



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I762487 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：106118956

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K47/68 (2017.01)

(30)優先權：2016/06/08 美國

62/347,476

2016/07/25 美國

62/366,511

(71)申請人：美商艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：畢納托 羅倫洛 BENATUIL, LORENZO (US)；布朗克 米蘭 BRUNCKO, MILAN (US)；喬 狄布拉 CHAO, DEBRA (US)；艾瑟拉珍 卡莫 IZERADJENE, KAMEL (US)；朱德 安卓 S JUDD, ANDREW S. (US)；菲利浦斯 安德魯 C PHILLIPS, ANDREW C. (GB)；索爾斯 安德魯 J SOUERS, ANDREW J. (US)；薩庫爾 亞喬那 THAKUR, ARCHANA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2012294796A1

期刊 韓 Akiko Nagase-Zembutsu et al: Development of DS-5573a: A novel afucosylated mAb directed at B7-H3 with potent antitumor activity. 韓 Cancer Sci 韓 vol. 107 no. 5 韓 Cancer Sci 韓 May 2016 韓 674-681 韓

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：5 共 1074 頁

(54)名稱

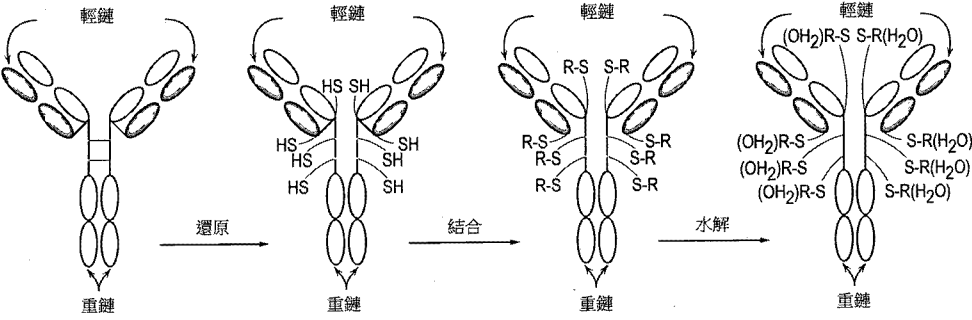
抗-B7-H3 抗體及抗體藥物結合物

(57)摘要

本發明係關於 B7 同源 3 蛋白(B7-H3)抗體及抗體藥物結合物(antibody drug conjugate；ADC)，包括使用該等抗體及 ADC 之組合物及方法。

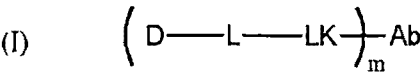
The invention relates to B7 homology 3 protein (B7-H3) antibodies and antibody drug conjugates (ADCs), including compositions and methods of using said antibodies and ADCs.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



I762487

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗-B7-H3抗體及抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTI-B7-H3 ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG
CONJUGATES

【中文】

本發明係關於B7同源3蛋白(B7-H3)抗體及抗體藥物結合物(antibody drug conjugate ; ADC)，包括使用該等抗體及ADC之組合物及方法。

【英文】

The invention relates to B7 homology 3 protein (B7-H3) antibodies and antibody drug conjugates (ADCs), including compositions and methods of using said antibodies and ADCs.

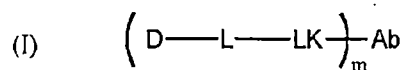
【指定代表圖】

圖2

【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】

抗-B7-H3抗體及抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTI-B7-H3 ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG
CONJUGATES

【技術領域】

【先前技術】

B7同源3蛋白(B7-H3) (亦稱為CD276及B7RP-2，且在本文中稱為「B7-H3」)係免疫球蛋白超家族之I型跨膜糖蛋白。人類B7-H3含有推定信號肽、V樣及C樣Ig域、跨膜區及細胞質域。人類之外顯子複製引起具有單個IgV-IgC樣域(2IgB7-H3同功異型物)或含有若干保守半胱胺酸殘基之IgV-IgC-IgV-IgC樣域(4IgB7-H3同功異型物)的兩種B7-H3同功異型物之表現。人類組織及細胞株中之優勢B7-H3同功異型物係4IgB7-H3同功異型物(Steinberger等人, J. Immunol. 172(4): 2352-9 (2004))。

B7-H3已報告為具有共刺激及共抑制信號傳導功能兩者(參見例如 Chapoval等人, Nat. Immunol. 2: 269-74 (2001); Suh等人, Nat. Immunol. 4: 899-906 (2003); Prasad等人, J. Immunol. 173: 2500-6 (2004); 及Wang等人, Eur. J. Immunol. 35: 428-38 (2005))。舉例而言，活體外研究已展示B7-H3之共刺激功能，因為B7-H3在抗-CD3抗體存在下能夠增加細胞毒性T淋巴細胞(CTL)之增殖及上調干擾素 γ (IFN- γ)產生以模擬T細胞受體信號(Chapoval等人, 2001)。另外，在B7-H3 $-/-$ 小鼠中使用心臟同種異體移植之活體內研究展示與野生型對照物相比關鍵細胞介

素、趨化激素及趨化激素受體mRNA轉錄物(例如，IL-2、IFN- γ 、單核細胞趨化蛋白(MCP-1)及IFN誘導蛋白(IP)-10)之產生的減少(Wang等人, 2005)。相比之下，已於例如小鼠中觀測到B7-H3共抑制功能，其中B7-H3蛋白抑制T細胞活化及效應細胞激素產生(Suh等人, 2003)。儘管對於人B7-H3尚未鑑別出配體，但已發現小鼠B7-H3結合至表現於骨髓細胞(TREM-)樣轉錄物2 (TLT-2) (應變性及先天性免疫細胞反應之調節劑)上之觸發受體。小鼠B7-H3與TLT-2在CD8⁺ T細胞上之結合增強諸如增殖、細胞毒性及細胞激素產生之T細胞效應功能(Hashiguchi等人, Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 105(30): 10495-500 (2008))。

B7-H3並非組成性表現於許多免疫細胞(例如，自然殺手(NK)細胞、T細胞及抗原呈現細胞(APC))中，然而其表現可為誘導性的。此外，B7-H3之表現不限於免疫細胞。B7-H3轉錄物表現於包括結腸、心臟、肝臟、胎盤、前列腺、小腸、睪丸及子宮之多種人組織以及骨母細胞、纖維母細胞、上皮細胞及潛在地指示免疫及非免疫功能的非淋巴譜系之其他細胞中(Nygren等人*Front Biosci.* 3:989-93 (2011))。然而，正常組織中之蛋白質表現通常維持在低水準下，且因此可經受轉錄後調節。

B7-H3亦表現於多種人類癌症中，該等癌症包括前列腺癌、透明細胞腎細胞癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、胰臟癌、胃癌、急性骨髓性白血病(AML)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma; NHL)、卵巢癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎癌、肝細胞癌、腎臟癌(kidney cancer)、頭頸癌、下嚥鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、乳癌、子宮內膜癌及尿道上皮細胞癌。儘管B7-H3於癌細胞中之作用不明確，但其表現可協調可保護癌細胞免於先天

性及應變性免疫反應之不精確信號傳導事件。舉例而言，B7-H3過度表現於高度前列腺上皮內瘤形成及前列腺之腺癌中，且B7-H3在此等癌細胞中之高表現水準與手術後癌症進展增大的風險相關聯(Roth等人*Cancer Res.* 67(16): 7893-900 (2007))。此外，NSCLC中之腫瘤B7-H3表現與腫瘤浸潤淋巴細胞之數目負相關且與淋巴結轉移顯著相關(Sun等人*Lung Cancer* 53(2): 143-51 (2006))。NSCLC患者之循環中溶性B7-H3水準亦已與較高腫瘤分期、腫瘤大小、淋巴結轉移及遠處轉移相關聯(Yamato等人, *Br. J. Cancer* 101(10):1709-16 (2009))。

B7-H3亦可以情境依賴性方式在T細胞介導之抗腫瘤反應中起重要作用。舉例而言，B7-H3之胃癌腫瘤細胞表現與存活時間、浸潤深度及組織類型正相關(Wu等人, *World J. Gastroenterol.* 12(3): 457-9 (2006))。此外，B7-H3在胰臟腫瘤細胞中之高表現與手術割除後患者存活相關聯且與腫瘤浸潤CD8⁺ T細胞之數目顯著相關(Loos等人, *BMC Cancer* 9:463 (2009))。

抗體藥物結合物(ADC)表示包含經由化學連接子結合至細胞毒性藥物之抗體的一類新穎治療劑。ADC之治療概念係組合抗體與藥物之結合能力，其中抗體用以藉助於結合至標靶表面抗原(包括過度表現於腫瘤細胞中之標靶表面抗原)將藥物遞送至腫瘤細胞。

此項技術中仍需要可用於癌症治療之治療目的之抗-B7-H3抗體及抗-B7-H3 ADC。

【發明內容】

在某些態樣中，本發明提供特異性結合至人類B7-H3之抗體及抗體藥物結合物(ADC)。在某些態樣中，本發明提供可選擇性地將Bcl-xL抑制

劑遞送至例如B7-H3表現細胞之標靶癌細胞之新穎ADC。

在一個態樣中，本發明提供結合至人類B7-H3 (hB7-H3)之分離抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 12之CDR3；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 15之CDR3。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 140之CDR2；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 7之CDR2。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 10之CDR1；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 136或138之CDR1。

在一個態樣中，本發明提供結合至人類B7-H3之分離抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 35之CDR3；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 39之CDR3。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 34之CDR2；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 38之CDR2。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 33之CDR1；及輕鏈可變區，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO: 37之CDR1。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分為IgG同型。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分為IgG1或IgG4同型。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分具有如藉由表面電漿子共振所測定之 1.5×10^{-8} 或更小之 K_D 。

在一個態樣中，本發明提供結合至hB7-H3之抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 10、11及12之CDR集合；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 14、7及15之CDR集合；或重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 33、34及35之CDR集合；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 37、38及39之CDR集合。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分經人類化。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分進一步包含人類接受體構架。在一個實施例中，人類接受體構架包含選自由SEQ ID NO: 155、156、164、165、166及167組成之群的胺基酸序列。在一個實施例中，人類接受體構架包含至少一個構架區胺基酸取代。在一個實施例中，構架之胺基酸序列至少65%等同於該人類接受體構架之序列且包含等同於該人類接受體構架之至少70個胺基酸殘基。

在一個實施例中，人類接受體構架包含關鍵殘基處之至少一個構架區胺基酸取代，該關鍵殘基選自由以下組成之群：鄰近於CDR之殘基、糖基化位點殘基、稀有殘基、能夠與人類CD40相互作用之殘基、能夠與CDR相互作用之殘基、典型殘基、重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基、游標區內之殘基、及在Chothia定義之可變重鏈CDR1與Kabat定義之第一重鏈構架之間重疊的區域中之殘基。在一個實施例中，關鍵殘基係選自由48H、67H、69H、71H、73H、94H及2L組成之群。在一個實施例中，關鍵殘基取代係在可變重鏈區中且係選自由M48I、V67A、I69L、A71V、K73R及R94G組成之群。在一個實施例中，關鍵殘基取代係在可

變輕鏈區中且為I2V。

在一個態樣中，本發明提供結合至hB7-H3之抗體或其抗原結合部分，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 25、26及27之CDR集合；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 29、30及31之CDR集合。在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分進一步包含人類接受體構架。

在一個實施例中，人類接受體構架包含選自由SEQ ID NO: 155至158組成之群的胺基酸序列。在一個實施例中，人類接受體構架包含至少一個構架區胺基酸取代。在一個實施例中，構架之胺基酸序列至少65%等同於該人類接受體構架之序列且包含等同於該人類接受體構架之至少70個胺基酸殘基。

在一個實施例中，人類接受體構架包含關鍵殘基處之至少一個構架區胺基酸取代，該關鍵殘基選自由以下組成之群：鄰近於CDR之殘基、糖基化位點殘基、稀有殘基、能夠與人類CD40相互作用之殘基、能夠與CDR相互作用之殘基、典型殘基、重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基、游標區內之殘基、及在Chothia定義之可變重鏈CDR1與Kabat定義之第一重鏈構架之間重疊的區域中之殘基。在一個實施例中，關鍵殘基係選自由69H、46L、47L、64L及71L組成之群。在一個實施例中，關鍵殘基取代係在可變重鏈區中且為L69I。在一個實施例中，關鍵殘基取代係在可變輕鏈區中且係選自由L46P、L47W、G64V及F71H組成之群。

在一個態樣中，本發明提供抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分，其包含：包含如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR2、包含如SEQ ID

NO: 12中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含如SEQ ID NO: 136或138中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在另一態樣中，本發明提供抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分，其包含：包含如SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含如SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR2、包含如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含如SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含如SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 139具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列；及/或輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 135具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列，及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 137中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 139具有至少90%、95%、96%、97%、98%、或99%一

致性之胺基酸序列，及/或輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 137具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列，及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 147具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，及/或輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 144具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分結合獼猴B7-H3。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分具有選自由以下組成之群的hB7-H3之解離常數(K_D)：至多約 10^{-7} M、至多約 10^{-8} M、至多約 10^{-9} M、至多約 10^{-10} M、至多約 10^{-11} M、至多約 10^{-12} M及至多 10^{-13} M。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含具有人類IgM恆定域、人類IgG1恆定域、人類IgG2恆定域、人類IgG3恆定域、人類IgG4恆定域、人類IgA恆定域或人類IgE恆定域之重鏈免疫球蛋白恆定域。

在一個實施例中，抗體係具有四個多肽鏈(兩個重鏈及兩個輕鏈)的IgG。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分包含為人類IgG1恆定域之重鏈免疫球蛋白恆定區結構域。在一個實施例中，人類IgG1恆定域包含胺基酸序列SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 160。

在一個態樣中，本發明提供結合至人類B7-H3 (hB7-H3)之分離抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈,其包含胺基

酸序列SEQ ID NO: 168，輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 169。

在一個態樣中，本發明提供結合至人類B7-H3 (hB7-H3)之分離抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 170，及輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 171。

在一個態樣中，本發明提供結合至人類B7-H3 (hB7-H3)之分離抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 172，及輕鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 173。

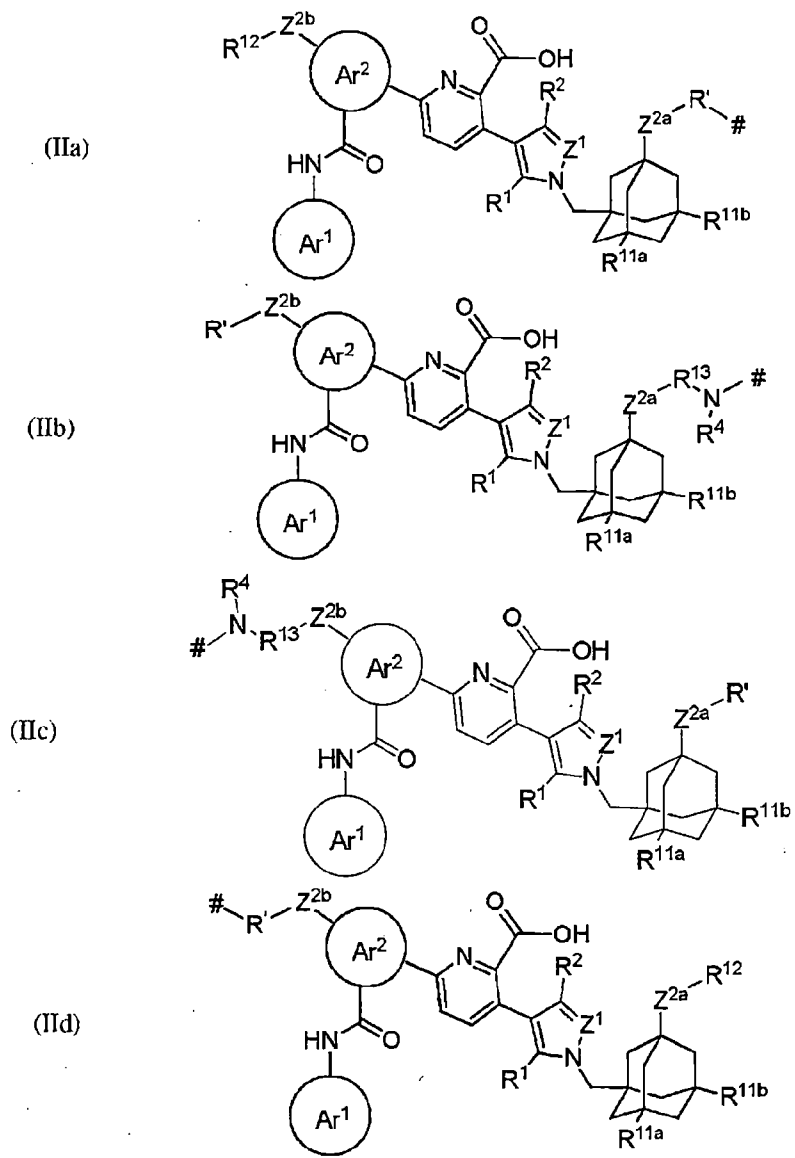
在一個實施例中，該抗體或其抗原結合部分進一步包含輕鏈免疫球蛋白恆定域，其包含人類Ig κ 恆定域或人類Ig λ 恆定域。

在一個實施例中，抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分與本文所揭示之抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分中之任一者的抗體或其抗原結合部分競爭。

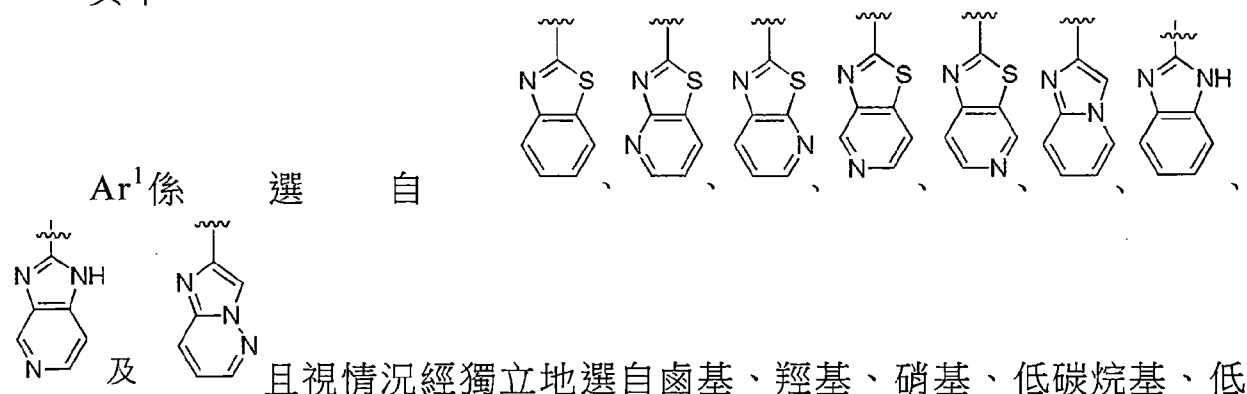
在一個態樣中，本發明提供包含如本文中所揭示之抗-hB7-H3抗體或其抗原結合部分的醫藥組合物及醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，本發明提供包含經由連接子結合至藥物的本文中所揭示之抗-hB7-H3抗體的抗-hB7-H3抗體藥物結合物(ADC)。在一個實施例中，該藥物為奧瑞他汀(auristatin)或吡咯并苯并二氮吡(pyrrolobenzodiazepine; PBD)。在一個實施例中，該藥物為Bcl-xL抑制劑。

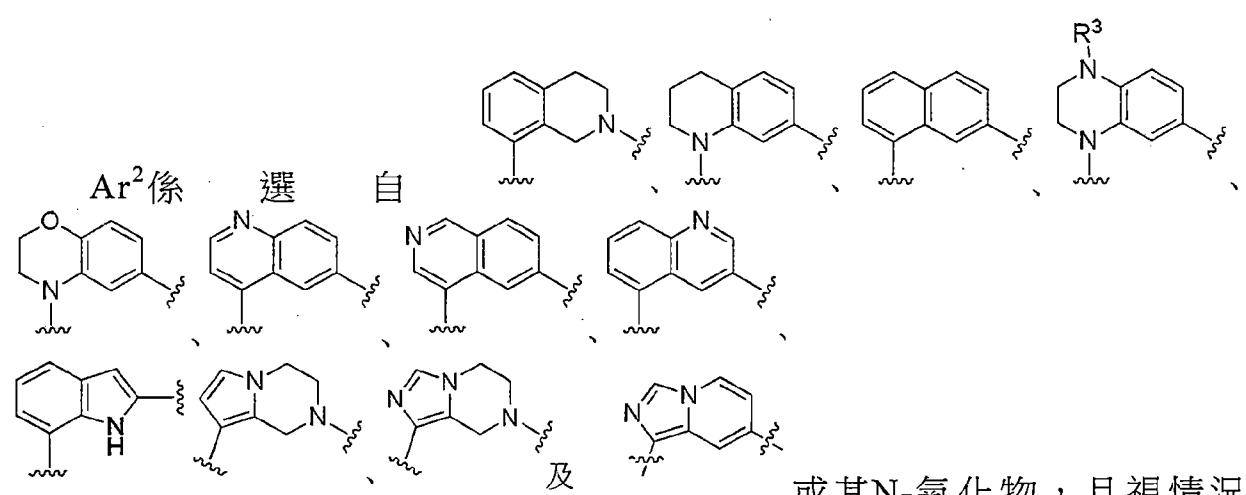
在一個態樣中，本發明提供包含藉助於連接子連接至抗人類B7-H3 (hB7-H3)抗體之藥物的抗-hB7-H3抗體藥物結合物(ADC)，其中該藥物為根據結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之Bcl-xL抑制劑：



其中：



且視情況經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代；

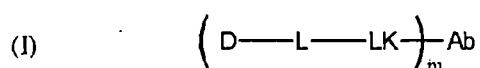


或其N-氧化物，且視情況經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代，其中R¹²-Z^{2b}-、R¹-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R¹-Z^{2b}-取代基係在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²；Z¹係選自N、CH、C-鹵基、C-CH₃及C-CN；Z^{2a}及Z^{2b}係各自彼此獨立地選自一鍵、NR⁶、CR^{6a}R^{6b}、O、S、S(O)、S(O)₂、-NR⁶C(O)-、-NR^{6a}C(O)NR^{6b}-及-NR⁶C(O)O-；

R'為 $\left(\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_n \text{X}' \right)_m \left(\text{SP}^a \right)_m^G$ 或 $\left(\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_n \text{X}' \right)_m \left(\text{SP}^a \right)_m^G$ ，其中在連接至R'之情況下，#在能夠經取代之任何R'原子處連接至R'；X'在每次出現時選自-N(R¹⁰)-、-N(R¹⁰)C(O)-、-N(R¹⁰)S(O)₂-、-S(O)₂N(R¹⁰)-及-O-；n係選自0至3；R¹⁰在每次出現時獨立地選自氫、低碳烷基、雜環、胺基烷基、G-烷基及-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH₂；G在每次出現時獨立地選自多元醇、具有4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽及在生理pH下帶電荷的部分；SP^a在每次出現時獨立地選自氧、-S(O)₂N(H)-、-N(H)S(O)₂-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)-、伸芳基、伸雜環基(heterocyclene)及視情況經取代之亞甲基；其中亞甲基視情況經-NH(CH₂)₂G、NH₂、C₁₋₈烷基及羰基中之一或多者取代；m²係選自0至12；R¹係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基、乙基及氰基；R²係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基及氰基；R³

係選自氫、甲基、乙基、鹵甲基及鹵乙基； R^4 係選自氫、低碳烷基及低碳雜烷基，或係與 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環； R^6 、 R^{6a} 及 R^{6b} 各自彼此獨立地選自氫、視情況經取代之低碳烷基、視情況經取代之低碳雜烷基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環基，或與來自 R^4 之原子及來自 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環； R^{11a} 及 R^{11b} 各自彼此獨立地選自氫、鹵基、甲基、乙基、鹵甲基、羥基、甲氧基、CN及SCH₃； R^{12} 視情況係R'或係選自氫、鹵基、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之環烷基； R^{13} 係選自視情況經取代之C₁₋₈伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸雜環基及視情況經取代之伸環烷基；且#表示與連接子之連接點；且其中抗-hB7-H3抗體結合至具有約 1×10^{-6} M或更小之解離常數(K_d)的B7-H3 (SEQ ID NO: 149)。在另一實施例中，抗體包含重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列，及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；該抗體結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定之約 1×10^{-6} M或更小之解離常數(K_d)的B7-H3 (SEQ ID NO: 149)；且/或該抗體在活體內人小細胞肺癌(SCLC)異種移植物分析法中以相對於對B7-H3不具有特異性之人類IgG抗體的至少約50%之腫瘤生長抑制%(TGI%)抑制腫瘤生長，其中在SCLC異種移植物分析法中以與抗-hB7-H3抗體相同之劑量及頻率投予人類IgG抗體。

在一個實施例中，ADC係根據結構式(I)之化合物：



其中D為式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之Bcl-xL抑制劑藥物；L為連接

子；Ab為抗-hB7-H3抗體；LK表示將連接子(L)連接至抗-hB7-H3抗體(Ab)之共價鍵；且m為範圍自1至20之整數。

在一個實施例中，G在每次出現時為鹽或在生理pH下帶電荷之部分。

在一個實施例中，G在每次出現時為羧酸鹽、磺酸鹽、磷酸鹽或銨鹽。

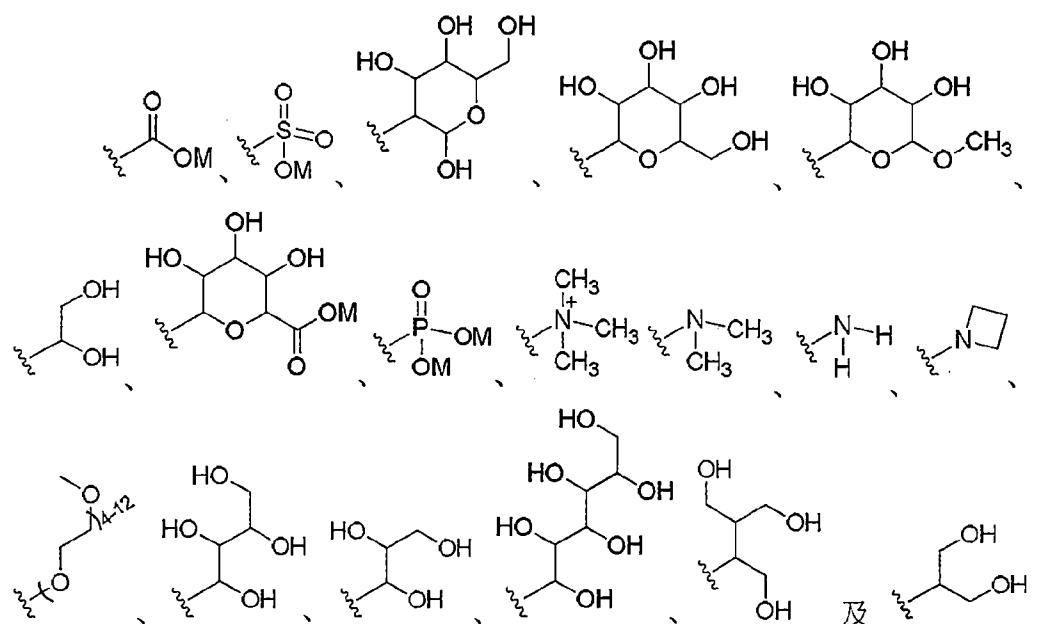
在一個實施例中，G在每次出現時係在生理pH下帶電荷之部分，該部分選自由羧酸酯、磺酸酯、磷酸酯及胺組成之群。

在一個實施例中，G在每次出現時為含有具有介於4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇或多元醇之部分。

在一個實施例中，多元醇為糖。

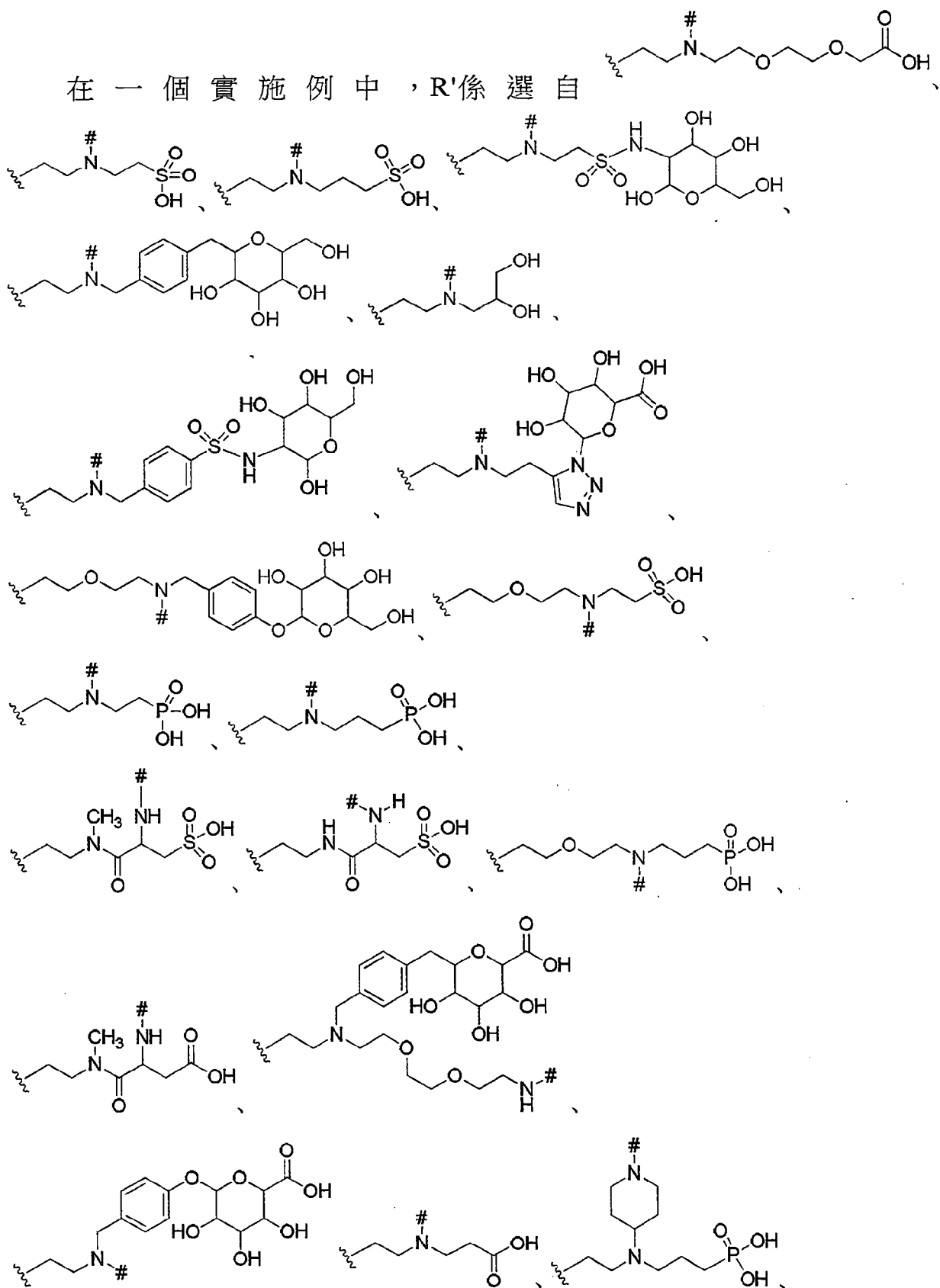
在一個實施例中，ADC屬於式(IIa)或式(IId)，且R'包括適用於連接至連接子之至少一個可取代氮。

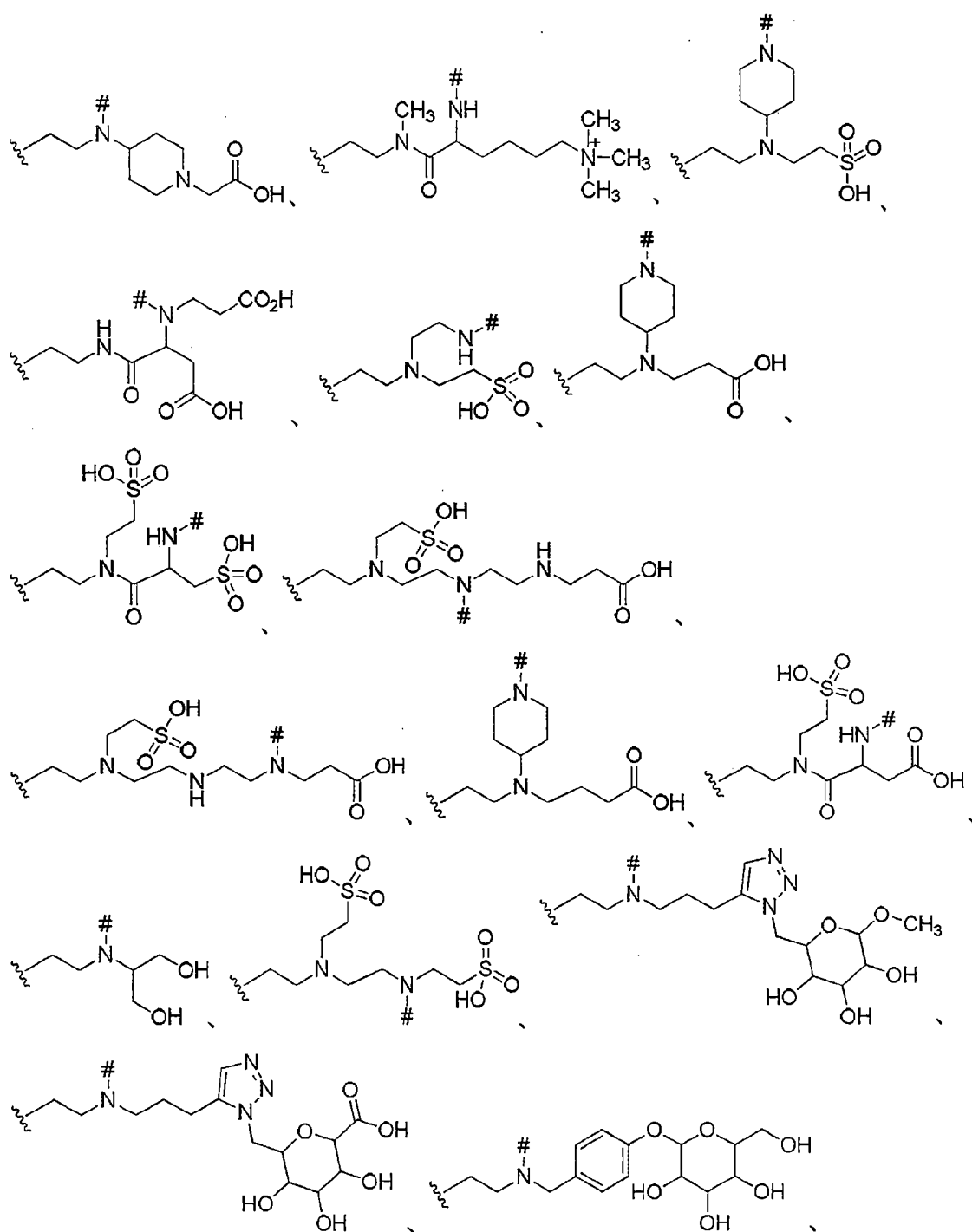
在一個實施例中，G在每次出現時選自：

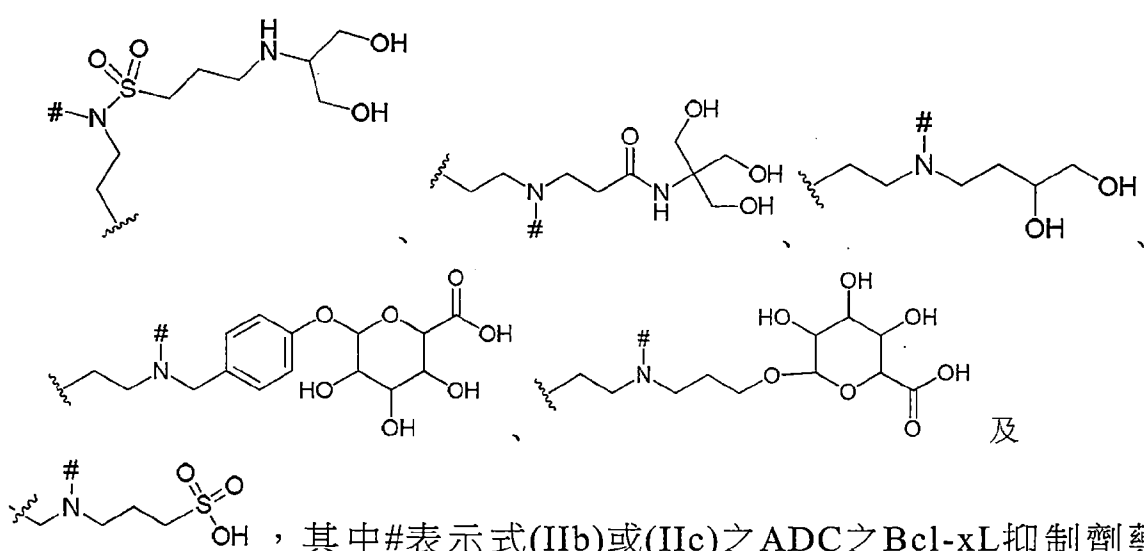


其中M為氫或帶正電之相對離子。

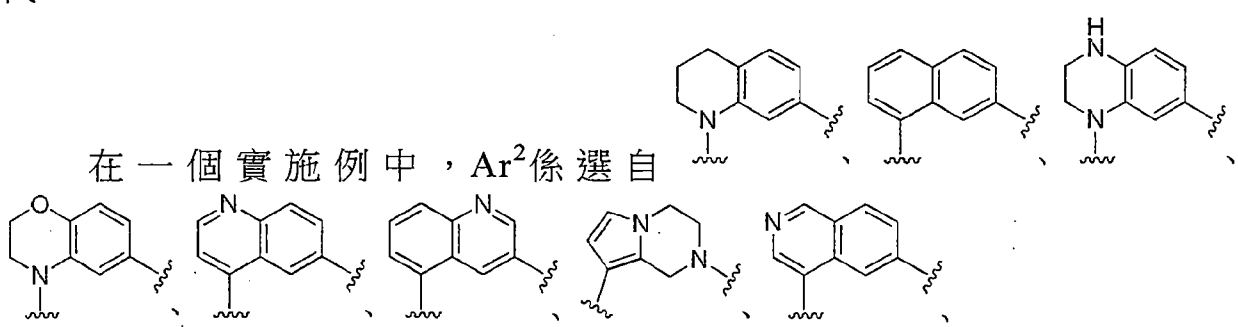
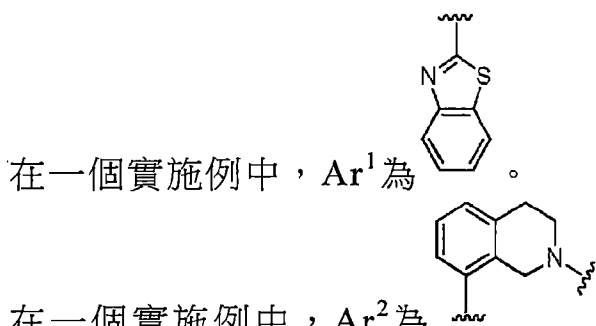
在一個實施例中，R'係選自

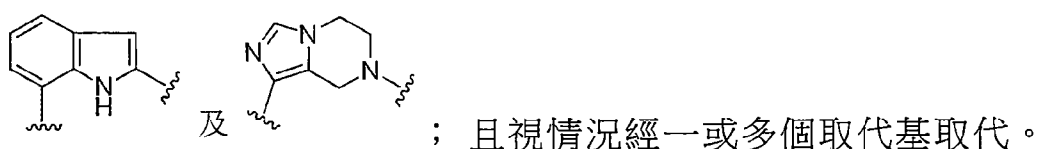






在一個實施例中，Ar¹係選自 且視情況經獨立地選自鹵基、氰基、甲基及鹵甲基之一或多個取代基取代。





在一個實施例中， Ar^2 經一或多個增溶基團取代。

在一個實施例中，各增溶基團獨立於其他基團選自含有多元醇之部分、具有介於4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽或在生理pH下帶電荷之部分。

在一個實施例中， Ar^2 經一或多個增溶基團取代。

在一個實施例中，各增溶基團獨立於其他基團選自含有多元醇之部分、具有介於4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽或在生理pH下帶電荷之部分。

在一個實施例中， Z^1 為N。

在一個實施例中， Z^{2a} 為O。

在一個實施例中， R^1 為甲基或氯基。

在一個實施例中， R^2 為氫或甲基。

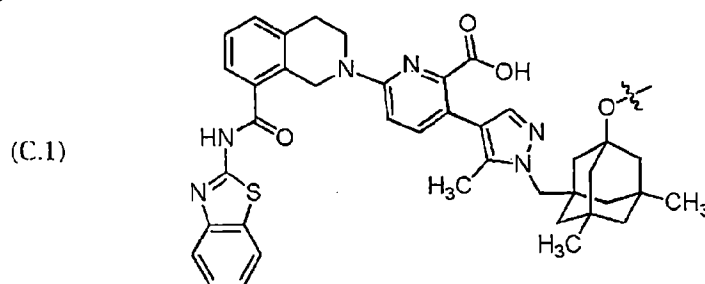
在一個實施例中， R^2 為氫。

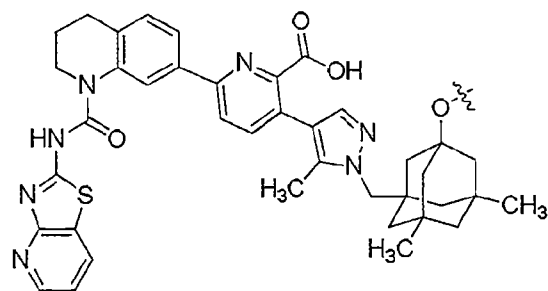
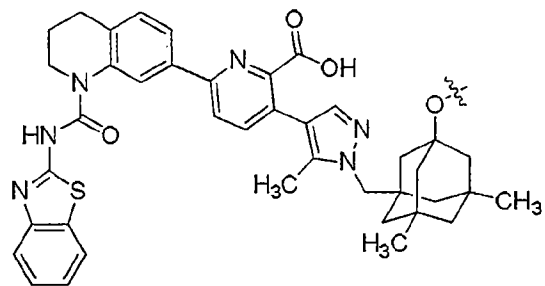
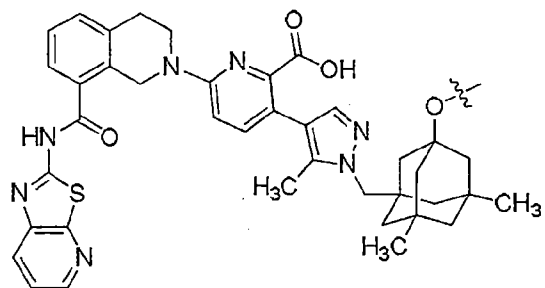
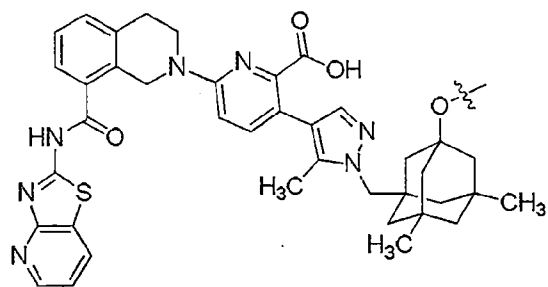
在一個實施例中， Z^{2b} 為O。

在一個實施例中， Z^{2b} 為NH或 CH_2 。

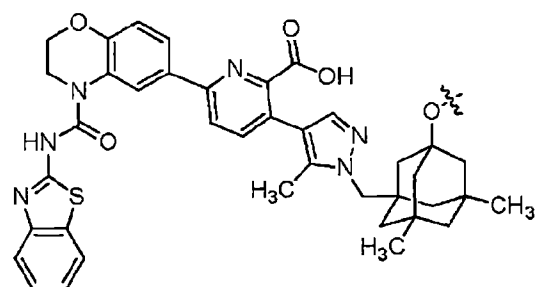
在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIa)之化合物。

在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIa)之化合物，其包括選自結構(C.1)至(C.21)之核心：

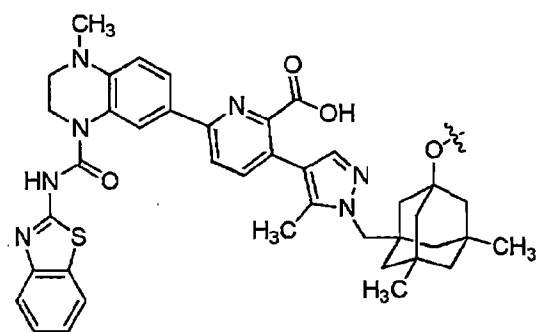




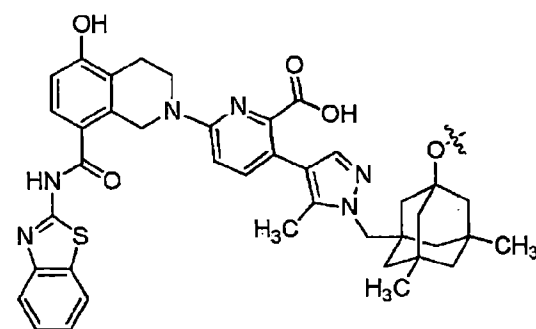
(C.6)



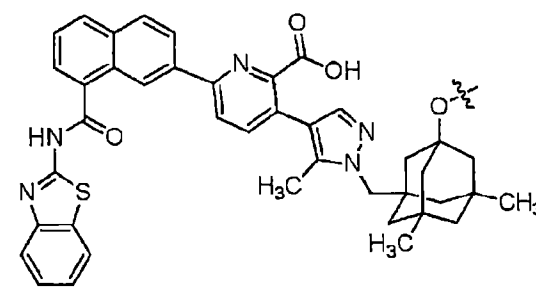
(C.7)

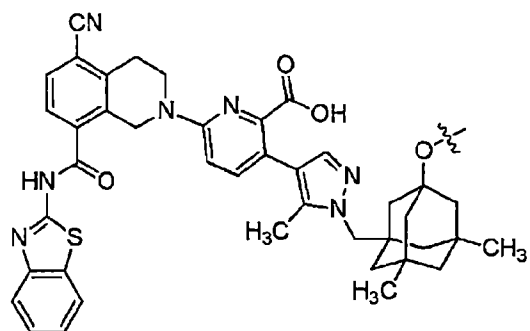
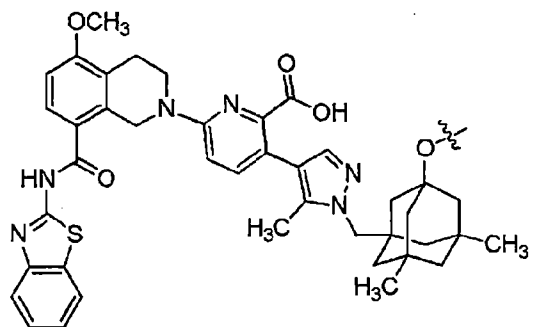
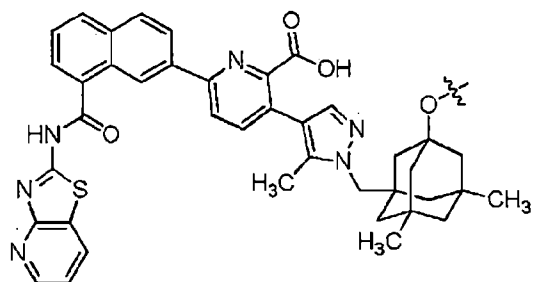
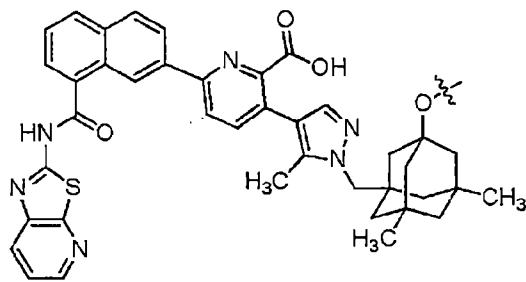


(C.8)

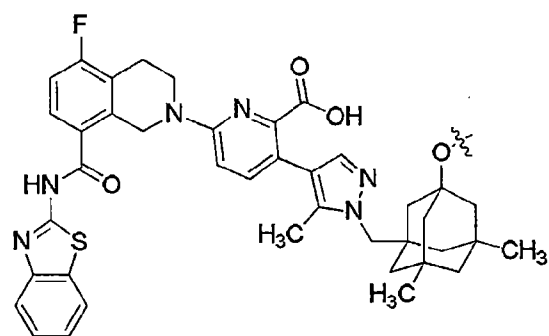


(C.9)

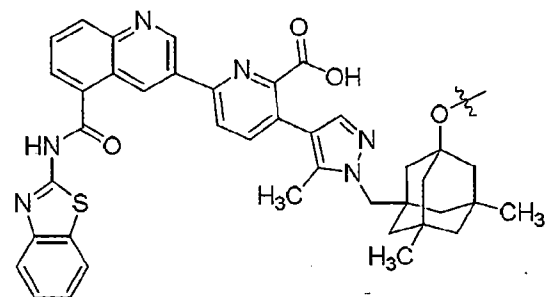




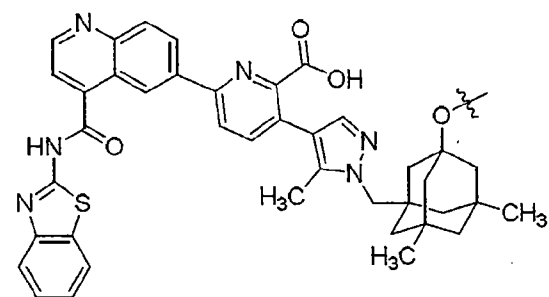
(C.14)



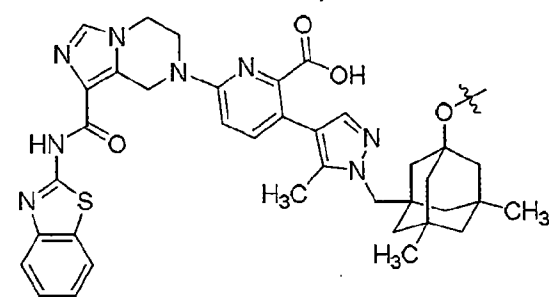
(C.15)



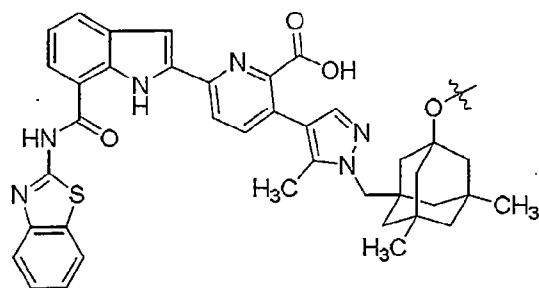
(C.16)



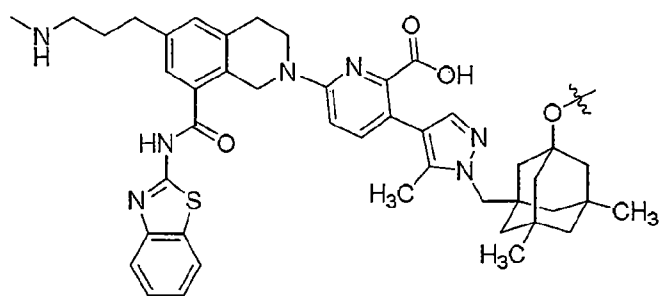
(C.17)



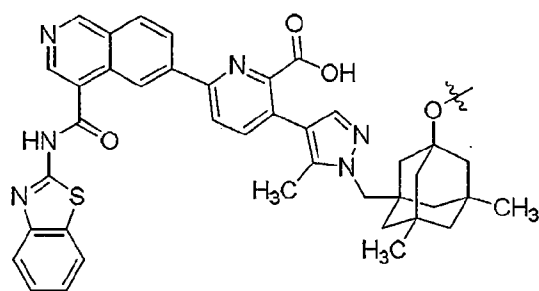
(C.18)



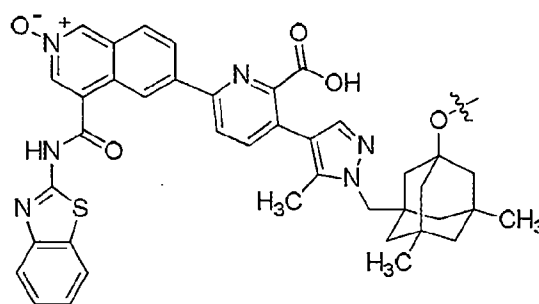
(C.19)



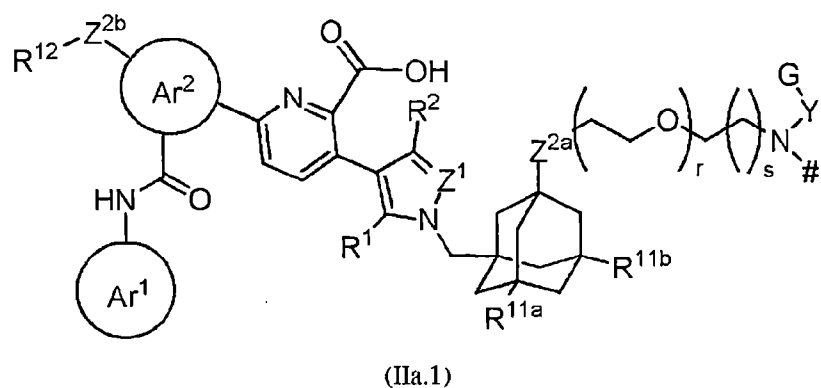
(C.20)



(C.21)

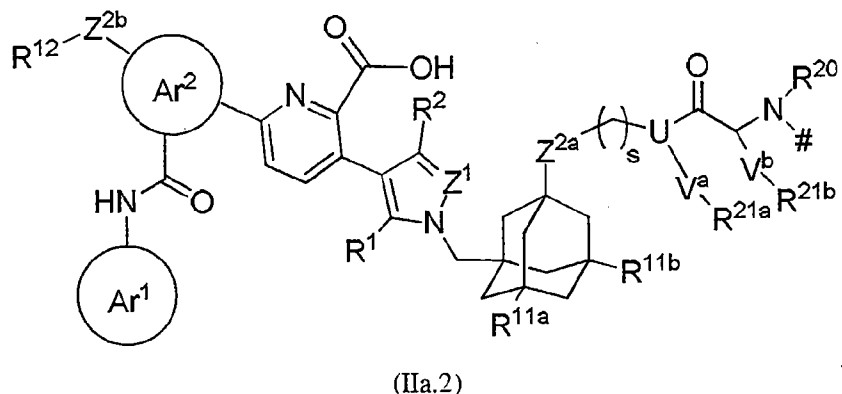


在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIa.1)之化合物：



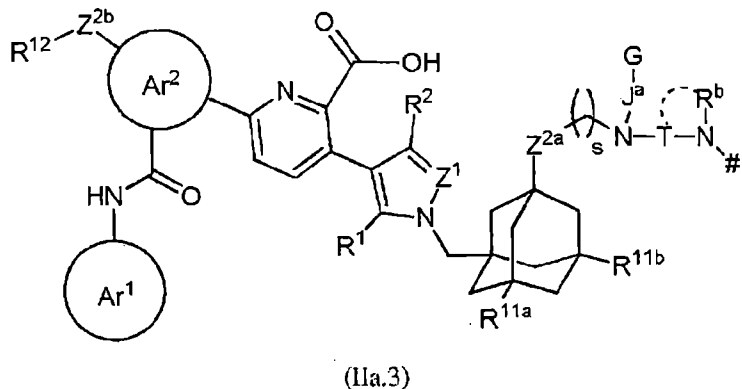
其中Y為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；r為0或1；且s為1、2或3。

在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIa.2)之化合物：



其中U係選自N、O及CH，其限制條件為當U為O時，則V^a及R^{21a}不存在；R²⁰係選自H及C₁-C₄烷基；R^{21a}及R^{21b}各自彼此獨立地不存在或選自H、C₁-C₄烷基及G，其中G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；V^a及V^b各自彼此獨立地不存在或選自一鍵及視情況經取代之伸烷基；R²⁰係選自H及C₁-C₄烷基；且s為1、2或3。

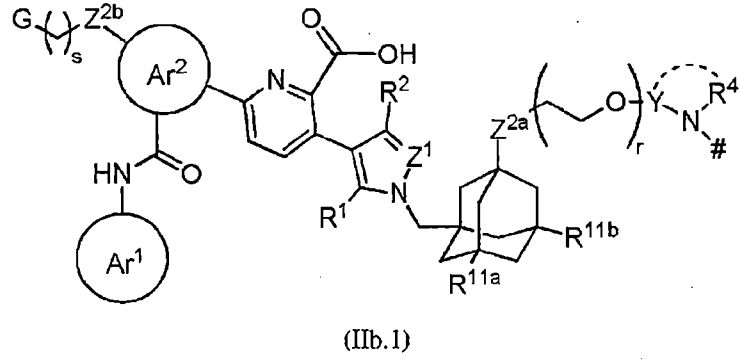
在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIa.3)之化合物：



其中R^b係選自H、C₁-C₄烷基及J^b-G或係視情況與T之原子一起形成具有介於3個與7個之間的原子之環；J^a及J^b各自彼此獨立地選自視情況經取代之C₁-C₈伸烷基及視情況經取代之伸苯基；T係選自視情況經取代之C₁-C₈伸烷基、CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂及含有4至10個乙二醇單元之聚乙二醇；G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；且s為1、2或3。

在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIb)之化合物。

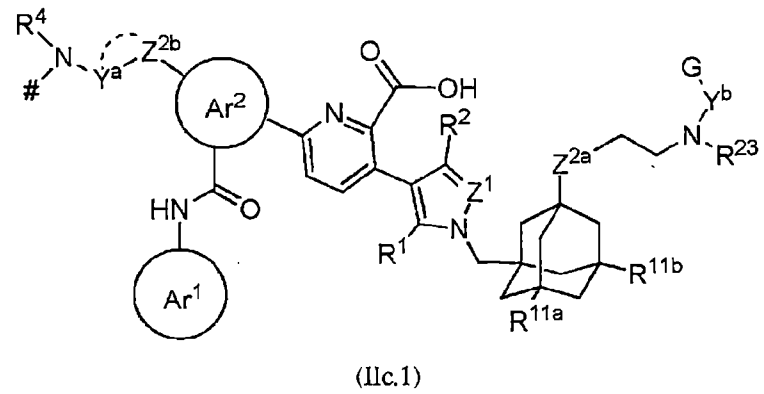
在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIb.1)之化合物：



其中Y為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；r為0或1；且s為1、2或3。

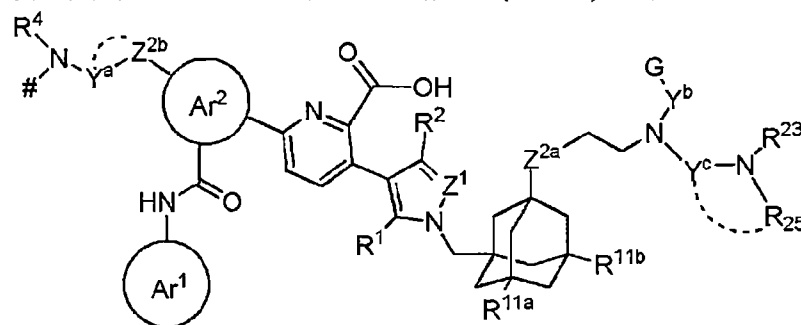
在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIc)之化合物。

在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIc.1)之化合物：



其中 Y^a 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基； Y^b 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基； R^{23} 係選自H及 C_1-C_4 烷基；且G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分。

在一個實施例中，ADC為根據結構式(IIc.2)之化合物：



(IIc.2)

其中 Y^a 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基； Y^b 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基； Y^c 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基； R^{23} 係選自H及 C_1-C_4 烷基； R^{25} 為 Y^b-G 或係與 Y^c 之原子一起形成具有4個至6個環原子之環；且G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分。

在一個實施例中，Bcl-xL抑制劑係選自由以下化合物組成之群，該等化合物之修飾在於對應於結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之#位的氫並不存在，從而形成單自由基：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

2-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-8-[(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異

喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}乙基)磺醯基]胺基}-2-去氧-D-葡呷喃糖；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-呷喃-2-基]甲基}苯甲基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-二羥丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

2-({[4-({[2-({[3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基]磺醯基}胺基)-2-去氧-β-D-葡呷喃糖；

8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({[3-[2-({[2-[1-(β-D-葡糖呷喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉；

3-[1-({[3-[2-(2-{[4-(β-D-阿洛呷喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]-6-

[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺醯基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-{4-[(2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基)[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基]苯甲基}-2,6-脫水-L-古洛糖酸；

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基哌喃己糖苷糖醛酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磷醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-

[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-2-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[D- α -天冬胺醯基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[1-(羧基甲基)哌啶-4-基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

N-[(5S)-5-胺基-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-6-側氧基己基]-N,N-二甲基甲銨；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[哌啶-4-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-羧基乙基)-L- α -天冬胺醯基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(2-氨基乙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[5-(2-氨基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺醯基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺醯基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基){2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-磺丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[1-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)萘-2-基]吡啶-2-羧酸；

(1 ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-羧基吡啶-2-基]-8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基}甲基)-1,5-脫水-D-葡萄糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[4-(β -D-葡糖哌喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-(1-{[3-(2-{[4-(β -D-阿洛哌喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-

5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(N⁶,N⁶-二甲基-L-離胺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

N⁶-(37-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-L-離胺醯基-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]-L-丙胺醯胺；

6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-甲基葡萄糖吡喃糖苷；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-3-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡

唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-2-基}吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({3-[2-({3-[1-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-6-[3-(甲胺基)丙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-2-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)胺基]-5-去氧-D-阿拉伯糖醇；

1-{{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-{{3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

1-{{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-赤式-戊糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3,5-二甲基-7-(2-{{[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁基]胺基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-{{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-六羥基庚基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]丙基}磺醯基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-{{1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙

氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸；

3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-氧離子基異喹啉-6-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙醯胺基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

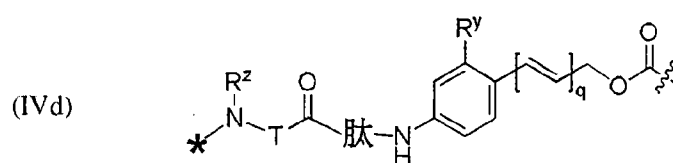
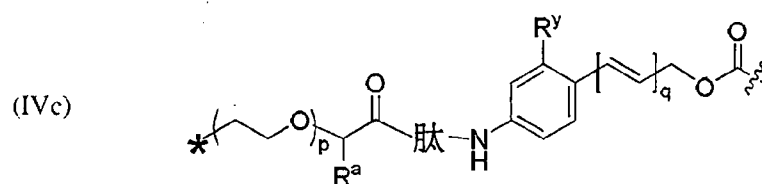
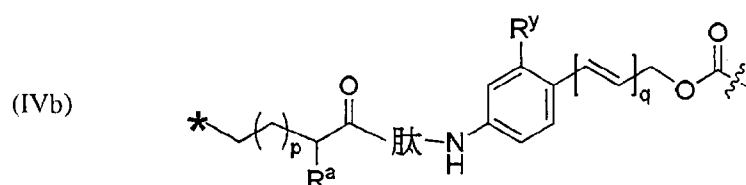
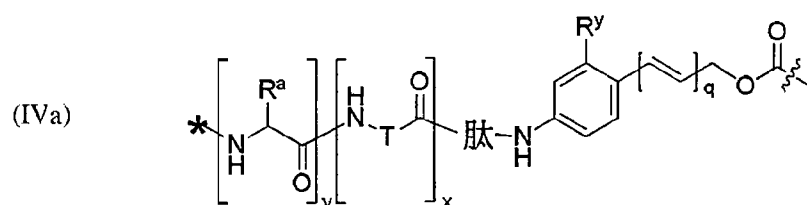
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-({2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}硫基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；及

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{3-[(2-磺乙基)胺基]丙基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲

基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸。

在一個實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解。在一個實施例中，溶酶體酶為組織蛋白酶B。

在一個實施例中，連接子包含根據結構式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)之片段：



其中肽表示可藉由溶酶體酶裂解之肽(以N→C說明，其中肽包括胺基及羧基「末端」)；T表示包含一或多個乙二醇單元之聚合物或伸烷基鏈或其組合；

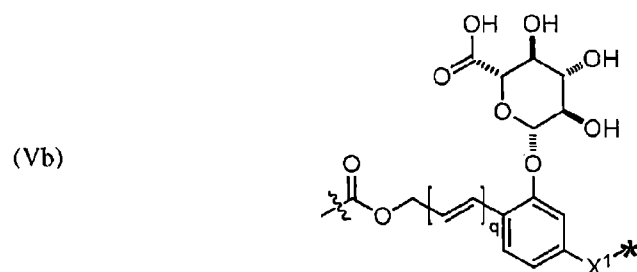
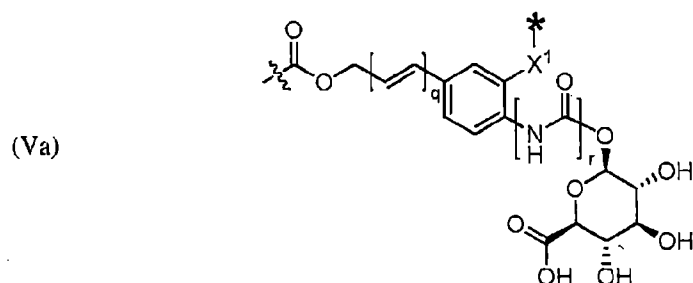
R^a 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 SO_3H 及 CH_2SO_3H ； R^y 為氫或 C_{1-4} 烷基-(O) $_r$ -(C_{1-4} 伸烷基) $_s$ - G^1 或 C_{1-4} 烷基-(N)-[(C_{1-4} 伸烷基)- G^1] $_2$ ； R^z 為 C_{1-4} 烷基-(O) $_r$ -

$(C_{1-4}\text{伸烷基})_s-G^2$ ； G^1 為 SO_3H 、 CO_2H 、PEG 4-32或糖部分； G^2 為 SO_3H 、 CO_2H 或PEG 4-32部分； r 為0或1； s 為0或1； p 為介於0至5範圍內之整數； q 為0或1； x 為0或1； y 為0或1； — 表示連接子與Bcl-xL抑制劑之連接點；且 $*$ 表示與連接子之其餘部分之連接點。

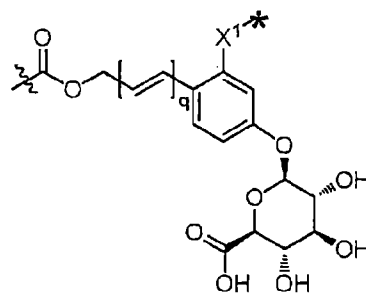
在一個實施例中，肽係選自由以下組成之群：Val-Cit、Cit-Val、Ala-Ala、Ala-Cit、Cit-Ala、Asn-Cit、Cit-Asn、Cit-Cit、Val-Glu、Glu-Val、Ser-Cit、Cit-Ser、Lys-Cit、Cit-Lys、Asp-Cit、Cit-Asp、Ala-Val、Val-Ala、Phe-Lys、Lys-Phe、Val-Lys、Lys-Val、Ala-Lys、Lys-Ala、Phe-Cit、Cit-Phe、Leu-Cit、Cit-Leu、Ile-Cit、Cit-Ile、Phe-Arg、Arg-Phe、Cit-Trp、及Trp-Cit。

在一個實施例中，溶酶體酶為 β -葡糖醛酸酶或 β -半乳糖苷酶。

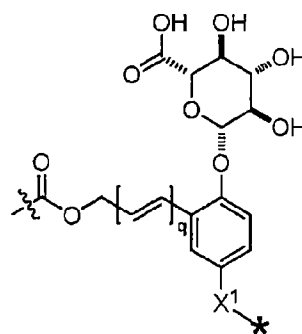
在一個實施例中，連接子包含根據結構式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)或(Ve)之片段：



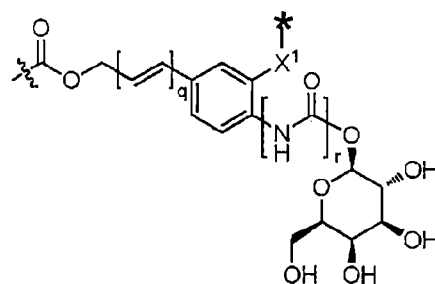
(Vc)



(Vd)

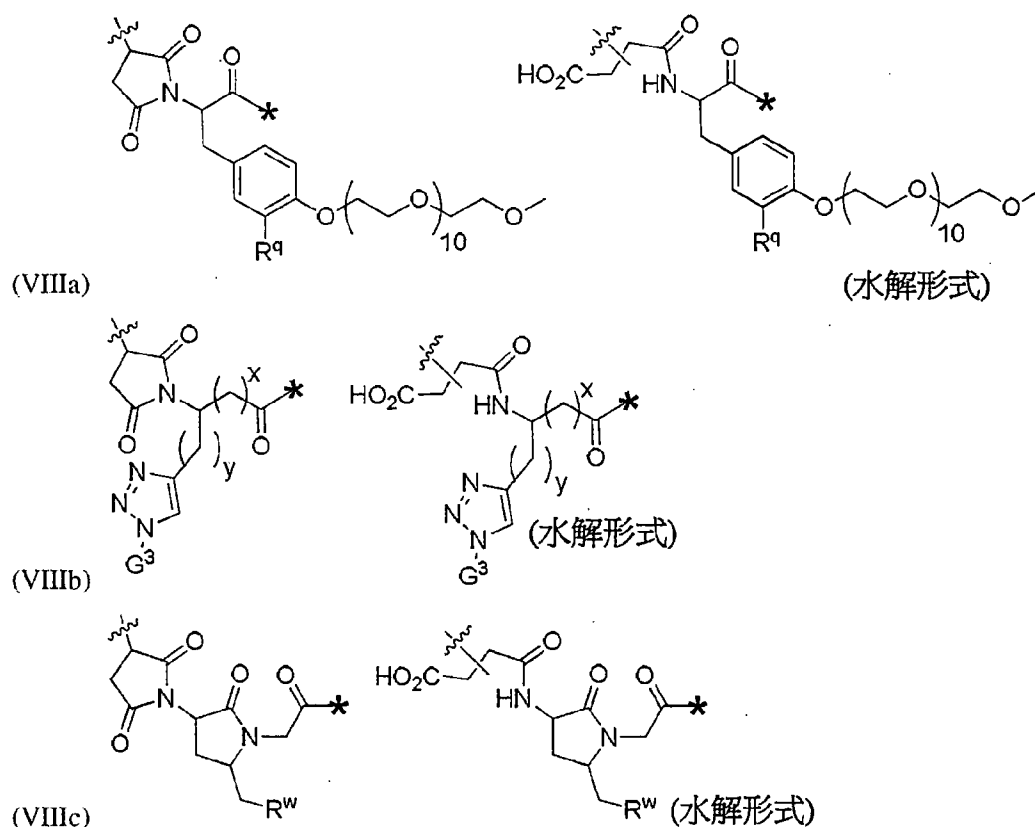


(Ve)



其中 q 為0或1； r 為0或1； X^1 為 CH_2 、 O 或 NH ； --- 表示連接子與藥物之連接點；且 $*$ 表示與連接子之其餘部分之連接點。

在一個實施例中，連接子包含根據結構式(VIIIa)、(VIIIb)或(VIIIc)之片段：



或其水解衍生物，其中： R^q 為H或 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$ ； x 為0或1； y 為0或1； G^3 為 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-$ ； R^w 為 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$ ；*表示與連接子之其餘部分的連接點；且 ζ 表示連接子與抗體之連接點。

在一個實施例中，連接子包含具有1至6個乙二醇單元之聚乙二醇片段。

在一個實施例中， m 為2、3或4。

在一個實施例中，連接子L係選自IVa或IVb。

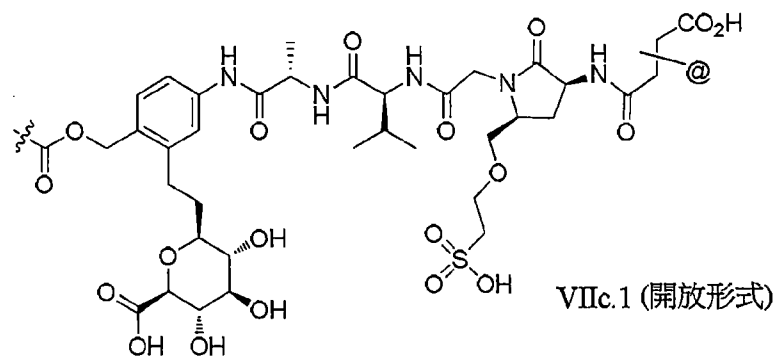
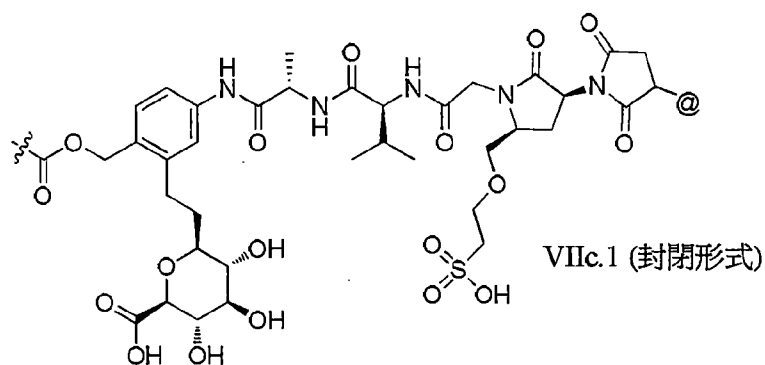
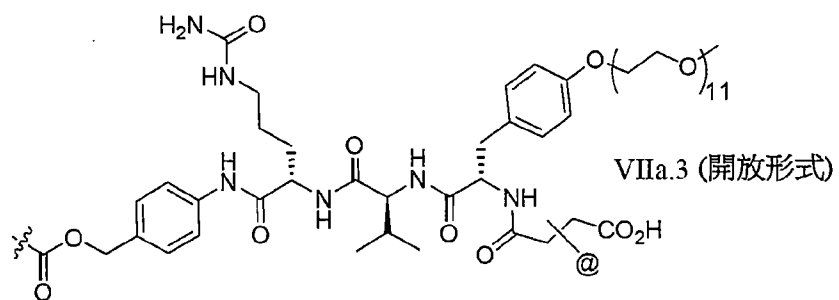
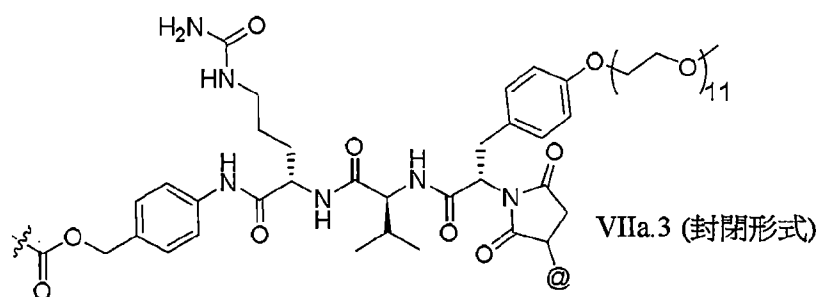
在一個實施例中，連接子L係選自由呈封閉或開放形式之以下組成之群：
 IVa.1-IVa.8、IVb.1-IVb.19、IVc.1-IVc.7、IVd.1-IVd.4、Va.1-Va.12、Vb.1-Vb.10、Vc.1-Vc.11、Vd.1-Vd.6、Ve.1-Ve.2、VIa.1、Vlc.1-Vlc.2、VId.1-VId.4、VIIa.1-VIIa.4、VIIb.1-VIIb.8、VIIc.1-

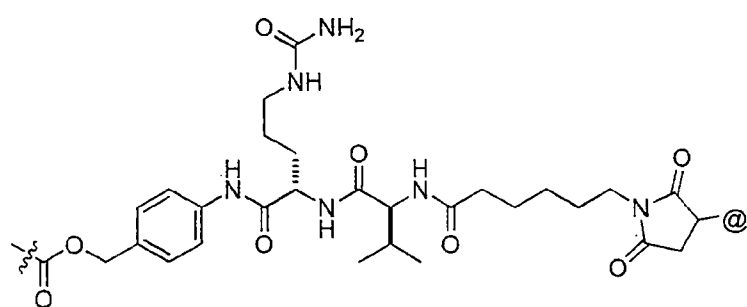
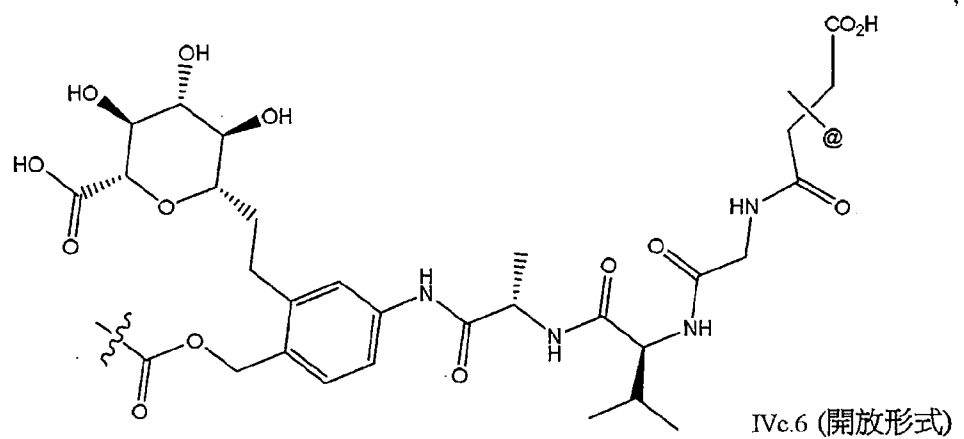
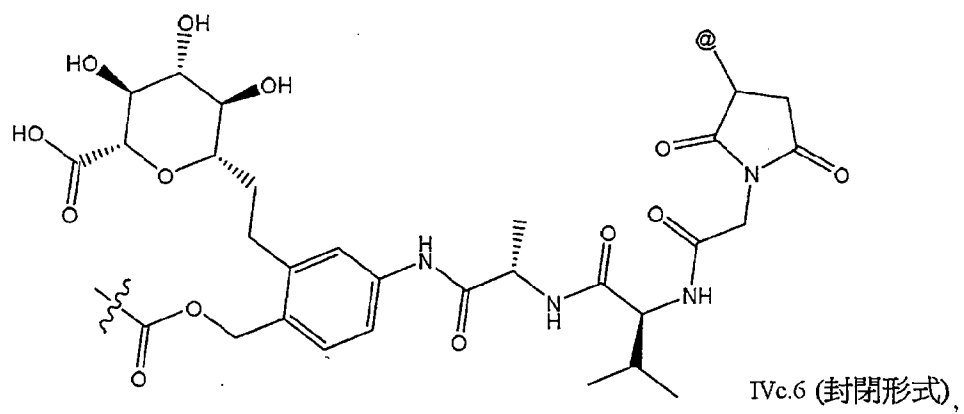
VIIc.6。

在一個實施例中，連接子L係選自由以下組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVc.7、IVd.4、Vb.9、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4及VIIc.5，其中作為丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)，各連接子之順丁烯二醯亞胺已與抗體Ab反應，從而形成共價連接。

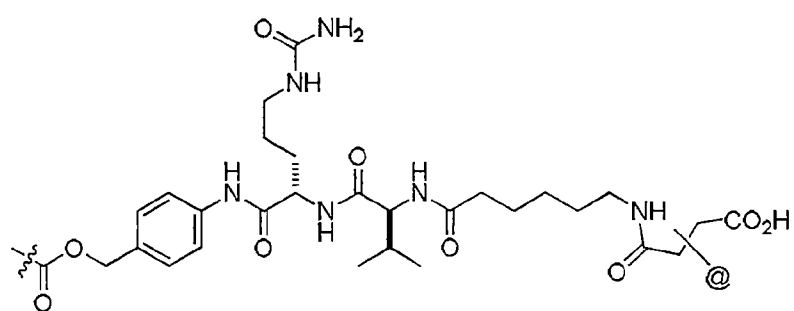
在一個實施例中，連接子L係選自由以下組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVd.4、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4、VIIc.5，其中作為丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)，各連接子之順丁烯二醯亞胺已與抗體Ab反應，從而形成共價連接。

在一個實施例中，連接子L係選自由以下組成之群：IVb.2、VIIa.3、IVc.6及VIIc.1，其中 μ 為與藥物D之連接點且@為與LK之連接點，其中當連接子呈如下文所示之開放形式時，@可在與其緊靠之羧酸的 α 位或 β 位處：





IVb.2 (封閉形式), 及



IVb.2 (開放形式)

在一個實施例中，LK為抗-hB7-H3抗體Ab上與胺基形成之鍵。

在一個實施例中，LK為醯胺或硫脲。

在一個實施例中，LK為抗-hB7-H3抗體Ab上與硫氫基形成之鍵。

在一個實施例中，LK為硫醚。

在一個實施例中，LK係選自由醯胺、硫脲及硫醚組成之群；且m為介於1至8範圍內之整數。

在一個實施例中，D為如本文中所描述之Bcl-xL抑制劑；L係選自由以下連接子組成之群：IVa.1至IVa.8、IVb.1至IVb.19、IVc.1至IVc.7、IVd.1至IVd.4、Va.1至Va.12、Vb.1至Vb.10、Vc.1至Vc.11、Vd.1至Vd.6、Ve.1至Ve.2、VIa.1、VIc.1至VIc.2、VID.1至VID.4、VIIa.1至VIIa.4、VIIb.1至VIIb.8及VIIc.1至VIIc.6，其中各連接子已與抗體Ab反應，從而形成共價連接；LK為硫醚；且m為介於1至8範圍內之整數。

在一個實施例中，D為選自由以下化合物組成之群的Bcl-xL抑制劑，該等化合物之修飾在於對應於結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之#位之氫並不存在，從而形成單自由基：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；及

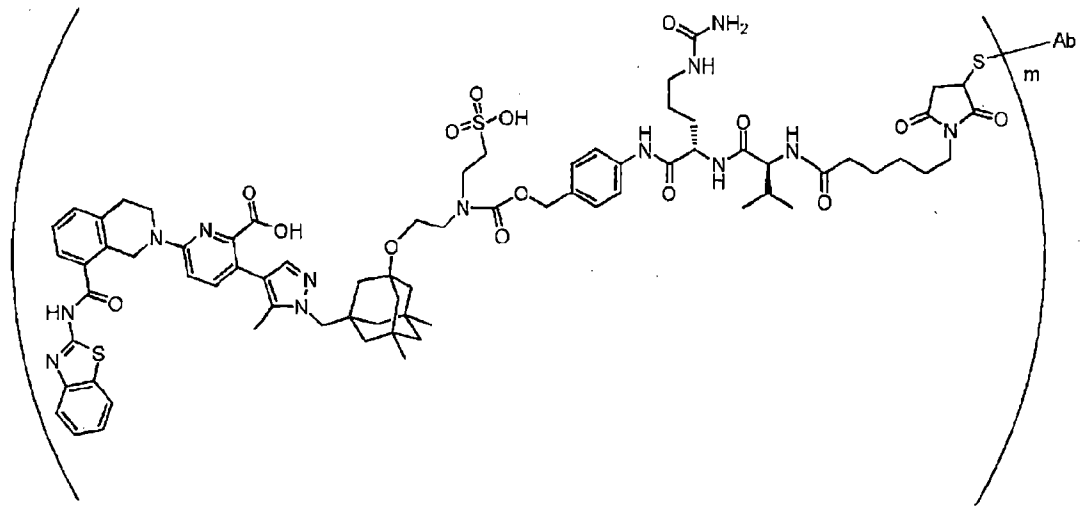
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

L係選自由以下呈封閉或開放形式之連接子組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVc.7、IVd.4、Vb.9、Vc.11、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4及VIIc.5；

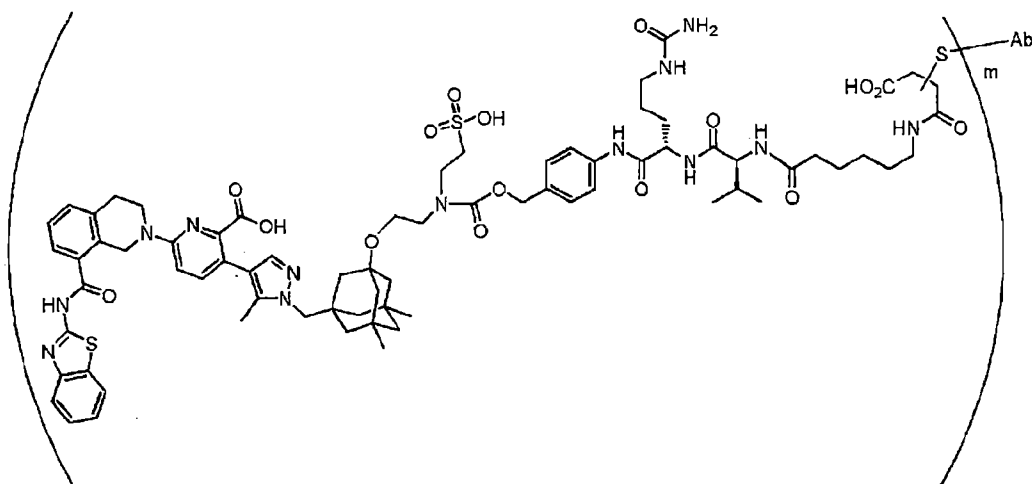
LK為硫醚；且

m為介於2至4範圍內之整數。

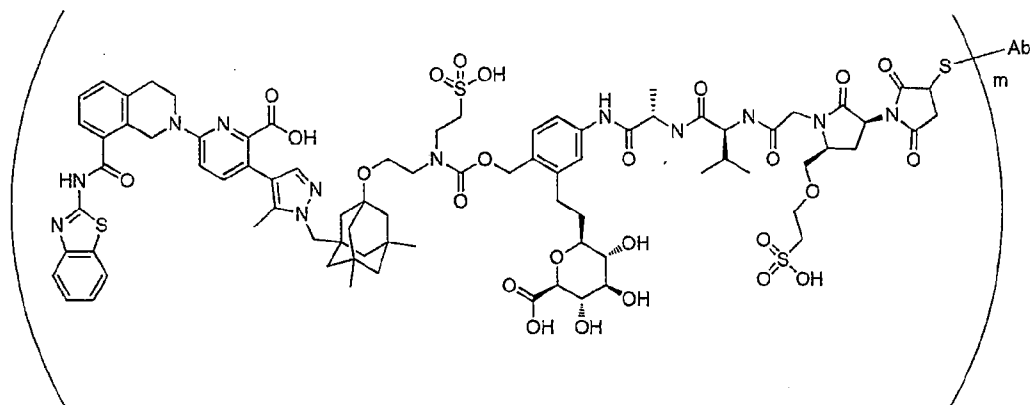
在一個實施例中，ADC係選自由式i至vi組成之群：



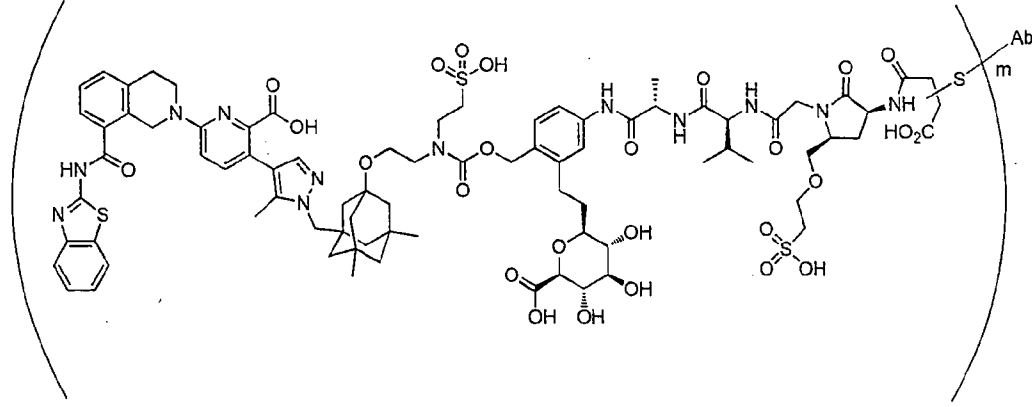
(i)、



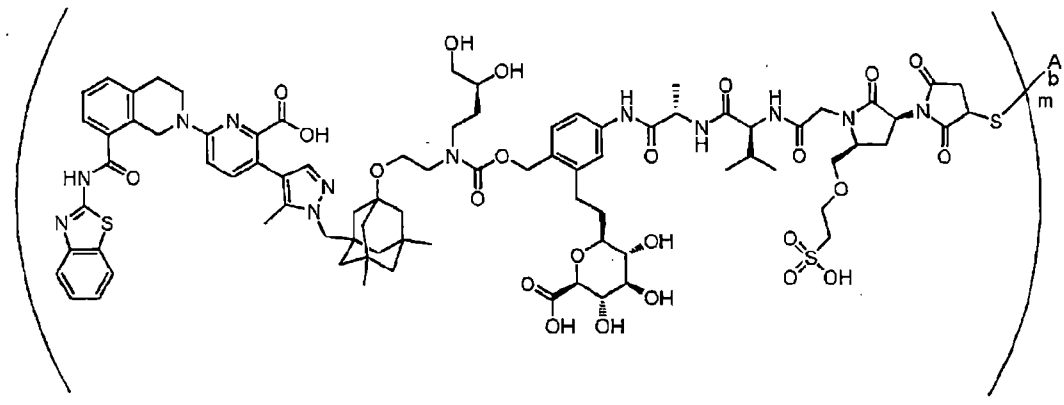
(ii) 、



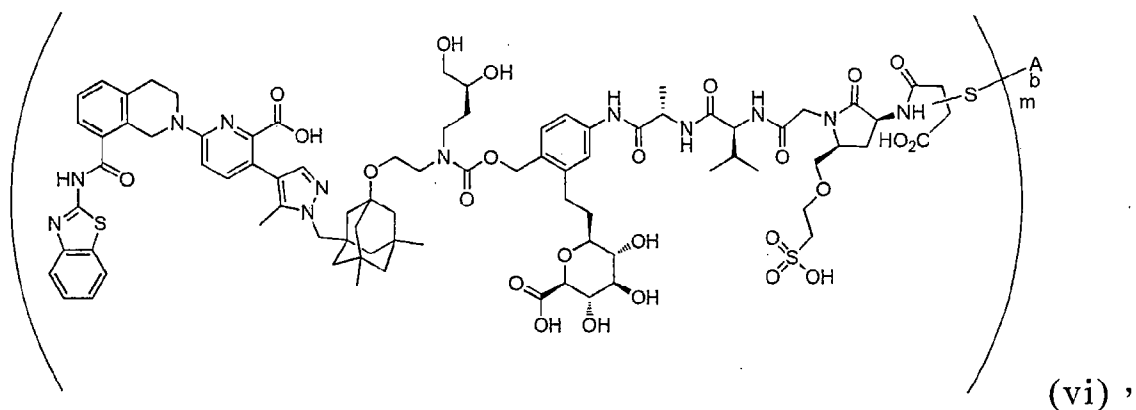
(iii) 、



(iv) 、



(v)及



其中 m 為1至6之整數。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈恆定區，其包含SEQ ID NO: 160中所闡述之胺基酸序列；及/或輕鏈恆定區，其包含SEQ ID NO: 161中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所

闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈恆定區，其包含SEQ ID NO: 160中所闡述之胺基酸序列；及/或輕鏈恆定區，其包含SEQ ID NO: 161中所闡述之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab為抗-hB7-H3抗體，其中抗-hB7-H3抗體包含：重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，m為2至6之整數。在一個實施例中，m為2。

在一個實施例中，ADC包含抗-hB7-H3抗體，該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136或138中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC包含一抗體，該抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC包含一抗體，該抗體包含：重鏈可變區，其

包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 137中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC包含一抗體，該抗體包含：輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；以及重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC包含一抗體，該抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC係選自由以下組成之群：huAb3v2.5-CZ、huAb3v2.5-TX、huAb3v2.5-TV、huAb3v2.5-YY、huAb3v2.5-AAA、huAb3v2.5-AAD、huAb3v2.6-CZ、huAb3v2.6-TX、huAb3v2.6-TV、huAb3v2.6-YY、huAb3v2.6-AAD、huAb13v1-CZ、huAb13v1-TX、huAb13v1-TV、huAb13v1-YY、huAb13v1-AAA、huAb13v1-AAD，其中CZ、TX、TV、YY、AAA及AAD為表B中所揭示之合成子，且其中經結合之合成子係呈開放或封閉形式。

在一個態樣中，本發明提供包含本文中所描述之有效量之ADC的醫藥組合物及醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，本發明提供包含ADC混合物之醫藥組合物及醫藥學上可接受之載劑，該ADC混合物包含本文中所描述之複數個ADC。

在一個實施例中，ADC混合物具有1.5至4之平均藥物與抗體比(DAR)。

在一個實施例中，ADC混合物包含各自具有1.5至8之DAR的ADC。

在一個態樣中，本發明提供一種用於治療癌症之方法，其包含向需要其之個體投予本文中所描述之治療有效量之ADC。

在一個實施例中，癌症係選自由以下組成之群：小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌、神經膠母細胞瘤、前列腺癌、胰臟癌、結腸癌、胃癌、黑色素瘤、肝細胞癌、頭頸癌、腎癌、白血病(例如急性骨髓性白血病(AML))及淋巴瘤(例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))。

在一個實施例中，癌症為鱗狀細胞癌。在另一實施例中，該鱗狀細胞癌為肺鱗狀細胞癌或頭頸鱗狀細胞癌。

在一個實施例中，癌症為三陰性乳癌。

在一個實施例中，癌症為非小細胞肺癌。

在一個實施例中，癌症的特徵在於具有激活EGFR突變。在一個實施例中，激活EGFR突變係選自由以下組成之群：外顯子19缺失突變、外顯子21中之單點取代突變L858R、T790M點突變及其組合。

在一個態樣中，本發明提供一種用於抑制或減少具有實體腫瘤個體中之實體腫瘤生長的方法，該方法包含向具有實體腫瘤之個體投予本文中所描述之有效量的ADC，由此抑制或減少實體腫瘤生長。

在一個實施例中，實體腫瘤為非小細胞肺癌。

在一個實施例中，ADC與另外藥劑或另外療法組合投予。

在一個實施例中，另外藥劑係選自由以下組成之群：抗-PD1抗體(例如，派立珠單抗(pembrolizumab))、抗-PD-L1抗體(例如，阿特珠單抗

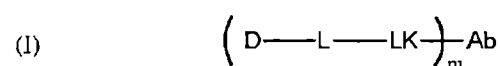
(atezolizumab))、抗-CTLA-4抗體(例如，伊派利單抗(ipilimumab))、MEK抑制劑(例如，曲美替尼(trametinib))、ERK抑制劑、BRAF抑制劑(例如，達拉菲尼(dabrafenib))、奧希替尼(osimertinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、索拉非尼(sorafenib)、CDK9抑制劑(例如，戴那西里(dinaciclib))、MCL-1抑制劑、替莫唑胺(temozolomide)、Bcl-2抑制劑(例如，維奈托克(venetoclax))、Bcl-xL抑制劑、依魯替尼(ibrutinib)、mTOR抑制劑(例如，依維莫司(everolimus))、PI3K抑制劑(例如，布帕昔布(buparlisib))、杜維力絲(duvelisib)、艾德斯布(idelalisib)、AKT抑制劑、HER2抑制劑(例如，拉帕替尼(lapatinib))、紫杉烷(例如，多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel))、包含奧瑞他汀(auristatin)之ADC、包含PBD之ADC (例如，羅匹妥珠單抗特斯林(rovalpituzumab tesirine))、包含類美登素之ADC (例如，TDM1)、TRAIL促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib))及菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶(NAMPT)抑制劑。

在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3 ADC與維奈托克向人類個體組合投予以用於小細胞肺癌(SCLC)治療。

在一個實施例中，該另外療法為放射。

在一個實施例中，該另外藥劑為化學治療劑。

在一個態樣中，本發明提供一種用於製備根據結構式(I)之ADC的製程：



其中：

D為如本文中所揭示之式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)的Bcl-xL抑制劑藥物；

L為如本文中所揭示之連接子；

Ab為hB7-H3抗體，其中hB7-H3抗體包含huAb3v2.5、huAb3v2.6或huAb13v1之重鏈及輕鏈CDR；

LK表示將連接子L連接至抗體Ab之共價鍵結；且

m為範圍自1至20之整數；

該製程包含：

在30°C至40°C下，用有效量之二硫化物還原劑處理含抗體之水溶液至少15分鐘，且接著將抗體溶液冷卻至20°C至27°C；

將包含選自2.1至2.176 (表B)之群之合成子的水/二甲亞碲溶液添加至經還原抗體溶液中；

將該溶液之pH值調整至pH 7.5至8.5；

使該反應進行48至80小時以形成ADC；

其中丁二醯亞胺每次水解成丁二醯胺，質量移位 18 ± 2 amu，如藉由電噴霧質譜法所量測；且

其中ADC視情況藉由疏水相互作用層析法純化。

在一個實施例中，m為2。

在另一態樣中，本發明提供藉由如上文所描述之製程來製備的ADC。

【圖式簡單說明】

圖1為如藉由成對結合分析法所測定之鼠抗-B7-H3融合瘤抗體之抗原決定基分群的圖形表示。

圖2描繪抗體還原、藉由順丁烯二醯亞胺衍生物得到硫代丁二醯亞胺中間物之修飾及硫代丁二醯亞胺部分之後續水解。

圖3描繪抗體-順丁烯二醯亞胺基己醯基-vc-PABA-MMAE ADC之結構。

圖4描繪經由順丁烯二醯亞胺基己醯基-纈胺酸-丙胺酸連接子結合至抗體(Ab)之PBD二聚體(SGD-1882)之結構(被統稱為SGD-1910)。

圖5描繪1)在結合之前、2)在與順丁烯二醯亞胺衍生物結合得到硫代丁二醯亞胺中間物之後及3) pH 8介導之硫代丁二醯亞胺環水解後的huAb13v1之輕鏈及重鏈之MS特徵。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張2016年6月8日申請之美國臨時申請案第62/347,476號及2016年7月25日申請之美國臨時申請案第62/366,511號之優先權。前述申請案之全部內容以引用之方式明確併入本文中。

本發明之各種態樣係關於抗-B7-H3抗體及抗體片段、抗-B7-H3 ADC及其醫藥組合物，以及核酸、重組表現載體及產生該等抗體及片段之宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本文中所描述之抗體、片段及ADC來偵測人類B7-H3，抑制人類B7-H3活性(活體外或活體內)及治療癌症之方法。在某些實施例中，本發明提供包括包含Bcl-xL抑制劑之ADC的抗-B7-H3 ADC、可用於合成該等ADC之合成子、包含該等ADC之組合物、製造該等ADC之方法及使用該等ADC之各種方法。

如熟習此項技術者將瞭解，本文中所揭示之ADC本質上係「模組化的」。在本發明通篇，描述了包含該等ADC之各種「模組」的各種特定實

施例以及可用於合成該等ADC之合成子。作為特定非限制性實例，描述了可構成ADC之抗體、連接子及Bcl-xL抑制劑以及合成子的特定實施例。預期所有所描述之特定實施例可彼此組合，如同明確地個別描述每一特定組合。

熟習此項技術者亦將瞭解，本文所描述之各種ADC及/或ADC合成子可呈鹽形式，且在某些實施例中，尤其係呈醫藥學上可接受之鹽形式。具有足夠酸性、足夠鹼性或兩種官能基的本發明之化合物可與多種無機鹼以及無機酸及有機酸中之任一種反應以形成鹽。替代地，固有帶電荷之化合物(諸如具有四級氮之彼等化合物)可與適當相對離子形成鹽，例如鹵離物，諸如溴化物、氯化物或氟化物。

常用於形成酸加成鹽之酸為諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸及其類似者的無機酸以及諸如對甲苯磺酸、甲烷磺酸、草酸、對溴苯基磺酸、碳酸、丁二酸、檸檬酸等的有機酸。鹼加成鹽包括衍生自無機鹼(諸如氫氧化銨及鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物)之彼等鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽及其類似者。

在以下揭示內容中，若包括結構圖及命名法兩者且若命名法與結構圖相矛盾，則以結構圖為準。

本發明之實施方式的概述提供於下：

I. 定義

II. 抗-B7-H3抗體

II.A. 抗-B7-H3嵌合抗體

II.B. 人類化抗-B7-H3抗體

III. 抗-B7-H3抗體藥物結合物(ADC)

III A. 抗-B7-H3/Bcl-xL抑制劑ADC

III.A.1. Bcl-xL抑制劑

III.A.2 Bcl-xL連接子

可裂解連接子

不可裂解連接子

用於將連接子連接至抗-B7-H3抗體之基團

連接子選擇考量

III.A.3 Bcl-xL ADC合成子

III.A.4 合成Bcl-xL ADC之方法

III.A.5. 用於合成Bcl-xL抑制劑之通用方法

III.A.6. 用於合成合成子之通用方法

III.A.7. 用於合成抗-B7-H3 ADC之通用方法

III.B. 抗-B7-H3 ADC：用於結合之其他例示性藥物

III.C. 抗-B7-H3 ADC：其他例示性連接子

IV.抗-B7-H3 ADC之純化

V.抗-B7-H3抗體及抗-B7-H3 ADC之用途

VI.醫藥組合物

I. 定義

為了使本發明可更易於理解，首先對某些術語進行定義。另外，應注意，不論何時敘述參數之值或值之範圍，意欲值及範圍中間值亦意欲為本發明之部分。

術語「抗-B7-H3抗體」係指特異性結合至B7-H3之抗體。「結合 (which binds)」所關注之抗原(亦即B7-H3)的抗體係一種能夠藉由充分親

和力結合彼抗原以使得該抗體適用於靶向表現抗原之細胞的抗體。在一較佳實施例中，該抗體特異性結合至人類B7-H3 (hB7-H3)。抗-B7-H3抗體之實例揭示於以下實例中。除非另外指示，否則術語「抗-B7-H3抗體」意指結合至野生型B7-H3 (例如，B7-H3之4IgB7-H3同功異型物)或B7-H3之任何變體之抗體。野生型人類B7-H3之胺基酸序列於下提供為SEQ ID NO: 149，其中信號肽(胺基酸殘基1-28)帶下劃線。

MLRRRGSPGMGVHGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSP
EPGFSLAQLNLIWQ
 LTDTKQLVHSFAEGDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSL
 QVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITCSSYQGYPEAEVFWQDGGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDV
 HSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCFSFSP
 EPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCF
 FVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGGQGVPLTGNV
 TTSQMANEQGLFDVHSLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVC
 LIALLVALAFVCWRKIKQSCEEENAGAEDQDGEGEKSTALQPLKHSDSKEDDQGEIA (SEQ ID
 NO: 149)

因此，在本發明的一個實施例中，抗體或ADC結合如SEQ ID NO: 149中所定義之人B7-H3。人B7-H3之細胞外域(ECD)提供於SEQ ID NO: 152 (包括His標記)中。如此，在本發明的一個實施例中，ADC抗體結合如描述於SEQ ID NO:152之ECD中的人類B7-H3之ECD。

如本文關於抗體或ADC與第二化學物質之相互作用所使用之術語「特異性結合」或「特異性地結合」意謂該相互作用取決於化學物質上特定結構(例如，抗原決定子或抗原決定基)之存在；例如，抗體識別且結合至特定蛋白質結構而非一般性地結合至蛋白質。若抗體或ADC對抗原決定基「A」具有特異性，則在含有經標記「A」及抗體之反應中，含有抗原決定基A (或未經標記之游離A)之分子的存在將減少結合至該抗體或ADC之經標記A的量。藉助於實例，若當抗體經標記時可藉由對應未經標記之抗體競爭遠離其標靶，則抗體「特異性地結合」至標靶。在一個實施例中，若抗體具有至少約 10^{-4} M、 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} 、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M或更小(更小意謂小於 10^{-12} (例如 10^{-13})之數字)

之標靶 K_D ，則抗體特異性結合至例如B7-H3之標靶。在一個實施例中，如本文中所使用之術語「與B7-H3特異性結合」或「特異性結合至B7-H3」係指結合至B7-H3之抗體或ADC且具有 1.0×10^{-7} M或更小之解離常數(K_D)，如藉由表面電漿子共振所測定。然而，應理解，抗體或ADC可能夠特異性結合至序列相關之兩個或多於兩個抗原。舉例而言，在一個實施例中，抗體可特異性結合至B7-H3之人類及非人類(例如小鼠或非人類靈長類動物)直系同源物。

術語「抗體」係指特異性結合至抗原且包含重(H)鏈及輕(L)鏈之免疫球蛋白分子。各重鏈係由重鏈可變區(本文中簡稱為HCVR或VH)及重鏈恆定區構成。重鏈恆定區由三個域(CH1、CH2及CH3)構成。各輕鏈係由輕鏈可變區(本文中簡稱為LCVR或VL)及輕鏈恆定區構成。輕鏈恆定區由一個域CL構成。VH區及VL區可進一步細分成被稱為互補決定區(CDR)之高變區，其穿插被稱為構架區(FR)之更保守區。各VH及VL由自胺基端至羧基端按以下次序排列之三個CDR及四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。抗體可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)及類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

儘管術語「抗體」並不意欲包括抗體之抗原結合部分(定義於下)，但在某些實施例中，意欲包括來自重鏈之羧基端的少數胺基酸缺失。在一個實施例中，抗體包含具有來自重鏈之羧基端之1個至5個胺基酸缺失的重鏈。在一個實施例中，抗體係可結合至hB7-H3之單株抗體，其為具有四條多肽鏈(兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈)之IgG。在一個實施例中，抗體為包含 λ 或 κ 輕鏈之單株IgG抗體。

如本文中所使用，術語抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」(或簡稱為「抗體部分」或「抗體片段」)係指保持特異性結合至抗原(例如，hB7-H3)之能力的抗體之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。此類抗體實施例亦可為雙特異性、雙重特異性或多特異性形式；特異性結合至兩個或多於兩個不同抗原。涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內之結合片段的實例包括(i) Fab片段，即由VL、VH、CL及CH1域構成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，即在鉸鏈區處包含藉由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；(iii)由VH及CH1域構成之片段；(iv)由抗體之單臂之VL及VH域構成的Fv片段；(v) dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* 341:544-546, Winter等人，PCT公開案WO 90/05144 A1，其以引用之方式併入本文中)，其包含單一可變域；及(vi)分離互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個結構域(VL及VH)經獨立基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該合成連接子使其能製造成其中VL與VH區配對以形成單價分子之單一蛋白鏈(被稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人 (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。此類單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。在本發明之某些實施例中，scFv分子可併入至融合蛋白質中。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH及VL域表現於單一多肽鏈上，但使用過短以致於不允許同一條鏈上之兩個域之間進行配對的连接子，由此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如，Holliger, P.等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人 (1994) *Structure* 2:1121-1123)。此類抗

體結合部分為此項技術中已知的(Kontermann及Dubel編, **Antibody Engineering** (2001) Springer-Verlag. New York. 第790頁 (ISBN 3-540-41354-5))。

IgG係包含以Y形排列之兩條重鏈及兩條輕鏈的一類抗體。IgG恆定域係指重鏈或輕鏈恆定域。例示性人類IgG重鏈及輕鏈恆定域胺基酸序列係此項技術中已知的且表現於下表A中。

表A：人類IgG重鏈恆定域及輕鏈恆定域之序列

蛋白質	序列識別符	序列
Ig γ-1恆定區	SEQ ID NO: 159	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNISGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT HQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Ig γ-1恆定區突變體	SEQ ID NO: 160	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNISGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT HQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Ig κ恆定區	SEQ ID NO: 161	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
Ig λ恆定區	SEQ ID NO: 162	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS

如本文中所使用，「分離抗體」意欲指代基本上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如，特異性結合B7-H3之分離抗體基本上不含特異性結合除B7-H3外之抗原的抗體)。然而，特異性結合B7-H3之分離抗體可與來自其他物質之諸如B7-H3分子之其他抗原具有交叉反應性。此

外，分離抗體可基本上不含其他細胞材料及/或化學物質。

術語「人類化抗體」係指包含來自非人類物種(例如，小鼠)之重鏈及輕鏈可變區序列之抗體，但其中VH及/或VL序列之至少一部分已更改至更為「類人」，亦即更類似於人種系可變序列。特定而言，術語「人類化抗體」係免疫特異性結合至所關注抗原且包含基本上具有人類抗體之胺基酸序列之構架區(FR)及基本上具有非人類抗體之胺基酸序列之互補決定區(CDR)的抗體或其變體、衍生物、類似物或片段。如本文中所使用，術語「基本上」在CDR之上下文中係指CDR之胺基酸序列與非人類抗體CDR之胺基酸序列至少80%、較佳至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。人類化抗體包含至少一個且通常兩個可變域(Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv)之基本上全部，其中所有或基本上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即，供體抗體)之彼等CDR區且所有或基本上所有構架區係具有人類免疫球蛋白共有序列之彼等構架區。較佳地，人類化抗體亦包含至少一部分免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常為人類免疫球蛋白之恆定區。在一些實施例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈之可變域兩者。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈、CH2、CH3及CH4區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化輕鏈。在其他實施例中，人類化抗體僅含有人類化重鏈。在具體實施例中，人類化抗體僅含有輕鏈及/或人類化重鏈之人類化可變域。

人類化抗體可選自任何類別之免疫球蛋白，其包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE，以及任何同型，其包括(但不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。人類化抗體可包含來自多於一種類別或同型之序列，且可使用此項技術中熟知的技術選擇特定恆定域以使所需效應功能最佳化。

術語「Kabat編號」、「Kabat定義」及「Kabat標記」在本文中可互換使用。此項技術中認可的此等術語係指比抗體或其抗原結合部分之重鏈及輕鏈可變區中之其他胺基酸殘基更為可變(亦即，高變)的胺基酸殘基之編號系統(Kabat等人 (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-391及Kabat, E.A. 等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。對於重鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位31至35範圍內，CDR2之高變區在胺基酸位50至65範圍內，且CDR3之高變區在胺基酸位95至102範圍內。對於輕鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位24至34範圍內，CDR2之高變區在胺基酸位50至56範圍內，且CDR3之高變區在胺基酸位89至97範圍內。

如本文中所使用，術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區。在重鏈(HC)及輕鏈(LC)之可變區中之各者中存在三個CDR，針對該等可變區中之每一者命名為CDR1、CDR2及CDR3 (或特定言之HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3)。如本文中所使用之術語「CDR集合」係指出現在能夠結合抗原之單一可變區中的一組三個CDR。此等CDR之準確邊界已根據不同系統以不同方式定義。由Kabat (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987)及(1991))描述之系統不僅提供適用於抗體之任何可變區之明確的殘基編號系統，且亦提供定義三個CDR之精確殘基邊界。此等CDR可被稱為Kabat CDR。Chothia及同事(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)及Chothia等人, *Nature* 342:877-883 (1989))發現，Kabat CDR內之某些子

部分採用幾乎相同的肽主鏈構形，即使在胺基酸序列層面具有極大差異。此等子部分經指代為L1、L2及L3或H1、H2及H3，其中「L」及「H」分別指代輕鏈區及重鏈區。此等區可稱為Chothia CDR，其具有與Kabat CDR重疊之邊界。定義與Kabat CDR重疊之CDR的其他邊界已由Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995))及MacCallum (J. Mol. Biol. 262(5):732-45 (1996))描述。其他CDR邊界定義可不嚴格遵循以上系統中之一者，但仍然將與Kabat CDR重疊，儘管其可根據特定殘基或殘基基團或甚至全部CDR不顯著影響抗原結合之預測或實驗成果縮短或延長。本文中所用之方法可利用根據此等系統中之任一者所定義之CDR，但較佳實施例使用Kabat或Chothia所定義之CDR。

如本文中所使用，術語「構架」或「構架序列」係指可變區減去CDR之剩餘序列。由於CDR序列之準確定義可藉由不同系統判定，故構架序列之含義經歷對應不同解釋。六個CDR (輕鏈之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3以及重鏈之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)亦將輕鏈及重鏈上之構架區在各鏈上分成四個子區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2位於FR2與FR3之間，且CDR3位於FR3與FR4之間。在不將特定子區指定為FR1、FR2、FR3或FR4的情況下，如由其他所指之構架區表示單一、天然存在之免疫球蛋白鏈之可變區內的組合FR。如本文中所使用，FR表示四個子區中之一者，且一或多個FR表示構成構架區的四個子區中之兩個或多於兩個子區。

人類化抗體之構架及CDR區不必精確地對應於親本序列，例如，供體抗體CDR或共有構架可藉由至少一個胺基酸殘基取代、插入及/或缺失而誘變，使得彼位點之CDR或構架殘基不對應於供體抗體或共有構架。然

而，在一較佳實施例中，此類突變將並不廣泛。通常，至少80%、較佳至少85%、更佳至少90%且最佳至少95%之人類化抗體殘基將對應於親本FR及CDR序列之彼等殘基。如本文中所使用，術語「共有構架」係指共有免疫球蛋白序列中之構架區。如本文所用，術語「共有免疫球蛋白序列」係指相關免疫球蛋白序列家族中由最頻繁出現之胺基酸(或核苷酸)形成之序列(參見例如，Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987))。在免疫球蛋白家族中，共有序列中之各位置由該家族中最頻繁出現於該位置之胺基酸佔據。若兩個胺基酸同樣頻繁地出現，則共有序列中可包括任一個。

關於肽或多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」經定義為在比對各序列並在必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代作為序列一致性之部分，候選序列中與特異性肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術內之各種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定用於量測比對(包括用於達成所比較序列之全長內之最大比對所需的任何演算法)之適當參數。在一個實施例中，本發明包括與SEQ ID NO: 1至148中之任一者中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%一致性的胺基酸序列。

術語「多價抗體」在本文中用於表示包含兩個或多於兩個抗原結合位點之抗體。在某些實施例中，多價抗體可經改造成具有三個或多於三個抗原結合位點，且一般不為天然存在之抗體。

術語「多特異性抗體」係指能夠結合兩個或多於兩個不相關抗原之抗體。在一個實施例中，多特異性抗體係能夠結合至兩個不相關抗原之雙特異性抗體，例如，結合B7-H3及CD3之雙特異性抗體或其抗原結合部分。

如本文中可互換使用之術語「雙重可變域」或「DVD」為包含兩個或多於兩個抗原結合位點且為四價或多價結合蛋白的抗原結合蛋白。此類DVD可為單特異性的，亦即，能夠結合一個抗原；或多特異性的，亦即，能夠結合兩個或多於兩個抗原。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白被稱為DVD Ig。

DVD Ig之每一半包含重鏈DVD多肽及輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。各結合位點包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中在抗原結合時每抗原結合位點涉及總共6個CDR。在一個實施例中，本文中所描述之CDR用於抗-B7-H3 DVD。

術語「嵌合抗原受體」或「CAR」係指至少包含以下之重組蛋白：
(1)抗原結合區，例如抗體之可變重鏈或輕鏈；(2)將CAR錨定至T細胞之跨膜結構域；及(3)一或多個細胞內信號傳導結構域。

術語「活性」包括諸如以下之活性：用於抗原之抗體或ADC (例如，結合至hB7-H3抗原之抗-hB7-H3抗體)之結合特定性/親和力；及/或抗體之中和效力，例如結合至hB7-H3之抗-hB7-H3抗體抑制hB7-H3生物活性，例如對B7-H3表現細胞株(例如，人H146肺癌細胞、人H1650肺癌細胞或人EBC1肺癌細胞)之增殖抑制。

如本文中所使用，術語「非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植分析」係指用於測定抗-B7-H3抗體或ADC是否可抑制由將NSCLC細胞移植

至免疫缺陷小鼠中引起之腫瘤生長(例如，進一步生長)及/或減少腫瘤生長的活體內分析法。NSCLC異種移植物分析法包括將NSCLC細胞移植至免疫缺陷小鼠中使得腫瘤生長至所需大小，例如 200 mm^3 至 250 mm^3 ，此時向小鼠投予抗體或ADC以測定該抗體或ADC是否可抑制及/或減少腫瘤生長。在某些實施例中，抗體或ADC之活性係根據腫瘤生長抑制百分比(TGI %)相對於對照抗體而測定，該對照抗體例如係並未特異性結合腫瘤細胞(例如，針對不與癌症相關聯之抗原或自非癌性來源(例如，正常人類血清)獲得的)人類IgG抗體(或其集合)。在此類實施例中，以相同頻率且經由相同途徑向小鼠投予相同劑量之抗體(或ADC)及對照抗體。在一個實施例中，NSCLC異種移植物分析法中使用之小鼠係嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠及/或無胸腺CD-1裸鼠。可用於NSCLC異種移植物分析法中之NSCLC細胞的實例包括(但不限於) H1299細胞(NCI-H1299 [H-1299] (ATCC[®] CRL-5803))、H1975細胞(NCI-H1975細胞[H1975] (ATCC[®] CRL-5908[™]))及EBC-1細胞。

如本文中所使用，術語「小細胞肺癌(SCLC)異種移植物分析法」係指用於測定抗-B7-H3抗體或ADC是否可抑制由將SCLC細胞移植至免疫缺陷小鼠中引起之腫瘤生長(例如，進一步生長)及/或減少該腫瘤生長的活體內分析法。SCLC異種移植物分析法包括將SCLC細胞移植至免疫缺陷小鼠中使得腫瘤生長至所需大小，例如 200 mm^3 至 250 mm^3 ，此時向小鼠投予該抗體或ADC以測定該抗體或ADC是否可抑制及/或減少腫瘤生長。在某些實施例中，抗體或ADC之活性係根據腫瘤生長抑制百分比(TGI %)相對於對照抗體而測定，該對照抗體例如係並未特異性結合腫瘤細胞(例如，針對不與癌症相關聯之抗原或自非癌性來源(例如，正常人類血清)獲

得的)人類IgG抗體(或其集合)。在此類實施例中，以相同頻率且經由相同途徑向小鼠投予相同劑量之抗體(或ADC)及對照抗體。在一個實施例中，NSCLC異種移植物分析法中使用之小鼠係嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠及/或無胸腺CD-1裸鼠。可用於SCLC異種移植物分析法中之SCLC細胞的實例包括(但不限於) H146細胞(NCI-H146細胞[H146] (ATCC® HTB-173™))及H847細胞(NCI-H847 [H847] (ATCC® CRL-5846™))。術語「抗原決定基」係指抗體或ADC所結合的抗原區域。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。在某些實施例中，在蛋白質及/或巨分子之複雜混合物中，當抗體優先識別其標靶抗原時，稱該抗體特異性結合抗原。

如本文中所用，術語「表面電漿子共振」係指允許藉由例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及Piscataway, N.J.)偵測生物感測器基質內之蛋白濃度變化來分析即時生物特異性相互作用的光學現象。關於進一步描述，參見Jönsson, U.等人 (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26；Jönsson, U.等人(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnsson, B.等人 (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131；及Johnson, B.等人 (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277。在一個實施例中，表面電漿子共振係根據實例2中描述之方法測定。

如本文中所使用，術語「 k_{on} 」或「 k_a 」意欲指代抗體與抗原締合形成抗體/抗原複合物之締合速率常數。

如本文中所使用，術語「 k_{off} 」或「 k_d 」意欲指代抗體自抗體/抗原複合物解離之解離速率常數。

如本文中所使用，術語「 K_D 」意欲指代特定抗體-抗原相互作用(例如，huAb13抗體與B7-H3)之平衡解離常數。 K_D 係藉由 k_a/k_d 所計算。

如本文中所使用，術語「競爭性結合」係指其中第一抗體與第二抗體競爭第三分子(例如，抗原)上之結合位點的情形。在一個實施例中，兩種抗體之間的競爭性結合係使用FACS分析測定。

術語「競爭性結合分析法」係用於測定兩種或多於兩種抗體是否結合至相同抗原決定基之分析法。在一個實施例中，競爭性結合分析法係用於藉由測定經標記抗體之螢光信號是否因未標記抗體之引入而降低來測定兩種或多於兩種抗體是否結合至相同抗原決定基的競爭螢光活化細胞分選(FACS)分析法，其中相同抗原決定基之競爭將降低螢光量。

如本文中所使用之術語「經標記抗體」係指具有提供結合蛋白(例如，抗體)之標識之經併入標記的抗體或其抗原結合部分。較佳地，標記係可偵測標誌物，例如，可藉由經標誌抗生素蛋白(例如，含有可藉由光學或比色方法偵測到之螢光標誌物或酶活性的抗生蛋白鏈菌素)偵測到的放射性標記胺基酸與生物素基部分之多肽之合併或連接。多肽標記之實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm)；螢光標記(例如，FITC、若丹明(rhodamine)、鏽系磷光體)、酶標記(例如，辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標誌物；生物素基；由二級報導基因識別之預定多肽抗原決定基(例如，白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標記)；及磁化劑，諸如釷螯合物。

術語「抗體-藥物結合物」或「ADC」係指化學連接至可視情況為治療劑或細胞毒性劑之一或多種化學藥物(在本文中亦被稱作藥劑、彈頭及

有效負載)的諸如抗體或其抗原結合片段之結合蛋白。在一較佳實施例中，ADC包括抗體、藥物(例如，細胞毒性藥物)及能夠將藥物連接或結合至抗體之連接子。ADC通常在任何位置具有結合至抗體的1至8種藥物，包括2、4、6或8個載藥物種。可包括於ADC中的藥物之非限制性實例為有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、基因治療載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化學保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏性治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑(例如，TEC家族激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)及放射增敏劑。在一個實施例中，該藥物為Bcl-xL抑制劑。

本文中可互換使用之術語「抗-B7-H3抗體藥物結合物」或「抗-B7-H3 ADC」係指包含特異性結合至B7-H3之抗體的ADC，藉此該抗體結合至一或多種化學劑。在一個實施例中，抗-B7-H3 ADC包含結合至奧瑞他汀(例如，MMAE或MMAF)之抗體huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6。在一個實施例中，抗-B7-H3 ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6。在一較佳實施例中，抗-B7-H3 ADC結合至人類B7-H3 (hB7-H3)。

如本文中所使用，術語「Bcl-xL抑制劑」係指拮抗細胞中之Bcl-xL活性之化合物。在一個實施例中，Bcl-xL抑制劑藉由抑制Bcl-xL活性來促進細胞凋亡。

如本文中所使用，術語「奧瑞他汀」係指抗有絲分裂劑家族。奧瑞他汀衍生物亦包括於術語「奧瑞他汀」之定義內。奧瑞他汀之實例包括(但不限於)奧瑞他汀E (AE)、單甲基奧瑞他汀E (MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)及海兔毒素之合成類似物。在一個實施例中，本文中所描述

之抗-B7-H3抗體結合至奧瑞他汀以形成抗-B7-H3 ADC。

如本文中所使用，術語「Ab-vcMMAE」用以指代包含經由順丁烯二醯亞胺基己醯基纈胺酸瓜胺酸對胺基苄氧基胺甲醯基(PABA)連接子結合至單甲基奧瑞他汀E (MMAE)之抗體的ADC。

如本文中所使用，術語「mcMMAF」用以指代順丁烯二醯亞胺基己醯基-單甲基奧瑞他汀F (MMAF)之連接子/藥物組合。

術語「藥物與抗體比」或「DAR」係指連接至ADC之抗體的藥物(例如Bcl-xL抑制劑)之數目。ADC之DAR可在1至8之範圍內，但取決於抗體上之鍵聯位點之數目，較高載荷(例如，20)亦為可能的。術語DAR可參考加載於個別抗體上之藥物的數目使用，或替代地，可參考一組ADC之平均或均值DAR使用。

如本文所使用，術語「非所需ADC物種」係指待自具有不同載藥量之ADC物種分離的任何載藥物種。在一個實施例中，術語非所需ADC物種可指6個或更多載藥物種，亦即，DAR為6或更高，包括DAR6、DAR7、DAR8及大於8之DAR (亦即，6、7、8或大於8個載藥物種)之ADC。在一獨立實施例中，術語非所需ADC物種可指8個或更多載藥物種，亦即，DAR為8或更高，包括DAR8及大於8之DAR (亦即，8個或大於8個載藥物種)之ADC。

如本文中所使用，術語「ADC混合物」係指含有不均勻DAR分佈之ADC的組合物。在一個實施例中，ADC混合物含有具有為1至8，例如1.5、2、4、6及8之DAR分佈(亦即，2、4、6及8個載藥物種)之ADC。值得注意的係，可得到降解產物，因此1、3、5及7之DAR亦可包括於該混合物內。此外，混合物內之ADC亦可具有大於8之DAR。ADC混合物由鍵

間二硫化物還原接著結合而產生。在一個實施例中，ADC混合物包含具有DAR為4或更小(亦即，4個或更少載藥物種)之ADC及具有DAR為6或更大(亦即，6個或更多載藥物種)之ADC。

如本文中所使用，術語「異種移植分析」係指人類腫瘤異種移植分析，其中將人類腫瘤細胞移植至不排斥人類細胞之免疫功能不全小鼠的皮膚之下或腫瘤起源於其中之器官類型中。

術語「癌症」意欲指代或描述哺乳動物中通常以不受調控細胞生長為特徵之生理病狀。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴性惡性病。此類癌症之更特定實例包括神經膠母細胞瘤、急性骨髓性白血病(AML)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、非小細胞肺癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭頸癌、乳癌(例如，三陰性乳癌)、胰臟癌、鱗狀細胞腫瘤、鱗狀細胞癌(例如，肺鱗狀細胞癌或頭頸鱗狀細胞癌)、肛門癌、皮膚癌及外陰癌症。在一個實施例中，向患有過度表現B7-H3之一或多種腫瘤的患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有可能過度表現B7-H3之實體腫瘤之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有非小細胞肺鱗狀細胞癌(NSCLC)之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有包括晚期實體腫瘤之實體腫瘤的患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有前列腺癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有非小細胞肺癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有神經膠母細胞瘤之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有結腸癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有頭頸癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有腎癌

之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有透明細胞腎細胞癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有神經膠質瘤之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有黑色素瘤之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有胰臟癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有胃癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有卵巢癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有結腸直腸癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有腎癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有小細胞肺癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有肝細胞癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有下嚥鱗狀細胞癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有神經母細胞瘤之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有乳癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有子宮內膜癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有尿道上皮細胞癌之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有急性骨髓性白血病(AML)之患者投予本發明之抗體或ADC。在一個實施例中，向患有非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之患者投予本發明之抗體或ADC。

如本文所使用，術語「B7-H3表現腫瘤」係指表現B7-H3蛋白之腫瘤。在一個實施例中，腫瘤中之B7-H3表現係使用腫瘤細胞膜之免疫組織化學染色測定，其中腫瘤樣品中高於背景水準之任何免疫組織化學染色指示該腫瘤係B7-H3表現腫瘤。用於偵測腫瘤中B7-H3表現之方法係此項技術中已知的，且包括免疫組織化學分析法。相比之下，「B7-H3陰性腫

瘤」經定義為如藉由免疫組織化學技術所測定的在腫瘤樣品中缺乏高於背景之B7-H3膜染色的腫瘤。

術語「過度表現(overexpress/overexpression/overexpressed)」可互換性地指相較於正常細胞，基因通常在癌細胞中以可偵測地較高水準轉錄或轉譯。因此，過度表現係指蛋白質及RNA兩者之過度表現(歸因於增加之轉錄、轉錄後加工、轉譯、轉譯後加工、改變之穩定性及改變之蛋白質降解)，以及由於蛋白質運輸模式改變(核定位增加)及例如，如在酶受質水解增加中功能活性增強引起之局部過度表現。因此，過度表現係指蛋白質或RNA含量。相較於正常細胞或比較細胞，過度表現亦可為50%、60%、70%、80%、90%或更高。在某些實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體或ADC用於治療可能過度表現B7-H3之實體腫瘤。

如本文中所使用，術語「基因擴增」係指以產生任何特定DNA片段之多個複本為特徵的細胞過程。舉例而言，腫瘤細胞可由於細胞信號且有時由於環境事件而擴增或複製染色體區段。基因擴增過程導致產生額外基因複本。在一個實施例中，該基因為B7-H3，亦即，「B7-H3擴增」。在一個實施例中，使用本文中所揭示之組合物及方法治療患有B7-H3擴增性癌症之個體。

如本文中所使用之術語「投予」意謂指代為達成治療目標(例如，治療B7-H3相關病症)的物質(例如，抗-B7-H3抗體或ADC)之遞送。投予模式可為非經腸、腸內及局部投予。非經腸投予通常藉由注射進行，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

如本文中所使用，在治療方法(therapeutic method；例如，治療方法(treatment method))之上下文中術語「組合療法」或「組合」係指投予兩種或多於兩種治療物質，例如，抗-B7-H3抗體或ADC及額外治療劑。可在投予抗-B7-H3抗體或ADC之同時、之前或之後投與該額外治療劑。

如本文中所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指藥物(例如抗體或ADC)之量，其足以：降低或改善例如癌症或其一或多種症狀之病症的嚴重程度及/或持續時間；防止病症升級；使病症消退；防止與病症相關聯之一或多種症狀復發、發展、發生或進展；偵測病症；或增強或改良另一療法(例如，預防劑或治療劑)之預防或治療作用。有效量之抗體或ADC可例如抑制腫瘤生長(例如，抑制腫瘤體積增加)、減小腫瘤生長(例如，減小腫瘤體積)、減少癌細胞數目及/或在一定程度上緩解與癌症相關聯之一或多種症狀。該有效量可例如改善無疾病存活期(disease free survival；DFS)、改善總體存活率(overall survival；OS)或減小復發的可能性。

各種化學取代基定義於下。在一些情況下，取代基(例如，烷基、鏈烷基(alkanyl)、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜芳基及芳基)中之碳原子數係藉由前綴「C_x-C_y」或「C_{x-y}」指示，其中x係碳原子之最小數目且y係碳原子之最大數目。因此，例如，「C₁-C₆烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基。另外說明的係，「C₃-C₈環烷基」意謂含有3至8個碳環原子之飽和烴基環。若將取代基描述為「經取代」，則碳或氮上之氫原子經非氫基團置換。舉例而言，經取代烷基取代基係其中烷基上之至少一個氫原子經非氫基團置換的烷基取代基。舉例而言，單氟烷基係經氟基取代之烷基，且二氟烷基係經兩個氟基取代之烷基。應認識到，若取代基上存在多於一

個取代，則各取代可相同或不同(除非另外規定)。若將取代基描述為「視情況經取代」，則該取代基可為(1)未經取代的或(2)經取代的。可能的取代基包括(但不限於) C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、側氧基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{xa}$ 、 $-OC(O)R^{xz}$ 、 $-OC(O)N(R^{xa})_2$ 、 $-SR^{xa}$ 、 $-S(O)_2R^{xa}$ 、 $-S(O)_2N(R^{xa})_2$ 、 $-C(O)R^{xa}$ 、 $-C(O)OR^{xa}$ 、 $-C(O)N(R^{xa})_2$ 、 $-C(O)N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$ 、 $-N(R^{xa})_2$ 、 $-N(R^{xa})C(O)R^{xz}$ 、 $-N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$ 、 $-N(R^{xa})C(O)O(R^{xz})$ 、 $-N(R^{xa})C(O)N(R^{xa})_2$ 、 $-N(R^{xa})S(O)_2N(R^{xa})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-CN$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-OR^{xa}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-OC(O)R^{xz}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-OC(O)N(R^{xa})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-SR^{xa}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-S(O)_2R^{xa}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-S(O)_2N(R^{xa})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)R^{xa}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)OR^{xa}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)N(R^{xa})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})C(O)R^{xz}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})C(O)O(R^{xz})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})C(O)N(R^{xa})_2$ 或 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^{xa})S(O)_2N(R^{xa})_2$ ；其中 R^{xa} 在每次出現時獨立地為氫、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；且 R^{xz} 在每次出現時獨立地為芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。

藉由參考包括取代基之結構式在本文中之一些實施例中描述各種ADC、合成子以及包含ADC及/或合成子之Bcl-xL抑制劑。應理解，若價態及穩定性允許，則可組合包含取代基之各種基團。本發明所預見之取代基及變數之組合僅為使得穩定化合物形成之彼等組合。如本文中所使用，術語「穩定」係指具有足以允許製造之穩定性且維持化合物之完整性一段

足夠之時間以便用於本文中詳述之目的之化合物。

如本文中所使用，以下術語意欲具有以下含義：

術語「烷氧基」係指式-OR^{xa}之基團，其中R^{xa}係烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似者。

術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式-R^bOR^{xa}表示，其中R^b係伸烷基且R^{xa}係烷基。

單獨或作為另一取代基之部分的術語「烷基」係指藉由自母烷烴、烯烴或炔烴之單一碳原子移除一個氫原子得到之飽和或不飽和分支鏈、直鏈或環狀單價烴基。典型烷基包括(但不限於)甲基；乙基，諸如乙烷基、乙烯基、乙炔基；丙基，諸如丙-1-基、丙-2-基、環丙-1-基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、環丙-1-烯-1-基；環丙-2-烯-1-基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁基，諸如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、環丁-1-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及類似基團。在預期特定飽和程度之情況下，使用命名法「鏈烷基」、「烯基」及/或「炔基」，如下所定義。術語「低碳烷基」係指具有1至6個碳之烷基。

單獨或作為另一取代基之部分的術語「烷基」係指藉由自母烷烴之單一碳原子移除一個氫原子得到之飽和分支鏈、直鏈或環狀烷基。典型烷基包括(但不限於)甲基；乙烷基；丙烷基，諸如丙-1-基、丙-2-基(異丙基)、環丙-1-基等；丁烷基，諸如丁-1-基、丁-2-基(第二丁基)、2-甲基-丙-1-基(異丁基)、2-甲基-丙-2-基(第三丁基)、環丁-1-基等；及類似基

團。

單獨或作為另一取代基之部分的術語「烯基」係指藉由自母烯烴之單一碳原子移除一個氫原子得到之具有至少一個碳碳雙鍵之不飽和分支鏈、直鏈或環狀烷基。典型烯基包括(但不限於)乙烯基；丙烯基，諸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基、環丙-2-烯-1-基；丁烯基，諸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基等；及類似基團。

單獨或作為另一取代基之部分的術語「炔基」係指藉由自母炔烴之單一碳原子移除一個氫原子得到之具有至少一個碳碳參鍵之不飽和分支鏈、直鏈或環狀烷基。典型炔基包括(但不限於)乙炔基；丙炔基，諸如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁炔基，諸如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及類似基團。

術語「烷基胺」係指式- NHR^{xa} 之基團且「二烷基胺」係指式- $\text{NR}^{\text{xa}}\text{R}^{\text{xa}}$ 之基團，其中各 R^{xa} 彼此獨立地為烷基。

術語「伸烷基」係指藉由自兩個末端碳原子中之各者移除一個氫原子得到之具有兩個末端單價自由基中心之烷烴、烯烴或炔烴基團。典型伸烷基包括(但不限於)亞甲基；以及飽和或不飽和伸乙基；伸丙基；伸丁基；及類似基團。術語「低碳伸烷基」係指具有1至6個碳之伸烷基。

術語「伸雜烷基」係指具有經硫基、氧基或- NR^{x3} -置換之一或多個- CH_2 -基團的二價伸烷基，其中 R^{x3} 係選自氫、低碳烷基及低碳雜烷基。伸雜烷基可為直鏈、分支鏈、環狀、雙環或其組合，且可包括多達10個碳原

子及多達4個雜原子。術語「低碳伸雜烷基」係指具有1至4個碳原子及1至3個雜原子之伸烷基。

術語「芳基」意謂含有6至14個碳環原子之芳族碳環基。芳基可為單環或多環(亦即，可含有多於一個環)。就多環芳環而言，多環體系需要僅一個環成為芳族，而剩餘的環可為飽和、部分飽和或不飽和的。芳基之實例包括苯基、萘基、茛基、茛滿基及四氫萘基。

術語「伸芳基」係指具有藉由自兩個環碳中之各者移除一個氫原子得到之兩個單價自由基中心的芳基。例示性伸芳基為伸苯基。

烷基可經「羰基」取代，此意謂來自單一伸鏈烷基(alkanylene)碳原子之兩個氫原子經移除並經雙鍵置換為氧原子。

前綴「鹵代」指示包括該前綴之取代基經一或多個獨立選擇之鹵素自由基取代。舉例而言，鹵烷基意謂其中至少一個氫自由基經鹵素自由基置換之烷基取代基。典型鹵素自由基包括氯基、氟基、溴基及碘基。鹵烷基之實例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三氟乙基。應認識到，若取代基經多於一個鹵素自由基取代，則彼等鹵素自由基可相同或不同(除非另外規定)。

術語「鹵代烷氧基」係指式-OR[°]之基團，其中R[°]係鹵烷基。

術語「雜烷基」、「雜鏈烷基(heteroalkanyl)」、「雜烯基」、「雜炔基」及「伸雜烷基」分別係指其中碳原子中之一或多者(例如1、2或3個碳原子)各自獨立地經相同或不同雜原子或雜原子基團置換的烷基、鏈烷基、烯基、炔基及伸烷基。可置換碳原子之典型雜原子及/或雜原子基團包括(但不限於) -O-、-S-、-S-O-、-NR[°]-、-PH、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR[°]-、-S(O)₂NR[°]-及其類似者，包括其組合，其中各R[°]獨立地為氫

或C₁-C₆烷基。術語「低碳雜烷基」係指碳原子在1個與4個之間且雜原子在1個與3個之間。

術語「環烷基」及「雜環基」分別係指「烷基」及「雜烷基」之環狀型式。對於雜環基，雜原子可佔據連接至分子之其餘部分的位置。環烷基環或雜環基環可為單環(single-ring/ monocyclic)或具有兩個或多於兩個環(雙環或多環)。

單環環烷基及雜環基將通常含有3至7個環原子、更通常3至6個環原子且甚至更通常5至6個環原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基；環丁基，諸如環丁烷基及環丁烯基；環戊基，諸如環戊烷基及環戊烯基；環己基，諸如環己烷基及環己烯基；及類似基團。單環雜環基之實例包括(但不限於)氧雜環丁烷、呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻吩基(硫代呋喃基)、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻二唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基(呋咕基)或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或1,3,4-二噁唑基)、1,4-二氧雜環己烷基、二氧硫代嗎啉基、噁噻唑基、氧硫雜環戊烯基、氧硫雜環戊烷基、吡喃基、二氫吡喃基、硫代吡喃基、四氫硫代吡喃基、吡啶基(吡嗪基)、吡啶基、二嗪基(包括噻嗪基(1,2-二嗪基)、嘧啶基(1,3-二嗪基)或吡嗪基(1,4-二嗪基))、吡嗪基、三嗪基(包括1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基及1,2,3-三嗪基)、噁嗪基(包括1,2-噁

嗟基、1,3-噁嗟基或1,4-噁嗟基)、噁嗟基(包括1,2,3-噁嗟基、1,2,4-噁嗟基、1,2,5-噁嗟基或1,2,6-噁嗟基)、噁二嗟基(包括1,2,3-噁二嗟基、1,2,4-噁二嗟基、1,4,2-噁二嗟基或1,3,5-噁二嗟基)、嗎啉基、氮呋基、氧呋基、噻呋基、二氮呋基、吡啶酮基(包括吡啶-2(1H)-酮基及吡啶-4(1H)-酮基)、呋喃-2(5H)-酮基、嘧啶酮基(包括嘧啶-2(1H)-酮基及嘧啶-4(3H)-酮基)、噁唑-2(3H)-酮基、1H-咪唑-2(3H)-酮基、噻嗪-3(2H)-酮基及吡嗪-2(1H)-酮基。

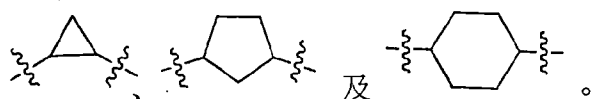
多環環烷基及雜環基含有多於一個環，且雙環環烷基及雜環基含有兩個環。該等環可呈橋接、稠合或螺環定向。多環環烷基及雜環基可包括橋環、稠環及/或螺環之組合。在螺環環烷基或雜環基中，一個原子為兩個不同環所共用。螺環烷基之實例為螺[4.5]癸烷且螺環雜環基之實例為螺環吡啶。

在橋接型環烷基或雜環基中，該等環共用至少兩個共用不相鄰原子。橋接型環烷基之實例包括(但不限於)金剛烷基及降冰片烷基環。橋接型雜環基之實例包括(但不限於) 2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基。

在稠環環烷基或雜環基中，兩個或多於兩個環稠合在一起，由此兩個環共用一個共同鍵。稠環環烷基之實例包括十氫萘、伸萘基、萘滿及蒽。含有兩個或三個環之稠環雜環基的實例包括咪唑并吡嗪基(包括咪唑并[1,2-a]吡嗪基)、咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并噻嗪基(包括咪唑并[1,2-b]噻嗪基)、噻唑并吡啶基(包括噻唑并[5,4 -c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基及噻唑并[4,5-c]吡啶基)、吡啶并噻嗪基、哌喃并吡咯基、4H-噻嗪基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-

吡啶基)及噻啶基。稠環雜環基之其他實例包括苯并稠合的雜環基，諸如二氫呋烯基、四氫異喹啉基、吲哚基、異吲哚基(異苯并呋基、假異吲哚基)、假吲哚基(indoleninyl/pseudoindolyl)、異吲唑基(苯并呋唑基)、苯并呋嗪基(包括喹啉基(1-苯并呋嗪基)或異喹啉基(2-苯并呋嗪基))、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基(包括呋啉基(1,2-苯并二嗪基)或喹唑啉基(1,3-苯并二嗪基))、苯并哌喃基(包括呋喃基或異呋喃基)、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯并噁嗪基或3,1,4-苯并噁嗪基)、苯并[d]噻唑基及苯并異噻唑基(包括1,2-苯并異噻唑基或1,4-苯并異噻唑基)。

術語「伸環烷基」係指具有藉由自兩個環碳中之各者移除一個氫原子得到之兩個單價自由基中心的環烷基。例示性伸環烷基包括：



術語「雜芳基」係指含有5至14個環原子之芳族雜環基。雜芳基可為單環或2個或3個稠環。雜芳基之實例包括：6員環，諸如吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻嗪基及1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基；5員環取代基，諸如三唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、或1,3,4-噻二唑基及異噻吩基；6/5員稠環取代基，諸如咪唑并呋喃基(包括咪唑并[1,2-a]呋喃基)、咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并噻吩基(包括咪唑并[1,2-b]噻吩基)、噻吩并吡啶基(包括噻吩并[5,4-c]吡啶基、噻吩并[5,4-b]吡啶基、噻吩并[4,5-b]吡啶基及噻吩并[4,5-c]吡啶基)、苯并[d]噻吩基、苯并硫代呋喃基、苯并異噻吩基、苯并噻吩基、噻吩基及鄰胺基苯甲醯基；及6/6員稠環，諸如苯并哌喃基、喹啉基、異喹

啉基、吡啉基、喹啉基及苯并噁嗪基。雜芳基亦可為雜環，其具有諸如吡啶酮基(包括吡啶-2(1H)-酮基及吡啶-4(1H)-酮基)、嘧啶基(包括嘧啶-2(1H)-酮基及嘧啶-4(3H)-酮基)、噻嗪-3(2H)-酮基及吡嗪-2(1H)-酮基之芳族($4N+2$ π 電子)諧振貢獻者。

如本文所使用之術語「磺酸鹽(酯)」意謂磺酸之鹽或酯。

如本文所使用之術語「磺酸甲酯」意謂磺酸基團之甲酯。

如本文所使用之術語「羧酸鹽(酯)」意謂羧酸之鹽或酯。

如本文中所使用，術語「多元醇」意謂獨立地含有多於兩個羥基或作為單體單元之一部分的基團。多元醇包括(但不限於)經還原之 C_2 - C_6 碳水化合物、乙二醇及丙三醇。

當用於「 G^1 」之上下文中時，術語「糖」包括單醣及雙醣類之O-糖苷、N-糖苷、S-糖苷及C-糖苷(C-糖基)碳水化合物衍生物，且可來源於天然存在之來源或可來源於合成。舉例而言，當用於「 G^1 」之上下文中時，「糖」包括衍生物，諸如(但不限於)自葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、半乳糖及葡萄糖及其他衍生之彼等衍生物。合適的糖取代包括(但不限於)羥基、胺、羧酸、磺酸、膦酸、酯及醚。

術語「NHS酯」意謂羧酸之N-羥基丁二醯亞胺酯衍生物。

術語「胺」包括一級、二級及三級脂族胺，其包括環狀型式。

當用於「或其鹽」之上下文中時，術語鹽包括通常用於形成鹼金屬鹽及用於形成游離酸或游離鹼之加成鹽的鹽。大體而言，此等鹽通常可藉由習知方式，藉由使例如適當酸或鹼與本發明之化合物反應來製備。

在意欲向患者投予鹽(與例如在活體外情況下使用相反)時，該鹽較佳地係醫藥學上可接受的及/或生理上相容的。術語「醫藥學上可接受的」

在本專利申請案中係作為形容詞使用，用以意謂經修飾名詞適合用作醫藥產品或用作醫藥產品之一部分。術語「醫藥學上可接受之鹽」包括通常用於形成鹼金屬鹽及用於形成游離酸或游離鹼之加成鹽的鹽。一般而言，此等鹽通常可藉由習知方式，藉由使例如適當酸或鹼與本發明之化合物反應來製備。

在以下子部分中進一步詳細描述本發明之各種態樣。

II. 抗-B7-H3抗體

本發明之一個態樣提供抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，本發明提供嵌合抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分。在又一實施例中，本發明提供人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分。在另一態樣中，本發明之特徵在於抗體藥物結合物(ADC)，其包含本文中所描述之抗-B7-H3抗體及諸如(但不限於) Bcl-xL抑制劑或奧瑞他汀之至少一種藥物。本發明之抗體或ADC具有包括(但不限於)以下之特徵：活體外結合至野生型人類B7-H3、結合至表現B7-H3之腫瘤細胞上之野生型人類B7-H3及減少或抑制小鼠模型中之異種移植物腫瘤生長。

本發明之一個態樣的特徵在於抗人類B7-H3 (抗-hB7-H3)抗體藥物結合物(ADC)，其包含經由連接子結合至藥物之抗-hB7-H3抗體，其中該藥物係Bcl-xL抑制劑。例示性抗-B7-H3抗體(及其序列)可用於本文中所描述之ADC。

本文中所描述之抗-B7-H3抗體提供能夠結合至B7-H3以使得連接至該抗體之細胞毒性Bcl-xL藥物可經遞送至B7-H3表現細胞(特定言之B7-H3表現癌細胞)的本發明之ADC。

儘管全篇使用術語「抗體」，但應注意，抗體片段(亦即，抗-B7-H3

抗體之抗原結合部分)亦包括於本發明中且可包括於全篇所描述之實施例(方法及組成物)中。舉例而言，抗-B7-H3抗體片段可結合至本文中所描述之Bcl-xL抑制劑。因此，在本發明之範疇內，在某些實施例中，本文中所描述的抗-B7-H3抗體之抗體片段經由連接子(包括下文在部分III.A中描述之彼等連接子)結合至Bcl-xL抑制劑(包括下文在部分III.A中描述之彼等抑制劑)。在某些實施例中，抗-B7-H3抗體結合部分係Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫鍵連接之Fv、scFv、單域抗體或雙功能抗體。

II.A. 抗-B7-H3嵌合抗體

嵌合抗體係其中抗體之不同部分衍生自不同動物物種的分子，諸如具有衍生自鼠單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區的抗體。用於生產嵌合抗體之方法為此項技術中已知的。參見例如Morrison, *Science* 229:1202 (1985)；Oi等人, *BioTechniques* 4:214 (1986)；Gillies等人, (1989) *J. Immunol. Methods* 125:191-202；美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；及第4,816,397號，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。另外，可使用經研發用於藉由拼接來自具有適當抗原特異性之小鼠抗體分子的基因以及來自具有適當生物活性之人類抗體分子的基因來生產「嵌合抗體」的技術(Morrison等人, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855；Neuberger等人, 1984, *Nature* 312:604-608；Takeda等人, 1985, *Nature* 314:452-454，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。

如實例3中所描述，鑑別出具有對人類及獼猴B7-H3之高特異性結合活性的十八種抗-B7-H3鼠抗體。在人類免疫球蛋白恆定區之上下文中，嵌合抗體自此等十八種抗體產生。

因此，在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部

分，該抗體或其抗原結合部分具有包括SEQ ID NO: 1、9、16、24、32、40、48、56、64、72、80、87、95、101或108中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，及/或包括SEQ ID NO: 5、13、20、28、36、44、52、60、68、76、84、91、98、105、或112中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 2中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 3中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 6中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 11中所闡

述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 21中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 24中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 28中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序

列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 32中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 36中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 182中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 45中所闡述之

胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 52中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 53中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 54中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 55中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 56中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 60中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 57中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 58中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 59中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 61中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 62中所闡述之胺基酸序列的

CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 63中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 64中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 68中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 65中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 66中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 67中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 69中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 70中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 71中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 72中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 73中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 74中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 75中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 80中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 84中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 81中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 82中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 83中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 85中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 91中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 88中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 89中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 90中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 93中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 94中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該

抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 95中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 98中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 96中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 97中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 99中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 93中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 100中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 101中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 105中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 102中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 103中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 104中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 106中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 107中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該

抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 108中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 112中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 109中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 110中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 111中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 113中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 114中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 115中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

II.B.人類化抗-B7-H3抗體

本文中所揭示之嵌合抗體可用於生產人類化抗-B7-H3抗體。舉例而言，在嵌合抗-B7-H3抗體chAb1至chAb18之產生及特徵化之後，選擇抗體chAb3、chAb13及chAb18用於人類化。具體而言，基於chAb3產生六種不同人類化抗體(在本文中被稱作huAb3v1、huAb3v2、huAb3v3、huAb3v4、huAb3v5及huAb3v6 (參見實例12及13))，基於chAb13產生九種不同人類化抗體(在本文中被稱作huAb13v1、huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8、huAb13v9)，且基於chAb18產生十種不同人類化抗體(在本文中被稱作huAb18v1、huAb18v2、huAb18v3、huAb18v4、huAb18v5、huAb18v6、huAb18v7、huAb18v8、huAb18v9及huAb18v10 (參見實例9及10))。表8、12、16、18及19分別提供人類化chAb3、chAb13及

chAb18之CDR、VH及VL區之胺基酸序列。

大體而言，人類化抗體係來自結合所需抗原之非人類物種抗體的抗體分子，該等人類化抗體具有來自非該人類物種之一或多個互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之構架區。已揭示已知人類Ig序列，例如www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi；www.atcc.org/phage/hdb.html；www.sciquest.com/；www.abcam.com/；www.antibodyresource.com/onlinecomp.html；www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html；www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html；www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm；www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html；www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/；www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html；www.antibodyresource.com/；mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html；www.immunologylink.com/；pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.-html；www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/；www.pebio.com/pa/340913/340913.html；www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/；www.m.ehime-u.ac.jp/.about.yasuhito-/Elisa.html；www.biodesign.com/table.asp；www.icnet.uk/axp/facs/davies/links.html；www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html；www.isac-net.org/sites_geo.html；aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP-Start.html；baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/links1.html；www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/；[第 94 頁\(發明說明書\)](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/pu-</p>
</div>
<div data-bbox=)

blic/INTRO.html ; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html ;
 imgt.cnusc.fr:8104/ ; www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html ;
 antibody.bath.ac.uk/ ; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html ;
 www.unizh.ch/.about.honegger/AHOsem-inar/Slide01.html ;
 www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/ ;
 www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm ;
 www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/h-umanisation/TAHHP.html ;
 www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html ;
 www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html ;
 www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.abo-ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html ;
 www.jerini.de/fr roducts.htm ; www.patents.ibm.com/ibm.html. Kabat 等人，
 Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)，
 各自以全文引用之方式併入本文中。此類導入之序列可用於降低免疫原性
 或減少、增強或修改結合、親和力、結合速率、解離速率、親合力、特異
 性、半衰期或任何其他適合特徵，如此項技術中已知。

人類構架區中之構架殘基可經來自CDR供體抗體之對應殘基取代，
 以更改、較佳地改良抗原結合。此等構架取代藉由此項技術中熟知之方法
 鑑別，例如藉由模型化CDR與構架殘基之相互作用以鑑別對於抗原結合而
 言重要之構架殘基，且進行序列比較以鑑別特定位置處的異常構架殘基。
 (參見例如Queen等人之美國專利第5,585,089號；Riechmann等人, Nature
 332:323 (1988)，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。)三維免疫球蛋
 白模型通常可獲得，且為熟習此項技術者所熟悉。可利用說明及顯示所選
 候選免疫球蛋白序列之可能三維構形結構的電腦程式。對此等顯示之檢驗

允許對殘基在候選免疫球蛋白序列之運行中之可能作用的分析，亦即對影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力之殘基的分析。以此方式，可自共有序列及導入序列選擇及組合FR殘基以便達成所要抗體特徵，諸如對標靶抗原之親和力增加。大體而言，CDR殘基直接且最實質上參與影響抗原結合。抗體可使用此項技術中已知的多種技術人類化，該等技術諸如(但不限於)在以下中描述之彼等技術：Jones等人，Nature 321:522(1986)；Verhoeyen等人，Science 239:1534 (1988)；Sims等人，J. Immunol. 151:2296 (1993)；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)，Carter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta等人，J. Immunol. 151:2623 (1993)，Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人，Protein Engineering 7(6):805-814(1994)；Roguska等人，PNAS 91:969-973 (1994)；PCT公開案WO 91/09967，PCT/:US98/16280、US96/18978、US91/09630、US91/05939、US94/01234、GB89/01334、GB91/01134、GB92/01755；WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430、EP 229246、EP 592,106；EP 519,596、EP 239,400，美國專利第5,565,332號、第5,723,323號、第5,976,862號、第5,824,514號、第5,817,483號、第5,814,476號、第5,763,192號、第5,723,323號、第5,766,886號、第5,714,352號、第6,204,023號、第6,180,370號、第5,693,762號、第5,530,101號、第5,585,089號、第5,225,539號、第4,816,567號，各自以全文引用之方式併入本文中，包括其中所引用之參考。

衍生自chAb3之人類化抗-B7-H3抗體

產生基於chAb3之六種人類化抗體。各者之序列如下：

A) huAb3v1 (SEQ ID NO: 125中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 128中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

B) huAb3v2 (SEQ ID NO: 127中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 128中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

C) huAb3v3 (SEQ ID NO: 126中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 129中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

D) huAb3v4 (SEQ ID NO: 125中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

E) huAb3v5 (SEQ ID NO: 127中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；及

F) huAb3v6 (SEQ ID NO: 126中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、11及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 130中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 14、

7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)。

在chAb3之六種人類化型式中，選擇huAb3v2用於進一步修飾以便移除輕鏈CDR1或重鏈CDR2中之潛在脫醯胺位點或異構化位點。產生人類化抗體huAb3v2之九種變體，且在本文中被称为huAb3v2.1、huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 (表16中提供CDR及可變域序列)。huAb3v2抗體之九種變體包括以下：

A) huAb3v2.1 (SEQ ID NO: 131中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、132及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 133中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 134、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

B) huAb3v2.2 (SEQ ID NO: 131中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、132及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 135中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 136、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

C) huAb3v2.3 (SEQ ID NO: 131中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、132及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 137中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 138、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

D) huAb3v2.4 (SEQ ID NO: 139中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、140及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 133中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 134、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

E) huAb3v2.5 (SEQ ID NO: 139中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、140及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 135中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 136、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

F) huAb3v2.6 (SEQ ID NO: 139中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、140及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 137中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 138、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

G) huAb3v2.7 (SEQ ID NO: 141中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、142及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 133中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 134、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

H) huAb3v2.8 (SEQ ID NO: 141中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、142及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 135中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 136、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；及

I) huAb3v2.9 (SEQ ID NO: 141中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 10、142及12中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 137中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 138、7及15中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)。

因此，在一個態樣中，本發明提供包含來自衍生自chAb3之人類化抗體之可變序列及/或CDR序列的抗體。在一個實施例中，本發明之特徵在於，衍生自Ab3之抗-B7-H3抗體具有經改良之特徵，例如，經改良之對經

分離B7-H3蛋白之結合親和力及經改良之與B7-H3表現細胞之結合，如以下實例中所描述。此等新穎抗體在本文中被統稱為「Ab3變體抗體」。大體而言，Ab3變體抗體保留與Ab3相同之抗原決定基特異性。在各種實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合片段能夠調節B7-H3之生物功能。

在一個態樣中，本發明提供人類化抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括SEQ ID NO: 125、126、127、131、139或141中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，及/或包括SEQ ID NO: 128、129、130、133、135或137中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分包含：重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 11、132、140或142中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 14、134、136或138中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 125中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 128中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該

抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 127中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 128中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 126中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 129中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 125中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 130中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 127中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 130中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 126中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 130中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 11中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之

胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 131中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 133中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 131中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO:

132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 131中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 137中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 133中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如

SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 170之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 171之胺基酸序列的輕鏈。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序

列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 137中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在另一態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的輕鏈。在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 141中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 133中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的

CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 141中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 141中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 137中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO:10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之

胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

衍生自chAb13之人類化抗-B7-H3抗體

基於chAb13產生之九種不同人類化抗體包括以下：

A) huAb13v1 (SEQ ID NO: 147中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 144中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

B) huAb13v2 (SEQ ID NO: 146中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 143中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

C) huAb13v3 (SEQ ID NO: 146中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 144中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

D) huAb13v4 (SEQ ID NO: 146中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 145中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

E) huAb13v5 (SEQ ID NO: 147中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 143中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、

38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

F) huAb13v6 (SEQ ID NO: 147中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 145中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

G) huAb13v7 (SEQ ID NO: 148中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 143中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

H) huAb13v8 (SEQ ID NO: 148中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 144中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

I) huAb13v9 (SEQ ID NO: 148中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 33、34及35中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 145中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 37、38及39中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)。

因此，在一個態樣中，本發明提供包含來自衍生自chAb13之人類化抗體之可變序列及/或CDR序列的抗體。在一個實施例中，本發明之特徵在於，衍生自chAb13之抗-B7-H3抗體具有經改良特徵，例如，經改良之對經分離B7-H3蛋白之結合親和力及經改良之與B7-H3表現細胞之結合，如以下實例中所描述。此等新穎抗體在本文中被統稱為「Ab13變體抗體」。大體而言，Ab13變體抗體保留與Ab13相同之抗原決定基特異性。

在各種實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合片段能夠調節B7-H3之生物功能。

在一個態樣中，本發明提供人類化抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括SEQ ID NO: 146、147或148中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，及/或包括SEQ ID NO: 143、144或145中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一個實施例中，本發明提供包含huAb13v1之可變區中所闡述之CDR序列(SEQ ID NO.144及147)的抗-B7H3抗體。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 169之胺基酸序列的輕鏈。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該

抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 146中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 143中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 146中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 146中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 145中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 143中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 145中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 148中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 143中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 148中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 148中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 145中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

衍生自chAb18之人類化抗-B7-H3抗體

基於chAb18產生之十種不同人類化抗體包括以下：

A) huAb18v1 (SEQ ID NO: 116中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、26及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 120中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

B) huAb18v2 (SEQ ID NO: 118中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、119及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 120中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

C) huAb18v3 (SEQ ID NO: 117中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、26及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 121中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

D) huAb18v4 (SEQ ID NO: 118中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ

ID NO: 25、119及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 121中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

E) huAb18v5 (SEQ ID NO: 116中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、26及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 123中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

F) huAb18v6 (SEQ ID NO: 118中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、119及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 123中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

G) huAb18v7 (SEQ ID NO: 118中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、119及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 124中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

H) huAb18v8 (SEQ ID NO: 117中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、26及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 122中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；

I) huAb18v9 (SEQ ID NO: 117中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、26及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 124中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)；及

J) huAb18v10 (SEQ ID NO: 118中所闡述之VH胺基酸序列以及SEQ ID NO: 25、119及27中所分別闡述之VH CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列；及SEQ ID NO: 122中所闡述之VL胺基酸序列以及SEQ ID NO: 29、30及31中所分別闡述之VL CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列)。

因此，在一個態樣中，本發明提供包含來自衍生自chAb18之人類化抗體之可變序列及/或CDR序列的抗體。在一個實施例中，本發明之特徵在於，衍生自Ab18之抗-B7-H3抗體具有經改良之特徵，例如，經改良之對經分離B7-H3蛋白之結合親和力及經改良之與B7-H3表現細胞之結合，如以下實例中所描述。此等新穎抗體在本文中被統稱為「Ab18變體抗體」。大體而言，Ab18變體抗體保留與Ab18相同之抗原決定基特異性。在各種實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合片段能夠調節B7-H3之生物功能。

在一個態樣中，本發明提供人類化抗體或其抗原結合部分，該抗體其抗原結合部分具有包括SEQ ID NO: 116、117或118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，及/或包括SEQ ID NO: 120、121、122、123或124中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 26或119中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 31中所闡述

之胺基酸序列的CDR3結構域。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 116中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對人類化抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 119中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺

基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 117中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 121中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 121中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 116中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 123中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 123中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 124中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該

抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 117中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 122中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 117中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 124中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明係針對抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括如SEQ ID NO: 118中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 122中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明提供人類化抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分具有包括SEQ ID NO: 116、117、118、146、147、148、125、126、127、131、139或141中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，及/或包括SEQ ID NO: 120、121、122、123、124、143、144、145、128、129、130、133、135或137中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明係針對本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，該抗體或其抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO:10 25或33中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 11、26、34、119、132、140或142中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 12、27或35中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 14、29、37、

134、136或138中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 7、30或38中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 15、31或39中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 1×10^{-6} M或更小之解離常數(K_D)的人類B7-H3之細胞外域(SEQ ID NO: 152)。替代地，該抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 1×10^{-6} M與約 1×10^{-11} M之間的 K_D 之人類B7-H3。在另一替代方案中，抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 1×10^{-6} M與約 1×10^{-7} M之間的 K_D 之人類B7-H3。替代地，本發明之抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 1×10^{-6} M與約 5×10^{-11} M、約 1×10^{-6} M與約 5×10^{-10} M之間的 K_D ，約 1×10^{-6} M與約 1×10^{-9} M之間的 K_D ，約 1×10^{-6} M與約 5×10^{-9} M之間的 K_D ，約 1×10^{-6} M與約 1×10^{-8} M之間的 K_D ，約 1×10^{-6} M與約 5×10^{-8} M之間的 K_D ，約 1×10^{-7} M與約 3.4×10^{-11} M之間的 K_D ，約 5.9×10^{-7} M與約 2.2×10^{-7} M之間的 K_D 之人類B7-H3。

在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 1×10^{-6} M或更小之 K_D 之人類B7-H3 (SEQ ID NO: 149)。替代地，本發明之抗體或其抗原結合部分結合至具有如藉由表面電漿子共振所測定的約 8.2×10^{-9} M與約 6.3×10^{-10} M之間的 K_D 、約 8.2×10^{-9} M與約 2.0×10^{-9} M之間的 K_D 、約 2.3×10^{-9} M與約 1.5×10^{-10} M之間的 K_D 之人類B7-H3 (SEQ ID NO: 149)。

前述內容建立根據本發明分離且包括抗原結合多肽之B7-H3結合蛋

白之新穎家族，該等抗原結合多肽包含本文提供之序列表中所列之CDR序列。

為產生並選擇相對於hB7-H3具有較佳B7-H3結合及/或中和活性的CDR，可使用此項技術中已知用於產生抗體或其抗原結合部分及評估彼等抗體之B7-H3結合及/或中和特徵的標準方法，包括(但不限於)本文中具體描述之彼等方法。

在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區。在某些實施例中，抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分包含選自由人類IgG恆定域、人類IgM恆定域、人類IgE恆定域及人類IgA恆定域組成之群的重鏈免疫球蛋白恆定域。在其他實施例中，該抗體或其抗原結合部分具有IgG1重鏈恆定區、IgG2重鏈恆定區、IgG3恆定區或IgG4重鏈恆定區。較佳地，重鏈恆定區係IgG1重鏈恆定區或IgG4重鏈恆定區。此外，抗體可包含輕鏈恆定區，即 κ 輕鏈恆定區或 λ 輕鏈恆定區。較佳地，抗體包含 κ 輕鏈恆定區。替代地，抗體部分可為例如Fab片段或單鏈Fv片段。

在某些實施例中，抗-B7-H3抗體結合部分係Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、二硫鍵連接之Fv、scFv、單域抗體或雙功能抗體。

在某些實施例中，抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。

已經描述Fc部分中用以改變抗體效應功能之胺基酸殘基置換(Winter等人，美國專利第5,648,260號及第5,624,821號，以引用之方式併入本文中)。抗體之Fc部分介導若干重要的效應功能，例如細胞介素誘導、ADCC、吞噬作用、補體依賴性細胞毒性(CDC)以及抗體及抗原-抗體複合

物之半衰期/清除率。在一些情況下，此等效應功能係治療性抗體所需的，但在其他情況下，取決於治療目的，可能為不必要的或甚至有害的。某些人類IgG同型，尤其IgG1及IgG3，分別經由結合至Fc γ R及互補C1q來介導ADCC及CDC。新生Fc受體(FcRn)係決定抗體之循環半衰期的關鍵組分。在再一實施例中，抗體恆定區(例如抗體之Fc區)中之至少一個胺基酸殘基經置換，使得抗體之效應功能改變。

本發明之一個實施例包括重組嵌合抗原受體(CAR)，其包含本文中所描述之抗體的結合區，例如huAb13v1之重鏈及/或輕鏈CDR。如本文中所描述，重組CAR可用於以與人白血球抗原(HLA)無關之方式將T細胞特異性再導向至抗原。因此，本發明之CAR可用於免疫療法以幫助工程改造人類個體之自身免疫細胞識別及進攻個體的腫瘤(參見例如，美國專利第6,410,319號、第8,389,282號、第8,822,647號、第8,906,682號、第8,911,993號、第8,916,381號、第8,975,071號，及美國專利申請公開案第US20140322275號，其中之每一者係關於CAR技術以引用之方式併入本文中)。此類型之免疫療法被稱作過繼細胞轉移(ACT)，且可用於治療有需要個體之癌症。

本發明之抗-B7-H3 CAR較佳地含有對B7-H3具有特異性之細胞外抗原結合域、用於將CAR錨定至T細胞之跨膜結構域及一或多個細胞內信號傳導結構域。在本發明之一個實施例中，CAR包括包含選自由以下組成之群之蛋白質之跨膜結構域的跨膜結構域：T細胞受體之 α 、 β 或 ζ 鏈，CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在本發明之一個實施例中，CAR包含共刺激結構域，例如包含選自由OX40、CD2、

CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278) 及4-1BB(CD137)組成之群之蛋白質之功能性信號傳導結構域的共刺激結構域。在本發明之某些實施例中，CAR包含scFv，其包含：本文中所描述之例如來自huAb13v1抗體之CDR或可變區的CDR或可變區、跨膜結構域、共刺激結構域(例如，來自CD28或4-1BB之功能性信號傳導結構域)及包含來自CD3之功能性信號傳導結構域(例如，CD3- ζ)的信號傳導結構域。

在某些實施例中，本發明包括包含CAR之T細胞(亦被稱作CAR T細胞)，該CAR包含本文中所描述之抗體或本文中所描述之scFv的抗原結合區(例如CDR)。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 10、25或33中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域；包含如SEQ ID NO: 11、26、34、119、132、140或142中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 12、27或35中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 14、29、37、134、136或138中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域；包含如SEQ ID NO: 7、30或38中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 15、31或39中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 11中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之

胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 132中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID

NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 134中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 142中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 138中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列的CDR3。在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如

SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 26或119中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含：包含如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1結構域、包含如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2結構域及包含如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3結構域。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

在本發明之某些實施例中，CAR包含重鏈可變域區域，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 25中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 119中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的CDR3；及輕鏈可變區，其包括(a)具有如SEQ ID NO: 29中所闡述之胺基酸序列的CDR1、(b)具有如SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列的CDR2及(c)具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的CDR3。

本發明之一個實施例包括一種經標記抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分，其中該抗體經衍生化或連接至一或多種功能分子(例如，另一種肽或蛋白質)。舉例而言，經標記抗體可藉由將本發明之抗體或抗體部分(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或以另外方式)功能性連接至一或多個其他分子實體，諸如另一抗體(例如，雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測藥劑、藥學藥劑、可介導抗體或抗體部分與另一分子之締合的蛋白質或肽(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標記)及/或細胞毒性劑或治療劑來衍生化，該細胞毒性劑或治療劑選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、化學保護劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏性治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑、放射增敏劑及其組合。

可用於使抗體或其抗體部分衍生化的可偵測藥劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測試劑包括螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素及其類似者。亦可用可偵測酶(諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶及其類似者)來使抗體衍生化。當抗體用可偵測酶衍生化時，其係藉由添加酶用以產生可偵測反應產物之其他藥劑來偵測。舉例而言，當可偵測藥劑辣根過氧化酶存在時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺產生可偵測的著色反應產物。抗體亦可用生物素衍生化，且經由抗生素蛋白結合或抗生蛋白鏈菌素結合之間接量測來偵測。

在一個實施例中，本發明之抗體結合至顯影劑。可用於本文中所描述之組合物及方法中的顯影劑之實例包括(但不限於)放射性標記(例如銨)、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記及生物素。

在一個實施例中，抗體或ADC連接至放射性標記，諸如(但不限於)銦(^{111}In)。 ^{111}In 銦可用於標記本文中所描述之用於鑑別B7-H3陽性腫瘤的抗體及ADC。在某一實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體(或ADC)係經由雙功能螯合劑用 ^{111}I 標記，該雙功能螯合劑係雙功能環己基二伸乙三胺五乙酸(DTPA)螯合劑(參見美國專利第5,124,471號、第5,434,287號及第5,286,850號，其中之每一者以引用之方式併入本文中)。

本發明之另一實施例提供糖基化結合蛋白，其中抗-B7-H3抗體或其抗原結合部分包含一或多個碳水化合物殘基。新生活體內蛋白質產生可經歷被稱為轉譯後修飾之進一步加工。特定而言，可以酶促方式(被稱為糖基化之程序)添加糖(糖基)殘基。負載共價連接之寡醣側鏈之所得蛋白質被稱為糖基化蛋白質或糖蛋白。抗體係在Fc結構域以及可變域中具有一或多個碳水化合物殘基的糖蛋白。Fc結構域中之碳水化合物殘基對Fc結構域之效應功能具有重要影響，對抗體之抗原結合或半衰期影響極小(R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* 21 (2005), 第11至16頁)。相比之下，可變域之糖基化可對抗體之抗原結合活性產生影響。可變域中之糖基化可能由於位阻而可對抗體結合親和力產生負面影響(Co, M.S.等人, *Mol. Immunol.* (1993) 30:1361- 1367)，或引起對抗原之親和力增強(Wallick, S.C.等人, *Exp. Med.* (1988) 168:1099-1109；Wright, A.等人, *EMBO J.* (1991) 10:2717-2723)。

本發明之一個態樣係針對產生糖基化位點突變體，其中結合蛋白之O連接或N連接糖基化位點已發生突變。熟習此項技術者可使用標準熟知技術產生此類突變體。保留生物活性但具有增加或減小之結合活性的糖基化位點突變體係本發明之另一目的。

在再一實施例中，修飾本發明之抗-B7-H3抗體或抗原結合部分之糖基化。舉例而言，可製得非糖基化抗體(亦即，抗體缺乏糖基化)。糖基化可經改變以例如增加抗體對抗原之親和力。此類碳水化合物修飾可藉由例如改變抗體序列內之一或多個糖基化位點來完成。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，使得去除一或多個可變區糖基化位點，從而去除彼位點處之糖基化。此類非糖基化可增加抗體對抗原之親和力。此類方法進一步詳細描述於PCT公開案WO2003016466A2及美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

另外或替代地，可製得具有改變之糖基化類型的本發明之經修飾抗-B7-H3抗體，諸如具有減少量之海藻糖基殘基之低海藻糖基化抗體或具有增加之二等分GlcNAc結構之抗體。已證明此類改變之糖基化模式會提高抗體之ADCC能力。此類碳水化合物修飾可藉由例如在糖基化機制改變之宿主細胞中表現抗體來實現。具有改變之糖基化機制的細胞在此項技術中已有描述且可用作表現本發明之重組抗體以藉此產生糖基化改變之抗體的宿主細胞。參見例如Shields, R. L.等人 (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740；Umana等人 (1999) *Nat. Biotech.* 17:176-1以及歐洲專利第EP 1,176,195號；PCT公開案WO 03/035835；WO 99/54342 80，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

蛋白質糖基化取決於所關注之蛋白質之胺基酸序列以及表現蛋白質之宿主細胞。不同生物體可產生不同糖基化酶(例如，糖基轉移酶及糖苷酶)，且具有不同的可用受質(核苷酸糖)。歸因於此類因素，蛋白質糖基化模式及糖基殘基之組成可視表現特定蛋白質之宿主系統而不同。可用於本發明中之糖基殘基可包括(但不限於)葡萄糖、半乳糖、甘露糖、海藻糖、

n-乙醯基葡萄糖胺及唾液酸。較佳地，該糖基化結合蛋白包含糖基殘基以使得糖基化模式係人類的。

不同的蛋白質糖基化可引起不同蛋白質特徵。舉例而言，相較於在諸如CHO細胞株之哺乳動物細胞中表現之相同蛋白質的功效，在諸如酵母之微生物宿主中產生且利用酵母內源性路徑糖基化的治療蛋白之功效可能降低。此類糖蛋白亦可在人類中具有免疫原性且在投予後顯示減少的活體內半衰期。人類及其他動物中之特異性受體可識別特異性糖基殘基且促進自血流中快速清除蛋白質。其他不良影響可包括在蛋白質摺疊、溶解度、對蛋白酶之易感性、移行、轉運、區室化、分泌、由其他蛋白質或因子識別、抗原性或過敏原性方面之改變。因此，醫師可能偏愛具有特定組成及糖基化模式之治療蛋白，例如與在人類細胞中或在預期個體動物之物種特異性細胞中產生的糖基化組成及模式一致或至少類似的糖基化組成及模式。

表現不同於宿主細胞之糖基化蛋白質的糖基化蛋白質可藉由對宿主細胞進行基因修飾以表現異源糖基化酶來達成。使用重組技術，從業者可產生展現人類蛋白質糖基化之抗體或其抗原結合部分。舉例而言，已對酵母菌株進行基因修飾以表現非天然存在之糖基化酶，使得在此等酵母菌株中產生之糖基化蛋白質(糖蛋白)展現與動物細胞，尤其係人類細胞之蛋白質糖基化一致的蛋白質糖基化(美國專利公開案第20040018590號及第20020137134號及PCT公開案WO2005100584 A2)。

可藉由多種技術中之任一者產生抗體。舉例而言，自宿主細胞表現，其中編碼重鏈及輕鏈之一或多個表現載體藉由標準技術轉染至宿主細胞。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋常用於將外源性DNA引入至原核

或真核宿主細胞中的各種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-聚葡萄糖轉染及其類似技術。儘管有可能在原核或真核宿主細胞中表現抗體，但較佳在真核細胞中且最佳在哺乳動物宿主細胞中表現抗體，因為此類真核細胞(且尤其係哺乳動物細胞)比原核細胞更可能組裝及分泌經適當摺疊且具免疫活性之抗體。

用於表現本發明之重組抗體的較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞) (包括在Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中所描述之dhfr-CHO細胞，其與(例如)如R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所描述之DHFR可選標誌物一起使用)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入至哺乳動物宿主細胞中時，抗體係藉由培養宿主細胞持續足以允許抗體在宿主細胞中表現或更佳地將抗體分泌至生長宿主細胞之培養基中之時間段來產生。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

宿主細胞亦可用於產生功能性抗體片段，諸如Fab片段或scFv分子。咸欲理解，以上程序之變化在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要用編碼本發明之抗體之輕鏈及/或重鏈之功能片段的DNA轉染宿主細胞。亦可使用重組DNA技術來移除一些或所有並不需要結合至所關注之抗原的編碼輕鏈及重鏈中之任一者或兩者之DNA。本發明之抗體亦涵蓋自此類截短之DNA分子表現之分子。此外，可藉由標準化學交聯方法使本發明之抗體與第二抗體交聯而產生雙功能抗體，其中一條重鏈及一條輕鏈為本發明之抗體且另一條重鏈及輕鏈對除所關注之抗原以外的抗原具有特異性。

在用於抗體或其抗原結合部分之重組表現的較佳系統中，藉由磷酸

鈣調節之轉染將編碼抗體重鏈及抗體輕鏈兩者之重組表現載體引入至 dhfr-CHO細胞中。在重組表現載體內，將抗體重鏈及輕鏈基因各自可操作地連接至CMV強化子/AdMLP啟動子調控元件以驅動高水準基因轉錄。重組表現載體亦攜帶DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增來選擇已經載體轉染之CHO細胞。培養所選轉型體宿主細胞以允許表現抗體重鏈及輕鏈，且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉型體、培養宿主細胞及自培養基回收抗體。再者，本發明提供一種藉由在適合培養基中培養宿主細胞直至合成重組抗體來合成本發明之重組抗體的方法。本發明之重組抗體可使用對應於本文中所揭示之胺基酸序列的核酸分子產生。該方法可進一步包含自培養基分離重組抗體。

III. 抗-B7-H3抗體藥物結合物(ADC)

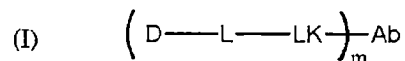
本文中所描述之抗-B7-H3抗體可結合至藥物部分以形成抗-B7-H3抗體藥物結合物(ADC)。歸因於ADC選擇性地將一或多個藥物部分遞送至標靶組織，諸如腫瘤相關抗原(例如表現腫瘤之B7-H3)之能力，抗體-藥物結合物(ADC)可增強抗體在治療疾病，例如癌症中的治療功效。因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療用途，例如治療癌症的抗-B7-H3 ADC。

本發明之抗-B7-H3 ADC包含抗-B7-H3抗體，亦即，特異性結合至B7-H3、連接至一或多個藥物部分之抗體。ADC之特異性由抗體(亦即，抗-B7-H3)之特異性定義。在一個實施例中，抗-B7-H3抗體連接至一或多個細胞毒性藥物，其內部地遞送至轉型之表現B7-H3的癌細胞。

