202317202

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202317202 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111150943　(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl.：*A61K47/68 (2017.01)*　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/04/02　美國　63/004,108

2020/06/18　美國　63/040,755

2020/11/10　美國　63/111,820

(71)申請人：美商梅爾莎納醫療公司 (美國) MERSANA THERAPEUTICS, INC.　(US)
美國

(72)發明人：杜瓦　傑洛米 DUVALL, JEREMY R. (US)；賓利　凱斯 BENTLEY, KEITH W. (US)；布哈利德　拉希達 BUKHALID, RAGHIDA A. (US)；瑟汀巴斯　奈尼耶 CETINBAS, NANIYE (CA)；達姆林　馬克 DAMELIN, MARC I. (US)；凱勒　尤金 KELLEHER, EUGENE W. (US)；勞文吉爾　提摩西 LOWINGER, TIMOTHY B. (US)；湯瑪士　喬沙 THOMAS, JOSHUA D. (US)；托德　多林 TOADER, DORIN (US)；徐　玲 XU, LING (CA)；楊麗萍 YANG, LIPING (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：22 項　圖式數：27　共 415 頁

(54)名稱

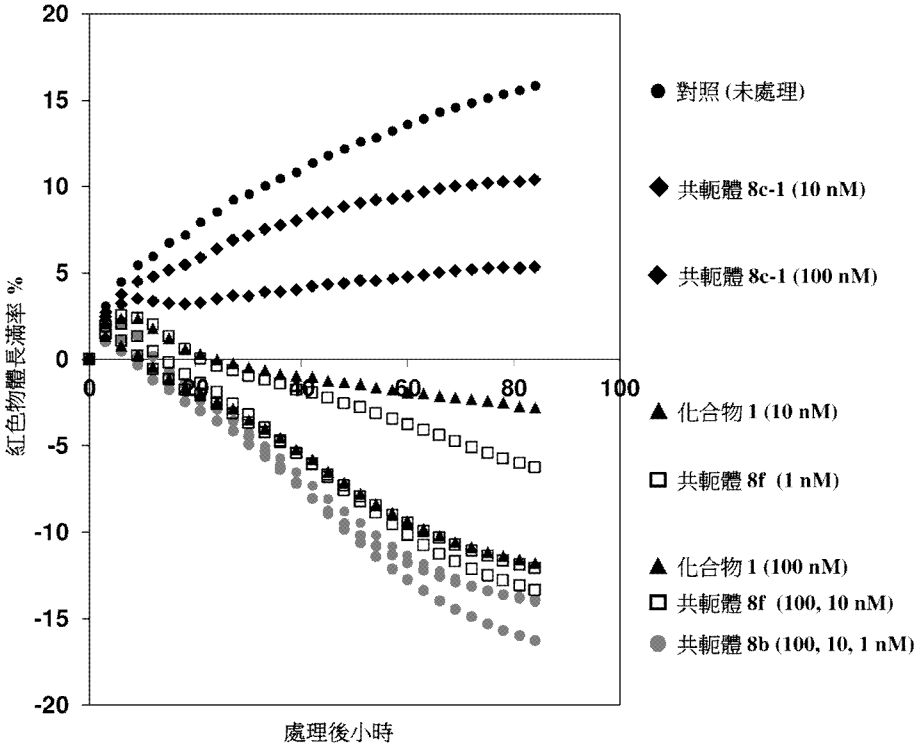
包含干擾素基因之刺激因子（ＳＴＩＮＧ）的促效劑之抗體－藥物共軛體

(57)摘要

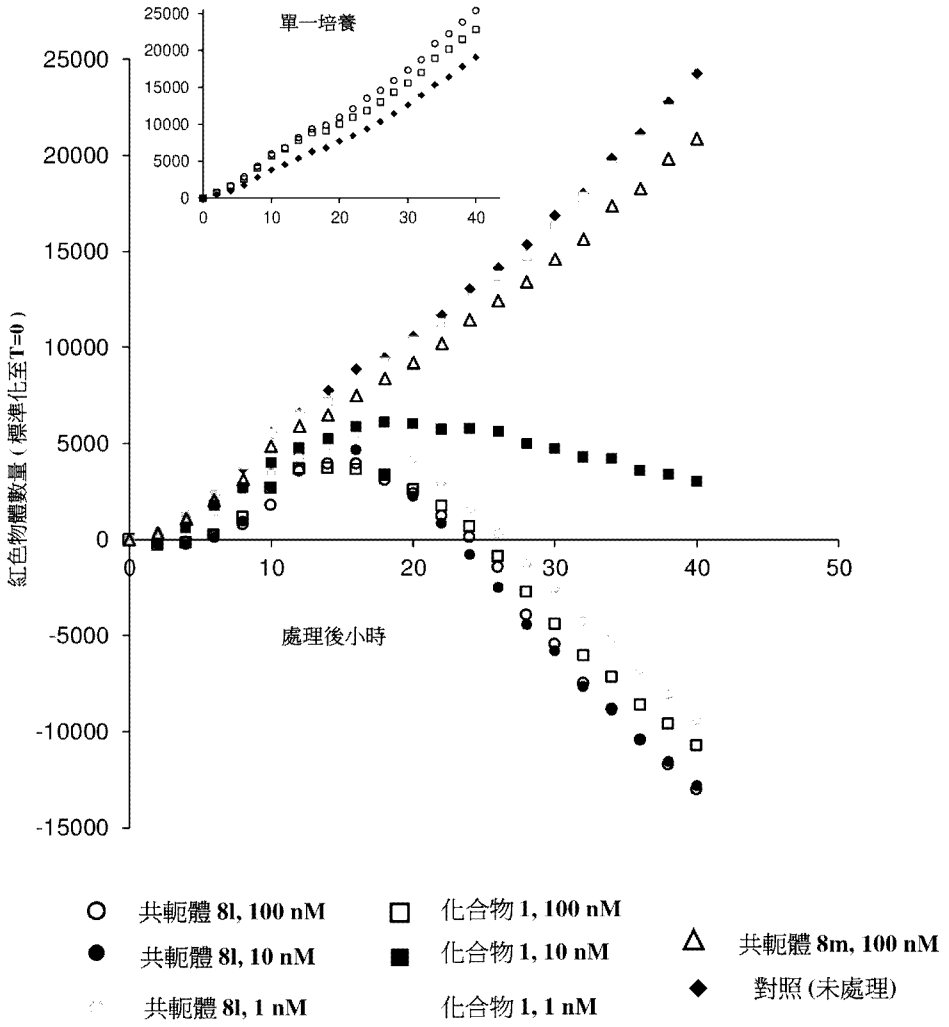
本發明提供包含干擾素基因之刺激因子(STING)的支架及抗體-藥物共軛體(ADC)。本發明亦提供 ADC 於治療之用途，例如治療癌症。

The present disclosure provides scaffolds and antibody-drug conjugates (ADCs) comprising a stimulator of interferon genes (STING). The present disclosure also provides uses of the ADCs in treatment, e.g., treatment of cancer.

指定代表圖：


20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
0
20
40
60
80
100
紅色物體長滿率 %
處理後小時
對照 (未處理)
共軛體 8c-1 (10 nM)
共軛體 8c-1 (100 nM)
化合物 1 (10 nM)
共軛體 8f (1 nM)
化合物 1 (100 nM)
共軛體 8f (100, 10 nM)
共軛體 8b (100, 10, 1 nM)

【圖 1A】


單一培養
紅色物體數量（標準化至T=0）
處理後小時
共軛體 8l, 100 nM
共軛體 8l, 10 nM
共軛體 8l, 1 nM
化合物 1, 100 nM
化合物 1, 10 nM
化合物 1, 1 nM
共軛體 8m, 100 nM
對照 (未處理)

【圖 1B】

20231220
專利案號：111150943
原申請案號：110112338

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含干擾素基因之刺激因子（ＳＴＩＮＧ）的促效劑之抗體－藥物共軛體

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES COMPRISING STING AGONISTS

【中文】

本發明提供包含干擾素基因之刺激因子(STING)的支架及抗體-藥物共軛體(ADC)。本發明亦提供ADC於治療之用途，例如治療癌症。

【英文】

The present disclosure provides scaffolds and antibody-drug conjugates (ADCs) comprising a stimulator of interferon genes (STING). The present disclosure also provides uses of the ADCs in treatment, e.g., treatment of cancer.

【指定代表圖】圖1A、圖1B

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含干擾素基因之刺激因子（ＳＴＩＮＧ）的促效劑之抗體－藥物共軛體

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES COMPRISING STING AGONISTS

【技術領域】

【0001】本發明係關於包含干擾素基因之刺激因子(STING)的促效劑之抗體-藥物共軛體。

相關申請案

【0002】本申請案主張於2020年4月2日提出之美國臨時申請案第63/004,108號、2020年6月18日提出之美國臨時申請案第63/040,755號及2020年11月10日提出之美國臨時申請案第63/111,820號之優先權及權益。各申請案之內容全文以引用方式併入本文中。

序列表之參照納入

【0003】在2021年3月31日建立及大小為49 KB之文字檔檔名「MRSN-033_001WO_SeqList.txt」的內容全文以引用方式併入本文中。

【先前技術】

【0004】干擾素基因之刺激因子(STING)係在內質網中之受體，其傳播胞質液病原體衍生性DNA及自身DNA之先天免疫感測。STING係378個胺基酸蛋白，其主要含有三個結構域：(i) N端跨膜結構域(aa 1-154)；(ii)中央球狀結構域(aa 155-341)；及(iii) C端尾(aa 342-379)。STING可與其配體組合形成V形構形之對稱二聚體，同時不完全覆蓋該經結合之配體。STING的促效劑可結合至STING的口袋區中。然而，STING活化過程在一些嚴重疾病病況中容易受到抑制，導致STING途徑的去活化。因此，篩選及設計強效STING的促效劑對於癌症免疫療法及其他感染性疾病治療包括但不限於肥胖、肝臟損傷、糖-脂質代謝及病毒感染具有高度重要性。免疫途徑的特異性靶向呈現癌症療法的機會，具潛力地提供比起基於細胞族群之治療性方案更高的特異性。

【0005】抗體-藥物共軛體(ADC)包含與抗體共價連接之藥物樣小分子。抗體代表針對特異性作用位點之靶向機制。ADC的設計為在到達位點時釋放小分子藥物，允許該藥物以靶向方式(而非經由個體全身的全身性擴散)執行其經設計之功能。此靶向方案允許以原本需要高至當全身性投予時將產生毒性之劑量的藥物治療。

【0006】先天免疫系統之關鍵特徵係辨識及清除外來物質。識別這些致病性侵入者經由宿主辨識稱為病原體相關分子模式(PAMP)之演化保守微生物結構發生。宿主辨

識可藉由多個途徑發生，諸如活化模式辨識受體(PRR)，其最終導致下游傳訊事件且導致免疫反應的發動。

【0007】本揭露之抗體-藥物共軛體調節STING之活性，且因此可在其中調節STING(干擾素基因之刺激因子)係有益的疾病、病症及/或病況之治療上提供有益治療性影響，包括但不限於發炎、過敏及自體免疫疾病、感染性疾病、癌症、癌前症候群及作為疫苗佐劑。仍需要用於治療疾病之新的免疫療法，特別是癌症。

【發明內容】

【0008】在一些態樣中，本揭露提供一種具有下式(I)之共軛體：

$$PBRM\text{-}[A^1\text{-}(L^C)_{0或1}\text{-}D]_{d15} \quad (I)$$

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之辨識分子；

L^C(當存在時)係連接子單元；

A^1係二價連接子部份，其連接該PBRM至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)；

D係干擾素基因之刺激因子(STING)的促效劑之藥物部份；且

d_{15}係範圍約1至約20的整數。

【0009】在一些態樣中，本揭露提供一種用於與PBRM共軛之支架，其中該支架具有式(II)：

$$A^{1'}\text{-}(L^C)_{0或1}\text{-}D \quad (II)$$

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之辨識分子；

L^C(當存在時)係連接子單元；

$A^{1'}$係單價連接子部份，其包含能夠與該PBRM之官能基形成共價鍵之官能基；

D係干擾素基因之刺激因子(STING)的促效劑之藥物部份；且

d_{15}係範圍約1至約20的整數。

【0010】在一些態樣中，本揭露提供一種醫藥組成物，其包含本文所述之共軛體及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0011】在一些態樣中，本揭露提供一種活化或增強干擾素基因之刺激因子(STING)在個體內的活性之方法，其包含向該個體投予本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽。

【0012】在一些態樣中，本揭露提供一種預防或治療個體的疾病或病症之方法，其包含向該個體投予治療有效量的本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽。

【0013】在一些態樣中，本揭露提供本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽，其係用於活化或增強STING在個體內的活性。

【0014】在一些態樣中，本揭露提供本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療個體的疾病或病症。

【0015】在一些態樣中，本揭露提供一種本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽於製造用於活化或增強STING在個體內的活性之藥物之用途。

【0016】在一些態樣中，本揭露提供一種本文所述之共軛體或其醫藥上可接受之鹽於製造用於預防或治療個體的疾病或病症之藥物之用途。

【0017】除非另行定義，此處所使用之所有技術及科學用語和本揭露所屬技術領域中具有通常知識者所通常瞭解之意義相同。在本說明書中，單數形式亦包括多數形式，除非上下文中另外清楚地指示。雖然與此處所描述之方法及材料類似或相等者可被用於實施或測試本揭露，以下描述適當之方法及材料。所有此處所提及之公開資料、專利申請案、專利及其他參考文獻係以參照方式納入。此處之引證文獻並不被承認為本申請專利之發明的現有技術。若發生衝突，以本說明書(包括定義)為主。此外，該等材料、方法及實施態樣僅用來示例而非意圖限制。若在本文中揭示之化合物的化學結構與名稱之間有所衝突，則以化學結構為準。

【0018】本揭露之其他特徵及優點將可自以下之詳細說明及申請專利範圍中顯見。

【圖式簡單說明】

【0019】[**圖1A**]為共軛體**8b-1**及共軛體**8f**(各為100、10及1 nM)及共軛體**8c-1**及化合物**1**(各為100及10 nM)(共軛

體濃度係基於載荷物)隨時間改變之紅色物體長滿率作圖。

【0020】[**圖1B**]為共軛體**8l**及化合物**1**(各為100、10及1 nM)及共軛體**8m** (100 nM)(共軛體濃度係基於載荷物)隨時間改變之紅色物體長滿率作圖。

【0021】[**圖2**]顯示PBMC、經富集之單核球及CD16除盡單核球族群中之CD14-/CD3+細胞。

【0022】[**圖3A**及**圖3B**]為隨時間改變之紅色物體長滿率作圖且分別顯示在共軛體**8a-3**、共軛體**8j**、共軛體**8c-2**及化合物**1**(各為100、25、5及1 nM)(共軛體濃度係基於載荷物)下PBMC對STING野生型(sgNT-2)及基因剔除(sg#3-2) SKBR3 NucRed細胞之殺滅。

【0023】[**圖4A**]為在SKBR3癌細胞/PBMC共培養中隨共軛體**8a-3**、共軛體**8-j**、野生型Fc曲妥珠單抗及AAG Fc突變體曲妥珠單抗之STING野生型SKBR3癌細胞殺滅活性之劑量反應改變之紅色物體長滿率作圖。

【0024】[**圖4B**]為在SKBR3癌細胞/PBMC共培養中隨共軛體**8a-3**、共軛體**8-j**、野生型Fc曲妥珠單抗及AAG Fc突變體曲妥珠單抗之STING基因剔除SKBR3癌細胞殺滅活性之劑量反應改變之紅色物體長滿率作圖。

【0025】[**圖5A**]為由PBMC在共軛體**8b-1**及化合物**1**(兩者皆為20及4 nM)(共軛體濃度係基於載荷物濃度)下之隨時間改變之OVCAR3-NucRed癌細胞的紅色物體長滿率之變化作圖。

【0026】[**圖5B**]為由經富集之單核球在共軛體**8b-1**及化合物**1**(兩者皆為20及4 nM)(共軛體濃度係基於載荷物濃度)下之隨時間改變之OVCAR3-NucRed癌細胞的紅色物體長滿率之變化作圖。

【0027】[**圖5C**]為由CD16除盡單核球在共軛體**8b-1**及化合物**1**(兩者皆為20及4 nM)(共軛體濃度係基於載荷物濃度)下之隨時間改變之OVCAR3-NucRed癌細胞的紅色物體長滿率之變化作圖。

【0028】[**圖6**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植模型中曲妥珠單抗(3/0 mg/kg)、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1**(1/0.04 mg/kg或3/0.12 mg/kg)、共軛體**8a-1**(1/0.03 mg/kg或3/0.09 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0029】[**圖7A至圖7H**]顯示在SKOV3小鼠模型中投予diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)(所有劑量寫成抗體/載荷物)之後隨時間改變之鼠CXCL-10(IP-10；**圖7A**)、IL-6(**圖7B**)、TNFα(**圖7C**)、IFNγ(**圖7D**)、CXCL1 (KC)(**圖7E**)、MIG(**圖7F**)、MIP-1a(**圖7G**)及RANTES(**圖7H**)細胞介素水準。各圖中的插圖顯示由共軛體**8a-1**及共軛體**8c-1**相對於媒劑誘導之細胞介素水準。

【0030】[**圖8A至圖8C**]顯示在小鼠SKOV3異種移植模型中投予共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)、共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1** (3/0.09

mg/kg)(所有劑量寫成抗體/載荷物)之後12 h及72 h之小鼠CXCL10(**圖8A**)、干擾素-β(**圖8B**)、及IL-6(**圖8C**)mRNA之水準。

【0031】[**圖9**]係共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或媒劑在12及72小時以兔抗CD45單株抗體進行之CD45免疫組織化學(IHC)染色。

【0032】[**圖10**]的圖表顯示在向CB.17 SCID小鼠投予共軛體**8a-1** (3/0.1 mg/kg)(劑量以抗體/載荷物給予)之後總抗體及經共軛之藥物的循環血漿濃度。

【0033】[**圖11**]顯示IFNλ1 (IL29)或IFNλ2(IL28A)中和抗體(10, 2, 0.4, 0.08 μg/mL)在癌細胞及PBMC共培養中對共軛體**8a-3**(基於載荷物1 nM或0.1 nM)之殺滅活性的效應。

【0034】[**圖12**]的圖表顯示在小鼠OVCAR3異種移植中diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)、共軛體**8b-1** (3/0.09 mg/kg)或共軛體**8f** (3/0.12 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0035】[**圖13**]的圖表顯示共軛體**8d-2** (3/0.1 mg/kg)或共軛體**8e** (3/0.1 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)在小鼠OVCAR3異種移植中的抗腫瘤療效。

【0036】[**圖14**]的圖表顯示diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8h** (1/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)在小鼠三陰性乳癌異種移植中的抗腫瘤療效。

【0037】[**圖15A**]的圖表顯示在結腸癌同基因小鼠模型中共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8g** (0.88/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0038】[**圖15B**]顯示在結腸癌同基因小鼠模型中共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8g** (0.88/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的Kaplan Meier存活曲線。

【0039】[**圖16A**]的圖表顯示在結腸癌同基因小鼠模型中共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)對個別小鼠的抗腫瘤療效。

【0040】[**圖16B**]的圖表顯示當以同基因鼠結腸癌細胞再挑戰時，共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0041】[**圖16C**]的圖表顯示當以同基因鼠肺癌細胞再挑戰時，共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0042】[**圖17**]的圖表顯示在同基因鼠胚胎癌模型中diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8d-3** (5.5/0.18 mg/kg)或共軛體**8i** (3.2/0.18 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0043】[**圖18**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植中共軛體**20a** (3/0.09 mg/kg)、共軛體**34a** (3/0.11 mg/kg)、共軛體**34** (3/0.11 mg/kg)或共軛體**20-1** (3/0.10 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0044】[圖**19**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植中

共軛體**28**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.03 mg/kg)、共軛體**29**(0.2/0.01 mg/kg或0.8/0.02 mg/kg)、共軛體**8-2**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)、共軛體**25**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)或共軛體**45**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0045】[**圖20**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植中diABZI STING的促效劑(1.5 mg/kg q3dx3或0.128 mg/kg qdx1)、化合物**30**(1.5 mg/kg q3dx3或0.128 mg/kg qdx1)、共軛體**32b-2** (3.42/0.128 mg/kg qdx1)、XMT-1519 (3.00 mg/kg qdx1)、共軛體**32-5**(0.100/0.004、0.300/0.013、1.00/0.042或3.00/0.128 mg/kg qdx1)、共軛體**32e**(1.00/0.039或3.00/0.117 mg/kg qdx1)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0046】[**圖21A**]的圖表顯示在同基因小鼠模型中共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)的抗腫瘤療效。

【0047】[**圖21B**]顯示在同基因小鼠模型中共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)對個別小鼠的抗腫瘤療效。

【0048】[**圖21C**]顯示在同基因小鼠模型中共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)對個別小鼠的抗腫瘤療效。

【0049】[**圖22**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植中共軛體**8c-2** (3.17/0.10 mg/kg)、共軛體**8a-2**(2.7/0.10 mg/kg或0.81/0.03 mg/kg)、共軛體**8j**(2.71/0.10 mg/kg或0.81/0.03 mg/kg)或diABZI IV STING的促效劑(0/5 mg/kg)(所有劑量

以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0050】[**圖23**]的圖表顯示在小鼠OVCAR3異種移植中共軛體**32b-1** (3.39/0.10 mg/kg)、共軛體**32a**(0.93/0.03或3.12/0.10 mg/kg)、共軛體**32c** (2.12/0.10 mg/kg)、共軛體**32d** (2.20/0.10 mg/kg)或diABZI IV STING的促效劑(0/5 mg/kg)(所有劑量以抗體/載荷物給予)的抗腫瘤療效。

【0051】[**圖24**]的圖表顯示在小鼠OVCAR3異種移植中利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)；共軛體**8b-2**(2.0/0.071或4.0/0.142 mg/kg)；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與XMT-1535 (4.0/0 mg/kg)之組合；或XMT-1535 (4.75/0 mg/kg)的抗腫瘤療效。

【0052】[**圖25**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植模型中共軛體**32b** (0.85/0.03 mg/kg)、共軛體**32-2** (0.90/0.03 mg/kg)、共軛體**88** (0.87/0.03 mg/kg)、共軛體**85** (2.87/0.10 mg/kg)、共軛體**92** (2.36/0.10 mg/kg)、共軛體**100**

(2.23/0.10 mg/kg)、共軛體**89** (0.99/0.030 mg/kg)、共軛體**85a** (2.59/0.10 mg/kg)、共軛體**93** (2.85/0.10 mg/kg)或共軛體**101** (2.70/0.10 mg/kg)的抗腫瘤療效。

【0053】[**圖26**]的圖表顯示在小鼠SKOV3異種移植模型中媒劑、共軛體**28** (0.99/0.0325 mg/kg)或共軛體**62** (0.92/0.0325 mg/kg)的抗腫瘤療效。

【0054】[**圖27**]的圖表顯示在向CB.17 SCID小鼠投予共軛體**28** (3.0/0.10 mg/kg)或共軛體**62** (2.84/0.10 mg/kg)(劑量以抗體/載荷物給予)之後經共軛之藥物的循環血漿濃度。

【實施方式】

【0055】本揭露提供新穎之抗體-藥物共軛體、製備共軛體或支架之合成方法、含有彼等之醫藥組成物及該等共軛體之各種用途。

定義

【0056】本文所述之本揭露之中間物化合物及/或化合物的化學名稱可指此類化合物之任一種互變異構表示法(在一些情況下，此類替代名稱係以實驗提供)。應理解任何指涉經命名之化合物(本揭露之中間物化合物或化合物)或經描繪結構之化合物(本揭露之中間物化合物或化合物)意欲涵蓋所有互變異構形式，包括該化合物之兩性離子形式及其任何混合物。

【0057】應理解用語「在一些實施態樣中」、「在本揭露之一些實施態樣中」及「在本揭露之化合物之一些實施態樣中」可在適當時交換使用。

【0058】當用語「約(about)」、「大約(approximately)」或「近似(approximate)」連接數值使用時，是指包括一個集合或範圍的值。在一些實施態樣中，「約X」包括X的±25%、±20%、±15%、±10%、±5%、±2%、±1%、±0.5%、±0.2%或±0.1%的一系列值，其中X係數值。在一些實施態樣中，用語「約」係指5%大於或小於所指明值的範圍之值。在一些實施態樣中，用語「約」係指2%大於或小於所指明值的範圍之值。在一些實施態樣中，用語「約」係指1%大於或小於所指明值的範圍之值。

【0059】除非在本文中另外指示，否則列舉數值的範圍僅意圖作為個別指稱落在範圍內的各分開數值之速記方法，且各分開數值如同其個別在本文中列舉般地被併入說明書中。除非另行指明，否則在本文中使用之範圍包括範圍的二個極限。在一些實施態樣中，表示法「x係介於1與6之間的整數(x being an integer between 1 and 6)」及「x係1至6的整數(x being an integer of 1 to 6)」兩者是指「x係1、2、3、4、5或6 (x being 1, 2, 3, 4, 5, or 6)」，也就是說用語「介於X與Y之間(between X and Y)」及「範圍為X至Y (range from X to Y)」包括X及Y及介於之間的整數。

【0060】如本文中所使用之用語「抗體(antibody)」

係以最廣泛的意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要它們展現所欲抗原結合活性即可。抗體胺基酸之編號係根據Kabat EU索引(見Kabat, E.A., *et al.*, Sequences of Protein of immunological interest, Fifth Edition, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office (1991))。

【0061】用語「抗體片段(antibody fragment)」係指包含完整抗體的一部分且與完整抗體所結合之抗原結合之除完整抗體以外之分子。抗體片段的實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2；雙價抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段所形成的多特異性抗體。

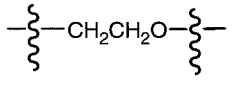
【0062】如本文中所使用之用語「與參考抗體之相同表位結合之抗體」係指在競爭測定中阻斷參考抗體與其抗原結合達50%或超過50%之抗體，且相反地參考抗體在競爭測定中阻斷抗體與其抗原結合達50%或超過50%。本文提供例示性競爭測定。

【0063】用語抗體之「類型(class)」係指其重鏈所具有之恆定結構域或恆定區的類型。有五種主要的抗體類型：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其中某些類型可進一步分成亞型(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG_4、IgA1和IgA2。對應不同類型之免疫球蛋白的重鏈恆定結構域分別被稱為α、δ、ε、γ和μ。

【0064】如本文中所使用之用語「單株抗體(monoclonal antibody)」係指獲自實質上均質抗體之族群的抗體，即構成該族群之個別抗體係相同及/或與相同表位結合，例外為可能的變體抗體，例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現，此類變體通常以少量存在。和通常包括針對不同決定簇(表位)之不同抗體的多株抗體製劑不同的是，單株抗體製劑之各單株抗體係以抗原上之單一決定簇為目標。因此，修飾語「單株」表示抗體係自實質上均質之抗體族群獲得之特徵，不應被視為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，可用於本發明之單株抗體可藉由多種技術生產，包括但不限於融合瘤方法、重組DNA方法、噬菌體展示方法及採用含有所有或部分人免疫球蛋白基因座之基因轉殖動物之方法，此類方法及其他用於生產單株抗體之例示性方法係於本文描述。

【0065】用語「表位(epitope)」係指抗體所結合之在抗原分子上的特定位點。

【0066】用語「基於蛋白質之辨識分子(Protein-based recognition-molecule)」或「PBRM」係指辨識及結合細胞表面標記或受體(諸如跨膜蛋白質、表面固定蛋白質或蛋白聚醣)之分子。在一些實施態樣中，PBRM包含經工程改造之半胱胺酸。PBRM之實例包括但不限於抗體、肽、脂質運載蛋白、蛋白質、肽或肽擬似物及類似物。除了使共軛體靶向特異性細胞、組織或位置之外，基於蛋白質之辨識分子亦可具有某些治療效應，諸如針對目標細胞或途徑

之抗增生(細胞靜止及/或細胞毒性)活性。基於蛋白質之辨識分子包含或可經工程改造以包含至少一個化學反應基，諸如-COOH、一級胺、二級胺-NHR、-SH或化學反應性胺基酸部份或側鏈，諸如例如酪胺酸、組胺酸、半胱胺酸或離胺酸。在一些實施態樣中，PBRM可為配體(LG)或靶向部份，其與給定目標細胞族群之細胞表面分子諸如細胞表面受體或抗原特異性結合或複合。在配體與其受體之特異性結合或複合之後，細胞容許配體或配體-藥物-共軛體之攝取，該配體或配體-藥物-共軛體接著被內化至細胞中。如本文中所使用，「特異性結合或複合」或「靶向」細胞表面分子之配體優先經由分子間作用力與細胞表面分子締合。在一些實施態樣中，配體可優先以小於約50 nM、小於約5 nM或小於500 pM之Kd與細胞表面分子締合。用於測量配體與細胞表面分子結合親和力之技術係廣為周知；例如一種合適技術稱為表面電漿共振(SPR)。在一些實施態樣中，配體係用於靶向且若與其所遞送之藥物分離則不具有可偵測之治療效應。在一些實施態樣中，配體發揮作為靶向部份及作為治療劑或免疫調節劑的兩種功能(例如增強活性藥物或前藥之活性)。如本文中所使用，用語「PEG單元」係指具有下式  之聚乙二醇次單元。在一些實施態樣中，PEG單元包含多個PEG次單元。

【0067】如本文中所使用之用語「烷基(alkyl)」代表具有指明數量之碳原子的飽和、直鏈或支鏈烴基。用語

「C_1-C_6烷基」或「C_{1-6}烷基」係指包含2至6個碳原子之甲基部份或直鏈或支鏈烷基部份。例示性烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基及己基。

