202400247

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400247 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112117172 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/10 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/091860
2023/04/13 中國大陸 2023103906835

(71)申請人：美商索倫多醫療公司 (美國) SORRENTO THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
美商聯寧生物製藥美國公司 (美國) LEVENA BIOPHARMA US, INC. (US)
美國
中國大陸商聯寧（蘇州）生物製藥有限公司 (中國大陸) LEVENA (SUZHOU) BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商普眾發現醫藥科技（上海）有限公司 (中國大陸) MULTITUDE THERAPEUTICS INC. (CN)
中國大陸

(72)發明人：傅 燕文 FU, YANWEN (US) ；科瓦奇 歐內斯特 威廉 KOVACS, ERNEST WILLIAM (US) ；楊牧 YANG, MU (CN) ；孟 遜 MENG, XUN (US) ；張玥 ZHANG, YUE (CN) ；劉 淑惠 LIU, SHU-HUI (US) ；朱鵬 (CN)

(74)代理人：陳長文；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：7 共 206 頁

(54)名稱

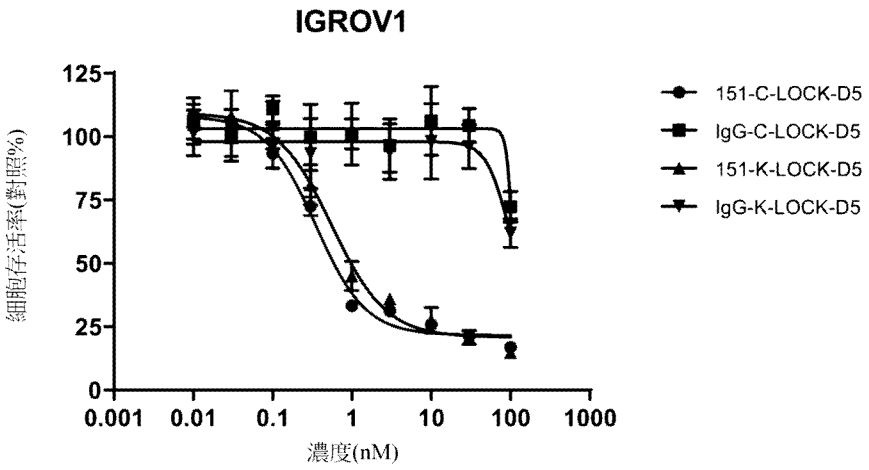
包含抗ＦＯＬＲ１抗體之抗體藥物結合物

(57)摘要

本發明尤其提供了抗體藥物結合物(ADC)，該等抗體藥物結合物特異性結合葉酸受體一(FOLR1)。進一步揭示了用於治療癌症之醫藥組合物及方法。

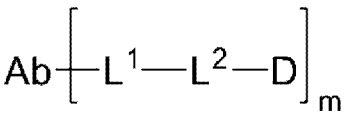
Provided, inter alia, are antibody drug conjugates (ADCs) which specifically bind Folate Receptor one (FOLR1). Further disclosed are pharmaceutical compositions, and methods for treating cancer.

指定代表圖：


IGROV1
細胞存活率(對照%)
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
151-C-LOCK-D5
IgG-C-LOCK-D5
151-K-LOCK-D5
IgG-K-LOCK-D5

【圖1A】

特徵化學式：


Ab
L1
L2
D
m

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含抗FOLR1抗體之抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY-DRUG CONJUGATES COMPRISING AN ANTI-FOLR1 ANTIBODY

【中文】

本發明尤其提供了抗體藥物結合物(ADC)，該等抗體藥物結合物特異性結合葉酸受體一(FOLR1)。進一步揭示了用於治療癌症之醫藥組合物及方法。

【英文】

Provided, *inter alia*, are antibody drug conjugates (ADCs) which specifically bind Folate Receptor one (FOLR1). Further disclosed are pharmaceutical compositions, and methods for treating cancer.

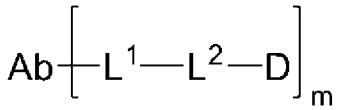
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含抗FOLR1抗體之抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY-DRUG CONJUGATES COMPRISING AN ANTI-FOLR1 ANTIBODY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含抗FOLR1抗體之抗體藥物結合物(ADC)以及其製備及使用方法。

【先前技術】

【0002】 抗體藥物結合物(ADC)允許將藥物部分靶向遞送至腫瘤，且在一些實施方案中，在其中細胞內積聚，其中未結合藥物之全身投與可能導致對正常細胞之不可接受之毒性水平(Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387)。ADC為靶向化療分子，其藉由將強效細胞毒性藥物靶向表現抗原之腫瘤細胞而組合了抗體及細胞毒性藥物兩者之特性(Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004)，從而藉由最大程度提高療效且最大程度降低脫靶毒性來提高治療指數(Carter, P.J.及Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169；Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107)。

【0003】 本發明提供了ADC，其包含經由連接子部分與藥物部分結合之抗FOLR1抗體。在實施方案中，抗FOLR1抗體與表現FOLR1之癌細胞結合，且允許ADC選擇性攝取到癌細胞中。在實施方案中，本文提供之ADC將有效量之藥物部分選擇性地遞送至腫瘤組織且降低與相關聯的

ADC相關之非特異性毒性。本文所描述之ADC化合物包括具有抗癌活性之彼等化合物。

【0004】 葉酸受體1 (FOLR1)亦稱為葉酸受體α (FRα)或葉酸結合蛋白質(UniProt P15328)，為對葉酸及還原葉酸衍生物具有強結合親和力之糖基磷脂醯肌醇(GPI)錨定之糖蛋白(Leung等人(2013) *Clin. Biochem.* 46:1462-1468)。FOLR 1具有與細胞增殖及存活相關之重要功能(Kelemen L.E. (2006) *Int. J. Cancer* 119(2):2430250)，且其介導生理葉酸5-甲基四氫葉酸向細胞內部之遞送。FOLR1在正常組織上之表現侷限於近端腎小管、肺之肺泡肺細胞、膀胱、睾丸、脈絡叢及甲狀腺中之上皮細胞之頂端膜(Weitman S.D.等人(1992) *Cancer Res.* 52:3396-3401；Antony A.C. (1996) *Ann. Rev. Nutr.* 16:501-521；Kalli K.R.等人(2008) *Gynecol. Oncol.* 108:619-626)。FOLR1在上皮源性腫瘤中過表現，該等上皮源性腫瘤包括卵巢、子宮、乳房、子宮內膜、胰臟、腎、肺、大腸直腸及腦腫瘤。FOLR1之這種表現模式使其成為FOLR1定向癌症療法之所需目標。

【0005】 需要對葉酸受體α (FOLR1)之免疫調節及由葉酸受體α (FOLR1)活化之下游信號傳導過程進行調節之改良方法。此外，考慮到葉酸受體α (FOLR1)在癌及癌瘤轉化之細胞中之特異性表現及在非癌組織中之較低表現，需要改良之治療劑，該等改良之治療劑可特異性靶向過表現葉酸受體α (FOLR1)之細胞及組織。與FOLR1結合之抗體可用於將治療或診斷有效載荷部分遞送至表現葉酸受體α之目標細胞以治療此類疾病。因此，其中藥物與抗FOLR1抗體結合之抗體藥物結合物(ADC)能夠提供高度靶向及強效的抗腫瘤活性。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本文提供了包含單株抗體之抗體藥物結合物(ADC)。在另一個態樣中，本文提供了包含抗FOLR1抗體之抗體藥物結合物(ADC)。在另一個態樣中，本文提供了使用本文揭示之ADC治療癌症(諸如表現FOLR1之癌症)之方法。

【0007】 在實施方案中，本發明提供了具有IgG抗體之抗體藥物結合物(ADC)，該抗體與在IgG抗體之半胱胺酸位點處結合之FOLR1目標結合。在實施方案中，本發明提供了具有IgG抗體之抗體藥物結合物(ADC)，該抗體與在IgG抗體之離胺酸位點處結合之FOLR1目標結合。本發明進一步提供了用於治療上皮源性腫瘤之方法，該等上皮源性腫瘤包括卵巢、子宮、乳房、子宮內膜、胰臟、腎、肺、大腸直腸及腦腫瘤，該方法包含提供有效量之FOLR1 ADC。

【0008】 在一個態樣中，本文提供了式(I)之抗體藥物結合物(ADC)：

$$Ab\left[-L^1—L^2—D\right]_m$$

或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ab為抗FOLR1抗體；m為1至8之整數；L^1為與抗FOLR1抗體結合之連接子；L^2為鍵、-C(O)-、-NH-、胺基酸單元、$-(CH_2CH_2O)_n-$、$-(CH_2)_n-$、-(4-胺基苯甲基氧基羰基)-、$-(C(O)CH_2CH_2NH)-$或其任何組合；其中n為1至24之整數；且D為藥物部分。

【0009】 在一態樣中，本文提供了治療有需要之個體之表現FOLR1的癌症的方法，該方法包括向個體投與本文所描述之ADC (包括在一態樣、實施方案、表、實施例或請求項中)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一態樣中，本文提供了治療有需要之個體之表現FOLR1的癌症的方法，該方法包括投與本文所描述之ADC (包括在一態樣、實施

方案、表、實施例或請求項中)或其醫藥學上可接受之鹽，且進一步包括投與治療有效量之一或多種額外的活性劑。在實施方案中，額外的活性劑為VEGF抑制劑。

【0011】 在本文揭示之任何實施方案中，單株抗體可為抗FOLR1抗體。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖1A-圖1C示出了使用以下細胞時，151-C-Lock-D5及151-K-Lock-D5以及相應之對照IgG-C-Lock-D5及IgG-K-Lock-D5之活體外療效研究之結果：圖1A IGROV1 (高表現FOLR1)細胞；圖1B SKOV-3 (低表現FOLR1)細胞；且圖1C A549為FOLR1陰性的(陰性對照)。

【0013】 圖2A示出了用151-K-Lock-D5 (3mg/kg或6mg/kg)、151-C-Lock-D5 (1.5mg/kg、3mg/kg或6mg/kg)或對照IgG-C-Lock-D5 (6mg/kg)處理之BALB/c無胸腺裸鼠中IGROV1異種移植物之活體內療效研究之結果。圖2B示出了在依圖2A所描述之處理後第46天小鼠之腫瘤體積。圖2C示出了小鼠之活體內毒性研究之結果(在依圖2A所描述之處理後)。該圖示出了經ADC處理之小鼠之體重變化。

【0014】 圖3A示出了用兩劑之151-K-Lock-D5 (各個劑量3mg/kg或6mg/kg)、151-C-Lock-D5 (各個劑量1.5mg/kg、3mg/kg或6mg/kg)及對照IgG-K-Lock-D5 (各個劑量6mg/kg)處理後第15天及第29天之BALB/c無胸腺裸鼠中SKOV-3異種移植物之活體內療效研究之結果。圖3B示出了在依圖3A所描述之處理後第49天小鼠之腫瘤體積。圖3C示出了小鼠之活體內毒性研究之結果(依圖3A所描述之處理後)。該圖示出了經ADC處理之小鼠之體重變化。

【0015】 圖4A示出了用單劑之151-K-Lock-D5 (1.5 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (3 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (6 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (10 mg/kg)、同型ADC (10 mg/kg)及媒劑處理後BALB/c無胸腺裸鼠中PDX模型LU-01-1618 PDX之活體內抗腫瘤療效研究之結果。圖4B示出了小鼠之活體內毒性研究之結果(在依圖4A所描述之處理後)。該圖示出了小鼠之體重變化。

【0016】 圖5示出了使用SKOV-3 (低表現FOLR1)細胞時，151-C-Lock-D5及151-GGFG-Dxd以及陰性對照151-mAb之活體外療效研究之結果。

【0017】 圖6A示出了用兩劑之151-C-Lock-D5 (各個劑量3mg/kg或6mg/kg)、151-VC-MMAE (各個劑量3mg/kg或6mg/kg)及對照IgG-VC-MMAE (各個劑量6mg/kg)處理後第15天及第29天之BALB/c無胸腺裸鼠中SKOV-3異種移植物之活體內療效研究之結果。圖6B示出了小鼠之活體內毒性研究之結果(在依圖6A所描述之處理後)。該圖示出了經ADC處理之小鼠之體重變化。

【0018】 圖7A示出了用單劑之151-K-Lock-D5 (5mg/kg)、貝伐單抗(5mg/kg)、151-K-Lock-D5/貝伐單抗(各自5mg/kg，151-K-Lock-D5靜脈內投與且貝伐單抗腹膜內投與)及對照同型ADC (10mg/kg)處理之BALB/c無胸腺裸鼠中OVCAR-3異種移植物之活體內療效研究之結果。圖7B示出了在依圖7A所描述之處理後第48天小鼠之腫瘤體積。圖7C示出了小鼠之活體內毒性研究之結果(在依圖7A所描述之處理後)。該圖示出了經ADC處理之小鼠之體重變化。

【實施方式】

【0019】本申請案要求於2022年5月10日提交之國際申請案第PCT/CN2022/091860號及於2023年4月13日提交之中國申請案第202310390683.5號之優先權，該等申請案之揭示內容以引用之方式全文併入本文中。

【0020】在本申請案中，引用了各種出版物、專利及/或專利申請案。出版物、專利及/或專利申請案之揭示內容特此以引用方式全文併入本申請案中，以便更充分地描述本發明所涉及之先前技術。

定義：

【0021】除非另有定義，否則本文所用之技術及科學術語具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。通常，涉及本文所描述之細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學、轉基因細胞產生、蛋白質化學及核酸化學以及雜交之技術的術語為此項技術中眾所周知且常用的。除非另外指明，否則本文提供之方法及技術通常根據此項技術中眾所周知之習知程序及依本文所引用及討論之各種一般及更具體的參考文獻中所描述進行。參見，例如，Sambrook等人 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)以及Ausubel等人, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992)。許多基礎文本描述了標準抗體產生過程，此等文本包括Borrebaeck (編輯) *Antibody Engineering, 第2版*Freeman and Company, NY, 1995；McCafferty等人 *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England, 1996；及Paul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, N.J., 1995；Paul (編輯), *Fundamental Immunology*, Raven Press,

N.Y, 1993 ; Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY ; Harlow及Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY ; Stites等人(編輯) *Basic and Clinical Immunology* (第4版) Lange Medical Publications, Los Altos, Calif.，以及其中所引用之參考文獻；*Coding Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (第2版) Academic Press, New York, N.Y., 1986，以及Kohler及Milstein *Nature* 256: 495-497, 1975。本文引用之所有參考文獻均以引用方式全文併入本文。酶促反應及富集/純化技術亦為眾所周知的，且根據製造商之說明書進行，依此項技術中通常實現的或依本文所描述的。與本文所描述之分析化學、合成有機化學以及醫藥及藥物化學結合使用之命名法，以及上述化學之實驗室程序及技術為此項技術中眾所周知且常用的。標準技術可用於化學合成、化學分析、藥物製備、配製及遞送以及患者之治療。

【0022】 本文提供之標題不為對本發明之各個態樣的限制，該等態樣可藉由參考整個說明書來理解。

【0023】 除非本文之上下文另有要求，否則單數術語應包括複數，且複數術語應包括單數。單數形式「一個」、「一種」及「該」以及任何字組之單數使用包括複數指代，除非明確且不含糊地侷限於一個指代。

【0024】 應當理解，本文中使用之替代物(例如，「或」)意指替代物中之一者或兩者或其任何組合。

【0025】 本文所用之術語「及/或」意指具體特徵或組分中之各特徵或組分連同或不連同另一特徵或組分之具體揭示。例如，在片語中使用之術語「及/或」，諸如本文之「A及/或B」旨在包括「A及B」、「A或

B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣，在片語中使用之術語「及/或」，諸如「A、B及/或C」旨在涵蓋以下態樣中之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；以及C (單獨)。

【0026】「其任何組合」係指前述要素中之任何兩者或更多者或全部，且組合進一步包括其中要素被重複之彼等。因此，「X、Y、Z或其任何組合」涵蓋X及Y；Y及Z；X及Z；以及X、Y及Z，以及其中X、Y及Z中之一者或多者出現不止一次之其他組合。

【0027】依本文所用，術語「約」係指在由一般熟習此項技術者確定之特定值或組成之可接受誤差範圍內之值或組成，其將部分地取決於如何量測或確定該值或組成，亦即量測系統之限制。例如，「約」或「大約」可意謂在此項技術之各次實踐中在一個或多於一個標準偏差內。替代地，「約」或「大約」可意謂高達10% (亦即，±10%)或更大之範圍，其取決於量測系統之限制。例如，約5mg可包括4.5mg與5.5mg之間的任何數值。此外，特別係對於生物系統或過程，該等術語可意謂高達一個數量級或高達5倍之值。當在本發明中提供特定值或組成時，除非另有說明，否則「約」或「大約」之含義應被假定為在該特定值或組成之可接受誤差範圍內。在實施方案中，「約」包括指定值。

【0028】在本發明中，「包含(comprise/comprising)」、「含有(containing)」及「具有(having)」以及類似術語可具有美國專利法中歸屬於其之含義，且可意謂「包括(include/including)」及類似術語。「基本上由……組成(Consisting essentially of/consists essentially)」同樣具有美國專利法中所歸屬之含義，且該術語為開放式的，允許存在多於所列舉

之彼等，只要所列舉之彼等之基本或新穎特徵不因多於所列舉之彼等之存在而改變，但排除先前技術實施方案。

【0029】 本文所用之術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」以及其他相關術語可互換使用，係指胺基酸殘基之聚合物，其中在實施方案中，聚合物可與不由胺基酸組成之部分結合。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基為對應天然存在之胺基酸之人工化學模擬物的胺基酸聚合物，以及適用於天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。「融合蛋白」係指含有來自兩種或更多種單獨蛋白質之序列的嵌合蛋白，例如，該兩種或更多種單獨蛋白質為重組表現的、合成的或結合的以形成單個部分之部分。多肽包括已經發生裂解之成熟分子。此等術語涵蓋天然及人工蛋白質、蛋白質片段及蛋白質序列之多肽類似物(諸如突變蛋白、變體、嵌合蛋白及融合蛋白)以及轉譯後或以其他方式共價或非共價修飾之蛋白質。兩個或更多個多肽(例如，3條多肽鏈)可經由共價及/或非共價締合彼此締合，以形成多聚體多肽複合物(例如，多特異性抗原結合蛋白質複合物)。多肽鏈之締合亦可包括肽摺疊。因此，多肽複合物可為二聚體、三聚體、四聚體或更高階之複合物，這取決於形成複合物之多肽鏈之數量。

【0030】 如本文所用，術語「癌症」、「癌」及「腫瘤」可互換使用，且以單數或複數形式互換使用，係指已經發生使其對宿主生物體產生病理性影響之惡性轉化之細胞。在實施方案中，癌症為過表現FOLR1之癌症。藉由完善之技術，特別為組織學檢查，可容易地將原發性癌細胞與非癌細胞區分開。如本文所用，癌細胞之定義不僅包括原發性癌細胞，而且還包括源自癌細胞祖先之任何細胞。此包括轉移之癌細胞、以及源自癌細胞之活體外培養物及細胞株。當提及通常表現為實體瘤之癌症類型時，

「臨床可偵測之」腫瘤係基於腫瘤團塊例如藉由諸如電腦斷層掃描(CT)掃描、磁共振成像(MRI)、X-射線、超音或體檢時觸診之程序可偵測之腫瘤；及/或由於一或多種癌症特異性抗原在可自患者獲得之樣品中之表現而可偵測之腫瘤。腫瘤可為造血(或血液的或血液學的或血液相關的)癌症，例如，源自血細胞或免疫細胞之癌症，其可被稱為「液體腫瘤」。基於血液腫瘤之臨床病狀之具體實例包括白血病，諸如慢性骨髓細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病及急性淋巴球性白血病；漿細胞惡性腫瘤，諸如多發性骨髓瘤、MGUS及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；淋巴瘤，諸如非何傑金氏淋巴瘤、何傑金氏淋巴瘤；以及其類似腫瘤。

【0031】 癌症可為其中存在異常數量之母細胞或不需要之細胞增殖之任何癌症，或診斷為血液學癌症之任何癌症，包括淋巴惡性腫瘤及骨髓惡性腫瘤兩者。骨髓惡性腫瘤包括但不限於急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性或骨髓母細胞性)白血病(未分化或分化的)、急性早幼粒性(或早幼粒細胞性或早幼粒性或早幼粒母細胞性)白血病、急性骨髓單核球性(或骨髓單核母細胞性)白血病、急性單核球性(或單核母細胞性)白血病、紅白血病及巨核細胞性(或巨核母細胞性)白血病。此等白血病可統稱為急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性)白血病(AML)。骨髓惡性腫瘤亦包括骨髓增殖性疾病(MPD)，骨髓增殖性疾病包括但不限於慢性骨髓性(或骨髓)白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、原發性血小板增多症(或血小板增多)及真性紅細胞增多症(PCV)。骨髓惡性腫瘤亦包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)以及伴有或不伴有特發性髓樣化生之骨髓纖維化(MFS)，骨髓發育不良可被稱為難治性貧血(RA)、過量芽細胞頑

固性貧血(RAEB)及過量轉化中芽細胞頑固性貧血(RAEBT)。

【0032】 造血癌症亦包括淋巴惡性腫瘤，淋巴惡性腫瘤可能影響淋巴結、脾、骨髓、周邊血液及/或結外部位。淋巴癌症包括B細胞惡性腫瘤，B細胞惡性腫瘤包括但不限於B細胞非何傑金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可為低級的(或惰性的)、中級的(或侵襲性的)或高級的(非常侵襲性的)。惰性的B細胞淋巴瘤包括濾泡性淋巴瘤(FL)；小淋巴球性淋巴瘤(SLL)；邊緣區淋巴瘤(MZL)，包括淋巴結MZL、結外MZL、脾MZL及伴絨毛淋巴球脾MZL；淋巴漿細胞性淋巴瘤(LPL)；以及黏膜相關淋巴組織(MALT或結外邊緣區)淋巴瘤。中級B-NHL包括伴有或不伴有白血病之套細胞淋巴瘤(MCL)、瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性大細胞(或3級或3B級)淋巴瘤及原發性縱隔淋巴瘤(PML)。高級B-NHL包括伯基特淋巴瘤(BL)、伯基特樣淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤(SNCCL)及淋巴母細胞性淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母細胞性淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發性滲出性淋巴瘤、HIV相關(或AIDS相關)淋巴瘤及移植後淋巴增殖性疾病(PTLD)或淋巴瘤。B細胞惡性腫瘤亦包括但不限於慢性淋巴球性白血病(CLL)、幼淋巴球性白血病(PLL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、毛細胞白血病(HCL)、大顆粒淋巴球(LGL)白血病、急性淋巴(或淋巴球性或淋巴母細胞性)白血病及巨大淋巴結增生症。NHL亦可包括T細胞非何傑金氏淋巴瘤(T-NHL)，T-NHL包括但不限於T細胞非何傑金氏淋巴瘤非特指型(NOS)、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞性淋巴疾病(AILD)、鼻自然殺傷(NK)細胞/T細胞淋巴瘤、γ/δ淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕈樣肉芽腫及塞紮里症候群。

【0033】 造血癌症亦包括何傑金氏淋巴瘤(或疾病)，何傑金氏淋巴

瘤包括經典型何傑金氏淋巴瘤、結節硬化型何傑金氏淋巴瘤、混合細胞型何傑金氏淋巴瘤、淋巴球優勢型(LP)何傑金氏淋巴瘤、結節性LP何傑金氏淋巴瘤及淋巴球削減型何傑金氏淋巴瘤。造血癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，諸如多發性骨髓瘤(MM)，包括冒煙型MM；意義未明(或未知或不清楚的)之單株丙種球蛋白病(MGUS)；漿細胞瘤(骨，髓外)；淋巴漿細胞性淋巴瘤(LPL)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；漿細胞白血病；以及原發性澱粉樣變性(AL)。造血癌症亦可包括額外造血細胞之其他癌症，包括多形核白血球(或嗜中性白血球)、嗜鹼性球、嗜酸性球、樹突細胞、血小板、紅血球及自然殺手細胞。包括造血細胞之組織在本文中稱為「造血細胞組織」，包括骨髓；周邊血液；胸腺；及周邊淋巴組織，諸如脾、淋巴結、與黏膜相關之淋巴組織(諸如腸相關淋巴組織)、扁桃體、淋巴集結及闌尾以及與其他黏膜例如支氣管黏膜相關之淋巴組織。

【0034】可用本文提供之化合物或方法治療之例示性癌症包括腦癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、前列腺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、子宮頸癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、頭部癌、何傑金氏病及非何傑金氏淋巴瘤。可用本文提供之化合物或方法治療之例示性癌症包括甲狀腺癌、內分泌系統癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、直腸癌、胃癌及子宮癌。另外的實例包括甲狀腺癌、膽管癌、胰臟癌、皮膚黑色素瘤、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食道癌、頭頸鱗狀細胞癌、浸潤性乳癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、惡性胰

臟胰島瘤、惡性類癌、尿膀胱癌、惡變前皮膚病變、睾丸癌、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、胰臟內分泌或外分泌癌、甲狀腺髓樣癌、髓樣甲狀腺癌、黑色素瘤、大腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌或前列腺癌。

【0035】 在實施方案中，可用本文提供之免疫結合物或方法治療之癌症包括上皮源性腫瘤，該等上皮源性腫瘤包括卵巢腫瘤、子宮腫瘤、乳房腫瘤、子宮內膜腫瘤、胰臟腫瘤、腎腫瘤、肺腫瘤、大腸直腸腫瘤及腦腫瘤。在實施方案中，可用本文提供之免疫結合物或方法治療之癌症包括漿液性及子宮內膜樣上皮性卵巢癌、子宮內膜腺癌、腺癌亞型之非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0036】 「晚期」癌症為因局部侵襲或轉移而已經擴散到起源部位或器官之外的癌症。術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病兩者。「轉移性」癌症係指已經自身體之一部分擴散到身體之另一部分的癌症。「難治性」癌症為即使向癌症患者投與抗腫瘤治療諸如化學療法亦會進展的癌症。難治性癌症之實例為鉑難治性癌症。「復發性」癌症為在對初始療法反應後，在初始部位或在遠處部位已經再生長的癌症。

【0037】 本文所用之「抗體」及相關術語係指完整的免疫球蛋白或其與抗原特異性結合之抗原結合部分。抗原結合部分可藉由重組DNA技術或藉由完整抗體之酶促或化學裂解來產生。抗原結合部分尤其包括Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、域抗體(dAb)及互補決定區(CDR)片段、單鏈抗體(scFv)、嵌合抗體、雙體、三體、四體及含有免疫球蛋白之足以賦予多肽特異性抗原結合之至少一部分的多肽。

【0038】 抗體包括重組產生之抗體及抗原結合部分。抗體包括非人

抗體、嵌合抗體、人源化抗體及全人抗體。抗體包括單特異性抗體及多特異性(例如，雙特異性、三特異性及更高級特異性)抗體。抗體包括四聚體抗體、輕鏈單體、重鏈單體、輕鏈二聚體及重鏈二聚體。抗體包括$F(ab')_2$片段、Fab'片段及Fab片段。抗體包括單域抗體、單價抗體、單鏈抗體、單鏈可變片段(scFv)、駱駝化抗體、親和體、二硫鍵連接之Fv(sdFv)、抗獨特型抗體(抗Id)及微抗體。抗體包括單株群體及多株群體。本文描述了抗FOLR1抗體。

【0039】 如本文所用，術語「單株抗體」係指自基本上同質之抗體群體獲得之抗體，亦即構成群體之各個抗體為相同的及/或結合相同的抗原決定基，除了例如含有天然存在之突變或在單株抗體製劑之生產過程中產生之可能的變體抗體，此類變體通常以微量存在。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之各種單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，修飾語「單株」指示抗體為自基本上同質之抗體群體獲得之特徵，且不應被理解為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製備，該等技術包括但不限於融合瘤方法、重組DNA方法、噬菌體展示方法及利用含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座之轉基因動物之方法，此類方法及用於製備單株抗體之其他示例性方法依本文所述。

【0040】 如本文所用，「抗原決定基」及相關術語係指抗原之被抗原結合蛋白質(例如，被抗體或其抗原結合部分)結合之部分。抗原決定基可包含兩個或更多個抗原之被抗原結合蛋白質結合之部分。抗原決定基可包含抗原之非連續部分或兩個或更多個抗原之非連續部分(例如，在抗原之一級序列中不為連續的，但在抗原之三級及四級結構之背景下，彼此足

夠接近以被抗原結合蛋白質結合之胺基酸殘基)。通常，抗體之可變區，特別為CDR與抗原決定基相互作用。本文描述了結合FOLR1多肽之抗原決定基的抗FOLR1抗體及其抗原結合蛋白質。

【0041】 本文使用之「抗體片段」、「抗體部分」、「抗體之抗原結合片段」或「抗體之抗原結合部分」及其他相關術語係指除完整抗體之外的包含完整抗體之結合完整抗體所結合之抗原的部分之分子。抗體片段之實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$；Fd；及Fv片段，以及dAb；雙體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如，scFv)；含有抗體之足以賦予多肽特異性抗原結合之至少一部分的多肽。抗體之抗原結合部分可藉由重組DNA技術或藉由完整抗體之酶促或化學裂解來產生。抗原結合部分尤其包括Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、域抗體(dAb)及互補決定區(CDR)片段、嵌合抗體、雙體、三體、四體及含有免疫球蛋白之足以賦予抗體片段抗原結合特性之至少一部分的多肽。本文描述了抗FOLR1抗體之抗原結合片段。

【0042】 抗原結合蛋白質可具有例如免疫球蛋白之結構。在一個實施方案中，「免疫球蛋白」係指四聚體分子。各個四聚體分子由兩對相同之多肽鏈組成，各對多肽鏈具有一條「輕」鏈(約25kDa)及一條「重」鏈(約50kDa-70kDa)。各條鏈之N末端定義主要負責抗原識別之約100至110或更多個胺基酸的可變區。各條鏈之羧基端部分定義主要負責效應功能的恆定區。人類輕鏈被分類為κ或λ輕鏈。在實施方案中，輕鏈為κ輕鏈。在實施方案中，輕鏈為λ輕鏈。重鏈分為μ、δ、γ、α或ε重鏈，且分別將抗體之同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區藉由約12個或更多個胺基酸之「J」區連接，其中重鏈亦包括約10

個或更多個胺基酸之「D」區。一般參見Fundamental Immunology第7章(Paul, W.編輯, 第2版 Raven Press, N.Y. (1989))(出於所有目的以引用方式全文併入本文)。各個輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點，使得完整的免疫球蛋白具有兩個抗原結合位點。在一個實施方案中，抗原結合蛋白質可為具有不同於四聚體免疫球蛋白分子但仍結合目標抗原或結合兩個或更多個目標抗原之結構的合成分子。例如，合成之抗原結合蛋白質可包含抗體片段、1-6或更多條多肽鏈、多肽之不對稱組裝體或其他合成分子。術語「可變重鏈」、「V_H」或「VH」係指免疫球蛋白重鏈之可變區，包括Fv、scFv、dsFv或Fab；而術語「可變輕鏈」、「V_L」或「VL」係指免疫球蛋白輕鏈之可變區，包括Fv、scFv、dsFv或Fab。「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈之參與抗體與抗原之結合的域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變域(分別為VH及VL)通常具有相似的結構，其中各個域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如，Kindt等人 Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。)單個VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用VH或VL域自結合抗原之抗體中分離結合特定抗原之抗體，以分別篩選互補的VL或VH域之庫。參見例如，Portolano等人, J. Immunol., 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。本文描述了與FOLR1特異性結合之具有免疫球蛋白樣特性之抗原結合蛋白質。

【0043】 抗體功能片段之實例包括但不限於完整抗體分子、抗體片段，諸如Fv、單鏈Fv (scFv)、互補決定區(CDR)、VL (輕鏈可變區)、VH (重鏈可變區)、Fab、F(ab)2'以及其或能夠結合目標抗原之免疫球蛋白肽之任何其他功能部分之任何組合(參見例如，FUNDAMENTAL

IMMUNOLOGY (Paul編, 第4版, 2001)。如熟習此項技術者所理解，各種抗體片段可藉由多種方法獲得，例如用酶諸如胃蛋白酶消化完整的抗體；或從頭合成獲得。抗體片段通常藉由化學方法或藉由使用重組DNA方法從頭合成。因此，如本文所用，術語「抗體」包括藉由修飾整個抗體而產生之抗體片段，或使用重組DNA方法從頭合成之抗體片段(例如單鏈Fv)，或使用噬菌體展示庫鑑定之抗體片段(參見例如McCafferty等人, (1990) *Nature* 348:552)。術語「抗體」亦包括二價或雙特異性分子、雙體、三體及四體。二價及雙特異性分子描述於例如Kostelny等人(1992) *J. Immunol.* 148:1547, Pack and Pluckthun (1992) *Biochemistry* 31:1579，Hollinger等人(1993), *PNAS. USA* 90:6444，Gruber等人(1994) *J Immunol.* 152:5368，Zhu等人(1997) *Protein Sci.* 6:781，Hu等人(1996) *Cancer Res.* 56:3055，Adams等人(1993) *Cancer Res.* 53:4026以及McCartney等人(1995) *Protein Eng.* 8:301。

【0044】本文所用之術語「抗原結合蛋白質」、「抗原結合域」、「抗原結合區」或「抗原結合位點」以及相關術語係指包含與抗原結合之部分及視情況選用之支架或構架部分之蛋白質，該支架或構架部分允許抗原結合部分採取促進抗原結合蛋白質與抗原結合之構象。抗原結合蛋白質之實例包括抗體、抗體片段(例如，抗體之抗原結合部分)、抗體衍生物及抗體類似物。抗原結合蛋白質可包含例如具有移植之CDR或CDR衍生物的替代之蛋白質支架或人工支架。此類支架包括但不限於包含引入之突變以例如穩定抗原結合蛋白質之三維結構的抗體源性支架，以及包含例如生物相容性聚合物之完全合成的支架。參見例如，Korndorfer等人, 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 第53卷第1期:121-

129；Roque等人, 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654。此外，可使用肽抗體模擬物(「PAM」)，以及利用纖連蛋白組分作為支架之基於抗體模擬物之支架。本文描述了結合FOLR1之抗原結合蛋白質。

【0045】 在一個實施方案中，解離常數(K_D)可使用BIACORE表面電漿共振(SPR)測定法來量測。表面電漿共振係指一種光學現象，其允許藉由例如使用BIACORE系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare，Piscataway, NJ)偵測生物感測器基質內蛋白質濃度之變化來分析即時相互作用。

【0046】 如本說明書通篇所用，關於抗FOLR1抗原結合蛋白質之「特異性結合」意指抗原結合蛋白質結合人FOLR1 (h FOLR1)，而不與其他人類蛋白質結合或與其他人類蛋白質結合不明顯。然而，該術語不排除本發明之抗原結合蛋白質亦可與其他形式之FOLR1例如靈長類FOLR1交叉反應的事實。在實施方案中，若抗體以10^{-5}M或更低，或10^{-6}M或更低，或10^{-7}M或更低，或10^{-8}M或更低，或10^{-9}M或更低，或10^{-10}M或更低之解離常數K_D結合抗原，則抗體特異性結合目標抗原。

【0047】 除非另有說明，否則如本文所用，術語「FOLR1」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然FOLR1，該脊椎動物來源包括哺乳動物諸如靈長類(例如，人類、食蟹猴(cyno))及嚙齒類(例如，小鼠及大鼠)。FOLR1亦稱為「人類葉酸受體1」、「葉酸受體α (FR-α)」及「FRα」。FOLR1為一種能夠結合葉酸及其衍生物之單鏈膜蛋白質。該術語涵蓋「全長」未加工之FOLR1以及由於在細胞中進行加工而產生之任何形式的FOLR1。該術語還涵蓋FOLR1之天然存在的變體，例如剪接變體、等位變體及同功異型物。人類FOLR 1序列為已知的，且包括例如在

UniProtKB寄存號P 15328公開可獲得之序列(包括同功異型物)。示例性人類FOLR1蛋白質之胺基酸序列如SEQ ID NO: 9所示。

【0048】 術語「表現FOLR1之癌症」係指包含在細胞之表面上表現FOLR之細胞的癌症。

【0049】 術語FOLR1在特定腫瘤、組織或細胞樣品中之「增加的表現」或「過表現」係指FOLR 1 (FOLR1多肽或編碼此類多肽之核酸)以高於相同類型或起源之健康或非患病(天然、野生型)組織或細胞中存在之水平存在。這種增加的表現或過表現可因例如突變、基因擴增、轉錄增加、轉譯增加或蛋白質穩定性增加引起。

【0050】 術語「抗FOLR1抗體」及「結合FOLR1之抗體」係指能夠以足夠的親和力結合FOLR1之抗體，使得該抗體可用作靶向FOLR1之治療劑。在一個實施方案中，如例如藉由放射性免疫測定(RIA)所量測，抗FOLR1抗體與不相關的非FOLR1蛋白質之結合程度小於該抗體與FOLR1之結合的約10%。在某些實施方案中，結合FOLR1之抗體的解離常數(Kd)≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤5nM、≤4nM、≤3nM、≤2nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM (例如，10^{-8}M或更小，例如10^{-8}M至10^{-13}M，例如10^{-9}M至10^{-13}M)。在某些實施方案中，抗FOLR1抗體結合在來自不同物種之FOLR1中保守的FOLR1抗原決定基。

【0051】 本文所用之術語「嵌合抗體」及相關術語係指含有來自第一抗體之一或多個區的抗體及來自一或多種其他抗體之一或多個區的抗體。在一個實施方案中，CDR中之一或多個CDR源自人類抗體。在另一個實施方案中，CDR中之所有CDR均源自人類抗體。在另一個實施方案中，來自一種以上人類抗體之CDR在嵌合抗體中混合且匹配。例如，嵌合

抗體可包含來自第一人類抗體之輕鏈的CDR1、來自第二人類抗體之輕鏈的CDR2及CDR3以及來自第三抗體之重鏈的CDR。在另一個實例中，CDR來源於不同的物種諸如人類及小鼠，或人類及兔子，或人類及山羊。熟習此項技術者將理解，其他組合亦為可能的。

【0052】 此外，構架區可源自相同抗體中之一種抗體，源自一或多種不同抗體諸如人類抗體，或源自人源化抗體。在嵌合抗體之一個實例中，重鏈及/或輕鏈之一部分與來自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體相同、同源或源自該抗體，而鏈之其餘部分與來自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體相同、同源或源自該抗體。亦包括表現出期望的生物活性(亦即，特異性結合目標抗原之能力)之此類抗體之片段。嵌合抗體可由本文所描述之抗FOLR1抗體中之任何抗體的部分製備。

【0053】 「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區之彼等生物學活性，其隨抗體同型不同而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如，B細胞受體)之下調；以及B細胞活化。

【0054】 如本文所用，術語「Fc」或「Fc區」係指抗體重鏈恆定區之在鉸鏈區中或之後開始且在重鏈之C末端處結束的部分。Fc區包含CH及CH3區之至少一部分，且可包含或不包含鉸鏈區之一部分。各自攜帶半個Fc區之兩條多肽鏈可二聚化以形成Fc區。Fc區可結合Fc細胞表面受體及免疫補體系統之一些蛋白質。Fc區表現出效應功能，該效應功能包括補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性吞噬作用(ADP)、調理作用及/或細胞結合中之任何一種活性或

者兩種或多種活性之任何組合。Fc區可結合Fc受體，該受體包括FcγRI (例如，CD64)、FcγRII (例如，CD32)及/或FcγRIII (例如，CD16a)。

【0055】「人源化抗體」係指具有藉由一或多個胺基酸取代、缺失及/或添加而不同於來自非人類物種抗體序列之抗體，使得當向人類個體投與人源化抗體時，與非人類物種抗體相比，人源化抗體不太可能誘導免疫應答，及/或誘導不太嚴重的免疫應答。在一個實施方案中，非人類物種抗體之重鏈及/或輕鏈之構架及恆定域中的某些胺基酸突變以產生人源化抗體。在另一個實施方案中，來自人類抗體之恆定域與非人類物種之可變域融合。在另一個實施方案中，當向人類個體投與非人類抗體時，將非人類抗體之一或多個CDR序列中的一或多個胺基酸殘基改變以降低非人類抗體之可能的免疫原性，其中改變的胺基酸殘基對於抗體與其抗原之免疫特異性結合不為關鍵的，或者對胺基酸序列所作出之改變為保守性改變，使得人源化抗體與抗原之結合不比非人類抗體與抗原之結合顯著更差。如何製備人源化抗體之實例可見於美國專利6,054,297、5,886,152及5,877,293中。