可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中的藥物之實例以及可用於結合抗體

與一或多種藥物之連接子提供於下。術語「藥物」、「藥物」及「藥物部分」在本文中可互換使用。術語「連接」及「結合」在本文中亦可互換使用且指示該抗體及部分係共價連接。

在一些實施例中，ADC具有下式(式I)：



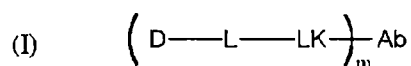
其中Ab為抗體，例如抗-B7-H3抗體huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6，且(L)為連接子，(D)為藥物，且LK表示將連接子L連接至抗體Ab之共價鍵；且m為介於1至20範圍內之整數。D為對靶細胞(例如，表現B7-H3之細胞)具有例如細胞生長抑制、細胞毒性或其他治療活性之藥物部分。在一些實施例中，m介於1至8、1至7、1至6、2至6、1至5、1至4、1至3、1至2、1.5至8、1.5至7、1.5至6、1.5至5、1.5至4、2至6、1至5、1至4、1至3、1至2或2至4之範圍內。ADC之DAR等效於式I中指代之「m」。在一個實施例中，ADC具有式Ab-(LK-L-D)_m，其中Ab為抗-B7-H3抗體，例如huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6；L為連接子；D為藥物，例如Bcl-xL抑制劑或奧瑞他汀(諸如MMAF或MMAE)；且m為2至4(等於2至4個DAR)。以下描述關於可用於本發明之ADC中之藥物(式I之D)及連接子(式I之L)的額外細節以及替代性ADC結構。

III.A. 抗-B7-H3 ADC：Bcl-xL抑制劑、連接子、合成子及製備其之方法

失調之細胞凋亡路徑亦已牽涉到癌症之病理中。惡性癌症疾病之起始涉及到細胞凋亡下調(且更特定言之Bcl-2家族蛋白質)的推論揭露一種靶向此種仍難以治療之疾病的新穎方式。研究顯示，例如抗細胞凋亡蛋白質(Bcl 2及Bcl-xL)在許多癌細胞類型中過度表現。參見Zhang, 2002, Nature Reviews/Drug Discovery 1:101；Kirkin等人, 2004, Biochimica

Biophysica Acta 1644:229-249；及Amundson等 人，2000，Cancer Research 60:6101-6110。此失調之影響係改變之細胞存活期，否則該等細胞在正常情況下將經歷細胞凋亡。此等與不受調控之增殖相關聯之缺陷重複發生被視為癌症進化之起始點。

本發明之態樣係關於包含經由連接子結合至藥物之抗-hB7-H3抗體的抗-hB7-H3 ADC，其中該藥物為Bcl-xL抑制劑。在具體實施例中，ADC係根據以下結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Ab表示抗-hB7-H3抗體，D表示Bcl-xL抑制劑藥物(亦即，如下所示之式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)之化合物)，L表示連接子，LK表示將連接子(L)連接至抗-hB7-H3抗體(Ab)之共價鍵，且m表示連接至抗體之D-L-LK單元，m為介於1至20範圍內之整數。在某些實施例中，m為2、3或4。在一些實施例中，m介於1至8、1至7、1至6、2至6、1至5、1至4、2至4、1至3、1至2之範圍內或為1。



以下更詳細地描述各種Bcl-xL抑制劑本身之具體實施例，及各種Bcl-xL抑制劑(D)、連接子(L)及可包含本文中所描述之ADC的抗-B7-H3抗體(Ab)，以及連接至ADC之Bcl-xL抑制劑之數量。

可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中之Bcl-xL抑制劑之實例以及可用於結合抗體與一或多種Bcl-xL抑制劑之連接子提供於下。術語「連接」及「結合」在本文中亦可互換使用且指示該抗體及部分係共價連接。

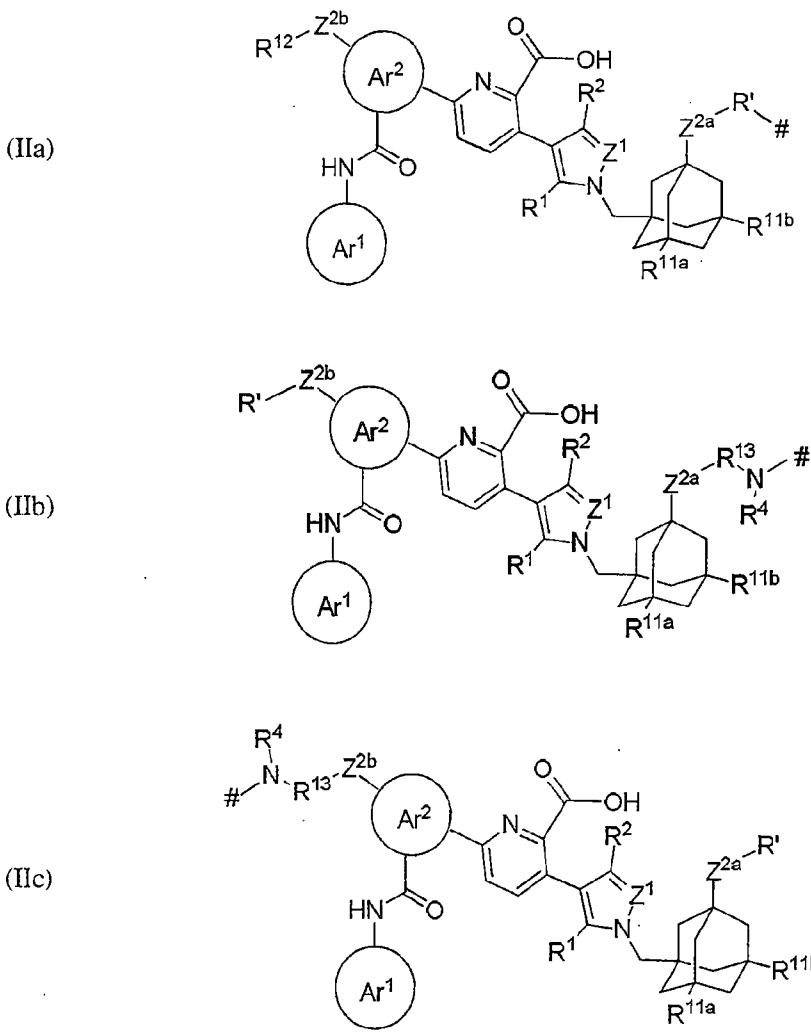
III.A.1. Bcl-xL抑制劑

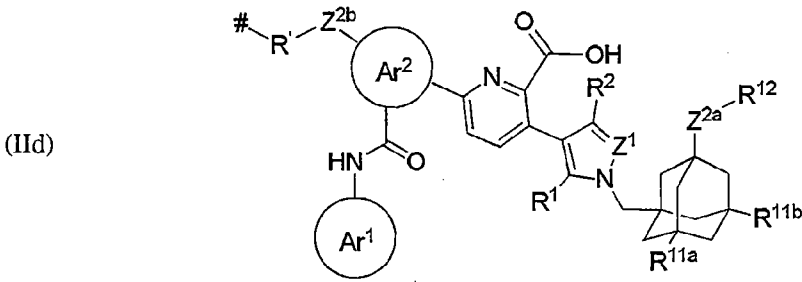
本發明之一個態樣係關於具有低細胞滲透性之Bcl-xL抑制劑。該等化合物一般本質上為雜環的且包括賦予該等化合物高水溶性及低細胞滲透

性的一或多個增溶基團。增溶基團通常係能夠氫結合、形成偶極子-偶極子相互作用的基團，及/或包括含有1至30個單元之聚乙二醇聚合物、一或多種多元醇、一或多種鹽或在生理pH下帶電荷之一或多個基團的基團。

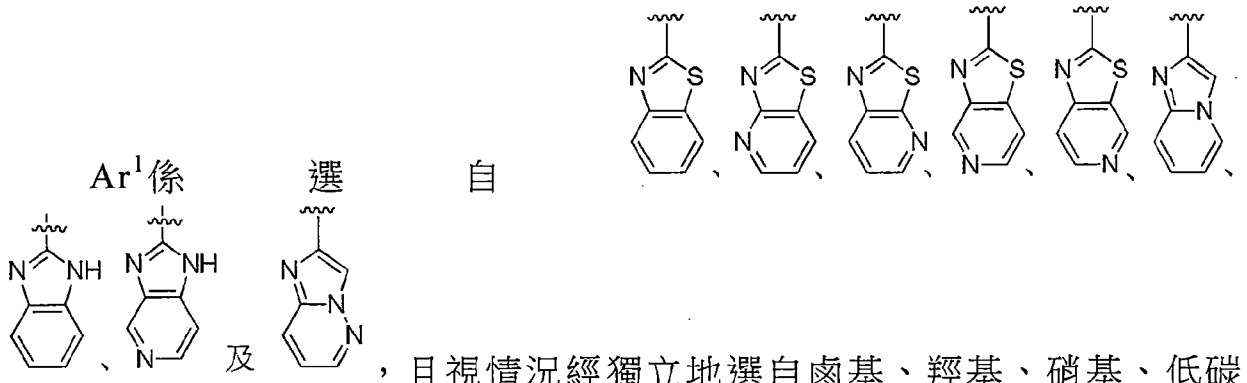
Bcl-xL抑制劑可在本文中所描述之各種方法中用作化合物或鹽本身，或可包括作為ADC之組分部分。

可以非結合形式使用或可包括作為ADC之部分的Bcl-xL抑制劑之具體實施例包括根據結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之化合物。在本發明中，當Bcl-xL抑制劑包括為ADC之部分時，以下結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)中所示之#表示與連接子之連接點，由此指示其呈單價基團形式。

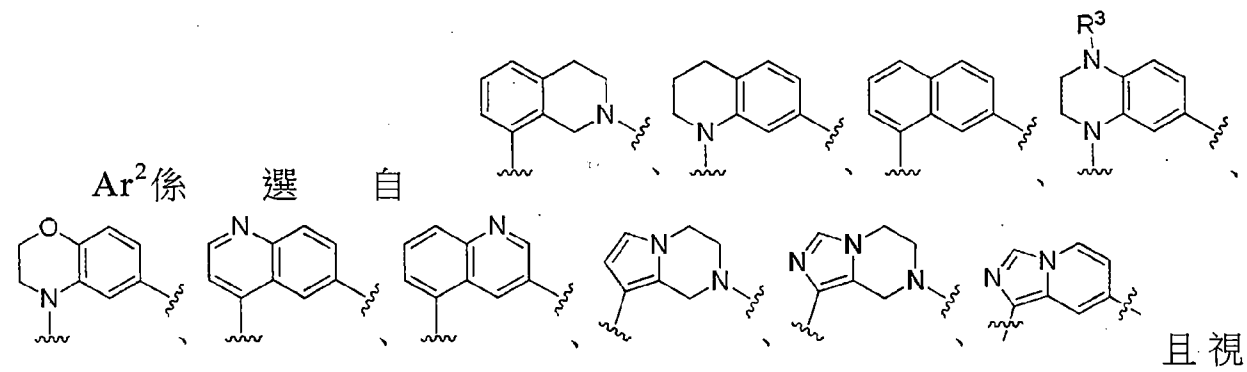




或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



，且視情況經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代；



且視情況經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代，其中R¹²-Z^{2b}-、R¹-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R¹-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²；

Z¹係選自N、CH、C-鹵基、C-CH₃及C-CN；

Z^{2a}及Z^{2b}各自彼此獨立地選自一鍵、NR⁶、CR^{6a}R^{6b}、O、S、S(O)、

$S(O)_2$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NR^{6a}C(O)NR^{6b}-$ 及 $-NR^6C(O)O-$ ；

R' 為在一或多個碳處獨立地經取代之伸烷基、伸雜烷基、伸環烷基、伸雜環基、芳基或雜芳基，或具有含有選自多元醇、含有4至30個乙二醇單元之聚乙二醇、鹽及在生理pH下帶電荷之基團及其組合的基團之增溶部分的雜原子，其中在連接至 R' 之情況下，#在能夠經取代之任何 R' 原子處連接至 R' ；

R^1 係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基、乙基及氰基；

R^2 係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基及氰基；

R^3 係選自氫、甲基、乙基、鹵甲基及鹵乙基；

R^4 係選自氫、低碳烷基及低碳雜烷基，或係與 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環；

R^6 、 R^{6a} 及 R^{6b} 各自彼此獨立地選自氫、視情況經取代之低碳烷基、視情況經取代之低碳雜烷基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環基，或與來自 R^4 之原子及來自 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環；

R^{11a} 及 R^{11b} 各自彼此獨立地選自氫、鹵基、甲基、乙基、鹵甲基、羥基、甲氧基、CN及SCH₃；

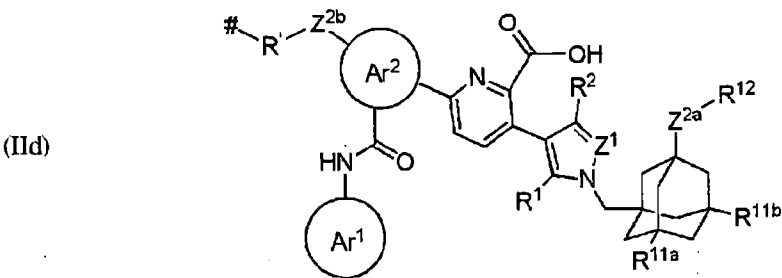
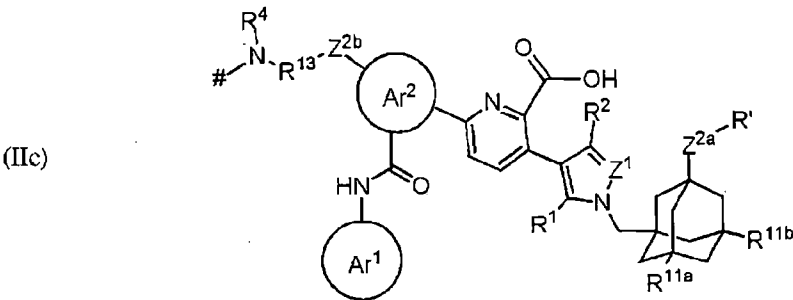
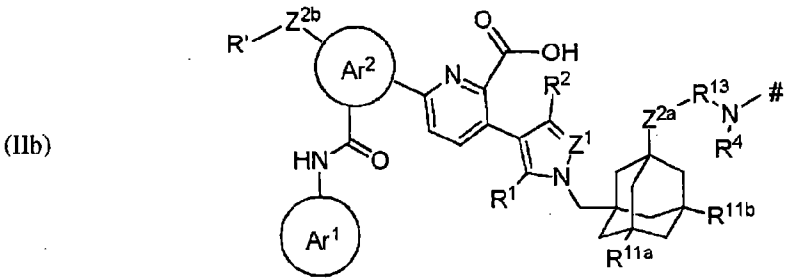
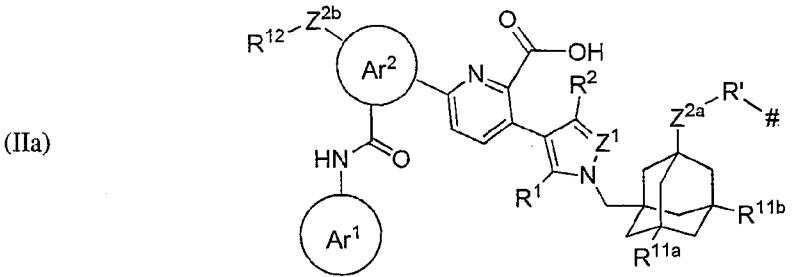
R^{12} 視情況為 R' 或係選自氫、鹵基、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之環烷基；

R^{13} 係選自視情況經取代之C₁₋₈伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸雜環基及視情況經取代之伸環烷基；且

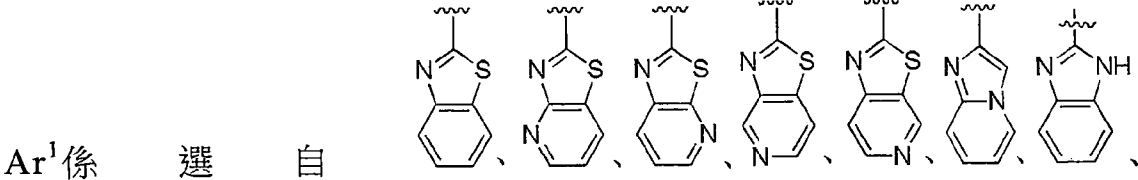
#表示與連接子L之連接點。

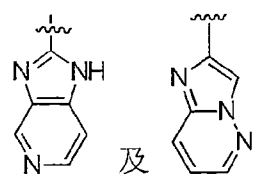
可以非結合形式使用或可包括為ADC之部分的Bcl-xL抑制劑之一個

實施例包括根據結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)之化合物：

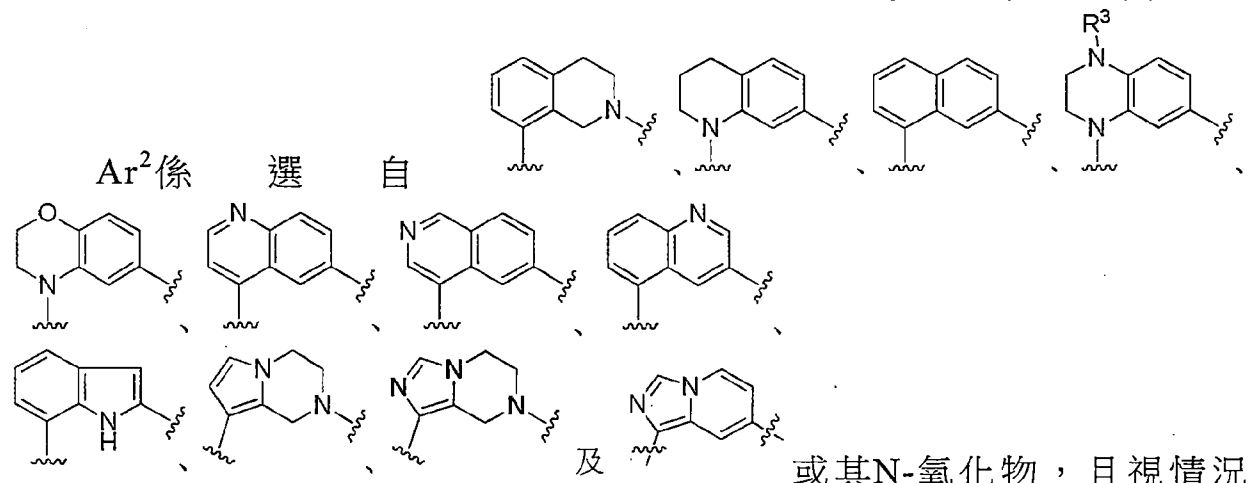


或其醫藥學上可接受之鹽，其中：





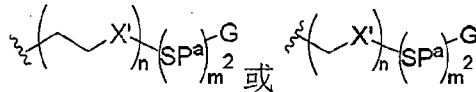
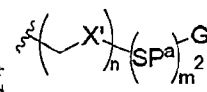
且視情況經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代；



經獨立地選自鹵基、羥基、硝基、低碳烷基、低碳雜烷基、C₁₋₄烷氧基、胺基、氰基及鹵甲基之一或多個取代基取代，其中R¹²-Z^{2b}-、R'-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R'-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²；

Z¹係選自N、CH、C-鹵基、C-CH₃及C-CN；

Z^{2a}及Z^{2b}各自彼此獨立地選自一鍵、NR⁶、CR^{6a}R^{6b}、O、S、S(O)、S(O)₂、-NR⁶C(O)-、-NR^{6a}C(O)NR^{6b}-及-NR⁶C(O)O-；

R'為  或 ，其中在連接至R'之情況下，#在能夠經取代之任何R'原子處連接至R'；

X'在每次出現時選自-N(R¹⁰)-、-N(R¹⁰)C(O)-、-N(R¹⁰)S(O)₂-、-S(O)₂N(R¹⁰)-及-O-；

n係選自0至3；

R¹⁰在每次出現時獨立地選自氫、低碳烷基、雜環、胺基烷基、G-烷

基及 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH_2$ ；

G在每次出現時獨立地選自多元醇、具有4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽及在生理pH下帶電荷的部分；

SP^a 在每次出現時獨立地選自氧、 $-S(O)_2N(H)-$ 、 $-N(H)S(O)_2-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、伸芳基、伸雜環基及視情況經取代之亞甲基；其中亞甲基視情況經 $-NH(CH_2)_2G$ 、 NH_2 、 C_{1-8} 烷基及羰基中之一或多者取代；

m^2 係選自0至12；

R^1 係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基、乙基及氰基；

R^2 係選自氫、甲基、鹵基、鹵甲基及氰基；

R^3 係選自氫、甲基、乙基、鹵甲基及鹵乙基；

R^4 係選自氫、低碳烷基及低碳雜烷基，或係與 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環；

R^6 、 R^{6a} 及 R^{6b} 各自彼此獨立地選自氫、視情況經取代之低碳烷基、視情況經取代之低碳雜烷基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環基，或與來自 R^4 之原子及來自 R^{13} 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環；

R^{11a} 及 R^{11b} 各自彼此獨立地選自氫、鹵基、甲基、乙基、鹵甲基、羥基、甲氧基、CN及SCH₃；

R^{12} 視情況為 R' 或係選自氫、鹵基、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之環烷基；

R^{13} 係選自視情況經取代之 C_{1-8} 伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸雜環基及視情況經取代之伸環烷基；且

n係選自1至3；

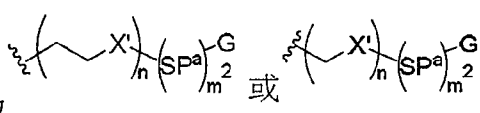
R¹⁰在每次出現時獨立地選自氫、烷基、雜環、胺基烷基、G-烷基、雜環及-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH₂；

G在每次出現時獨立地選自多元醇、具有4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇(在本文中被稱作PEG4-30)、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

SP^a在每次出現時獨立地選自氧、磺胺、伸芳基、伸雜環基及視情況經取代之亞甲基；其中亞甲基視情況經-NH(CH₂)₂G、胺及羰基中之一或多者取代；且

m²係選自0至6，

其中在R'之可取代氮原子處連接至連接子或氫原子的R'中存在至少一個可取代氮。

在某些實施例中，R'為  ；

X'在每次出現時選自-N(R¹⁰)-、-N(R¹⁰)C(O)-、-N(R¹⁰)S(O)₂-、-S(O)₂N(R¹⁰)-及-O-；

n係選自0至3；

R¹⁰在每次出現時獨立地選自氫、烷基、雜環、胺基烷基、G-烷基、雜環及-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH₂；

G在每次出現時獨立地選自多元醇、具有4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽及在生理pH下帶電荷的部分；

SP^a在每次出現時獨立地選自氧-S(O)₂N(H)-、-N(H)S(O)₂-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)-、伸芳基、伸雜環基及視情況經取代之亞甲基；其中亞甲基視情況經-NH(CH₂)₂G、胺、烷基及羰基中之一或多者取代；

m^2 係選自0至12，且

連接至R'之#在能夠經取代之任何R'原子處連接至R'。

在某些實施例中，G在每次出現時為鹽或在生理pH下帶電荷之部分。

在某些實施例中，G在每次出現時為羧酸鹽、磺酸鹽、磷酸鹽或銨鹽。

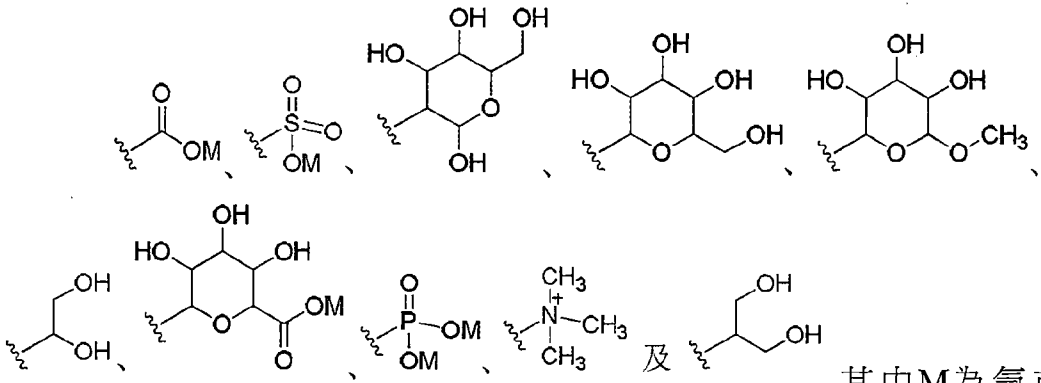
在某些實施例中，G在每次出現時為在生理pH下帶電荷之部分，該部分選自由羧酸酯、磺酸酯、磷酸酯及胺組成之群。

在某些實施例中，G在每次出現時為含有聚乙二醇或多元醇的部分，該聚乙二醇具有4個與30個之間的重複單元。

在某些實施例中，多元醇為糖。

在某些實施例中，式(IIa)或(IId)之R'包括適用於連接至連接子之至少一個可取代氫。

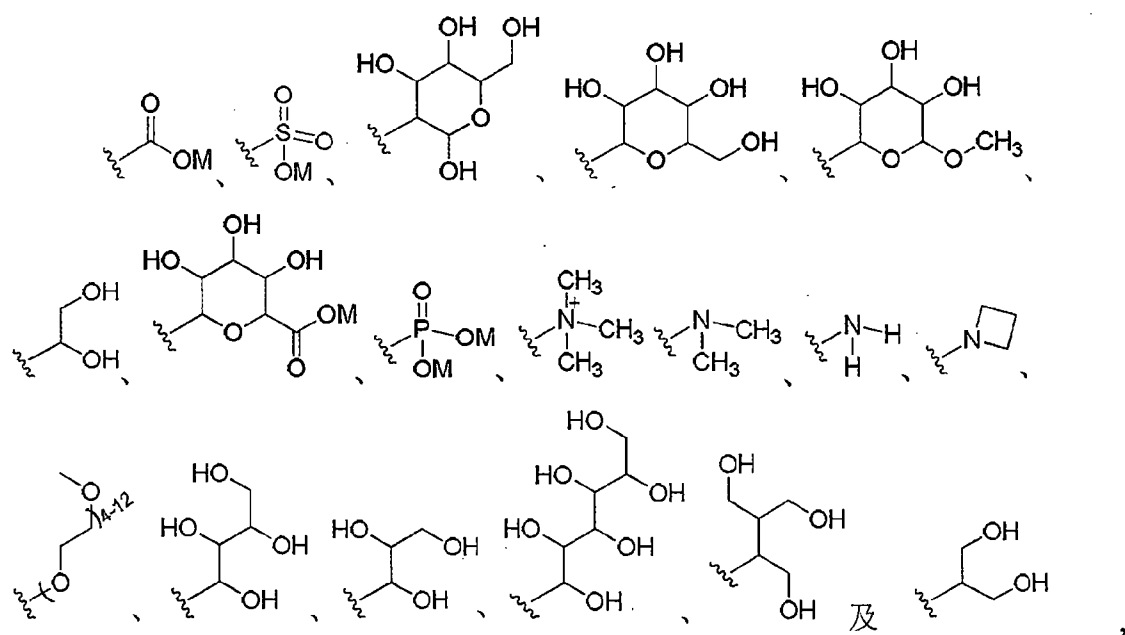
在某些實施例中，G在每次出現時獨立地選自：



其中M為氫或帶正電之

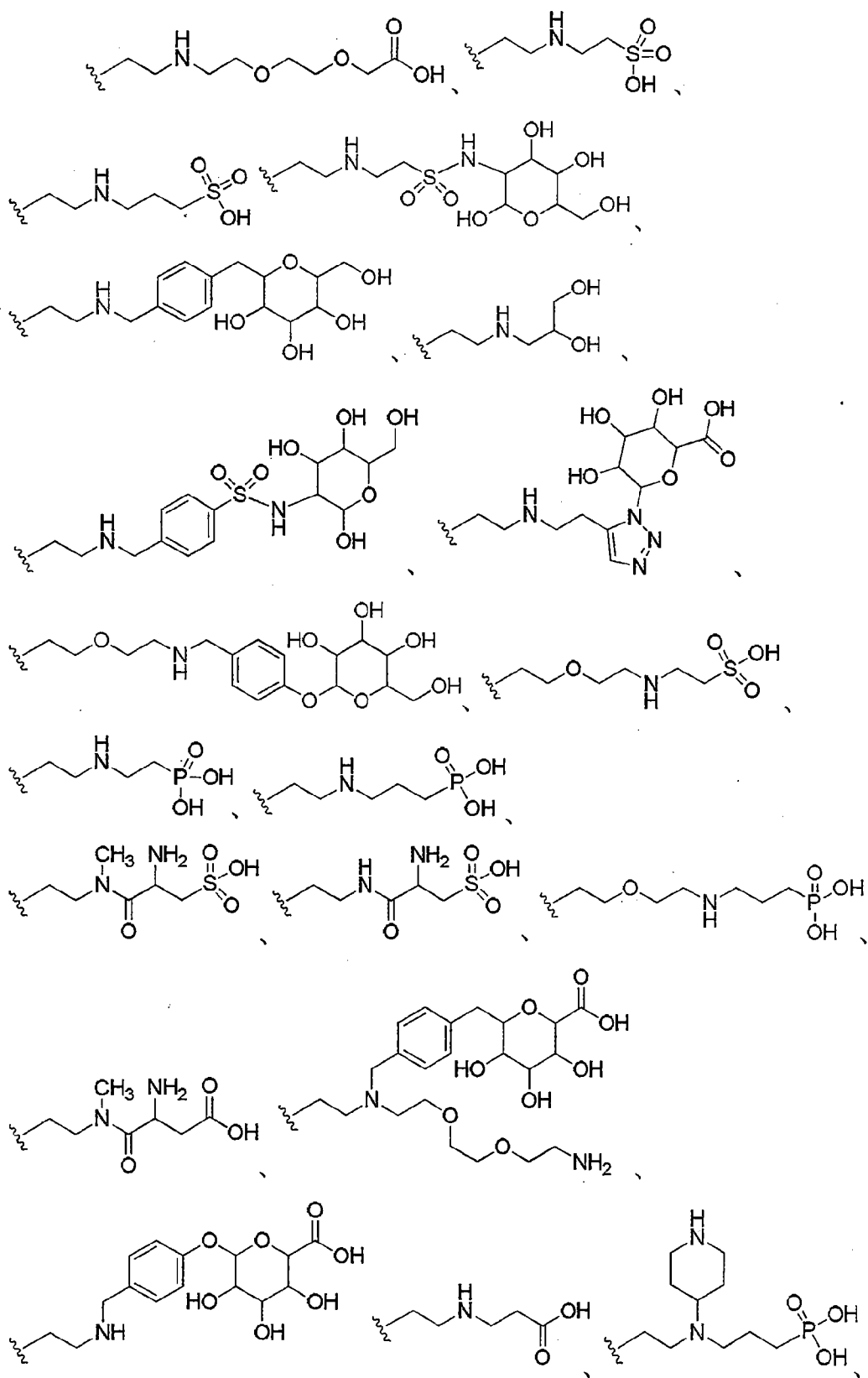
相對離子。在某些實施例中，M為Na⁺、K⁺或Li⁺。在某些實施例中，M為氫。在具體實施例中，G為SO₃H。

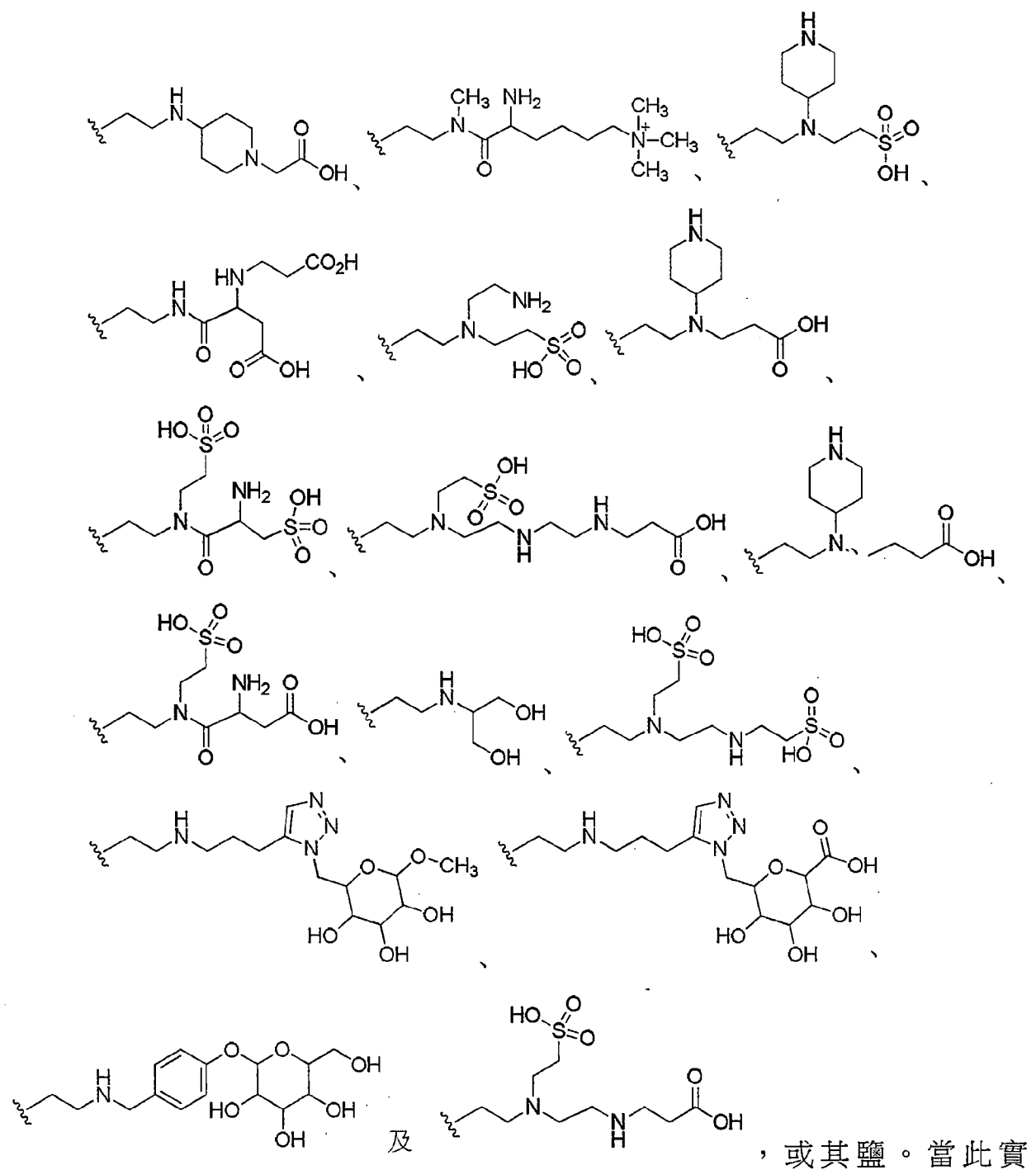
在某些實施例中，G在每次出現時獨立地選自：



其中M為氫或帶正電之相對離子。在某些實施例中，M為氫。在具體實施例中，G為 SO_3H 。

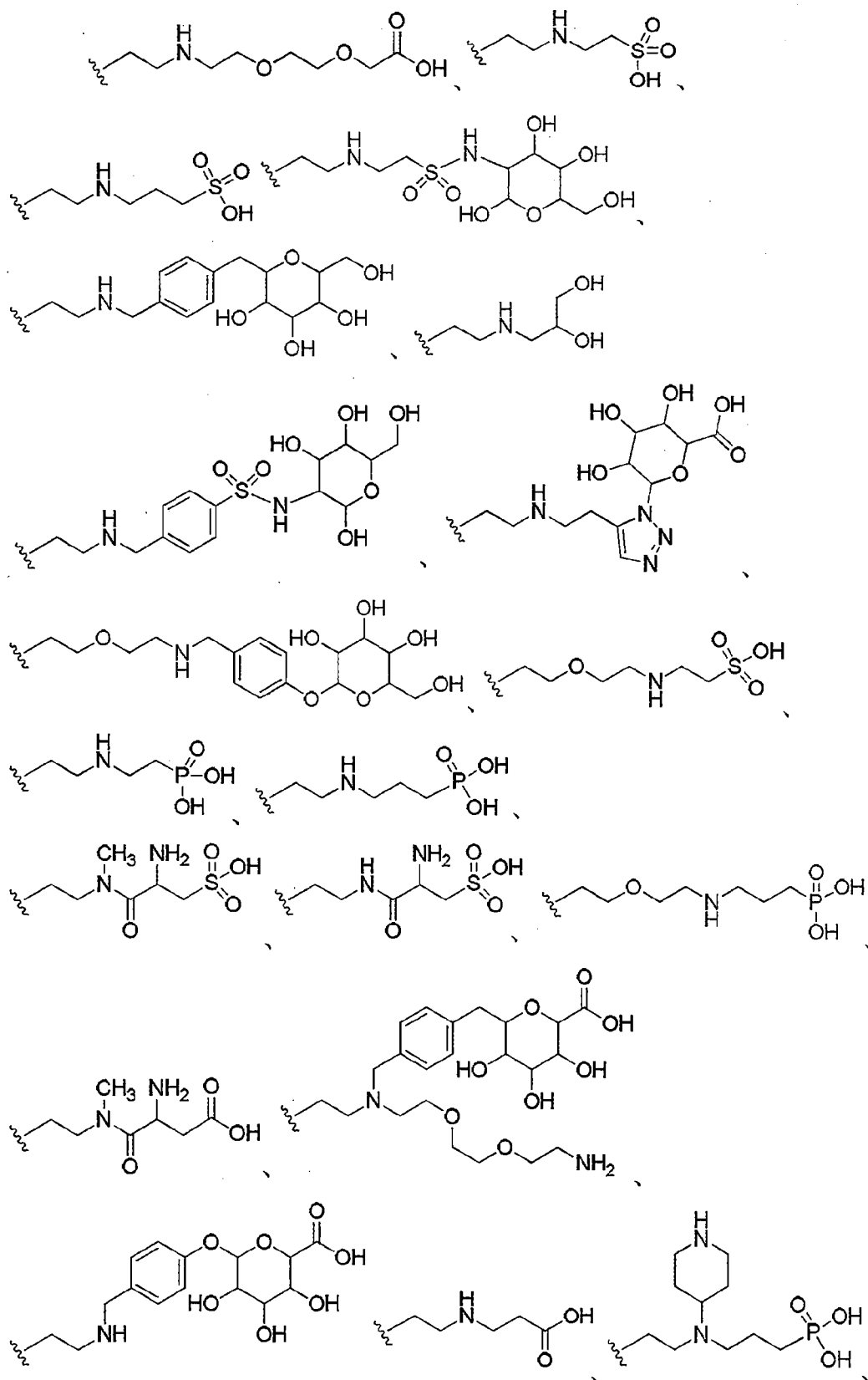
在某些實施例中，R'係選自：

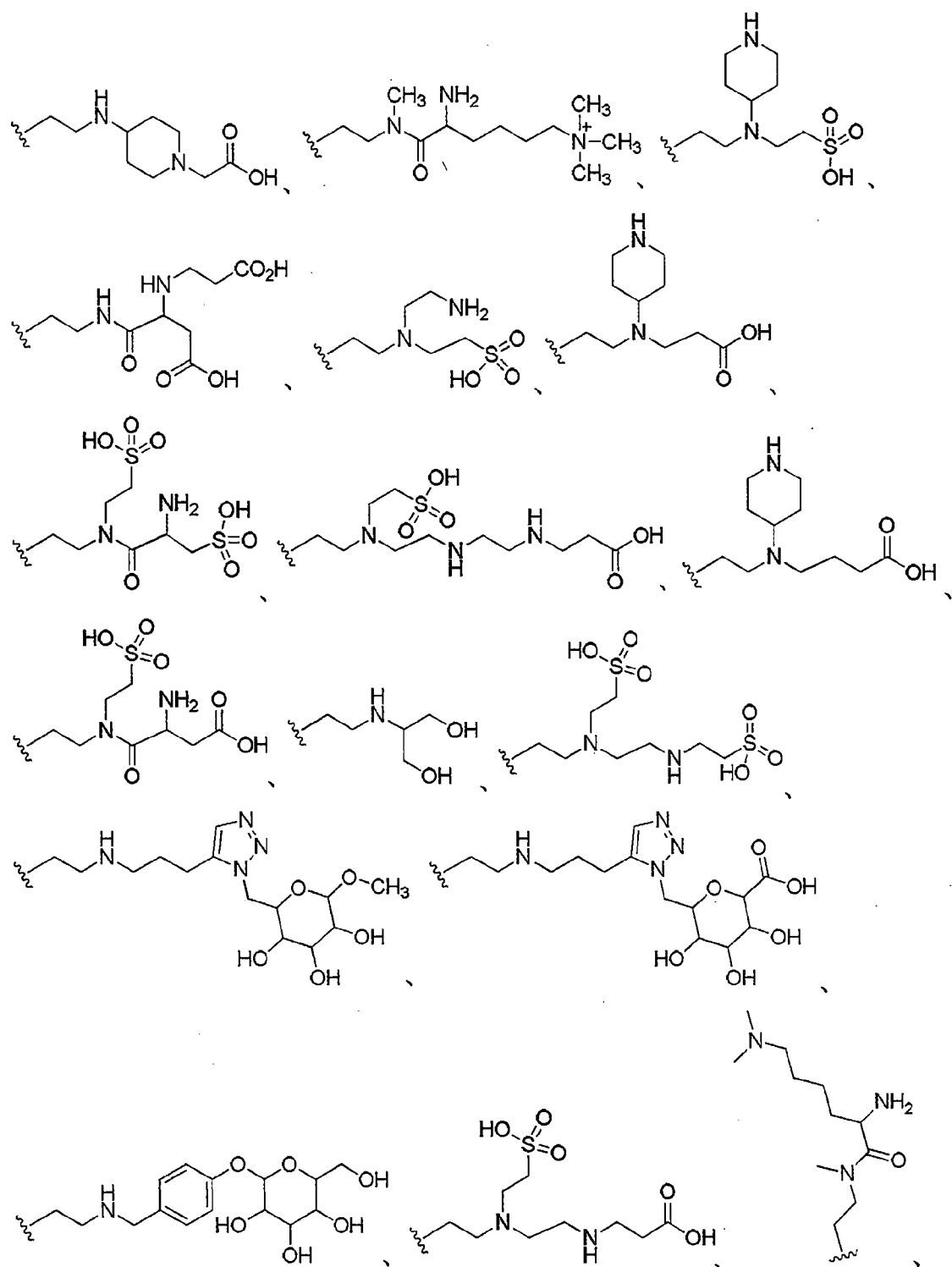


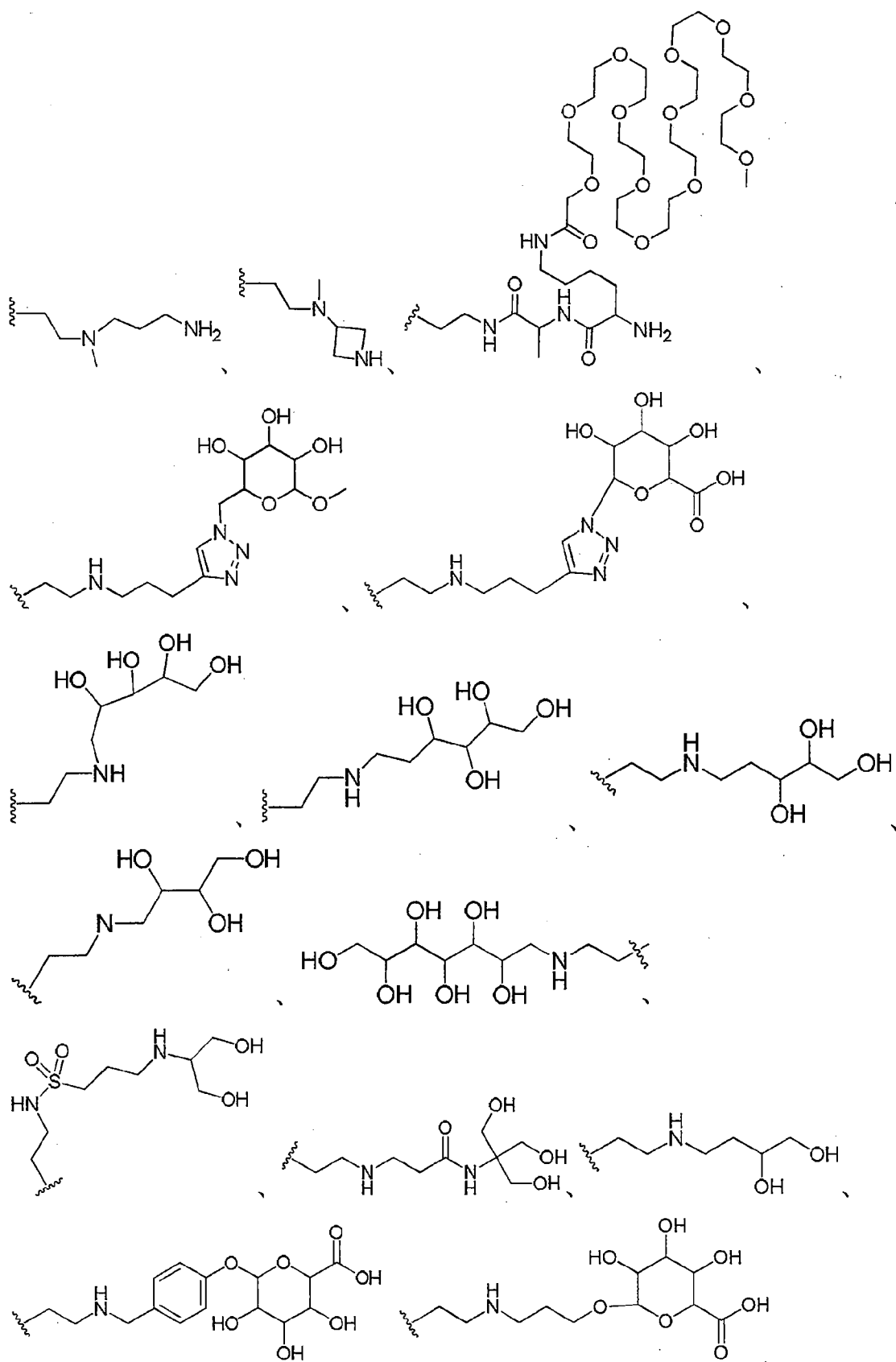


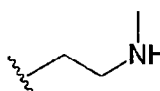
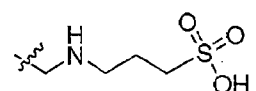
施例之Bcl-xL抑制劑包括於ADC中時，ADC之連接子連接至可利用之一級或二級胺基之氮原子。

在某些實施例中，R'係選自：

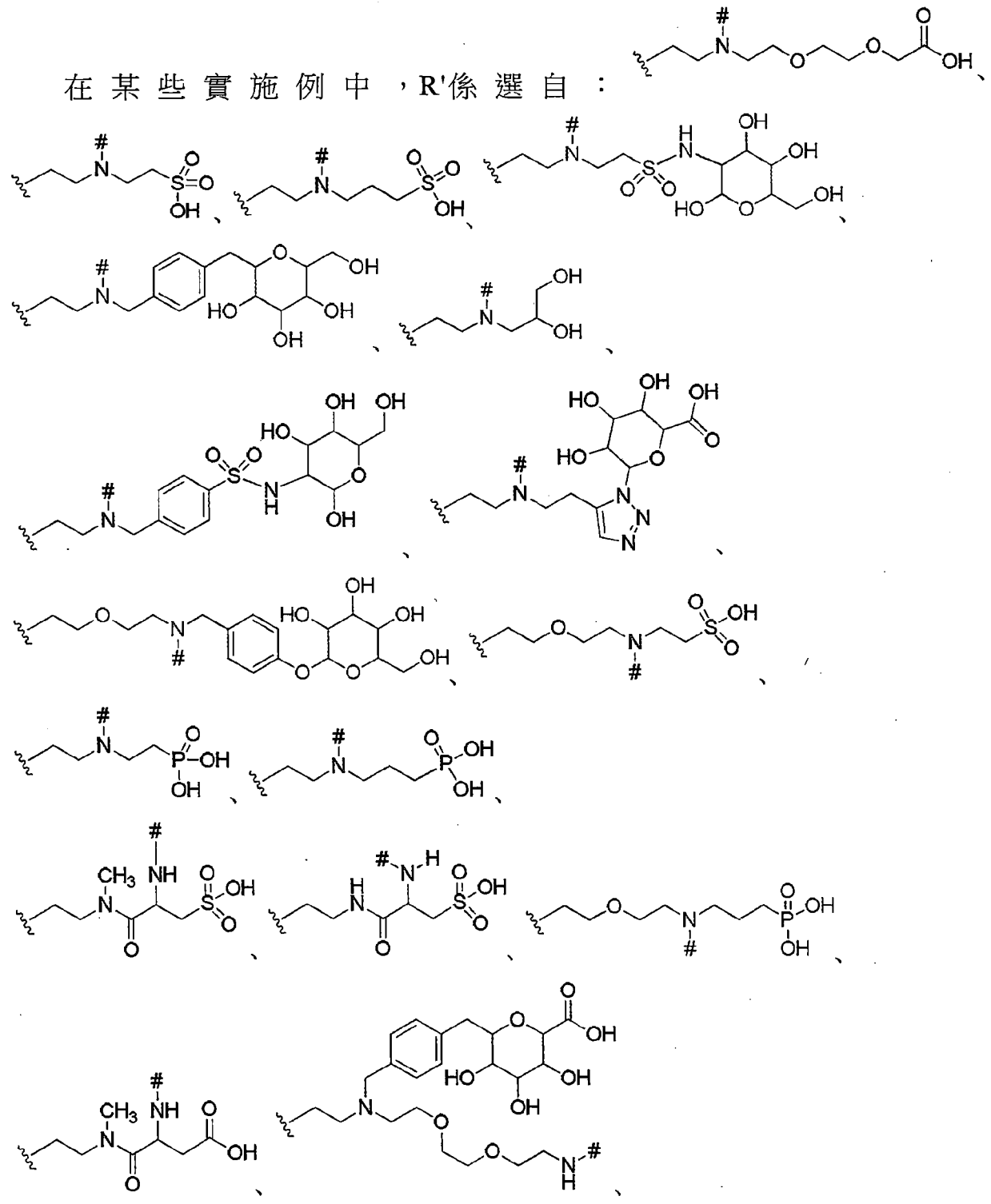


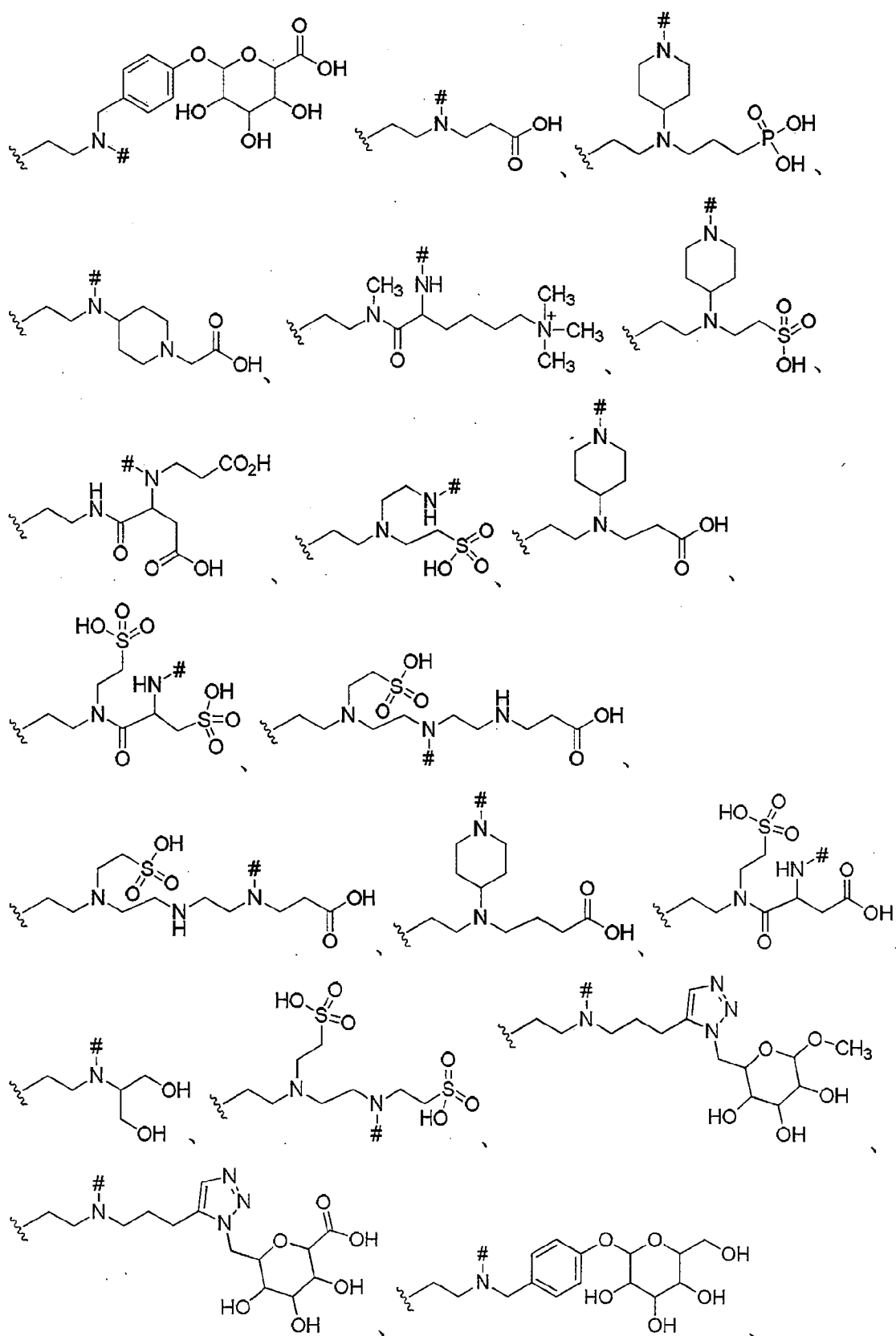


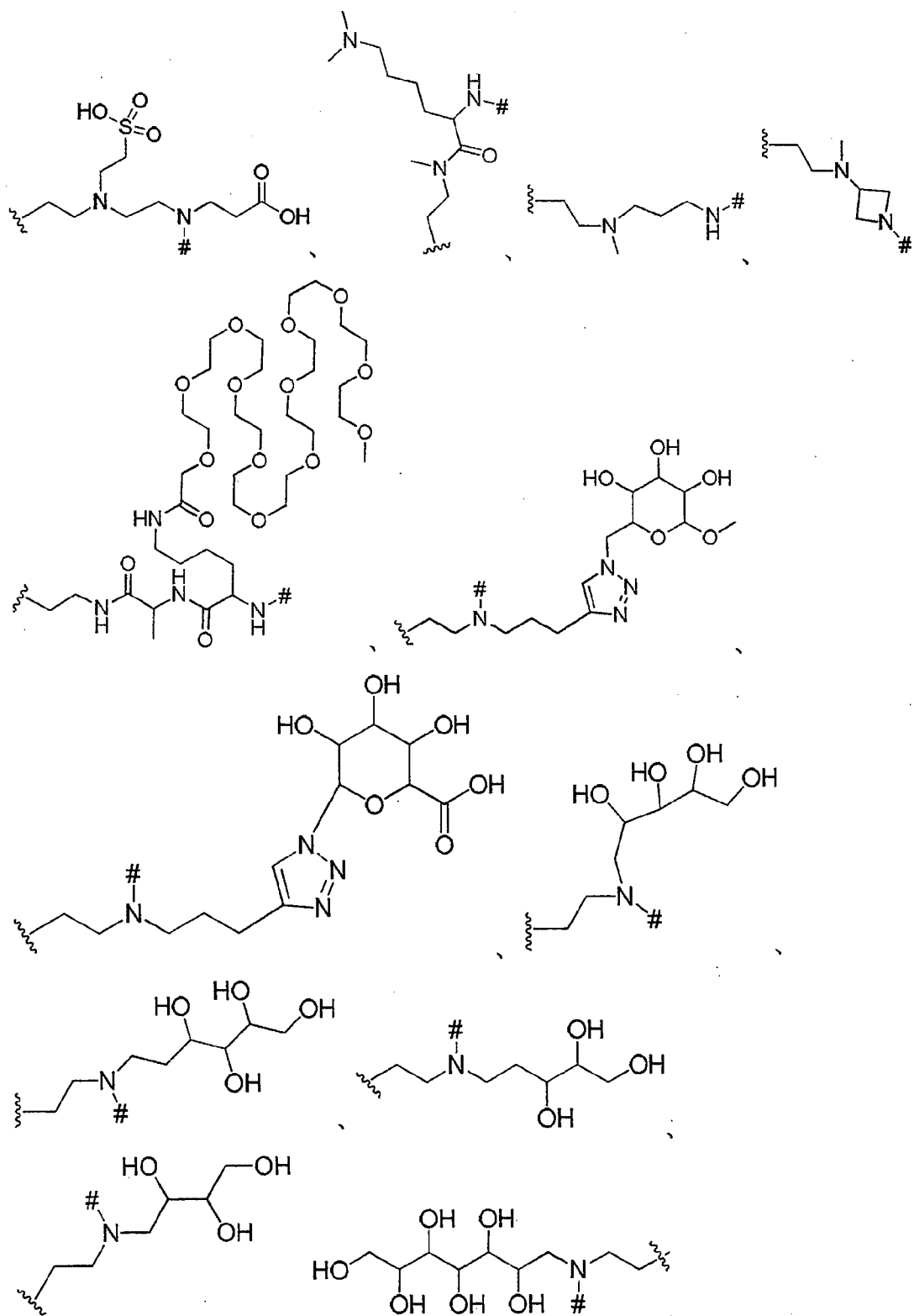


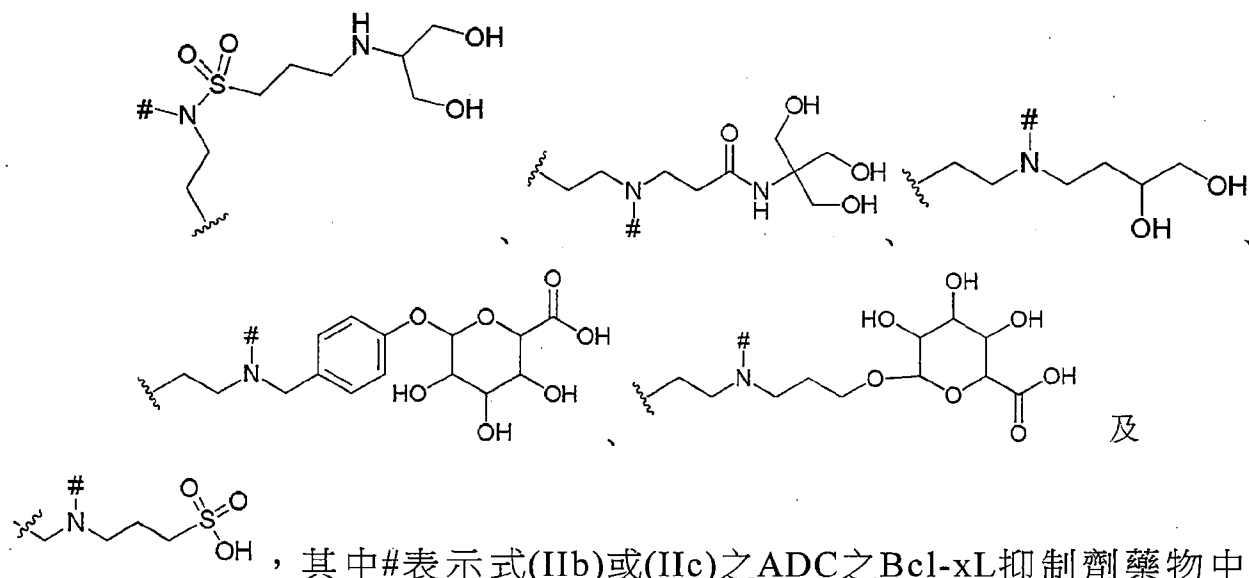
、，或其鹽。當此實施例之Bcl-xL抑制劑包括於ADC中時，ADC之連接子連接至可利用之一級或二級胺基之氮原子。

在某些實施例中，R'係選自：









在某些實施例中，式(IIa)至(IId)之Ar¹係選自

及

在某些實施例中，式(IIa)至(IId)之Ar¹係選自

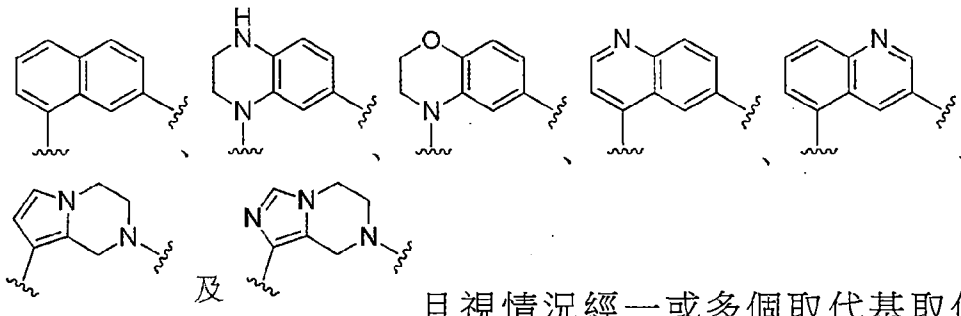
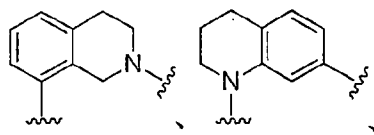
且視情況經獨立地選自鹵基、氰基、甲基及鹵甲基之一或多個取代基取代。在具

體實施例中，Ar¹為

在某些實施例中，Ar²為視情況經一或多個取代基取代之

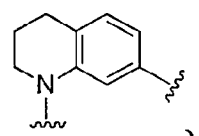
，其中R¹²-Z^{2b}-、R¹-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R¹-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

在某些實施例中，Ar²係選自：

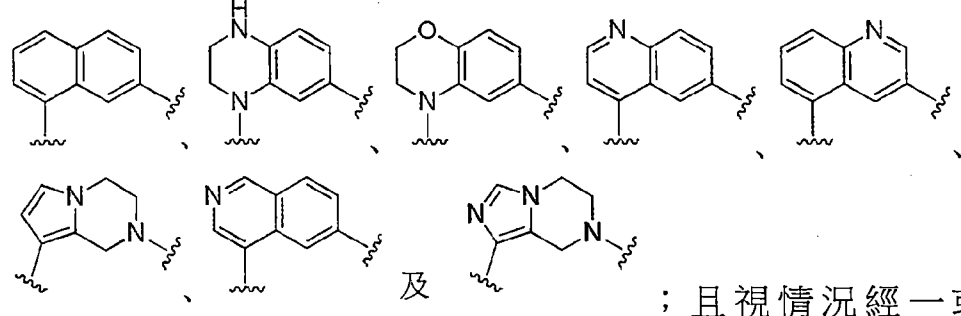


且視情況經一或多個取代基取代，其中R¹²-Z^{2b}-

、R'-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R'-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原



子處連接至Ar²。在某些實施例中，Ar²係選自：



；且視情況經一或多個取代基取

代，其中R¹²-Z^{2b}-、R'-Z^{2b}-、#-N(R⁴)-R¹³-Z^{2b}-或#-R'-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。在某些實施例中，Ar²經一或多個增溶基團取代。在某些實施例中，各增溶基團彼此獨立地選自含有多元醇、具有4個與30個之間的重複單元之聚乙二醇、鹽或在生理pH下帶電荷之部分的部分。

在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之Z¹係N。

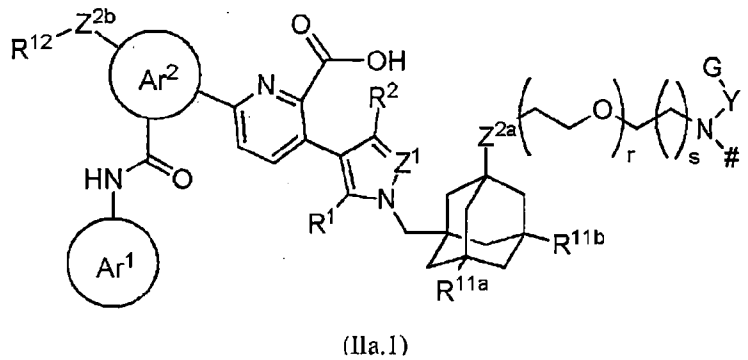
在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之Z^{2a}為O。在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之Z^{2a}為CR^{6a}R^{6b}。在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之Z^{2a}為S。在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之Z^{2a}為-NR⁶C(O)-。在具體實施例中，R⁶為氫。

在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之 Z^{2b} 為O。在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之 Z^{2b} 為NH或 CH_2 。

在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之 R^1 係選自甲基及氯。

在某些實施例中，式(IIa)至(IIId)之 R^2 係選自氫及甲基。在具體實施例中， R^2 為氫。

在某些實施例中，Bcl-xL抑制劑為式(IIa)之化合物。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa)之化合物，該化合物具有結構式(IIa.1)，



或其鹽，其中：

Ar^1 、 Ar^2 、 Z^1 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 R^1 、 R^2 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 G 及 $\#$ 如上文所定義；

Y 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基；

r 為0或1；且

s 為1、2或3。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， r 為0且 s 為1。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， r 為0且 s 為2。

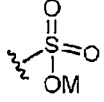
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， r 為1且 s 為2。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， Z^{2a} 係選自O、NH、 CH_2 及S。在具體實施例中， Z^{2a} 為O。在某些實施例中，式(IIa.1)之 Z^{2a} 為 $-CR^{6a}R^{6b}-$ 。在某些實施例中，式(IIa.1)之 Z^{2a} 為 CH_2 。在某些實施例中，式(IIa.1)之 Z^{2a} 為S。在某些實施例中，式(IIa.1)之 Z^{2a} 為 $-NR^6C(O)-$ 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物，Y係選自伸乙基、伸丙基及伸丁基。在具體實施例中，Y係選自伸乙基及伸丙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物，G係選自

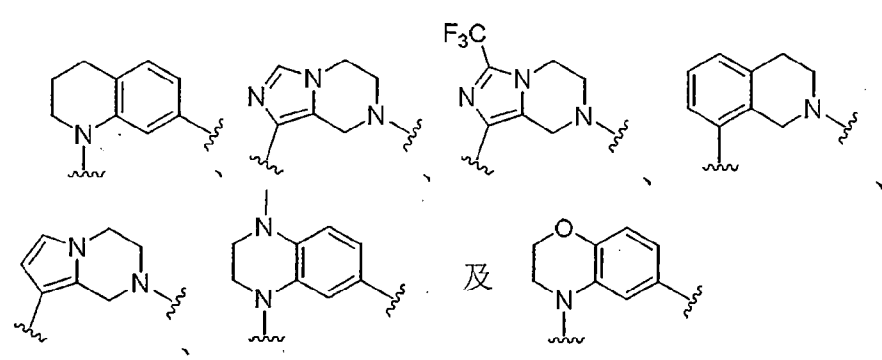
，其中M為氫或帶正電荷之相對離子。

在具體實施例中，G為 。在具體實施例中，G為 SO_3H 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， Ar^2 係選自

，其中 $R^{12}-Z^{2b}$ -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

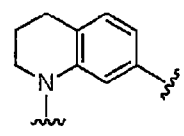
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， Ar^2 係選自



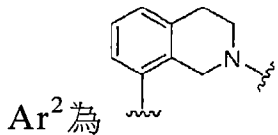
，其中 $R^{12}-Z^{2b}$ -

取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， Ar^2 為



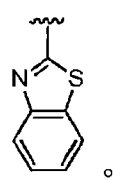
。在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物，



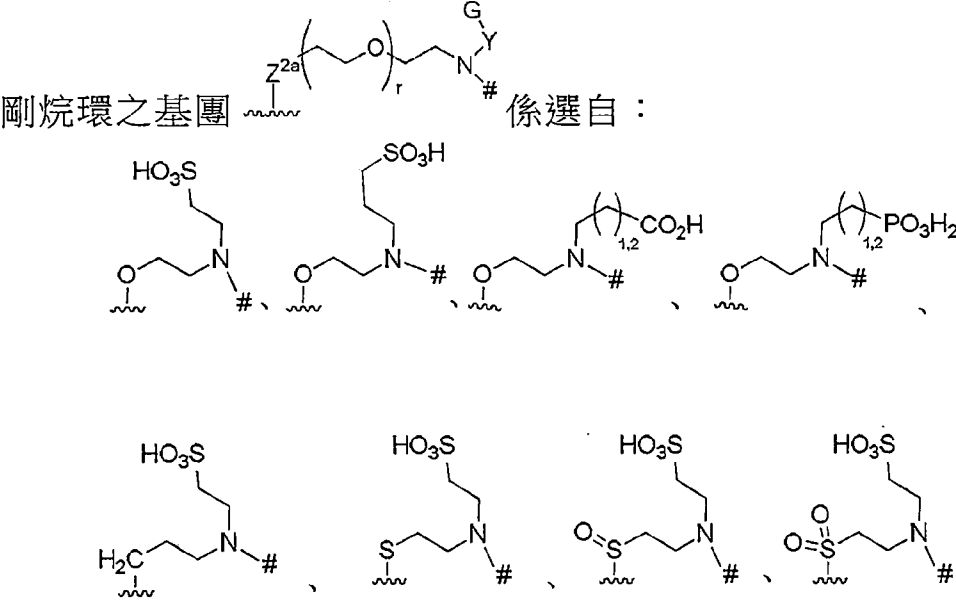
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， $Z^{2b}-R^{12}$ 係選自H、F、CN、 OCH_3 、OH、 NH_2 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $N(CH_3)C(=O)CH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_3SCH_3$ 、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 及 $OCH_2CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_3)$ 。在具體實施例中， $Z^{2b}-R^{12}$ 係選自H、F及CN。在具體實施例中， $Z^{2b}-R^{12}$ 為H。

在實施例中，其中 $Z^{2b}-R^{12}$ 經經基(OH)取代，氧可充當與連接基團之連接點(參見部分4.4.1.1)。

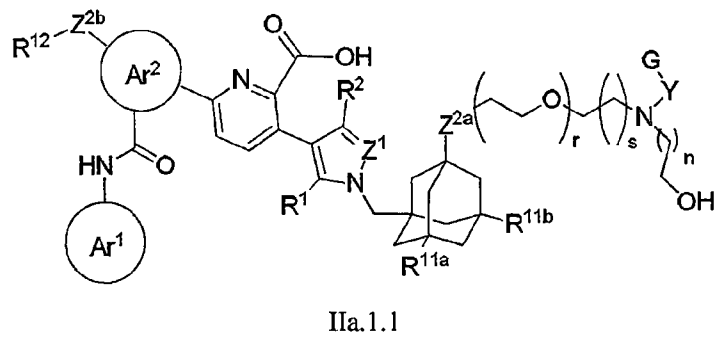
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物， Ar^1 為



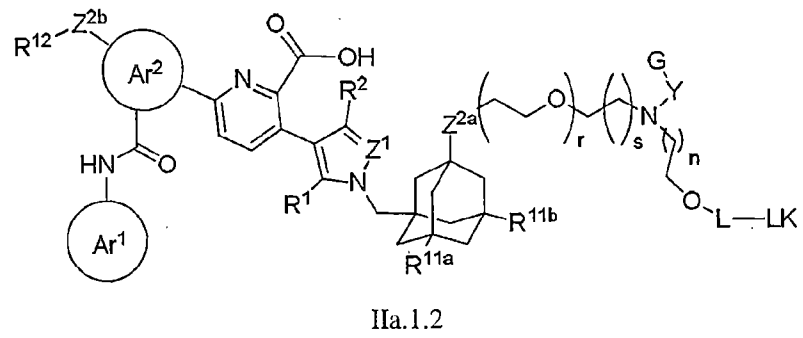
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.1)之化合物，結合至金



在某些實施例中，式(IIa.1)之化合物可轉換為式IIa.1.1之化合物，其中n選自1至3：

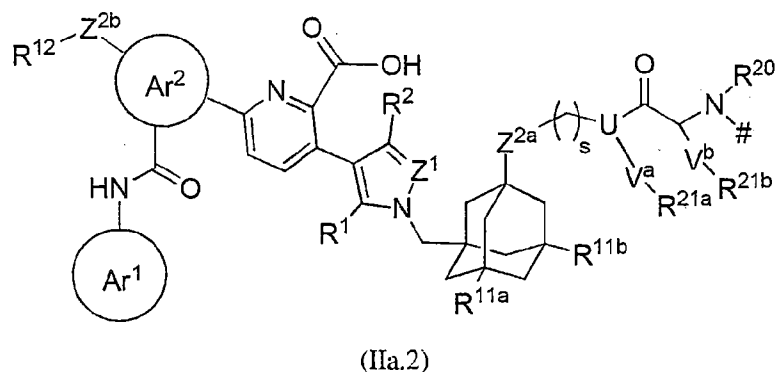


在某些實施例中，式IIa.1.1之化合物可轉換為式IIa.1.2之化合物，其中L表示連接子且LK表示形成於連接子L上之反應性官能基與抗體上之互補官能基之間的鍵。



在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa)之化合物，該化合物

具有結構式(IIa.2)，



或其鹽，其中：

Ar^1 、 Ar^2 、 Z^1 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 R^1 、 R^2 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 及#如上文所定義；

U 選自N、O及CH，其限制條件為當 U 為O時， V^a 及 R^{21a} 不存在；

R^{20} 係選自H及 C_1 - C_4 烷基；

R^{21a} 及 R^{21b} 各自彼此獨立地不存在或選自H、 C_1 - C_4 烷基及G，其中G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

V^a 及 V^b 各自彼此獨立地不存在或選自一鍵及視情況經取代之伸烷基；

R^{20} 係選自H及 C_1 - C_4 烷基；且

s 為1、2或3。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物， s 為2。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物， Z^{2a} 係選自O、NH、 CH_2 及S。在具體實施例中， Z^{2a} 為O。在某些實施例中，式(IIa.2)之 Z^{2a} 為 $CR^{6a}R^{6b}$ 。在某些實施例中，式(IIa.2)之 Z^{2a} 為 CH_2 。在某些實施例中，式(IIa.2)之 Z^{2a} 為S。在某些實施例中，式(IIa.2)之 Z^{2a} 為 $-NR^6C(O)-$ 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，U係選自N及O。在具體實施例中，U為O。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，V^a為一鍵，R^{21a}為C₁-C₄烷基，V^b係選自亞甲基及伸乙基且R^{21b}為G。在具體實施例中，V^a為一鍵，R^{21a}為甲基且V^b係選自亞甲基及伸乙基且R^{21b}為G。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，V^a係選自亞甲基及伸乙基，R^{21a}為G，V^b係選自亞甲基及伸乙基且R^{21b}為G。在具體實施例中，V^a為伸乙基，R^{21a}為G，V^b係選自亞甲基及伸乙基且R^{21b}為G。

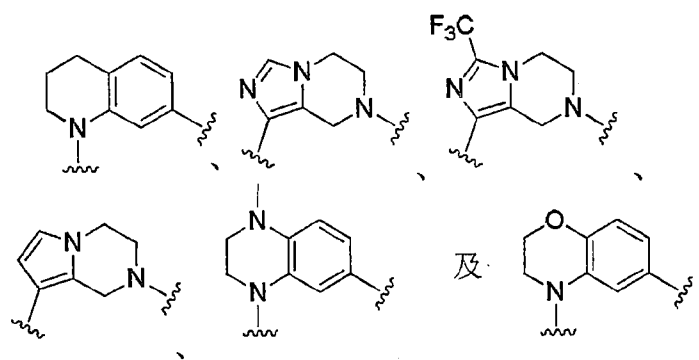
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，G係選自

其中M為氫或帶正電荷之相對離子。在具體實施例中，G為

。在具體實施例中，G為SO₃H。

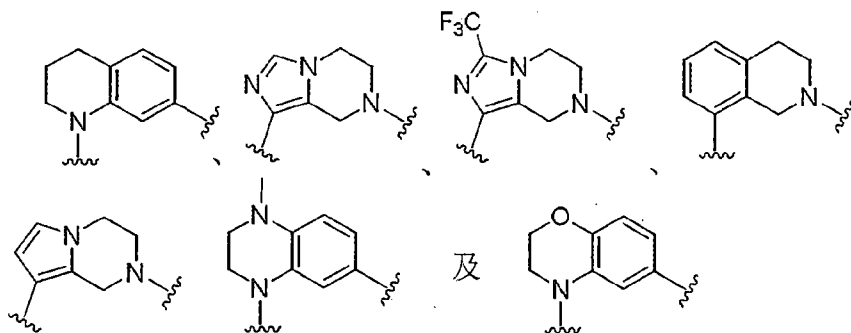
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，R²⁰係選自氫及甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，Ar²係選自



，其中R¹²-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

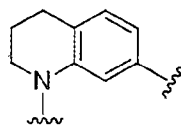
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，Ar²係選



，其中R¹²-Z^{2b}-

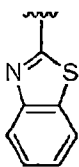
取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，Ar²為



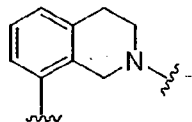
，其中R¹²-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物， $Z^{2b}\text{-R}^{12}$ 係選自H、F、CN、OCH₃、OH、NH₂、OCH₂CH₂OCH₃、N(CH₃)C(=O)CH₃、CH₂N(CH₃)C(=O)CH₃SCH₃、C(=O)N(CH₃)₂及OCH₂CH₂N(CH₃)(C(=O)CH₃)。在具體實施例中， $Z^{2b}\text{-R}^{12}$ 係選自H、F及CN。在具體實施例中， $Z^{2b}\text{-R}^{12}$ 為H。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制



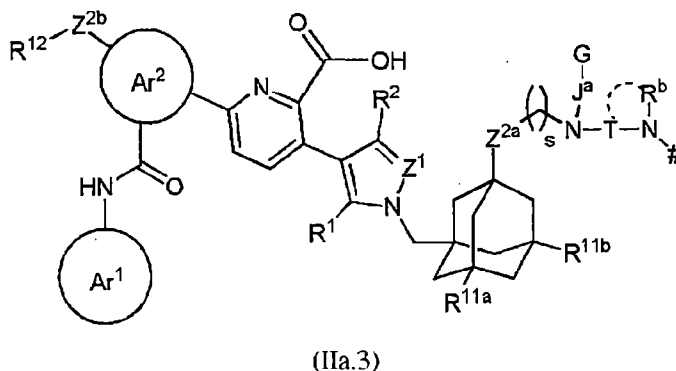
劑為式(IIa.2)之化合物，Ar¹為 。

在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.2)之化合物，Ar²為



，其中R¹²-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa)之化合物，該化合物具有結構式(IIa.3)，



或其鹽，其中：

Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R²、R^{11a}、R^{11b}、R¹²及#如上文所定義；

R^b係選自H、C₁-C₄烷基及J^b-G或係視情況與T之原子一起形成具有3個與7個之間的原子之環；

J^a及J^b各自彼此獨立地選自視情況經取代之C₁-C₈伸烷基及視情況經取代之伸苯基；

T係選自視情況經取代之C₁-C₈伸烷基、
CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂、CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂及含有4
至10個乙二醇單元之聚乙二醇；

G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；且s為1、2或3。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，s為1。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，s為2。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，Z^{2a}係選自O、CH₂及S。在具體實施例中，Z^{2a}為O。在某些實施例中，式(IIa.3)之

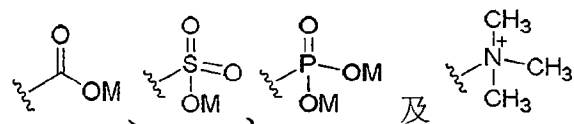
Z^{2a} 為 $CR^{6a}R^{6b}$ 。在某些實施例中，式(IIa.3)之 Z^{2a} 為 CH_2 。在某些實施例中，式(IIa.3)之 Z^{2a} 為 S 。在某些實施例中，式(IIa.3)之 Z^{2a} 為 $-NR^6C(O)-$ 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， J^a 係選自亞甲基及伸乙基且 R^b 係 J^b-G ，其中 J^b 為亞甲基或伸乙基。在一些此類實施例中，T為伸乙基。在其他此類實施例中，T為 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$ 。在其他此類實施例中，T為含有4至10個乙二醇單元之聚乙二醇。

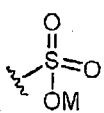
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， J^a 係選自亞甲基及伸乙基且 R^b 係與T之原子一起形成具有4至6個環原子之環。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， J^a 係選自亞甲基及伸乙基且 R^b 為H或烷基。在一些此類實施例中，T為伸乙基。在其他此類實施例中，T為 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$ 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，G係選自

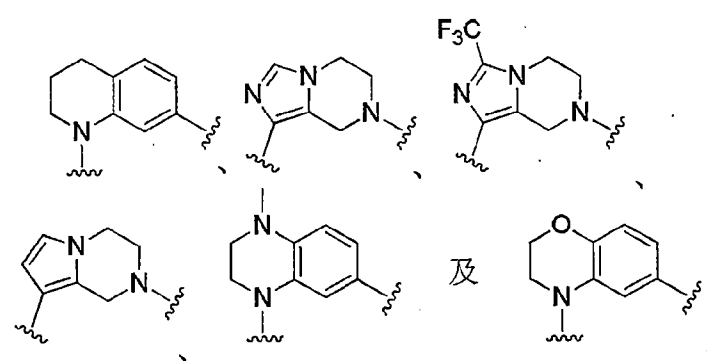


，其中M為氫或帶正電荷之相對離子。在

具體實施例中，G為。在具體實施例中，G為 SO_3H 。

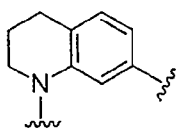
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， R^{20} 係選自氫及甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Ar^2 係選自

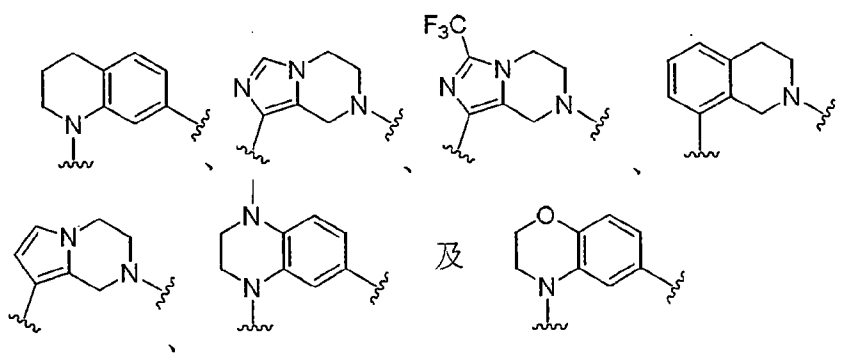


，其中 R^{12} - Z^{2b} -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

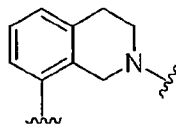
在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Ar^2 為



，其中 R^{12} - Z^{2b} -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Ar^2 係選自



，其中 R^{12} - Z^{2b} -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Ar^2 為

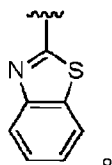


，其中 R^{12} - Z^{2b} -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

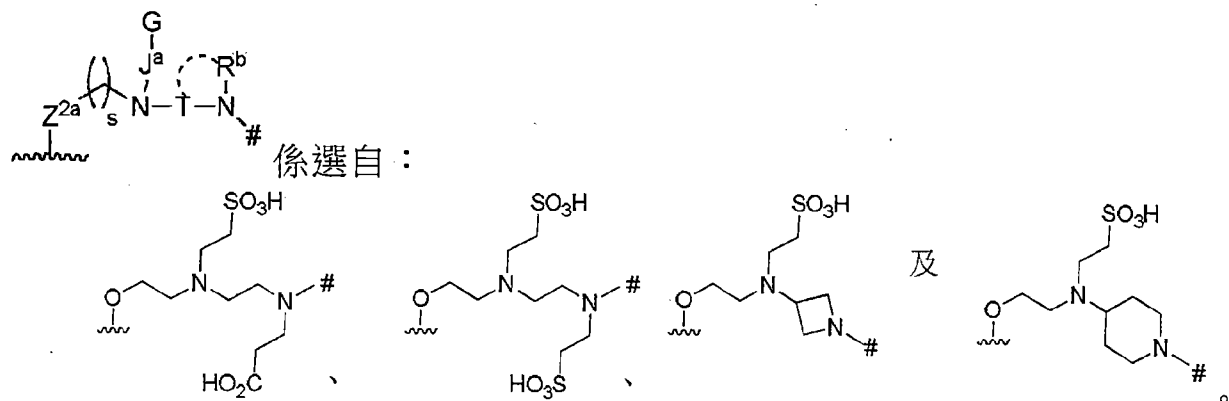
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Z^{2b} - R^{12} 係選自H、F、CN、OCH₃、OH、NH₂、OCH₂CH₂OCH₃、N(CH₃)C(=O)CH₃、CH₂N(CH₃)C(=O)CH₃SCH₃、C(=O)N(CH₃)₂及OCH₂CH₂N(CH₃)(C(=O)CH₃)。在具體實施例中， Z^{2b} - R^{12} 係選自H、F及

CN。在具體實施例中， Z^{2b} - R^{12} 為H。

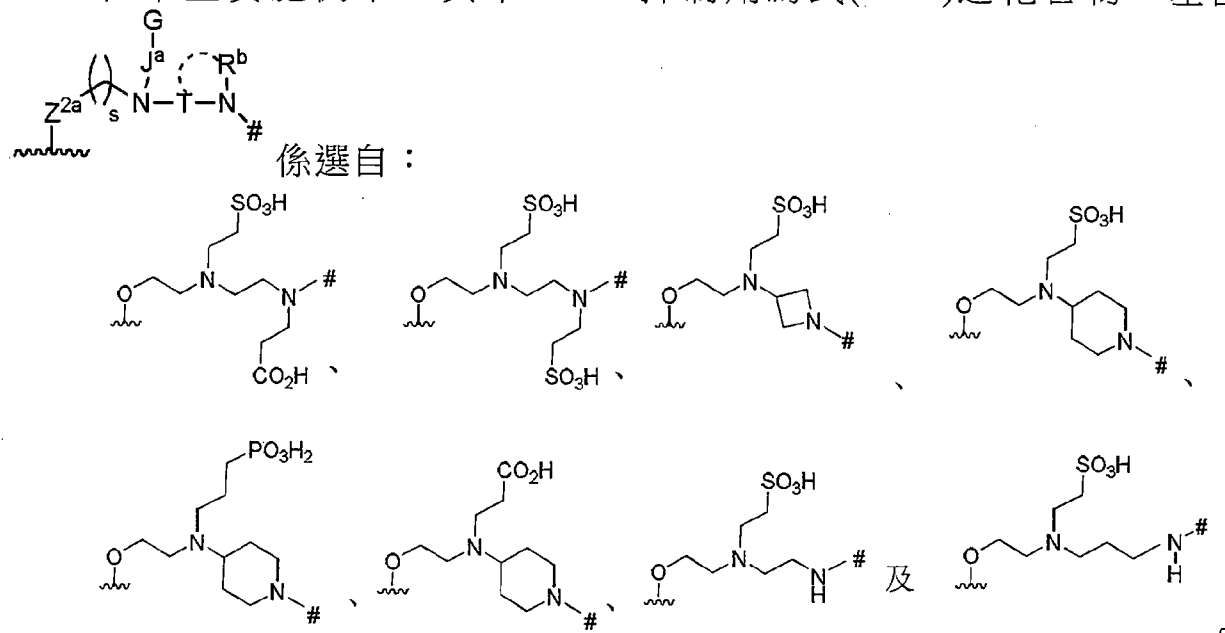
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物， Ar^1 為



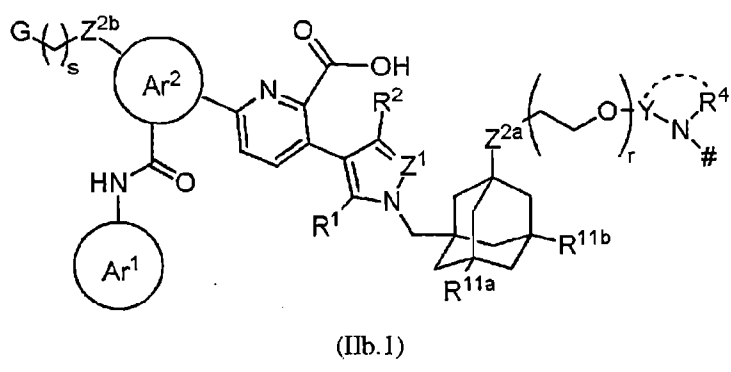
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，基團



在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIa.3)之化合物，基團



在某些實施例中，Bcl-xL抑制劑為式(IIb)之化合物。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb)之化合物，該化合物具有結構式(IIb.1)，



或其鹽，其中：

Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R²、R⁴、R^{11a}、R^{11b}及#如上文所定義；

Y為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；

G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

r為0或1；且

s為1、2或3。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，s為1。
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，s為2。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，s為3。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Z^{2a}係選自O、CH₂、NH及S。在具體實施例中，Z^{2a}為O。在某些實施例中，式(IIb.1)之Z^{2a}為CR^{6a}R^{6b}。在某些實施例中，式(IIb.1)之Z^{2a}為CH₂。在某些實施例中，式(IIb.1)之Z^{2a}為S。在某些實施例中，式(IIb.1)之Z^{2a}為-NR⁶C(O)-。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Z^{2b}係選自O、CH₂、NH、NCH₃及S。在具體實施例中，Z^{2b}為O。在具體實施例中，Z^{2b}為NH。在具體實施例中，Z^{2b}為NCH₃。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Y為伸乙

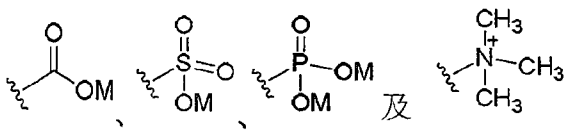
基且r為0。

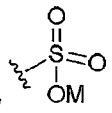
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Y為伸乙基且r為1。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，R⁴為H或甲基。在具體實施例中，R⁴為甲基。在其他實施例中，R⁴為H。

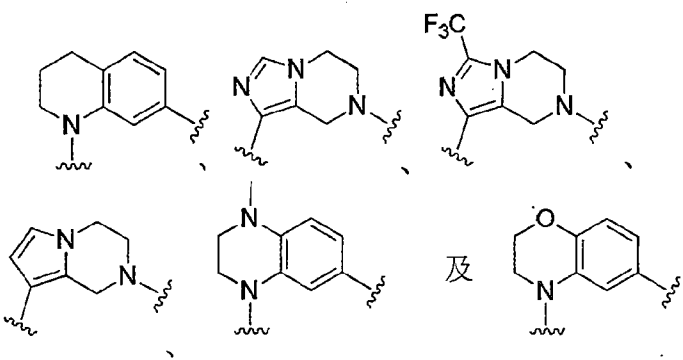
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，R⁴與Y之原子一起形成具有4至6個環原子之環。在具體實施例中，該環為環丁烷環。在其他實施例中，該環為哌嗪環。在其他實施例中，該環為嗎啉環。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，G係選自



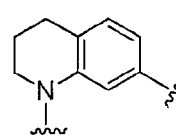
其中M為氫或帶正電荷之相對離子。在具體實施例中，G為 。在其他實施例中，G為SO₃H。在具體實施例中，G為NH₂。在其他實施例中，G為PO₃H₂。在具體實施例中，G為NH₂。在具體實施例中，G為C(O)OH。在具體實施例中，G為多元醇。

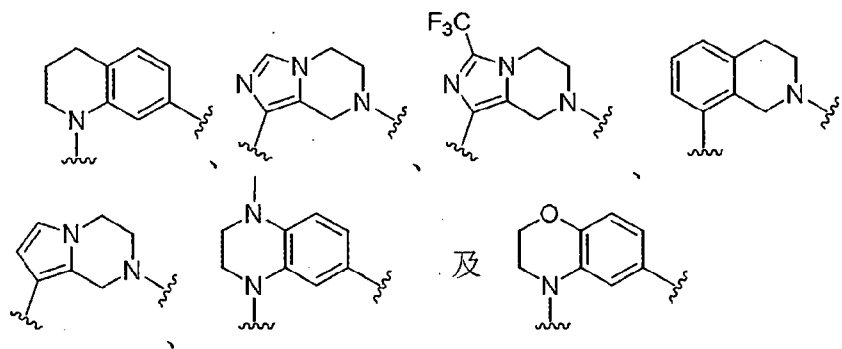
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Ar²係選自

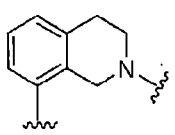


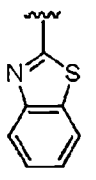
，其中G-(CH₂)_s-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

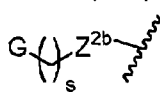
在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Ar²為

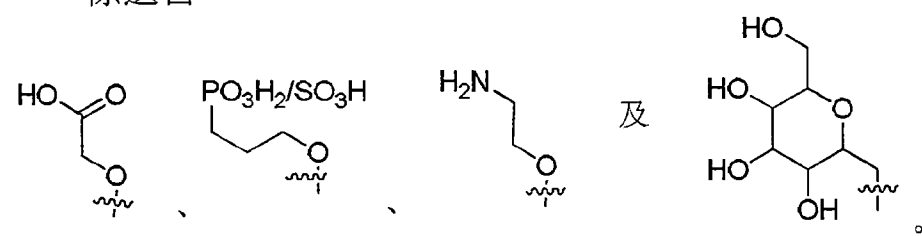
，其中G-(CH₂)_s-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Ar²係選自



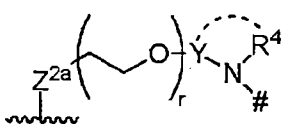
，其中G-(CH₂)_s-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Ar²為，其中G-(CH₂)_s-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，Ar¹為.

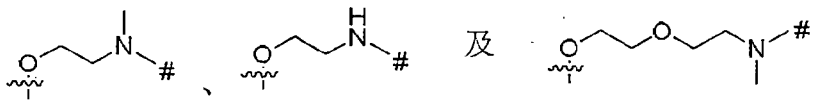
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，基團係選自：



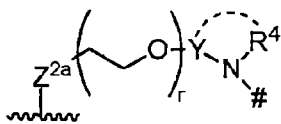
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，基團



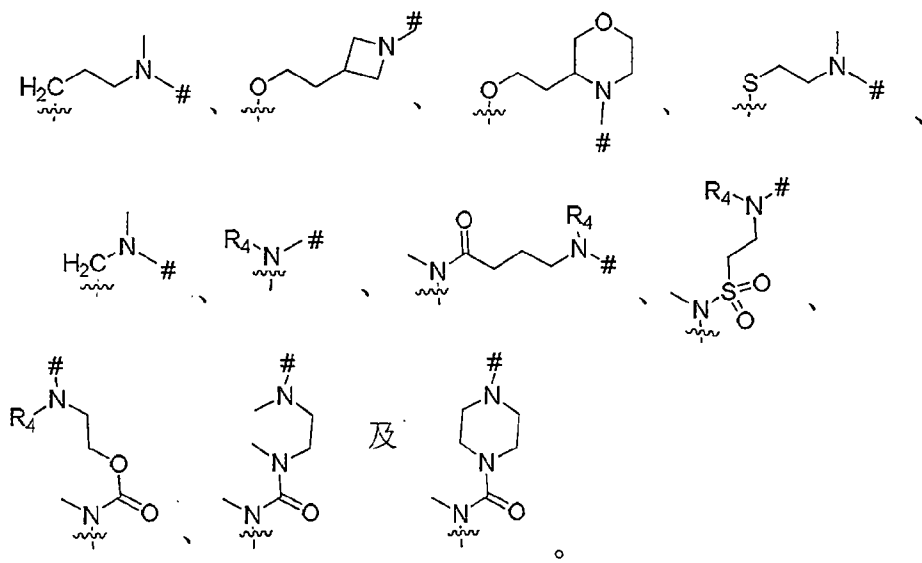
係選自：



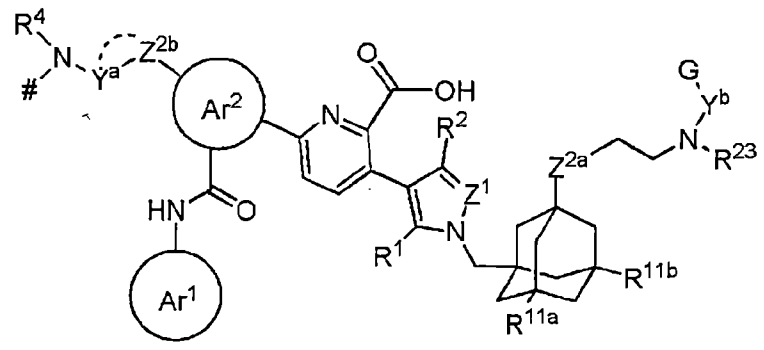
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIb.1)之化合物，基團



係選自：



在某些實施例中，Bcl-xL抑制劑為式(IIc)之化合物。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc)之化合物，該化合物具有結構式(IIc.1)



(IIc.1)

或其鹽，其中：

Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R²、R⁴、R^{11a}、R^{11b}及#如上文所定

義；

Y^a 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基；

Y^b 為視情況經取代之 C_1-C_8 伸烷基；

R^{23} 係選自H及 C_1-C_4 烷基；且

G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Z^{2a} 係選自O、 CH_2 、NH及S。在具體實施例中， Z^{2a} 為O。在某些實施例中，式(IIc.1)之 Z^{2a} 為 $CR^{6a}R^{6b}$ 。在某些實施例中，式(IIc.1)之 Z^{2a} 為S。在某些實施例中，式(IIc.1)之 Z^{2a} 為 $-NR^6C(O)-$ 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Z^{2b} 係選自O、 CH_2 、NH、 NCH_3 及S。在具體實施例中， Z^{2b} 為O。在具體實施例中， Z^{2b} 為NH。在具體實施例中， Z^{2b} 為 NCH_3 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Z^{2b} 為一鍵。在一些此類實施例中， Y^a 為亞甲基或伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Z^{2b} 為O。在一些此類實施例中， Y^a 為亞甲基、伸乙基或伸丙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Z^{2b} 為 NR^6 ，其中 R^6 如上文所定義。在一些此類實施例中， R^6 與來自 Y^a 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環。在一些此類實施例中，該環具有5個原子。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Y^a 為伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物， Y^a 為亞

甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Y^a為伸丙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，R⁴為H或甲基。在具體實施例中，R⁴為H。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Y^b為伸乙基或伸丙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，R²³為甲基。

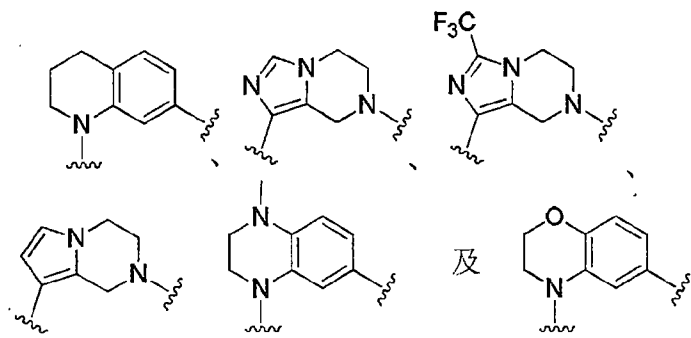
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，R²³為H。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，G係選自

，其中M為氫或帶正電荷之相對離子。

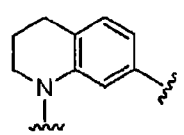
在具體實施例中，G為 。在具體實施例中，G為SO₃H。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Ar²係選自



，其中#-N(R⁴)-Y^a-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

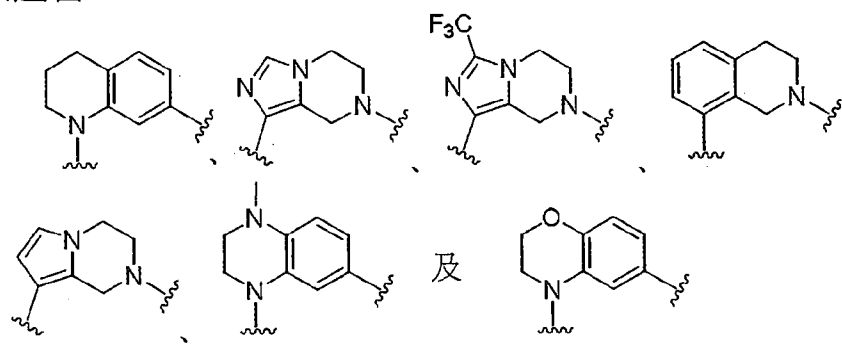
在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Ar²為



，其中#-N(R⁴)-Y^a-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處

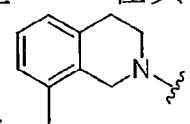
連接至Ar²。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，

Ar²係選自



，其中#-N(R⁴)-

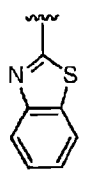
Y^a-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。在具體實施例



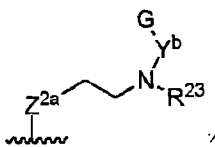
中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Ar²為

N(R⁴)-Y^a-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

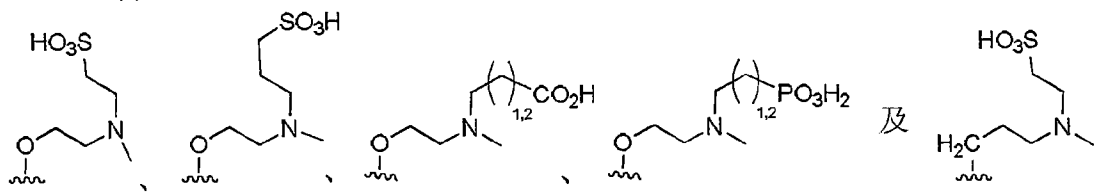
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，Ar¹為



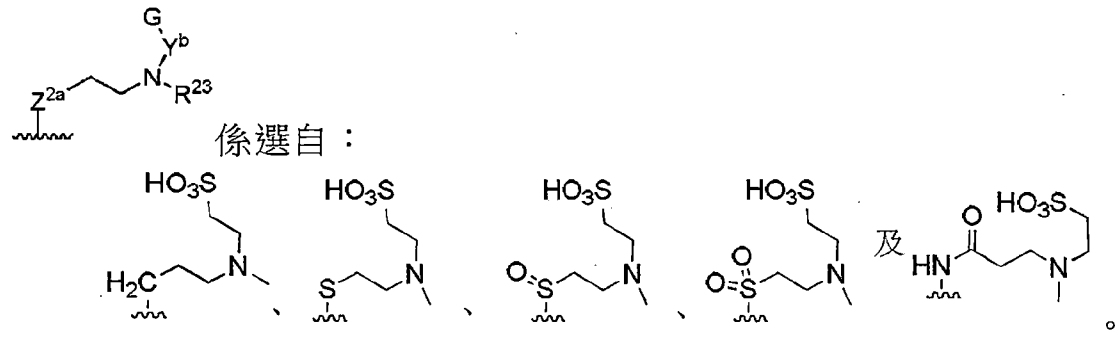
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，基團



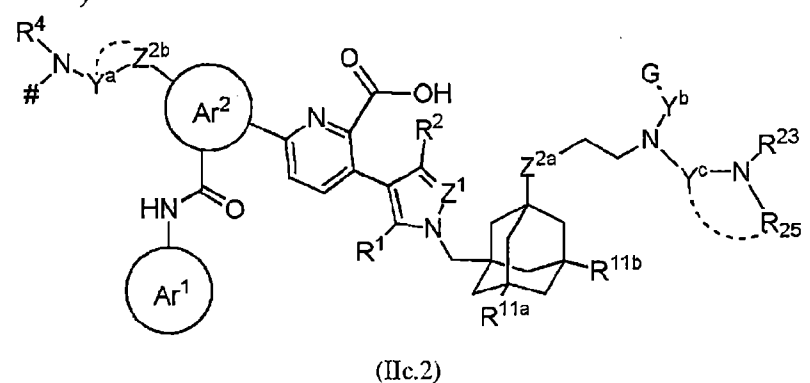
係選自：



在其他實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.1)之化合物，基團



在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc)之化合物，該化合物具有結構式(IIc.2)，



或其鹽，其中：

Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R²、R⁴、R^{11a}、R^{11b}及#如上文所定義；

- Y^a為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；
- Y^b為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；
- Y^c為視情況經取代之C₁-C₈伸烷基；
- R²³係選自H及C₁-C₄烷基；
- R²⁵係Y^b-G或係與Y^c之原子一起形成具有4至6個環原子之環；且
- G係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，Z^{2a}係選自O、CH₂、NH及S。在具體實施例中，Z^{2a}為O。在某些實施例中，式

(IIc.2)之 Z^{2a} 為 $CR^{6a}R^{6b}$ 。在某些實施例中，式(IIc.2)之 Z^{2a} 為S。在某些實施例中，式(IIc.2)之 Z^{2a} 為 $-NR^6C(O)-$ 。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Z^{2b} 係選自O、 CH_2 、NH、 NCH_3 及S。在具體實施例中， Z^{2b} 為O。在具體實施例中， Z^{2b} 為NH。在具體實施例中， Z^{2b} 為 NCH_3 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Z^{2b} 為一鍵。在一些此類實施例中， Y^a 為亞甲基或伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Z^{2b} 為 NR^6 ，其中 R^6 如上文所定義。在一些此類實施例中， R^6 與來自 Y^a 之原子一起形成具有3個與7個之間的環原子之環烷基環或雜環基環。在一些此類實施例中，該環具有5個原子。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Y^a 為伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Y^a 為亞甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， R^4 為H或甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Y^b 為伸乙基或伸丙基。在具體實施例中， Y^b 為伸乙基。

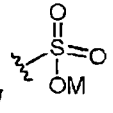
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Y^c 為伸乙基或伸丙基。在具體實施例中， Y^b 為伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， R^{25} 與 Y^c 之原子一起形成具有4個或5個環原子之環。

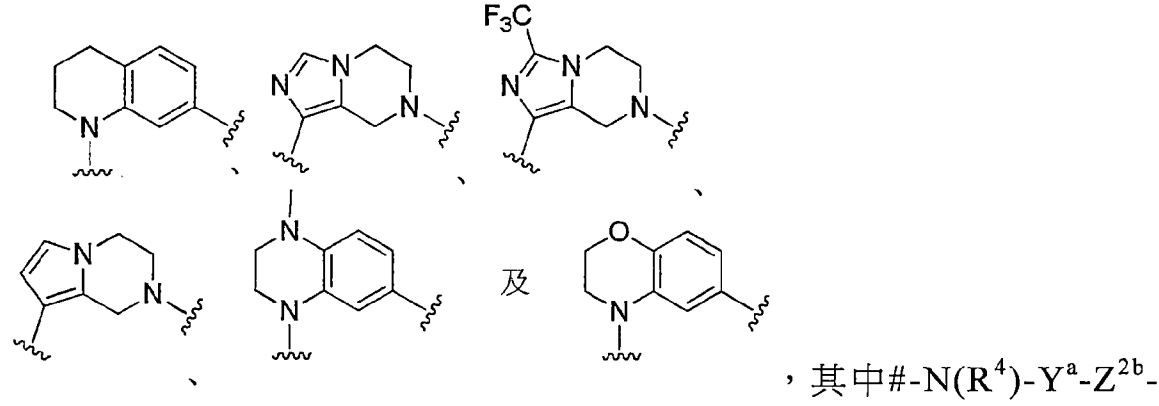
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， R^{23} 為甲基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，G係選自

，其中M為氫或帶正電荷之相對離子。

在具體實施例中，G為 。在具體實施例中，G為SO₃H。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，Ar²係選自

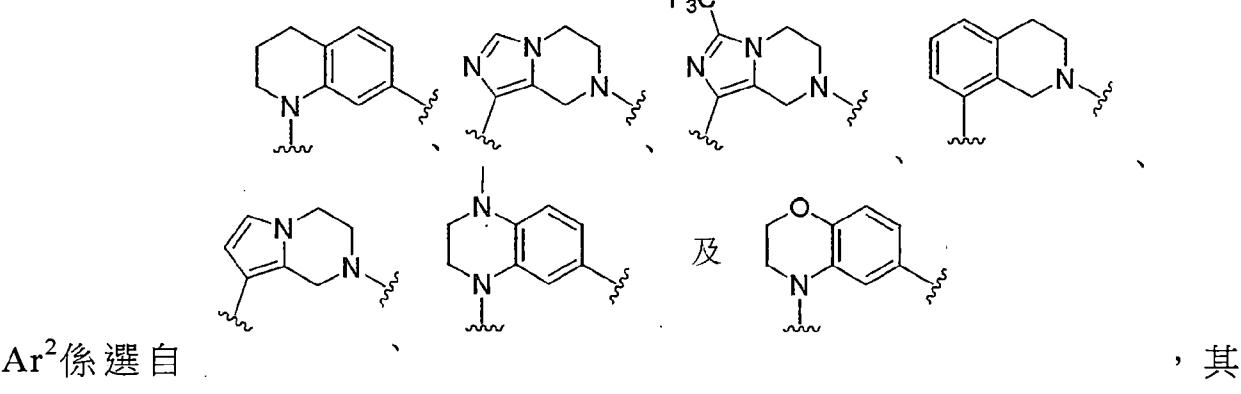


取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。

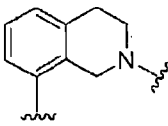
在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，Ar²為

，其中#-N(R⁴)-Y^a-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處

連接至Ar²。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，

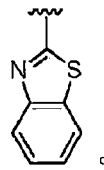


中 $\#-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}$ -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Ar^2 為

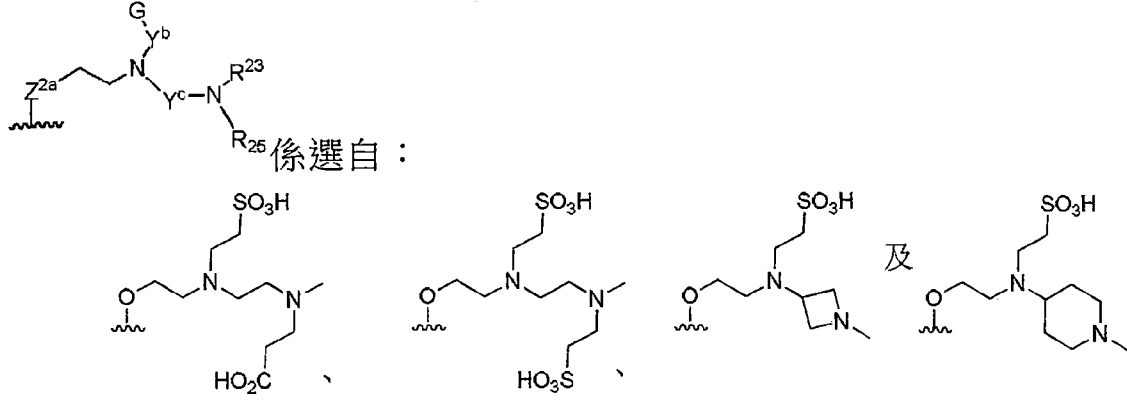


，其中 $\#-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}$ -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

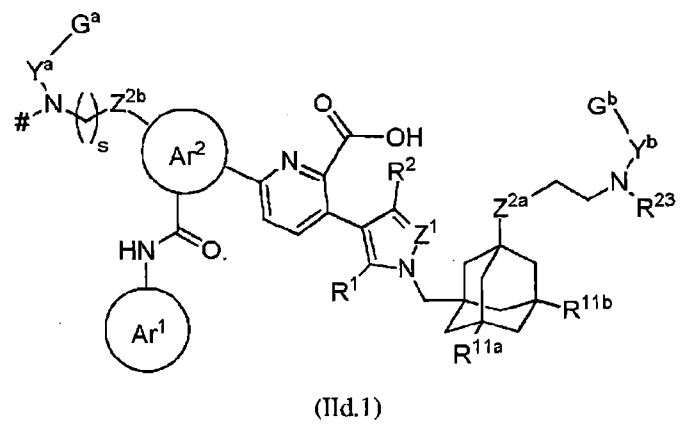
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物， Ar^1 為



在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIc.2)之化合物，基團



在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId)之化合物，該化合物具有結構式(IIId.1)，



或其鹽，其中：

Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R²、R⁴、R^{11a}、R^{11b}及#如上文所定義；

Y^a為視情況經取代之伸烷基；

Y^b為視情況經取代之伸烷基；

R²³係選自H及C₁-C₄烷基；

G^a係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

G^b係選自多元醇、PEG4-30、鹽及在生理pH下帶電荷之部分；

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，s為1。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，s為2。

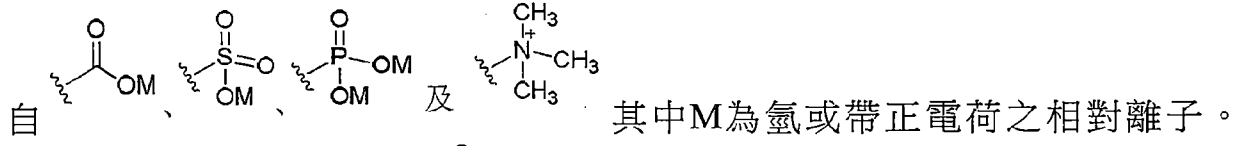
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，Z^{2a}係選自O、NH、CH₂及S。在具體實施例中，Z^{2a}為O。在某些實施例中，式(IIId.1)之Z^{2a}為CR^{6a}R^{6b}。在某些實施例中，式(IIId.1)之Z^{2a}為S。在某些實施例中，式(IIId.1)之Z^{2a}為-NR⁶C(O)-。

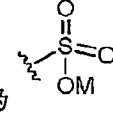
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，Z^{2b}係選自O、NH、CH₂及S。在具體實施例中，Z^{2b}為O。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，Y^a係選自伸乙基、伸丙基及伸丁基。在具體實施例中，Y為伸乙基。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，Y^a係選自伸乙基、伸丙基及伸丁基。在具體實施例中，Y為伸乙基。

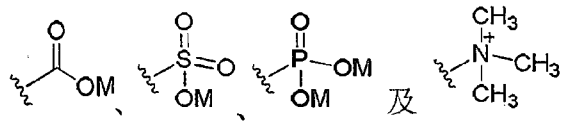
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IIId.1)之化合物，G^a係選



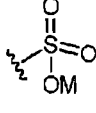
在具體實施例中，G^a為 。在具體實施例中，G^a為SO₃H。在具體實

施例中， G^a 為 CO_2H 。

在某些實施例中，該Bcl-xL抑制劑為式(IId.1)之化合物， G^b 係選自

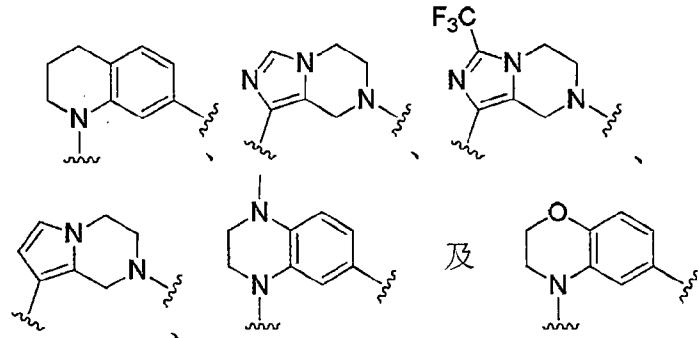


其中M為氫或帶正電荷之相對離子。在

具體實施例中， G^b 為 。在具體實施例中， G^b 為 SO_3H 。在具體實施例中， G^b 為 CO_2H 。

在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IId.1)之化合物， R^{23} 為甲基。

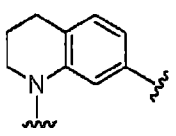
在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IId.1)之化合物， Ar^2 係選自



，其中 $G^a-Y^a-N(\#)-(CH_2)_s-$

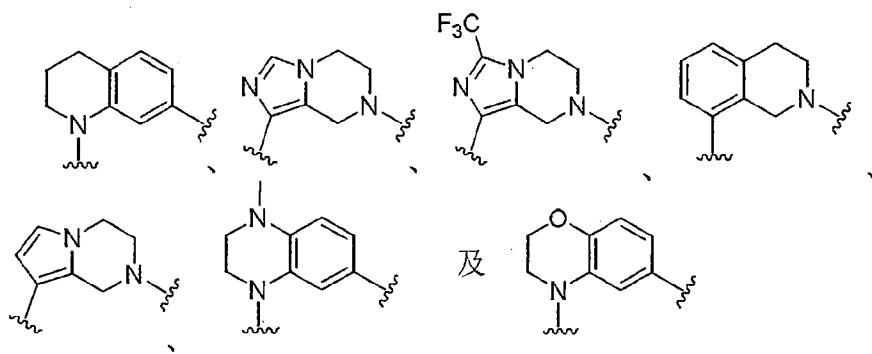
Z^{2b} -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

在具體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IId.1)之化合物， Ar^2 為



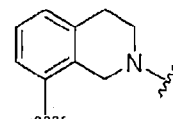
，其中 $G^a-Y^a-N(\#)-(CH_2)_s-Z^{2b}$ -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2

原子處連接至 Ar^2 。在某些實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(IId.1)之化合物， Ar^2 係選自



，其中 G^a-Y^a-

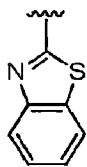
N(#)-(CH₂)_s-Z^{2b}-取代基在能夠經取代之任何Ar²原子處連接至Ar²。在具



體實施例中，其中Bcl-xL抑制劑為式(II d.1)之化合物，Ar²為

其中 $G^a-Y^a-N(\#)-(CH_2)_s-Z^{2b}$ -取代基在能夠經取代之任何 Ar^2 原子處連接至 Ar^2 。

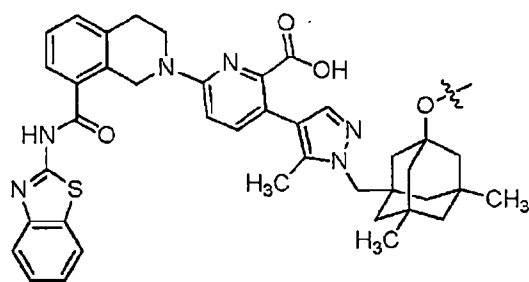
在某些實施例中，其中Bc1-xL抑制劑為式(II d.1)之化合物，Ar¹為



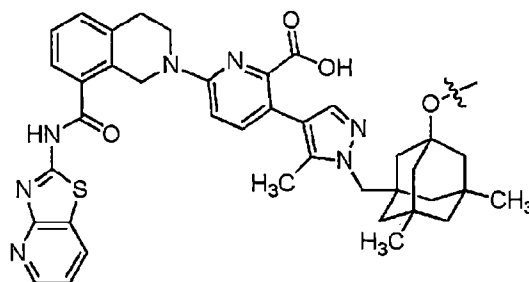
在某些實施例中，式(IIa)至(IId)之 R^{11a} 及 R^{11b} 相同。在具體實施例中， R^{11a} 及 R^{11b} 各自為甲基。

在某些實施例中，式(IIa)至(IId)之化合物包括以下核心(C.1)至(C.21)中之一者：

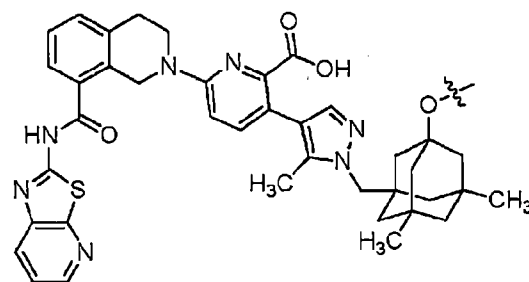
(C.1)



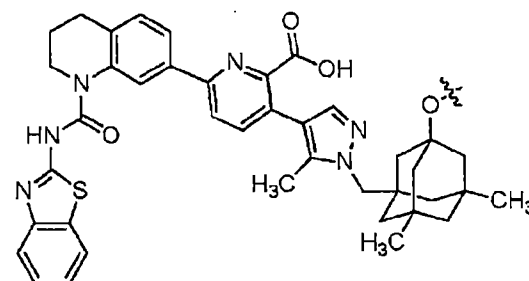
(C.2)



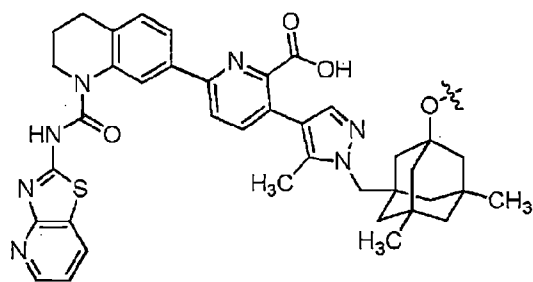
(C.3)



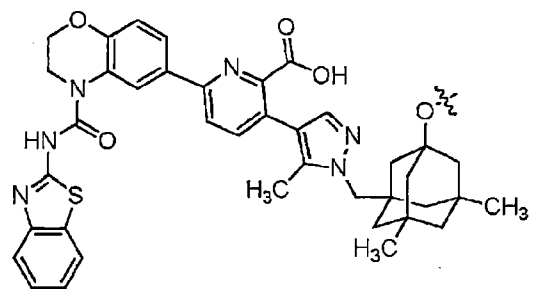
(C.4)



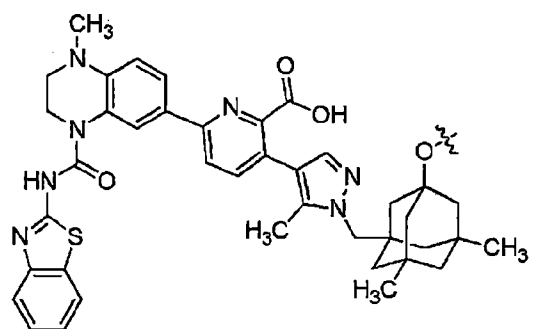
(C.5)



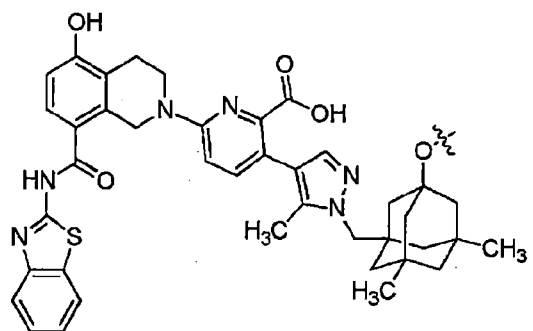
(C.6)



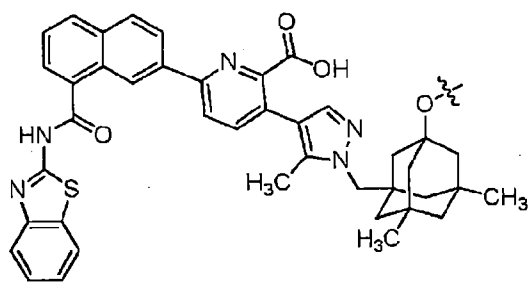
(C.7)



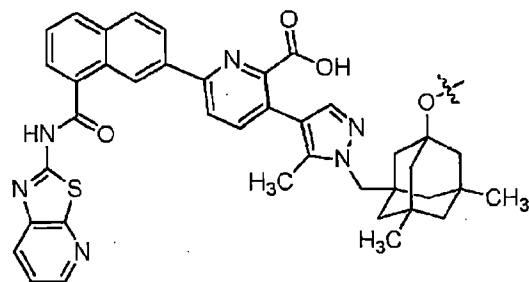
(C.8)



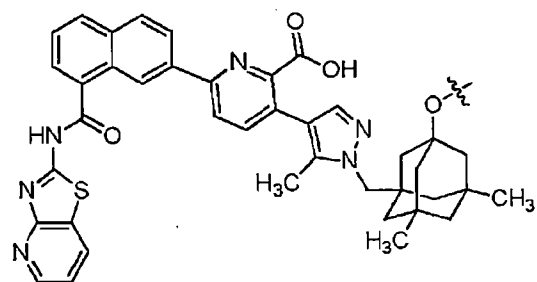
(C.9)



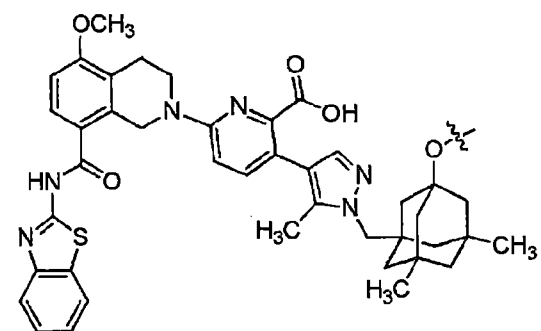
(C.10)



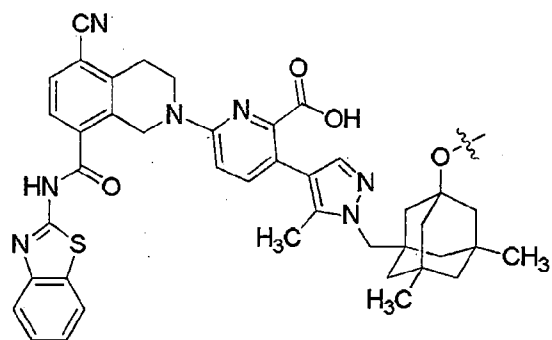
(C.11)



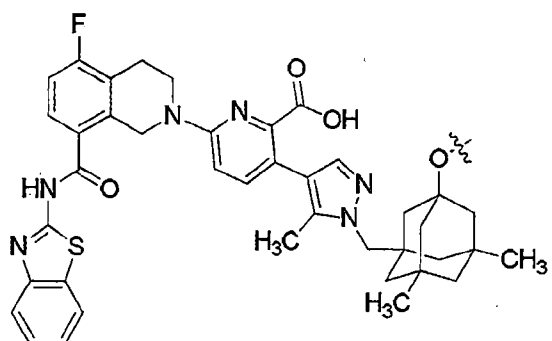
(C.12)



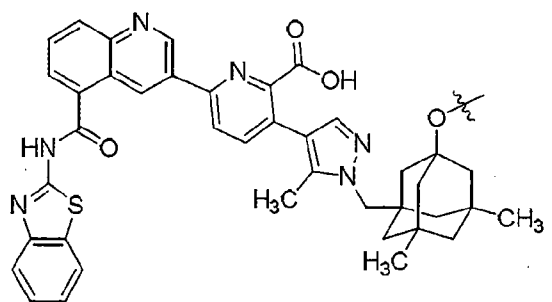
(C.13)



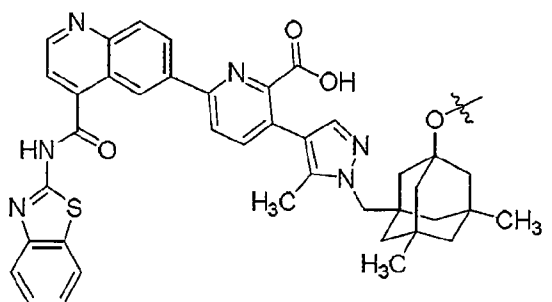
(C.14)



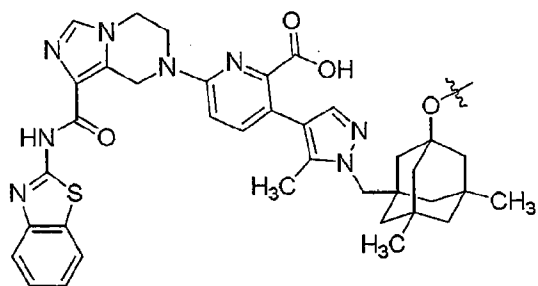
(C.15)



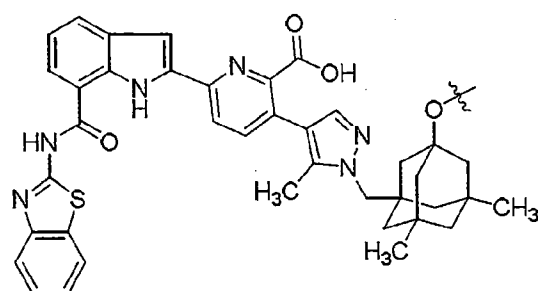
(C.16)



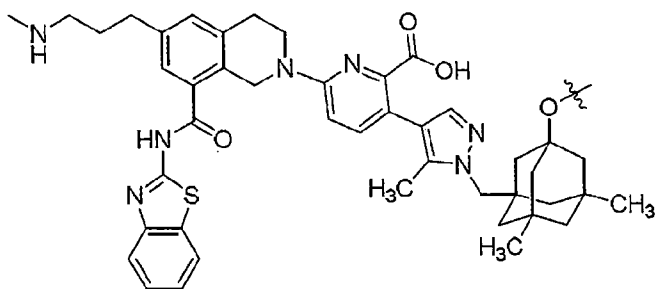
(C.17)



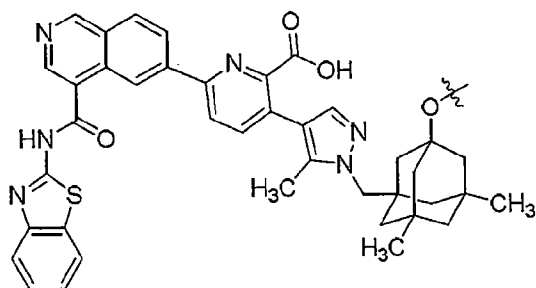
(C.18)



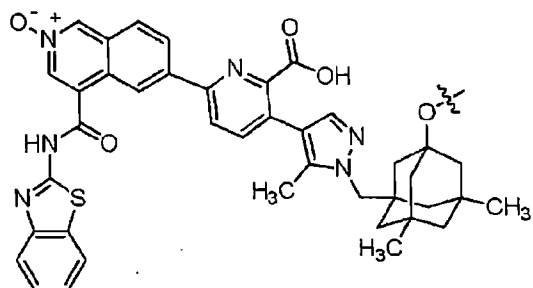
(C.19)



(C.20)



(C.21)



根據結構式(IIa)至(IId)之可以非結合形式及/或包括於本文中所描述之ADC中而用於本文中所描述之方法中的例示性Bcl-xL抑制劑包括以下

化合物及/或其鹽：

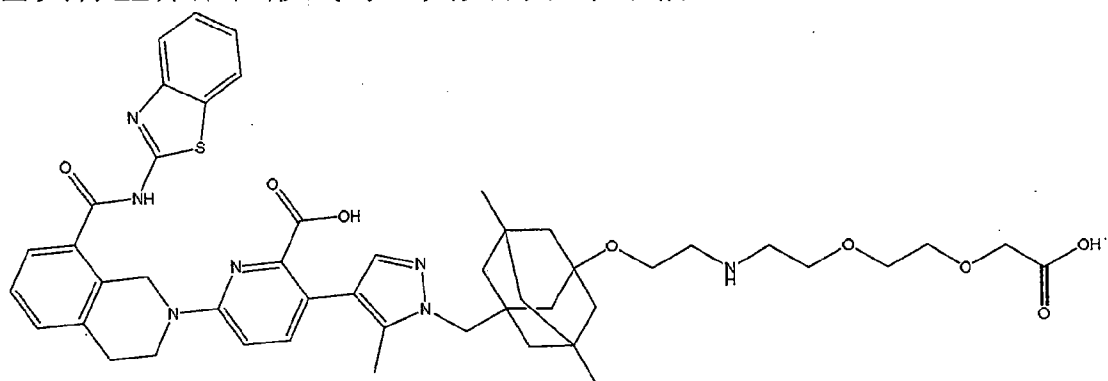
申請案實例編號	Bcl-xL抑制劑化合物編號
1.1	W2.01
1.2	W2.02
1.3	W2.03
1.5	W2.05
1.6	W2.06
1.7	W2.07
1.8	W2.08
1.9	W2.09
1.10	W2.10
1.11	W2.11
1.12	W2.12
1.13	W2.13
1.14	W2.14
1.15	W2.15
1.16	W2.16
1.17	W2.17
1.18	W2.18
1.19	W2.19
1.20	W2.20
1.21	W2.21
1.22	W2.22
1.23	W2.23
1.24	W2.24
1.25	W2.25
1.26	W2.26
1.27	W2.27
1.28	W2.28
1.29	W2.29
1.30	W2.30
1.31	W2.31
1.32	W2.32
1.33	W2.33

申請案實例編號	Bcl-xL抑制劑化合物編號
1.34	W2.34
1.35	W2.35
1.36	W2.36
1.37	W2.37
1.38	W2.38
1.39	W2.39
1.40	W2.40
1.41	W2.41
1.42	W2.42
1.43	W2.43
1.44	W2.44
1.45	W2.45
1.46	W2.46
1.47	W2.47
1.48	W2.48
1.49	W2.49
1.50	W2.50
1.51	W2.51
1.52	W2.52
1.53	W2.53
1.54	W2.54
1.55	W2.55
1.56	W2.56
1.57	W2.57
1.58	W2.58
1.59	W2.59
1.60	W2.60
1.61	W2.61
1.62	W2.62
1.63	W2.63
1.64	W2.64
1.65	W2.65
1.66	W2.66

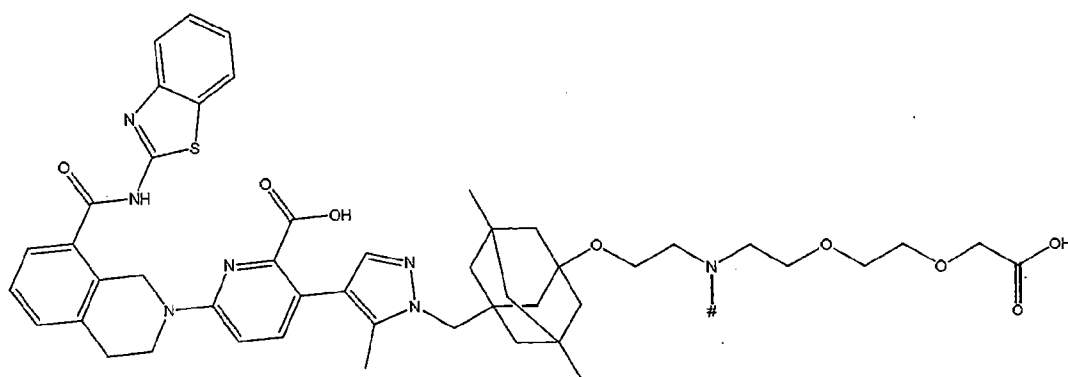
申請案實例編號	Bcl-xL抑制劑化合物編號
1.67	W2.67
1.68	W2.68
1.69	W2.69
1.70	W2.70
1.71	W2.71
1.72	W2.72
1.73	W2.73
1.74	W2.74
1.75	W2.75
1.76	W2.76
1.77	W2.77
1.78	W2.78
1.79	W2.79
1.80	W2.80
1.81	W2.81
1.82	W2.82
1.83	W2.83
1.84	W2.84
1.85	W2.85
1.86	W2.86
1.87	W2.87
1.88	W2.88
1.89	W2.89
1.90	W2.90
1.91	W2.91

值得注意的係，當本申請案之Bcl-xL抑制劑係呈結合形式時，對應於結構式(IIa)至(IIId)之#位的氫不存在，由此形成單價基團。舉例而言，化合物W2.01（實例1.1）為6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸。

當其係呈非結合形式時，其具有以下結構：



當相同化合物包括於如結構式(IIa)或(IIb)中所示之ADC中時，對應於#位之氫不存在，由此形成單價基團。



在某些實施例中，根據結構式(IIa)至(IId)之Bcl-xL抑制劑係選自由以下組成之群：W2.01、W2.02、W2.03、W2.04、W2.05、W2.06、W2.07、W2.08、W2.09、W2.10、W2.11、W2.12、W2.13、W2.14、W2.15、W2.16、W2.17、W2.18、W2.19、W2.20、W2.21、W2.22、W2.23、W2.24、W2.25、W2.26、W2.27、W2.28、W2.29、W2.30、W2.31、W2.32、W2.33、W2.34、W2.35、W2.36、W2.37、W2.38、W2.39、W2.40、W2.41、W2.42、W2.43、W2.44、W2.45、W2.46、W2.47、W2.48、W2.49、W2.50、W2.51、W2.52、W2.53、W2.54、W2.55、W2.56、W2.57、W2.58、W2.59、W2.60、W2.61、W2.62、W2.63、W2.64、W2.65、W2.66、W2.67、W2.68、W2.69、W2.70、

W2.71、W2.72、W2.73、W2.74、W2.75、W2.76、W2.77、W2.78、
W2.79、W2.80、W2.81、W2.82、W2.83、W2.84、W2.85、W2.86、
W2.87、W2.88、W2.89、W2.90、及W2.91，或其醫藥學上可接受之
鹽。

在某些實施例中，ADC或其藥學上可接受之鹽包含藉助於連接子連
接至抗體之藥物，其中該藥物為選自由以下組成之群的Bcl-xL抑制劑：

W2.01、W2.02、W2.03、W2.04、W2.05、W2.06、W2.07、W2.08、
W2.09、W2.10、W2.11、W2.12、W2.13、W2.14、W2.15、W2.16、
W2.17、W2.18、W2.19、W2.20、W2.21、W2.22、W2.23、W2.24、
W2.25、W2.26、W2.27、W2.28、W2.29、W2.30、W2.31、W2.32、
W2.33、W2.34、W2.35、W2.36、W2.37、W2.38、W2.39、W2.40、
W2.41、W2.42、W2.43、W2.44、W2.45、W2.46、W2.47、W2.48、
W2.49、W2.50、W2.51、W2.52、W2.53、W2.54、W2.55、W2.56、
W2.57、W2.58、W2.59、W2.60、W2.61、W2.62、W2.63、W2.64、
W2.65、W2.66、W2.67、W2.68、W2.69、W2.70、W2.71、W2.72、
W2.73、W2.74、W2.75、W2.76、W2.77、W2.78、W2.79、W2.80、
W2.81、W2.82、W2.83、W2.84、W2.85、W2.86、W2.87、W2.88、
W2.89、W2.90及W2.91。

在某些實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽(Bcl-xL抑制劑)係
選自由以下化合物組成之群，該等化合物之修飾在於對應於結構式(IIa)、
(IIb)、(IIc)或(IId)之#位的氫不存在，從而形成單價基團：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-
({3-[2-({2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

2-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}乙基)磺醯基]胺基}-2-去氧-D-葡呷喃糖；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-呷喃-2-基]甲基}苯甲基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-二羥丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

2-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基)磺醯基}胺基)-2-去氧-β-D-葡呷喃糖；

8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({3-[2-({2-[1-(β-D-

葡糖哌喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉；

3-[1-({3-[2-(2-{[4-(β-D-阿洛哌喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦鹽基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺鹽基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦鹽基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺鹽基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-

{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(3-膦醯基丙基胺基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺醯基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-{4-[(2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基)[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基]苯甲基}-2,6-脫水-L-古洛糖酸；

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基)苯基哌喃己糖苷糖醛酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[D- α -天冬胺醯基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[1-(羧基甲基)哌啶-4-基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

N-[(5S)-5-胺基-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-6-側氧基己基]-N,N-二甲基甲銨；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[哌啶-4-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-[N-(2-羧基乙基)-L- α -天冬胺醯基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(2-胺基乙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺醯基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基

三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5'4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[L-α-天冬胺醯基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-5-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基){2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-5-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦鹽基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-5-(3-磺丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-[(3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-

1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)萘-2-基]吡啶-2-羧酸；

(1ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-羧基吡啶-2-基]-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基}甲基)-1,5-脫水-D-葡萄糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[4-(β-D-葡糖吡喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-(1-{[3-(2-{[4-(β-D-阿洛吡喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(N⁶,N⁶-二甲基-L-離胺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸；

N⁶-(37-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-L-離胺醯基-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]-L-丙胺醯胺；

6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-甲基葡萄糖哌喃糖苷；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)蔡-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({3-[2-({3-[1-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-6-[3-(甲胺基)丙基]-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-5-去氧-D-阿拉伯糖醇；

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-赤式-戊糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁基]胺基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-六羥基庚基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]丙基}磺醯基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸；

3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸；

6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-氧離子基異喹啉-6-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙醯胺基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-({2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}硫基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；及

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{3-[(2-磺乙基)胺基]丙基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

及其醫藥學上可接受之鹽。

Bcl-xL抑制劑結合至且抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白，由此誘導細胞凋亡。根據結構式(IIa)至(IIc)之特異性Bcl-xL抑制劑結合至及抑制Bcl-xL活性的能力可在標準結合及活性分析中確定，包括例如Tao等人, 2014, ACS Med. Chem. Lett., 5:1088-1093中描述之TR-FRET Bcl-xL結合分析法。可用以確定Bcl-xL結合之特定TR-FRET Bcl-xL結合分析法提供於以下實例4中。通常，可用作抑制劑本身且呈本文中所描述之ADC形式的Bcl-xL抑制劑將在實例5之結合分析法中展現小於約1 nM之 K_i ，且可展現明顯更低之 K_i ，例如小於約1 nM、0.1 nM或甚至0.01 nM之 K_i 。

亦可在基於細胞之標準細胞毒性分析法，諸如Tao等人, 2014, ACS Med. Chem. Lett., 5:1088-1093中描述之FL5.12細胞及Molt-4細胞毒性分析法中確定Bcl-xL抑制活性。可用於確定能夠滲透細胞膜之特異性Bcl-xL抑制劑之Bcl-xL抑制活性的特異性Molt-4細胞細胞毒性分析法提供於以下實例5及6中。通常，此類細胞可滲透Bcl-xL抑制劑將在實例5及6之Molt-4細胞毒性分析法中展現小於約500 nM之 EC_{50} ，且可展現明顯更低之 EC_{50} ，例如小於約250 nM、100 nM、50 nM、20 nM、10 nM或甚至5 nM之 EC_{50} 。

由於增溶基團之存在，預期本文中所描述的許多Bcl-xL抑制劑展現較低或極低細胞滲透性，且因此由於化合物無法跨越細胞膜，所以在某些細胞分析法，包括實例5及6之Molt-4細胞毒性分析法中將不能產生相當大活性。無法自由跨越細胞膜的化合物之Bcl-xL抑制活性可在利用透性化細胞進行之細胞分析中確定。粒線體外膜透化(MOMP)之過程受Bcl-2家族蛋白質控制。具體而言，促細胞凋亡Bcl-2家族蛋白質Bax及Bak促進MOMP，當該等蛋白質活化時其在粒線體外膜上發生寡聚合反應並形成孔，從而引起細胞色素c (cyt c)之釋放。cyt c之釋放觸發凋亡體之形成，而凋亡體之形成又引起半胱天冬酶活化及使細胞經歷漸進式細胞死亡之其他事件(參見Goldstein等人, 2005, *Cell Death and Differentiation* 12:453-462)。Bax及Bak之寡聚合作用受抗細胞凋亡Bcl-2家庭成員(包括Bcl-2及Bcl-xL)之拮抗。在依賴於Bcl-xL存活之細胞中，Bcl-xL抑制劑可引起Bax及/或Bak之活化、MOMP、cyt c之釋放及下游事件，從而導致細胞凋亡。cyt c釋放之過程可經由細胞之粒線體及胞質部分兩者之西方墨點法量測，且用作細胞中細胞凋亡之替代量測方法。

作為偵測具有低細胞滲透性之Bcl-xL抑制劑的Bcl-xL抑制活性及由此引起之cyt c釋放的方式，可用選擇性在漿膜而非粒線體膜中形成孔的藥物處理細胞。具體而言，相較於粒線體膜，質膜中膽固醇/磷脂比率要高得多。因此，與低濃度的針對膽固醇之洗滌劑毛地黃皂苷一起短時間培育選擇性地透化質膜，而不顯著影響粒線體膜。此藥物與膽固醇形成不可溶複合物，導致膽固醇自其正常磷脂結合位點隔離。此作用又導致在脂質雙層中形成約40 Å至50 Å寬的孔。質膜一經透化，則可洗去能夠穿過毛地黃皂苷形成之孔的胞質組分，該等胞質組分包括凋亡細胞中自粒線體釋放

至胞溶質之細胞色素C (Campos, 2006, *Cytometry A* 69(6):515-523)。

通常，Bcl-xL抑制劑在實例5及6之Molt-4細胞透化cyt c分析法中將得到小於約10 nM之 EC_{50} ，但該等化合物可展現明顯更低之 EC_{50} ，例如小於約5 nM、1 nM、或甚至0.5 nM。如實例6中所展示，如藉由用透性化細胞進行的細胞之細胞毒性分析中cyt c之釋放所量測，具有較低或極低細胞滲透性且在利用非透性化細胞進行之標準Molt-4細胞毒性分析中並不展現活性的Bcl-xL抑制劑展現強效功能活性。除細胞色素C釋放之外，頻繁經歷細胞凋亡之粒線體損失其跨膜粒線體膜電位(Bouchier-Hayes等人, 2008, *Methods* 44(3): 222-228)。JC-1為一種陽離子性羰花青染料，該染料在粒線體中累積且當粒線體健康時發紅色螢光，而當粒線體膜受損時喪失(去極化百分比；Smiley等人, 1991, *Proc.Natl.Acad. Sci. USA*, 88: 3671-3675；Reers等人, 1991: *Biochemistry*, 30: 4480-4486)。此信號喪失可使用螢光計(545 nm激發及590 nm發射)於透性化細胞中偵測到，且因此係完全定量的，由此增大再現性以及處理量。通常，Bcl-xL抑制劑在實例5及6之Molt-4細胞透性化JC-1分析中將得到小於約10 nM之 EC_{50} ，且該等化合物可展現明顯更低之 EC_{50} ，例如小於約5 nM、1 nM、0.5 nM或甚至0.05 nM。如實例6中所展示，在用透性化細胞進行之細胞之細胞毒性分析中，如藉由JC-1分析中其跨膜粒線體膜電位之損失所量測，具有較低或極低細胞滲透性且在用非透性化細胞進行之標準Molt-4細胞毒性分析中並不展現活性的Bcl-xL抑制劑展現強效功能活性。當以ADC形式向細胞投予低滲透性Bcl-xL抑制劑時其亦展現強效活性(參見例如，實例8)。

儘管相對於其他抗細胞凋亡Bcl-2家族蛋白質，結構式(IIa)至(II d)之許多Bcl-xL抑制劑選擇性或特異性抑制Bcl-xL，但Bcl-xL之選擇性及/或

特異性抑制並非必需的。Bcl-xL抑制劑及包含該等化合物之ADC除抑制Bcl-xL外，亦可抑制一或多種其他抗細胞凋亡Bcl-2家族蛋白質，諸如Bcl-2。在一些實施例中，Bcl-xL抑制劑及/或ADC對Bcl-xL具有選擇性及/或特異性。特異性或選擇性意謂，在等效分析條件下，特定Bcl-xL抑制劑及/或ADC結合或抑制Bcl-xL之程度大於Bcl-2。在具體實施例中，Bcl-xL抑制劑及/或ADC在結合分析中對Bcl-xL展現的特異性或選擇性為Bcl-2的介於約10倍、100倍或甚至更高倍數範圍內。

III.A.2. Bcl-xL連接子

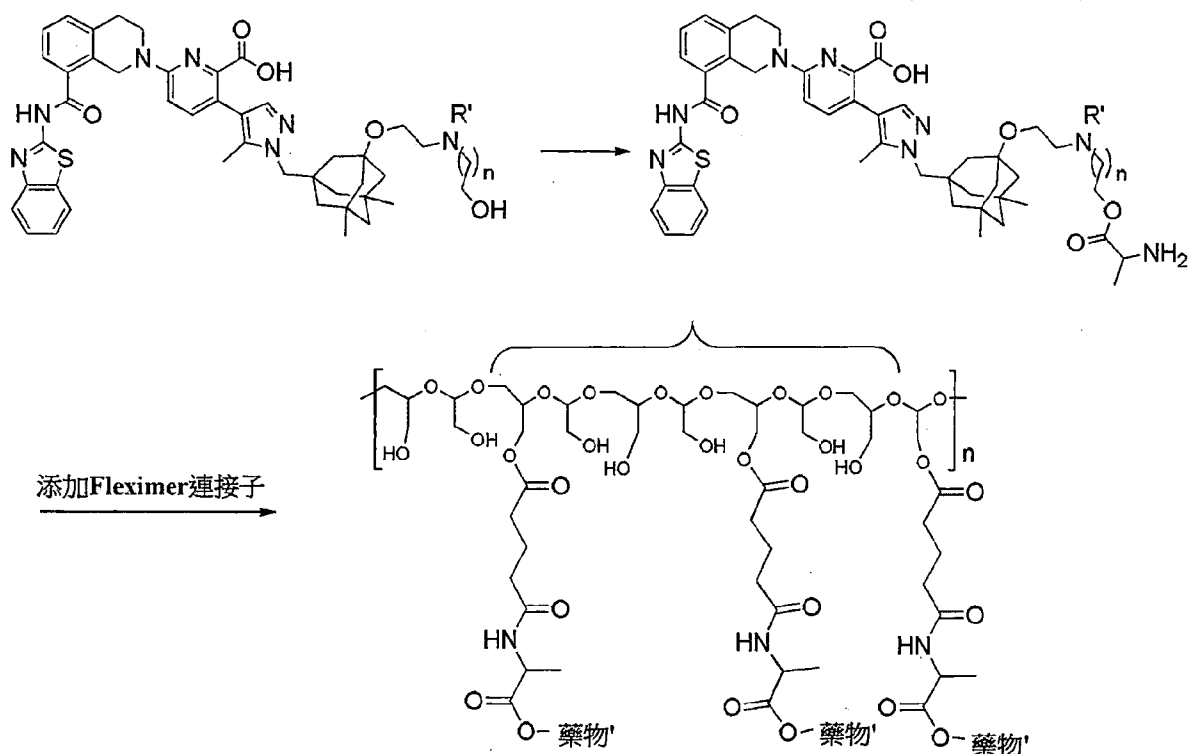
在本文中所描述之ADC中，Bcl-xL抑制劑藉助於連接子連接至抗體。ADC中將Bcl-xL抑制劑連接至抗體之連接子可為較短、較長、疏水性、親水性、可撓性或剛性的，或可由各自獨立地具有上文所提及之特性中之一或多者的區段構成以使得該連接子可包括具有不同特性之區段。該等連接子可為多價的，由此使其將多於一種Bcl-xL抑制劑共價連接至抗體上之單一位點，或為單價的，由此使其將單一Bcl-xL抑制劑共價連接至抗體上之單一位點。

如熟習此項技術者將瞭解，該等連接子藉由在一個位置與Bcl-xL抑制劑形成共價鍵且在另一位置與抗體形成共價鍵來將Bcl-xL抑制劑連接至抗體。該等共價鍵係藉由連接子上之官能基與抑制劑及抗體上之官能基之間反應而形成。如本文中所使用，表述「連接子」意欲包括(i)連接子之非結合形式，其包括能夠將該連接子共價連接至Bcl-xL抑制劑之官能基及能夠將該連接子共價連接至抗體之官能基；(ii)連接子之部分結合形式，其包括能夠將該連接子共價連接至抗體且共價連接至Bcl-xL抑制劑之官能基，或反之亦然；以及(iii)連接子之完全結合形式，其共價連接至Bcl-xL

抑制劑及抗體兩者。在中間合成子及本文中所描述之ADC的一些具體實施例中，包含連接子上之官能基的部分及連接子與抗體之間形成的共價鍵分別以R^x及LK具體說明。

連接子較佳(但不必)對於細胞外部之條件化學穩定，且可經設計以在細胞內部裂解、消除及/或以其他方式特異性降解。或者，可使用未設計成在細胞內部特異性裂解或降解之連接子。在ADC之上下文中，可用於將藥物連接至抗體之多種連接子係此項技術中已知的。此等連接子中之任一者，以及其他連接子，均可用於在本文中所描述之ADC中將Bcl-xL抑制劑連接至抗體。

可用於將許多Bcl-xL抑制劑連接至抗體之例示性多價連接子描述於例如美國專利第8,399,512號；美國公開申請案第2010/0152725號；美國專利第8,524,214號；美國專利第8,349,308號；美國公開申請案第2013/189218號；美國公開申請案第2014/017265號；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640中，其內容以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，由Mersana等人開發之Fleximer®連接子技術有可能實現具有良好物理化學特性之高DAR ADC。如下文所示，Fleximer®連接子技術係基於經由一系列酯鍵將藥物分子併入溶解之聚縮醛主鏈中。該方法獲得高負載之ADC (DAR多達20)，同時維持良好物理化學特性。如以下流程中所示，此方法可用於Bcl-xL抑制劑。



為了利用以上流程中描繪之Fleximer®連接子技術，脂族醇可存在或引入至Bcl-xL抑制劑中。該醇部分接著結合至丙胺酸部分，然後其以合成方式併入至Fleximer®連接子中。ADC在活體外之脂質加工釋放母體含醇藥物。

可於US 2006/116422 ; US 2005/271615 ; de Groot等 人, (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494 ; Amir等 人, (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4494-4499 ; Shamis等 人, (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731 ; Sun等 人, (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215 ; Sun等 人, (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11:1761-1768 ; King等 人, (2002) *Tetrahedron Letters* 43:1987-1990中發現樹突狀類型連接子之其他實例。

可用之例示性單價連接子描述於例如Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100 ; Kitson等人,

2013, *CROs/CMOs - Chemica Oggi - Chemistry Today* 31(4): 30-36 ; Ducry等人, 2010, *Bioconjugate Chem.* 21:5-13 ; Zhao等人, 2011, *J. Med. Chem.* 54:3606-3623 ; 美國專利第7,223,837號 ; 美國專利第8,568,728號 ; 美國專利第8,535,678號 ; 及WO2004010957中, 其中之每一者之內容以全文引用之方式併入本文中。

藉助於實例(且非限制), 可包括於本文中所描述之ADC中的一些可裂解連接子及不可裂解連接子描述於下。

可裂解連接子

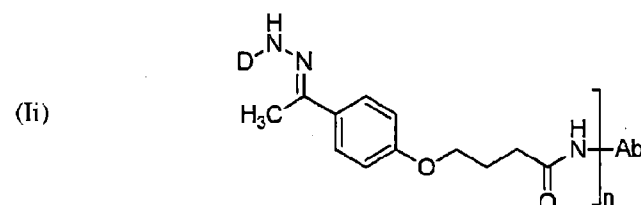
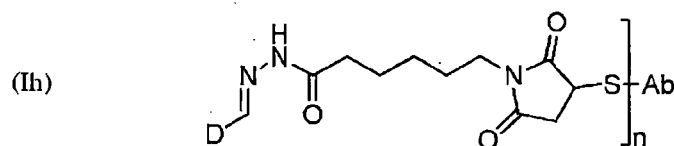
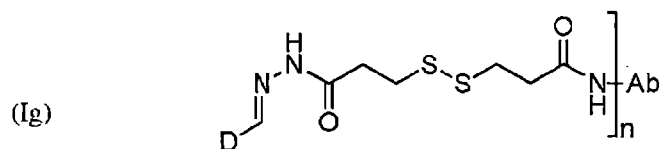
在某些實施例中, 所選連接子係在活體外及活體內可裂解的。可裂解連接子可包括化學或酶不穩定鍵或可降解鍵。可裂解連接子一般依賴於細胞內部之過程而釋放藥物, 諸如細胞質中之還原、暴露於溶酶體中之酸性條件下, 或藉由細胞內之特定蛋白酶或其他酶裂解。可裂解連接子一般併入以化學方式或酶可裂解之一或多個化學鍵, 而連接子之其餘部分為不可裂解的。

在某些實施例中, 連接子包含化學不穩定基團, 諸如胺基及/或二硫基。包含化學不穩定基團之連接子在血漿區室與一些細胞質隔室之間呈現不同特性。促進含胺連接子之藥物釋放的細胞內條件係內體及溶酶體之酸性環境, 而含二硫基之連接子係在含有高硫醇濃度之胞溶質(例如麩胱甘肽)中還原。在某些實施例中, 包含化學不穩定基團之連接子的血漿穩定性可藉由使用靠近該化學不穩定基團之取代基引入位阻而增加。

酸不穩定基團, 諸如胺, 在血液中性pH環境(pH 7.3-7.5)中全身循環期間保持完整, 且在ADC內化至細胞之弱酸性內體(pH 5.0-6.5)及溶酶體(pH 4.5-5.0)隔室中後, 經歷水解且釋放藥物。此pH依賴性釋放機制與藥

物之非特異性釋放有關。為了增加連接子之胺基的穩定性，可藉由化學修飾，例如取代，允許進行調諧以實現在溶酶體中之較高效釋放，同時使循環中之損失減到最少，而使該連接子變化。

含胺連接子可含有額外裂解位點，諸如額外的酸不穩定裂解位點及/或酶不穩定裂解位點。包括例示性含胺連接子之ADC包括以下結構：



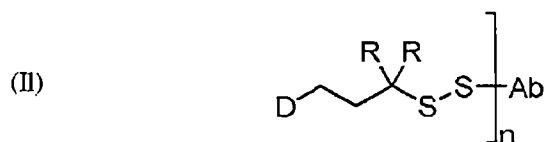
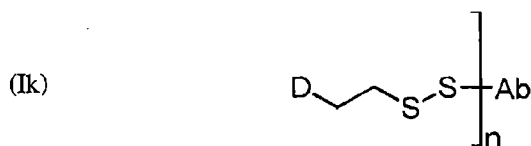
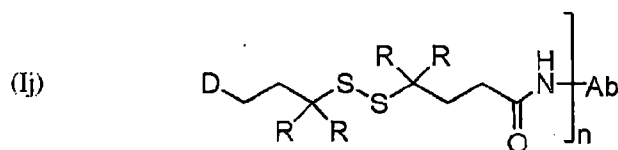
其中D及Ab分別表示藥物及Ab，且n表示連接至抗體之藥物-連接子之數量。在某些連接子，諸如連接子(Ig)中，連接子包含兩個可裂解基團，即二硫基及胺部分。對於此類連接子，未修飾之游離藥物之有效釋放需要酸性pH或二硫化物還原及酸性pH。經顯示，具有單一胺裂解位點之連接子，諸如(Ih)及(Ii)係有效的。

可包括於連接子中之其他酸不穩定基團包括含順-烏頭醯基之連接子。順-烏頭醯基化學物質使用毗鄰醯胺鍵之羧酸，以在酸性條件下促進醯胺水解。

可裂解連接子亦可包括二硫基。二硫化物在生理pH下係熱力學穩定

的且經設計以在內化至細胞內部時釋放藥物，其中胞溶質提供明顯強於細胞外環境之還原性環境。二硫鍵之斷裂一般需要存在細胞質硫醇輔因子，諸如(還原)麩胱甘肽(GSH)，以使得含二硫基之連接子在循環中適度的穩定，從而在胞溶質中選擇性地釋放藥物。細胞內酶蛋白質二硫化物異構酶，或能夠裂解二硫鍵之類似酶亦可促成細胞內部二硫鍵之較佳裂解。據報導GSH相較於在循環中呈大約5 μM 的最充足之低分子量硫醇明顯更低濃度之GSH或半胱胺酸，以0.5 mM至10 mM之濃度範圍存在於細胞中。腫瘤細胞中不規律血流導致低氧狀態，引起增強之還原酶活性且因此具有甚至更高之麩胱甘肽濃度。在某些實施例中，可藉由對連接子進行化學修飾，例如使用鄰近於二硫鍵之位阻來增強含二硫基連接子之活體內穩定性。

包括例示性含二硫基之連接子的ADC包括以下結構：



其中D及Ab分別表示藥物及抗體，n表示連接至抗體之藥物-連接子的數量且R在每次出現時獨立地選自例如氫或烷基。在某些實施例中，增加鄰近於二硫鍵之位阻將增加連接子之穩定性。當一或多個R基團係選自

低碳烷基，諸如甲基時，諸如(Ij)及(II)之結構顯示增強之活體內穩定性。

可使用之另一類型連接子係由酶特異性裂解之連接子。此類連接子通常係基於或包括充當酶受質之肽區。基於肽之連接子在血漿及細胞外環境中往往比化學不穩定連接子更為穩定。肽鍵一般具有良好的血清穩定性，因為溶酶體蛋白水解酶由於內源性抑制劑及相較於溶酶體之不利地高血液pH值而在血液中具有極低活性。藥物自抗體釋放之發生特定言之歸因於溶酶體蛋白酶，例如組織蛋白酶及纖維蛋白溶酶之作用。此等蛋白酶在某些腫瘤組織中可以較高含量存在。在某些實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解。在某些實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解，且該溶酶體酶係組織蛋白酶B。在某些實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解，且該溶酶體酶係 β -葡糖苷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在某些實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解，且該溶酶體酶係 β -葡糖醛酸酶。在某些實施例中，連接子可藉由溶酶體酶裂解，且該溶酶體酶係 β -半乳糖苷酶。

熟習此項技術者認識到在血漿中穩定，但藉由溶酶體酶較易裂解的可裂解連接子之重要性。本文在某些實施例中揭示藉由溶酶體酶 β -葡糖醛酸酶或 β -半乳糖苷酶可裂解，顯示改良之血漿穩定性及小分子藥物減少之非特異性釋放的連接子。

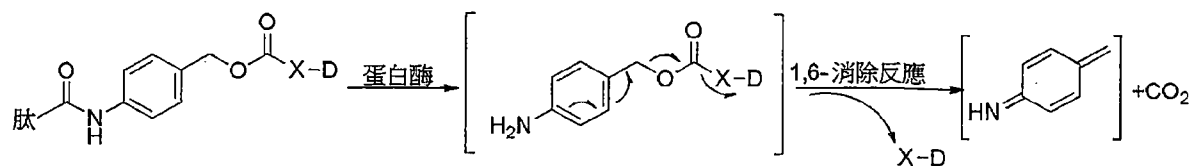
在例示性實施例中，可裂解肽係選自四肽，諸如Gly-Phe-Leu-Gly、Ala-Leu-Ala-Leu，或二肽，諸如Val-Cit、Val-Ala及Phe-Lys。在某些實施例中，由於較長肽之疏水性，故相對於較長多肽，二肽為較佳。

可用於將藥物，諸如小紅莓(doxorubicin)、絲裂黴素(mitomycin)、喜樹鹼(camptothecin)、他利黴素(tallysomycin)及奧瑞他汀/奧瑞他汀家庭成員連接至抗體的基於二肽之多種可裂解連接子已經描述(參

見,Dubowchik等人, 1998, *J. Org. Chem.* 67:1866-1872 ; Dubowchik等人, 1998, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:3341-3346 ; Walker等人, 2002, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:217-219 ; Walker等人, 2004, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14:4323-4327 ; 及Francisco等人, 2003, *Blood* 102:1458-1465 , 其中之每一者之內容以引用之方式併入本文中)。所有此等二肽連接子, 或此等二肽連接子之修飾型式, 均可用於本文中所描述之ADC中。可使用之其他二肽連接子包括在ADC, 諸如Seattle Genetics之Brentuximab Vendotin SGN-35 (Adcetris™)、Seattle Genetics SGN-75 (抗-CD-70、MC-單甲基奧瑞他汀F(MMAF))、Celldex Therapeutics之格雷巴土木單抗(glembatumumab) (CDX-011) (抗-NMB、Val-Cit-單甲基奧瑞他汀E(MMAE))及Cytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (抗-PSMA、Val-Cit-MMAE)中所發現之連接子。

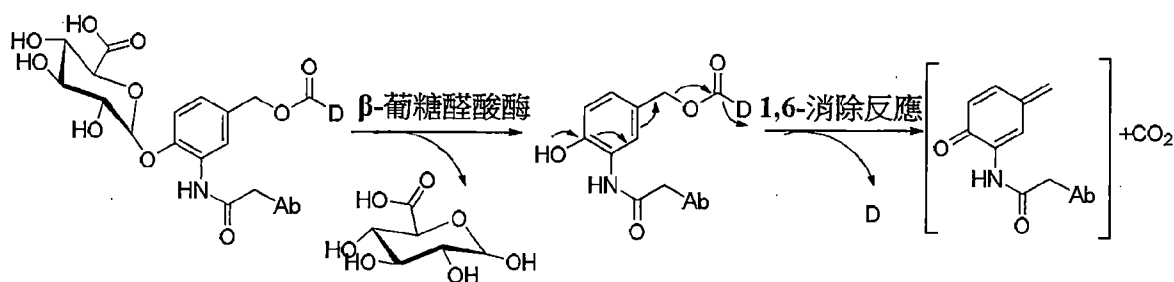
酶可裂解連接子可包括自分解型間隔基以將藥物與酶裂解位點空間分離。藥物與肽連接子之直接連接可引起藥物之胺基酸加合物的蛋白質水解釋放, 由此削弱其活性。自分解型間隔基之使用允許在醯胺鍵水解時消除具有完全活性的未化學修飾之藥物。

一種自分解型間隔基係雙功能對胺基苯甲醇基團, 其經由胺基連接至肽, 從而形成醯胺鍵, 同時含有胺之藥物可經由胺基甲酸酯官能基連接至連接子之苯甲基羥基(得到胺基甲酸對醯胺基苯甲酯, PABC)。所得前藥在蛋白酶介導之裂解後活化, 引起1,6-消除反應, 釋放未修飾之藥物、二氧化碳及剩餘連接基團。以下流程描繪胺基甲酸對醯胺基苯甲酯之斷裂及藥物之釋放:



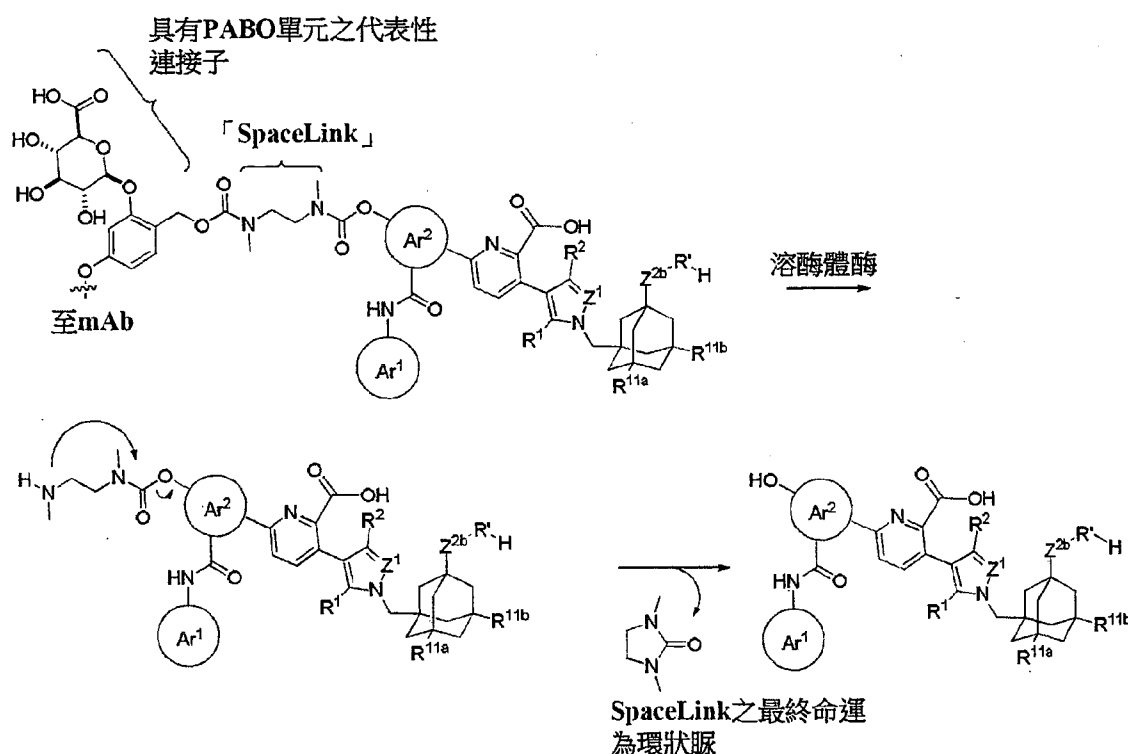
其中X-D表示未修飾之藥物。此自分解型基團之雜環變體亦已描述。參見美國專利第7,989,434號。

在某些實施例中，酶可裂解連接子係基於β-葡糖醛酸之連接子。經由溶酶體酶β-葡糖醛酸酶裂解β-葡糖苷酸糖苷鍵可促進藥物之釋放。此酶在溶酶體內大量存在且在一些腫瘤類型中過度表現，而在細胞外部酶活性較低。基於β-葡糖醛酸之連接子可用於避開ADC由於β-葡糖苷酸之親水性而經歷聚集之傾向。在某些實施例中，較佳將基於β-葡糖醛酸之連接子作為將ADC連接至疏水性藥物的連接子。以下流程描繪藥物自含有基於β-葡糖醛酸之連接子的ADC之釋放：



可用於將藥物(諸如奧瑞他汀、喜樹鹼及小紅莓類似物、CBI小溝結合劑及菲門貝林(psymberin))連接至抗體的多種可裂解之基於β-葡糖醛酸之連接子已經描述(參見Jeffrey等人, 2006, *Bioconjug. Chem.* 17:831-840; Jeffrey等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:2278-2280; 及Jiang等人, 2005, *J. Am. Chem. Soc.* 127:11254-11255, 其中之每一者之內容以引用之方式併入本文中)。所有此等基於β-葡糖醛酸之連接子可用於本文中所描述之ADC。在某些實施例中，該酶可裂解之連接子為基於β-半乳糖苷之連接子。β-半乳糖苷在溶酶體內大量存在，而在細胞外部酶活性較

低。另外，含有酚基之Bcl-xL抑制劑可經由酚類氧與連接子共價鍵結。美國公開申請案第2009/0318668號中描述的一種此類連接子依賴於一種方法，其中使用二胺基乙烷「SpaceLink」結合傳統的基於「PABO」之自分解型基團來遞送酚類。以下使用本發明之Bcl-xL抑制劑示意性地描繪連接子之裂解。

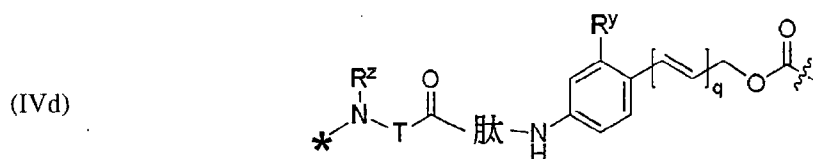
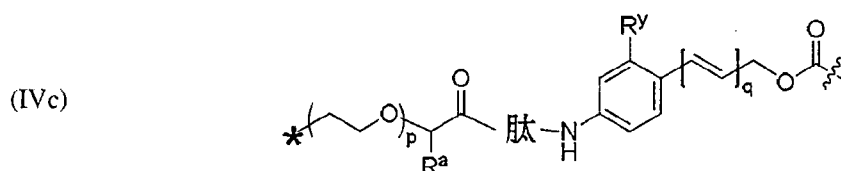
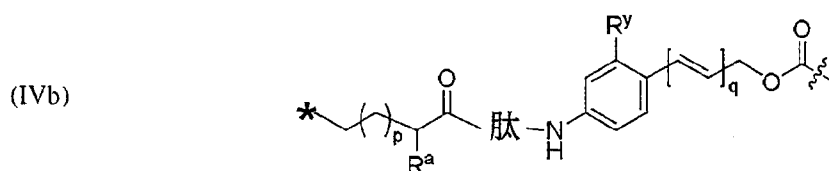
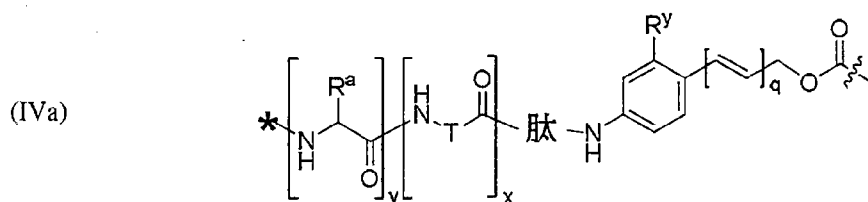


可裂解連接子可包括不可裂解部分或區段，且/或可裂解區段或部分可包括於另外的不可裂解連接子中以使其可裂解。僅舉例而言，聚乙二醇(PEG)及相關聚合物在聚合物主鏈中可包括可裂解基團。舉例而言，聚乙二醇或聚合物連接子可包括一或多個可裂解基團，諸如二硫基、脰或二肽。

可包括於連接子中的其他可降解鍵聯包括由PEG羧酸或活化PEG羧酸與生物活性劑上之醇基反應形成的酯鍵，其中此類酯基一般在生理條件下水解以釋放生物活性劑。水解可降解鍵聯包括(但不限於)碳酸鹽鍵聯；

由胺與醛反應產生之亞胺鍵聯；由醇與磷酸基團反應形成之磷酸酯鍵聯；作為醛與醇之反應產物的縮醛鍵聯；作為甲酸與醇之反應產物之原酸酯鍵聯；以及由胺基磷酸酯基團(包括(但不限於)在聚合物末端)及寡核苷酸之5'羥基形成之寡核苷酸鍵聯。

在某些實施例中，連接子包含酶可裂解肽部分，例如包含結構式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)之連接子：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

肽表示可藉由溶酶體酶裂解之肽(以N→C說明，其中肽包括胺基及羧基「末端」)；

T表示包含一或多個乙二醇單元之聚合物或伸烷基鏈或其組合；

R^a 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 SO_3H 及 CH_2SO_3H ；

R^y 為氫或 C_{1-4} 烷基- $(O)_r$ -(C_{1-4} 伸烷基) $_s$ - G^1 或 C_{1-4} 烷基-(N)-[(C_{1-4} 伸烷基)- G^1] $_2$ ；

R^z 為 C_{1-4} 烷基- $(O)_r$ -(C_{1-4} 伸烷基) $_s$ - G^2 ；

G^1 為 SO_3H 、 CO_2H 、PEG 4-32或糖部分；

G^2 為 SO_3H 、 CO_2H 或PEG 4-32部分；

r 為0或1；

s 為0或1；

p 為介於0至5範圍內之整數；

q 為0或1；

x 為0或1；

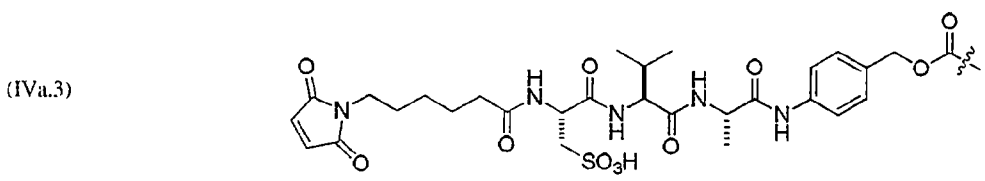
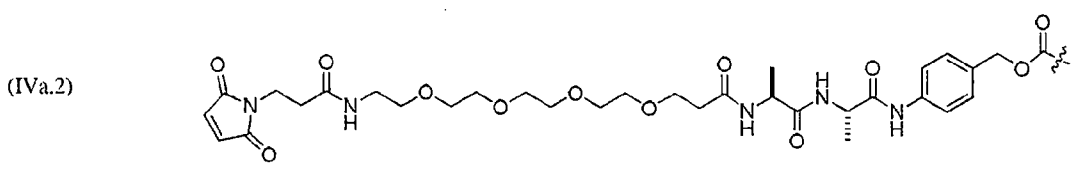
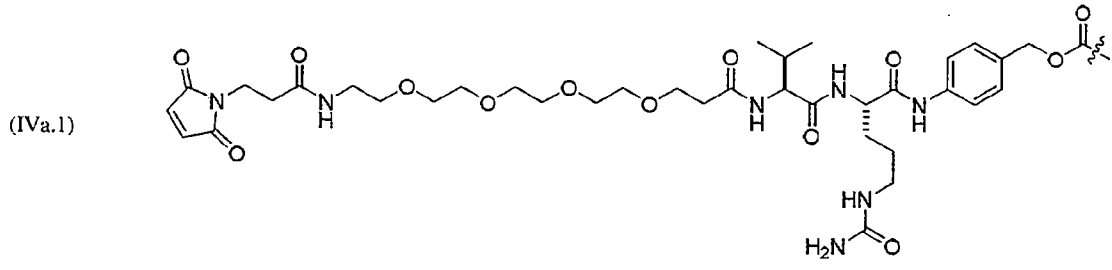
y 為0或1；

✂ 表示連接子與Bcl-xL抑制劑之連接點；且*表示其餘部分與連接子之連接點。

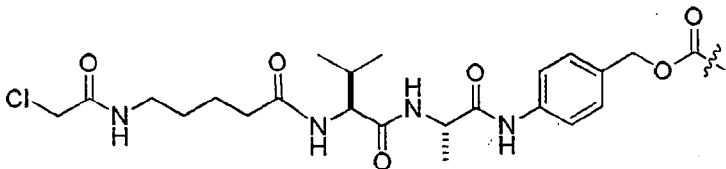
在某些實施例中，連接子包含酶可裂解之肽部分，例如包含結構式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)的連接子或其藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，該肽係選自三肽或二肽。在具體實施例中，該二肽係選自：Val-Cit、Cit-Val、Ala-Ala、Ala-Cit、Cit-Ala、Asn-Cit、Cit-Asn、Cit-Cit、Val-Glu、Glu-Val、Ser-Cit、Cit-Ser、Lys-Cit、Cit-Lys、Asp-Cit、Cit-Asp、Ala-Val、Val-Ala、Phe-Lys、Lys-Phe、Val-Lys、Lys-Val、Ala-Lys、Lys-Ala、Phe-Cit、Cit-Phe、Leu-Cit、Cit-Leu、Ile-Cit、Cit-Ile、Phe-Arg、Arg-Phe、Cit-Trp及Trp-Cit，或其醫藥學上可接受之鹽。

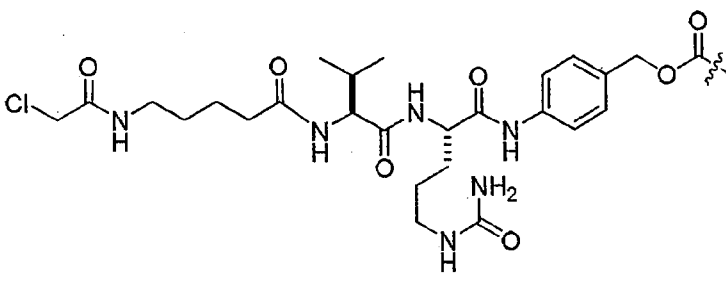
可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(IVa)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：



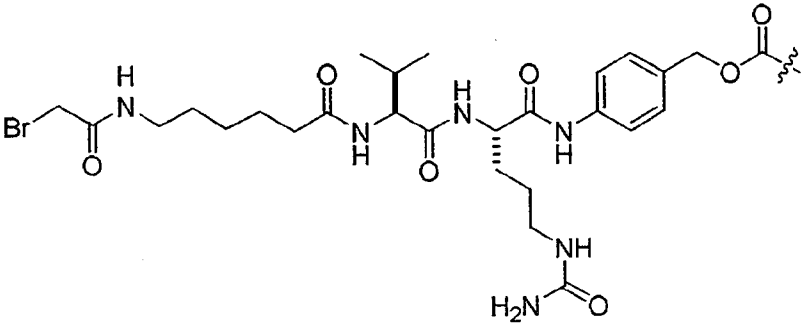
(IVa.4)



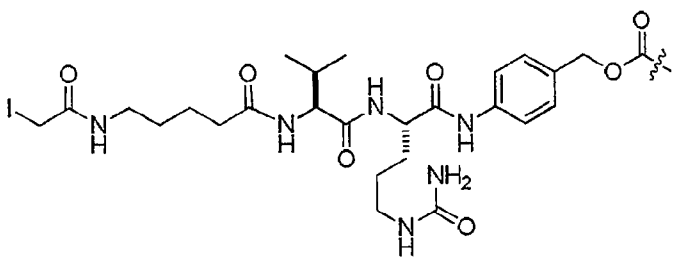
(IVa.5)