【0068】如本文中所使用之用語「鹵(烷基)」代表具有指明數量(n)之碳原子及一或多個(至多2n+1)鹵素原子的飽和、直鏈或支鏈烴基。「鹵基(C_{1-4}烷基)」之實例包括但不限於-CF_3(三氟甲基)、-CCl_3(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及六氟異丙基。

【0069】如本文中所使用之用語「烯基」係指具有指明數量之碳原子及至少1個及至多3個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基。實例包括乙烯基及丙烯基。

【0070】如本文中所使用之用語「炔基」係指具有指明數量之碳原子及至少1個及至多3個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基。實例包括乙炔基及丙炔基。

【0071】如本文中所使用之用語「烷氧基-」或「(烷基)氧基-」係指「烷基-氧基-」，其包含具有指明數量之碳原子且經由氧連接原子附著的烷基部份。例示性「C_{1-4}烷氧基-」或「(C_{1-4}烷基)氧基-」包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基。

【0072】如本文中所使用之用語「鹵(烷氧基)」代表具有指明數量(n)之碳原子及一或多個(至多2n+1)鹵素原子且經由氧連接原子附著的飽和、直鏈或支鏈烴基。例示性

「鹵基(C_{1-4}烷氧基)-」包括但不限於-$OCHF_2$(二氟甲氧基)、
-OCF_3(三氟甲氧基)、-OCH_2CF_3(三氟乙氧基)及
-$OCH(CF_3)_2$(六氟異丙氧基)。

【0073】如本文中所使用之用語「胺基」係指包含至少一個氮原子之取代基。具體而言，-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、烷基胺基或(C_{1-4}烷基)胺基-或(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)胺基-或二烷基胺基、醯胺-、脲-、尿素及磺醯二胺取代基係包括於用語「胺基」中。

【0074】如本文中所使用之用語「碳環基或部份」係指其中環員係碳原子之環基部份，其可為飽和、部分不飽和(非芳族)或完全不飽和(芳族)。

【0075】如本文中所使用之用語「環烷基」係指環中包含指明數量之碳原子之非芳族、飽和烴環基。例如，用語「C_{3-6}環烷基」係指具有三至六個環碳原子之環基。例示性「C_{3-6}環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0076】如本文中所使用之用語「芳基」係指具有芳族性之基團，包括具有一或多個芳環之「共軛」或多環系統，該環結構中不含有任何雜原子。用語芳基包括單價物種及二價物種。芳基之實例包括但不限於苯基、聯苯基、萘基及類似物。在一些實施態樣中，芳基係苯基。

【0077】如本文中所使用之用語「雜環基或部份」係指具有至少二個不同元素之原子作為環員之環基或部份，

該環基或部份可為飽和、部分不飽和(非芳族)或完全不飽和(芳族)。

【0078】如本文中所使用之用語「雜原子」係指氮、硫或氧原子，例如氮原子或氧原子。

【0079】如本文中所使用之用語「雜環烷基」係指包含3至10個環原子且包含一或多個(通常一或二個)獨立地選自氧、硫及氮之雜原子環員的非芳族、單環或雙環基團。雜環烷基之附著點可為藉由任何合適的碳或氮原子。

【0080】如本文中所使用之用語「雜芳基」係指包含5至10個環原子(包括1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子)之芳族單環或雙環基團，其中該基團之至少一部分係芳族。例如，此用語涵蓋雙環雜環-芳基，其包含與雜環部份稠合之苯環或與碳環部份稠合之雜芳環部份。雜芳基之附著點可為藉由任何合適的碳或氮原子。

【0081】如本文中所使用之用語「鹵素」及「鹵基」係指鹵素基團，例如氟、氯、溴或碘取代基。

【0082】如本文中所使用之用語「側氧基」係指雙鍵結之氧部份；例如直接附著至碳原子形成羰基部份(C=O)。

【0083】如本文中所使用之用語「羥基(hydroxy/hydroxyl)」意指基團-OH。

【0084】如本文中所使用之用語「氰基」係指腈基團-C≡N。

【0085】如本文中所使用之用語「可選地經取代」指

示基團(諸如烷基、環烷基、烷氧基、雜環烷基、芳基或雜芳基)或環或部份可為未經取代，或基團、環或部份可經一或多個取代基取代。在其中基團可選自一些替代基團之情況下，所選基團可為相同或不同。合適取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基、或雜芳香基。

【0086】如本文中所使用之用語「獨立地(independently)」是指其中超過一個取代基係選自一些可能的取代基，該些取代基可為相同或不同。

【0087】如本文中所使用之用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指該些在合理醫學判斷之範疇內適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激或其他問題或併發症且符合合理利益/風險比之化合物、共軛體、材料、組成物及劑型。

【0088】如本文中所使用之用語「治療

(treating/treat)」描述對病患之處理及照顧以達到打擊疾病、病況或病症之目的，包括投予本揭露之化合物(或彼之醫藥上可接受之鹽、多晶形或溶劑合物)以緩和疾病、病況或病症之症狀或併發症或消除該疾病、病況或病症。用語「治療」亦可包括在活體外細胞或動物模型的處理。

【0089】如本文中所使用之用語「預防(preventing/prevent/protecting against)」描述減少或消除該疾病、病況或病症之症狀或併發症的開始。

【0090】用語「個體(subject)」係指已成為治療、觀察或實驗標的之動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。

【0091】用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指能在組織系統、動物、或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑(包括本揭露之共軛體)的量，該反應由研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕或部分減輕欲治療之疾病、症候群、病況或病症的症狀。

【0092】治療「有效量」意指當向需要該治療之病患投予時足以如本文中定義有效治療或預防之共軛體的量。將對應該量之給定共軛體的量將取決於因子而異，諸如特定共軛體(例如特定共軛體之效力(pICso)、療效(EC_{50})及生物半衰期)、疾病病況及其嚴重性、需要治療之病患的特性(例如年齡、身高及體重)，然而可例行地由所屬技術領域中具有通常知識者決定。同樣地，共軛體的治療持續時間及投予時段(劑量之間的時段及劑量時機，例如餐前/

隨餐/餐後)將根據需要治療之哺乳動物的特性(例如體重)、特定共軛體及其性質(例如藥物動力學性質)、疾病或病症及其嚴重性及所使用之特定組成物及方法而異，然而可由所屬技術領域中具有通常知識者決定。

【0093】用語「組成物(composition)」係指包括治療有效量之指明成分的產物以及直接或間接來自指明量之指明成分的組合之任何產物。

【0094】如本文中所使用之用語「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」是指可用於製備通常為安全、無毒性、不是生物非所欲也不是其他方式非所欲之醫藥組成物的賦形劑，且包括獸醫用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑。在說明書及申請專利範圍內所使用之「醫藥上可接受之賦形劑」包括一種及一種以上之該等賦形劑。

【0095】如本文中所使用之用語「STING的促效劑」係指能夠與STING交互作用之化合物或部份，例如藉由與STING結合及/或誘導下游信號傳導(例如特徵為活化與STING功能相關聯之分子)。此包括STING、IRF3及/或NF-kB之直接磷酸化且亦可包括STAT6。在一些實施態樣中，STING途徑活化導致增加產生第1型干擾素(主要為IFN-a及IFN-b)及/或表現干擾素刺激基因。

【0096】如本文中所使用之用語「STING的促效劑藥物部份(STING agonist drug moiety)」係指衍生自STING的促效劑且能夠與STING交互作用之部份。在一些實施態樣

中，STING的促效劑藥物部份係衍生自STING的促效劑以允許該部份與本揭露之共軛體的其餘部分連接之部份。

【0097】本揭露之共軛體可用於治療或改善受到STING的促效作用影響之病毒感染、疾病、症候群、病況或病症之方法。此類方法包含下列、由下列組成及/或主要由下列組成：對有該治療、緩解及/或預防需要之個體(包括動物、哺乳動物、與人類)投予治療有效量的本揭露之共軛體、或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【0098】在一些實施態樣中，本揭露之共軛體或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽形式可用於治療或緩解諸如黑色素瘤、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、纖維肉瘤及B型肝炎之疾病、症候群、病況或病症。

【0099】如本文中所使用之用語「本揭露之共軛體(conjugate(s) of the disclosure/conjugate(s) of the present disclosure)」意指如本文中定義之呈任何形式之共軛體，即任何互變異構形式、任何異構物形式、任何鹽或非鹽形式(例如游離酸或鹼形式或鹽，特別是其醫藥上可接受之鹽)及其任何物理形式(例如包括非固體形式(例如液體或半固體形式)及固體形式(例如非晶或結晶形式、特定同質多相形式、溶劑合物形式，包括水合物形式(例如單水合物、二水合物及半水合物))及各種形式之混合物。

【0100】因此，本揭露包括本文所揭示之呈任何鹽或

非鹽形式及其任何物理形式及各種形式之混合物之共軛體。雖然為本揭露所包括，將理解的是本揭露之呈任何鹽或非鹽形式及其任何物理形式之共軛體可具有各種活性水準、不同生體可用率及用於調配目的之不同操作性質。

【0101】如本文中所使用，表示法「A、B或C中之一或多者(one or more of A, B, or C)」、「一或多個A、B或C (one or more A, B, or C)」、「A、B及C中之一或多者(one or more of A, B, and C)」、「一或多個A、B及C (one or more A, B, and C)」、「選自由A、B及C所組成之群組(selected from the group consisting of A, B, and C)」、「選自A、B及C (selected from A, B, and C)」及類似表示法可交換使用，且所有皆指選自由A、B及/或C所組成之群組，即一或多個A、一或多個B、一或多個C或彼等之任何組合，除非另有指示。

【0102】應理解在本說明書當中，當組成物被描述為具有、包括或包含特定組分時，應考慮組成物亦為由該列舉組分實質上組成或組成。類似地，當方法或過程被描述為具有、包括或包含特定程序步驟，該過程亦由該列舉之程序步驟實質上組成或組成。另外應了解的是，步驟之順序或實施某些反應之順序係無關緊要，只要本發明仍為可操作地。再者，二個或超過二個步驟或反應可被同時進行。

【0103】此處所使用之所有百分比及比例除非另外標示否則皆以重量計算。本揭露之其他特徵及優點係顯見於

不同的實施態樣。以下提供之實施態樣示範可用於實施本揭露之不同的成份及方法。實例不限制所主張之揭露。根據本揭示內容，技藝人士可識別及採用可用於實施本揭露之其他成份及方法。

【0104】所有本發明所引述之公開資料及專利文件係以參照方式納入此處，如同將各份公開資料或文件特別且分開說明以藉由參照方式納入本發明。公開資料及專利文獻之引用並非意圖用來承認任一者係相關先前技術，其亦不構成對該相同者之內容或日期之任何承認。本發明現藉由書面說明描述，該領域之技藝人士當能了解本發明可以各種較佳體系實施，且前述之說明及以下之實施態樣是為了說明之目的，並非用於限制後文之申請專利範圍。

本揭露之共軛體及支架

【0105】在一些態樣中，本揭露提供一種具有下式(I)之共軛體：

$PBRM-[A^1-(L^C)_{0或1}-D]_{d15}$ (I)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之辨識分子；

L^C(當存在時)係連接子單元；

A^1係二價連接子部份，其連接該PBRM至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)；

D係干擾素基因之刺激因子(STING)的促效劑之藥物部份；且

d_{15}係範圍約1至約20的整數。

【0106】在一些實施態樣中，共軛體具有下式(I-A)：

$PBRM-[A^1-D]_{d15}$ (I-A)

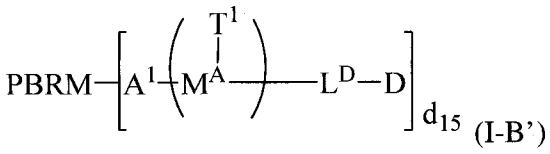
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0107】在一些實施態樣中，共軛體具有下式(I-B)：

$PBRM-[A^1-L^C-D]_{d15}$ (I-B)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0108】在一些實施態樣中，共軛體具有下式(I-B')：



(I-B')

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0109】在一些態樣中，本揭露提供一種用於與PBRM共軛之支架，其中該支架具有式(II)：

$A^{1'}-(L^C)_{0或1}-D$ (II)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

PBRM表示基於蛋白質之辨識分子；

L^C(當存在時)係連接子單元；

$A^{1'}$係單價連接子部份，其包含能夠與該PBRM之官能基形成共價鍵之官能基；且

D係STING的促效劑之藥物部份。

【0110】在一些實施態樣中，支架具有下式(II-A)：

$A^{1'}-D$ (II-A)

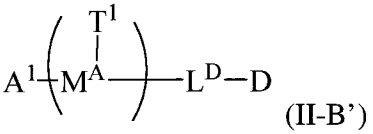
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0111】在一些實施態樣中，支架具有下式(II-B)：

$A^{1'}$-L^C-D (II-B)

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0112】在一些實施態樣中，支架具有下式(II-B')：



(II-B')

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0113】應理解，以式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-B')、(II)、(II-A)、(II-B)或(II-B')中任一者之共軛體或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物而言，變體PBRM、L^C、A^1、T^1、M^A、L^D、D及d_{15}各自可(當適用時)選自本文所述之基團，且用於變體PBRM、L^C、A^1、T^1、M^A、L^D、D及d_{15}中任一者之本文所述之基團(當適用時)可與用於其餘變體PBRM、L^C、A^1、T^1、M^A、L^D、D及d_{15}中一或多者之本文所述之任何基團組合。

變體d_{15}

【0114】在一些實施態樣中，d_{15}係範圍約2至約14、約2至約12、約2至約10、約2至約8、約2至約6、約2至約4、約4至約10、約4至約8、約4至約6、約6至約14、約6至約12、約6至約10、約6至約8、約8至約14、約8至約12或約8至約10的整數。

【0115】在一些實施態樣中，d_{15}係範圍約2至約8的整數。

【0116】在一些實施態樣中，d_{15}係2、4、6或8。在

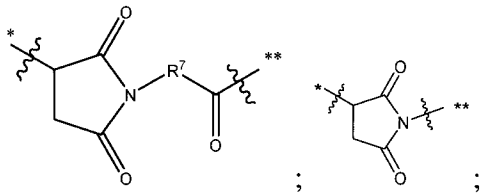
一些實施態樣中，d_{15}係6或8。

【0117】在一些實施態樣中，d_{15}係8。在一些實施態樣中，d_{15}係6。

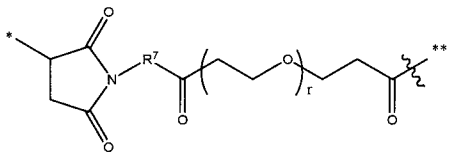
變體A^1及$A^{1'}$

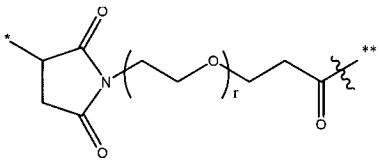
【0118】在一些實施態樣中，各A^1獨立地係二價連接子部份，其連接該PBRM至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)。

【0119】在一些實施態樣中，各A^1獨立地係：


；

；


；或


；

其中：

R^7係-O-、-NR^8、-(C_1-C_{10}烷基)-、-(C_1-C_{10}烯基)-、-(C_1-C_{10}炔基)-、-(C_3-C_8環烷基)-、-芳基-、-O-(C_1-C_8烷基)-、-O-(C_1-C_{10}烯基)-、-O-(C_1-C_{10}炔基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(C_3-C_8環烷基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-芳基-、-(C_2-C_{10}烯基)-(C_3-C_8環烷基)-、-(C_2-C_{10}烯基)-芳基-、-(C_2-C_{10}炔基)-(C_3-C_8環烷基)-、-(C_2-C_{10}炔基)-芳基-、-(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-芳基-(C_1-C_{10}烷基)-、-(C_3-C_8環烷基)-(C_2-C_{10}烯基)-、-芳基-(C_2-C_{10}烯基)-、-(C_3-C_8環烷基)-(C_2-C_{10}炔

基)-、-芳基-(C_2-C_{10}炔基)-、-(3至8員雜環烷基)-、-(5至8員雜芳基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(3至8員雜環烷基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(5至8員雜芳基)-、-(C_2-C_{10}烯基)-(3至8員雜環烷基)-、-(C_2-C_{10}烯基)-(5至8員雜芳基)-、-(C_2-C_{10}炔基)-(3至8員雜環烷基)-、-(C_2-C_{10}炔基)-(5至8員雜芳基)-、-(3至8員雜環烷基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-(5至8員雜芳基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-(3至8員雜環烷基)-(C_2-C_{10}烯基)-、-(5至8員雜芳基)-(C_2-C_{10}烯基)-、-(5至8員雜芳基)-(C_2-C_{10}炔基)-、-(5至8員雜芳基)-(C_2-C_{10}炔基)-、-O-C(O)-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-或-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基係可選地經取代；

R^8係H、羥基或C_{1-4}烷基；

r係範圍約1至約12的整數；且

*表示附著至PBRM且**表示附著至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)。

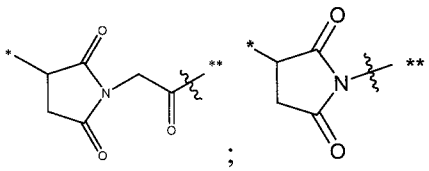
【0120】在一些實施態樣中，R^7係-O-、-NR^8、-(C_1-C_{10}烷基)-、-(C_3-C_8環烷基)-、-芳基-、-O-(C_1-C_8烷基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-芳基-、-芳基-(C_1-C_{10}烷基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(C_3-C_8環烷基)-、-(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-(3至8員雜環烷基)-、-(5至8員雜芳基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(3至8員雜環烷基)-、-(C_1-C_{10}烷基)-(5至8員雜芳基)-、-(3至8員雜環烷基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-(5至8員雜芳基)-(C_1-C_{10}烷基)-、-O-C(O)-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-

或-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-。

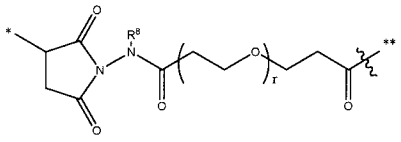
【0121】在一些實施態樣中，R^7係-(C_1-C_{10}烷基)-、-O-(C_1-C_8烷基)-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、-O-C(O)-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2CH_2O)_r$-$(CH_2)_2$-。

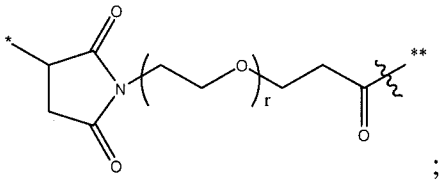
【0122】在一些實施態樣中，R^7係-O-、-NH、-N(CH_3)、-CH_2-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-、-O-C(O)-$(CH_2CH_2O)_6$-$(CH_2)_2$-、-(CH_2CH_2O) -$(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_2$-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_4$-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2CH_2O)_6$-$(CH_2)_2$-。

【0123】在一些實施態樣中，各A^1獨立地係：


；

；

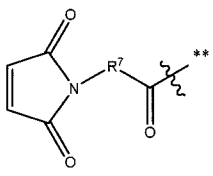

；或

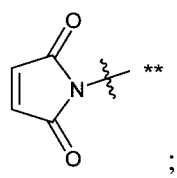

；

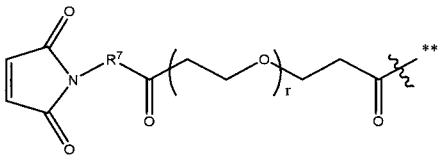
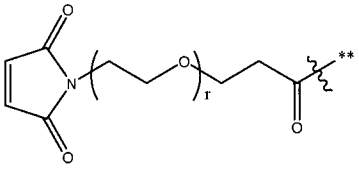
其中R^8係H、羥基或C_{1-4}烷基；r係範圍約4至約6的整數；且*表示附著至PBRM且**表示附著至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)。

【0124】應理解各A^1在連接至PBRM之前獨立地對應單價部份$A^{1'}$。

【0125】在一些實施態樣中，各$A^{1'}$獨立地係：

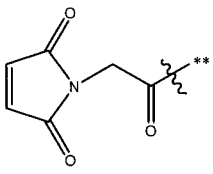
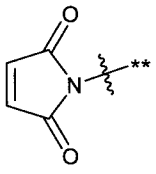

；

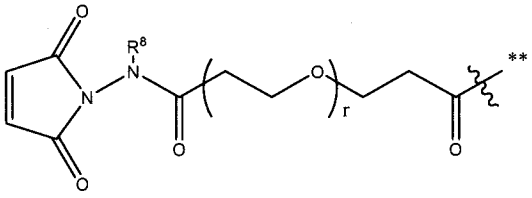
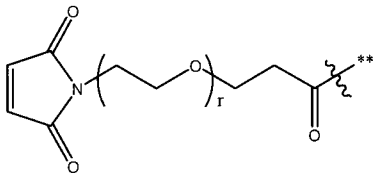

；


;或

;

其中R^7、R^8及r係如本文所述；且**表示附著至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)。

【0126】在一些實施態樣中，各A^1獨立地係：


;

;


;或

;

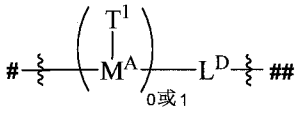
其中：

r係範圍約4至約6的整數；且

**表示附著至L^C(當L^C存在時)或D(當L^C不存在時)。

變體L^C

【0127】在一些實施態樣中，各L^C(當存在時)獨立地係：



其中：

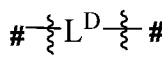
#表示附著至A^1且##表示附著至D；

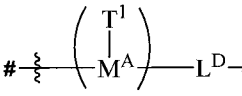
M^A(當存在時)係包含至少二個胺基酸之肽部份；

T^1(當存在時)係親水基；且

L^D係二價連接子部份，其連接D至當M^A存在時之M^A或當M^A不存在時之A^1。

【0128】在一些實施態樣中，各L^D包含至少一個可切割鍵結，以使當鍵結斷裂時，D經釋放為用於其意圖治療效應的活性形式。

【0129】在一些實施態樣中，各L^C(當存在時)獨立地係  。

【0130】在一些實施態樣中，各L^C(當存在時)獨立地係  。

變體L^D

【0131】在一些實施態樣中，各L^D獨立地係二價連接子部份，其連接D至當M^A存在時之M^A或當M^A不存在時之A^1。

【0132】在一些實施態樣中，各L^D包含至少一個可切割鍵結，以使當鍵結被切割時，D經釋放為用於其意圖治療效應的活性形式。

【0133】在一些實施態樣中，L^D包含一個可切割鍵結。在一些實施態樣中，L^D包含多個切割位置或鍵結。

【0134】應理解各L^D在連接至D之前獨立地對應單價部份$L^{D'}$。

【0135】在一些實施態樣中，$L^{D'}$包含能夠形成可切

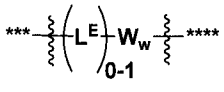
割鍵結之官能基。能夠形成可切割鍵結之官能基可包括例如巯基以形成雙硫鍵，醛、酮或肼基以形成腙鍵，羥胺基團以形成肟鍵，羧酸基團或胺基以形成肽鍵，羧酸基團或羥基以形成酯鍵及糖以形成糖苷鍵。

【0136】在一些實施態樣中，各L^D包含可經由二硫化物交換切割之雙硫鍵、可在酸性pH下切割之酸不穩定性鍵及/或可藉由水解酶切割之鍵結。在一些實施態樣中，L^D包含胺甲酸酯鍵(即，-O-C(O)-NR-，其中R係氫或烷基或類似物)。

【0137】在一些實施態樣中，L^D中之可切割鍵結的結構及序列可為使鍵結藉由存在於目標位置之酶的作用切割。在一些實施態樣中，可切割鍵結可藉由其他機制切割。

【0138】在一些實施態樣中，L^D中之可切割鍵結的結構及序列可為使鍵結藉由存在於目標位置之酶的作用切割。在一些實施態樣中，可切割鍵結可藉由其他機制切割。

【0139】在一些實施態樣中，可切割鍵結可藉由一或多種酶(包括腫瘤相關蛋白酶)進行酶催化性切割，以釋放藥物單元或D，其中本揭露之共軛體、或其中間物或支架在活體內釋放時係經質子化以提供藥物單元或D。

【0140】在一些實施態樣中，各L^D獨立地係  ，其中：

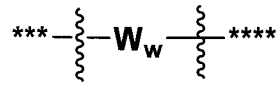
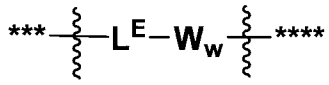
【0141】L^E(當存在時)係-NH-[$(CH_2CH_2O)_p$-$(CH_2)_{0-2}]_q$-C(O)-、-NH-(C_1-C_6烷基)-O-C(O)-或-NH-[$(CH_2CH_2O)_p$-$(CH_2)_{0-2}]_q$-C(O)-NH-(C_1-C_6烷基)-O-C(O)-，其中p係範圍約1至約20的整數，且q係範圍約1至約10的整數；

各W獨立地係天然或非天然胺基酸單元；

w係範圍約0至約12的整數；

***表示附著至M^A(當M^A存在時)或A^1(當M^A不存在時)；且

****表示附著至D。

【0142】在一些實施態樣中，各L^D獨立地係  。在一些實施態樣中，各L^D獨立地係  。在一些實施態樣中，各L^D獨立地係  。

【0143】在一些實施態樣中，L^E包含至少一個PEG單元。

【0144】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少1個次單元、至少2個次單元、至少3個次單元、至少4個次單元、至少5個次單元或至少6個次單元。在一些實施態樣中，PEG單元包含至少4個次單元、至少3個次單元、至少2個次單元或至少1個次單元。在一些實施態樣中，PEG單元包含至少1個次單元。在一些實施態樣中，PEG單元包含至少2個次單元。

【0145】在一些實施態樣中，p係範圍約1至約15、約1至約10、約1至約9、約1至約8、約1至約7、約1至約6或約1至約5的整數。

【0146】在一些實施態樣中，p係範圍約1至約6的整數。在一些實施態樣中，p係範圍約1至約4的整數。在一些實施態樣中，p係範圍約1至約2的整數。

【0147】在一些實施態樣中，p係2。

【0148】在一些實施態樣中，q係範圍約1至約15、約1至約10、約1至約9、約1至約8、約1至約7、約1至約6或約1至約5的整數。

【0149】在一些實施態樣中，q係1、2、3、4或5。在一些實施態樣中，q係2。

【0150】在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-$(CH_2CH_2O)_{1-4}$-$(CH_2)_2$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-$(CH_2CH_2O)_2$-$(CH_2)_2$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-$(CH_2CH_2O)_3$-$(CH_2)_{0-2}$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-$(CH_2CH_2O)_3$-$(CH_2)_1$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-$(CH_2CH_2O)_3$-$(CH_2)_2$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-CH_2CH_2O-$(CH_2)_{0-2}$-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-CH_2CH_2O-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-(C_1-C_6 alkyl)-O-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-CH_2-CH(CH_3)-O-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-

[$(CH_2CH_2O)_{1-4}$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-(C_1-C_6 alkyl)-O-C(O)-。在一些實施態樣中，L^E(當存在時)係-NH-CH_2CH_2O-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-O-C(O)-。

【0151】在一些實施態樣中，w係範圍約1至約12的整數(例如1至6或1至4或1至3或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12)。

【0152】在一些實施態樣中，w係0、1、2、3、4或5。在一些實施態樣中，w係1、2、3、4或5。

【0153】在一些實施態樣中，w係1。在一些實施態樣中，w係2。在一些實施態樣中，w係3。

【0154】在一些實施態樣中，各W獨立地係天然或非天然胺基酸及/或D或L異構物。

【0155】在一些實施態樣中，各W獨立地係天然或非天然之α、β或γ胺基酸。

【0156】在一些實施態樣中，至少一個W係天然胺基酸。在一些實施態樣中，至少一個W係非天然胺基酸。

【0157】在一些實施態樣中，W_w不包含天然胺基酸。在一些實施態樣中，W_w不包含非天然胺基酸。

【0158】在一些實施態樣中，W_w包含與非天然胺基酸連接之天然胺基酸。在一些實施態樣中，W_w包含與天然胺基酸之D-異構物連接之天然胺基酸。

【0159】在一些實施態樣中，W_w係雙肽，例如-Val-Cit-、-Phe-Lys-、-Val-Ala-或Glu-Ala。

【0160】在一些實施態樣中，W_w係單肽、雙肽、三

肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽單元。

【0161】在一些實施態樣中，W_w係肽(例如1至12個胺基酸之肽)，其係直接與D共軛。在一些實施態樣中，肽係單一胺基酸。在一些實施態樣中，肽係雙肽。在一些實施態樣中，肽係三肽。

【0162】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、β-丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、硒代半胱胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基烷酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、胺苯甲酸、胺基-雜環-烷酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、司特丁、二胺基烷酸及彼等之衍生物。

【0163】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自丙胺酸、β-丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、瓜胺酸及彼等之衍生物。

【0164】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自蛋白原性及非蛋白原性胺基酸。

【0165】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自下列胺基酸之L或D異構物：丙胺酸、β-丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸、組胺酸、甘

胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、脯胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基炔酸、胺基烷二酸、雜環-羧酸、瓜胺酸、司特丁、二胺基烷酸、纈胺酸、瓜胺酸及彼等之衍生物。

【0166】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸獨立地係半胱胺酸、升半胱胺酸、青黴胺、鳥胺酸、離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、硒代半胱胺酸、脯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸、瓜胺酸或丙胺酸。

【0167】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自下列胺基酸之L-異構物：丙胺酸、β-丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸、瓜胺酸及纈胺酸。

