(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111757757 A
(43)申请公布日 2020.10.09

(21)申请号 201880082520.8

(22)申请日 2018.12.21

(30)优先权数据
62/608,778 2017.12.21 US
62/645,512 2018.03.20 US
62/697,640 2018.07.13 US
62/751,941 2018.10.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/067179 2018.12.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/126691 EN 2019.06.27

(71)申请人 梅尔莎纳医疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J.D.托马斯 B.D.琼斯
E.W.克勒赫 T.B.罗温格尔
杨丽萍 尹茂 A.V.于尔科维茨基

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 罗文锋 黄希贵

(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)

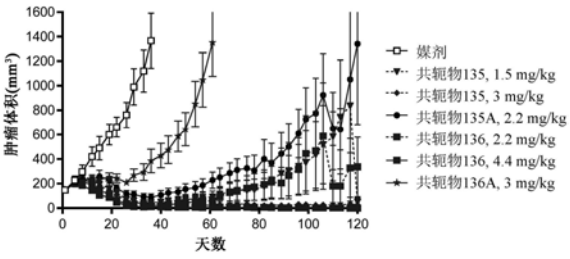
权利要求书42页 说明书252页
序列表4页 附图3页

(54)发明名称

吡咯并苯并二氮呼抗体共轭物

(57)摘要

本发明大体上涉及抗体-药物共轭物,其包含吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呼(PBD)药物部分。本发明还涉及使用这些共轭物例如作为治疗和/或诊断的方法。



CN 111757757 A

1.一种式(I)抗体-药物共轭物(ADC)，

$PBRM-[L^{C}-D]_{d15}$

(I)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中：

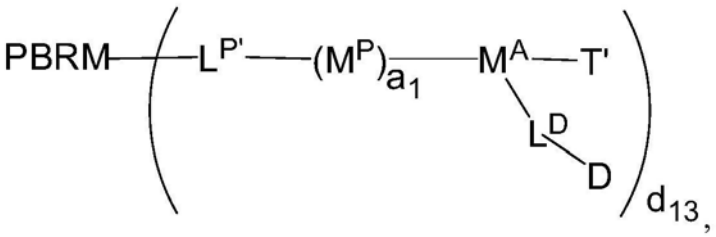
PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

L^{C}是将所述PBRM连接至D的连接基团单元；

D是PBD药物部分;并且

d_{15}是自约1至约20的整数。

2.根据权利要求1所述的共轭物,其具有式(II)：



(II)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中：

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

D在每次出现时独立地是PBD药物部分；

L^{P}'是将所述PBRM连接至M^{P}的二价连接基团部分;其中所述对应的单价部分L^{P}含有官能团W^{P},其可与所述PBRM的官能团形成共价键；

M^{P}是伸展单元；

a_1是自0至1的整数；

M^{A}包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

T'是亲水性基团,且T'与M^{A}之间的  表示T'和M^{A}的直接或间接结合；

L^{D}在每次出现时独立地是将D连接至M^{A}的二价连接基团部分且包含至少一个可裂解键使得当所述键断裂时,D是以用于其预期治疗效应的活性形式释放;并且

d_{13}是自1至14的整数。

3.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中d_{13}是自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10的整数。

4.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中d_{13}是3至5。

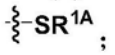
5.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中d_{13}是4或5。

6.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中L^{P}在未连接至PBRM时包含端基W^{P},其中各W^{P}独立地是：

(1)



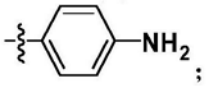
(2)



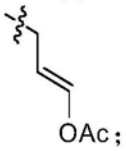
(3)



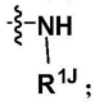
(4)



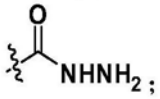
(5)



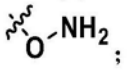
(6)



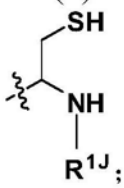
(7)



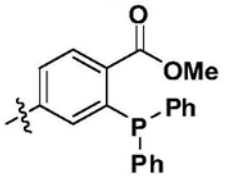
(8)



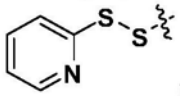
(9)



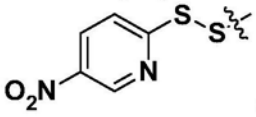
(10)



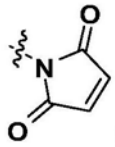
(11)



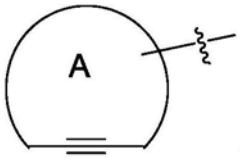
(12)



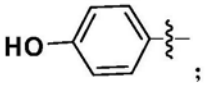
(13)



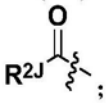
(14)



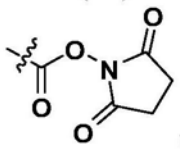
(15)



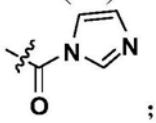
(16)



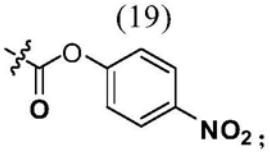
(17)



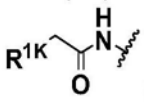
(18)



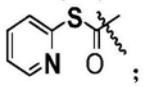
(19)



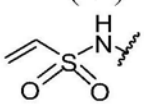
(20)



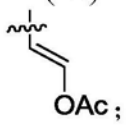
(21)



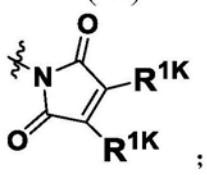
(22)



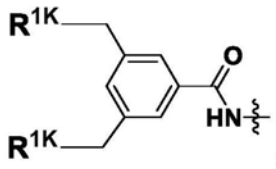
(23)



(24)

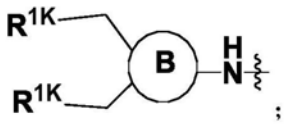


(25)



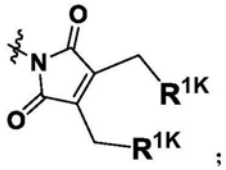
;

(26)



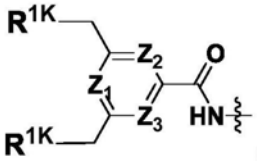
;

(27)



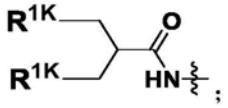
;

(28)



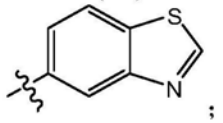
; 或

(29)



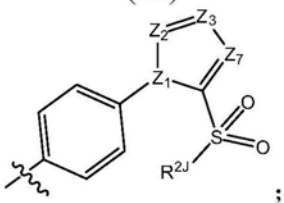
;

(30)



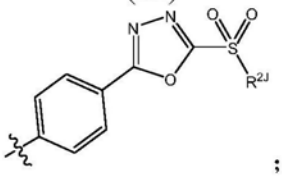
;

(31)



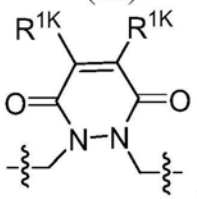
;

(32)



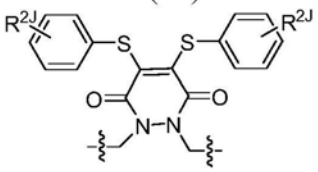
;

(33)



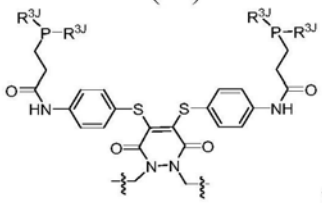
;

(34)



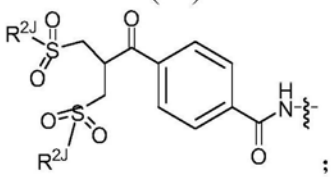
;

(35)



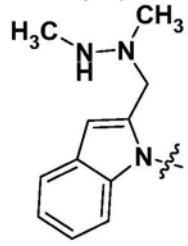
;

(36)



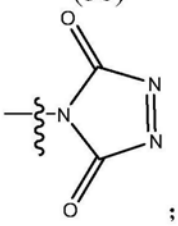
;

(37)



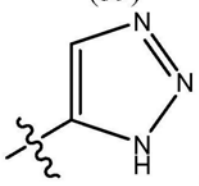
;

(38)



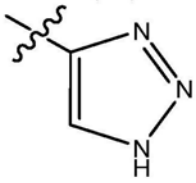
;

(39)



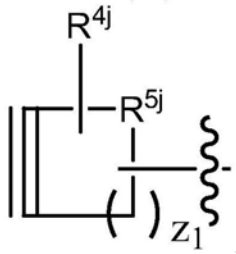
;

(40)



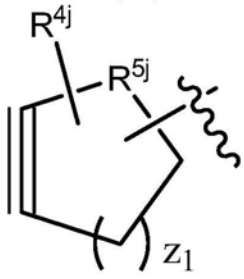
;

(41)



; 或

(43)



;

其中

R^{1K}是脱离基；

R^{1A}是硫保护基；

环A是环烷基或杂环烷基；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^{1J}是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；

R^{2J}是氢或脂肪族、芳基、杂脂肪族或碳环部分；

R^{3J}是C_{1-6}烷基；

Z_1、Z_2、Z_3和Z_7各自独立地是碳原子或氮原子；

R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基，其中所述C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基任选地经一或多个芳基或杂芳基取代；或两个R^{4j}一起形成稠合环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；R是氢、烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基，

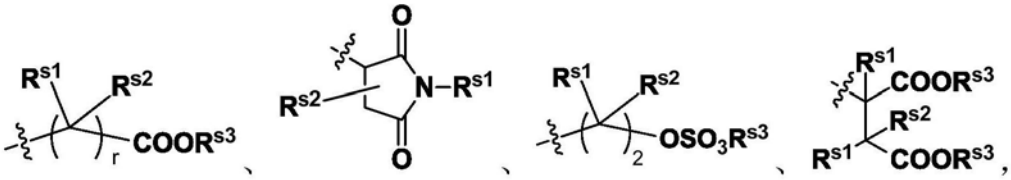
R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；

R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR；并且

z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

7.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中各R^{1K}是卤基或RC(O)O-，其中R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

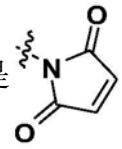
8.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中各R^{1A}独立地是



其中r是1或2且

R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

9.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中L^P在未连接至PBRM时是

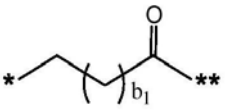


。

10.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中当M^P存在时是$-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$，其中Z_4连接至$L^{P'}$或L^P，且Z_6连接至L^M；其中

z是1、2或3；

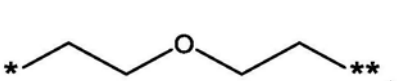
Z_4是：(1)



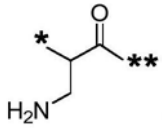
；(2)



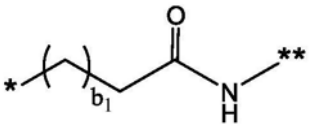
；(3)



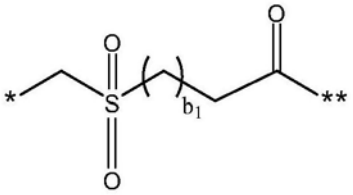
；(4)



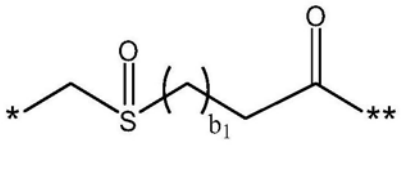
；(5)R_{17}；(6)



；(7)

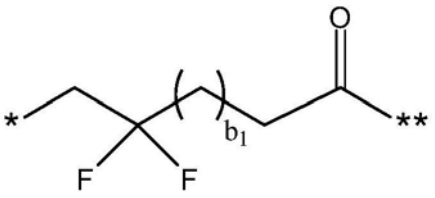
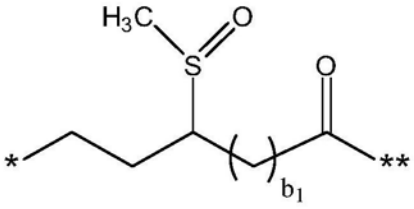
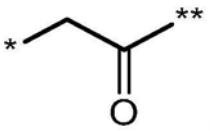


；(8)



；(9)

；


(10)；  或(11)；  ，其中*表示结合至$L^{P'}$或L^{P}，且**表示当Z_5和Z_6存在时，结合至Z_5或Z_6，或当Z_5和Z_6都不存在时，结合至M^{A}；

b_1是自0至6的整数；

e_1是自0至8的整数，

R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}亚杂烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14元亚杂环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚杂烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14元亚杂环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-C(=O)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚杂烷基-NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14元亚杂环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-NH-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚杂烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14元亚杂环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-S-或-(4至14元亚杂环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

各Z_5独立地是不存在、R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

各R_{57}独立地是键、NR_{23}、S或O；

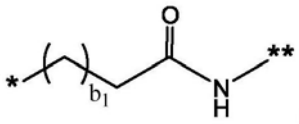
各R_{23}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；并且

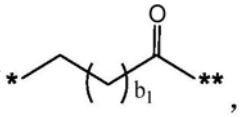
各Z_6独立地是不存在、-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

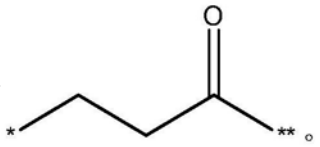
各R_3独立地是-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

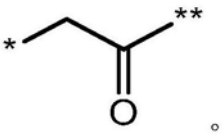
各R_5独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；并且

g_1是自1至4的整数。

11.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中Z_4是  ，其中b_1是1或4。

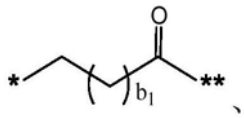
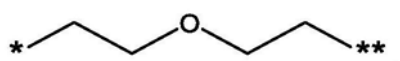
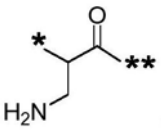
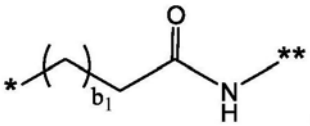
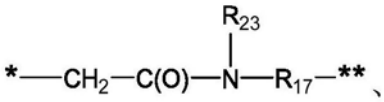
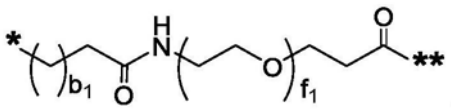
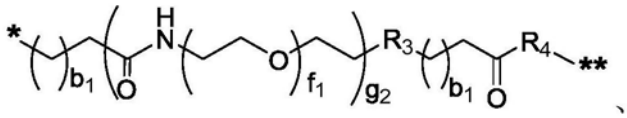
12.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中Z_4是  ，其中b_1是1或4。

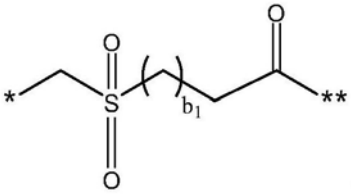
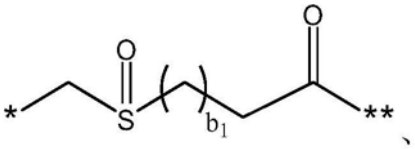
13.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中Z_4是  。

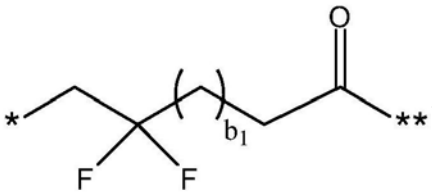
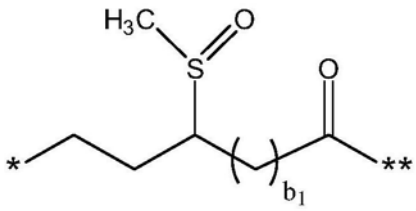
14.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中Z_4是  。

15.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中各Z_5独立地是聚烷二醇(PAO)。

16.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中当M^P存在时是

(1)  、(2)  、(3)  、(4)  、(5)R_{17}、(6)  、(7)  、(8)  、(9)  、(10)

 (11)  (12)

 或(13)  ，

其中*表示结合至$L^{P'}$或L^P，且**表示结合至L^M；

R_3、R_5、R_{17}和R_{23}是如本文定义；

R_4是键或$-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$；

各R_{20}和R_{21}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟化C_{6-10}芳基、多羟化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟化C_{3-8}环烷基、多羟化C_{3-8}环烷基或天然或非天然氨基酸的侧链；

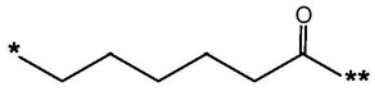
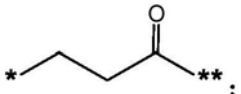
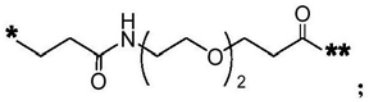
各b_1独立地是自0至6的整数；

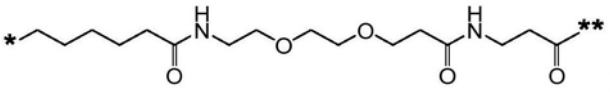
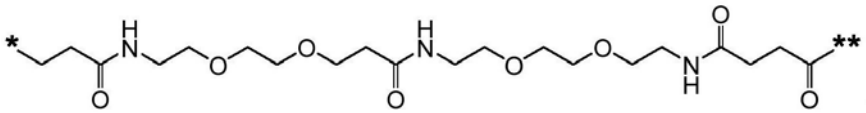
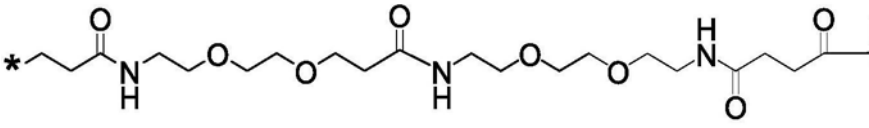
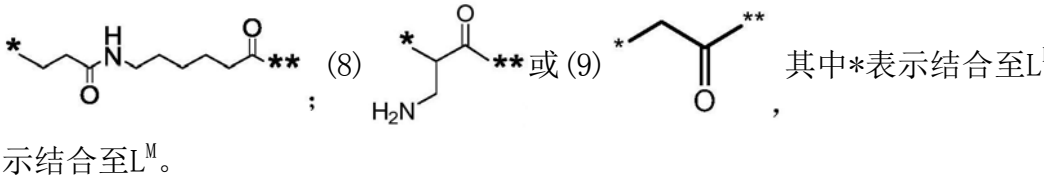
e_1是自0至8的整数，

各f_1独立地是自1至6的整数；并且

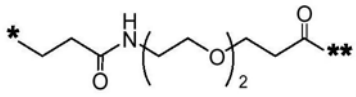
g_2是自1至4的整数。

17.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中当M^P存在时是：

(1)  ；(2)  ；(3)  ；

(4)  ；(5)  ；(6)  ；(7)  ；

；(8) 或(9) ，其中*表示结合至$L^{P'}$或L^P，且**表示结合至L^M。

18.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中当M^P存在时是：  ，其中*表示结合至$L^{P'}$或L^P，且**表示结合至M^A。

19.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中M^A包含具有至少两个氨基酸(AA)单元的肽部分。

20.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有至少约五个氨基酸的肽部分。

21.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有至多约十个氨基酸的肽部分。

22.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有自三至约十个氨基酸的肽部分，所述氨基酸选自甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸和其组合。

23.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有至少四个甘氨酸和至少一个丝氨酸的肽部分。

24.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有至少四个甘氨酸和至少一个谷氨酸的肽部分。

25.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物或支架，其中M^A包含含有至少四个甘氨酸、至少一个丝氨酸和至少一个谷氨酸的肽部分。

26.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中L^D包含具有1至12个氨基酸的肽，其中各氨基酸是独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、硒半胱氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基烷酸、氨基炔酸、氨

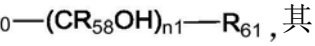
基烷二酸、氨基苯甲酸、氨基-杂环-烷酸、杂环-羧酸、瓜氨酸、抑胃酶氨酸、二胺基烷酸和其衍生物。

27.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中L^D包含β-丙氨酸。

28.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中L^D包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)-(丙氨酸)或(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(丙氨酸)。

29.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述亲水性基团包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍生物、或其组合。

30.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述亲水性基团包含氨基多元醇。

31.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含下列下式片段中的一或多个：  ，其中

n_1是自0至约6的整数；

各R_{58}独立地是氢或C_{1-8}烷基；

R_{60}是键、C_{1-6}烷基连接基团或$-CHR_{59}-$，其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

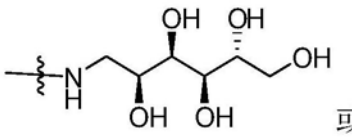
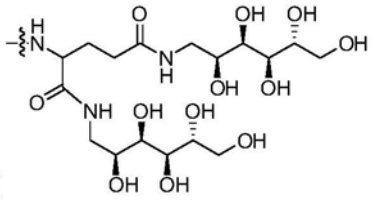
R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$或经一或多个羟基取代的杂环烷基；

R_{62}是H或C_{1-8}烷基；并且

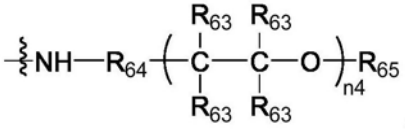
n_2是自1至约5的整数。

32.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含还原葡糖胺。

33.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含：


或

。

34.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含


其中

，

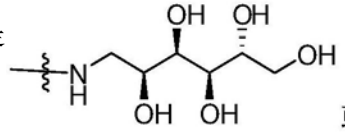
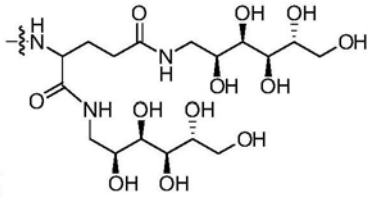
n_4是自1至约25的整数；

各R_{63}独立地是氢或C_{1-8}烷基；

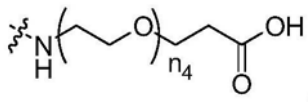
R_{64}是键或C_{1-8}烷基连接基团；

R_{65}是H、C_{1-8}烷基、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$或$-(CH_2)_{n2}COR_{66}$；

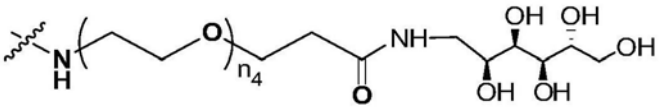
R_{62}是H或C_{1-8}烷基；

R_{66}是 
或

；并且

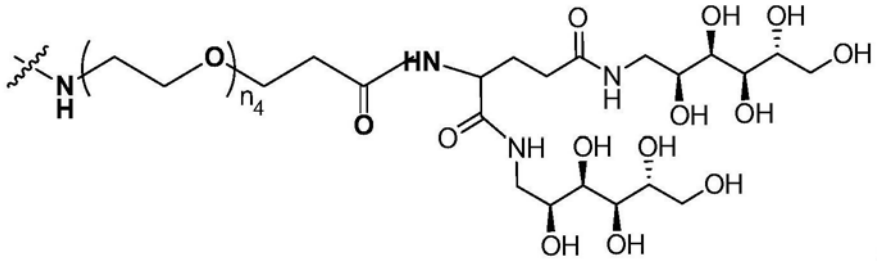
n_2是自1至约5的整数。

35.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含：  ，其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

36.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含：

 ，其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

37.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T'包含：

 ，其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

38.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中n_4是6、7、8、9、10、11或12。

39.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中n_4是8或12。

40.根据权利要求1所述的共轭物，其具有式(III)：

$PBRM-(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$

(III)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

D在每次出现时独立地是PBD药物部分；

A^1是伸展单元；

a_6是整数1或2；

L^1是特异性单元；

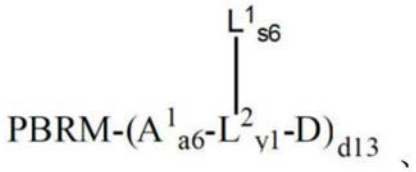
s_2是自约0至约12的整数；

L^2是间隔单元；

y1是自0至2的整数；并且

d_{13}是自约1至约14的整数。

41.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其具有式(IIIa)至(IIIf)中的任何一个：



(IIIa)

PBRM-$(A^1_{a6}-L^2_{y1}-(L^1_{s6})-D)_{d13}$、

(IIIb)

PBRM-$(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$、

(IIIc)

PBRM-$(A^1_{a6}-L^1_{s2}--D)_{d13}$、

(IIId)

PBRM-$(A^1-L^1-D)_{d13}$、

(IIIe)

PBRM-$(A^1-D)_{d13}$、

(IIIf)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

D在每次出现时独立地是PBD药物部分;

A^1是连接至所述间隔单元L^2的伸展单元;

a_6是整数1或2;

L^1是连接至所述间隔单元L^2的特异性单元;

s_2是自约0至约12的整数;

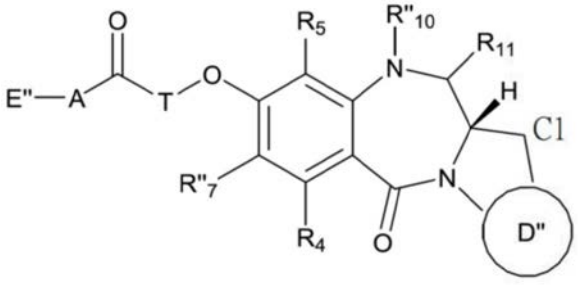
s_6是自约0至约12的整数;

L^2是间隔单元;

y_1是整数0、1或2;并且

d_{13}是自约1至约14的整数。

42.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中所述PBD药物部分(D)是具有式(IV),

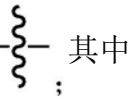
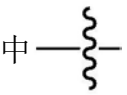


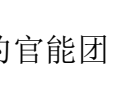
(IV)

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

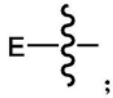
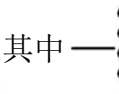
E"是到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联、E或E—≋—; 其中—≋—表示通过E的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;

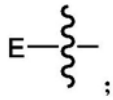
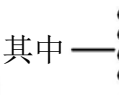
D"是D'或D'—≋—; 其中—≋—表示通过D'的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;

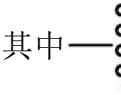
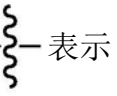
R”$_7$是到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;

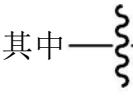
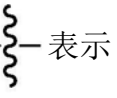
R”$_{10}$是到所述PBRM的直接或间接键联、R_{10}或  ;其中  表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;并且

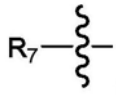
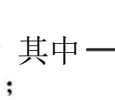
其中所述PBD药物部分(D)是通过E”、D”、R”$_7$和R”$_{10}$中的任何一个的官能团直接或间接连接至所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)。

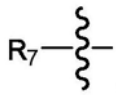
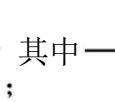
43.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E”是到L^C的直接或间接键联、E或  ;其中  表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联。

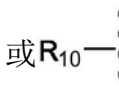
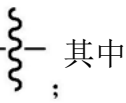
44.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E”是到L^D的直接或间接键联、E或  ;其中  表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联。

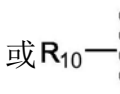
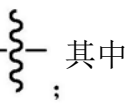
45.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中D”是D’或  ;其中  表示通过D’的官能团到L^C的直接或间接键联。

46.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中D”是D’或  ;其中  表示通过D’的官能团到L^D的直接或间接键联。

47.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R”$_7$是到L^C的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联。

48.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R”$_7$是到L^D的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联。

49.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R”$_{10}$是到L^C的直接或间接键联、R_{10}或  ;其中  表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

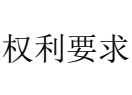
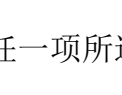
50.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R”$_{10}$是到L^D的直接或间接键联、R_{10}或  ;其中  表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

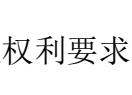
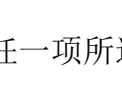
51.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E”是到所述PBRM的直接或间接键联;D”是D’;R”$_7$是R_7并且R”$_{10}$是R_{10}。

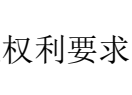
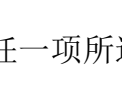
52.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E”是到L^C的直接或间接键联;D”是

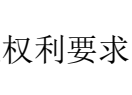
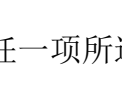
D';R"$_7$是R_7并且R"$_{10}$是R_{10}。

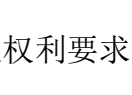
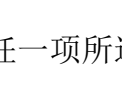
53.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E"是到L^D的直接或间接键联;D"是D';R"$_7$是R_7并且R"$_{10}$是R_{10}。

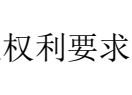
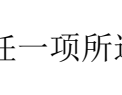
54.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E"是  ,其中  表示通过E的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;D"是D';R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

55.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E"是  ,其中  表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联;D"是D';R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

56.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E"是  ,其中  表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联;D"是D';R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

57.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中D"是  ,其中  表示通过D的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;E"是E;R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

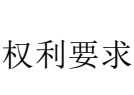
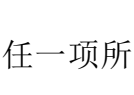
58.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中D"是  ,其中  表示通过D的官能团到L^C的直接或间接键联;E"是E;R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

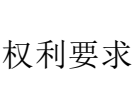
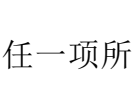
59.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中D"是  ,其中  表示通过D的官能团到L^D的直接或间接键联;E"是E;R"$_7$是R_7;并且R"$_{10}$是R_{10}。

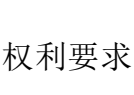
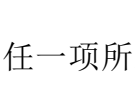
60.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是到所述PBRM的直接或间接键联;E"是E;D"是D';并且R"$_{10}$是R_{10}。

61.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是到L^C的直接或间接键联;E"是E;D"是D';并且R"$_{10}$是R_{10}。

62.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是到L^D的直接或间接键联;E"是E;D"是D';并且R"$_{10}$是R_{10}。

63.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是  ,其中  表示通过R_7的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;E"是E;D"是D';并且R"$_{10}$是R_{10}。

64.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是  ,其中  表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联;E"是E;D"是D';并且R"$_{10}$是R_{10}。

65.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中R"$_7$是  ,其中  表示通

过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_{10}$是R_{10}。

66.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是到所述PBRM的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。

67.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是到L^C的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。

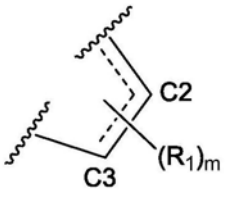
68.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是到L^D的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是R_{10}—≋—,其中—≋—表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。

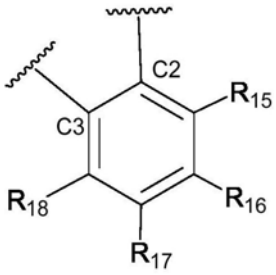
69.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是R_{10}—≋—,其中—≋—表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。

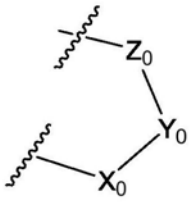
70.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中$R”_{10}$是R_{10}—≋—,其中—≋—表示通过R_{10}的官能团到L^D的直接或间接键联;E”是E;D”是D';并且$R”_7$是R_7。

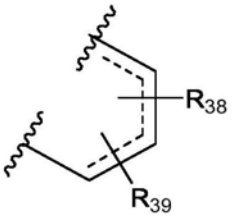
71.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中:

D'是D1、D2、D3或D4:



(D1)、


(D2)、


(D3)或


(D4);

其中于D1中C2与C3之间或C2与C1之间的虚线或于D4中的虚线表示单键或双键的存在;并且

m是0、1或2;

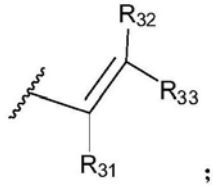
当D'是D1,C2与C3之间的虚线是双键,并且m是1时,R_1是:

(i)C_{6-10}芳基,其任选地经选自以下的一或多个取代基取代:-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、双-氧基-C_{1-3}亚烷基、$-NR_{13}R_{14}$、-S

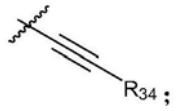
$(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$；

(ii)C_{1-5}烷基；

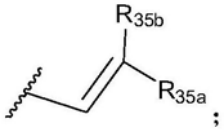
(iii)C_{3-6}环烷基；

(iv) 

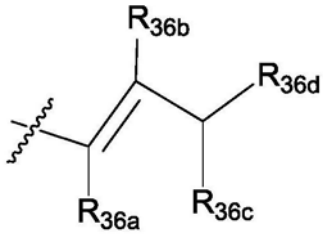
；

(vi) 

；

(vii) 

；

(viii) 

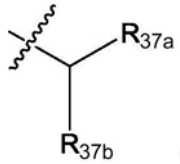
或

；

(viii)卤基；

当D'是D1，C2与C3之间的虚线是单键，并且m是1时，R_1是：

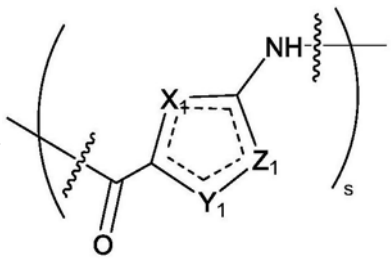
(i)-OH、=O、$=CH_2$、-CN、$-R_2$、$-OR_2$、卤基、$=CH-R_6$、$=C(R_6)_2$、$-O-SO_2R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO或-COOH；或

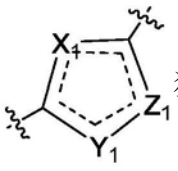
(ii) 

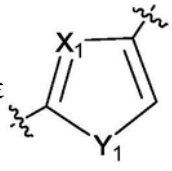
；

当D'是D1并且m是2时，各R_1独立地是卤基，并且两个R_1都结合至相同碳原子，或一个是结合至C2并且另一个是结合至C3；

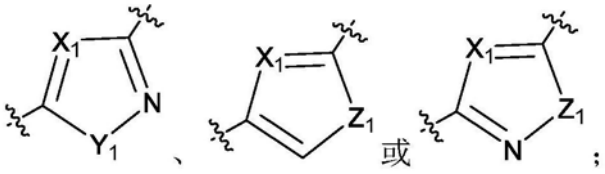
T是C_{1-10}亚烷基连接基团；

A是 

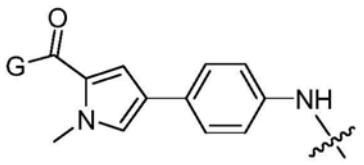
，其中A的-NH基团是连接至式(IV)的-C(O)-T-部分并且A的C=O部分是连接至E；且各 

独立地是 

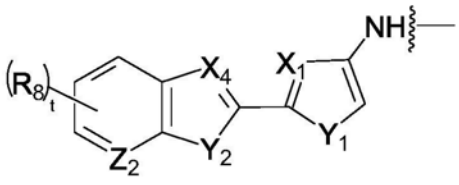
、



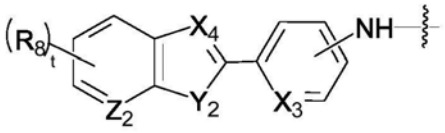
E是E1、E2、E3、E4、E5或E6：



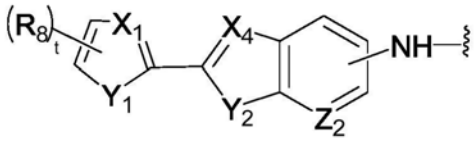
(E1)、



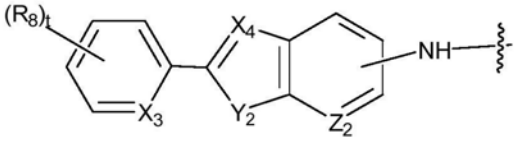
(E2)、



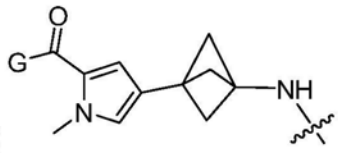
(E3)、



(E4)、

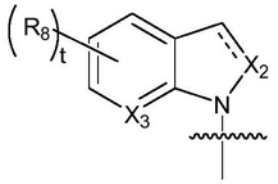


(E5)或

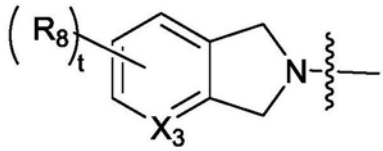


(E6)；

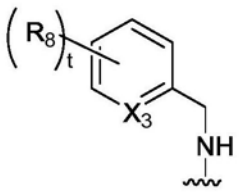
G是G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C1-6亚烷基)-R13a、-NR13R14、O-(CH2)3-NH2、-O-CH(CH3)-(CH2)2-NH2或-NH-(CH2)3-O-C(=O)-CH(CH3)-NH2：



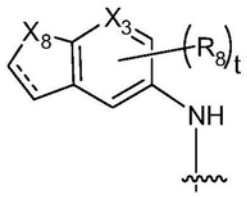
(G1)、



(G2)、



(G3)或



(G4)；

其中G1或G4中的虚线表示单键或双键的存在；

R2和R3在每次出现时独立地任选地经取代的C1-8烷基、任选地经取代的C2-8烯基、任选地经取代的C2-8炔基、任选地经取代的C3-8环烷基、任选地经取代的3至20元杂环烷基、任选地经取代的C6-20芳基或任选地经取代的5至20元杂芳基，和任选地关于基团NR2R3，R2和R3与其结合的氮原子一起形成任选地经取代的4、5、6或7元杂环烷基或任选地经取代的5或6元杂芳基；

R4、R5和R7各自独立地是-H、-R2、-OH、-OR2、-SH、-SR2、-NH2、-NHR2、-NR2R3、-NO2、-SnMe3、卤基或聚乙二醇单元-(OCH2CH2)r-ORa；或R4和R7一起形成双-氧基-C1-3亚烷基；

各R6独立地是-H、-R2、-CO2R2、-COR2、-CHO、-CO2H或卤基；

各R8独立地是-OH、卤基、-NO2、-CN、-N3、-OR2、-COOH、-COOR2、-COR2、-OCONR13R14、-CONR13R14、-CO-NH-(C1-6亚烷基)-R13a、C1-10烷基、C3-10环烷基、C2-10烯基、C2-10炔基、聚乙二醇

单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、-$S(=O)_2R_{12}$、-$S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}、-SO_xM、-OSO_xM、-NR_9COR_{19}、-$NH(C=NH)NH_2$、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3；

各R_9独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

R^{10}是-H或氮保护基；

R^{11}是-QR^Q或-SO_xM；

或R^{10}和R^{11}与其分别结合的氮原子和碳原子一起形成N=C双键；

各R_{12}独立地是C_{1-7}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

R_{13}和R_{14}在每次出现时各自独立地是H、C_{1-10}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

各R_{13a}独立地是-OH或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自独立地是-H、-OH、卤基、-NO_2、-CN、-N_3、-OR_2、-COOH、-$COOR_2$、-COR_2、-$OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、-$NR_{13}R_{14}$、-$S(=O)_2R_{12}$、-$S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}、-SO_xM、-OSO_xM、-NR_9COR_{19}或-$NH(C=NH)NH_2$；

各R_{19}独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

各R_{20}独立地是键、C_{6-10}亚芳基、3至14元亚杂环烷基或5至12元亚杂芳基；

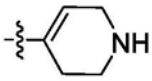
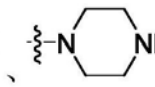
各R_{21}独立地是键或C_{1-10}亚烷基；

R_{31}、R_{32}和R_{33}各自独立地是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基或环丙基，其中R_1基团中碳原子的总数不超过5；

R_{34}是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、环丙基或苯基，其中所述苯基任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代；

R_{35a}和R_{35b}中的一个是-H并且另一个是经任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代的苯基；

R_{36a}、R_{36b}、R_{36c}各自独立地是-H或C_{1-2}烷基；

R_{36d}是-OH、-SH、-COOH、-C(O)H、-N=C=O、-$NHNH_2$、-$CONHNH_2$、  、  或NHR^N，其中R^N是-H或C_{1-4}烷基；

R_{37a}和R_{37b}各自独立地是-H、-F、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基，其中所述烷基和烯基任选地经C_{1-4}烷基酰胺基或C_{1-4}烷基酯取代；或当R_{37a}和R_{37b}中的一个是-H时，另一个是-CN或C_{1-4}烷基酯；

R_{38}和R_{39}各自独立地是H、R_{13}、=CH_2、=CH-$(CH_2)_{s1}$-CH_3、=O、$(CH_2)_{s1}$-OR_{13}、$(CH_2)_{s1}$-CO_2R_{13}、$(CH_2)_{s1}$-$NR_{13}R_{14}$、O-$(CH_2)_2$-$NR_{13}R_{14}$、NH-C(O)-R_{13}、O-$(CH_2)_s$-NH-C(O)-R_{13}、O-$(CH_2)_s$-C(O)NHR_{13}、$(CH_2)_{s1}OS(=O)_2R_{13}$、O-$SO_2R_{13}$、$(CH_2)_{s1}$-C(O)$R_{13}$和$(CH_2)_{s1}$-C(O)$NR_{13}R_{14}$；

X_0是CH_2、NR_6、C=O、BH、SO或SO_2；

Y_0是O、CH_2、NR_6或S；

Z_0是不存在的或$(CH_2)_n$；

各X_1独立地是CR_b或N；

各Y_1独立地是CH、NR_a、O或S；

各Z_1独立地是CH、NR_a、O或S；

各R_a独立地是H或C_{1-4}烷基；

各R_b独立地是H、OH、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；

X_2是CH、CH_2或N；

X_3是CH或N；

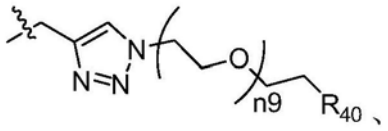
X_4是NH、O或S；

X_8是NH、O或S；

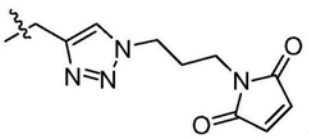
Q是O、S或NH；

当Q是S或NH时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基；或

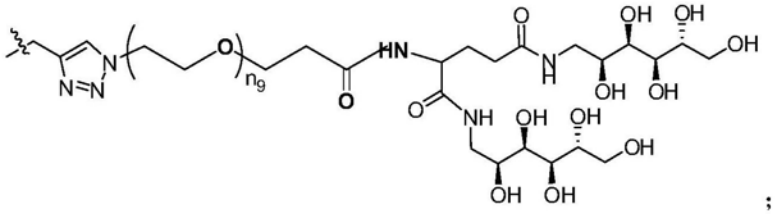
当Q是O时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基、$-SO_xM$、$-PO_3M$、$-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2-CH_2O)_{n9}-(CH_2)_2-R_{40}$、$-C(O)-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-C(O)O-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-C(O)NH-)-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_n-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、糖部分、



、

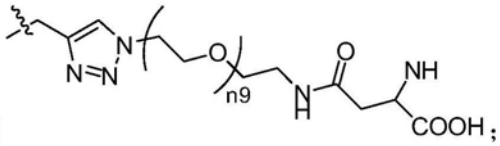


、



；

或



；

各M独立地是H或药学上可接受的单价阳离子；

n是1、2或3；

n_9是1、2、3、4、5、6、8、12或24；

各r独立地是自1至200的整数；

s是1、2、3、4、5或6；

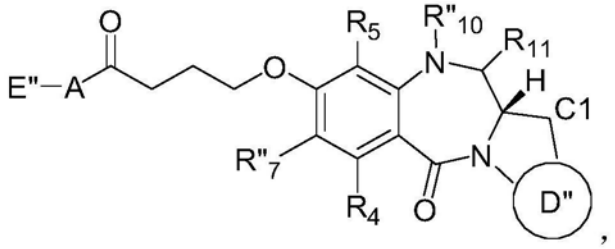
s_1是0、1、2、3、4、5或6；

t是0、1或2；

R_{40}是$-SO_3H$、-COOH、$-C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$或$-C(O)NH(CH_2)_2COOH$；并且

各x独立地是2或3。

72.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式(IV-a)，

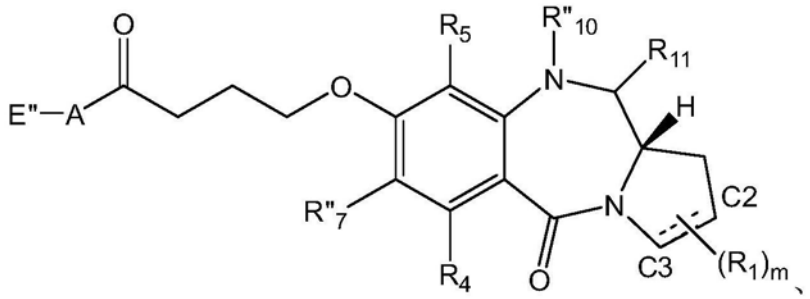


(IV-a)

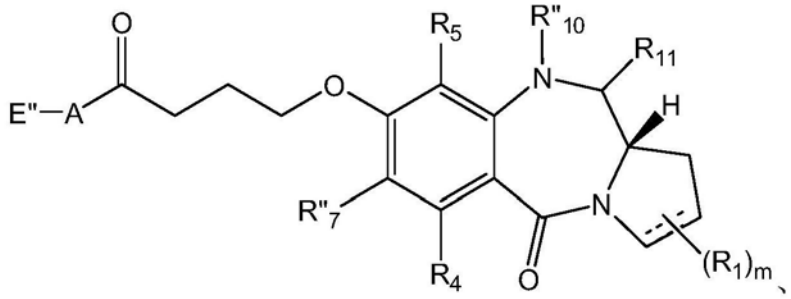
其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

73.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中D'是D1。

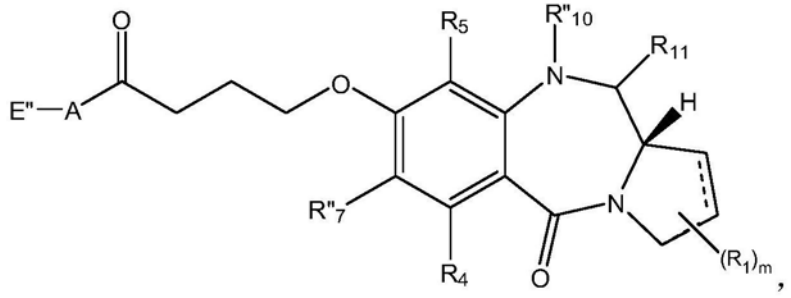
74.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式(V-1)、(V-2)和(V-3)中的任何一个：



(V-1)



(V-2)

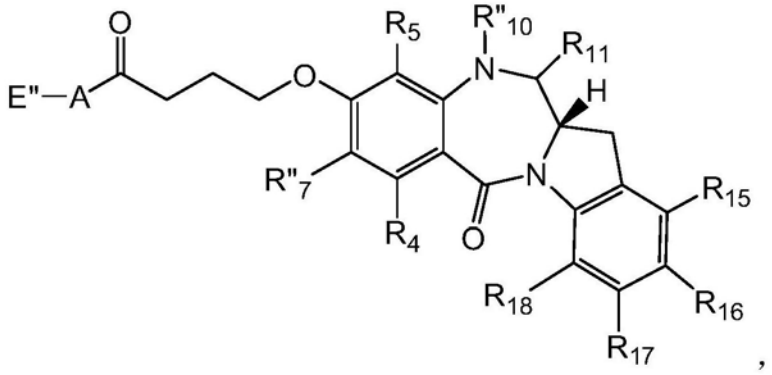


(V-3)

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

75.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式

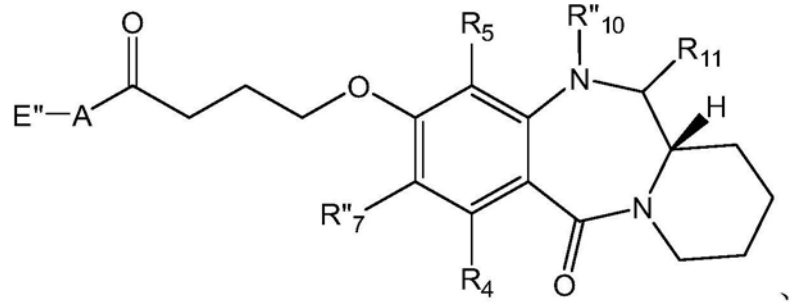
(VI-1)：



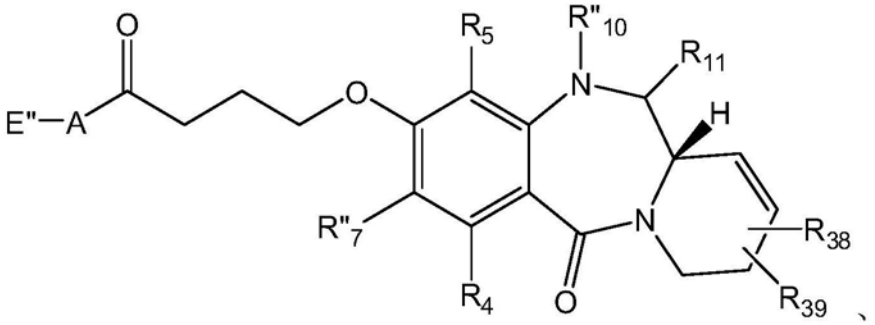
(VI-1)

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

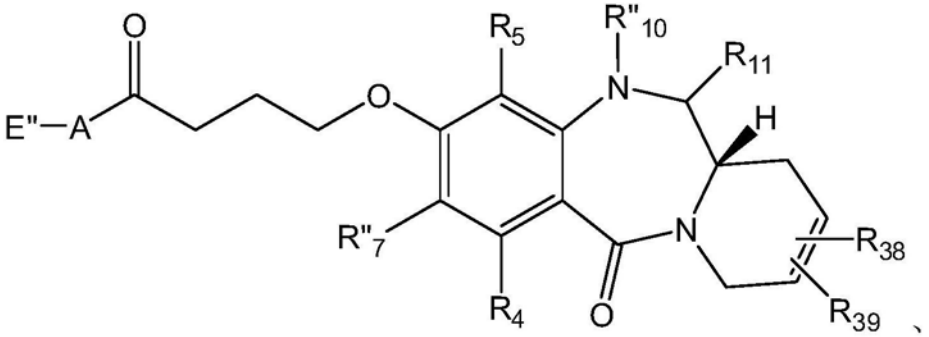
76.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3)：



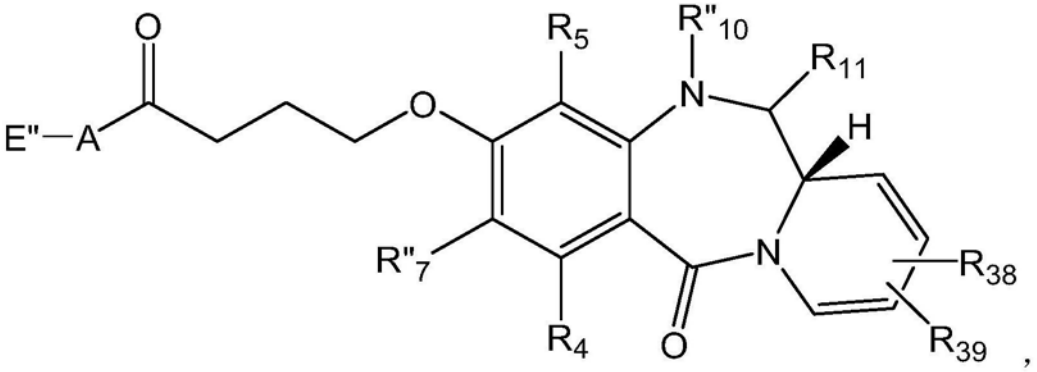
(VII)



(VII-1)



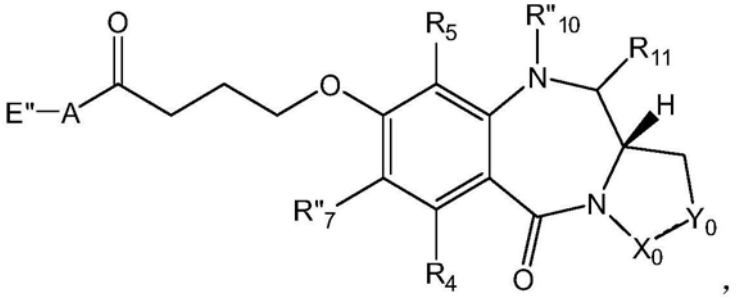
(VII-2)



(VII-3)

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

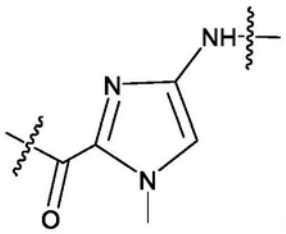
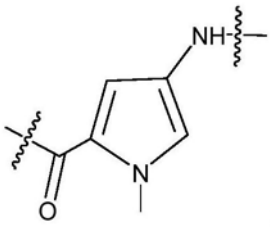
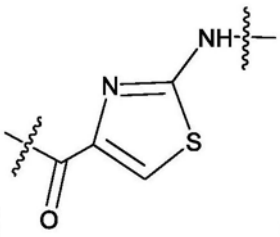
77.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式(VIII)：

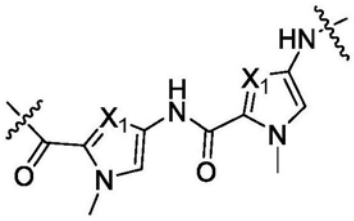


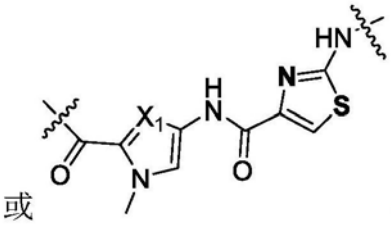
(VIII)

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

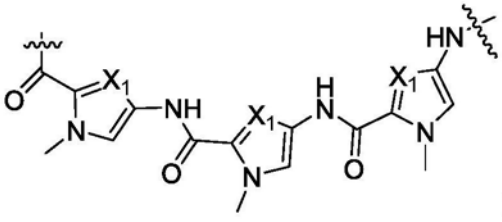
78.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中T是C_{2-4}亚烷基连接基团。

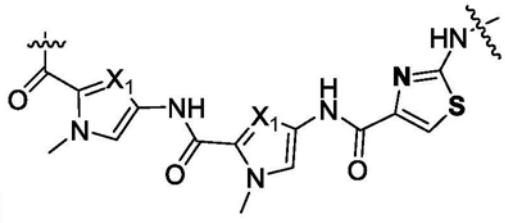
79.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中A是  ；  ；或  。

80.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中A是 

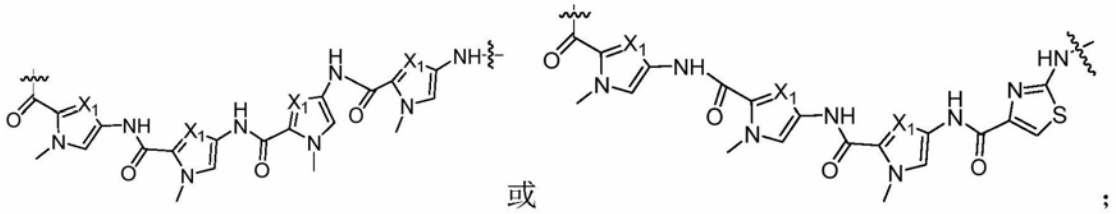
或  ，其中各X_1独立地是CH或N。

81.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中A是

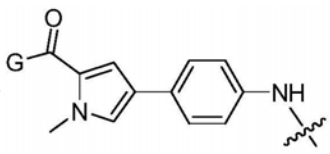


或  ；其中各X_1独立地是CH或N。

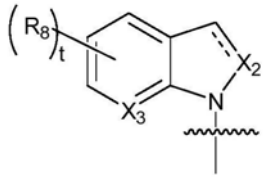
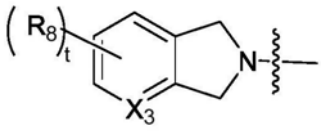
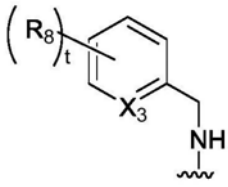
82.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中A是:

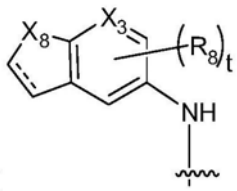

或
;

其中各X_1独立地是CH或N。

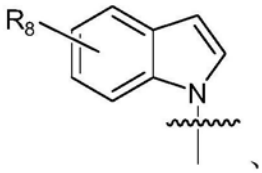
83.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中E是  (E1)。

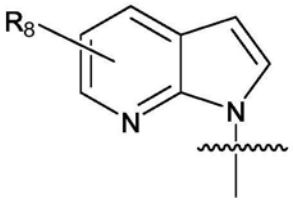
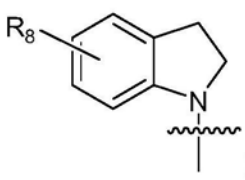
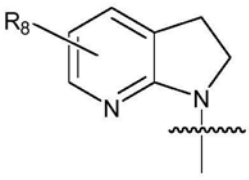
84.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中G是


(G1)、

(G2)、

(G3)


或
(G4);

其中G1或G4中的虚线表示单键或双键的存在。

85.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中G是  、

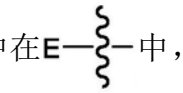
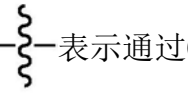

、

或

。

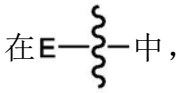
86.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中在E—⧘—中,E的官能团是G或其一部分。

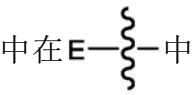
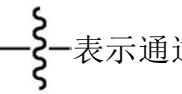
87.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中在E—⧘—中,所述—⧘—表示通过G或其一部分到所述PBRM的直接或间接键联。

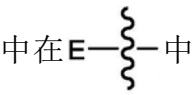
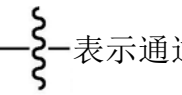
88.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其中在E—⧘—中,所述—⧘—表示通过G

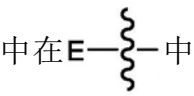
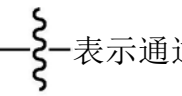
或其一部分到L^C的直接或间接键联。

89.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中在  中，所述  表示通过G或其一部分到L^D的直接或间接键联。

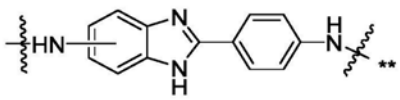
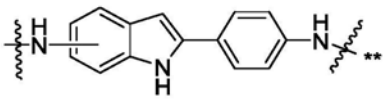
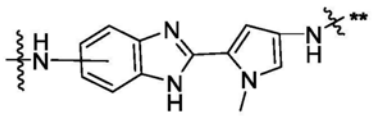
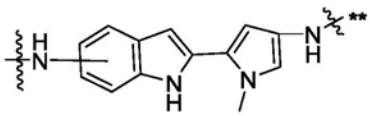
90.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中在  中，E的官能团是R_8或其一部分。

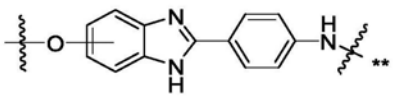
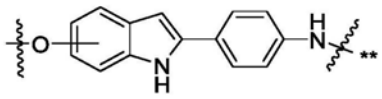
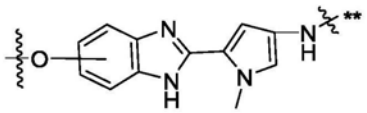
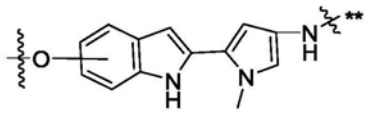
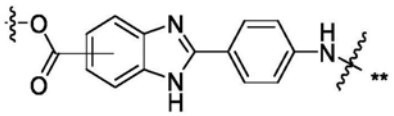
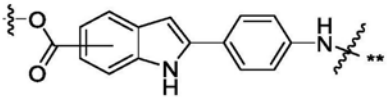
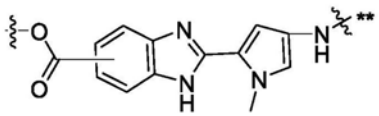
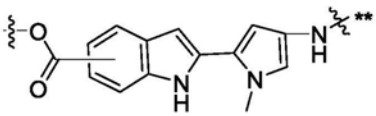
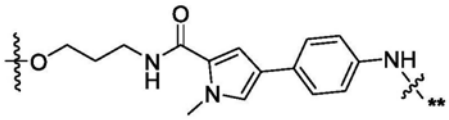
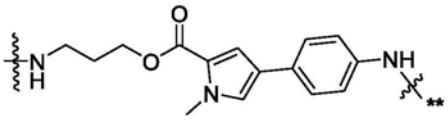
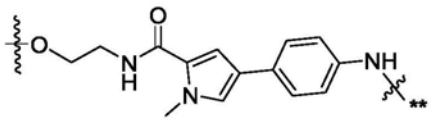
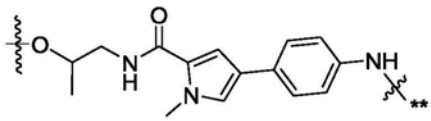
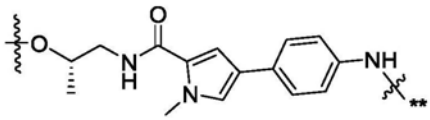
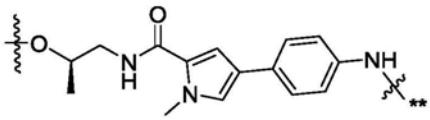
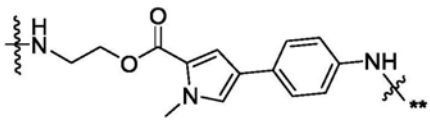
91.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中在  中，所述  表示通过R_8或其一部分到所述PBRM的直接或间接键联。

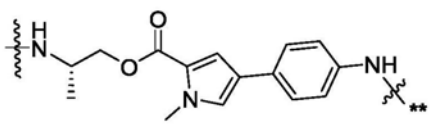
92.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中在  中，所述  表示通过R_8或其一部分到L^C的直接或间接键联。

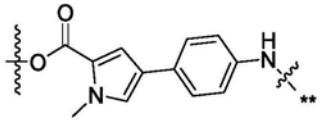
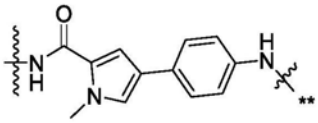
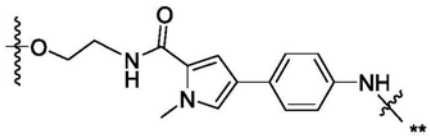
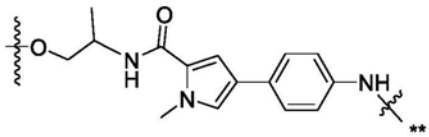
93.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中在  中，所述  表示通过R_8或其一部分到L^D的直接或间接键联。

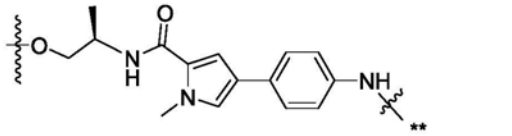
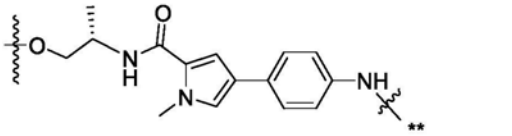
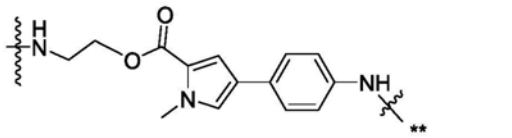
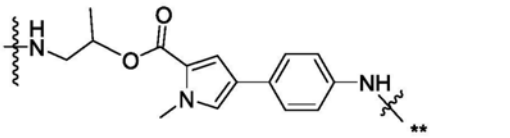
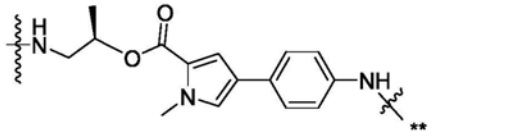
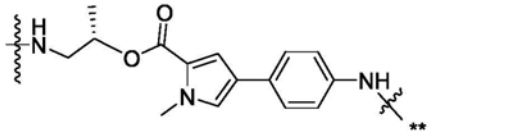
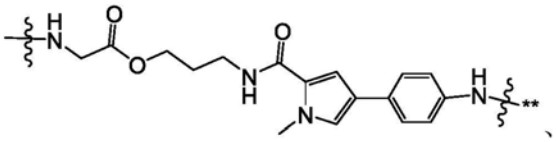
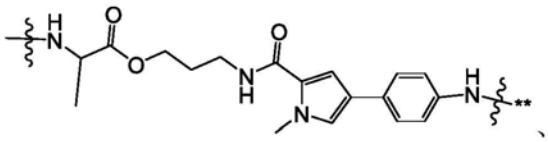
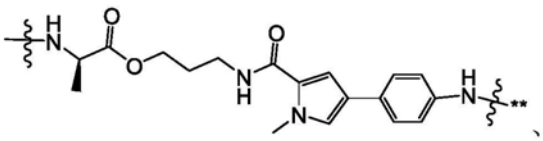
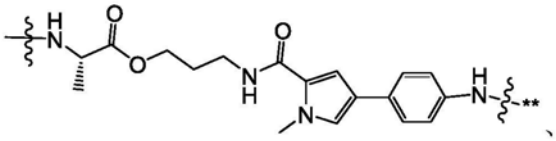
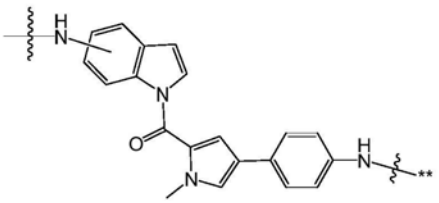
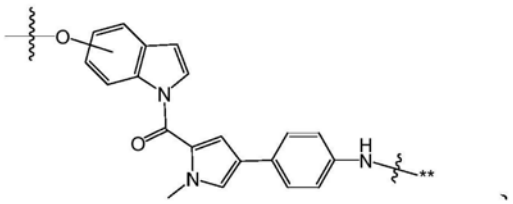
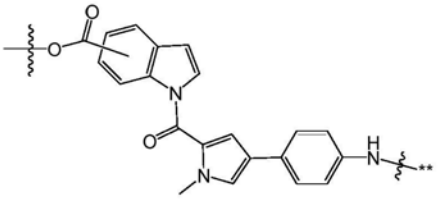
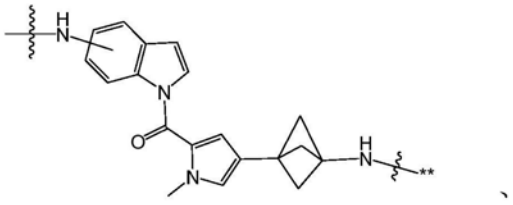
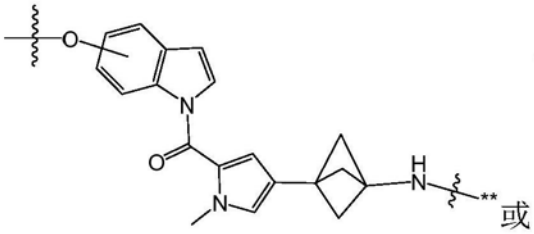
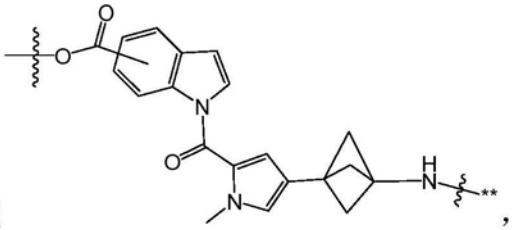
根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中  是


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

,

、

、

、

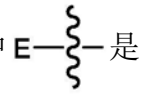
、

、

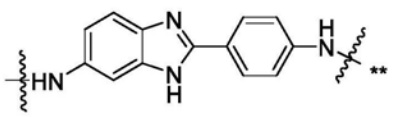
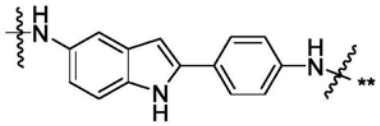
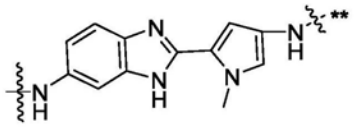
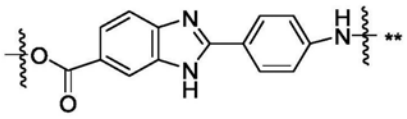
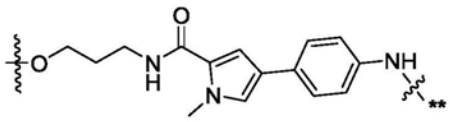
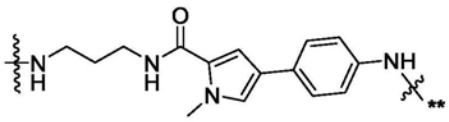
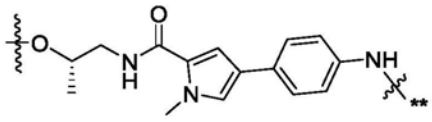
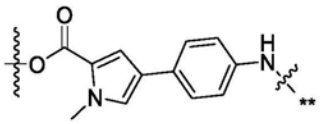
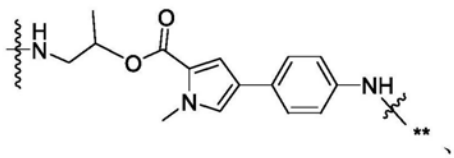
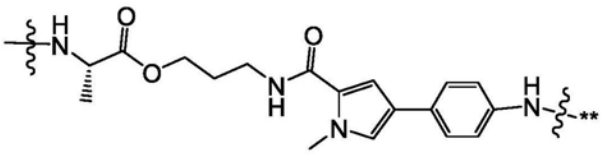
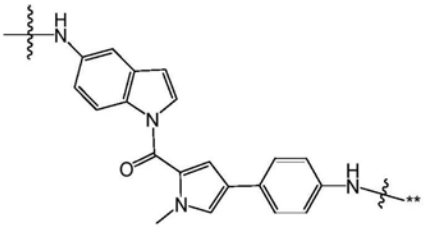
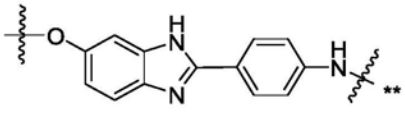
、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

，其中

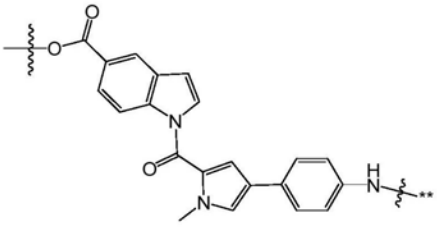
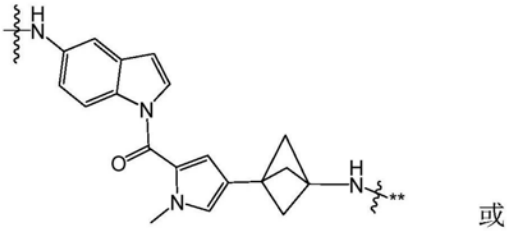
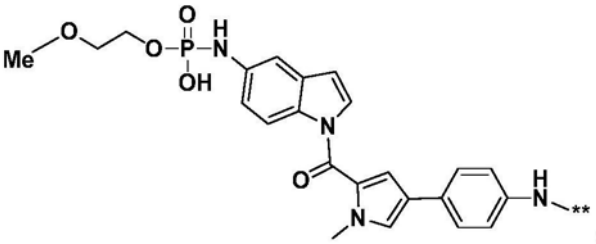
表示到所述PBRM、L^C或L^D的直接或间接键联，并且

表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，带A的直接或间接键联)。

94.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中

是


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

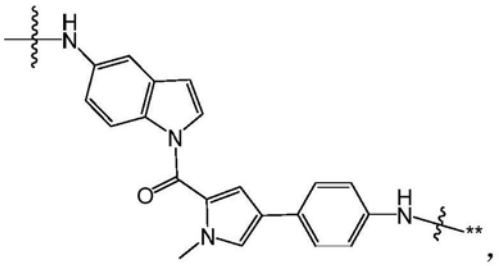
、

、

或

或

，

其中  表示到所述PBRM、L^C或L^D的直接或

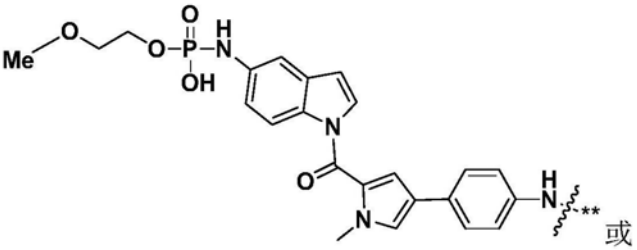
间接键联，并且  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

95.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中  是

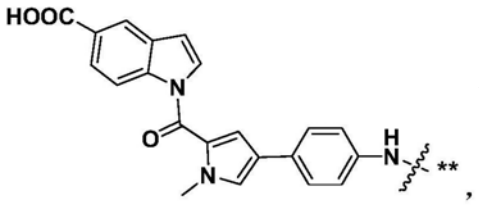


其中  表示到所述PBRM、L^C或L^D的直接或间接键联，并且  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

96.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中E是

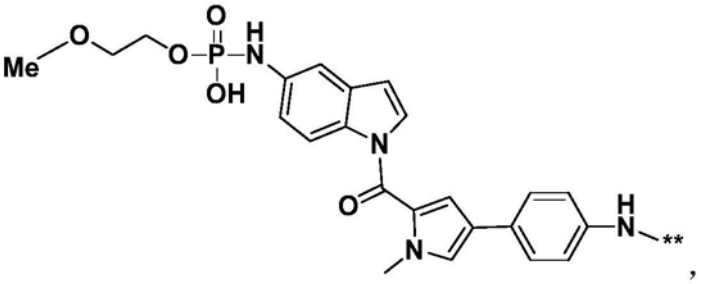


或



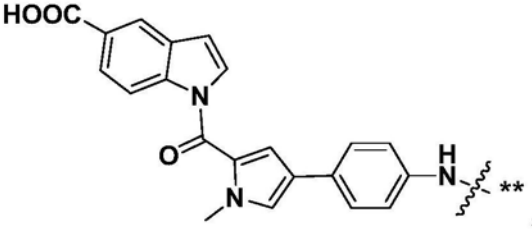
其中  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

97.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中E是



其中  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

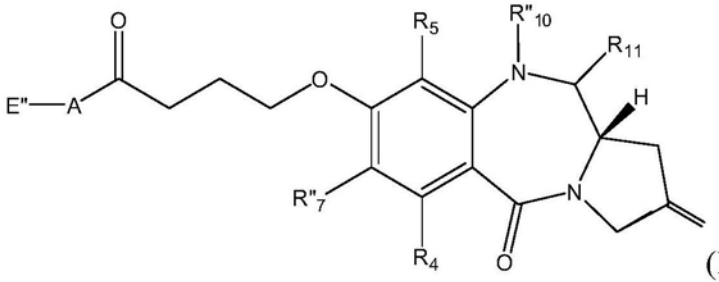
98.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中E是



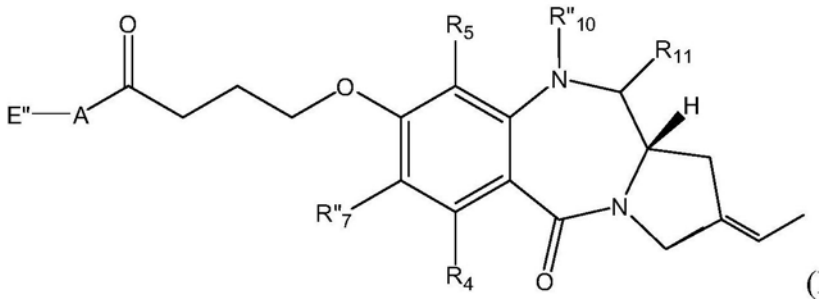
其中  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

99.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是具有式

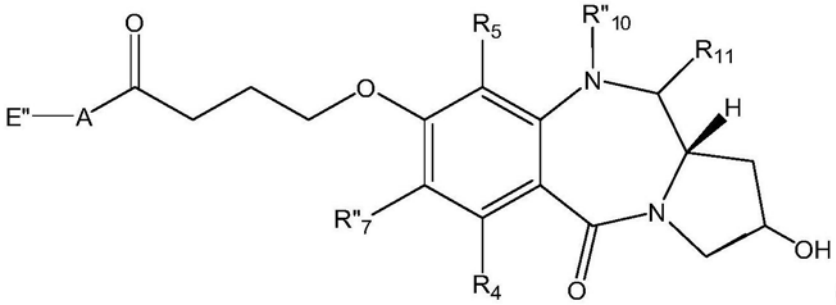
(IX-a)至(IX-r)中的任何一个：



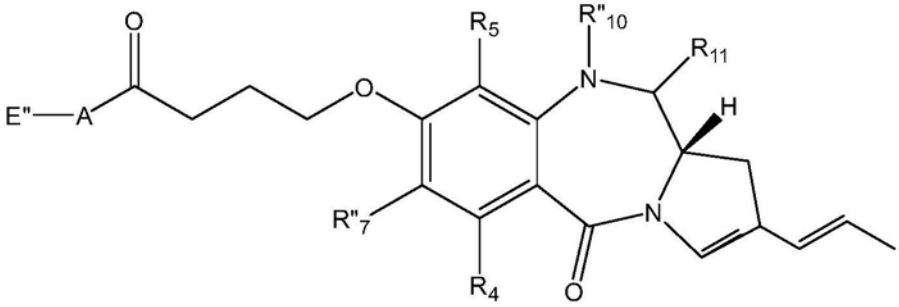
(IX-a)、



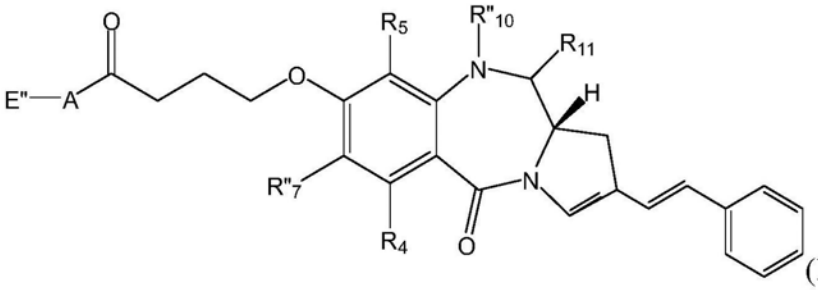
(IX-b)、

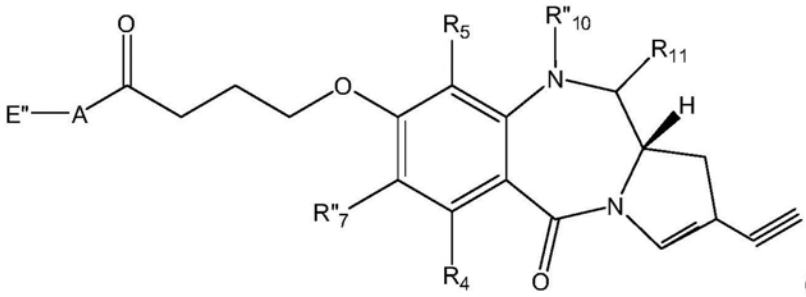


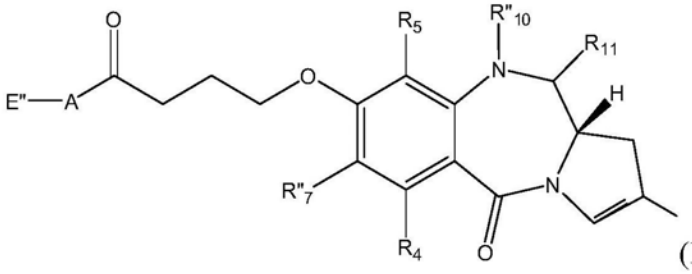
(IX-c)、

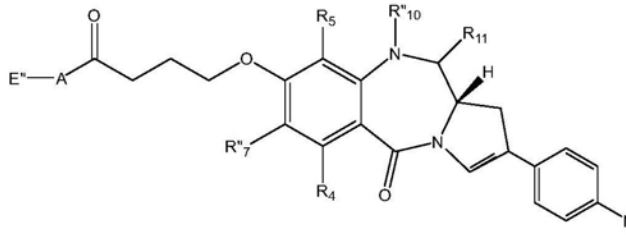


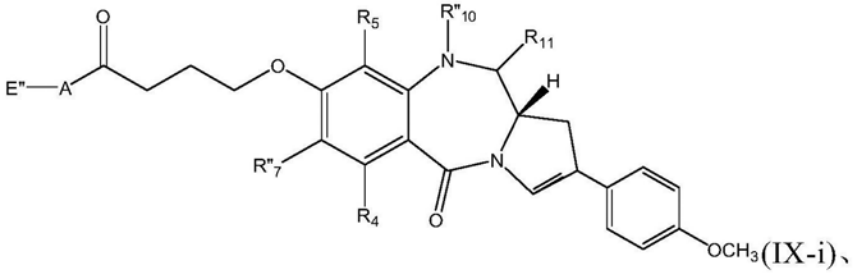
(IX-d)、

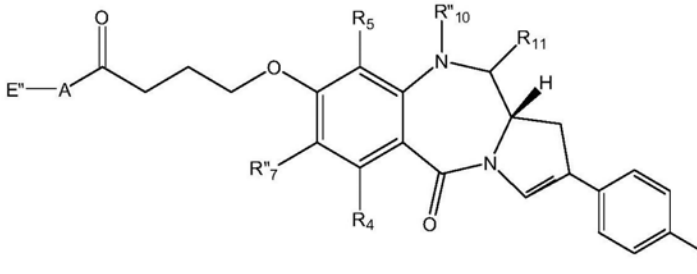

(IX-e)、

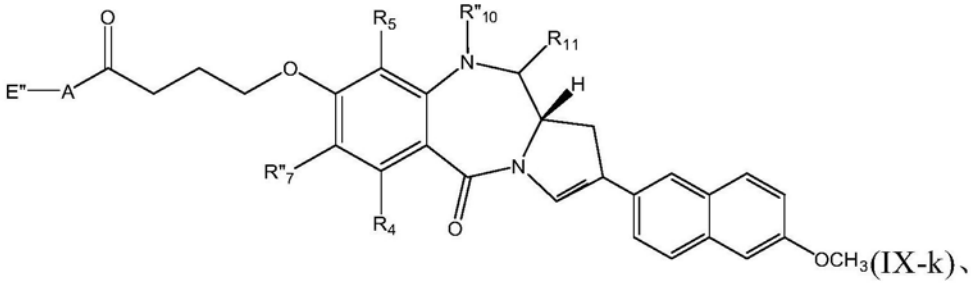

(IX-f)、


(IX-g)、

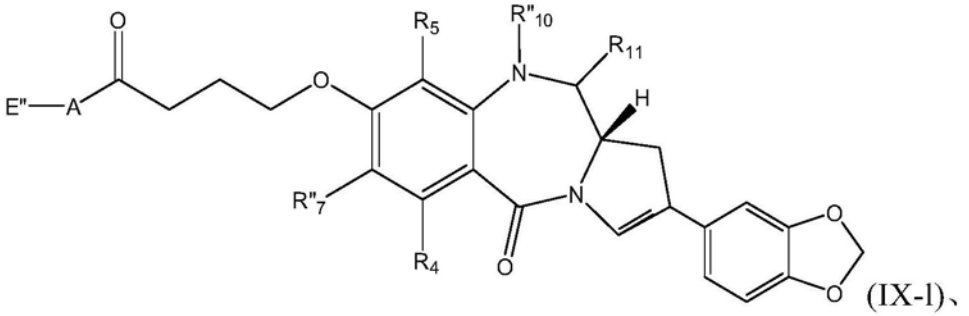

(IX-h)、


(IX-i)、

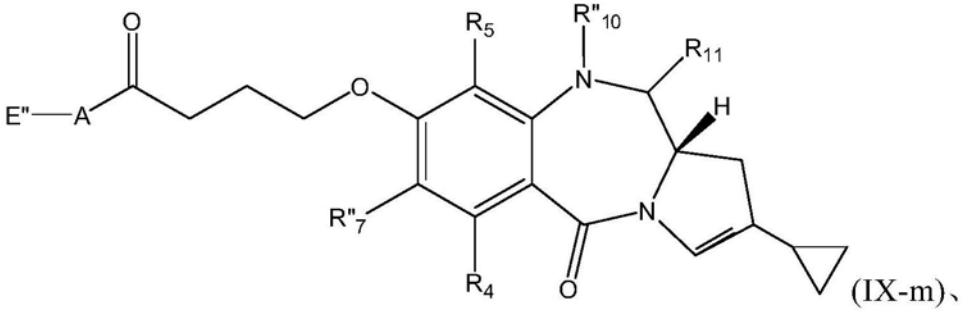

(IX-j)、



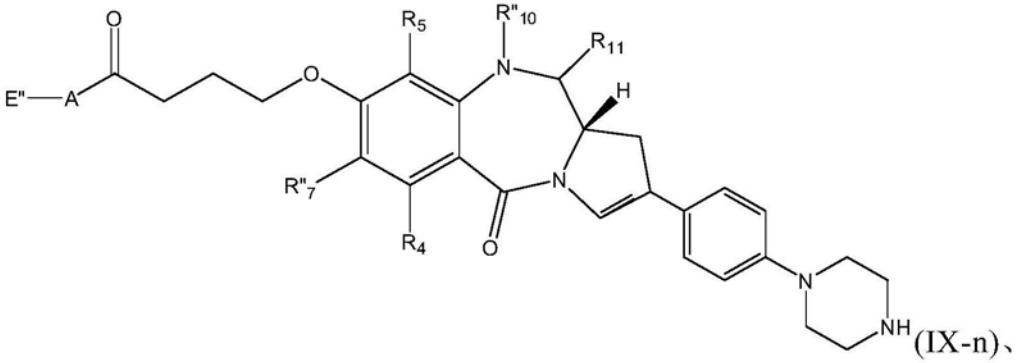
(IX-k)、



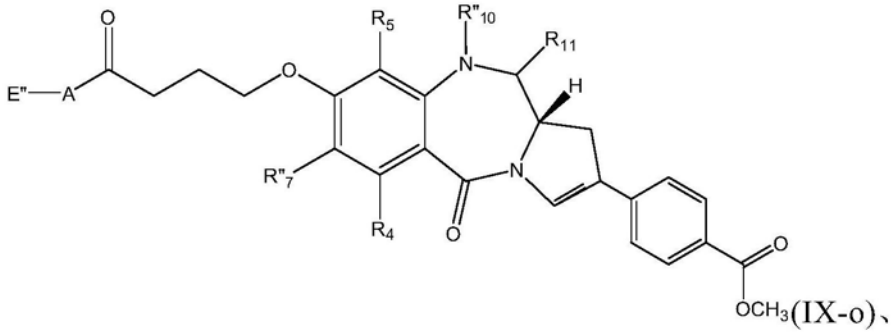
(IX-l)、



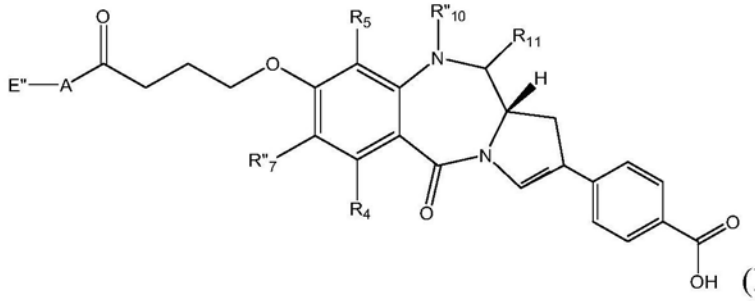
(IX-m)、



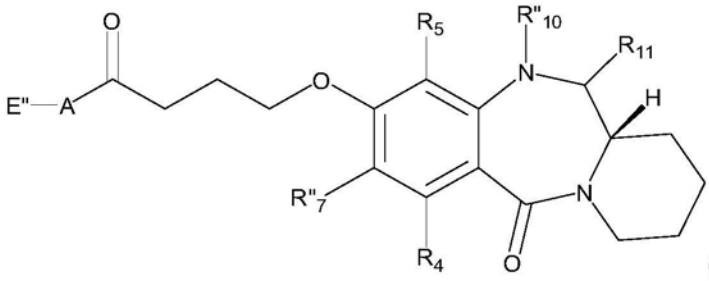
(IX-n)、



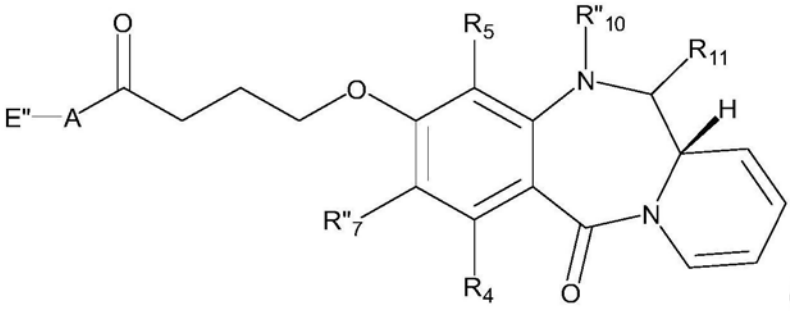
(IX-o)、



(IX-p)、



(IX-q)、

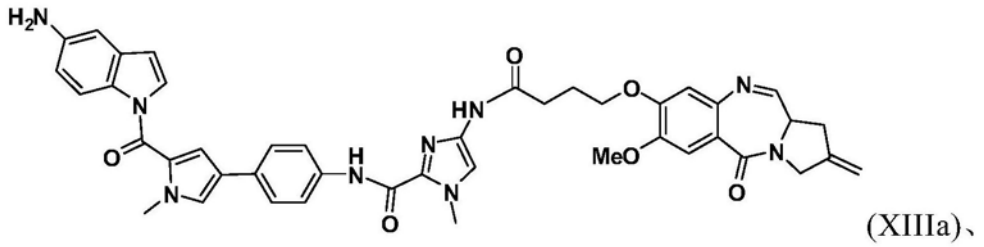


(IX-r)，

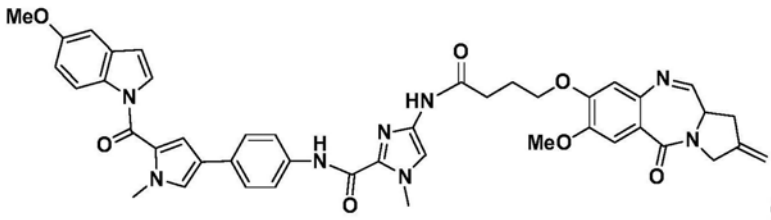
其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

100.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)在连接至所述共轭物的另一部分之前对应于选自以下的化合物：表1中列举的化合物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

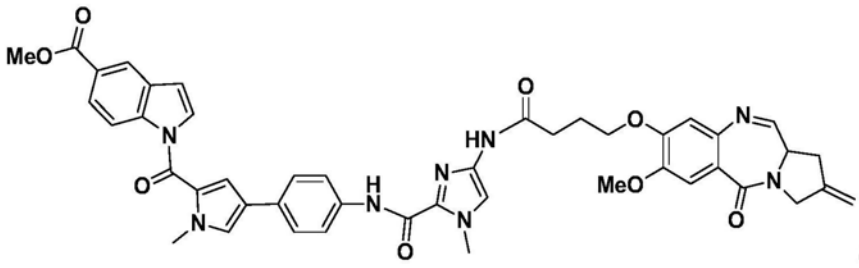
101.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)在连接至所述共轭物的另一部分之前对应于式(XIIIa)至(XIIIm)中的任何一个的化合物：



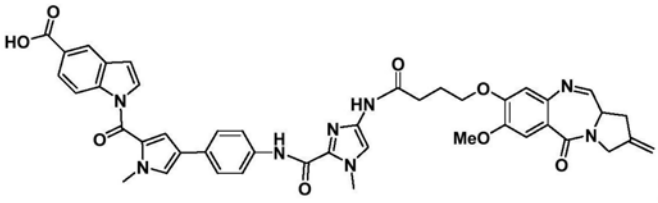
(XIIIa)、



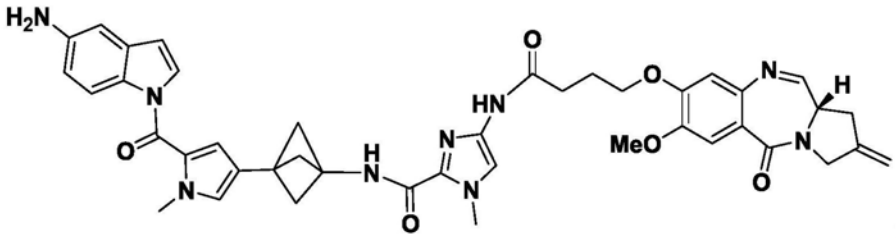
(XIIIb)、



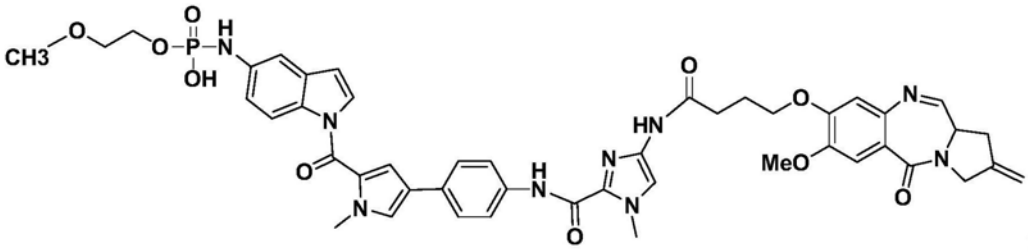
(XIIIc)、



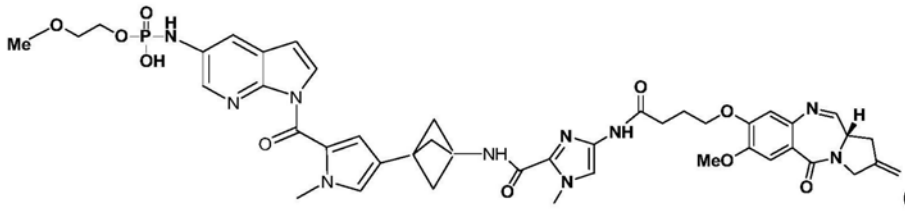
(XIIId)、



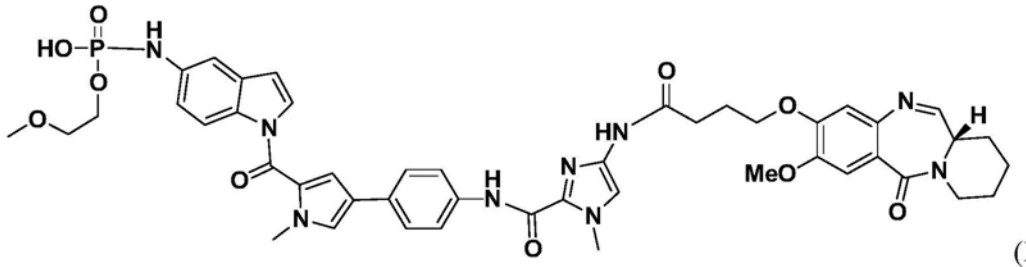
(XIIIe)、



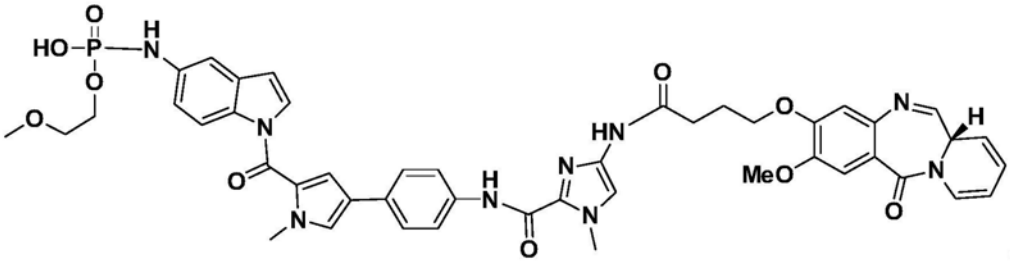
(XIIIf)



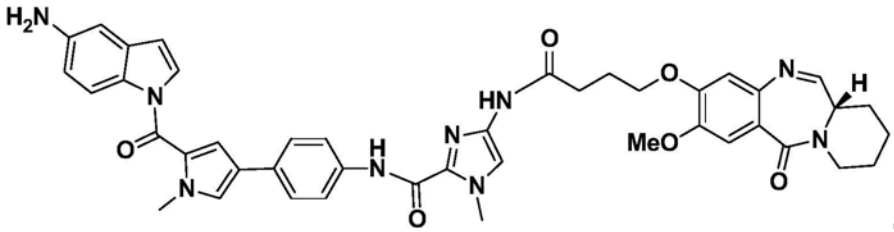
(XIIIg)、



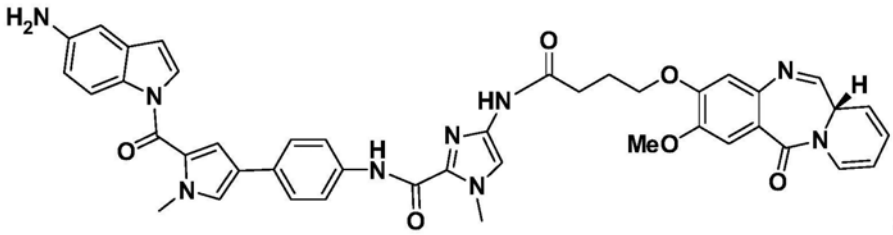
(XIIIh)



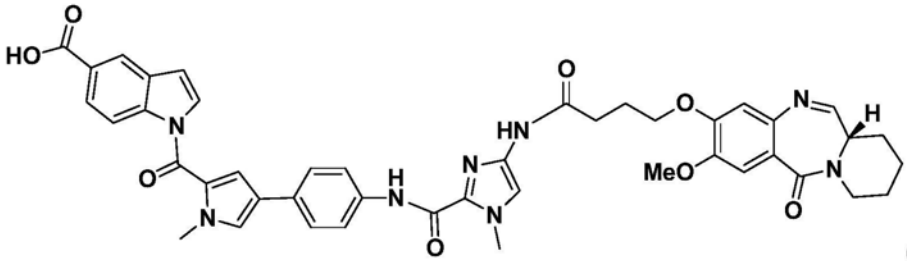
(XIIIi)、



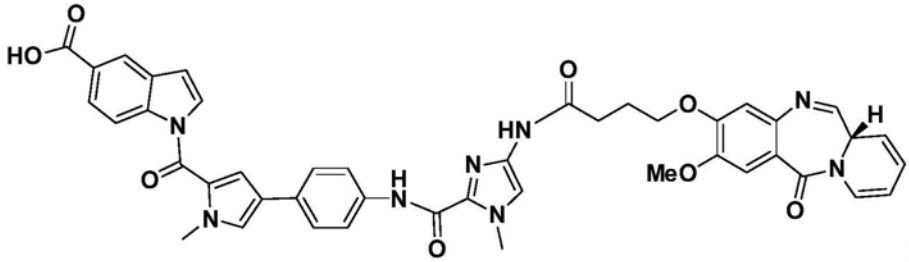
(XIIIj)、



(XIIIk)、



(XIIIl)或



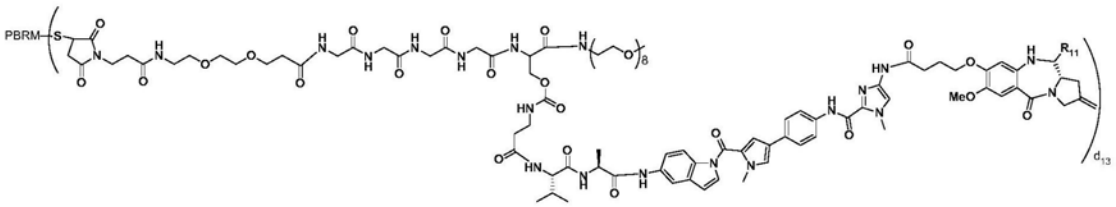
(XIIIm)，

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

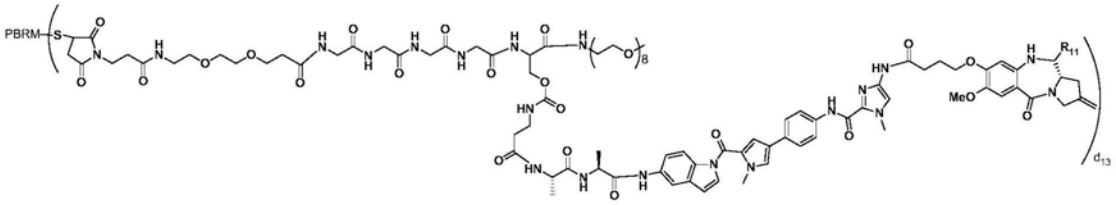
102.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其中所述PBD药物部分(D)是选自表1A中列举的共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药

学上可接受的盐或溶剂合物。

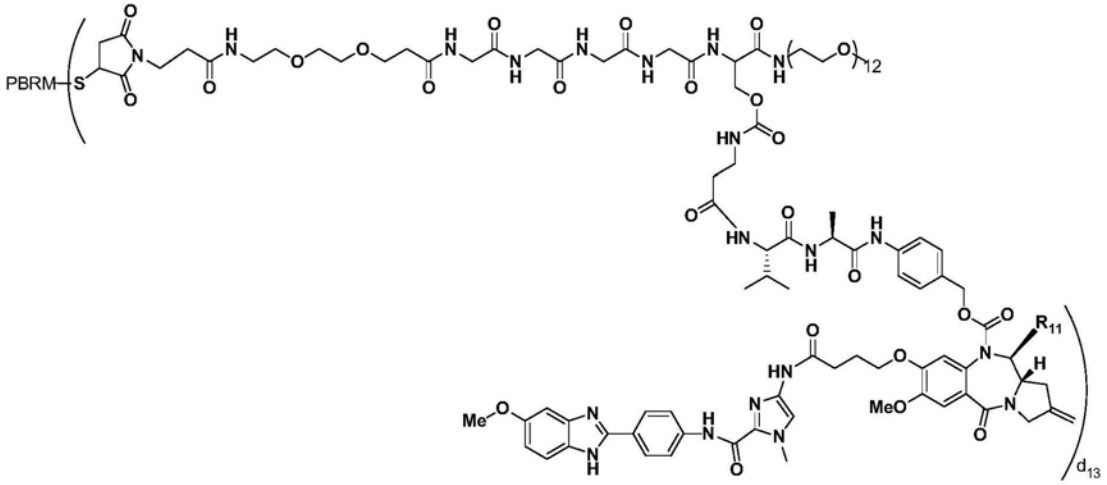
103.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其是选自式(XIVa)至(XIVx)共轭物：



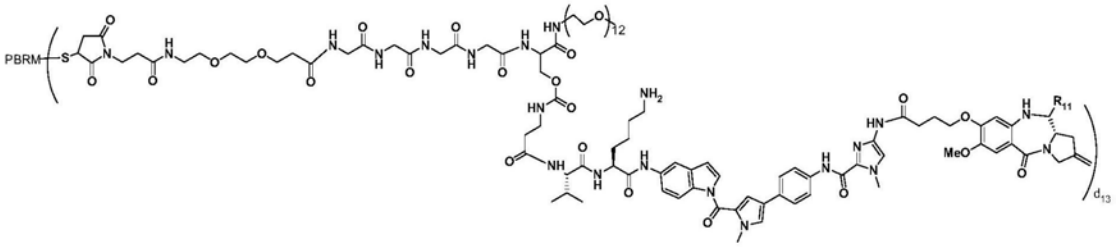
(XIVa)、



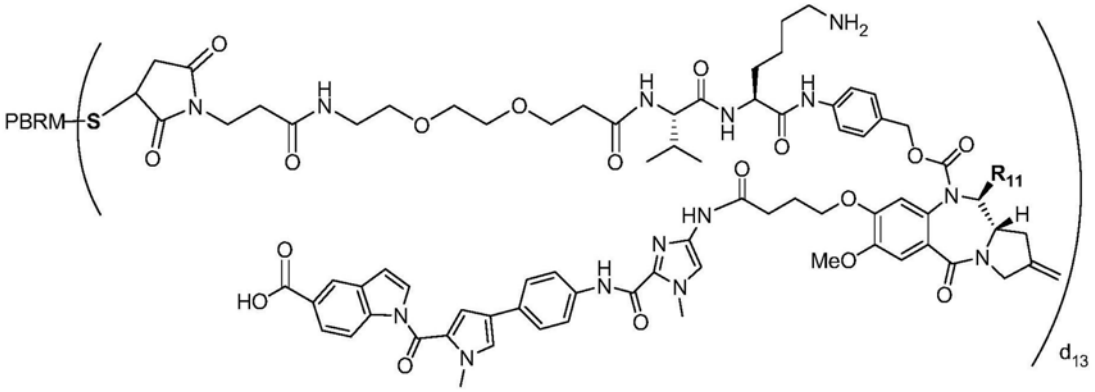
(XIVb)、



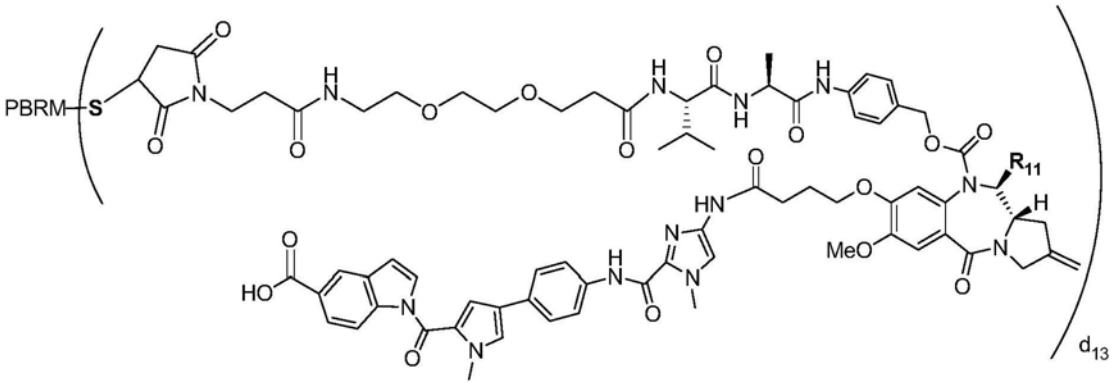
(XIVc)、



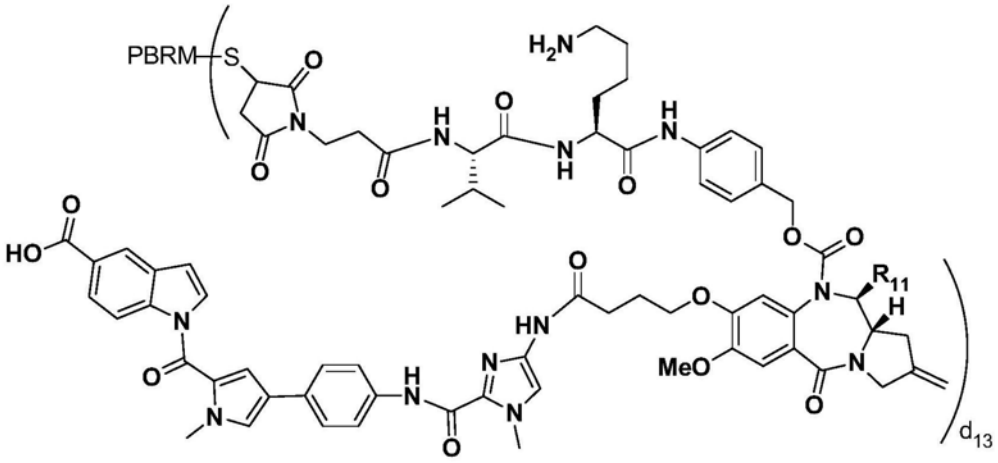
(XIVd)、



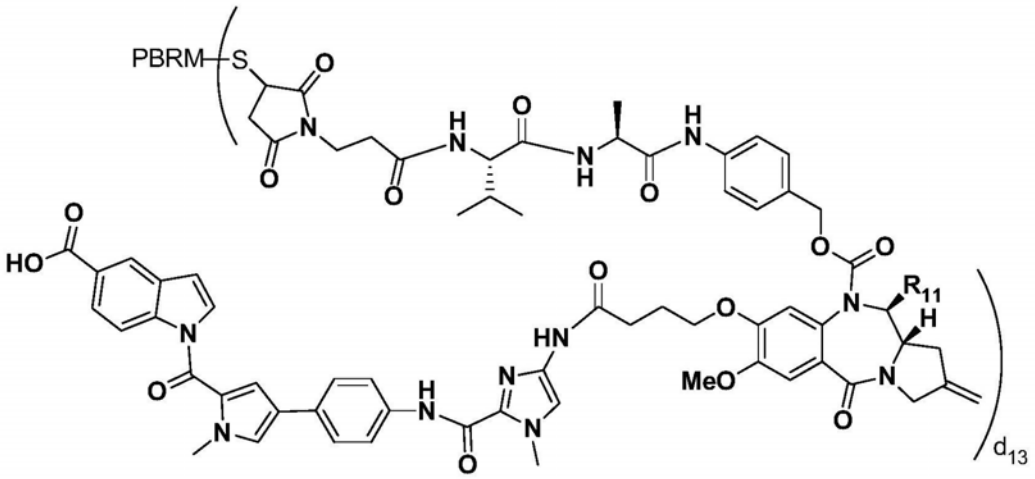
(XIVe)、



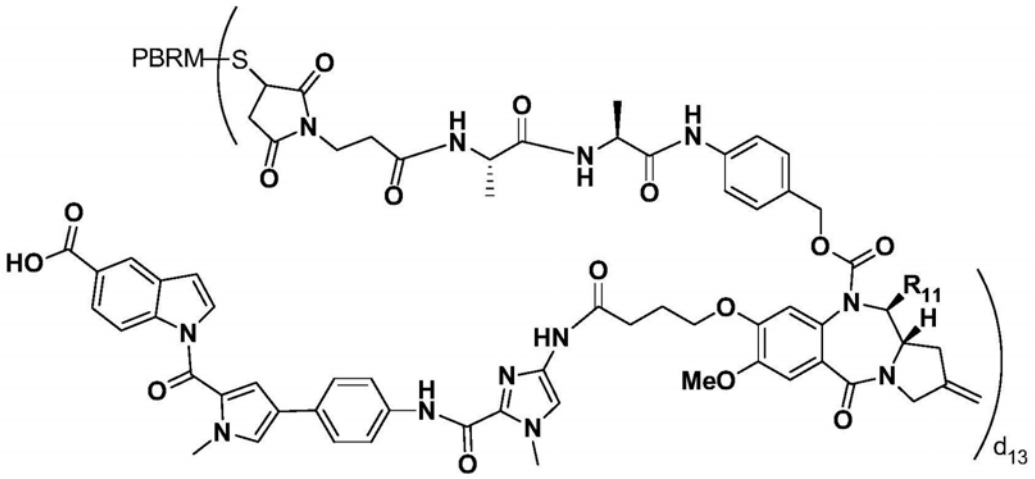
(XIVf)、



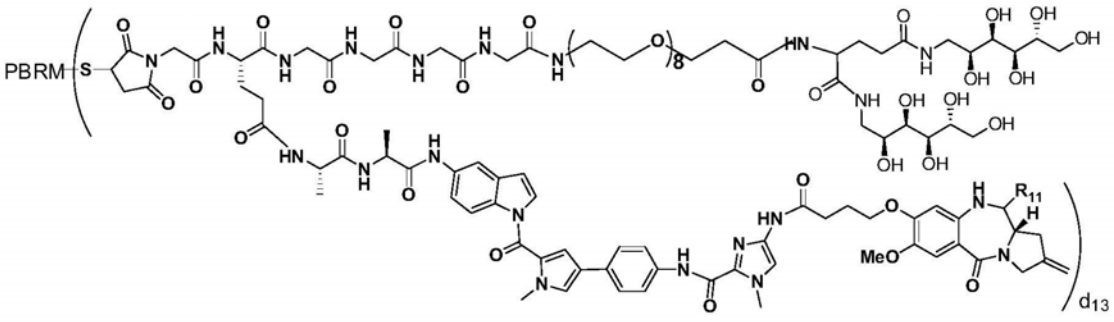
(XIVg)、



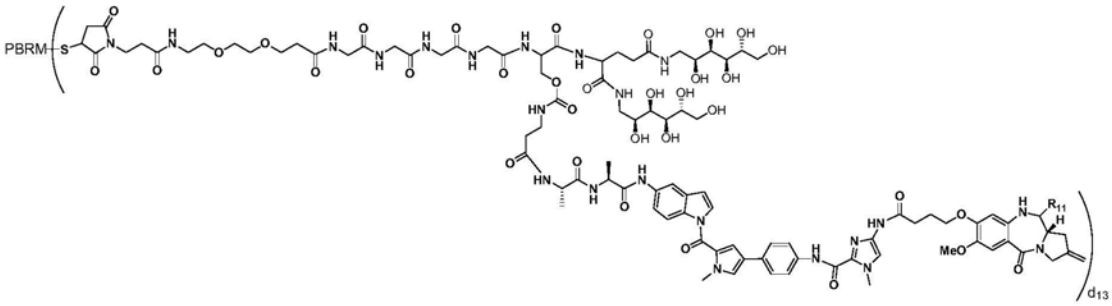
(XIVh)、



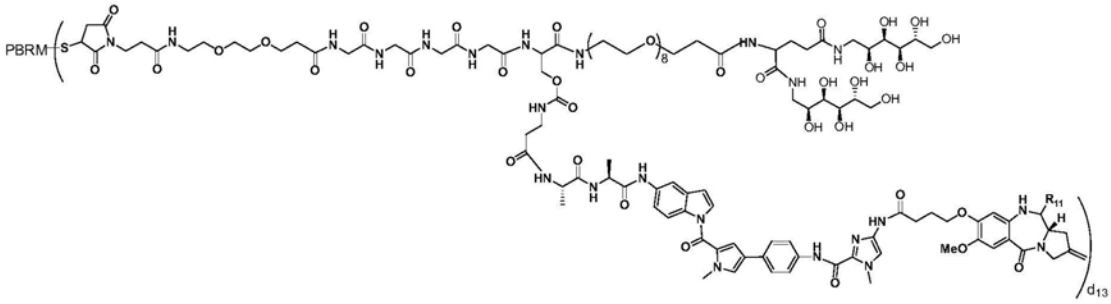
(XIVi)、



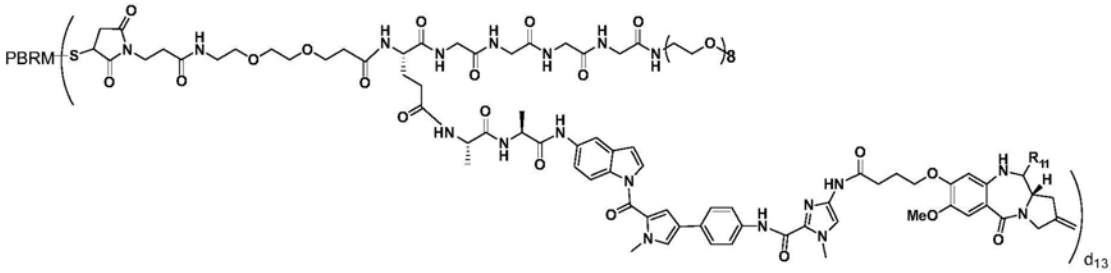
(XIVj)、



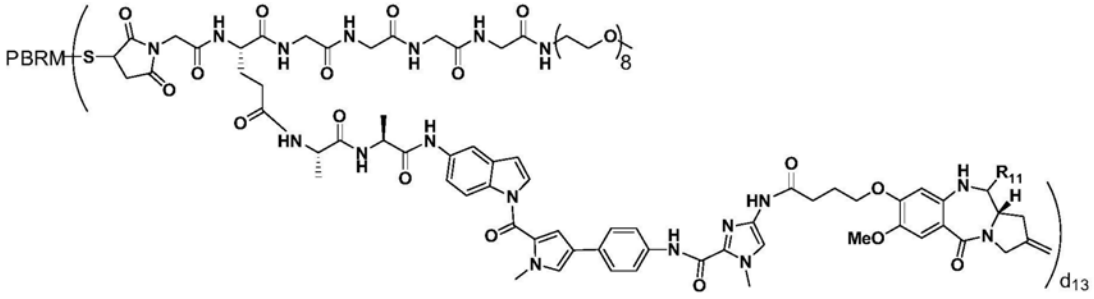
(XIVk)、



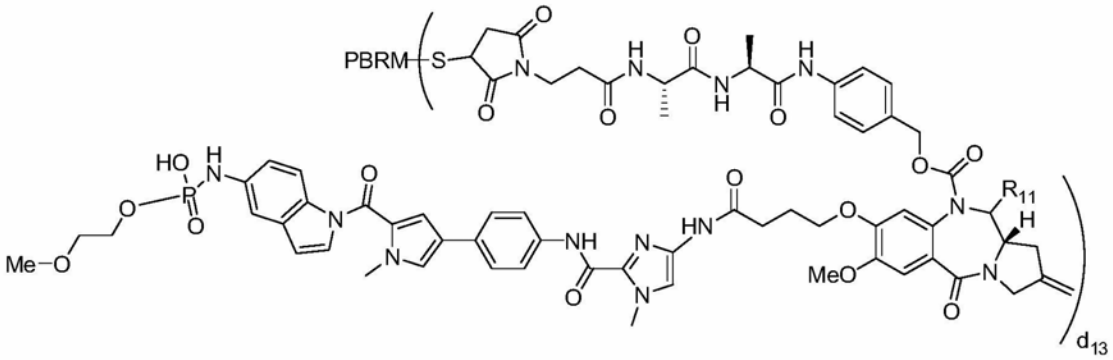
(XIVl)、



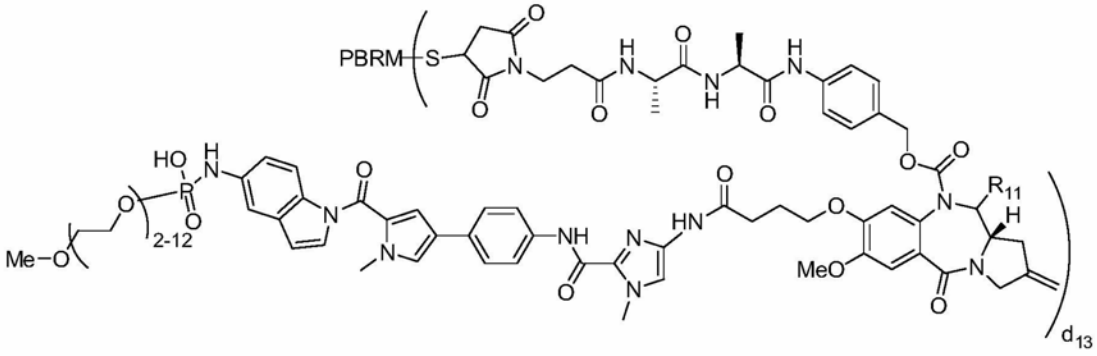
(XIVm)、



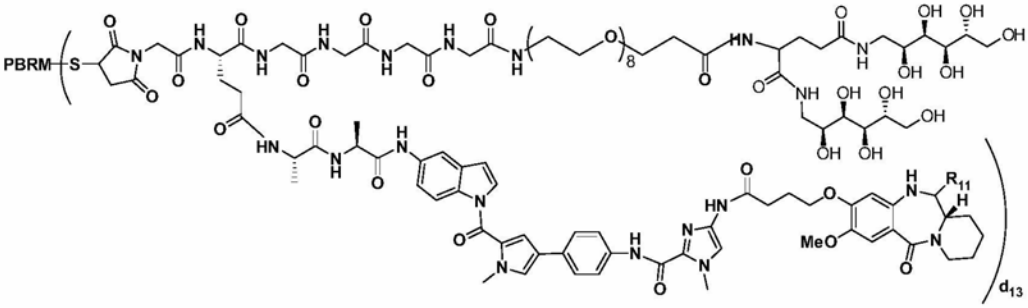
(XIVn)、



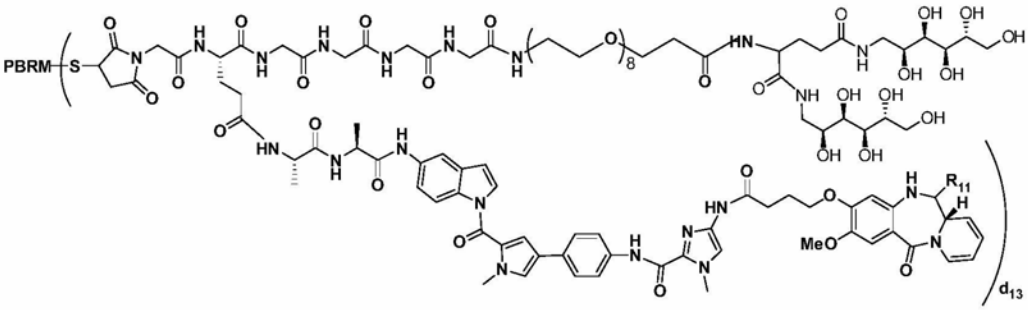
(XIVo)、



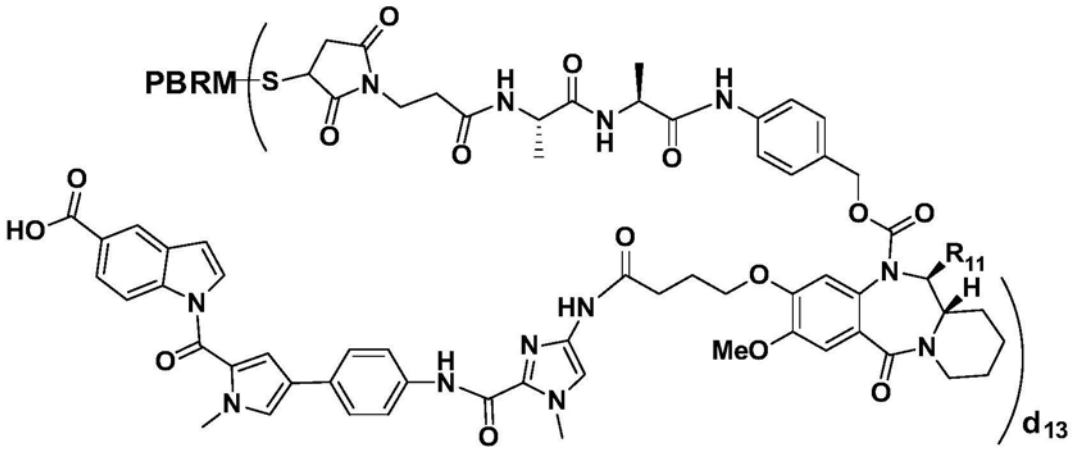
(XIVp)、



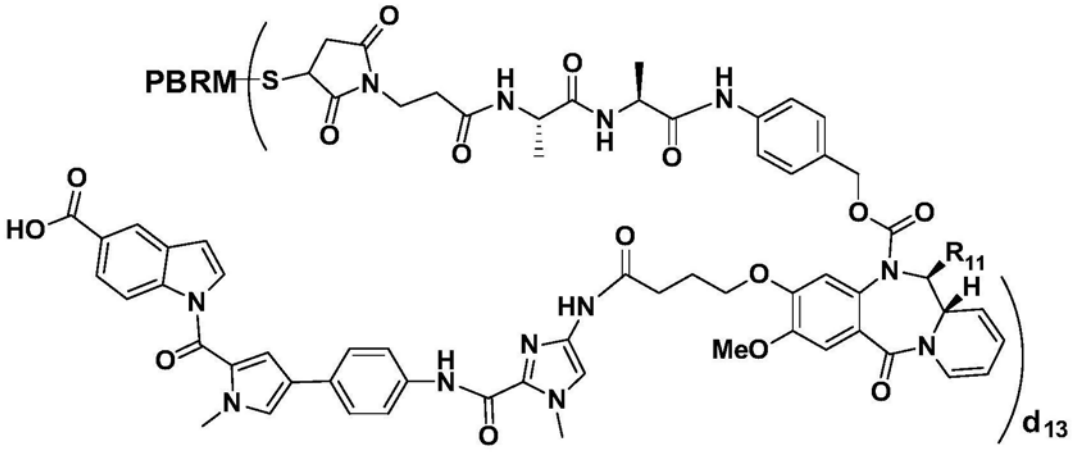
(XIVq)、



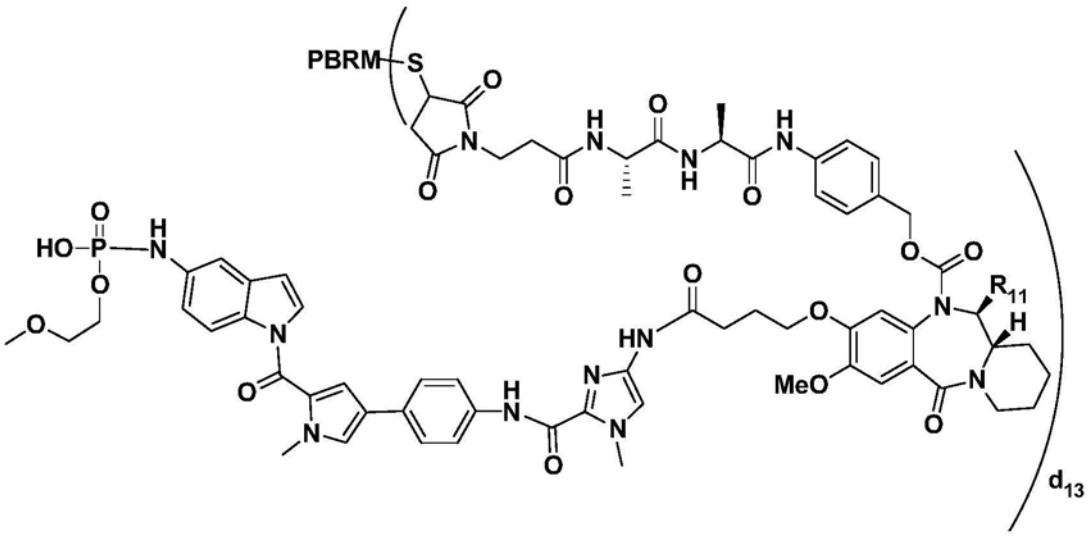
(XIVr)、



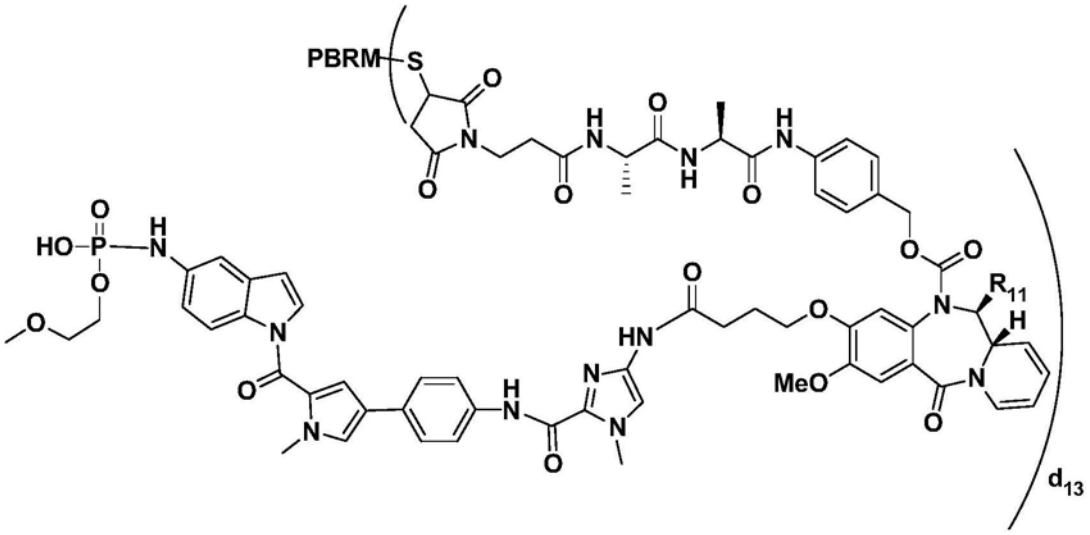
(XIVs)、



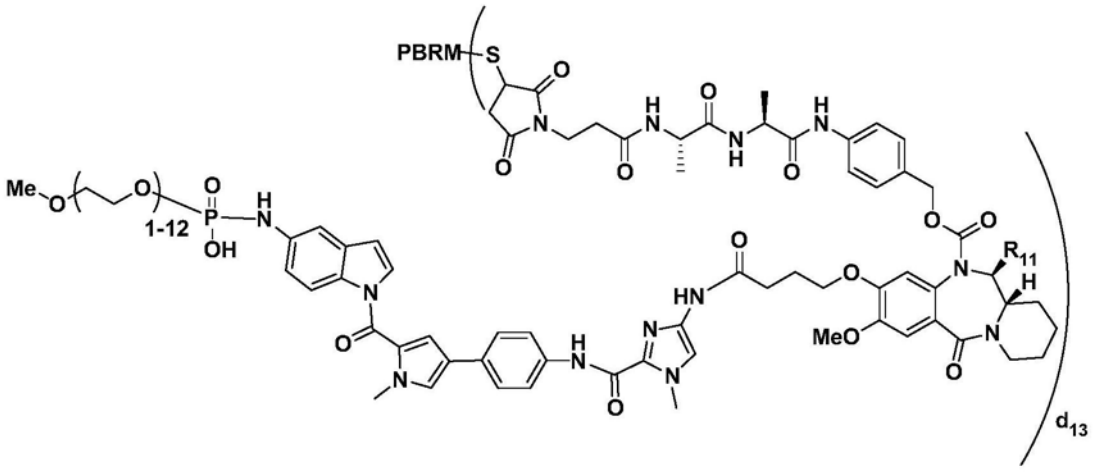
(XIVt)、



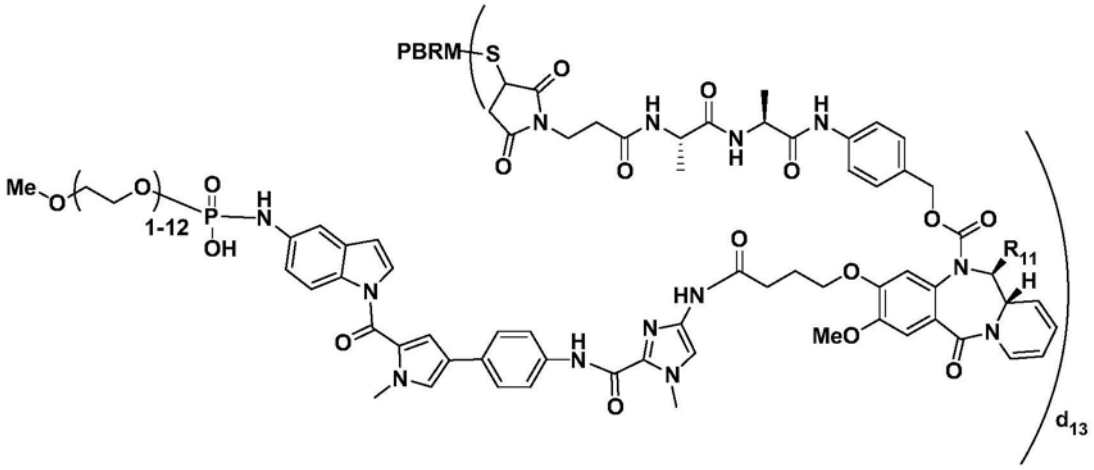
(XIVu)、



(XIVv)、



(XIVw)、

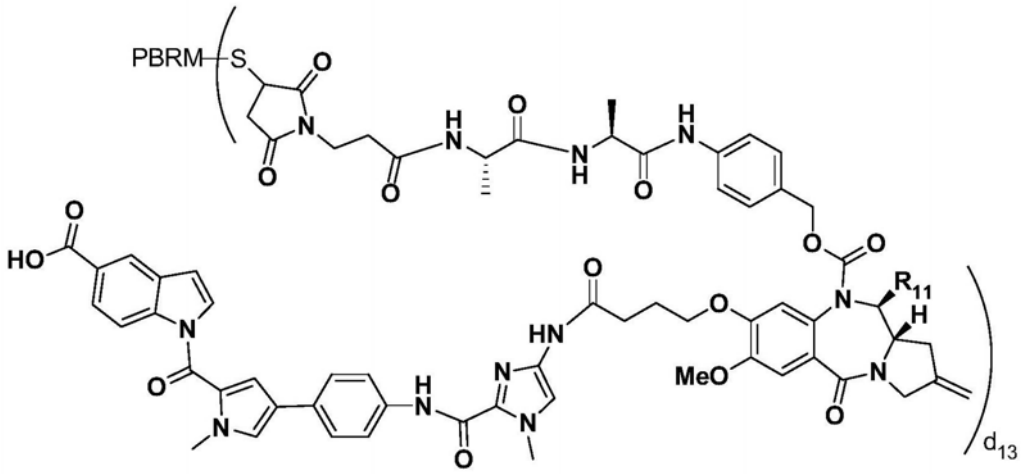


(XIVx)，

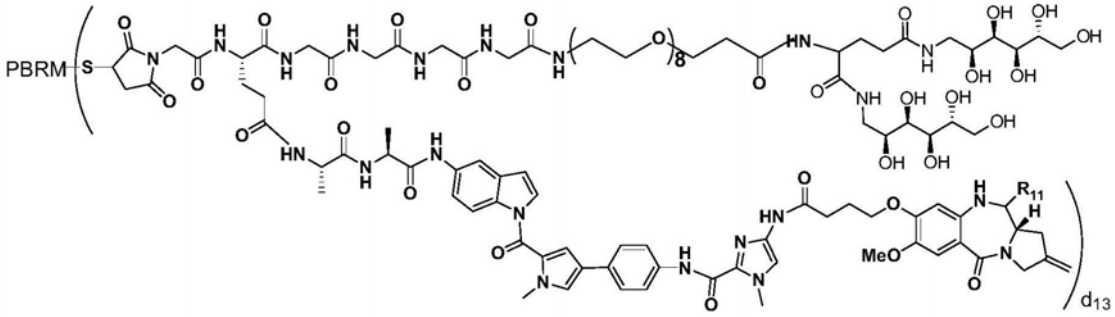
其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物，且