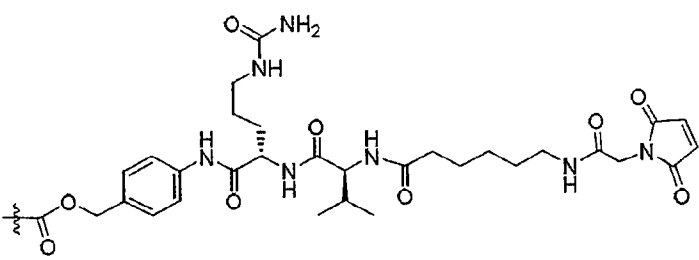
(IVa.6)



(IVa.7)

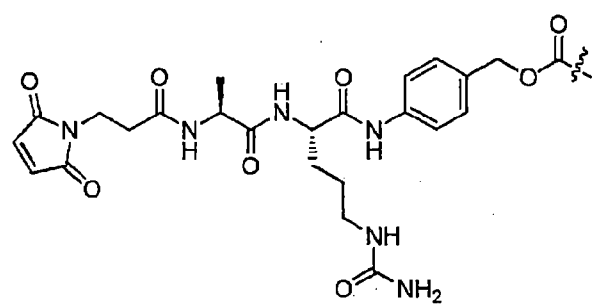


(IVa.8)

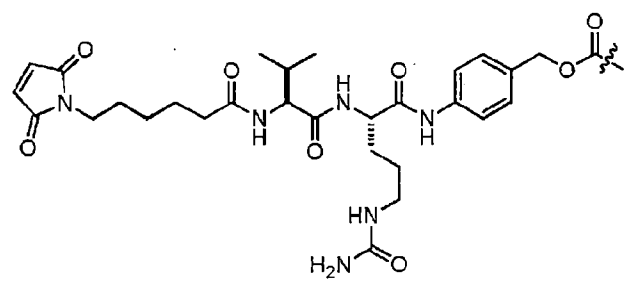


可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(IVb)、(IVc)或(IVd)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

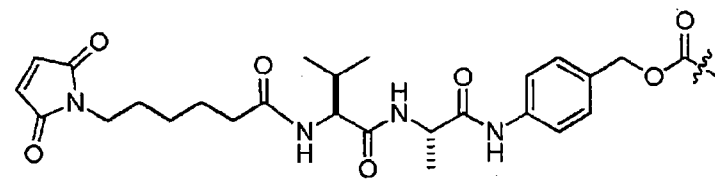
(IVb.1)



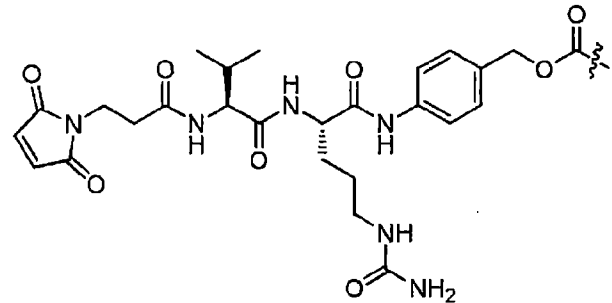
(IVb.2)



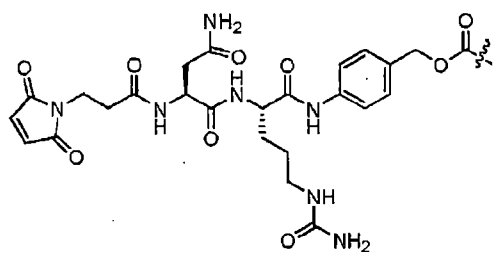
(IVb.3)



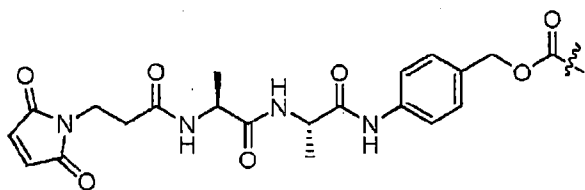
(IVb.4)



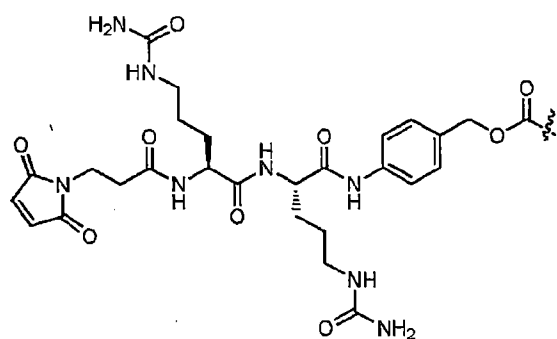
(IVb.5)



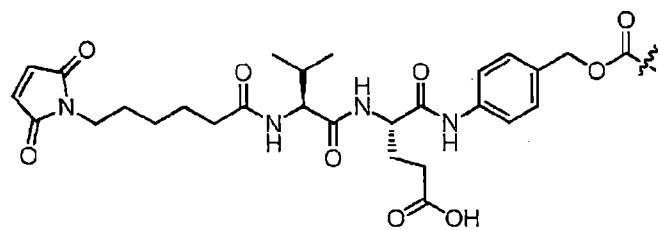
(IVb.6)



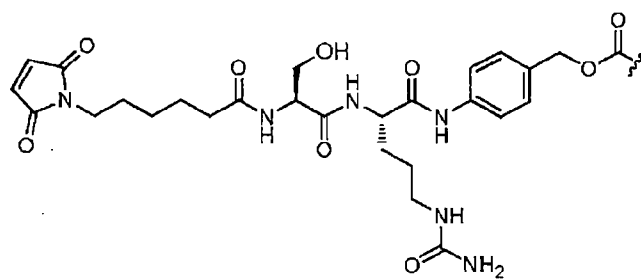
(IVb.7)



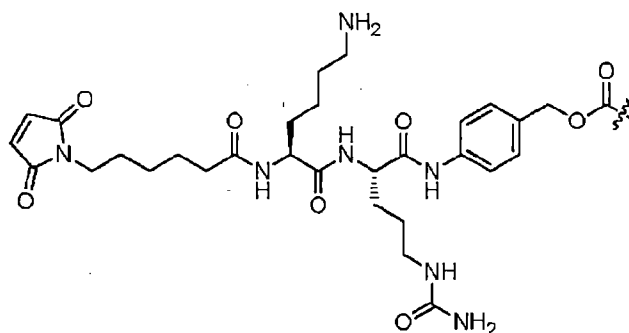
(IVb.8)



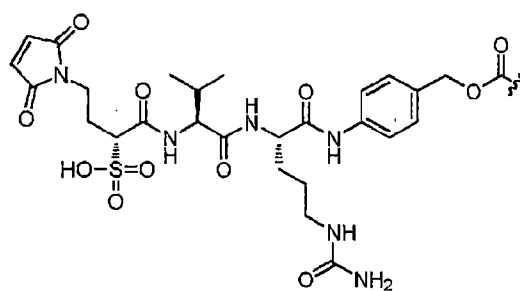
(IVb.9)



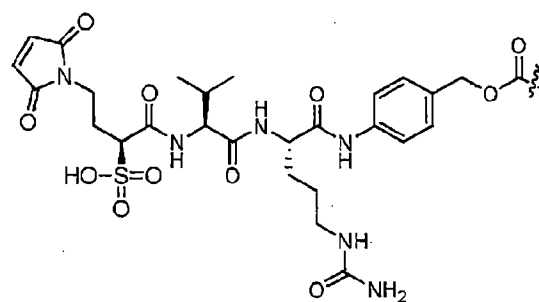
(IVb.10)



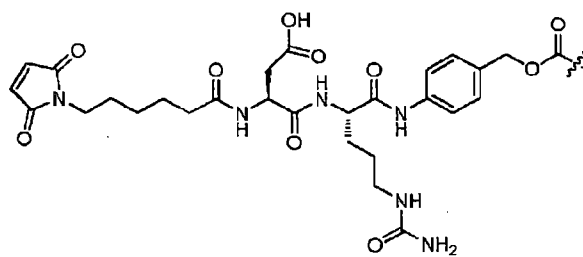
(IVb.11)



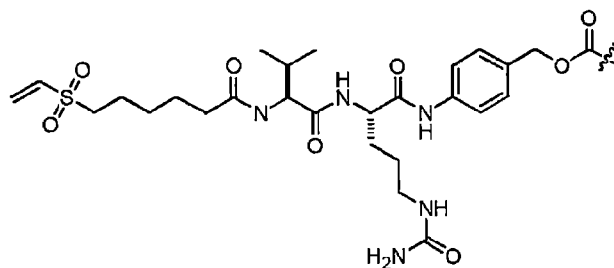
(IVb.12)



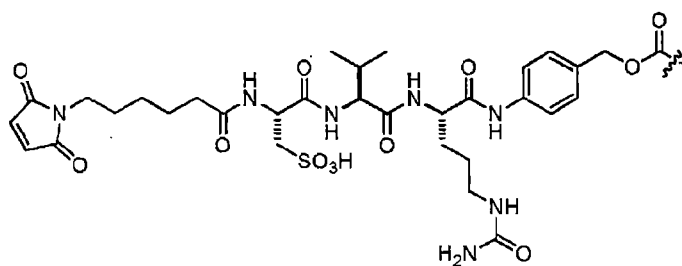
(IVb.13)



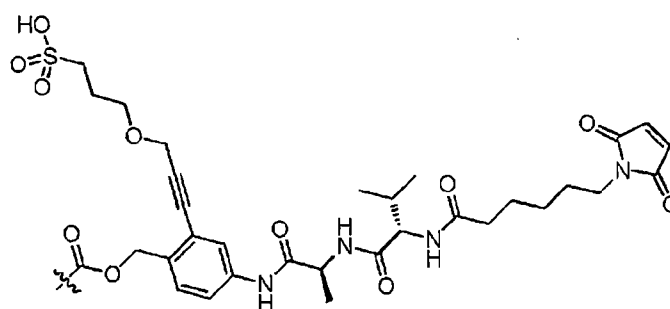
(IVb.14)



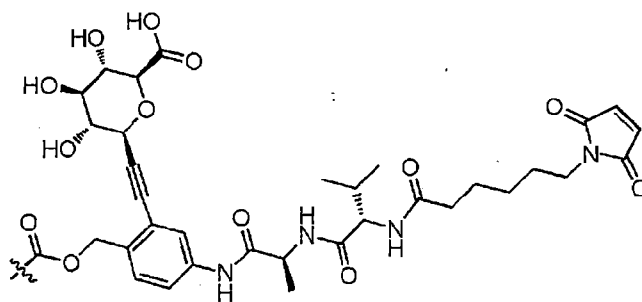
(IVb.15)



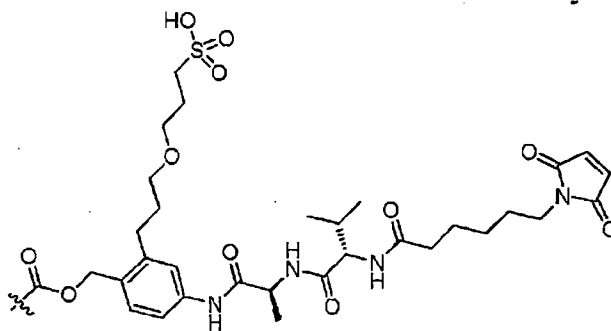
(IVb.16)



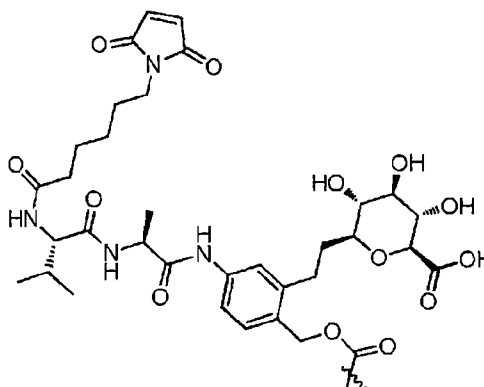
(IVb.17)



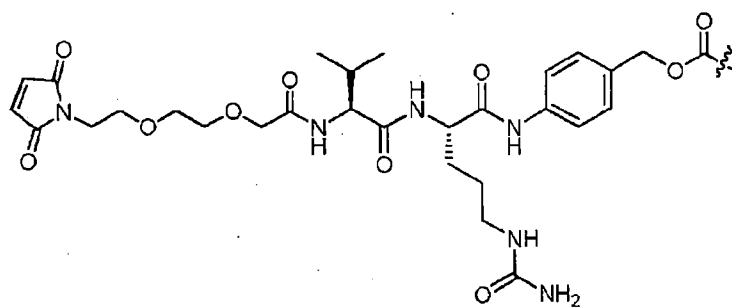
(IVb.18)



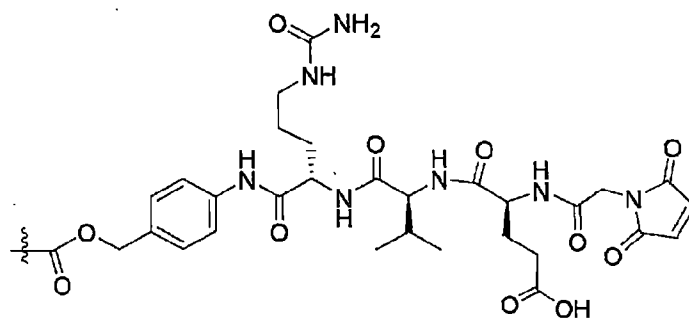
(IVb.19)



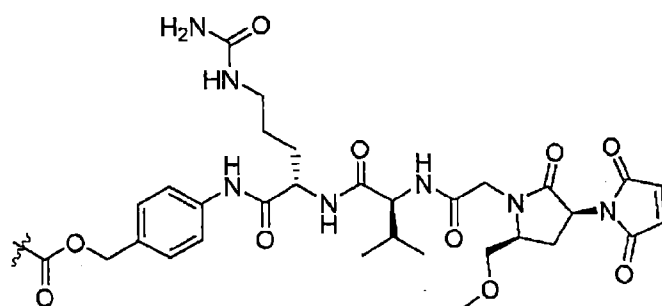
(IVc.1)



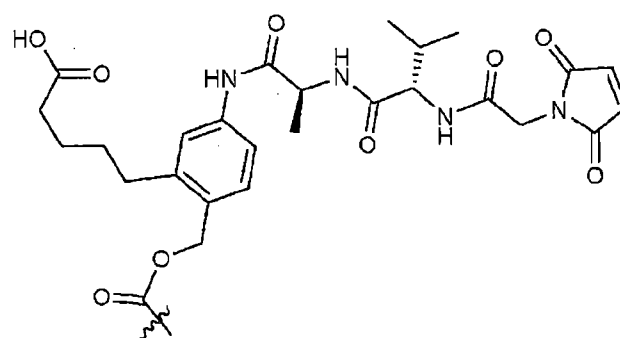
(IVc.2)

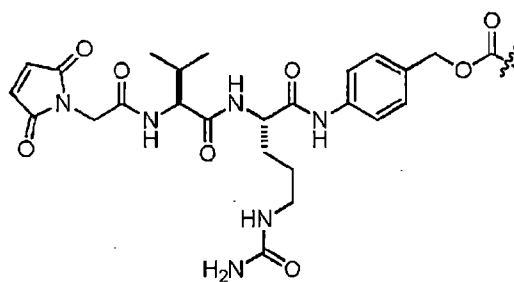
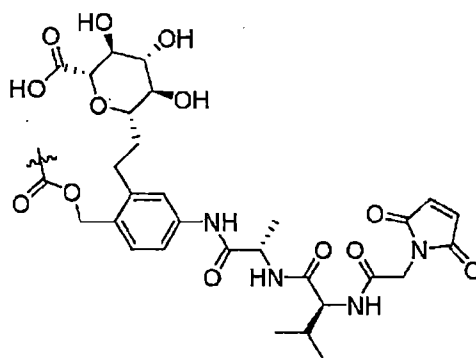
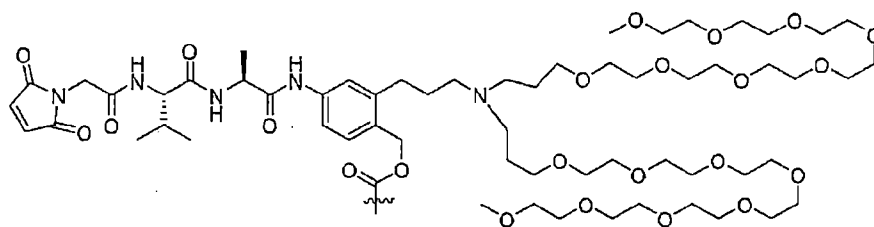


(IVc.3)

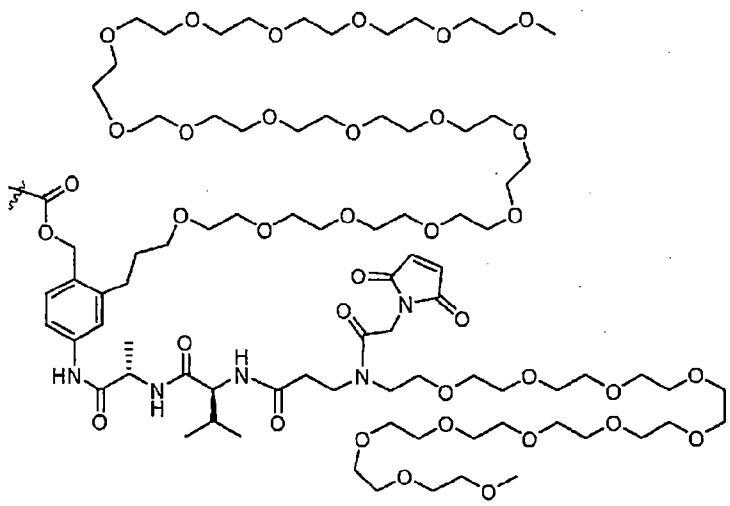


(IVc.4)

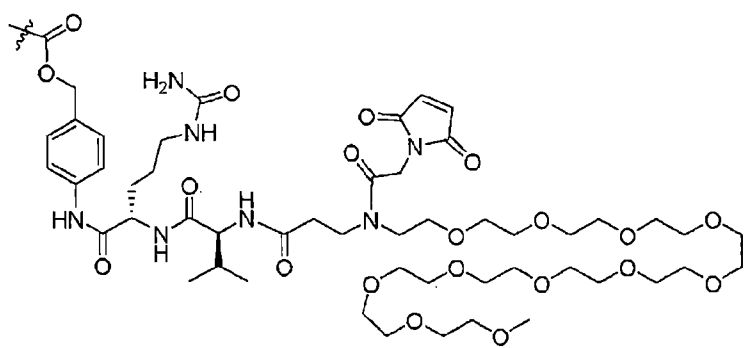




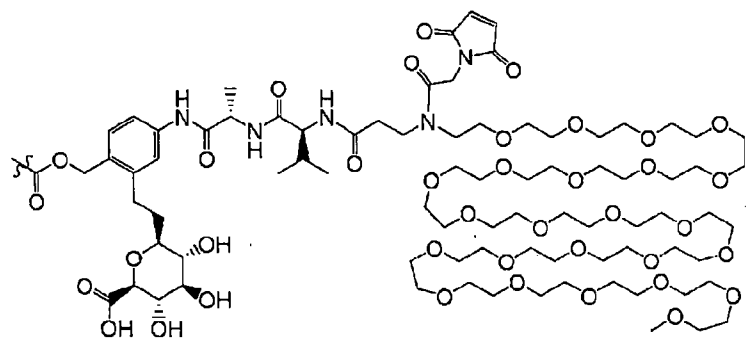
(IVd.1)



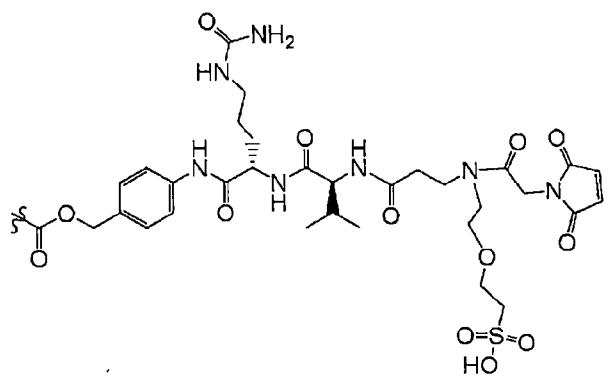
(IVd.2)



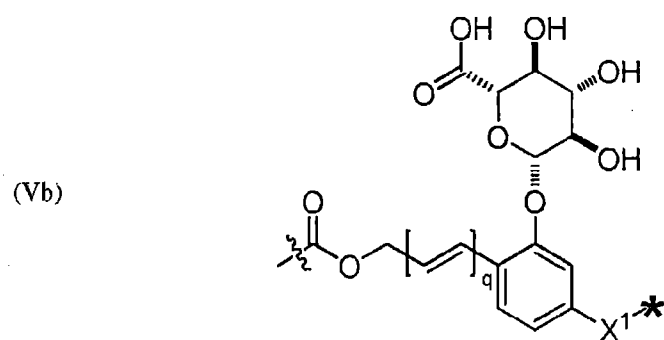
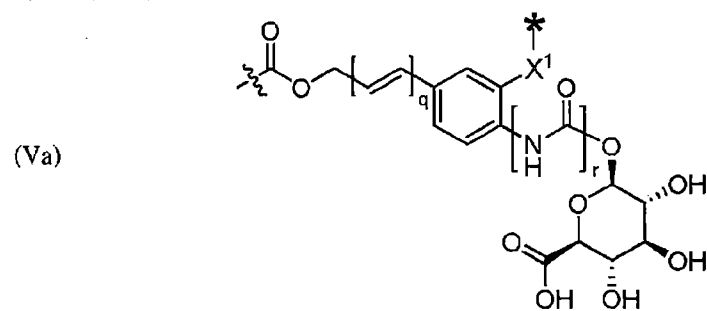
(IVd.3)



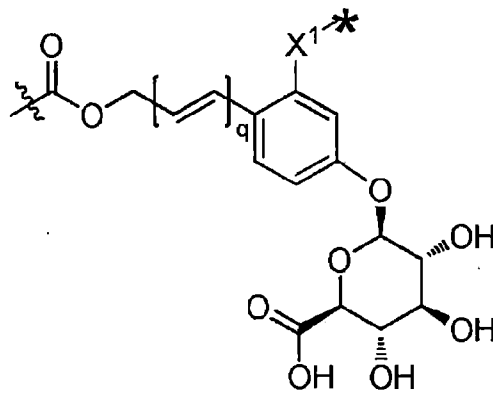
(IVd.4)



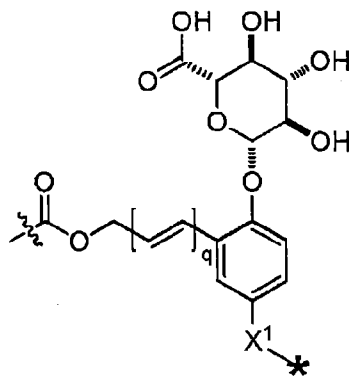
在某些實施例中，連接子包含酶可裂解之糖部分，例如包含結構式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)或(Ve)的连接子：



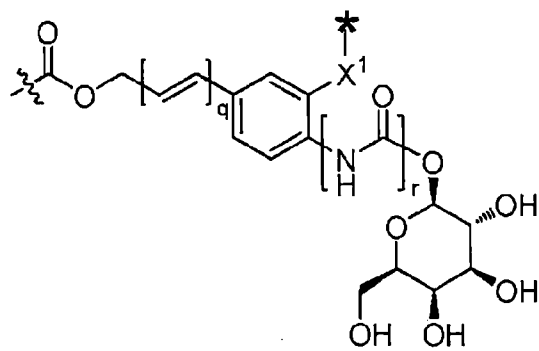
(Vc)



(Vd)



(Ve)



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

q為0或1；

r為0或1；

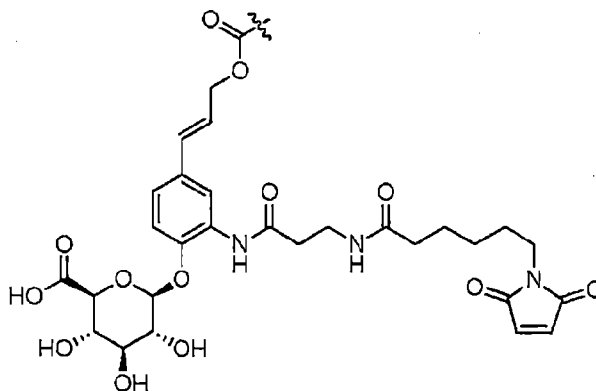
X¹為CH₂、O或NH；

表示連接子與藥物之連接點；且*表示其餘部分與連接子之連接

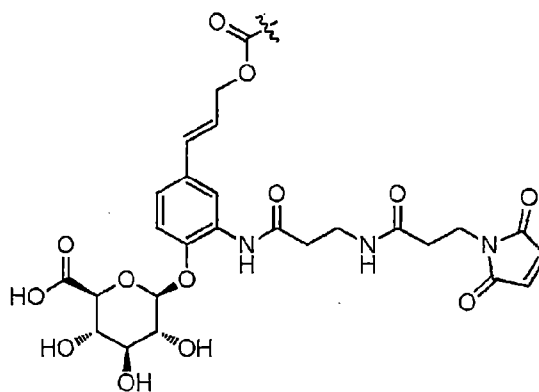
點。

可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(Va)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

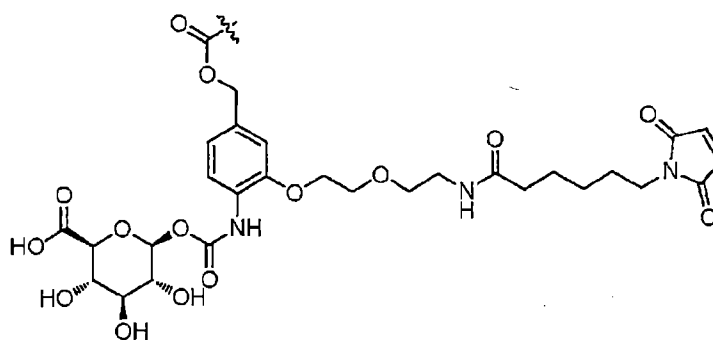
(Va.1)



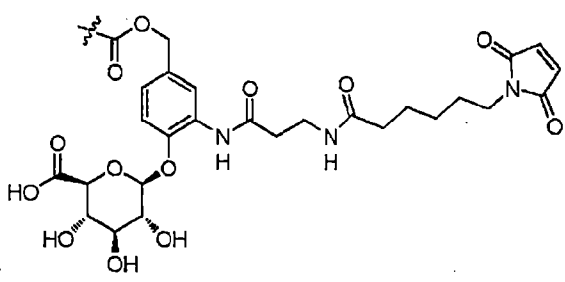
(Va.2)



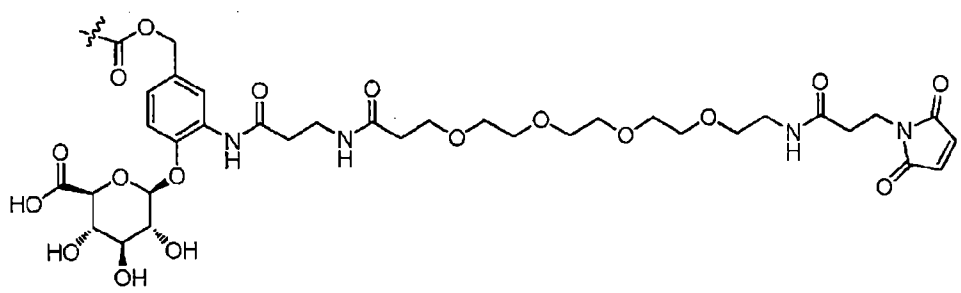
(Va.3)



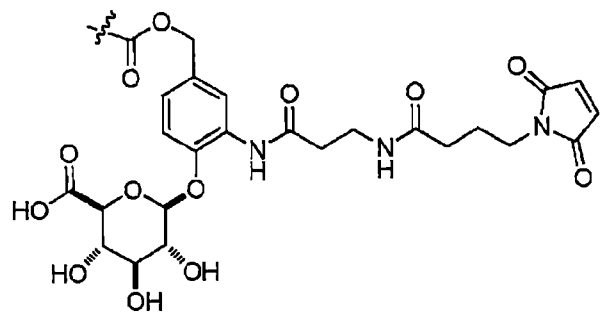
(Va.4)



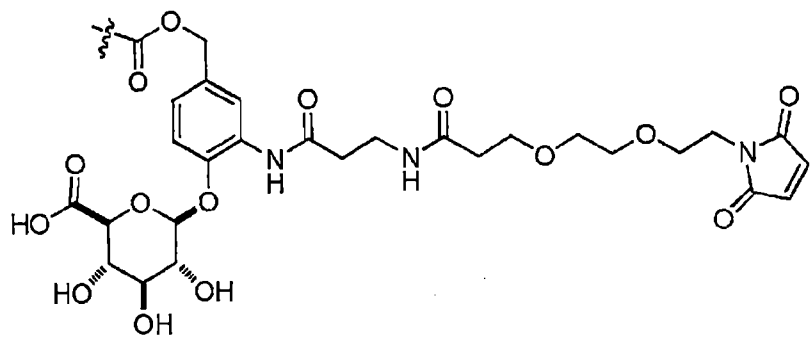
(Va.5)



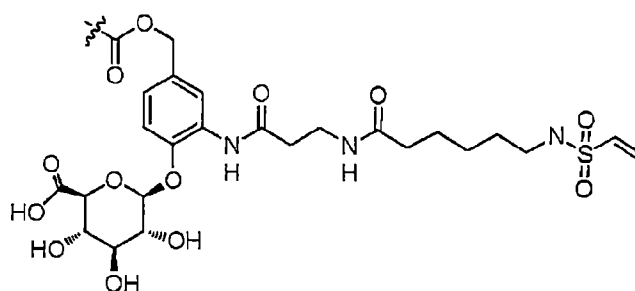
(Va.6)



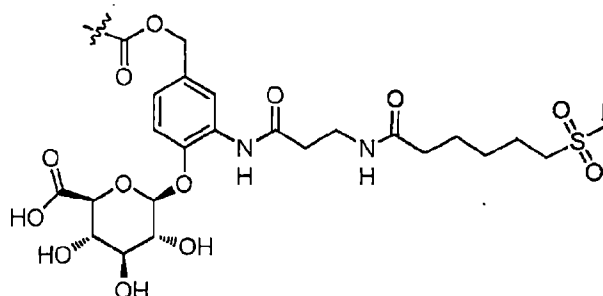
(Va.7)



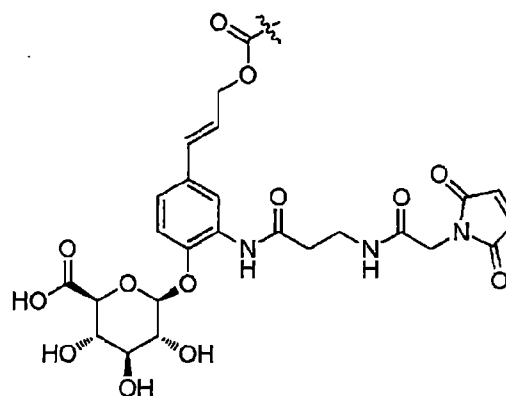
(Va.8)



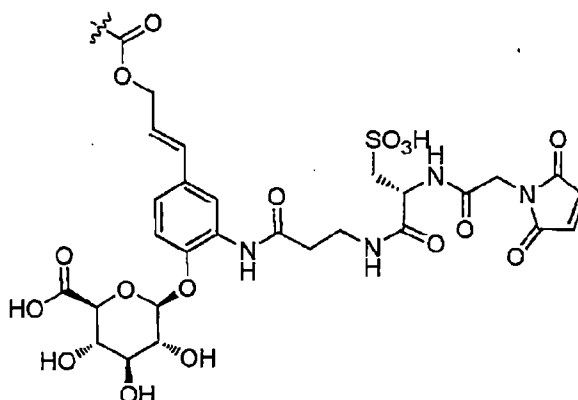
(Va.9)



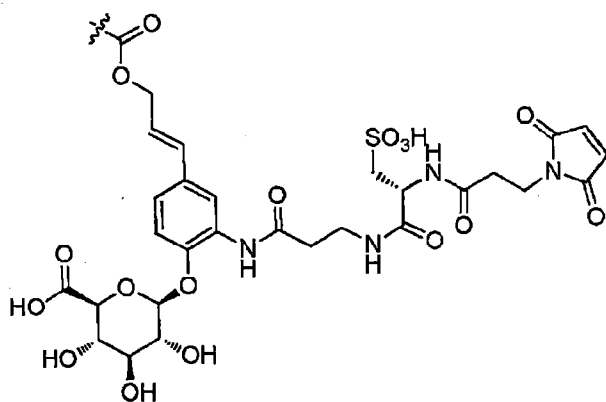
(Va.10)



(Va.11)

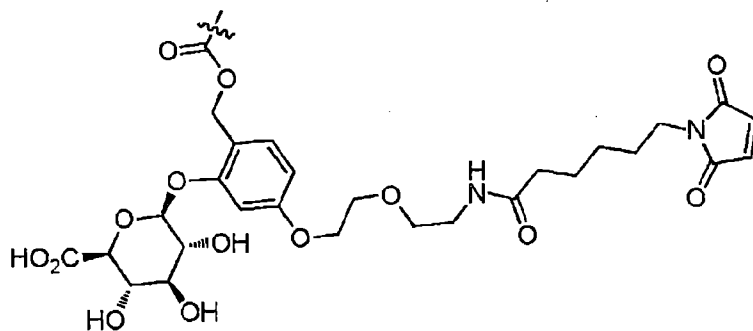


(Va.12)

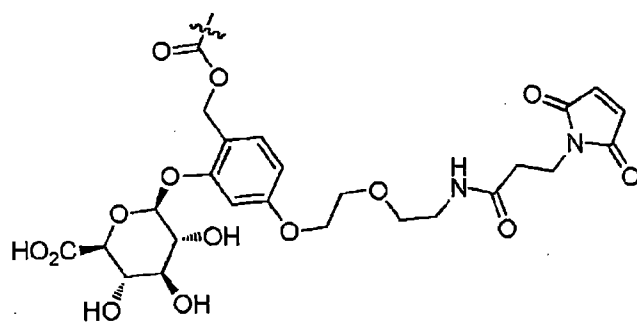


可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(Vb)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

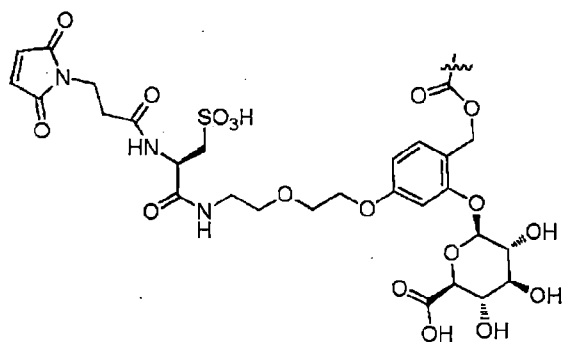
(Vb.1)



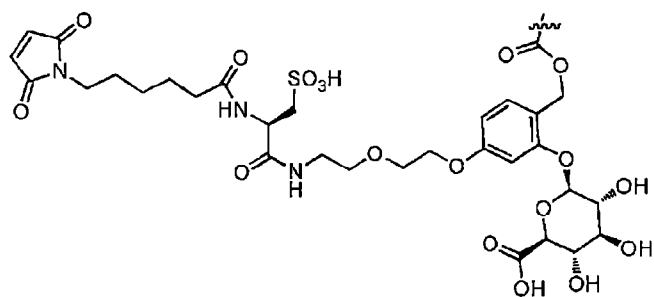
(Vb.2)



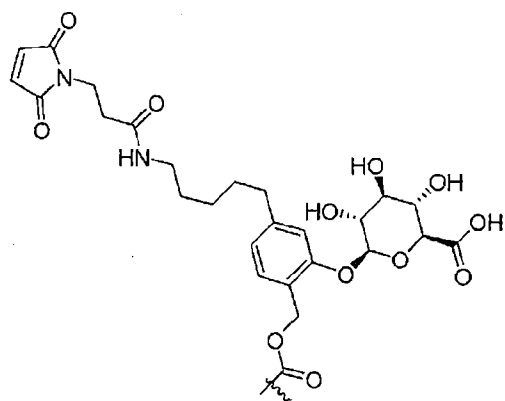
(Vb.3)



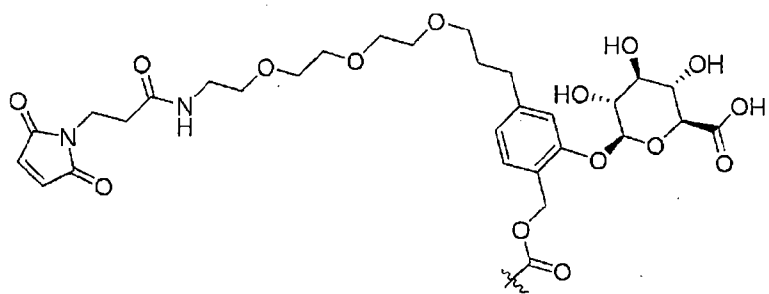
(Vb.4)



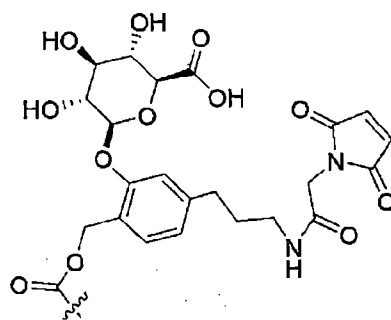
(Vb.5)



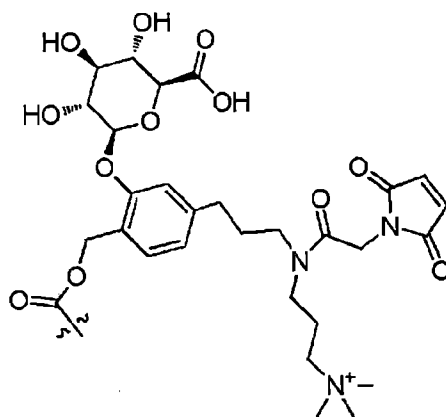
(Vb.6)



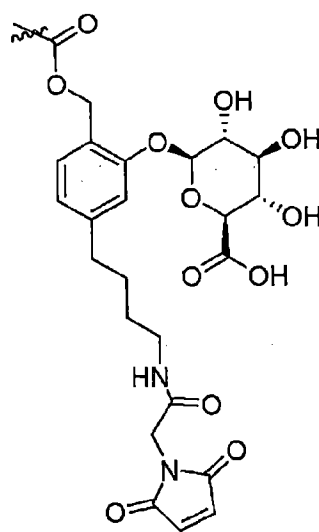
(Vb.7)



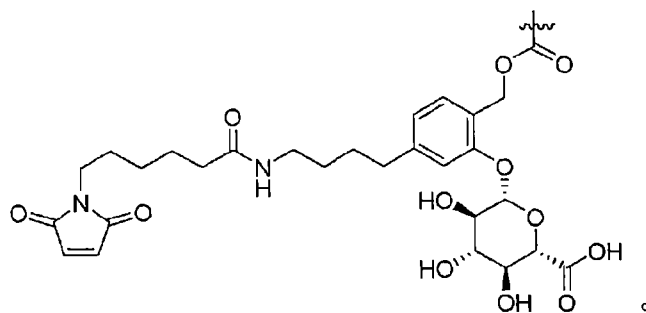
(Vb.8)



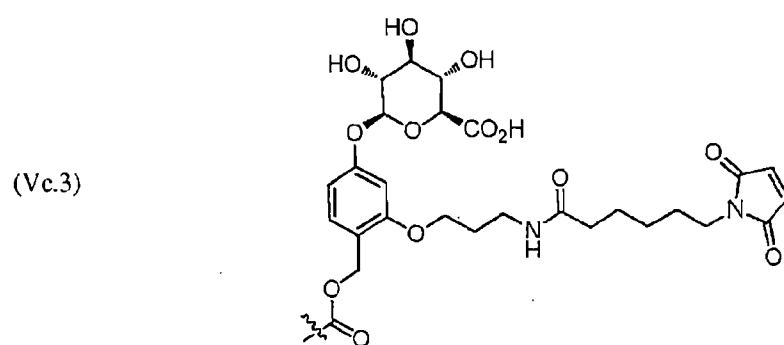
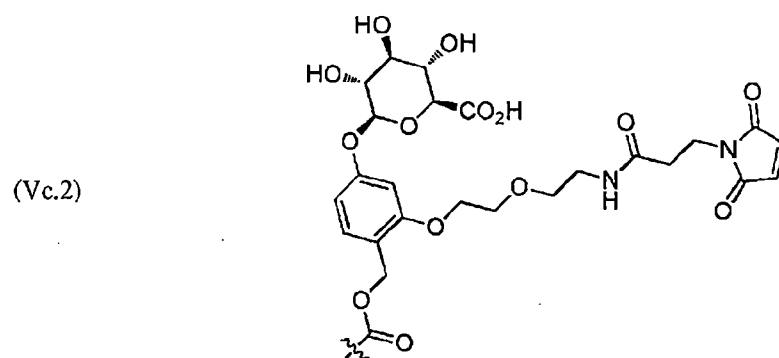
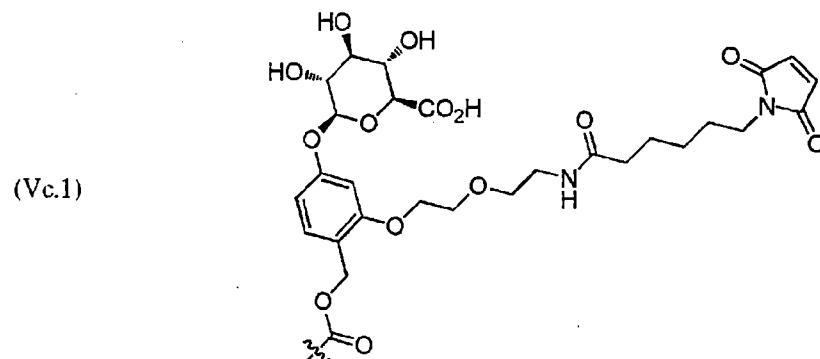
(Vb.9)



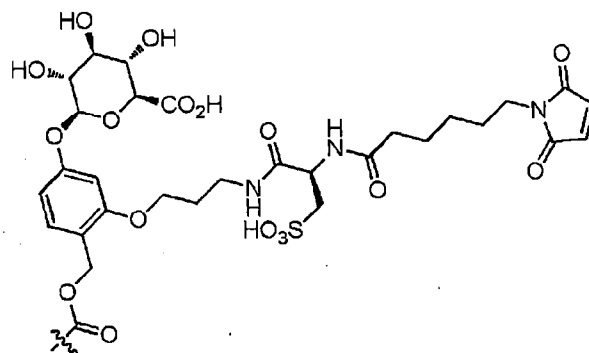
(Vb.10)



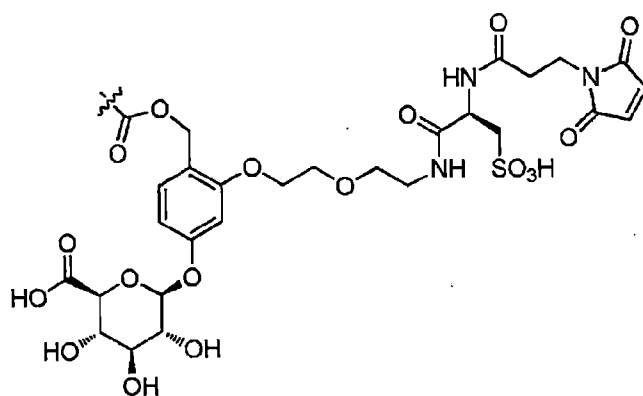
可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(Vc)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：



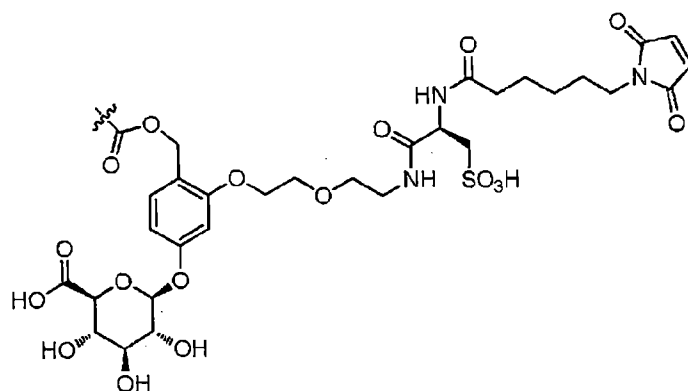
(Vc.4)



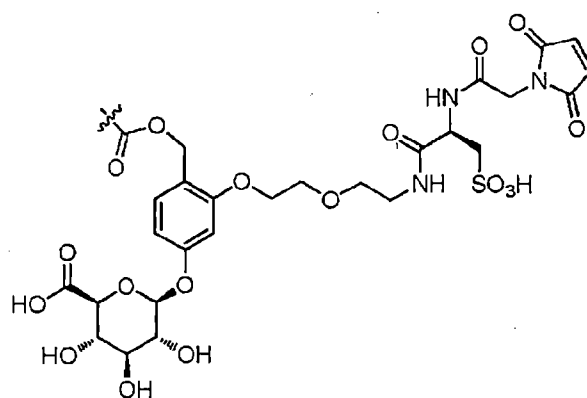
(Vc.5)



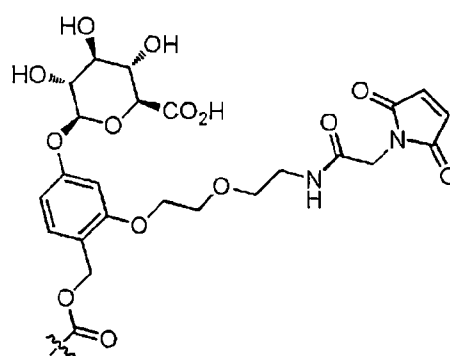
(Vc.6)



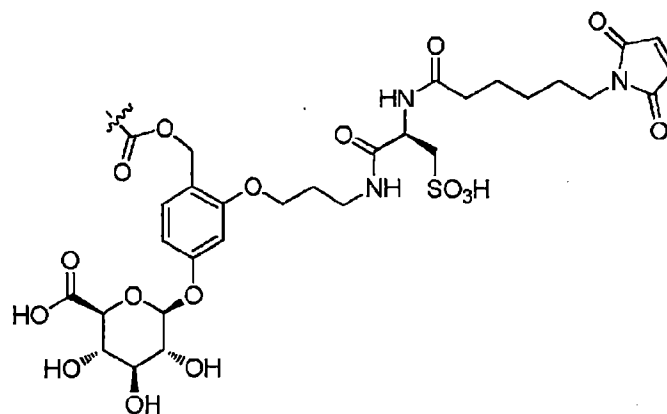
(Vc.7)



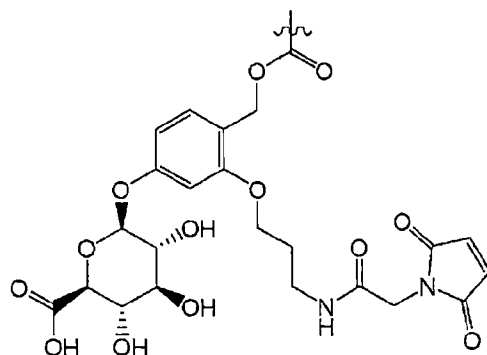
(Vc.8)



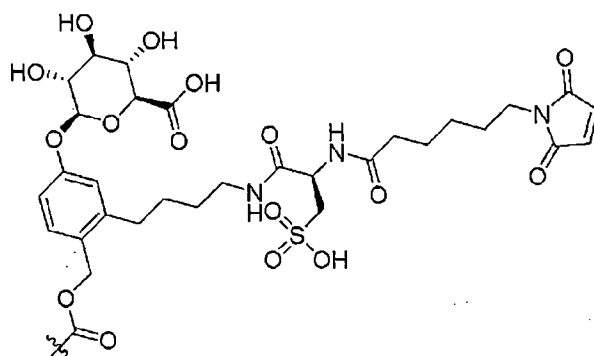
(Vc.9)



(Vc.10)

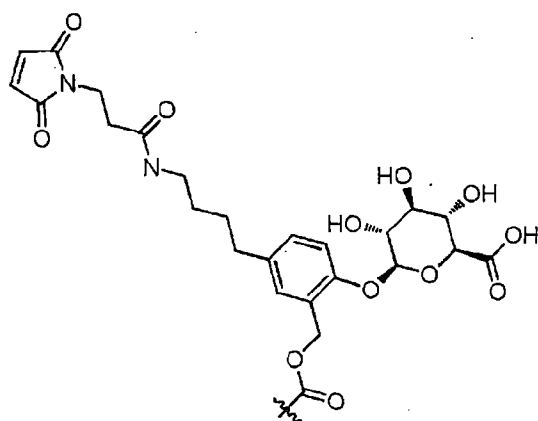


(Vc.11)

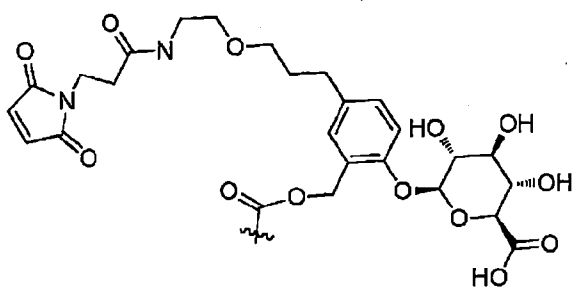


可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(Vd)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

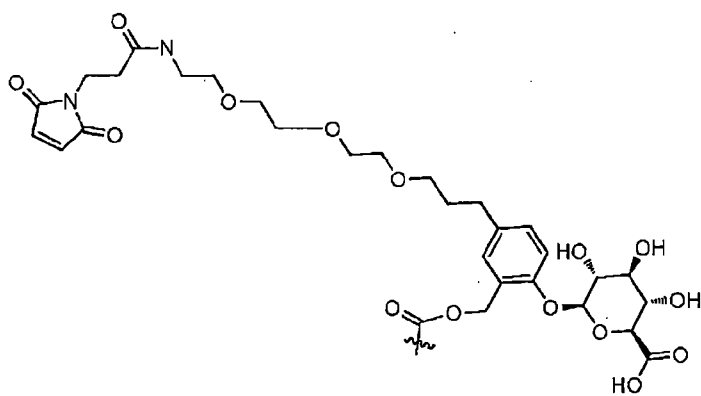
(Vd.1)



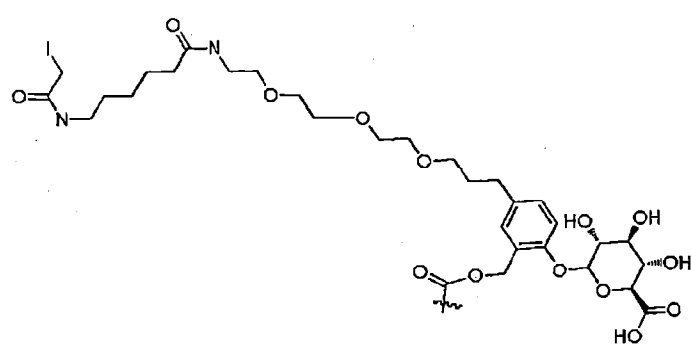
(Vd.2)



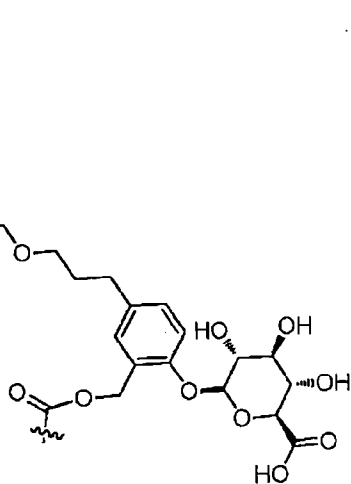
(Vd.3)



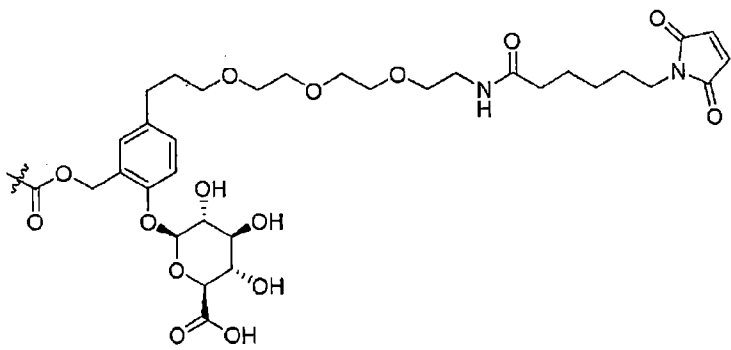
(Vd.4)



(Vd.5)

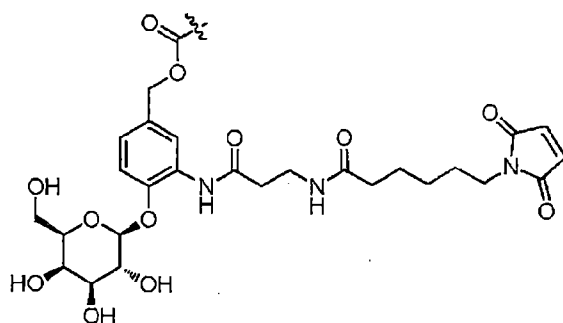


(Vd.6)

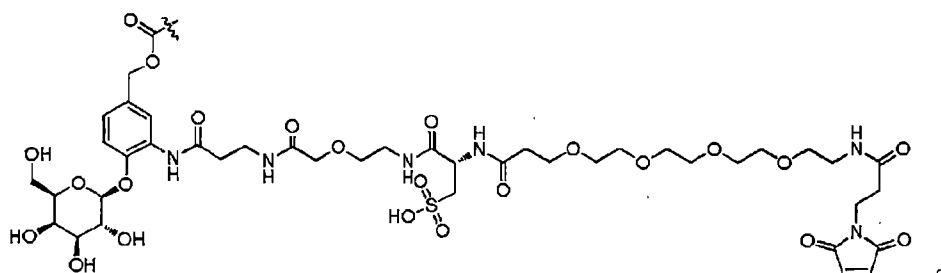


可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(Ve)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

(Ve.1)



(Ve.2)

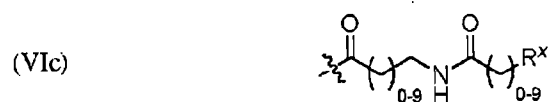
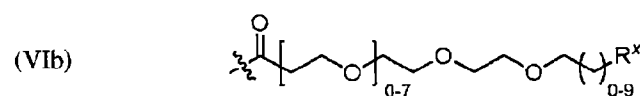
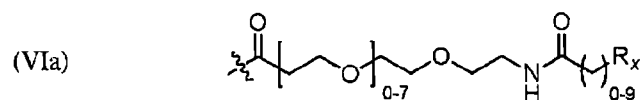


不可裂解連接子

儘管可裂解連接子可提供某些益處，但構成本文中所描述之ADC的連接子不必為可裂解的。對於不可裂解連接子，藥物釋放並不取決於血漿與一些細胞質隔室之間的特性差異。假定藥物之釋放係在ADC經由抗原介導之內吞作用內化之後發生且遞送至溶酶體隔室，在該隔室中，抗體經由細胞內蛋白質水解降解而降解至胺基酸層面。此過程釋放藥物衍生物，其由藥物、連接子及與該連接子共價連接之胺基酸殘基形成。相較於含可裂解連接子之結合物，由含不可裂解連接子之結合物得到的胺基酸藥物代謝物具有較高親水性及一般較低之膜滲透性，由此產生較弱旁側效應及較低毒性。一般而言，含不可裂解連接子之ADC在循環中之穩定性大於含可裂解連接子之ADC。不可裂解連接子可為伸烷基鏈，或可具有聚合物性質，諸如基於聚烷二醇聚合物、醯胺聚合物，或可包括由伸烷基鏈、聚烷二醇及/或醯胺聚合物構成之區段。在某些實施例中，連接子包含具有1至6個乙二醇單元之聚乙二醇片段。

用於將藥物連接至抗體之多種不可裂解連接子已經描述。(參見 Jeffrey等人, 2006, *Bioconjug. Chem.* 17:831-840; Jeffrey等人, 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:2278-2280; 及Jiang等人, 2005, *J. Am. Chem. Soc.* 127:11254-11255, 其內容以引用之方式併入本文中)。所有此等連接子均可包括於本文中所描述之ADC中。

在某些實施例中, 連接子在活體內為不可裂解的, 例如根據結構式 (VIa)、(VIb)、(VIc)或(VId)之連接子(如所說明, 該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：



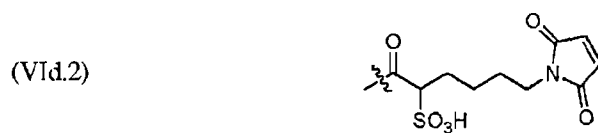
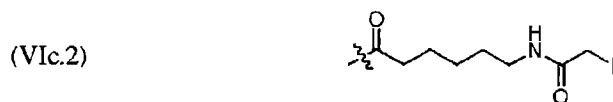
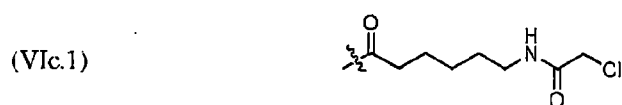
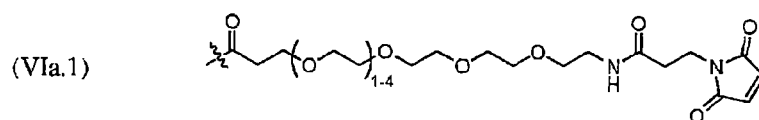
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^a 係選自氫、烷基、磺酸酯及甲基磺酸酯；

R^x 為包括能夠將連接子共價連接至抗體之官能基的部分；且

表示連接子與Bcl-xL抑制劑之連接點。

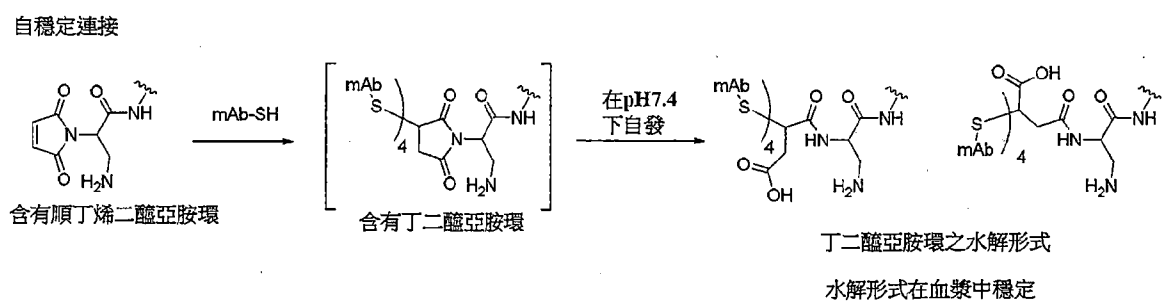
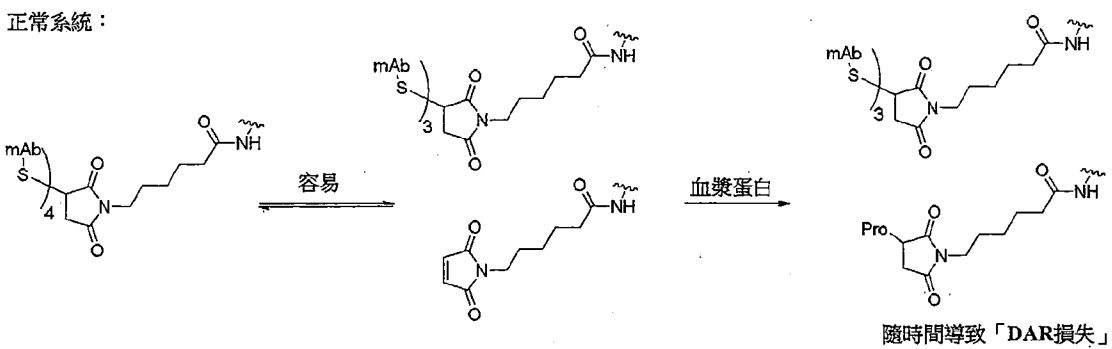
可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(VIa)至(VId)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團，且「表示與Bcl-xL抑制劑之連接點)：



用於將連接子連接至抗-B7-H3抗體之基團

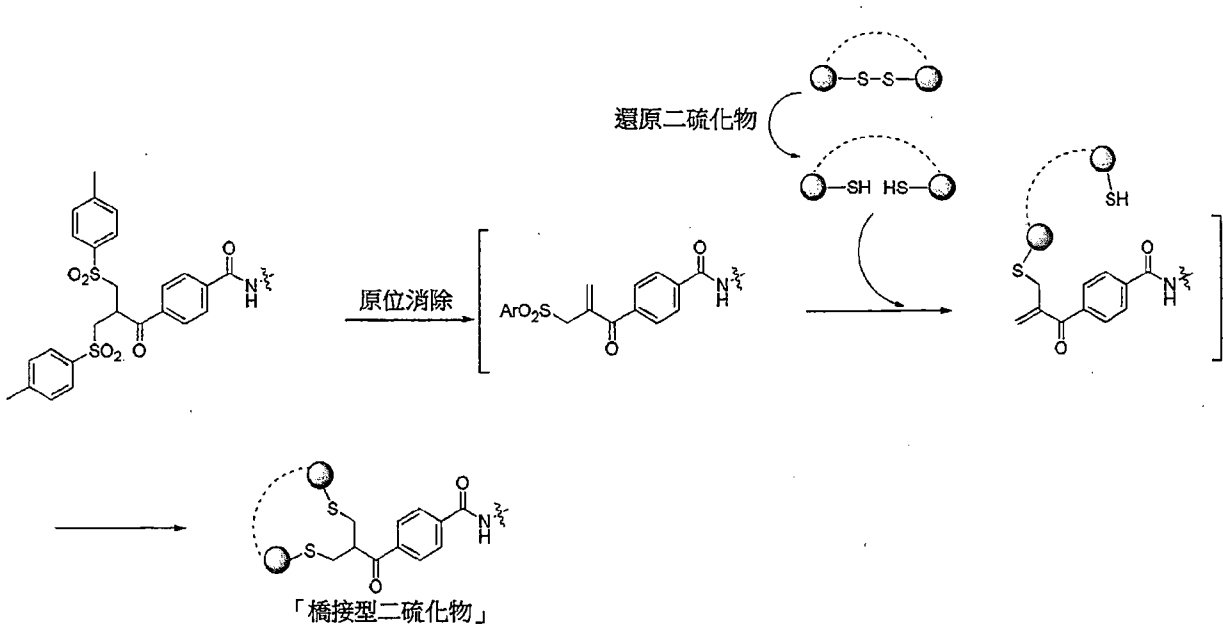
連接基團可具有親電子性且包括：順丁烯二醯亞胺基團、活化之二硫化物、活性酯(諸如NHS酯及HOBt酯)、鹵代甲酸酯、酸鹵化物、烷基及苯甲基鹵化物，諸如鹵代乙醯胺。如下文所論述，亦存在可根據本發明使用的有關「自穩定」順丁烯二醯亞胺及「橋接二硫化物」之新興技術。

據觀察ADC中之藥物-連接子之損失係順丁烯二醯亞胺與白蛋白、半胱胺酸或麩胱甘肽之交換過程的結果(Alley等人, 2008, *Bioconjugate Chem.* 19: 759-769)。這在溶劑高度可及之結合位點中尤其普遍，同時部分可及且處於帶正電荷環境的位點促成順丁烯二醯亞胺環水解(Junutula等人, 2008, *Nat. Biotechnol.* 26: 925-932)。公認的解決方法係水解由結合形成之丁二醯亞胺，因為其對自抗體解離具有抗性，由此使ADC在血清中穩定。先前已報告，丁二醯亞胺環在鹼性條件下將進行水解(Kalia等人, 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17: 6286-6289)。在抗體結合條件下自發地水解得到穩定性改善之ADC物種的「自穩定」順丁烯二醯亞胺基團之一個實例示意性描繪於下。參見美國公開申請案第2013/0309256號；國際申請公開案第WO 2013/173337號；Tumey等人, 2014, *Bioconjugate Chem.* 25: 1871-1880；及Lyon等人, 2014, *Nat. Biotechnol.* 32: 1059-1062。因此，順丁烯二醯亞胺連接基團與抗體之硫氫基反應，得到中間物丁二醯亞胺環。該連接基團之水解形式對在血漿蛋白存在下之解離具有抗性。

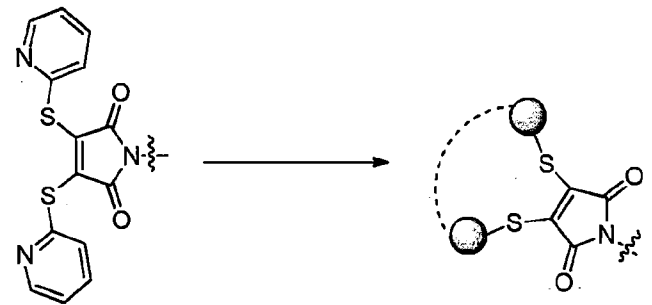


如以上所展示，連接子之順丁烯二醯亞胺環可與抗體Ab反應，從而形成如丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)之共價連接。

Polytherics揭示了一種用於橋接由天然鉸鏈二硫鍵還原得到之一對硫氫基的方法。參見Badescu等人, 2014, *Bioconjugate Chem.* 25:1124-1136。以下示意性描繪該反應。此方法之益處係能夠藉由IgG之完全還原(得到4對硫氫基)，隨後與4當量烷基化劑反應而合成均勻的DAR4 ADC。亦要求含有「橋接型二硫化物」之ADC具有增強之穩定性。

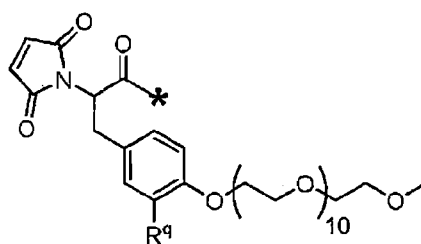


類似地，如以下所描繪，已開發出能夠橋接一對硫氫基之順丁烯二醯亞胺衍生物。參見美國公開申請案第2013/0224228號。

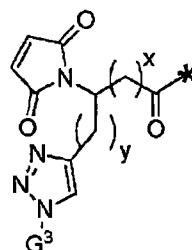


在某些實施例中，連接部分包含結構式(VIIa)、(VIIb)或(VIIc)：

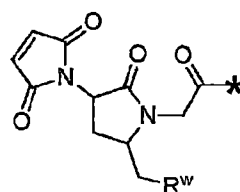
(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^q 為 H 或 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$ ；

x 為 0 或 1；

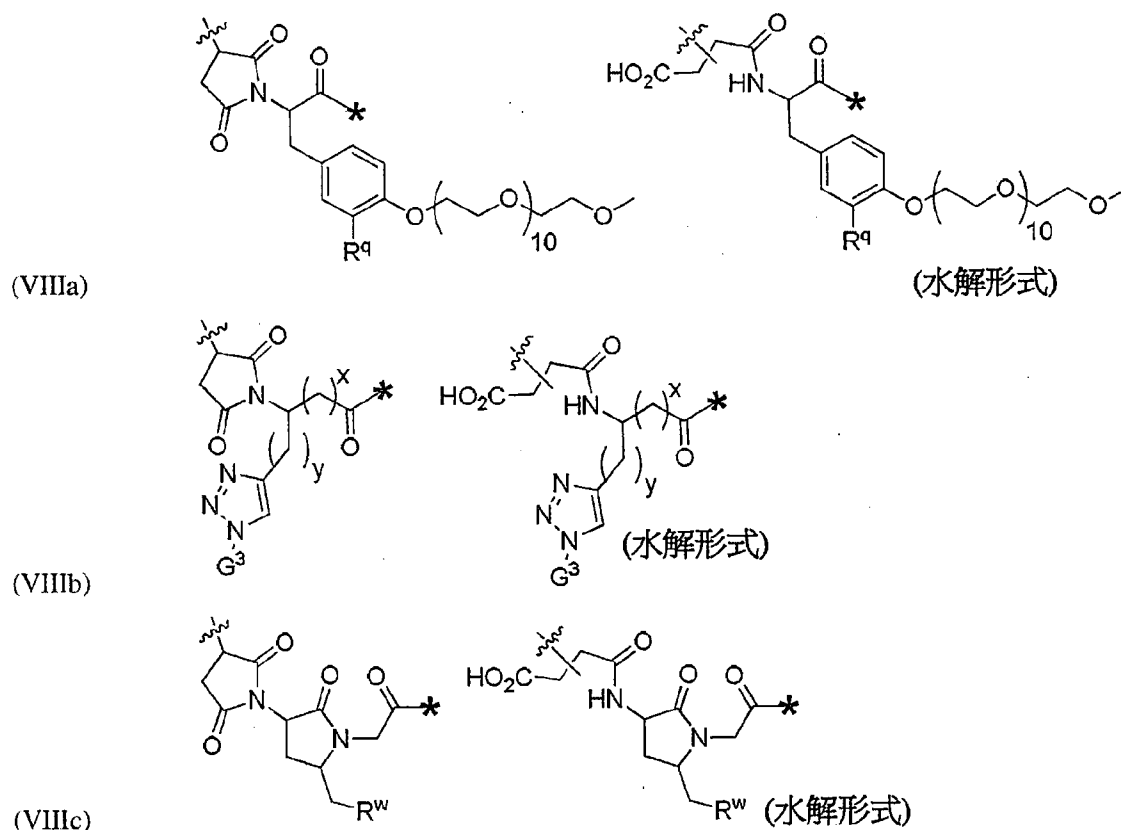
y 為 0 或 1；

G^3 為 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$ ；

R^w 為 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$ ；且

*表示與連接子之其餘部分之連接點。

在某些實施例中，連接子包含根據結構式(VIIIa)、(VIIIb)或(VIIIc)之片段：



或其水解衍生物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^q 為 H 或 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$ ；

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

G^3 為 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$ ；

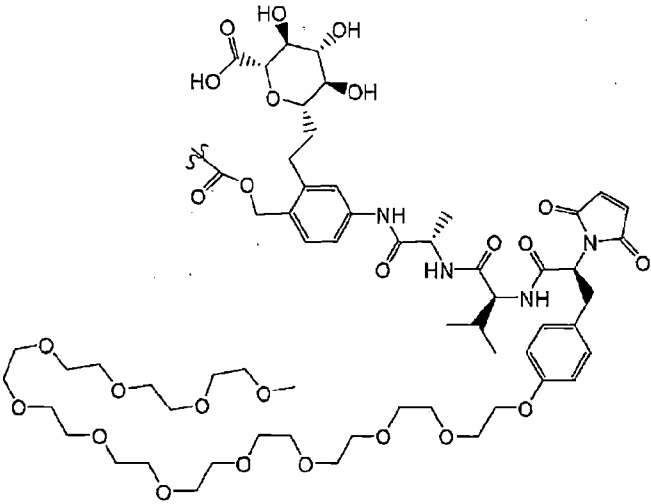
R^w 為 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 或 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$ ；

* 表示與連接子之其餘部分的連接點；且

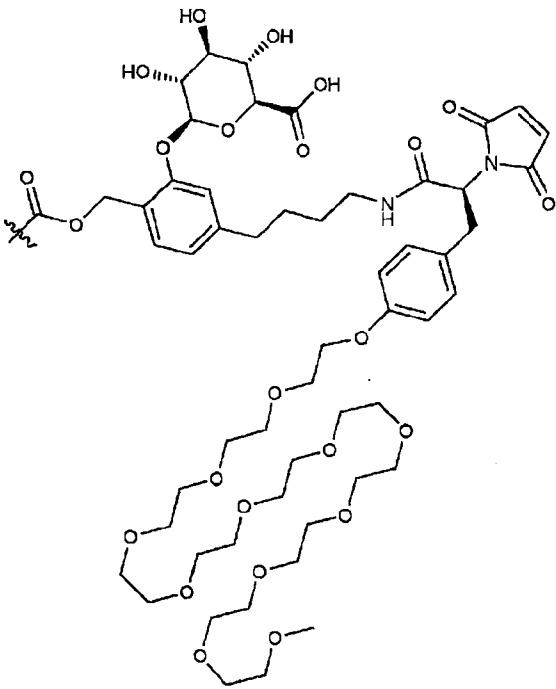
表示連接子與抗體之連接點。

可包括於本文中所描述之 ADC 中的根據結構式 (VIIa) 及 (VIIb) 之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子 (如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

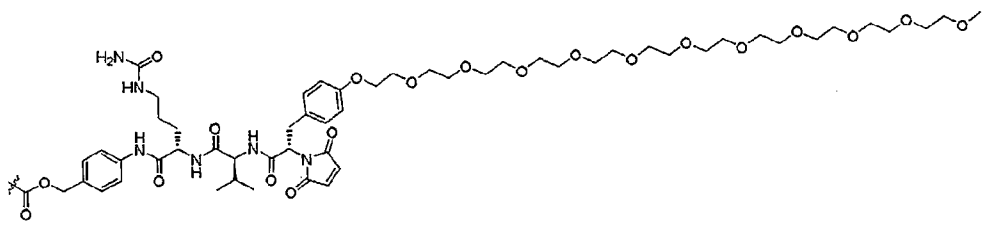
(VIIa.1)



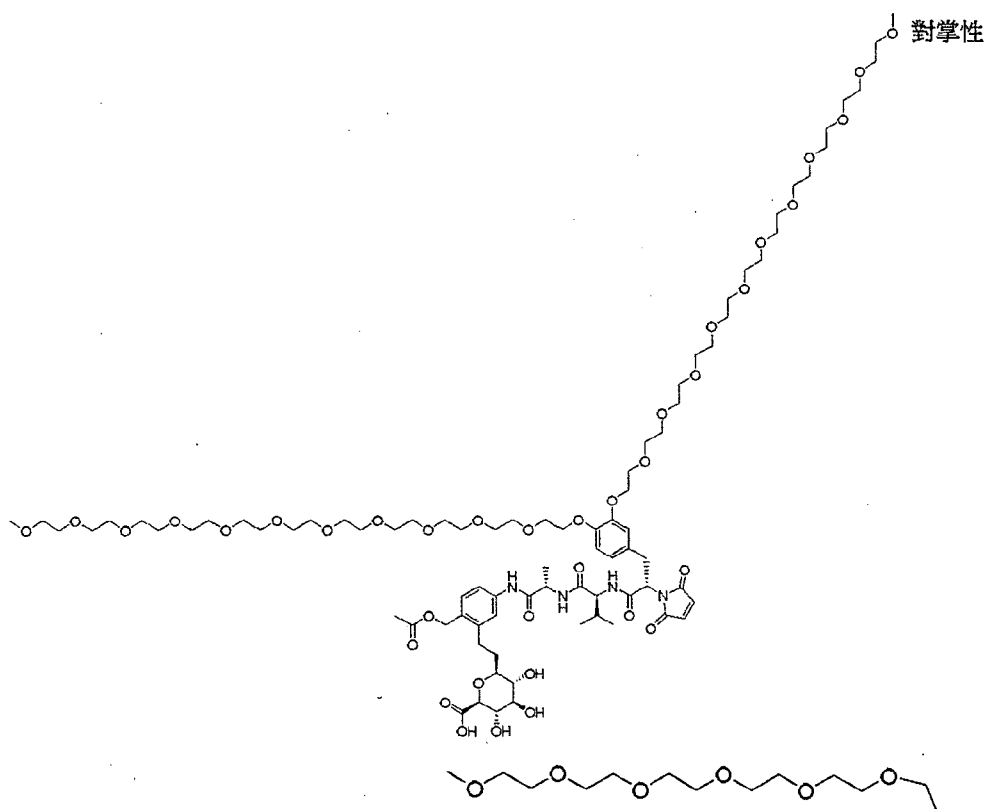
(VIIa.2)



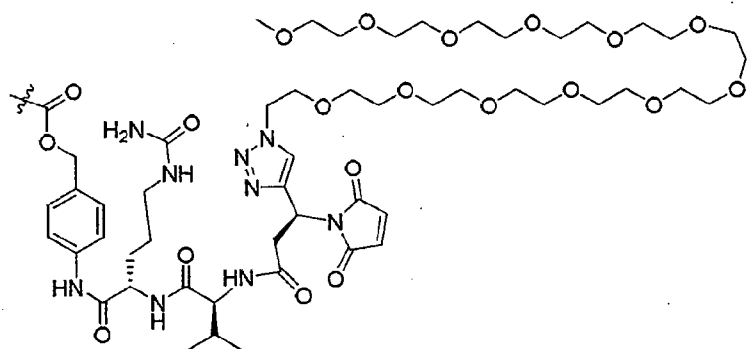
(VIIa.3)



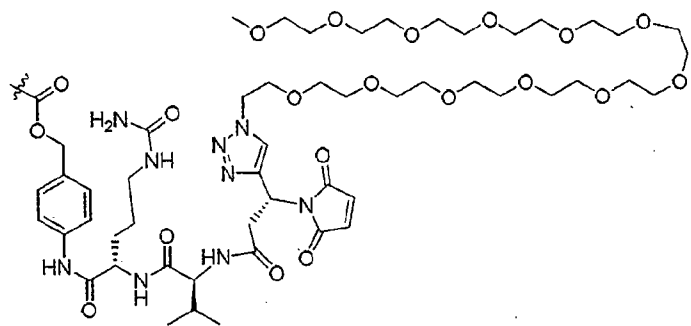
(VIIa.4)



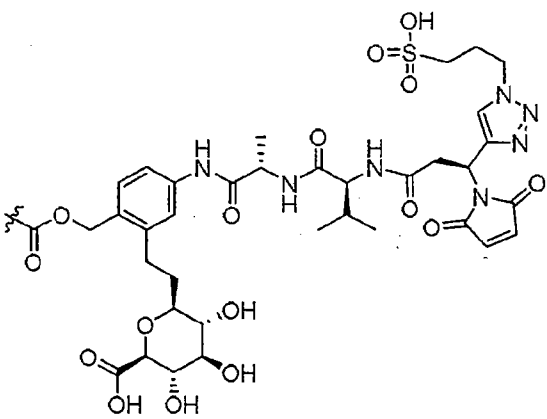
(VIIb.1)



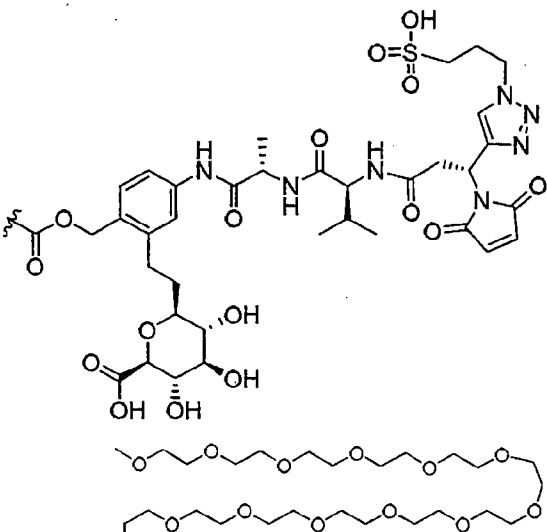
(VIIb.2)



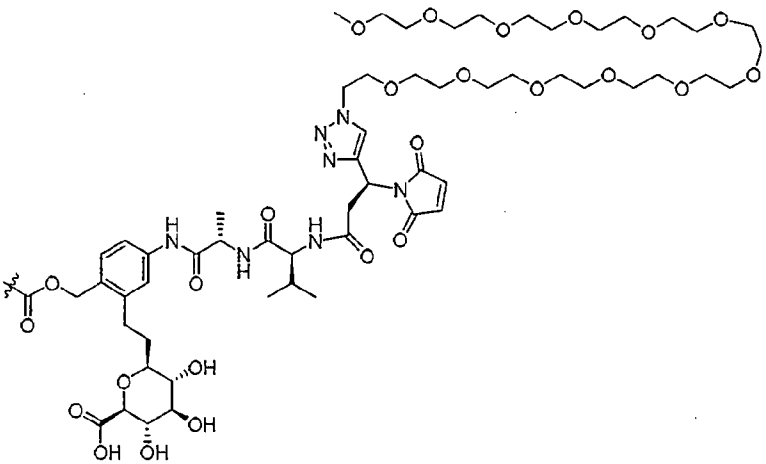
(VIIb.3)



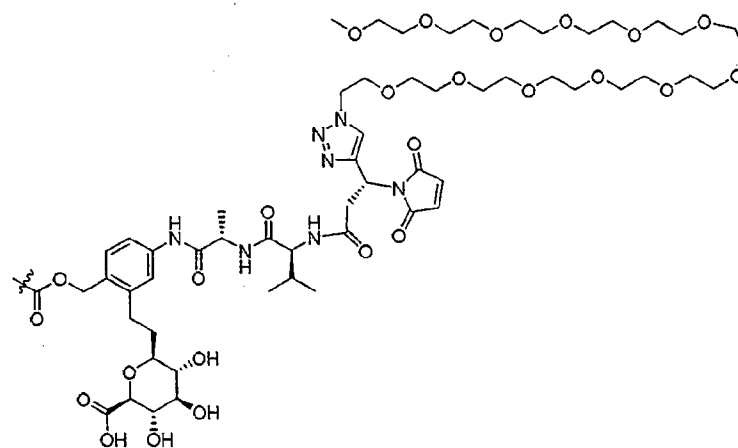
(VIIb.4)



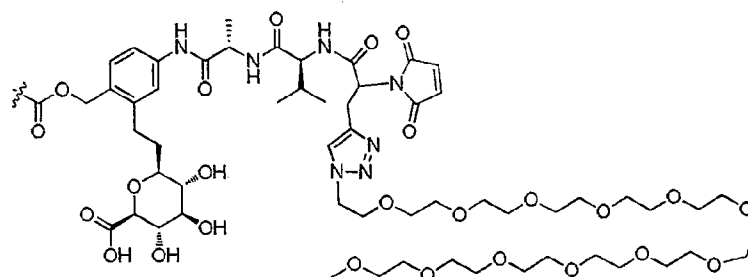
(VIIb.6)



(VIIb.7)

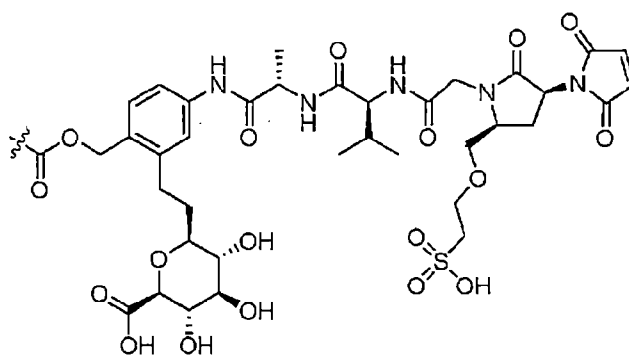


(VIIb.8)

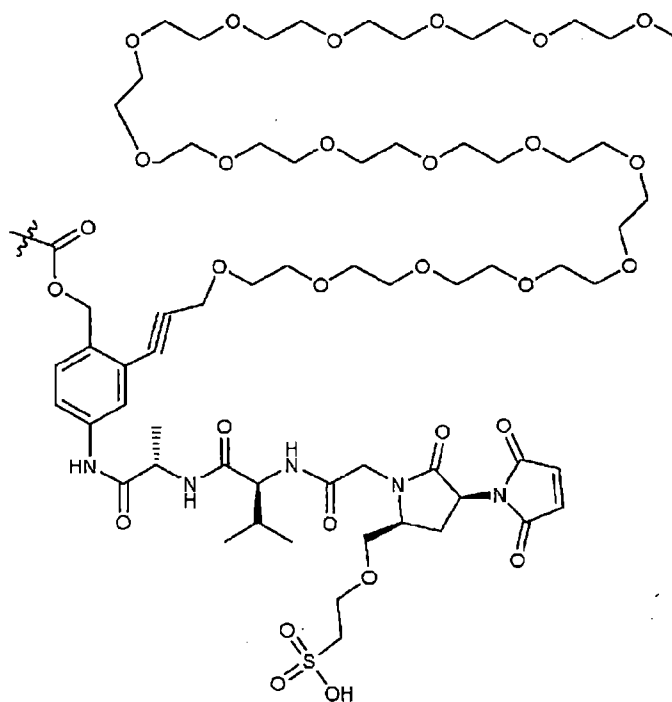


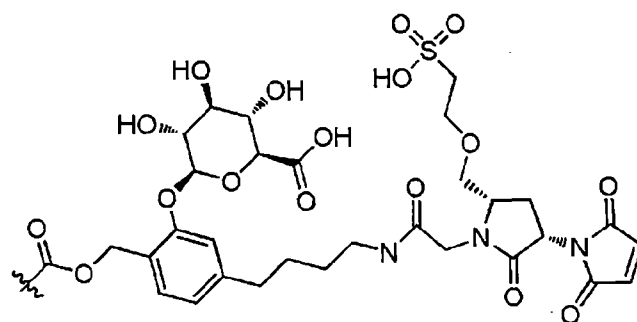
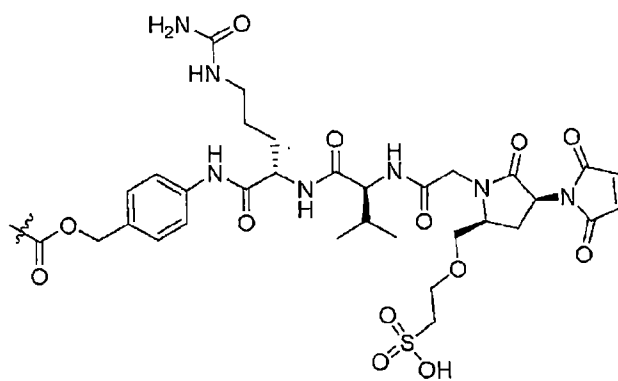
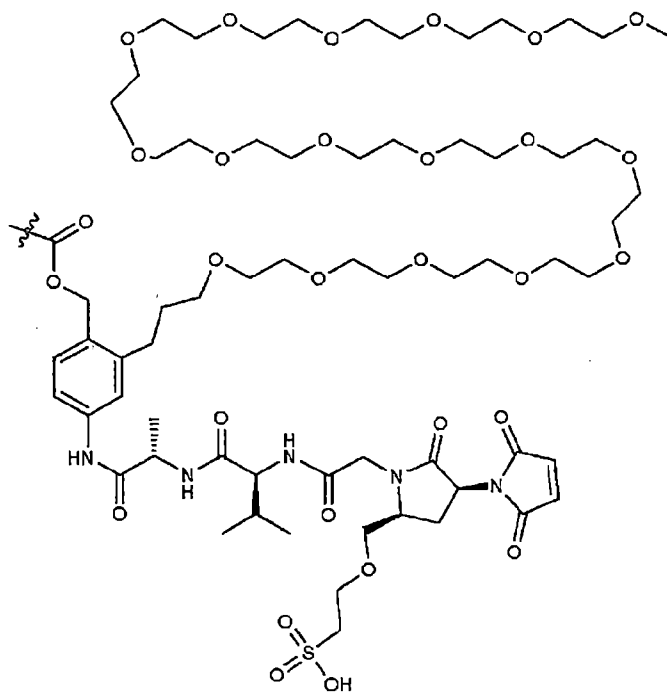
可包括於本文中所描述之ADC中的根據結構式(VIIc)之連接子之例示性實施例包括以下所說明之連接子(如所說明，該等連接子包括適於將連接子共價連接至抗體之基團)：

(VIIc.1)

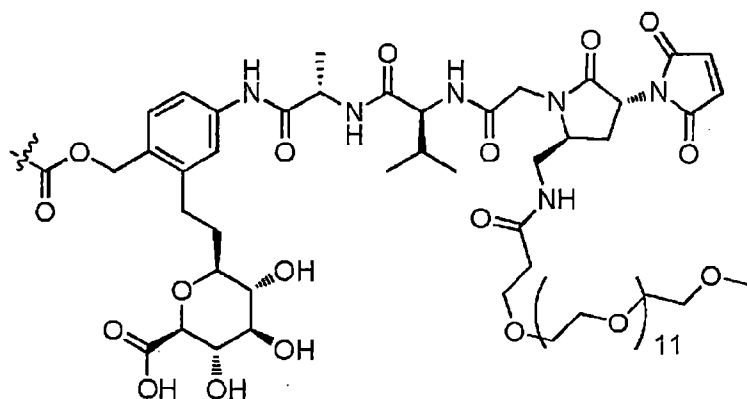


(VIIc.2)





(VIIc.6)

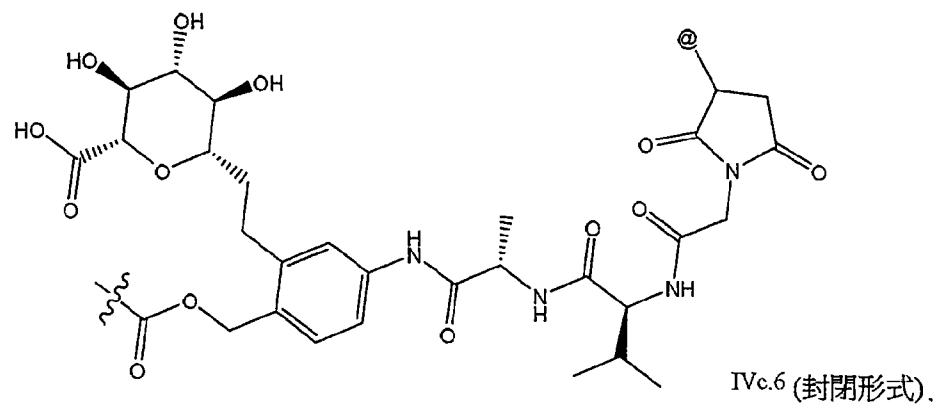
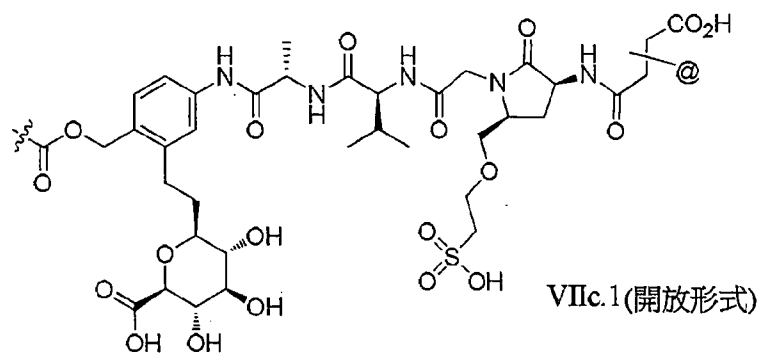
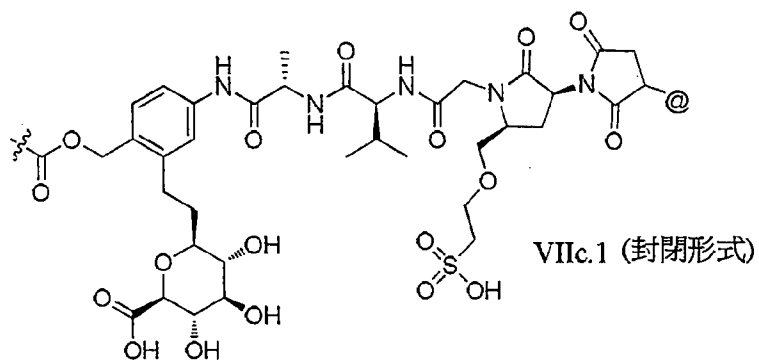
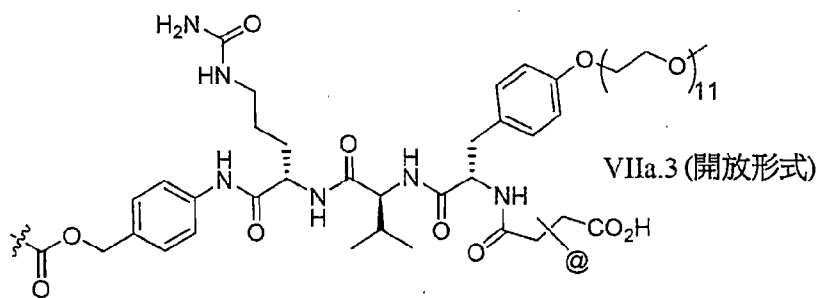
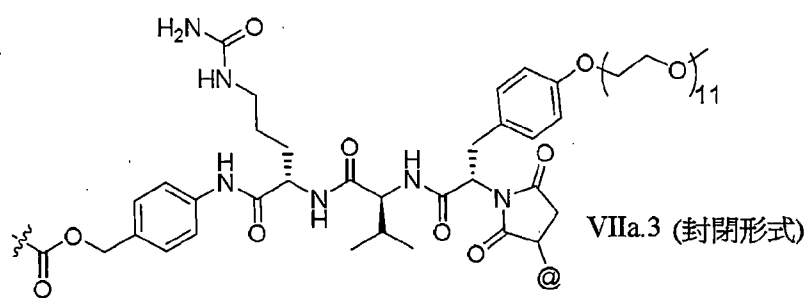


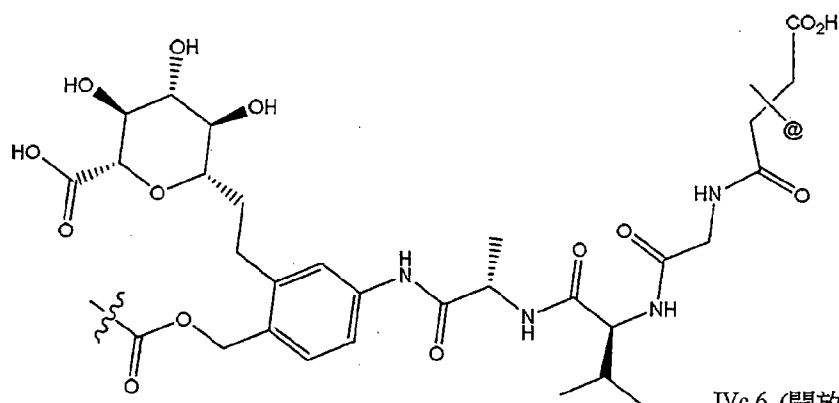
在某些實施例中，L係選自由呈封閉形式或開放形式之以下組成之群：
IVa.1-IVa.8、IVb.1-IVb.19、IVc.1-IVc.7、IVd.1-IVd.4、Va.1-Va.12、Vb.1-Vb.10、Vc.1-Vc.11、Vd.1-Vd.6、Ve.1-Ve.2、VIa.1、VIc.1-VIc.2、VID.1-VID.4、VIIa.1-VIIa.4、VIIb.1-VIIb.8、VIIc.1-VIIc.6，及其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，L係選自由以下組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVc.7、IVd.4、Vb.9、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4及VIIc.5，及其醫藥學上可接受之鹽，其中各連接子之順丁烯二醯亞胺已與抗體Ab反應，從而形成如丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)之共價連接。

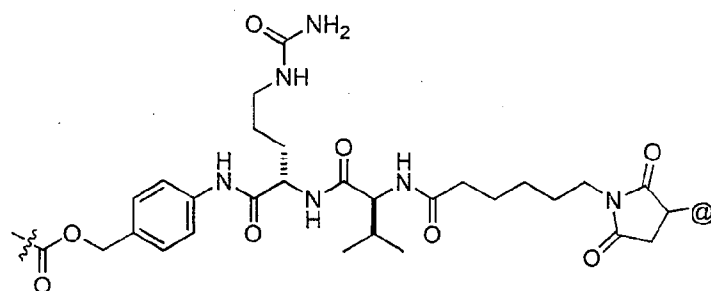
在某些實施例中，L係選自由以下組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVd.4、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4、VIIc.5，及其醫藥學上可接受之鹽，其中各連接子之順丁烯二醯亞胺已與抗體Ab反應，從而形成如丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)之共價連接。

在某些實施例中，L係選自由IVb.2、VIIa.3、IVc.6及VIIc.1組成之群，其中 --- 為與藥物D之連接點且@為與LK之連接點，其中當連接子如下文所展示呈開放形式時，@可處於緊靠其之羧酸之 α 位置或 β 位置：

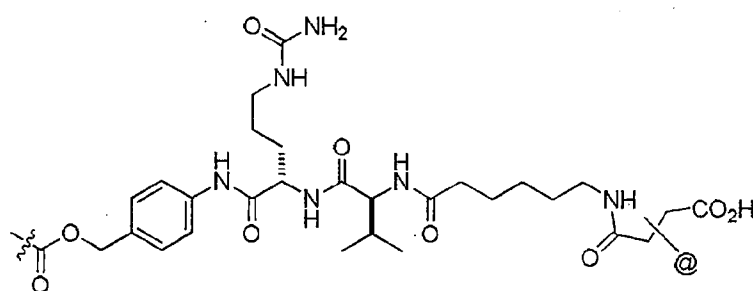




IVc.6 (開放形式)



IVb.2 (封閉形式), 及



IVb.2 (開放形式)

BCL-XL 連接子選擇考量

如熟習此項技術者所知，選擇用於特定ADC之連接子可受多種因素影響，該等因素包括(但不限於)與抗體之連接位點(例如lys、cys或其他胺基酸殘基)、藥物藥效基團之結構限制及藥物之親脂性。選擇用於ADC之具體連接子應當試圖平衡有關特異性抗體/藥物組合之此等不同因素。對於受ADC中之連接子之選擇影響的因素之綜述，參見Nolting, Chapter 5 「Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates」 *In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology*, vol.1045, 第71至100頁,

Laurent Ducry (編), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013。

舉例而言，據觀察ADC可影響殺滅抗原陽性腫瘤細胞附近存在的旁側抗原陰性細胞。ADC殺滅旁側細胞之機制表明，在ADC細胞內加工期間形成之代謝產物可起到作用。由ADC在抗原陽性細胞中代謝產生的中性細胞毒性代謝物看來起到旁側細胞殺滅作用，而帶電代謝物可受阻止而無法擴散穿過膜進入介質中且因此不會影響旁側殺滅。在某些實施例中，所選連接子減弱由ADC之細胞代謝物引起的旁側殺滅作用。在某些實施例中，所選連接子增強旁側殺滅作用。

連接子之特性亦可影響在使用及/或儲存條件下ADC之聚集。通常，文獻中所報告之ADC每抗體分子含有不多於3至4種藥物分子(參見例如 Chari, 2008, *Acc Chem Res* 41:98-107)。由於ADC之聚集，獲得較高藥物對抗體比率(「DAR」)之嘗試通常失敗，尤其當藥物及連接子兩者具有疏水性(參見King等人, 2002, *J Med Chem* 45:4336-4343；Hollander等人, 2008, *Bioconjugate Chem* 19:358-361；Burke等人, 2009 *Bioconjugate Chem* 20:1242-1250)。在許多情況下，DAR高於3至4可有利地作為提高效力之方式。在Bcl-xL抑制劑本質上具有疏水性之情況下，可能需要選擇親水性相對較強之連接子作為減少ADC聚集之方式，尤其在希望DAR大於3至4之情況下。因此，在某些實施例中，連接子併入減少在儲存及/或使用期間ADC之聚集的化學部分。連接子可併入極性或親水性基團，諸如帶電基團或在生理pH下變得帶電的基團，以減少ADC之聚集。舉例而言，連接子可併入帶電基團，諸如鹽或在生理pH下去質子化(例如羧酸根)或質子化(例如胺)之基團。

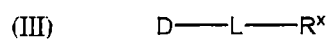
據報導可得到高達20之DAR且可用於將多種Bcl-xL抑制劑連接至抗

體的例示性多價連接子描述於以下中：美國專利第8,399,512號；美國公開申請案第2010/0152725號；美國專利第8,524,214號；美國專利第8,349,308號；美國公開申請案第2013/189218號；美國公開申請案第2014/017265號；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640，其內容以全文引用之方式併入本文中。

在具體實施例中，如藉由尺寸排阻層析法(SEC)所測定，在儲存或使用期間ADC之聚集低於約40%。在具體實施例中，如藉由尺寸排阻層析法(SEC)所測定，在儲存或使用期間ADC之聚集低於35%，諸如低於約30%，諸如低於約25%，諸如低於約20%，諸如低於約15%，諸如低於約10%，諸如低於約5%，諸如低於約4%，或甚至更低。

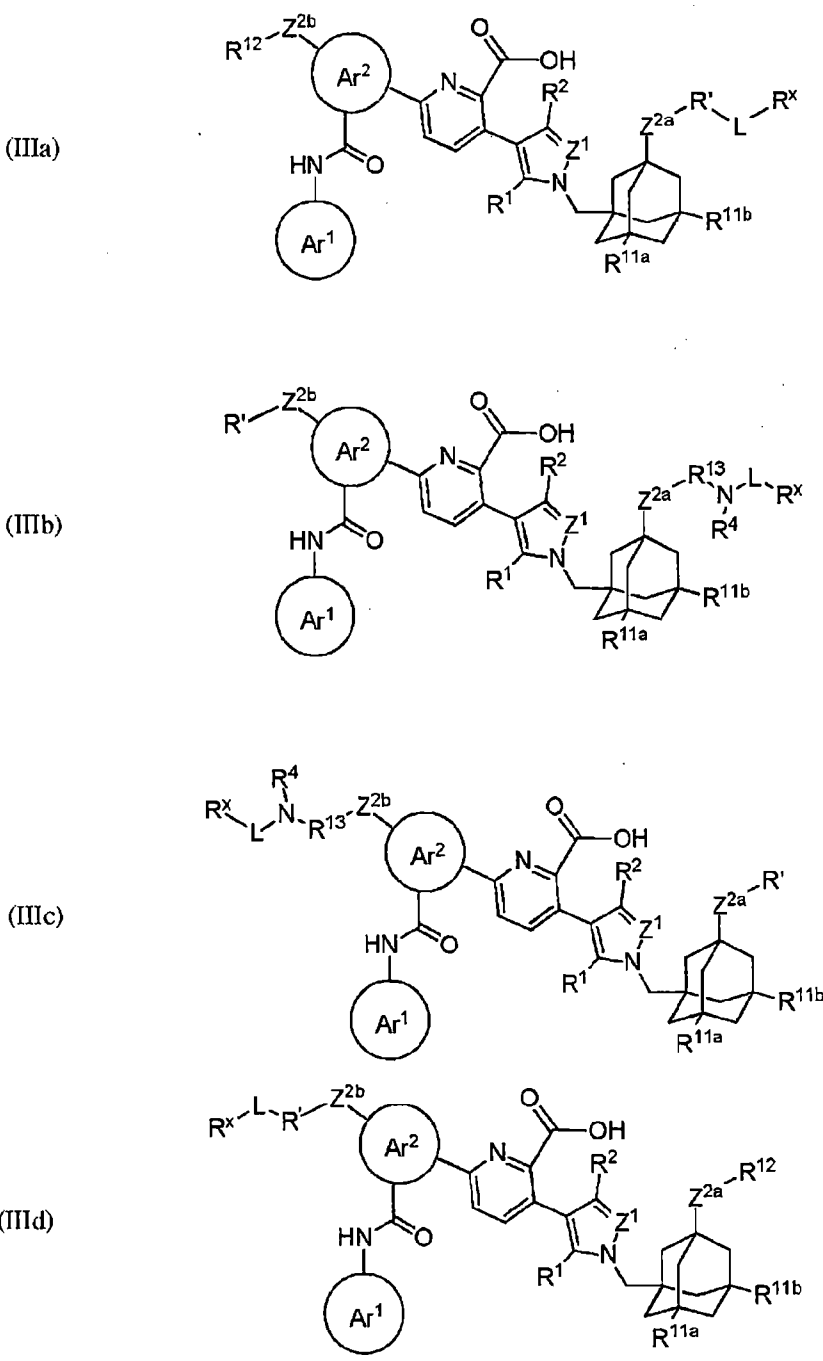
III.A.3. Bcl-xL ADC合成子

抗體-藥物結合物合成子為用於形成ADC之合成中間物。該合成子一般為根據結構式(III)之化合物：

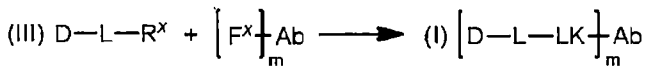


或其藥學上可接受之鹽，其中D為如先前所描述之Bcl-xL抑制劑，L為如先前所描述之連接子，且R^x為適於將合成子連接至抗體之反應性基團。

在具體實施例中，中間物合成子為根據以下結構式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中各種取代基Ar¹、Ar²、Z¹、Z^{2a}、Z^{2b}、R¹、R¹、R²、R⁴、R^{11a}、R^{11b}、R¹²及R¹³分別如先前所定義用於結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)及(IIId)，L為如先前所描述之連接子且R^x為如上文所描述之官能基：



為了合成ADC，使根據結構式(III)之中間物合成子或其鹽與所關注之抗體在官能基 R^x 與抗體上之「互補」官能基 F^x 反應形成共價鍵的條件下接觸。



基團 R^x 及 F^x 之身分將取決於用於將合成子連接至抗體之化學物質。

一般而言，所用化學物質不應改變抗體之完整性，例如其結合其標靶之能力。較佳地，經結合抗體之結合特性與非結合抗體之彼等特性將極其類似。用於將分子結合至諸如抗體之生物分子的多種化學物質及技術係此項技術中已知的，且特定言之，結合至抗體係熟知的。參見例如 *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld等人編, Alan R. Liss公司, 1985中之Amon等人, 「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」; *Controlled Drug Delivery*, Robinson等人編, Marcel Dekker公司, 1987年第2版中之Hellstrom等人, 「Antibodies For Drug Delivery」; *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera等人編, 1985中之Thorpe, 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」; *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin等人編, Academic Press, 1985中之「Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」; Thorpe等人, 1982, *Immunol. Rev.* 62:119-58; PCT公開案WO 89/12624。此等化學物質中之任一者均可用於將合成子連接至抗體。

通常，合成子係連接至抗體之胺基酸殘基側鏈，其包括例如可及離胺酸殘基之一級胺基或可及半胱胺酸殘基之硫氫基。游離硫氫基可藉由還原鏈間二硫鍵獲得。在某些實施例中，LK為由抗-hB7-H3抗體Ab上之胺基形成的鍵。在某些實施例中，LK為醯胺、硫醚或硫脲。在某些實施例中，LK為醯胺或硫脲。在某些實施例中，LK為由抗-hB7-H3抗體Ab上之硫氫基形成的鍵。在某些實施例中，LK為硫醚。在某些實施例中，LK為

醯胺、硫醚或硫脲；且 m 為介於1至8範圍內之整數。

可用於將合成子連接至可及離胺酸殘基之多種官能基 R^x 及化學物質係已知的，且包括例如(但非限制) NHS-酯及異硫氰酸酯。

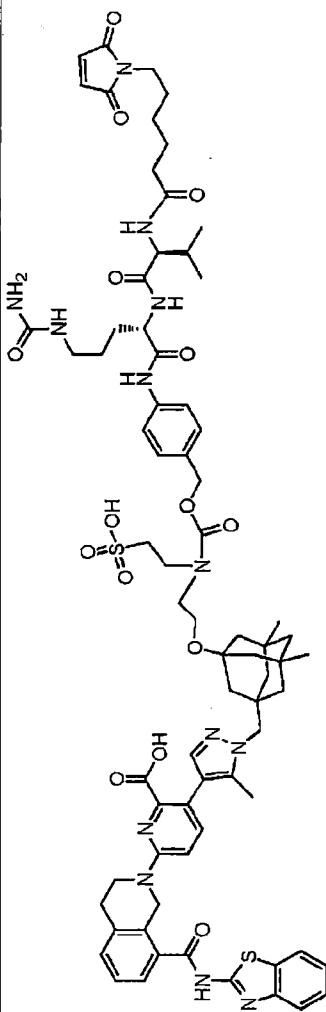
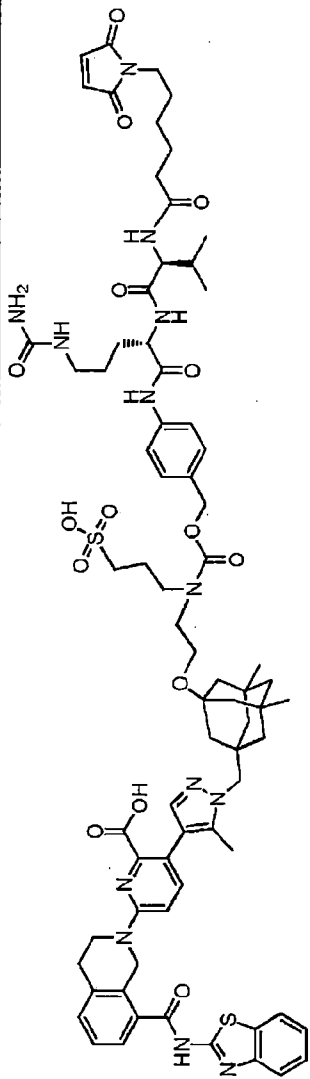
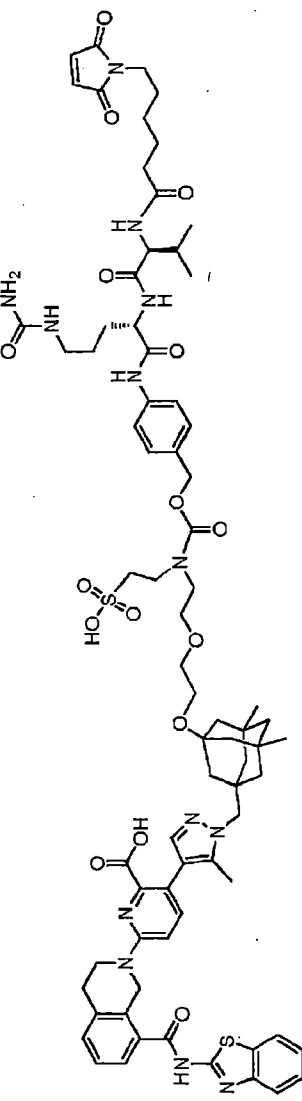
可用於將合成子連接至可及半胱胺酸殘基之游離硫氫基的多種官能基 R^x 及化學物質係已知的，且包括例如(但非限制)鹵代乙醯基及順丁烯二醯亞胺。

然而，結合化學物質不限於可利用的側鏈基團。側鏈，諸如胺，可藉由將適當小分子連接至該胺而轉化成其他有用基團，諸如羥基。可使用此策略藉由將多官能小分子結合至抗體之可及胺基酸殘基之側鏈來增加抗體上可用連接位點之數目。適於將合成子共價連接至此等「經轉化」官能基的官能基 R^x 則包括於合成子中。

抗體亦可經工程改造成包括用於結合之胺基酸殘基。將抗體工程改造成包括可用於在ADC之上下文中結合藥物之非基因編碼之胺基酸殘基的方法，以及可用於將合成子連接至該等非編碼胺基酸的化學物質及官能基描述於Axup等人, 2003, *Proc Natl Acad Sci* 109:16101-16106及Tian等人, 2014, *Proc Natl Acad Sci* 111:1776-1771中。

可用於製備本文中所描述之ADC的例示性合成子包括(但不限於)下表B中所列之以下合成子。

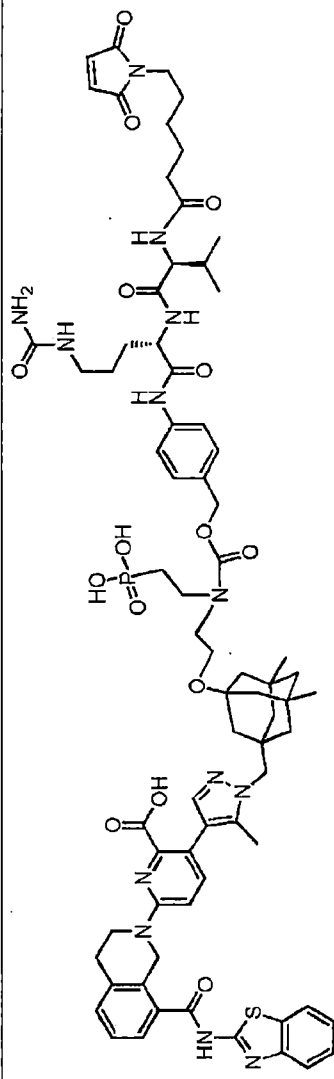
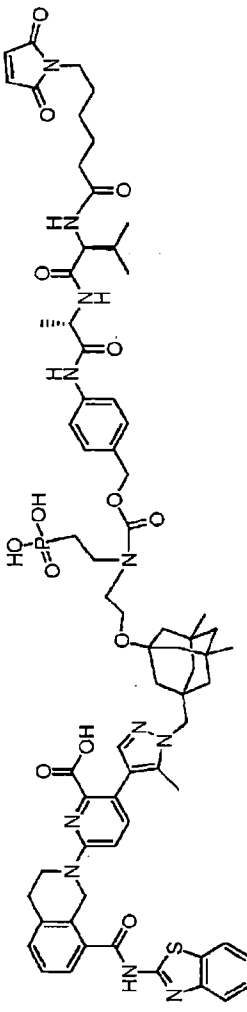
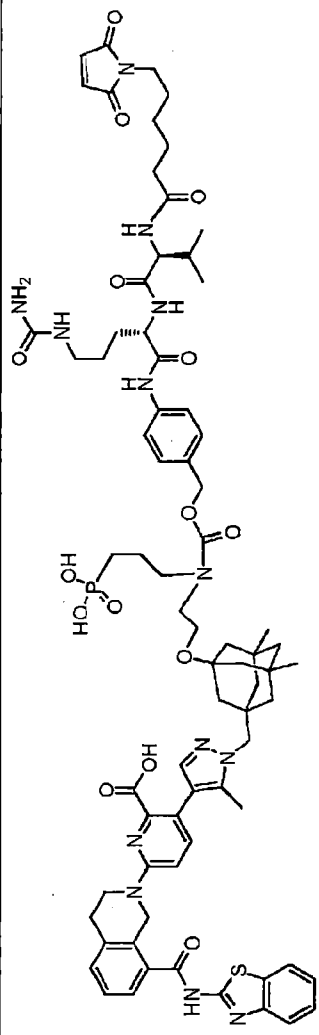
表B

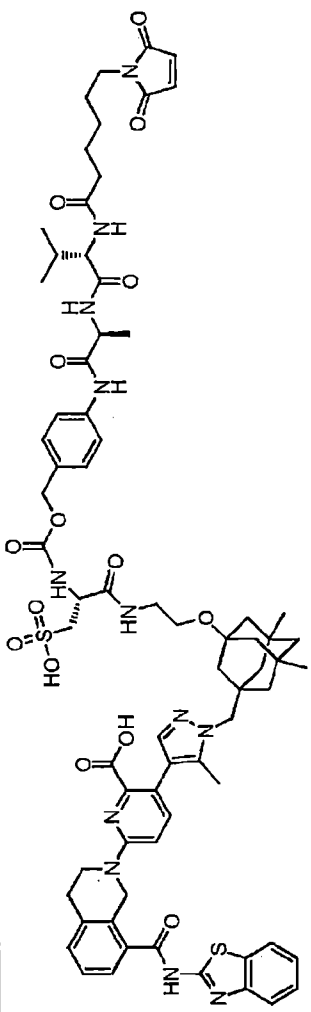
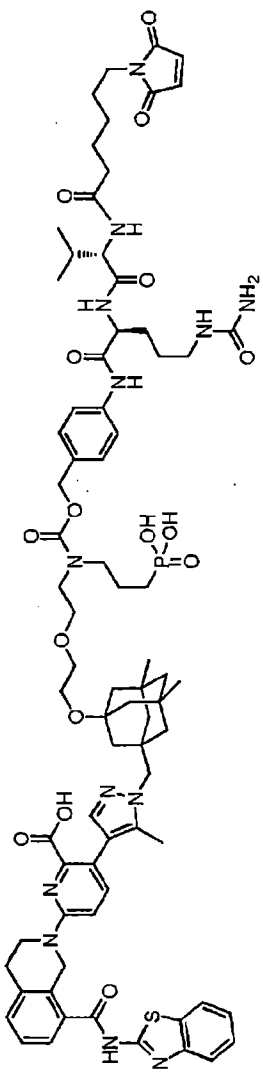
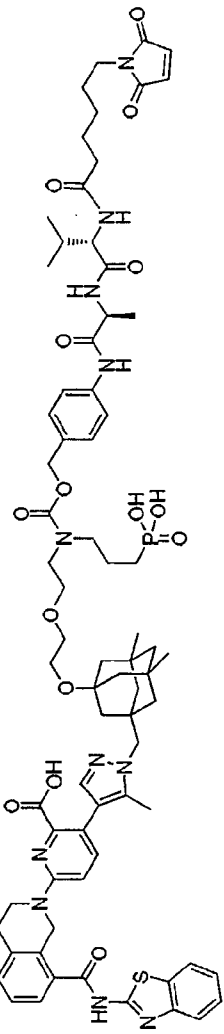
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.1	CZ	
2.2	DH	
2.4	EP	

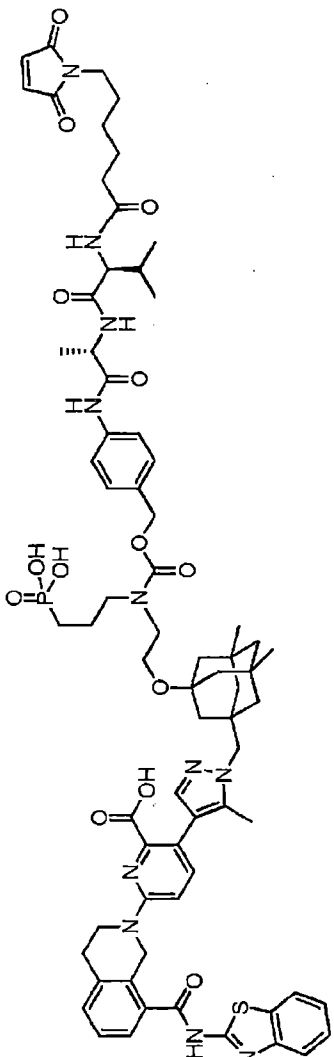
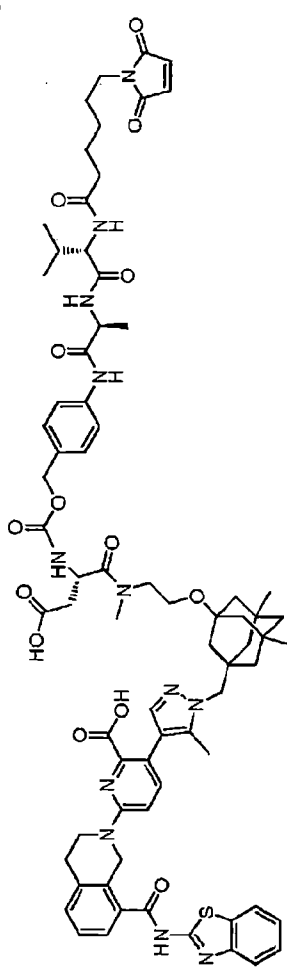
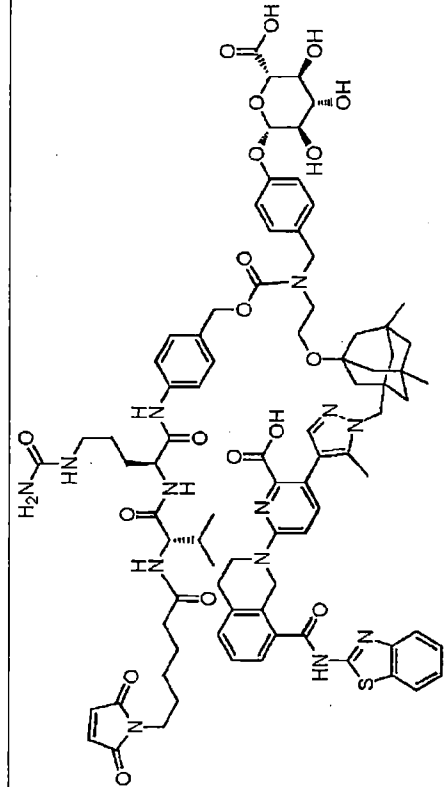
第262頁(發明說明書)

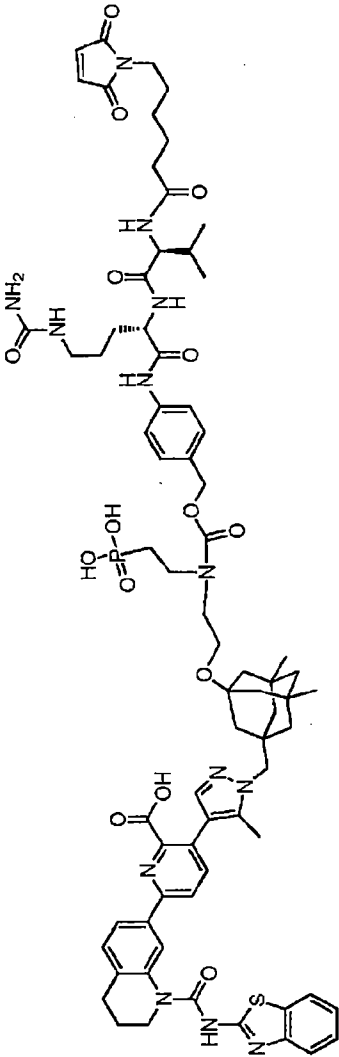
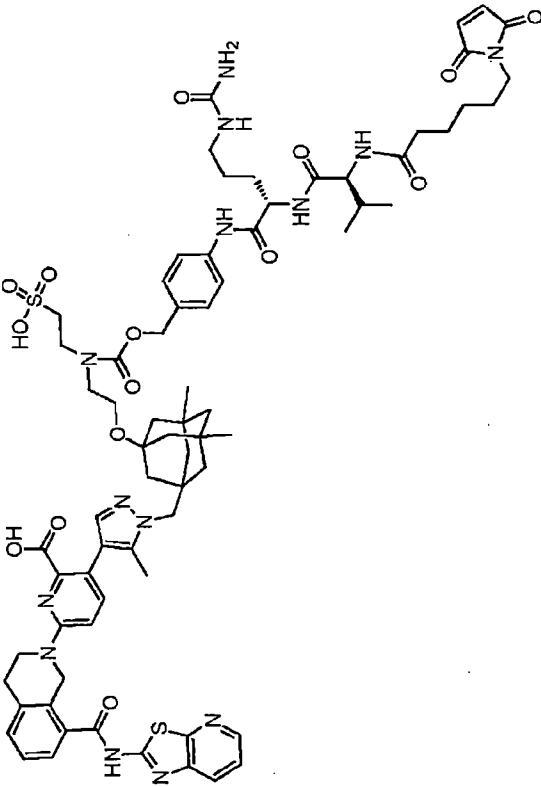
[illegible]

第264頁(發明說明書)

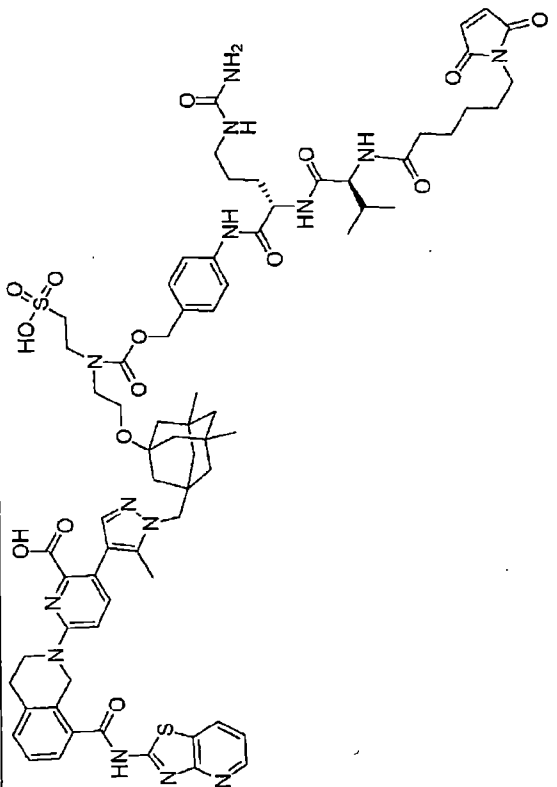
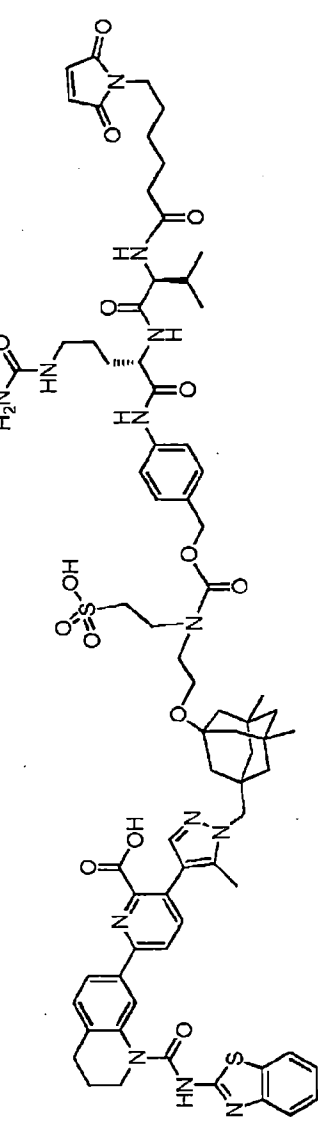
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.10	EQ	
2.11	EU	
2.12	EV	

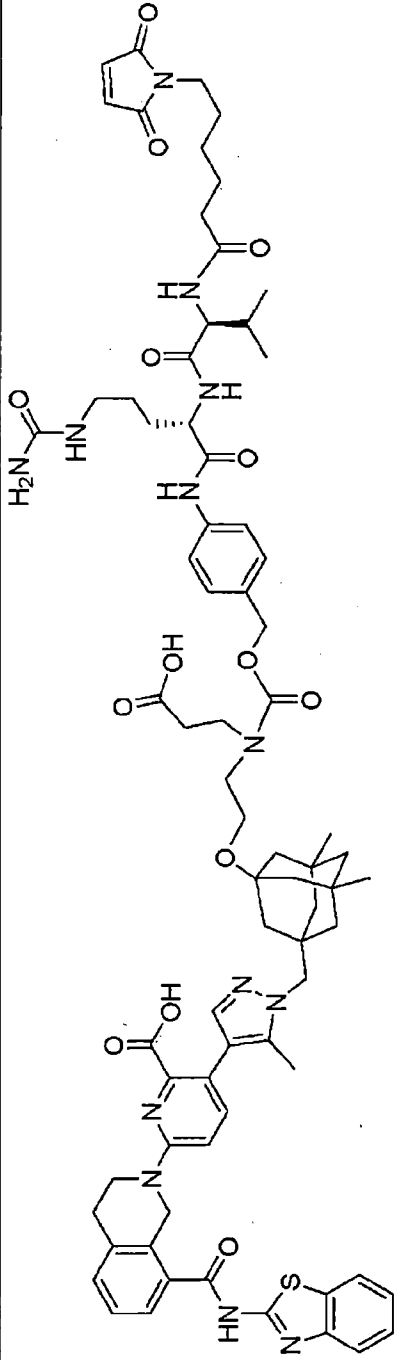
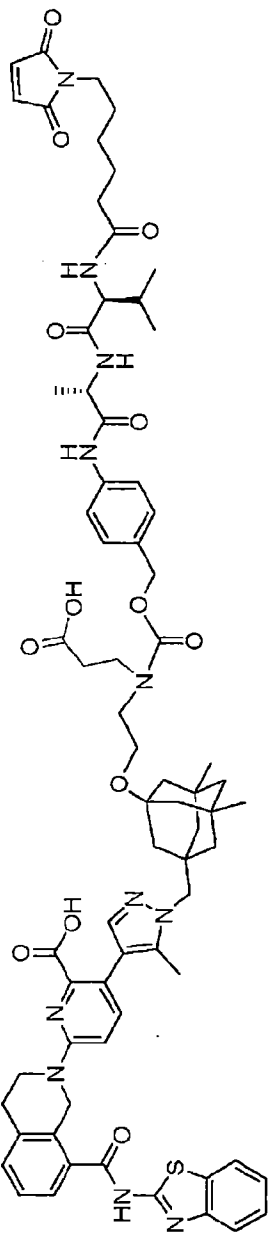
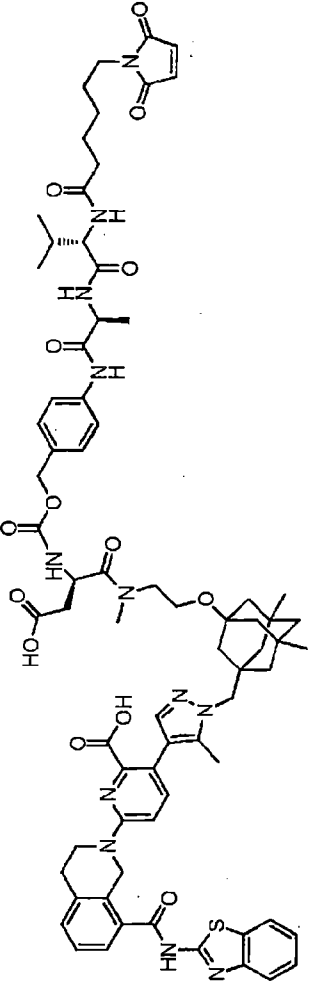
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.13	EW	
2.14	EX	
2.15	EY	

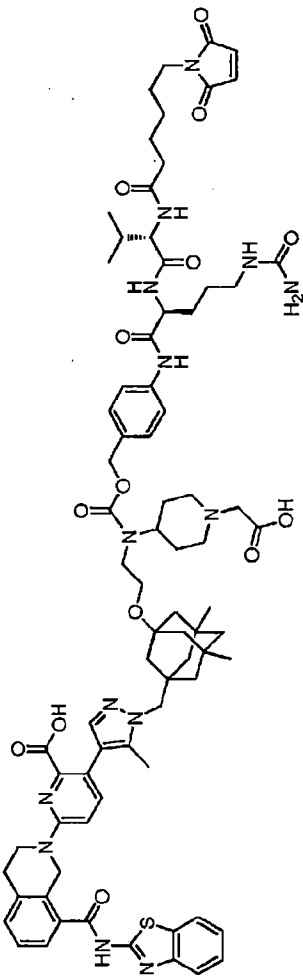
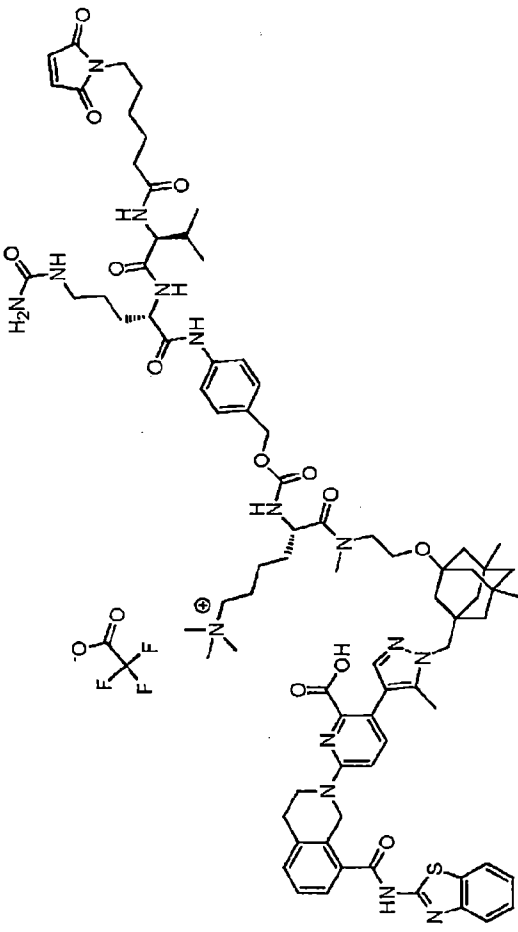
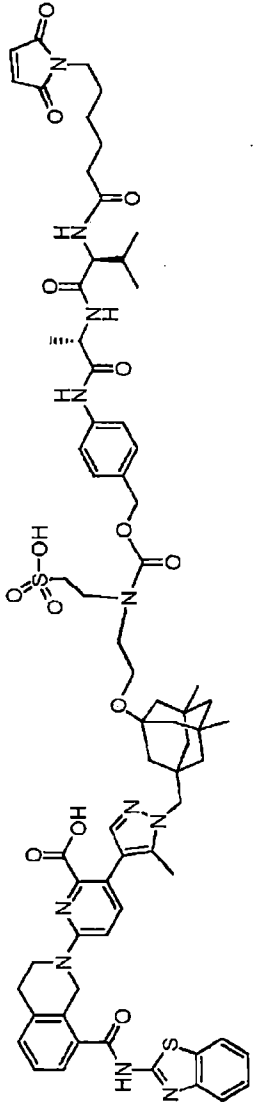
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.16	EZ	
2.17	FD	
2.18	FS	

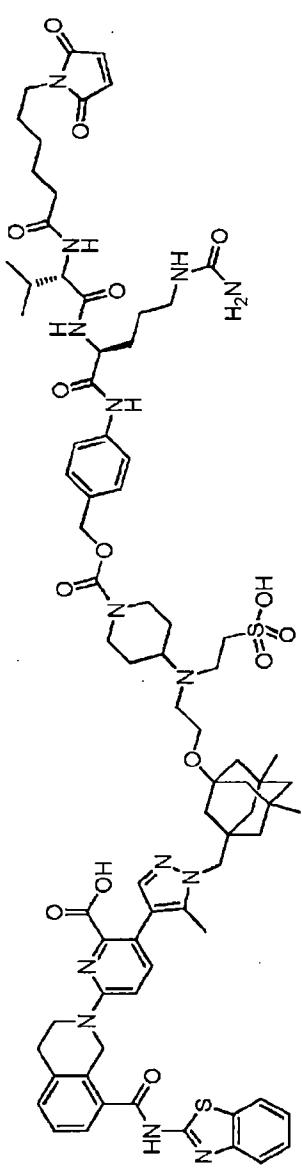
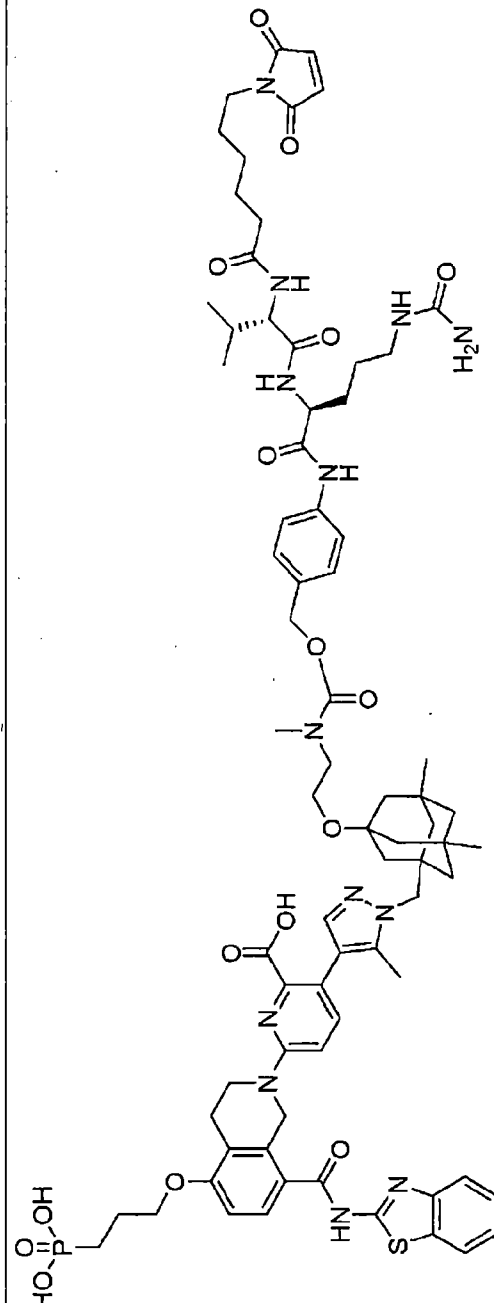
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.19	FI	
2.20	FV	

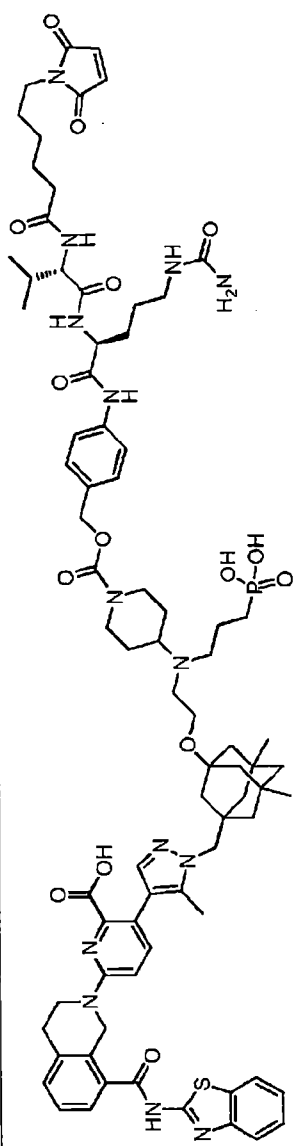
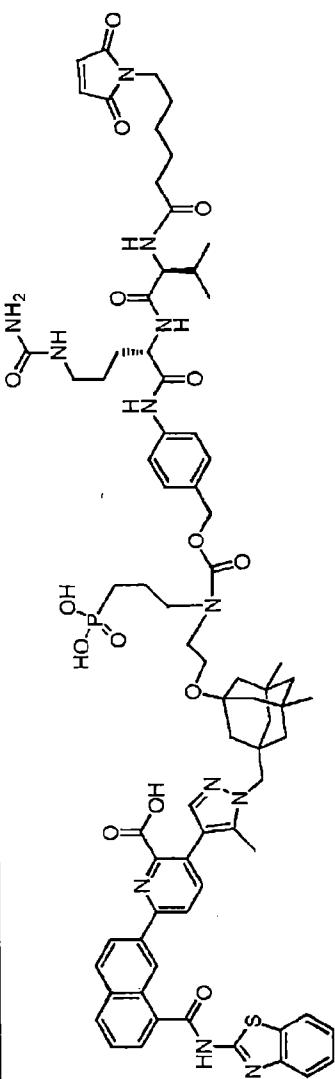
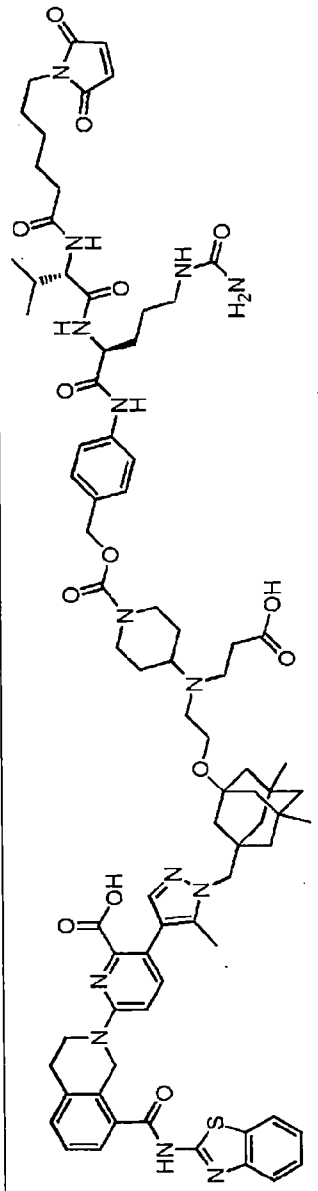
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.21	GC	
2.22	GB	

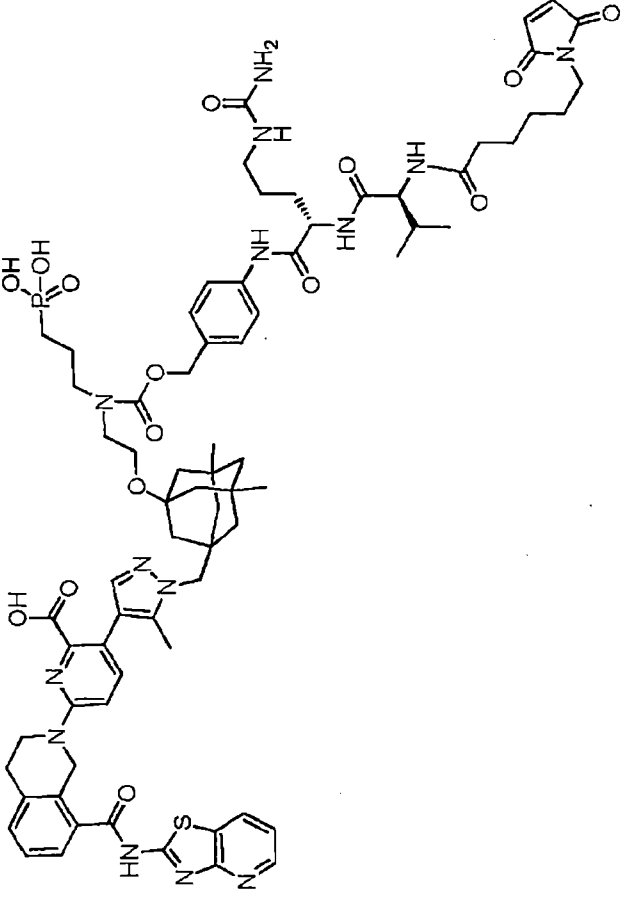
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.23	FW	
2.24	GD	

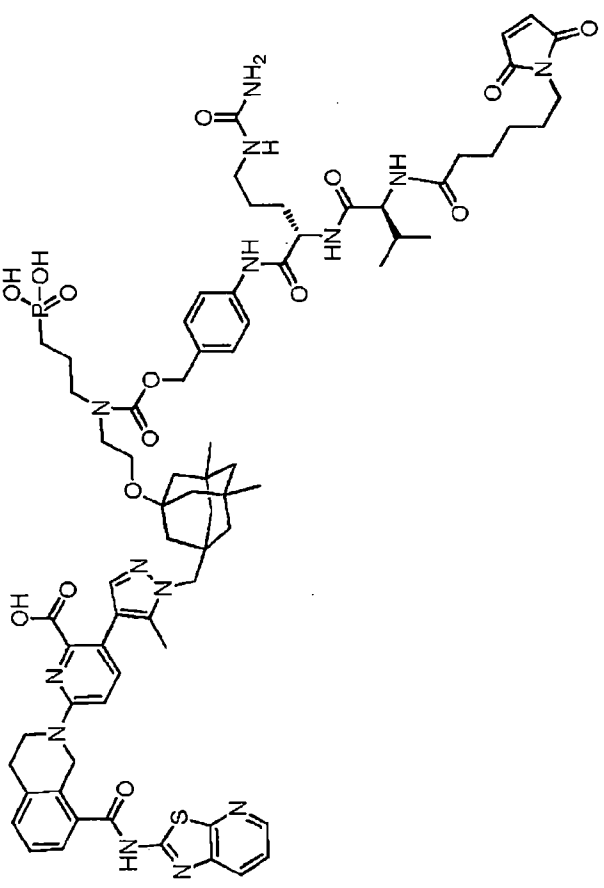
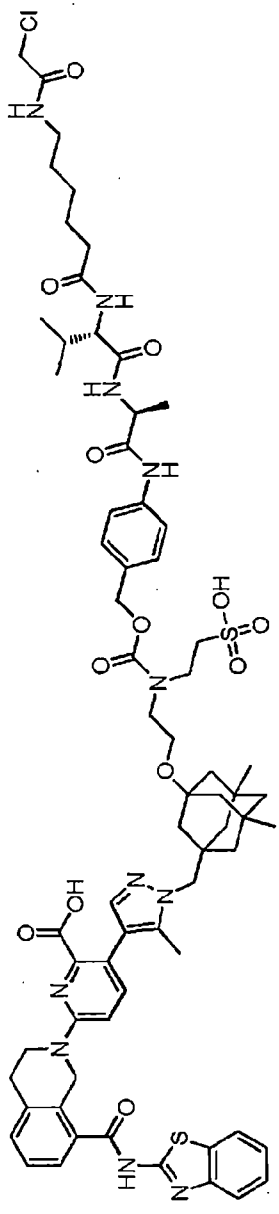
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.25	GK	
2.26	GJ	
2.27	GW	

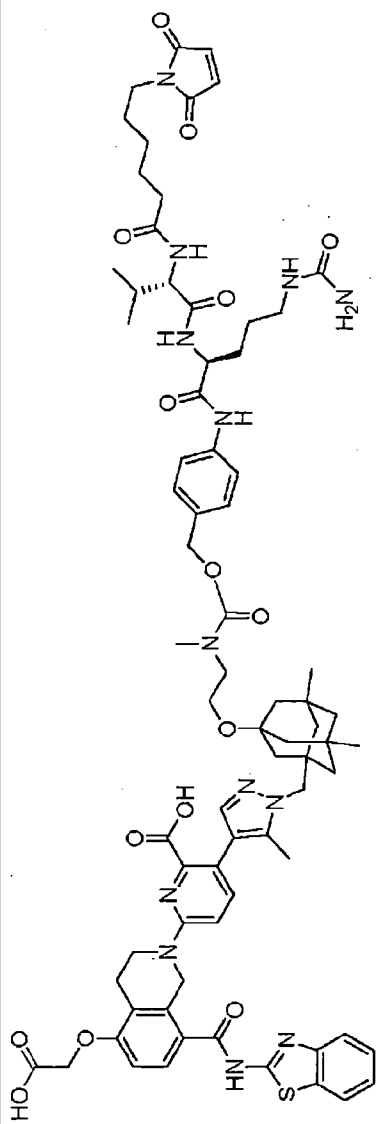
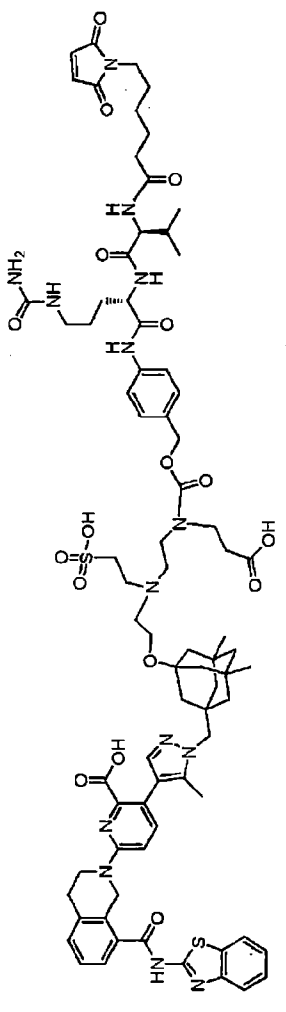
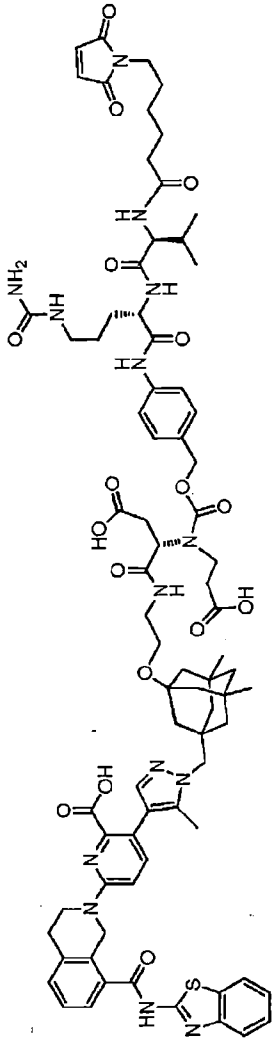
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.28	HF	
2.29	HG	
2.30	HP	

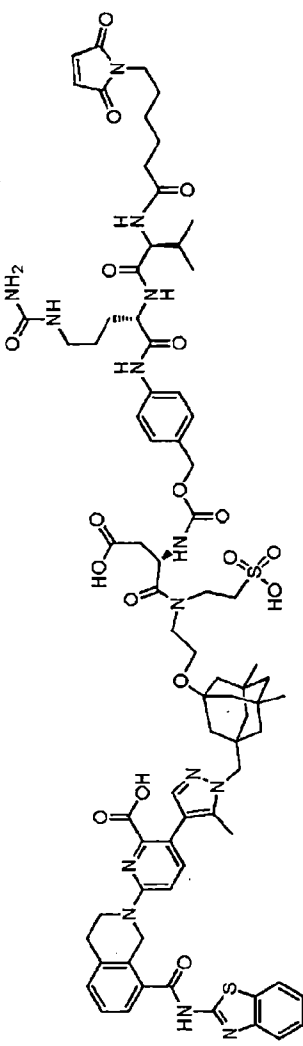
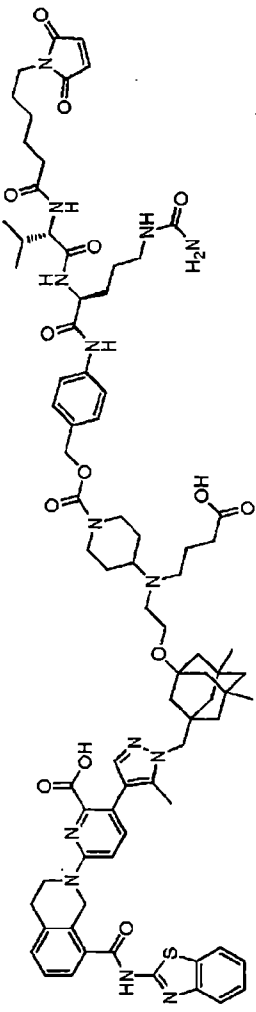
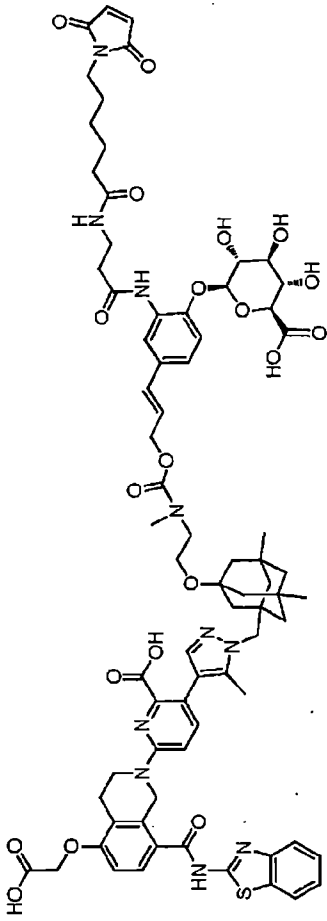
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.31	HR	
2.32	HU	

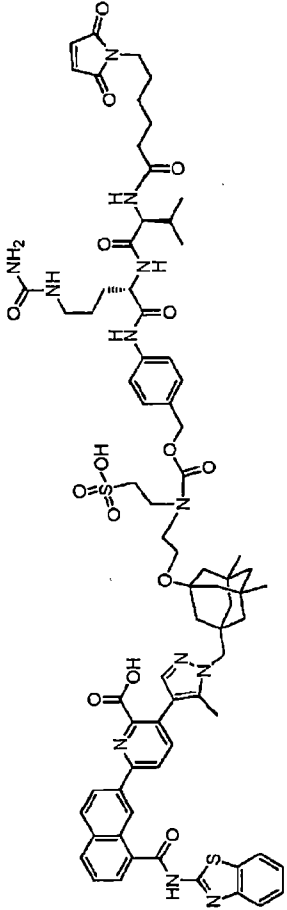
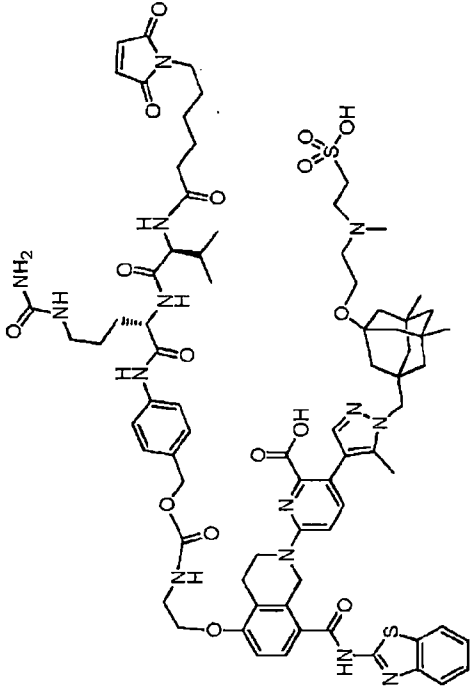
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.33	HT	
2.34	HV	
2.35	HZ	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.36	IA	

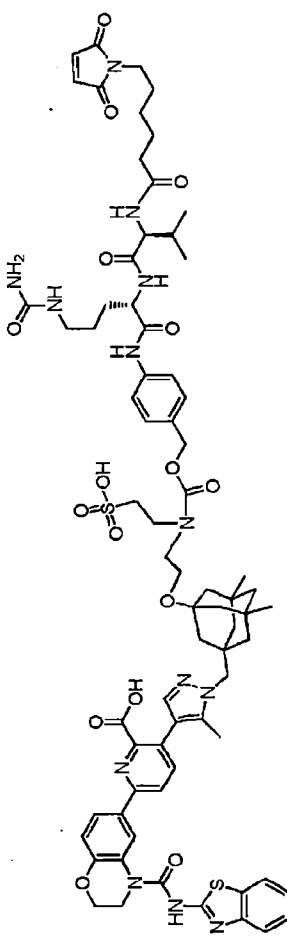
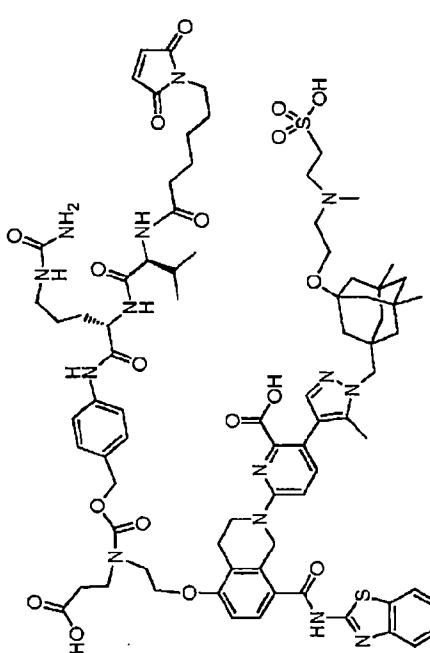
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.37	IF	
2.38	IG	

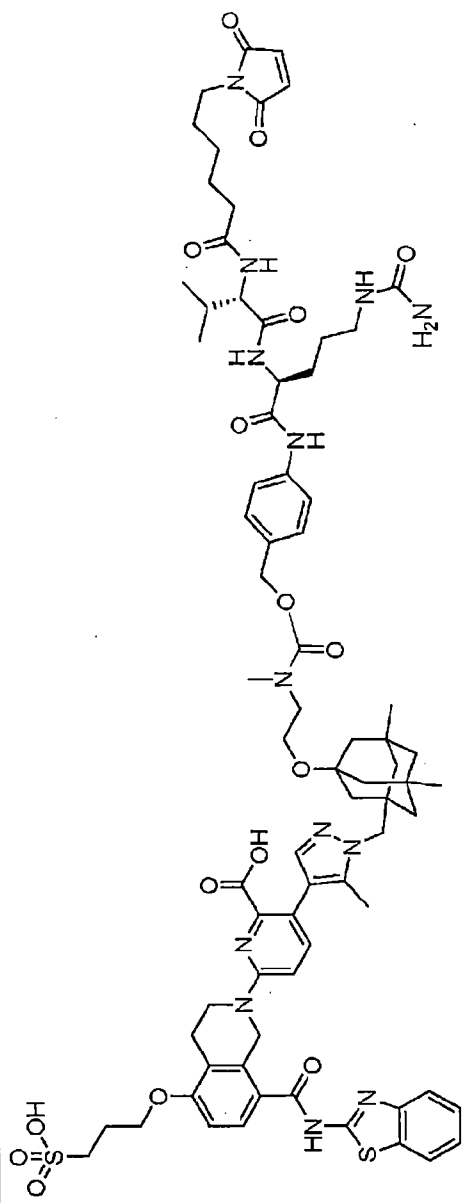
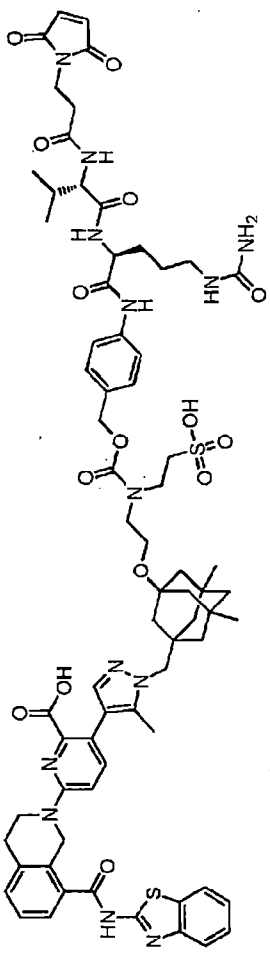
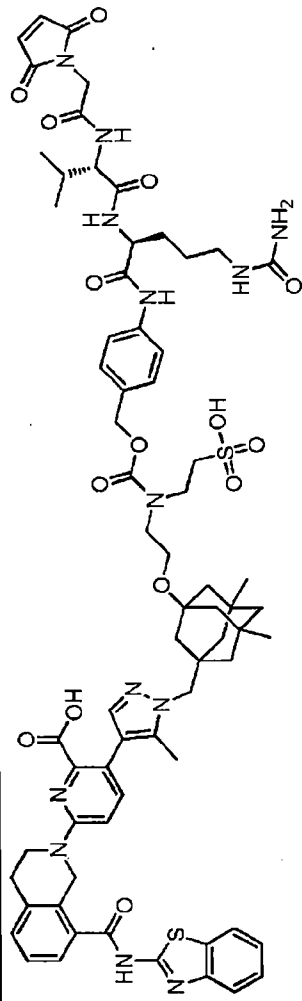
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.39	IH	
2.40	IJ	
2.41	IK	

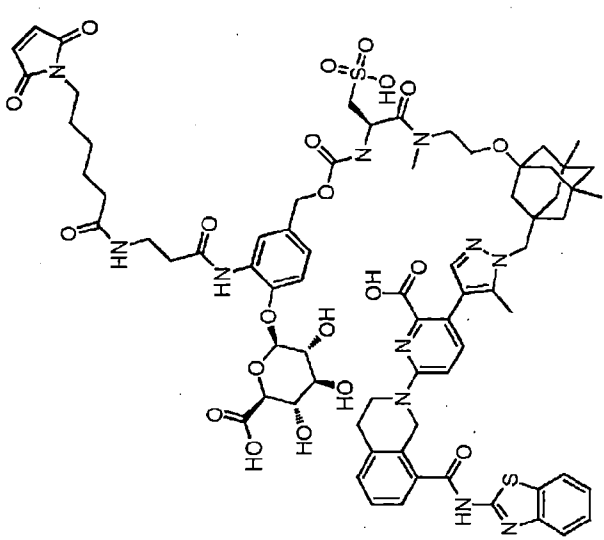
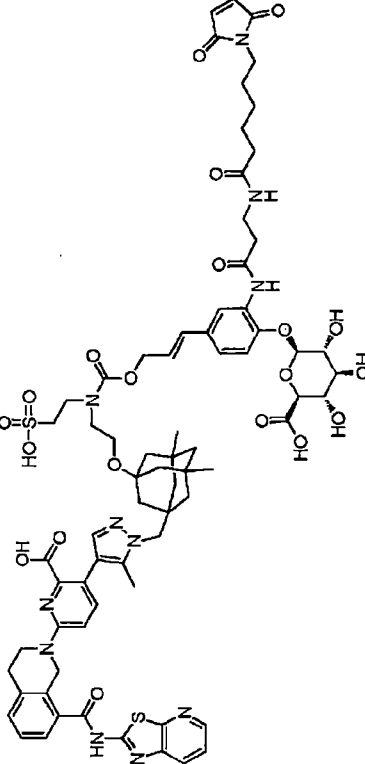
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.42	IL	
2.43	IM	
2.44	IO	

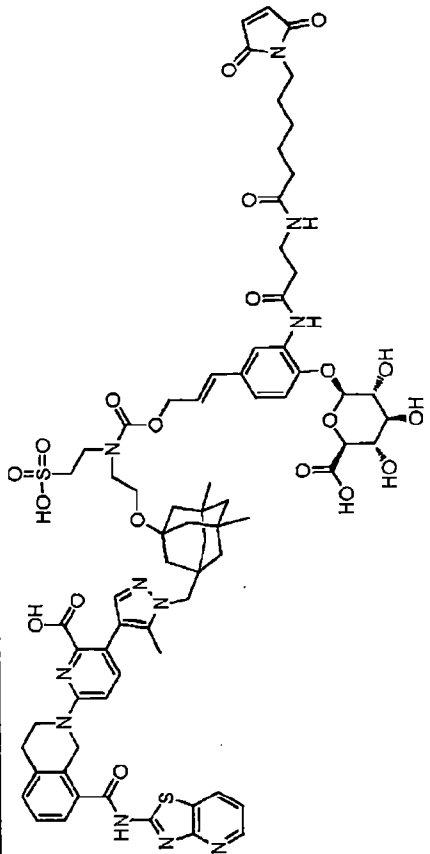
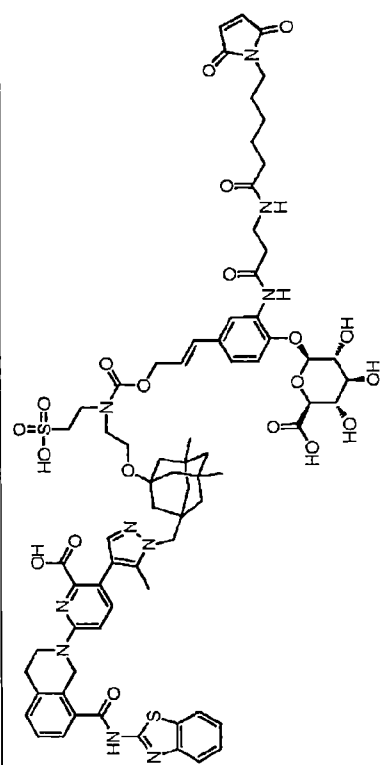
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.45	IP	
2.46	IS	

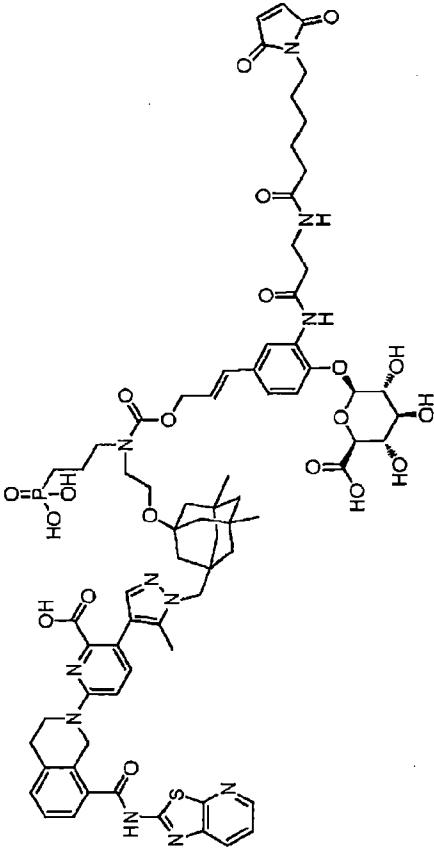
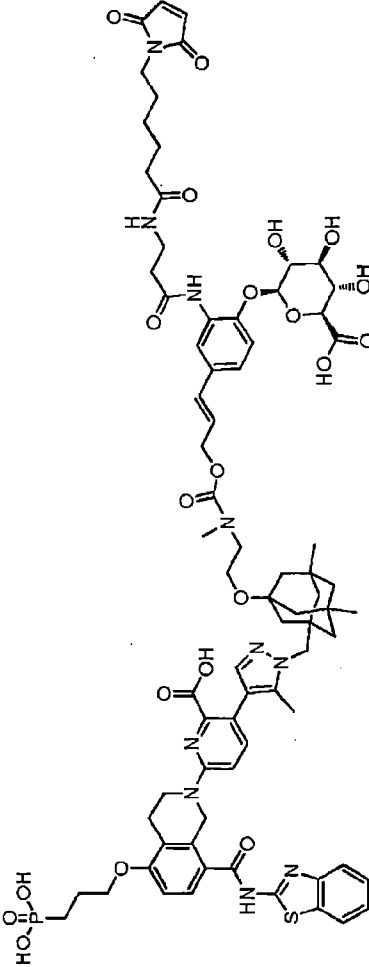
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.47	IU	
2.48	IV	
2.49	IZ	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.50	JD	
2.51	JF	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.52	JK	
2.53	JJ	
2.54	JL	

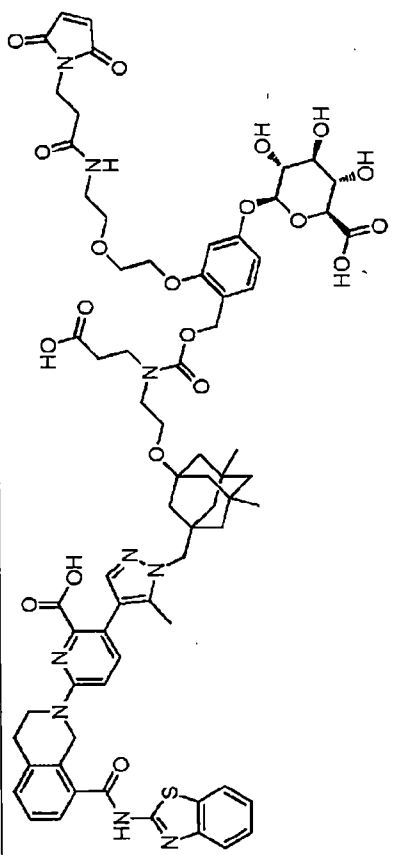
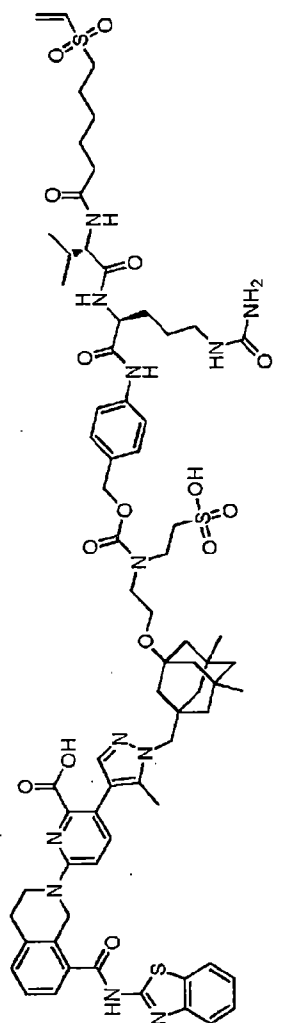
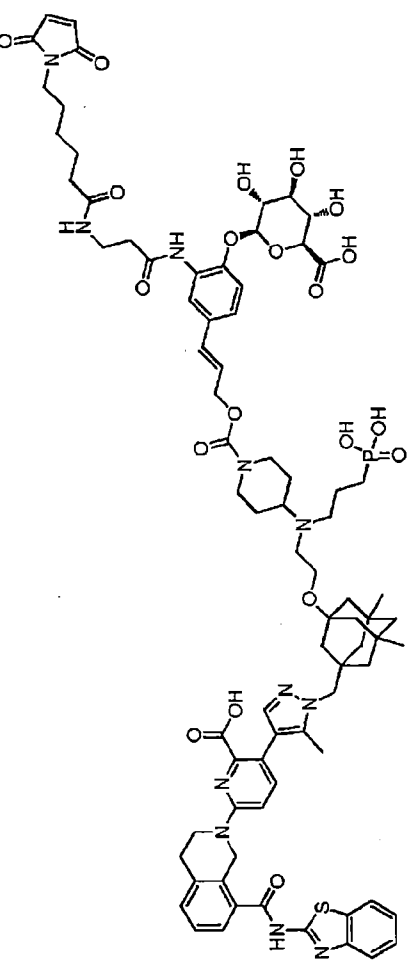
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.55	FE	
2.56	GG	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.57	GM	
2.58	HD	

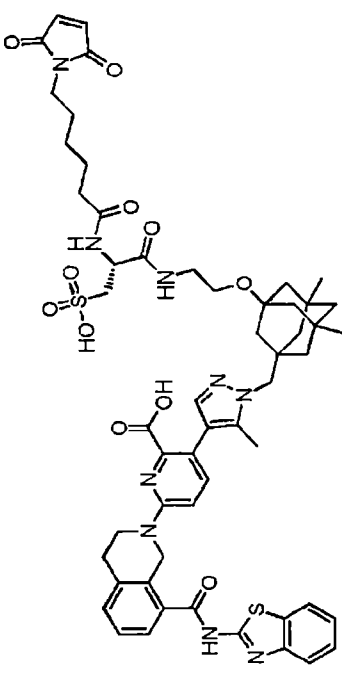
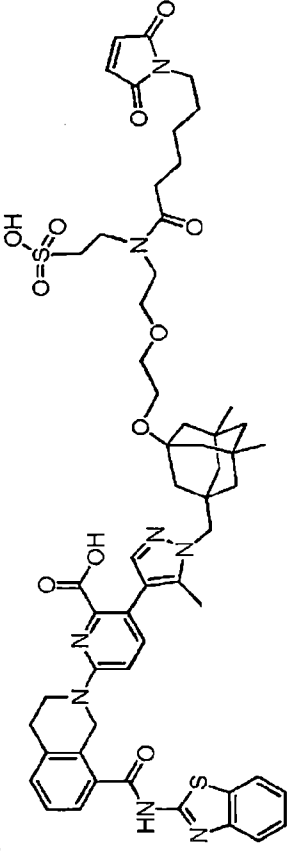
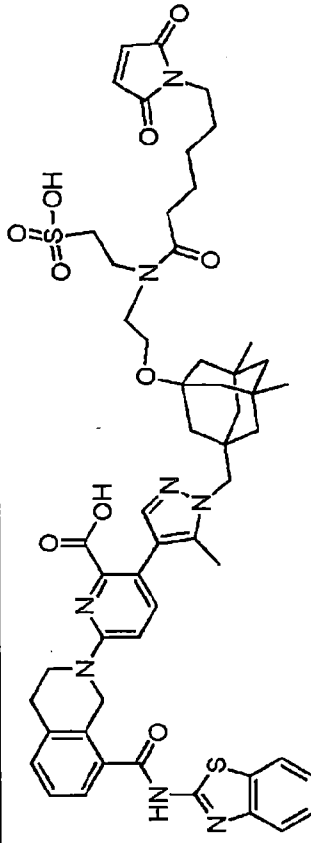
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.59	HS	 The chemical structure of compound 2.59 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, a 1,2,4-triazole ring, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group. The triazole ring is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group. The molecule also contains a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group.
2.60	HW	 The chemical structure of compound 2.60 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, a 1,2,4-triazole ring, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group. The triazole ring is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group. The molecule also contains a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxamide group.