【0168】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係獨立地選自下列胺基酸之D-異構物：丙胺酸、β-丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸、瓜胺酸及纈胺酸。

【0169】在一些實施態樣中，W_w中之各胺基酸係丙胺酸、β-丙胺酸、甘胺酸、麩胺酸、異麩胺酸、異天冬胺酸、纈胺酸、瓜胺酸或天冬胺酸。

【0170】在一些實施態樣中，W_w包含β-丙胺酸。在

一些實施態樣中，W包含(β-丙胺酸)-(丙胺酸)。在一些實施態樣中，W_w包含(β-丙胺酸)及可選地麩胺酸、異麩胺酸、天冬胺酸、異天冬胺酸、纈胺酸、(纈胺酸)-(丙胺酸)、(丙胺酸)-(丙胺酸)或(纈胺酸)-(瓜胺酸)。

【0171】在一些實施態樣中，W_w包含(麩胺酸)-(丙胺酸)。

【0172】在一些實施態樣中，W_w包含麩胺酸及可選地丙胺酸、甘胺酸、異麩胺酸、天冬胺酸、異天冬胺酸、纈胺酸、(纈胺酸)-(丙胺酸)、(丙胺酸)-(丙胺酸)或(纈胺酸)-(瓜胺酸)。

【0173】在一些實施態樣中，W_w包含2,3-二胺基丙酸。在一些實施態樣中，W_w包含(R)-2,3-二胺基丙酸。在一些實施態樣中，W_w包含麩胺酸。在一些實施態樣中，W_w包含(麩胺酸)-(丙胺酸)。在一些實施態樣中，W_w包含(麩胺酸)-(甘胺酸)-(丙胺酸)。

【0174】在一些實施態樣中，W_w包含L-麩胺酸、D-麩胺酸、(L-麩胺酸)-(L-丙胺酸)、(L-麩胺酸)-(D-丙胺酸)、(D-麩胺酸)-(L-丙胺酸)、(D-麩胺酸)-(D-丙胺酸)、(L-麩胺酸)-(甘胺酸)-(L-丙胺酸)、D-麩胺酸)-(甘胺酸)-(D-丙胺酸)、(L-麩胺酸)-(甘胺酸)-(D-丙胺酸)或(D-麩胺酸)-(甘胺酸)-(L-丙胺酸)。

【0175】在一些實施態樣中，W_w除了一或多個胺基酸以外包含胺甲酸酯鍵。

【0176】在一些實施態樣中，L^D(例如W_w)具有酶催化

性切割之選擇性(例如藉由特定酶)。在一些實施態樣中，特定酶係腫瘤相關蛋白酶。

【0177】在一些實施態樣中，L^D(例如W_w)包含其切割係藉由組織蛋白酶B、組織蛋白酶C及組織蛋白酶D或纖維蛋白溶酶催化之鍵結。

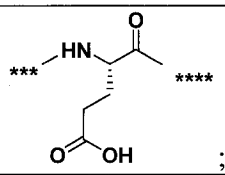
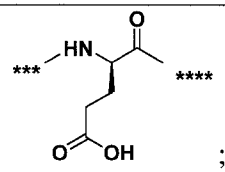
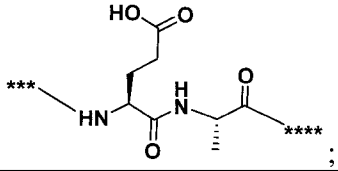
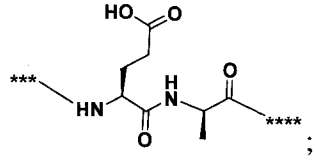
【0178】在一些實施態樣中，L^D包含糖切割位置。

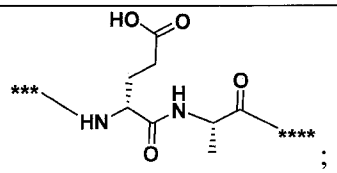
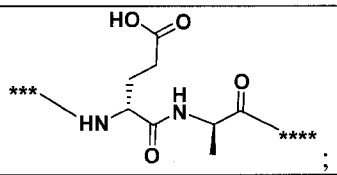
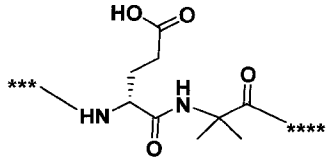
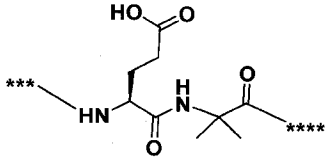
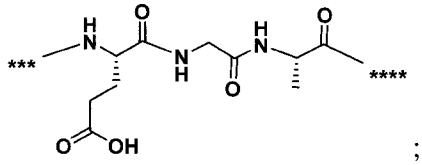
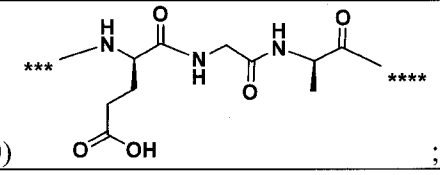
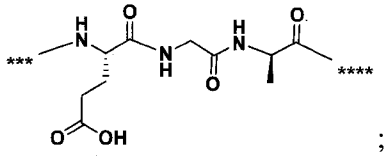
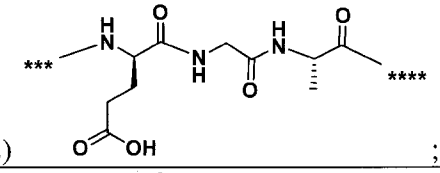
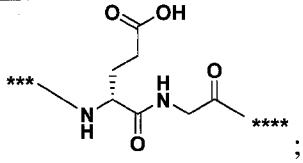
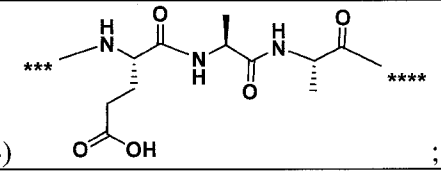
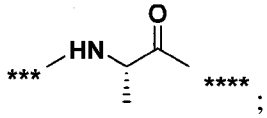
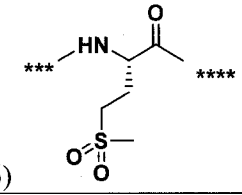
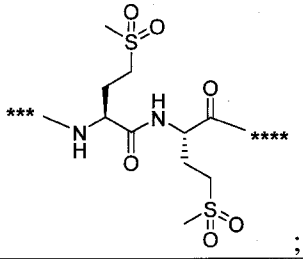
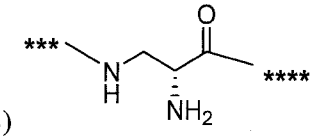
【0179】在一些實施態樣中，L^D包含經由氧糖苷鍵連接至自毀型基團之糖部份(Su)。

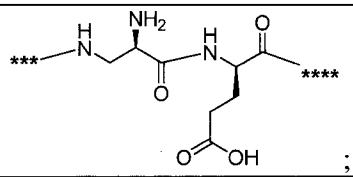
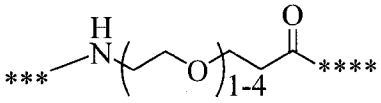
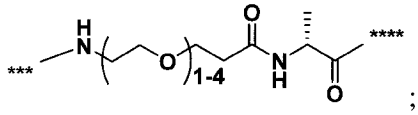
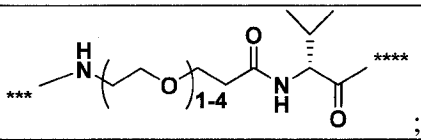
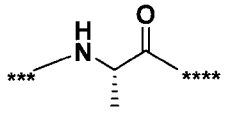
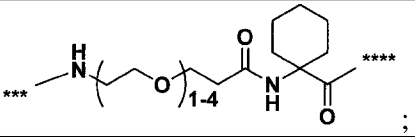
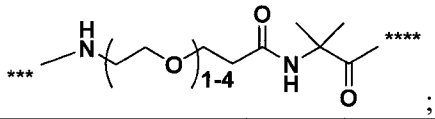
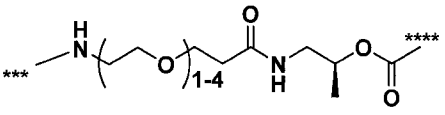
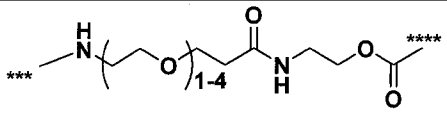
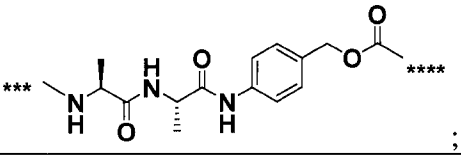
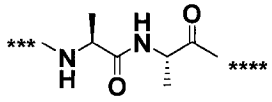
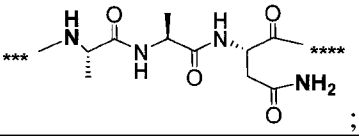
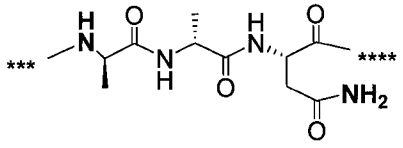
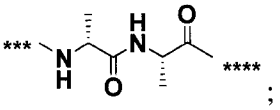
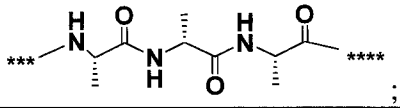
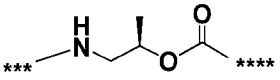
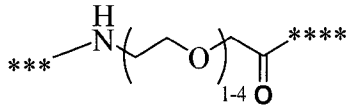
【0180】在一些實施態樣中，「自毀型基團(self-immolative group)」可為能夠將三個隔開的化學部份(即，糖部份(經由糖苷鍵)、藥物單元(直接或間接)及當M^A存在時之M^A或當M^A不存在時之A^1(直接或間接))共價連接在一起的三官能性化學部份。

【0181】在一些實施態樣中，可在目標位置切割糖苷鍵以起始導致藥物釋放之自毀型反應次序。

【0182】在一些實施態樣中，各L^D(當存在時)獨立地係：

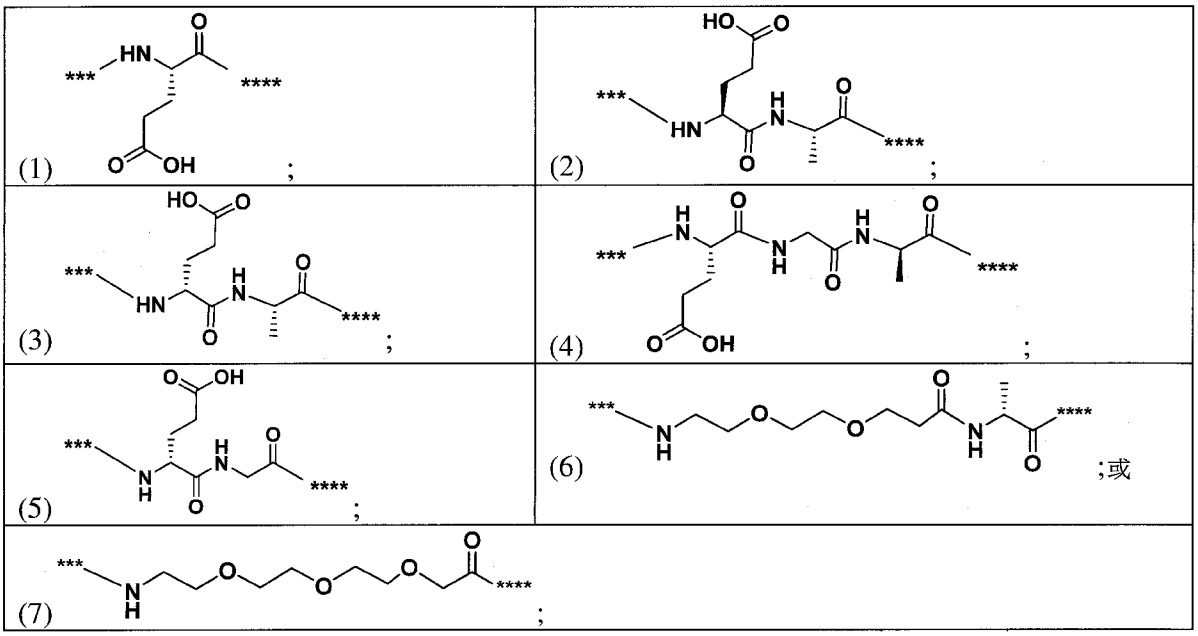
(1)  ;	(2)  ;
(3)  ;	(4)  ;

(5)  ;	(6)  ;
(7)  ;	(8)  ;
(9)  ;	(10)  ;
(11)  ;	(12)  ;
(13)  ;	(14)  ;
(15)  ;	(16)  ;
(17)  ;	(18)  ;

(19)  ;	(20)  ;
(21)  ;	(22)  ;
(23)  ;	(24)  ;
(25)  ;	(26)  ;
(27)  ;	(28)  ;
(29)  ;	(30)  ;
(31)  ;	(32)  ;
(33)  ;	(34)  ;或
(35)  ;	

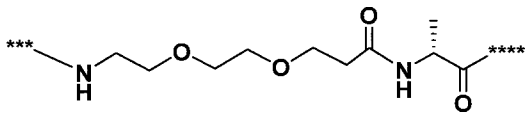
其中：***表示附著至M^A(當M^A存在時)或A^1(當M^A不存在時)；且****表示附著至D。

【0183】在一些實施態樣中，各L^D(當存在時)獨立地係：



其中：***表示附著至M^A(當M^A存在時)或A^1(當M^A不存在時)；且****表示附著至D。

【0184】在一些實施態樣中，各L^D(當存在時)獨立地係：



其中：***表示附著至A^A且****表示附著至D。

變體M^A

【0185】在一些實施態樣中，M^A包含至少二個胺基酸的肽部份。

【0186】在一些實施態樣中，胺基酸在本文中稱為「AA」。

【0187】在一些實施態樣中，M^A係能夠與-L^D-D單元形成共價鍵且允許附著多個藥物之部份。

【0188】在一些實施態樣中，M^A包含單一AA單元或具有二個或超過二個AA單元(例如2至10個、2至6個、或2、3、4、5或6個)，其中AA單元各自獨立地係天然或非天然胺基酸、胺醇、胺醛、二胺、多胺或彼等之組合。

【0189】在一些實施態樣中，為了具有必需數量的附著，AA單元中至少一者將具有官能化側鏈以提供與-L^D-D單元的附著。在一些實施態樣中，例示性官能化AA單元(例如胺基酸、胺醇或胺醛)包括例如疊氮基或炔烴官能化AA單元(例如經修飾以具有疊氮基或炔烴基之胺基酸、胺醇或胺醛)。

【0190】在一些實施態樣中，M^A包含2至12個AA單元。在一些實施態樣中，M^A包含2至10個AA單元。在一些實施態樣中，M^A包含2至6個AA單元。在一些實施態樣中，M^A包含2、3、4、5或6個AA單元。

【0191】在一些實施態樣中，M^A具有2個AA單元。在一些實施態樣中，肽部份具有3個AA單元。在一些實施態樣中，肽部份具有4個AA單元。在一些實施態樣中，肽部份具有5個AA單元。在一些實施態樣中，肽部份具有6個AA單元。

【0192】在一些實施態樣中，在M^A內或與共軛體、其中間物或支架之其他組分之附著可例如經由胺基、羧基或其他官能基。

【0193】在一些實施態樣中，M^A中之各胺基酸可獨立地係含氫硫基胺基酸之D或L異構物。在一些實施態樣

中，M^A中之各胺基酸可獨立地係含氫硫基胺基酸之D異構物。在一些實施態樣中，M^A中之各胺基酸可獨立地係含氫硫基胺基酸之L異構物。在一些實施態樣中，含氫硫基胺基酸可為例如半胱胺酸、升半胱胺酸或青黴胺。

【0194】在一些實施態樣中，M^A中之各胺基酸可獨立地係下列胺基酸之L或D異構物：丙胺酸(包括β-丙胺酸)、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、脯胺酸、鳥胺酸、青黴胺、胺基炔酸(aminoalkynoic acid)、胺基烷二酸(aminoalkanedioic acid)、雜環-羧酸、瓜胺酸、司特丁(statine)、二胺基烷酸(diaminoalkanoic acid)、彼等之立體異構物或彼等之衍生物。

【0195】在一些實施態樣中，M^A中之各胺基酸獨立地係半胱胺酸、升半胱胺酸、青黴胺、鳥胺酸、離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、硒代半胱胺酸、脯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸、丙胺酸或彼等之立體異構物。

【0196】在一些實施態樣中，M^A包含單肽、雙肽、三肽、四肽或五肽。在一些實施態樣中，M^A包含五肽。

【0197】在一些實施態樣中，M^A包含至少約五個胺基酸(例如5、6、7、8、9或10個胺基酸)。在一些實施態樣中，M^A包含至多約十個胺基酸。

【0198】在一些實施態樣中，M^A中之各胺基酸獨立地係甘胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、天冬胺酸及半胱胺酸。

【0199】在一些實施態樣中，M^A包含至少四個甘胺酸及至少一個麩胺酸，例如(甘胺酸)$_4$及麩胺酸，其中麩胺酸位於肽鏈上的任何位置，諸如例如(麩胺酸)-(甘胺酸)$_4$；(甘胺酸)-(麩胺酸)-(甘胺酸)$_3$；(甘胺酸)$_2$-(麩胺酸)-(甘胺酸)$_2$；(甘胺酸)$_3$-(麩胺酸)-(甘胺酸)；或(甘胺酸)$_4$-(麩胺酸)。

【0200】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(麩胺酸)。在一些實施態樣中，肽部份包含(麩胺酸)-(甘胺酸)$_4$。

【0201】在一些實施態樣中，M^A包含至少四個甘胺酸及至少一個絲胺酸，例如(甘胺酸)$_4$及絲胺酸，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置，諸如例如(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$；(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_3$；(甘胺酸)$_2$-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_2$；(甘胺酸)$_3$-(絲胺酸)-(甘胺酸)；或(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)。

【0202】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)。在一些實施態樣中，肽部份包含(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$。

【0203】在一些實施態樣中，M^A包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置，諸如例如(β-丙胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$；(β-丙胺酸)-(甘胺

酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_3$；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_2$-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_2$；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_3$-(絲胺酸)-(甘胺酸)；或(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)。

【0204】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置，諸如例如(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(麩胺酸)；(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_3$-(麩胺酸)；(甘胺酸)$_2$-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_2$-(麩胺酸)；(甘胺酸)$_3$-(絲胺酸)-(甘胺酸)-(麩胺酸)；或(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)。在一些實施態樣中，肽部份包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置，諸如例如(β-丙胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_3$-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_2$-(絲胺酸)-(甘胺酸)$_2$-(麩胺酸)；(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_3$-(絲胺酸)-(甘胺酸)-(麩胺酸)；或(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)。

【0205】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)。在一些實施態樣中，肽部份包含(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$。

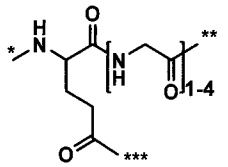
【0206】在一些實施態樣中，M^A包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置。

【0207】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何位置。

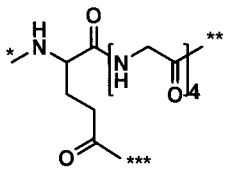
【0208】在一些實施態樣中，M^A包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)-(麩胺酸)，其中絲胺酸位於肽鏈上的任何

位置。

【0209】在一些實施態樣中，M^A包含(麩胺酸)-(甘胺酸)$_{1-4}$，其中：M^A係經由麩胺酸中之一者與A^1連接；M^A係經由甘胺酸與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

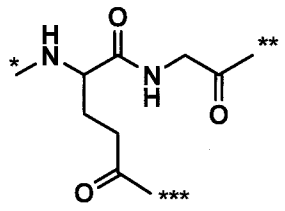
【0210】在一些實施態樣中，M^A包含  。

【0211】在一些實施態樣中，M^A包含(麩胺酸)-(甘胺酸)$_4$，其中：M^A係經由麩胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸中之一者與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

【0212】在一些實施態樣中，M^A包含  。

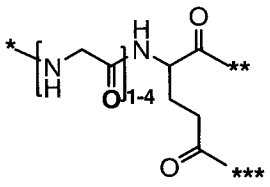
【0213】在一些實施態樣中，M^A包含(麩胺酸)-(甘胺酸)，其中：M^A係經由麩胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

【0214】在一些實施態樣中，肽部份包含

 。

【0215】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_{1-4}$-(麩胺酸)，其中M^A係經由甘胺酸中之一者與A^1連接；M^A係經由麩胺酸與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

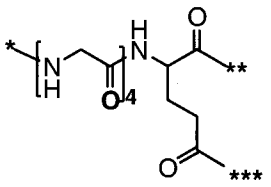
【0216】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0217】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(麩胺酸)，其中：M^A係經由麩胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

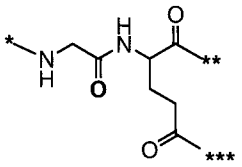
【0218】在一些實施態樣中，M^A包含



。

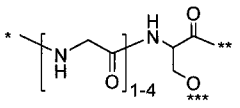
【0219】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)-(麩胺酸)，其中：M^A係經由甘胺酸與A^1連接；M^A係經由麩胺酸與T^1連接；且M^A係經由麩胺酸與L^D連接。

【0220】在一些實施態樣中，M^A包含



。

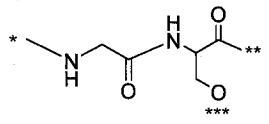
【0221】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_{1-4}$-(絲胺酸)，其中：M^A係經由甘胺酸中之一者與A^1連接；M^A係經由絲胺酸與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

【0222】在一些實施態樣中，M^A包含  。

【0223】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)-(絲胺酸)，其中：M^A係經由甘胺酸與A^1連接；M^A係經由絲胺酸

與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

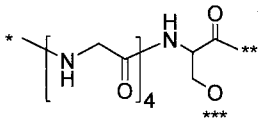
【0224】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0225】在一些實施態樣中，M^A包含(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)，其中：M^A係經由甘胺酸中之一者與A^1連接；M^A係經由絲胺酸與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

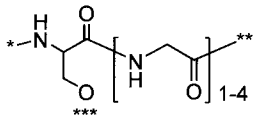
【0226】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0227】在一些實施態樣中，M^A包含(絲胺酸)-(甘胺酸)$_{1-4}$，其中：M^A係經由絲胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸中之一者與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

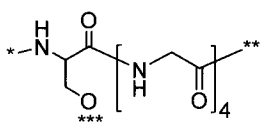
【0228】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0229】在一些實施態樣中，M^A包含(絲胺酸)-(甘胺酸)$_4$，其中：M^A係經由絲胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸中之一者與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

【0230】在一些實施態樣中，M^A包含

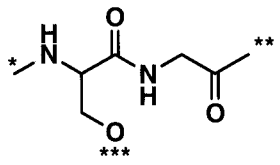


。

【0231】在一些實施態樣中，M^A包含(絲胺酸)-(甘胺

酸)，其中：M^A係經由絲胺酸與A^1連接；M^A係經由甘胺酸中之一者與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

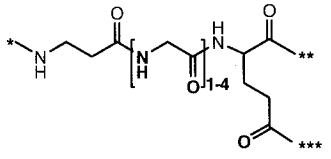
【0232】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0233】在一些實施態樣中，M^A包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_{1-4}$-(絲胺酸)，其中：M^A係經由β-丙胺酸與A^1連接；M^A係經由絲胺酸與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

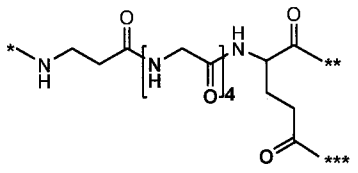
【0234】在一些實施態樣中，M^A包含



。

【0235】在一些實施態樣中，M^A包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)$_4$-(絲胺酸)，其中：M^A係經由β-丙胺酸與A^1連接；M^A係經由絲胺酸與T^1連接；且M^A係經由絲胺酸與L^D連接。

【0236】在一些實施態樣中，M^A包含

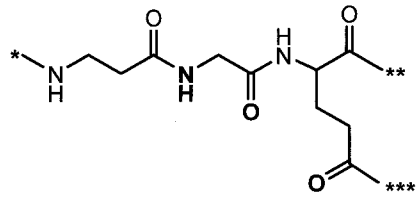


。

【0237】在一些實施態樣中，肽部份包含(β-丙胺酸)-(甘胺酸)-(麩胺酸)，其中：肽部份係經由β-丙胺酸與L^3(當

存在時)或與L^M(當L^3不存在時)連接；肽部份係經由麩胺酸與T^1(當存在時)連接；且肽部份係經由麩胺酸與L^D(當存在時)連接。

【0238】在一些實施態樣中，肽部份包含



。

【0239】應理解以M^A之實施態樣而言，*指示附著至A^1，**指示附著至T^1，且***指示附著至L^D。

親水基(變體T^1)

【0240】在一些實施態樣中，包括於本揭露之共軛體或支架中之親水基係水溶性及實質上非抗原性聚合物。親水基之實例包括但不限於多元醇、聚醚、多價陰離子、多價陽離子、多磷酸、多胺、多醣、多羥基化合物、聚離胺酸及彼等之衍生物。在一些實施態樣中，親水基之一端可經官能化，使其可藉由不可切割鍵聯或經由可切割鍵聯共價連接至M^A連接子(例如，至M^A連接子中之胺基酸)。在一些實施態樣中，官能化可為例如經由胺、氫硫基、NHS酯、順丁烯二醯亞胺、炔烴、疊氮、羰基或其他官能基。在一些實施態樣中，親水基之其他末端將為游離且非繫留。在一些實施態樣中，「非繫留(untethered)」是指親水基將不連接至另一部份，諸如D或藥物單元或本揭露之共

軛體或支架的其他組分。在一些實施態樣中，親水基之游離且非繫留端可包括甲氧基、羧酸、醇或其他合適官能基。在一些實施態樣中，甲氧基、羧酸、醇或其他合適官能基作為親水基之末端的帽蓋。

【0241】在一些實施態樣中，可切割鍵聯係指在血漿中循環時實質上對切割不敏感，但在細胞內或腫瘤內環境中對切割敏感之鍵聯。在一些實施態樣中，不可切割鍵聯係在任何生物環境中對切割實質上不敏感者。在一些實施態樣中，脒之化學水解、二硫化物之還原及肽鍵或糖苷鍵聯之酶催化性切割係可切割鍵聯之實例。在一些實施態樣中，親水基之例示性附著係經由醯胺鍵聯、醚鍵聯、酯鍵聯、脒鍵聯、肟鍵聯、雙硫鍵、肽鍵聯或三唑鍵聯。在一些實施態樣中，親水基與M^A連接子(例如M^A連接子中之胺基酸)之附著係經由醯胺鍵聯。

【0242】在本揭露之共軛體或支架包含超過一個親水基之一些實施態樣中，多個親水基可為相同或不同的化學部份(例如具有不同分子量、次單元之數量或化學結構的親水基)。在一些實施態樣中，多個親水基可附著至M^A連接子的單一附著位置或不同位置。

【0243】在一些實施態樣中，添加親水基可對所得共軛體之藥物動力學具有二個潛在影響。在一些實施態樣中，所欲影響係源自藥物或藥物-連接子之暴露疏水性元件所誘導之非特異性交互作用減少的廓清降低(及後續暴露增加)。在一些實施態樣中，非所欲影響係可源自共軛

體之分子量增加的分布體積及速率降低。在一些實施態樣中，增加親水基的分子量增加共軛體的流體動力學半徑，導致可減損共軛體穿透至腫瘤中之能力的擴散性降低。由於這二種競爭性藥物動力學效應，所欲的是使用足夠大之親水基以降低共軛體廓清，因此增加血漿暴露，但不致大到大幅減損其擴散性，其可減少共軛體到達意圖標靶細胞族群之能力。

【0244】在一些實施態樣中，親水基包括但不限於糖醇(亦稱為多元醇、多羥基酒精、醛醣醇或醣醇，諸如肌醇、甘油、赤藻糖醇、蘇糖醇、阿拉伯糖醇、木醣醇、核糖醇、半乳糖醇、甘露醇、山梨醇及類似物)或其衍生物(例如胺基多元醇)、碳水化合物(例如醣)、聚乙烯醇、基於碳水化合物之聚合物(例如右旋糖苷)、羥丙基甲基丙烯醯胺(HPMA)、聚伸烷基氧化物及/或其共聚物。

【0245】在一些實施態樣中，T^1包含複數個羥基(「-OH」)，諸如併入單醣、寡醣、多醣及類似物之部份。

【0246】在一些實施態樣中，T^1包含複數個$-(CR_{58}OH)-$基團，其中R_{58}係-H或C_{1-8}烷基。

【0247】在一些實施態樣中，T^1係-OH或$-NH-R_{60}-(CR_{58}OH)_{n1}-R_{61}$，其中：

n_1係0至約6的整數；

各R_{58}獨立地係-H或C_{1-8}烷基；

R_{60}係鍵結、C_{1-6}烷基連接子或$-CHR_{59}-$，其中R_{59}係-H、C_{1-8}烷基、環烷基或芳基烷基；

R_{61}係CH_2OR_{62}、$COOR_{62}$、$-(CH_2)_{n2}COOR_{62}$、或經一或多個羥基取代之雜環烷基；

R_{62}係-H或C_{1-8}烷基；且

n_2係1至約5的整數。

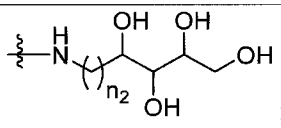
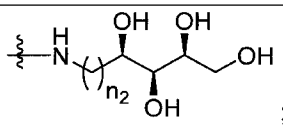
【0248】在一些實施態樣中，T^1係-OH。在一些實施態樣中，T^1係$-NH-R_{60}-(CR_{58}OH)_{n1}-R_{61}$。