【0056】術語「人類抗體」係指具有源自人類免疫球蛋白序列之一或多個可變區及恆定區的抗體。在一個實施方案中，所有可變域及恆定域均源自人類免疫球蛋白序列(例如，完全人類抗體)。此等抗體可以多種方式製備，製備方式之實例描述如下：包括藉由重組方法學或藉由用所關注抗原免疫小鼠，該小鼠經遺傳修飾以表現源自人類重鏈及/或輕鏈編碼基因之抗體。本文描述了完全人類抗FOLR1抗體及其抗原結合蛋白質。人類抗體之此定義明確排除了包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。

【0057】術語「分離的」意指「用人工」自其天然狀態改變，已經

自其原始環境改變或移除，或兩者。當術語「分離的」應用於核酸或蛋白質時，表示核酸或蛋白質基本上不含在天然狀態下與其締合之其他細胞組分。例如，核酸或蛋白質可為同質狀態，且可為乾燥的或水溶液。純度及同質性通常使用分析化學技術諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳、高效液相層析或質譜來確定。作為製劑中存在之主要物質的蛋白質為基本上純化的。例如，天然存在於活生物體中之聚核苷酸或多肽不為「分離的」，但自其天然狀態之共存物質中分離之相同聚核苷酸或多肽為「分離的」，包括但不限於當將此類聚核苷酸或多肽引回到細胞中時，即使該細胞與分離該聚核苷酸或多肽之細胞為相同的物種或類型。

【0058】「CDR」被定義為抗體之互補決定區胺基酸序列，其為免疫球蛋白重鏈及輕鏈之高變域。在免疫球蛋白之可變部分中存在三個重鏈及三個輕鏈CDR（或CDR區）。因此，如本文所用，「CDR」可指所有三個重鏈CDR或所有三個輕鏈CDR（或所有重鏈及所有輕鏈CDR兩者，若合適的話）。

【0059】CDR為抗體與抗原或抗原決定基之結合提供大部分接觸殘基。本發明之所關注CDR源自供體抗體可變重鏈及輕鏈序列，且包括天然存在之CDR的類似物，該等類似物亦共有或保留與其所源自之供體抗體相同的抗原結合特異性及/或中和能力。

【0060】抗體之CDR序列可藉由Kabat編號系統確定(Kabat等人; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)；替代地此等序列可使用Chothia編號系統(Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273, 927-948)、接觸定義方法(MacCallum R. M.、Martin A. C. R.及Thornton J. M (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745)或熟習此項技術

者已知之用於對抗體中之殘基編號且確定CDR之任何其他成熟方法確定。

【0061】 熟習此項技術者可用之CDR序列之其他編號規則包括「AbM」(University of Bath)及「接觸」(University College London)方法。使用Kabat、Chothia、AbM及接觸方法中之至少兩種方法可確定最小重疊區，以提供「最小結合單位」。最小結合單位可為CDR之子部分。

【0062】 「親和力」係指分子(例如，抗體)之單個結合位點與其結合搭配物(例如，抗原)之間非共價相互作用之總和的強度。除非另有說明，否則如本文所用，「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體及抗原)成員之間1:1相互作用的內在結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力通常可由解離常數(Kd)表示。親和力可藉由此項技術已知之習知方法來測定，包括本文所描述之方法。下文描述了用於量測結合親和力之具體說明性及示例性實施方案。

【0063】 「親和力成熟」抗體係指在一或多個高變區(HVR)中具有一或多個變化之抗體，與不具有此類變化之親本抗體相比，此類變化導致抗體對抗原之親和力的提高。

【0064】 如本文所用，術語「變體」多肽及多肽之「變體」係指包含以下胺基酸序列之多肽：相對於參考多肽序列，該胺基酸序列具有插入、取代到胺基酸序列中和/或自胺基酸序列中缺失之一或多個胺基酸殘基。多肽變體包括融合蛋白質。以相同的方式，變體聚核苷酸包含如下核苷酸序列，相對於另一聚核苷酸序列，該核苷酸序列具有插入、取代到核苷酸序列中和/或自核苷酸序列中缺失之一或多個核苷酸。聚核苷酸變體包括融合聚核苷酸。

【0065】 如本文所用，術語「域」係指摺疊蛋白質結構，其具有獨

立於蛋白質之其餘部分的三級結構。通常，域負責蛋白質之離散功能特性，且在許多情況下可添加、移除或轉移到其他蛋白質，而不損失蛋白質之其餘部分的功能及/或域的功能。「抗體單可變域」為包含抗體可變域之特徵性序列的摺疊多肽域。因此，其包括完整的抗體可變域及修飾的可變域(例如，其中一或多個環已經被非抗體可變域特徵性之序列所替代)；或者已經被截短或者包含N末端或C末端延伸之抗體可變域；以及至少保留全長域之結合活性及特異性之可變域的摺疊片段。

【0066】 如本文所用，術語「細胞毒性劑」或「有效載荷」係指抑制或防止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素(例如，^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如，甲胺喋呤、阿黴素、長春花生物鹼(長春新鹼、長春鹼、依託泊苷)、多柔比星、美法侖、絲裂黴素C、苯丁酸氮芥、道諾黴素或其他嵌合劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如溶核酶；抗生素；毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變體；以及下面揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0067】 「化療劑」為可用於治療癌症之化合物。化療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸鹽，諸如白消安、英丙舒凡及哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯并多巴、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)及脲多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；多聚乙醯(acetogenin)(特別為布拉他辛及布拉他辛酮)；δ-9-四氫大麻酚(屈大麻酚，MARINOL®)；β-拉帕

醌；拉帕醇；秋水仙素；樺木酸(betulinic)；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼、東莨菪素及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚抑素；卡利斯他汀；CC-1065(包括其阿多來新、卡折來新及比折來新合成類似物)；鬼臼毒素；鬼臼酸；替尼泊苷；念珠藻素(特別為念珠藻素1及念珠藻素8)；海兔毒素；澳瑞他汀；多司他汀；倍癌黴素(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；五加素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素；氮芥(nitrogen mustard)，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺、氮芥(mechlorethamine)、鹽酸甲氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖、新恩比興、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、烏拉莫司汀(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素諸如烯二炔抗生素(例如，加利車黴素，特別為加利車黴素γ1I及加利車黴素ωI1(參見例如，Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994))；達內黴素，包括達內黴素A；埃斯培拉黴素；以及新製癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團(chromoprotein enediyne antiobiotic chromophores)、阿克拉黴素、放線菌素、氨茴黴素、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素C、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素、嗜癌黴素、色黴素、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素、地托比星、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(包括嗎啉代多柔比星、氰基嗎啉代多柔比

星、2-吡咯啉-多柔比星及脫氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素、絲裂黴素諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星、鏈黴黑素、鏈脲黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝藥，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟、阿糖胞苷、二脫氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如氨魯米特(aminoglutethimide)、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；亞絲醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明(lonidainine)；美登醇，諸如美登素及安絲菌素(ansamitocins)；米托胍腙(mitoguazone;)；米托蒽醌(mitoxantrone)；單哌潘生丁(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索

蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS Natural Products，Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(特別為T-2毒素、疣孢菌素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；噻替派(thiotepa)；紫杉烷，例如紫杉醇(TAXOL®；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton, N.J.)、不含Cremophor之ABRAXANETM、紫杉醇之白蛋白改造之奈米顆粒製劑(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg, Illinois)及多烯紫杉醇(docetaxel)(TAXOTERE®；Rhône-Poulenc Rorer，Antony, France)；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫代鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼(VELBAN®)；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(ONCOVIN®)；奧沙利鉑；亞葉酸(leucovorin)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；米托蒽醌(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；伊班膦酸(ibandronate)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類維生素A (retinoid)諸如視黃酸；卡培他濱(XELODA®)；上述物質中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述物質中兩者或多者之組合，諸如CHOP，環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及潑尼松龍之聯合療法

的縮寫；CVP，環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松龍之聯合療法的縮寫；以及FOLFOX，利用奧沙利鉑(ELOXATINTM)與5-FU及亞葉酸組合之治療方案的縮寫。

【0068】「抗體藥物結合物」或「ADC」為與一或多種異源分子(包括但不限於細胞毒性劑)結合之抗體。抗體可為本文所描述之任何抗體。細胞毒性劑可為本文所描述之任何細胞毒性劑。抗體可藉由共價鍵與細胞毒性劑直接連接，或者抗體可藉由連接子與細胞毒性劑間接連接。通常，連接子與抗體共價鍵合且亦與細胞毒性劑共價鍵合。此類連接子可為可裂解連接子，例如，在某些pH條件下可裂解(pH敏感型連接子)，可被蛋白酶裂解(蛋白酶敏感型連接子)，或者可在麩胱甘肽之存在下裂解(麩胱甘肽敏感型連接子)。在一些實例中，連接子包含蛋白酶裂解位點，該蛋白酶裂解位點可含有可被合適的蛋白酶識別及/或裂解之2-5個胺基酸殘基。此類肽可包含天然存在之胺基酸殘基、非天然存在之胺基酸殘基或其組合。在一個實例中，肽連接子可為二肽連接子。實例包括纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)連接子、苯丙胺酸-離胺酸(phe-lys)連接子或馬來醯亞胺基己酸-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲基氧基羰基(vc)連接子。替代地，連接子可為不可裂解的，例如包含視情況經取代之烷烴或硫醚之連接子。在一些實例中，連接子可包含可與抗體形成共價鍵之官能基。示例性官能基包括但不限於馬來醯亞胺基團、碘乙醯胺基團、乙烯基碸基團、丙烯酸酯基團、丙烯醯胺基團、丙烯腈基團或甲基丙烯酸酯基團。術語「抗體藥物結合物」或「ADC」係指其中至少一種細胞毒性劑為治療部分諸如藥物之結合物。

【0069】如本文所用，術語「結合的」當涉及兩個部分時，意指該

兩個部分為鍵合的，其中連接該兩個部分之一個鍵或多個鍵可為共價的或非共價的。在實施方案中，該兩個部分彼此(例如，直接或藉由共價鍵合之中間體)共價鍵合。在實施方案中，該兩個部分為非共價鍵合的(例如，藉由離子鍵、范德華鍵/相互作用、氫鍵、極性鍵或其組合或混合)。

【0070】「個體(individual)」或「個體(subject)」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴化動物(例如，奶牛、綿羊、貓、犬及馬)、靈長類(例如，人類及非人類靈長類諸如猴)、兔及嚙齒類(例如，小鼠及大鼠)。在某些實施方案中，個體或個體為人類。在某些實施方案中，個體為成人、青少年、兒童或嬰兒。在一些實施方案中，術語「個體」或「患者」旨在與「個體」可互換使用。

【0071】關於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」被定義為在比對序列且在必要時引入間隙以實現最大百分比序列一致性之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比。為了確定胺基酸序列一致性百分比之比對可以熟習此項技術者已知之多種方式實現，例如，藉助於Smith及Waterman, 1981, Ads App. Math. 2, 482之局部同源性演算法，藉助於Needleman及Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48, 443之局部同源性演算法，藉助於Pearson及Lipman, 1988, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 88, 2444之相似性搜尋演算法，或藉助於使用該等演算法之電腦程式(例如，EMBOSS Needle或EMBOSS Water，可獲自www.ebi.ac.uk/Tools/psa/)。熟習此項技術者可決定用於比對序列之適當參數，包括在被比較之序列之全長上實現最大比對所需之任何演算法。如本文所用，「序列一致性百分比」或「百分比(%)[序列]一致性」藉由在由兩個序列之間之局部比對之長度限定的比較窗口上比較兩個最佳局部比

對之序列來確定。(亦可認為此為同源性百分比或「百分比(%)同源性」。)與參考序列相比，比較窗中之胺基酸序列可包含添加或缺失(例如，間隙或懸垂(overhang))以用於兩個序列之最佳比對。兩個序列之間的局部比對僅包括各個序列之根據取決於用於進行比對之演算法(例如，EMBOSS Water)之標準認為充分相似的區段。「相同」或「一致性」百分比係指兩個或更多個序列或子序列為相同的或具有指定百分比之相同胺基酸殘基或核苷酸(亦即，當在比較窗口或指定區上進行最大對應性比較及比對時，在指定區上約60%一致性，較佳65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的一致性)。一致性百分比藉由確定在兩個序列中出現相同核酸鹼基或胺基酸殘基之位置數以產生匹配位置數，將匹配位置數除以比較窗口中之位置總數，且將結果乘以100來計算。用於比較之序列的最佳比對可藉由Smith及Waterman (Add. APL. Math. 2:482, 1981)之局部同源性演算法，藉由Needleman及Wunsch (J. Mol. Biol. 48:443, 1970)之全局同源性比對演算法，藉由Pearson及Lipman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, 1988)之相似性搜尋方法，或藉由檢查進行。作為另外的實例，可使用GAP及BESTFIT來確定已鑑定用於比較之兩個序列之最佳比對。通常，使用間隙權重之預設值5.00及間隙權重長度之預設值0.30。

【0072】 可使用數學演算法實現序列之比較及兩個多肽序列之間或兩個聚核苷酸序列之間的一致性百分比之確定。例如，兩個多肽或兩個聚核苷酸序列之「百分比一致性」或「百分比同源性」可藉由使用GAP電腦程式(GCG Wisconsin軟體包之一部分，10.3版(Accelrys，San Diego, Calif.))，使用預設參數比較序列來確定。關於測試序列之表述諸如「包

含與Y具有至少X%一致性之序列」意指，當與依上所述之序列Y進行比對時，測試序列包含與Y之殘基具有至少X%一致性的殘基。

【0073】 在一個實施方案中，測試抗體之胺基酸序列可與構成本文所描述之多特異性抗原結合蛋白質複合物之多肽的胺基酸序列中之任何胺基酸序列相似但不相同。測試抗體與多肽之間的相似性可為與構成本文所描述之多特異性抗原結合蛋白質複合物之多肽中的任何多肽具有至少95%，或至少96%一致性，或至少97%一致性，或至少98%一致性，或至少99%一致性。在一個實施方案中，相似的多肽可在重鏈及/或輕鏈內含有胺基酸取代。在一個實施方案中，胺基酸取代包括一或多個保守胺基酸取代。「保守胺基酸取代」為其中胺基酸殘基經具有相似化學特性(例如，電荷或疏水性)之側鏈(R基團)的另一個胺基酸殘基取代之胺基酸取代。一般而言，保守胺基酸取代基本上不改變蛋白質之功能特性。在兩個或更多個胺基酸序列藉由保守取代而彼此不同之情況下，可向上調整百分比序列一致性或相似性程度以校正經取代的保守性質。用於進行此種調整之方法為熟習此項技術者眾所周知的。參見例如，Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331，該文獻以引用方式全文併入本文。具有相似化學特性之側鏈的胺基酸之基團的實例包括(1)脂族側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；(2)脂族羥基側鏈：絲胺酸及蘇胺酸；(3)含醯胺側鏈：天冬醯胺及麩醯胺酸；(4)芳族側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；(6)酸性側鏈：天冬胺酸及麩胺酸，以及(7)含硫側鏈：半胱胺酸及甲硫胺酸。

【0074】 抗體可自諸如血清或血漿之來源獲得，此等來源含有具有不同抗原特異性之免疫球蛋白。若使此類抗體經受親和純化，則可富集具

有特定抗原特異性之抗體。抗體之此類富集製劑通常由少於約10%之對特定抗原具有特異性結合活性之抗體製成。使此等製劑經受幾輪親和純化可增加對抗原具有特異性結合活性之抗體的比例。以此方式製備之抗體通常被稱為「單特異性的」。單特異性抗體製劑可由約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或99.9%之對特定抗原具有特異性結合活性之抗體製成。抗體可使用依下所述之重組核酸技術來產生。

【0075】 如本文所用，術語「載體」係指能夠繁殖與其連接之另一個核酸之核酸分子。該術語包括作為自我複製核酸結構之載體以及整合到已將其引入之宿主細胞之基因體中的載體。某些載體能夠指導與其可操作連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0076】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用，且係指其中已引入外源核酸之細胞，包括此類細胞之後代。宿主細胞包括「轉化體」及「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生之後代，而不考慮傳代次數。後代在核酸內容上可能與親本細胞不完全相同，而是可以含有突變。本文中包括與在原始轉化細胞中篩選或選擇之具有相同功能或生物學活性之突變體後代。

【0077】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意指包括用相對無毒之酸或鹼製備之活性化合物的鹽，此取決於本文所描述之化合物上存在之特定取代基。當本發明之化合物含有相對酸性之官能基時，鹼加成鹽可藉由使中性形式之此類化合物與足量之期望的純的鹼接觸或在合適之惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺或鎂鹽或類似的鹽。當本發明之化合物含有相對鹼性的官能基時，酸加

成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足量之期望的純的酸接觸或在合適之惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似酸之彼等，以及衍生自相對無毒之有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸及其類似酸之鹽。亦包括胺基酸之鹽諸如精胺酸鹽及其類似者，以及有機酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸之鹽(參見例如，Berge等人,「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基兩者，該等官能基允許化合物轉化為鹼加成鹽或酸加成鹽。

【0078】 因此，本發明之化合物可作為鹽存在，諸如與醫藥學上可接受之酸之鹽。本發明包括此類鹽。此類鹽之非限制性實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、馬來酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、丙酸鹽、酒石酸鹽(例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、丁二酸鹽、苯甲酸鹽及與胺基酸諸如麩胺酸形成之鹽，以及四級銨鹽(例如碘甲烷、碘乙烷及其類似物)。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

【0079】 化合物之中性形式較佳地藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之母體形式與各種鹽形式之不同之處可在於某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解度不同。

【0080】 除了鹽形式之外，本發明提供了前藥形式之化合物。本文

所描述之化合物之前藥為在生理條件下容易發生化學變化以提供本發明之化合物的彼等化合物。本文所描述之化合物之前藥可在投與後在活體內轉化。另外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中，諸如例如當與合適的酶或化學試劑接觸時轉化為本發明之化合物。

【0081】 本發明之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等同於非溶劑化形式，且涵蓋在本發明之範圍內。本發明之某些化合物可以多種結晶或非晶形形式存在。一般而言，所有物理形式對於本發明所預期之用途都為等同的，且旨在處於本發明之範圍內。

【0082】 「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載體」係指有助於向個體投與活性劑且有助於活性劑被個體吸收，且可包括在本發明之組合物中而不會對患者造成顯著之不良毒理效應的物質。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、生理鹽水溶液、乳酸鹽林格溶液、生理蔗糖、生理葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑、鹽溶液(例如林格溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶及著色劑以及其類似物。此類製劑可被滅菌，且若需要，與不與本發明之化合物有害地反應的輔劑諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳香物質以及其類似物混合。熟習此項技術者將認識到，其他藥物賦形劑亦可用於本發明。

【0083】 術語「醫藥製劑」係指如下製劑，其處於使得包含在其中之活性成分之生物學活性有效之形式，且不含對該配製品所投與之個體具有不可接受之毒性的另外的組分。

【0084】 術語「投與(administering/administered)」及語法變型係指使用熟習此項技術者已知之各種方法及遞送系統中之任一者將藥劑物理引入個體中。本文揭示之製劑的示例性投與途徑包括靜脈內、肌內、皮下、腹膜內、脊髓或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用，片語「非經腸投與」意指除腸內及局部投與之外的投與模式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注以及活體內電穿孔。在一些實施方案中，製劑藉由非經腸途徑，例如口服投與。其他非經腸途徑包括局部、表皮或黏膜投與途徑，例如鼻內、陰道、直腸、舌下或局部投與。投與亦可例如進行一次、多次及/或在一或多個延長之時間段內進行。

【0085】 與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)或以任何順序連續投與。組合療法可提供「協同作用」且為「協同增強的」，亦即當一起使用活性成分時所達到之效果大於單獨使用化合物所產生之效果之和。當活性成分滿足以下條件時可獲得協同增強效果：(1)以組合之單位劑量製劑共同配製且同時投與或同時遞送；(2)作為單獨之製劑連續地、交替地或平行地遞送；或(3)藉由一些其他方案。當在交替療法中遞送時，當例如藉由在單獨的注射器中之不同注射來依序投與或依序遞送化合物時，可獲得協同增強效果。協同增強組合產生之效果大於組合中單獨組分之累加效果。

【0086】 藥劑例如藥物製劑之「有效量」係指在所需劑量及時間段內有效實現期望的治療或預防結果之量。

【0087】 本文所用之縮寫具有其在化學及生物學領域內之習知含義。本文所描述之化學結構及化學式為根據化學領域已知之化學價的標準規則構築的。

【0088】 本發明之化合物之描述受限於熟習此項技術者已知之化學鍵合原理。因此，當基團可能被多個取代基中之一或多個取代基取代時，選擇此類取代基以便符合化學鍵合之原理且提供不為固有不穩定的及/或一般熟習此項技術者已知在環境條件下諸如水性、中性及幾種已知之生理條件下可能不穩定的化合物。例如，按照熟習此項技術者已知之化學鍵合原理，雜環烷基或雜芳基藉由環雜原子與分子之其餘部分連接，從而避免固有不穩定之化合物。

【0089】 在取代基基團由其習知化學式指定，自左至右書寫之情況下，它們同樣涵蓋自右至左書寫結構所得到之化學上相同的取代基，例如-CH_2O-等同於-OCH_2-。

【0090】 術語「醣類」意指碳水化合物(或糖)。在實施方案中，醣類為單醣。在實施方案中，醣類為多醣。醣類之最基本單元為碳水化合物單體。其通式為$C_nH_{2n}O_n$。術語「醣類衍生物」意指已經用除羥基基團之外的取代基修飾之糖分子。實例包括葡基胺、磷酸糖及糖酯。其他醣類衍生物包括例如β-D-葡糖醛酸基、D-半乳糖基及D-葡糖基。

【0091】 術語「帶電基團」意指帶有正或負電荷之化學基團，諸如例如磷酸根、膦酸根、硫酸根、磺酸根、硝酸根、羧酸根、碳酸根等。在一些實施方案中，帶電基團在至少一個pH在5-9範圍內之水溶液中至少50%離子化。在一些實施方案中，帶電基團為陰離子帶電基團。

【0092】 除非另有說明，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基

之一部分意指直鏈(亦即，非支鏈)或支鏈碳鏈(或碳)或其組合，其可為完全飽和的、單不飽和的或多不飽和的，且可包括單價、二價及多價基團。烷基可包含指定數量之碳(例如，C_1-C_{10}意指一至十個碳)。烷基為未環化之鏈。飽和烴基團之實例包括但不限於諸如以下之基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似基團之同系物及異構體。不飽和烷基基團為具有一或多個雙鍵或三鍵之基團。不飽和烷基基團之實例包括但不限於乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-及3-丙炔基、3-丁炔基以及更高級的同系物及異構體。烷氧基為藉由氧連接子(-O-)與分子之其餘部分連接的烷基。烷基部分可為烯基部分。烷基部分可為炔基部分。烷基部分可為完全飽和的。烯基除了包括一或多個雙鍵之外，亦可包括多於一個雙鍵及/或一或多個三鍵。炔基除了包括一或多個三鍵之外，亦可包括多於一個三鍵及/或一或多個雙鍵。

【0093】 除非另有說明，否則術語「伸烷基」本身或作為另一取代基之一部分意指衍生自烷基之二價基團，例如但不限於-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。通常，烷基(或伸烷基)基團具有1至24個碳原子，其中具有10個或更少碳原子之彼等基團在本文為較佳的。「低級烷基」或「低級伸烷基」為通常具有八個或更少碳原子之短鏈烷基或伸烷基基團。除非另有說明，否則術語「伸烯基」本身或作為另一取代基之一部分意指衍生自烯烴之二價基團。

【0094】 除非另有說明，否則術語「雜烷基」本身或與另一術語組合意指穩定之直鏈或支鏈或其任何組合，包括至少一個碳原子及至少一個

雜原子(例如，O、N、P、Si或S)，且其中氮及硫原子可視情況氧化，且氮雜原子可視情況四級銨化。雜原子(例如，O、N、S、Si或P)可位於雜烷基基團之任何內部位置或位於烷基基團與分子之其餘部分連接之位置。雜烷基為未環化之鏈。實例包括但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH_2-CH_3$及-CN。至多兩個或三個雜原子可為連續的，諸如例如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。雜烷基部分可包含一個雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包含兩個視情況選用之不同雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包含三個視情況選用之不同雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包含四個視情況選用之不同雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包含五個視情況選用之不同雜原子(例如O、N、S、Si或P)。雜烷基部分可包含至多8個視情況選用之不同雜原子(例如O、N、S、Si或P)。除非另有說明，否則術語「雜烯基」本身或與另一術語組合意指包含至少一個雙鍵之雜烷基。雜烯基除了包含一或多個雙鍵之外，亦可視情況包含多於一個雙鍵及/或一或多個三鍵。除非另有說明，否則術語「雜炔基」本身或與另一術語組合意指包含至少一個三鍵之雜烷基。雜炔基除了包含一或多個三鍵之外，亦可視情況包含多於一個三鍵及/或一或多個雙鍵。

【0095】 類似地，除非另有說明，否則術語「伸雜烷基」本身或作為另一取代基之一部分意指衍生自雜烷基之二價基團，例如但不限於-$CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$。對於伸雜烷基基

團，雜原子亦可佔據鏈之一個或兩個末端(例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。此外，對於伸烷基及伸雜烷基連接基團，連接基團之取向不為由書寫連接基團之化學式的方向所暗示的。例如，式-$C(O)_2R'$-表示-$C(O)_2R'$-及-$R'C(O)_2$-兩者。依上所述，本文所用之雜烷基基團包括藉由雜原子與分子之其餘部分連接的彼等基團，諸如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR'、-SR'及/或-SO_2R'。當提及「雜烷基」，接著列舉具體雜烷基基團諸如-NR'R''或其類似基團時，應理解術語雜烷基及-NR'R''不為冗餘的或相互排斥的。相反，列舉具體雜烷基基團以增加清晰度。因此，術語「雜烷基」在本文不應當被解釋為排除特定之雜烷基基團，諸如-NR'R''或其類似基團。

【0096】 除非另有說明，否則術語「環烷基」及「雜環烷基」本身或與其他術語組合分別意指「烷基」及「雜烷基」之環狀形式。環烷基及雜環烷基不為芳族的。另外，對於雜環烷基，雜原子可佔據雜環與分子之其餘部分連接的位置。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基及其類似基團。雜環烷基之實例包括但不限於1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-哌吡基、2-哌吡基及其類似基團。單獨的或作為另一取代基之一部分的「伸環烷基」及「伸雜環烷基」分別意指衍生自環烷基及雜環烷基之二價基團。

【0097】 在實施方案中，術語「環烷基」意指單環、雙環或多環之環烷基環系統。在實施方案中，單環環系統為含有3個至8個碳原子之環狀烴基團，其中此類基團可為飽和或不飽和的，但不為芳族的。在實施方案

中，環烷基基團為完全飽和的。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。雙環環烷基環系統為橋連之單環或稠合之雙環。在實施方案中，橋連之單環含有單環環烷基環，其中單環之兩個非相鄰碳原子藉由在一個及三個額外的碳原子之間的伸烷基橋(亦即，形式為$(CH_2)_w$之橋連基團，其中w為1、2或3)連接。雙環環系統之代表性實例包括但不限於雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷及雙環[4.2.1]壬烷。在實施方案中，稠合之雙環環烷基環系統含有與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基稠合之單環環烷基環。在實施方案中，橋連或稠合之雙環環烷基藉由包含在單環環烷基環內之任何碳原子與母體分子部分連接。在實施方案中，環烷基基團視情況經獨立地為氧基或硫雜之一個或兩個基團取代。在實施方案中，稠合之雙環環烷基為與苯環、5或6員單環環烷基、5或6員單環環烯基、5或6員單環雜環基或5或6員單環雜芳基稠合之5或6員單環環烷基環，其中稠合之雙環環烷基視情況經獨立地為氧基或硫雜之一個或兩個基團取代。在實施方案中，多環環烷基環系統為與以下任一項稠合之單環環烷基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個環系統；或(ii)獨立地選自苯基、雙環芳基、單環或雙環雜芳基、單環或雙環環烷基、單環或雙環環烯基以及單環或雙環雜環基之兩個其他環系統。在實施方案中，多環環烷基藉由包含在基環內之任何碳原子與母體分子部分連接。在實施方案中，多環環烷基環系統為與以下任一項稠合之單環環烷基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個環系統；或(ii)獨立地選自苯基、單環雜芳基、單環環烷

基、單環環烯基及單環雜環基之兩個其他環系統。多環環烷基基團之實例包括但不限於十四氫菲基、全氫吩噻呫-1-基及全氫吩噁 呫-1-基。

【0098】 在實施方案中，環烷基為環烯基。術語「環烯基」根據其通常的普通含義使用。在實施方案中，環烯基為單環、雙環或多環環烯基環系統。在實施方案中，單環環烯基環系統為含有3至8個碳原子之環狀烴基團，其中此類基團為不飽和的(亦即含有至少一個環狀碳碳雙鍵)，但不為芳族的。單環環烯基環系統之實例包括環戊烯基及環己烯基。在實施方案中，雙環環烯基環為橋連之單環或稠合之雙環。在實施方案中，橋連之單環含有單環環烯基環，其中單環之兩個非相鄰碳原子藉由在一個及三個額外之碳原子之間的伸烷基橋(亦即，形式為$(CH_2)_w$之橋連基團，其中w為1、2或3)連接。雙環環烯基之代表性實例包括但不限於降萓烯基及雙環[2.2.2]辛-2-烯基。在實施方案中，稠合之雙環環烯基環系統含有與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基稠合之單環環烯基環。在實施方案中，橋連或稠合之雙環環烯基藉由包含在單環環烯基環內之任何碳原子與母體分子部分連接。在實施方案中，環烯基基團視情況經獨立地為氧基或硫雜之一個或兩個基團取代。在實施方案中，多環環烯基環含有與以下任一項稠合之單環環烯基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個環系統；或(ii)獨立地選自苯基、雙環芳基、單環或雙環雜芳基、單環或雙環環烷基、單環或雙環環烯基以及單環或雙環雜環基之兩個環系統。在實施方案中，多環環烯基藉由包含在基環內之任何碳原子與母體分子部分連接。在實施方案中，多環環烯基環含有與以下任一項稠合之單環環烯基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個

環系統；或(ii)獨立地選自苯基、單環雜芳基、單環環烷基、單環環烯基及單環雜環基之兩個環系統。

【0099】在實施方案中，雜環烷基為雜環基。如本文所用，術語「雜環基」意指單環、雙環或多環雜環。雜環基單環雜環為含有獨立地選自O、N及S之至少一個雜原子的3、4、5、6或7員環，其中環為飽和或不飽和的，但不為芳族的。3或4員環含有選自由O、N及S組成之群的1個雜原子。5員環可含有零個或一個雙鍵以及選自由O、N及S組成之群的一個、兩個或三個雜原子。6或7員環含有零個、一個或兩個雙鍵以及選自由O、N及S組成之群的一個、兩個或三個雜原子。雜環基單環雜環藉由包含在雜環基單環雜環內之任何碳原子或任何氮原子連接到母體分子部分。雜環基單環雜環之代表性實例包括但不限於氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吖丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二氧己環基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫戊環基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、哌喃基、哌啶基、哌嗪基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1-二氧硫代嗎啉基(硫代嗎啉碸)、噻喃基及三噻喃基。雜環基雙環雜環為與苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環或單環雜芳基稠合之單環雜環。雜環基雙環雜環藉由包含在雙環環系統之單環雜環部分內之任何碳原子或任何氮原子與母體分子部分連接。雙環雜環基之代表性實例包括但不限於2,3-二氫苯并呋喃-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-3-基、吲哚-1-基、吲哚-2-基、吲哚-3-基、2,3-二氫苯并噻吩-2-基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫-1H-吲哚基及八氫苯并

呋喃基。在實施方案中，雜環基基團視情況經獨立地為氧基或硫雜之一個或兩個基團取代。在某些實施方案中，雙環雜環基為與苯環、5或6員單環環烷基、5或6員單環環烯基、5或6員單環雜環基或5或6員單環雜芳基稠合之5或6員單環雜環基環，其中雙環雜環基視情況經獨立地為氧基或硫雜之一個或兩個基團取代。多環雜環基環系統為與以下任一項稠合之單環雜環基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個環系統；或(ii)獨立地選自苯基、雙環芳基、單環或雙環雜芳基、單環或雙環環烷基、單環或雙環環烯基以及單環或雙環雜環基之兩個其他環系統。多環雜環基藉由包含在基環內之任何碳原子或氮原子與母體分子部分連接。在實施方案中，多環雜環基環系統為與以下任一項稠合之單環雜環基環(基環)：(i)選自雙環芳基、雙環雜芳基、雙環環烷基、雙環環烯基及雙環雜環基之一個環系統；或(ii)獨立地選自苯基、單環雜芳基、單環環烷基、單環環烯基及單環雜環基之兩個其他環系統。多環雜環基基團之實例包括但不限於10H-吩噻吥-10-基、9,10-二氫吖啶-9-基、9,10-二氫吖啶-10-基、10H-吩噁吥-10-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜卓-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-g]異喹啉-2-基、12H-苯并[b]吩噁 吥-12-基及十二氫-1H-咔唑-9-基。

【0100】 除非另有說明，否則術語「鹵」或「鹵素」本身或作為另一取代基之一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外，術語諸如「鹵代烷基」旨在包括單鹵代烷基及多鹵代烷基。例如，術語「鹵代(C_1-C_4)烷基」包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0101】 除非另有說明，否則術語「醯基」意指-C(O)R，其中R為

經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0102】 除非另有說明，否則術語「芳基」意指多不飽和的芳族烴取代基，其可為單環或稠合在一起(亦即稠環芳基)或共價連接之多環(較佳地1至3個環)。稠環芳基係指稠合在一起之多個環，其中稠環中之至少一個環為芳基環。術語「雜芳基」係指含有至少一個雜原子諸如N、O或S之芳基基團(或環)，其中氮原子及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。因此，術語「雜芳基」包括稠環雜芳基基團(亦即，稠合在一起之多個環，其中稠環中之至少一個環為芳族雜環)。5,6-稠環伸雜芳基係指稠合在一起之兩個環，其中一個環具有5個成員，且另一個環具有6個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。同樣，6,6-稠環伸雜芳基係指稠合在一起之兩個環，其中一個環具有6個成員，且另一個環具有6個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。且，6,5-稠環伸雜芳基係指稠合在一起之兩個環，其中一個環具有6個成員，且另一個環具有5個成員，且其中至少一個環為雜芳基環。雜芳基基團可藉由碳或雜原子與分子之其餘部分連接。芳基及雜芳基基團之非限制性實例包括苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、噠咿基、三咿基、嘧啶基、咪唑基、吡咿基、嘌呤基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、異苯并呋喃基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、異喹啉基、喹噁基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡咿基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑

基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹噁啉基、5-喹噁啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。上述芳基及雜芳基環系統中之各者的取代基選自下文所述之可接受的取代基。單獨的或作為另一取代基之一部分的「伸芳基」及「伸雜芳基」分別意指衍生自芳基及雜芳基之二價基團。雜芳基基團取代基可為-O-鍵合到環雜原子氮。

【0103】 稠環雜環烷基-芳基為芳基稠合到雜環烷基。稠環雜環烷基-雜芳基為雜芳基稠合到雜環烷基。稠環雜環烷基-環烷基為雜環烷基稠合到環烷基。稠環雜環烷基-雜環烷基為雜環烷基稠合到另一個雜環烷基。稠環雜環烷基-芳基、稠環雜環烷基-雜芳基、稠環雜環烷基-環烷基或稠環雜環烷基-雜環烷基可各自獨立地為未經取代的或者被本文所描述之取代基中之一或多個取代基取代。

【0104】 螺環為兩個或更多個環，其中相鄰之環藉由單個原子連接。螺環內之各個環可以相同或不同。螺環中之各個環可為經取代或未經取代的，且可具有與一組螺環中之其他各個環不同的取代基。螺環內各個環之可能的取代基為在不為螺環之一部分時之同一環的可能的取代基(例如，環烷基或雜環烷基環之取代基)。螺環可為經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基或經取代或未經取代之伸雜環烷基，且螺環基團內之各個環可為剛剛前面列出之任何環，包括具有一種類型之所有環(例如，所有環都為經取代之伸雜環烷基，其中各個環可為相同或不同的經取代之伸雜環烷基)。當提及螺環

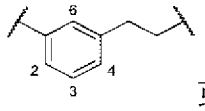
環系統時，雜環螺環意指其中至少一個環為雜環且其中各個環可為不同的環之螺環。當提及螺環環系統時，經取代之螺環意指至少一個環被取代，且各個取代基可視情況不同。

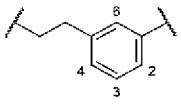
【0105】 符號「～」(波形線)表示化學部分與分子或化學式之其餘部分的連接點。

【0106】 如本文所用，術語「側氧基」意指雙鍵鍵合到碳原子之氧。

【0107】 如本文所用，術語「烷基磺醯基」意指具有式-S(O_2)-R'之部分，其中R'為如上定義之經取代或未經取代之烷基基團。R'可具有特定之碳原子數(例如，「C_1-C_4烷基磺醯基」)。

【0108】 術語「烷基伸芳基」為共價鍵合到伸烷基部分之伸芳基部分(在本文亦稱為伸烷基連接子)。在實施方案中，烷基伸芳基基團具有式：



或


。

【0109】 烷基伸芳基部分可在伸烷基部分或伸芳基連接子(例如在碳2、3、4或6處)上經取代基取代(例如鹵素、側氧基、-N_3、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-CHO、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2CH_3、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_5烷基或經取代或未經取代之2至5員雜烷基)。在實施方案中，烷基伸芳基為未經取代的。

【0110】 上述術語(例如，「烷基」、「雜烷基」、「環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」及「雜芳基」)中之各者均包括所指示基團之取代及未取代形式兩者。如下提供了各種類型之基團的較佳取代基。

【0111】烷基及雜烷基基團(包括通常稱為伸烷基、烯基、伸雜烷基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基及雜環烯基之彼等基團)之取代基可為選自但不限於以下之多個基團中之一或多個基團：-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-鹵素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)$_2$R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R''、-NRSO_2R'、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR'''R''''、-CN、-NO_2、-NR'SO_2R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)-OR''、-NR'OR''，數量在零至(2m'+1)之範圍內，其中m'為該基團中碳原子之總數。R、R'、R''、R'''及R''''各自較佳獨立地指氫；經取代或未經取代之雜烷基；經取代或未經取代之環烷基；經取代或未經取代之雜環烷基；經取代或未經取代之芳基(例如，經1-3個鹵素取代之芳基)；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之烷基、烷氧基或硫代烷氧基基團；或芳基烷基基團。當本文所描述之化合物包含多於一個R基團時，例如，獨立地選擇R基團中之各個基團，正如當存在多於一個R'、R''、R'''及R''''基團時，獨立地選擇此等基團中之各個基團。當R'及R''與同一氮原子連接時，其可與氮原子組合形成4-、5-、6-或7-員環。例如，-NR'R''包括但不限於1-吡咯啶基及4-嗎啉基。根據取代基之上述討論，熟習此項技術者將理解術語「烷基」旨在包括包含與除氫基團之外的基團結合之碳原子之基團，諸如鹵代烷基(例如，-CF_3及-CH_2CF_3)及醯基(例如，-C(O)CH_3、-C(O)CF_3、-C(O)CH_2OCH_3及其類似基團)。

【0112】類似於針對烷基基團所述之取代基，芳基及雜芳基基團之

取代基為多樣的且選自例如：-OR'、-NR'R''、-SR'、-鹵素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''$C(O)_2$R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、-S(O)R'、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R''、-$NRSO_2$R'、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR'''R''''、-CN、-NO_2、-R'、-N_3、-$CH(Ph)_2$、氟(C_1-C_4)烷氧基及氟(C_1-C_4)烷基、-NR'SO_2R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)-OR''、-NR'OR''，數量在零至芳族環系統上開放化合價之總數的範圍內；且其中R'、R''、R'''及R''''較佳獨立地選自氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基以及經取代或未經取代之雜芳基。當本文所描述之化合物包含多於一個R基團時，例如，獨立地選擇R基團中之各個基團，正如當存在多於一個R'、R''、R'''及R''''基團時，獨立地選擇此等基團中之各個基團。