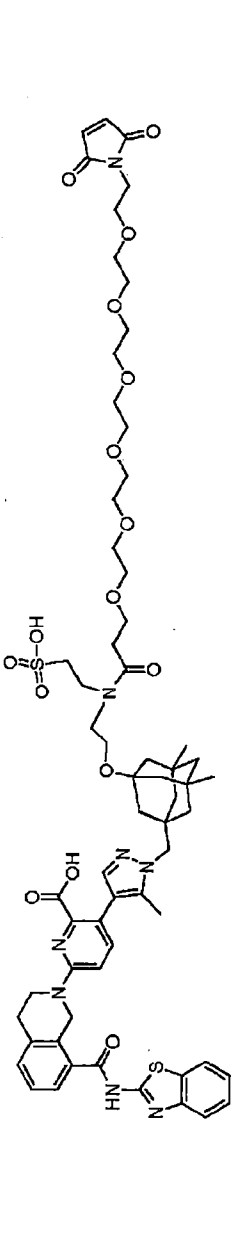
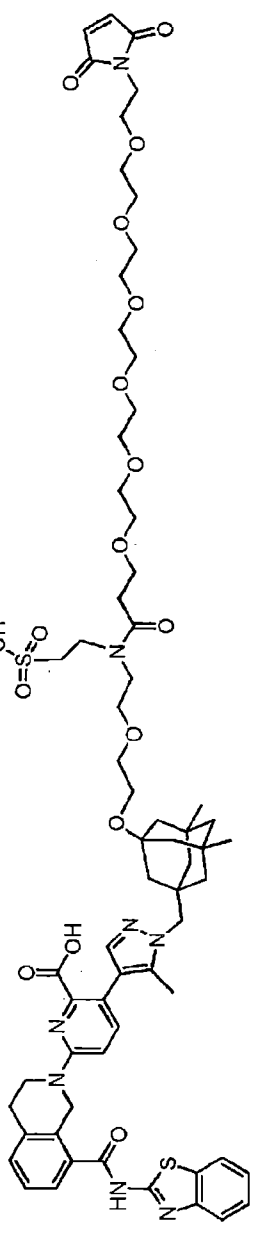
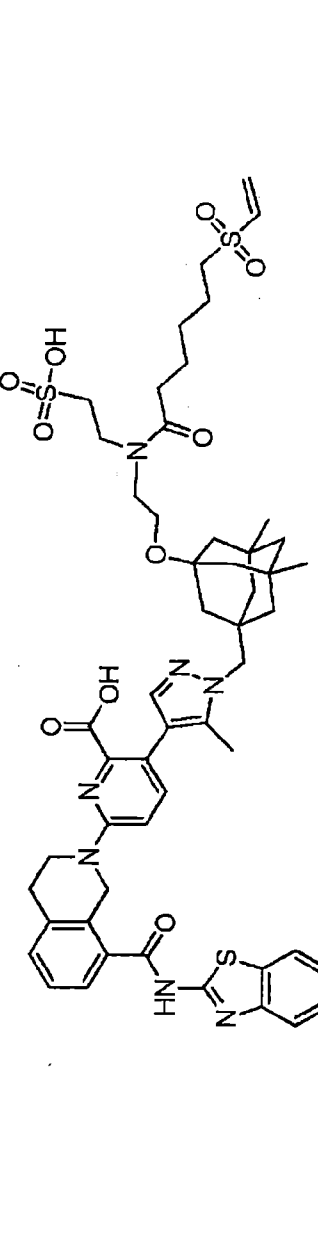
第286頁(發明說明書)

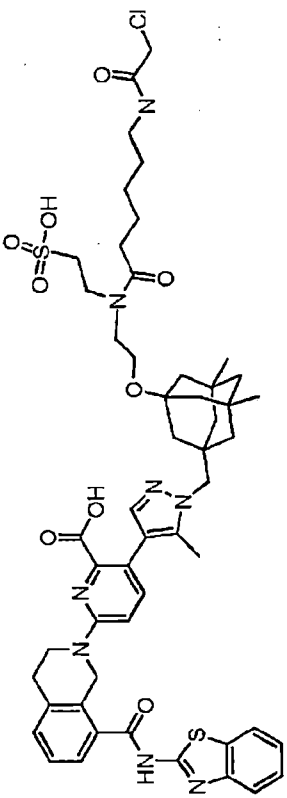
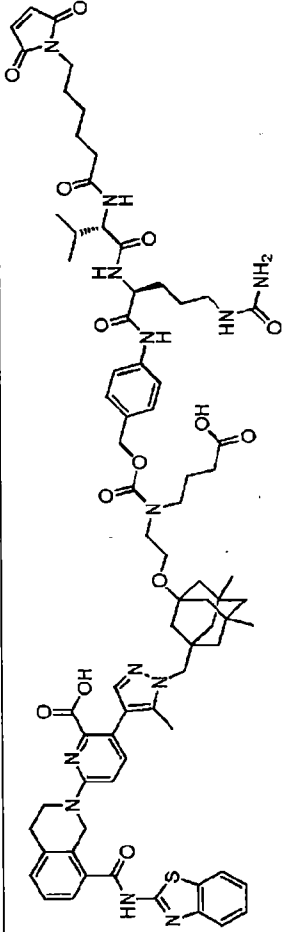
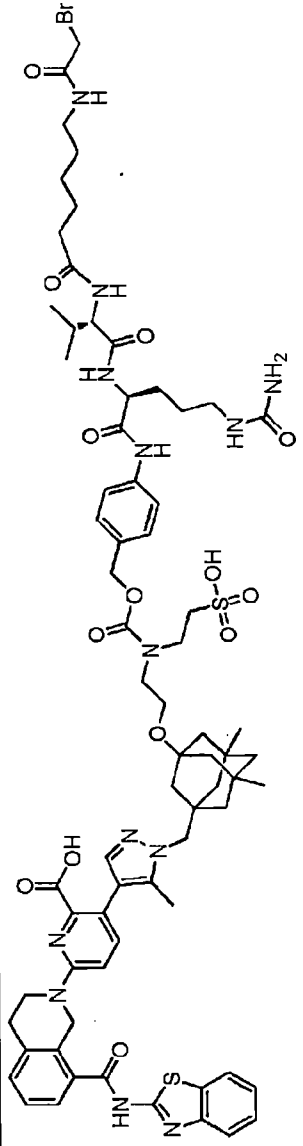
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.63	IB	<chem>O=C1C=CC(=C2C(=C1)CN(C2)C(=O)N3C=CC=C3C(=O)O)C(=O)OCCOP(=O)(O)OCCOC4C5C(C6C(C4)C(C6)C(C5)C(C)C(C)C)C7C(=C(C=C7)C(=O)OCCOC(=O)NCC(=O)NCC(=O)N8C=CC(=O)N8C9C=CC=C(C=C9)OC10C(C(C(C(C(C10O)O)O)O)C(=O)O</chem>
2.64	IE	<chem>O=C1C=CC(=C2C(=C1)CN(C2)C(=O)N3C=CC=C3C(=O)O)C(=O)OCCOC4C5C(C6C(C4)C(C6)C(C5)C(C)C(C)C)C7C(=C(C=C7)C(=O)OCCOC(=O)NCC(=O)NCC(=O)N8C=CC(=O)N8C9C=CC=C(C=C9)OC10C(C(C(C(C(C10O)O)O)O)C(=O)O</chem>

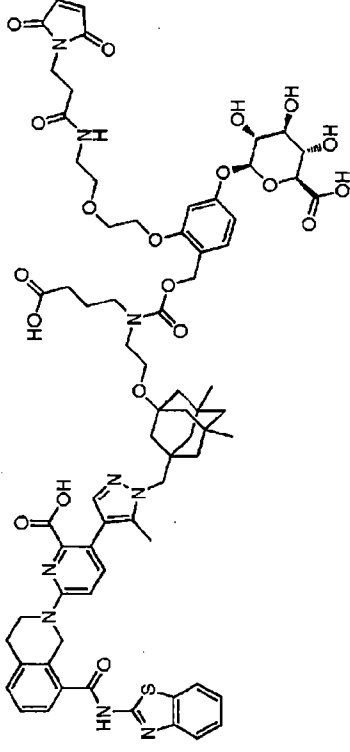
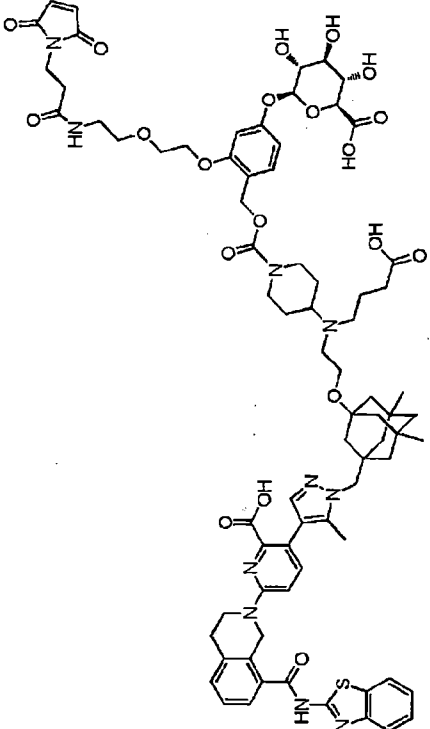
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.65	II	
2.66	KY	
2.67	IW	

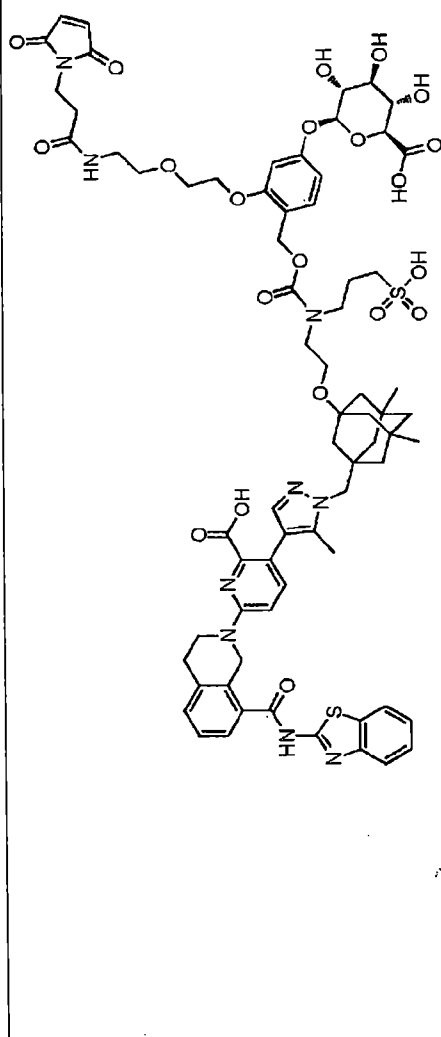
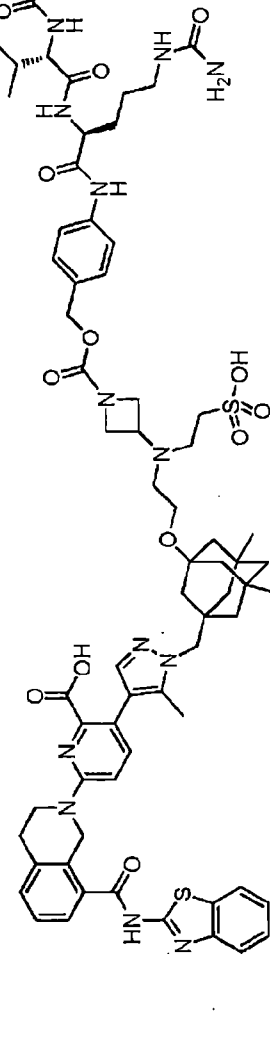
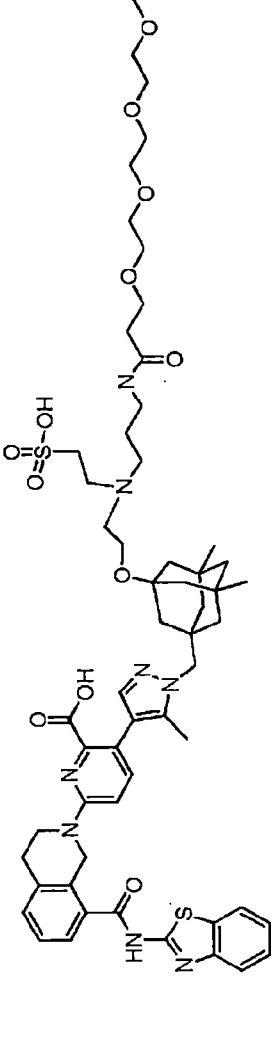
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.68	IV	
2.69	JA	

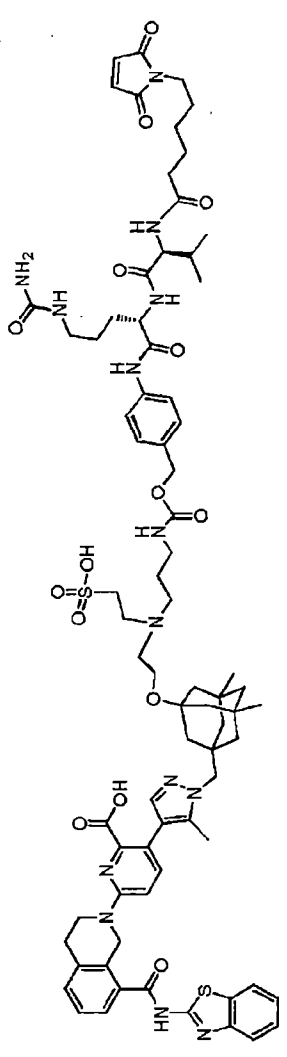
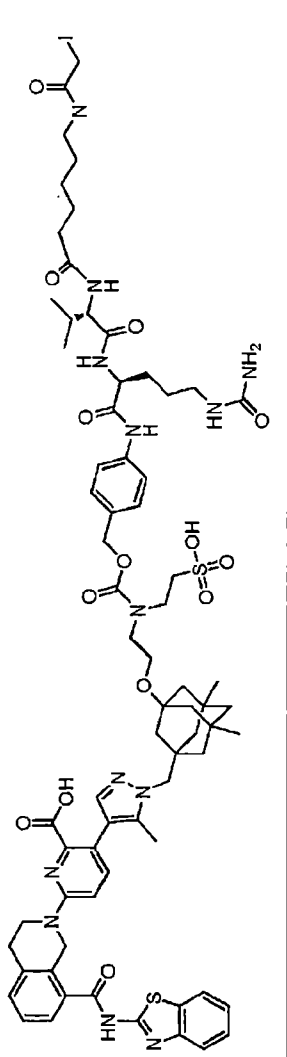
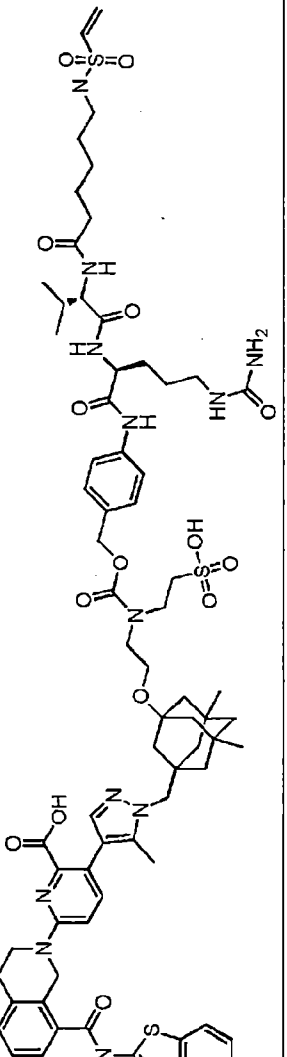
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.77	FA	
2.78	FJ	
2.79	FK	

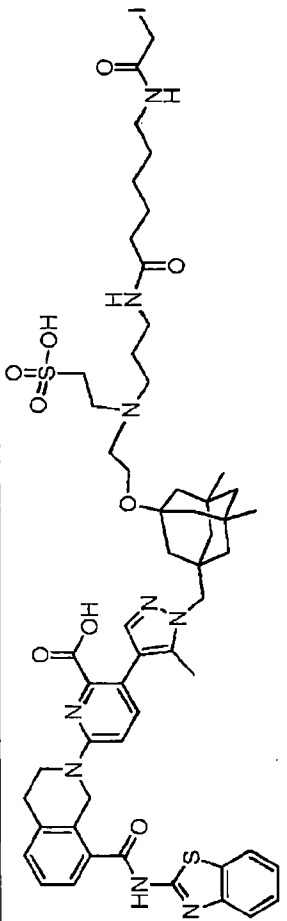
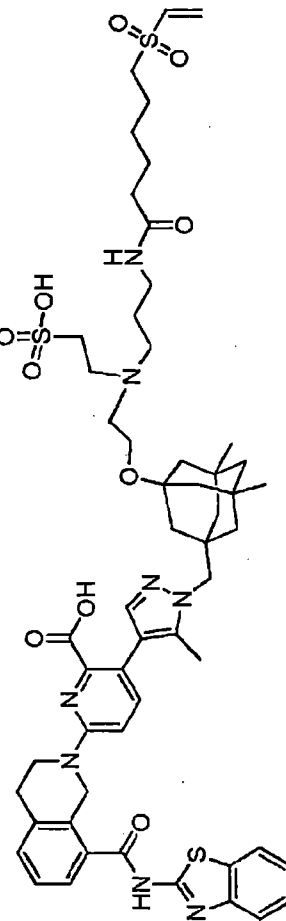
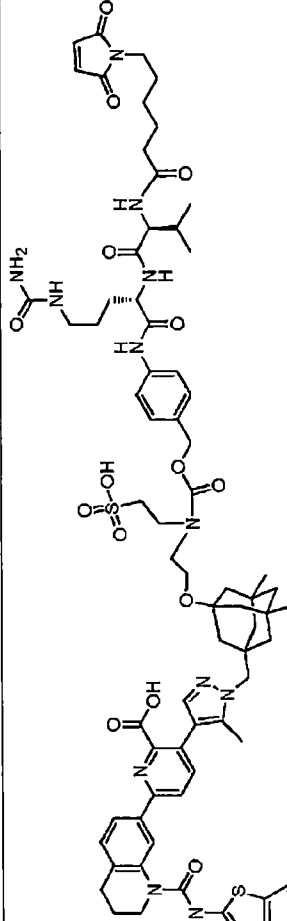
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.80	FQ	
2.81	FR	
2.82	JE	

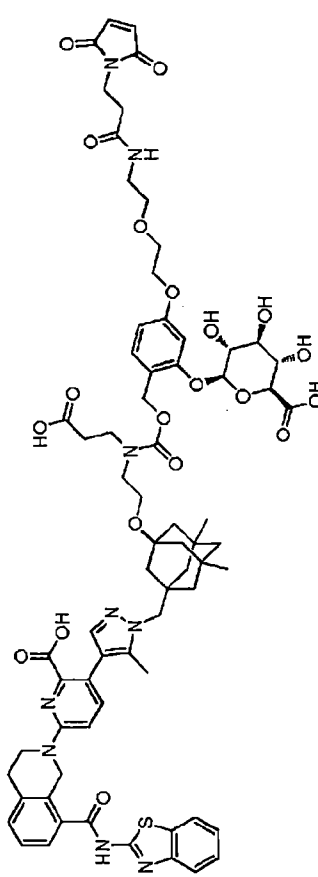
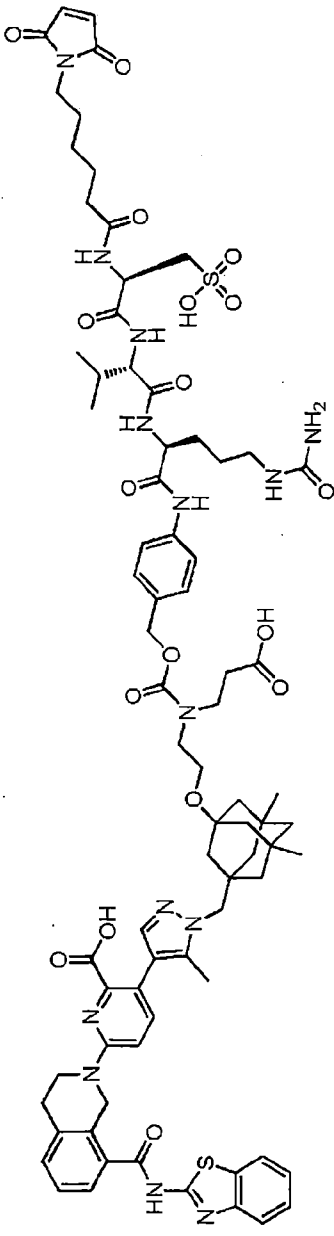
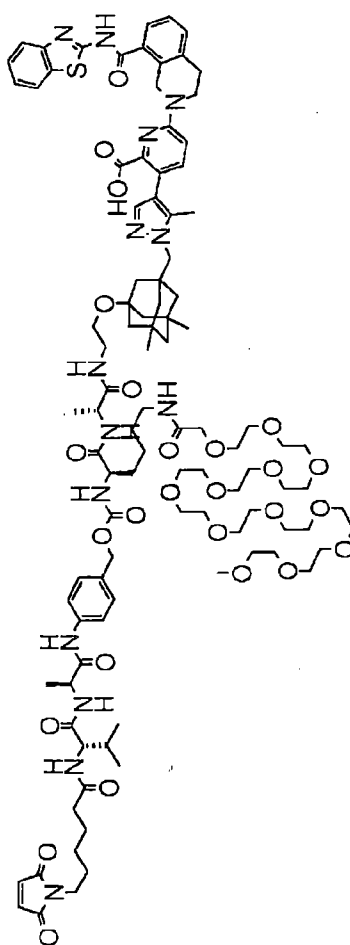
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.83	JM	
2.84	LE	
2.85	LH	

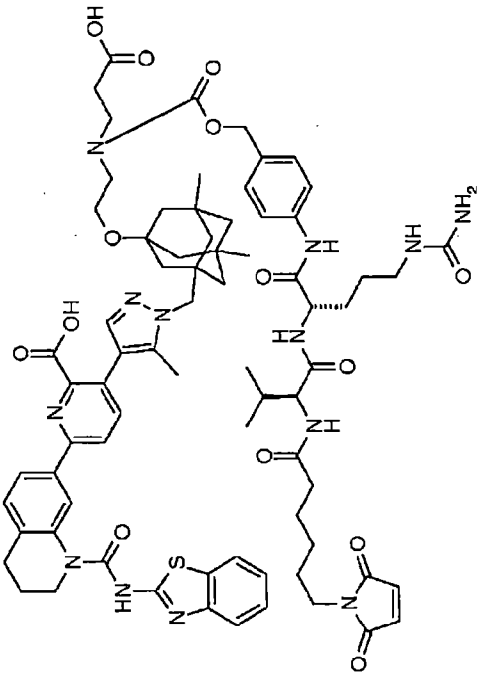
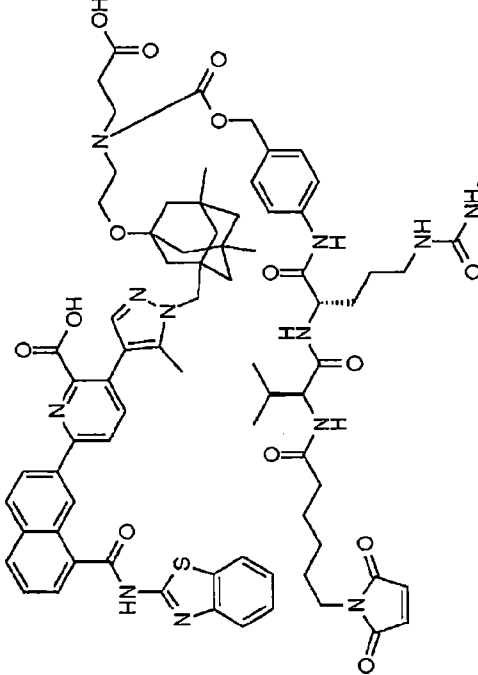
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.86	LJ	
2.87	MA	

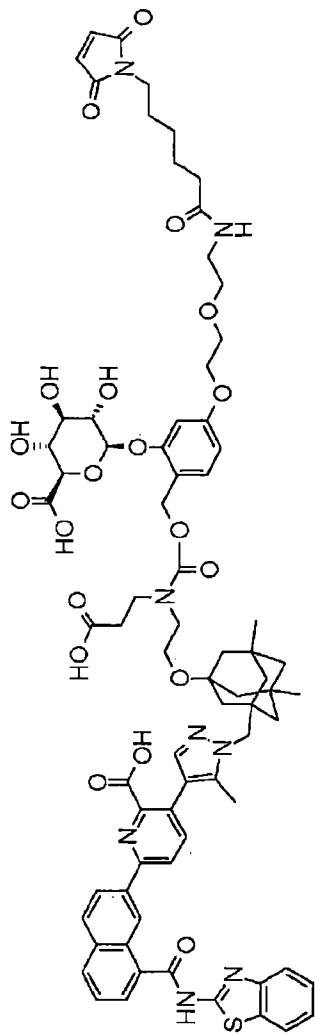
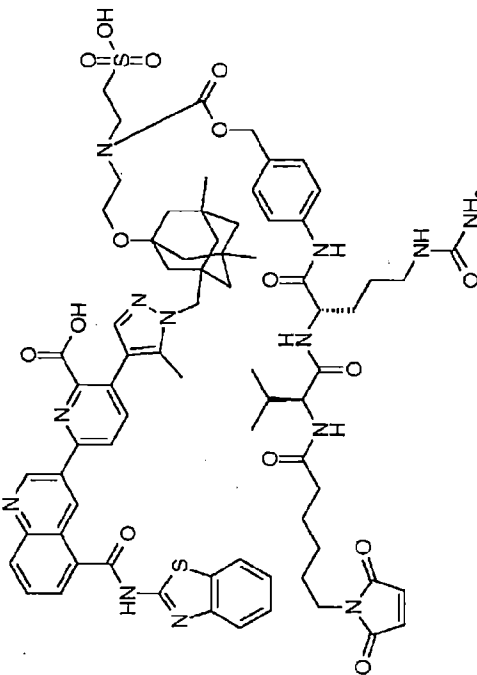
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.88	MD	
2.89	MG	
2.90	MS	

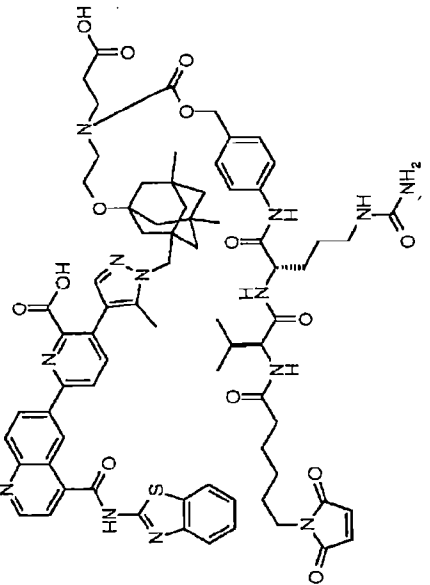
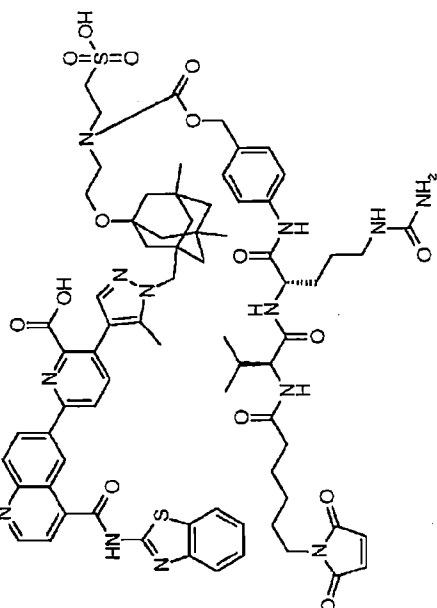
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.91	MR	
2.92	MQ	
2.93	MZ	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.94	NA	
2.95	NB	
2.96	NP	

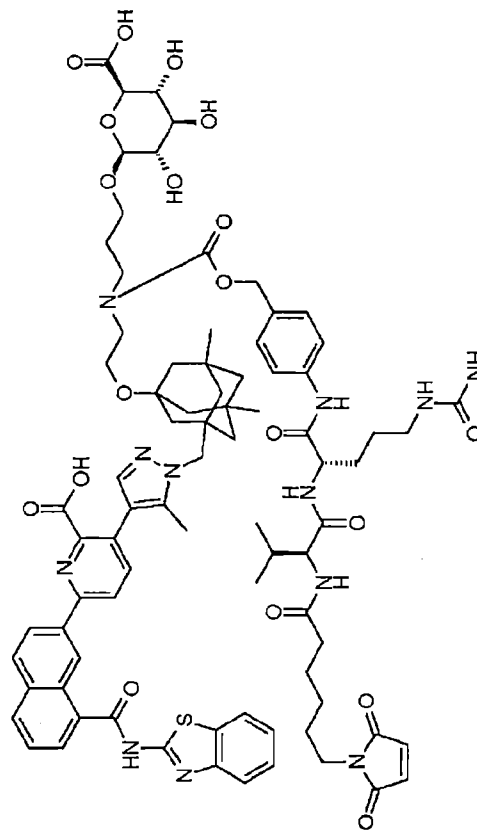
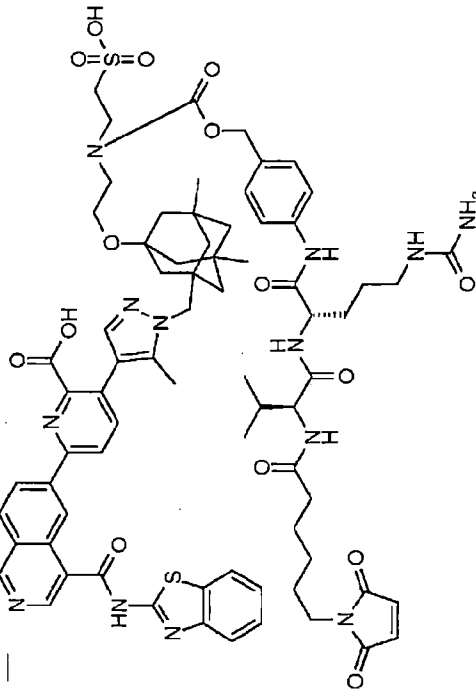
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.97	NN	 Chemical structure of compound 2.97, featuring a complex molecule with a central pyridine ring, a carboxylic acid group, a sulfonamide group, and a complex side chain including a cyclohexane ring and a carboxylic acid group.
2.98	NO	 Chemical structure of compound 2.98, featuring a complex molecule with a central pyridine ring, a carboxylic acid group, a sulfonamide group, and a complex side chain including a cyclohexane ring and a carboxylic acid group.
2.101	OK	 Chemical structure of compound 2.101, featuring a complex molecule with a central pyridine ring, a carboxylic acid group, a sulfonamide group, and a complex side chain including a cyclohexane ring and a carboxylic acid group.

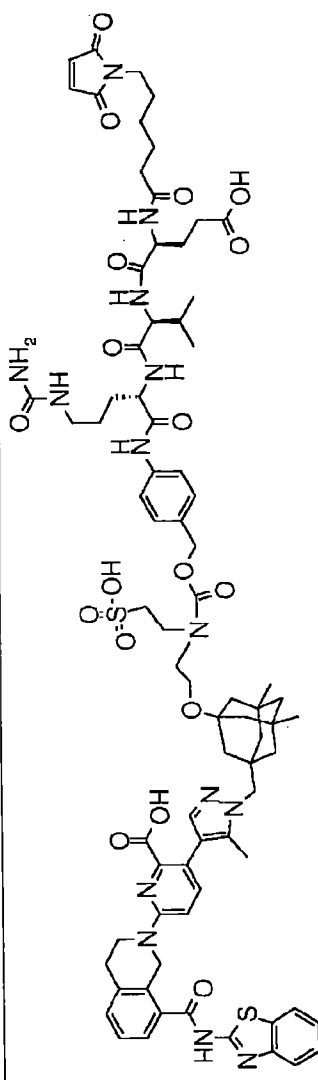
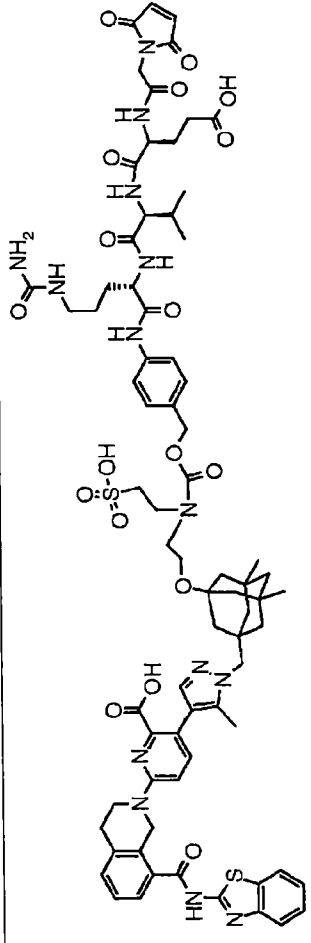
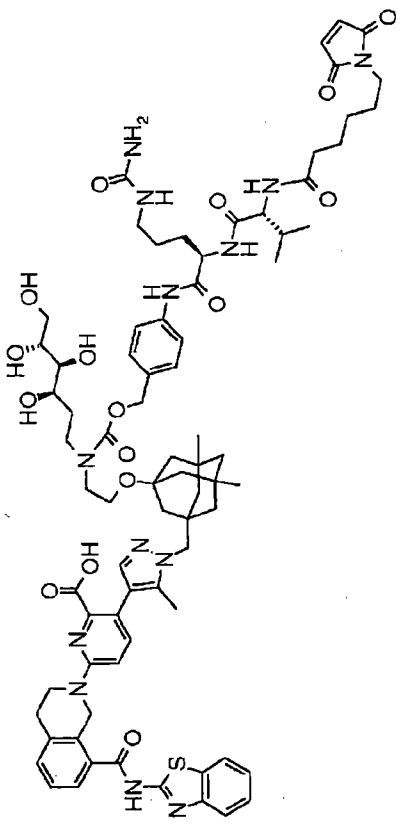
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.102	OW	
2.103	PC	

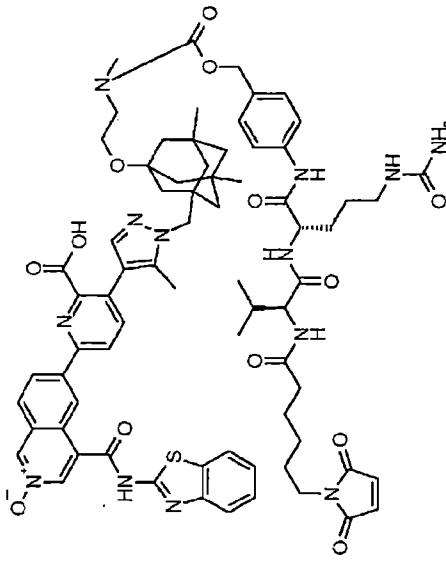
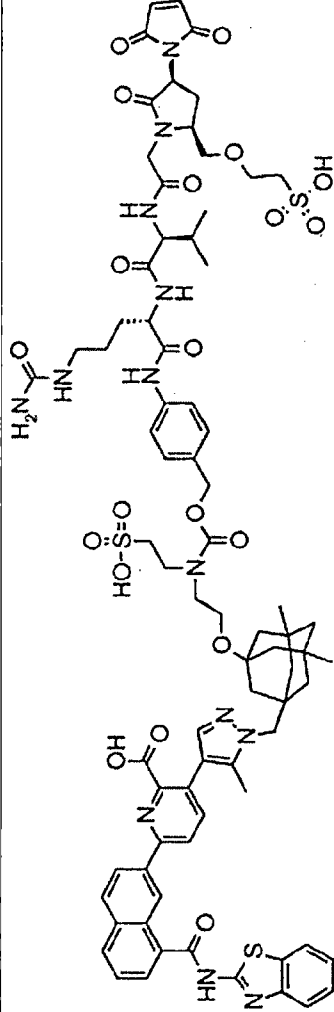
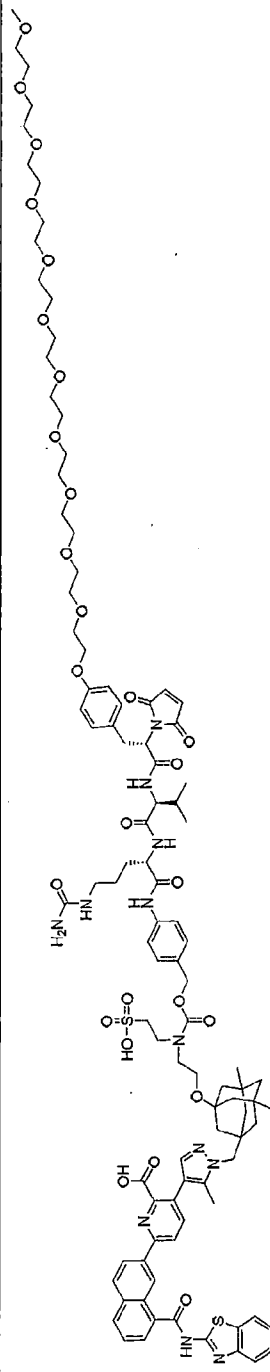
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.104	PI	
2.105	PJ	

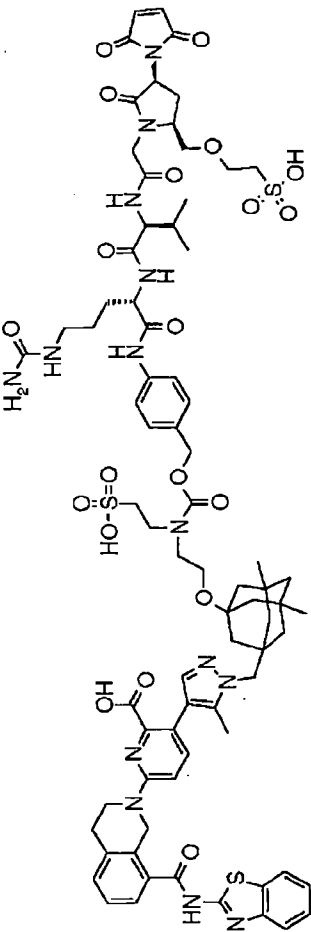
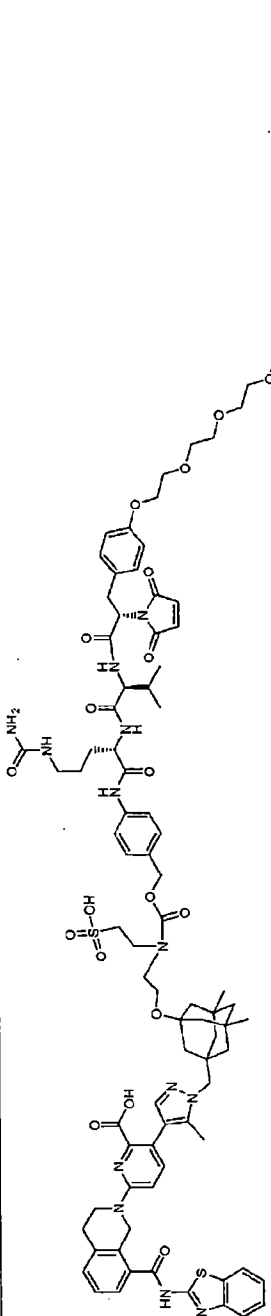
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.106	PU	
2.107	PV	

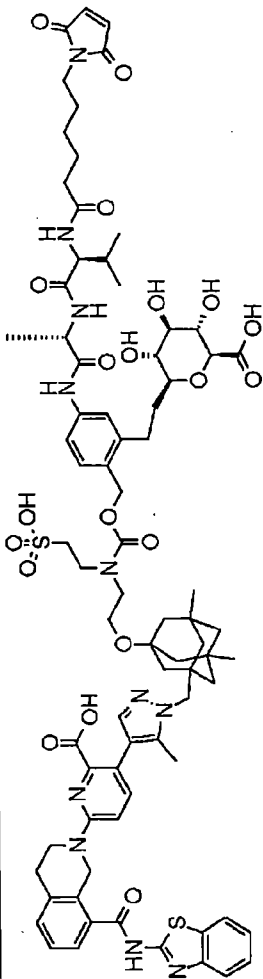
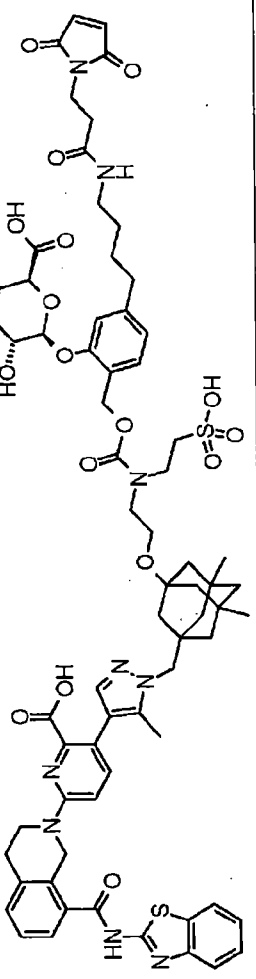
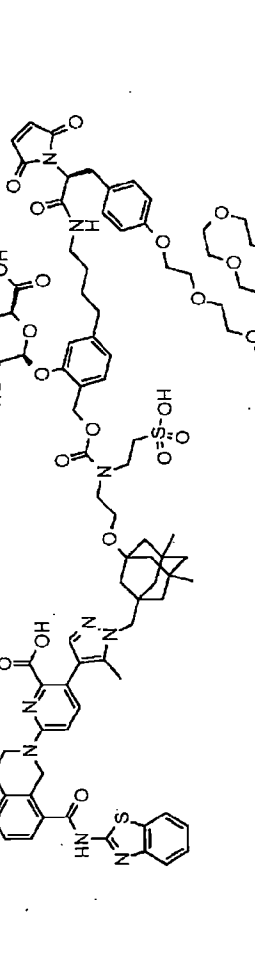
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.110	RM	
2.111	RR	
2.112	SJ	

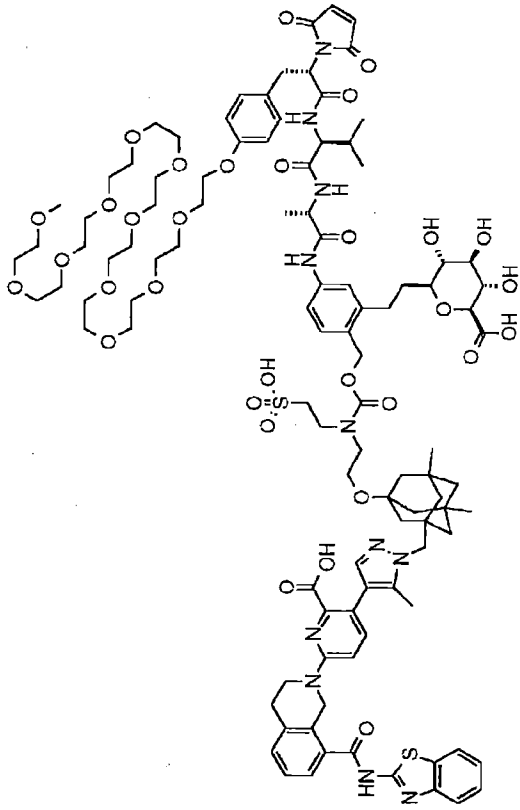
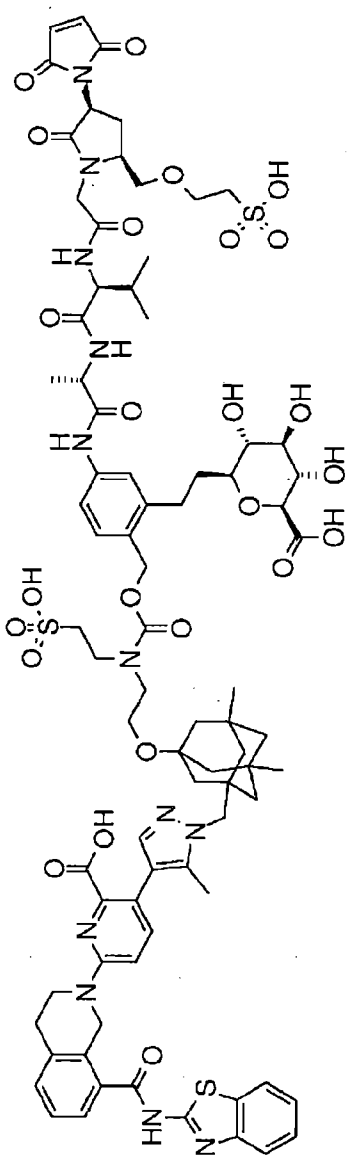
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.113	SM	
2.114	SN	

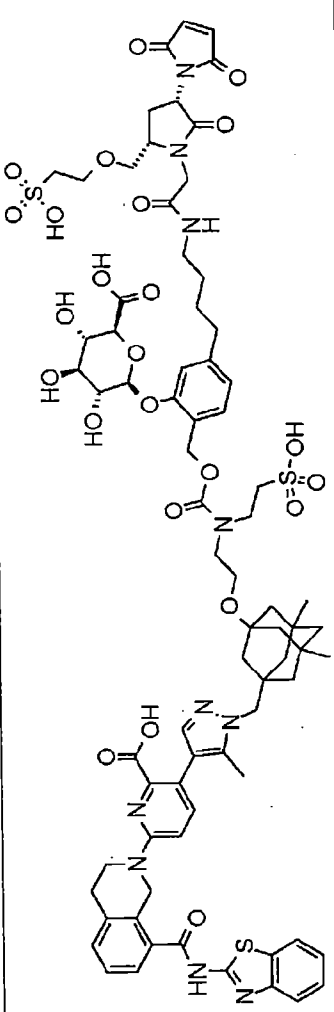
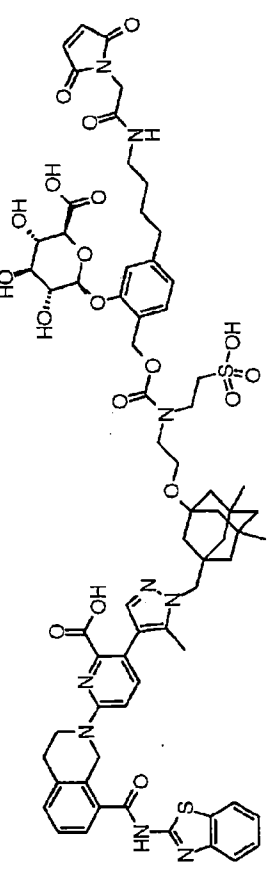
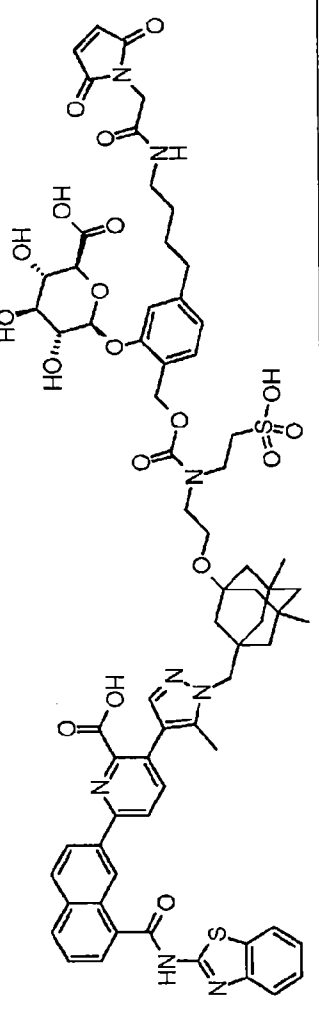
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.115	SS	
2.116	TA	
2.117	TW	

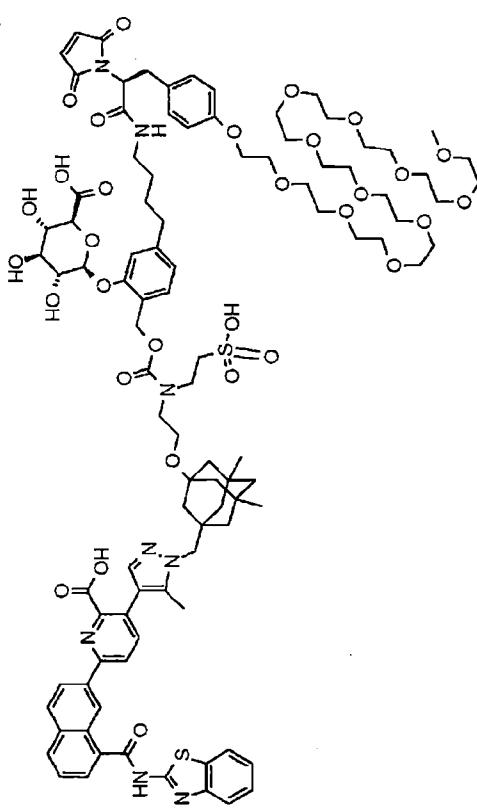
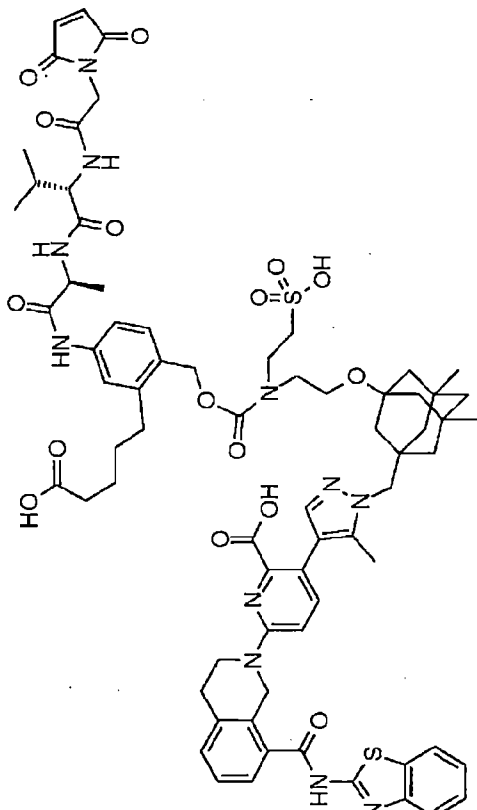
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.118	ST	
2.119	ZL	
2.120	SX	

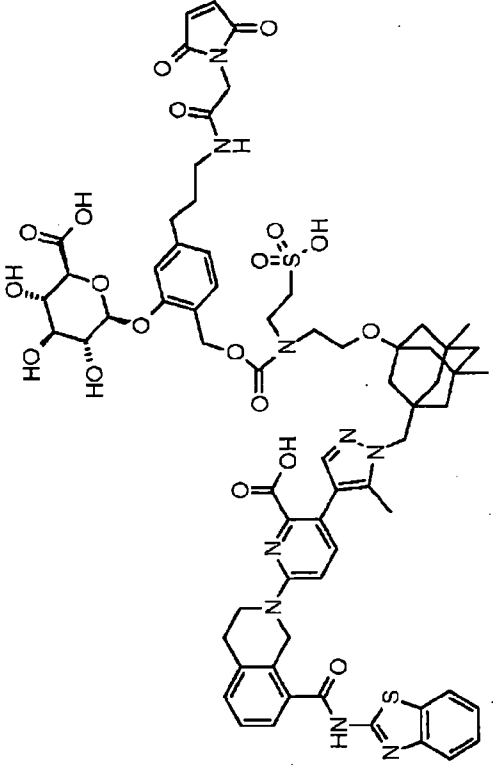
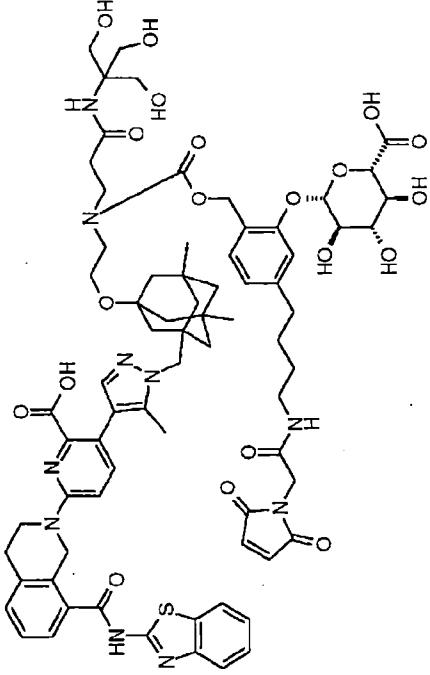
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.121	SW	
2.122	TV	

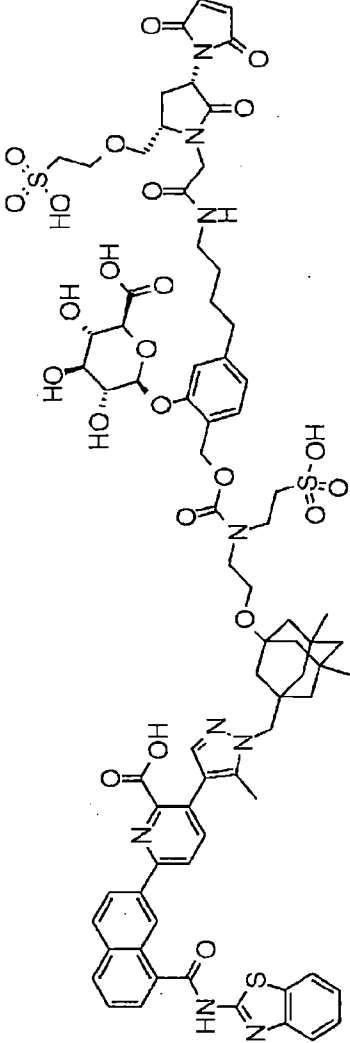
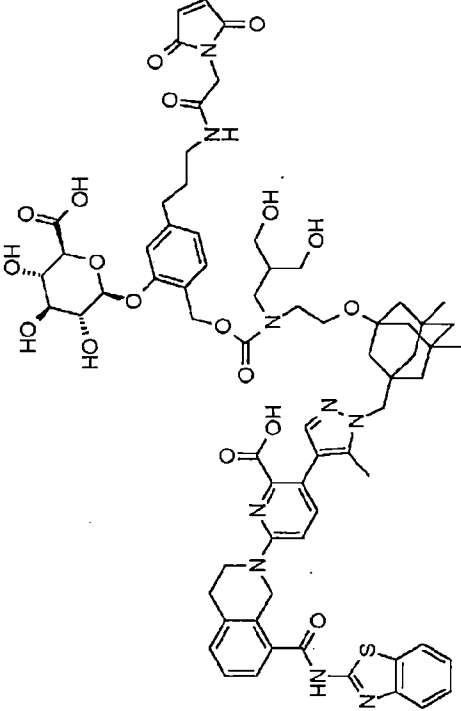
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.126	SY	
2.127	TK	
2.128	TR	

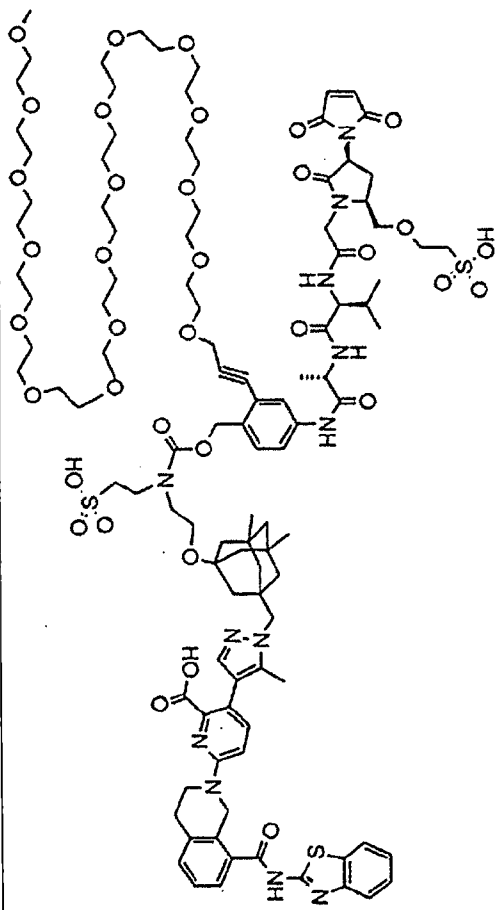
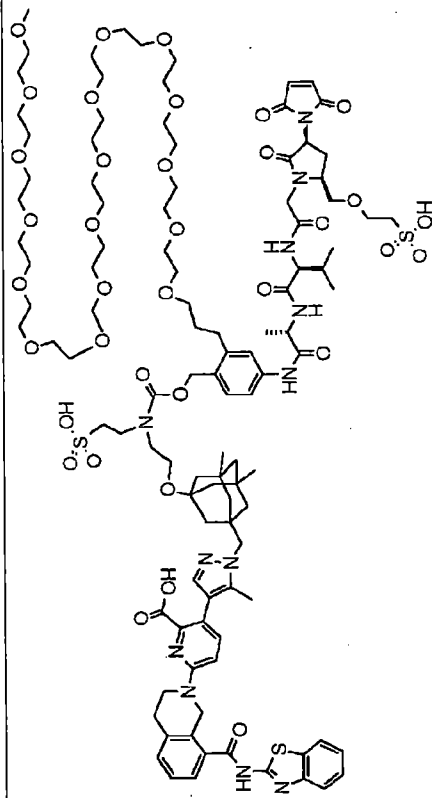
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.129	TY	
2.130	TX	

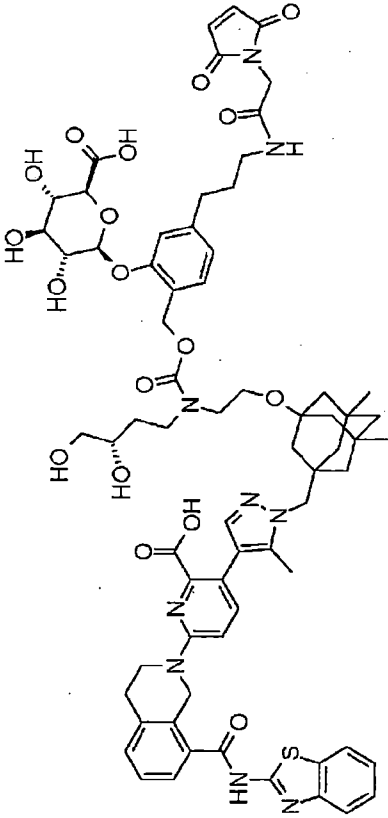
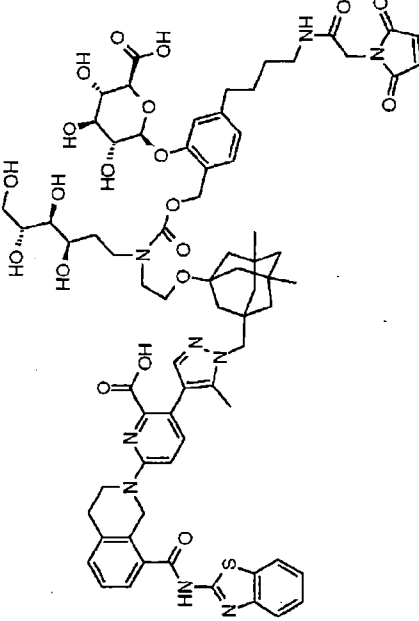
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.131	TZ	
2.132	UA	
2.133	UJ	

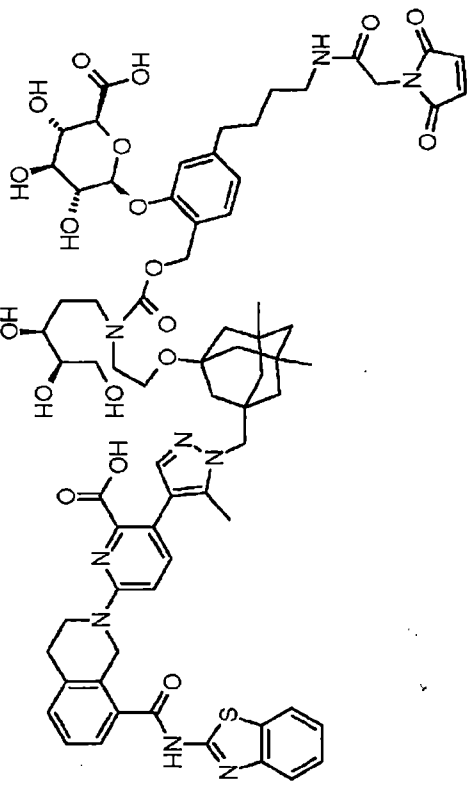
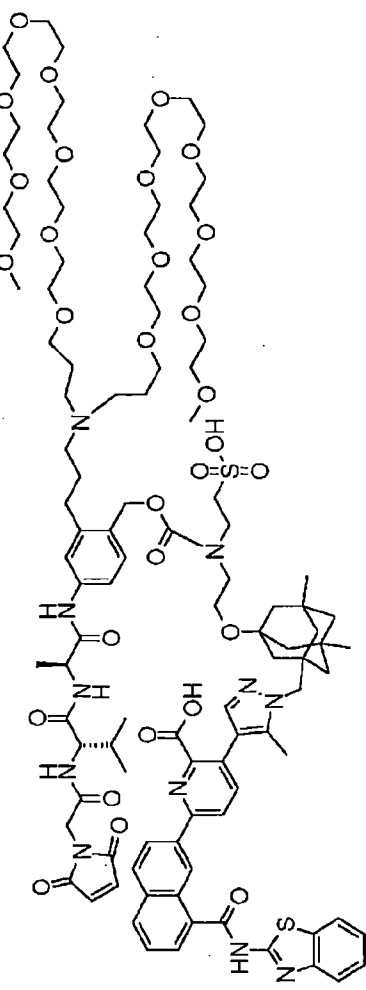
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.134	UK	
2.135	UU	

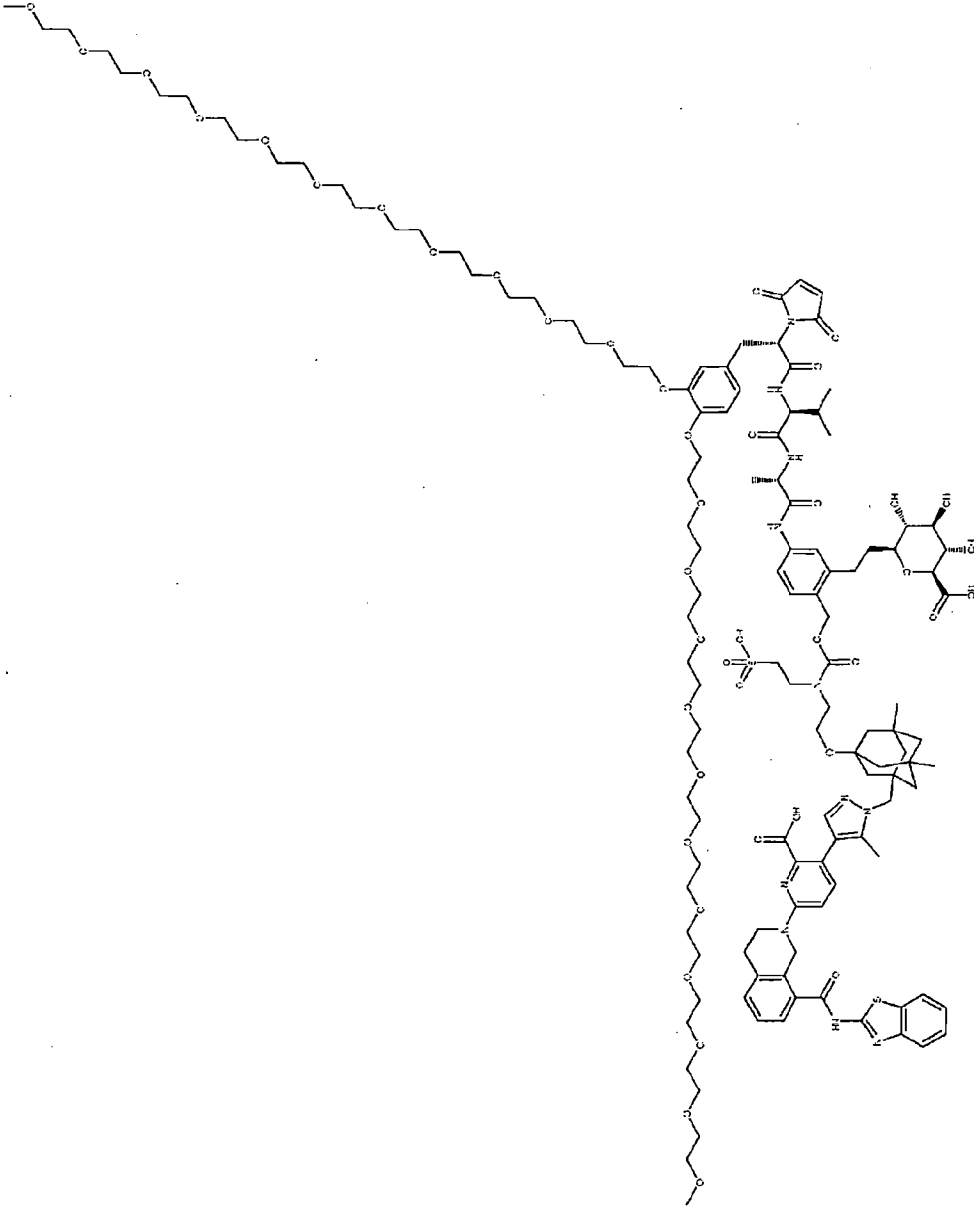
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.136	UV	 The chemical structure of compound 2.136 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted with a 4-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group, a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group, and a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group. The pyridine ring is also substituted with a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group. The molecule includes a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, and a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring. It also contains a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, and a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring.
2.137	UZ	 The chemical structure of compound 2.137 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted with a 4-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group, a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group, and a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group. The pyridine ring is also substituted with a 2-(2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane-5-yl) group. The molecule includes a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, and a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring. It also contains a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring, and a 2,2,6,6-tetramethyl-1,3-dioxane ring.

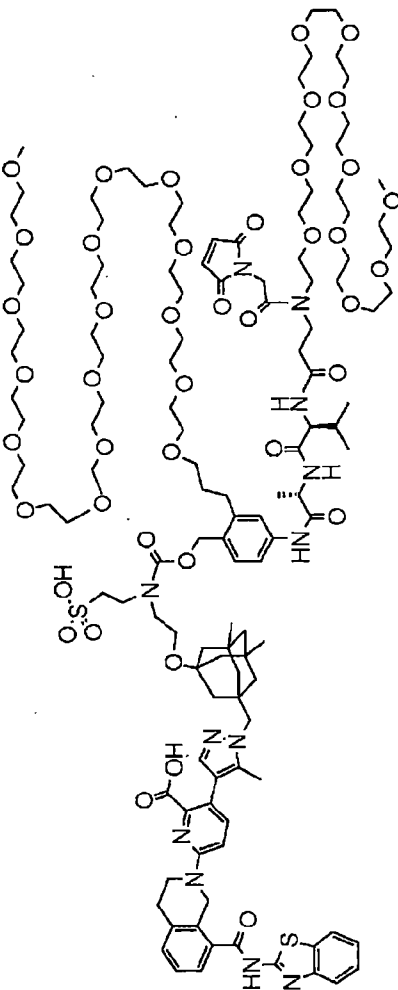
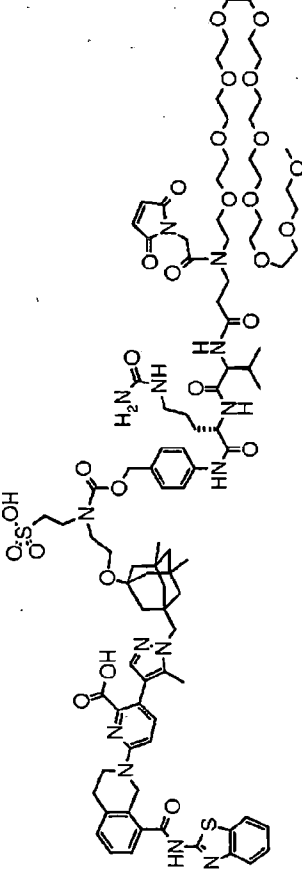
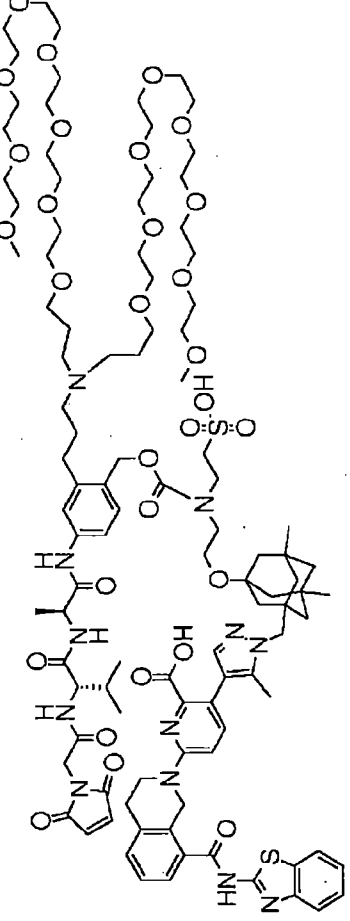
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.138	VB	
2.139	VC	

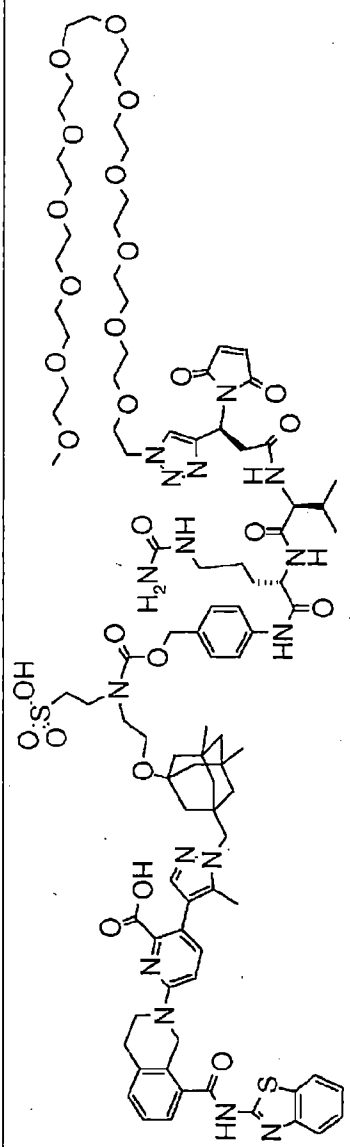
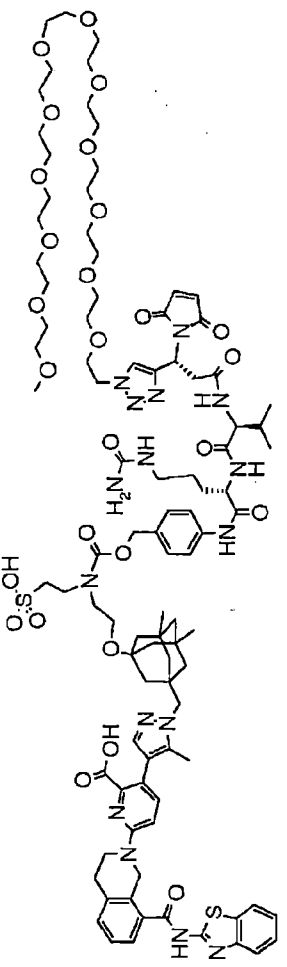
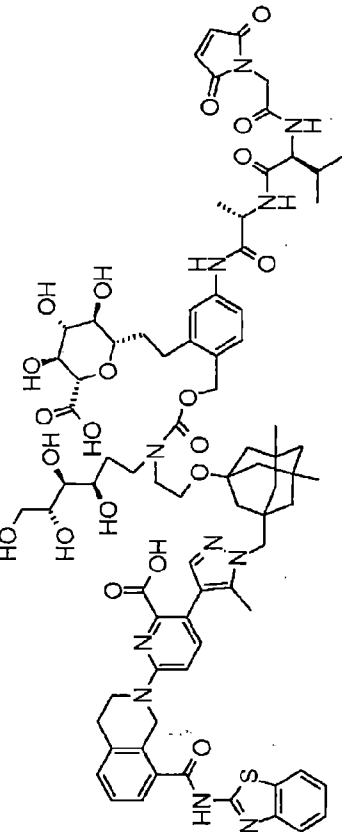
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.140	VS	
2.141	VT	

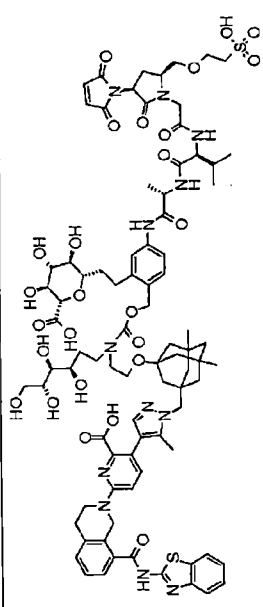
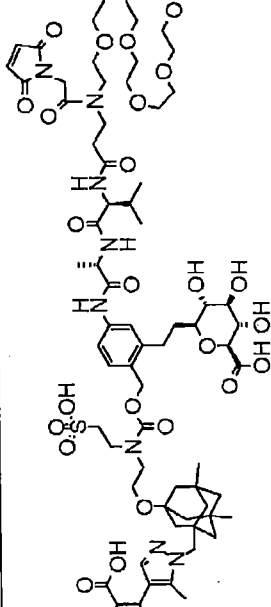
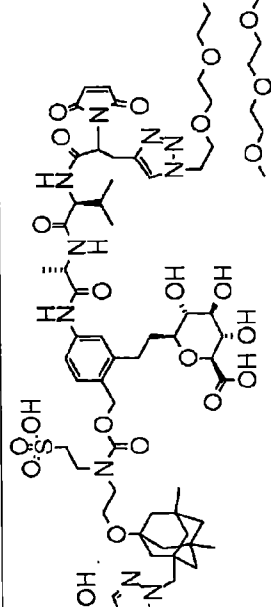
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.142	VY	
2.143	WI	

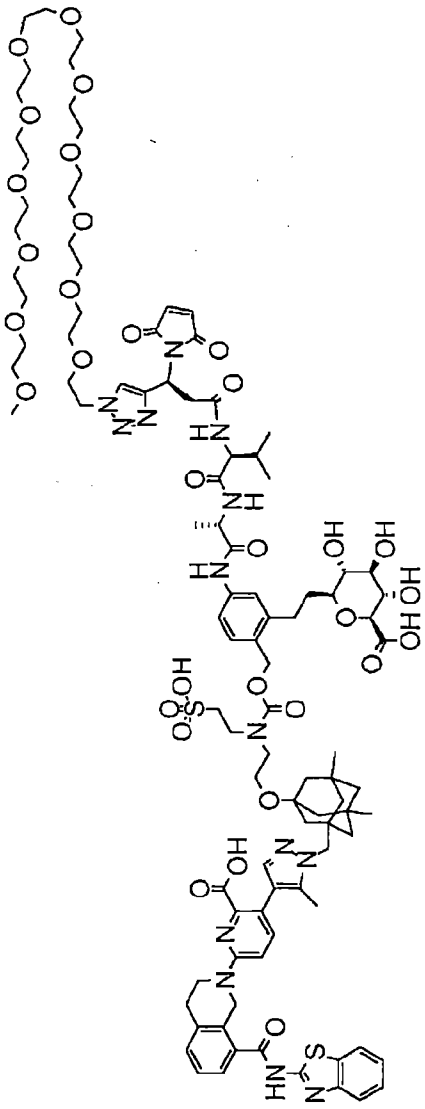
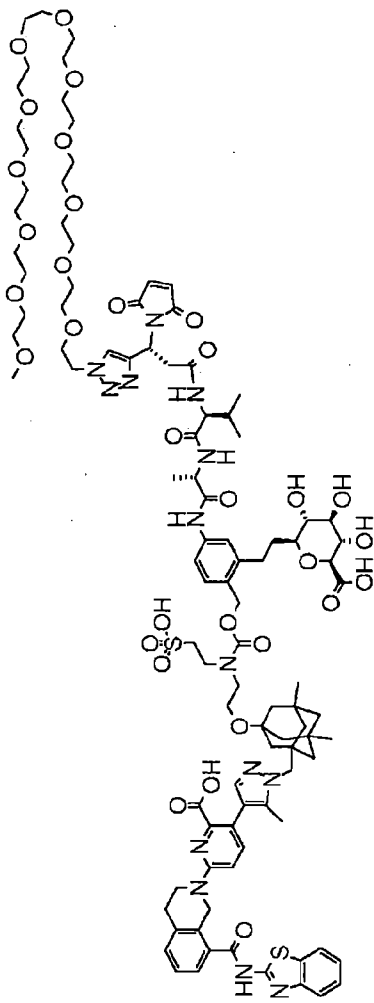
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.144	WK	
2.145	WP	

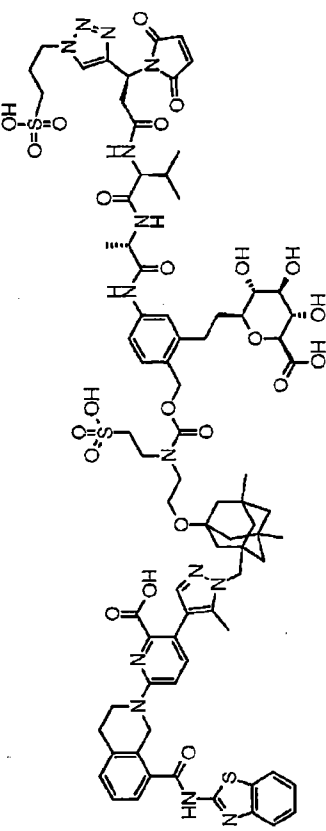
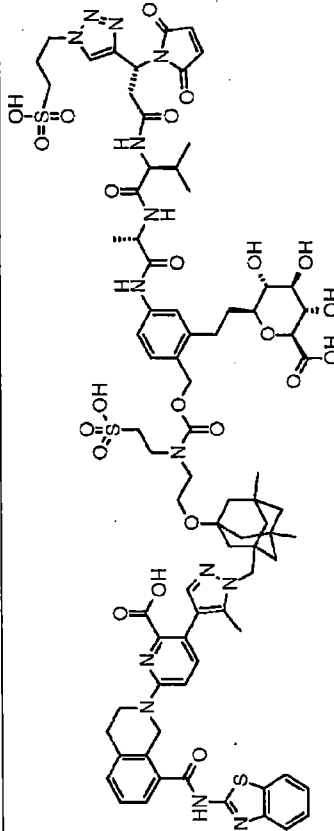
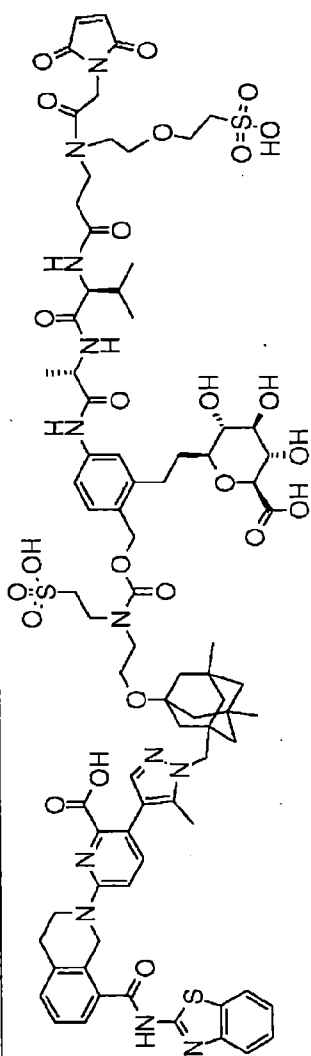
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.146	XD	

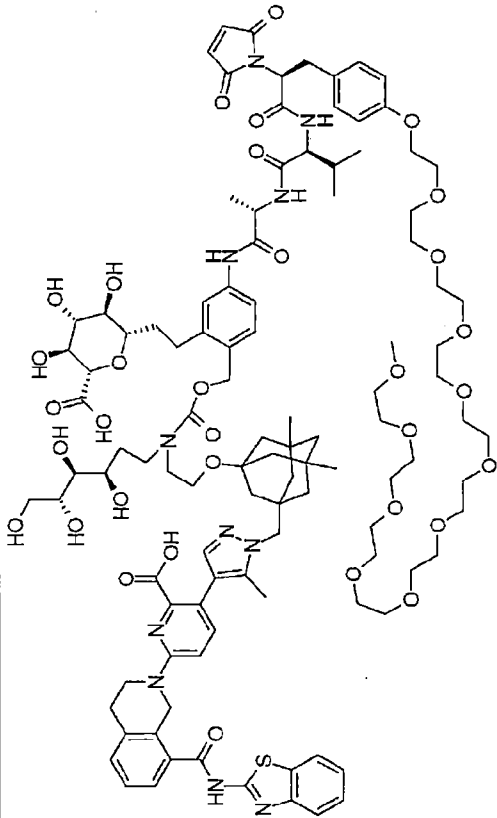
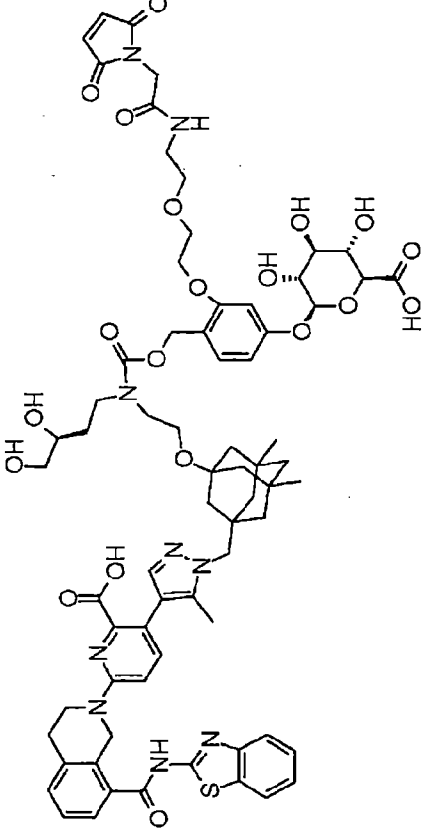
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.147	XX	
2.148	XL	
2.149	YJ	

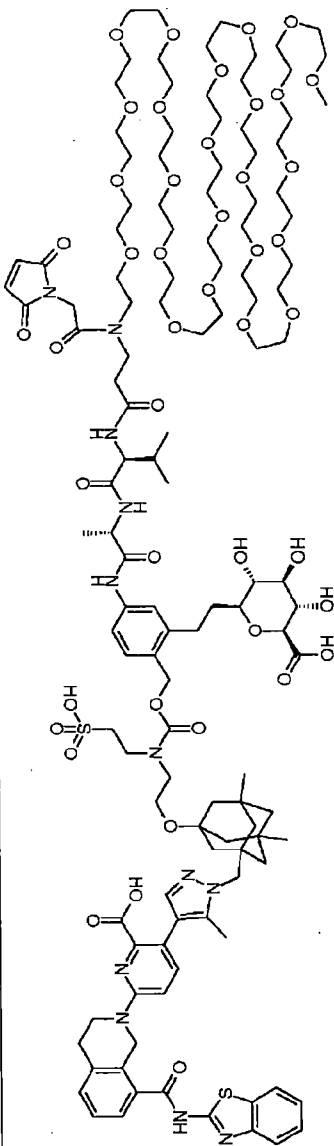
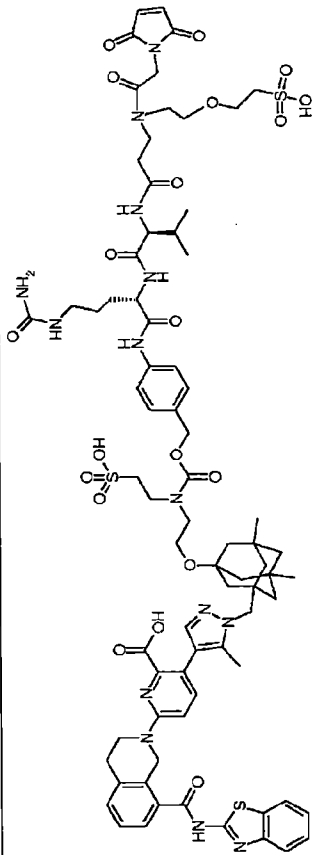
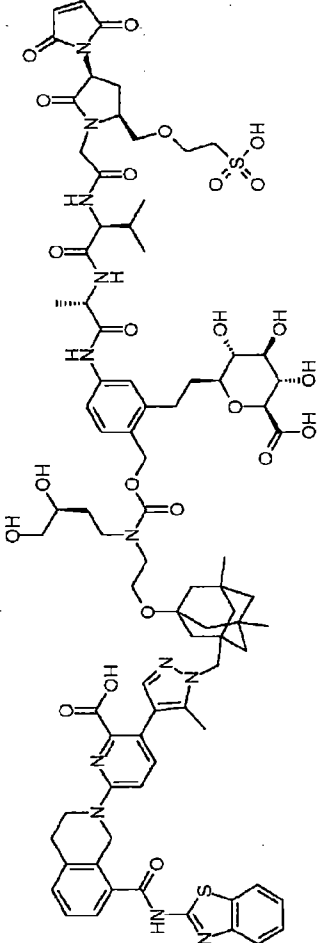
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.150	YQ	
2.151	YR	
2.152	YS	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.153	YY	
2.154	YT	
2.155	YU	

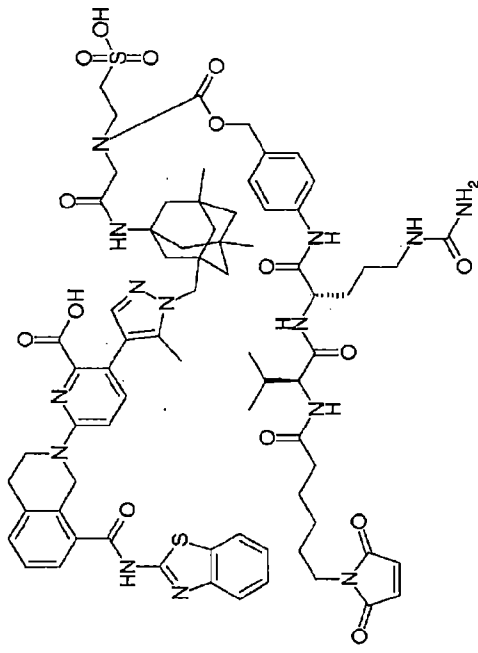
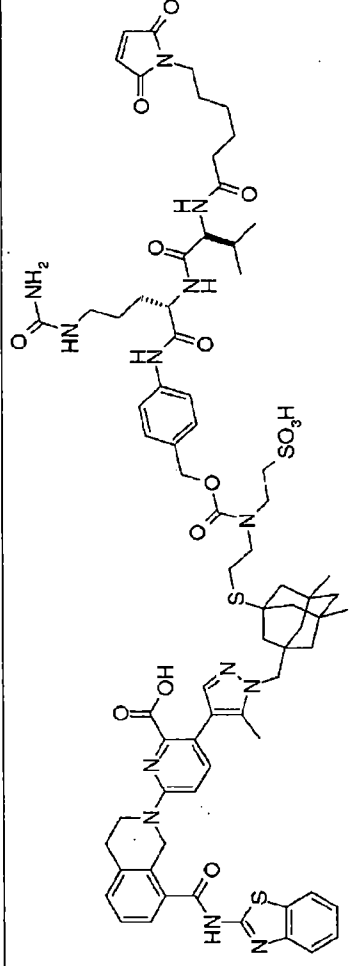
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.156	YV	
2.157	YW	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.158	ZB	
2.159	ZC	
2.160	ZJ	

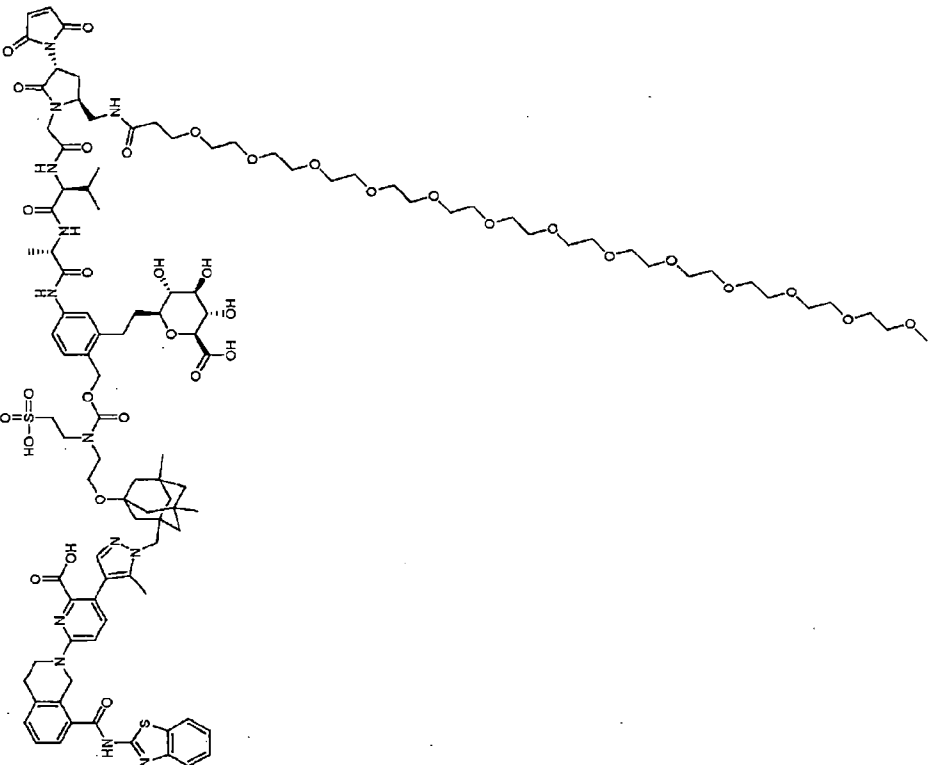
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.161	ZE	
2.162	ZW	

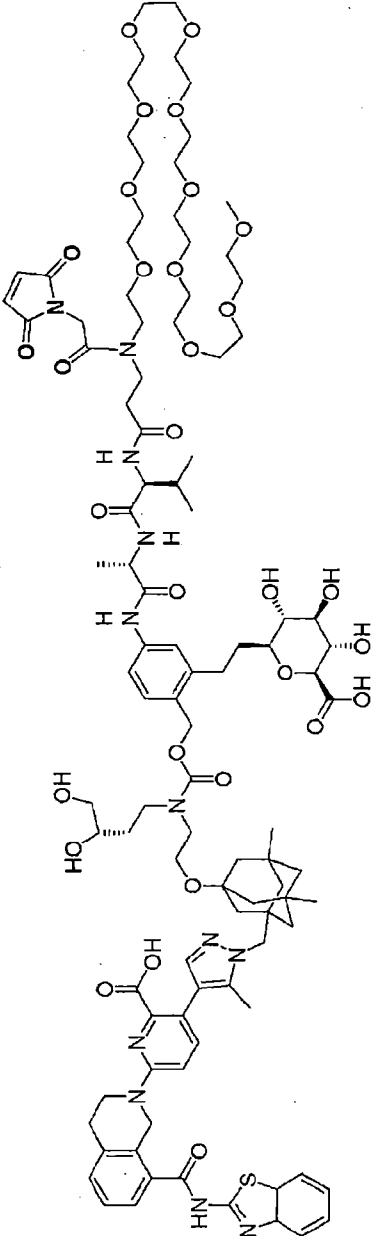
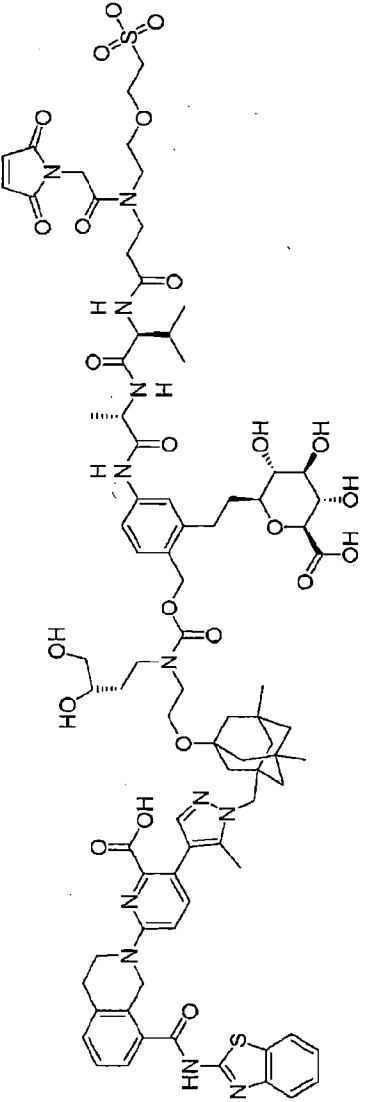
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.163	ZW	
2.164	ZX	
2.166	AAA	

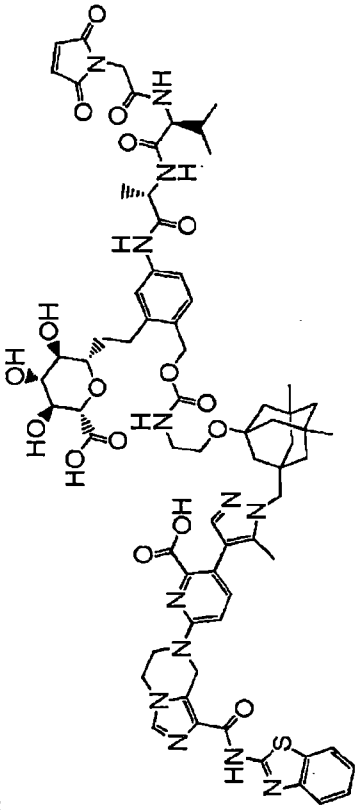
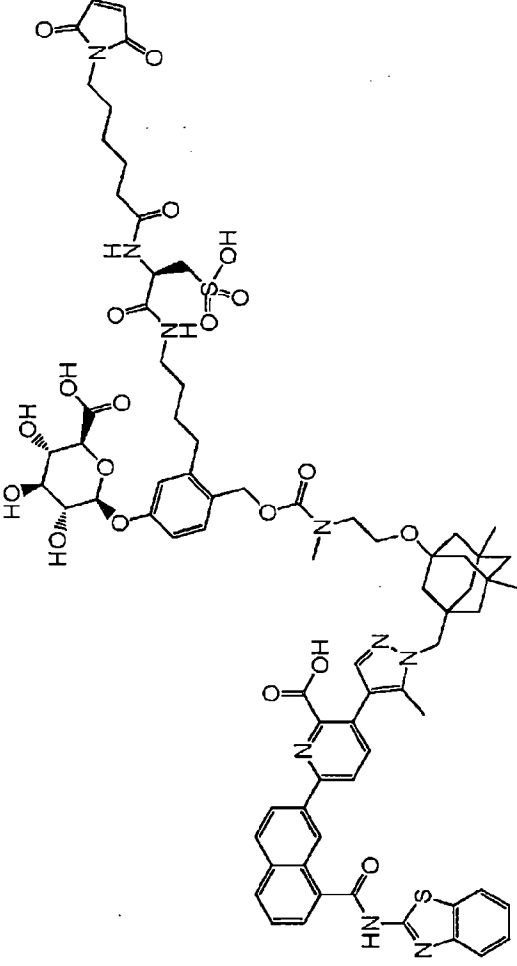
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.167	AAD	The chemical structure of AAD (2.167) is a complex molecule. It features a central bicyclic core (a decalin derivative) with a carboxylic acid group and a pyridine ring. This core is linked via an amide bond to a side chain containing a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The side chain is further linked to a pyridine ring, which is connected to a carboxylic acid group. The structure also includes a pyridine ring with a carboxylic acid group and a pyridine ring with a carboxylic acid group.
2.168	AAE	The chemical structure of AAE (2.168) is a complex molecule. It features a central bicyclic core (a decalin derivative) with a carboxylic acid group and a pyridine ring. This core is linked via an amide bond to a side chain containing a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The side chain is further linked to a pyridine ring, which is connected to a carboxylic acid group. The structure also includes a pyridine ring with a carboxylic acid group and a pyridine ring with a carboxylic acid group.

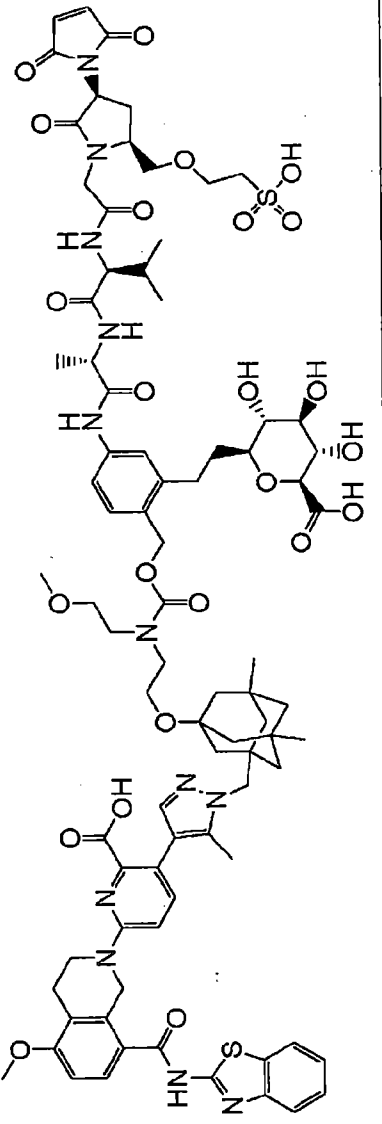
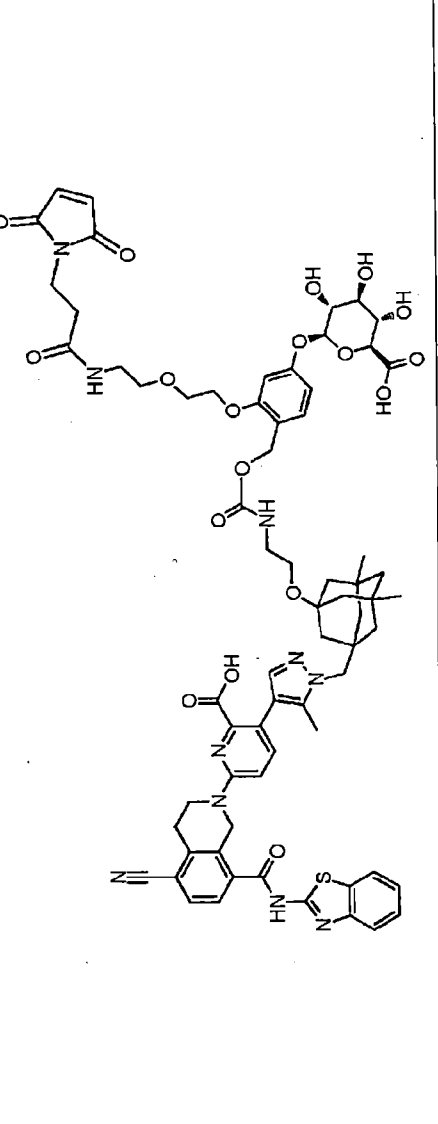
實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.169	ABG	
2.170	ABL	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.171	ABN	
2.172	AAF	
2.173	ABO	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.174	ABM	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.175	ABU	
2.176	ABV	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.181 (對照)	XW	
2.182 (對照)	SE	

實例編號	合成子代碼	合成子結構
2.184 (對照)	YG	
2.185 (對照)	KZ	

在某些實施例中，合成子係選自由以下合成子實例組成之群：2.1、2.2、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、2.10、2.11、2.12、2.13、2.14、2.15、2.16、2.17、2.18、2.19、2.20、2.21、2.22、2.23、2.24、2.25、2.26、2.27、2.28、2.29、2.30、2.31、2.32、2.33、2.34、2.35、2.36、2.37、2.38、2.39、2.40、2.41、2.42、2.43、2.44、2.45、2.46、2.47、2.48、2.49、2.50、2.51、2.52、2.53、2.54、2.55、2.56、2.57、2.58、2.59、2.60、2.61、2.62、2.63、2.64、2.65、2.66、2.67、2.68、2.69、2.77、2.78、2.79、2.80、2.81、2.82、2.83、2.84、2.85、2.86、2.87、2.88、2.89、2.90、2.91、2.92、2.93、2.94、2.95、2.96、2.97、2.98、2.101、2.102、2.103、2.104、2.105、2.106、2.107、2.108、2.109、2.110、2.111、2.112、2.113、2.114、2.115、2.116、2.117、2.118、2.119、2.120、2.121、2.122、2.123、2.124、2.125、2.126、2.127、2.128、2.129、2.130、2.131、2.132、2.133、2.134、2.135、2.136、2.137、2.138、2.139、2.140、2.141、2.142、2.143、2.144、2.145、2.146、2.147、2.148、2.149、2.150、2.151、2.152、2.153、2.154、2.155、2.156、2.157、2.158、2.159、2.160、2.161、2.162、2.163、2.164、2.166、2.167、2.168、2.169、2.170、2.171、2.172、2.173、2.174、2.175及2.176，或其藥學上可接受之鹽。此等合成子之化合物名稱提供於下：

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-

胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-磺丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[2-2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

甲基6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]([4-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯基}胺基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-葡萄糖吡喃糖苷；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-(4-{[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]{3-[1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺甲醯基]氧基}甲基}苯基)-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-氧代-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][4-(β-D-葡萄糖吡喃糖基氧基)苯甲基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(4-(β-D-阿洛吡喃糖基氧基)苯甲基)[2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1-氧代-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基}(3-膦醯基丙基)胺甲醯基]氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基}(3-膦醯基丙基)胺甲醯基]氧基)甲基]苯基]-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-

{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基(3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-3-羧基-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)氧基]羰基}胺基)丙醯基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][4-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯

基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-氧代-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-氧代-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2R)-3-羧基-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)氧基]羰基}胺基)丙醯基] (甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][1-(羧基甲基)哌啶-4-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

(S)-6-((2-((3-((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-5-(((4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)胺基)-N,N,N-三甲基-6-側氧基己-1-銨鹽；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-(((4-([2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基)甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-(((2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-(((4-([2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-膦醯基丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基)甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-(((2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧

基)乙基](3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺；

N-{6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-

二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基)苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}乙基)(2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({(2S)-2-([[(4-{[(2S)-5-(胺甲醯基胺基)-2-({[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺}戊醯基]胺基}苯基)氧基]羰基}(2-羧基乙基)胺基]-3-羧基丙醯基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-([[(2S)-2-({[(4-{[(2S)-5-(胺甲醯基胺基)-2-({[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺}戊醯基]胺基}苯基)氧基]羰基}胺基)-3-羧基丙醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}甲

基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

4-[(1E)-3-([2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-([N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-([2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)羧基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-([2-([8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-([2-([8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-([2-([2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}乙基)(2-磺乙基)胺甲鹽基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

N-{6-[(氯乙鹽基)胺基]己鹽基}-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-[4-[(2-[(8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)(2-羧基乙基)胺甲鹽基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基)-5-(3-磺丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

N-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-({[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-3-[(3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丙醯基)胺基]苯甲基)氧基]羰基}胺基)-3-磺丙醯基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲

基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡糖呷喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-磷醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡糖呷喃糖苷糖醛酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)({[(2E)-3-(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呷喃-2-基]氧基}-3-[(3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丙醯基)胺基]苯基)丙-2-烯-1-基]氧基}羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呷喃-2-基]氧基}-2-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基])苯甲基)氧基]羰基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(乙烯基磺醯基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-

基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺；

4-[(1E)-3-{{(4-{{2-{{3-{{4-{{6-[[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦鹽基丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-{{(4-{{2-{{3-{{4-{{2-羧基-6-[[8-[[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦鹽基丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(1E)-3-{{(2-{{3-{{4-{{6-[[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-{{3-[[2-{{N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-3-磺酸基-L-丙胺鹽基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-{{3-[[2-(2-{{6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基](2-磺乙基)

胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-21-氧代-22-(2-磺乙基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜-22-氮雜二十四烷-24-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-21-氧代-22-(2-磺乙基)-3,6,9,12,15,18,25-七側氧基-22-氮雜二十七烷-27-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[6-(乙烯基磺醯基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-{[6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(3-{[2-[(3-{[4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{6-[(溴乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-({4-({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基}氧基}甲基)-3-[2-(2-{3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-磺丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-

[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[26-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-8,24-二側氧基-3-(2-磺乙基)-11,14,17,20-四氧雜-3,7,23-三氮雜二十六烷-1-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}丙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{6-[(碘乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{6-[(乙烯基磺醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{6-[(乙 烯 基 磺 醯 基)胺 基]己 醯 基}-L-纈 胺 醯 基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯 并 噻 唑-2-基 胺 甲 醯 基)-3,4-二 氫 異 喹 啉-2(1H)-基]-2-羧 基 吡 啶-3-基}-5-甲 基-1H-吡 唑-1-基)甲 基]-5,7-二 甲 基 三 環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧 基)乙 基](2-磺 乙 基)胺 甲 醯 基}氧 基)甲 基]苯 基}-N⁵-胺 甲 醯 基-L-鳥 胺 醯 胺；

6-[8-(1,3-苯 并 噻 唑-2-基 胺 甲 醯 基)-3,4-二 氫 異 喹 啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[6-(乙 烯 基 磺 醯 基)己 醯 基]胺 基}丙 基(2-磺 乙 基)胺 基]乙 氧 基}-5,7-二 甲 基 三 環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲 基]-5-甲 基-1H-吡 唑-4-基}吡 啶-2-羧 酸；

N-[3-(2,5-二 側 氧 基-2,5-二 氫-1H-吡 咯-1-基)丙 醯 基]-L-纈 胺 醯 基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-苯 并 噻 唑-2-基 胺 甲 醯 基)-1,2,3,4-四 氫 喹 啉-7-基]-2-羧 基 吡 啶-3-基}-5-甲 基-1H-吡 唑-1-基)甲 基]-5,7-二 甲 基 三 環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧 基)乙 基](2-磺 乙 基)胺 甲 醯 基}氧 基)甲 基]苯 基}-N⁵-胺 甲 醯 基-L-鳥 胺 醯 胺；

6-[8-(1,3-苯 并 噻 唑-2-基 胺 甲 醯 基)-3,4-二 氫 異 喹 啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧 基 乙 基){[(2-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧 基-3,4,5-三 羥 基 四 氫-2H-哌 喃-2-基]氧 基}-4-[2-(2-{[3-(2,5-二 側 氧 基-2,5-二 氫-1H-吡 咯-1-基)丙 醯 基]胺 基}乙 氧 基)乙 氧 基]苯 甲 基)氧 基]羰 基}胺 基]乙 氧 基}-5,7-二 甲 基 三 環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲 基]-5-甲 基-1H-吡 唑-4-基}吡 啶-2-羧 酸；

N-[6-(2,5-二 側 氧 基-2,5-二 氫-1H-吡 咯-1-基)己 醯 基]-3-磺 酸 基-L-丙 胺 醯 基-L-纈 胺 醯 基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯 并 噻 唑-2-基 胺 甲 醯 基)-3,4-二 氫 異 喹 啉-2(1H)-基]-2-羧 基 吡 啶-3-基}-5-甲 基-1H-吡 唑-1-基)甲 基]-5,7-二 甲 基 三 環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧 基)乙 基](2-羧 基 乙 基)胺 甲 醯

基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[(43S,46S)-43-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)氧基]羰基}胺基)-46-甲基-37,44,47-三側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二烷氧雜-38,45,48-三氮雜五十烷-50基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(2-{[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-[2-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羰基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[([2-([3-[(4-{6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[([2-([3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[([2-([3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[([2-([3-[(4-{6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[([2-([3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-

5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-((3-[(8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]丙基}(甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基)-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-(6-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}己醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][3-(β-L-葡萄糖吡喃糖基糖醛基氧基)丙基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-

{4-[(2-((3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]異喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-α-麩胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-α-麩胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

1-{[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]([4-((N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-D-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-D-鳥胺醯基}胺基)苯甲基]氧基)羧基)胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-2-氧離子基異喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲

醯基-L-鳥胺醯胺；

N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧

基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

3-{[2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)羰-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]([4-(4-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}丙基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

N-{[(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉

-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(4-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}丁基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[4-((2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}胺基)丁基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[N-{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啶-1-基)乙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸；

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-

((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧啶-2-基)氧基)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)丁基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸；

2-[[{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)苯基β-D-葡糖吡喃糖苷糖醛酸；

2-[[{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)苯基β-D-葡糖吡喃糖苷糖醛酸；

2-[[{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[4-({(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}胺基)丁基]苯基β-D-葡糖吡喃糖苷糖醛酸；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(4-羧丁基)苯基}-L-丙胺醯胺；

2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-(4-{(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)苯甲基]氧基}羧基)(3-{[1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)丁基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸；

2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丙基)苯

基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七烷氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺；

N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七烷氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺；

2-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(3-[[2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基]乙醯基]胺基}丙基)苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

1-{[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)]([4-(4-{[2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯

-1-基)乙醯基]胺基}丁基)-2-(β -D-葡萄糖吡喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]({[4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)-2-(β -D-葡萄糖吡喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}-1,2-二去氧基-D-赤式-戊糖醇；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)羰基)-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺醯胺；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-雙(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)- β -丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-

二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七烷氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺醯胺；

N-[(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

N-[(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三

唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({(2-({2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]乙基}-4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)氧基]羰基)[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({(2-({2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]乙基}-4-[(2S)-2-({(2S)-2-[(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啶-1-基}乙醯基)胺基]-3-甲基丁醯基}胺基)丙醯基]胺基}苯基)氧基]羰基)[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯

基}氧基)甲基]-5-[(N-[(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-[(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-[2-(2-磺乙氧基)乙基]-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫吡喃-2-基]乙基}-4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-{4-[(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)氧基]苯基}丙醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)甲氧基]羧基}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

4-[(2-[(3-[(4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基)氧基]甲基}-3-(2-{2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯胺基]乙氧基}乙氧基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸；

2,6-脫水-8-[2-({[2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)-5-{[(79S,82S)-74-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-82-甲基-77,80,83-三側氧基-79-(丙-2-基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四烷氧雜-74,78,81-三氮雜三八十烷-83-基]胺基}苯基]-7,8-二去氧基-L-丙三氧基-L-古洛-庚糖酸；

6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3-{2-[{[4-[(2S,5S)-2-[3-(胺甲醯基胺基)丙基]-10-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-4,7-二側氧基-5-(丙-2-基)-15-磺酸基-13-氧雜-3,6,10-三氮雜十五烷-1-醯基]胺基}苯基)甲氧基]羰基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺)苯甲基)氧基)羰基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲

基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸；

2,6-脫水-8-(2-{{(2-{{(3-{{(4-{{(6-{{(8-{{(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}[(3S)-3,4-二氫丁基]胺甲酯基)氧基]甲基}-5-{{(2S)-2-((2S)-2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酯胺基]-3-甲基丁酯基}胺基)丙酯基]胺基}苯基)-7,8-二去氧基-L-丙三氧基-L-古洛-庚糖酸；

2-{{(2-{{(3-{{(4-{{(6-{{(8-{{(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}[(3S)-3,4-二氫丁基]胺甲酯基)氧基]甲基}-5-{{4-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酯胺基]丁基}苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸；

6-{{8-{{(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}}-3-{{1-{{(3-{{2-{{{{(4-{{(2S)-5-(胺甲酯基胺基)-2-{{(2S)-2-{{6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酯基]胺基}}-3-甲基丁酯基]胺}戊酯基]胺基}苯基)甲氧基]羰基}}(2-磺乙基)胺基]乙酯胺基}}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}}吡啶-2-羧酸；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酯基]-L-纈胺酯基-N-{{4-{{(2-{{(3-{{(4-{{(6-{{(8-{{(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}}磺酯基)乙基}(2-磺乙基)胺甲酯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲酯基-L-鳥胺酯胺；

N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酯基]-L-纈胺酯基-N-

[4-({[(3-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}丙基)(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺；

2-([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基-5-{4-([{(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)胺基]丁基}苯基β-D-葡糖吡喃糖苷糖醛酸；

2,6-脫水-8-[2-([2-({3-[(4-{6-[8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)-5-{[N-({(3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基]胺基}苯基]-7,8-二去氧基-L-丙三氧基-L-古洛-庚糖酸；

2,6-脫水-8-{2-([2-({3-[(4-{6-[8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)-5-[(N-({(3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-(41-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜-42-氮雜三四十烷-43-基)吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基]-7,8-二去氧基-L-丙三氧基-L-古洛-庚糖酸；

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)-b-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸；及

(6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-[2-(2-磺乙氧基)乙基]-b-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸。

在某些實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽，

D為選自由以下經修飾之化合物組成之群的Bcl-xL抑制劑，該等化合物之修飾在於對應於結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之#位的氫並不存在，從而形成單價基：

W2.01、W2.02、W2.03、W2.04、W2.05、W2.06、W2.07、
W2.08、W2.09、W2.10、W2.11、W2.12、W2.13、W2.14、W2.15、
W2.16、W2.17、W2.18、W2.19、W2.20、W2.21、W2.22、W2.23、
W2.24、W2.25、W2.26、W2.27、W2.28、W2.29、W2.30、W2.31、
W2.32、W2.33、W2.34、W2.35、W2.36、W2.37、W2.38、W2.39、
W2.40、W2.41、W2.42、W2.43、W2.44、W2.45、W2.46、W2.47、
W2.48、W2.49、W2.50、W2.51、W2.52、W2.53、W2.54、W2.55、

W2.56、W2.57、W2.58、W2.59、W2.60、W2.61、W2.62、W2.63、
W2.64、W2.65、W2.66、W2.67、W2.68、W2.69、W2.70、W2.71、
W2.72、W2.73、W2.74、W2.75、W2.76、W2.77、W2.78、W2.79、
W2.80、W2.81、W2.82、W2.83、W2.84、W2.85、W2.86、W2.87、
W2.88、W2.89、W2.90及W2.91，及其醫藥學上可接受之鹽；

L係選自由以下連接子組成之群：IVa.1-IVa.8、IVb.1-IVb.19、
IVc.1-IVc.7、IVd.1-IVd.4、Va.1-Va.12、Vb.1-Vb.10、Vc.1-Vc.11、
Vd.1-Vd.6、Ve.1-Ve.2、VIa.1、VIc.1-VIc.2、VID.1-VID.4、VIIa.1-
VIIa.4、VIIb.1-VIIb.8、VIIc.1-VIIc.6，其中各連接子已與抗體Ab反應
形成共價連接；

LK為硫醚；且

m為介於1至8範圍內之整數。

在某些實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽，

D為選自由以下經修飾之化合物組成之群的Bcl-xL抑制劑，該等化合物之修飾在於對應於結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IIId)之#位的氫並不存在，從而形成單價基：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-
[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲
基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-
[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲
基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-

[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿糖-己糖醇；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

及其醫藥學上可接受之鹽；

L係選自由以下呈封閉或開放形式之連接子組成之群：IVb.2、IVc.5、IVc.6、IVc.7、IVd.4、Vb.9、Vc.11、VIIa.1、VIIa.3、VIIc.1、VIIc.4及VIIc.5，及其醫藥學上可接受之鹽；

LK為硫醚；且

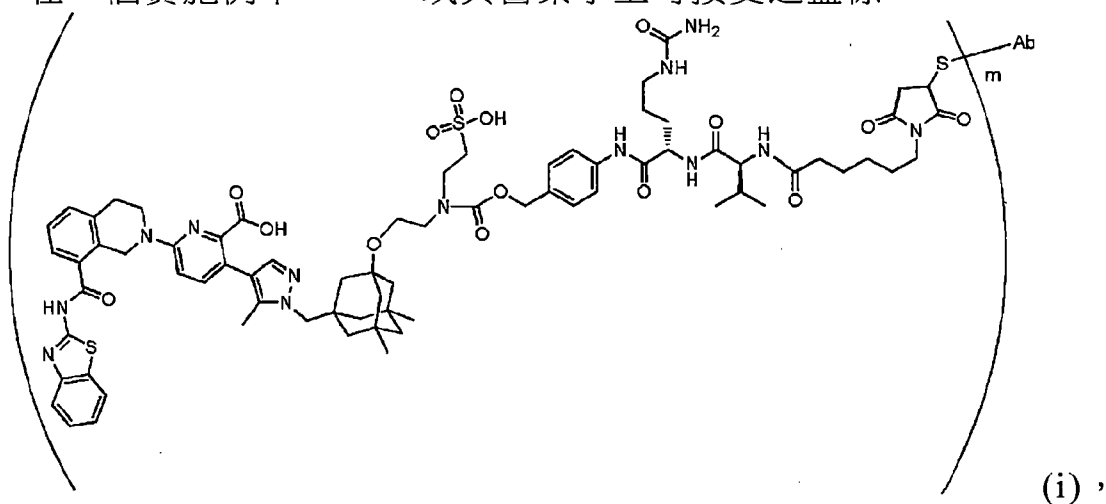
m為介於2至4範圍內之整數。

為了形成ADC，合成子(例如表B中所列之合成子)之順丁烯二醯亞胺環可與抗體Ab反應，形成如丁二醯亞胺(封閉形式)或丁二醯胺(開放形式)的共價連接。類似地，其他官能基，例如乙醯基鹵化物或乙烯基磺可與抗體Ab反應形成共價連接。

在某些實施例中，ADC或其藥學上可接受之鹽係選自由以下組成之群：AbA-CZ、AbA-TX、AbA-TV、AbA-YY、AbA-AAA、AbA-

AAD、AbB-CZ、AbB-TX、AbB-TV、AbB-YY、AbB-AAD、AbG-CZ、AbG-TX、AbG-TV、AbG-YY、AbG-AAA、AbG-AAD、AbK-CZ、AbK-TX、AbK-TV、AbK-YY、AbK-AAA、AbK-AAD，其中CZ、TX、TV、YY、AAA及AAD為表B中所揭示之合成子，且其中該等結合合成子呈開放或封閉形式。

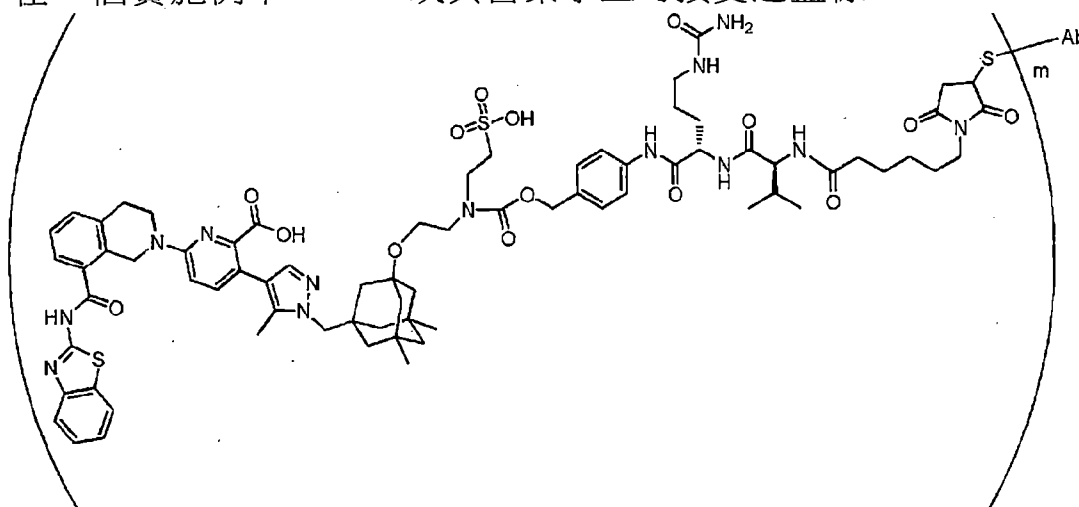
在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列，以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列的；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之

胺基酸序列。

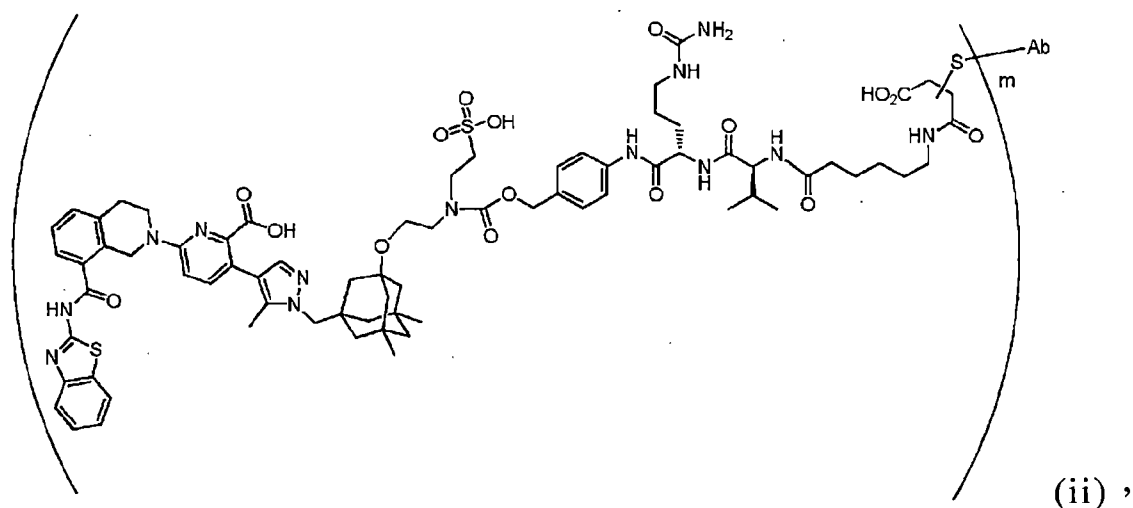
在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



(i) ,

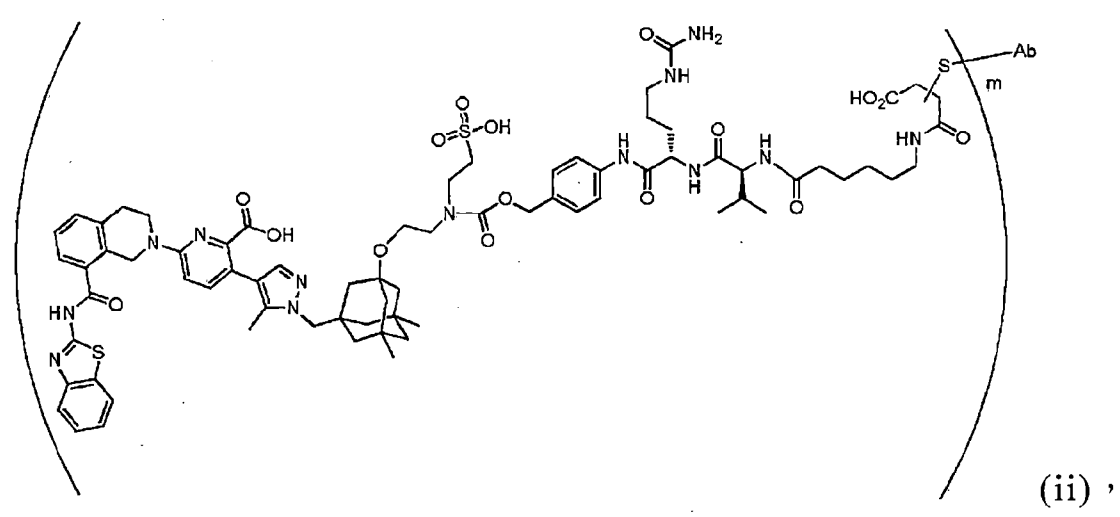
其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區及，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



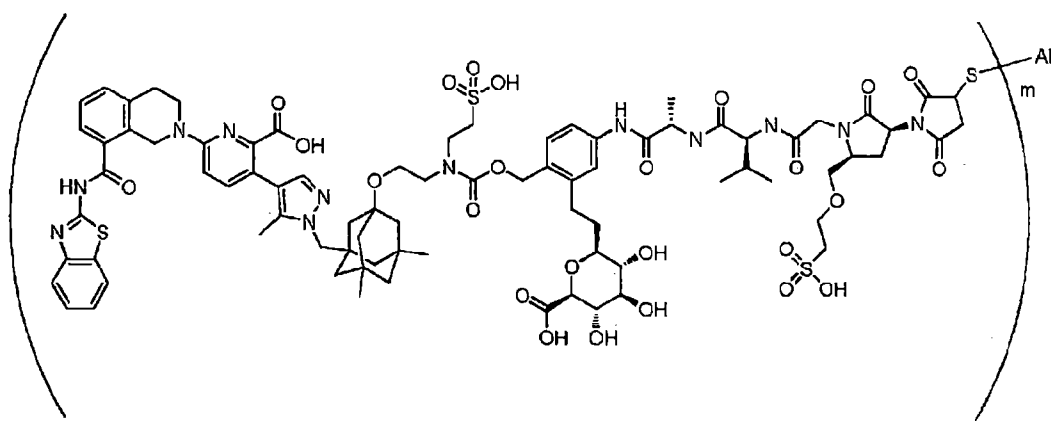
其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

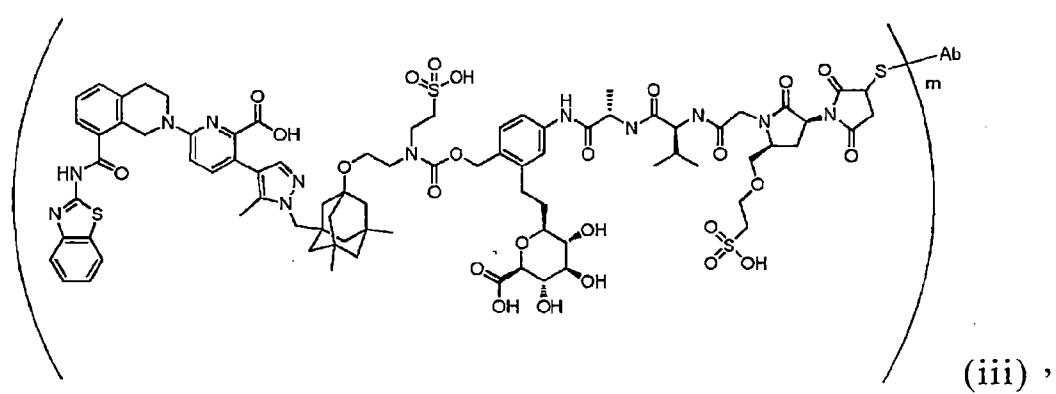
在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



(iii),

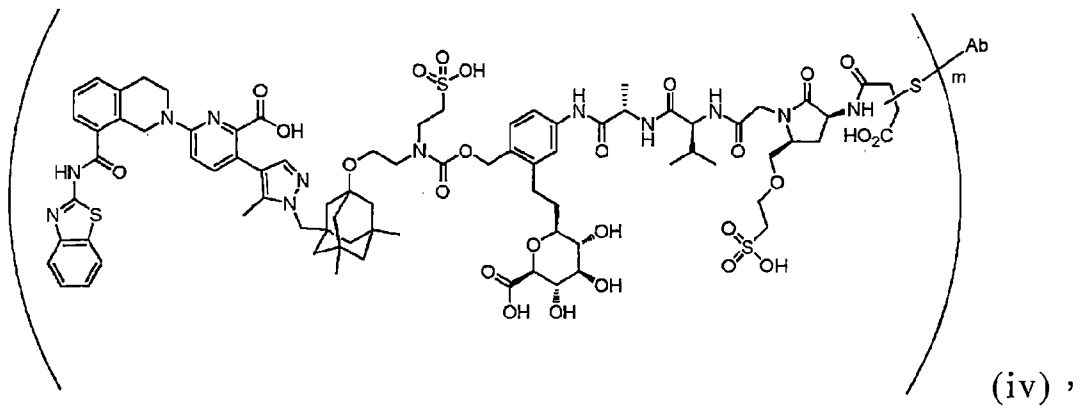
其中 m 為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含：重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



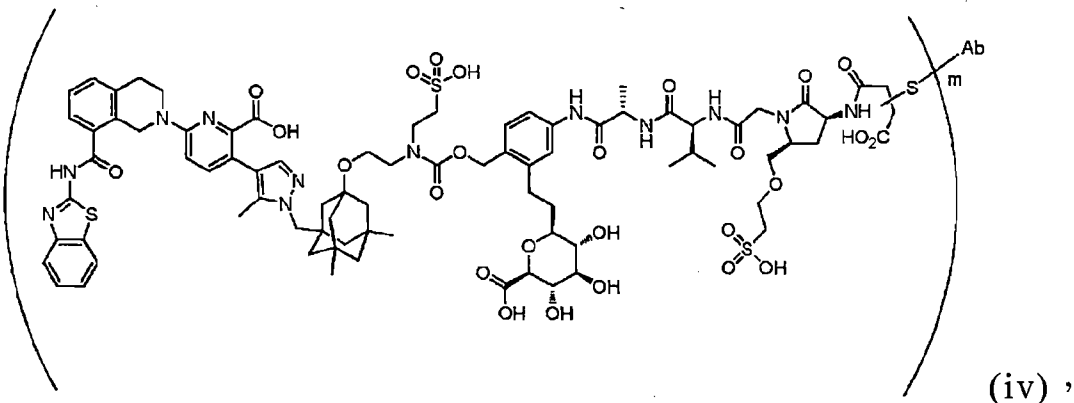
其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列。

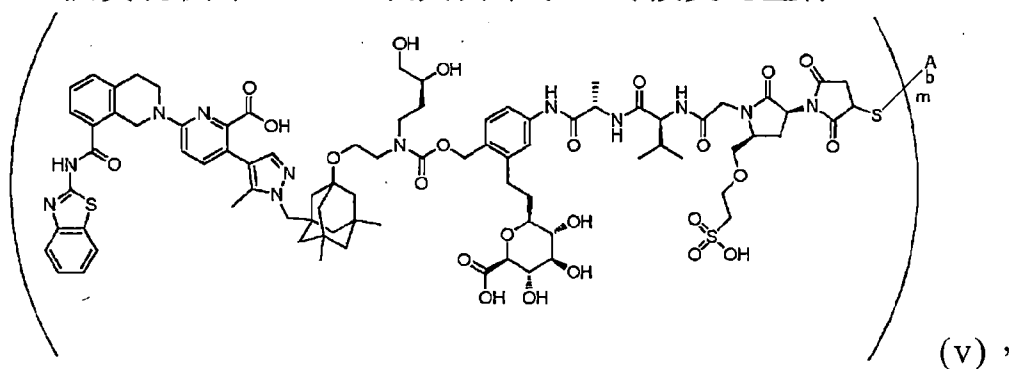
在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含：重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含

SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

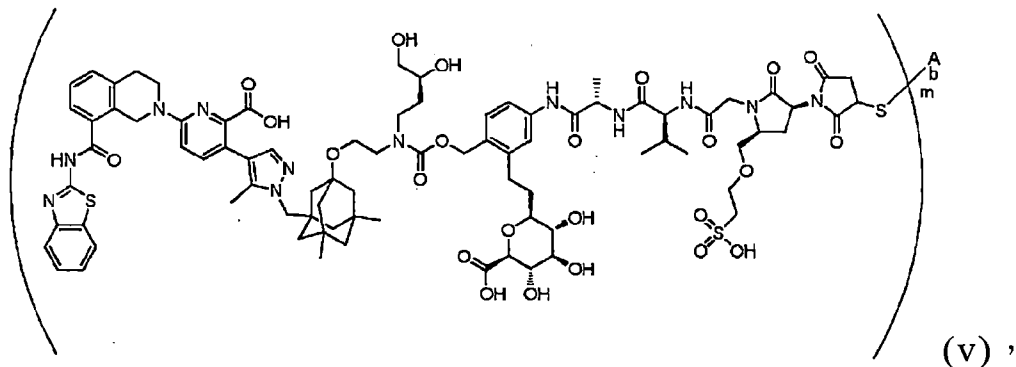
在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列的；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺

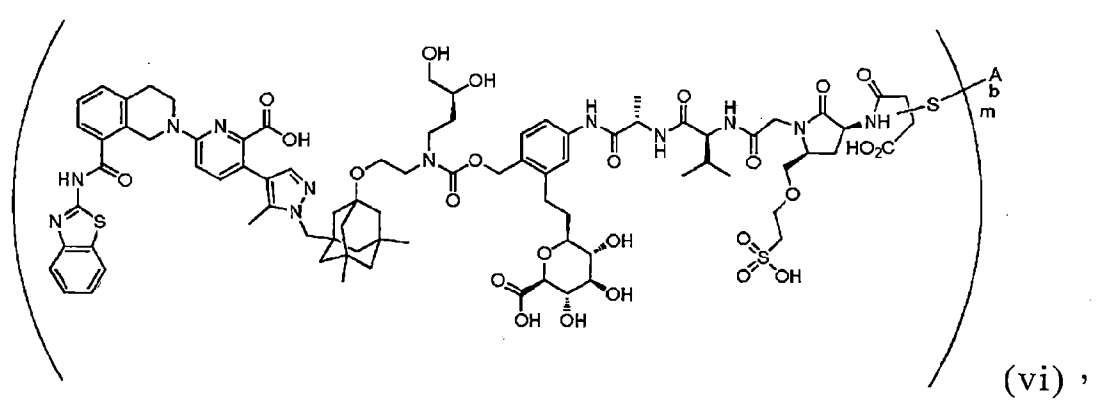
基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



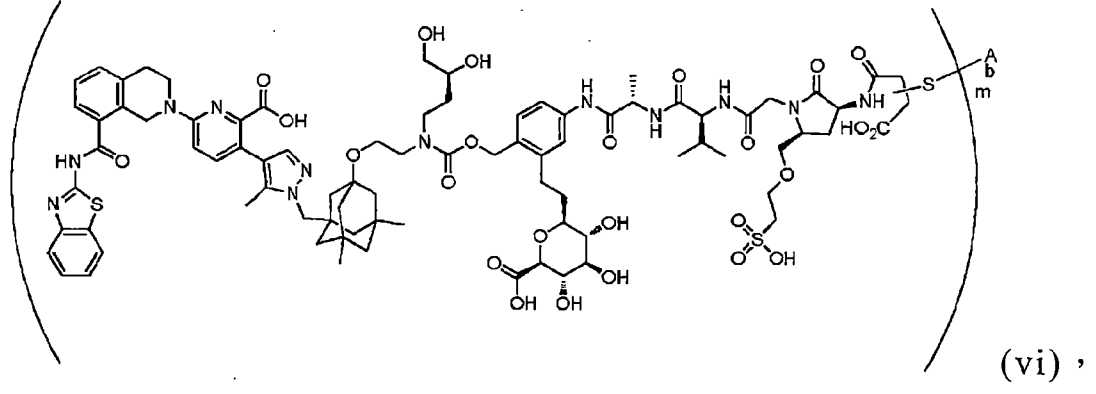
其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區及，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列。

在一個實施例中，ADC或其醫藥學上可接受之鹽係：



其中m為2，Ab為任一抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；重鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 140中所闡述之胺基酸序列；及重鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 10中所闡述之胺基酸序列；以及輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；輕鏈CDR2域，其包含SEQ ID NO: 7中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈CDR1域，其包含SEQ ID NO: 136中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7H3抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 139中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 135中所闡述之胺基酸序列；或抗-hB7-H3抗體，其中該抗-hB7-H3抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 170中所闡述之胺基酸序列；及輕鏈，其包含SEQ ID NO: 171中所闡述之胺基酸序列。

Bcl-xL抑制劑(包括彈頭)及合成子以及其製作方法描述於US 2016/0339117 (AbbVie Inc.)中，該案以引用之方式併入本文中。

III.A.4.合成Bcl-xL ADC之方法

本文所描述之Bcl-xL抑制劑及合成子可使用有機化學之標準、已知技術合成。用於合成Bcl-xL抑制劑及合成子之通用流程提供於下，該等Bcl-xL抑制劑及合成子可原樣使用或經修飾以合成全範圍的本文所描述之Bcl-xL抑制劑及合成子。用於合成可用於指導之例示性Bcl-xL抑制劑及合成子的具體方法提供於實例部分中。ADC同樣可藉由標準方法來製備，諸如與Hamblett等人，2004，「Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate」，*Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070；Doronina等人，2003，「Development of potent and

highly efficacious monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy」, *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784；及Francisco等人, 2003, *Blood* 102:1458-1465中所描述之彼等方法相似的方法。舉例而言, 具有每抗體四種藥物之ADC可藉由用過量還原劑(諸如DTT或TCEP)在37°C下對抗體進行部分還原30分鐘, 接著藉由經由SEPHADEX® G-25樹脂用1 mM DTPA在DPBS中溶離進行緩衝液交換來製備。再用DPBS稀釋溶離液, 且抗體之硫醇濃度可使用5,5'-二硫代雙(2-硝基苯甲酸) [艾爾曼氏試劑(Ellman's reagent)]來量測。在4°C下添加過量(例如5倍)之連接子-藥物合成子, 持續1小時, 且可藉由添加大量過量(例如20倍)之半胱胺酸來淬滅結合反應物。所得ADC混合物可在PBS中平衡之SEPHADEX G-25上純化以移除未反應之合成子, 必要時脫鹽, 且藉由尺寸排阻層析法純化。所得ADC接著可例如經由0.2 μ m過濾器無菌過濾, 且必要時凍乾以便儲存。在某些實施例中, 所有鏈間半胱胺酸二硫鍵均經連接子-藥物結合物置換。一個實施例係關於一種製作ADC之方法, 其包含使本文中所描述之合成子在合成子共價鏈接至抗體之條件下與抗體接觸。

前述Bcl-xL抑制劑、連接子及其合成子以及其製作方法的實例可見於美國專利公開案第US 2016/0339117號中, 該案之全部內容以引用之方式併入本文中。

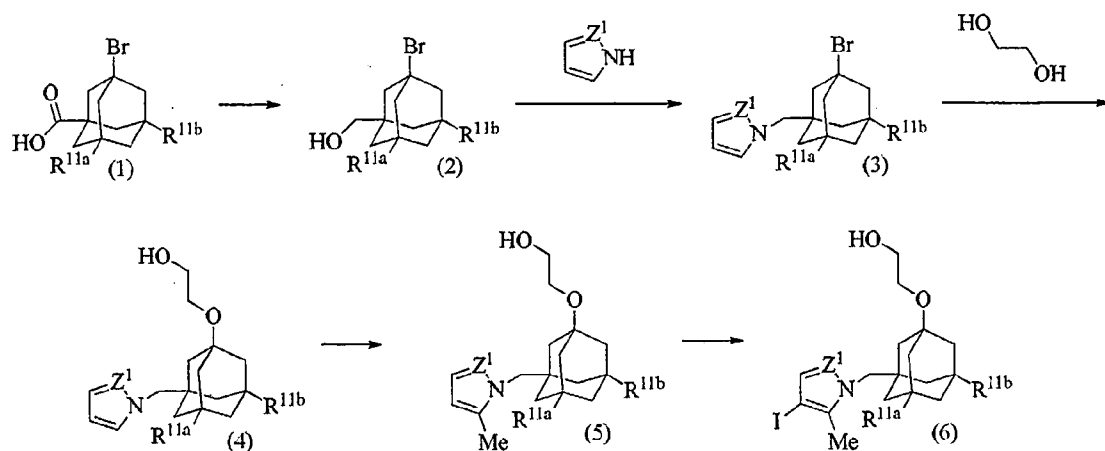
用於合成可用於合成全範圍本文所描述之ADC之例示性ADC的具體方法提供於實例部分中。

III.A.5.用於合成Bcl-xL抑制劑之通用方法

在以下流程中, 各種取代基 Ar^1 、 Ar^2 、 Z^1 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11a} 及 R^{11b} 係如實施方式部分中所定義。

5.1.1. 化合物(6)之合成

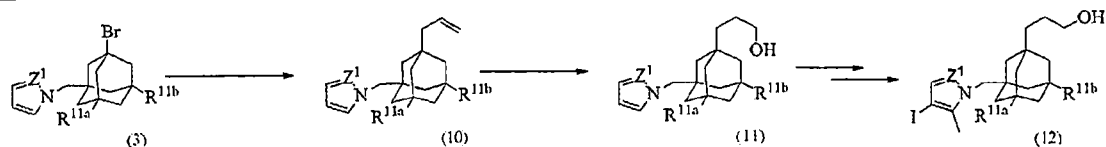
流程1



流程1中描述中間物(6)之合成。化合物(1)可經 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 處理以提供化合物(2)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。化合物(3)可藉由在氰基亞甲基三丁基磷烷存在下用  處理化合物(2)來製備。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)甲苯之溶劑中進行。化合物(3)可在諸如(但不限於)三乙胺之鹼存在下用乙烷-1,2-二醇處理以提供化合物(4)。該反應通常在高溫下進行，且該反應可在微波條件下進行。化合物(4)可用諸如(但不限於)正丁基鋰之強鹼處理，隨後添加碘甲烷，以提供化合物(5)。該添加及反應通常係在升溫至環境溫度進行處理之前，在低溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。化合物(5)可用N-碘代丁二醯亞胺處理以提供化合物(6)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.1.2. 化合物(12)之合成

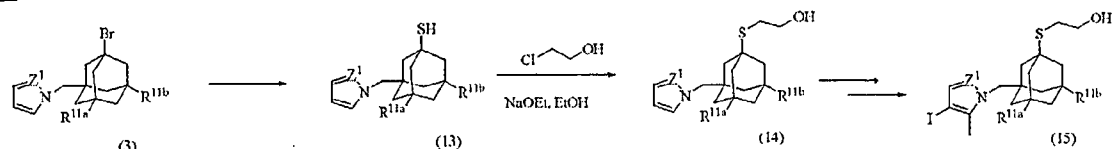
流程2



流程2中描述中間物(12)之合成。化合物(3)可在 $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或 $\text{N,N}'$ -偶氮異丁腈(AIBN)存在下經三正丁基烯丙基錫烷處理以提供化合物(10) (Yamamoto等人, 1998, *Heterocycles* 47:765-780)。該反應通常在 -78°C 下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。化合物(10)可在此項技術中已知用於硼氫化/氧化之標準條件下處理以提供化合物(11)。舉例而言, 用諸如 BH_3THF 之試劑在諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中處理化合物(10), 接著用諸如(但不限於)過氧化氫之氧化劑在諸如(但不限於)氫氧化鈉之鹼的存在下處理中間物烷基硼烷加合物, 將提供化合物(11) (Brown等人, 1968, *J. Am. Chem. Soc.* 86:397)。通常, 在升溫至環境溫度之前, 在低溫下進行 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 之添加, 之後添加過氧化氫及氫氧化鈉以產生醇產物。化合物(12)可根據流程1如先前關於化合物(6)所描述而產生。

5.1.3. 化合物(15)之合成

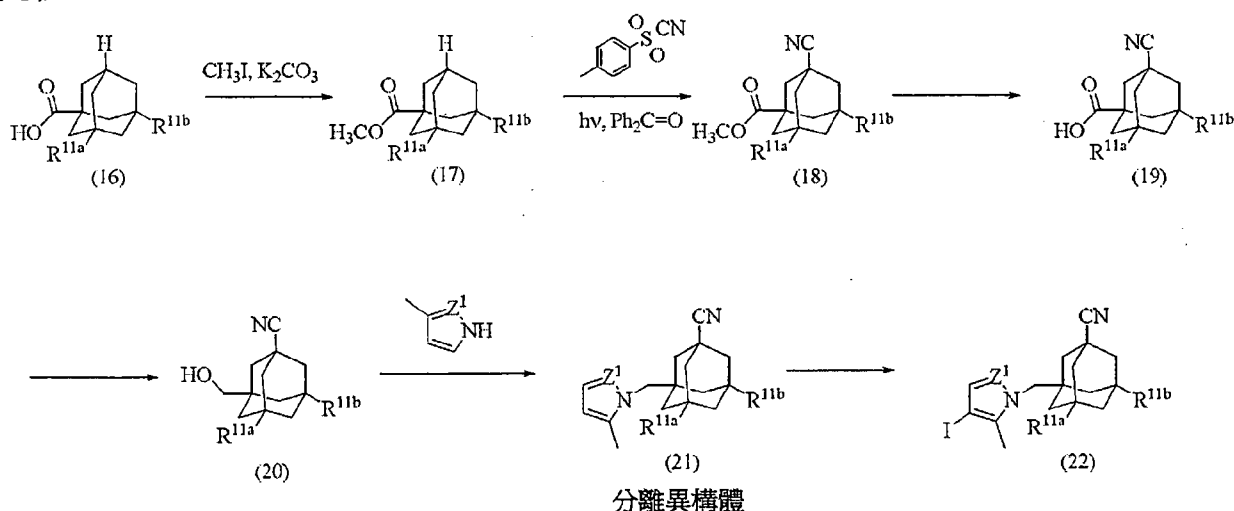
流程3

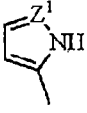


流程3中描述中間物(15)之合成。化合物(3)可在 100°C 下於乙酸與48% HBr 水溶液之溶劑混合物中與硫脲反應以得到中間物, 該中間物隨後可在諸如(但不限於)含20% v/v乙醇之水溶液之溶劑混合物中用氫氧化鈉處理以提供化合物(13)。化合物(13)可在諸如(但不限於)乙醇鈉之鹼存在下與2-氯乙醇反應以提供化合物(14)。該反應通常在環境溫度或高溫下於諸如(但不限於)乙醇之溶劑中進行。化合物(15)可根據流程1如先前關於化合物(6)所描述而產生。

5.1.4. 化合物(22)之合成

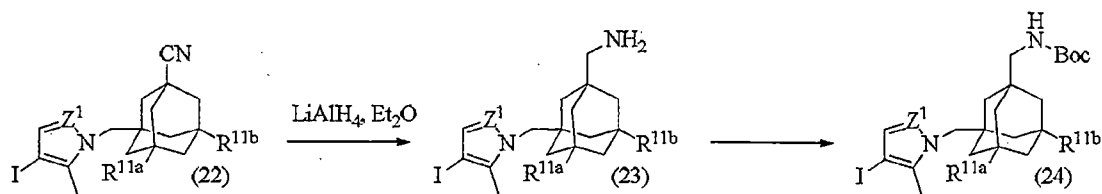
流程4



流程4中描述化合物(22)之合成。化合物(16)可在諸如(但不限於)碳酸鉀之鹼存在下與碘甲烷反應以提供化合物(17)。該反應通常在環境溫度或高溫下於諸如(但不限於)丙酮或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(17)可在光化學條件下與甲苯磺醯基氰化物在苯甲酮存在下進行反應以提供化合物(18) (參見Kamijo等人, 2011, *Org. Lett.*, 13:5928-5931)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)乙腈或苯之溶劑中使用Riko 100W中壓汞燈作為光源進行。化合物(18)可與氫氧化鋰於諸如(但不限於)水與四氫呋喃或水與甲醇之混合物之溶劑系統中反應以提供化合物(19)。化合物(19)可用 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 處理以提供化合物(20)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。化合物(21)可藉由在氰基亞甲基三丁基磷烷存在下用  處理化合物(20)來製備。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)甲苯之溶劑中進行。化合物(21)可用N-碘代丁二醯亞胺處理以提供化合物(22)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.1.5. 化合物(24)之合成

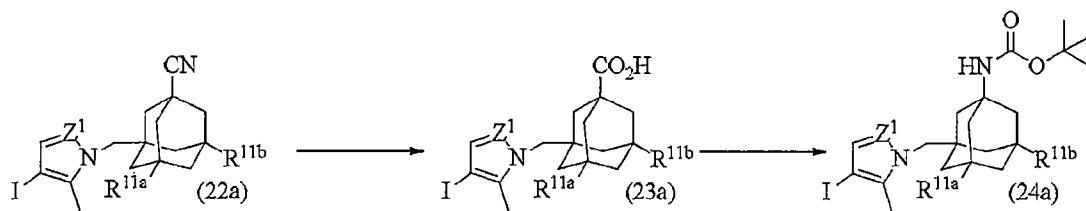
流程5



流程5中描述吡啶化合物(24)之合成。化合物(22)可在諸如(但不限於)乙醚或四氫呋喃之溶劑中用諸如(但不限於)氫化鋁鋁之還原劑處理以提供化合物(23)。通常，該反應在0°C下進行，隨後升溫至環境溫度或高溫。化合物(23)可與二碳酸二第三丁酯在本文或文獻中所描述之標準條件下反應以提供化合物(24)。

5.1.6. 化合物(24a)之合成

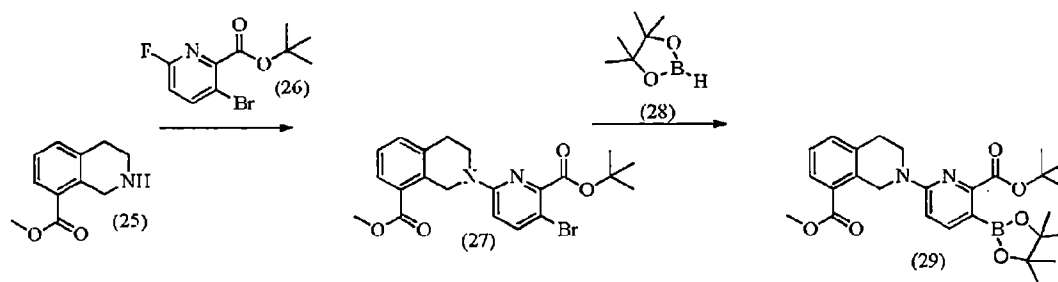
流程6



流程6中描述中間物(24a)之合成。化合物(22a)可使用文獻中所描述之條件水解以提供化合物(23a)。通常該反應在氫氧化鉀存在下於諸如(但不限於)乙二醇之溶劑中在高溫下進行(參見Roberts等人, 1994, *J. Org. Chem.* 59:6464-6469; Yang等人, 2013, *Org. Lett.*, 15:690-693)。化合物(24a)可藉由庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)，使用文獻中所描述之條件由化合物(23a)製備。舉例而言，化合物(23a)可與疊氮化鈉在四丁基溴化銨、鋅(II)三氟甲磺酸鹽及二碳酸二第三丁酯存在下反應以提供化合物(24a) (參見Lebel等人, *Org. Lett.*, 2005, 7:4107-4110)。通常，該反應在高溫下，較佳在40°C至50°C下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。

5.1.7. 化合物(29)之合成

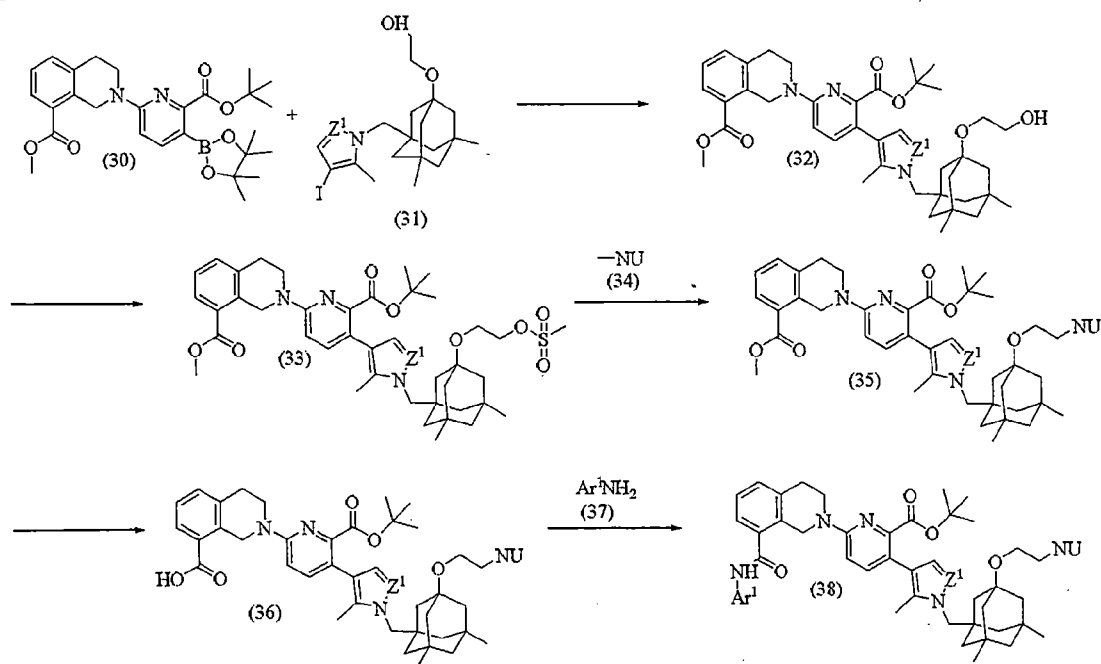
流程7



如流程7中所展示，式(27)之化合物可藉由使式(25)之化合物與3-溴-6-氟吡啶甲酸第三丁酯(26)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺或三乙胺之鹼存在下反應來製備。該反應通常在惰性氛圍下在高溫下於諸如(但不限於)二甲亞碲之溶劑中進行。式(27)之化合物可以與4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(28)在本文或文獻中所描述之硼基化條件下反應，以提供式(29)之化合物。

5.1.8. 化合物(38)之合成

流程8

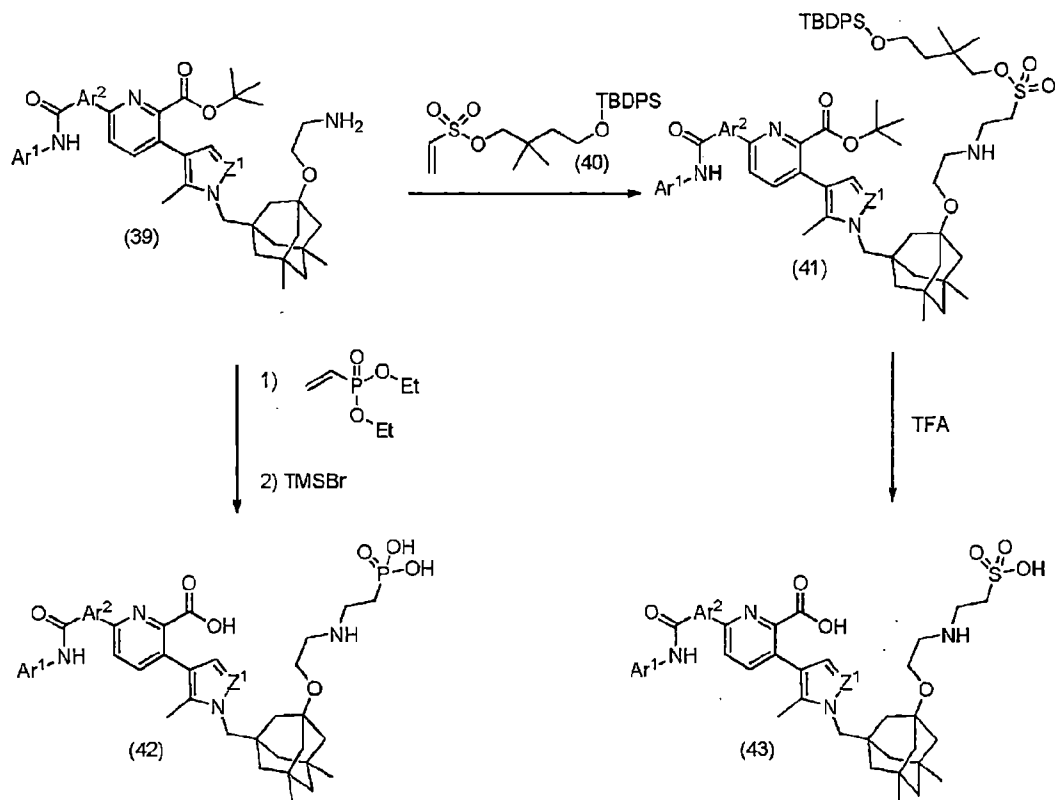


流程8描述一種製備含有繫栓至金剛烷之-Nu (親核試劑)及以第三丁

酯形式保護之吡啶甲酸酯的中間物之方法。化合物(30)可與化合物(31)在本文或文獻中所描述之鈴木偶合(Suzuki Coupling)條件下反應以提供甲基化合物(32)。化合物(32)可用諸如(但不限於)三乙胺之鹼處理，隨後用甲烷磺醯氯處理以提供化合物(33)。該添加通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行，之後升溫至環境溫度。化合物(33)可與式(34)之親核試劑(Nu)反應以提供化合物(35)。親核試劑之實例包括(但不限於)疊氮化鈉、甲胺、氨及亞胺基二碳酸二第三丁酯。化合物(17)可與氫氧化鋰反應以提供化合物(36)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃、甲醇、水或其混合物之溶劑中進行。化合物(36)可以與式(37)之化合物在本文所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應以得到式(38)之化合物。

5.1.9. 化合物(42)及(43)之合成

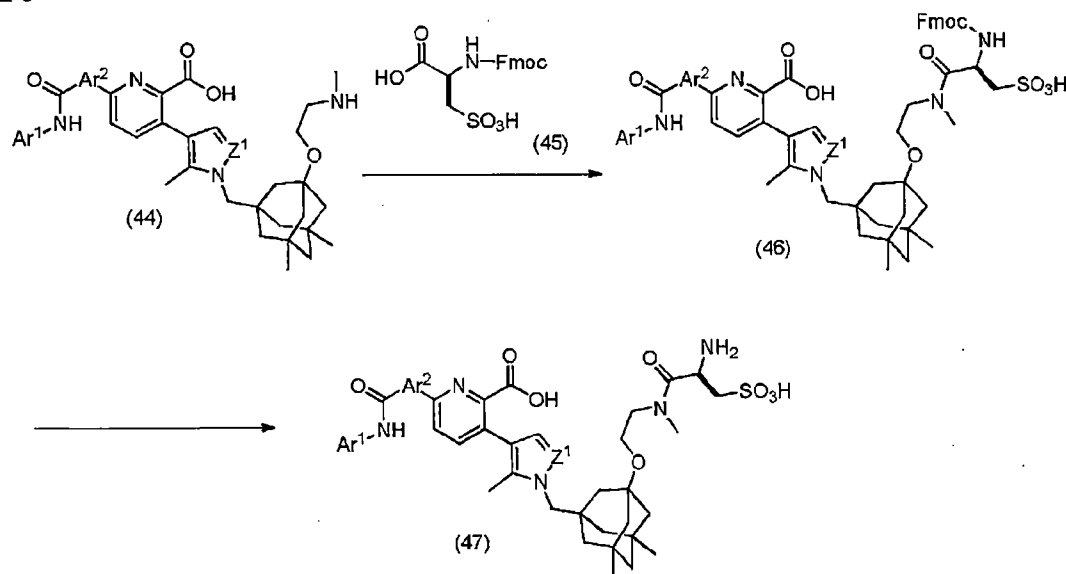
流程9



流程9顯示用於製備增溶之Bcl-xL抑制劑的代表性方法。Bcl-xL抑制劑可使用如後續流程中所描述的以增溶基團修飾一級胺且接著將所得二級胺連接至連接子的通用方法合成。舉例而言，化合物(41)可藉由使化合物(39)與化合物(40)反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(41)可與三氟乙酸反應以提供化合物(43)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。流程9中所示之另一實例係化合物(39)與乙烯基膦酸二乙酯反應，隨後與溴三甲基矽烷及烯丙基三甲基矽烷反應以提供化合物(42)。在本文所描述之Bcl-xL抑制劑上引入增溶基團的其他實例包括(但不限於)還原胺化反應、烷基化及醯胺化反應。

5.1.10. 化合物(47)之合成

流程10

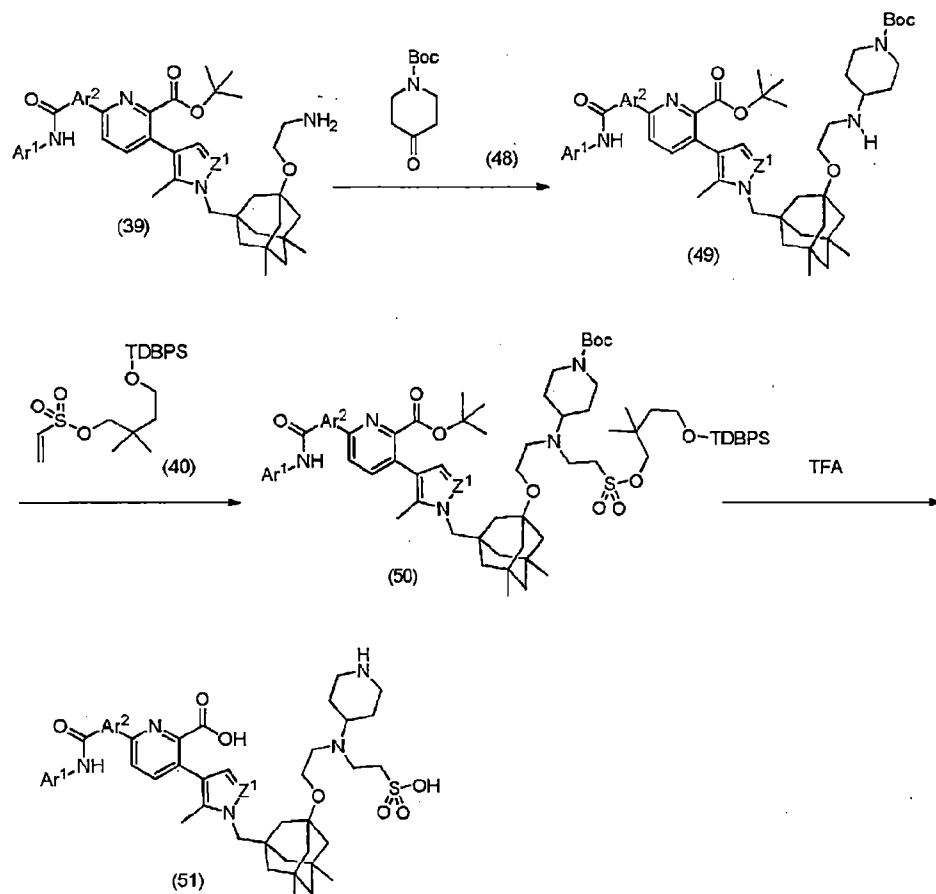


流程10顯示藉由醯胺化反應引入增溶基團。Bcl-xL抑制劑可使用如後續流程中所描述的以增溶基團修飾一級胺且接著將所得胺連接至連接子的通用方法合成。舉例而言，化合物(45)可依序用HATU及化合物(44)處理，以提供化合物(46)。化合物(46)可在諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯

胺之溶劑中用二乙胺處理以得到化合物(47)。

5.1.11. 化合物(51)之合成

流程11

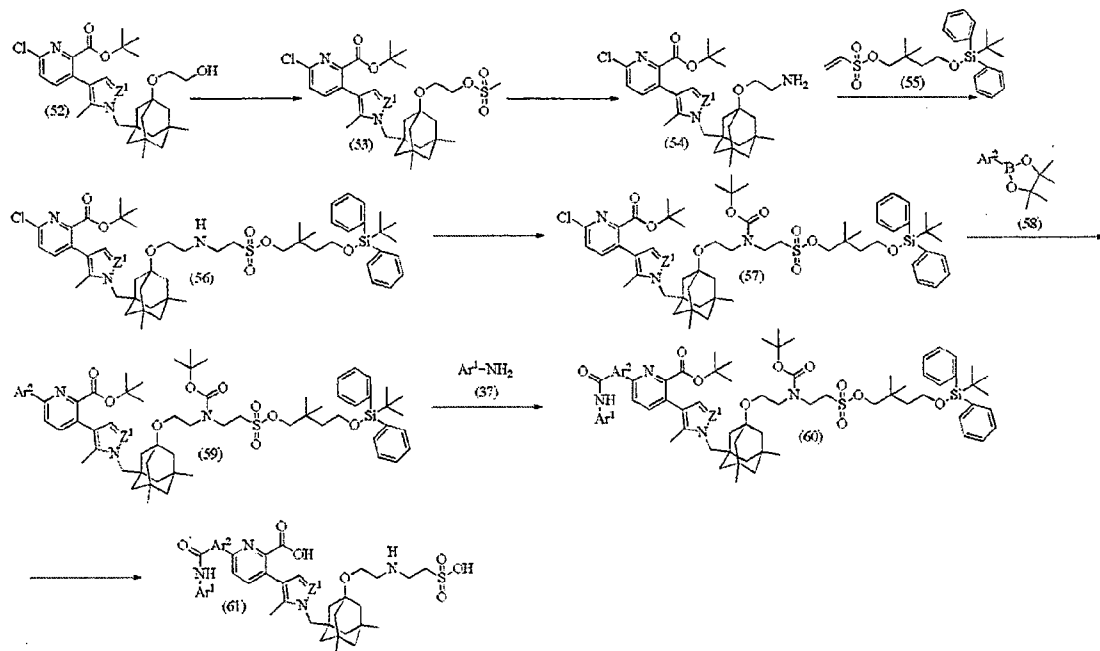


流程11顯示用於製備增溶之Bcl-xL抑制劑的代表性方法。Bcl-xL抑制劑可使用以間隔基修飾一級胺以得到以不同方式保護之二胺的通用方法合成。未保護之二級胺可用增溶基團修飾。如後續流程中所描述，經保護胺脫除保護基揭露連接子連接之位點。舉例而言，化合物(39)可在此項技術中已知之條件下用諸如(但不限於) 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(48)之試劑還原烷基化以提供二級胺(49)。化合物(50)可藉由使化合物(49)與乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(40)反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(40)可與三氟乙酸反應以提供化合物(51)。該反應通常

在環境溫度下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。

5.1.12.化合物(61)之合成

流程12

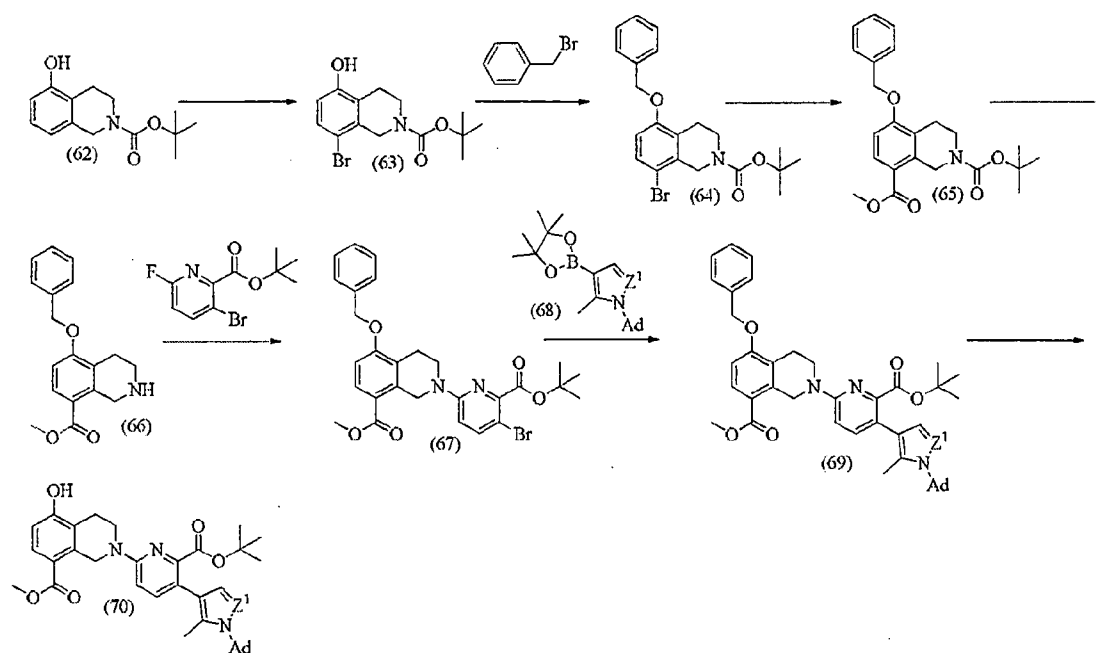


流程12描述合成增溶之Bcl-xL抑制劑的方法。化合物(52)可與甲磺醯氯在諸如(但不限於)三乙胺之鹼存在下反應以提供化合物(53)。該反應通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。化合物(53)可用胺之甲醇溶液處理以提供化合物(54)。該反應通常在高溫下進行，且該反應可在微波條件下進行。化合物(56)可藉由使化合物(55)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(56)可用二碳酸二第三丁酯及4-(二甲基胺基)吡啶處理以提供化合物(57)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。化合物(59)可藉由使化合物(57)與式(58)之硼酸酯(或等效之硼酸)在本文或文獻中所描述之鈴木偶合條件下反應來製備。雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)碳酸酯可與化合物(37)反應，隨後與化合物(59)反應，以提供化合物(60)。該反應通

常在環境溫度下於諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。化合物(61)可藉由用三氟乙酸處理化合物(60)製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。

5.1.13. 化合物(70)之合成

流程13

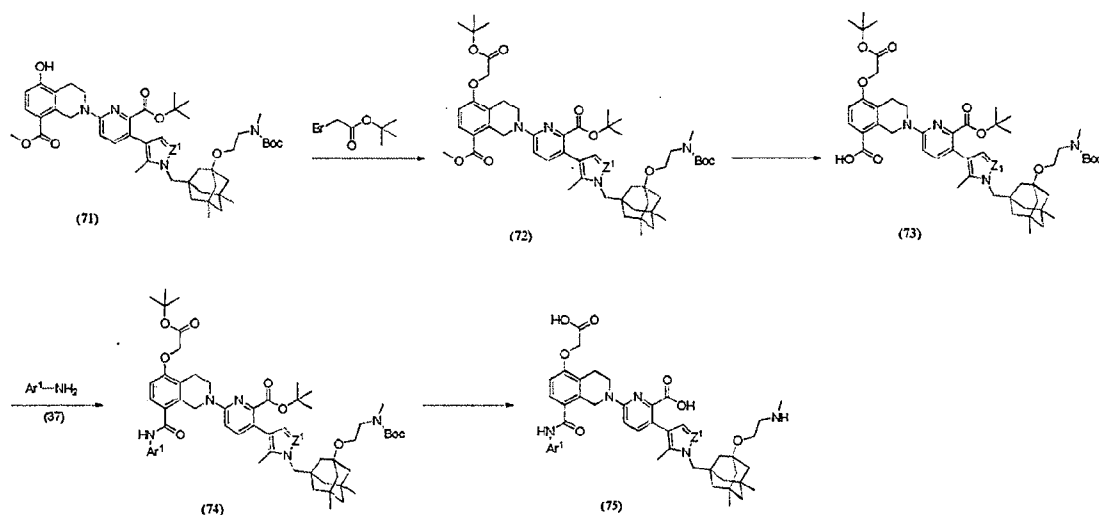


流程13描述5-羥基四氫異喹啉中間物之合成。化合物(63)可藉由用N-溴代丁二醯亞胺處理化合物(62)來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(63)可在諸如(但不限於)碳酸鉀之鹼存在下與苯甲基溴反應以提供化合物(64)。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)丙酮之溶劑中進行。化合物(64)可在諸如(但不限於)三乙胺之鹼及諸如(但不限於)化合物(65)之催化劑存在下用一氧化碳及甲醇處理。該反應通常在高溫下在惰性氛圍下進行。化合物(65)可用諸如(但不限於)鹽酸之二噁烷溶液之酸處理以提供化合物(66)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。化合物(67)可藉由使化合物(66)與3-溴-6-氟吡啶甲酸第三丁酯在諸如(但不限於)三乙胺

之鹼存在下反應來製備。該反應通常在惰性氛圍下在高溫下於諸如(但不限於)二甲亞碲之溶劑中進行。化合物(67)可與式(68)之硼酸(其中Ad係本發明化合物(例如式(IIa)至(IId)之化合物)之甲基金剛烷部分)在本文或文獻中所描述之鈴木偶合條件下反應以提供化合物(69)。化合物(70)可藉由使化合物(69)與氫氣在Pd(OH)₂存在下反應來製備。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。

5.1.14. 化合物(75)之合成

流程14



流程14顯示用於製備增溶之Bcl-xL抑制劑的代表性方法。Bcl-xL抑制劑可使用如後續流程中所描述的以增溶基團修飾Ar²取代基且接著將胺連接至連接子之通用方法合成。舉例而言，化合物(71)可與2-溴乙酸第三丁酯在諸如(但不限於)碳酸鉀之鹼存在下於諸如(但不限於) N, N-二甲基甲醯胺之溶劑中反應。化合物(72)可在諸如(但不限於)甲醇、四氫呋喃或其混合物之溶劑中用氫氧化鋰水溶液處理以提供化合物(73)。化合物(74)可藉由在先前所描述之條件下用化合物(37)使化合物(73)醯胺化獲得。化合物(74)可用諸如(但不限於)三氟乙酸或HCl之酸處理，以提供式(75)之Bcl-xL抑制劑。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)二氯甲烷或

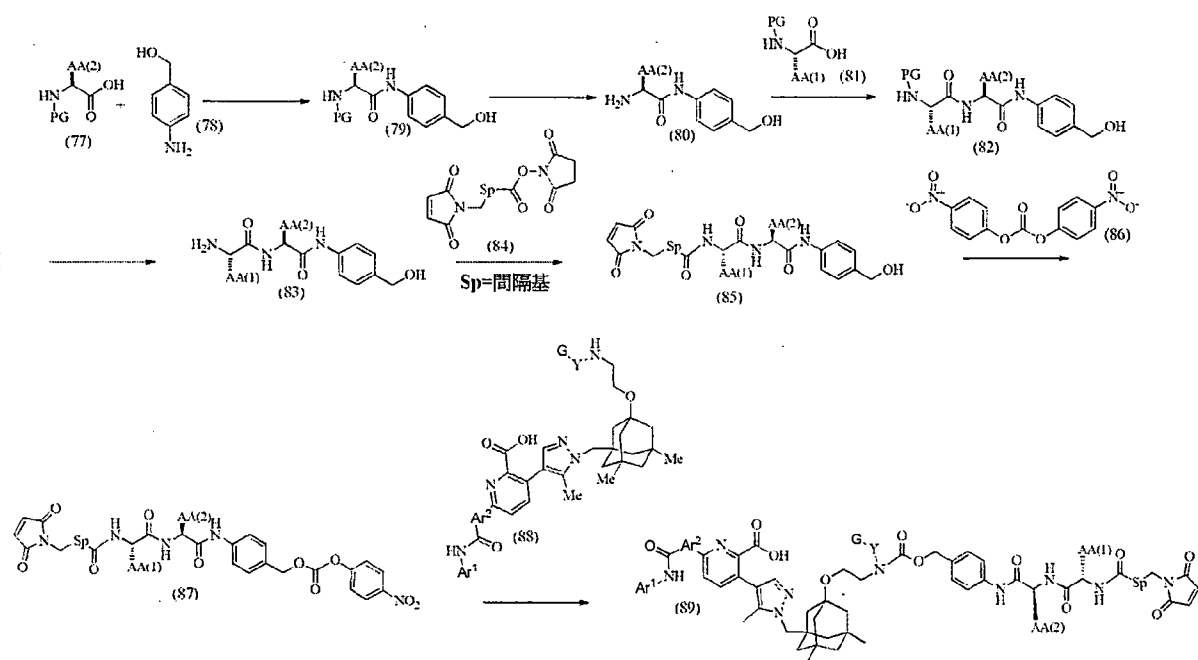
1,4-二噁烷之溶劑中進行。

III.A.6.用於合成Bcl-xL抑制劑之通用方法

在以下流程中，各種取代基 Ar^1 、 Ar^2 、 Z^1 、 Y 、 G 、 R^{11a} 及 R^{11b} 係如實施方式部分中所定義。

5.2.1.化合物(89)合成

流程15

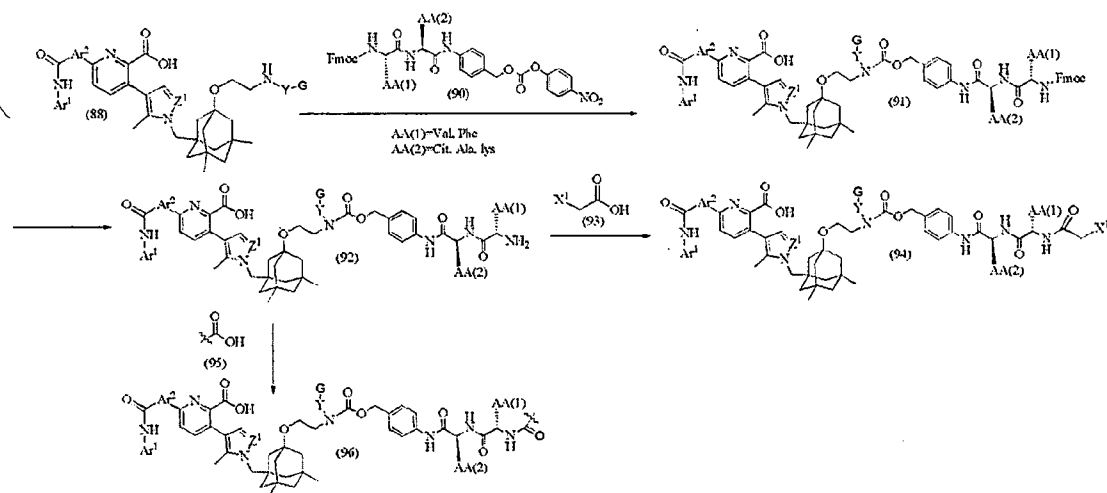


如流程15中所示，式(77)之化合物(其中PG為適當鹼不穩定保護基且AA (2)為Cit、Ala或Lys)可與4-(胺基苯基)甲醇(78)在本文中所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應以提供化合物(79)。化合物(80)可藉由使化合物(79)與諸如(但不限於)二乙胺之鹼反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(81)(其中PG為適當的鹼或酸不穩定保護基且AA(1)係Val或Phe)可與化合物(80)在本文所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應以得到化合物(82)。適當時，化合物(83)可藉由用二乙胺或三氟乙酸處理化合物(82)來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進

行。化合物(84) (其中Sp為間隔基)可與化合物(83)反應以得到化合物(85)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(85)可與雙(4-硝基苯基)碳酸酯(86)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以得到化合物(87)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(87)可以與化合物(88)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以得到化合物(89)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.2.2.化合物(94)及(96)之合成

流程16

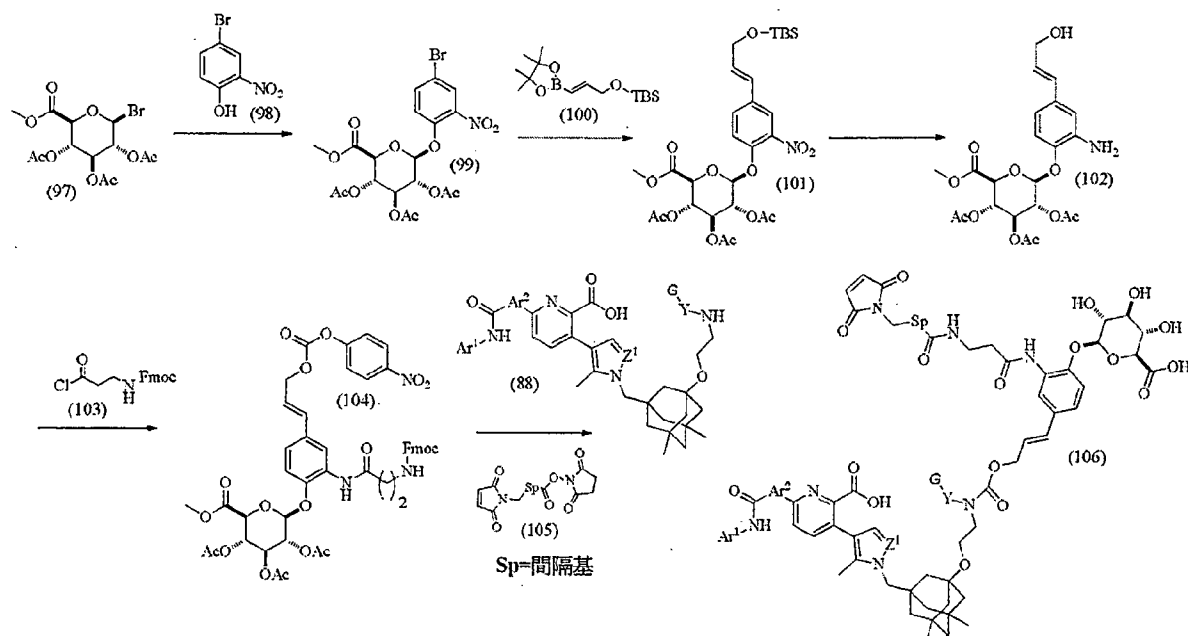


流程16描述將替代性mAb-連接子連接至二肽合成子。化合物(88)可與化合物(90)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基胺之鹼存在下反應，以得到化合物(91)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(92)可藉由使化合物(91)與二乙胺反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(93) (其中X¹為Cl、Br或I)可與化合物(92)在本文所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應以得到化合物(94)。化合物(92)可與式

(95)之化合物在本文所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應以得到化合物(96)。

5.2.3. 化合物(106)之合成

流程17

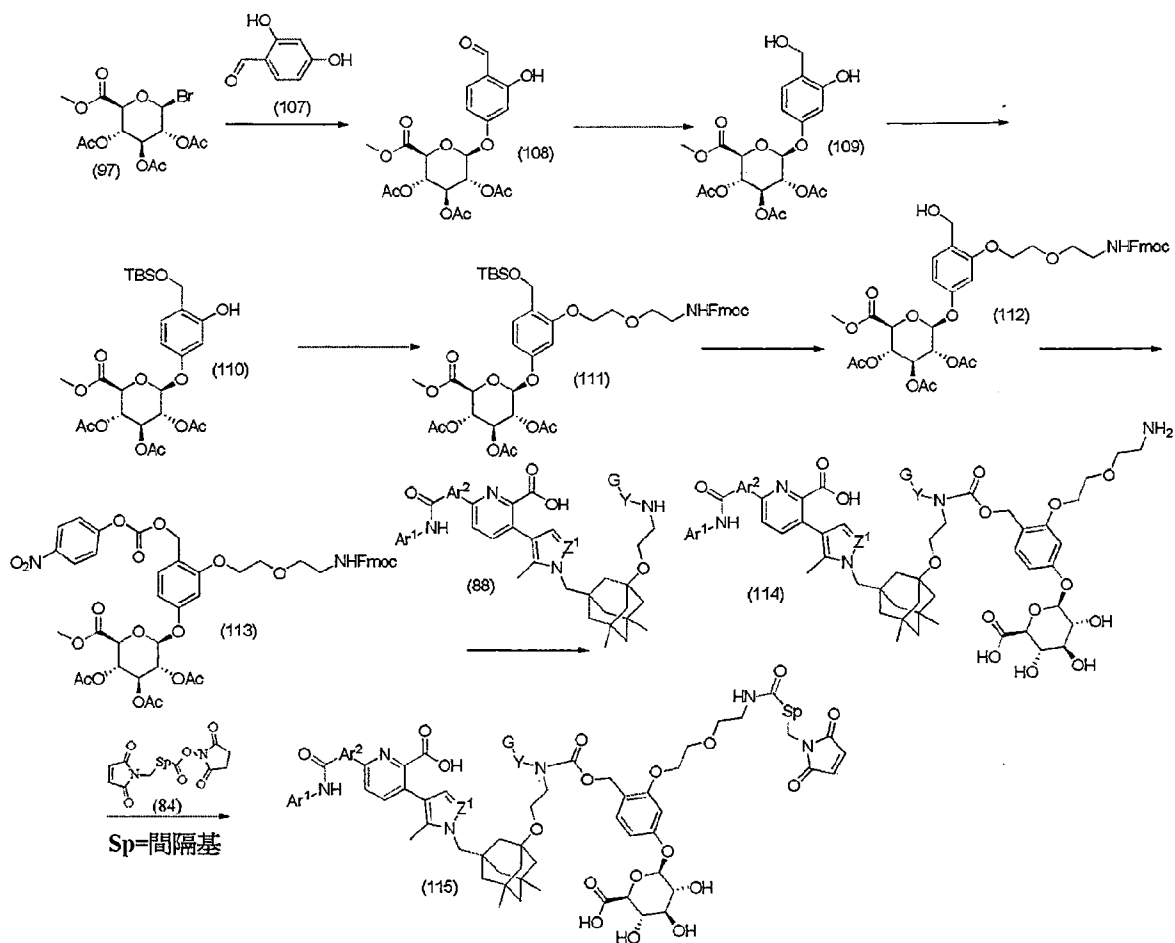


流程17描述乙烯基葡萄糖苷酸連接子中間物及合成子之合成。三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(97)可用氧化銀處理，隨後用4-溴-2-硝基苯酚(98)處理以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-溴-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(99)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-溴-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(99)可與(E)-第三丁基二甲基((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)烯丙基)氧基)矽烷(100)在諸如(但不限於)碳酸鈉之鹼及諸如(但不限於)參(二苯亞甲基丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)之催化劑存在下反應，以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-

3,4,5-三基酯(101)。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(102)可藉由使三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(101)與鋅在諸如(但不限於)鹽酸之酸存在下反應來製備。該添加通常在低溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃、水或其混合物之溶劑中進行，之後升溫至環境溫度。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(102)可與(9H-芴-9-基)甲基(3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸酯(103)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺)-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(104)。該添加通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行，之後升溫至環境溫度。化合物(88)可與三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺)-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(104)在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下反應，接著在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下用化合物(105)處理且反應以得到化合物(106)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.2.4.化合物(115)之合成

流程18



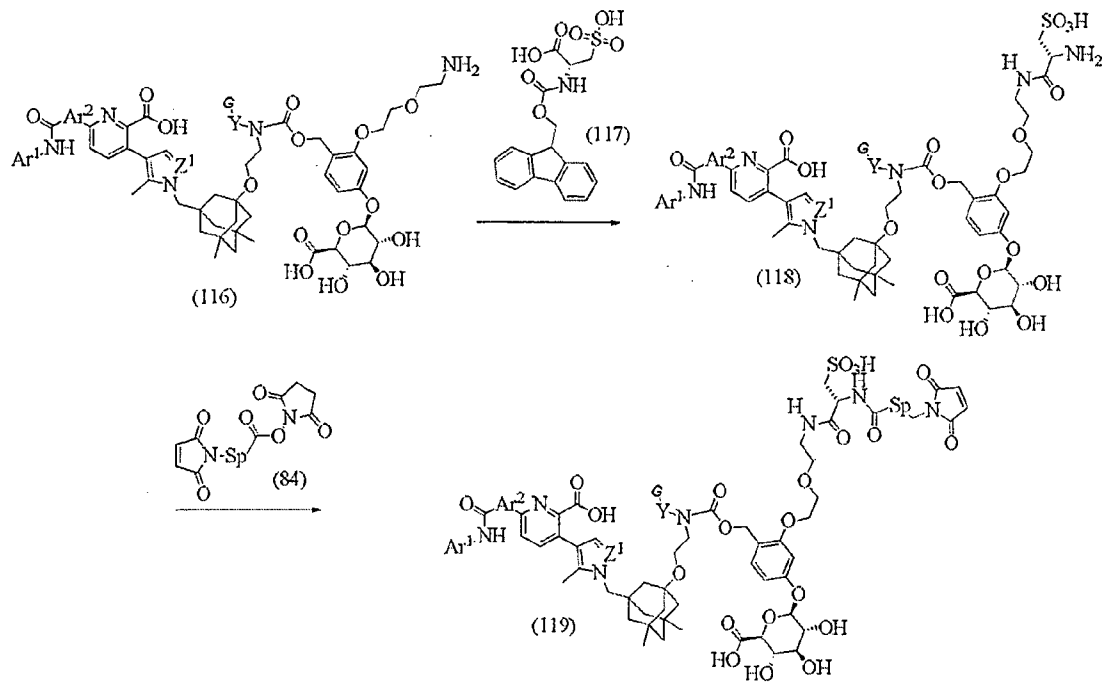
流程18描述代表性2-醚葡萄糖苷酸連接子中間物及合成子之合成。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三基酯(97)可與2,4-二羥基苯甲醛(107)在碳酸銀存在下反應以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-甲醯基-3-羥基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三基酯(108)。該反應通常在高溫下在諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-甲醯基-3-羥基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三基酯(108)可用硼氫化鈉處理以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-羥基-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三基酯(109)。該添加通常在低溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃、甲醇或其混合物之溶劑中進行，之後升溫至環境溫度。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-羥基苯氧