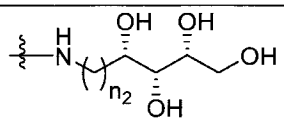
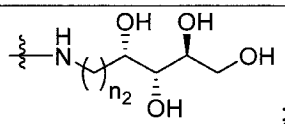
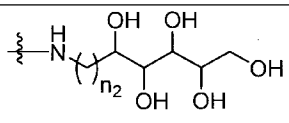
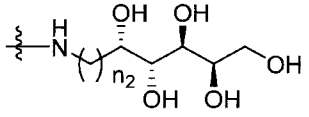
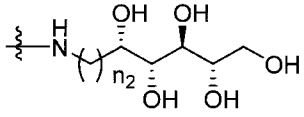
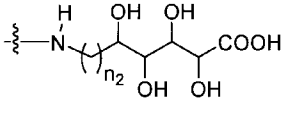
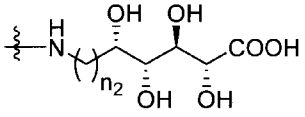
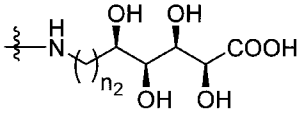
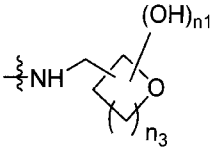
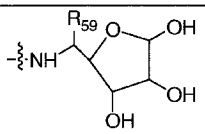
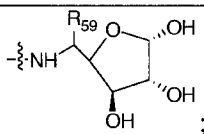
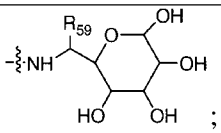
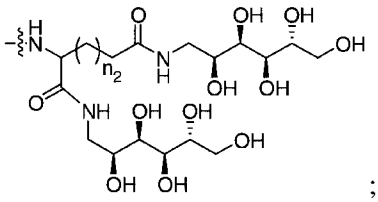
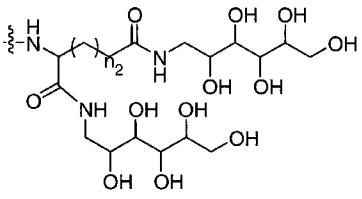
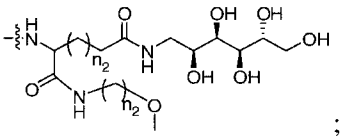
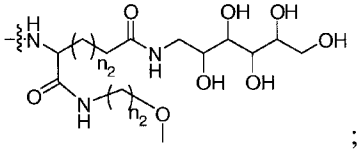
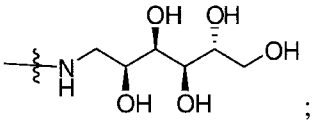
【0249】在一些實施態樣中，R_{58}係-H；R_{60}係鍵結或C_{1-6}烷基連接子；n_1係1至約6的整數；且R_{61}係CH_2OH或COOH。

【0250】在一些實施態樣中，R_{58}係-H；R_{60}係$-CHR_{59}-$；n_1係0；且R_{61}係經一或多個羥基取代之雜環烷基，例如單醣。

【0251】在一些實施態樣中，T^1包含葡苷基-胺、二-胺或三-胺。

【0252】在一些實施態樣中，T^1包含下列片段之一或多者或其立體異構物：

(1) $-NH-(CHOH)_{n1}-R_{59}$；	(2)  ；	(3)  ；

(4)  ;	(5)  ;	(6)  ;
(7)  ;	(8)  ;	(9)  ;
(10)  ;	(11)  ;	(12)  ;
(13) 	(14)  ;	(15)  ;
(16)  ;	(17)  ;	(18)  ;
(19)  ;	或 (20)  ;	

其中：R_{59}係-H、C_{1-8}烷基、環烷基或芳基烷基；n_1係1至約6的整數；n_2係1至約5的整數；且n_3係約1至約3的整數。

【0253】應理解親水基之所有立體化學形式皆在本文中考慮。例如在上式中，親水基可衍生自核糖、木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖或其他糖且保留存在該些分子上之側接羥基及烷基的立體化學安排。

【0254】應理解在前式中，亦考慮各種去氧化合物。

例示性地，適用時考慮親水基之一或多個下列特徵。

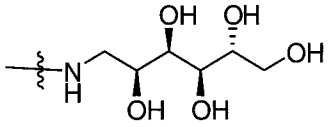
【0255】在一些實施態樣中，n_3係2或3。

【0256】在一些實施態樣中，n_1係1、2或3。

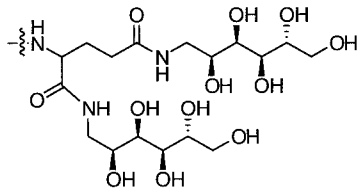
【0257】在一些實施態樣中，n_2係1。

【0258】在一些實施態樣中，R_{59}係氫。

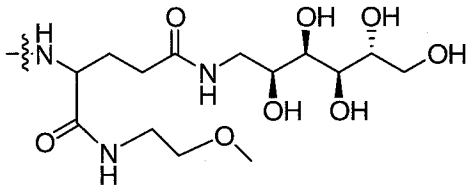
【0259】在一些實施態樣中，T^1係



。在一些實施態樣中，T^1係

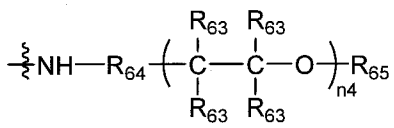


。在一些實施態樣中，T^1係



。

【0260】在一些實施態樣中，T^1係



，

其中

n_4係1至約25的整數；

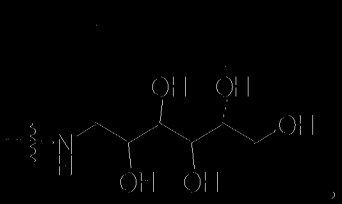
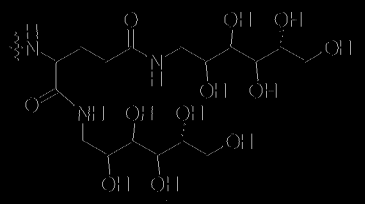
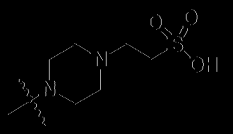
各R_{63}獨立地係-H或C_{1-8}烷基；

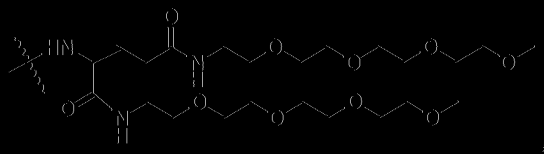
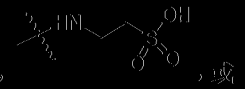
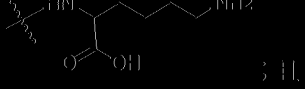
R_{64}係鍵結或C_{1-8}烷基連接子；

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

R_{62}係H或C_{1-8}烷基；

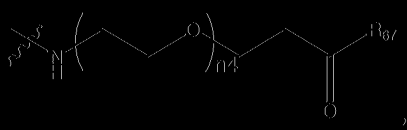
R_{66}係H，


、

、

、

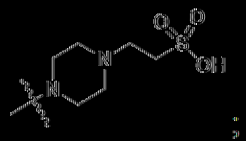

、

、或

；且

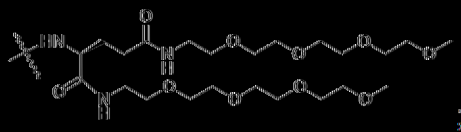
n_2係1至約5的整數。

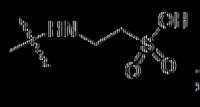
[02.61] 在一典實施態樣中，T^1係：

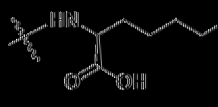

，

其中R_{67}係：(1) -OH；

(2)

；

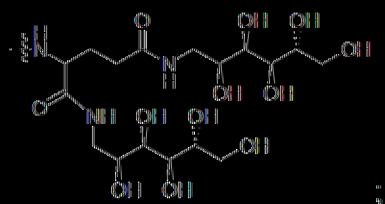
(3)

；

(4)

；

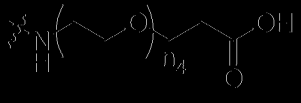
(5)

；

(6)

；或

(7)

；

其中n_4係約2至約20、約4至約16、約6至約12、約8至約12的整數。

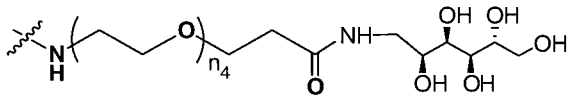
[02.62] 在一典實施態樣中，T^1係

。

【0263】在一些實施態樣中，n_4係約2至約20、約4至約16、約6至約12、約8至約12的整數。

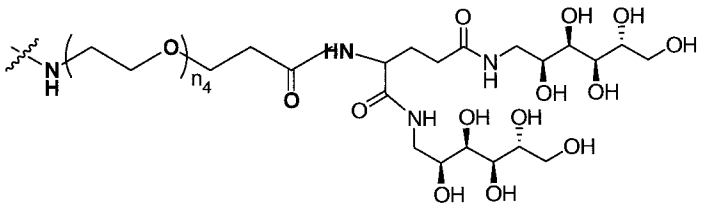
【0264】在一些實施態樣中，n_4係6、7、8、9、10、11或12。

【0265】在一些實施態樣中，n_4係8或12。

【0266】在一些實施態樣中，T^1係



或

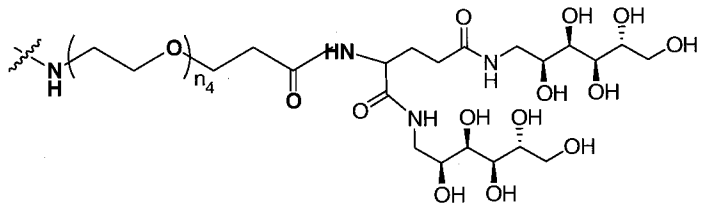


，其中n_4係約2至約24、約4至約16、約6至約12、約8至約12的整數。

【0267】在一些實施態樣中，n_4係6、7、8、9、10、11或12。

【0268】在一些實施態樣中，n_4係8或12。在一些實施態樣中，n_4係8。

【0269】在一些實施態樣中，T^1係



，其中n_4係8。

【0270】在一些實施態樣中，T^1包含聚醚，例如聚伸烷基二醇(PAO)。PAO包括但不限於低級伸烷基氧化物之聚合物，特別是環氧乙烷之聚合物，諸如例如丙烯氧化

物、聚丙烯二醇、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物。

【0271】在一些實施態樣中，聚伸烷基二醇係聚乙二醇(PEG)，其包括但不限於多分散PEG、單分散PEG及離散PEG。多分散PEG係大小及分子量之異質性混合物，然而單分散PEG一般係自異質性混合物純化且因此提供單鏈長度及分子量。在一些實施態樣中，PEG單元係離散PEG，提供經定義及指明鏈長之單一分子。在一些實施態樣中，聚乙二醇係mPEG。

【0272】在一些實施態樣中，T^1包含PEG單元，其包含一或多個PEG鏈。PEG鏈可連接在一起呈例如直鏈、支鏈或星形組態。PEG單元除了包含重複PEG次單元之外，亦可包含非PEG材料(例如，以促進多個PEG鏈彼此偶合或促進與胺基酸偶合)。非PEG材料係指PEG鏈中的原子不是重複-CH_2CH_2O-次單元的一部分。在一些實施態樣中，PEG鏈可包含經由非PEG元件彼此連接之二個單體PEG鏈。在一些實施態樣中，PEG單元可包含二個與中央核心連接之線性PEG鏈，該中央核心與胺基酸連接(即PEG單元本身係分支的)。

【0273】PEG單元可經由反應基共價連接至M^A連接子(例如M^A連接子中之胺基酸)。反應基係該些可與經活化之PEG分子連接之基團(例如游離胺基或羧基)。在一些實施態樣中，N端胺基酸及離胺酸(K)具有游離胺基；且C端胺

基酸殘基具有游離羧基。巯基(例如見於半胱胺酸殘基)亦可用來作為連接PEG之反應基。

【0274】在一些實施態樣中，PEG單元可藉由使用具有不同反應性部份之甲氧基化PEG(「mPEG」)連接至M^A連接子(例如M^A連接子中之胺基酸)，包括但不限於琥珀醯亞胺基琥珀酸酯(SS)、琥珀醯亞胺基碳酸酯(SC)、mPEG-亞胺酸酯、對硝基苯基碳酸酯(NPC)、琥珀醯亞胺基丙酸酯(SPA)及三聚氯化氰。mPEG之實例包括但不限於mPEG-琥珀醯亞胺基琥珀酸鹽(mPEG-SS)、$mPEG_2$-琥珀醯亞胺基琥珀酸鹽($mPEG_2$-SS)、mPEG-琥珀醯亞胺基碳酸酯(mPEG-SC)、$mPEG_2$-琥珀醯亞胺基碳酸酯($mPEG_2$-SC)、mPEG-亞胺酸酯、mPEG-對硝基苯基碳酸酯(mPEG-NPC)、mPEG-亞胺酸酯、$mPEG_2$-對硝基苯基碳酸酯($mPEG_2$-NPC)、mPEG-琥珀醯亞胺基丙酸酯(mPEG-SPA)、$mPEG_2$-琥珀醯亞胺基丙酸酯($mPEG_2$-SPA)、mPEG-N-羥基-琥珀醯亞胺(mPEG-NHS)、$mPEG_2$-N-羥基-琥珀醯亞胺($mPEG_2$-NHS)、mPEG-三聚氯化氰、$mPEG_2$-三聚氯化氰、$mPEG_2$-Lysinol-NPC及$mPEG_2$-Lys-NHS。可使用多種PEG物種，且實質上可使用任何合適的反應性PEG試劑。在一些實施態樣中，反應性PEG試劑將在附著至多官能性連接子或M^A連接子(例如M^A連接子中之胺基酸)時導致胺甲酸酯或醯胺鍵形成。反應性PEG試劑包括但不限於$mPEG_2$-N-羥基-琥珀醯亞胺($mPEG_2$-NHS)、雙官能性PEG丙醛($mPEG_2$-ALD)、多臂PEG、含有順丁烯二醯亞胺之

PEG(mPEG(MAL)$_2$、mPEG$_2$(MAL))、mPEG-NH_2、mPEG-琥珀醯亞胺基丙酸酯(mPEG-SPA)、mPEG-丁酸琥珀醯亞胺酯(mPEG-SBA)、mPEG-硫酯、mPEG-雙酯、mPEG-BTC、mPEG-ButyrALD、mPEG-二乙醇縮乙醛(mPEG-ACET)、雜官能性PEG(例如NH_2-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-乙烯碸(NHS-PEG-VS)或NHS-PEG-MAL)、PEG丙烯酸酯(ACRL-PEG-NHS)、PEG-磷脂質(例如mPEG-DSPE)、SUNBRITE™系列之多臂PEG包括藉由所屬技術領域中具有通常知識者所選之化學活化之基於甘油之PEG、任何SUNBRITE活化PEG(包括但不限於羧基-PEG、p-NP-PEG、三氟代乙烷磺醯(Tresyl)-PEG、醛PEG、縮醛-PEG、胺基-PEG、氫硫基-PEG、順丁烯二醯亞胺基-PEG、羥基-PEG-胺、胺基-PEG-COOK羥基-PEG-醛、羧酸酐型-PEG、官能化PEG-磷脂質及其他類似及/或合適反應性PEG。

【0275】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少6個次單元、至少7個次單元、至少8個次單元、至少9個次單元、至少10個次單元、至少11個次單元、至少12個次單元、至少13個次單元、至少14個次單元、至少15個次單元、至少16個次單元、至少17個次單元、至少18個次單元、至少19個次單元、至少20個次單元、至少21個次單元、至少22個次單元、至少23個次單元或至少24個次單元。在一些此類實施態樣中，PEG單元包含不超過約72個次單元。

【0276】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少6個次單元、至少7個次單元、至少8個次單元、至少9個次單元、至少10個次單元、至少11個次單元、至少12個次單元、至少13個次單元、至少14個次單元、至少15個次單元、至少16個次單元、至少17個次單元、至少18個次單元、至少19個次單元或至少20個次單元。

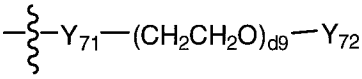
【0277】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少6個次單元、至少7個次單元、至少8個次單元、至少9個次單元、至少10個次單元、至少11個次單元、至少12個次單元、至少13個次單元、至少14個次單元、至少15個次單元、至少16個次單元、至少17個次單元或至少18個次單元。

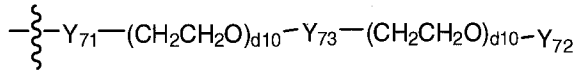
【0278】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少6個次單元、至少7個次單元、至少8個次單元、至少9個次單元、至少10個次單元、至少11個次單元或至少12個次單元。

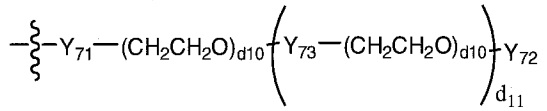
【0279】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少8個次單元、至少9個次單元、至少10個次單元、至少11個次單元或至少12個次單元。

【0280】在一些實施態樣中，PEG單元包含至少6個次單元、至少7個次單元或至少8個次單元。

【0281】在一些實施態樣中，線性PEG單元係：

(i)  ；

(ii)  ；或

(iii)  ，

其中

 指示附著至M^A連接子之部位(例如M^A連接子中之胺基酸)；

Y_{71}係PEG附著單元；

Y_{72}係PEG加蓋單元；

Y_{73}係PEG偶合單元(即用於將多個PEG次單元鏈偶合在一起)；

d_9係2至72的整數；

各d_{10}獨立地係1至72的整數；且

d_{11}係2至5的整數。

【0282】在一些實施態樣中，d_9係2至24的整數。在一些實施態樣中，d_9係4至24的整數。在一些實施態樣中，d_9係6至24、8至24、10至24或12至24的整數。

【0283】在一些實施態樣中，PEG單元中有至少6個PEG次單元。在一些實施態樣中，PEG單元中有至少8個PEG次單元。在一些實施態樣中，PEG單元中有至少10個PEG次單元。在一些實施態樣中，PEG單元中有至少12個PEG次單元。

【0284】在一些實施態樣中，d_9係8或約8、12或約12、24或約24。

【0285】在一些實施態樣中，各Y_{72}獨立地係-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH、-C_{2-10}烷基-NH_2、-C_{2-10}烷基-NH(C_{1-3}烷基)或C_{2-10}烷基-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0286】在一些實施態樣中，Y_{72}係-C_{1-10}烷基、-C_{2-10}烷基-CO_2H、-C_{2-10}烷基-OH或-C_{2-10}烷基-NH_2。

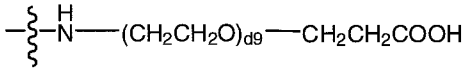
【0287】在一些實施態樣中，PEG偶合單元係PEG單元的一部分且係非PEG材料，其作用以連接重複CH_2CH_2O-次單元之二或更多個鏈。在一些實施態樣中，PEG偶合單元Y_{73}係-C_{2-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{2-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-C(O)-、-C_{2-10}烷基-O-或-C_{2-10}烷基-S-。

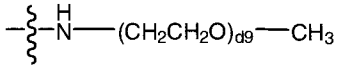
【0288】在一些實施態樣中，各Y_{73}獨立地係-C_{1-10}烷基-C(O)-NH-、-C_{1-10}烷基-NH-C(O)-、-C_{2-10}烷基-NH-、-C_{2-10}烷基-O-、-C_{1-10}烷基-S-或-C_{1-10}烷基-NH-。

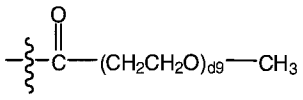
【0289】在一些實施態樣中，PEG附著單元係PEG單元的一部分且作用以連接PEG單元與M^A連接子(例如M^A連接子中之胺基酸)。在一些實施態樣中，胺基酸具有與PEG單元形成鍵結之官能基。在一些實施態樣中，用於附著PEG單元至胺基酸之官能基包括形成雙硫鍵或硫醚鍵之巰基、形成腙鍵之醛基、酮基或肼基、形成肟鍵之羥胺、形成肽鍵之羧基或胺基、形成酯鍵之羧基或羥基、形成磺醯胺鍵之磺酸、形成胺甲酸酯鍵之醇及形成磺醯胺鍵或胺甲酸酯鍵或醯胺鍵之胺。在一些實施態樣中，PEG單元可經由例如二硫化物、硫醚、腙、肟、肽、酯、磺醯胺、胺甲酸酯或醯胺鍵與胺基酸連接。在一些實施態樣中，用於附

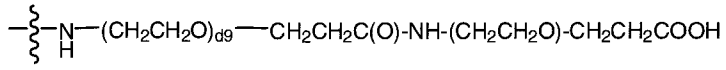
著PEG單元之反應可為環加成、加成、加成/排除或取代反應或彼等之組合(當適用時)。

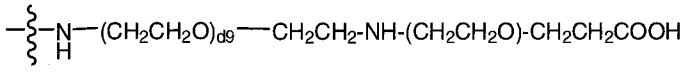
【0290】線性PEG單元之實例包括：

(i)  ；

(ii)  ；

(iii)  ；

(iv)  ；及

(v)  ，

其中 指示附著至多官能性連接子或M^A連接子之部位(例如M^A連接子中之胺基酸)且各d_9獨立地係4至24、6至24、8至24、10至24、12至24、14至24或16至24的整數。

【0291】在一些實施態樣中，d_9係約8、約12或約24。在一些實施態樣中，d_9係約8。

【0292】在一些實施態樣中，PEG單元係約300 Da至約5 kDa；約300 Da至約4 kDa；約300 Da至約3 kDa；約300 Da至約2 kDa；或約300 Da至約1 kDa。在一些實施態樣中，PEG單元具有至少6個次單元或至少8、10或12個次單元。在一些實施態樣中，PEG單元具有至少6個次單元或至少8、10或12個次單元但不超過24個次單元。

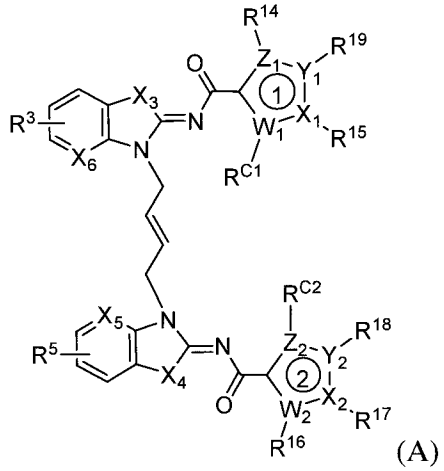
【0293】在一些實施態樣中，合適聚乙二醇可在聚合物分子之各端具有游離羥基，或可具有一個經低級烷基(例如甲基)醚化之羥基。在一些實施態樣中，合適聚乙二

醇係具有可酯化羧基之聚乙二醇之衍生物。在一些實施態樣中，聚乙二醇係以商品名稱PEG自商業途徑獲得，通常作為以平均分子量為特徵之聚合物的混合物。在一些實施態樣中，聚乙二醇具有約300至約5000的平均分子量。在一些實施態樣中，聚乙二醇具有約600至約1000的平均分子量。

【0294】在一些實施態樣中，適合用於在本文中揭示之共軛體、支架及方法的親水基之實例可見於例如US 8,367,065 column 13；US 8524696 column 6；WO2015/057699及WO 2014/062697，其各者內容全文特此以引用方式併入本文中。

STING的促效劑藥物部份(變體D)

【0295】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份(D)係下式(A)之化合物：



(A)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

Y_1、Y_2、Z_1及Z_2各自獨立地係O、S、C或N；

X_1、X_2、W_1及W_2各自獨立地係C或N；

X_3及X_4各自獨立地係S或NR^f；

X_5係N或CR^{A2}；

X_6係N或CR^{A1}；

R^3及R^5各自獨立地係-CON(R^d)(R^f)、-CH_2N(R^d)(R^f)、-N(R^d)(R^f)、-N(R^d)CO(R^f)、-CH_2N(R^d)CO(R^f)，或R^3及R^5中一者係-CON(R^d)(R^f)、-CH_2N(R^d)(R^f)、-N(R^d)(R^f)、-N(R^d)CO(R^f)或-CH_2N(R^d)CO(R^f)且R^3及R^5中另一者係H、-COOH或-CO_2(R^C)；

R^c係C_{1-4}烷基；

R^{A2}及R^{A1}各自獨立地係H、鹵素、羥基、胺基、胺基(C_{1-4}烷基)-、可選地經取代之(C_{1-6}烷基)或可選地經取代之(C_{1-6}烷基)氧基-，其中該可選地經取代之(C_{1-6}烷基)或可選地經取代之(C_{1-6}烷基)氧基-中之C_{1-6}烷基係可選地經1至4個各自獨立地選自包含羥基、C_{1-4}烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、-CON(R^e)(R^f)及-COOH之群組之取代基取代；

各R^d獨立地係H、羥基或C_{1-4}烷基；

R^e係選自H、(C_{1-4}烷基)、-CO(C_{1-4}烷基)、-OCO(C_{1-4}烷基)及-CO_2(C_{1-4}烷基)；

各R^f獨立地係H、羥基或(C_{1-4}烷基)；

R^{14}及R^{C2}各自獨立地係不存在或C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基係可選地經選自鹵素、-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、

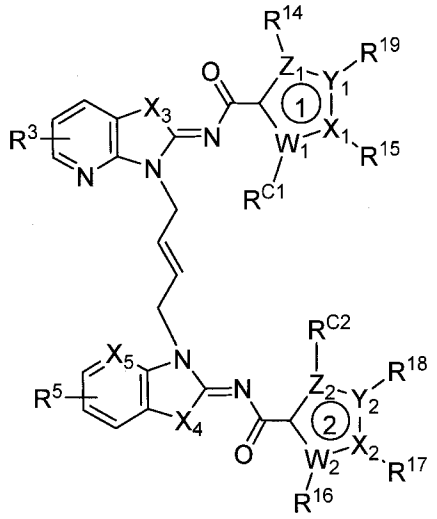
-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$及-$OCONR^cR^d$之取代基取代；

R^{16}及R^{C1}各自獨立地係不存在、H或C_{1-4}烷基；且

R^{15}、R^{17}、R^{18}或R^{19}各自獨立地係不存在、H或C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基係可選地經選自鹵素、-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$及-$OCONR^cR^d$之取代基取代；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0296】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-a)之化合物：



(A-a)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、X_1、X_2、W_1、W_2、X_3、X_4、

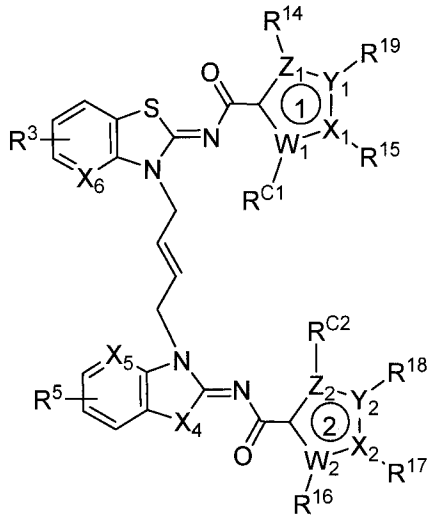
R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

R^{A2}係鹵素、羥基、可選地經取代之(C_{1-6}烷基)、經取代之(C_{1-6}烷基)氧基-、可選地經取代之(C_{1-6}烷基)胺基-或可選地經取代之(C_{1-6}烷基)(C_{1-4}烷基)胺基-，其中該可選地經取代之(C_{1-6}烷基)或經取代之(C_{1-6}烷基)氧基-中之C_{1-6}烷基係可選地經1至4個各自獨立地選自包含羥基、C_{1-4}烷氧基、$-N(R^e)(R^f)$、$-CO_2(R^f)$、$-CON(R^e)(R^f)$及-COOH之群組之取代基取代；

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0297】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-b)之化合物：



(A-b)

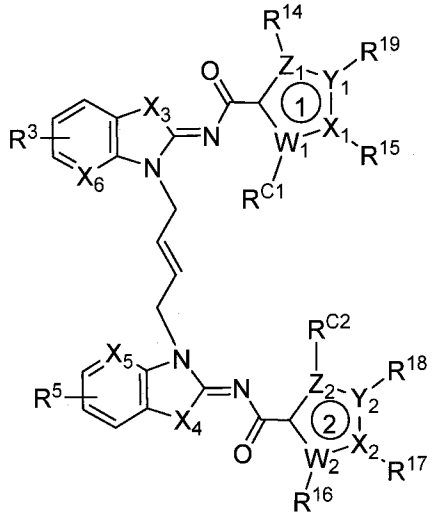
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構

物，其中：

Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、X_1、X_2、W_1、W_2、X_4、X_5、X_6、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0298】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-c)之化合物：



(A-c)

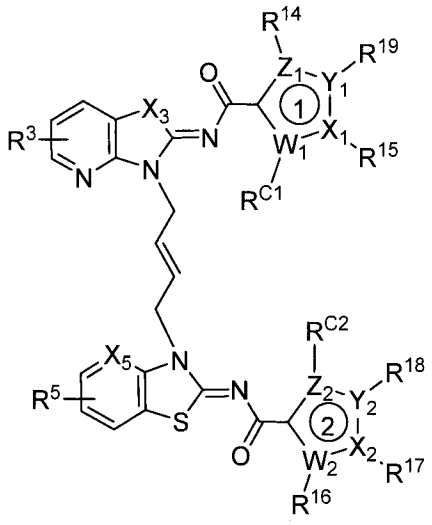
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