其中d_{13}是3至5。

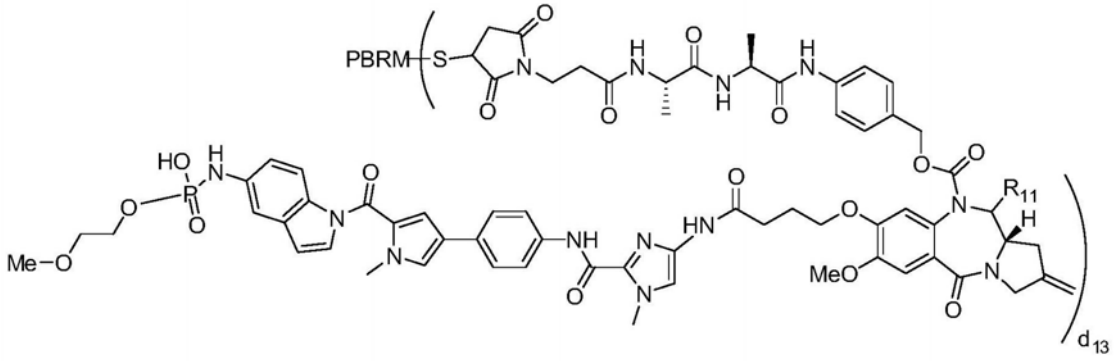
104.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物，其是选自式(XIVi)、(XIVj)和(XIVo)共轭物：



(XIVi)、



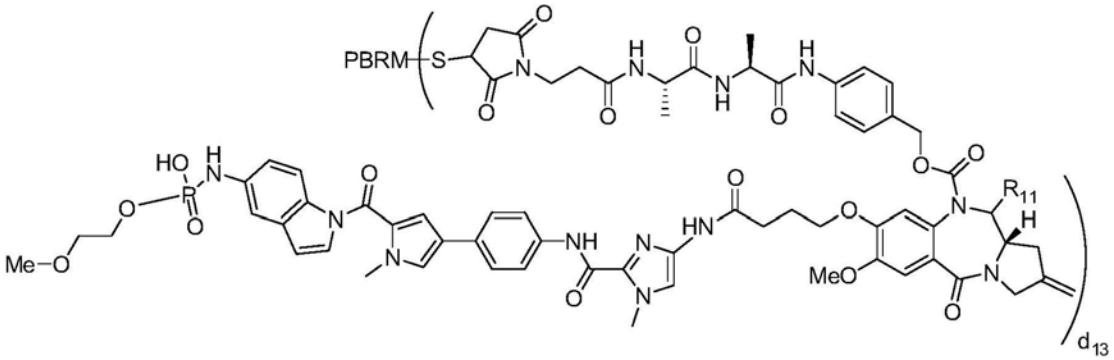
(XIVj)、



(XIVo)，

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

105.一种式(XIVo)共轭物：



(XIVo),

其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

106.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其是选自表2中列举的共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

107.一种药学组合物,其包含根据前述权利要求中任一项所述的共轭物和药学上可接受的载剂。

108.一种治疗或预防疾病或失调症的方法,其包括向有需要个体施用药学有效量的根据前述权利要求中任一项所述的共轭物。

109.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述疾病或失调症是癌症。

110.根据前述权利要求中任一项所述的共轭物,其用于治疗或预防疾病或失调症。

111.一种根据前述权利要求中任一项所述的共轭物的用途,其用于治疗或预防疾病或失调症。

112.一种根据前述权利要求中任一项所述的共轭物的用途,其用于制造用以治疗或预防疾病或失调症的药物。

吡咯并苯并二氮呯抗体共轭物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请依35U.S.C.§119(e)要求2017年12月21日申请的美国临时申请第62/608,778号、2018年3月20日申请的美国临时申请第62/645,512号、2018年7月13日申请的美国临时申请第62/697,640号、和2018年10月29日申请的美国临时申请第62/751,941号的优先权和利益。这些申请的内容以全文引用的方式结合在此。

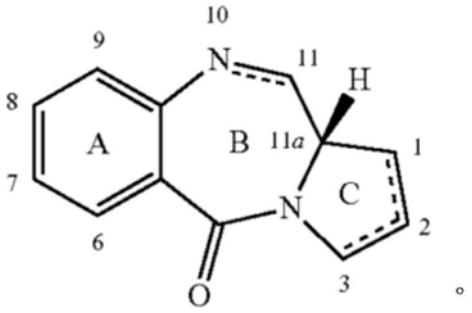
[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已以ASCII格式呈递的序列表，所述序列表是以全文引用的方式结合在此。2018年12月19日创建的所述ASCII拷贝名为“MRSN-024_001TW_ST25.txt”并且大小为2,851字节。

背景技术

[0005] 吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呯(PBD)是天然存在的单官能DNA烷化抗肿瘤抗生素的家族，其包括安曲霉素(anthramycin)、DC-81、托马霉素(tomaymycin)和西伯利亚霉素(sibiromycin)。这些化合物仅结合至小沟中的鸟嘌呤的环外N2和以序列特异性方式跨越3个碱基对(5’PuGPu)。第一PBD抗肿瘤抗生素(安曲霉素)是在1965年发现(雷姆格鲁伯(Leimgruber)等人，1965美国化学会志(J.Am.Chem.Soc.)，87,5793-5795；和雷姆格鲁伯(Leimgruber)等人，1965美国化学会志(J.Am.Chem.Soc.)，87,5791-5793)。自此，已报导许多天然存在的PBD和各种类似物。

[0006] PBD具有一般结构：

[0007] 

。

[0008] 所述PBD的不同之处在于其芳香族A环和吡咯并C环中的取代基的数目、类型和位置，和C环的饱和度。在B环中，N10-C11位置(其是负责烷化DNA的亲电中心)存在亚胺(N=C)、甲醇胺(NH-CH(OH))或甲醇胺甲醚(NH-CH(OMe))。所有已知天然产物在手性C11a位置具有(S)-构型，当自C环向A环观察时，所述天然产物具有右旋性。这赋予其适当三维形状以与B型DNA的小沟具有等螺旋性，于结合位点导致适贴配合(科恩(Kohn)，1975抗生素III(Antibiotics III).纽约的施普林格(Springer-Verlag,New York)，第3至11页；和赫尔利(Hurley)和尼达姆-范德凡特(Needham-VanDevanter)，1986化学研究记述(Acc.Chem.Res.)，19,230-237)。天然产物在小沟中形成加合物的能力使得其干扰DNA处理，因此其用作抗肿瘤剂。

[0009] 进入临床的第一PBD为SJG-136(NSC 694501)，是一种引起DNA股间交联的强效细

胞毒性剂(S.G格雷格森(S.G Gregson)等人,2001,药物化学杂志(J.Med.Chem.),44:737-748;M.C.艾蕾(M.C.Alley)等人,2004,癌症研究(Cancer Res.),64:6700-6706;J.A.哈特利(J.A.Hartley)等人,2004,癌症研究(Cancer Res.),64:6693-6699;C.马丁(C.Martin)等人,2005,生物化学(Biochemistry.),44:4135-4147;S.阿尔努(S.Arnould)等人,2006,分子癌症治疗学(Mol.Cancer Ther.),5:1602-1509)。来自SJG-136的第I期临床评估的结果显示这种药物在极低剂量下是有毒的(最大耐受剂量为45μg/m^2),并注意到几种副作用,包括血管渗漏综合症、外周水肿、肝毒性和疲劳。注意到在所有剂量下在循环淋巴细胞中有DNA损伤。

[0010] 因此,仍需要可以递送临界DNA损伤和最低副作用的更具选择性且更有效的药物。

发明内容

[0011] 本公开尤其提供式(I)抗体-药物共轭物(ADC):

[0012] PBRM-$[L^C\text{-}D]_{d15}$

[0013] (I)

[0014] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

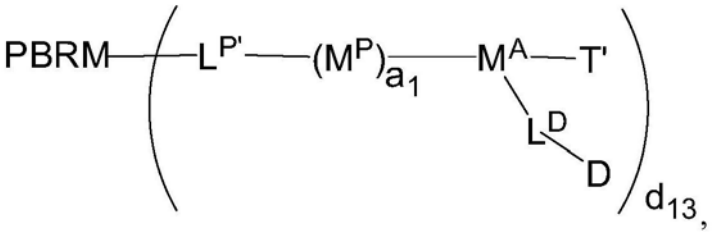
[0015] PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

[0016] L^C是将所述PBRM连接至D的连接基团单元;

[0017] D是PBD药物部分;并且

[0018] d_{15}是自约1至约20的整数。

[0019] 在一些实施例中,所述共轭物是式(II)共轭物:

[0020] 

(II)

[0021] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0022] PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

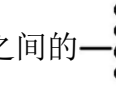
[0023] D在每次出现时独立地是PBD药物部分;

[0024] $L^{P'}$是将所述PBRM连接至M^P的二价连接基团部分;其中所述对应的单价部分L^P含有可与所述PBRM的官能团形成共价键的官能团W^P;

[0025] M^P是伸展单元;

[0026] a_1是自0至1的整数;

[0027] M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分;

[0028] T'是亲水性基团,并且T'与M^A之间的  表示T'和M^A的直接或间接结合;

[0029] L^D在每次出现时独立地是将D连接至M^A的二价连接基团部分且包含至少一个可裂解键使得当所述键断裂时,D是以活性形式释放用于其预期治疗效应;并且

[0030] d_{13}是自1至14的整数。

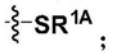
[0031] 在一些实施例中，d_{13}是自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10的整数。

[0032] 在一些实施例中，d_{13}是3至5。

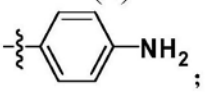
[0033] 在一些实施例中，d_{13}是4或5。

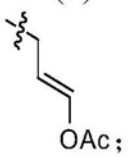
[0034] 在一些实施例中，L^P在未连接至PBRM时包含端基W^P，其中各W^P独立地是：

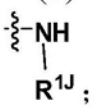
[0035] (1) 

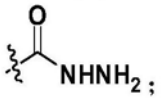
(2) 

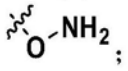
(3) 

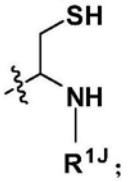
(4) 

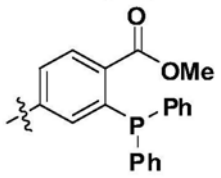
(5) 

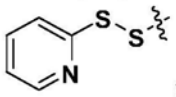
(6) 

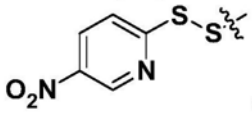
(7) 

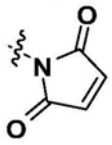
(8) 

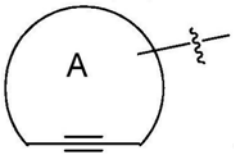
(9) 

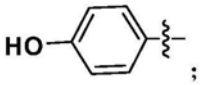
(10) 

(11) 

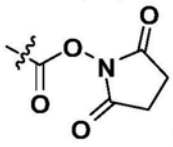
(12) 

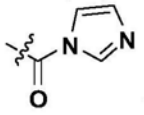
(13) 

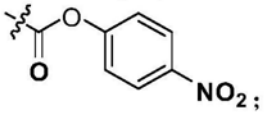
(14) 

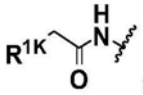
(15) 

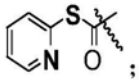
(16) 

(17) 

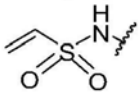
(18) 

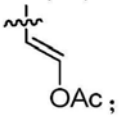
(19) 

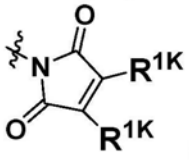
(20) 

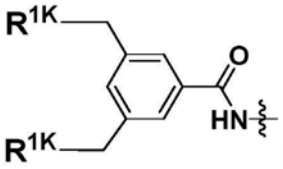
(21) 

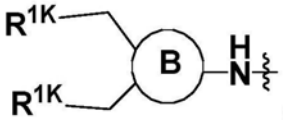
[0036]

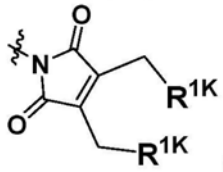
(22) 

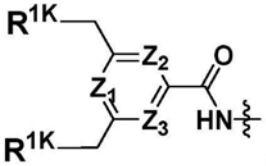
(23) 

(24) 

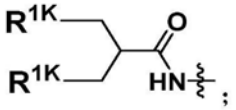
(25) 

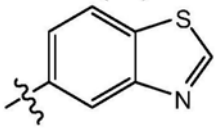
(26) 

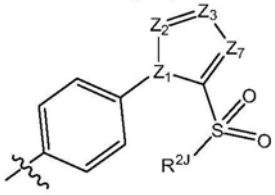
(27) 

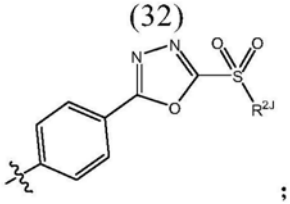
(28) 

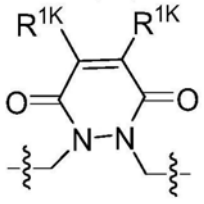
或

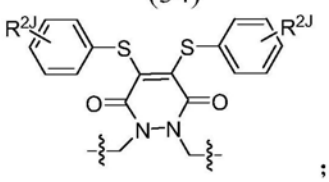
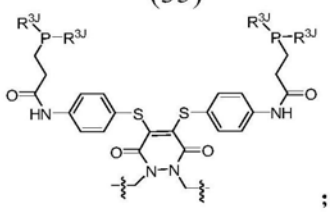
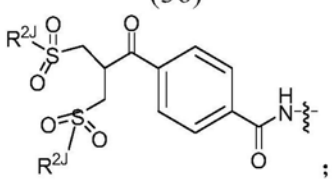
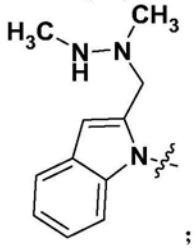
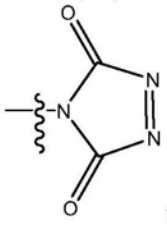
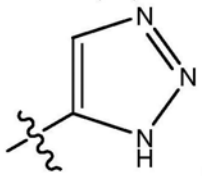
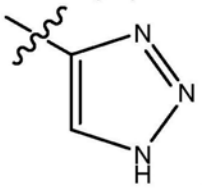
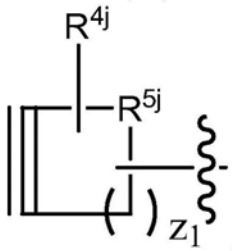
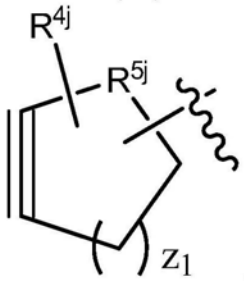
(29) 

(30) 

(31) 

(32) 

(33) 

[0037] (34)  ; (35)  ; (36)  ; (37)  ; (38)  ; (39)  ; (40)  ; (41)  ; 或  ;

[0038] 其中

[0039] R^{1K}是脱离基；

[0040] R^{1A}是硫保护基；

[0041] 环A是环烷基或杂环烷基；

[0042] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0043] R^{1J}是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；

[0044] R^{2J}是氢或脂肪族、芳基、杂脂肪族或碳环部分；

[0045] R^{3J}是C_{1-6}烷基；

[0046] Z_1、Z_2、Z_3和Z_7各自独立地是碳或氮原子；

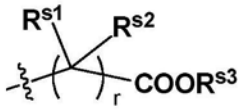
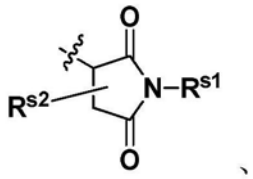
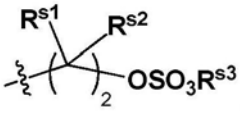
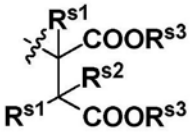
[0047] R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基，其中所述C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基任选地经一或多个芳基或杂芳基取代；或两个R^{4j}一起形成稠合环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

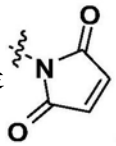
[0048] R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；

[0049] R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR；并且

[0050] z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

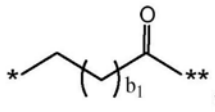
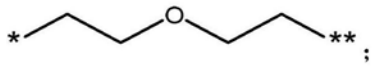
[0051] 在一些实施例中，各R^{1K}是卤基或RC(O)O-，其中R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

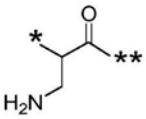
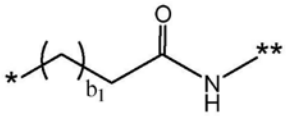
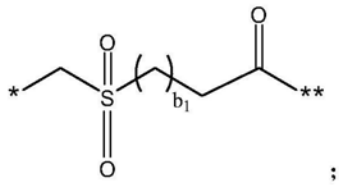
[0052] 在一些实施例中，各R^{1A}独立地是  、  、  、  ，其中r是1或2并且R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

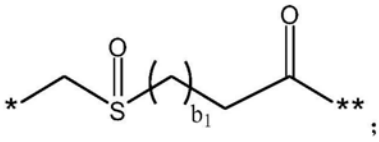
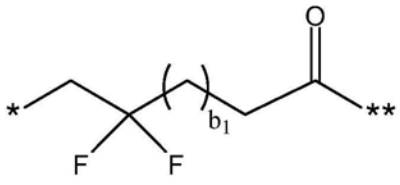
[0053] 在一些实施例中，L^P在未连接至PBRM时是  。

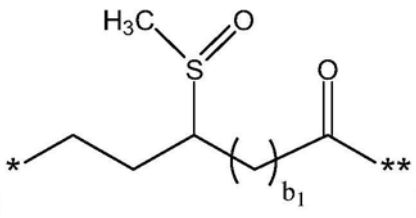
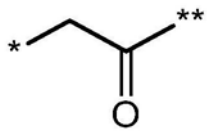
[0054] 在一些实施例中，M^P在存在时是-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]$_z$-，且Z_4连接至L^P'或L^P和Z_6连接至L^M；其中

[0055] z是1、2或3；

[0056] Z_4是：(1)  ；(2)  ；(3)  ；

[0057] (4)  ；(5) R_{17}；(6)  ；(7)  ；

(8)  ；(9)  ；

[0058]  (10) 或(11)  ，其中*表示结合至L^P'或L^P并且**表示当Z_5或Z_6存在时，结合至Z_5或Z_6，或当Z_5和Z_6都不存在时，结合至M^A；

[0059] b_1是自0至6的整数；

[0060] e_1是自0至8的整数，

[0061] R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}亚杂烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14元亚杂环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚杂烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-

C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14元亚杂环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-C(=O)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚杂烷基-NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14元亚杂环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-NH-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚杂烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14元亚杂环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-S-或-(4至14元亚杂环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

[0062] 各Z_5独立地是不存在的、R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

[0063] 各R_{57}独立地是键、NR_{23}、S或O；

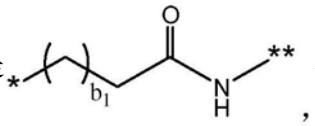
[0064] 各R_{23}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；并且

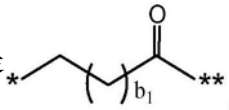
[0065] 各Z_6独立地是不存在的、-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

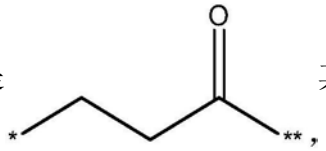
[0066] 各R_3独立地是-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

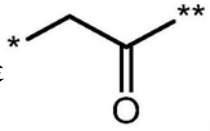
[0067] 各R_5独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；并且

[0068] g_1是自1至4的整数。

[0069] 在一些实施例中，Z_4是  其中b_1是1或4。

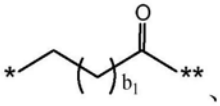
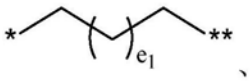
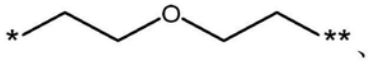
[0070] 在一些实施例中，Z_4是  其中b_1是1或4。

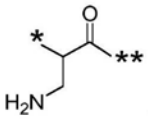
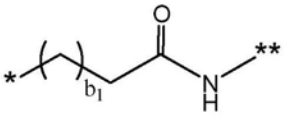
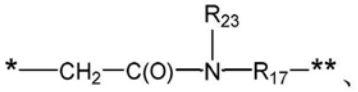
[0071] 在一些实施例中，Z_4是  其中b_1是1。

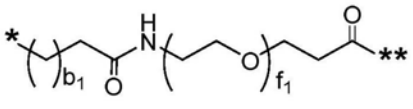
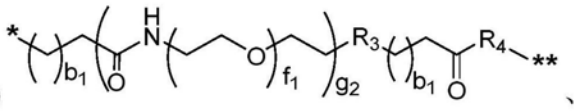
[0072] 在一些实施例中，Z_4是  其中b_1是0。

[0073] 在一些实施例中，各Z_5独立地是聚烷二醇(PAO)。

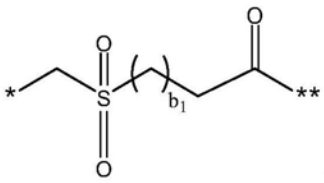
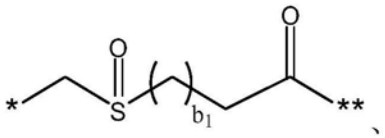
[0074] 在一些实施例中，M^P在存在时是

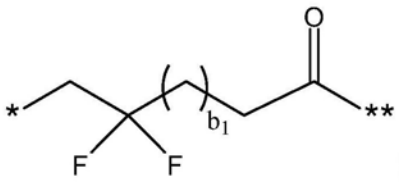
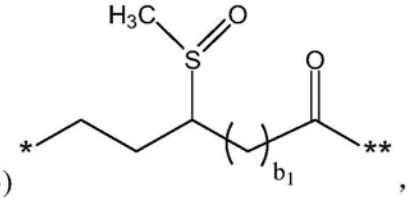
(1)  、(2)  、(3)  、

(4)  、(5) R_{17}、(6)  、(7)  、

(8)  、(9)  、

[0075]

(10)  、(11)  、

(12)  或(13)  ，

[0076] 其中*表示结合至$L^{P'}$或L^{P}并且**表示结合至L^{M}；

[0077] R_3、R_5、R_{17}和R_{23}是如本文定义；

[0078] R_4是键或$-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$；

[0079] 各R_{20}和R_{21}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟化C_{6-10}芳基、多羟化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟化C_{3-8}环烷基、多羟化C_{3-8}环烷基或天然或非天然氨基酸的侧链；

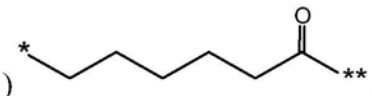
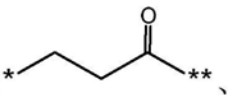
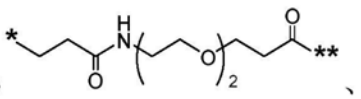
[0080] 各b_1独立地是自0至6的整数；

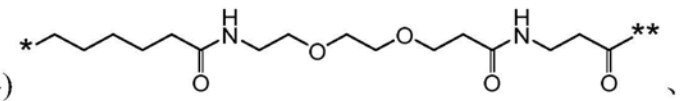
[0081] e_1是自0至8的整数，

[0082] 各f_1独立地是自1至6的整数；并且

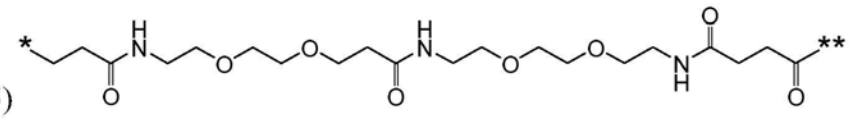
[0083] g_2是自1至4的整数。

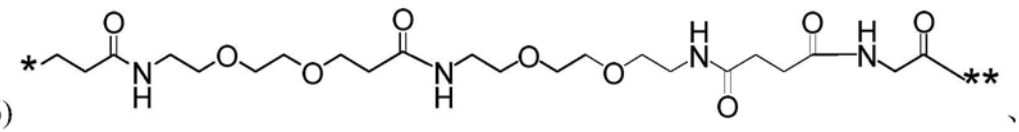
[0084] 在一些实施例中，M^{P}在存在时是：

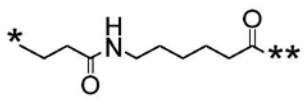
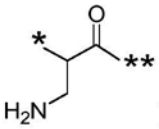
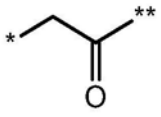
(1)  、(2)  、(3)  、

(4)  、

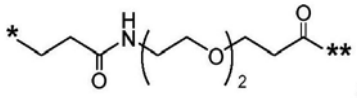
[0085]

(5)  、

(6)  、

[0086] (7)  、(8)  或(9)  ，其中*表示结合至L^{P}'或L^{P}并且**表示结合至L^{M}。

[0087] 在一些实施例中，M^{P}在存在时是：

[0088]  ，

[0089] 其中*表示结合至L^{P}'或L^{P}并且**表示结合至M^{A}。

[0090] 在一些实施例中，M^{A}包含至少两个氨基酸(AA)单元的肽部分。

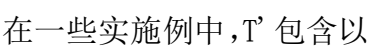
[0091] 在一些实施例中，L^{D}包含具有1至12个氨基酸的肽，其中各氨基酸是独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、硒半胱氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基烷酸、氨基炔酸、氨基烷二酸、氨基苯甲酸、氨基-杂环-烷酸、杂环-羧酸、瓜氨酸、抑胃酶氨酸、二氨基烷酸和其衍生物。

[0092] 在一些实施例中，L^{D}包含β-丙氨酸。

[0093] 在一些实施例中，L^{D}包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)-(丙氨酸)或(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(丙氨酸)。

[0094] 在一些实施例中，T'包含多元醇或其衍生物、聚醚或其衍生物，或其组合。

[0095] 在一些实施例中，T'包含氨基多元醇。

[0096] 在一些实施例中，T'包含以下式  片段中的一或多个，其中

[0097] n_1是自0至约6的整数；

[0098] 各R_{58}独立地是氢或C_{1-8}烷基；

[0099] R_{60}是键、C_{1-6}烷基连接基团或$-CHR_{59}-$，其中R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

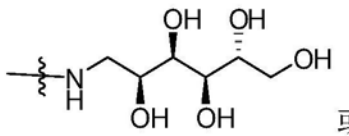
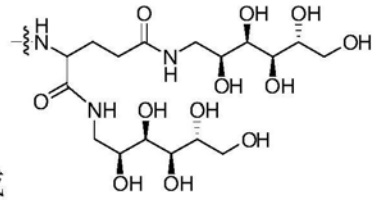
[0100] R_{61}是CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$或经一或多个羟基取代的杂环烷基；

[0101] R_{62}是H或C_{1-8}烷基；并且

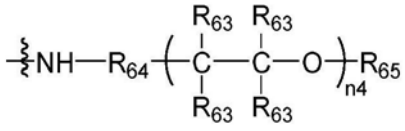
[0102] n_2是自1至约5的整数。

[0103] 在一些实施例中，T'包含还原葡糖胺。

[0104] 在一些实施例中，T'包含：

[0105]  或  。

[0106] 在一些实施例中，T'包含：

[0107]  ，

[0108] 其中

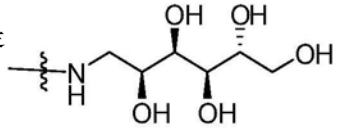
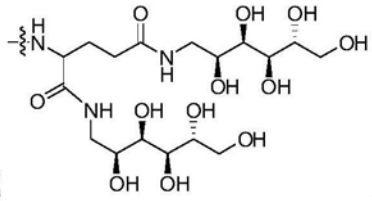
[0109] n_4是自1至约25的整数；

[0110] 各R_{63}独立地是氢或C_{1-8}烷基；

[0111] R_{64}是键或C_{1-8}烷基连接基团；

[0112] R_{65}是H、C_{1-8}烷基、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$或$-(CH_2)_{n2}COR_{66}$；

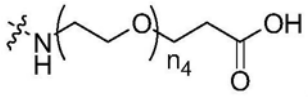
[0113] R_{62}是H或C_{1-8}烷基；

[0114] R_{66}是  或  ，和

[0115] n_2是自1至约5的整数。

[0116] 在一些实施例中，T'包含聚乙二醇，例如，具有自约6至约24个PEG子单元，优选自约6至约12个PEG子单元，或自约8至约12个PEG子单元的聚乙二醇。

[0117] 在一些实施例中，T'包含：

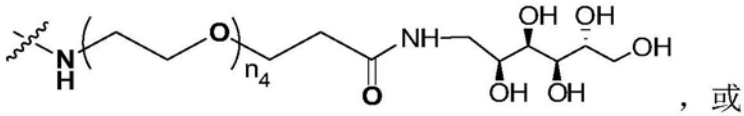
[0118]  ，

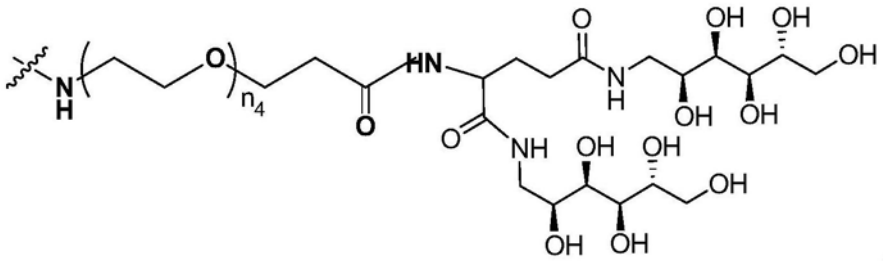
[0119] 其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

[0120] 在一些实施例中，n_4是6、7、8、9、10、11或12。

[0121] 在一些实施例中，n_4是8或12。

[0122] 在一些实施例中，T'包含：

 ，或

[0123]  ，

[0124] 其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12，或自约8至约12的整数。

[0125] 在一些实施例中，n_4是6、7、8、9、10、11或12。

[0126] 在一些实施例中，n_4是8或12。

[0127] 在一些实施例中，所述共轭物是式(III)共轭物：

[0128] $PBRM-(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$

[0129] (III)

[0130] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0131] PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

[0132] D在每次出现时独立地是PBD药物部分；

[0133] A^1是伸展单元；

[0134] a_6是整数1或2；

[0135] L^1是特异性单元；

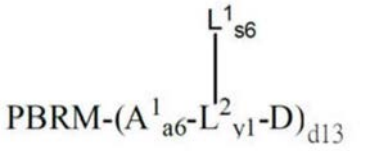
[0136] s_2是自约0至约12的整数；

[0137] L^2是间隔单元；

[0138] y1是自0至2的整数；并且

[0139] d_{13}是自约1至约14的整数。

[0140] 在一些实施例中，所述共轭物是式(IIIa)至(IIIf)共轭物中的任何一个：

[0141] 

(IIIa)

[0142] $PBRM-(A^1_{a6}-L^2_{y1}-L^1_{s6}-D)_{d13}$、

[0143] (IIIb)

[0144] $PBRM-(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$、

[0145] (IIIc)

[0146] $PBRM-(A^1_{a6}-L^1_{s2}-D)_{d13}$、

[0147] (IIId)

[0148] $PBRM-(A^1-L^1-D)_{d13}$、

[0149] (IIIe)

[0150] $PBRM-(A^1-D)_{d13}$，

[0151] (IIIf)

[0152] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0153] PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

[0154] D在每次出现时独立地是PBD药物部分；

[0155] A^1是连接至所述间隔单元L^2的伸展单元；

[0156] a_6是整数1或2；

[0157] L^1是连接至所述间隔单元L^2的特异性单元；

[0158] s_2是自约0至约12的整数；

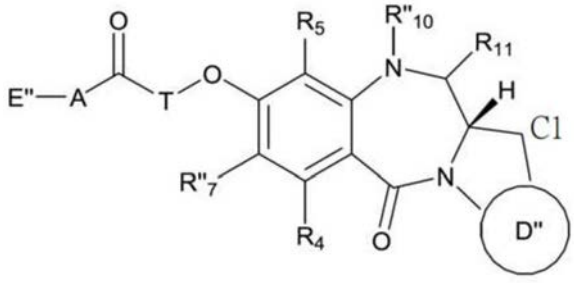
[0159] s_6是自约0至约12的整数；

[0160] L^2是间隔单元；

[0161] y_1是整数0、1或2；并且

[0162] d_{13}是自约1至约14的整数。

[0163] 在一些实施例中，所述PBD药物部分(D)是具有式(IV)：

[0164] 

(IV)

[0165] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0166] E”是到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联、E或E—～— ；其中—～—表示通过E的官能团到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联；

[0167] D”是D’或D'—～— ；其中—～—表示通过D’的官能团到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联；

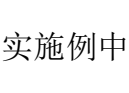
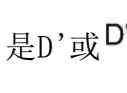
[0168] R”$_7$是到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联、R_7或R_7—～— ；其中—～—表示通过R_7的官能团到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联；

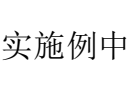
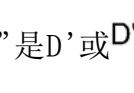
[0169] R”$_{10}$是到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联、R_{10}或R_{10}—～— ；其中—～—表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)的直接或间接键联；并且

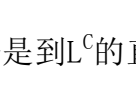
[0170] 其中所述PBD药物部分(D)是通过E”、D”、R”$_7$和R”$_{10}$中的任何一个的官能团直接或间接连接至所述PBRM(例如，抗体或抗体片段)。

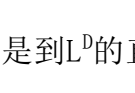
[0171] 在一些实施例中，E”是到L^C的直接或间接键联、E或E—～— ；其中—～—表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联。

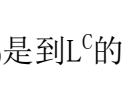
[0172] 在一些实施例中，E”是到L^D的直接或间接键联、E或E—～— ；其中—～—表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联。

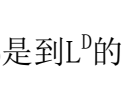
[0173] 在一些实施例中，D”是D’或  ；其中  表示通过D’的官能团到L^C的直接或间接键联。

[0174] 在一些实施例中，D”是D’或  ；其中  表示通过D’的官能团到L^D的直接或间接键联。

[0175] 在一些实施例中，$R”_7$是到L^C的直接或间接键联、R_7或  ；其中表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联。

[0176] 在一些实施例中，$R”_7$是到L^D的直接或间接键联、R_7或  ；其中表示通过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联。

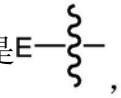
[0177] 在一些实施例中，$R”_{10}$是到L^C的直接或间接键联、R_{10}或  ；其中表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

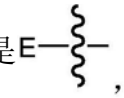
[0178] 在一些实施例中，$R”_{10}$是到L^D的直接或间接键联、R_{10}或  ；其中表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

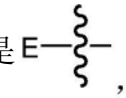
[0179] 在一些实施例中，E”是到所述PBRM的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7并且$R”_{10}$是R_{10}。

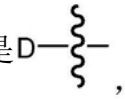
[0180] 在一些实施例中，E”是到L^C的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7并且$R”_{10}$是R_{10}。

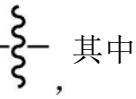
[0181] 在一些实施例中，E”是到L^D的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7并且$R”_{10}$是R_{10}。

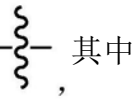
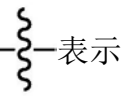
[0182] 在一些实施例中，E”是  ，其中表示通过E的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0183] 在一些实施例中，E”是  ，其中表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0184] 在一些实施例中，E”是  ，其中表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联；D”是D’；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0185] 在一些实施例中，D”是  ，其中表示通过D的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

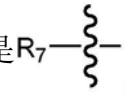
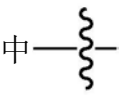
[0186] 在一些实施例中，D”是  ，其中  表示通过D的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

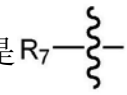
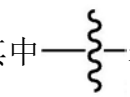
[0187] 在一些实施例中，D”是  ，其中  表示通过D的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；$R”_7$是R_7；并且$R”_{10}$是R_{10}。

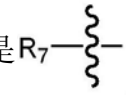
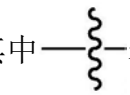
[0188] 在一些实施例中，$R”_7$是到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0189] 在一些实施例中，$R”_7$是到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0190] 在一些实施例中，$R”_7$是到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

[0191] 在一些实施例中，R”$_7$是  ，其中  表示通过R_7的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

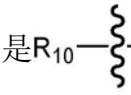
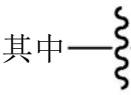
[0192] 在一些实施例中，R”$_7$是  ，其中  表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

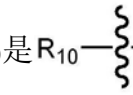
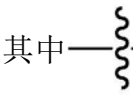
[0193] 在一些实施例中，R”$_7$是  ，其中  表示通过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_{10}$是R_{10}。

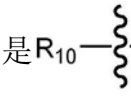
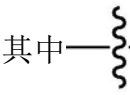
[0194] 在一些实施例中，$R”_{10}$是到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

[0195] 在一些实施例中，$R”_{10}$是到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

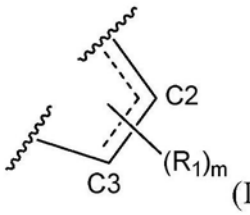
[0196] 在一些实施例中，$R”_{10}$是到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

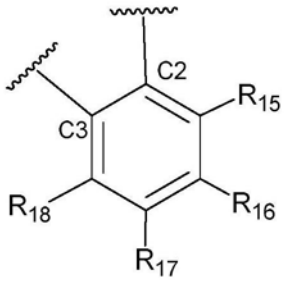
[0197] 在一些实施例中，R”$_{10}$是  ，其中  表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

[0198] 在一些实施例中，R”$_{10}$是  ，其中  表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

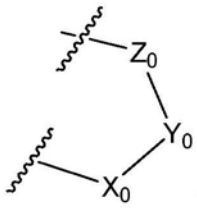
[0199] 在一些实施例中，R”$_{10}$是  ，其中  表示通过R_{10}的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且$R”_7$是R_7。

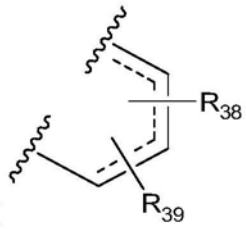
[0200] 在一些实施例中，D’是D1、D2、D3或D4：

[0201] 

(D1)、 

(D2)、



(D3)或 

(D4)；

[0202] 其中在D1中C2与C3之间或C2与C1之间的虚线或在D4中的虚线表示单键或双键的存在；并且

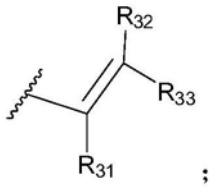
[0203] m是0、1或2；

[0204] 当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是：

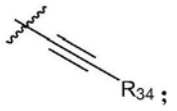
[0205] (i)C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、双-氧基-C_{1-3}亚烷基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$；

[0206] (ii)C_{1-5}烷基；

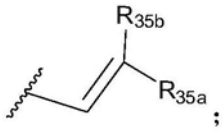
[0207] (iii)C_{3-6}环烷基；



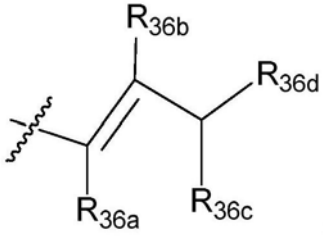
(iv)；

[0208] 

(vi)；



(vii)；

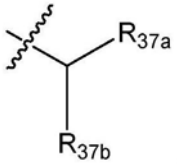
[0209] 

或(viii)；

[0210] (viii)卤基；

[0211] 当D'是D1,C2与C3之间的虚线是单键,并且m是1时,R_1是:

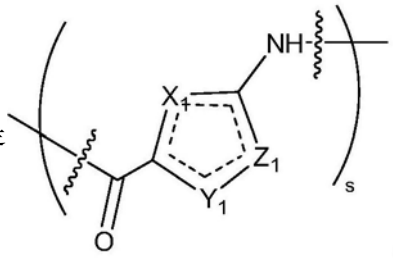
[0212] (i)-OH、=O、$=CH_2$、-CN、$-R_2$、$-OR_2$、卤基、$=CH-R_6$、$=C(R_6)_2$、$-O-SO_2R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO或-COOH;或

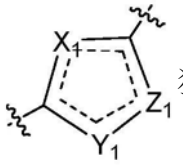
[0213] 

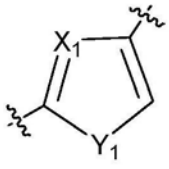
(ii) 。

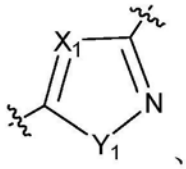
[0214] 当D'是D1并且m是2时,各R_1独立地是卤基并且两个R_1均结合至相同碳原子或一个是结合至C2并且另一个是结合至C3;

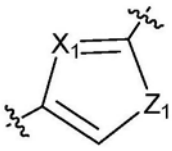
[0215] T是C_{1-10}亚烷基连接基团;

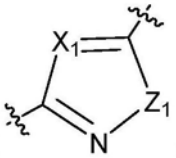
[0216] A是 

, 其中A的-NH基团是连接至式(IV)的-C(O)-T-部分并且A的C=O部分是连接至E;且各 

独立地是 

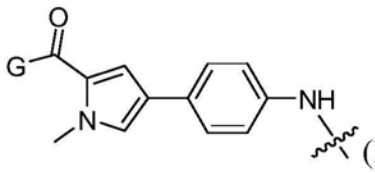
、 

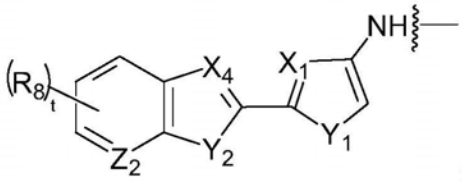
、 

或 

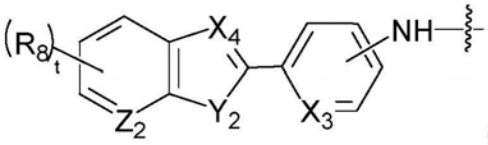
;

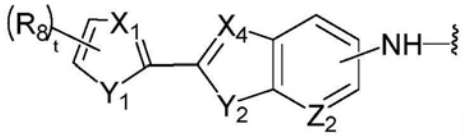
[0217] E是E1、E2、E3、E4、E5或E6:



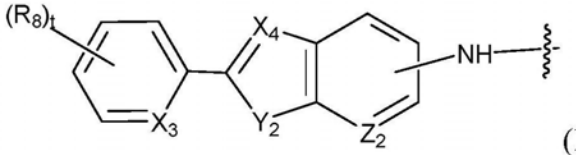
(E1)、 

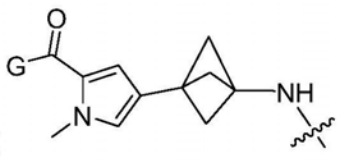
(E2)、

[0218] 

(E3)、 

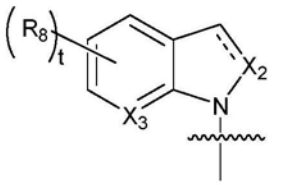
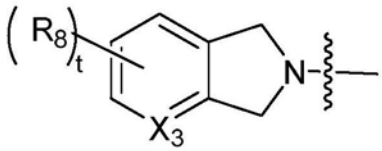
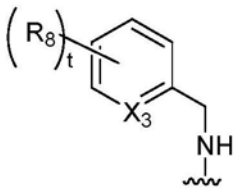
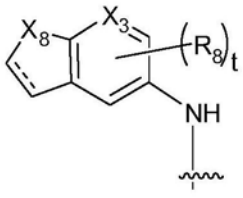
(E4)、



(E5);或 

(E6);

[0219] G是G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}、$-NR_{13}R_{14}$、O-$(CH_2)_3-NH_2$、$-O-CH(CH_3)-(CH_2)_2-NH_2$或$-NH-(CH_2)_3-O-C(=O)-CH(CH_3)-NH_2$:

[0220] 
(G1)、

(G2)、

(G3)或

(G4)；

[0221] 其中G1或G4中的虚线表示单键或双键的存在；

[0222] R_2和R_3在每次出现时独立地任选地经取代的C_{1-8}烷基、任选地经取代的C_{2-8}烯基、任选地经取代的C_{2-8}炔基、任选地经取代的C_{3-8}环烷基、任选地经取代的3至20元杂环烷基、任选地经取代的C_{6-20}芳基或任选地经取代的5至20元杂芳基，和任选地关于基团NR_2R_3，R_2和R_3与其结合的氮原子一起形成任选地经取代的4、5、6或7元杂环烷基或任选地经取代的5或6元杂芳基；

[0223] R_4、R_5和R_7各自独立地是-H、$-R_2$、-OH、$-OR_2$、-SH、$-SR_2$、$-NH_2$、$-NHR_2$、$-NR_2R_3$、$-NO_2$、$-SnMe_3$、卤基或聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$；或R_4和R_7一起形成双-氧基$-C_{1-3}$亚烷基；

[0224] 各R_6独立地是-H、$-R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO、$-CO_2H$或卤基；

[0225] 各R_8独立地是-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、$-CONR_{13}R_{14}$、$-CO-NH-(C_{1-6}$亚烷基$)-R_{13a}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$、$-R_{20}-R_{21}-NR_{13}R_{14}$、$-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$或$-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$；

[0226] 各R_9独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

[0227] R^{10}是-H或氮保护基；

[0228] R^{11}是$-QR^Q$或$-SO_xM$；

[0229] 或R^{10}和R^{11}与其分别结合的氮原子和碳原子一起形成N=C双键；

[0230] 各R_{12}独立地是C_{1-7}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

[0231] R_{13}和R_{14}在每次出现时各自独立地是H、C_{1-10}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

[0232] 各R_{13a}独立地是-OH或$-NR_{13}R_{14}$；

[0233] R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自独立地是-H、-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$或$-NH(C=NH)NH_2$；

[0234] 各R_{19}独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

[0235] 各R_{20}独立地是键、C_{6-10}亚芳基、3至14元亚杂环烷基或5至12元亚杂芳基；

[0236] 各R_{21}独立地是键或C_{1-10}亚烷基；

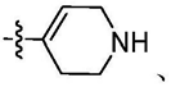
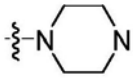
[0237] R_{31}、R_{32}和R_{33}各自独立地是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基或环丙基，其中R_1基团中

的碳原子的总数是不超过5；

[0238] R_{34}是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、环丙基或苯基，其中所述苯基任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代；

[0239] R_{35a}和R_{35b}中的一个是-H并且另一个是经任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代的苯基；

[0240] R_{36a}、R_{36b}、R_{36c}各自独立地是-H或C_{1-2}烷基；

[0241] R_{36d}是-OH、-SH、-COOH、-C(O)H、-N=C=O、$-NHNH_2$、$-CONHNH_2$、  、  或NHR^N，其中R^N是-H或C_{1-4}烷基；

[0242] R_{37a}和R_{37b}各自独立地是-H、-F、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基，其中所述烷基和烯基任选地经C_{1-4}烷基酰胺基或C_{1-4}烷基酯取代；或当R_{37a}和R_{37b}中的一个是-H时，另一个是-CN或C_{1-4}烷基酯；

[0243] R_{38}和R_{39}各自独立地是H、R_{13}、$=CH_2$、$=CH-(CH_2)_{s1}-CH_3$、=O、$(CH_2)_{s1}-OR_{13}$、$(CH_2)_{s1}-CO_2R_{13}$、$(CH_2)_{s1}-NR_{13}R_{14}$、$O-(CH_2)_2-NR_{13}R_{14}$、$NH-C(O)-R_{13}$、$O-(CH_2)s-NH-C(O)-R_{13}$、$O-(CH_2)s-C(O)NHR_{13}$、$(CH_2)_{s1}OS(=O)_2R_{13}$、$O-SO_2R_{13}$、$(CH_2)_{s1}-C(O)R_{13}$和$(CH_2)_{s1}-C(O)NR_{13}R_{14}$；

[0244] X_0是CH_2、NR_6、C=O、BH、SO或SO_2；

[0245] Y_0是O、CH_2、NR_6或S；

[0246] Z_0是不存在的或$(CH_2)_n$；

[0247] 各X_1独立地是CR_b或N；

[0248] 各Y_1独立地是CH、NR_a、O或S；

[0249] 各Z_1独立地是CH、NR_a、O或S；

[0250] 各R_a独立地是H或C_{1-4}烷基；

[0251] 各R_b独立地是H、OH、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；

[0252] X_2是CH、CH_2或N；

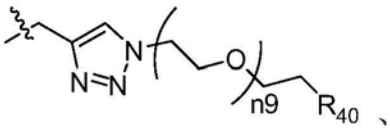
[0253] X_3是CH或N；

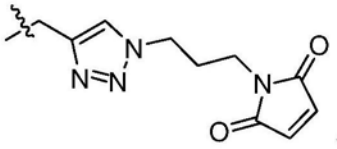
[0254] X_4是NH、O或S；

[0255] X_8是NH、O或S；

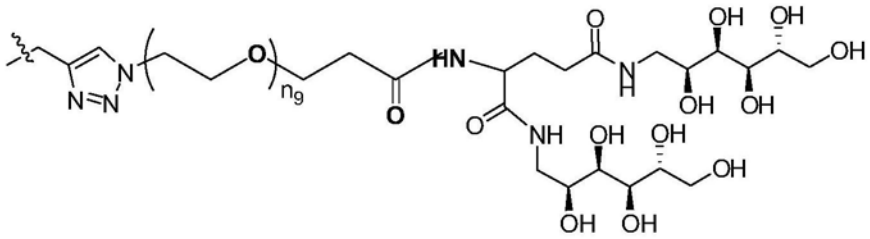
[0256] Q是O、S或NH；

[0257] 当Q是S或NH时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基；或

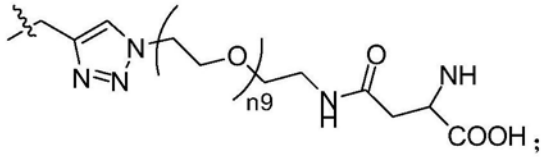
[0258] 当Q是O时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基、$-SO_xM$、$-PO_3M$、$-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2-CH_2O)_{n9}-(CH_2)_2-R_{40}$、$-C(O)-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-C(O)O-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-C(O)NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_n-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、糖部分、  、



、



；或



；

[0259] 各M独立地是H或药学上可接受的单价阳离子；

[0260] n是1、2或3；

[0261] n_9是1、2、3、4、5、6、8、12或24；

[0262] 各r独立地是自1至200的整数；

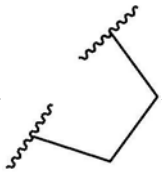
[0263] s是1、2、3、4、5或6；

[0264] s_1是0、1、2、3、4、5或6；

[0265] t是0、1或2；

[0266] R_{40}是-SO_3H、-COOH、-C(O)NH$(CH_2)_2SO_3H$或-C(O)NH$(CH_2)_2$COOH；并且

[0267] 各x独立地是2或3。

[0268] 在一些实施例中，当D是  且s是0，且T是-$(CH_2)_{3或4}$-时，E不为E3，其中X_4是N，Y_2是O或S，Z_2是CH，t是0、1或2，且R_8是氟。

[0269] 在一些实施例中，当s是1且E是E3时，t不为0，并且R_8不为C_{1-4}烷基、-C(O)-O-C_{1-4}烷基、3至14元杂环烷基或-O-$(CH_2)_{1-4}$-(3至14元杂环烷基)。

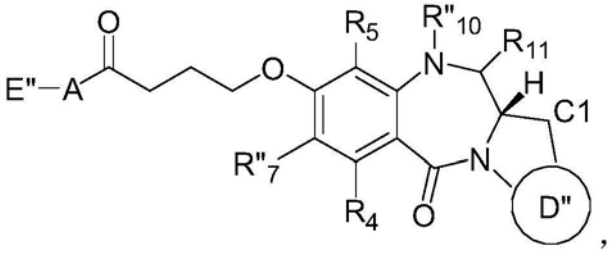
[0270] 在一些实施例中，当s是1且E是E4或E5，其中X_4是CH，Y_2是O或S，并且Z_2是CH时，t不为0，并且R_8不为C_{1-4}烷基、-C(O)-O-C_{1-4}烷基、3至14元杂环烷基或-O-$(CH_2)_{1-4}$-(3至14元杂环烷基)。

[0271] 在一些实施例中，当s是0，E是E1，并且G是-$NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}和R_{14}中的一个是H时，另一个不为5至9元杂芳基或苯基。

[0272] 在一些实施例中，当G是G4，其中虚线表示双键的存在，X_3是CH，并且X_8是O或S时，s是2、3、4、5或6。在一些实施例中，s是2。在一些实施例中，s是3。在一些实施例中，s是4。在一些实施例中，s是5。在一些实施例中，s是6。

[0273] 在一些实施例中，当X_8是O或S时，s是2、3、4、5或6。在一些实施例中，s是2。在一些实施例中，s是3。在一些实施例中，s是4。在一些实施例中，s是5。在一些实施例中，s是6。

[0274] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(IV-a):

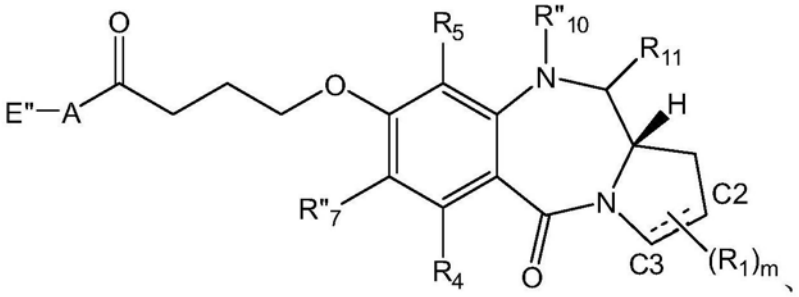
[0275] 

(IV-a)

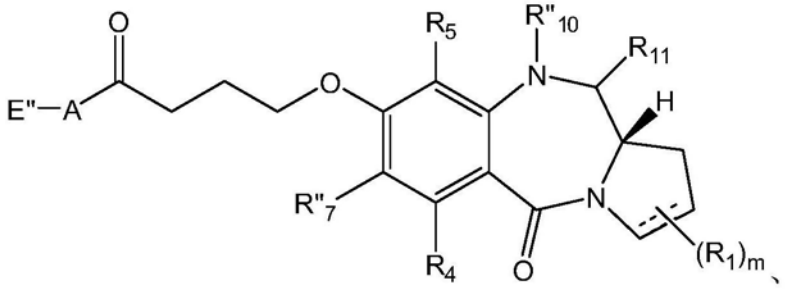
[0276] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0277] 在一些实施例中,D'是D1。

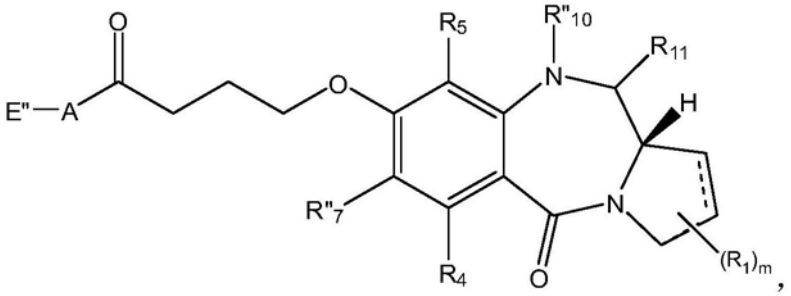
[0278] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(V-1)、(V-2)和(V-3)中的任何一个:



(V-1)

[0279] 

(V-2)

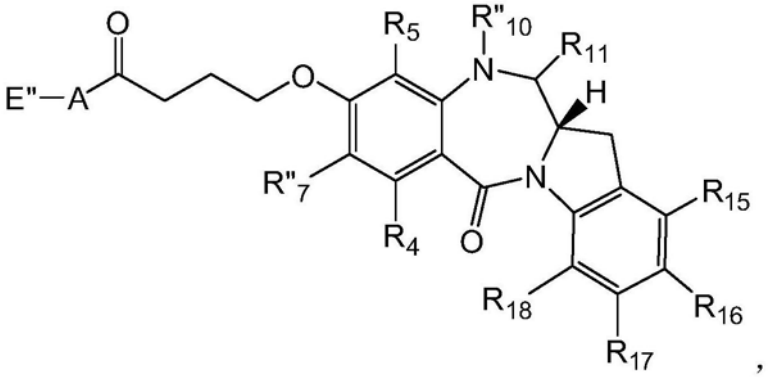
[0280] 

(V-3)

[0281] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0282] 在一些实施例中,D'是D2。

[0283] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(VI-1):

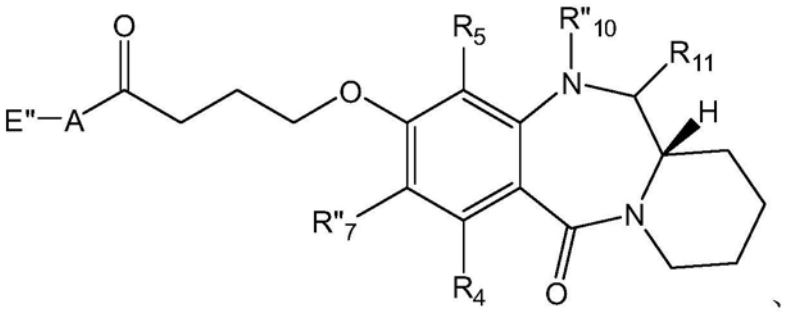
[0284] 

(VI-1)

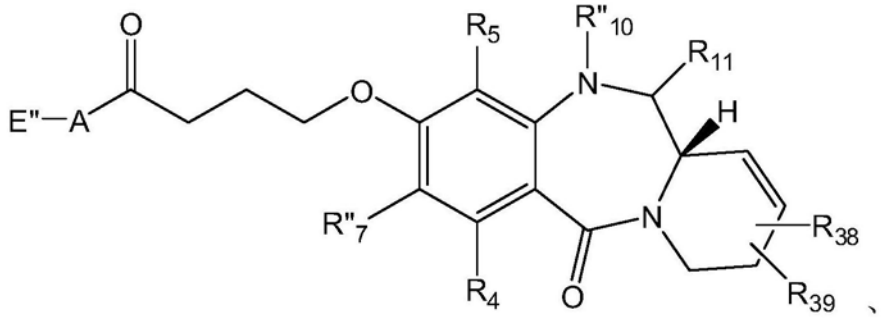
[0285] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0286] 在一些实施例中,D'是D3或D4。

[0287] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3):

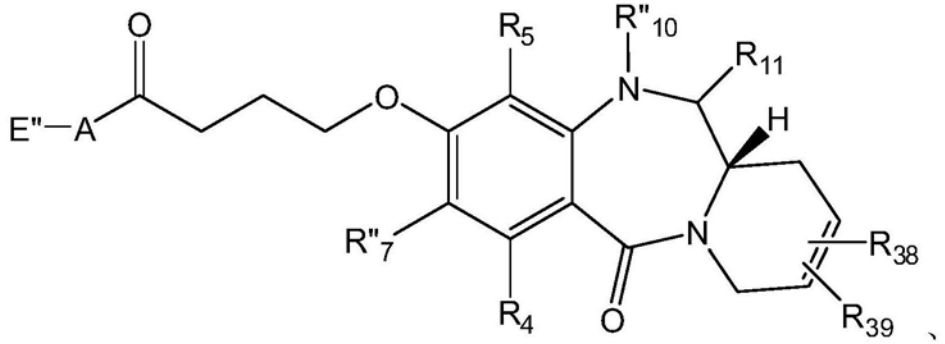
[0288] 

(VII)

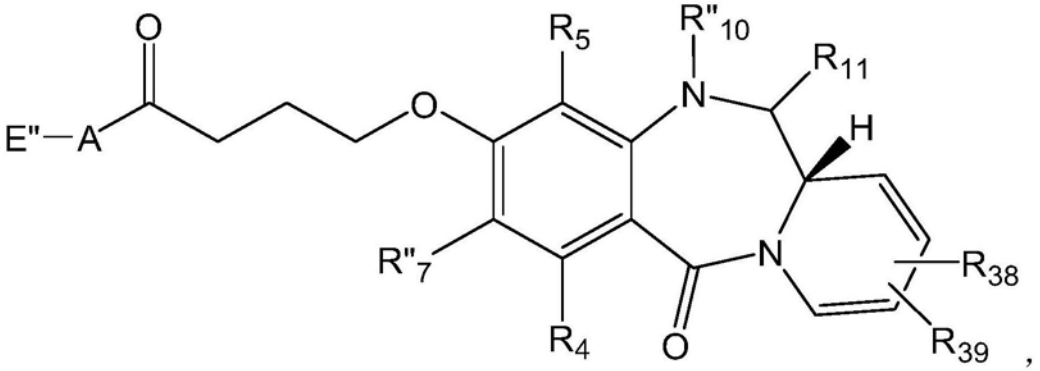


(VII-1)

[0289]



(VII-2)

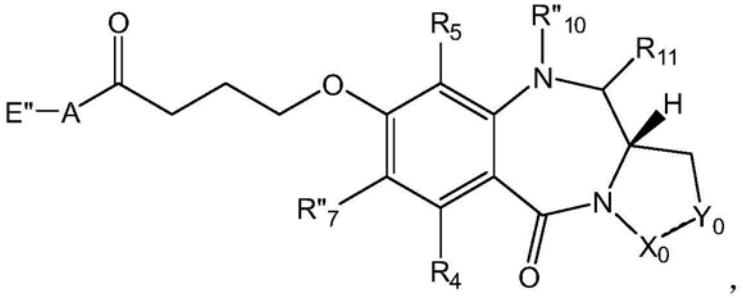


(VII-3)

[0290] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0291] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(VIII):

[0292]

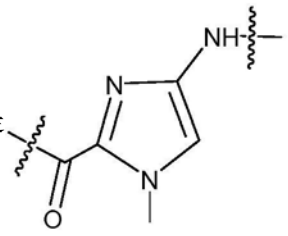
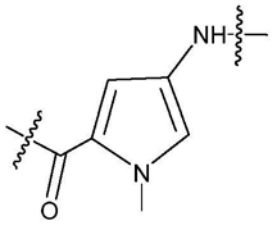
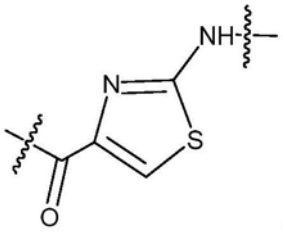


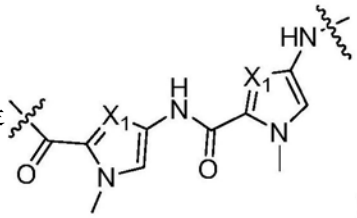
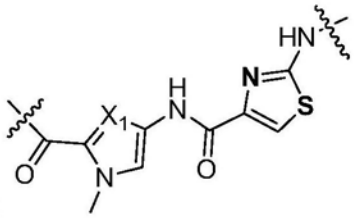
(VIII)

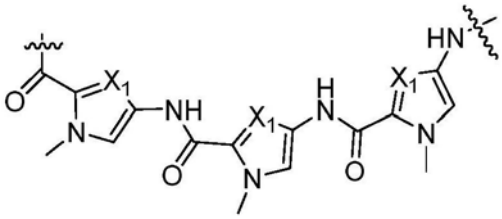
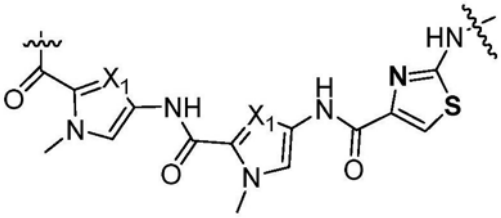
[0293] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可

接受的盐或溶剂合物。

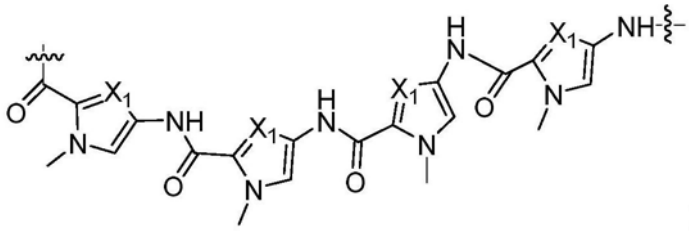
[0294] 在一些实施例中，T是C_{2-4}亚烷基连接基团。

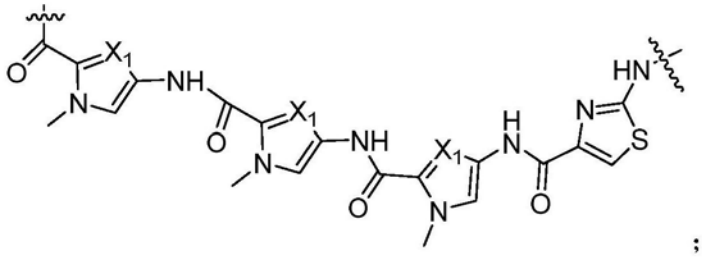
[0295] 在一些实施例中，A是  、  或  。

[0296] 在一些实施例中，A是  或  ；其中各X_1独立地是CH或N。

[0297] 在一些实施例中，A是  或  ；其中各X_1独立地是CH或N。

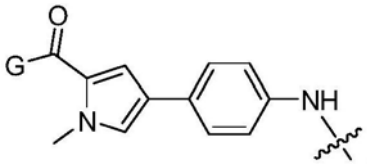
[0298] 在一些实施例中，A是：

[0299]  或

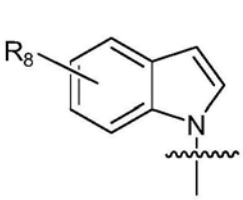
[0300] 

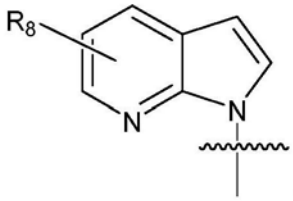
;

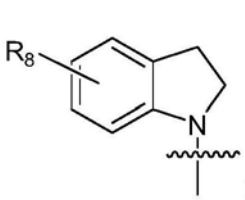
[0301] 其中各X_1独立地是CH或N。

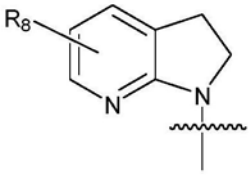
[0302] 在一些实施例中,E是 

。在一些实施例中,E是



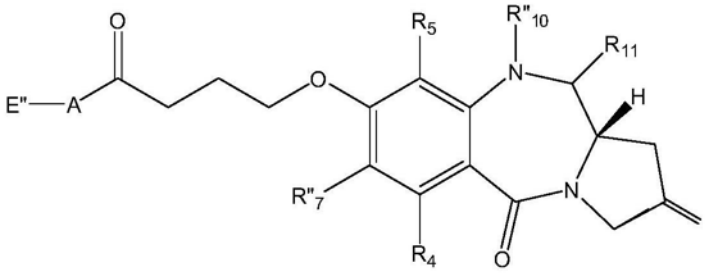
、 

、 

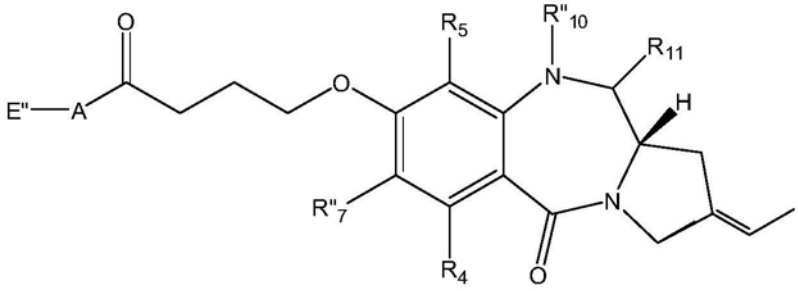
或 

。

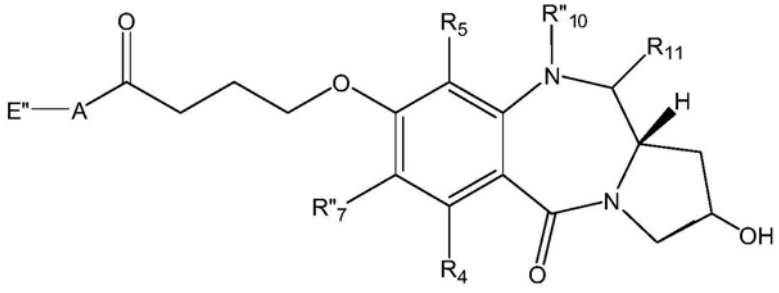
[0303] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(IX-a)至(IX-r)中的任何一个:



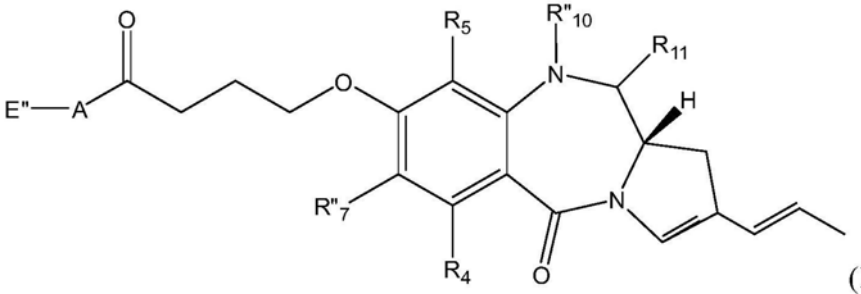
(IX-a)、

[0304] 

(IX-b)、

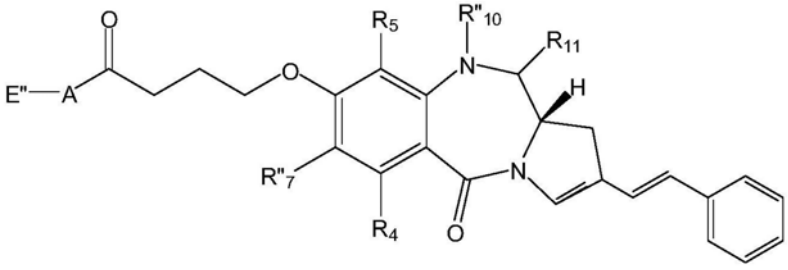


(IX-c)、

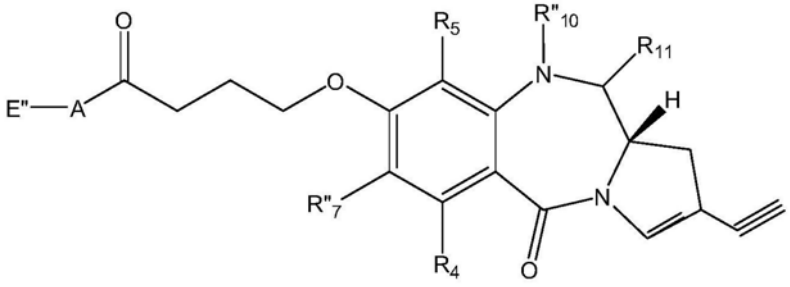


(IX-d)、

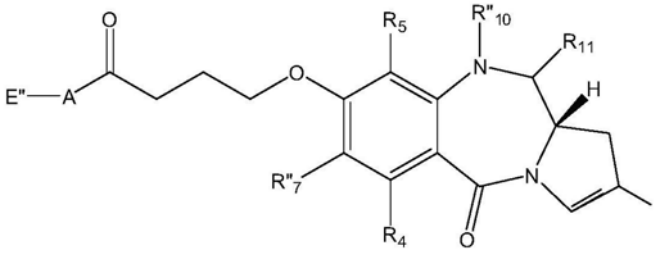
[0305]



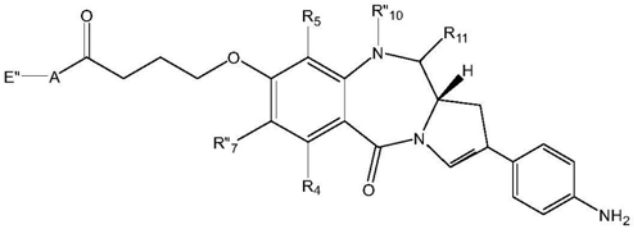
(IX-e)、



(IX-f)、

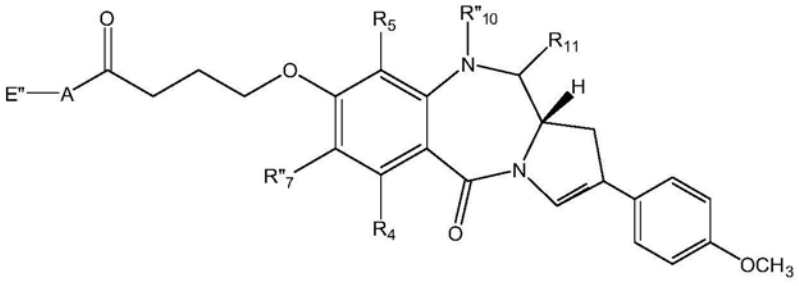


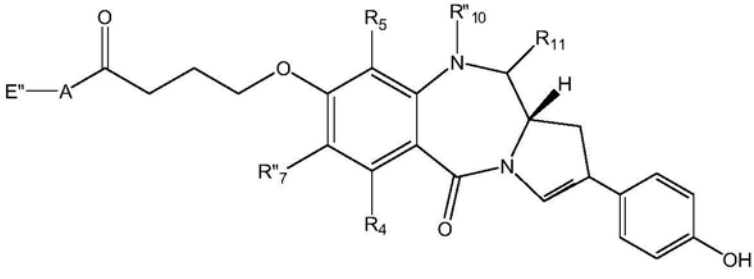
(IX-g)、

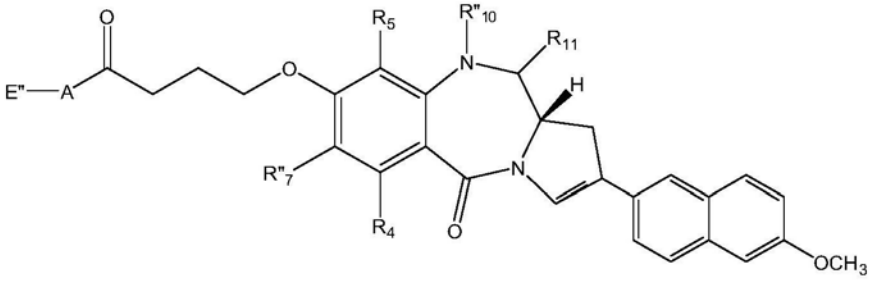


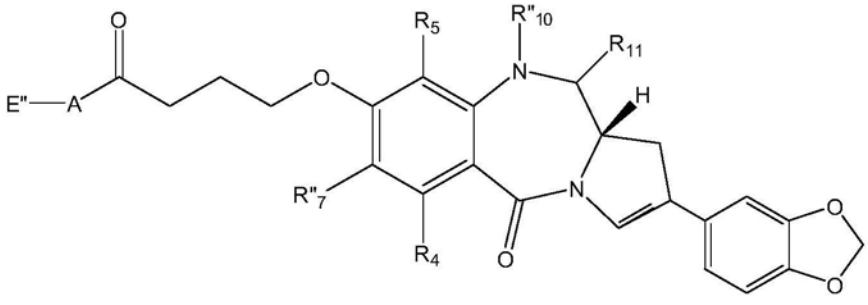
(IX-h)、

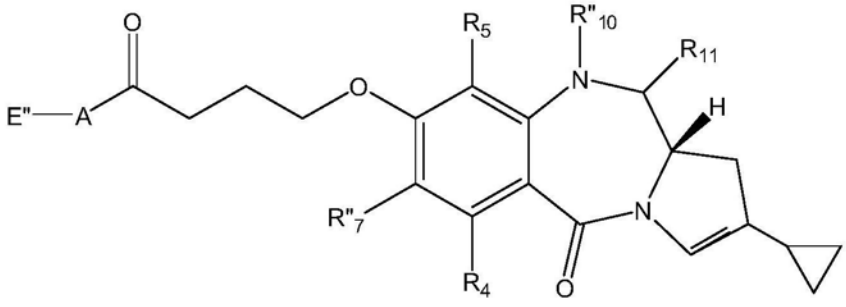
[0306]

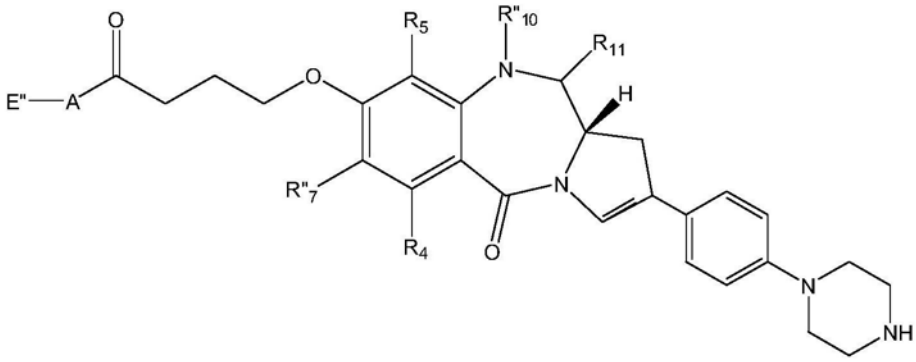

(IX-i)、

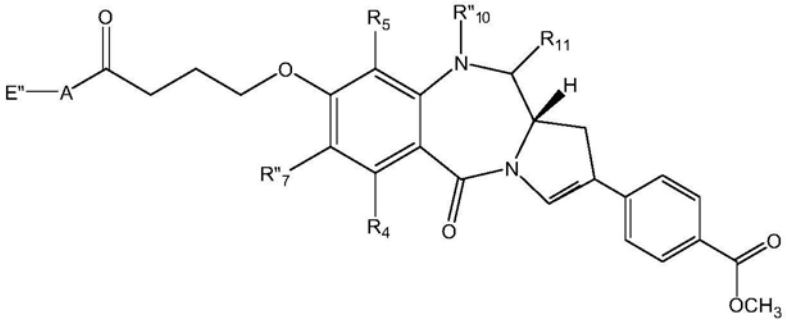

(IX-j)、


(IX-k)、

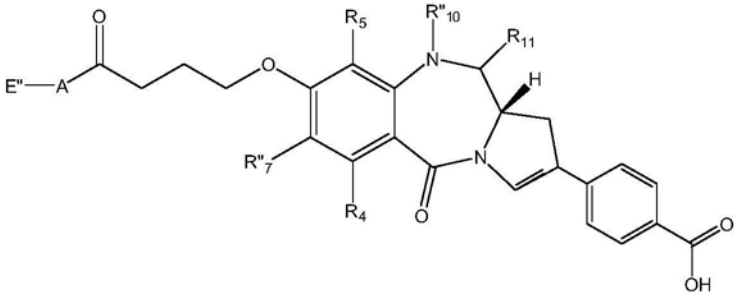

(IX-l)、

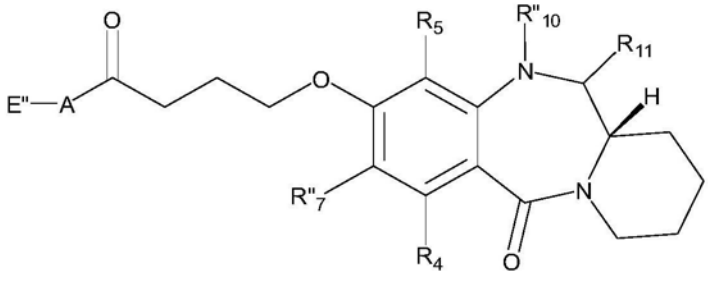

(IX-m)、

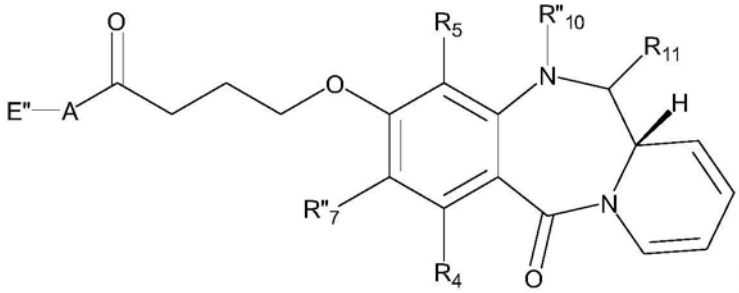

(IX-n)、


(IX-o)、

[0307]

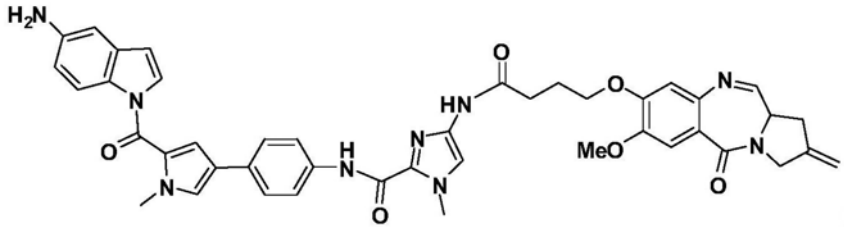

(IX-p)、


(IX-q)、

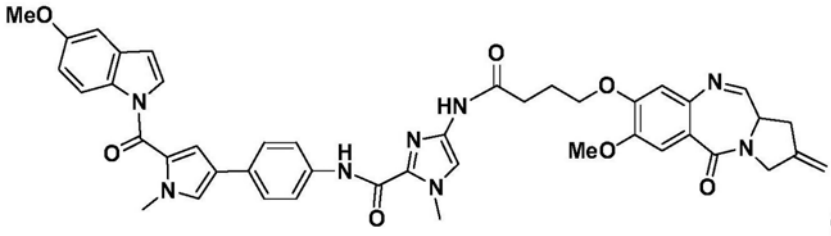

(IX-r)，

[0308] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施例中，所述PBD药物部分(D)在连接至所述共轭物的另一部分之前对应于选自以下的化合物：表1中列举的化合物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

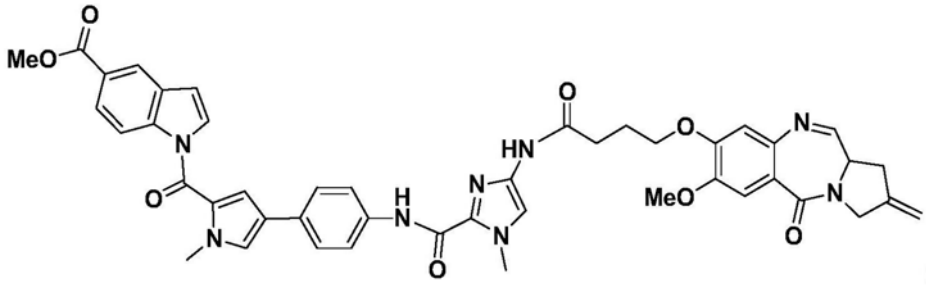
[0309] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)在连接至所述共轭物的另一部分之前对应于式(XIIIa)至(XIIIm)化合物中的任何一个:



(XIIIa)、

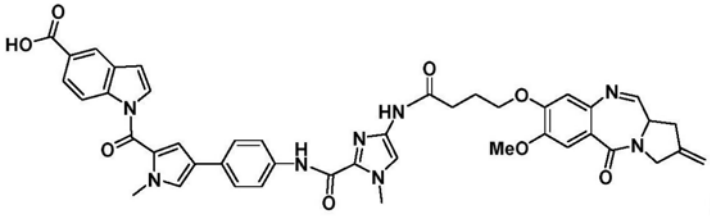


(XIIIb)、

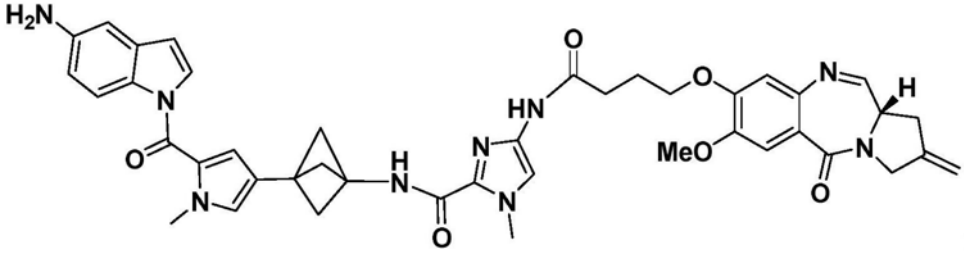


(XIIIc)、

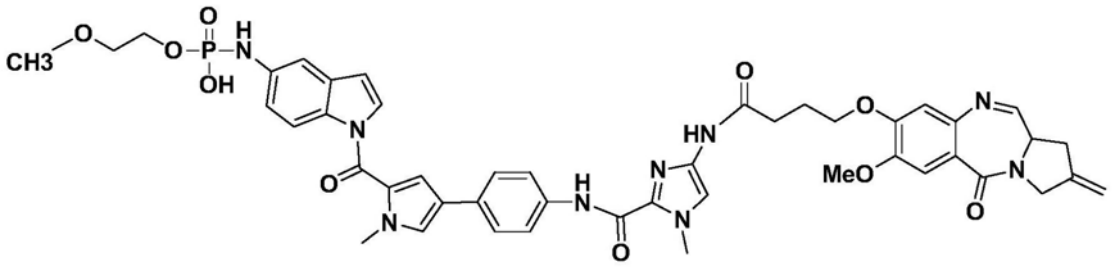
[0310]



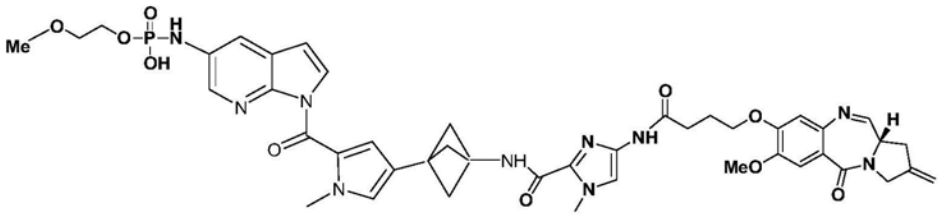
(XIIId)、



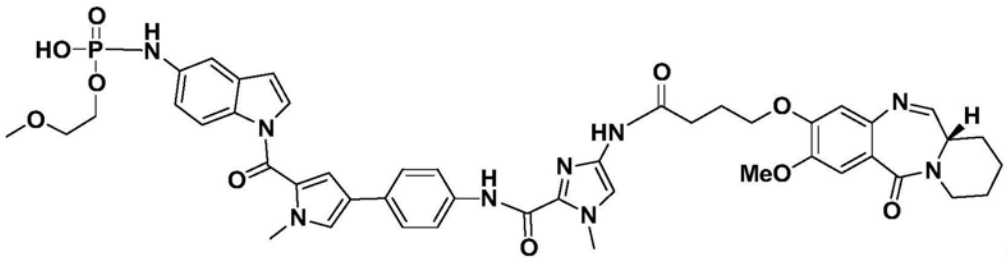
(XIIIe)、



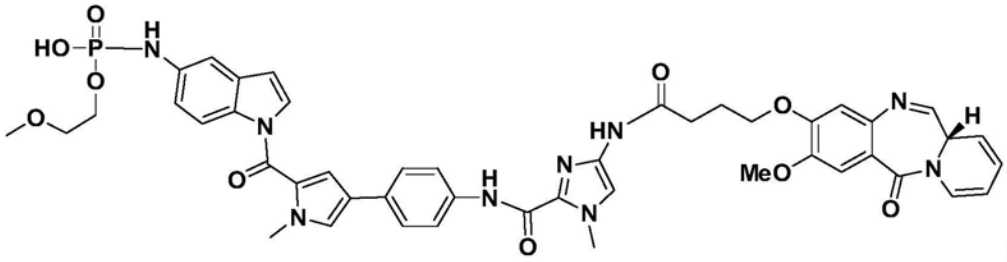
(XIIIf)、



(XIIIg)、

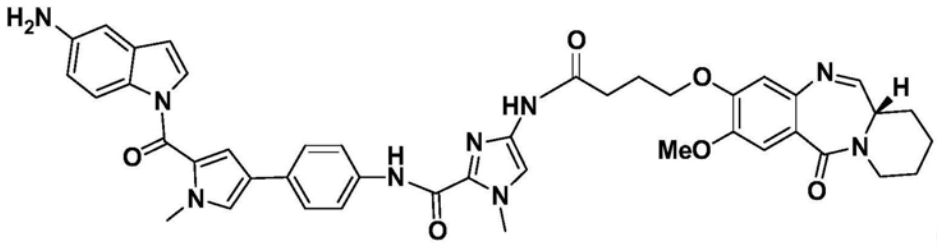


(XIIIh)、

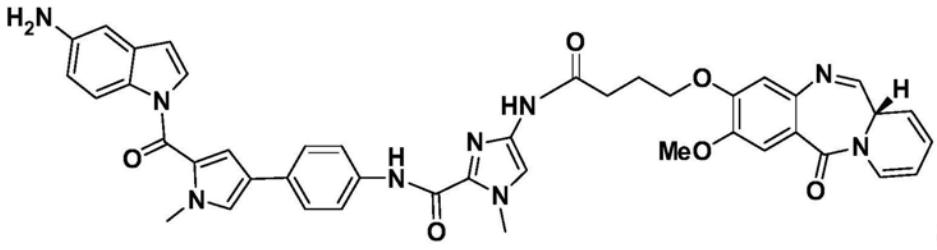


(XIIIi)、

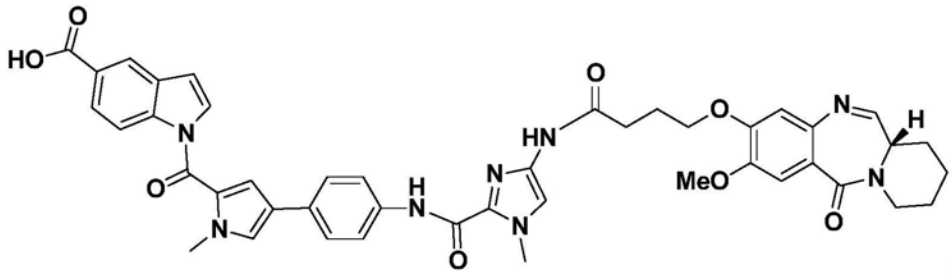
[0311]



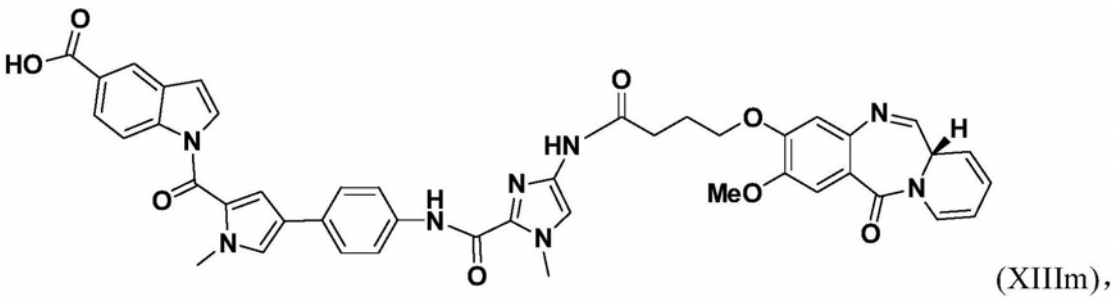
(XIIIj)、



(XIIIk)、



(XIIIl)或

[0312] 

(XIIIm),

[0313] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0314] 在一些实施例中，所述PBD药物部分(D)是选自表1A中列举的共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0315] 在一些实施例中，所述共轭物是选自表2中列举的共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、和所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0316] 一些方面，本公开提供一种药学组合物，其包含如前述技术方案中任一项的共轭物和药学上可接受的载剂。

[0317] 一些方面，本公开提供一种治疗或预防疾病或失调症的方法，其包括向有需要个体施用药学有效量的如前述技术方案中任一项的共轭物。

[0318] 在一些实施例中，所述疾病或失调症是癌症。

[0319] 一些方面，本公开提供本文公开的共轭物，其用于治疗或预防疾病或失调症。

[0320] 一些方面，本公开提供本文公开的共轭物在治疗或预防疾病或失调症中的用途。

[0321] 一些方面，本公开提供本文公开的共轭物在制造用以治疗治疗或预防疾病或失调症的药物中的用途。

[0322] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域中的一般技术人员通常了解相同的含义。在本说明书中，除非上下文另有明确规定，否则单数形式也包括复数。尽管与本文描述的那些类似或等效的方法和材料可用于本发明的实务或测试中，但下文描述合适的方法和材料。本文提及的所有公开案、专利申请、专利案和其它参考文献是以引用的方式结合在此。不承认本文引用的参考文献是本发明的现有技术。在冲突的情况下，以本说明书(包括定义)为准。另外，材料、方法和实例仅为说明性的，且无意限制本发明。

[0323] 本公开的其它特征和优点将自下列实施方式和权利要求书显而易知。

附图说明

[0324] 图1阐述共轭物10在1mg/kg下或在3mg/kg下的抗肿瘤效用；如在Calu-3小鼠肿瘤异种移植模型中所测量。

[0325] 图2阐述共轭物10、共轭物26和共轭物36各自在1mg/kg下和在3mg/kg下，和共轭物31、共轭物38和共轭物46各自在1mg/kg下的抗肿瘤效用；如在Calu-3小鼠肿瘤异种移植模型中所测量。

[0326] 图3阐述共轭物61和共轭物63各自在1mg/kg下或在3mg/kg下，和共轭物62和共轭物64各自在3mg/kg下的抗肿瘤效用；如在DLD1小鼠肿瘤异种移植模型中所测量。

[0327] 图4阐述共轭物135在1mg/kg下和在3mg/kg下，共轭物135A在2.2mg/kg下，共轭物136在2.2mg/kg下和在4.4mg/kg下，和共轭物136A在3mg/kg下的抗肿瘤效用；如在OVCAR-3小鼠肿瘤异种移植模型中所测量。

[0328] 图5阐述共轭物10A在3mg/kg下的抗肿瘤效用；如在HT-29小鼠肿瘤异种移植模型中所测量。

具体实施方式

[0329] 一些方面，本公开尤其提供式(I)共轭物(例如，抗体-药物共轭物(ADC))：

[0330] PBRM-$[L^C-D]_{d15}$

[0331] (I)

[0332] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0333] PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

[0334] L^C是将所述PBRM连接至D的连接基团单元；

[0335] D是PBD药物部分；并且

[0336] d_{15}是自约1至约20的整数。

[0337] 在一些实施例中，式(I)共轭物包括其中针对PBRM、L^C、D和d_{15}中的一个所定义的部分中的每一个可与针对PBRM、L^C、D和d_{15}中的其它所定义的部分中的任何一个组合的那些。

[0338] 在一些实施例中，PBRM是结合至标靶部分的靶向剂。在一些实施例中，所述PBRM是特异性结合至细胞组分的细胞结合剂。在一些实施例中，所述PBRM特异性结合至受关注的靶分子。

[0339] 在一些实施例中，共轭物容许将PBD药物部分(D)递送至个体(例如，人类)中的优选部位。在一些实施例中，所述共轭物容许以活性形式释放PBD药物部分(D)以达成其预期治疗效应。

[0340] 在一些实施例中，共轭物包含通过连接基团单元(L^C)共价连接至细胞结合剂的PBD药物部分(D)。

[0341] 在一些实施例中，连接基团单元是双官能或多官能部分，其能够连接一或多个PBD药物部分(D)和抗体单元(Ab)以形成抗体-药物共轭物(ADC)。所述连接基团单元在细胞外部(即，细胞外)可以是稳定的，或其可通过酵素活性、水解或其它代谢条件裂解。

[0342] 在一些实施例中，ADC的连接基团单元防止ADC聚集和/或使ADC在水性介质中和在单体状态下易溶。

[0343] 在一些实施例中，ADC的连接基团单元是细胞外稳定的。在一些实施例中，在运输或递送至细胞中之前，所述ADC是优选稳定的且保持完整(即，所述抗体保持连接至药物部分)。在一些实施例中，所述连接基团单元在靶细胞外部是稳定的且可在细胞内部以有效速率裂解。例如，所述连接基团单元可(i)维持所述抗体的特异性结合性质；(ii)容许细胞内递送共轭物或治疗剂；(iii)保持稳定且完整(即，不裂解)，直至已将所述共轭物递送或运输至其靶向位点；和/或(iv)维持PBD药物部分的细胞毒性、细胞杀死效应或细胞生长抑制效应。ADC的稳定性可通过标准分析技术如质谱术、HPLC和分离/分析技术LC/MS加以测量。

[0344] 抗体和PBD药物部分的共价结合要求连接基团单元具有两个反应性官能团(即，在反应性意义上二价)。适用于结合两个或更多个官能或生物活性部分的二价连接基团单元

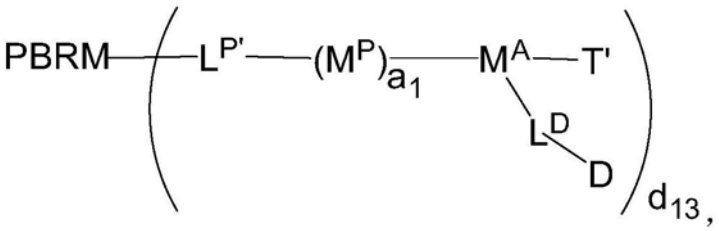
包括(但不限于)肽、核酸、药物、毒素、抗体、半抗原和信息基团。一些已知的二价连接基团单元和其所得共轭物已经描述(郝曼森G.T.(Hermanson,G.T.)(1996)生物共轭技术(Bioconjugate Techniques);美国学术出版社(Academic Press):纽约(New York),第234至242页)。

[0345] 在一些实施例中,连接基团单元可经调节聚集、溶解度和/或反应性的一或多个基团取代。在一些实施例中,磺酸酯基取代基可增加试剂的水溶性并促进连接基团试剂与抗体或PBD药物部分的偶合反应,或促进抗体-连接基团试剂(Ab-L)与PBD药物部分(D)的偶合反应,或PBD药物-连接基团试剂(D-L)与抗体单元(Ab)的偶合反应,取决于用于制备ADC的合成途径。

[0346] 一些方面,本公开提供制备本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))的方法。抗体-药物共轭物(ADC)可使用具有用于结合至PBD药物部分(D)和结合至抗体单元(Ab)的反应性官能团的连接基团单元便利地制备。在一些实施例中,抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇或氨(例如,N端或氨基酸侧链,如赖氨酸)可与连接基团或间隔试剂、PBD药物部分(D)或PBD药物-连接基团试剂(D-RL)的官能团形成键。

[0347] 抗体-药物共轭物(ADC)I型:

[0348] 在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))是具有式(II):

[0349] 

(II)

[0350] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

[0351] 其中:

[0352] PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

[0353] D在每次出现时独立地是PBD药物部分;

[0354] $L^{P'}$是将所述PBRM连接至M^P的二价连接基团部分;其中对应的单价部分L^P含有可与所述PBRM的官能团形成共价键的官能团W^P;

[0355] M^P是伸展单元;

[0356] a_1是自0至1的整数;

[0357] M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分;

[0358] T'是亲水性基团,并且T'与M^A之间的—≋—表示T'和M^A的直接或间接结合;

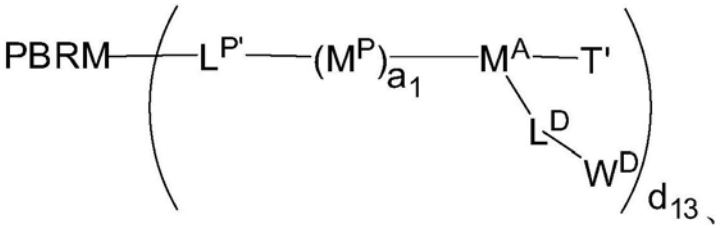
[0359] L^D在每次出现时独立地是将D连接至M^A的二价连接基团部分且包含至少一个可裂解键使得当所述键断裂时,D是以活性形式释放用于其预期治疗效应;并且

[0360] d_{13}是自1至14的整数。

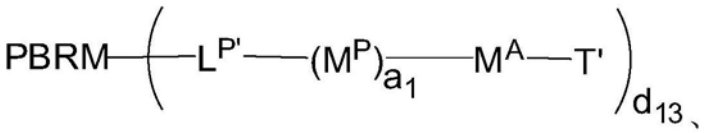
[0361] 在一些实施例中,式(II)共轭物包括其中针对PBRM、D、$L^{P'}$、L^P、W^P、M^P、a_1、M^A、T'、L^D和d_{13}中的一个定义的部分中的每一个可与针对PBRM、D、$L^{P'}$、L^P、W^P、M^P、a_1、M^A、T'、L^D和d_{13}中的

其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

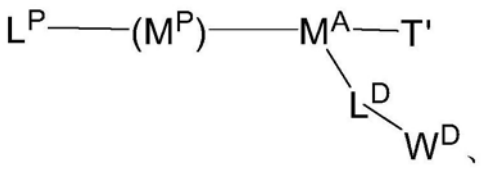
[0362] 一些方面，本公开提供式(IIa)至(IIe)中的任何一个的支架：

[0363] 

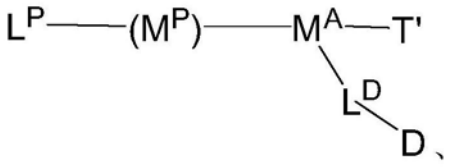
(IIa)



(IIb)

[0364] 

(IIc)



(IId)

[0365] $L^P(M^P)M^AT'$，

[0366] (IIe)

[0367] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

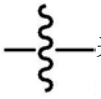
[0368] PBRM表示基于蛋白质的识别分子；

[0369] D在每次出现时独立地是PBD药物部分；

[0370] L^P'是将所述PBRM连接至M^P的二价连接基团部分；其中对应的单价部分L^P含有可与所述PBRM的官能团形成共价键的官能团W^P；

[0371] M^P是伸展单元；

[0372] a_1是自0至1的整数；M^A包含含有至少两个氨基酸的肽部分；

[0373] T'是亲水性基团，并且T'与M^A之间的  表示T'和M^A的直接或间接结合；

[0374] W^D在每次出现时独立地是可与D的官能团形成共价键的官能团；L^D在每次出现时独立地是将W^D或D连接至M^A的二价连接基团部分且L^D包含至少一个可裂解键使得当所述键断裂时，D是以活性形式释放用于其预期治疗效应；并且

[0375] d_{13}是自1至10的整数。

[0376] 在一些实施例中，式(IIa)至(IIe)中的任何一个的共轭物包括其中针对PBRM、D、L^P'、L^P、W^P、M^P、a_1、M^A、T'、L^D、W^D和d_{13}中的一个定义的部分中的每一个可与针对PBRM、D、L^P'、L^P、W^P、M^P、a_1、M^A、T'、L^D、W^D和d_{13}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[0377] 当适用时，本公开的共轭物和支架可包括下列特征中的一或多个。

[0378] 在一些实施例中，d_{13}是自2至14、自2至12、自2至10、自2至8、自2至6、自2至4、自4至10、自4至8、自4至6、自6至14、自6至12、自6至10、自6至8、自8至14、自8至12或自8至10的整数。

[0379] 在一些实施例中，d_{13}是自2至6的整数(例如，d_{13}是2、3、4、5或6)。

[0380] 在一些实施例中，d_{13}是自2至4的整数(例如，d_{13}是2、3或4)。

[0381] 在一些实施例中，d_{13}是自4至6的整数(例如，d_{13}是4、5或6)。

[0382] 在一些实施例中，d_{13}是自6至8的整数(例如，d_{13}是6、7或8)。

[0383] 在一些实施例中，d_{13}是自6至10的整数(例如，d_{13}是6、7、8、9或10)。

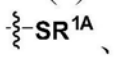
[0384] 在一些实施例中，d_{13}是3至5。

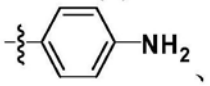
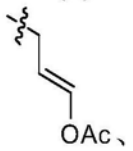
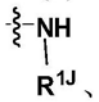
[0385] 在一些实施例中，d_{13}是4或5。

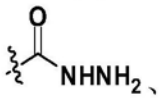
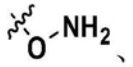
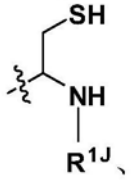
[0386] L^P和L^P'

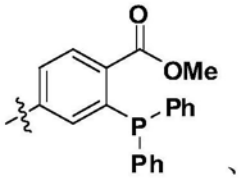
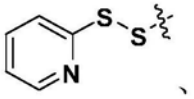
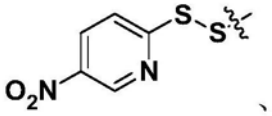
[0387] 在一些实施例中，L^P'是将所述PBRM连接至M^P的二价连接基团部分；其中对应的单价部分是L^P。

[0388] 在一些实施例中，L^P在未连接至PBRM时包含端基W^P，其中各W^P独立地是：

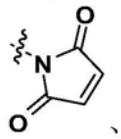
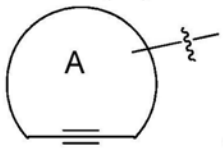
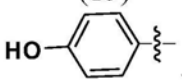
[0389] (1)  、(2)  、(3)  、

(4)  、(5)  、(6)  、

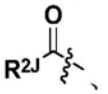
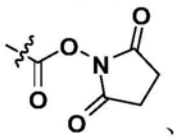
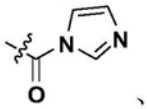
(7)  、(8)  、(9)  、

(10)  、(11)  、(12)  、

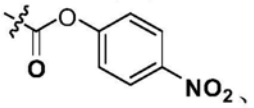
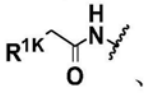
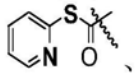
(13) (14) (15)

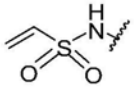
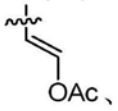
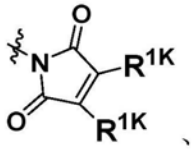
(16) (17) (18)

(19) (20) (21)

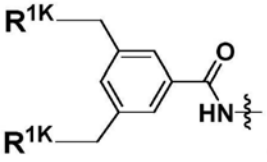
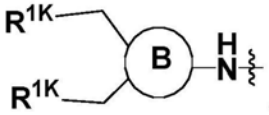
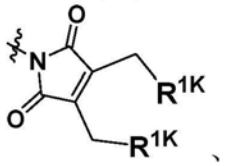




(22) (23) (24)

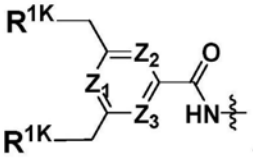




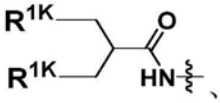
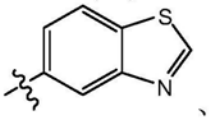
(25) (26) (27)

[0390]

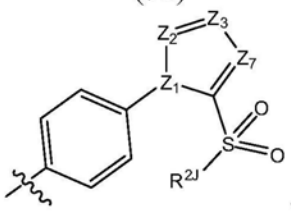
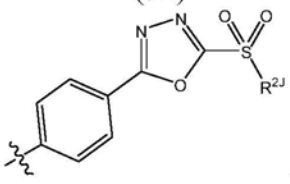
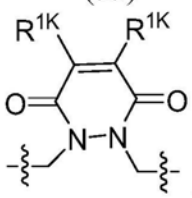




(28) (29) (30)

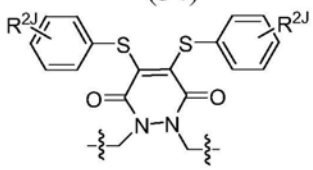
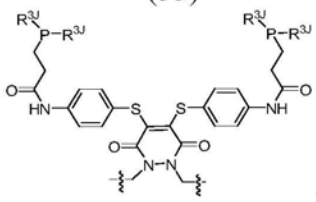
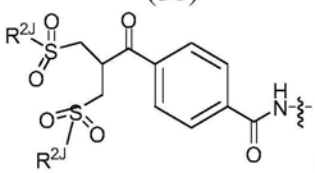

或

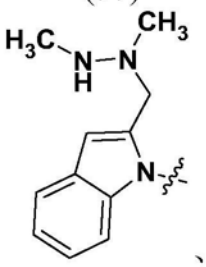
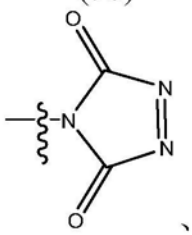
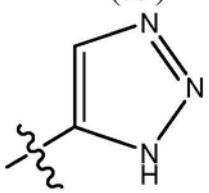



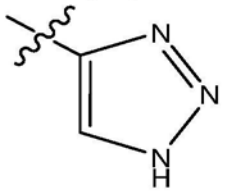
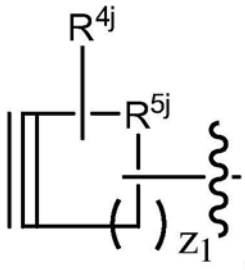
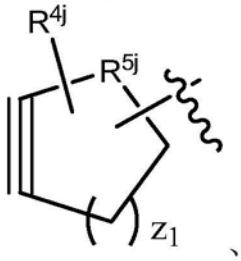
(31) (32) (33)

(34) (35) (36)

(37)  、 (38)  、 (39)  ；或

[0391] (40)  (41)  ；或 (43)  、

[0392] 其中

[0393] R^{1K}是脱离基(例如,卤化物或RC(O)O-,其中R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分)；

[0394] R^{1A}是硫保护基；

[0395] 环A是环烷基或杂环烷基；

[0396] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0397] R^{1J}是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；

[0398] R^{2J}是氢或脂肪族、芳基、杂脂肪族或碳环部分；

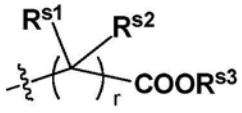
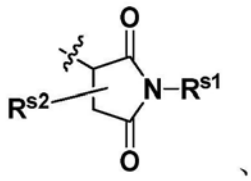
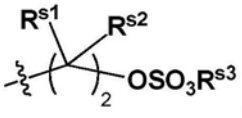
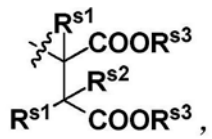
[0399] R^{3J}是C_{1-6}烷基；Z_1、Z_2、Z_3和Z_7各自独立地是碳原子或氮原子；

[0400] R^{4j}是氢、卤素、OR、$-NO_2$、-CN、$-S(O)_2R$、C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基,其中所述C_{1-24}烷基(例如,C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基任选地经一或多个芳基或杂芳基取代;或两个R^{4j}一起形成稠合环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;R是氢或烷基、杂烷基、环烷基或杂环烷基部分；

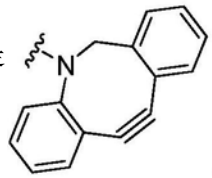
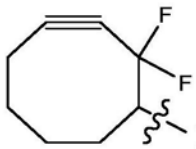
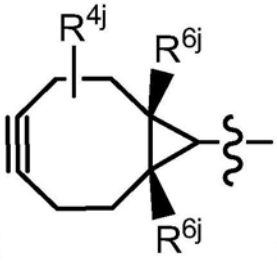
[0401] R^{5j}是$C(R^{4j})_2$、O、S或NR;并且

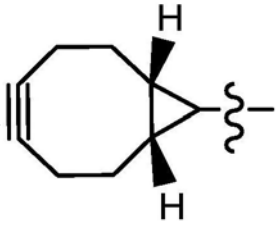
[0402] z_1是整数1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0403] 在一些实施例中,各R^{1K}是卤基或RC(O)O-,其中R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

[0404] 在一些实施例中,各R^{1A}独立地是  、  、  、  ,其中r是1或2并且R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分。

[0405] 在一些实施例中，环A是C_{3-8}环烷基或5至19元杂环烷基。

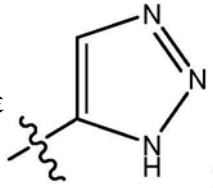
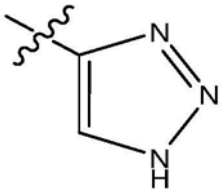
[0406] 在一些实施例中，环A是  、  或  ；其中R^{6j}是氢、卤素、C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基，其中所述C_{1-24}烷基(例如，C_{1-6}烷基)或6至24元芳基或杂芳基任选地经一或多个芳基或杂芳基取代。

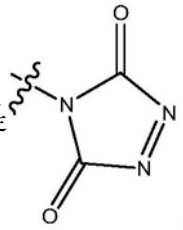
[0407] 在一些实施例中，环A是  。

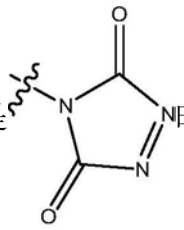
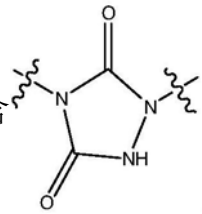
[0408] 在一些实施例中，环A或环B是C_{3-8}环烷基或3至12元杂环烷基。

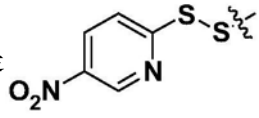
[0409] 在一些实施例中，环A或环B是哌嗪基或哌啶基。

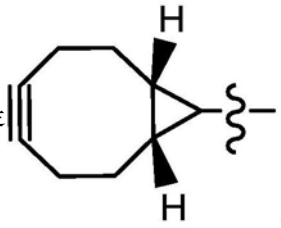
[0410] 在一些实施例中，R^{s1}、R^{s2}和R^{s3}中的每一个是氢或C_{1-6}烷基。

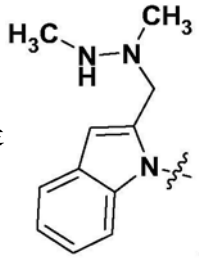
[0411] 在一些实施例中，W^P是  或  。

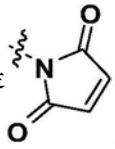
[0412] 在一些实施例中，W^P是  。

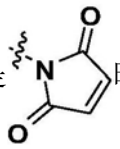
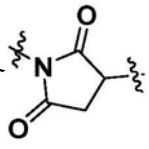
[0413] 在一些实施例中，当W^P是  时，L^P'包含  。

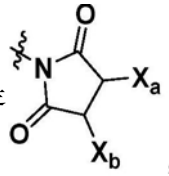
[0414] 在一些实施例中，W^P是  。

[0415] 在一些实施例中，W^P是  。

[0416] 在一些实施例中，W^P是  。

[0417] 在一些实施例中，W^P是  。

[0418] 在一些实施例中，当W^P是  时，L^P'包含  。

[0419] 在一些实施例中，W^P是  其中X_a和X_b中的一个是H并且另一个是马来酰亚胺基阻断部分。在一些实施例中，马来酰亚胺基阻断化合物(即，可与马来酰亚胺反应以将其转化为琥珀酰亚胺的化合物)可用以中止例如连接基团-药物部分与PBRM之间的反应，并且马来酰亚胺基阻断部分是指一经转化即结合至琥珀酰亚胺的化学部分。在一些实施例中，所述马来酰亚胺基阻断部分是马来酰亚胺基一经与含有硫醇的式(II')化合物反应即可共价结合至两个烯烃碳原子中的一个的部分：

[0420] $R_{90}-(CH_2)_d-SH$

[0421] (II')

[0422] 其中：

[0423] R_{90}是NHR_{91}、OH、$COOR_{93}$、$CH(NHR_{91})COOR_{93}$或经取代的苯基；

[0424] R_{93}是氢或C_{1-4}烷基；

[0425] R_{91}是氢、CH_3或CH_3CO并且

[0426] d是自1至3的整数。

[0427] 在一些实施例中，所述马来酰亚胺基阻断化合物是半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸甲酯、N-甲基半胱氨酸、2-巯基乙醇、3-巯基丙酸、2-巯基乙酸、巯基甲醇(即，$HOCH_2SH$)、苯甲基硫醇(其中苯基是经一或多个亲水性取代基取代)或3-胺基丙烷-1-硫醇。苯基上的所述一或多个亲水性取代基包含OH、SH、甲氧基、乙氧基、COOH、CHO、COC_{1-4}烷基、NH_2、F、氰基、SO_3H、PO_3H等。

[0428] 在一些实施例中，所述马来酰亚胺基阻断基团是-S-$(CH_2)_d$-R_{90}，其中：

[0429] R_{90}是OH、COOH或CH$(NHR_{91})COOR_{93}$；

[0430] R_{93}是氢或CH_3；

[0431] R_{91}是氢或CH_3CO；并且

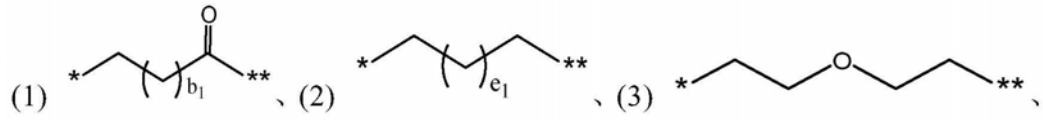
[0432] d是1或2。

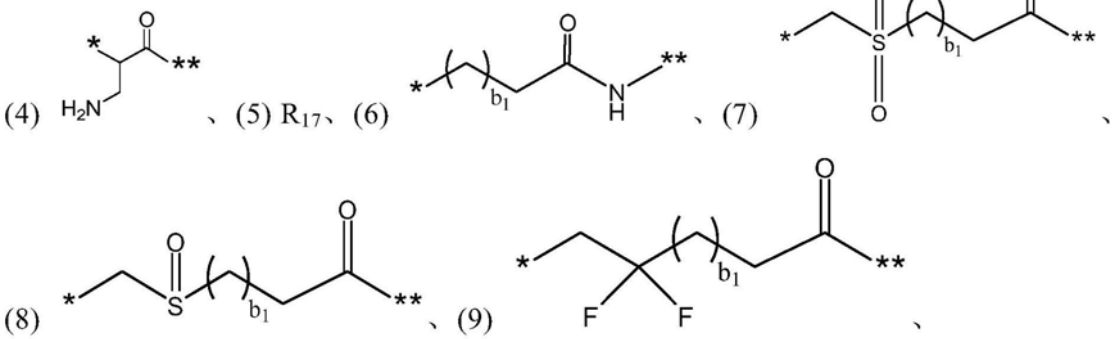
[0433] 在一些实施例中，所述马来酰亚胺基阻断基团是-S-CH_2-CH(NH_2)COOH。

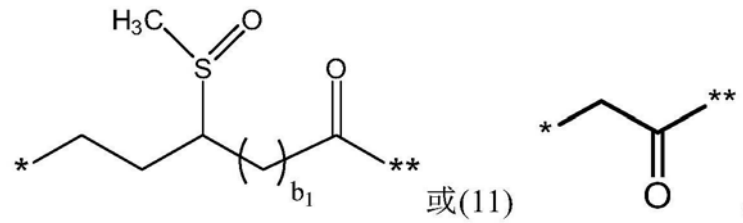
[0434] 伸展单元M^P

[0435] 在一些实施例中，M^P在存在时是-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]$_z$-，其中Z_4连接至$L^{P'}$或L^P且Z_6连接至M^A；其中

[0436] z是1、2或3；

[0437] Z_4是： 

[0438] 

[0439] 

[0440] 其中*表示结合至$L^{P'}$或L^P并且**表示当Z_5或Z_6存在时，结合至Z_5或Z_6，或当Z_5和Z_6都不存在时，结合至M^A；

[0441] b_1是自0至6的整数；

[0442] e_1是自0至8的整数，

[0443] R_{17}是C_{1-10}亚烷基、C_{1-10}亚杂烷基、C_{3-8}亚环烷基、O-(C_{1-8}亚烷基、亚芳基、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-、-(C_{3-8}亚环烷基-C_{1-10}亚烷基-、4至14元亚杂环烷基、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-、-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚杂烷基-C(=O)-、-C_{3-8}亚环烷基-C(=O)-、-O-(C_{1-8}烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-C(=O)-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-4至14元亚杂环烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-C(=O)-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-C(=O)-、-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚杂烷基-

NH-、-C_{3-8}亚环烷基-NH-、-O-(C_{1-8}烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-NH-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-4至14元亚杂环烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-NH-、-(4至14元亚杂环烷基)-C_{1-10}亚烷基-NH-、-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚杂烷基-S-、-C_{3-8}亚环烷基-S-、-O-C_{1-8}烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C_{1-10}亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C_{1-10}亚烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(C_{3-8}亚环烷基)-S-、-(C_{3-8}亚环烷基)-C_{1-10}亚烷基-S-、-4至14元亚杂环烷基-S-、-C_{1-10}亚烷基-(4至14元亚杂环烷基)-S-或-(4至14元亚杂环烷基)-C_1-C_{10}亚烷基-S-；