基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(110)可以藉由使三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-羥基-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(109)與第三丁基二甲基矽烷基氯在咪唑存在下反應來製備。該反應通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(111)可藉由使三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-羥基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(110)與(9H-芡-9-基)甲基(2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺基甲酸酯在三苯膦及諸如(但不限於)二氯烯-1,2-二甲酸二第三丁酯之偶氮二羧酸酯存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)甲苯之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(111)可用乙酸處理以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(112)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)水、四氫呋喃或其混合物之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(113)可藉由使三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯(112)與雙(4-硝基苯基)碳酸酯在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺

之鹼存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呓喃-3,4,5-三基酯(113)可在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下用化合物(88)處理，隨後用氫氧化鋰處理以得到化合物(114)。該添加通常在低溫下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺、四氫呓喃、甲醇或其混合物之溶劑中進行，之後升溫至環境溫度。化合物(115)可藉由使化合物(114)與化合物(84)在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.2.5.化合物(119)之合成

流程19

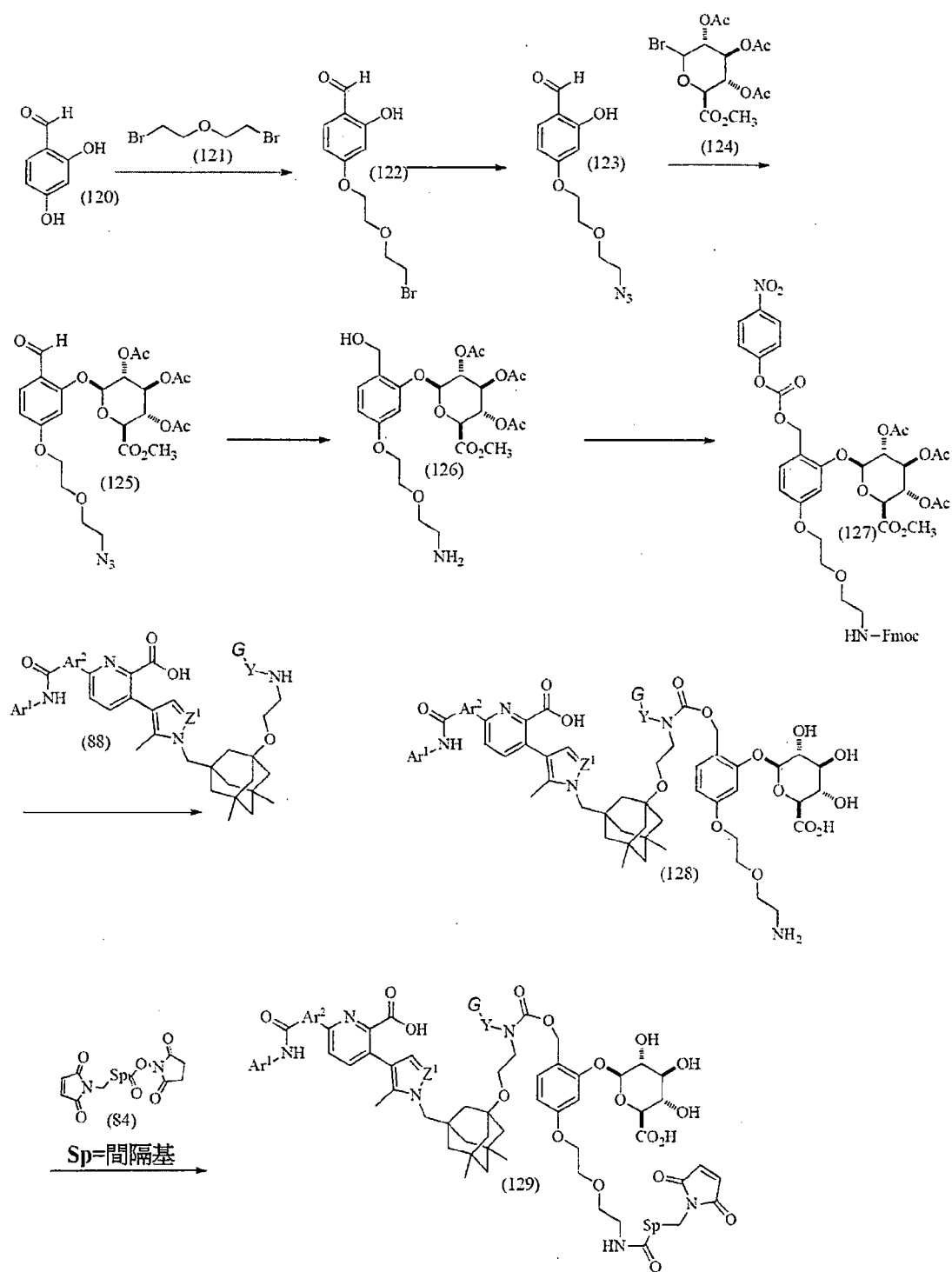


流程19描述將第二增溶基團引入至糖連接子中。化合物(116)可與 (R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-磺基丙酸(117)在本文所描述

或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應，隨後用諸如(但不限於)二乙胺之鹼處理，以得到化合物(118)。化合物(118)可與化合物(84) (其中Sp為間隔基)在本文所描述或文獻中易於得到之醯胺化條件下反應，以得到化合物(119)。

5.2.6.化合物(129)之合成

流程20



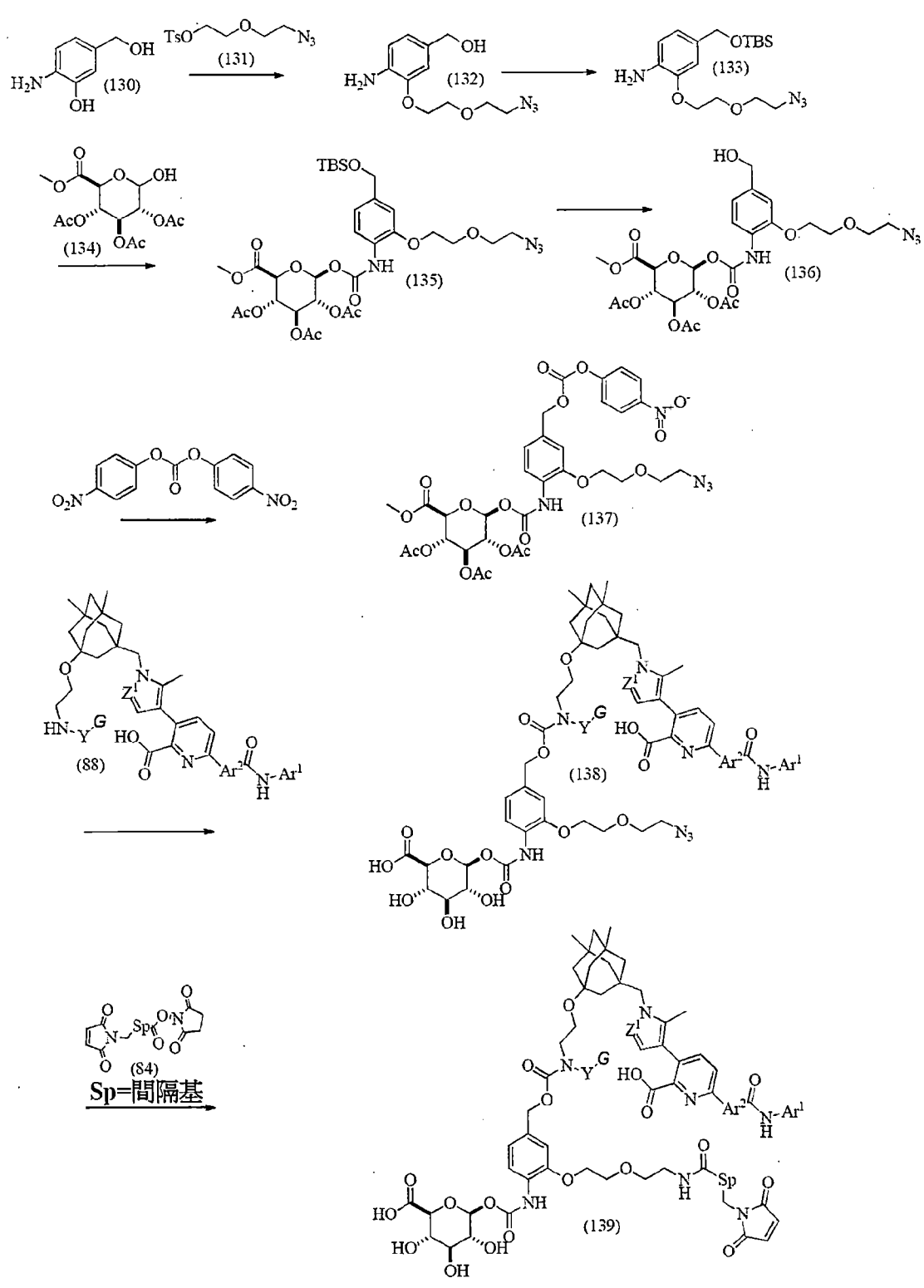
流程20描述4-醚葡萄糖苷酸連接子中間物及合成子之合成。4-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛(122)可藉由使2,4-二羥基苯甲醛(120)與1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(121)在諸如(但不限於)碳酸鉀之鹼存在下反應來製備。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。4-(2-(2-

溴乙氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛(122)可用疊氮化鈉處理以得到4-(2-(2-疊
 氮基乙氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛(123)。該反應通常在環境溫度下於諸
 如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。三乙酸
 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-2-甲醯基苯氧基)-6-
 (甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(125)可藉由使4-(2-(2-疊氮基乙
 氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛(123)與三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰
 基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(124)在氧化銀存在下反應來製備。該反應
 通常在環境溫度下於諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。三乙酸
 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-2-甲醯基苯氧基)-6-
 (甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(125)在Pd/C存在下之氫化將得到
 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲基)苯氧
 基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(126)。該反應通常在環境溫
 度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-
 2-(5-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲基)
 苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(127)可藉由在諸如(但
 不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下，用氯甲酸(9H-芴-9-基)甲
 酯處理三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲
 基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(126)來製備。該反
 應通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。化合物(88)可
 與三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)
 乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三
 基酯(127)在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下反應，
 隨後用氫氧化鋰處理以得到化合物(128)。該反應通常在低溫下於諸如(但

不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。化合物(129)可藉由使化合物(128)與化合物(84)在諸如(但不限於) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.2.7.化合物(139)之合成

流程21



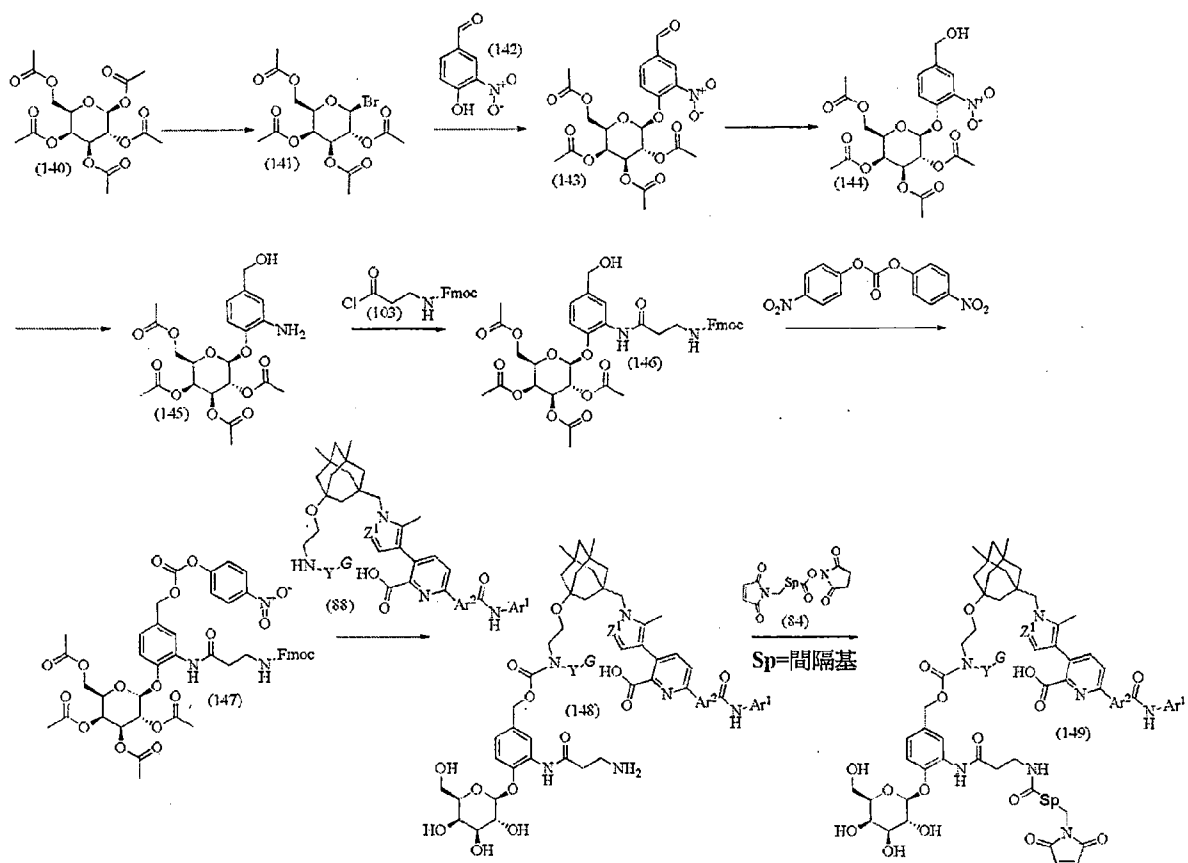
流程21描述胺基甲酸酯葡萄糖苷酸中間物及合成子之合成。2-胺基-5-(α -甲基)苯酚(130)可用氫化鈉處理且接著與4-甲基苯磺酸2-(2-疊氮基乙氧基)乙酯(131)反應以得到(4-胺基-3-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)苯基)甲

醇(132)。該反應通常在高溫下於諸如(但不限於) N, N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯胺(133)可藉由使(4-胺基-3-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)苯基)甲醇(132)與第三丁基二甲基氯矽烷在咪唑存在下反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯胺(133)可在諸如(但不限於)三乙胺之鹼存在下用光氣處理，隨後與三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-羥基-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(134)在諸如(但不限於)三乙胺之鹼存在下反應，以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(135)。該反應通常在諸如(但不限於)甲苯之溶劑中進行，且該添加通常在低溫下進行，在添加光氣之後升溫至環境溫度且在添加三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-羥基-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(134)之後在高溫下加熱。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(羥甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(136)可藉由使三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(135)與對甲苯磺酸單水合物反應來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)甲醇之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-4-(羥甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(136)可與雙(4-硝基苯基)碳酸酯在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以

得到三乙酸(2S,3R,4S,5S、6S)-2-(((2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(137)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺甲醯基)氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(137)可與化合物在諸如(但不限於)N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，隨後用氫氧化鋰水溶液處理，以得到化合物(138)。第一步驟通常在環境溫度下於諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行，且第二步驟通常在低溫下於諸如(但不限於)甲醇之溶劑中進行。化合物(138)可用參(2-羧基乙基))膦鹽酸鹽處理，隨後與化合物(84)在諸如(但不限於)N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以得到化合物(139)。與參(2-羧基乙基))膦鹽酸鹽之反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)四氫呋喃、水或其混合物之溶劑中進行，且與N-丁二醯亞胺基6-順丁烯二醯亞胺己酸酯之反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

5.2.8. 化合物(149)之合成

流程22



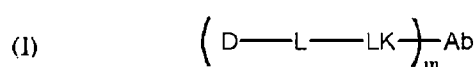
流程22描述半乳糖苷連接子中間物及合成子之合成。四乙酸(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-嘓喃-2,3,4,5-四基酯(140)可在乙酸中用HBr處理以得到三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-溴四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(141)。該反應通常在氮氣氛圍下於環境溫度下進行。三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(143)可藉由在4-羥基-3-硝基苯甲醛(142)存在下，用氧化銀(I)處理三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-溴四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(141)來製備。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於)乙腈之溶劑中進行。三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(143)可用硼氫化鈉處理以得到三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(144)。該反應通常

在低溫下於諸如(但不限於)四氫呋喃、甲醇或其混合物之溶劑中進行。三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(145)可藉由在鹽酸存在下，用鋅處理三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-(羥甲基)-2-硝基苯氧基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(144)來製備。該反應通常在低溫下在氮氣氛圍下於諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(146)可藉由使三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(145)與(9H-芴-9-基)甲基(3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸酯(103)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應來製備。該反應通常在低溫下於諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(146)可與雙(4-硝基苯基)碳酸酯在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，以得到三乙酸(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(147)。該反應通常在低溫下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。三乙酸(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(147)可與化合物(88)在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下反應，隨後用氫氧化鋰處理，以得到化合物(148)。第一

步驟通常在低溫下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行，且第二步驟通常在環境溫度下於諸如(但不限於)甲醇之溶劑中進行。化合物(148)可在諸如(但不限於) N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下用化合物(84) (其中Sp為間隔基)處理，以得到化合物(149)。該反應通常在環境溫度下於諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中進行。

III.A.7.用於合成抗-B7-H3 ADC之通用方法

本發明亦揭示製備根據結構式(I)之抗-B7-H3 ADC的製程：



其中D、L、LK、Ab及m係如實施方式部分中所定義。該製程包含：

在30°C至40°C下，用有效量之二硫化物還原劑處理含抗體之水溶液至少15分鐘，且接著將抗體溶液冷卻至20°C至27°C；

將包含選自2.1至2.176 (表B)之群之合成子之水/二甲亞砷溶液添加至經還原抗體溶液中；

將該溶液之pH值調整至pH 7.5至8.5；

使該反應進行48至80小時以形成ADC；

其中為使丁二醯亞胺每次水解成丁二醯胺，質量移位 18 ± 2 amu，如藉由電噴霧質譜法所量測；且

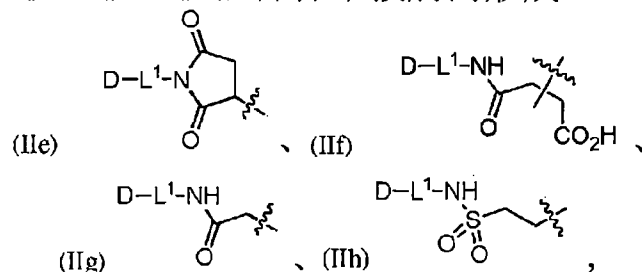
其中ADC視情況藉由疏水相互作用層析法純化。

在某些實施例中，抗體為hB7-H3抗體，其中hB7-H3抗體包含huAb3v2.5、huAb3v2.6或huAb13v1之重鏈及輕鏈CDR。

本發明亦針對一種藉由上述製程製備之抗-B7-H3 ADC。

在某些實施例中，本申請案中所揭示之抗-B7-H3 ADC係藉由使結合hB7-H3細胞表面受體或表現於腫瘤細胞上之腫瘤相關抗原的抗體與藥物-

連接子合成子在藥物-連接子合成子經由如式(IIe)及式(IIf)中所示之順丁烯二醯亞胺部分、或經由如(IIg)中所示之乙醯基鹵化物、或經由如(IIh)中所示之乙烯基磺共價連接至抗體條件下接觸而形成。



其中D為根據如上文所描述之結構式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(II d)之Bcl-xL抑制劑藥物且L¹為合成子連接至抗體後並非由順丁烯二醯亞胺、乙醯基鹵化物或乙烯基磺形成的連接子之部分；且其中藥物-連接子合成子係選自由合成子實例2.1至2.176 (表B)組成之群或其藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，接觸步驟在使得抗-B7-H3 ADC具有2、3或4之DAR的條件下進行。

III.B. 抗-B7-H3 ADC：用於結合之其他例示性藥物

抗-B7-H3抗體可用於ADC以將一或多種藥物靶向所關注細胞，例如表現B7-H3之癌細胞。本發明之抗-B7-H3 ADC提供可例如降低抗癌療法中所常見之副作用的目標性療法，如將一或多種藥物遞送至特定細胞。

奧瑞他汀

本發明之抗-B7-H3抗體，例如huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6抗體可結合至至少一種奧瑞他汀。奧瑞他汀表示一組據顯示主要具有藉由干擾微管動力學及GTP水解來抑制細胞分裂之抗癌活性的海兔毒素類似物。舉例而言，奧瑞他汀E (美國專利第5,635,483號)為海洋天然產物海兔毒素10之合成類似物，該海兔毒素為藉由結合至微管蛋白上與抗癌藥物長春新鹼(vincristine)相同之位點來抑制微管蛋白聚合的化合物(G. R. Pettit,

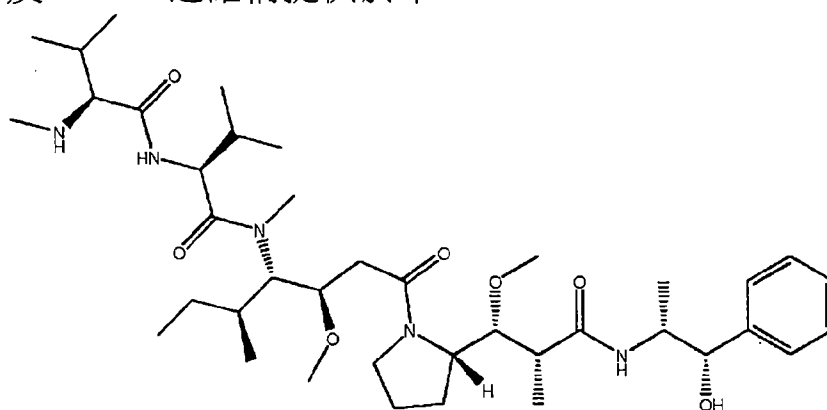
Prog. Chem. Org. Nat. Prod, 70 :1-79(1997))。海兔毒素10、奧瑞他汀PE及奧瑞他汀E為具有四種胺基酸(其中三種為海兔毒素類化合物特有)的線性肽。奧瑞他汀之有絲分裂抑制劑子類之例示性實施例包括(但不限於)單甲基奧瑞他汀D (MMAD或奧瑞他汀D衍生物)、單甲基奧瑞他汀E (MMAE或奧瑞他汀E衍生物)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF或奧瑞他汀F衍生物)、奧瑞他汀F苯二胺(AFP)、奧瑞他汀EB (AEB)、奧瑞他汀EFP (AEFP)及5-苯甲醯戊酸-AE酯(AEVB)。奧瑞他汀衍生物之合成及結構描述於美國專利申請公開案第2003-0083263號、第2005-0238649號及第2005-0009751號；國際專利公開案第WO 04/010957號、國際專利公開案第WO 02/088172號及美國專利第6,323,315號；第6,239,104號；第6,034,065號；第5,780,588號；第5,665,860號；第5,663,149號；第5,635,483號；第5,599,902號；第5,554,725號；第5,530,097號；第5,521,284號；第5,504,191號；第5,410,024號；第5,138,036號；第5,076,973號；第4,986,988號；第4,978,744號；第4,879,278號；第4,816,444號；及第4,486,414號中，其中之每一者以引用之方式併入本文中。

在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體(例如huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6)結合至至少一種MMAE (單甲基奧瑞他汀E)。單甲基奧瑞他汀E (MMAE、維多汀(vedotin))藉由阻斷微管蛋白聚合來抑制細胞分裂。然而，由於其超級毒性，奧瑞他汀E不可用作藥物本身。奧瑞他汀E可連接至識別癌細胞中之特定標記物表現且將MMAE導向癌細胞的單株抗體(mAb)。在一個實施例中，將MMAE連接至抗-B7-H3抗體的連接子在細胞外液體(亦即細胞外部之介質或環境)中為穩定的，但在ADC結

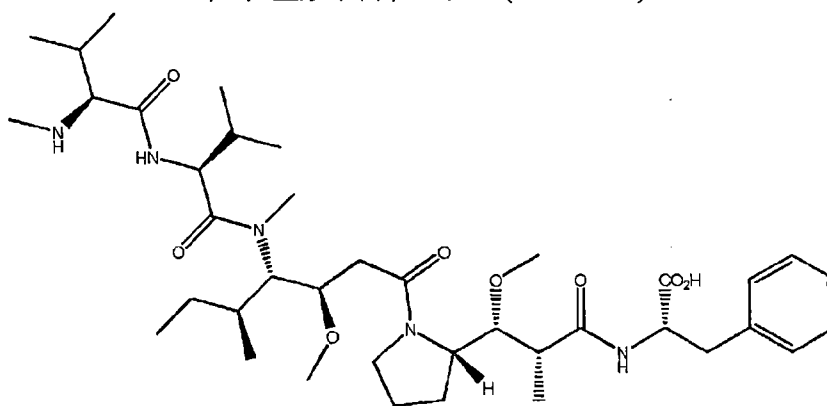
合至特定癌細胞抗原且進入該癌細胞後經組織蛋白酶裂解，由此釋放毒性 MMAE 且活化強效抗有絲分裂機制。

在一個實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體(例如huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6)結合至至少一種MMAF (單甲基奧瑞他汀F)。單甲基奧瑞他汀F (MMAF)藉由阻斷微管蛋白聚合來抑制細胞分裂。其具有相較於其不帶電對應體MMAE減輕其細胞毒性活性的帶電荷C端苯丙胺酸殘基。然而，由於其超級毒性，奧瑞他汀F不可用作藥物本身，但可連接至將其導向至癌細胞的單株抗體(mAb)。在一個實施例中，抗-B7-H3抗體之連接子在細胞外液體中為穩定的，但在結合進入腫瘤細胞後經組織蛋白酶裂解，由此活化抗有絲分裂機制。

MMAF及MMAE之結構提供於下。



單甲基奧瑞他汀E (MMAE)



單甲基奧瑞他汀F (MMAF)

huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6-vcMMAE之實例亦提供於圖3中。值得注意的係，圖3描述抗體(例如huAb13v1、huAb3v2.5或huAb3v2.6)連接至單一藥物且因此具有1之DAR的情形。在某些實施例中，ADC將具有2至8、或替代地2至4之DAR。

用於結合之其他藥物

可用於ADC中之藥物(亦即可結合至本發明之抗-B7-H3抗體的藥物)之實例提供於下，且包括有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、基因療法載體、烷化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥物、化學保護劑、激素藥物、糖皮質激素、光敏性治療劑、寡核苷酸、放射性同位素、放射增敏劑、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑、及其組合。

1. 有絲分裂抑制劑

在一個態樣中，抗-B7-H3抗體可結合至一或多種有絲分裂抑制劑以形成用於治療癌症之ADC。如本文中所使用，術語「有絲分裂抑制劑」係指阻斷有絲分裂或細胞分裂(對癌細胞尤其重要之生物過程)的細胞毒性及/或治療劑。有絲分裂抑制劑常常藉由影響微管聚合(例如抑制微管聚合)或微管解聚合(例如使微管細胞骨架穩定來對抗解聚合)干擾微管使得細胞分裂受阻止。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至藉由抑制微管蛋白聚合干擾微管形成的一或多種有絲分裂抑制劑。在另一實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至使微管細胞骨架穩定免於解聚合的一或多種有絲分裂抑制劑。在一個實施例中，用於本發明之ADC的有絲分裂抑制劑為艾克斯普拉(Ixempra) (伊沙匹隆(ixabepilone))。可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中之有絲分裂抑制劑的實例提供於下。上文所描述之奧瑞他汀包括於有絲分裂抑制劑種類中。

a. 海兔毒素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種海兔毒素以形成ADC。海兔毒素為分離自印度洋海兔龍骨海鹿(*Dolabella auricularia*)之短肽化合物(參見Pettit等人, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 4677)。海兔毒素之實例包括海兔毒素10及海兔毒素15。海兔毒素15為衍生自龍骨海鹿之七子單元酯肽，且為結構上與抗微管蛋白劑海兔毒素10 (自同一生物體獲得之五子單元肽)相關的強效抗有絲分裂劑。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3 ADC如本文中所描述，包含抗-B7-H3抗體及至少一種海兔毒素。上文所描述之奧瑞他汀為海兔毒素10之合成衍生物。

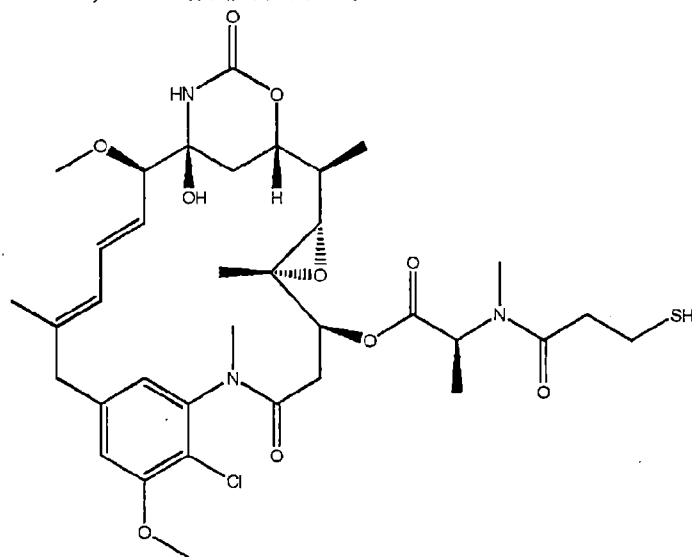
b. 類美登素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種類美登素以形成ADC。類美登素為強效抗腫瘤劑，其最初分離自高等植物科衛矛科(*Celastraceae*)、鼠李科(*Rhamnaceae*)及大戟科(*Euphorbiaceae*)之成員以及一些苔蘚物種(Kupchan等人, J. Am. Chem. Soc. 94:1354-1356 [1972]；Wani等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 390: [1973]；Powell等人, J. Nat. Prod. 46:660-666 [1983]；Sakai等人, J. Nat. Prod. 51:845-850 [1988]；及Suwanborirux等人, Experientia 46:117-120 [1990])。證據表明，類美登素藉由抑制微管蛋白質微管蛋白之聚合進而防止微管形成來抑制有絲分裂(參見例如，美國專利第6,441,163號及Remillard等人, Science, 189, 1002-1005 (1975))。據顯示類美登素在使用細胞培養模型之活體外及使用實驗室動物系統之活體內抑制腫瘤細胞生長。另外，類美登素之細胞毒性比諸如甲胺喋呤(methotrexate)、道諾黴素(daunorubicin)及長春新鹼之習知化學治療劑高1000倍(參見例如，美國專利第5,208,020

號)。

類美登素包括美登素、美登醇、美登醇之C-3酯以及其他美登醇類似物及衍生物(參見例如，美國專利第5,208,020號及第6,441,163號，其中之每一者以引用之方式併入本文中)。美登醇之C-3酯可為天然存在或合成得到的。另外，天然存在及合成的C-3美登醇酯可分類為具有單一羧酸之C-3酯或具有N-甲基-L-丙胺酸之衍生物之C-3酯，後者比前者更具細胞毒性。合成類美登素類似物描述於例如Kupchan等人, *J. Med. Chem.*, 21, 31-37 (1978)中。

用於本發明之ADC之適合的類美登素可為分離自天然來源、合成地產生或半合成地產生的。另外，類美登素可以任何適合方式修飾，只要足夠細胞毒性保留於最終結合分子中即可。就此而言，類美登素不具有抗體可連接之適合的官能基。連接部分期望利用來將類美登素連接至抗體以形成結合物，且更詳細地在以下連接子部分中描述。例示性類美登素、美坦辛(mertansine; DM1)之結構提供於下。



美坦辛(DM1)

類美登素之代表性實例包括(但不限於) DM1 ($N^{2'}$ -去乙醯基- $N^{2'}$ -(3-

氫硫基-1-側氧基丙基)-美登素；亦被稱作美坦辛、藥物類美登素1；ImmunoGen公司；亦參見Chari等人(1992) *Cancer Res* 52:127)、DM2、DM3 (N^{2'}-去乙醯基-N^{2'}-(4-氫硫基-1-側氧基戊基)-美登素)、DM4 (4-甲基-4-氫硫基-1-側氧基戊基)-美登素)及美登醇(合成類美登素類似物)。類美登素之其他實例描述於US專利第8,142,784號中，該專利以引用之方式併入本文中。

安絲菌素(Ansamitocins)為一組分離自各種細菌來源之類美登素抗生素。此等化合物具有強效抗腫瘤活性。代表性實例包括(但不限於)安絲菌素P1、安絲菌素P2、安絲菌素P3及安絲菌素P4。

在本發明之一個實施例中，抗-B7-H3抗體結合至至少一種DM1。在一個實施例中，抗-B7-H3抗體結合至至少一種DM2。在一個實施例中，抗-B7-H3抗體結合至至少一種DM3。在一個實施例中，抗-B7-H3抗體結合至至少一種DM4。

d. 植物鹼

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種植物鹼，例如紫杉烷或長春花生物鹼。植物鹼為自某些類型植物獲得之化學治療劑。長春花生物鹼自長春花屬植物(長春花(*catharanthus rosea*))獲得，而紫杉烷自太平洋紫杉樹(紫杉(*taxus*))之樹皮獲得。長春花生物鹼及紫杉烷亦均被稱作抗微管劑，且在以下更詳細地描述。

紫杉烷

本文中所描述之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種紫杉烷。如本文中所使用之術語「紫杉烷」係指具有微管作用機制且具有包括紫杉烷環結構及細胞生長抑制活性所需之立體特異性側鏈之結構的抗腫瘤劑類別。包括

親水性衍生物及疏水性衍生物兩者之多種已知衍生物亦包括於術語「紫杉烷」內。紫杉烷衍生物包括(但不限於)描述於國際專利申請案第WO 99/18113號中之半乳糖及甘露糖衍生物；描述於WO 99/14209中之哌嗪基及其他衍生物；描述於WO 99/09021、WO 98/22451及美國專利第5,869,680號中之紫杉烷衍生物；描述於WO 98/28288中之6-硫基衍生物；描述於美國專利第5,821,263號中之亞磺醯胺衍生物；及描述於美國專利第5,415,869號中之紫杉醇衍生物，其中之每一者以引用之方式併入本文中。紫杉烷化合物亦先前描述於美國專利第5,641,803號、第5,665,671號、第5,380,751號、第5,728,687號、第5,415,869號、第5,407,683號、第5,399,363號、第5,424,073號、第5,157,049號、第5,773,464號、第5,821,263號、第5,840,929號、第4,814,470號、第5,438,072號、第5,403,858號、第4,960,790號、第5,433,364號、第4,942,184號、第5,362,831號、第5,705,503號及第5,278,324號中，其均明確地以引用之方式併入。紫杉烷之其他實例包括(但不限於)多烯紫杉醇(克癌易；Sanofi Aventis)、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型紫杉醇(Abraxane)或紫杉醇；Abraxis Oncology)、卡巴它賽(carbazitaxel)、替司他賽(tesetaxel)、聚麩胺酸偶聯紫杉醇(opaxio)、拉洛他賽(larotaxel)、他克普辛(taxoprexin)、BMS-184476、紅豆杉A (hongdoushan A)、紅豆杉B (hongdoushan B)、及紅豆杉C (hongdoushan C)以及奈米顆粒太平洋紫杉醇(ABI-007/白蛋白結合型紫杉醇；Abraxis Bioscience)。

在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種多烯紫杉醇分子。在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種太平洋紫杉醇分子。

長春花生物鹼

在一個實施例中，抗-B7-H3抗體結合至至少一種長春花生物鹼。長春花生物鹼為一類藉由作用於微管蛋白且防止微管形成來抑制癌細胞分裂之能力而起作用的細胞週期特異性藥物。可用於本發明之ADC中之長春花生物鹼之實例包括(但不限於)長春地辛(vindesine)硫酸酯、長春新鹼、長春鹼及長春瑞賓(vinorelbine)。

2. 抗腫瘤抗生素

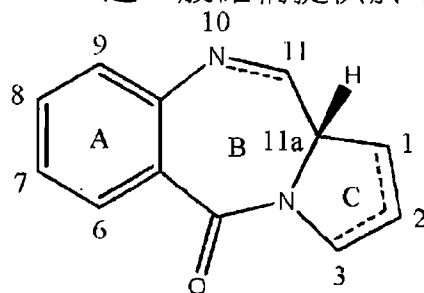
本發明之抗-B7-H3抗體可結合至用於治療癌症之一或多種抗腫瘤抗生素。如本文中所使用，術語「抗腫瘤抗生素」意謂藉由干擾DNA阻斷細胞生長且自微生物獲得的抗腫瘤藥物。通常，抗腫瘤抗生素分解DNA鏈，抑或減緩或阻止DNA合成。可包括於本發明之抗-B7-H3 ADC中的抗腫瘤抗生素之實例包括(但不限於)放線菌素(actinomycines) (例如，吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呋)、蒽環黴素、卡奇黴素(calicheamicins)及倍癌黴素，以下更詳細地描述。

a. 放線菌素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種放線菌素。放線菌素係分離自鏈黴菌屬之細菌的抗腫瘤抗生素之子類。代表性實例放線菌素包括(但不限於)放線菌素D (更生黴素(Cosmegen) [亦被稱作放線菌素、放線菌素D、放線菌素IV、放線菌素C1]，Lundbeck公司)、安黴黴素(anthracycline)、芝加黴素A (chicamycin A)、DC-81、混胺茴黴素(mazethramycin)、新斯拉黴素A (neothramycin A)、新斯拉黴素B (neothramycin B)、坡咯黴素(porothramycin)、普咯黴素B (prothracarcin B)、SG2285、西巴黴素(sibanomicin)、西伯利亞黴素(sibiromycin)及富

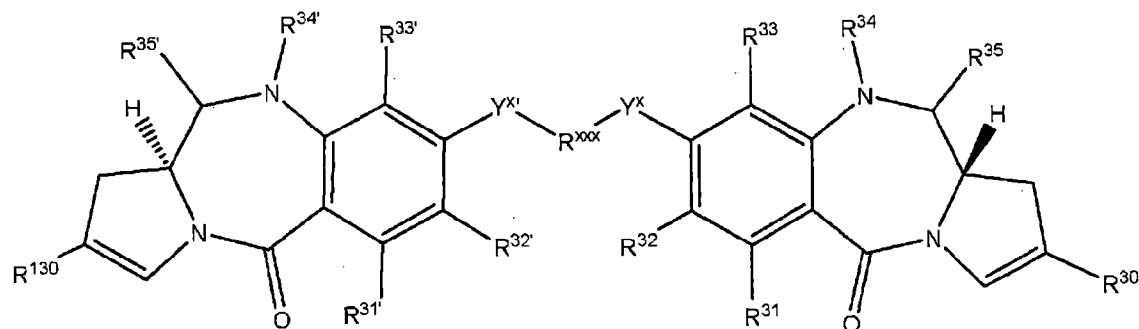
山黴素(tomaymycin)。在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種吡咯并苯并二氮呋(PBD)。PBD之實例包括(但不限於)安黴素、芝加黴素A、DC-81、混胺茴黴素、新斯拉黴素A、新斯拉黴素B、坡咯黴素、普咯黴素B、SG2000 (SJG-136)、SG2202 (ZC-207)、SG2285 (ZC-423)、西巴黴素、西伯利亞黴素及富山黴素。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種放線菌素，例如放線菌素D，或至少一種PBD，例如吡咯并苯并二氮呋(PBD)二聚體。

PBD之結構可見於例如美國專利申請案公開案第2013/0028917號及第2013/0028919號、以及WO 2011/130598 A1中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。PBD之一般結構提供於下。



PBD在取代基之數目、類型與位置方面，在其芳族A環與吡咯并C環方面及在C環之飽和度方面不同。在B環中，N10-C11位置一般存在亞胺(N=C)、甲醇胺(NH-CH(OH))或甲醇胺甲基醚(NH-CH(OMe))，其為引起DNA烷基化之親電子中心。所有已知天然產物在對掌性C11 α 位置處均具有(S)組態，當由C環朝向A環檢視時該組態向其提供右旋扭轉。本文所提供之PBD實例可結合至本發明之抗-B7-H3抗體。可結合至本發明之抗-B7-H3抗體的PBD之另外實例可見於例如美國專利申請公開案第2013/0028917 A1號及第2013/0028919 A1號、美國專利第7,741,319 B2號以及WO 2011/130598 A1及WO 2006/111759 A1中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

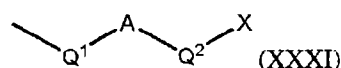
具有下式XXX之代表性PBD二聚體可結合至本發明之抗-B7-H3抗體：



(XXX)

其中：

R^{30} 具有式XXXI：



其中A為C₅₋₇芳基，X為結合至連接單元的基團，該連接單元選自由以下組成之群：—O—、—S—、—C(O)O—、—C(O)—、—NH(C=O)—及—N(R^N)—，其中R^N選自由H、C₁₋₄烷基及(C₂H₄O)_mCH₃組成之群，其中s為1至3，抑或：

(i) Q¹為單鍵，且Q²選自由單鍵及—Z—(CH₂)_n—組成之群，其中Z選自由單鍵、O、S及NH組成之群，且n為1至3；或

(ii) Q¹為—CH=CH—，且Q²為單鍵；

R¹³⁰為視情況經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代之C₅₋₁₀芳基：鹵基、硝基、氰基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₂₀雜環烷氧基、C₅₋₂₀芳氧基、雜芳氧基、烷基烷氧基、芳基烷氧基、烷基芳氧基、雜芳基烷氧基、烷基雜芳基烷氧基、C₁₋₇烷基、C₃₋₇雜環基及雙-氧基-C₁₋₃伸烷基；

R³¹及R³³獨立地選自由以下組成之群：H、R^x、OH、OR^x、SH、SR^x、NH₂、NHR^x、NR^xR^{xxx}、硝基、Me₃Sn及鹵基；

其中R及R'獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C₁₋₁₂烷基、C₃₋₂₀雜環基及C₅₋₂₀芳基；

R³²選自由以下組成之群：H、R^x、OH、OR^x、SH、SR^x、NH₂、NHR^x、NHR^xR^{xx}、硝基、Me₃Sn及鹵基；

抑或：

(a) R³⁴為H，且R¹¹為OH、OR^{xA}，其中R^{xA}為C₁₋₄烷基；

(b) R³⁴及R³⁵在氮原子與碳原子之間形成鍵結其之碳氮雙鍵；或

(c) R³⁴為H且R³⁵為SO_zM，其中z為2或3；

R^{xxx}為C₃₋₁₂伸烷基，其鏈可雜有一或多個雜原子，該等雜原子選自由O、S、NH及芳環組成之群；

Y^x及Y^{x'}選自由O、S及NH組成之群；

R^{31'}、R^{32'}、R^{33'}分別選自與R³¹、R³²及R³³相同之基團且R^{34'}及R^{35'}與R³⁴及R³⁵相同，且各M為醫藥學上可接受之單價陽離子或兩種M基團一起為醫藥學上可接受之二價陽離子。

C₁₋₁₂烷基：如本文中所使用之術語「C₁₋₁₂烷基」係關於藉由自具有1個至12個碳原子之碳氫化合物的碳原子移除氫原子而獲得之單價部分，其可為脂族或脂環，且其可為飽和或不飽和的(例如部分不飽和、完全不飽和)。因此，術語「烷基」包括下文所論述之子類烯基、炔基、環烷基等。

飽和烷基之實例包括(但不限於)甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃)、丁基(C₄)、戊基(C₅)、己基(C₆)及庚基(C₇)。

飽和直鏈烷基之實例包括(但不限於)甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、正丁基(C₄)、正戊基(戊基；C₅)、正己基(C₆)及正庚基(C₇)。

飽和分支鏈烷基之實例包括異丙基(C₃)、異丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、異戊基(C₅)及新戊基(C₅)。

C₃₋₂₀雜環基：如本文中所使用之術語「C₃₋₂₀雜環基」係關於藉由自雜環化合物之環原子移除氫原子而獲得之單價部分，該部分具有3個至20個環原子，其中1個至10個為環雜原子。較佳地，各環具有3個至7個環原子，其中1個至4個為環雜原子。

在此上下文中，字首(例如C₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆等)表示環原子之數目、或環原子、碳原子抑或雜原子之數目的範圍。舉例而言，如本文中所使用之術語「C₅₋₆雜環基」係關於具有5個或6個環原子之雜環基。

單環雜環基之實例包括(但不限於)自以下衍生之彼等者：

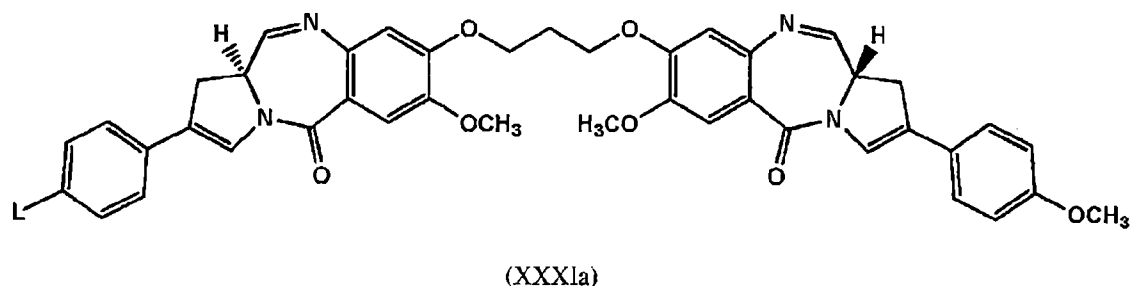
N₁：氮丙啶(C₃)、吡啶(C₄)、吡咯啶(四氫吡咯；C₅)、吡咯啉(例如，3-吡咯啉、2,5-二氫吡咯；C₅)、2H-吡咯或3H-吡咯(異吡咯、異唑；C₅)、哌啶(C₆)、二氫吡啶(C₆)、四氫吡啶(C₆)、吡庚因(C₇)；O₁：環氧乙烷(C₃)、氧雜環丁烷(C₄)、氧雜環戊烷(四氫呋喃；C₅)、氧雜環戊烯(二氫呋喃；C₅)、噁烷(四氫呋喃；C₆)、二氫呋喃(C₆)、呋喃(C₆)、氧呋(C₇)；S₁：硫雜環丙烷(C₃)、硫雜環丁烷(C₄)、硫雜環戊烷(四氫噻吩；C₅)、噻烷(四氫硫代呋喃；C₆)、硫雜環庚烷(C₇)；O₂：二氧雜環戊烷(C₅)、二噁烷(C₆)及二氧雜環庚烷(C₇)；O₃：三噁烷(C₆)；N₂：咪唑啶(C₅)、吡唑啶(二唑啶；C₅)、咪唑啉(C₅)、吡唑啉(二氫吡唑；C₅)、哌嗪(C₆)；N₁O₁：四氫噁唑(C₅)、二氫噁唑(C₅)、四氫異噁唑(C₅)、二氫異噁唑(C₅)、嗎啉(C₆)、四氫噁嗪(C₆)、二氫噁嗪(C₆)、噁嗪(C₆)；N₁S₁：噻唑啉(C₅)、噻唑啶(C₅)、硫代嗎啉(C₆)；N₂O₁：氧二氮雜環己烯(C₆)；O₁S₁：氧硫唑(C₅)及氧硫口山(氧硫雜環己烷；C₆)；及N₁O₁S₁：噁噻嗪(C₆)。

經取代之單環雜環基之實例包括自醣類衍生之呈環狀形式之彼等者，例如，呋喃醣(C₅) (諸如阿拉伯呋喃醣(arabinofuranose)、來蘇呋喃醣(lyxofuranose)、呋喃核糖(ribofuranose)及木呋喃醣(xylofuranse))及吡喃醣(C₆) (諸如阿洛吡喃醣(allopyranose)、阿卓吡喃醣(altropyranose)、葡萄糖吡喃醣(glucopyranose)、吡喃甘露醣(mannopyranose)、古洛吡喃醣(gulopyranose)、艾杜吡喃醣(idopyranose)、吡喃半乳糖(galactopyranose)及塔羅吡喃醣(talopyranose))。

C₅₋₂₀芳基：如本文中所使用之術語「C₅₋₂₀芳基」係關於藉由自芳族化合物之芳環原子移除氫原子而獲得之單價部分，該部分具有3個至20個環原子。較佳地，各環具有5個至7個環原子。

在此上下文中，字首(例如C₃₋₂₀、C₅₋₇、C₅₋₆等)表示環原子之數目、或環原子、碳原子抑或雜原子之數目的範圍。舉例而言，如本文中所使用之術語「C₅₋₆芳基」係關於具有5個或6個環原子之芳基。

在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體可結合至具有下式XXXIa之PBD二聚體：



其中上述結構描述了PBD二聚體SG2202 (ZC-207)且其經由(例如)美國專利申請公開案第2007/0173497號中所揭示的連接子L.SG2202 (ZC-207)結合至本發明之抗-B7-H3抗體，該公開案以全文引用之方式併入本文中。

在另一實施例中，PBD二聚體(SGD-1882)經由藥物連接子結合至本

發明之抗-B7-H3抗體，如圖4中所描繪。SGD-1882揭示於Sutherland等人(2013) *Blood* 122(8):1455及美國專利申請公開案第2013/0028919號中，該公開案以全文引用之方式併入本文中。如圖4中所描述，PBD二聚體SGD-1882可經由mc-val-ala-二肽連接子(在圖4中統稱為SGD-1910)結合至抗體。在某一實施例中，如本文中所揭示之抗-B7-H3抗體結合至圖4中所描述之PBD二聚體。因此，在另一實施例中，本發明包括如本文中所揭示之抗-B7-H3抗體，該抗體經由如圖4中所描述之mc-val-ala-二肽連接子結合至PBD二聚體。在某些實施例中，本發明包括一種結合至包括(但不限於)圖4中所描述之PBD二聚體之PBD的抗-B7-H3抗體，該抗體包含包含以下之重鏈可變區：包含胺基酸序列SEQ ID NO:35之CDR3結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO:34之CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO:33之CDR1結構域；及包含以下之輕鏈可變區：包含胺基酸序列SEQ ID NO:39之CDR3結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之CDR2結構域及含有胺基酸序列SEQ ID NO:37之CDR1結構域。在某些實施例中，本發明包括一種結合至包括(但不限於)圖4中所描述之PBD二聚體之PBD的抗-B7-H3抗體，該抗體包含包含以下之重鏈可變區：包含胺基酸序列SEQ ID NO:12之CDR3結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO:140之CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO:10之CDR1結構域；及包含以下之輕鏈可變區：包含胺基酸序列SEQ ID NO:15之CDR3結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO:7之CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO:136之CDR1結構域。在某些實施例中，本發明包括一種結合至包括(但不限於)圖4中所描述之PBD二聚體之PBD的抗-B7-H3抗體，該抗體包含包含以下之重鏈可變區：包含胺基酸序列SEQ ID NO:12之CDR3結構域、包含胺

基 酸 序 列 SEQ ID NO:140 之 CDR2 結 構 域 及 包 含 胺 基 酸 序 列 SEQ ID NO:10 之 CDR1 結 構 域；及 包 含 以 下 之 輕 鏈 可 變 區：包 含 胺 基 酸 序 列 SEQ ID NO:15 之 CDR3 結 構 域、包 含 胺 基 酸 序 列 SEQ ID NO:7 之 CDR2 結 構 域 及 包 含 胺 基 酸 序 列 SEQ ID NO:138 之 CDR1 結 構 域。在 某 些 實 施 例 中，本 發 明 包 括 抗-B7-H3 抗 體，該 抗 體 包 含 以 下 重 鏈 可 變 區：如 由 SEQ ID NO:147 中 所 闡 述 之 胺 基 酸 序 列 所 定 義 之 huAb13v1 或 如 由 SEQ ID NO:139 中 所 闡 述 之 胺 基 酸 序 列 所 定 義 之 huAb3v2.5 或 huAb3v2.6；及 包 含 以 下 之 輕 鏈 可 變 區：分 別 對 應 於 huAb13v1、huAb3v2.5 或 huAb3v2.6 的 胺 基 酸 序 列 SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:135 或 SEQ ID NO:137，其 中 該 抗 體 結 合 至 諸 如 (但 不 限 於) 圖 4 之 例 示 性 PBD 二 聚 體 的 PBD。

b. 蒽環黴素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種蒽環黴素。蒽環黴素為自鏈黴菌(*Streptomyces*)屬之細菌分離的抗腫瘤抗生素之子類。代表性實例包括(但不限於)道諾黴素(Cerubidine, Bedford Laboratories)、小紅莓(Adriamycin, Bedford Laboratories；亦被稱作鹽酸小紅莓、羥基道諾黴素，及Rubex)、表柔比星(Ellence, Pfizer)及艾達黴素(Idamycin; Pfizer Inc.)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種蒽環黴素，例如小紅莓。

c. 卡奇黴素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種卡奇黴素。卡奇黴素為衍生自土壤生物棘孢小單孢菌(*Micromonospora echinospora*)之烯二炔抗生素家族。卡奇黴素結合DNA之小凹槽並誘發雙股DNA斷裂，從而導致細胞死亡相對於其他化學療法增加100倍(Damle等人(2003) *Curr Opin*

Pharmacol 3:386)。已描述在本發明中可用作藥物結合物之卡奇黴素的製備，參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號。可使用之卡奇黴素的結構類似物包括(但不限於) γ_1^I 、 α_2^I 、 α_3^I 、N-乙 醯 基- γ_1^I 、PSAG及 θ^I (Hinman等 人，*Cancer Research* 53:3336-3342 (1993)；Lode等 人，*Cancer Research* 58:2925-2928 (1998)及前述美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種卡里奇黴素。

d. 倍癌黴素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種倍癌黴素。

倍癌黴素為自鏈黴菌屬之細菌分離的抗腫瘤抗生素之子類。(參見Nagamura及Saito (1998) *Chemistry of Heterocyclic Compounds*,第34卷，第12號)。倍癌黴素結合至DNA之小凹槽並使N3位置處之核鹼基腺嘌呤烷基化(Boger (1993) *Pure and Appl Chem* 65(6):1123；以及Boger及Johnson (1995) *PNAS USA* 92:3642)。倍癌黴素之合成類似物包括(但不限於)阿多來新(adozelesin)、比折來新(bizelesin)及卡折來新(carzelesin)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種倍癌黴素。

e. 其他抗腫瘤抗生素

除了前文以外，可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中的其他抗腫瘤抗生素包括博萊黴素(Blenoxane, Bristol-Myers Squibb)、絲裂黴素及普卡黴

素(亦被稱作光神黴素)。

3. 免疫調節劑

在一個態樣中，本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種免疫調節劑。如本文中所使用，術語「免疫調節劑」係指可刺激或調節免疫反應的藥物。在一個實施例中，免疫調節劑為增強個體之免疫反應的免疫刺激劑。在另一實施例中，免疫調節劑為防止或減小受試者之免疫反應的免疫抑制劑。免疫調節劑可調節骨髓細胞(單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、巨核細胞及粒細胞)或淋巴細胞(T細胞、B細胞及自然殺手(NK)細胞)及其任何其他分化的細胞。代表性實例包括(但不限於)卡介苗(BCG)及左旋咪唑(爾吉咪唑)。可用於本發明之ADC中的免疫調節劑之其他實例包括(但不限於)癌症疫苗、細胞介素及免疫調節基因療法。

a. 癌症疫苗

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至癌症疫苗。如本文中所使用，術語「癌症疫苗」係指引發腫瘤特異性免疫反應之組合物(例如，腫瘤抗原及細胞介素)。該反應係藉由投予癌症疫苗或在本發明之情況下投予包含抗-B7-H3抗體及癌症疫苗之ADC而自個體自身免疫系統引發。在較佳實施例中，免疫反應導致體內腫瘤細胞(例如，原發性或轉移性腫瘤細胞)的根除。癌症疫苗之使用通常涉及特定抗原或抗原群之投予，該等抗原(例如)呈現在特定癌細胞表面上或呈現在經展示有助於癌症形成的特定感染劑之表面上。在一些實施例中，癌症疫苗之使用係用於預防目的，而在其他實施例中，該使用係用於治療性目的。可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中的癌症疫苗之非限制性實例包括：重組二價人類乳頭狀瘤病毒(HPV)疫苗16型及18型疫苗(Cervarix, GlaxoSmithKline)、重組四價人類乳頭狀瘤病毒

(HPV) 6型、11型、16型及18型疫苗(Gardasil, Merck & Company)及西普魯塞-T (Provenge, Dendreon)。因此，在一個實施例中，本發明之抗-B7-H3抗體結合至至少一種癌症疫苗，該癌症疫苗為免疫刺激劑或免疫抑制劑。

b. 細胞介素

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種細胞介素。術語「細胞介素」通常係指由一種細胞群體釋放而作用於另一種細胞(如細胞間介質)之蛋白質。細胞介素直接刺激腫瘤位點處之免疫效應細胞及基質細胞並增強細胞毒素效應細胞對腫瘤細胞的識別(Lee及Margolin (2011) *Cancers* 3:3856)。大量動物腫瘤模型研究表明細胞介素具有廣泛的抗腫瘤活性且此已轉譯成用於癌症治療的多種基於細胞介素之方法(Lee及Margoli, *同前文獻*)。最近幾年已發現進入針對患有晚期癌症之患者之臨床試驗的多種細胞介素，包括GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18及IL-21 (Lee及Margoli, *同前文獻*)。

可用於本發明之ADC中的細胞介素之實例包括(但不限於)：副甲狀腺激素、甲狀腺素、胰島素、胰島素原、鬆弛素、鬆弛素原、糖蛋白激素(諸如促卵泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體激素(LH))、肝生長因子、纖維母細胞生長因子、催乳素、胎盤催乳激素、腫瘤壞死因子、苗勒氏管抑制物質、小鼠促性腺激素相關肽、抑制素、活化素、血管內皮生長因子、整合素、血小板生成素(TPO)、神經生長因子(諸如NGF)、血小板生長因子、轉型生長因子(TGF)、胰島素樣生長因子I及胰島素樣生長因子II、紅血球生成素(EPO)、骨性誘導因子、干擾素(諸如干擾素 α 、干擾素 β 及干擾素 γ)、群落刺激因子(CSF)、粒細胞-巨噬細胞-C-SF (GM-

CSF)及粒細胞-CSF (G-CSF)、介白素(IL) (諸如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12)、腫瘤壞死因子以及包括LIF及kit配位體(KL)的其他多肽因子。如本文中所用，術語細胞介素包括來自天然源或來自重組細胞培養之蛋白質及天然序列細胞介素之生物學上的活性等效物。因此，在一個實施例中，本發明提供包含本文中所描述之抗-B7-H3抗體及細胞介素的ADC。

c. 群落刺激因子(CSF)

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種群落刺激因子(CSF)。群落刺激因子(CSF)為輔助骨髓產生白血球的生長因子。一些癌症治療(例如，化學療法)可影響白血球(其幫助對抗感染)；因此，群落刺激因子可引入以幫助支援白血球含量並增強免疫系統。在骨髓移植之後，亦可使用群落刺激因子以幫助新的骨髓開始生產白血球。可用於本發明之抗-B7-H3 ADC中的CSF之代表性實例包括(但不限於)：紅血球生成素(Epoetin)、非格司亭(Neopogen (亦被稱作粒細胞群落刺激因子(G-CSF)； Amgen, Inc.)、沙格司亭(leukine (粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子及GM-CSF)； Genzyme Corporation)、普洛美生成素(promegapoietin)及奧普瑞介白素(Oprelvekin) (重組IL-11；Pfizer, Inc.)。因此，在一個實施例中，本發明提供包含本文中所描述之抗-B7-H3抗體及CSF的ADC。

4. 基因療法

本發明之抗-B7-H3抗體可(經由載體直接地或間接地)結合至用於基因療法的至少一種核酸。基因療法通常係指將遺傳物質引入細胞中，藉此設計該遺傳物質以治療疾病。因其係關於免疫調節劑，所以基因療法用於刺激個體抑制癌細胞增殖或殺死癌細胞的天然能力。在一個實施例中，本

發明之抗-B7-H3 ADC包含編碼功能性、治療性基因之核酸，該基因用於置換突變的或以其他方式使功能異常(例如截短)的與癌症相關之基因。在其他實施例中，本發明之抗-B7-H3 ADC包含一種核酸，該核酸編碼或以其他方式提供產生治療癌症的治療性蛋白質。編碼治療性基因之核酸可直接結合至抗-B7-H3抗體，或替代性地，可經由載體結合至抗-B7-H3抗體。可用於傳遞用於基因療法之核酸的載體之實例包括(但不限於)病毒載體或脂質體。

5. 烷基化劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至一或多個烷基化劑。烷基化劑為將烷基連接至DNA的一類抗贅生化化合物。可用於本發明之ADC中的烷基化劑之實例包括(但不限於)烷基磺酸酯、乙烯亞胺、甲胺衍生物、環氧化物、氮芥、亞硝基脲、三嗪及胍。

a. 烷基磺酸酯

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種烷基磺酸酯。烷基磺酸酯為具有通式： $R-SO_2-O-R^1$ 之烷基化劑的子類，其中R及 R^1 通常為烷基或芳基。烷基磺酸酯之代表性實例包括(但不限於)白消安(busulfan) (Myleran, GlaxoSmithKline; Busulfex IV, PDL BioPharma, Inc.)。

b. 氮芥

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種氮芥。此子類抗癌化合物之代表性實例包括(但不限於)：苯丁酸氮芥(Leukeran, GlaxoSmithKline)、環磷醯胺(Cytosan, Bristol-Myers Squibb; Neosar, Pfizer, Inc.)、雌氮芥(雌氮芥磷酸鈉或Estracyt, Pfizer, Inc.)、異環磷醯胺(Ifex, Bristol-Myers Squibb)、甲氮芥(Mustargen, Lundbeck Inc.)及美

法 侖(melphalan) (Alkeran或L-Pam或 苯 丙 胺 酸 氮 芥 ; GlaxoSmithKline)。

c. 亞硝基脲

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種亞硝基脲。亞硝基脲為脂溶性之烷基化劑之子類。代表性實例包括(但不限於)：卡莫司汀(carmustine) (BCNU [亦被稱作BiCNU, *N,N*-雙(2-氯乙基)-*N*-亞硝基脲, 或1,3-雙(2-氯乙基)-*l*-亞硝基脲], Bristol-Myers Squibb)、福莫司汀(fotemustine) (亦被稱作武活龍(Muphoran))、洛莫司汀(lomustine) (CCNU或1-(2-氯-乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲, Bristol-Myers Squibb)、尼莫司汀(nimustine) (亦被稱作ACNU)及鏈脲黴素(Zanosar, Teva Pharmaceuticals)。

d. 三嗪及胍

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種三嗪或胍。三嗪及胍為含氮烷基化劑之子類。在一些實施例中，此等化合物自發地分解或可經代謝以產生促使烷基轉移至核酸、肽及/或多肽之重氮烷基中間物，藉此引起突變、致癌或細胞毒素效應。代表性實例包括(但不限於)：達卡巴嗪(dacarbazine) (DTIC-Dome, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.)、丙卡巴胍(procarbazine) (Mutalane, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.)及替莫唑胺(temozolomide) (Temodar, Schering Plough)。

e. 其他烷基化劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種乙烯亞胺、甲胺衍生物或環氧化物。乙烯亞胺為通常含有至少一種氮丙啶環之烷基化劑之子類。環氧化物表示其特徵為具有僅三個環原子之環醚的烷基化劑之子類。

乙 烯 亞 胺 之 代 表 性 實 例 包 括 (但 不 限 於)： 噻 替 派 (thiopeta) (Thioplex, Amgen)、地 吡 醌 (diaziquone) (亦 稱 作 氮 丙 啶 基 苯 醌 (AZQ)) 及 絲 裂 黴 素 C。絲 裂 黴 素 C 為 含 有 氮 丙 啶 環 且 呈 現 經 由 交 聯 DNA 誘 發 細 胞 毒 素 之 天 然 產 物 (Dorr RT 等 人, *Cancer Res.* 1985;45:3510; Kennedy KA 等 人, *Cancer Res.* 1985;45:3541)。甲 胺 衍 生 物 及 其 類 似 物 之 代 表 性 實 例 包 括 (但 不 限 於) 六 甲 蜜 胺 (Hexalen, MGI Pharma, Inc.)，其 亦 稱 為 六 甲 胺 (hexamethylamine) 及 六 甲 蜜 胺 (hexastat)。此 類 抗 癌 化 合 物 之 環 氧 化 物 的 代 表 性 實 例 包 括 (但 不 限 於) 衛 康 醇 (dianhydrogalactitol)。衛 康 醇 (1,2:5,6-二 去 水 衛 矛 醇) 在 化 學 上 係 關 於 氮 丙 啶 且 通 常 有 助 於 烷 基 經 由 如 上 文 所 描 述 之 類 似 機 制 轉 移。二 溴 衛 矛 醇 (dibromodulcitol) 經 水 解 為 衛 康 醇 且 因 此 為 環 氧 化 物 之 前 藥 (Sellei C 等 人, *Cancer Chemother Rep.* 1969;53:377)。

6. 抗血管生成劑

在 一 個 態 樣 中，本 文 中 所 描 述 之 抗-B7-H3 抗 體 結 合 至 至 少 一 種 抗 血 管 生 成 劑。抗 血 管 生 成 劑 抑 制 新 的 血 管 之 生 長。抗 血 管 生 成 劑 以 各 種 方 法 發 揮 其 效 應。在 一 些 實 施 例 中，此 等 藥 劑 干 擾 生 長 因 子 到 達 其 標 靶 之 能 力。舉 例 而 言，血 管 內 皮 生 長 因 子 (VEGF) 為 參 與 藉 由 結 合 細 胞 表 面 上 之 特 定 受 體 而 引 發 血 管 生 成 的 主 要 蛋 白 質 中 之 一 者。因 此，防 止 VEGF 與 其 同 源 受 體 相 互 作 用 之 特 定 抗 血 管 生 成 劑 防 止 VEGF 引 發 血 管 生 成。在 其 他 實 施 例 中，此 等 藥 劑 干 擾 細 胞 內 信 號 傳 導 級 聯。舉 例 而 言，一 旦 細 胞 表 面 上 之 特 定 受 體 已 經 觸 發，則 引 發 其 他 化 學 信 號 之 級 聯 以 促 進 血 管 之 生 長。因 此，已 知 促 進 有 助 於 (例 如) 細 胞 增 殖 之 細 胞 內 信 號 傳 導 級 聯 的 特 定 酶 (例 如，一 些 酪 胺 酸 激 酶) 為 用 於 癌 症 治 療 的 標 靶。在 其 他 實 施 例 中，此 等 藥

劑干擾細胞間信號傳導級聯。又，在其他實施例中，此等藥劑禁用活化且促進細胞生長或直接干擾血管細胞之生長的特異性靶。已在超過300種具有大量直接及間接抑制效應之物質中發現血管生成抑制特性。

可用於本發明之ADC中的抗血管生成劑之代表性實例包括(但不限於)：血管生長抑素、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225 (愛必妥(Erbitux)、ZD1839 (易瑞沙(Iressa))、OSI-774、埃羅替尼(Erlotinib) (tarceva)、血管生長抑素、抑制蛋白、內皮生長抑素、BAY 12-9566及w/氟尿嘧啶或小紅莓、血管能抑制素、羧胺三唑及具有太平洋紫杉醇、EMD121974、S-24、維他欣(vitaxin)、乙酸二甲基二苯并哌喃酮、IM862、介白素12、介白素2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、血管酶(核酶)、IMC-1C11、新伐司他(Neovastat)、馬馬司他(marimstat)、普 琳 司 他(prinomastat)、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416、具有太平洋紫杉醇、具有吉西他濱(gemcitabine)及順鉑(cisplatin)，以及具有伊立替康(irinotecan)及順鉑及具有輻射、替可加蘭(tecogalan)、替莫唑胺及PEG干擾素 α 2b、四硫鉬酸鹽、TNP-470、沙立度胺(thalidomide)、CC-5013及具有克癌易(taxotere)、腫瘤抑制素、2-甲氧基雌二醇、VEGF拮、mTOR抑制劑(雷帕黴素(deforolimus)、依維莫司(Afinitor, Novartis Pharmaceutical Corporation)及坦羅莫司(temsirolimus) (Torisel, Pfizer, Inc.))、激酶抑制劑(例如，埃羅替尼(Tarceva, Genentech, Inc.)、伊馬替尼(Gleevec, Novartis Pharmaceutical Corporation)、吉非替尼(Iressa, AstraZeneca Pharmaceuticals)、達沙替尼

(Sprycel, Bristol-Myers Squibb)、舒尼替尼(Sutent, Pfizer, Inc.)、尼羅替尼(Tasigna, Novartis Pharmaceutical Corporation)、拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(Nexavar, Bayer及Onyx)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、奧希替尼(Osimertinib)、考比替尼(Cobimetinib)、曲美替尼(Trametinib)、達拉非尼(Dabrafenib)、戴那西里(Dinaciclib)。

7. 抗代謝物

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種抗代謝物。抗代謝物為非常類似於細胞內之正常物質的化學療法治療之類型。當細胞將抗代謝物併入細胞代謝時，對於該細胞而言結果為負面的，例如，該細胞不能進行分裂。抗代謝物根據其干擾之物質而進行分類。可用於本發明之ADC中的抗代謝物之實例包括(但不限於)：葉酸拮抗劑(例如，甲胺喋呤)、嘧啶拮抗劑(例如，5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(Cytarabine)、卡培他濱(Capecitabine)及吉西他濱)、嘌呤拮抗劑(例如，6-巯基嘌呤及6-硫代鳥嘌呤)及腺苷脫胺酶抑制劑(例如，克拉屈濱(Cladribine)、氟達拉濱(Fludarabine)、奈拉濱(Nelarabine)及噴司他丁(Pentostatin))，如下文更詳細地描述。

a. 抗葉酸劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種抗葉酸劑。抗葉酸劑為結構上類似於葉酸的抗代謝物之子類。代表性實例包括(但不限於)：甲胺喋呤、4-胺基-葉酸(亦稱為胺基喋呤及4-胺基蝶酸)、洛美曲索(lometrexol) (LMTX)、培美曲塞(pemetrexed) (Alimpta, Eli Lilly and Company)及曲美沙特(trimetrexate) (Neutrexin, Ben Venue Laboratories, Inc.)。

b. 嘌呤拮抗劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種嘌呤拮抗劑。嘌呤類似物為結構上類似於稱為嘌呤之化合物群的抗代謝物之子類。嘌呤拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)：硫唑嘌呤(Azasan,Salix; Imuran,GlaxoSmithKline)、克拉屈濱(cladribine) (Leustatin [亦稱作2-CdA],Janssen Biotech,Inc.)、巯基嘌呤(Purinethol [亦稱作6-巯基乙醇],GlaxoSmithKline)、氟達拉濱(fludarabine) (Fludara,Genzyme Corporation)、噴司他丁(pentostatin) (Nipent, 亦稱作2'-脫氧柯福黴素(DCF))、6-硫代鳥嘌呤(Lanvis [亦稱作硫鳥嘌呤],GlaxoSmithKline)。

c. 嘧啶拮抗劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種嘧啶拮抗劑。嘧啶拮抗劑為結構上類似於稱為嘌呤之化合物群的抗代謝物之子類。嘧啶拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)：阿紫胞苷(azacitidine) (Vidaza,Celgene Corporation)、卡培他濱(capecitabine) (Xeloda,Roche Laboratories)、阿糖胞苷(亦稱為胞嘧啶阿拉伯糖苷及阿糖胞苷, Bedford Laboratories)、地西他濱(decitabine) (Dacogen,Eisai Pharmaceuticals)、5-氟尿嘧啶(Adrucil,Teva Pharmaceuticals;Efudex,Valeant Pharmaceuticals,Inc)、5-氟基-2'-脫氧尿苷5'-磷酸酯(FdUMP)、5-氟尿苷三磷酸酯及吉西他濱(Gemzar,Eli Lilly and Company)。

8. 含硼劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種含硼劑。含硼劑包含干擾細胞增殖的一類癌症治療性化合物。含硼劑之代表性實例包括但不限於硼非司(borophycin)及硼替佐米(bortezomib) (Velcade,Millenium

Pharmaceuticals)。

9. 抗癌劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種抗癌劑。抗癌藥物為幫助保護身體免受化學療法之特異性毒性影響的一類化合物。抗癌劑可與各種化學療法一起投予以便保護健康細胞免受化學療法藥物之毒性影響，同時允許藉由所投予的化學療法治療癌細胞。代表性抗癌劑包括(但不限於)：阿米斯丁(amifostine) (Ethyol, Medimmune, Inc.)，其用於減少與順鉑之累積劑量相關的腎毒性；右雷佐生(Totect, Apricus Pharma; Zinecard)，其用於治療由蒽環黴素(Totect)之投予所引起的外滲，及用於治療由抗腫瘤抗生素小紅莓(Zinecard)之投予所引起的心臟相關的併發症；及美司鈉(Mesnex, Bristol-Myers Squibb)，其用於在利用異環磷醯胺進行化學療法治療期間防止出血性膀胱炎。

10. 激素劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種激素劑。激素劑(包括合成激素)為干擾內分泌系統之內源性生成激素之產生或活性的化合物。在一些實施例中，此等化合物干擾細胞生長或產生細胞毒素效應。非限制性實例包括雄激素、雌激素、乙酸甲經孕酮(Provera, Pfizer, Inc.)及孕激素。

11. 抗激素劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種抗激素劑。「抗激素」劑為抑制某些內源性激素之產生及/或防止其功能的藥劑。在一個實施例中，抗激素劑干擾激素之活性，該激素選自包含以下之群：雄激素、雌激素、孕酮及促性腺激素釋放激素，藉此干擾各種癌細胞之生長。抗激素劑之代表性實例包括(但不限於)：胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑

(anastrozole) (Arimidex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、比卡魯胺(bicalutamide) (Casodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、乙酸環丙孕酮(Cyprostat, Bayer PLC)、地加瑞克(degarelix) (Firmagon, Ferring Pharmaceuticals)、依西美坦(exemestane) (Aromasin, Pfizer Inc.)、氟他胺(flutamide) (Drogenil, Schering-Plough Ltd)、氟維司群(fulvestrant) (Faslodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、戈舍瑞林(goserelin) (Zolodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、來曲唑(letrozole) (Femara, Novartis Pharmaceuticals Corporation)、亮丙瑞林(Prostap)、利普安(lupron)、乙酸甲脛孕酮(Provera, Pfizer Inc.)、乙酸甲地孕酮(Megace, Bristol-Myers Squibb Company)、他莫昔芬(tamoxifen) (Nolvadex, AstraZeneca Pharmaceuticals)及曲普瑞林(triptorelin) (Decapetyl, Ferring)。

12. 皮質類固醇

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種皮質類固醇。皮質類固醇可用於本發明之ADC中以減少發炎。皮質類固醇之實例包括(但不限於)糖皮質激素，例如潑尼松(prednisone) (Deltasone, Pharmacia & Upjohn Company, Pfizer, Inc.之分公司)。

13. 光敏性治療劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種光敏性治療劑。光敏性治療劑包括可經採用以在經治療細胞曝露於特定波長之電磁輻射時將其殺死的化合物。治療上相關化合物吸收穿透組織之波長的電磁輻射。在較佳實施例中，化合物以無毒形式投予，其在足夠活化時能夠產生對細胞或組織有毒的光化學效應。在其他較佳實施例中，此等化合物由癌組織保留並容

易自正常組織清除。非限制性實例包括各種色素原及染料。

14. 寡核苷酸

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種寡核苷酸。寡核苷酸係由藉由干擾遺傳信息之過程而起作用的短核酸鏈組成。在一些實施例中，用於ADC中的寡核苷酸為未經修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子，而在其他實施例中，此等治療性寡核苷酸為經化學方式修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子。在一個實施例中，用於ADC中的寡核苷酸相對較短(19個至25個核苷酸)並與存在於細胞中之核酸靶之總庫中的特有核酸序列雜交。重要的寡核苷酸技術中的一些包括反義寡核苷酸(包括RNA干擾(RNAi))、適體、CpG寡核苷酸及核酶。

a. 反義寡核苷酸

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種反義寡核苷酸。反義寡核苷酸經設計以經由Watson-Crick雜交結合至RNA。在一些實施例中，反義寡核苷酸與編碼B7-H3之區、域、部分或區段之核苷酸互補。在一些實施例中，反義寡核苷酸包含自約5個至約100個核苷酸、自約10個至約50個核苷酸、自約12個至約35個及自約18個至約25個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%同源於B7-H3基因之區、部分、域或區段。在一些實施例中，B7-H3基因之至少15個、20個、25個、30個、35個、40個、50個或100個連續的核苷酸上存在大量的序列同源性。在較佳實施例中，此等反義寡核苷酸之大小介於12個至25個核苷酸長度範圍內，其中大部分反義寡核苷酸為18個至21個核苷酸長度。一旦寡核苷酸結合至目標RNA，則存在可利用來抑制該RNA

之功能的多種機制(Crooke ST. (1999). *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, 30-42)。最佳表徵之反義機制導致內源性細胞核酸酶(諸如與RNA干擾機制相關的RNase H或核酸酶)裂解目標RNA。然而，藉由非催化機制(諸如剪接或轉譯之調節遏止)抑制靶基因之表現的寡核苷酸亦可為基因功能之強效及選擇性調節劑。

最近受到許多關注之另一種RNase相關之反義機制為RNAi (Fire等人 (1998). *Nature*, 391, 806-811.; Zamore PD. (2002). *Science*, 296, 1265-1269.)。RNA干擾(RNAi)為雙股RNA以序列特異性方式抑制基因表現之轉錄後過程。在一些實施例中，RNAi效應係經由引入相對較長的雙股RNA (dsRNA)來達成，而在較佳實施例中，此RNAi效應係藉由引入較短雙股RNA (例如，較小干擾性RNA (siRNA)及/或微小RNA (miRNA))來達成。在又一實施例中，RNAi亦可藉由引入產生與靶基因互補之dsRNA的質體來達成。在前述實施例中之每一者中，雙股RNA經設計以干擾細胞內的特定靶序列之基因表現。一般而言，該機制涉及將dsRNA轉化成將核糖核酸酶導入至同源mRNA靶的短RNA (概述， Ruvkun, *Science* 2294:797 (2001))，其隨後降解相應內源性mRNA，藉此引起基因表現之調節。值得注意地，已報道dsRNA具有抗增殖特性，其亦使得設想治療性應用成為可能(Aubel等人，*Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 88:906 (1991))。舉例而言，合成dsRNA已經展示抑制小鼠腫瘤生長(Levy等人，*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 62:357-361 (1969))，在白血病小鼠之治療中為活化的(Zeleznick等人，*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130:126-128 (1969))，且在小鼠皮膚中抑制經化學方式誘發之腫瘤生成(Gelboin等人，*Science* 167:205-207 (1970))。因此，在一較佳實施例中，本發明提供ADC中之

反義寡核苷酸之用途，其用於治療乳癌。在其他實施例中，本發明提供用於啟動反義寡核苷酸治療之組合物及方法，其中dsRNA以mRNA水準干擾B7-H3之靶細胞表現。如上文所使用之dsRNA係指天然產生之RNA、經部分純化之RNA、以重組方式生成之RNA、合成RNA以及不同於藉由包括非標準核苷酸、非核苷酸材料、核苷酸類似物(例如鎖核酸(LNA))、去氧核糖核苷酸及其任何組合天然產生之RNA的經更改RNA。本發明之RNA僅需為充分類似於其具有介導本文中所描述之基於反義寡核苷酸之調節的能力之天然RNA。

b. 適體

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種適體。適體為已基於其結合其他分子之能力自隨機庫選擇的核酸分子。如抗體，適體可結合具有非凡親和性及特異性之靶分子。在多個實施例中，適體採用允許其與靶蛋白相互作用之複雜的序列相關之三維形狀，產生類似於抗體抗原相互作用之緊密鍵合的複合物，藉此干擾該蛋白質之功能。適體緊密地且特異性地結合至其靶蛋白之特定能力突顯了其作為靶向分子療法之潛能。

c. CpG寡核苷酸

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種CpG寡核苷酸。已知細菌DNA及病毒DNA為人類先天性及特異免疫性兩者之強活化劑。此等免疫特性與細菌DNA中所發現之未甲基化的CpG二核苷酸基元相關聯。由於此等基元在人類中罕見之事實，人類免疫系統已進化出將此等基元識別為感染之早期指示並隨後啟動免疫反應的能力。因此，可採用含有此CpG基元之寡核苷酸以啟動抗腫瘤免疫反應。

d. 核酶

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種核酶。核酶為長度範圍介於約40個至155個核苷酸之催化性RNA分子。核酶識別並切割特異性RNA分子之能力使其成為療法之潛在候選物。代表性實例包括血管酶。

15. 放射性核素劑(放射性同位素)

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種放射性核素劑。放射性核素劑包含表徵為能夠進行放射性衰變之不穩定胞核之藥劑。成功的放射性核素治療之基礎取決於癌細胞之放射性核素之足夠濃度及長期保留。考慮之其他因素包括放射性核素半衰期、所發射粒子之能量及所發射粒子可行進之最大範圍。在較佳實施例中，治療劑為選自由以下組成之群的放射性核素： ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{47}Sc 、 ^{111}Ag 、 ^{67}Ga 、 ^{142}Pr 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{77}As 、 ^{89}Sr 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{169}Er 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 及 ^{211}Pb 。亦較佳的為大體上隨俄歇(Auger)發射粒子衰變之放射性核素。舉例而言，Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-189m及Ir-192。適用之 β 粒子發射核素之衰變能量較佳為Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-211、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213及Fm-255。適用之 α 粒子發射放射性核素之衰變能量較佳為2,000 keV至10,000 keV，更佳為3,000 keV至8,000 keV，且最佳為4,000 keV至7,000 keV。使用之其他可能放射性同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{75}Br 、 ^{198}Au 、 ^{224}Ac 、 ^{126}I 、 ^{133}I 、 ^{77}Br 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 ^{95}Ru 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{105}Ru 、 ^{107}Hg 、 ^{203}Hg 、 $^{121\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{122\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{125\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{165}Tm 、 ^{167}Tm 、 ^{168}Tm 、 ^{197}Pt 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{142}Pr 、

^{143}Pr 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{199}Au 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{201}Tl 、 ^{225}Ac 、 ^{76}Br 、 ^{169}Yb 及類似者。

16. 放射增敏劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種放射增敏劑。如本文中所用之術語「放射增敏劑」定義為分子，較佳地低分子量分子，以治療有效量投予動物以提高待放射增敏之細胞對電磁輻射之敏感度及/或促進藉由電磁輻射可治療之疾病的治療。放射增敏劑為使癌細胞對輻射療法更敏感之藥劑，而通常對正常細胞之效應小得多。因此，放射增敏劑可與放射性標記之抗體或ADC組合使用。當相較於僅藉由放射性標記之抗體或抗體片段治療時，放射增敏劑之添加可導致功效增強。放射增敏劑描述於D.M.Goldberg (編)，*Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies*，CRC出版(1995)中。放射增敏劑之實例包括吉西他濱、5-氟尿嘧啶、紫杉烷及順鉑。

放射增敏劑可藉由X射線之電磁輻射活化。X射線活化之放射增敏劑之代表性實例包括(但不限於)以下：甲硝噻唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲米索硝唑(desmethylmisonidazole)、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他噻唑(etanidazole)、尼莫唑(nimorazole)、絲裂黴素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、菸鹼鹽胺、5-溴去氧尿苷(BUdR)、5-碘去氧尿苷(IUdR)、溴去氧胞苷、氟去氧尿苷(FUdR)、羥基脲、順鉑及其治療有效類似物及衍生物。可替代地，可使用光動力學療法(PDT)活化放射增敏劑。光動力學放射增敏劑之代表性實例包括(但不限於)：血卟啉(hematoporphyrin)衍生物、光卟啉(Photofrin) (r)、苯并卟啉(benzoporphyrin)衍生物、NPe6、初卟啉錫(tin etioporphyrin) (SnET2)、

褐伯拜a (pheoborbide a)、細菌葉綠素a (bacteriochlorophyll a)、萘酞菁 (naphthalocyanine)、酞菁 (phthalocyanine)、酞菁鋅 (zinc phthalocyanine) 及其治療有效類似物及衍生物。

16. 拓樸異構酶抑制劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種拓樸異構酶抑制劑。拓樸異構酶抑制劑為經設計以干擾拓樸異構酶(拓樸異構酶I及拓樸異構酶II)之作用的化學治療劑，其為在正常細胞週期期間藉由催化DNA股線之磷酸二酯主鏈隨後斷裂及重新連接來控制DNA結構之變化的酶。DNA拓樸異構酶I抑制劑之代表性實例包括(但不限於):喜樹鹼(camptothecins)及其衍生物伊立替康(CPT-11, Camptosar, Pfizer, Inc.)及拓朴替康(Hycamtin, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)。DNA拓樸異構酶II抑制劑之代表性實例包括(但不限於):安吡啶(amsacrine)、道諾黴素、小紅莓、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)、玫瑰樹鹼(ellipticines)、表柔比星、依託泊苷、雷佐生及替尼泊甙。

17. 激酶抑制劑

本發明之抗-B7-H3抗體可結合至至少一種激酶抑制劑。藉由阻斷蛋白質激酶作用的能力，可抑制腫瘤生長。可用於本發明之ADC中的激酶抑制劑之實例包括(但不限於):阿西替尼(Axitinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、西地尼布(Cediranib)、達沙替尼(Dasatinib)、埃羅替尼、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、來他替尼(Lestaurtinib)、尼羅替尼、司馬沙尼、舒尼替尼、奧希替尼、考比替尼(Cobimetinib)、曲美替尼、達拉非尼、戴那西里(Dinaciclib)及凡德他尼(Vandetanib)。

18. 其他藥劑

可用於本發明之ADC中的其他藥劑之實例包括(但不限於):相思子毒素(例如相思子毒素A鏈)、 α 毒素、油桐蛋白質、毒傘毒素(amatoxin)、巴豆毒素、麻瘋樹毒蛋白、康乃馨蛋白質、白喉毒素(例如白喉毒素之白喉A鏈及非結合性活性片段)、去氧核糖核酸酶(Dnase)、介樂寧(gelonin)、有絲分裂素、莫迪素A鏈、苦瓜素抑制劑、新黴素、豹蛙酶、酚黴素、洋商陸蛋白質(PAPI、PAPII及PAP-S)、美洲商陸抗病毒蛋白質、假單胞菌內毒素、綠膿桿菌外毒素(例如(來自綠膿桿菌之)外毒素A鏈)、侷限麴菌素、蓖麻毒素A鏈、核糖核酸酶(Rnase)、肥皂草抑制劑、沙泊寧(saporin)、 α 帶麴菌素、金黃色葡萄球菌腸毒素A、破傷風毒素、順鉑、卡鉑、及奧沙利鉑(Eloxatin, Sanofi Aventis)、蛋白酶體抑制劑(例如PS-341 [硼替佐米或萬珂(Velcade)])、HDAC抑制劑(伏立諾他(vorinostat) (Zolinza, Merck & Company, Inc.))、貝林司他(belinostat)、恩替諾特(entinostat)、莫塞諾他及帕比諾他)、COX-2抑制劑、經取代脲、熱休克蛋白質抑制劑(例如格爾德黴素(Geldanamycin)及其大量類似物)、腎上腺皮質抑制劑及單端孢黴烯。(參見, 例如, WO 93/21232)。其他藥劑亦包括天冬醯胺酶(Espar, Lundbeck Inc.)、脛基尿素、左旋咪唑、米托坦(Lysodren, Bristol-Myers Squibb)及維甲酸(Renova, Valeant Pharmaceuticals Inc.)。

III.C. 抗-B7-H3 ADC：其他例示性連接子

除上文所提及之連接子以外，其他例示性連接子包括(但不限於)：6-順丁烯二醯亞胺基己醯基、順丁烯二醯亞胺基丙醯基(「MP」)、纈胺酸-瓜胺酸(「val-cit」或「vc」)、丙胺酸-苯丙胺酸(「ala-phe」)、p-胺基苯甲氧基羰基(「PAB」)、4-(2-吡啶基硫基)戊酸N-丁二醯亞胺酯(「SPP」)

及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1羧酸酯(「MCC」)。

在一個態樣中，抗-B7-H3抗體經由包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(「mc」)、纈胺酸瓜胺酸(val-cit或「vc」)及PABA (被稱作「mc-vc-PABA連接子」)之連接子結合至藥物(諸如奧瑞他汀，例如，MMAE)。順丁烯二醯亞胺基己醯基充當至抗-B7-H3抗體之連接子且不可裂解。Val-cit為二肽(其為連接子之胺基酸單元)且允許該連接子藉由蛋白酶，特定言之蛋白酶組織蛋白酶B裂解。因此，連接子之val-cit組分提供當暴露於細胞內環境時自ADC釋放奧瑞他汀之方法。在連接子內，P-胺基苯甲醇(PABA)充當間隔子且自我分解，允許MMAE之釋放。mc-vc-PABA-MMAE連接子之結構提供於圖3中。

如上文所描述，適合之連接子包括(例如)可裂解及不可裂解之連接子。連接子可為促進藥物之釋放的「可裂解連接子」。非限制性例示性可裂解連接子包括：酸不穩定連接子(例如，包含脲)、蛋白酶敏感性(例如，肽酶敏感性)連接子、光不穩定性連接子或含二硫化物之連接子(Chari等人，Cancer Research 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。可裂解連接子通常在細胞內條件下容易裂解。適合之可裂解連接子包括(例如)可由細胞內蛋白酶(諸如溶酶體蛋白酶或內體蛋白酶)裂解之肽連接子。在例示性實施例中，連接子可為二肽連接子，諸如纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)或苯丙胺酸-離胺酸(phe-lys)連接子。

連接子較佳以充分方式在細胞外穩定以達到治療有效。在轉運或遞送至細胞中之前，ADC較佳為穩定的且保持完整，亦即抗體保持結合至藥物部分。在靶細胞外部穩定之連接子一旦在細胞內部可以一定有效速率裂解。因此，有效連接子將：(i)維持抗體之特異性結合特性；(ii)允許藥

物部分之遞送(例如，細胞內遞送)；及(iii)維持藥物部分之治療效應(例如，細胞毒素效應)。

在一個實施例中，連接子在細胞內條件下可裂解，使得連接子之裂解充分釋放來自細胞內環境中之抗體之藥物以達到治療有效。在一些實施例中，可裂解連接子為pH敏感性的，亦即在某些pH值下對水解敏感。通常，pH敏感性連接子在酸性條件下可水解。舉例而言，可使用在溶酶體中可水解之酸不穩定連接子(例如，脘、半卡巴脘、硫半卡巴脘、順式烏頭醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮或類似者)。(參見，例如美國專利第5,122,368號；第5,824,805號；第5,622,929號；Dubowchik及Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123；Neville等人，1989, *Biol. Chem.* 264:14653-14661)。此類連接子在中性pH值條件(諸如血液中之pH值條件)下相對穩定，但在低於pH 5.5或5.0 (近似溶酶體之pH值)下不穩定。在某些實施例中，可水解連接子為硫醚連接子(諸如(例如)經由醯脘鍵連接至治療劑之硫醚(參見，例如美國專利第5,622,929號))。

在其他實施例中，連接子在還原條件下可裂解(例如，二硫化物連接子)。各種二硫化物連接子在此項技術中為已知的，包括(例如)可使用SATA (N-丁二醯亞胺基-5-乙醯基硫基乙酸酯)、SPDP (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯)、SPDB (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯)及SMPT (N-丁二醯亞胺基氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基-二硫基)甲苯)，SPDB及SMPT所形成之彼等。(參見，例如Thorpe等人，1987, *Cancer Res.* 47:5924-5931；Wawrzynczak等人，*Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer* (C. W. Vogel編，Oxford U.出版，1987)。亦參見美國專利第

4,880,935號。)

在一些實施例中，連接子為可藉由存在於細胞內環境(例如，溶酶體或核內體或胞膜窖內)中之裂解劑(例如，酶)裂解。連接子可為例如由細胞內肽酶或蛋白酶(包括(但不限於)溶酶體或核內體蛋白酶)裂解之肽基連接子。在一些實施例中，肽基連接子為至少兩個胺基酸長或至少三個胺基酸長。裂解劑可包括組織蛋白酶B及組織蛋白酶D以及纖維蛋白溶酶，已知其均水解二肽藥物衍生物，使得活性藥物在靶細胞內部之的釋放(參見，例如Dubowchik及Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123)。最典型的係可由B7-H3表現細胞中存在之酶裂解的肽基連接子。此類連接子之實例描述於(例如)美國專利第6,214,345號中，其以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。在一特定實施例中，可藉由細胞內蛋白酶裂解之肽基連接子為Val-Cit連接子或Phe-Lys連接子(參見例如美國專利第6,214,345號，其描述利用val-cit連接子合成小紅莓)。使用細胞內蛋白質水解釋放治療劑之一個優勢為該藥劑在結合時通常毒性降低且結合物之血清穩定性通常較高。

在其他實施例中，連接子為丙二酸酯連接子(Johnson等人，1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93)、順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基連接子(Lau等人，1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau等人，1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12)。

在又其他實施例中，連接子單元不可裂解且(例如)藉由抗體降解來釋放藥物。參見美國公開案第20050238649號，其以全文引用之方式併入本文中。包含不可裂解連接子之ADC可經設計使得ADC大體上保持在細胞外部且與靶細胞表面上之某些受體相互作用，使得ADC之鍵結啟動(或防

止)特定細胞信號傳導路徑。

在一些實施例中，連接子為大體上親水性連接子(例如，PEG4Mal及磺酸基-SPDB)。親水性連接子可用於減少藥物可經由MDR (多種抗藥性)或功能上相似之轉運體自抗性癌細胞泵出之程度。

在其他實施例中，在裂解時，連接子作用以直接地或間接地抑制細胞生長及/或細胞增殖。舉例而言，在一些實施例中，連接子在裂解時可充當嵌入劑，藉此抑制大分子生物合成(例如DNA複製、RNA轉錄及/或蛋白質合成)。

在其他實施例中，連接子經設計以有助於旁觀者經由連接子-藥物及/或僅該藥物擴散至相鄰細胞而殺死(相鄰細胞之殺死)。在其他實施例中，連接子促進細胞內化。

位阻二硫化物之存在可增加特定二硫鍵之穩定性，從而增強ADC之效能。因此，在一個實施例中，連接子包括位阻二硫化物鍵。位阻二硫化物係指存在於特定分子環境內之二硫鍵，其中該環境之特徵在於原子之特定空間配置或定向，通常在同一分子或化合物內，其防止或至少部分地抑制該二硫鍵之還原。因此，鄰近二硫鍵之龐大(或位阻)化學部分及/或龐大胺基酸側鏈之存在防止或至少部分地抑制二硫鍵發生將導致二硫鍵還原的可能的相互作用。

值得注意地，前述連接子類型不相互排斥。舉例而言，在一個實施例中，用於本文中所描述之抗-B7-H3 ADC中的連接子為促進細胞內化之不可裂解連接子。

在一些實施例中，連接子組分包含將抗體連接至另一連接子組分或藥物部分之「延伸子單元」。例示性延伸子單元描述於美國8,309,093中，

其以引用之方式併入本文中。在某些實施例中，延伸子單元經由抗-B7-H3抗體單元之硫原子與該延伸子單元之硫原子之間的二硫鍵連接至該抗-B7-H3抗體。此實施例之代表性延伸子單元描繪於美國8,309,093中，其以引用之方式併入本文中。在又其他實施例中，延伸子含有可與抗體之一級或二級胺基形成鍵的反應性位點。此等反應性位點之實例包括(但不限於)活化酯，諸如丁二醯亞胺酯、4硝苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酸氯化物、磺醯基氯化物、異氰酸酯及異硫氰酸酯。此實施例之代表性延伸子單元描繪於美國8,309,093中，其以引用之方式併入本文中。

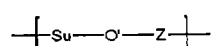
在一些實施例中，延伸子含有對可存在於抗體上之經修飾碳水化合物(—CHO)群具有反應性之反應性位點。舉例而言，可使用諸如過碘酸鈉之試劑適度氧化碳水化合物且經氧化碳水化合物之所得(—CHO)單元可與含有官能基(諸如醯肼、肟、一級或二級胺、肼、硫半卡巴肼、肼羧酸酯及芳基醯肼(諸如由Kaneko等人，1991, *Bioconjugate Chem.* 2:133-41所描述之彼等))之延伸子縮合。此實施例之代表性延伸子單元描繪於美國8,309,093中，其以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，連接子組分包含「胺基酸單元」。在一些此類實施例中，胺基酸單元允許連接子藉由蛋白酶裂解，藉此促進藥物在免疫結合物暴露於諸如溶酶體酶之細胞內蛋白酶時自該免疫結合物釋放(Doronina等人(2003) *Nat. Biotechnol.* 21:778-784)。例示性胺基酸單元包括(但不限於)二肽、三肽、四肽及五肽。例示性二肽包括(但不限於)纈胺酸-瓜胺酸(vc或val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(af或ala-phe)、苯丙胺酸-離胺酸(fk或phe-lys)、苯丙胺酸-高離胺酸(phe-homolys)及N-甲基-纈胺酸-瓜胺酸(Me-val-cit)。例示性三肽包括(但不限於)甘胺酸-纈胺酸-瓜胺酸(gly-val-

cit)及甘胺酸-甘胺酸-甘胺酸(gly-gly-gly)。胺基酸單元可包含天然存在之胺基酸殘基及/或次要胺基酸及/或非天然存在之胺基酸類似物，諸如瓜胺酸。胺基酸單元可經設計且最佳化用於由特定酶(例如腫瘤相關蛋白酶、組織蛋白酶B、組織蛋白酶C及組織蛋白酶D或纖維蛋白溶酶蛋白酶)進行酶促裂解。

在一個實施例中，胺基酸單元為纈胺酸-瓜胺酸(vc或val-cit)。在另一態樣中，胺基酸單元為苯丙胺酸-離胺酸(亦即fk)。在胺基酸單元之又一態樣中，胺基酸單元為N-甲基纈胺酸-瓜胺酸。在又一態樣中，胺基酸單元為5-胺基戊酸、高苯丙胺酸離胺酸、四異喹啉羧酸酯離胺酸、環己基丙胺酸離胺酸、異哌啶酸離胺酸、β丙胺酸離胺酸、甘胺酸絲胺酸纈胺酸麩醯胺酸及異哌啶酸。

可替代地，在一些實施例中，胺基酸單元由葡萄糖苷酸單元替換，若延伸子及間隔子單元存在，則該葡萄糖苷酸單元將該延伸子單元連接至該間隔子單元；若間隔子單元不存在，則該葡萄糖苷酸單元將延伸子單元連接至藥物部分；及若延伸子及間隔子單元均不存在，則該葡萄糖苷酸單元將連接單元連接至藥物。葡萄糖苷酸單元包括可藉由β-葡萄糖苷酸酶裂解之位點(亦參見美國2012/0107332，其以引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元包含經由醚苷鍵(—O'—)連接至如下式所描繪之自我分解型基(Z)的糖部分(Su) (亦參見美國2012/0107332，其以引用之方式併入本文中)。



醚苷鍵(—O'—)通常為β-葡萄糖苷酸酶-裂解位點，諸如可藉由人類溶酶體β-葡萄糖苷酸酶裂解之鍵。在葡萄糖苷酸單元之上下文中，術語

「自我分解型基」係指能夠將兩個或三個間隔的化學部分(亦即，糖部分(經由糖苷鍵)、藥物部分(直接地或間接地經由間隔子單元)及在一些實施例中連接子(直接地或間接地經由延伸子單元))共價連接在一起成為穩定分子的雙功能性或三功能性化學部分。若自我分解型基至糖部分之鍵裂解，則該自我分解型基將自發地與第一化學部分(例如，間隔子或藥物單元)分離。

在一些實施例中，糖部分(Su)為諸如呋喃糖之環狀己糖或諸如呋喃糖之環狀戊糖。在一些實施例中，呋喃糖為葡萄糖苷酸或己糖。糖部分通常呈 β -D構形。在特定實施例中，呋喃糖為 β -D-葡萄糖苷酸部分(亦即，經由可藉由 β -葡萄糖苷酸酶裂解之糖苷鍵連接至自我分解型基—Z—的 β -D-葡萄糖醛酸)。在一些實施例中，糖部分未經取代(例如，為天然存在之環狀己糖或環狀戊糖)。在其他實施例中，糖部分可為經取代 β -D-葡萄糖苷酸(亦即，經由一或多個基團(如氫基、羥基、鹵素、硫、氮或低級烷基)取代之葡萄糖醛酸)。在一些實施例中，葡萄糖苷酸單元具有如以引用之方式併入本文中之美國2012/0107332中所描述之式子中的一者。

在一些實施例中，連接子包含間隔子單元(—Y—)，當胺基酸單元存在時，間隔子單元(若存在)將胺基酸單元(或葡萄糖苷酸單元，亦參見美國2012/0107332，其以引用之方式併入本文中)連接至藥物部分。可替代地，當胺基酸單元不存在時，間隔子單元將延伸子單元連接至藥物部分。當胺基酸單元及延伸子單元兩者均不存在時，間隔子單元亦可將藥物單元連接至抗體單元。

間隔子單元具有兩種通用類型：非自我分解型或自我分解型。非自我分解型間隔子單元為一種間隔子單元，其中該間隔子單元之部分或全部

在胺基酸單元(或葡萄糖苷酸單元)自抗體-藥物結合物裂解(尤其酶促)之後保持鍵結至藥物部分。非自我分解型間隔子單元之實例包括但不限於(甘胺酸-甘胺酸)間隔子單元及甘胺酸間隔子單元(參見美國8,309,093，其以引用之方式併入本文中)。自我分解型間隔子之其他實例包括(但不限於)電子學上類似於PAB基之芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(Hay等人，1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)及鄰胺基苯甲基乙醛或對胺基苯甲基乙醛。可使用在醯胺鍵水解時經歷環化之間隔子，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁酸醯胺(Rodrigues等人，1995, *Chemistry Biology* 2:223)、適當經取代之雙環[2.2.1]及雙環[2.2.2]環系統(Storm等人，1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)及2-胺基苯基丙酸醯胺(Amsberry等人，1990, *J. Org. Chem.* 55:5867)。在甘胺酸之 α 位置處經取代之含胺藥物之消除(Kingsbury等人，1984, *J. Med. Chem.* 27:1447)亦為自我分解型間隔子之實例。

自我分解型間隔子之其他實例包括(但不限於)電子學上類似於PAB基之芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(參見例如Hay等人，1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)及鄰胺基苯甲基乙醛或對胺基苯甲基乙醛。可使用在醯胺鍵水解時經歷環化之間隔子，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁酸醯胺(參見例如Rodrigues等人，1995, *Chemistry Biology* 2:223)、適當經取代之雙環[2.2.1]及雙環[2.2.2]環系統(參見例如Storm等人，1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)及2-胺基苯基丙酸醯胺(參見例如Amsberry等人，1990, *J. Org. Chem.* 55:5867)。在甘胺酸之 α 位置處經取代之含胺藥物之消除(參見例如Kingsbury等人，1984, *J. Med. Chem.* 27:1447)亦為自我分解型間隔子之實例。

其他適合間隔子單元揭示於已公開之美國專利申請案第2005-0238649號中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

另一種用於產生ADC之方法涉及使用將抗-B7-H3抗體連接至藥物部分之異型雙功能交聯劑。可使用之交聯劑之實例包括：N-丁二醯亞胺基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸酯或高度水可溶類似物4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸N-磺基丁二醯亞胺酯、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-丁二醯亞胺基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SNPB)及N-磺基丁二醯亞胺基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SSNPB)、N-丁二醯亞胺基-4-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SMNP)、N-丁二醯亞胺基-4-(5-N,N-二甲基甲醯胺基-2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SCPB)或4-(5-N,N-二甲基甲醯胺基-2-吡啶基二硫基)丁酸N-磺基丁二醯亞胺酯(SSCPB)。本發明之抗體可藉由交聯劑4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸N-丁二醯亞胺酯、4-(5-硝基-2-吡啶基二硫基)-戊酸N-磺基丁二醯亞胺酯、SPDB、SNPB、SSNPB、SMNP、SCPB或SSCPB修飾，接著可與含有硫醇部分之少量過量的特定藥物反應以得到ADC之極佳產率。較佳地，交聯劑為如美國專利第6,913,748號中所描繪之式子之化合物，該專利以引用之方式併入本文中。

在一個實施例中，帶電連接子(亦稱作過程帶電連接子)用於將抗-B7-H3抗體結合至藥物以形成ADC。帶電連接子包括在細胞過程之後變為帶電之連接子。細胞過程之後，帶電基在特定ADC之連接子中或藥物上之存在提供若干優勢，諸如(i) ADC之更大水溶性，(ii)在水溶液中以較高濃度操作之能力，(iii)每一抗體連接更大數目之藥物分子之能力，潛在地導致較高效能，(iv)帶電結合物物種待保留在靶細胞內部之潛能，導致較高

效能，及(v)多重耐藥性細胞之經改良敏感度，該多重耐藥性細胞將不能自細胞輸出帶電藥物物種。一些適合之帶電或處理帶電交聯劑及其合成之實例展示於美國專利第8,236,319號之圖1至圖10中，且該專利以引用之方式併入本文中。較佳地，帶電或處理帶電交聯劑為含有顯著增強ADC (尤其具有2種至20種結合藥物之ADC)之可溶性之磺酸酯、膦酸酯、羧基或四級胺取代基之彼等者。由含有處理帶電部分之連接子製備之結合物將在該結合物在細胞中代謝之後產生一或多個帶電部分。

可與組合物及方法使用之連接子之額外實例包括纈胺酸-瓜胺酸、順丁烯二醯亞胺基己醯基、胺基苯甲酸、對胺基苯甲基胺甲醯基(PAB)、溶酶體酶-可裂解連接子、順丁烯二醯亞胺基己醯基-聚乙二醇(MC(PEG)6-OH)、N-甲基-纈胺酸瓜胺酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸N-丁二醯亞胺酯(SMCC)、4-(2-吡啶基二硫基)丁酸N-丁二醯亞胺酯(SPDB)及4-(2-吡啶基硫基)戊酸N-丁二醯亞胺酯(SPP) (亦參見US 2011/0076232)。用於本發明中之另一連接子包括提供含抗生素蛋白生物素ADC之抗生素蛋白生物素鍵(亦參見美國專利第4,676,980號，PCT公開案 第WO1992/022332A2號、第WO1994/016729A1號、第WO1995/015770A1號、第WO1997/031655A2號、第WO1998/035704A1號、第WO1999/019500A1號、第WO2001/09785A2號、第WO2001/090198A1號、第WO2003/093793A2號、第WO2004/050016A2號、第WO2005/081898A2號、第WO2006/083562A2號、第WO2006/089668A1號、第WO2007/150020A1號、第WO2008/135237A1號、第WO2010/111198A1號、第WO2011/057216A1號、第WO2011/058321A1號、第WO2012/027494A1號及EP77671B1)，其中一

些此類連接子對生物素酶裂解具有抗性。可用於本發明中之額外連接子包括提供含cohesion-dockerin ADC之cohesin/dockerin對(參見PCT公開案第WO2008/097866A2號、第WO2008/097870A2號、第WO2008/103947A2號及第WO2008/103953A2號)。

用於本發明中之額外連接子可含有非肽聚合物(實例包括(但不限於)聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙烯多元醇、聚乙烯醇、多糖、聚葡萄糖、聚乙烯乙醚、PLA(聚(乳酸))、PLGA(聚(乳酸-乙醇酸))及其組合，其中較佳聚合物為聚乙二醇)(亦參見PCT公開案第WO2011/000370號)。額外連接子亦描述於WO 2004-010957、美國公開案第20060074008號、美國公開案第20050238649號及美國公開案第20060024317號中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

關於包含類美登素之ADC，類美登素上之許多位置可充當以化學方式連接該連接部分之位置。在一個實施例中，包含含有反應性化學基團之連接部分的類美登素為美登醇之C-3酯及其類似物，其中該連接部分含有二硫鍵且該化學反應性基團包含N-丁二醯亞胺基或N-磺基丁二醯亞胺基酯。舉例而言，具有羥基之C-3位置、經羥甲基修飾之C-14位置、經羥基修飾之C-15位置及具有羥基之C-20位置全部適用。連接部分最佳連接至美登醇之C-3位置。

藥物經由連接子至抗體之結合可藉由此項技術中已知的任何技術實現。多種不同反應可用於將藥物及連接子共價連接至抗體。此可藉由抗體之胺基酸殘基之反應來實現，其包括離胺酸之胺基、麩胺酸及天冬胺酸之游離羧酸基、半胱胺酸之硫氫基及芳族胺基酸之各部分。共價連接之最常用的非特異性方法中之一者為將化合物之羧基(或胺基)連接至抗體之胺基

(或羧基)之碳化二亞胺反應。此外，諸如二醛或亞胺基酯之雙功能劑已經用於將化合物之胺基連接至抗體之胺基。希夫鹼(Schiff base)反應亦可用於將藥物連接至抗體。此方法涉及過碘酸鹽氧化含有二醇或羥基之藥物，由此形成隨後與結合劑反應之醛。經由利用抗體之胺基形成希夫鹼而發生連接。異硫氰酸酯亦可作為將藥物共價連接至抗體之偶合劑。其他技術為熟習此項技術者已知的且在本發明之範疇內。

在某些實施例中，中間物(其為連接子之前驅體)在適當的條件下與藥物反應。在某些實施例中，使用藥物或中間物上之反應性基團。藥物與中間物之間的反應之產物或經衍生藥物隨後在適當條件下與抗-B7-H3抗體反應。例示性連接子、延伸子單元、胺基酸單元、自我分解型間隔子單元之合成及結構描述於美國專利申請公開案第20030083263號、第20050238649號及第20050009751號中，該等公開案中之每一者以引用之方式併入本文中。

ADC之穩定性可藉由諸如質譜、HPLC及分離/分析技術LC/MS之標準分析技術來量測。

IV. 抗-B7-H3 ADC之純化

ADC之純化可以收集到具有某些DAR之ADC的方式達成。舉例而言，HIC樹脂可用於將高載藥量ADC與具有最佳藥物與抗體比率(DAR)(例如具有4或更小之DAR)的ADC分離。在一個實施例中，將疏水性樹脂添加至ADC混合物中以使非所要ADC (亦即較高載藥量ADC)結合該樹脂且可自該混合物選擇性移除。在某些實施例中，ADC之分離可藉由使ADC混合物(例如,包含4或更小載藥量物種之ADC及6或更大載藥量物種之ADC)與疏水性樹脂接觸來達成，其中樹脂量足以允許結合欲自ADC

混合物移除之載藥量物種。將樹脂及ADC混合物混合在一起，以使得欲移除之ADC物種(例如6或更大載藥量物種)結合至樹脂且可與ADC混合物中之另一ADC物種分離。用於該方法中之樹脂量係基於待移除物種與樹脂之間的重量比，其中所用樹脂量不允許所要之載藥量物種之大量結合。因此，可使用方法將平均DAR減小至小於4。另外，本文中所描述之純化方法可用於分離具有任何所要載藥量物種範圍之ADC，例如，4或更小之載藥量物種、3或更小之載藥量物種、2或更小之載藥量物種、1或更小之載藥量物種。

某些物種分子基於物種與疏水性樹脂之間的疏水相互作用而結合至表面。在一個實施例中，本發明之方法係指依賴於疏水性樹脂及ADC混合物之互混的純化過程，其中添加至該混合物之樹脂量決定將結合之物種(例如，具有6或更大之DAR的ADC)。在自表現系統(例如，哺乳動物表現系統)產生並純化抗體之後，該抗體經還原並經由結合反應與藥物偶合。所得ADC混合物通常含有具有DAR範圍(例如1至8)之ADC。在一個實施例中，ADC混合物包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種。根據本發明之方法，ADC混合物可使用諸如(但不限於)分批法之過程進行純化，以使得選擇具有4或更小載藥量物種之ADC並將其與具有更大載藥量之ADC(例如，具有6或更大載藥量物種之ADC)分離。值得注意地，本文中所描述之純化方法可用於分離具有任何所要範圍之DAR(例如4或更小DAR、3或更小DAR抑或2或更小DAR)之ADC。

因此，在一個實施例中，可使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結

合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體。在一獨立實施例中，本發明之方法包含使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體，其中該疏水性樹脂重量為ADC混合物中之6或更大之載藥量物種之重量的3倍至12倍。

本文中所描述之ADC分離方法可使用分批純化方法進行。分批純化過程通常包括將ADC混合物添加至容器中之疏水性樹脂中，混合，且隨後將樹脂自清液層分離。舉例而言，在分批純化之情形中，疏水性樹脂可在所要平衡緩衝液中製備或可平衡至所要平衡緩衝液。由此可獲得疏水性樹脂之研磨漿。ADC混合物接著可與研磨漿接觸以吸附欲藉由疏水性樹脂分離之特異性ADC物種。包含並不結合至疏水性樹脂物質之所要ADC的溶液接著可(例如)藉由過濾或藉由使研磨漿沈澱並移除清液層而自該研磨漿分離。所得研磨漿可進行一或多個洗滌步驟。為了溶離經結合ADC，可以降低鹽濃度。在一個實施例中，用於本發明中之過程包括不超過50 g之疏水性樹脂。

因此，分批方法可用於使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該

ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體。在一獨立實施例中，分批方法用於使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體，其中該疏水性樹脂重量為ADC混合物中之6或更大之載藥量物種之重量的3倍至12倍。

可替代地，在一獨立實施例中，可使用循環過程進行純化，藉此將樹脂封裝在容器中且使ADC混合物通過疏水性樹脂床直至已移除待分離之特異性ADC物種為止。接著自容器泵出清液層(含有所要ADC物種)且樹脂床可進行洗滌步驟。

循環過程可用於使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體。在一獨立實施例中，循環過程用於使包含4或更小之載藥量物種及6或更大

之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸以形成樹脂混合物，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合；以及自該ADC混合物移除疏水性樹脂，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體，其中該疏水性樹脂重量為ADC混合物中之6或更大之載藥量物種之重量的3倍至12倍。

可替代地，流通過程(flow through process)可用於純化ADC混合物以獲得包含具有某一所要DAR之大部分ADC的組合物。在流通過程中，將樹脂填封裝在容器(例如管柱)中，且使ADC混合物通過經封裝樹脂，以使得所要ADC物種大體上不結合至該樹脂並流動通過該樹脂，而非所要ADC物種結合至該樹脂。流通過程可以單程模式(其中所關注ADC物種係藉由單程通過該容器中之樹脂而獲得)或以多程模式(其中所關注ADC物種係藉由多程通過該容器中之樹脂而獲得)進行。執行流通過程使得所選擇之樹脂重量結合至非所要ADC群，而所要ADC (例如，DAR 2至4)流過該樹脂且在一或多次通過之後收集於流通物中。

流通過程可用於使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合，其中4或更小之載藥量物種通過樹脂且隨後在一或多次通過之後被收集，由此獲得包含所要ADC (例如DAR 2至4)之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更高之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至Bcl-xL抑制劑之抗體。在一獨立實施例中，流通過程用於藉由

使ADC混合物通過樹脂來使包含4或更小之載藥量物種及6或更大之載藥量物種的ADC混合物與疏水性樹脂接觸，其中與該ADC混合物接觸之疏水性樹脂的量足以允許6或更大之載藥量物種結合至樹脂，但不允許4或更小之載藥量物種之大量結合，其中4或更小之載藥量物種通過樹脂且隨後被收集，由此獲得包含ADC之組合物，其中該組合物包含小於15%的6或更大之載藥量物種，且其中該ADC包含結合至藥物(例如，Bcl-xL抑制劑)之抗體，其中疏水性樹脂重量為ADC混合物中之6或更大之載藥量物種之重量的3倍至12倍。

在流通過程之後，可用一或多種洗滌液洗滌樹脂之後以便進一步回收具有所要DAR範圍之ADC (見於洗滌過濾物中)。舉例而言，可使用具有遞減導電率之複數種洗滌液進一步回收具有所關注DAR之ADC。自樹脂之洗滌獲得之溶離物質隨後可與自流過過程得到之過濾物混合以提高具有所關注DAR之ADC的回收率。

前述分批、循環及流通過程純化方法均基於使用疏水性樹脂分離ADC之高低載藥量物種與低載藥量物種。疏水性樹脂包含與ADC之疏水特性相互作用之疏水性基團。ADC上之疏水性基團與疏水性樹脂內之疏水性基團相互作用。蛋白質疏水性越強，則其將與疏水性樹脂相互作用。

疏水性樹脂正常包含疏水性配位基(例如，烷基或芳基)偶合之鹼性基質(例如，交聯瓊脂糖或合成共聚物物質)。許多疏水性樹脂係可購得的。實例包括(但不限於)具有低或高取代之Phenyl Sepharose™ 6 Fast Flow(Pharmacia LKB Biotechnology, AB, Sweden); Phenyl Sepharose™ High Performance (Pharmacia LKB Biotechnology, AB, Sweden); Octyl Sepharose™ High Performance (Pharmacia LKB Biotechnology, AB,

Sweden)；Fractogel™ EMD Propyl或Fractogel™ EMD Phenyl管柱(E. Merck, Germany)；Macro-Prep™ Methyl或Macro-Prep™ t-Butyl Supports (Bio-Rad, California)；WP HI-Propyl (C₃)™ (J. T. Baker, New Jersey)；及Toyopearl™ 乙醚、己基、苯基或丁基(TosoHaas, PA)。在一個實施例中，疏水性樹脂為丁基疏水性樹脂。在另一實施例中，疏水性樹脂為苯基疏水性樹脂。在另一實施例中，疏水性樹脂為己基疏水性樹脂、辛基疏水性樹脂或癸基疏水性樹脂。在一個實施例中，疏水性樹脂為具有正丁基配位基之甲基丙烯酸聚合物(例如TOYOPEARL®Butyl-600M)。

用於純化ADC混合物以獲得具有所要DAR之組合物的其他方法描述於美國申請案第14/210,602號(美國專利申請公開案第US 2014/0286968號)中，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

在本發明之某些實施例中，具有DAR2之本文中所描述之ADC係自具有更高或更低DAR之ADC純化。此類經純化DAR2 ADC在本文中被稱為「E2」。用於獲得具有E2抗-B7-H3 ADC之組合物的純化方法。在本發明之一個實施例中，提供一種包含ADC混合物之組合物，其中至少75%之ADC為具有DAR2之抗-B7H3 ADC (如本文中所描述之彼等)。在另一實施例中，本發明提供一種包含ADC混合物之組合物，其中至少80%之ADC為具有DAR2之抗-B7H3 ADC (如本文所描述之彼等)。在另一實施例中，本發明提供一種包含ADC混合物之組合物，其中至少85%之ADC為具有DAR2之抗-B7H3 ADC (如本文中所描述之彼等)。在另一實施例中，本發明提供一種包含ADC混合物之組合物，其中至少90%之ADC為具有DAR2之抗-B7H3 ADC (如本文所描述之彼等)。

V. 抗-B7-H3抗體及抗-B7-H3 ADC之用途

本發明之抗體及ADC較佳能夠活體內及活體外中和人類B7-H3活性。因此，本發明之此類抗體及ADC可用於抑制(例如)含有hB7-H3之細胞培養物中、具有與本發明之抗體交叉反應之B7-H3的人體內或其他哺乳動物體內的hB7-H3活性。在一個實施例中，本發明提供一種用於抑制hB7-H3活性之方法，其包含使hB7-H3與本發明之抗體或ADC接觸以使得hB7-H3活性受到抑制。舉例而言，在含有或疑似含有hB7-H3之細胞培養物中，可將本發明之抗體或抗體部分添加至培養基中以抑制培養物中之hB7-H3活性。

在另一實施例中，本發明提供一種用於降低個體、有利地自患有B7-H3活性有害之疾病或病症的個體內之hB7-H3活性的方法。本發明提供用於降低患有此種疾病或病症之個體內之B7-H3活性之方法，該方法包含向個體投予本發明之抗體或ADC以使得個體中之B7-H3活性降低。較佳地，B7-H3為人類B7-H3，且個體為人類個體。可替代地，個體可為表現B7-H3之哺乳動物，本發明之抗體能夠結合至該B7-H3。再者，個體可為已引入B7-H3 (例如，藉由投予B7-H3或藉由表現B7-H3轉殖基因)之哺乳動物。本發明之抗體或ADC可出於治療性目的而投予人類個體。此外，本發明之抗體或ADC可投予表現抗體能夠結合之B7-H3的非人類哺乳動物以達成獸醫學目的或作為人類疾病之動物模型。就後者而言，此類動物模型可適用於評估本發明之抗體的治療功效(例如，測試劑量及投予時程)。

如本文中所使用，術語「B7-H3表現有害之病症」意欲包括疾病及其他病症，其中患有該病症之個體中的B7-H3之存在已展示為經表現，或已展示會或疑似會引起該病症之病理生理學或促成該病症之因素。舉例而言，本發明之ADC可用於表現B7-H3之靶腫瘤細胞。可經本發明之ADC

(例如，包含huAb13v1之ADC)治療之病症的非限制性實例包括(但不限於)各種癌症，包括(但不限於)小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、卵巢癌、肺癌、神經膠質瘤、前列腺癌、胰臟癌、結腸癌、頭頸癌、白血病(例如，急性骨髓白血病(AML))、淋巴瘤(例如，非霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma ; NHL))及腎癌。可使用本文中所揭示之組合物及方法治療的癌症之其他實例包括鱗狀細胞癌(例如，肺鱗狀細胞癌或頭頸鱗狀細胞癌)、三陰性乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌及間皮瘤。在一個實施例中，使用本文中所揭示之抗體或ADC治療過表現B7-H3或呈B7-H3陽性之實體腫瘤，例如抑制實體腫瘤之生長或減小其大小。在一個實施例中，本發明係針對治療與B7-H3表現相關聯之鱗狀肺癌。在另一實施例中，使用本文中所揭示之抗體及ADC治療三陰性乳癌(TNBC)。本文中所描述之疾病及病症可藉由本發明之抗-B7-H3抗體或ADC，以及包含此類抗-B7-H3抗體或ADC之醫藥組合物治療。

在某些實施例中，癌症之特徵可為具有EGFR過表現。在一個實施例中，本發明之ADC可用於治療與活化EGFR突變相關聯之癌症。此類突變之實例包括(但不限於)：外顯子19缺失突變、外顯子21中之單點取代突變L858R、T790M點突變及其組合。

在某些實施例中，向需要其之個體投予本文中所揭示之抗體或ADC以便治療可能展現高水準之B7-H3的晚期實體腫瘤類型。此類腫瘤之實例包括(但不限於)：小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌、頭頸鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、三陰性乳癌、結腸直腸癌及多形性膠質母細胞瘤。

在某些實施例中，本發明包括一種用於抑制或減少患有實體腫瘤之個體內之實體腫瘤生長的方法，該方法包含向患有實體腫瘤之個體投予本

文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC，以使得抑制或減少該實體腫瘤生長。在某些實施例中，該實體腫瘤為非小細胞肺癌或神經膠母細胞瘤。在其他實施例中，實體腫瘤為表現B7-H3之實體腫瘤。在其他實施例中，實體腫瘤為過表現B7-H3之實體腫瘤。在某些實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC經單獨或與額外藥劑(例如輻射及/或替莫唑胺)組合投予至患有多形性膠質母細胞瘤之個體。

在某些實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3 ADC經單獨或與額外藥劑(例如ABT-199 (維托拉斯(venetoclax)))組合投予至患有小細胞肺癌之個體。

在某些實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3 ADC經單獨或與額外藥劑(例如紫杉烷)組合投予至患有非小細胞肺癌之個體。在某些實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC經單獨或與額外藥劑(例如紫杉烷)組合投予至患有乳癌之個體。在某些實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC經單獨或與額外藥劑(例如紫杉烷)組合投予至患有卵巢癌之個體。

包括於本發明中之其他組合療法為與選自由以下組成之群的藥劑一起投予抗-B7-H3 ADC：抗-PD1抗體(例如派姆單抗(pembrolizumab))、抗-PD-L1抗體(例如，阿特珠單抗(atezolizumab))、抗-CTLA-4抗體(例如伊派利單抗(ipilimumab))、MEK抑制劑(例如曲美替尼)、ERK抑制劑、BRAF抑制劑(例如達拉非尼)、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、索拉非尼、CDK9抑制劑(例如戴那西里(dinaciclib))、MCL-1抑制劑、替莫唑胺、Bcl-xL抑制劑、Bcl-2抑制劑(例如維托拉斯(venetoclax))、依魯替尼(ibrutinib)、mTOR抑制劑(例如依維莫司(everolimus))、PI3K抑制劑(例

如布帕昔布(buparlisib)、杜維力絲(duvelisib)、艾德昔布(idelalisib)、AKT抑制劑、HER2抑制劑(例如拉帕替尼(lapatinib))、紫杉烷(例如，多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇、蛋白結合型太平洋紫杉醇)、維托拉斯、包含奧瑞他汀之ADC、包含PBD之ADC (例如瑞非替株單抗特斯(rovalpituzumab tesirine))、包含類美登素之ADC (例如TDM1)、TRAIL促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))及菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶(NAMPT)抑制劑。

組合療法包括在投予包括上文所描述之彼等的額外治療劑之前、同時或之後投予本發明之ADC。

在某些實施例中，本發明包括一種用於抑制或減少患有經鑑別為表現B7-H3或過表現B7-H3之腫瘤的實體腫瘤之個體內之實體腫瘤生長之方法，該方法包含向患有該實體腫瘤之個體投予本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC，以使得抑制或減少實體腫瘤生長。用於鑑別表現B7-H3之腫瘤(例如過表現B7-H3之腫瘤)的方法為此項技術中已知的，且包括FDA批准之測試及驗證分析法。舉例而言，B7-H3分析法為用於鑑別常規固定用於組織學評估之正常組織及贅生性組織中之B7-H3表現的定性免疫組織化學(IHC)套組系統。此外，基於PCR之分析法亦可用於鑑別過表現B7-H3之腫瘤。隨後，可例如藉由凝膠電泳，使用此項技術中已知用於測定PCR產物大小之標準方法來分析擴增之PCR產物。此類測試可用於鑑別可藉由本文中所描述之方法及組合物治療之腫瘤。

可根據本發明使用此項技術中可用之基因療法之任何方法。關於基因療法之方法的一般綜述，參見Goldspiel等人，1993, *Clinical Pharmacy* 12:488-505；Wu及Wu，1991, *Biotherapy* 3:87-95；

Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596 ; Mulligan, *Science* 260:926-932 (1993) ; 及Morgan及Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217 ; May, 1993, *TIBTECH* 11(5):155-215。可使用之重組DNA技術領域中通常已知之方法描述於Ausubel等人(編), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993) ; 及Kriegler, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY (1990)中。基因療法之各種方法的詳細說明提供於US20050042664 A1中, 其以引用之方式併入本文中。

在另一態樣中, 本申請案之特徵在於一種治療(例如治癒、抑制、改善、延遲或預防B7-H3相關病症之發作, 或預防其再現或復發)或預防個體內之B7-H3相關病症的方法。該方法包括: 向個體投予足以治療或預防B7-H3相關病症之量的B7-H3結合劑, 例如, 如本文中所描述之抗-B7-H3抗體或其片段。B7-H3拮抗劑(例如, 抗-B7-H3抗體或其片段)可單獨或與如本文中所描述之其他治療性模式組合投予至個體。

本發明之抗體或ADC、或其抗原結合部分可單獨或以組合形式使用以治療此類疾病。應理解, 本發明之抗體或其抗原結合部分可單獨或與額外藥劑(例如, 治療劑)組合使用, 該額外藥劑出於其預期目的而由熟練的技術人員選擇。舉例而言, 額外藥劑可為此項技術中公認為適用於治療待藉由本發明之抗體治療之疾病或病況的治療劑。額外藥劑亦可為賦予治療組合物有益屬性之藥劑, 例如影響組合物黏度之藥劑。

應進一步理解, 將包括在本發明內之組合為適用於其預定目的之彼等組合。以下闡述之藥劑係出於說明性目的且不欲為限制性的。作為本發明之一部分的組合可為本發明之抗體及至少一種選自以下清單之其他藥

劑。若組合使得所形成之組合物可進行其預期功能，則該組合亦可包括超過一種額外藥劑，例如兩種或三種額外藥劑。

組合療法可包括與一或多種額外治療劑一起調配及/或共投予之一或多種B7-H3拮抗劑，例如抗-B7-H3抗體或其片段，該一或多種額外治療劑例如一或多種細胞介素及生長因子抑制劑、免疫抑制劑、消炎劑(例如全身性消炎劑)、抗纖維化劑、代謝抑制劑、酶抑制劑、及/或細胞毒素或細胞生長抑制劑、有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、基因療法載體、烷基化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼藥劑、抗癌藥劑、激素、抗激素劑、皮質類固醇、光敏性治療劑、寡核苷酸、放射性核素劑、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑或放射增敏劑，如本文中更詳細描述。

在一特定實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3結合蛋白(例如，抗-B7-H3抗體)與抗癌劑或抗贅生劑組合使用。術語「抗癌劑」及「抗腫瘤劑」係指用於治療諸如癌生長之惡性疾病的藥物。藥物療法可單獨或與其他治療(諸如手術或放射療法)組合使用。取決於所涉及器官之性質，若干類藥物可用於癌症治療。舉例而言，乳癌通常藉由雌激素刺激，且可藉由使性激素失活之藥物治療。類似地，前列腺癌可藉由使雄激素(即雄性性激素)失活之藥物治療。可與本發明之抗-B7-H3抗體或ADC結合使用之抗癌劑包括除其他之外的抗-PD1抗體(例如，派姆單抗)、抗-PD-L1抗體(例如，阿特珠單抗)、抗-CTLA-4抗體(例如，伊派利單抗)、MEK抑制劑(例如，曲美替尼)、ERK抑制劑、BRAF抑制劑(例如，達拉非尼)、奧希替尼(AZD9291)、埃羅替尼、吉非替尼、索拉非尼、CDK9抑制劑(例如，戴那西里)、MCL-1抑制劑、替莫唑胺、Bcl-xL抑制劑、Bcl-2抑制劑(例如，維托拉斯)、依魯替尼、mTOR抑制劑(例如，依維莫司)、PI3K抑制劑(例

如，布帕昔布)、杜維力絲、艾德昔布、AKT抑制劑、HER2抑制劑(例如，拉帕替尼)、赫賽汀(Herceptin)、紫杉烷(例如，多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、蛋白結合型太平洋紫杉醇)、包含奧瑞他汀之ADC、包含PBD之ADC (例如，瑞非替株單抗特斯)、包含類美登素之ADC (例如，TDM1)、TRAIL促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米)及菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶(NAMPT)抑制劑以及以下藥劑：

抗癌藥劑	註釋	實例
抗體	結合在大部分人類癌症之細胞表面上表現之IGF-1R (類胰島素生長因子1型受體)的抗體	A12 (充分人類化mAb)
		19D12 (充分人類化mAb)
		Cp751至Cp871 (充分人類化mAb)
		H7C10(人類化mAb)
	結合EGFR之抗體；影響EGFR表現或活性之突變可導致癌症	αIR3 (小鼠)
		ScFV/FC (小鼠/人類嵌合體)
		EM/164 (小鼠)
		馬妥珠單抗(Matuzumab) (EMD72000)
	結合cMET (間葉細胞上皮轉化因子)之抗體；受體酪胺酸激酶之MET家族之成員	Erbix®/西妥昔單抗(Cetuximab) (Imclone)
		Vectibix®/帕尼單抗(Panitumumab) (Amgen)
		mAb 806
		尼妥珠單抗(Nimotuxumab) (TheraCIM)
抗-ErbB ₃ 抗體		AVEO (AV299) (AVEO)
		AMG102 (Amgen)
		5D5 (OA-5d5) (Genentech)
		H244G11 (Pierre Fabre)
靶向IGF1R之小分子	在許多人類癌症之細胞表面上表現的類胰島素生長因子1型受體	Ab #14 (MM 121-14)
		Herceptin® (曲妥珠單抗(Trastuzumab) ; Genentech)
		1B4C3 ; 2D1D12(U3 Pharma AG)
		NVP-AEW541-A
		BMS-536,924 (1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-2-酮)

		BMS-554,417 Cycloligan TAE226 PQ401
靶 向EGFR之 小分子	EGFR; 影響EGFR表現或活性 之過表現或突變可導 致癌症	Iressa®/吉非替尼(AstraZeneca) CI-1033 (PD 183805) (Pfizer) 拉帕替尼(GW-572016) (GlaxoSmithKline) Tykerb®/拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(Smith Kline Beecham) Tarceva®/埃羅替尼HCL (OSI-774) (OSI Pharma) PKI-166 (Novartis) PD-158780 EKB-569 酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1478 (4-(3-氯苯胺)-6,7- 二甲氧基喹唑啉)
靶 向cMET之 小分子	cMET(間葉細胞上皮 轉化因子); 受體酪胺 酸激酶之MET家族之 成員)	PHA665752 ARQ 197
抗代謝物		氟尿嘧啶(5-FU) 卡培他濱/XELODA® (HLR Roche) 5-三氟甲基- 2'-脫氧尿苷甲胺嘧啶鈉(Trexall) (Barr) 雷替曲塞(Raltitrexed)/Tomudex® (AstraZeneca) 培美曲塞(Pemetrexed)/Alimta® (Lilly) 喃氟啶(Tegafur) 胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷, Ara- C)/Thioguanine® (GlaxoSmithKline) 5-氮胞苷 6-巰基嘌呤(巰基嘌呤, 6-MP) 硫唑嘌呤/ Azasan® (AAIPHARMA LLC) 6-硫代鳥嘌呤(6-TG)/Purinethol® (TEVA) 噴司他丁/Nipent® (Hospira Inc.) 氟達拉賓磷酸鹽(Fludarabine phosphate)/Fludara® (Bayer Health Care) 克拉屈濱(2-CdA, 2-氯去氧腺苷)/Leustatin® (Ortho Biotech)

烷基化劑	烷基化抗贅生劑為將烷基連接至DNA的烷基化劑。由於癌細胞通常無限制地增殖超過健康細胞增殖，所以其對DNA損害較敏感，且烷基化劑在臨床上用於治療多種腫瘤。	核糖核苷酸還原酶抑制劑(RNR) 環磷醯胺/環磷醯胺(Cytosan) (BMS) (Neosar (TEVA) 異環磷醯胺/Mitoxana® (ASTA Medica) 噻替派(Bedford,Abraxis,Teva) BCNU→1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲 CCNU→1,-(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲(甲基CCNU) 六甲蜜胺(六甲蜜胺，HMM)/ Hexalen® (MGI Pharma Inc.) 白消安/馬利蘭(Myleran) (GlaxoSmithKline)丙卡巴肼HCL/甲 基 苄 肼(Matulane) (Sigma Tau Pharmaceuticals,Inc.) 達卡巴嗪(DTIC) 苯丁酸氮芥/Leukara® (SmithKline Beecham) 美法侖/ Alkeran® (GlaxoSmithKline) 順 鉑(Cisplatinum，CDDP)/ Platinol (Bristol Myers) 卡鉑/鉑爾定(Paraplatin) (BMS) 奧沙利鉑/Eloxitan® (Sanofi-Aventis US)
拓撲異構酶抑制劑	拓撲異構酶抑制劑為經設計成干擾拓撲異構酶(拓撲異構酶I及拓撲異構酶II)之作用的化學療法藥劑，其為在正常細胞週期期間藉由催化DNA股線之磷酸二酯主鏈斷裂及重新連接來控制DNA結構之變化的酶。	小紅莓 HCL/Doxil® (Alza) 道諾黴素檸檬酸/ Daunoxome® (Gilead) 米托蒽醌 (Mitoxantrone) HCL/ Novantrone (EMD Serono) 放線菌素D 依託泊 苷/ Vepesid® (BMS)/ Etopophos® (Hospira、Bedford、Teva Parenteral等)拓朴替康 HCL/Hycamtin® (GlaxoS mithKline) 替尼泊甙(VM-26)/ Vumon® (BMS) HCl伊立替康 HCL (CPT-II)/Camptosar® (Pharmacia&Upjohn)
靶向藥劑之微管	微管為細胞骨架之組分之一者。其在神經細胞軸突中具有直徑為約24 nm及在數微米至可能數毫米間變化的長度。微管充當	長春新鹼(Vincristine)/Oncovin® (Lilly) 硫酸長春鹼(Vinblastine sulfate)/Velban® (未繼續) (Lilly) 長春瑞賓酒石酸酯/Navelbine® (PierreFabre) 長春地辛硫酸酯/Eldisine® (Lilly)太平洋紫杉醇/Taxol® (BMS)

	細胞內之結構組分且參與許多細胞過程，包括有絲分裂、細胞質分裂及囊泡轉運。	多烯紫杉醇/Taxotere® (Sanofi Aventis US) 奈米粒子太平洋紫杉醇(ABI-007)/Abraxane® (Abraxis BioScience, Inc.) 伊沙匹隆(Ixabepilone)/IXEMPRA™ (BMS)
激酶抑制劑	激酶為催化磷酸酯基團自高能量磷酸供給分子轉移至特異性基質之酶，且用於傳輸信號及調節細胞中之複雜過程。	甲磺酸伊馬替尼/格列衛(Gleevec) (Novartis) 蘋果酸舒尼替尼/Sutent® (Pfizer) 甲苯磺酸索拉非尼/Nexavar® (Bayer) 單水合尼羅替尼鹽酸/Tasigna® (Novartis)、奧希替尼、考比替尼、曲美替尼、達拉非尼、戴那西里
蛋白質合成抑制劑	誘發細胞凋亡	L-天冬醯胺酶/ Elspar® (Merck & Co.)
免疫治療劑	誘發癌症患者展現免疫反應 抗體/小分子免疫檢查點調節劑	α干擾素 血管生成抑制劑/Avastin® (Genentech) IL-2→介白素2 (阿地介白素 (aldesleukin))/Proleukin® (Chiron) IL-12→介白素12 抗CTLA-4及PR-1療法 Yervoy® (伊派利單抗；Bristol-Myers Squibb) 奧德武®Opdivo®(納武單抗；Bristol-Myers Squibb) Keytrada®(派姆單抗；Merck)
激素	與停經及衰老相關之激素療法試圖增加體內某些激素之量以補償年齡或疾病相關之激素降低。激素療法作為癌症治療降低特異性激素之含量或改變癌症使用此等激素以生長及擴散之能力。	檸檬酸托瑞米芬(Toremifene citrate)/Fareston® (GTX, Inc.) 氟維司群/Faslodex® (AstraZeneca) HCL雷洛昔芬HCL(raloxifene HCL)/Evista® (Lilly) 阿那曲唑(Anastrozole)/Arimidex® (AstraZeneca) 來曲唑(Letrozole)/Femara® (Novartis) 法屈唑(Fadrozole) (CGS 16949A) 依西美坦(Exemestane)/Aromasin® (Pharmacia&Upjohn) 乙酸亮丙瑞林/Eligard® (QTL USA) Lupron® (TAP Pharm) 乙酸戈舍瑞林/Zoladex® (AstraZeneca)

		雙羥萘酸曲普瑞林/Trelstar® (Watson Labs) 布舍瑞林(Buserelin)/Suprefact® (Sanofi Aventis) 那法瑞林(Nafarelin)/Synarel® (Pfizer) 西曲瑞克(Cetrorelix)/Cetrotide® (EMD Serono) 比卡魯胺/Casodex® (AstraZeneca) 尼 魯 米 特(Nilutamide)/Nilandron® (Aventis Pharm.) 乙酸甲地孕酮/Megace® (BMS) 生 長 抑 素 類 似 物(乙 酸 奧 曲 肽 (Octreotide)/Sandostatin® (Novartis)
糖皮質激素	用於減少引起癌症疼痛之腫脹的消炎藥	潑尼松龍(Predinsolone) 地塞米松(Dexamethasone)/Decadron® (Wyeth)
芳香酶抑制劑	包括咪唑	酮康唑(Ketoconazole)
mTOR抑制劑	mTOR信號傳導路徑最初係在研究免疫抑制劑雷帕黴素期間發現。此高度保守路徑回應於環境因素來調控細胞增殖及代謝，從而經由磷酸肌醇-3-激酶(PI-3K)將細胞生長因子受體信號傳導連接至細胞生長、增殖及血管生成。	西羅莫司(雷帕黴素)/Rapamune® (Wyeth)坦羅莫司(CCI-779)/Torisel® (Wyeth)德 佛 利 姆 (Deforolimus) (AP23573)/(Ariad Pharm.)依維莫司(RAD001)/Certican® (Novartis)

除以上抗癌劑以外，本文中所描述之抗-B7-H3抗體及ADC可與本文中所描述之藥劑組合投予。此外，前述抗癌劑亦可用於本發明之ADC中。

在特定實施例中，抗-B7-H3抗體或ADC可單獨或與另一抗癌劑一起投予，該另一抗癌劑與該抗體聯合或協同作用以治療與B7-H3活性相關之疾病。此類抗癌劑包括例如此項技術中熟知之藥劑(例如，細胞毒素、化學治療劑、小分子及輻射)。抗癌劑之實例包括(但不限於)：帕諾雷(Panorex) (Glaxo-Welcome)、美 羅 華(Rituxan)

(IDEC/Genentech/Hoffman la Roche)、麥羅塔(Mylofar) (Wyeth)、坎帕斯(Camptar) (Millennium)、澤瓦林(Zevalin) (IDEC and Schering AG)、百克沙(Bexxar) (Corixa/GSK)、愛必妥(Imclone/BMS)、阿瓦斯汀(Avastin) (Genentech)及赫賽汀(Genentech Hoffman la Roche)。其他抗癌劑包括(但不限於)美國專利第7,598,028號及國際公開案第WO2008/100624號中所揭示之彼等，該等專利及公開案之內容以引用之方式併入本文中。一或多種抗癌劑可在投予本發明之抗體或其抗原結合部分之同時或之前或之後投予。

在本發明之特定實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合凋亡藥劑(諸如Bcl-xL抑制劑或Bcl-2 (B細胞淋巴瘤2)抑制劑(例如，ABT-199 (維托拉斯)))用於組合療法以治療個體內之癌症(諸如白血病)。在一個實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合Bcl-xL抑制劑用於組合療法中以治療癌症。在一個實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合維托拉斯用於組合療法以治療癌症。

在本發明之特定實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合NAMPT之抑制劑(參見美國2013/0303509中的抑制劑之實例；AbbVie, Inc.，其以引用之方式併入本文中)用於組合療法以治療需要其之個體。NAMPT (亦稱為前B細胞群落增強因子(PBEF)及內脂素)為催化菸鹼鹽胺之磷酸核糖基化(phosphoribosylation)之酶且為救助NAD之兩條路徑之一者中的限速酶。在本發明之一個實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體及ADC與NAMPT抑制劑組合投予以治療個體內之癌症。

在本發明之特定實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合SN-38用於組合療法，該SN-38為拓撲異構酶抑制劑伊立替康之活性

代謝物。

在本發明之其他實施例中，本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC可結合PARP (聚ADP核糖聚合酶)抑制劑(例如，維利帕尼(veliparib))用於組合療法以治療包括乳癌、卵巢癌及非小細胞肺癌之癌症。

可與本文中所描述之抗-B7-H3抗體或抗-B7-H3 ADC共投予及/或一起調配的額外治療劑之其他實例包括(但不限於)以下中之一或多者：吸入性類固醇、 β -促效劑(例如短效或長效 β -促效劑)、白三烯或白三烯受體之拮抗劑、組合藥物(諸如ADVAIR)、IgE抑制劑(例如，抗-IgE抗體(例如XOLAIR®)、奧馬珠單抗(omalizumab))、磷酸二酯酶抑制劑(例如PDE4抑制劑)、黃嘌呤、抗膽鹼激導性劑藥物、肥大細胞穩定劑(諸如色甘酸)、IL-4抑制劑、IL-5抑制劑、伊紅趨素/CCR3抑制劑、組胺或其受體(包括H1、H2、H3及H4)之拮抗劑，及前列腺素D或其受體(DP1及CRTH2)之拮抗劑。此等組合可用於治療例如哮喘及其他呼吸病症。可與本文中所描述之抗-B7-H3抗體或抗-B7-H3 ADC共投予及/或一起調配的額外治療劑之其他實例包括(但不限於)以下中之一或多者：抗-PD1抗體(例如，派姆單抗)、抗-PD-L1抗體(例如，阿特珠單抗)、抗-CTLA-4抗體(例如，伊派利單抗)、MEK抑制劑(例如，曲美替尼)、ERK抑制劑、BRAF抑制劑(例如，達拉非尼)、奧希替尼(AZD9291)、埃羅替尼、吉非替尼、索拉非尼、CDK9抑制劑(例如，戴那西里)、MCL-1抑制劑、替莫唑胺、Bcl-xL抑制劑、Bcl-2抑制劑(例如，維托拉斯)、依魯替尼、mTOR抑制劑(例如，依維莫司)、PI3K抑制劑(例如，布帕昔布)、杜維力絲、艾德昔布、AKT抑制劑、HER2抑制劑(例如，拉帕替尼)、赫賽汀、紫杉烷(例如，多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、蛋白結合型太平洋紫杉醇)、包含奧瑞他汀之

ADC、包含PBD之ADC (例如，瑞非替株單抗特斯)、包含類美登素之ADC (例如，TDM1)、TRAIL促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米)及菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶(NAMPT)抑制劑。可與一或多種抗-B7-H3抗體或其片段共投予及/或一起調配的治療劑之額外實例包括以下中之一或多者：TNF拮抗劑(例如TNF受體之可溶性片段、例如p55或p75人類TNF受體或其衍生物、例如75 kD TNFR-IgG (75 kD TNF受體-IgG融合蛋白，ENBREL))；TNF酶拮抗劑(例如TNF轉化酶(TACE)抑制劑)；蕁毒鹼受體拮抗劑；TGF- β 拮抗劑；干擾素 γ ；吡非尼酮(perfenidone)；化學治療劑，例如甲胺喋呤、來氟米特(leflunomide)或西羅莫司(雷帕黴素(raparnycin))或其類似物(例如CCI-779)；COX2及cPLA2抑制劑；NSAID；免疫調節劑；p38抑制劑、TPL-2、MK-2及NF κ B抑制劑等等。

其他較佳組合為抑制細胞介素之消炎藥(CSAID)；其他人類細胞介素或生長因子以及此等細胞介素及生長因子之受體的抗體或拮抗劑，該等細胞介素及生長因子例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-31、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、EGF、PDGF及內皮素-1。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA、CTLA-4、PD-1)，或其配位體(包括CD154 (gp39或CD40L))之抗體組合。

治療劑之較佳組合可在不同點處干擾發炎級聯反應；較佳實例包括TNF拮抗劑，比如嵌合、人類化或人類TNF抗體，阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA；D2E7；PCT公開案第WO 97/29131號及美國

專利第6,090,382號，其以引用之方式併入本文中)，CA2 (Remicade™)，CDP 571，及可溶性p55或p75 TNF受體及其衍生物 (p75TNFR1gG (Enbrel™)或p55TNFR1gG (來那西普(Lenercept))，以及 TNF轉換酶(TACE)抑制劑，類似地IL-1抑制劑(介白素-1-轉換酶抑制劑、IL-1RA等)可出於相同原因而有效。其他較佳組合包括介白素4。

本發明之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」的本發明之抗體或抗體部分。「治療有效量」係指以必要的劑量且持續必要的時間段有效達成所要治療性結果之量。抗體或抗體部分之治療有效量可由熟習此項技術者判定且可根據諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分在個體中引起所要反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為抗體或抗體部分之治療上有益效應超過任何毒性或有害效應之量。

「預防有效量」係指以必要的劑量且持續必要的時間段有效達成所要預防性結果之量。通常，由於預防性劑量係在疾病之前或在疾病早期階段時用於個體，因此預防有效量將小於治療有效量。

可調節劑量方案以提供最佳所要反應(例如，治療性或預防性反應)。舉例而言，可投予單一藥團，可隨時間投予若干分次劑量，或可根據治療情況之緊急性所指示按比例減少或增加劑量。就投予之簡便性及劑量之均一性而言，將非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文中所使用，單位劑型係指適合作為單一劑量用於待治療之哺乳動物個體的物理個別單元；含有經計算以產生所要治療效應的預定量之活性化合物的各單元與所要醫藥載劑結合。本發明之單位劑型之規格係藉由下列情況指定且直接取決於下列情況：(a)活性化合物之獨特特徵及欲獲得之特定治療性或預防性效應，及(b)混合用於治療個體敏感性之此類活性化合物之技術中的固

有限制。

對於本發明之ADC、抗體或抗體部分之治療或預防有效量之例示性、非限制性範圍為0.1 mg/kg至20 mg/kg，更佳為1 mg/kg至10 mg/kg。在一個實施例中，本文中所描述之抗體或ADC之劑量為1 mg/kg至6 mg/kg，包括本文中所述之個別劑量，例如，1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg及6 mg/kg。在另一實施例中，本文中所描述之抗體或ADC之劑量為1 µg/kg至200 µg/kg，包括本文中所述之個別劑量，例如，1 µg/kg、2 µg/kg、3 µg/kg、4 µg/kg、5 µg/kg、10 µg/kg、20 µg/kg、30 µg/kg、40 µg/kg、50 µg/kg、60 µg/kg、80 µg/kg、100 µg/kg、120 µg/kg、140 µg/kg、160 µg/kg、180 µg/kg及200 µg/kg。應注意，劑量值可隨待緩解之病況的類型及嚴重程度變化。應進一步理解，對任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及人員投予或監督組合物之投予的專業判斷而隨時間調整，且本文中所闡述之劑量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。

在一個實施例中，向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予0.1 mg/kg至30 mg/kg劑量之抗-B7-H3 ADC，包括包含抗體huAb13v1、抗體huAb3v2.5或抗體huAb3v2.6之ADC。在另一實施例中，以1 mg/kg至15 mg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以1 mg/kg至10 mg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以2至3 mg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，

huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以1 mg/kg至4 mg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。

在一個實施例中，以1 µg/kg至200 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予本文中所描述之抗-B7-H3抗體或ADC，例如huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6。在另一實施例中，以5 µg/kg至150 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以5 µg/kg至100 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以5 µg/kg至90 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以5 µg/kg至80 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以5 µg/kg至70 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以5 µg/kg至60 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。在另一實施例中，以10 µg/kg至80 µg/kg之劑量的ADC向有需要之個體，例如患有癌症之個體投

予抗-B7-H3抗體(例如，huAb13v1、huAb3v2.5、huAb3v2.6)或其抗原結合部分。

上文所描述之劑量可適用於投予本文中所揭示之抗-B7-H3 ADC或抗體。

在另一態樣中，本申請案提供一種用於偵測活體外樣本(例如，生物樣本，諸如血清、血漿、組織及活檢體)中B7-H3之存在的方法。本發明方法可用於診斷病症，例如癌症。該方法包括：(i)使樣本或對照樣本與如本文中所描述之抗-B7-H3抗體或其片段接觸；及(ii)偵測在抗-B7-H3抗體或其片段與樣本或對照樣本之間的複合物之形成，其中樣本相對於對照樣本在複合物之形成的統計學顯著變化指示樣本中B7-H3之存在情況。

假定其結合至人類B7-H3之能力，本發明之抗人類B7-H3抗體或其部分(以及其ADC)可用於使用習知的免疫分析(諸如酶連免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或免疫組織化學)偵測(例如，在生物樣本中，諸如血清或血漿)人類B7-H3。在一個態樣中，本發明提供一種用於偵測生物樣本中之人類B7-H3之方法，其包含使生物樣本與本發明之抗體或抗體部分接觸及偵測結合至人類B7-H3之抗體(或抗體部分)或未結合抗體(或抗體部分)，藉此偵測該生物樣本中之人類B7-H3。藉由可偵測物質直接或間接地標記抗體以有助於已結合或未結合抗體之偵測。適合之可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。適合的酶之實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適合的輔基複合物之實例包括抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生物素蛋白/生物素；適合的螢光物質之實例包括傘酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光物質之

實例包括魯米諾(luminol)；且適合的放射性物質之實例包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm 。

替代標記抗體，可藉由競爭免疫分析，利用經可偵測物質標記之rhB7-H3標準物及未標記之抗人類B7-H3抗體，在生物流體中分析人類B7-H3。在此分析法中，將生物樣本、經標記之rhB7-H3標準物及抗人類B7-H3抗體組合且判定結合至未標記抗體之經標記rhB7-H3標準物之量。生物樣本中之人類B7-H3之量與結合至抗-B7-H3抗體之經標記rhB7-H3標準物之量成反比。類似地，亦可藉由競爭免疫分析，利用經可偵測物質標記之rhB7-H3標準物及未標記之抗人類B7-H3抗體，在生物流體中分析人類B7-H3。

在又一態樣中，本申請案提供一種用於偵測活體內B7-H3之存在的方法(例如，在個體中活體內成像)。本發明方法可用於診斷病症，例如B7-H3相關病症。該方法包括：(i)在允許抗體或片段與B7-H3結合之條件下，向個體或對照個體投予如本文中所描述之抗-B7-H3抗體或其片段；及(ii)偵測抗體或片段與B7-H3之間的複合物之形成，其中個體相對於對照個體在複合物之形成中的統計學顯著變化指示B7-H3之存在情況。

VI.醫藥組合物

本發明亦提供包含本發明之抗體或其抗原結合部分、或ADC及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。包含本發明抗體或ADC之醫藥組合物用於(但不限於)診斷、偵測或監視病症；預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀；及/或研究。在一特定實施例中，組合物包含本發明之一或多種抗體。在另一實施例中，除用於治療B7-H3活性有害之病症的本發明之抗體或ADC外，醫藥組合物包含本發明之一或多種抗體或ADC及

一或多種預防劑或治療劑。較佳地，預防劑或治療劑已知適用於或已用於或當前正用於預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀。根據此等實施例，組合物可進一步包含載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之抗體及抗體部分或ADC可併入至適用於投予個體之醫藥組合物中。通常，醫藥組合物包含本發明之抗體或抗體部分及醫藥學上可接受之載劑。如本文中所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及全部溶劑、分散介質、包覆劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及類似物。醫藥學上可接受之載劑之實例包括：水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似者中之一或多者以及其組合。在諸多情況下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其可增加抗體或抗體部分或ADC之存放期或有效性。

各種遞送系統為已知的且可用於投予本發明之一或多種抗體或ADC或本發明之一或多種抗體與適用於預防、處理、治療或改善病症或其一或多種症狀之預防劑或治療劑的組合，例如脂質體囊封、微粒、微囊、能夠表現抗體或抗體片段之重組細胞、受體調節之胞吞作用(參見例如Wu及Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987))、作為反轉錄病毒或其他載體之部分之核酸的建構等。投予本發明之預防劑或治療劑之方法包括(但不限於)非經腸投予(例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外投予、瘤內投予及經黏膜投予(例如，鼻內及經口途徑)。此外，可採用經肺投予，例如藉由使用吸入器或噴霧器，及具有氣霧劑之調配物。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272

號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，本發明之抗體、組合療法或本發明之組合物係使用Alkermes AIR®經肺藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投予。在一特定實施例中，本發明之預防劑或治療劑經肌肉內、靜脈內、瘤內、經口、鼻內、經肺或皮下投予。預防劑或治療劑可藉由任何便利途徑投予，例如藉由輸注或快速注射，藉由經上皮或黏膜皮膚襯層(例如，口腔黏膜、直腸及腸道黏膜等)吸收，且可與其他生物學活性劑一起投予。可全身性或局部投予。

在一特定實施例中，可能需要將本發明之預防劑或治療劑局部投予至需要治療之區域；此可藉由例如(但不限於)局部輸注、注射或藉助於植入物來達成，該植入物為多孔性或無孔物質，包括膜及基質，諸如矽橡膠膜(sialastic membrane)、聚合物、纖維基質(例如Tissuel®)或膠原蛋白基質。在一個實施例中，將有效量之本發明之一或多種抗體拮抗劑局部投予至個體之受侵襲區域，以預防、治療、處理及/或改善病症或其症狀。在另一實施例中，將有效量之本發明之一或多種抗體與有效量之一或多種除本發明之抗體以外之療法(例如，一或多種預防劑或治療劑)組合局部投予至個體之受侵襲區域，以預防、治療、處理及/或改善病症或其一或多種症狀。

在另一實施例中，本發明之預防劑或治療劑可在控制釋放系統或持續釋放系統中遞送。在一個實施例中，可使用泵來達成控制釋放或持續釋放(參見Langer，*同前文獻*；Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*

14:20 ; Buchwald等人，1980, *Surgery* 88:507 ; Saudek等人，1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合物質來達成本發明之療法之控制釋放或持續釋放(參見例如，*Medical Applications of Controlled Release*, Langer及Wise (編)，CRC出版，Boca Raton, Fla. (1974) ; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen及Ball (編)，Wiley, New York (1984) ; Ranger及Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 ; 亦參見 Levy等人，1985, *Science* 228:190 ; During等人，1989, *Ann. Neurol.* 25:351 ; Howard等人，1989, *J. Neurosurg.* 71:105) ; 美國專利第5,679,377號 ; 美國專利第5,916,597號 ; 美國專利第5,912,015號 ; 美國專利第5,989,463號 ; 美國專利第5,128,326號 ; PCT公開案第WO 99/15154號 ; 及PCT公開案第WO 99/20253號。用於持續釋放調配物之聚合物之實例包括(但不限於)聚(2-羥甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙基吡咯啉酮)、聚(乙烯醇)、聚丙基醯胺、聚(乙二醇)、聚乳酸交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA)及聚原酸酯。在一較佳實施例中，用於持續釋放調配物之聚合物為惰性，不含可濾出雜質，儲存穩定，無菌且生物可降解。在又一實施例中，控制釋放或持續釋放系統可鄰近預防性或治療性目標置放，從而僅需要全身劑量之一部分(參見例如，Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, 同前文獻，第2卷，第115頁至138頁(1984))。

控制釋放系統論述於Langer之綜述(1990, *Science* 249:1527-1533)。熟習此項技術者已知之任何技術皆可用於製造包含本發明之一或多種治療

劑之持續釋放調配物。參見例如美國專利第4,526,938號、PCT公開案WO 91/05548、PCT公開案WO 96/20698；Ning等人，1996，「Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel」，*Radiotherapy & Oncology* 39:179-189；Song等人，1995，「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions」，*PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 50:372-397；Cleek等人，1997，「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application」，*Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24:853-854；及Lam等人，1997，「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery」，*Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 24:759-760，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

在一特定實施例中，其中本發明之組合物為編碼預防劑或治療劑之核酸，該核酸可活體內投予以促進其所編碼之預防劑或治療劑的表現，此係藉由將其建構為適當核酸表現載體之一部分且投予其，以使得其變為細胞內，例如藉由使用反轉錄病毒載體(參見美國專利第4,980,286號)，或藉由直接注射，或藉由使用微粒轟擊(例如，基因槍；Biolistic, Dupont)，或使用脂質或細胞表面受體或轉染劑包覆，或藉由將其連同已知進入細胞核之同源盒樣肽一起投予(參見例如Joliot等人，1991，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1864-1868)。可替代地，核酸可藉由同源重組引入細胞內且併入宿主細胞DNA內用於表現。

將本發明之醫藥組合物經調配以與其預期投予途徑相容。投予途徑之實例包括(但不限於)非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口、鼻內(例

如，吸入)、經皮(例如，局部)、經黏膜及經直腸投予。在一特定實施例中，組合物根據常規程序調配為適合於靜脈內、皮下、肌肉內、經口、鼻內或局部投予至人類的醫藥組合物。通常，用於靜脈內投予之組合物為呈無菌等張性水性緩衝劑形式的溶液。必要時，組合物亦可包括增溶劑及諸如利多卡因(lignocaine)之局部麻醉劑以減輕注射位點之疼痛。

若本發明之方法包含組合物之鼻內投予，則該組合物可調配成氣霧劑形式、噴霧劑、霧狀物或滴液形式。特定言之，根據本發明使用之預防劑或治療劑可在使用適合的推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合之氣體)下以自加壓封包或噴霧器之氣霧劑噴霧呈現形式遞送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量數量之閥門來判定。可調配含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質之粉末混合物的膠囊及藥筒(由例如明膠構成)以用於吸入器或吹入器中。

若本發明之方法包含經口投予，則組合物可調配為錠劑、膠囊、扁囊劑、凝膠膠囊、溶液、懸浮液及其類似者之口服形式。錠劑或膠囊可藉由習知手段使用醫藥學上可接受之賦形劑製備，該等賦形劑諸如結合劑(例如，預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)、填充劑(例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或矽石)、崩解劑(例如，馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)或濕潤劑(例如，月桂基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法包覆。用於經口投予之液體製劑可採取(但不限於)溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可呈現為乾燥產品，在使用之前用水或其他適合媒劑復原。此類液體製劑可藉由習知手段使用醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨

糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)、乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠(acacia))、非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇或分餾植物油)及防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。該等製劑亦可適當含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。用於經口投予之製劑可經適當調配以緩慢釋放、控制釋放或持續釋放預防劑或治療劑。

本發明之方法可包含例如藉由使用吸入器或噴霧器經肺投予與氣霧劑一起調配之組合物。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。在一特定實施例中，本發明之抗體、組合療法及/或本發明之組合物係使用Alkermes AIR®經肺藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投予。

本發明之方法可包含藉由注射(例如，藉由快速注射或連續輸注)投予經調配用於非經腸投予之組合物。用於注射之調配物可以添加有防腐劑之單位劑型(例如於安瓿中或於多劑量容器中)提供。組合物可採用諸如懸浮液、溶液或乳液之油性或水性媒劑的形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。可替代地，活性成分可呈粉末形式，在使用之前用適合之媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原。

本發明之方法可額外包含投予調配為儲槽式製劑之組合物。此類長效調配物可藉由(例如，皮下或肌肉內)植入或藉由肌肉內注射來投予。因此，例如，組合物可用適合之聚合或疏水性物質(例如，如呈可接受之油狀物形式的乳液)或離子交換樹脂或微溶衍生物(例如，微溶鹽)調配。

本發明之方法涵蓋投予經調配為中性或鹽形式之組合物。醫藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如衍生自氫氯酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之彼等鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如衍生自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因等之彼等鹽。

一般而言，組合物成分係單獨提供或以單位劑型(例如，以乾燥凍乾粉末或無水濃縮物)混合於指示活性劑之量之氣密密封式容器(諸如安瓿或藥囊)中。當投予模式為輸注時，組合物可以含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶分配。當投予模式為注射時，可提供一安瓿注射用無菌水或鹽水以使得該等成分可在投予之前混合。

特定言之，本發明亦提供將本發明之預防劑或治療劑或者醫藥組合物中之一或多者封裝於指示藥劑之量的氣密密封式容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一個實施例中，本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物中之一或多者以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式提供於氣密密封式容器中且可復原(例如用水或鹽水)至適當濃度以向個體投予。較佳地，本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物中之一或多者以至少5 mg、至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少75 mg、或至少100 mg之單位劑量以乾燥無菌凍乾粉末形式提供於氣密密封式容器中。本發明之凍乾預防劑或治療劑或醫藥組合物應在2°C至8°C之間儲存於其初始容器中，且本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物應在復原後1週內、較佳5天內、72小時內、48小時內、24小時內、12小時內、6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投予。在替代實施例中，本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物中之一或多種以液體形式提供於指示藥劑之量及

濃度的氣密密封式容器中。較佳地，液體形式之所投予組合物以至少0.25 mg/ml、至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2.5 mg/ml、至少5 mg/ml、至少8 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/kg、至少25 mg/ml、至少50 mg/ml、至少75 mg/ml或至少100 mg/ml提供於氣密密封式容器中。液體形式應在2°C至8°C之間儲存在其初始容器中。

本發明之抗體及抗體部分可併入適用於非經腸投予之醫藥組合物中。較佳地，抗體或抗體部分將製備為含有0.1 mg/ml至250 mg/ml抗體之可注射溶液。可注射溶液可由燧石或琥珀色小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型構成。緩衝液可為L-組胺酸(1 mM至50 mM)，最佳地5 mM至10 mM，pH 5.0至pH 7.0 (最佳pH 6.0)。其他適合之緩衝液包括(但不限於)丁二酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0至300 mM(對於液體劑型，最佳為150 mM)之氯化鈉改質溶液之毒性。對於凍乾劑型，可包括低溫保護劑，主要為0至10%蔗糖(最佳為0.5%至1.0%)。其他適合之低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型，可包括膨化劑，主要為1%至10%甘露醇(最佳為2%至4%)。穩定劑可以液體及凍乾劑型兩者使用，主要為1 mM至50 mM L-甲硫胺酸(最佳為5 mM至10 mM)。其他適合之膨化劑包括甘胺酸、精胺酸，可包括如0至0.05%聚山梨醇酯-80(最佳為0.005%至0.01%)。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯20及BRIJ界面活性劑。經製備為用於非經腸投予之可注射溶液的包含本發明之抗體及抗體部分的醫藥組合物可進一步包含適用作佐劑之藥劑，諸如用於增強吸收或分散治療蛋白質(例如，抗體)之彼等藥劑。特別適用之佐劑為玻尿酸酶，諸如Hyalenex® (重組人類玻尿酸酶)。在可注射溶液中添加玻尿酸酶改良非經腸投予，尤其是皮下投予後的人類生物可用性。其

亦允許伴隨較少疼痛及不適之較大注射部位體積(亦即大於1 ml)，且注射部位反應之發生率極小。(參見WO2004078140、US2006104968，其以引用之方式併入本文中)。

本發明之組合物可呈多種形式。此等形式包括例如，液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉劑、脂質體及栓劑。較佳形式視預期之投予模式及治療應用而定。典型的較佳組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如類似於用於使人類經其他抗體被動免疫之彼等的組合物。較佳投予模式為非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。在一較佳實施例中，抗體係藉由靜脈內輸注或注射投予。在另一較佳實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射投予。

治療性組合物通常必須在製造及儲存條件下無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適合於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將適當溶劑中之所要量之活性化合物(亦即，抗體或抗體部分)與以上所列成分中之一者或組合合併，隨後視需要過濾滅菌來製備。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉之彼等的所要其他成分之無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉劑之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其得到活性成分加來自其先前經無菌過濾之溶液之任何其他所要成分的粉末。溶液之適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所要粒度及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由組合物中包括延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

本發明之抗體及抗體部分或ADC可藉由此項技術中已知的各種方法投予，但對於許多治療應用，較佳投予途徑/模式為皮下注射、靜脈內注射或輸注。如熟習此項技術者將瞭解，投予途徑及/或模式將視所要結果而改變。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物免於快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用可生物降解、可生物相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法已獲得專利或為一般熟習此項技術者所已知。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分或ADC可與例如惰性稀釋劑或可同化的可食用載劑一起經口投予。化合物(及其他成分，視需要)亦可封閉於硬或軟殼明膠膠囊中，壓縮成錠劑或直接併入個體膳食中。對於經口治療性投予，可將化合物與賦形劑合併且以可攝取之錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片及其類似者之形式使用。為藉由除非經腸投予以外之形式投予本發明之化合物，可能有必要用防止其失活之物質包覆化合物或將化合物與防止其失活之物質共投予。

在其他實施例中，本發明之抗體或抗體部分或ADC可結合至基於聚合物之物種以使得該等基於聚合物之物種可根據本發明之抗體或抗體部分賦予充足大小以使得本發明之該抗體或抗體部分受益於增強的滲透性及滯留效應(EPR效應) (亦參見PCT公開案第WO2006/042146A2號及美國公開案第2004/0028687A1號、第2009/0285757A1號及第2011/0217363A1號以及美國專利第7,695,719號，其中之每一者出於所有目的且以全文引用

之方式併入本文中)。

補充活性化合物亦可併入至組合物中。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分或ADC與適用於治療B7-H3活性有害之病症的一或多種額外治療劑一起調配及/或與其共投予。舉例而言，本發明之抗-hB7-H3抗體或抗體部分或ADC可與結合其他靶向物(例如，結合細胞介素或結合細胞表面分子之抗體)之一或多種額外抗體一起調配及/或與其共投予。此外，本發明之一或多種抗體可與前述治療劑中之兩者或更多者組合使用。此類組合療法可有利地利用所投予治療劑之較低劑量，由此避免與各種單一療法相關聯之可能毒性或併發症。

在某些實施例中，針對B7-H3之抗體或ADC或其片段連接至此項技術中已知的半衰期延長之媒劑。此類媒劑包括(但不限於)Fc域、聚乙二醇及聚葡萄糖。此類媒劑描述於(例如)美國申請案序列號第09/428,082號及所公佈之PCT申請案第WO 99/25044號中，該等申請案出於任何目的以引用之方式併入本文中。

熟習此項技術者將易於瞭解，本文所描述之本發明之方法的其他適合之修改及改編顯而易見且可在不脫離本發明之範疇或本文中所揭示之實施例的情況下使用適合等效物進行。現已詳細描述本發明，參考以下實例將更清楚地理解本發明，該等實例僅出於說明之目的包括在內且並不意欲為限制性的。

實例

實例1：例示性Bcl-xL抑制劑之合成

此實例提供例示性Bcl-xL抑制劑化合物W2.01-W2.91之合成方法。Bcl-xL抑制劑(W2.01-W2.91)及合成組元(實例2.1至實例2.176)係使用

ACD/Name 2012版本(Build 56084, 2012年4月5日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ACD/Name 2014版本(Build 66687, 2013年10月25日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ChemDraw® 9.0.7版本(CambridgeSoft, Cambridge, MA)、ChemDraw® 12.0超級版本(CambridgeSoft, Cambridge, MA)或 ChemDraw® 15.0.0.106專業版命名。Bcl-xL抑制劑及合成組元中間物係用ACD/Name 2012版(Build 56084, 2012年4月5日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ACD/Name 2014版本(Build 66687, 2013年10月25日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ChemDraw® 9.0.7版本(CambridgeSoft, Cambridge, MA)、ChemDraw® 12.0超級版本(CambridgeSoft, Cambridge, MA)或 ChemDraw® 15.0.0.106專業版命名。

1.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物 W2.01)之合成

1.1.1 3-溴-5,7-二甲基金剛烷羧酸

在0℃下，向50 mL圓底燒瓶中添加溴水(16 mL)。添加鐵粉(7 g)，且在0℃下攪拌反應物30分鐘。添加3,5-二甲基金剛烷-1-羧酸(12 g)。使混合物升溫至室溫且攪拌3天。將冰與濃縮之HCl之混合物倒入至反應混合物中。所得懸浮液用Na₂SO₃ (50 g於200 mL水中)處理兩次並用二氯甲烷萃取三次。經合併之有機物用1N HCl水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以獲得標題化合物。

1.1.2 3-溴-5,7-二甲基金剛烷甲醇

向實例1.1.1 (15.4 g)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加 BH_3 (1M於四氫呋喃中, 150 mL), 且在室溫下攪拌該混合物隔夜。接著藉由逐滴添加甲醇而小心淬滅反應混合物。接著使混合物在真空下濃縮, 且殘餘物在乙酸乙酯(500 mL)與2N HCl水溶液(100 mL)之間保持平衡。水層進一步經乙酸乙酯萃取兩次, 且經合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並過濾。蒸發溶劑得到標題化合物。

1.1.3 1-((3-溴-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-1H-吡啶

向實例1.1.2 (8.0 g)於甲苯(60 mL)中之溶液中添加1H-吡啶(1.55 g)及氰基亞甲基三丁基磷烷(2.0 g), 且在90°C下攪拌該混合物隔夜。反應混合物經濃縮, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析法(10:1之庚烷:乙酸乙酯)來純化以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 324.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.1.4 2-{{[3,5-二甲基-7-(1H-吡啶-1-基甲基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]氧基}乙醇

向實例1.1.3 (4.0 g)於乙烷-1,2-二醇(12 mL)中之溶液中添加三乙胺(3 mL)。在150°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌該混合物45分鐘。將混合物倒入水(100 mL)中且用乙酸乙酯萃取三次。經合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並過濾。蒸發溶劑獲得殘餘物, 該殘餘物藉由矽膠層析法, 用含20%乙酸乙酯之庚烷, 隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化, 以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 305.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.1.5 2-({[3,5-二甲基-7-[(5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]氧基)乙醇

向實例1.1.4 (6.05 g)於四氫呋喃(100 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中

添加正BuLi (40 mL, 2.5M於己烷中), 且在-78℃下攪拌該混合物1.5小時。碘甲烷(10 mL)經由注射器添加, 且在-78℃下攪拌混合物3小時。接著用NH₄Cl水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取兩次, 且用水及鹽水洗滌合併之有機萃取物。在經硫酸鈉乾燥之後, 使溶液過濾且濃縮, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析法, 用含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化, 以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 319.5 (M+H)⁺。

1.1.6 1-({3,5-二甲基-7-[2-(羥基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-4-碘-5-甲基-1H-吡啶

向實例1.1.5 (3.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加N-碘代丁二醯亞胺(3.2 g), 且在室溫下攪拌該混合物1.5小時。反應混合物經乙酸乙酯(600 mL)稀釋並用NaHSO₃水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法, 用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化, 以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 445.3 (M+H)⁺。

1.1.7 1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-4-碘-5-甲基-1H-吡啶

在-40℃下將三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷酯(5.34 mL)添加至實例1.1.6 (8.6 g)及2,6-二甲基吡啶(3.16 mL)於二氯甲烷(125 mL)中之溶液, 且使反應物升溫至室溫隔夜。混合物經濃縮, 且殘餘物藉由矽膠層析法, 用含5%至20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化, 以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 523.4 (M+H)⁺。

1.1.8 1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶

在-78°C下將正丁基鋰(8.42 mL, 2.5M於己烷中)添加至含實例1.1.7 (9.8 g)之120 mL四氫呋喃中, 且攪拌反應物1分鐘。添加硼酸三甲酯(3.92 mL), 且攪拌反應物5分鐘。添加四甲基乙二醇(6.22 g), 且使反應物升溫至室溫並攪拌2小時。將反應物用pH 7緩衝液淬滅, 且將混合物倒入醚中。分離各層, 且在減壓下濃縮有機層。殘餘物藉由矽膠層析法, 用含1%至25%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化, 以獲得標題化合物。

1.1.9 6-氟-3-溴吡啶甲酸

在5°C下歷經1小時將6-胺基-3-溴吡啶甲酸(25 g)於400 mL 1:1二氯甲烷/氯仿中之研磨漿添加至含亞硝鎘四氟硼酸鹽(18.2 g)之二氯甲烷(100 mL)中。將所得混合物另外攪拌30分鐘, 接著升溫至35°C並攪拌隔夜。使反應物經冷卻至室溫, 且接著藉由 NaH_2PO_4 水溶液調節至pH 4。所得溶液用二氯甲烷萃取三次, 且合併之萃取物經鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮以得到標題化合物。

1.1.10 3-溴-6-氟吡啶甲酸第三丁酯

在0°C下將對甲苯磺醯基氯化物(27.6 g)添加至實例1.1.9 (14.5 g)及吡啶(26.7 mL)於二氯甲烷(100 mL)及第三丁醇(80 mL)中之溶液中。攪拌反應物15分鐘, 且接著升溫至室溫, 並攪拌隔夜。使溶液濃縮並分配於乙酸乙酯與 Na_2CO_3 水溶液之間。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。有機層經合併, 用 Na_2CO_3 水溶液及鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且濃縮以得到標題化合物。

1.1.11 2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向氫氯化1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯(12.37 g)及實例1.1.10 (15

g)於二甲亞砒(100 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(12 mL)，且在50°C下攪拌該混合物24小時。混合物接著用乙酸乙酯(500 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之己烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 448.4 (M+H)⁺。

1.1.12 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將實例1.1.11 (3.08 g)、實例1.1.8 (5 g)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (126 mg)、1,3,5,7-四甲基-8-十四基-2,4,6-三噁-8-磷代金剛烷(170 mg)及K₃PO₄ (3.65 g)於1,4-二噁烷(25 mL)及水(25 mL)中之混合物加熱至90°C持續2小時。使混合物冷卻並倒入至1:1之二乙醚:乙酸乙酯中。分離各層，且用飽和NaH₂PO₄水溶液、水(2×)及鹽水洗滌有機物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含1%至25%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 799.6 (M+H)⁺。

1.1.13 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

在70°C下將實例1.1.12 (5 g)及單水合氫氧化鋰(0.276 g)一起攪拌在四氫呋喃(50 mL)、甲醇(5 mL)及水(15 mL)之溶劑混合物中2天。反應物經冷卻，用1M HCl水溶液酸化，且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(100

mL)中，在-40°C下冷卻，且添加2,6-二甲基吡啶(1.8 mL)及三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷酯(3.28 g)。使反應物升溫至室溫且攪拌2小時。用醚稀釋混合物且分離各層。濃縮有機層。將殘餘物溶解於四氫呋喃中且用飽和K₂CO₃水溶液處理1小時。此混合物經濃縮HCl酸化且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含10%至100%乙酸乙酯之庚烷，接著含5%甲醇之乙酸乙酯溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 785.6 (M+H)⁺。

1.1.14 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在0°C下將實例1.1.13 (970 mg)、N,N-二異丙基乙胺(208 mg)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(HATU) (970 mg)攪拌於7 mL N,N-二甲基甲醯胺中10分鐘。添加苯并[d]噻唑-2-胺(278 mg)，且在50°C下攪拌該混合物24小時。冷卻混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(50 mL)中，且添加四丁基氟化銨(10 mL，1M於四氫呋喃中)。反應物經攪拌1小時，倒入乙酸乙酯中且用pH 7之緩衝液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含10%至100%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 803.7 (M+H)⁺。

1.1.15 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-側氧基乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.1.14 (100 mg)於二氯甲烷(1.3 mL)中之環境溶液中一次性添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(58.1 mg)。攪拌反應物0.5小時，且添加額外戴斯-馬丁高碘烷(8 mg)。攪拌反應物1小時，且藉由添加約10%之NaOH水溶液及二氯甲烷淬滅。分離各層，且用約10% NaOH水溶液洗滌有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮至固體，其未經進一步純化即用於後續反應中。MS (ESI) m/e 801.3 ($M+H$)⁺。

1.1.16 2-(2-(2-((2-((3-((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙酸

向2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙酸(22 mg)及實例1.1.15 (100 mg)於甲醇(1.3 mL)中之環境溶液中添加MP-CNBH₃ (65 mg, 2.49 mmol/g負載)。輕微震盪反應物隔夜且經由0.4微米過濾器過濾。粗物質藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 948.3 ($M+H$)⁺。

1.1.17 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-(2-(羧基甲氧基)乙氧基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