Y_2、Z_2、X_2、W_2、X_3、X_4、X_5、X_6、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；

其中W_1、X_1、Y_1及Z_1中之一者係N，且額外W_1、X_1、Y_1及Z_1係O、S或C；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0299】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-d)之化合物：



(A-d)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

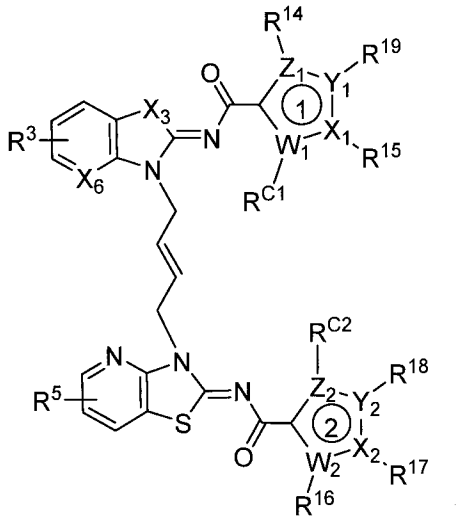
Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、X_1、X_2、W_1、W_2、X_3、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{A2}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或

(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0300】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-e)之化合物：



(A-e)

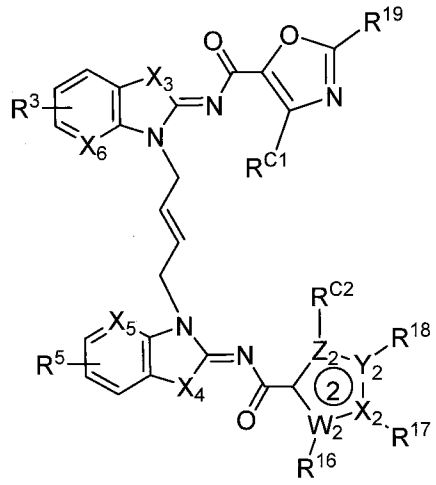
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、X_1、X_2、X_3、W_1、W_2、R^{A1}、R3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；

X_6係CR^{A1}；且

其中：(i) R^{A1}係經由R^{A1}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0301】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f)之化合物：



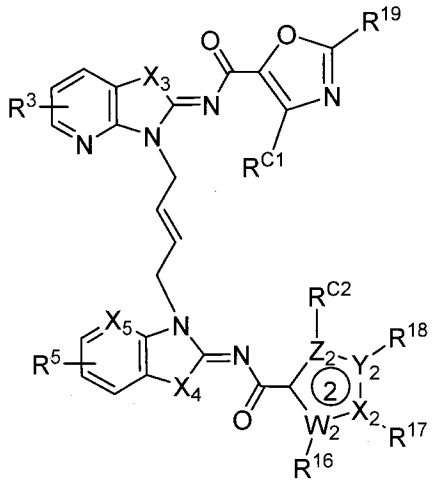
(A-f)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^f、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C2}及R^{C1}係如式(A)中之定義，且

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0302】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f1)之化合物：



(A-f1)

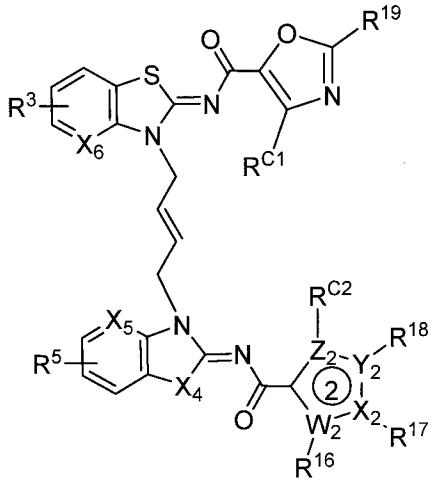
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_3、X_4、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{16}、R^{A2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C2}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0303】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f2)之化合物：



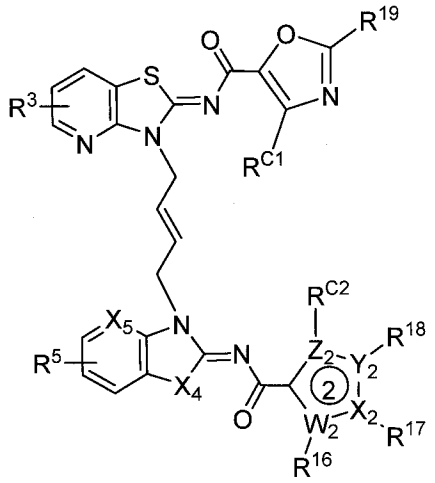
(A-f2)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_4、X_5、X_6、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^{C1}、R^{C2}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}及R^f係如式(A)中之定義；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0304】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f3)之化合物：



(A-f3)

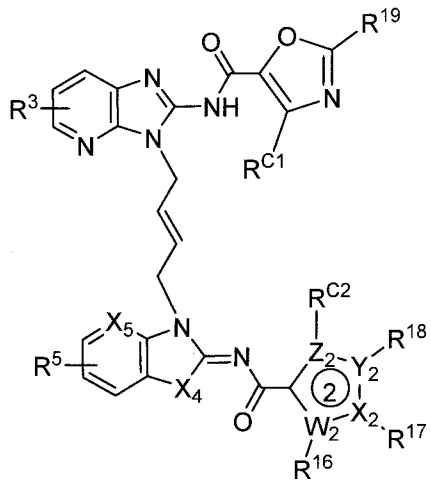
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_4、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{16}、R^{A2}、R^{C2}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0305】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f4)之化合物：



(A-f4)

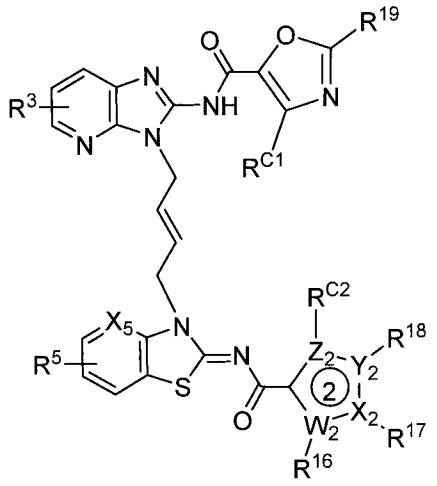
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_4、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{16}、R^{A2}、R^{C2}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0306】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-f5)之化合物：



(A-f5)

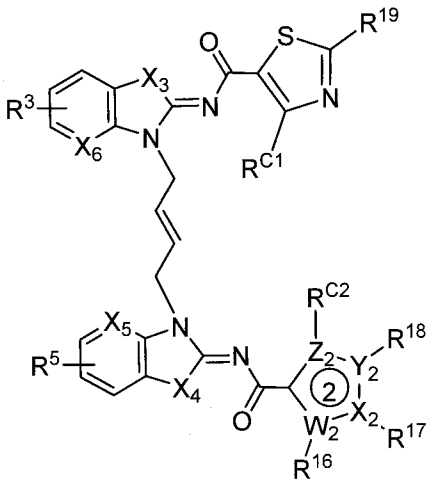
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{16}、R^{A2}、R^{C2}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0307】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g)之化合物：



(A-g)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

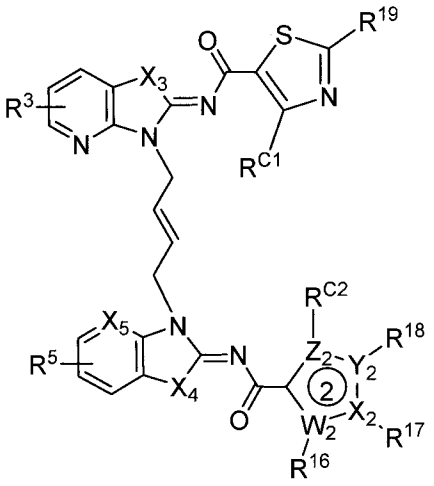
X_3、X_4、X_5、X_6、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^d、R^e、R^f、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

Y_2及Z_2各自獨立地係O、S、C或N；

X_2及W_2各自獨立地係C或N；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0308】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g1)之化合物：

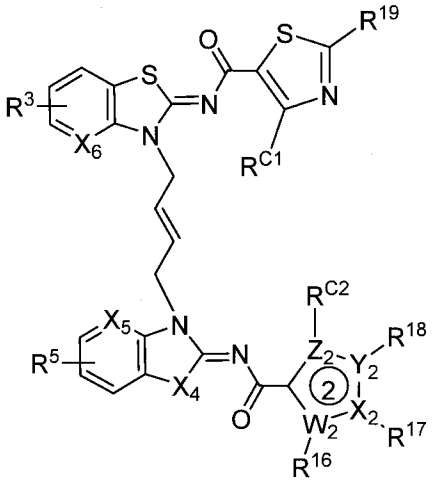


(A-g1)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、W_2、Y_2、Z_2、X_3、X_4、X_5、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{A2}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0309】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g2)之化合物：



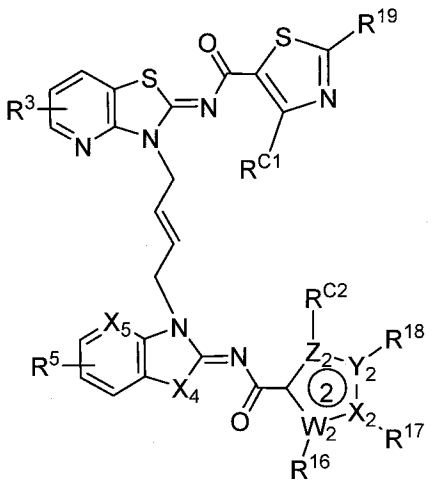
(A-g2)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_4、X_5、X_6、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^d、R^e、R^f、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0310】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g3)之化合物：



(A-g3)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

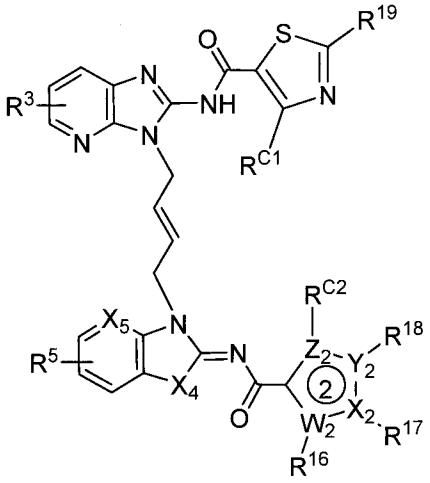
X_2、X_4、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D；且

可選地，其中R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D。

【0311】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g4)之化合物：



(A-g4)

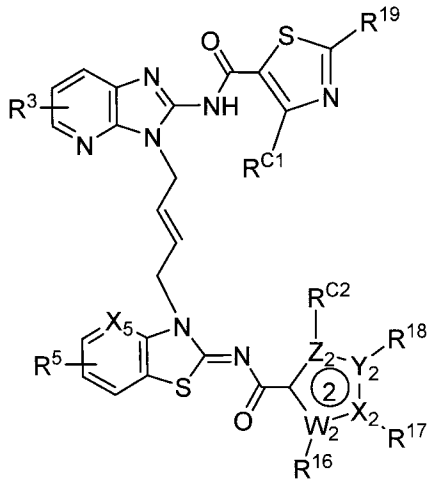
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、X_4、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{A2}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0312】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-g5)之化合物：



(A-g5)

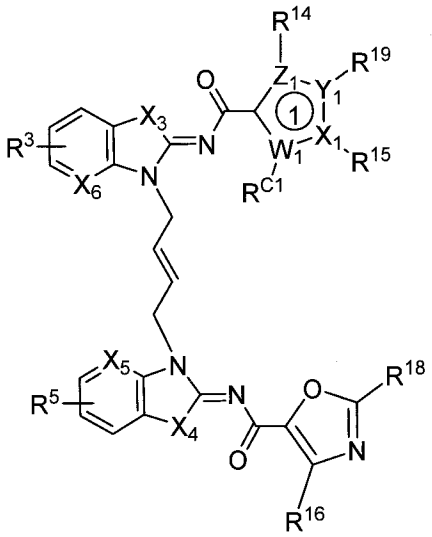
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_2、W_2、Y_2、Z_2、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{A2}、R^{C2}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}係經由R^{A2}之官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0313】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-h)之化合物：

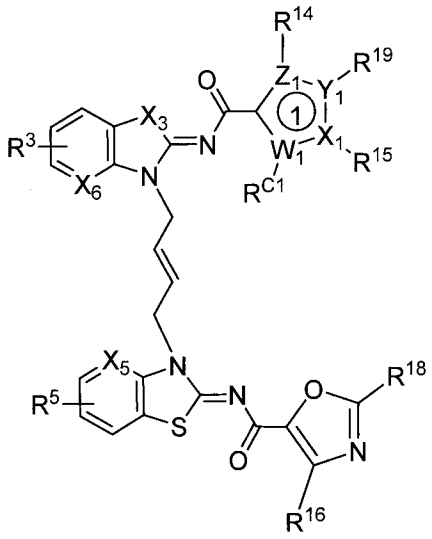


(A-h)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_1、W_1、Y_1、Z_1、X_3、X_4、X_5、X_6、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{15}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0314】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-h1)之化合物：



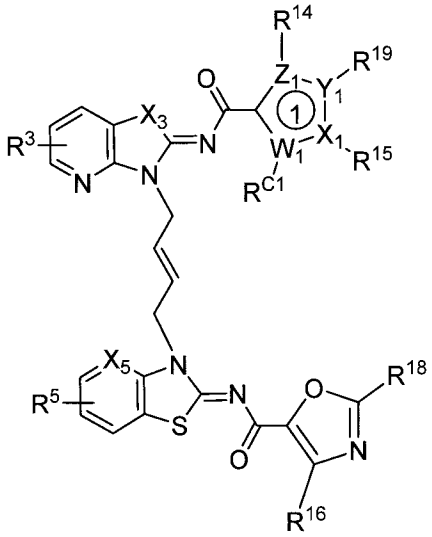
(A-h1)

或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_1、X_3、W_1、Y_1、Z_1、X_5、X_6、R^3、R^5、R^c、R^{A2}、R^{A1}、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{15}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0315】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份係下式(A-h2)之化合物：



(A-h2)

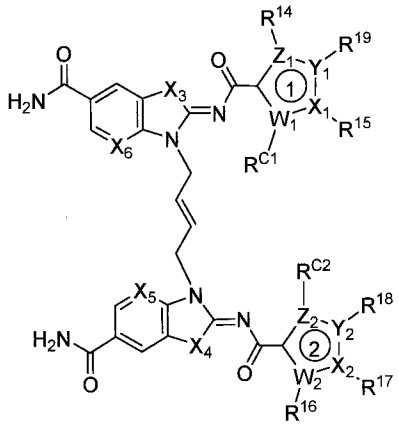
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

X_1、X_3、W_1、Y_1、Z_1、R^3、R^5、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{A2}、R^{14}、R^{15}、R^{18}、R^{19}、R^{16}及R^{C1}係如式(A)中之定義；

X_5係CR^{A2}；且

其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

【0316】在一些實施態樣中，STING的促效劑藥物部份(D)係式(A)之化合物，其中該化合物具有下式(A-i)：



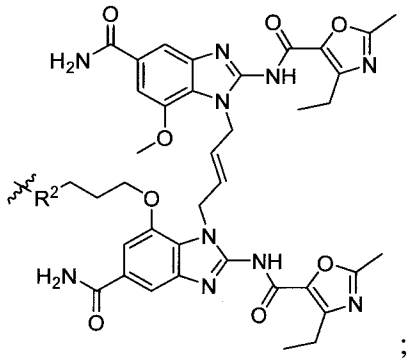
(A-i)

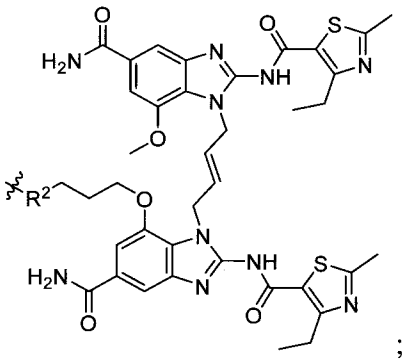
或其前藥、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或互變異構物，其中：

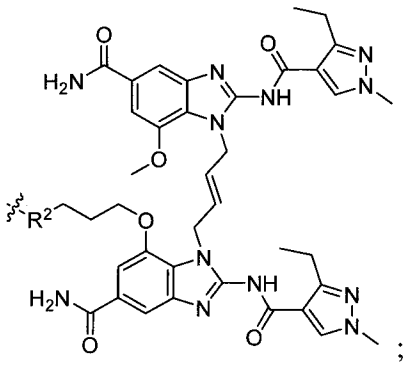
Y_1、Y_2、Z_1、Z_2、X_1、X_2、X_3、X_6、W_1、W_2、R^{A1}、R^{A2}、R^c、R^d、R^e、R^f、R^{14}、R^{C2}、R^{16}、R^{C1}、R^{15}、R^{17}、R^{18}及R^{19}係如式(A)中之定義；且

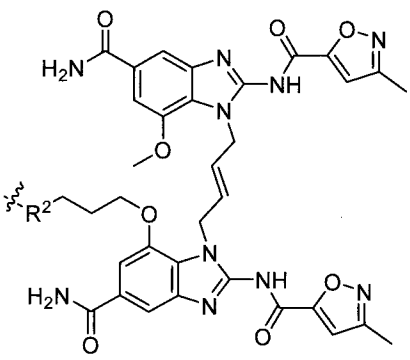
其中：(i) R^{A2}及R^{A1}中至少一者係存在，且其中R^{A2}及R^{A1}中至少一者係經由R^{A2}及/或R^{A1}之至少一個官能基連接至L^D；或(ii) R^{C2}及R^{C1}中至少一者係存在，且其中R^{C2}及R^{C1}中至少一者係經由R^{C2}及/或R^{C1}之至少一個官能基連接至L^D。

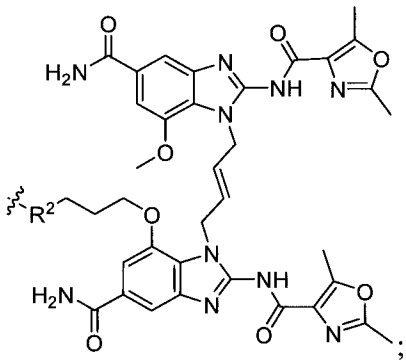
【0317】在一些實施態樣中，各STING的促效劑藥物部份(D)獨立地係：

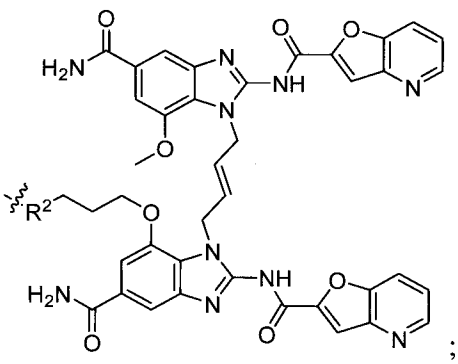

;

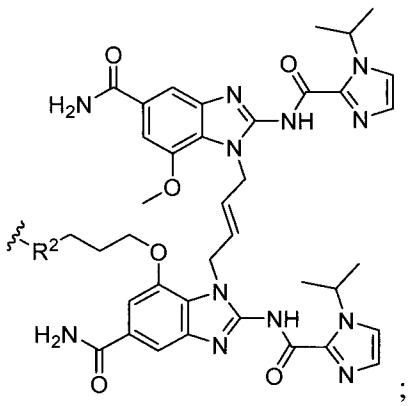

;

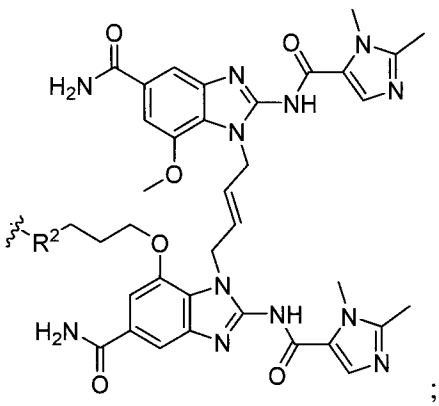

;

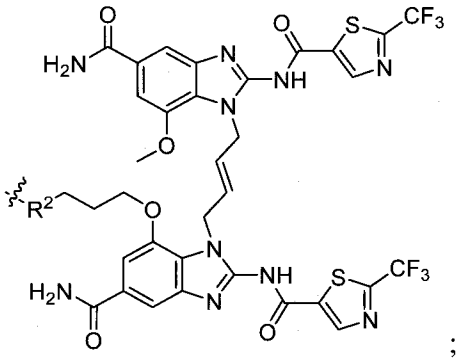

;

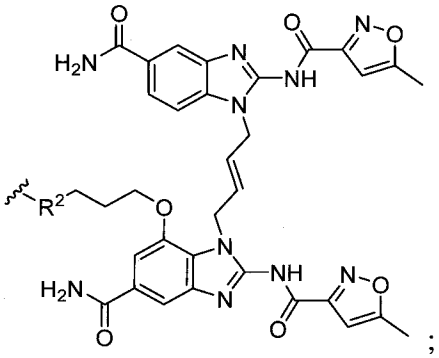

;

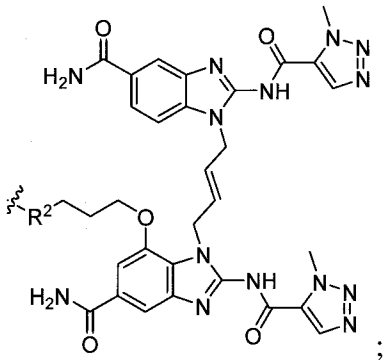

;

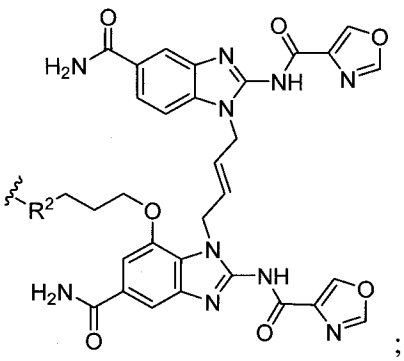

;

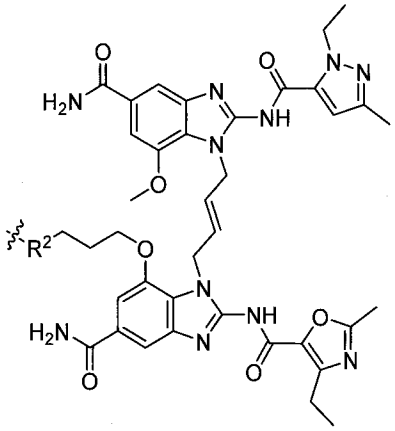

;

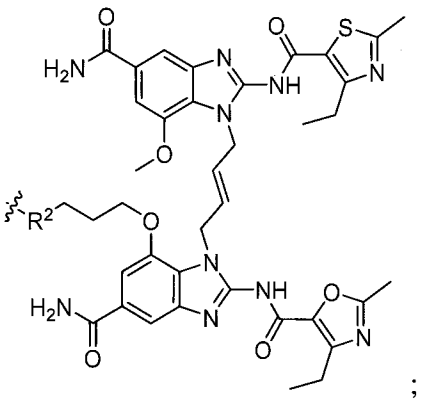

;

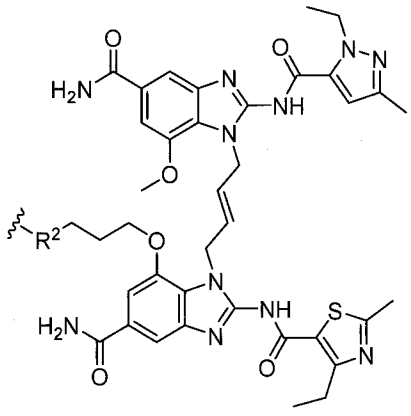

;

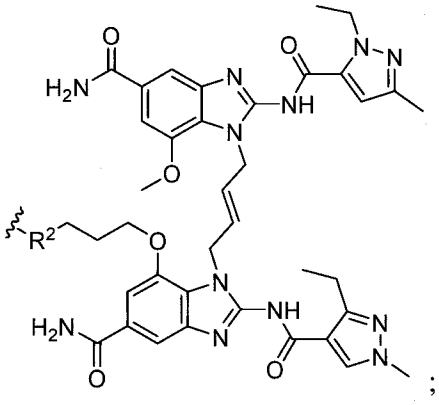

;

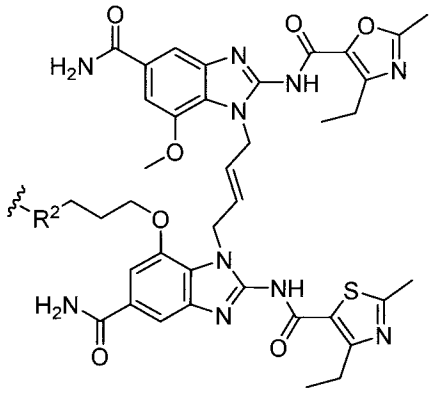

;

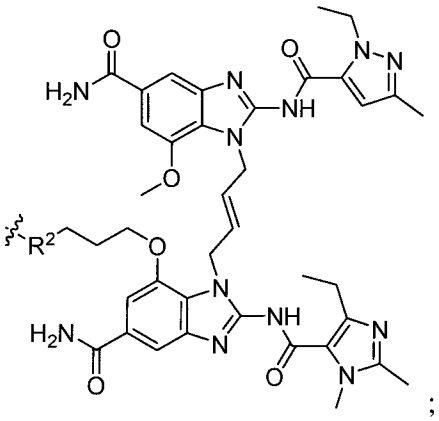

;

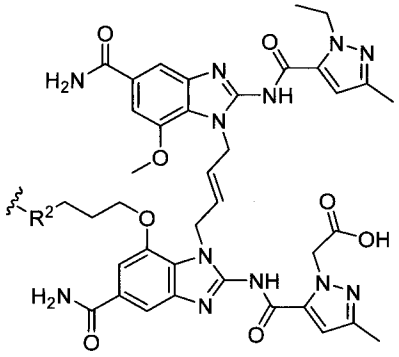

;

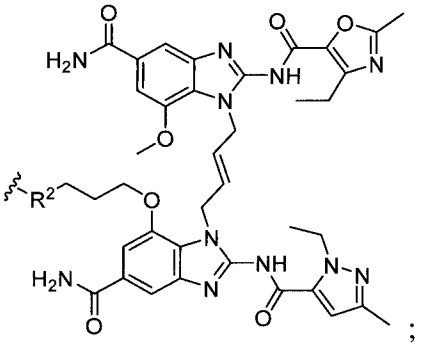

;

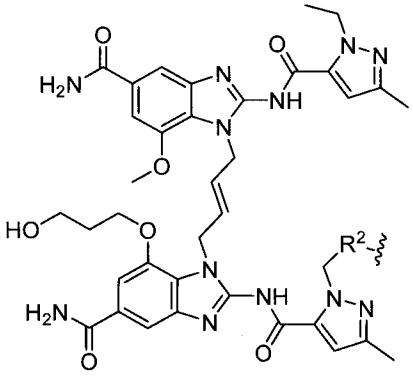

;

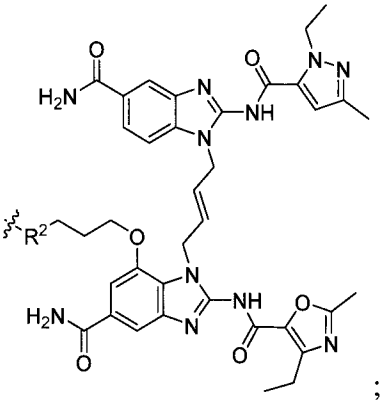

;

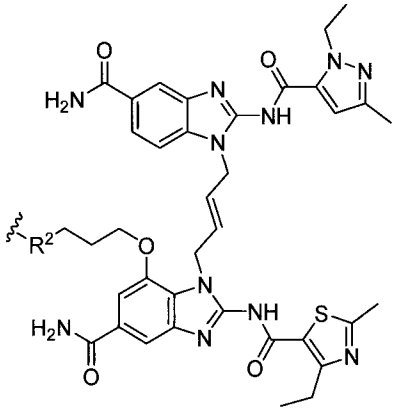

;

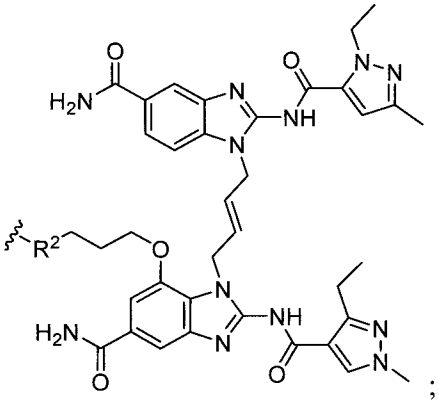

;

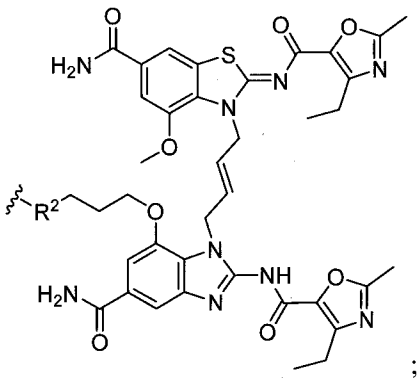

;