[0444] 各Z_5独立地是不存在的、R_{57}-R_{17}或聚醚单元；

[0445] 各R_{57}独立地是键、NR_{23}、S或O；

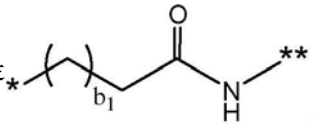
[0446] 各R_{23}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、-COOH或-COO-C_{1-6}烷基；并且

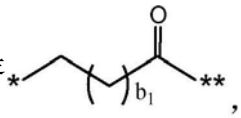
[0447] 各Z_6独立地是不存在的、-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-(C_{1-10}烷基-R_3)$_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-；

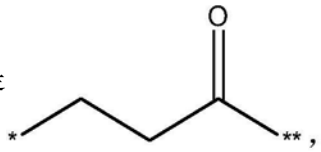
[0448] 各R_3独立地是-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-；

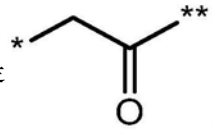
[0449] 各R_5独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基、COOH或COO-C_{1-6}烷基；并且

[0450] g_1是自1至4的整数。

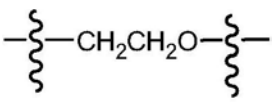
[0451] 在一些实施例中，Z_4是  例如，其中b_1是0、1或4。

[0452] 在一些实施例中，Z_4是  例如，其中b_1是1或4。

[0453] 在一些实施例中，Z_4是  例如，其中b_1是1。

[0454] 在一些实施例中，Z_4是  例如，其中b_1是0。

[0455] 在一些实施例中，各Z_5独立地是聚烷二醇(PAO)，包括(但不限于)低碳数环氧烷的聚合物，特定来说环氧乙烷的聚合物，例如，环氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物和其嵌段共聚物。在一些实施例中，所述聚烷二醇是聚乙二醇(PEG)，包括(但不限于)多分散性PEG、单分散性PEG和离散PEG。多分散性PEG是尺寸和分子量的非均质混合物，而单分散性PEG是通常纯化自非均质混合物并因此提供单链长度和分子量。在一些实施例中，所述PEG单元是离散PEG，提供具有确定和规定链长度的单分子。在一些实施例中，所述聚乙二醇是mPEG。

[0456] 如本文使用，当提及PEG单元时，子单元是指具有式  的聚乙二醇子单元。在一些实施例中，所述PEG单元包含多个PEG子单元。

[0457] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_5是聚烷二醇(PAO)，例如，PEG单元。

[0458] 在一些实施例中，所述PEG单元包含1至6个子单元。

[0459] 在一些实施例中，所述PEG单元包含1至4个子单元。

[0460] 在一些实施例中，所述PEG单元包含1至3个子单元。

[0461] 在一些实施例中，所述PEG单元包含2个子单元。

[0462] 在一些实施例中，所述PEG单元包含1个子单元。

[0463] 在一些实施例中，所述PEG单元包含由PEG连接单元连接在一起的一或多个PEG子单元。连接重复的CH_2CH_2O-子单元中的一或多个链的PEG连接单元可以是Z_6。在一些实施例中，Z_6是-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-C(O)-、-C_{2-10}烷基-O-或-C_{1-10}烷基-S，其中R_3是-C(O)-NR_5-或-NR_5-C(O)-。

[0464] 在一些实施例中，所述PEG连接单元是-C_{1-10}烷基-C(O)-NH-或-C_{1-10}烷基-NH-C(O)-。在一个实施例中，所述PEG连接单元是-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-。

[0465] 在一些实施例中，各Z_5是不存在的。

[0466] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_5是不存在的。

[0467] 在一些实施例中，各Z_5是-$(CH_2-CH_2-O-)_2$-。

[0468] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_5是-$(CH_2-CH_2-O-)_2$-。

[0469] 在一些实施例中，各Z_5独立地是R_{57}-R_{17}。在一些实施例中，各Z_5独立地是R_{17}、NHR_{17}、OR_{17}或SR_{17}。

[0470] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_5是R_{57}-R_{17}，例如，R_{17}、NHR_{17}、OR_{17}或SR_{17}。

[0471] 在一些实施例中，各Z_6是不存在的。

[0472] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_6是不存在的。

[0473] 在一些实施例中，Z_5和Z_6中的至少一个是存在的。

[0474] 在一些实施例中，各Z_6独立地是-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NH-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-$(C_{1-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-。在一些实施例中，g_1是自1至4的整数。

[0475] 在一些实施例中，当z是2或3时，至少一个Z_6是-C_{1-10}烷基-R_3-、-C_{1-10}烷基-NH-、-C_{1-10}烷基-C(O)-、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-$(C_{1-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{1-10}烷基-C(O)-。在一些实施例中，g_1是自1至4的整数。

[0476] 在一些实施例中，各Z_6独立地或至少一个Z_6是-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)-。

[0477] 在一些实施例中，各Z_6独立地或至少一个Z_6是-C_{2-10}烷基-R_3-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_2$-C(O)-。

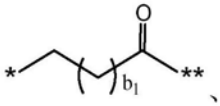
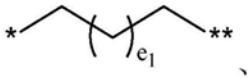
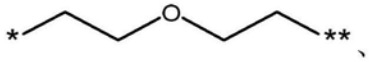
[0478] 在一些实施例中，各Z_6独立地或至少一个Z_6是-$(C_{2-10}$烷基-$R_3)_{g1}$-C_{2-10}烷基-C(O)-，例如，-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-(CH_2)-C(O)-。

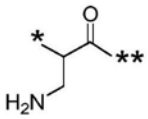
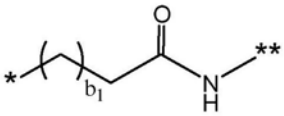
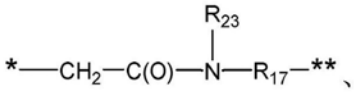
[0479] 在一些实施例中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-是存在的。

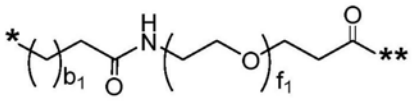
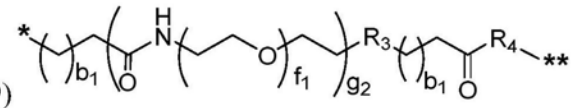
[0480] 在一些实施例中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-是键。

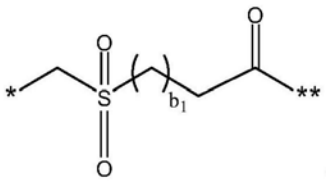
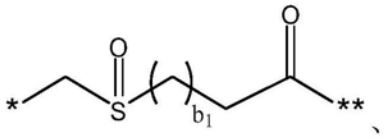
[0481] 在一些实施例中，-$[(Z_5)-(Z_6)]_z$-是-$(CH_2CH_2O)_2$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_2$-。

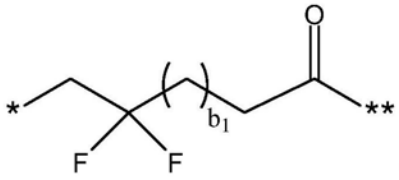
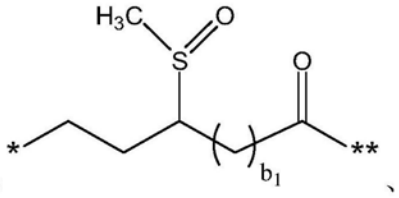
[0482] 在一些实施例中，M^P在存在时是

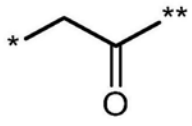
(1)  、(2)  、(3)  、

(4)  、(5) R_{17}、(6)  、(7)  、

(8)  、(9)  、

[0483] (10)  、(11)  、

(12)  、(13)  、

(14)  ，

[0484] 其中*表示结合至$L^{P'}$或L^{P}并且**表示结合至L^{M}；

[0485] R_3、R_5、R_{17}和R_{23}是如本文定义；

[0486] R_4是键或$-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$；

[0487] 各R_{20}和R_{21}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、羟化C_{6-10}芳基、多羟化C_{6-10}芳基、5至12元杂环、C_{3-8}环烷基、羟化C_{3-8}环烷基、多羟化C_{3-8}环烷基或天然或非天然氨基酸的侧链；

[0488] 各b_1独立地是自0至6的整数；

[0489] e_1是自0至8的整数，

[0490] 各f_1独立地是自1至6的整数；并且

[0491] g_2是自1至4的整数。

[0492] 在一些实施例中，b_1是1。

[0493] 在一些实施例中，b_1是0。

[0494] 在一些实施例中，各f_1独立地是1或2。

[0495] 在一些实施例中，f_1是2。

[0496] 在一些实施例中，g_2是1或2。

[0497] 在一些实施例中，g_2是2。

[0498] 在一些实施例中，R_{17}是未经取代。

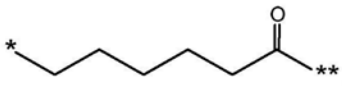
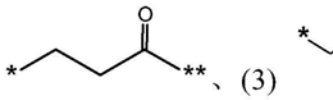
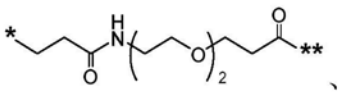
[0499] 在一些实施例中，R_{17}任选地经取代。

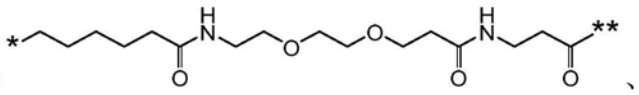
[0500] 在一些实施例中，R_{17}任选地经碱性单元例如$-(CH_2)_xNH_2$、$-(CH_2)_xNHR^a$和$-(CH_2)_xN$

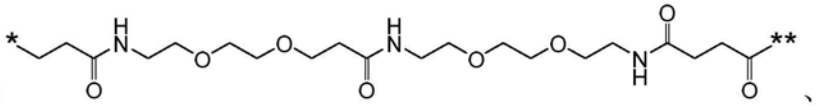
$(R^a)_2$取代，其中x是自1至4的整数且各R^a是独立地选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤烷基，或两个R^a基团是与其结合的氮组合以形成氮杂环丁基、吡咯啶基或哌啶基。

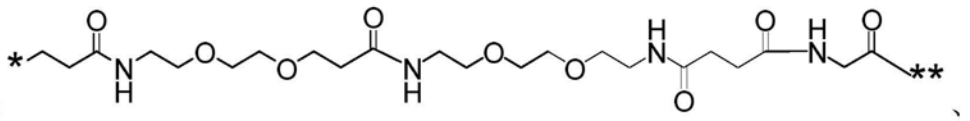
[0501] 在一些实施例中，R^{17}是-C_{2-5}亚烷基-C(=O)-，其中所述亚烷基任选地经碱性单元例如-$(CH_2)_xNH_2$、-$(CH_2)_xNHR^a$和-$(CH_2)_xN(R^a)_2$取代，其中x和R^a是如本文定义。

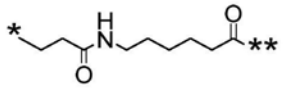
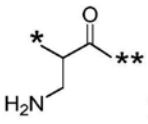
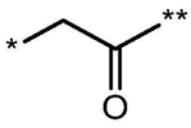
[0502] 在一些实施例中，其中M^P在存在时是：

(1)  、(2)  、(3)  、

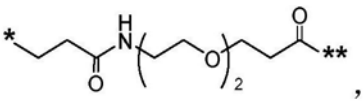
(4)  、

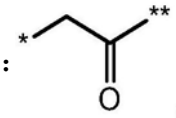
[0503] (5)  、

(6)  、

(7)  、(8)  或(9)  ，

[0504] 其中*表示结合至L^P'或L^P并且**表示结合至M^A。

[0505] 在一些实施例中，其中M^P在存在时是：  ，其中*表示结合至L^P'或L^P并且**表示结合至M^A。

[0506] 在一些实施例中，其中M^P在存在时是：  ，其中*表示结合至L^P'或L^P并且**表示结合至M^A。

[0507] M^A

[0508] 在一些实施例中，M^A是可将一或多种药物和一或多个亲水性基团连接至L^P或L^P'的连接基团部分。在一些实施例中，M^A包含至少两个氨基酸(AA)单元的肽部分。

[0509] 肽部分是可与-L^D-D单元形成共价键且容许结合多种药物的部分。在一些实施例中，肽部分包含单一AA单元或具有两个或更多个AA单元(例如，2至10，优选自2至6，例如，2、3、4、5或6个)，其中所述AA单元各自独立地是天然或非天然氨基酸、氨醇、氨基醛、二胺或多胺或其组合。必要时，为具有所需数目的结合，AA单元中的至少一个将具有官能化侧链以提供-L^D-D单元的结合。示例性官能化AA单元(例如，氨基酸、氨醇或氨基醛)包括(例如)经叠氮基或炔烃官能化的AA单元(例如，经氨基酸、氨醇或氨基醛修饰以具有叠氮基或炔烃基用于使用点击化学的结合)。

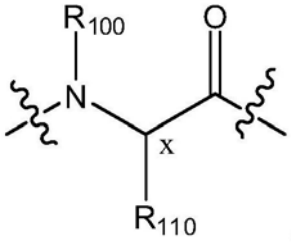
[0510] 在一些实施例中，所述肽部分具有2至12个AA单元。

[0511] 在一些实施例中，所述肽部分具有2至10个AA单元。

[0512] 在一些实施例中，所述肽部分具有2至6个AA单元。

[0513] 在一些实施例中，所述肽部分具有2、3、4、5或6个AA单元。

[0514] 在一些实施例中，AA单元具有三个结合位点，(例如，用于结合至L^M、亲水性基团(T')或另一AA单元和结合至-L^D-D单元)。在一些实施例中，所述AA单元具有下式：

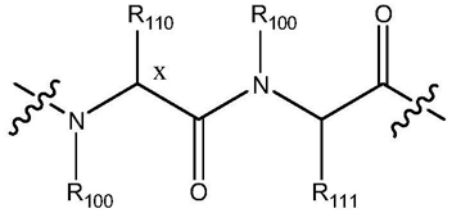
[0515] 

，

[0516] 其中波浪线表示于本公开的共轭物(例如，抗体-药物共轭物(ADC))或其中间体内的结合位点；并且R_{100}和R_{110}是如本文定义。

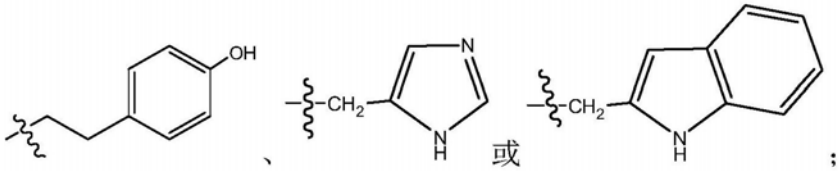
[0517] 在一些实施例中，AA单元具有两个结合位点(即，末端单元)和上文显示的结合位点中的一个可经(例如)H、OH或未经取代的C_{1-3}烷基取代。

[0518] 在一些实施例中，所述肽部分包含至少两个具有下式的AA单元：

[0519] 

[0520] 其中：

[0521] 各R_{111}独立地是H、对羟基苯甲基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH_2OH、-CH(OH)CH_3、-$CH_2CH_2SCH_3$、-CH_2CONH_2、-CH_2COOH、-$CH_2CH_2CONH_2$、-CH_2CH_2COOH、-$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$、-$(CH_2)_3NHCOCH_3$、-$(CH_2)_3NHCHO$、-$(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$、-$(CH_2)_4NH_2$、-$(CH_2)_4NHCOCH_3$、-$(CH_2)_4NHCHO$，-$(CH_2)_3NHCONH_2$、-$(CH_2)_4NHCONH_2$、-$CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、2-吡啶基甲基-、3-吡啶基甲基-、4-吡啶基甲基、

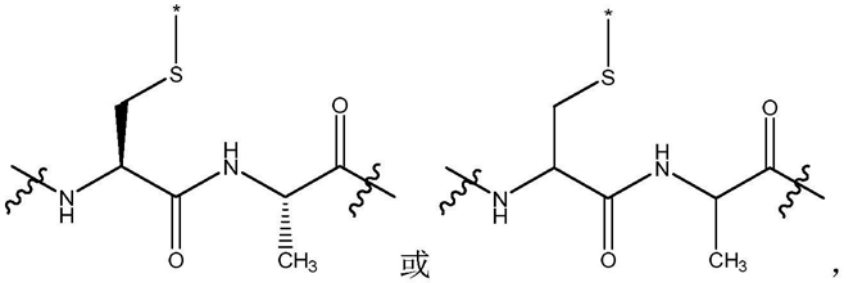


；

[0522] 波浪线表示于共轭物或其中间体内的结合位点；并且

[0523] R_{100}和R_{110}是如本文定义。

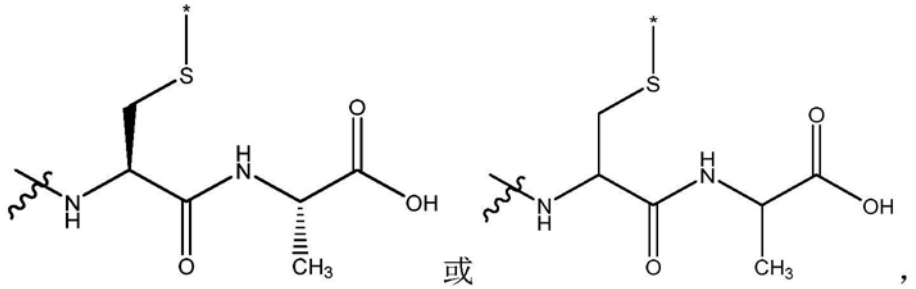
[0524] 在一些实施例中，所述肽部分包含至少两个AA单元，例如，半胱氨酸-丙氨酸是：

[0525] 

，

[0526] 其中波浪线和星号表示于共轭物或其中间体内的结合位点。例如，星号表示-L^D-D单元或亲水性基团的结合位点。例如，羰基旁的波浪线表示-L^D-D单元或亲水性基团的结合位点。例如，胺基旁的波浪线表示-L^D-D单元或亲水性基团的结合位点。例如，所述波浪线和星号中的一或两个表示一或多个-L^D-D单元或一或多个亲水性基团的结合位点。

[0527] 在一些实施例中，所述肽部分包含至少两个AA单元，其提供两个结合位点，例如，半胱氨酸-丙氨酸是：

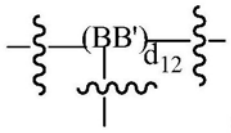
[0528]  或 ，

[0529] 其中波浪线和星号表示于共轭物或其中间体内的结合位点。在一些实施例中，星号表示-L^D-D单元或亲水性基团的结合位点。在一些实施例中，波浪线表示-L^D-D单元或亲水性基团的结合位点。

[0530] 肽部分的一或多个AA单元(例如，氨基酸、氨醇、氨基醛或多胺)可经如本文描述的任选地经取代的C_{1-20}亚杂烷基(例如，任选地经取代的C_{1-12}亚杂烷基)、任选地经取代的C_{3-8}杂环基、任选地经取代的C_{6-14}亚芳基或任选地经取代的C_{3-8}碳环基取代。所述任选地经取代的亚杂烷基、杂环、亚芳基或碳环基可具有一或多个官能团用于在共轭物或其中间体中结合。合适的取代基包括(但不限于)(=O)、$-R^{1C}$、$-R^{1B}$、$-OR^{1B}$、$-SR^{1B}$、$-N(R^{1B})_2$、$-N(R^{1B})_3$、$=NR^{1B}$、$C(R^{1C})_3$、CN、OCN、SCN、N=C=O、NCS、NO、NO_2、$=N_2$、N_3、$NR^{1B}C(=O)R^{1B}$、$-C(=O)R^{1B}$、$-C(=O)N(R^{1B})_2$、SO_3^-、SO_3H、$S(=O)_2R^{1B}$、$-OS(=O)_2OR^{1B}$、$-S(=O)_2NR^{1B}$、$-S(=O)R^{1B}$、$-OP(=O)(OR^{1B})_2$、$-P(=O)(OR^{1B})_2$、PO_3^-、PO_3H_2、AsO_2H_2、$C(=O)R^{1B}$、$C(=O)R^{1C}$、$C(=S)R^{1B}$、CO_2R^{1B}、CO_2-、$C(=S)OR^{1B}$、$C(=O)SR^{1B}$、$C(=S)SR^{1B}$、$C(=O)N(R^{1B})_2$、$C(=S)N(R^{1B})_2$，和$C(=NR^{1B})N(R^{1B})_2$，其中各R^{1C}独立地是卤素(例如，-F、-Cl、-Br或-I)，并且各R^{1B}独立地是-H、$-C_{1-20}$烷基、$-C_{6-20}$芳基、$-C_{3-14}$杂环、保护基或前药部分。

[0531] 在一些实施例中，用于亚杂烷基、杂环、亚芳基或碳环基的一或多个取代基是选自(=O)、R^{1C}、R^{1B}、OR^{1B}、SR^{1B}和$N(R^{1B})_2$。

[0532] 在一些实施例中，所述肽部分可以是具有下式的直链或分支链部分：

[0533]  ，

[0534] 其中：

[0535] 各BB'独立地是氨基酸、任选地经取代的C_{1-20}亚杂烷基(例如，任选地经取代的C_{1-12}亚杂烷基)、任选地经取代的C_{3-8}杂环基、任选地经取代的C_{6-14}亚芳基或任选地经取代的C_3-C_8碳环基；

[0536] d_{12}是自1至10的整数；并且

[0537] 波浪线表示于共轭物或其中间体内的共价结合位点。

[0538] 在一些实施例中，d_{12}是自2至10的整数。

[0539] 在一些实施例中，d_{12}是自2至6的整数。

[0540] 在一些实施例中，d_{12}是自4、5或6的整数。

[0541] 在一些实施例中，d_{12}是自5或6的整数。

[0542] 在一些实施例中，任选地经取代的亚杂烷基、杂环、亚芳基或碳环基具有用于在BB'子单元之间结合和/或用于在本文公开的共轭物或其中间体中结合的官能团。

[0543] 在一些实施例中，所述肽部分包含不超过2个任选地经取代的C_{1-20}亚杂烷基、任选地经取代的C_{3-18}杂环基、任选地经取代的C_{6-14}亚芳基或任选地经取代的C_{3-8}碳环基。

[0544] 在其它实施例中，所述肽部分包含不超过1个任选地经取代的C_{1-20}亚杂烷基、任选地经取代的C_{3-18}杂环基、任选地经取代的C_{6-14}亚芳基或任选地经取代的C_{3-8}碳环基。任选地经取代的亚杂烷基、杂环、亚芳基或碳环基将具有用于在BB'子单元之间结合和/或用于在本文公开的共轭物或其中间体中结合的官能团。

[0545] 在一些实施例中，至少一个BB'是氨基酸。在一些实施例中，所述氨基酸可以是α、β或γ氨基酸，其可以是天然或非天然的。所述氨基酸可以是D或L异构体。

[0546] 在一些实施例中，于肽部分内的结合或与共轭物(或其中间体或支架)的其它组分的结合可以是(例如)通过氨基、羧基或其它官能团。

[0547] 在一些实施例中，所述肽部分的各氨基酸可独立地是含有硫醇的氨基酸的D或L异构体。含有硫醇的氨基酸可以是(例如)半胱氨酸、高半胱氨酸或青霉胺。

[0548] 在一些实施例中，包含肽部分的各氨基酸可独立地是下列氨基酸的L-或D-异构体：丙氨酸(包括β-丙氨酸)、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、色氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基炔酸、氨基烷二酸、杂环-羧酸、瓜氨酸、抑胃酶氨酸、二胺基烷酸、其立体异构体(例如，异天冬氨酸和异谷氨酸)和其衍生物。

[0549] 在一些实施例中，包含肽部分的各氨基酸独立地是半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、鸟氨酸、赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、谷酰胺酸、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、硒半胱氨酸、脯氨酸、甘氨酸、异白氨酸、白氨酸、甲硫氨酸、缬氨酸、丙氨酸或其立体异构体(例如，异天冬氨酸和异谷氨酸)。

[0550] 在一些实施例中，所述肽部分包含单肽、二肽、三肽、四肽或五肽。

[0551] 在一些实施例中，所述肽部分含有至少约五个氨基酸(例如，5、6、7、8、9或10个氨基酸)。

[0552] 在一些实施例中，所述肽部分含有至多约十个氨基酸。

[0553] 在一些实施例中，所述肽部分包含五肽。

[0554] 在一些实施例中，包含肽部分的各氨基酸独立地是甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和半胱氨酸。

[0555] 在一些实施例中，所述肽部分包含至少四个甘氨酸和至少一个丝氨酸，例如，$(甘氨酸)_4$和丝氨酸，其中所述丝氨酸是处于肽链的任何位置，例如，(丝氨酸)-$(甘氨酸)_4$；(甘氨酸)-(丝氨酸)-$(甘氨酸)_3$；$(甘氨酸)_2$-(丝氨酸)-$(甘氨酸)_2$；$(甘氨酸)_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)；或$(甘氨酸)_4$-(丝氨酸)。

[0556] 在一些实施例中，所述肽部分包含$(甘氨酸)_4$-(丝氨酸)或(丝氨酸)-$(甘氨酸)_4$。

[0557] 在一些实施例中，所述肽部分包含至少四个甘氨酸和至少一个谷氨酸，例如，(甘氨酸)$_4$和谷氨酸，其中所述谷氨酸是处于肽链的任何位置，例如，(谷氨酸)-(甘氨酸)$_4$；(甘氨酸)-(谷氨酸)-(甘氨酸)$_3$；(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)-(甘氨酸)$_2$；(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)-(甘氨酸)；或(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)。

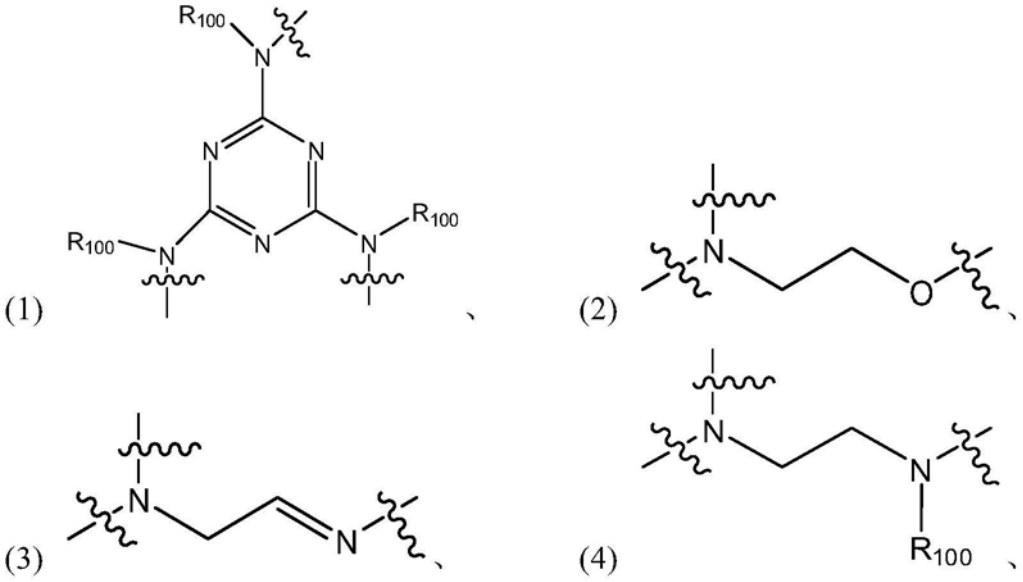
[0558] 在一些实施例中，所述肽部分包含(谷氨酸)-(甘氨酸)$_4$；或(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)。

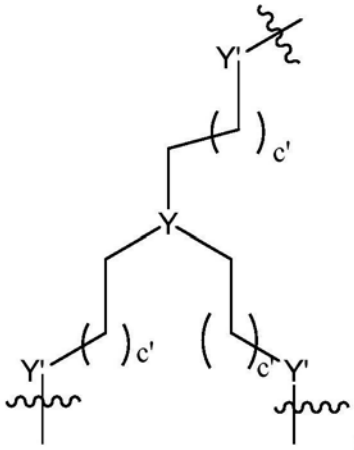
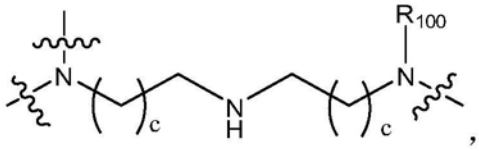
[0559] 在一些实施例中，所述肽部分包含(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)，其中所述丝氨酸是处于肽链的任何位置，例如，(β-丙氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)或(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)。

[0560] 在一些实施例中，所述肽部分包含(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)，其中所述丝氨酸是处于肽链的任何位置，例如，(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)；(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)；(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)；(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)-(谷氨酸)或(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)。在另一实施例中，所述肽部分包含(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)，其中所述丝氨酸是处于肽链的任何位置，例如，(β-丙氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(丝氨酸)-(甘氨酸)$_2$-(谷氨酸)；(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_3$-(丝氨酸)-(甘氨酸)-(谷氨酸)或(β-丙氨酸)-(甘氨酸)$_4$-(丝氨酸)-(谷氨酸)。

[0561] 在一些实施例中，当亲水性基团(T')中的至少一个是多元醇或其衍生物(例如，氨基多元醇)或葡苷基-胺或二-葡苷基-胺或三-葡苷基-胺时，M^A不必包含肽部分。在一些实施例中，M^A包含下列中的一个或多个：

[0562] (1)、(2)、(3)、(4)、

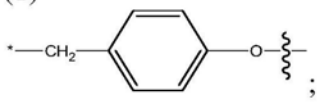


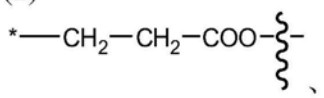
[0563] (5)  ；和 (6)  ，

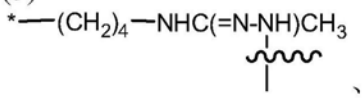
[0564] 其中

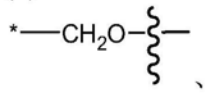
[0565] 波浪线表示于本公开的共轭物(例如，抗体-药物共轭物(ADC))或其中间体内的结合位点；并且R_{100}和R_{110}是如本文定义。

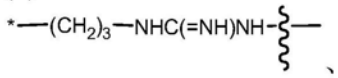
[0566] 在一些实施例中，R_{110}是：

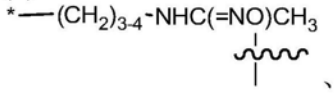
(1)  ；

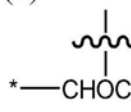
(2)  、

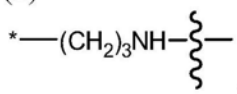
(3)  、

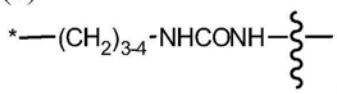
(4)  、

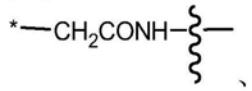
(5)  、

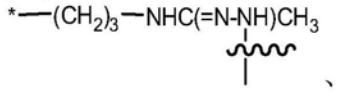
(6)  、

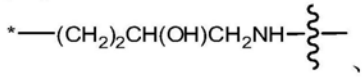
(7)  、

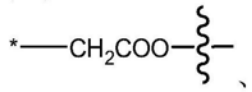
(8)  、

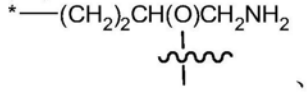
(9)  、

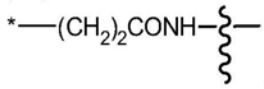
[0567] (10)  、

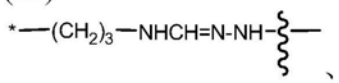
(11)  、

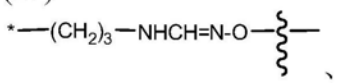
(12)  、

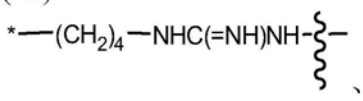
(13)  、

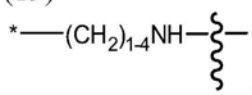
(14)  、

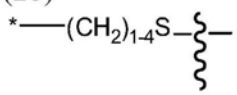
(15)  、

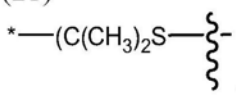
(16)  、

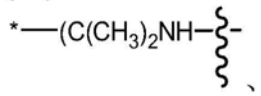
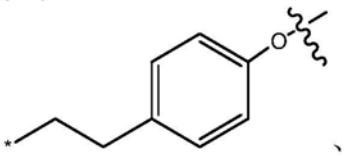
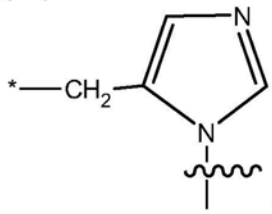
(17)  、

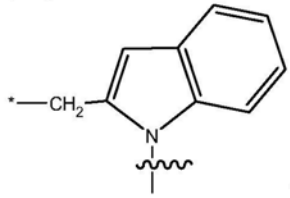
(18)  、

(19)  、

(20)  、

(21)  、

(22)  、(23)  、(24)  ；或

[0568] (26)  ；

[0569] 其中星号表示结合至标记x的碳和波浪线表示三个结合位点中的任何一个。

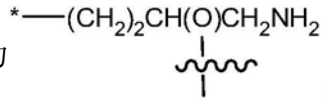
[0570] 在一些实施例中，R_{100}是独立地选自氢和CH_3。

[0571] 在一些实施例中，Y是N。

[0572] 在一些实施例中，Y是CH。

[0573] 在一些实施例中，R_{100}是H或CH_3。

[0574] 在一些实施例中，各c’独立地是自1至3的整数。

[0575] 在一些实施例中，R_{110}不为  。

[0576] L^D和W^D

[0577] 在一些实施例中，L^D在每次出现时独立地是将D连接至M^A的二价连接基团部分且包含至少一个可裂解键使得当所述键断裂时，D是以活性形式释放用于其预期治疗效应。

[0578] 在一些实施例中，L^D是可释放组装单元的组分。在其它实施例中，L^D是所述可释放组装单元。

[0579] 在一些实施例中，L^D包含一个可裂解键。

[0580] 在一些实施例中，L^D包含多个可裂解位点或键。

[0581] 用于形成可裂解键的官能团包括(例如)巯基以形成双硫键，包括醛、酮或肼基以形成腙键，包括羟胺基以形成肟键，包括羧基或氨基以形成肽键，包括羧基或羟基以形成酯键，和包括糖以形成糖苷键。在一些实施例中，L^D包含可通过二硫化物交换裂解的双硫键、可在酸性pH下裂解的酸不稳定键、和/或可由水解酶(例如，肽酶、酯酶和葡萄糖醛酸苷酶)裂解的键。在一些实施例中，L^D包含氨基甲酸酯键(即，-O-C(O)-NR-，其中R是H或烷基等)。

[0582] L^D中可裂解键的结构和序列可使得所述键是通过于靶位点处存在的酵素的作用裂解。在其它实施例中，所述可裂解键可通过其它机制裂解。

[0583] 在一些实施例中，所述可裂解键可由一或多种酵素(包括肿瘤相关蛋白酶)酶促裂解，以释放药物部分或D，其在一个实施例中一经释放即体内质子化以提供药物部分或D。

[0584] 在某些实施例中，L^D可包含一或多种氨基酸。在一些实施例中，L^D中各氨基酸可以是天然或非天然的和/或D-或L-异构体，限制条件为存在可裂解键。在一些实施例中，L^D包含可以是天然或非天然的α、β或γ氨基酸。在一些实施例中，L^D包含1至12(例如，1至6或1至4或1至3或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12)个呈连续序列的氨基酸。在某些实施例中，L^D可

包含仅天然氨基酸。在其它实施例中，L^D可包含仅非天然氨基酸。在一些实施例中，L^D可包含连接至非天然氨基酸的天然氨基酸。在一些实施例中，L^D可包含连接至天然氨基酸的D-异构体的天然氨基酸。示例性L^D包含二肽，如-Val-Cit-、-Phe-Lys-、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

[0585] 在一些实施例中，L^D包含单肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽单元。

[0586] 在一些实施例中，L^D包含肽(例如，具有1至12个氨基酸的肽)，其直接共轭至药物部分。在一些这类实施例中，所述肽是单一氨基酸或二肽。

[0587] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸是独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、硒半胱氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基烷酸、氨基炔酸、氨基烷二酸、氨基苯甲酸、氨基-杂环-烷酸、杂环-羧酸、瓜氨酸、抑胃酶氨酸、二胺基烷酸和其衍生物。

[0588] 在一些实施例中，各氨基酸是独立地选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、瓜氨酸和硒半胱氨酸。

[0589] 在一些实施例中，各氨基酸是独立地选自由以下组成的群组：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、脯氨酸、色氨酸、缬氨酸、瓜氨酸和其衍生物。

[0590] 在一些实施例中，各氨基酸是选自蛋白原性或非蛋白原性氨基酸。

[0591] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸可独立地选自下列氨基酸的L-或D-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、色氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、青霉胺、氨基炔酸、氨基烷二酸、杂环-羧酸、瓜氨酸、抑胃酶氨酸、二胺基烷酸、缬氨酸、瓜氨酸或其衍生物。

[0592] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸独立地是半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、鸟氨酸、赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、谷酰胺酸、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、硒半胱氨酸、脯氨酸、甘氨酸、异白氨酸、白氨酸、甲硫氨酸、缬氨酸、瓜氨酸或丙氨酸。

[0593] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸是独立地选自下列氨基酸的L-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、色氨酸、瓜氨酸或缬氨酸。

[0594] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸是独立地选自下列氨基酸的D-异构体：丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺酸、苯丙氨酸、赖氨酸、白氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苏氨酸、异白氨酸、色氨酸、瓜氨酸或缬氨酸。

[0595] 在一些实施例中，L^D中各氨基酸是丙氨酸、β-丙氨酸、甘氨酸、谷氨酸、异谷氨酸、异天冬氨酸、缬氨酸、瓜氨酸或天冬氨酸。

[0596] 在一个实施例中，L^D包含β-丙氨酸。

[0597] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)。

[0598] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(谷氨酸)。

[0599] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(异谷氨酸)。

[0600] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(天冬氨酸)。

[0601] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(异天冬氨酸)。

[0602] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)。

[0603] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(丙氨酸)。

[0604] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(丙氨酸)-(丙氨酸)。

[0605] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(瓜氨酸)。

[0606] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(赖氨酸)。

[0607] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(赖氨酸)。

[0608] 在另一实施例中，L^D包含(β-丙氨酸)-(甘氨酸)-(甘氨酸)-(甘氨酸)。

[0609] 在一些实施例中，L^D包含：

[0610] (i)(β-丙氨酸)-(丙氨酸)-(丙氨酸)；或

[0611] (ii)(β-丙氨酸)-(缬氨酸)-(丙氨酸)。

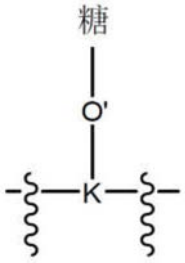
[0612] 在一些实施例中，除一或多种氨基酸外，L^D包含氨基甲酸酯键。

[0613] 在一些实施例中，L^D可针对由特定酵素(例如，肿瘤相关蛋白酶)的酶促裂解在其选择性上进行设计和优化。

[0614] 在一些实施例中，L^D包含一种键，所述键的裂解是由组织蛋白酶B、C和D或胞浆素蛋白酶催化。

[0615] 在一些实施例中，L^D包含糖可裂解位点。在一些这类实施例中，L^D包含糖部分(Su)，其通过氧糖苷键连接至自消除基团。“自消除基团”可以是三官能化学部分，其可同时共价连接三个间隔的化学部分(即，糖部分(通过糖苷键)、药物部分(直接或间接)和M^A(直接或间接)。所述糖苷键将可于靶位点处裂解以开始导致药物的释放的自消除反应顺序。

[0616] 在一些实施例中，L^D包含通过糖苷键(-O'-)连接至下式自消除基团(K)的糖部分(Su)：

[0617] 

，

[0618] 其中所述自消除基团(K)与药物部分(直接或间接)形成共价键并且也与M^A(直接或间接)形成共价键。自消除基团的实例描述(例如)于WO 2015/057699中，所述案的内容是以全文引用的方式结合在此。

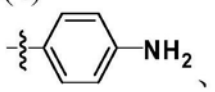
[0619] 在一些实施例中，当未连接至PBD药物部分或在连接至PBD药物部分之前时，L^D包含官能团W^D。各W^D可独立地是如针对W^P列举的官能团。在一些实施例中，各W^D独立地是：

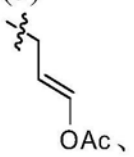
[0620]

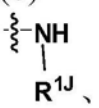
(1) 

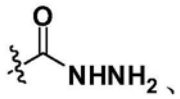
(2) 

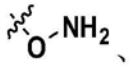
(3) 

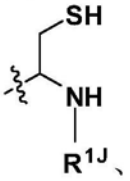
(4) 

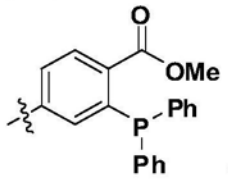
(5) 

(6) 

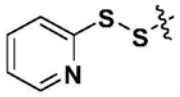
(7) 

(8) 

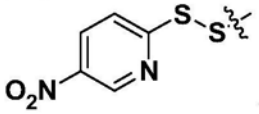
(9) 

(10) 

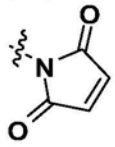
、

(11) 

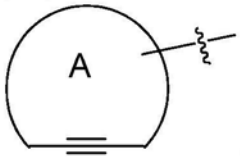
、

(12) 

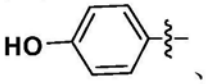
、

(13) 

、

(14) 

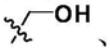
、

(15) 

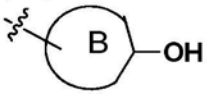
、

(16) 

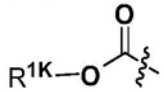
、

(17) 

、

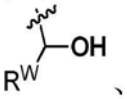
(18) 

、

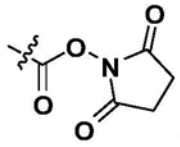
(19) 

(20) 

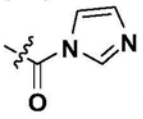
、

(21) 

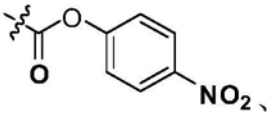
、

[0621] (22) 

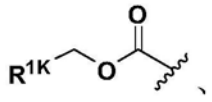
、

(23) 

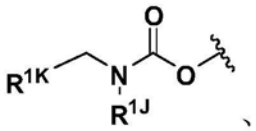
、

(24) 

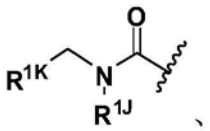
、

(25) 

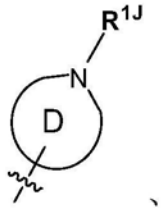
、

(26) 

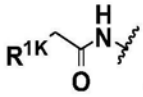
、

(27) 

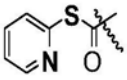
、

(28) 

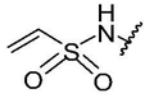
、

(29) 

、

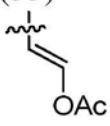
(30) 

、

(31) 

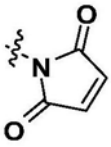
、

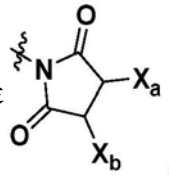
(32) -COOH 或

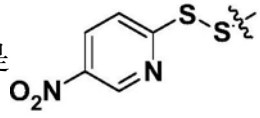
(33) 

；

[0622] 其中R^{1A}是硫保护基，环A和环B中的每一个独立地是环烷基或杂环烷基，R^{W}是脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；环D是杂环烷基；R^{1J}是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分；并且R^{1K}是脱离基(例如，卤化物或RC(O)O-，其中R是氢或脂肪族、杂脂肪族、碳环或杂环烷基部分)。

[0623] 在一些实施例中，W^D是  。

[0624] 在一些实施例中，W^D是  其中X_a和X_b中的一个是H和另一个是马来酰亚胺基阻断部分。

[0625] 在一些实施例中，W^D是  。

[0626] T’

[0627] 在一些实施例中，本公开的共轭物或支架中所包括的亲水性基团(T’)是水溶性和大体上非抗原性聚合物。亲水性基团的实例包括(但不限于)多元醇、聚醚、聚阴离子、聚阳离子、多磷酸、多胺、多糖、多羟基化合物、聚赖氨酸和其衍生物。亲水性基团(T’)的一端可经官能化使得其可借助于不可裂解键联或通过可裂解键联共价结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，共价结合至M^A连接基团中的氨基酸)。官能化可(例如)通过胺、硫醇、NHS酯、马来酰亚胺、炔烃、叠氮化物、羰基或其它官能团。亲水性基团(T’)的其它末端(或终点)将是游离且不受束缚的。“不受束缚”意指所述亲水性基团(T’)将不结合至另一部分，如D或药物部分、可释放组装单元或本公开的共轭物或支架的其它组分。所述亲水性基团(T’)的游离且不受束缚的末端可包括甲氧基、羧酸、醇或其它合适的官能团。所述甲氧基、羧酸、醇或其它合适的官能团充当所述亲水性基团的末端或终点的封端。

[0628] 可裂解键联是指当在血浆中循环时对裂解大体上不敏感但在细胞内或肿瘤内环境中对裂解敏感的键联。不可裂解键联是在任何生物环境中对裂解大体上不敏感的键联。腙的化学水解、二硫化物的还原和肽键或糖苷键联的酶促裂解是可裂解键联的实例。亲水性基团(T’)的示例性结合是通过酰胺键联、醚键联、酯键联、腙键联、肟键联、二硫键联、肽键联或三唑键联。在一些实施例中，亲水性基团(T’)对多官能连接基团或M^A连接基团(例如，对M^A连接基团中的氨基酸)的结合是通过酰胺键联。

[0629] 对于其中本公开的共轭物或支架包含多于一个亲水性基团的那些实施例，所述多个亲水性基团可以是相同或不同的化学部分(例如，不同分子量、子单元数目或化学结构的亲水性基团)。所述多个亲水性基团可结合至多官能连接基团或M^A连接基团的单一结合位点或不同位点。

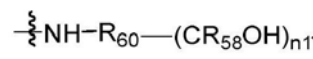
[0630] 亲水性基团(T’)的添加对所得共轭物的药物动力学可有两个潜在影响。所需影响是清除减少(并且因此，曝露增加)，其产生自由药物或药物-连接基团的经曝露的疏水性组件诱导的非特异性相互作用减少。第二个影响是非所需影响且是分布的体积和速率的降低，其可产生自共轭物的分子量的增加。增加亲水性基团(T’)的分子量增加共轭物的流体动力学半径，导致降低的扩散率，此可减小所述共轭物渗透至肿瘤内的能力。因为这些两个竞争药物动力学效应，所以需要使用亲水性基团(T’)，所述亲水性基团(T’)足够大以降低共轭物清除，因此增加血浆曝露，但也不至于大到极大地减小其扩散率，此可减小所述共轭

物达成预期靶细胞群体的能力。

[0631] 在一些实施例中，亲水性基团包括(但不限于)糖醇(也称为多元醇、多元醇、醛醇或糖醇，如肌醇、甘油、赤藻糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、甘露醇、山梨醇等)或其衍生物(例如，氨基多元醇)、碳水化合物(例如，糖)、聚乙烯醇、基于碳水化合物的聚合物(例如，聚葡萄糖)、羟丙基甲基丙烯酰胺(HPMA)、聚环氧烷和/或其共聚物。

[0632] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含多个羟基(“-OH”)，如并入单糖、寡糖、多糖等的部分。在又另一实施例中，所述亲水性基团(T')包含多个-(CR$_{58}$OH)-基团，其中R$_{58}$是氢或C$_{1-8}$烷基。

[0633] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含下列下式片段中的一或多个：



，其中

[0634] n$_1$是自0至约6的整数；

[0635] 各R$_{58}$独立地是氢或C$_{1-8}$烷基；

[0636] R$_{60}$是键、C$_{1-6}$烷基连接基团或-CHR$_{59}$-，其中R$_{59}$是H、烷基、环烷基或芳基烷基；

[0637] R$_{61}$是CH$_2$OR$_{62}$、COOR$_{62}$、-(CH$_2$)$_{n2}$COOR$_{62}$或经一或多个羟基取代的杂环烷基；

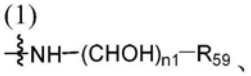
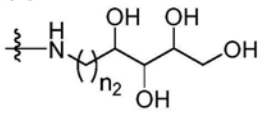
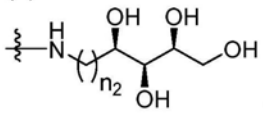
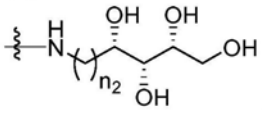
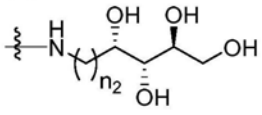
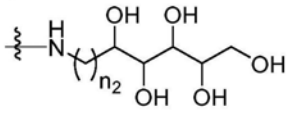
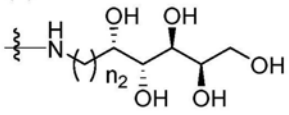
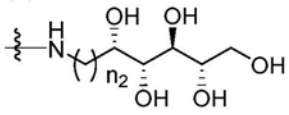
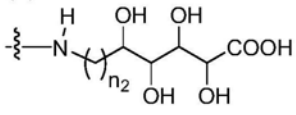
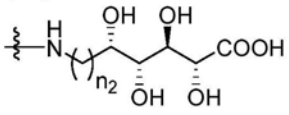
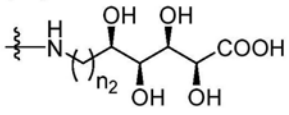
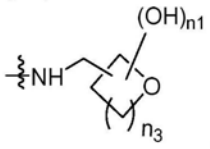
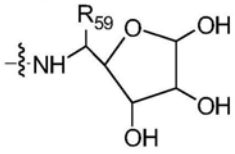
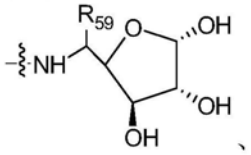
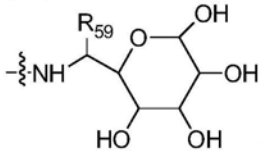
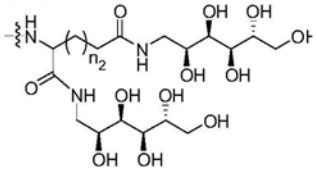
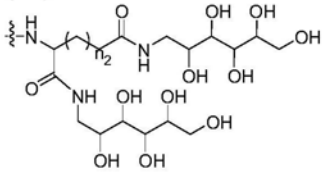
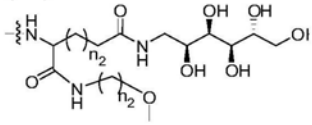
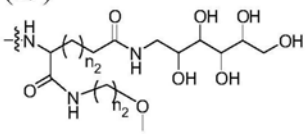
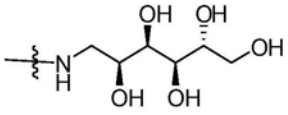
[0638] R$_{62}$是H或C$_{1-8}$烷基；并且

[0639] n$_2$是自1至约5的整数。

[0640] 在一些实施例中，R$_{58}$是氢，R$_{60}$是键或C$_{1-6}$烷基连接基团，n$_1$是自1至约6的整数，并且R$_{61}$是CH$_2$OH或COOH。在一些实施例中，R$_{58}$是氢，R$_{60}$是-CHR$_{59}$-，n$_1$是0，并且R$_{61}$是经一或多个羟基取代的杂环烷基，例如，单糖。

[0641] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含葡苷基-胺、二胺或三胺。

[0642] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含下列片段或其立体异构体中的一或多个：

[0643] (1)  、(2)  、(3)  、(4)  、(5)  、(6)  、(7)  、(8)  、(9)  、(10)  、(11)  、(12)  、(13)  、(14)  、(15)  、(16)  、(17)  、(18)  、(19)  、(20) 或  、

[0644] 其中：

[0645] R_{59}是H、烷基、环烷基或芳基烷基；n_1是自1至约6的整数；

[0646] n_2是自1至约5的整数；并且

[0647] n_3是自约1至约3的整数。

[0648] 应了解本文预期亲水性基团的所有立体化学形式。在一些实施例中，在上式中，亲水性基团(T')可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其它糖且保留存在于那些分子上的侧链羟基和烷基的立体化学排布。另外，应了解在前述式中，还预期各种脱氧化合物。说明性地，当适用时，针对亲水性基团预期下列特征中的一或多个：

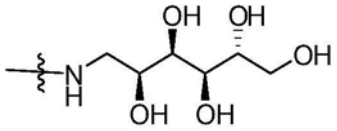
[0649] 在一些实施例中，n_3是2或3。

[0650] 在一些实施例中，n_1是1、2或3。

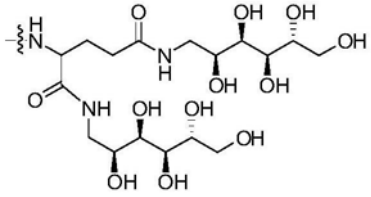
[0651] 在一些实施例中，n_2是1。

[0652] 在一些实施例中，R_{59}是氢。

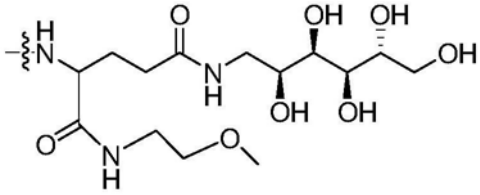
[0653] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含：

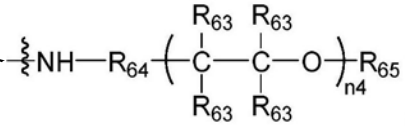
[0654]  。

[0655] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含：

[0656]  。

[0657] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含：

[0658]  。

[0659] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含  其中，

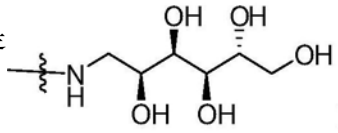
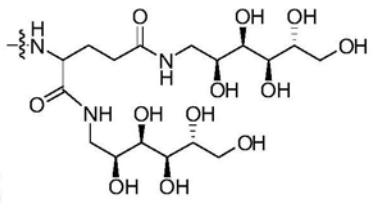
[0660] n_4是自1至约25的整数；

[0661] 各R_{63}独立地是氢或C_{1-8}烷基；

[0662] R_{64}是键或C_{1-8}烷基连接基团；

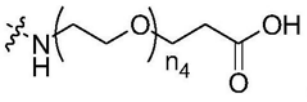
[0663] R_{65}是H、C_{1-8}烷基、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$或$-(CH_2)_{n2}COR_{66}$；

[0664] R_{62}是H或C_{1-8}烷基；

[0665] R_{66}是  或  ；并且

[0666] n_2是自1至约5的整数。

[0667] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含：

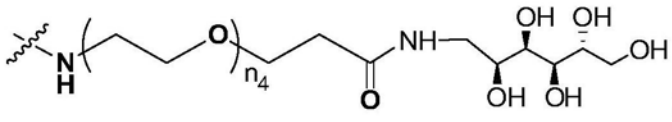
[0668]  。

[0669] 在一些实施例中，n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

[0670] 在一些实施例中，n_4是6、7、8、9、10、11或12。

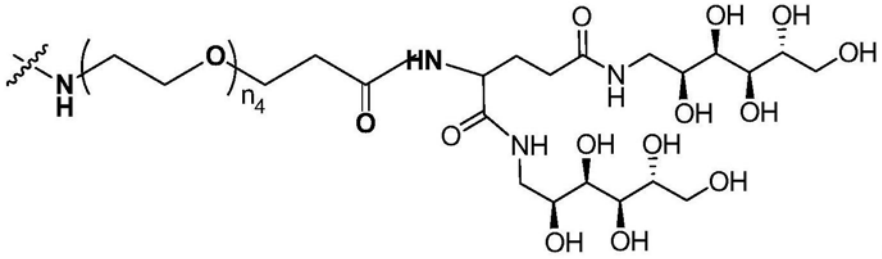
[0671] 在一些实施例中，n_4是8或12。

[0672] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含：



或

[0673]



，

[0674] 其中n_4是自约2至约20、自约4至约16、自约6至约12、自约8至约12的整数。

[0675] 在一些实施例中，n_4是6、7、8、9、10、11或12。

[0676] 在一些实施例中，n_4是8或12。

[0677] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含聚醚，例如，聚烷二醇(PAO)。PAO包括(但不限于)低碳数环氧烷的聚合物，特定来说环氧乙烷的聚合物，例如，环氧丙烷、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物和其嵌段共聚物。在其它实施例中，所述聚烷二醇是聚乙二醇(PEG)包括(但不限于)多分散性PEG、单分散性PEG和离散PEG。多分散性PEG是尺寸和分子量的非均质混合物，而单分散性PEG是通常纯化自非均质混合物且因此提供单链长度和分子量。在另一实施例中，所述PEG单元是离散PEG，其提供具有确定和规定链长度的单分子。在一些实施例中，所述聚乙二醇是mPEG。

[0678] 在一些实施例中，亲水性基团(T')包含PEG单元，其包含一或多个聚乙二醇链。所述聚乙二醇链可连接在一起，例如，呈直链、分支链或星形构型。所述PEG单元除包含重复聚乙二醇子单元外还可以含有非PEG材料(例如，以促进多个PEG链对彼此的偶合或促进对氨基酸的偶合)。非PEG材料是指所述PEG链中的原子不为重复$-CH_2CH_2O-$子单元的一部分。在一个实施例中，所述PEG链可包含通过非PEG组件彼此连接的两个单体PEG链。在另一实施例中，所述PEG单元可包含结合至中心核的两个直链PEG链，所述中心核结合至氨基酸(即，所述PEG单元本身为分支链)。

[0679] PEG单元可通过反应性基团共价结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，结合至M^A连接基团中的氨基酸)。反应性基团是其中可结合经活化的PEG分子的那些(例如，游离的氨基或羧基)。在一些实施例中，N端胺基酸和赖氨酸(K)具有游离的氨基；并且C端胺基酸残基具有游离羧基。巯基(例如，如在半胱氨酸残基上发现的巯基)也可以用作反应性基团用于结合PEG。

[0680] 在一些实施例中，PEG单元可通过使用具有不同反应性部分的甲氧基化PEG(“mPEG”)结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，结合至M^A连接基团中的氨基酸)，所述反应性部分包括(但不限于)琥珀酰亚胺琥珀酸酯(SS)、琥珀酰亚胺碳酸酯(SC)、mPEG-亚胺酸酯、对硝基苯基碳酸酯(NPC)、琥珀酰亚胺丙酸酯(SPA)和三聚氯化氰。mPEG的实例包括(但不限于)mPEG-琥珀酰亚胺琥珀酸酯(mPEG-SS)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺琥珀酸酯($mPEG_2$-SS)、mPEG-琥珀酰亚胺碳酸酯(mPEG-SC)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺碳酸酯($mPEG_2$-SC)、mPEG-亚胺酸酯、mPEG-对硝基苯基碳酸酯(mPEG-NPC)、mPEG-亚胺酸酯、$mPEG_2$-对硝基苯基碳酸酯($mPEG_2$-

NPC)、mPEG-琥珀酰亚胺丙酸酯(mPEG-SPA)、$mPEG_2$-琥珀酰亚胺丙酸酯($mPEG_2$-SPA)、mPEG-N-羟基-琥珀酰亚胺(mPEG-NHS)、$mPEG_2$-N-羟基-琥珀酰亚胺($mPEG_2$-NHS)、mPEG-三聚氯化氰、$mPEG_2$-三聚氯化氰、$mPEG_2$-离氨醇-NPC和$mPEG_2$-Lys-NHS。可使用各种各样的PEG种类,且可使用大体上任何合适的反应性PEG试剂。在一些实施例中,所述反应性PEG试剂将导致一经结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如,结合至M^A连接基团中的氨基酸)即形成氨基甲酸酯或酰胺键。所述反应性PEG试剂包括(但不限于)$mPEG_2$-N-羟基-琥珀酰亚胺($mPEG_2$-NHS)、双官能PEG丙醛($mPEG_2$-ALD)、多臂PEG、含有马来酰亚胺的PEG(mPEG(MAL)$_2$、$mPEG_2$(MAL))、$mPEG-NH_2$、mPEG-琥珀酰亚胺丙酸酯(mPEG-SPA)、mPEG丁酸的琥珀酰亚胺(mPEG-SBA)、mPEG-硫酯、mPEG-双重酯、mPEG-BTC、mPEG-ButyrALD、mPEG-乙醛二乙基缩醛(mPEG-ACET)、杂官能PEG(例如,NH_2-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-乙烯基砜(NHS-PEG-VS)或NHS-PEG-MAL)、PEG丙烯酸酯(ACRL-PEG-NHS)、PEG-磷脂质(例如,mPEG-DSPE)、SUNBRITE™系列的多臂PEG,包括通过由所属领域技术人员所选的化学活化的基于甘油的PEG,任何经SUNBRITE活化的PEG(包括(但不限于)羧基-PEG、p-NP-PEG、Tresyl-PEG、醛PEG、缩醛-PEG、氨基-PEG、硫醇-PEG、马来酰亚胺基-PEG、羟基-PEG-胺、氨基-PEG-COOK羟基-PEG-醛、羧酸酐型-PEG、官能化PEG-磷脂质,和其它类似和/或合适的反应性PEG。

[0681] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。在一些这类实施例中,所述PEG单元包含不超过约72个子单元。

[0682] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。

[0683] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元或至少18个子单元。

[0684] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元或至少12个子单元。

[0685] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元或至少12个子单元。

[0686] 在一些实施例中,所述PEG单元包含至少6个子单元、至少7个子单元或至少8个子单元。

[0687] 在一些实施例中,所述PEG单元包含一或多个直链PEG链,其各具有至少2个子单元、至少3个子单元、至少4个子单元、至少5个子单元、至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单

元或至少24个子单元。在另一实施例中，所述PEG单元包含总计至少6个子单元、至少8个子单元、至少10个子单元或至少12个子单元。在一些这类实施例中，所述PEG单元包含不超过总计约72个子单元，优选不超过总计约36个子单元。

[0688] 在一些实施例中，所述PEG单元包含总计自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个单元、自6至72、6至60、6至48、6至36或自6至24个单元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个单元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个单元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个单元、自10至72、10至60、10至48、10至36或10至24个单元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个单元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个单元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个单元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个单元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个单元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个单元、自17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个单元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个单元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个单元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个单元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个单元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个单元、自23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个单元或自24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

[0689] 在一些实施例中，所述PEG单元包含一或多个直链PEG链，其具有总计自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个子单元、自6至72、6至60、6至48、6至36或6至24个子单元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个子单元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个子单元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个子单元、自10至72、10至60、10至48、10至36或10至24个子单元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个子单元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个子单元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个子单元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个子单元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个子单元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个子单元、自17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个子单元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个子单元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个子单元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个子单元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个子单元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个子单元、自23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个子单元或自24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

[0690] 在一些实施例中，所述PEG单元是衍生的直链单一PEG链，其具有至少2个子单元、至少3个子单元、至少4个子单元、至少5个子单元、至少6个子单元、至少7个子单元、至少8个子单元、至少9个子单元、至少10个子单元、至少11个子单元、至少12个子单元、至少13个子单元、至少14个子单元、至少15个子单元、至少16个子单元、至少17个子单元、至少18个子单元、至少19个子单元、至少20个子单元、至少21个子单元、至少22个子单元、至少23个子单元或至少24个子单元。

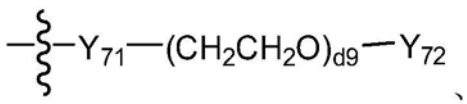
[0691] 在一些实施例中，所述PEG单元是衍生的直链单一PEG链，其具有自6至72、6至60、6至48、6至36或6至24个子单元、自7至72、7至60、7至48、7至36或7至24个子单元、自8至72、8至60、8至48、8至36或8至24个子单元、自9至72、9至60、9至48、9至36或9至24个子单元、自10

至72、10至60、10至48、10至36或10至24个子单元、自11至72、11至60、11至48、11至36或11至24个子单元、自12至72、12至60、12至48、12至36或12至24个子单元、自13至72、13至60、13至48、13至36或13至24个子单元、自14至72、14至60、14至48、14至36或14至24个子单元、自15至72、15至60、15至48、15至36或15至24个子单元、自16至72、16至60、16至48、16至36或16至24个子单元、自17至72、17至60、17至48、17至36或17至24个子单元、自18至72、18至60、18至48、18至36或18至24个子单元、自19至72、19至60、19至48、19至36或19至24个子单元、自20至72、20至60、20至48、20至36或20至24个子单元、自21至72、21至60、21至48、21至36或21至24个子单元、自22至72、22至60、22至48、22至36或22至24个子单元、自23至72、23至60、23至48、23至36或23至24个子单元或自24至72、24至60、24至48、24至36或24个子单元。

[0692] 在一些实施例中，所述PEG单元是衍生的直链单一PEG链，其具有自2至72、2至60、2至48、2至36或2至24个子单元、自2至72、2至60、2至48、2至36或2至24个子单元、自3至72、3至60、3至48、3至36或3至24个子单元、自3至72、3至60、3至48、3至36或3至24个子单元、自4至72、4至60、4至48、4至36或4至24个子单元、自5至72、5至60、5至48、5至36或5至24个子单元。

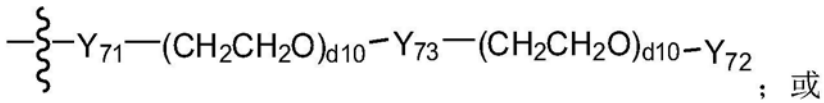
[0693] 在一些实施例中，直链PEG单元是：

(i)

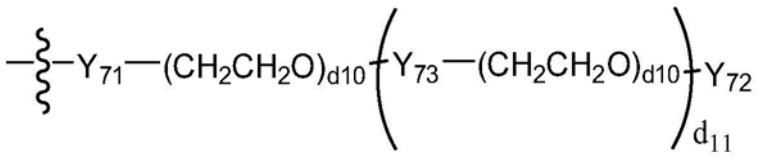


、

(ii)

[0694]  ；或

(iii)



[0695] 其中：

[0696] 波浪线表示结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，结合至M^A连接基团中的氨基酸)的结合位点；

[0697] Y_{71}是PEG结合单元；

[0698] Y_{72}是PEG封端单元；

[0699] Y_{73}是PEG偶合单元(即，用于将多个PEG子单元链偶合在一起)；

[0700] d_9是自2至72，优选自4至72，更优选自6至72、自8至72、自10至72、自12至72或自6至24的整数；

[0701] 各d_{10}独立地是自1至72的整数；

[0702] d_{11}是自2至5的整数。

[0703] 在一些实施例中，PEG单元中有至少6个、优选至少8个、至少10个或至少12个PEG子单元。在一些实施例中，PEG单元中有不超过72个或36个PEG子单元。

[0704] 在一些实施例中，d_9是8或约8、12或约12、24或约24。

[0705] 在一些实施例中，各Y_{72}独立地是-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH、-C_{2-10}烷基-NH_2、-C_{2-10}烷基-NH(C_{1-3}烷基)或C_{2-10}烷基-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

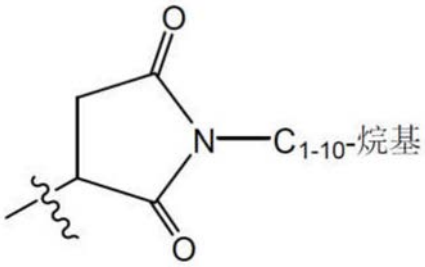
[0706] 在一些实施例中，Y_{72}是-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH或-C_{2-10}烷基-NH_2。

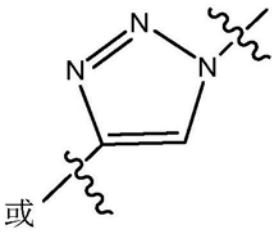
[0707] PEG偶合单元是PEG单元的一部分且是非PEG材料，其用于连接重复CH_2CH_2O-子单元的两个或更多个链。在一些实施例中，所述PEG偶合单元Y_{73}是-C_{2-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{2-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-C(O)-、-C_{2-10}烷基-O-或-C_{2-10}烷基-S-。

[0708] 在一些实施例中，各Y_{73}独立地是-C_{1-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{1-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-C_{1-10}烷基-NH-。

[0709] PEG结合单元是PEG单元的一部分且用于将所述PEG单元连接至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，连接至M^A连接基团中的氨基酸)。在一些实施例中，所述氨基酸具有与所述PEG单元形成键的官能团。用于将所述PEG单元结合至氨基酸的官能团包括巯基以形成双硫键或硫醚键，包括醛、酮或肼基以形成腙键，包括羟胺以形成肟键，包括羧基或氨基以形成肽键，包括羧基或羟基以形成酯键，包括磺酸以形成磺酰胺键，包括醇以形成氨基甲酸酯键，和包括胺以形成磺酰胺键或氨基甲酸酯键或酰胺键。因此，所述PEG单元可结合至氨基酸，例如，通过二硫、硫醚、腙、肟、肽、酯、磺酰胺、氨基甲酸酯或酰胺键。通常，当适用时，用于结合所述PEG单元的反应可以是环加成、加成、加成/消除或取代反应或其组合。

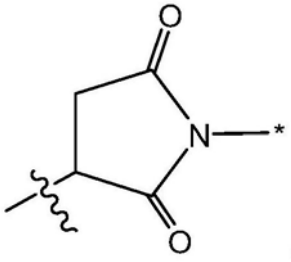
[0710] 在一些实施例中，所述PEG结合单元Y_{71}是键、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR_5-、-C(O)O-、-C(O)-C_{1-10}烷基、-C(O)-C_{1-10}烷基-O-、-C(O)-C_{1-10}烷基-CO_2-、-C(O)-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C(O)-C_{1-10}烷基-S-、-C(O)-C_{1-10}烷基-C(O)-NR_5-、-C(O)-C_{1-10}烷基-NR_5-C(O)-、-C_{1-10}烷基、-C_{1-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-CO_2-、-C_{1-10}烷基-NR_5-、-C_{1-10}烷基-S-、-C_{1-10}烷基-C(O)-NR_5-、-C_{1-10}烷基-NR_5-C(O)-、-$CH_2CH_2SO_2$-C_{1-10}烷基-、-CH_2C(O)-C_{1-10}烷基-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-O-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-NR_5-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-CO_2-、=N-(O或N)-C_{1-10}烷基-S-、





或 。

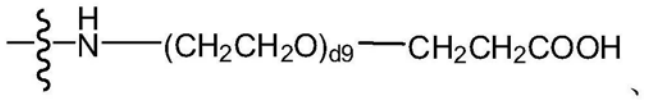
[0711] 在一些实施例中，Y_{71}是-NH-、-C(O)-、三唑基、-S-或马来酰亚胺基-基团，如



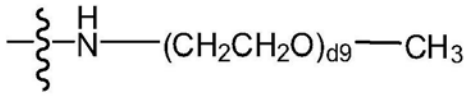
，其中波浪线表示结合至多官能连接基团或M^A连接基团(例如，结合至M^A连接基团中的氨基酸)和星号表示于所述PEG单元内的结合位点。

[0712] 直链PEG单元的实例包括(但不限于)：

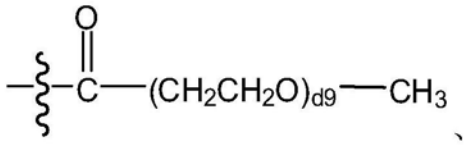
(i)



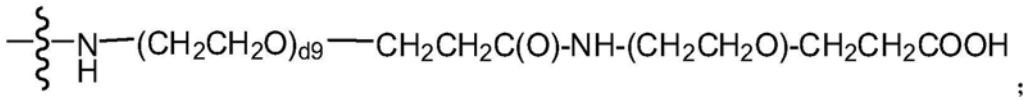
(ii)

[0713] 

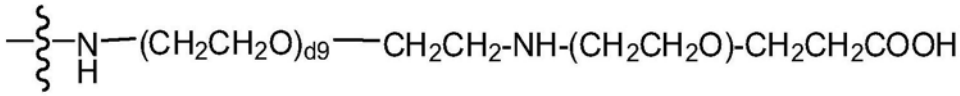
(iii)



(iv)

[0714]  并且;

(v)

[0715]  ;

[0716] 其中波浪线表示结合至M^A连接基团的结合位点(例如,结合至M^A连接基团中的氨基酸),并且各d_9独立地是自4至24、6至24、8至24、10至24、12至24、14至24或16至24的整数。

[0717] 在一些实施例中,d_9是约8、约12或约24。

[0718] 在一些实施例中,所述PEG单元是自约300道耳顿至约5千道耳顿;自约300道耳顿至约4千道耳顿;自约300道耳顿至约3千道耳顿;自约300道耳顿至约2千道耳顿;或自约300道耳顿至约1千道耳顿。在一些这类方面中,所述PEG单元具有至少6个子单元或至少8、10或12个子单元。在一些实施例中,所述PEG单元具有至少6个子单元或至少8、10或12个子单元,但不超过72个子单元,优选不超过36个子单元。

[0719] 合适的聚乙二醇可于聚合物分子的各端具有游离羟基,或可具有一个经低碳数烷基(例如,甲基)醚化的羟基。还适用于实践本公开是具有可酯化羰基的聚乙二醇的衍生物。聚乙二醇是以商标名称PEG购得,通常作为由平均分子量表征的聚合物的混合物。以具有自约300至约5000的平均分子量的聚乙二醇优选,具有自约600至约1000的平均分子量的那些特别优选。

[0720] 适用于本文公开的共轭物、支架和方法的亲水性基团的其它实例可参见(例如)US 8,367,065,第13卷;US 8524696,第6卷;WO2015/057699和WO 2014/062697中,其中的每一个的内容是以全文引用的方式结合在此。

[0721] 抗体-药物共轭物(ADC)II型

[0722] 在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))是具有式(III):

[0723] PBRM-$(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$

[0724] (III)

[0725] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0726] PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

[0727] D在每次出现时独立地是PBD药物部分;

[0728] A^1是伸展单元;

[0729] a_6是整数1或2;

[0730] L^1是特异性单元;

[0731] s_2是自约0至约12的整数;

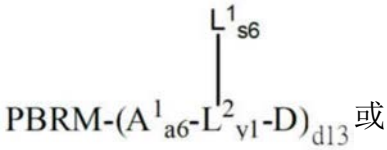
[0732] L^2是间隔单元;

[0733] y_1是自0至2的整数;并且

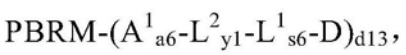
[0734] d_{13}是自约1至约14的整数。

[0735] 在一些实施例中,式(III)共轭物包括其中针对PBRM、D、A^1、a_6、L^1、s_2、L^2、y_1和d_{13}中的一个定义的部分中的每一个可与针对PBRM、D、A^1、a_6、L^1、s_2、L^2、y_1和d_{13}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[0736] 在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))是具有式(IIIa)或(IIIb):

[0737] 

(IIIa)

[0738] 

(IIIb)

[0739] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

[0740] 其中:

[0741] PBRM表示基于蛋白质的识别分子;

[0742] D在每次出现时独立地是PBD药物部分;

[0743] A^1是连接至所述间隔单元L^2的伸展单元;

[0744] a_6是整数1或2;

[0745] L^1是连接至所述间隔单元L^2的特异性单元;

[0746] s_6是自约0至约12的整数。

[0747] L^2是间隔单元;

[0748] y_1是整数0、1或2;并且

[0749] d_{13}是自约1至约14的整数。

[0750] 在一些实施例中,式(IIIa)至(IIIb)中的任何一个的共轭物包括其中针对PBRM、D、A^1、a_6、L^1、s_6、L^2、y_1和d_{13}中的一个定义的部分中的每一个可与针对PBRM、D、A^1、a_6、L^1、s_6、L^2、y_1和d_{13}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[0751] 在一些实施例中，本公开的共轭物(例如，抗体-药物共轭物(ADC))是具有式(IIIc)至(IIIf)中的任何一个：

[0752] PBRM-$(A^1_{a6}-L^1_{s2}-L^2_{y1}-D)_{d13}$、

[0753] (IIIc)

[0754] PBRM-$(A^1_{a6}-L^1_{s2}-D)_{d13}$、

[0755] (IIId)

[0756] PBRM-$(A^1-L^1-D)_{d13}$、

[0757] (IIIe)

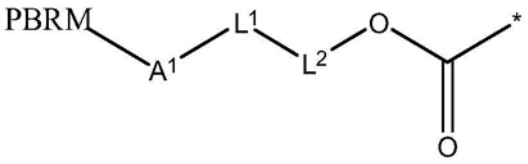
[0758] PBRM-$(A^1-D)_{d13}$或

[0759] (IIIf)

[0760] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中PBRM、A^1、a_6、L^1、s_2、L^2、y_1、D和d_{13}是如本文定义。

[0761] 在一些实施例中，式(IIIc)至(IIIf)中的任何一个的共轭物包括其中针对PBRM、A^1、a_6、L^1、s_2、L^2、y_1、D和d_{13}中的一个定义的部分中的每一个可与针对PBRM、A^1、a_6、L^1、s_2、L^2、y_1、D和d_{13}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[0762] 在一些实施例中，所述PBRM特异性结合至靶细胞表面上的靶分子。示例性式是：

[0763] 

[0764] 其中星号表示结合至药物部分(D)的结合点，PRBM是靶向部分，L^1是特异性单元，A^1是将L^1连接至所述PBRM的伸展单元，L^2是间隔单元，其是共价键、自消除基团或与-OC(=O)-一起形成自消除基团，并且L^2是可选。任选地，-OC(=O)-可视为L^1或L^2的一部分。

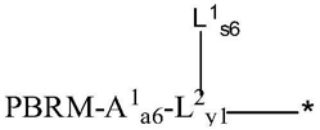
[0765] 在一些实施例中，所述PBRM特异性结合至靶细胞表面上的靶分子。示例性式是：

[0766] PBRM$A^1_{a6}L^1_{s6}L^2_{y1}$*

[0767] 其中星号表示结合至药物部分(D)的结合点，PBRM是靶向部分，L^1是特异性单元，A^1是将L^1连接至所述PBRM的伸展单元，L^2是间隔单元，其是共价键或自消除基团，并且a_6是整数1或2，s_6是整数0、1或2，并且y_1是整数0、1或2。

[0768] 在上文实施例中，L^1可以是可裂解特异性单元，且可被称为“触发器”，当自消除基团存在时，在裂解时活化自消除基团L^2。当特异性单元L^1裂解，或L^1与L^2之间的键联(即，共价键)裂解时，自消除基团释放PBD药物部分(D)。

[0769] 在一些实施例中，所述PBRM特异性结合至靶细胞表面上的靶分子。示例性式是：

[0770] 

[0771] 其中星号表示结合至PBD药物部分(D)的结合点，PBRM是靶向部分，L^1是连接至L^2的特异性单元，A^1是将L^2连接至所述PBRM的伸展单元，L^2是自消除基团，并且a_6是整数1或2，s_6是整数0、1或2，并且y_1是整数0、1或2。

[0772] 在本文讨论的各种实施例中，L^1和L^2的性质可广泛地变化。这些基团是基于其特征

进行选择，此可由共轭物递送至的位点的情况进行部分说明。在特异性单元L^1是可裂解的情况下，L^1的结构和/或序列是经选择使得其通过靶位点(例如，靶细胞)存在的酵素的作用裂解。还可使用可通过pH(例如，酸或碱不稳定)、温度或一经照射(例如，光不稳定)的变化裂解的L^1单元。可在还原或氧化条件下裂解的L^1单元还可发现用于本公开的共轭物中。

[0773] 在一些实施例中，L^1可包含一个氨基酸或氨基酸的连续序列。所述氨基酸序列可以是用于酵素的靶受质。

[0774] 在一些实施例中，L^1可通过酵素的作用裂解。在一个实施例中，所述酵素是酯酶或肽酶。在一些实施例中，L^1可由溶酶体蛋白酶(例如，组织蛋白酶)裂解。

[0775] 在一些实施例中，L^2是存在的并与-C(=O)O-一起形成自消除基团。在一些实施例中，-C(=O)O-也是自消除基团。

[0776] 在一些实施例中，在L^1可通过酵素的作用裂解且L^2是存在的情况下，所述酵素裂解L^1与L^2之间的键，借此所述自消除基团释放药物部分。

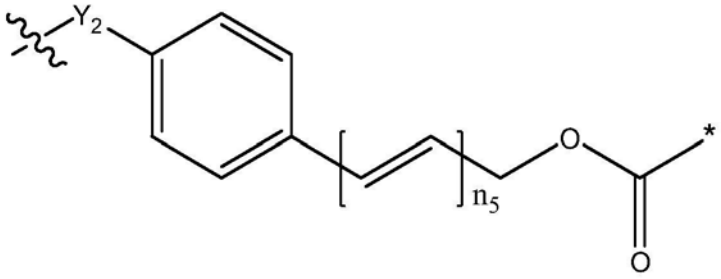
[0777] 在一些实施例中，L^1和L^2在存在的情况下可由选自以下的键连接：(i)-C(=O)NH；(ii)-C(=O)O-；(iii)-NHC(=O)-；(iv)-OC(=O)-；(v)-OC(=O)O-；(vi)-NHC(=O)O-；(vii)-OC(=O)NH-；(viii)-NHC(=O)NH-；和(ix)-O-(糖苷键)。

[0778] 在一些实施例中，连接至L^2的L^1的氨基可以是氨基酸的N端或可衍生自氨基酸侧链(例如，赖氨酸氨基酸侧链)的氨基。

[0779] 在一些实施例中，连接至L^2的L^1的羧基可以是氨基酸的C端或可衍生自氨基酸侧链(例如，谷氨酸氨基酸侧链)的羧基。

[0780] 在一些实施例中，连接至L^2的L^1的羟基可衍生自氨基酸侧链(例如，丝氨酸氨基酸侧链)的羟基。

[0781] 在一些实施例中，-C(=O)O-和L^2一起形成以下的基团：

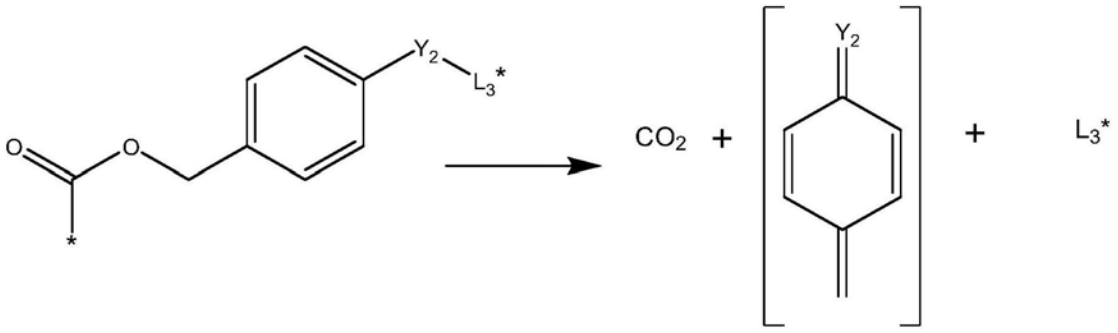
[0782] 

[0783] 其中星号表示结合至药物部分的结合点，波浪线表示结合至L^1的结合点，Y_2是-N(H)-、-O-、-C(=O)N(H)-或-C(=O)O-，并且n_5是自0至3的整数。亚苯基环任选地经如本文描述的一、二或三个取代基取代。

[0784] 在一些实施例中，Y_2是NH。

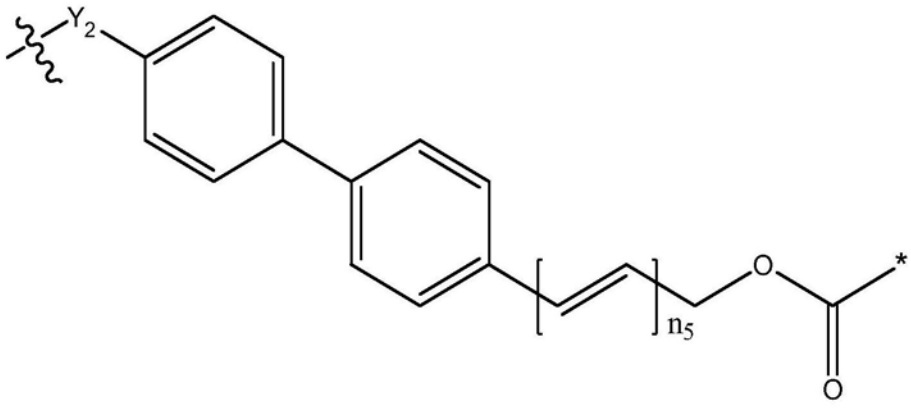
[0785] 在一些实施例中，n_5是0或1。优选地，n_5是0。

[0786] 在一些实施例中，当Y_2是NH且n_5是0时，自消除基团可被称为对氨基苯甲基羰基连接基团(PABC)。当连接基团中的远程位点经活化时，所述自消除基团将容许药物部分(即，PBD)的释放，沿如下文显示的线进行(就n_5=0来说)：

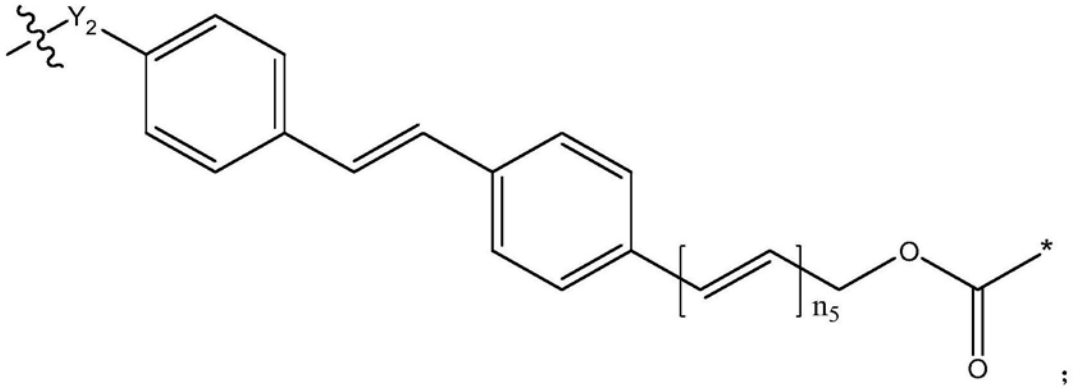
[0787] 

[0788] 其中星号表示对药物的结合，L^3是连接基团的其余部分的活化形式且未显示经释放的药物部分。这些基团具有将活化位点自药物分离的优点。

[0789] 在一些实施例中，-C(=O)O-和L^2一起形成选自以下的基团：



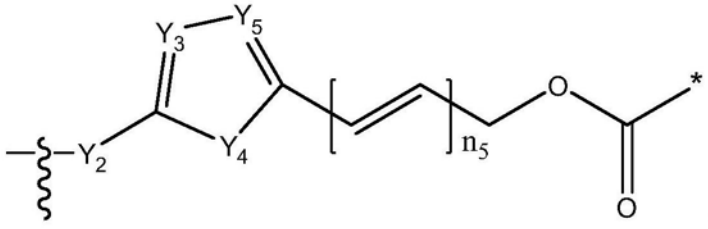
；或

[0790] 

；

[0791] 其中星号、波浪线、Y_2和n_5是如上文定义。各亚苯基环任选地经如本文描述的一、二或三个取代基取代。在一个实施例中，具有Y_1取代基的亚苯基环任选地经取代并且无Y_1取代基的亚苯基环是未经取代。

[0792] 在一些实施例中，-C(=O)O-和L^2一起形成选自以下的基团：

[0793] 

；

[0794] 其中星号、波浪线、Y_2和n_5是如本文定义，Y_4是O、S或NR，Y_3是N、CH或CR，并且Y_5是N、CH或CR。

[0795] 在一些实施例中，Y_3是N。

[0796] 在一些实施例中，Y_3是CH。

[0797] 在一些实施例中，Y_4是O或S。

[0798] 在一些实施例中，Y_5是CH。

[0799] 在一些实施例中，L^1与L^2之间的共价键是组织蛋白酶不稳定(例如，可裂解)的键。

[0800] 在一些实施例中，L^1包含二肽。所述二肽中的氨基酸可以是天然氨基酸和非天然氨基酸的任何组合。在一些实施例中，所述二肽包含天然氨基酸。当所述连接基团是组织蛋白酶不稳定的连接基团时，所述二肽是用于组织蛋白酶介导的裂解的作用位点。然后，所述二肽是用于组织蛋白酶的识别位点。

[0801] 在一些实施例中，二肽-NH-X_5-X_6-CO-中的基团-X_5-X_6-是选自：(i)-Phe-Lys-；(ii)-Val-Ala；(iii)-Val-Lys-；(iv)-Ala-Lys；(v)-Ala-Ala；(vi)-Val-Cit；(vii)-Phe-Cit；(viii)-Leu-Cit；(ix)-lle-Cit-Phe-Arg-和(x)-Trp-Cit-；其中Cit是瓜氨酸。在此二肽中，-NH-是X_5的氨基，并且CO是X_6的羰基。

[0802] 在一些实施例中，二肽中的基团-X_5-X_6-是选自：(i)-Phe-Lys-、(ii)-Val-Ala-、(iii)-Ala-Ala-、(iv)-Val-Lys-、(v)-Ala-Lys-和(vi)-Val-Cit-。

[0803] 在一些实施例中，二肽中的基团-X_5-X_6-是-Phe-Lys-、Val-Cit、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

[0804] 受关注的其它二肽组合包括：(i)-Gly-Gly-、(ii)-Pro-Pro-和(iii)-Val-Glu-。

[0805] 可使用其它二肽组合，包括由杜伯威克(Dubowchik)等人描述的那些，其是以引用的方式结合在此。

[0806] 在一些实施例中，任选地，氨基酸侧链是经化学保护。所述侧链保护基可以是如下文讨论的基团。受保护的氨基酸序列可由酵素裂解。在一些实施例中，包含受Boc侧链保护的Lys残基的二肽序列可由组织蛋白酶裂解。

[0807] 用于氨基酸的侧链的保护基已为所属领域中众所周知并描述于Novabiochem目录中。额外的保护基策略系列举于有机合成中的保护基(Protective groups in Organic Synthesis)，格林尼(Greene)和伍斯(Wuts)中。

[0808] 可能的侧链保护基是具有反应性侧链官能团的氨基酸，例如：

[0809] (i)Arg:Z、Mtr、Tos；

[0810] (ii)Asn:Trt、Xan；

[0811] (iii)Asp:Bzl、t-Bu；

[0812] (iv)Cys:Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt；

[0813] (v)Glu:Bzl、t-Bu;Gin:Trt、Xan；

[0814] (vi)His:Boc、Dnp、Tos、Trt；

[0815] (vii)Lys:Boc、Z-CI、Fmoc、Z；

[0816] (viii)Ser:Bzl、TBDMS、TBDPS；

[0817] (ix)Thr:Bz；

[0818] (x)Trp:Boc；或

[0819] (xi)Tyr:Bzl、Z、Z-Br。

[0820] 在一些实施例中，-X_6-是间接连接至药物部分。在此实施例中，间隔单元L_2是存在

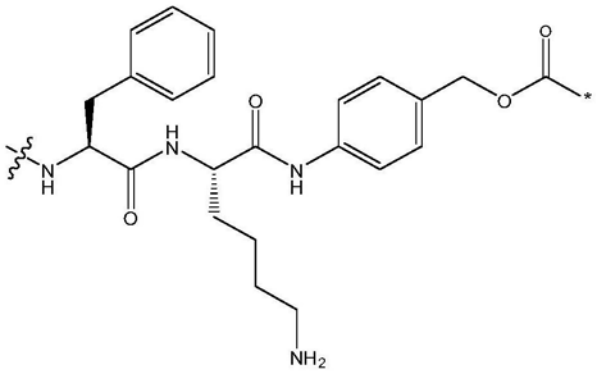
的。

[0821] 在一些实施例中，二肽是与自消除基团(间隔单元)组合使用。所述自消除基团可连接至-X_6-。

[0822] 当自消除基团存在时，-X_6-是直接连接至自消除基团。在一个实施例中，-X_6-是连接至所述自消除基团的基团Y_2。优选地，基团-X_6-CO-是连接至Y_2，其中Y_2是NH。

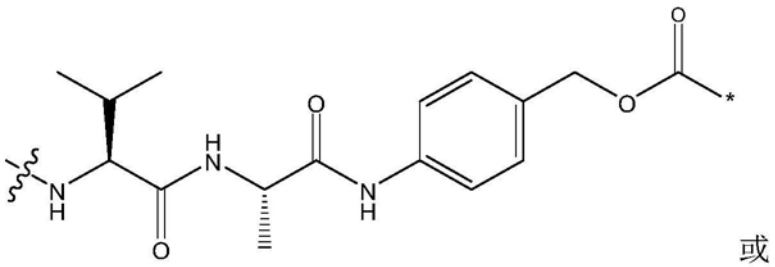
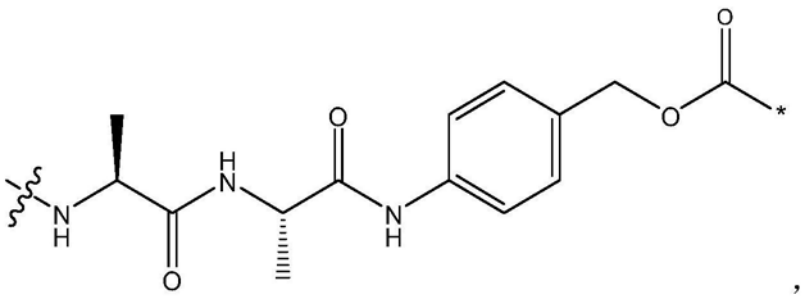
[0823] 在一些实施例中，-X_5是直接连接至A^1。优选地，基团NH-X_5-(X_5的氨基端)是连接至A^1。A^1可包含官能团-CO-，借此与-X_5形成酰胺连接。

[0824] 在一些实施例中，L^1和L^2与-OC(=O)-一起包含基团-X_5-X_6-PABC-。PABC基团是直接连接至药物部分。在一项实例中，自消除基团与二肽一起形成基团-Phe-Lys-PABC-，是：

[0825] 

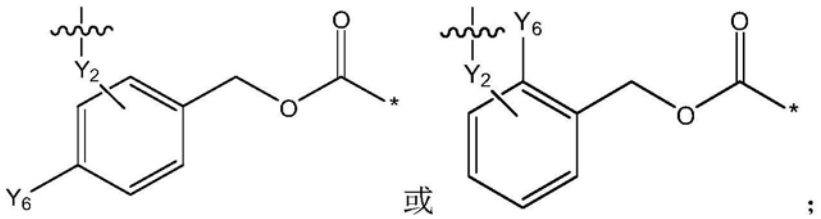
[0826] 其中星号表示结合至药物部分的结合点，并且波浪线表示结合至L^1的其余部分的结合点或结合至A^1的结合点。在一些实施例中，波浪线表示结合至A^1的结合点。

[0827] 在一些实施例中，自消除基团与二肽一起形成基团-Val-Ala-PABC-或-Ala-Ala-PABC，是：

[0828] 
或

，

[0829] 其中星号和波浪线是如上文定义。

[0830] 在一些实施例中，L^1和L^2与-OC(=O)-一起是：

[0831] 

[0832] 其中星号表示结合至药物部分的结合点，波浪线表示结合至A^1的结合点，Y_2是共价键或官能团，并且Y_6是易裂解借此活化自消除基团的基团。

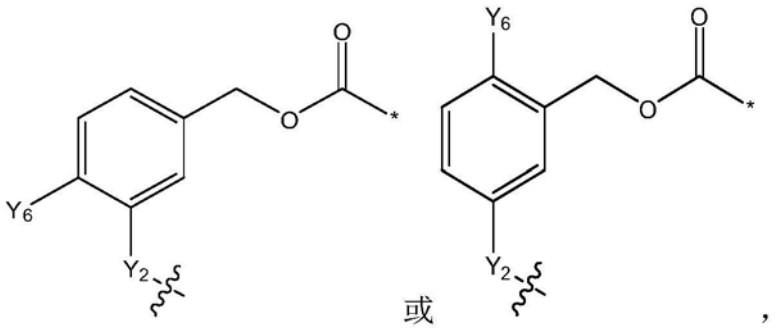
[0833] 在一些实施例中，Y_6是经选择使得所述基团易(例如)由光或通过酵素的作用裂解。在一些实施例中，Y_6可以是-NO2或葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。前者易受硝基还原酶作用，后者易受β-葡萄糖醛酸苷酶作用。

[0834] 在一些实施例中，基团Y_2可以是共价键。

[0835] 在一些实施例中，基团Y_2可以是选自以下的官能团：(i)-C(=O)-；(ii)-NH-；(iii)-O-；(iv)-C(=O)NH-；(v)-C(=O)O-；(vi)-NHC(=O)-；(vii)-OC(=O)-；(viii)-OC(=O)O-；(ix)-NHC(=O)O-；(x)-OC(=O)NH-；(xi)-NHC(=O)NH-；(xii)-NHC(=O)NH；(xiii)-C(=O)NHC(=O)-；(xiv)SO_2；和(v)-S-。

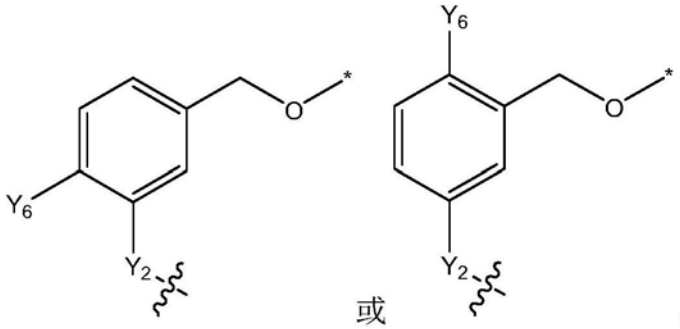
[0836] 在一些实施例中，基团Y_2是优选-NH-、-CH_2-、-O-和-S-。

[0837] 在一些实施例中，L^1和L^2与-OC(=O)-一起是：

[0838] 

[0839] 其中星号表示结合至药物部分的结合点，波浪线表示结合至A^1的结合点，Y_2是共价键或官能团并且Y_6是葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。Y_2是优选选自-NH-的官能团。

[0840] 在一些实施例中，L^1和L^2一起是：

[0841] 

[0842] 其中星号表示结合至L^2的其余部分或药物部分的结合点，波浪线表示结合至A^1的结合点，Y_2是共价键或官能团并且Y_6是葡萄糖醛酸(例如，β-葡萄糖醛酸)。Y_2是优选选自-NH-、-CH_2-、-O-和-S-的官能团。

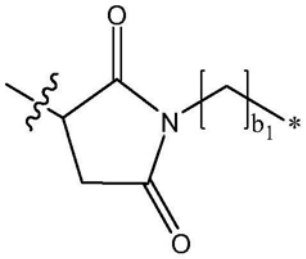
[0843] 在一些实施例中，Y_2是如上文列举的官能团，所述官能团是连接至氨基酸，且所述

氨基酸是连接至伸展单元A^1。在一些实施例中，氨基酸是β-丙氨酸。在此实施例中，将所述氨基酸等同地视为所述伸展单元的一部分。

[0844] 在一些实施例中，特异性单元L^1和PBRM是通过伸展单元间接连接。

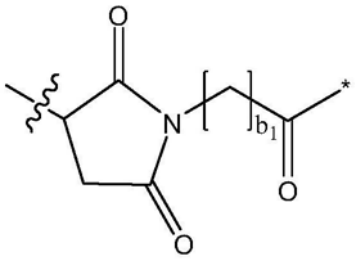
[0845] 在一些实施例中，L^1和A^1可由选自以下的键连接：(i)-C(=O)NH-；(ii)-C(=O)O-；(iii)-NHC(=O)-；(iv)-OC(=O)-；(v)-OC(=O)O-；(vi)-NHC(=O)O-；(vii)-OC(=O)NH-；和(viii)-NHC(=O)NH-。

[0846] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0847] 

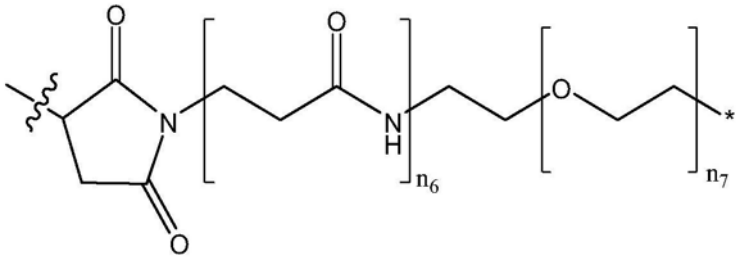
[0848] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PRBM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一个实施例中，b_1是5。

[0849] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0850] 

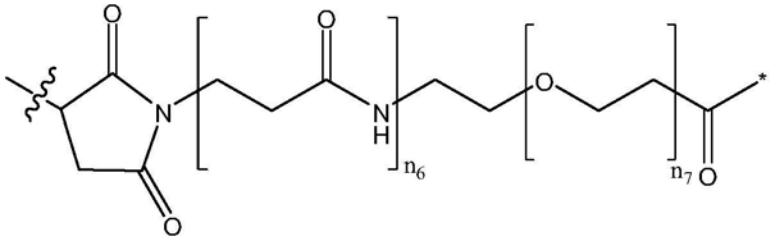
[0851] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PRBM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一个实施例中，b_1是5。

[0852] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0853] 

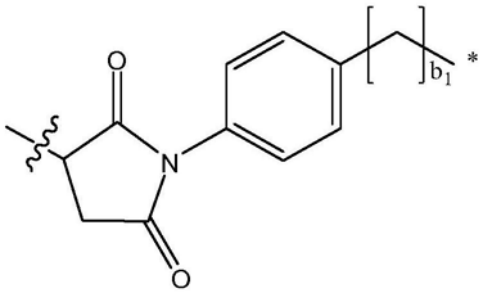
[0854] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0855] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0856] 

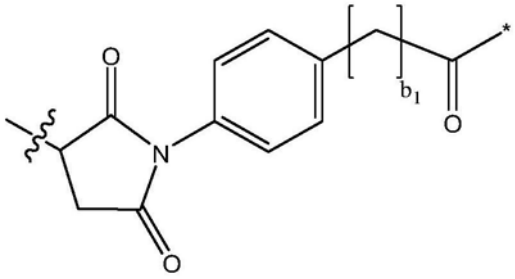
[0857] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0858] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0859] 

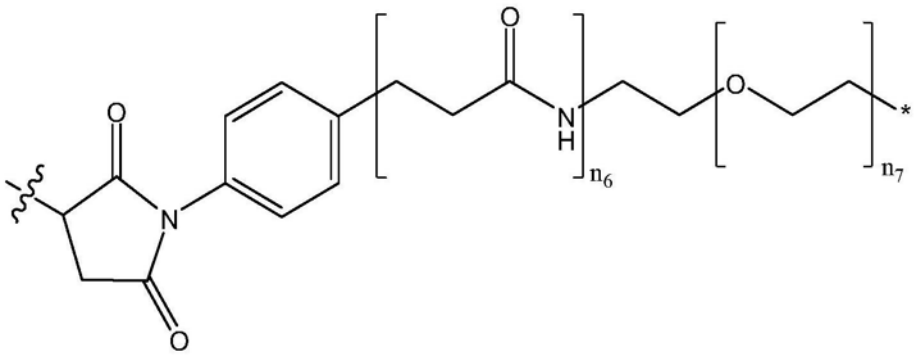
[0860] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一个实施例中，b_1是5。

[0861] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0862] 

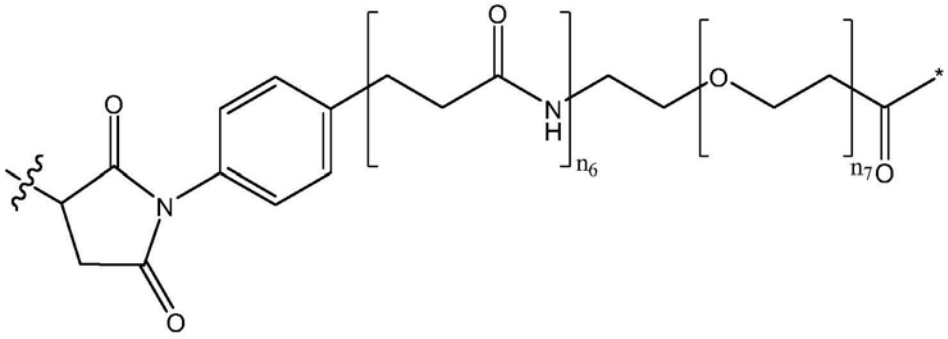
[0863] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一个实施例中，b_1是5。

[0864] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0865] 

[0866] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

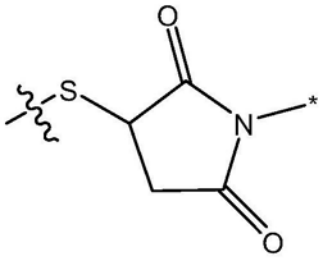
[0867] 在一些实施例中，基团A^1是：

[0868] 

[0869] 其中星号表示结合至L^1的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

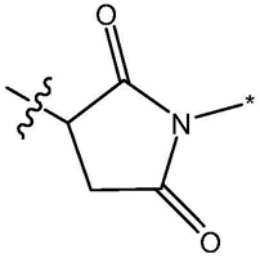
[0870] 在一些实施例中，PBRM部分与A^1之间的连接是通过PBRM部分的硫醇残基和A^1的马来酰亚胺基。

[0871] 在一些实施例中，PBRM部分与A^1之间的连接是：

[0872] 

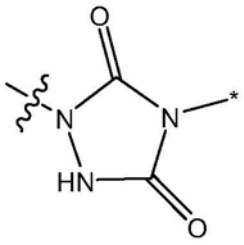
[0873] 其中星号表示结合至A^1、L^1、L^2或D的其余部分的结合点，并且波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点。在此实施例中，S原子是通常衍生自所述PBRM部分。

[0874] 在上文实施例的每一个中，可使用以替代马来酰亚胺衍生的基团的替代官能团是：

[0875] 

[0876] 如前文，其中波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且星号表示与A^1基团的其余部分或L^1、L^2或D键联的键。

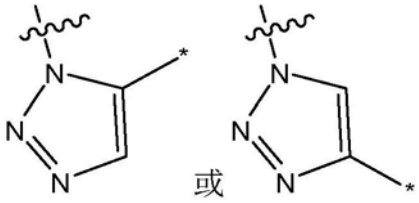
[0877] 在一些实施例中，马来酰亚胺衍生的基团是经以下基团置换：

[0878] 

[0879] 其中波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且星号表示与A^1基团的其余部分或L^1、L^2或D键联的键。

[0880] 在一些实施例中，马来酰亚胺衍生的基团是经选自以下的基团(其任选地与PBRM部分(例如，PBRM)一起)置换：(i)-C(=O)NH-；(ii)-C(=O)O-；(iii)-NHC(=O)-；(iv)-OC(=O)-；(v)-OC(=O)O-；(vi)-NHC(=O)O-；(vii)-OC(=O)NH-；(viii)-NHC(=O)NH-；(ix)-NHC(=O)NH；(x)-C(=O)NHC(=O)-；(xi)-S-；(xii)-S-S-；(xiii)-CH_2C(=O)-；(xiv)-C(=O)CH_2-；(xv)=N-NH-；和(xvi)-NH-N=。在这些中，-C(=O)CH_2-尤其在羰基结合至-NH-时可以是优选的。

[0881] 在一些实施例中，马来酰亚胺衍生的基团是经选自以下的基团(其任选地与PBRM部分一起)置换：

[0882] 

[0883] 其中波浪线表示结合至PBRM部分的结合点或与A^1基团的其余部分键联的键，并且星号表示结合至PBRM部分的另一结合点或与A^1基团的其余部分键联的键。

[0884] 适用于将L^1结合至PBRM的其它基团是描述于WO 2005/082023中。

[0885] 在一些实施例中，伸展单元A^1是存在的，特异性单元L^1是存在的且间隔单元L^2是不存在的。因此，L^1和药物部分是通过键直接连接。等同地在实施例中，L^2是键。

[0886] 在一些实施例中，L^1和D可由选自以下的键连接：(i)-C(=O)N<；(ii)-C(=O)O-；(iii)-NHC(=O)-；(iv)-OC(=O)-；(v)-OC(=O)O-；(vi)-NHC(=O)O；(vii)-OC(=O)N<；和(viii)-NHC(=O)N<；其中N<或O-是D的一部分。

[0887] 在一些实施例中，L^1和D是优选由选自以下的键连接：-C(=O)N<和-NHC(=O)-。

[0888] 在一些实施例中，L^1包含二肽且所述二肽的一端是连接至D。如上文描述，所述二肽中的氨基酸可以是天然氨基酸和非天然氨基酸的任何组合。在一些实施例中，所述二肽包含天然氨基酸。在所述连接基团是组织蛋白酶不稳定的连接基团的情况下，所述二肽是用于组织蛋白酶介导的裂解的作用位点。然后，所述二肽是用于组织蛋白酶的识别位点。

[0889] 在一些实施例中，二肽-NH-X_5-X_6-CO-中的基团-X_5-X_6-是选自：(i)-Phe-Lys-；(ii)-Val-Ala-；(iii)-Ala-Ala-；(iv)-Val-Lys-；(v)-Ala-Lys-；(vi)-Val-Cit-；(vii)-Phe-Cit-；(viii)-Leu-Cit-；(ix)-lle-Cit-；(x)-Phe-Arg-；和(xi)-Trp-Cit-；其中Cit是瓜氨酸。在此二肽中，-NH-是X_5的氨基，和CO是X_6的羰基。

[0890] 在一些实施例中，二肽-NH-X_5-X_6-CO-中的基团-X_5-X_6-是选自：(i)-Phe-Lys-；(ii)-Val-Ala-；(iii)-Ala-Ala-；(iv)-Val-Lys-；(v)-Ala-Lys-；和(vi)-Val-Cit-。

[0891] 在一些实施例中，二肽中的基团-XX2-是-Phe-Lys-、-Ala-Ala-或-Val-Ala-。

[0892] 受关注的其它二肽组合包括：(i)-Gly-Gly-；(ii)-Pro-Pro-；和(iii)-Val-Glu-。

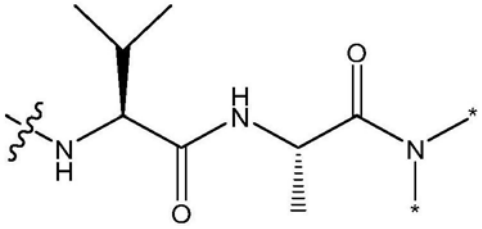
[0893] 可使用其它二肽组合，其包括上文描述的那些。

[0894] 在一些实施例中，L^1-D是：

[0895] -NH-X5-X6-CO-N<*

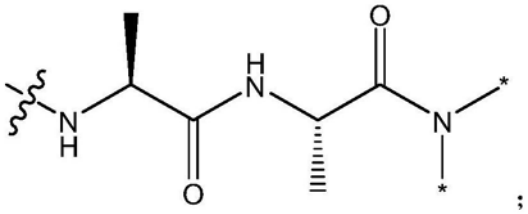
[0896] 其中-NH-X_5-X_6-CO-是二肽，-N<是药物部分的一部分，星号表示结合至药物部分的其余部分的结合点，并且波浪线表示结合至L^1的其余部分的结合点或结合至A^1的结合点。优选地，波浪线表示结合至A^1的结合点。

[0897] 在一些实施例中，二肽是缬氨酸-丙氨酸并且L^1-D是：

[0898] 

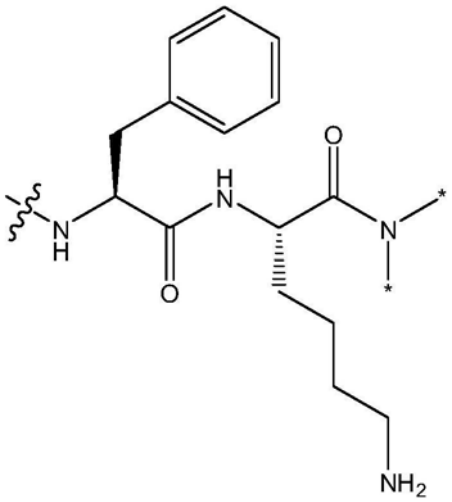
[0899] 其中星号、-N<和波浪线是如上文定义。

[0900] 在一些实施例中，二肽是丙氨酸-丙氨酸并且L^1-D是：

[0901]  ;

[0902] 其中星号、-N<和波浪线是如上文定义。

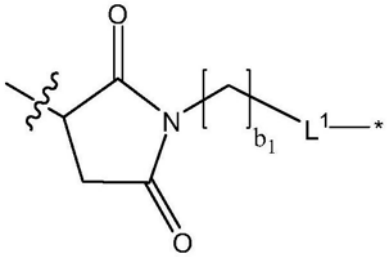
[0903] 在一些实施例中，二肽是苯丙氨酸-赖氨酸并且L^1-D是：

[0904] 

[0905] 其中星号、-N<和波浪线是如上文定义。

[0906] 在一些实施例中，二肽是缬氨酸-瓜氨酸。

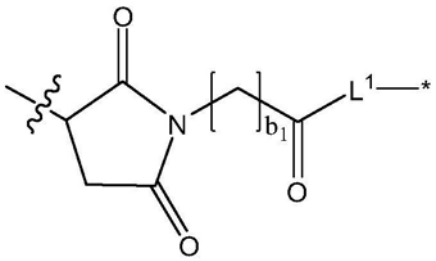
[0907] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0908] 

[0909] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且

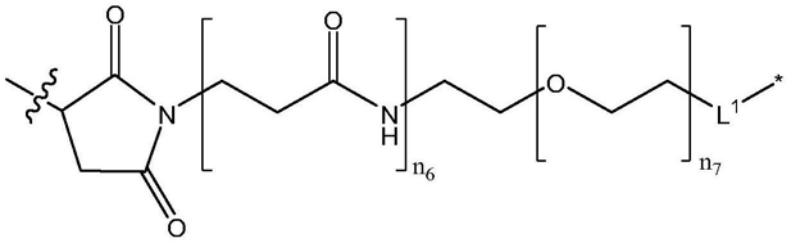
b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0910] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0911] 

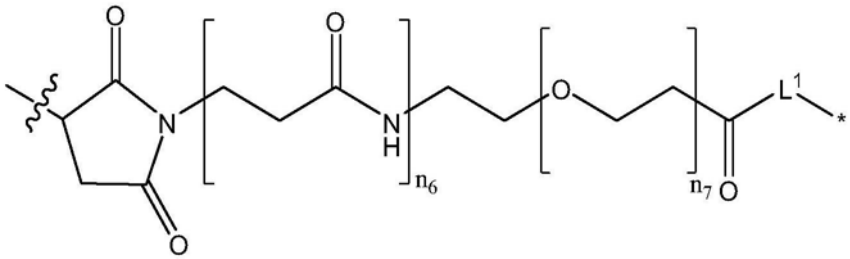
[0912] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0913] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0914] 

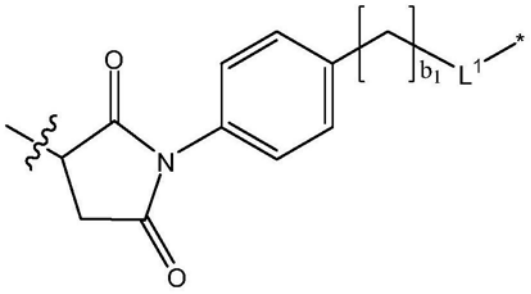
[0915] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0916] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0917] 

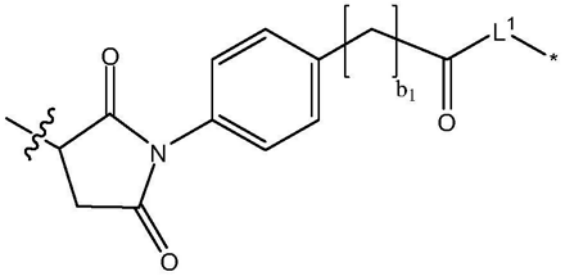
[0918] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至7，优选3至7，最优选3或7。

[0919] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0920] 

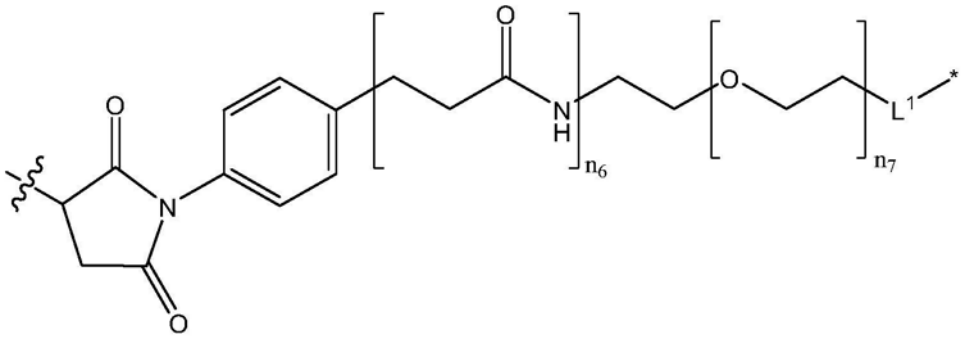
[0921] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0922] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0923] 

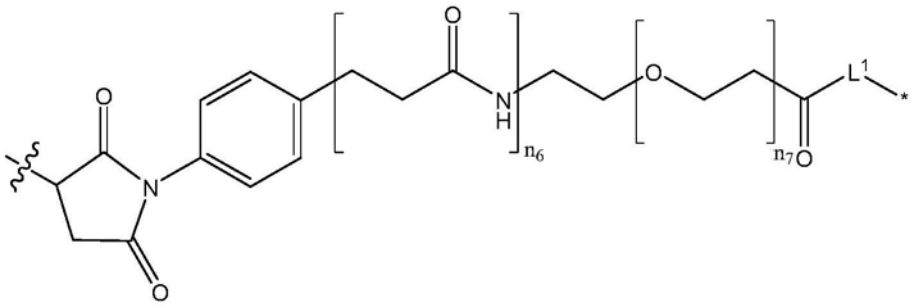
[0924] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0925] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0926] 

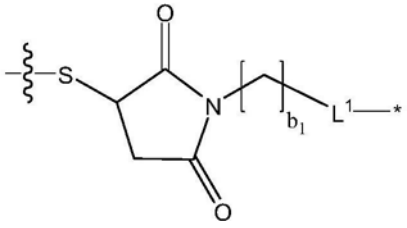
[0927] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0928] 在一些实施例中，基团A^1-L^1是：

[0929] 

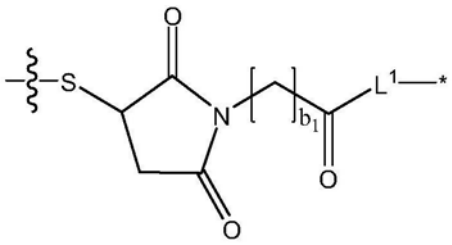
[0930] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，波浪线表示结合至PBRM部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0931] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0932] 

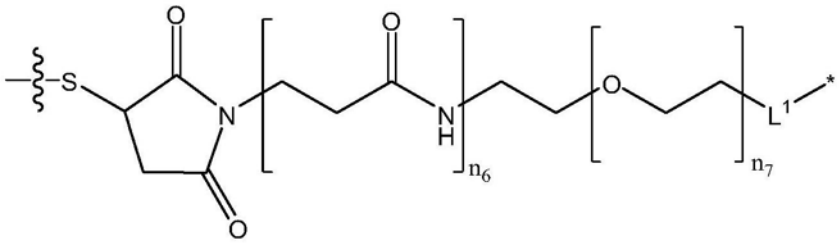
[0933] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0934] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0935] 

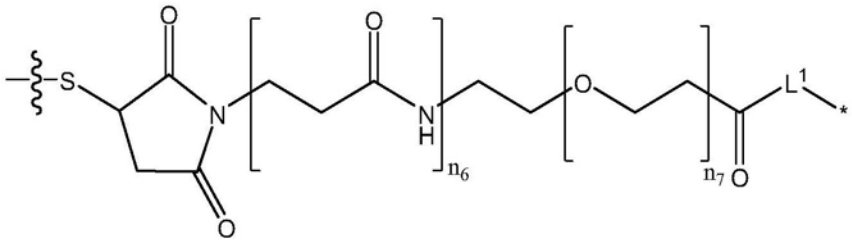
[0936] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0937] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0938] 

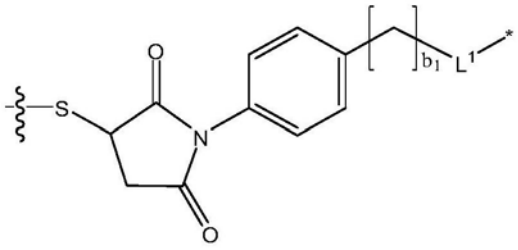
[0939] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0940] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0941] 

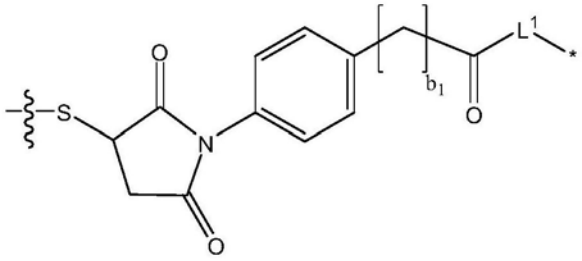
[0942] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，最优选4或8。

[0943] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0944] 

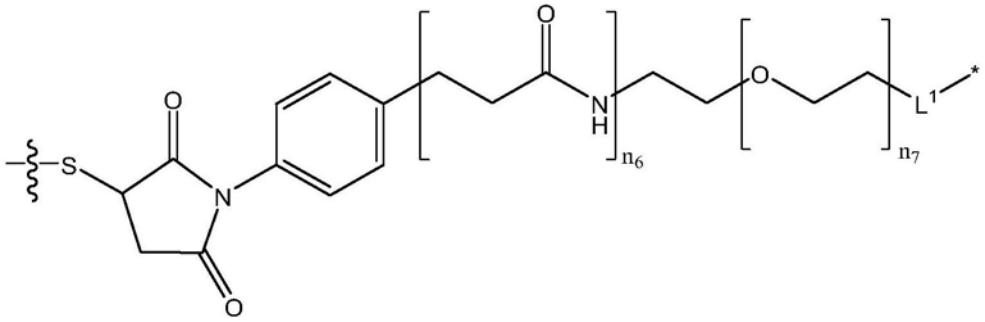
[0945] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0946] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0947] 

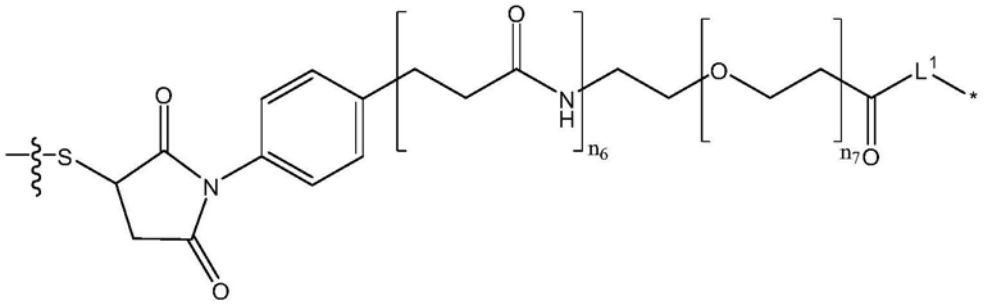
[0948] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0949] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0950] 

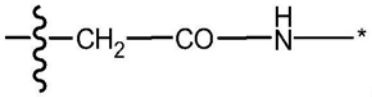
[0951] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0952] 在一些实施例中，基团PBRM-A^1-L^1是：

[0953] 

[0954] 其中星号表示结合至L^2或D的结合点，S是PBRM部分的硫基，波浪线表示结合至PBRM部分的其余部分的结合点，b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0955] 在一些实施例中，伸展单元是乙酰胺单元，其具有下式：

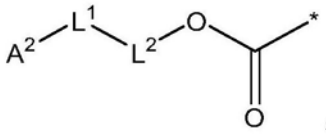
[0956]  ，

[0957] 其中星号表示结合至所述伸展单元的其余部分、L^1或D的结合点，并且波浪线表示结合至PBRM部分的结合点。

[0958] 连接基团-药物

[0959] 在其它实施例中，提供连接基团-药物化合物用于共轭至PBRM部分。在一些实施例中，所述连接基团-药物化合物是经设计用于连接至PBRM。

[0960] 在一些实施例中，所述药物连接基团是：

[0961] 

[0962] 其中星号表示结合至药物部分(D,如上文定义)的结合点,A^2是伸展基团(A^1)以与PBRM部分形成连接,L^1是特异性单元,L^2(间隔单元)是共价键或与-OC(=O)-一起形成自消除基团。

[0963] 在另一实施例中,所述药物连接基团化合物是:

[0964] A^2-L^1-L^2-

[0965] 其中星号表示结合至药物部分(D)的结合点,A^2是伸展单元(A1)以与PBRM部分形成连接,L^1是特异性单元,L^2(间隔单元)是共价键或自消除基团。L^1和L^2是如上文定义。提及与A^1连接在本文中可解释为与A^2连接。

[0966] 在一些实施例中,在L^1包含氨基酸的情况下,所述氨基酸的侧链可经保护。可使用任何合适的保护基。在一些实施例中,所述侧链保护基可用所述化合物中的其它保护基(当存在时)去除。在其它实施例中,所述保护基可与所述分子中的其它保护基(当存在时)正交。

[0967] 适用于氨基酸侧链的保护基包括那些Novabiochem目录2006/2007中描述的基团。用于组织蛋白酶不稳定的连接基团中的保护基也讨论于杜伯威克(Dubowchik)等人中。

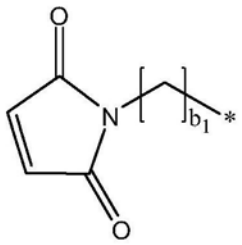
[0968] 在某些实施例中,基团L^1包括Lys氨基酸残基。此氨基酸的侧链可经Boc或Alloc保护的基团保护。Boc保护基最优选。

[0969] 官能团A^2一经与PBRM部分反应即形成连接基团。

[0970] 在一些实施例中,官能团A^2是或包含氨基、羧酸、羟基、硫醇或马来酰亚胺基用于与PBRM部分上的适当的基团反应。在一优选实施例中,A^2包含马来酰亚胺基。

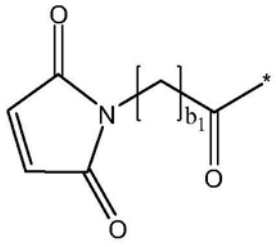
[0971] 在一些实施例中,基团A^2是烷基马来酰亚胺基。这一基团适用于与存在于PBRM中(例如,存在于抗体中)的硫醇,特定来说半胱氨酸硫醇基团反应。