【0113】 可將環之取代基(例如，環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基或伸雜芳基)描繪為環上之取代基，而不為環之特定原子上的取代基(通常稱為浮接取代基)。在這種情況下，取代基可連接到環原子中之任何原子(符合化學價之規則)，且在稠環或螺環之情況下，描述為與稠環或螺環之一個成員相關之取代基(單環上之浮接取代基)可為稠環或螺環中之任一者上的取代基(多環上之浮接取代基)。當取代基與環而不為特定原子(浮接取代基)連接，且取代基之下標為大於一之整數時，多個取代基可在同一原子、同一環、不同原子、不同稠環、不同螺環上，且各個取代基可視情況不同。當環與分子之其餘部分

的連接點不限於單個原子(浮接取代基)時，連接點可為環之任何原子，且在稠環或螺環之情況下，可為在遵守化學價規則之同時稠環或螺環中任一者之任何原子。當環、稠環或螺環含有一或多個環雜原子且環、稠環或螺環示出具有一或多個浮接取代基(包括但不限於與分子之其餘部分的連接點)時，浮接取代基可鍵合到雜原子。當環雜原子示出與具有浮接取代基之結構或化學式中的一或多個氫結合(例如，環氮中之兩個鍵與環原子鍵合，且第三個鍵與氫鍵合)時，當雜原子與浮接取代基鍵合時，應當理解取代基將替代氫，同時遵守化學價之規則。

【0114】 兩個或更多個取代基可視情況連接以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基基團。此類所謂的成環取代基通常但不一定總為與環狀基礎結構連接。在一個實施方案中，成環取代基與基礎結構之相鄰成員連接。例如，兩個成環取代基與環狀基礎結構之相鄰成員連接形成稠環結構。在另一個實施方案中，成環取代基與基礎結構之單個成員連接。例如，兩個成環取代基與環狀基礎結構之單個成員連接形成螺環結構。在另一個實施方案中，成環取代基與基礎結構之非相鄰成員連接。

【0115】 在芳環或雜芳環之相鄰原子上之取代基中的兩個取代基可視情況形成式-T-C(O)-$(CRR')_p$-U-之環，其中T及U獨立地為-NR-、-O-、-CRR'-或單鍵，且p為0至3之整數。替代地，在芳環或雜芳環之相鄰原子上之取代基中的兩個取代基可視情況經式-A-$(CH_2)_r$-B-之取代基替代，其中A及B獨立地為-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NR'-或單鍵，且r為1至4之整數。如此形成之新環之單鍵中的一個單鍵可視情況經雙鍵替代。替代地，在芳環或雜芳環之相鄰原子上之取代基中的兩個取代基可視情況經式-$(CRR')_s$-X'-$(C''R''R''')_d$-之取代基替代，其

中s及d獨立地為0至3之整數，且X'為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-$S(O)_2NR'$-。取代基R、R'、R''及R'''較佳獨立地選自氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基以及經取代或未經取代之雜芳基。

【0116】 如本文所用，術語「雜原子」或「環雜原子」意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)及矽(Si)。

【0117】 如本文所用，「取代基基團」意指選自以下部分之基團：

(A)側氧基、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-N_3、未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，以及

(B)烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如，3至8員雜環烷

基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經選自以下之至少一個取代基取代：

(i)側氧基、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-N_3、未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，以及

(ii)烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經選自以下之至少一個取代基取代：

(a)側氧基、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-

COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-N_3、未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，以及

(b)烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)、環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)，其經選自以下之至少一個取代基取代：氧基、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-N_3、未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6

員雜烷基或2至4員雜烷基)、未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。

【0118】 如本文所用，「尺寸限制取代基」或「尺寸限制取代基基團」意指選自以上針對「取代基基團」描述之所有取代基的基團，其中各個經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_{20}烷基，各個經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至20員雜烷基，各個經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8環烷基，各個經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員雜環烷基，各個經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，且各個經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至10員雜芳基。

【0119】 如本文所用，「低級取代基」或「低級取代基基團」意指選自以上針對「取代基基團」描述之所有取代基的基團，其中各個經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8烷基，各個經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至8員雜烷基，各個經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7環烷基，各個經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員雜環烷基，各個經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之苯基，且各個經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至6員雜芳基。

【0120】 在一些實施方案中，在本文之化合物中描述的各個經取代之基團經至少一個取代基基團取代。更具體地，在一些實施方案中，在本

文之化合物中描述的各個經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基經至少一個取代基基團取代。在其他實施方案中，此等基團中之至少一個或所有基團經至少一個尺寸限制取代基基團取代。在其他實施方案中，此等基團中之至少一個或所有基團經至少一個低級取代基基團取代。

【0121】 在本文化合物之其他實施方案中，各個經取代或未經取代之烷基可為經取代或未經取代之C_1-C_{20}烷基，各個經取代或未經取代之雜烷基為經取代或未經取代之2至20員雜烷基，各個經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8環烷基，各個經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員雜環烷基，各個經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，及/或各個經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至10員雜芳基。在本文化合物之一些實施方案中，各個經取代或未經取代之伸烷基為經取代或未經取代之C_1-C_{20}伸烷基，各個經取代或未經取代之伸雜烷基為經取代或未經取代之2至20員伸雜烷基，各個經取代或未經取代之伸環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_8伸環烷基，各個經取代或未經取代之伸雜環烷基為經取代或未經取代之3至8員伸雜環烷基，各個經取代或未經取代之伸芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}伸芳基，及/或各個經取代或未經取代之伸雜芳基為經取代或未經取代之5至10員伸雜芳基。

【0122】 在一些實施方案中，各個經取代或未經取代之烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8烷基，各個經取代或未經取代之雜烷基為經取代或

未經取代之2至8員雜烷基，各個經取代或未經取代之環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7環烷基，各個經取代或未經取代之雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員雜環烷基，各個經取代或未經取代之芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}芳基，及/或各個經取代或未經取代之雜芳基為經取代或未經取代之5至9員雜芳基。在一些實施方案中，各個經取代或未經取代之伸烷基為經取代或未經取代之C_1-C_8伸烷基，各個經取代或未經取代之伸雜烷基為經取代或未經取代之2至8員伸雜烷基，各個經取代或未經取代之伸環烷基為經取代或未經取代之C_3-C_7伸環烷基，各個經取代或未經取代之伸雜環烷基為經取代或未經取代之3至7員伸雜環烷基，各個經取代或未經取代之伸芳基為經取代或未經取代之C_6-C_{10}伸芳基，及/或各個經取代或未經取代之伸雜芳基為經取代或未經取代之5至9員伸雜芳基。在一些實施方案中，化合物為在以下實施例部分、附圖或表中列出之化學物質。

【0123】 在實施方案中，經取代或未經取代之部分(例如，經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基、及/或經取代或未經取代之伸雜芳基)為未經取代之(例如，分別為未經取代之烷基、未經取代之雜烷基、未經取代之環烷基、未經取代之雜環烷基、未經取代之芳基、未經取代之雜芳基、未經取代之伸烷基、未經取代之伸雜烷基、未經取代之伸環烷基、未經取代之伸雜環烷基、未經取代之伸芳基及/或未經取代之伸雜芳基)。在實施方案中，經取代或未經取代之部分(例如，經取代或未經取代之烷

基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸雜烷基、經取代或未經取代之伸環烷基、經取代或未經取代之伸雜環烷基、經取代或未經取代之伸芳基、及/或經取代或未經取代之伸雜芳基)為經取代之(例如，分別為經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)。

【0124】 在實施方案中，經取代之部分(例如，經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個取代基基團取代，其中若經取代之部分經多個取代基基團取代，則各個取代基基團可視情況為不同的。在實施方案中，若經取代之部分經多個取代基基團取代，則各個取代基為不同的。

【0125】 在實施方案中，經取代之部分(例如，經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個尺寸限制取代基基團取代，其中若經取代之部分經多個尺寸限制取代基基團取代，則各個尺寸限制取代基基團可視情況為不同的。在實施方案中，若經取代之部分經多個尺寸限制取代基基團取代，則各個尺寸限制取

代基基團為不同的。

【0126】 在實施方案中，經取代之部分(例如，經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個低級取代基基團取代，其中若經取代之部分經多個低級取代基基團取代，則各個低級取代基基團可視情況為不同的。在實施方案中，若經取代之部分經多個低級取代基基團取代，則各個低級取代基為不同的。

【0127】 在實施方案中，經取代之部分(例如，經取代之烷基、經取代之雜烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之伸烷基、經取代之伸雜烷基、經取代之伸環烷基、經取代之伸雜環烷基、經取代之伸芳基及/或經取代之伸雜芳基)經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代；其中若經取代之部分經選自取代基基團、尺寸限制取代基基團及低級取代基基團之多個基團取代，則各個取代基基團、尺寸限制取代基基團及/或低級取代基基團可視情況為不同的。在實施方案中，若經取代之部分經選自取代基基團、尺寸限制取代基基團及低級取代基基團之多個基團取代，則各個取代基基團、尺寸限制取代基基團及/或低級取代基基團為不同的。

【0128】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；鏡像異構物、外消旋體、非鏡像異構物、互變異構體、幾何異構體、立體異構體形式(可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-，或定義為(D)-或(L)-胺基酸)以及單獨之異構體包括在本發明之範圍內。本發明之化合物不包括此項技術已知過於不穩定而不能合成及/或分離之彼等。本

發明旨在包括外消旋及光學純形式之化合物。光學活性之(R)-及(S)-異構體，或(D)-及(L)-異構體可使用手性合成子或手性試劑製備，或使用習知技術分辨。當本文所描述之化合物含有烯鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有說明，否則該等化合物旨在包括E及Z兩種幾何異構體。

【0129】 如本文所用，術語「異構體」係指具有相同數量及種類之原子，且因此具有相同分子量，但原子之結構排列或組態不同的化合物。

【0130】 如本文所用，術語「互變異構體」係指以平衡狀態存在且易於自一種異構體形式轉化為另一種異構體形式之兩種或更多種結構異構體中之一種結構異構體。

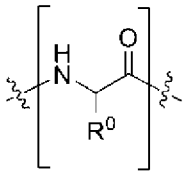
【0131】 對於熟習此項技術者顯而易見的係，本發明之某些化合物可以互變異構形式存在，化合物之所有此類互變異構形式均處於本發明之範圍內。

【0132】 除非另有說明，否則本文描繪之結構亦旨在包括該結構之所有立體化學形式；亦即各個不對稱中心之R及S組態。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構及非鏡像異構混合物處於本發明之範圍內。

【0133】 應當注意，在整個申請中，替代物以Markush群組書寫，例如，各個胺基酸位置含有多於一個可能的胺基酸。經具體地考慮，應當單獨考慮Markush群組之各個成員，從而包括另一個實施方案，且不將Markush群組理解為單個單元。

【0134】 「連接子」或「連接子試劑」可互換使用，係指包含將抗體共價連接到藥物部分之共價鍵或原子鏈的化學部分。在各種實施方案中，連接子包含二價基團。在各種實施方案中，連接子可包含一或多個胺

基酸殘基。

【0135】「胺基酸單元」具有式  ，其中R^0為氫、甲基、異丙基、異丁基、二級丁基、苯甲基、對羥基苯甲基、—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-、苯基或環己基。在各種實施方案中，胺基酸單元不僅包括天然存在之胺基酸，而且包括次要胺基酸及非天然存在之胺基酸類似物，諸如瓜胺酸、正白胺酸、硒代甲硫胺酸、β-丙胺酸等。胺基酸單元可藉由其胺基酸標準三字母編碼(例如Ala、Cys、Asp、Glu、Val、Phe、Lys等)來表示。

【0136】如本文所用，術語「生物結合」及「生物結合連接子」係指「生物結合物反應性基團」或「生物結合物反應性部分」之原子或分子之間的所得締合。締合可為直接的或間接的。例如，本文提供之第一生物結合物反應性基團(例如，–NH_2、–C(O)OH、–N-羥基丁二醯亞胺或-馬來醯亞胺)及第二生物結合物反應性基團(例如，巰基、含硫胺基酸、胺、含有胺側鏈之胺基酸或羧酸根)之間的結合可為直接的，例如藉由共價鍵或連接子(例如，第一連接子或第二連接子)結合；或間接的，例如藉由非共價鍵(例如，靜電相互作用(例如，離子鍵、氫鍵、鹵鍵)、范德華相互作用(例如，偶極-偶極、偶極-誘導偶極、倫敦分散)、環堆積(π效應)、疏水

相互作用及其類似作用)結合。在實施方案中，使用生物結合化學作用(亦即，兩個生物結合物反應性基團之締合)形成生物結合或生物結合連接子，該生物結合化學作用包括但不限於親核取代(例如，胺及醇與醯鹵、活性酯之反應)、親電取代(例如，烯胺反應)及對碳-碳及碳-雜原子多重鍵之加成(例如，邁克爾反應、狄爾斯-阿爾德加成)。此等及其他可用之反應在例如March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第3版, John Wiley & Sons, New York, 1985；Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996；以及Feeney等人, MODIFICATION OF PROTEINS；Advances in Chemistry Series, 第198卷, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982中有所討論。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，馬來醯亞胺部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，巰基)共價連接。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，鹵代醯基部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，巰基)共價連接。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，吡啶基部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，巰基)共價連接。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，–N-羥基丁二醯亞胺部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，胺)共價連接。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，氟苯酯部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，胺)反應以形成共價鍵。在實施方案中，第一生物結合物反應性基團(例如，-磺基-N-羥基丁二醯亞胺部分)與第二生物結合物反應性基團(例如，胺)反應以形成共價鍵。

【0137】 用於本文之生物結合化學作用之可用的生物結合物反應性部分包括例如：

(a)羧基基團及其各種衍生物，包括但不限於N-羥基丁二醯亞胺酯、N-羥基苯并三唑酯、醯鹵、醯基咪唑、硫酯、對硝基苯酯、烷基酯、烯基酯、炔基酯及芳香酯；

(b)羥基基團，其可轉化為酯、醚、醛等。

(c)鹵代烷基基團，其中鹵離子可隨後被親核基團諸如例如胺、羧酸根陰離子、硫醇陰離子、負碳離子或醇鹽離子置換，從而導致新基團共價連接在鹵原子之位點處；

(d)親二烯體基團，諸如例如馬來醯亞胺基或馬來醯亞胺基團，其能夠參與狄爾斯-阿爾德反應；

(e)醛或酮基團，使得隨後的衍生化可能藉由形成羰基衍生物諸如例如亞胺、腙、縮胺基脲或肟，或藉由諸如格氏加成或烷基鋰加成之類的機理發生；

(f)磺醯鹵基團，用於隨後與胺反應，例如以形成磺醯胺；

(g)硫醇基團，其可轉化為二硫化物，與醯鹵反應，或鍵合到金屬諸如金，或與馬來醯亞胺反應；

(h)胺或甦基基團(例如，存在於半胱胺酸中)，其可被例如醯化、烷基化或氧化；

(i)烯烴，其可發生例如環加成、醯化、邁克爾加成等；

(j)環氧化物，其可與例如胺及羥基化合物反應；

(k)可用於核酸合成之胺基亞磷酸酯及其他標準官能基；

(l)金屬矽氧化物鍵合；以及

(m)金屬與反應性磷基團(例如膦)鍵合以形成例如磷酸二酯鍵。

(n)疊氮化物，其使用銅催化之環加成點擊化學與炔結合。

(o)生物素結合物可與抗生物素蛋白或鏈黴抗生物素蛋白反應以形成抗生物素蛋白-生物素複合物或鏈黴抗生物素蛋白-生物素複合物。

【0138】 可將生物結合物反應性基團選擇為使得其不參與或干擾本文所描述之結合物之化學穩定性。替代地，因保護基團之存在可保護反應性官能基不參與交聯反應。在實施方案中，生物結合物包含衍生自不飽和鍵諸如馬來醯亞胺與巰基基團之反應的分子實體。

【0139】 「類似物」或「相似物」根據其在化學及生物學內通常之普通含義使用，且係指結構上類似於另一種化合物(亦即，所謂的「參考」化合物)但組成不同(例如，在一個原子被不同元素之原子替代，或在特定官能基之存在下，或一個官能基被另一個官能基替代，或參考化合物之一或多個對掌性中心之絕對立體化學方面不同)的化合物。因此，類似物為在功能及外觀上與參考化合物相似或相當但在結構或來源上與參考化合物不同的化合物。

【0140】 如本文所用，常見的有機及細胞類型縮寫如下定義：

Ac	乙醯基
Ala	丙胺酸
Asn	天冬醯胺
aq.	水性
β-Ala	β-丙胺酸
℃	以攝氏度為單位之溫度
Cit	瓜胺酸
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DIEA	二異丙基乙胺

DMF	*N*,*N*'-二甲基甲醯胺
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺
Et	乙基
Eq	當量
g	克
Gly	甘胺酸
h	小時
HATU	2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎓六氟磷酸鹽
HOBt	N-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
LC/MS	液相層析-質譜
LYM	淋巴球
Lys	離胺酸
Me	甲基
mg	毫克
MeOH	甲醇
mL	毫升
μL/μL	微升
MONO	單核球
mol	莫耳
mmol	毫莫耳
μmol/umol	微莫耳

MS	質譜
NHS	N-羥基丁二醯亞胺
NEUT	嗜中性白血球
PABC	對胺基苯甲基氧基羰基
Phe	苯丙胺酸
PLT	血小板
RP-HPLC	反相HPLC
rt	室溫
Ser	絲胺酸
t-Bu	三級丁基
Tert、t	三級
TFA	三氟乙酸
Thr	蘇胺酸
Val	纈胺酸

組合物

抗體藥物結合物

【0141】在一個態樣中，本文提供了抗體藥物結合物(ADC)，該結合物包含單株抗體(Ab)、藥物部分(D)及將單株抗體共價連接到藥物部分之連接子部分。

【0142】在另一個態樣中，本文提供了式(I)之抗體藥物結合物(ADC)：

$$Ab\left[-L^1—L^2—D\right]_m$$

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ab為單株抗體；

m為1至8之整數；

L^1為與單株抗體結合之連接子；

L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、胺基酸單元、$-(CH_2CH_2O)_n-$、$-(CH_2)_n-$、-(4-胺基苯甲基氧基羰基)-、$-(C(O)CH_2CH_2NH)-$或其任何組合，其中n為1至24之整數；且

D為藥物部分。

【0143】在另一個態樣中，本文提供了式(I)之抗體藥物結合物(ADC)：

$$Ab\left[-L^1—L^2—D\right]_m$$

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ab為抗FOLR1抗體；

m為1至8之整數；

L^1為與抗FOLR1抗體結合之連接子；

L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、胺基酸單元、$-(CH_2CH_2O)_n-$、$-(CH_2)_n-$、-(4-胺基苯甲基氧基羰基)-、$-(C(O)CH_2CH_2NH)-$或其任何組合，其中n為1至24之整數；且

D為藥物部分。

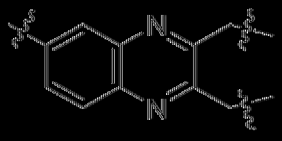
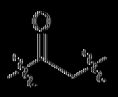
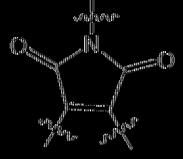
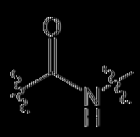
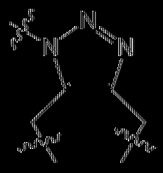
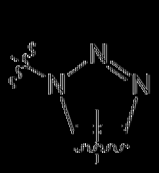
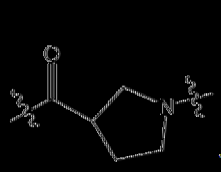
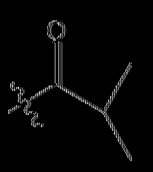
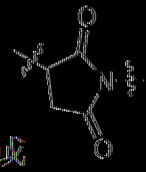
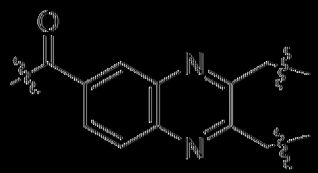
【0144】在實施方案中，m為1至8之整數。在實施方案中，m為2至8之整數。在實施方案中，m為2至4之整數。在實施方案中，m為1。在實施方案中，m為2。在實施方案中，m為3。在實施方案中，m為4。在實施方案中，m為5。在實施方案中，m為6。在實施方案中，m為7。在實施方案中，m為8。

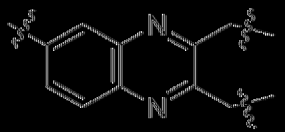
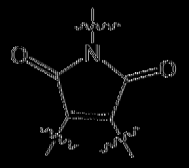
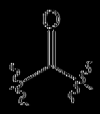
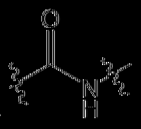
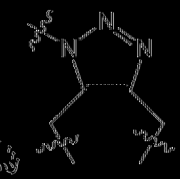
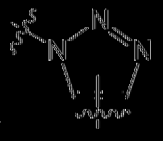
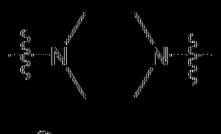
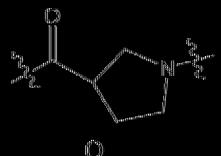
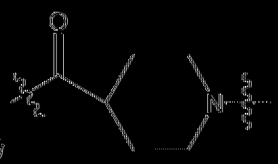
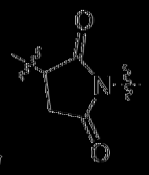
【0145】 在實施方案中，n為1至24之整數。在實施方案中，n為1。在實施方案中，n為2。在實施方案中，n為3。在實施方案中，n為4。在實施方案中，n為5。在實施方案中，n為6。在實施方案中，n為7。在實施方案中，n為8。在實施方案中，n為9。在實施方案中，n為10。在實施方案中，n為11。在實施方案中，n為12。在實施方案中，n為13。在實施方案中，n為14。在實施方案中，n為15。在實施方案中，n為16。在實施方案中，n為17。在實施方案中，n為18。在實施方案中，n為19。在實施方案中，n為20。在實施方案中，n為21。在實施方案中，n為22。在實施方案中，n為23。在實施方案中，n為24。

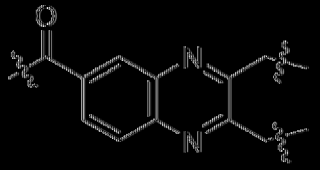
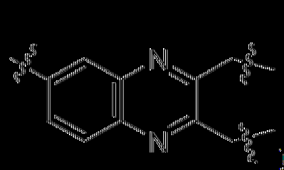
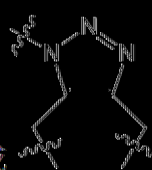
【0146】 在實施方案中，Ab為單株抗體。在實施方案中，單株抗體為抗FOLR1抗體。

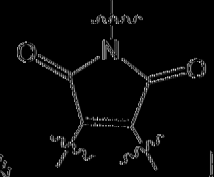
【0147】 在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之一個或兩個硫或氮原子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之一個硫原子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之兩個硫原子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之一個氮原子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之兩個氮原子結合之連接子。

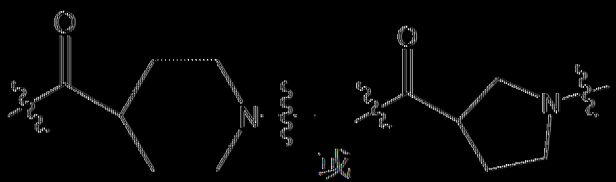
【0148】 在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之一個半胱胺酸分子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之兩個半胱胺酸分子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之一個離胺酸分子結合之連接子。在實施方案中，L^1為與抗FOLR1抗體上之兩個離胺酸分子結合之連接子。

[0149] 在實施方案中，L^1為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

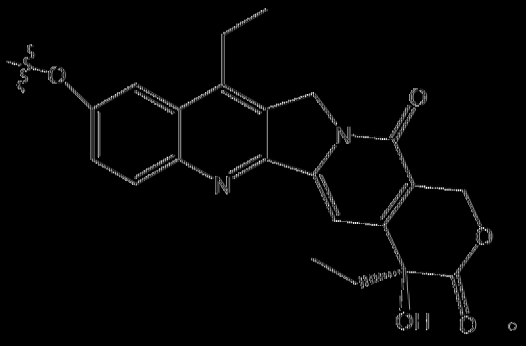
[0150] 在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。在實施方案中，L^1為  。

[0151] 當L^1為  、  或  時，

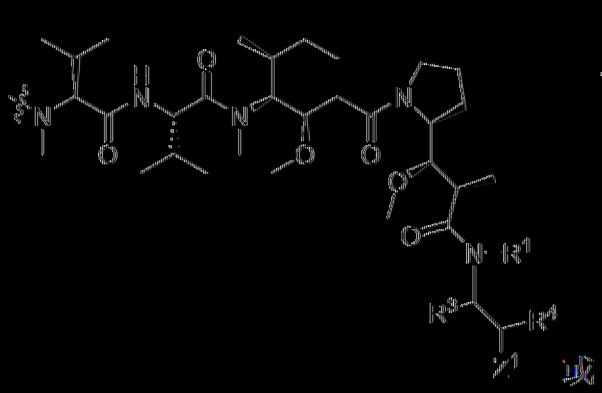
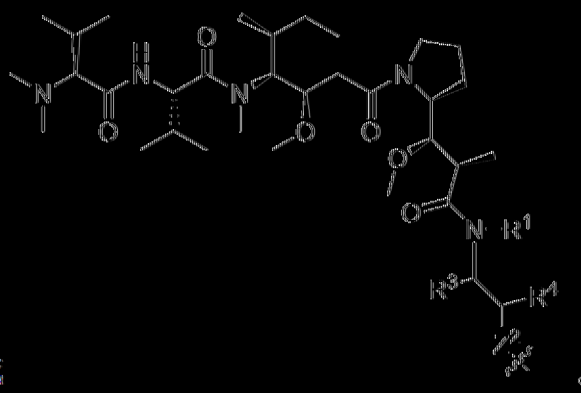
結構右側所示之兩個CH_2部分可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。當L^1為  時，結構底部所示之兩個烯烴碳可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。

[0152] 當L^1為  或 時，羰基與抗FOLR1抗體之離胺酸之胺結合。

[0153] 在實施方案中，D為：



[0154] 在實施方案中，D為：

 或 

R^1為H或C_1-C_8烷基；

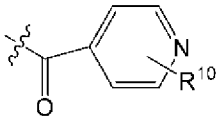
R^3為H、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OR^{3A}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-(CH_2)_vOR^6$、$-C(O)NHSO_2R^7$、經取代或未經取代之烷基或經

取代或未經取代之雜烷基；

R^4為H、鹵素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基；

Z^1為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基；

Z^2為經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之環烷基或經取代之雜環烷基；

R^6為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、  、帶電基團或醣類衍生物，其中：

v為1至24之整數；w為1至24之整數；Y為$-NH_2$、-OH、-COOH或$-OCH_3$；

R^7獨立地為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

R^{10}為$-OH$、$-OCH_3$或-COOH；

各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H或經取代或未經取代之烷基。

【0155】在實施方案中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、-Val-、-Phe-、-Lys-、–(4-胺基苯甲基氧基羰基)–、-Gly-、-Ser-、-Thr-、-Ala-、-β-Ala-、-瓜胺酸-(Cit)、$–(CH_2)_n–$、$–(CH_2CH_2O)_n–$或其任何組合。

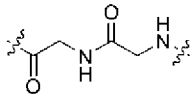
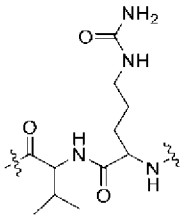
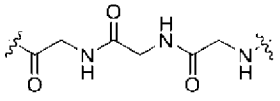
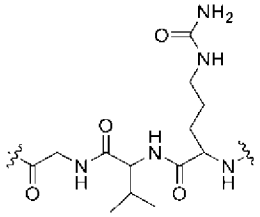
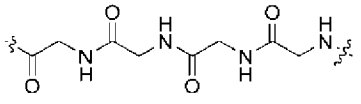
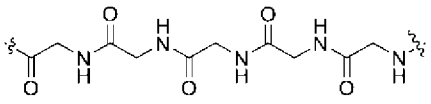
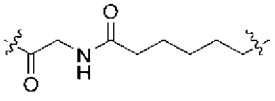
【0156】在實施方案中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、-Val-、-

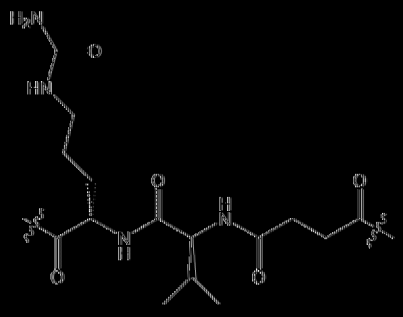
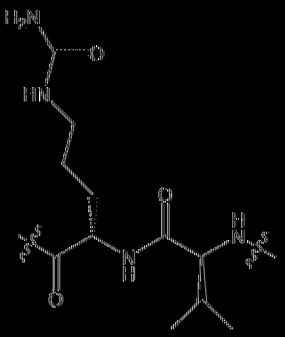
Phe-、-Lys-、–(4-胺基苯甲基氧基羰基)–、–$(CH_2)_n$–、–$(CH_2CH_2O)_n$–或其任何組合。

【0157】在實施方案中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、-Gly-、-Ser-、-Thr-、-Ala-、-β-Ala-、-Cit-、–$(CH_2)_n$–、–$(CH_2CH_2O)_n$–或其任何組合。

【0158】在實施方案中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、Val、Gly、Lys、Cit、–$(CH_2)_n$–、–$(CH_2CH_2O)_n$–或其任何組合。

【0159】在實施方案中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、Val、Gly、Cit、–$(CH_2)_n$–或其任何組合。

【0160】在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為-C(O)-$(CH_2)_5$-。在實施方案中，L^2包含或為  。在實施方案中，L^2包含或為

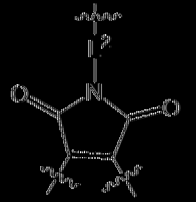
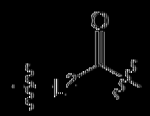
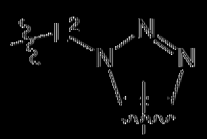
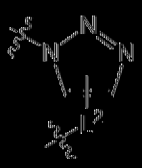
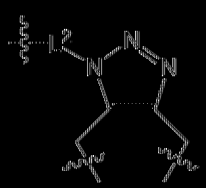
。在實施方案中，L^2包含或為 。

[0161] 在實施方案中，L^2包含或為鍵。在實施方案中，L^2包含或為C(O)。在實施方案中，L^2包含或為NH。在實施方案中，L^2包含或為Val。在實施方案中，L^2包含或為Phe。在實施方案中，L^2包含或為Lys。在實施方案中，L^2包含或為(4-胺基苯甲基氧基羰基)。在實施方案中，L^2包含或為$(CH_2)_n$。在實施方案中，L^2包含或為$(CH_2CH_2O)_n$。在實施方案中，L^2包含或為Gly。在實施方案中，L^2包含或為Ser。在實施方案中，L^2包含或為Thr。在實施方案中，L^2包含或為Ala。在實施方案中，L^2包含或為β-Ala。在實施方案中，L^2包含或為Cit。

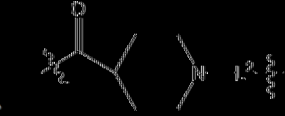
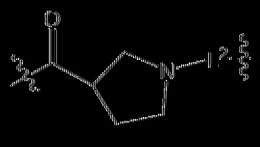
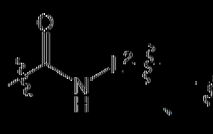
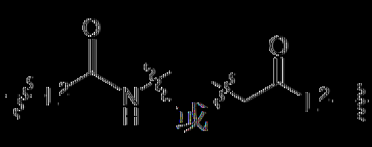
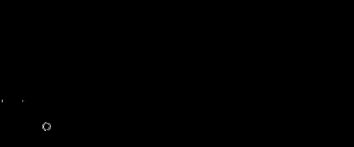
[0162] 在實施方案中，$-L^1-L^2-$為

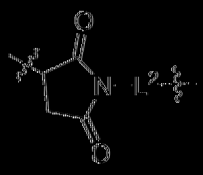

、

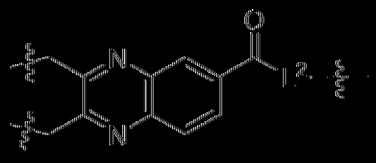
、

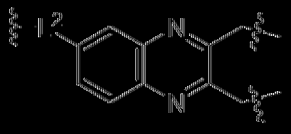
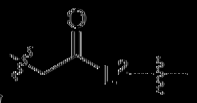
、

、

、

、

、

、

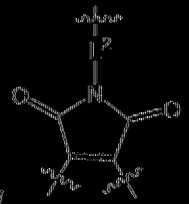
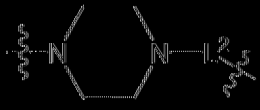
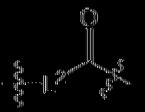
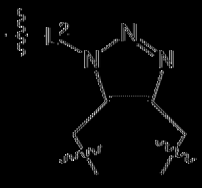
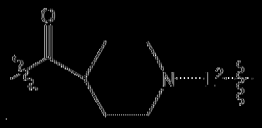
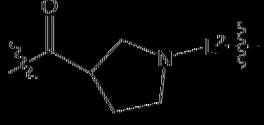
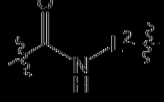
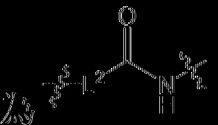
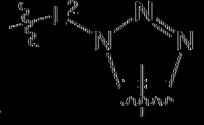
、

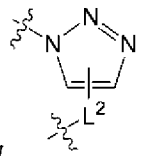
、

、

、

、

或

。

[0163] 在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為



，其中結構左側所示之兩個CH_2部分可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，其中結構左側所示之兩個CH_2部分可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。

在實施方案中，-L^1-L^2- 為  ，其中結構底部所示之兩個烯烴碳可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  ，其中結構左側所示之兩個CH_2部分可各自與抗FOLR1抗體之單獨硫結合。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案中，-L^1-L^2- 為  。在實施方案

中，$-L^1-L^2-$為  。

【0164】在實施方案中，R^1為H。在實施方案中，R^1為–C_1-C_8烷基。

【0165】在實施方案中，R^1為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基或己基。在實施方案中，R^1為甲基。在實施方案中，R^1為乙基。在實施方案中，R^1為丙基。在實施方案中，R^1為異丙基。在實施方案中，R^1為丁基。在實施方案中，R^1為異丁基。在實施方案中，R^1為三級丁基。在實施方案中，R^1為戊基。在實施方案中，R^1為己基。

【0166】在實施方案中，R^3為H、鹵素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、$-OR^{3A}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-(CH_2)_vOR^6$、$-C(O)NHSO_2R^7$、經取代或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)或經取代或未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

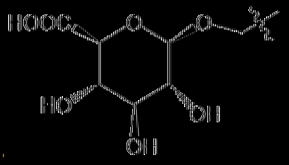
【0167】在實施方案中，R^3為H、$-OR^{3A}$、$-(CH_2)_vOR^6$、$-C(O)NHSO_2R^7$、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)或經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

【0168】在實施方案中，R^3為H、$-OR^{3A}$、$-(CH_2)_vOR^6$、-

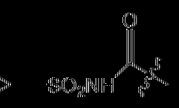
C(O)NHSO$_2$R^7、經取代(例如，經至少一個取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之C$_1$-C$_6$烷基。

[0169] 在實施方案中，R^{3}為經取代(例如，經至少一個取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)之烷基(例如，C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)。在實施方案中，R^{3}為未經取代之烷基(例如，C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)。在實施方案中，R^{3}為經取代(例如，經至少一個取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。在實施方案中，R^{3}為未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

[0170] 在實施方案中，R^{3}為甲基、乙基、丙基、丁基、-CH$_2$OH、-CH$_2$CH$_2$OH、-CH$_2$N$_3$、-CH$_2$CH$_2$N$_3$、-CH$_2$OCH$_3$、-CH$_2$OCH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$OCH$_3$、-CH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_3$



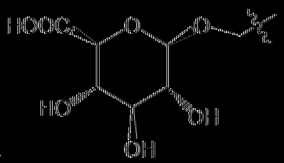
或



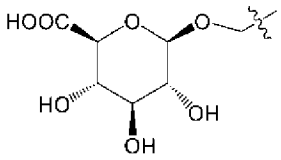
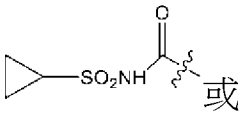
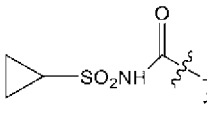
。在實施方案中，R^{3}為甲基。在實施方案中，R^{3}為乙基。在實施方案中，R^{3}為丙基。在實施方案中，R^{3}為丁基。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$OH。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$CH$_2$OH。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$N$_3$。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$CH$_2$N$_3$。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$OCH$_3$。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$OCH$_2$CH$_3$。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$CH$_2$OCH$_3$。在實施方案中，R^{3}為-CH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_3$。在實施方案中，R^{3}為-OH。在實施方案中，R^{3}為H。在實施方案中，R^{3}為



。在實施方案中，R^{3}為



。

【0171】 在實施方案中，R^3為甲基、$-CH_2OH$、  、  或$-CH_2N_3$。在實施方案中，R^3為  或$-CH_2N_3$。

【0172】 在實施方案中，v為1至24之整數。在實施方案中，v為1。在實施方案中，v為2。在實施方案中，v為3。在實施方案中，v為4。在實施方案中，v為5。在實施方案中，v為6。在實施方案中，v為7。在實施方案中，v為8。在實施方案中，v為9。在實施方案中，v為10。在實施方案中，v為11。在實施方案中，v為12。在實施方案中，v為13。在實施方案中，v為14。在實施方案中，v為15。在實施方案中，v為16。在實施方案中，v為17。在實施方案中，v為18。在實施方案中，v為19。在實施方案中，v為20。在實施方案中，v為21。在實施方案中，v為22。在實施方案中，v為23。在實施方案中，v為24。

【0173】 在實施方案中，R^4為H、鹵素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、經取代或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)或經取代或未經取代之雜烷基(例如2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

【0174】 在實施方案中，R^4為H、$-OR^{4A}$、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)或經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

【0175】 在實施方案中，R^4為經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。在實施方案中，R^4為未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。在實施方案中，R^4為經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。在實施方案中，R^4為未經取代之雜烷基(例如，2至8員雜烷基、2至6員雜烷基或2至4員雜烷基)。

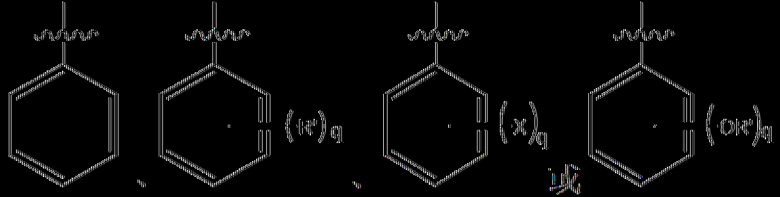
【0176】 在實施方案中，R^4為H、-OH、甲基、乙基、丙基或丁基。在實施方案中，R^4為甲基。在實施方案中，R^4為乙基。在實施方案中，R^4為丙基。在實施方案中，R^4為丁基。在實施方案中，R^4為H。在實施方案中，R^4為-OH。

【0177】 在實施方案中，R^4為H或-OH。

【0178】 在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)。在實施方案中，Z^1為未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜環

烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，Z^1為未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)。在實施方案中，Z^1為未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，經取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。在實施方案中，Z^1為經取代(例如，被取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。在實施方案中，Z^1為未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。

[0179] 在實施方案中，Z^1為

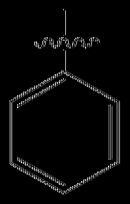
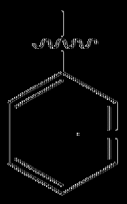
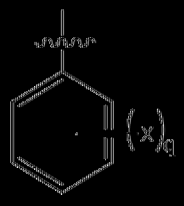
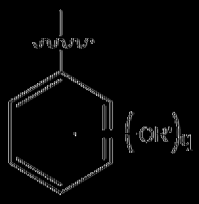


；其中各個X獨立地為Cl、Br、I或F；各個R'獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_3$；且q為1至5之整數。