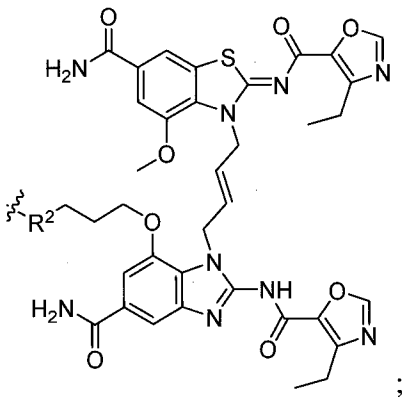

;

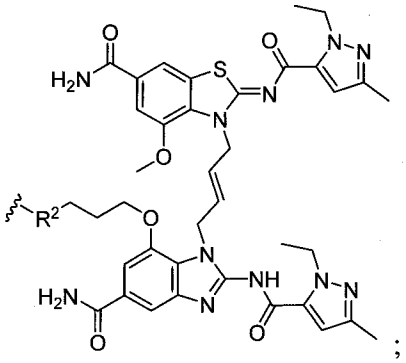

;

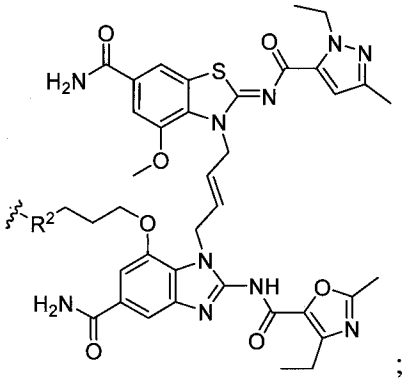

;

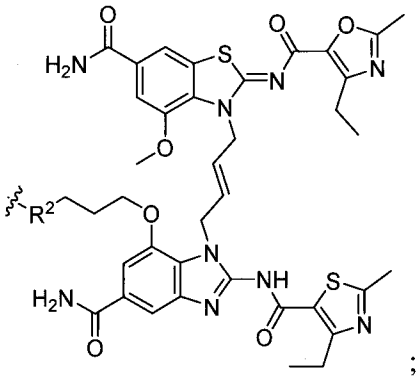

;

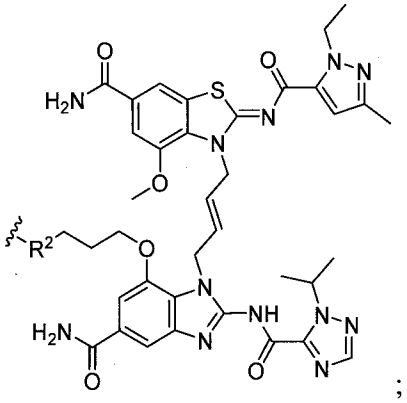

;

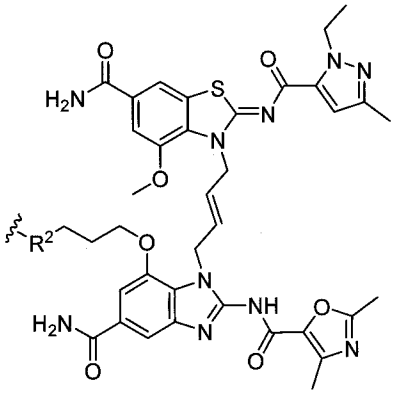

;

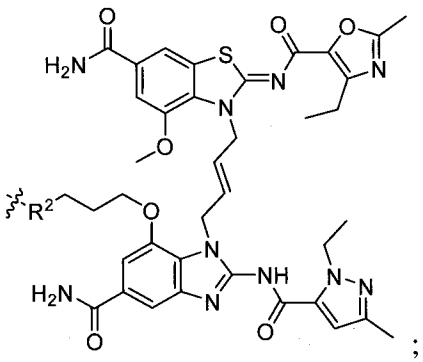

;

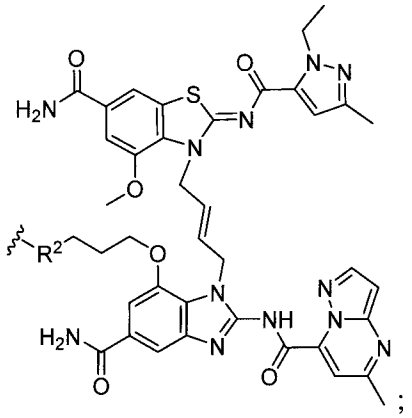

;

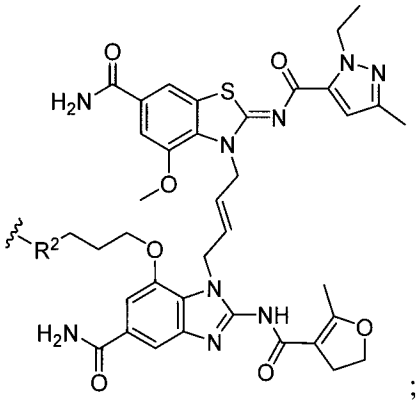

;

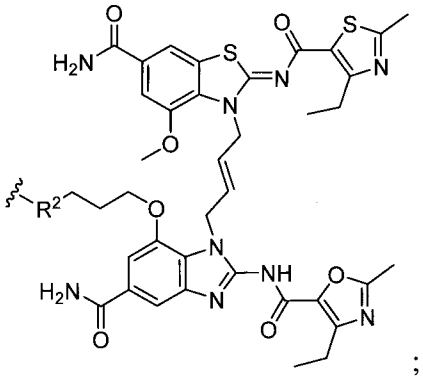

;

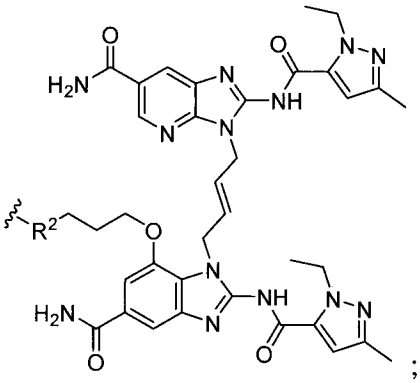

;

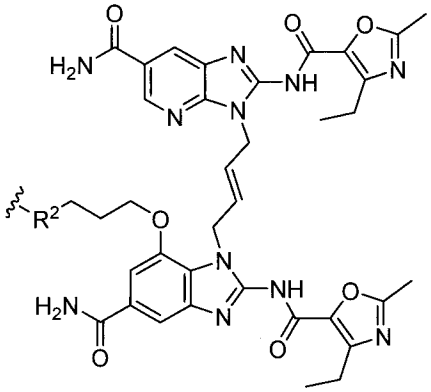

;

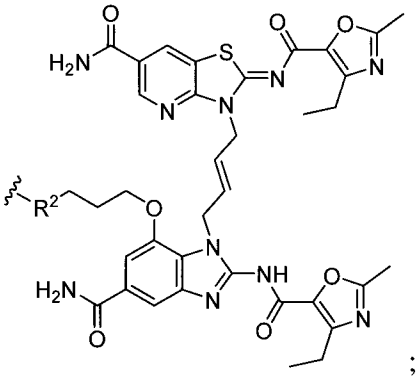

;

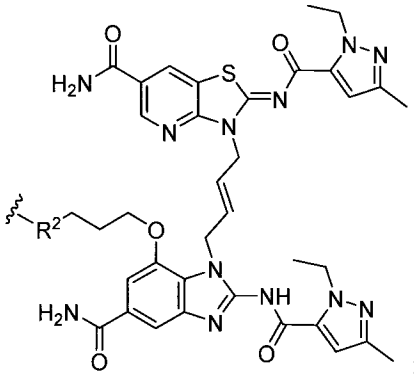

;

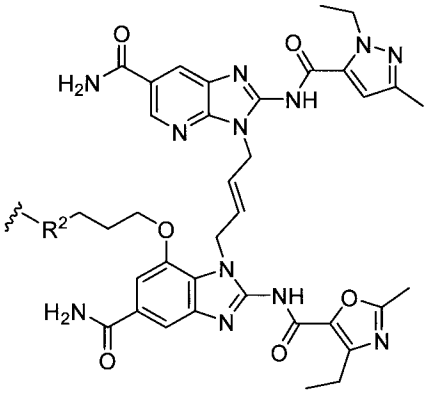

;

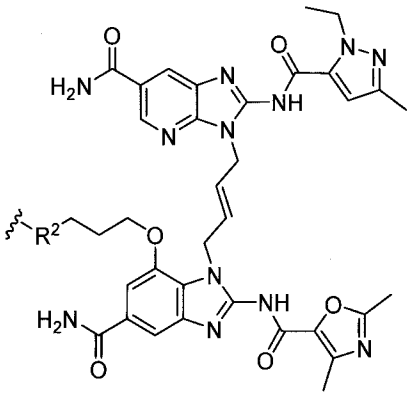

;

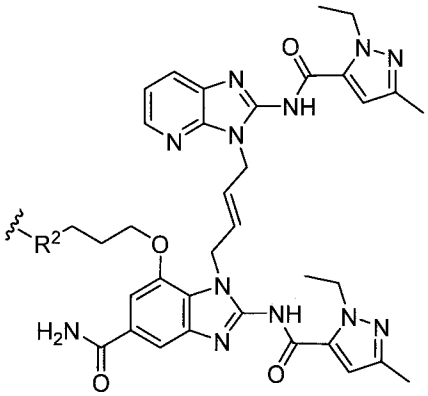

;

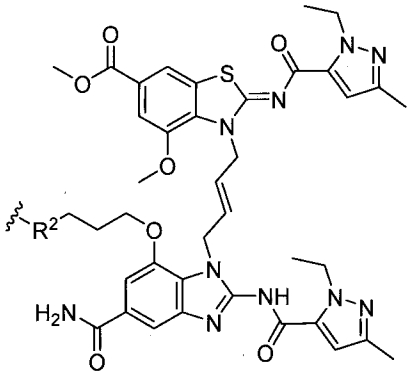

;

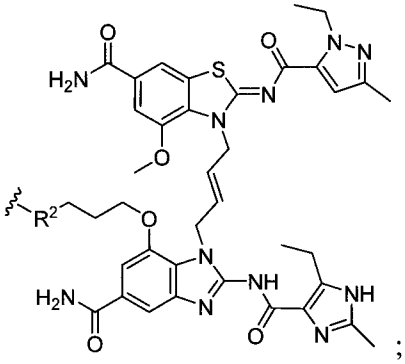

;

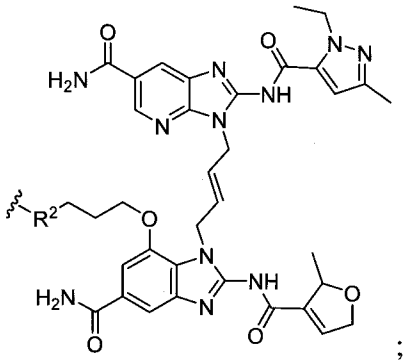

;

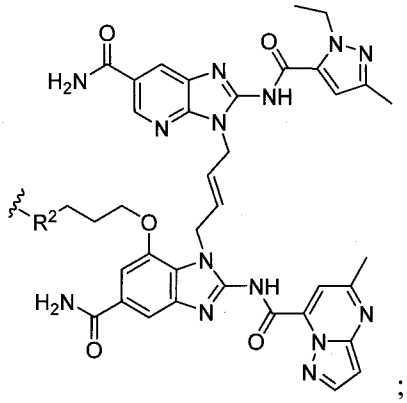

;

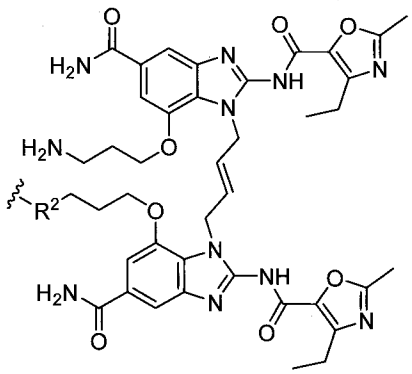

;

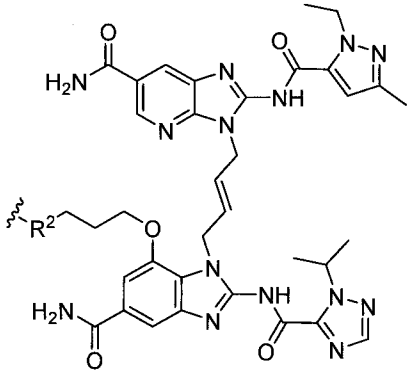

;

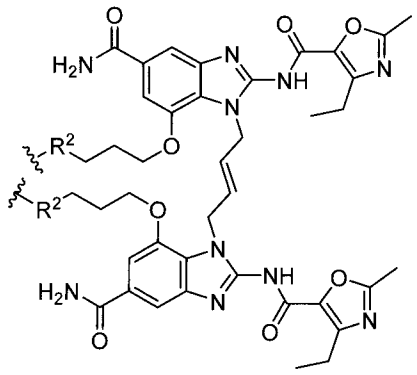

;

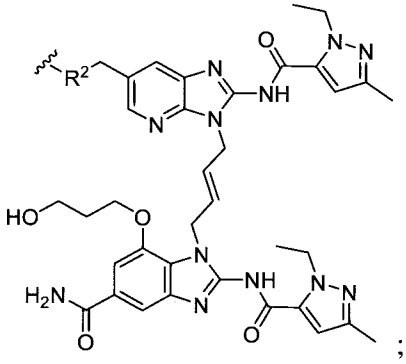

;

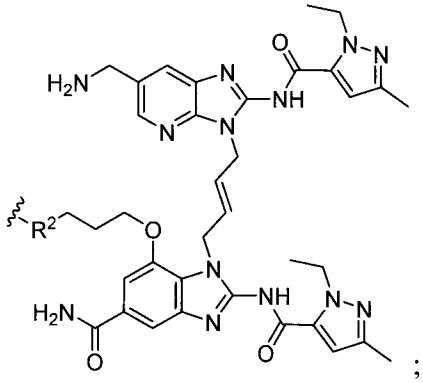

;

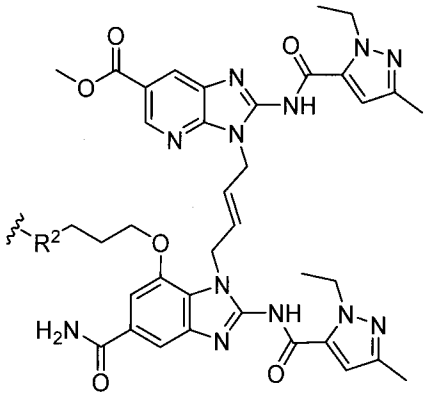

;

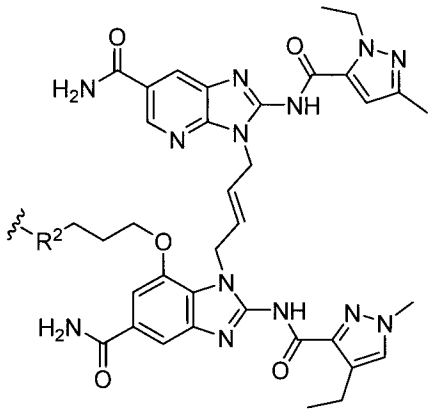

;

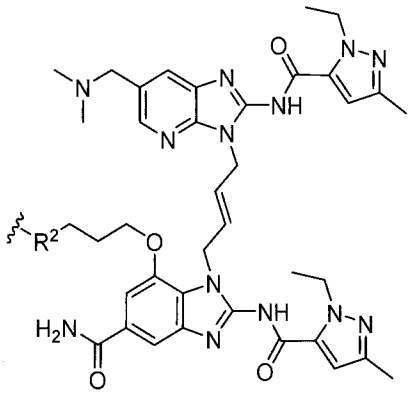

;

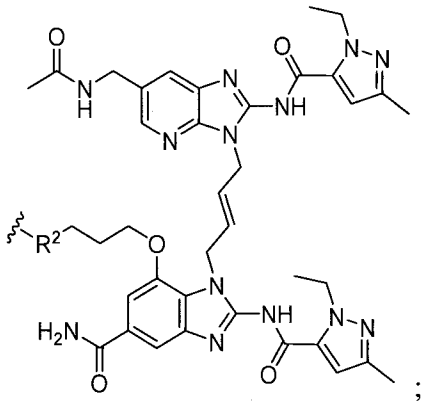

;

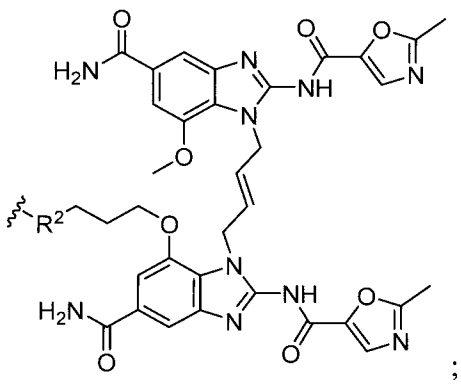

;

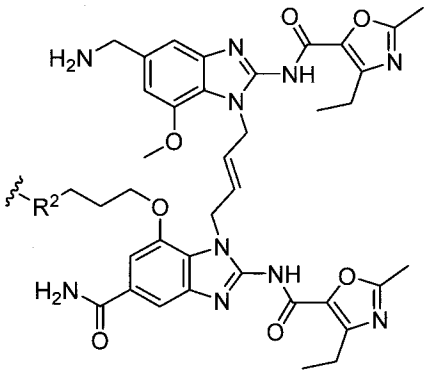

;

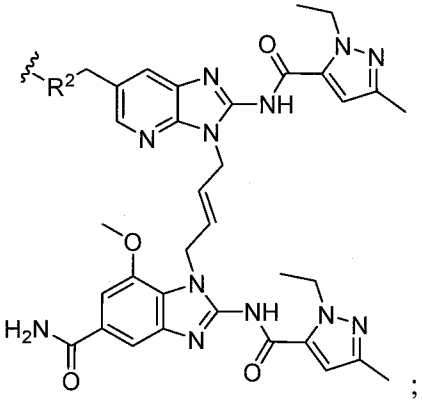

;

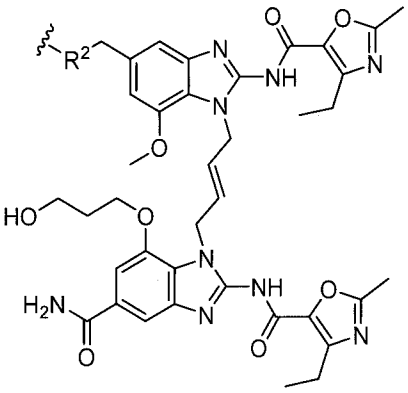

;

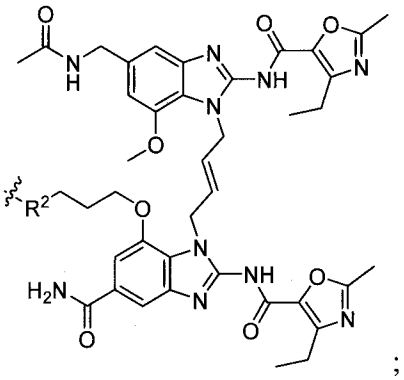

;

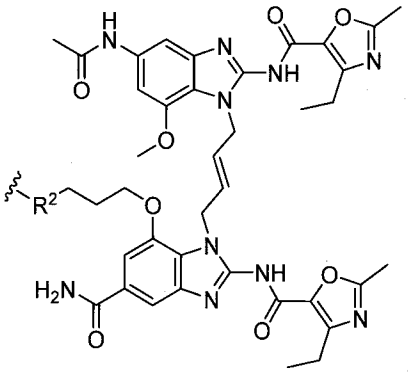

;

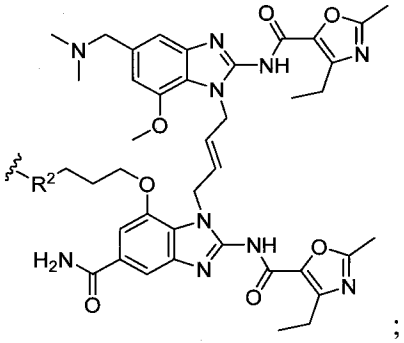

;

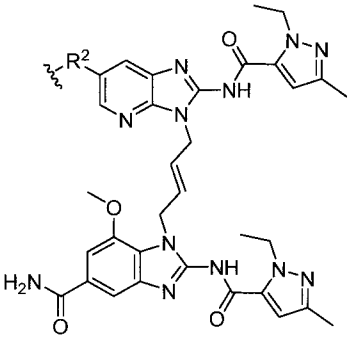

;

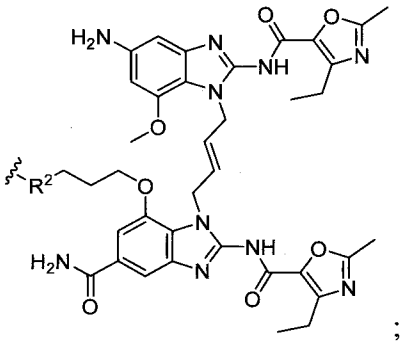

;

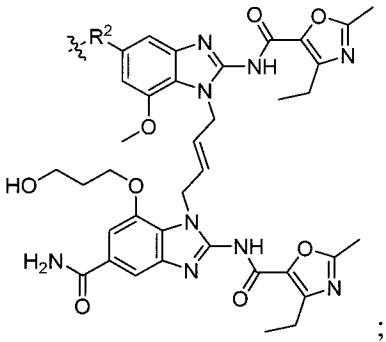

;

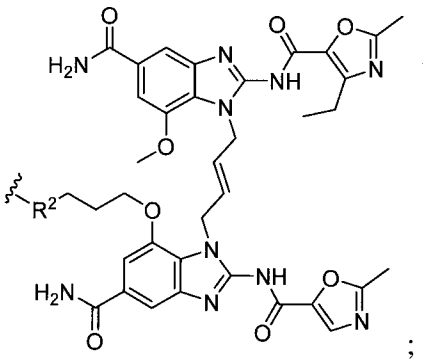

;

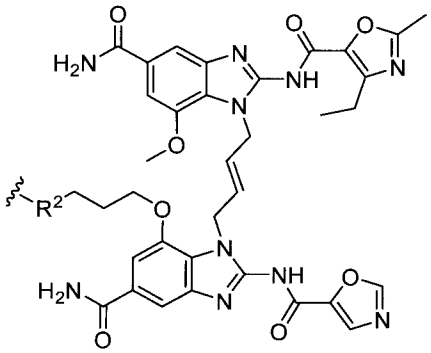

;

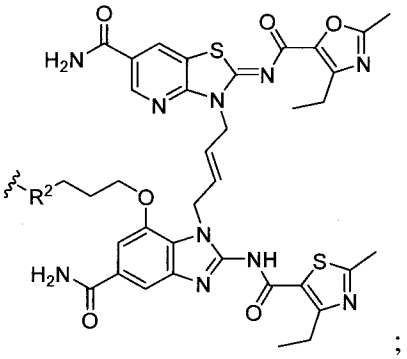

;

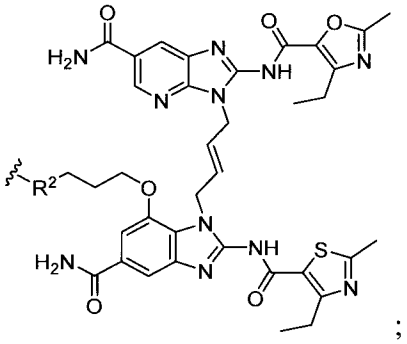

;

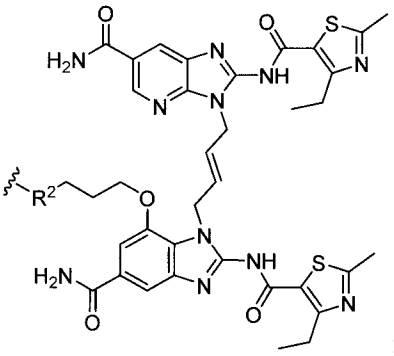

;

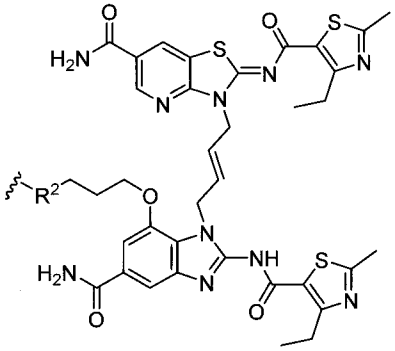

;

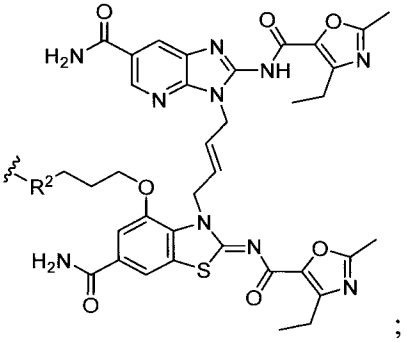

;

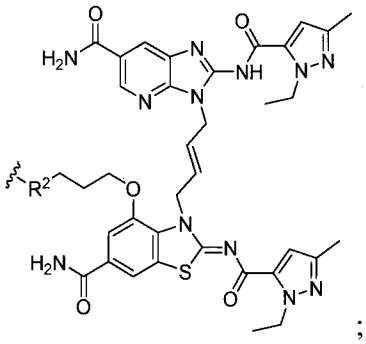

;

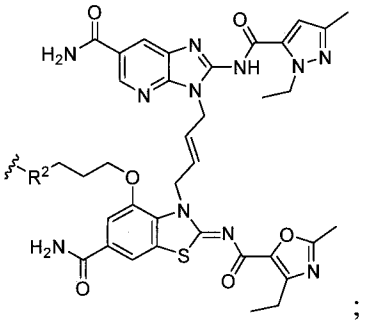

;

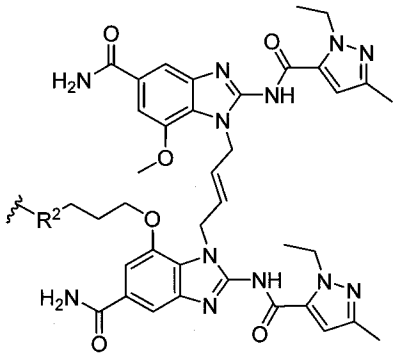

;

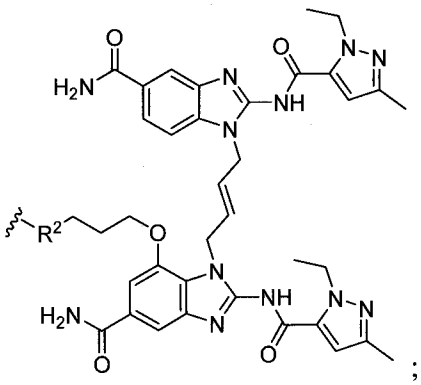

;

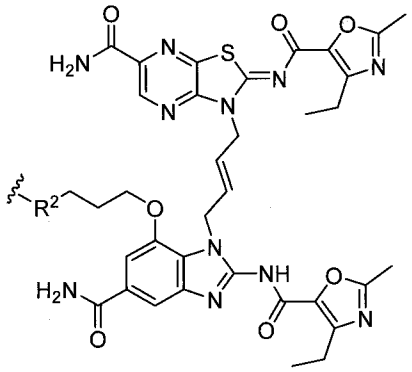

;

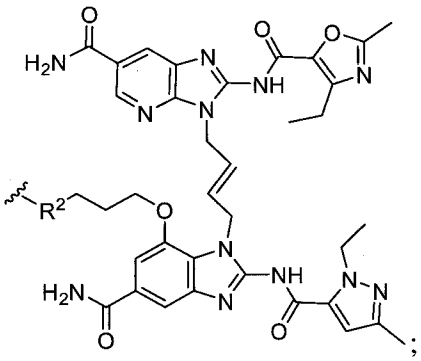

;

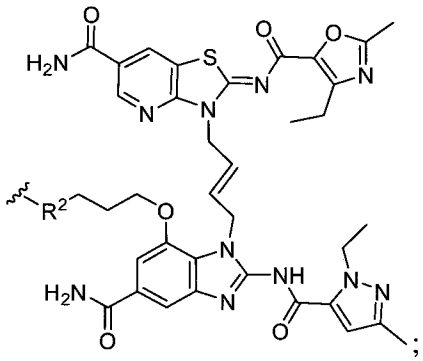

;

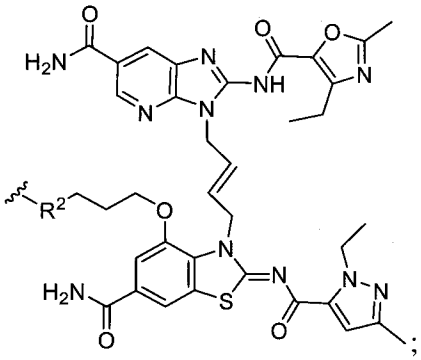

;

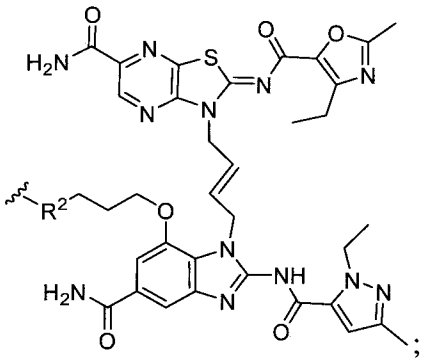

;

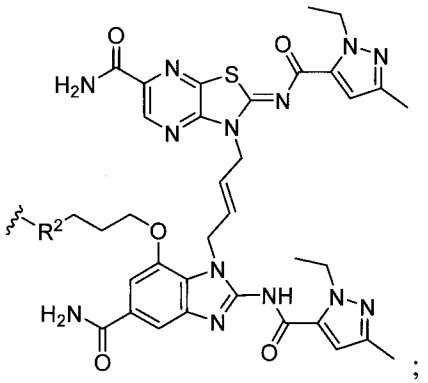

;