[0972] 在一些实施例中,基团A^2是:

[0973] 

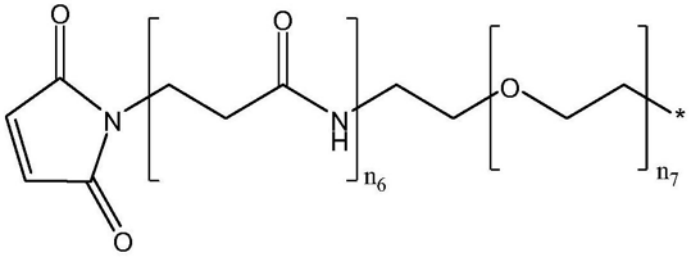
[0974] 其中星号表示结合至L^1、L^2或D的结合点,并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中,b_1是5。

[0975] 在一些实施例中,基团A^2是:

[0976] 

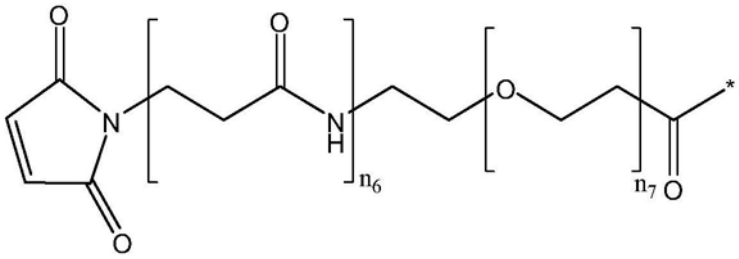
[0977] 其中星号表示结合至L^1、L^2或D的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0978] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0979] 

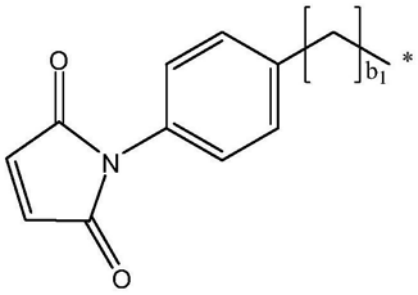
[0980] 其中星号表示结合至L^1的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至2，优选4至8，并且最优选4或8。

[0981] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0982] 

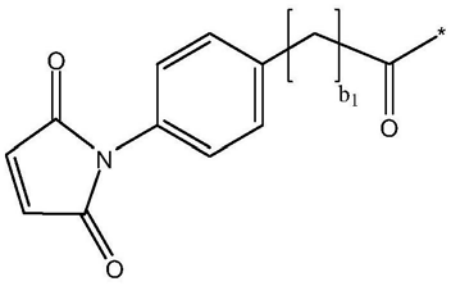
[0983] 其中星号表示结合至L^1的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，并且最优选4或8。

[0984] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0985] 

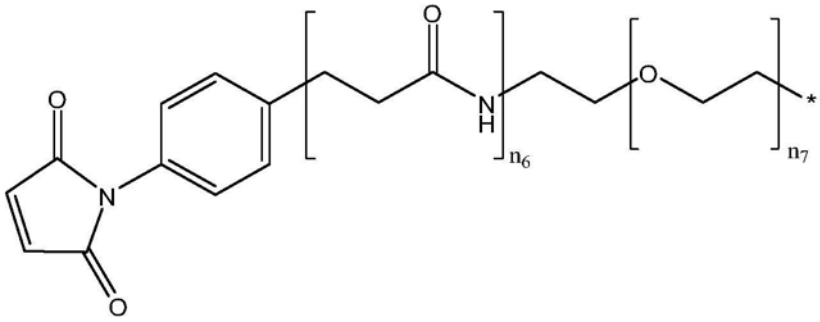
[0986] 其中星号表示结合至L^1、L^2或D的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0987] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0988] 

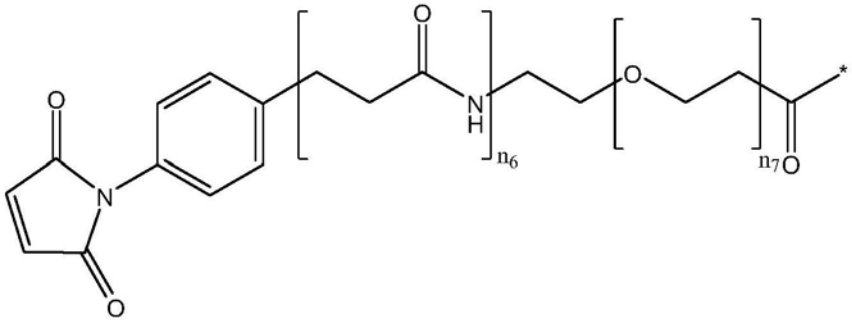
[0989] 其中星号表示结合至L^1、L^2或D的结合点，并且b_1是自0至6的整数。在一些实施例中，b_1是5。

[0990] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0991] 

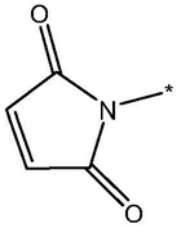
[0992] 其中星号表示结合至L^1的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至2，优选4至8，并且最优选4或8。

[0993] 在一些实施例中，基团A^2是：

[0994] 

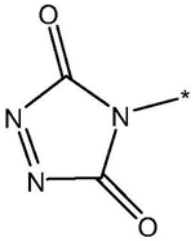
[0995] 其中星号表示结合至L^1的结合点，n_6是整数0或1，并且n_7是自0至30的整数。在一优选实施例中，n_6是1并且n_7是0至10、1至8，优选4至8，并且最优选4或8。

[0996] 在上文实施例的每一个中，可使用替代官能团替代下文显示的马来酰亚胺基：

[0997] 

[0998] 其中星号表示与A^2基团的其余部分键联的键。

[0999] 在一些实施例中，马来酰亚胺衍生的基团是经以下基团置换：

[1000] 

[1001] 其中星号表示与A^2基团的其余部分键联的键。

[1002] 在一些实施例中，马来酰亚胺基是经选自以下的基团置换：(i)-C(=O)OH；(ii)-OH；(iii)-NH_2；(iv)-SH；(v)-C(=O)CH_2X_7；其中X_7是Cl、Br或I；(vi)-CHO；(vii)-C≡CH；和(viii)-N_3(叠氮化物)。在这些中，-C(=O)CH_2X_7尤其在羰基结合至-NH-时可以是优选的。

[1003] 在一些实施例中，L^1是存在的，且A^2是-NH_2、-NHMe、-COOH、-OH或-SH。

[1004] 在一些实施例中，在L^1存在的情况下，A^2是-NH_2或-NHMe。任何一个基团可以是L^1氨

基酸序列的N端。

[1005] 在一些实施例中，如上文定义，L^1是存在的且A^2是-NH_2，并且L^1是氨基酸序列-X_5-X_6-。

[1006] 在一些实施例中，L^1是存在的且A^2是COOH。这一基团可以是L^1氨基酸序列的C端。

[1007] 在一些实施例中，L^1是存在的且A^2是OH。

[1008] 在一些实施例中，L^1是存在的且A^2是SH。

[1009] 基团A^2可自一种官能团转化为另一种。在一个实施例中，L^1是存在的且A^2是-NH_2。这一基团可转化为包含马来酰亚胺基的其它基团A^2。在一些实施例中，基团-NH_2可与具有那些包含上文显示的马来酰亚胺的A^2基团的酸或活性酸(例如，N-琥珀酰亚胺形式)反应。

[1010] 因此，基团A^2可转化为更适用于与PBRM部分反应的官能团。

[1011] 如上文表示，在一些实施例中，L^1是存在的且A^2是-NH_2、-NHMe、-COOH、-OH或-SH。在另一实施例中，这些基团是以经化学保护的形式提供。因此，所述经化学保护的形式是以官能团提供的连接基团之前体。

[1012] 在一些实施例中，A^2是呈经化学保护的形式的-NH_2。所述基团可经氨基甲酸酯保护基保护。所述氨基甲酸酯保护基可选自由以下组成的群组：Alloc、Fmoc、Boc、Troc、Teoc、Cbz和PNZ。

[1013] 优选地，在A^2是-NH_2的情况下，其是经Alloc或Fmoc基团保护。

[1014] 在一些实施例中，在A^2是-NH_2的情况下，其是经Fmoc基团保护。

[1015] 在一些实施例中，保护基是与封端基团的氨基甲酸酯保护基相同。

[1016] 在一些实施例中，保护基是与封端基团的氨基甲酸酯保护基不同。在此实施例中，优选地，保护基在不去除封端基团的氨基甲酸酯保护基的条件下可去除。

[1017] 化学保护基可经去除以提供官能团以与PBRM部分形成连接。任选地，然后，此官能团可转化为其它官能团，如上文描述。

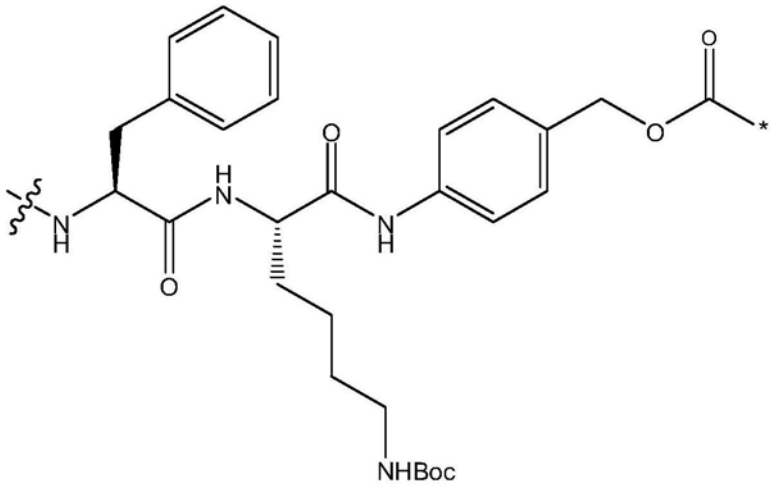
[1018] 在一些实施例中，活性基团是胺。此胺是优选肽的N端胺，且可以是本公开的优选二肽的N端胺。所述活性基团可反应以产生预期与PBRM部分形成连接的官能团。

[1019] 在其它实施例中，连接基团单元是具有活性基团的连接基团单元之前体。在此实施例中，所述连接基团单元包含活性基团，其是由保护基进行保护。保护基可经去除以提供具有活性基团的连接基团单元。

[1020] 在活性基团是胺的情况下，所述保护基可以是胺保护基，如描述于格林(Green)和伍斯(Wuts)中的那些。所述保护基是优选与其它保护基(当存在时，连接基团单元)正交。

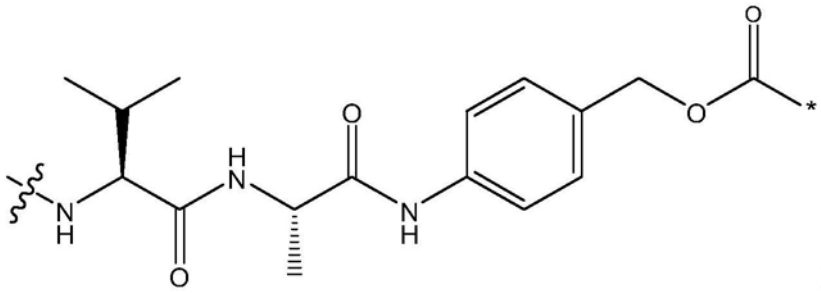
[1021] 在一些实施例中，保护基是与封端基团正交。因此，所述活性基团保护基是可去除，同时保留所述封端基团。在其它实施例中，所述保护基和所述封端基团在与那些用以去除所述封端基团相同的条件下是可去除的。

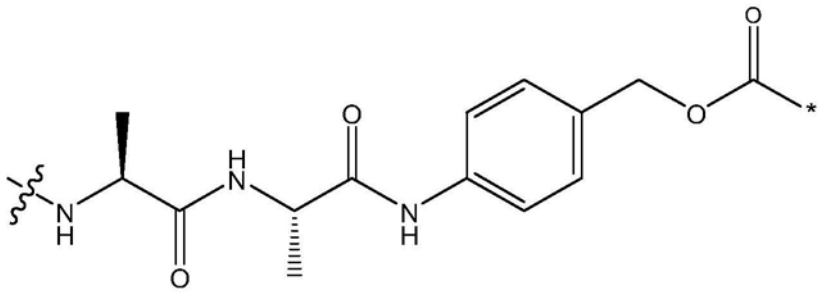
[1022] 在一些实施例中，连接基团单元是：

[1023] 

[1024] 其中星号表示结合至药物部分的结合点，并且适用时，波浪线表示结合至连接基团单元的其余部分的结合点，或结合至A^2的结合点。优选地，波浪线表示结合至A^2的结合点。

[1025] 在一些实施例中，连接基团单元是：

[1026] 

或


，

[1027] 其中星号和波浪线是如上文定义。

[1028] 适用于在L^1与PBRM之间形成连接的其它官能团是描述于WO 2005/082023中。

[1029] 基于蛋白质的识别分子(PBRM)

[1030] 基于蛋白质的识别分子将包含肽连接基团的共轭物引导至特定组织、细胞或细胞中的位置。基于蛋白质的识别分子可在培养物中或在完整生物体中或在两个中引导共轭物。在各情况下，基于蛋白质的识别分子具有配体，所述配体存在于靶细胞的细胞表面上，所述配体以有效的特异性、亲和力和亲合力结合靶细胞的细胞表面。在一些实施例中，基于蛋白质的识别分子使共轭物靶向除肝外的组织。在其它实施例中，基于蛋白质的识别分子使共轭物靶向特定组织，如肝、肾、肺或胰。基于蛋白质的识别分子可使共轭物靶向靶细胞如癌细胞，如表现于细胞上的受体，如癌细胞、基质组织或与癌症相关联的蛋白质，如肿瘤抗原。或者，可靶向包含肿瘤血管系统的细胞。基于蛋白质的识别分子可使共轭物靶向特定类型的细胞，如特异性靶向肝中的肝细胞而非Kupffer细胞。在其它情况下，基于蛋白质的

识别分子可使共轭物靶向网状内皮或淋巴系统的细胞，或靶向专业吞噬细胞，如巨噬细胞或嗜酸性球。(在这些情况下，共轭物本身也可以是有效的递送系统，无需特异性靶向)。

[1031] 仍在其它实施例中，基于蛋白质的识别分子可使共轭物靶向细胞内的位置，例如，细胞核、细胞质或核内体。在特定实施例中，基于蛋白质的识别分子可增强对受体的细胞结合，或运输至细胞核的细胞质运输和来自核内体或其它细胞内囊泡的核进入或释放。

[1032] 在特定实施例中，基于蛋白质的识别分子包括抗体、蛋白质和肽或肽模拟物。

[1033] 在一优选实施例中，基于蛋白质的识别分子包含巯基且基于蛋白质的识别分子是通过通过巯基和连接基团-药物部分的官能团形成共价键共轭至所述连接基团-药物部分。

[1034] 衍生自对细胞表面标志物具特异性的Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的示例性抗体包括(但不限于)5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CDH6、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM-5、凝集因子、CTLA-4、CXCR2、EGFR(HER1)、ErbB2、ErbB3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、EPHB4、FGFR(即，FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、叶酸受体、FAP、GD2、GD3、GPNMB、GCC(GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HMI.24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受体、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、APP、肾上腺素受体-β2、密连蛋白3(Claudine 3)、LIV1、LY6E、间皮素、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受体、IL-4受体、IL-13受体、TROP-2、卷曲蛋白-7、整合素(包括α_4、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_4\beta_7$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_{IIb}\beta_3$整合素)、IFN-α、IFN-γ、IgE、IgE、IGF-1受体、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干扰素受体、ITGB2(CD18)、LFA-1(CD11a)、L-选滞蛋白(CD62L)、黏蛋白、肌肉生长抑制素、NCA-90、NGF、PDGFRα、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa)、狂犬病、RANKL、呼吸道融合病毒、恒河猴因子、SLAMF7、神经鞘氨醇-1-磷酸盐、TAG-72、T细胞受体、生腱蛋白C、TGF-1、TGF-β2、TGF-β、TNF-α、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、波形蛋白等。

[1035] 在一些实施例中，衍生自对细胞表面标志物具特异性的Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段的抗体包括CA-125、C242、CD3、CD19、CD22、CD25、CD30、CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD138、CD141、CD326、CEA、CTLA-4、EGFR(HER1)、ErbB2、ErbB3、FAP、叶酸受体、IGF-1受体、GD3、GPNMB、HGF、HER2、VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、TAG-72、生腱蛋白C、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、ACE、APP、PDGFRα、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、肾上腺素受体-β2、密连蛋白e 3、黏蛋白、MUC1、NaPi2b、B7H3、B7H4、C4.4a、CEACAM-5、MUC13、TROP-2、卷曲蛋白-7、间皮素、IL-2受体、IL-4受体、IL-13受体和整合素(包括$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$整合素)、生腱蛋白C、TRAIL-R2和波形蛋白。

[1036] 示例性抗体包括3F8、阿巴伏单抗(abagovomab)、阿昔单抗(abciximab)(REOPRO)、阿达木单抗(adalimumab)(HUMIRA)、阿达喀尔莫单抗(adecatumumab)、阿莫利单抗(afelimomab)、阿曲珠单抗(afutuzumab)、阿赛珠单抗(alacizumab)、ALD518、阿仑单抗(alemtuzumab)(CAMPATH)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿马昔单抗(amatuximab)、阿那莫单抗(anatumomab)、安鲁单抗(anrukinzumab)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿西莫单抗

(arcitumomab)(CEA-SCAN)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿特利单抗(atlizumab)(塔西单抗(tocilizumab)、托珠单抗(Actemra)、罗氏单抗(RoActemra))、阿托木单抗(atorolimumab)、哌丁醇单抗(bapineuzumab)、巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)(LYMPHOSCAN)、贝利木单抗(belimumab)(BENLYSTA)、贝拉珠单抗(benralizumab)、柏替木单抗(bertilimumab)、贝索单抗(besilesomab)(SCINITIMUN)、贝伐单抗(bevacizumab)(AVASTIN)、比西单抗(biciromab)(FIBRISCINT)、比伐单抗(bivatuzumab)、布里单抗(blinatumomab)、贝伦妥单抗(brentuximab)、布里亚明单抗(briakinumab)、卡纳单抗(canakinumab)(ILARIS)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡普罗单抗(capromab)、卡托马克单抗(catumaxomab)(REMOVAB)、CC49、西利珠单抗(cedelizumab)、瑟曲珠单抗(certolizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX)、西托唑单抗(citatuzumab)、西库单抗(cixutumumab)、克立昔单抗(clenoliximab)、克伐他单抗(clivatuzumab)、康妥单抗(conatumumab)、CR6261、丁醋单抗(dacetuzumab)、达利珠单抗(daclizumab)(ZENAPAX)、达他单抗(daratumumab)、地诺单抗(denosumab)(PROLIA)、地莫单抗(detumomab)、多利单抗(dorlimomab)、多利昔单抗(dorlixizumab)、氯美昔单抗(ecromeximab)、埃库珠单抗(eculizumab)(SOLIRIS)、埃达巴单抗(edobacomab)、依决洛单抗(edrecolomab)(PANOREX)、依法利单抗(efalizumab)(RAPTIVA)、依芬古单抗(efungumab)(MYCOGRAB)、伊洛珠单抗(elotuzumab)、依西莫单抗(elsilimomab)、恩莫单抗(enlimomab)、依匹莫单抗(epitumomab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、埃利珠单抗(erlizumab)、乙妥昔单抗(ertumaxomab)(REXOMUN)、依他扎珠单抗(etaracizumab)(ABEGRIN)、艾韦单抗(exbivirumab)、法乐索单抗(fanolesomab)(NEUTROSPEC)、法拉莫单抗(faralimomab)、法鲁珠单抗(farletuzumab)、非洛伐单抗(felvizumab)、费扎尼单抗(fezakinumab)、菲图单抗(figitumumab)、氟妥珠单抗(fontolizumab)(HuZAF)、福韦单抗(foravirumab)、去甲美马单抗(fresolimumab)、加利昔单抗(galiximab)、冈特莫单抗(gantenerumab)、加维莫单抗(gavilimomab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉妥昔单抗(girentuximab)、格列巴单抗(glembatumumab)、哥利木单抗(golimumab)(SIMPONI)、高密昔单抗(gomiliximab)、伊巴珠单抗(ibalizumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈伏单抗(igovomab)(INDIMACIS-125)、英西单抗(imciromab)(MYOSCINT)、英夫利昔单抗(infliximab)(REMICADE)、英特单抗(intetumumab)、伊诺莫单抗(inolimomab)、伊妥珠单抗(inotuzumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、伊拉单抗(iratumumab)、克利昔单抗(keliximab)、拉托唑单抗(labetuzumab)(CEA-CIDE)、利勃珠单抗(lebrikizumab)、利马索单抗(lemalesomab)、勒德利木单抗(lerdelimumab)、莱卡单抗(lexatumumab)、利比维单抗(libivirumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、卢卡珠单抗(lucatumumab)、鲁昔单抗(lumiliximab)、马塔单抗(mapatumumab)、马司莫单抗(maslimomab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)(BOSATRIA)、美替木单抗(metelimumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、明妥莫单抗(minretumomab)、米托单抗(mitumomab)、莫洛莫单抗(morolimumab)、莫他珠单抗(motavizumab)(NUMAX)、莫罗单抗(muromonab)-CD3(ORTHOCLONE OKT3)、纳洛莫单抗(nacolomab)、他那莫单抗(naptumomab)、那他珠单抗(natalizumab))(TYSABRI)、奈巴库单抗(nebacumab)、奈昔木单抗(necitumumab)、奈利莫单抗(nerelimomab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)(THERACIM)、诺

福单抗(nofetumomab)、奥克里西单抗(ocrelizumab)、奥杜莫单抗(odulimomab)、阿法单抗(ofatumumab)(ARZERRA)、奥拉他单抗(olaratumab)、奥马珠单抗(omalizumab)(XOLAIR)、安替珠单抗(ontecizumab)、奥曲单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)(OVAREX)、奥立昔单抗(otelixizumab)、帕吉巴昔单抗(pagibaximab)、帕利珠单抗(palivizumab)(SYNAGIS)、帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX)、帕诺库单抗(panobacumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、培马单抗(pemtumomab)(THERAGYN)、帕妥珠单抗(pertuzumab)(OMNITARG)、培昔单抗(pexelizumab)、品妥莫单抗(pintumomab)、普利昔单抗(priliximab)、普鲁米单抗(pritumumab)、PRO140、拉维夫单抗(rafivirumab)、拉莫鲁单抗(ramucirumab)、雷尼珠单抗(ranibizumab)(LUCENTIS)、拉克昔布单抗(raxibacumab)、瑞加韦单抗(regavirumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)、利妥珠单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN)、罗巴单抗(robatumumab)、罗他珠单抗(rontalizumab)、罗维单抗(rovelizumab)(LEUKARREST)、鲁普单抗(ruplizumab)(ANTOVA)、沙妥莫单抗喷地肽(satumomab pendetide)、赛韦单抗(sevirumab)、西布曲单抗(sibrotuzumab)、西法木单抗(sifalimumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、希普利珠单抗(siplizumab)、索拉珠单抗(solanezumab)、索普昔单抗(sonepcizumab)、索妥单抗(sontuzumab)、司他莫鲁单抗(stamulumab)、舒乐单抗(sulesomab)(LEUKOSCAN)、塔卡珠单抗(tacatuzumab)(AFP-CIDE)、轮环藤宁四乙酸(tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、他尼珠单抗(tanezumab)、帕他普莫单抗(taplitumomab paptox)、替非巴布单抗(tefibazumab)(AUREXIS)、替米莫单抗(telimomab)、替纳单抗(tenatumomab)、替尼昔单抗(teneliximab)、替普珠单抗(teplizumab)、TGN1412、替昔单抗(ticilimumab)(曲美莫单抗(tremelimumab))、替加妥单抗(tigatuzumab)、TNX-650、塔西单抗(tocilizumab)(阿特利单抗,ACTEMRA)、托拉珠单抗(toralizumab)、托西莫单抗(tositumomab)(BEXXAR)、曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN)、曲美莫单抗(tremelimumab)、妥可妥珠单抗(tucotuzumab)、妥韦单抗(tuvirumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)(STELERA)、伐利昔单抗(vapaliximab)、维多珠单抗(vedolizumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、维帕莫单抗(vepalimomab)、维西珠单抗(visilizumab)(NUVION)、伏洛昔单抗(volociximab)(HUMASPECT)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎鲁木单抗(zalutumumab)(HuMEX-EGFr)、扎木单抗(zanolimumab)(HuMAX-CD4)、齐拉木单抗(ziralimumab)和阿佐莫单抗(zolimomab)。

[1037] 在一些实施例中,所述抗体是针对以下的细胞表面标志物:5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、CEACAM5、EpCAM、HER2、EGFR(HER1)、FAP、叶酸受体、GCC(GUCY2C)、HGF、整合素$\alpha_v\beta_3$、整合素$\alpha_5\beta_1$、IGF-1受体、GD3、GPNMB、黏蛋白、LIV1、LY6E、间皮素、MUC1、MUC13、PTK7、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、PDGFRα、TAG-72、生腱蛋白C、TRAIL-R2、VEGF-A和VEGFR2。在此实施例中,所述抗体是阿巴伏单抗、阿达喀尔莫单抗、阿赛珠单抗、阿妥莫单抗、阿那莫单抗、阿西莫单抗、巴维昔单抗、贝伐单抗(AVASTIN)、比伐单抗、布里单抗、贝伦妥单抗、坎妥珠单抗、卡托马克单抗、卡普罗单抗、西妥昔单抗、西托唑单抗、克伐他单抗、康妥单抗、丁醋单抗、依决洛单抗、依帕珠单抗、乙妥昔单抗、依他扎珠单抗、法鲁珠单抗、菲图单抗、吉妥单抗、格列巴单抗、替伊莫单抗、伊戈伏单抗、英特单抗、伊妥珠单抗、拉托唑单抗、莱卡单抗、林妥珠单抗、卢卡珠单抗、马妥珠单

抗、米托单抗、他那莫单抗(naptumomab estafenatox)、奈昔木单抗、奥曲单抗、奥戈伏单抗、帕尼单抗、培马单抗、帕妥珠单抗、普鲁米单抗、利妥昔单抗(RITUXAN)、利妥珠单抗、罗巴单抗、沙妥莫单抗(satumomab)、西布曲单抗、曲普利单抗(taplitumomab)、替纳单抗、替纳单抗、替昔单抗(曲美莫单抗)、替加妥单抗、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、托西莫单抗、曲美莫单抗、妥可妥珠单抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、伏洛昔单抗和扎鲁木单抗。

[1038] 在特定实施例中,针对HER2的细胞表面标志物的抗体是帕妥珠单抗或曲妥珠单抗并且针对EGFR(HER1)的细胞表面标志物的抗体是西妥昔单抗或帕尼单抗;并且针对CD20的细胞表面标志物的抗体是利妥昔单抗并且针对VEGF-A的细胞表面标志物的抗体是贝伐单抗并且针对CD-22的细胞表面标志物的抗体是依帕珠单抗或维妥珠单抗并且针对CEA的细胞表面标志物的抗体是拉托唑单抗。

[1039] 示例性肽或肽模拟物包括整合素靶向肽(RGD肽)、LHRH受体靶向肽、ErbB2(HER2)受体靶向肽、前列腺特异性膜结合抗原(PSMA)靶向肽、脂蛋白受体LRP1靶向、ApoE蛋白衍生的肽、ApoA蛋白肽、生长抑制素受体靶向肽、氯毒素衍生的肽和铃蟾素。

[1040] 在特定实施例中,所述肽或肽模拟物是LHRH受体靶向肽和ErbB2(HER2)受体靶向肽。

[1041] 示例性蛋白质包含胰岛素、运铁蛋白、血纤维蛋白原-γ片段、血小板反应素、密连蛋白、缺脂脂蛋白E、亲合体(Affibody)分子,例如,ABY-025、锚蛋白重复蛋白、锚蛋白样重复蛋白和合成肽。

[1042] 在一些实施例中,蛋白质-药物共轭物包含广谱细胞毒素与以下的组合:针对HER2的细胞表面标志物,如帕妥珠单抗或曲妥珠单抗;针对EGFR,如西妥昔单抗和帕尼单抗;针对CEA,如拉托唑单抗;针对CD20,如利妥昔单抗;针对VEGF-A,如贝伐单抗;或针对CD-22,如依帕珠单抗或维妥珠单抗。

[1043] 在其它实施例中,本公开中使用的蛋白质-药物共轭物或蛋白质共轭物包含两种或更多种基于蛋白质的识别分子的组合,例如,针对肿瘤细胞上的EGF受体(EGFR)并且针对T细胞上的CD3和CD28的双特异性抗体的组合;衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段和肽或肽仿真物的抗体的组合;衍生自Fab、Fab2、scFv或骆驼抗体重链片段和蛋白质的抗体的组合;两种双特异性抗体的组合,如CD3 x CD19加CD28 x CD22双特异性抗体。

[1044] 在其它实施例中,本公开中使用的蛋白质-药物共轭物或蛋白质共轭物包含基于蛋白质的识别分子,其为针对抗原的抗体,例如,曲妥珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、依帕珠单抗、维妥珠单抗、拉托唑单抗、B7-H4、B7-H3、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC(GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、NaPi2b、c-Met、间皮素、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-Kit、MUC1、MUC13和5T4。

[1045] 在一特定实施例中,本公开的蛋白质-药物共轭物或蛋白质共轭物包含基于蛋白质的识别分子,其是针对5T4的抗体,例如人类化抗5T4scFvFc抗体。

[1046] 合适的5T4靶向配体或免疫球蛋白的实例包括那些市售,或已描述于专利或非专利参考文献中的那些,例如,US 8,044,178、US 8,309,094、US 7,514,546、EP1036091(市售如TroVax™,牛津生物技术公司(Oxford Biomedica))、EP2368914A1、WO 2013041687 A1(Amgen)、US 2010/0173382,和P.沙帕(P.Sapra)等人,分子癌症治疗学(Mol.Cancer

Ther.)2013,12:38-47。抗5T4抗体是公开于2013年9月13日申请的美国临时申请第61/877,439号,和2013年6月17日申请的美国临时申请第61/835,858号中。所述专利档和科学公开案中的每一个的内容是以全文引用的方式结合在此。

[1047] 如本文使用,术语“5T4抗原结合部分”是指可选择性结合至5T4抗原的多肽序列。在示例性共轭物中,所述5T4抗原结合部分一般包含改造自抗5T4抗体的单链scFv-Fc形式。单链可变片段(scFv-Fc)是免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)的可变区与连接基团肽结合并进一步与包含抗体的铰链区和CH2和CH3区域的Fc区域结合的融合蛋白(抗体部分彼此或与其它肽序列的任何这些组合在本文中有时被称为“免疫融合”分子)。在此scFvFc分子内,所述scFv部分可由连接基团肽将C端连接至Fc部分的N端。

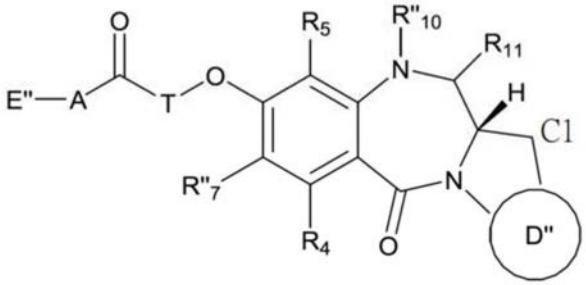
[1048] 在其它特定实施例中,本公开的蛋白质-药物共轭物或蛋白质共轭物包含基于蛋白质的识别分子,其是Her-2或NaPi2b抗体。

[1049] 在一些实施例中,适用于本公开的共轭物或支架的Her-2抗体包括包含氨基酸序列FTFSSYSMN(SEQ ID NO:1)的可变重链互补决定区1(CDRH1);包含氨基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG(SEQ ID NO:2)的可变重链互补决定区2(CDRH2);包含氨基酸序列GGHGYFDL(SEQ ID NO:3)的可变重链互补决定区3(CDRH3);包含氨基酸序列RASQSVSSSYLA(SEQ ID NO:4)的可变轻链互补决定区1(CDRL1);包含氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:5)的可变轻链互补决定区2(CDRL2);和包含氨基酸序列QQYHHSPLT(SEQ ID NO:6)的可变轻链互补决定区3(CDRL3)(参见,例如,2015年12月24日公开的US20150366987(A1))。

[1050] 在一些实施例中,适用于本公开的共轭物或支架的NaPi2b抗体包括包含氨基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO:7)的可变轻链互补决定区1(CDRL1);包含氨基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO:8)的可变轻链互补决定区2(CDRL2);包含氨基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO:9)的可变轻链互补决定区3(CDRL3);包含氨基酸序列GYTFTGYNIH(SEQ ID NO:10)的可变重链互补决定区1(CDRH1);包含氨基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO:11)的可变重链互补决定区2(CDRH2);和包含氨基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO:12)的可变重链互补决定区3(CDRH3)(参见,例如,2017年3月13日申请的共同未决的申请第US 15/457,574号)。

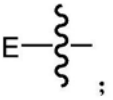
[1051] PBD药物部分(D)

[1052] 在一些实施例中,所述PBD药物部分(D)是具有式(IV):

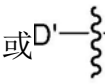
[1053] 

(IV)

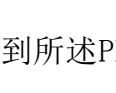
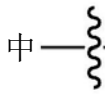
[1054] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[1055] E”是到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联、E或  其中;

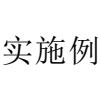
 表示通过E的官能团对到述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联;

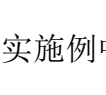
[1056] D”是D’或  ;其中  表示通过D’的官能团到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联;

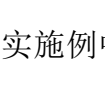
[1057] R”$_7$是到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联;

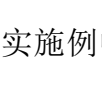
[1058] R”$_{10}$是到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联、R_{10}或  ;其中  表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)的直接或间接键联;并且

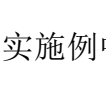
[1059] 其中所述PBD药物部分(D)是通过E”、D”、R”$_7$和R”$_{10}$中的任何一个的官能团直接或间接连接至所述PBRM(例如,抗体或抗体片段)。

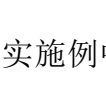
[1060] 在一些实施例中,E”是到L^C的直接或间接键联、E或  ;其中  表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联。

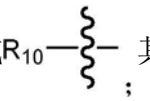
[1061] 在一些实施例中,E”是到L^D的直接或间接键联、E或  ;其中  表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联。

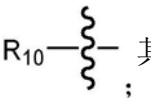
[1062] 在一些实施例中,D”是D’或  ;其中  表示通过D’的官能团到L^C的直接或间接键联。

[1063] 在一些实施例中,D”是D’或  ;其中  表示通过D’的官能团到L^D的直接或间接键联。

[1064] 在一些实施例中,R”$_7$是到L^C的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联。

[1065] 在一些实施例中,R”$_7$是到L^D的直接或间接键联、R_7或  ;其中  表示通过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联。

[1066] 在一些实施例中，R”$_{10}$是到L^C的直接或间接键联、R_{10}或  ；其中  表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

[1067] 在一些实施例中，R”$_{10}$是到L^D的直接或间接键联、R_{10}或  ；其中  表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联。

[1068] 在一些实施例中，E”是到所述PBRM的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7并且R”$_{10}$是R_{10}。

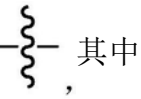
[1069] 在一些实施例中，E”是到L^C的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7并且R”$_{10}$是R_{10}。

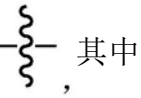
[1070] 在一些实施例中，E”是到L^D的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1071] 在一些实施例中，E”是  ，其中  表示通过E的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1072] 在一些实施例中，E”是  ，其中  表示通过E的官能团到L^C的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1073] 在一些实施例中，E”是  ，其中  表示通过E的官能团到L^D的直接或间接键联；D”是D’；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1074] 在一些实施例中，D”是  ，其中  表示通过D的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

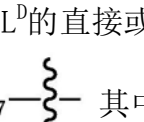
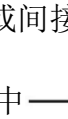
[1075] 在一些实施例中，D”是  ，其中  表示通过D的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1076] 在一些实施例中，D”是  ，其中  表示通过D的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；R”$_7$是R_7；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1077] 在一些实施例中，R”$_7$是到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1078] 在一些实施例中，R”$_7$是到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1079] 在一些实施例中，R”$_7$是到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1080] 在一些实施例中，R”$_7$是  ，其中  表示通过R_7的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R”$_{10}$是R_{10}。

[1081] 在一些实施例中，R''_7是R_7—⧘—，其中—⧘—表示通过R_7的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_{10}是R_{10}。

[1082] 在一些实施例中，R''_7是R_7—⧘—，其中—⧘—表示通过R_7的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_{10}是R_{10}。

[1083] 在一些实施例中，R''_{10}是到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

[1084] 在一些实施例中，R''_{10}是到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

[1085] 在一些实施例中，R''_{10}是到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

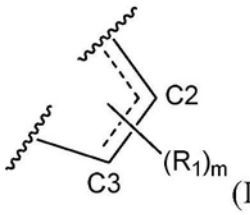
[1086] 在一些实施例中，R''_{10}是R_{10}—⧘—，其中—⧘—表示通过R_{10}的官能团到所述PBRM的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

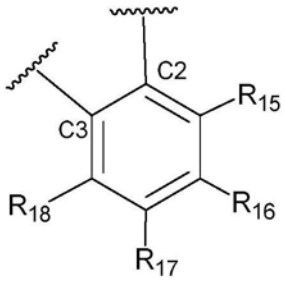
[1087] 在一些实施例中，R''_{10}是R_{10}—⧘—，其中—⧘—表示通过R_{10}的官能团到L^C的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

[1088] 在一些实施例中，R''_{10}是R_{10}—⧘—，其中—⧘—表示通过R_{10}的官能团到L^D的直接或间接键联；E”是E；D”是D’；并且R''_7是R_7。

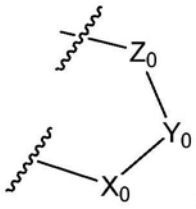
[1089] 在一些实施例中，式(IV)共轭物包括其中针对E”、D”、R''_7、R''_{10}、D’、T、E、A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35a}、R_{35b}、R_{36a}、R_{36b}、R_{36c}、R_{36d}、R_{37a}、R_{37b}、R_a、R^b、R^N、R^Q、X_0、Y_0、Z_0、X_1、Y_1、Z_1、X_2、X_3、X_4、X_8、M、Q、m、n、r、s、t和x中的一个定义的部分中的每一个可与针对E”、D”、R''_7、R''_{10}、D’、T、E、A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35a}、R_{35b}、R_{36a}、R_{36b}、R_{36c}、R_{36d}、R_{37a}、R_{37b}、R_{40}、R_a、R^b、R^N、R^Q、X_0、Y_0、Z_0、X_1、Y_1、Z_1、X_2、X_3、X_4、X_8、M、Q、m、n、r、s、t和x中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

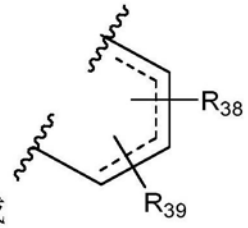
[1090] 在一些实施例中，D’是D1、D2、D3或D4：

[1091] 

(D1)、 

(D2)、



(D3)或 

(D4)；

[1092] 其中于D1中C2与C3之间或C2与C1之间的虚线或于D4中的虚线表示单键或双键的存在；并且

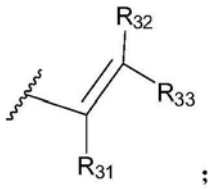
[1093] m是0、1或2；

[1094] 当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是：

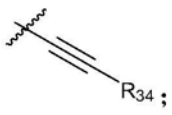
[1095] (i)C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、双-氧基-C_{1-3}亚烷基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$；

[1096] (ii)C_{1-5}烷基；

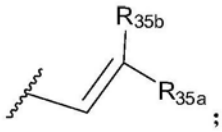
[1097] (iii)C_{3-6}环烷基；

[1098] 

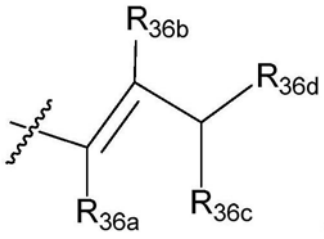
(iv)；



(vi)；

[1099] 

(vii)；

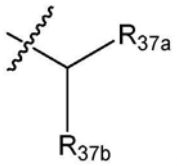
[1100] 

或(viii)；

[1101] (viii)卤基；

[1102] 当D'是D1,C2与C3之间的虚线是单键,并且m是1时,R_1是:

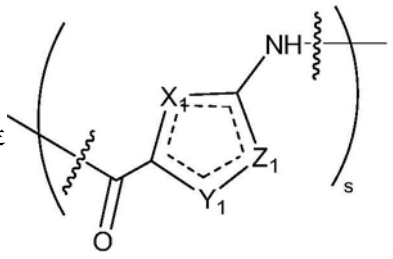
[1103] (i)-OH、=O、$=CH_2$、-CN、$-R_2$、$-OR_2$、卤基、$=CH-R_6$、$=C(R_6)_2$、$-O-SO_2R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO或-COOH;或

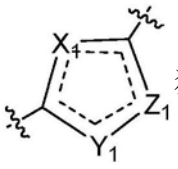
[1104] (ii) 

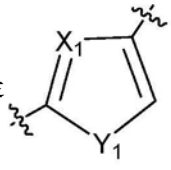
。

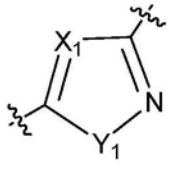
[1105] 当D'是D1并且m是2时,各R_1独立地是卤基并且两个R_1均结合至相同碳原子或一个是结合至C2并且另一个是结合至C3;

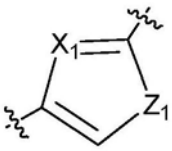
[1106] T是C_{1-10}亚烷基连接基团;

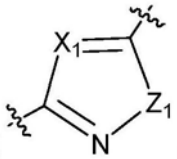
[1107] A是 

,其中A的-NH基团是连接至式(IV)的-C(O)-T-部分并且A的C=O部分是连接至E;并且各 

独立地是 

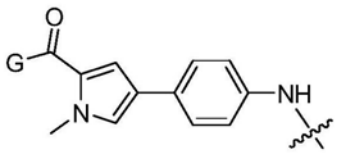
、 

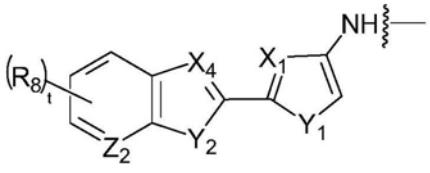
、 

或 

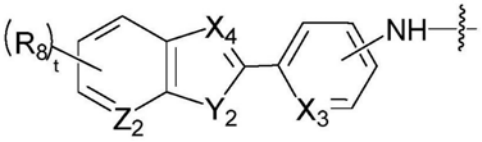
;

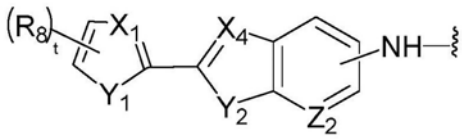
[1108] E是E1、E2、E3、E4、E5或E6:



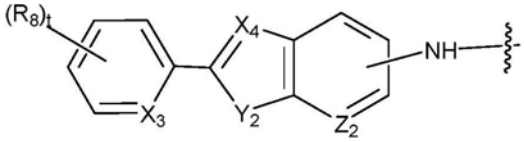
(E1)、 

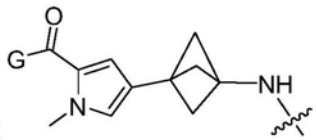
(E2)、

[1109] 

(E3)、 

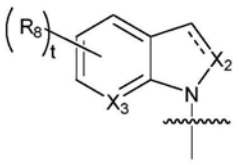
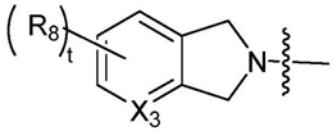
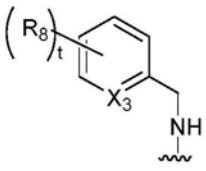
(E4)

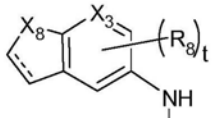


(E5)或 

(E6);

[1110] G是G1、G2、G3、G4、-OH、-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}、$-NR_{13}R_{14}$、$O-(CH_2)_3-NH_2$、$-O-CH(CH_3)-(CH_2)_2-NH_2$或$-NH-(CH_2)_3-O-C(=O)-CH(CH_3)-NH_2$:

[1111]  (G1)、  (G2)、  (G3)

 或 (G4)；

[1112] 其中G1或G4中的虚线表示单键或双键的存在；

[1113] R_2和R_3在每次出现时独立地任选地经取代的C_{1-8}烷基、任选地经取代的C_{2-8}烯基、任选地经取代的C_{2-8}炔基、任选地经取代的C_{3-8}环烷基、任选地经取代的3至20元杂环烷基、任选地经取代的C_{6-20}芳基或任选地经取代的5至20元杂芳基，和任选地关于基团NR_2R_3，R_2和R_3与其结合的氮原子一起形成任选地经取代的4、5、6或7元杂环烷基或任选地经取代的5或6元杂芳基；

[1114] R_4、R_5和R_7各自独立地是-H、$-R_2$、-OH、$-OR_2$、-SH、$-SR_2$、$-NH_2$、$-NHR_2$、$-NR_2R_3$、$-NO_2$、$-SnMe_3$、卤基或聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$；或R_4和R_7一起形成双-氧基$-C_{1-3}$亚烷基；

[1115] 各R_6独立地是-H、$-R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO、$-CO_2H$或卤基；

[1116] 各R_8独立地是-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、$-CONR_{13}R_{14}$、$-CO-NH-(C_{1-6}$亚烷基$)-R_{13a}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$、$-R_{20}-R_{21}-NR_{13}R_{14}$、$-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$或$-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$；

[1117] 各R_9独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

[1118] R^{10}是-H或氮保护基；

[1119] R^{11}是$-QR^Q$或$-SO_xM$；

[1120] 或R^{10}和R^{11}与其分别结合的氮原子和碳原子一起形成N=C双键；

[1121] 各R_{12}独立地是C_{1-7}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

[1122] R_{13}和R_{14}在每次出现时各自独立地是H、C_{1-10}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基；

[1123] 各R_{13a}独立地是-OH或$-NR_{13}R_{14}$；

[1124] R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自独立地是-H、-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$或$-NH(C=NH)NH_2$；

[1125] 各R_{19}独立地是C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基；

[1126] 各R_{20}独立地是键、C_{6-10}亚芳基、3至14元亚杂环烷基或5至12元亚杂芳基；

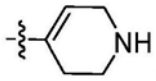
[1127] 各R_{21}独立地是键或C_{1-10}亚烷基；

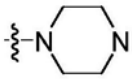
[1128] R_{31}、R_{32}和R_{33}各自独立地是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基或环丙基，其中R_1基团中碳原子的总数是不超过5；

[1129] R_{34}是-H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、环丙基或苯基，其中所述苯基任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代；

[1130] R_{35a}和R_{35b}中的一个是-H并且另一个是经任选地经卤基、甲基、甲氧基、吡啶基或噻吩基中的一或多个取代的苯基；

[1131] R_{36a}、R_{36b}、R_{36c}各自独立地是-H或C_{1-2}烷基；

[1132] R_{36d}是-OH、-SH、-COOH、-C(O)H、-N=C=O、$-NHNH_2$、$-CONHNH_2$、 

、 

或NHR^N，其中R^N是-H或C_{1-4}烷基；

[1133] R_{37a}和R_{37b}各自独立地是-H、-F、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基，其中所述烷基和烯基任选地经C_{1-4}烷基酰胺基或C_{1-4}烷基酯取代；或当R_{37a}和R_{37b}中的一个是-H时，另一个是-CN或C_{1-4}烷基酯；

[1134] R_{38}和R_{39}各自独立地是H、R_{13}、=CH_2、=CH-$(CH_2)_{s1}$-CH_3、=O、$(CH_2)_{s1}$-OR_{13}、$(CH_2)_{s1}$-CO_2R_{13}、$(CH_2)_{s1}$-$NR_{13}R_{14}$、O-$(CH_2)_2$-$NR_{13}R_{14}$、NH-C(O)-R_{13}、O-(CH_2)s-NH-C(O)-R_{13}、O-(CH_2)s-C(O)NHR_{13}、$(CH_2)_{s1}OS(=O)_2R_{13}$、O-$SO_2R_{13}$、$(CH_2)_{s1}$-C(O)$R_{13}$和$(CH_2)_{s1}$-C(O)$NR_{13}R_{14}$；

[1135] X_0是CH_2、NR_6、C=O、BH、SO或SO_2；

[1136] Y_0是O、CH_2、NR_6或S；

[1137] Z_0是不存在的或$(CH_2)_n$；

[1138] 各X_1独立地是CR_b或N；

[1139] 各Y_1独立地是CH、NR_a、O或S；

[1140] 各Z_1独立地是CH、NR_a、O或S；

[1141] 各R_a独立地是H或C_{1-4}烷基；

[1142] 各R_b独立地是H、OH、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；

[1143] X_2是CH、CH_2或N；

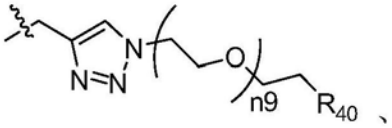
[1144] X_3是CH或N；

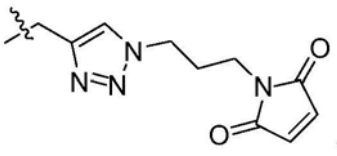
[1145] X_4是NH、O或S；

[1146] X_8是NH、O或S；

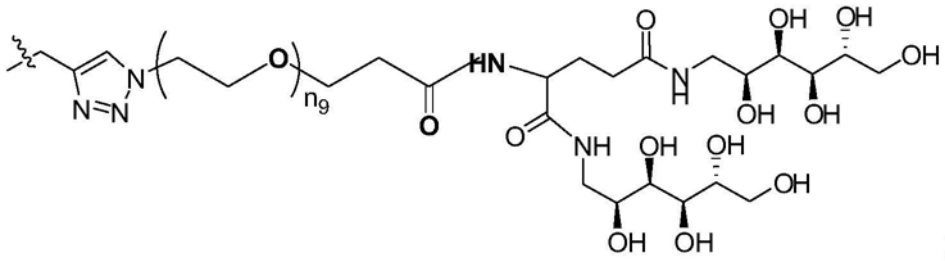
[1147] Q是O、S或NH；

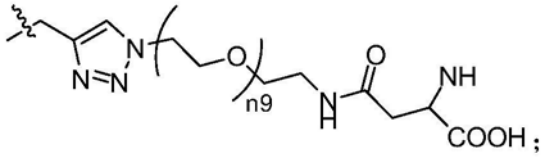
[1148] 当Q是S或NH时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基；或

[1149] 当Q是O时，R^Q是-H或任选地经取代的C_{1-2}烷基、$-SO_xM$、$-PO_3M$、$-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2-CH_2O)_{n9}-(CH_2)_2-R_{40}$、-C(O)-$(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、-C(O)O-$(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、-C(O)NH-$(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2)_n$-NH-C(O)-$CH_2$-O-$CH_2$-C(O)-NH-$(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、$-(CH_2)_n$-NH-C(O)-$(CH_2)_n-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$、糖部分、 

、 

、

[1150]  或



[1151] 各M独立地是H或药学上可接受的单价阳离子；

[1152] n是1、2或3；

[1153] 各r独立地是自1至200的整数；

[1154] s是1、2、3、4、5或6；

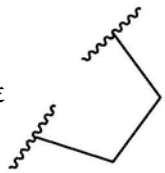
[1155] s_1是0、1、2、3、4、5或6；

[1156] n_9是1、2、3、4、5、6、8、12或24；

[1157] t是0、1或2；

[1158] R_{40}是$-SO_3H$、-COOH、$-C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$或$-C(O)NH(CH_2)_2COOH$；并且

[1159] 各x独立地是2或3。

[1160] 在一些实施例中，当D是  且s是0，且T是$-(CH_2)_{3或4}-$时，E不为E3，其中X_4是N，Y_2是O或S，Z_2是CH，t是0、1或2，并且R_8是氟。

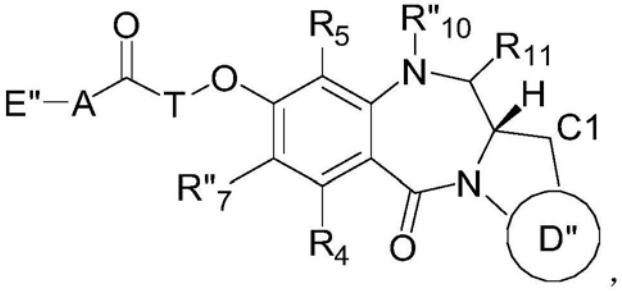
[1161] 在一些实施例中，当s是1且E是E3时，t不为0，且R_8不为C_{1-4}烷基、$-C(O)-O-C_{1-4}$烷基、3至14元杂环烷基或$-O-(CH_2)_{1-4}-$(3至14元杂环烷基)。

[1162] 在一些实施例中，当s是1且E是E4或E5时，其中X_4是CH，Y_2是O或S，并且Z_2是CH，那么t不为0，并且R_8不为$_{1-4}$烷基、$-C(O)-O-C_{1-4}$烷基、3至14元杂环烷基或$-O-(CH_2)_{1-4}-$(3至14元杂环烷基)。

[1163] 在一些实施例中，当s是0，E是E1，且G是$-NR_{13}R_{14}$时，其中R_{13}和R_{14}中的一个是H，那么另一个不为5至9元杂芳基或苯基。

[1164] 当适用时，式(IV)的PBD药物部分可具有下列特征中的一或多个：

[1165] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(IV-a)：

[1166] 

(IV-a)

[1167] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1168] 在一些实施例中，式(IV-a)共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和D″中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和D″中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

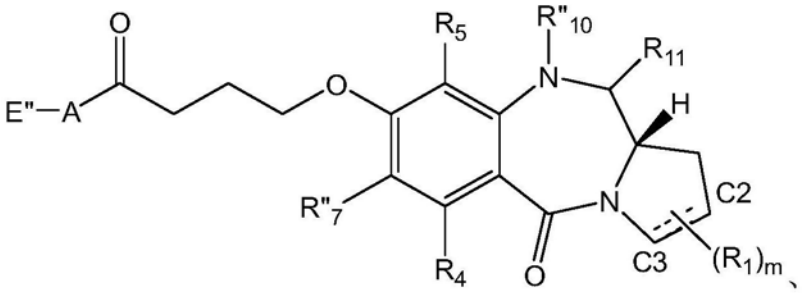
[1169] 在一些实施例中，D'是D1。

[1170] 在一些实施例中，D'是D2。

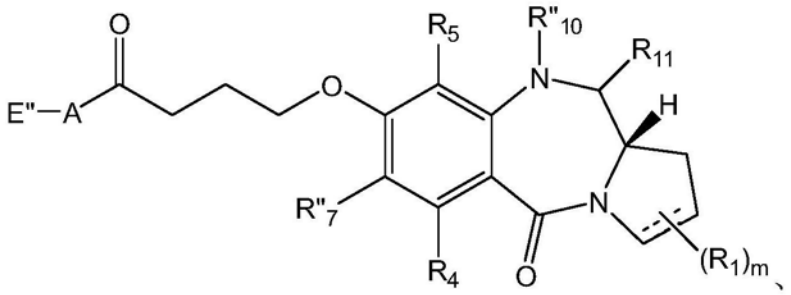
[1171] 在一些实施例中，D'是D3。

[1172] 在一些实施例中，D'是D4。

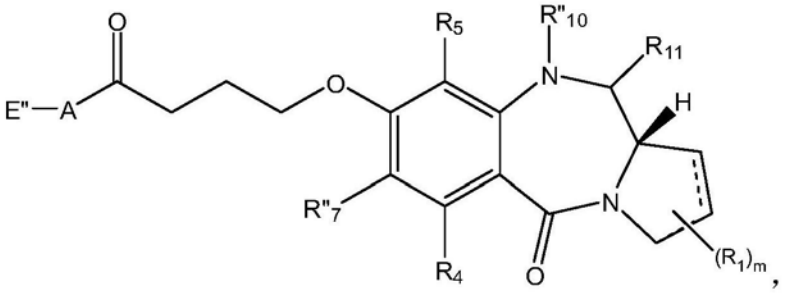
[1173] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(V-1)、(V-2)和(V-3)中的任何一个：



(V-1)

[1174] 

(V-2)

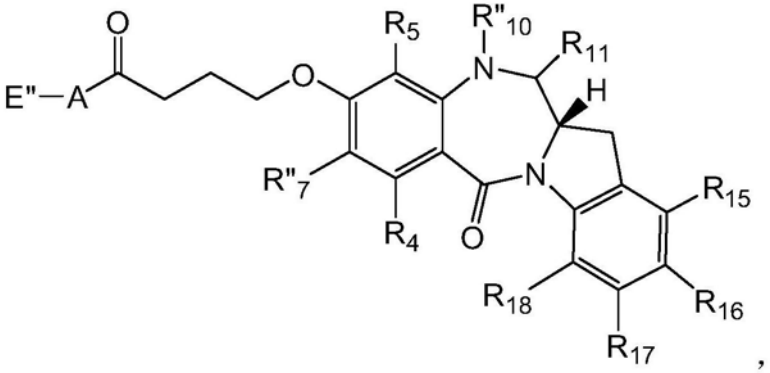
[1175] 

(V-3)

[1176] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1177] 在一些实施例中，式(V-1)至(V-3)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、R_1、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和m中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_1、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和m中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1178] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(VI-1)：

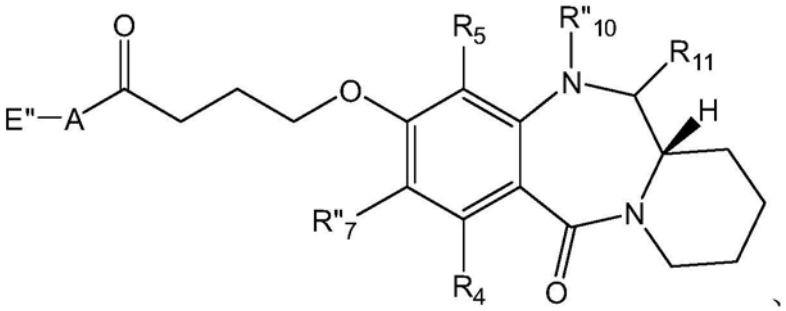
[1179] 

(VI-1)

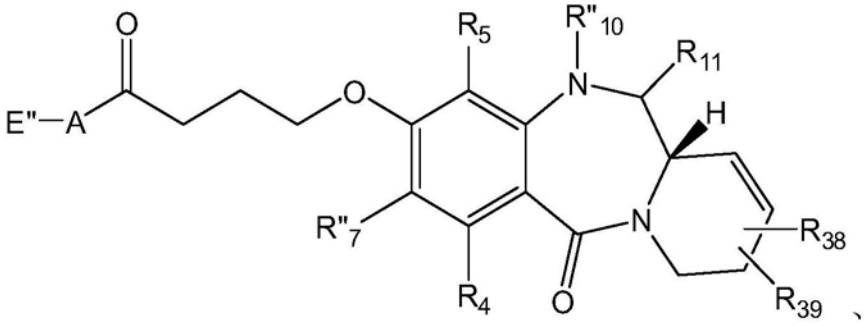
[1180] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1181] 在一些实施例中，式(VI-1)共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1182] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(VII)、(VII-1)、(VII-2)或(VII-3)：

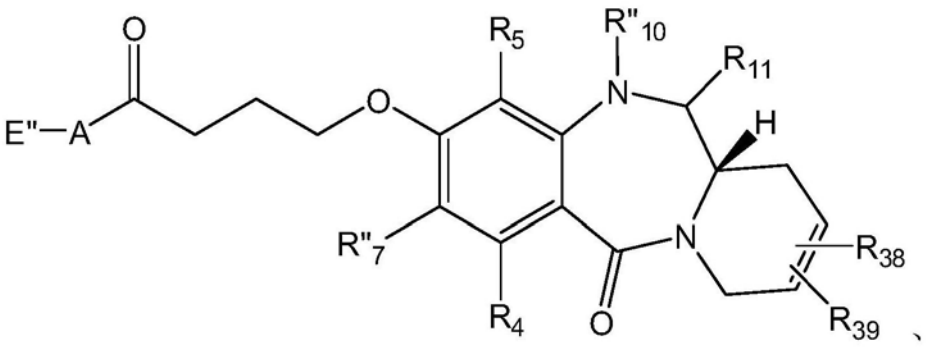
[1183] 

(VII)

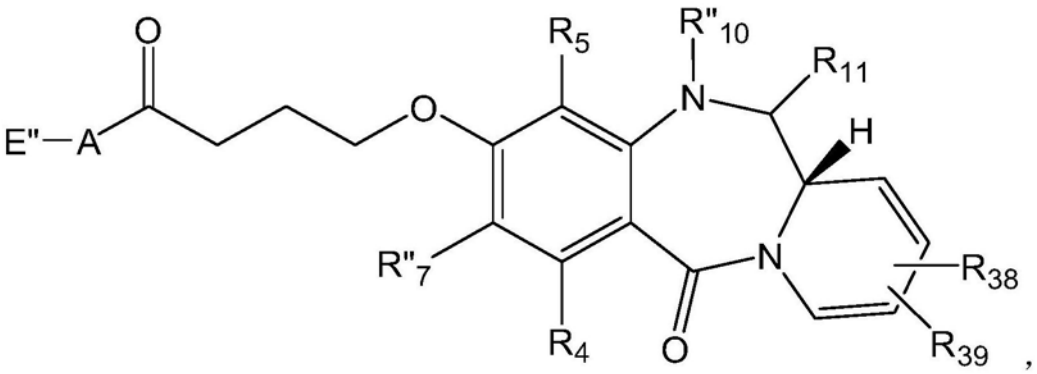


(VII-1)

[1184]



(VII-2)

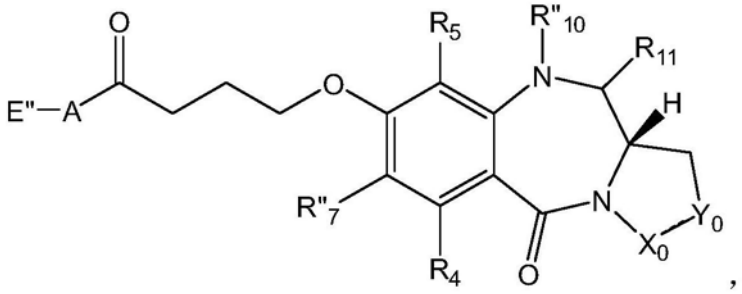


(VII-3)

[1185] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1186] 在一些实施例中，式(VII)、(VII-1)、(VII-2)和(VII-3)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、R_{38}和R_{39}中的一个定义的部分中的每一个当适用时可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、R_{38}和R_{39}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1187] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(VIII)：

[1188] 

(VIII)

[1189] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1190] 在一些实施例中，式(VIII)共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、X_0和Y_0中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、X_0和Y_0中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1191] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、双-氧基-C_{1-3}亚烷基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$和$-NH(C=NH)NH_2$。

[1192] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-NR_9COR_{19}$和$-NH(C=NH)NH_2$。

[1193] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、3至14元杂环烷基和$-NR_{13}R_{14}$。

[1194] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一或多个取代基取代：-OH、卤基、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、3至14元杂环烷基和$-NR_{13}R_{14}$。

[1195] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一个取代基取代：-OH、卤基、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、3至14元杂环烷基和$-NR_{13}R_{14}$。

[1196] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一个取代基取代：-OH、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、3至14元杂环烷基和$-NR_{13}R_{14}$。

[1197] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一个取代基取代：-OH和-COOH。

[1198] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{6-10}芳基，其任选地经选自以下的一个取代基取代：$-OR_2$-和$-COOR_2$。

[1199] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是经一个3至14元杂环烷基取代的C_{6-10}芳基。

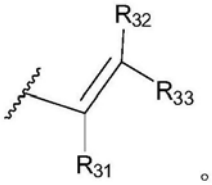
[1200] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是经一个-$NR_{13}R_{14}$取代的C_{6-10}芳基。

[1201] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{1-5}烷基。

[1202] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是C_{3-6}环烷基。

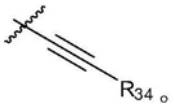
[1203] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是环丙基。

[1204] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是



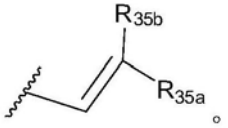
。

[1205] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是



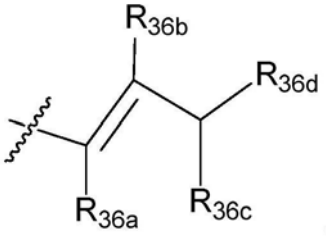
。

[1206] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是



。

[1207] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是



。

[1208] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是双键，并且m是1时，R_1是卤基。

[1209] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是单键，并且m是1时，R_1是：-OH、=O、$=CH_2$、-CN、$-R_2$、$-OR_2$、卤基、$=CH-R_6$、$=C(R_6)_2$、$-O-SO_2R_2$、$-CO_2R_2$、$-COR_2$、-CHO或-COOH。

[1210] 在一些实施例中，当D'是D1，C2与C3之间的虚线是单键，并且m是1时，R_1是：$=CH_2$、$=CH-R_6$或$=C(R_6)_2$。

[1211] 在一些实施例中，当D'是D1并且m是2时，各R_1独立地是卤基并且两个R_1都结合至相同碳原子或一个是结合至C2并且另一个是结合至C3。

[1212] 在一些实施例中，当D'是D4，虚线是单键时，R_{38}和R_{39}各自是氢。

[1213] 在一些实施例中，T是C_{2-6}亚烷基连接基团。

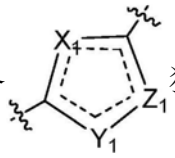
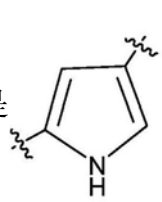
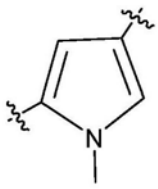
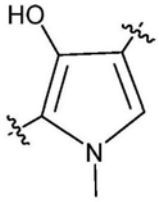
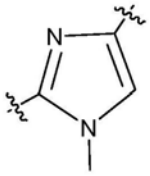
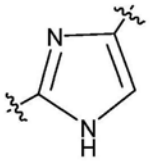
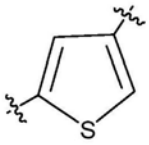
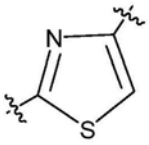
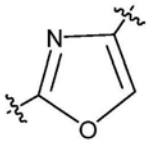
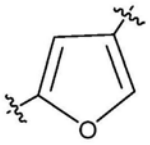
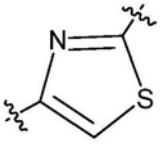
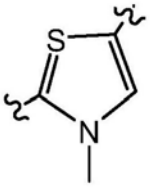
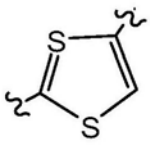
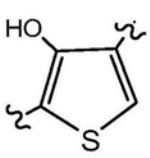
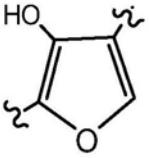
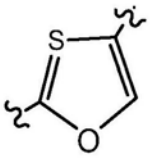
[1214] 在一些实施例中，T是C_{2-4}亚烷基连接基团。

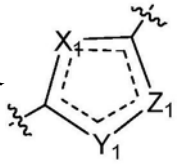
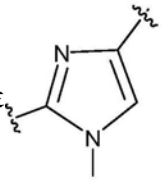
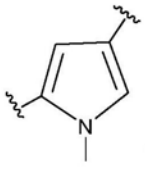
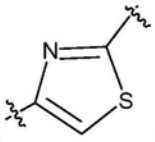
[1215] 在一些实施例中，T是亚丁基。

[1216] 在一些实施例中,T是亚丙基。

[1217] 在一些实施例中,T是亚正丙基。

[1218] 在一些实施例中,T是亚乙基。

[1219] 在一些实施例中,各  独立地是  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[1220] 在一些实施例中,各  独立地是  、  或  。

[1221] 在一些实施例中,s是0、1、2或3。

[1222] 在一些实施例中,s是0、1或2。

[1223] 在一些实施例中,s是1、2或3。

[1224] 在一些实施例中,s是0或1。

[1225] 在一些实施例中,s是1或2。

[1226] 在一些实施例中,s是2或3。

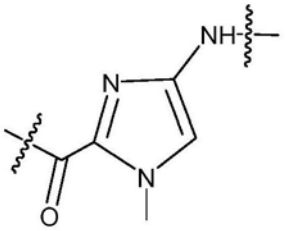
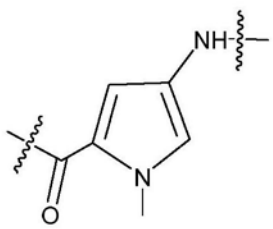
[1227] 在一些实施例中,s是0。

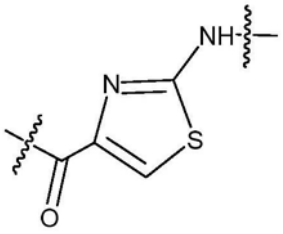
[1228] 在一些实施例中,s是0,且A是单键。

[1229] 在一些实施例中,s是1。

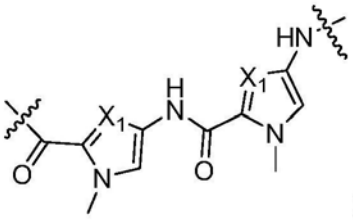
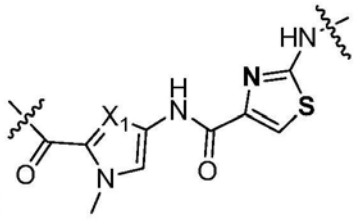
[1230] 在一些实施例中,s是2。

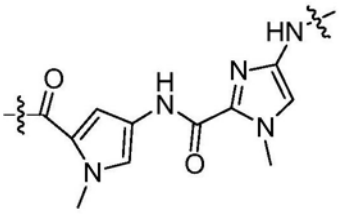
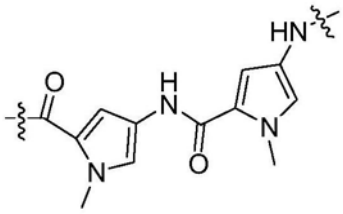
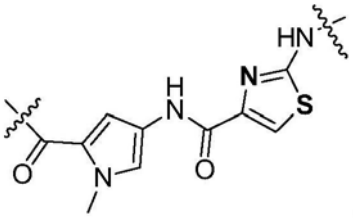
[1231] 在一些实施例中,s是3。

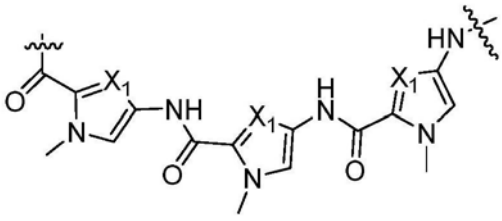
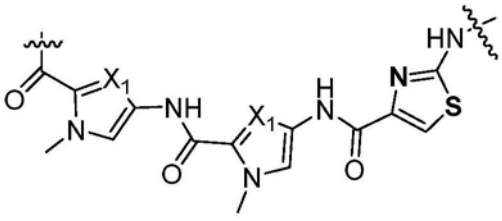
[1232] 在一些实施例中,A是  、  或



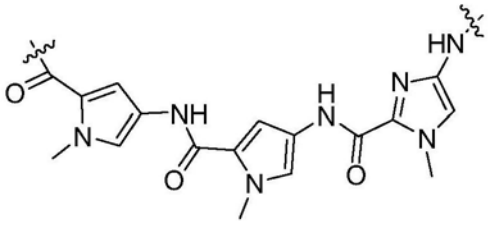
。

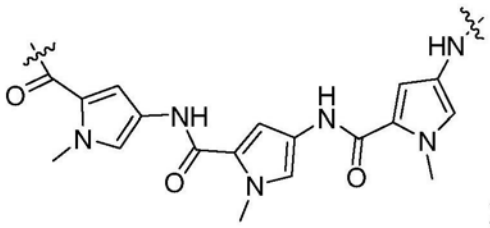
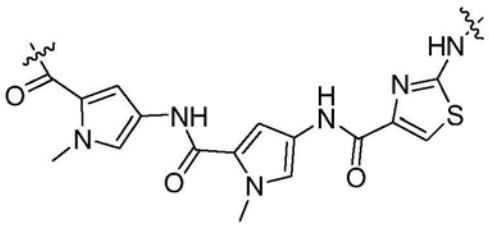
[1233] 在一些实施例中，A是  或  ，其中各X_1独立地是CH或N。

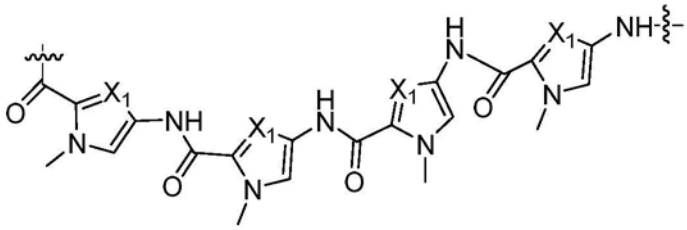
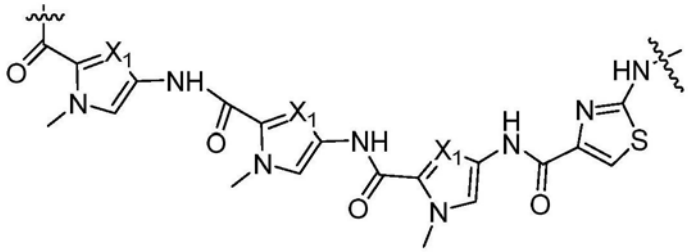
[1234] 在一些实施例中，A是  、  或  。

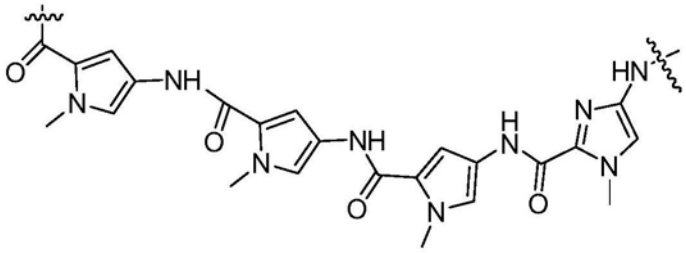
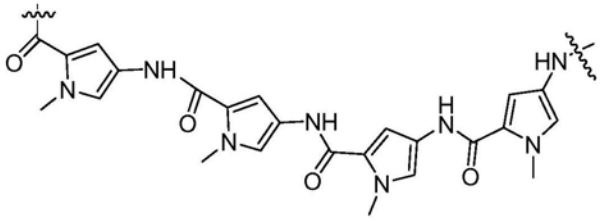
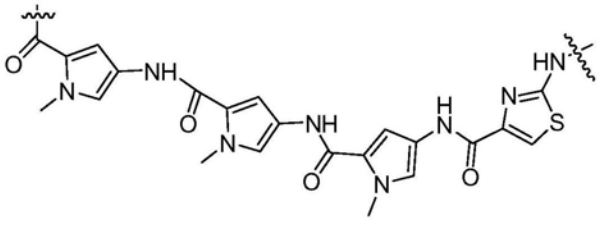
[1235] 在一些实施例中，A是  或  其中各X_1独立地是CH或N。

；

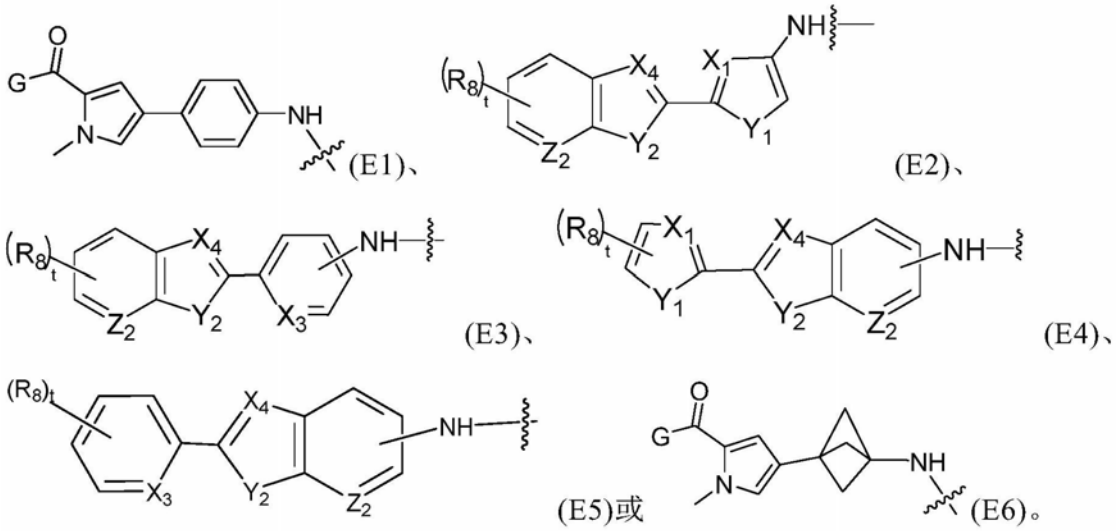
[1236] 在一些实施例中，A是：  、


或

。

[1237] 在一些实施例中，A是： 
或

其中各X_1独立地是CH或N。
；

[1238] 在一些实施例中，A是： 
、

或

。

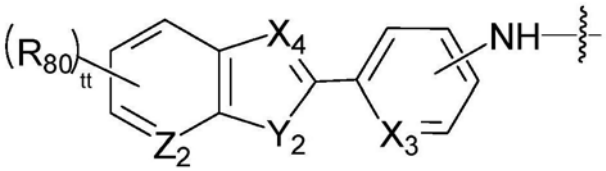
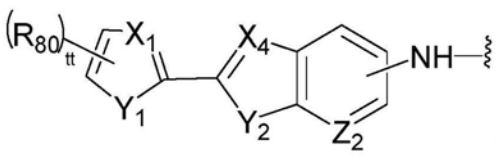
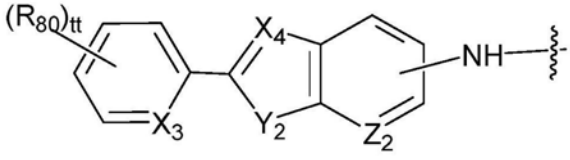
[1239] 在一些实施例中，E是

[1240] 

[1241] 在一些实施例中，t是0。

[1242] 在一些实施例中，t是1。

[1243] 在一些实施例中，t是2。

[1244] 在一些实施例中，E是  、  或  。

[1245] 在一些实施例中，tt是1。

[1246] 在一些实施例中，tt是2。

[1247] 在一些实施例中，G是-OH。

[1248] 在一些实施例中，G是-NH-(C_{1-6}亚烷基)-OH，其中C_{1-6}亚烷基是直链或分支链亚烷基。

[1249] 在一些实施例中，G是-NH-$(CH_2)_u$-OH，其中u是1、2、3、4、5或6。

[1250] 在一些实施例中，G是-NH-$(CH_2)_u$-OH，其中u是2、3、4、5或6。

[1251] 在一些实施例中，G是-NH-$(CH_2)_3$-OH。

[1252] 在一些实施例中，G是-NH-CH_2-CH(CH_3)-OH。

[1253] 在一些实施例中，G是-$NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}和R_{14}中的每一个各自独立地是H、C_{1-10}烷基、3至20元杂环烷基、5至20元杂芳基或C_{6-20}芳基。

[1254] 在一些实施例中，G是-$NR_{13}R_{14}$，并且R_{13}和R_{14}中的一个是H，那么另一个是H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基或3至20元杂环烷基。

[1255] 在一些实施例中，G是-$NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}和R_{14}中的每一个独立地是H或C_{1-10}烷基。

[1256] 在一些实施例中，G是-O-$(CH_2)_3$-NH_2。

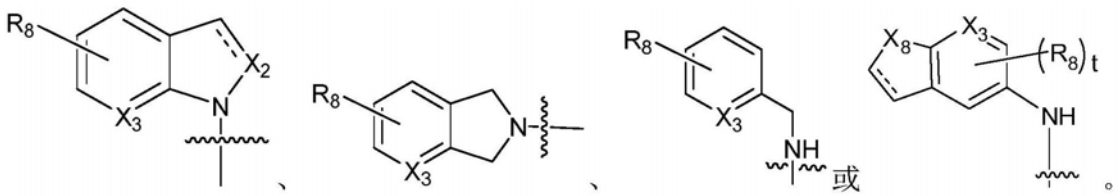
[1257] 在一些实施例中，G是-O-CH(CH_3)-$(CH_2)_2$-NH_2。

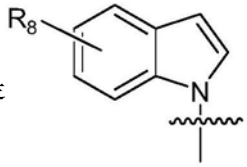
[1258] 在一些实施例中，G是-NH-$(CH_2)_3$-O-C(=O)-CH(CH_3)-NH_2。

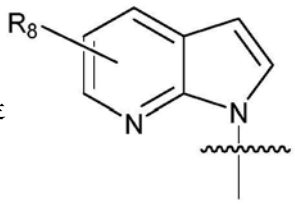
[1259] 在一些实施例中,G是-NHR_{14}。

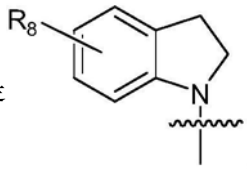
[1260] 在一些实施例中,G是-NH_2。

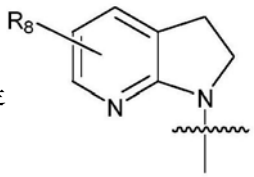
[1261] 在一些实施例中,G是

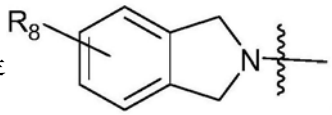
[1262] 

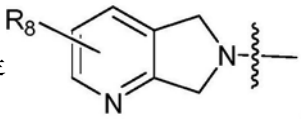
[1263] 在一些实施例中,G是 

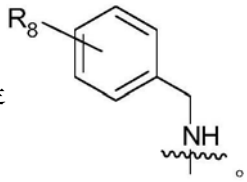
[1264] 在一些实施例中,G是 

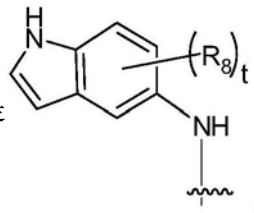
[1265] 在一些实施例中,G是 

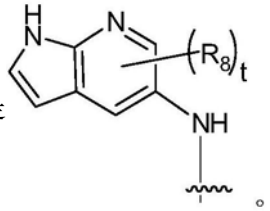
[1266] 在一些实施例中,G是 

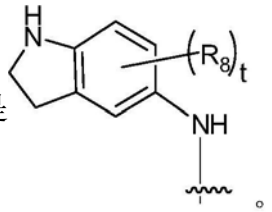
[1267] 在一些实施例中,G是 

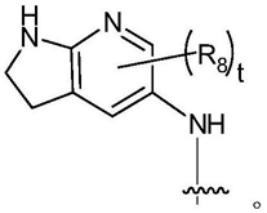
[1268] 在一些实施例中,G是 

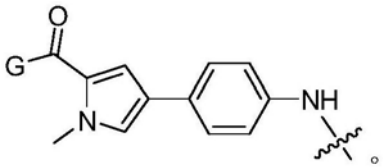
[1269] 在一些实施例中,G是 

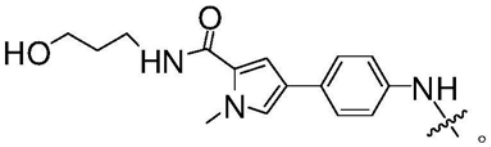
[1270] 在一些实施例中,G是 

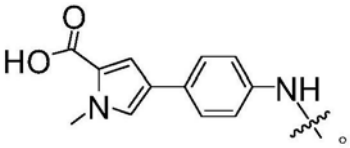
[1271] 在一些实施例中,G是  。

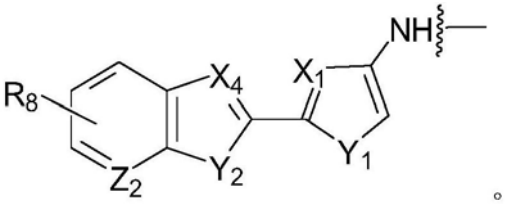
[1272] 在一些实施例中,G是  。

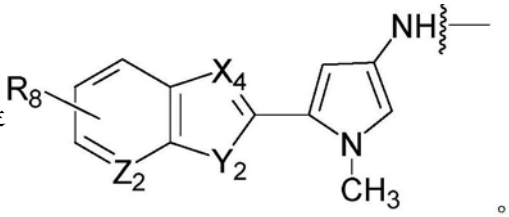
[1273] 在一些实施例中,G是  。

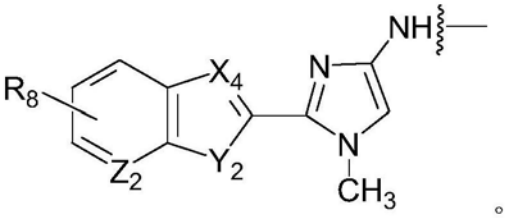
[1274] 在一些实施例中,E是  。

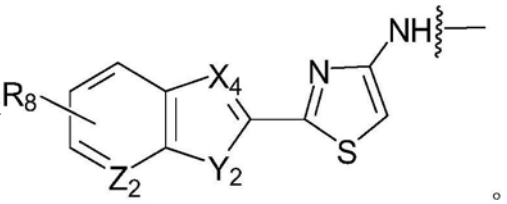
[1275] 在一些实施例中,E是  。

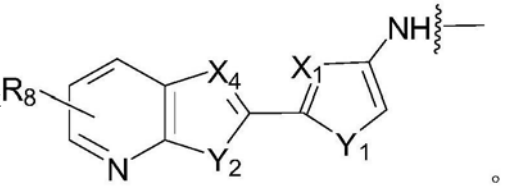
[1276] 在一些实施例中,E是  。

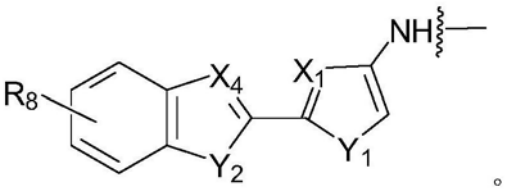
[1277] 在一些实施例中,E是  。

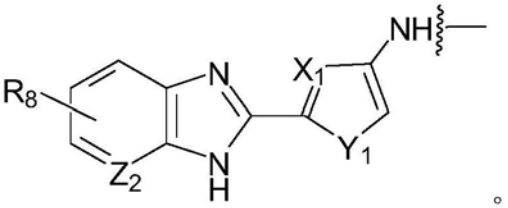
[1278] 在一些实施例中,E是  。

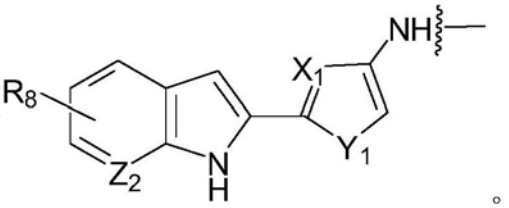
[1279] 在一些实施例中，E是  。

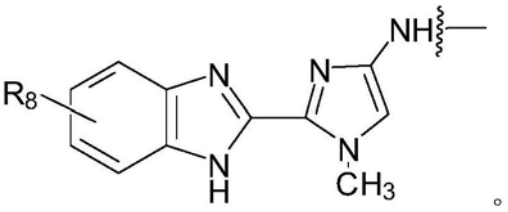
[1280] 在一些实施例中，E是  。

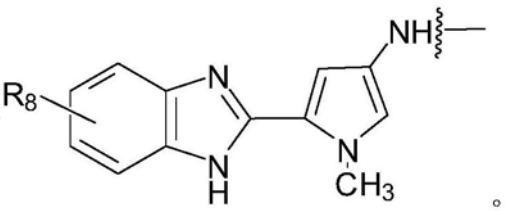
[1281] 在一些实施例中，E是  。

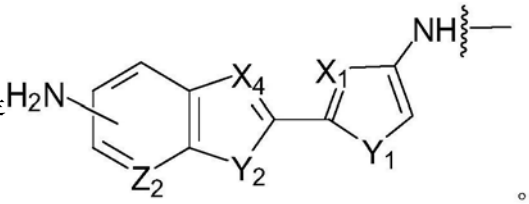
[1282] 在一些实施例中，E是  。

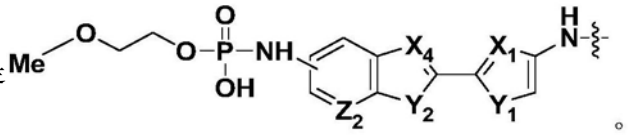
[1283] 在一些实施例中，E是  。

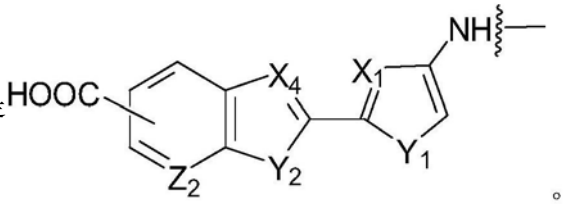
[1284] 在一些实施例中，E是  。

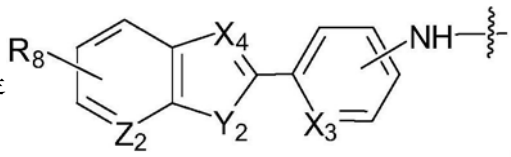
[1285] 在一些实施例中，E是  。

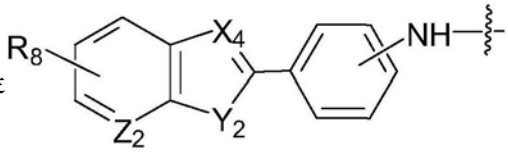
[1286] 在一些实施例中，E是  。

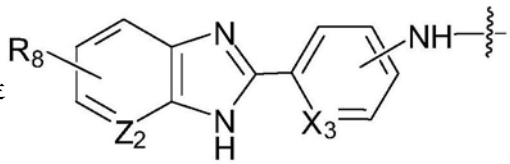
[1287] 在一些实施例中，E是  。

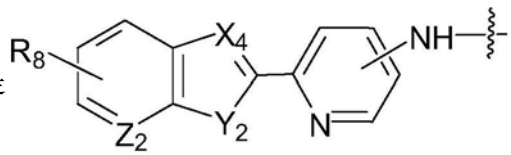
[1288] 在一些实施例中，E是  。

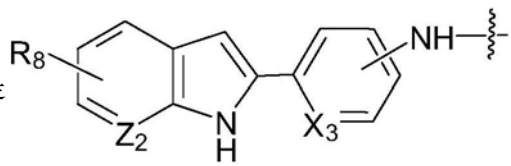
[1289] 在一些实施例中，E是  。

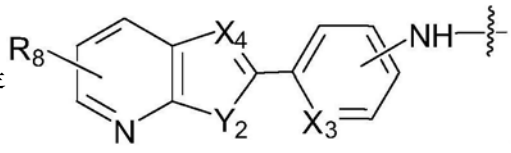
[1290] 在一些实施例中，E是  。

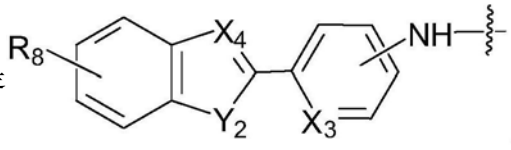
[1291] 在一些实施例中，E是  。

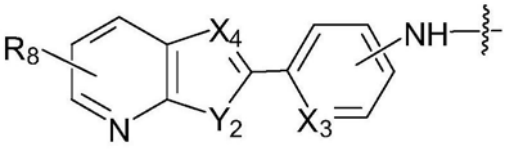
[1292] 在一些实施例中，E是  。

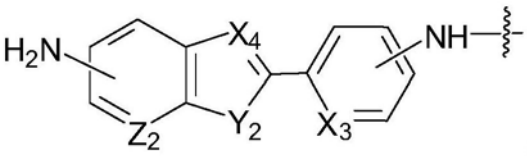
[1293] 在一些实施例中，E是  。

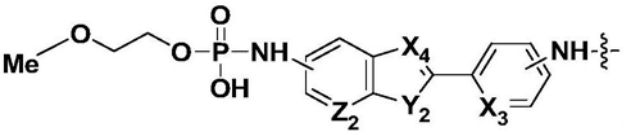
[1294] 在一些实施例中，E是  。

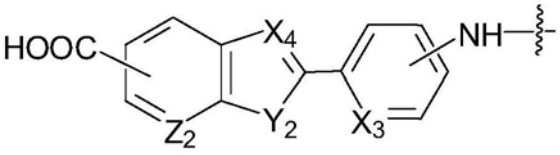
[1295] 在一些实施例中，E是  。

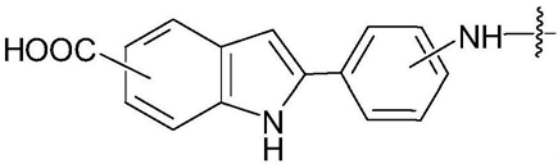
[1296] 在一些实施例中，E是  。

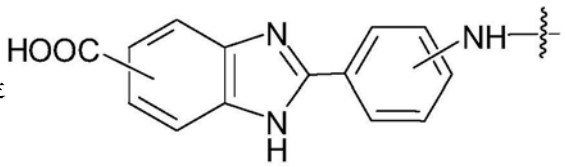
[1297] 在一些实施例中,E是  。

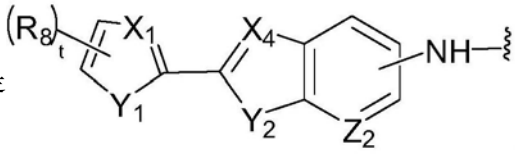
[1298] 在一些实施例中,E是  。

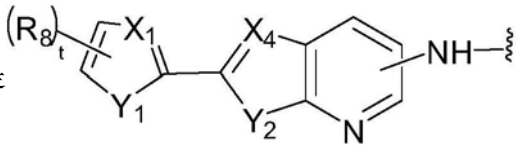
[1299] 在一些实施例中,E是  。

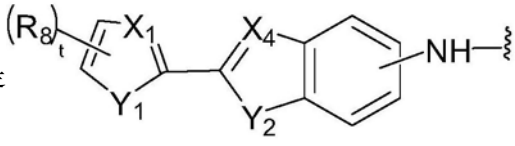
[1300] 在一些实施例中,E是  。

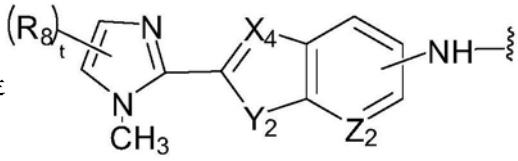
[1301] 在一些实施例中,E是  。

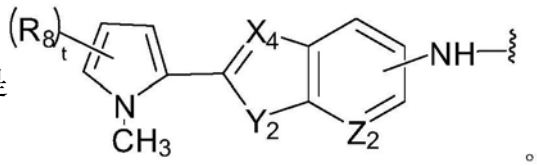
[1302] 在一些实施例中,E是  。

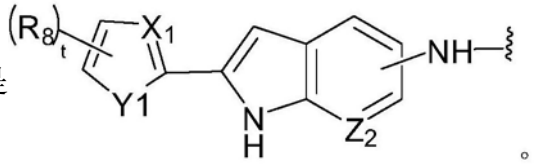
[1303] 在一些实施例中,E是  。

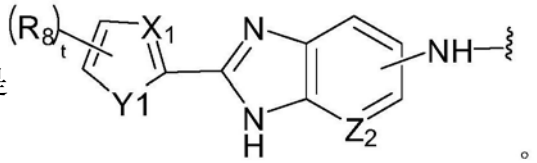
[1304] 在一些实施例中,E是  。

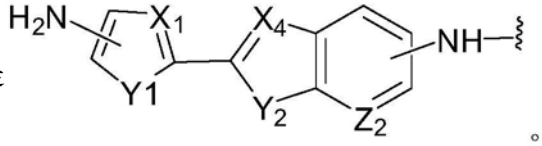
[1305] 在一些实施例中,E是  。

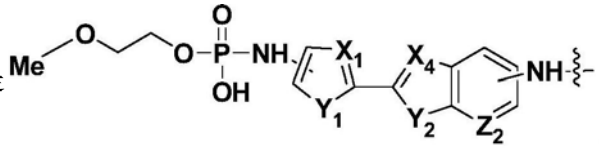
[1306] 在一些实施例中,E是  。

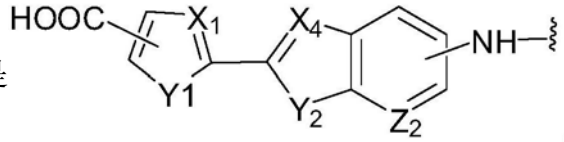
[1307] 在一些实施例中,E是  。

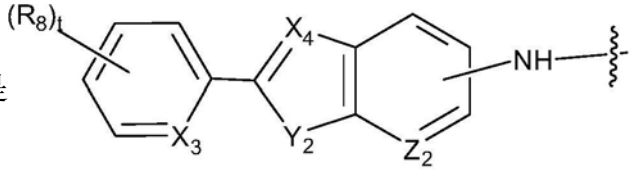
[1308] 在一些实施例中,E是  。

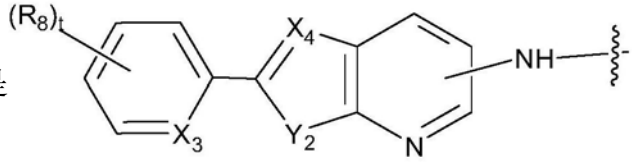
[1309] 在一些实施例中,E是  。

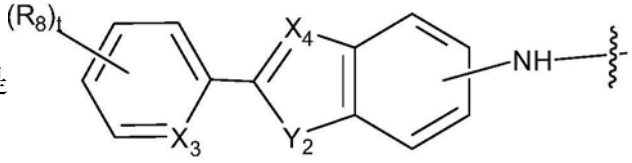
[1310] 在一些实施例中,E是  。

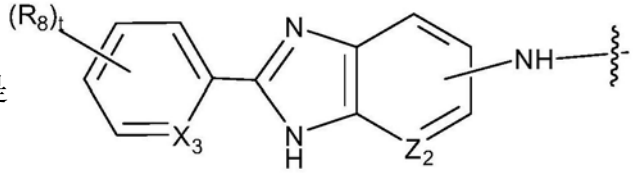
[1311] 在一些实施例中,E是  。

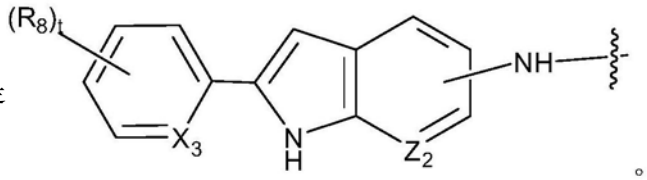
[1312] 在一些实施例中,E是  。

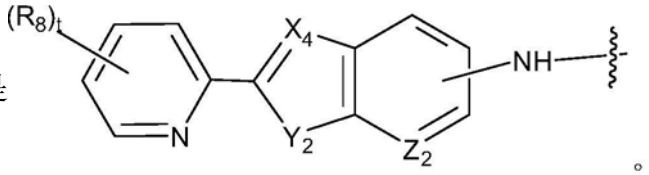
[1313] 在一些实施例中,E是  。

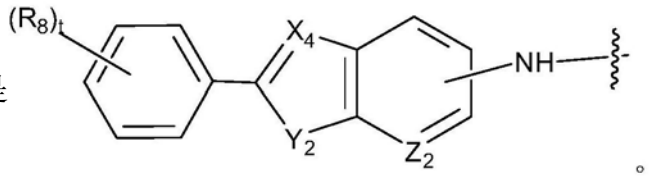
[1314] 在一些实施例中,E是  。

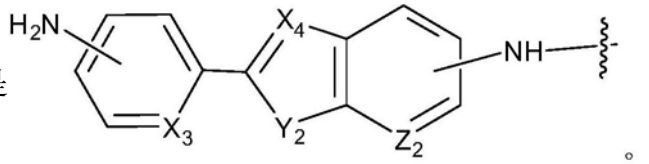
[1315] 在一些实施例中,E是  。

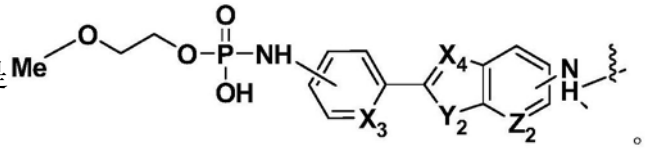
[1316] 在一些实施例中,E是  。

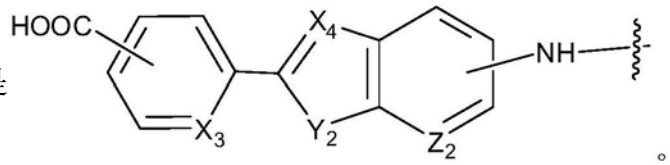
[1317] 在一些实施例中,E是  。

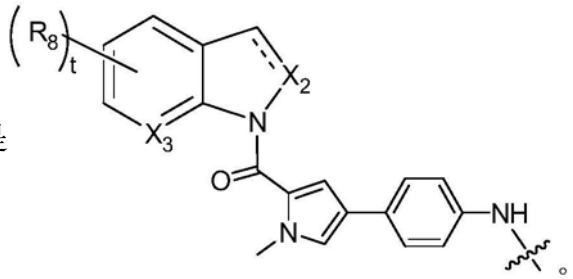
[1318] 在一些实施例中,E是  。

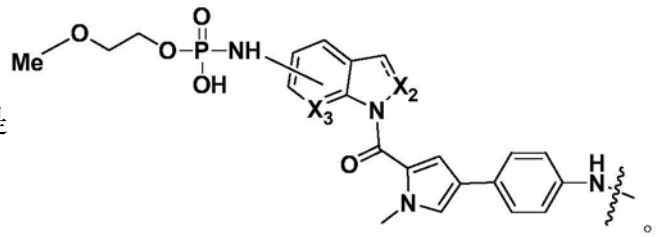
[1319] 在一些实施例中,E是  。

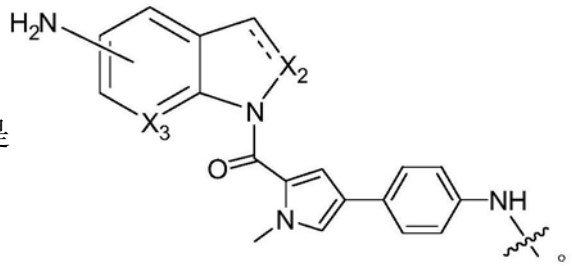
[1320] 在一些实施例中,E是  。

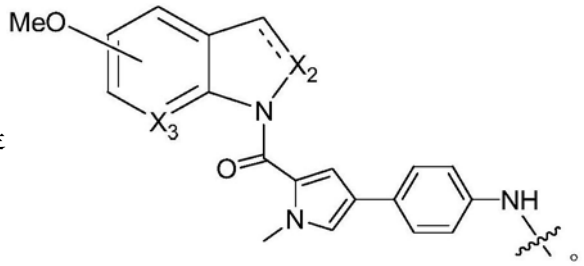
[1321] 在一些实施例中,E是  。

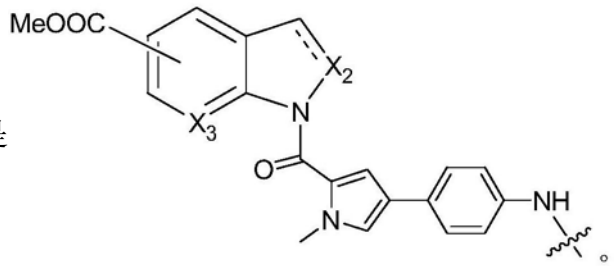
[1322] 在一些实施例中,E是  。

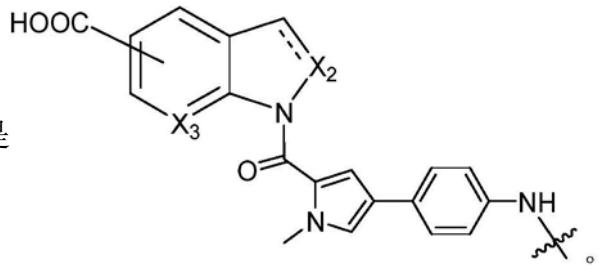
[1323] 在一些实施例中,E是  。

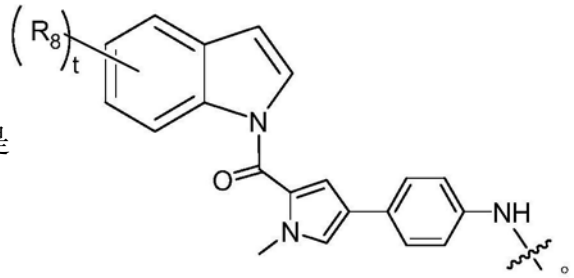
[1324] 在一些实施例中,E是  。

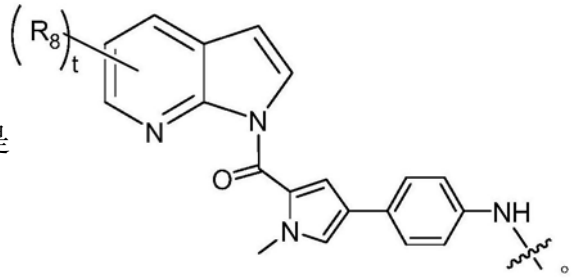
[1325] 在一些实施例中,E是 

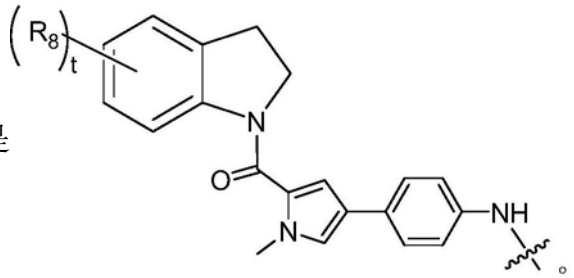
[1326] 在一些实施例中,E是 

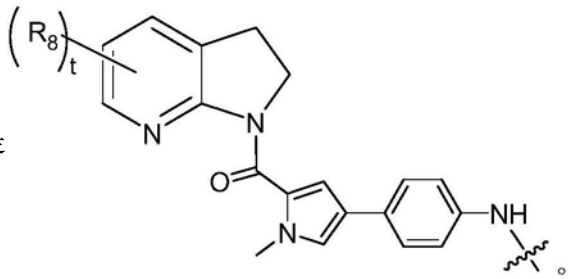
[1327] 在一些实施例中,E是 

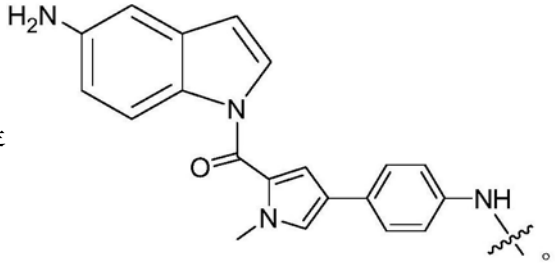
[1328] 在一些实施例中,E是 

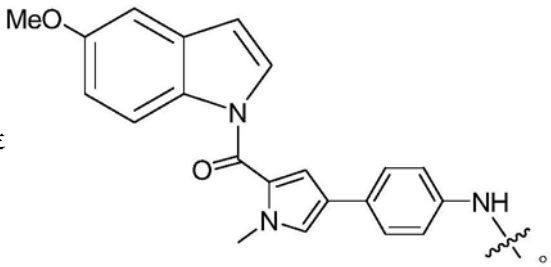
[1329] 在一些实施例中,E是 

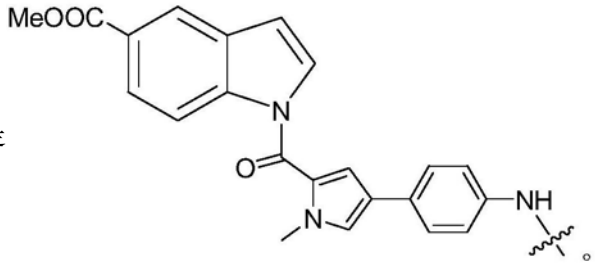
[1330] 在一些实施例中,E是 

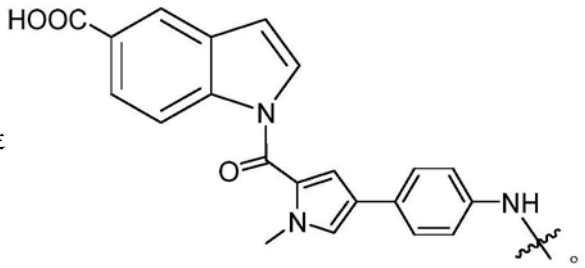
[1331] 在一些实施例中,E是 

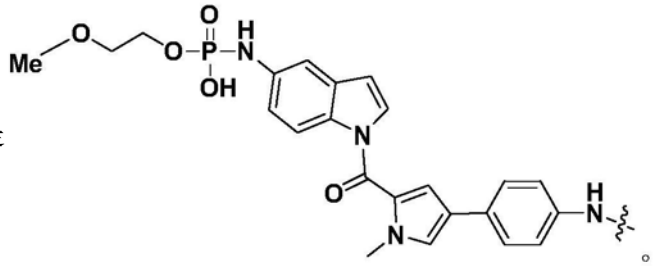
[1332] 在一些实施例中,E是 

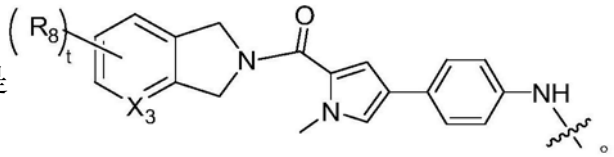
[1333] 在一些实施例中,E是 

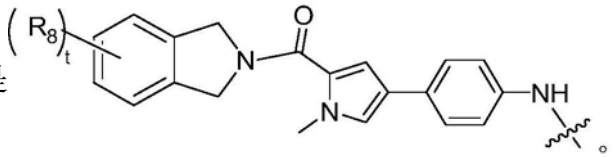
[1334] 在一些实施例中,E是 

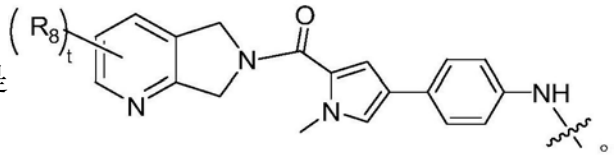
[1335] 在一些实施例中,E是 

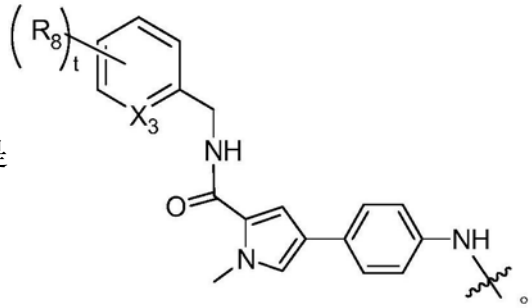
[1336] 在一些实施例中,E是 

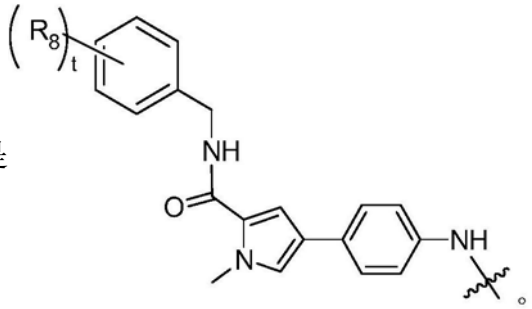
[1337] 在一些实施例中,E是 

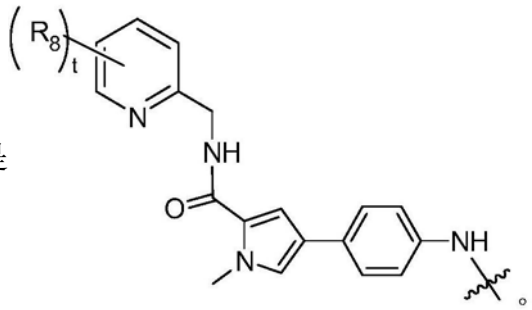
[1338] 在一些实施例中,E是 

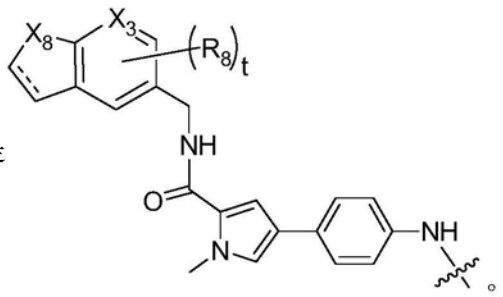
[1339] 在一些实施例中,E是 

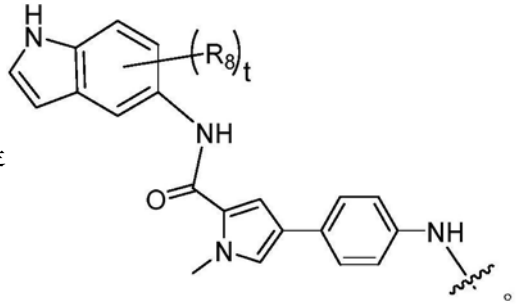
[1340] 在一些实施例中,E是 

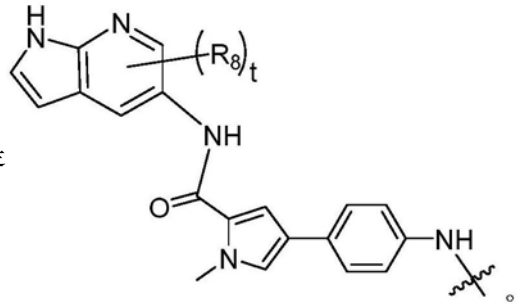
[1341] 在一些实施例中,E是 

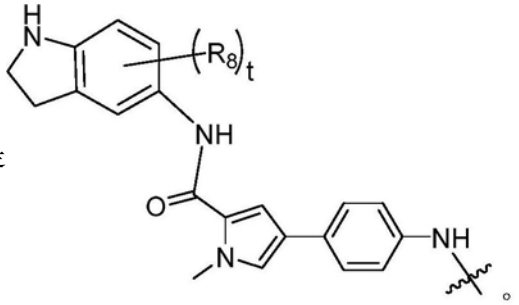
[1342] 在一些实施例中,E是 

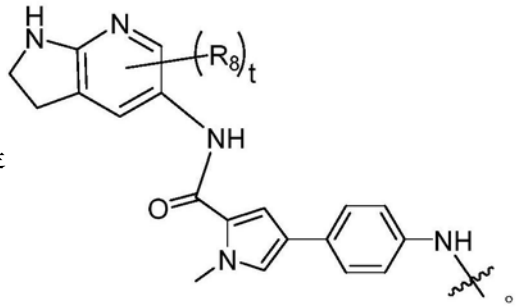
[1343] 在一些实施例中,E是 

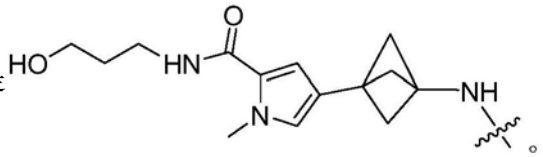
[1344] 在一些实施例中,E是  。

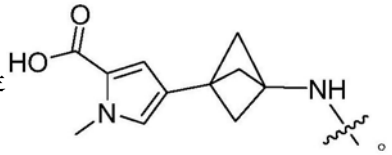
[1345] 在一些实施例中,E是  。

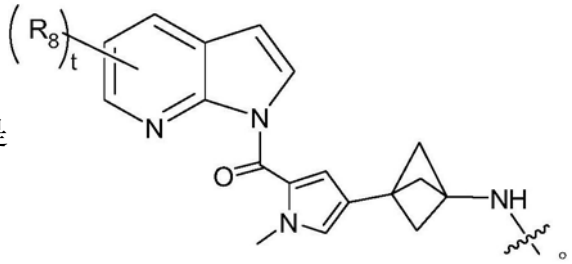
[1346] 在一些实施例中,E是  。

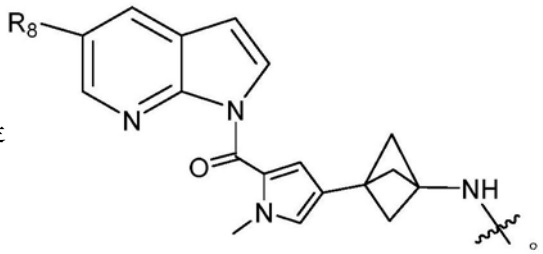
[1347] 在一些实施例中,E是  。

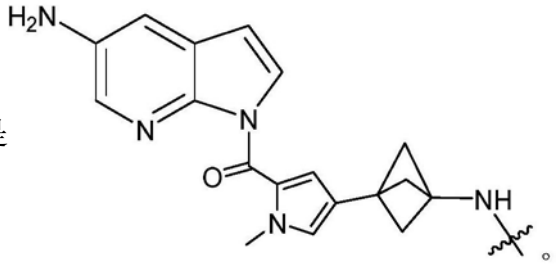
[1348] 在一些实施例中,E是  。

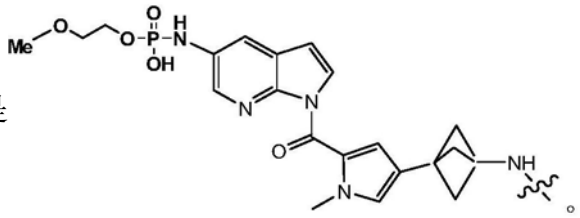
[1349] 在一些实施例中,E是  。

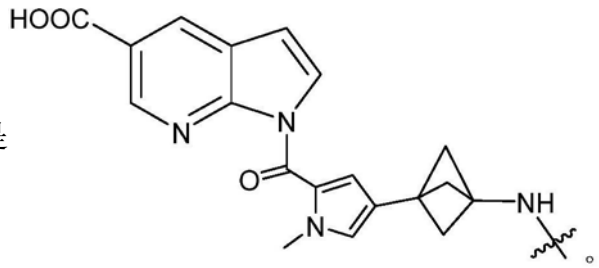
[1350] 在一些实施例中，E是  。

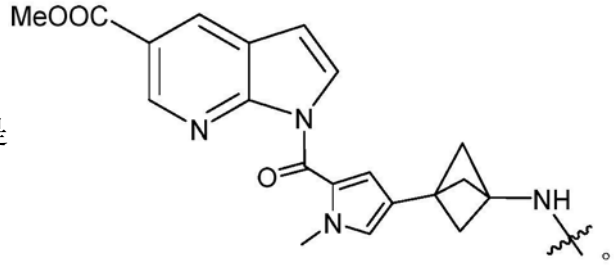
[1351] 在一些实施例中，E是  。

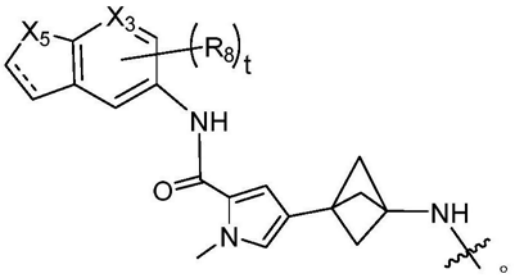
[1352] 在一些实施例中，E是  。

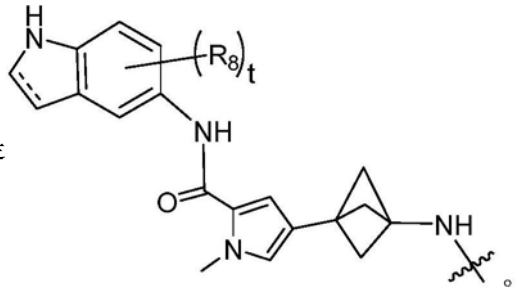
[1353] 在一些实施例中，E是  。

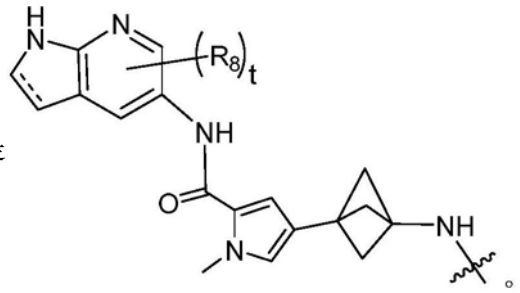
[1354] 在一些实施例中，E是  。

[1355] 在一些实施例中，E是  。

[1356] 在一些实施例中，E是  。

[1357] 在一些实施例中,E是  。

[1358] 在一些实施例中,E是  。

[1359] 在一些实施例中,E是  。

[1360] 在一些实施例中,在E—≋—中,E的官能团是G或其一部分。

[1361] 在一些实施例中,在E—≋—中,—≋—表示通过G或其一部分到所述PBRM的直接或间接键联。

[1362] 在一些实施例中,在E—≋—中,—≋—表示通过G或其一部分到L^C的直接或间接键联。

[1363] 在一些实施例中,在E—≋—中,—≋—表示通过G或其一部分到L^D的直接或间接键联。

[1364] 在一些实施例中,在E—≋— E的官能团是R_8或其一部分。

[1365] 在一些实施例中,在E—≋—中,—≋—表示通过R_8或其一部分到所述PBRM的直接或间接键联。

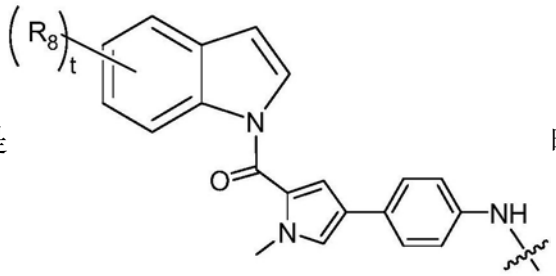
[1366] 在一些实施例中,在E—≋—中,—≋—表示通过R_8或其一部分到L^C的直接或间接键

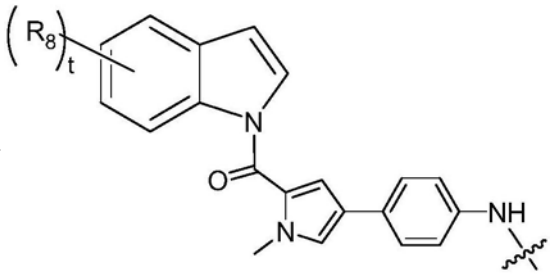
联。

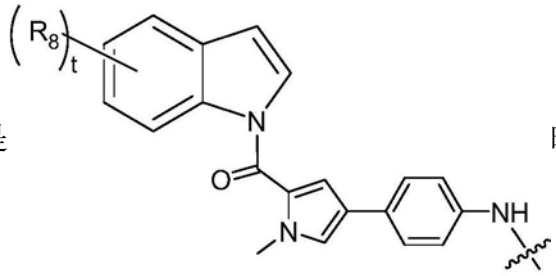
[1367] 在一些实施例中，在E—{—中，—{—表示通过R_8或其一部分到L^D的直接或间接键联。

[1368] 在一些实施例中，各R_8独立地是-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、$-CO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}$、$-OCO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}$、$C_{1-10}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$、$-SO_xM$、$-OSO_xM$、$-NR_9COR_{19}$、$-NH(C=NH)NH_2$、$-R_{20}-R_{21}-NR_{13}R_{14}$、$-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$或$-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$。

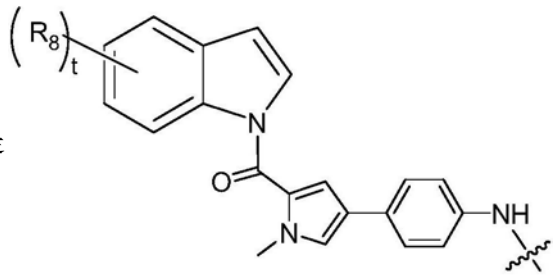
[1369] 在一些实施例中，各R_8独立地是$-CONR_{13}R_{14}$。

[1370] 在一些实施例中，当E是  时，至少一个R_8是$CONR_{13}R_{14}$。

[1371] 在一些实施例中，当E是  时，至少一个R_8是$-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$。

[1372] 在一些实施例中，当E是  时，至少一个R_8是$O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)_{n9}-OCH_3$。

[1373] 在一些实施例中，各R_8独立地是$-CO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}$或$-OCO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}$。

[1374] 在一些实施例中，当E是  时，至少一个R_8是-CO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}或-OCO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}。

[1375] 在一些实施例中，各R_8独立地是-OH、卤基、-NO_2、-CN、-N_3、-OR_2、-COOH、-$COOR_2$、-COR_2、-$OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、-S(=O)$_2R_{12}$、-S(=O)$_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}、-SO_xM、-OSO_xM、-NR_9COR_{19}、-NH(C=NH)NH_2、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1376] 在一些实施例中，各R_8独立地是-OH、-OR_2、-COOH、-$COOR_2$、-COR_2、-$OCONR_{13}R_{14}$、-$CONR_{13}R_{14}$、-CO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}、聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、3至7元杂环烷基、5至6元杂芳基、-S(=O)$_2R_{12}$、-S(=O)$_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3；

[1377] 其中R_{13}和R_{14}各自独立地是-H或C_{1-10}烷基；

[1378] 各R_{20}是亚苯基；并且

[1379] 各R_{21}独立地是C_{1-4}亚烷基。

[1380] 在一些实施例中，各R_8独立地是-OH、-OR_2、-COOH、-$COOR_2$、-COR_2、-S(=O)$_2R_{12}$、-SR_{12}、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1381] 在一些实施例中，各R_8独立地是-OH或-OR_2。

[1382] 在一些实施例中，各R_8独立地是-COOH、-$COOR_2$或-COR_2。

[1383] 在一些实施例中，各R_8独立地是-S(=O)$_2R_{12}$或-SR_{12}。

[1384] 在一些实施例中，各R_8独立地是-$CONR_{13}R_{14}$或-CO-NH-(C_{1-6}亚烷基)-R_{13a}。

[1385] 在一些实施例中，各R_8独立地是-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$。

[1386] 在一些实施例中，R_8是-NH_2。

[1387] 在一些实施例中，R_8是-CH_2NH_2。

[1388] 在一些实施例中，R_8是-$CH_2CH_2NH_2$。

[1389] 在一些实施例中，R_8是-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

[1390] 在一些实施例中，R_8是-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1391] 在一些实施例中，R_8是-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)-OCH_3。

[1392] 在一些实施例中，R_{80}是-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1393] 在一些实施例中，R_8是-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)-OCH_3。

[1394] 在一些实施例中，R_{80}是-OH、卤基、-NO_2、-CN、-N_3、-COOH、-COR_2、-$OCONR_{13}R_{14}$、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、5至12元杂芳基、-S(=O)$_2R_{12}$、-S(=O)$_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}、-SO_xM、-OSO_xM、-NR_9COR_{19}、-NH(C=NH)NH_2、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1395] 在一些实施例中，各R_{80}是-OH、-COOH、-COR_2、-$OCONR_{13}R_{14}$、聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a、5至12元杂芳基、-$S(=O)_2R_{12}$、-$S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、-SR_{12}、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3，