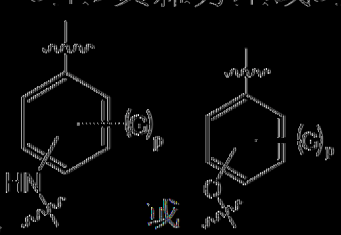
[0180] 在實施方案中，q為1。在實施方案中，q為2。在實施方案中，q為3。在實施方案中，q為4。在實施方案中，q為5。

[0181] 在實施方案中，X為Cl。在實施方案中，X為Br。在實施方案中，X為I。在實施方案中，X為F。

[0182] 在實施方案中，R'為-CH_3。在實施方案中，R'為-CH_2CH_3。在實施方式中，R'為-$CH_2CH_2CH_3$。

[0183] 在實施方案中，Y^1為  。在實施方案中，Y^1為  。在實施方案中，Y^1為  。在實施方案中，Y^1為  。

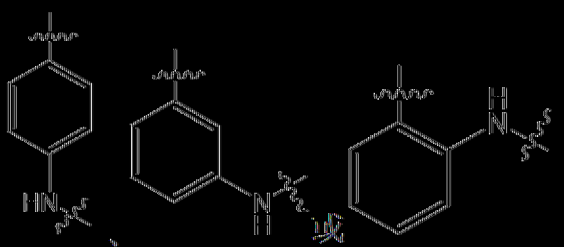
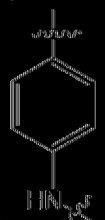
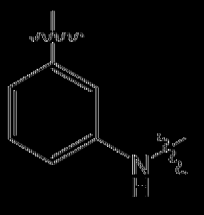
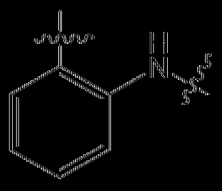
[0184] 在實施方案中，Y^2為經取代(例如，經取代基其團、大小限制取代基其團或低級取代基其團取代)之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)。在實施方案中，Y^2為經取代(例如，經取代基其團、大小限制取代基其團或低級取代基其團取代)之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，Y^2為經取代(例如，經取代基其團、大小限制取代基其團或低級取代基其團取代)之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)。在實施方案中，Y^2為經取代(例如，經取代基其團、大小限制取代基其團或低級取代基其團取代)之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)。

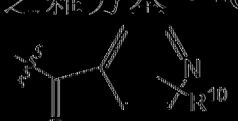
[0185] 在實施方案中，Y^2為  ；其中

各個G獨立地為Cl、Br、I、F、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OH或-NH_2；且p為0-4之整數。

[0186] 在實施方案中，p為0。在實施方案中，p為1。在實施方案中，p為2。在實施方案中，p為3。在實施方案中，p為4。

[0187] 在實施方案中，G為Cl。在實施方案中，G為Br。在實施方案中，G為I。在實施方案中，G為F。在實施方案中，G為$-CH_3$。在實施方案中，G為$-CH_2CH_3$。在實施方案中，G為$-CH_2CH_2CH_3$。在實施方案中，G為$-OCH_3$。在實施方案中，G為$-OCH_2CH_3$。在實施方案中，G為-OH。在實施方案中，G為$-NH_2$。

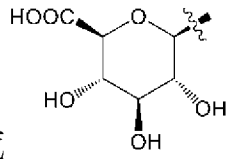
[0188] 在實施方案中，Z^2為  、或。在實施方案中，Z^2為  。在實施方案中，Z^2為  。在實施方案中，Z^2為  。

[0189] 在實施方案中，R^6為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、  、帶電基團或離類衍生物，w為1至24之整數；Y為$-NH_2$、-OH、-COOH或$-OCH_3$；R^{10}為-OH、$-OCH_3$或-COOH。

【0190】 在實施方案中，R^6為H或經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基取代)或未經取代之芳基(例如，C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基取代)或未經取代之雜芳基(例如，5至10員雜芳基、5至9員雜芳基或5至6員雜芳基)或醣類衍生物。

【0191】 在實施方案中，R^6為H、經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，R^6為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。在實施方案中，R^6為未經取代之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。

【0192】 在實施方案中，R^6為H或經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之雜環烷基(例如，3至8員雜環烷基、3至6員雜環烷基或5至6員雜環烷基)。

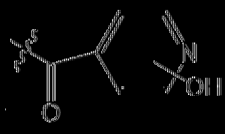
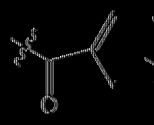
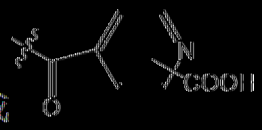
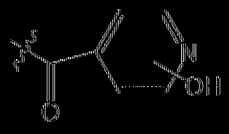
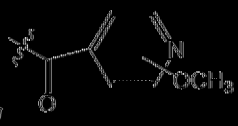
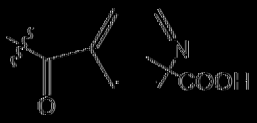
【0193】在實施方案中，R^6為H或  。

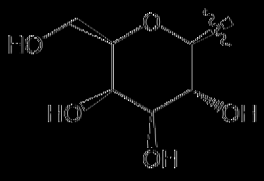
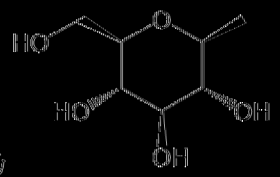
【0194】在實施方案中，R^6為$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$或$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$，其中w為1至24之整數且Y為$-NH_2$、-OH、-COOH或$-OCH_3$。在實施方案中，$R^6$為$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$。在實施方案中，$R^6$為$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$。在實施方案中，$R^6$為$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$。在實施方案中，$R^6$為$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$。在實施方案中，$R^6$為$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$。在實施方案中，$R^6$為$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$。在實施方案中，$R^6$為$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$。在實施方案中，$R^6$為$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$。

【0195】在實施方案中，w為1至24之整數。在實施方案中，w為1。在實施方案中，w為2。在實施方案中，w為3。在實施方案中，w為4。在實施方案中，w為5。在實施方案中，w為6。在實施方案中，w為7。在實施方案中，w為8。在實施方案中，w為9。在實施方案中，w為10。在實施方案中，w為11。在實施方案中，w為12。在實施方案中，w為13。在實施方案中，w為14。在實施方案中，w為15。在實施方案中，w為16。在實施方案中，w為17。在實施方案中，w為18。在實施方案中，w為19。在實施方案中，w為20。在實施方案中，w為21。在實施方案中，w為22。在實施方案中，w為23。在實施方案中，w為24。

【0196】在實施方案中，Y為$-NH_2$、-OH、-COOH或$-OCH_3$。在實

施方案中，Y為-NH_2。在實施方案中，Y為-OH。在實施方案中，Y為-COOH。在實施方案中，Y為-OCH_3。

[0197] 在實施方案中，R^6為  、  或  。在實施方案中，R^6為  。在實施方案中，R^6為  。在實施方案中，R^6為  。

[0198] 在實施方案中，R^6為離類衍生物。在實施方案中，R^6為  。在實施方案中，R^6為  。在實施方案中，R^6為  。

[0199] 在實施方案中，R^7為H、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之環烷基。

[0200] 在實施方案中，R^7為H或經取代(例如，經至少一個取代基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)或經取代(例如，經至少一個取代基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之環烷基(例如，C_3-C_8環烷基、C_3-C_6環烷基或C_5-C_6環烷基)。

[0201] 在實施方案中，R^7為H、經取代(例如，經取代基基團、大小限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之環烷基(例如，3

至8員環烷基、3至6員環烷基或5至6員環烷基)。在實施方案中，R^7為經取代(例如，經取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之環烷基(例如，3至8員環烷基、3至6員環烷基或5至6員環烷基)。在實施方案中，R^7為未經取代之環烷基(例如，3至8員環烷基、3至6員環烷基或5至6員環烷基)。

【0202】 在實施方案中，R^7為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。在實施方案中，R^7為環丙基。在實施方案中，R^7為環丁基。在實施方案中，R^7為環戊基。在實施方案中，R^7為環己基。在實施方案中，R^7為環庚基。

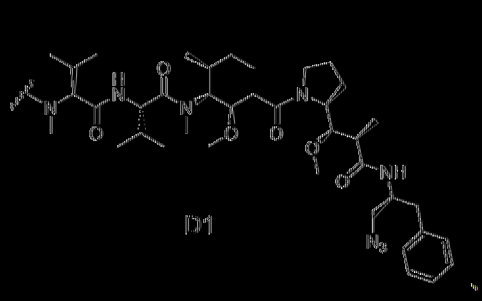
【0203】 在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H或經取代或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。

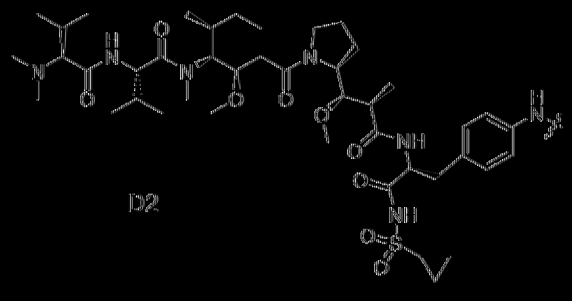
【0204】 在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H或經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)或未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為經取代(例如，經至少一個取代基基團、尺寸限制取代基基團或低級取代基基團取代)之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為未經取代之烷基(例如，C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)。

【0205】 在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基或戊基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H。在實施方案中，各個R^{3A}、

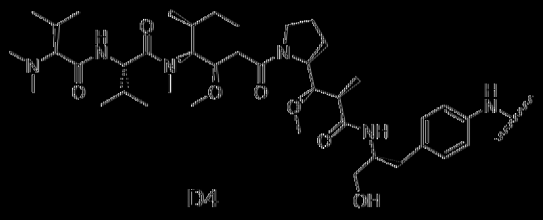
R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為甲基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為乙基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為丙基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為異丙基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為丁基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為異丁基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為二級丁基。在實施方案中，各個R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為戊基。

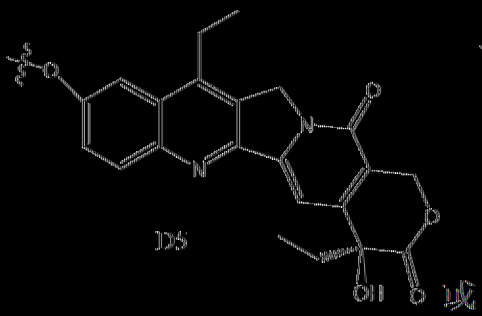
[0206] 在實施方案中，D為：

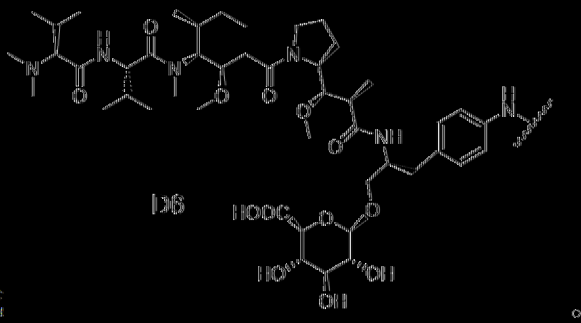

D1、


D2、

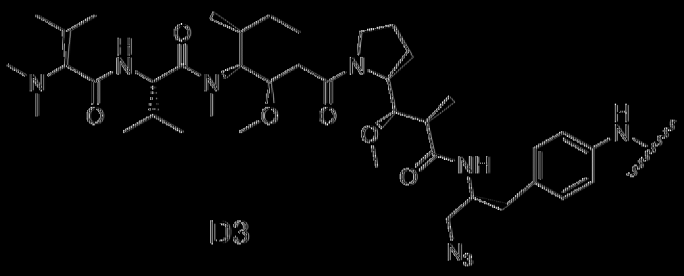

D3、


D4、


D5或


D6。

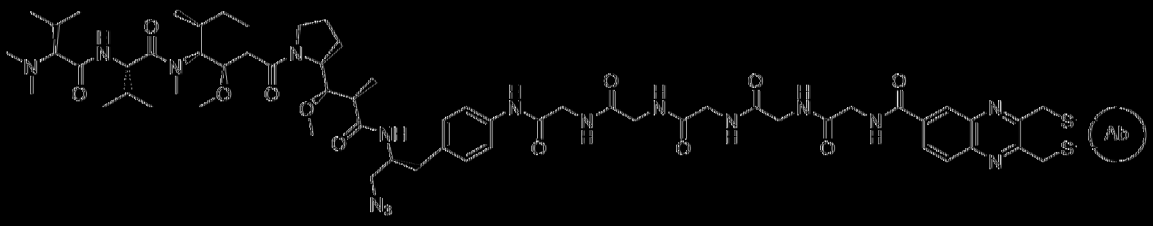
[0207] 在實施方案中，D為：



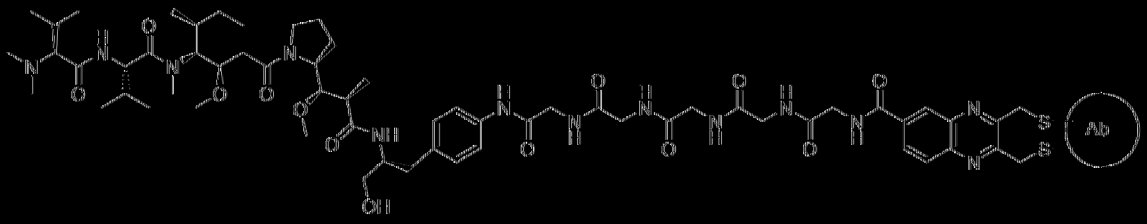
D3

。

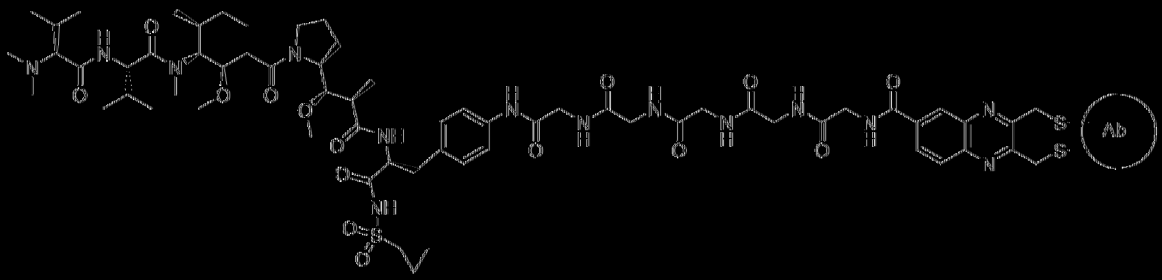
[0208] 在實施方案中，ADC (例如，抗FOLR1 ADC)為：



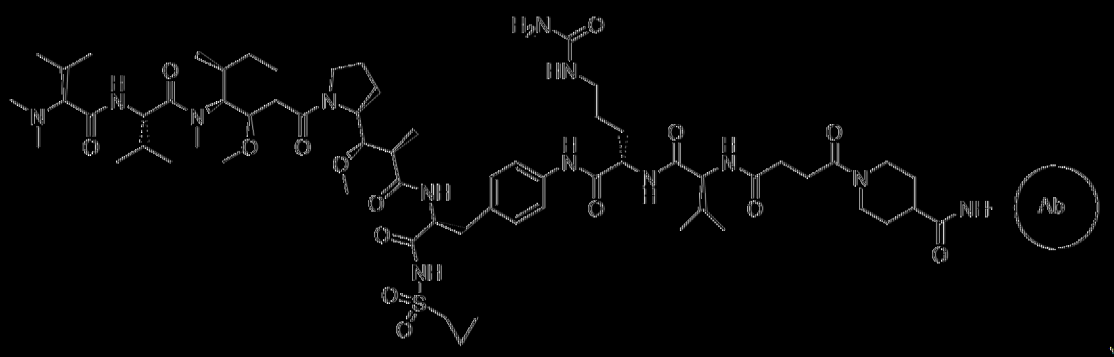
ADC 1



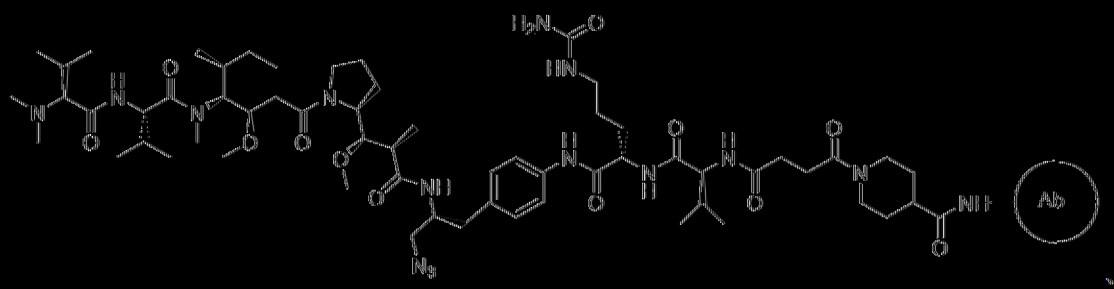
ADC 2



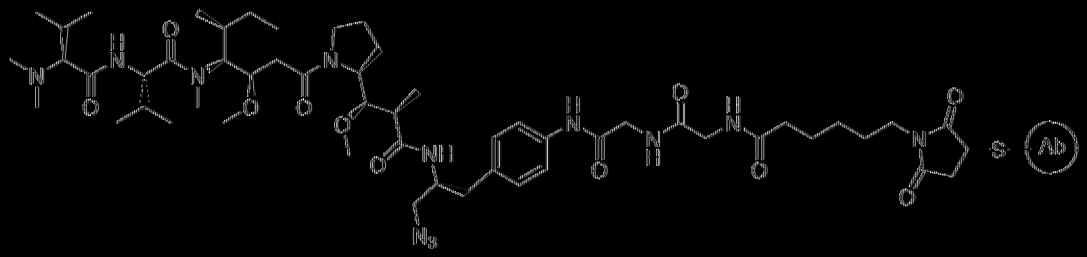
ADC 3



ADC-4



ADC-5



ADC-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1至8之整數。

載藥量

[0209] 載藥量由m表示，為式(I)之抗體藥物結合物(ADC)及其變型形式中每單株抗體的藥物部分(亦即，D)之平均數。載藥量可在每抗體1至20個藥物部分之範圍內。式(I)之ADC及其任何實施方案、變型形式或態樣包括與1至20個諸如1至8個範圍內之藥物部分結合的抗體集合。來自結合反應之ADC製劑中每抗體的藥物部分之平均數可藉由習知手段諸如

質譜、ELISA測定及HPLC來表徵。亦可根據m確定ADC之定量分佈。在一些情況下，可藉由諸如反相HPLC或電泳之手段實現其中m為特定值之同質ADC與具有其他載藥量之ADC的分離、純化及表徵。在實施方案中，單株抗體為抗FOLR1抗體。在實施方案中，每抗FOLR1抗體的藥物部分(亦即，D)之平均數可在每抗體1至20個諸如1至8個藥物部分之範圍內。

【0210】 對於一些ADC，m可能受抗體上連接位點之數量限制。例如，當連接為半胱胺酸硫醇時，如在本文所描述之示例性實施方案中之一些實施方案中，抗體可僅具有一個或幾個半胱胺酸硫醇基團，或者可僅具有一個或幾個足夠反應性之硫醇基團，連接子可藉由該等硫醇基團連接。在實施方案中，ADC之平均載藥量在1至約8或約2至約8之範圍內。在實施方案中，L^1能夠與IgG抗體中游離半胱胺酸之硫醇基團形成共價鍵。在實施方案中，L^1能夠與IgG抗體中離胺酸之胺基團形成共價鍵。

【0211】 在實施方案中，在結合反應期間，少於理論最大值之藥物部分與抗體結合。通常，抗體不包含可與藥物部分連接之許多游離及反應性半胱胺酸硫醇基團；實際上，抗體中之大部分半胱胺酸硫醇殘基作為二硫橋存在。在實施方案中，可用還原劑諸如二硫蘇糖醇(DTT)或三羰基乙基膦(TCEP)在部分或完全還原條件下還原抗體，以產生反應性半胱胺酸硫醇基團。在實施方案中，使抗體經受變性條件以顯露反應性親核基團，諸如離胺酸或半胱胺酸。

【0212】 ADC之載量(藥物/抗體比率或「dar」)可以不同的方式控制，例如藉由以下方式控制：(i)限制藥物-連接子中間體或連接子試劑相對於抗體之莫耳過量，(ii)限制結合反應時間或溫度，以及(iii)限制用於

半胱胺酸硫醇修飾之還原條件。

【0213】 在實施方案中，本文提供了抗體藥物結合物，其中連接子部分以受控方式與抗體上之半胱胺酸或離胺酸反應。在實施方案中，對於大多數結合物，用於與抗體離胺酸結合之藥物-抗體比率(DAR)為2。在實施方案中，對於大多數結合物，用於與抗體半胱胺酸結合之藥物-抗體比率(DAR)為4。

【0214】 應當理解，當多於一個親核基團與藥物-連接子中間體或連接子試劑反應時，所得產物為具有一或多個藥物部分與抗體連接之分佈的ADC化合物之混合物。每抗體之藥物平均數可藉由特定於抗體且特定於藥物之雙重ELISA抗體測定自混合物計算。混合物中之各個ADC分子可藉由質譜法鑑定，且藉由HPLC例如疏水相互作用層析法分離(參見例如，McDonagh等人(2006) Prot. Engr. Design & Selection 19(7):299-307；Hamblett等人(2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070；Hamblett, K.J.等人「Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate」，文摘號624, American Association for Cancer Research, 2004年年度會議, 2004年3月27-31日, Proceedings of the AACR, 第45卷, 2004年3月；Alley, S.C.等人,「Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates」，文摘號627, American Association for Cancer Research, 2004年年度會議, 2004年3月27-31日, Proceedings of the AACR, 第45卷, 2004年3月)。在實施方案中，具有單一載量值之同質ADC可藉由電泳或層析法自結合混合物中分離。在實施方案中，離胺酸選擇性之提高可導致較低異質性混合物(美國專利第9,981,046號)。

抗FOLR1抗體

WO2020/016661之揭示內容以引用方式全文併入本文。

i.示例性抗體及抗體序列

【0215】 在實施方案中，ADC包含與FOLR1結合之抗體。已經報導FOLR1在上皮源性腫瘤中過表現，該等上皮源性腫瘤包括卵巢、子宮、乳房、子宮內膜、胰臟、腎、肺、大腸直腸及腦腫瘤。

【0216】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體包含半胱胺酸。在實施方案中，抗FOLR1抗體經由半胱胺酸殘基之硫與藥物結合。在實施方案中，抗FOLR1抗體經由兩個半胱胺酸殘基之硫與藥物結合。

【0217】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體包含離胺酸。在實施方案中，抗FOLR1抗體經由離胺酸殘基之胺與藥物結合。在實施方案中，抗FOLR1抗體經由兩個離胺酸殘基之胺與藥物結合。

【0218】 在實施方案中，本文提供之ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含輕鏈可變區及重鏈可變區，其中輕鏈可變區包含輕鏈互補決定區1(CDR1)、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且重鏈可變區包含重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3。

【0219】 在實施方案中，本文提供之ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個CDR：(a)

VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO:

5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。

【0220】 在實施方案中，本文提供之ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選

自以下之至少三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。

【0221】 在實施方案中，本文提供之ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID

NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少一個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID

NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之至少六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。

【0222】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之一個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包

含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。

【0223】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之一個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID

NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID

NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。

【0224】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之一個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之兩個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之三個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之四個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID

NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之五個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含選自以下之六個CDR：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。

【0225】 在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。

【0226】 在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含

SEQ ID NO: 12之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。

【0227】在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。

【0228】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含：輕鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:1之胺基酸序列；輕鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列；輕鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:3之胺基酸序列；重鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:4之胺基酸序列；重鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列；以及重鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:6之胺基酸序列。

【0229】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含：輕鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:12之胺基酸序列；輕鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:13之胺基酸序列；輕鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:14之胺基酸序列；重鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:15之胺基酸序列；重鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:16之胺基酸序列；以及重鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:17之胺基酸序列。

【0230】 在實施方案中，ADC包含抗FOLR1抗體，該抗體包含：輕鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:12之胺基酸序列；輕鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:18之胺基酸序列；輕鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:19之胺基酸序列；重鏈CDR1，其具有SEQ ID NO:20之胺基酸序列；重鏈CDR2，其具有SEQ ID NO:21之胺基酸序列；以及重鏈CDR3，其具有SEQ ID NO:22之胺基酸序列。

【0231】 在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL，其具有與SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL，其具有SEQ ID NO: 7之序列。在實施方案中，與SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO:

25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗FOLR1抗體保留與FOLR1結合之能力。在實施方案中，SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30中總共1至10個胺基酸已經被取代、插入及/或缺失。在實施方案中，SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30中總共1至5個胺基酸已經被取代、插入及/或缺失。在實施方案中，取代、插入或缺失發生在CDR外部之區域中(亦即，FR中)。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30之VL序列，且包含該序列之轉譯後修飾。

【0232】 在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH，其具有與SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VH，其具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28之序列。在實施方案中，與SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗FOLR1抗體保留與FOLR1結合之能力。在實施方案中，SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28中總共1至10個胺基酸已經被取代、插入及/或缺失。在實施方案中，SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28

中總共1至5個胺基酸已經被取代、插入及/或缺失。在實施方案中，取代、插入或缺失發生在CDR外部之區域中(亦即，FR中)。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28之VH序列，且包含該序列之轉譯後修飾。

【0233】 在實施方案中，抗FOLR1抗體為IgG抗體。在實施方案中，抗FOLR1抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。在實施方案中，抗FOLR1抗體為IgG1或IgG4抗體。在實施方案中，抗FOLR1抗體為IgG1抗體。

【0234】 在實施方案中，抗FOLR1抗體結合人類FOLR1。在實施方案中，人類FOLR1具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列。

【0235】 在上述實施方案中之任一實施方案中，抗FOLR1抗體為人源化的。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含如上述實施方案中之任一實施方案中之CDR，且進一步包含人類受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共有構架。在實施方案中，人源化抗FOLR1抗體包含：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列。

【0236】 在上述實施方案中之任一實施方案中，抗FOLR1抗體為人源化的。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含如上述實施方案中之任一實施方案中之CDR，且進一步包含人類受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共有構架。在實施方案中，人源化抗FOLR1抗體包含：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID

NO: 13之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列。

【0237】 在上述實施方案中之任一實施方案中，抗FOLR1抗體為人源化的。在實施方案中，抗FOLR1抗體包含如上述實施方案中之任一實施方案中之CDR，且進一步包含人類受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共有構架。在實施方案中，人源化抗FOLR1抗體包含：(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；(b) VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；(c) VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；(d) VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；(e) VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及(f) VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。

【0238】 在實施方案中，抗FOLR1抗體包含：VL，其具有SEQ ID NO: 7之序列；VH，其具有SEQ ID NO: 8之序列；輕鏈恆定區，其具有SEQ ID NO: 10之序列；及重鏈恆定區，其具有SEQ ID NO: 11之序列。

【0239】 在實施方案中，抗FOLR1抗體為單株抗體，包括嵌合、人源化或人類抗體。在一個實施方案中，抗FOLR1抗體為抗體片段，例如Fv、Fab'、scFv、雙抗體或$F(ab')_2$片段。在另一個實施方案中，抗體為基本上全長的抗體，例如依本文定義之IgG1抗體或其他抗體類別或同型。

ii.抗體親和力

【0240】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體以≤10nM或≤5nM或≤4nM或≤3nM或≤2nM之親和力結合人類FOLR1。在實施方案中，抗FOLR1抗體以≥0.0001nM或≥0.001nM或≥0.01nM之親和力結合人類FOLR1。可使用熟習此項技術者已知之標準測定來測定結合親和力。

例如，可使用標準Scatchard分析，利用非線性曲線擬合程式來確定抗FOLR1抗體是否「以≤10nM或≤5nM或≤4nM或≤3nM或≤2nM之親和力結合」(參見例如，Munson等人, Anal Biochem, 107:220-239, 1980)。

【0241】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體之解離常數(Kd)為≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM，且視情況為≥10^{-13}M (例如，10^{-8}M或更小，例如10^{-8}M至10^{-13}M，例如10^{-9}M至10^{-13}M)。

【0242】 在實施方案中，Kd藉由用依下面測定所述之Fab形式之所關注抗體及其抗原進行之放射性標記的抗原結合測定(RIA)來量測。Fab對抗原之溶液結合親和力藉由在一系列滴定未標記抗原之存在下用最小濃度之(^{125}I)標記的抗原平衡Fab，然後用已包被抗Fab抗體之酶標盤捕獲結合之抗原來量測(參見例如，Chen等人, J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999))。為了建立用於測定之條件，MICROTITER®多孔盤(Thermo Scientific)用5μg/mL之捕獲抗Fab抗體(Cappel Labs)於50mM碳酸鈉(pH 9.6)中之溶液包被隔夜，隨後用2% (重量/體積)牛血清白蛋白之PBS溶液在室溫(大約23℃)下封閉兩至五小時。在非吸附盤(Nunc #269620)中，將100pM或26pM [^{125}I]-抗原與所關注Fab之系列稀釋液混合(例如，與Presta等人, Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)中抗VEGF抗體Fab-12之評估一致)。然後將所關注Fab溫育隔夜；然而，溫育可持續更長之時間(例如，長達約65小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移到捕獲盤以在室溫下溫育(例如，一小時)。然後移除溶液，用0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20®)之PBS溶液將盤洗滌八次。當盤乾燥後，加入150μL/孔閃爍液(MICROSCINT-20 TM ； Packard)，且在TOPCOUNT TMγ計數器

(Packard)上對盤計數十分鐘。選擇提供小於或等於最大結合之20%的各種Fab之濃度以用於競爭性結合測定。

【0243】 根據另一個實施方案，Kd係使用表面電漿共振測定，使用BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc. , Piscataway, NJ)，在25℃下，用固定抗原CM5晶片，以約10個反應單位(RU)量測。簡言之，根據供應商說明書，將羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5，BIACORE, Inc.)用N-乙基-N'-(3-二甲基胺丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化。將抗原用pH 4.8之10mM乙酸鈉稀釋至5μg/mL (約0.2μM)，之後以5μL/分鐘之流速注入，以獲得大約10個反應單位(RU)之結合蛋白質。在注入抗原之後，注入1M乙醇胺以封閉未反應之基團。對於動力學量測，在25℃下，將Fab之兩倍連續稀釋液(0.78nM至500nM)以大約25μL/min之流速注入含0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20TM)界面活性劑之PBS (PBST)中。締合速率(kon)及解離速率(koff)係使用簡單的一對一朗繆爾結合模型(BIACORE®評估軟體版本3.2)藉由同時擬合締合與解離傳感圖來計算。平衡解離常數(Kd)被計算為比率koff/kon。參見例如，Chen等人, J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿共振測定所測定之締合速率(on-rate)超過106M^{-1} s^{-1}，則該締合速率可使用螢光淬滅技術來確定，該技術在濃度增加之抗原存在的情況下，在25℃下量測20nM抗抗原抗體(Fab形式)之PBS (pH 7.2)溶液之螢光發射強度(激發=295nm；發射=340nm，16nm帶通)之增加或減少，依光譜儀中所量測，諸如截流配置之分光光度計(Aviv Instruments)或具有攪拌比色皿之8000系列SLM-AMINCO TM分光光度計(ThermoSpectronic)中所量測。

iii.抗體片段

【0244】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體為抗體片段。抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv及scFv片段，以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如，Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenburg及Moore編(Springer-Verlag，New York), 第269-315頁(1994)；另參見WO 93/16185；以及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含補救受體(salvage receptor)結合抗原決定基殘基且具有延長之活體內半衰期的Fab及$F(ab')_2$片段之討論，參見美國專利第5,869,046號。

【0245】 雙抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性的。參見例如，EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；以及Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。三抗體及四抗體亦描述於Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。

【0246】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域之全部或一部分的抗體片段。在實施方案中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如，美國專利第6,248,516 B1號)。

【0247】 抗體片段可藉由各種技術製備，該等技術包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及藉由重組宿主細胞(例如，大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)之產生，依本文所述。

iv.嵌合抗體及人源化抗體

【0248】在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如，美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類諸如猴之可變區)及人類恆定區。在另一個實例中，嵌合抗體為其中類別或亞類與親本抗體之類別或亞類相比已經改變之「類別轉換」抗體。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0249】在實施方案中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人類抗體被人源化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一或多個可變域，其中HVR，例如CDR (或其部分)源自非人類抗體，而FR (或其部分)源自人類抗體序列。人源化抗體亦視情況包含人類恆定區之至少一部分。在實施方案中，人源化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，HVR殘基所源自之抗體)之相應殘基取代，例如，以恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0250】人源化抗體及其製備方法綜述於例如，Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)；且進一步描述於例如，Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, *Methods* 36:25-34 (2005)(描述SDR (a-CDR)嫁接)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991)(描述「表面重修」)；Dall'Acqua等人, *Methods* 36:43-60 (2005)(描述「FR改組」)；以及Osbourn等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(描述FR改組之「指導選

擇」方法)。

【0251】 可用於人源化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」方法選擇之構架區(參見例如，Sims等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；源自特定輕鏈可變區亞組或特定重鏈可變區亞組之人類抗體之共有序列的構架區(參見例如，Carter等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如，Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及篩選FR庫得到之構架區(參見例如，Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

v.人類抗體

【0252】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體為人類抗體。人類抗體可使用此項技術已知之各種技術來生產。人類抗體一般描述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0253】 可藉由向轉基因動物投與免疫原來製備人類抗體，該轉基因動物已被修飾以產生完整的人類抗體或具有人類可變區之完整抗體來反應抗原攻擊。此類動物通常含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座，該等人類免疫球蛋白基因座置換內源免疫球蛋白基因座，或者存在於染色體外或隨機整合到動物之染色體中。在此類轉基因小鼠中，內源免疫球蛋白基因座通常被失活。關於自轉基因動物中獲得人類抗體之方法的綜述，參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另參見例如描述XENOMOUSE™技術之美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；描述

HUMAB®技術之美國專利第5,770,429號；描述K-M MOUSE®技術之美國專利第7,041,870號及描述VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開第US 2007/0061900號。可藉由例如與不同的人類恆定區結合進一步修飾來自此類動物產生之完整抗體的人類可變區。

【0254】 亦可藉由基於融合瘤之方法製備人類抗體。已經描述了用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞株。(參見例如，Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Application,* 第51-63頁(Marcel Dekker, Inc.，New York，1987)；及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。)經由人類B細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。另外的方法包括例如在美國專利第7,189,826號(描述自融合瘤細胞株中產生單株人類IgM抗體)及Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)(描述人-人融合瘤)中描述之方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤)亦描述於Vollmers及Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)以及Vollmers及Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

【0255】 亦可藉由分離選自人源噬菌體展示庫之Fv殖株可變域序列產生人類抗體。然後可將此類可變域序列與所需之人類恆定域組合。自抗體庫選擇人類抗體之技術描述如下。

vi.源自庫之抗體

【0256】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體源自抗體庫。抗體可藉由篩選具有所需活性之抗體之組合庫來分離。例如，此項技術已知

有多種方法用於產生噬菌體展示庫及篩選具有所需結合特徵之抗體的此類庫。此類方法綜述於例如，Hoogenboom等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)，且進一步描述於例如，McCafferty等人, *Nature* 348:552-554；Clackson等人, *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)；Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)中。

【0257】 在噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈式反應(PCR)分別選殖VH及VL基因庫，且在噬菌體庫中隨機重組，然後可以篩選抗原結合噬菌體，依Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中所述。噬菌體通常將抗體片段展示為單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段。免疫來源之庫提供了針對免疫原之高親和性抗體，而無需構築融合瘤。替代地，可在無需任何免疫之情況下選殖原初庫(例如，自人類中獲得)以提供針對廣泛範圍之非自身以及自身抗原之抗體的單一來源，依Griffiths等人, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)中所述。最後，亦可藉由自幹細胞選殖未重排之V基因片段，且使用含有用於編碼高度可變CDR3區且在活體外完成重排之隨機序列的PCR引子，來合成製備原初庫，依Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)中所述。描述人類抗體噬菌體庫之專利出版物包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第

2007/0160598 號 、 第 2007/0237764 號 、 第 2007/0292936 號 及 第 2009/0002360號。

【0258】 自人類抗體庫分離之抗體或抗體片段在本文中被認為係人類抗體或人類抗體片段。

vii.多特異性抗體

【0259】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在實施方案中，結合特異性中之一種結合特異性係針對FOLR1，另一種結合特異性係針對任何其他抗原。在實施方案中，雙特異性抗體可結合FOLR1之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於將細胞毒性劑定位於表現FOLR1之細胞。可將雙特異性抗體製備為全長抗體或抗體片段。

【0260】 用於製備多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(參見，Milstein及Cuello, *Nature* 305:537 (1983)；WO 93/08829；及Traunecker等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))及「杵臼」工程化(參見例如，美國專利第5,731,168號)。多特異性抗體亦可藉由以下方法來製備：用於製備抗體Fc-異二聚體分子之工程化靜電操縱效應(WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段(參見例如，美國專利第4,676,980號；及Brennan等人, *Science* 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來產生雙特異性抗體(參見例如，Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙抗體」技術來製備雙特異性抗體片段(參見例如，Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；以及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如，Gruber

等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；以及製備三特異性抗體，依例如Tutt等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所述。

【0261】 本文亦包括具有三個或更多個功能性抗原結合位點之工程化抗體(包括「章魚抗體」)(參見例如，US 2006/0025576A1)。

【0262】 本文之抗體或片段亦包括「雙重作用FAb」或「DAF」，其包含與FOLR1以及另一種不同的抗原結合之抗原結合位點。

viii.抗體變體

【0263】 在實施方案中，考慮了本文提供之抗體的胺基酸序列變體。例如，可期望改善抗體之結合親和力及/或其他生物特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體之核苷酸序列或藉由肽合成製備抗體之胺基酸序列變體。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以得到最終的構築體，其限制條件為最終的構築體具有期望的特性(例如，抗原結合)。

a)取代、插入及缺失變體

【0264】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體具有一或多個胺基酸取代。取代誘變之所關注位點包括HVR及FR。保守取代示於表1中「較佳取代」之標題下。表1中「示例性取代」之標題下提供了更實質的變化，且依下文參考胺基酸側鏈類別進一步所描述。可將胺基酸取代引入所關注抗體，且篩選出具有期望的活性(例如，保留/改善的抗原結合、降低的免疫原性、或改善的ADCC或CDC)之產物。

表1.示例性胺基酸取代。

原始 殘基	示例性 取代	較佳的 取代
Ala (A)	Val、Leu、Ile	Val
Arg (R)	Lys、Gln、Asn	Lys
Asn (N)	Gln、His、Asp、Lys、Arg	Gln
Asp (D)	Glu、Asn	Glu
Cys (C)	Ser、Ala	Ser
Gln (Q)	Asn、Glu	Asn
Glu (E)	Asp、Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn、Gln、Lys、Arg	Arg
Ile (I)	Leu、Val、Met、Ala、Phe、正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸、Ile、Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys (K)	Arg、Gln、Asn	Arg
Met (M)	Leu、Phe、Ile	Leu
Phe (F)	Trp、Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val、Ser	Ser
Trp (W)	Tyr、Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp、Phe、Thr、Ser	Phe
Val (V)	Ile、Leu、Met、Phe、Ala、正白胺酸	Leu

胺基酸可根據常見的側鏈特性分組：

(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)鹼性：His、Lys、Arg；

(5)影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

非保守取代將需要使此等分類之一的成員交換為另一個類別之成員。

【0265】一種類型之取代變體涉及取代親本抗體(例如，人源化或人類抗體)之一或多個超變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體

將相對於親本抗體在生物學特性(例如，增加的親和力、降低的免疫原性)上具有修飾(例如，改善)及/或將基本上保留了親本抗體之某些生物學特性。示例性取代變體為親和力成熟的抗體，其可例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(諸如本文所描述之技術)方便地產生。簡言之，使一或多個HVR殘基突變，將變體抗體展示在噬菌體上，且針對特定的生物學活性(例如，結合親和力)進行篩選。

【0266】 改變(例如，取代)可在HVR中進行，例如以改善抗體親和力。此類改變可在HVR「熱點」(亦即，由在體細胞成熟過程期間發生高頻突變之密碼子編碼的殘基)(參見例如，Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或SDR (a-CDR)中進行，且測試所得變體VH或VL之結合親和力。藉由構築次級庫以及自次級庫中重新選擇而進行之親和力成熟已經描述於例如，Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ (2001)。)在親和力成熟之實施方案中，藉由多種方法(例如，易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變)中之任一種將多樣性引入選擇用於成熟之可變基因中。然後創建次級庫。然後篩選庫以鑑定具有所需親和力之任何抗體變體。引入多樣性之另一種方法涉及HVR定向方法，其中幾個HVR殘基(例如，一次4-6個殘基)為隨機的。可例如使用丙胺酸掃描誘變或建模來特異性地鑑定參與抗原結合之HVR殘基。CDR-H3及CDR-L3尤其經常被靶向。