向實例1.1.16 (15 mg)於二氯甲烷(1 mL)中之環境溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。攪拌反應物16小時且接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.70 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d,

1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.63-3.54 (m, 6H), 3.17-3.04 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 4H), 1.21-0.96 (m, 7H), 0.91-0.81 (m, 6H) 。 MS (ESI) m/e 892.3 (M+H)⁺ 。

1.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.02)之合成

1.2.1 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.1.11 (2.25 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (205 mg)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(3 mL)及頻哪醇硼烷(pinacolborane) (2 mL)，且在回流下攪拌該混合物3小時。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之己烷溶離來純化，得到標題化合物。

1.2.2 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.2.1 (2.25 g)於四氫呋喃(30 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加實例1.1.6 (2.0 g)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三噁-6-磷代金剛烷(329 mg)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (206 mg)及磷酸三鉀(4.78 g)。該混合物經回流隔夜，冷卻且用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。所得混合物用水及

鹽水洗滌，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。

1.2.3 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向冰浴中之實例1.2.2 (3.32 g)於二氯甲烷(100 mL)中之低溫溶液中連續添加三乙胺(3 mL)及甲磺醯氯(1.1 g)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時並用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。

1.2.4 2-(5-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.2.3 (16.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(120 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(4.22 g)。在80°C下加熱混合物3小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

1.2.5 2-(5-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

向實例1.2.4 (10 g)於四氫呋喃(60 mL)、甲醇(30 mL)及水(30 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.2 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜並用2% HCl水溶液中和。所得混合物經濃縮，且將殘餘物溶解於乙酸乙

酯(800 mL)中，並用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。

1.2.6 3-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

在60°C下加熱實例1.2.5 (10 g)、苯并[d]噻唑-2-胺(3.24 g)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(5.69 g)及N,N-二異丙基乙胺(5.57 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物3小時，冷卻並用乙酸乙酯稀釋。所得混合物用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化以獲得標題化合物。

1.2.7 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.2.6 (2.0 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，200 mg)。在氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。將不可溶物質過濾出且濃縮過濾物以得到標題化合物。

1.2.8 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

向實例1.2.7 (500 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(334 mg)。在室

溫下攪拌反應物隔夜且添加甲胺(0.3 mL)以淬火反應物。攪拌所得混合物20分鐘且藉由逆相層析法使用Analogix系統(C18管柱)，用含50%至100%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

1.2.9 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

含實例1.2.8 (200 mg)之二氯甲烷(5 mL)經三氟乙酸(2.5 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.22-1.34 (m, 4H), 0.941.18 (m, 6H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 854.1 (M+H)⁺。

1.3 2-[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}乙基)磺基]胺基}-2-去氧-D-葡呋喃糖(化合物W2.03)之合成

1.3.1 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

含實例1.2.7 (200 mg)之二氯甲烷(2.5 mL)經三氟乙酸(2.5 mL)處理

隔夜。反應混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 746.2 ($M+H$)⁺。

1.3.2 三乙酸(3R,4R,5S,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-3-(乙烯基磺醯胺基)四氫-2H-哌喃-2,4,5-三酯

在0°C下向三乙酸(3R,4R,5S,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-3-胺基四氫-2H-哌喃-2,4,5-三酯(7.7 g)於二氯甲烷(100 mL)中之懸浮液中添加2-氯乙烷磺醯氯(4.34 g)。在0°C下攪拌混合物15分鐘，且添加三乙胺(12.1 mL)。在0°C下攪拌混合物1小時，升溫至室溫且攪拌2天。混合物用二氯甲烷稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。

1.3.3 N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙烯磺醯胺

向實例1.3.2 (6.74 g)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加三乙胺(10 mL)。攪拌混合物4日且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中且用Dowex HCR-5處理直至溶液經中和為止。過濾混合物且濃縮過濾物。殘餘物藉由層析法，使用葡聚糖凝膠LH-20 (100 g)之管柱，用甲醇溶離來純化以得到標題化合物。

1.3.4 2-[[[(2-[[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}乙基)磺醯基]胺基]-2-去氧-D-葡哌喃糖

攪拌實例1.3.1 (23.5 mg)、實例1.3.3 (42.4 mg)及N,N-二異丙基乙胺

(55 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.3 mL)中之混合物5天。混合物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.97-3.14 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.22-1.39 (m, 4H), 0.97-1.20 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1015.3 (M+H)⁺。

1.4 此段落有意保持空白。

1.5 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基]甲基}苯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.05)之合成

1.5.1 [4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-甲氧基甲氧基-6-甲氧基甲氧基甲基-四氫-哌喃-2-基甲基)-苯基]-甲醇

標題化合物係根據J. R. Walker等人, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3038-3048製備。MS (ESI) *m/e* 478 (M+NH₄)⁺。

1.5.2 4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-甲氧基甲氧基-6-甲氧基甲氧基甲基-四氫-哌喃-2-基甲基)-苯甲醛

將實例1.5.1 (1.000 g)溶解於二氯甲烷(25 mL)中，且添加戴斯-馬丁高碘烷(1.013 g)。在室溫下攪拌溶液16小時。溶液用二乙醚(25 mL)稀釋且添加2 M碳酸鈉水溶液(25 mL)。該混合物用二乙醚萃取三次。有機萃取物經合併，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃

縮該溶液且藉由矽膠層析法，用含50%至70%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 476 ($M+NH_4$)⁺。

1.5.3 乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-(4-甲醯基-苯甲基)-四氫-哌喃-2-基甲酯

將實例1.5.2 (660 mg)溶解於甲醇(145 mL)中。添加6 M氫氯酸(8 mL)，且在室溫下攪拌溶液兩天。溶劑在減壓下用乙酸乙酯共沸三次移除。在真空下乾燥該物質四天。將物質溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中。連續添加乙酸酐(12 mL)、吡啶(6 mL)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(10 mg)，且在室溫下攪拌該溶液16小時。溶液用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次。該等有機物經合併，用水洗滌，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，該溶液在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法，用含40%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。

1.5.4 三乙酸(2R,3R,4R,5S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-(((2-(((3-(((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)甲基)苯甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在室溫下將實例1.5.7 (40 mg)及實例1.5.3 (22.5 mg)攪拌於二氯甲烷(1 mL)中10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(14 mg)，且在室溫下攪拌溶液16小時。物質藉由矽膠層析法，用含10%甲醇之二氯甲烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1236 ($M+H$)⁺。

1.5.5 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-

[(3,5-二甲基-7-{2-[(4-[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-嘧啶-2-基]甲基}苯甲基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

將實例1.5.4 (68 mg)溶解於甲醇(0.5 mL)中。添加氫氧化鋰水溶液(2M, 1 mL)，且在室溫下攪拌溶液4.5小時。添加乙酸(0.1 mL)，且在真空下移除溶劑。接著將物質溶解於三氟乙酸(2 mL)中且在室溫下攪拌16小時。在真空下濃縮溶液。殘餘物藉由逆相HPLC使用具有150 × 30 mm C18管柱之Gilson PLC 2020，用含20%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.68 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.01 (m, 6H), 2.89 (t, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1012 (M+H)⁺。

1.6 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.06)之合成

1.6.1 3-((2-((3-((4-(6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)丙烷-1-磺酸

將實例1.2.7 (100 mg)、2,2-二氧化1,2-氧硫雜環戊烷(13 mg)及N,N-

二異丙基乙胺(19.07 μL)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物加熱至50 $^{\circ}\text{C}$ 隔夜。反應物經冷卻且藉由逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 924.1 ($M+H$)⁺。

1.6.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

含實例1.6.1 (40 mg)之二氯甲烷(2.5 mL)經三氟乙酸(2.5 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 2.94-3.12 (m, 6H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.22-1.36 (m, 4H), 0.96-1.20 (m, 6H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 868.3 ($M+H$)⁺。

1.7 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-二羥丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.07)之合成

向實例1.2.7 (30 mg)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加2,3-二羥基丙醛(3.6 mg)及樹脂上之NaCNBH₃ (200 mg)。反應混合物經攪拌隔夜，過濾且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於二甲亞砜/甲醇(1:1, 3 mL)中且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含0.1%三氟乙酸)溶離

來純化，以獲得標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.54 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.72-3.89 (m, 8H), 3.25-3.64 (m, 6H), 2.99-3.10 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.00-1.52 (m, 8H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 820.3($M+H$) $^+$ 。

1.8 2-([4-([2-([3-([4-([6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]氧基)乙基]胺基}甲基)苯基]磺酯基}胺基)-2-去氧- β -D-葡呋喃糖(化合物W2.08)之合成

1.8.1 三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-6-(乙酯氧基甲基)-3-(4-甲酯基苯基磺酯基胺基)四氫-2H-呋喃-2,4,5-三酯

將4-苯甲酯-1-磺酯基氯化物(100 mg)及三乙酸(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(乙酯氧基甲基)-3-胺基四氫-2H-呋喃-2,4,5-三酯氯化物(563 mg)添加至1,2-二氯乙烷(4 mL)。添加N,N-二異丙基乙胺(0.51 mL)，且在55°C下加熱該溶液三天。在減壓下濃縮該溶液且藉由矽膠急驟管柱層析，用含70%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑，且將物質溶解於丙酮(4 mL)中。添加氫氯酸(1M, 4 mL)，且在室溫下攪拌溶液16小時。溶液接著用含70%乙酸乙酯之庚烷(20 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 514 ($M+H$) $^+$ 。

1.8.2 三乙酸(2R,3S,4S,5R,6S)-6-(乙酯氧基甲基)-3-(4-(((2-(((3-(((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)

乙基)胺基)甲基)苯基磺醯胺基)四氫-2H-哌喃-2,4,5-三酯

標題化合物係在實例1.5.4中藉由實例1.8.1取代實例1.5.3來製備。

MS (ESI) m/e 1301 ($M+H$)⁺。

1.8.3 2-([4-([2-([3-([4-([6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基)苯基]磺醯基)胺基)-2-去氧-β-D-葡哌喃糖

標題化合物係在實例1.5.5中藉由實例1.8.2取代實例1.5.4來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*6) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.87 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.85 (dd, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70-3.35 (m, 10H), 3.02 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (bs, 2H), 1.37-1.22 (m, 4H), 1.18-0.98 (m, 6H), 0.93-0.82 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1075 ($M+H$)⁺。

1.9 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-([3-[2-([2-[1-(β-D-葡糖哌喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉(化合物W2.09)之合成

1.9.1 三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(2-羥乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-疊氮基-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(720 mg)於第三丁醇(8 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加丁-3-炔

-1-醇(140 mg)、五水合硫酸銅(II) (5.0 mg)及抗壞血酸鈉(40 mg)。在微波條件(Biotage Initiator)下在100°C下攪拌混合物20分鐘。反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 430.2 ($M+H$)⁺。

1.9.2 三乙酸(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(甲氧基羰基)-6-(4-(2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

在-78°C下向二甲亞砷(0.5 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.2 mL)。在-78°C下攪拌混合物20分鐘，且經由注射器添加三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(2-羥乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯(233 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。20分鐘之後，將三乙胺(1 mL)添加至混合物，且攪拌該混合物30分鐘同時其溫度上升至室溫。反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑獲得粗產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 429.2 ($M+H$)⁺。

1.9.3 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({3-[2-({2-[1-(β-D-葡萄糖嘓喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉

向實例1.3.1 (150 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加實例1.9.2 (86 mg)及樹脂上之NaBH₃CN (2.49 mmol/g, 200 mg)，且攪拌該混合物隔夜。反應混合物接著經過濾並濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃/甲醇/H₂O (2:1:1, 12 mL)中並添加單水合氫氧化鋰(50 mg)。攪拌混合物隔夜。該混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含

10%至85%乙腈之水(含0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32-7.53 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.76-3.92 (m, 6H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 0.99-1.52 (m, 14H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1028.3 ($M+H$)⁺。

1.10 3-[1-({3-[2-(2-{[4-(β -D-呷阿洛呷喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.10)之合成

1.10.1 2-(2-((3-((1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙氧基)乙醇

標題化合物係如在實例1.1.4中藉由2,2'-二甘醇取代乙烷-1,2-二醇來製備。MS (ESI) m/e 349.2 ($M+H$)⁺。

1.10.2 2-(2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)氧基)乙氧基)乙醇

標題化合物係如在實例1.1.5中藉由實例1.10.1取代實例1.1.4來製備。MS (ESI) m/e 363.3 ($M+H$)⁺。

1.10.3 2-(2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙氧基)乙醇

標題化合物係如在實例1.1.6中藉由實例1.10.2取代實例1.1.5來製備。MS (ESI) m/e 489.2 ($M+H$)⁺。

1.10.4 甲磺酸2-(2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛

烷-1-基)氧基)乙氧基)乙酯

向實例1.10.3 (6.16 g)於二氯甲烷(100 mL)中之冷卻溶液中添加三乙胺(4.21 g)，隨後添加甲磺醯氯(1.6 g)，且在室溫下攪拌該混合物1.5小時。反應混合物接著用乙酸乙酯(600 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥之後，溶液經過濾並濃縮，且殘餘物未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 567.2 ($M+H$)⁺。

1.10.5 2-(2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙氧基)乙胺

在100°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌實例1.10.4 (2.5 g)於含7N氨之甲醇(15 mL)中之溶液20分鐘。在真空下濃縮反應混合物，且殘餘物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋並用NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥之後，溶液經過濾並濃縮，且殘餘物未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 488.2 ($M+H$)⁺。

1.10.6 (2-(2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

向實例1.10.5 (2.2 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.26 g)及4-二甲胺基吡啶(100 mg)。在室溫下攪拌混合物1.5小時並用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。溶液用NaHCO₃飽和水溶液、水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 588.2 ($M+H$)⁺。

1.10.7 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-

2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

標題化合物係如在實例1.2.2中藉由實例1.10.6取代實例1.1.6來製備。MS (ESI) m/e 828.5 ($M+H$)⁺。

1.10.8 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

標題化合物係如在實例1.2.5中藉由實例1.10.7取代實例1.2.4來製備。MS (ESI) m/e 814.5 ($M+H$)⁺。

1.10.10 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係如在實例1.2.6中藉由實例1.10.8取代實例1.2.5來製備。MS (ESI) m/e 946.2 ($M+H$)⁺。

1.10.11 3-(1-((3-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

標題化合物係如在實例1.1.17中藉由實例1.10.9取代實例1.1.16來製備。

1.10.12 3-[1-({3-[2-(2-({4-(β-D-阿洛哌喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

經甲基向實例1.10.10 (88 mg)及三乙胺(0.04 mL)於二氯甲烷(1.5

mL)中之溶液中添加4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)氧基)苯甲醛(27.7 mg)、甲醇(1 mL)、MP-CNBH₃ (2.49 mmol/g, 117 mg)及乙酸(18 μL)。攪拌反應混合物隔夜。過濾反應物，且濃縮過濾物。殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 7.99 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 6H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.98-1.32 (m, 14H), 0.82 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1058.3 (M+H)⁺。

1.11 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(化合物W2.11)之合成

1.11.1 3-(1-((3-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.10.9 (6.8 g)溶解於含50%三氟乙酸之二氯甲烷(10 mL)中並攪拌20分鐘，且在真空下移除溶劑。殘餘物藉由逆相層析法，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 790.2 (M+H)⁺。

1.11.2 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(2-((2-(苯氧基磺鹽基)乙基)胺基)乙氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在0°C下向實例1.11.1 (200 mg)及N,N-二異丙基乙胺(146 μ L)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸苯酯(46 mg)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，逐漸升溫至室溫，攪拌隔夜且濃縮以得到標題化合物。

1.11.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(2-((2-(苯氧基磺鹽基)乙基)胺基)乙氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

實例1.11.2 (100 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液用三氟乙酸(2.5 mL)處理隔夜且經濃縮以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 974.9 (M+H)⁺。

1.11.4 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸

向實例1.11.3 (195 mg)於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中緩慢添加1M氫氧化鈉水溶液(2 mL)。攪拌混合物隔夜，且添加NaOH顆粒(0.5 g)。在40°C下加熱所得混合物3小時，冷卻並濃縮。濃縮物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含10%至70%乙腈之10 mM NH₄OAc水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.60-3.66 (m, 4H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.26 (s, 4H), 0.96-1.22 (m, 6H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 898.2 (M+H)⁺。

1.12 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦鹽基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)

甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.12)之合成

1.12.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-(二乙氧基磷醯基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.2.7 (307 mg)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加含乙烯基磷酸二乙酯(176 mg)之水(2 mL)。在70°C下攪拌反應混合物3天，且添加數滴乙酸。混合物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含10%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 966.8 (M+H)⁺。

1.12.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磷醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.12.1 (170 mg)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液中添加溴三甲基矽烷(82 µL)及烯丙基三甲基矽烷(50.4 µL)。攪拌反應混合物隔夜且添加水(0.02 mL)。所得混合物經攪拌隔夜並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.35 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (APCI) m/e 854.4 (M+H)⁺。

1.13 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-

[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺鹽基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物 W2.13)之合成

1.13.1 甲磺酸2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙酯

向實例1.1.6 (6.16 g)於二氯甲烷(100 mL)中之冷卻溶液中添加三乙胺(4.21 g)，隨後添加甲磺醯氯(1.6 g)，且在室溫下攪拌該混合物1.5小時。反應混合物用乙酸乙酯(600 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥之後，溶液經過濾並濃縮，且殘餘物未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 523.4 ($M+H$)⁺。

1.13.2 1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-4-碘-5-甲基-1*H*-吡啶

在100°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌實例1.13.1 (2.5 g)於含2*M*甲胺之甲醇(15 mL)中之溶液20分鐘。在真空下濃縮反應混合物，且殘餘物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋並用NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥之後，溶液經過濾並濃縮，且殘餘物未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 458.4 ($M+H$)⁺。

1.13.3 [2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]甲基胺基甲酸第三丁酯

向實例1.13.2 (2.2 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.26 g)及催化量之4-二甲胺基吡啶。在室溫下攪拌該混合物1.5小時並用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。溶液用NaHCO₃飽和水溶液、水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽

膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 558.5 (M+H)⁺。

1.13.4 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.2.1 (4.94 g)於四氫呋喃(60 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加實例1.13.3 (5.57 g)、1,3,5,7-四甲基-8-十四基-2,4,6-三噁-8-磷代金剛烷(412 mg)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0) (457 mg)及K₃PO₄ (11 g)，且在回流下攪拌該混合物24小時。使反應混合物冷卻且用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，得到標題化合物。MS (ESI) m/e 799.1 (M+H)⁺。

1.13.5 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

向實例1.13.4 (10 g)於四氫呋喃(60 mL)、甲醇(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.2 g)，且在室溫下攪拌該混合物24小時。反應混合物用2% HCl水溶液中和且在真空下經濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 785.1 (M+H)⁺。

1.13.6 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸第三丁酯

將向實例1.13.5 (10 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(3.24 g)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(5.69 g)及N,N-二異丙基乙胺(5.57 g)，且在60°C下攪拌該混合物3小時。反應混合物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑且殘餘物藉由矽膠，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，得到標題化合物。MS (ESI) m/e 915.5 ($M+H$)⁺。

1.13.7 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸

向實例1.13.6 (5 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)，且攪拌該混合物隔夜。在真空下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇(1:1，10 mL)中。混合物藉由逆相層析法使用Analogix系統及C18管柱(300 g)，且用含10%至85%乙腈及0.1%三氟乙酸之水溶離來純化，以獲得標題化合物。

1.13.8 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸

在室溫下將(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-磺基丙酸(0.020 g)、N,N-二異丙基乙胺(0.045 mL)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎘六氟磷酸鹽(HATU，0.020 g)之溶液一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)中。攪拌30分鐘之後，添加實例1.13.7 (0.039 g)，且額外攪拌該反應物1小時。將二乙胺(0.027 mL)添加至該反應物並持續攪拌3小時。反應物用水(0.75 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，

經三氟乙酸(0.039 mL)中和且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 4H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57-4.40 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.41-3.21 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.76 (td, 2H), 2.14 (d, 3H), 1.51-0.85 (m, 18H)。MS (ESI) *m/e* 911.2 (M+H)⁺。

1.14 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磷醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.14)之合成

1.14.1 (3-羥丙基)磷酸二第三丁酯

將NaH (60%於礦物油中，400 mg)添加至含二第三丁基磷酸酯(1.93 g)之N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，且在室溫下攪拌反應物30分鐘。添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(2.1 g)，且攪拌該反應物隔夜。混合物用二乙醚(300 mL)稀釋，且溶液經水及鹽水洗滌三次，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於20 mL四氫呋喃中，且添加四丁基氟化銨(TBAF，1M於四氫呋喃中，9 mL)。攪拌溶液20分鐘，且接著添加pH 7緩衝液(50 mL)。將混合物溶解於二乙醚中，並分離，且有機層經鹽水洗滌，且接著經濃縮。粗產物經矽膠，使用含10%至100%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之乙酸乙酯層析以得到標題化合物。

1.14.2 (3-側氧基丙基)磷酸二第三丁酯

將實例1.14.1 (200 mg)及戴斯-馬丁高碘烷(370 mg)攪拌於二氯甲烷

(5 mL)中2小時。將混合物溶解於乙酸乙酯中，且藉由1M NaOH水溶液及鹽水洗滌兩次，並接著濃縮。粗產物經矽膠，使用含50%至100%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含10%甲醇之乙酸乙酯層析以得到標題化合物。

1.14.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((3-(二乙氧基磷醯基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例1.10.11中所述，用實例1.2.7及實例1.14.2分別替換實例1.10.10及4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)苯甲醛來製備。MS (APCI) m/e 980.9 (M+H)⁺。

1.14.5 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磷醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.12.2中所述，用實例1.14.3替換實例1.12.1來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.37 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.23-1.37 (m, 4H), 0.96-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (APCI) m/e 868.3 (M+H)⁺。

1.15 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.15)之合成

將(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-磺基丙酸(0.050 g)及

O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銀六氟磷酸鹽(0.049 g)之溶液溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中並添加N,N-二異丙基乙胺(0.102 mL)。攪拌15分鐘之後，添加實例1.3.1 (0.100 g)，並額外攪拌反應物3小時。將二乙胺(0.061 mL)添加至反應物並持續攪拌隔夜。反應物經2,2,2-三氟乙酸(0.090 mL)中和並用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.15-8.01 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 4H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 897.2 (M+H)⁺。

1.16 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(3-磷醯基丙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸(化合物W2.16)之合成

1.16.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(2-((3-(二-第三-丁氧基磷醯基)丙基)胺基)乙氧基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.10.10 (338 mg)及實例1.14.2 (120 mg)溶解於乙醇(20 mL)中，且濃縮該溶液。將殘餘物再次溶解於乙醇(20 mL)中並濃縮。接著將

殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)中且向此中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(119 mg)，且攪拌反應物隔夜。粗混合物經矽膠，使用含1%三乙胺之95:5乙酸乙酯/甲醇層析，以得到標題化合物。MS (ESI) 1080.3 (M+H)⁺。

1.16.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸

將實例1.16.1 (22 mg)攪拌於二氯甲烷(3 mL)及三氟乙酸(3 mL)中維持2天。混合物經濃縮且經由在Biotage Isolera One系統上使用40 g C18管柱且用含10%至90%乙腈之水(含0.1%三氟乙酸)溶離來逆相層析，以得到如三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d₆) δ ppm 8.62 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.19 (m, 4H), 1.08 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)。MS (ESI) 912.2 (M+H)⁺。

1.17 3-{1-[(3-{2-[L-α-天冬胺醯基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.17)之合成

1.17.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2S)-4-第三丁氧基-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-側氧基丁醯基}(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

將實例1.13.7 (0.060 g)、(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁二酸4-第三丁酯1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)酯(0.034 g)及N,N-二異丙基乙胺之溶液一起攪拌在二氯甲烷(1 mL)中。攪拌隔夜之後，將反應物裝載於矽膠上且使用0.5%至5%梯度之甲醇/二氯甲烷溶離以獲得標題化合物。

1.17.2 3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺鹽基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻啉-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

實例1.17.1 (0.049 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液用三氟乙酸(0.5 mL)處理，且攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)及水(0.5 mL)中接著藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.15 (d, 3H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.46-0.94 (m, 12H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 875.2 (M+H)⁺。

1.18 6-{4-[(2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基][2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啉-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基]苯甲基}-2,6-去水-L-古洛糖酸(化合物W2.18)之合成

1.18.1 (2S,3S,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-(4-溴甲基-苯甲基)-四氫-嘓喃-

2-羧酸甲酯

該標題化合物係如J. R. Walker等人, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3038-3048中所描述來製備。MS (ESI) m/e 518, 520 (M+NH₄)⁺。

1.18.2 (2S,3S,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-(4-甲醯基-苯甲基)-四氫-哌喃-2-羧酸甲酯

將實例1.18.1 (75 mg)及N-氧化吡啶(14 mg)添加至乙腈(0.75 mL)。將氧化銀(I) (24 mg)添加至溶液，且在室溫下攪拌該溶液16小時。添加無水硫酸鈉(5 mg)，且攪拌溶液五分鐘。該溶液經過濾並濃縮。粗物質藉由矽膠急驟管柱層析法，用含50%至70%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。

1.18.3 三乙酸(3R,4S,5R,6R)-2-(4-(((2-((3-((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)甲基)苯甲基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

該標題化合物係在實例1.5.4中藉由實例1.18.2取代實例1.5.3來製備。MS (ESI) m/e 1222 (M+H)⁺。

1.18.4 {2-[2-(2-側氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

該標題化合物係在實例1.5.2中藉由{2-[2-(2-羥基-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯取代實例1.5.1來製備。

1.18.5 三乙酸(3R,4S,5R,6R)-2-(4-(2-(2-((3-((4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(第三丁氧基羰基)吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)-14,14-二甲基-12-側氧基-5,8,13-三噁-2,11-二氮雜十五烷基)苯甲基)-6-(甲氧基羰基)

四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

該標題化合物係在實例1.5.4中藉由實例1.18.3取代實例1.2.7及實例1.18.4取代實例1.5.3來製備。MS (ESI) m/e 1453 ($M+H$)⁺。

1.18.6 6-{4-[(2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基)[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基]苯甲基}-2,6-去水-L-古洛糖酸

該標題化合物係在實例1.5.5中藉由實例1.18.5取代實例1.5.4來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.38 (bs, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.53-7.27 (m, 8H), 6.94 (d, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.38 (bs, 4H), 3.91-3.57 (m, 11H), 3.37-3.11 (m, 14H), 2.98 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (bs, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.18-0.90 (m, 6H), 0.87 (bs, 6H)。MS (ESI) m/e 1157 ($M+H$)⁺。

1.19 己糖哌喃糖苷醛酸4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基)甲基)苯酯(化合物W2.19)之合成

1.19.1 三乙酸(2R,3S,4R,5R,6R)-2-(4-甲醯基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(2.42 g)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加氧化銀(I) (1.4 g)及4-羥基苯甲醛(620 mg)。攪拌反應混合物4小時並過濾。濃縮過濾物，且殘餘物藉由矽膠層析法，用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到

標題化合物。MS (ESI) m/e 439.2 ($M+H$)⁺。

1.19.2 己糖哌喃糖苷醛酸4-([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯酯

向實例1.2.7 (36 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加實例1.19.1 (21 mg),隨後添加MgSO₄ (60 mg)。攪拌混合物1小時,之後添加樹脂上之NaBH₃CN (153 mg)。接著攪拌該混合物3小時。過濾混合物且將單水合氫氧化鋰(20 mg)添加至過濾物。混合物經攪拌2小時並用三氟乙酸酸化且藉由逆相HPLC (Gilson系統),用含10%至85%乙腈之水(含0.1% 三氟乙酸)溶離來純化,以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.57-8.72 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 6H), 7.08 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.10 (d, , 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06-4.15 (m, 4H), 3.83-3.97 (m, 6H), 3.26-3.42 (m, 8H), 2.93-3.10 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.24-1.38 (m, 6H), 0.97-1.16 (m, 4H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1028.3 ($M+H$)⁺。

1.20 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.20)之合成

1.20.1 2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)氧基)乙醇

向實例1.1.6 (9 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷(827 mg)於乙腈(60 mL)中之溶液中添加三乙胺(10 mL)及頻哪醇硼烷(6

mL)。混合物在回流下經攪拌隔夜，冷卻且直接用於下一步驟。MS (ESI) m/e 445.4 (M+H)⁺。

1.20.2 6-氯-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯(5.92 g)於四氫呋喃(60 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加粗產物實例1.20.1 (4.44 g)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三噁-6-磷酸金剛烷(1.5 g)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (927 mg)及K₃PO₄ (22 g)。混合物在回流下攪拌隔夜，冷卻，用乙酸乙酯(800 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 531.1 (M+H)⁺。

1.20.3 3-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.2 (3.2 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加咪唑(0.62 g)及氯代第三丁基二甲基矽烷(1.37 g)。混合物經攪拌隔夜，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 645.4 (M+H)⁺。

1.20.4 3-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶甲酸第三丁酯

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,4-四氫喹啉(507 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.20.3 (1.25

g)、雙(三苯膦)二氯化鈾(II) (136 mg)及氟化銻(884 mg)。使混合物在120 °C下在微波合成器(Biotage Initiator)中加熱20分鐘。混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析，用含20%乙酸乙酯之庚烷且接著藉由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 741.5 ($M+H$)⁺。

1.20.5 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯) (295 mg)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(173 mg)，且攪拌該混合物1小時。添加實例1.20.4 (710 mg)於乙腈(10 mL)中之溶液，且攪拌懸浮液隔夜。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾之後，濃縮有機層且藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 917.2 ($M+H$)⁺。

1.20.6 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.5 (1.4 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1.0 M於四氫呋喃中，6 mL)。攪拌混合物3小時，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 803.4 ($M+H$)⁺。

1.20.7 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-

1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.6 (1.2 g)於二氯甲烷(20 mL)及三乙胺(2 mL)中之冷卻(0 °C)溶液中添加甲磺醯氯(300 mg)。攪拌混合物4小時，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 881.3 (M+H)⁺。

1.20.8 3-(1-((3-(2-疊氨基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.7 (1.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(331 mg)。攪拌混合物48小時，用乙酸乙酯(20.0 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 828.4 (M+H)⁺。

1.20.9 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.8 (1.5 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，200 mg)。在氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。過濾反應物，且濃縮過濾物以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 802.4 (M+H)⁺。

1.20.10 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-((2-(二乙氧基磷醯基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

該標題化合物係如實例1.12.1中所述，用實例1.20.9替換實例1.2.7來

製備。

1.20.11 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-膦醯基乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

該標題化合物係如實例1.12.2中所述，用實例1.20.10替換實例1.12.1來製備。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.40 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.74-7.89 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.12-1.23 (m, 4H), 0.99-1.11 (m, 2H), 0.89 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 854.1 (M+H)⁺。

1.21 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.21)之合成

1.21.1 (2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

向實例1.13.3 (1.2 g)於1,4-二噁烷中之溶液中添加雙(苯甲腈)氯化鈹(II) (0.04 g)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.937 mL)及三乙胺(0.9 mL)。在回流下加熱混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋且用水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以得到標題化合物。

1.21.2 3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

該標題化合物係如實例1.1.12中所述，用3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯及實例1.21.1分別替換實例1.1.11及實例1.1.8來製備。MS (APCI) m/e 643.9 (M+H)⁺。

1.21.3 3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶甲酸第三丁酯

使實例1.21.2 (480 mg)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,4-四氫喹啉(387 mg)、二氯雙(三苯膦)-鈹(II) (78 mg)及氟化銻(340 mg)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(5 mL)中之混合物在100°C下加熱5小時。冷卻反應物並用乙酸乙酯稀釋。所得混合物用水及鹽水洗滌，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法，用含50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 740.4 (M+H)⁺。

1.21.4 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向苯并[d]噻唑-2-胺(114 mg)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯) (194 mg)。攪拌混合物1小時，且添加含實例1.21.3 (432mg)之乙腈(5 mL)。混合物攪拌隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

1.21.5 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(甲胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

含實例1.2.4 (200 mg)之二氯甲烷(5 mL)用三氟乙酸(2.5 mL)處理隔夜。濃縮混合物以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.12-1.22 (m, 4H), 1.00-1.09 (m, 2H), 0.89 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 760.1 (M+H)⁺。

1.21.6 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-((3-(2-((R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-N-甲基-3-磺丙胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

使含(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-磺基丙酸(70.9 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HATU, 65 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)在冰浴中冷卻, 且添加N,N-二異丙基乙胺(68.9 μL)。在0°C下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌8小時。添加含實例1.21.5 (100 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及N,N-二異丙基乙胺(60 μL)。所得混合物經攪拌隔夜, 經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱), 用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化, 以得到標題化合物。

1.21.7 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(3-磺酸基-L-丙胺醯基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

含實例1.21.6 (80 mg)之二氯甲烷(3 mL)用三氟乙酸(1.5 mL)處理20

分鐘。反應混合物經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含0至50%乙腈之4 mM乙酸銨水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 3.91-4.10 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.75-2.83 (m, 4H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.42 (s, 2H), 0.96-1.33 (m, 10H), 0.86 (s, 3H)。MS (ESI) *m/e* 909.2 (M-H)⁻。

1.22 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.22)之合成

1.22.1 3-(1-((3-(2-疊氨基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.2.5 (560 mg)及噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-胺(135 mg)溶解於二氯甲烷(12 mL)中。添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(165 mg)及氫氯化N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(260 mg)，且在室溫下攪拌該反應物隔夜。反應混合物經濃縮，且粗殘餘物藉由矽膠層析法，用65/35二氯甲烷/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 829.1(M+H)⁺。

1.22.2 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

該標題化合物係在實例1.2.7中藉由實例1.22.1取代實例1.2.6來製

備。MS (ESI) m/e 803.2 ($M+H$)⁺。

1.22.3 3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1*H*-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

向實例1.22.2 (70 mg)及乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(48 mg)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.06 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，且粗殘餘物藉由矽膠層析法，用含1%至4%梯度之甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1249.2 ($M+H$)⁺。

1.22.4 2-((2-((3-((4-(2-(第三丁氧基羰基)-6-(8-(噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶-3-基)-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)乙磺酸

向實例1.22.3 (70 mg)於四氫呋喃(0.25 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(60 μ L，1.0M溶液於四氫呋喃中)，且在室溫下攪拌反應物兩天。反應物經濃縮，且殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到如三氟乙酸鹽之標題化合物。

MS (ESI) m/e 911.1 ($M+H$)⁺。

1.22.5 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]吡啶-2-羧酸

該標題化合物係在實例1.2.9中藉由實例1.22.4取代實例1.2.8來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.00 (s, 1H), 8.52 (dd,

2H), 8.33 (br s, 2H), 8.16 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.28 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 855.2 ($M+H$)⁺。

1.23 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.23)之合成

1.23.1 3-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

該標題化合物係在實例1.22.1中藉由噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺取代噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺來製備。MS (ESI) m/e 855.2 ($M+H$)⁺。

1.23.2 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.2.7中藉由實例1.23.1取代實例1.2.6來製備。MS (ESI) m/e 803.2 ($M+H$)⁺。

1.23.3 3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10λ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.22.3中藉由實例1.23.2取代實例1.22.2來製

備。MS (ESI) m/e 1249.2 ($M+H$)⁺。

1.23.4 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係在實例1.2.9中藉由實例1.23.3取代實例1.2.8來製備。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.20 (br s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.33 (br s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.12 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 855.1 ($M+H$)⁺。

1.24 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.24)之合成

1.24.1 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-[1-((3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

標題化合物係如實例1.2.8中所述，用實例1.20.9替換實例1.2.7來製備。

1.24.2 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.2.9中所述，用實例1.24.1替換實例1.2.8來製備。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.26-8.46 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.54-3.61 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.32 (q, 4H), 1.12-1.25 (m, 4H), 1.00-1.11 (m, 2H), 0.88 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 854.0 (M+H)⁺。

1.25 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.25)之合成

1.25.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例1.12.1中所述，用丙烯酸第三丁酯替換乙烯基膦酸二乙酯來製備。MS (APCI) *m/e* 930.6 (M+H)⁺。

1.25.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.25.1替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.35 (d, 2H), 1.01-1.30 (m,

10H), 0.86 (s, 6H) 。MS (APCI) m/e 819.0 (M+H)⁺ 。

1.26 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物 W2.26)之合成

1.26.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(((1r,3r)-3-(2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在室溫下將實例1.2.7 (0.020 g)、4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (4.79 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(7 mg)之溶液攪拌在二氯甲烷(0.5 mL)中。反應物經攪拌隔夜且在不藉由矽膠層析法，用含0至10%甲醇之二氯甲烷溶離處理之情況下純化，以獲得標題化合物。MS (ELSD) m/e 985.4 (M+H)⁺ 。

1.26.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

在室溫下攪拌實例1.26.1 (0.108 g)、實例1.14.2 (0.030 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.035 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液1小時。將三氟乙酸(1 mL)添加至反應物，且持續攪拌隔夜。反應物經濃縮，溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)及水(0.5 mL)中且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.63 (d, 2H),

7.56-7.42 (m, 5H), 7.37 (tt, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.44 (d, 6H), 3.31-3.16 (m, 6H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.51-0.97 (m, 12H), 0.87 (s, 6H)。

MS (ESI) m/e 951.2 ($M+H$)⁺。

1.27 3-{1-[(3-{2-[D- α -天冬胺鹽基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.27)之合成

1.27.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(甲胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係如在實例1.11.1中藉由實例1.13.6取代實例1.10.9來製備。

1.27.2 3-{1-[(3-{2-[D- α -天冬胺鹽基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

將實例1.27.1 (0.074 g)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (0.038 g)、N,N-二異丙基乙胺(0.048 mL)及(R)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸(0.029 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液攪拌2小時。添加三氟乙酸(0.5 mL)，且持續攪拌隔夜。反應物經濃縮，溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)及水(0.5 mL)中，且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍

乾，以得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.88 (s, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61-3.37 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.45-0.95 (m, 12H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 875.3 ($M+H$) $^+$ 。

1.28 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-[[1-(羧基甲基)哌啶-4-基]胺基]乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(化合物W2.28)之合成

在室溫下將實例1.2.7 (0.055 g)、2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙酸第三丁酯(0.014 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.019 mg)之溶液攪拌在二氯甲烷(0.5 mL)中。攪拌2小時之後，將三氟乙酸(0.5 mL)添加至反應物，且持續攪拌隔夜。反應物經濃縮，溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)及水(0.5 mL)中且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 3.08 (s, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.20-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 887.3 ($M+H$) $^+$ 。

1.29 N-[(5S)-5-胺基-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲

基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-6-側氧基己基]-N,N-二甲基甲銨(化合物W2.29)之合成

攪拌氫氯化茈基甲氧基羰基-N-ε-(三甲基)-L-離胺酸(0.032 g)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V)(0.028 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.034 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液5分鐘。將反應物添加至實例1.13.7 (0.050 g)，且在室溫下持續攪拌隔夜。將二乙胺(0.069 mL)添加至反應物，且額外持續攪拌2小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)、水(0.5 mL)及三氟乙酸(0.101 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.13 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 15H), 2.87 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 4H), 1.42-0.97 (m, 15H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 930.3 (M+H)⁺。

1.30 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[哌啶-4-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.30)之合成

1.30.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-({13-[1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基]-2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10λ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基}氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-

2-羧酸第三丁酯

在室溫下攪拌實例1.2.8 (0.111 g)、4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.021 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.028 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液1小時。添加乙酸(7.63 μ L)，且持續攪拌隔夜。將額外4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.021 g)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.028 g)及乙酸(8 μ L)添加至反應物，且額外持續攪拌4小時。將反應物直接裝載於矽膠上且用含0.5%至4%梯度之甲醇的二氯甲烷溶離以獲得標題化合物。

1.30.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[哌啶-4-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.30.1 (0.078 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)，且在室溫下攪拌該反應物隔夜。反應物經濃縮且溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)及水(0.5 mL)中。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.89 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.36-8.19 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40 (td, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (d, 6H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.01 (m, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.58-0.99 (m, 12H), 0.91 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 937.3 (M+H)⁺。

1.31 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-麟醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]

癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.31)之合成

1.31.1 8-溴-5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯

向5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯(9 g)於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(6.43 g)。混合物經攪拌隔夜且用水(200 mL)淬滅。混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑獲得標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 329.2 ($M+H$)⁺。

1.31.2 5-(苯甲氧基)-8-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯

向實例1.31.1 (11.8 g)於丙酮(200 mL)中之溶液中添加溴甲苯(7.42 g)及K₂CO₃ (5 g)，且在回流下攪拌該混合物隔夜。混合物經濃縮，且殘餘物經分配於乙酸乙酯(600 mL)與水(200 mL)之間。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含10%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 418.1 ($M+H$)⁺。

1.31.3 8-甲基5-(苯甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2,8(1H)-二羧酸2-第三丁酯

將甲醇(100 mL)及三乙胺(9.15 mL)添加至含實例1.31.2 (10.8 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (0.48 g)之500 mL的不鏽鋼壓力反應器中。該容器用氬氣充氣若干次。該反應器用一氧化碳加壓且在100°C下在60 psi之一氧化碳下攪拌2小時。冷卻之後，在真空下濃縮粗反應混合物。將殘餘物添加至乙酸乙酯(500 mL)及水(200 mL)。有機層進一步用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含10%至20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 398.1 ($M+H$)⁺。

1.31.4 氫氯化5-(苯甲氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.3 (3.78 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加含4N HCl之1,4-二噁烷(20 mL)，且攪拌該混合物隔夜。在真空下濃縮該混合物以獲得標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 298.1 (M+H)⁺。

1.31.5 5-(苯甲氧基)-2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.4 (3.03 g)於二甲亞碸(50 mL)中之溶液中添加實例1.1.10 (2.52 g)及三乙胺(3.8 mL)，且在60°C下在氮氣下攪拌該混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 553.1 (M+H)⁺。

1.31.6 (2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

向實例1.13.3 (2.6 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氫甲烷(190 mg)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.0 mL)及頻哪醇硼烷(1.4 mL)，且在回流下攪拌該混合物隔夜。該混合物未經處理即直接用於下一反應中。MS (ESI) m/e 558.4 (M+H)⁺。

1.31.7 5-(苯甲氧基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.5 (2.58 g)於四氫呋喃(40 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加實例1.31.6 (2.66 g)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三噁-6-磷代金剛烷

(341 mg)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (214 mg)及 K_3PO_4 (4.95 g)，且在回流下攪拌該混合物4小時。混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 904.5 ($M+H$)⁺。

1.31.8 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將含實例1.31.7 (3.0 g)之四氫呋喃(60 mL)添加至含 $Pd(OH)_2$ (0.6 g，德固賽(Degussa)#E101NE/W，碳20%，含水量49%)之250 mL的不鏽鋼壓力瓶。在50°C下在30 psi之氫氣下震盪混合物16小時。混合物經由耐綸膜過濾，且在真空下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 815.1 ($M+H$)⁺。

1.31.9 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-(3-(二第三丁氧基磷鹽基)丙氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.8 (163 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加實例1.14.1 (50.5 mg)、三苯膦(52.5 mg)及二第三偶氮二甲酸丁酯(46.2 mg)，且攪拌該混合物3小時。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1049.2 ($M+H$)⁺。

1.31.10 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺

基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-(3-(二第三丁氧基磷鹽基)丙氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

向實例1.31.9 (3 g)於四氫呋喃(20 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(30 mg)，且在室溫下攪拌該混合物24小時。反應混合物用2% HCl水溶液中中和且在真空下經濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1034.5(M+H)⁺。

1.31.11 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-5-(3-磷鹽基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

向實例1.31.10 (207 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(45.1 mg, 0.3 mmol)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(79 mg)及N,N-二異丙基乙胺(150 mg)，且在60°C下攪拌該混合物3小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化。濃縮之後，將該物質溶解於二氯甲烷與三氟乙酸之混合物(1:1, 6 mL)中且使其擱置在室溫下隔夜。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於二甲亞碲/甲醇(1:1, 9 mL)中。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞碲-*d*₆) δ ppm 8.27 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 4H), 2.95-3.08 (m,

2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.22-1.36 (m, 6H), 0.98-1.18 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 898.2 (M+H)⁺。

1.32 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-[[N-(2-羧基乙基)-L- α -天冬胺醯基]胺基]乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(化合物 W2.32)之合成

1.32.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((S)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基乙醯胺)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向(S)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸(136 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HATU, 179 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之低溫(0°C)溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(165 μ L)。攪拌反應混合物10分鐘，且添加含實例1.2.7 (252 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)。在室溫下攪拌混合物1.5小時且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含50%至100%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

1.32.2 3-(1-((3-(2-((S)-2-胺基-3-羧基丙醯胺)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

含實例1.32.1 (100 mg)之二氯甲烷(3 mL)用三氟乙酸(2.5 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮以得到標題化合物。

1.32.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((S)-2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)胺基)-3-羧基丙醯胺)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

向實例1.32.2 (102 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.21 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中添加丙烯酸第三丁酯(80 mg)及水(1.5 mL)。在50°C下加熱混合物24小時且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 989.1 (M+H)⁺。

1.32.4 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-羧基乙基)-L-α-天冬胺醯基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.32.3替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 3H), 8.62-9.21 (m, 2H), 8.52 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04-4.19 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.20-1.32 (m, 4H), 0.94-1.16 (m, 6H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 933.2 (M+H)⁺。

1.33 3-{1-[(3-{2-[(2-胺基乙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.33)之合成

1.33.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-

((3-(2-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向實例1.2.9 (188 mg)、(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(70.1 mg)及N,N-二異丙基乙胺(384 μ L)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg)，且攪拌該混合物隔夜。添加NaCNBH₃ (13.83 mg)。攪拌所得混合物1小時，且添加甲醇(1 mL)。攪拌混合物10分鐘，用乙酸乙酯稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

1.33.2 3-{1-[(3-{2-[(2-胺基乙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.33.1替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 897.2 (M+H)⁺。

1.34 6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.34)之合成

1.34.1 5-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-

((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.8 (500 mg)、(2-羥乙基)胺基甲酸苯甲酯(180 mg)及三苯膦(242 mg)於四氫呋喃(9 mL)中之混合物中添加(E)-二氫烯-1,2-二羧酸二第三丁酯(212 mg)。攪拌混合物2小時，用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含50%至100%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 991.1 ($M+H$)⁺。

1.34.2 5-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

向實例1.34.1 (480 mg)於四氫呋喃(10 mL)及甲醇(5 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鋰(1.94 mL)。在50°C下加熱混合物隔夜，冷卻，用10% HCl水溶液酸化至pH 3並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(C18管柱)，用含40%至99%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 977.4 ($M+H$)⁺。

1.34.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.34.2 (245 mg)、苯并[d]噻唑-2-胺(151 mg)及氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(TFFH) (132 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(876 μ L)。在65°C下加熱反應混合物

24小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含0至80%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 1109.5 ($M+H$)⁺。

1.34.4 6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

含實例1.34.3 (100 mg)之二氯甲烷(0.5 mL)用三氟乙酸(10 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.75 (s, 2H), 8.27 (s, 2H), 7.89-8.09 (m, 4H), 7.77 (s, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.23-1.36 (m, 4H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 819.3 ($M+H$)⁺。

1.35 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.35)之合成

1.35.1 6-氯-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-側氧基乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在-78°C下歷經20分鐘向乙二鹽氯(8 mL，2.0 M於二氯甲烷中)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加含二甲亞砜(1 mL)之二氯甲烷(10 mL)。在氬氣下攪拌溶液30分鐘，且歷經10分鐘添加含呈溶液形式之實例

1.20.2 (3.8 g)的二氯甲烷(30 mL)。在-78℃下額外攪拌反應混合物60分鐘。在-78℃下添加三乙胺(2 mL)，且攪拌反應混合物60分鐘。移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫隔夜。添加水(60 mL)。水層用1% HCl水溶液酸化並用二氯甲烷萃取。經合併之有機層用1% HCl水溶液、NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 527.9 (M+H)⁺。

1.35.2 3-碘丙烷-1-磺酸2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙酯

標題化合物係根據*J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 711-716中所報告之步驟製備。

1.35.3 3-胺基丙烷-1-磺酸2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙酯

在微波條件(Biotage Initiator)下將實例1.35.2 (2.0 g)於含7 N氨之甲醇(20 mL)中之溶液加熱至80℃維持45分鐘。濃縮該混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 312.23 (M+H)⁺。

1.35.4 6-氯-3-(1-(((3,5-二甲基-7-(2-((3-((2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙氧基)磺醯基)丙基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.35.3 (1.96 g)於二氯乙烷(30 mL)中之溶液中添加實例1.35.1 (3.33 g)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，且添加NaBH₄ (1.2 g)於甲醇(8 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌混合物3小時並用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。有機層用2N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(30 mL)中，且添加二碳酸二第三丁酯(2 g)隨後添加催化量之4-二甲胺基吡啶。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物

用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 924,42 ($M+H$)⁺。

1.35.5 7-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(3-((2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙氧基)磺醯基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1-萘甲酸

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲酸甲酯(203 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)之混合物中之溶液中添加實例1.35.4 (600 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (45.6 mg)及氟化鈮(296 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下加熱混合物30分鐘，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到中間物酯。將殘餘物溶解於四氫呋喃(8 mL)、甲醇(4 mL)及水(4 mL)之混合物中，且用單水合氫氧化鋰(200 mg)處理3小時。反應物用1N HCl水溶液酸化至pH 4且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。所得混合物用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1060.24 ($M+H$)⁺。

1.35.6 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.35.5 (405 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻啶-2-胺(57.4 mg)、氫氯化1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺(146 mg)及4-(二甲胺基)吡啶(93 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。

將殘餘物溶解於二氯甲烷(3 mL)中且用三氟乙酸(3 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%梯度之乙腈的水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.26-8.13 (m, 3H), 8.06 (dd, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.19 (d, 0H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.16-2.91 (m, 4H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 0H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (p, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.38-1.23 (m, 4H), 1.10 (dq, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 863.2 ($M+H$) $^+$ 。

1.36 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.36)之合成
1.36.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(((1r,3r)-3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌實例1.25.1 (0.086 g)、4-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.037 g)、三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.039 g)及乙酸(11 μL)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。攪拌隔夜之後，將反應物裝載於矽膠上且使用含0.5%至5%梯度之甲醇的二氯甲烷溶離以獲得標題化合物。MS (ELSD) m/e 1113.5 ($M+H$) $^+$ 。

1.36.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-

{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

實例1.36.1 (0.050 g)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液用三氟乙酸(0.5 mL)處理，且攪拌該反應物隔夜。反應物經濃縮且溶解於二甲亞砜及甲醇(1:1)中。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73-3.54 (m, 3H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.23-2.04 (m, 5H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H), 1.23-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 901.3 (M+H)⁺。

1.37 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-磺酸基-L-丙胺醯基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物 W2.37)之合成

攪拌(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-磺基丙酸(0.011 g)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (10.80 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液5分鐘。將此溶液添加至實例1.2.9 (0.025 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.014 mL)。攪拌2小時之後，將二乙胺(0.013 mL)添加至反應物，且額外持續攪拌1小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水稀釋且用三氟乙酸淬滅。混合物藉由逆相HPLC

使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.03 (dd, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (ddd, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.31 (dt, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.87 (tt, 1H), 2.81-2.54 (m, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.51-0.91 (m, 12H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1005.2 (M+H)⁺。

1.38 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-{(2-羧基乙基)胺基}乙基)(2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.38)之合成

1.38.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)胺基)乙基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係如實例1.32.3中所述，用實例1.33.2替換實例1.32.2來製備。

1.38.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-{(2-羧基乙基)胺基}乙基)(2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.38.1替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (501 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42-7.50 (m,

2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.31-3.53 (m, 8H), 3.18 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.22-1.37 (m, 6H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (APCI) m/e 971.0 (M+H)⁺。

1.39 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.39)之合成

1.39.1 3-(1-((3-(2-((3-(二第三丁氧基磷醯基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.23.2 (520 mg)及實例1.14.2 (175 mg)溶解於二氯甲烷(6 mL)中且在室溫下攪拌兩小時。添加硼氫化鈉(32 mg)於甲醇(1 mL)中之懸浮液，且攪拌該混合物30分鐘。將反應物添加至NaHCO₃飽和水溶液且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮之後，藉由矽膠層析法，用含0.5%至5.0%梯度之甲醇的二氯甲烷溶離來純化，獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 1037.3 (M+H)⁺。

1.39.2 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係在實例1.2.9中藉由實例1.39.1取代實例1.2.8來製備。

¹H NMR(400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.41 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H),

7.29 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 869.2 (M+H)⁺。

1.40 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物 W2.40)之合成

1.40.1 3-(1-((3-(2-((3-(二第三丁氧基磷醯基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.39.1中藉由實例1.22.2取代實例1.23.2來製備。MS (ESI) m/e 1037.3 (M+H)⁺。

1.40.2 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係在實例1.2.9中藉由實例1.40.1取代實例1.2.8來製備。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.52 (dd, 2H), 8.41 (br s, 2H), 8.17 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 869.2 (M+H)⁺。

1.41 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.41)之合成

1.41.1 5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.8(163 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加2-溴乙酸第三丁酯(58.6 mg)及K₂CO₃ (83 mg)，且攪拌該反應物隔夜。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 929.2 (M+H)⁺。

1.41.2 5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

向實例1.41.1 (3 g)於四氫呋喃(20 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(300 mg)。在室溫下攪拌混合物24小時。反應混合物用2% HCl水溶液中和且在真空下經濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 914.5 (M+H)⁺。

1.41.3 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

向實例1.41.2 (183 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加

苯并[d]噻唑-2-胺(45.1 mg)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(79 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.203 mL)。在60°C下攪拌混合物隔夜。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，將其溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(1:1, 10 mL)中且攪拌隔夜。混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.73 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.99-8.07 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 4.98-5.18 (m, 4H), 4.84 (s, 3H), 3.78-4.01 (m, 4H), 3.55 (t, 2H), 2.77-3.07 (m, 4H), 2.53-2.61 (m, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.02-1.34 (m, 6H), 0.83-0.91 (m, 6H)。MS (ESI) *m/e* 834.2 (M+H)⁺。

1.42 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.42)之合成

1.42.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(((1*r*,3*r*)-3-(2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)(4-甲氧基-4-側氧基丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在室溫下，將實例1.26.1 (0.169 g)、4-側氧基丁酸甲酯(0.024 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.055 g)之溶液攪拌於二氯甲烷(2 mL)中。2小時之後，反應物用二氯甲烷(50 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)洗滌。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。矽膠層析法，用含0.5%

至5%梯度之甲醇的二氯甲烷(含有氨)溶離，得到標題化合物。MS (ELSD) m/e 1085.5 ($M+H$)⁺。

1.42.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

實例1.42.1 (0.161 g)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液用三氟乙酸(0.5 mL)處理，且攪拌反應物隔夜。濃縮反應物，將其溶解於甲醇(0.6 mL)中且用含呈溶液形式之單水合氫氧化鋰(0.124 g)之水(0.5 mL)處理。攪拌1.5小時之後，反應物用三氟乙酸(0.229 mL)淬滅且用N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.57-8.41 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.09-2.85 (m, 6H), 2.34 (t, 2H), 2.19 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 5H), 1.43 (s, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.22-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 915.3 ($M+H$)⁺。

1.43 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.43)之合成

1.43.1 3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲酸甲酯(2.47 g)於1,4-二噁烷(40 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加實例1.20.2 (4.2 g)、雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (556 mg)及氟化鈮(3.61 g)，且在回流下攪拌反應物隔夜。混合物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 680.7 ($M+H$)⁺。

1.43.2 3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.43.1 (725 mg)於二氯甲烷(10 mL)及三乙胺(0.5 mL)中之冷卻(0°C)溶液中添加甲磺醯氯(0.249 mL)，且攪拌該混合物4小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 759.9 ($M+H$)⁺。

1.43.3 3-(1-(((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.43.2 (4.2 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(1.22 g)，且攪拌該混合物96小時。反應混合物用乙酸乙酯(600 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 705.8 ($M+H$)⁺。

1.43.4 7-(5-(1-(((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1-萘甲酸

向實例1.43.3 (3.5 g)於四氫呋喃/甲醇/水(2:1:1，30 mL)中之溶液中

添加單水合氫氧化鋰(1.2 g)，且攪拌該混合物隔夜。反應混合物用1N HCl水溶液酸化且用乙酸乙酯(600 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 691.8 (M+H)⁺。

1.43.5 3-(1-((3-(2-疊氨基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.43.4 (870 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(284 mg)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(499 mg)及N,N-二異丙基乙胺(488 mg)。在60°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。MS (ESI) m/e 824.1 (M+H)⁺。

1.43.6 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.43.5 (890 mg)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (90 mg)。在1氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。過濾反應混合物，且催化劑用乙酸乙酯洗滌。蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 798.1 (M+H)⁺。

1.43.7 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.43.6 (189 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加

乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(106 mg)。攪拌混合物4天。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾之後且蒸發溶劑，將殘餘物溶解於三氟乙酸(10 mL)中且擱置隔夜。在真空下蒸發三氟乙酸，且將殘餘物溶解於二甲亞砷/甲醇(1:1, 6 mL)中。混合物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 13.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31-8.43 (m, 3H), 8.16-8.26 (m, 3H), 7.93-8.08 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.99-1.37 (m, 12H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 849.1 (M+H)⁺。

1.44 3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺鹽基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.44)之合成

1.44.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((S)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基-N-(2-磺乙基)丁鹽胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向(S)-4-(第三丁氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸(40.7 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HATU, 40.1 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之低溫(0°C)溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(98 μ L)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，且添加含實例1.2.9

(60 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)。攪拌該混合物1.5小時，且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1123.4 (M-H)⁻。

1.44.2 3-{1-[(3-{2-[L- α -天冬胺醯基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

含實例1.44.1 (100 mg)之二氯甲烷(5 mL)用三氟乙酸(1.5 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 2H), 8.11-8.22 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.74-2.86 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.91-1.46 (m, 13H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 969.2 (M+H)⁺。

1.45 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.45)之合成

1.45.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(氧雜環丁-3-基胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在室溫下，將實例1.2.7 (0.095 g)、氧雜環丁-3-酮(10 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.038 g)之溶液攪拌於二氯甲烷(1 mL)中。攪拌隔夜之後，

將反應混合物直接裝載於矽膠上且使用含0.5%至5%梯度之甲醇的二氯甲烷(含有氨)溶離以獲得標題化合物。MS (ELSD) m/e 858.4 (M+H)⁺。

1.45.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

將實例1.45.1溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中且用三氟乙酸(0.5mL)處理並攪拌隔夜。反應物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.00 (t, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.37-1.20 (m, 4H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 820.2 (M+H)⁺。

1.46 6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物 W2.46)之合成

1.46.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-5-(2-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7,13-五甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10λ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.2.8中所述，用實例1.35替換實例1.2.7來製備。

1.46.2 6-[5-(2-胺基乙氧基)-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.34.4中所述，用實例1.46.1替換實例1.34.3來製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.74 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.23-3.38 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 4H), 2.78 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.23-1.50 (m, 6H), 0.95-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 927.2 (M+H)⁺。

1.47 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸 (化合物W2.47)之合成

1.47.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10λ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.2.8中所述，用實例1.46.2替換實例1.2.7來製備。

1.47.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

含實例1.47.1 (100 mg)之二氯甲烷(5 mL)用三氟乙酸(5 mL)處理隔夜。反應混合物經濃縮且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm m 12.74 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.41-7.57 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.23-4.42 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 6H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.81-3.01 (m, 6H), 2.78 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.47 (m, 6H), 0.97-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1035.3 (M+H)⁺。

1.48 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基){2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物 W2.48)之合成

1.48.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{[2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-16-(2-磺乙基)-4,9-二氧雜-10λ⁶-硫雜-13,16-二氮-3-矽雜十八烷-18-基]氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.2.8中所述，用實例1.33.2替換實例1.2.7來製備。

1.48.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-

{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基){2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.47.2中所述，用實例1.48.1替換實例1.47.1來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 3H), 8.55 (s, 4H), 8.04 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.96 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.26-1.49 (m, 6H), 0.96-1.20 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1005.2 (M+H)⁺。

1.49 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-5-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸 (化合物W2.49)之合成

1.49.1 6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲鹽基)-5-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)胺基)乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(甲基(2-磺乙基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係如實例1.32.3中所述，用實例1.46.2替換實例1.32.2來製備。

1.49.2 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-5-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.49.1替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.75 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.84-3.01 (m, 4H), 2.78 (d, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20-1.45 (m, 7H), 0.95-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 999.2 (M+H)⁺。

1.50 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦鹽基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物 W2.50)之合成

1.50.1 3-(1-((3-(2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.23.2 (205 mg)溶解於二氯甲烷(2.4 mL)中，且添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(51 mg)及三乙鹽氧基硼氫化鈉(75 mg)。在室溫下攪拌反應物兩小時。添加更多二氯甲烷，且將反應物倒入至NaHCO₃飽和水溶液中。有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾且濃縮之後，殘餘物藉由Grace Reveleris®胺基藥筒之矽膠層析法，用含0.5%至5.0%梯度之甲醇的二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) *m/e* 986.3 (M+H)⁺。

1.50.2 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦鹽基丙基)(哌啶-4-基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并

[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

將實例1.50.1 (94 mg)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，接著添加實例1.14.2 (25 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg)。在室溫下攪拌反應物四小時。添加三氟乙酸(1.5 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相層析法(C18管柱)，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到如三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.82 (br s, 1H) 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 2H) 3.23 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 952.3 (M+H)⁺。

1.51 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.51)之合成

1.51.1 3-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.20.2 (3.2 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加咪唑(0.616 g)及氯代第三丁基二甲基矽烷(1.37 g)。攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得粗產物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 645.4 (M+H)⁺。

1.51.2 3-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡啶甲酸第三丁酯

向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(507 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.51.1 (1.25 g)、雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (136 mg)及氟化鈮(884 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌該混合物20分鐘。混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 744.1 ($M+H$)⁺。

1.51.3 6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯)(295 mg)於乙腈(10 mL)中之環境懸浮液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(173 mg)，並攪拌該混合物1小時。添加實例1.51.2 (710 mg)於乙腈(10 mL)中之溶液，且劇烈攪拌懸浮液隔夜。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 920.2 ($M+H$)⁺。

1.51.4 6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-

吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.51.3 (1.4 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1.0 M於四氫呋喃中，6 mL)。攪拌該混合物3小時。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 806.0 (M+H)⁺。

1.51.5 6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.51.4 (1.2 g)於二氯甲烷(20 mL)及三乙胺(2 mL)中之冷卻(0 °C)溶液中添加甲磺醯氯(300 mg)。攪拌混合物4小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 884.1 (M+H)⁺。

1.51.6 3-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.51.5 (1.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(331 mg)。攪拌混合物48小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 831.1 (M+H)⁺。

1.51.7 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-

1H-吡啶-4-基)-6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.51.6 (1.5 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%, 200 mg)。在1氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。過濾反應混合物，且在真空中濃縮過濾物以獲得粗產物。MS (ESI) m/e 805.1 (M+H)⁺。

1.51.8 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.51.7 (164 mg)於N,N-二甲基甲酯胺(10 mL)及N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(91 mg)。攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，將該殘餘物溶解於四氫呋喃(2 mL)中。添加氟化四丁銨(1 mL，1M於四氫呋喃中)，且攪拌該混合物隔夜。在真空下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(1:1，6 mL)中，將其擱置隔夜。蒸發溶劑之後，殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 3H), 3.07-3.16 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.98-1.37 (m, 9H), 0.89 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 856.1 (M+H)⁺。

1.52 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-碘丙基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.52)之合成

1.52.1 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-5-(3-((2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙氧基)磺醯基)丙氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.31.8 (460 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加3-碘丙烷-1-磺酸2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙酯(239 mg, 根據J. Org. Chem., 2013, 78, 711-716製備)及K₂CO₃ (234 mg), 且攪拌該混合物隔夜。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋, 用水及鹽水洗滌, 且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物, 該殘餘物藉由矽膠層析法, 用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化, 以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1018.5 (M+H)⁺。

1.52.2 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-5-(3-((2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙氧基)磺醯基)丙氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸。

向實例1.52.1 (176 mg)於四氫呋喃(4 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(60 mg), 且攪拌該混合物隔夜。混合物接著用乙酸乙酯(200 mL)稀釋, 用1N HCl水溶液、水及鹽水洗滌, 且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物, 其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 1095.2 (M+H)⁺。

1.52.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-((2,2,2-三氟-1-(對甲苯基)乙氧基)磺醯基)丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.52.2 (117 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(19.27 mg)、氫氯化1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺(37 mg)及4-(二甲胺基)吡啶(23.5 mg)，且攪拌該混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物。MS (ESI) m/e 1226.1 ($M+H$)⁺。

1.52.4 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-磺丙基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

將實例1.52.3 (130 mg)溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(1:1，6 mL)中並攪拌隔夜。蒸發溶劑之後，將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺/水(1:1，12 mL)中且藉由逆相HPLC (Gilson)，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.68 (s, 1H), 8.13-8.32 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.00 (dd, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.52-2.65 (m, 4H), 1.39 (s, 2H), 0.96-1.32 (m, 12H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 898.3 ($M+H$)⁺。

1.53 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.53)之合成

1.53.1 6-氯-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例1.51.4中所述，用實例1.51.1替換實例1.51.3來製備。

1.53.2 6-氯-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.53.1 (1.89 g)於二氯甲烷(30 mL)及三乙胺(3 mL)中之冷卻(0°C)溶液中添加甲磺醯氯(1.03 g)，且攪拌該混合物4小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。

1.53.4 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.53.2 (2.2 g)溶解於含7N氨之甲醇(40 mL)中，且在80°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌該混合物2小時。在真空下濃縮混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物。

1.53.5 6-氯-3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

向實例1.53.3 (1.59 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(1.6 g)及N,N-二異丙基乙胺(1 mL)，且攪拌該混合物4天。將反應混合物溶解於乙酸乙

酯(400 mL)中，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 976.8 (M+H)⁺。

1.53.6 3-{1-[(3-{[13-(第三丁氧基羰基)-2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ^6 -硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-氯吡啶-2-羧酸第三丁酯

向實例1.53.4 (2.93 g)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加二第三丁基二碳酸酯(0.786 g)及4-(二甲胺基)吡啶(100 mg)，且攪拌該混合物隔夜。在真空下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中，用1N HCl水溶液、水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1076.9 (M+H)⁺。

1.53.7 3-{1-[(3-{[13-(第三丁氧基羰基)-2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ^6 -硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶-2-羧酸第三丁酯

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,4-四氫喹啉(65 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.53.5 (220 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (7 mg)及氟化鈮(45.6 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌混合物30分鐘。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得

標題化合物。MS (ESI) m/e 1173.9 ($M+H$)⁺。

1.53.8 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸

向碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯)(48.2 mg)於乙腈(10 mL)中之環境懸浮液中添加噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(34 mg)，並攪拌該混合物1小時。添加實例1.53.6 (220 mg)於乙腈(5 mL)中之溶液，且劇烈攪拌懸浮液隔夜。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，將該殘餘物溶解於三氟乙酸(10 mL)中且攪拌隔夜。蒸發溶劑之後，殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.42-8.48 (m, 1H), 8.31-8.40 (m, 4H), 8.3 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.27-1.37 (m, 4H), 0.99-1.22 (m, 5H), 0.88 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 855.1 ($M+H$)⁺。

1.54 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.54)之合成

1.54.1 3-{1-[(3-{[13-(第三丁氧基羰基)-2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ ⁶-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(甲

氧基羰基)萘-2-基]吡啶-2-羧酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.53.6中藉由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲酸甲酯取代7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,4-四氫喹啉來製備。MS (ESI) m/e 1226.6 (M+H)⁺。

1.54.2 7-[6-(第三丁氧基羰基)-5-{1-[(3-{[13-(第三丁氧基羰基)-2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10 λ^6 -硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基]萘-1-羧酸

向實例1.54.1 (79 mg)於四氫呋喃(4 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(60 mg)，且攪拌該混合物隔夜。反應物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用1N HCl水溶液、水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/e 1211.6 (M+H)⁺。

1.54.3 3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]吡啶-2-羧酸

向實例1.54.2 (60 mg)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(7.56 mg)、氫氯化1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺(19 mg)及4-(二甲胺基)吡啶(12.2 mg)，且攪拌該混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題產物，將其溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(1:1，6 mL)中且攪拌隔夜。蒸發溶劑之後，將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺/水(1:1，12 mL)中且藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之水(含有

0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δppm 13.42 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51-8.69 (m, 2H), 8.31-8.41 (m, 2H), 8.18-8.26 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68-7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 3H), 3.7-3.15 (m, 2H), 2.82 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.97-1.37 (m, 10H), 0.88 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 850.1 (M+H)⁺。

1.55 (1ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-羧基吡啶-2-基]-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基}甲基)-1,5-去水-D-葡萄糖醇(化合物W2.55)之合成

1.55.1 (2R,3R,4S,5R)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-2H-嘓喃

標題化合物係根據J. R. Walker等人, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3038-3048製備。MS (ESI) *m/e* 370 (M+NH₄)⁺。

1.55.2 4-溴-3-氰基甲基-苯甲酸甲酯

歷經30分鐘向三甲基矽烷甲腈(3.59 mL)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中逐滴添加1M氟化四丁銨(26.8 mL, 1 M於四氫呋喃中)。在室溫下攪拌溶液30分鐘。將4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7.50 g)溶解於乙腈(30 mL)中且歷經30分鐘逐滴添加至第一溶液。將溶液加熱至80°C維持30分鐘並冷卻。在減壓下濃縮溶液，且殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%至30%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

1.55.3 3-(2-胺基乙基)-4-溴苯甲酸甲酯

將實例1.55.2 (5.69 g)溶解於四氫呋喃(135 mL)中，且添加1 M硼烷

(於四氫呋喃中，24.6 mL)。在室溫下攪拌溶液16小時並用甲醇及1 M鹽酸水溶液緩慢淬滅。添加4 M鹽酸水溶液(150 mL)，且在室溫下攪拌該溶液16小時。在減壓下濃縮混合物，且使用固體碳酸鉀將pH調節至11與12之間。接著用二氯甲烷(3×100 mL)萃取溶液。有機萃取物經合併且經無水硫酸鈉乾燥。溶液經過濾並在減壓下濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法，用含10%至20%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 258, 260 ($M+H$)⁺。

1.55.4 4-溴-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)-乙基]-苯甲酸甲酯

將實例1.55.2 (3.21 g)溶解於二氯甲烷(60 mL)中。將溶液冷卻至0°C並添加三乙胺(2.1 mL)。逐滴添加三氟乙酸酐(2.6 mL)。在0°C下攪拌溶液十分鐘，且移除冷卻浴。1小時之後，添加水(50 mL)，且溶液用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。添加1 M鹽酸水溶液(50 mL)，且有機層經分離，用1 M鹽酸水溶液洗滌，且用鹽水洗滌。溶液經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 371, 373 ($M+H$)⁺。

1.55.5 5-溴-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將實例1.55.4 (4.40 g)及多聚甲醛(1.865 g)置放於燒瓶中並添加濃硫酸(32 mL)。在室溫下攪拌溶液一小時。添加冷水(120 mL)且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取該溶液。萃取物經合併，用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及水(100 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。將混合物過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%至30%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 366, 368 ($M+H$)⁺。

1.55.6 2-(2,2,2-三氟乙醯基)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

-8-羧酸甲酯

將實例1.55.1 (242 mg)溶解於四氫呋喃(7 mL)中且逐滴添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷(3.0 mL)。溶液經回流4.5小時且使其冷卻至室溫。添加磷酸鉀(3M, 0.6 mL)且攪拌該溶液10分鐘。接著使溶液脫氣並用氮氣沖洗三次。將實例1.55.5 (239 mg)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(39 mg)分別溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中，且使該溶液脫氣並用氮氣沖洗三次。將N,N-二甲基甲醯胺溶液逐滴添加至四氫呋喃溶液，且攪拌該混合物18小時。添加HCl溶液(0.1 M水, 25 mL)，且該溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。有機萃取物經合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含30%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以產生標題化合物。MS (ESI) m/e 710 ($M+NH_4$)⁺。

1.55.7 5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將實例1.55.6 (247 mg)溶解於甲醇(1 mL)、四氫呋喃(1 mL)及水(0.5 mL)中。添加碳酸鉀(59 mg)，且在室溫下攪拌該溶液16小時。溶液用乙酸乙酯(10 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生標題化合物。MS (ESI) m/e 600 ($M+H$)⁺。

1.55.8 2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

標題化合物係在實例1.1.11中藉由實例1.55.7取代1,2,3,4-四氫異喹啉

-8-羧酸甲酯來製備。MS (ESI) m/e 799, 801 (M-第三丁基)⁺。

1.55.9 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

標題化合物係在實例1.2.1中藉由實例1.55.8取代實例1.1.11來製備。

MS (ESI) m/e 903 (M+H)⁺, 933 (M+MeOH-H)⁻。

1.55.10 2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙胺

標題化合物係在實例1.10.5中藉由實例1.13.1取代實例1.10.4來製備。MS (ESI) m/e 444 (M+H)⁺。

1.55.11 (2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.10.6中藉由實例1.55.10取代實例1.10.5來製備。MS (ESI) m/e 544 (M+H)⁺, 488 (M-第三丁基)⁺, 542 (M-H)⁻。

1.55.12 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

標題化合物係在實例1.13.4中藉由實例1.55.9取代實例1.2.1及實例1.55.11取代實例1.13.3來製備。MS (ESI) m/e 1192 (M+H)⁺。

1.55.13 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-

2H-哌喃-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

標題化合物係在實例1.2.5中藉由實例1.55.12取代實例1.2.4來製備。

MS (ESI) m/e 1178 ($M+H$)⁺, 1176 ($M-H$)⁻。

1.55.14 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-參(甲氧基甲氧基)-6-((甲氧基甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.52.3中藉由實例1.55.13取代實例1.52.2來製備。MS (ESI) m/e 1310 ($M+H$)⁺, 1308 ($M-H$)⁻。

1.55.15 (1ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-羧基吡啶-2-基]-8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基}甲基)-1,5-去水-D-葡萄糖醇

標題化合物係在實例1.52.4中藉由實例1.55.14取代實例1.52.3及4M鹽酸水溶液取代三氟乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (bs, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.90 (q, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.23 (q, 4H), 1.07 (m, 4H), 0.97 (q, 2H), 0.80 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 922 ($M+H$)⁺, 920 ($M-H$)⁻。

1.56 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.56)之合成

1.56.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在50℃下，向實例1.2.7 (0.103 g)及4-溴丁酸第三丁酯(0.032 g)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.034 mL)，於密封式琥珀色瓶中隔夜。反應物經濃縮，溶解於二甲亞碲/甲醇(1:1, 2mL)中且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含5%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 944.6 (M+1)。

1.56.1 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-羧丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸

將實例1.56.1 (0.049 g)之溶液溶解於二氯甲烷(1 mL)中且用三氟乙酸(0.5 mL)處理並攪拌該混合物隔夜。反應物經濃縮，溶解於(1:1) N,N-二甲基甲醯胺/水混合物(2 mL)中，且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用5%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-*d*₆) δ ppm 13.09- 12.32 (m, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54- 7.40 (m, 3H), 7.40- 7.32 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.02 (q, 4H), 2.92 (q, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80 (p, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.21- 0.95 (m, 6H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 832.3 (M+H)⁺。

1.57 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-

[(3-膦鹽基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.57)之合成

1.57.1 3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲酸甲酯(2.47 g)於1,4-二噁烷(40 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加實例1.20.2 (4.2 g)、雙(三苯基膦)二氯化鈮(II) (556 mg)及氟化鈹(3.61 g)。混合物經回流隔夜，用乙酸乙酯(400 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷且接著用含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 680.84 (M+H)⁺。

1.57.2 3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺鹽基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.57.1 (725 mg)於二氯甲烷(10 mL)及三乙胺(0.5 mL)中之冷卻(0°C)溶液中添加甲磺鹽氯(0.249 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時，用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 758.93 (M+H)⁺。

1.57.3 3-(1-((3-(2-疊氮基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(甲氧基羰基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.57.2 (4.2 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(1.22 g)。在室溫下攪拌混合物96小時，用乙酸乙酯(600 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 704.86 (M+H)⁺。

1.57.4 7-(5-(1-((3-(2-疊氨基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1-萘甲酸

向實例1.57.3 (3.5 g)於四氫呋喃/甲醇/H₂O (2:1:1, 30 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.2 g)，且在室溫下攪拌該混合物隔夜。反應混合物用1N HCl水溶液酸化，用乙酸乙酯(600 mL)稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 691.82 (M+H)⁺。

1.57.5 3-(1-((3-(2-疊氨基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.57.4 (870 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(284 mg)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(499 mg)及N,N-二異丙基乙胺(488 mg)。在60°C下攪拌混合物3小時，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 824.02 (M+H)⁺。

1.57.6 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.57.5 (890 mg)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (90 mg, 5%)。在氫氣氛圍下，在室溫下攪拌混合物隔夜，並過濾。濃縮過濾物以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 798.2 (M+H)⁺。

1.57.7 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(3-膦醯基丙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-

1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.57.6 (137 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加實例1.14.2 (43 mg)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，且添加NaBH₄ (26 mg)於甲醇(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用2N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中且用三氟乙酸(5 mL)處理隔夜。使反應混合物濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.48-8.35 (m, 3H), 8.29-8.16 (m, 3H), 8.08 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38 (td, 1H), 4.81-0.53 (m, 89H)。MS (ESI) *m/e* 863.2 (M+H)⁺。

1.58 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-[[4-(β-D-葡萄糖哌喃糖基氧基)苯甲基]胺基]乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(化合物 W2.58)之合成

經甲基向實例1.3.1 (44.5 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲醛(17 mg)及MgSO₄ (300 mg)。在室溫下攪拌混合物1小時，之後添加樹脂上之氰基硼氫化鈉(300 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜並過濾。過濾物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%梯度之乙腈的水(含有0.1% v/v三氟乙酸溶液)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 1015.20 (M+H)⁺。

1.59 3-(1-{[3-(2-{[4-(β -D-阿洛呋喃糖基氧基)苯甲基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.59)之合成

經甲基向實例1.3.1 (44.5 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(經甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯甲醛(17 mg)及MgSO₄ (300 mg)，且在室溫下攪拌混合物1小時，之後添加樹脂上之氰基硼氫化鈉(300 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜並過濾。過濾物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%梯度之乙腈的水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1015.20 (M+H)⁺。

1.60 3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.60)之合成

1.60.1 6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(((3-(2-((1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)(2-((4-(第三丁基二苯基矽烷)羥基-2,2-二甲基丁氧基)磺鹽基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌實例1.2.8 (0.075 g)、3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.021 g)及三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.025 g)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液隔夜。將反應物裝載於矽膠上且用含0至10%甲醇之二氯甲烷溶離以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 1403.9 (M+1)。

1.60.2 3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三

環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

實例1.60.1 (0.029 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液用三氟乙酸(1 mL)處理並攪拌隔夜。反應物經濃縮，溶解於1:1之二甲亞碲/甲醇(2 mL)中，且混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞碲-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50- 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40- 7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (q, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58- 3.54 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.48- 0.97 (m, 12H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 909.2 (M+H)⁺。

1.61 3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸(化合物W2.61)之合成

1.61.1 6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係使用實例1.33.1步驟藉由(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯替換(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。MS (ESI) *m/e* 1011.5 (M+H)。

1.61.2 3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係如實例1.6.2中所述，用實例1.61.1替換實例1.6.1來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.88-7.67 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.05-3.78 (m, 4H), 3.41-3.08 (m, 3H), 2.94 (tt, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.53-0.95 (m, 11H), 0.87 (s, 6H)。MS(ESI) m/e 911.3 (M+H)。

1.62 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(化合物W2.62)之合成

1.62.1 3-(1-((3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.53.3 (521 mg)於乙醇(10 mL)中之環境溶液中添加三乙胺(3 mL)，隨後添加丙烯酸第三丁酯(2 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時且接著濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，且用水及鹽水洗滌溶液。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得標題化合物，該標題化合物未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 657.21 (M+H)⁺。

1.62.2 3-(1-((3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.62.1 (780 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加二碳酸二

第三丁酯(259 mg)，隨後添加催化量的4-二甲氨基吡啶。在室溫下攪拌反應物3小時且接著濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，且用NaHCO₃飽和水溶液、水及鹽水洗滌該溶液。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 757.13 (M+H)⁺。

1.62.3 3-(1-((3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)吡啶甲酸第三丁酯

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,3,4-四氫喹啉(234 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.62.2 (685 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈾(II) (63.2 mg)及氟化鈾(410 mg)。藉由微波輻射(Biotage Initiator)將混合物加熱至120°C維持30分鐘。反應物藉由添加乙酸乙酯及水淬滅。分離各層，且有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 854.82 (M+H)⁺。

1.62.4 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向碳酸雙(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯)(150 mg)於乙腈(10 mL)中之環境懸浮液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(88 mg)，並攪拌該混合物1小時。添加實例1.62.3 (500 mg)於乙腈(2 mL)中之溶液，且劇烈攪拌懸浮液隔夜。反應物藉由添加乙酸乙酯及水淬滅。分離各層，且有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙

酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 1030.5 ($M+H$)⁺。

1.62.5 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.62.4 (110 mg)於二氯甲烷(0.53 mL)中之環境溶液中添加三氟乙酸(0.53 mL)。反應物經攪拌隔夜並濃縮為黏性油狀物。將殘餘物溶解於二甲亞砆/甲醇(1:1, 2 mL)中且藉由逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至55%乙腈之水(含0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砆-*d*₆) δ ppm 13.10 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.17-3.00 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 4H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.85 (s, 6H)。MS(ESI) m/e 818.0 ($M+H$)⁺。

1.63 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(N6,N6-二甲基-L-離胺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.63)之合成

將(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-6-(二甲胺基)己酸(0.029 g)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸鹽(0.028 g)之溶液一起攪拌在含N,N-二異丙胺(0.035 mL)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。攪拌5分鐘之後，將該溶液添加至實例1.13.7 (0.051

g)並在室溫下持續攪拌隔夜。向反應物中添加二乙胺(0.070 mL)，且攪拌反應物2小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)、水(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.103 mL)稀釋，接著經由逆相HPLC使用10%至90%梯度之乙腈/水純化。收集含有溶離份之產物並凍乾以獲得標題化合物。¹H NMR (500 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (t, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (dt, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.99 (q, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.75 (d, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 0.95 (m, 14H), 0.87 (d, 6H)。MS (ESI) *m/e* 916.2(M+H)⁺。

1.64 3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸(W2.64)之合成

1.64.1 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

在環境溫度下攪拌實例1.21.5 (100 mg)、N,N-二異丙基乙胺(68.9 μ L)及(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(68.4 mg)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液2小時，且添加NaCNBH₄ (8.27 mg)。在環境溫度下攪拌反應物隔夜。添加甲醇(1 mL)及水(0.2 mL)。攪拌所得混合物10分鐘並濃縮。將殘餘物溶解於二甲亞砜中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含30%至80%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到如三氟乙酸鹽之標題化合物。MS (ESI) *m/e* 459.4 (M+2H)²⁺。

1.64.2 3-{1-[(3-{2-[(3-胺丙基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸

在0°C下用三氟乙酸(1 mL)處理含實例1.64.1 (100 mg)之二氯甲烷(4 mL) 1小時，且濃縮該混合物。殘餘物藉由逆相HPLC (C18管柱)，用含10%至60%梯度之乙腈的0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到如三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 6H), 7.44 (s, 2H), 7.35 (td, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.28 - 2.98 (m, 4H), 2.87 - 2.70 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (dp, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 1.15 (s, 4H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 817.6 (M+H)⁺。

1.65 3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸(W2.65)之合成

1.65.1 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-((3-(2-((1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係使用實例1.64.1中所描述之步驟，用3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯取代(3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯來製備。MS (ESI) *m/e* 915.3 (M+H)⁺。

1.65.2 3-{1-[(3-{2-[氮雜環丁-3-基(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基

胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係使用實例1.64.2中之步驟，用實例1.65.1取代實例1.64.1來製備。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-d₆) δ 9.01 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (td, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (p, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.30 (s, 4H), 1.15 (s, 4H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 815.5 (M+H)⁺。

1.66 N6-(37-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-L-離胺鹽基-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]-L-丙胺鹽基(W2.66)之合成

1.66.1 (S)-6-((((9H-芾-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸

向(S)-6-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸(8.5 g)於5% NaHCO₃水溶液(300 mL)及二噁烷(40 mL)之混合物中之冷藏於冰浴中的溶液中逐滴添加碳酸(9H-芾-9-基)甲酯吡咯啶-1-基酯(11.7 g)於二噁烷(40 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。如上文所描述設置三個額外的小瓶。反應完成之後，將全部四種反應混合物合併，且在真空下移除有機溶劑。殘餘物水溶液用鹽酸水溶液(1N)酸化至pH 3且接著用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮以獲得粗化合物，該化合物由甲基第三丁醚再結晶以獲得標題

化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.05 (br. s., 1H), 7.76 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 4H), 6.52 - 6.17 (m, 1H), 5.16 - 4.87 (m, 1H), 4.54 - 4.17 (m, 4H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.31 (m, 14H)。

1.66.2 17-羥基-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-酸第三丁酯

向3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二醇(40 g)於甲苯(800 mL)中之溶液中逐份添加第三丁醇鉀(20.7 g)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。將2-溴乙酸第三丁酯(36 g)逐滴添加至混合物。在室溫下攪拌反應物16小時。如上文所描述設置兩個額外的小瓶。反應完成之後，將全部三種反應混合物合併。將水(500 mL)添加至經合併混合物，且將該混合物濃縮至1 L。混合物用二氯甲烷萃取且用1N第三丁醇鉀水溶液(1 L)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱層析法，用二氯甲烷:甲醇50:1溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.01 (s, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 21H), 1.46 (s, 9H)。

1.66.3 17-(甲苯磺醯基氧基)-3,6,9,12,15-五側氧基十七烷-1-酸第三丁酯

在0°C下在氮氣氛圍下，向實例1.66.2 (30 g)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中逐滴添加4-甲基苯-1-磺醯氯(19.5 g)及三乙胺(10.3 g)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時並倒入水(100 mL)中。溶液用二氯甲烷(3 × 150 mL)萃取，且有機層用鹽酸(6N, 15 mL)，接著用NaHCO₃ (5%水溶液, 15 mL)，隨後由水(20 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得殘餘物，該殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚:乙酸乙酯10:1至二氯甲烷:甲醇5:1溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.18 -

4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 18H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

1.66.4 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-酸

在0℃下向2,5,8,11,14,17-六氧雜十九烷-19-醇(32.8 g)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.6 g)。在室溫下攪拌混合物4小時。在室溫下將實例1.66.3 (16 g)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時且接著添加水(20 mL)。在室溫下另外攪拌混合物3小時以使第三丁酯全部水解。在真空下濃縮最終反應混合物以移除有機溶劑。殘餘物水溶液用二氯甲烷(2 × 150 mL)萃取。水層經酸化至pH 3且接著用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取。水層經濃縮以獲得粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱層析，用石油醚:乙酸乙酯1:1至二氯甲烷:甲醇5:1之梯度溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.19 (s, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 40H), 3.57 (dd, 2H), 3.40 (s, 3H)。

1.66.5 (43S,46S)-43-((第三丁氧基羰基)胺基)-46-甲基-37,44-二側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜-38,45-二氮雜四十七烷基-47-酸

實例1.66.5係使用標準苄基甲氧基羰基固相肽合成步驟及2-氯三苯甲基樹脂。在14℃下震盪含2-氯三苯甲基樹脂(12 g, 100 mmol)、(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸(10 g, 32.1 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(44.9 mL, 257 mmol)之無水、經篩乾之二氯甲烷(100 mL) 24小時。混合物經過濾且濾餅用二氯甲烷(3 × 500 mL)、二甲基甲醯胺(2 × 250 mL)及甲醇(2 × 250 mL)洗滌(每一步驟5分鐘)。向以上樹脂中添加

20%哌啶/二甲基甲醯胺(100 mL)以移除苄基甲氧基羰基。混合物用氮氣鼓泡15分鐘且接著過濾。樹脂用20%哌啶/二甲基甲醯胺(100 mL)另外洗滌五次(每一步驟5分鐘)，且用二甲基甲醯胺(5×100 mL)洗滌以獲得脫除保護基、裝載有L-丙胺酸之樹脂。

向實例1.66.1 (9.0 g)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加羥基苯并三唑(3.5 g)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽(9.3 g)及N,N-二異丙基乙胺(8.4 mL)。在20°C下攪拌混合物30分鐘。將上述混合物添加至裝載有D-丙胺酸之樹脂且在室溫下藉由用氮氣鼓泡90分鐘混合。混合物經過濾且樹脂用二甲基甲醯胺洗滌(每一步驟5分鐘)。向以上樹脂中添加大約20%哌啶/N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)以移除苄基甲氧基羰基。混合物用氮氣鼓泡15分鐘並過濾。樹脂用20%哌啶/二甲基甲醯胺(100 mL)另外洗滌五次(每一步驟5分鐘)，且最後用二甲基甲醯胺(5×100 mL)洗滌。

向實例1.66.4 (11.0 g)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加羥基苯并三唑(3.5 g)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽(9.3 g)及N,N-二異丙基乙胺(8.4 mL)，且將該混合物添加至樹脂並在室溫下藉由用氮氣鼓泡3小時混合。過濾混合物且殘餘物用二甲基甲醯胺(5×100 mL)、二氯甲烷(8×100 mL)洗滌(每一步驟5分鐘)。

向最終樹脂中添加1%三氟乙酸/二氯甲烷(100 mL)且經由氮氣鼓泡5分鐘。過濾混合物且收集過濾物。重複裂解操作四次。藉由NaHCO₃使合併之過濾物達至pH 7且用水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 42H), 3.57 - 3.51 (m,

2H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 1.77 (br. s., 1H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42 - 1.39 (m, 3H)。

1.66.6 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(((43S,46S)-43-((第三丁氧基羰基)胺基)-46-甲基-37,44,47-三側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜-38,45,48-三氮雜五十烷-50-基)氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.66.5 (123 mg, 0.141 mmol)與含1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸鹽(58.9 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.049 mL)之N-甲基-2-吡咯啉酮(1 mL)混合10分鐘且接著添加至實例1.2.7 (142 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.049 mL)於N-甲基-2-吡咯啉酮(1.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物兩小時。粗反應混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18 25 × 100 mm管柱，用含5%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將產物溶離份凍乾以獲得標題化合物。MS (LC/MS) m/e 1695.5 (M+H)⁺。

1.66.7 3-(1-((3-(((43S,46S)-43-胺基-46-甲基-37,44,47-三側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜-38,45,48-三氮雜五十烷-50-基)氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在室溫下，實例1.66.6 (82 mg)用1 mL三氟乙酸處理30分鐘。在平緩氮氣流下蒸發溶劑，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18 25 × 100 mm管柱，用含5%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將產物溶離份凍乾以獲得如三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400

MHz, 二甲亞砒- d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (dd, 4H), 7.64 (dt, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 7H), 3.59 - 3.47 (m, 42H), 3.33 - 3.27 (m, 3H), 3.23 (s, 5H), 3.05 (dt, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 4H), 1.35 - 1.16 (m, 10H), 1.16 - 0.94 (m, 6H), 0.84 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 751.8 (2M+H)²⁺。

1.67 甲基6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧- β -L-葡萄糖吡喃糖苷(W2.67)之合成

1.67.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(戊-4-炔-1-基胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯(85 mg)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加戊-4-炔醛(8.7 mg)、乙酸(20mg, 0.318)及無水硫酸鈉(300 mg)。在室溫下攪拌混合物1小時。將三乙鹽氧基硼氫化鈉(45 mg)添加至反應混合物。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋, 用水及鹽水洗滌, 且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得粗產物, 將其溶解於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(3 mL)中。在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑之後, 將殘餘物溶解於二甲亞砒/甲醇(1:1, 3 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱), 用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來

純化，以獲得標題化合物。MS (APCI) m/e 812.2 (M+H)⁺。

1.67.2 甲基6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-葡萄糖吡喃糖苷

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-疊氮基-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三酯(8.63 mg)於t-BuOH (2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加實例1.67.1 (20 mg)、五水合硫酸銅(II) (2.0 mg)及抗壞血酸鈉(5 mg)。在100 °C下在微波條件下(Biotage Initiator)加熱混合物20分鐘。將LiOH H₂O (50 mg)添加至該混合物，在室溫下攪拌該混合物隔夜。混合物用三氟乙酸中和且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (APCI) m/e 1032.2 (M+H)⁺。

1.68 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸之合成

1.68.1 2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)金剛烷-1-基)氧基)乙醇(W2.68)

向2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙醇(8.9 g)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (1:1)，818 mg)於乙腈(120 mL)中之溶液中添加三甲胺(10 mL)及4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(12.8 mL)。在回流下攪拌混合物隔夜。混合物經冷卻至室溫且未經進一步處理即用於下一反應中。MS

(ESI) m/e 467.3 ($M+Na$)⁺。

1.68.2 6-氯-3-(1-((3-(2-羥基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯(6.52 g)於四氫呋喃(100 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加實例1.68.1 (9.90 g)、(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-四甲基-8-十四基-2,4,6-三噁-8-磷代金剛烷(0.732 g)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(Pd₂(dba)₃, 1.02 g)及K₃PO₄ (23.64 g)。在回流下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得粗產物，其藉由矽膠層析法，用含20%至40%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 530.3 ($M+H$)⁺。

1.68.3 6-氯-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((甲磺醯基)氧基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.68.2 (3.88 g)於二氯甲烷(30 mL)及三乙胺(6 mL)中之冷卻(0°C)溶液中添加甲磺醯氯(2.52 g)。在室溫下攪拌混合物4小時。反應混合物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑獲得粗產物(4.6 g)，其未經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 608.1 ($M+H$)⁺。

1.68.4 3-{1-[(3-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-氯吡啶-2-羧酸第三丁酯

向實例1.68.3 (151 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加亞胺基二羧酸二第三丁酯(54 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合

物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/e 729.4 ($M+H$)⁺。

1.68.5 7-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1-萘甲酸

向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲酸甲酯(257 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.68.4 (600 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II)(57.8 mg)及CsF (375 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌混合物30分鐘。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得粗產物，其藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以獲得中間物二酯。將殘餘物溶解於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中並添加LiOH H₂O (500 mg)，且在室溫下攪拌該混合物隔夜。混合物用2N HCl水溶液酸化，溶解於400 mL之乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物。MS (APCI) m/e 765.3 ($M+H$)⁺。

1.68.6 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲鹽基)萘-2-基)吡啶甲酸

向實例1.68.5 (500 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻啶-2-胺(98 mg)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(251 mg)及4-二甲胺基吡啶(160 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑

獲得殘餘物，將其溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)中。攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中且藉由逆相HPLC (使用Gilson系統及C18管柱，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離)來純化以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 741.2 (M+H)⁺。

1.68.7 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.68.6 (35 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加丙烯酸第三丁酯(120 mg)及H₂O (138 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得殘餘物，將其溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)中。16小時之後，在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.43 - 8.24 (m, 4H), 8.24 - 8.11 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (q, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.08 (dp, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 6H)。

1.69 6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸之合成

1.69.1 3-溴喹啉-5-羧酸甲酯(W2.69)

向3-溴喹啉-5-羧酸(2 g)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加濃 H_2SO_4 (5 mL)。在回流下攪拌溶液隔夜。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中且用 Na_2CO_3 水溶液、水及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥之後，過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.69.2 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)喹啉-5-羧酸甲酯

向實例1.69.1 (356 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加 PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 加合物([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (1:1), 55 mg)乙酸鉀(197 mg)及雙(頻哪醇根基)二硼(510 mg)。在60°C下攪拌混合物隔夜。混合物經冷卻至室溫且未經進一步處理即用於下一反應中。MS (ESI) m/e 339.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

1.69.3 3-[5-{1-[(3-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]喹啉-5-羧酸甲酯

向實例1.69.2 (626 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.68.4 (1.46 g)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (140 mg)及CsF (911 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌混合物30分鐘。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷(1 L)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 880.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.69.4 3-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)喹啉-5-羧酸

向實例1.69.3 (1.34 g)於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (120 mg)，且在室溫下攪拌該混合物隔夜。混合物用2N HCl水溶液酸化，用乙酸乙酯(400 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物。MS (APCI) m/e 766.3 (M+H)⁺。

1.69.5 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(5-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基)吡啶甲酸

向實例1.69.4 (200 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(39.2 mg)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(50 mg)及4-二甲胺基吡啶(32 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL，1:1)中，且攪拌反應物隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 742.1 (M+H)⁺。

1.69.6 6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.69.5 (36 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(22 mg)及H₂O (0.3 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。反應混合物用二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL，1:1)稀釋並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%

至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.19 (s, 2H), 9.70 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (q, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.22 (p, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.23 - 1.10 (m, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 850.2 (M+H)⁺。

1.70 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.70)之合成

1.70.1 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)喹啉-4-羧酸乙酯

向6-溴喹啉-4-羧酸乙酯(140 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (1:1)，20.42 mg)、乙酸鉀(147 mg)及雙(頻哪醇根基)二硼(190 mg)。在60°C下攪拌混合物隔夜。混合物經冷卻至室溫且未經進一步處理即用於下一反應中。MS (ESI) *m/e* 328.1 (M+H)⁺。

1.70.2 6-[5-{1-[(3-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]喹啉-4-羧酸乙酯

向實例1.70.1 (164 mg)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加實例1.68.4 (365 mg)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (35 mg)及CsF (228 mg)。在120°C下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌混合物30分鐘。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過

濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷(1 L)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 894.3 (M+H)⁺。

1.70.3 6-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)喹啉-4-甲酸

向實例1.70.2 (3.1 g)於四氫呋喃(20 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (240 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用2N HCl水溶液酸化且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。有機層用水及鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 766.3 (M+H)⁺。

1.70.4 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基)吡啶甲酸

向實例1.70.3 (4.2 g)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(728 mg)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(1.40 g)及4-二甲胺基吡啶(890 mg)，且在室溫下攪拌該混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑得到殘餘物，將其溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)中並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 742.2 (M+H)⁺。

1.70.5 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.70.4 (111 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁基乙烯磺酸酯(67 mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL)及H₂O (0.3 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。反應混合物用二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)稀釋並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.31 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.47 - 8.16 (m, 4H), 8.06 (dd, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.20 (p, 2H), 3.07 (p, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.28 (q, 4H), 1.21 - 1.07 (m, 4H), 1.02 (q, 2H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 850.1 (M+H)⁺。

1.71 6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.71)之合成

向實例1.69.5 (140 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加丙烯酸第三丁酯(242 mg)及H₂O (0.3 mL)，且在室溫下攪拌該混合物歷經一週。反應混合物用二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)稀釋並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.17 (s, 2H), 9.69 (d, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.30 (dd, 3H), 8.15 (dd,

1H), 8.04 (dd, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (td, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.08 (dt, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 814.2(M+H)⁺。

1.72 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.72)之合成

1.72.1 7-(5-溴基-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

標題化合物係在實例1.1.11中藉由氫氯化5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯取代氫氯化1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸酯來製備。MS (ESI) m/e 451, 453 (M+H)⁺, 395, 397 (M-第三丁基)⁺。

1.72.2 7-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

標題化合物係在實例1.2.1中藉由實例1.72.1取代實例1.1.11來製備。MS (ESI) m/e 499 (M+H)⁺, 443 (M-第三丁基)⁺, 529 (M+CH₃OH-H)⁻。

1.72.3 7-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

標題化合物係在實例1.13.4中藉由實例1.72.2取代實例1.2.1及實例1.55.11取代實例1.13.3來製備。MS (ESI) m/e 760 (M+H)⁺, 758 (M-H)⁻。

1.72.4 7-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸

標題化合物係在實例1.1.13中藉由實例1.72.3取代實例1.1.12來製備。MS (ESI) m/e 760 (M+H)⁺, 758 (M-H)⁻。

1.72.5 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.52.3中藉由實例1.72.4取代實例1.52.2來製備。MS (ESI) m/e 892 (M+H)⁺, 890 (M-H)⁻。

1.72.6 3-(1-{[3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]吡啶-2-羧酸

標題化合物係在實例1.1.17中藉由實例1.72.5取代實例1.1.16來製備。MS (ESI) m/e 736 (M+H)⁺, 734 (M-H)⁻。

1.72.7 6-(1-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-(((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-甲基丁-2-基)氧基)磺醯基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係在實例1.2.8中藉由實例1.72.6取代實例1.2.7來製備。

1.72.8 6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係在實例1.2.9中藉由實例1.72.7取代實例1.2.8來製備。

^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 8.36 (bs, 2H), 8.03 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.32 (q, 4H), 1.17 (q, 4, H), 1.03 (m, 2H), 0.88 (s, 6H)。

MS (ESI) m/e 844 ($M+H$) $^+$, 842 ($M-H$) $^-$ 。

1.73 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-{6-羧基-5-[1-({3-[2-({3-[1-(β -D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1 3,7]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉(W2.73)之合成

將實例1.67.1 (20 mg)、五水合硫酸銅(II) (2.0 mg)及抗壞血酸鈉(5 mg)添加向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-疊氨基-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(8.63 mg)於 $t\text{-CH}_3\text{OH}$ (2 mL)及水(1 mL)中之溶液。在100 $^\circ\text{C}$ 下在微波條件(Biotage Initiator)下攪拌混合物20分鐘。將LiOH $\cdot$ H_2O (50 mg)添加至混合物，且持續攪拌隔夜。混合物用三氟乙酸中和且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。

MS (APCI) m/e 987.3 ($M+H$) $^+$ 。

1.74 6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1 3,7]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.74)之合成

1.74.1 2-[5-{1-[(3-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-7-甲酸甲酯

實例1.74.1係在實例1.1.12中藉由2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-7-甲酸甲酯取代實例1.2.1及實例1.68.4取代實例1.1.6來製備。MS (ESI) m/e 866.3(M-H)⁻。

1.74.2 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-7-羧酸

實例1.74.2係在實例1.1.13中藉由實例1.74.1取代實例1.1.12來製備。MS (ESI) m/e 754.4 (M+H)⁺。

1.74.3 6-(7-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1H-吡啶-2-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

實例1.74.3係在實例1.1.14中藉由實例1.74.2取代實例1.1.13來製備。MS (ESI) m/e 886.5 (M+H)⁺。

1.74.4 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(7-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1H-吡啶-2-基)吡啶甲酸

實例1.74.4係在實例1.1.17中藉由實例1.74.3取代實例1.1.16來製備。MS (ESI) m/e 730.2 (M+H)⁺。

1.74.5 6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1H-吡啶-2-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,7,7-四甲基-10,10-二氧離子基-3,3-二苯基-4,9-二氧雜-10,16-硫雜-13-氮雜-3-矽雜十五烷-15-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

實例1.74.5係在實例1.2.8中藉由實例1.74.4取代實例1.2.7來製備。

MS (ESI) m/e 1176.7 ($M+H$)⁺。

1.74.6 6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

實例1.74.6係在實例1.2.9中藉由實例1.74.5取代實例1.2.8來製備。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 11.32 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.86 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.88 (p, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 1.14 (q, 4H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 838.2 ($M+H$)⁺。

1.75 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-6-[3-(甲胺基)丙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.75)之合成

1.75.1 3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯

將偶氮雙異丁腈(1.79 g)添加至含3-溴-5-甲基苯甲酸甲酯(50 g)及N-溴代丁二醯亞胺(44.7 g)之350 mL乙腈，且使混合物經回流隔夜。額外添加11 g N-溴代丁二醯亞胺及0.5 g偶氮雙異丁腈，且持續回流3小時。混合物經濃縮，溶解於500 mL乙醚中，且攪拌30分鐘。過濾混合物，且濃縮所得溶液。使用含10%乙酸乙酯之庚烷在矽膠上層析粗產物以獲得標題化合物。

1.75.2 3-溴基-5-(氰基甲基)苯甲酸甲酯

將氰化四丁基銨(50 g)添加至含實例1.75.1 (67.1 g)之300 mL乙腈中，且將該混合物加熱至70°C隔夜。冷卻混合物，倒入乙醚中，且用水及鹽水沖洗。混合物接著經濃縮且在矽膠上使用含2%至20%乙酸乙酯之庚烷層析以獲得標題化合物。

1.75.3 3-(2-胺基乙基)-5-溴苯甲酸甲酯

將硼烷-THF複合物(126 mL, 1M溶液)添加至實例1.75.2 (16 g)於200 mL四氫呋喃中之溶液，且攪拌該混合物隔夜。反應物用甲醇(50 mL)小心淬滅且接著經濃縮至50 mL容量。將混合物溶解於120 mL甲醇/120 mL 4M HCl/120 mL二噁烷中，且攪拌隔夜。在減壓下移除有機物，且殘餘物用乙醚萃取兩次。丟棄萃取物。有機層用固體K₂CO₃鹼化，且接著用乙酸乙酯及二氯甲烷(2×)萃取。將萃取物合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以獲得標題化合物。

1.75.4 3-溴-5-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯

在0°C下將三氟乙酸酐(9.52 mL)逐滴添加至實例1.75.3 (14.5 g)及三甲胺(11.74 mL)於200 mL二氯甲烷中之混合物。添加之後，使混合物升溫至室溫且攪拌三天。將混合物倒入乙醚中，且用NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。混合物經濃縮且在矽膠上使用含5%至30%乙酸乙酯之庚烷層析以獲得標題化合物。

1.75.5 6-溴-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將硫酸添加至實例1.75.4 (10 g)直至其成為溶液(40 mL)為止，此時添加多聚甲醛(4.24 g)並攪拌該混合物2小時。接著將溶液倒入至400 mL冰上，且攪拌10分鐘。混合物用乙酸乙酯萃取(3×)，且經合併萃取物用

NaHCO₃溶液及鹽水洗滌，且接著經濃縮。使用含2%至15%乙酸乙酯之庚烷在矽膠上層析粗產物以獲得標題化合物。

1.75.6 6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

在50℃下將實例1.75.5 (5.1 g)、甲基(丙-2-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(2.71 g)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (PdCl₂(PPh₃)₂, 0.49 g)、CuI (0.106 g)及三乙胺(5.82 mL)之溶液攪拌在50 mL二噁烷中隔夜。混合物經濃縮且在矽膠上使用含10%至50%乙酸乙酯之庚烷層析以獲得標題化合物。

1.75.7 6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將實例1.75.6 (4.2 g)、四氫呋喃(20 mL)及甲醇(20.00 mL)添加至含潮濕20% Pd(OH)₂/C (3 g)之250 mL壓力瓶且在50 psi壓力及50℃下震盪12小時。溶液經過濾並濃縮已獲得標題化合物。

1.75.8 2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

將實例1.75.7 (4.22 g)及碳酸鉀(1.53 g)攪拌在60 mL四氫呋喃、25 mL甲醇及10 mL水中隔夜。混合物經濃縮且添加60 mL N,N-二甲基甲醯胺。接著將實例1.1.9 (3.05 g)及三乙胺(5 mL)添加至此，且在60℃下攪拌反應物隔夜。使混合物冷卻至室溫，倒入乙酸乙酯(600 mL)中，用水(3×)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。使用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷在矽膠上層析殘餘物以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 618.2 (M+H)⁺。

1.75.9 6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.75.8 (3.7 g)、三乙胺(2.50 mL)及PdCl₂(dppf)(([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1), 0.29 g)於25 mL乙腈中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(1.74 mL), 且將反應混合物加熱至75°C並維持5小時, 接著在60°C下攪拌隔夜。混合物經濃縮且在矽膠上使用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷層析以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 666.4 (M+H)⁺。

1.75.10 2-((2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)胺基)乙磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯

在45°C下將實例1.55.10 (2.39 g)、乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(2.41 g)及三乙胺(1.51 mL)攪拌在30 mL N,N-二甲基甲醯胺中3小時。混合物經冷卻且倒入乙醚(400 mL)中, 且乙醚溶液用水(3×)及鹽水洗滌, 且濃縮。使用含2%至50%乙酸乙酯之庚烷(具有1%額外的三乙胺)在矽膠上層析粗產物, 以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 890.6 (M+H)⁺。

1.75.11 6-(6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-8-(甲氧基羰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

將實例1.75.9 (1.777 g)、實例1.75.10 (1.98 g)、參(二苯亞甲基丙酮)

二鈮(0) (0.102 g)、1,3,5,7-四甲基-8-十四烷基-2,4,6-三噁-8-磷代金剛烷 (0.918 g)及磷酸鉀(1.889 g)添加至25 mL二噁烷/10 mL水，且將溶液抽空/用氮氣填充若干次。澄清反應物，且在70°C下攪拌隔夜。混合物經冷卻且倒入乙酸乙酯(200 mL)中，且用水及鹽水洗滌。混合物經濃縮，且在矽膠上使用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷，隨後由含10%甲醇之乙酸乙酯(含有1%三乙胺)層析以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 1301.4 (M+H)⁺。

1.75.12 6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-2-(5-(1-((3-(2-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-羧基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

在45°C下將實例1.75.11 (1.5 g)及LiOH-H₂O (0.096 g)攪拌在15 mL四氫呋喃及3 mL水中10天。將混合物倒入200 mL乙酸乙酯/20 mL NaH₂PO₄溶液中，且添加濃HCl溶液直至pH達到3為止。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層兩次。經合併有機層用鹽水洗滌並濃縮。使用含0至5%甲醇之乙酸乙酯在矽膠上層析殘餘物以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 1287.3 (M+H)⁺。

1.75.13 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-6-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

標題化合物係如在實例1.2.6中藉由實例1.75.12取代實例1.2.5來製備。MS (ESI) m/e 1419.5 (M+H)⁺。

1.75.14 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-6-[3-(甲胺基)丙基]-3,4-二氫

異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

標題化合物係如在實例1.2.9中藉由實例1.75.13取代實例1.2.8來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.25 (m, 6H), 1.12 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 926.8 (M+H)⁺。

1.76 5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-5-去氧-D-阿拉伯糖醇(W2.76)之合成
1.76.1 6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-雙(1,3-二氧環戊)-5-基)甲基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.2.7 (75 mg)及(4R,4'R,5S)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-雙(1,3-二氧雜環戊烷)]-5-甲醛(22 mg)溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(40 mg)，且在室溫下攪拌該溶液16小時。在減壓下濃縮溶液，且該物質藉由矽膠急驟管柱層析，用含5%至10%甲醇之二氯甲烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 1016 (M+H)⁺，1014 (M-H)⁻。

1.76.2 5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-5-去氧-D-阿拉伯糖醇

將實例1.76.1 (45 mg)溶解於三氟乙酸(1 mL)及水(0.2 mL)中。在室溫下混合溶液五天。在減壓下移除溶劑，且將該物質溶解於甲醇(2 mL)中。該物質藉由逆相HPLC使用含25%至75%乙腈之水(w/0.1% TFA)歷經30分鐘在配備有Luna管柱：C18(2)，100 Å，250 × 30 mm之Grace Reveleris上純化。產物溶離份經合併，凍結且凍乾以得到如雙三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz，二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (bs, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.49 (m, 4H), 3.42 (dd, 2H), 3.22 (dd, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI)m/e 880(M+H)⁺，878 (M-H)⁻。

1.77 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿拉伯型-己糖醇 (W2.77)之合成

1.77.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(((3R,4S,5R)-3,4,5,6-四氫基己基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

將(4R,5S,6R)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-2,4,5-三醇(15 mg)溶解於二

甲亞砷(0.5 mL)中。添加實例1.2.7 (88 mg)，隨後添加氰基硼氫化鈉(27 mg)。逐滴添加乙酸(82 mg)，且在60°C下加熱溶液16小時。反應物經冷卻，用1 mL之甲醇稀釋，且藉由逆相HPLC使用20%至75%乙腈之水(w/0.1% TFA)歷經60分鐘在配備有Luna管柱：C18(2)，100 Å，150 × 30 mm之Grace Reveleris上純化。產物溶離份經合併，凍結且凍乾以得到如雙三氟乙酸鹽之標題化合物。MS (ESI) m/e 950 (M+H)⁺，948 (M-H)⁻。

1.77.2 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-阿拉伯型-己糖醇

將實例1.77.1 (39 mg)溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中。添加三氟乙酸(740 mg)，且在室溫下攪拌該溶液16小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中且添加1 M氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌溶液一小時。添加三氟乙酸(0.25 mL)，且該物質藉由逆相HPLC使用20%至75%乙腈之水(w/0.1% TFA)歷經60分鐘在配備有Luna管柱：C18(2)，100 Å，150 × 30 mm之Grace Reveleris上純化。產物溶離份經合併，凍結且凍乾以得到如雙三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400MHz，二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 12.74 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.53 (bs, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.60 (dd, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (d, 1H), 3.02 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 894 (M+H)⁺，892 (M-H)⁻。

1.78 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.78)之合成

1.78.1 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)異喹啉-4-羧酸甲酯

向6-溴異喹啉-4-羧酸甲酯(1.33 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1), 204 mg)、乙酸鉀(1.48 g)及雙(頻哪醇根基)二硼(1.92 g)。在60°C下攪拌混合物隔夜。混合物經冷卻至室溫且未經進一步處理即用於下一反應中。MS (APCI) m/e 313.3 (M+H)⁺。

1.78.2 6-[5-{1-[(3-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]異喹啉-4-羧酸甲酯

向實例1.68.4 (1.2 g)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加實例1.78.1 (517 mg)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (58 mg)及CsF (752 mg)。在回流下攪拌混合物隔夜。LC/MS示出如主峰值之預期產物。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 880.8 (M+H)⁺。

1.78.3 6-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)異喹啉-4-甲酸

向實例1.78.2 (3.1 g)於四氫呋喃(20 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (240 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物

用2N HCl水溶液酸化且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。有機層用水及鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 766.4 (M+H)⁺。

1.78.4 3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基)吡啶甲酸

向實例1.78.3 (1.2 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(0.236 g)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(451 mg)及4-二甲胺基吡啶(288 mg)，且在室溫下攪拌該混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑得到殘餘物，將其溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)中並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。MS (ESI) m/e 742.1 (M+H)⁺。

1.78.5 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基]-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.78.4 (55 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(34 mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.6 mL)及H₂O (0.6 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)稀釋並攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm

13.25 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI+) m/e 850.1 ($M+H$)⁺。

1.79 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-{{3-羥基-2-(羥甲基)丙基}胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-1-羧酸(W2.79)之合成

1.79.1 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-甲醛

向吡啶鎳鉻酸鹽(1.1 g)及矽藻土(10 g)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加含呈溶液形式之(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(0.5 g)的二氯甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。懸浮液經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。粗產物經由矽膠過濾且經濃縮以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.89 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。MS (ESI) m/e 305.9 ($2M+NH_4$)⁺。

1.79.2 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.2.7 (100 mg)及實例1.79.1 (20 mg)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(40 mg)，且在室溫下攪拌該混合物2小時。反應物用二氯甲烷稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。水層用二氯甲烷反萃

取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物之純化藉由矽膠層析法，用含20%至100%乙酸乙酯/乙醇(3:1)之庚烷溶離，得到標題化合物。MS (ESI) m/e 930.3 ($M+H$)⁺。

1.79.3 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸

實例1.79.3係在實例1.2.9中藉由實例1.79.2取代實例1.2.8來製備。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.92 (s, 4H), 3.85 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.47 (dd, 2H), 3.00 (dt, 7H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (p, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 4H), 1.16 - 0.91 (m, 6H), 0.83 (s, 7H)。MS (ESI) m/e 834.3($M+H$)⁺。

1.80 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1,2-二去氧基-D-赤-己醇(W2.80)之合成

標題化合物係在實例1.77.1中藉由(4S,5R)-四氫-2H-呋喃-2,4,5-三醇取代(4R,5S,6R)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-2,4,5-三醇及實例1.3.1取代實例1.2.7來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.21 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (m, 2H),

3.32 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.03 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 864($M+H$)⁺, 862 ($M-H$)⁻。

1.81 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{[3,5-二甲基-7-(2-{{[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁基]胺基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(W2.81)之合成

1.81.1 碳酸第三丁酯(4S,5S)-5-羥甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧環戊-4-基甲酯

將((4S,5S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)二甲醇(1000 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中。添加氫化鈉(60%於礦物油中, 259 mg)。在室溫下混合溶液15分鐘。緩慢添加二碳酸二第三丁酯(1413 mg)。將溶液混合30分鐘, 且反應物用飽和氯化銨水溶液淬滅。溶液用水(150 mL)稀釋且使用含70%乙酸乙酯之庚烷萃取兩次。有機部分經合併且用水(100 mL)萃取, 用鹽水(50 mL)萃取, 且在無水硫酸鈉上乾燥。在減壓下濃縮溶液, 且該物質藉由矽膠急驟管柱層析, 用含30%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 284 ($M+Na$)⁺。

1.81.2 碳酸第三丁酯(4S,5R)-5-甲醯基-2,2-二甲基-[1,3]二氧環戊-4-基甲酯

將實例1.81.1 (528 mg)溶解於二氯甲烷(20 mL)中。添加戴斯-馬丁高碘烷(896 mg), 且在室溫下攪拌溶液四小時。在減壓下濃縮溶液, 且該物質藉由矽膠急驟管柱層析, 用含20%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純

化。在減壓下蒸發溶劑以得到標題化合物。

1.81.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(((1S,3s,5R,7S)-3-(2-(((4S,5S)-5-((第三丁氧基羰基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物係在實例1.76.1中藉由實例1.81.2取代(4R,4'R,5S)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-雙(1,3-二氧雜環戊烷)]-5-甲醛來製備。

1.81.4 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-三羥基丁基]胺基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸

在實例1.76.2中藉由實例1.81.3取代實例1.76.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 2H), 8.28 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 850 (M+H)⁺, 848 (M-H)⁻。

1.82 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-六羥基庚基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸 (W2.82)之合成

在實例1.77.1中藉由(2R,3R,4S,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-六羥基庚醛取代(4R,5S,6R)-6-(羥甲基羥甲基)四氫-2H-呋喃-2,4,5-三醇及實例1.3.1取代

實例1.2.7來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.34-8.08 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 7H), 3.03 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (q, 4H), 1.15 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.89 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 940 (M+H)⁺。

1.83 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]丙基}磺鹽基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸 (W2.83)之合成

1.83.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(3-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)丙基磺鹽胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.2.7 (31 mg)及N,N-二異丙基乙胺(60 μL)於二氯甲烷(1 mL)中之冷卻(冰浴)溶液中添加3-氯丙烷-1-磺鹽氯(5 μL)。在室溫下攪拌混合物2小時。反應物經濃縮，溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，將其轉移至2 mL微波管中且添加2-胺基丙烷-1,3-二醇(70 mg)。在微波條件(Biotage Initiator)下在130°C下加熱混合物90分鐘。反應混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至100%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 997.2 (M+H)⁺。

1.83.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺基]丙基}磺鹽基)胺基]乙氧基}-5,7-

二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

在實例1.2.9中藉由實例1.83.1取代實例1.2.8來製備實例1.83.2。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.61 (qd, 4H), 3.36 (t, 2H), 3.16 - 2.93 (m, 10H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (p, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.25 (q, 4H), 1.15 - 0.92 (m, 6H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 941.2 (M+H)⁺。

1.84 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-二羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.84)之合成

向3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯(55 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙-2-基)丙烯醯胺(73.4 mg)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL)及H₂O (0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物4天。LC/MS展示作為主峰之預期產物。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到殘餘物，將其溶解於二氯甲烷及三氟乙酸(10 mL, 1:1)中並攪拌隔夜。混合物經濃縮，且將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ ppm 12.84 (s,

1H), 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 4H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.13 - 2.97 (m, 5H), 2.75 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.85 (s, 7H) 。 MS (ESI) m/e 921.2 (M+H)⁺ 。

1.85 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-二羥丁基]胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(W2.85)之合成

向實例1.2.7 (213 mg)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醛(42 mg)。在於室溫下攪拌30分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(144 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加三氟乙酸(2 mL)且繼續攪拌隔夜。反應混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含5%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.26 - 2.94 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.45 - 1.23 (m, 6H), 1.19 - 0.96 (m, 7H), 0.86 (s, 6H) 。 MS (ESI) m/e 834.3 (M+H)⁺ 。

1.86 4-({[2-({[3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}甲基)苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸 (W2.86)之合成

向3-(1-((3-(2-胺基乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(36 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-甲鹽基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(21 mg)，接著添加MgSO₄ (60 mg)。在添加MP-氰基硼氫化物(Biotage, 153 mg, 2.49 mmol/g)之前在室溫下攪拌混合物1小時。接著在室溫下攪拌混合物3小時。過濾混合物，且將LiOH H₂O (20 mg)添加至過濾物中。在室溫下攪拌混合物2小時，且接著用三氟乙酸酸化。溶液利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1028.3 (M+H)⁺。

1.87 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(W2.87)之合成

1.87.1 三乙酸(2R,3R,5S,6S)-2-(3-羥丙氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向(2R,3R,5S,6S)-三乙酸2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(3.98 g)於甲苯(60 mL)中之攪拌溶液中添加丙烷-1,3-二醇(15.22 g)。在75°C下攪拌混合物，且經3小時之時段分三份添加Ag₂CO₃ (5.52 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜，之後過濾懸浮液。過濾物經濃縮，且殘餘物利用矽膠層析法，用含50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

MS (ESI) m/e 409.9 ($M+NH_4$)⁺。

1.87.2 三乙酸(2S,3S,5R,6R)-2-(甲氧羰基)-6-(3-側氧基丙氧基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

向-78℃下之二甲亞碇(0.5 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.2 mL)。在-78℃下攪拌混合物20分鐘，且經由注射器添加實例1.87.1 (393 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在20分鐘之後，添加三乙胺(1 mL)。攪拌混合物30分鐘，且使溫度上升至室溫。反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS (DCI) m/e 408.1 ($M+NH_4$)⁺。

1.87.3 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}丙基β-D-葡萄糖嘓喃糖苷糖醛酸

向實例1.68.6 (171 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加實例1.87.2 (90 mg)及NaBH(OAc)₃ (147 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用2% HCl水溶液、水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(6 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)中，且添加LiOH H₂O (100 mg)。在室溫下攪拌混合物2小時，用三氟乙酸酸化並且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二甲亞碇/甲醇(1:1, 12 mL)中，且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz,二甲亞碇-d₆) δ ppm 13.07 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 5H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (d, 1H),

7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (td, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (dt, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.53 (dt, 3H), 3.29 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.83 (p, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 7H)。MS (ESI) m/e 975.2(M+H)⁺。

1.88 6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-氧代異噻啉-6-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(W2.88)之合成

1.88.1 6-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)異噻啉-4-羧酸甲酯

向實例1.78.1 (0.73 g)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯吡啶甲酸第三丁酯(1.5 g)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II) (82 mg)及CsF (1.06 g)，且在回流下攪拌反應物隔夜。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷(1 L)分離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 794.8 (M+H)⁺。

1.88.2 6-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)異噻啉-4-羧酸

向實例1.88.1 (300 mg)於四氫呋喃(6 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (100 mg)。在室溫下攪拌混合物2小時。混合

物用2 N HCl水溶液酸化，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI) m/e 781.2 ($M+H$)⁺。

1.88.3 6-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)異喹啉-6-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.88.2 (350 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-2-胺(67.5 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(129 mg)及4-二甲胺基吡啶(82 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到殘餘物，該殘餘物利用矽膠層析法，用含5%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (APCI) m/e 912.3 ($M+H$)⁺。

1.88.4 4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-6-(6-羧基-5-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(甲胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)異喹啉2-氧化物

向實例1.88.3 (100 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加間氯過氧苯甲酸(19 mg)。在室溫下攪拌混合物4小時。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到殘餘物，將該殘餘物溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(10 mL, 1:1)中且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.32 (s, 2H), 9.21 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.36 - 8.19 (m,

4H), 8.12 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 3.90 (d, 3H), 3.56 (td, 3H), 3.02 (p, 3H), 2.55 (t, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 5H), 1.16 (d, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 3H), 0.88 (d, 8H)。MS (ESI) m/e 772.1 (M+H)⁺。

1.89 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙鹽胺基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.89)之合成

1.89.1 1-((3-溴-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶

向實例1.1.3 (500 mg)於四氫呋喃(30 mL)中之冷卻(-30°C)溶液中添加正丁基鋰(9.67 mL)，且在-30°C下攪拌混合物2小時。在-30°C下逐滴添加碘代甲烷(1.934 mL)。完成添加後，在-30°C下攪拌混合物額外2小時。緩慢添加含1 N HCl水溶液之冰水，使得溫度維持在0°C以下，直至pH達到6。在室溫下攪拌混合物10分鐘，且用冰-水(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠急驟層析法，用15/1至10/1之石油/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 337, 339 (M+H)⁺。

1.89.2 1-(3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)脲

混合實例1.89.1 (2.7 g)及脲(4.81 g)且在140°C下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且懸浮於甲醇(200 mL × 2)中。藉由過濾移除不可溶物質。濃縮過濾物，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 317.3 (M+H)⁺。

1.89.3 3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-胺

向實例1.40.2 (2.53 g)於含20%乙醇之水(20 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(12.79 g)。在120°C下攪拌混合物16小時且140°C再攪拌16小時。添加6 N HCl水溶液直至pH 6。混合物經濃縮，且將殘餘物懸浮於甲醇(200 mL)中。濾出不可溶物質。濃縮過濾物，以得到作為HCl鹽之標題化合物。MS (LC-MS) m/e 273.9 (M+H)⁺。

1.89.4 (2-((3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)金剛烷-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯

向實例1.89.3 (2.16 g)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(3.30 mL)、2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸(1.799 g)及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(3.90 g)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加水(40 mL)，且用乙酸乙酯(70 mL × 2)萃取混合物。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用3/1至2/1之石油/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 430.8 (M+H)⁺。

1.89.5 (2-((3-((4-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯

向實例1.89.4 (1.7 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之環境溶液中逐份添加NIS (N-碘代丁二醯亞胺，1.066 g)，且在室溫下攪拌混合物16小時。添加冰-水(10 mL)及飽和Na₂S₂O₃水溶液(10 mL)。混合物用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用3/1至2/1之石油/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 556.6 (M+H)⁺。

1.89.6 2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

甲酯

向1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯鹽酸鹽(12.37 g)及實例1.1.10 (15 g)於二甲亞碲(100 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(12 mL)，且在50°C下攪拌混合物24小時。接著混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之己烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 448.4 (M+H)⁺。

1.89.7 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

向實例1.89.6 (2.25 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (205 mg)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(3 mL)及頻哪醇硼烷(pinacolborane) (2 mL)，且在回流下攪拌混合物3小時。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用含20%乙酸乙酯之己烷溶離來純化，得到標題化合物。

1.89.8 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

使用實例1.2.2中之程序，用實例1.89.5取代實例1.1.6來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 797.4 (M+H)⁺。

1.89.9 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

使用實例1.2.5中之程序，用實例1.89.8取代實例1.2.4來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 783.4 ($M+H$)⁺。

1.89.10 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

使用實例1.2.6中之程序，用實例1.89.9取代實例1.2.5來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 915.3 ($M+H$)⁺。

1.89.11 3-(1-{[3-(2-胺基乙醯胺基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸

使用實例1.2.9中之程序，用實例1.89.10取代實例1.2.8來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 4H), 1.15 - 0.93 (m, 6H), 0.80 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 759.2 ($M+H$)⁺。

1.89.12 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙醯胺基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例1.89.11 (102 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(60 mg)，且在室溫下攪拌混合物歷時一週。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽

水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到殘餘物，將該殘餘物溶解於二氯甲烷/三氟乙酸(10 mL, 1:1)中且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.55 (d, 2H), 1.45 (d, 2H), 1.21 - 0.95 (m, 6H), 0.82 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 867.2 (M+H)⁺。

1.90 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3,5-二甲基-7-({2-[(2-磺乙基)胺基]乙基}磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸(W2.90)之合成

1.90.1 3-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-硫醇

在110°C下攪拌實例1.1.3 (2.8 g)及硫脲(15.82 g)於含33% (w/w) HBr之乙酸(50 mL)中之混合物16小時且在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物溶解於含20%乙醇之水(v/v: 200 mL)中，且添加氫氧化鈉(19.06 g)。在室溫下攪拌所得溶液16小時且濃縮。將殘餘物溶解於水(60 mL)中，且用6 N HCl水溶液酸化至pH 5至pH 6。用乙酸乙酯(200 mL $\times$ 2)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* 319.1 (M+H)⁺。

1.90.2 2-((-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)硫基)乙醇

向實例1.90.1 (3.3 g)於乙醇(120 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(2.437

g)。攪拌混合物10分鐘，且逐滴添加2-氯乙醇(1.80 mL)。在室溫下攪拌混合物6小時，且用1 N HCl水溶液中中和至pH 7。濃縮混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取殘餘物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠管柱層析法，用6/1至2/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 321.2 (M+H)⁺。

1.90.3 2-((-3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)硫基)乙醇

在氮氣下在-20℃下向實例1.90.2 (2.3 g)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(14.35 mL，2M於己烷中)。在此溫度下攪拌混合物2小時。在20℃下將碘代甲烷(4.49 mL)添加至所得混合物中，且在-20℃下攪拌混合物2小時。在-20℃下藉由逐滴添加飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物。攪拌所得混合物10分鐘且用1 N HCl水溶液酸化至pH 5。用乙酸乙酯萃取混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 335.3 (M+H)⁺。

1.90.4 2-((-3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)硫基)乙醇

向實例1.90.3 (3.65 g)於N,N-二甲基甲醯胺(90 mL)中之溶液中添加N-碘代丁二醯亞胺(3.68 g)。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由添加冰-水(8 mL)及飽和NaS₂O₃水溶液(8 mL)淬滅反應物。攪拌混合物額外10分鐘且用乙酸乙酯萃取(30 mL × 2)。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用石油醚/乙酸乙酯(6/1至3/1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 461.2 (M+H)⁺。

1.90.5 [2-({3-[(4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}磺醯基)乙基)-2-亞胺基二碳酸二第三丁酯

向實例1.90.4 (3 g)於二氯甲烷(100 mL)中之冷溶液(0°C 浴)中添加三乙胺(1.181 mL)及甲磺醯氯(0.559 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時，且藉由添加冰-水(30 mL)來淬滅反應物。攪拌混合物額外10分鐘，且用二氯甲烷萃取(50 mL × 2)。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(100 mL)及NH(Boc)₂ (1.695 g)中，且添加Cs₂CO₃ (4.24 g)。在85°C下攪拌混合物16小時，且藉由添加水(20 mL)淬滅反應物。攪拌混合物10分鐘，且用乙酸乙酯(40 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用10/1至6/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 660.1 (M+H)⁺。

1.90.6 2-[5-(1-{[3-({2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]乙基}磺醯基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

使用實例1.2.2中之程序，用實例1.90.5替換實例1.1.6來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 900.2 (M+H)⁺。

190.7A 2-(6-(第三丁氧基羰基)-5-(1-((3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)硫基)-5,7二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸

如實例1.2.5中所述，用實例1.90.6替換實例1.2.4來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 786.2 (M+H)⁺。

190.7B 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-

(1-((3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)硫基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

如實例1.2.6中所述，用實例1.90.7A替換實例1.2.5來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 918.8 (M+H)⁺。

1.90.8 3-(1-((3-((2-胺基乙基)硫基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.90.7B (510 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)，且在室溫下攪拌反應物30分鐘。反應物係藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用二氯甲烷萃取三次。經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題產物。MS (ESI) m/e 818.1 (M+H)⁺。

1.90.9 3-(1-((3-((2-胺基乙基)硫基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在製備實例1.90.8期間分離實例1.90.9。MS (ESI) 762.2 (M+H)⁺。

1.90.10 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-((2-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺基)乙基)胺基)乙基)硫基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

將實例1.90.8 (235 mg)及乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(150 mg)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加N,N-二異丙基乙

胺(140 μ L)，且在室溫下攪拌混合物六天。反應物利用矽膠層析法，用含0.5%至3.0%甲醇之二氯甲烷之梯度溶離來直接純化，以得到標題化合物。

1.90.11 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-((2-((2-磺乙基)胺基)乙基)硫基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

在實例1.2.9中藉由實例1.90.10取代實例1.2.8來製備標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 8.39 (br s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (br m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.05 (m, 2H), 0.83 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 870.1 ($M+H$) $^+$ 。

1.91 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{3-[(2-磺乙基)胺基]丙基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(W2.91)之合成

1.91.1 1-((3-烯丙基-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-1H-吡啶

向實例1.1.3 (0.825 g, 2.55 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加N,N'-偶氮異丁腈(AIBN, 0.419 g, 2.55 mmol)及烯丙基三丁基錫烷(2.039 ml, 6.38 mmol)。用 N_2 流吹掃混合物15分鐘，在80°C下加熱8小時且濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用含5%乙酸乙酯之石油醚溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 285.2 ($M+H$) $^+$ 。

1.91.2 1-((3-烯丙基-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶

向於N₂下，-78℃下之實例1.91.1 (200 mg, 0.703 mmol)於四氫呋喃(5 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.81 mL, 7.03 mmol)。攪拌混合物2小時，同時溫度增加至-20℃，且接著在-20℃下將其攪拌1小時。添加碘甲烷(0.659 ml, 10.55 mmol)，且在-20℃下攪拌所得混合物0.5小時。混合物用飽和NH₄Cl淬滅，且用乙酸乙酯萃取兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌且經濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 299.2 (M+H)⁺。

1.91.3 3-(3,5-二甲基-7-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)金剛烷-1-基)丙-1-醇

在氮氣氛圍下，將實例1.91.2 (2.175 g, 7.29 mmol)於無水四氫呋喃(42.5 mL)中之溶液冷卻至0℃。逐滴添加BH₃·THF (15.30 mL, 15.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時且冷卻至0℃。向反應混合物中逐滴添加10 N NaOH水溶液(5.03 mL, 50.3 mmol)，接著添加30%之H₂O₂ (16.52 mL, 146 mmol)水溶液。使所得混合物升溫至室溫且攪拌90分鐘。用10%之鹽酸(35 mL)淬滅反應物。分離有機層且用乙酸乙酯(2 × 60 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(3 × 60 mL)洗滌且在冰浴中冷卻。謹慎地添加亞硫酸鈉飽和水溶液(15 mL)，且攪拌混合物幾分鐘。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用石油醚/乙酸乙酯(3:1至1:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 317.3 (M+H)⁺。

1.91.4 3-(3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)丙-1-醇

在室溫下攪拌實例1.91.3 (1.19 g, 3.76 mmol)及1-碘吡咯啉-2,5-二酮(1.015 g, 4.51 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(7.5 mL)中之混合物16小時。用飽和Na₂SO₃淬滅反應物。混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和

Na_2SO_3 、飽和 Na_2CO_3 、水及鹽水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用石油醚/乙酸乙酯(3:1至1:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 443.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.91.5 甲磺酸3-(3-((4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)丙酯

向0°C下之實例1.91.4 (1.55 g, 3.50 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中緩慢添加 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (0.693 mL, 4.98 mmol)及甲磺醯氯(0.374 mL, 4.80 mmol)。在20°C下攪拌混合物3.5小時且用 CH_2Cl_2 稀釋，用飽和 NH_4Cl 、 NaHCO_3 及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 521.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.91.6 (3-{3-[(4-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}丙基)-2-亞胺基二碳酸二第三丁酯

向20°C下之實例1.91.5 (1.92 g, 3.69 mmol)於 CH_3CN (40 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(0.962 g, 4.43 mmol)及 Cs_2CO_3 (2.404 g, 7.38 mmol)。在80°C下攪拌混合物16小時且用乙酸乙酯稀釋，並用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 642.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.91.7 2-[5-{1-[(3-{3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯

使用實例1.2.2中之程序，用實例1.91.6替換實例1.1.6來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 882.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

1.91.8 2-[6-(第三丁氧基羰基)-5-{1-[(3-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-二氫異喹啉-8-羧酸

使用實例1.2.5中之程序，用實例1.91.7替換實例1.2.4來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 768.4 (M+H)⁺。

1.91.9 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

使用實例1.2.6中之程序，用實例1.91.8替換實例1.2.5來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 901.1 (M+H)⁺。

1.91.10 3-(1-((3-(3-胺丙基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

向實例1.91.9 (500 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)，且在室溫下攪拌反應物30分鐘。反應物係藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用二氯甲烷萃取三次。經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題產物。

1.91.11 3-(1-((3-(3-胺丙基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.91.9 (350 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸

(5 mL)。攪拌混合物隔夜。混合物經濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.47 (dt, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.45 (t, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 9H), 1.00 (d, 6H), 0.80 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 744.2 (M+H)⁺。

1.91.12 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(3-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙基)胺基)丙基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

使用實例1.2.8中之程序，用實例1.91.10替換實例1.2.7來製備標題化合物。

1.91.13 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3,5-二甲基-7-{3-[(2-磺乙基)胺基]丙基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

使用實例1.2.9中之程序，用實例1.91.12替換實例1.2.8來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.15 (p, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.86 (dq, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (td, 2H), 1.08 (d, 9H), 0.99 (d, 7H), 0.79 (s, 7H)。MS (ESI) *m/e* 852.2 (M+H)⁺。

實例2：例示性合成子之合成

此實例提供針對用於製備ADC之例示性合成子的合成方法。

2.1 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基](2-磺乙基)氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子CZ)之合成

在水-冰浴中冷卻含實例1.2.9 (100 mg)及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (購自Synchem, 114 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(7 mL), 且添加N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘, 且接著在室溫下攪拌隔夜。反應物藉由逆相HPLC使用Gilson系統, 用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化, 以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 6H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.83-5.08 (m, 4H), 4.29-4.48 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 4H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.03-2.24 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.26-1.53 (m, 8H), 0.89-1.27 (m, 12H), 0.75-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1452.2 (M+H)⁺。

2.2 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-磺丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子DH)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.6.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.04(t, 2H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 3H), 4.86-5.03 (m, 4H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 4H), 3.24 (d, 4H), 2.88-3.07 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.04-2.24 (m, 5H), 1.86-2.03 (m, 1H), 0.89-1.82 (m, 27H), 0.74-0.88 (m, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1466.3 (M+H)⁺。

2.3 此段落有意保持空白。

2.4 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-([2-[2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子EP)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.11.4替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.79 (dd, 2H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90-5.03 (m, 4H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 1H), 0.89-1.75 (m, 23H), 0.77-

0.87 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1496.3 (M+H)⁺。

2.5 甲基6-[4-(3-{[2-({3-[4-(6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]([4-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽}胺基)苯甲基]氧基}胺甲鹽基)胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-葡萄糖吡喃糖苷(合成子EF)之合成

2.5.1 戊-4-炔醛

歷時20分鐘向-78℃下之溶解於二氯甲烷(200 mL)中之乙二醯氯(9.12 mL)之溶液中添加溶解於二氯甲烷(40 mL)中之二甲亞砷(14.8 mL)。在攪拌溶液額外30分鐘之後，歷時10分鐘添加溶解於二氯甲烷(80 mL)中之4-戊炔醇(8.0 g)。在-78℃下攪拌反應混合物額外60分鐘。在-78℃下添加三乙胺(66.2 mL)，且攪拌反應混合物60分鐘，且接著歷時額外一小時使其升溫至10℃。添加水(200 mL)，且分離兩個層。用1% HCl水溶液酸化水層，且接著用二氯甲烷(3 × 100 mL)反萃取。合併之有機層用1% HCl水溶液及NaHCO₃水溶液洗滌。用二氯甲烷(2 × 100 mL)反萃取水性萃取物，且經合併之有機萃取物用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾之後，藉由旋轉蒸發(30℃水浴)移除溶劑，以得到標題化合物。

2.5.2 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-(戊-4-炔-1-基胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向實例1.2.7 (85 mg)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加戊-4-炔醇(8.7 mg)、乙酸(20 mg)及硫酸鈉(300 mg)。攪拌混合物1小時，且將三乙

醯氧基硼氫化鈉(45 mg)添加至反應混合物中。攪拌混合物隔夜，接著用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑得到殘餘物，將該殘餘物溶解於二甲亞碲/甲醇(1:1, 3 mL)中。混合物利用Gilson系統逆相HPLC，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 812.1 (M+H)⁺。

2.5.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-((3,5-二甲基-7-(2-((3-(1-(((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三羥基-6-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

向(2S,3S,4R,5S,6S)-三乙酸2-(疊氨基甲基)-6-甲氧基四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(8.63 mg)於第三丁醇(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加實例2.5.2 (20 mg)、五水合硫酸銅(II) (2.0 mg)及抗壞血酸鈉(5 mg)。在微波條件(Biotage Initiator)下在100°C下攪拌混合物20分鐘。將單水合氫氧化鋰(50 mg)添加至混合物中，且將其攪拌隔夜。混合物用三氟乙酸中和且利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1032.2 (M+H)⁺。

2.5.4 甲基6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]({[4-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯}胺基)苯甲基]氧基}胺甲醯基)胺基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-6-去氧-β-L-葡萄糖哌喃糖苷

向4-硝基苯基碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡

咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(7.16 mg)及實例2.5.3 (10 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL)。攪拌混合物隔夜，接著用三氟乙酸酸化且利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 6.84-6.98 (m, 3H), 4.97 (d, 4H), 4.65 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 7H), 2.57 (t, 3H), 2.12-2.22 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 4H), 1.39-1.67 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 0.92-1.28 (m, 14H), 0.80-0.88 (m, 16H)。MS (ESI) *m/e* 1629.5 (M+H)⁺。

2.6 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-(4-{[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]{3-[1-(β -D-葡萄糖呋喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺甲醯基)氧基]甲基}苯基)-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子EG)之合成

2.6.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((3-(1-((2R,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-疊氮基-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三酯(8.63 mg)於第三丁醇(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加實例2.5.2 (20 mg)、五水合硫酸銅(II) (2.0 mg)及抗壞血酸鈉(5 mg)。在微波條件(Biotage Initiator)下在100°C下攪拌混合物20分鐘。將單水合氫氧化鋰(50 mg)添加至混合物中，且將其攪拌隔夜。混合物用三氟乙酸中和且利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1032.1 (M+H)⁺。

2.6.2 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-(4-{[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]{3-[1-(β-D-葡萄糖嘧喃糖基糖醛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}胺甲醯基)氧基]甲基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

在實例2.5.4中藉由實例2.6.1取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 9H), 6.84-6.98 (m, 3H), 5.56 (d, 1H), 4.98 (d, 4H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.74-3.91 (m, 7H), 3.51-3.58 (m, 5H), 3.35-3.49 (m, 10H), 2.97-3.02 (m, 6H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.69-2.01 (m, 3H), 1.35-1.65 (m, 9H), 0.93-1.28 (m, 10H), 0.81-0.89 (m, 10H)。MS (ESI) m/e 1629.4 (M+H)⁺。

2.7 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲

基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-側氧基-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子EH)之合成

向實例1.13.8 (0.018 g)及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.015 g, 0.023 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.015 mL)。在攪拌隔夜之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.90 (t, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.17 (dd, 2H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.25-2.05 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.58-0.76 (m, 32H)。MS (ESI) *m/e* 1423.2 (M+H)⁺。

2.8 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-((1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][4-(β -D-葡萄糖哌喃糖基氧基)苯甲基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子ER)之合成

2.8.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基羥甲

基)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向實例1.2.7 (44.5 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲醛(17 mg)及MgSO₄ (300 mg)。在樹脂上添加氰基硼氫化鈉(300 mg)之前攪拌混合物1小時。攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於二甲亞砜/甲醇(1:1, 4 mL)中且利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1015.2(M+H)⁺。

2.8.2 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][4-(β-D-葡萄糖哌喃糖基氧基)苯甲基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

在實例2.5.4中藉由實例2.8.1取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.96-8.14 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.09-7.52 (m, 11H), 6.91-7.01 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 4.95(dd, 4H), 4.35-4.47 (m, 4H), 4.14-4.23 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 6H), 3.31-3.46 (m, 8H), 3.16-3.25 (m, 3H), 2.90-3.04 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 1.88-2.24 (m, 6H), 0.88-1.75 (m, 24H), 0.76-0.90 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1613.7 (M+H)⁺。

2.9 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(4-(β-D-阿洛哌喃糖基氧基)苯甲基)[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-

2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子ES)之合成

2.9.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基-7-(2-((4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)胺基)乙氧基)金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向實例1.2.7 (44.5 mg)於四氫呋喃(2 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲醛(17 mg)及MgSO₄ (300 mg)。在樹脂上添加氰基硼氫化鈉(300 mg)之前攪拌混合物1小時。攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於二甲亞砜/甲醇(1:1, 4 mL)中且利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1015.2(M+H)⁺。

2.9.2 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(4-(β-D-阿洛哌喃糖基氧基)苯甲基)[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺

在實例2.5.4中藉由實例2.9.1取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.96-8.11 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.08-7.52 (m, 10H), 6.91-7.00 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 4.99(d, 4H), 4.35-4.48 (m, 3H), 4.13-

4.23 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 8H), 3.32-3.50 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.90-3.06 (m, 5H), 1.89-2.19 (m, 6H), 0.88-1.75 (m, 22H), 0.76-0.88 (m, 11H)。MS (ESI) m/e 1612.5 ($M+H$)⁺。

2.10 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子EQ)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.2.9替換實例1.12.2來製備標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞碲-*d*₆) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.89-5.07 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 2.89-3.08 (m, 5H), 2.04-2.24 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 2H), 0.89-1.72 (m, 23H), 0.78-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1452.2 ($M+H$)⁺。

2.11 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子EU)之合成

如實例2.1中所述，分別用實例1.12.2及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧

基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基) 苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.87-5.11 (m, 3H), 4.11-4.45 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.03-2.20 (m, 5H), 1.73-2.00 (m, 5H), 1.39-1.55 (m, 4H), 0.88-1.38 (m, 19H), 0.72-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1364.5 (M-H)⁻。

2.12 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子EV)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.14.4替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.78 (t, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.29-4.47 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.88-3.09 (m, 3H), 1.87-2.23 (m, 6H), 0.91-1.74 (m, 27H), 0.72-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1466.3 (M+H)⁺。

2.13 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲

基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]胺基}-1-側氧基-3-磺基丙-2-基]胺甲
 醯基}氧基)甲基]苯基]-L-丙胺醯胺(合成子EW)之合成

向實例1.15 (0.020 g)及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二
 氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯
 酯) (0.017 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基
 乙胺(0.017 mL)。攪拌反應物隔夜，且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)、水
 (0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至70%
 乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍
 乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85
 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H),
 7.63-7.41 (m, 7H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H),
 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H),
 4.18 (dd, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.34-
 3.27 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.89-2.61 (m, 2H),
 2.27-2.05 (m, 5H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.42-0.91 (m,
 18H), 0.91-0.76 (m, 11H)。MS (-ESI) m/e 1407.5 (M-H)⁻。

2.14 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-
 [4-({[2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
 2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環
 [3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基}(3-脒醯基丙基)胺甲醯基]氧基}甲
 基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子EX)之合成

攪拌實例1.16.2 (59 mg)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-
 2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脒基戊醯胺基)苯

甲酯(4-硝基苯酯) (48 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.056 mL)於2 mL之N,N-二甲基甲醯胺中之混合物24小時。混合物經由Biotage Isolera One系統逆相層析法使用40 g C18管柱，用含10%至90%乙腈之0.1%三氟乙酸/水溶離來純化。所需溶離份經濃縮且將該產物由水及1,4-二噁烷凍乾，以得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.97 (bs, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.17 (dd, 2H), 3.50-4.10 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 1-2H), 1.35-1.50 (m, 6H), 1.25 (m, 4H), 1.17 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.97 (m, 1-2H), 0.84 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1510.4 (M+H)⁺。

2.15 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[2-[2-({3-[4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙基}(3-麟醯基丙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-L-丙胺醯胺(合成子EY)之合成

攪拌實例1.16.2 (59 mg)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (42 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.042 mg)於2 mL之N,N-二甲基甲醯胺中之混合物24小時。混合物經由Biotage Isolera One系統逆相層析法使用40 g C18管柱，用含10%至90%乙腈之0.1%三氟乙酸/水溶離來純化。溶離份經濃縮且將該產物由水及1,4-二噁烷凍乾，以得到作為三氟乙

酸鹽之標題化合物。MS (ESI) m/e 1422.6 (M-H)⁺。

2.16 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-膦醯基丙基)胺甲醯基)氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子EZ)之合成

攪拌實例1.14.4 (50 mg)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (38 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.050 mL)於2 mL之N,N-二甲基甲醯胺中之混合物24小時。混合物經由Biotage Isolera One系統逆相層析法使用40 g C18管柱，用含10%至90%乙腈之0.1%三氟乙酸/水溶離來純化。所需溶離份經濃縮且將該產物由水及1,4-二噁烷凍乾，以得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.94 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H), 3.50-4.10 (m, 6H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.08-1.19 (m, 4H), 0.97 (m, 1-2H), 0.76-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1380.3 (M+H)⁺。

2.17 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-((2S)-3-羧基-2-((4-((2S)-2-((2S)-2-[[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基)-3-甲基丁醯基]胺基)丙醯基]胺基)苯甲基)

氧基]羰基}胺基)丙醯基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子FD)之合成

向實例1.17 (0.040 g)及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.034 g)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.035 mL)。攪拌反應物隔夜且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84(s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.54-7.41(m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 5.01-4.89 (m, 4H), 4.78 (dq, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.06 (s, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.42-0.91 (m, 20H), 0.91-0.78 (m, 9H)。MS (ESI) *m/e* 1387.4 (M+H)⁺。

2.18 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基][4-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子FS)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.19.2取代2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.97-8.14

(m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.07-7.65 (m, 13H), 6.87-7.01 (m, 4H), 5.92-6.08 (m, 1H), 4.87-5.07 (m, 4H), 4.33-4.48 (m, 3H), 4.13-4.26 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 6H), 3.14-3.34 (m, 8H), 2.84-3.05 (m, 6H), 1.87-2.25 (m, 6H), 0.89-1.73 (m, 21H), 0.76-0.87 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1626.4 (M+H)⁺。

2.19 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-膦醯基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子FI)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.20.11替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, 3H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 2.84 (q, 2H), 2.04-2.26 (m, 5H), 1.89-2.01 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H), 0.91-1.63 (m, 21H), 0.76-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1450.5(M-H)⁻。

2.20 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磷乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺(合成子FV)之合成

在實例2.1中藉由實例1.22.5取代1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 13.00 (v br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.44, 3.36 (br m, m, total 6H), 3.24 (m, 2H), 2.94 3.01 (m, 4H), 2.63 (br m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.68 (br m, 1H), 1.58 (br m, 1H), 1.34-1.47 (m, 8H), 1.08-1.23 (m 10H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1451.4(M-H)⁺。

2.21 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-側氧基-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子GC)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.21.7替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 4.91 (q, 2H), 4.64-4.76 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.32-3.50 (m, 6H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.70-2.89 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.05-2.28 (m, 5H), 1.90-2.03 (m, 3H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H), 0.92-1.53 (m, 21H),

0.77-0.92 (m, 12H) 。 MS (ESI) m/e 1507.3 (M-H)⁻ 。

2.22 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2R)-1-{2-[(3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺基}-1-側氧基-3-磺基丙-2-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子GB)之合成

如實例2.1中所述，分別地用實例1.21.7及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.17-7.33 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 4.91 (d, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.30-4.51 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.29-3.46 (m, 4H), 2.93-3.21 (m, 3H), 2.68-2.88 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 3H), 1.37-1.54 (m, 6H), 0.92-1.34 (m, 15H), 0.75-0.91 (m, 12H) 。 MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 。

2.23 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺(合成子FW)之合成

在實例2.1中藉由實例1.23.4取代1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 13.38 (v br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.40 (br m, 6H), 3.24 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.68 (br m, 1H), 1.58 (br m, 1H), 1.34-1.47(m, 8H), 1.08-1.23 (m, 10H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1451.5 (M-H)⁻。

2.24 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子GD)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.24.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (t, 3H), 7.22 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.28-4.50 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.77-4.03 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.87-3.08 (m, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.05-2.25 (m, 5H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.69 (t, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.31-1.53 (m, 8H), 1.04-1.29 (m, 11H), 0.89-1.02 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1450.4 (M-H)⁻。

2.25 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子GK)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.25.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 3H), 5.97 (s, 1H), 4.88-5.04 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.87-2.01 (m, 1H), 0.90-1.76 (m, 22H), 0.74-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1414.5 (M-H)⁻。

2.26 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子GJ)之合成

如實例2.1中所述，分別地用實例1.25.2及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒

$-d_6$) δ ppm 12.78 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.90-5.04 (m, 4H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.31-3.46 (m, 4H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.04-2.22 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 4H), 0.91-1.37 (m, 17H), 0.76-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1328.4 (M-H)⁻。

2.27 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-{{(2R)-3-羧基-2-({(4-{{(2S)-2-{{(2S)-2-{{6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯甲基)氧基]羰基}胺基)丙醯基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子GW)之合成

向實例1.27 (0.043 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液添加碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.042 g)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.038 mL)，且在室溫下攪拌反應物。在攪拌16小時之後，反應物用水(0.5 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 13.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.95-7.77 (m, 4H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 5.17 (d, 4H), 5.01 (dq, 1H), 4.61 (p, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.03 (s,

2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.92 (dt, 1H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.35 (d, 4H), 2.18 (dt, 1H), 1.71 (h, 4H), 1.65-1.13 (m, 18H), 1.13-1.01 (m, 13H)。MS (ESI) m/e 1387.3 (M+H)⁺。

2.28 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-((6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][1-(羧基甲基)哌啶-4-基]胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HF)之合成

在室溫下將實例1.28 (0.0449 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.049 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.044 mL)之溶液一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。攪拌反應混合物隔夜，且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.78 (t, 2H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (q, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.26-2.86 (m, 8H), 2.27-2.02 (m, 6H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.54-0.90 (m, 24H), 0.89-0.72 (m, 14H)。MS (ESI) m/e 1485.2 (M+H)⁺。

2.29 (S)-6-((2-((3-((4-((6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉

-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-5-((((4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)胺基)-N,N,N-三甲基-6-側氧基己-1-胺鹽(合成子HG)之合成

在室溫下攪拌實例1.29 (8 mg)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (8.24 mg)及N,N-二異丙基乙胺(7.50 μ l, 0.043 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.250 mL)中之溶液。在3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1.25 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04-4.87 (m, 4H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50-3.13 (m, 9H), 3.11-2.92 (m, 14H), 2.80 (s, 1H), 2.25-2.04 (m, 5H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.75-0.91 (m, 28H), 0.91-0.77 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1528.5 (M+H)⁺。

2.30 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙

胺醯胺(合成子HP)之合成

如實例2.1中所述，用碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)替換碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.40-7.63 (m, 6H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.90-5.03 (m, 4H), 4.31-4.47 (m, 1H), 4.09-4.24 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.22 (d, 18H), 0.74-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1364.5 (M-H)⁺。

2.31 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HR)之合成

在室溫下攪拌實例1.30.2 (0.038 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.035 g)及N,N-二異丙基乙胺 (0.032 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在攪拌3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1.25 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純

化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.48-4.32 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.11-2.72 (m, 8H), 2.26-2.04 (m, 4H), 2.04-1.80 (m, 3H), 1.80-0.92 (m, 26H), 0.92-0.77 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1535.4 (M+H)⁺。

2.32 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HU)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.31.11取代2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.03 (dd, 2H), 7.70-7.84 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.23-7.37 (m, 4H), 6.93-7.02 (m, 4H), 4.99 (d, 4H), 4.12-4.21 (m, 8H), 3.88-3.96 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.23-3.49 (m, 7H), 2.73-3.07 (m, 8H), 1.89-2.21 (m, 9H), 0.91-1.77 (m, 25H), 0.77-0.91 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1496.3 (M+H)⁺。

2.33 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-[(4-{[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}

甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HT)之合成

在室溫下攪拌實例1.26.2 (0.040 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.030 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.020 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在攪拌3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1.25 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 3H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.18 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.07-2.66 (m, 8H), 2.28-2.06 (m, 6H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.78-0.95 (m, 32H), 0.92-0.77 (m, 14H)。MS (ESI) *m/e* 1549.5 (M+H)⁺。

2.34 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-脲基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HV之合成)

在實例2.5.4中藉由實例1.14.4取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.32-

8.45 (m, 1H), 8.12-8.27 (m, 3H), 7.98-8.09 (m, 3H), 7.93 (d, 1H), 7.66-7.83 (m, 4H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.93-6.09 (m, 1H), 4.99 (s, 3H), 4.33-4.49 (m, 3H), 4.15-4.20 (m, 3H), 3.19-3.50 (m, 10H), 2.86-3.07 (m, 3H), 1.87-2.27 (m, 7H), 0.91-1.77 (m, 26H), 0.76-0.89 (m, 10H)。MS (ESI) m/e 1461.1 (M+H)⁺。

2.35 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子HZ)之合成

在室溫下攪拌實例1.36.2 (0.031 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.025 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.016 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在攪拌3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1.25 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.53-7.24 (m, 6H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.08-2.90 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 4H), 2.27-2.04 (m, 5H), 2.04-

1.89 (m, 2H), 1.77-0.94 (m, 28H), 0.91-0.78 (m, 14H) 。MS (ESI) m/e 1499.5 (M+H)⁺ 。

2.36 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺(合成子IA)之合成

在實例2.1中藉由實例1.39.2取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.98 (s, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.36 (br m, 3H), 3.24 br (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (br m, 1H), 1.67 (br m, 3H), 1.34-1.47 (m, 9H), 1.08-1.23 (m, 11H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H) 。MS (ESI) m/e 1465.5 (M-H)⁻ 。

2.37 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-鳥胺醯胺(合成子IF)之合成

在實例2.1中藉由實例1.40.2取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.16

(dd, 1H), 8.05 (br d, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58 (br m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.36 (br m, 3H), 3.24 br (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (br m, 1H), 1.67 (br m, 3H), 1.47-1.34 (m, 9H), 1.08-1.23 (m, 11H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1451.5 (M-H)⁻。

2.38 N-{6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子IG)之合成

2.38.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在室溫下攪拌實例1.2.9 (0.050 g)、((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芡-9-基)甲酯(0.039 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.027 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液。在攪拌隔夜之後，將二乙胺(0.027 mL)添加至反應物中，且繼續攪拌2小時。反應物用三氟乙酸淬滅，且混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含5%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到

標題化合物。MS (ESI) m/e 1499.5 ($M+H$)⁺。

2.38.2 N-{6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-L-丙胺醯胺

向6-(2-氯乙醯胺基)己酸(6 mg)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (0.011 g)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.015 mL)，且攪拌反應物5分鐘。將此溶液添加至實例2.38.1 (0.022 g)中且攪拌1小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.507.41 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 5.07-4.92 (m, 3H), 4.39 (p, 1H), 4.18 (dd, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.76 (m, 6H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13-2.93 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.58-0.89 (m, 18H), 0.89-0.77 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1362.2 ($M+H$)⁺。

2.39 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]

苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子IJ)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.41.3取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 7.95-8.11 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.22-7.70 (m, 11H), 6.95-7.05 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.98 (d, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.11-4.23 (m, 1H), 3.74-3.95 (m, 3H), 3.22-3.39 (m, 10H), 2.78-3.06 (m, 12H), 1.91-2.22 (m, 8H), 0.93-1.68 (m, 20H), 0.77-0.88 (m, 10H)。MS (ESI) *m/e* 1432.2 (M+H)⁺。

2.40 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-[4-({[(2-{{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}乙基)(2-羧基乙基)胺甲鹽基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子IJ)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.38.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (d, 4H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.19 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (t, 4H), 2.85-3.09 (m, 5H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 1H), 0.94-1.77 (m, 20H), 0.77-0.90 (m, 11H)。MS (ESI) *m/e* 1567.4 (M+H)⁺。

2.41 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({(2S)-2-[[{(4-{{(2S)-5-(胺甲鹽基胺基)-2-{{(2S)-2-{{6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]胺基}-3-甲基丁鹽基]胺基}戊鹽基]

胺基}苯甲基)氧基]羰基}(2-羧基乙基)胺基]-3-羧基丙醯基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子IK)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.32.4替換實例1.2.9來製備標題化合物。

MS (ESI) m/e 1592.4 (M-H)⁻。

2.42 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-[[[(2S)-2-([[(4-[[[(2S)-5-(胺甲醯基胺基)-2-[[[(2S)-2-[[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基]-3-甲基丁醯基]胺基}戊醯基]胺基}苯甲基)氧基]羰基}胺基)-3-羧基丙醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子IL)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.44.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.03 (t, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.39-7.62 (m, 7H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.83-5.05 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.03-2.22 (m, 8H), 1.94 (s, 2H), 1.34 (d, 30H), 0.69-0.90 (m, 13H)。MS (ESI) m/e 1565.5 (M-H)⁻。

2.43 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-([[(4-[[2-([3-[(4-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子IM)之合成

在室溫下攪拌實例1.42.2 (0.045 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.035 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.038 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在攪拌3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1.25 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.76 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.68-7.47 (m, 3H), 7.47-7.00 (m, 7H), 6.96-6.83 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.91 (d, 3H), 4.30 (q, 1H), 4.17-3.97 (m, 4H), 3.96-3.53 (m, 4H), 3.34-2.65 (m, 12H), 2.25 (t, 2H), 2.16-1.67 (m, 12H), 1.67-0.88 (m, 26H), 0.84-0.70 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1513.6 (M+H)⁺。

2.44 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子IO)之合成

2.44.1 (E)-第三丁基二甲基((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)烯丙基)氧基)矽烷

向氮氣氛圍下之裝有第三丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)矽烷(5 g)及二氯甲烷(14.7 mL)之燒瓶中逐滴添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(3.94g)。在室溫下攪拌混合物一分鐘，接著經由套管轉移至含有

Cp₂ZrClH (氯代雙(η⁵-環戊二烯基)氫化鋯, Schwartz's Reagent) (379 mg)充氮之燒瓶中在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。謹慎地用水(15 mL)淬滅混合物,且接著用二乙醚(3 × 30 mL)萃取。合併之有機相用水(15 mL)洗滌,經MgSO₄乾燥,經過濾,且利用矽膠層析法,用0%至8%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離來純化,以得到標題化合物。MS (ESI) m/z 316.0 (M+NH₄)⁺。

2.44.2 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-溴-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

將三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(5 g)溶解於乙腈(100 mL)中。將Ag₂O (2.92 g)添加至該溶液中,且在室溫下攪拌反應物5分鐘。添加4-溴-2-硝基苯酚(2.74 g),且在室溫下攪拌反應混合物4小時。經由矽藻土過濾銀鹽殘餘物,且減壓濃縮過濾物。殘餘物利用矽膠層析法,用含10%至70%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化,以得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 550.9 (M+NH₄)⁺。

2.44.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

將實例2.44.2 (1 g)、碳酸鈉(0.595 g)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(Pd₂(dba)₃) (0.086 g)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三噁-6-磷代金剛烷(0.055 g)合併在配備有回流冷凝器之3頸50 mL圓底燒瓶中,且該系統用氮氣脫氣。單獨地,實例2.44.1 (0.726 g)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液用氮氣脫氣30分鐘。經由套管將後者溶液轉移至含有固體試劑之燒瓶中,接著經由注射器添加經脫氣水(3 mL)。將反應物加熱至60℃持續兩小時。反應混合物分配於乙酸乙酯(3 × 30 mL)與水(30 mL)之間。乾燥(Na₂SO₄)合

併之有機相，過濾，且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含0%至35%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 643.1 ($M+NH_4$)⁺。

2.44.4 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

配備有壓力平衡加料漏斗之500 mL三頸、經氮沖洗燒瓶裝有鋅粉塵(8.77 g)。經由套管添加實例2.44.3 (8.39 g)於四氫呋喃(67 mL)中之經脫氣溶液。將所得懸浮液在冰浴中冷卻，且以反應物之內部溫度不超出35℃之此速率經由加料漏斗逐滴添加6 N HCl (22.3 mL)。完成添加後，在室溫下攪拌反應物兩小時，且經由矽藻土襯墊過濾，用水及乙酸乙酯沖洗。用飽和NaHCO₃水溶液處理過濾物直至水層不再為酸性，且過濾混合物以移除所得固體。將過濾物轉移至分液漏斗中，且分離各層。用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取水層，且合併之有機層用水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物用二乙醚濕磨且藉由過濾所採集固體，以得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 482.0 ($M+H$)⁺。

2.44.5 (3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

向3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸(5.0 g)於二氯甲烷(53.5 mL)中之溶液中添加亞硫醯二氯(sulfurous dichloride) (0.703 mL)。在60℃下攪拌混合物一小時。冷卻混合物且將其濃縮，以得到標題化合物，其其不經進一步純化即用於下一步驟。

2.44.6 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-((E)-3-羥基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

將實例2.44.4 (6.78 g)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，且在冰浴中將該溶液冷卻至0°C。添加N,N-二異丙基乙胺(3.64 g)，接著逐滴添加實例2.44.5 (4.88 g)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液。攪拌反應物16小時，使冰浴達至室溫。添加飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)，且分離各層。水層進一步用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取。萃取物經Na₂SO₄乾燥，經過濾，濃縮，且利用矽膠層析法，用5%至95%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離來純化，以得到起始苯胺與所要產物之不可分離混合物。混合物係分配於1 N HCl水溶液(40 mL)與二乙醚及乙酸乙酯之1:1混合物(40 mL)之間，且接著水相進一步用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。有機相經合併，用水(2 × 25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 774.9 (M+H)⁺。

2.44.7 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-((E)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)丙-1-烯-1-基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

將實例2.44.6 (3.57 g)溶解於二氯甲烷(45 mL)中且添加雙(4-硝基苯基)碳酸酯(2.80 g)，接著逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(0.896 g)。在室溫下攪拌反應混合物兩小時。將矽膠(20 g)添加至反應溶液中，且在減壓下將混合物濃縮至乾燥，使浴溫保持處於25°C或低於25°C。將矽石殘餘物裝載在管柱頂端，且產物利用矽膠層析法，用0%至100%乙酸乙酯-庚烷之梯度溶離來純化，從而得到混雜有硝基苯酚之經部分純化之產物。該材料用甲基第三丁基醚(250 mL)濕磨，且使所得漿料擱置1小時。藉由過濾採集產物。以類似方式採集三個連續產物，以得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 939.8 (M+H)⁺。

2.44.8 3-(1-((3-(2-((((E)-3-(3-(3-氨基丙基)氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例2.44.7 (19.7 mg)及實例1.41.3 (18.5 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之冷(0°C)溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.054 mL)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。向反應混合物中添加水(2 mL)及單水合氫氧化鋰(50 mg)，且攪拌混合物隔夜。混合物用三氟乙酸酸化且過濾。混合物利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1273.2 (M+H)⁺。

2.44.9 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺基)-5-(羧基甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(甲基)胺基)-5-(羧基甲氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己基]-β-丙胺基}胺基)苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸

向實例2.44.8 (10 mg)及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(2.3 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.054 mL)。攪拌反應物隔夜。反應混合物用甲醇(2 mL)稀釋且用三氟乙酸酸化。混合物利用逆相HPLC (Gilson系統)，用含10%至85%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d,

1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 2H), 6.79-7.16 (m, 7H), 6.56 (d, 1H), 6.09-6.25 (m, 1H), 4.96-5.07 (m, 3H), 4.84 (s, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.87-3.97 (m, 5H), 3.24-3.47 (m, 12H), 2.77-2.95 (m, 6H), 1.94-2.08 (m, 6H), 0.92-1.56 (m, 20H), 0.74-0.86 (m, 6H) ° MS (ESI) m/e 1487.3 (M+Na)⁺ °

2.45 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子IP)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.43.7取代實例2.5.3來製備標題化合物。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.09 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 3H), 7.93-8.25 (m, 6H), 7.23-7.86 (m, 10H), 6.92-7.05 (m, 2H), 4.99 (d, 2H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 2.87-3.35 (m, 12H), 2.81 (t, 2H), 2.59-2.70 (m, 2H), 1.84-2.28 (m, 8H), 0.97-1.77 (m, 20H), 0.77-0.88 (m, 10H) ° MS (ESI) m/e 1448.3 (M+Na)⁺ °

2.46 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-((2-[(8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子IS)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.46.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。
¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.69 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.97

(s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 4H), 6.96-7.03 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 4.99 (d, 4H), 4.31-4.45 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.24-3.39 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.75-3.07 (m, 9H), 2.06-2.23 (m, 5H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.54-1.75 (m, 2H), 1.24-1.52 (m, 12H), 0.91-1.24 (m, 8H), 0.77-0.88 (m, 12H)。

MS (ESI) m/e 1525.4 (M+H)⁺。

2.47 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(2-{{8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基})-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基})三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子IU)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.47.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 6.94-7.07 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.93-5.11 (m, 4H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.12-4.26 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 6H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-3.08 (m, 9H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 5H), 1.96 (s, 1H), 1.52-1.77 (m, 2H), 1.23-1.53 (m, 12H), 0.97-1.22 (m, 8H), 0.77-0.89 (m, 12H)。

MS (ESI) m/e 1631.5 (M-H)⁻。

2.48 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(2-{{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基})-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}乙基)(2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子IV)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.48.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.29-9.57 (m, 1H), 8.05 (t, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 4.99 (d, 3H), 4.30-4.47 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.79-3.92 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 9H), 2.70 (d, 4H), 2.05-2.23 (m, 6H), 1.96 (d, 2H), 1.53-1.78 (m, 3H), 1.22-1.54 (m, 13H), 0.89-1.22 (m, 9H), 0.75-0.89 (m, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1603.3 (M+H)⁺。

2.49 N-{6-[(氯乙鹽基)胺基]己鹽基}-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子IZ)之合成

2.49.1 3-(1-(((1*r*,3*r*)-3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁鹽胺基)-5-脲基戊鹽胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基)胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在室溫下將實例1.2.9 (0.045 g)、((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芐-9-基)甲酯(0.043 g)及N,N-二異丙基乙胺

(0.041 mL)之溶液一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。在攪拌隔夜之後，將二乙胺(0.024 mL)添加至反應物中，且繼續攪拌2小時。反應物用三氟乙酸淬滅，接著藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

2.49.2 N-{6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

向6-(2-氯乙醯胺基)己酸(6.43 mg)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (0.012 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.019 mL)，且攪拌反應物5分鐘。將此溶液添加至實例2.49.1 (0.026 g)中且攪拌1小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.05-4.91 (m, 4H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 6H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H),

1.53-0.90 (m, 22H), 0.90-0.73 (m, 12H) 。MS (ESI) m/e 1448.2 (M+H)⁺ 。

2.50 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-(((2-((3-((4-((6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子JD)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.51.8取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.51-8.59 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.34-7.62 (m, 7H), 7.16-7.34 (m, 4H), 6.95 (dd, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.06-4.44 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.39-3.59 (m, 7H), 2.61-2.74 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.88-2.16 (m, 3H), 0.96-1.75 (m, 22H), 0.71-0.89 (m, 13H) 。MS (ESI) m/e 1454.2 (M+Na)⁺ 。

2.51 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-(((2-((8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[甲基(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}乙基)(2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子JF)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.49.2替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.71 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.60

(d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 6.96-7.06 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.01 (d, 4H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.79-3.95 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.12-3.39 (m, 6H), 2.73-3.07 (m, 8H), 2.04-2.24 (m, 4H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.22-1.75 (m, 12H), 0.96-1.20 (m, 7H), 0.76-0.90 (m, 10H) 。 MS (ESI) m/e 1597.4 ($M+H$)⁺ 。

2.52 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-磺丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子JK)之合成

在實例2.5.4中藉由實例1.52.4取代實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.96-8.11 (m, 2H), 7.67-7.82 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 4H), 6.91-7.08 (m, 4H), 4.99 (d, 4H), 4.33-4.47 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 4H), 3.86-3.95 (m, 6H), 3.21-3.45 (m, 15H), 2.75-3.07 (m, 9H), 2.56-2.69 (m, 2H), 1.93-2.20 (m, 8H), 0.88-1.72 (m, 20H), 0.74-0.89 (m, 11H) 。 MS (ESI) m/e 1496.3 ($M+Na$)⁺ 。

2.53 N-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子JJ)之合成

在室溫下攪拌實例2.49.1 (0.030 g)、3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-

吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.34 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.012 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺:水之3:1混合物(1.5 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (q, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.03-4.92 (m, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.39-3.16 (m, 2H), 3.14-2.86 (m, 10H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.54-0.90 (m, 20H), 0.89-0.75 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1410.1 (M+H)⁺。

2.54 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子JL)之合成

在室溫下攪拌實例2.49.1 (0.039 g)、2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(7.81 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.016 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液。在1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺:水之3:1混合物(1.5 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)

溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.00 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (q, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (td, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.04-4.85 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 4.26 (dd, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.86-3.17 (m, 8H), 3.07-2.81 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03-1.79 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 2H), 1.51-1.03 (m, 12H), 1.01-0.76 (m, 16H)。MS (ESI) *m/e* 1394.4 (M-H)⁻。

2.55 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-[[3-(2-[[[(2S)-2-([[(4-[[[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基]-3-[(3-[[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]胺基}丙鹽基)胺基]苯甲基)氧基]羧基}胺基)-3-磺丙鹽基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子FE)之合成

2.55.1 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-甲鹽基-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羧基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羧基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(4 g)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加氧化銀(I) (10.04 g)及4-羥基-3-硝基苯甲醛(1.683 g)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且過濾。濃縮過濾物，且殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* (M+18)⁺。

2.55.2 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(羥甲基羥甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羧基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向實例2.55.1 (6 g)於氯仿(75 mL)及異丙醇(18.75 mL)之混合物中之溶液中添加0.87 g矽膠。將所得混合物冷卻至0℃，添加NaBH₄ (0.470 g)，且在0℃下攪拌所得懸浮液45分鐘。反應混合物用二氯甲烷(100 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。過濾物用水及鹽水洗滌且經濃縮，以得到粗產物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI) m/e (M+NH₄)⁺。

2.55.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

使用10% Pd/C (1.535 g)作為催化劑在1個大氣壓H₂下在20℃下氫化實例2.55.2 (7 g)於乙酸乙酯(81 mL)中之攪拌溶液12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物利用矽膠層析法，用95/5之二氯甲烷/甲醇溶離來純化，以得到標題化合物。

2.55.4 3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸

在500 mL燒瓶中將3-胺基丙酸(4.99 g)溶解於10% Na₂CO₃水溶液(120 mL)中且用冰浴冷卻。向所得溶液逐步地添加含氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(14.5 g)之1,4-二噁烷(100 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，且接著添加水(800 mL)。水相層自反應混合物分離且用二乙醚(3 × 750 mL)洗滌。用2 N HCl水溶液將水層酸化至2之pH值且用乙酸乙酯(3 × 750 mL)萃取。有機層經合併且濃縮，以獲得粗產物。在乙酸乙酯:己烷之1:2之混合溶劑(300 mL)中再結晶粗產物，以得到標題化合物。

2.55.5 (3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

向實例2.55.4於二氯甲烷(160 mL)中之溶液中添加亞硫醯二氯(50 mL)。在60℃下攪拌混合物1小時。混合物經冷卻且濃縮，以得到標題化合物。

2.55.6 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三酯

向實例2.55.3 (6 g)於二氯甲烷(480 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(4.60 mL)。添加實例2.55.5 (5.34 g)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。將混合物傾入至飽和碳酸氫鈉水溶液中且用乙酸乙酯萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮得到殘餘物，該殘餘物經由徑向層析法，使用含0%至100%乙酸乙酯之石油醚作為行動相來純化，以得到標題化合物。

2.55.7 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-((((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三酯

向實例2.55.6 (5.1 g)於N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之混合物中添加碳酸雙(4-硝基苯酯) (4.14 g)及N,N-二異丙基乙胺(1.784 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時且在減壓下濃縮。將粗物質溶解於二氯甲烷中且直接地抽吸至1 mm徑向層析儀盤上，且用含50%至100%乙酸乙酯之己烷溶離，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e (M+H)⁺。

2.55.8 3-(1-((3-(2-((R)-2-(((3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)胺基)-N-甲基-3-磺丙胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

將實例1.13.7 (0.055 g)及實例2.55.7 (0.055 g)之溶液一起攪拌在

N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中且添加N,N-二異丙基乙胺(0.053 mL)。在攪拌3小時之後，反應物用乙酸乙酯(75 mL)稀釋且用水(20 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)中且用含水合氫氧化鋰(0.025g)之水(0.6 mL)處理。在攪拌2小時之後，反應物用三氟乙酸(0.047 mL)淬滅且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。所需溶離份經合併且凍乾，以得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。

2.55.9 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基]氧基}-3-[(3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丙醯基)胺基]苯甲基)氧基]羧基}胺基)-3-磺丙醯基](甲基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸

將實例2.55.8 (0.013 g)及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡啶-1-基酯(3.07 mg)之溶液攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(7.90 μ L)。攪拌反應物1小時且用N,N-二甲基甲醯胺及水稀釋混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), (d, 1H), 7.06 (d, 1H),

7.04-6.92 (m, 4H), 5.00-4.79 (m, 5H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 4H), 3.57-2.84 (m, 12H), 2.84-2.56 (m, 6H), 2.14-1.73 (m, 5H), 1.57-0.89 (m, 22H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1516.2 (M-H)⁻。

2.56 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子GG)之合成

2.56.1 3-(1-((3-(2-(((E)-3-(3-(3-胺基丙鹽胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

將實例1.22.5 (48 mg)溶解於二甲基甲醯胺(0.5 mL)中，且添加實例2.44.7 (55 mg)及N,N-二異丙基乙胺(90 μL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)中，且添加1.94 N LiOH水溶液(0.27 mL)。在室溫下攪拌混合物一小時。混合物利用逆相層析法(C18管柱)，用含10%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。MS (ESI-) m/e 1291.4 (M-H)⁻。

2.56.2 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子GG)之合成

基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.1中藉由實例1.56.1取代1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.00 (v br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1484.4 (M-H)⁻。

2.57 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子GM)之合成

2.57.1 3-(1-((3-(2-(((E)-3-(3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.23.4取代實例1.22.5來製備標題化合物。
MS (ESI) *m/e* 1291.4 (M-H)⁻。

2.57.2 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.1中藉由實例1.57.1取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (br m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。
MS (ESI) *m/e* 1484.4 (M-H)⁻。

2.58 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子HD)之合成

2.58.1 3-(1-((3-(2-(((E)-3-(3-(3-胺基丙鹽胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲

酸

在實例2.56.1中藉由實例1.2.9取代實例1.22.5來製備標題化合物。

MS (ESI-) m/e 1290.2 (M-H)⁻。

2.58.2 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例1.58.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (br m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1 H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。MS (ESI-) m/e 1483.3 (M-H)⁻。

2.59 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子HS)之合成

2.59.1 3-(1-((3-(2-((((E)-3-(3-(3-氨基丙基)膦基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(3-膦基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.40.2取代實例1.22.5來製備標題化合物。

MS (ESI-) m/e 1305.4 (M-H)⁻。

2.59.2 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-膦基丙基)胺基)氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己基]-β-丙基)胺基)胺基)苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例1.59.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (br m, 1H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1498.4 (M-H)⁻。

2.60 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺基)-5-(3-膦基丙基)氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡

唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲
 醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-
 基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子HW)
 之合成

2.60.1 3-(1-(((3-(2-((((E)-3-(3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-
 6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羧基)(甲
 基)胺基)乙氧基5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-
 (8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-
 2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.31.11取代實例1.22.5來製備標題化合物。
 MS (ESI) m/e 1336.2 (M+Na)⁺。