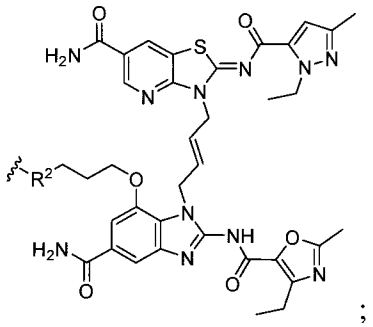

;


;

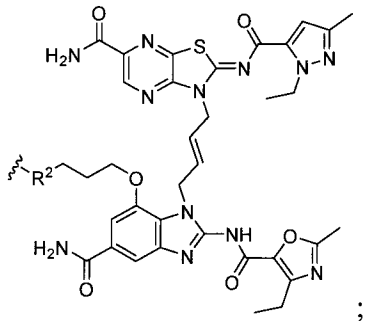

;


;


;


;

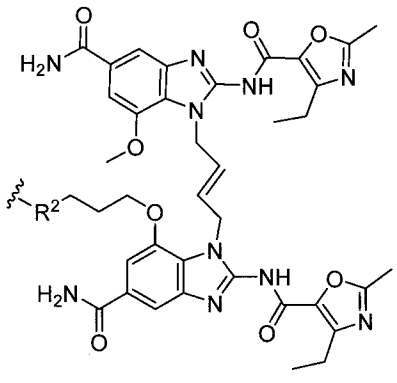
或

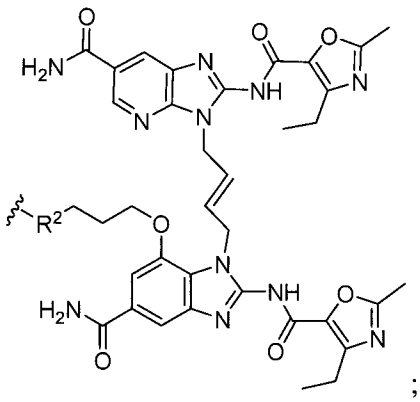

;

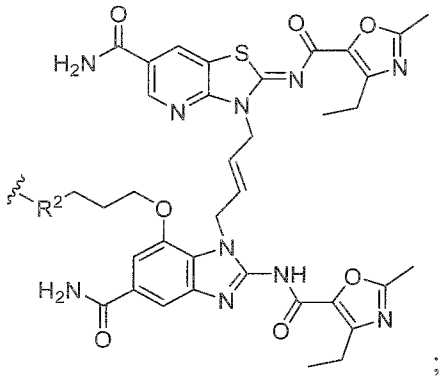
其中：

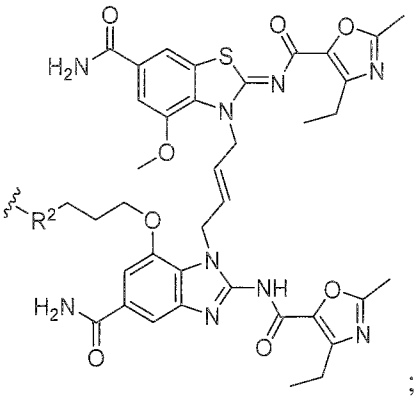
R^2係不存在、-O-或-NR^4-；R^4係H或C_{1-3}烷基；且 $\sim$表示附著至L^D。

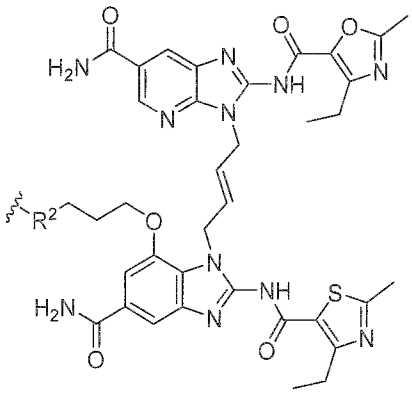
【0318】在一些實施態樣中，各STING的促效劑藥物部份(D)獨立地係：

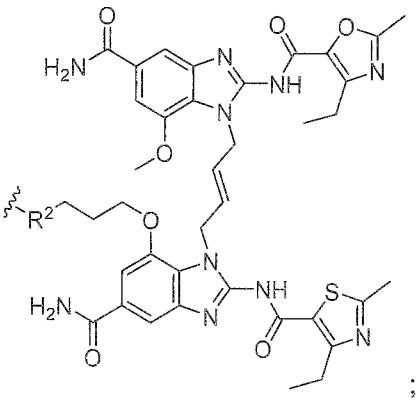

;

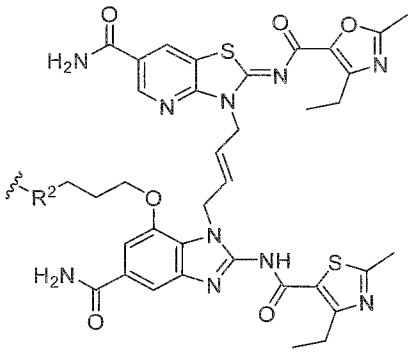

;

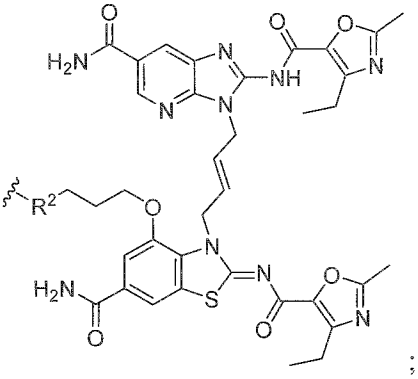

;

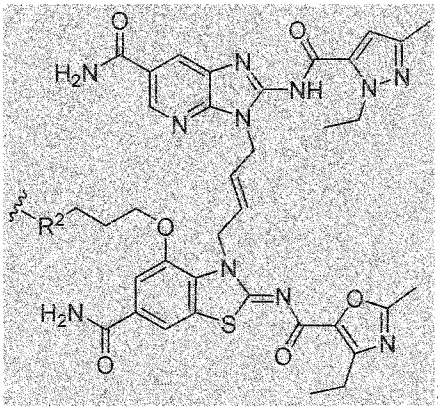

;

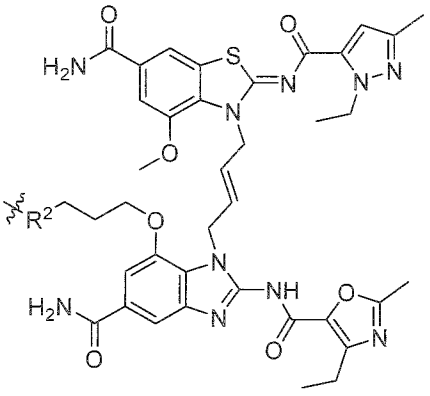

;

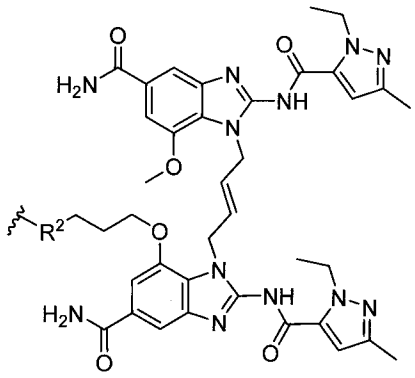

;

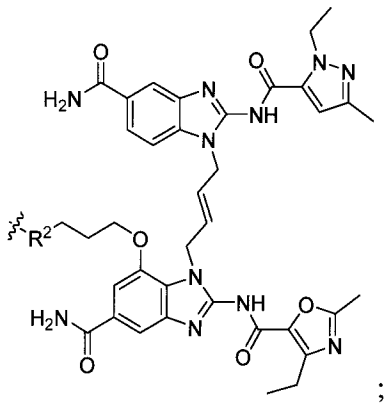

;

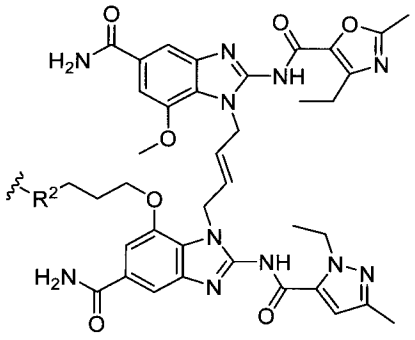

;

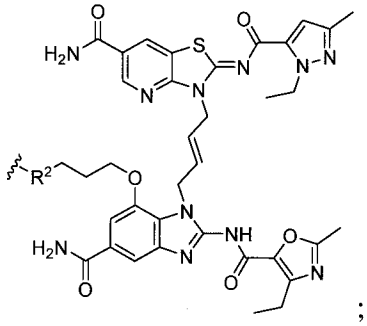

;

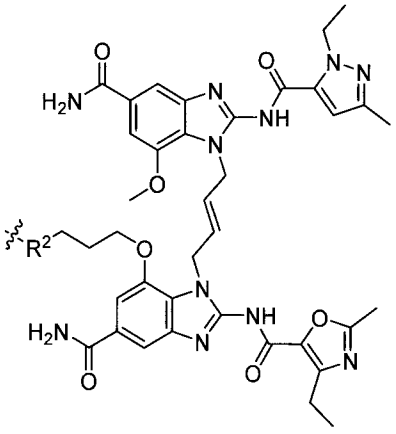

;

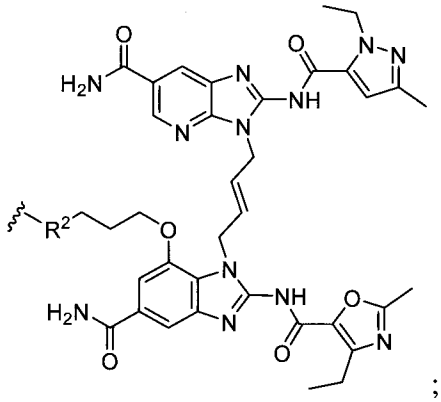

;

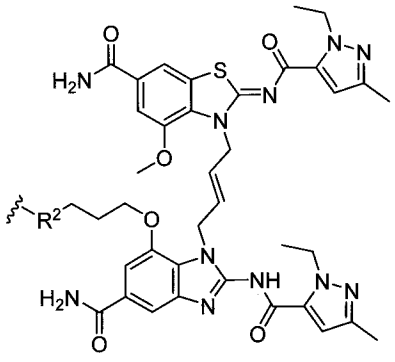

;

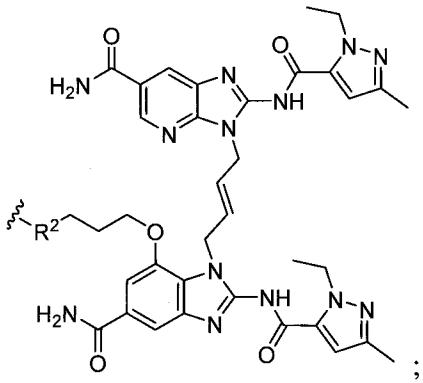

;

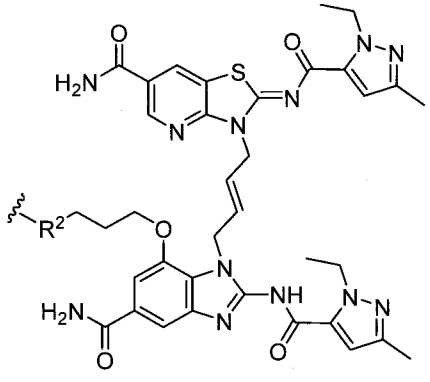

;

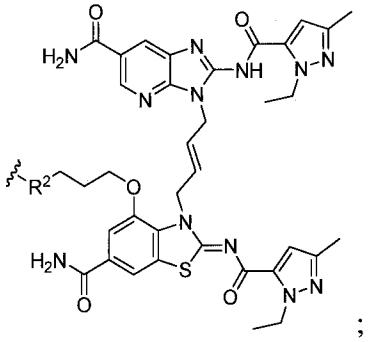

;


;


;


;

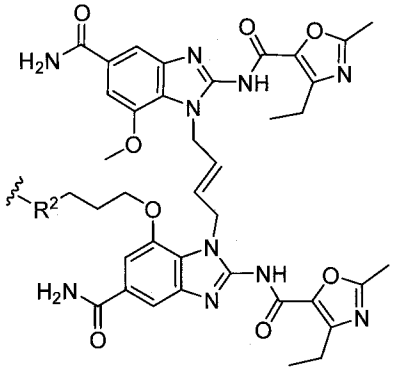

;或

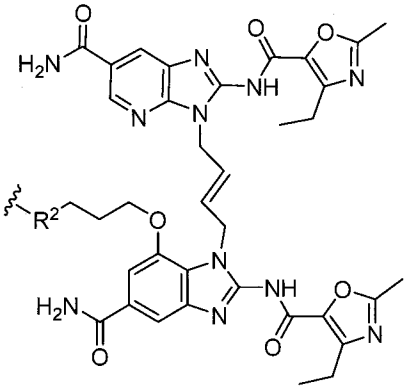

;

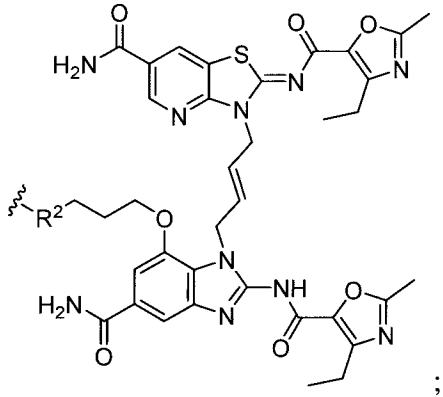
其中：

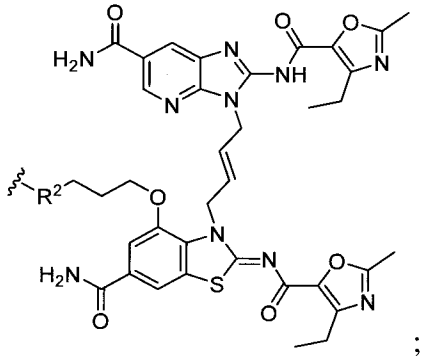
R^2係不存在、-O-或-NR^4-；R^4係H或C_{1-3}烷基；且 $\sim$表示附著至L^D。

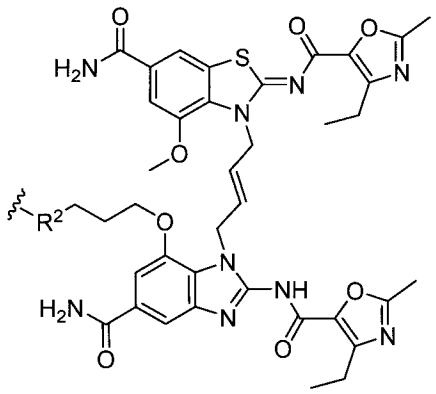
【0319】在一些實施態樣中，各STING的促效劑藥物部份(D)獨立地係：

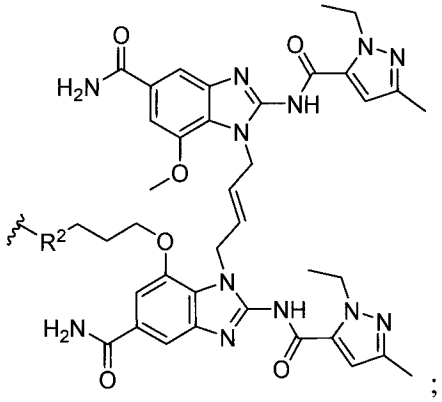

;


;


;


;

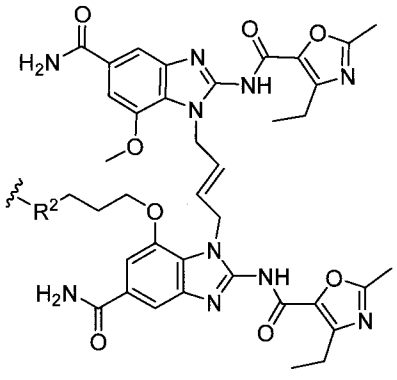

;或

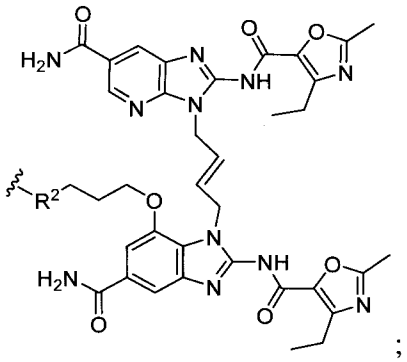

;

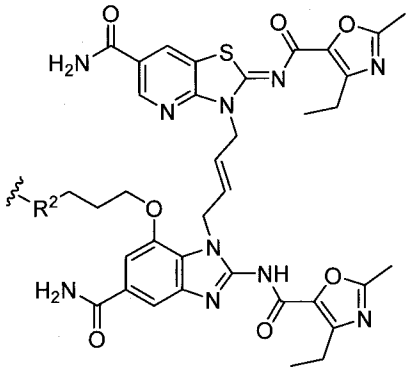
其中：

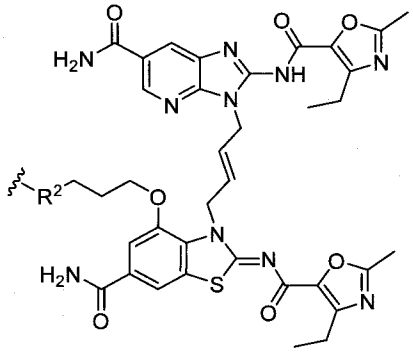
R^2係不存在、-O-或-NR^4-；R^4係H或C_{1-3}烷基；且 $\sim$表示附著至L^D。

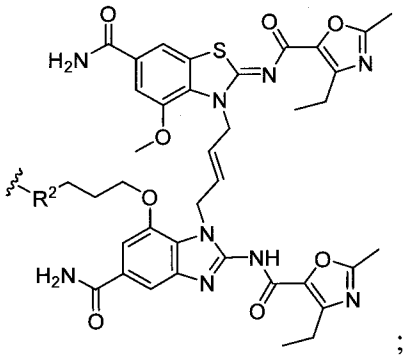
【0320】在一些實施態樣中，各STING的促效劑藥物部份(D)獨立地係：


;


;


;

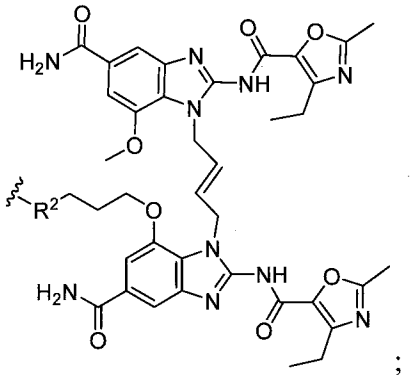

；或

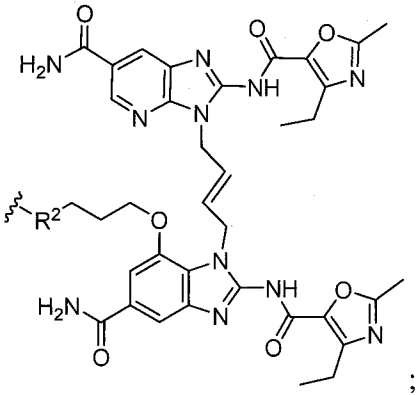

；

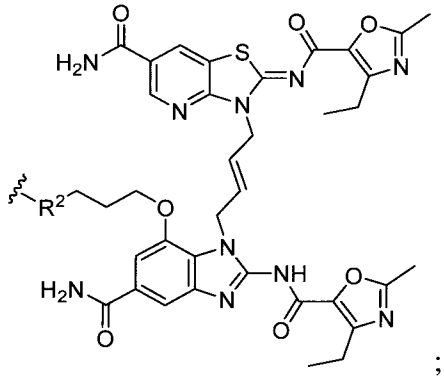
其中：

R^2係不存在、-O-或-NR^4-；R^4係H或C_{1-3}烷基；且 $\sim$表示附著至L^D。

【0321】在一些實施態樣中，各STING的促效劑藥物部份(D)獨立地係：


；


；或



；

其中：

R^2係不存在、-O-或-NR^4-；R^4係H或C_{1-3}烷基；且 ⸾ 表示附著至L^D。

基於蛋白質之辨識分子(PBRM)

【0322】在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子引導共軛體至特異性組織、細胞或細胞中的位置。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子可在培養或完整有機體或兩者中引導共軛體。在各自情況下，基於蛋白質之辨識分子可具有存在於經靶向之細胞之細胞表面上之配體並以有效特異性、親和力及親合力與之結合。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子靶向共軛體至除了肝臟以外的組織。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子靶向共軛體至特異性組織，諸如肝臟、腎臟、肺臟或胰臟。基於蛋白質之辨識分子可靶向共軛體至目標細胞諸如癌細胞、諸如細胞諸如癌細胞上表現之受體、基質組織或與癌症相關的蛋白質諸如腫瘤抗原。替代地，可靶向包含腫瘤血管分布之細胞。基於蛋白質之辨識分子可引導共軛體至

特定類型的細胞，諸如特異性靶向肝臟中的肝細胞而非Kupffer細胞。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子可引導共軛體至網狀內皮或淋巴系統之細胞，或至專業吞噬細胞性細胞諸如巨噬細胞或嗜酸性球。在一些實施態樣中，共軛體本身亦可為有效遞送系統，不需要特異性靶向。

【0323】在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子可靶向共軛體至細胞內的位置，諸如細胞核、細胞質或胞內體。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子可增強與受體的細胞性結合或細胞質運輸至細胞核及核進入或自胞內體或其他細胞內囊泡釋放。

【0324】在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係抗體、抗體片段、蛋白質、肽或肽擬似物。

【0325】在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係抗體。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係抗體片段。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係蛋白質。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係肽。在一些實施態樣中，基於蛋白質之辨識分子係肽擬似物。

【0326】在一些實施態樣中，該抗體或抗體片段係抗體或抗體片段，其中對應親代抗體或抗體片段(例如對應野生型抗體或抗體片段)之一或多個胺基酸係經半胱胺酸(例如經工程改造半胱胺酸)取代。在一些實施態樣中，親代抗體或抗體片段可為野生型或經突變。

【0327】在一些實施態樣中，該抗體或抗體片段可為經突變之抗體或抗體片段。在一些實施態樣中，所屬技術領域中已知之單株抗體係經工程改造以形成該抗體。在一些實施態樣中，所屬技術領域中已知之抗體片段(例如Fab抗體片段)係經工程改造以形成抗體片段(例如經半胱胺酸工程改造之Fab抗體片段)。在一些實施態樣中，Fab之單一位點突變給出Fab中之單一殘基，然而由於IgG抗體的二聚體性質，抗體之單一位點突變在所得抗體中給出二個胺基酸。

【0328】在一些實施態樣中，抗體或抗體片段保留其對應野生型抗體或抗體片段之抗原結合能力。在一些實施態樣中，抗體或抗體片段能夠與其對應野生型抗體或抗體片段之一或多種抗原結合。

【0329】在一些實施態樣中，例示性抗體或衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之抗體對細胞表面標記具特異性，該細胞表面標記包括但不限於5T4、AOC3、ALK、AXL、B7-H4、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CDH6、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD103、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM-5、凝

集因子、Clec9A、CSFR1、CTLA-4、CXCR2、DEC205、EGFR (HER1)、ErbB1、ErbB2、ErbB3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、EPHB4、FAP、FGFR(即FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、纖維黏連蛋白-EDB、葉酸受體、GD2、GD3、GPNMB、GCC (GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HMI.24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受體、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、APP、腎上腺素受體-β2、緊密連接蛋白3 (Claudine 3)、LIV1、LY6E、間皮素、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受體、IL-4受體、IL-13受體、TROP-2、捲曲素-7、整合素(包括α_4、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_4\beta_7$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$、$\alpha_{IIb}\beta_3$整合素)、IFN-α、IFN-γ、IgE、IgE、IGF-1受體、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干擾素受體、ITGB2 (CD18)、LFA-1 (CD11a)、CD11b、L-選凝素(CD62L)、黏液素、肌肉生成抑制素、NCA-90、NGF、PDGFRα、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、狂犬病、RANKL、呼吸道融合病毒、Rhesus因子、SLAMF7、神經胺醇-1-磷酸鹽、TAG-72、T細胞受體、腱生蛋白C、TGF-1、TGF-β2、TGF-β、TNF-α、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、波形蛋白及類似物。

【0330】在一些實施態樣中，抗體或衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之抗體對細胞表面標記具特異性，該細胞表面標記包括CA-125、C242、CD3、CD11b、CD19、CD22、CD25、CD30、CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD103、CD138、CD141、CD326、CEA、Clec9A、CSFR1、CTLA-4、DEC205、EGFR (HER1)、ErbB2、ErbB3、FAP、纖維黏連蛋白-EDB、葉酸受體、IGF-1受體、GD3、GPNMB、HGF、HER2、VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、PTK7、TAG-72、腱生蛋白C、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、ACE、APP、PDGFR α、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、腎上腺素受體-β2、緊密連接蛋白3、黏液素、MUC1、NaPi2b、B7H3、B7H4、C4.4a、CEACAM-5、MUC13、TROP-2、frizzled-7、間皮素、IL-2受體、IL-4受體、IL-13受體及整合素(包括$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_1\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_4$整合素)、腱生蛋白C、TRAIL-R2及波形蛋白。

【0331】在一些實施態樣中，抗體係針對5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD11b、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CD-103、CTLA-4、CEACAM5、Clec9A、CSFR1、DEC205、EpCAM、HER2、EGFR (HER1)、FAP、纖維黏連蛋白-EDB、葉酸受體、GCC (GUCY2C)、HGF、整合素$\alpha_v\beta_3$、

整合素$\alpha_5\beta_1$、IGF-1受體、GD3、GPNMB、黏液素、LIV1、LY6E、間皮素、MUC1、MUC13、NaPi2b、PTK7、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、PDGFR α、TAG-72、腱生蛋白C、TRAIL-R2、VEGF-A及VEGFR2之細胞表面標記。在此實施態樣中，抗體包括但不限於阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿西珠單抗(alacizumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (AVASTIN®)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、布吐西單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、卡羅單抗(capromab)、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、格雷巴妥木單抗(glembatumumab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米妥莫單抗(mitumomab)、埃托-那普妥莫單抗(naptumomab

estafenatox)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、普托木單抗(pritumumab)、利妥昔單抗(rituximab) (RITUXAN®)、利妥木單抗(rilotumumab)、羅妥木單抗(robatumumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰納莫單抗、替西莫單抗(ticilimumab)(曲美木單抗(tremelimumab))、提卡珠單抗(tigatuzumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、托西莫單抗(tositumomab)、曲美木單抗、土庫珠單抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、沃洛昔單抗(volociximab)及紮魯姆單抗(zalutumumab)。

【0332】在一些實施態樣中，針對HER2細胞表面標記之抗體係帕妥珠單抗或曲妥珠單抗，針對EGFR (HER1)之抗體係西妥昔單抗或帕尼單抗；針對CD20之抗體係利妥昔單抗，針對VEGF-A之抗體係貝伐珠單抗，針對CD-22之抗體係依帕珠單抗或維托珠單抗(veltuzumab)，且針對CEA之抗體係拉貝珠單抗。

【0333】例示性肽或肽擬似物包括整合素靶向肽(RGD肽)、LHRH受體靶向肽、ErbB2 (HER2)受體靶向肽、前列腺特異性膜結合抗原(PSMA)靶向肽、脂蛋白受體LRP1靶向、ApoE蛋白衍生肽、ApoA蛋白肽、體抑素受體靶向肽、氯毒素衍生肽及鈴蟾素。

【0334】在一些實施態樣中，肽或肽擬似物係LHRH受體靶向肽及ErbB2 (HER2)受體靶向肽。

【0335】例示性蛋白質包含胰島素、轉鐵蛋白、纖維蛋白原-γ片段、血小板反應蛋白、緊密連接蛋白、載脂蛋白E、親和抗體分子諸如例如ABY-025、錨蛋白重複蛋白、錨蛋白樣重複蛋白及合成肽。

【0336】在一些實施態樣中，蛋白-藥物共軛體包含廣效細胞毒素與針對HER2細胞表面標記之組合，諸如例如帕妥珠單抗或曲妥珠單抗；針對EGFR諸如西妥昔單抗及帕尼單抗；針對CEA諸如拉貝珠單抗；針對CD20諸如利妥昔單抗；針對VEGF-A諸如貝伐珠單抗；或針對CD-22諸如依帕珠單抗或維托珠單抗。

【0337】在一些實施態樣中，本揭露所使用之蛋白-藥物共軛體或蛋白共軛體包含二種或超過二種基於蛋白質之辨識分子之組合，諸如例如針對腫瘤細胞上之EGF受體(EGFR)及針對T細胞上之CD3及CD28之雙特異性抗體之組合；抗體或衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之抗體及肽或肽擬似物之組合；抗體或衍生自Fab、Fab2、scFv或駱駝抗體重鏈片段之抗體及蛋白質之組合；二種雙特異性抗體之組合諸如CD3-CD19加上CD28-CD22雙特異性抗體。

【0338】在一些實施態樣中，本揭露所使用之蛋白-藥物共軛體或蛋白共軛體包含基於蛋白質之辨識分子，其係針對抗原之抗體諸如例如曲妥珠單抗、西妥昔單抗、利

妥昔單抗、貝伐珠單抗、依帕珠單抗、維托珠單抗、拉貝珠單抗、B7-H4、B7-H3、CD11b、CD103、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、Clec9A、CSFR1、DEC205、EGFR、FAP、纖維黏連蛋白-EDB、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC (GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、NaPi2b、c-Met、間皮素、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-KIT、MUC1、MUC13及5T4。