【0267】 在實施方案中，取代、插入或缺失可在一或多個HVR內發生，只要此類改變基本上不降低抗體結合抗原之能力。例如，可在HVR中進行基本上不降低結合親和力之保守改變(例如，依本文提供之保守取代)。此類改變可在HVR「熱點」或SDR之外。在上文提供之變體VH及

VL序列之實施方案中，各個HVR要麼未改變，要麼包含不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0268】 一種用於鑑定可被靶向用於誘變之抗體之殘基或區域的有用方法稱為「丙胺酸掃描誘變」，依在Cunningham及Wells (1989), *Science*, 244:1081-1085中所述。在此種方法中，鑑定目標殘基或目標殘基組(例如，帶電荷之殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)，且用中性或帶負電荷之胺基酸(例如，丙胺酸或聚丙胺酸)置換，以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可以在胺基酸位置引入進一步的取代，表明對初始取代之功能敏感性。替代地或除此之外，抗原-抗體複合物之晶體結構用於鑑定抗體及抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及相鄰殘基可以作為取代之候選物而被靶向或消除。可以篩選變體以確定其是否含有期望的特性。

【0269】 胺基酸序列插入包括長度範圍為自一個殘基至含有一百或更多個殘基之多肽的胺基及/或羧基末端融合，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N末端甲硫胺醯殘基之抗體。抗體分子之其他插入變體包括抗體之N末端或C末端與酶(例如，用於ADEPT)或延長抗體之血清半衰期之多肽的融合。

b)糖基化變體

【0270】 在實施方案中，改變本文提供之抗FOLR1抗體以增加或減少抗體糖基化之程度。向抗體中添加或缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以產生或移除一或多個糖基化位點而方便地實現。

【0271】 當抗體包含Fc區時，與其相連之醣可發生改變。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含分支的雙觸角寡醣，該雙觸角寡醣通常藉

由N鍵連接至Fc區之CH2域的Asn297。參見例如，Wright等人, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括多種醣，例如，甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中連接至GlcNAc之岩藻糖。在實施方案中，可對抗體中之寡醣進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0272】 在一個實施方案中，提供了抗體變體，該抗體變體具有醣結構，該醣結構缺少(直接或間接)連接至Fc區之岩藻糖。例如，此類抗體中岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。藉由計算糖鏈內Asn297處之岩藻糖相對於連接至Asn 297之所有糖結構(例如，複合、雜合及高甘露糖結構)之總和的平均量來確定岩藻糖之量，依藉由MALDI-TOF質譜法(依例如WO 2008/077546中所述)所量測。Asn297係指位於Fc區中約位置297處(Fc區殘基之EU編號)之天冬醯胺殘基；然而，由於抗體中微小的序列變化，Asn297亦可位於位置297上游或下游約±3個胺基酸，亦即位於位置294與300之間。此類岩藻糖基化變體可具有改善的ADCC功能。參見例如，美國專利公開第US 2003/0157108號(Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺陷型」抗體變體相關之出版物實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人, *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人

Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括蛋白質岩藻糖基化缺陷之Lec13 CHO細胞(Ripka等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請第US 2003/0157108 A1號，Presta, L；及WO 2004/056312 A1，Adams等人，尤其為實施例11)，以及剔除細胞株，諸如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因*FUT8*剔除之CHO細胞(參見例如，Yamane-Ohnuki等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0273】抗體變體進一步具有平分型寡醣(bisected oligosaccharide)，例如其中連接至抗體之Fc區的雙觸角寡醣被GlcNAc平分。此類抗體變體可具有減少的岩藻糖基化及/或提高的ADCC功能。此類抗體變體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號(Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供了在連接至Fc區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變體。此類抗體變體可具有提高的CDC功能。此類抗體變體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

c) Fc區變體

【0274】在實施方案中，可在本文提供之抗FLOR1抗體之Fc區中引入一或多個胺基酸修飾，從而產生Fc區變體。Fc區變體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如，取代)之人類Fc區序列(例如，人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

【0275】在實施方案中，考慮了具有部分但非全部效應功能之抗體

變體，此類功能使其成為應用之理想候選物，在該等應用中，抗體在活體內之半衰期很重要，但某些效應功能(諸如補體及ADCC)為非必要或有害的。可進行活體外及/或活體內細胞毒性測定以確定CDC及/或ADCC活性之降低/消耗。例如，可進行Fc受體(FcR)結合測定以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留了FcRn結合能力。介導ADCC之主要細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現彙總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)之第464頁表3。用於評估所關注分子之ADCC活性之活體外測定的非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號中(參見例如，Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見，Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。替代地，可採用非放射性測定方法(參見例如，用於流式細胞術之ACTI™非放射性細胞毒性測定(CellTechnology, Inc.，Mountain View, CA)；以及CytoTox 96®非放射性細胞毒性測定(Promega，Madison, WI))。用於此類測定之有用的效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。替代地或除此之外，可在活體內，例如在動物模型中，評估所關注分子之ADCC活性，諸如Clynes等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示。亦可進行C1q結合測定以確定抗體不能結合C1q，且因此缺乏CDC活性。參見例如，在WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA實驗。為了評估補體活化，可進行CDC測定(參見例如，Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人, *Blood* 101:1045-

1052 (2003)；以及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術已知之方法進行FcRn結合及活體內清除/半衰期測定(參見例如，Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0276】 具有降低的效應功能之抗體包括其中Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多個殘基被經取代之抗體(美國專利6,737,056)。此類Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩個或更多個位置處具有取代之Fc突變體，包括其中殘基265及297經丙胺酸取代之所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

【0277】 描述了與FcR結合增強或減弱之某些抗體變體。(參見例如，美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0278】 具有延長之半衰期及與新生兒Fc受體(FcRn)之改善的結合之抗體(該FcRn負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994)))描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)。彼等抗體包含其中具有一或多個胺基酸取代之Fc區，該等取代改善了Fc區與FcRn之結合。此類Fc變體包括在以下Fc區殘基中之一者或多者處具有取代：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

【0279】 另參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；以及關於Fc區變體之其他

實例的WO 94/29351。

ix.抗體衍生物

【0280】 在實施方案中，本文提供之抗FOLR1抗體可進一步被修飾以含有此項技術已知且容易獲得之另外的非蛋白質部分。適於抗體衍生化之部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三氧雜環己烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)，以及葡聚糖或聚(N-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其在水中之穩定性，在製造上可能具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為支鏈的或非支鏈的。連接至抗體之聚合物的數量可以變化，且若連接之聚合物多於一個，則其可為相同或不同的分子。一般而言，用於衍生化之聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，該等因素包括但不限於待改善抗體之特定性質或功能，抗體衍生物是否將在限定條件下用於治療等。

x.重組方法及組合物

【0281】 抗體可使用重組方法及組合物來產生，例如，依美國專利第4,816,567號中所述。熟習此項技術者將熟悉用於抗體表現之合適的宿主細胞。示例性宿主細胞包括真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20細胞)。

【0282】 為了重組產生抗FOLR1抗體，分離編碼例如依上文所述之抗體的核酸，且將其插入一或多種載體中，以在宿主細胞中進一步選殖及

/或表現。可使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性結合編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)容易地分離此類核酸，且對其進行定序。

【0283】 用於選殖或表現編碼抗體之載體之合適的宿主細胞包括本文所描述之原核或真核細胞。例如，尤其是當不需要糖基化及Fc效應功能時，抗體可在細菌中生產。對於在細菌中表現抗體片段及多肽，參見例如，美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號。(另參見Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，描述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。在表現後，抗體可自可溶性級分之細菌細胞糊中分離且可進一步純化。

【0284】 除原核生物外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母菌)亦為用於抗體編碼載體之合適的選殖或表現宿主，包括糖基化路徑已進行「人源化」，從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；以及Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0285】 用於表現糖基化抗體之合適的宿主細胞亦源自多細胞生物(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已經鑑定出許多桿狀病毒株，其可與昆蟲細胞結合使用，特別用於轉染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞。

【0286】 植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如，美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號(描述在轉基因植物中產生抗體之PLANTIBODIES™技術)。

【0287】亦可以將脊椎動物細胞用作宿主。例如，可以使用適於懸浮生長之哺乳動物細胞株。可用的哺乳動物宿主細胞株之其他實例為SV40 (COS-7)轉化之猴腎細胞CV1株；人類胚胎腎細胞株(293或293細胞，依例如Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(TM4細胞，依例如Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；水牛鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562)；TRI細胞，依例如Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所述；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR$^-$ CHO細胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如Y0、NS0及Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，參見例如，Yazaki及Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268頁(2003)；Dhara, V.G.等人, *BioDrugs* 32: 571-584 (2018)；Kunert, R.及Reinhart, D. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(8): 3451-3461 (2016)。

xi.測定

【0288】本文所描述之抗FOLR1抗體可藉由此項技術已知之各種測定來鑑定、篩選或表徵其物理/化學特性及/或生物活性。

【0289】在實施方案中，例如藉由已知方法諸如ELISA、BIACore®、FACS或蛋白質印跡測試抗體之抗原結合活性。

【0290】在另一個實施方案中，競爭測定可用於鑑定與本文所描述

之抗體中之任何抗體競爭結合FOLR1之抗體。在實施方案中，此類競爭性抗體結合與本文所描述之抗體所結合抗原決定基相同的抗原決定基(例如，線性抗原決定基或構象抗原決定基)。Morris (1996), 「Epitope Mapping Protocols」, *Methods in Molecular Biology*, 第66卷(Humana Press，Totowa, NJ)中提供了用於定位抗體所結合之抗原決定基的詳細示例性方法。

【0291】 在示例性競爭測定中，將固定的FOLR1在如下溶液中溫育，該溶液包含結合FOLR1之第一標記抗體及測試其與第一抗體競爭結合FOLR1之能力的第二未標記抗體。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照，將固定的FOLR1在包含第一標記抗體但不包含第二未標記抗體之溶液中溫育。在允許第一抗體與FOLR1結合之條件下溫育後，移除過量之未結合抗體，且量測與固定之FOLR1相關的標記之量。若在測試樣品中與固定之FOLR1相關的標記之量相比於對照樣品大大減少，則表明第二抗體正與第一抗體競爭結合FOLR1。在實施方案中，固定之FOLR1存在於細胞表面上或存在於獲自在其表面上表現FLOR1之細胞的膜製劑中。參見，Harlow及Lane (1988), *Antibodies: A Laboratory Manual* 第14章(Cold Spring Harbor Laboratory，Cold Spring Harbor, NY)。

製備抗體藥物結合物之方法

【0292】 式(I)之ADC可藉由利用熟習此項技術者已知之有機化學反應、條件及試劑之幾種途徑製備，該等途徑包括：(1)使抗體之親核基團與連接子試劑(B、B'或B'')反應以經由共價鍵形成Ab-B、Ab-B'或Ab-B''，隨後與藥物部分D或藥物-連接子分子D-L^2反應；以及(2)藥物部分D

之親核基團與二價連接子試劑(L^2及/或B、B'或B'')經由共價鍵反應以形成D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B''，隨後與抗體或還原抗體之親核基團反應。幾種此類方法描述於Agarwal等人(2015), *Bioconjugate Chem.*, 26: 176-192。

【0293】 抗體上之親核基團包括但不限於：(i) N-末端胺基團，(ii)側鏈胺基團，例如離胺酸，(iii)側鏈硫醇基團，例如半胱胺酸，以及(iv)其中抗體被糖基化之糖羥基或胺基基團。胺、硫醇及羥基基團為親核的，且能夠與連接子部分及連接子試劑上之親電基團反應以形成共價鍵，該等親電基團包括：(i)活性酯，例如NHS酯、HOBt酯、鹵代甲酸酯及醯鹵；(ii)烷基及苯甲基鹵化物，例如鹵代乙醯胺；及(iii)醛、酮、羧基及馬來醯亞胺基團。除了NHS酯之外，用於與抗體離胺酸結合之非限制性實例的官能基可包括五氟苯基、四氟苯基、四氟苯磺酸根、硝基苯基、異氰酸根、異硫氰酸根及磺醯氯。

【0294】 在另一個實施方案中，抗體可與「受體」(諸如鏈黴親和素)結合以用於腫瘤預靶向，其中將抗體-受體結合物投與於患者，隨後使用清除劑自循環中移除未結合之結合物，然後投與與細胞毒性劑(例如藥物或放射性核苷酸)結合之「配體」(例如，抗生物素蛋白)。

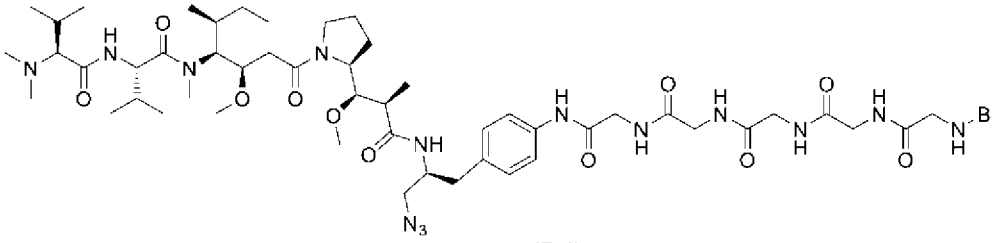
【0295】 某些抗體具有可還原的鏈間二硫鍵，亦即半胱胺酸橋。藉由用還原劑諸如DTT (二硫蘇糖醇)或三羰基乙基膦(TCEP)處理，可使抗體具有與連接子試劑結合之反應性，使得抗體被完全或部分還原。因此，理論上，各個半胱胺酸橋將形成兩個反應性硫醇親核基團。經由修飾離胺酸殘基，例如藉由使離胺酸殘基與2-亞胺基硫烷(特勞特試劑)反應，導致胺轉化成硫醇，可將另外的親核基團引入抗體中。亦可藉由引入一個、兩

個、三個、四個或更多個半胱胺酸殘基(例如，藉由製備包含一或多個非天然半胱胺酸胺基酸殘基之變體抗體)來將反應性硫醇基團引入抗體中。可與反應性硫醇反應之官能基的非限制性實例包括但不限於馬來醯亞胺、吡啶基二硫代、溴乙醯基、碘乙醯基、溴苯甲基、碘苯甲基及4-(氰基乙炔基)苯甲醯基。

【0296】 在實施方案中，可用還原劑諸如二硫蘇糖醇(DTT)或三羰基乙基膦(TCEP)在部分或完全還原條件下還原抗體，以產生反應性半胱胺酸硫醇基團。然後可例如使用馬來醯亞胺將鏈間半胱胺酸殘基烷基化。替代地，鏈間半胱胺酸殘基可例如使用雙碸連接子或炔丙基二溴馬來醯亞胺發生橋連烷基化，隨後進行Cu-點擊連接。在實施方案中，抗體可藉由離胺酸胺基酸結合。此類結合可為一步結合或兩步結合。在實施方案中，一步結合需要離胺酸殘基之ε-胺基基團經由醯胺鍵結合至含有胺反應性基團之藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')。在實施方案中，胺反應性基團為活化酯。在實施方案中，抗體可經由兩步結合來結合。兩步結合需要第一步，其中含有胺及硫醇反應性官能基兩者之雙官能試劑與離胺酸ε-胺基基團反應。在第二步中，將藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')結合至雙官能試劑之巰基反應性基團。Jain等人(2015), *Pharm. Res.*, 32:3526-3540提供了幾個實例。在實施方案中，第一步可涉及用疊氮化物官能化抗體，隨後與炔烴修飾之連接子或藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')進行點擊化學反應。在實施方案中，第一步可涉及用炔烴官能化抗體，隨後與疊氮化物修飾之連接子或藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')進行點擊化學反應。在實施方案中，第一步可涉及用醛官能化抗體，隨後與烷氧基

胺或肼修飾之連接子或藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')進行點擊化學反應。在實施方案中，第一步可涉及用四唑官能化抗體，隨後與反式環辛烯或環丙烯修飾之連接子或藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')進行點擊化學反應。在實施方案中，第一步可涉及用反式環辛烯或環丙烯官能化抗體，隨後與四唑修飾之連接子或藥物-連接子分子(D-L^2、D-L^2-B、D-L^2-B'或D-L^2-B'')進行點擊化學反應。一些實例描述於Pickens等人(2018), *Bioconjug. Chem.*, 29:686-701；Li等人(2018), *MAbs*, 10:712-719；及Chio等人(2020), *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97。

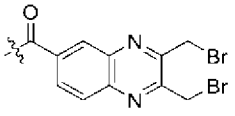
【0297】 在實施方案中，式(I)之ADC可藉由使抗FOLR1抗體(Ab)與式(P-I)之分子：



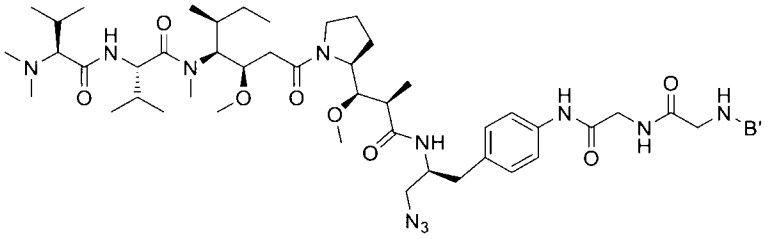
(P-I)

或其醫藥學上可接受之鹽反應來製備，其中：

B為能夠與抗FOLR1抗體形成鍵之反應性部分。

【0298】 在實施方案中，B為能夠與抗FOLR1抗體之兩個巰基基團形成鍵的反應性部分。在實施方案中，B為  。

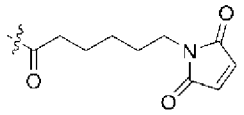
【0299】 在實施方案中，式(I)之ADC可藉由使抗FOLR1抗體(Ab)與式(P-II)之分子：



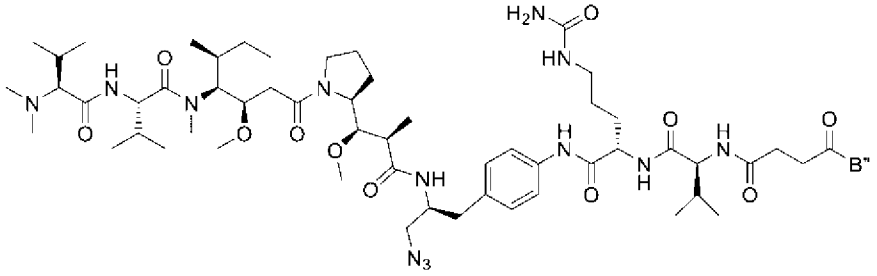
(P-II)

或其醫藥學上可接受之鹽反應來製備，其中：

B'為能夠與抗FOLR1抗體形成鍵之反應性部分。

【0300】 在實施方案中，B'為能夠與抗FOLR1抗體之巰基基團形成鍵之反應性部分。在實施方案中，B'為  。

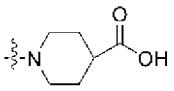
【0301】 在實施方案中，式(I)之ADC可藉由使抗FOLR1抗體(Ab)與式(P-III)之分子：



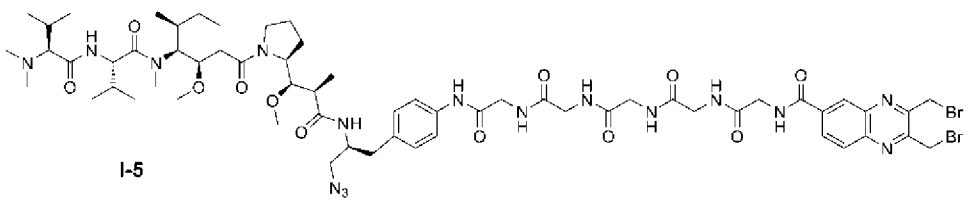
(P-III)

或其醫藥學上可接受之鹽反應來製備，其中：

B''為能夠與抗FOLR1抗體形成鍵之反應性部分(該反應描述於美國專利第10,590,165號之實施例3中)。

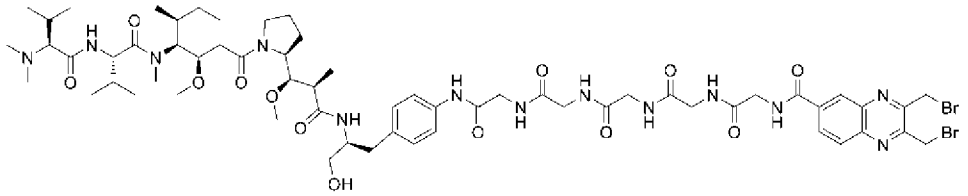
【0302】 在實施方案中，B''為能夠與抗FOLR1抗體之胺基團形成鍵之反應性部分。在實施方案中，B''為  。

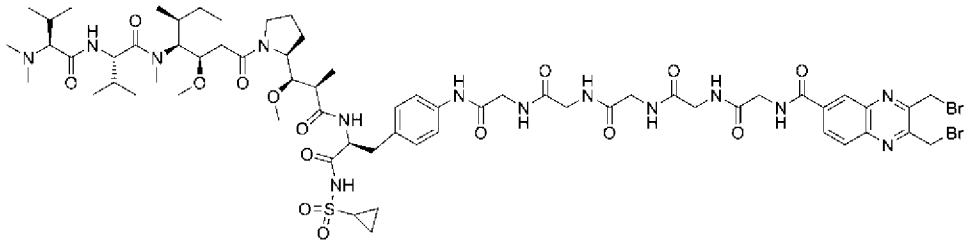
【0303】 在實施方案中，P-I、P-II或P-III為選自以下之化合物：

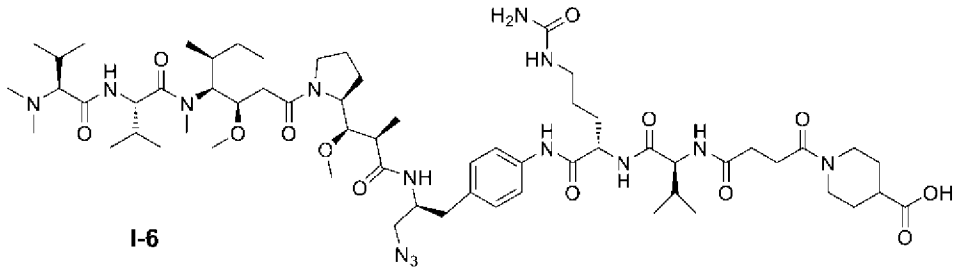


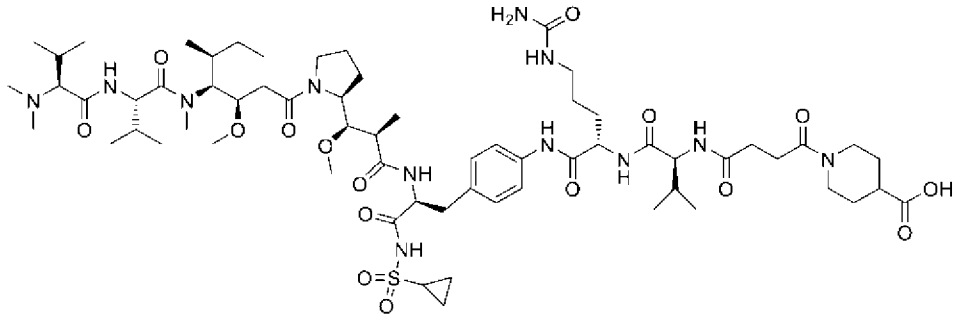
I-5

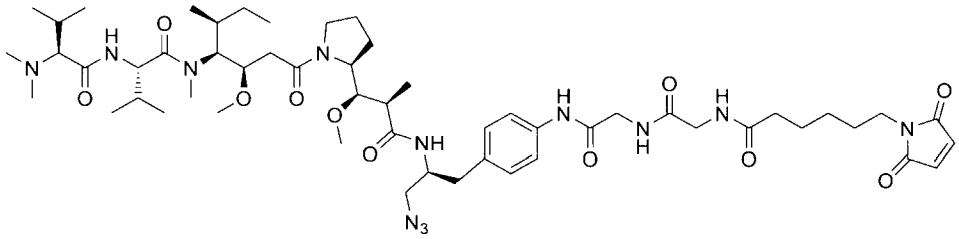
【0304】 、

【0305】  、

【0306】  、

【0307】 
I-6
、

【0308】  及

【0309】  ，

【0310】 或其醫藥學上可接受之鹽。

醫藥組合物

【0311】 在一個態樣中，本文提供了醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所描述之ADC (包括實施方案)及醫藥學上可接受之載體。在實施方案中，包含治療有效量之如本文所描述之ADC。

【0312】 在實施方案中，將醫藥組合物配製為如本文所描述之錠

劑、粉劑、膠囊劑、丸劑、扁囊劑或口含錠。可將醫藥組合物配製為用於口服投與之錠劑、膠囊劑、丸劑、扁囊劑或口含錠。可將醫藥組合物配製用於溶解到溶液中，以藉由諸如例如靜脈內投與之技術投與。可將醫藥組合物配製用於依本文所描述之口服投與、栓劑投與、局部投與、靜脈內投與、腹膜內投與、肌內投與、病灶內投與、鞘內投與、鼻內投與、皮下投與、植入、透皮投與或經黏膜投與。

【0313】 ADC及其醫藥組合物特別可用於非經腸投與，亦即皮下(s.c.)、鞘內、腹膜內、肌內(i.m.)或靜脈內(i.v.)投與。在實施方案中，靜脈內或皮下投與ADC及其醫藥組合物。

【0314】 組合物可含有接近生理條件所需之醫藥學上可接受之輔助物質，諸如pH調節劑及緩衝劑等。本發明之抗原結合蛋白質在此類藥物製劑中之濃度可廣泛地變化，亦即自小於約0.5重量%，通常等於或至少為約1重量%至多達約15重量%或20重量%，且將根據所選擇之特定投與模式主要基於流體體積、黏度等選擇。

【0315】 用於製備可非經腸投與組合物之實際方法為眾所周知的，或者對於熟習此項技術者為顯而易見的，且在例如Remington's Pharmaceutical Science, 第15版, Mack Publishing Company, Easton, Pa.中有更詳細的描述。有關本發明之可靜脈內投與之抗原結合蛋白質製劑的製備，參見Lasmar U及Parkins D「The formulation of Biopharmaceutical products」, Pharma. Sci. Tech. today, 第129-137頁, 第3卷(2000年4月3日)；Wang, W「Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals」, Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188；Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B, Ahern T. J.、Manning M. C.編

輯, New York, N.Y.: Plenum Press (1992)；Akers, M. J.「Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations」, J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300；Imamura, K等人「Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state」, J Pharm Sci 92 (2003) 266-274；Izutsu、Kkojima, S.「Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying」, J. Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039；Johnson, R，「Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein peroxidise19g19n」, J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922；及Ha, E、Wang W、Wang Y. j.「Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability」, J. Pharm Sci, 91, 2252-2264 (2002)，該等文獻之整個內容以引用方式併入本文且為讀者特別較佳的。

【0316】 在實施方案中，醫藥組合物可包含本文所描述之化合物之光學異構體、非鏡像異構物、鏡像異構物、同功異型物、多晶型物、水合物、溶劑合物或產物或者醫藥學上可接受之鹽。依上所述，包含在醫藥組合物中之本文所描述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)可共價連接至載體部分。在實施方案中，包含在醫藥組合物中之本文所描述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)非共價連接至載體部分。本文所描述之共價連接及非共價連接之化合物的組合可在本文之醫藥組合物中。

使用方法

【0317】 在一個態樣中，本文提供了治療有需要之個體之疾病的方法，該方法包括投與有效量之抗體藥物結合物(ADC)，該抗體藥物結合物包含IgG抗體、結合連接子部分(L^1)及藥物部分，該結合連接子部分與IgG抗體之半胱胺酸殘基之硫醇或與離胺酸殘基之胺結合，該藥物部分與L^1或

視情況選用之另一連接子L^2共價結合。在實施方案中，IgG抗體與FOLR1結合。

【0318】 在一個態樣中，本文提供之ADC用於抑制表現FOLR1之細胞之增殖的方法中，該方法包括使細胞與ADC接觸，例如，在允許ADC之抗FOLR1抗體在細胞表面上結合之條件下使細胞暴露於ADC，從而抑制細胞之增殖。在實施方案中，方法為活體外或活體內方法。在實施方案中，細胞為B細胞。在實施方案中，細胞為癌細胞。在實施方案中，細胞為多發性骨髓瘤細胞。在此等實施方案中之任何實施方案中，細胞可為哺乳動物細胞，諸如人類細胞。

【0319】 活體外細胞增殖之抑制可使用CellTiter-Glo™發光細胞存活率測定試劑來測定，該發光細胞存活率測定試劑可自Promega (Madison, WI)商購獲得。該測定基於存在之ATP之定量來確定培養物中存活細胞之數量，存在之ATP為代謝活性細胞之指示。參見，Crouch等人(1993), *J. Immunol. Meth.* 160:81-88；美國專利第6602677號。該測定可以96孔或384孔之形式進行，使其適於自動化高通量篩選(HTS)。參見，Cree等人(1995), *AntiCancer Drugs* 6:398-404。測定程序涉及直接向培養之細胞中加入單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)。此導致細胞裂解且產生由螢光素酶反應產生之發光信號。發光信號與ATP之存在量成比例，ATP之存在量與培養物中存在之存活細胞的數量成正比。資料可由光度計或CCD相機成像裝置記錄。發光輸出表示為相對光單位(RLU)。

【0320】 在另一態樣中，提供了用作藥物之ADC。在另外的態樣中，提供了用於治療方法之ADC。在另一態樣中，本文提供了治療有需要之個體之疾病的方法，該方法包括投與有效量之如本文所描述之ADC

的醫藥組合物。

【0321】在實施方案中，疾病為癌症。在實施方案中，癌症與FOLR1之過表現有關。在實施方案中，本文提供了用於治療患有表現FOLR1之癌症之個體的方法中之ADC，該方法包括向個體投與有效量之ADC。在一個此類實施方案中，該方法進一步包括向個體投與有效量之至少一種另外的治療劑。在實施方案中，另外的治療劑為VEGF抑制劑。在實施方案中，VEGF抑制劑為抗VEGF抗體或小分子VEGF抑制劑。在實施方案中，VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。在實施方案中，VEGF抑制劑為小分子VEGF抑制劑。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗或雷莫蘆單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為雷莫蘆單抗。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為舒尼替尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為索拉非尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為阿昔替尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為帕唑帕尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為瑞戈非尼。

【0322】在另一態樣中，本發明提供了ADC在藥物之製造或製備中之用途。在實施方案中，藥物用於治療表現FOLR1之癌症。在另一個實施方案中，藥物用於治療表現FOLR1之癌症的方法中，該方法包括向患有表現FOLR1之癌症的個體投與有效量之藥物。在一個此類實施方案中，該方法進一步包括向個體投與有效量之至少一種另外的治療劑。

【0323】在實施方案中，本發明提供了依本文(包括在實施方案中)所述之ADC與另外的治療劑組合在製造或製備用於治療表現FOLR1之癌

症之藥物中的用途。在實施方案中，本發明提供了依本文(包括在實施方案中)所述之ADC與VEGF抑制劑組合在製造或製備用於治療表現FOLR1之癌症之藥物中的之用途。在實施方案中，VEGF抑制劑為抗VEGF抗體或小分子VEGF抑制劑。在實施方案中，VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。在實施方案中，VEGF抑制劑為小分子VEGF抑制劑。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗或雷莫蘆單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為雷莫蘆單抗。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為舒尼替尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為索拉非尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為阿昔替尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為帕唑帕尼。在實施方案中，小分子VEGF抑制劑為瑞戈非尼。在實施方案中，本文所描述之ADC為ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5或ADC-6。在實施方案中，ADC為ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5或ADC-6。在實施方案中，ADC為ADC-1。在實施方案中，ADC為ADC-2。在實施方案中，ADC為ADC-3。在實施方案中，ADC為ADC-4。在實施方案中，ADC為ADC-5。在實施方案中，ADC為ADC-6。

【0324】在實施方案中，本文提供之方法用於治療哺乳動物之癌症。在實施方案中，本文提供之方法用於治療人類之癌症。

【0325】在實施方案中，可用本文提供之免疫結合物或方法治療之癌症包括上皮源性腫瘤，該等上皮源性腫瘤包括卵巢腫瘤、子宮腫瘤、乳房腫瘤、子宮內膜腫瘤、胰臟腫瘤、腎腫瘤、肺腫瘤、大腸直腸腫瘤及腦腫瘤。在實施方案中，可用本文提供之免疫結合物或方法治療之癌症包括

漿液性及子宮內膜樣上皮性卵巢癌、子宮內膜腺癌、腺癌亞型之非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌及三陰性乳癌(TNBC)。在實施方案中，可用本文提供之免疫結合物或方法治療之癌症包括造血癌症，該等造血癌症包括但不限於多發性骨髓瘤(MM)，包括冒煙型MM；意義未明(或未知或不清楚的)之單株丙種球蛋白病(MGUS)；漿細胞瘤(骨，髓外)；淋巴漿細胞性淋巴瘤(LPL)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；漿細胞白血病以及原發性澱粉樣變性(AL)。在實施方案中，造血癌症為多發性骨髓瘤。

【0326】 在實施方案中，癌症為卵巢癌。在實施方案中，癌症為乳癌。在實施方案中，癌症為肺癌。在實施方案中，癌症為三陰性乳癌。

【0327】 在實施方案中，本文提供之抗體藥物結合物(ADC)之治療有效量為每天約0.5mg至約3,000mg、每天約1mg至約2,000mg、每天約1mg至約1,500mg、每天約1mg至約1,000mg、每天約10mg至約1,000mg、每天約50mg至約1,000mg、每天約50mg至約800mg、每天約50mg至約700mg或每天約100mg至約500mg。

【0328】 在實施方案中，治療有效量為每天約1mg、約20mg、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg或約1,000mg。

【0329】 在實施方案中，治療有效量為約0.1mg/kg/天至約100mg/kg/天、約0.1mg/kg/天至約50mg/kg/天、約0.1mg/kg/天至約40mg/kg/天、約0.5mg/kg/天至約30mg/kg/天、約0.5mg/kg/天至約25mg/kg/天、1mg/kg/天至約25mg/kg/天、約1mg/kg/天至約20mg/kg/天、約1mg/kg/天至約15mg/kg/天或約1mg/kg/天至約10mg/kg/天。

【0330】 取決於待治療之疾病及個體之病症，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由口服、非經腸(例如肌內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部(例如，透皮或局部)投與途徑來投與。式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨配製或與醫藥學上可接受之賦形劑、載體、佐劑及媒劑一起配製在適於各條投與途徑之合適劑量單位中。

【0331】 式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可作為單劑量遞送，諸如例如單次推注或者口服錠劑或丸劑；或者隨著時間之推移而變化，諸如例如隨著時間之推移而連續輸注或隨著時間之推移而分開之單次推注劑量。若需要，可重複投與化合物，例如，直到患者經歷疾病穩定或消退，或直到患者經歷疾病進展或不可接受之毒性。例如，實體瘤之疾病穩定通常意指可量測病變之垂直直徑自上一次量測增加未達到25%或更多。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)。藉由此項技術已知之方法，諸如患者症狀之評價；體檢；已經使用X-射線、CAT、PET或MRI掃描成像之腫瘤的可視化及其他普遍接受之評價方式來確定疾病穩定或缺乏疾病穩定。

【0332】 式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每天投與一次(QD)，或分成多個日劑量，諸如每天兩次(BID)、每天三次(TID)及每天四次(QID)。此外，投與可為連續的(亦即，連續數天或每天)、間歇的(例如，週期性的)(亦即，包括不服藥休息數天、數週或數月)。依本文所用，術語「每天」旨在表示治療性化合物諸如式(I)之化合物例如在一段時間內每天投與一次或多於一次。術語「連續」旨在表示在至少10天至

52週之不間斷時間內每天投與治療性化合物諸如式(I)之化合物。依本文所用，術語「間歇的」或「間歇地」旨在表示以規則或不規則之間隔停止及開始。例如，間歇地投與式(I)之化合物為每週投與一天至六天、週期性投與(例如，連續兩週至八週每天投與，然後為休息期，在長達一週內不投與)或每隔一天投與。依本文所用，術語「循環」旨在表示每日投與治療性化合物諸如式(I)之化合物，或連續投與治療性化合物，但伴有休息期。

【0333】 在實施方案中，投與頻率在約日劑量至約月劑量之範圍內。在實施方案中，投與為每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次。在實施方案中，每週投與一次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一個實施方案中，每週投與兩次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在實施方案中，每週投與三次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在實施方案中，每兩週投與一次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在實施方案中，每三週投與一次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在實施方案中，每四週投與一次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在實施方案中，每八週投與一次式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

利用第二活性劑之組合療法

【0334】 式(I)之ADC或其醫藥學上可接受之鹽亦可與本文所描述之可用於治療癌症之其他治療劑組合或組合使用。

【0335】 在實施方案中，本文提供了治療癌症之方法，該方法包括與一或多種第二活性劑組合，且視情況與放射療法、輸血或手術組合向患

者投與式(I)之ADC或其醫藥學上可接受之鹽。咸信，某些組合在特定類型之癌症以及與不期望的血管生成相關或以不期望的血管生成為特徵之某些疾病及病症之治療中協同地起作用。

【0336】 一或多種第二活性成分或藥劑可與本文提供之化合物一起用於本文提供之方法及組合物中。在實施方案中，第二活性劑為抗癌劑。第二活性劑可為大分子(例如，蛋白質)或小分子(例如，合成的無機、有機金屬或有機分子)。

【0337】 大分子活性劑之實例包括但不限於造血生長因子、細胞介素以及單株及多株抗體。在某些實施方案中，大分子活性劑為生物分子，諸如天然存在之或人工製成之蛋白質。

【0338】 可與本文提供之化合物組合使用之抗體包括單株抗體及多株抗體。在實施方案中，抗體包括但不限於抗VEGF抗體。抗VEGF抗體之實例包括但不限於貝伐單抗及雷莫蘆單抗。

【0339】 VEGF抑制劑可用於本文提供之方法及組合物中。VEGF受體之抑制劑包括抗VEGF抗體及小分子(例如合成的無機、有機金屬或有機分子)。在實施方案中，VEGF抑制劑為抗體。在實施方案中，VEGF抑制劑為小分子。

【0340】 在實施方案中，VEGF抑制劑為抗VEGF抗體，包括但不限於貝伐單抗及雷莫蘆單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗或雷莫蘆單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為貝伐單抗。在實施方案中，抗VEGF抗體為雷莫蘆單抗。

【0341】 在實施方案中，VEGF抑制劑為小分子，包括但不限於舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼及瑞戈非尼。在實施方案中，小

分子為舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。在實施方案中，小分子為舒尼替尼。在實施方案中，小分子為索拉非尼。在實施方案中，小分子為阿昔替尼。在實施方案中，小分子為帕唑帕尼。在實施方案中，小分子為瑞戈非尼。

【0342】 如本文所用，術語「組合」包括使用多於一種療法(例如，一或多種治療劑)。然而，術語「組合」之使用不限制向患有疾病或病症之患者投與療法(例如，治療劑)的順序。第一療法(例如，治療劑，諸如本文提供之ADC，例如，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可在向個體投與第二療法(例如，治療劑)之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)或伴隨第二療法投與。本文亦考慮了三聯療法。

【0343】 式(I)之化合物及一或多種第二活性劑向患者之投與可藉由相同或不同的投與途徑同時或按順序進行。藥劑或組合物之組合可伴隨投與(例如，作為混合物)、分開但同時(例如，經由單獨的靜脈注射管)或按順序投與(例如，首先投與一種藥劑，然後投與第二藥劑)。因此，術語「組合」用於指兩種或更多種藥劑或組合物之伴隨、同時或按順序投與。根據個體之具體特徵及所選擇之治療類型，最好基於個體確定治療過程。治療諸如本文揭示之彼等可每天一次、每天兩次、每兩週一次、每月一次或以治療有效之任何適用基準投與於個體。治療可單獨投與或與本文揭示