2.60.2 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5-(3-膦
 醯基丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡
 唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲
 醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-
 基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例1.60.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。
¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 9.03 (s, 1H) 8.25 (s, 1H), 8.01
 (d, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.34 (t,
 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93-7.15 (m, 6H), 6.56 (d, 1H), 6.09-6.24 (m, 1H),
 5.01 (s, 3H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.69 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 6H),
 3.86-3.94 (m, 7H), 3.28-3.47 (m, 12H), 2.77-2.96 (m, 6H), 2.52-2.58 (m,
 2H), 2.09 (s, 3H), 1.90-2.05 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.90-1.53 (m,

16H), 0.80 (m, 6H) 。 MS (ESI) m/e 1529.5 (M+H)⁺ 。

2.61 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦鹽基丙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子HX)之合成

2.61.1 3-(1-((3-(2-((((E)-3-(3-(3-胺基丙鹽胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(3-膦鹽基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.14.4取代實例1.22.5來製備標題化合物。

MS (ESI) m/e 1304.3 (M-H)⁻ 。

2.61.2 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦鹽基丙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例1.61.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (br m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.96 (s, 2H),

4.86 (br m, 1 H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。

MS (ESI-) m/e 1497.4 (M-H)⁻。

2.62 4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子HY)之合成

2.62.1 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-甲醯基-3-羥基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三酯

將2,4-二羥基苯甲醛(15 g)及三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三酯(10 g)溶解於乙腈中，接著添加碳酸銀(10 g)且將反應物加熱至49°C。在攪拌4小時之後，反應物經冷卻，過濾且濃縮。將粗製標題化合物懸浮於二氯甲烷中且經由矽藻土過濾，且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用1%至100%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

2.62.2 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-羥基-4-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三酯

將實例2.62.1 (16.12 g)於四氫呋喃(200 mL)及甲醇(200 mL)中之溶液冷卻至0°C，且逐份添加硼氫化鈉(1.476 g)。攪拌反應物20分鐘且用水：飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物(400 mL)淬滅。濾出所得固體，且用乙酸乙酯沖洗。分離各相且用乙酸乙酯萃取水層四次。經合併之有機層經硫

酸鎂乾燥，過濾且濃縮。粗製標題化合物經由矽膠層析法，用1%至100%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 473.9 ($M+NH_4$)⁺。

2.62.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-羥基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

-5℃下之含實例2.62.2 (7.66 g)及第三丁基二甲基氯矽烷(2.78 g)之二氯甲烷(168 mL)添加咪唑(2.63 g)且攪拌反應物隔夜，使得反應物之內部溫度升溫至12℃。將反應混合物傾入至飽和氯化銨水溶液中且用二氯甲烷萃取四次。經合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。粗製標題化合物經由矽膠層析法，用1%至50%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 593.0 ($M+Na$)⁺。

2.62.4 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

向含實例2.62.3 (5.03 g)及三苯膦(4.62 g)之甲苯(88 mL)中添加二第三丁基-偶氮二羧酸酯(4.06 g)，且攪拌反應物30分鐘。添加(2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯且攪拌反應物額外1.5小時。將反應物直接地裝載至矽膠上且用1%至50%乙酸乙酯/庚烷溶離，以得到標題化合物。

2.62.5 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

將實例2.62.4 (4.29 g)攪拌在乙酸:水:四氫呋喃之3:1:1溶液(100 mL)

中隔夜。將反應物傾入至飽和碳酸氫鈉水溶液中且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。粗製標題化合物經由矽膠層析法，用1%至50%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。

2.62.6 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三酯

向實例2.62.5 (0.595 g)及碳酸雙(4-硝基苯酯) (0.492 g)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.212 mL)。在1.5小時之後，在高真空下濃縮反應物。將反應物直接地裝載至矽膠上且使用1%至50%乙酸乙酯/庚烷溶離，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 922.9 (M+Na)⁺。

2.62.7 3-(1-((3-(2-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.2.9 (0.073 g)及實例2.62.6 (0.077 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.066 mL)，且攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中，且用單水合氫氧化鋰(0.047 g)於水(0.5 mL)中之溶液處理。在1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水稀釋且藉由添加三氟乙酸(0.116 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

2.62.8 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在室溫下攪拌實例2.62.7 (0.053 g)、3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(0.012 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.033 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)中之溶液。在攪拌1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.73-6.57 (m, 2H), 5.06 (t, 1H), 5.01-4.91 (m, 4H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.53-3.34 (m, 6H), 3.34-3.21 (m, 4H), 3.17 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.44-0.90 (m, 16H), 0.83 (d, 6H)。MS (-ESI) *m/e* 1432.4 (M-H)⁺。

2.63 4-[(1E)-3-({2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-膦醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]- β -丙胺醯基}胺基)苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子IB)之合

成

2.63.1 3-(1-((3-(2-((((E)-3-(3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(3-麟醯基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.39.2取代實例1.22.5來製備標題化合物。

2.63.2 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-麟醯基丙基)胺甲醯基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例2.63.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (br d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (br m, 1 H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1498.3 (M-H)⁻。

2.64 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)([(2E)-3-(4-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥

基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-3-[(3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丙醯基)胺基]苯基)丙-2-烯-1-基]氧基}羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子IE)之合成

2.64.1 3-(1-((3-(2-((((E)-3-(3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸，三氟乙酸鹽

向實例1.25.2 (0.050 g)及實例2.44.7 (0.061 g)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.047 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(0.5 mL)中，且用水合氫氧化鋰(0.034g)於水(0.5 mL)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用三氟乙酸(0.083 mL)淬滅且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

2.64.2 6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基)([(2E)-3-(4-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-3-[(3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丙醯基)胺基]苯基)丙-2-烯-1-基]氧基}羰基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

向實例2.64.1 (0.042 g)及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(10 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.027 mL)，且在室溫下攪拌反應物2小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.44-3.24 (m, 10H), 3.01 (t, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (h, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.30-0.88 (m, 14H), 0.87-0.75 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1447.5 (M-H)⁻。

2.65 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-2-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羰基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子II)之合成

2.65.1 3-(1-((3-(2-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

攪拌實例1.25.2 (0.055 g)、實例2.62.6 (0.060 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.052 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於四氫呋喃(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)中，接著用水合氫氧化鋰(0.037 g)於水 (0.5 mL)中之溶液處理。在攪拌1小時之後，反應物用三氟乙酸(0.091 mL)淬滅且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v 三氟乙酸)溶離來純化。所需溶離份經合併且凍乾，以得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。

2.65.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基]氧基}-2-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羧基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

在室溫下將實例2.65.1(0.043)之三氟乙酸鹽、3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(10 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.028 mL)之溶液一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。在攪拌1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含5%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v 三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.60 (dd,

1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.08 (tt, 4H), 3.89 (q, 4H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.52-3.35 (m, 6H), 3.28 (dq, 4H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.33 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.45-0.90 (m, 12H), 0.82 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 1396.4 (M-H)⁻。

2.66 N-[6-(乙烯基磺醯基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(成子KY)之合成

2.66.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.2.9 (57 mg)及((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯(54 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(103 μL)。攪拌混合物隔夜，且添加二乙胺(61.5 μL)。攪拌所得混合物4小時，且藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱，用含10%至70%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1257.4 (M-H)。

2.66.2 N-[6-(乙烯基磺醯基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧

基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺

使用實例2.83中之程序，分別地用實例2.66.1及實例2.82.5替換實例1.2.9及6-(2-氯乙鹽胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞礪-*d*₆) δ ppm 12.88 (s, 0H), 9.99 (s, 1H), 8.05 (t, 2H), 7.80 (t, 2H), 7.60 (q, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.29-6.15 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.40 (td, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.00-3.77 (m, 4H), 3.55-3.33 (m, 4H), 3.25 (d, 2H), 3.14-2.88 (m, 6H), 2.62 (t, 2H), 2.09 (s, 4H), 1.82-0.90 (m, 10H), 0.84 (dd, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1447.2 (M+H)。

2.67 4-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-麟鹽基丙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子IW)之合成

2.67.1 3-(1-((3-(2-((1-(((E)-3-(3-(3-胺基丙鹽胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羧基)哌啶-4-基)(3-麟鹽基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.26.2 (0.045 g)及實例2.44.7 (0.053 g)於N,N-二甲基甲鹽胺(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.041 mL)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃

(0.5 mL)中，且在室溫下用單水合氫氧化鋰(0.030 g)於水(0.5 mL)中之溶液處理。在攪拌1小時之後，反應物用三氟乙酸(0.073 mL)淬滅且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

2.67.2 4-[(1E)-3-[[4-[[2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基]丙-1-烯-1-基]-2-([N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡糖哌喃糖苷糖醛酸

向實例2.67.1 (0.040 g)及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(9.84 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.023 mL)，且在室溫下攪拌反應物2小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 6.16 (t, 0H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.14 (d, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 t, 7H), 3.48-3.28 (m, 12H), 3.01 (t, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.54-

1.38 (m, 6H), 1.39-1.26 (m, 4H), 1.26-0.93 (m, 8H), 0.86 (s, 6H) 。 MS (ESI) m/e 1582.4 (M+H)⁺ 。

2.68 4-[(1E)-3-[(4-{2-[(3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子IY)之合成

2.68.1 3-(1-((3-(2-((1-(((E)-3-(3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羧基)哌啶-4-基)(3-膦醯基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.50.2取代實例1.44.7來製備標題化合物。

MS (ESI) m/e 1388.5 (M-H)⁻ 。

2.68.2 4-[(1E)-3-[(4-{2-[(3-[(4-{2-羧基-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-膦醯基丙基)胺基}哌啶-1-基)羧基]氧基}丙-1-烯-1-基]-2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例1.68.1取代實例1.56.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (d,

1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.65 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.66 (br m, 2H), 3.27-3.44, (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.85 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.98 (br m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.15 (m, 6H), 1.04 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1581.4 (M-H)⁻。

2.69 4-[(1E)-3-([2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-([N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子JA)之合成合成子

2.69.1 3-(1-((3-(2-(((E)-3-(3-(3-胺基丙鹽胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯基)烯丙基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基)吡啶甲酸

在實例2.56.1中藉由實例1.43.7取代實例2.44.7來製備標題化合物。
MS (ESI) m/e 1309.1 (M+Na)⁺。

2.69.2 4-[(1E)-3-([2-([3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)丙-1-烯-1-基]-2-([N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-β-丙胺鹽基}胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.56.2中藉由實例2.69.1取代實例2.56.1來製備標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.13-8.29 (m, 4H), 7.86-8.09 (m, 5H), 7.81 (d, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48-6.62 (m, 1H), 6.07-6.22 (m, 1H), 4.81-4.92 (m, 1H), 4.58-4.74 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 3H), 3.27-3.37 (m, 5H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.36-1.53 (m, 6H), 0.97-1.33 (m, 24H), 0.81 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 1478.3(M-H) $^-$ 。

2.70 此段落有意保持空白。

2.71 此段落有意保持空白。

2.72 此段落有意保持空白。

2.73 此段落有意保持空白。

2.74 此段落有意保持空白。

2.75 此段落有意保持空白。

2.76 此段落有意保持空白。

2.77 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-3-磺酸基-L-丙胺醯基}胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子FA)之合成

向實例1.15 (0.023 g)及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡啶-1-基酯(9.12 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.012 mL)，且攪拌反應物隔夜。反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)及水(0.5 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使

用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.34-4.28 (m, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.16-2.95 (m, 4H), 2.80 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (t, 2H), 1.47 (tt, 4H), 1.40-0.92 (m, 12H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1090.3 (M+H)⁺。

2.78 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子FJ)之合成

如實例2.1中所述，分別地用實例1.11.4及6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸全氟苯酯替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 4H), 3.31-3.46 (m, 10H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 4H), 1.37 (d, 2H), 0.91-1.30 (m, 12H), 0.83 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1091.2 (M+H)⁺。

2.79 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-

{[3-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子FK)之合成

如實例2.1中所述，用6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸全氟苯酯替換碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 4H), 1.34 (s, 2H), 0.93-1.27 (m, 13H), 0.83 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1047.2 (M+H)⁺。

2.80 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-21-側氧基-22-(2-磺乙基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜-22-氮雜二十四烷-24-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子FQ)之合成

如實例2.1中所述，用1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3,9,12,15,18-五氧雜二十一烷-21-酸全氟苯酯替換碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d,

1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.07-3.53 (m, 24H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 0.92-1.39 (m, 13H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1269.4 (M+H)⁺。

2.81 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-21-側氧基-22-(2-磺乙基)-3,6,9,12,15,18,25-七氧雜-22-氮雜二十七烷-27-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子FR)之合成

如實例2.1中所述，分別地用實例1.11.4及1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸全氟苯酯替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.31-3.60 (m, 30H), 3.01 (t, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (s, 2H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.91-1.12 (m, 4H), 0.84 (s, 6H)。

2.82 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[6-(乙烯基磺醯基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子JE)之合成

2.82.1 6-((2-羥乙基羥乙基)硫基)己酸乙酯

攪拌6-溴己酸乙酯(3 g)、2-巰基乙醇(0.947 mL)及 K_2CO_3 (12 g)於乙醇(100 mL)中之混合物隔夜且過濾。濃縮過濾物。將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。

2.82.2 6-((2-羥乙基羥乙基)硫基)己酸

攪拌實例2.82.1 (12 g)及3 M NaOH水溶液(30 mL)於乙醇(30 mL)中之混合物隔夜。在減壓下移除有機物。殘餘水相用乙酸乙酯洗滌，用HCl酸化至pH 5，且用二氯甲烷萃取。萃取物經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。

2.82.3 6-((2-羥乙基羥乙基)磺醯基)己酸

向實例2.82.2 (4 g)於水(40 mL)及1,4-二噁烷(160 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加Oxone® (38.4 g)，且攪拌混合物隔夜。過濾混合物且濃縮過濾物。用二氯甲烷萃取殘餘水層。萃取物經合併且經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，以得到標題化合物。

2.82.4 6-(乙烯磺醯基)己酸

向實例2.82.3 (1 g)於二氯甲烷(10 mL)之冷(0°C)溶液中添加三乙胺(2.8 mL)，接著在氬氣下添加甲磺醯氯(1.1 mL)。攪拌混合物隔夜且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。

2.82.5 6-(乙烯磺醯基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯

向實例2.82.4 (0.88 g)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(0.54 g)及N,N'-二亞甲基二環己胺(0.92 g)。攪拌混合物隔夜且過濾。過濾物經濃縮且利用急驟層析法，用含10%至25%乙酸乙酯

之石油溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 304.1 ($M+1$)。

2.82.6 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-{[6-(乙烯基磺醯基)己醯基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸

如實例2.83中所述，用實例2.82.5替換6-(2-氯乙醯胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 6.17-6.25 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.27 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.20-1.27 (m, 4H), 0.92-1.19 (m, 6H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1042.2 ($M+H$)⁺。

2.83 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-{[6-[(氯乙醯基)胺基]己醯基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子JM)之合成

向實例1.2.9 (12.5 mg)及6-(2-氯乙醯胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.7 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(26 μ L)。攪拌混合物10天且藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52

(dd, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.98-3.10 (m, 5H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.33-1.52 (m, 5H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.91-1.18 (m, 6H), 0.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1043.2 ($M+H$)⁺。

2.84 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子LE)之合成

在室溫下將實例1.56 (0.020 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.022 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.018 mL)之混合物一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中。在攪拌5小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水之1:1混合物(2 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 4H), 3.07-2.89 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H),

1.62-1.27 (m, 10H), 1.27-0.90 (m, 13H), 0.88-0.78 (m, 12H); MS (ESI) m/e 1430.3 (M+1)⁺。

2.85 N-{6-[(溴乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子LH)之合成

2.85.1 6-(2-溴乙醯胺基)己酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯

向6-(2-溴乙醯胺基)己酸(105 mg)及(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂六氟磷酸鹽(PyBOP, 325 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(87 µL)。攪拌混合物1小時且利用Gilson HPLC系統(C18管柱), 用含20%至60%乙腈之0.1% TFA水溶離來純化, 以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 368.7 (M+H)。

2.85.2 N-{6-[(溴乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

向實例2.66.1 (6.6 mg)及實例2.85.2 (3.6 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(2.52 µL)。攪拌混合物5分鐘, 用二甲亞碸稀釋且藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱, 用含20%至60%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化, 以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H),

8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.60 (q, 3H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (q, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 4.98 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.92-3.68 (m, 6H), 3.42 (dd, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.09-2.87 (m, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.25-1.87 (m, 5H), 1.79-0.89 (m, 17H), 0.88-0.67 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1492.5 (M-H)。

2.86 4-[(2-((3-((4-((6-((8-((1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基)(3-羧丙基)胺甲酯基)氧基)甲基)-3-[2-(2-((3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酯基)胺基)乙氧基)乙氧基]苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子LJ)之合成

2.86.1 3-(1-((3-(2-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(3-羧丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.56 (0.024 g)及實例2.62.6 (0.030 g)於N,N-二甲基甲酯胺(0.4 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.025 mL)，且攪拌反應物隔夜。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中且用水合氫氧化鋰(0.018 g)於水(0.5 mL)中之溶液處理。在攪拌1小時之後，反應物用N,N-二甲基甲酯胺(1 mL)稀釋且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1262.7 (M+H)⁺。

2.86.2 4-[(2-((3-((4-((6-((8-((1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基)-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

向實例2.86.1 (0.0173 g)及3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(4.38 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之溶液中添加3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(4.38 mg)，且攪拌反應物2小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺:水之1:1混合物(1 mL)稀釋，且混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ ppm 12.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 4H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.34-3.12 (m, 10H), 3.01 (, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.70 (p, 2H), 1.45-0.88 (m, 12H), 0.88-0.77 (m, 6H) ; MS (ESI) m/e 1434.2 (M+Na)⁺。

2.87 4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺基}哌啶-1-基)羰基]氧基}甲基)-3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子MA)之合成

2.87.1 3-(1-((3-(2-((1-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)嘓啉-4-基)(3-羧丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

用N,N-二異丙基乙胺(0.042 mL)處理實例1.42 (0.050 g)及實例2.62.6 (0.050 g)於N,N-二甲基甲鹽胺(0.5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物2小時。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(0.5 mL)中，且用水合氫氧化鋰(0.031 g)於水(0.5 mL)中之溶液處理攪拌反應物1.5小時且用N,N-二甲基甲鹽胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1345.7 (M+H)⁺。

2.87.2 4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](3-羧丙基)胺基}嘓啉-1-基)羰基]氧基}甲基)-3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯基β-D-葡萄糖嘓喃糖苷糖醛酸

用N,N-二異丙基乙胺(0.031 mL)處理實例2.87.1 (0.047 g)及3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(0.011 g)於N,N-二甲基甲鹽胺(0.5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物2小時。反應物用N,N-二甲基甲鹽胺:水之1:1混合物(2 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟

乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 5.13-5.00 (m, 4H), 4.27-4.12 (m, 4H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.57-3.32 (m, 10H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.30-1.05 (m, 6H), 0.95 (s, 6H); MS (ESI) m/e 1495.4 (M+H)⁺。

2.88 4-[(2-((3-((4-((6-((8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-磺丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-((3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基)苯基 β -D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子MD)之合成

2.88.1 3-(1-((3-(2-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(3-磺丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

用N,N-二異丙基乙胺(0.035 mL)處理實例1.6 (0.039 g)及實例2.62.6 (0.041 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物2小時。反應物經濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(0.5

mL)中，且用水合氫氧化鋰(0.025 g)於水(0.5 mL)中之溶液處理。攪拌反應物1.5小時且用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1297.8 (M+H)⁺。

2.88.2 4-[(2-((3-((4-((6-((8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(3-磺丙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[2-(2-((3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基)胺基}乙氧基)乙氧基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

向實例2.88.1 (0.024 g)及3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(6.40 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.016 mL)，且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺:水之1:1混合物(2 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.96 (s, 4H), 4.10 (dq, 4H), 3.81 (d, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.26 (td, 6H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.35 (dt, 4H), 2.10 (d, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.44-0.88 (m, 12H), 0.82 (d, 6H); MS (ESI) m/e 1446.4 (M-H)⁻。

2.89 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子MG)之合成

在室溫下將實例1.60 (0.026 g)、碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (0.024 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.022 mL)一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中持續3小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺:水之1:1混合物(2 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 2H), 7.60 (dd, 3H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (t, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 4H), 4.37 (q, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.25-2.06 (m, 5H), 1.95 (dt, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.54-1.24 (m, 12H), 1.24-0.94 (m, 9H), 0.90-0.78 (m, 12H); MS (ESI) *m/e* 1507.4 (M+H)⁺。

2.90 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{[26-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-8,24-二側氧基-3-(2-磺乙基)-11,14,17,20-四氧雜-3,7,23-三氮雜二十六烷-1-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子

MS)之合成

在0°C下向實例1.61.2 (15 mg)及1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-側氧基-7,10,13,16-四氧雜-4-氮雜十九烷-19-酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(16.91 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(28.8 μ L)。攪拌混合物3小時且藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (d, 4H), 3.44-3.17 (m, 3H), 3.18-2.83 (m, 10H), 2.38-2.24 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.50-0.94 (m, 12H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1309.3 (M-H)。

2.91 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}丙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子MR)之合成

向0°C下之實例1.61.2 (12.8 mg)及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯) (10.4 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(24.54 μ L)。攪拌混合物3小時且藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-

d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.79 (dd, 2H), 7.65-7.40 (m, 7H), 7.36 (td, 3H), 7.28 (d, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.95 (d, 4H), 4.49-4.30 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (t, 3H), 3.18-2.84 (m, 9H), 2.25-1.88 (m, 5H), 1.85-0.90 (m, 14H), 0.91-0.75 (m, 13H)。 MS (ESI) m/e (M+H)。

2.92 N-{6-[(碘乙醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子MQ)之合成

向實例1.2.9 (8.2 mg)及6-(2-碘乙醯胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(4.7 mg)於含N,N-二甲基甲醯胺(0.3 mL)之冰浴中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(3 μ L)。在0°C下攪拌混合物1.5小時。反應物用二甲亞砜稀釋，且混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統及C18管柱，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (dd, 2H), 7.81 (dd, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.48 (ddd, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (d, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.97 (dq, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.25-1.88 (m, 5H), 1.78-0.70 (m, 29H)。 MS (ESI) m/e 1538.4 (M- H)。

2.93 N-{6-[(乙烯基磺醯基)胺基]己醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡

啉-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子MZ)之合成

2.93.1 6-(乙烯基磺醯胺基)己酸甲酯

向0°C下之6-甲氧基-6-側氧基己-1-氯化銨(0.3 g)及三乙胺(1.15 mL)於二氯甲烷中之溶液中逐滴添加乙磺醯基氯(0.209 g)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。混合物用二氯甲烷稀釋且用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 471.0 (2M+H)⁺。

2.93.2 6-(乙烯基磺醯胺基)己酸

攪拌實例2.93.1 (80 mg)及單水合氫氧化鋰(81 mg)於四氫呋喃(1 mL)及水(1 mL)之混合物中之溶液2小時，接著用水(20 mL)稀釋，且用二乙醚(10 mL)洗滌。用1 N HCl水溶液將水層酸化至pH 4，且用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。

2.93.3 6-(乙烯基磺醯胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯

攪拌實例2.93.2 (25 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(43.3 mg)及1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(15.6 mg)於二氯甲烷(8 mL)中之混合物隔夜，用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌，且濃縮，以得到標題化合物。

2.93.4 N-{6-[(乙烯基磺醯胺基)胺基]己鹽基}-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-

1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺

如實例2.83中所述，分別地用實例2.66.1及實例2.93.3替換實例1.2.9及6-(2-氯乙鹽胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.27 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.09-5.90 (m, 2H), 4.97 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.97 (dt, 4H), 2.78 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.22-1.86 (m, 6H), 1.77-0.89 (m, 16H), 0.89-0.72 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1460.6 (M-H)。

2.94 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{{3-(2-{{3-((6-[(碘乙鹽基)胺基]己鹽基}胺基)丙基](2-磺乙基)胺基}乙氧基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸(合成子NA)之合成

使用實例2.83中之程序，分別地用實例2.61.2及6-(2-碘乙鹽胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯替換實例1.2.9及6-(2-氯乙鹽胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.06 (dt, 8H), 2.89 (t, 2H), 2.17-1.99 (m, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.56-0.93 (m, 14H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1190.3 (M-H)。

2.95 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[6-(乙烯基磺鹽基)己鹽基]胺基}丙基)(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子NB)之合成

使用實例2.83中之程序，分別地用實例1.61.2及實例2.82.5替換實例1.2.9及6-(2-氯乙鹽胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.29-6.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.45-3.19 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 8H), 2.89 (t, 2H), 2.16-1.98 (m, 5H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.64-1.21 (m, 13H), 1.08 (dq, 6H), 0.86 (s, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1199.3 (M+H)。

2.96 N-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽基(合成子NP)之合成

2.96.1 (S)-(1-((4-(羥甲基羥甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基甲酸(9H-芐-9-基)甲酯

將(S)-2-(((9H-芐-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-5-脲基戊酸(40 g)溶解於二氯甲烷(1.3 L)中。將(4-胺基苯基)甲醇(13.01 g)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (42.1 g)及N,N-二異

丙基乙胺(0.035 L)添加至溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物16小時。藉由過濾採集產物且用二氯甲烷沖洗。在真空下乾燥經合併固體，以得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/e 503.3 (M+H)⁺。

2.96.2 (S)-2-胺基-N-(4-(羥甲基羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺

將實例2.96.1 (44 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)中。用二乙胺(37.2 mL)處理溶液且在室溫下攪拌一小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮溶劑。粗產物利用鹼性氧化鋁層析法，用含0%至30%甲醇之乙酸乙酯之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 281.2 (M+H)⁺。

2.96.3 ((S)-1-(((S)-1-((4-(羥甲基羥甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

將(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(9.69 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中。向溶液中添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (18.65 g)，且在室溫下攪拌反應物一小時。添加實例2.96.2 (12.5 g)及N,N-二異丙基乙胺(15.58 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮溶劑，且殘餘物利用矽膠層析法，用含10%甲醇之二氯甲烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 480.2 (M+H)⁺。

2.96.4 (S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺

將實例2.96.3 (31.8 g)溶解於二氯甲烷(650 mL)中，且將三氟乙酸(4.85 mL)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應混合物三小時。在減壓下濃

縮溶劑以得到粗製標題化合物及2,2,2-三氟乙酸4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯之混合物。將粗物質溶解於1:1之二噁烷/水溶液(300 mL)中且向該溶液添加氫氧化鈉(5.55 g)。在室溫下攪拌混合物三小時。在真空下濃縮溶劑，且粗產物藉由逆相HPLC使用CombiFlash系統，用含5%至60%乙腈之水(含有0.05% v/v氫氧化銨)之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 380.2 ($M+H$)⁺。

2.96.5 (S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺

向實例2.96.4 (38 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(26.7 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 531.06 ($M+H$)⁺。

2.96.6 碳酸4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)

向實例2.96.5 (53.1 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加碳酸雙(4-硝基苯酯) (60.8 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至85%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 696.2 ($M+H$)⁺。

2.96.7 N-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

如實例2.1中所述，分別地用實例1.24.2及實例2.96.6替換實例1.2.9及碳酸4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲酯(4-硝基苯酯)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 8.33 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.81 (d, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.43 (d, 10H), 7.34-7.02 (m, 14H), 5.92 (s, 8H), 4.94-4.70 (m, 6H), 4.18 (d, 11H), 3.85 (s, 8H), 3.05-2.66 (m, 8H), 2.30-2.13 (m, 14H), 2.03-1.49 (m, 2H), 0.92-0.63 (m, 40H)。MS (ESI) *m/e* 1408.3 (M-H)⁺。

2.97 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羧基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子NN)之合成

2.97.1 4-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛

將2,4-二羥基苯甲醛(1.0 g)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(3.4 g)及碳酸鉀(1.0 g)於乙腈(30 mL)中之溶液加熱至75°C持續2天。反應物經冷卻，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至30%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。MS (ELSD) *m/e* 290.4 (M+H)⁺。

2.97.2 4-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-2-羥基苯甲醛

向實例2.97.1 (1.26 g)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.43 g)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應物用二乙醚(100 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至30%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。MS (ELSD) m/e 251.4 (M+H)⁺。

2.97.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-2-甲醯基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三酯

實例2.97.2 (0.84 g)、三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三酯(1.99 g)及氧化銀(I) (1.16 g)之溶液一起攪拌在乙腈(15 mL)中。在攪拌隔夜之後，反應物用二氯甲烷(20 mL)稀釋。添加矽藻土，且反應物經過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至75%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。

2.97.4 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三酯

將實例2.97.3 (0.695 g)於甲醇(5 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加硼氫化鈉(0.023 g)，且將反應物升溫至室溫。在攪拌總共1小時之後，將反應物傾入至乙酸乙酯(75 mL)及水(25 mL)之混合物中，且添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)。有機層經分離，用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至85%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。MS (ELSD) m/e 551.8 (M-H₂O)⁻。

2.97.5 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲

基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在50 mL壓力瓶中向含實例2.97.4 (0.465 g)之四氫呋喃(20 mL)中添加5% Pd/C (0.1 g)，且在30 psi氫氣下震盪混合物16小時。反應物經過濾且濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS (ELSD) m/e 544.1 (M+H)⁺。

2.97.6 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-2-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

將實例2.97.5 (0.443 g)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液冷卻至0℃，接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.214 mL)及氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(0.190 g)。在1小時之後，濃縮反應物。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至95%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。MS (ELSD) m/e 748.15 (M-OH)⁻。

2.97.7 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙氧基)乙氧基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向實例2.97.6 (0.444 g)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.152 mL)及碳酸雙(4-硝基苯酯) (0.353 g)，且在室溫下攪拌反應物。在5小時之後，濃縮反應物。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至90%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，得到標題化合物。

2.97.8 3-(1-((3-(2-(((4-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸，三氟乙酸鹽

向實例1.25 (0.070 g)及實例2.97.7 (0.070 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.066 mL)。在攪拌隔夜之後，濃縮反應物。將殘餘物溶解於四氫呋喃(0.75 mL)及甲醇(0.75 mL)中，且添加單水合氫氧化鋰(0.047 g)於水(0.75 mL)中之溶液。在3小時之後，反應物用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋且用三氟乙酸(0.116 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。

2.97.9 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-4-(2-(2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙氧基)乙氧基)苯甲基)氧基)羧基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

將實例2.97.8 (0.027 g)、3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(7.92 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.017 mL)之溶液一起攪拌在N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中持續1小時。反應物用水及N,N-二甲基甲醯胺之1:1混合物(2 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d,

1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.03 (d, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.59 (t, 6H), 3.29 (q, 6H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.44-0.88 (m, 12H), 0.82 (d, 6H); MS (ESI) m/e 1396.5 (M-H)⁻。

2.98 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-3-磺酸基-L-丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子NO)之合成

2.98.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在室溫下攪拌實例1.25.2 (0.059 g)、((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芐-9-基)甲酯(0.053 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.055 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液隔夜。將二乙胺(0.066 mL)添加至反應物中，且繼續攪拌30分鐘。反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水之1:1混合物(2 mL)稀釋且藉由添加三氟乙酸(0.073 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1223.8 (M+H)⁺。

2.98.2 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-((R)-2-胺基-3-磺丙胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸，三氟乙酸鹽

攪拌(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-磺基丙酸(0.021 g)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(0.020 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.031 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液3分鐘。將溶液添加至含作為於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液之實例2.98.1 (0.043 g)中。在攪拌30分鐘之後，添加單水合氫氧化鋰(0.022 g)於水(0.5 mL)中之溶液，且攪拌反應物1小時。反應物用N,N-二甲基甲醯胺及水之1:1混合物(2 mL)稀釋且藉由添加三氟乙酸(0.054 mL)淬滅。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1376.5 (M+1)。

2.98.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-((2-羧基乙基)(((4-((S)-2-((S)-2-((R)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-磺丙胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

攪拌實例2.98.2 (0.025 g)、6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(7.77 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.015 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液1小時。反應物用水及N,N-二甲基甲醯胺之1:1混合物(2 mL)稀釋。混合物藉由逆相HPLC使用Gilson系

統，用含10%至75%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51-3.32 (m, 6H), 3.28 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.89 (dd, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.16 (dd, 1H), 2.09 (d, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.62-1.29 (m, 8H), 1.29-0.92 (m, 12H), 0.92-0.78 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1566.6 (M-H)⁻。

2.99 對照合成子4-[(2-((3-((4-((6-((8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基}氧基)甲基)-2-((N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基)胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子H)之合成

2.99.1 三乙酸(2S,3R,4S,5S、6S)-2-(4-甲醯基-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向三乙酸(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(4 g)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加氧化銀(I) (10.04 g)及4-羥基-3-硝基苯甲醛(1.683 g)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且過濾。濃縮過濾物，且殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至50%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) *m/e* (M+18)⁺。

2.99.2 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(羥甲基羥甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

向實例2.99.1 (6 g)於氯仿(75 mL)及異丙醇(18.75 mL)之混合物中之溶液中添加0.87 g矽膠。將所得混合物冷卻至0℃，添加NaBH₄ (0.470 g)，且在0℃下攪拌所得懸浮液45分鐘。反應混合物用二氯甲烷(100 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。過濾物用水及鹽水洗滌且經濃縮，以得到粗產物，其不經進一步純化即使用。MS (ESI) m/e (M+NH₄)⁺。

2.99.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-(羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

在1個大氣壓H₂下在20℃下使用10% Pd/C (1.535 g)作為催化劑氫化實例2.99.2 (7 g)於乙酸乙酯(81 mL)中之攪拌溶液12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物利用矽膠層析法，用95/5之二氯甲烷/甲醇溶離來純化，以得到標題化合物。

2.99.4 3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙酸

在500 mL燒瓶中將3-胺基丙酸(4.99 g)溶解於10% Na₂CO₃水溶液(120 mL)中且用冰浴冷卻。向所得溶液逐步地添加含氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(14.5 g)之1,4-二噁烷(100 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，且接著添加水(800 mL)。水相層自反應混合物分離且用二乙醚(3 × 750 mL)洗滌。用2 N HCl水溶液將水層酸化至2之pH值且用乙酸乙酯(3 × 750 mL)萃取。有機層經合併且濃縮，以獲得粗產物。在乙酸乙酯:己烷之1:2之混合溶劑(300 mL)中再結晶粗產物，以得到標題化合物。

2.99.5 (3-氯-3-側氧基丙基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

向實例2.99.4於二氯甲烷(160 mL)中之溶液中添加亞硫醯二氯(50

mL)。在60°C下攪拌混合物1小時。混合物經冷卻且濃縮，以得到標題化合物。

2.99.6 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向實例2.99.3 (6 g)於二氯甲烷(480 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(4.60 mL)。添加實例2.99.5 (5.34 g)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。將混合物傾入至飽和碳酸氫鈉水溶液中且用乙酸乙酯萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮得到殘餘物，該殘餘物經由徑向層析法，使用含0%至100%乙酸乙酯之石油醚作為行動相來純化，以得到標題化合物。

2.99.7 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向實例2.99.6 (5.1 g)於N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之混合物中添加碳酸雙(4-硝基苯酯) (4.14 g)及N,N-二異丙基乙胺(1.784 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時且在減壓下濃縮。將粗物質溶解於二氯甲烷中且直接地抽吸至1 mm徑向層析儀盤上，且用含50%至100%乙酸乙酯之己烷溶離，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e (M+H)⁺。

2.99.8 3-(1-((3-(2-(((3-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(甲基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向0°C下之實例1.13.7 (325 mg)及實例2.99.7 (382 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(9 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙胺(49.1 mg)。在0°C下攪拌反應混合物5小時，且添加乙酸(22.8 mg)。所得混合物用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(10 mL)及甲醇(5 mL)之混合物中。向0°C下之此溶液中添加1 M氫氧化鋰水溶液(3.8 mL)。在0°C下攪拌所得混合物1小時，用乙酸酸化且經濃縮。凍乾濃縮物以得到粉末。將粉末溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，在冰浴冷卻中，且添加0°C下之哌啶(1 mL)。在0°C下攪拌混合物15分鐘且添加1.5 mL乙酸。溶液藉由逆相HPLC使用Gilson系統，用含30%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1172.2 (M+H)⁺。

2.99.9 4-[(2-((3-((4-(6-(8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基]-2-(N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-β-丙胺醯基)胺基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

向0°C下之含實例2.99.8 (200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中添加6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(105 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.12 mL)。在0°C下攪拌混合物15分鐘，使其升溫至室溫且藉由Gilson系統逆相HPLC使用100 g C18管柱，用含30%至80%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 2H) 9.07 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.87 (t, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.41-

7.53 (m, 3H) 7.36 (q, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.03-7.09 (m, 1H) 6.96-7.03 (m, 3H) 6.94 (d, 1H) 4.95 (s, 4H) 4.82 (t, 1H) 3.88 (t, 3H) 3.80 (d, 2H) 3.01 (t, 2H) 2.86 (d, 3H) 2.54 (t, 2H) 2.08 (s, 3H) 2.03 (t, 2H) 1.40-1.53 (m, 4H) 1.34 (d, 2H) 0.90-1.28 (m, 12H) 0.82 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 1365.3 (M+H)⁺。

2.100 對照合成子4-([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]-2-({N-[19-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-17-側氧基-4,7,10,13-四氧雜-16-氮雜十九烷-1-醯基]- β -丙胺醯基}胺基)苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子I)之合成

使用實例2.99.9中之程序，用1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-側氧基-7,10,13,16-四氧雜-4-氮雜十九烷-19-酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯替換6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 8.95 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.99 (d, 1H) 7.57-7.81 (m, 4H) 7.38-7.50 (m, 3H) 7.34 (q, 2H) 7.27 (s, 1H) 7.10 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 6.88-6.95 (m, 2H) 4.97 (d, 4H) 4.76 (d, 2H) 3.89 (t, 2H) 3.84 (d, 2H) 3.80 (s, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 3.44-3.50 (m, 4H) 3.32-3.43 (m, 6H) 3.29 (t, 2H) 3.16 (q, 2H) 3.02 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) 2.52-2.60 (m, 2H) 2.29-2.39 (m, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.37 (s, 2H) 1.20-1.29 (m, 4H) 1.06-1.18 (m, 4H) 0.92-1.05 (m, 2H) 0.83 (s, 6H)。MS (ESI) m/e 1568.6 (M-H)⁻。

2.101 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-

{1-[(3-{[(43S,46S)-43-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯甲基)氧基]羰基}胺基)-46-甲基-37,44,47-三側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜-38,45,48-三氮雜五十烷-50-基]氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子OK)之合成

如實例2.7中所述，用實例1.66.7替換實例1.13.8來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.21 - 7.97 (m, 4H), 7.79 (d, 4H), 7.71 - 7.32 (m, 15H), 7.28 (t, 4H), 7.02 - 6.91 (m, 3H), 4.95 (d, 5H), 4.33 - 4.12 (m, 3H), 3.98 - 3.76 (m, 11H), 3.41 - 3.21 (m, 22H), 3.21 - 2.90 (m, 12H), 2.24 - 2.05 (m, 7H), 1.81 - 0.90 (m, 46H), 0.90 - 0.78 (m, 17H)。MS (ESI) *m/e* 2014.0 (M+H)⁺, 1007.5 (M+2H)²⁺, 672.0 (M+3H)³⁺。

2.102 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-{3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻啶-2-基)胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子OW)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.62.5替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (dd, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.32 (t,

2H), 3.27 (d, 1H), 2.93 (dtd, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.47 (p, 19H), 2.24 - 2.02 (m, 5H), 1.91 (p, 3H), 1.74 - 1.25 (m, 8H), 1.27 - 0.89 (m, 10H), 0.79 (dd, 13H)。MS (ESI) m/e 1414.4 (M+H)⁺。

2.103 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基)氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子PC)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.68.7替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.07 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 3H), 8.12-7.95 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.50 - 3.22 (m, 10H), 2.92 (dtd, 3H), 2.29 - 2.00 (m, 6H), 1.92 (q, 1H), 1.75 - 0.88 (m, 24H), 0.79 (dd, 15H)。MS (ESI) m/e 1409.5 (M+H)⁺。

2.104 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-[2-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羧基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子PI)之合成

2.104.1 3-(1-((3-(2-(((4-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(2-羧基乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-

甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸

向實例2.97.7 (26.9 mg)及實例1.68.7 (23.5 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之冷(0°C)混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.043 mL)。將反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。LC/MS展示作為主峰之預期產物。向反應混合物中添加水(1 mL)及LiOH H₂O (20 mg)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物用N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)稀釋，經過濾且藉由Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1242.2 (M-H)⁻。

2.104.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-羧基乙基){[(2-{[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-[2-(2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]苯甲基)氧基]羧基}胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

如實例2.97.9中所述，藉由用實例2.104.1替換實例2.97.8及用6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯替換3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 13.06 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, 3H), 3.28 (q, 4H), 3.15 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (t, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 6H), 1.28 - 0.88 (m, 11H), 0.81 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 1433.4 (M+H)⁺。

2.105 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子PJ)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.69.6替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.23 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.73 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.33 (t, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.07 (dd, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.98 (d, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.56 - 3.31 (m, 3H), 3.26 (d, 2H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.23 (d, 3H), 2.12 (dp, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.62 - 1.29 (m, 7H), 1.29 - 0.90 (m, 9H), 0.90 - 0.74 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1446.3 (M-H)⁺。

2.106 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子PU)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.70替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.97 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.24 (dd, 2H), 8.05 (dd, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, 2H),

6.97 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.49 - 3.22 (m, 11H), 2.95 (ddd, 3H), 2.20 (s, 4H), 2.19 - 1.86 (m, 3H), 1.74 - 0.89 (m, 22H), 0.81 (dd, 15H)。MS (ESI) m/e 1410.4 (M-H)⁻。

2.107 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子PV)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.70.5替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.96 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.23 (dd, 2H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (dd, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.95 (d, 2H), 4.36 (q, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.52 - 3.27 (m, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (dp, 2H), 1.93 (d, 1H), 1.72 - 1.25 (m, 7H), 1.27 - 0.88 (m, 10H), 0.88 - 0.70 (m, 13H)。MS (ESI) m/e 1446.3 (M-H)⁻。

2.108 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)喹啉-3-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-羧基乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子PW)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.71替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H

NMR (400 MHz, 二甲亞砷- d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 9.40 (d, 1H), 8.31 (dd, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (t, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.59 (d, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.53 - 3.20 (m, 9H), 2.94 (dtd, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 0.89 (m, 22H), 0.81 (dd, 14H)。MS (ESI) m/e 1410.4 (M-H)⁻。

2.109 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子QW)之合成

在實例2.1中藉由實例1.72.8取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷- d_6) δ ppm 11.07 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (q, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.04 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.99 (m, 3H), 4.39 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.12 (bs, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 8H), 0.98 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 16 H)。

2.110 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[7-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-2-基]-2-

羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子RM)之合成

在實例2.1中藉由實例1.74.6取代實例1.2.9來製備實例2.110。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 11.30 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.84 (t, 2H), 4.33 (q, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.32 (t, 4H), 2.99 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71 - 0.71 (m, 25H)。MS (ESI) *m/e* 1434.4 (M-H)⁻。

2.111 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-[4-({[3-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-2-(6-羧基-5-{1-[(3,5-二甲基-7-{2-[(2-磺乙基)胺基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]丙基}(甲基)胺甲鹽基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子RR)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.75.14替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.60 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 6.99 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.42 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m,

1H), 1.68 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.42 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 1.13 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (s, 6H), 0.78 (m, 6H) 。 MS (ESI) m/e 1523.3 (M+H)⁺, 1521.6 (M-H)⁻ 。

2.112 N-(6-{{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}己醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SJ)之合成

2.112.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

在冰浴中冷卻含實例1.2.9 (三氟乙酸鹽(390 mg))、((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(286 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(185 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.35 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二甲亞碲稀釋至10 mL且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 680.1 (M+2H)²⁺ 。

2.112.2 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫

異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

用三氟乙酸(4 mL)處理0°C下之含實例2.112.1 (300 mg)之10 mL二氯甲烷30分鐘，且混合物經濃縮。將殘餘物溶解於乙腈及水之混合物中且經凍乾，以得到作為TFA鹽之所要產物。MS (ESI) m/e 1257.4 (M-H)⁻。

2.112.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((4-((13S,16S)-13-異丙基-2,2-二甲基-4,11,14-三側氧基-16-(3-脲基丙基)-3-氧雜-5,12,15-三氮雜十七烷鹽胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

在冰-水浴中冷卻含實例2.112.2 (三氟乙酸鹽，385 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(140 mg)之N,N-二甲基甲鹽胺(3 mL)。逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(226 µL)，接著添加6-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(127 mg)且攪拌混合物隔夜。混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至75%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1470.2 (M-H)⁻。

2.112.4 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-(6-胺基己鹽胺基)-3-甲基丁鹽胺基)-5-脲基戊鹽胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

使用實例2.112.2中之程序，用實例2.112.3替換實例2.112.1來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1370.5 (M-H)⁻。

2.112.5 N-(6-((2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基)胺基)己鹽基)-L-纈胺鹽基-N-{4-[[2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-

3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺

在0°C下用N,N-二異丙基乙胺(25.4 μL)處理含實例2.112.4 (25 mg)及2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(9.19 mg)之N,N-二甲基甲鹽胺(0.3 mL) 30分鐘。反應混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含35%至65%乙腈之4 mM乙酸銨水混合物溶離來純化，以得到作為銨鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.56 (s, 3H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (t, 3H), 7.17 (s, 2H), 7.05 (s, 3H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 4H), 4.36 (q, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.05 - 2.81 (m, 6H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.09 (d, 4H), 1.76 - 0.86 (m, 14H), 0.86 - 0.71 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1507.5 (M-H)⁻。

2.113 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][3-(β-L-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)丙基]胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基]-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子SM)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.87.3替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ ppm 13.08 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 3H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.00 (d,

1H), 7.91 (d, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 6H), 3.15 (t, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (dp, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (q, 2H), 1.62 - 1.26 (m, 8H), 1.29 - 0.88 (m, 11H), 0.80 (dd, 14H) 。 MS (ESI) m/e 1571.4 (M-H)⁻ 。

2.114 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)異喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SN)之合成

如實例2.1中所述，用實例實例1.78.5替換實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 3H), 7.77 (dd, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.27 (dt, 4H), 3.10 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 0.87 (m, 19H), 0.79 (dd, 13H) 。 MS (ESI) m/e 1446.4 (M-H)⁻ 。

2.115 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-α-麩胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)

甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SS)之合成

2.115.1 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((4-((6S,9S,12S)-6-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)-9-異丙基-2,2-二甲基-4,7,10-三側氧基-12-(3-脲基丙基)-3-氧雜-5,8,11-三氮雜十三烷醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

向0°C下之實例2.112.2 (85 mg)、1-羥基苯并三唑水合物(41.3 mg)及(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊二酸5-第三丁酯1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯) (54.0 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(118 µL)，且在0°C下攪拌混合物1小時。混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含35%至100%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 773.4 (M+2H)²⁺。

2.115.2 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-胺基-4-羧基丁醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

用三氟乙酸(4 mL)處理0°C下之含實例2.115.1 (100 mg)之二氯甲烷(11 mL)。在0°C下攪拌混合物3.5小時且經濃縮。殘餘物利用逆相HPLC，用含5%至60%乙腈之0.1%三氟乙酸水混合物溶離來純化，以得到標題化合物。

2.115.3 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-α-麩胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-

3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺

向0°C下之1-羥基苯并三唑水合物(2.87 mg)、6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(5.77 mg)及實例2.115.2 (13 mg)之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(13.08 µL)，且在0°C下攪拌混合物1小時。反應物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至75%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 5H), 4.37 (q, 1H), 4.28 (q, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.34 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 2.99 (t, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 5H), 2.01 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 0.87 (m, 17H), 0.81 (dd, 14H)。MS (ESI) m/e 1579.6 (M-H)⁻。

2.116 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]-L-α-麩胺鹽基-L-纈胺鹽基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲鹽基-L-鳥胺鹽胺(合成子TA)之合成

使用實例2.115.3中之程序，用2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-

基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯替換6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.55 - 7.40 (m, 7.24 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.37 (ddd, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 3H), 3.88 (t, 6H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.22 (dd, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 - 1.49 (m, 5H), 1.47 - 0.89 (m, 12H), 0.83 (dd, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1523.5 (M-H)⁻。

2.117. 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]({[4-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-D-纈胺醯基-N⁵-胺甲醯基-D-鳥胺醯基}胺基)苯甲基]氧基}羧基)胺基}-1,2-二去氧-D-阿糖-己糖醇(合成子TW)之合成

在實例2.1中藉由實例1.77.2取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.36 (q, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 10H), 3.26 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 10H), 0.95 (m, 2H), 0.82 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1493 (M+H)⁺, 1491 (M-H)⁻。

2.118 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-{6-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-2-氧代異喹啉-6-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](甲基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子ST)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.88.4替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.29 (s, 2H), 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 - 8.36 (m, 1H), 8.29 - 7.87 (m, 4H), 7.77 (dd, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (dt, 4H), 3.06 - 2.77 (m, 3H), 2.19 (d, 3H), 2.17 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 0.88 (m, 22H), 0.79 (dd, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1368.4 (M-H)⁺。

2.119 N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啶-1-基)乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-((4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子ZL)之合成

2.119.1 (3R,7aS)-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

在乾燥試管下使用Dean - Stark收集器將(S)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(25 g)、苯甲醛(25.5 g)及單水合對甲苯磺酸(0.50 g)於甲苯(300 mL)中之混合物加熱至回流16小時。將反應物冷卻至室溫，且自不可溶物質傾析溶劑。用飽和水性碳酸氫鈉混合物(2×)及鹽水(1×)洗滌有機層。有機層經硫

酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠急驟層析法，用35/65之庚烷/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 204.0 (M+H)⁺。

2.119.2 (3R,6R,7aS)-6-溴-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

歷時40分鐘向實例2.119.1 (44.6 g)於四氫呋喃(670 mL)中之冷(-77°C)混合物中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1.0 M於己烷中，250 mL)，保持 $T_{rxn} < -73^{\circ}\text{C}$ 。在-77°C下攪拌反應物2小時，且歷時20分鐘逐滴添加溴(12.5 mL)，保持 $T_{rxn} < -64^{\circ}\text{C}$ 。在-77°C下攪拌反應物75分鐘且藉由添加150 mL之冷10%水性硫代硫酸鈉混合物至-77°C反應物來淬滅。將反應物升溫至室溫且分配於半飽和水性氯化銨混合物與乙酸乙酯之間。分離各層，且有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用80/20、75/25及70/30之庚烷/乙酸乙酯之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 299.0及301.0 (M+NH₃+H)⁺。

2.119.3 (3R,6S,7aS)-6-溴-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

標題化合物作為副產物自實例2.119.2分離之。MS (DCI) m/e 299.0及301.0 (M+NH₃+H)⁺。

2.119.4 (3R,6S,7aS)-6-疊氮基-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

向實例2.119.2 (19.3 g)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物中添加疊氮化鈉(13.5 g)。將反應物加熱至60°C持續2.5小時。將反應物冷卻至室溫且藉由添加水(500 mL)及乙酸乙酯(200 mL)來淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯(50 mL)反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用

78/22之庚烷/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 262.0 ($M+NH_3+H$)⁺。

2.119.5 (3R,6S,7aS)-6-胺基-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

向實例2.119.4 (13.5 g)於四氫呋喃(500 mL)及水(50 mL)中之混合物中添加聚合物負載之三苯膦(55 g)。在室溫下機械地攪拌反應物隔夜。反應物經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯及甲苯溶離。在減壓下濃縮混合物，將其溶解於二氯甲烷(100 mL)中，經硫酸鈉乾燥，接著過濾且濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後步驟。MS (DCI) m/e 219.0 ($M+H$)⁺。

2.119.6 (3R,6S,7aS)-6-(二苯甲基胺基)-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

向實例2.119.5 (11.3 g)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(7.0 g)、碘化鉀(4.2 g)及苯甲基溴(14.5 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜且藉由添加水及乙酸乙酯淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含10%至15%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化以得到用庚烷濕磨之固體，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 399.1 ($M+H$)⁺。

2.119.7 (3S,5S)-3-(二苯甲基胺基)-5-(羥甲基羥甲基)吡咯啉-2-酮

向實例2.119.6 (13 g)於四氫呋喃(130 mL)中之混合物中添加單水合對甲苯磺酸(12.4 g)及水(50 mL)，且將反應物加熱至65°C持續6天。將反應物冷卻至室溫且藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯反萃取合併之水層。合併之有機層

經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用庚烷(150 mL)濕磨蠟質固體以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 311.1 ($M+H$)⁺。

2.119.8 (3S,5S)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)吡咯啉-2-酮

向實例2.119.7 (9.3 g)及1H-咪唑(2.2 g)於N,N-二甲基甲醯胺中之混合物中添加第三丁基氯二甲基矽烷(11.2 mL, 50重量%於甲苯中)，且攪拌反應混合物隔夜。藉由添加水及乙基醚來淬滅反應混合物。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用二乙醚反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含35%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 425.1 ($M+H$)⁺。

2.119.9 2-((3S,5S)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

分兩份向實例2.119.8 (4.5 g)於四氫呋喃(45 mL)中之冷(0°C)混合物中添加95%氫化鈉(320 mg)。攪拌冷混合物40分鐘，且添加2-溴乙酸第三丁酯(3.2 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由添加水及乙酸乙酯來淬滅反應物。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至12%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 539.2 ($M+H$)⁺。

2.119.10 2-((3S,5S)-3-(二苯甲基胺基)-5-(羥甲基羥甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

向實例2.119.9 (5.3 g)於四氫呋喃(25 mL)中之混合物中添加氟化四

丁基銨(11 mL, 1.0 M於95/5之四氫呋喃/水中)。在室溫下攪拌反應物一小時，且接著藉由添加飽和水性氯化銨混合物、水及乙酸乙酯淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含35%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 425.1 (M+H)⁺。

2.119.11 2-((3S,5S)-5-((2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

向實例2.119.10 (4.7 g)於二甲亞砷(14 mL)中之混合物中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(14.5 g)於二甲亞砷(14 mL)中之混合物。添加碳酸鉀(2.6 g)及水(28 μ L)，且在氮氣下在60°C下加熱反應物一天。將反應物冷卻至室溫，且接著藉由添加鹽水混合物、水及二乙醚淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用二乙醚反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含15%至25%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI+) m/e 871.2 (M+H)⁺。

2.119.12 2-((3S,5S)-3-胺基-5-((2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

將實例2.119.11 (873 mg)溶解於乙酸乙酯(5 mL)及甲醇(15 mL)中，且添加20重量%之碳上氫氧化鈹(180 mg)。在室溫下在氮氣氛圍(30 psi)下攪拌反應混合物30小時，接著在50°C下攪拌一小時。將反應物冷卻至室

溫，過濾，且濃縮，以得到所要產物。MS (ESI+) m/e 691.0 (M+H)⁺。

2.119.13 4-(((3S,5S)-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-5-((2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸

將順丁烯二酸酐(100 mg)溶解於二氯甲烷(0.90 mL)中，且逐滴添加實例2.119.12 (650 mg)於二氯甲烷(0.90 mL)中之混合物，接著在40℃下加熱2小時。反應混合物利用矽膠層析法，用含1.0%至2.5%甲醇之二氯甲烷(含有0.2%乙酸)之梯度溶離來直接純化。在濃縮帶有產物之溶離份之後，添加甲苯(10 mL)，且再次濃縮混合物，以得到標題化合物。MS (ESI-) m/e 787.3 (M-H)⁻。

2.119.14 2-((3S,5S)-5-((2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

將實例2.119.13 (560 mg)在甲苯(7 mL)中漿化，且添加三乙胺(220 μL)及硫酸鈉(525 mg)。在氮氣氛圍下在回流下加熱反應物6小時，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應物經過濾，且用乙酸乙酯沖洗固體。在減壓下濃縮溶離劑，且殘餘物利用矽膠層析法，用45/55之庚烷/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。

2.119.15 2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙酸

將實例2.119.14 (1.2 g)溶解於三氟乙酸(15 mL)中，且在氮氣下加熱至65℃至70℃隔夜。在減壓下移除三氟乙酸。將殘餘物溶解於乙腈(2.5 mL)中且藉由Luna C18(2) AXIA管柱(250 × 50 mm, 10 μm粒徑)製備型

逆相液相層析法使用含5%至75%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)之梯度歷時30分鐘來純化，以得到標題化合物。MS (ESI-) m/e 375.2 (M-H)⁻。

2.119.16 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例1.43.7取代實例1.2.9來製備標題化合物。MS (ESI-) m/e 1252.4 (M-H)⁻。

2.119.17 N-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基)乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

將實例2.119.15 (7 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.15 mL)中，且添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(9 mg)及N,N-二異丙基乙胺(7 μ L)。在室溫下攪拌混合物3分鐘且添加至實例2.119.16 (28 mg)及N,N-二異丙基乙胺(15 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(0.15 mL)中之混合物中。在1小時之後，反應物用1/1之N,N-二甲基甲醯胺/水(1.0 mL)稀釋且利用逆相層析法(C18管柱)，用含5%至75%乙腈之0.1% TFA水溶液來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (br d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (br m, 2H), 7.08 (s, 2H),

4.99 (br d, 3H), 4.68 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.87 (br d, 2H), 3.74 (br m, 1H) 3.65 (br t, 2H), 3.48 (br m, 4H), 3.43 (br m, 2H), 3.26 (br m, 2H), 3.00 (br m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (br m, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.62 (br m, 1H), 1.40 (br m, 4H), 1.31-1.02 (m, 10 H), 0.96 (m, 2H), 0.85 (m, 12H) 。 MS (ESI-) m/e 1610.3 (M-H)⁻。

2.120 N-((2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SX)之合成

2.120.1 (S)-3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯

向4-甲基苯磺酸2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基酯(82.48 g)及碳酸鉀(84.97 g)於乙腈(1.5 L)中之混合物中添加(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-羥苯基)丙酸甲酯(72.63 g)，且在30℃下攪拌反應混合物12小時。在LC/MS指示起始材料耗盡且主要產物為所要產物之後，過濾反應物，且濃縮過濾物，以得到粗產物，該粗產物利用製備型HPLC來純化以得到標題化合物。MS (ESI): m/e 811 (M+H₂O)⁺。

2.120.2 3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸

向實例2.120.1 (90.00 g)於四氫呋喃(1.5 L)及水(500 mL)中之混合物中添加單水合氫氧化鋰(14.27 g)。在30°C下攪拌反應混合物12小時，且LC/MS指示起始材料耗盡且主要產物為所要產物。使用HCl水溶液將反應混合物調整至pH=6，且濃縮混合物以得到粗製標題化合物。MS (ESI): m/e 778.3 (M-H)⁻。

2.120.3 3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-2-胺基丙酸

在N₂下在25°C下，向實例2.120.2 (88.41 g)於二氯甲烷(1.5 L)中之混合物中添加三氟乙酸(100 mL)，且在40°C下攪拌反應混合物12小時。LC/MS指示起始材料耗盡，且主要產物為所要產物。濃縮混合物以得到粗產物，該粗產物利用製備型HPLC來純化，得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.22 (dd, J=5.5, 7.4 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 40H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H)。MS (ESI) m/e 680.1 (M+H)⁺。

2.120.4 4-((2-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-1-羧基乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸

向實例2.120.3 (80.00 g)於二噁烷(1 L)中之混合物中添加呋喃-2,5-二酮(35 g)，且在120°C下攪拌反應混合物4小時。LC/MS指示起始材料耗盡，且主要產物為所要產物。混合物經濃縮以得到粗製標題化合物，其不經純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/e 795.4 (M+H)⁺。

2.120.5 (S)-3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸

向實例2.120.4 (96 g, 粗製)於甲苯(1.5 L)中之混合物中添加三乙胺(35.13 g), 且在120°C下攪拌反應混合物4小時。LC/MS指示起始材料耗盡, 且主要產物為所要產物。反應物經過濾以分離有機相, 且有機物經濃縮以得到粗產物, 該粗產物利用製備型HPLC (儀器: Shimadzu LC 20AP 製備型HPLC, 管柱: Phenomenex® Luna® (2) C18 250*50mm i.d. 10u, 行動相: A為H₂O (0.09%三氟乙酸)及B為CH₃CN, 梯度: 20分鐘內為15%至43%之B, 流動速率: 80毫升/分鐘, 波長: 220 nm及254 nm, 注射量: 1公克/注射)來純化, 接著利用SFC-HPLC純化, 以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.98 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.85 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 39H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 4H)。MS (ESI) m/e 760.3 (M+H)⁺。

2.120.6 N-{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

在實例2.119.17中藉由實例2.120.5取代實例2.119.15來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.22 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.12 (br m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (br d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.77

(d, 2H), 4.98 (br d, 2H), 4.79 (dd, 1H), 4.39 (br m, 1H), 4.23 (br m, 2H), 3.99 (br m, 2H), 3.88 (br m, 2H), 3.69 (br m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.50 (s, 32H), 3.42 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (br m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (br t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.61 (br m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.31-0.91 (m, 12H), 0.85 (m, 9H), 0.77 (d, 3H) 。 MS (ESI) m/e 1993.7 (M-H)⁻ 。

2.121 N-({(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SW)之合成

在實例2.119.17中藉由實例2.49.1取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.68 (t, 1H), 4.37 (br m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (br t, 2H), 3.83 (br d, 2H), 3.74 (br m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.40 (br m, 4H), 3.25 (br m, 2H), 3.02 (br m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.37 (br m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.61 (br m, 1H), 1.52-0.91 (m, 16H), 0.85 (m, 12H) 。 MS (ESI) m/e 1615.4 (M-H)⁻ 。

2.122 N-{{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-

(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子TV)之合成

向實例2.120.5 (19.61 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(9.81 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(27.7 μ L)。攪拌混合物5分鐘且將其添加至0°C下之實例2.112.2於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之冷混合物中。在0°C下攪拌反應混合物40分鐘，且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 4.94 (d, 3H), 4.76 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.52 (dd, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.97 (t, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (d, 2H), 1.49 - 0.88 (m, 10H), 0.87 - 0.59 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1998.7 (M-H)⁻。

2.123 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯

基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子SZ)之合成

2.123.1 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-(苯甲氧基甲基)-四氫吡喃-2-酮

向0°C下之(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-醇(75 g)於二甲亞碲(400 mL)中之混合物中添加乙酸酐(225 mL)。在混合物冷卻至0°C之前在室溫下攪拌該混合物16小時。添加較大體積之水，且停止攪拌以使得使反應混合物沈降3小時(粗製內酯遷移至燒瓶之底部)。移除清液層，且粗混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌3次，用NaHCO₃之飽和水性混合物中和，且用水再洗滌兩次。接著有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 561 (M+Na)⁺。

2.123.2 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-(苯甲氧基甲基)-2-乙炔基-四氫-2H-吡喃-2-醇

向氮氣下且在乾冰/丙酮浴(內部溫度-65°C)中冷卻之乙炔基三甲基矽烷(18.23 g)於四氫吡喃(400 mL)中之混合物中逐滴添加含2.5 M BuLi之己烷(55.7 mL)，保持溫度低於-60°C。在冷浴中攪拌混合物40分鐘，接著在冰-水浴(內部溫度上升至0.4°C)中攪拌40分鐘，且最後再次冷卻至-75°C。逐滴添加實例2.123.1 (50 g)於四氫吡喃(50 mL)中之混合物，保持內部溫度低於-70°C。在乾冰/丙酮浴中攪拌混合物額外3小時。用飽和水性NaHCO₃混合物(250 mL)淬滅反應物。使混合物升溫至室溫，用乙酸乙酯(3 × 300 mL)萃取，經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 659 (M+Na)⁺。

2.123.3 三甲基(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-(苯甲氧基甲基)-四

氫-2H-哌喃-2-基)乙炔基)矽烷

向實例2.123.2 (60 g)於冰-鹽浴中之-15°C下乙腈(450 mL)及二氯甲烷(150 mL)中之經混合混合物中逐滴添加三乙基矽烷(81 mL)，接著以內部溫度不超出-10°C之此速率添加三氟化硼二乙基醚絡合物(40.6 mL)。接著在-15°C至-10°C下攪拌混合物2小時。用飽和水性NaHCO₃混合物(275 mL)淬滅反應物，且在室溫下攪拌1小時。接著用乙酸乙酯(3 × 550 mL)萃取混合物。萃取物經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用0%至7%之乙酸乙酯/石油醚之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 643 (M+Na)⁺。

2.123.4 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-參(苯甲氧基)-2-(苯甲氧基甲基)-6-乙炔基-四氫-2H-哌喃

向實例2.123.3 (80 g)於二氯甲烷(200 mL)及甲醇(1000 mL)中之經混合混合物中添加1 N水性NaOH混合物(258 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑。接著將殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 571 (M+Na)⁺。

2.123.5 三乙酸(2R,3R,4R,5S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-乙炔基-四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向利用冰/水浴冷卻之實例2.123.4 (66 g)於乙酸酐(500 mL)中之混合物中逐滴添加三氟化硼二乙基醚絡合物(152 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時，用冰/水浴冷卻且用飽和水性NaHCO₃混合物中和。混合物用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用0%至30%之乙酸乙酯/石油醚之梯度溶離來純化，

以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 357 ($M+H$)⁺。

2.123.6 (3R,4R,5S,6R)-2-乙炔基-6-(羥甲基羥甲基)-四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇

向實例2.123.5 (25 g)於甲醇(440 mL)中之混合物中添加甲醇鈉(2.1 g)。在室溫下攪拌混合物2小時，且接著用含4 M HCl之二噁烷中和。移除溶劑，且將殘餘物吸附至矽膠上且裝載至矽膠管柱上。用0%至100%之乙酸乙酯/石油醚，接著0%至12%之甲醇/乙酸乙酯之梯度溶離管柱，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 211 ($M+Na$)⁺。

2.123.7 (2S,3S,4R,5R)-6-乙炔基-3,4,5-三羥基-四氫-2H-哌喃-2-羧酸

向三頸圓底燒瓶裝入實例2.123.6 (6.00 g)、KBr (0.30 g)、溴化四丁基銨(0.41 g)及60 mL之飽和水性NaHCO₃混合物。添加含TEMPO ((2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基，0.15 g)之60 mL二氯甲烷。劇烈攪拌混合物且在冰-鹽浴中使其冷卻至-2°C內部溫度。逐滴添加鹽水(12 mL)、水性NaHCO₃混合物(24 mL)及NaOCl (154 mL)之混合物，使得內部溫度維持低於2°C。藉由添加固體Na₂CO₃使反應混合物之pH維持在8.2至8.4範圍內。在總共6小時之後，將反應混合物冷卻至3°C內部溫度且逐滴添加乙醇(約20 mL)。攪拌混合物~30分鐘。將混合物轉移至分液漏斗中，且棄去二氯甲烷層。使用1 M HCl水溶液將水層之pH調整至2至3。接著將水層濃縮至乾燥以得到固體。將甲醇(100 mL)添加至乾燥固體中，且攪拌漿料~30分鐘。經由矽藻土襯墊過濾混合物，且用~100 mL甲醇洗滌漏斗中之殘餘物。在減壓下濃縮過濾物，以獲得標題化合物。

2.123.8 6-乙炔基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-羧酸(2S,3S,4R,5R)-甲酯

向500 mL三頸圓底燒瓶中裝入實例2.123.7 (6.45 g)於甲醇(96 mL)

中之懸浮液，且在 -1°C 之內部溫度之冰-鹽浴中冷卻。謹慎地添加純亞硫醯二氯(2.79 mL)。在添加中內部溫度保持上升但不超出 10°C 。歷時2.5小時使反應物緩慢升溫至 15°C 至 20°C 。在2.5小時之後，濃縮反應物以得到標題化合物。

2.123.9 三乙酸(3S,4R,5S,6S)-2-乙炔基-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

向含作為混合物之含實例2.123.8 (6.9 g)之N,N-二甲基甲醯胺(75 mL)中添加4-(二甲胺基)吡啶(0.17 g)及乙酸酐(36.1 mL)。在冰浴中冷卻懸浮液且歷時15分鐘經由注射器添加吡啶(18.04 mL)。使反應物升溫至室溫隔夜。添加額外乙酸酐(12 mL)及吡啶(6 mL)且繼續攪拌額外6小時。在冰浴中冷卻反應物並添加250 mL飽和水性 NaHCO_3 混合物且攪拌1小時。添加水(100 mL)，且用乙酸乙酯萃取混合物。有機萃取物用飽和 CuSO_4 混合物洗滌兩次，經乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用急驟層析法，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，以得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_6) δ ppm 5.29 (t, 1H), 5.08 (td, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 4H)。

2.123.10 2-碘-4-硝基苯甲酸

向氮氣氛圍下之配備有機械攪拌器、溫度探針及加料漏斗之3 L經完全夾套之燒瓶裝入2-胺基-4-硝基苯甲酸(69.1 g, Combi-Blocks)及1.5 M硫酸水溶液(696 mL)。將所得懸浮液冷卻至 0°C 內部溫度，且歷時43分鐘逐滴添加亞硝酸鈉(28.8 g)於水(250 mL)中之混合物，其中溫度保持低於 1°C 。在約 0°C 下攪拌反應物1小時。歷時44分鐘逐滴添加碘化鉀(107 g)於水(250 mL)中之混合物，其中內部溫度保持低於 1°C 。(初始添加係發熱的

且存在氣體析出)。在0℃下攪拌反應物1小時。使溫度升高至20℃且接著在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物變成懸浮液。反應混合物經過濾，且用水洗滌所採集之固體。將潤濕固體(~108 g)攪拌在10%亞硫酸鈉(350 mL，其中~200 mL水用於洗滌固體)中30分鐘。用濃鹽酸(35 mL)酸化懸浮液，且固體係藉由過濾來採集並用水洗滌。將固體漿化在水(1 L)中並經再過濾，且固體保持在漏斗中以乾燥隔夜。接著在60℃下在真空烘箱中乾燥固體2小時。用二氯甲烷(500 mL)濕磨所得固體，且懸浮液經過濾且用額外二氯甲烷洗滌。風乾固體，以得到標題化合物。

2.123.11 (2-碘-4-硝基苯基)甲醇

向經燃燒乾燥之3 L之3頸燒瓶中裝入實例2.123.10 (51.9 g)及四氫呋喃(700 mL)。在冰浴中將混合物冷卻至0.5℃，且歷時50分鐘逐滴添加(氣體析出)甲硼烷-四氫呋喃複合物(443 mL，1 M於THF中)，到達1.3℃之最終內部溫度。攪拌反應混合物15分鐘，且移除冰浴。歷時30分鐘使反應物達到環境溫度。安裝加熱套，且將反應物加熱至65.5℃之內部溫度持續3小時，且接著在攪拌隔夜同時使其冷卻至室溫。在冰浴中將反應混合物冷卻至0℃且藉由逐滴添加甲醇(400 mL)淬滅。在短暫培育期之後，隨著氣體析出溫度快速地上升至2.5℃。在歷時~30分鐘添加第一個100 mL之後，添加不再為放熱，且氣體析出停止。移除冰浴，且在氮氣下在環境溫度下攪拌混合物隔夜。混合物濃縮成固體，溶解於二氯甲烷/甲醇中且吸附至矽膠(~150 g)上。將殘餘物裝載在矽膠塞(3000 mL)上且用二氯甲烷溶離，以得到標題化合物。

2.123.12 (4-胺基-2-碘苯基)甲醇

向配備有機械攪拌器、受JKEM溫度探針控制之加熱套及冷凝器之5

L燒瓶裝入實例2.123.11 (98.83 g)及乙醇(2 L)。快速攪拌反應物且添加鐵(99 g)，接著添加氯化銨(20.84 g)於水(500 mL)中之混合物。歷時20分鐘之時程將反應物加熱至80.3℃之內部溫度，此時該反應物開始劇烈回流。取下套直至返流平靜。其後，將混合物加熱至80℃持續1.5小時。經由過濾膜熱過濾反應物，且用熱50%乙酸乙酯/甲醇(800 mL)洗滌鐵殘餘物。溶離劑穿過矽藻土襯墊，且濃縮過濾物。將殘餘物分配於50%鹽水(1500 mL)與乙酸乙酯(1500 mL)之間。分離各層，且用乙酸乙酯(400 mL × 3)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

2.123.13 4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-碘苯胺

向具有機械攪拌器之5 L燒瓶裝入實例2.123.12 (88 g)及二氯甲烷(2 L)。在冰浴中將懸浮液冷卻至2.5℃之內部溫度，且歷時8分鐘逐份添加第三丁基氯二甲基矽烷(53.3 g)。在10分鐘之後，將1H-咪唑(33.7 g)逐份添加至冷反應物中。攪拌反應物90分鐘，同時內部溫度上升至15℃。用水(3 L)及二氯甲烷(1 L)稀釋反應混合物。分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮為油狀。殘餘物利用矽膠層析法(1600 g矽膠)，用含0%至25%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到呈油狀之標題化合物。

2.123.14 (S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙酸

向(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁酸(6.5 g)於二甲氧基乙烷(40 mL)中之混合物中添加含(S)-2-胺基丙酸(1.393 g)及碳酸氫鈉(1.314 g)之水(40 mL)。添加四氫呋喃(20 mL)以輔助溶解。在室溫下攪拌所得混合物16小時。添加檸檬酸水溶液(15%，75 mL)，且用含10% 2-

丙醇之乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取混合物。沈澱物形成於有機層中。用水(2 × 150 mL)洗滌合併之有機層。在減壓下濃縮有機層且接著用二乙醚(80 mL)濕磨。在短暫超聲處理之後，藉由過濾採集標題化合物。MS (ESI) m/e 411 ($M+H$)⁺.

2.123.15 ((S)-1-(((S)-1-((4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

向實例2.123.13 (5.44 g)及實例2.123.14 (6.15 g)於二氯甲烷(70 mL)及甲醇(35.0 mL)之混合物中之混合物中添加2-乙氧基喹啉-1(2H)-甲酸乙酯(4.08 g)，且攪拌反應物隔夜。反應混合物經濃縮且裝載至矽膠上，用含10%至95%庚烷之乙酸乙酯之梯度溶離，接著用含5%甲醇之二氯甲烷溶離。含產物之溶離份經濃縮，溶解於含0.2%甲醇之二氯甲烷(50 mL)中，裝載至矽膠上且用含0.2%至2%甲醇之二氯甲烷之梯度溶離。採集含產物之溶離份，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 756.0 ($M+H$)⁺.

2.123.16 三乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-2-((5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三酯

將實例2.123.9 (4.500 g)、實例2.123.15 (6.62 g)、碘化銅(I) (0.083 g)及雙(三苯膦)二氯化鈮(II)(0.308 g)之混合物合併於小瓶中且對其進行脫氣。添加N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.55 mL)，且用氮氣沖洗反應容器並在室溫下攪拌隔夜。反應溶液分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(250 mL)之間。分離各層，且有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含5%至95%乙酸乙酯之庚

烷之梯度溶離來純化。含產物之溶離份經採集，濃縮且利用矽膠層析法，用含0.25%至2.5%甲醇之二氯甲烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 970.4 (M+H)⁺。

2.123.17 三乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)苯乙基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

將實例2.123.16 (4.7 g)及四氫呋喃(95 mL)添加至含5% Pt/C (2.42 g，潤濕)之50 mL壓力瓶中且在50 psi之氫氣下在室溫下震盪90分鐘。反應物經過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 974.6 (M+H)⁺。

2.123.18 三乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(羥甲基羥甲基)苯乙基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在室溫下攪拌實例2.123.17 (5.4 g)於四氫呋喃(7 mL)、水(7 mL)及冰乙酸(21 mL)之混合物隔夜。反應物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水(100 mL)、飽和水性NaHCO₃混合物(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含0.5%至5%甲醇之二氯甲烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 860.4 (M+H)⁺。

2.123.19 三乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯乙基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在室溫下向實例2.123.18 (4.00 g)及碳酸雙(4-硝基苯酯) (2.83 g)於乙腈(80 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.22 mL)。在攪

拌隔夜之後，反應物經濃縮，溶解於二氯甲烷(250 mL)中且用飽和水性 NaHCO_3 混合物($4 \times 150 \text{ mL}$)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。所得發泡體利用矽膠層析法，用含5%至75%乙酸乙酯之己烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1025.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

2.123.20 3-(1-((3-(2-(((4-((R)-2-((R)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧啶-2-基)乙基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例2.123.19 (70 mg)及實例1.2.9 (58.1 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之冷(0°C)混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.026 mL)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。向反應混合物中添加水(1 mL)及LiOH H_2O (20 mg)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物用三氟乙酸酸化，經過濾且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1564.4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

2.123.21 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸

如實例2.54中所述，用實例2.123.20替換實例2.49.1來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.92 (d, 1H),

8.35 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 8H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.12 - 4.91 (m, 5H), 4.39 (t, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.14 (t, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.37 (p, 1H), 2.09 (d, 4H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.54 (d, 1H), 1.40 - 0.99 (m, 20H), 0.99 - 0.74 (m, 16H)。MS (ESI) m/e 1513.5 (M-H)⁻。

2.124 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]({[4-(4-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}丙基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子ZM)之合成

2.124.1A 丁-3-炔-1-基胺基甲酸(9H-萸-9-基)甲酯

將丁-3-炔-1-胺鹽酸鹽(9 g)及N,N-二異丙基乙胺(44.7 mL)之混合物攪拌於二氯甲烷(70 mL)中且冷卻至0°C。添加氯甲酸(9H-萸-9-基)甲酯(22.06 g)於二氯甲烷(35 mL)中之混合物，且攪拌反應物2小時。反應物經濃縮，且殘餘物利用矽膠層析法，用含石油醚之乙酸乙酯(10%至25%)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 314 (M+Na)⁺。

2.124.1B 三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-(2-甲醯基-5-碘苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

向2-羥基-4-碘苯甲醛(0.95 g)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯(2.5 g)及氧化銀(2 g)。混合物以鋁箔覆蓋且在室溫下攪拌隔夜。在經由矽藻土過濾之後，過濾物用乙酸乙酯洗滌，且溶液經濃縮。反應混合物藉由急驟層析

法使用ISCO CombiFlash系統、SF40-80g管柱，用15%至30%乙酸乙酯/庚烷溶離(流動速率：60 ml/min)來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 586.9 ($M+Na$)⁺。

2.124.2 6-(5-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)丁-1-炔基)-2-甲醯基苯氧基)-3,4,5-三乙醯氧基-四氫-2H-哌喃-2-羧酸(2S,3S,4S,5R,6S)-甲酯

將實例2.124.1B (2.7 g)、實例2.124.1A (2.091 g)、氯化雙(三苯膦)鈰(II) (0.336 g)及碘化銅(I) (0.091 g)稱重至小瓶中且用氮氣流沖洗。添加三乙胺(2.001 mL)及四氫呋喃(45 mL)，且在室溫下攪拌反應物。在攪拌16小時之後，反應物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含石油醚之乙酸乙酯(10%至50%)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 750 ($M+Na$)⁺。

2.124.3 6-(5-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)丁基)-2-甲醯基苯氧基)-3,4,5-三乙醯氧基-四氫-2H-哌喃-2-羧酸(2S,3S,4S,5R,6S)-甲酯

將實例2.124.2 (1.5 g)及四氫呋喃(45 mL)添加至含10% Pd-C (0.483 g)之100 mL壓力瓶中且在室溫下在1個大氣壓H₂下攪拌16小時。反應物經過過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 754 ($M+Na$)⁺。

2.124.4 6-(5-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)丁基)-2-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-3,4,5-三乙醯氧基-四氫-2H-哌喃-2-羧酸(2S,3S,4S,5R,6S)-甲酯

將實例2.124.3 (2.0 g)於四氫呋喃(7.00 mL)及甲醇(7 mL)中之混合物冷卻至0°C且一次性添加NaBH₄ (0.052 g)。在30分鐘之後，反應物用乙酸乙酯(150 mL)及水(100 mL)稀釋。有機層經分離，用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含石油之

乙酸乙酯(10%至40%)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 756 ($M+Na$)⁺。

2.124.5 6-(5-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)丁基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三乙醯氧基-四氫-2H-哌喃-2-羧酸(2S,3S,4S,5R,6S)-甲酯

向0°C下之實例2.124.4 (3.0 g)及碳酸雙(4-硝基苯酯) (2.488 g)於乾燥乙腈(70 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(1.07 mL)。在室溫下攪拌16小時之後，反應物經濃縮以得到殘餘物，該殘餘物利用矽膠層析法，用含石油醚之乙酸乙酯(10%至50%)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 921 ($M+Na$)⁺。

2.124.6 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(3-(((2S,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸

向實例2.124.5 (44 mg)及實例1.87.3 (47.4 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之冷(0°C)混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.026 mL)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。向反應混合物添加水(1 mL)及LiOH H₂O(20 mg)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物用三氟乙酸酸化，經過濾且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1564.4 ($M-H$)⁻。

2.124.7 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基

吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)({[4-(4-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}丙基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

如實例2.5.4中所述，用實例2.124.6替換實例2.5.3來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.06 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 3H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (q, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.85 (dd, 3H), 3.37 - 3.23 (m, 9H), 3.14 (t, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (t, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.55 - 0.87 (m, 21H), 0.81 (d, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1564.4 (M-H)⁻。

2.125 N-{{[(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[[[2-({[3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子SV)之合成

2.125.1 2-((3S,5S)-3-(二苯甲基胺基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

向實例2.119.10 (1.4 g)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中添加碘甲烷(0.8 mL)。將反應物冷卻至0°C，且添加95%氫化鈉(80 mg)。在五分鐘之後，移除冷卻浴，且在室溫下攪拌反應物2.5小時。反應物係藉

由添加水(20 mL)及乙酸乙酯(40 mL)淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯(10 mL)反萃取合併之水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用80/20之庚烷/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 439.2 (M+H)⁺。

2.125.2 2-(((3S,5S)-3-胺基-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

向實例2.125.1 (726 mg)於2,2,2-三氟乙醇(10 mL)中之混合物中添加碳上氫氧化鈹(20重量%，150 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(50 psi)下攪拌反應物兩小時。反應物經過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 259.0 (M+H)⁺。

2.125.3 4-(((3S,5S)-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸

在實例2.119.13中藉由實例2.125.2取代實例2.119.12來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 374.0 (M+NH₃+H)⁺。

2.125.4 2-(((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.14中藉由實例2.125.3取代實例2.119.13來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 356.0 (M+NH₃+H)⁺。

2.125.5 2-(((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸

向實例2.125.4 (120 mg)於二氯甲烷(8 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(4 mL)。在室溫下攪拌反應物90分鐘，且接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(4 mL)中且利用具有Luna C18(2) AXIA管柱，250 × 50

mm, 10 μ m粒徑的製備型逆相HPLC, 使用含5%至75%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液之梯度歷時30分鐘來純化, 以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 300.0 ($M+NH_3+H$)⁺。

2.125.6 N- $\{[(3S,5S)$ -3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙醯基}-L-纈胺醯基-N- $\{4-[(2-((3-[(4-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺$

在實例2.119.17中藉由實例2.125.5取代實例2.119.15及實例2.49.1取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.19 (br d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.39 (br m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.88 (t, 3H), 3.81 (br m, 3H), 3.46 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (br m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.59 (br m, 1H), 1.49-0.92 (m, 16H), 0.88 (d, 3H), 0.83 (m, 9H)。MS (ESI) m/e 1521.5 ($M-H$)⁻。

2.126 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-((3-[(4-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-

L-纈胺鹽基-L-丙胺鹽基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子SY)之合成

如實例2.123.21中所述，用6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯替換2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 5H), 4.36 (p, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.54 (t, 1H), 3.48 - 3.28 (m, 9H), 3.21 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 4H), 2.81 - 2.54 (m, 6H), 2.19 - 1.84 (m, 9H), 1.63 - 1.39 (m, 6H), 1.35 (s, 1H), 1.29 - 0.86 (m, 18H), 0.80 (td, 15H)。MS (ESI) *m/e* 1568.4 (M-H)⁺。

2.127 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-(4-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]胺基}丁基)β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子TK)之合成

2.127.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.2.9 (0.030 g)、實例2.124.5 (0.031 g)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(5 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.017 mL)，且攪拌反應混合物3小時。反應混合

物經濃縮，溶解於四氫呋喃(0.4 mL)及甲醇(0.4 mL)中且用作為混合物之含水合氫氧化鋰(0.020 g)之水(0.5 mL)處理。在1小時之後，反應物用2,2,2-三氟乙酸(0.072 mL)淬滅，用N,N-二甲基甲醯胺:水(1:1) (1 mL)稀釋且利用製備型逆相HPLC使用Gilson PLC 2020系統，用5%至75%乙腈/水之梯度溶離來純化。含產物之溶離份經合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1251.7 (M+H)⁺。

2.127.2 2-[(2-((3-((4-((6-((8-((1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基)-5-(4-((3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基)胺基}丁基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

向實例2.127.1 (0.027 g)及3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.32 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.017 mL)，且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用2,2,2-三氟乙酸(0.038 mL)、水(1.5 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)之混合物淬滅且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至75%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.81 (d, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.42 (td, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 5H), 3.00 (q, 4H), 2.68 (dt, 2H), 2.29 (t, 2H),

2.09 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.34 (td, 5H), 1.21 (dd, 5H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.07 (s, 4H), 0.95 (q, 1H), 0.82 (d, 6H)。MS (ESI) m/e 1402.1 (M+H)⁺。

2.128 2-[(2-((3-((4-((6-((8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲酰基)氧基)甲基]-5-[4-((2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34基氧基)苯基]丙酰基)胺基)丁基]苯基 β -D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子TR)之合成

將實例2.120.5 (0.035 g)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(0.015 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)之混合物攪拌於N,N-二甲基甲酰胺(0.4 mL)中5分鐘。將混合物添加至實例2.127.1 (0.030 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)於N,N-二甲基甲酰胺(0.4 mL)中之混合物中且在室溫下攪拌3小時。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.034 mL)之混合物稀釋，且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至85%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 4H), 6.87 (d, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 5.13 - 4.96 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.78 (s, 8H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 38H), 3.48 - 3.35 (m, 6H), 3.20 (s, 8H), 3.10 (dd, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.50 (d, 1H), 2.06 (s,

3H), 1.49 (t, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.21 (d, 4H), 1.05 (s, 6H), 0.79 (d, 6H)。

MS (ESI) m/e 1991.6 (M-H)⁻。

2.129 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子TY)之合成

將實例2.120.5 (0.033 g)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(0.014 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)之混合物攪拌於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中5分鐘。將此混合物添加至實例2.123.20 (0.032 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之混合物中，且在室溫下攪拌3小時。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.033 mL)之混合物稀釋，且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至85%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 9.90 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (m, 1), 8.01 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 4H), 4.77 (dd, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 38H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.35 - 3.25

(m, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.07 (d, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27 (d, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 6H), 0.76 (d, 6H) 。 MS (ESI) m/e 705.6 (M-3H)³⁺ 。

2.130 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧喃-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子TX)之合成

在實例2.119.17中藉由實例2.123.20取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.19 (br m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (br t, 2H), 3.81 (br d, 2H), 3.73 (br m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.21 (br m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (br m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (br m, 3H), 2.35 (br m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.34 (br m, 1H), 1.26 (br m, 6H), 1.09 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.87, 0.83, 0.79 (all d, total 12H) 。 MS (ESI) m/e 1733.4 (M-H)⁻ 。

2.131 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧喃-2-基)

氧基)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)丁基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子TZ)之合成

在實例2.119.17中藉由實例2.127.1取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.82 (br t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.07 (br m, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.82 (m, 3H), 3.73 (br m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (br m, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.06 (br m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.73 (br m, 2H), 2.69 (br m, 2H), 2.52 (br t, 2H), 2.35 (br m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (br m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (br m, 2H), 1.29-0.88 (br m, 10H), 0.82, 0.80 (both s, total 6H)。MS (ESI-) *m/e* 1607.5 (M-H)⁻。

2.132 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啉-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基)氧基)甲基]-5-(4-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基)丁基)苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子UA)之合成

向實例2.127.1 (0.032 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.025 mL)，且將混合物冷卻至0℃。一次性添加2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-

1-基酯(8.86 mg)且在0°C下攪拌45分鐘。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.036 mL)之混合物稀釋，且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至75%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.41 (dt, 3H), 3.28 (dt, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.66 (dt, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.08 (d, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 4H), 1.23 (d, 4H), 1.11 (q, 2H), 1.06 (s, 4H), 0.81 (d, 6H)。MS (ESI) *m/e* 1388.0 (M+H)⁺。

2.133 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基)氧基)甲基]-5-(4-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基)丁基)苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子UZ)之合成

2.133.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸

向實例2.124.5 (0.060 g)、實例1.43.7 (0.056 g)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(8 mg)於二甲亞砷(0.5 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基

丙-2-胺(0.056 mL)，且在室溫下攪拌反應物3小時。反應物用水合氫氧化鋰(0.026 g)於水(1 mL)中之混合物處理且攪拌30分鐘。將甲醇(0.5 mL)添加至反應物中且繼續攪拌30分鐘。將二乙胺(0.033 mL)添加至反應物中並繼續攪拌隔夜。反應物用2,2,2-三氟乙酸(0.120 mL)淬滅且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至75%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1247.7 ($M+H$)⁺。

2.133.2 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-(4-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丁基)苯基 β -D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

向實例2.133.1 (0.030 g)於N,N-二甲基甲醯胺(0.400 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.023 mL)且將混合物冷卻至0°C。一次性添加2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(8.34 mg)且在0°C下攪拌混合物30分鐘。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.034 mL)之混合物稀釋，且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至75%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.42 (d, 4H), 3.29 (d, 5H), 3.03 (p, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.51 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.51 (q, 2H), 1.37

(q, 4H), 1.24 (d, 4H), 1.10 (s, 5H), 0.83 (d, 6H), 0.61 (s, 2H)。MS (ESI) m/e 1383.0 (M+H)⁺。

2.134 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲酯基]萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲酯基]氧基)甲基]-5-[4-[(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]丙酯基]胺基)丁基]苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子UK)之合成

將實例2.120.5 (0.028 g)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(0.013 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)之混合物攪拌於N,N-二甲基甲酯胺(0.4 mL)中5分鐘。將混合物添加至實例2.133.1 (0.030 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.015 mL)於N,N-二甲基甲酯胺(0.4 mL)之混合物中，且在室溫下攪拌1小時。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲酯胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.042 mL)之混合物稀釋，且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至75%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 4H), 4.63 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.86 (d, 4H), 3.66 (s, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 36H), 3.45 - 3.35 (m, 8H), 3.35 - 3.24 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 3H), 2.52 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.57 - 0.86 (m,

14H), 0.83 (d, 4H)。MS (ESI) m/e 1986.6 (M-H)⁻。

2.135 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(4-羧丁基)苯基}-L-丙胺醯胺(合成子UU)之合成

2.135.1 4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-碘苯甲酸甲酯

將3-碘-4-(甲氧羰基)苯甲酸(9 g)溶解於第三丁醇(100 mL)中，且添加疊氮磷酸二苯酯(7.6 mL)及三乙胺(4.9 mL)。將混合物加熱至83°C (內部溫度)隔夜。將混合物濃縮至乾燥且利用急驟層析法，用含0%至20%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 377.9 (M+H)⁺。

2.135.2 4-胺基-2-碘苯甲酸甲酯

在室溫下將實例2.135.1 (3 g)攪拌於二氯甲烷(30 mL)及三氟乙酸(10 mL)中1.5小時。將反應物濃縮至乾燥且分配於水(用鹽酸調整至pH 1)與二乙醚之間。分離各層，且水層用水性碳酸氫鈉混合物洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用甲苯濕磨所得固體，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 278.0 (M+H)⁺。

2.135.3 4-((S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-碘苯甲酸甲酯

向燒瓶中裝入實例2.135.2 (337 mg)及實例2.123.14 (500 mg)。添加乙酸乙酯(18 mL)，接著添加吡啶(0.296 mL)。將所得懸浮液在冰浴中冷卻，並逐滴添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧

化物(含50%混合物之乙酸乙酯，1.4 mL)。在0℃下繼續攪拌45分鐘，且將反應物置放於-20℃冰箱中隔夜。使反應物升溫至室溫且用水淬滅。分離各層，且用乙酸乙酯再萃取水層兩次。經合併之萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用二乙醚稀釋以沈澱標題化合物，該標題化合物係藉由過濾採集。MS (ESI) m/e 669.7 (M+H)⁺。

2.135.4 ((S)-1-(((S)-1-((4-(羥甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

將實例2.54.3 (1 g)溶解於四氫呋喃(15 mL)中，且在冰-丙酮浴中將混合物冷卻至-15℃。接著逐滴添加氫化鋰鋁(1 N於四氫呋喃中，3 mL)，保持溫度低於-10℃。攪拌反應物1小時且謹慎地用10%檸檬酸(25 mL)淬滅。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層三次。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物吸附至矽膠上且利用急驟層析法，用含5%至6%甲醇之二氯甲烷之梯度溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 664.1 (M+H)⁺。

2.135.5 5-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(羥甲基羥甲基)苯基)戊-4-炔酸甲酯

向戊-4-炔酸甲酯(50 mg)、實例2.135.4 (180 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌混合物中添加雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (20 mg)及碘化銅(5 mg)。用氮氣吹掃混合物三次且在室溫下攪拌隔夜。反應物用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。水層用乙酸乙酯反萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC，用含20%至90%乙腈之水(含有0.1% v/v三氟乙酸)溶離來純化。將所需溶離份合併且凍乾，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e

608.0 (M-H₂O)⁺。

2.135.6 5-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(羥甲基羥甲基)苯基)戊酸甲酯

在50 psi H₂之氛圍下在20°C下攪拌實例2.135.5 (0.084 g)及10% Pd/C (0.02 g)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物1小時。反應混合物經由矽藻土過濾，且在減壓下蒸發溶劑，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 612.0 (M-H₂O)⁺。

2.135.7 5-(5-((S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)戊酸甲酯

在實例2.55.7中藉由實例2.135.7取代實例2.55.6來製備實例2.135.7。MS (ESI) m/e 795.4 (M+H)⁺。

2.135.8 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(4-羧丁基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由2.135.7取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯來製備實例2.135.8。MS (ESI) m/e 1271.4 (M-H)⁻。

2.135.9 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑基)-2-胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(4-羧丁

基)苯基}-L-丙胺鹽胺

在實例2.54中藉由2.135.8取代實例2.49.1來製備實例2.135.9。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.88 (d, 1H), 8.3 - 8.2 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 8H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (p, 1H), 3.51 - 3.28 (m, 5H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 3H), 2.07 (d, 3H), 1.94 (dd, 1H), 1.61 - 0.69 (m, 35H)。MS (ESI) *m/e* 1408.5 (M-H)⁺。

2.136 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基)丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子UV)之合成

2.136.1 三乙酸(3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)-2-甲鹽基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在實例2.124.2中藉由丙-2-炔-1-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯取代2.124.1A來製備實例2.136.1。MS (ESI) *m/e* 714.1 (M+H)⁺。

2.136.2 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙基)-2-甲鹽基苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在實例2.124.3中藉由2.136.1取代2.124.2來製備實例2.136.2。MS (ESI) *m/e* 718.5 (M+H)⁺。

2.136.3 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙基)-2-(羥甲基羥甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三

酯

在實例2.124.4中藉由2.136.2取代2.124.3來製備實例2.136.3。MS (ESI) m/e 742.2 ($M+Na$)⁺。

2.136.4 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙基)-2-((((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三酯

在實例2.124.5中藉由2.136.3取代2.124.4來製備實例2.136.4。MS (ESI) m/e 885.2 ($M+Na$)⁺。

2.136.5 3-(1-((3-(2-((((4-(3-胺丙基)-2-(((3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.136.4取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-((((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯來製備實例2.136.5。MS (ESI) m/e 1237.7 ($M+H$)⁺。

2.136.6 2-([2-([3-([4-([6-([8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.54中藉由實例2.136.5取代實例2.49.1來製備實例2.136.6。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.14 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59

(d, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 6.91 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 5H), 3.35-3.2 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.39 - 0.71 (m, 21H)。MS (ESI) m/e 1372.3 (M-H)⁻。

2.137 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丁基)苯甲基]氧基}羰基)(3-{[1,3-二羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子UZ)之合成

2.137.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺 丁 基)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)(3-((1,3-二羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

如實例2.124.6中所述，用實例1.84替換實例1.87.3來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1319.4 (M-H)⁻。

2.137.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3-{2-[(2-[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]氧基}-4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丁基)苯甲基]氧基}羰基)(3-{[1,3-二羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙-2-基]胺基}-3-側氧基丙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸

如實例2.54中所述，用實例2.137.1替換實例2.49.1來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 2H), 8.12 (s, 0H), 8.06 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (s, 0H), 7.60 (d, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (td, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (q, 4H), 3.79 (d, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 5H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.36 (d, 5H), 1.31 - 0.85 (m, 9H), 0.81 (d, 7H)。MS (ESI) *m/e* 1568.4 (M-H)⁻。

2.138 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)萘-2-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)丁基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子VB)之合成

在實例2.119.17中藉由實例2.133.1取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80 (br t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (br d, 1H), 5.06 (br m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.71 (br m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.45 (br m, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.65 (br m, 2H), 2.50 (br t,

2H), 2.31 (br m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (br m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (br m, 2H), 1.29-0.88 (br m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。MS (ESI) m/e 1602.4 (M-H)⁻。

2.139 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][3-羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙基]胺甲酯基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酯基]胺基)丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子VC)之合成

2.139.1 3-(1-((3-(2-(((4-(3-胺丙基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)(3-羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.136.4取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-蒽-9-基)甲酯及實例1.79.3取代實例1.2.9來製備實例2.139.1。MS (ESI) m/e 1217.7 (M+H)⁺。

2.139.2 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][3-羥基-2-(羥甲基羥甲基)丙基]胺甲酯基}氧基)甲基]-5-(3-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酯基]胺基)丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.54中藉由實例2.139.1取代實例2.49.1來製備實例2.139.1。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.84 (s, 2H), 8.11 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.44 - 3.18 (m, 11H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.64 (p, 2H), 1.38 - 0.67 (m, 19H). (m, 21H) ° MS (ESI) *m/e* 1352.5 (M-H)⁺ °

2.140 N-({(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺(合成子VS)之合成

2.140.1 2-碘-4-硝基苯甲酸

將2-氨基-4-硝基苯甲酸(50 g)添加至0°C下之濃H₂SO₄ (75 mL)及水(750 mL)之混合物中，並攪拌混合物1小時。在0°C下向混合物逐滴添加亞硝酸鈉(24.62 g)於水(300 mL)中之混合物。在0°C下攪拌所得混合物3小時。將碘化鈉(65.8 g)於水(300 mL)中之混合物緩慢添加至以上混合物中。在完成添加之後，在0°C下攪拌所得混合物2小時，接著在室溫下攪拌16小時及在60°C下攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且用冰-水(300 mL)稀釋。固體係藉由過濾採集，用水(100 mL × 5)洗滌，且在空氣中乾燥16小時，以得到標題化合物。MS (LC-MS) *m/e* 291.9 (M-H)⁺ °

2.140.2 2-碘-4-硝基苯甲酸甲酯

在85°C下攪拌實例2.140.1 (130 g)於甲醇(1000 mL)及硫酸(23.65 mL)之混合物中之混合物16小時且濃縮至乾燥。用甲醇(100 mL)濕磨殘餘物且攪拌懸浮液10分鐘。固體係藉由過濾採集，用水(200 mL × 3)及甲醇(20 mL)洗滌，且風乾16小時，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 308.0 (M+H)⁺。

2.140.3 4-胺基-2-碘苯甲酸甲酯

在室溫下向氯化銨(122 g)及鐵(38.2 g)於乙醇(1000 mL)及水(100 mL)中之混合物添加實例2.140.2 (70 g)。在80°C下攪拌混合物4小時且經過濾以移除不可溶物質。在減壓下濃縮過濾物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(1000 mL)中且用水(500 mL)洗滌。用乙酸乙酯(1000 mL × 2)萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 278.0 (M+H)⁺。

2.140.4 (4-胺基-2-碘苯基)甲醇

在-50°C下向實例2.140.3 (40 g)於四氫呋喃(800 mL)中之混合物中逐滴添加1 M二異丁基氫化鋁(505 mL)。在-50°C下攪拌混合物3小時並冷卻至-20°C。逐滴添加冰-水(180 mL) (保持溫度低於0°C)至混合物。在添加冰-水之後，攪拌混合物10分鐘且過濾。濃縮過濾物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(800 mL)及水(200 mL)中。用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 250.0 (M+H)⁺。

2.140.5 4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-碘苯胺

向實例2.140.4 (40 g)及咪唑(21.87 g)於二氯甲烷(600 mL)及四氫呋

喃(150 mL)中之混合物中添加第三丁基二甲基氯矽烷(29.0 g)。在室溫下攪拌混合物16小時且經過濾以移除固體。向過濾物添加冰-水(50 mL)。攪拌混合物10分鐘並添加水(100 mL)。用二氯甲烷(500 mL × 2)萃取混合物。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用15/1至10/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 364.0 (M+H)⁺。

2.140.6 (S)-(1-((4-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(15.62 g)及0℃下之實例2.140.5 (30 g)於二氯甲烷(600 mL)中之經混合混合物中逐滴添加POCl₃ (15.39 mL)。在0℃下攪拌混合物2小時。將冰-水(60 mL)謹慎地逐滴添加至混合物中(保持溫度低於5℃)。攪拌混合物30分鐘且經濃縮以移除二氯甲烷。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(500 mL)及水(100 mL)中。過濾懸浮液。有機相用水(200 mL × 2)及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 533.0 (M-H)⁺。

2.140.7 (S)-(1-((4-(羥甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯

在0℃下向實例2.140.6 (60 g)於四氫呋喃(600 mL)中之混合物中添加含氟化四丁基銨(28.2 g)之四氫呋喃(120 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時且過濾。向過濾物添加水(100 mL)。攪拌混合物10分鐘且接著濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(800 mL)及水(300 mL)稀釋。水相用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用3/1至1/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標

題化合物。MS (LC-MS) m/e 443.0 ($M+Na$)⁺。

2.140.8 (S)-2-胺基-N-(4-(羥甲基)-3-碘苯基)丙醯胺

在室溫下攪拌實例2.140.7 (20 g)於二氯甲烷(80 mL)及三氟乙酸(40 mL)之混合物中之混合物2小時且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(80 mL)中，且添加三乙胺(16.95 mL)以將pH調整至8。獲得作為含游離鹼之二氯甲烷之標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (LC-MS) m/e 321.1 ($M+H$)⁺。

2.140.9 ((S)-1-(((S)-1-((4-(羥甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

攪拌(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(6.79 g)、三乙胺(9.58 mL)及1-羥基苯并三唑水合物(5.26 g)於二氯甲烷(250 mL)中之混合物20分鐘。在0℃下將所得混合物逐滴添加至實例2.140.8 (10 g)及1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(6.59 g)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中。在完成添加之後，在0℃下攪拌混合物2小時。添加冰-水(200 mL)，且攪拌所得混合物20分鐘。有機相用飽和水性碳酸氫鈉混合物(100 mL × 2)、水(100 mL × 2)及鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用3/1至1/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。LC-MS m/e 542.1 ($M+Na$)⁺。

2.140.10 ((S)-1-(((S)-1-((4-(羥甲基)-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向 實 例2.140.9 (50 mg)、

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔(149 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈾(II) (27.0 mg)及N,N-二異丙基乙胺(0.05 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加碘化銅(I) (3.67 mg)。用氮氣流吹掃反應物10分鐘並攪拌隔夜。反應物用二甲亞砜稀釋，及利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至70%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 1164.2 (M-H)⁻。

2.140.11 ((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向實例2.140.10 (80 mg)及碳酸雙(4-硝基苯酯) (31.3 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(0.06 mL)。攪拌混合物3小時且該混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18 管柱)，用含35%至75%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

2.140.12 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸

向實例1.2.9 (95 mg)、實例2.140.11 (148 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(68.1 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物中添加N,N-二異

丙基乙胺(97 μL)。攪拌混合物3.5小時且該混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含35%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。

2.140.13 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

用三氟乙酸(1 mL)處理實例2.140.12 (135 mg)於二氯甲烷(4 mL)中之冷(0°C)混合物5小時。混合物經濃縮且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至60%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 973.4 ($M+2H$)²⁺。

2.140.14 N-(((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基)乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-52-炔-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺

用N,N-二異丙基乙胺(16.2 μL)處理實例2.119.15 (20.88 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(21.1 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之混合物7分鐘，並緩慢添加實例2.140.13 (60 mg)及N,N-二異丙基乙胺(32.3 μL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之混合物。

攪拌反應混合物10分鐘且該反應混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至70%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 10.01 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.02 (t, 2H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (q, 3H), 7.05 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.69 (m, 5H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 57H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 5H), 3.01 (t, 2H), 2.49 (p, 3H), 2.09 (d, 3H), 2.04 - 1.77 (m, 1H), 1.40 - 1.17 (m, 6H), 1.06 (dd, 6H), 0.97 - 0.63 (m, 11H)。MS (ESI) *m/e* 1153.3 (M+2H)²⁺。

2.141 N-((3*S*,5*S*)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-N-{4-[[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺(合成子VT)之合成

2.141.1 ((*S*)-1-(((*S*)-1-((3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十二烷-52-基)-4-(羥甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

在50 psi氫氣下在壓力瓶中震盪實例2.140.10 (304 mg)及10% Pd/C (90 mg，乾燥)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物2小時。過濾出不可溶物

質，且濃縮過濾物，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1168.3 (M-H)⁻。

2.141.2 ((S)-1-(((S)-1-((3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十二烷-52-基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

使用實例2.140.11中之程序，用實例2.141.1替換實例2.140.10來製備標題化合物。

2.141.3 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁鹽胺基)丙鹽胺基)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸

使用實例2.140.12中之程序，用實例2.141.2替換實例2.140.11來製備標題化合物。

2.141.4 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁鹽胺基)丙鹽胺基)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

使用實例2.140.13中之程序，用實例2.141.3替換實例2.140.12來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1948.8 (M-H)⁻。

2.141.5 N-({(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙鹽基)-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧

基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺鹽胺

使用實例2.140.14中之程序，用實例2.141.4替換實例2.140.13來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (dd, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (ddd, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.78 (t, 3H), 3.64 (ddt, 2H), 3.49 (dd, 62H), 3.43 - 3.37 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1.5H), 2.63 (dd, 4H), 2.36 (d, 0.5H), 2.08 (d, 3H), 1.74 (t, 2H), 1.25 (dt, 6H), 1.17 - 1.00 (m, 6H), 0.99 - 0.72 (m, 11H)。MS (ESI) m/e 1153.0 (M-2H)²⁺。

2.142 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-(3-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子VY)之合成

2.142.1 3-(1-((3-(2-(((4-(3-胺丙基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.136.4取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯及實例1.85取代實例1.2.9來製備實例2.142.1。MS (ESI) m/e 1217.3 (M+H)⁺。

2.142.2 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-(3-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丙基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.54中藉由實例2.142.1取代實例2.49.1來製備實例2.142.2。1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.14 (d, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 5.10 (q, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.48 - 3.18 (m, 12H), 3.06 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77 - 0.66 (m, 16H)。MS (ESI) m/e 1352.5 (M-H)⁻。

2.143 1-{[2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-yl]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羰基)胺基}-1,2-二去氧-D-阿糖己糖醇(合成子WI)之合成

2.143.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)((3R,4S,5R)-3,4,5,6-

四羥基己基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.97.8中藉由實例1.77.2取代實例1.25及實例2.124.5取代實例2.97.7來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1291 ($M+H$)⁺, 1289 ($M-H$)⁻。

2.143.2 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)({[4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}羧基)胺基}-1,2-二去氧-D-阿糖-己糖醇

在實例2.54中藉由實例2.143.1取代實例2.49.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.04 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.18-5.05 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.50-3.27 (m, 16H), 3.14 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 4H), 1.10 (m, 4H), 0.98 (q, 2H), 0.85 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1428 ($M+H$)⁺, 1426 ($M-H$)⁻。

2.144 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)({[4-(4-{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡萄糖哌喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基}

羰基)胺基}-1,2-二去氧-D-赤-戊糖醇(合成子WK)之合成

2.144.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羰基)((3S,4R)-3,4,5-三羥基戊基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.97.8中藉由實例1.80取代實例1.25及實例2.124.5取代實例2.97.7來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1261 (M+H)⁺, 1259 (M-H)⁻。

2.144.2 1-{{2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基}([4-(4-{(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]胺基}丁基)-2-(β-D-葡糖呋喃糖基糖醛基氧基)苯甲基]氧基)羰基)胺基}-1,2-二去氧-D-赤-戊糖醇

在實例2.54中藉由實例2.144.1取代實例2.49.1來製備標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ ppm 8.08 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.17-5.05 (m, 3H), 5.02 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.36-3.23 (m, 13H), 3.08-2.99 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.11 (m, 4H), 0.96 (m, 2H), 0.83 (m, 6H)。MS (ESI) m/e 1398 (M+H)⁺, 1396 (M-H)⁻。

2.145 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)羧基]-2-羧基吡啶-

3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺鹽胺(合成子WP)之合成

2.145.1 ((S)-1-(((S)-1-((3-(3-((苯甲氧基)羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)-4-(羥甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向((S)-1-(((S)-1-((4-(羥甲基)-3-碘苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之混合物中添加丙-2-炔-1-基胺基甲酸苯甲酯(0.182 g)、CuI (9.2 mg)、雙(三苯膦)二氯化鈣(II) (35 mg)及N,N-二異丙基乙胺(1.0 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空下濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中，用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。蒸發溶劑，且殘餘物利用矽膠層析法，用含30%乙酸乙酯之二氯甲烷溶離來純化，得到標題化合物。MS (APCI) m/e 581.2 (M-H)⁺。

2.145.2 ((S)-1-(((S)-1-((3-(3-胺丙基)-4-(羥甲基羥甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向實例2.145.1 (1.7 g)於乙醇(30 mL)中之混合物中添加5% Pd/C (0.3 g)及環己烯(較大過量)。在100°C下攪拌反應物45分鐘。反應物經過過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺中且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 451.1 (M-H)⁺。

2.145.3 ((S)-1-(((S)-1-((3-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-

基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)-4-(α -甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向實例2.145.2 (45 mg)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-醛(79 mg)，接著添加NaH(OAc)₃ (63.5 mg)。在室溫下攪拌混合物3小時且接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺中且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1212.1 (M-H)⁻。

2.145.4 ((S)-1-(((S)-1-((3-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

向實例2.145.3 (80 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加碳酸雙(4-硝基苯酯) (26 mg)，接著添加N,N-二異丙胺(0.012 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來直接純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1376.97 (M-H)⁻。

2.145.5 3-(1-((3-(2-(((2-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)-4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)萘-2-基)吡啶甲酸

向實例2.145.4 (30 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中添

加實例1.43 (18.68 mg)，接著添加1-羥基苯并三唑水合物(3.4 mg)及N,N-二異丙胺(3.84 μ L)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將三氟乙酸(0.55 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌3小時。混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1986.6 (M-H)⁻。

2.145.6 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)萘-2-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺醯胺

如實例2.123.21中所述，用實例2.145.5替換實例2.123.20來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 13.10 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 5H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.05 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.49 (d, 55H), 3.34 (s, 200H), 3.23 (s, 5H), 3.13 (d, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (d, 8H), 1.47 - 0.94 (m, 15H), 0.92 - 0.76 (m, 12H)。

2.146 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯

基}氧基)甲基]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-雙(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一
氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)
丙醯基]-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子
XD)之合成

2.146.1 (S)-2-(((苯甲氧基)羧基)胺基)-3-(3,4-二羥基苯基)丙酸

向(S)-2-胺基-3-(3,4-二羥基苯基)丙酸(1.00 kg)及NaHCO₃ (1.28 kg)
於二噁烷(5.00 L)及水(5.00 L)中之混合物中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(1.04
k)。在25°C下攪拌反應混合物12小時。藉由添加6 N HCl水溶液將反應混
合物調整至pH=3.0 ~ 4.0，且用乙酸乙酯(25 L)萃取。有機層經Na₂SO₄乾
燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物。¹H NMR (400MHz, 二甲
亞砒-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.54-7.26 (m, 8H), 6.64-6.45 (m, 3H), 4.98
(s, 2H), 4.49 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H)。

2.146.2 (S)-2-(((苯甲氧基)羧基)胺基)-3-(3,4-二羥基苯基)丙酸苯甲酯

在20°C下向實例2.146.1 (800.00 g)及Cs₂CO₃ (1.18 kg)之混合物中添
加溴甲基苯(259.67 g)。攪拌反應混合物1小時，且TLC顯示反應完成。殘
餘物用H₂O (5 L)稀釋且用乙酸乙酯(5 L三次)萃取。合併之有機層用鹽水
(5 L)洗滌，經Na₂SO₄ (150 g)乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用管
柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100:1至1:1)純化兩次，以得到標題化
合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.77 - 3.02 (m, 2 H), 4.47 (br.
s., 1 H), 4.61 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 5.01 - 5.17 (m, 4 H), 5.35 - 5.47 (m, 1
H), 6.32 (br. s., 1 H), 6.38 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.65 (d,
J=7.94 Hz, 1 H), 7.17 - 7.42 (m, 9 H)。

2.146.3 (S)-2-(((苯 甲 氧 基)羧 基)胺 基)-3-(3,4-雙

**(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)丙酸
苯甲酯**

向K₂CO₃ (27.04 g)及KI (5.95 g)於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之混合物中添加實例2.146.2 (8.12 g)及含2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基4-甲基苯磺酸酯(27.00 g)之二甲基甲醯胺(150 mL)。在N₂下在75°C下攪拌混合物12小時。如上文所描述另外設置兩個小瓶。合併所有三個反應混合物以供純化。將混合物傾入至NH₄Cl水性混合物(9 L)中，且用乙酸乙酯(900 mL五次)萃取。合併之有機層用鹽水(1500 mL)洗滌，經Na₂SO₄ (150 g)乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到粗殘餘物。殘餘物利用管柱層析法(SiO₂，二氯甲烷/甲醇=100/1至20:1)純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 3.38 (s, 6 H), 3.57 - 3.68 (m, 80 H), 3.78 (t, 7=4.85 Hz, 2 H), 3.83 (t, 7=5.29 Hz, 2 H), 4.01 (t, 7=5.07 Hz, 2 H), 4.10 (t, 7=5.07 Hz, 2 H), 4.58 - 4.70 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 5.14 (d, 7=3.53 Hz, 2 H), 6.55 (d, 7=8.38 Hz, 1 H), 6.62 (d, 7=1.76 Hz, 1 H), 6.74 (d, 7=7.94 Hz, 1 H), 7.27 - 7.49 (m, 10 H)。

2.146.4 (S)-2-胺基-3-(3,4-雙(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)丙酸

向實例2.146.3 (16.50 g)於甲醇(200 mL)中之混合物中添加Pd/C (9.00 g)，且在H₂ (50 psi)下在50°C下攪拌混合物16小時。如上文所描述另外設置一個反應。LC/MS顯示反應完成，且合併兩個反應混合物以供純化。混合物經過濾且濃縮。粗製標題化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

2.146.5 (S)-3-(3,4-雙(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸

向實例2.146.4 (5.94 g)於H₂O (60.00 mL)中之混合物中添加Na₂CO₃ (790.67 mg)及2,5-二側氧基吡咯-1-甲酸甲酯(1.19 g)。在25°C下攪拌混合物3小時。如上文所描述另外設置四個反應。合併所有五個反應混合物以供純化。添加4 M HCl水溶液以將pH調整至2。經合併之混合物利用製備型逆相HPLC (三氟乙酸條件)來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.35 - 3.40 (m, 6 H), 3.51 - 3.58 (m, 4 H), 3.58 - 3.75 (m, 78 H), 3.81 (q, 7=4.70 Hz, 4 H), 4.11 (dt, 7=10.14, 5.07 Hz, 4 H), 4.91 (dd, 7=11.47, 5.29 Hz, 1 H), 6.53 - 6.69 (m, 3 H), 6.71 - 6.89 (m, 2 H)。MS (ESI) m/e 638.0 (M+H)⁺。

2.146.6 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-雙(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基氧基)苯基]-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙鹽基]-L-纈胺鹽基-L-丙胺鹽基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸

將實例2.146.5 (0.020 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(0.014 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.020 mL)之混合物攪拌於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中5分鐘。將混合物添加至實例2.123.20 (0.042 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.020 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之混合物中，且在室溫下將其攪拌3小時。反應物用水(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.054 mL)之混合物

稀釋且利用Gilson 2020系統製備型逆相HPLC，使用5%至85%乙腈/水之梯度來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.86 (s, 4H), 9.92 (s, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 5H), 4.80 (dd, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.97 (dt, 3H), 3.86 (t, 3H), 3.78 (d, 3H), 3.68 (dt, 4H), 3.65 - 3.28 (m, 102H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.68 (dd, 2H), 2.07 (d, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.37 - 0.71 (m, 16H)。MS (ESI) *m/e* 2631.2 (M-H)⁻。

2.147 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)- β -丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺(合成子XK)之合成

2.147.1 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜-35-氮雜三十八烷-38-酸苯甲酯

向2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34胺(1 g)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)及水(3 mL)中之混合物中逐滴添加丙烯酸苯甲酯(0.377 g)。攪拌反應混合物隔夜且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至70%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到

標題化合物。MS (ESI) m/e 678.4 (M+H)⁺。

2.147.2 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜-35-氮雜三十八烷-38-酸

在50 psi之氫氣下在壓力瓶中震盪含實例2.147.1 (220 mg)及10% Pd/C (44 mg, 乾燥)之四氫呋喃(10 mL)1小時。過濾反應物, 且濃縮過濾物。在高真空下乾燥殘餘物, 以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 588.3 (M+H)⁺。

2.147.3 35-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜-35-氮雜三十八烷-38-酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯

用N,N-二異丙基乙胺(785 μ L)處理2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(566 mg)、1-羥基苯并三唑水合物(229 mg)、1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(86 mg)及實例2.147.2 (440 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之冷(0°C)混合物25分鐘。反應物用二甲亞碸稀釋且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱), 用含5%至55%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化, 以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 822.3 (M+H)⁺。

2.147.4 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)- β -丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-十七氧雜五十三烷-53-基)苯基}-L-丙胺醯胺

向實例2.141.4 (28 mg)、實例2.147.3 (27.1 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(6.6 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之冷(0°C)混合物中添加N,N-二異丙基乙胺-2 (20.1 μ L)。攪拌混合物10分鐘且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含30%至70%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.21 - 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.36 (dt, 3H), 4.19 (dt, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.46 (dd, 104H), 3.36 (s, 2H), 3.19 (s, 5H), 2.97 (t, 2H), 2.57 (t, 5H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 7H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 1.38 - 0.96 (m, 13H), 0.96 - 0.69 (m, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1327.7 (M-2H)²⁺。

2.148 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)- β -丙胺醯基-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噁唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子XL)之合成

使用實例2.147.4中之程序，用實例2.112.2替換實例2.141.4來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 8.18 - 7.85 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.64 - 7.37 (m, 7H), 7.32 (td, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.17 - 4.79 (m, 4H), 4.59 - 4.31 (m, 3H), 4.21 (dt, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.52 (s,

4H), 3.39 (d, 2H), 3.19 (s, 5H), 2.94 (dt, 4H), 2.60 (t, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.60 (d, 2H), 1.44 - 0.57 (m, 22H)。MS (ESI) m/e 1964.8 (M-H)⁻。

2.149 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺醯胺(合成子YJ)之合成

2.149.1 3-(1-((3-(2-(((2-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)-4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

如實例2.145.5中所述，用實例1.2.9替換實例1.43來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1991.4 (M-H)⁻。

2.149.2 N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十六烷-26-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基]苯基}-L-丙胺醯胺

如實例2.145中所述，用實例2.149.1替換實例2.145.5來製備標題化

合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 - 7.29 (m, 8H), 7.26 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.37 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 - 3.26 (m, 226H), 3.21 (s, 6H), 3.11 (s, 5H), 2.99 (t, 2H), 2.66 (d, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 8H), 1.44 - 0.90 (m, 14H), 0.89 - 0.68 (m, 11H)。

2.150 N-{(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-L-纈胺基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基)乙基](2-磺乙基)胺基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺基-L-鳥胺基(合成子YQ)之合成

2.150.1 3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊-4-炔酸

向3-胺基戊-4-炔酸三氟乙酸鹽(1.9 g)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物中添加2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸甲酯(1.946 g)，接著快速添加N,N-二異丙基乙胺(8.04 mL)。在60℃下攪拌所得混合物16小時。將混合物濃縮至乾燥。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 194 (M+H). ¹H- NMR (二甲亞砒-*d*₆, 400 MHz) δ 2.92-3.07 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 12.27 (bs, 0.6H)。

2.150.2 3-(1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸

向含實例2.150.1 (700 mg)之第三丁醇/H₂O (2:1, 15 mL)之混合物中添加37-疊氮基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷(2123 mg)。將(R)-2-((S)-1,2-二羥乙基羥乙基)-4-羥基-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-酸鈉(71.8 mg)及硫酸銅(II) (28.9 mg)依序添加至混合物中。在室溫下攪拌所得混合物16小時且濃縮。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 3.24 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 44H), 3.79 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.56-5.60 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 8.03 (s, 1H)。MS (LC- MS) m/e 779 (M+H)⁺。

2.150.3 N-{(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-((3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺

向0°C下之O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(8.45 mg)及實例2.150.2 (20 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物中緩慢添加N,N-二異丙基乙胺(22.19 μL)，且攪拌反應混合物1分鐘。添加實例2.112.2 (20 mg)及N,N-二異丙基乙胺(22 μL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之冷(0°C)混合物。攪拌所得混合物10分鐘且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶

離來純化，以得到標題化合物。(任意指定3-位置之絕對組態。)¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.07 (d, 3H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (q, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.61 (t, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.54 - 4.27 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.77 (q, 4H), 3.43 (d, 71H), 3.21 (s, 6H), 3.00 (d, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.07 (d, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.47 - 0.86 (m, 10H), 0.85 - 0.67 (m, 12H)。MS (ESI) *m/e* 1010.6 (M-2H)²⁻。

2.151 N-[(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-L-纈胺鹽基-N-{4-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺基]氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺基鹽基-L-鳥胺鹽基(合成子YR)之合成

在製備2.150.3期間分離實例2.151。(任意指定3-位置之絕對組態。)¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.11 (dd, 2H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (t, 3H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H), 5.08 - 4.79 (m, 4H), 4.40 (dt, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.51 - 3.30 (m, 46H), 3.21 (s, 7H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.07 (d, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.51 - 0.86 (m, 10H), 0.88 - 0.70 (m, 13H)。MS (ESI) *m/e* 1010.6 (M-2H)²⁻。

2.152 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-

[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]乙基}-4-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯甲基)氧基]羰基}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子YS)之合成

2.152.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯甲基)氧基)羰基)((3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.97.8中藉由實例1.77.2取代實例1.25及實例2.123.19取代實例2.97.7來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1417 (M+H)⁺, 1415 (M-H)⁺。

2.152.2 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]乙基}-4-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯甲基)氧基]羰基}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸

在實例2.54中藉由實例2.152.1取代實例2.49.1來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 9.85 (m, 1H), 8.18 (t, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.88 (s,

2H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.58-3.29 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 6H), 2.97 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 1H), 1.33 (bs, 1H), 1.22 (m, 6H), 1.04 (m, 6H), 0.86 (m, 2H), 0.77 (m, 12H) 。 MS (ESI) m/e 1554 (M+H)⁺, 1552 (M-H)⁻。

2.153 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基]乙基}-4-[(2S)-2-({(2S)-2-[(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙鹽基)胺基]-3-甲基丁鹽基}胺基)丙鹽基]胺基}苯甲基)氧基]羧基}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子YY)之合成

將實例2.119.15 (11 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.1 mL)中。添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (11 mg)及N,N-二異丙基乙胺(7.4 mg)。在室溫下攪拌混合物五分鐘。接著將混合物添加至實例2.152.1 (34 mg)及N,N-二異丙基乙胺(16.3 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之另一混合物中。在室溫下攪拌反應物60分鐘且用三氟乙酸(36 mg)淬滅。混合物用水(0.75 mL)及二甲亞砷(0.75 mL)稀釋且藉由逆相HPLC，在Grace Reveleris (配備有Luna管柱：C18(2)，100 Å，150 × 30 mm)上歷時30分鐘使用含10%至75%乙腈之水(w/0.1% TFA)來純化。產物溶離份經合併、冷凍及凍乾，以得到作為三氟乙酸鹽之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.85

(m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53-7.39 (m, 8H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.18 (bs, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 8H), 3.24 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (q, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.38 (bs, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.18-1.02 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 12H)。MS (ESI) m/e 1773 (M-H)⁻。

2.154 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(3-{4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子YT)之合成

2.154.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧啶-2-基)乙基)苯甲基)氧基)羧基)(2-磺乙基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在冰浴中冷卻實例1.2.9 (200 mg)、實例2.123.19 (288 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(50.2 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物，且添加N,N-二異丙基乙胺(143 μL)。在室溫下攪拌反應混合物2.5小時且濃

縮。將四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)添加至殘餘物中。在冰浴中冷卻所得混合物且緩慢添加含水合氫氧化鋰(147 mg)之水(2.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，且在冰浴中冷卻。逐滴添加三氟乙酸(361 μ L)直至pH達到6。混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含35%至45%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 1375.5 (M-H)⁻。

2.154.2 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)- β -丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸

向0°C下之1-羥基苯并三唑水合物(5.22 mg)、實例2.154.1 (23.5 mg)及實例2.147.3 (24 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中緩慢添加N,N-二異丙基乙胺(23.84 μ L)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含35%至50%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 4H), 4.47 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dt, 1H), 3.97 - 3.73 (m, 4H), 3.62 - 3.45 (m, 35H), 3.31 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.83 - 2.54 (m, 5H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.84 (m, 5H), 1.52 (d, 1H), 1.43 - 0.69 (m, 26H)。MS (ESI)

m/e 1043.0 (M-2H)²⁺。

2.155 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子YU)之合成

2.155.1 3-(1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸

使用實例2.150.2中之程序，用2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊-4-炔酸替換實例2.150.1來製備標題化合物。

2.155.2 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-{2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸

使用實例2.150.3中之程序，分別地用實例2.155.1及實例2.154.1替換實例2.150.2及實例2.112.2來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.87 (d, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 3H), 5.09 - 4.89 (m, 4H), 4.76 (ddd,

1H), 4.36 (ddd, 3H), 4.17 (q, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 37H), 3.20 (s, 5H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.13 - 1.81 (m, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.39 - 0.50 (m, 23H)。MS (ESI) m/e 1069.7 (M+2H)²⁺。

2.156 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-((3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子YV)之合成

在製備實例2.155.2期間作為純非對映異構體分離實例2.156。(3-位置處之絕對組態之指配係任意的。)¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 4H), 4.43 (dt, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (t, 3H), 3.55 - 3.41 (m, 43H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 5H), 3.10 (t, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.13 - 1.82 (m, 6H), 1.52 (s, 1H), 1.37 - 0.65 (m, 26H)。MS (ESI) m/e 1067.8 (M-2H)²⁻。

2.157 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯

基}氧基)甲基]-5-[(N-[(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧雜三十七烷-37-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子YW)之合成

在製備實例2.155.2期間作為純非對映異構體分離實例2.157。(3-位置處之絕對組態之指配係任意的。)¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.06 - 4.87 (m, 4H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 4.12 (d, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (d, 3H), 3.46 (d, 27H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 5H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.99 (d, 4H), 1.52 (s, 1H), 1.35 - 0.65 (m, 23H)。MS (ESI) *m/e* 1067.8 (M-2H)²⁺。

2.158 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-[(N-[(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子ZB)之合成

2.158.1 3-疊氨基丙烷-1-磺酸鈉

向疊氮化鈉(3.25 g)於水(25 mL)中之混合物添加含1,2-氧硫雜環戊烷2,2-二氧化物(6.1 g)之丙酮(25 mL)。在室溫下攪拌所得混合物24小時並濃縮至乾燥。將固體懸浮於二乙醚(100 mL)中且在回流下攪拌1小時。將

懸浮液冷卻至室溫，且固體係藉由過濾採集，用丙酮及二乙醚洗滌且在真空下乾燥，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 164 (M-H)⁻。

2.158.2 3-疊氮基丙烷-1-磺酸異丙酯

在室溫下攪拌實例2.158.1 (6.8 g)於濃HCl (90 mL)中之混合物1小時。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於二氯甲烷(350 mL)中，且將三異丙氧基甲烷(42.0 mL)一次性添加至混合物中。在50°C下攪拌所得混合物2小時並濃縮至乾燥。粗殘餘物利用矽膠層析法，用10/1之石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，以得到標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 4.95-5.01 (m, 1H)。

2.158.3 3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-(1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸

向實例2.150.1 (450 mg)於第三丁醇/H₂O (2:1, 9 mL)中之混合物中添加實例2.158.2 (483 mg)，接著添加硫酸銅(II) (18.59 mg)及(R)-2-((S)-1,2-二羥乙基羥乙基)-4-羥基-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-酸鈉(46.2 mg)。在室溫下攪拌所得混合物16小時，且將混合物濃縮至乾燥。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。¹H-NMR (二甲亞砜-*d*₆, 400 MHz): 2.06-2.10 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 2H), 5.55-5.59 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 8.10 (s, 1H)。MS (LCMS) m/e 359 (M+H)⁺。

2.158.4 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(3-{[4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-

基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙鹽基}-L-纈胺鹽基-L-丙胺鹽基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸

使用實例2.150.3中之程序，分別地用實例2.158.3及實例2.154.1替換實例2.150.2及實例2.112.2來製備標題化合物。作為純非對映異構體分離化合物。(任意指定3-位置處之絕對組態。)¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 10.14 - 9.66 (m, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 7H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.92 (d, 3H), 5.58 (t, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 4H), 4.35 (dt, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 4H), 3.28 (d, 1H), 3.21 (dd, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 4H), 2.62 (d, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.29 (s, 0H), 2.02 (dt, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.40 - 0.59 (m, 24H)。MS (ESI) *m/e* 1715.3 (M-H)⁻。

2.159 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲鹽基}氧基)甲基]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-[1-(3-磺丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙鹽基}-L-纈胺鹽基-L-丙胺鹽基)胺基]苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子ZC)之合成

在製備實例2.158期間作為純非對映異構體分離實例2.159。(任意指定3-位置處之絕對組態。)¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 9.97 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57

(d, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.58 (t, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.50 - 4.26 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.98 - 3.73 (m, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34 - 3.01 (m, 6H), 3.01 - 2.83 (m, 4H), 2.63 (d, 4H), 2.42 (d, 1H), 2.18 - 1.80 (m, 8H), 1.53 (s, 1H), 1.39 - 0.68 (m, 27H)。MS (ESI) m/e 1715.4 (M-H)⁻。

2.160 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-[2-(2-磺乙氧基)乙基]-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子ZJ)之合成

2.160.1 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯

向20°C下之(2-羥乙基羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(433 mg)於二甲亞砜(0.9 mL)中之混合物中添加乙烯磺酸4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁酯(500 mg)及K₂CO₃ (210 mg)。使混合物升溫至60°C且在封蓋瓶中攪拌16小時。混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠急驟層析法，用石油醚/乙酸乙酯(10:1~2:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 630.3 (M+Na)⁺。

2.160.2 4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁基-2-(2-胺基乙氧基)乙磺酸酯

向20°C下之實例2.160.1 (1.5 g)於無水二氯甲烷(100 mL)中之混合物

中添加溴化鋅(II) (0.445 g)。在室溫下攪拌混合物16小時。將額外溴化鋅(II)(278 mg)添加至以上混合物中，且攪拌反應物額外16小時。反應物用1 M水性 Na_2CO_3 混合物(5 mL)淬滅，且水層用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠管柱層析法，用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC- MS) m/e 508.2 ($M+H$)⁺。

2.160.3 3-((2-(2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺基)乙氧基)乙基)胺基)丙酸第三丁酯

向實例2.160.2 (0.365 g)於 N,N -二甲基甲醯胺(5.5 mL)及水(0.55 mL)中之混合物中添加丙烯酸第三丁酯(0.105 mL)及三乙胺(10.02 μL)。在60°C下攪拌混合物30小時。將混合物濃縮。將殘餘物與1 M水性 Na_2CO_3 混合物(5 mL)混合。用乙酸乙酯萃取水層三次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物利用矽膠管柱，用二氯甲烷/乙酸乙酯(3:1)及二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC- MS) m/e 636.3 ($M+H$)⁺。

2.160.4 3-(N-(2-(2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺基)乙氧基)乙基)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯胺基)丙酸第三丁酯

向0°C下之實例2.160.3 (557.5 mg)、2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸(272 mg)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲錄六氟磷酸鹽(667 mg)於 N,N -二甲基甲醯胺(1.75 mL)中之混合物中添加 N,N -二異丙基乙胺(0.459 mL)。在0°C下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物與飽和水性 NH_4Cl 混合物混合，用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗滌。有機層經

硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物利用矽膠管柱層析法，用石油醚/乙酸乙酯(2/1)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 795.3 ($M+Na$)⁺。

2.160.5 3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-(2-(2-磺乙氧基)乙基)乙醯胺基)丙酸

向實例2.160.4 (230 mg)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(3 mL)。在20°C下攪拌混合物16小時且濃縮。殘餘物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至80%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (LC-MS) m/e 379.0 ($M+Na$)⁺。

2.160.6 2-(2-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-(3-((2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)氧基)-3-側氧基丙基)乙醯胺基)乙氧基)乙烷-1-磺酸

攪拌1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(16.43 mg)、實例2.160.5 (30 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(45.6 mg)於N,N-二甲基甲醯胺中之混合物隔夜。反應混合物利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含2%至30%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 475.9($M+H$)⁺。

2.160.7 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[({2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基)(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-[2-(2-磺乙氧基)乙基]-β-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸

向0°C下之1-羥基苯并三唑水合物(4.45 mg)、實例2.160.6 (8.97 mg)

及實例2.154.1 (20 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(20 μ L逐滴)。在室溫下攪拌反應混合物1小時且利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含30%至55%乙腈之水(含有0.1%三氟乙酸)溶離來純化，以得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.88 (d, 1H), 8.28 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 4H), 4.38 (q, 3H), 4.28 - 4.11 (m, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 5H), 3.21 (d, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.97 (dt, 3H), 2.84 - 2.57 (m, 6H), 2.38 (dd, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 5H), 1.55 (s, 1H), 1.39 - 0.64 (m, 25H)。MS (ESI) m/e 867.6 (M-2H) $^{2+}$ 。

2.161 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基烷-2-基]乙基}-4-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-{4-[(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)氧基]苯基}丙醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}丙醯基]胺基}苯基)甲氧基]羰基}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基己基]胺基)乙氧基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1 3,7]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸(合成子ZE)之合成

在實例2.153中藉由實例2.120.5取代實例2.119.15來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.84 (bs, 2H), 9.92 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d,

2H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 5.02 (bs, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.21 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.50 (s, 40H), 3.42 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.20-3.08 (m, 6H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.18-1.01 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.84 (m, 6H), 0.78 (m, 6H) 。 MS (ESI) m/e 1078 (M-2H)⁻ 。

2.162 4-[[{(2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲鹽基)氧基]甲基}-3-(2-{2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽胺基]乙氧基}乙氧基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子ZS)之合成

2.162.1 3-(1-((3-(2-(((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.62.6取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-蒽-9-基)甲酯及實例1.85取代實例1.2.9來製備實例2.162.1 。 MS (ESI) m/e 1261.4 (M-H)⁻ 。

2.162.2 4-[[{(2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異

喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}[(3S)-3,4-二氫丁基]胺甲鹽基)氧基]甲基}-3-(2-{2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽胺基]乙氧基}乙氧基)苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.54中藉由實例2.162.1取代實例2.49.1來製備實例2.162.2。

¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.18 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.08 (hept, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.92 - 3.68 (m, 8H), 3.51 - 3.13 (m, 12H), 2.98 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.43 - 0.66 (m, 18H)。MS (ESI) *m/e* 1398.5 (M-H)⁻。

2.163 2,6-脫水-8-[2-({[2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲鹽基]氧基]甲基)-5-{[(79S,82S)-74-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]-82-甲基-77,80,83-三側氧基-79-(丙-2-基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜-74,78,81-三氧雜八十三烷-83-基]胺基}苯基]-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸(合成子ZW)之合成

2.163.1

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜-74-氮雜七十七烷-77-酸苯甲酯

使用實例2.147.1中之程序，用

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜七十三烷-73-胺替換2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-胺來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 625.9 ($M+2H$)²⁺。

2.163.2

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜-74-氮雜七十七烷-77-酸

使用實例2.147.2中之程序，用實例2.163.1替換實例2.147.1來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1160.7 ($M+H$)⁺。

2.163.3 74-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜-74-氮雜七十七烷-77-酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯

使用實例2.147.3中之程序，用實例2.163.2替換實例2.147.2來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 698.1($M+2H$)²⁺。

2.163.4 2,6-脫水-8-[2-({[2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基)氧基]甲基)-5-[(79S,82S)-74-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-82-甲基-77,80,83-三側氧基-79-(丙-2-基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-二十四氧雜-74,78,81-三氮雜八十三烷-83-基]胺基}苯基]-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸

使用實例2.147.4中之程序，分別地用實例2.163.3及實例2.154.1替換實例2.147.3及實例2.141.4來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲

亞砷- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.23 - 7.87 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 - 7.25 (m, 7H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.07 - 4.85 (m, 4H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 4.20 (dt, 1H), 3.52 (d, 8H), 3.46 - 3.26 (m, 7H), 3.20 (s, 4H), 3.15 - 2.82 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (dq, 1H), 2.11 - 1.82 (m, 5H); 1.53 (s, 1H), 1.39 - 0.66 (m, 24H)。MS (ESI) m/e 1326.9 (M-2H)²⁻。

2.164 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3-{2-[[[(4-[(2S,5S)-2-[3-(胺甲鹽基胺基)丙基]-10-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽基]-4,7-二側氧基-5-(丙-2-基)-15-磺酸基-13-氧雜-3,6,10-三氮雜十五烷-1-鹽基]胺基}苯基)甲氧基]羰基}(2-磺乙基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子ZX)之合成

在室溫下攪拌1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(2.74 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(4.26 mg)及實例2.160.5 (9.01 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物隔夜。在冰浴中冷卻混合物。添加1-羥基苯并三唑水合物(3.65 mg)及實例2.112.2 (20 mg)與N,N-二異丙基乙胺(22.19 μ L)之混合物。在0℃下攪拌所得混合物10分鐘且利用逆相HPLC，用含30%至55%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化，以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷- d_6) δ 9.95 (d, 1H), 8.18 - 7.89 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.52 - 7.21 (m, 8H), 7.04 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.37 (d, 2H), 4.19 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.96 (dt, 4H), 2.73 (dt, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.47 - 0.86

(m, 11H), 0.80 (ddd, 12H) 。 MS (ESI) m/e 1617.5 (M-H)⁻ 。

2.165 此段落有意保持空白。

2.166 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙鹽胺基)-3-甲基丁鹽胺基)丙鹽胺基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子AAA)之合成

在實例2.119.17中藉由實例2.167.1取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.86 (br d, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (br t, 2H), 3.82 (br m, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.43 (br m, 4H), 3.23 (br m, 5H), 3.13 (t, 1H), 3.10 (br m, 1H), 3.01 (br m, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.37 (br m, 1H), 1.28 (br m, 6H), 1.10 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.88-0.69 (m, 12H) 。 MS (ESI) m/e 1713.6 (M-H)⁻ 。

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-

基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子AAA)之替代合成

2.166.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧啶-2-基)乙基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

向實例1.85 (0.065 g)、1-羥基苯并三唑(0.013 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.06 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加實例2.123.19 (0.085 g)，且在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應物。將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(0.5 mL)之溶劑混合物中，且添加單水合氫氧化鋰(30 mg)。在環境溫度下攪拌反應物1小時，之後在減壓下濃縮反應物。將殘餘物溶解於含有0.1 mL三氟乙酸之甲醇/水(1:1，1 mL)中。樣本利用逆相HPLC (Phenomenex® Luna® C18 250 × 50 mm管柱，100 mL/min)，用含20%至100%乙腈之水(含有0.01%三氟乙酸)溶離歷時40分鐘來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。MS (ESI) m/z 1357.5 (M+H)⁺。

2.166.2 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3-(2-(((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧啶-2-基)乙基)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-3-甲基丁

醯胺基)丙醯胺基)苯甲基)氧基)羰基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(合成子AAA)

向實例2.119.15 (16 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(200 μ L)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(16 mg, HATU)及N,N-二異丙基乙胺(17 μ L)。攪拌反應物5分鐘，且添加實例2.166.1 (48 mg)及N,N-二異丙基乙胺(20 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(200 μ L)中之溶液。攪拌反應物一小時且用N,N-二甲基甲醯胺/水(1/1, 1.5 mL)之混合物稀釋。樣本利用逆相HPLC (Phenomenex® Luna® C18 250 $\times$ 50 mm管柱, 100 mL/min), 用含20%至70%乙腈之水(含有0.01%三氟乙酸)溶離歷時40分鐘來純化。含產物之溶離份經凍乾以得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.86 (br d, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (br t, 2H), 3.82 (br m, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.43 (br m, 4H), 3.23 (br m, 5H), 3.13 (t, 1H), 3.10 (br m, 1H), 3.01 (br m, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.37 (br m, 1H), 1.28 (br m, 6H), 1.10 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.88 - 0.69 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 1713.6 (M-H)⁻。

2.167 2,6-脫水-8-(2-[[{(2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲

基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}[(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基)氧基]甲基}-5-{[(2S)-2-((2S)-2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯胺基]-3-甲基丁醯基)胺基)丙醯基]胺基}苯基)-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸(合成子AAD)之合成

2.167.1 3-(1-((3-(2-(((4-((S)-2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.123.19取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯及實例1.85取代1.2.9來製備實例2.167.1。MS (ESI) m/e 1355.5 (M-H)⁻。

2.167.2 2,6-脫水-8-(2-{[(2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}[(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基)氧基]甲基}-5-{[(2S)-2-((2S)-2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯胺基]-3-甲基丁醯基)胺基)丙醯基]胺基}苯基)-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸

在實例2.54中藉由實例2.167.1取代實例2.49.1來製備實例2.167.2。
¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 9.90 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.36

(t, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 3.14 - 2.88 (m, 5H), 2.78 - 2.55 (m, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 5H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 1.39 - 0.73 (m, 28H)。MS (ESI) m/e 1492.5 (M-H)⁻。

2.168 2-[[{(2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲鹽基)氧基]甲基}-5-{4-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽胺基]丁基}苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸(合成子AAE)之合成

2.168.1 3-(1-((3-(2-(((4-(4-胺丁基)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)苯甲基)氧基)羧基)((S)-3,4-二羥丁基)胺基)乙氧基)-5,7-二甲基金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

在實例2.49.1中藉由實例2.124.5取代((S)-3-甲基-1-(((S)-1-((4-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊-2-基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯及實例1.85取代實例1.2.9來製備實例2.168.1。MS (ESI) m/e 1229.5 (M-H)⁻。

2.168.2 2-[[{(2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲鹽基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲鹽基)氧基]甲基}-5-{4-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙鹽胺基]丁基}苯基β-D-葡萄糖哌喃糖苷糖醛酸

在實例2.54中藉由實例2.168.1取代實例2.49.1來製備實例2.168.2。

¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.77 (dt,

1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.48 - 3.19 (m, 10H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.77 - 0.72 (m, 14H)。
MS (ESI) m/e 1366.5 (M-H)⁻。

2.169 6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}-3-{1-[(3-{2-[[[(4-[(2S)-5-(胺甲醯基胺基)-2-[(2S)-2-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-3-甲基丁醯基]胺基}戊醯基]胺基}苯基)甲氧基]羰基}(2-磺乙基)胺基]乙醯胺基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸(合成子ABG)之合成

如實例2.54中所述，用實例1.89.12替換實例2.49.1來製備標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.95 (d, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.57 (dd, 3H), 7.51 - 7.18 (m, 8H), 6.95 (d, 3H), 6.92 (s, 0H), 5.03 - 4.86 (m, 4H), 4.36 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 4H), 2.63 (d, 2H), 2.13 (dd, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 0H), 1.71 - 1.23 (m, 10H), 1.24 - 0.85 (m, 6H), 0.78 (t, 11H)。
MS (ESI) m/e 1463.5 (M-H)⁻。

2.170 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-{4-[(2-[(3-[(4-[(6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}磺醯基)乙基](2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]苯基}-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子ABL)之合成

在實例2.1中藉由實例1.90.11取代實例1.2.9來製備標題化合物。¹H

NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 10.0 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H) 7.78 (d, 1H), 7.60 (m, 3H) 7.52 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H) 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.46 (br m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.29 (v br m, 2H), 3.01 (br m, 3H), 2.95 (br m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.61 (br m, 2H) 2.16 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.96 (br m, 1H), 1.69 (v br m, 1H), 1.59 (v br m, 1H), 1.53-1.40 (m, 7H), 1.39-1.22 (m, 5H), 1.17 (m, 3H), 1.13-0.88 (m, 6H), 0.87-0.77 (m, 9H), 0.75 (s, 3H)。
MS (ESI) m/e 1466.5 (M-H)⁻。

2.171 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-纈胺醯基-N-[4-({[(3-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}丙基)(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)苯基]-N⁵-胺甲醯基-L-鳥胺醯胺(合成子ABN)之合成

如實例2.1中所述，用實例1.91.13替換實例1.2.9來製備標題化合物。

¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.03 (t, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.45 (ddd, 3H), 7.34 (td, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 4.95 (d, 4H), 4.37 (q, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.45 - 3.29 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 2.95 (dt, 4H), 2.61 (q, 2H), 2.15 (td, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.74 - 1.24 (m, 10H), 1.25 - 0.87 (m, 13H), 0.88 - 0.70 (m, 12H)。
MS (ESI) m/e 1450.2 (M+H)⁺。

2.172 2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-{4-[(3S,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)胺基]丁基}苯基β-D-葡萄糖吡喃糖苷糖醛酸(合成子AAF)之合成

如實例2.119.17中所述，用實例2.119.16替換實例2.168.1來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.84 (br t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (br d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.73 (br m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.47 (br m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (br m, 1H), 1.55 (br m, 2H), 1.40 (br m, 5H), 1.24 (br m, 4H), 1.10 (br m, 5H), 0.94 (br m, 1H), 0.83, 0.81 (both s, total 6H)。MS (ESI) m/e 1587.5 (M- H)⁻。

2.173 2,6-脫水-8-[2-[(2-[(3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基}氧基)甲基]-5-{[N-((3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基}乙醯基)-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基]胺基}苯基]-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸(合成子ABO)之合成

2.173.1 (3R,6R,7aS)-6-疊氮基-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

在實例2.119.4中藉由實例2.119.3取代實例2.119.2來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 262.0 ($M+NH_4$)⁺。

2.173.2 (3R,6R,7aS)-6-胺基-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

在實例2.119.5中藉由實例2.173.1取代實例2.119.4來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 219.0 ($M+H$)⁺。

2.173.3 (3R,6R,7aS)-6-(二苯甲基胺基)-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

在實例2.119.6中藉由實例2.173.2取代實例2.119.5來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 399.1 ($M+H$)⁺。

2.173.4 (3R,5S)-3-(二苯甲基胺基)-5-(羥甲基羥甲基)吡咯啉-2-酮

除了將反應物加熱至65°C持續一天而非6天以外，在實例2.119.7中藉由實例2.173.3取代實例2.119.6來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 311.1 ($M+H$)⁺。

2.173.5 (3R,5S)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)吡咯啉-2-酮

在實例2.119.8中藉由實例2.173.4取代實例2.119.7來製備標題化合物。標題化合物未經純化即繼續進行下一步驟。MS (DCI) m/e 425.2 ($M+H$)⁺。

2.173.6 2-(((3R,5S)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.9中藉由實例2.173.5取代實例2.119.8來製備標題化合物。標題化合物未經純化即繼續進行下一步驟。MS (DCI) m/e 539.3

(M+H)⁺。

2.173.7 2-((3R,5S)-3-(二苯甲基胺基)-5-(羥甲基羥甲基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.10中藉由實例2.173.6取代實例2.119.9來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 425.2 (M+H)⁺。

2.173.8 2-((3R,5S)-5-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-3-(二苯甲基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.11中藉由實例2.173.7取代實例2.119.10來製備標題化合物。

2.173.9 (S)-2-(2-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.12中藉由實例2.173.8取代實例2.119.11來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 691.1 (M+H)⁺。

2.173.10 4-(((3R,5S)-1-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)-5-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸

在實例2.119.13中藉由實例2.173.9取代實例2.119.12來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 789.0 (M+H)⁺。

2.173.11 2-((3R,5S)-5-((2-((4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丁氧基)磺醯基)乙氧基)甲基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸第三丁酯

在實例2.119.14中藉由實例2.173.10取代實例2.119.13來製備標題化

合物。

2.173.12 2-((3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-((2-磺乙氧基)甲基)吡咯啉-1-基)乙酸

在實例2.119.15中藉由實例2.173.11取代實例2.119.14來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 377.0 ($M+H$)⁺。

2.173.13 2,6-脫水-8-[2-({[2-[(3-[[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基]甲基)-5-{[N-((3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-[(2-磺乙氧基)甲基]吡咯啉-1-基)乙醯基)-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基]胺基}苯基]-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸

在實例2.119.17中藉由實例2.123.20取代實例2.119.16及實例2.173.12取代實例2.119.15來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.94 (d, 1H), 8.28 (br d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.19 (br m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (br t, 2H), 3.81 (br d, 2H), 3.73 (br m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.21 (br m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (br m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (br m, 3H), 2.35 (br m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (br m, 2H), 1.55 (br m, 1H), 1.34 (br m, 1H), 1.26 (br m, 6H), 1.09 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.87, 0.83, 0.79 (all d, total 12H)。MS (ESI) m/e 1733.3 ($M-H$)⁻。

2.174 2,6-脫水-8-{2-([2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)-5-[(N-{[(3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-(41-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜-42-氮雜四十三烷-43-基)吡咯啉-1-基]乙醯基}-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基)胺基]苯基}-7,8-二去氧-L-甘油-L-古洛-辛糖酸(合成子ABM)之合成

2.174.1 [(3R,5S)-5-{[雙(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-3-(二苯甲基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙酸第三丁酯

向實例2.173.7 (1.6 g)於二氯甲烷(15 mL)中之冷(0°C)溶液中逐滴添加三乙胺(0.70 mL)及甲磺醯氯(0.39 mL)。移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物兩小時。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。合併之水層用二氯甲烷反萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到中間物甲磺酸酯(1.9 g)。將殘餘物溶解於乙腈(15 mL)中，且添加二第三丁基-亞胺基二甲酸酯(1.0 g)及碳酸鉀(2.4 g)。在氮氣下將反應物加熱至回流持續一天。反應物經冷卻且藉由添加水及二乙醚來淬滅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層。用二乙醚反萃取合併之水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物利用矽膠層析法，用含20%乙酸乙酯之庚烷溶離來純化，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 624.3 (M+H)⁺。

2.174.2 [(3R,5S)-3-胺基-5-{[雙(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙酸第三丁酯

向實例2.174.1 (1.0 g)於乙酸乙酯(6 mL)及甲醇(18 mL)中之溶液中

添加碳上氫氧化鈣(100 mg, 20重量wt%)。在氫氣氣囊下在室溫下攪拌反應物一天。反應物經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯溶離。在減壓下濃縮過濾物，將其溶解於二氯甲烷(10 mL)中且經由注射器尖端Teflon 40微米過濾器過濾。在減壓下濃縮過濾物，以得到標題化合物。MS (DCI) m/e 444.1 (M+H)⁺。

2.174.3 4-{[(3R,5S)-5-{[雙(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-1-(2-第三丁氧基-2-側氧基乙基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]胺基}-4-側氧基丁-2-烯酸

在實例2.119.13中藉由實例2.174.2取代實例2.119.12來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 540.2 (M-H)⁻。

2.174.4 [(3R,5S)-5-{[雙(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基吡咯啉-1-基]乙酸第三丁酯

在實例2.119.14中藉由實例2.174.3取代實例2.119.13來製備標題化合物。MS (DCI) m/e 541.1 (M+NH₄)⁺。

2.174.5 2-((3R,5S)-5-(胺甲基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸

向實例2.174.4 (284 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌反應物兩小時且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於7/3之水/乙腈(5 mL)中，經冷凍及凍乾以得到標題化合物，其不經進一步純化即用於隨後步驟。MS (ESI) m/e 266.1 (M-H)⁻。

2.174.6 2-((3R,5S)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-(41-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜-42-氮雜四十三烷-43-基)吡咯啉-1-基)乙酸

向2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜四十一烷-41-酸

(160 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液中添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽(85 mg)及N,N-二異丙基乙胺(130 μ L)。在室溫下攪拌反應混合物三分鐘，且添加實例2.174.5 (70 mg)及N,N-二異丙基乙胺(130 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物一小時且用1/1之N,N-二甲基甲醯胺/水(3.5 mL)稀釋。溶液利用Gilson系統逆相HPLC (C18管柱)，用含20%至70%乙腈之含0.1%TFA之水溶離來純化，以得到標題化合物。MS (ESI) m/e 880.4 ($M-H$)⁻。

2.174.7 2,6-脫水-8-{2-({[2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-苯并噁唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-2-羧基吡啶-3-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基]甲基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}(2-磺乙基)胺甲醯基]氧基}甲基)-5-[*N*-{(3*R*,5*S*)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-2-側氧基-5-(41-側氧基-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-十三氧雜-42-氮雜四十三烷-43-基)吡咯啉-1-基]乙醯基}-*L*-纈胺醯基-*L*-丙胺醯基)胺基]苯基}-7,8-二去氧-*L*-甘油-*L*-古洛-辛糖酸

在實例2.119.17中藉由實例2.174.6取代實例2.119.15及實例2.123.20取代實例2.119.16來製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.93 (br d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.40 (br d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (br d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.88 (br m, 2H), 3.85 (br m, 1H), 3.80 (br m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.50 (s, 44H), 3.48 (d, 4H), 3.43 (br m, 2H),

3.34 (br m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (v br m, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.10 (v br m, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.94 (br m, 1H), 2.76 (v br m, 1H), 2.64 (v br m, 3H), 2.34 (br t, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (br d, 3H), 2.00 (br m, 1H), 1.56 (br m, 1H), 1.39-1.19 (br m, 8H), 1.19-0.92 (br m, 8H), 0.88 (br d, 3H), 0.87 (br m, 1H), 0.82 (br d, 6H), 0.79 (br s, 3H)。MS (ESI) m/e 1119.2 [(M-2H)/2]⁻。

2.175 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一氧雜三十四烷-34-基)-b-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子ABU)之合成

使用實例2.147.4中之程序，用實例2.167.1替換實例2.141.4來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 1033.4 (M+2H)²⁺。

2.176 (6S)-2,6-脫水-6-(2-{2-[(2-{3-[(4-{6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2-羧基吡啶-3-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基][(3S)-3,4-二羥丁基]胺甲醯基}氧基)甲基]-5-({N-[(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙醯基]-N-[2-(2-磺乙氧基)乙基]-b-丙胺醯基-L-纈胺醯基-L-丙胺醯基}胺基)苯基}乙基)-L-古洛糖酸(合成子ABV)之合成

使用實例2.160.7中之程序，用實例2.167.1替換實例2.154.1來製備標題化合物。MS (ESI) m/e 859.4 (M+2H)²⁺。

實例3：利用小鼠融合瘤技術產生小鼠抗-B7-H3單株抗體

使用小鼠融合瘤技術培養B7-H3特異性抗體。特定言之，表現全長人類B7-H3之小鼠纖維母細胞細胞株(3T12)以及重組人類或小鼠B7-H3-ECD-人類Fc融合蛋白用作免疫原，該等蛋白之序列提供於表1中。表現人類B7-H3之人類HCT116細胞株用於測定抗血清效價及用於篩選抗原特異性抗體。細胞株在免疫接種之前暴露於 γ 輻射源之約3000 mREM。在存在針對原發性及增強免疫二者之Gerbu MM佐劑(Cooper-Casey Corporation, Valley Center, CA, US)下，小鼠之兩個不同株系以含有 5×10^6 個細胞/小鼠/注射或10 μ g蛋白質/小鼠/注射之劑量在齒爪中免疫接種。為增加對小鼠B7-H3之免疫回應，用人類及小鼠B7-H3-ECD-人類Fc蛋白質之混合物進一步對小鼠增強免疫以使最終增強免疫。簡言之，如下在PBS中製備抗原： 200×10^6 個細胞/毫升或400 μ g/mL蛋白質。將經計算體積之抗原轉移至無菌微量離心管且接著添加等體積之Gerbu MM。藉由平緩地渦旋來混合溶液1分鐘。接著將佐劑抗原溶液吸入至動物注射用之恰當注射器中。將總共25 μ L之混合物注射至小鼠之各腿之齒爪中。各動物在針對組測定血清效價之前增強免疫3次。在融合之前，以小鼠B7-H3-ECD-人類Fc蛋白質及人類B7-H3-ECD-人類Fc蛋白質之相等混合物給予所有動物2次額外增強免疫。

表1：用於免疫接種或篩選之重組蛋白質之胺基酸序列

蛋白質	胺基酸序列
人類全長B7-H3	MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPPEPG FSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRV ADEGSFTCFVSIQDFDQGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYQGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIW QLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSFTCFV SIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYRGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHGSVTITGQPMTFPEALWVTVGLSVCLIALLLVALAFVCWRKIKQSCEENAGAEDQDGE GEGSKTALQPLKHSKEDDGQEIA (SEQ ID NO: 149)
人 類B7-H3-ECD (fc融合)	MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPPEPG FSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRV ADEGSFTCFVSIQDFDQGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYQGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIW QLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSFTCFV SIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYRGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHGSVTITGQPMTFAAADKHTHTCPPEAPEAGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 150)
小 鼠B7-H3-ECD (fc融合)	MLRGWGGSVGVCVRTALGVLCLCLTGALEVQVSEDPVVALVDTDATLRCSFSPEPG FSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYSNRTALFPDLLVQGNASLRLQVRV TDEGSYTCFVSIQDFDQGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGNMVTITC SSYQGYPEAEVFWKDGQGVPLTGNVTTSQMANERGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHGSVTITGQPLTFAAADKHTHTCPPEAPEAGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 151)
人 類B7-H3-ECD (His標記)	MEFGLSWLFLVAILKGVQCQGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPPEPGFSLAQLNLI WQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSFT CFVSIQDFDQGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYQGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQ LVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSFTCFVSIQDFDQGS AAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITC SSYRGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHGSVTITGQPMTHHHH (SEQ ID NO: 152)
小 鼠B7-H3-ECD (His標記)	MEFGLSWLFLVAILKGVQCQVEVQVSEDPVVALVDTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLI WQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYSNRTALFPDLLVQGNASLRLQVRVVTDEGSYTCF VSIQDFDQGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGNMVTITC SSYQGYPEAEVFWKDGQGVPLTGNVTTSQMANERGLFDVHSILRVVLGANGTYS CLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPLTFHHHHH (SEQ ID NO: 153)

獼猴B7-H3-ECD (his標記)	MLHRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPG FSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFLDLLAQGNASLRLQVRV ADEGSFTCFVSIRD FGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVITTCSSYRGY PEAEVFWQDGQGAPLTIGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQ QDAHGSITITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIW QLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFLDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSFTCFV SIRD FGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVITTCSSYRGYPEAEVFWQDG QGAPLTIGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTIT GQPMTFAAAHHHHHHHH (SEQ ID NO: 154)
附註：前導序列、Fc及His序列係帶下劃線的	

融合瘤融合及篩選

就在融合之前，培養鼠類骨髓癌細胞株 (NS-0，ECACC第85110503號)之細胞以達到對數期。自各小鼠移除臍及腹股溝淋巴結且無菌地製備單細胞懸浮液。淋巴球與骨髓癌細胞融合((E. Harlow, D. Lane, **Antibody: A Laboratory Manual**, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1998 ; Kohler G.及Milstein C., 「Continuous cultures of fused cell secreting antibody of predefined specificity,」 *Nature*, 256:495-497 (1975) ; BTX Harvard Apparatus (Holliston, MA, US) ECM 2001 technical manual)。將經融合之雜交細胞分配至96孔盤中之DMEM/10% FBS/HAT介質中。使用表現重組人類B7-H3之人類細胞株，使來自存活融合瘤群落之清液層經受基於細胞之篩選。簡言之，表現人類B7-H3之人類細胞株經解凍且以50,000個細胞/孔直接地分配至96孔(黑色清晰底部以供成像)盤中之生長介質中且在37℃下培育2天以達到50%匯合度。將融合瘤清液層(50微升/孔)轉移至各別盤且在室溫下培育30分鐘。自各孔移除介質且山羊抗小鼠IgG-AF488 (Invitrogen，第A11029號，Grand Island，NY，US)用於使用InCell分析器2000 (GE)之偵測。命中物經擴展且結合藉由FACS使用用於偵測之表現人類B7-H3及山羊抗小鼠IgG-PE之不同人類細胞株或小鼠細胞株來確認。根據以下程序使用ELISA行式測定物種特異性。用人類B7-H3-ECD-人類

Fc、獼猴B7-H3-ECD-his或小鼠B7-H3-ECD-人類Fc蛋白質塗佈ELISA盤在室溫下隔夜。洗滌盤且將融合瘤懸浮液(100 μL)添加至各孔中，且在室溫下培育1小時。洗滌盤，驢抗小鼠IgG-HRP (Jackson Immunochemicals，第115-035-071號，West Grove，PA，US)用於偵測，且在650 nm處觀測到結合OD。

使用MoFlo (Beckman，Indianapolis，IN，US)，藉由將每孔單個細胞沈積至96孔細胞培養盤中來次選殖一些命中物以確保細胞株之純系性。藉由FACS使用表現人類B7-H3、獼猴B7-H3或小鼠B7-H3之小鼠3T12纖維母細胞細胞株來針對特異性篩選所得群落。使用小鼠單株同型套組 (Roche，第11-493-027-001號，Indianapolis，IN，USA)來測定各單株抗體之同型。次選殖製造展示針對人類及獼猴B7-H3抗原之較高特異性結合活性的抗體之融合瘤純系且對其進行純化(表2)。

表2：使用小鼠融合瘤技術產生之抗-B7-H3抗體之清單

純系名稱	物種/同型	FACS結合(EC ₅₀ nM)		
		人類B7-H3	獼猴B7-H3	小鼠B7-H3
Ab1	小鼠IgG1/k	2.10	1.79	299.0
Ab2	小鼠IgG1/k	1.70	1.50	1.00
Ab3	小鼠IgG1/k	1.66	1.42	0.94
Ab4	小鼠IgG2b/k	4.06	3.10	1.75
Ab5	小鼠IgG1/k	2.71	1.91	6.01
Ab6	小鼠IgG1/k	1.59	1.53	無結合
Ab7	小鼠IgG1/k	3.22	2.67	67.13
Ab8	小鼠IgG1/k	3.83	8.63	193.0
Ab9	小鼠IgG1/k	4.49	259.0	0.72
Ab10	小鼠IgG2b/k	3.97	4.46	3.80
Ab11	小鼠IgG1/k	23.40	2.03	568.60

Ab12	小鼠IgG1/k	3.88	6.71	8.72
Ab13	小鼠IgG1/k	1.94	4.12	25.80
Ab14	小鼠IgG1/k	3.03	2.97	102.2
Ab15	小鼠IgG1/k	5.37	6.52	4.61
Ab16	小鼠IgG1/k	3.94	4.28	318.7
Ab17	小鼠IgG2b/k	2.75	2.60	2.39
Ab18	小鼠IgG1/k	5.98	6.49	無結合

實例4：抗-B7-H3小鼠單株抗體之活體外特徵

經純化抗-B7-H3單株抗體之結合親和力係藉由表面電漿共振來測定。表3展示一系列小鼠融合瘤來源之抗-B7-H3單株抗體(mAb)結合至人類B7-H3及獼猴B7-H3之可溶性ECD的締合速率常數(k_a)、解離速率常數(k_d)及平衡解離常數(K_D)。使用Biacore T200儀器及mAb俘獲方法(如以下材料及方法中所描述)，結合動力學係自SPR量測得出。

表3：抗-B7-H3小鼠融合瘤抗體針對人類及食蟹獼猴B7-H3結合之Biacore動力學

鼠類抗體名稱	人類B7-H3			獼猴B7-H3		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KK_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KK_D (M)
Ab17	5.4E+05	1.9E-05	3.4E-11	5.1E+05	1.0E-05	1.9E-11
Ab18	2.1E+05	3.6E-05	1.7E-10	2.4E+05	2.9E-05	1.2E-10
Ab15	8.0E+04	3.4E-05	4.3E-10	7.7E+04	7.0E-05	9.1E-10
Ab4	6.9E+05	1.1E-03	1.6E-09	5.4E+05	9.6E-04	1.8E-09
Ab8	5.8E+04	9.9E-05	1.7E-09	1.6E+05	2.6E-04	1.7E-09
Ab10	4.1E+04	1.9E-04	4.6E-09	2.0E+05	4.2E-03	2.0E-08
Ab12	3.8E+04	2.5E-04	6.7E-09	5.5E+04	1.0E-05	1.8E-10
Ab5	1.3E+06	1.2E-02	9.2E-09	1.4E+06	2.8E-01	2.0E-07
Ab14	1.1E+05	1.4E-03	1.3E-08	6.9E+05	3.0E-03	4.3E-09
Ab9	6.6E+04	1.1E-03	1.7E-08	較弱動力學擬合		

Ab13	3.3E+05	5.8E-03	1.7E-08		4.4E+05	3.7E-03	8.4E-09
Ab3	5.2E+05	1.0E-02	1.9E-08		3.8E+05	1.0E-02	2.6E-08
Ab16	1.4E+05	3.2E-03	2.4E-08		7.5E+05	5.6E-03	7.5E-09
Ab2	1.2E+05	2.9E-03	2.4E-08		2.3E+05	1.1E-02	5.0E-08
Ab11	2.0E+04	8.9E-04	4.5E-08		2.7E+04	7.2E-05	2.6E-09
Ab6	1.2E+04	1.0E-02	8.4E-07		2.8E+04	1.2E-02	4.1E-07
Ab1	無不				無不		
	可觀測				可觀測		
	結合				結合		
	很少				很少		
Ab7	可觀測				可觀測		
	結合				結合		

Biacore T200 SPR儀器上執行之逐個配對結合分析用於決定鼠類抗-B7-H3 mAb之相對抗原決定基分組，如以下方法中所描述。圖1展示抗原決定基分組描述，其描述本文中所鑑別之一系列抗-B7-H3 mAb之相對人類B7-H3抗原決定基多樣性及重疊。抗原決定基群組表示為單獨的橢圓形，其中之一些彼此重疊。不同抗原決定基群組中之抗體可同時結合至B7-H3且可能結合至不同抗原決定基，而給定抗原決定基群組內之抗體不可同時結合至B7-H3且可能結合至重疊抗原決定基。分組資訊衍生自如材料及方法中所描述之同步結合分析。Ab3、Ab4、Ab5、Ab11、Ab12及Ab8分組係不明確的。

材料及方法：結合動力學

Biacore T200 SPR儀器用於量測人類B7-H3 (分析物)結合至各種mAb(配位體)之結合動力學。分析行式係經由固定抗小鼠(Fc) (Pierce 31170)或固定抗人類(Fc) (Pierce 31125)之基於Fc之俘獲。採用標準胺偶合方法以經由一級胺將俘獲試劑固定至CM5感測器晶片(Biacore)之羧基-甲基(CM)聚葡萄糖表面；俘獲抗體係偶合至大約5000RU之水準。對於結

合動力學量測，分析緩衝液為HBS-EP+ (Biacore)：10 mM Hepes，pH 7.4，150 mM NaCl，3 mM EDTA，0.05%聚山梨醇酯20。在分析期間，所有量測值均僅參考俘獲表面。各分析週期由以下步驟組成：1)至大約50RU之配位體之俘獲；2)經由參考及測試表面二者之分析物注射，240 μ L在80 μ L/min下，之後在80 μ L/min下監測解離900秒；3)具有低pH甘胺酸之俘獲表面之再生。對於動力學測定，分析物注射係900 nM、100 nM及11.11 nM之3點、9倍稀釋系列，二次參考包括僅緩衝液之注射。使用Biacore T200評估軟體將數據處理且擬合至1:1結合模型，以測定結合動力學速率常數， k_a (結合速率)及 k_d (解離速率)以及平衡解離常數(親和力， K_D)。

材料及方法：抗原決定基分組

Biacore T200 SPR儀器上執行之逐個配對結合分析用於決定一系列抗-B7-H3 mAb之相對抗原決定基分組。分析形式係經由固定抗小鼠(Fc) (Pierce 31170)或固定抗人類(Fc) (Pierce 31125)之基於Fc之俘獲。採用標準胺偶合方法以經由一級胺將俘獲試劑固定至CM5傳感器晶片(Biacore)之羧基-甲基(CM)聚葡萄糖表面；俘獲抗體係偶合至大約2000RU之水準。抗原決定基分組量測係在12°C (低溫允許對快速解離速率mAb之分組資訊)下進行，分析緩衝液為HBS-EP+ (Biacore)：10 mM Hepes，pH 7.4，150 mM NaCl，3 mM EDTA，0.05%聚山梨醇酯20。各分析週期由四流槽系統中之以下步驟組成：1)在流槽2、流槽3及流槽4 (流槽1為參考，無測試mAb)中俘獲單獨測試mAb；2)接著藉由以50 μ g/mL注射同型對照mAb或同型mAb混合物來阻斷所有4個流槽；3)接著所有4個流槽注射抗原或僅緩衝液(僅緩衝液係用於雙重參考，針對各mAb配對單獨進行)；

4)接著所有4個流槽以10 μg/mL注射第2測試mAb；5)接著用甘胺酸(pH 1.5)對所有4個流槽進行再生。該分析係針對對向方位中之各測試mAb配對進行。同步結合經評估檢查第2測試mAb響應與Ag響應之比率(RU_{mAb2}/RU_{Ag})；若此比率等於或大於0.2，則將相互作用記為同步結合劑。自此逐個配對結合分析資料，人工地構築「維恩(venn)」風格圖式以描繪相對抗原決定基分組。

實例5：抗hB7-H3嵌合抗體之產生

在鑑別小鼠抗-B7-H3融合瘤抗體之後，由細胞使用逆轉錄酶-聚合酶鏈式反應(RT-PCR)測定對應於分泌抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區(VH及VL)。鼠類可變區在人類免疫球蛋白恆定區之情形中在哺乳動物宿主細胞中表現以得到嵌合抗體。以下表4提供小鼠嵌合的融合瘤之可變區胺基酸序列。

表4：來自小鼠融合瘤之抗-B7-H3抗體之可變區胺基酸序列

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
1	chAb2	VH		QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGY TFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIHPD SGTTNYNEKFRSKATLTVDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCAVYYGSTYWFYD VWGIGTITVTVSS
2	chAb2	CDR-H1	SEQ ID NO:1之殘基 26至殘基35	GYTFTSYWMH
3	chAb2	CDR-H2	SEQ ID NO:1之殘基 50至殘基66	MIHPDSGTTNYNEKFRS
4	chAb2	CDR-H3	SEQ ID NO:1之殘基 99至殘基109	YYGSTYWFYDV
5	chAb2	VL		DVVMTQTPLSLPVSLGDQAYISCRSSQ SLVHINGNTYLHWYRQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVPDFRSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDLGVIYFCSTHFPFTFGSGTK LEIK

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
6	chAb2	CDR-L1	SEQ ID NO:5之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHINGNTYLH
7	chAb2	CDR-L2	SEQ ID NO:5之殘基 55至殘基61	KVSNRFS
8	chAb2	CDR-L3	SEQ ID NO:5之殘基 94至殘基102	SQSTHFPFT
9	chAb3	VH		QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGY TFSSYWMHWVKQRPGQGLEWIGLIHPD SGSTNYNEMFKNKATLTVDRSSSTAYV QLSSLTSEDSAVYFCAGGGRLYFDYWG QGTTTLTVSS
10	chAb3	CDR-H1	SEQ ID NO:9之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH
11	chAb3	CDR-H2	SEQ ID NO:9之殘基 50至殘基66	LIHPDSGSTNYNEMFKN
12	chAb3	CDR-H3	SEQ ID NO:9之殘基 99至殘基106	GGRLYFDY
13	chAb3	VL		DVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQ SLVHSNGDITYLRWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKIT RVEAEDLGVIYFC SQSTHVPYTFGGGTK LEIK
14	chAb3	CDR-L1	SEQ ID NO:13之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSNGDITYLR
7	chAb3	CDR-L2	SEQ ID NO:13之殘基 55至殘基61	KVSNRFS
15	chAb3	CDR-L3	SEQ ID NO:13之殘基 94至殘基102	SQSTHVPYT
16	chAb4	VH		QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGY SFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIHPN SGSNYYNEKFKSKATLTVDKSSNTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARRLGLHFDYWG QGTTTLTVSS
17	chAb4	CDR-H1	SEQ ID NO:16之殘基 26至殘基35	GYSFTSYWMH
18	chAb4	CDR-H2	SEQ ID NO:16之殘基 50至殘基66	MIHPNSGSNNYNEKFKS

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
19	chAb4	CDR-H3	SEQ ID NO:16之殘基99至殘基106	RLGLHFDY
20	chAb4	VL		DIVMTQSQKFMSTPVGDRVSITCKASQ NVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNR YTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSE DLADYFCQQYSSYPYTFGGGTKLEIK
21	chAb4	CDR-L1	SEQ ID NO:20之殘基24至殘基34	KASQNVGTAVA
22	chAb4	CDR-L2	SEQ ID NO:20之殘基50至殘基56	SASNRYT
23	chAb4	CDR-L3	SEQ ID NO:20之殘基89至殘基97	QQYSSYPYT
24	chAb18	VH		QVQLQQSAAELARPGASVKMSCKASGY SFTSYTIHWVKQRPQGGLWIGYINPN SRNTDYNQKFKDETTLTADRSSSTAYM QLISLTSEDSAVYYCARYSGSTPYWYF DVWGAGTTTVTVSS
25	chAb18	CDR-H1	SEQ ID NO:24之殘基26至殘基35	GYSFTSYTIH
26	chAb18	CDR-H2	SEQ ID NO:24之殘基50至殘基66	YINPNSRNTDYNQFKD
27	chAb18	CDR-H3	SEQ ID NO:24之殘基99至殘基110	YSGSTPYWYFDV
28	chAb18	VL		QIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQQKPGSSPKPWIYATSNLA SGVPARFSVSVSGTSHSLTISRVEAED AATYYCQQWSNPLTFGAGTKLELK
29	chAb18	CDR-L1	SEQ ID NO:28之殘基24至殘基33	RASSSVSYMN
30	chAb18	CDR-L2	SEQ ID NO:28之殘基49至殘基55	ATSNLAS
31	chAb18	CDR-L3	SEQ ID NO:28之殘基88至殘基96	QQWSNPLT
32	chAb13	VH		DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGY SITSGYSWHWIRQFPGNKLEWMGYIHS SGSTNYPNSLKSRISINRDTSKNQFFL QLNSVTTEDTATYYCAGYDDYFEYWGO GTTTLTVSS

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
33	chAb13	CDR-H1	SEQ ID NO:32之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	chAb13	CDR-H2	SEQ ID NO:32之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	chAb13	CDR-H3	SEQ ID NO:32之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
36	chAb13	VL		DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC KASQ NVGFNVAWYQQKPGQSPKALIY SASYR YSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSE DLAEYFCQQYNSYPFTFGSGTKLEIK
37	chAb13	CDR-L1	SEQ ID NO:36之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	chAb13	CDR-L2	SEQ ID NO:36之殘基 50至殘基56	SASYRYS
182	chAb13	CDR-L3	SEQ ID NO:36之殘基 89至殘基97	QQYNSYPFT
40	chAb12	VH		EVQLVESGGGLVKPGGSLKLS CAASGF TFSSYAMSWVRQTPEKRL EWVATISSG TNYTYYPDSVKGRFTISR DNAKNTLYL QMTSLRSEDTAMYYCAR QGRYSWIAYW GQGTILVT VSA
41	chAb12	CDR-H1	SEQ ID NO:40之殘基 26至35	GFTTFSSYAMS
42	chAb12	CDR-H2	SEQ ID NO:40之殘基 50至56	TISSGTNYTYYPDSVKG
43	chAb12	CDR-H3	SEQ ID NO:40之殘基 99至107	QGRYSWIAY
44	chAb12	VL		DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASK SVSTSDYSYMHWNQQKPGQP KLLIYL ASNLES GVPARFSGSGSGTDFTLN IHP VEEEDAATYYCQHSRELLT FGAGTKLE LK
45	chAb12	CDR-L1	SEQ ID NO:44之殘基 24至38	RASKSVSTSDYSYMH
46	chAb12	CDR-L2	SEQ ID NO:44之殘基 54至60	LASNLES
47	chAb12	CDR-L3	SEQ ID NO:44之殘基 93至100	QHSRELLT

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
48	chAb14	VH		EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSSYGMSWVRQTPEKRLEWVATISGG GTNTYYPDSVEGRFTISRDNKNFLYL QMSSLRSEDALYYCARHYGSQTMDYW GQGTSTVTSS
49	chAb14	CDR-H1	SEQ ID NO:48之殘基 26至35	GFTTFSSYGMS
50	chAb14	CDR-H2	SEQ ID NO:48之殘基 50至66	TISGGGTNTYYPDSVEG
51	chAb14	CDR-H3	SEQ ID NO:48之殘基 99至107	HYGSQTMDY
52	chAb14	VL		DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSG NIHNYLTWYQQKQKSPQLLVYNAKTL ADGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLOPE DFGSYYCQHFWSIMWTFGGGTKLEIK
53	chAb14	CDR-L1	SEQ ID NO:52之殘基 24至34	RTSGNIHNYLT
54	chAb14	CDR-L2	SEQ ID NO:52之殘基 50至66	NAKTLAD
55	chAb14	CDR-L3	SEQ ID NO:52之殘基 89至97	QHFWSIMWT
56	chAb6	VH		QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGY TFSRYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPG SGSTNYNEKFKGKATFTADTSSNTAYM QVSSLTSEDSAVHYCARRGYGYVPYAL DYWGQGTSTVTSS
57	chAb6	CDR-H1	SEQ ID NO:56之殘基 26至殘基35	GYTFSRYWIE
58	chAb6	CDR-H2	SEQ ID NO:56之殘基 50至殘基66	EILPGSGSTNYNEKFKG
59	chAb6	CDR-H3	SEQ ID NO:56之殘基 99至殘基110	RGYGYVPYALDY
60	chAb6	VL		EIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISNSLNWYQQKPDGTVNLLIYYTSRL YSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIK
61	chAb6	CDR-L1	SEQ ID NO:60之殘基 24至殘基34	RASQDISNSLN