[1396] 其中R_{13}和R_{14}各自独立地是-H或C_{1-10}烷基；

[1397] 各R_{20}是键或亚苯基；并且

[1398] 各R_{21}独立地是键或C_{1-4}亚烷基。

[1399] 在一些实施例中，各R_{80}独立地是-OH、-COOH、-COR_2、-$S(=O)_2R_{12}$、-SR_{12}、-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$、-R_{20}-R_{21}-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3或-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1400] 在一些实施例中，各R_{80}独立地是-OH。

[1401] 在一些实施例中，各R_{80}独立地是-COOH或-COR_2。

[1402] 在一些实施例中，各R_{80}独立地是-$S(=O)_2R_{12}$或-SR_{12}。

[1403] 在一些实施例中，各R_{80}独立地是-R_{20}-R_{21}-$NR_{13}R_{14}$。在一些实施例中，R_{80}是-NH_2。在一些实施例中，R_{80}是-CH_2NH_2。在一些实施例中，R_{80}是-$CH_2CH_2NH_2$。在一些实施例中，R_{80}是-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

[1404] 在一些实施例中，R_{80}是-NH-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1405] 在一些实施例中，R_{80}是-NH-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)-OCH_3。

[1406] 在一些实施例中，R_{80}是-O-P(O)(OH)-$(OCH_2CH_2)_{n9}$-OCH_3。

[1407] 在一些实施例中，R_{80}是-O-P(O)(OH)-(OCH_2CH_2)-OCH_3。

[1408] 在一些实施例中，各R_{13a}独立地是OH或NHR_{13}。

[1409] 在一些实施例中，R_{13}在每次出现时独立地是H或C_{1-10}烷基(例如，C_{1-6}烷基)。

[1410] 在一些实施例中，R_{14}在每次出现时独立地是H或C_{1-10}烷基(例如，C_{1-6}烷基)。

[1411] 在一些实施例中，R_{13}在每次出现时独立地是3至20元(例如，4至14元)杂环烷基或5至20元(例如，5至10元)杂芳基。

[1412] 在一些实施例中，R_{14}在每次出现时独立地是3至20元(例如，4至14元)杂环烷基或5至20元(例如，5至10元)杂芳基。

[1413] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7各自独立地是-H、-R_2、-OH、-OR_2、-SH、-SR_2、-NH_2、-NHR_2、-NR_2R_3、-NO_2、卤基或聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a。

[1414] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7中的至少一个是-OR_2。

[1415] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7中的至少一个是聚乙二醇单元-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a。

[1416] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7中的至少两个是-H。

[1417] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7中的两个是-H，且另一个是-OR_2。

[1418] 在一些实施例中，R_4、R_5和R_7中的两个是-H，且另一个是-OCH_3。

[1419] 在一些实施例中，R_4和R_5各自是-H，且R_7是-OCH_3。

[1420] 在一些实施例中，R_4和R_5各自是-H，且R_7是-$(OCH_2CH_2)_r$-OR_a。

[1421] 在一些实施例中，R_4和R_7一起形成双-氧基-C_{1-3}亚烷基。

[1422] 在一些实施例中，R_{20}和R_{21}中的每一个是键。

[1423] 在一些实施例中，R_{20}和R_{21}中的一个是键且另一个不为键。

[1424] 在一些实施例中，R_{20}是键且R_{21}不为键。

[1425] 在一些实施例中，R_{20}是键且R_{21}是C_{1-10}亚烷基。

[1426] 在一些实施例中，R_{21}是键且R_{20}不为键。

[1427] 在一些实施例中，R_{21}是键且R_{20}是C_{6-10}亚芳基、3至14元亚杂环烷基或5至12元亚杂芳基。

[1428] 在一些实施例中，R^{10}和R^{11}与其分别结合的氮原子和碳原子一起形成N=C双键。

[1429] 在一些实施例中，R^{10}是-H或氮保护基，且R^{11}是$-QR^{Q}$。

[1430] 在一些实施例中，R^{10}是-H且R^{11}是$-QR^{Q}$。

[1431] 在一些实施例中，R^{10}是氮保护基且R^{11}是$-QR^{Q}$，其中所述氮保护基是烯丙氧基羰基(alloc)、羰苯甲氧基(Cbz)、对甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苯甲基(Bn)、三氯乙氧基羰基(Troc)、叔丁氧基羰基(BOC)或9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。

[1432] 在一些实施例中，R^{11}是$-OSO_xM$。

[1433] 在一些实施例中，R^{11}是$-SO_xM$。

[1434] 在一些实施例中，R^{11}是-OH。

[1435] 在一些实施例中，R^{11}是$-OPO_3M$。

[1436] 在一些实施例中，R^{11}是$-O(CH_2CH_2O)_{n9}CH_3$。

[1437] 在一些实施例中，R^{11}是$-OC(O)O-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$。

[1438] 在一些实施例中，R^{11}是$-OC(O)NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$。

[1439] 在一些实施例中，R^{11}是$-O-(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$。

[1440] 在一些实施例中，R^{11}是-O-糖部分。

[1441] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自独立地是-H、-OH、卤基、$-NO_2$、-CN、$-N_3$、$-OR_2$、-COOH、$-COOR_2$、$-COR_2$、$-OCONR_{13}R_{14}$、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、聚乙二醇单元$-(OCH_2CH_2)_r-OR_a$、3至14元杂环烷基、5至12元杂芳基、$-NR_{13}R_{14}$、$-S(=O)_2R_{12}$、$-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$、$-SR_{12}$或$-NH(C=NH)NH_2$。

[1442] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的至少一个是-H。

[1443] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的至少两个是-H。

[1444] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的至少三个是-H。

[1445] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自是-H或$-NR_{13}R_{14}$。

[1446] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的至少一个是$-NR_{13}R_{14}$。

[1447] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的至少一个是$-NH_2$。

[1448] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的一个是$-NR_{13}R_{14}$。

[1449] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}中的一个是$-NH_2$。

[1450] 在一些实施例中，R_{16}、R_{17}和R_{18}各自是-H；且R_{15}是$-NH_2$。

[1451] 在一些实施例中，R_{15}、R_{17}和R_{18}各自是-H；且R_{16}是$-NH_2$。

[1452] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}和R_{18}各自是-H；且R_{17}是$-NH_2$。

[1453] 在一些实施例中，R_{15}、R_{16}和R_{17}各自是-H；且R_{18}是$-NH_2$。

[1454] 在一些实施例中，X_0是CH_2、NR_6或C=O。

[1455] 在一些实施例中，Y_0是O、CH_2或NR_6。

[1456] 在一些实施例中，Z_0是不存在的。

[1457] 在一些实施例中，Z_0是$(CH_2)_n$；并且n是1或2。

[1458] 在一些实施例中，当Q是S或NH时，R^Q是-H。

[1459] 在一些实施例中，当Q是S或NH时，R^Q任选地经取代的C_{1-2}烷基。

[1460] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是-H。

[1461] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q任选地经取代的C_{1-2}烷基。

[1462] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-SO_xM$。

[1463] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是氢。

[1464] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-PO_3M$。

[1465] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$，并且n_9是6、8、12或24。

[1466] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-(CH_2-CH_2O)_{n9}-(CH_2)_2-R_{40}$，并且$n_9$是6、8、12或24。

[1467] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-C(O)-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$并且$n_9$是6、8、12或24。

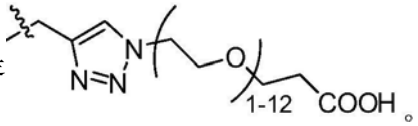
[1468] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-C(O)O-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$并且$n_9$是6、8、12或24。

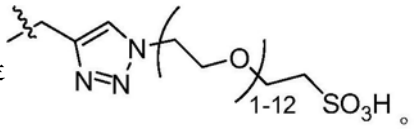
[1469] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-C(O)NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$并且$n_9$是6、8、12或24。

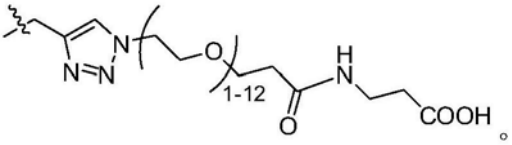
[1470] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$，并且n是2并且$n_9$是6、8、12或24。

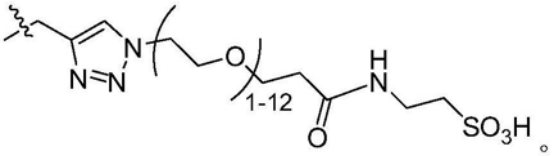
[1471] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是$-(CH_2)_n-NH-C(O)-(CH_2)_n-(CH_2-CH_2-O)_{n9}CH_3$，并且n是2并且$n_9$是6、8、12或24。

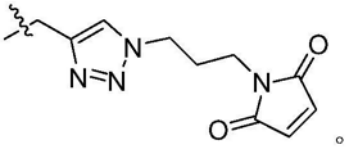
[1472] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是糖部分。

[1473] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  。

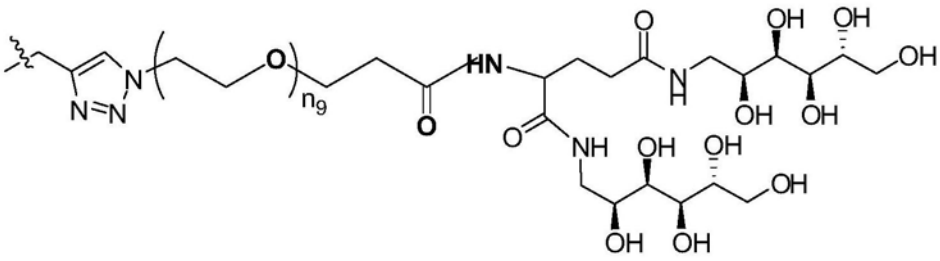
[1474] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  。

[1475] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  。

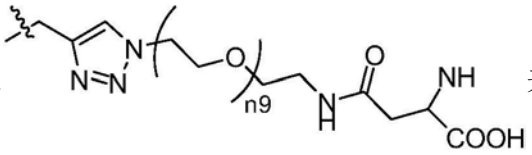
[1476] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  。

[1477] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  。

[1478] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是

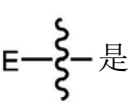
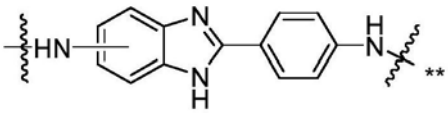
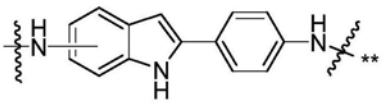
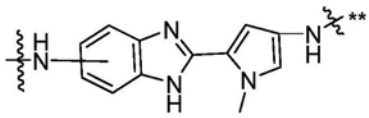
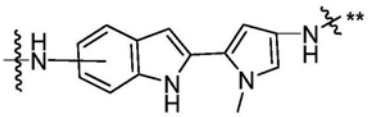
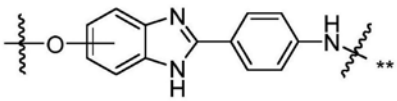


并且n_9是6、8、12或24。

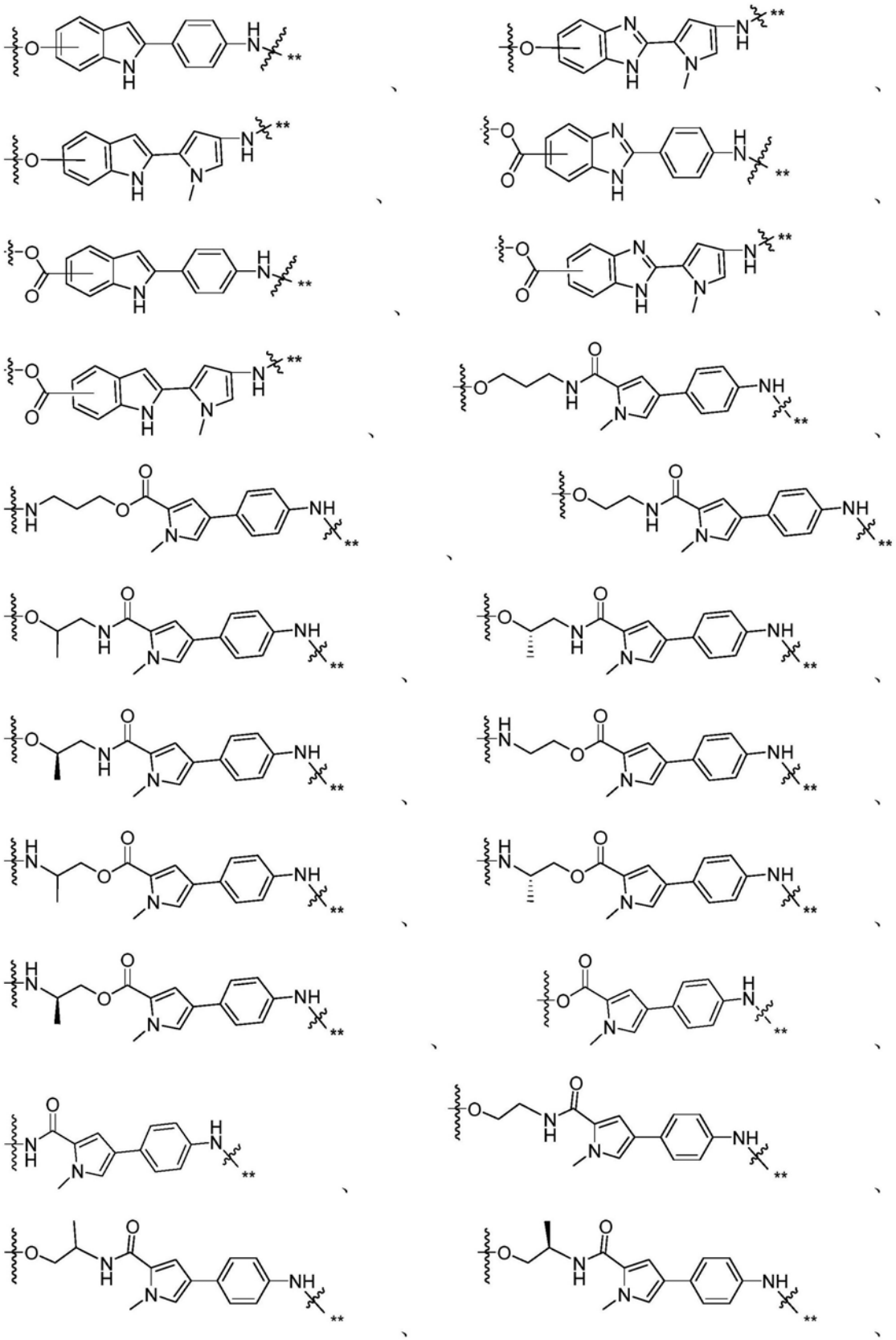
[1479] 在一些实施例中，当Q是O时，R^Q是  并且n_9是6、8、12或24。

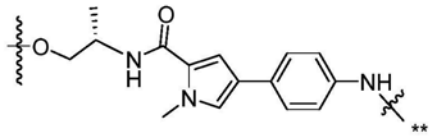
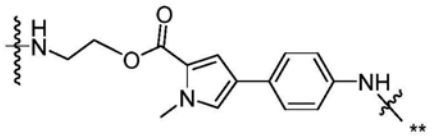
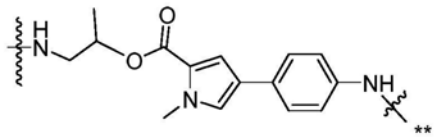
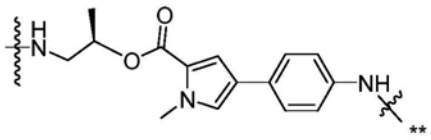
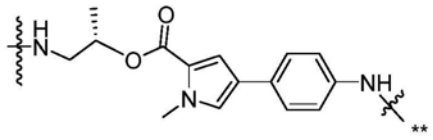
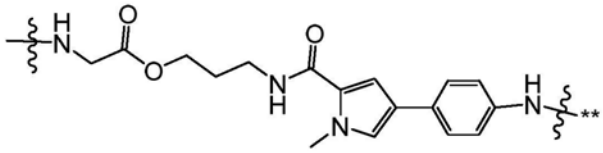
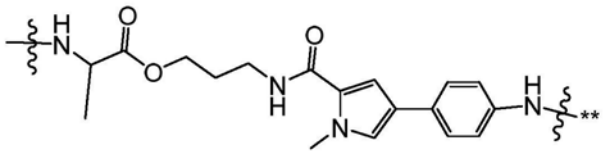
[1480] 在一些实施例中，式(I)化合物含有至多一个$-SO_xM$或$-OSO_xM$。

[1481] 在一些实施例中，R^{11}是$-OSO_xM$、$-SO_xM$、-OH、$-OCH_3$、$O-(CH_2)_2-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_8CH_3$。

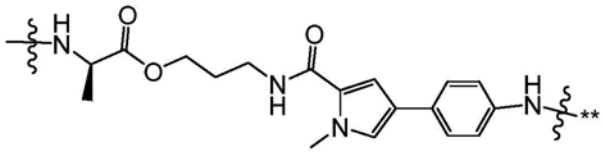
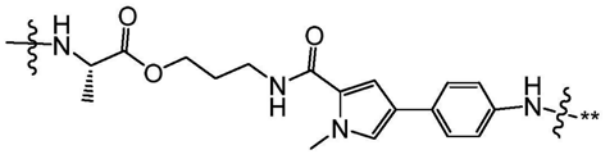
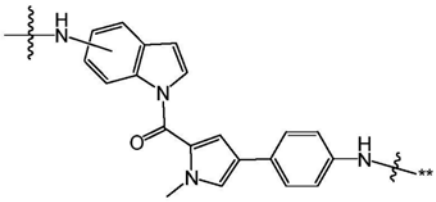
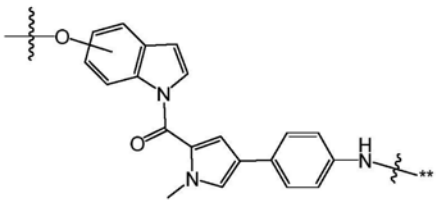
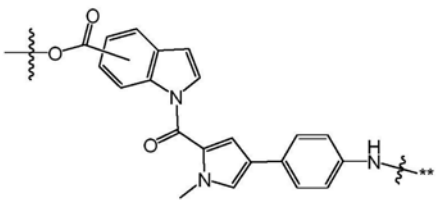
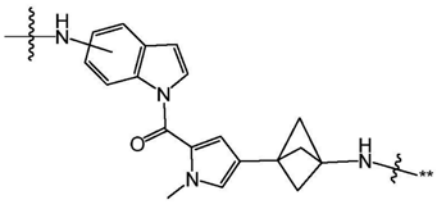
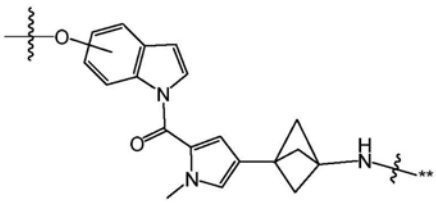
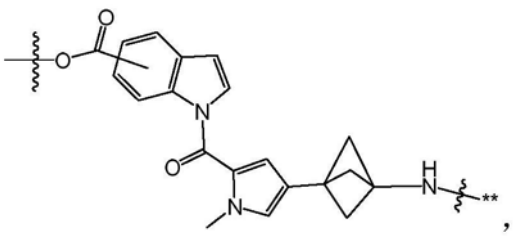
[1482] 在一些实施例中，E—  是  、  、  、  、  。

[1483]



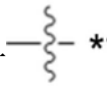








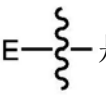
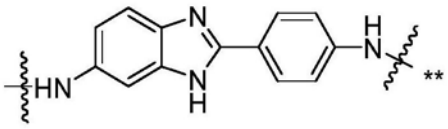
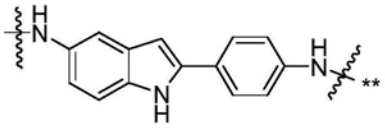
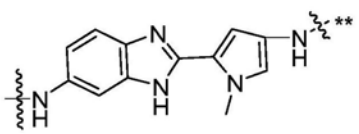
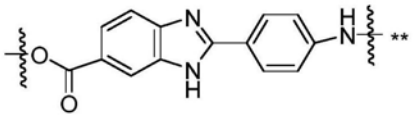
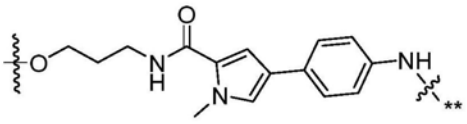
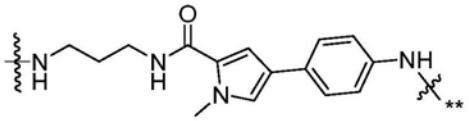
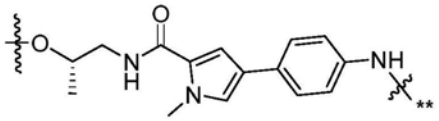
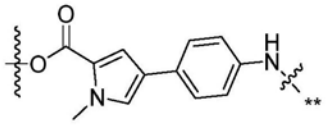
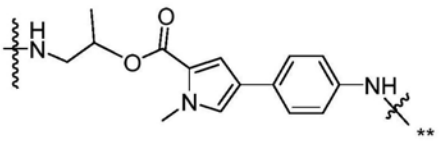
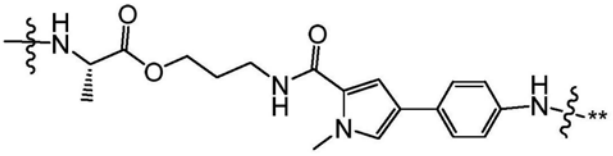
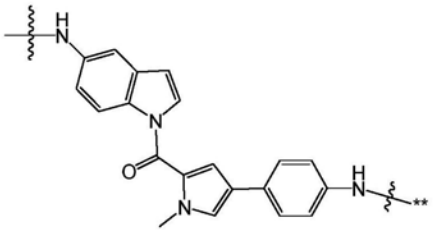
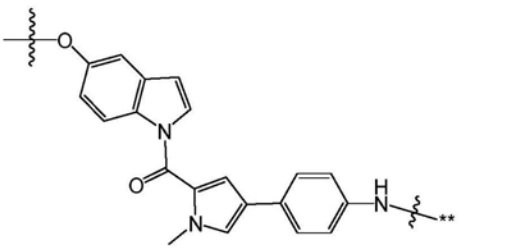
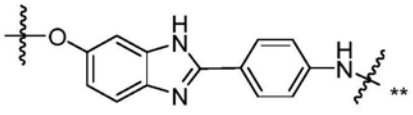
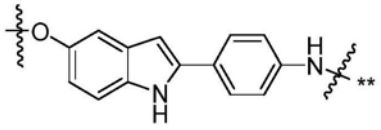
[1484]

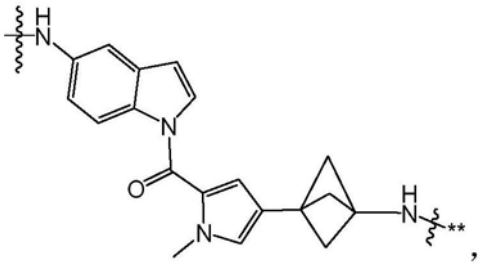









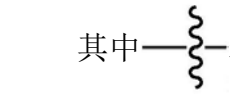
或

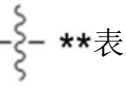
其中  表示到所述PBRM、L^C或L^D的直接或间接键

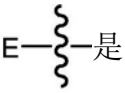
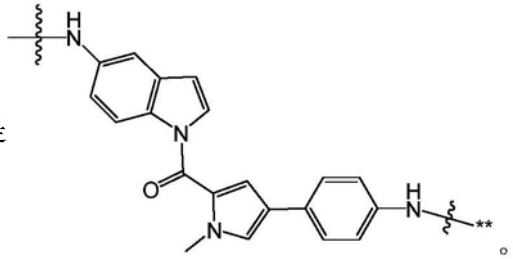
联，并且  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如，到A的直接或间接键联)。

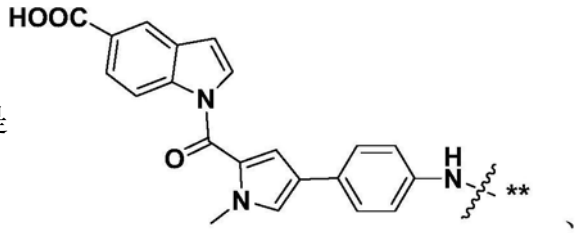
[1485] 在一些实施例中，E  是  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、或

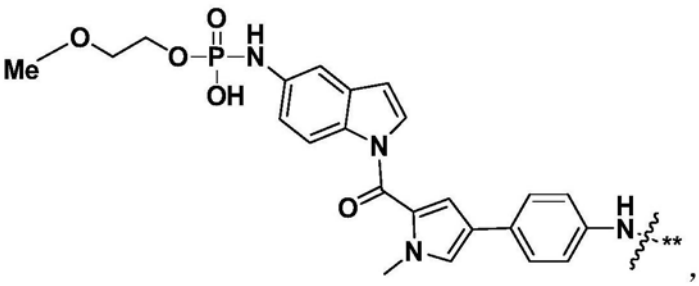


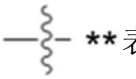
其中  表示到所述PBRM、L^C或L^D的直接或间接键联，

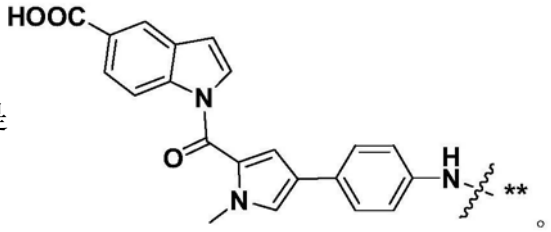
并且  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如,到A的直接或间接键联)。

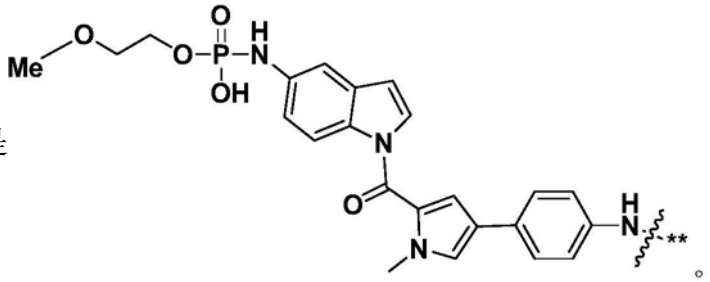
[1486] 在一些实施例中,E  是  。

[1487] 在一些实施例中,E是  、

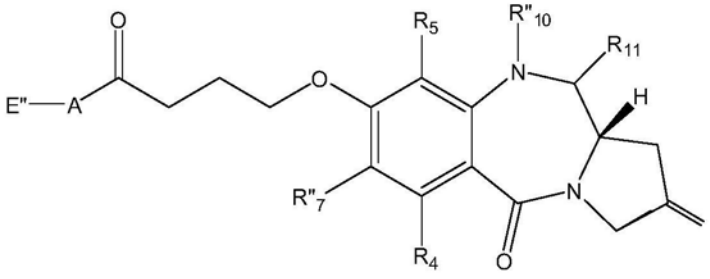


其中  **表示到D的其余部分的直接或间接键联(例如,到A的直接或间接键联)。

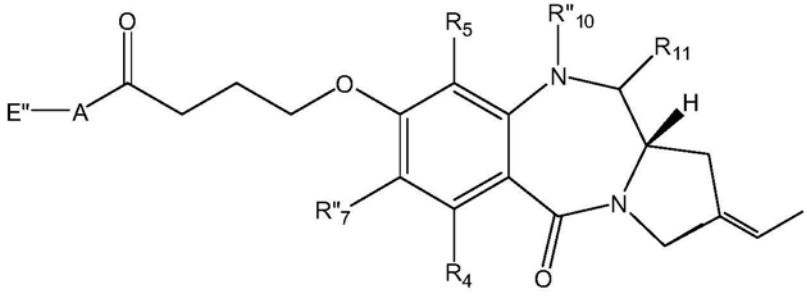
[1488] 在一些实施例中,E是  。

[1489] 在一些实施例中,E是  。

[1490] 在一些实施例中,式(IV)的PBD药物部分是具有式(IX-a)至(IX-r)中的任何一个：

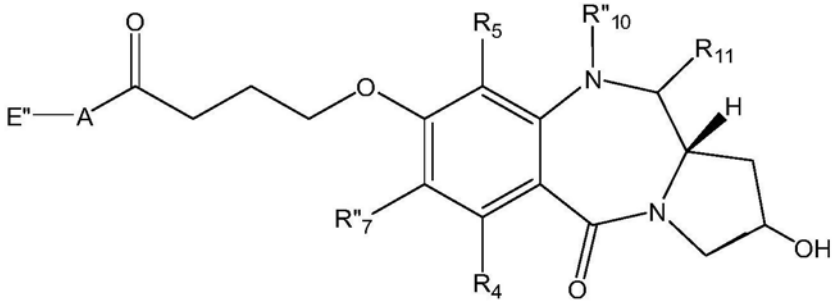


(IX-a)、

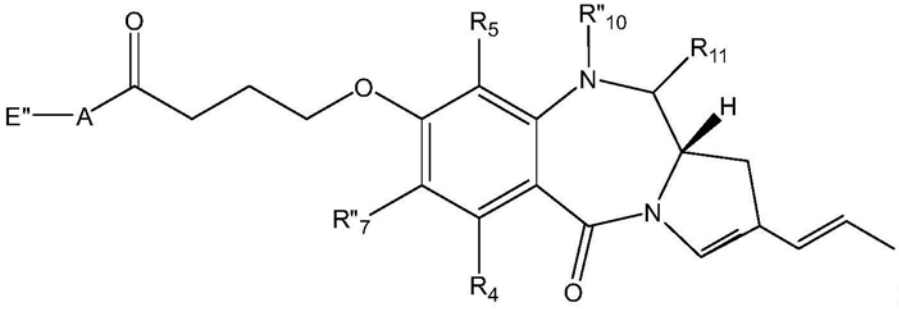


(IX-b)、

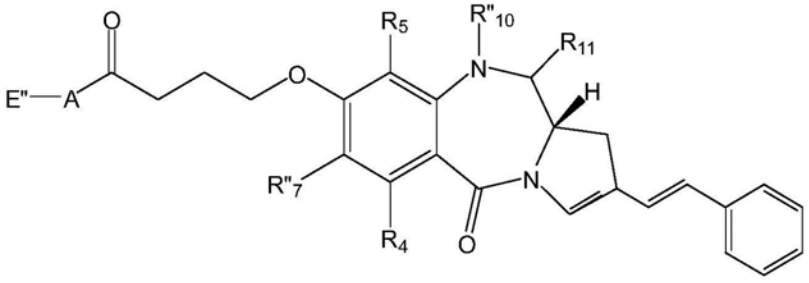
[1491]



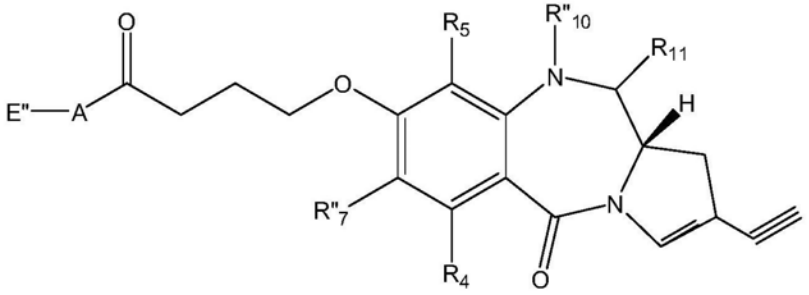
(IX-c)、



(IX-d)、

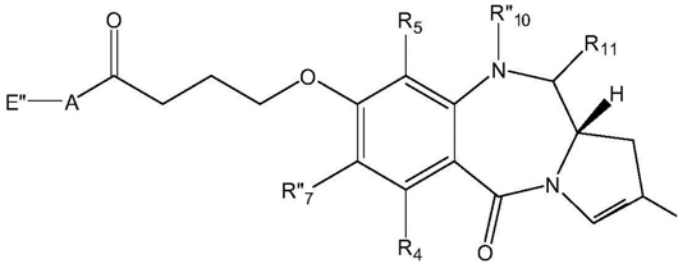


(IX-e)、

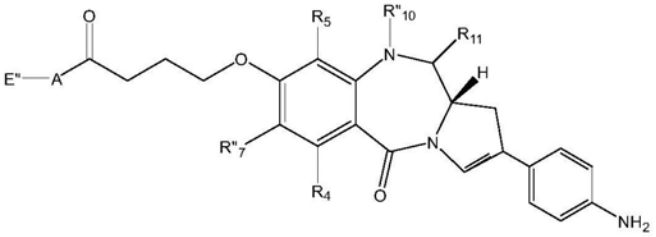


(IX-f)、

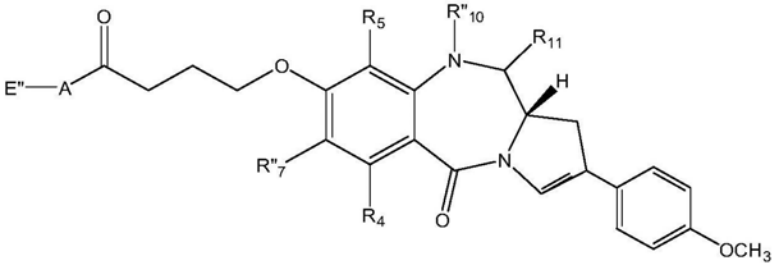
[1492]



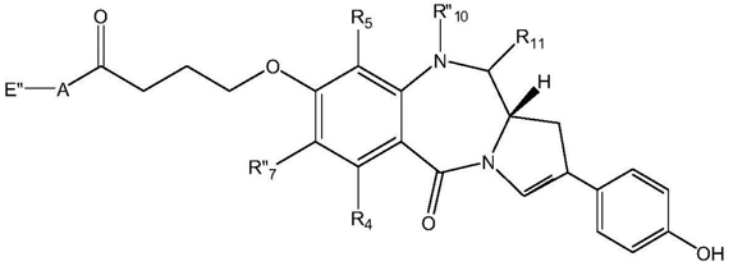
(IX-g)、



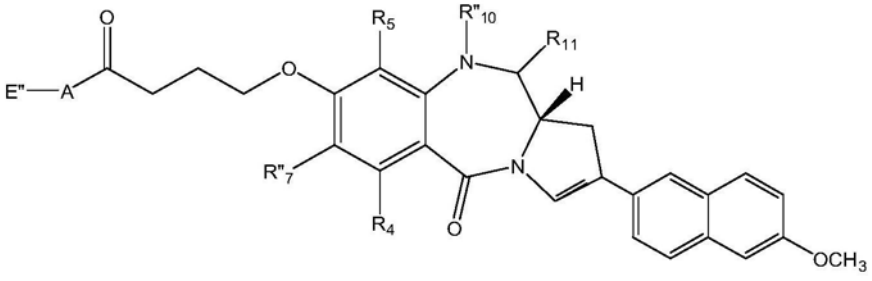
(IX-h)、

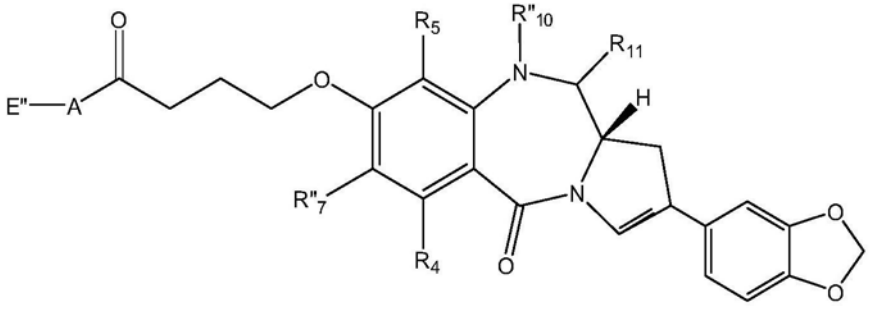


(IX-i)、

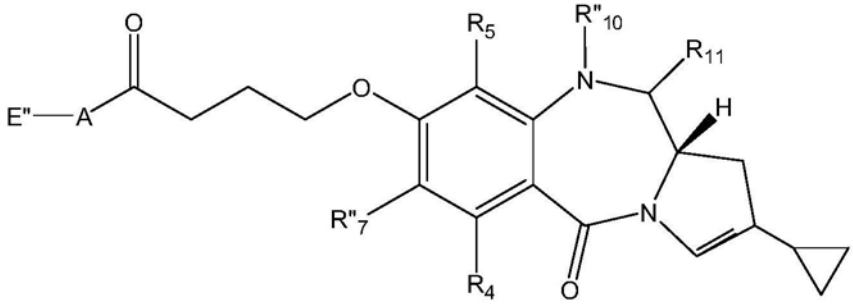


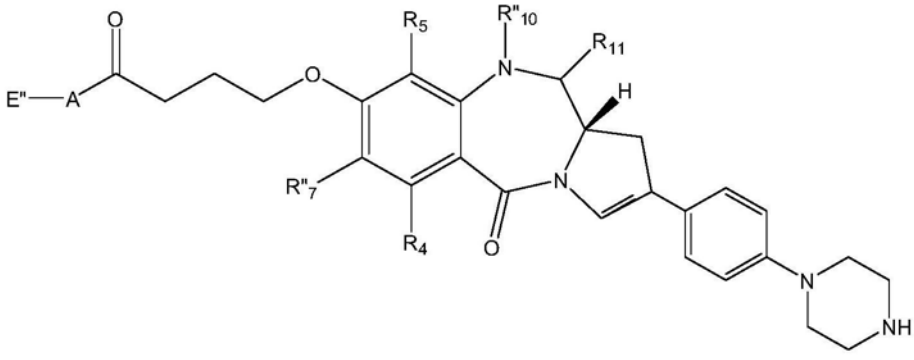
(IX-j)、

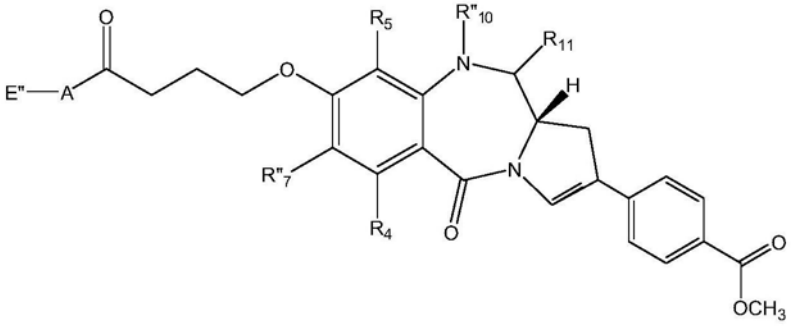

(IX-k)、

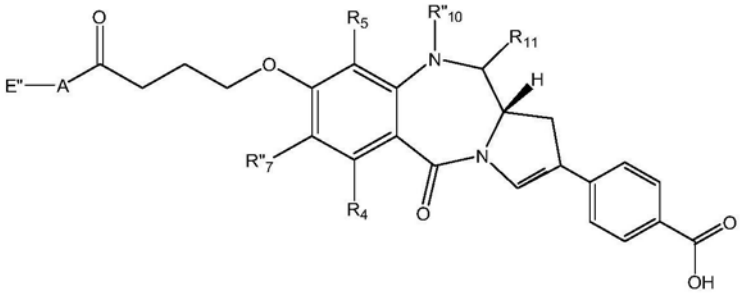

(IX-l)、

[1493]


(IX-m)、

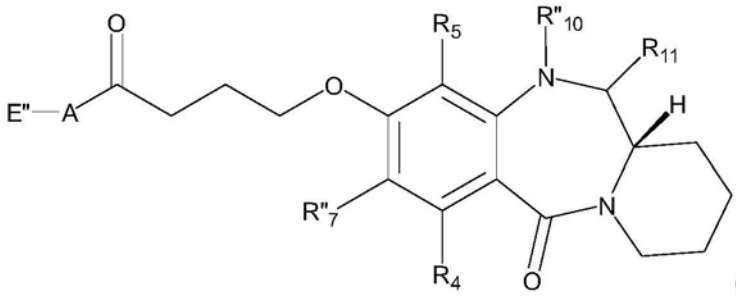

(IX-n)、


(IX-o)、

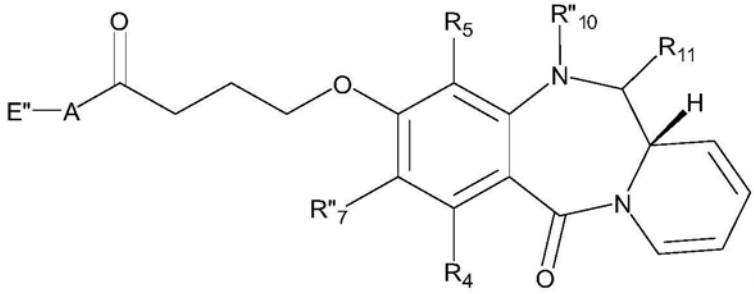


(IX-p)、

[1494]



(IX-q)、



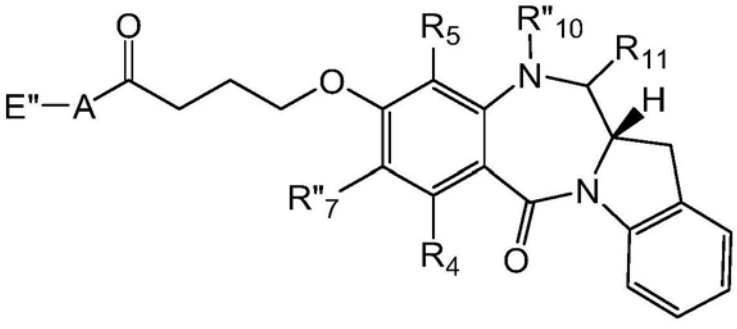
(IX-r)，

[1495] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

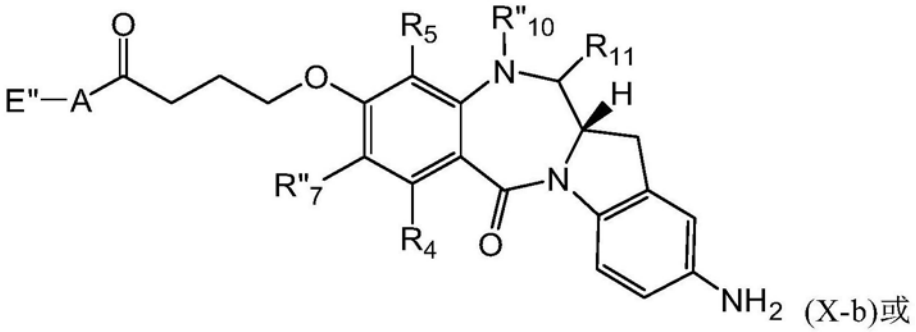
[1496] 在一些实施例中，式(IX-a)至(IX-r)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1497] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(X-a)至(X-c)中的任何一个：

[1498]

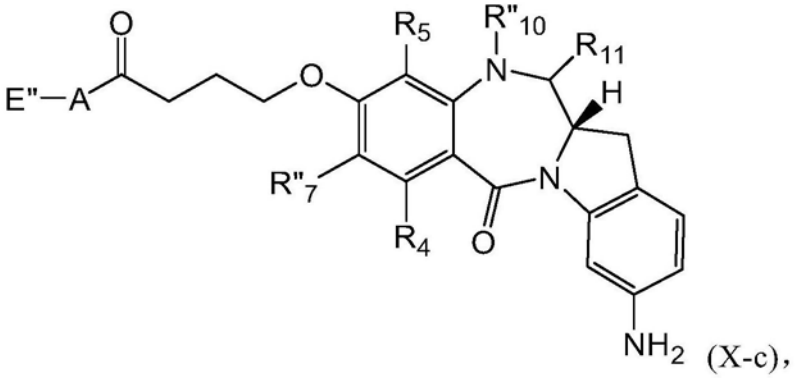


(X-a)、



(X-b)或

[1499]

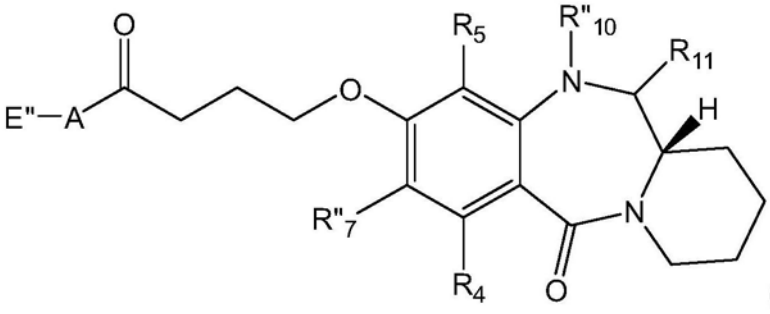


(X-c)，

[1500] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

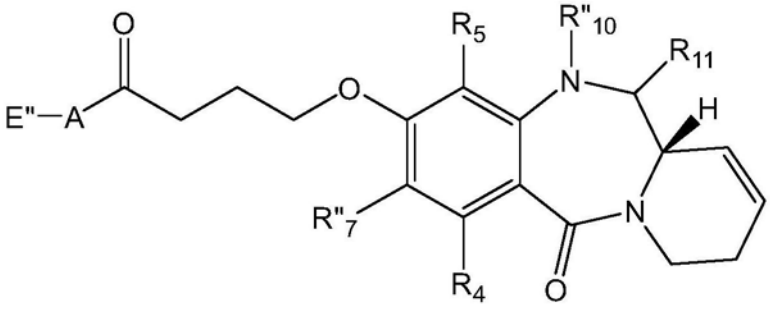
[1501] 在一些实施例中，式(X-a)至(X-c)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1502] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(XI-a)至(XI-c)中的任何一个：

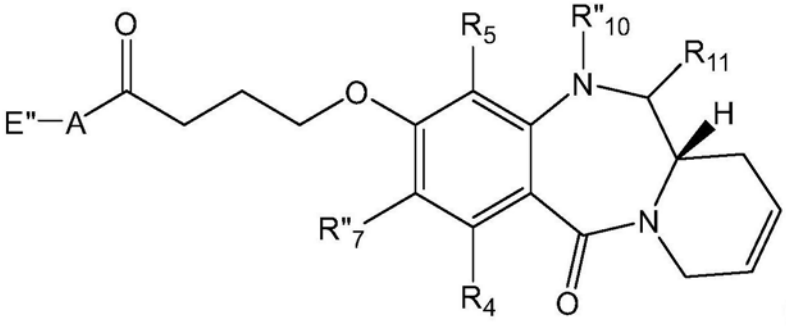


(XI-a)、

[1503]



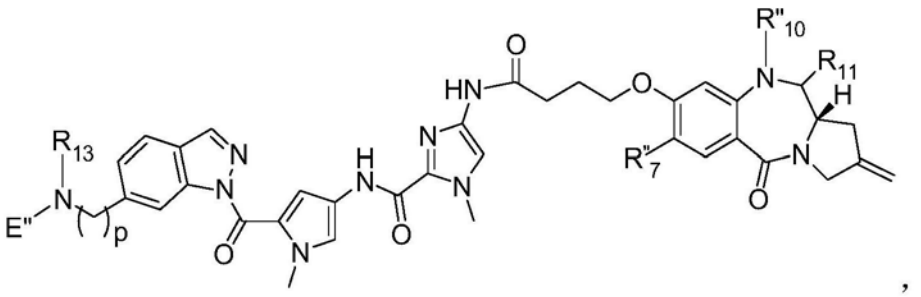
(XI-b)、

[1504] 
(XI-c),

[1505] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1506] 在一些实施例中，式(XI-a)至(XI-c)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1507] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是：

[1508] 
,

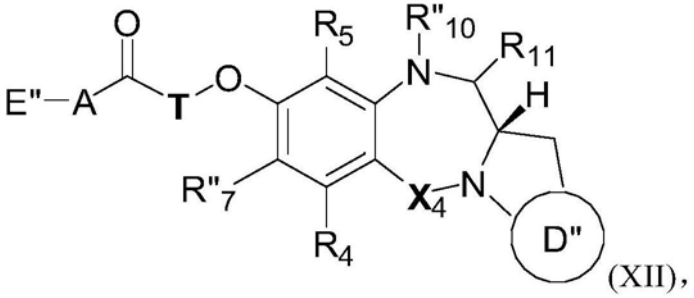
[1509] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[1510] R_{13}是H；

[1511] p是1、2、3或4，并且

[1512] E″、R''_7、R''_{10}和R_{11}是如本文定义。

[1513] 在一些实施例中，式(IV)的PBD药物部分是具有式(XII)：

[1514] 
(XII),

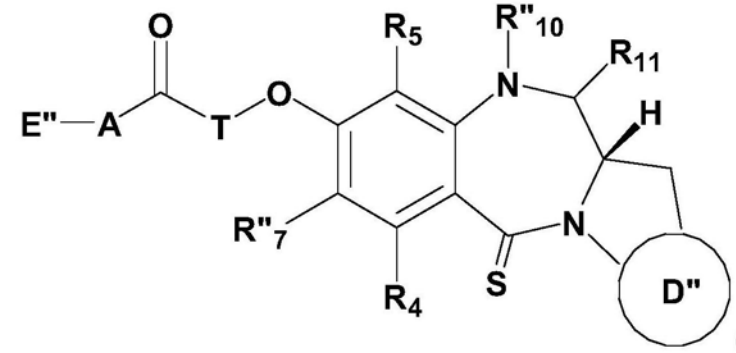
[1515] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1516] 在一些实施例中，式(XII)共轭物包括其中针对E″、A、T、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、X_4和D″中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、T、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}、X_4和D″中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

[1517] 在上文式(XII)的PBD药物部分中，X_4是C＝S、CH_2、SO、SO_2或BH；并且E″、A、T、D″、R_4、

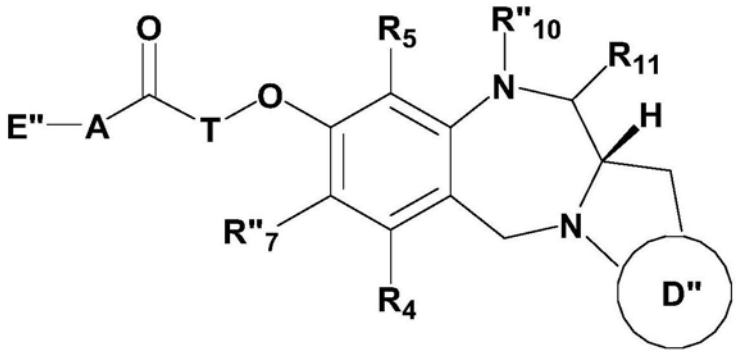
R_5、R''_7、R''_{10}和R_{11}是如本文定义。

[1518] 在一些实施例中，式(XII)的PBD药物部分是具有式(XII-a)至(XII-e)中的任何一个：

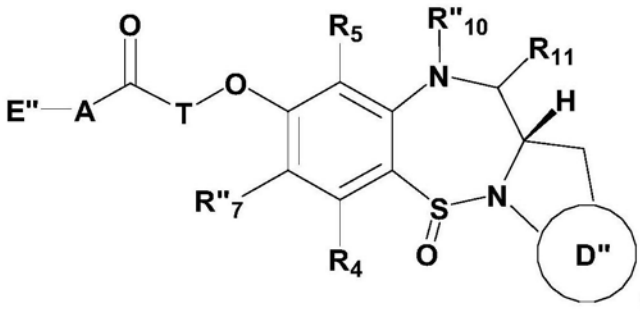


(XIIa)、

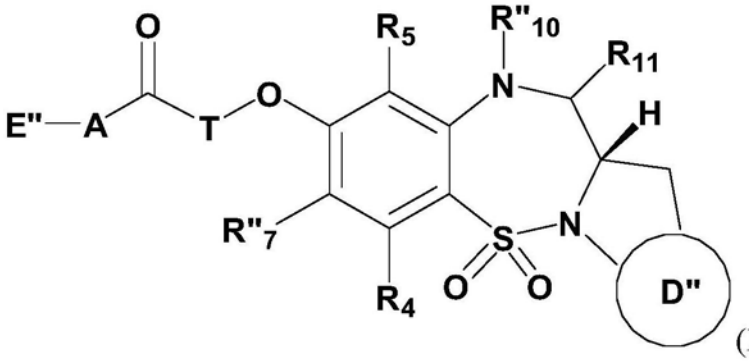
[1519]



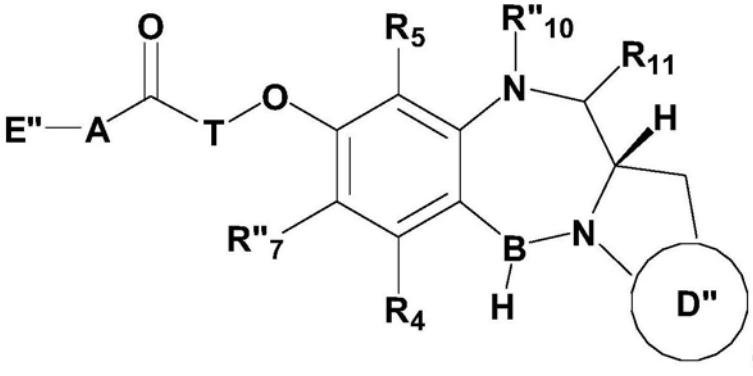
(XIIb)、



(XIIc)、



(XIId)或

[1520] 

(XIIe),

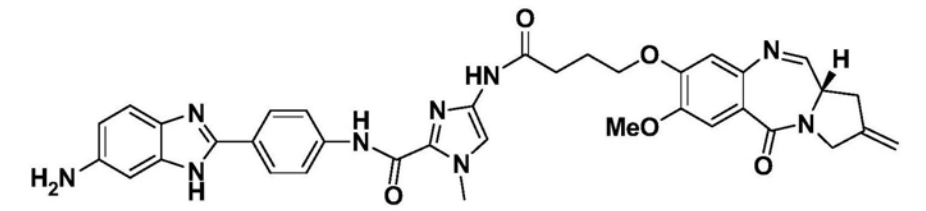
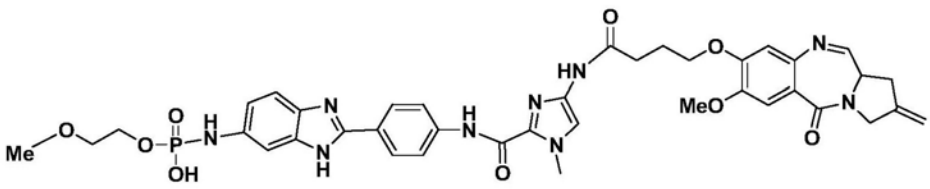
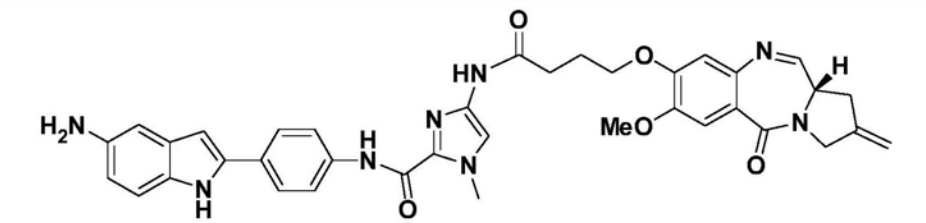
[1521] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1522] 在一些实施例中，式(XIIa)至(XIIe)中的任何一个的共轭物包括其中针对E″、A、T、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和D″中的一个定义的部分中的每一个可与针对E″、A、T、R_4、R_5、R''_7、R''_{10}、R_{11}和D″中的其它定义的部分中的任何一个组合的那些。

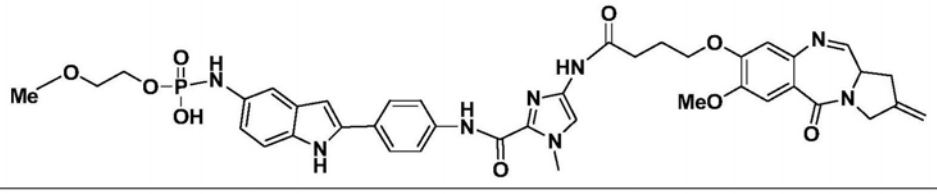
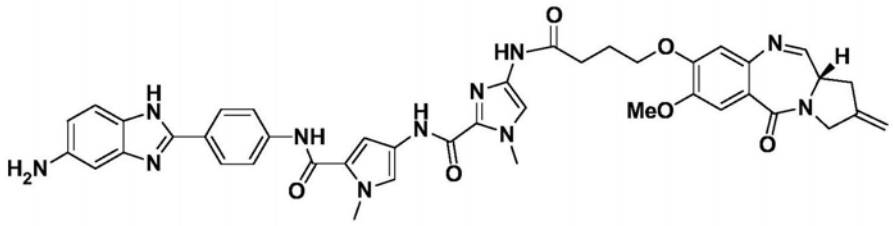
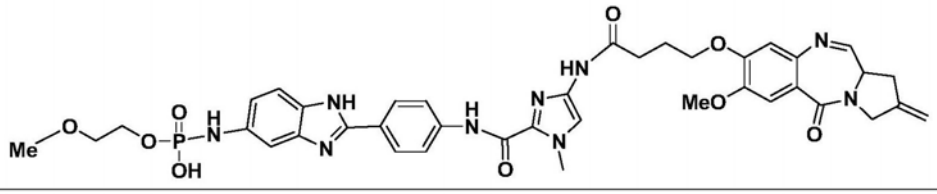
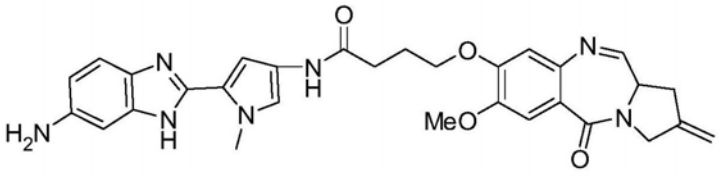
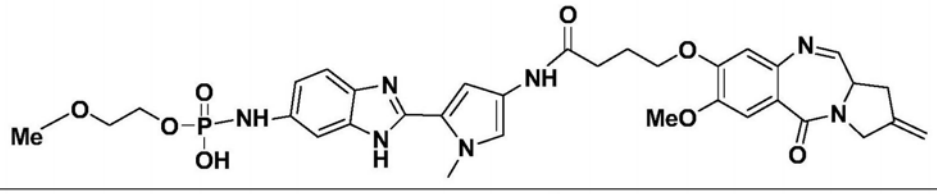
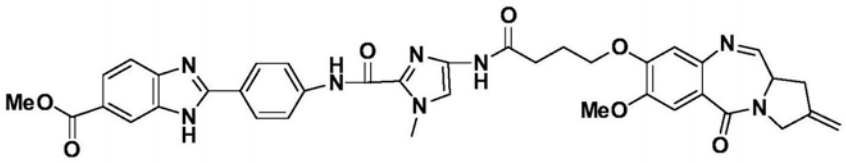
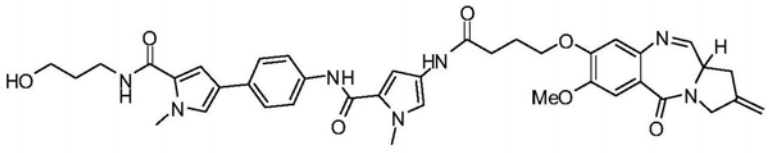
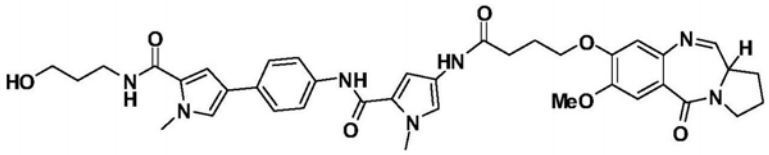
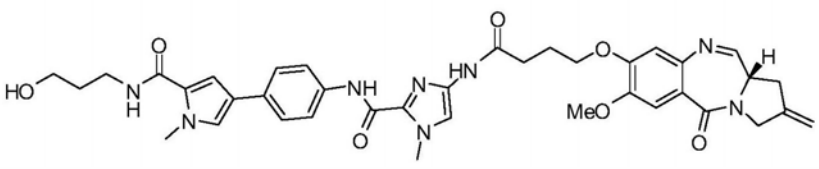
[1523] 在一些实施例中，在连接至所述共轭物的另一部分(例如，连接基团单元(L^C))之前，所述PBD药物部分(D)对应于选自以下的化合物：表1中列举的化合物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1524] 表1

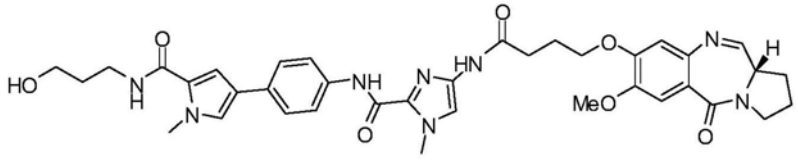
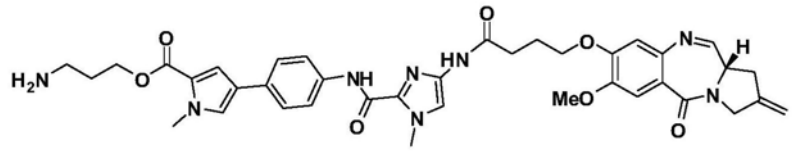
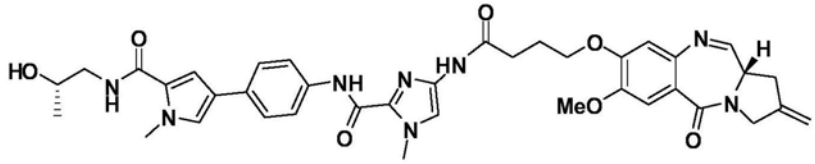
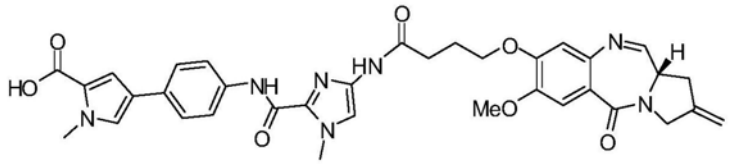
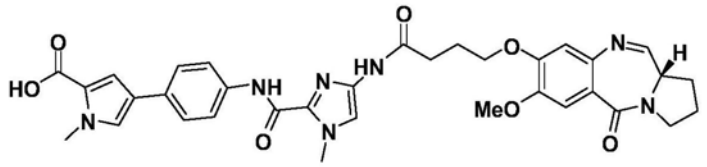
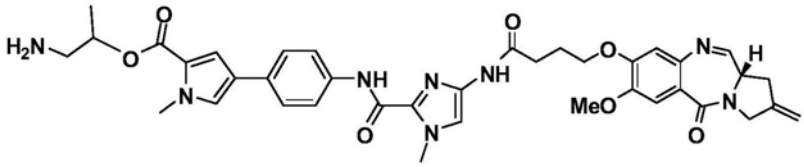
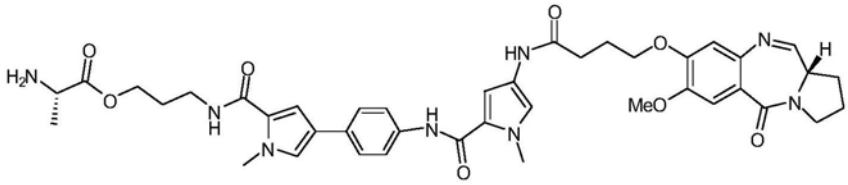
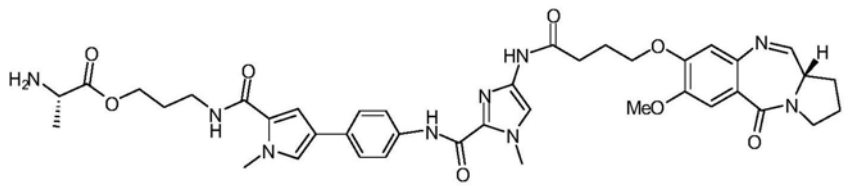
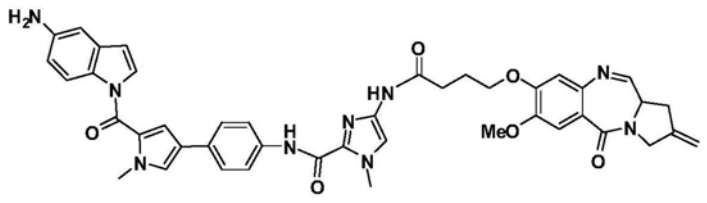
[1525]

结构




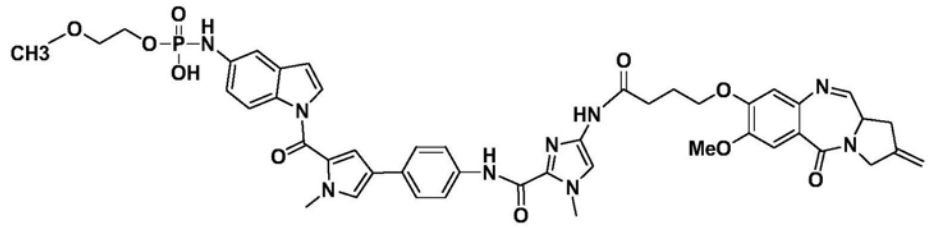
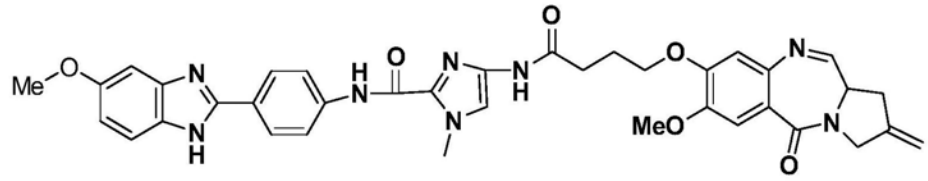
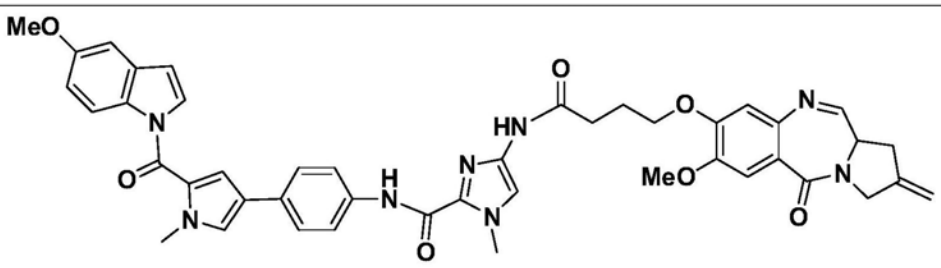
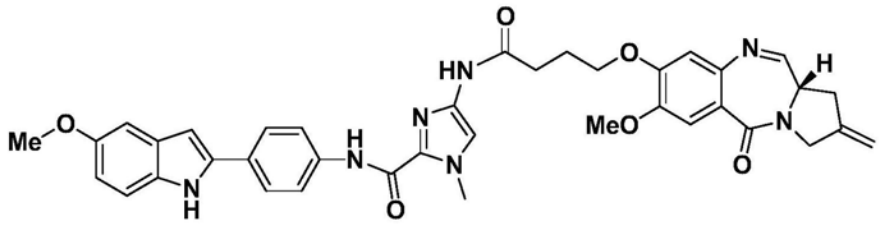
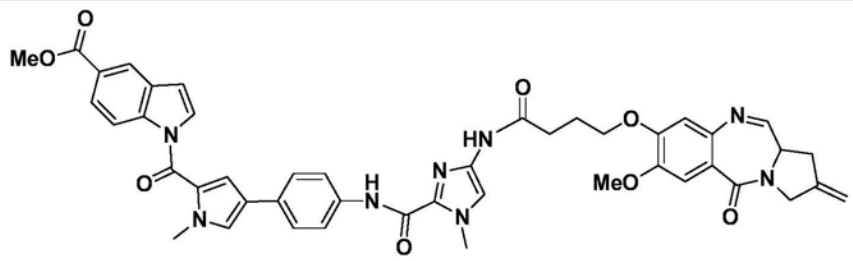
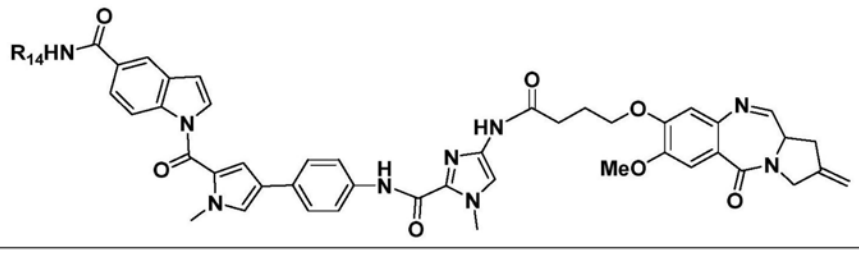
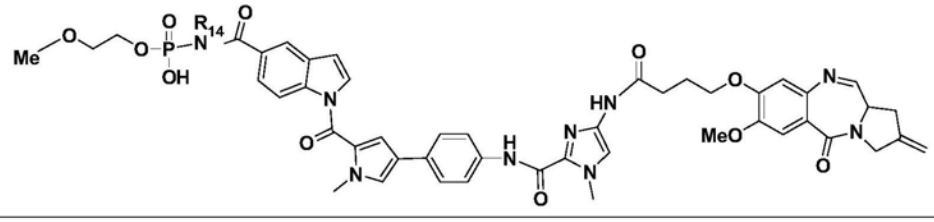
[1526]

结构










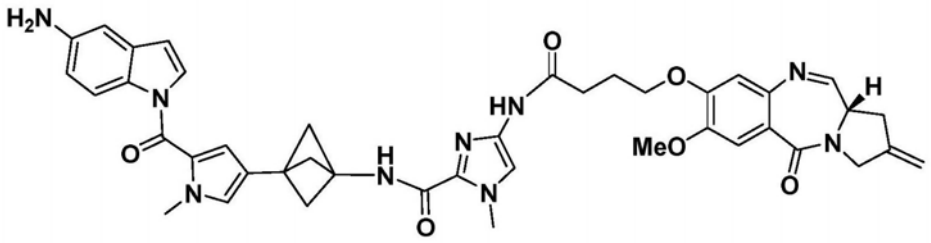
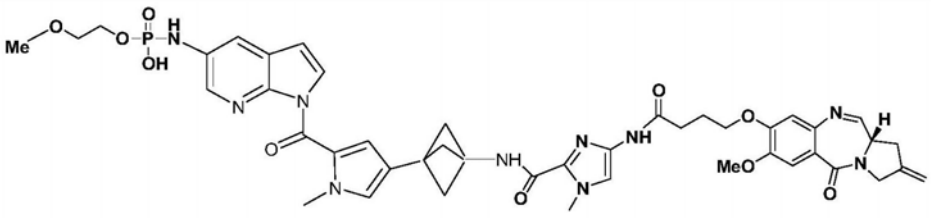
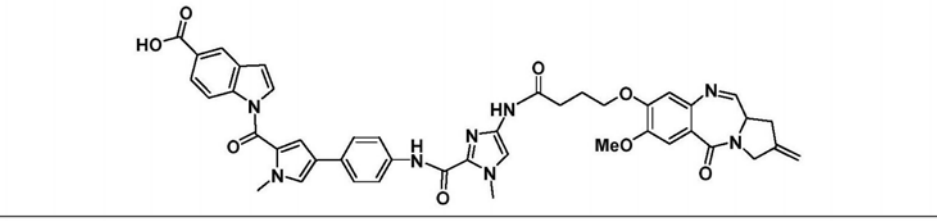
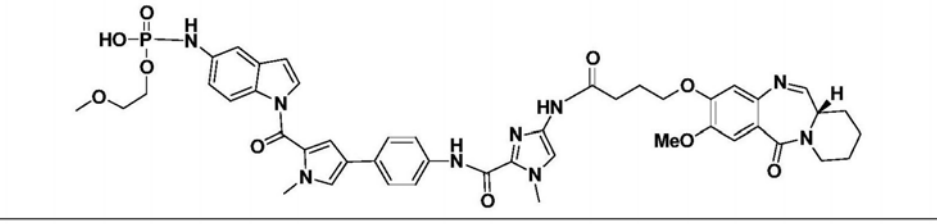
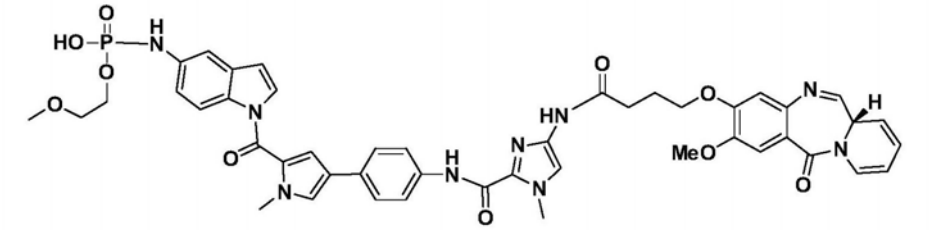
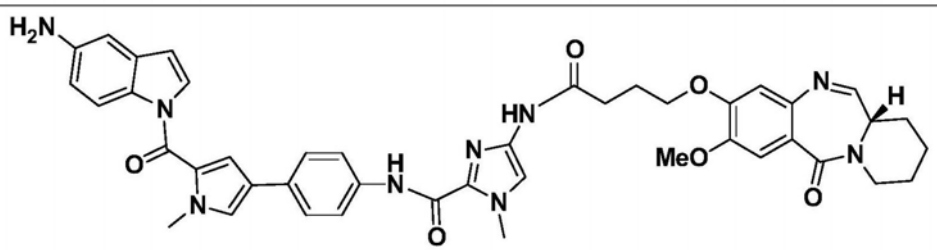
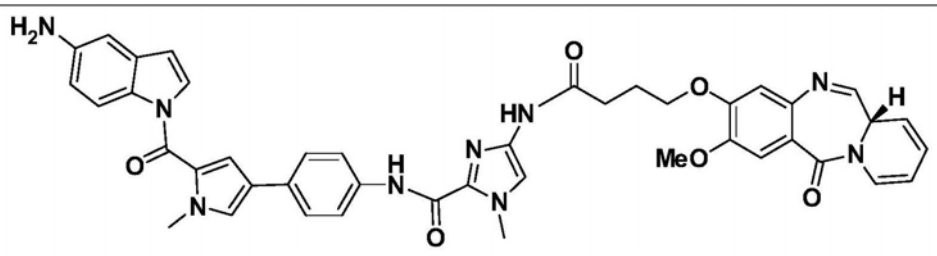
[1527]

结构










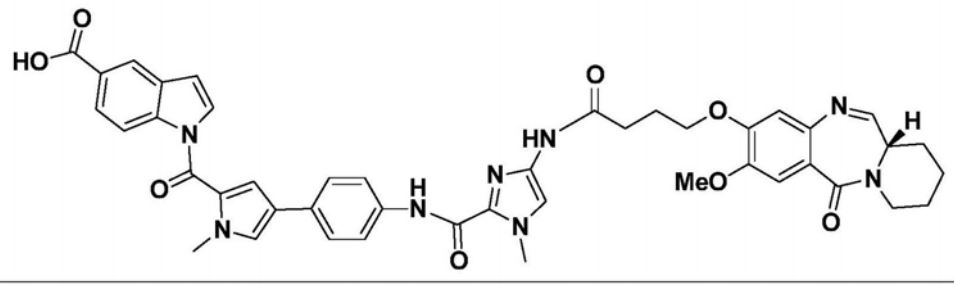
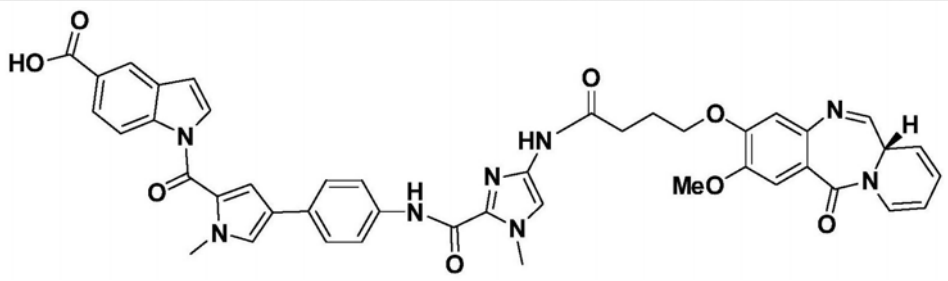
[1528]

结构








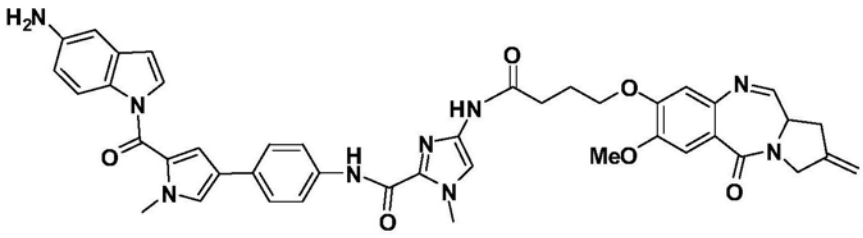
[1529]

结构








[1530]

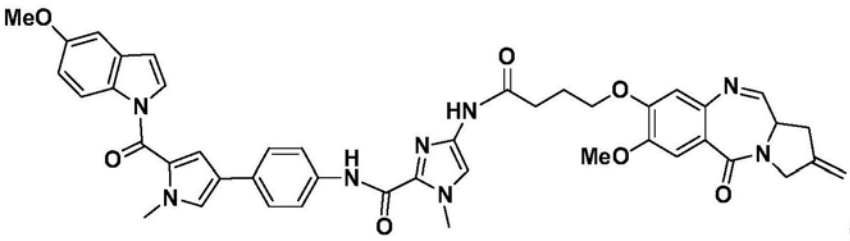
结构



[1531] 在一些实施例中，在连接至所述共轭物的另一部分(例如，连接基团单元(L^C))之前，所述PBD药物部分(D)对应于式(XIIIa)至(XIIIm)化合物中的任何一个：

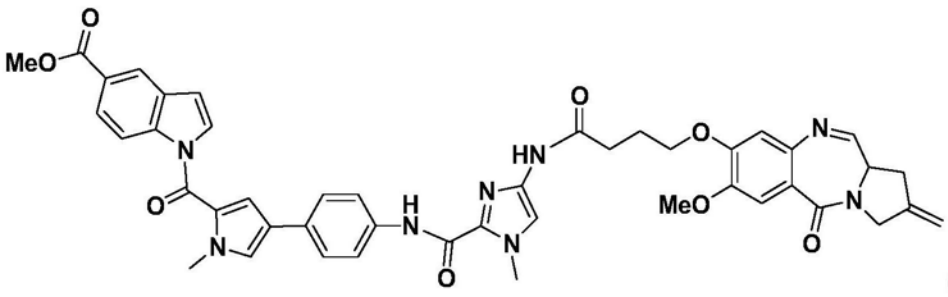


(XIIIa)、

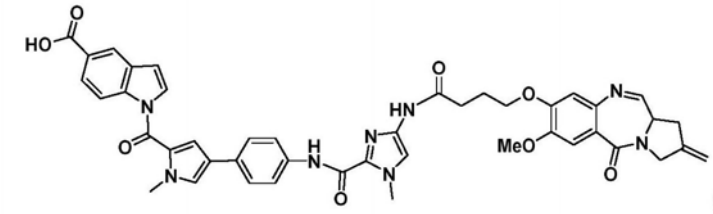
[1532]



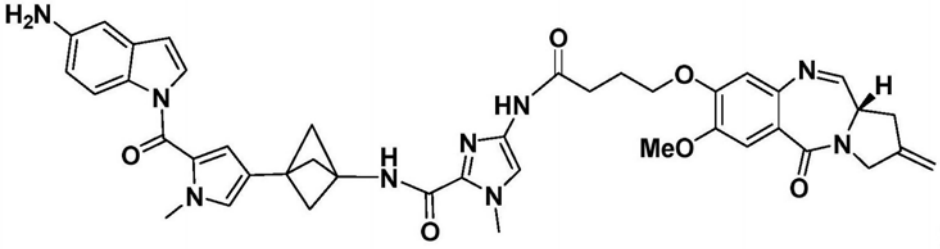
(XIIIb)、



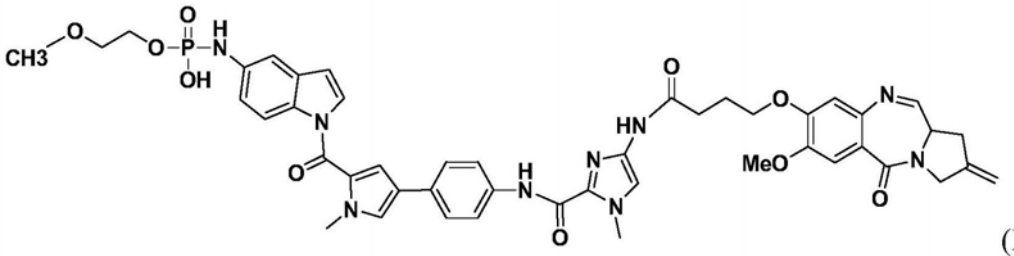
(XIIIc)、



(XIIId)、

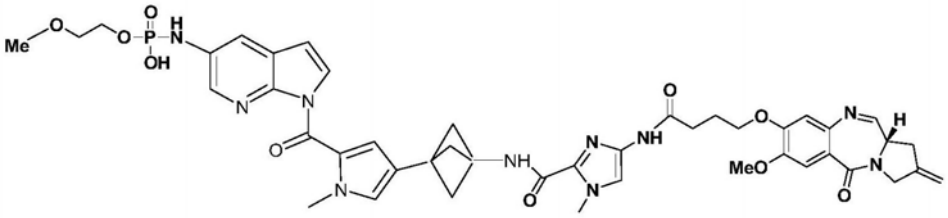


(XIIIe)、

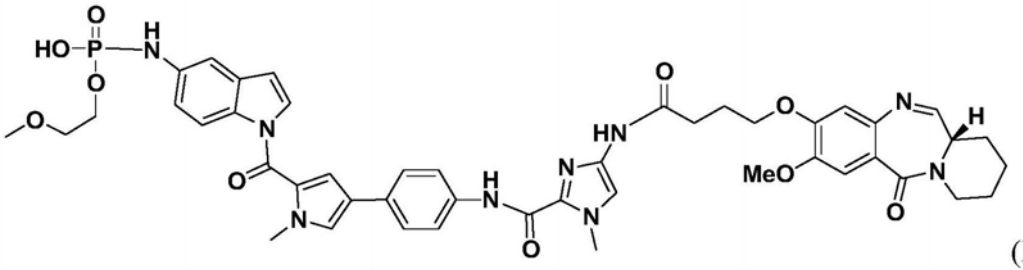


(XIIIf)、

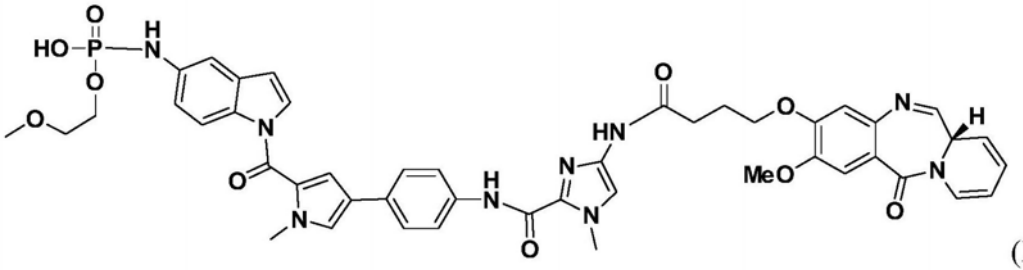
[1533]



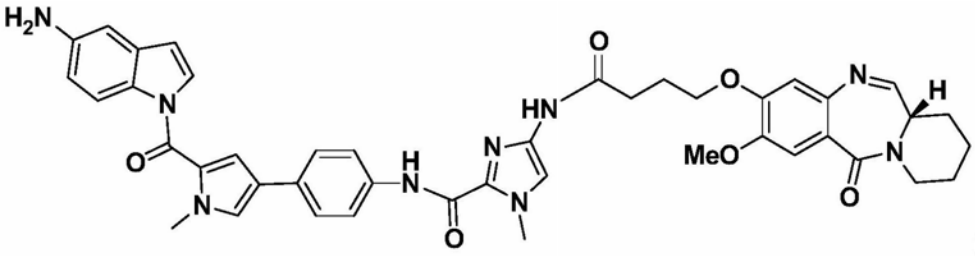
(XIIIg)、



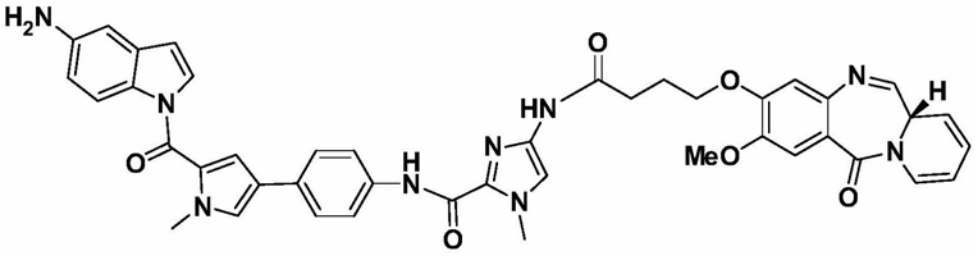
(XIIIh)



(XIIIi)、

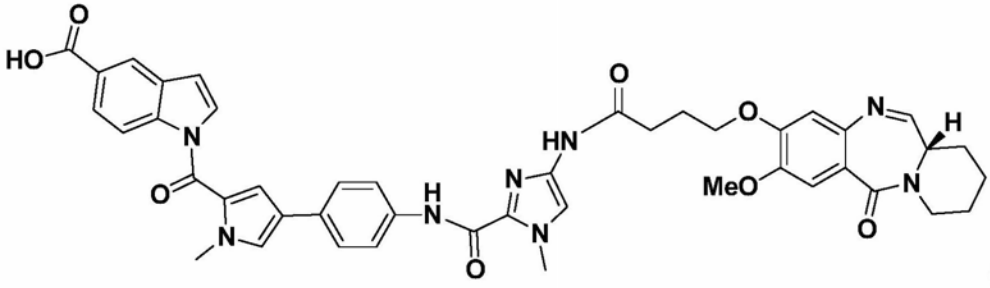


(XIIIj)、

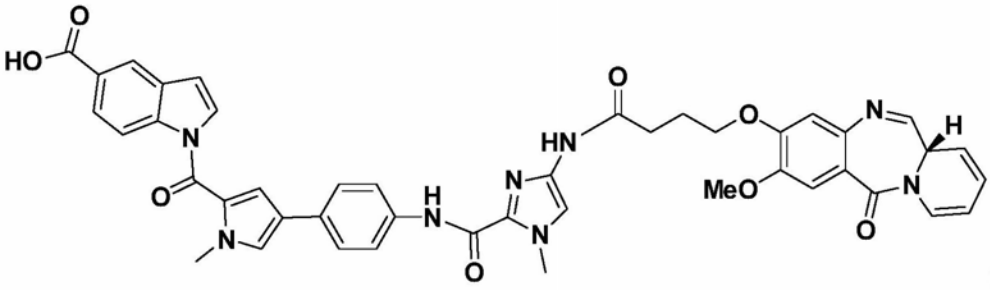


(XIIIk)、

[1534]



(XIIIl)或



(XIIIm)，

[1535] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

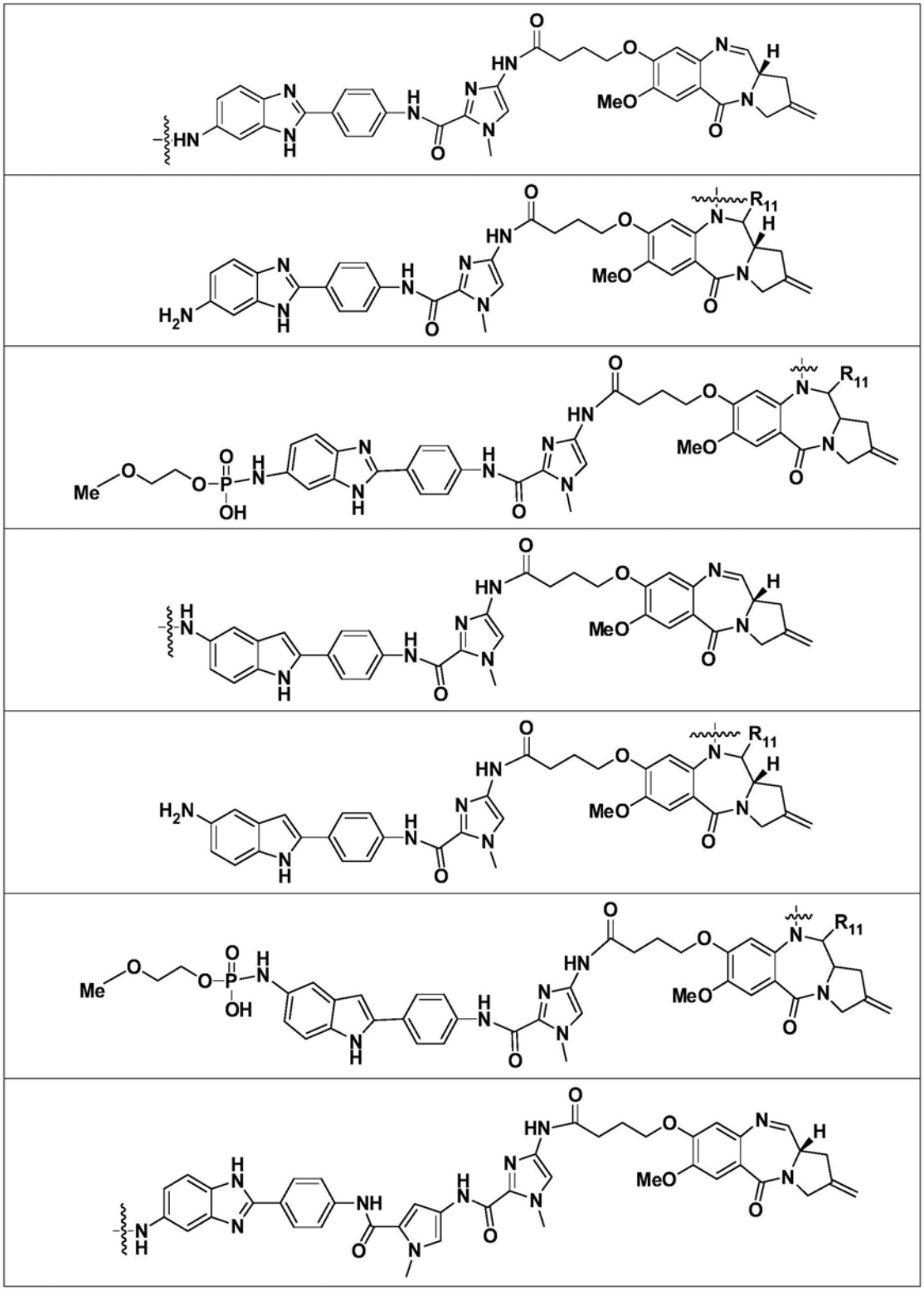
[1536] 在一些实施例中，连接至所述共轭物的另一部分(例如，连接基团单元(L^C))的所述PBD药物部分(D)对应于选自以下的共轭物：表1A中列举的共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物，其中



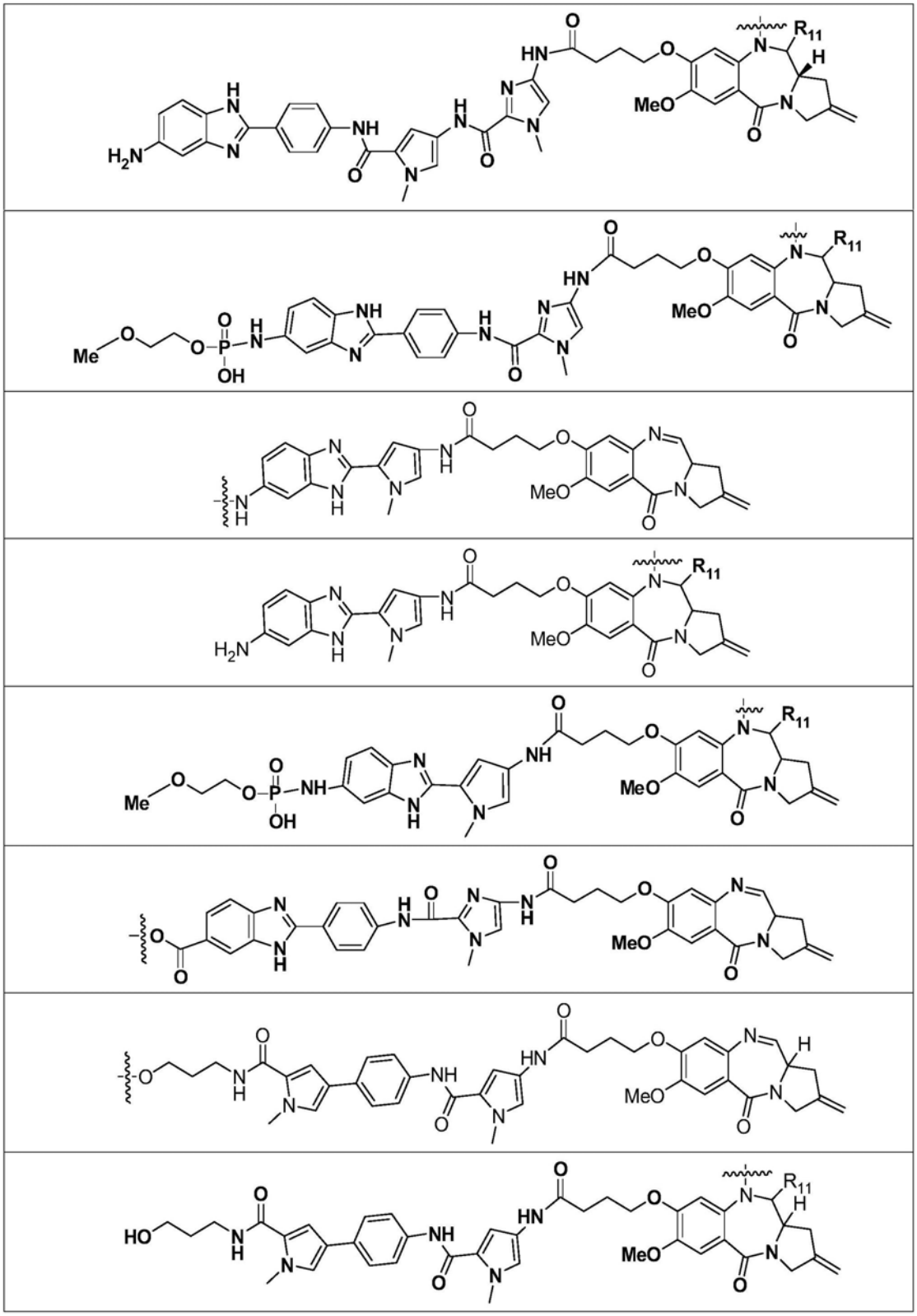
表示结合至所述连接基团单元的结合点。

[1537] 表1A

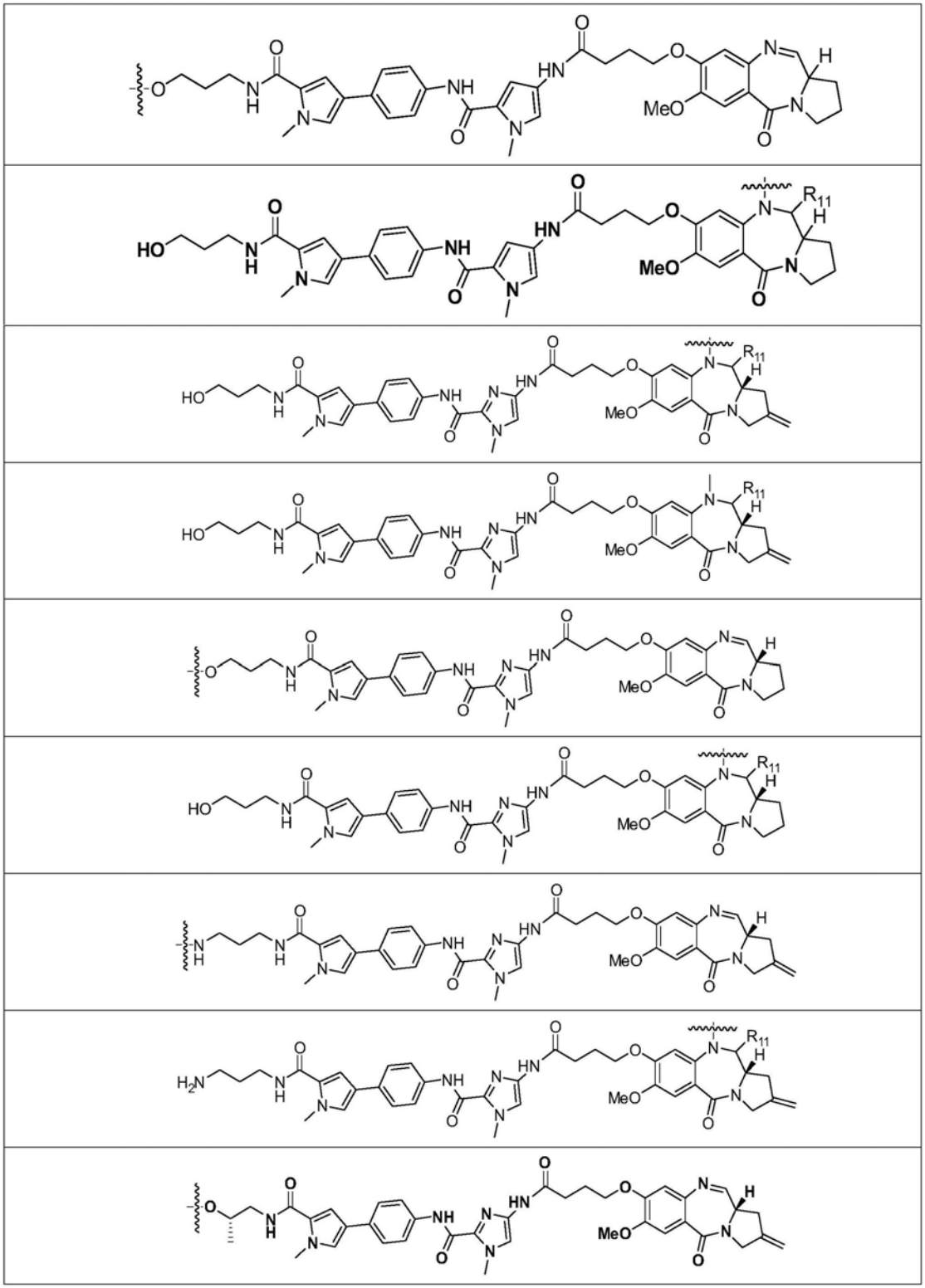
[1538]



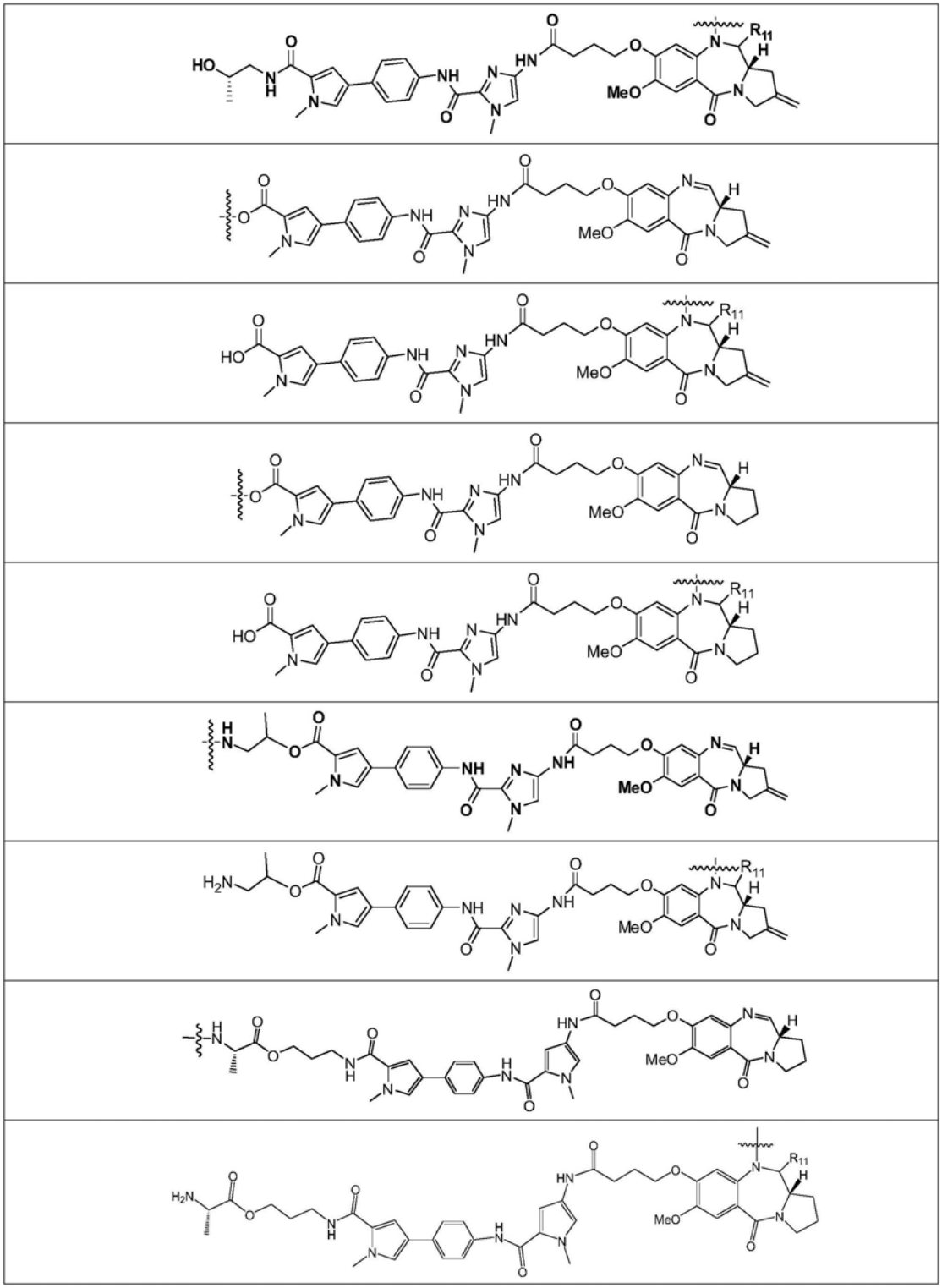
[1539]



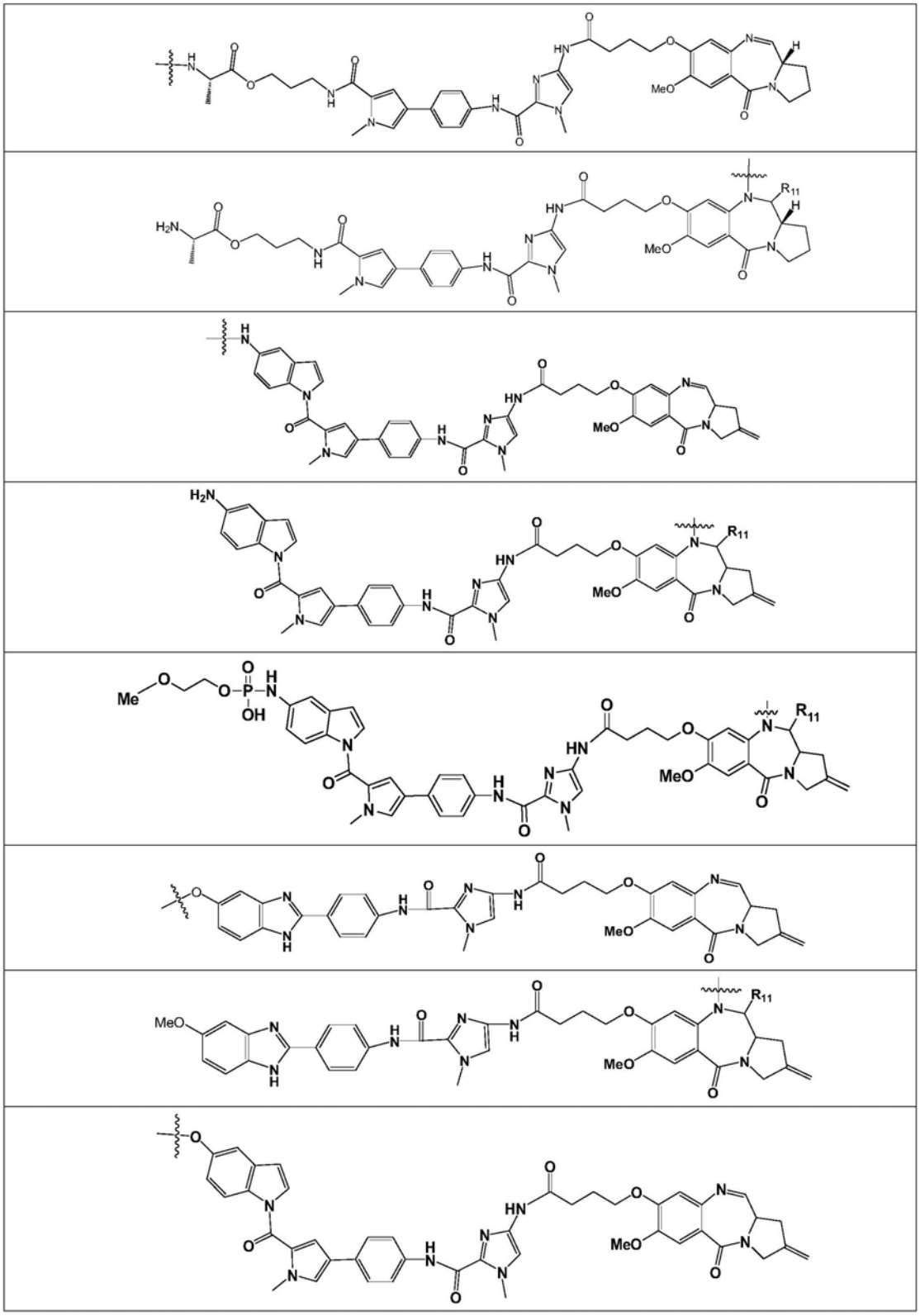
[1540]



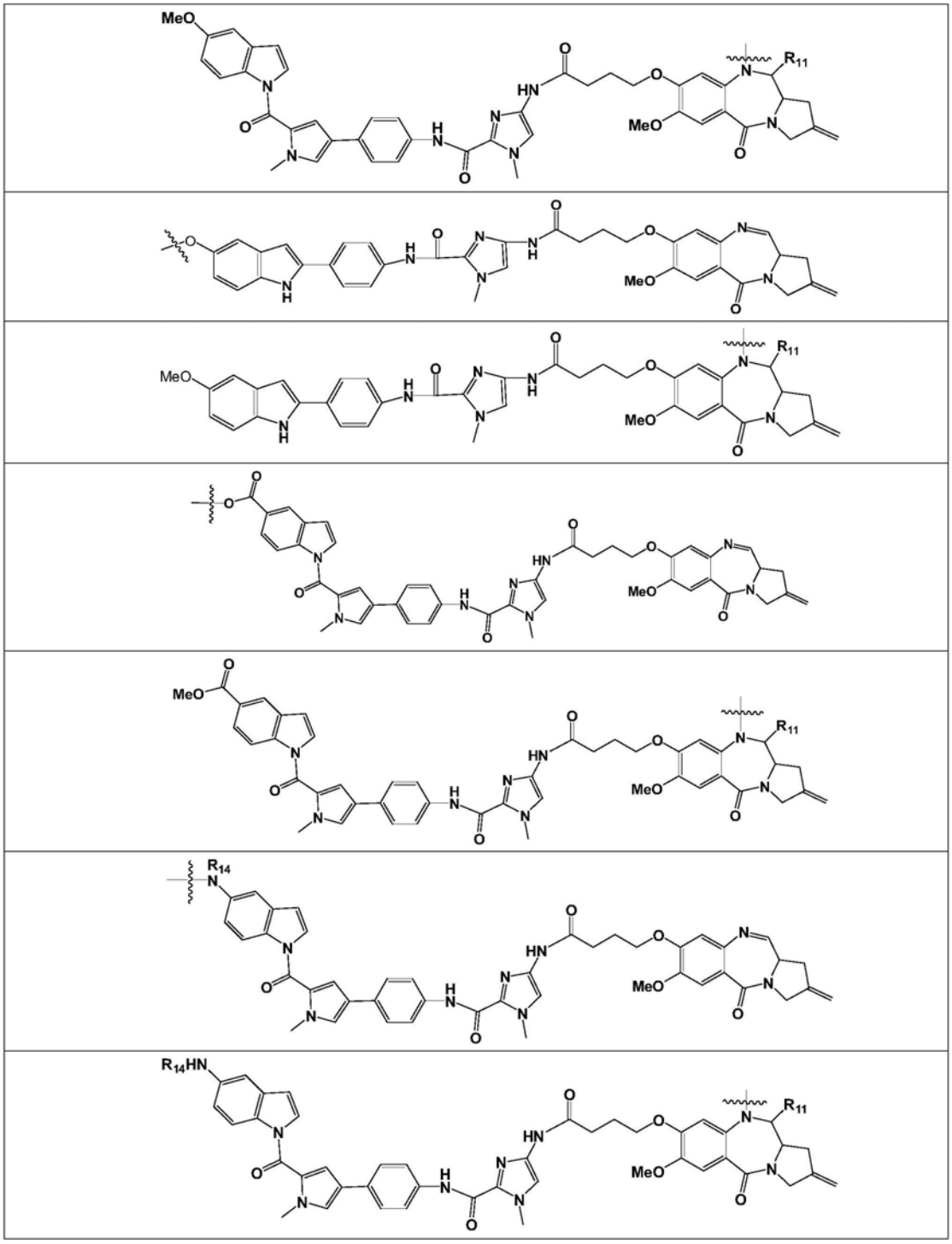
[1541]



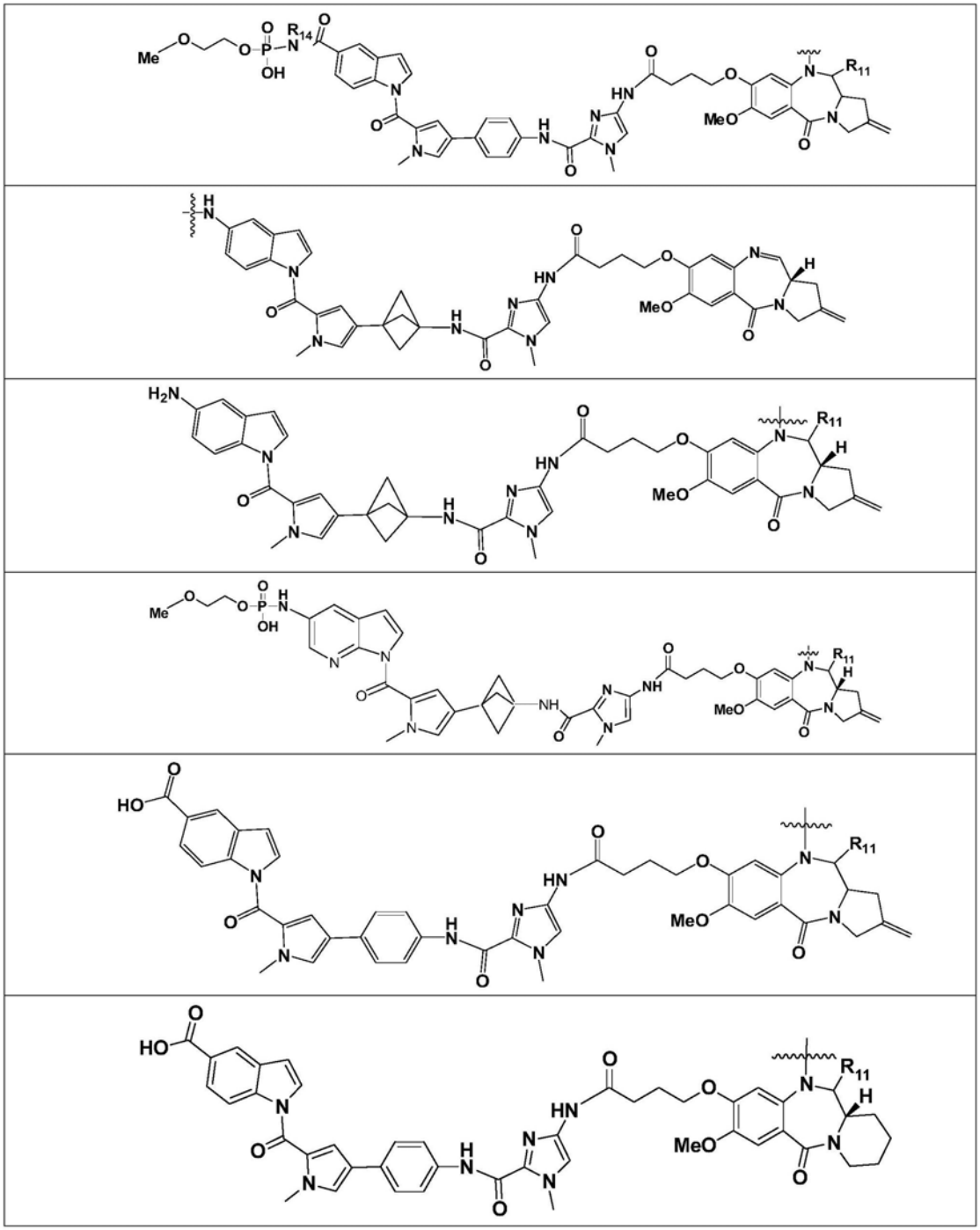
[1542]



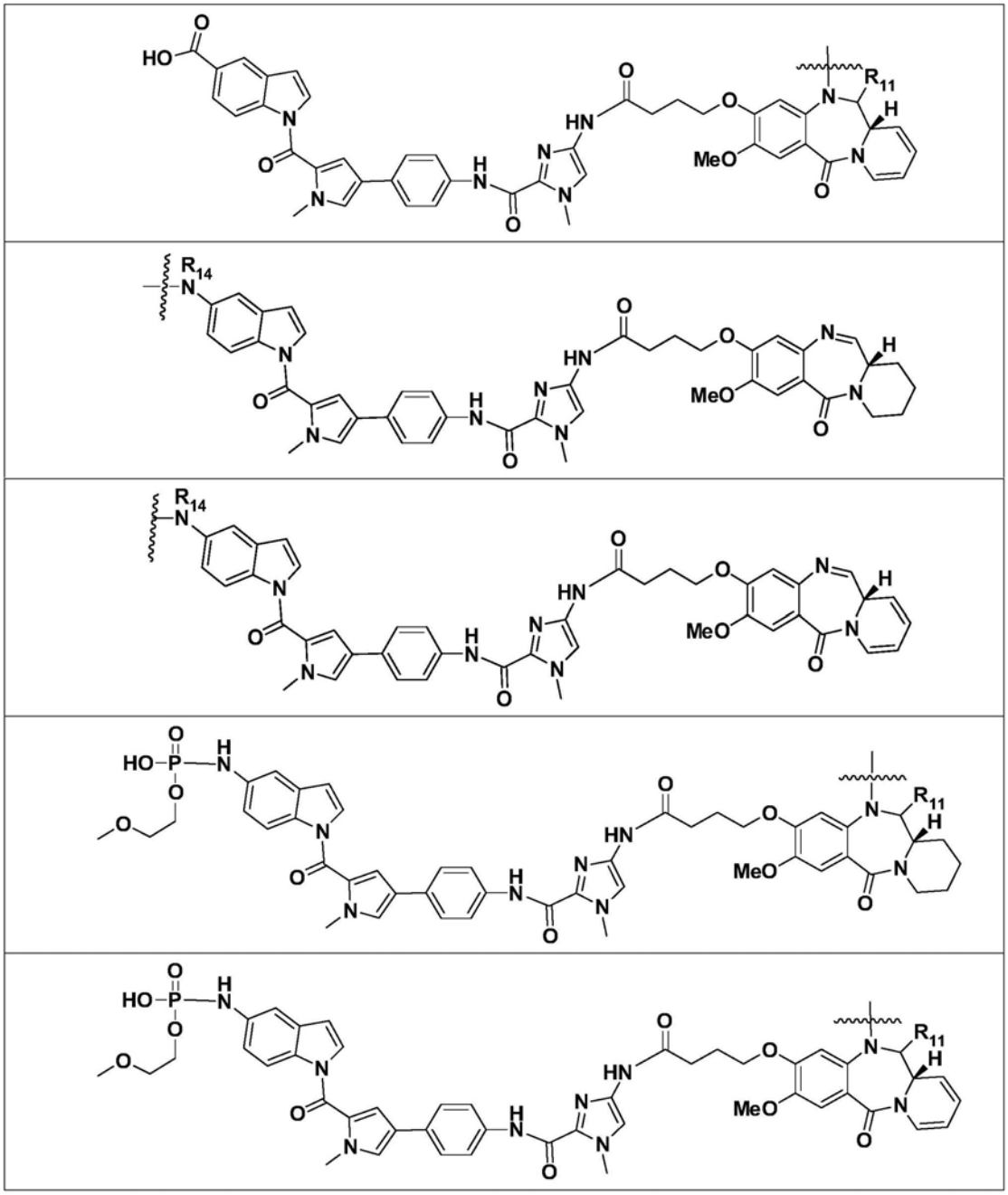
[1543]



[1544]



[1545]

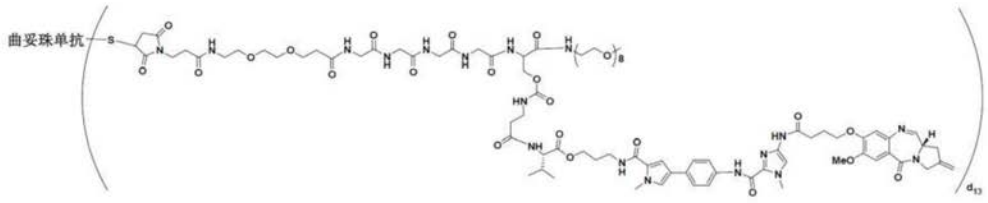
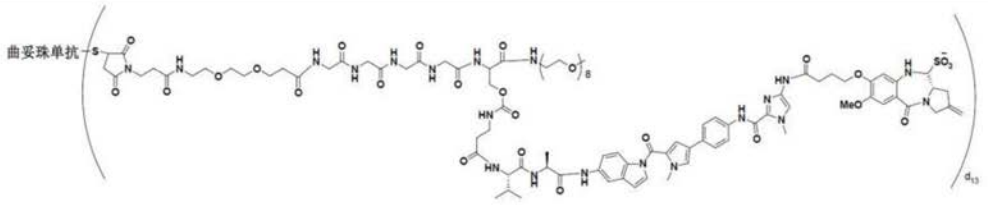
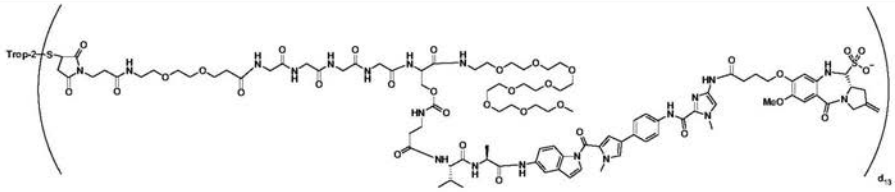
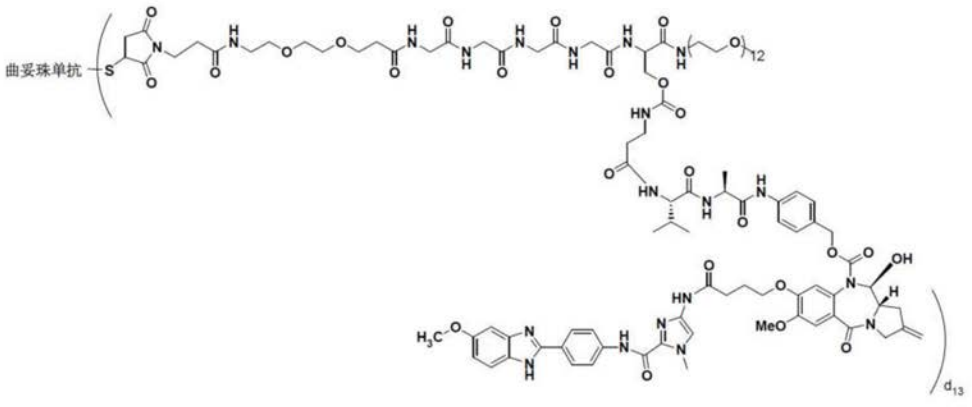
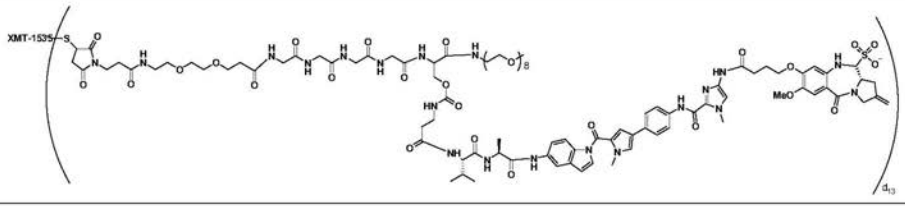


[1546] 其中R_{11}和R_{14}是如本文定义。

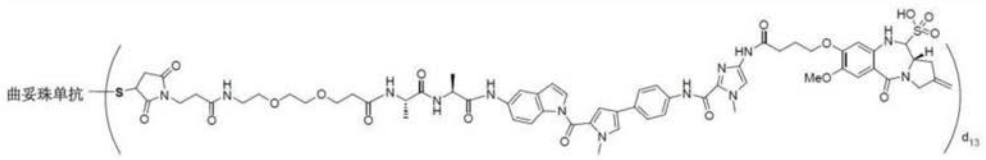
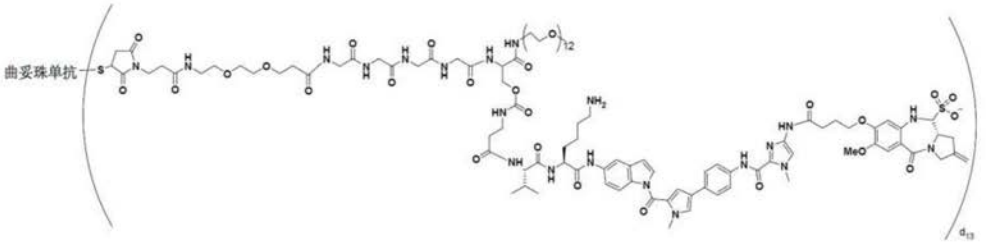
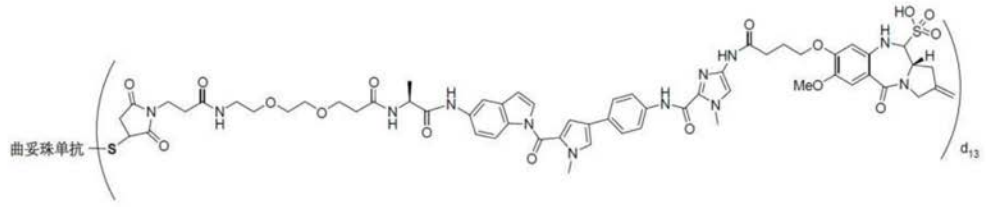
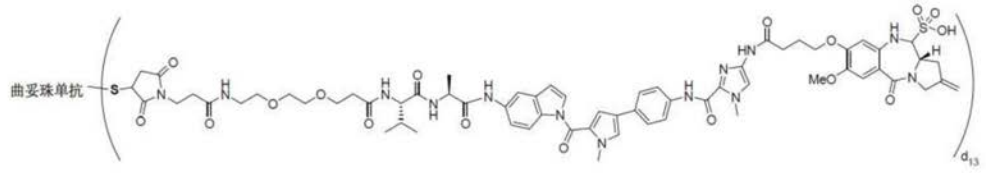
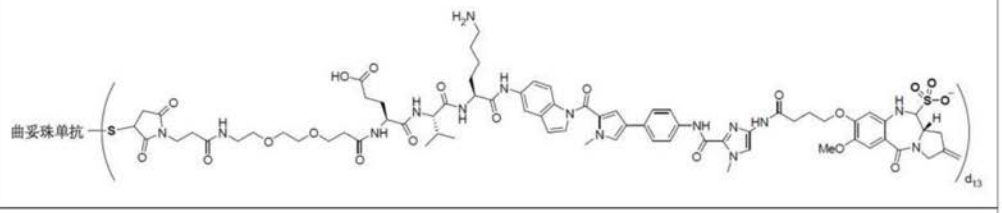
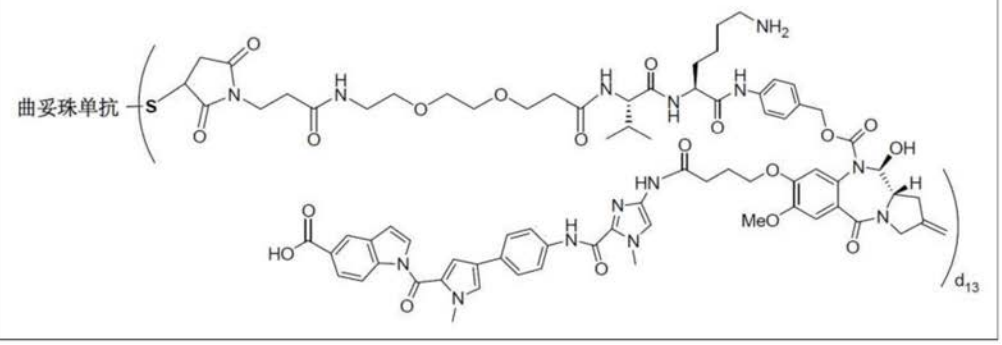
[1547] 式(I)共轭物的代表性实例包括表2中列举的那些、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。应了解表2中列举的共轭物中省略d_{13},且除非对应实例中另有规定,否则d_{13}的值是于本发明中上文定义。