之或此項技術已知之任何其他治療組合投與。另外的治療可與第一治療同時、在不同時間或按完全不同的治療方案(例如，第一治療可每天一次，而另外的治療每週一次)投與。

【0344】 式(I)之化合物之投與途徑不依賴於第二療法之投與途徑。在一個實施方案中，式(I)之化合物經口服投與。在另一個實施方案中，式(I)之化合物經靜脈內投與。在另一個實施方案中，式(I)之化合物經腹膜內投與。因此，根據此等實施方案，式(I)之化合物經口服或靜脈內投與，且第二療法可經口服、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、透皮、舌下、肌內、直腸、透頰、鼻內、脂質體、藉由吸入、陰道、眼內、藉由導管或支架局部遞送、皮下、脂肪內、關節內、鞘內或以緩釋劑型投與。在實施方案中，式(I)之化合物及第二療法藉由相同的投與方式，經口服或藉由IV投與。在另一個實施方案中，式(I)之化合物藉由一種投與方式例如藉由IV投與，而第二藥劑(抗癌劑)藉由另一種投與方式例如腹膜內投與。

【0345】 在實施方案中，第二活性劑以約1mg至約1000mg、約5mg至約500mg、約10mg至約500mg或約50mg至約500mg之量經靜脈內或腹膜內投與，且每週或每兩週投與一次。第二活性劑之具體量取決於所用之具體藥劑、所治療或控制之疾病類型、疾病之嚴重程度及階段以及本文提供之式(I)之化合物及同時投與於患者之任何視情況選用之另外的活性劑之量。在某些實施方案中，第二活性劑為貝伐單抗、雷莫蘆單抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。

【0346】 在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與貝伐單抗一起投與於患有表現FOLR1之癌症的

患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雷莫蘆單抗一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與舒尼替尼一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與索拉非尼一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與阿昔替尼一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與帕唑帕尼一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與瑞戈非尼一起投與於患有表現FOLR1之癌症的患者。

【0347】 在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與貝伐單抗一起投與於患有多發性骨髓瘤之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與舒尼替尼一起投與於患有多發性骨髓瘤之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與索拉非尼一起投與於患有多發性骨髓瘤之患者。

【0348】 在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與貝伐單抗一起投與於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雷莫蘆單抗一起投與於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與舒尼替尼一起投與

於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與索拉非尼一起投與於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與阿昔替尼一起投與於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與帕唑帕尼一起投與於患有肺癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與瑞戈非尼一起投與於患有肺癌之患者。

【0349】 在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與貝伐單抗一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雷莫蘆單抗一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與舒尼替尼一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與索拉非尼一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與阿昔替尼一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與帕唑帕尼一起投與於患有卵巢癌之患者。在實施方案中，本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與瑞戈非尼一起投與於患有卵巢癌之患者。

套組

【0350】 在實施方案中，本文提供之活性成分不同時或不藉由相同

的投與途徑投與於患者。因此，本文涵蓋當由執業醫師使用時，可簡化適當量之活性成分向患者之投與的套組。

【0351】 在實施方案中，本文提供之套組包括本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如VEGF抑制劑。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如抗VEGF抗體或小分子VEGF抑制劑。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如貝伐單抗、雷莫蘆單抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。

【0352】 在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同VEGF抑制劑。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同抗VEGF抗體。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同小分子VEGF抑制劑。

【0353】 在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同貝伐單抗。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同雷莫蘆單抗。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化

合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同舒尼替尼。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同索拉非尼。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同阿昔替尼。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文提供之化合物的劑型，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同帕唑帕尼。在實施方案中，本文提供之套組可包括醫藥組合物之劑型，該醫藥組合物包含本文提供之化合物，例如式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑型連同瑞戈非尼。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-1、ADC-2、ADC-3、ADC-4、ADC-5或ADC-6。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-1。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-2。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-3。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-4。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-5。在實施方案中，式(I)之化合物為ADC-6。

【0354】在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如貝伐單抗。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如雷莫蘆單抗。在實施方案中，本文提供之套組進一步包含另外的活性成分，諸如舒尼替尼。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如索拉非尼。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如阿昔替尼。在實施方案中，本文提供之套組進一步包括另外的活性成分，諸如帕唑帕尼。在實施方案中，本文提供之

套組進一步包括另外的活性成分，諸如瑞戈非尼。

【0355】 在實施方案中，本文提供之套組進一步包括用於投與活性成分之裝置。此類裝置之實例包括但不限於注射器、點滴袋、貼劑及吸入器。

【0356】 在實施方案中，本文提供之套組進一步包括用於移植之細胞或血液以及可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受的媒劑。例如，若活性成分以必須被重構以用於非經腸投與之固體形式提供，則套組可包括合適媒劑之密封容器，活性成分可溶解在該媒劑中以形成適合於非經腸投與之無顆粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑的實例包括但不限於：USP注射用水；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖及氯化鈉注射液以及乳酸林格氏注射液；水混溶性媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；以及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

序列表：

【0357】 人類FOLR1序列**SEQ ID NO:9**

【0358】 MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLN VCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCRPWRKNACCSTNTSQEAHKDVSY LYRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRK ERVLNVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCA VGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPA QGNNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS

【0359】 序列表：

表2：

輕鏈可變區:	重鏈可變區:
(a) AMT-151 SEQ ID NO:7 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS**QSL** **LYSSSQKNY**LAWYQQKPGQSPKLLIY**W** **AS**TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYC**QQYYSYPWT**FGGGTKVEIK	(a) AMT-151 SEQ ID NO:8 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS**GY** **TFTSYW**MNWVRQAPGQGLEWMGR**IN** **PYDSET**HSNQKFKDRFVFSLDTSVSTA YLQISSLKAEDTAVYYC**ARSGGYAWF** **AY**WGQGTLVTVSS
(b) FOLR1-Ab1 SEQ ID NO:23 DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSS**QSL** **LYSSSQKNY**LAWYQQKPGQSPKLLIY**W** **AS**TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKA EDLAVYYC**QQYYSYPWT**FGGGTKLEIK	(b) FOLR1-Ab1 SEQ ID NO:24 QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKAS**GY** **TFTSYW**MNWVKQRPEQGLEWIGR**INP** **YDSET**HSNQKFKDKAILTVDKSSTTAY MQLSSLTSEDSAVYYC**ARSGGYAWFA** **Y**WGQGTLVTVSA
(c) FOLR1-Ab4 SEQ ID NO:25 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS**ESVD** **NYGISF**MNWFQQKPGQPPKLLIY**AAS**NQ GSGVPARFSDSGSGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFC**QQSKEVPYT**FGGGTKLEIK	(c) FOLR1-Ab4 SEQ ID NO:26 QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS**IYT** **FTDYS**IQWVKQAPGKGLKWMGW**INTE** **TGEP**TYADDFKGRFAFSLESSASTAFLQ INNLKNEDTATYFC**ARMGYYGPKIMD** **Y**WGQGTSVTVSS
(d) FOLR1-Ab14 SEQ ID NO:27 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS**ESVD** **NYGISF**MNWFQQKPGQPPKLLIY**VAS**NQ GSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFC**QQSKEVPT**FGGGTKLEIK	(d) FOLR1-Ab14 SEQ ID NO:28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKAS**GY** **TFTDYN**MDWVKQSHGKSLEWIGD**INP** **NNGGT**IYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MELRSLTSEDTAVYYC**ARKPYYGPRY** **FDV**WGAGTTVTVSS
(e) FOLR1-Ab20 SEQ ID NO:29 DIVLTQFPASLAVSLGQRATISCRAS**ESVD** **NYGISF**MNWFQQKPGQPPKLLIY**VAS**NQ GSGVPARFSGSGFGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFC**QQSKEVPT**FGGGTKLEIK	(e) FOLR1-Ab20 SEQ ID NO:28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKAS**GY** **TFTDYN**MDWVKQSHGKSLEWIGD**INP** **NNGGT**IYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MELRSLTSEDTAVYYC**ARKPYYGPRY** **FDV**WGAGTTVTVSS
(f) FOLR1-Ab23 SEQ ID NO:30 DIVLTQFPAFLAVFLGQRATISCRAS**ESVD** **NYGISF**MNWFQQKPGQPPKLLIY**VAS**NQ GSGVPARFSGSGFGTEFSLNIHPMEEDDS AMYFC**QQSKEVPT**FGGGTKLEIK	(f) FOLR1-Ab23 SEQ ID NO:28 EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKAS**GY** **TFTDYN**MDWVKQSHGKSLEWIGD**INP** **NNGGT**IYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MELRSLTSEDTAVYYC**ARKPYYGPRY** **FDV**WGAGTTVTVSS

表3：

CDR 1、2及3:
(a) AMT-151/FOLR1-Ab1: AMT-151 (VL – CDR1) SEQ ID NO:1 QSLLYSSSQKNY AMT-151 (VL – CDR2) SEQ ID NO:2 WAS AMT-151 (VL – CDR3) SEQ ID NO:3 QQYYSYPWT AMT-151 (VH – CDR1) SEQ ID NO:4 GYTFTSYW AMT-151 (VH – CDR2) SEQ ID NO:5 INPYDSET AMT-151 (VH – CDR3) SEQ ID NO:6 ARSGGYAWFAY
(b) FOLR1-Ab4: FOLR1-Ab4 (VL – CDR1) SEQ ID NO:12 ESVDNYGISF FOLR1-Ab4 (VL – CDR2) SEQ ID NO:13 AAS FOLR1-Ab4 (VL – CDR3) SEQ ID NO:14 QQSKEVPYT FOLR1-Ab4 (VH – CDR1) SEQ ID NO:15 IYTFTDYS FOLR1-Ab4 (VH – CDR2) SEQ ID NO:16 INTETGEP FOLR1-Ab4 (VH – CDR3) SEQ ID NO:17 ARMGYYGPKIMDY
(c) FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23: FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23(VL – CDR1) SEQ ID NO:12 ESVDNYGISF FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VL – CDR2) SEQ ID NO:18 VAS FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VL – CDR3) SEQ ID NO:19 QQSKEVPT FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH – CDR1) SEQ ID NO:20 GYTFTDYN FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH – CDR2) SEQ ID NO:21 INPNNGGT FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH – CDR3) SEQ ID NO:22 ARKPYYGPRYFDV

註釋：抗FOLR1抗體FOLR1-Ab1、FOLR1-Ab4、FOLR1-Ab14、FOLR1-Ab20及FOLR1-Ab23在WO2020/016661中揭示，其中AMT-151及FOLR1-Ab1之6個CDR相同，FOLR1-Ab14、FOLR1-Ab20及FOLR1-Ab23之6個CDR相同。

表4:

輕鏈恆定區：	重鏈恆定區：
AMT-151 SEQ ID NO:10 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	AMT-151 SEQ ID NO:11 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

實施例

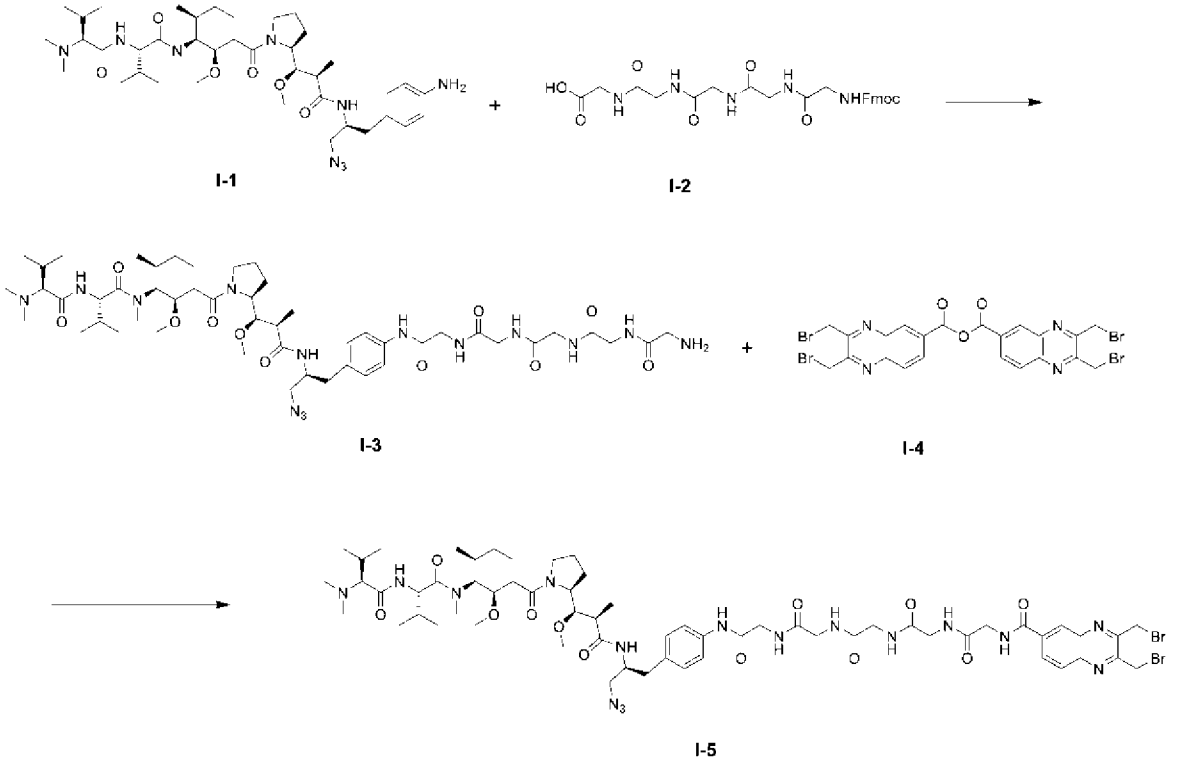
【0360】以下實施例旨在為例示性的，且可用於進一步理解本發明

之實施方案，且不應被解釋為以任何方式限制本教示之範圍。

【0361】 實施例中描述之化學反應可容易地適於製備本發明之許多其他化合物，且認為用於製備本發明之化合物之替代的方法在本發明之範圍內。例如，根據本發明，非例示性化合物之合成可藉由對熟習此項技術者而言顯而易見之修改成功地進行，例如藉由利用除了所描述之彼等之外的此項技術已知之其他合適的試劑，或藉由對反應條件、試劑及起始材料進行習知修改。替代地，本文揭示之或此項技術已知之其他反應將被認為可應用於製備本發明之其他化合物。化合物**I-1**及相關化合物之合成揭示於美國專利第10,590165號及第9,981,046號中，該等專利全文併入本文。

合成實施例

實施例S1：化合物I-5之合成。



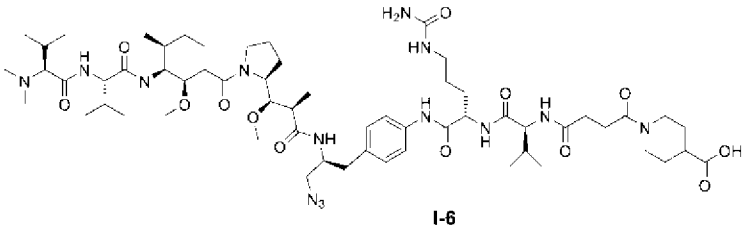
【0362】 向化合物**I-1** (TFA鹽，250mg，0.25mmol)之2mL DMF溶液中加入HATU (103mg，0.27mmol)、DIEA (188μL，1.08mmol)及酸**I-2**

(142mg，0.27mmol)之2mL DMF溶液。將混合物攪拌30分鐘，然後加入160μL DBU且攪拌10分鐘。混合物經HPLC純化，得到化合物**I-3** (214mg)。MS m/z 1057.6 (M+H)。

【0363】向化合物**I-3** (TFA鹽，10mg，7.8μmol)之0.5mL DMF溶液中加入酸酐**I-4** (16.5mg，23.5μmol)及DIEA(5.4μL，31μmol)之0.5mL DMF溶液。將混合物攪拌10分鐘，然後經HPLC純化，得到化合物**I-5** (8.5mg)。MS m/z 1397.5 (M+H)。

實施例S2：化合物I-6之合成。

【0364】化合物I-6之合成描述於美國專利第10,590,165號之實施例3中，該專利全文併入本文。



I-6

【0365】藉由將化合物I-5或化合物I-6與抗FOLR1抗體之**AMT-151**殖株結合來製備抗體藥物結合物(ADC)。**AMT-151**為人類IgG1抗體。

實施例S3：抗體藥物結合物(ADC)抗FOLR1化合物I-5 (151-C-LOCK-D5；ADC-1)之製備。

【0366】在本實施例中使用之抗FOLR1抗體之6個CDR具有與WIPO公開第WO 2020/016661號中所述之FOLR1抗體抗FLOR1-Ab1相同的抗體CDR序列，該專利全文併入本文。在本實施例中使用之抗FOLR1抗體之重鏈序列及輕鏈序列分別如表2中之SEQ ID NO:7及SEQ ID NO:8以及表4中之SEQ ID NO:10及SEQ ID NO:11所示。將親和純化的抗FOLR1抗體以5mg/mL之濃度緩衝液交換到結合緩衝液(50mM磷酸鈉緩衝

液，pH 7.0-7.2，4mM EDTA)中。向該抗體儲備液之一部分中加入新鮮製備之10mM三(2-羧乙基)膦)(TCEP)之20倍莫耳過量之水溶液。將所得之混合物在4℃-8℃下溫育隔夜。然後藉由用新鮮結合緩衝液離心過濾幾輪來移除過量之TCEP。對回收之還原抗體材料進行UV-Vis定量，隨後確認足夠的游離硫醇-抗體比率(SH/Ab)。簡言之，將1mM新鮮製備之Ellman試劑(5,5'-二硫代雙-(2-硝基苯甲酸))於結合緩衝液中之等分試樣與等體積之純化抗體溶液混合。量測412nm處之所得吸光度，且使用14,150$M^{-1}cm^{-1}$之消光係數確定半胱胺酸之含量降低。在此等條件下，測得SH/Ab比率為約6。

【0367】 為了引起毒素-連接子材料與抗FOLR1抗體之結合，將化合物**I-5**新鮮溶解於3:2乙腈/水混合物中至5mM之濃度。然後將丙二醇(PG)加入還原的、純化的(移除TCEP之)抗FOLR1抗體之一部分中以得到30% (體積/體積) PG之最終濃度，之後立即加入4.5倍莫耳過量之**I-5**。充分混合及在環境溫度下溫育2小時後，藉由HIC-HPLC層析法分析粗結合反應，以確認在280nm波長偵測下反應已完成(起始抗體峰消失)。然後使用AKTA系統藉由凝膠過濾層析來純化所得之**ADC-1**結合物，該系統配備有用PBS平衡之Superdex 200 pg管柱(GE Healthcare)。基於HIC-HPLC層析圖之比較峰面積積分，計算平均藥物-抗體比率(DAR)為4。使用分析型SEC-HPLC確定所得之**ADC-1**之低百分比(＜5%)高分子量(HMW)聚集體之證實。

實施例S4：抗體藥物結合物(ADC)抗FOLR1化合物I-6 (151-K-LOCK-D5；ADC-5)之製備。

【0368】 ADC抗FOLR1化合物**I-6**依美國專利第10,590,165號中所

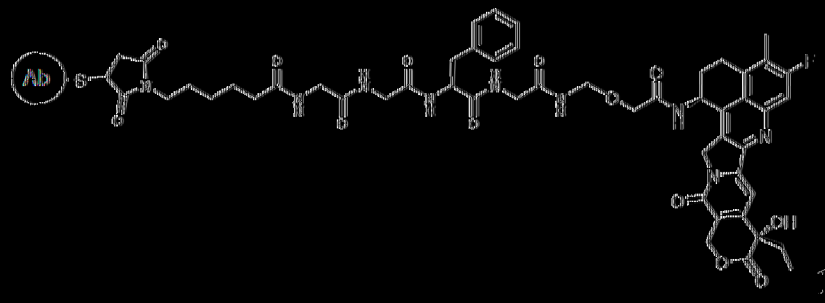
述製備，該專利全文併入本文。以分批或連續流之方式向在pH 6.0-9.0之含有0-30%有機溶劑之緩衝液中的0.5mg/mL-50mg/mL抗體溶液中加入0.1當量-10當量活化之藥物-連接子結合物(1-6)。反應在0-40℃下在溫和攪拌或振盪下進行0.5小時-50小時，藉由HIC-HPLC監測。使用先前技術程序，使所得粗ADC產物經歷脫鹽、緩衝液更換/配製及視情況選用之純化的必要之下游步驟。ADC產物藉由HIC-HPLC、SEC、RP-HPLC及視情況選用之LC-MS來表徵。根據HIC-HPLC分析，ADC-5之所得平均DAR為2。

[0369] 實施例S5：抗體藥物結合物(ADC)抗FOLR1-GGFG-Dxd (151-GGFG-Dxd)之製備。

[0370] 抗體之還原：151抗體用PBS 7.0/EDTA交換。將7當量TCEP加入151抗體溶液中，且使反應混合物在37℃下反應2小時。

[0371] 抗體及連接子-有效載荷之結合：將還原抗體混合物在4℃下溫育10分鐘。將連接子-有效載荷GGFG-DXd (由Daiichi Sankyo開發，購自DC Chemicals，DC50025)溶解在二甲基乙醯胺中，且將12當量GGFG-DXd溶液加入還原抗體混合物中。使反應在22℃下進行60分鐘。

[0372] 將抗體藥物結合物脫鹽，更換緩衝液/配製，且使用先前技術程序純化。



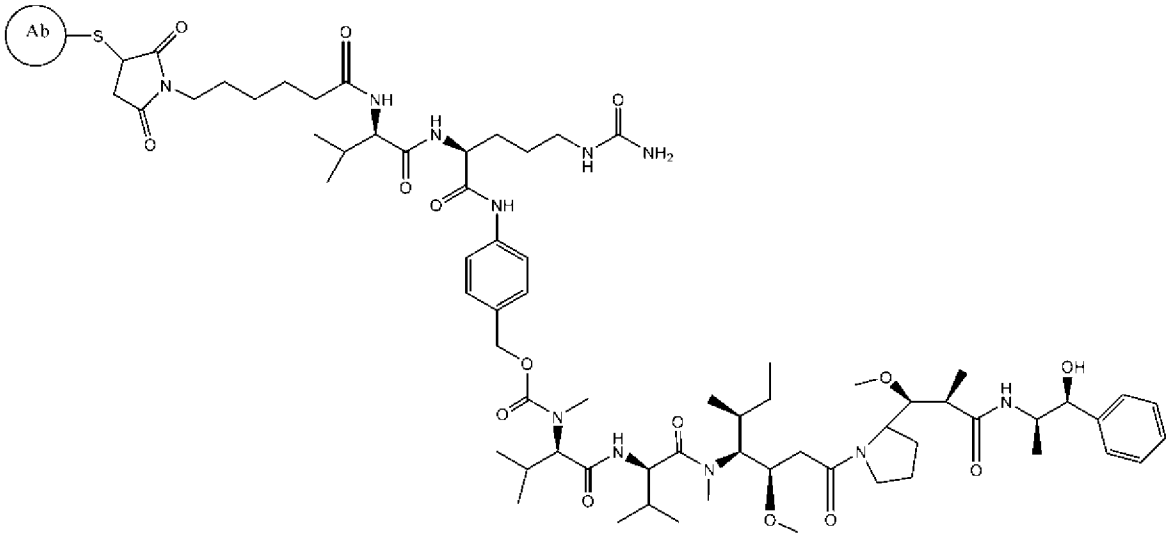
151-GGFG-Dxd。

[0373] 實施例S6：抗體藥物結合物(ADC)抗FOLR1-VC-MMAE (151-VC-MMAE)之製備。

【0374】 抗體之還原：151抗體用PBS 7.0/EDTA交換。將2.5當量TCEP加入151抗體溶液中，且使反應混合物在37℃下反應2小時。

【0375】 抗體及連接子-有效載荷之結合：將還原抗體混合物在4℃下溫育10分鐘。將連接子-有效載荷VC-MMAE (購自DC Chemicals，DC7556)溶解在二甲基乙醯胺中，且將7當量VC-MMAE溶液加入還原抗體混合物中。使反應在22℃下進行30分鐘。

【0376】 將抗體藥物結合物脫鹽，更換緩衝液/配製，且使用先前技術程序純化。



151-VC-MMAE。

生物學實施例

使用抗FOLR1抗體之AMT-151殖株來評估抗體藥物結合物(ADC)之活體外及活體內療效。

實施例B1：抗體藥物結合物(ADC) 151-C-Lock-D5 (ADC-1)及151-K-Lock-D5 (ADC-5)之活體外療效。

【0377】 使用以下人類癌細胞株評估ADC 151-C-Lock-D5及151-K-Lock-D5之活體外療效：IGROV1、SKOV-3及A549 (其為卵巢及肺癌細

胞株)。將細胞培養在補充有10%熱滅活胎牛血清(FBS；Corning；Corning，NY, USA)之RPMI-1640培養基(Gibco ThermoFisher；Waltham, MA)中，且保持在37℃之5% CO_2潮濕環境中。

【0378】 如下進行活體外測定：藉由以300*g*離心5分鐘來收穫腫瘤細胞，將其接種在壁白底透之96孔盤(50μL完全培養基中2,000個細胞/孔至3,000個細胞/孔)中且保持在37℃下。然後用50μL以2X終濃度製備之測試品一式兩份處理細胞，該等測試品在完全培養基中連續稀釋且在37℃下溫育長達120小時。處理後，依製造商之方案所述，使用CCK-8 (細胞計數套組-8)存活率測定來確定對癌細胞生長之抑制。

【0379】 使用Microsoft Excel (Redmond, WA, USA)將資料歸一化為未處理對照，且使用GraphPad Prism軟體(版本8；La Jolla, CA, USA)分析。半數最大抑制濃度(IC_{50})由劑量反應曲線得出。

【0380】 151-C-Lock-D5及151-K-Lock-D5之細胞存活率示於**圖1**中。

【0381】 使用標準細胞存活率測定，針對高FOLR1表現IGROV1、低FOLR1表現SKOV-3及FOLR1陰性A549 (陰性對照)癌細胞株評估本文所描述之ADC的活體外細胞毒性活性及靶向特異性。如**圖1**所示，抗FOLR1 151-C-LOCK-D5及151-K-LOCK-D5 (其中151為FOLR1抗體之AMT-151殖株)以劑量依賴性方式降低IGROV1及SKOV-3細胞存活率，且在5天測定中未顯示出針對A549細胞之活性。在與抗FOLR1抗體具有不同結合化學反應之ADC中及在具有不同量之FOLR1表現的細胞株中觀察到由IC50測定之針對表現FOLR1之細胞株的效力範圍為約0.35nM至99nM (**表5**)。

【0382】 **表5**中呈現了人類腫瘤細胞中抗FOLR1 151-C-LOCK-D5及151-K-LOCK-D5之IC_{50}值(nM)之彙總。

表5：人類腫瘤細胞中抗**FOLR1 151-C-LOCK-D5**、**151-K-LOCK-D5**及其相應對照之IC_{50}值(nM)

測試品	細胞株	
	IGROV1	**SKOV-3**
FOLR1-151-C-LOCK-D5	0.35	45
IgG-C-LOCK-D5	>100	>100
FOLR1-151-K-LOCK-D5	0.55	15
IgG-K-LOCK-D5	>100	NA

【0383】 在IGROV1 (高FOLR1表現)細胞株中，151-C-LOCK-D5及151-K-LOCK-D5表現出相當的細胞殺傷活性。在SKOV-3 (低FOLR1表現)細胞株中，151-C-LOCK-D5表現出比151-K-LOCK-D5更強的細胞殺傷活性。

【0384】 對照ADC (IgG-C-LOCK-D5及IgG-K-LOCK-D5)未導致細胞存活率之顯著損失，如圖1所示。

【0385】 實施例B2：抗體藥物結合物(ADC) 151-C-Lock-D5 (ADC-1)及151-GGFG-Dxd之活體外療效。

【0386】 使用SKOV-3細胞株評估ADC 151-C-Lock-D5及151-K-Lock-D5之活體外療效。

【0387】 依以上實施例B1中所述進行活體外測定。在5天溫育期後測定細胞存活率。151-mAb用作測定中之陰性對照。151-mAb為包含SEQ ID NO: 7作為輕鏈可變區及SEQ ID NO:8作為重鏈可變區之抗體。

【0388】 151-C-Lock-D5及151-GGFG-Dxd之細胞存活率測定之結果示於**圖5**中。**圖5**示出在SKOV-3細胞株中151-C-Lock-D5表現出比151-GGFG-Dxd更好的細胞殺傷活性。單獨的151-mAb未表現出細胞存活率之

損失。

實施例B3：抗體藥物結合物(ADC) 151-C-Lock-D5 (ADC-1)及151-K-Lock-D5 (ADC-5)之活體內療效。

【0389】 6週-8週雌性Balb/c小鼠購自JSJ Laboratory (中國上海)。

【0390】 在37℃及5% CO_2潮濕環境中，在補充有10% FBS之RPMI 1640培養基中培養及擴增人類卵巢癌腫瘤細胞株IGROV1及SKOV-3達2週-3週之時間，然後收穫以用於植入。植入前藉由台盼藍染料排除測定確定之細胞存活率＞90%。藉由s.c.注射將100μL之PBS中之5百萬-1千萬個IGROV1或SKOV-3細胞接種到各隻小鼠之右上脅腹。

【0391】 在腫瘤細胞接種後第4天開始腫瘤體積量測，每週進行兩次。藉由使用數位卡尺量測作為長度之最長縱向直徑及作為寬度之最寬橫向直徑。然後藉由下式計算腫瘤體積(TV)：$TV=[長度\times(寬度)^2]/2$，且在Excel中分析。

【0392】 當IGROV1及SKOV-3平均腫瘤大小達到約150mm^3時開始處理。

【0393】 當腫瘤大小達到2000mm^3時，對小鼠實施安樂死。

【0394】 在將荷瘤小鼠隨機化後，經由i.p.注射將稀釋在PBS中之151-C-LOCK-D5、151-K-LOCK-D5或同型ADC IgG-C-LOCK-D5及IgG-K-LOCK-D5投與於小鼠。在實驗I中，處理方案包括在接種腫瘤(IGROV1)後第8天投與一次1.5mg/kg、3mg/kg或6mg/kg之151-C-LOCK-D5，或在接種腫瘤(IGROV1)後第8天投與一次3mg/kg或6mg/kg之151-K-LOCK-D5。圖2A示出了IGROV1腫瘤體積隨時間之變化；圖2B示出了在接種腫瘤後第46天之IGROV1腫瘤體積。

【0395】 在投與單次ADC劑量後每週量測兩次所有小鼠之體重，如圖2C所示。

【0396】 在實驗II中，處理方案包括每兩週投與一次連續兩輪(Q2W*2) 1.5mg/kg、3mg/kg或6mg/kg之151-C-LOCK-D5，或每兩週投與一次連續兩輪(Q2W*2) 3mg/kg或6mg/kg之151-K-LOCK-D5，在接種腫瘤(SKOV-3)後第15天及第29天投與ADC。圖3A示出了SKOV-3腫瘤體積隨時間之變化；圖3B示出了在接種腫瘤後第49天之SKOV-3腫瘤體積。

【0397】 在投與第一次ADC後每週量測兩次所有小鼠之體重，如圖3C所示。

【0398】 腫瘤量測之原始資料在Excel中分析。使用GraphPad Prism 8.0軟體繪製腫瘤生長曲線，數值以平均值±SEM表示。

【0399】 在**實驗I**之IGROV1異種移植瘤模型中(如**圖2A**及**圖2B**所示)，與IgG-C-LOCK-D5同型對照相比，所有利用抗FOLR1-151-K-LOCK-D5 (151-K-LOCK-D5；ADC-5)及利用抗FOLR1-151-C-LOCK-D5 (151-C-LOCK-D5；ADC-1)之處理方案顯著抑制腫瘤生長。所有方案甚至在低劑量下亦誘導顯著之腫瘤消退，且在初始處理約五週後消除所有腫瘤。腫瘤生長抑制如**表6**所示。

表6：腫瘤生長抑制

腫瘤體積	TGI	P值
151-K-LOCK-D5 3mg/kg	97.13%	0.0008
151-K-LOCK-D5 6mg/kg	99.60%	0.0007
151-C-LOCK-D5 1.5mg/kg	95.31%	0.0010
151-C-LOCK-D5 3mg/kg	100.00%	0.0007
151-C-LOCK-D5 6mg/kg	100.00%	0.0007
IgG-C-LOCK-D5 6mg/kg	0.00%	0.0000

【0400】 在該等處理方案中之任何處理方案中均未觀察到毒性，如藉由不存在體重減輕所證實(**圖2C**)。

【0401】 在**實驗II**之SKOV-3異種移植瘤模型中(如**圖3A**及**圖3B**所示)，與陰性對照(IgG-K-LOCK-D5)相比，抗FOLR1-151-C-LOCK-D5 (151-C-LOCK-D5；ADC-1)顯示出抗腫瘤活性。

【0402】 在該等處理方案中之任何處理方案中均未觀察到毒性，如藉由不存在顯著之體重減輕所證實(**圖3C**)。

實施例B4. 151-K-Lock-D5 (ADC-5)對於NSCLC癌PDX模型LU-01-1618之活體內抗腫瘤效果

【0403】 用移植在雌性BALB/c裸鼠上之FRα陽性NSCLC LU-01-1618 PDX模型(無錫藥明康德(上海)有限公司(WuXi AppTec (Shanghai) Co., Ltd.))評估1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg及10mg/kg 151-K-Lock-D5 (ADC-5)單次給藥之抗腫瘤效果。Balb/c裸鼠購自上海靈昌實驗動物技術有限公司(Shanghai Lingchang Laboratory Animal Technology Co., LTD.)。將LU-01-1618之腫瘤切成約30mm^{3}之碎片，且皮下植入小鼠之側腹。在移植後之第18天(平均腫瘤體積~170 mm^3)，小鼠靜脈注射下列物質之一：151-K-Lock-D5 (1.5 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (3 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (6 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (10 mg/kg)、同型ADC (10 mg/kg)及媒劑。自治療開始之日起，每週兩次藉由Caliper量測腫瘤體積，計算公式如下：TV=(寬度*長度)^2/2。

【0404】 **圖4A**及**表7**示出了151-K-Lock-D5 (1.5 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (3 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (6 mg/kg)、151-K-Lock-D5 (10 mg/kg)、同型ADC (10 mg/kg)及媒劑之活體內抗腫瘤療效結果。在治療後第14天，當與媒劑組相比，151-K-Lock-D5在1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg及10 mg/kg劑量下顯示了顯著劑量依賴性抗腫瘤活性，TGI分別為

77.29% (p=0.012)、105.97% (p=0.004)、111.94% (p=0.003)、116.16% (p=0.002)。3、6及10 mg/kg劑量組之顯著抗腫瘤活性持續到了研究結束(第28天)，TGI為79.44% (p=0.021)、85.57% (p=0.019)及93.33% (p=0.010)。相對於媒劑組，劑量為1.5mg/kg之AMT-151顯示出中等的抗腫瘤活性(TGI=48.55%，p=0.139)。在此項研究中，沒有觀察到任何一組之顯著體重減輕、發病或死亡現象。圖4B示出了小鼠之體重減輕變化。圖中之箭頭表示給藥之時間。

表7：腫瘤生長抑制

治療	腫瘤體積 (mm^3)[a]	T/C (%)	TGI (%)	*p*值
151-K-LOCK-D5，1.5 mg/kg	311±57	40.49	77.29	0.012
151-K-LOCK-D5，3 mg/kg	142±11	18.42	105.97	0.004
151-K-LOCK-D5，6 mg/kg	106±25	13.8	111.94	0.003
151-K-LOCK-D5，10 mg/kg	81±28	10.55	116.16	0.002
Isotype-ADC，10 mg/kg	767±198	--	--	--
媒劑	768±123	--	--	--

實施例B5：抗體藥物結合物(ADC) 151-C-Lock-D5 (ADC-1)及151-VC-MMAE之活體內療效。

【0405】 在接種腫瘤後第15天及第29天，用2個劑量(3mg/kg或6mg/kg)之151-C-lock-D5或151-VC-MMAE處理一次患有確診SKOV-3卵巢腫瘤之BALB/c無胸腺裸鼠。依以上實施例B3中所述進行活體內測定。

【0406】 **圖6A**示出了處理對SKOV-3腫瘤生長之效果。在SKOV-3異種移植瘤模型中，在第39天，與相同劑量之陰性對照(IgG-VC-MMAE)相比，抗FOLR1-C-LOCK-D5 (151-C-LOCK-D5；ADC-1)及抗FOLR1-VC-MMAE (151-VC-MMAE)兩者均顯示出顯著更有效的抗腫瘤活性。151-C-LOCK-D5在較低劑量(3mg/kg)及較高劑量(6mg/kg)兩者下均表現出比151-VC-MMAE更強的抗腫瘤活性。

【0407】 在該等處理方案中之任何處理方案中均未觀察到毒性，如藉由不存在顯著之體重減輕所證實(**圖6B**)。

實施例B6：抗體藥物結合物(ADC) 151-K-Lock-D5 (ADC-5)、貝伐單抗及151-K-Lock-D5 (ADC-5)+貝伐單抗之活體內療效。

【0408】 用單劑量之151-K-Lock-D5 (靜脈內投與5mg/kg)、貝伐單抗(腹膜內投與5mg/kg)、151-K-Lock-D5 (靜脈內投與5mg/kg)及貝伐單抗(腹膜內投與5mg/kg)之組合或者同型ADC (靜脈內投與IgG-K-Lock-D5)處理一次患有確診OVCAR-3卵巢腫瘤之BALB/c無胸腺裸鼠。依以上實施例B3中所述進行活體內測定。

【0409】 **圖7A**及圖**7B**示出了處理對OVCAR-3腫瘤生長之效果。在OVCAR-3異種移植瘤模型中，在第48天，與陰性對照(同型ADC；IgG-K-LOCK-D5)相比，抗FOLR1-K-LOCK-D5 (151-K-LOCK-D5；ADC-5)顯示出顯著更有效的抗腫瘤活性，而在第48天，單獨的貝伐單抗處理顯示出與陰性對照相當的抗腫瘤活性。然而，出乎意料的是，用151-K-LOCK-D5及貝伐單抗組合處理產生比單獨的151-K-LOCK-D5或貝伐單抗或者自兩種處理之加性組合所預期之活性顯著更高的抗腫瘤活性，而未進一步增加單一藥劑之副作用特徵。151-K-LOCK-D5/貝伐單抗組合治療顯示出對卵巢腫瘤細胞之協同殺傷及抑制作用。

【0410】 在該等處理方案中之任何處理方案中均未觀察到毒性，如藉由不存在顯著之體重減輕所證實(**圖7C**)。

實施例B7：151-K-LOCK-D5在食蟹猴中之毒性研究。

【0411】 將六隻食蟹猴(購自Guangdong Chunsheng Biotechnology Development Co., Ltd)隨機分成三組，每組一隻雄性及一隻雌性食蟹猴。

向組1投與10mg/kg（對於3次投與中之各次投與而言）。向組2投與20mg/kg（對於3次投與中之各次投與而言）。向組3投與30mg/kg（對於3次投與中之各次投與而言）。在第1天、第22天及第43天，分別投與10mg/kg、20mg/kg或30mg/kg之151-K-LOCK-D5靜脈內輸注。在實驗期間，觀察動物之任何異常；收集血液樣品以用於血液學及血液生化分析。

【0412】 在第50天，對動物實施安樂死且取樣用於病理學分析。如**表8**所示，在本實驗中所用之任何劑量下均未觀察到動物死亡。151-K-LOCK-D5之相關目標器官為骨髓、脾及眼。HNSTD（沒有嚴重毒性之最大劑量)為30mg/kg。

表8：在將151-K-LOCK-D5投與於食蟹猴之後的毒理學結果之彙總

	食蟹猴
方案	10mg/kg、20mg/kg及30mg/kg 靜脈內注射2個月，各3週一次(共三次)
致死劑量	＞30mg/kg
體重	≤30mg/kg：正常
血常規	≥10mg/kg：貧血症
血液化學	≤30mg/kg：正常
目標器官及組織	≥10mg/kg：胸腺 ≥20mg/kg：眼 ≥30mg/kg：骨髓
HNSTD	**30mg/kg**