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
62	chAb6	CDR-L2	SEQ ID NO:60之殘基50至殘基56	YTSRLYS
63	chAb6	CDR-L3	SEQ ID NO:60之殘基89至殘基97	QQGNTLPYT
64	chAb11	VH		EVKLVE SGGGLVQPGGSLRLSCATSGF TFTNY MSWVRQPPGKALEWLG FIRNK ANDYTTEYSASVKG RFTISRDNQSIL YLQMNTLRAEDSATYYCARE SPGNPFA YWGQGTILVT VSA
65	chAb11	CDR-H1	SEQ ID NO:64之殘基26至殘基35	GFTFTNYMS
66	chAb11	CDR-H2	SEQ ID NO:64之殘基50至殘基68	FIRNKANDYTTEYSASVKG
67	chAb11	CDR-H3	SEQ ID NO:64之殘基101至殘基109	ESPGNPFAY
68	chAb11	VL		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMT KSSQ SLLNSGTQKNFLT WYQQKPGQP PKLLI YW ASTRES GV PDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDLAVYFC QNDYIYPLT FGAGT KLE LK
69	chAb11	CDR-L1	SEQ ID NO:68之殘基24至殘基40	KSSQSLLNSGTQKNFLT
70	chAb11	CDR-L2	SEQ ID NO:68之殘基56至殘基62	WASTRES
71	chAb11	CDR-L3	SEQ ID NO:68之殘基95至殘基103	QNDYIYPLT
72	chAb16	VH		EVKLLE SGGGLVQPGGSLKLSCA ASGF DFSRYW MSWVRQAPGKGLEWIG EINPD SSTINYTPSLKD KFIISRDN AKNTLYL QMSKVRSEDTALYYCAR PFGF NYI YAM DYWGQGT SVTVSS
73	chAb16	CDR-H1	SEQ ID NO:72之殘基26至殘基35	GFDFSRYWMS
74	chAb16	CDR-H2	SEQ ID NO:72之殘基50至殘基66	EINPDSSTINYTPSLKD
75	chAb16	CDR-H3	SEQ ID NO:72之殘基99至殘基110	PFGF NYI YAMDY

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
76	chAb16	VL		DIQMTQTSSLSASLGDRV TINCRASQ DISN FLN WYQQKPDGTVKLLIYYTSRL YLGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFC QQGNTLPPT FGGGTKLEIK
77	chAb16	CDR-L1	SEQ ID NO:76之殘基 24至殘基34	RASQDISN FLN
78	chAb16	CDR-L2	SEQ ID NO:76之殘基 50至殘基56	YTSRLYL
79	chAb16	CDR-L3	SEQ ID NO:76之殘基 89至殘基97	QQGNTLPPT
80	chAb10	VH		DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGY SITSDYAWN WIRQFPGNRLEWMGHINY SGITN YNPSLKS RISITRDTSKNQFFL QLYSVTTEDTATYFCARRSLFY YYGSS LYAMDYWGQGSVTVSS
81	chAb10	CDR-H1	SEQ ID NO:80之殘基 26至殘基36	GYSITSDYAWN
82	chAb10	CDR-H2	SEQ ID NO:80之殘基 51至殘基66	HINYSGITN YNPSLKS
83	chAb10	CDR-H3	SEQ ID NO:80之殘基 99至殘基114	RSLFY YYGSS LYAMDY
84	chAb10	VL		DVVM TQSPFSLPVSLGDQASISCRSSQ SLVHSN GNTYLHWYLQKPGQSPKLLIY KVS NRFS GV PD RFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDLG VYFCSQSTHVPWT FGGGTK LEIK
85	chAb10	CDR-L1	SEQ ID NO:84之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSN GNTYLH
7	chAb10	CDR-L2	SEQ ID NO:84之殘基 55至殘基61	KVS NRFS
86	chAb10	CDR-L3	SEQ ID NO:84之殘基 94至殘基102	SQSTHVPWT
87	chAb7	VH		EVQLVESGENLVKPGGSLKLSCAASGF SFRGYGMSWVRQTPDKRLEWVA AISTG GNY TYYPDSVQGRFTISRDNANNTLYL QMSSLKSEDTAMYYCARRGGNYAGFAY WGQGT LV TVSA
88	chAb7	CDR-H1	SEQ ID NO:87之殘基 26至殘基35	GF SFRGYGMS

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
89	chAb7	CDR-H2	SEQ ID NO:87之殘基50至殘基66	AISTGGNYTYYPDSVQG
90	chAb7	CDR-H3	SEQ ID NO:87之殘基99至殘基108	RGGNYAGFAY
91	chAb7	VL		DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRPSE NIYSNLAWYQQKQKGKSPQLLVYAATNL ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSE DFGTYYCQHFWGTPFTFGSGTKLEIK
92	chAb7	CDR-L1	SEQ ID NO:91之殘基24至殘基34	RPSENIYSNLA
93	chAb7	CDR-L2	SEQ ID NO:91之殘基50至殘基56	AATNLAD
94	chAb7	CDR-L3	SEQ ID NO:91之殘基89至殘基97	QHFWGTPFT
95	chAb8	VH		EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSSYGMSWVRQTPEKRLEWVATISGG GNYTYCPDSVKGRFTISRDNAKNNLYL QMSSLRSEDALYYCTRQRGYDYHYAM DFWGQGTSTVTVSS
49	chAb8	CDR-H1	SEQ ID NO:95之殘基26至殘基35	GFTTFSSYGMS
96	chAb8	CDR-H2	SEQ ID NO:95之殘基50至殘基66	TISGGGNYTYCPDSVKG
97	chAb8	CDR-H3	SEQ ID NO:95之殘基99至殘基110	QRGYDYHYAMDF
98	chAb8	VL		DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASE NIYSNLAWHQKQKGKSPQLLVYAATNL ADGVPSRFSGNGSDTQYSLKINSLQSE DFGSYFCQNEFWGTSWTFGGGTKLEIK
99	chAb8	CDR-L1	SEQ ID NO:98之殘基24至殘基34	RASENIYSNLA
93	chAb8	CDR-L2	SEQ ID NO:98之殘基50至殘基56	AATNLAD
100	chAb8	CDR-L3	SEQ ID NO:98之殘基89至殘基97	QNEFWGTSWT

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
101	chAb17	VH		EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSSYIMSWVRQTPEKRLEWVASIVSS NITYYPDSMKGRETTISRDNARNILYLQ MSSLKSEDTAMYYCARS SGTRAWFAYWG QGTILVTVSA
102	chAb17	CDR-H1	SEQ ID NO:101之殘基26至殘基35	GTFSSYIMS
103	chAb17	CDR-H2	SEQ ID NO:101之殘基50至殘基65	SIVSSNITYYPDSMKG
104	chAb17	CDR-H3	SEQ ID NO:101之殘基98至殘基106	SGTRAWFAY
105	chAb17	VL		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASK SVSTSAYS SYMH WYQQKPGQPPLLIYL ASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHP VEEEDAATYYC QHSRELPY TFGGGTKL EIK
106	chAb17	CDR-L1	SEQ ID NO:105之殘基24至殘基38	RASKSVSTSAYSSYMH
46	chAb17	CDR-L2	SEQ ID NO:105之殘基54至殘基60	LASNLES
107	chAb17	CDR-L3	SEQ ID NO:105之殘基93至殘基101	QHSRELPYT
108	chAb5	VH		QVQLQQPGDELVKPGASVKLSCKTSGY TF TTDWMH WVKQRPQGGLIEWIG MIHPN SGTTNYNEK FKS KAALTVDKSSSTACM QLSSLTSEDSAVYYCARS SYWKWYFDVW GTGTTITVTVSS
109	chAb5	CDR-H1	SEQ ID NO:108之殘基26至殘基35	GYTFTDWMH
110	chAb5	CDR-H2	SEQ ID NO:108之殘基50至殘基66	MIHPNSGTTNYNEKFKS
111	chAb5	CDR-H3	SEQ ID NO:108之殘基99至殘基107	SYWKWYFDV
112	chAb5	VL		QIVLTQSPAISASLGEEITLTC SASS SV SYMH WYQQKSGTSPKLLIY STSNLA SGVPSRFSGSGSGTFYSLTIS SV EAED SADYYC HQWTSYMYT FGGGTKLEIK
113	chAb5	CDR-L1	SEQ ID NO:112之殘基24至殘基33	SASSSVSYMH

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
114	chAb5	CDR-L2	SEQ ID NO:112之殘基49至殘基55	STSNLAS
115	chAb5	CDR-L3	SEQ ID NO:112之殘基88至殘基96	HQWTSYMYT

實例6：嵌合抗-B7-H3抗體之結合特徵

為產生經純化嵌合抗體，將表現載體瞬時轉染至呈輕鏈構築比重鏈構築為60%比40%之比率的HEK293 6E懸浮液細胞培養物中。1 mg/ml之聚仲乙亞胺(PEI)或2.6 μ L/mL之Expifectamine用於轉染細胞。在五天之後在震盪燒瓶中採集細胞清液層，快速離心為丸粒細胞，且經由0.22 μ m過濾器過濾以自培養液雜質分離IgG。使用蛋白質A mAb SelectSure在Akta Pure上純化含抗體清液層。在PBS pH 7.4中平衡管柱，接著清液層穿過管柱且用PBS pH 7.4執行洗滌。用0.1 M乙酸pH 3.5溶離IgG且以若干等分試樣採集。含有IgG之溶離份經合併且在4°C下在PBS中透析隔夜。成功地表現之抗-B7-H3嵌合抗體表徵為藉由FACS使用以下描述之方法結合過度表現B7-H3之人類非小細胞肺癌細胞株NCI-H1650 (ATCC®第CRL-5883號)的能力。表5概括嵌合抗-B7-H3抗體之結合特性。

表5：B7-H3嵌合抗體之活體外特徵

嵌合Ab名稱	同型	親本融合瘤	FACS結合(EC ₅₀ nM)
chAb2	huIgG1/k	Ab2	0.10
chAb3	huIgG1/k	Ab3	0.61
chAb4	huIgG1/k	Ab4	0.56
chAb18	huIgG1/k	Ab18	1.14
chAb13	huIgG1/k	Ab13	1.53
chAb11	huIgG1/k	Ab11	1.12
chAb6	huIgG1/k	Ab6	0.33
chAb16	huIgG1/k	Ab16	0.27
chAb14	huIgG1/k	Ab14	0.81

FACS結合方法

在大約80%匯合時使用Gibco®細胞解離緩衝液自燒瓶採集細胞。在PBS/1% FBS (FACS緩衝液)中洗滌細胞一次，接著以 2.5×10^6 個細胞/毫升再懸浮於FACS緩衝液中。將100 μ L細胞/孔添加至圓底96孔盤中。10 μ L之10 $\times$ 濃縮mAb/ADC (最終濃度指示圖式)。用FACS緩衝液洗滌孔兩次且再懸浮於稀釋於FACS緩衝液中之50 μ L二級Ab (AlexaFluor 488)中。在4°C下培育盤一小時且用FACS緩衝液洗滌兩次。將細胞再懸浮於100 μ L之PBS/1%甲醛中且在Becton Dickinson LSRII流式細胞儀上分析。使用WinList流式細胞測量術分析軟體分析數據。

實例7：作為Bcl-xL抑制抗體藥物結合物之嵌合抗-B7-H3抗體之特徵

使用如下描述之結合方法A將九個抗-B7-H3嵌合抗體結合至Bcl-xL抑制(Bcl-xLi)合成子CZ (實例2.1)。針對利用FACS與細胞表面人類B7-H3結合(如實例6中所描述)及針對表現B7-H3之細胞株中之細胞毒性測試所得ADC (結合至合成子CZ之抗-B7-H3抗體)。在九個抗體中，三個抗體(chAb2、chAb6及chAb16)在與合成子CZ結合之後沈澱且展示在表現人類B7-H3之細胞中之微弱細胞毒性。表6提供抗-B7-H3嵌合體ADC針對表現人類B7-H3之乳癌細胞HCC38之細胞表面結合及細胞毒性活性。

圖6：B7-H3嵌合-CZ結合物之活體外特徵

ADC名稱	結合觀測	結合人類B7-H3 之FACS EC ₅₀ nM	細胞毒性 (HCC38細胞 株IC ₅₀ nM)	結合 方法	以MS計之 DAR	以SEC計之 聚集%
chAb2-CZ	沈澱物	2.60	4.77	A	1.0	5.9
chAb3-CZ	清除	0.65	0.17	A	4.6	6.3
chAb4-CZ	清除	0.54	0.26	A	1.4	5.7
chAb18-CZ	清除	1.78	0.28	A	2.3	4.3
chAb13-CZ	清除	1.49	0.18	A	3.8	8.3

chAb11-CZ	清除	1.12	2.34	A	3.2	5.6
chAb6-CZ	沈澱物	0.56	80.98	A	1.3	0.5
chAb16-CZ	沈澱物	0.62	21.89	A	0.9	2.3
chAb14-CZ	清除	0.50	2.01	A	1.4	1.9

材料及方法：Bcl-xL抑制性ADC之結合

使用如下描述方法中之一者合成ADC。使用如下描述之九個例示性方法中之一者合成例示性ADC。

方法A.將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(10 mM，0.017mL)添加至經預加熱至37°C之抗體溶液(10 mg/mL，1 mL)中。反應混合物在37°C下保持1小時。將經還原抗體之溶液添加至合成子(3.3 mM，0.160 mL於DMSO中)之溶液中且輕緩地混合30分鐘。將反應溶液裝載至脫鹽管柱(PD10，在使用之前用Dulbecco磷酸鹽緩衝鹽水[DPBS]洗滌3×)上，隨後裝載DPBS (3 mL)。經純化ADC溶液經由0.2微米、低蛋白質結合之13 mm注射器式過濾器過濾並儲存在4°C下。

方法B.將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(10 mM，0.017mL)添加至經預加熱至37°C之抗體之溶液(10 mg/mL，1 mL)中。反應混合物在37°C下保持1小時。藉由添加硼酸緩衝液(0.05 mL，0.5 M，pH 8)將經還原抗體之溶液調整至pH=8，將其添加至合成子 (3.3 mM，0.160 mL於DMSO中)之溶液中並輕緩地混合4小時。將反應溶液裝載至脫鹽管柱(PD10，在使用之前用DPBS洗滌3×)上，隨後DPBS (1.6 mL)並用額外DPBS (3 mL)溶離。經純化ADC溶液經由0.2微米、低蛋白質結合之13 mm注射器式過濾器過濾並儲存在4°C下。

方法C.使用在一展開板上配備有I235/96尖端模組化施配技術(MDT)、含有夾持臂(部件7400358)之拋棄式頭部(部件70243540)及8尖端

Varispan吸液臂(部件7002357)的PerkinElmer Janus (部件AJL8M01)自動液體處理系統進行結合。該PerkinElmer Janus系統係使用4.8.3.315版WinPREP軟體來控制。

使用MDT，用100 μ L 1 $\times$ DPBS預先潤濕帕爾過濾盤(Pall Filter plate) 5052。對該過濾盤施加真空10秒且隨後通氣5秒以自過濾盤移除DPBS。將蛋白質A樹脂(GE MabSelect Sure)於DPBS中之50%漿液倒入配備有磁性球之8孔儲集器中，並藉由使行進之磁體在儲集器盤下部通過來混合樹脂。使用配備有1 mL傳導尖端之8尖端Varispan臂抽出樹脂(250 μ L)並將其轉移至96孔過濾盤中。施加真空2個循環以移除大部分緩衝液。使用MDT，抽出150 μ L 1 $\times$ PBS並將其施配至保持該樹脂之96孔過濾盤中。施加真空，從而自樹脂移除緩衝液。重複該沖洗/真空循環3次。將2 mL 96孔採集盤安放在Janus板上，且MDT轉移450 μ L之5 $\times$ DPBS至該採集盤上待用。如上文關於條件A所描述製備經還原抗體(2 mg)之DPBS溶液(200 μ L)並將其預裝載至96孔盤中。將經還原抗體之溶液轉移至含有樹脂之過濾盤中，並藉由在孔內反覆抽吸/施配100 μ L體積，每個循環持續45秒，用MDT混合混合物。在5分鐘時程內重複抽吸/施配循環總計5次。對過濾盤施加真空2個循環，由此移除過量抗體。用水(200 μ L，1 mL總體積)沖洗MDT尖端5個循環。MDT抽吸且施配150 μ L DPBS至含有樹脂結合之抗體的過濾盤中，並施加真空兩個循環。再重複洗滌及真空程序兩次。在最後真空循環之後，將100 μ L之1 $\times$ DPBS施配至含有樹脂細胞結合之抗體之孔。MDT接著採集以96孔形式塗鋪的30 μ L各3.3 mM合成子之二甲亞砷溶液並將其施配至含有含樹脂結合之抗體之DPBS的過濾盤中。藉由在孔內反覆抽吸/施配100 μ L體積，每個循環持續45秒，用MDT

混合含有結合混合物之孔。經5分鐘時程重複抽吸/施配程序總計5次。施加真空2個循環以將過量合成子移除至廢物中。用水(200 μ L, 1 mL總體積)沖洗MDT尖端5個循環。MDT抽吸並施配DPBS (150 μ L)至結合混合物中, 並施加真空兩個循環。再重複洗滌及真空程序兩次。接著MDT夾鉗將過濾盤及套環移動至保持台上。MDT將含有450 μ L 10 $\times$ DPBS之2 mL採集盤置放於真空歧管內部。MDT藉由置放該過濾盤及套環重新組裝真空歧管。用水(200 μ L, 1 mL總體積)沖洗MDT尖端5個循環。MDT抽吸並施配100 μ L IgG溶離緩衝液3.75 (Pierce)至結合混合物中。一分鐘之後, 施加真空2個循環, 並將溶離液俘獲於含有450 μ L 5 $\times$ DPBS之接收盤中。再重複抽吸/施配程序3次以遞送在pH 7.4 DPBS中濃度範圍為1.5 mg/mL至2.5 mg/mL之ADC樣品。

方法D.使用在一展開板上配備有I235/96尖端模組化施配技術(MDT)、含有夾持臂(部件7400358)之拋棄式頭部(部件70243540)及8尖端Varispan吸液臂(部件7002357)的PerkinElmer Janus (部件AJL8M01)自動液體處理系統進行結合。該PerkinElmer Janus系統係使用4.8.3.315版WinPREP軟體來控制。

使用MDT, 用100 μ L 1 $\times$ DPBS預先潤濕帕爾過濾盤5052。對該過濾盤施加真空10秒且隨後通氣5秒以自過濾盤移除DPBS。將蛋白質A樹脂(GE MabSelect Sure)於DPBS中之50%漿液倒入配備有磁性球之8孔儲集器中, 並藉由使行進之磁體在儲集器盤下部通過來混合樹脂。使用配備有1 mL傳導尖端之8尖端Varispan臂抽出樹脂(250 μ L)並將其轉移至96孔過濾盤中。對過濾盤施加真空2個循環以移除大部分緩衝液。MDT抽吸施配150 μ L DPBS至含有樹脂之過濾盤中。再重複洗滌及真空程序兩次。將2

mL 96孔採集盤安放在Janus板上，且MDT轉移450 μ L之5 $\times$ DPBS至該採集盤上待用。如上文關於方法A所描述製備經還原抗體(2 mg)之DPBS溶液(200 μ L)並將其施配至96孔盤中。MDT接著採集以96孔形式塗鋪的30 μ L各3.3 mM合成子之二甲亞砷溶液並將其施配至裝載有含還原抗體之DPBS的盤中。藉由在該孔內兩次反覆抽吸/施配100 μ L體積來用MDT混合該混合物。五分鐘之後，將結合反應混合物(230 μ L)轉移至含有樹脂之96孔過濾盤中。藉由在孔內反覆抽吸/施配100 μ L體積，每個循環持續45秒，用MDT混合含有結合混合物及樹脂之孔。經5分鐘時程重複抽吸/施配程序總計5次。施加真空2個循環以移除過量合成子及蛋白質至廢物中。用水(200 μ L，1 mL總體積)沖洗MDT尖端5個循環。MDT抽吸並施配DPBS(150 μ L)至結合混合物中，並施加真空兩個循環。再重複洗滌及真空程序兩次。接著MDT夾鉗將過濾盤及套環移動至保持台上。MDT將含有450 μ L 10 $\times$ DPBS之2 mL採集盤置放於真空歧管內部。MDT藉由置放該過濾盤及套環重新組裝真空歧管。用水(200 μ L，1 mL總體積)沖洗MDT尖端5個循環。MDT抽吸及施配100 μ L IgG溶離緩衝液3.75 (P)至結合混合物中。一分鐘之後，施加真空2個循環，並將溶離液俘獲於含有450 μ L 5 $\times$ DPBS之接收盤中。再重複抽吸/施配程序3次以遞送在pH 7.4 DPBS中濃度範圍為1.5 mg/mL至2.5 mg/mL之ADC樣品。

方法E.在室溫下，將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(10 mM，0.017 mL)添加至抗體溶液(10 mg/mL，1 mL)中。將反應混合物加熱至37°C，保持75分鐘。將經還原抗體之溶液冷卻至室溫並添加至合成子 (10 mM，0.040 mL於DMSO中)之溶液中，隨後添加硼酸緩衝液(0.1 mL，1M，pH 8)。使反應溶液在室溫下靜置3天，將其裝載至脫

鹽管柱(PD10，在使用之前用DPBS 3× 5 mL洗滌)上，隨後DPBS (1.6 mL)並用額外DPBS (3 mL)溶離。經純化ADC溶液經由0.2微米、低蛋白質結合之13 mm注射器式過濾器過濾並儲存在4°C下。

方法F.使用Tecan Freedom Evo自動液體處理系統進行結合。將抗體(10 mg/mL)之溶液預加熱至37°C且以每孔3 mg (0.3 mL)之量等分至經加熱之96深孔盤中並保持在37°C。將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(1 mM，0.051毫升/孔)添加至抗體中，且反應混合物在37°C保持75分鐘。將經還原抗體之溶液轉移至未加熱的96深孔盤中。將合成子(5 mM，0.024 mL於DMSO中)之對應溶液添加至含經還原抗體之孔中並處理15分鐘。將反應溶液裝載至具有脫鹽管柱(NAP5，在使用之前用DPBS洗滌4×)之平台(8 × 12)上，隨後DPBS (0.3 mL)並用額外DPBS (0.8 mL)溶離。經純化之ADC溶液進一步等分以供分析並儲存在4°C下。

方法G.使用Tecan Freedom Evo自動液體處理系統進行結合。將抗體(10 mg/mL)之溶液預加熱至37°C並以每孔3 mg (0.3 mL)之量等分至經加熱之96深孔盤上且保持在37°C。將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(1 mM，0.051毫升/孔)添加至抗體中，且反應混合物在37°C保持75分鐘。將經還原抗體之溶液轉移至未加熱的96深孔盤中。將合成子(5 mM，0.024毫升/孔於DMSO中)之對應溶液添加至含經還原抗體之孔中，隨後添加硼酸緩衝液(pH=8，0.03毫升/孔)並處理3天。將反應溶液裝載至具有脫鹽管柱(NAP5，在使用之前用DPBS洗滌4×)之平台(8 × 12)上，隨後DPBS (0.3 mL)並用額外DPBS (0.8 mL)溶離。經純化之ADC溶液進一步等分以供分析並儲存在4°C下。

方法H.在室溫下，將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液

之溶液(10 mM, 0.17 mL)添加至抗體溶液(10 mg/mL, 10 mL)中。將反應混合物加熱至37°C, 保持75分鐘。將合成子 (10 mM, 0.40 mL於DMSO中)之溶液添加至冷卻至室溫的經還原抗體之溶液中。在室溫下, 使反應溶液靜置30分鐘。用飽和硫酸銨溶液(~2 mL至2.5 mL)處理ADC溶液, 直至形成略微混濁之溶液。將此溶液裝載至用30%相B/相A (相A: 1.5 M硫酸銨、25 mM磷酸; 相B: 25 mM磷酸、25%異丙醇v/v)平衡之丁基瓊脂糖凝膠管柱(5 mL丁基瓊脂糖凝膠)上。在施加梯度A/B達到75%相B時溶離含DAR2 (又稱「E2」)及DAR4 (又稱「E4」)之個別溶離份。使用離心濃縮器或TFF濃縮各ADC溶液並交換緩衝液以供較大規模。經純化ADC溶液經由0.2微米、低蛋白質結合之13 mm注射器式過濾器過濾並儲存在4°C下。

方法I.在室溫下, 將Bond-Breaker™參(2-羧基乙基)膦(TCEP)溶液之溶液(10 mM, 0.17 mL)添加至抗體溶液(10 mg/mL, 10 mL)中。將反應混合物加熱至37°C, 保持75分鐘。將合成子 (10 mM, 0.40 mL於DMSO中)之溶液添加至冷卻至室溫的經還原抗體之溶液中。在室溫下, 使反應溶液靜置30分鐘。用飽和硫酸銨溶液(~2 mL至2.5 mL)處理ADC溶液, 直至形成略微混濁之溶液。將此溶液裝載至用30%相B/相A (相A: 1.5 M硫酸銨、25 mM磷酸; 相B: 25 mM磷酸、25%異丙醇v/v)平衡之丁基瓊脂糖凝膠管柱(5 mL丁基瓊脂糖凝膠)上。在施加之梯度A/B達到75%相B時溶離含DAR2 (又稱「E2」)及DAR4 (又稱「E4」)之個別溶離份。使用離心濃縮器或TFF濃縮各ADC溶液並交換緩衝液以供較大規模。用硼酸緩衝液(0.1 mL, 1M, pH 8)處理ADC溶液。使反應溶液在室溫下靜置3天, 接著將其裝載至脫鹽管柱(PD10, 在使用之前用DPBS洗滌3 × 5 mL)上, 隨

後DPBS (1.6 mL)並用額外DPBS (3 mL)溶離。經純化ADC溶液經由0.2微米、低蛋白質結合之13 mm注射器式過濾器過濾並儲存在4°C下。

ADC之DAR及聚集

分別藉由LC-MS及尺寸排外層析法(SEC)來測定合成之ADC之DAR及聚集百分比。

LC-MS通用方法

LC-MS分析係使用接合至Agilent LC/MSD TOF 6220 ESI質譜儀之Agilent 1100 HPLC系統進行。用5 mM (最終濃度) Bond-Breaker® TCEP溶液(Thermo Scientific, Rockford, IL)還原ADC，將其裝載至Protein Microtrap (Michrom Bioresources, Auburn, CA)脫鹽柱上並在環境溫度下用10% B至75% B之梯度經0.2分鐘溶離。移動相A係含0.1%甲酸(FA)之H₂O，移動相B係含0.1% FA之乙腈，且流動速率係0.2 mL/min。使用Agilent MassHunter™採集軟體採集共溶離之輕鏈及重鏈之電噴霧-電離飛行時間質譜。使用MassHunter軟體之最大熵特徵對提取的強度-m/z譜圖進行解卷積以測定各經還原之抗體片段的質量。由解卷積之譜圖，藉由對輕鏈及重鏈之裸峰及經修改峰之強度求和，用強度乘以所連接藥物之數量進行歸一化，由此計算DAR。經加和、歸一化之強度除以強度總和，且兩條輕鏈及兩條重鏈之求和結果得到完整ADC之最終平均DAR值。

生物結合物之硫代琥珀醯亞胺水解可由電噴霧質譜監測，因為添加水至結合物中使結合物之可觀測分子量增加18道爾頓。當藉由完全還原人類IgG1抗體之鏈間二硫鍵並使順丁烯二醯亞胺衍生物結合至所得半胱氨酸之每一者來製備結合物時，該抗體之每條輕鏈將含有單個順丁烯二醯亞胺修飾且每條重鏈將含有三個順丁烯二醯亞胺修飾，如圖2中所描述。在

所得硫代琥珀鹽亞胺完全水解之後，輕鏈之質量將因此增加18道爾頓，而每條重鏈之質量將增加54道爾頓。此在圖5中藉由例示性順丁烯二鹽亞胺藥物-連接子(合成子TX，分子量1736 Da)與完全還原之huAb13v1抗體之結合及隨後水解進行說明。

尺寸排外層析法通用方法

尺寸排外層析法係使用Shodex KW802.5管柱在具有0.25 mM氯化鉀及15% IPA之0.2 M磷酸鉀pH 6.2中以0.75 ml/min之流動速率進行。藉由對曲線下面積進行積分測定高分子量溶離物及單體溶離物各自在280 nm下之峰面積吸光度。藉由高分子量溶離液在280 nM下之峰面積吸光度除以高分子量及單體溶離物在280 nM下之峰面積吸光度總和乘以100%來測定結合物樣品之聚集物溶離份百分比。

活體外細胞存活率分析方法

自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection, ATCC)獲得腫瘤細胞株HCC38 (乳癌)、NCI-H1650 (NSCLC)及NCI-H847 (小細胞肺癌細胞株)使用推薦生長介質以 5×10^3 個/孔(HCC38)或 20×10^3 個/孔(NCI-H847)或 40×10^3 個/孔(NCI-H1650)之密度將細胞在96孔培養盤中生長隔夜。第二天，在新鮮介質中將處理劑添加至一式三份孔。在5天後使用CellTiter-Glo Luminescent細胞存活率分析套組(Promega)測定細胞存活率，如製造商使用說明中所指導。細胞存活率評定為對照未經處理之細胞之百分比。

實例8：抗-B7-H3抗體藥物結合物之活體內功效

在結合至CZ合成子之經活體外測試之九個嵌合抗體中，四個嵌合抗體展示次奈莫耳細胞毒性(表6)。chAb3-CZ、chAb18-CZ及chAb13-CZ實

現範圍介於2.6至4.2之DARS (參見表7)且使用如下描述之方法對人源之小鼠小細胞肺癌細胞株異種移植模型NCI-H146中之抗腫瘤活性進行評估。抗體MSL109 (一種結合至巨細胞病毒(CMV)醣蛋白H之IgG1抗體)係用作對照，同時作為裸抗體及ADC (結合至與chAb3、chAb18及chAb13抗體相同的合成子(CZ))。MSL109為同型匹配之非靶向對照。此異種移植分析之方法如下描述。結果展示於表7中。結果展示，抗-B7-H3 Bcl-xL抑制ADC中之每一者相對於裸抗體對照(MSL109)或非靶向特異性Bcl-xL ADC對照(MSL109-CZ)能夠顯著地抑制腫瘤生長。

表7：嵌合抗-B7-H3抗體作為Bcl-xL藥物結合物之活體內有效性

ADC	結合方法	DAR	劑量 ^[a] /途徑/ 療程	小鼠數目	TGI _{max} (%)	TGD (%)
MSL109	-	-	10mg/kg/IP/QDx1	8	0	0
MSL109-CZ	A	4.2	10mg/kg/IP/QDx1	8	34	10
chAb3-CZ	A	3.5	10mg/kg/IP/QDx1	8	87	109
chAb18-CZ	A	2.6	10mg/kg/IP/QDx1	8	90	100
chAb13-CZ	A	3.7	10mg/kg/IP/QDx1	8	81	104

^[a]劑量以毫克/公斤/天給出

異種移植模型方法中之功效之評估

自美國菌種保存中心(ATCC，Manassas，VA)獲得NCI-H146細胞、NCI-1650細胞及EBC-1細胞。在補充有10%胎牛血清(FBS，Hyclone，Logan，UT)之RPMI-1640 (NCI-H146，NCI-H1650)或MEM (EBC-1)培養介質(Invitrogen，Carlsbad，CA)中將細胞培養為單層。為產生異種移植植物，將5 × 10⁶個活細胞分別皮下接種至免疫缺陷型雌性SCID/bg小鼠(Charles River Laboratories，Wilmington，MA)之右側腹中。注射體積係0.2 mL且由S MEM及Matrigel (BD，Franklin Lakes，NJ)之1:1混合物

構成。腫瘤在約 200 mm^3 尺寸相配。抗體及結合物在注射用0.9%氯化鈉中調配且經腹膜內注射。注射體積不超過 $200\text{ }\mu\text{L}$ 。療法在腫瘤尺寸相配之後24小時內開始。在療法開始時，小鼠稱重約 22 g 。每週估計腫瘤體積兩至三次。經由電子測徑規獲取腫瘤之長度(L)及寬度(W)之量測值且根據以下方程式計算體積： $V=L \times W^2/2$ 。當腫瘤體積達到 $3,000\text{ mm}^3$ 或出現皮膚潰瘍時，對小鼠實施安樂死。每籠容納八隻小鼠。食物及水可隨意取用。在實驗開始之前，使小鼠適應動物設施至少一週時段。以12小時亮:12小時暗時程(在06:00時開燈)之亮階段測試動物。如上文所描述，人類IgG對照抗體(MSL109)用作陰性對照試劑。

提及療劑之功效，使用治療反應之幅值(TGI_{max})、持久性(TGD)參數。 TGI_{max} 係在實驗期間之最大腫瘤生長抑制。腫瘤生長抑制係藉由 $100 \times (1 - T_v/C_v)$ 來計算，其中 T_v 及 C_v 分別係治療組及對照組之平均腫瘤體積。TGD或腫瘤生長延遲係經治療腫瘤達到 1 cm^3 體積所需之時間相對於對照組的延長時間。TGD係藉由 $100 \times (T_t/C_t - 1)$ 計算，其中 T_t 及 C_t 分別係治療組及對照組達到 1 cm^3 之中值時間段。

實例9：抗-B7-H3抗體chAb18之人類化

基於其作為ADC之結合特徵及有利特性，選擇抗-B7-H3嵌合抗體chAb18以供人類化，該等特性包括其在結合至Bcl-xL抑制劑(上文所描述為例示性結合物CZ)時之特性。

基於chAb18之可變重鏈(VH)及可變輕鏈(VL) CDR序列產生人類化抗體。特定言之，選擇人類生殖系序列以供構築經CDR移植人類化chAb18抗體，其中VH鏈及VL鏈之CDR域係移植至不同人類重鏈及輕鏈受體序列上。基於與單株抗體chAb18之VH序列及VL序列之比對，選擇

以下人類序列作為受體：

- IGHV1-69*06及IGHJ6*01，用於構築重鏈受體序列
- IGKV1-9*01及IGKJ2*01，用於構築輕鏈受體序列
- IGKV6-21*01及IGKJ2*01作為備份受體，用於構築輕鏈

因此，將chAb18之VH CDR及VL CDR移植至該等受體序列中。

為產生人類化抗體，構架回復突變經鑑別且藉由本領域中熟知之方法藉由可變域或突變寡核苷酸引子之重新合成及聚合酶鏈反應或二者引入至CDR移植抗體序列中。針對如下文所描述之CDR移植物中之每一者構築回復突變及其他突變之不同組合。此等突變之殘基數目係基於Kabat編號系統。

對於重鏈huAb18VH.1，以下Vernier及VH/VL連接殘基中之一或多者經回復突變如下：L46P、L47W、G64V、F71H。額外突變包括以下：Q1E、N60A、K64Q、D65G。對於輕鏈huAb18VL.1，以下Vernier及VH/VL連接殘基中之一或多者經回復突變為如下：A43S、L46P、L47W、G64V、G66V、F71H。對於輕鏈huAb18VL.2，以下Vernier及VH/VL連接殘基中之一或多者經回復突變如下：L46P、L47W、K49Y、G64V、G66V、F71H。

人類化抗體之可變區及CDR胺基酸序列描述於下表8中。

表8：chAb18之人類化版本之VH及VL胺基酸序列

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
116	huAb18VH.1	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYSF TSYTIH WVRQAPGQGLEWMGY INPNSRNTDYN QKF KDRVITITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYS GSTP YWYFDV WGQGTTITVSS
25	huAb18VH.1	CDR-H1	SEQ ID NO:116之殘基26至殘基35	GYSF TSYTIH

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
26	huAb18VH.1	CDR-H2	SEQ ID NO:116之殘基50至殘基66	YINPNSRNTDYNQKFKD
27	huAb18VH.1	CDR-H3	SEQ ID NO:116之殘基99至殘基110	YSGSTPYWYFDV
117	huAb18VH.1a	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KAS GYSFTSYTIH WVRQAPGQGLEWIG Y INPNSRNTDYNQKFKD RTTLTADRS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARYS GSTPYWYFDV WGQGTTTVTVSS
25	huAb18VH.1a	CDR-H1	SEQ ID NO:117之殘基26至殘基35	GYSFTSYTIH
26	huAb18VH.1a	CDR-H2	SEQ ID NO:117之殘基50至殘基66	YINPNSRNTDYNQKFKD
27	huAb18VH.1a	CDR-H3	SEQ ID NO:117之殘基99至殘基110	YSGSTPYWYFDV
118	huAb18VH.1b	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KAS GYSFTSYTIH WVRQAPGQGLEW MGY INPNSRNTDYAQKFQGR VTLTADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARYS GSTPYWYFDV WGQGTTTVTVSS
25	huAb18VH.1b	CDR-H1	SEQ ID NO:118之殘基26至殘基35	GYSFTSYTIH
119	huAb18VH.1b	CDR-H2	SEQ ID NO:118之殘基50至殘基66	YINPNSRNTDYAQKFQG
27	huAb18VH.1b	CDR-H3	SEQ ID NO:118之殘基99至殘基110	YSGSTPYWYFDV
120	huAb18VL.1	VL		DIQLTQSPSFLSASVGDRV ITCRA SSSVSYMN WYQQKPGKAPK LLIYAT SNLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYC QQWSSNPLT FGQG TKLEIK
29	huAb18VL.1	CDR-L1	SEQ ID NO:120之殘基24至殘基33	RASSSVSYMN
30	huAb18VL.1	CDR-L2	SEQ ID NO:120之殘基49至殘基55	ATSNLAS
31	huAb18VL.1	CDR-L3	SEQ ID NO:120之殘基88至殘基96	QQWSSNPLT

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
121	huAb18VL.1a	VL		DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVSYMNWYQQKPGKSPKWIYAT SNLASGVPSRFSVSVSGTEHTLTIS SLQPEDFATYYCQQWSSNPLTFGQG TKLEIK
29	hu18AbVL.1a	CDR-L1	SEQ ID NO:121之殘基 24至殘基33	RASSSVSYMN
30	huAb18VL.1a	CDR-L2	SEQ ID NO:121之殘基 49至殘基55	ATSNLAS
31	huAb18VL.1a	CDR-L3	SEQ ID NO:121之殘基 88至殘基96	QQWSSNPLT
122	huAb18VL.1b	VL		DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVSYMNWYQQKPGKAPKWIYAT SNLASGVPSRFSVSGSGTEHTLTIS SLQPEDFATYYCQQWSSNPLTFGQG TKLEIK
29	huAb18VL.1b	CDR-L1	SEQ ID NO:122之殘基 24至殘基33	RASSSVSYMN
30	huAb18VL.1b	CDR-L2	SEQ ID NO:122之殘基 49至殘基55	ATSNLAS
31	huAb18VL.1b	CDR-L3	SEQ ID NO:122之殘基 88至殘基96	QQWSSNPLT
123	huAb18VL.2	VL		EIVLTQSPDFQSVPKKEKVTITCRA SSSVSYMNWYQQKPDQSPKLLIKAT SNLASGVPSRFSVSGSGTDFTLTIN SLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGQG TKLEIK
29	huAb18VL.2	CDR-L1	SEQ ID NO:123之殘基 24至殘基33	RASSSVSYMN
30	huAb18VL.2	CDR-L2	SEQ ID NO:123之殘基 49至殘基55	ATSNLAS
31	huAb18VL.2	CDR-L3	SEQ ID NO:123之殘基 88至殘基96	QQWSSNPLT
124	huAb18VL.2a	VL		EIVLTQSPDFQSVPKKEKVTITCRA SSSVSYMNWYQQKPDQSPKWIYAT SNLASGVPSRFSVSVSGTDHTLTIN SLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGQG TKLEIK
29	huAb18VL.2a	CDR-L1	SEQ ID NO:124之殘基 24至殘基33	RASSSVSYMN

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
30	huAb18VL.2a	CDR-L2	SEQ ID NO:124之殘基49至殘基55	ATSNLAS
31	huAb18VL.2a	CDR-L3	SEQ ID NO:124之殘基88至殘基96	QQWSSNPLT

將鼠類單株Ab18之人類化可變區(上文所描述)選殖至用於功能特徵之IgG表現載體中：

- 人類化Ab18VH.1 (huAb18VH.1)為含有IGHV1-69*06及IGHJ6*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab18 VH。其亦含有Q1E變化以防止焦麩胺酸鹽形成。huAb18VH.1之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VH1.a (huAb18VH.1a)為基於huAb18VH.1之人類化設計且含有4個所提出的構架回復突變：M48I、V67T、L69I、K73R。huAb18VH.1a之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VH1.b (huAb18VH.1b)為基於huAb18VH.1及huAb18VH.1a之人類化設計且含有1個所提出的構架回復突變L69I及3個HCDR2生殖系變化N60A、K64Q、D65G。huAb18VH.1b之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VL.1 (huAb18VL.1)為含有IGKV1-9*01及IGKJ2*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab18 VL。huAb18VL.1之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VL.1a (huAb18VL.1a)為基於huAb18VL.1之人類化設計且含有6個所提出的構架回復突變：A43S、L46P、L47W、G64V、G66V、F71H。huAb18VL.1a之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VL.1b (huAb18VL.1b)為基於huAb18VL.1及

huAb18VL.1a之人類化設計，且含有4個所提出的構架回復突變：L46P、L47W、G64V、F71H。huAb18VL.1b之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VL.2 (huAb18VL.2)為含有IGKV6-21*01及IGKJ2*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab18 VL。huAb18VL.2之可變及CDR序列描述於表8中。

- 人類化Ab18VL.2a (huAb18VL.2a)為基於huAb18VL.2之人類化設計且含有6個所提出的構架回復突變：L46P、L47W、K49Y、G64V、G66V、F71H。huAb18VL.2a之可變及CDR序列描述於表8中。

因此，chAb18之人類化產生10種人類化抗體，包括huAb18v1、huAb18v2、huAb18v3、huAb18v4、huAb18v5、huAb18v6、huAb18v7、huAb18v8、huAb18v9及huAb18v10。Ab18之此等人類化版本中之每一者之可變重鏈及輕鏈係提供於下：

表9：抗-B7-H3 Ab18人類化抗體

huAb18v1	huAb18 VH1 / huAb18VL1
huAb18v2	huAb18 VH1b / huAb18VL1
huAb18v3	huAb18 VH1a / huAbVL1a
huAb18v4	huAb18 VH1b / huAb18VL1a
huAb18v5	huAn18 VH1/ huAb18VL2
huAb18v6	huAb18 VH1b/ huAb18VL2
huAb18v7	huAb18 VH1b/ huAb18 VL2a
huAb18v8	huAb18 VH1a/ huAb18 VL1b
huAb18v9	huAb18 VH1a/ huAb18 VL2a
huAb18v10	huAb18 VH1b/ huAb18 VL1b

實例10：抗-B7-H3 chAb18人類化變體之活體外特徵

chAb18之人類化產生保留與如由FACS (其之方法在上文描述於實例6中)評估之人類及獼猴B7-H3之結合的10種變體(上文描述於表9中)。此

等變體由SPR進一步表徵為結合且使用方法A (上文所描述)成功地結合至Bcl-xL抑制劑合成子CZ且對如實例7中所描述之細胞毒性進行評估。表10概括各種人類化Ab18變體之活體外特徵。自其衍生變體之親本chAb18變體亦作為比較劑進行測試。所有人類化變體具有如藉由biacore評估之類似結合特性，且保留與表示為與CZ合成子結合之細胞表面之結合活性。作為CZ合成子之所有變體之細胞毒性類似於其等衍生自之chAb18變體。

表10：人類化抗-B7-H3 Ab18變體之活體外特徵

變體名稱	序列號	以MS計之DAR	以SEC計之聚集%	與hu B7-H3結合之FACS	裸mAb之親和力(Biacore, K_D)	細胞毒性(HCC38細胞株IC ₅₀)
chAb18-CZ	24, 28	2.3		1.14	1.70E-10	0.28
huAb18v1-CZ	116, 120	2.6	3.3	1.27	5.20E-10	0.39
huAb18v2-CZ	118, 120	1.8	3.3	2.25	6.90E-10	1.19
huAb18v3-CZ	117, 121	2.4	3.6	1.27	2.30E-10	0.32
huAb18v4-CZ	118, 121	2.5	5.5	0.90	5.70E-10	0.29
huAb18v5-CZ	116, 123	3.4	4.2	2.91	2.30E-10	0.12
huAb18v6-CZ	118, 123	3.4	3.5	2.09	2.00E-10	0.14
huAb18v7-CZ	118, 124	4.3	3.6	1.92	4.00E-10	0.03
huAb18v8-CZ	117, 122	2.6	3.5	1.98	2.50E-10	1.3
huAb18v9-CZ	117, 124	2.4	3.8	1.58	3.80E-10	0.9
huAb18v10-CZ	118, 122	2.7	3.2	1.19	2.50E-10	0.57

人類化chAb18變體結合至CZ合成子且對HCC38細胞株中之細胞毒性進行測試。如表10中所描述，大部分人類化抗體展示強力細胞毒性，類似於用對照抗體chAb18觀測到之彼等。

實例11：人類化Ab18變體作為Bcl-xL抑制劑ADC變體之活體內功效

基於描述於實例10中之活體外細胞毒性結果選擇人類化chAb18變體中之六個。特定言之，抗體huAb18v1、huAb18v3、huAb18v4、

huAb18v6、huAb18v7及huAb18v9各自結合至CZ合成子(以形成抗-B7-H3 CZ ADC)以用於小細胞肺癌(使用NCI-H146細胞)之活體內異種移植模型之評估，如實例8中所描述。攜帶腫瘤之小鼠之單次劑量治療引起腫瘤生長抑制及腫瘤生長延遲且結果概括於表11中。Ab095用作用於投予IgG之效果之陰性對照，此係因為其為針對破傷風類毒素培養之同型相配之非靶向特異性抗體。參見Larrick等人，1992, *Immunological Reviews* 69-85。向小鼠腹膜內QDx1投予6 mg/kg之ADC。

表11：抗-B7-H3 ADC (人類化chAb18-CZ變體)之活體內功效

ADC	結合方法	以MS計之DAR	劑量 ^[a] //途徑/療程	小鼠數目	TGI _{max} (%)	TGD(%)
AB095	-	n/a	6mg/kg/IP/QDx1	8	0	0
huAb18v1-CZ	A	2.6	6mg/kg/IP/QDx1	8	79	45
huAb18v3-CZ	A	2.4	6mg/kg/IP/QDx1	8	81	39
huAB18v4-CZ	A	2.5	6mg/kg/IP/QDx1	8	85	48
huAB18v6-CZ	A	3.4	6mg/kg/IP/QDx1	8	86	45
huAb18v7-CZ	A	4.3	6mg/kg/IP/QDx1	8	87	42
huAb18v9-CZ	A	2.4	6mg/kg/IP/QDx1	8	83	35

[a] 劑量以毫克/公斤/天給出

如表11中所描述，經測試人類化抗體中之每一者能夠抑制小鼠異種移植模型中之腫瘤生長。

實例12：抗-B7-H3抗體chAb3之人類化

基於其作為Bcl-xL抑制(Bcl-xLi)結合物之有利特性，選擇抗-B7-H3嵌合抗體chAb3以供人類化。基於chAB3之可變重鏈(VH) CDR及可變輕鏈(VL) CDR序列產生人類化抗體。特定言之，選擇人類生殖系序列以供構築經CDR移植之人類化chAb3抗體，其中chAb3之VH鏈及VL鏈之CDR域係移植至不同人類重鏈及輕鏈受體序列上。基於與單株抗體chAb3之

VH及VL序列之比對，選擇以下人類序列作為受體：

- IGHV1-69*06及IGHJ6*01，用於構築重鏈受體序列
- IGKV2-28*01及IGKJ4*01，用於構築輕鏈受體序列

IGHV1-69*06 IGHJ6

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASggtfssyaisWVRQAPGQGLE
WMGgiipifgtanyaqkfqgRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARx
xxxxxxxxWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 174)；其中xxxxxxxx表示CDR-
H3區。

IGKV2-28*01 IGKJ4

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCrssqslhsngynyldWYLQKPGQSPQ
LLIYlgsnrasGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCxxxxxxxx
FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 175)；其中xxxxxxxx表示CDR-L3區。

利用移植chAb3之對應VH CDR及VL CDR至該等受體序列中，製備經CDR移植之人類化及經修飾之VH及VL序列。為產生具有潛在構架回復突變之人類化抗體，突變經鑑別且藉由可變域或突變寡核苷酸引子之重新合成及聚合酶鏈反應或二者引入至經CDR移植抗體序列中。針對CDR移植植物中之每一者如下構築回復突變及其他突變之不同組合。此等突變之殘基數目係基於Kabat編號系統。

各種人類化重鏈及輕鏈可變區之胺基酸序列如下描述於表12中。

對於重鏈huAb3VH.1，以下Vernier及VH/VL連接殘基中之一或多者經回復突變如下：M48I、V67A、I69L、A71V、K73R、M80V、Y91F、R94G。對於輕鏈huAb31 VL.1，以下Vernier及VH/VL連接殘基中之一或多者經回復突變如下：I2V、Y87F。

將以下鼠類單株chAb3抗體之人類化可變區選殖至用於功能表徵之IgG表現載體中：

- 人類化Ab3 VH.1 (huAb3VH.1)為含有IGHV1-69*06及IGHJ6*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab3 VH。其亦含有Q1E變化以防止焦麩胺酸鹽形成。
- 人類化Ab3 VH.1a (huAb3VH.1a)為基於huAb3VH.1之人類化設計且含有8個所提出的構架回復突變：M48I、V67A、I69L、A71V、K73R、M80V、Y91F、R94G。
- 人類化Ab3 VH.1b (huAb3VH.1b)為在huAb3VH.1與huAb3VH.1a之間的人類化設計，且含有6個所提出的構架回復突變：M48I、V67A、I69L、A71V、K73R、R94G。
- 人類化Ab3 VL.1 (huAb3VL.1)為含有IGKV2-28*01及IGKJ4*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab3 VL。
- 人類化Ab3 VL.1a (huAb3VL.1a)為基於huAb3VL.1之人類化設計且含有2個所提出的構架回復突變：I2V、Y87F。
- 人類化Ab3 VL.1b (huAb3VL.1b)為僅含有1個所提出的構架回復突變(I2V)之人類化設計。

以上人類化抗體之可變區及CDR胺基酸序列描述於下表12中。

表12：chAb3之人類化版本之VH及VL序列

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
125	huAb3VH.1	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKAS GYTFSSYWM HVRQAPG QGLEWM GLIHPDSG STNYNEM FK NRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARG GRLYFD YWGQGTITVTVSS

10	huAb3VH.1	CDR-H1	SEQ ID NO:125之殘基26 至殘基35	GYTFSSYWMH
11	huAb3VH.1	CDR-H2	SEQ ID NO:125之殘基50 至殘基66	LIHPDSGSTNYNEMFKN
12	huAb3VH.1	CDR-H3	SEQ ID NO:125之殘基99 至殘基106	GGRLYFDY
126	huAb3VH.1a	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKAS GYTFSSYWMH WVRQAPG QGLEWIG LIHPDSGSTNYNEM FKN RATLTVD RSTSTAYVELS SLRSEDTAVYFCAG GGRLYFD YWGQGTITVTVSS
10	huAb3VH.1a	CDR-H1	SEQ ID NO:126之殘基26 至殘基35	GYTFSSYWMH
11	huAb3VH.1a	CDR-H2	SEQ ID NO:126之殘基50 至殘基66	LIHPDSGSTNYNEMFKN
12	huAb3VH.1a	CDR-H3	SEQ ID NO:126之殘基99 至殘基106	GGRLYFDY
127	huAb3VH.1b	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKAS GYTFSSYWMH WVRQAPG QGLEWIG LIHPDSGSTNYNEM FKN RATLTVD RSTSTAYVELS SLRSEDTAVYFCAG GGRLYFD YWGQGTITVTVSS
10	huAb3VH.1b	CDR-H1	SEQ ID NO:127之殘基26 至殘基35	GYTFSSYWMH
11	huAb3VH.1b	CDR-H2	SEQ ID NO:127之殘基50 至殘基66	LIHPDSGSTNYNEMFKN
12	huAb3VH.1b	CDR-H3	SEQ ID NO:127之殘基99 至殘基106	GGRLYFDY
128	huAb3VL.1	VL		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKAS GYTFSSYWMH WVRQAPG QGLEWIG LIHPDSGSTNYNEM FKN RATLTVD RSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAG GGRLYFD YWGQGTITVTVSS
14	huAb3VL.1	CDR-L1	SEQ ID NO:128之殘基24 至殘基39	RSSQSLVHSNGD TYLR
7	huAb3VL.1	CDR-L2	SEQ ID NO:128之殘基55 至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3VL.1	CDR-L3	SEQ ID NO:128之殘基94 至殘基102	SQSTHVPYT

129	huAb3VL.1a	VL		DVVMTQSP LS LPVTPGEPASI SCRSSQSLVHSNGD TYLR WYL QKPGQSPQLLIY KVSNRFS GV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYFC SQSTHVPY TFGG GTKVEIK
14	huAb3VL.1a	CDR-L1	SEQ ID NO:129之殘基24 至殘基39	RSSQSLVHSNGDTYLR
7	huAb3VL.1a	CDR-L2	SEQ ID NO:129之殘基55 至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3VL.1a	CDR-L3	SEQ ID NO:129之殘基94 至殘基102	SQSTHVPYT
130	huAb3VL.1b	VL		DVVMTQSP LS LPVTPGEPASI SCRSSQSLVHSNGD TYLR WYL QKPGQSPQLLIY KVSNRFS GV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYC SQSTHVPY TFGG GTKVEIK
14	huAb3VL.1b	CDR-L1	SEQ ID NO:130之殘基24 至殘基39	RSSQSLVHSNGDTYLR
7	huAb3VL.1b	CDR-L2	SEQ ID NO:130之殘基55 至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3VL.1b	CDR-L3	SEQ ID NO:130之殘基94 至殘基102	SQSTHVPYT

chAb3之人類化產生6種人類化抗體，其包括huAb3v1、huAb3v2、huAb3v3、huAb3v4、huAb18v5及huAb3v6。Ab18之此等人類化版本中之每一者之可變重鏈及輕鏈提供於下表13中。

表13：人類化Ab3抗體

huAb3v1	huAb3 VH1 / huAb3 VL1
huAb3v2	huAb3 VH1b / huAb3 VL1
huAb3v3	huAb3 VH1a / huAb3 VL1a
huAb3v4	huAb3 VH1 / huAb3 VL1b
huAb3v5	huAb3 VH1b / huAb3 VL1b
huAb3v6	huAb3 VH1a / huAb3 VL1b

實例13：chAb3人類化變體之活體外特徵

chAb3之人類化產生保留與如藉由FACS (如實例6中所描述)評估之

人類B7-H3結合之6種變體(描述於表13中)。此等變體由SPR經進一步表徵為結合且作為結合至Bcl-xL抑制劑合成子(連接子彈頭) CZ之ADC。亦針對細胞毒性(使用上文實例7中所描述之分析法)評估人類化Ab3抗體。表14概括chAb3人類化變體之活體外特徵。包含結合至合成子CZ之chAb3的ADC用作對照。

表14：chAb3之人類化變體之活體外特徵

ADC	序列Id.號	結合方法	以MS計之DAR	以SEC計之聚集%	FACS (結合至 hu B7-H3) EC ₅₀ (nM)	裸mAb之親和力(Biacore, K _D)	細胞毒性 (HCC38細胞株IC ₅₀) (nM)
chAb3-CZ	9, 13	A	3.8		0.61	1.90E-08	0.17
huAb3v1-CZ	125, 128	A	3.6	3.3	1.45	5.20E-10	0.53
huAb3v2-CZ	127, 128	A	3.8	10.1	0.73	6.90E-10	0.13
huAb3v3-CZ	126, 129	A	3.6	2.5	1.68	2.30E-10	9.22
huAb3v4-CZ	125, 130	A	3.1	3.1	n/a	5.70E-10	n/a
huAb3v5-CZ	127, 130	A	3.1	5.9	0.85	2.30E-10	0.17
huAb3v6-CZ	126, 130	A	3.3	4.9	1.78	2.00E-10	0.13

實例14：chAb3人類化變體作為Bcl-xL ADC變體之活體內功效

基於作為CZ結合物之強力活體外細胞毒性及用於如實例8中之材料及方法中所描述在小細胞肺癌細胞(NCI-H146細胞)之活體內鼠類異種移植模型中評估之可接受聚集特性，選擇人類化變體(huAb3v2及huAb3v6)中之兩個。對於結合至例示性Bcl-xL抑制劑之兩個人類化抗體，攜帶腫瘤小鼠之單次劑量治療引起腫瘤生長抑制及腫瘤生長延遲，且結果概括於表15中。

表15：人類化chAb3-CZ變體之活體內功效

ADC	結合方法	DAR	劑量 ^[a] /路徑/ 療程	小鼠 數目	TGI _{max} (%)	TGD (%)
AB095	-		6mg/kg/IP/QDx1	8	0	0
huAb3v2-CZ	A	3.8	6mg/kg/IP/QDx1	8	83	52
huAb3v6-CZ	A	3.3	6mg/kg/IP/QDx1	8	91	88

^[a] 劑量以毫克/公斤/天給出

實例15：人類化變體抗體huAb3v2之CDR之修飾

huAb3v2展示有利結合及細胞殺傷特性。然而，huAb3v2之可變區胺基酸序列之檢查顯示潛在去醯胺及/或異構化位點。

huAb3可變區之胺基酸序列如下描述，其包括輕鏈(huAb3VL1)及重鏈(huAb3VH1b)。VH (胺基酸「ds」處之CDR2)及VL (胺基酸「ng」處之CDR1)之CDR中之潛在去醯胺及/或異構化位點係斜體的且因此經改造以改良抗體製造。在以下序列中以小寫字母描述CDR。

為製造缺乏此等潛在去醯胺及/或異構化位點之huAb3v2變體，如下所指示之胺基酸中之每一者(x及z；表示VL之CDR1及VH之CDR2中之潛在位點)經突變。所得30種VL變體與原始huAb3v2 VH配對且針對結合進行測試。所得29種VH變體與原始huAb3v2 VL配對且針對結合進行測試。成功的VH變體經合併且用具有LCDR1變化之高產VL變體測試以製造缺乏CDR中之潛在去醯胺及/或異構化位點之最終人類化變體。變體之胺基酸序列提供於下表16中。huAb3v2變體 (huAb3v2.5)之重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列分別提供於SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 171中。huAb3v2變體 (huAb3v2.6)之重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列分別提供於SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 173中。

huAb3 VL1

DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCrssqslvhsngdtylrWYLQKPGQSPQ
LLIYkvsnrfsGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCsqsthvpytF
GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 128)

xg (15變體) (SEQ ID NO: 178)

nz (15變體) (SEQ ID NO: 179)

huAb3 VH1b

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASgytfssywmhWVRQAPGQGL
EWIGlihp*dsgstnynemfknRATLTVD*RTSTAYMELSSLRSEDTA
VYYCAGggrlyfdyWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 127)

 (15變體) *xs* (SEQ ID NO: 180)

 (14變體) *dz* (SEQ ID NO: 181)

其中(對於VL及VH二者)，
x=所有胺基酸，除M、C、N、D或Q以外。
z=所有胺基酸，除M、C、G、S、N或P以外。
所提出構架回復突變係帶下劃線的(參見實例12)。

表16：huAb3v2抗體變體之可變區序列

SEQ ID NO：	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
131	huAb3v2.1	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCK ASGYTFSSYWMHWRQAPGQGLE WIGLIHPWSGSTNYNEMFKNRAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAGGGRLYFDYWGQGTTVTV SS
10	huAb3v2.1	CDR-H1	SEQ ID NO:131之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH
132	huAb3v2.1	CDR-H2	SEQ ID NO:131之殘基 50至殘基66	LIHPWSGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.1	CDR-H3	SEQ ID NO:131之殘基 99至殘基106	GGRLYFDY

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
133	huAb3v2.1	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLVHSSGDTYLR WYLQKPG QSPQLLIY KVSNRFS SGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIY CSQSTHVPYTF GGGKVEIK
134	huAb3v2.1	CDR-L1	SEQ ID NO:133之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSSGDTYLR
7	huAb3v2.1	CDR-L2	SEQ ID NO:133之殘基 55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.1	CDR-L3	SEQ ID NO:133之殘基 94至殘基102	SQSTHVPYT
131	huAb3v2.2	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK AS GYTFSSYWMH WVRQAPGQGLE WIG LIHPWSGSTNYNEMFKN RAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAG GGRLYFDY WGQGTITVTV SS
10	huAb3v2.2	CDR-H1	SEQ ID NO:131之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH
132	huAb3v2.2	CDR-H2	SEQ ID NO:131之殘基 50至殘基66	LIHPWSGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.2	CDR-H3	SEQ ID NO:131之殘基 99至殘基106	GGRLYFDY
135	huAb3v2.2	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLVHSNRD TYLRWYLQKPG QSPQLLIY KVSNRFS SGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIY CSQSTHVPYTF GGGKVEIK
136	huAb3v2.2	CDR-L1	SEQ ID NO:135之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSNRD TYLR
7	huAb3v2.2	CDR-L2	SEQ ID NO:135之殘基 55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.2	CDR-L3	SEQ ID NO:135之殘基 94至殘基102	SQSTHVPYT
131	huAb3v2.3	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK AS GYTFSSYWMH WVRQAPGQGLE WIG LIHPWSGSTNYNEMFKN RAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAG GGRLYFDY WGQGTITVTV SS
10	huAb3v2.3	CDR-H1	SEQ ID NO:131之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
132	huAb3v2.3	CDR-H2	SEQ ID NO:131之殘基50至殘基66	LIHPWSGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.3	CDR-H3	SEQ ID NO:131之殘基99至殘基106	GGRLYFDY
137	huAb3v2.3	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISC RSSQSLVHSNQDTYLR WYLQKPG QSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIY CSQSTHVPYTF GGGKTKVEIK
138	huAb3v2.3	CDR-L1	SEQ ID NO:137之殘基24至殘基39	RSSQSLVHSNQDTYLR
7	huAb3v2.3	CDR-L2	SEQ ID NO:137之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.3	CDR-L3	SEQ ID NO:137之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT
139	huAb3v2.4	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGYTFSSYWMH WVRQAPGGGLE WIGLIHPESGSTNYNEMFKN RAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAG GGRLYFDY WGQGITTVV SS
10	huAb3v2.4	CDR-H1	SEQ ID NO:139之殘基26至殘基35	GYTFSSYWMH
140	huAb3v2.4	CDR-H2	SEQ ID NO:139之殘基50至殘基66	LIHPESGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.4	CDR-H3	SEQ ID NO:139之殘基99至殘基106	GGRLYFDY
133	huAb3v2.4	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISC RSSQSLVHSSGDTYLR WYLQKPG QSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIY CSQSTHVPYTF GGGKTKVEIK
134	huAb3v2.4	CDR-L1	SEQ ID NO:133之殘基24至殘基39	RSSQSLVHSSGDTYLR
7	huAb3v2.4	CDR-L2	SEQ ID NO:133之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.4	CDR-L3	SEQ ID NO:133之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
139	huAb3v2.5	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK ASGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLE WIGLIHPESGSTNYNEMFKNRAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAGGGRLYFDYWGQGTITVTV SS
10	huAb3v2.5	CDR-H1	SEQ ID NO:139之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH
140	huAb3v2.5	CDR-H2	SEQ ID NO:139之殘基 50至殘基66	LIHPESGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.5	CDR-H3	SEQ ID NO:139之殘基 99至殘基106	GGRLYFDY
135	huAb3v2.5	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLVHSNRDITYLRWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGYY CSQSTHVPYTFGGGTKVEIK
136	huAb3v2.5	CDR-L1	SEQ ID NO:135之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSNRDITYLR
7	huAb3v2.5	CDR-L2	SEQ ID NO:135之殘基 55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.5	CDR-L3	SEQ ID NO:135之殘基 94至殘基102	SQSTHVPYT
139	huAb3v2.6	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK ASGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLE WIGLIHPESGSTNYNEMFKNRAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAGGGRLYFDYWGQGTITVTV SS
10	huAb3v2.6	CDR-H1	SEQ ID NO:139之殘基 26至殘基35	GYTFSSYWMH
140	huAb3v2.6	CDR-H2	SEQ ID NO:139之殘基 50至殘基66	LIHPESGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.6	CDR-H3	SEQ ID NO:139之殘基 99至殘基106	GGRLYFDY
137	huAb3v2.6	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLVHSNQDITYLRWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGYY CSQSTHVPYTFGGGTKVEIK
138	huAb3v2.6	CDR-L1	SEQ ID NO:137之殘基 24至殘基39	RSSQSLVHSNQDITYLR

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
7	huAb3v2.6	CDR-L2	SEQ ID NO:137之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.6	CDR-L3	SEQ ID NO:137之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT
141	huAb3v2.7			EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK AS GYTFSSYWMH WVRQAPGQGLE WIG LIHPISGSTNYNEMFKN RAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAG GGRLYFDY WGQGTITVTVSS
10	huAb3v2.7	CDR-H1	SEQ ID NO:141之殘基26至殘基35	GYTFSSYWMH
142	huAb3v2.7	CDR-H2	SEQ ID NO:141之殘基50至殘基66	LIHPISGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.7	CDR-H3	SEQ ID NO:141之殘基99至殘基106	GGRLYFDY
133	huAb3v2.7			DIVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISIC RSSQSLVHSSGDTYLR WYLQKPG QSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CSQSTHVPYTF GGGKVEIK
134	huAb3v2.7	CDR-L1	SEQ ID NO:133之殘基24至殘基39	RSSQSLVHSSGDTYLR
7	huAb3v2.7	CDR-L2	SEQ ID NO:133之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.7	CDR-L3	SEQ ID NO:133之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT
141	huAb3v2.8	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCK AS GYTFSSYWMH WVRQAPGQGLE WIG LIHPISGSTNYNEMFKN RAT LTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAG GGRLYFDY WGQGTITVTVSS
10	huAb3v2.8	CDR-H1	SEQ ID NO:141之殘基26至殘基35	GYTFSSYWMH
142	huAb3v2.8	CDR-H2	SEQ ID NO:141之殘基50至殘基66	LIHPISGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.8	CDR-H3	SEQ ID NO:141之殘基99至殘基106	GGRLYFDY

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
135	huAb3v2.8	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNRD TYLR WYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQ STHVPY TFGGG TKVEIK
136	huAb3v2.8	CDR-L1	SEQ ID NO:135之殘基24至殘基39	RSSQSLVHSNRDTYLR
7	huAb3v2.8	CDR-L2	SEQ ID NO:135之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.8	CDR-L3	SEQ ID NO:135之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT
141	huAb3v2.9	VH		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGGLEWIGLIHPISGSTNYNEM FKNRAT LTVDIRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGGGRLYFDYWGQGTITVTVSS
10	huAb3v2.9	CDR-H1	SEQ ID NO:141之殘基26至殘基35	GYTFSSYWMH
142	huAb3v2.9	CDR-H2	SEQ ID NO:141之殘基50至殘基66	LIHPISGSTNYNEMFKN
12	huAb3v2.9	CDR-H3	SEQ ID NO:141之殘基99至殘基106	GGRLYFDY
137	huAb3v2.9	VL		DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSN QD TYLRWYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCSQ STHVPY TFGGG TKVEIK
138	huAb3v2.9	CDR-L1	SEQ ID NO:137之殘基24至殘基39	RSSQSLVHSNQDTYLR
7	huAb3v2.9	CDR-L2	SEQ ID NO:137之殘基55至殘基61	KVSNRFS
15	huAb3v2.9	CDR-L3	SEQ ID NO:137之殘基94至殘基102	SQSTHVPYT

實例16：huAb3v2變體之活體外特徵

潛在去醯胺及/或異構化位點(描述於實例15中)之移除僅產生保留與如藉由FACS (如實例6之方法中所描述)所評估之在小鼠3T12纖維母細胞之上外源地表現人類及獼猴B7-H3二者結合之6種變體。

此等新型抗-B7-H3抗體由SPR經進一步表徵為結合且結合至Bcl-xLi合成子CZ且對細胞毒性進行評估(使用描述於實例7中之方法)。表17提供六種huAb3v2人類化變體之活體外特徵。

表17：人類化huAb3v2變體(包括裸抗體及ADC)之活體外特徵

ADC	序列號	結合方法	以MS計之DAR	以SEC計之聚集%	ELISA hB7-H3 EC ₅₀ nM	FACS (EC ₅₀ nM)		裸mAb之親和力 (Biacore, <i>K_D</i>)	細胞毒性 (H847細胞株IC ₅₀) (nM)
						hB7-H3	cyB7-H3		
huAb3v2-CZ	127, 128	A	3.5		0.44	5.11	2.87	2.30E-09	1.49
huAb3v2.2-CZ	131, 135	A	0.7	1.8	0.10	5.29	3.68	弱擬合	26.7
huAb3v2.3-CZ	131, 137	A	1.1	1.5	0.11	6.50	4.03	弱擬合	--
huAb3v2.5-CZ	139, 135	A	3.4	15.6	0.13	5.14	4.86	5.30E-09	1.57
huAb3v2.6-CZ	139, 137	A	3.3	15	0.09	5.64	3.31	5.80E-08	1.70
huAb3v2.8-CZ	141, 135	A	2.0	5.7	0.14	3.94	3.01	弱擬合	2.36
huAb3v2.9-CZ	141, 137	A	2.7	4.3	0.16	6.16	4.64	弱擬合	2.30

如表17中所描述，結果展示，與親本huAb3v2相比，所有六種huAb3v2變體均具有與表現人類或cynoB7-H3之細胞類似的結合特性。在六種huAb3v2變體中，四種抗體(huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.8、huAb3v2.9)在結合至例示性Bcl-xLi合成子CZ時在H847細胞中展示強力細胞毒性。

實例17：抗-B7-H3抗體chAb13之人類化

基於其作為ADC (結合至Bcl-xL抑制劑)之結合特性及有利特性，選擇抗-B7-H3嵌合抗體chAb13以供人類化。

在人類化之前，chAb13經修飾以便使輕鏈CDR3 (QQYNSYPFT (SEQ ID NO:182)降至最低；潛在去醯胺位點指示為殘基「NS」(斜體))中之潛在去醯胺。引入對應於chAb13之輕鏈CDR3內之「N」及/或「S」的胺基酸位置中之點突變，產生30種變體。接著針對其等保留chAb13之結合特徵之能力篩選含有此等CDR3輕鏈變體之抗體。包含具有色胺酸(W)點突變而非「NS」基序(亦即，QQYNWYPFT (SEQ ID NO:39))中之絲胺酸「S」之CDR3的變體保留親本chAb13抗體之結合特徵。在CDR3內用W殘基取代S殘基出人意料得到絲胺酸與色胺酸之間的結構性差異以及CDR3在抗原結合中所起的顯著作用。

基於chAb13之可變重鏈(VH) CDR及可變輕鏈(VL) CDR序列(包括「NW」輕鏈CDR3)產生人類化抗體。特定言之，選擇人類生殖系序列以供構築經CDR移植之人類化chAb13抗體，其中VH及VL鏈之CDR域係移植至不同人類重鏈及輕鏈受體序列上。基於與單株抗體chAb13之VH及VL序列之比對，選擇以下人類序列作為受體：

- IGHV4-b*01(0-1)及IGHJ6*01，用於構築重鏈受體序列
- IGKV1-39*01及IGKJ2*01，用於構築輕鏈受體序列
-

IGHV4-b_IGHJ6

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGysissgyywgWIRQPPGKGLE
WIGsiyhsgstyynpslksRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARxx
xxxxxWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 176)；其中xxxxxxx表示CDR-H3

區。

IGKV1-39_IGKJ2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCrasqsisylhWYQQKPGKAPKLLI
YaasslqsGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCxxxxxxxxxxFGQG
TKLEIK (SEQ ID NO: 177)；其中xxxxxxxxxx表示CDR-L3區。

利用移植「NW」輕鏈CDR3及chAb13之剩餘五個對應VH CDR及VL CDR至該等受體序列中，製備經CDR移植之人類化及經修飾VH及VL序列。為產生具有潛在構架回復突變之人類化抗體，突變經鑑別且藉由此項技術中熟知之方法藉由可變域或突變寡核苷酸引子之重新合成及聚合酶鏈反應或二者引入至經CDR移植抗體序列中。針對DR移植物中之每一者如下C構築回復突變及其他突變之不同組合。此等突變之殘基數目係基於Kabat編號系統。

將鼠類單株chAb13抗體之以下人類化可變區選殖用於功能表徵之至IgG表現載體中：

- 人類化Ab13 VH.1 (huAb13VH.1)為含有IGHV4-b*01(0-1)及IGHJ6*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab13 VH。其亦含有Q1E變化以防止焦麩胺酸鹽形成。

- 人類化Ab13 VH.1 (huAb13 VH.1a)為基於huAb13VH.1之人類化設計，且含有9個所提出的構架回復突變：S25T、P40F、K43N、I48M、V67I、T68S、V71R、S79F、R94G。

- 人類化Ab13 VH.1b (huAb13VH.1b)為在huAb13VH.1與huAb13VH.1a之間的中間設計，且含有4個所提出的構架回復突變：K43N、I48M、V67I、V71R。

• 人類化Ab13 VL.1 (huAb13VL.1)為含有IGKV1-39*01及IGHJ6*01構架序列之經CDR移植之人類化Ab13 VL。

• 人類化Ab13 VL.1a (huAb13VL.1a)為基於huAb13VL.1之人類化設計，且含有4個所提出的構架回復突變：A43S、L46A、T85E、Y87F。

• 人類化Ab13 VL.1b (huAb13VL.1b)為在huAb13VL.1與huAb13VL.1a之間的中間設計，且含有1個所提出的構架回復突變：Y87F。

前文之可變區及CDR胺基酸序列描述於下表18中。

表18：人類化Ab13之胺基酸可變區序列

SEQ ID NO:	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
143	huAb13VL.1	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQNVGFNVAWYQQKPGKAP KLLIY SASYRYS GVPSRFGSGG SGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYNWYPFTFGQGTKLEIK
37	huAb13VL.1	CDR-L1	SEQ ID NO:143之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13VL.1	CDR-L2	SEQ ID NO:143之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13VL.1	CDR-L3	SEQ ID NO:143之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT
144	huAb13VL.1a	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQNVGFNVAWYQQKPGKSP KALIY SASYRYS GVPSRFGSGG SGTDFTLTISLQPEDFAEYFC QQYNWYPFTFGQGTKLEIK
37	huAb13VL.1a	CDR-L1	SEQ ID NO:144之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13VL.1a	CDR-L2	SEQ ID NO:144之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13VL.1a	CDR-L3	SEQ ID NO:144之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
146	huAb13VH.1	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVSG YSITSGYSWH WIRQPPGK GLEWIG YIHSSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARY YDDYFEY WGQGT TVTVSS
33	huAb13VH.1	CDR-H1	SEQ ID NO:146之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13VH.1	CDR-H2	SEQ ID NO:146之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13VH.1	CDR-H3	SEQ ID NO:146之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
145	huAb13VL.1b	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQNVGFNVA WYQQKPGKAP KLLIY SASYRYS GVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYFC QQYNWYPFT TFGQGTKLEIK
37	huAb13VL.1b	CDR-L1	SEQ ID NO:145之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13VL.1b	CDR-L2	SEQ ID NO:145之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13VL.1b	CDR-L3	SEQ ID NO:145之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT
147	huAb13VH.1a	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVT GYSITSGYSWH WIRQFPNG GLEWMG YIHSSGSTNYNPSLKS RISISRDTSKNQFFLKLSSVTA ADTAVYYCAG YDDYFEY WGQGT TVTVSS
33	huAb13VH.1a	CDR-H1	SEQ ID NO:147之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13VH.1a	CDR-H2	SEQ ID NO:147之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13VH.1a	CDR-H3	SEQ ID NO:147之殘基 99至殘基105	YDDYFEY

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
148	huAb13VH.1b	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVSGYSITSGYSWHWIRQPPGN GLEWMGYIHSSGSTNYNPSLKS RITISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYDDYFEYWGQGT TVTVSS
33	huAb13VH.1b	CDR-H1	SEQ ID NO:148之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13VH.1b	CDR-H2	SEQ ID NO:148之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13VH.1b	CDR-H3	SEQ ID NO:148之殘基 99至殘基105	YDDYFEY

實例18：huAb13變體之產生

描述於表18中之人類化Ab13變體之3種VH及3種VL區胺基酸序列一起成對以產生描述於表19中之9種huAb13。人類化Ab13變體(huAb13v1)之重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列分別提供於SEQ ID NO:168及SEQ ID NO:169中。

表19：經改造huAb13變體之可變區序列

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
147	huAb13v1	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVTGYSITSGYSWHWIRQFPNGLEW MGYIHSSGSTNYNPSLKS RISISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC AGYDDYFEYWGQGT TVTVSS
33	huAb13v1	CDR-H1	SEQ ID NO:147之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v1	CDR-H2	SEQ ID NO:147之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13v1	CDR-H3	SEQ ID NO:147之殘基 99至殘基105	YDDYFEY

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
144	huAb13v1	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v1	CDR-L1	SEQ ID NO:144之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v1	CDR-L2	SEQ ID NO:144之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v1	CDR-L3	SEQ ID NO:144之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT
146	huAb13v2	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGKGLEW IGYIHSSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYC ARYDDYFEYWGQGTITVTVSS
33	huAb13v2	CDR-H1	SEQ ID NO:146之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v2	CDR-H2	SEQ ID NO:146之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLK
35	huAb13v2	CDR-H3	SEQ ID NO:146之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
143	huAb13v2	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v2	CDR-L1	SEQ ID NO:143之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v2	CDR-L2	SEQ ID NO:143之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v2	CDR-L3	SEQ ID NO:143之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT
146	huAb13v3	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGKGLEW IGYIHSSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYC ARYDDYFEYWGQGTITVTVSS
33	huAb13v3	CDR-H1	SEQ ID NO:146之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
34	huAb13v3	CDR-H2	SEQ ID NO:146之殘基51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13v3	CDR-H3	SEQ ID NO:146之殘基99至殘基105	YDDYFEY
144	huAb13v3	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVA WYQQKPGKSPKALI Y SASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFAEYFC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v3	CDR-L1	SEQ ID NO:144之殘基24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v3	CDR-L2	SEQ ID NO:144之殘基50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v3	CDR-L3	SEQ ID NO:144之殘基89至殘基97	QQYNWYPFT
146	huAb13v4	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWH IRQPPGKGLEW IGY IHSSGSTNYNPSLKS RVITISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AR YDDYFEY WGQGTTVTVSS
33	huAb13v4	CDR-H1	SEQ ID NO:146之殘基26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v4	CDR-H2	SEQ ID NO:146之殘基51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13v4	CDR-H3	SEQ ID NO:146之殘基99至殘基105	YDDYFEY
145	huAb13v4	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVA WYQQKPGKAPKLLI Y SASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYFC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v4	CDR-L1	SEQ ID NO:145之殘基24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v4	CDR-L2	SEQ ID NO:145之殘基50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v4	CDR-L3	SEQ ID NO:145之殘基89至殘基97	QQYNWYPFT

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
147	huAb13v5	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV TGYSITSGYSWHWIRQFPNGLEW MGYIHSSGSTNYPN SLKSR ISISR DTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC AGYDDYFEYWGQGTTTVTVSS
33	huAb13v5	CDR-H1	SEQ ID NO:147之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v5	CDR-H2	SEQ ID NO:147之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYPN SLKSR
35	huAb13v5	CDR-H3	SEQ ID NO:147之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
143	huAb13v5	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKAPKLLI YSASRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v5	CDR-L1	SEQ ID NO:143之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v5	CDR-L2	SEQ ID NO:143之殘基 50至殘基56	SASRYSG
39	huAb13v5	CDR-L3	SEQ ID NO:143之殘基 89至殘基97	QQYNWYPF T
147	huAb13v6	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV TGYSITSGYSWHWIRQFPNGLEW MGYIHSSGSTNYPN SLKSR ISISR DTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC AGYDDYFEYWGQGTTTVTVSS
33	huAb13v6	CDR-H1	SEQ ID NO:147之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v6	CDR-H2	SEQ ID NO:147之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYPN SLKSR
35	huAb13v6	CDR-H3	SEQ ID NO:147之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
145	huAb13v6	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKAPKLLI YSASRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v6	CDR-L1	SEQ ID NO:145之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
38	huAb13v6	CDR-L2	SEQ ID NO:145之殘基50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v6	CDR-L3	SEQ ID NO:145之殘基89至殘基97	QQYNWYPFT
148	huAb13v7	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGNGLW MGYIHSSGSTNYNPSLKSRTISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARYDDYFEYWGQGTITVTVSS
33	huAb13v7	CDR-H1	SEQ ID NO:148之殘基26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v7	CDR-H2	SEQ ID NO:148之殘基51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13v7	CDR-H3	SEQ ID NO:148之殘基99至殘基105	YDDYFEY
143	huAb13v7	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v7	CDR-L1	SEQ ID NO:143之殘基24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v7	CDR-L2	SEQ ID NO:143之殘基50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v7	CDR-L3	SEQ ID NO:143之殘基89至殘基97	QQYNWYPFT
148	huAb13v8	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGNGLW MGYIHSSGSTNYNPSLKSRTISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARYDDYFEYWGQGTITVTVSS
33	huAb13v8	CDR-H1	SEQ ID NO:148之殘基26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v8	CDR-H2	SEQ ID NO:148之殘基51至殘基66	YIHSSGSTNYNPSLKS
35	huAb13v8	CDR-H3	SEQ ID NO:148之殘基99至殘基105	YDDYFEY

SEQ ID NO :	純系	蛋白區	殘基	胺基酸序列
144	huAb13v8	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v8	CDR-L1	SEQ ID NO:144之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v8	CDR-L2	SEQ ID NO:144之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v8	CDR-L3	SEQ ID NO:144之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT
148	huAb13v9	VH		EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGNGLEW MGYIHSSGSTNYPNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARYDDYFEYWGGQTTTVTVSS
33	huAb13v9	CDR-H1	SEQ ID NO:148之殘基 26至殘基36	GYSITSGYSWH
34	huAb13v9	CDR-H2	SEQ ID NO:148之殘基 51至殘基66	YIHSSGSTNYPNPSLK
35	huAb13v9	CDR-H3	SEQ ID NO:148之殘基 99至殘基105	YDDYFEY
145	huAb13v9	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFCQQYNWYPF TFGQGTKLEIK
37	huAb13v9	CDR-L1	SEQ ID NO:145之殘基 24至殘基34	KASQNVGFNVA
38	huAb13v9	CDR-L2	SEQ ID NO:145之殘基 50至殘基56	SASYRYS
39	huAb13v9	CDR-L3	SEQ ID NO:145之殘基 89至殘基97	QQYNWYPFT

實例19：huAb13 VL.1a人類化變體之特徵

產生描述於實例17及實例18中之九種huAb13變體且利用FACS針對對於B7-H3之結合進行測試(根據描述於實例6中之方法)。六種變體未結

合至人類B7-H3。剩餘三個變體由SPR進一步表徵為結合且(經由方法A)結合至Bcl-xL抑制劑(特定言之連接子彈頭(或合成子) CZ)且對細胞毒性進行評估(根據描述於實例7中之方法)。表20提供此等變體之活體外特徵。

表20：結合至合成子(或連接子有效負載) CZ之huAb13 VL.1a變體之活體外特徵

變體名稱	序列號	以MS計之DAR	以SEC計之聚集%	ELISA hB7-H3 EC ₅₀ nM	FACS (EC ₅₀ nM)		裸mAb之親和力 (Biacore, K _D)	細胞毒性 (H847細胞株IC ₅₀) (nM)
					hB7-H3	cyB7-H3		
chAb13-CZ	32, 36	-	-	0.26	6.27	18.35	5.7E-09	-
huAb13v1-CZ	147, 144	4.0	5.1	0.12	6.01	10.0	6.2E-09	0.09
huAb13v5-CZ	147, 143	3.4	2.4	0.19	5.21	10.59	弱擬合	1.60
huAb13v6-CZ	147, 145	3.6	7.3	0.14	5.83	12.95	弱擬合	0.84

部分地由於其針對H847細胞之強力及優良細胞毒性以及與其衍生自之chAb13的類似結合特徵，選擇huAb13v1以供進一步研究。相比之下，huAb13v5及huAb13v6在Biacore實驗中展示弱擬合動力學，表明其等結合特性比huAb13v1自親本chAb13更多的差異且在細胞殺傷分析中具有經降低之活性。

實例20：具有例示性Bcl-xL抑制劑連接子(合成子)之所選擇之人類化B7-H3抗體之活體外效能

人類化抗體huAb13v1、huAb3v2.5及huAb3v2.6經選擇以使用如實例7中所描述之方法A、E或G以3 mg量與若干Bcl-xL抑制劑有效負載(或合成子)結合。使用如實例7中所描述之NCI-H1650非小細胞肺癌細胞株以

細胞毒性分析法測試此等ADC中之抗腫瘤活性。作為對照，亦評估包含非靶向抗體MSL109 (一種與結合至Bcl-xL抑制劑有效負載(或合成子)之CMV醣蛋白H結合之單株抗體)之ADC之活體外抗腫瘤活性。結果描述於表21中。

表21：具有例示性Bcl-xL抑制劑連接子彈頭(合成子)之所選擇之人類化B7-H3 ADC之活體外腫瘤細胞細胞毒性

ADC	結合方法	以MS計之 DAR	以SEC計之聚 集%	ADC濃度 (mg/ml)	EC ₅₀ nM H1650
huAb13v1-CZ	G	4	3.9	3	0.18
huAb13v1-TX	G	3.6	2.8	2.6	0.22
huAb13v1-TV	G	2.4	3	3.9	0.43
huAb13v1-AAA	G	2	20.2	2.7	0.37
huAb13v1-AAD	G	3.7	3.3	2.7	0.21
huAb13v1-WD	E	3	5.4	5.8	0.45
huAb13v1-LB	A	2.2	21.9	3.7	>133
huAb13v1-ZT	G	2.4	10.6	1.7	0.3
huAb13v1-ZZ	G	1.4	20.3	2.5	0.42
huAb13v1-XW	G	4.3	6.3	2.6	0.86
huAb13v1-SE	A	3.7	4	5.4	0.63
huAb13v1-SR	A	2.6	49.5	4.5	0.59
huAb13v1-YG	E	3.3	2.1	3.8	0.33
huAb13v1-KZ	A	2.8	16.8	3.5	178.8
huAb3v2.5-CZ	G	3.3	15.6	3.6	0.40
huAb3v2.5-TX	G	3.3	8.9	2.9	0.62
huAb3v2.5-TV	G	3.7	10.4	3.5	0.53
huAb3v2.5-YY	G	2.3	16.2	3.2	0.71
huAb3v2.5-AAA	G	2	14.8	3.3	0.85
huAb3v2.5-AAD	G	3.4	11.3	3.7	0.49
huAb3v2.5-WD	E	2.8	11.5	5.4	0.83

huAb3v2.5-LB	A	2.2	24.4	3.9	2.59
huAb3v2.5-ZT	G	1.6	20.1	3.3	0.95
huAb3v2.5-ZZ	G	1.2	19.4	3.7	1.1
huAb3v2.5-XW	G	3.9	16.4	3.4	2.18
huAb3v2.5-SE	A	3.7	10.6	5.4	0.85
huAb3v2.5-SR	A	1.8	48.5	5.1	0.59
huAb3v2.5-YG	E	4	8.6	3.3	0.71
huAb3v2.5-KZ	A	2.6	24.5	3.4	0.87
huAb3v2.6-CZ	G	3.4	15	3.6	0.40
huAb3v2.6-TX	G	3.2	10.4	3.4	0.47
huAb3v2.6-TV	G	3.3	10.7	3.8	0.52
huAb3v2.6-YY	G	2.2	19.9	3.4	0.72
huAb3v2.6-AAA	G	1.9	20.2	3.6	1.24
huAb3v2.6-AAD	G	3.4	11.9	3.7	0.85
huAb3v2.6-WD	E	3.1	12.4	5.3	0.79
huAb3v2.6-LB	A	2.4	27.2	3.9	2.07
huAb3v2.6-ZT	G	1.7	21.6	3.7	1.11
huAb3v2.6-ZZ	G	1.2	20.7	3.5	1.35
huAb3v2.6-XW	G	4	16.8	3.2	2.4
huAb3v2.6-SE	A	3.6	11.8	5.7	1.01
huAb3v2.6-SR	A	2.5	48.2	5.2	0.71
huAb3v2.6-YG	E	3.7	9.9	4.8	0.68
huAb3v2.6-KZ	A	3.5	26.1	3.6	5.52
MSL109-CZ	G	3.2	0.5	3.7	19.50
MSL109-TX	G	3.5	0.7	3	20.00
MSL109-TV	G	3.6	0	2.6	31.13
MSL109-YY	G	2.9	0	1.8	26.53
MSL109-AAA	G	1.9	13.7	3.2	23.52
MSL109-AAD	G	3	0.4	3.8	>67
MSL109-WD	E	2.9	0	7.06	18.22
MSL109-LB	A	1.8	0	4.2	9.88

MSL109-ZT	G	2.3	7.5	2.2	>67
MSL109-ZZ	G	1.4	15	3.5	>67
MSL109-XW	G	3.3	3.7	3.2	>67
MSL109-SE	A	3.6	33.4	6.0	29.56
MSL109-SR	A	1.8	2.3	3.8	53.29
MSL109-YG	E	3.1	13.2	4.0	19.93
MSL109-KZ	A	2.5	18	4.3	50.16

與藉由包含結合至Bcl-xL抑制劑有效負載之非靶向抗體MSL109之ADC展現之低抗腫瘤活性相反，靶向B7-H3之ADC展現更大腫瘤細胞殺傷，此反映靶向B7-H3之ADC至表現B7-H3之腫瘤細胞之抗原相關遞送。

使用如實例7中所描述之NCI-H146小細胞肺癌細胞株以細胞毒性分析法測試此等ADC中之兩者之抗腫瘤活性。結果描述於表22中。

表22：具有例示性Bcl-xL抑制劑合成子之所選擇之人類化B7-H3 ADC之活體外腫瘤細胞細胞毒性

ADC	結合方法	DAR	以SEC計之聚集%	ADC濃度 (mg/ml)	EC ₅₀ nM H146
huAb13v1-AAA E2	I	2	3.3	11.6	2
huAb13v1-WD E2	I	2	4.5	14.5	2

針對細胞毒性使用H146細胞測試huAb13v1-AAA E2及huAb13v1-WD E2。兩種結合物展示強力及可比的細胞毒性。

實例21：抗-B7-H3 ADC之活體內分析

人類化抗-B7-H3抗體huAb13v1、huAb3v2.5及huAb3v2.6經選擇以與若干Bcl-xL抑制劑有效負載結合且使用實例7及實例8中所描述之方法使用多個Bcl-xL抑制劑彈頭(合成子)在小細胞肺癌(H146)之異種移植模型中將其評估為結合物。結果概括於表23及表24中。

表23：人類化抗-B7-H3 ADC之活體內功效

ADC	結合方法	DAR	劑量 ^[a] /途徑/ 療程	小鼠 數目	TGI _{max} (%)	TGD (%)
AB095	-	n/a	6mg/kg/IP/QDx1	8	0	0
huAb3v2.5-CZ	A	3.5	6mg/kg/IP/QDx1	8	92	122
huAb3v2.6-CZ	A	3.4	6mg/kg/IP/QDx1	8	93	130
huAb3v2.9-CZ	A	2.8	6mg/kg/IP/QDx1	8	94	135
huAb3v2.9-TX	E	1.7	6mg/kg/IP/QDx1	8	93	109
huAb3v2.6-TX	E	2.7	6mg/kg/IP/QDx1	8	92	130
huAb3v2.5-TX	E	2.5	6mg/kg/IP/QDx1	8	86	89

^[a] 劑量以毫克/公斤/天給出

表24：人類化抗-B7-H3 ADC之活體內功效

ADC	結合方法	DAR	劑量 ^[a] /途徑/ 療程	小鼠 數目	TGI _{max} (%)
AB095	-	n/a	6mg/kg/IP/QDx1	8	0
huAb3v2.5-AAA	E	2.3	6mg/kg/IP/QDx1	8	65
huAb3v2.5-XW	E	3.1	6mg/kg/IP/QDx1	8	51
huAb3v2.6-AAA	E	3.5	6mg/kg/IP/QDx1	8	47
huAb3v2.6-XW	E	4.0	6mg/kg/IP/QDx1	8	43
huAb13v1-AAA	E	3.5	6mg/kg/IP/QDx1	8	76
huAb13v1-XW	E	4.2	6mg/kg/IP/QDx1	8	35
huAb13v1-TX E2	I	2	6mg/kg/IP/QDx1	8	88

^[a] 劑量以毫克/公斤/天給出

人類化抗-B7-H3抗體huAb13v1與Bcl-xL抑制劑合成子WD結合且使用實例7及實例8中所描述之方法在B7-H3-陽性小細胞肺癌(H1650)之異種移植模型中將其評估為結合物。作為對照，亦評估非靶向IgG同型相配抗體(AB095)之活體內抗腫瘤活性。結果概述於表25中。

表25：人類化抗-B7-H3 ADC huAb13v1-WD在H1650中之活體內功效

ADC	DAR/結合方法	劑量 毫克/公斤/天	途徑/ 療程	TGI _{max} (%)	TGD (%)
AB095 ^(a)	N.A.	10	IP/QDx1	0	0
huAb13v1-WD-E2	2/I	1	IP/QDx1	46*	47*
huAb13v1-WD-E2	2/I	3	IP/QDx1	48*	47*
huAb13v1-WD-E2	2/I	10	IP/QDx1	62*	77*
^(a) IgG1 mAb * = 與對照治療(AB095)相比p < 0.05 ‡ = 與藥物組合中之最具活性搭配物相比p < 0.05 N.A. = 不適用					

與使用非靶向IgG同型匹配抗體Ab095觀測到之缺少活性相反，靶向B7-H3之Bcl-xL ADC展現腫瘤生長抑制(TGI)及腫瘤生長延遲(TGD)，如表24及表25中所展示，從而反映遞送Bcl-xL抑制劑至此異種移植小鼠模型中之表現B7-H3之腫瘤細胞的靶向B7-H3之ADC之抗原相關遞送。作為額外對照，在B7-H3陽性小細胞肺癌(H1650)之異種移植模型中評估包含與Bcl-xL抑制劑合成子結合之非靶向抗體MSL109的ADC之活體內抗腫瘤活性。將此等ADC之活性與作為對照之非靶向IgG同型相配之抗體(AB095)相比較。如表26中所展示，包含與Bcl-xL抑制劑合成子結合之非靶向抗體MSL109的ADC展現極適當腫瘤生長抑制及較低或無腫瘤生長延遲。相比之下，靶向B7-H3之Bcl-xL ADC (如表25中所展示)展現大得多的腫瘤生長抑制(TGI)及腫瘤生長延遲(TGD)，從而反映此等ADC至此小鼠異種移植模型中之表現B7-H3之細胞的抗原相關遞送。

表26.非靶向(MSL109) BCL-xL抑制性ADC在NSCLC之NCI-H1650模型中之活體內功效

		Growth生長抑制	
Treatment治療	劑量 ^[a] /途徑/療程	TGI _{max} (%)	TGD(%)
MSL109 [†] -H	3/IP/Q4Dx6	18*	0
MSL109 [†] -H	10/IP/Q4Dx6	43*	20*
MSL109 [†] -H	30/IP/Q4Dx6	8	0
MSL109 [†] -CZ	3/IP/Q4Dx6	29*	0
MSL109 [†] -CZ	3/IP/Q7Dx6	18*	0
MSL109 [†] -CZ	10/IP/Q4Dx6	32*	16
MSL109 [†] -CZ	30/IP/Q4Dx6	32*	12
†非靶向抗體			
^[a] 劑量以毫克/公斤/天給出			
* = 與對照治療(AB095)相比p < 0.05			
Q4Dx6指示每4天一次劑量，總共6次劑量			

實例22：B7-H3組合療法

huAb13v1作為如經純化DAR2 (E2)結合物之CZ或TX結合物之抗腫瘤活性在人源之非小細胞肺癌(H1650、H1299、H1975及EBC1)之異種移植模型中使用實例8中所描述之方法來定性。在單藥療法及與多西他賽(docetaxel) (H1650、H1299、H1975及EBC1)組合時評估抗腫瘤活性。結果展示於表27中。

表27：單藥療法及與多西他賽組合時之人類化huAb13v1 抗-B7-H3結合物之活體內功效

ADC	DAR/ 結合方法	劑量 毫克/公斤/天	途徑/ 療程	TGI _{max} (%)	TGD (%)
EBC1					
AB095	-	10	Q4Dx6/IP	0	0
huAb13v1-TX E2	2/I	10	Q4Dx6/IP	58	67
多西他賽	-	7.5	QDx1/IV	85	80
huAb13v1-TX E2 + 多西他賽	2/I	10+7.5	Q4Dx6/IP+Q Dx1/IV	140	140
NCI-H1299					
AB095		10	Q4Dx6/IP	0	0
huAb13v1-TX E2	2/I	10	Q4Dx6/IP	80	24
多西他賽	-	7.5	QDx1/IV	87	48
huAb13v1-TX E2 + 多西他賽	2/I	10+7.5	Q4Dx6/IP+Q Dx1/IV	97	83
NCI-H1975					
AB095		10	Q4Dx6/IP	0	0
huAb13v1-TX E2	2/I	10	Q4Dx6/IP	52	62
多西他賽		7.5	QDx1/IV	81	77
huAb13v1-TX E2 + 多西他賽	2/I	10+7.5	Q4Dx6/IP+Q Dx1/IV	92	108
NCI-H1650					
AB095	-	8	Q7Dx6/IP	0	0
huAb13v1-CZ	2/I	10	QDx1/IP	80	100
多西他賽	-	7.5	QDx1/IV	84	143
huAb13v1-CZ +多西 他賽	-	10+7.5	QDx1/IP+Q Dx1/IV	99	>600
NCI-H1650					
AB095 ^(a)	N.A.	10	IP/ Q14Dx3	0	0

ADC	DAR/ 結合方法	劑量 毫克/公斤/天	途徑/ 療程	TGI _{max} (%)	TGD (%)
DTX	N.A.	7.5	IV/Q14Dx3	80*	158*
huAb13v1-WD E2	2/I	10	IP/ Q14Dx3	67*	83*
huAb13v1-WD E2 + DTX)	2/I + N.A.	10 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	98**‡	>717**‡
huAb13v1-WD E2	2/.	3	IP/ Q14Dx3	56*	75*
huAb13v1-WD E2 + DTX)	2/I + N.A.	3 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	99**‡	>717**‡
huAb13v1-WD E2	2/I	1	IP/ Q14Dx3	60*	67*
huAb13v1-WD E2 + DTX	2/I + N.A	1 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	88**‡	467**‡
huAb13v1-AAA E2	2/I	10	IP/ Q14Dx3	63*	117*
huAb13v1-AAA E2 + DTX	2/I + N.A	10 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	99**‡	>717**‡
huAb13v1-AAA E2	2/I	3	IP/ Q14Dx3	60*	117*
huAb13v1-AAA E2 + DTX	2/I + N.A	3 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	99**‡	>717**‡
huAb13v1-AAA E2	2/I	1	IP/ Q14Dx3	50*	67*
huAb13v1-AAA E2 + DTX	2/I + N.A	1 + 7.5	IP/ Q14Dx3 + IV/Q14Dx3	92**‡	>717**‡
(a) IgG1 mAb * = 與對照治療(AB095)相比p < 0.05 ‡ = 與藥物組合中之最具活性搭配物相比p < 0.05 N.A. = 不適用					

表27中呈現之結果證實，在以上huAb13v1作為經CZ、TX、WD或AAA純化之DAR2 (E2)結合物在單藥療法時抑制所有四種NSCLC異種移

植模型之生長。另外，huAb13v1作為經CZ、TX、WD或AAA純化之DAR2 (E2)結合物有效地與多西他賽組合以產生更持久腫瘤生長抑制。此最顯著地說明於H1650異種移植模型中，其中組合療法產生467%與>717%之間的TGD，而單獨的單藥療法產生在67%至158%範圍內之TGD。此等結果支持組合化學治療給藥的Bcl-xL抑制劑(Bcl-xLi) ADC的臨床效用。

序列概述

SEQ ID NO:	描述	胺基酸序列
1	chAb2 VH胺基酸序列	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKA SGY TFTSYWMH WVKQRPQGGLWEI GMIHPD SGTTNYNEKFRS KATLTV DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC AV YYGSTYWF DVWGTGTTTVTVSS
2	chAb2 VH CDR1胺基酸序列	GYTFTSYWMH
3	chAb2 VH CDR2胺基酸序列	MIHPD SGTTNYNEKFRS
4	chAb2 VH CDR3胺基酸序列	YYGSTYWF FDV
5	chAb2 VL胺基酸序列	DVVMTQTPLSLPVSLGDQAYISCR SSQSLVHINGNTYL HWYRQKPGQS PKLLIY KVSNRFS SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYF CSQS THFPFT FGSGTKLEIK
6	chAb2 VL CDR1胺基酸序列	RSSQSLVHINGNTYLH
7	chAb2、chAb3、chAb10、huAb3VL.1、 huAb3VL.1a、huAb3VL.1b、huAb3v2.1、 huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、 huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.7、 huAb3v2.8及huAb3v2.9 VL CDR2胺基酸序列	KVSNRFS
8	chAb2 VL CDR3胺基酸序列	SQSTHFPFT
9	chAb3 VH胺基酸序列	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKA SGY TFFSSYWMH WVKQRPQGGLWEI GLIHPD SGSTNYNEMFKN KATLTV DRSSSTAYVQLSSLTSEDSAVYFC AGGGRLY FDY WGQGTTLTVSS
10	chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a、 huAb3VH.1b、huAb3v2.1、huAb3v2.2、	GYTFFSSYWMH

	huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、 huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及 huAb3v2.9 VH CDR1胺基酸序列	
11	chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a及 huAb3VH.1b VH CDR2胺基酸序列	LIHPDSGSTNYNEMFKN
12	chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a、 huAb3VH.1b、huAb3v2.1、huAb3v2.2、 huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、 huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及 huAb3v2.9 VH CDR3胺基酸序列	GGRLYFDY
13	chAb3 VL胺基酸序列	DVVMTQTPLSLPVSIGDQASISCR SSQSLVHSNGD TYLRWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKITRVEAEDLG VYFCSQS THVPYTFGGG TKLEIK
14	chAb3、huAb3VL.1、huAb3VL.1a及 huAb3VL.1b VL CDR1胺基酸序列	RSSQSLVHSNGD TYLR
15	chAb3、huAb3VL.1、huAb3VL.1a、 huAb3VL.1b、huAb3v2.1、huAb3v2.2、 huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、 huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及 huAb3v2.9 VL CDR3胺基酸序列	SQSTHVPYT
16	chAb4 VH胺基酸序列	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKA SGYSFTSYWMHWVKQRPQG LEWI GMHPNSGSNNYNEKF KSKATLTV DKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYC ARRLGLHFDYWGQGTTLT VSS
17	chAb4 VH CDR1胺基酸序列	GYSFTSYWMH
18	chAb4 VH CDR2胺基酸序列	MIHPNSGSNNYNEKF K
19	chAb4 VH CDR3胺基酸序列	RLGLHFDY
20	chAb4 VL胺基酸序列	DIVMTQSQKFMSTPVGDRVSITCK ASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLI YSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT LTISNMQSEDLADYFCQQYSSYPY TFGGG TKLEIK
21	chAb4 VL CDR1胺基酸序列	KASQNVGTAVA
22	chAb4 VL CDR2胺基酸序列	SASNRYT
23	chAb4 VL CDR3胺基酸序列	QQYSSYPY
24	chAb18 VH胺基酸序列	QVQLQQSAAELARPGASVKMSCKA SGYSFTSYTIHWVKQRPQG LEWI CYINPNSRNTDYNQKF KDETTLTA DRSSSTAYMQLISLTSEDSAVYYC ARYSGSTPYWYFDVWGAGTTVTVS S

25	chAb18、huAb18VH.1、huAb18VH.1a及huAb18VH.1b VH CDR1胺基酸序列	GYSFTSYTIH
26	chAb18、huAb18VH.1及huAb18VH.1a VH CDR2胺基酸序列	YINPNSRNTDYNQKFKD
27	chAb18、huAb18VH.1、huAb18VH.1a及huAb18VH.1b VH CDR3胺基酸序列	YSGSTPYWYFDV
28	chAb18 VL胺基酸序列	QIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCR ASSSVSYMN WYQQKPGSSPKPWIY ATSNLAS GVPARFSVSVSGTSHSL TISRVEAEDAATYY CQWSSNPLT FGAGTKLELK
29	chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2及huAb18VL.2a、VL CDR1胺基酸序列	RASSSVSYMN
30	chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2及huAb18VL.2a、VL CDR2胺基酸序列	ATSNLAS
31	chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2及huAb18VL.2a、VL CDR3胺基酸序列	QQWSSNPLT
32	chAb13 VH胺基酸序列	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTV TGYSITSGYSWH WIRQFPGNKLEW MGYIHSSGSTN YNPSLKS RISINR DTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC AGY DDYFEY WGQGTTLTVSS
33	chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH CDR1胺基酸序列	GYSITSGYSWH
34	chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH CDR2胺基酸序列	YIHSSGSTN YNPSLKS
35	chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH CDR3胺基酸序列	YDDYFEY

36	chAb13 VL胺基酸序列	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCK ASQNVGFNV AWYQQKPGQSPKALI YS AS YRYS GVPDRFTGSGSGTDFT LTISNVQSEDLAEYFC QQYN SYPF TFGSGTKLEIK
37	chAb13、huAb13VL.1、huAb13VL.1a、 huAb13VL.1b、huAb13v1、huAb13v2、 huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、 huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及 huAb13v9 VL CDR1胺基酸序列	KASQNVGFNVA
38	chAb13、huAb13VL.1、huAb13VL.1a、 huAb13VL.1b、huAb13v1、huAb13v2、 huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、 huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及 huAb13v9 VL CDR2胺基酸序列	SASYRYS
39	huAb13VL.1、huAb13VL.1a、 huAb13VL.1b、huAb13v1、huAb13v2、 huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、 huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及 huAb13v9 VL CDR3胺基酸序列	QQYNWYPFT
40	chAb12 VH胺基酸序列	EVQLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAA SGFTFSS YAMSWVRQTPEKRLEWV AT ISS GTNTY YPDS VKGRFTISR DNAKNTLYLQMTSLRSEDAMYCYC AR QGRYS W IAY WGQGLVTVSA
41	chAb12 VH CDR1胺基酸序列	GFTFSSYAMS
42	chAb12 VH CDR2胺基酸序列	TISSGTNTYYPDSVKG
43	chAb12 VH CDR3胺基酸序列	QGRYSW IAY
44	chAb12 VL胺基酸序列	DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCR ASKSVSTSDYS YMHWNQQKPGQPP KLLIY LASN LES GVPARFSGSGSG TDFTLN IHPVEE EDAATY YCQHSR ELL TFGAGTKLELK
45	chAb12 VL CDR1胺基酸序列	RASKSVSTSDYSYMH
46	chAb12及chAb17 VL CDR2胺基酸序列	LASNLES
47	chAb12 VL CDR3胺基酸序列	QHSRELLT
48	chAb14 VH胺基酸序列	EVKLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAA SGFTFSS YGM SWVR QTPEKRLEWV AT ISGGGTNTYYPDS VEGRFTISR DNAKNFLYLQMS SLR SEDALYCYC AR HYGSQTMDY WGQGSVTVSS
49	chAb14及chAb8 VH CDR1胺基酸序列	GFTFSSYGM S
50	chAb14 VH CDR2胺基酸序列	TISGGGTNTYYPDSVEG

51	chAb14 VH CDR3胺基酸序列	HYGSQTMDY
52	chAb14 VL胺基酸序列	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCR TSGNIHNYLT WYQQKQKSPQLLV Y NAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQFS LKINSLQPEDFGSY YCHFW SIMW TFGGGTKLEIK
53	chAb14 VL CDR1胺基酸序列	RTSGNIHNYLT
54	chAb14 VL CDR2胺基酸序列	NAKTLAD
55	chAb14 VL CDR3胺基酸序列	CHFWSIMWT
56	chAb6 VH胺基酸序列	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKA GYTFSRYWIE WVKQRPGHGLEWI GEILPGSGSTNYNEKFKG KATFTA DTSSNTAYMQVSSLTSEDSAVHYC ARR GYGYVPYALDY WGQGTSTVTS S
57	chAb6 VH CDR1胺基酸序列	GYTFSRYWIE
58	chAb6 VH CDR2胺基酸序列	GEILPGSGSTNYNEKFKG
59	chAb6 VH CDR3胺基酸序列	RGYGYVPYALDY
60	chAb6 VL胺基酸序列	EIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCR ASQDISNSLN WYQQKPDGTVNLLI YY TSRLYS GVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPY TFGGGTKLEIK
61	chAb6 VL CDR1胺基酸序列	RASQDISNSLN
62	chAb6 VL CDR2胺基酸序列	YTSRLYS
63	chAb6 VL CDR3胺基酸序列	QQGNTLPYT
64	chAb11 VH胺基酸序列	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAT SGFTFTNYMS WVRQPPGKALEWL GFIRNKANDYTTEYSASVKG RFTI SRDNSQSILYLQMNLTLEAEDSATY Y CARESPGNPFAY WGQGTSLVTVSA
65	chAb11 VH CDR1胺基酸序列	SGFTFTNYMS
66	chAb11 VH CDR2胺基酸序列	FIRNKANDYTTEYSASVKG
67	chAb11 VH CDR3胺基酸序列	ESPGNPFAY
68	chAb11 VL胺基酸序列	DIVMTQSPSSLTIVTAGEKVTMTCK SSQSLLNSGTQKNFLT WYQQKPGQ PPKLLI YWASTRES GVDPDRFTGSG SGTDFTLTISVQAEDLAVYFC QNDYIYPLT FGAGTKLELK
69	chAb11 VL CDR1胺基酸序列	KSSQSLLNSGTQKNFLT
70	chAb11 VL CDR2胺基酸序列	WASTRES
71	chAb11 VL CDR3胺基酸序列	QNDYIYPLT

72	chAb16 VH 胺基酸序列	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWI GEINPDSSTINYTPSLKDKFIISR DNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYC ARPGFGNYIYAMDYWGQGTSTVVS S
73	chAb16 VH CDR1 胺基酸序列	GFDFSRYWMS
74	chAb16 VH CDR2 胺基酸序列	EINPDSSTINYTPSLKD
75	chAb16 VH CDR3 胺基酸序列	PGFGNYIYAMDY
76	chAb16 VL 胺基酸序列	DIQMTQTSSLSASLGDRVTINCR ASQDISNFLNWWYQQPDGTVKLLI YYSRLYLGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPP TFGGGTKLEIK
77	chAb16 VL CDR1 胺基酸序列	RASQDISNFLN
78	chAb16 VL CDR2 胺基酸序列	YTSRLYL
79	chAb16 VL CDR3 胺基酸序列	QQGNTLPPT
80	chAb10 VH 胺基酸序列	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTV TGYSITSDYAWNWIQFPGNRLEW MGHINYSGITNYNPSLKSRIISIR DTSKNQFFLQLYSVTTEDIATYFC ARRSLFYYYGSSLYAMDYWGQGT STVSS
81	chAb10 VH CDR1 胺基酸序列	GYSITSDYAWN
82	chAb10 VH CDR2 胺基酸序列	HINYSGITNYNPSLKS
83	chAb10 VH CDR3 胺基酸序列	RSLFYYYGSSLYAMDY
84	chAb10 VL 胺基酸序列	DVVMQTSPFSLPVSIGDQASISCR SSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKI SRVEAEDLGVIYFCSQS THVPWTFGGGTKLEIK
85	chAb10 VL CDR1 胺基酸序列	RSSQSLVHSNGNTYLH
86	chAb10 VL CDR3 胺基酸序列	SQSTHVPWT
87	chAb7 VH 胺基酸序列	EVQLVESGENLVKPGGSLKLSCAA SGFSFRGYGMSWVRQTPDKRLEWV AAISTGGNYTYYPDSVQGRFTISR DNANNTLYLQMSSSLKSEDTAMYYC ARRGGNYAGFAYWGQGTSLTVSA
88	chAb7 VH CDR1 胺基酸序列	GFFSFRGYGMS
89	chAb7 VH CDR2 胺基酸序列	AISTGGNYTYYPDSVQG
90	chAb7 VH CDR3 胺基酸序列	RGGNYAGFAY

91	chAb7 VL 胺基酸序列	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCR PSENIYSNLAWYQQKQKSPQLLV YAATNLADGVP SRFSGSGSGTQYS LKINSLQSEDFGTYYC QHFWGTPF TFGSGTKLEIK
92	chAb7 VL CDR1 胺基酸序列	RSENIYSNLA
93	chAb7 及 chAb8 VL CDR2 胺基酸序列	AATNLAD
94	chAb7 VL CDR3 胺基酸序列	QHFWGTPFT
95	chAb8 VH 胺基酸序列	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAA SGFTFSSYGMSWVRQTPEKRLEWV ATISGGGNYTYCPDS SVKGRFTISR DNAKNNLYLQMSSLRSEDTALYYC TR QRGYDYHYAMDF WGQTSVTVS S
96	chAb8 VH CDR2 胺基酸序列	TISGGGNYTYCPDSVKG
97	chAb8 VH CDR3 胺基酸序列	QRGYDYHYAMDF
98	chAb8 VL 胺基酸序列	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCR ASENIYSNLAWHQKQKSPQLLV YAATNLADGVP SRFSGNGSDTQYS LKINSLQSEDFGSYFC QNEWGTSW TFGGGTKLEIK
99	chAb8 VL CDR1 胺基酸序列	RASENIYSNLA
100	chAb8 VL CDR3 胺基酸序列	QNEWGTSWT
101	chAb17 VH 胺基酸序列	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFSSYIMSWVRQTPEKRLEWV ASIVSSNITYYPDS SMKGRFTISR NARNILYLQMSSLKSEDTAMYYCA R SGTRAWFAY WGQGLVTVSA
102	chAb17 VH CDR1 胺基酸序列	GFTFSSYIMS
103	chAb17 VH CDR2 胺基酸序列	SIVSSNITYYPDSMKG
104	chAb17 VH CDR3 胺基酸序列	SGTRAWFAY
105	chAb17 VL 胺基酸序列	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASKSVSTSAYSIMHWYQQKPGQPP KLLIY LASNLESG VPARFSGSGSG TDFTLNIHPVEEEDAATYYC QHSR ELPYTFGGG TKLEIK
106	chAb17 VL CDR1 胺基酸序列	RASKSVSTSAYSIMH
107	chAb17 VL CDR3 胺基酸序列	QHSRELPTYT
108	chAb5 VH 胺基酸序列	QVQLQQPGDELVKPGASVKLSCKT SGYTFTTDWMHWVKQRP GGGLEWI GMIHPNSGTTNYNEKFKS KAALT DKSSSTACMQLSSLTSEDSAVYYC AR SYWKWYFDV WGIGTITVSS
109	chAb5 VH CDR1 胺基酸序列	GYTFTTDWMH

110	chAb5 VH CDR2胺基酸序列	MIHPNSGTTNYNEKFKS
111	chAb5 VH CDR3胺基酸序列	SYWKWYFDV
112	chAb5 VL胺基酸序列	QIVLTQSPAIMASASLGEEITLTCS ASSSVSYMH WYQQKSGTSPKLLIY STSNLAS GVPSRFSGSGSGTFYSL TISSVEAEDSADYYCH QWTSYMYT FGGGTKLEIK
113	chAb5 VL CDR1胺基酸序列	SASSSVSYMH
114	chAb5 VL CDR2胺基酸序列	STSNLAS
115	chAb5 VL CDR3胺基酸序列	HQWTSYMYT
116	huAb18VH.1、huAb18v1及huAb18v5 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKA SGYSFTSYTIH WVRQAPGGGLEWM GYINPNSRNTDYNQKF KDRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC ARY SGSTPYWYFDV WGQGT TTVTS S
117	huAb18VH.1a、huAb18v3、huAb18v8及huAb18v9 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKA SGYSFTSYTIH WVRQAPGGGLEWI GYINPNSRNTDYNQKF KDRVTITA DRSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC ARY SGSTPYWYFDV WGQGT TTVTS S
118	huAb18VH.1b、huAb18v2、huAb18v4、huAb18v6、huAb18v7及huAb18v10 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKA SGYSFTSYTIH WVRQAPGGGLEWM GYINPNSRNTDYAQKFQ GRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC ARY SGSTPYWYFDV WGQGT TTVTS S
119	huAb18VH.1b VH CDR2胺基酸序列	YINPNSRNTDYAQKFQ G
120	huAb18VL.1、huAb18v1及huAb18v2 VL胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVSYMN WYQQKPGKAPKLLIY ATSNLAS GVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYC QQWSSNPLT FGGGTKLEIK
121	huAb18VL.1a、huAb18v3及huAb18v4 VL胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVSYMN WYQQKPGKSPKPIY ATSNLAS GVPSRFSVSVSGTEHTL TISSLQPEDFATYYC QQWSSNPLT FGGGTKLEIK
122	huAb18VL.1b、huAb18v8及huAb18v10 VL胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASSSVSYMN WYQQKPGKAPKPIY ATSNLAS GVPSRFSVSGSGTEHTL TISSLQPEDFATYYC QQWSSNPLT FGGGTKLEIK
123	huAb18VL.2、huAb18v5及huAb18v6 VL胺基酸序列	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCR ASSSVSYMN WYQQKPDQSPKLLIK ATSNLAS GVPSRFSGSGSGTDFTL TINSLEAEDAATYYC QQWSSNPLT FGGGTKLEIK

124	huAb18VL.2a、huAb18v7及huAb18v9 VL胺基酸序列	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCR ASSSVSYMNWYQQKPDQSPKPWIY ATSNLASGVPSRFSVSVSGTDHTL TINSLEAEDAATYYC QQWSSNPLT FGQGTKLEIK
125	huAb3VH.1、huAb3v1及huAb3v4 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWM GLIHPDSGSTNYNEMFKNRVITITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC ARGGRLYFDYWGQGTITVTVSS
126	huAb3VH.1a、huAb3v3及huAb3v6 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPDSGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYVELSSLRSEDVAVYFC AGGGRLYFDYWGQGTITVTVSS
127	huAb3VH.1b、huAb3v2及huAb3v5 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPDSGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC AGGGRLYFDYWGQGTITVTVSS
128	huAb3VL.1、huAb3v1及huAb3v2 VL胺基酸序列	DIVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVHSNGDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYC CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
129	huAb3VL.1a及huAb3v3 VL胺基酸序列	DVVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVHSNGDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYF CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
130	huAb3VL.1b、huAb3v4、huAb3v5及huAb3v6 VL胺基酸序列	DVVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVHSNGDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYC CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
131	huAb3v2.1、huAb3v2.2及huAb3v2.3 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPWSGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC AGGGRLYFDYWGQGTITVTVSS
132	huAb3v2.1、huAb3v2.2及huAb3v2.3 CDR2胺基酸序列	VH LIHPWSGSTNYNEMFKN
133	huAb3v2.1、huAb3v2.4及huAb3v2.7 VL胺基酸序列	DIVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVHSNGDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYC CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
134	huAb3v2.1、huAb3v2.4及huAb3v2.7 VL CDR1胺基酸序列	RSSQSLVHSNGDTYLR

135	huAb3v2.2、huAb3v2.5及huAb3v2.8 VL胺基酸序列	DIVMTQSP LSLP VTPGEPASISCR SSQSLVHSNRD TYLRWYLQKPGQS PQLLIYKV SNRF SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYC CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
136	huAb3v2.2、huAb3v2.5及huAb3v2.8 VL CDR1胺基酸序列	RSSQSLVHSNRD TYLR
137	huAb3v2.3、huAb3v2.6及huAb3v2.9 VL胺基酸序列	DIVMTQSP LSLP VTPGEPASISCR SSQSLVHSNQD TYLRWYLQKPGQS PQLLIYKV SNRF SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYC CSQS THVPYTFGGGTKVEIK
138	huAb3v2.3、huAb3v2.6及huAb3v2.9 VL CDR1胺基酸序列	RSSQSLVHSNQD TYLR
139	huAb3v2.4、huAb3v2.5及huAb3v2.6 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPESGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC AGGGRLYFDYWGQGT TVTVSS
140	huAb3v2.4、huAb3v2.5及huAb3v2.6 VH CDR2胺基酸序列	LIHPESGSTNYNEMFKN
141	huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH胺基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPISGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC AGGGRLYFDYWGQGT TVTVSS
142	huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH CDR2胺基酸序列	LIHPISGSTNYNEMFKN
143	huAb13VL.1、huAb13v2、huAb13v5及huAb13v7 VL胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCK ASQNVGFNVA WYQQKPGKAPKLLI YSASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
144	huAb13VL.1a、huAb13v1、huAb13v3及huAb13v8 VL胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCK ASQNVGFNVA WYQQKPGKSPKALI YSASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFAEYFC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
145	huAb13VL.1b、huAb13v4、huAb13v6及huAb13v9 VL胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCK ASQNVGFNVA WYQQKPGKAPKLLI YSASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYFC QQYNWYPF TFGQGTKLEIK
146	huAb13VH.1、huAb13v2、huAb13v3及huAb13v4 VH胺基酸序列	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQPPGKGLEW IGYIHSSGSTNYNP SLKSR VTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AR YDDYFE YWGQGT TVTVSS

147	huAb13VH.1a、huAb13v1、huAb13v5及huAb13v6 VH胺基酸序列	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAV TGYSITSGYSWHWIRQFPNGGLEW MGYIHSSGSTNYNP SLKS RISISR DTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC AGYDDY FEY WGQGT'TVTVSS
148	huAb13VH.1b、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH胺基酸序列	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAV SGYSITSGYSWHWIRQFPNGGLEW MGYIHSSGSTNYNP SLKS RITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARYDDY FEY WGQGT'TVTVSS
149	B7-H3胺基酸序列(人類)	MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFC LTGALEVQVPEDPVVALVGTDATL CCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDT KQLVHSFAEQDQGSAYANRTALF PDLLAQGNASRLQRVRVADEGSF TCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSK PSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSY QGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNTT SQMANEQGLFDVHSILRVVLGANG TYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQ RSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTD TLRCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLT DTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTA LFPDLLAQGNASRLQRVRVADEG SFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPY SKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCS SYRGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNV TTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGA NGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTIT GQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIAL LVALAFVCWRKIKQSC EEENAGAE DQDGE GEGSKTALQPLKHSDSKED DGQEIA

150	人類B7-H3-ECD (Fc融合) 附註：Fc序列係帶下劃線的	MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFC LTGALEVQVPEDPVVALVGTDATL CCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDT KQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALF PDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSF TCFVSIRDGSAASVSLQVAAPYSK PSMTLEPNKDLRPGDVTITCSSY QGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNVTT SQMANEQGLFDVHSILRVVLGANG TYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQ RSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDA TLRCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLT DTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTA LFPDLLAQGNASLRLQVRVVADEG SFTCFVSIRDGSAASVSLQVAAPY SKPSMTLEPNKDLRPGDVTITCS SYRGYPEAEVFWQDQGQVPLTGNV TTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGA NGTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTIT GQPMTFAAADKTHTCPPCPAPEAE <u>GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV</u> <u>TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE</u> <u>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP</u> <u>IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR</u> <u>EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</u> <u>EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS</u> <u>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFV</u> <u>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
151	小鼠B7-H3-ECD (Fc融合) 附註：Fc序列係帶下劃線的	MLRGWGGP SVGVCVRTALGVLCCLC LTGAVEVQVSEDPVVALVDTDATL RCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDT KQLVHSFTEGRDQGSAYSNRALF PDLLVQGNASLRLQVRVVTDEGSY TCFVSIQDFDSAASVSLQVAAPYSK PSMTLEPNKDLRPGNMVTITCSSY QGYPEAEVFWKDQGQVPLTGNVTT SQMANERGLFDVHSVLRVVLGANG TYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQ PLTFAAADKTHTCPPCPAPEAEGA <u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC</u> <u>VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH</u> <u>NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE</u> <u>KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE</u> <u>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW</u> <u>ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF</u> <u>LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVMH</u> <u>EALHNHYTQKSLSLSPGK</u>

152	人類B7-H3-ECD (his標記)	MEFGLSWLFLVAILKGVQCGALEV QVPEDPVVALVGTDATLCCSFSP PGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSF AEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQG NASLRLQVRVVADEGSFTCFVSIR DFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEP NKDLRPGDVTITCSSYQGYPEAE VFWQDGGVPLTGNVTTSQMANEQ GLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVR NPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAV EVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFS PEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVH SFTEGRDQGSAYANRTALEPDLLA QGNASLRLQVRVVADEGSFTCFVS IRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTL EPNKDLRPGDVTITCSSYRGYPE AEVFWQDGGVPLTGNVTTSQMAN EQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCL VRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTHH HHHH
153	小鼠B7-H3-ECD (his標記)	MEFGLSWLFLVAILKGVQCVEVQV SEDPVVALVDTDATLRCSFSPEPG FSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTE GRDQGSAYSNRTALFPDLLVQGNA SLRLQVRVVTDEGSYTCFVSIQDF DSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNK DLRPGNMVTITCSSYQGYPEAEVF WKDGGVPLTGNVTTSQMANERGL FDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNP VLQQDAHGSVTITGQPLTFHHHHH H
154	獼猴B7-H3-ECD (his標記)	MLHRRGSPGMGVHVGAAALGALWFC LTGALEVQVPEDPVVALVGTDATL RCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDT KQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALF LDLLAQGNASLRLQVRVVADEGSF TCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSK PSMTLEPNKDLRPGDVTITCSSY RGYPEAEVFWQDGGGAPLTGNVT SQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANG TYSCLVRNPVLQQDAHGSITITPQ RSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTD TLRCSF SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLV HSFTEGRDQGSAYANRTALFLDLL AQGNASLRLQVRVVADEGSFTCFV SIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMT LEPNKDLRPGDVTITCSSYRGYP EAEVFWQDGGGAPLTGNVTTSQMA NEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYS LVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTF AAAAHHHHHHH
155	IGHV1-69*06之胺基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIIPFGTANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC AR

156	IGHJ6*01之胺基酸序列	WGQGTTVTVSS
157	IGKV1-9*01之胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCR ASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPP
158	IGKJ2*01之胺基酸序列	FGQGTKLEIK
159	Ig γ -1恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
160	Ig γ -1恆定區突變體	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
161	Ig κ 恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
162	Ig λ 恆定區	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLS LTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
163	IGKV6-21*01之胺基酸序列	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCR ASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLI KYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYYCHQSSSLPX
164	IGKV2-28*01之胺基酸序列	DIVMTQSPSLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLLSNGNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGS GTDFTLKI SRVEAEDGVVYCMQA LQTPP

165	IGKJ4*01之胺基酸序列	FGGGTKVEIK
166	IGHV-b*01(0-1)之胺基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV SGYSISSGYYWGWIROPFGKGLEW IGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC AR
167	IGKv1-39*01之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCR ASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP
168	huAb13v1重鏈之胺基酸序列 附註：Ig γ -1恆定區突變序列係帶下劃線的。	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAV TGYSITSGYSWHWIRQFPNGLEW MGYIHSSGSTNYNPSLKSRISISR DTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC <u>AGYDDYFEYWGQGTITVTVSSASTK</u> <u>GPSVFPLAPSSKSTISGGTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT</u> <u>FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL</u> <u>GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP</u> <u>KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVD</u> <u>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKI</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTIVLHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS</u> <u>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNG</u> <u>QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK</u> <u>LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH</u> <u>NHYTQKSLSLSPGK</u>
169	huAb13v1輕鏈之胺基酸序列 附註：Ig κ 恆定區序列係帶下劃線的。	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCK ASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALI YSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPF TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP <u>SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS</u> <u>KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVY</u> <u>ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

170	huAb3v2.5重鏈之胺基酸序列 附註：Ig γ -1恆定區突變序列係帶下劃線的。	<u>EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKA</u> <u>SGYTFSSYWMHWVRQAPGQGLEWI</u> <u>GLIHPESGSTNYNEMFKNRATLTV</u> <u>DRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC</u> <u>AGGGRLYFDYWGQGTITVTVSSAST</u> <u>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC</u> <u>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH</u> <u>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS</u> <u>LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE</u> <u>PKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSV</u> <u>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</u> <u>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK</u> <u>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQD</u> <u>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT</u> <u>ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK</u> <u>NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS</u> <u>KLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEAL</u> <u>HNHYTQKSLSPGK</u>
171	huAb3v2.5輕鏈之胺基酸序列 附註：Ig κ 恆定區序列係帶下劃線的。	<u>DIVMTQSPVLSLPTVPGEPAISCR</u> <u>SSQSLVHSNRDITYLRWYLOKPGQS</u> <u>PQLLIYKVSNRFGVPRDFSGSGS</u> <u>GTDFTLKISRVEAEDGVVYCSQS</u> <u>THVPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSV</u> <u>FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF</u> <u>YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV</u> <u>TEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE</u> <u>KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR</u> <u>GEC</u>
172	huAb3v2.6重鏈之胺基酸序列 附註：Ig γ -1恆定區突變序列係帶下劃線的。	<u>EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKA</u> <u>SGYTFSSYWMHWVRQAPGQGLEWI</u> <u>GLIHPESGSTNYNEMFKNRATLTV</u> <u>DRSTSTAYM</u> <u>ELSSLRSEDTAVYYCAGGGRLYFD</u> <u>YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLA</u> <u>PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS</u> <u>GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN</u> <u>VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHT</u> <u>CTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</u> <u>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN</u> <u>STYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE</u> <u>PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV</u> <u>KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT</u> <u>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSL</u> <u>SLSPGK</u>

173	huAb3v2.6輕鏈之胺基酸序列 附註：Ig κ 恆定區序列係帶下劃線的。	DIVMTQSP ^{LSLPVTPGEPASISCR} SSQSLVHSNQDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVS ^{NRFS} SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPYTFGGG ^{TKVEIK} RIVAAPS V FIFPPSDEQLKSGTASV ^{VCLLNNF} YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDS ^{TYSL} STLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
174	IGHV1-69*06_IGHJ6之胺基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGGGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARXXXXXXXXXWGQGT ^{TVT} VSS
175	IGKV2-28*01_IGKJ4之胺基酸序列	DIVMTQSP ^{LSLPVTPGEPASISCR} SSQSL ^{LHS} NGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLG ^{SNRAS} GV ^{PDRF} SGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCXXX XXXXXXFGGGTKVEIK
176	IGHV4-b_IGHJ6之胺基酸序列	QVQLQESGPGLVKPS ^{ETLSLTCAV} SGYSISSGYWGWIRQPPGKGLEW IGSIYHSGSTYYNP ^{SLKSRVTISV} DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARXXXXXXXXXWGQGT ^{TVT} VSS
177	IGKV1-39_IGKJ2之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCR ASQSISSYLNWYQKPKGAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTIS ^{SLQPEDFATYYC} XXXXXXXXX XFGQGTKLEIK
178	huAb3 VL1變體之胺基酸序列 附註：X可為除M、C、N、D或Q以外之任何 胺基酸	DIVMTQSP ^{LSLPVTPGEPASISCR} SSQSLVHSXGDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVS ^{NRFS} SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPYTFGGG ^{TKVEIK}
179	huAb3 VL1變體之胺基酸序列 附註：X可為除M、C、G、S、N或P以外之 任何胺基酸	DIVMTQSP ^{LSLPVTPGEPASISCR} SSQSLVHSNXDTYLRWYLQKPGQS PQLLIYKVS ^{NRFS} SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS THVPYTFGGG ^{TKVEIK}
180	huAb3 VH1b變體之胺基酸序列 附註：X可為除M、C、N、D或Q以外之任何 胺基酸	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPXSGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC AGGGRLYFDYWGQGT ^{TVT} VSS
181	huAb3 VH1b變體之胺基酸序列 附註：X可為除M、C、G、S、N或P以外之 任何胺基酸	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFSSYWMHWVRQAPGGGLEWI GLIHPDXGSTNYNEMFKNRATLTV DRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC AGGGRLYFDYWGQGT ^{TVT} VSS
182	chAb13 VL CDR3胺基酸序列	QQYNSYPFT

以引用之方式併入

貫穿本申請案所引用之所有參考文獻、專利、正在申請中的專利申請案及公開專利案之內容皆以引用之方式明確地併入本文中。

等效物

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗即可確定本文所描述之本發明之特定實施例的許多等效物。此類等效物意欲由隨附申請專利範圍所涵蓋。

【序列表】

<110> 美商艾伯維有限公司(ABBVIE INC.)

<120> 抗-B7-H3抗體及抗體藥物結合物

<130> 117813-12620

<150> US 62/347,476

<151> 2016-06-08

<150> US 62/366,511

<151> 2016-07-25

<160> 182

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb2 VH胺基酸序列

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Met Ile His Pro Asp Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb2 VH CDR1胺基酸序列

<400> 2

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb2 VH CDR2胺基酸序列

<400> 3

Met Ile His Pro Asp Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb2 VH CDR3胺基酸序列

<400> 4

Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 5
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb2 VL胺基酸序列

<400> 5

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Tyr Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb2 VL CDR1胺基酸序列

<400> 6

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb2、chAb3、chAb10、huAb3VL.1、huAb3VL.1a、huAb3VL.1b、
huAb3v2.1、huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、huAb3v2.6、
huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VL CDR2胺基酸序列

<400> 7

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb2 VL CDR3胺基酸序列

<400> 8

Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3 VH胺基酸序列

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Val Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85

90

95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100

105

110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a、huAb3VH.1b、huAb3v2.1、huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH CDR1胺基酸序列

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His

1

5

10

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a及huAb3VH.1b VH CDR2胺基酸序列

<400> 11

Leu Ile His Pro Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe Lys

1

5

10

15

Asn

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3、huAb3VH.1、huAb3VH.1a、huAb3VH.1b、huAb3v2.1、huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH CDR3胺基酸序列

<400> 12

Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 13

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3 VL胺基酸序列

<400> 13

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb3、huAb3VL.1、huAb3VL.1a及huAb3VL.1b VL CDR1
胺基酸序列

<400> 14

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Arg
1 5 10 15

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb3、huAb3VL.1、huAb3VL.1a、huAb3VL.1b、huAb3v2.1、
huAb3v2.2、huAb3v2.3、huAb3v2.4、huAb3v2.5、huAb3v2.6、huAb3v2.7、
huAb3v2.8及huAb3v2.9 VL CDR3胺基酸序列

<400> 15

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 16
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb4 VH胺基酸序列

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Leu Gly Leu His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb4 VH CDR1胺基酸序列

<400> 17

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
 1 5 10

<210> 18
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb4 VH CDR2胺基酸序列

<400> 18

Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Ser

<210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb4 VH CDR3胺基酸序列

<400> 19

Arg Leu Gly Leu His Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 20

<211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb4 VL氨基酸序列

<400> 20

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Pro Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 21
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb4 VL CDR1氨基酸序列

<400> 21

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 22
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb4 VL CDR2胺基酸序列

<400> 22

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb4 VL CDR3胺基酸序列

<400> 23

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 24

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb18 VH胺基酸序列

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Glu Thr Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Tyr	Ser Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly		
	100	105	110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210>	25		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成：chAb18、huAb18VH.1、huAb18VH.1a及huAb18VH.1b VH CDR1 胺基酸序列		
<400>	25		
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Thr Ile His			
1	5	10	
<210>	26		
<211>	17		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成：chAb18、huAb18VH.1及huAb18VH.1a VH CDR2胺基酸序列		
<400>	26		
Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys			
1	5	10	15
Asp			
<210>	27		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成：chAb18、huAb18VH.1、huAb18VH.1a及huAb18VH.1b VH CDR3 胺基酸序列		
<400>	27		

Tyr Ser Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb18 VL胺基酸序列

<400> 28

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Val Ser
50 55 60

Val Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2
及huAb18VL.2a VL CDR1胺基酸序列

<400> 29

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn

1510

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2
及huAb18VL.2a VL CDR2胺基酸序列

<400> 30
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
15

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb18、huAb18VL.1、huAb18VL.1a、huAb18VL.1b、huAb18VL.2
及huAb18VL.2a VL CDR3胺基酸序列

<400> 31
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
15

<210> 32
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb13 VH胺基酸序列

<400> 32
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
151015
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
202530
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
354045

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Asn Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、
huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、
huAb13v8及huAb13v9 VH CDR1胺基酸序列

<400> 33

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、
huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、
huAb13v8及huAb13v9VH CDR2胺基酸序列

<400> 34

Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 35
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb13、huAb13Vh.1、huAb13Vh.1a、huAb13Vh.1b、huAb13v1、huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH CDR3胺基酸序列

<400> 35

Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr
1 5

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb13 VL胺基酸序列

<400> 36

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb13、huAb13VL.1、huAb13VL.1a、huAb13VL.1b、huAb13v1、
huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、
huAb13v8及huAb13v9 VL CDR1胺基酸序列

<400> 37

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn Val Ala
1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb13、huAb13VL.1、huAb13VL.1a、huAb13VL.1b、huAb13v1、
huAb13v2、huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、
huAb13v8及huAb13v9 VL CDR2胺基酸序列

<400> 38

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13VL.1、huAb13VL.1a、huAb13VL.1b、huAb13v1、huAb13v2、
huAb13v3、huAb13v4、huAb13v5、huAb13v6、huAb13v7、huAb13v8
及huAb13v9 VL CDR3胺基酸序列

<400> 39

Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 40

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb12 VH胺基酸序列

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1	5	10	15												
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Thr	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gln	Gly	Arg	Tyr	Ser	Trp	Ile	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala										
			115												

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VH CDR1胺基酸序列

<400> 41

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser
1				5					10

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VH CDR2胺基酸序列

<400> 42

Thr Ile Ser Ser Gly Thr Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VH CDR3胺基酸序列

<400> 43

Gln Gly Arg Tyr Ser Trp Ile Ala Tyr
1 5

<210> 44
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VL胺基酸序列

<400> 44

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VL CDR1胺基酸序列

<400> 45

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Asp Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12及chAb17 VL CDR2胺基酸序列

<400> 46

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb12 VL CDR3胺基酸序列

<400> 47

Gln His Ser Arg Glu Leu Leu Thr
1 5

<210> 48
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb14 VH胺基酸序列

<400> 48

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Phe Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Tyr Gly Ser Gln Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb14及chAb8 VH CDR1胺基酸序列

<400> 49

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb14 VH CDR2胺基酸序列

<400> 50

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb14 VH CDR3胺基酸序列

<400> 51

His Tyr Gly Ser Gln Thr Met Asp Tyr
1 5

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb14 VL胺基酸序列

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Met Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb14 VL CDR1胺基酸序列

<400> 53

Arg Thr Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb14 VL CDR2胺基酸序列

<400> 54

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb14 VL CDR3胺基酸序列

<400> 55

Gln His Phe Trp Ser Ile Met Trp Thr
1 5

<210> 56
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb6 VH氨基酸序列

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val His Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Tyr Val Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb6 VH CDR1氨基酸序列

<400> 57

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb6 VH CDR2胺基酸序列

<400> 58

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb6 VH CDR3胺基酸序列

<400> 59

Arg Gly Tyr Gly Tyr Val Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb6 VL胺基酸序列

<400> 60

Glu Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Asn Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb6 VL CDR1胺基酸序列

<400> 61

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser Leu Asn

1510

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb6 VL CDR2胺基酸序列

<400> 62

Tyr Thr Ser Arg Leu Tyr Ser

15

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb6 VL CDR3胺基酸序列

<400> 63

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

15

<210> 64
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb11 VH氨基酸序列

<400> 64

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Pro Gly Asn Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb11 VH CDR1氨基酸序列

<400> 65

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 66

<211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb11 VH CDR2胺基酸序列

<400> 66

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 67
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb11 VH CDR3胺基酸序列

<400> 67

Glu Ser Pro Gly Asn Pro Phe Ala Tyr
 1 5

<210> 68
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb11 VL胺基酸序列

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Thr Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ile Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb11 VL CDR1胺基酸序列

<400> 69

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Thr Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb11 VL CDR2胺基酸序列

<400> 70

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb11 VL CDR3胺基酸序列

<400> 71

Gln Asn Asp Tyr Ile Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb16 VH胺基酸序列

<400> 72

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Phe Gly Asn Tyr Ile Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb16 VH CDR1胺基酸序列

<400> 73

Gly	Phe	Asp	Phe	Ser	Arg	Tyr	Trp	Met	Ser
1				5				10	

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb16 VH CDR2胺基酸序列

<400> 74

Glu	Ile	Asn	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Ile	Asn	Tyr	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys
1				5				10						15	

Asp

<210> 75

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb16 VH CDR3胺基酸序列

<400> 75

Pro	Gly	Phe	Gly	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5				10			

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb16 VL胺基酸序列

<400> 76

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Tyr Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb16 VL CDR1胺基酸序列

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb16 VL CDR2胺基酸序列

<400> 78

Tyr Thr Ser Arg Leu Tyr Leu
1 5

<210> 79
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb16 VL CDR3胺基酸序列

<400> 79

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 80
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VH胺基酸序列

<400> 80

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly His Ile Asn Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Tyr Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 81

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VH CDR1胺基酸序列

<400> 81

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VH CDR2胺基酸序列

<400> 82

His Ile Asn Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 83
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VH CDR3胺基酸序列

<400> 83

Arg Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 84
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VL胺基酸序列

<400> 84

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VL CDR1胺基酸序列

<400> 85

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb10 VL CDR3胺基酸序列

<400> 86

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 87
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb7 VH胺基酸序列

<400> 87

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu Asn Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb7 VH CDR1胺基酸序列

<400> 88

Gly Phe Ser Phe Arg Gly Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 89

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7 VH CDR2胺基酸序列

<400> 89

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7 VH CDR3胺基酸序列

<400> 90

Arg Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7 VL胺基酸序列

<400> 91

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7 VL CDR1胺基酸序列

<400> 92

Arg Pro Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7及chAb8 VL CDR2胺基酸序列

<400> 93

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb7 VL CDR3胺基酸序列

<400> 94

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 95
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb8 VH氨基酸序列

<400> 95

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Cys Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Gln Arg Gly Tyr Asp Tyr His Tyr Ala Met Asp Phe Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 96
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb8 VH CDR2氨基酸序列

<400> 96

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Cys Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb8 VH CDR3胺基酸序列

<400> 97

Gln Arg Gly Tyr Asp Tyr His Tyr Ala Met Asp Phe
 1 5 10

<210> 98
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb8 VL胺基酸序列

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Asn Gly Ser Asp Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Phe Cys Gln Asn Phe Trp Gly Thr Ser Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb8 VL CDR1胺基酸序列

<400> 99

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb8 VL CDR3胺基酸序列

<400> 100

Gln Asn Phe Trp Gly Thr Ser Trp Thr
1 5

<210> 101
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VH胺基酸序列

<400> 101

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Val Ser Ser Asn Ile Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ser Gly Thr Arg Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VH CDR1胺基酸序列

<400> 102

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met Ser
1 5 10

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VH CDR2胺基酸序列

<400> 103

Ser Ile Val Ser Ser Asn Ile Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met Lys Gly
1 5 10 15

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VH CDR3胺基酸序列

<400> 104

Ser Gly Thr Arg Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 105
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VL氨基酸序列

<400> 105

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Ala Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb17 VL CDR1氨基酸序列

<400> 106

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Ala Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb17 VL CDR3胺基酸序列

<400> 107

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 108
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：chAb5 VH胺基酸序列

<400> 108

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Asp Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Asp
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Ala Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Cys
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Trp Lys Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb5 VH CDR1胺基酸序列

<400> 109

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Asp Trp Met His
1 5 10

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb5 VH CDR2胺基酸序列

<400> 110

Met Ile His Pro Asn Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb5 VH CDR3胺基酸序列

<400> 111

Ser Tyr Trp Lys Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 112
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb5 VL胺基酸序列

<400> 112

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Thr Ser Tyr Met Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb5 VL CDR1胺基酸序列

<400> 113

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：chAb5 VL CDR2胺基酸序列

<400> 114

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb5 VL CDR3胺基酸序列

<400> 115

His Gln Trp Thr Ser Tyr Met Tyr Thr
1 5

<210> 116
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb18VH.1、huAb18v1及huAb18v5 VH胺基酸序列

<400> 116

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb18VH.1a、huAb18v3、huAb18v8及huAb18v9 VH胺基酸序列

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb18VH.1b、huAb18v2、huAb18v4、huAb18v6、huAb18v7
及huAb18v10 VH胺基酸序列

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb18VH.1b VH CDR2胺基酸序列

<400> 119

Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Arg Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 120
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb18VL.1、huAb18v1及huAb18v2 VL胺基酸序列

<400> 120

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb18VL.1a、huAb18v3及huAb18v4 VL胺基酸序列

<400> 121

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20

25

30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Val Ser
 50 55 60

Val Ser Gly Thr Glu His Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 122

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb18VL.1b、huAb18v8及huAb18v10 VL胺基酸序列

<400> 122

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Val Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu His Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85

90

95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 123
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb18VL.2、huAb18v5及huAb18v6 VL胺基酸序列

<400> 123

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 124
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb18VL.2a、huAb18v7及huAb18v9 VL胺基酸序列

<400> 124

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Val Ser
50 55 60

Val Ser Gly Thr Asp His Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 125

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3VH.1、huAb3v1及huAb3v4 VH胺基酸序列

<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3VH.1a、huAb3v3及huAb3v6 VH胺基酸序列

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Val Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 127
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3VH.1b、huAb3v2及huAb3v5 VH胺基酸序列

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3VL.1、huAb3v1及huAb3v2 VL胺基酸序列

<400> 128

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 129

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3VL.1a及huAb3v3 VL胺基酸序列

<400> 129

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 130

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3VL.1b、huAb3v4、huAb3v5及huAb3v6 VL胺基酸序列

<400> 130

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 131

<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.1、huAb3v2.2及huAb3v2.3 VH氨基酸序列

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Trp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.1、huAb3v2.2及huAb3v2.3 VH CDR2氨基酸序列

<400> 132

Leu Ile His Pro Trp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 133
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：huAb3v2.1、huAb3v2.4及huAb3v2.7 VL胺基酸序列

<400> 133

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Ser Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 134
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：huAb3v2.1、huAb3v2.4及huAb3v2.7 VL CDR1胺基酸序列

<400> 134

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Ser Gly Asp Thr Tyr Leu Arg
1 5 10 15

<210> 135
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.2、huAb3v2.5及huAb3v2.8 VL胺基酸序列

<400> 135

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.2、huAb3v2.5及huAb3v2.8 VL CDR1胺基酸序列

<400> 136

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Arg Asp Thr Tyr Leu Arg

1 5 10 15

<210> 137
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：huAb3v2.3、huAb3v2.6及huAb3v2.9 VL氨基酸序列

<400> 137

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gln Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 138
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：huAb3v2.3、huAb3v2.6及huAb3v2.9 VL CDR1氨基酸序列

<400> 138

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gln Asp Thr Tyr Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 139
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3v2.4、huAb3v2.5及huAb3v2.6 VH氨基酸序列

<400> 139

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Glu Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 140
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3v2.4、huAb3v2.5及huAb3v2. VH CDR2氨基酸序列

<400> 140

Leu Ile His Pro Glu Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 141
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH胺基酸序列

<400> 141

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Ile Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3v2.7、huAb3v2.8及huAb3v2.9 VH CDR2氨基酸序列

<400> 142

Leu Ile His Pro Ile Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 143

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13VL1、huAb13v2、huAb13v5及huAb13v7 VL氨基酸序列

<400> 143

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 144
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13VL.1a、huAb13v1、huAb13v3及huAb13v8 VL胺基酸序列

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAB13VL.1b、huAb13v4、huAb13v6及huAb13v9 VL胺基酸序列

<400> 145

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 146

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13VH.1、huAb13v2、huAb13v3及huAb13v4 VH胺基酸序列

<400> 146

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13VH.1a、huAb13v1、huAb13v5及huAb13v6 VH胺基酸序列

<400> 147

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 148

<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb13VH.1b、huAb13v7、huAb13v8及huAb13v9 VH胺基酸序列

<400> 148

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 534
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(534)
<223> B7-H3胺基酸序列(人類)

<400> 149

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15
Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30
Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45
Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
50 55 60
Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala
65 70 75 80
Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe
85 90 95
Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
100 105 110
Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp
115 120 125
Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
130 135 140
Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
165 170 175
Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
180 185 190
Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu
195 200 205
Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn
210 215 220

Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln
225 230 235 240

Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val
245 250 255

Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro
260 265 270

Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr
275 280 285

Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
290 295 300

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320

Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350

Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
370 375 380

Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro
450 455 460

Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu
465 470 475 480

Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys
485 490 495

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly
500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp
515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala
530

<210> 150
<211> 692
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(692)
<223> 人類B7-H3-ECD (Fc融合)

<400> 150

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
50 55 60

Leu 65	Ile	Trp	Gln	Leu	Thr 70	Asp	Thr	Lys	Gln	Leu 75	Val	His	Ser	Phe	Ala 80
Glu	Gly	Gln	Asp	Gln 85	Gly	Ser	Ala	Tyr	Ala 90	Asn	Arg	Thr	Ala	Leu 95	Phe
Pro	Asp	Leu	Leu 100	Ala	Gln	Gly	Asn	Ala 105	Ser	Leu	Arg	Leu	Gln 110	Arg	Val
Arg	Val	Ala 115	Asp	Glu	Gly	Ser	Phe 120	Thr	Cys	Phe	Val	Ser 125	Ile	Arg	Asp
Phe 130	Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Ser 135	Leu	Gln	Val	Ala	Ala 140	Pro	Tyr	Ser	Lys
Pro 145	Ser	Met	Thr	Leu	Glu 150	Pro	Asn	Lys	Asp	Leu 155	Arg	Pro	Gly	Asp	Thr 160
Val	Thr	Ile	Thr	Cys 165	Ser	Ser	Tyr	Gln	Gly 170	Tyr	Pro	Glu	Ala	Glu 175	Val
Phe	Trp	Gln	Asp 180	Gly	Gln	Gly	Val	Pro 185	Leu	Thr	Gly	Asn	Val 190	Thr	Thr
Ser	Gln	Met 195	Ala	Asn	Glu	Gln	Gly 200	Leu	Phe	Asp	Val	His 205	Ser	Ile	Leu
Arg 210	Val	Val	Leu	Gly	Ala	Asn 215	Gly	Thr	Tyr	Ser	Cys 220	Leu	Val	Arg	Asn
Pro 225	Val	Leu	Gln	Gln	Asp 230	Ala	His	Ser	Ser	Val 235	Thr	Ile	Thr	Pro	Gln 240
Arg	Ser	Pro	Thr	Gly 245	Ala	Val	Glu	Val	Gln 250	Val	Pro	Glu	Asp	Pro 255	Val
Val	Ala	Leu	Val 260	Gly	Thr	Asp	Ala	Thr 265	Leu	Arg	Cys	Ser	Phe 270	Ser	Pro
Glu	Pro	Gly	Phe	Ser	Leu	Ala	Gln 280	Leu	Asn	Leu	Ile	Trp 285	Gln	Leu	Thr

Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
290 295 300

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320

Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350

Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser
370 375 380

Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Ala Ala
450 455 460

Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu
465 470 475 480

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
485 490 495

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
500 505 510

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
515 520 525

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
530 535 540

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
545 550 555 560

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
565 570 575

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
580 585 590

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
595 600 605

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
610 615 620

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
625 630 635 640

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
645 650 655

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
660 665 670

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
675 680 685

Ser Pro Gly Lys
690

<210> 151
<211> 474
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(474)
 <223> 小鼠B7-H3-ECD (Fc融合)
 <400> 151

```

Met Leu Arg Gly Trp Gly Gly Pro Ser Val Gly Val Cys Val Arg Thr
1          5          10          15

Ala Leu Gly Val Leu Cys Leu Cys Leu Thr Gly Ala Val Glu Val Gln
          20          25          30

Val Ser Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Asp Thr Asp Ala Thr Leu
          35          40          45

Arg Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
          50          55          60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr
65          70          75          80

Glu Gly Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ser Asn Arg Thr Ala Leu Phe
          85          90          95

Pro Asp Leu Leu Val Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
          100          105          110

Arg Val Thr Asp Glu Gly Ser Tyr Thr Cys Phe Val Ser Ile Gln Asp
          115          120          125

Phe Asp Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
          130          135          140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asn Met
145          150          155          160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
          165          170          175

Phe Trp Lys Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
          180          185          190
    
```


Ser Gln Met Ala Asn Glu Arg Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu
195 200 205

Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn
210 215 220

Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln
225 230 235 240

Pro Leu Thr Phe Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
370 375 380

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 152
<211> 460
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(460)
<223> 人類B7-H3-ECD (his標記)

<400> 152

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gly Ala Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val
20 25 30

Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu
35 40 45

Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp
50 55 60

Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser
65 70 75 80

Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly
85 90 95

Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser
 100 105 110
 Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser
 115 120 125
 Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro
 130 135 140
 Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser
 145 150 155 160
 Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly
 165 170 175
 Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln
 180 185 190
 Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn
 195 200 205
 Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala
 210 215 220
 His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val
 225 230 235 240
 Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp
 245 250 255
 Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala
 260 265 270
 Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His
 275 280 285
 Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr
 290 295 300
 Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu
 305 310 315 320

Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser
325 330 335

Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro
340 345 350

Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro
355 360 365

Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu
370 375 380

Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn
385 390 395 400

Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His
405 410 415

Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu
420 425 430

Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile
435 440 445

Thr Gly Gln Pro Met Thr His His His His His His
450 455 460

<210> 153
<211> 241
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(241)
<223> 小鼠B7-H3-ECD (his標記)

<400> 153

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Val Glu Val Gln Val Ser Glu Asp Pro Val Val Ala Leu

第 79 頁(序列表)

His

<210> 154
<211> 473
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(473)
<223> 食蟹猴B7-H3-ECD (his標記)

<400> 154

Met Leu His Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45

Arg Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn
50 55 60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe
85 90 95

Leu Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val
100 105 110

Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp
115 120 125

Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys
130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val
165 170 175

Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Ala Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr
180 185 190

Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu
195 200 205

Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn
210 215 220

Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Ile Thr Ile Thr Pro Gln
225 230 235 240

Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val
245 250 255

Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro
260 265 270

Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr
275 280 285

Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly
290 295 300

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Leu Asp Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320

Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly
325 330 335

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val
340 345 350

Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu
355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser

370

375

380

Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Ala Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu
405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala
420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp
435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Ala Ala
450 455 460

Ala His His His His His His His His
465 470

<210> 155
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGHV1-69*06之胺基酸序列

<400> 155

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：IGHJ6*01之胺基酸序列

<400> 156

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 157
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：IGKV1-9*01之胺基酸序列

<400> 157

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Pro

85

90

95

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGKJ2*01之胺基酸序列

<400> 158

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 159
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Ig γ -1恆定區

<400> 159

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 160
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Ig γ -1 恆定區突變體

<400> 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Ig κ恒定區

<400> 161

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

	20		25		30
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys
	35				40
Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
					45
Asn	Ala	Leu	Gln		
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu
	50			55	
Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser
				60	
Lys	Asp	Ser			
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
	65			70	
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys
				75	
Ala	Asp	Tyr	Glu		
					80
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala
				85	
Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln
					90
Gly	Leu	Ser	Ser		
					95
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe
			100		
Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	
			105		

<210> 162
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成：Igλ恆定區

<400> 162

Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
1				5					10					15	
Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
			20					25					30		
Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val
		35					40					45			
Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
	50					55					60				
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser
65					70					75					80
His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu
				85					90					95	

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 163
<211> 96
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGKV6-21*01之胺基酸序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (96)..(96)
<223> Xaa可為任何天然存在胺基酸

<400> 163

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Xaa
85 90 95

<210> 164
<211> 101
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGKV2-28*01之胺基酸序列

<400> 164

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro
100

<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGKJ4*01之胺基酸序列

<400> 165

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 166
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGHV-b*01(0-1)之胺基酸序列

<400> 166

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 167

<211> 96

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IGKv1-39*01之胺基酸序列

<400> 167

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

<210> 168

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13v1重鏈之胺基酸序列

<400> 168

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 169

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb13v1輕鏈之胺基酸序列

<400> 169

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 170
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.5重鏈之胺基酸序列

<400> 170

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Glu Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65		70		75		80
Met Glu Leu Ser	Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85		90		95
Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		100		105		110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		115		120		125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		130		135		140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		145		150		155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		165		170		175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		180		185		190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		195		200		205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		210		215		220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val		225		230		235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		245		250		255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		260		265		270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		275		280		285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 171

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3v2.5輕鏈之胺基酸序列

<400> 171

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

	20		25		30
Asn Arg Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	35	40	45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	50	55	60		
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	65	70	75	80	
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser	85	90	95		
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	110		
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	115	120	125		
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	130	135	140		
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	145	150	155	160	
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	165	170	175		
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	180	185	190		
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	195	200	205		
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	210	215			

<210> 172
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3v2.6重鏈之胺基酸序列

<400> 172

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Glu Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
	245	250
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
	260	265
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
	275	280
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
	290	295
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
	340	345
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
	370	375
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
	405	410
		415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 173
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3v2.6輕鏈之胺基酸序列

<400> 173

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gln Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 175
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGKV2-28*01_IGKJ4

<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(102)
<223> Xaa可為任何天然存在胺基酸：此部分表示CDR-L3區

<400> 175

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 176
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IGHV4-b_IGHJ6

<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(105)
<223> Xaa可為任何天然存在胺基酸；此部分表示CDR-H3區

<400> 176

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IGKV1-39_IGKJ2

<220>

<221> misc_feature

<222> (89)..(97)

<223> Xaa可為任何天然存在胺基酸；此部分表示CDR-L3區

<400> 177

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 178

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3 VL1變異體之胺基酸序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> X可為任何天然存在胺基酸，除M、C、N、D或Q以外

Q

<400> 178

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Xaa Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 179

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3 VL1變異體之胺基酸序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> X可為任何天然存在胺基酸，除M、C、G、S、N或P以外

<400> 179

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Xaa Asp Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 180

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：huAb3 VH1b變異體之胺基酸序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (54)..(54)

<223> X可為任何天然存在胺基酸，除M、C、N、D或Q以外

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Xaa Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：huAb3 VH1b變異體之胺基酸序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> X可為任何天然存在胺基酸，除M、C、G、S、N或P以外

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile His Pro Asp Xaa Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Arg Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：chAb13 VL CDR3胺基酸序列

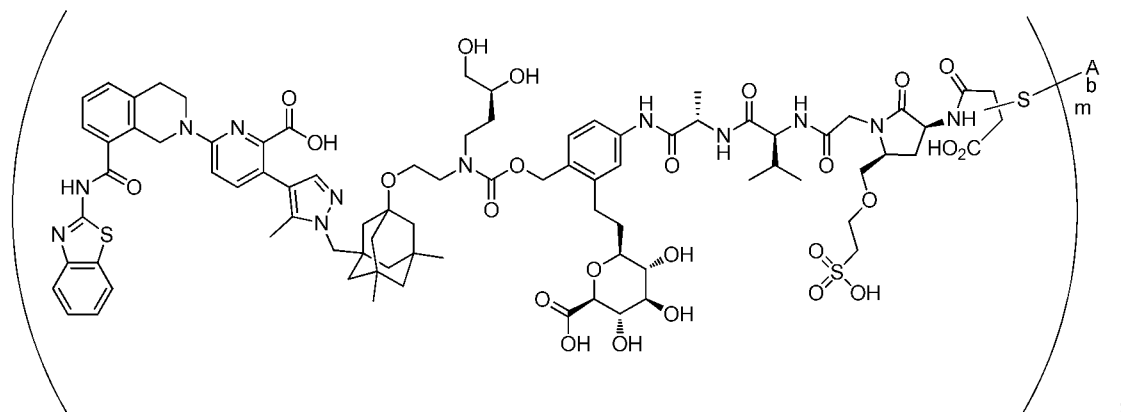
<400> 182

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗-hB7-H3抗體藥物結合物，其包含以下結構：



其中Ab為IgG1抗-hB7-H3抗體，其包含：

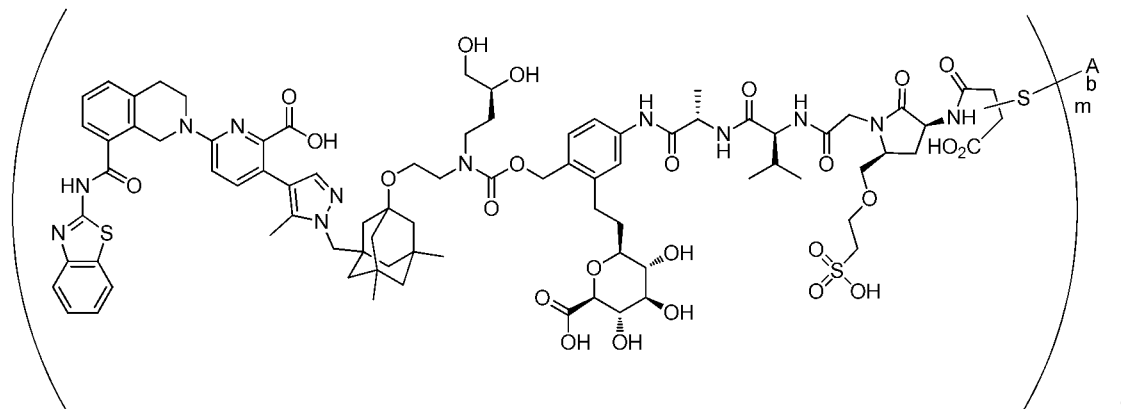
重鏈可變區，其包含：含有SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR3、SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 33中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR1；及

輕鏈可變區，其包含：含有SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR3、SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR1；且

其中m為2。

【請求項2】

一種抗-hB7-H3抗體藥物結合物，其包含以下結構：

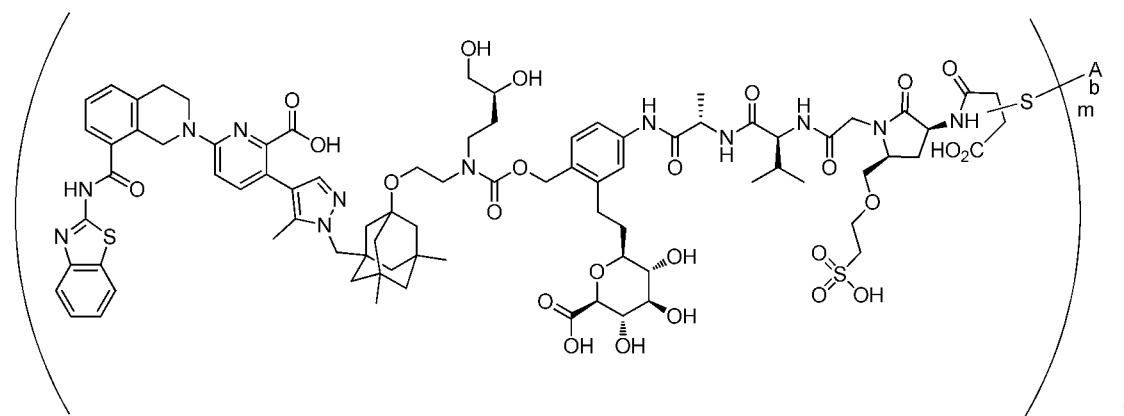


其中Ab為IgG1抗-hB7-H3抗體，其包含：含有SEQ ID NO: 147中所闡述之胺基酸序列之重鏈可變域，以及含有SEQ ID NO: 144中所闡述之胺基酸序列之輕鏈可變域；且

其中m為2。

【請求項3】

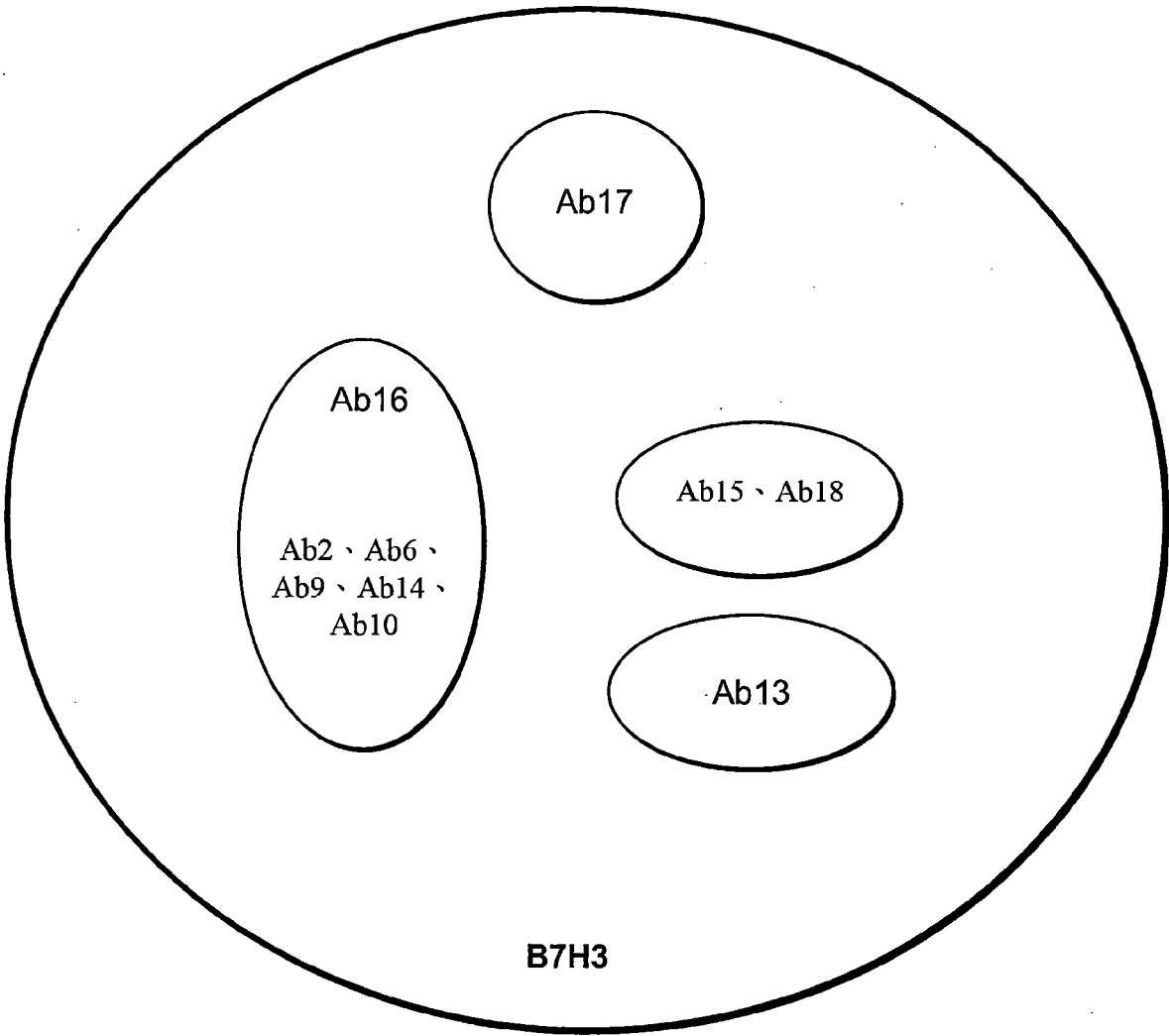
一種抗-hB7-H3抗體藥物結合物，其包含以下結構：



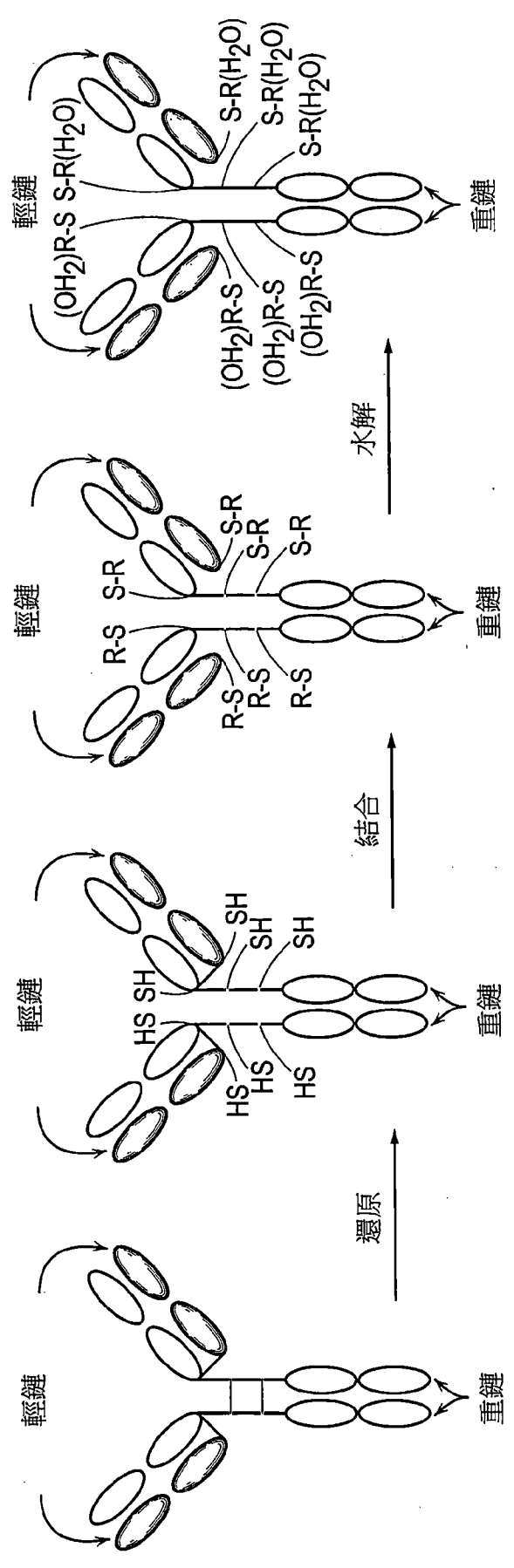
其中Ab為IgG1抗-hB7-H3抗體，其包含：含有SEQ ID NO: 168中所闡述之胺基酸序列之重鏈，以及含有SEQ ID NO: 169中所闡述之胺基酸序列之輕鏈；且

其中m為2。

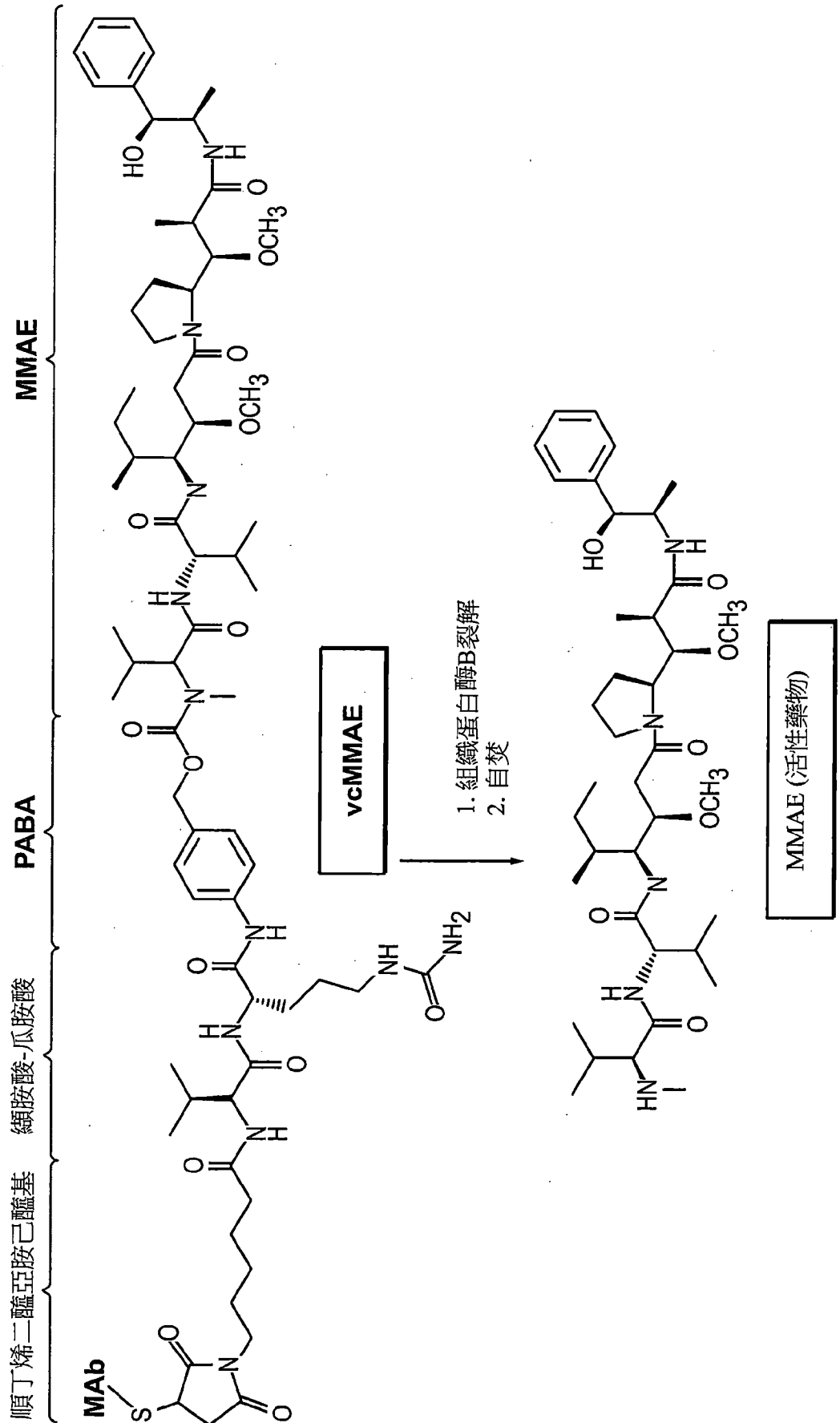
【發明圖式】



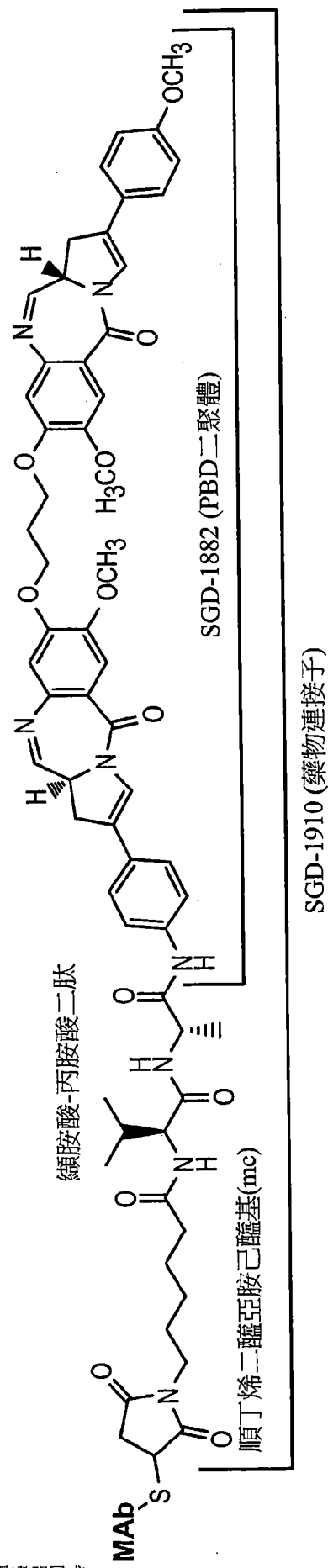
【圖1】



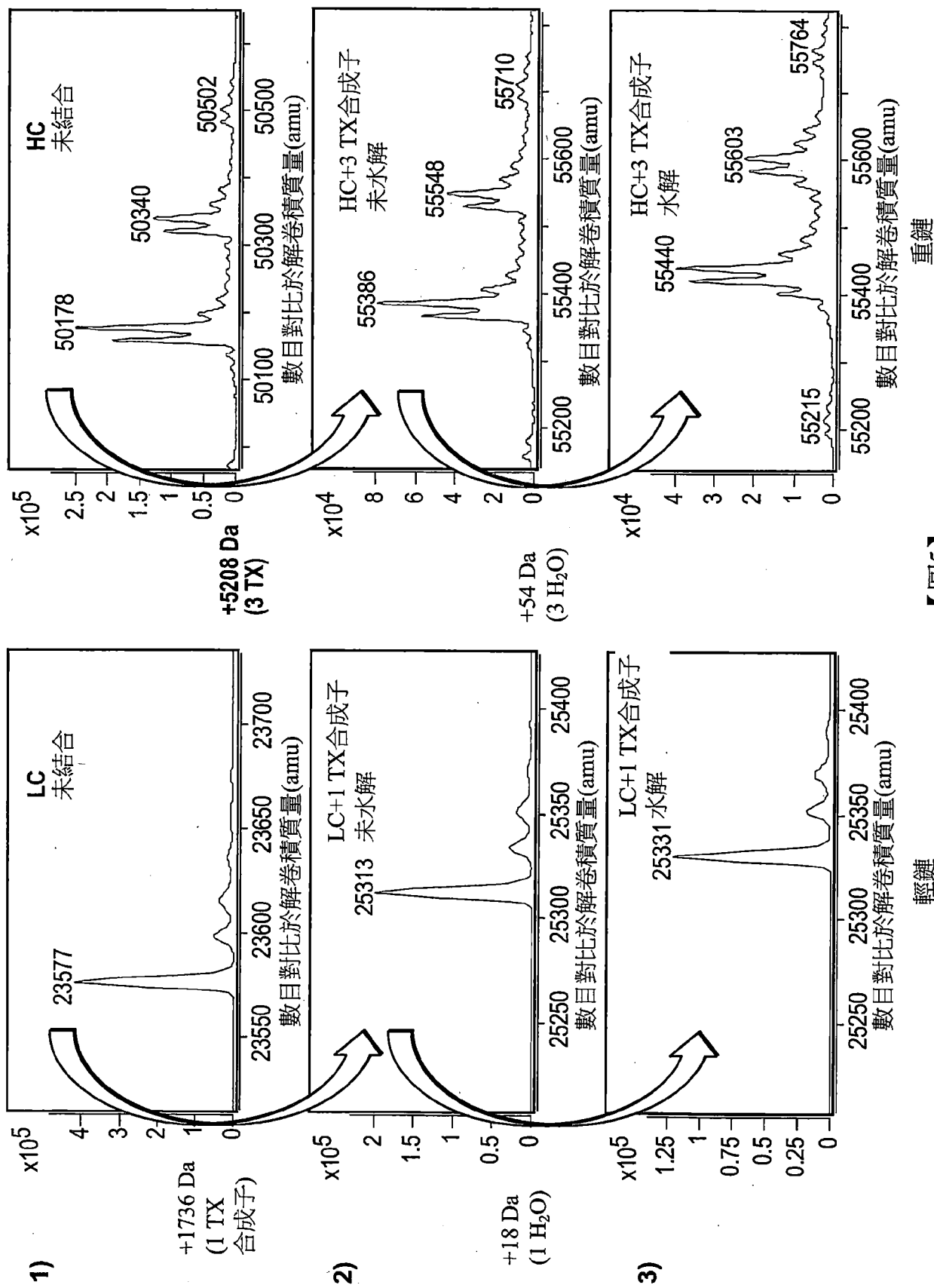
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】