[1548] 表2

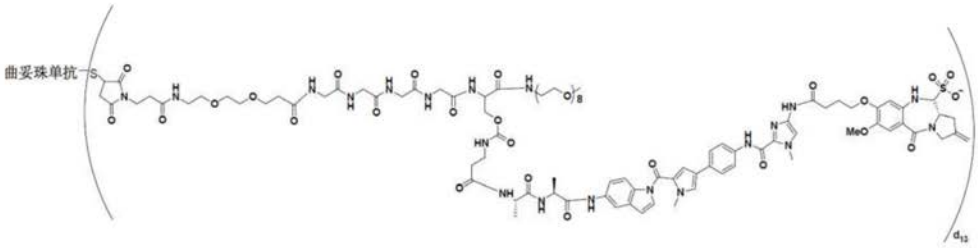
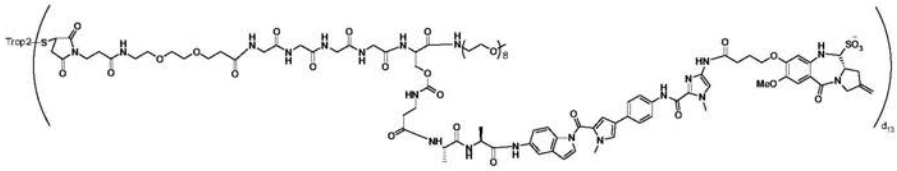
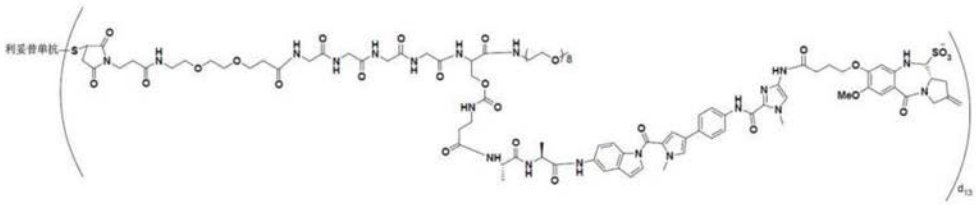
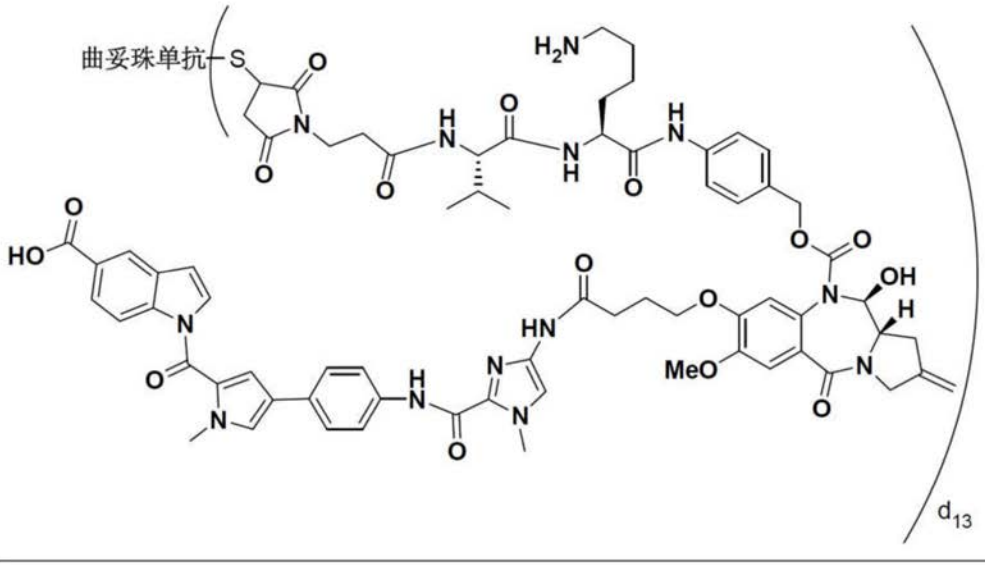
[1549]

共轭物编号	结构
共轭物第 5 号(实例 1)	
共轭物第 10 号(实例 2)	
共轭物第 10A 号(实例 2A)	
共轭物第 20 号(实例 3)	
共轭物第 20A 号(实例 3A)	

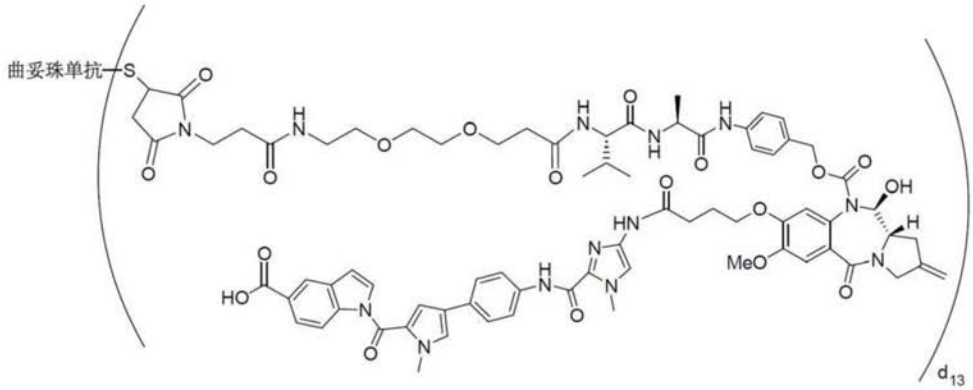
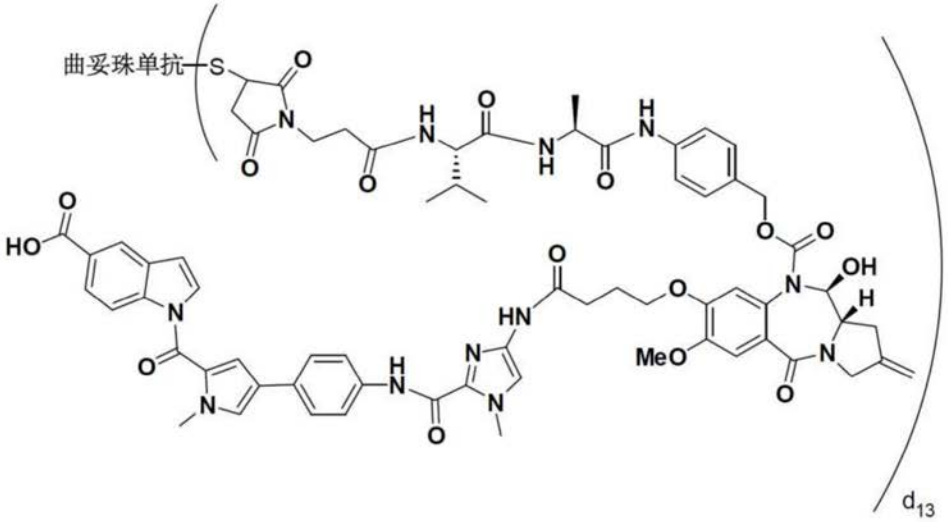
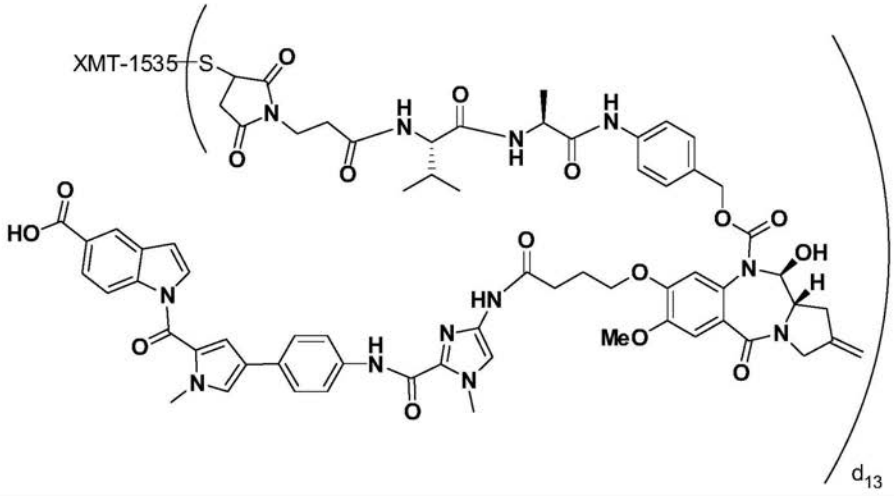
[1550]

共轭物编号	结构
共轭物第 26 号(实例 4)	
共轭物第 31 号(实例 5)	
共轭物第 36 号(实例 6)	
共轭物第 38 号(实例 7)	
共轭物第 46 号(实例 8)	
共轭物第 57 号(实例 9)	

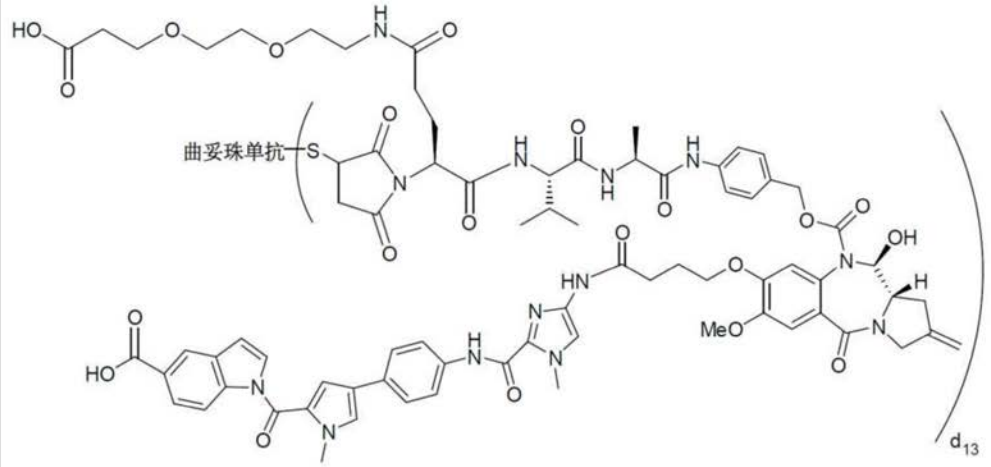
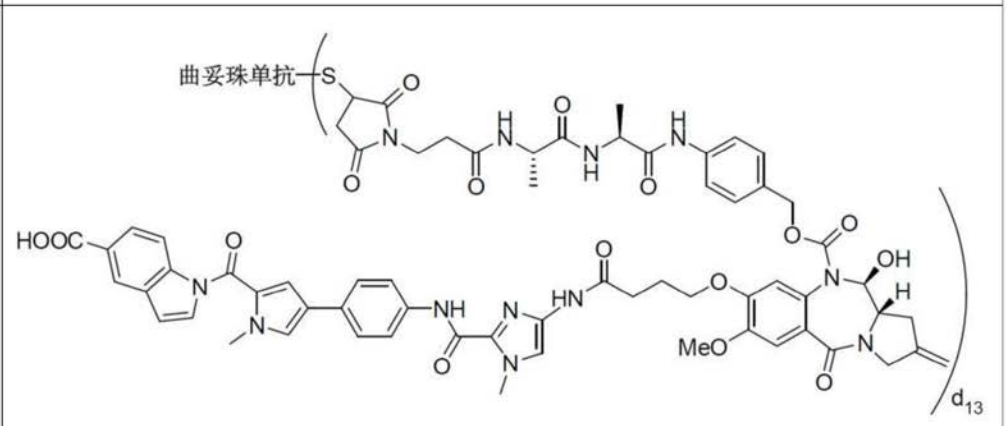
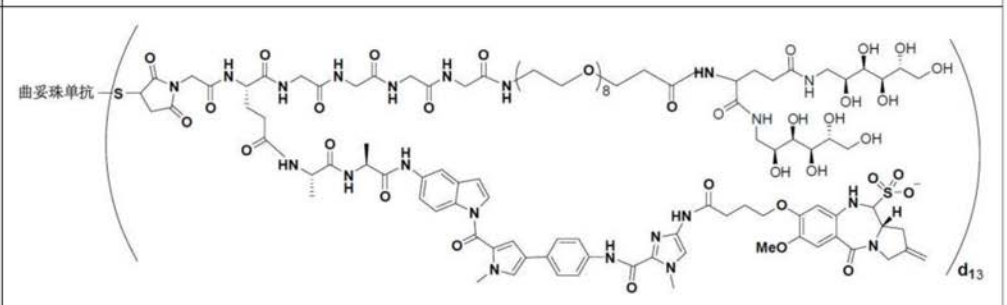
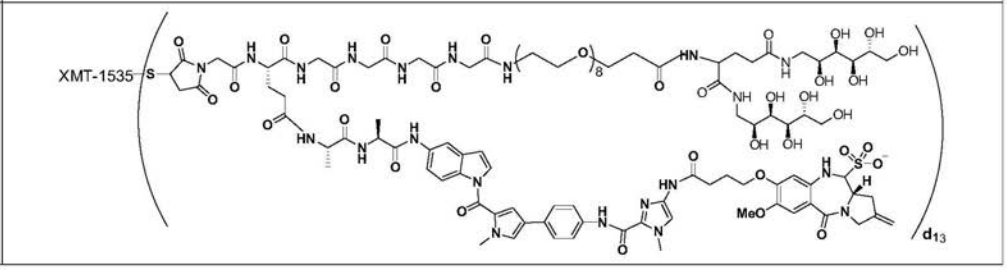
[1551]

共轭物编号	结构
共轭物第 60 号(实例 10)	
共轭物第 61 号(实例 11)	
共轭物第 62 号(实例 12)	
共轭物第 67 号(实例 15)	

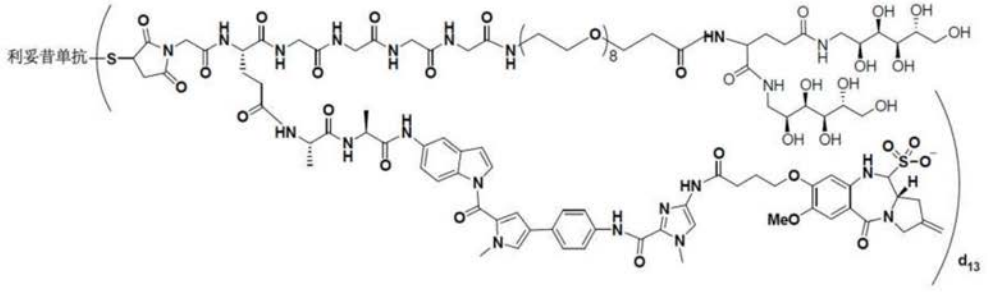
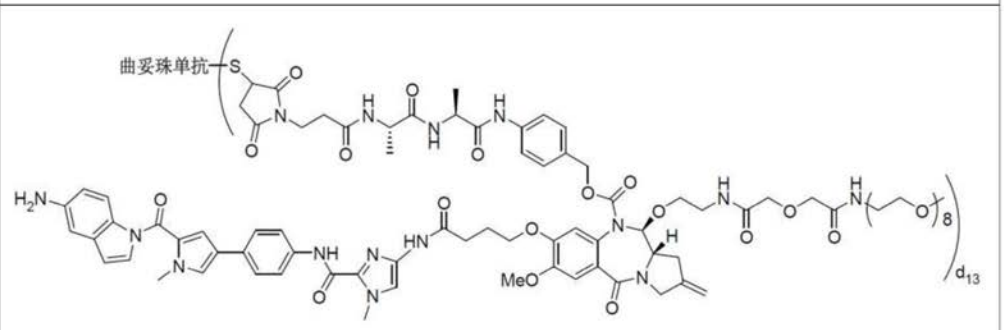
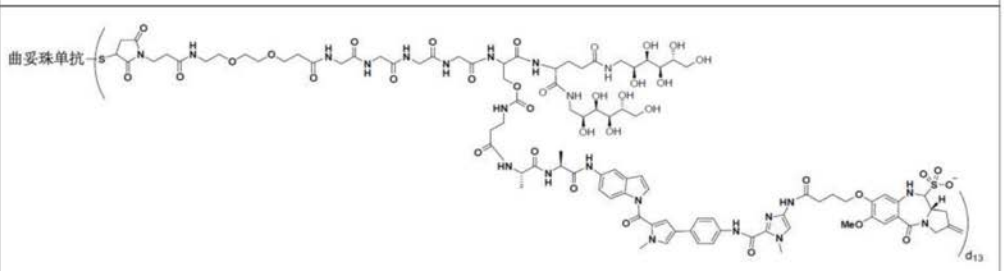
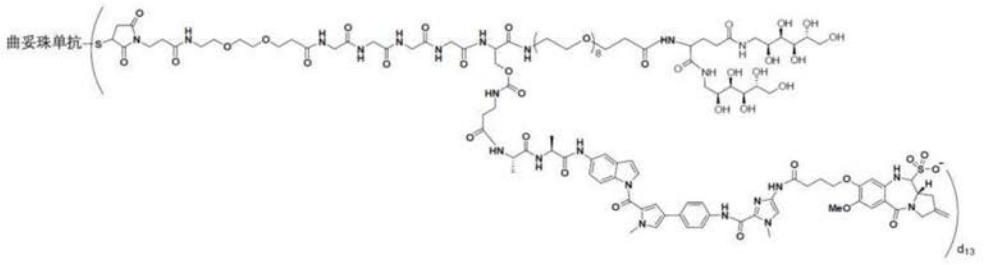
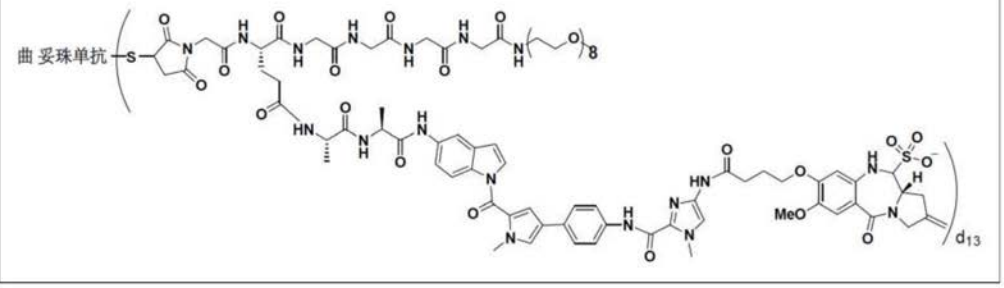
[1552]

共轭物编号	结构
共轭物第 71 号(实例 16)	
共轭物第 73 号(实例 17)	
共轭物第 73A 号(实例 17A)	

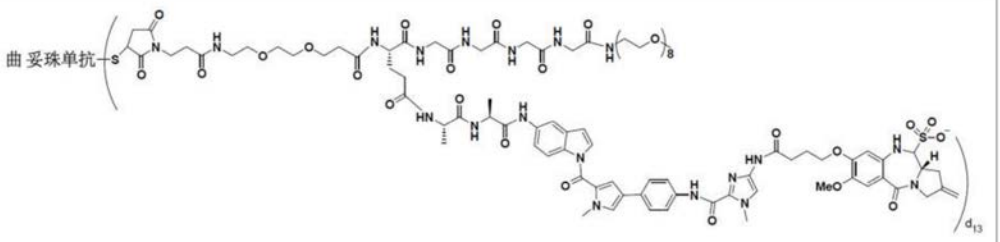
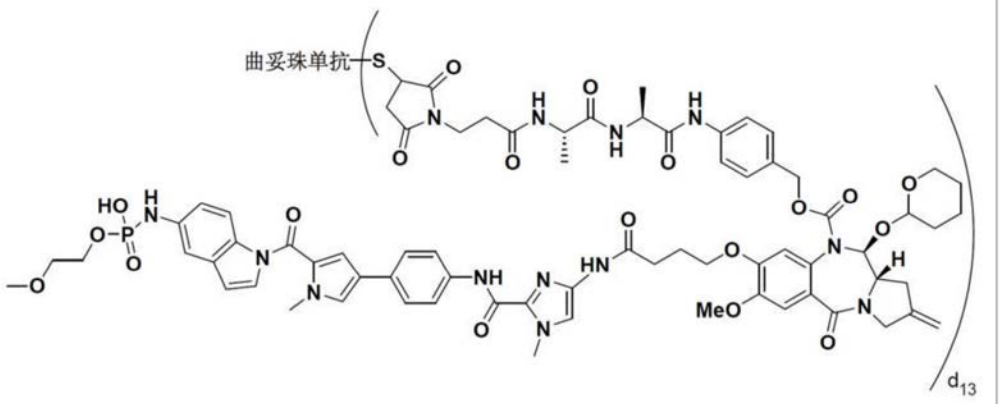
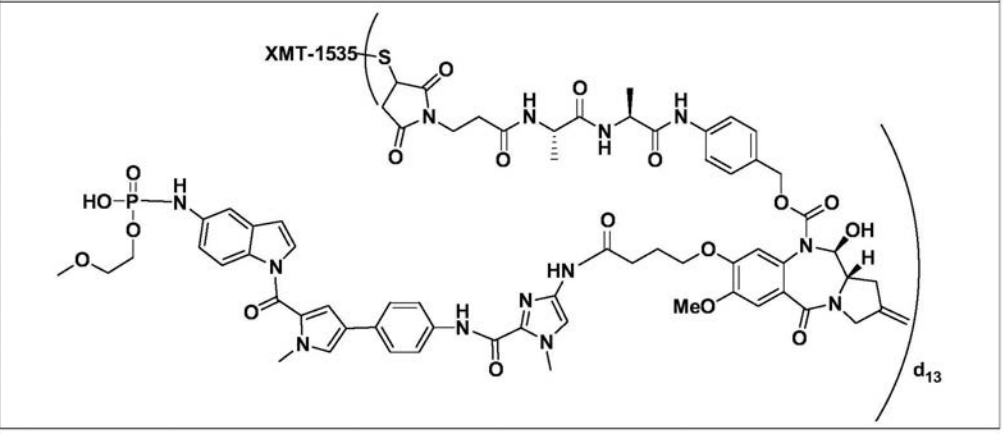
[1553]

共轭物编号	结构
共轭物第 79 号(实例 18)	
共轭物第 86 号(实例 19)	
共轭物第 94 号(实例 20)	
共轭物第 94A 号(实例 20A)	

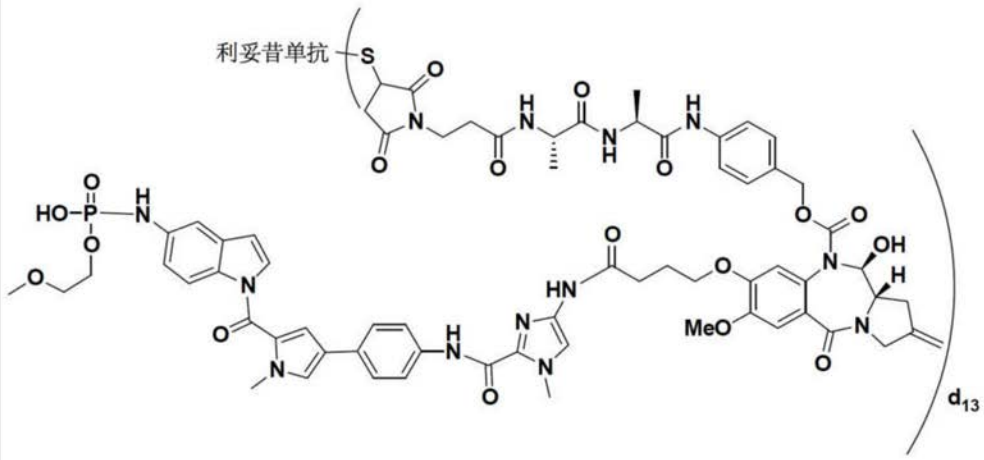
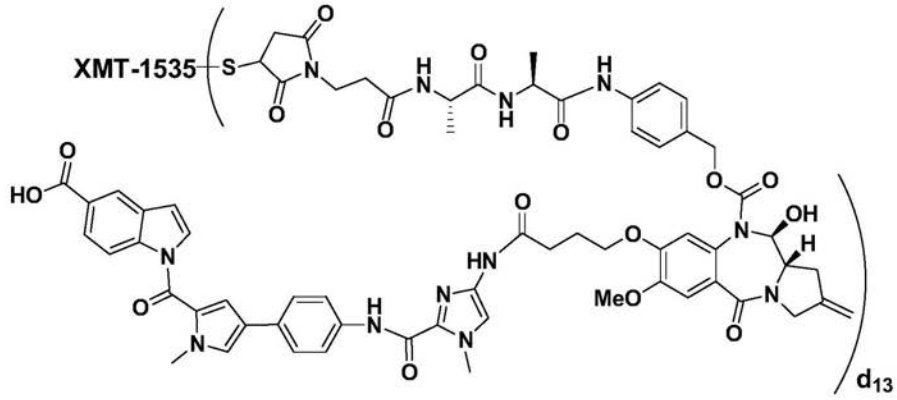
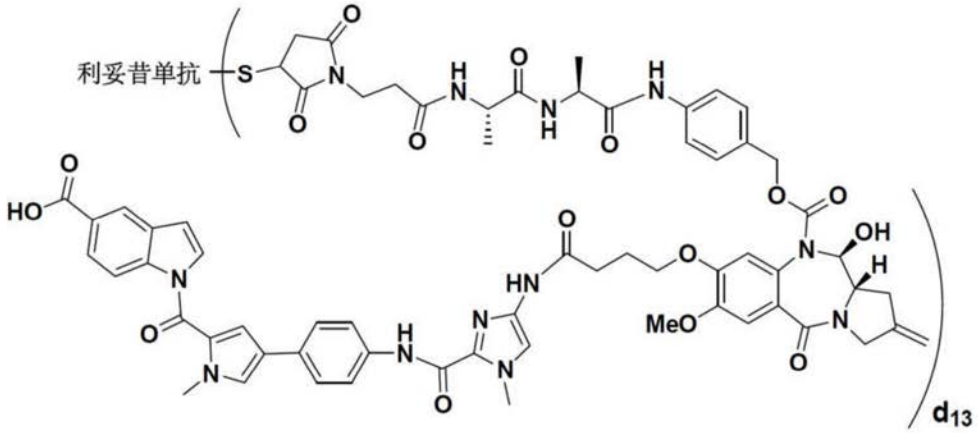
[1554]

共轭物编号	结构
共轭物第 94B 号(实例 20B)	
共轭物第 105 号(实例 21)	
共轭物第 112 号(实例 22)	
共轭物第 115 号(实例 23)	
共轭物第 119 号(实例 24)	

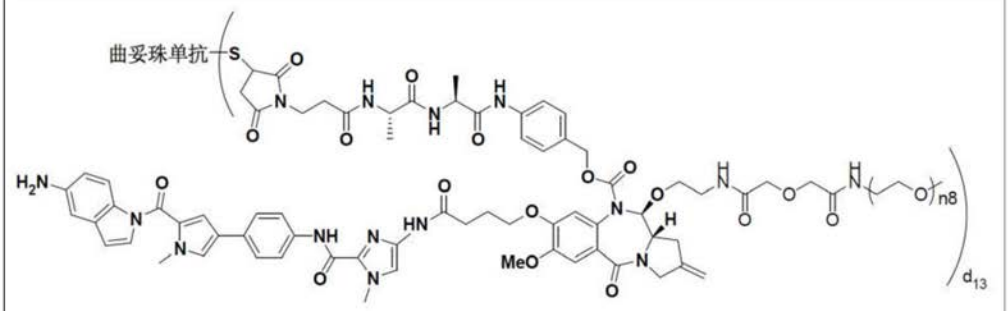
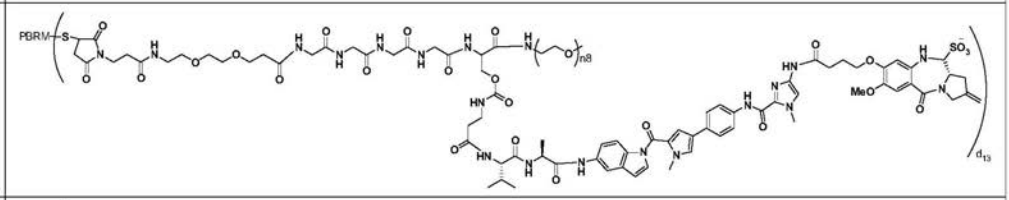
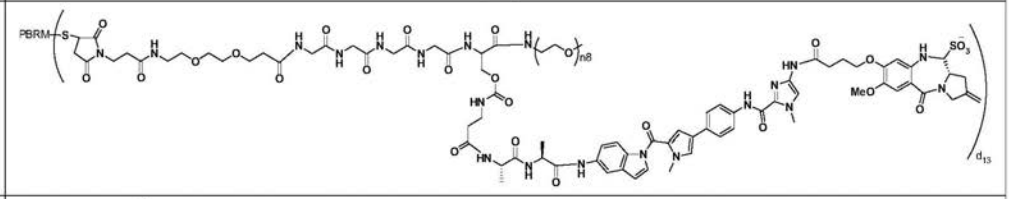
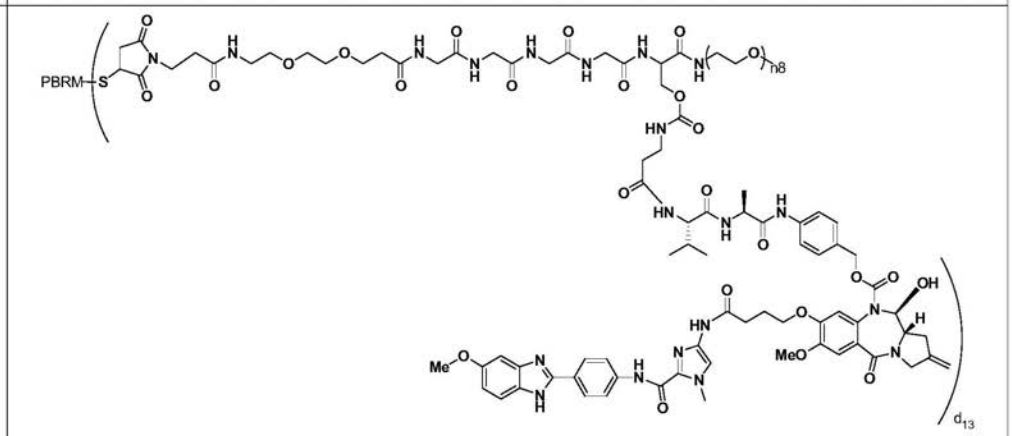
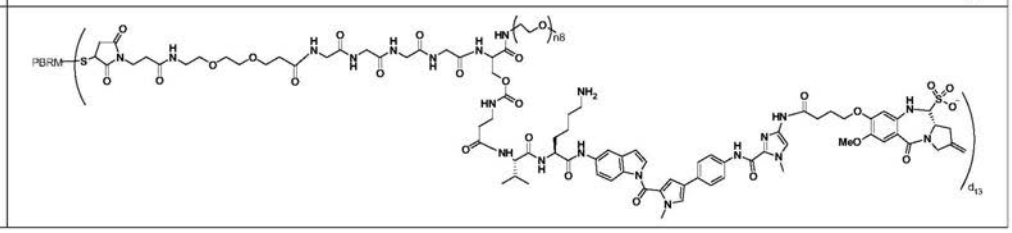
[1555]

共轭物编号	结构
共轭物第 122 号 (实例 25)	
共轭物第 130 号 (实例 26)	
共轭物第 135 号 (实例 27)	

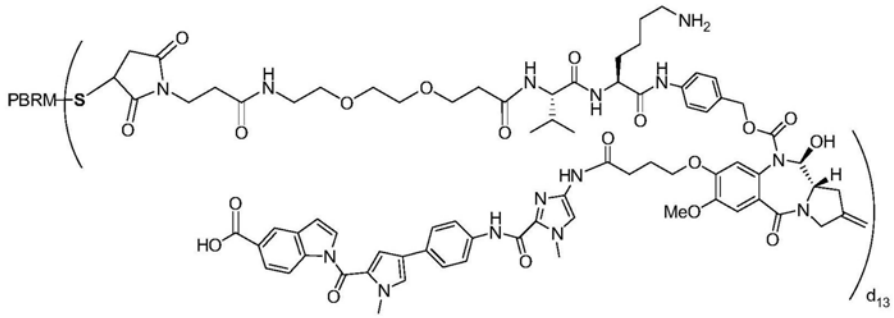
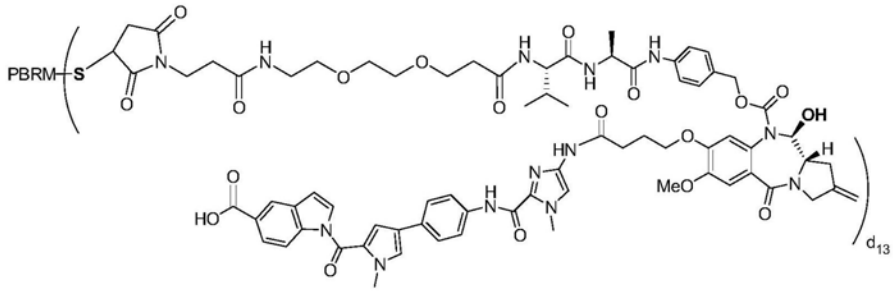
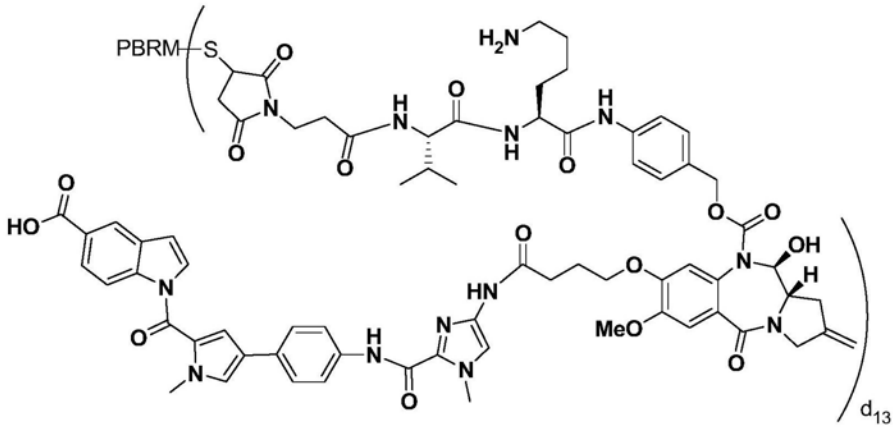
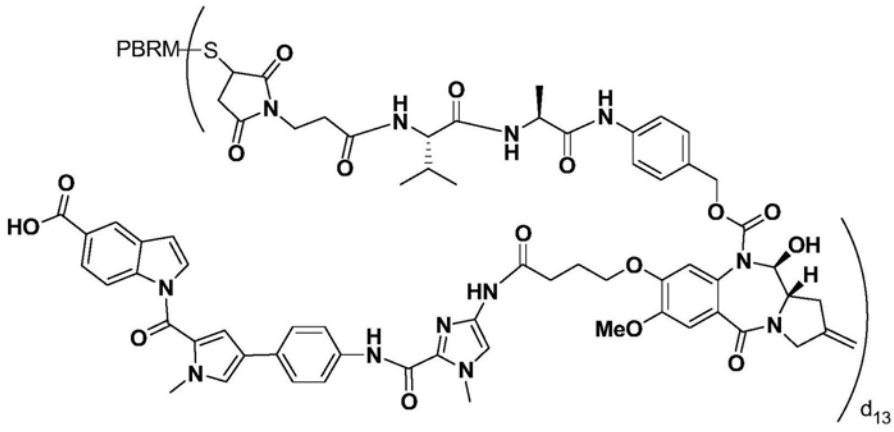
[1556]

共轭物编号	结构
共轭物第135A号(实例27A)	
共轭物第136号(实例28)	
共轭物第136A号(实例28A)	

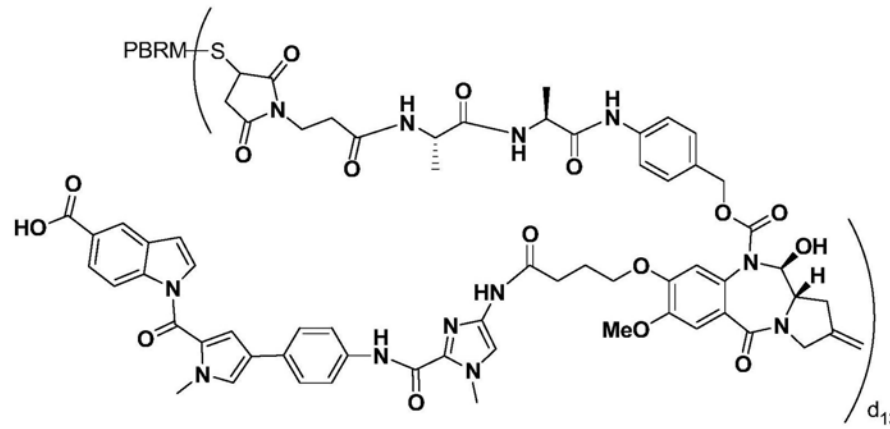
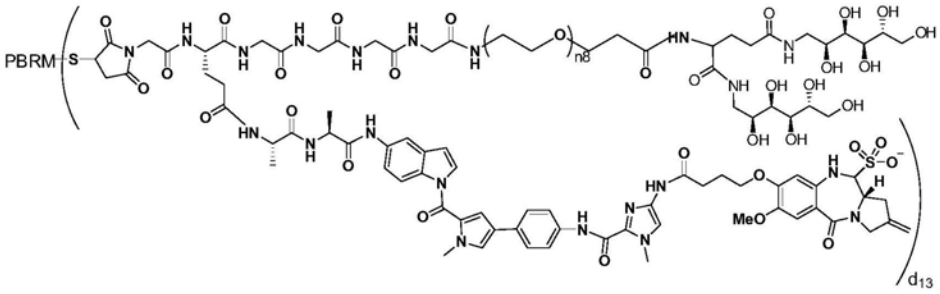
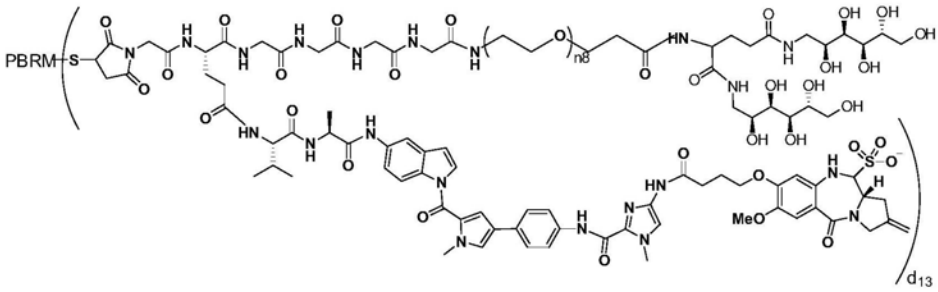
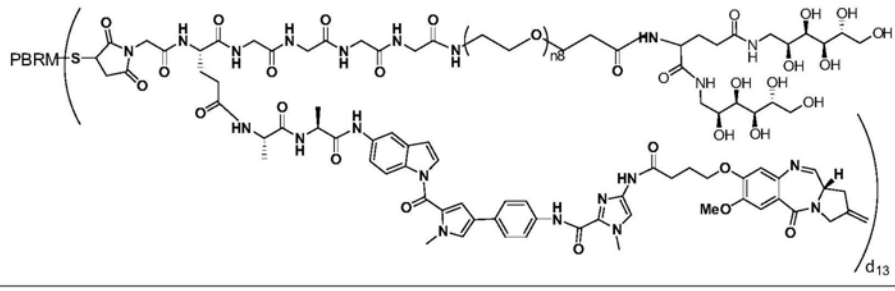
[1557]

共轭物编号	结构
	
	
	
	
	

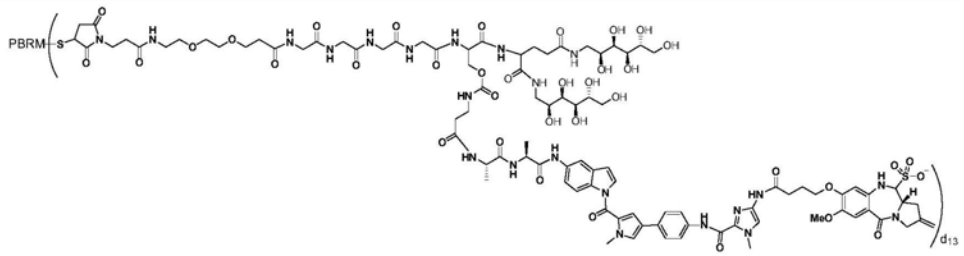
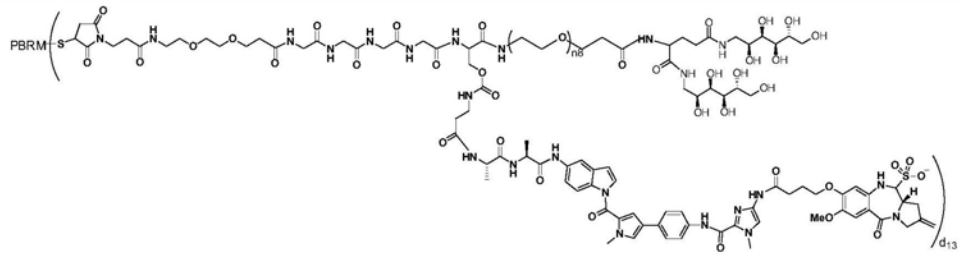
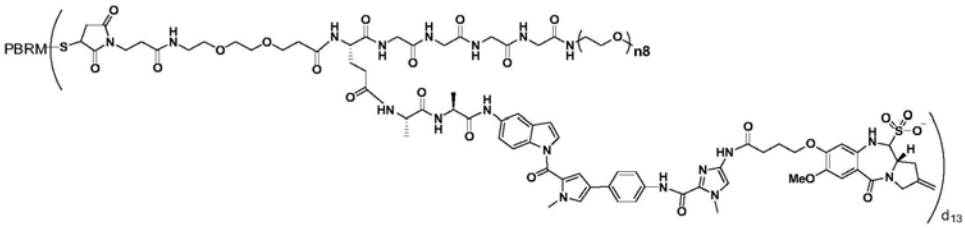
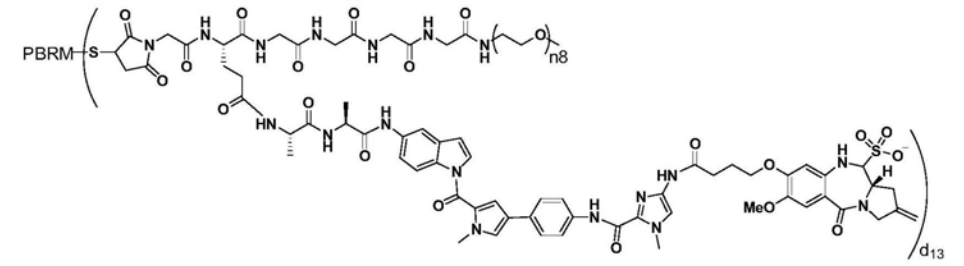
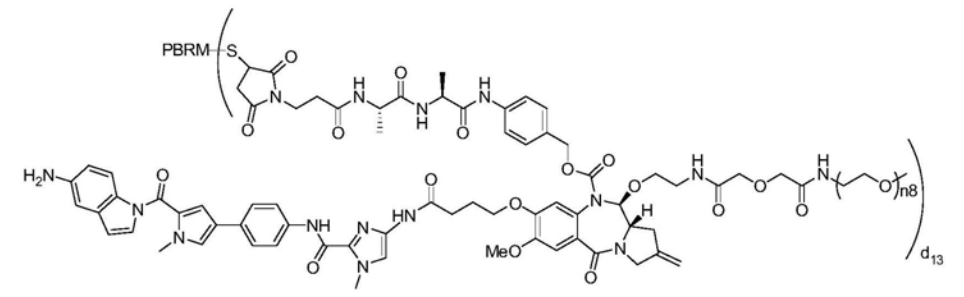
[1558]

共轭物编号	结构
	
	
	
	

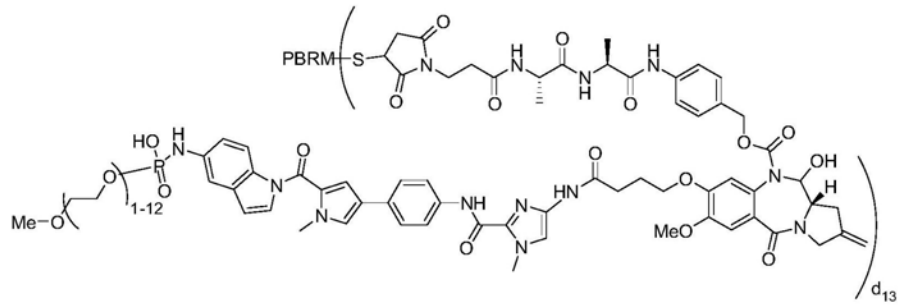
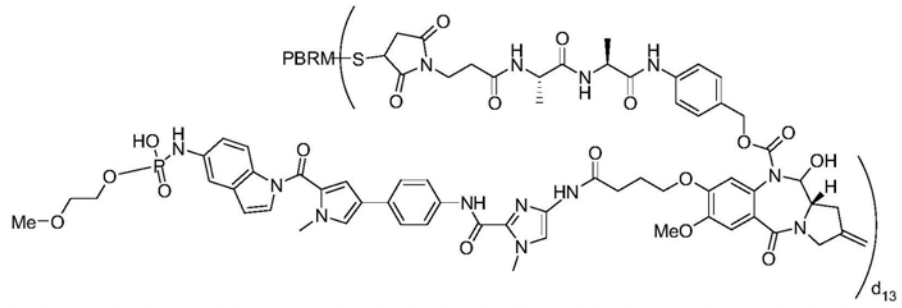
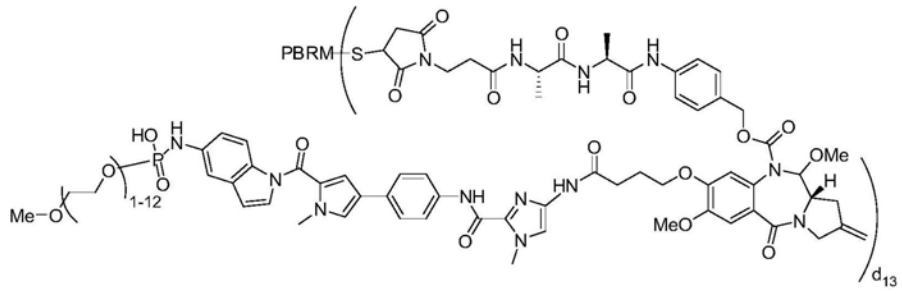
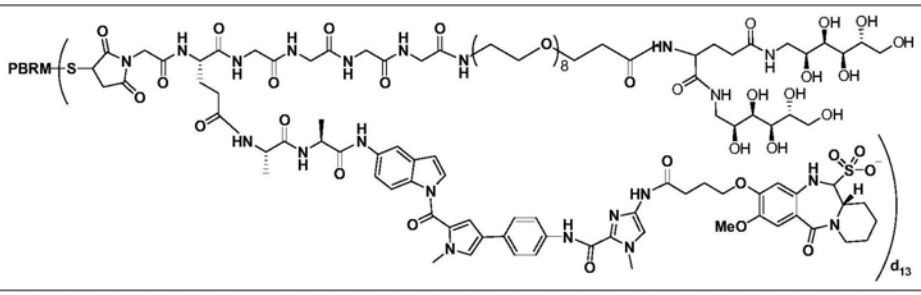
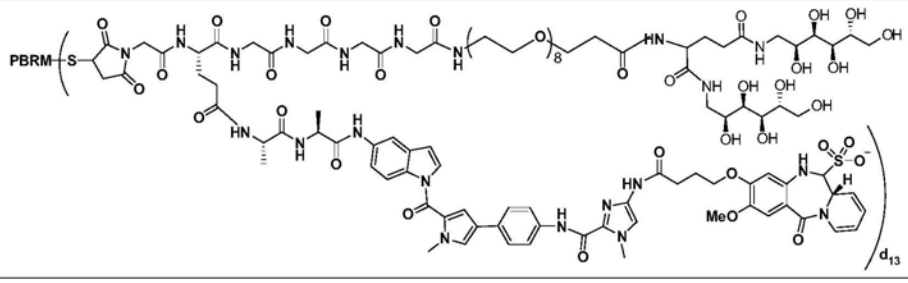
[1559]

共轭物编号	结构
	
	
	
	

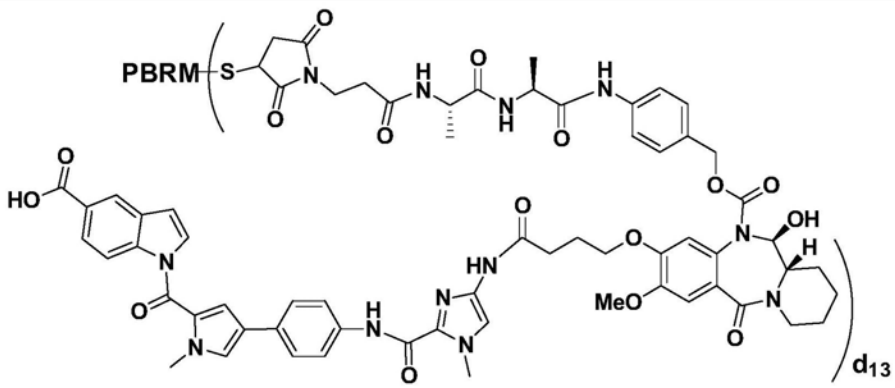
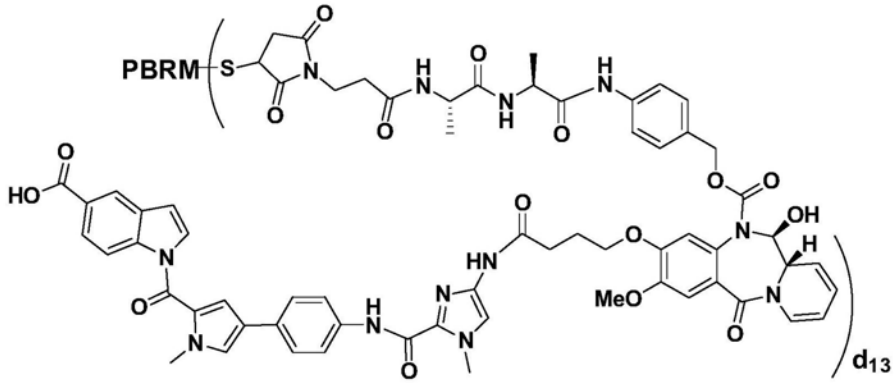
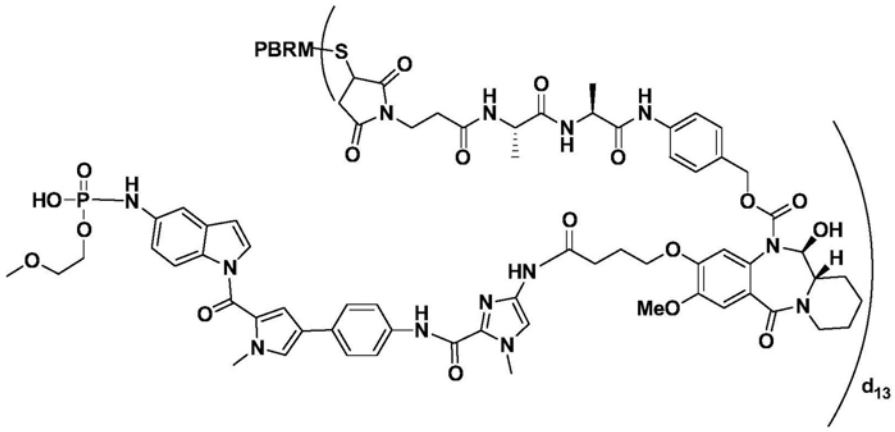
[1560]

共轭物编号	结构
	
	
	
	
	

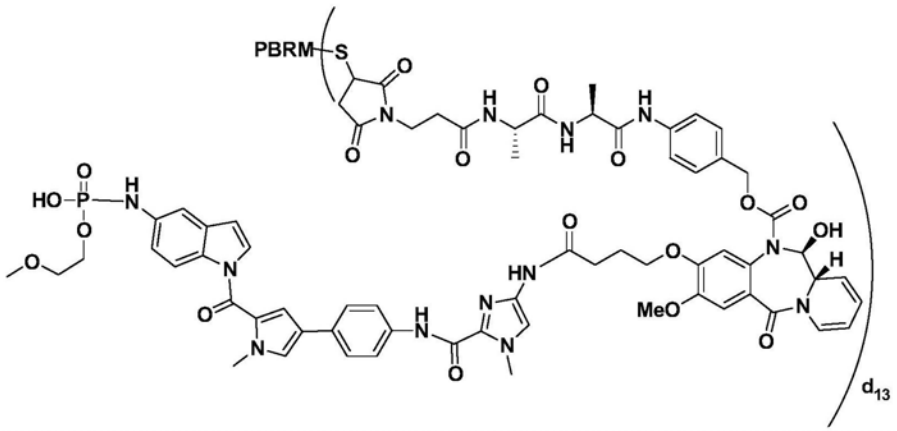
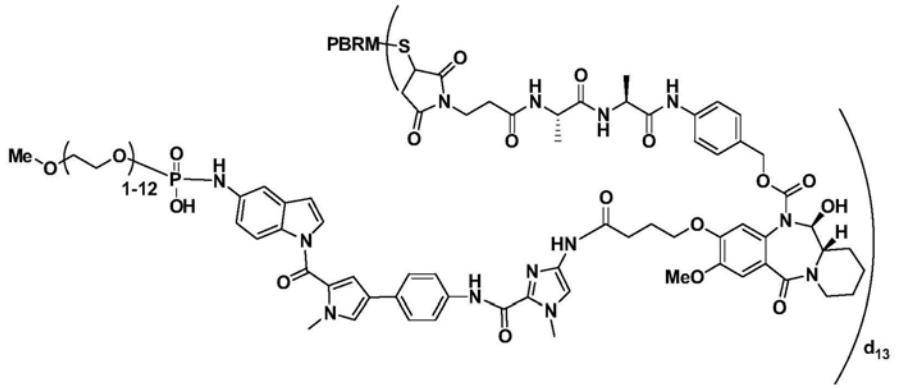
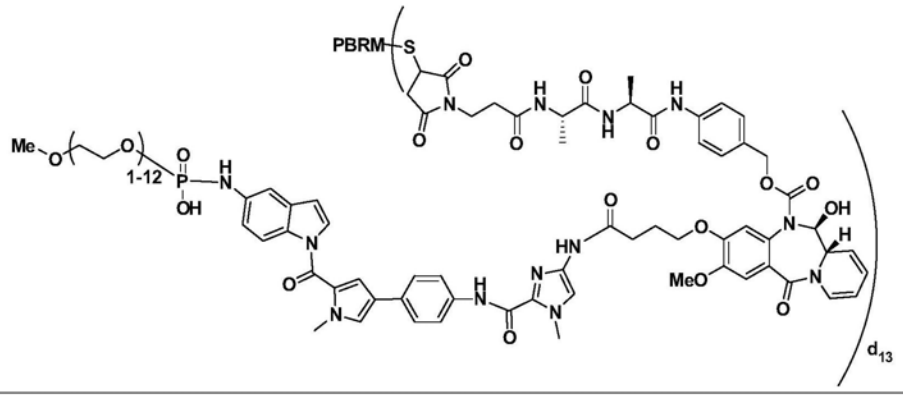
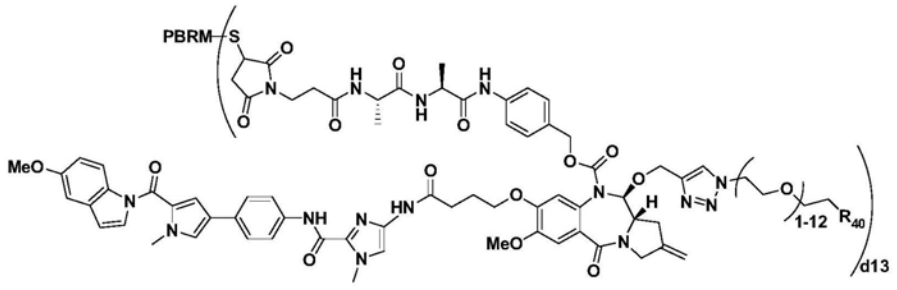
[1561]

共轭物编号	结构
	
	
	
	
	

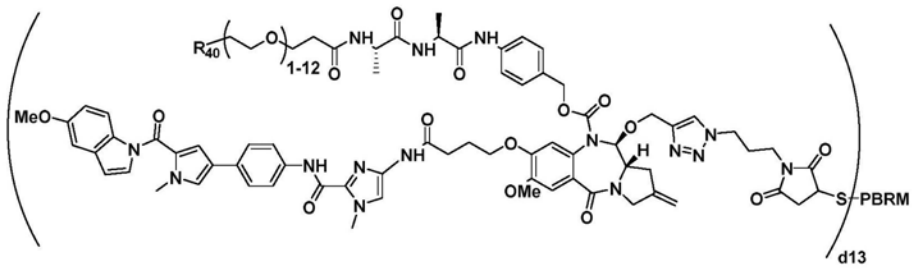
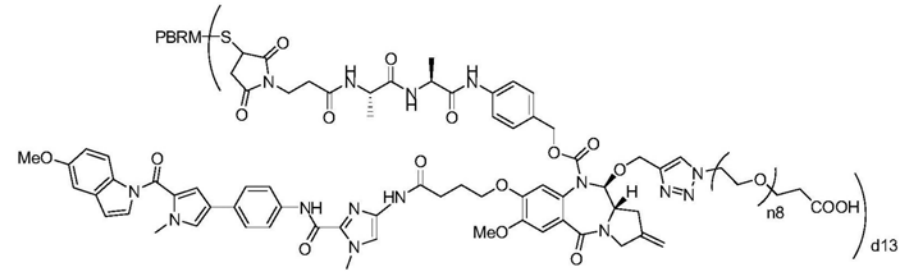
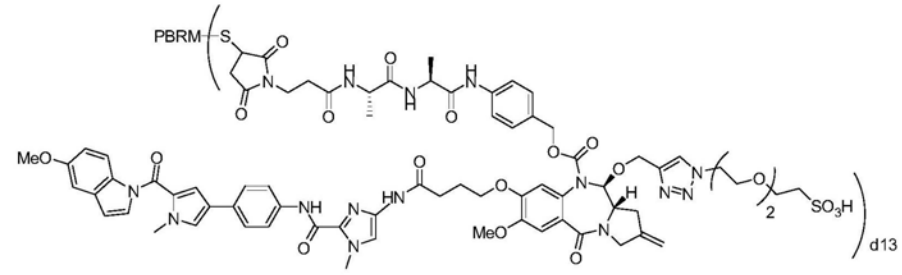
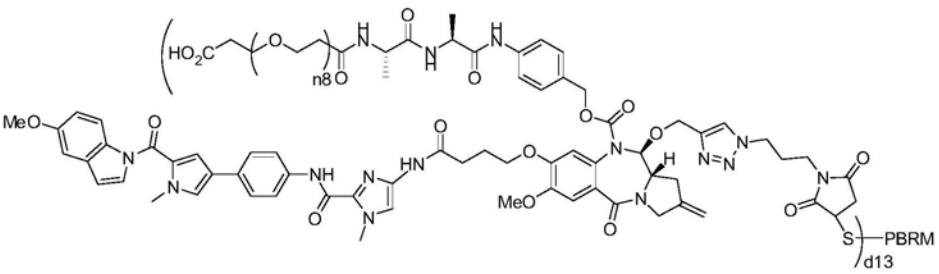
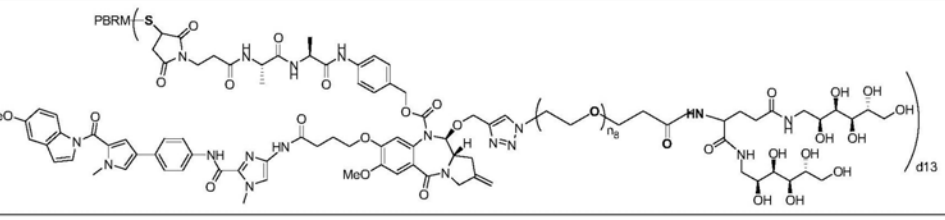
[1562]

共轭物编号	结构
	
	
	

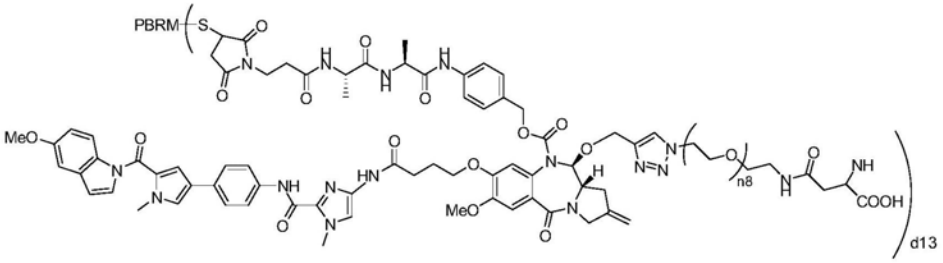
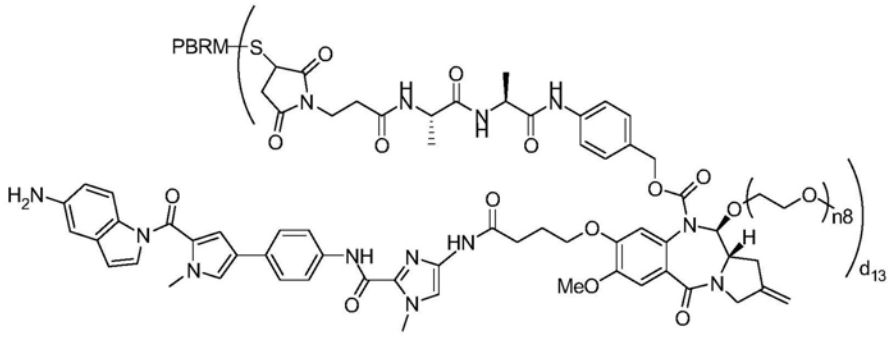
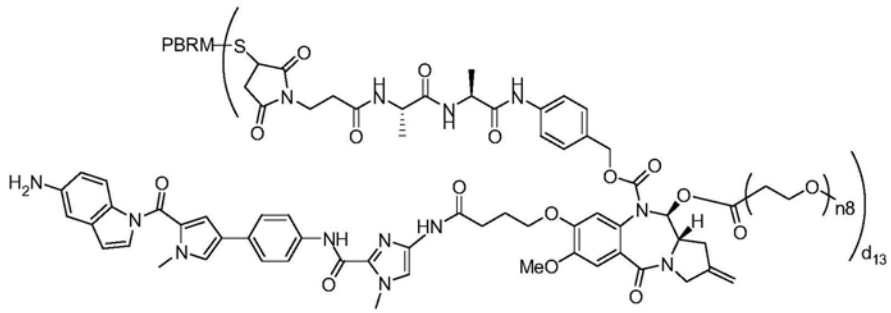
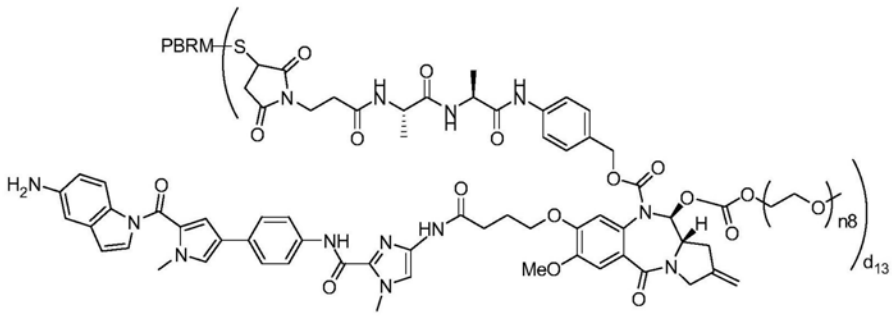
[1563]

共轭物编号	结构
	
	
	
	

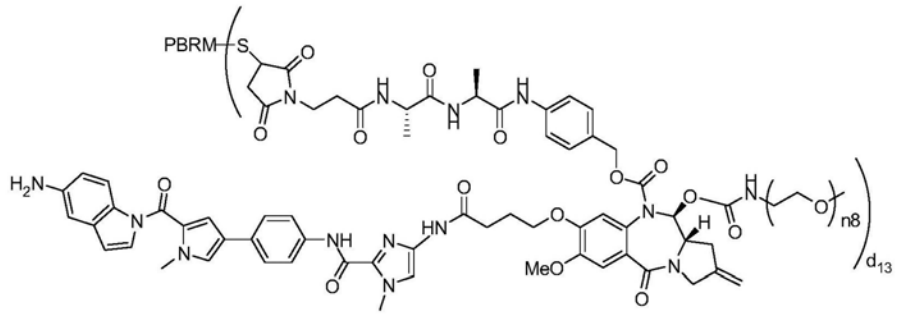
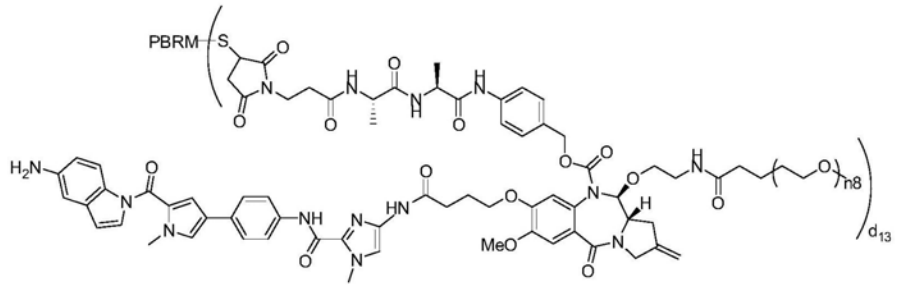
[1564]

共轭物编号	结构
	
	
	
	
	

[1565]

共轭物编号	结构
	
	
	
	

[1566]

共轭物编号	结构
	
	

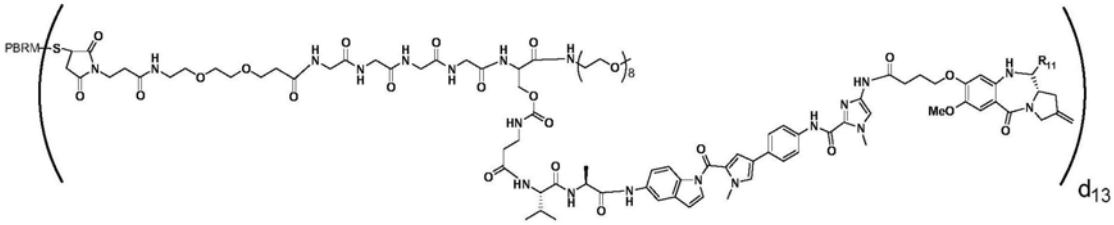
[1567] 其中：

[1568] R_{40}是-SO_3H、-COOH、-C(O)NH$(CH_2)_2SO_3H$或-C(O)NH$(CH_2)_2$COOH；

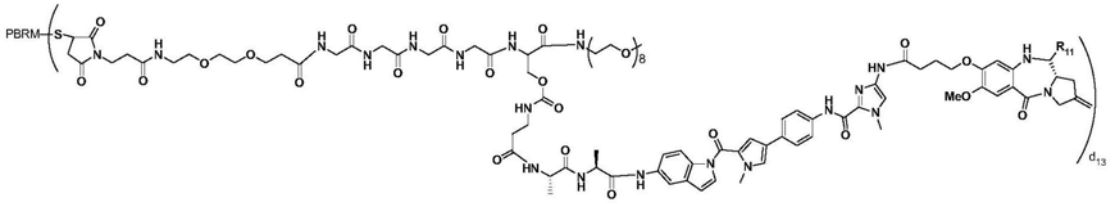
[1569] n_8是6、8或12，且优选地，d_{13}是3至5。

[1570] 在一些实施例中，PBD共轭物是式(XIVa)至(XIVx)中的任何一个的共轭物：

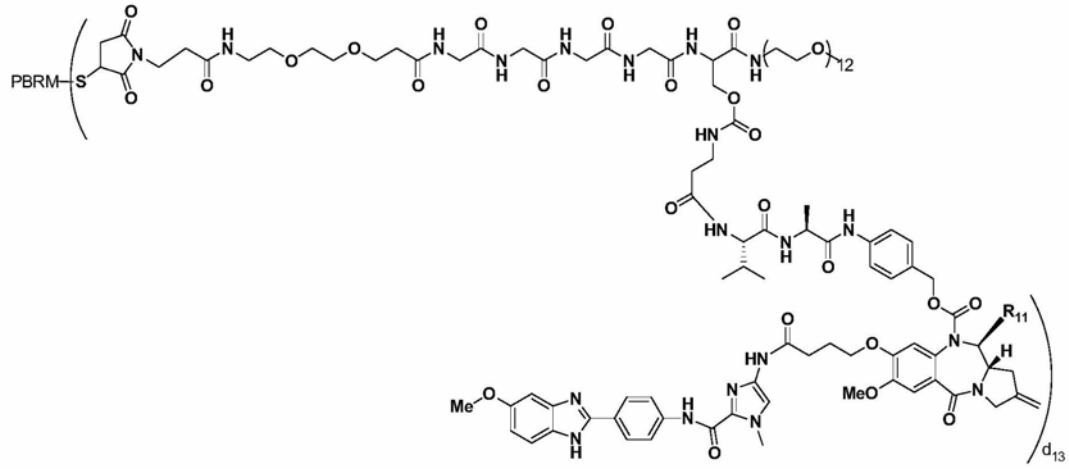
[1571]



(XIVa)、

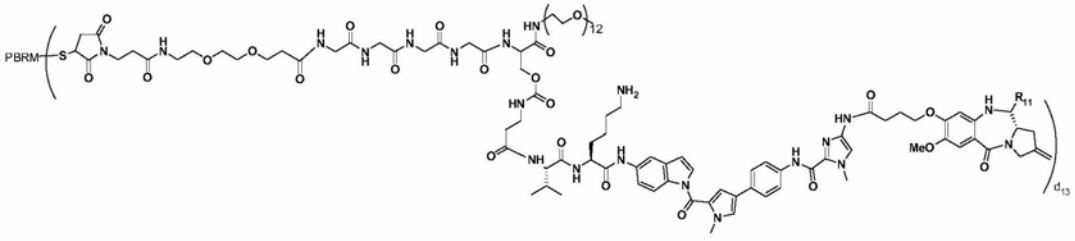


(XIVb)、

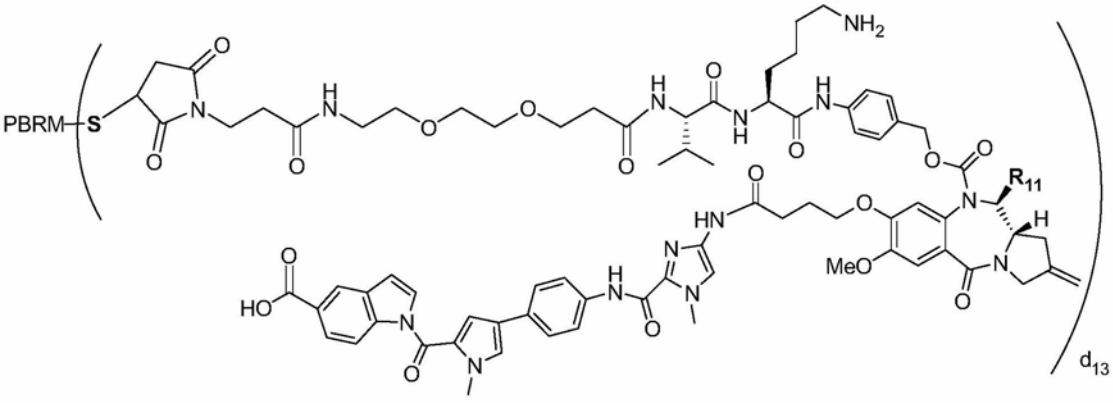


(XIVc)、

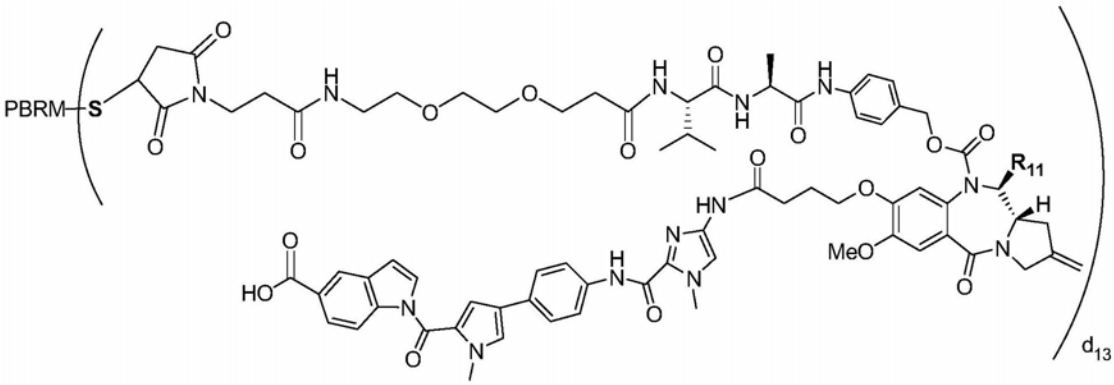
[1572]



(XIVd)、

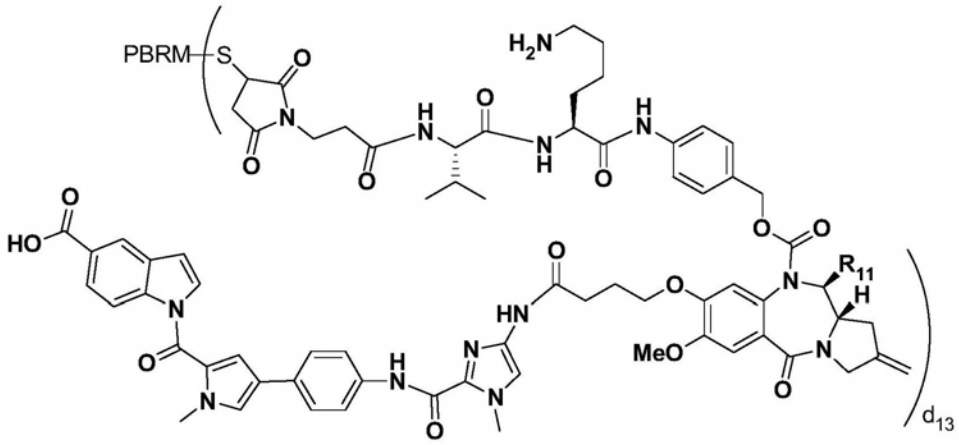


(XIVe)、

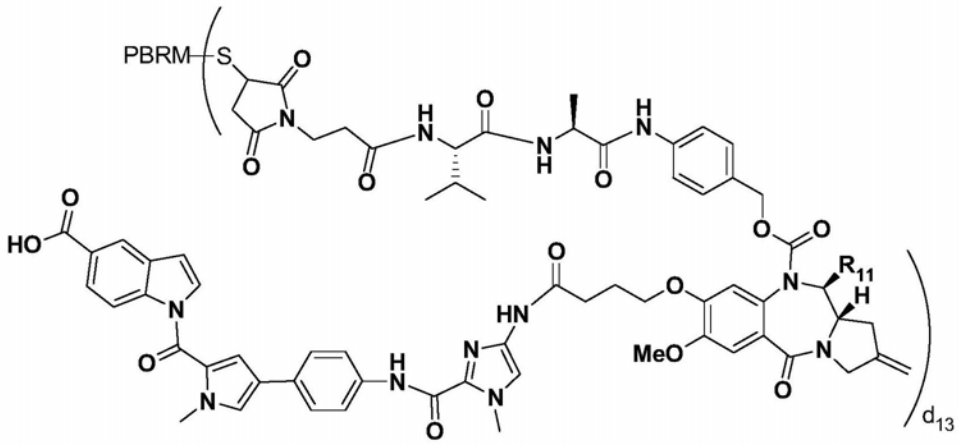


(XIVf)、

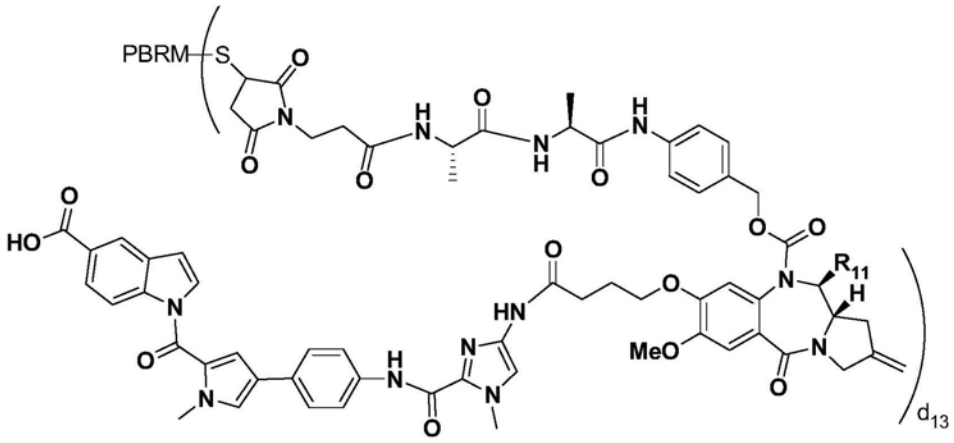
[1573]



(XIVg)、

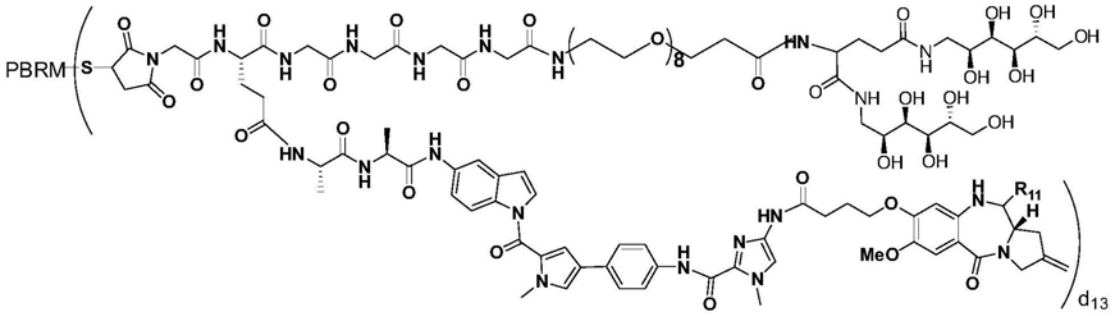


(XIVh)、

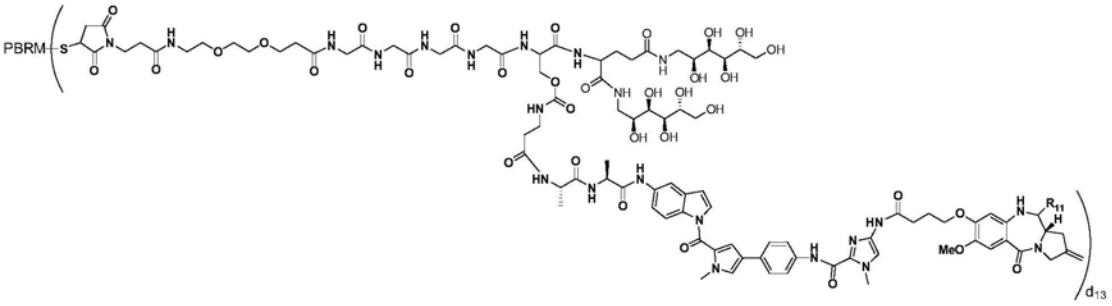


(XIVi)、

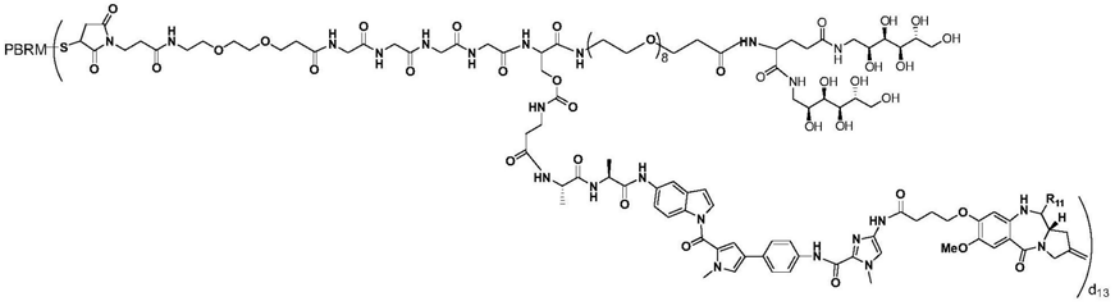
[1574]



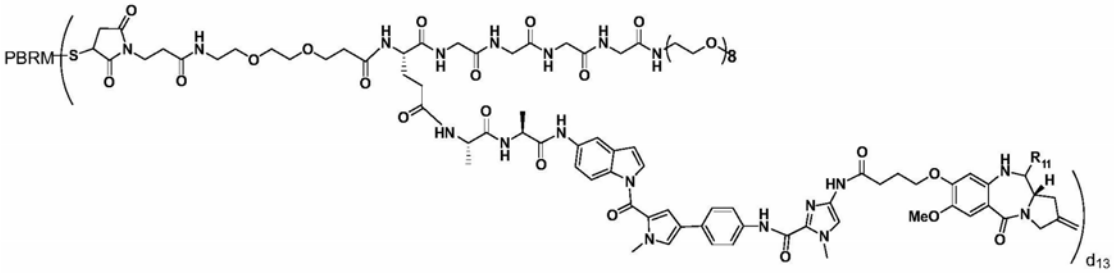
(XIVj)、



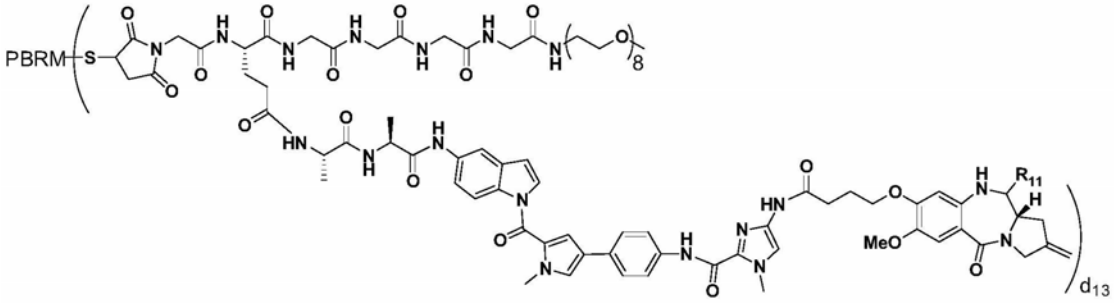
(XIVk)、



(XIVl)、

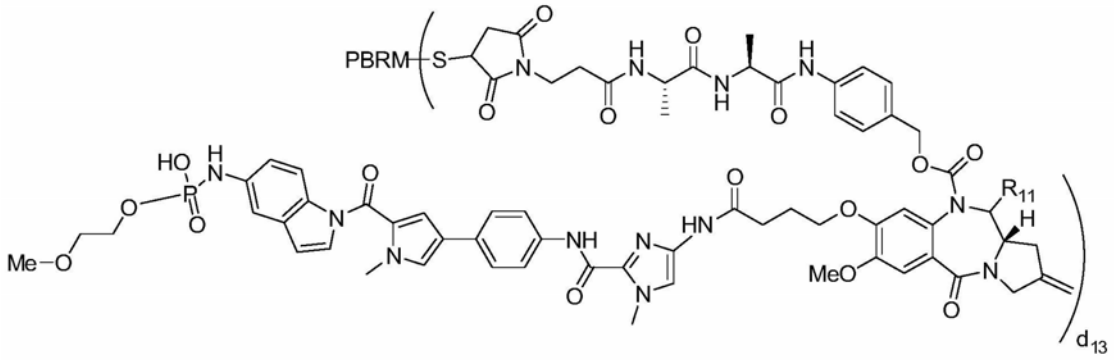


(XIVm)、

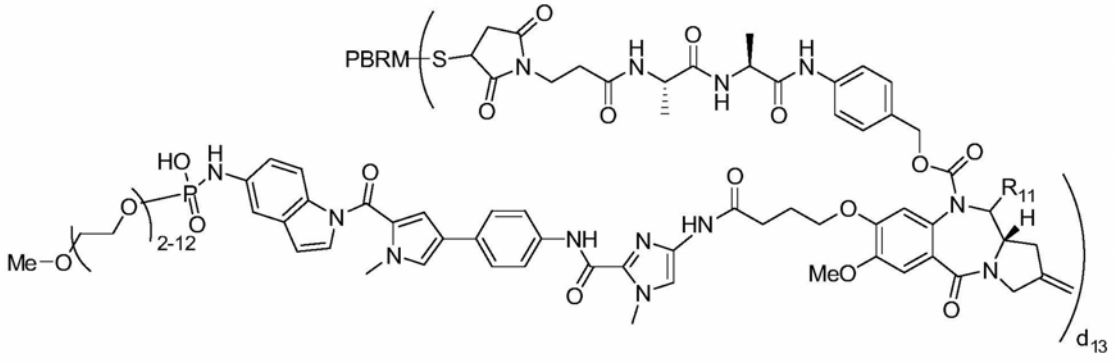


(XIVn)、

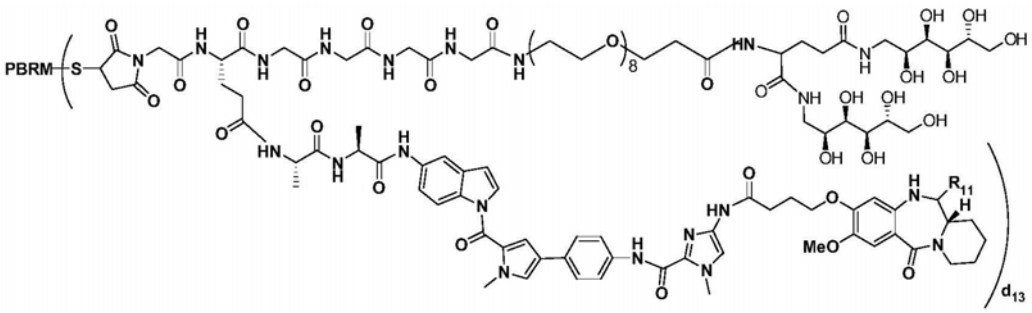
[1575]



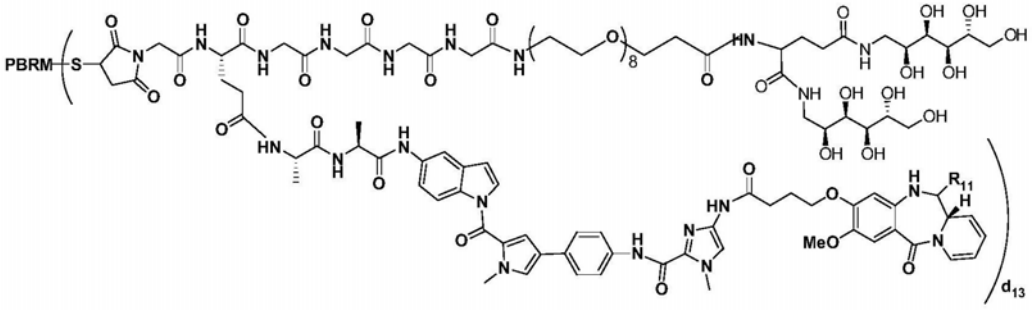
(XIVo)、



(XIVp)、

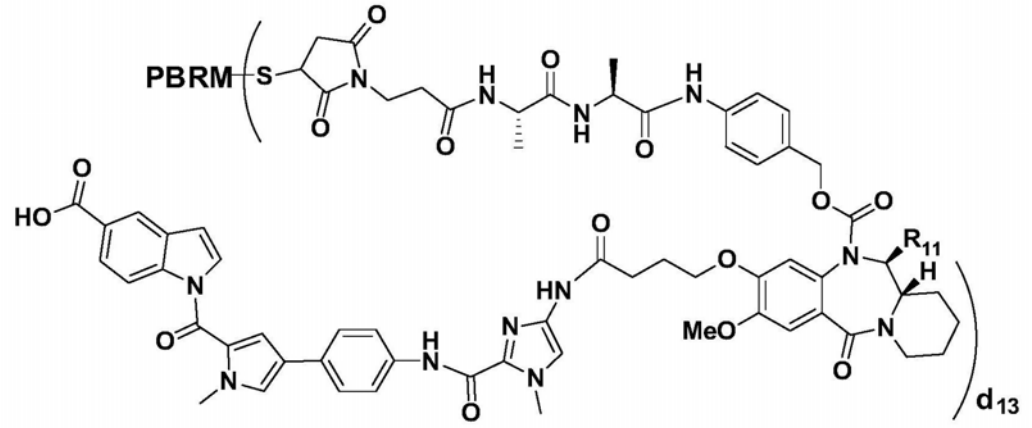


(XIVq)、

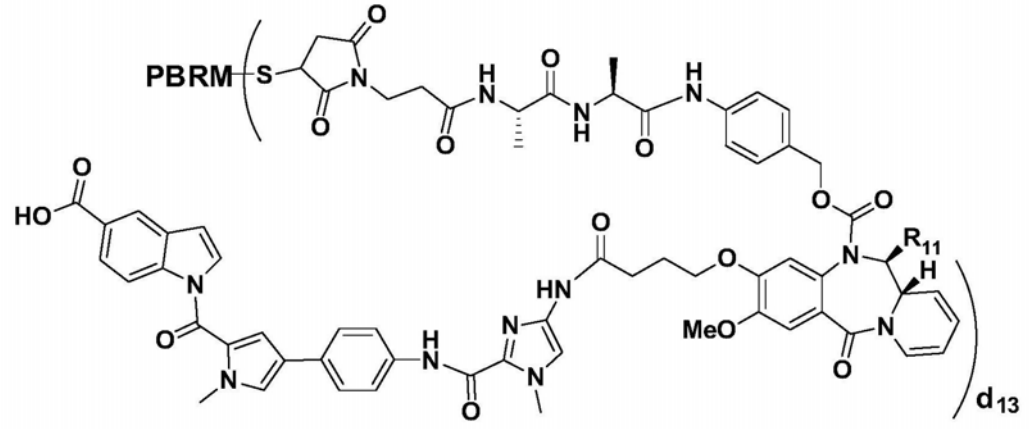


(XIVr)、

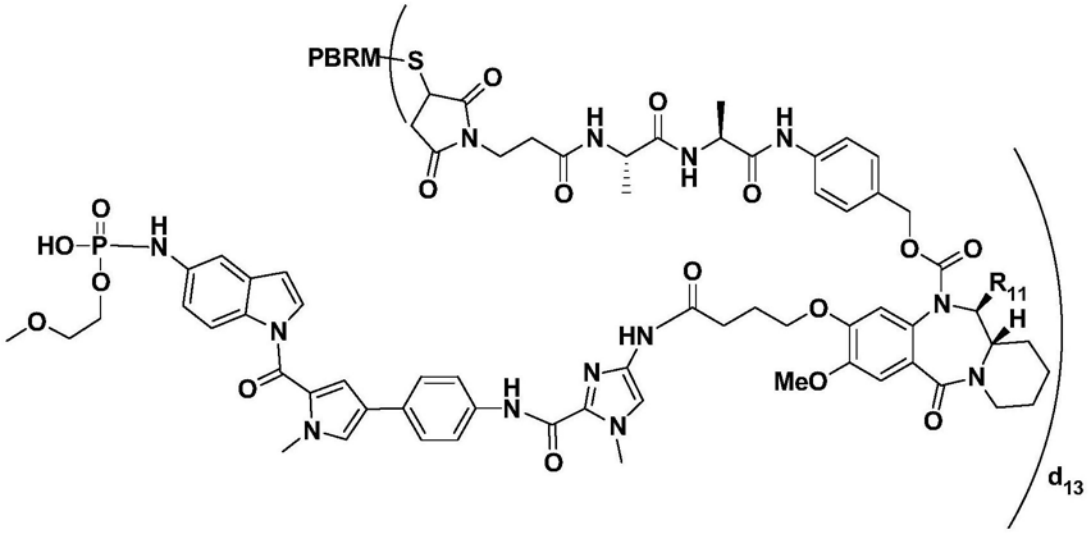
[1576]



(XIVs)、

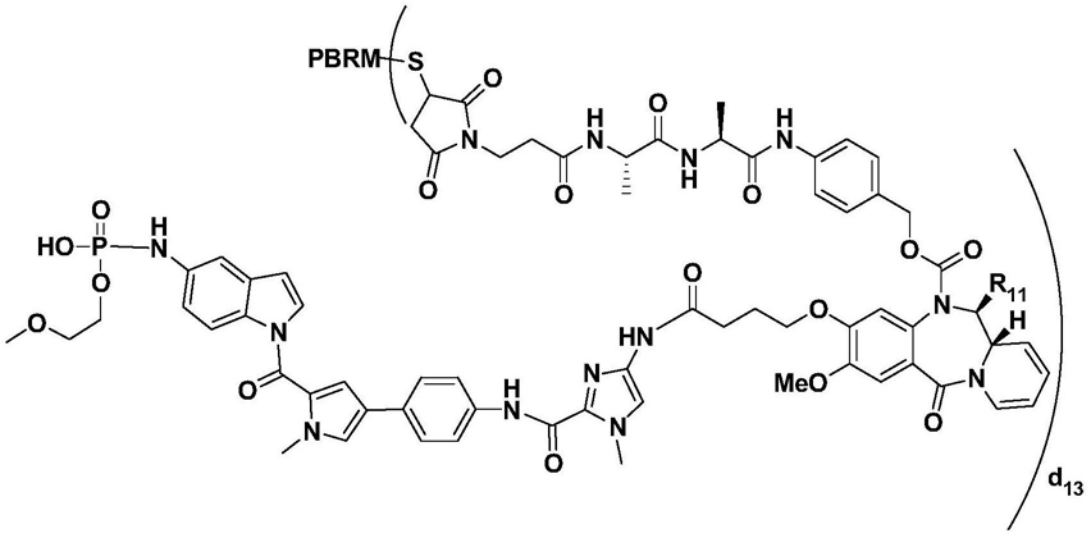


(XIVt)、

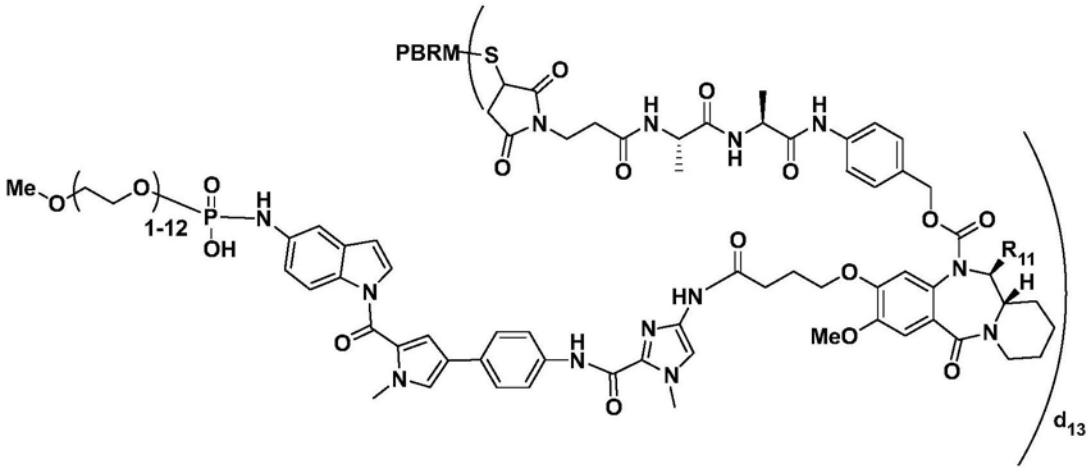


(XIVu)、

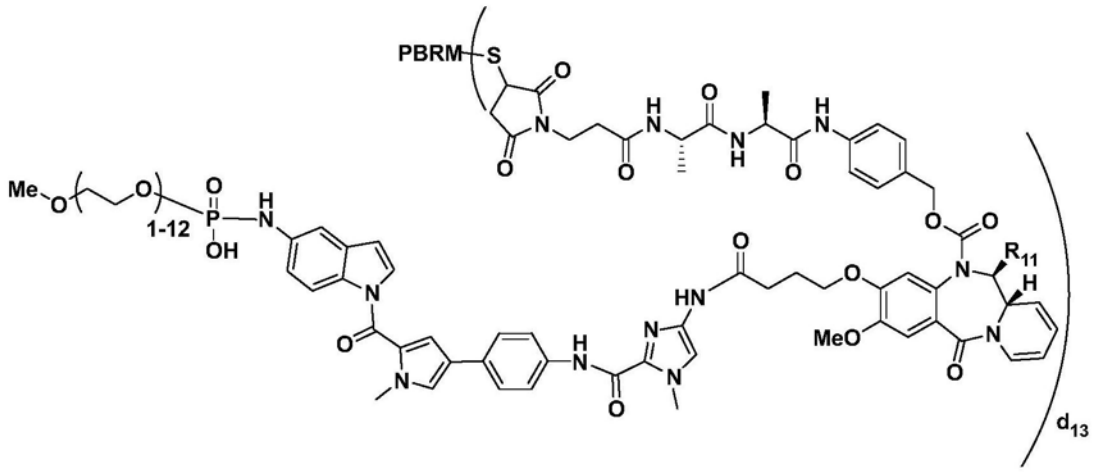
[1577]



(XIVv)、



(XIVw)、

[1578] 

(XIVx),

[1579] 其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物，且优选地，d_{13}是3至5。

[1580] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是式(XIVa)共轭物、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1581] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVa)。

[1582] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVb)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1583] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVb)。

[1584] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVc)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1585] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVc)。

[1586] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVd)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1587] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVd)。

[1588] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVe)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1589] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVe)。

[1590] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVf)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1591] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVf)。

[1592] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVg)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1593] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVg)。

[1594] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVh)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1595] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVh)。

[1596] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVi)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1597] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVi)。

[1598] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVj)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1599] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVj)。

[1600] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVk)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1601] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVk)。

[1602] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVl)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1603] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVl)。

[1604] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVm)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1605] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVm)。

[1606] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVn)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1607] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVn)。

[1608] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVo)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1609] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVo)。

[1610] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVp)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1611] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVp)。

[1612] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVq)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1613] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVq)。

[1614] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVr)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1615] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVr)。

[1616] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVs)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1617] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVs)。

[1618] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVt)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1619] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVt)。

[1620] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVu)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1621] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVu)。

[1622] 在一些实施例中,所述PBD共轭物是具有式(XIVv)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1623] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVv)。

[1624] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVw)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1625] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVw)。

[1626] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVx)、其互变异构体、其药学上可接受的盐或溶剂合物、或所述互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1627] 在一些实施例中，所述PBD共轭物是具有式(XIVx)。

[1628] 在一些实施例中，PBD共轭物的PBD药物部分(D)显示旁观者杀死效应。在这些实施例中，所述PBD药物部分是高度膜可渗透，而其水解产物具有低程度的渗透性且锁在细胞中。

[1629] 在一些实施例中，PBD共轭物的PBD药物部分(D)不为P-gp流出泵的减数。

[1630] 药学组合物

[1631] 还包括包含一或多种如本文公开的共轭物于可接受的载剂(如稳定剂、缓冲剂等)中的药学组合物。所述共轭物可通过标准方式，添加或不添加稳定剂、缓冲剂等，以形成药学组合物而施用和引入个体中。施用可以是局部(包括经眼和施用至黏膜，包括阴道和直肠递送)、经肺(例如，通过粉末或气溶胶的吸入或吹入，包括通过喷雾器)、气管内、鼻内、表皮和透皮、经口或肠胃外施用，包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注或颅内，例如，鞘内或心室内施用。所述共轭物可经调配并用作用于可注射施用的无菌溶液和/或悬浮液；用于在注射/输注之前复水的冻干粉；局部组合物；如用于经口施用的锭剂、胶囊或酏剂；或用于直肠施用的栓剂，和所属领域中已知的其它组合物。

[1632] 本文描述的共轭物的药学组合物可与用于施用的使用说明一起包括于容器、包装或分配器中。

[1633] 在一些实施例中，组合物还可任选地含有多于一种针对治疗中的特定适应症的活性化合物，优选不彼此产生不利影响的具有互补活性的那些。或者，或另外，所述组合物可包含增强其功能的药剂，例如，细胞毒性剂、细胞介素、化学治疗剂或生长抑制剂。这些分子适合以针对预期目的有效的量存在于组合中。

[1634] 在一些实施例中，活性化合物(例如，本公开的共轭物或药物)是在组合治疗中施用，即，与其它药剂组合，例如，与适用于治疗病理学病症或失调症(如癌症、自体免疫失调症和发炎性疾病的各种形式)的治疗剂组合。术语“组合”在本上下文中意味着大体上共同(同时或依序)给予的药剂。如果依序给予，那么在开始施用第二化合物时，两种化合物的第一个在治疗位点在有效浓度下优选仍可检测。

[1635] 在一些实施例中，组合治疗可包括本文公开的一或多种共轭物与一或多种额外抗体(其可与用以形成共轭物的抗体相同或为不同抗体)的共调配和/或共施用。

[1636] 在一些实施例中，组合治疗可包括一或多种治疗剂和/或佐剂。在某些实施例中，额外治疗剂是小分子抑制剂、另一基于抗体的治疗、基于多肽或肽的治疗、基于核酸的治疗和/或其它生物制剂。

[1637] 在某些实施例中，额外治疗剂是细胞毒性剂、化学治疗剂、生长抑制剂、血管生成抑制剂、PARP(聚(ADP)-核糖聚合酶)抑制剂、烷化剂、抗代谢物、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、任何其它核酸破坏剂或免疫核查点抑制剂。在一个实施例中，用于治

疗癌症的治疗剂包括(但不限于)铂化合物(例如,顺铂或卡铂);紫杉烷(例如,紫杉醇或多西他赛);拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康或拓扑替康);蒽环霉素(例如,阿霉素(ADRIAMYCIN®)或脂质体阿霉素(DOXIL®));抗代谢物(例如,吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞);环磷酰胺;长春瑞滨(NAVELBINE®);六甲蜜胺;依弗酰胺(ifosfamide);依托泊苷;血管生成抑制剂(例如,贝伐单抗(Avastin®))、沙利多迈(thalidomide)、TNP-470、血小板因子4、干扰素或内皮抑素);PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼(Lynparza™));免疫核查点抑制剂,例如,靶向PD-1或PD-L的单株抗体((派姆单抗(Pembrolizumab)(Keytruda®)、阿托唑单抗(atezolizumab)(MPDL3280A)或纳武单抗(Nivolumab)(Opdivo®))或CTA-4(伊匹单抗(Yervoy®)、激酶抑制剂(例如,索拉菲尼(sorafenib)或埃罗替尼(erlotinib))、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib)或卡非佐米(carfilzomib))、免疫调节剂(例如,来那度胺或IL-2)、辐射剂、ALK抑制剂(例如,克里唑替尼(crizotinib)(Xalkori)、色瑞替尼(ceritinib)(Zykadia)、艾乐替尼(alectinib)(Alecensa)、达拉西普(dalantercept)(ACE-041)、布里加替尼(brigatinib)(AP26113)、恩曲替尼(entrectinib)(NMS-E628)、PF-06463922 TSR-011、CEP-37440和X-396)和/或其生物仿制剂和/或其组合。其它合适的药剂包括由所属领域技术人员认为是护理标准的药剂和/或所属领域技术人员众所周知的化学治疗剂。

[1638] 在一些实施例中,免疫核查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CTLA-4的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CTLA-4的单株抗体。在其它实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CTLA-4的人类或人类化抗体。在一个实施例中,所述抗CTLA-4抗体阻断CTLA-4对表现于抗原呈递细胞上的CD80(B7-1)和/或CD86(B7-2)的结合。针对CTLA-4的示例性抗体包括(但不限于)BristolMeyersSquibb的抗CTLA-4抗体伊匹单抗(也称为Yervoy®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101);抗CTLA4抗体、来自Millipore的纯系9H10;Pfizer的曲美莫单抗(CP-675,206,替昔单抗);和来自Abcam的抗CTLA4抗体纯系BNI3。

[1639] 在一些实施例中,抗CTLA-4抗体是下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个公开的抗CTLA-4抗体:WO 2001014424;WO 2004035607;US2005/0201994;EP 1212422 B1;WO2003086459;WO2012120125;WO2000037504;WO2009100140;WO200609649;WO2005092380;WO2007123737;WO2006029219;WO20100979597;WO200612168;和WO1997020574。额外的CTLA-4抗体是描述于以下中:美国专利案第5,811,097、5,855,887、6,051,227和6,984,720号;PCT公开案第WO 01/14424和WO 00/37504号;和美国公开案第2002/0039581和2002/086014号;和/或美国专利案第5,977,318、6,682,736、7,109,003和7,132,281号,以引用的方式结合在此)。在一些实施例中,所述抗CTLA-4抗体是(例如)公开于以下中的那些:WO 98/42752;美国专利案第6,682,736和6,207,156号;霍尔维茨(Hurwitz)等人,美国科学学院学报(Proc.Natl.Acad.Sci.USA),95(17):10067-10071(1998);卡马乔(Camacho)等人,临床医学杂志(J.Clin.Oncol.),22(145):摘要号2505(2004)(抗体CP-675206);莫克尔(Mokyr)等人,癌症研究(Cancer Res.),58:5301-5304(1998)(以引用的方式结合在此)。

[1640] 在一些实施例中,CTLA-4抑制剂是如WO1996040915中公开的CTLA-4配体。

[1641] 在一些实施例中,CTLA-4抑制剂是CTLA-4表现的核酸抑制剂。在一些实施例中,抗CTLA4 RNAi分子可采取由梅洛(Mello)和法尔(Fire)在PCT公开案第WO 1999/032619和WO 2001/029058号;美国公开案第2003/0051263、2003/0055020、2003/0056235、2004/265839、2005/0100913、2006/0024798、2008/0050342、2008/0081373、2008/0248576,和2008/055443号;和/或美国专利案第6,506,559、7,282,564、7,538,095,和7,560,438号(以引用的方式结合在此)中描述的分子的形式。在一些实例中,所述抗CTLA4 RNAi分子采取由Tuschl在欧洲专利案第EP 1309726号(以引用的方式结合在此)中描述的双股RNAi分子的形式。在一些实例中,所述抗CTLA4 RNAi分子采取由Tuschl在美国专利案第7,056,704和7,078,196号(以引用的方式结合在此)中描述的双股RNAi分子的形式。在一些实施例中,所述CTLA4抑制剂是PCT公开案第WO2004081021号中描述的适配体。

[1642] 另外,本发明的抗CTLA4 RNAi分子可采取由克鲁克(Crooke)在美国专利案第5,898,031、6,107,094、7,432,249,和7,432,250号和欧洲申请第EP0928290号(以引用的方式结合在此)中描述的RNA分子的形式。

[1643] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是PD-L1的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L1的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L1的单株抗体。在其它或额外实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L1的人类或人类化抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂减少一或多种免疫核查点蛋白(如PD-L1)的表现或活性。在另一实施例中,所述免疫核查点抑制剂减少PD-1与PD-L1之间的相互作用。示例性免疫核查点抑制剂包括抗体(例如,抗PD-L1抗体)、RNAi分子(例如,抗PD-L1 RNAi)、反义分子(例如,抗PD-L1反义RNA)、显性阴性蛋白(例如,显性阴性PD-L1蛋白)和小分子抑制剂。抗体包括单株抗体、人类化抗体、去免疫抗体和Ig融合蛋白。示例性抗PD-L1抗体包括纯系EH12。针对PD-L1的示例性抗体包括:Genentech的MPDL3280A(RG7446);来自BioXcell的抗小鼠PD-L1抗体纯系10F.9G2(目录号BE0101);来自Bristol Meyers Squibb的抗PD-L1单株抗体MDX-1105(BMS-936559)和BMS-935559;MSB0010718C;小鼠抗PD-L1纯系29E.2A3;和AstraZeneca的MEDI4736。在一些实施例中,所述抗PD-L1抗体是下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个中公开的抗PD-L1抗体:WO2013079174;CN101104640;WO2010036959;WO2013056716;WO2007005874;WO2010089411;WO2010077634;WO2004004771;WO2006133396;WO201309906;US20140294898;WO2013181634或WO2012145493。

[1644] 在一些实施例中,PD-L1抑制剂是PD-L1表现的核酸抑制剂。在一些实施例中,所述PD-L1抑制剂是公开于下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个中:WO2011127180或WO2011000841。在一些实施例中,所述PD-L1抑制剂是雷帕霉素。

[1645] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是PD-L2的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L2的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L2的单株抗体。在其它或额外实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-L2的人类或人类化抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂减少一或多种免疫核查点蛋白(如PD-L2)的表现或活性。在其它实施例中,所述免疫核查点抑制剂减少PD-1与PD-L2之间的相互作用。示例性免疫核查点抑制剂包括抗体(例如,抗PD-L2抗体)、RNAi分子(例如,抗PD-L2

RNAi)、反义分子(例如,抗PD-L2反义RNA)、显性阴性蛋白(例如,显性阴性PD-L2蛋白)和小分子抑制剂。抗体包括单株抗体、人类化抗体、去免疫抗体和Ig融合蛋白。

[1646] 在一些实施例中,PD-L2抑制剂是GlaxoSmithKline的AMP-224(Amplimmune)。在一些实施例中,所述PD-L2抑制剂是rHIgM12B7。

[1647] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是PD-L1的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-1的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-1的单株抗体。在其它实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PD-1的人类或人类化抗体。在一些实施例中,美国专利案第7,029,674、6,808,710号;或美国专利申请第20050250106和20050159351号中公开的具有PD-1生物活性的抑制剂(或其配体)可用于本文提供的组合中。针对PD-1的示例性抗体包括:来自BioXcell的抗小鼠PD-1抗体纯系J43(目录号BE0033-2);来自BioXcell的抗小鼠PD-1抗体纯系RMP1-14(目录号BE0146);小鼠抗PD-1抗体纯系EH12;Merck的MK-3475抗小鼠PD-1抗体(Keytruda®、派姆单抗、兰布利单抗(lambrolizumab)、h409A1 1);和AnaptysBio的抗PD-1抗体,被称为ANB011;抗体MDX-1 106(ONO-4538);Bristol Meyers Squibb的人类IgG4单株抗体纳武单抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106);AstraZeneca的AMP-514,和AMP-224;和匹利珠单抗(Pidilizumab)(CT-011或hBAT-1),CureTechLtd。

[1648] 额外的示例性抗PD-1抗体是由戈德堡(Goldberg)等人,血液(Blood)110(1):186-192(2007);汤普森(Thompson)等人,临床癌症研究(Clin.Cancer Res.)13(6):1757-1761(2007);和克曼(Korman)等人,国际申请第PCT/JP2006/309606号(公开案第WO 2006/121168 A1号)描述,其中的每一个是以引用的方式明确结合在此。在一些实施例中,所述抗PD-1抗体是下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个中公开的抗PD-1抗体:WO0014557;WO2011110604;WO2008156712;US2012023752;WO2011110621;WO2004072286;WO2004056875;WO20100036959;WO2010029434;WO201213548;WO2002078731;WO2012145493;WO2010089411;WO2001014557;WO2013022091;WO2013019906;WO2003011911;US20140294898;和WO2010001617。

[1649] 在一些实施例中,PD-1抑制剂是如WO200914335(以引用的方式结合在此)中公开的PD-1结合蛋白。

[1650] 在一些实施例中,PD-1抑制剂是如WO2013132317(以引用的方式结合在此)中公开的PD-1的拟肽物抑制剂。

[1651] 在一些实施例中,PD-1抑制剂是抗小鼠PD-1 mAb:纯系J43,BioXCell(West Lebanon,N.H.)。

[1652] 在一些实施例中,PD-1抑制剂是用于治疗某些恶性肿瘤的临床研究中测试的PD-L1蛋白、PD-L2蛋白或片段,和抗体MDX-1 106(ONO-4538)(布拉汉姆(Brahmer)等人,临床肿瘤学杂志(J Clin Oncol.)2010 28(19):3167-75,Epub 2010年6月1日)。如上文讨论,其它阻断抗体可由熟练技工基于PD-1与PD-L1/PD-L2之间的相互作用的已知域容易地识别和制备。在一些实施例中,对应于PD-1或PD-L1/PD-L2的IgV区域(或对应于此区域的一部分)的肽可用作抗原以使用所属领域中众所周知的方法开发阻断抗体。

[1653] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是IDO1的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对IDO1的小分子。针对IDO1的示例性小分子包括:Incyte的

INCB024360、NSC-721782(也称为1-甲基-D-色氨酸)和Bristol Meyers Squibb的F001287。

[1654] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是LAG3(CD223)的抑制剂。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对LAG3的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对LAG3的单株抗体。在其它或额外实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对LAG3的人类或人类化抗体。在额外的实施例中,针对LAG3的抗体阻断LAG3与主要组织兼容性复合物(MHC)II类分子的相互作用。针对LAG3的示例性抗体包括:来自eBioscience的抗Lag-3抗体纯系eBioC9B7W(C9B7W);来自LifeSpanBiosciences的抗Lag3抗体LS-B2237;来自Immutep的IMP321(ImmuFact);抗Lag3抗体BMS-986016;和LAG-3嵌合抗体A9H12。在一些实施例中,所述抗LAG3抗体是下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个中公开的抗LAG3抗体:WO2010019570;WO2008132601;或WO2004078928。

[1655] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对TIM3(也称为HAVCR2)的抗体。在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对TIM3的单株抗体。在其它或额外实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对TIM3的人类或人类化抗体。在额外的实施例中,针对TIM3的抗体阻断TIM3与半乳凝素-9(Gal9)的相互作用。在一些实施例中,所述抗TIM3抗体是下列专利公开案(以引用的方式结合在此)中的任何一个中公开的抗TIM3抗体:WO2013006490;WO201155607;WO2011159877;或WO200117057。在另一实施例中,TIM3抑制剂是WO2009052623中公开的TIM3抑制剂。

[1656] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对B7-H3的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是MGA271。

[1657] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对MR的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是利丽单抗(Lirilumab)(IPH2101)。在一些实施例中,针对MR的抗体阻断KIR与HLA的相互作用。

[1658] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD137(也称为4-1BB或TNFRSF9)的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是乌瑞鲁单抗(urelumab)(BMS-663513,Bristol Meyers Squibb)、PF-05082566(抗4-1BB,PF-2566,Pfizer)或XmAb-5592(Xencor)。在一个实施例中,抗CD137抗体是美国公开申请第US 2005/0095244号中公开的抗体;已发证的美国专利案第7,288,638号中公开的抗体(如20H4.9-IgG4[1007或BMS-663513]或20H4.9-IgG1[BMS-663031]);已发证的美国专利案第6,887,673号中公开的抗体[4E9或BMS-554271];已发证的美国专利案第7,214,493号中公开的抗体;已发证的美国专利案第6,303,121号中公开的抗体;已发证的美国专利案第6,569,997号中公开的抗体;已发证的美国专利案第6,905,685号中公开的抗体;已发证的美国专利案第6,355,476号中公开的抗体;已发证的美国专利案第6,362,325号中公开的抗体[1D8或BMS-469492;3H3或BMS-469497;或3E1];已发证的美国专利案第6,974,863号中公开的抗体(如53A2);或已发证的美国专利案第6,210,669号中公开的抗体(如1D8、3B8或3E1)。在另一实施例中,所述免疫核查点抑制剂是WO 2014036412中公开的。在另一实施例中,针对CD137的抗体阻断CD137与CD137L的相互作用。

[1659] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对PS的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是巴维昔单抗。

[1660] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD52的抗体。在一个实施例中,所

述免疫核查点抑制剂是阿仑单抗。

[1661] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD30的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是贝伦妥单抗维多汀(brentuximab vedotin)。在另一实施例中,针对CD30的抗体阻断CD30与CD30L的相互作用。

[1662] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD33的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是吉妥单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)。

[1663] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD20的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是替伊莫单抗噻西坦(ibritumomab tiuxetan)。在另一实施例中,所述免疫核查点抑制剂是阿法单抗。在另一实施例中,所述免疫核查点抑制剂是利妥昔单抗。在另一实施例中,所述免疫核查点抑制剂是托西莫单抗。

[1664] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对CD27(也称为TNFRSF7)的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是CDX-1127(Celldex Therapeutics)。在另一实施例中,针对CD27的抗体阻断CD27与CD70的相互作用。

[1665] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对OX40(也称为TNFRSF4或CD134)的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是抗OX40小鼠IgG。在另一实施例中,针对OX40的抗体阻断OX40与OX40L的相互作用。

[1666] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是TRX518(GITR,Inc.)。在另一实施例中,针对GITR的抗体阻断GITR与GITRL的相互作用。

[1667] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对可诱导T细胞共刺激因子(ICOS,也称为CD278)的抗体。在一个实施例中,所述免疫核查点抑制剂是MEDI570(MedImmune,LLC)或AMG557(Amgen)。在另一实施例中,针对ICOS的抗体阻断ICOS与ICOSL和/或B7-H2的相互作用。

[1668] 在一些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是针对BTLA(CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM的抑制剂。如本文别处的描述,免疫核查点抑制剂可以是一或多种结合蛋白、结合至免疫核查点分子的抗体(或其片段或变体)、下调免疫核查点分子的表现的核酸或结合至免疫核查点分子的任何其它分子(即,小有机分子、拟肽物、适配体等)。在一些实例中,BTLA(CD272)的抑制剂是HVEM。在一些实例中,CD160的抑制剂是HVEM。在一些实例中,2B4的抑制剂是CD48。在一些实例中,LAIR1的抑制剂是胶原。在一些实例中,TIGHT的抑制剂是CD112、CD113或CD155。在一些实例中,CD28的抑制剂是CD80或CD86。在一些实例中,LIGHT的抑制剂是HVEM。在一些实例中,DR3的抑制剂是TL1A。在一些实例中,CD226的抑制剂是CD155或CD112。在一些实例中,CD2的抑制剂是CD48或CD58。在一些实例中,SLAM是自我抑制且SLAM的抑制剂为SLAM。

[1669] 在某些实施例中,免疫核查点抑制剂抑制核查点蛋白,其包括(但不限于)CTLA4(细胞毒性T-淋巴细胞抗原4,也称为CD152)、PD-L1(程序性细胞死亡1配体1,也称为CD274)、PDL2程序性细胞死亡蛋白2)、PD-1(程序性细胞死亡蛋白1,也称为CD279)、B-7家族配体(B7-H1、B7-H3、B7-H4)BTLA(B和T淋巴细胞弱化子,也称为CD272)、HVEM、TIM3(T细胞膜蛋白3)、GAL9、LAG-3(淋巴细胞活化基因-3;CD223)、VISTA、KIR(杀手免疫球蛋白受体)、2B4(也称为CD244)、CD160、CGEN-15049、CHK1(核查点激酶1)、CHK2(核查点激酶2)、A2aR(腺苷

酸A2a受体)、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1(吲哚胺2,3-二氧酶1)、IDO2(吲哚胺2,3-二氧酶2)、ICOS(可诱导T细胞共刺激因子)、LAIR1、LIGHT(也称为TNFSF14,TNF家族成员)、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、OX40(也称为肿瘤坏死因子受体超家族,成员4,TNFRSF4,和CD134)和其配体OX40L(CD252)、SLAM、TIGHT、VTCN1或其组合。

[1670] 在某些实施例中,免疫核查点抑制剂与核查点蛋白的配体相互作用,所述核查点蛋白包含CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7家族配体、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(可诱导T细胞共刺激因子)、LAIR1、LIGHT、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、OX-40、SLAM、TIGHT、VTCN1或其组合。

[1671] 在某些实施例中,免疫核查点抑制剂抑制核查点蛋白(包含CTLA-4、PDL1、PD1或其组合)。

[1672] 在某些实施例中,免疫核查点抑制剂抑制核查点蛋白(包含CTLA-4和PD1或其组合)。

[1673] 在某些实施例中,免疫核查点抑制剂包含派姆单抗(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、匹利珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1 105、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、伊匹单抗、利丽单抗、阿托唑单抗、阿利库单抗(avelumab)、曲美莫单抗或其组合。

[1674] 在某些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是纳武单抗(BMS-936558)、伊匹单抗、派姆单抗、阿托唑单抗、曲美莫单抗、德瓦鲁单抗、阿利库单抗或其组合。

[1675] 在某些实施例中,所述免疫核查点抑制剂是派姆单抗。

[1676] 药学组合物或调配物是指呈适用于施用(例如,全身施用)至细胞或个体(包括,例如人类)中的形式的组合物或调配物。合适的形式部分取决于用途或进入途径,例如经口、吸入、透皮或通过注射/输注。这些形式不应阻止组合物或调配物达到靶细胞(即,需递送药物的细胞)。在一些实施例中,注射至血流内的药学组合物应为可溶的。其它因素已为所属领域中已知,且包括如毒性和阻止组合物或调配物发挥其效应的形式的考虑。

[1677] “全身施用”意味着共轭物在血流中的体内全身吸收或聚集,接着分布于整个身体。导致全身吸收的施用途径包括(但不限于):静脉内、皮下、腹膜内、吸入、经口、肺内和肌内。这些施用途径中的每一个将所述共轭物曝露于可触及的病变组织。已显示活性剂进入循环内的速率随分子量或尺寸而变化。本发明的共轭物的用途可将药物定位递送于某些细胞中,如通过PBRM的特异性递送于癌细胞中。

[1678] “药学上可接受的调配物”意味着容许将所述共轭物有效分布于最适合其所需活性的身体位置中的组合物或调配物。在一个实施例中,有效递送发生在由网状内皮组织系统或产生脱靶结合(其可导致效用或毒性减小)进行清除之前。适用于与共轭物调配的药剂的非限制性实例包括:P-糖蛋白抑制剂(如PluronicP85),其可增强活性剂进入CNS内;生物可降解聚合物,如用于在脑内移植后缓释递送的聚(DL-乳酸交酯-共乙交酯)微球;和负载奈米颗粒,如由聚氰基丙烯酸丁酯制成的那些,其可跨血脑屏障递送活性剂且可改变神经元摄取机制。

[1679] 本文还包括经制备用于储存或施用的药学组合物,其包括含于药学上可接受的载

剂或稀释剂中的药学有效量的所需共轭物。用于治疗用途的可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂已为医药领域中众所周知。在一些实施例中，可提供缓冲剂、防腐剂、增积剂、分散剂、稳定剂、染料。另外，可使用抗氧化剂和悬浮剂。合适的载剂、稀释剂和/或赋形剂的实例包括(但不限于)：(1)杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水，pH约6.5，其将含有约1mg/ml至25mg/ml人血清白蛋白，(2)0.9％盐水(0.9％w/vNaCl)，和(3)5％(w/v)右旋糖。

[1680] 如本文使用，术语“药学上有效量”是指医药制剂治疗、改善或预防已经识别的疾病或病症，或显示可检测的治疗或抑制效应的量。所述效应可通过所属领域中已知的任何分析方法检测。用于个体的精确有效量将取决于所述个体的体重、体型和健康情况；病症的性质和程度；和经选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。用于给定状况的药学上有效量可通过于临床医师的技能和判断内的例行实验确定。在一优选方面中，所述疾病或病症可通过基因沉默治疗。

[1681] 就任何共轭物来说，药学上有效量最初可在(例如)肿瘤细胞的细胞培养分析中，或在动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中进行评估。所述动物模型还可用以测定施用的适当浓度范围和途径。然后，这些信息可用以确定适用于在人类中施用的剂量和途径。治疗/预防效用和毒性可通过标准医药程序在细胞培养或实验动物中测定，例如，ED_{50}(在50％的群体中治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50％的群体致死的剂量)。毒性与治疗效应之间的剂量比率是治疗指数，且其可表示为比率LD_{50}/ED_{50}。优选的是显示大治疗指数的药学组合物。剂量可取决于采用的剂型、病患的敏感性和施用途径而在这一范围内变化。

[1682] 在一些实施例中，可使用Cell titer Glo评估药物或其衍生物、药物-共轭物或PBRM-药物共轭物抑制数种细胞系中的肿瘤生长的能力。剂量反应曲线可使用SoftMax Pro软件产生和IC_{50}值可判定自四参数曲线拟合。采用的细胞系可包括那些为PBRM的标靶的细胞系和不为测试共轭物中所含的PBRM的标靶的对照细胞系。

[1683] 在一个实施例中，共轭物是经调配用于通过注射(包括使用惯用插管技术或输注)进行肠胃外施用。用于注射的调配物可以单位剂型呈现，例如，与经添加的防腐剂一起含于安瓿或多剂量容器中。共轭物可含于无菌介质以肠胃外形式施用。取决于使用的媒剂和浓度，可将共轭物悬浮或溶解于媒剂中。有利地，可将佐剂(如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂)溶解于媒剂中。如本文使用的术语“肠胃外”包括经皮、皮下、血管内(例如，静脉内)、肌内或鞘内注射或输注技术和类似途径。另外，提供包含共轭物和药学上可接受的载剂的医药调配物。所述共轭物中的一或多个可与一或多种非毒性药学上可接受的载剂和/或稀释剂和/或佐剂和任选地其它活性成分共同存在。

[1684] 无菌可注射制剂还可以是在非毒性亲代可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如，呈于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌固定油惯常用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的，可采用温和固定油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外，发现脂肪酸(如油酸)可用于可注射的制剂中。

[1685] 本文描述的共轭物和组合物可以适当的形式施用，优选肠胃外施用，更优选静脉内。就肠胃外施用来说，共轭物或组合物可以是无菌水溶液或无菌非水溶液、悬浮液或乳液。丙二醇、植物油和可注射有机酯(如油酸乙酯)可用作溶剂或媒剂。组合物还可含有佐剂、乳化剂或分散剂。

[1686] 每天每公斤体重约0.001mg与约140mg之间级别的剂量程度是适用于治疗上文表示的病症(在每天每个体约0.05mg与约7g之间)。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.001mg/kg至约100mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.01mg/kg至约15mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.1mg/kg与约15mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.1mg/kg与约20mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,施用的剂量是在约0.1mg/kg至约5mg/kg或约0.1mg/kg至约10mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,施用的剂量是在约1mg/kg至约15mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,施用的剂量是在约1mg/kg至约10mg/kg个体体重之间。可与载剂材料组合以产生单一剂型的共轭物的量取决于治疗的宿主和特定施用模式而变化。剂量单位形式可一般含有在约0.001mg与约100mg之间;在约0.01mg与约75mg之间;或在约0.01mg与约50mg之间;或在约0.01mg与约25mg之间的共轭物。

[1687] 就静脉内施用来说,剂量程度可包含前述段落中描述的范围,或自每kg动物体重约0.01至约200mg的共轭物。一方面,组合物可包括自每kg动物体重约1至约100mg的共轭物。另一方面,施用的量将在自约0.1至约25mg化合物/kg体重的范围内。

[1688] 在一些实施例中,共轭物可如下施用。共轭物可每天给予,历时约5天,每天i.v.推注,历时约5天,或连续输注,历时约5天。

[1689] 或者,共轭物可每周一次施用,历时六周或更久。作为另一选择,共轭物可每两周一次或每三周一次施用。推注剂量是以其中可添加约5至约10ml人血清白蛋白的约50至约400ml生理盐水给予。连续输注是每24小时周期以其中可添加约25至约50ml人血清白蛋白的约250至约500ml生理盐水给予。