【0413】 儘管為了清楚理解之目的，已經藉由說明及舉例相當詳細地描述了前述發明，但描述及實例不應被解釋為限制本發明之範圍。本文引用之所有專利及科學文獻之揭示內容明確地以引用方式全文併入本文。在藉由引用併入之任何材料與本發明之表現內容不一致之情況下，以本發明之表現內容為準。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C256085SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-08-23">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>01223-0110-00PCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/CN2022/091860</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-10</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商索倫多醫療公司(SORRENTO THERAPEUTICS,
INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>SORRENTO THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">包含抗FOLR1抗體之抗體藥物結合物
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>30</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>AMT-151 (VL-CDR1)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSLLYSSSQKNY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>AMT-151 (VL-CDR3)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYYSYPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>AMT-151 (VH-CDR1)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYTFTSYW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>AMT-151 (VH-CDR2)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INPYDSET</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>AMT-151 (VH-CDR3)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ARSGGYAWFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain variable region AMT-
151</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region AMT-
151</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGRINPYDSETHSNQ
KFKDRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSGGYAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>256</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..256</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCRPWRK
NACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQW
WEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNNE
EVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q29">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>AMT-151 Light chain constant
region</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q30">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>AMT-151 Heavy chain constant
region</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab4 / FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20 / FOLR1-Ab23 (VL-
CDR1)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESVDNYGISF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab4 (VL-CDR3)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSKEVPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab4 (VH-CDR1)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IYTFTDYS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab4 (VH-CDR2)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INTETGEP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab4 (VH-CDR3)</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARMGYYGPKIMDY</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab14 /FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VL-
CDR3)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q57">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQSKEVPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q59">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH-
CDR1)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYTFTDYN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH-
CDR2)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>INPNNGGT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>FOLR1-Ab14/FOLR1-Ab20/FOLR1-Ab23 (VH-
CDR3)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q66">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ARKPYYGPRYFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region FOLR1-
Ab1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q69">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="24">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q71">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Heavy chain variable region FOLR1-
Ab1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q72">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWVKQRPEQGLEWIGRINPYDSETHSNQ
KFKDKAILTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSGGYAWFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region FOLR1-
Ab4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGV
PARFSDSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q77">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region FOLR1-
Ab4</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASIYTFTDYSIQWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFAFSLESSASTAFLQINNLKNEDTATYFCARMGYYGPKIMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain variable region FOLR1-
Ab14</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQGSGV
PARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q83">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region FOLR1-Ab14 / FOLR1-Ab20
/ FOLR1-Ab23</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTIYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARKPYYGPRYFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region FOLR1-
Ab20</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQFPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQGSGV
PARFSGSGFGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region FOLR1-
Ab23</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQFPAFLAVFLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQGSGV
PARFSGSGFGTEFSLNIHPMEEDDSAMYFCQQSKEVPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)之抗體藥物結合物(ADC)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ab為抗FOLR1抗體；

m為1至20之整數；

L^1為與該抗FOLR1抗體結合之連接子；

L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、胺基酸單元、$(CH_2CH_2O)_n$、$(CH_2)_n$、(4-胺基苯甲基氧基羰基)、$(C(O)CH_2CH_2NH)$或其任何組合，其中n為1至24之整數；且

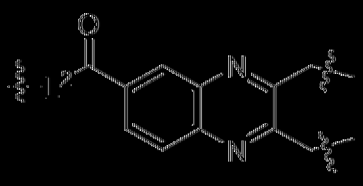
D為藥物部分。

【請求項2】

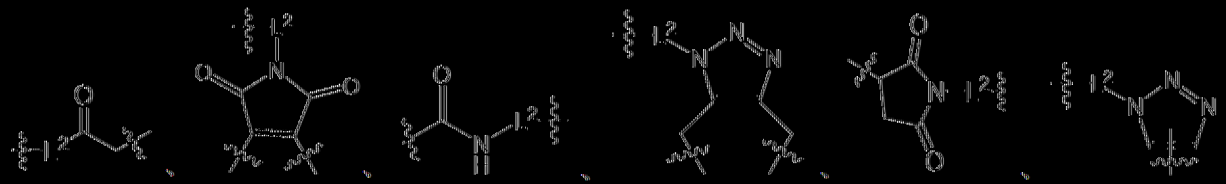
如請求項1之ADC，其中，L^1為與該抗FOLR1抗體之一個或兩個硫或氮原子結合之連接子。

【請求項3】

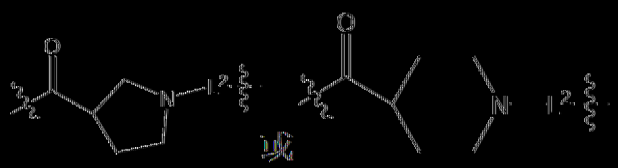
如請求項1或2之ADC，其中，$-L^1-L^2-$為：



、



或



。

[請求項4]

如請求項1至3中任一項之ADC，其中，m為1、2、3、4、5、6、7或8。

[請求項5]

如請求項4之ADC，其中，m為2至4。

[請求項6]

如請求項1至5中任一項之ADC，其中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、Val、Phe、Lys、(4-胺基苯甲基氧基羰基)、Gly、Ser、Thr、Ala、β-Ala、瓜胺酸(Cit)、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$或其任何組合。

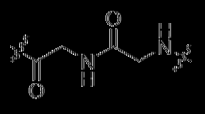
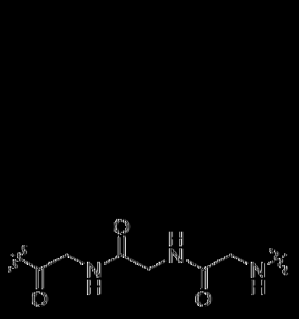
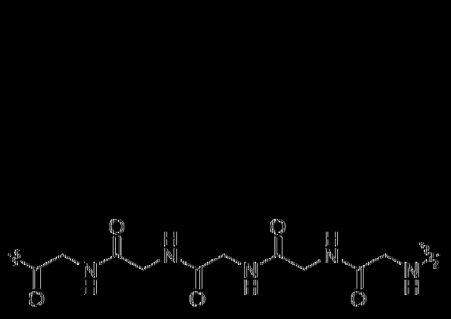
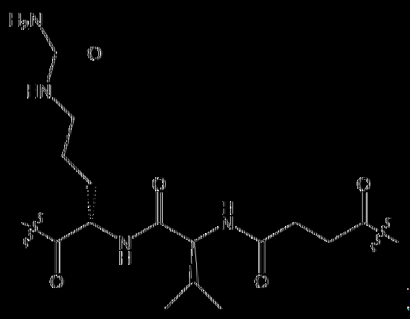
[請求項7]

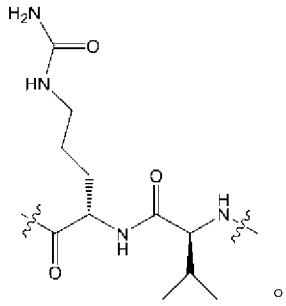
如請求項6之ADC，其中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、-NH-、Val、Gly、Lys、Cit、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$或其任何組合。

[請求項8]

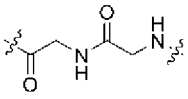
如請求項7之ADC，其中，L^2包含或為鍵、-C(O)-、Val、Gly、Cit、$-(CH_2)_n-$或其任何組合。

[請求項9]

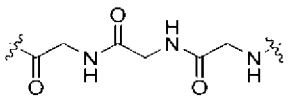
如請求項8之ADC，其中，L^2包含或為鍵、  、  、  、  或


。

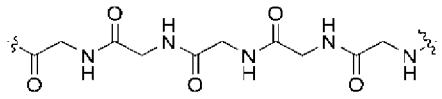
【請求項10】

如請求項9之ADC，其中，L^2為  。

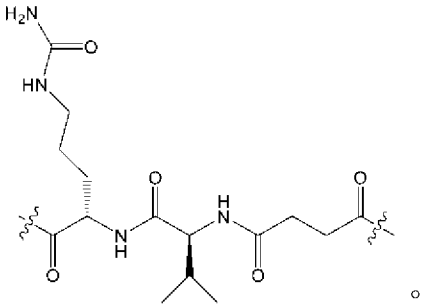
【請求項11】

如請求項9之ADC，其中，L^2為  。

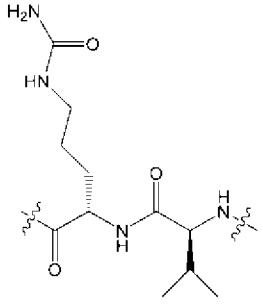
【請求項12】

如請求項9之ADC，其中，L^2為  。

【請求項13】

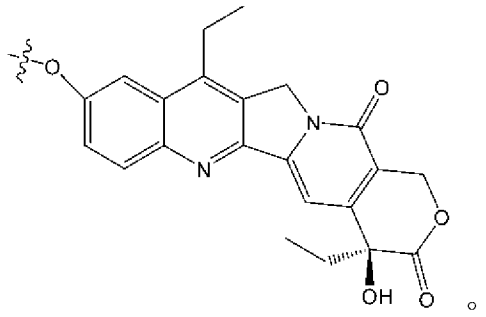
如請求項9之ADC，其中，L^2為  。

【請求項14】

如請求項9之ADC，其中，L^2為  。

【請求項15】

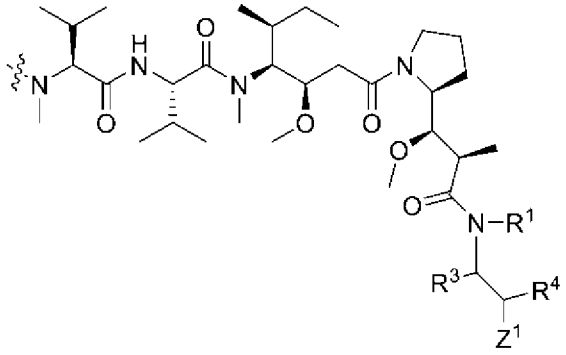
如請求項1至14中任一項之ADC，其中，D為



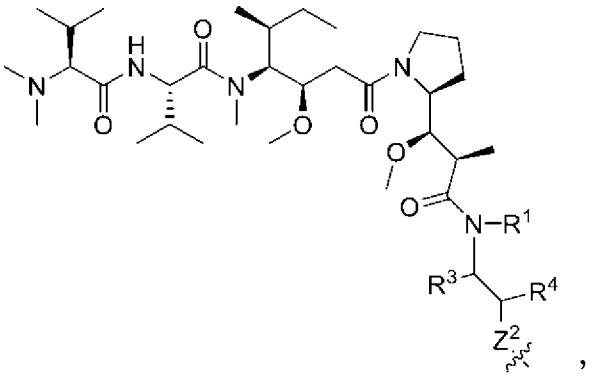
。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之ADC，其中，D為



或



，

其中：

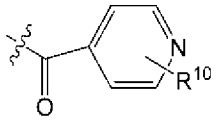
R^1為H或–C_1-C_8烷基；

R^3為H、鹵素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OR^{3A}、-$NR^{3A}R^{3B}$、-$(CH_2)_vOR^6$、-$C(O)NHSO_2R^7$、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基；

R^4為H、鹵素、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基；

Z^1為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基；

Z^2為經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之環烷基或經取代之雜環烷基；

R^6為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、$-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、$-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$、  、帶電基團或醣類衍生物，其中：

v為1至24之整數；w為1至24之整數；Y為$-NH_2$、-OH、-COOH或$-OCH_3$；

R^7獨立地為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

R^{10}為-OH、$-OCH_3$或-COOH；且

各R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}獨立地為H或經取代或未經取代之烷基。

【請求項17】

如請求項16之ADC，其中，R^1為H。

【請求項18】

如請求項16或17之ADC，其中，R^3為H、$-OR^{3A}$、$-(CH_2)_vOR^6$、$-C(O)NHSO_2R^7$、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基。

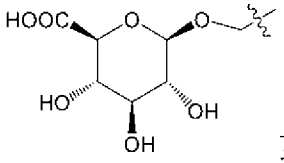
【請求項19】

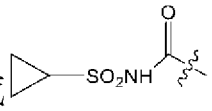
如請求項18之ADC，其中，R^3為H、$-OR^{3A}$、$-(CH_2)_vOR^6$、-

$C(O)NHSO_2R^7$、未經取代之C_1-C_6烷基或經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項20】

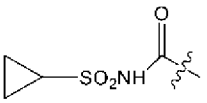
如請求項18之ADC，其中，R^3為H、甲基、乙基、丙基、丁基、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2N_3$、$-CH_2CH_2N_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$、



或 

。

【請求項21】

如請求項20之ADC，其中，R^3為$-CH_2N_3$或 

。

【請求項22】

如請求項16至21中任一項之ADC，其中，R^4為H、$-OR^{4A}$、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基。

【請求項23】

如請求項22之ADC，其中，R^4為H、-OH、甲基、乙基、丙基或丁基。

【請求項24】

如請求項23之ADC，其中，R^4為H或-OH。

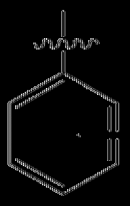
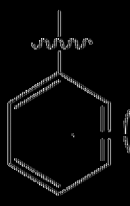
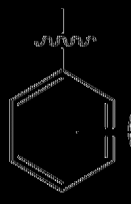
【請求項25】

如請求項16至24中任一項之ADC，其中，Z^1為經取代或未經取代之芳基。

【請求項26】

如請求項16至24中任一項之ADC，其中，Z^2為經取代之芳基。

[請求項27]

如請求項25之ADC，其中，Z^1為  、  、  或  ；其中，

各X獨立地為Cl、Br、I或F；

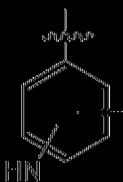
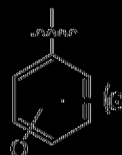
各R'獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_3$；且

q為1至5之整數。

[請求項28]

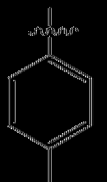
如請求項27之ADC，其中，Z^1為  。

[請求項29]

如請求項26之ADC，其中，Z^2為  或  ，其中，

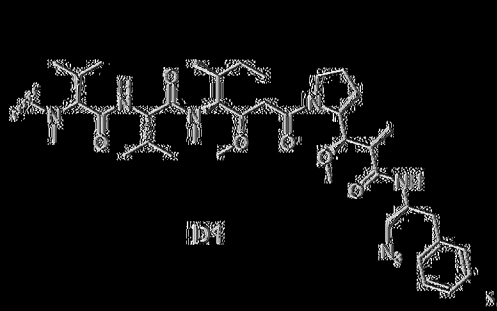
各G獨立地為Cl、Br、I、F、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OH$或$-NH_2$；且p為0-4之整數。

[請求項30]

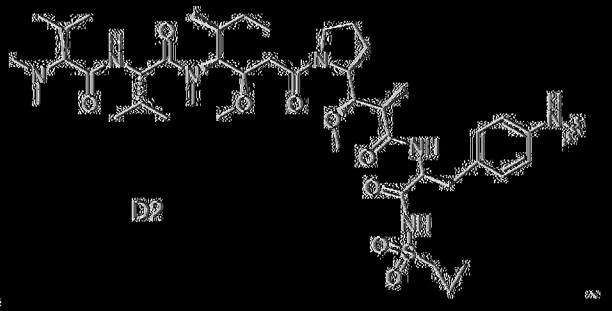
如請求項29之ADC，其中，Z^2為  。

[請求項31]

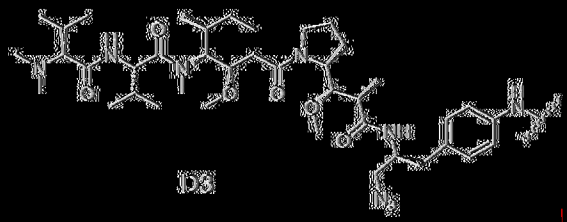
如請求項1至30中任一項之ADC，其中，D為：



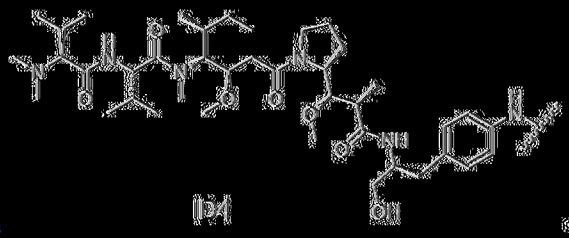
D1



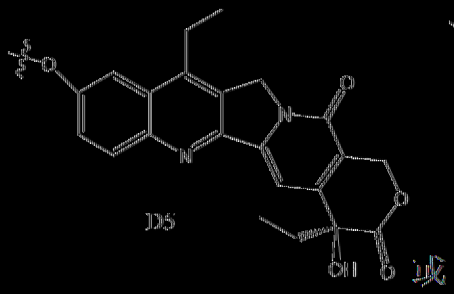
D2



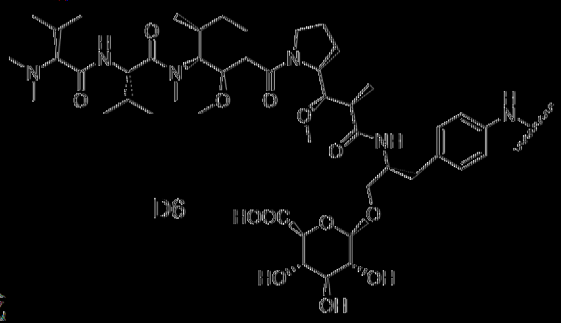
D3



D4



D5

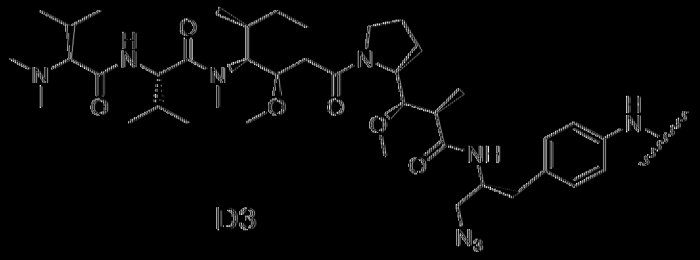


D6

或

[請求項32]

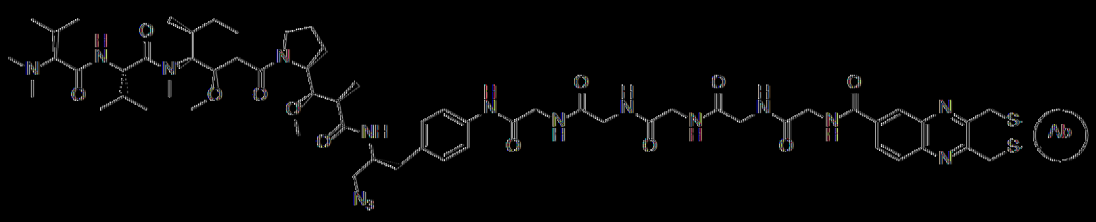
如請求項31之ADC，其中，D為



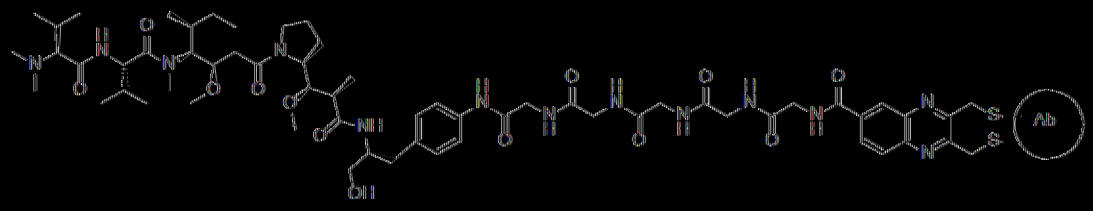
D3

[請求項33]

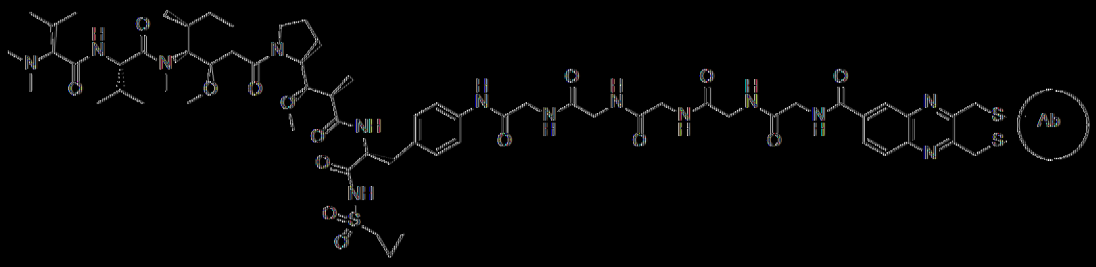
如請求項1至32中任一項之ADC，其中，該ADC為：



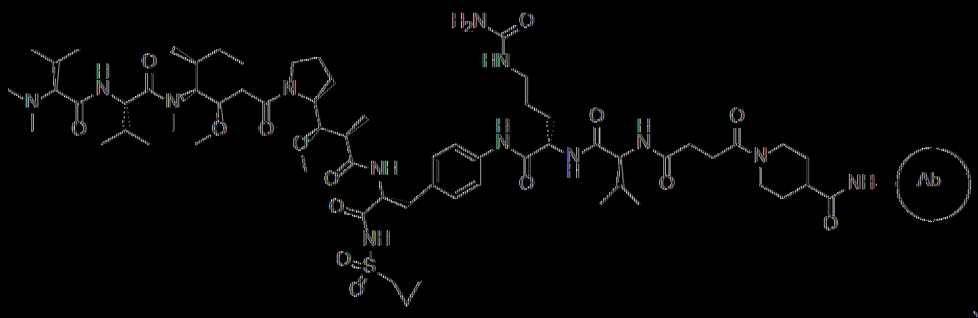
ADC-1



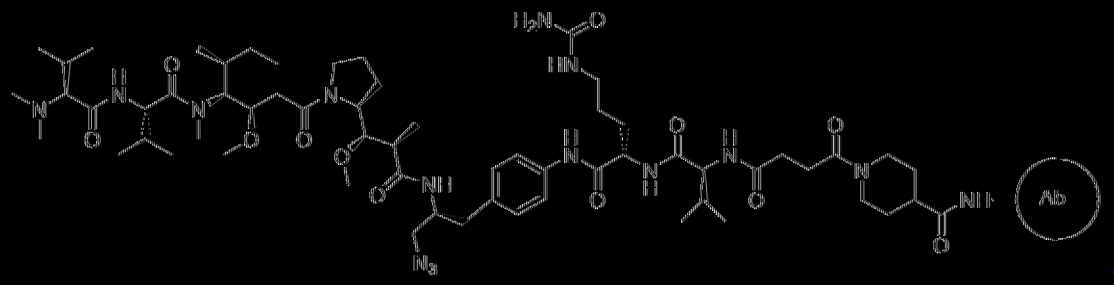
ADC-2



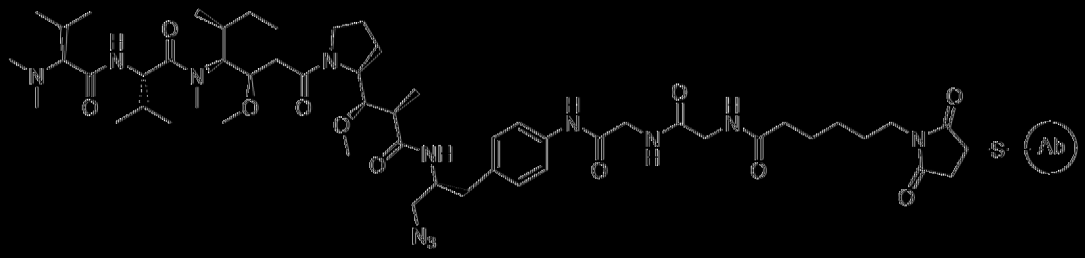
ADC-3



ADC-4



ADC-5



ADC-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1至8之整數。

[請求項34]

如請求項1至33中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體包含(a) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 1之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 2之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 3之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 4之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 5之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 6之序列；(b) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 13之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 14之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 15之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 16之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 17之序列；或(c) VL CDR1，其包含SEQ ID NO: 12之序列；VL CDR2，其包含SEQ ID NO: 18之序列；VL CDR3，其包含SEQ ID NO: 19之序列；VH CDR1，其包含SEQ ID NO: 20之序列；VH CDR2，其包含SEQ ID NO: 21之序列；及VH CDR3，其包含SEQ ID NO: 22之序列。

[請求項35]

如請求項1至34中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體包含：VL，其具有與SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體包含：VH，其具有與SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體包含：VL，其具有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29或SEQ ID NO: 30之序列。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體包含：VH，其具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26或SEQ ID NO: 28之序列。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體為IgG抗體，視情況其中該抗FOLR1抗體為IgG1抗體。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之ADC，其中該抗FOLR1抗體結合人類FOLR1，視情況其中該人類FOLR1具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之ADC，其用於治療。

【請求項42】

如請求項41之ADC，其用於治療表現FOLR1之癌症，視情況其中該表現FOLR1之癌症為多發性骨髓瘤、肺癌或卵巢癌。

【請求項43】

如請求項42之ADC，其用於治療上皮源性腫瘤。

【請求項44】

一種治療個體之表現FOLR1之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與如請求項1至40中任一項之ADC。

【請求項45】

如請求項1至40中任一項之ADC在製造藥物中之用途。

【請求項46】

如請求項1至40中任一項之ADC在製造用於治療表現FOLR1之癌症的藥物中的用途，視情況其中該表現FOLR1之癌症為多發性骨髓瘤、肺癌或卵巢癌。

【請求項47】

如請求項42、44或46中任一項之ADC、用途或方法，其中該表現FOLR1之癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項48】

如請求項43之ADC，其中該等上皮源性腫瘤為子宮、乳房、子宮內膜、胰臟、腎、大腸直腸或腦腫瘤。

【請求項49】

如請求項42、44、46或47中任一項之ADC、用途或方法，其中該表

現FOLR1之癌症為哺乳動物中的癌症，視情況其中該哺乳動物為人類。

【請求項50】

如請求項41至49中任一項之ADC、用途或方法，其進一步包含治療有效量之一或多種額外的活性劑之投與。

【請求項51】

如請求項50之ADC、用途或方法，其中該額外的活性劑為VEGF抑制劑。

【請求項52】

如請求項51之ADC、用途或方法，其中該VEGF抑制劑為抗VEGF抗體或小分子VEGF抑制劑。

【請求項53】

如請求項51或52之ADC、用途或方法，其中該VEGF抑制劑為貝伐單抗、雷莫蘆單抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。

【請求項54】

一種抑制表現FOLR1之細胞之增殖的方法，該方法包含使該表現FOLR1之細胞與如請求項1至40中任一項之ADC接觸。

【請求項55】

如請求項45之用途，其中該藥物用於抑制表現FOLR1之細胞之增殖。

【請求項56】

如請求項1至40中任一項之ADC，其用於抑制表現FOLR1之細胞之增殖。

【請求項57】

如請求項54至56中任一項之方法、用途或ADC，其中該表現FOLR1之細胞為表現FOLR1之癌細胞，視情況其中該表現FOLR1之癌症為多發性骨髓瘤、肺癌或卵巢癌。

【請求項58】

如請求項54至56中任一項之方法、用途或ADC，其中該表現FOLR1之細胞為表現FOLR1之多發性骨髓瘤細胞。

【請求項59】

如請求項54、57或58中任一項之方法，該方法為活體外的。

【請求項60】

如請求項54、57或58中任一項之方法，該方法為活體內的。

【請求項61】

一種用於治療表現FOLR1之癌症之套組，該套組包含：

(i)如請求項1至40中任一項之ADC；以及

(ii) VEGF抑制劑。

【請求項62】

如請求項61之套組，其中該VEGF抑制劑為抗VEGF抗體或小分子VEGF抑制劑。

【請求項63】

如請求項61或62之套組，其中該VEGF抑制劑為貝伐單抗、雷莫蘆單抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕唑帕尼或瑞戈非尼。

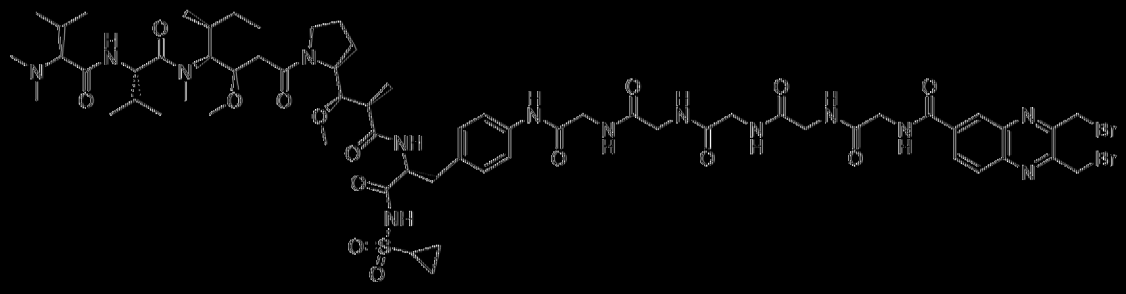
【請求項64】

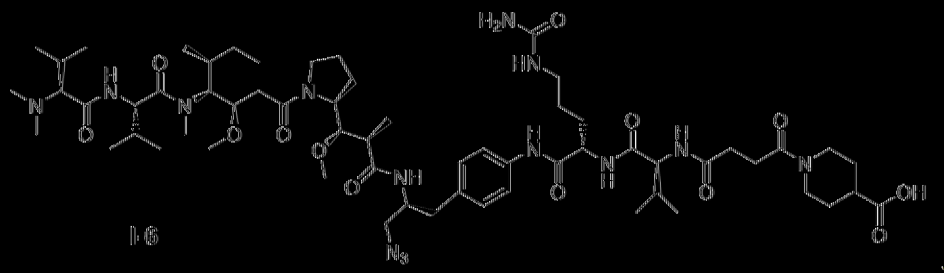
一種化合物，該化合物選自：



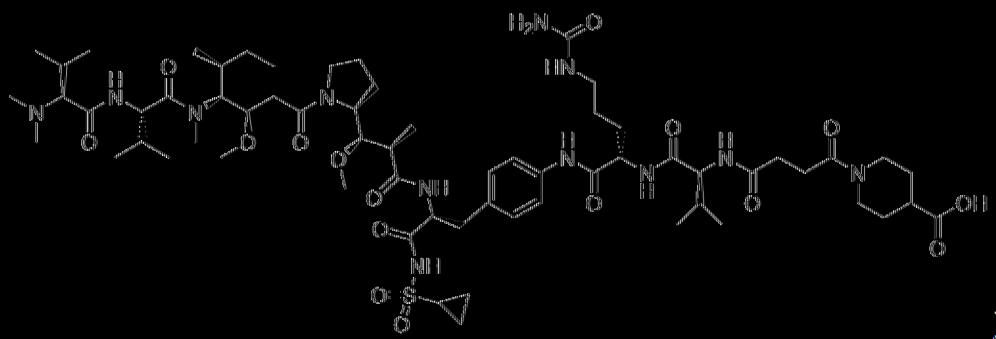
I-5



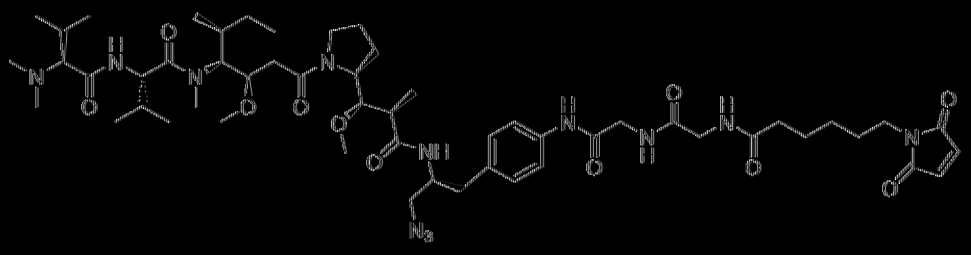




I-6



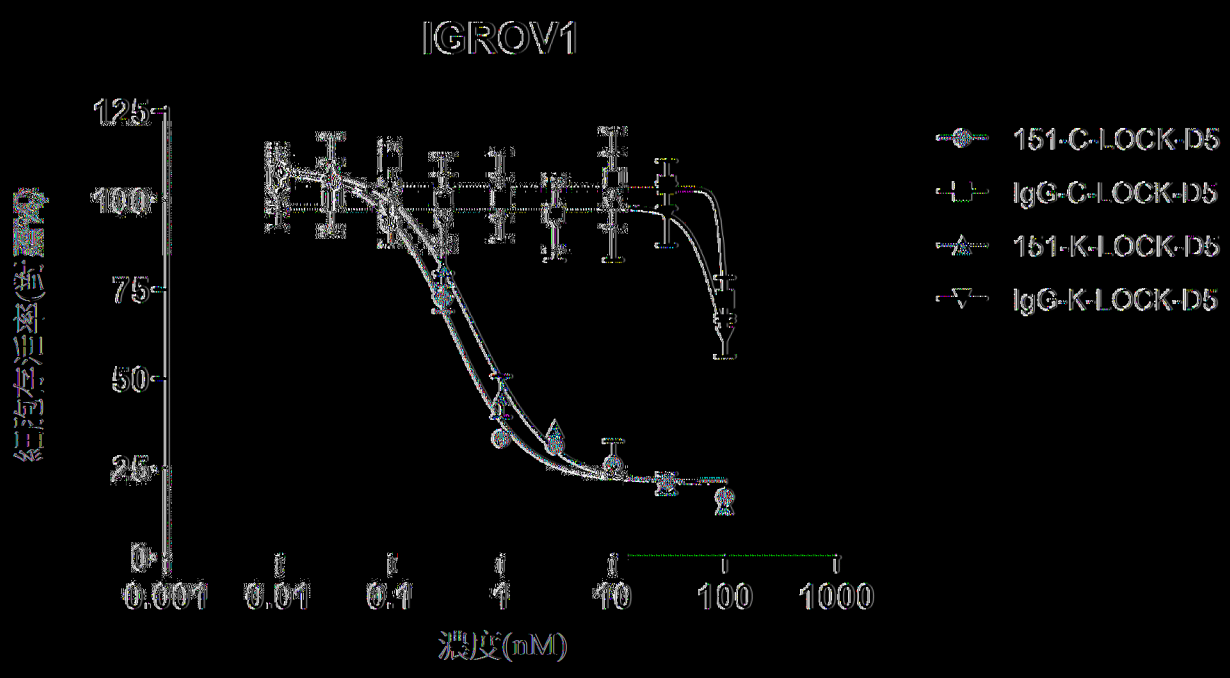
或



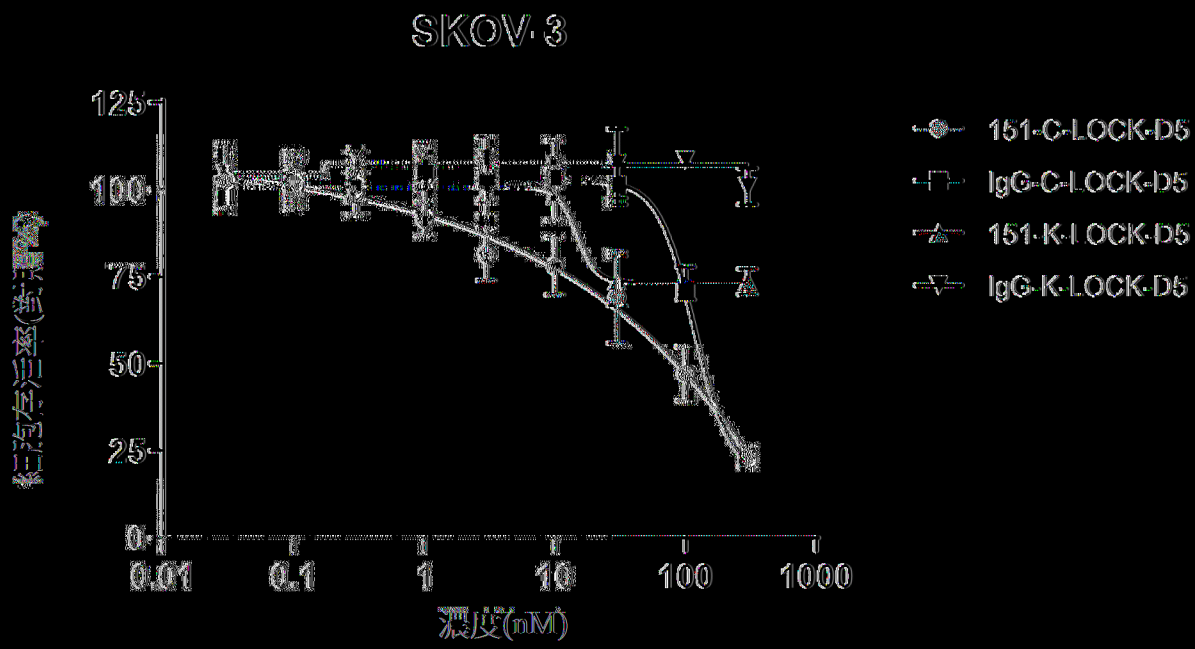
，

或其醫藥學上可接受之鹽。

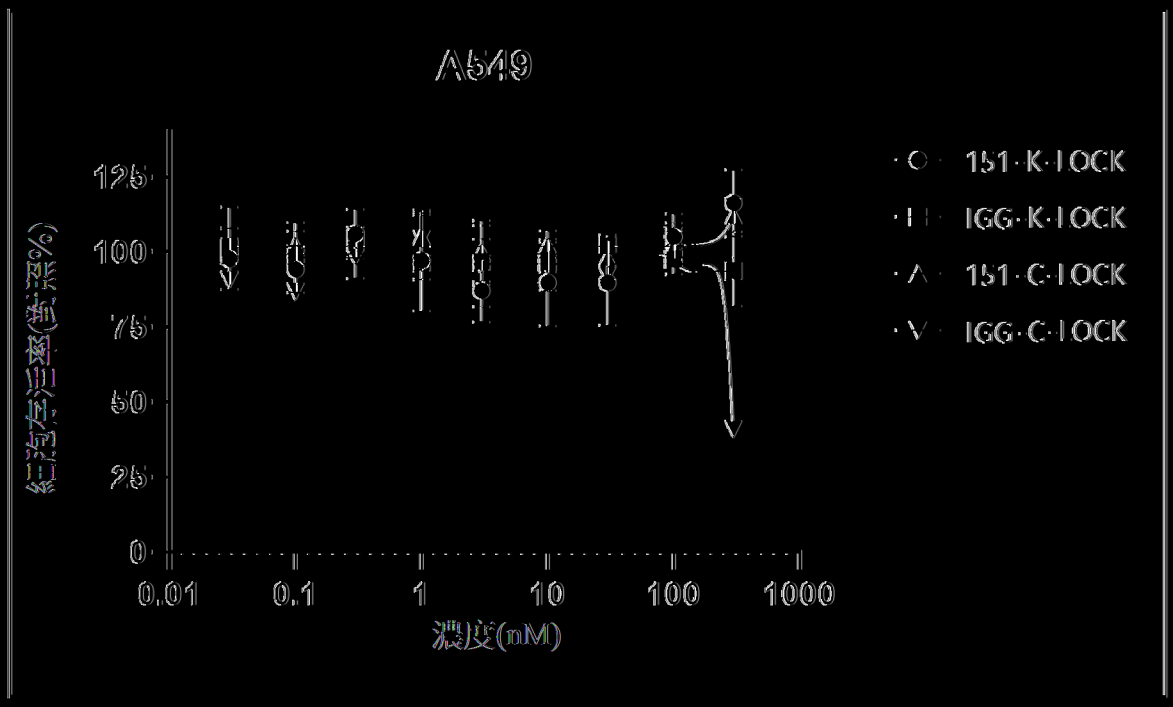
[(發明圖式)]


IGROV1
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
151-C-LOCK-D5
IgG-C-LOCK-D5
151-K-LOCK-D5
IgG-K-LOCK-D5

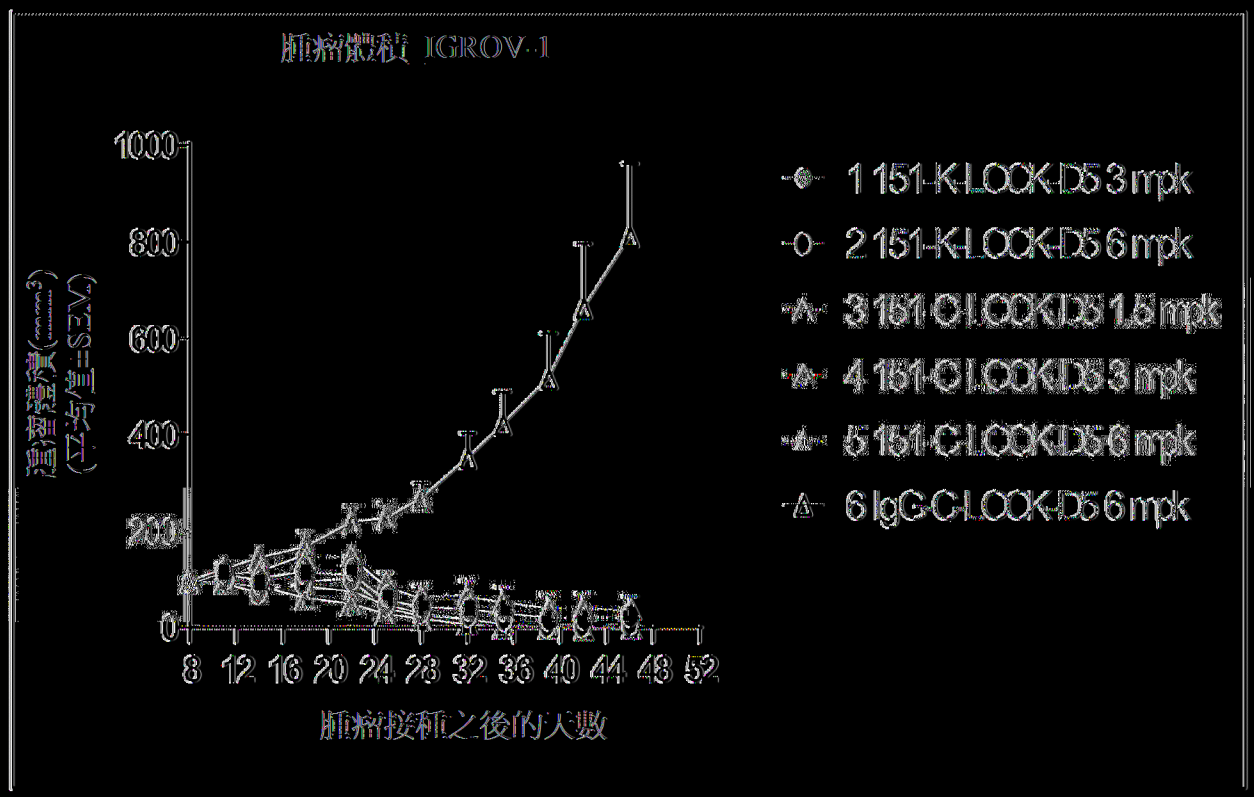
[(圖1A)]


SKOV-3
125
100
75
50
25
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
151-C-LOCK-D5
IgG-C-LOCK-D5
151-K-LOCK-D5
IgG-K-LOCK-D5

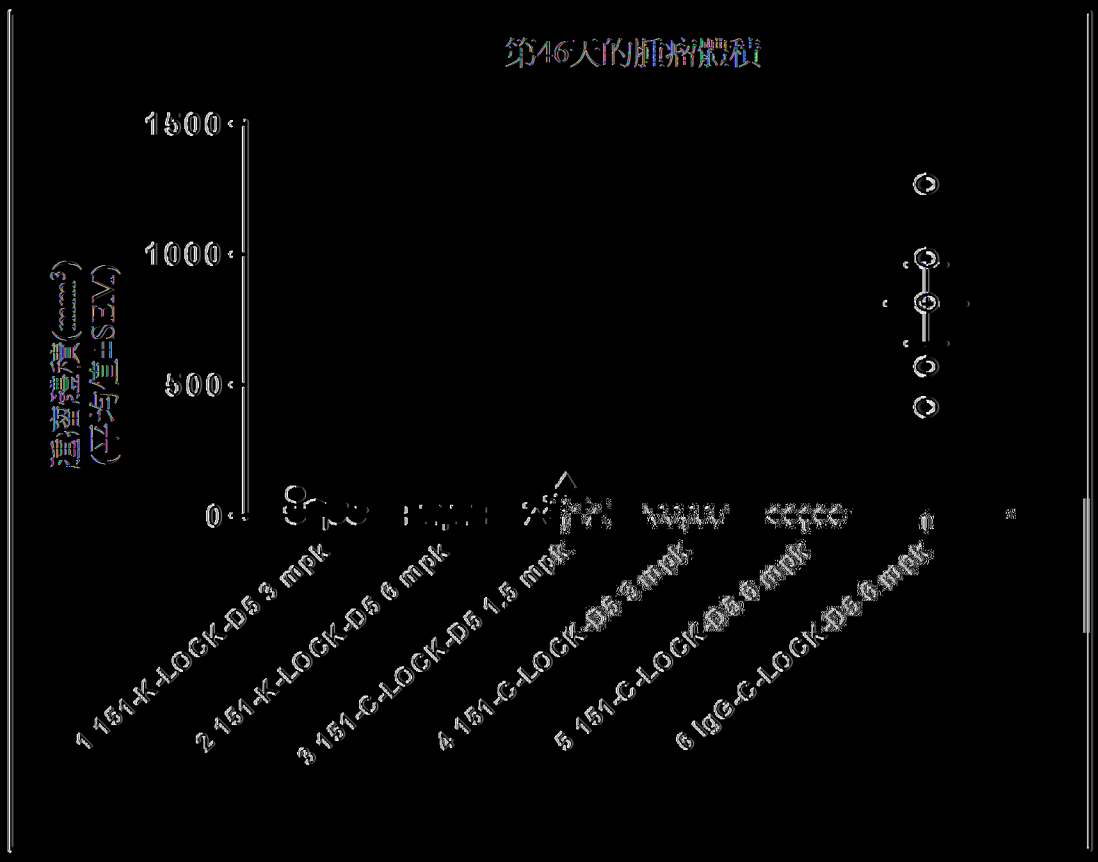
[(圖1B)]


A549
125
100
75
50
25
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
151-K-LOCK
IGG-K-LOCK
151-C-LOCK
IGG-C-LOCK

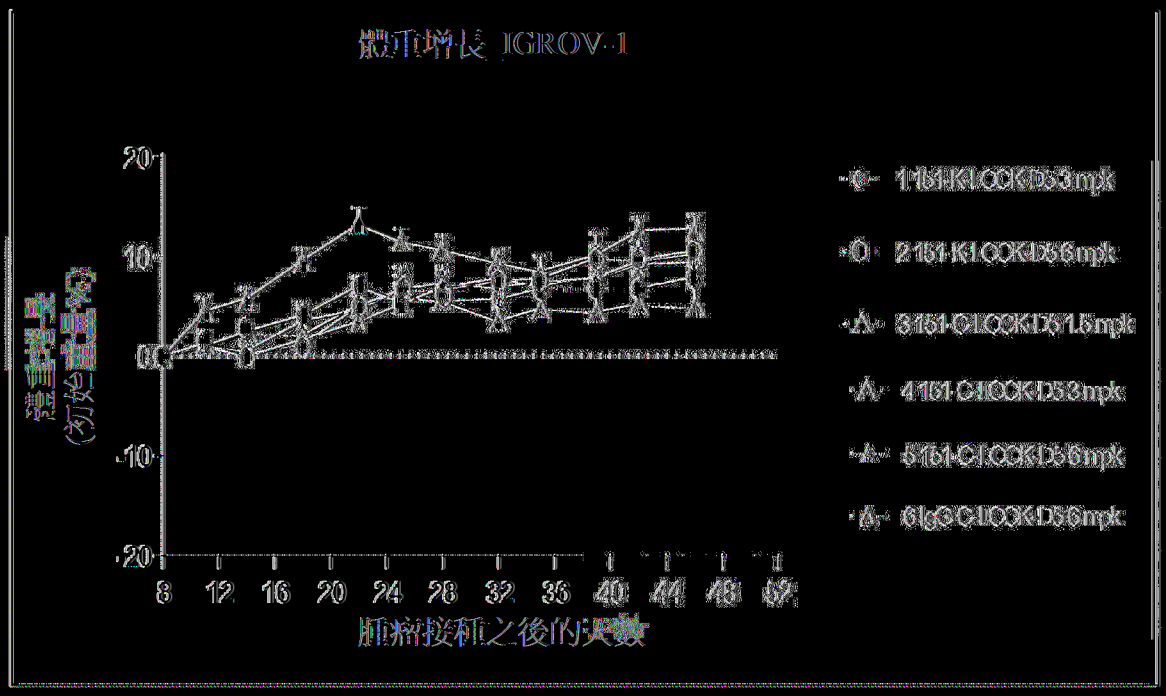
[圖1C]


腫瘤體積 IGROV-1
1000
800
600
400
200
0
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
腫瘤接種之後的天數
1 151-K-LOCK-D5 3 mpk
2 151-K-LOCK-D5 6 mpk
3 151-C-LOCK-D5 1.5 mpk
4 151-C-LOCK-D5 3 mpk
5 151-C-LOCK-D5 6 mpk
6 IgG-C-LOCK-D5 6 mpk

[圖2A]


第46天的腫瘤體積
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
(平均值+SEM)
1 151-K-LOCK-D5 3 mpk
2 151-K-LOCK-D5 6 mpk
3 151-C-LOCK-D5 1.5 mpk
4 151-C-LOCK-D5 3 mpk
5 151-C-LOCK-D5 6 mpk
6 IgG-C-LOCK-D5 6 mpk

|(圖2B)|


體重增長 IGROV-1
20
10
0
-10
-20
體重變化
(初始%)
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
腫瘤接種之後的天數
1 151-K-LOCK-D5 3mpk
2 151-K-LOCK-D5 6mpk
3 151-C-LOCK-D5 1.5mpk
4 151-C-LOCK-D5 3mpk
5 151-C-LOCK-D5 6mpk
6 IgG-C-LOCK-D5 6mpk

|(圖2C)|

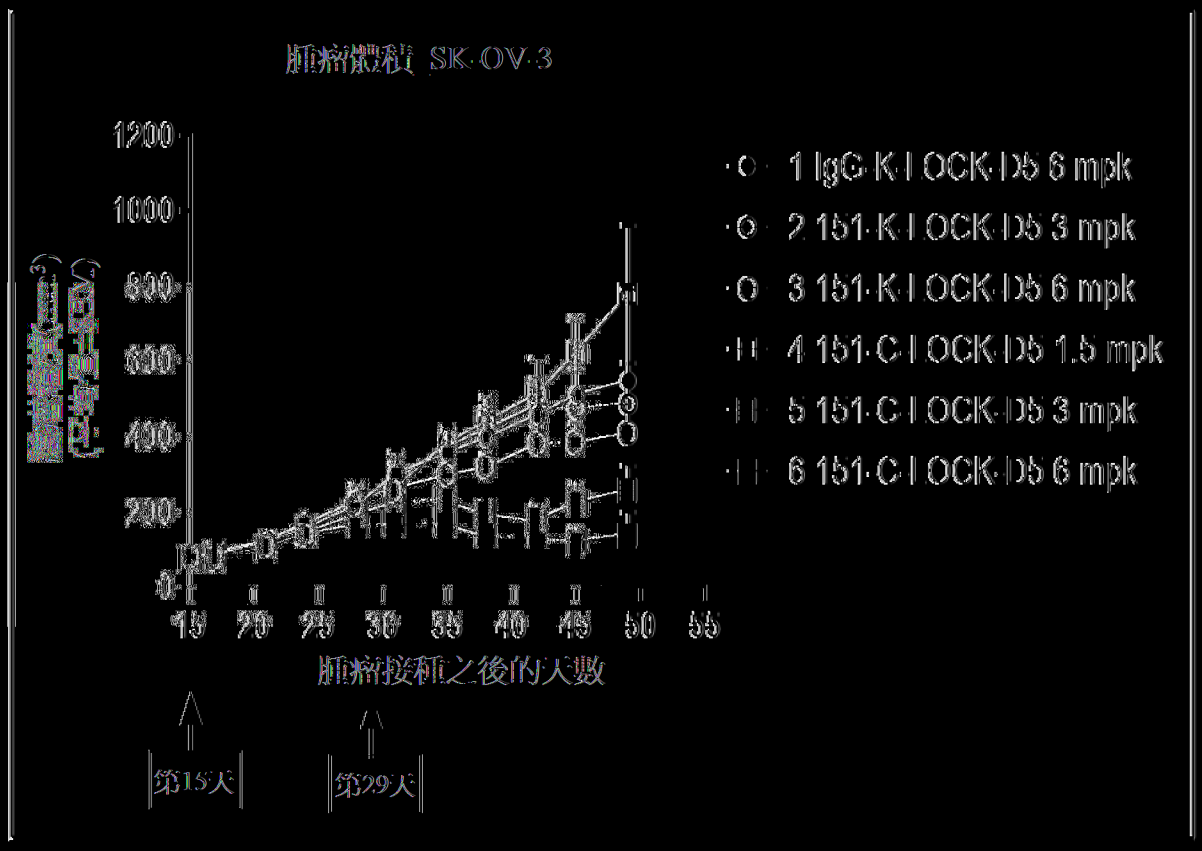

腫瘤體積 SK-OV-3
1200
1000
800
600
400
200
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種之後的天數
第15天
第29天
1 IgG-K-LOCK-D5 6 mpk
2 151-K-LOCK-D5 3 mpk
3 151-K-LOCK-D5 6 mpk
4 151-C-LOCK-D5 1.5 mpk
5 151-C-LOCK-D5 3 mpk
6 151-C-LOCK-D5 6 mpk

圖3A

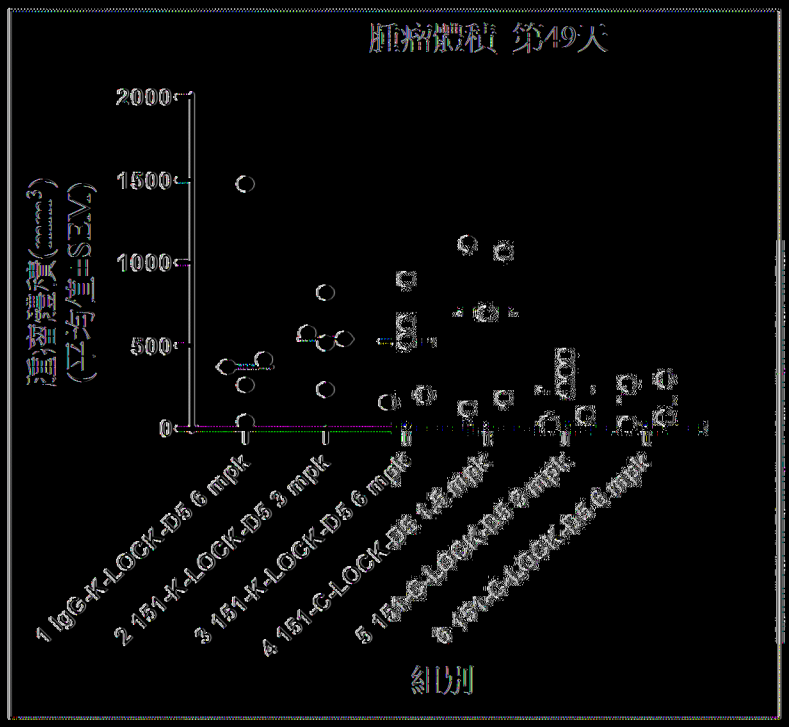
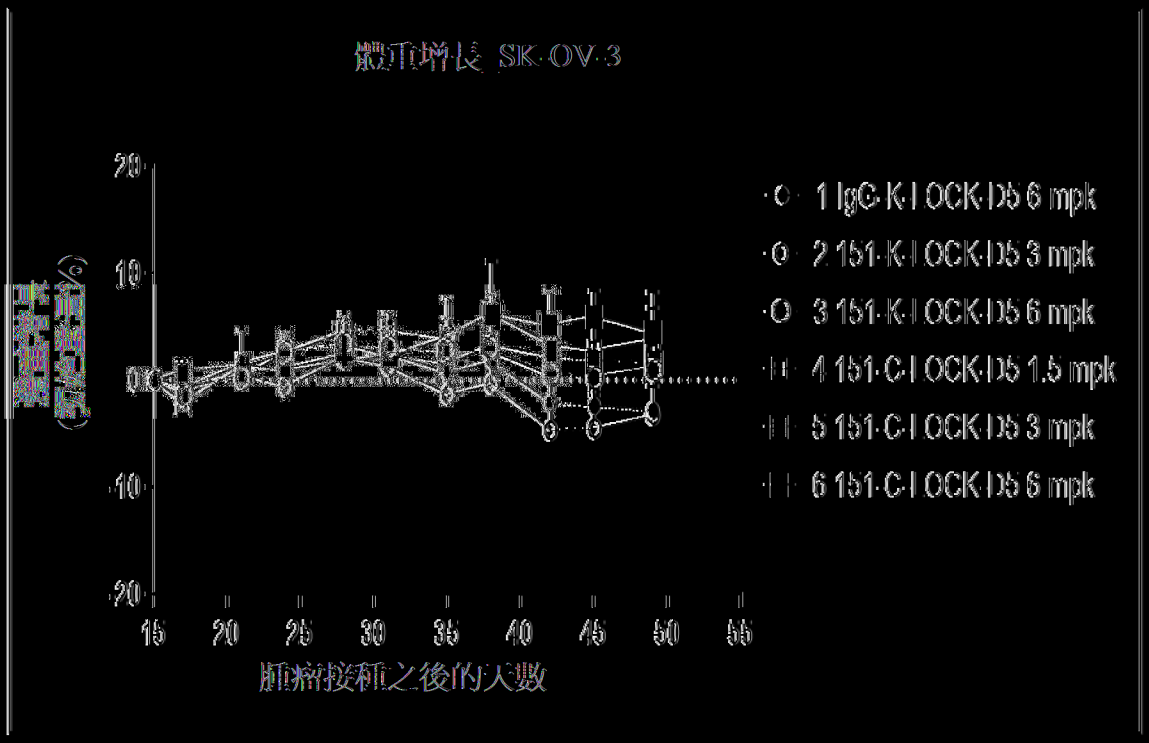
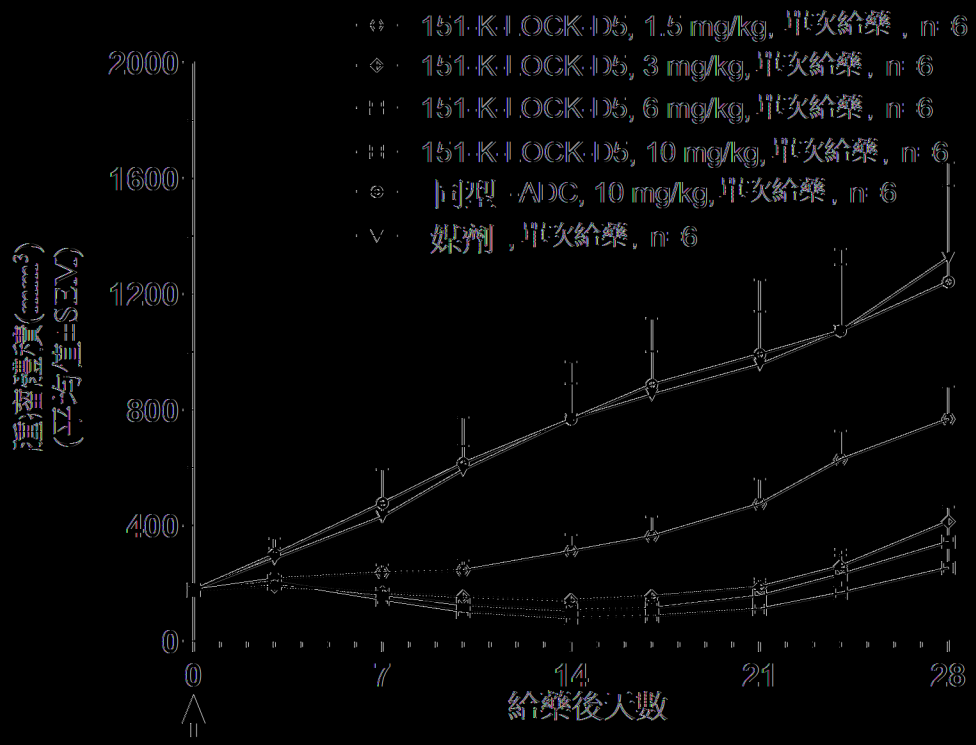

腫瘤體積 第49天
2000
1500
1000
500
0
組別
1 IgG-K-LOCK-D5 6 mpk
2 151-K-LOCK-D5 3 mpk
3 151-K-LOCK-D5 6 mpk
4 151-C-LOCK-D5 1.5 mpk
5 151-C-LOCK-D5 3 mpk
6 151-C-LOCK-D5 6 mpk

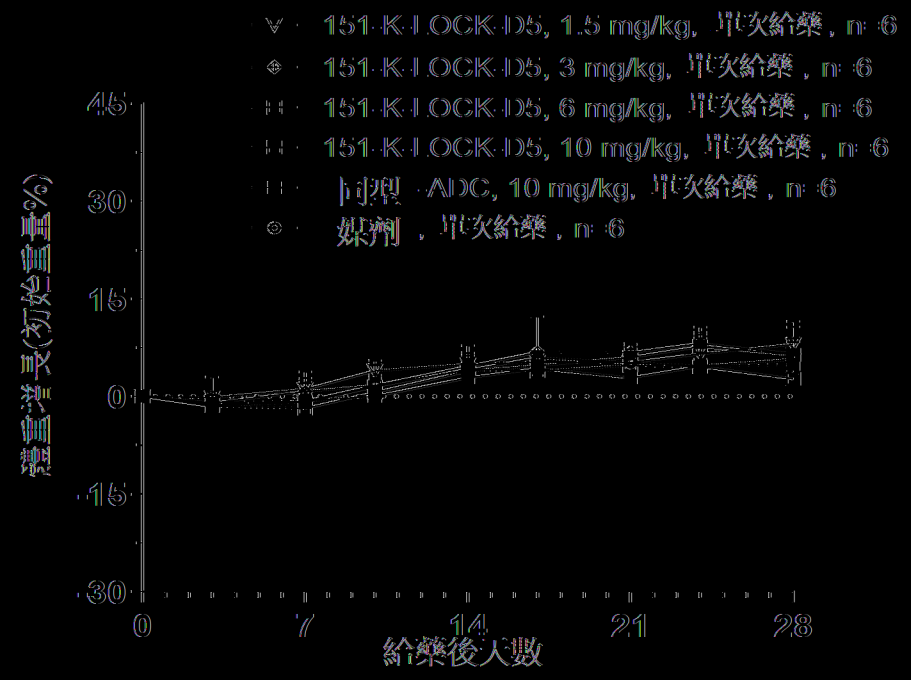
圖3B


體重增長 SK-OV-3
20
10
0
-10
-20
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種之後的天數
1 IgG-K-LOCK-D5 6 mpk
2 151-K-LOCK-D5 3 mpk
3 151-K-LOCK-D5 6 mpk
4 151-C-LOCK-D5 1.5 mpk
5 151-C-LOCK-D5 3 mpk
6 151-C-LOCK-D5 6 mpk

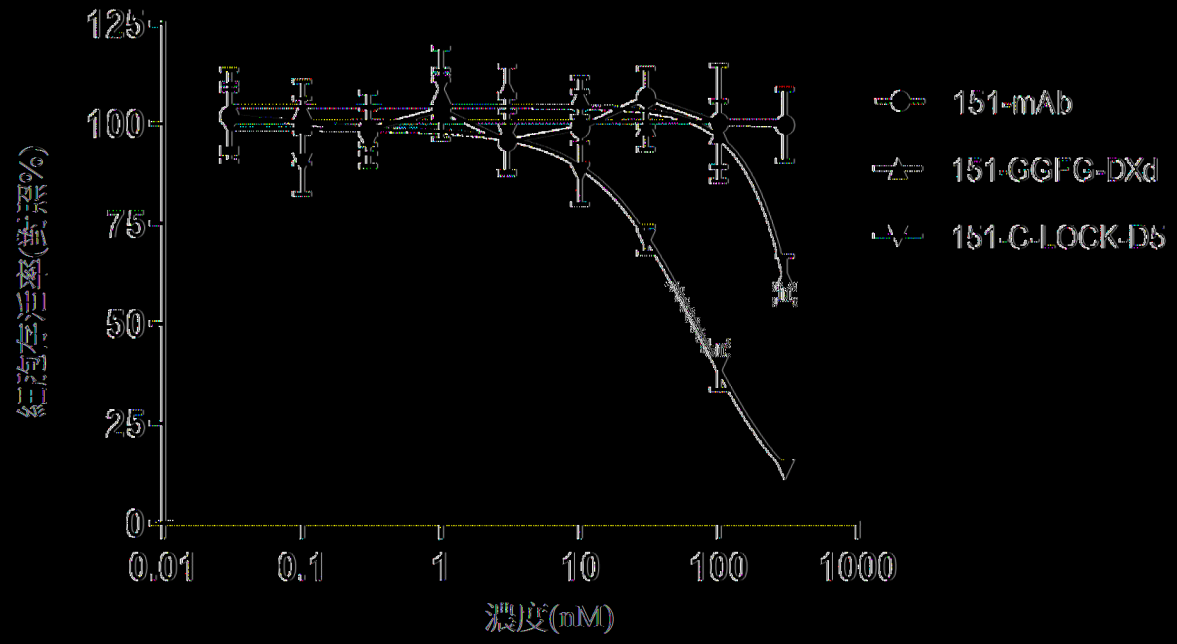
|(圖3C)|


151-K-LOCK-D5, 1.5 mg/kg, 單次給藥, n=6
151-K-LOCK-D5, 3 mg/kg, 單次給藥, n=6
151-K-LOCK-D5, 6 mg/kg, 單次給藥, n=6
151-K-LOCK-D5, 10 mg/kg, 單次給藥, n=6
同型 ADC, 10 mg/kg, 單次給藥, n=6
媒劑, 單次給藥, n=6
2000
1600
1200
800
400
0
0
7
14
21
28
給藥後天數

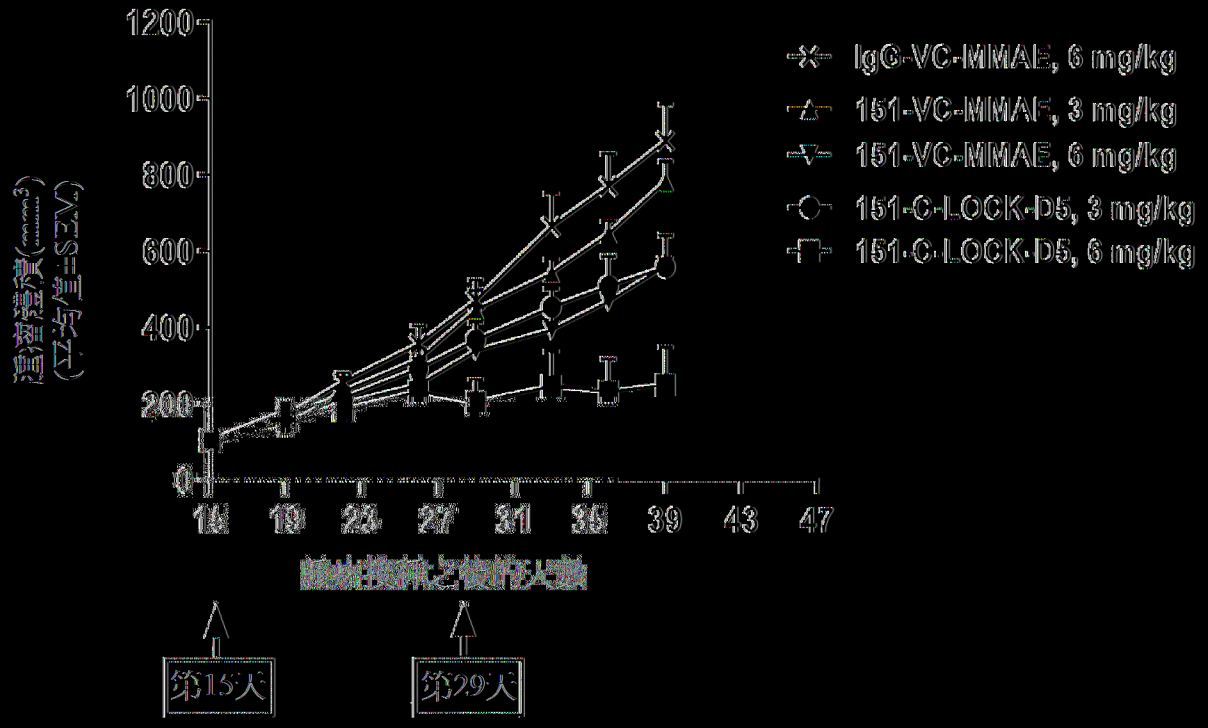
|(圖4A)|


151-KLOCK-D5, 1.5 mg/kg，單次給藥，n=6
151-KLOCK-D5, 3 mg/kg，單次給藥，n=6
151-KLOCK-D5, 6 mg/kg，單次給藥，n=6
151-KLOCK-D5, 10 mg/kg，單次給藥，n=6
同型 ADC, 10 mg/kg，單次給藥，n=6
媒劑，單次給藥，n=6
體重變化(初始體重%)
45
30
15
0
-15
-30
0
7
14
21
28
給藥後天數

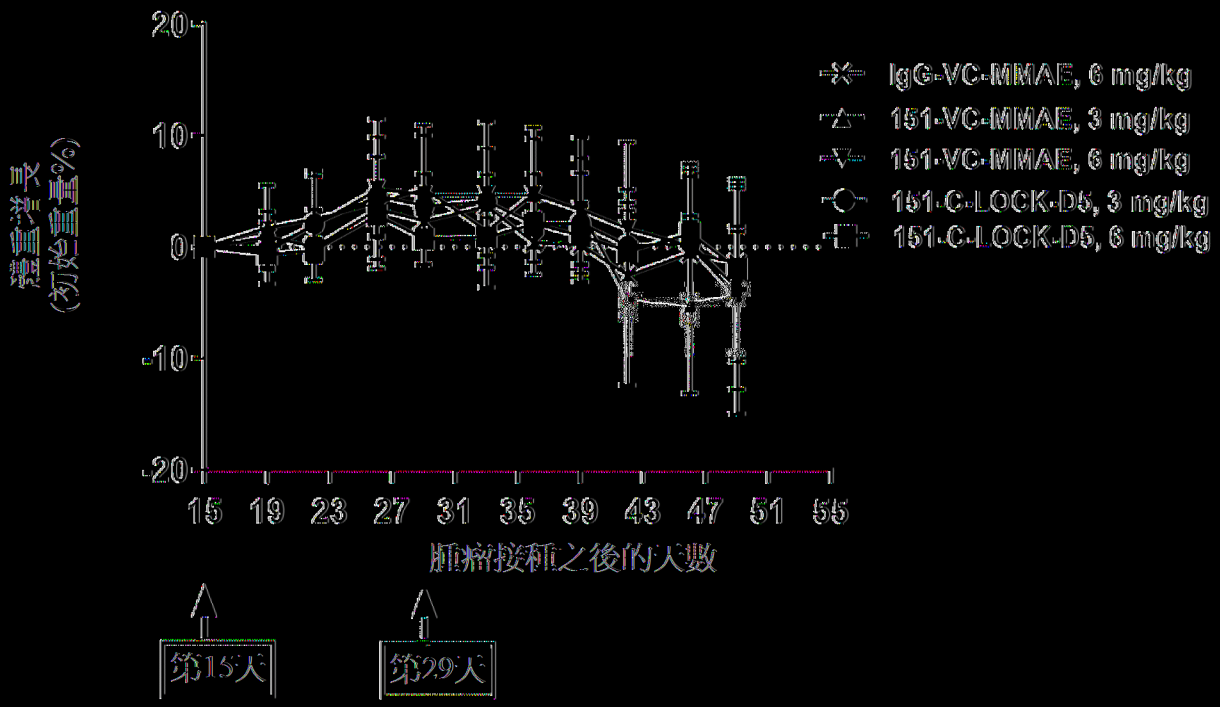
[圖4B]


細胞存活率(%)
125
100
75
50
25
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
151-mAb
151-GGFG-DXd
151-C-LOCK-D5

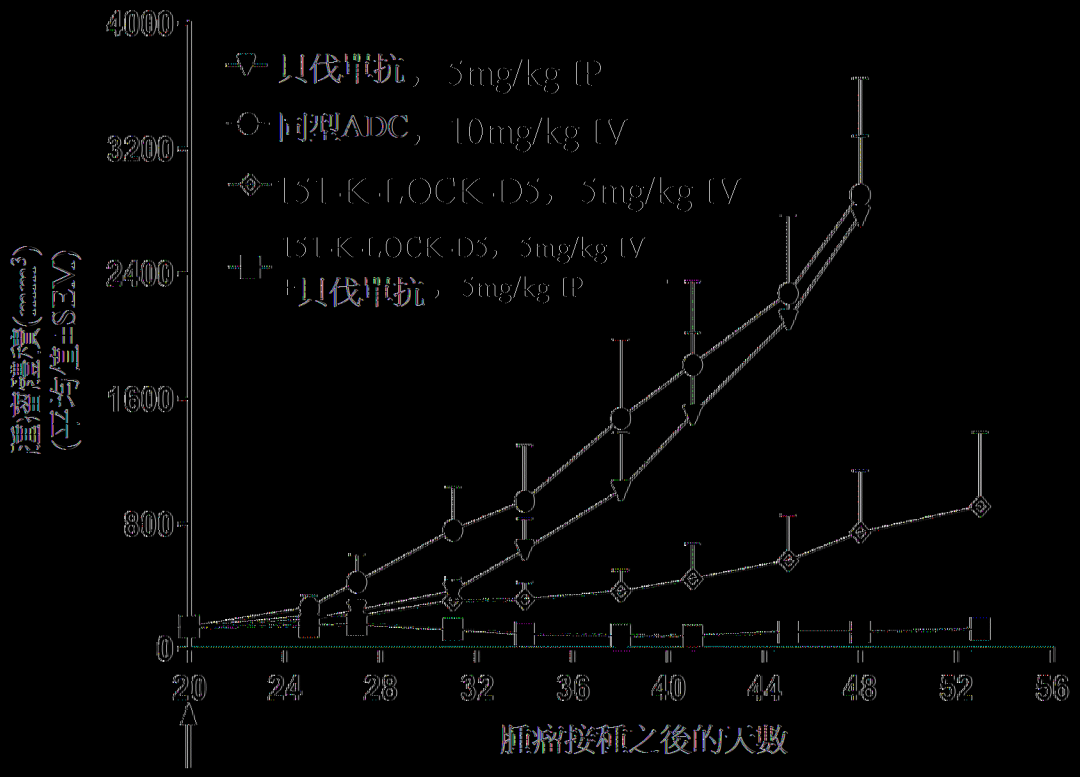
[圖5]


1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘤體積(mm3)
(Z±S.E.M)
15
19
23
27
31
35
39
43
47
腫瘤接種之後的天數
第15天
第29天
IgG-VC-MMAE, 6 mg/kg
151-VC-MMAE, 3 mg/kg
151-VC-MMAE, 6 mg/kg
151-C-LOCK-D5, 3 mg/kg
151-C-LOCK-D5, 6 mg/kg

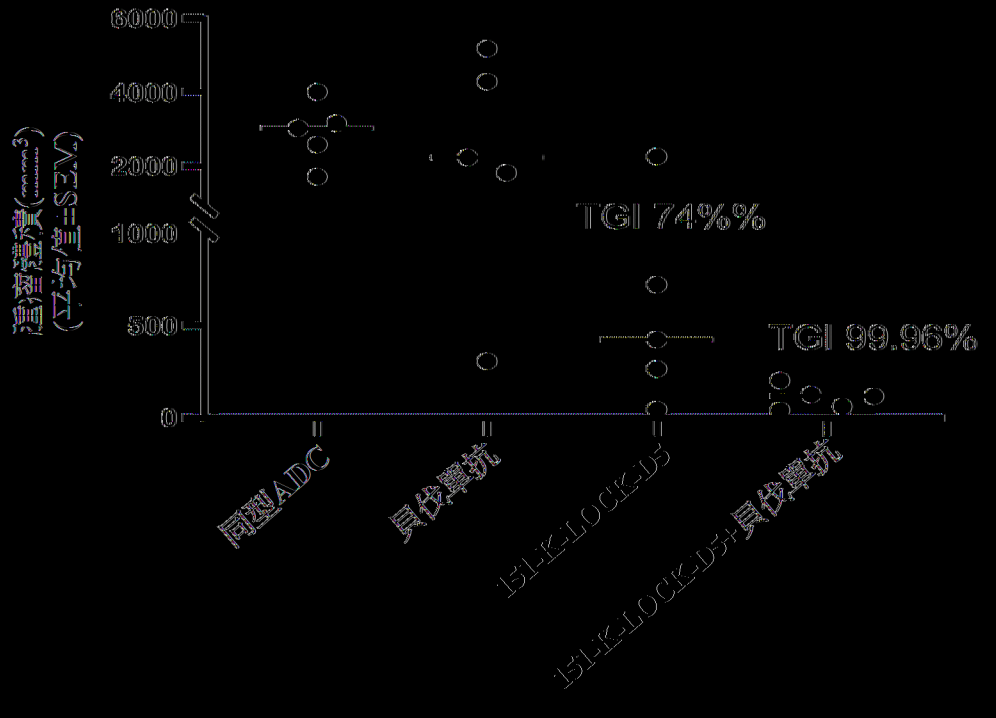
[圖6A]


20
10
0
-10
-20
體重變化
(初始體重%)
15
19
23
27
31
35
39
43
47
51
55
腫瘤接種之後的天數
第15天
第29天
IgG-VC-MMAE, 6 mg/kg
151-VC-MMAE, 3 mg/kg
151-VC-MMAE, 6 mg/kg
151-C-LOCK-D5, 3 mg/kg
151-C-LOCK-D5, 6 mg/kg

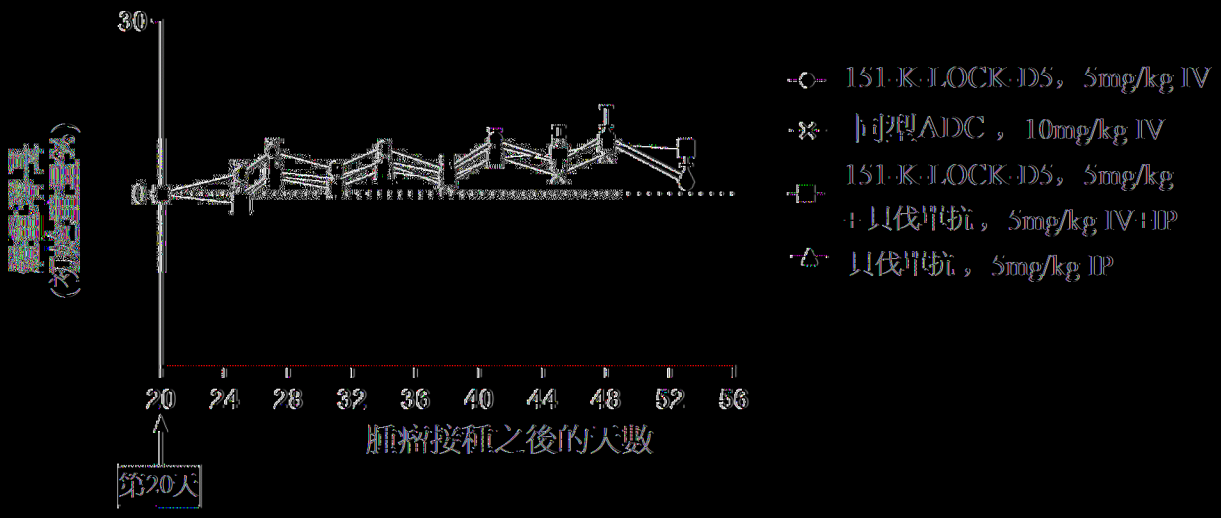
[圖6B]


4000
3200
2400
1600
800
0
貝伐單抗，5mg/kg IP
同型ADC，10mg/kg IV
151-K-LOCK-D5，5mg/kg IV
151-K-LOCK-D5，5mg/kg IV
+貝伐單抗，5mg/kg IP
腫瘤體積(mm3)
(平均值±SEM)
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
腫瘤接種之後的天數

|(圖7A)|


6000
4000
2000
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
(平均值±SEM)
TGI 74%%
TGI 99.96%
同型ADC
貝伐單抗
151-K-LOCK-D5
151-K-LOCK-D5+貝伐單抗

|(圖7B)|


30
0
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
腫瘤接種之後的天數
第20天
151-K-LOCK-D5，5mg/kg IV
卡司瑞ADC，10mg/kg IV
151-K-LOCK-D5，5mg/kg
+貝伐單抗，5mg/kg IV+IP
貝伐單抗，5mg/kg IP

|(同/C)|