[1690] 在一些实施例中,治疗后约一周至约四周,病患可接受第二疗程的治疗。关于施用途径、赋形剂、稀释剂、剂量和次数的具体临床方案可由熟练技工根据临床情况证明确定。

[1691] 在其它实施例中,治疗有效量可基于另一固定时间表提供,即,每天、每周、每月或每年,或基于不固定时间表以变化的施用日、周、月等。或者,打算施用的治疗有效量可变化。在一个实施例中,用于第一剂量的治疗有效量是高于用于后续剂量中的一或多个的治疗有效量。在另一实施例中,用于第一剂量的治疗有效量是低于用于后续剂量中的一或多个的治疗有效量。相等剂量可在各种时间周期内施用,包括(但不限于)约每2小时、约每6小时、约每8小时、约每12小时、约每24小时、约每36小时、约每48小时、约每72小时、约每周、约每两周、约每三周、约每个月和约每两个月。对应于完整疗程的剂量的数目和频率将根据相关监管机构的建议和保健医师的判断确定。本文描述的治疗有效量是指针对给定时间周期施用的总数;即,如果施用多于一种不同的本文描述的共轭物,那么治疗有效量对应于施用的总数。应了解用于特定个体的具体剂量程度取决于各种因素,包括特定共轭物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、与其它活性剂的组合、和接受治疗的特定疾病的严重性。

[1692] 在一些实施例中,本文公开的共轭物的治疗有效量一般涉及达成治疗目标所需的量。如上文表示,这可以是在抗体与其靶向抗原之间的结合作用,在某些实例中,干扰标靶发挥作用。需施用的量将另外取决于抗体对其特异性抗原的结合亲和力,且还将取决于施用的抗体自施用所述抗体的其它个体的游离体积耗尽的速率。本文公开的共轭物的治疗有效剂量的常用范围可以是(以非限制性实例说明的方式)自约0.1mg/kg体重至约50mg/kg体

重、自约0.1mg/kg体重至约100mg/kg体重或自约0.1mg/kg体重至约150mg/kg体重。常用给药频率可介于(例如)自每天两次至每月一次(例如,每天一次、每周一次、每隔一周一次、每3周一次或每月一次)。例如,本文公开的共轭物可以约0.1mg/kg至约20mg/kg(例如,0.2mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg或20mg/kg)施用(例如,作为单一剂量每周、每隔2周、每隔3周或每月施用)。例如,本文公开的共轭物可以约0.1mg/kg至约20mg/kg(例如,0.2mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、19mg/kg或20mg/kg)施用(例如,作为单一剂量每周、每2周、每3周或每月施用)以治疗癌症。

[1693] 就向非人类动物的施用来说,还可以将共轭物添加至动物饲料或饮用水。可便利地调配动物饲料和饮用水使得动物随其饮食吸收治疗适当量的共轭物。还可便利地将共轭物呈现为预混料用于添加至饲料或饮用水。

[1694] 共轭物还可以与其它治疗化合物组合向个体施用以增加整体治疗效应。使用多种化合物以治疗适应症可增加有益效应同时减少副作用的存在。在一些实施例中,共轭物是与化学治疗剂(如美国专利案第7,303,749号中公开的那些)组合使用。在其它实施例中,化学治疗剂包括(但不限于)来曲唑(letrozole)、奥沙利铂、多西他赛、5-FU、拉帕替尼(lapatinib)、卡培他滨(capecitabine)、甲酰四氢叶酸、埃罗替尼、帕妥珠单抗、贝伐单抗和吉西他滨。

[1695] 本公开还提供包含充满一或多种本公开的共轭物和/或组合物(包括一或多种化学治疗剂)的一或多个容器的医药试剂盒。这些试剂盒还可包括(例如)其它化合物和/或组合物;用于施用所述化合物和/或组合物的装置;和呈由管理药物或生物产品的制造、用途或销售的政府机构规定的形式的书面说明。本文描述的组合物可作为单一剂量或针对连续或周期性不连续施用进行包装。就连续施用来说,包装或试剂盒可包括各剂量单位(例如,上文描述或用于药物递送的溶液或其它单位)的共轭物,和任选地用于历时既定时间长度或按照规定,每天、每周或每月施用剂量的说明。如果需随时间改变组合物的浓度、所述组合物的组分的浓度、或共轭物或药剂于组合物内的相对比率,那么包装或试剂盒可含有提供所需可变性的一系列剂量单位。

[1696] 所属领域中已知用于针对定期口服分配医药制剂的许多包装或试剂盒。在一个实施例中,所述包装具有用于各周期的表示。在另一实施例中,所述包装是经标记的泡罩包装、刻度盘分配器包装或瓶子。试剂盒的包装方式本身可适用于施用,如注射器、移液管、滴眼器或其它这些装置,调配物可自所述装置施用至身体受影响的区域、注射至个体内或甚至施用至所述试剂盒的其它组分并与所述试剂盒的其它组分混合。

[1697] 使用方法

[1698] 一些方面,本公开提供通过施用药学有效量的本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))治疗有需要个体(优选哺乳动物,最优选人类且包括男性、女性、婴儿、儿童和成人)的方法。在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))是以可溶的线性聚合物、共聚物、共轭物、胶体、颗粒、凝胶、固体产品、纤维、薄膜等形式施用。本公开

的生物可降解生物兼容性共轭物在受控制的药物释放的系统中可用作药物载剂和药物载剂组分,用作用于低侵入性外科手术的制剂等。医药调配物可以是可注射、可移植等。

[1699] 一些方面,本公开提供治疗或预防有需要个体中的疾病或失调症的方法,所述方法包括向所述个体施用药学有效量的本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC));其中所述共轭物一经生物降解即释放一或多种PBD药物部分。

[1700] 在一些实施例中,打算治疗的疾病或失调症是过度增生性疾病,例如,癌症。

[1701] 在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))可体外、体内和/或离体施用以治疗病患和/或调整所选细胞群体(包括例如癌症)的生长。

[1702] 一些方面,本公开提供治疗癌症的方法,其包括向个体施用药学有效量的本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))。在一些实施例中,可用本公开的共轭物治疗的癌症的特定类型包括(但不限于):(1)实体肿瘤,包括(但不限于)纤维肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰脏癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓质癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆斯肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、多形式星形细胞瘤、神经管胚细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、寡树突神经胶细胞瘤、脑脊髓膜瘤、皮肤癌、黑色素瘤,神经胚细胞瘤和视网膜胚细胞瘤;(2)血源性癌症,包括(但不限于)急性淋巴细胞白血病“ALL”、急性淋巴细胞B细胞白血病、急性淋巴细胞T细胞白血病、急性骨髓胚细胞性白血病“AML”、急性前髓细胞白血病“APL”、急性单核母细胞性白血病、急性红白血病白血病、急性巨核母细胞白血病、急性骨髓单核球性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓性白血病“CML”、慢性淋巴细胞性白血病“CLL”、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性和慢性白血病,例如,淋巴母细胞性骨髓性和淋巴细胞性骨髓性白血病;和(3)淋巴瘤,如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特罗姆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链疾病和真性红细胞增多症(Polycythemia vera)。

[1703] 在一些实施例中,本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))可体外、体内和/或离体施用以治疗自体免疫疾病。

[1704] 一些方面,本公开提供治疗自体免疫疾病的方法,其包括向个体施用药学有效量的本公开的共轭物(例如,抗体-药物共轭物(ADC))。在一些实施例中,可用本公开的共轭物治疗的自体免疫疾病包括(但不限于)全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣和多发性硬化;移植排斥,如肾移植排斥、肝移植排斥、肺移植排斥、心脏移植排斥和骨髓移植排斥;移植物抗宿主疾病;病毒感染,如CMV感染、HIV感染和AIDS;和寄生虫感染,如梨形鞭毛虫症、变形虫病、血吸虫病和类似疾病。

[1705] 一些方面,本公开提供本文公开的共轭物,其用于制造适用于治疗或减轻失调症(如,以细胞的异常生长(例如,癌症)为特征)的严重性的药剂。

[1706] 在一些实施例中,将PBD药物部分局部递送至特定靶细胞、组织或器官。

[1707] 一些方面,本公开提供治疗个体的疾病或失调症的方法,其包括制备至少一种本

公开的共轭物的水调配物并在所述个体中肠胃外注射所述调配物。

[1708] 一些方面，本公开提供治疗个体的疾病或失调症的方法，其包括制备包含至少一种本公开的共轭物的移植物，并将所述移植物移植至所述个体内。在一些实施例中，所述移植物是生物可降解的凝胶基质。

[1709] 一些方面，本公开提供用于治疗有需要个体的方法，其包括根据上文描述的方法施用共轭物。

[1710] 一些方面，本公开提供用于在个体中诱发免疫反应的方法，其包括如上文描述的方法中施用共轭物。

[1711] 一些方面，本公开提供诊断个体的疾病的方法，其包括以下步骤：

[1712] 施用本公开的共轭物，其中所述共轭物进一步包含可检测分子；并且

[1713] 检测所述可检测分子。

[1714] 在一些实施例中，检测可检测分子的步骤是非侵入性地进行。在一些实施例中，检测可检测分子的步骤是使用合适的成像设备进行。

[1715] 在一些实施例中，本公开提供一种用于治疗动物的方法，其包括向所述动物施用作为填充物的本公开的生物可降解生物兼容性共轭物，以用于其中已去除肿瘤或生长的手术创伤。所述生物可降解生物兼容性共轭物填充物将在恢复期间置换肿瘤部位且随着创伤愈合而降解并消散。

[1716] 在一些实施例中，本公开的可溶性或胶体共轭物是静脉内施用。在一些实施例中，本公开的可溶性或胶体共轭物是通过局部(例如，皮下、肌内)注射施用。在一些实施例中，本公开的固体共轭物(例如，颗粒、移植物、药物递送系统)是通过移植或注射施用。

[1717] 在一些实施例中，施用包含可检测标记的本公开的共轭物以研究标记分布在动物体内的模式和动力学。

[1718] 在一些实施例中，共轭物是与用于体内监测的诊断标记缔合。

[1719] 上文描述的共轭物可用于动物的治疗、预防和分析(诊断)治疗。预期所述共轭物一般用于肠胃外施用，但在一些情况下可通过其它途径施用。

[1720] 在一些实施例中，可溶性或胶体共轭物是静脉内施用。在另一实施例中，可溶性或胶体共轭物是通过局部(例如，皮下、肌内)注射施用。在另一实施例中，固体共轭物(例如，颗粒、移植物、药物递送系统)是通过移植或注射施用。

[1721] 在另一实施例中，施用包含可检测标记的共轭物以研究标记分布在动物体内的模式和动力学。

[1722] 在一些实施例中，本文公开的共轭物中的任何一个或多个可用以实践本文描述的方法中的任何一个。

[1723] 诊断和预防调配物

[1724] 本文公开的PBD抗体药物共轭物是用于诊断和预防调配物中。在一个实施例中，本文公开的PBD抗体药物共轭物是向有发展上述疾病(例如(但不限于)癌症)中的一或多个的风险的病患施用。病患或器官对上述适应症中的一或多个的倾向性可使用基因型、血清学或生物化学标志物确定。

[1725] 在本公开的另一实施例中，本文公开的PBD抗体药物共轭物是向经诊断患有与上述疾病(例如(但不限于)癌症)中的一或多个相关联的临床适应症的人类个体施用。一经诊

断，施用本文公开的PBD抗体药物共轭物以减轻或逆转与上述疾病中的一或多个相关联的临床适应症的效应。除非本文另有表示或与上下文明显矛盾，否则本文描述的所有方法可以任何合适的顺序进行。除非本文另有明确要求，否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“如”)的使用仅打算更好地阐述本发明且不应视为对权利要求书的范围的限制。说明书中的任何语言都不应视为表示任何未要求的组件为要求的内容所必需。

[1726] 定义

[1727] 如本文使用，“烷基”、“C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6烷基”或“C_1-C_6烷基”打算包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线性)饱和脂肪族烃基和C_3、C_4、C_5或C_6分支链饱和脂肪族烃基。在一些实施例中，C_1-C_6烷基打算包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6烷基。烷基的实例包括具有一至六个碳原子的部分，如(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基或正己基。

[1728] 在某些实施例中，直链或分支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如，就直链来说，C_1-C_6，就分支链来说，C_3-C_6)，和在另一实施例中，直链或分支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[1729] 如本文使用，术语“环烷基”是指具有3至30个碳原子(例如，C_3-C_{10})的饱和或不饱和非芳香族烃单环或多环(例如，稠合、桥接或螺环)系统。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。术语“杂环烷基”是指具有一或多个杂原子(如O、N、S、P或Se)作为环原子的饱和或不饱和非芳香族环系统，如3至8元单环形、7至12元双环形(稠合、桥接或螺环)或11至14元三环形环系统(稠合、桥接或螺环)，其具有(例如)1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6个杂原子，或例如，1、2、3、4、5或6个杂原子，除非本文另有规定，否则所述杂原子独立地选自由氮、氧和硫组成的群组。杂环烷基的实例包括(但不限于)哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、异噁唑啶基、三唑啶基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷基、3’H-螺[环己烷-1,1’-异苯并呋喃]-基、7’H-螺[环己烷-1,5’-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3’H-螺[环己烷-1,1’-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基等。在多环形非芳香族环的情况下，所述环中仅一个必需是非芳香族的(例如，1,2,3,4-四氢萘基或2,3-二氢吲哚)。术语“亚环烷基”和“亚杂环烷基”分别是指对应的二价基团。

[1730] 术语“任选地经取代的烷基”是指未经取代的烷基或具有烃骨架的一或多个碳上的一或多个氢原子经指定取代基置换的烷基。在一些实施例中，这些取代基可包括烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、胍基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨

磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳香族或杂芳香族部分。

[1731] 如本文使用，“烷基连接基团”或“亚烷基连接基团”打算包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线性或分支链)饱和二价脂肪族烃基和C_3、C_4、C_5或C_6分支链饱和脂肪族烃基。在一些实施例中，C_1-C_6亚烷基连接基团打算包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6亚烷基连接基团。亚烷基连接基团的实例包括具有一至六个碳原子的部分，如(但不限于)甲基(-CH_2-)、乙基(-CH_2CH_2-)，正丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、异丙基(-$CHCH_3CH_2$-)，正丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、仲丁基(-$CHCH_3CH_2CH_2$-)、异丁基(-$C(CH_3)_2CH_2$-)，正戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、仲戊基(-$CHCH_3CH_2CH_2CH_2$-)或正己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。

[1732] “烯基”包括长度和可能的取代类似于上文描述的烷基，但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。在一些实施例中，术语“烯基”包括直链烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和分支链烯基。

[1733] 在某些实施例中，直链或分支链烯基在其骨架中具有六个或更少的碳原子(例如，就直链来说，C_2-C_6，就分支链来说，C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包括含有二至六个碳原子的烯基。术语“C_3-C_6”包括含有三至六个碳原子的烯基。

[1734] 术语“任选地经取代的烯基”是指未经取代的烯基或一或多个烃骨架碳原子上的一或多个氢原子经指定取代基置换的烯基。在一些实施例中，这些取代基可包括烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。

[1735] “炔基”包括长度和可能的取代类似于上文描述的烷基，但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。在一些实施例中，“炔基”包括直链炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和分支链炔基。在某些实施例中，直链或分支链炔基在其骨架中具有六个或更少的碳原子(例如，就直链来说，C_2-C_6，就分支链来说，C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包括含有二至六个碳原子的炔基。术语“C_3-C_6”包括含有三至六个碳原子的炔基。

[1736] 术语“任选地经取代的炔基”是指未经取代的炔基或一或多个烃骨架碳原子上的一或多个氢原子经指定取代基置换的炔基。在一些实施例中，这些取代基可包括烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。

[1737] 其它任选地经取代的部分(如任选地经取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)

包括未经取代的部分和具有指定取代基中的一或多个的部分。在一些实施例中，经取代的杂环烷基包括经一或多个烷基取代的那些，如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[1738] “芳基”包括具有芳香族性的基团，包括具有一或多个芳香族环且环结构中不含有任何杂原子的“共轭”或多环形系统。实例包括苯基、萘基等。术语“亚芳基”是指对应的二价基团，如亚苯基。

[1739] “杂芳基”是如上文定义的芳基，只是环结构中具有一至四个杂原子，且还可以称为“芳基杂环”或“杂芳香族化合物”。如本文使用，术语“杂芳基”打算包括稳定的芳香族杂环形环，如稳定的5、6或7元单环形或7、8、9、10、11或12元双环形芳香族杂环形环，其由碳原子和一或多个杂原子组成，例如，1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6个杂原子，或例如，1、2、3、4、5或6个杂原子，独立地选自由氮、氧和硫组成的群组。氮原子可经取代或未经取代(即，N或NR，其中R是H或如定义的其它取代基)。氮和硫杂原子可任选地经氧化(即，N→O和S(O)$_p$，其中p＝1或2)。应注意芳香族杂环中S和O原子的总数不大于1。

[1740] 杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。术语“亚杂芳基”是指对应的二价基团。

[1741] 此外，术语“芳基”和“杂芳基”包括多环形芳基和杂芳基，例如，三环形、双环形，例如，萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吲哚嗪。

[1742] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可于一或多个环位置(例如，成环碳或杂原子，如N)经如上文描述的这些取代基取代，在一些实施例中，取代基为烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基烷基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基硫羰基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。芳基和杂芳基还可以与脂环族或杂环形环(其是非芳香族的)稠合或桥接以便于形成多环形系统(例如，四氢化萘、亚甲基二氧基苯基，如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[1743] 如本文使用，“碳环”或“碳环环”打算包括具有规定数目的碳(其中的任何一个可以是饱和、不饱和或芳香族的)的任何稳定的单环形、双环形或三环形环。碳环包括环烷基和芳基。在一些实施例中，C_3-C_{14}碳环打算包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的单环形、双环形或三环形环。碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、劳基、苯基、萘基、二氢茚基、金刚烷基和四氢萘基。桥接环也包括在碳环的定义中，在一些实施例中，包括[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷和[4.4.0]二环癸烷和[2.2.2]二环辛烷。当一或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时，桥接环出现。在一些实施例中，桥环是一或两个碳原子。应注意桥始终将单环形环转化为三环形环。当环经桥接时，针对所述环列举的取代基还可以存在于所述桥上。还包括稠合环(例如，萘基、四氢萘基)和螺环。

[1744] 如本文使用，“杂环”或“杂环基”包括含有至少一个环杂原子(例如，1至4个选自N、O和S的杂原子)的任何环结构(饱和、不饱和或芳香族)。杂环包括杂环烷基和杂芳基。杂环的实例包括(但不限于)吗啉、吡咯啶、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、氧杂环丁烷、吡喃、四氢吡喃、氮杂环丁烷和四氢呋喃。

[1745] 杂环基的实例包括(但不限于)吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、呫吨基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、吲哚醌基、异苯并呋喃基、异呫吨基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基(例如，苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑5(4H)-酮、噁唑啶基、噁唑基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯氧甲酰基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、硫蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫吨基。

[1746] 如本文使用的术语“经取代”意味着指定原子上的任何一个或多个氢原子是经选自指定基团的基团取代，限制条件为不超过所述指定原子的正常化合价，且所述取代导致稳定化合物。当取代基是氧代或酮基(即，=O)时，所述原子上的2个氢原子经置换。酮基取代基不存在于芳香族部分上。如本文使用，环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如，C=C、C=N或N=N)。“稳定化合物”和“稳定结构”打算表示足够稳固以能够自反应混合物分离至有用纯度，并调配成有效治疗剂的化合物。

[1747] 当与取代基的结合显示跨环中连接两个原子的键时，这一取代基可结合至所述环中的任何原子。当列举取代基而不表示通过何种原子将这一取代基结合至具有给定式的化合物的其余部分时，这一取代基可通过此式中的任何原子结合。取代基和/或变量的组合是允许的，但仅在这些组合导致稳定化合物时。

[1748] 当任何变量(例如，R)在化合物的任何构成或式中出现多于一次时，其每次出现时的定义是独立于其在其它每次出现时的定义。因此，在一些实施例中，如果基团显示经0至2个R部分取代，那么所述基团可任选地经多达两个R部分取代且R在每次出现时是独立地选自R的定义。同样地，取代基和/或变量的组合是允许的，但仅在这些组合导致稳定化合物时。

[1749] 术语“羟基”包括具有-OH或-O⁻的基团。

[1750] 如本文使用，“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“全卤化”一般是指其中所有氢原子经卤素原子置换的部分。术语“卤烷基”或“卤烷氧基”是指经一或多个卤素原子取

代的烷基或烷氧基。

[1751] 如本文使用，术语“双-氧基-亚烷基”是指-O-亚烷基-O-，其中亚烷基可以是直链或分支链，例如，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)_2-$或$-(CH_2)_2-$。

[1752] 术语“羰基”包括含有以双键连接至氧原子的碳的化合物或部分。含有羰基的部分的实例包括(但不限于)醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[1753] 术语“羧基”是指-COOH或其C_1-C_6烷基酯。

[1754] “酰基”包括含有酰基(R-C(O)-)或羰基的部分。“经取代的酰基”包括其中一或多个氢原子经以下置换的酰基：在一些实施例中，烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。

[1755] “芳酰基”包括具有结合至羰基的芳基或杂芳香族部分的部分。芳酰基的实例包括苯基羧基、萘基羧基等。

[1756] “烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫烷氧基烷基”包括如上文描述的烷基，其中氧、氮或硫原子置换一或多个烃骨架碳原子。

[1757] 术语“烷氧基”包括共价连接至氧原子的经取代和未经取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。经取代的烷氧基的实例包括卤化烷氧基。所述烷氧基可经如以下的基团取代：烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、次膦酸酯基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。经卤素取代的烷氧基的实例包括(但不限于)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[1758] 术语“醚”或“烷氧基”包括含有结合至两个碳原子或杂原子的氧的化合物或部分。在一些实施例中，所述术语包括“烷氧基烷基”，其是指共价结合至与烷基共价结合的氧原子的烷基、烯基或炔基。

[1759] 术语“酯”包括含有结合至与羰基的碳结合的氧原子的碳或杂原子的化合物或部分。术语“酯”包括烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

[1760] 术语“硫烷基”包括含有与硫原子连接的烷基的化合物或部分。所述硫烷基可经如以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、羧酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、烷基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基

氨基和烷基芳基氨基)、酰胺基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺氨酰基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳香族或杂芳香族部分。

[1761] 术语“硫羰基”或“硫羧基”包括含有以双键连接至硫原子的碳的化合物或部分。

[1762] 术语“硫醚”包括含有结合至两个碳原子或杂原子的硫原子的部分。硫醚的实例包括(但不限于)烷硫烷基、烷硫烯基和烷硫炔基。术语“烷硫烷基”包括具有结合至硫原子的烷基、烯基或炔基的部分,所述硫原子结合至烷基。同样地,术语“烷硫烯基”是指其中烷基、烯基或炔基结合至硫原子的部分,所述硫原子共价结合至烯基;和烷硫炔基”是指其中烷基、烯基或炔基结合至硫原子的部分,所述硫原子共价结合至炔基。

[1763] 如本文使用,“胺”或“氨基”是指-NH_2。“烷基氨基”包括其中-NH_2的氮结合至至少一个烷基的化合物的基团。烷基氨基的实例包括苯甲基胺基、甲基胺基、乙基氨基、苯乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中-NH_2的氮结合至两个烷基的基团。二烷基氨基的实例包括(但不限于)二甲基胺基和二乙基氨基。“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别结合至至少一或两个芳基的基团。“氨基芳基”和“氨基芳氧基”是指经氨基取代的芳基和芳氧基。“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指结合至至少一个烷基和至少一个芳基的氨基。“烷氨基烷基”是指结合至氮原子的烷基、烯基或炔基,所述氮原子还结合至烷基。“酰基氨基”包括其中氮结合至酰基的基团。酰基氨基的实例包括(但不限于)烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

[1764] 术语“酰胺”或“氨基羧基”包括含有结合至羰基或硫羰基的碳的氮原子的化合物或部分。所述术语包括“烷氨基羧基”基团,其包括烷基、烯基或炔基结合至氨基,所述氨基结合至羰基或硫羰基的碳。所述术语还包括“芳基氨基羧基”基团,其包括结合至氨基的芳基或杂芳基部分,所述氨基结合至羰基或硫羰基的碳。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基部分分别结合至氮原子的部分,所述氮原子进一步结合至羰基的碳。酰胺可经如直链烷基、分支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环的取代基取代。酰胺基上的取代基可经进一步取代。

[1765] 含有氮的本公开的化合物可通过用氧化剂(例如,3-氯过氧苯甲酸(m-CPBA)和/或过氧化氢)处理转化为N-氧化物以提供本公开的其它化合物。因此,当化合价和结构容许时,考虑所有显示和要求的含氮化合物,以包括如显示的化合物和其N-氧化物衍生物(其可指定为N→O或N^+-O^-)。此外,在其它实例中,本公开的化合物中的氮可转化为N-羟基或N-烷氧基化合物。在一些实施例中,N-羟基化合物可通过由氧化剂(如m-CPBA)氧化亲代胺制备。当化合价和结构容许时,还考虑所有显示和要求的含氮化合物,以涵盖如显示的化合物和其N-羟基(即,N-OH)和N-烷氧基(即,N-OR,其中R是经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、3至14元碳环或3至14元杂环)衍生物。

[1766] 在本说明书中,在一些情况下为方便起见,化合物的结构式表示某一异构体,但本公开包括所有异构体,如几何异构体、基于非对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等,应了解非所有异构体可具有相同的活性程度。另外,由所述式表示的化合物可存在晶体多晶型物。应注意任何晶型、晶型混合物或其酸酐或水合物是包括于本公开的范围内。

[1767] “异构”意味着具有相同分子式但其原子的结合顺序或其原子在空间中的排布不

同的化合物。原子在空间中的分布不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”并且彼此为非可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。含有等量具有相反手性的个别对映异构体形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[1768] 结合至四个非完全相同的取代基的碳原子是被称为“手性中心”。

[1769] “手性异构体”意味着具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可作为个别非对映异构体或作为非对映异构体的混合物(称为“非对映异构混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可通过所述手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指结合至手性中心的取代基在空间中的排布。在考虑之中的结合至手性中心的取代基是根据卡恩(Cahn)、英戈尔德(Ingold)和普雷洛格(Prelog)的排序规则进行排列。(卡恩(Cahn)等人,安格万特化学国际版(Angew.Chem.Inter.Edit.),1966,5,385;勘误表511;卡恩(Cahn)等人,安格万特化学(Angew.Chem.)1966,78,413;卡恩(Cahn)和英戈尔德(Ingold),美国化学会志(J.Chem.Soc.)1951(London),612;卡恩(Cahn)等人,实验(Experientia)1956,12,81;卡恩(Cahn),化学教育杂志(J.Chem.Educ.)1964,41,116)。

[1770] “几何异构体”意味着因绕双键或环烷基连接基团(例如,1,3-环丁基)的受阻旋转而存在的非对映异构体。这些构型由其名称的前缀顺式和反式或Z和E区分,前缀表示所述基团根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)规则在分子的双键的相同或相反侧上。

[1771] 应了解本公开的化合物可描述为不同的手性异构体或几何异构体。还应了解当化合物具有手性异构或几何异构形式时,所有异构形式打算包括于本公开的范围内,且所述化合物的命名不排除任何异构形式,应了解非所有异构体可具有相同的活性程度。

[1772] 此外,本发明中讨论的结构和其它化合物包括其所有阻转异构体,应了解并非所有阻转异构体可以具有相同的活性程度。“阻转异构体”是立体异构体的类型,其中两种异构体的原子在空间中不同排布。阻转异构体的存在归因于由大基团绕中心键的受阻旋转所引起的受限旋转。这些阻转异构体通常以混合物形式存在,然而由于色谱技术的近期进展,已可能在特定情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[1773] “互变异构体”是平衡存在的并且容易自一种异构形式转化为另一种的两种或更多种结构异构体中的任何一个。这种转化导致氢原子的正式迁移并伴随相邻共轭双键的转换。互变异构体以互变异构体组的混合物形式存在于溶液中。在可能存在互变异构的溶液中,将达成互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于数种因素,包括温度、溶剂和pH。可以通过互变异构互相转化的互变异构体的概念称为互变异构。

[1774] 在可能的互变异构的各种类型中,通常可见两种。在酮-烯醇互变异构中,发生电子和氢原子的同时位移。环-链互变异构的出现是由于糖链分子中的醛基(-CHO)与相同分子中的羟基(-OH)中的一个反应以给予其如由葡萄糖显示的环形(环状)形式。

[1775] 常见互变异构对是:杂环形环中(例如,在核酸碱基,如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中)的酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、酰胺-亚胺酸互变异构、亚胺-烯胺和烯胺-烯胺。

[1776] 应了解本公开的化合物可描述为不同的互变异构体。还应了解当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式打算包括于本公开的范围内,且所述化合物的命名不排除

任何互变异构体形式。将了解某些互变异构体可具有比其它互变异构体更高的活性程度。

[1777] 术语“晶体多晶型物”、“多晶型物”或“晶型”意味着其中化合物(或其盐或溶剂合物)可以不同的晶体堆积排列结晶的结晶结构,其都具有相同的元素组成。不同的晶型通常具有不同的X射线绕射图样、红外光谱、熔点、密度硬度、晶形、光学和电学性质、稳定性和溶解性。再结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可引起一种晶型占主导地位。化合物的结晶多晶型物可以通过在不同条件下结晶制备。

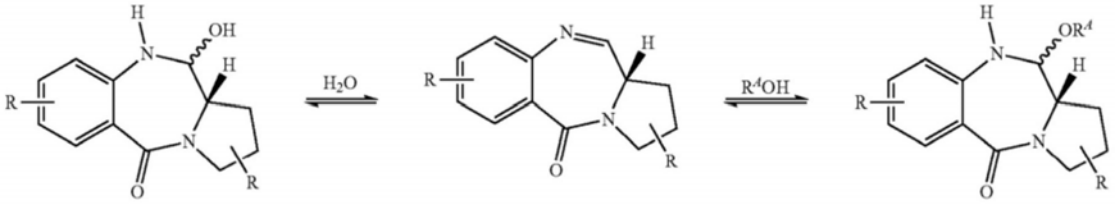
[1778] 如果适用,那么具有本文描述的任何式的化合物包括所述化合物本身和其盐,和其溶剂合物。在一些实施例中,盐可在本公开的化合物上的阴离子与带正电的基团(例如,氨基)之间形成。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸酯、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如,三氟乙酸根)。术语“药学上可接受的阴离子”是指适用于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样地,盐还可在本公开的化合物上的阳离子与带负电的基团(例如,羧酸根)之间形成。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子,如四甲基铵离子。一些合适的经取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苯甲基胺、苯基苯甲基胺、胆碱、葡甲胺和缓血三胺和氨基酸如赖氨酸和精氨酸。本公开的化合物还包括那些含有季氮原子的盐。

[1779] 合适的无机阴离子的实例包括(但不限于)衍生自下列无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。合适的有机阴离子的实例包括(但不限于)衍生自下列有机酸的那些: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、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、异硫氰酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、黏液酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括(但不限于)衍生自下列聚合酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[1780] 另外,本公开的化合物(在一些实施例中,所述化合物的盐)可以水合或非水合(无水)形式存在或作为与其它溶剂分子形成的溶剂合物存在。水合物的非限制性实例包括单水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂、丙酮溶剂等。

[1781] “溶剂合物”意味着含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态下捕获固定摩尔比率的溶剂分子,因此形成溶剂合物。如果所述溶剂是水,那么形成的溶剂合物是水合物;并且如果所述溶剂是醇,那么形成的溶剂合物是醇化物。水合物是通过组合一或多个水分子和所述物质的一个分子形成,其中水保持其分子状态为H_2O。在一些实施例中,水合物是指单水合物、二水合物、三水合物等。

[1782] 可便利或需要制备、纯化和/或处理活性化合物的对应的溶剂合物。本公开的化合物包括其中亲核溶剂(H_2O、R^AOH、R^ANH_2、R^ASH)加在PBD部分的亚胺键上的化合物,其说明于其中所述溶剂是水或醇(R^AOH,其中R^A是如上文描述的醚取代基)的下文中:

[1783] 

[1784] 这些形式可以称为PBD的甲醇胺和甲醇胺醚形式。这些平衡的平衡取决于其中发现所述化合物的条件和所述部分本身的性质。

[1785] 这些化合物可以固体形式分离，在一些实施例中，通过冻干分离。

[1786] 如本文定义，术语“衍生物”是指具有共同核心结构，且经如本文描述的各种基团取代的化合物。在一些实施例中，由式(I)表示的化合物都是吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呯化合物(PBD)，且有式(I)作为共同核心。

[1787] 术语“生物电子等排”是指由原子或原子团与另一大体上相似的)原子或原子团交换所产生的化合物。生物电子等排置换的目的是产生具有与亲代化合物类似的生物性质的新颖化合物。生物电子等排置换可以基于物理化学或拓扑。羧酸生物电子等排的实例包括(但不限于)酰基磺酰亚胺、四唑、磺酸盐和膦酸盐。参见，例如，帕塔妮(Patani)和拉伐(LaVoie)，化学评论(Chem.Rev.)96,3147-3176,1996。

[1788] 本公开打算包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但不同质量数的原子。以一般实例说明的且不受限制，氢的同位素包括氚和氘，并且碳的同位素包括C-13和C-14。

[1789] 本公开提供用于合成具有本文描述的式中的任何一个的化合物和其共轭物的方法。本公开还提供用于根据如实例中显示的下列方案合成本公开的各种公开的共轭物的详细方法。

[1790] 在整个说明书中，在将组合物描述为具有、包括或包含特定组分的情况下，预期组合物还基本上由本文列举的组分组成或由本文列举的组分组成。同样地，在将方法或工艺描述为具有、包括或包含特定之处理步骤的情况下，所述工艺还基本上由列举的处理步骤组成或由列举的处理步骤组成。此外，应了解步骤的顺序或用于进行某些操作的顺序是不重要的，只要本发明保持可操作即可。此外，两个或更多个步骤或操作可同时进行。

[1791] 本公开的合成方法可耐受各种各样的官能团，因此可使用各种经取代的初始材料。所述工艺一般在整个工艺结束时或快结束时提供所需的最终化合物，尽管在某些实例中可能需要将所述化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

[1792] 本公开的化合物可以各种方法使用市售初始材料、参考文献中已知的化合物或来自易于制得的中间体，通过采用所属领域技术人员已知的或熟练技工根据本文的教义将显而易知的标准合成方法和工艺制备。用于制备有机分子和官能团转换和操作的标准合成方法和程序可获得自相关的科学参考文献或获得自此项领域中的标准教科书。尽管不限于任何一种或数种来源，但以引用的方式结合在此的经典文本如史密斯M.B.(Smith,M.B.)、马奇,J.(March,J.)、马奇的高等有机化学:反应、机制和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure)，第5版，约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons):纽约(New York)，2001;格林尼,T.W.(Greene,T.W.)，伍斯P.G.M.(Wuts,P.G.M.)，有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)，第4

版,Wiley-Interscience,2007;R.拉罗克(R.Larock),有机转换大全(Comprehensive Organic Transformations),VCH出版社(VCH Publishers)(1989);L.费瑟(L.Fieser)和M.费瑟(M.Fieser),费瑟和用于有机合成的费瑟试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis),约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1994);和L.帕凯特(L.Paquette)编,有机合成试剂百科全书(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis),约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1995)是所属领域技术人员已知的有用且公认的有机合成的参考教科书。下列合成方法的描述是经设计以阐述(但不限于)用于制备本公开的化合物的一般程序。

[1793] "基于蛋白质的识别分子"或"PBRM"是指识别并结合至细胞表面标志物或受体(如跨膜蛋白、表面固定化蛋白或蛋白多糖)的分子。PBRM的实例包括(但不限于)抗体(例如,曲妥珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、依帕珠单抗、维妥珠单抗、拉托唑单抗、B7-H4、B7-H3、CA125、CD33、CXCR2、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HER2、NaPi2b、c-Met、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、c-Kit、MUC1、MUC13和抗5T4)或肽(LHRH受体靶向肽、EC-1肽)、载脂蛋白(如,在一些实施例中,抗运载蛋白)、蛋白质(如,在一些实施例中,干扰素、淋巴因子、生长因子、集落刺激因子等)、肽或肽模拟物等。除将共轭物靶向特定细胞、组织或位置外,基于蛋白质的识别分子还可以具有某些治疗效应,如针对靶细胞或途径的抗增殖(细胞生长抑制和/或细胞毒性)活性。基于蛋白质的识别分子包含或可经改造以包含至少一种化学反应性基团,如-COOH、伯胺、仲胺-NHR、-SH或化学反应性氨基酸部分或侧链,如,在一些实施例中,酪氨酸、组氨酸、半胱氨酸或赖氨酸。在一些实施例中,PBRM可以是针对给定的靶细胞群体,特异性结合或复合细胞表面分子(如细胞表面受体或抗原)的配体(LG)或靶向部分。在配体与其受体特异性结合或复合后,可允许细胞摄取所述配体或配体-药物-共轭物,然后将其内化至细胞内。如本文使用,"特异性结合或复合"或"靶向"细胞表面分子的配体通过分子间力优先与细胞表面分子结合。在一些实施例中,所述配体可以小于约50nM、小于约5nM或小于500pM的K_d优先结合细胞表面分子。用于测量配体对细胞表面分子的结合亲和力的技术是众所周知的;在一些实施例中,一种合适的技术被称为表面等离子共振(SPR)。在一些实施例中,所述配体是用于靶向且当分离自其递送的药物时具有不可检测的效应。在另一实施例中,所述配体作为靶向部分和作为治疗或免疫调节剂两个发挥作用(例如,以增强活性药物或前药的活性)。

[1794] 合成方法

[1795] 具有本文描述的式中的任何一个的本发明的共轭物可根据方案1和实例中阐述的程序,自市售初始材料或可使用参考文献工艺制得的初始材料制备。

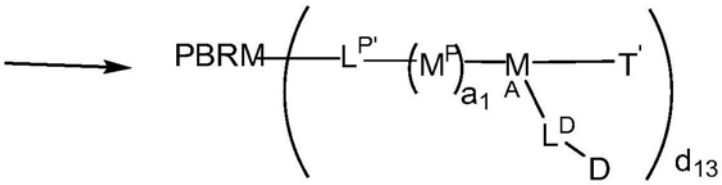
[1796] 可使用任何可用技术以制造共轭物或其组合物,和适用于制造其的中间体和组分(例如,支架)。例如,可使用半合成和全合成方法。

[1797] 产生本文公开的共轭物或支架的一般方法阐述于下文方案1中。用于合成共轭物的更具体方法是描述于实例中和就支架来说描述于2017年10月13日申请的共同待审的申请US 62/572,010中。除非本文另有规定,否则这些方案中的变量(例如,M^P、M^A、W^D、L^D和L^P,等)具有与本文描述相同的定义。

[1798] 方案1



[1799]



[1800] 本公开的合成方法可耐受各种各样的官能团;因此可使用各种经取代的初始材料。所述工艺一般在整个工艺结束时或快结束时提供所需的最终化合物,尽管在某些实例中可能需要将所述化合物进一步转化为其药学上可接受的盐、酯或前药。

[1801] 用于本公开的共轭物的PBD化合物可以各种方法使用市售初始材料、如2017年5月17日申请的共同待审的申请US 15/597,453中描述的参考文献中已知的化合物或来自容易制得的中间体,通过采用所属领域技术人员已知的或熟练技工根据本文的教义将显而易知的标准合成方法和程序制备。用于制备有机分子和官能团转换和操作的标准合成方法和程序可获得自相关的科学参考文献或获得自所属领域中的标准教科书。尽管不限于任何一种或数种来源,但以引用的方式结合在此的经典文本,如史密斯,M.B.(Smith,M.B.)、马奇,J.(March,J.),马奇的高等有机化学:反应、机制和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure),第5版,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons):纽约(New York),2001;和格林尼,T.W.(Greene,T.W.),伍斯P.G.M.(Wuts,P.G.M.),有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),第3版,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons):纽约(NewYork),1999是所属领域技术人员已知的有用且公认的有机合成的参考教科书。下列合成方法的描述是经设计以阐述(但不限于)用于制备本公开的化合物的一般程序。

[1802] 本公开的共轭物可以通过所属领域技术人员熟悉的各种方法便利地制备。具有本文描述的式中的每一个的本公开的共轭物可以根据下列程序制备自市售初始材料或可使用参考文献工艺制得的初始材料。这些程序显示本发明的典型共轭物的制备。

[1803] 通过上文描述的方法设计、选择和/或优化的共轭物在产生后可使用所属领域技术人员已知的各种分析表征以确定所述共轭物是否具有生物活性。在一些实施例中,所述共轭物可以通过惯用分析(包括(但不限于)那些下文描述的分析)表征,以确定其是否具有预测活性、结合活性和/或结合特异性。

[1804] 此外,可使用高通量筛选以加速使用这些分析的分析。因此,使用所属领域中已知的技术可快速筛选本文描述的共轭物分子的活性。用于进行高通量筛选的一般方法是描述(例如)于代弗林(Devlin)(1998)高通量筛选(High Throughput Screening),Marcel Dekker;和美国专利案第5,763,263号中。高通量分析可使用一或多种不同的分析技术,包括(但不限于)下文描述的那些。本公开的共轭物还可以各种方法使用市售初始材料、化合物、抗体和抗体片段(其中的每一个是为参考文献中已知)制备,或来自容易制得的中间体,通过采用所属领域技术人员已知的或熟练技工根据本文的教义将显而易知的标准合成方法和程序制备。在一些实施例中,就式(IV)化合物的共轭物的合成来说,在抗体或抗体片段

直接或间接连接至所述化合物的位置E″或D″的情况下，可使用WO2011/13063、WO2011/130616、WO2015/159076、WO2015/052535、WO2015/052534、WO2015/052321、WO2014/130879、WO2014/096365、WO2014/057122、WO2014/057073、WO2013/164593、WO2013/055993、WO2013/055990、WO2013/053873、WO2013/053871、WO2013/041606、WO2011/130616和WO2011/130613中公开的方法和连接基团。这些公开案中的每一个是以全文引用的方式结合在此。

[1805] 作为另一实例，就式(IV)化合物的共轭物的合成来说，在抗体或抗体片段直接或间接连接至所述化合物的位置R''_7的情况下，可使用WO2014140174(A1)和WO2016/037644中公开的方法和连接基团。这些公开案中的每一个是以全文引用的方式结合在此。

[1806] 作为另一实例，就式(IV)化合物的共轭物的合成来说，在抗体或抗体片段直接或间接连接至所述化合物的位置R''_{10}的情况下，可使用WO 2013/055987、WO 2016/044560、WO2016/044396、WO2015/159076、WO2015/095227、WO2015/095124、WO2015/052535、WO2015/052534、WO2015/052322、WO2014/174111、WO2014/096368、WO2014/057122、WO2014/057074、WO2014/022679、WO2014/011519、WO2014/011518、WO2013/177481、WO2013/055987、WO2011/130598和WO2011/128650中公开的方法和连接基团。这些公开案中的每一个都是以全文引用的方式结合在此。

[1807] 还包括包含一或多种如本文公开的共轭物于可接受的载剂(如稳定剂、缓冲剂等)中的药学组合物。所述共轭物可通过标准方式，添加或不添加稳定剂、缓冲剂等，以形成药学组合物而施用和引入个体中。施用可以是局部(包括经眼和施用至黏膜，包括阴道和直肠递送)、经肺(例如，通过粉末或气溶胶的吸入或吹入，包括通过喷雾器)、气管内、鼻内、表皮和透皮、经口或肠胃外施用，包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注或颅内，例如，鞘内或心室内施用。所述共轭物可经调配并用作用于可注射施用的无菌溶液和/或悬浮液；用于在注射/输注之前复水的冻干粉；局部组合物；如用于经口施用的锭剂、胶囊或酏剂；或用于直肠施用的栓剂，和所属领域中已知的其它组合物。

[1808] 药学组合物或调配物是指呈适用于施用(例如，全身施用)至细胞或个体(包括，例如人类)中的形式的组合物或调配物。合适的形式部分取决于用途或进入途径，例如经口、吸入、透皮或通过注射/输注。这些形式不应阻止组合物或调配物达到靶细胞(即，需递送药物的细胞)。在一些实施例中，注射至血流内的药学组合物应为可溶的。其它因素已为所属领域中已知，且包括如毒性和阻止组合物或调配物发挥其效应的形式的考虑。

[1809] “全身施用”意味着共轭物在血流中的体内全身吸收或聚集，接着分布于整个身体。导致全身吸收的施用途径包括(但不限于)：静脉内、皮下、腹膜内、吸入、经口、肺内和肌内。这些施用途径中的每一个将所述共轭物曝露于可触及的病变组织。已显示活性剂进入循环内的速率随分子量或尺寸而变化。本发明的共轭物(例如，抗体-药物共轭物(ADC))的用途可将药物定位递送于某些细胞中，如通过抗体的特异性递送于癌细胞中。

[1810] “药学上可接受的调配物”意味着容许将所述共轭物有效分布于最适合其所需活性的身体位置中的组合物或调配物。在一些实施例中，有效递送发生在由网状内皮组织系统或产生脱靶结合(其可导致效用或毒性减小)进行清除之前。适用于与共轭物调配的药剂的非限制性实例包括：P-糖蛋白抑制剂(如Pluronic P85)，其可增强活性剂进入CNS内；生物可降解聚合物，如用于在脑内移植后缓释递送的聚(DL-乳酸交酯-共乙交酯)微球；和负载奈米颗粒，如由聚氰基丙烯酸丁酯制成的那些，其可跨血脑屏障递送活性剂且可改变神

经元摄取机制。

[1811] 本文还包括经制备用于储存或施用的药学组合物，其包括含于药学上可接受的载剂或稀释剂中的药学有效量的所需共轭物。用于治疗用途的可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂已为医药领域中众所周知。在一些实施例中，可提供缓冲剂、防腐剂、增积剂、分散剂、稳定剂、染料。另外，可使用抗氧化剂和悬浮剂。合适的载剂、稀释剂和/或赋形剂的实例包括(但不限于)：(1)杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水，pH约6.5，其将含有约1mg/ml至25mg/ml人血清白蛋白，(2)0.9％盐水(0.9％w/vNaCl)，和(3)5％(w/v)右旋糖。

[1812] 如本文使用，术语“有效量”是指医药制剂治疗、改善或预防已经识别的疾病或病症，或显示可检测的治疗或抑制效应的量。所述效应可通过所属领域中已知的任何分析方法检测。用于个体的精确有效量将取决于所述个体的体重、体型和健康情况；病症的性质和程度；和经选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。用于给定状况的有效量可以通过于临床医师的技能和判断内的例行实验确定。在一优选方面中，所述疾病或病症可以通过基因沉默治疗。

[1813] 就任何共轭物来说，有效量最初可以在(例如)肿瘤细胞的细胞培养分析中，或在动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中进行评估。所述动物模型还可用以测定施用的适当浓度范围和途径。然后，这些信息可用以确定适用于在人类中施用的剂量和途径。治疗/预防效用和毒性可通过标准医药程序在细胞培养或实验动物中测定，例如，ED_{50}(在50％的群体中治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50％的群体致死的剂量)。毒性与治疗效应之间的剂量比率是治疗指数，且其可表示为比率LD_{50}/ED_{50}。以显示大治疗指数的药学组合物优选。剂量可取决于采用的剂型、病患的敏感性和施用途径而在此范围内变化。

[1814] 在一些实施例中，可使用CellTiterGlo®评估药物或其衍生物、药物-聚合物共轭物或ADC(包括抗体-药物-聚合物共轭物和抗体-药物共轭物)抑制数种细胞系中的肿瘤生长的能力。剂量反应曲线可使用SoftMax Pro软件产生和IC_{50}值可判定自四参数曲线拟合。采用的细胞系可包括那些为抗体的标靶的细胞系和不为测试共轭物中所含的抗体的标靶的对照细胞系。

[1815] 在一些实施例中，本公开的PBD共轭物经调配用于通过注射(包括使用惯用插管技术或输注)进行肠胃外施用。用于注射的调配物可以单位剂型呈现，例如，与添加的防腐剂一起含于安瓿或多剂量容器中。共轭物可含于无菌介质以肠胃外形式施用。取决于使用的媒剂和浓度，可将共轭物悬浮或溶解于媒剂中。有利地，可将佐剂(如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂)溶解于媒剂中。如本文使用的术语“肠胃外”包括经皮、皮下、血管内(例如，静脉内)、肌内或鞘内注射或输注技术和类似途径。所述共轭物中的一或多个可与一或多种非毒性药学上可接受的载剂和/或稀释剂和/或佐剂和任选地其它活性成分共同存在。

[1816] 无菌可注射制剂还可以是在非毒性亲代可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如，呈于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌固定油惯常用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的，可采用温和固定油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外，发现脂肪酸(如油酸)可用于可注射的制剂中。

[1817] 本文描述的PBD共轭物和组合物可以适当的形式施用，优选肠胃外施用，更优选静脉内。就肠胃外施用来说，化合物、共轭物或组合物可以是无菌水溶液或无菌非水溶液、悬

浮液或乳液。丙二醇、植物油和可注射有机酯(如油酸乙酯)可用作溶剂或媒剂。组合物还可含有佐剂、乳化剂或分散剂。

[1818] 就本文公开的PBD共轭物来说,适当的剂量程度将取决于数种因素,如,在一些实施例中,打算治疗的疾病的类型、疾病的严重性和病程、是出于预防还是治疗目的施用所述化合物、先前治疗、病患的临床历史。取决于所述疾病的类型和严重性,约100ng至约25mg(例如,约1μg/kg至15mg/kg、约0.1至20mg/kg)的化合物是用于向病患施用的初始候选剂量,不论(在一些实施例中)通过一或多次分开施用,或通过连续输注。典型的每日剂量可介于自约1μg/kg至100mg/kg或以上的范围内变化,取决于上文提及的因素。打算向病患施用的化合物的示例性剂量是在约0.1至约10mg/kg病患体重的范围内。就在几天或更长时间内的重复施用来说,取决于病症,持续治疗,直至出现疾病症状的所需抑制。示例性给药方案包括施用约4mg/kg的初始负荷剂量,接着每周、两周或三周施用额外剂量的化合物的过程。其它剂量方案可以是有用的。这一治疗的进展通过惯用技术和分析容易地监测。将本文公开的范围表示为基于个体的体重施用的量,并且所属领域技术人员可将其容易地表示为个体的每个体表面积施用的量。在一些实施例中,就人类成人来说,1mg/kg体重等同于约37mg/m^2,和就人类儿童来说,1mg/kg体重等同于约25mg/m^2。

[1819] 就本文公开的PBD共轭物来说,每天每公斤体重约0.01mg至约200mg之间级别的剂量程度是适用于治疗目标病症(在每天每个体约0.05mg与约7g之间)。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.01mg/kg至约100mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.01mg/kg至约15mg/kg个体体重之间。之在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.1mg/kg与约15mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,向病患施用的剂量是在约0.1mg/kg与约20mg/kg个体体重间。在一些实施例中,施用的剂量是在约0.1mg/kg至约5mg/kg或约0.1mg/kg至约10mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,施用的剂量是在约1mg/kg至约15mg/kg个体体重之间。在一些实施例中,施用的剂量是在约1mg/kg至约10mg/kg个体体重之间。

[1820] 可与载剂材料组合以产生单一剂型的共轭物的量取决于治疗的宿主和特定的施用模式而变化。剂量单位形式可一般含有在约0.01mg与约200mg之间;在0.01mg与约150mg之间;在0.01mg与约100mg之间;在约0.01mg与约75mg之间;或在约0.01mg与约50mg之间;或在约0.01mg与约25mg之间的共轭物。在一些实施例中,本公开的PBD化合物或共轭物可以约100mg,每天3次,或约150mg,每天2次,或约200mg,每天2次,或约50至70mg,每天3至4次,或约100至125mg,每天2次的剂量,向有此需要的个体(例如,人类病患)施用。

[1821] 在一些实施例中,共轭物可如下施用。共轭物可每天给予,历时约5天,每天i.v.推注,历时约5天,或连续输注,历时约5天。

[1822] 或者,共轭物可每周一次施用,历时六周或更久。作为另一选择,共轭物可每两周一次或每三周一次施用。推注剂量是以其中可添加约5至约10ml人血清白蛋白的约50至约400ml生理盐水给予。连续输注是每24小时周期以其中可添加约25至约50ml人血清白蛋白的约250至约500ml生理盐水给予。

[1823] 在一些实施例中,治疗后约一周至约四周,病患可接受第二疗程的治疗。关于施用途径、赋形剂、稀释剂、剂量和次数的具体临床方案可由熟练技工根据临床情况证明确定。

[1824] 应了解用于特定个体的具体剂量程度取决于各种因素,包括特定化合物或共轭物

的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、与其它活性剂的组合、和接受治疗的特定疾病的严重性。

[1825] 就向非人类动物的施用来说，还可将共轭物添加至动物饲料或饮用水。可便利地调配动物饲料和饮用水使得动物随其饮食吸收治疗适当量的共轭物。还可便利地将共轭物呈现为预混料用于添加至饲料或饮用水。

[1826] 本文公开的PBD共轭物还可与其它治疗化合物组合向个体施用以增加整体治疗效应。使用多种化合物以治疗适应症可增加有益效应同时减少副作用的存在。在一些实施例中，共轭物是与化学治疗剂(如美国专利案第7,303,749号、U.S.2016/0031887和U.S.2015/0133435号中公开的那些，其中的每一个是以全文引用的方式结合在此)组合使用。在其它实施例中，化学治疗剂包括(但不限于)来曲唑、奥沙利铂、多西他赛、5-FU、拉帕替尼、卡培他滨、甲酰四氢叶酸、埃罗替尼、帕妥珠单抗、贝伐单抗和吉西他滨。

[1827] 本公开还提供包含充满一或多种本公开的化合物、共轭物和/或组合物(包括一或多种化学治疗剂)的一或多个容器的医药试剂盒。在一些实施例中，这些试剂盒还可包括其它组合物；用于施用所述组合物的装置；和呈由管理药物或生物产品的制造、用途或销售的政府机构规定的形式的书面说明。

[1828] 另一方面，本公开的PBD共轭物是用于治疗动物(优选哺乳动物，最优选人类且包括男性、女性、婴儿、儿童和成人)的方法中。

[1829] 本公开的共轭物可用于在目标位置处提供PBD共轭物。

[1830] 目标位置是优选增殖性细胞群体。所述抗体是针对存在于增殖性细胞群体中的抗原的抗体。

[1831] 在一些实施例中，相较于增殖性细胞群体(例如肿瘤细胞群体)中存在的抗原的量，抗原在非增殖性细胞群体中是不存在的或以较低水平存在。

[1832] 目标位置可以是体外、体内或离体。

[1833] 本公开的抗体-药物共轭物(ADC)包括那些具有抗癌活性的效用的ADC。特定来说，所述ADC包括经共轭(即，由连接基团共价结合至)PBD部分的抗体。

[1834] 在目标位置处，连接基团可能不被裂解。本公开的ADC可具有细胞毒性效应而不裂解连接基团以释放PBD药物部分。本公开的ADC将细胞毒性剂选择性递送至肿瘤组织借此可达成更大的选择性，即，更低的有效剂量。

[1835] 另一方面，如本文描述的共轭物是用于治疗增生性疾病。本公开的第二方面提供共轭物化合物以制造用于治疗增生性疾病的药剂的用途。

[1836] 一般技术人员容易确定候选共轭物是否治疗任何特定细胞类型的增生性病症。在一些实施例中，可便利地用以评估由特定化合物提供的活性的分析描述于下文实例中。

[1837] 术语“增生性疾病”涉及非所需或不受控制的过度或异常的细胞增殖(其是非所需的)，如，肿瘤或增生性生长，不论体外抑或体内。

[1838] 增生性病症的实例包括(但不限于)良性、恶性前和恶性细胞增殖，包括(但不限于)赘生物和肿瘤(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、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰脏癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波氏瘤、黑色素瘤)、白血病、牛皮癣、骨疾病、纤维增殖性失调症(例如，结缔组织的纤维增殖性失调症)和动脉粥样硬化。特别受关注的癌症包括(但不限

于)白血病和卵巢癌。

[1839] 可治疗任何类型的细胞,包括(但不限于)肺、胃肠(包括,例如,肠、结肠)、乳房(乳腺)、卵巢、前列腺、肝(肝脏)、肾(肾脏)、膀胱、胰、脑和皮肤。

[1840] 在一些实施例中,所述治疗为胰脏癌的治疗。

[1841] 在一些实施例中,所述治疗为在细胞表面上具有$\alpha_v\beta_6$整合素的肿瘤的治疗。

[1842] 预期本公开的ADC可用以治疗各种疾病或失调症(例如,以肿瘤抗原的过表现为特征)。示例性病症或过度增生性失调症包括良性或恶性肿瘤、白血病、血液和淋巴恶性肿瘤。其它包括神经元、神经胶质、星形细胞、下丘脑、腺体、巨噬细胞、上皮细胞、间质细胞、囊胚细胞、炎性细胞、血管生成细胞和免疫细胞,包括自体免疫性失调症。

[1843] 一般来说,打算治疗的疾病或失调症是过度增生性疾病,如癌症。本文打算治疗的癌症的实例包括(但不限于)癌、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。这些癌症的更特定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)、肺的腺癌和肺的鳞状细胞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃部癌或胃癌(包括胃肠癌)、胰脏癌、神经胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌和头颈癌。

[1844] 治疗中可使用ADC化合物的自体免疫疾病包括风湿病(如,在一些实施例中,类风湿性关节炎、休格伦氏综合症(Sjögren'ssyndrome)、硬皮症、狼疮如SLE和狼疮性肾炎、多发性肌炎/皮肌炎、冷球蛋白血症、抗磷脂质抗体综合症和牛皮癣关节炎)、骨关节炎、自体免疫胃肠和肝失调症(如,在一些实施例中,炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease))、自体免疫胃炎和恶性贫血、自体免疫肝炎、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,在一些实施例中,ANCA相关血管炎,包括Churg-Strauss血管炎、华格纳氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)和多发性动脉炎)、自体免疫神经失调症(如,在一些实施例中,多发性硬化、眼阵挛肌阵挛综合症、重症肌无力、视神经脊髓炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、阿兹海默症(Alzheimer's disease)和自体免疫多发性神经病变)、肾失调症(如,在一些实施例中,肾小球性肾炎、古巴士德氏综合症(Goodpasture syndrome)和伯杰氏病(Berger's disease))、自体免疫皮肤失调症(如,在一些实施例中,牛皮癣、荨麻疹、麻疹、寻常性天疱疮、大水疱性天孢疮样病和皮肤红斑狼疮)、血液失调症(如,在一些实施例中,血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、输血后紫癜和自体免疫溶血性贫血)、动脉粥样硬化、葡萄膜炎、自体免疫听力疾病(如,在一些实施例中,内耳疾病和听力损失)、白塞氏病(Behcet's disease)、雷诺氏综合症(Raynaud's syndrome)、器官移植和自体免疫内分泌失调症(如,在一些实施例中,糖尿病相关自体免疫疾病,如胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)、爱迪生氏病(Addison's disease)和自体免疫甲状腺疾病(例如,格雷夫斯氏病(Graves'disease)和甲状腺炎))。在一些实施例中,更优选的这些疾病包括类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、ANCA相关血管炎、狼疮、多发性硬化、休格伦氏综合症、格雷夫斯氏病、IDDM、恶性贫血、甲状腺炎和肾小球性肾炎。

[1845] 如本文在治疗病症的上下文中使用的术语“治疗”一般涉及在不论人类或动物(例如,在兽医的应用)中达成一些所需的治疗效应的治疗和疗法,在一些实施例中,病症进展的抑制,且包括进展速率的减小、进展速率的停止、病症的消退、病症的改善和病症的治愈。

还包括作为预防措施(即,预防、防范)的治疗。

[1846] 有需要个体/病患可以是动物、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,兔)、鸟类(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马类动物(例如,马)、猪类(例如,猪)、羊类(例如,绵羊)、牛科(例如,奶牛)、灵长类动物、猴类(例如,猴或类人猿)、猴科(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。

[1847] 此外,个体/病患可以是其发展形式中的任何一个,在一些实施例中,胎儿。在一项优选实施例中,所述个体/病患是人类。

[1848] 在一些实施例中,病患是其中各病患患有细胞表面具有αvβ6整合素的肿瘤的群体。

[1849] 在某些实施例中,在实践本公开的方法中,共轭物进一步包含诊断标记或与诊断标记缔合。在某些示例性实施例中,所述诊断标记是选自由以下组成的群组:用于伽玛闪烁扫描术和PET的放射性药物或放射性同位素、用于核磁共振成像(MRI)的显影剂、用于计算机断层扫描摄影术的显影剂、用于X射线成像方法的显影剂、用于超声诊断方法的药剂、用于中子活化的药剂、可反射、散射或影响X射线、超声波、无线电波和微波的部分、和荧光团。在某些示例性实施例中,所述共轭物是体内经进一步监测。

[1850] 诊断标记的实例包括(但不限于)在各种光学工艺等中,用于伽玛闪烁扫描术和PET的诊断放射性药物或放射性同位素、用于核磁共振成像(MRI)的显影剂(例如顺磁原子和超顺磁性奈米晶体)、用于计算机断层扫描摄影术的显影剂、用于X射线成像方法的显影剂、用于超声诊断方法的药剂、用于中子活化的药剂和可反射、散射或影响X射线、超声波、无线电波和微波的部分、荧光团。诊断放射性药物包括γ-发射放射性核素,例如,铟-111、锝-99m和碘-131等。用于MRI(核磁共振成像)的显影剂包括磁性化合物,例如,顺磁离子、铁、锰、钆、镧系、有机顺磁部分和超顺磁、铁磁和反铁磁性化合物,例如,氧化铁胶体、铁氧体胶体等。用于计算机断层扫描摄影术和其它基于X射线的成像方法的方法显影剂包括吸收X射线的化合物,例如,碘、钡等。用于基于超声波的方法的显影剂包括可吸收、反射和散射超声波的化合物,例如,乳液、晶体、气泡等。又其它实施例包括适用于中子活化的物质,如硼和钆。此外,可采用可反射、折射、散射或其它方式影响X射线、超声波、无线电波、微波和适用于诊断方法中的其它射线的标记。可使用荧光标记来光成像。在某些实施例中,修饰物包含顺磁离子或基团。

[1851] 本文引用的所有公开案和专利案文献是以引用的方式结合在此,所述引用的程度就如同将此公开案或文献特定且个别地表示以引用的方式结合在此。公开案和专利案文献的引用无意承认任何相关的现有技术,也不构成对相同的内容或日期的任何承认。现已由书面说明描述本发明,所属领域技术人员将知晓本发明可以各种实施例实践且前述说明和下文实例是出于阐述的目的且不限制随附的权利要求书。

[1852] 实例

[1853] 下列工作实例阐述连接基团、药物分子和抗体或抗体片段,和其制备方法。这些无意具限制性且所属领域技术人员将容易了解可利用其它试剂或方法。

[1854] 缩写

[1855] 下列缩写是用于下列反应方案和合成实例中。这一列表无意为本申请中作为额外的标准缩写使用的缩写的详尽列表，熟习有机合成领域的技术人员将容易了解所述列表，其还可用于合成方案和实例中。

[1856]	ACN	乙腈
[1857]	Alloc	烯丙氧基羰基
[1858]	AcOH	乙酸
[1859]	BAIB	二乙酰氧基碘苯
[1860]	DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
[1861]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
[1862]	DCE	1,2-二氯乙烯
[1863]	DCHA	2-甲基吲哚-1-基乙酸
[1864]	DCM	二氯甲烷
[1865]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[1866]	DHP	二氢吡喃
[1867]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[1868]	DMF	二甲基甲酰胺
[1869]	DMAP	4-二甲基胺基吡啶
[1870]	EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉
[1871]	EDCI	N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐
[1872]	EDTA	乙二胺四乙酸
[1873]	EDC	1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]碳二亚胺盐酸盐
[1874]	HATU	1-[双(二甲基胺基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[1875]	HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[1876]	HOBt	羟基苯并三唑
[1877]	MPLC	中压液相色谱术
[1878]	TEA	三乙胺
[1879]	TEAA	三乙基乙酸铵
[1880]	TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基或(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧烷基
[1881]	TCEP	三[2-羧基乙基]膦
[1882]	THF	四氢呋喃
[1883]	pTSA	对甲苯磺酸
[1884]	MI	马来酰亚胺或马来酰亚胺基
[1885]	MTBE	甲基叔丁基醚
[1886]	MTT	4-甲基三苯甲基
[1887]	NHS	1-羟基吡咯啶-2,5-二酮(即,N-羟基-琥珀酰亚胺)
[1888]	NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
[1889]	RP-HPLC	逆相高效液相色谱术

[1890] SEC 粒径排阻色谱术

[1891] WCX 弱阳离子交换色谱术

[1892] 一般信息

[1893] 肿瘤生长抑制(%TGI)是定义为治疗组与对照组之间的中值肿瘤体积(MTV)的百分率差异。

[1894] 治疗效用是确定自在研究期间观察到的肿瘤尺寸的消退反应的发生率和量值。治疗可引起动物中的肿瘤的部分消退(PR)或完全消退(CR)。在PR反应中,在研究过程期间三次连续测量的肿瘤体积是其第1天体积的50%或更小,且就这些三次测量中的一或多次来说,等于或大于13.5mm^3。在CR反应中,在研究过程期间三次连续测量的肿瘤体积是小于13.5mm^3。将在研究结束时具有CR反应的动物另外分类为无肿瘤幸存者(TFS)。针对消退反应监测动物。

[1895] XMT-1535是公开于2017年3月13日申请的共同待审的申请US15/457,574中。

[1896] HPLC纯化是在Phenomenex Gemini 5μm110 Å,250x10mm,5微米,半制备管柱上进行。

[1897] 每当可能的时候,共轭物的药物含量是通过色谱术定量测定。

[1898] 蛋白质-药物共轭物的蛋白质含量是在280nm下用分光光度法或通过ELISA测定。

[1899] 抗体-药物共轭物可通过广泛透滤纯化(即,去除残余的未反应的药物、抗体或初始材料)。如果需要,那么可进行通过粒径排阻色谱术的额外纯化以去除任何聚集的抗体-药物共轭物。一般来说,经纯化的抗体-药物共轭物通常含有如通过SEC测定的<5%(例如,<2%w/w)聚集的抗体-药物共轭物;如通过RP-HPLC或LC-MS/MS测定的<0.5%(w/w)(例如,<0.1%w/w)游离(未共轭)药物;如通过SEC和/或RP-HPLC测定的<1%(w/w)游离药物共轭物,和如通过HIC-HPLC和/或WCXHPLC测定的<2%(w/w)(例如,<1%w/w)未共轭的抗体或抗体片段。减少或部分减少的抗体是使用参考文献中描述的程序制备,参见,例如,弗郎西斯科(Francisco)等人,血液(Blood)102(4):1458-1465(2003)。总药物浓度(共轭和未共轭)浓度是通过RP-HPLC测定或自通过CE-SDS测量的DAR反算。

[1900] RP-HPLC或CE-SDS是用以表征半胱氨酸生物共轭位点在PBRM-药物共轭物中的特异性和分布。结果给出药物-共轭物在PBRM的重(H)链和轻(L)链上的位置分布。

[1901] 为测定生物样本中的游离药物的浓度,用乙腈处理经酸化的样本。萃取游离药物并分析乙腈上清液。为测定经共轭的AF-HPA的浓度,使所述样本经受彻底的碱性水解,接着使用抗IgG1抗体磁珠免疫捕获。用RP-HPLC分析含有经释放的AF-HPA和AF的乙腈上清液。总抗体是使用独一无二的肽在消化后测量。游离AF和AF-HPA的分析是通过RP-HPLC使用C-4管柱、乙腈梯度和UV检测进行。对峰面积积分并与AF和AF-HPA标准比较。所述方法用于定量血浆和组织匀浆中的AF-HPA和AF且在0.1至150ng/mL的浓度范围内呈线性。用NaOH水解后释放的总药物(AF-HPA)是在相同条件下以自1ng/mL至5000ng/mL的动态范围测量。总抗体标准介于0.1μg/mL至100μg/mL。

[1902] 一般程序A:蛋白质(抗体)的部分选择性还原

[1903] 相关抗体中的链间二硫基团或未配对的二硫在与聚合物-药物共轭物共轭之前的部分选择性还原是通过使用还原剂(如,在一些实施例中,TCEP、DTT或β-巯基乙醇)达成。当还原是用过量的还原剂进行时,所述还原剂是在由SEC共轭之前去除。抗体二硫基团转化为

反应性巯基的程度取决于抗体的化学计量、还原剂、pH、温度和/或反应持续时间。当抗体中的二硫基团中的一些但非所有是经还原时，经还原的抗体是经部分还原的抗体。

[1904] 一般程序B：经部分还原的抗体与药物共轭物的共轭

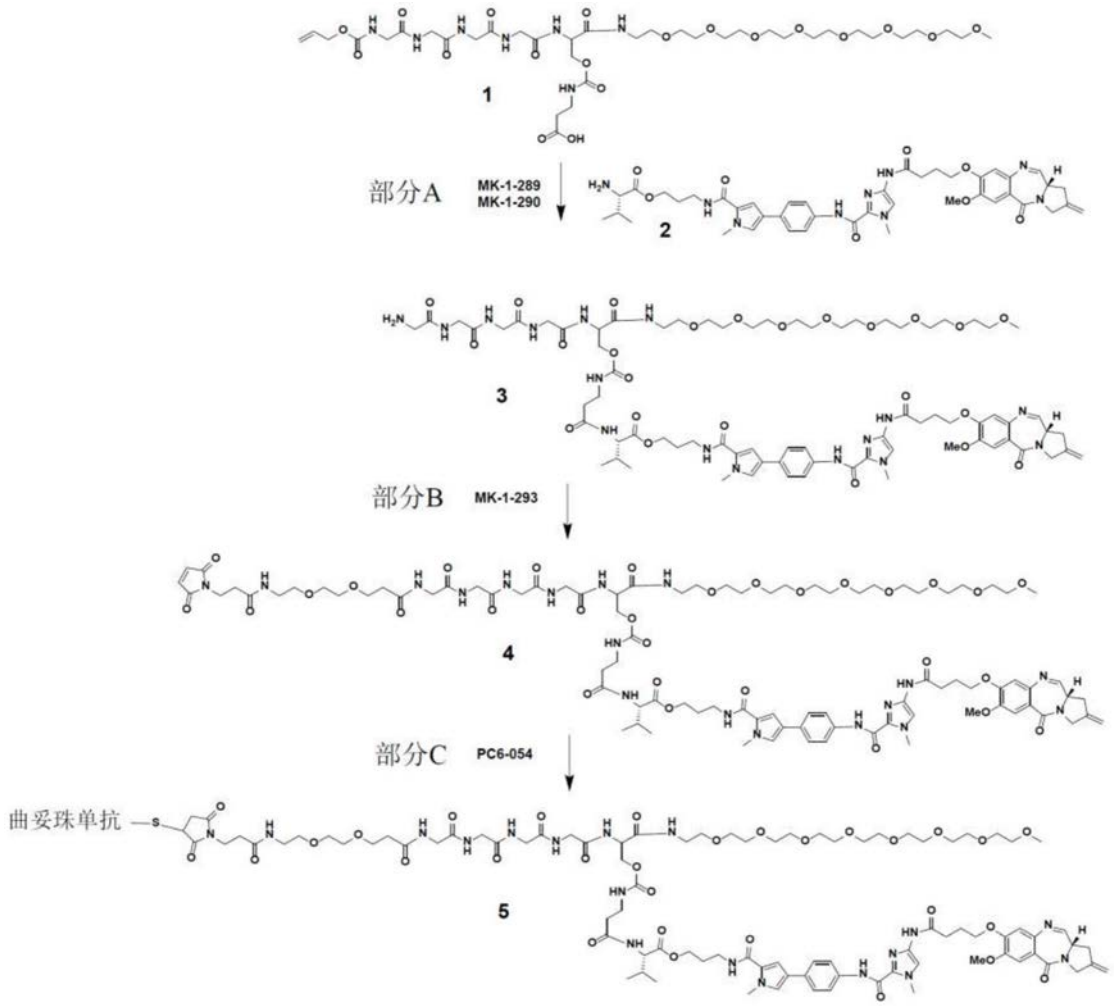
[1905] 经部分还原的抗体与药物共轭物的共轭是在中性或弱碱性条件(pH6.5至8.5)下在1至10mg/mL的抗体浓度下和在0.5至10mg/mL的药物共轭物浓度下进行。药物共轭物是通常以相对于所需的蛋白质-药物共轭物化学计量1至5.0倍过量使用。当抗体共轭至药物共轭物的马来酰亚胺基时，共轭任选地通过添加水溶性马来酰亚胺基阻断化合物(如，在一些实施例中，N-乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸甲酯、N-甲基半胱氨酸、2-巯基乙醇、3-巯基丙酸、2-巯基乙酸、巯基甲醇(即，$HOCH_2SH$)、苯甲基硫醇等)终止。

[1906] 所得的抗体-药物共轭物是通常通过透滤纯化以去除任何未共轭的聚合物-药物共轭物、未共轭的药物和小分子杂质。或者或另外，可使用适当的色谱分离程序，如(在一些实施例中)粒径排阻色谱术、疏水性相互作用色谱术、离子色谱术如(在一些实施例中)WCX色谱术、逆相色谱术、羟基磷灰石色谱术、亲和力色谱术或其组合，以纯化抗体-药物共轭物。所得的经纯化的聚合物-药物共轭物是通常于pH5.0至6.5的缓冲剂中调配。

[1907] 其它抗体-药物共轭物是用与本文描述的程序类似的涉及其它抗体和/或抗体片段的方法合成。通过改变抗体巯基的数目和药物负载，也可获得具有药物对抗体的变化比率的抗体-药物共轭物。

[1908] 实例1：曲妥珠单抗共轭物5的合成

[1909]



[1910] 部分A：

[1911] 向化合物1(7.00mg,7.80μmol,如US 15/819,650中所述般制备)于水(300μL)中的溶液添加于NMP(50μL)中的HOAt(1.59mg,0.012mmol)，然后在0℃下添加EDC(3.74mg,0.019mmol)。将所得混合物的pH调整至pH6至7。在0℃下向此混合物添加于NMP(200μL)中的化合物2(8.12mg,9.35μmol,如US 15/630,068中所述般制备)且容许使所述反应混合物升温至室温。1.5小时后，监测所述反应混合物，添加于NMP(50μL)中的额外的1当量HOAt和于水(100μL)中的EDC。容许使所述反应混合物升温至室温并且然后搅拌整夜。通过RF C18管柱CombiFlash(含有0.1％HOAc的10至70％乙腈/水)纯化粗产物以提供所需的经Alloc保护的中间体(7mg,53％)。$C_{79}H_{113}N_{16}O_{26}$(M+H)的ESI MS计算值:1701.8;实测值:1701.7。

[1912] 向经Alloc保护的中间体(7mg,4.11μmol)于经脱气的$CHCl_3$/DMF(1:1,400μL)中的溶液添加于$CHCl_3$(10μL)中的吡咯啶(0.68μL)，接着添加于氯仿(40μL)中的$Pd(PPh_3)_4$(0.2当量)。在室温下搅拌所述反应混合物。粗材料是通过C18RP HPLC(C-18,含有0.1％HOAc的10至70％乙腈/水)纯化以提供化合物3(3.7mg,55％产率)。$C_{75}H_{108}N_{16}O_{24}[M+H]^+$的ESI MS计算值:1617.8,实测值:1617.7。

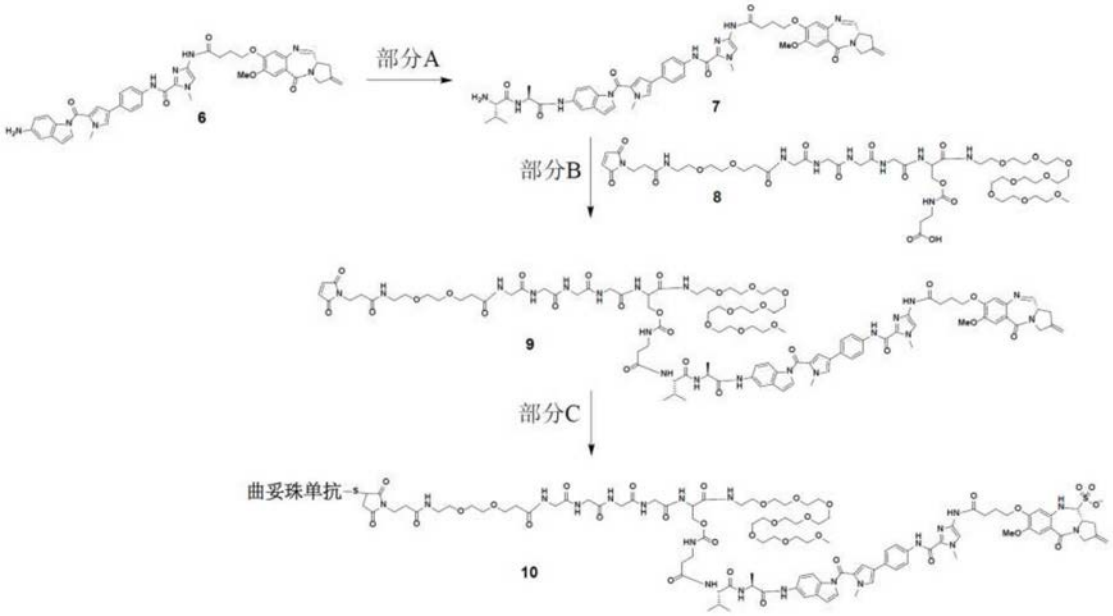
[1913] 部分B：

[1914] 在0℃下向化合物3(12mg,7.42μmol)于NMP((5:2比率,50μL)和TEA(2.068μL,0.015mmol)的混合物中的溶液添加于NMP(50μL)中的3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(6.31mg,0.015mmol))，并在室温下搅拌所得混合物。4小时后，添加额外的3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(0.7当量)并将所述混合物搅拌整夜。所述反应混合物用乙酸中和，用水稀释并通过HPLC(含有0.1％HOAc的RP C18管柱(10至70％B,历时35分钟)纯化以提供化合物4(3mg,21％产率)。$C_{89}H_{126}N_{18}O_{30}$(M+2H)的ESI MS计算值:964.9,实测值:964.9。

[1915] 部分C：

[1916] 自曲妥珠单抗和如US 15/630,068中描述的化合物4制备共轭物5。如通过UV-Vis，针对化合物2使用摩尔消光$_{310nm}$＝37,500$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝25,394$cm^{-1}M^{-1}$，和针对曲妥珠单抗使用摩尔消光ε_{280nm}＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物具有5.5的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1917] 实例2:曲妥珠单抗共轭物10的合成

[1918] 

[1919] 部分A：

[1920] 向Alloc-Val-Ala-OH(25mg,0.032mmol)于THF(1.0ml)和DMA(0.2ml)中的溶液添加化合物6(10.48mg,0.038mmol,如US 15/630,068中所述般制备)和EEDQ(11.89mg,0.048mmol)。在室温下将所述混合物搅拌整夜并且然后于硅胶(0至15％MeOH/DCM)上纯化粗产物以提供所需的经Alloc保护的中间体(8mg,24.13％产率)。$C_{55}H_{60}N_{11}O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值:1034.5;实测值:1034.5。

[1921] 在氩气下向经Alloc保护的中间体(8mg,7.7μmol)于DCM(3ml)中的溶液添加三苯膦(0.507mg,1.934μmol)和吡咯啶(0.800μl,9.67μmol)并在室温下将所述反应混合物搅拌10分钟,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.447mg,0.387μmol)。在室温下将所得溶液搅拌2小时。于硅胶(0至20％MeOH/DCM)上纯化粗产物以提供化合物7(3.6mg,49.0％产率)。$C_{51}H_{56}N_{11}O_8$(M+H)的ESI MS计算值:950.4;实测值:950.4。

[1922] 部分B：

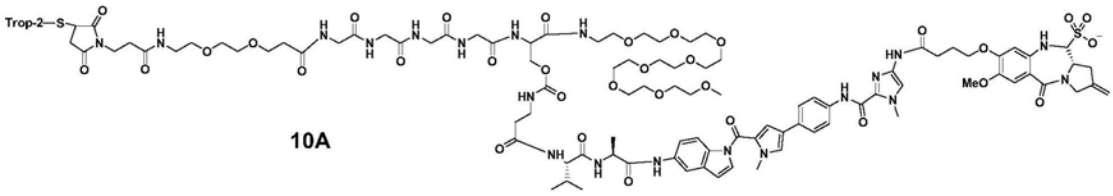
[1923] 向化合物8(11.36mg,10.10μmol,如US 15/819,650中所述般制备)和化合物7(6mg,6.32μmol)于NMP(0.7mL)中的溶液添加NHS(1.1mg,9.5μmol)于NMP(46μL),EDCHCl(1.8mg,9.5μmol)和DIEA(1.2mg,9.5μmol)于NMP(40μL)中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌整夜。粗反应混合物是通过RPHPLC(经0.1％HCO_2H缓冲的10至90％梯度乙腈/水)纯化以提供呈蓬松固体的化合物8(6.8mg,52％产率)。

[1924] 部分C：

[1925] 向于TEAA缓冲剂(含有1mM EDTA的0.757mL,50mM TEAA缓冲剂,pH 7.0)中的曲妥珠单抗(15mg,0.103μmol)添加TCEP(59μL,1.0mg/mL于TEAA缓冲剂中),同时搅拌。在37℃下将所述混合物培养～90分钟并振荡,然后冷却至室温并用TEAA缓冲剂(1.5mL)稀释。添加化合物9(2.121mg,1.032μmol)于丙二醇中的溶液。1小时后,在室温下,用$NaHSO_3$(19μL TEAA缓冲剂,27.3mg/mL)中止所述反应。所得共轭物是通过WCX色谱术(流动相A:20mM MES,0.25mM $NaHSO_3$,pH 5.8;流动相B:20mM MES,0.25mM $NaHSO_3$,300mM NaCl,pH 5.8;洗脱剂20至50％B)纯化。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}＝38,858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝29,820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯

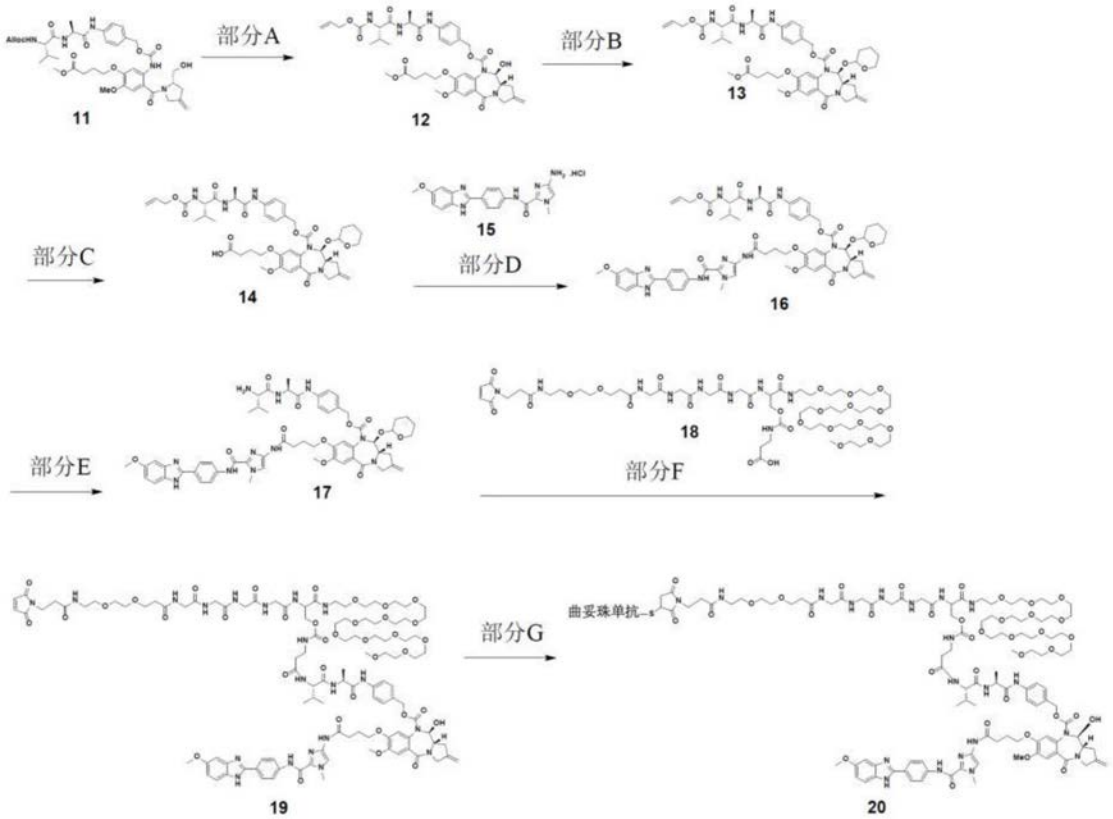
化的共轭物具有4.8的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1926] 实例2A:Trop-2共轭物10A的合成

[1927] 

[1928] 共轭物10A是如实例2中所述般制备,只是使用抗Trop2抗体替代曲妥珠单抗。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对抗Trop2抗体,使用摩尔消光ε280nm＝226,372.2$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物10A具有5.4的PBD对抗Trop2抗体比率。

[1929] 实例3:曲妥珠单抗共轭物20的合成

[1930] 

[1931] 部分A:

[1932] 在氩气下向化合物11(551mg,0.705mmol,如US 15/630,068中所述般制备)添加二氯甲烷(7.1mL)并在室温下将所述溶液搅拌30分钟,然后添加BAIB(350mg,1.09mmol)和TEMPO(11mg,71μmol)。16小时后,粗混合物是通过色谱术(ISCO,12g管柱,100％EtOAc洗脱剂)纯化以产生呈白色泡沫的化合物12(431mg,78％产率)。$C_{39}H_{50}N_5O_{12}$(M+H)的ESI MS计算值:780.4;实测值:779.9。

[1933] 部分B:

[1934] 在室温下将化合物12(539mg,691μmol)、THF(22mL)、pTSA.H_2O(50mg,291μmol)和DHP(2.2mL,24.1mmol)搅拌2小时。将所述反应混合物蒸发,然后溶解于EtOAc中的残余物用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水清洗。使有机相于Na_2SO_4上干燥,过滤并蒸发以产生棕色油。通过色

谱术(ISCO,0至20％MeOH/EtOAc洗脱剂)纯化此粗产物以产生呈棕色泡沫的化合物13(514mg,86％产率)。$C_{44}H_{58}N_5O_{13}$(M+H)的ESI MS计算值:864.4;实测值:864.0。

[1935] 部分C:

[1936] 向化合物13(512mg,593μmol)于THF(103mL)中的溶液添加LiOH(0.05M,103mL)的水溶液。在室温下将所述溶液搅拌1小时并且然后浓缩以去除THF,接着使用HCl(10％水溶液)将pH调整至4。所述水溶液用EtOAc(2x)清洗和经组合的有机物用盐水清洗。然后将所述有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发以产生棕色泡沫。此粗产物然后是通过色谱术(ISCO,12g管柱,0至10％MeOH/DCM洗脱剂)纯化,提供呈棕褐色泡沫的化合物14(308mg,362μmol,61％产率)。$C_{43}H_{56}N_5O_{13}$(M+H)的ESI MS计算值:850.4;实测值:849.9。

[1937] 部分D:

[1938] 在室温下将化合物14(40mg,47μmol)、EDCI.HCl(18mg,94μmol)、DMAP(17mg,141μmol)、DIEA(49μL,282μmol)和DCM(1mL)搅拌15分钟。然后添加化合物15(19mg,47μmol,如US 15/630,068中制备)并在室温下将所述反应搅拌11小时。所述反应混合物用DCM稀释,用水(2x)和饱和$NaHCO_3$溶液(2x)清洗,于Na_2SO_4上干燥,浓缩以产生黄色油,其是通过色谱术(ISCO,4g管柱,0至10％MeOH/DCM洗脱剂)纯化,以提供呈棕褐色固体的化合物16(32mg,57％产率)。$C_{62}H_{72}N_{11}O_{14}$(M+H)的ESI MS计算值:1194.5;实测值:1194.0。

[1939] 部分E:

[1940] 在室温下将化合物16(32mg,27μmol)、DABCO(15mg,135μmol)、$Pd(PPh_3)_4$(3mg,3μmol)和DCM(1mL)的溶液搅拌30分钟。然后,所述反应混合物是通过色谱术(ISCO,4g管柱,0至10％MeOH/DCM洗脱剂)纯化以提供呈黄色粉末的化合物17(15mg,50％产率)。$C_{58}H_{68}N_{11}O_{12}$(M+H)的ESI MS计算值:1110.5;实测值:1109.9。

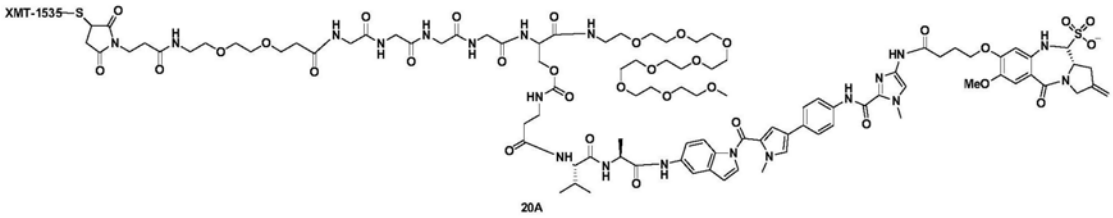
[1941] 部分F:

[1942] 在室温下将化合物18(23mg,14μmol,如US 15/819,650中所述般制备)、EDCI.HCl(4mg,20μmol)、NHS(2mg,20μmol)、DIEA(3.5μL,20μmol)和DMF(0.8mL)的溶液搅拌15分钟,接着添加化合物17(15mg,14μmol)。在室温下将所得混合物搅拌18小时并且然后在高真空下蒸发以产生呈黄色胶的粗产物,其是用乙腈(54μL)、水(544μL)和乙酸(86μL)的混合物处理并且接着用TFA(43μL)处理并通过HPLC(含有0.1％HCOOH的10至100％乙腈/水)纯化以提供呈蓬松固体的化合物19(6.3mg,2.7μmol,20％产率)。$C_{107}H_{152}N_{20}O_{37}$(M+2H)的ESI MS计算值:1154.5;实测值:1154.9。

[1943] 部分G:

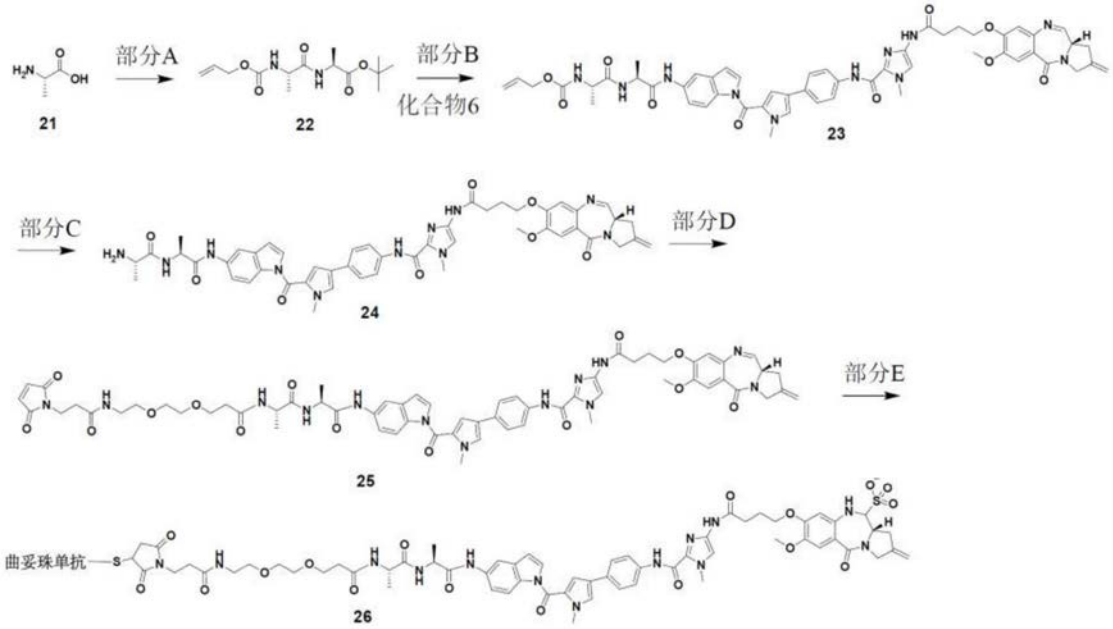
[1944] 共轭物20是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物19,只是反应用半胱氨酸替代NaHSO3中止。如通过UV-Vis,针对化合物19,使用摩尔消光ε_{338nm}＝24,443.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝10,584$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物20具有3.4的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1945] 实例3A:XMT-1535共轭物20A的合成

[1946] 

[1947] 共轭物20A是如实例3中所述般制备，只是使用XMT-1535抗体替代曲妥珠单抗和使用化合物18的PEG8衍生物替代化合物18。经纯化的共轭物20A具有3.3的PBD对XMT-1535比率。

[1948] 实例4：曲妥珠单抗共轭物26的合成

[1949] 

[1950] 部分A：

[1951] 在0℃下向L-丙氨酸(1g，11.2mmol)和K_2CO_3(3.1g)于水(15mL)中的溶液添加Alloc-OSu(1.1当量，2.21g)于THF(15mL)中的溶液。容许使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌整夜。将所述反应混合物浓缩，用乙醚(2x)清洗，然后将pH自11调整至～3，用EtOAc(3x)清洗并使经组合的有机层于Na_2SO_4上干燥，蒸发以提供呈澄清油的Alloc-丙氨酸-OH(2.14g，100％产率)。

[1952] 向Alloc-丙氨酸-OH(100mg，578μmol)、丙氨酸甲酯.HCl(1当量，105mg)、HOAt(1当量，79mg)于DMF(5mL)中的混合物添加TEA(4.5当量，363μL)并将所得溶液搅拌5分钟，接着添加HATU(1.3当量，286mg)。在室温下搅拌整夜后，在真空下去除DMF。EtOAc中的残余物用水(3x)、盐水清洗，于Na_2SO_4上干燥并浓缩以产生灰白色固体，将其于EtOAc中研磨以提供呈棕色油的化合物22(138mg，80％产率)。1H NMR($CDCl_3$)：δ6.45(1H,d,J＝6.7Hz)，δ5.98-5.85(1H,m)，δ5.36-5.26(2H,m)，δ5.26-5.18(1H,m)，δ4.57(2H,d,J＝5.9Hz)，δ4.48-4.38(1H,m)，δ4.28-4.16(1H,m)，δ1.47(9H,s)，1.43-1.35(6H,m)。

[1953] 部分B：

[1954] 化合物22(138mg，459μmol)是用DCM(1.4mL)和TFA(1.4mL)的混合物在室温下处理整夜。在真空下浓缩所述反应混合物以提供黄色胶。去除残余的TFA以定量产率提供所需的

Alloc-Ala-Ala游离酸中间体。1HNMR(CDCl3):δ6.93(1H,brs),δ5.99-5.81(1H,m),δ5.58(1H,brs),δ5.36-5.26(1H,m),δ5.26-5.18(1H,m),δ4.62-4.52(3H,m),δ4.40-4.23(1H,m),δ1.47(3H,d,J=7.1Hz),δ1.40(3H,d,J=6.8Hz)。

[1955] 将Alloc-Ala-Ala-OH(120mg,154μmol)溶解于THF(3.2mL)和DMF(648μL)的溶液中,接着添加化合物6(46mg,185μmol)和EEDQ(65mg,262μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌23小时,然后浓缩以提供呈黄色油的粗化合物23,其无需进一步纯化即可用于下一步骤(部分C)中。$C_{53}H_{56}N_{11}O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值:1006.4;实测值:1006.4。

[1956] 部分C:

[1957] 向粗化合物23(154μmol,200mg)于DCM(10mL)中的溶液添加DABCO(86mg,770μmol)、$Pd(PPh_3)_4$(18mg,15μmol)并在室温下将所得混合物搅拌35分钟。在真空下浓缩所述反应混合物且于硅胶(ISCO,12g管柱,0至10%MeOH/DCM洗脱剂)上纯化残余物,以产生呈黄色粉末的化合物24(34mg,24%产率)。$C_{49}H_{52}N_{11}O_8$(M+H)的ESI MS计算值:922.4;实测值:922.4。

[1958] 部分D:

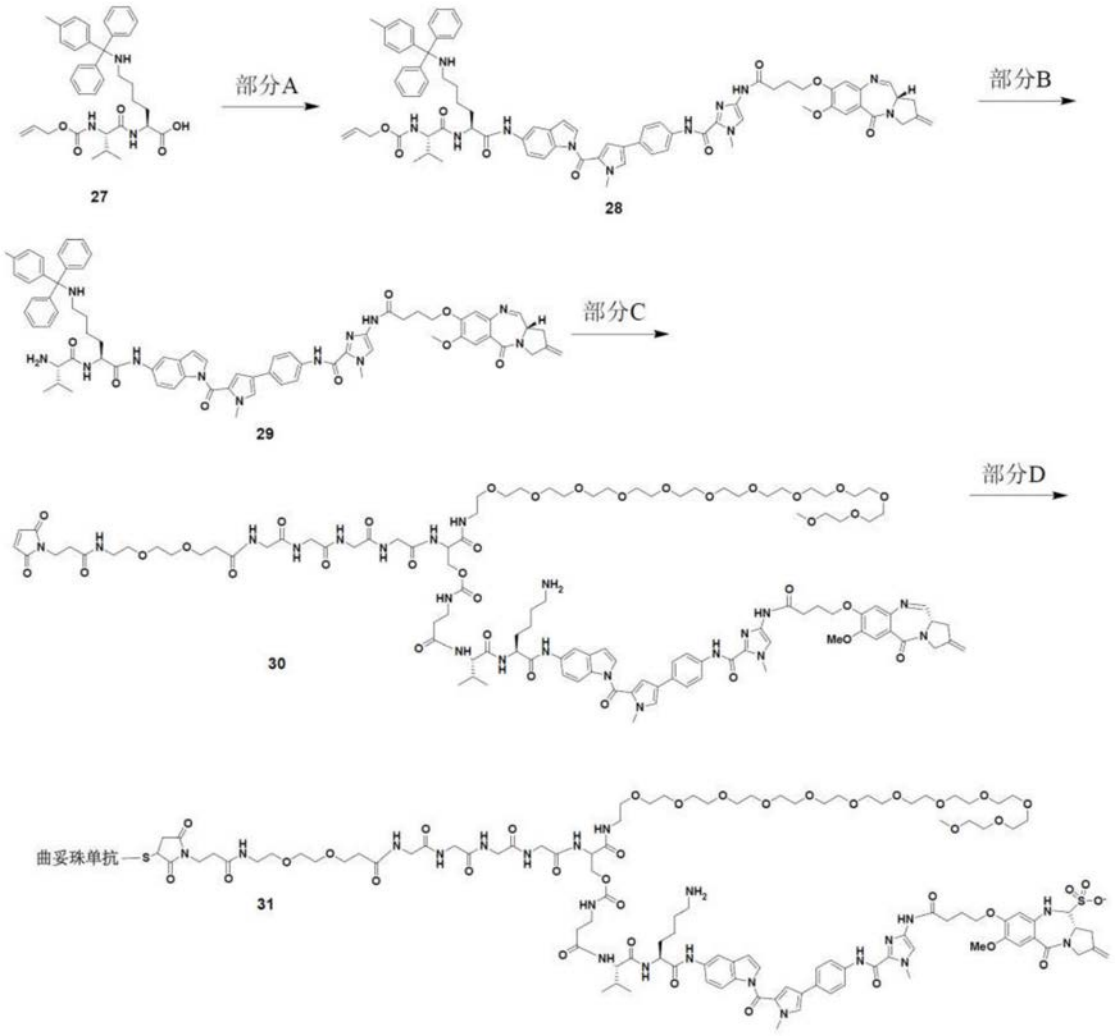
[1959] 向化合物24(34mg,37μmol)于DMF(1mL)中的混合物添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(17mg,41μmol)和TEA(6μL,41μmol)并在氩气下将所得混合物搅拌1小时。将所述反应混合物浓缩并通过HPLC(含有0.1%HCOOH的10至100%乙腈/水洗脱剂)纯化,以提供呈灰白色蓬松固体的化合物25(18mg,15μmol,40%产率)。$C_{63}H_{70}N_{13}O_{14}$(M+H)的ESI MS计算值:1232.5;实测值:1232.5。

[1960] 部分E:

[1961] 共轭物26是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物25。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}=38,858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=29,820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物26具有4.8的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1962] 实例5:曲妥珠单抗共轭物31的合成

[1963]



[1964] 部分A：

[1965] 向化合物6(60mg,77μmol)、THF(1.6mL)和DMF(324μL)的溶液添加化合物27(54mg,92μmol)和EEDQ(32mg,131μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌24小时,然后在真空下浓缩以提供粗化合物28。此材料无需纯化即可用于下一步骤(部分B)中。$C_{78}H_{83}N_{12}O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值:1347.6;实测值:1347.6。

[1966] 部分B：

[1967] 向粗28(77μmol)于DCM(10mL)中的溶液添加DABCO(43mg,385μmol)和$Pd(PPh_3)_4$(9mg,8μmol)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟,浓缩并于硅胶(ISCO,4g管柱,0至20％MeOH/EtOAc洗脱剂)上纯化,以提供呈黄色粉末的化合物29(25mg,26％产率)。$C_{74}H_{79}N_{12}O_8$(M+H)的ESI MS计算值:1263.6;实测值:1264.4。

[1968] 部分C：

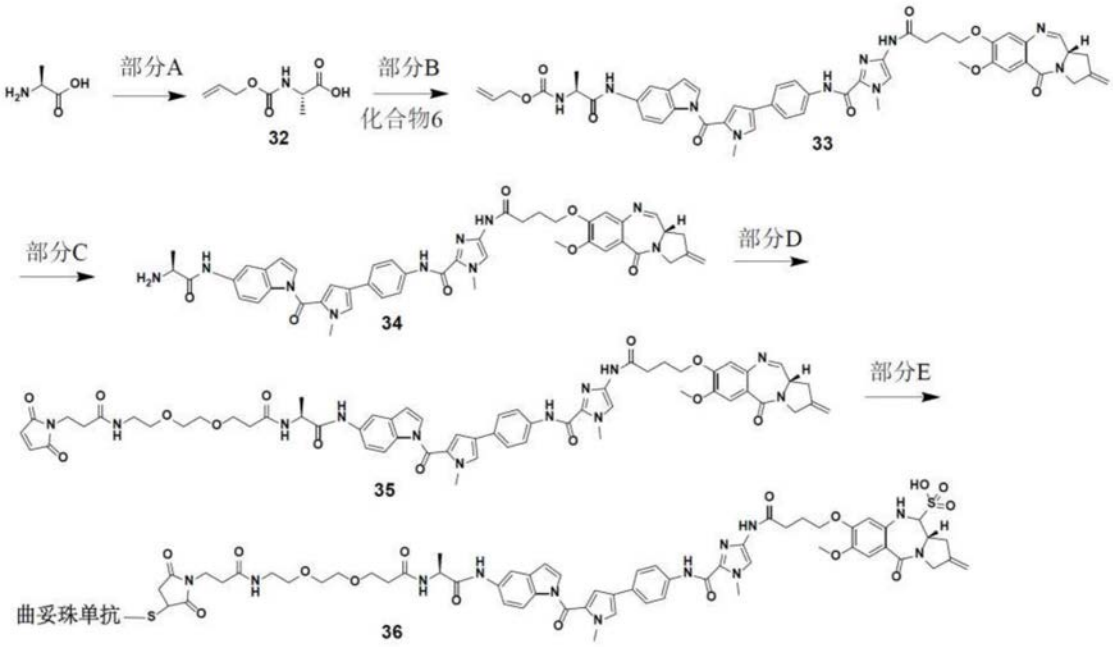
[1969] 化合物30是如上文于实例2中所述般制备,只是使用化合物18替代化合物8以提供呈淡黄色固体的化合物30(5.3mg,41.8％产率)。$C_{108}H_{155}N_{21}O_{34}$(M+2H)的ESI MS计算值:1145.1;实测值:1145.4。

[1970] 部分D：

[1971] 共轭物31是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物30。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}＝38,858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝29,820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠

单抗，使用摩尔消光ε_{280nm}＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物31具有4.1的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1972] 实例6：曲妥珠单抗共轭物36的合成

[1973] 

[1974] 部分A：

[1975] 在0℃下向L-丙氨酸(1g,11.2mmol)和K_2CO_3(3.1g)于水(15mL)中的溶液添加Alloc-OSu(1.1当量,2.21g)于THF(15mL)中的溶液。容许使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌整夜。将所述反应混合物浓缩，用乙醚(2x)清洗，然后将pH自11调整至～3，用EtOAc(3x)清洗和经组合的有机层是于Na_2SO_4上干燥，蒸发以提供呈澄清油的化合物32(2.14g,100％产率)。

[1976] 部分B：

[1977] 向化合物32(50mg,64μmol)于THF(1.3mL)和DMF(270μL)中的溶液添加化合物6(1.2当量,13mg)和EEDQ(1.7当量,27mg)。在室温下将所述反应搅拌2天，然后浓缩以提供呈黄色油的化合物33，其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。$C_{50}H_{51}N_{10}O_9$(M+H)，的ESI MS计算值：935.4；实测值：935.3。

[1978] 部分C：

[1979] 向化合物33(64μmol,75mg)于DCM(3.8mL)中的溶液添加DABCO(5当量,36mg)和Pd$(PPh_3)_4$(0.1当量,7mg)并在室温下将所得混合物搅拌25分钟，浓缩并通过色谱术(ISCO,4g管柱，0至10％MeOH/DCM洗脱剂)纯化以提供呈黄色粉末的化合物34(16mg,29％产率)。$C_{46}H_{47}N_{10}O_7$(M+H)的ESI MS计算值：851.4；实测值：851.1。

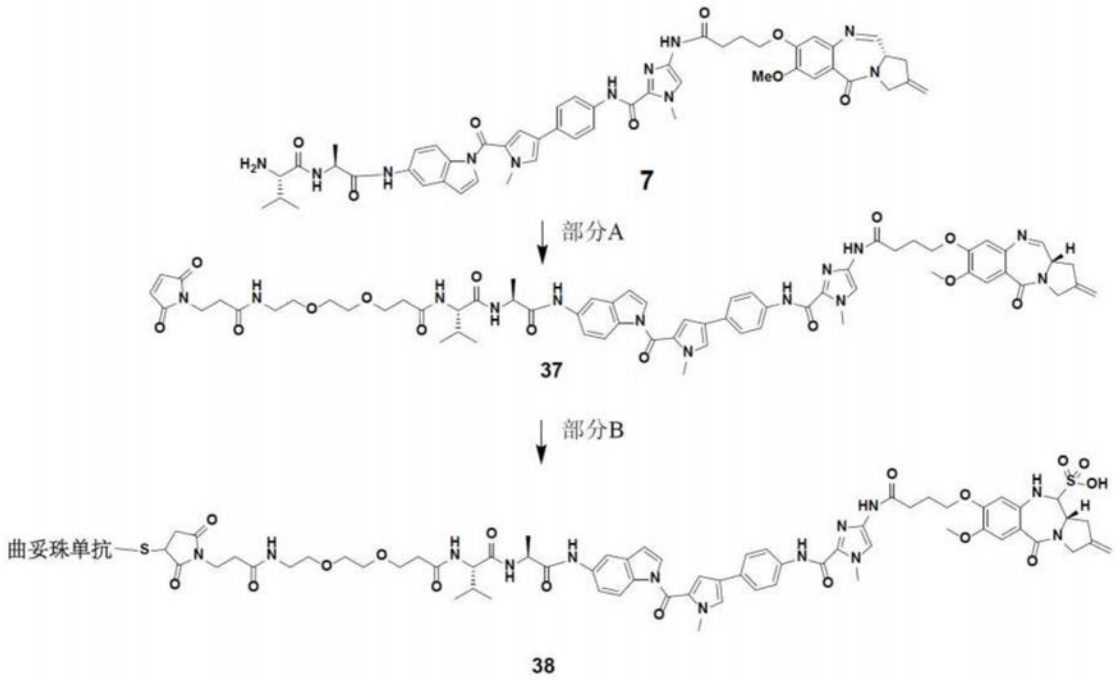
[1980] 部分D：

[1981] 向化合物34(16mg,19μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(1.1当量,9mg)和TEA(1.1当量,3μL)并在氩气下将所得混合物搅拌1.25小时。在真空下浓缩所述反应混合物且残余物通过HPLC纯化以提供呈蓬松白色固体的化合物35(10mg,46％产率)。$C_{60}H_{65}N_{12}O_{13}$(M+H)的ESI MS计算值：1161.5；实测值：1161.4。

[1982] 部分E:

[1983] 共轭物36是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物35。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}=38,858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=29,820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物36具有4.5的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1984] 实例7:曲妥珠单抗共轭物38的合成

[1985] 

[1986] 部分A:

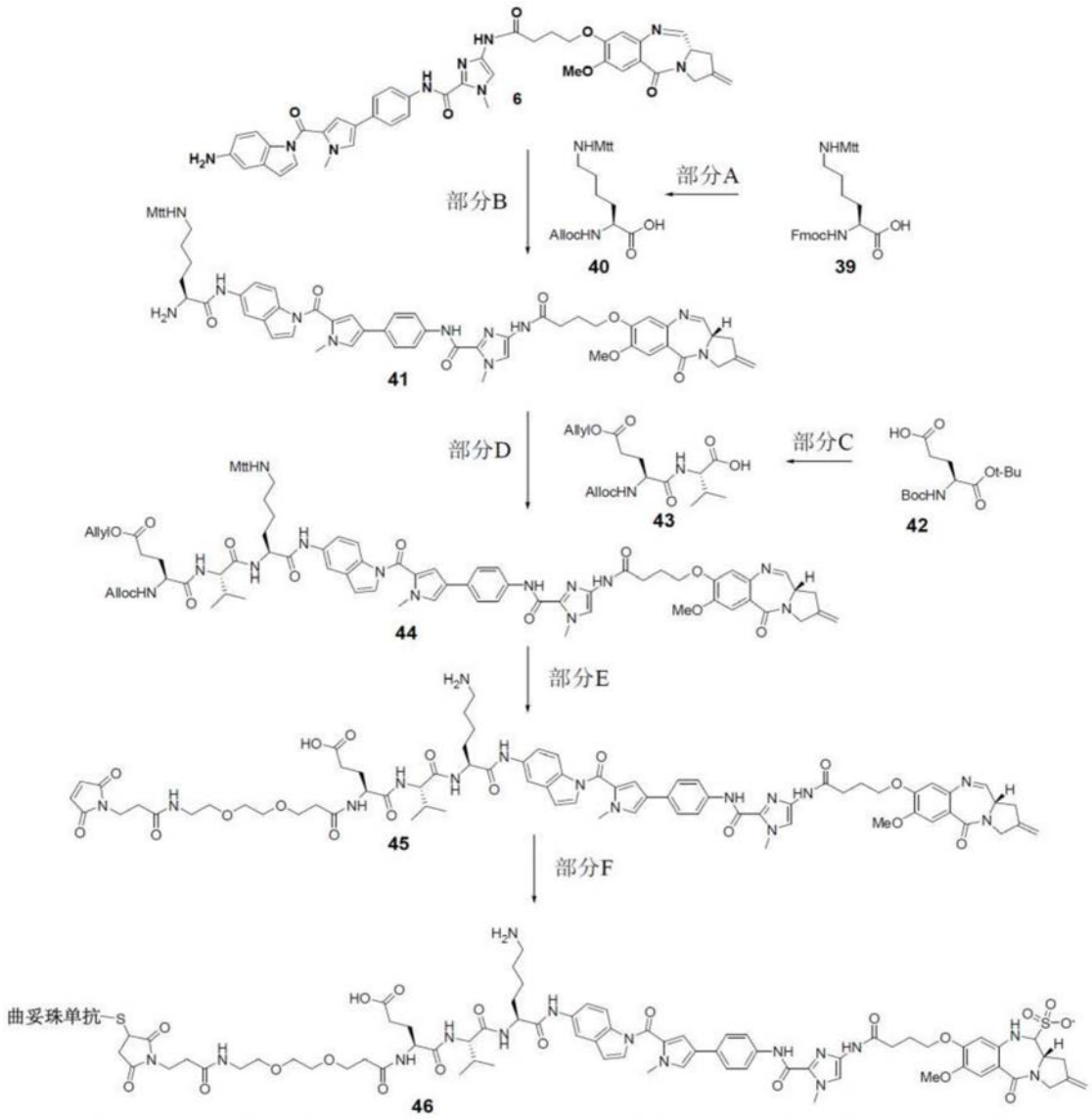
[1987] 向化合物7(18mg,14μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(7mg,15μmol)和TEA(2μL,15μmol)并在氩气下将所述反应混合物搅拌1.5小时。然后在真空下浓缩所述混合物并通过色谱术(ISCO RP-HPLC,5.5g管柱,10至100%ACN/水w/0.1%HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈棕褐色蓬松固体的化合物37(17mg,13μmol,71%产率)。$C_{65}H_{74}N_{13}O_{14}$(M+H)的ESI MS计算值:1260.6;实测值:1261.4。

[1988] 部分B:

[1989] 共轭物38是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物37。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}=38,858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=29,820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物38具有3.8的PBD对曲妥珠单抗比率。

[1990] 实例8:曲妥珠单抗共轭物46的合成

[1991]



[1992] 部分A：

[1993] 向溶解于DCM(32mL)中的化合物39(2.0g,3.20mmol)添加哌啶(1.265mL,12.80mmol)并在室温下搅拌12小时。将所述粗反应混合物浓缩,然后添加$NaHCO_3$(1.613g,19.20mmol)、丙酮(80mL)和水(80mL),接着添加吡咯啶-1-基碳酸烯丙基酯(2.74g,16.00mmol)并在室温下将所得混合物搅拌12小时。将所述粗反应混合物浓缩,然后用100mL H_2O(100mL)和EtOAc(100mL)稀释,接着用冰HOAc稀释以将所述混合物酸化至pH 5。水层用EtOAc(3x)萃取,经组合的有机层是于Na_2SO_4上干燥,浓缩并于硅胶(0至20％MeOH于DCM中)上纯化以提供化合物40(1.15g,73.9％产率)。$C_{30}H_{33}N_2O_4^-$(M-H)的ESI-MS计算值:485.2;实测值:485.2。

[1994] 部分B：

[1995] 向化合物40(0.1345g,0.276mmol)添加EEDQ(0.092g,0.372mmol)、THF(7.29mL)和DMF(1.458mL)。将所得溶液添加至化合物6(0.1705g,0.219mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌72小时,浓缩,并于硅胶(0至15％MeOH于DCM中)上纯化以提供经Alloc保护的化合物41(0.242g,89％产率)。$C_{73}H_{76}N_{11}O_{10}^+$(M+$H_2O$+H)的ESI-MS计算值:1266.6;实测值:1266.6。

[1996] 向经Alloc保护的化合物41(0.242g,0.194mmol)添加三苯膦(0.013g,

0.048mmol)、吡咯啶(0.020mL,0.242mmol)和DCM(9.69mL),接着添加四(三苯膦)钯(0)(0.011g,9.69μmol)。在室温下30分钟后,于硅胶(0至20%MeOH于DCM中)上纯化所述粗反应混合物以提供化合物41(0.1249g,0.107mmol,55.3%产率)。$C_{69}H_{72}N_{11}O_8^+$(M+H_2O+H)的ESI-MS计算值:1182.6;实测值:1182.6。

[1997] 部分C:

[1998] 在室温下将化合物42(0.95g,3.13mmol)、K_2CO_3(0.801g,5.79mmol)、ACN(25mL)和3-溴丙-1-烯(0.501mL,5.79mmol)搅拌12小时。使所述粗反应混合物滤过硅藻土塞,用DCM清洗并将滤液浓缩并且于硅胶(0至100%EtOAc于己烷中)上纯化以提供Boc-Glu(γ-OAllyl)-Ot-Bu(1.075g,94%产率)。$C_{17}H_{29}NNaO_6^+$(M+Na)的ESI-MS计算值:366.2;实测值:366.2。

[1999] 向溶解于DCM(15.65mL)中的中间体Boc-Glu(γ-OAllyl)-Ot-Bu(1.075g,3.13mmol)添加TFA(15.65mL)并在室温下将所述反应搅拌12小时。将所述粗反应混合物浓缩以提供H-Glu(γ-OAllyl)-OH(0.586g,3.13mmol,100%产率)。$C_8H_{14}NO_4^+$(M+H)的ESI-MS计算值:188.1;实测值:188.1。

[2000] 将中间体H-Glu(γ-OAllyl)-OH(0.586g,3.13mmol)溶解于水(15.65mL)和丙酮(15.65mL)中,然后添加$NaHCO_3$(0.789g,9.39mmol)和(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)碳酸烯丙基酯(0.623g,3.13mmol)并在室温下将所述反应混合物搅拌12小时。将所述粗反应混合物浓缩,然后使用1N HCl酸化至pH3,用EtOAc(3x)萃取,并且经组合的有机层用盐水清洗,于Na_2SO_4上干燥并浓缩以提供Alloc-Glu(γ-OAllyl)-OH(0.849g,3.13mmol,100%产率)。$C_{12}H_{17}NNaO_6^+$(M+Na)的ESI-MS计算值:294.1;实测值:294.1。

[2001] 向Alloc-Glu(γ-OAllyl)-OH中间体(0.7g,2.58mmol)添加H-Val-Ot-Bu(HCl盐)(0.541g,2.58mmol)、HOAt(0.369g,2.71mmol)、DMF(12.90mL)和三乙胺(1.079mL,7.74mmol)。在0℃下将所得溶液搅拌10分钟,并且然后添加HATU(1.276g,3.35mmol)并容许使所述反应混合物升温至室温并搅拌12小时。将所述粗反应混合物分配于DCM(100mL)DCM与半饱和NH_4Cl(100mL)之间。水层用DCM萃取,并且经组合的有机层用盐水清洗,于Na_2SO_4上干燥,并浓缩。于硅胶(0至100%EtOAc于己烷中)上纯化粗产物以提供中间体化合物42-Ot-Bu(0.4942g,44.9%产率)。$C_{21}H_{35}N_2O_7^+$(M+H)的ESI-MS计算值:427.2;实测值:427.1。

[2002] 向中间体化合物42-Ot-Bu(0.028g,0.065mmol)添加DCM(1.3mL)和TFA(0.247mL,3.25mmol),并在室温下将所述反应搅拌3小时。然后浓缩所述反应混合物以提供化合物43(0.024g,100%产率)。$C_{17}H_{27}N_2O_7^+$(M+H)的ESI-MS计算值:371.2;实测值:371.2。

[2003] 部分D:

[2004] 向化合物41(0.0708g,0.061mmol)添加HOAt(9.73mg,0.072mmol)、三乙胺(0.032mL,0.228mmol)和化合物43(0.024g,0.065mmol)于DMF(1.300mL)中的溶液。在室温下搅拌5分钟后,添加HATU(0.030g,0.078mmol)。在室温下将所述反应搅拌12小时。所述反应混合物用去离子水(5mL)和DCM(5mL)稀释,水层用DCM(2x)萃取。经组合的有机层是于Na_2SO_4上干燥并浓缩。于硅胶(0至15%MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物44(0.074g,75%产率)。$C_{86}H_{94}N_{13}O_{13}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1516.7;实测值:1516.7。

[2005] 部分E:

[2006] 向化合物44(0.0739g,0.049mmol)添加吡咯啶(0.012mL,0.146mmol)、三苯膦

(3.19mg,0.012mmol)和DCM(4.87mL)。向经搅拌的溶液添加Pd(PPh$_3$)$_4$(5.63mg,4.87μmol),并在室温下将所述反应搅拌1小时。将所述粗反应混合物浓缩并且然后悬浮于DMF:H$_2$O(1:1,3mL)中。所述悬浮液是在12G下离心14分钟。过滤上清液并且然后通过RP-HPLC(10至90%CAN于H$_2$O中,具有0.1%v/vHOAc)纯化以提供脱除保护基的中间体(5.5mg,8.11%产率)。$C_{79}H_{86}N_{13}O_{11}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1392.7;实测值:1392.7。

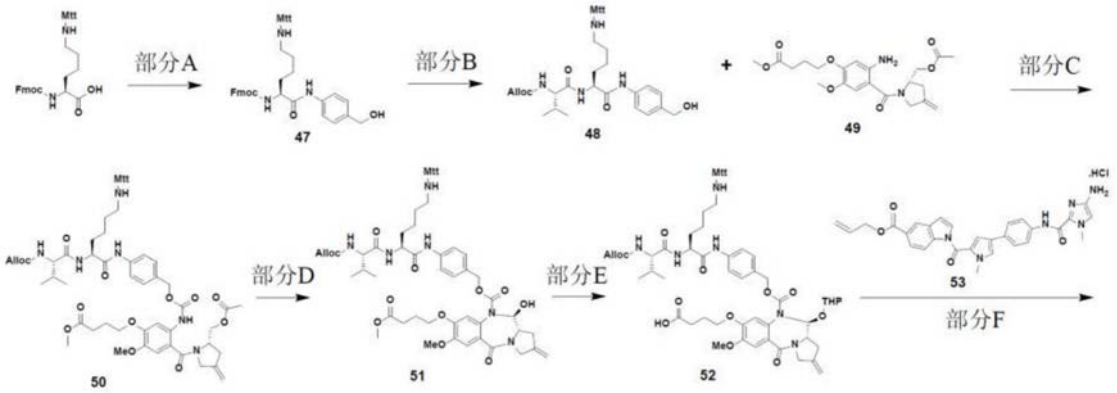
[2007] 向脱除保护基的中间体(5.5mg,3.95μmol)添加DMF(0.7mL)、3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(5.04mg,0.012mmol)和三乙胺(1.651μL,0.012mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌1小时并且然后浓缩以提供经Mtt保护的化合物45(6.73mg,100%产率)。$C_{93}H_{104}N_{15}O_{17}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1702.8;实测值:1702.8。

[2008] 向经Mtt保护的化合物44(6.73mg,3.95μmol)添加DCM(0.7mL)、2,2,2-三氟乙-1-醇(200μL,2745μmol)和HOAc(100μL,1748μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌2小时,并且然后浓缩。通过RP-PLC(10至90%CAN于H$_2$O中,具有0.1%HCO$_2$H)纯化粗产物以提供化合物45(2.5mg,43.8%产率)。$C_{73}H_{88}N_{15}O_{17}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1446.7;实测值:1446.7。

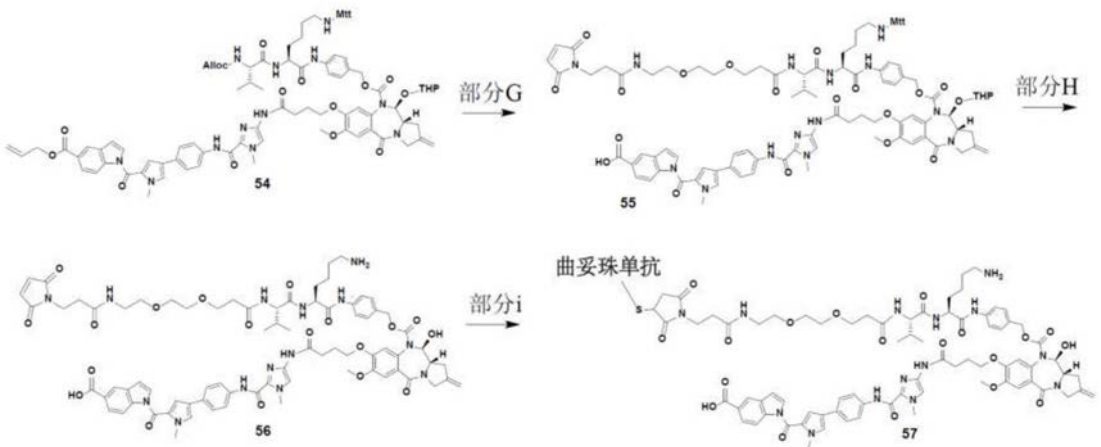
[2009] 部分F:

[2010] 共轭物46是如实例2中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物45。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε_{330nm}=38,858.5cm^{-1}M^{-1}和ε_{280nm}=29,820.413cm^{-1}M^{-1},和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107cm^{-1}M^{-1}测定,经纯化的共轭物46具有2.3的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2011] 实例9:曲妥珠单抗共轭物57的合成



[2012]



[2013] 部分A:

[2014] 向Fmoc-Lys(Mtt)-OH(5g,8.00mmol)于THF(25mL)中的溶液添加EEDQ(2.97g,12mmol),接着添加(4-胺基苯基)甲醇(0.986g,8mmol)并将所述混合物搅拌整夜,然后浓缩并且残余物用EtOAc(150mL)稀释。有机相用饱和$NaHCO_3$、盐水清洗,于$MgSO_4$上干燥并浓缩。于硅胶(0至70%EtOAc于己烷中)上纯化粗产物以提供呈无色泡沫的化合物47(5.84g,100%产率)。$C_{48}H_{48}N_3O_4$(M+H)的ESI MS计算值:730.4;实测值:730.3。

[2015] 部分B:

[2016] 向化合物47(4.8g,6.58mmol)于ACN(30mL)中的溶液添加哌啶(3.25ml,32.9mmol)。45分钟后,所述混合物用ACN稀释并过滤。浓缩滤液,于硅胶(0至10%MeOH于DCM中)上纯化以提供呈无色固体的经Fmoc脱除保护基的中间体(1.05g,31.5%产率)。$C_{33}H_{38}N_3O_2$(M+H)的ESI MS计算值:508.3;实测值:508.3。

[2017] 向经Fmoc脱除保护基的中间体(1.46g,2.88mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加于DMF(～1mL)中的Alloc-Val-OH(如实例6中描述制备,只是使用L-丙氨酸替代L-缬氨酸,0.579g,2.88mmol),接着添加EDCHCl(0.662g,3.45mmol)和HOAt(0.470g,3.45mmol)。在室温下将所述混合物搅拌整夜,浓缩,用EtOAc(150mL)萃取,用水(50mL)、饱和$NaHCO_3$(50mL)和盐水(50mL)清洗。有机萃取物是于$MgSO_4$上干燥,浓缩并于硅胶上纯化以提供呈无色固体的化合物48(1.38g,69.5%产率)。$C_{42}H_{51}N_4O_5$的ESI MS计算值:(M+H)691.4;实测值:691.4。

[2018] 部分C:

[2019] 在剧烈搅拌下向化合物49(1.14g,2.71mmol,如US15/630,068中所述般制备)于DCE(8mL)中的冰冷溶液添加饱和$NaHCO_3$水溶液(8mL)。向此双相混合物添加三光气(0.483g,1.626mmol)于DCE(～2mL)中的溶液。在室温下将所述混合物搅拌1小时,然后水层用DCE(～8mL)萃取。有机萃取物是于$MgSO_4$上干燥,浓缩至～10mL。然后历时～15分钟,在～60℃下将粗异氰酸盐溶液缓慢添加至化合物48(1.38g,1.997mmol)、DMAP(0.272g,2.22mmol)和TEA(0.378mL)于DCE(～10mL)中的溶液。在70℃下将所述混合物搅拌2小时,浓缩并于硅胶上纯化以提供呈无色泡沫的化合物50(1.83g,59.4%产率)。

[2020] 部分D:

[2021] 向化合物50(1.741g,1.53mmol)于MeOH(20mL)和水(1mL)中的混合物添加K_2CO_3(211mg,1.53mmol)。在室温下将所述混合物搅拌45分钟,浓缩,用EtOAc稀释和用水、盐水清洗,然后于Na_2SO_4上干燥并浓缩以产生粗油。通过色谱术(ISCO,40g管柱,0至10%MeOH/DCM洗脱剂)纯化此粗产物以提供呈白色泡沫的所需中间体醇(1.177g,70%产率)。$C_{62}H_{75}N_6O_{12}$(M+H)的ESI MS计算值:1095.5;实测值:1095.5。

[2022] 向中间体醇(1.18g,1077μmol)于DCM(12mL)中的混合物添加TEMPO(17mg,108μmol)和BAIB(381mg,1.185mmol)。在室温下在氩气下将所述混合物搅拌16小时,然后添加额外的TEMPO(9mg,54μmol)和BAIB(190mg,592μmol)。2天后,将所述反应混合物浓缩,然后通过色谱术(ISCO,24g管柱,0至5%MeOH/DCM洗脱剂)纯化,以产生呈黄色泡沫的化合物51(844mg,72%产率)。$C_{62}H_{73}N_6O_{12}$(M+H)的ESI MS计算值:1093.5;实测值:1093.5。

[2023] 部分E:

[2024] 向化合物51(50mg,46μmol)于THF(2mL)中的溶液添加pTsOH.H_2O(2mg)和DHP(200μL)。在室温下将所述混合物搅拌5小时,然后添加额外的pTsOH.H2O(14mg)。7.5小时后,所述反应混合物用EtOAc稀释,然后用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水清洗。有机萃取物是于Na_2SO_4上干

燥,浓缩以产生浅绿色油。然后将此粗材料纯化(ISCO,4g管柱,0至5%MeOH/DCM洗脱剂),以提供呈白色粉末的所需的经THP保护的醇中间体(35mg,65%产率)。$C_{67}H_{81}N_6O_{13}$(M+H)的ESI MS计算值:1177.6;实测值:1177.5。

[2025] 向经THP保护的醇中间体(827mg,703μmol)于二噁烷(5.5mL)、水(1.7mL)中的溶液添加1NNaOH(840μL,840μmol)并且然后在室温下搅拌1小时。所述反应混合物然后用水(80mL)稀释并使用5%柠檬酸溶液且剧烈搅拌将pH调整至3。水层用EtOAc(2x)清洗且经组合的有机萃取物用盐水(pH3)清洗,于Na_2SO_4上干燥,并浓缩。于硅胶(ISCO,40g管柱,0至10%MeOH/DCM洗脱剂)上纯化粗产物以提供呈白色泡沫的化合物52(540mg,66%产率)。$C_{66}H_{79}N_6O_{13}$(M+H)的ESI MS计算值:1163.6;实测值:1163.5。

[2026] 部分F:

[2027] 向化合物52(76mg,146μmol)和化合物53(174mg,146μmol,如US 15/639=0,968中所述般制备)于DMF(8.5mL)中的混合物添加HOAt(20mg,146μmol)和TEA(41μL,730μmol)。将所得混合物搅拌5分钟,在氩气下添加HATU(72mg190μmol)。17小时后,然后将所述反应混合物浓缩,用EtOAc稀释和有机相用水(3x)和盐水清洗,于Na_2SO_4上干燥,并浓缩以产生呈黏稠黄色泡沫的化合物54(355mg,100%产率)。$C_{95}H_{103}N_{12}O_{16}$(M+H)的ESI MS计算值:1667.8;实测值:1667.7。

[2028] 部分G:

[2029] 向化合物54(163μmol)于DCM(18mL)中的溶液添加DABCO(55mg,489μmol)和Pd(PPh3)4(14mg,98μmol)并在室温下将所得混合物搅拌0.5小时,然后浓缩并通过色谱术于硅胶(ISCO,12g管柱,0至5%MeOH/DCM洗脱剂)上纯化以提供呈黄色非晶型固体的所需的经Alloc/烯丙酯脱除保护基的中间体(113mg,48%产率)。$C_{88}H_{95}N_{12}O_{14}$(M+H)的ESI MS计算值:1543.7;实测值:1543.7。

[2030] 向经Alloc/烯丙酯脱除保护基的中间体(40mg,26μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(12mg,29μmol)和TEA(4.4μL,29μmol)并在氩气下将所述混合物搅拌2小时。浓缩所述反应混合物以提供呈黄色油的粗化合物55(60mg,100%产率)。$C_{102}H_{113}N_{14}O_{20}$(M+H)的ESI MS计算值:1853.8;实测值:1853.7。

[2031] 部分H:

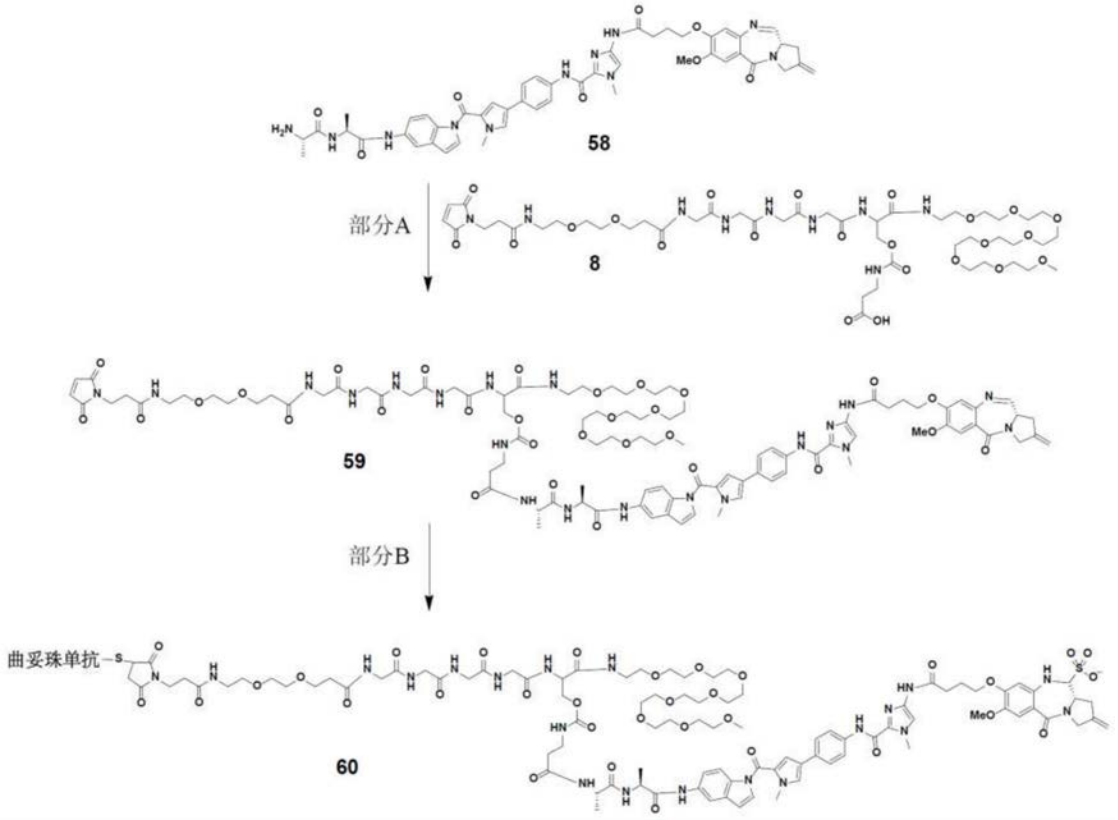
[2032] 将粗化合物55(60mg,26μmol)溶解于HCOOH(800μL)、THF(100μL)和H_2O(100μL)的混合物中并在室温下将所述混合物搅拌7小时,浓缩并且然后通过RP-HPLC(ISCO,10至100%ACN/H_2Ow/0.1%HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色蓬松固体的化合物56(5mg,3.3μmol,10%产率)。$C_{77}H_{89}N_{14}O_{19}$(M+H)的ESI MS计算值:1513.6;实测值:1513.5。

[2033] 部分I:

[2034] 共轭物57是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物56。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}=31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物57具有3.7的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2035] 实例10:曲妥珠单抗共轭物60的合成

[2036]



[2037] 部分A：

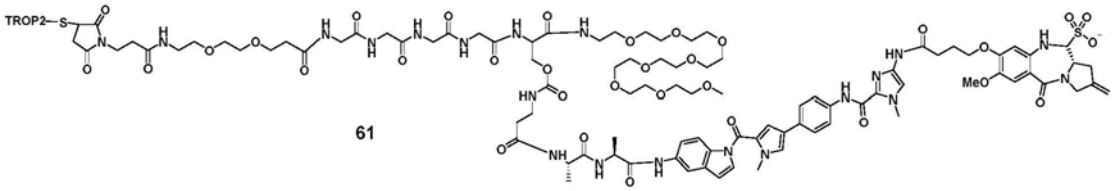
[2038] 化合物59是如实例2中所述般制备，只是使用化合物58替代化合物7以提供呈淡黄色固体的化合物59(47mg，50％)。$C_{95}H_{127}N_{20}O_{30}$(M+2H)的ESI-MS计算值：1014.46；实测值：1014.37。

[2039] 部分B：

[2040] 共轭物60是如实例2中描述，制备自曲妥珠单抗和化合物59，只是在离子交换管柱纯化之前，粗共轭物用含有20mM MES、0.25mM $NaHSO_3$和0.1％v/v吐温80(pH 5.8)的溶液清洗。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对曲妥珠单抗，使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物60具有4.3的PBD对曲妥珠单抗比率。

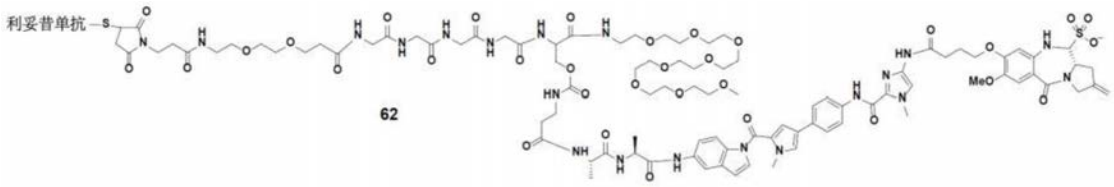
[2041] 实例11：Trop-2共轭物61的合成

[2042]



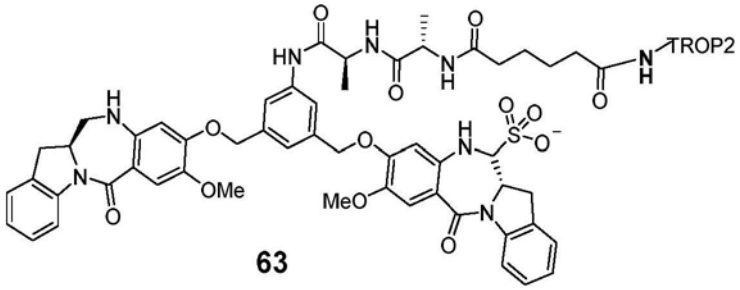
[2043] 共轭物61是如实例10中所述般制备，只是使用抗Trop2抗体替代曲妥珠单抗。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对抗Trop2抗体，使用摩尔消光ε280nm＝226,372.2$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物61具有5.4的PBD对抗Trop2抗体比率。

[2044] 实例12：利妥昔单抗共轭物62的合成

[2045] 

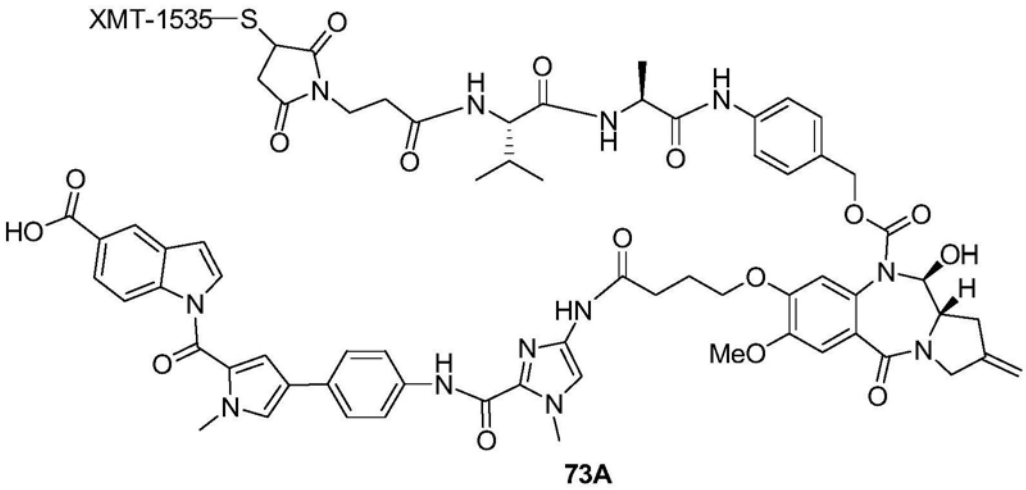
[2046] 共轭物62是如实例10中所述般制备，只是使用利妥昔单抗替代曲妥珠单抗。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物62具有5.5的PBD对利妥昔单抗比率。

[2047] 实例13:Trop-2共轭物63的合成

[2048] 

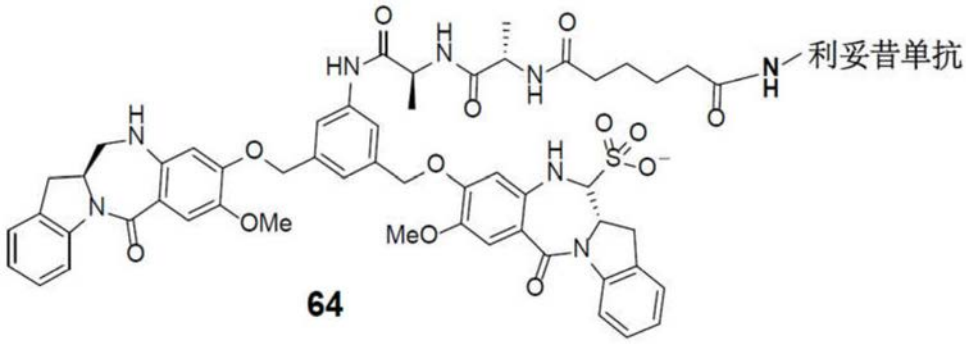
[2049] 共轭物63是如US 2016/0082114A1中所述般制备，只是使用抗Trop2抗体。如通过UV-Vis，针对IGN(根据US2016/0082114A1)，使用摩尔消光ε330nm＝15,280$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝30,115$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对抗Trop2抗体，使用摩尔消光ε280nm＝226,372.2$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物63具有3.5的IGN对抗Trop2抗体比率。

[2050] 实例13A:XMT-1535共轭物63的合成

[2051] 

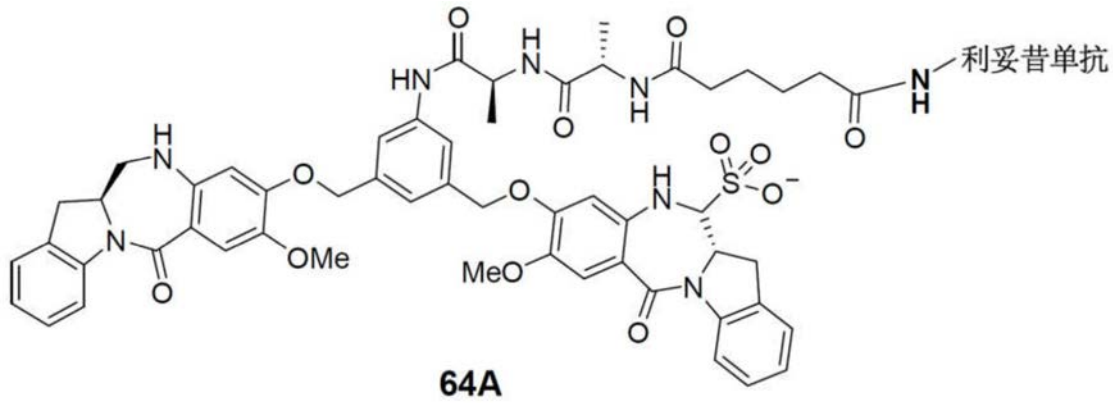
[2052] 共轭物63A是如实例13中所述般制备，只是使用XMT-1535抗体替代曲妥珠单抗。经纯化的共轭物63A具有2.5的PBD对XMT-1535比率。

[2053] 实例14:利妥昔单抗共轭物64的合成

[2054] 

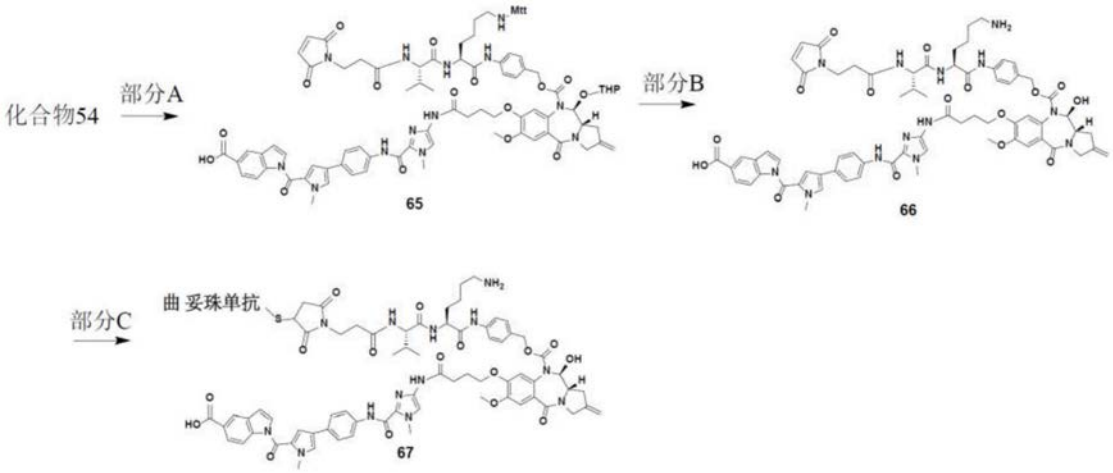
[2055] 共轭物64是如US2016/0082114A1中所述般制备，只是使用利妥昔单抗。如通过UV-Vis，针对IGN(根据专利案US2016/0082114A1)，使用摩尔消光ε330nm＝15,280$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝30,115$cm^{-1}M^{-1}$，和针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物64具有1.7的IGN对利妥昔单抗比率。

[2056] 实例14A:利妥昔单抗共轭物64A的合成

[2057] 

[2058] 共轭物64是如实例14中所述般制备。如通过UV-Vis，针对IGN(根据专利案US2016/0082114A1)，使用摩尔消光ε330nm＝15,280$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝30,115$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物64A具有2.2的IGN对利妥昔单抗比率。

[2059] 实例15:曲妥珠单抗共轭物67的合成

[2060] 

[2061] 部分A：

[2062] 化合物65是如上文实例9中所述般制备，只是使用3-马来酰亚胺基丙酸NHS酯替代

3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯以提供呈黄色油的粗化合物65。此材料无需纯化即可用于下一步骤(部分B)中。$C_{95}H_{100}N_{13}O_{17}$(M+H)的ESI MS计算值:1694.7;实测值:1694.7。

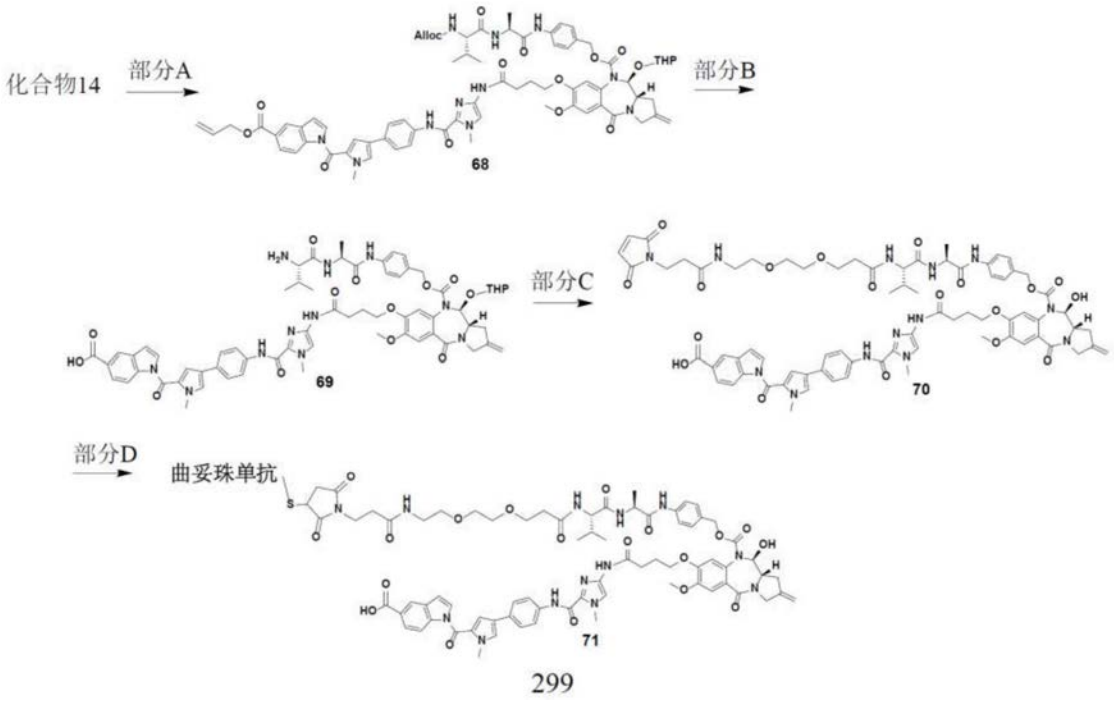
[2063] 部分B:

[2064] 粗化合物65(50mg,19μmol)是用HCOOH(800μL)、THF(100μL)和H_2O(100μL)的混合物处理。3.5小时后,将所述反应混合物浓缩,然后通过RP-HPLC(ISCO,10至100%ACN/H2Ow/0.1%HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈灰白色蓬松固体的化合物66(4mg,10%产率)。$C_{70}H_{76}N_{13}O_{16}$(M+H)的ESI MS计算值:1354.6;实测值:1354.5。

[2065] 部分C:

[2066] 共轭物67是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物66。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}=31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物67具有4.1的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2067] 实例16:曲妥珠单抗共轭物71的合成

[2068] 

[2069] 部分A:

[2070] 化合物68是如上文实例9中所述般制备,只是使用化合物14替代化合物52以提供呈黏稠黄色泡沫的粗化合物68(186mg,定量)。所述材料无需纯化即可用于下一步骤(部分B)中。$C_{72}H_{80}N_{11}O_{16}$(M+H)的ESI MS计算值:1354.6;实测值:1354.5。

[2071] 部分B:

[2072] 向粗化合物68(186mg)于DCM(2mL)中的溶液添加DABCO(4当量,72mg)和$Pd(PPh_3)_4$(0.1当量,18mg)。在室温下将所述混合物搅拌30分钟,浓缩并通过色谱术于硅胶(ISCO,12g管柱,0至10%MeOH/DCM洗脱剂)上纯化以提供呈黄色非晶型固体的化合物69(106mg,54%产率)。$C_{65}H_{72}N_{11}O_{14}$(M+H)的ESI MS计算值:1230.5;实测值:1230.4。

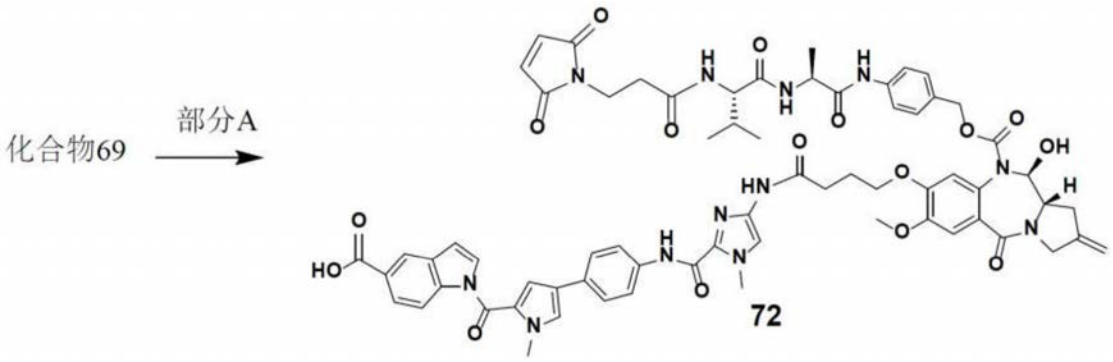
[2073] 部分C:

[2074] 向化合物69(30mg,24μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(12mg,26μmol)和TEA(4μL,26μmol)。在氩气下将所述混合物搅拌2小时,浓缩以提供呈黄色油的粗马来酰亚胺中间体(~40mg,定量)。$C_{79}H_{90}N_{13}O_{20}$(M+H)的ESI MS计算值:1540.6;实测值:1540.5。然后将此材料溶解于HCOOH(960μL)、THF(160μL)和水(160μL)的混合物中并在室温下搅拌1小时,浓缩并且然后通过RP-HPLC(ISCO,10至100%ACN/水w/0.1%HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色蓬松固体的化合物70(17mg,51%产率)。$C_{74}H_{82}N_{13}O_{19}$(M+H)的ESI MS计算值:1456.6;实测值:1456.5。

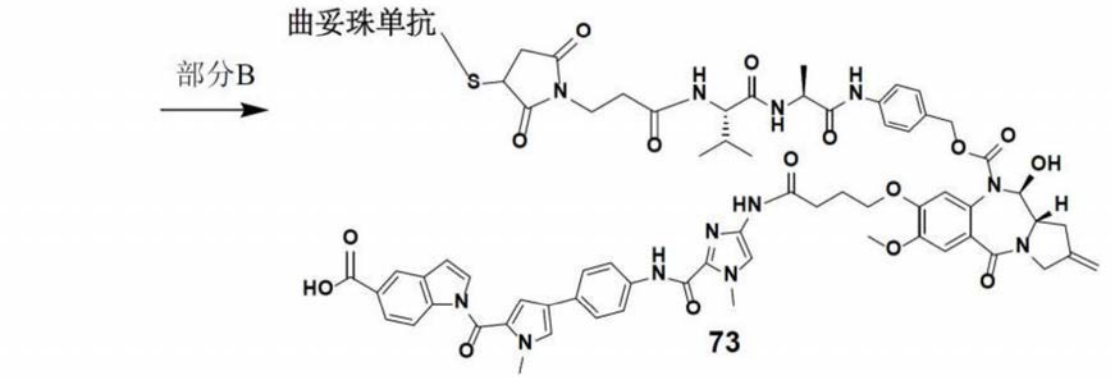
[2075] 部分D:

[2076] 共轭物71是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物70。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}=31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物71具有4.7的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2077] 实例17:曲妥珠单抗共轭物73的合成



[2078]



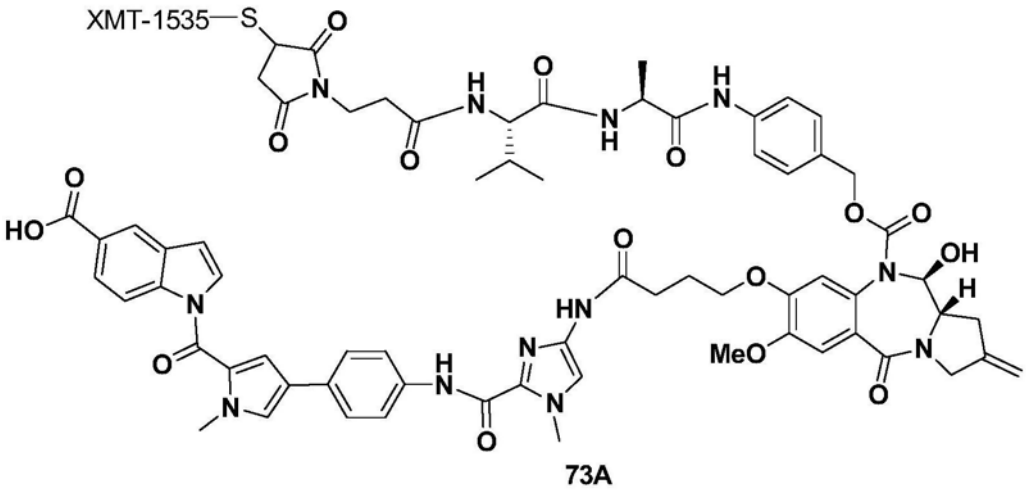
[2079] 部分A:

[2080] 向化合物69(40mg,33μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-马来酰亚胺基-丙酸-NHS酯(1.1当量,10mg)和TEA(1.1当量,5μL)。在氩气下将所述混合物搅拌2小时,浓缩以提供呈黄色油的粗马来酰亚胺中间体(50mg,100%产率)。$C_{72}H_{77}N_{12}O_{17}$(M+H)的ESI MS计算值:1381.6;实测值:1381.5。将此粗材料(40mg,32μmol)溶解于HCOOH(800μL)、THF(100μL)和水(100μL)中,在室温下搅拌1.5小时,浓缩并且然后通过RP-HPLC(ISCO,4g管柱,10至100%ACN/水w/0.1%HCOOH洗脱剂)纯化以产生呈黄色蓬松固体的化合物72(18mg,43%产率)。$C_{67}H_{69}N_{12}O_{16}$(M+H)的ESI MS计算值:1297.5;实测值:1297.4。

[2081] 部分B:

[2082] 共轭物73是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物72。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}=31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物73具有4.9的PBD对曲妥珠单抗比率。

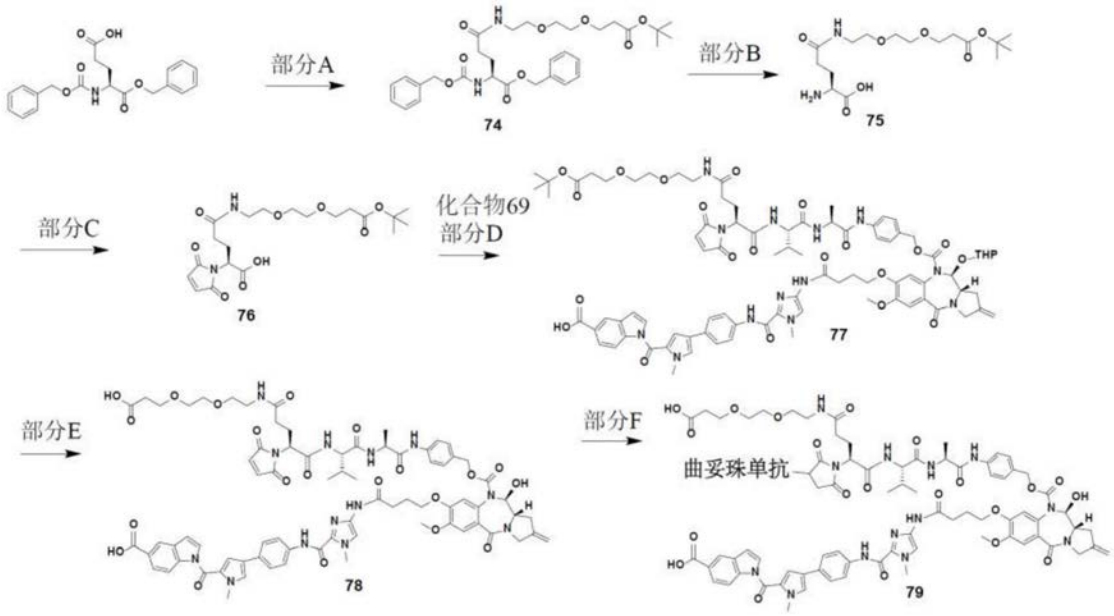
[2083] 实例17A:XMT-1535共轭物73A的合成

[2084] 

73A

[2085] 共轭物73A是如实例17中所述般制备,只是使用XMT-1535抗体替代曲妥珠单抗。经纯化的共轭物73A具有3.5的PBD对XMT-1535比率。

[2086] 实例18:曲妥珠单抗共轭物79的合成

[2087] 

[2088] 部分A:

[2089] 向Z-Glu-OBz(0.5g,1.356mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液添加氨基-DPEG2叔丁基酯(314mg,1.35mmol)、HATU(614mg,1.62mmol)、HOAt(220mg,1.62mmol)和TEA(0.563ml,4.04mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌整夜,用EtOAc稀释,并且用盐水(3x)清洗。有机相是于Na_2SO_4上干燥并浓缩。粗产物是于硅胶(ISCO,40g,0至10%MeOH/DCM洗脱剂)上纯化以提供化合物74(390mg,49.4%产率)。$C_{31}H_{42}N_2O_9$(M+H)的ESI MS计算值:587.3;实测值:

587.3。

[2090] 部分B：

[2091] 在氮下向化合物74(385mg,0.656mmol)于乙醇(5ml)中的溶液添加Pd-C(14mg,0.131mmol)。在氢气下将所述反应混合物搅拌整夜,过滤,用MeOH(3x)清洗并浓缩以提供呈油的化合物75(210mg,0.579mmol,88％产率)。$C_{16}H_{30}N_2O_7$(M+H)的ESI MS计算值:363.2;实测值:363.2。

[2092] 部分C：

[2093] 在室温下将于AcOH(3ml)中的化合物75(210mg,0.579mmol)和马来酸酐(56.8mg,0.579mmol)搅拌整夜。将所述溶液浓缩,然后用甲苯(7mL)、DMA(0.8mL)和TEA(0.242mL,1.738mmol)稀释,搅拌2天。将pH调整至pH＝1,将所述溶液浓缩并于硅胶(12g,0至20％MeOH/DCM洗脱剂)上纯化以提供化合物76(71mg,27.7％产率)。$C_{20}H_{30}N_2O_9$(M+H)的ESI MS计算值:443.2;实测值:443.1。

[2094] 部分D：

[2095] 向化合物69(30mg,24μmol)于DMF(1mL)中的溶液添加化合物76(1.1当量,11mg)、HOAt(1当量,3.3mg)和TEA(3.0当量,10μL)。将所述混合物搅拌5分钟,然后添加HATU(1.3当量,12mg)并在室温下将所述反应搅拌21小时,浓缩以提供呈黄色非晶型固体的粗化合物77(40mg,100％产率)。此材料无需进一步纯化即可用于下一步骤中。(M+H)的ESI MS计算值:1655.8;实测值:1655.6。

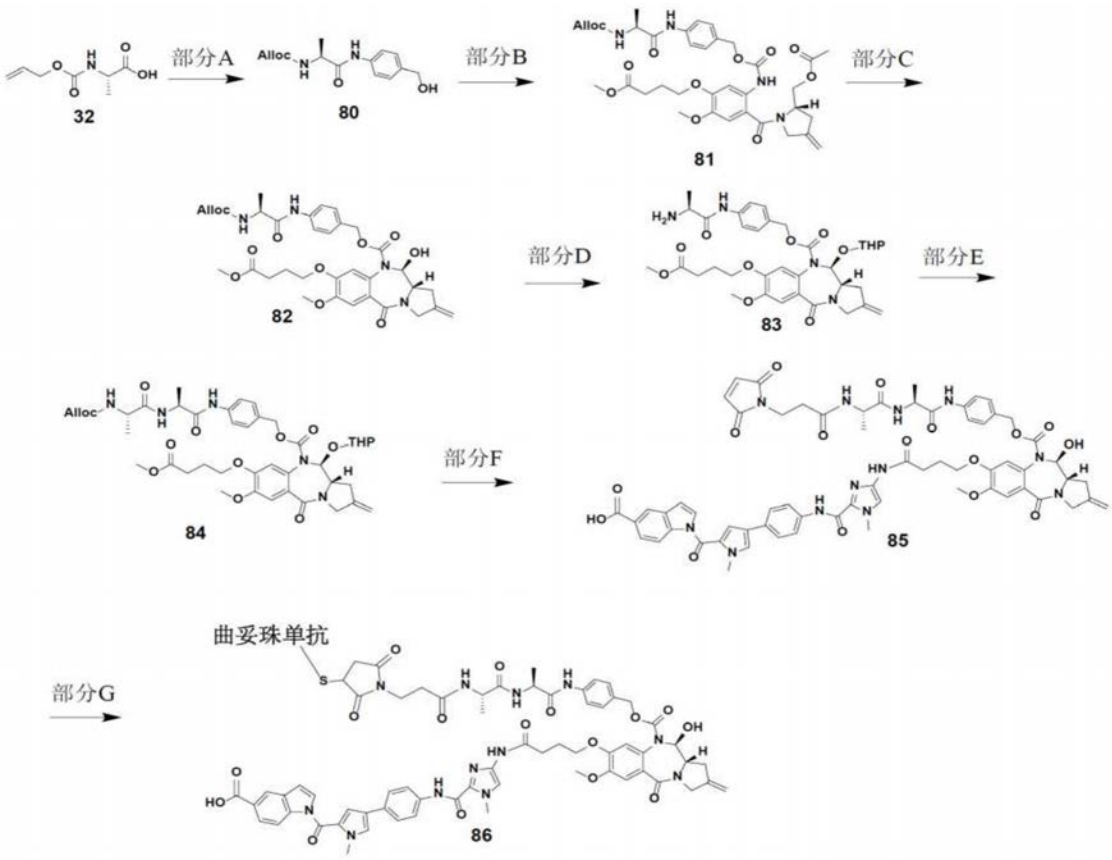
[2096] 部分E：

[2097] 向粗化合物77(42mg,23μmol)于DCM(850μL)中的溶液添加TFA(150μL)并在室温下搅拌1.5小时。将所述反应混合物浓缩并且然后通过RP-HPLC(ISCO,4g管柱,10至100％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化,以提供呈白色蓬松固体的化合物78(2mg,6％产率)。$C_{76}H_{84}N_{13}O_{21}$(M+H)的ESI MS计算值:1514.6;实测值:1514.5。

[2098] 部分F：

[2099] 共轭物79是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物78。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}＝31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物79具有2.5的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2100] 实例19:曲妥珠单抗共轭物86的合成

[2101] 

[2102] 部分A：

[2103] 化合物80是如实例9中所述般制备，只是使用化合物32替代Fmoc-Lys(Mtt)-OH以提供化合物80(93％产率)。$C_{14}H_{19}N_2O_4$(M+H)的ESI-MS计算值：279.1；实测值：279.1。

[2104] 部分B：

[2105] 化合物81是如实例9中针对合成化合物49所述般制备，只是使用化合物80替代化合物47以提供化合物81(62％产率)。$C_{36}H_{45}N_4O_{12}$(M+H)的ESI-MS计算值：725.3；实测值：725.3。

[2106] 部分C：

[2107] 化合物82是如实例9中针对合成化合物50所述般制备，只是使用化合物81替代化合物49以提供化合物82(76％产率，就2个步骤来说)。$C_{34}H_{41}N_4O_{11}$(M+H)的ESI-MS计算值：681.3；实测值：681.3。

[2108] 部分D：

[2109] 化合物82的THP醚是如实例3中针对合成13所述般制备，只是使用化合物82替代化合物12以提供经THP保护的中间体。$C_{39}H_{49}N_4O_{12}$(M+H)的ESI-MS计算值：765.3；实测值：765.3。向经THP保护的中间体(0.886g，1.158mmol)添加吡咯啶(0.285ml，3.47mmol)、三苯膦(0.076g，0.290mmol)和DCM(11.58ml)，接着添加$Pd(PPh_3)_4$(0.067g，0.058mmol)，并在室温下将所述反应混合物搅拌30分钟，然后于硅胶(0至25％MeOH于DCM中)上纯化以提供化合物83(0.782g，99％产率)。$C_{35}H_{45}N_4O_{10}$(M+H)的ESI-MS计算值：681.3；实测值：681.2。

[2110] 部分E：

[2111] 向化合物83(0.782g，1.149mmol)添加HOAt(0.156g，1.149mmol)、化合物31(0.219g，1.264mmol)、DMF(11.49ml)和DIEA(0.700ml，4.02mmol)。向此溶液添加HATU

(0.524g,1.378mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌12小时,浓缩,并于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化以提供化合物84(0.731g,0.874mmol,76％产率)。$C_{42}H_{54}N_5O_{13}$(M+H)的ESI-MS计算值:836.4;实测值:836.3。

[2112] 部分F:

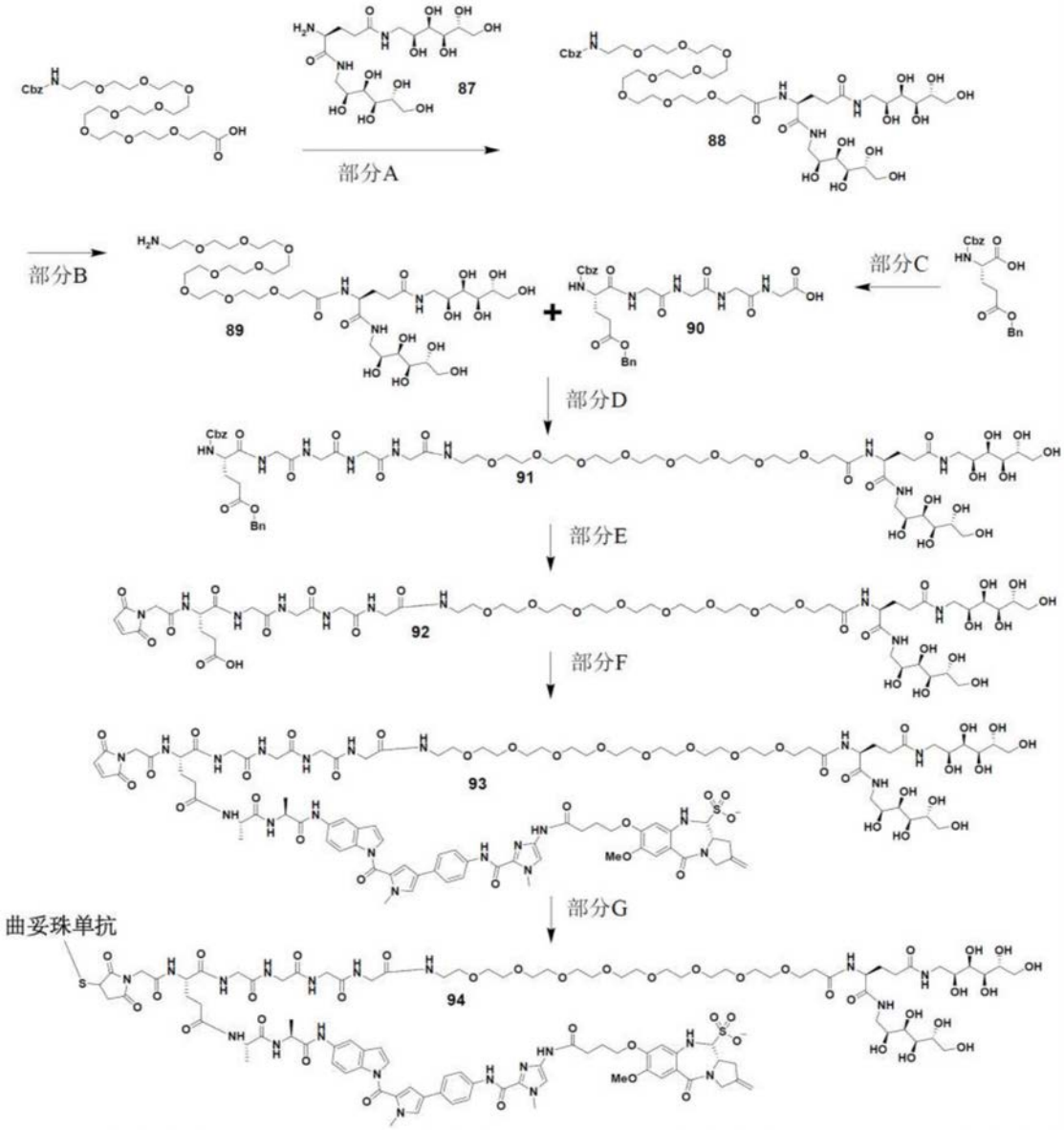
[2113] 化合物84是如实例9中所述般反应,只是使用3-马来酰亚胺基丙酸-NHS酯替代3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯以提供化合物85。$C_{65}H_{65}N_{12}O_{16}$(M+H)的ESI-MS计算值:1269.5;实测值:1269.4。

[2114] 部分G:

[2115] 共轭物86是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物85。如通过UV-Vis,针对化合物56,使用摩尔消光ε_{330nm}=31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物86具有4.6的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2116] 实例20:曲妥珠单抗共轭物94的合成

[2117]



[2118] 部分A：

[2119] 将Cbz-PEG8-CO_2H(900mg，1.56mmol)和化合物87(814mg，1.72mmol)溶解于DMF(16mL)中。向此混合物一次性添加HOBt(47.9mg，0.31mmol)和EDCI(330mg，1.72mmol)并在室温下将所述混合物搅拌整夜。将所述反应混合物浓缩并通过RP-HPLC(ISCO，275g管柱，0至40％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈灰白色固体的化合物88(850mg，53％产率)。$C_{44}H_{79}N_4O_{23}$(M+H)的ESI MS计算值：1031.5；实测值：1031.5。

[2120] 部分B：

[2121] 向于乙醇/水(10:1，68mL)中的化合物88(700mg，0.68mmol)添加10％碳载钯(181mg，0.17mmol)。在氢气下在30psi下于Parr高压罐中搅拌所述混合物。6小时后，使所述反应滤过硅藻土垫，用EtOH/水(3:1，3x)清洗，浓缩以提供呈无色油的化合物89，其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。$C_{36}H_{73}N_4O_{21}$(M+H)的ESI MS计算值：897.5；实测值：897.4。

[2122] 部分C：

[2123] 在冰/水浴中冷却于DCM(50mL)和DMF(5mL)中的(S)-5-(苯甲氧基)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-5-氧代戊酸(2.0g，5.39mmol)和1-羟基吡咯啶-2，5-二酮(0.74g，6.46mmol)。然后依序添加DMAP(0.789g，6.46mmol)和N，N'-二异丙基碳二亚胺(1.00ml，6.46mmol)并容许将所述混合物升温至室温。1小时后，通过旋转蒸发去除DCM。向所得的DMF溶液添加四甘氨酸(0.53g，2.14mmol)于乙腈(20mL)和水(20mL)中的溶液，接着添加碳酸氢钠(0.18g，2.14mmol)。在室温下将所述反应搅拌18小时，浓缩，过滤且滤液是通过RP-HPLC(ISCO，150g管柱，0至50％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色蓬松固体的化合物90(680mg，21％产率)。$C_{28}H_{34}N_5O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值：600.2；实测值：600.2。

[2124] 部分D：

[2125] 向于DMF(11mL)中的化合物89(598mg，0.68mmol)添加化合物90(400mg，0.67mmol)，接着添加HOBt(20mg，0.13mmol)和EDC(141mg，0.73mmol)。在室温下将所述反应搅拌18小时，浓缩并通过RP-HPLC(ISCO，100g管柱，0至50％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色蓬松固体的化合物91(230mg，23％产率)。$C_{64}H_{104}N_9O_{30}$(M+H)的ESI MS计算值：1478.7；实测值：1478.6。

[2126] 部分E：

[2127] 向于乙醇/水(10:1，15mL)中的化合物91(230mg，0.15mmol)添加10％碳载钯(41mg，0.04mmol)。在氢气下在30psi下于Parr高压罐中搅拌所述混合物。18小时后，使所述反应滤过硅藻土垫，用EtOH/水(3:1，3x)清洗，浓缩，然后溶解于DMF(4mL)中并在冰/水浴中冷却。依序添加三乙胺(0.021ml，0.15mmol)和2-(2，5-二氧代-2，5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酸2，5-二氧代吡咯啶-1-基酯(38.2mg，0.15mmol)并容许将所述反应混合物升温至室温。30分钟后，将等分试样(25体积％)直接用于下一步骤中。其余部分是通过RP-HPLC(ISCO，100g管柱，0至40％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色固体的化合物92(120mg，58％产率，2个步骤)。$C_{28}H_{34}N_5O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值：1391.6；实测值：1391.5。

[2128] 部分F：

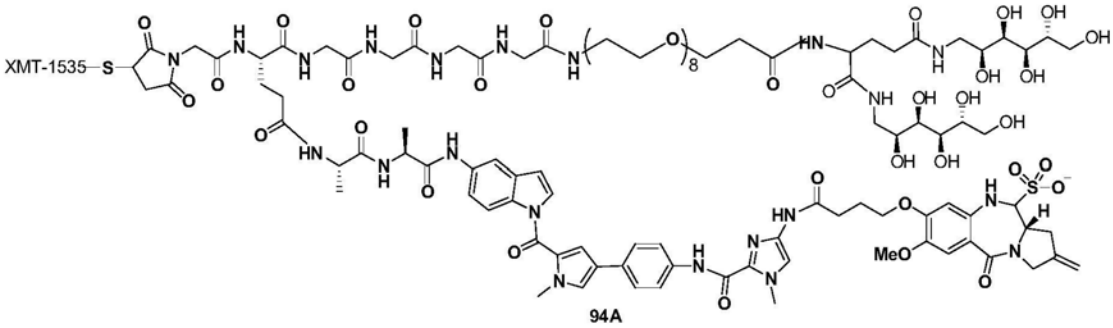
[2129] 向于DMF(1mL)中的粗化合物92(36mg，0.026mmol)添加HATU(10mg，0.026mmol)、HOAt(4mg，0.026mmol)和DIEA(5.68μl，0.033mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌15分钟，然后在冰/水浴中再搅拌5分钟。添加化合物57(20mg，0.022mmol)并容许将所述反应升

温至室温。所述反应混合物用等量的HOAc(0.1％于水中)稀释，然后通过RP-HPLC(ISCO，100g管柱，0至60％ACN/水w/0.1％HCOOH洗脱剂)纯化以提供呈白色固体的化合物93(5mg，10％产率)。$C_{104}H_{144}N_{21}O_{38}$(M+H)的ESI MS计算值:2295.0;实测值:2295.8。

[2130] 部分G:

[2131] 共轭物94是如实例10中描述，制备自曲妥珠单抗和化合物93。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对曲妥珠单抗，使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物80具有4.4的PBD对曲妥珠单抗比率。

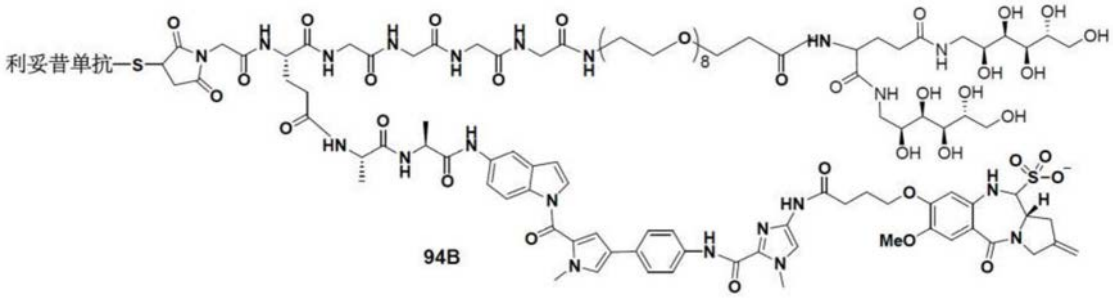
[2132] 实例20A:XMT-1535共轭物94A的合成

[2133] 

94A

[2134] 共轭物94A是如实例20中所述般制备，只是使用XMT-1535抗体替代曲妥珠单抗。经纯化的共轭物94A具有4.1的PBD对XMT-1535比率。

[2135] 实例20B:利妥昔单抗共轭物94B的合成

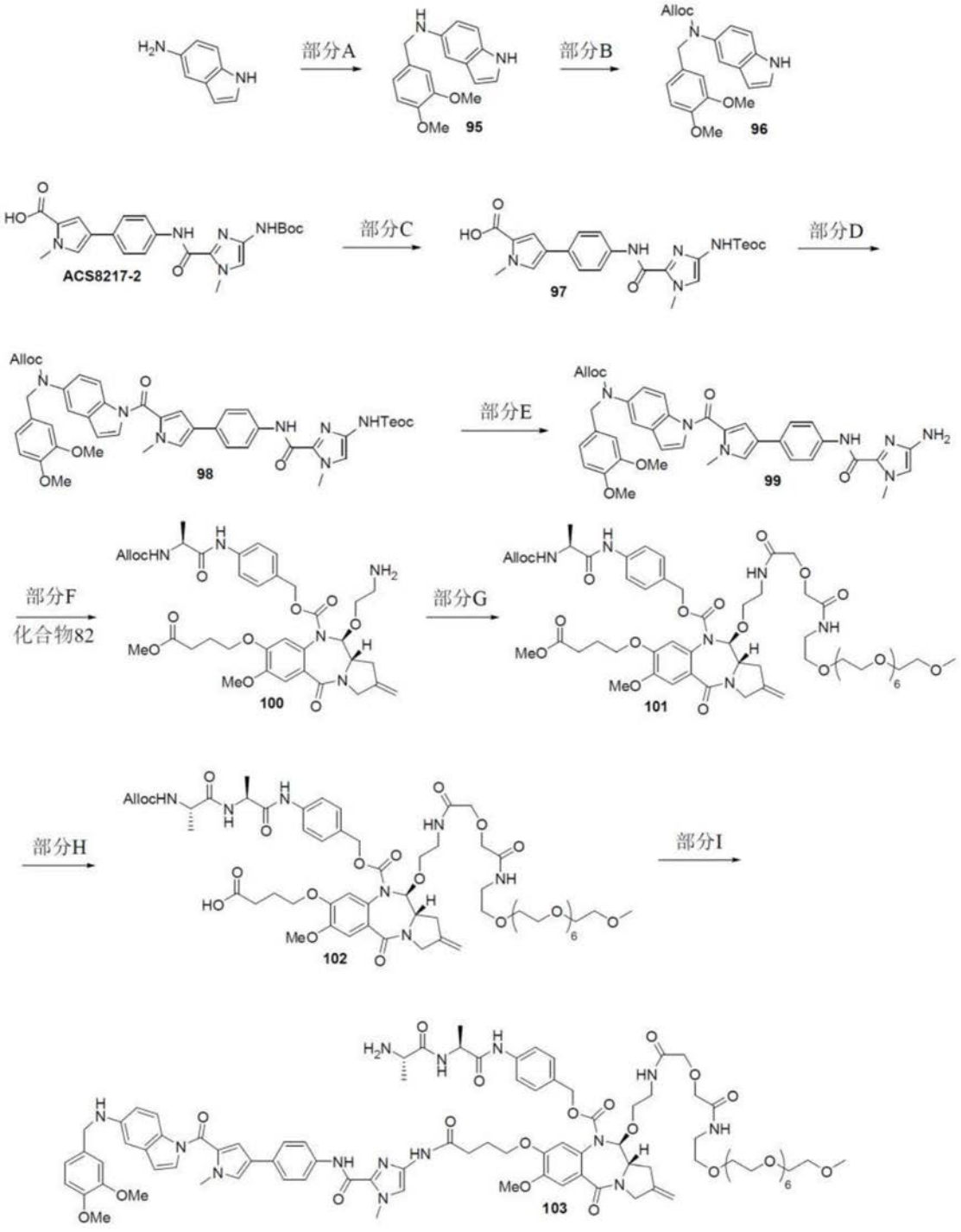
[2136] 

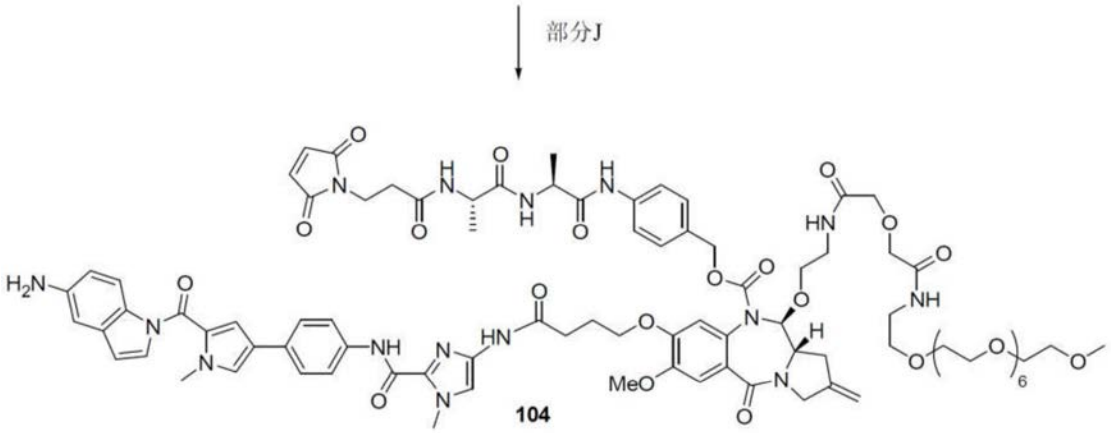
94B

[2137] 共轭物94B是如上文实例20中所述般制备，只是使用利妥昔单抗替代曲妥珠单抗。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物94B具有4.6的PBD对利妥昔单抗比率。

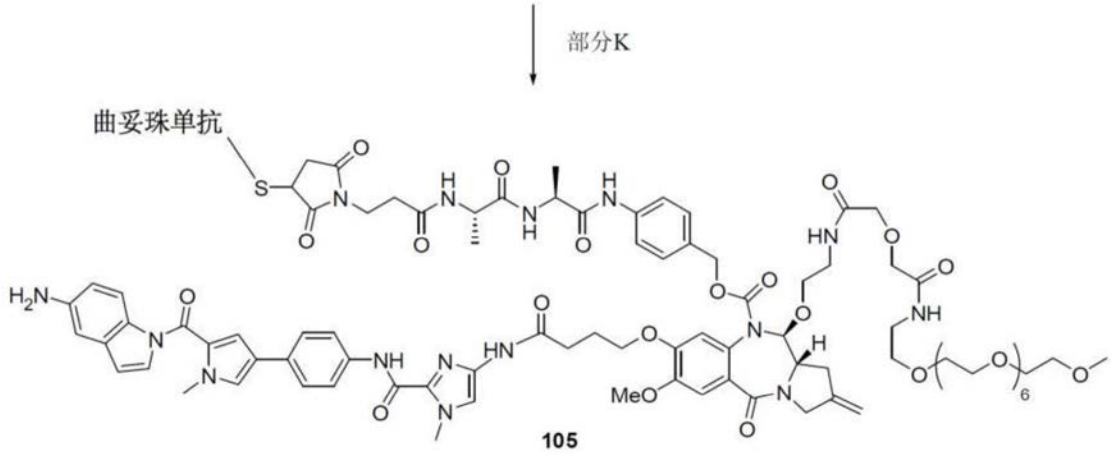
[2138] 实例21:曲妥珠单抗共轭物105的合成

[2139]


部分A
部分B
部分C
部分D
部分E
部分F
化合物82
部分G
部分H
部分I
ACS8217-2
95
96
97
98
99
100
101
102
103



[2140]



[2141] 部分A：

[2142] 向3,4-二甲氧基苯甲醛(2g,12.04mmol)添加DCM(120mL)、1H-吲哚-5-胺(1.75g,13.24mmol)、$NaBH(OAc)_3$(3.57g,16.85mmol)和HOAc(0.78mL,13.24mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌72小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中止。水层用MTBE(3x50mL)萃取。经组合的有机层是于Na_2SO_4上干燥,然后浓缩。于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供呈淡黄色固体的化合物95(2.47g,72.6％产率)。$C_{17}H_{19}N_2O_2^+$(M+H)的ESI-MS计算值:283.1;实测值:283.1。

[2143] 部分B：

[2144] 向化合物95(1.183g,4.19mmol)添加丙酮(6.98mL)、H_2O(6.98mL)、$NaHCO_3$(0.352g,4.19mmol)和(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)碳酸烯丙基酯(0.834g,4.19mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌12小时,然后用H_2O(50mL)和DCM(50mL)稀释。水层用DCM(3x20mL)萃取。经组合的有机层是于Na_2SO_4上干燥,然后浓缩。于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供呈红棕色油的化合物96(1.37g,89％产率)。$C_{21}H_{23}N_2O_4^+$(M+H)的ESI-MS计算值:367.2;实测值:367.1。

[2145] 部分C：

[2146] 向4-(4-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(1g,2.275mmol)添加HCl(4.0M于二噁烷中,(17.07mL,68.3mmol)),并在室温下将所述反应混合物搅拌4天,然后添加额外的HCl(4.0M于二噁烷中,24mL,96mmol)。3天后,在减压下浓缩所述反应混合物以提供4-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)苯

基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(0.772g,100％产率)。$C_{17}H_{18}N_5O_3^+$(M+H)的ESI-MS计算值:340.1;实测值:340.1。

[2147] 向4-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(0.772g,2.275mmol)添加DCM(22.75mL)和DIEA(0.396mL,2.275mmol)。在室温下将所述混合物搅拌5分钟,添加(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)碳酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(0.590g,2.275mmol)。24小时后,添加额外的(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)碳酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(295mg,1.14mmol)和DIEA(1.14mmol,200μL)。24小时后,在减压下浓缩所述反应混合物。粗产物是于硅胶(0至45％MeOH于DCM中)上纯化并且然后通过逆相MPLC(10至100％MeCN于H_2O中,具有0.1％HOAc)纯化以提供化合物97(0.648g,58.9％产率)。$C_{23}H_{30}N_5O_5Si^+$(M+H)的ESI-MS计算值:484.2;实测值:484.1。

[2148] 部分D:

[2149] 向化合物97(0.648g,1.340mmol)添加DMF(14.3mL)和二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.261g,1.608mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌3小时,同时LC/MS表示中间体(2-((4-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基甲酸乙酯(0.695g,100％产率)的信息。$C_{26}H_{32}N_7O_4Si^+$(M+H)的ESI-MS计算值:534.2;实测值:534.2。

[2150] 向所述中间体添加DBU(0.100mL,0.670mmol)和化合物96(0.491g,1.340mmol)于DMF(3mL)中,并在室温下将所述反应混合物搅拌5小时。添加额外的DBU(0.100mL,0.670mmol)和化合物96(0.491g,1.340mmol)于3mL DMF(3mL)中,并将所述反应混合物搅拌2天。然后,添加第三部分的DBU(0.100mL,0.670mmol)和化合物96(0.491g,1.340mmol)于DMF(3mL)中,并继续搅拌3天。浓缩所述反应混合物且于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物98(880mg,79％产率)。$C_{44}H_{50}N_7O_8Si^+$(M+H)的ESI-MS计算值:832.3;实测值:832.2。

[2151] 部分E:

[2152] 向化合物98(0.7103g,0.854mmol)添加THF(8.54mL)和四丁基氟化铵(1.0M于THF中,1.024mL,1.024mmol)并在室温下搅拌所述反应混合物。2小时后,添加额外的四丁基氟化铵(0.7mmol,700μL)溶液。2小时后,浓缩所述反应混合物,且于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物99(285mg,48.5％产率)。$C_{38}H_{38}N_7O_6^+$(M+H)的ESI-MS计算值:688.3;实测值:688.2。

[2153] 部分F(BDJ4-016和BDJ4-018):

[2154] 向化合物82(0.4g,0.588mmol)添加(2-羟乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(5.83g,20.57mmol)、THF(11.75mL)和三甲基氯硅烷(0.746mL,5.88mmol)。将所述反应混合物加热至50℃并搅拌4小时,并且然后浓缩。使粗产物滤过硅胶(5至25％MeOH于DCM中)以提供不纯的经Fmoc保护的化合物100(0.556g,100％产率)。$C_{51}H_{56}N_5O_{13}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:946.4;实测值:946.3。

[2155] 向经Fmoc保护的化合物100(0.556g,0.588mmol)添加DCM(94mL)和哌啶(23.51mL)。在室温下将所述反应混合物搅拌1小时并且然后浓缩。于硅胶(0至25％MeOH于DCM中)上纯化残余物以提供化合物100(0.425g,0.588mmol,100％产率)。$C_{36}H_{46}N_5O_{11}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:724.3;实测值:724.3。

[2156] 部分G：

[2157] 向于DMF(1.16mL)中的化合物100(0.084g,0.116mmol)添加1,4-二噁烷-2,6-二酮(0.013g,0.116mmol)并在室温下在氩气下将所述反应混合物搅拌12小时以提供羧酸中间体(0.097g,100％产率)于DMF中的溶液。$C_{40}H_{50}N_5O_{15}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:840.3;实测值:840.3。

[2158] 向羧酸中间体(0.097g,0.116mmol)于DMF(1.16mL)中的溶液添加2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-胺(0.044g,0.116mmol)、HOAt(0.017g,0.128mmol)、DIEA(0.051mL,0.290mmol)和HATU(0.053g,0.139mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌72小时。添加额外的HATU(0.1g,0.263mmol)和DIEA(100μL,0.575mmol)并在室温下将所述反应混合物搅拌2小时,并且然后浓缩。于硅胶(0至25％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物101(0.067g,47.9％产率)。$C_{57}H_{85}N_6O_{22}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1205.6;实测值:1205.5。

[2159] 部分H：

[2160] 向化合物101(0.089g,0.074mmol)添加吡咯啶(0.018mL,0.222mmol)、三苯膦(4.84mg,0.018mmol)、DCM(1.477mL)和四(三苯膦)钯(0)(8.53mg,7.38μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌1小时,且于硅胶(0至50％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供胺中间体(0.0356g,43.0％产率)。$C_{53}H_{81}N_6O_{20}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1121.6;实测值:1121.4。

[2161] 向胺中间体(0.0356g,0.032mmol)添加HOAt(4.32mg,0.032mmol)、Alloc-Ala-OH(6.05mg,0.035mmol,如上文描述制备)、DMF(1.588mL)、DIEA(0.019mL,0.111mmol)和HATU(0.014g,0.038mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌12小时,并且然后浓缩。于硅胶(0至25％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物102的甲酯(0.0326g,80％产率)。$C_{60}H_{90}N_7O_{23}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1276.6;实测值:1276.5。

[2162] 向化合物102的甲酯(0.0326g,0.026mmol)添加于MeOH(2.128mL)和H_2O(0.426mL)中的KOH(7.16mg,0.128mmol),在室温下将所得混合物搅拌18小时,然后通过滴加冰HOAc酸化至pH～4至5,并且然后浓缩。通过逆相MPLC(10至100％MeCN于H_2O中,具有0.1％HOAc)纯化粗产物以提供化合物102(0.022.7g,70.4％产率)。$C_{59}H_{88}N_7O_{23}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1262.6;实测值:1262.5。

[2163] 部分I：

[2164] 向化合物102(0.0227g,0.018mmol)添加HOAt(2.448mg,0.018mmol)、化合物99(0.012g,0.018mmol)、DMF(3.60mL)、DIEA(9.40μl,0.054mmol)和HATU(8.20mg,0.022mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌3小时,并且然后添加额外的化合物99(0.005g,0.007mmol)和DIEA(10μL,0.057mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌12小时。然后,添加化合物99(0.005g,0.007mmol)、HOAt(0.001g,7.4μmol)、HATU(0.003g,7.9μmol)和DIEA(10μL,0.057mmol)并在室温下将所述反应混合物再搅拌3小时,然后浓缩。于硅胶(0至30％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供经双alloc保护的化合物103(0.0337g,97％产率)。$C_{97}H_{123}N_{14}O_{28}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1931.9;实测值:1931.7。

[2165] 向经双alloc保护的化合物103(0.0337g,0.017mmol)添加三苯膦(1.144mg,4.36μmol)、吡咯啶(5.01μl,0.061mmol)、DCM(1.744mL)和四(三苯膦)钯(0)(2.016mg,1.744μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌45分钟,然后添加额外的四(三苯膦)钯(0)(2.016mg,1.744μmol),并在室温下继续搅拌3小时,同时添加第三部分的四(三苯膦)钯(0)

(2.016mg,1.744μmol)并在室温下将所述反应再搅拌1小时,然后浓缩。通过逆相MPLC(10至100%MeCN于H_2O中,具有0.1%HOAc)纯化粗产物以提供化合物103(0.016g,52.0%产率)。$C_{89}H_{115}N_{14}O_{24}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1763.8;实测值:1763.8。

[2166] 部分J:

[2167] 向化合物103(0.016g,9.07μmol)添加于DMF(1.296mL)中的3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(2.415mg,9.07μmol)和DIEA(4.74μl,0.027mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌1小时。通过逆相MPLC(10至100%MeCN于H_2O中,具有0.1%HOAc)纯化粗产物以提供经N-DMB保护的化合物104(0.0048g,2.506μmol,27.6%产率)。$C_{96}H_{120}N_{15}O_{27}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1914.8;实测值:1914.8。

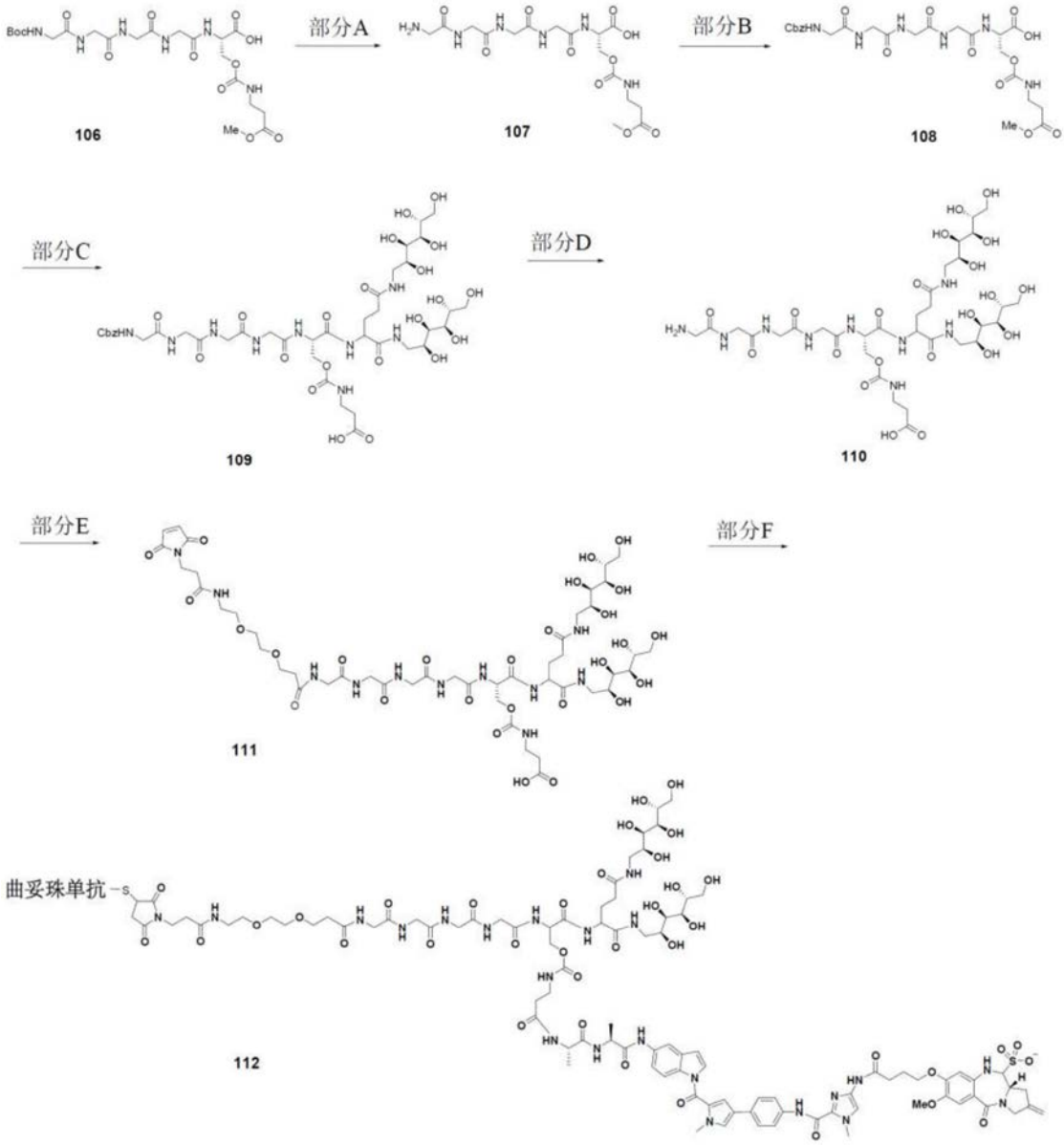
[2168] 向经N-DMB保护的化合物104(0.0048g,2.506μmol)添加DCM(4.75mL)和H_2O(0.264mL)。然后,以每小时一份的速率(总计0.5mg,2.20μmol,0.87当量的DDQ)添加于DCM(5x100μL)中的DDQ(1mg/mL)。浓缩所述反应混合物且通过逆相MPLC(10至100%MeCN于H_2O中,具有0.1%HOAc)纯化粗产物以提供化合物104(0.002g,45.2%产率)。$C_{87}H_{110}N_{15}O_{25}^+$(M+H)的ESI-MS计算值:1764.8;实测值:1764.7。

[2169] 部分K:

[2170] 共轭物105是如实例3中描述,制备自曲妥珠单抗和化合物104。如通过UV-Vis,针对无C11修饰的对应化合物(以与化合物105类似的方式制备),使用摩尔消光ε_{330nm}=37,456.3$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=27,081$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物105具有4.1的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2171] 实例22:曲妥珠单抗共轭物112的合成

[2172]



[2173] 部分A：

[2174] 向化合物106(4.4g,7.82mmol,如美国专利案第15/819,650号中描所述般制备)于DCM(20ml)中的溶液添加TFA(5ml,64.9mmol),在室温下将所述反应混合物搅拌1小时,然后浓缩以提供化合物107(5.7g,126％产率)且直接用于下一步骤中。$C_{16}H_{27}N_6O_{10}$(M+H)的ESI MS计算值:463.18;实测值:463.2。

[2175] 部分B：

[2176] 向于DMF中的化合物107(3.63g,7.86mmol)缓慢添加TEA(1.64mL,11.79mmol),接着添加于DMF(5mL)中的Cbz-OSu(Z-琥珀酰亚胺)(2.155g,8.65mmol)。4小时后,在室温下将所述溶液浓缩至～10mL体积,然后添加乙醚(35mL)以产生呈固体的化合物108(3.6g,6.03mmol,77％产率)。$C_{24}H_{34}N_6O_{12}$(M+H)的ESI MS计算值:597.2;实测值:597.2。

[2177] 部分C：

[2178] 在0℃下向于DMF(18ml)中的化合物108(500mg,0.838mmol)和化合物87(476mg,1.0mmol)一次性添加HOBt(25.7mg,0.168mmol)和3-(((乙基亚胺基)亚甲基)氨基)-N,N-二

甲基丙-1-胺盐酸盐(177mg,0.922mmol)并在0℃下搅拌5分钟,在室温下搅拌1小时。通过RP-HPLC(0至80％乙腈于水中)纯化粗产物以提供呈白色固体的化合物109的甲酯(350mg,39.7％产率)。$C_{41}H_{67}N_9O_{23}$(M+H)的ESI MS计算值:1052.4;实测值:1052.3。

[2179] 向化合物109的甲酯(833mg,0.792mmol)于DMF中的溶液添加35％HCl(2mL)于水(9mL)中的溶液并将所述反应混合物搅拌整夜。添加额外的35％HCl(4mL)并在室温下将所述反应混合物搅拌3小时,浓缩,使用饱和$NaHCO_3$调整至pH4至5且通过RP-HPLC(0至80％乙腈于水中)纯化粗产物以提供呈无色固体的化合物109(125mg,15％产率)。

[2180] 部分D:

[2181] 向化合物109(210mg,0.202mmol)于水和乙醇(1:1,10mL)的混合物中的溶液添加2滴10％HCl。向所得混合物添加Pd-C(10％,15mg)。在室温下在氢气下将所述反应混合物搅拌整夜。将所述混合物过滤并浓缩以提供呈黄色固体的化合物110(200mg,109％产率)。$C_{32}H_{58}N_9O_{21}$的ESI-MS计算值:904.37;实测值:904.34。

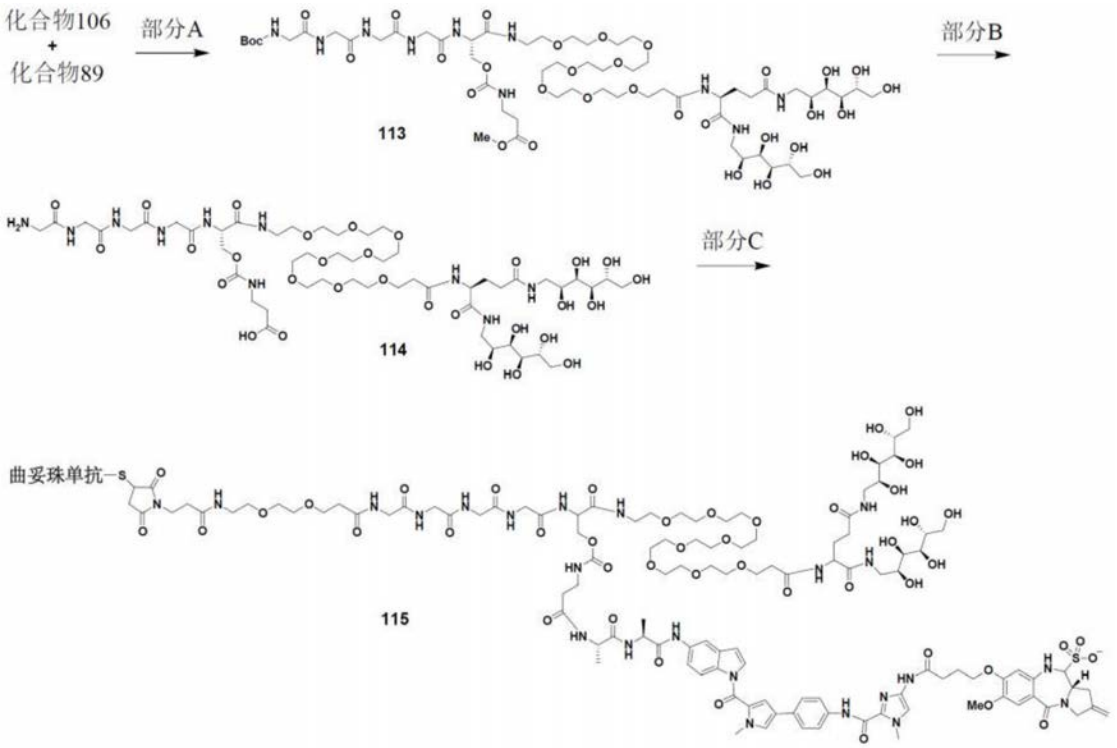
[2182] 部分E:

[2183] 向化合物110(100mg,0.111mmol)于DMF(2ml)中的溶液添加3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(47.1mg,0.111mmol),接着添加TEA(0.046ml,0.332mmol)。2小时后,添加额外的3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(47.1mg,0.111mmol)和TEA(0.046ml,0.332mmol)并将所述混合物搅拌40分钟。通过RP-HPLC(0.1％HOAc缓冲剂乙腈/水)纯化粗产物以提供化合物111(70mg,52％产率)。$C_{46}H_{76}N_{11}O_{27}$的ESI-MS计算值:1214.49;实测值:1214.45。

[2184] 部分H:

[2185] 共轭物112是如实例10中所述般制备,只是使用化合物111替代化合物8。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物112具有4.2的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2186] 实例23:曲妥珠单抗共轭物115的合成

[2187] 

[2188] 部分A：

[2189] 化合物113是根据实例22中针对合成化合物109所述的程序制备，只是使用化合物89替代化合物87以提供呈无色固体的化合物113(240mg，3.9％产率)。$C_{57}H_{105}N_{10}O_{32}$的ESI-MS计算值：1441.69；实测值：1441.61。

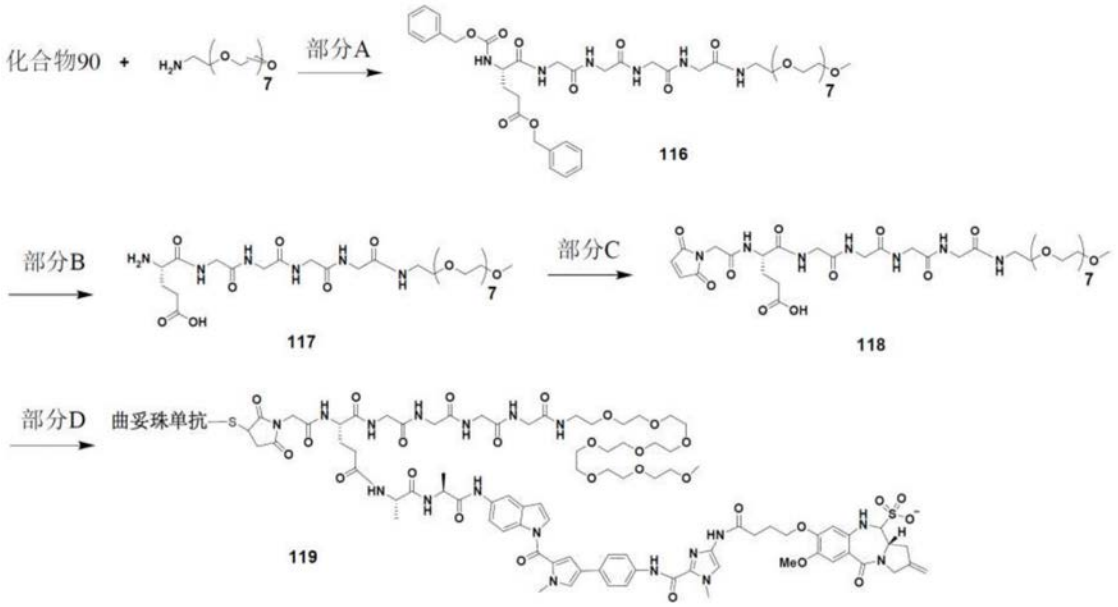
[2190] 部分B：

[2191] 将化合物113(240mg，0.166mmol)溶解于8％HCl(2ml)中并在室温下搅拌整夜。通过RP-HPLC纯化粗产物以提供化合物114(76mg，35％产率)。$C_{51}H_{95}N_{10}O_{30}$的ESI-MS计算值：1327.62；实测值：1327.56。

[2192] 部分C：

[2193] 共轭物115是如实例22部分E和部分F中所述般制备，只是使用化合物114替代化合物110。如通过UV-Vis，针对化合物9，使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对曲妥珠单抗，使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物115具有3.9的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2194] 实例24：曲妥珠单抗共轭物119的合成

[2195] 

[2196] 部分A：

[2197] 向化合物90(328mg,0.547mmol)于DMF(7.5mL)中的悬浮液添加2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-胺(252mg,0.656mmol)，接着添加HATU(250mg,0.656mmol)和DIEA(0.287ml,1.641mmol)，将所述反应混合物搅拌整夜。通过RP-HPLC(经0.1％TFA缓冲的乙腈/水)纯化粗产物以获得呈白色非晶型固体的化合物116(480mg,91％产率)。$C_{45}H_{69}N_6O_{17}$(M+H)的ESI MS计算值:965.47;实测值:965.43。

[2198] 部分B：

[2199] 在氩气下向于乙醇(50ml)和水(5.00ml)中的化合物116(480mg,0.497mmol)添加Pd/C(132mg,0.124mmol)并在30psiH_2下将所述混合物氢化。16小时后，使所述反应混合物滤过硅藻土，浓缩，以提供呈无色油的化合物117(336mg,91％产率)。$C_{30}H_{57}N_6O_{15}$(M+H)的ESI MS计算值:741.39;实测值:741.37。

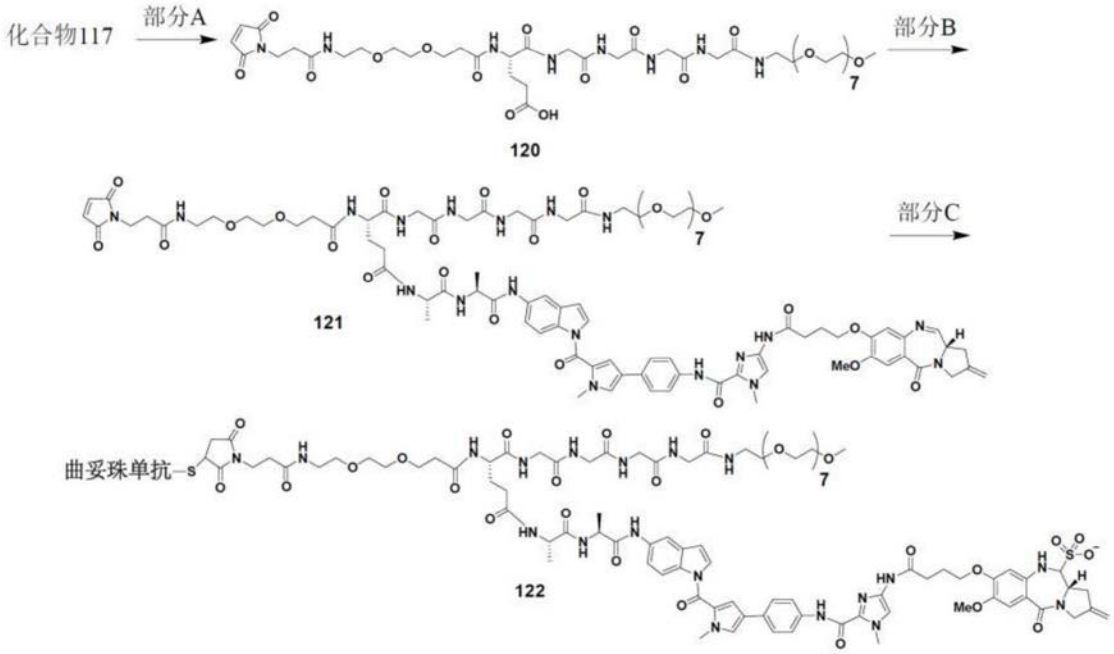
[2200] 部分C：

[2201] 在0℃下搅拌于DCM(10ml)中的化合物117(150mg,0.202mmol)、2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(51.1mg,0.202mmol)和三乙胺(0.028ml,0.202mmol)。1小时后，添加DMF(1ml)并用三乙胺将pH调整至pH8至9。4小时后，添加乙酸(0.464ml,8.10mmol)，将所述反应混合物浓缩并通过RP-HPLC(经0.1％AcOH缓冲的乙腈/水)纯化以提供呈白色非晶型固体的化合物118(56mg,32％产率)。$C_{36}H_{60}N_7O_{18}$(M+H)的ESI MS计算值:878.40;实测值:878.37。

[2202] 部分D：

[2203] 共轭物119是如实例10中所述般制备，只是使用化合物118替代化合物8。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物119具有3.2的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2204] 实例25:曲妥珠单抗共轭物122的合成

[2205] 

[2206] 部分A：

[2207] 在室温下将化合物117(163mg,220μmol)、3-(2-(2-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(103mg,242μmol)、TEA(34μL,242μmol)和DMF(2mL)的溶液搅拌4.5小时。将所述反应混合物浓缩以产生呈灰白色泡沫的粗化合物120(250mg)，其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。$C_{44}H_{74}N_8O_{21}$(M+H)的ESI MS计算值:1051.5;实测值:1051.4。

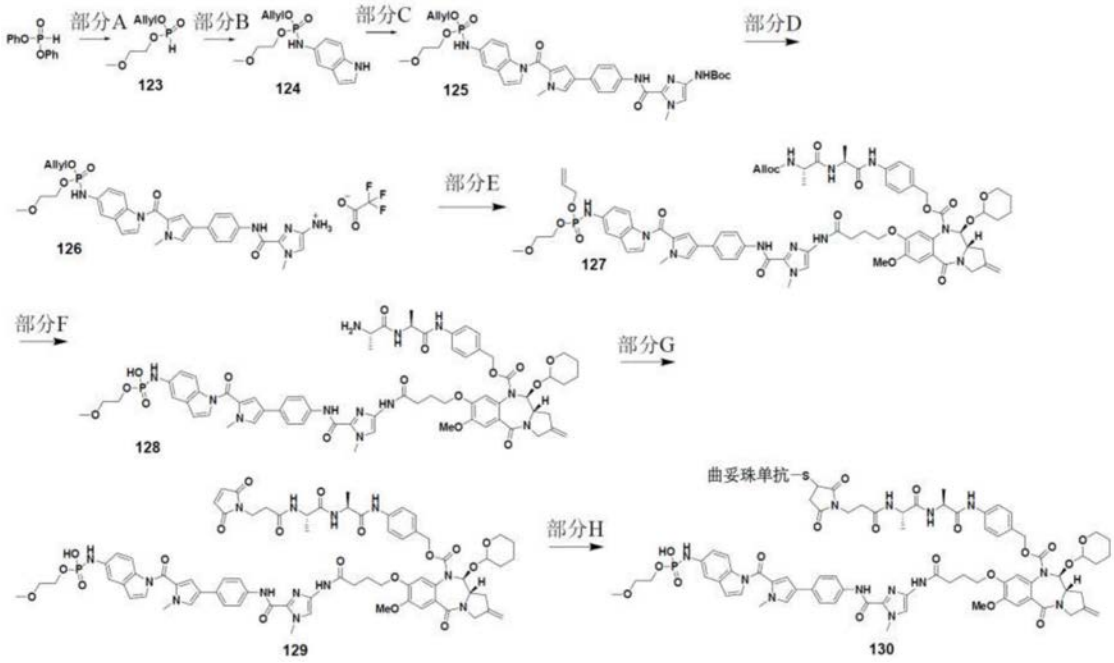
[2208] 部分B：

[2209] 在室温下将化合物120(250mg,30μmol)、化合物58(38mg,36μmol)、NMP(1mL)、NHS(5mg,45μmol)、EDCl.HCl(9mg,45μmol)、DIEA(8μL,45μmol)的溶液搅拌19小时。将所述反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(含有0.1％甲酸的10至100％乙腈/水)纯化，以提供呈白色蓬松固体的化合物121(11mg,19％产率)。$C_{93}H_{123}N_{19}O_{28}$(M+H)的ESI MS计算值:1956.1;实测值:1955.8。

[2210] 部分C：

[2211] 共轭物122是如实例10中所述般制备，只是使用化合物121替代化合物59。如通过UV-Vis,针对化合物9,使用摩尔消光ε330nm＝38858.5$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝29820.413$cm^{-1}M^{-1}$,和针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε280nm＝226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物122具有3.5的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2212] 实例26:曲妥珠单抗共轭物130的合成

[2213] 

[2214] 部分A：

[2215] 向亚磷酸二苯酯(40.2mL,210mmol)添加吡啶(13.6mL)和2-甲氧基乙-1-醇(13.25mL,168mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌2小时,然后添加吡啶(13.6mL)和丙-2-烯-1-醇(11.43mL,168mmol),并在室温下继续搅拌12小时。于硅胶(0至100％EtOAc于己烷中)上纯化粗产物以提供呈澄清液体的化合物123(15.927g,52.6％产率)。$C_6H_{14}O_4P^+$(M+H)的ESI-MS计算值:181.1;实测值:181.1。

[2216] 部分B：

[2217] 向1H-吲哚-5-胺(1.13g,8.55mmol)添加DIEA(1.489mL,8.55mmol)和16mLCCl_4(16mL)。将所述混合物冷却至0℃并且然后添加化合物123(1.540g,8.55mmol)于CCl_4(5mL)中的溶液。在0℃下将所述反应混合物搅拌30分钟,然后容许升温至室温并搅拌1小时。于硅胶(0至30％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供化合物124(1.573g,59.3％产率)。$C_{14}H_{20}N_2O_4P^+$(M+H)的ESI-MS计算值:311.1;实测值:311.1。

[2218] 部分C：

[2219] 向2-(4-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁基酯(0.4g,0.910mmol)添加DMF(3.03mL)和二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.221g,1.365mmol)并在室温下将所述反应混合物搅拌12小时以形成咪唑加合物中间体(0.446g,0.910mmol,100％产率)。$C_{25}H_{28}N_7O_4^+$的ESI-MS计算值:490.2;实测值:490.2。

[2220] 向咪唑加合物(0.446g,0.910mmol)于DMF(3.03mL)中的溶液添加化合物124(0.282g,0.910mmol)和DBU(0.068mL,0.455mmol)于DMF(1.6mL)中的溶液并在室温下将所述反应混合物搅拌12小时。于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化经浓缩的粗产物以提供化合物125(0.25g,37.5％产率)。$C_{36}H_{43}N_7O_8P^+$(M+H)的ESI-MS计算值:732.3;实测值:732.2。

[2221] 部分D：

[2222] 向化合物125(200mg,0.273mmol)于二氯甲烷(2.278ml)中的溶液添加TFA(456μl)并在室温下将所述混合物搅拌1小时,浓缩,用乙酸乙酯稀释并再次浓缩。将所得残余物溶

解于CAN中并冻干以提供呈棕色固体的化合物126(～200mg)。$C_{31}H_{35}N_7O_6P$+(M+H)的ESI-MS计算值:632.24;实测值:632.19。

[2223] 部分E:

[2224] 向化合物84(630mg,0.754mmol)于MeOH(6mL)中的溶液添加碳酸钾(104mg,0.754mmol)于水(200μL)中的溶液。在室温下将所述混合物搅拌2天,然后用10%HCl中和,用DCM萃取,有机萃取物是于Na_2SO_4上干燥,浓缩并于硅胶(0至20%甲醇于DCM中)上纯化以提供呈无色固体的所需的羧酸中间体(210mg,33.9%产率)。

[2225] 向羧酸中间体(200mg,0.244mmol)的混合物添加化合物126(200mg,0.317mmol)、HATU(102mg,0.268mmol)、HOAt(36.5mg,0.268mmol)和TEA(0.068ml,0.487mmol)。将所述反应混合物搅拌整夜,浓缩并于硅胶上纯化以提供化合物127(35mg,10%产率)。$C_{72}H_{84}N_{12}O_{18}P$(M+H)的ESI-MS计算值:1435.57;实测值:1435.48。

[2226] 部分F:

[2227] 在氩气下向化合物127(35mg,0.024mmol)于DCM(2mL)和吡咯啶(6.01μl,0.073mmol)中的溶液添加四三苯膦钯(2.82mg,2.438μmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌约1小时。通过RP-HPLC纯化粗产物以提供化合物128(20mg,63%)。$C_{65}H_{76}N_{12}O_{16}P$(M+H)的ESI-MS计算值:1311.52;实测值:1311.44。

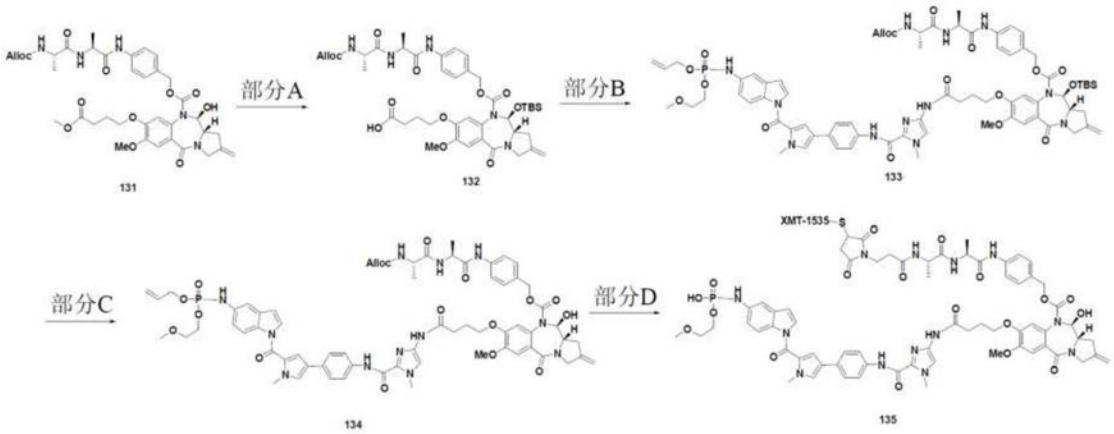
[2228] 部分G:

[2229] 向化合物128(20mg,0.015mmol)于DMF(1mL)中的溶液添加3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯(6.09mg,0.023mmol)和TEA(5.31μl,0.038mmol)。40分钟后,用HOAc将pH调整至pH3至4。通过RP-HPLC纯化粗产物以提供化合物129(13.5mg,61%产率)。$C_{72}H_{81}N_{13}O_{19}P$(M+H)的ESI-MS计算值:1462.51;实测值:1462.49。

[2230] 部分H:

[2231] 共轭物130是如实例3中所述般制备,只是使用化合物129替代化合物1。如通过UV-Vis,针对129,使用摩尔消光ε_{330nm}=26,410$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}=18,910$cm^{-1}M^{-1}$,并且针对曲妥珠单抗,使用摩尔消光ε_{280nm}=226,107$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物130具有4.5的PBD对曲妥珠单抗比率。

[2232] 实例27:XMT-1535共轭物135的合成

[2233] 

[2234] 部分A:

[2235] 在0℃下在Ar下向化合物131(280mg,0.372mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液缓慢

添加叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐(0.257mL,1.117mmol),接着添加2,6-二甲吡啶(0.130mL,1.117mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌1小时。于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化粗产物以提供呈黄色固体的中间体产物(180mg,55.8％产率)。$C_{43}H_{60}N_5O_{12}Si$(M+H)的ESI-MS计算值:866.4;实测值:866.4。

[2236] 向中间体产物(1.59g,1.84mmol)于MeOH(68mL)中的溶液添加NaOH(0.2N,36.6mL,7.36mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌1小时。LCMS表示所述反应完成。用1NHCl将所述反应混合物的pH调整至3且有机相用DCM(3x20mL)清洗。经组合的有机相是于Na_2SO_4上干燥,然后在真空中浓缩。于硅胶(ISCO,40g管柱,0至10％MeOH于DCM中)上纯化残余物以提供呈黄色泡沫的化合物132(861mg,1.01mmol,55％产率)。$C_{42}H_{58}N_5O_{12}Si$(M+H)的ESI-MS计算值:852.4;实测值:852.4。

[2237] 部分B:

[2238] 在0℃下将化合物132(350mg,0.411mmol)、HOAt(84mg,0.616mmol)和HATU(234mg,0.616mmol)于DCM(20mL)中的混合物搅拌10分钟。然后将所述反应混合物添加至化合物126(288mg,0.411mmol),接着添加DIEA(0.143mL,0.822mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌整夜并且然后用盐水清洗。有机相是于Na_2SO_4上干燥,在真空中浓缩,且于硅胶(ISCO,80g管柱,0至10％MeOH于DCM中)上纯化残余物以提供呈黄色泡沫的化合物133(400mg,0.273mmol,66％)。$C_{73}H_{90}N_{12}O_{17}PSi$(M+H)的ESI-MS计算值:1465.6;实测值:1465.7。

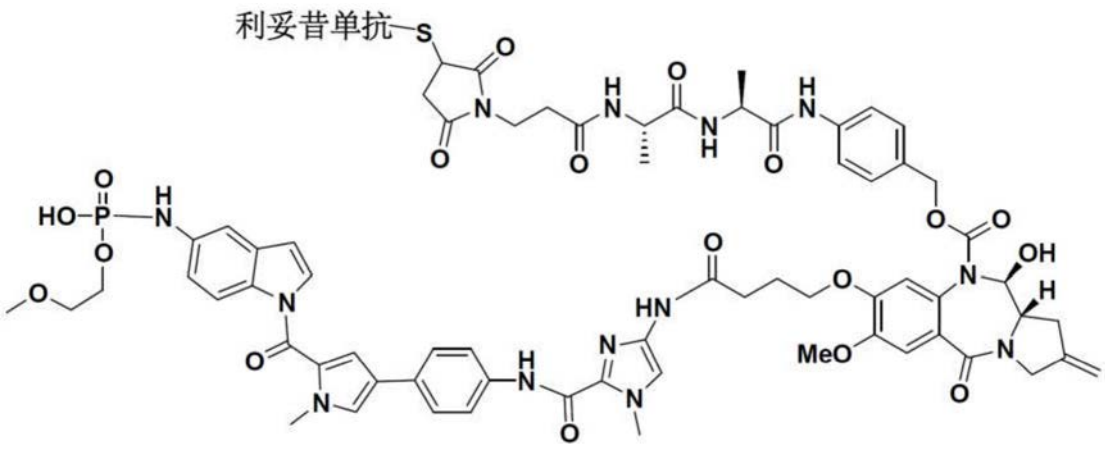
[2239] 部分C:

[2240] 向化合物133(100mg,0.068mmol)于THF(2mL)中的溶液添加四正丁基氟化铵(0.955mL,0.955mmol)和乙酸(0.062mL,1.092mmol)的混合物溶液。在室温下将所述反应混合物搅拌整夜。在真空中浓缩所得溶液并于硅胶(0至10％MeOH于DCM中)上纯化以提供化合物134(75mg,0.055mmol,81％产率)。$C_{67}H_{76}N_{12}O_{17}P$(M+H)的ESI-MS计算值:1351.5;实测值:1351.6。

[2241] 部分D:

[2242] 共轭物135是如实例26中所述般制备,只是使用化合物134替代化合物127和使用XMT-1535替代曲妥珠单抗。如通过UV-Vis,针对127,使用摩尔消光ε330nm＝26,410$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝18,910$cm^{-1}M^{-1}$,和针对XMT-1535,使用摩尔消光ε280nm＝207,405.77$cm^{-1}M^{-1}$测定,经纯化的共轭物135具有4.0的PBD对XMT-1535比率。

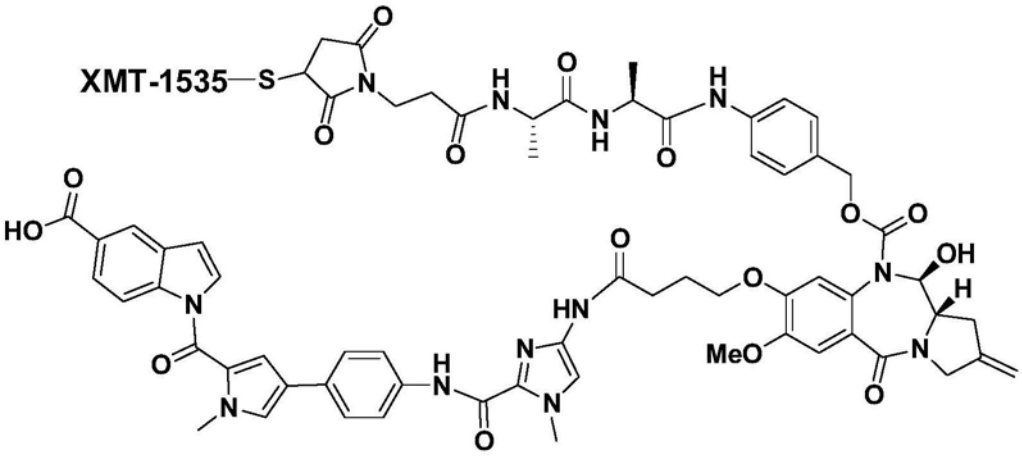
[2243] 实例27A:利妥昔单抗共轭物135A的合成

[2244] 

135A

[2245] 共轭物135A是如上文于实例27中所述般制备，只是使用利妥昔单抗替代XMT-1535。如通过UV-Vis，针对127，使用摩尔消光ε330nm＝26,410$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝18,910$cm^{-1}M^{-1}$，并且针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物135A具有5.2的PBD对利妥昔单抗比率。

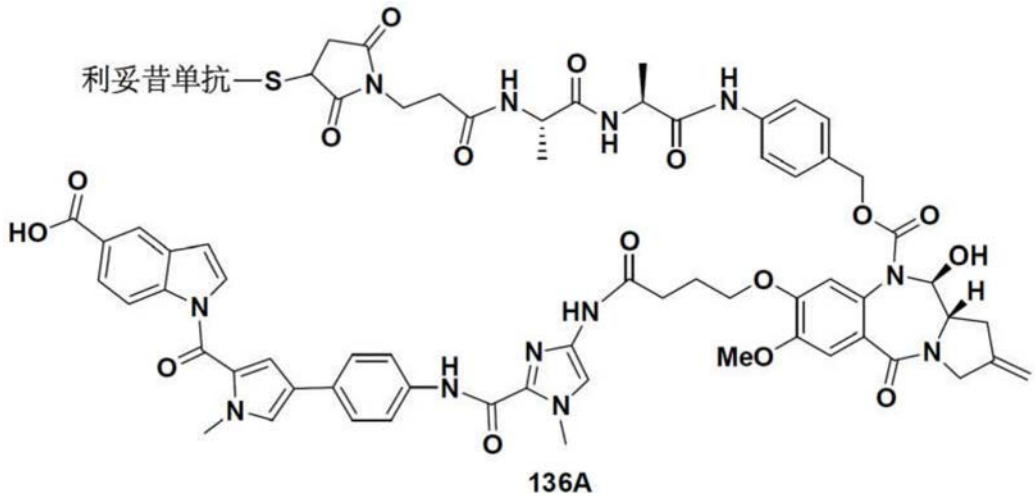
[2246] 实例28:XMT-1535共轭物136的合成

[2247] 

136

[2248] 共轭物136是如实例9中所述般制备，只是使用化合物132替代化合物52和使用XMT-1535作为PBRM。如通过UV-Vis，针对化合物56，使用摩尔消光ε_{330nm}＝31,180.8$cm^{-1}M^{-1}$和ε_{280nm}＝24,632.8$cm^{-1}M^{-1}$，和针对XMT-1535，使用摩尔消光ε_{280nm}＝207,405.77$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物136具有3.5的PBD对XMT-1535比率。

[2249] 实例28A:利妥昔单抗共轭物136A的合成

[2250] 

[2251] 共轭物136A是如上文于实例28中所述般制备，只是使用利妥昔单抗替代XMT-1535。如通过UV-Vis，针对127，使用摩尔消光ε330nm＝26,410$cm^{-1}M^{-1}$和ε280nm＝18,910$cm^{-1}M^{-1}$，和针对利妥昔单抗，使用摩尔消光ε280nm＝228,263$cm^{-1}M^{-1}$测定，经纯化的共轭物136A具有3.6的PBD对利妥昔单抗比率。

[2252] 实例29:共轭物的细胞存活率分析。

[2253] 使用CellTiter-Glo®(Promega Corp)体外评估PBD共轭物在肿瘤细胞系中的抗增殖性质。将细胞接种于黑壁96孔盘中并容许在37℃下在5％CO_2的加湿气氛中黏附整夜。将BT474、SKBR3、NCI-N87细胞(HER2表现细胞)、JIMT1细胞(HER2中等表现程度细胞)、MCF7细胞(HER2低表现程度细胞)、Calu3细胞(非小细胞肺癌细胞系)、DLD1(结肠直肠腺癌细胞系)、HT29(结肠腺癌细胞系)以每孔5,000个细胞的密度接种并将OVCAR3(卵巢腺癌细胞系，未扩增，ATCC，目录号HTB-161)培养于具有20％FBS的RPMI培养基中。第二天，用50μL新鲜培养基置换所述培养基并将50μL抗体-PBD共轭物的2x储备液添加至适当的孔，混合并培养72小时。在室温下将CellTiter-Glo®试剂添加至所述孔且10分钟后，使用SpectraMax M5平板读数器(Molecular Devices)测量发光信号。剂量反应曲线是使用SoftMax Pro软件产生。IC_{50}值是测定自四参数曲线拟合。

[2254] 表I和表II分别给出PBD共轭物的抗增殖性质的说明性结果。

[2255] 表I

[2256]

共轭物编号	BT474 IC_{50} (nmol/L)	SKBR3 IC_{50} (nmol/L)	N87 IC_{50} (nmol/L)	JIMT1 IC_{50} (nmol/L)	MCF7 IC_{50} (nmol/L)	Calu3 IC_{50} (nmol/L)
5	300.00	0.04	1.09	34.00	300.00	ND
10	0.31	0.03	0.09	0.25	10.10	ND
20	0.11	0.02	0.06	0.26	300.00	ND
26	0.13	0.03	0.09	0.20	2.15	0.07
31	0.33	0.12	0.29	1.35	2.73	0.26
36	0.49	0.09	0.29	1.50	2.55	0.40
38	0.03	0.02	0.03	0.11	1.45	0.04
41	2.07	0.28	1.06	4.20	5.30	0.80
56	0.11	0.02	0.10	300.00	300.00	0.03
60	ND	ND	ND	0.11	0.02	0.01
63A	ND	ND	ND	>100	ND	ND
67	0.23	0.02	0.15	300.00	300.00	0.02
71	0.17	0.02	0.12	10.74	300.00	0.03
73	0.16	0.02	0.13	30.60	24.18	0.02
79	0.30	0.03	0.31	300.00	300.00	0.04
86	ND	ND	ND	29.01	64.66	0.02
94	ND	ND	ND	0.07	1.35	0.02
94A	ND	ND	ND	20.5	ND	ND
94A	ND	ND	ND	3.19	ND	ND
105	ND	ND	ND	0.04	0.91	0.02
112	ND	ND	ND	0.13	0.68	0.02
115	ND	ND	ND	0.18	0.89	0.03
119	ND	ND	ND	0.49	6.36	0.06
122	ND	ND	ND	0.14	1.37	0.02
130	ND	ND	ND	0.07	300.00	0.02
135	ND	ND	ND	>100	ND	ND
136	ND	ND	ND	>100	ND	ND

[2257] 表II

[2258]

共轭物编号	DLD1 IC_{50} (nmol/L)	HT29 IC_{50} (nmol/L)	OVCAR3 IC_{50} (nmol/L)
61	0.21	0.02	ND
62	1.72	1.37	ND
63	0.71	0.02	ND
63A	ND	ND	0.04
64	16.81	4.02	ND
73A	ND	ND	0.05
94A	ND	ND	0.08
94A	ND	ND	0.03
135	ND	ND	0.02
136	ND	ND	0.16

[2259] ND＝未测定

[2260] 如表I和II中显示，所述抗体-药物共轭物在经测试的细胞系中显示效用。

[2261] 实例30：对抗体-聚合物-药物共轭物的施用的肿瘤生长反应。

[2262] 对雌性CB-17SCID小鼠皮下接种Calu3细胞、DLFD1细胞、NCI-N87细胞、OVCAR-3肿瘤片段或HT-29肿瘤片段(就各组来说，n＝10只)。在第1天，测试化合物或媒剂是作为单一剂量IV给药。肿瘤尺寸是在图1至5中表示的时间下使用数字卡尺测量。计算肿瘤体积并用以确定肿瘤生长的延迟。当肿瘤达到800mm^3的尺寸时，将小鼠处死。就各组来说，将肿瘤体

积报告为平均值±SEM。

[2263] 图1提供在第1天以1mg/kg或3mg/kg作为单一剂量IV施用媒剂和共轭物10后，经皮下接种Calu3细胞的小鼠(就各组来说，n＝10只)中的肿瘤反应的结果。所述结果显示在第90天，共轭物10在3mg/kg下导致10个部分反应并且在1mg/kg下导致9个部分反应。

[2264] 图2提供在第1天各以1mg/kg和3mg/kg作为单一剂量IV施用媒剂、共轭物10、共轭物26和共轭物36，和各以1mg/kg IV施用共轭物31、共轭物38和共轭物46后，经皮下接种Calu2细胞的小鼠(就各组来说，n＝10只)中的肿瘤反应的结果。所述结果显示在第90天在1mg/kg下，共轭物10导致7个部分反应、2个完全反应和2个无肿瘤幸存者，共轭物26导致8个部分反应和1个完全反应。共轭物36导致9个部分反应并且共轭物38导致9个部分反应；并且在3mg/kg下，共轭物10导致9个部分反应和1个完全反应，共轭物26导致9个部分反应、1个完全反应和1个无肿瘤幸存者且共轭物36导致10个部分反应。

[2265] 图3提供在第1天各以1mg/kg或3mg/kg作为单一剂量IV施用媒剂、共轭物61和共轭物63，和各以3mg/kg IV共轭物62和共轭物64后，经皮下接种DLD1的小鼠(就各组来说，n＝10只)中的肿瘤反应的结果。所述结果显示在第90天，在1mg/kg下，共轭物61导致2个部分反应、1个完全反应和1个无肿瘤幸存者；并且在3mg/kg下，共轭物61导致5个部分反应，共轭物63导致4个部分反应、4个完全反应和3个无肿瘤幸存者且共轭物64导致1个完全反应和1个无肿瘤幸存者。

[2266] 图4提供在第1天以1mg/kg和3mg/kg作为单一剂量IV施用媒剂、共轭物135，以2.2mg/kg IV施用共轭物135A，以2.2mg/kg和4.4mg/kg IV施用共轭物136，和以3mg/kg IV施用共轭物136A后，经皮下移植OVCAR-3肿瘤片段的小鼠(就各组来说，n＝10只)中的肿瘤反应的结果。

[2267] 图5提供在第1天以3mg/kg作为单一剂量IV施用媒剂、共轭物10A后，经皮下移植HT-29肿瘤片段的小鼠(就各组来说，n＝10只)中的肿瘤反应的结果。

[2268] 本发明可以其它特定形式实施而不背离其精神或基本特性。因此，前述实施例在所有方面中应被视为说明性的而非限制本文描述的本发明。因此，本发明的范围是由随附权利要求书表示而非由前述说明表示，且于所述权利要求书的等同物的含义和范围内的所有变化打算包含于其中。

序列表

<110> 梅尔萨纳治疗公司（Mersana Therapeutics, Inc.）
托马斯，约书亚 D
琼斯，布赖恩 D
凯莱赫，尤金 W
罗文格，蒂莫西 B
杨，丽萍
尹，茂
雅尔科维茨基，亚历山德 V

<120> 吡咯并苯并二氮呯抗体共轭物

<130> MRSN-024/001WO

<150> US 62/608,778
<151> 2017-12-21

<150> US 62/645,512
<151> 2018-03-20

<150> US 62/697,640
<151> 2018-07-13

<150> US 62/751,941
<151> 2018-10-29

[0001] <160> 12

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH1

<400> 1

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH2

<400> 2

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH3

<400> 3

Gly Gly His Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL1

<400> 4

[0002]

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL3

<400> 6

Gln Gln Tyr His His Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL1

<400> 7

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL2

<400> 8

[0003] Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRL3

<400> 9

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH1

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Asn Ile His
1 5 10

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH2

<400> 11

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

[0004] Gly

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列（artificial sequence）

<220>
<223> CDRH3

<400> 12

Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr
1 5 10

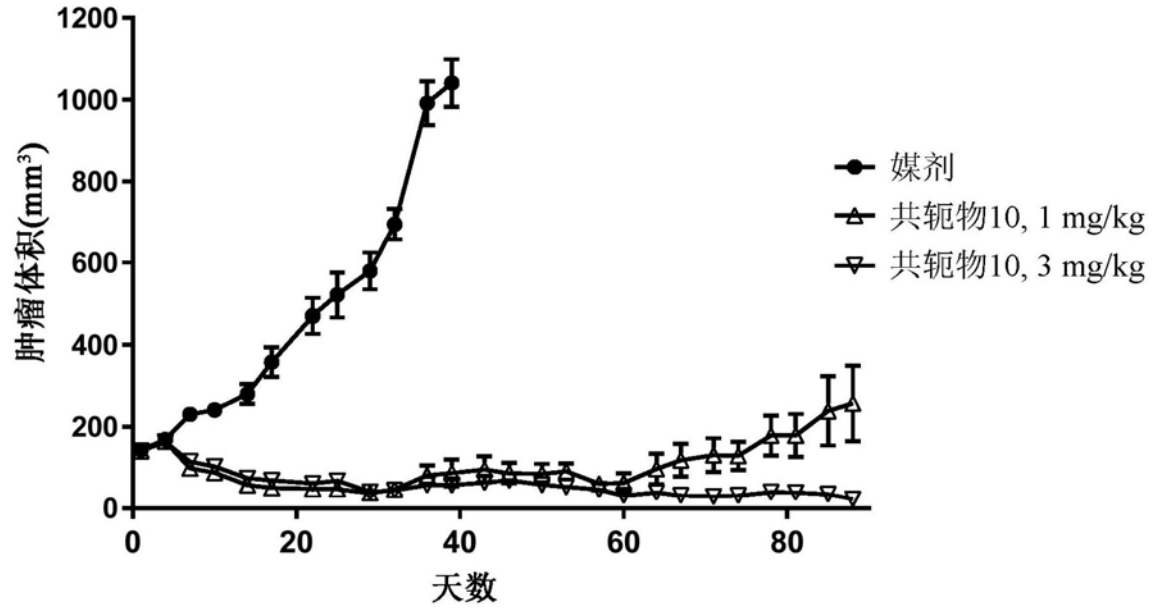

1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积(mm³)
0
20
40
60
80
天数
媒剂
共轭物10, 1 mg/kg
共轭物10, 3 mg/kg

图1

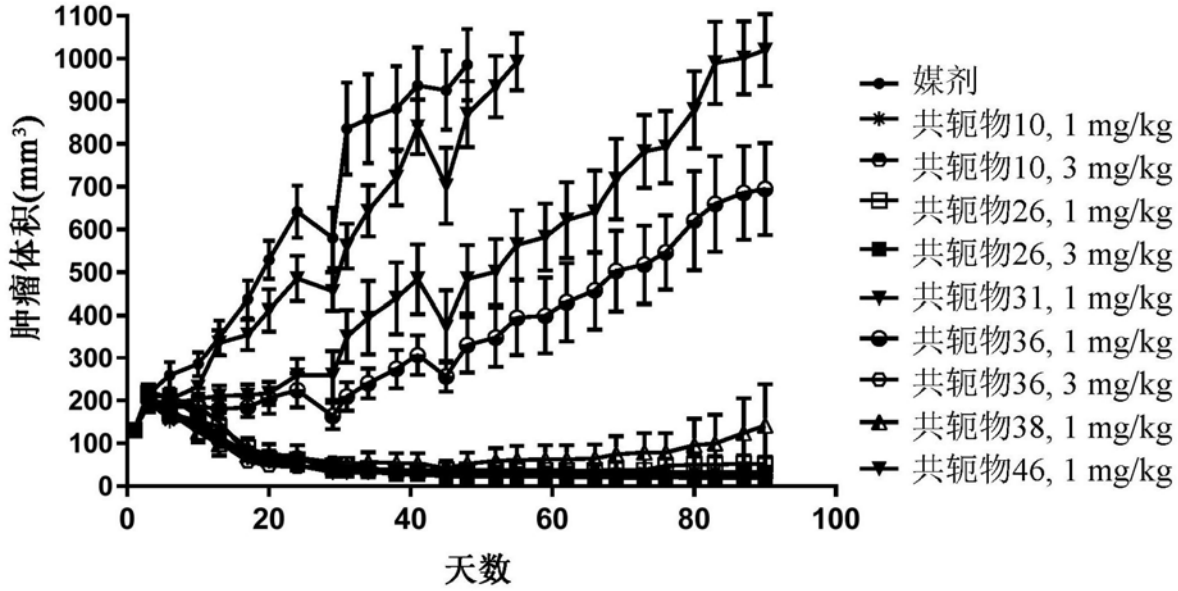

1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
肿瘤体积(mm³)
0
20
40
60
80
100
天数
媒剂
共轭物10, 1 mg/kg
共轭物10, 3 mg/kg
共轭物26, 1 mg/kg
共轭物26, 3 mg/kg
共轭物31, 1 mg/kg
共轭物36, 1 mg/kg
共轭物36, 3 mg/kg
共轭物38, 1 mg/kg
共轭物46, 1 mg/kg

图2

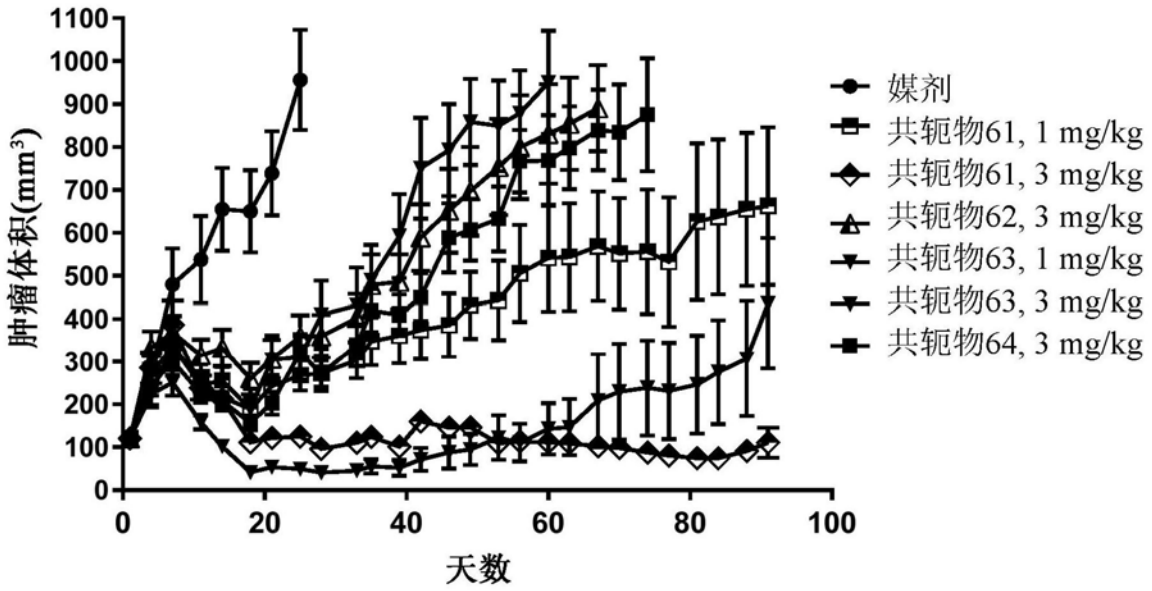

肿瘤体积(mm³)
天数
媒剂
共轭物61, 1 mg/kg
共轭物61, 3 mg/kg
共轭物62, 3 mg/kg
共轭物63, 1 mg/kg
共轭物63, 3 mg/kg
共轭物64, 3 mg/kg

图3

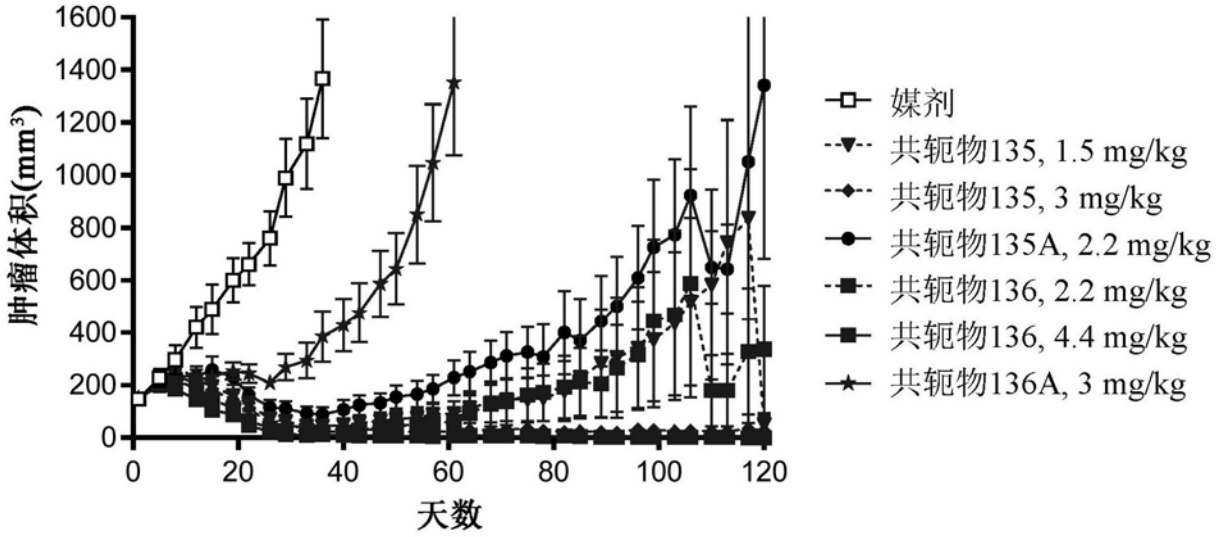

肿瘤体积(mm³)
天数
媒剂
共轭物135, 1.5 mg/kg
共轭物135, 3 mg/kg
共轭物135A, 2.2 mg/kg
共轭物136, 2.2 mg/kg
共轭物136, 4.4 mg/kg
共轭物136A, 3 mg/kg

图4

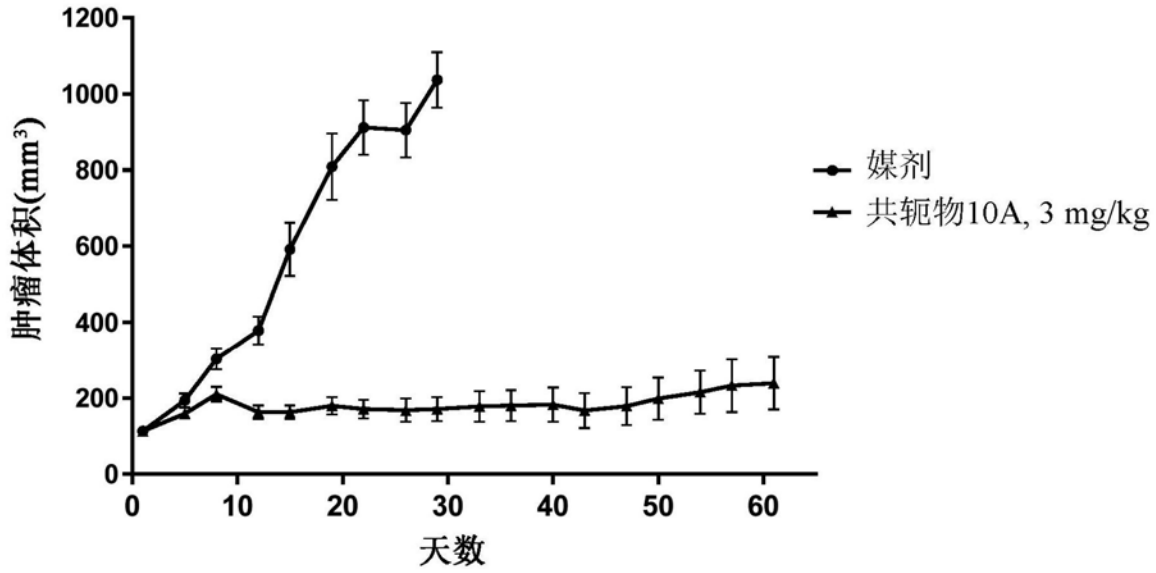

1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积(mm³)
0
10
20
30
40
50
60
天数
媒剂
共轭物10A, 3 mg/kg

图5