【0339】在一些實施態樣中，本揭露之蛋白-藥物共軛體或蛋白共軛體包含基於蛋白質之辨識分子，其係CSRF1、CD11b、DEC205、clec9A、CD103、B7H4、間皮素、PTK7、Ly6E、FAP、纖維黏連蛋白-EDB、Her-2或NaPi2b抗體。

NaPi2b抗體

【0340】在一些實施態樣中，適用於共軛之NaPi2b抗體與SLC34A2之細胞外區域結合。在一些實施態樣中，本揭露提供特異性辨識NaPi2b之靶向NaPi2b之單株抗體，其亦稱為鈉依賴性磷酸鹽運輸蛋白2B。在一些實施態樣中，在本文中揭示之用於共軛體之NaPi2b抗體能夠且可用於調節例如阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b之至少一種生物活性。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括結合可溶性NaPi2b之抗體。在一些實施態樣中，NaPi2b抗體與人NaPi2b之細胞外結構域(ECD)

上的表位特異性結合。這些抗體在本文中總稱為「NaPi2b」抗體。

【0341】在一些實施態樣中，本文提供之NaPi2b抗體-藥物共軛體包括與NaPi2b表位以≦1 mM(例如，≦100 nM；≦10 nM；及≦1 nM)之平衡解離常數(K_d或K_D)結合之抗體。在一些實施態樣中，用於本文中揭示之抗體-藥物共軛體的NaPi2b抗體展現範圍大約介於≦1 nM至約1 pM之間的K_d。

【0342】在一些實施態樣中，本文提供之NaPi2b抗體-藥物共軛體可包括作用以調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b之功能活性的抗體。在一些實施態樣中，NaPi2b之功能活性包括例如參與跨細胞無機磷酸鹽(π)吸收，藉此有助於維持磷酸鹽的體內恆定。在一些實施態樣中，NaPi2b抗體藉由部分或完全調節、阻斷、抑制、減少拮抗、中和或以其他方式干擾跨細胞無機磷酸鹽吸收來完全或部分抑制NaPi2b功能活性。

【0343】在一些實施態樣中，當NaPi2b功能活性之量在NaPi2b抗體存在下相較於本文所述之NaPi2b抗體的結合不存在下之NaPi2b功能活性之量降低至少95%(例如96%、97%、98%、99%或100%)時，認為NaPi2b抗體完全調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b功能活性。在一些實施態樣中，當NaPi2b活性之量在NaPi2b抗體存在下相較於本文所述之NaPi2b抗體的結合不存在下之NaPi2b活性之量降低少於95%(例如10%、20%、

25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%或90%)時，認為NaPi2b抗體部分調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b功能活性。

【0344】在一些實施態樣中，在本文中揭示之例示性抗體包括XMT-1535抗體。這些抗體顯示對人NaPi2b之特異性且它們已經顯示抑制NaPi2b活性。

【0345】NaPi2b人或人化單株抗體XMT-1535包括重鏈(HC)、重鏈可變區(VH)、輕鏈(LC)及輕鏈可變區(VL)，如呈現在下表I中之胺基酸及對應核酸序列所示。各抗體之可變重鏈區及可變輕鏈區在以下胺基酸序列中以陰影表示。重鏈及輕鏈之互補決定區(CDR)在以下呈現之胺基酸序列中以畫底線表示。涵蓋XMT-1535抗體之互補決定區(CDR)之胺基酸係揭示於美國專利第8,603,474號。

表I：NaPi2b人或人化單株抗體XMT-1535序列

SEQ ID NO:	序列說明
1	XMT-1535 重鏈胺基酸序列
2	XMT-1535 輕鏈胺基酸序列
3	XMT-1535 重鏈可變區
4	XMT-1535 輕鏈可變區
5	XMT-1535 CDRH1
6	XMT-1535 CDRH2
7	XMT-1535 CDRH3
8	XMT-1535 CDRL1

SEQ ID NO:	序列說明
9	XMT-1535 CDRL2
10	XMT-1535 CDRL3
11	XMT-1535 IgG1 重鏈恆定區
12	XMT-1535 輕鏈恆定區
13	XMT-1535 重鏈可變區核酸序列
14	XMT-1535 輕鏈可變區核酸序列
15	全長人NaPi2b序列

【0346】在本文中揭示之抗體與人NaPi2b之細胞外結構域(ECD)上的表位特異性結合。

【0347】在一些實施態樣中，所屬技術領域中具有通常知識者當能了解藉由測定單株抗體是否防止在本文中揭示之單株抗體(例如，XMT-1535、10H1.11.4B)與天然結合伴或其他已知與NaPi2b相關之分子之結合，即可能確知前者是否與後者具有相同之特異性，無須過度實驗。若經測試之單株抗體與在本文中揭示之單株抗體競爭，如在本文中揭示之單株抗體的結合降低所示，則二種單株抗體與相同或密切相關之表位結合。

【0348】另一種用於測定單株抗體是否具有在本文中揭示之單株抗體之特異性的方法，係將在本文中揭示之單株抗體與可溶性NaPi2b(與其通常具有反應性)預先培養，接著添加欲測試之單株抗體以測定該欲測試之單株抗體與NaPi2b結合之能力是否受到抑制。若經測試之單株抗體受到抑制，則其極有可能具有與在本文中揭示之單株抗體相同或功能上等效之表位特異性。

【0349】在本文中揭示之單株抗體的篩選亦可藉由例如測量NaPi2b媒介之活性並測定該測試單株抗體是否能夠調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b活性來進行。

【0350】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區具有與選自SEQ ID NO: 3之序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的胺基酸序列，該輕鏈可變

區具有與選自SEQ ID NO: 4之序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的胺基酸序列。

【0351】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的重鏈胺基酸序列，及與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的輕鏈胺基酸序列。

【0352】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO:3之重鏈可變區胺基酸序列及SEQ ID NO:4之輕鏈可變區胺基酸序列。

【0353】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO:1之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:2之輕鏈胺基酸序列。

【0354】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO: 5之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO: 6之CDRH2胺基酸序列、SEQ ID NO: 7之CDRH3胺基酸序列、SEQ ID NO: 8之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO: 9之CDRL2胺基酸序列及SEQ ID NO: 10之CDRL3胺基酸序列。

【0355】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3，該CDRH1包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列；該CDRH2包含與SEQ ID NO: 6之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列；該CDRH3包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列；該CDRL1包含與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列；該CDRL2包含與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列；且該CDRL3包含與SEQ ID NO: 10之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性之胺基酸序列。

【0356】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體在可變結構域序列中包括一或多個保守性胺基酸取代，諸如

在可變結構域序列中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或超過15個保守性取代。在一些實施態樣中，這些保守性胺基酸取代係位於CDR區，例如在所有CDR中累積出現1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個或超過15個保守性取代，且在一些具體實施態樣中，各CDR序列(例如SEQ ID NO: 5至10)中可存在至多1、2、3或4個保守性胺基酸取代。

【0357】在一些實施態樣中，所屬技術領域中具有通常知識者當能了解藉由測定單株抗體是否防止單株抗體XMT-1535與天然結合伴或其他已知與NaPi2b相關之分子之結合，即可能確知前者是否與後者具有相同之特異性，無須過度實驗。若經測試之單株抗體與在本文中揭示之單株抗體競爭，如在本文中揭示之單株抗體的結合降低所示，則二種單株抗體與相同或密切相關之表位結合。

【0358】在一些實施態樣中，另一種用於測定單株抗體是否具有在本文中揭示之單株抗體之特異性的方法，係將在本文中揭示之單株抗體與可溶性NaPi2b(與其通常具有反應性)預先培養，接著添加欲測試之單株抗體以測定該欲測試之單株抗體與NaPi2b結合之能力是否受到抑制。在一些實施態樣中，若經測試之單株抗體受到抑制，則其具有與在本文中揭示之單株抗體相同或功能上等效之表位特異性。

【0359】在本文中揭示之單株抗體的篩選亦可藉由例如測量NaPi2b媒介之活性並測定該測試單株抗體是否能夠

調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾NaPi2b活性來進行。

【0360】在一些實施態樣中，適用於共軛之NaPi2b抗體可藉由廣為周知之技術例如WO 2009/097128、WO 2017/160754及US 16/136,706產製及純化，其等之各者全文以引用方式併入本文中。

HER2抗體

【0361】在一些實施態樣中，適用於共軛之HER2抗體與可溶性形式或膜結合(即，當表現在細胞表面上時)之人HER2結合。在一些實施態樣中，本揭露提供結合HER2且係人化或全人之單株抗體。在一些實施態樣中，本揭露提供特異性結合HER2之單株抗體。這些抗體在本文中總稱為「HER2」抗體。

【0362】在一些實施態樣中，適用於之HER2抗體以≤1 μM(例如，≤ 100 nM；≤ 10 nM；≤ 1 nM)之平衡解離常數(K_d或K_D)與HER2表位結合。在一些實施態樣中，本揭露提供結合HER2且係人化或全人之單株抗體。例如，本文提供之HER2抗體展現範圍大約介於≤ 1 nM至約1 pM之間的K_d。

【0363】在一些實施態樣中，在本文中揭示之HER2抗體作用以調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾HER2之功能活性。在一些實施態樣中，HER2之功能活性包括例如調節PI3K-Akt途徑活性。在一些實施

態樣中，HER2抗體藉由部分或完全調節、阻斷、抑制、減少拮抗、中和或以其他方式干擾PI3K-Akt途徑活性來完全或部分抑制HER2功能活性。PI3K-Akt途徑活性係使用任何用於偵測PI3K-Akt途徑活性之所屬技術領域公認方法評估，包括但不限於在本文中揭示之抗體或抗原結合片段存在及不存在下偵測磷酸化Akt之量。

【0364】在一些實施態樣中，當HER2功能活性之量在HER2抗體存在下相較於本文所述之HER2抗體的結合不存在下之HER2功能活性之量降低至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)時，認為HER2抗體完全調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾HER2功能活性。在一些實施態樣中，當HER2活性之量在HER2抗體存在下相較於本文所述之HER2抗體的結合不存在下之HER2活性之量降低少於95%(例如10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%或90%)時，認為HER2抗體部分調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾HER2功能活性。

【0365】在一些實施態樣中，在本文中揭示之例示性抗體包括XMT-1519抗體。此抗體顯示對人HER2之特異性且它們已經顯示在活體外抑制HER2的功能活性。

【0366】HER-2單株抗體XMT-1519包括重鏈(HC)、重鏈可變區(VH)、輕鏈(LC)及輕鏈可變區(VL)，如呈現在

下表II中之胺基酸及對應核酸序列所示。各抗體之可變重鏈區及可變輕鏈區在以下胺基酸序列中以陰影表示。重鏈及輕鏈之互補決定區(CDR)在以下呈現之胺基酸序列中以畫底線表示。

表II：HER2人或人化單株抗體XMT-1519序列

SEQ ID NO:	序列說明
16	全長人HER2受體
17	XMT-1519 重鏈可變區
18	XMT-1519 重鏈恆定區
19	XMT-1519 重鏈胺基酸序列
20	XMT-1519 CDRH1
21	XMT-1519 CDRH2
22	XMT-1519 CDRH3
23	XMT-1519重鏈可變區核酸序列

SEQ ID NO:	序列說明
24	XMT-1519 輕鏈可變區
25	XMT-1519 輕鏈恆定區
26	XMT-1519 輕鏈胺基酸序列
27	XMT-1519 CDRL1
28	XMT-1519 CDRL2
29	XMT-1519 CDRL3
30	XMT-1519輕鏈可變區核酸序列
31	人HER2受體之細胞外結構域(ECD)

【0367】在本文中揭示之抗體及其抗原結合片段與包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的全長人HER2受體上之表位特異性結合。

【0368】在本文中揭示之抗體及其抗原結合片段與包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的人HER2受體之細胞外結構域(ECD)上的表位特異性結合。

【0369】在一些實施態樣中，本揭露之抗體展現異於所屬技術領域中描述之抗體的HER2結合特徵。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體與HER2的不同表位結合，因為它們彼此交叉阻斷但不阻斷曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、Fab37或chA21與HER2之結合。另外，相對於已知

抗體，在本文中揭示之抗體可在不促進細胞增生下有效內化至表現HER2之細胞中。

【0370】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體係與新穎表位結合及/或具有其他用於治療性用途之有利性質的全人單株抗體。在一些實施態樣中，例示性性質包括但不限於與表現高或低量之人HER2之癌細胞的有利結合特徵、與重組人及食蟹獼猴HER2特異性結合、與HER2結合時有效的內化作用、當作為抗體-藥物共軛體(ADC)投予時的高殺滅表現高或低量HER2之癌細胞能力、對於表現HER2之癌細胞的增生無實質促效性效應、及/或提供有效抗體依賴性細胞性細胞毒性(ADCC)媒介之殺滅表現HER2之細胞以及前述性質之任何組合。

【0371】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體之細胞外結構域之殘基452至531、SEQ ID NO: 16之殘基474至553或SEQ ID NO: 31之殘基452至531。

【0372】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之結構域IV的N端之至少一部分結合，但不與結合人HER2受體之表位4D5之抗體交叉競爭的抗體或其抗原結合片段。在一些實施態樣中，本文所述之抗體或其抗原結合片段不與曲妥珠單抗交叉競爭與人HER2受體之結合，因為已知曲妥珠單抗與人HER2受體之表位4D5結合。如本文中所使用，用語人HER2受體之表位4D5係指人

HER2受體之細胞外結構域之胺基酸殘基529至627、SEQ ID NO: 16之殘基551至649或SEQ ID NO: 31之殘基529至627。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段亦結合食蟹獼猴HER2受體上之至少一個表位。

【0373】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體之細胞外結構域之殘基452至500、SEQ ID NO: 16之殘基474至522或SEQ ID NO: 31之殘基452至500。

【0374】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之胺基酸殘基E521、L525及R530之至少一個胺基酸殘基，例如SEQ ID NO: 16之殘基543、547及552及SEQ ID NO: 31之殘基521、525及530。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之細胞外結構域之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之胺基酸殘基E521、L525及R530的至少二個胺基酸殘基。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體之細胞外結構域之至少胺基酸殘基E521、L525及R530。在一些實施態樣中，這些抗體或其抗原結合片段之任一者或所有亦結合食蟹獼猴HER2受體上之至少一個表位。

【0375】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之結構域III之至少一部分及結構域IV的N端之至少一部分結合，但不與Fab37單株抗體或結合人HER2受體之表位4D5之抗體交叉競爭的抗體或其抗原結合片段。在一些實施態樣中，本文所述之抗體或其抗原結合片段不與Fab37單株抗體及/或曲妥珠單抗交叉競爭與人HER2受體之結合。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段亦結合食蟹獼猴HER2受體上之至少一個表位。

【0376】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體之細胞外結構域之殘基520至531、SEQ ID NO: 16之殘基542至553或SEQ ID NO: 31之殘基520至531。

【0377】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之殘基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497及W499之至少一個胺基酸殘基，例如SEQ ID NO: 16之殘基475、478、495、498、517、518、519及521及SEQ ID NO: 31之殘基453、456、473、476、495、496、497及499。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之細胞外結構域之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之胺基酸殘基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497

及W499的至少二個胺基酸殘基、至少三個胺基酸殘基、至少四個胺基酸殘基、至少五個胺基酸殘基或至少六個胺基酸殘基。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之細胞外結構域之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體之細胞外結構域之至少胺基酸殘基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497及W499。在一些實施態樣中，這些抗體或其抗原結合片段之任一者或所有亦結合食蟹獼猴HER2受體上之至少一個表位。

【0378】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體亦包括與人HER2受體之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之殘基C453、H473、N476、R495、H497及W499之至少一個胺基酸殘基，例如SEQ ID NO: 16之殘基475、495、498、517、519及521及SEQ ID NO: 31之殘基453、473、476、495、497及499。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之細胞外結構域之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括選自人HER2受體之細胞外結構域之胺基酸殘基C453、H473、N476、R495、H497及W499的至少二個胺基酸殘基、至少三個胺基酸殘基、至少四個胺基酸殘基、至少五個胺基酸殘基或至少六個胺基酸殘基。在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包括與人HER2受體之細胞外結構域之表位特異性結合的抗體或其抗原結合片段，該表位包括人HER2受體

之細胞外結構域之至少胺基酸殘基C453、H473、N476、R495、H497及W499。在一些實施態樣中，這些抗體或其抗原結合片段之任一者或所有亦結合食蟹獼猴HER2受體上之至少一個表位。

【0379】在一些實施態樣中，這些抗體顯示對人HER2之特異性，且它們已經顯示調節例如阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾PI3K-Akt途徑，該途徑藉由減少磷酸化AKT之量來促進細胞存活。在一些實施態樣中，這些抗體以和曲妥珠單抗或其生物類似物內化速率相同或實質上類似的速率自表現HER2之細胞的細胞表面內化。在一些實施態樣中，這些抗體及抗原結合片段具有的內化速率係約50%之時間0的總表面結合量在4小時內被內化。

【0380】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區具有與選自SEQ ID NO: 17之序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的胺基酸序列，該輕鏈可變區具有與選自SEQ ID NO: 24之序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的胺基酸序列。

【0381】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包

含與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的重鏈胺基酸序列，及與SEQ ID NO: 26之胺基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或高於99%一致性的輕鏈胺基酸序列。

【0382】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區胺基酸序列及SEQ ID NO:24之輕鏈可變區胺基酸序列。

【0383】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO:19之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:26之輕鏈胺基酸序列。

【0384】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體包含SEQ ID NO: 20之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO: 21之CDRH2胺基酸序列、SEQ ID NO: 22之CDRH3胺基酸序列、SEQ ID NO: 27之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO: 28之CDRL2胺基酸序列及SEQ ID NO: 29之CDRL3胺基酸序列。

【0385】在一些實施態樣中，在本文中揭示之抗體在可變結構域序列中包括一或多個保守性胺基酸取代，諸如在可變結構域序列中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或超過15個保守性取代。在一些

實施態樣中，這些保守性胺基酸取代係位於CDR區，例如在所有CDR中累積出現1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個或超過15個保守性取代。在一些實施態樣中，各CDR序列(例如SEQ ID NO: 20至22及27至29)中可存在至多1、2、3或4個保守性胺基酸取代。

【0386】所屬技術領域中具有通常知識者當能了解藉由測定單株抗體是否防止單株抗體XMT-1519與天然結合伴或其他已知與HER2相關之分子之結合，即可能確知前者是否與後者具有相同之特異性，無須過度實驗。在一些實施態樣中，若經測試之單株抗體與在本文中揭示之單株抗體競爭，如在本文中揭示之單株抗體的結合降低所示，則二種單株抗體與相同或密切相關之表位結合。

【0387】在一些實施態樣中，另一種用於測定單株抗體是否具有在本文中揭示之單株抗體之特異性的方法，係將在本文中揭示之單株抗體與可溶性HER2(與其通常具有反應性)預先培養，接著添加欲測試之單株抗體以測定該欲測試之單株抗體與HER2結合之能力是否受到抑制。若經測試之單株抗體受到抑制，則其極有可能具有與在本文中揭示之單株抗體相同或功能上等效之表位特異性。

【0388】在一些實施態樣中，在本文中揭示之單株抗體的篩選亦可藉由例如測量HER2媒介之PI3K-Akt途徑活性並測定該測試單株抗體是否能夠調節、阻斷、抑制、減少、拮抗、中和或以其他方式干擾PI3K-Akt途徑活性來進

行。在一些實施態樣中，適用於共軛之HER2抗體可藉由廣為周知之技術例如WO 2015/195917及PCT/US2018/019873產製及純化，其等之各者全文以引用方式併入本文中。

共軛體

【0389】在一些實施態樣中，本揭露之共軛體包含一或多次出現之D，其中D係STING的促效劑，其中一或多次出現之D可為相同或不同。

【0390】在一些實施態樣中，一或多個PBRM係與連接子-藥物部份連接，其中一或多個PBRM可為相同或不同。在一些實施態樣中，包含一或多次出現之D的一或多個連接子-藥物部份係連接至一個PBRM(例如抗體)。

【0391】在一些實施態樣中，本揭露之共軛體包含PBRM，該PBRM具有約40 kDa或大於40 kDa之分子量(例如，約60 kDa或大於60 kDa；約80 kDa或大於80 kDa；約100 kDa或大於100 kDa；約120 kDa或大於120 kDa；約140 kDa或大於140 kDa；約160 kDa或大於160 kDa；約180 kDa或大於180 kDa；或約200 kDa或大於200 kDa、或約40至200 kDa、約40至180 kDa、約40至140 kDa、約60至200 kDa、約60至180 kDa、約60至140 kDa、約80至200 kDa、約80至180 kDa、約80至140 kDa、約100至200 kDa、約100至180 kDa或約100至140 kDa)且具有氫硫基(即-SH或硫醇基)。

【0392】在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或附著點總數)係10或小於10(例如8、6、4或2)。

【0393】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有約40 kDa或大於40 kDa之分子量(例如，約60 kDa或大於60 kDa、約80 kDa或大於80 kDa、約100 kDa或大於100 kDa、約120 kDa或大於120 kDa、約140 kDa或大於140 kDa、約160 kDa或大於160 kDa、約180 kDa或大於180 kDa；或約40至200 kDa、約40至180 kDa、約40至140 kDa、約60至200 kDa、約60至180 kDa、約60至140 kDa、約80至200 kDa、約80至180 kDa、約80至140 kDa、約100至200 kDa、約100至180 kDa或約100至140 kDa)。

【0394】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有約40 kDa至約200 kDa之分子量。在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有約40 kDa至約80 kDa之分子量。

【0395】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有40 kDa至200 kDa之分子量。在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有40 kDa至80 kDa之分子量。

【0396】在一些實施態樣中，在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如抗體片段，諸如例如Fab。

【0397】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有約60 kDa至約120 kDa之分子量。

【0398】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有60 kDa至120 kDa之分子量。

【0399】在一些實施態樣中，在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如駱駝抗體、Fab2、scFvFc及類似物。

【0400】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有約140 kDa至約180 kDa之分子量。

【0401】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有140 kDa至180 kDa之分子量。

【0402】在一些實施態樣中，在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如全長抗體，諸如IgG、IgM。

【0403】在一些實施態樣中，可例如根據所揭示之技術及方法將本文所述之靶向配體、連接子及藥物或前藥片段組裝成本揭露之共軛體或支架。本揭露之治療性及靶向共軛體及用於產生彼等之方法係藉由以下非限制性實例描述。

【0404】在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係8或小於8。

【0405】在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係8。在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係6。在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係5。在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係4。在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係3。在一些實施態樣中，在連接子-藥物部份與PBRM之間形成的雙硫鍵總數(或連接點總數)係2。

【0406】在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係介於約1:1與約8:1之間。在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係介於約1:1與約6:1之間。在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係介於約1:1與約4:1之間。在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係介於約2:1與約2:1之間。

【0407】在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係介於約6:1與約8:1之間。

【0408】在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係約8:1。

【0409】在一些實施態樣中，連接子-藥物部份與PBRM之間的比例係約6:1。

【0410】在一些實施態樣中，本揭露亦關於連接子-藥物部份，其包含至少二個部份，其中各部份係能夠與PBRM中之氫硫基共軛以形成蛋白質-連接子-藥物共軛體。

【0411】在一些實施態樣中，PBRM之一或多個氫硫基係藉由還原蛋白質產生。接著PBRM之一或多個氫硫基可與一或多個連接子-藥物部份反應，該一或多個連接子-藥物部份能夠將PBRM之氫硫基與連接子-藥物部份共軛。在一些實施態樣中，連接至PBRM之至少二個部份係順丁烯二醯亞胺基團。

【0412】在一些實施態樣中，抗體可藉由還原劑諸如DTT(Cleland氏試劑、二硫蘇糖醇)或TCEP(三(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽)處理活化以與連接子-藥物部份共軛。在一些實施態樣中，全長、單株抗體可以過量之TCEP還原以還原雙硫鍵(例如介於存在於對應親代抗體中之半胱胺酸之間)以產生抗體的還原形式。新導入及不成對半胱胺酸可維持可用於與連接子-藥物部份反應以形成本揭露之抗體共軛體。在一些實施態樣中，添加過量之連接子-藥物部份以致效共軛且形成抗體-藥物共軛體，且將共軛混合物純化以移除過量連接子-藥物中間物及其他雜質。

【0413】在一些實施態樣中，用於與連接子-藥物部份共軛之PBRM具有40 kDa或大於40 kDa之分子量(例如，60 kDa或大於60 kDa；80 kDa或大於80 kDa；100 kDa或大於100 kDa；120 kDa或大於120 kDa；140 kDa或大於140

kDa；160 kDa或大於160 kDa；或180 kDa或大於180 kDa)。在一些實施態樣中，PBRM與連接子-藥物部份之比例係介於約1:1與約1:8之間；約1:1與約1:6之間；約1:1與約1:5之間；約1:1與約1:4之間；約1:1與約1:3之間；或約1:1與約1:2之間。

【0414】在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如全長抗體，諸如IgG、IgM。

【0415】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有60 kDa至120 kDa之分子量。在一些實施態樣中，PBRM與連接子-藥物部份之比例係約1:1與約1:8之間；約1:1與約1:6之間；約1:1與約1:5之間；約1:1與約1:4之間；約1:1與約1:3之間；或約1:1與約1:2之間。

【0416】在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如抗體片段，諸如例如Fab2、scFcFv及駱駝抗體。

【0417】在一些實施態樣中，用於與一或多個連接子-藥物部份共軛之PBRM具有40 kDa至80 kDa之分子量。在一些實施態樣中，PBRM與連接子-藥物部份之比例係約1:1與約1:8之間；約1:1與約1:6之間；約1:1與約1:5之間；1:1與約1:4之間；約1:1與約1:3之間或約1:1與約1:2之間。

【0418】在一些實施態樣中，在此分子量範圍中之PBRM包括但不限於例如抗體片段，諸如Fab。

【0419】在一些實施態樣中，本揭露特徵為可用於與

基於蛋白質之辨識分子(PBRM)及STING的促效劑部份(D)中一或二者共軛之支架。

【0420】在一些實施態樣中，本文所述之攜帶藥物支架(即不與PBRM連接)一般各具有1之多分散性指數(PDI)。

【0421】在本文中揭示之共軛體及支架可藉由大量滲濾純化(即移除任何起始材料)。若需要，可藉由粒徑排阻層析法進行額外純化以移除任何聚集的共軛體。一般來說，經純化之共軛體通常含有如藉由SEC所測定之小於5%(例如<2% w/w)聚集的共軛體；如藉由RP-HPLC所測定之小於0.5%(例如<0.1% w/w)游離(非共軛)藥物；如藉由SEC所測定之小於1%攜帶藥物含肽支架；及如藉由HIC-HPLC所測定之小於2%(例如<1% w/w)非共軛PBRM。

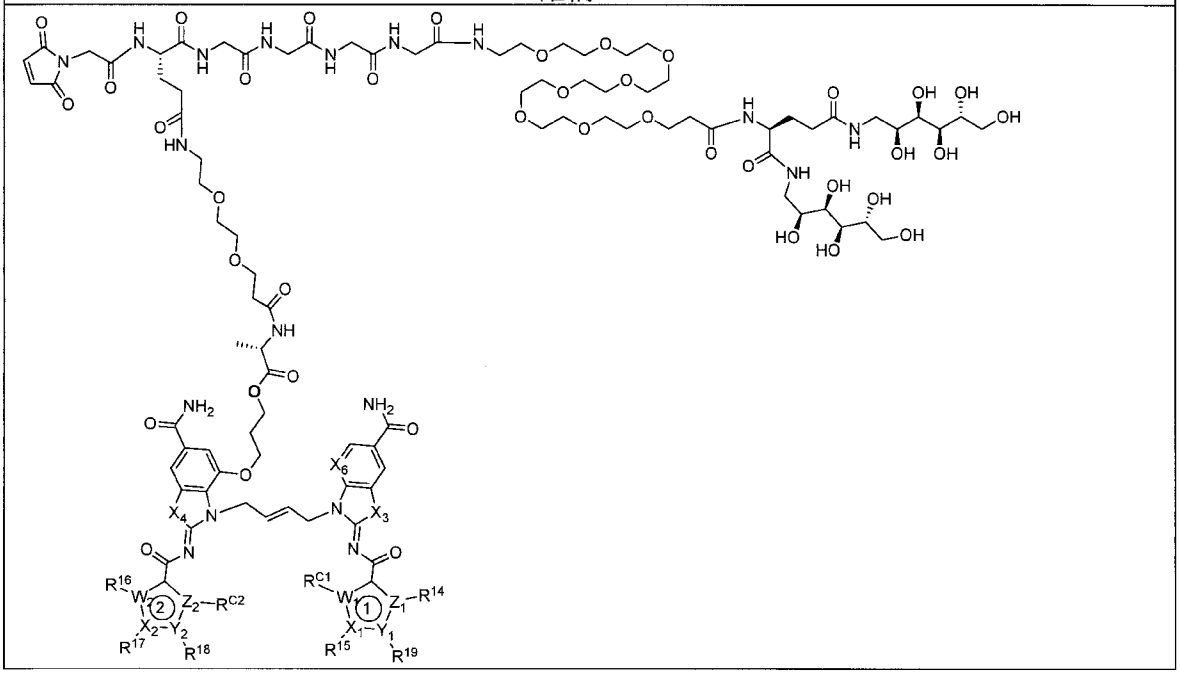
【0422】在一些實施態樣中，支架係選自表A1中描述的支架。

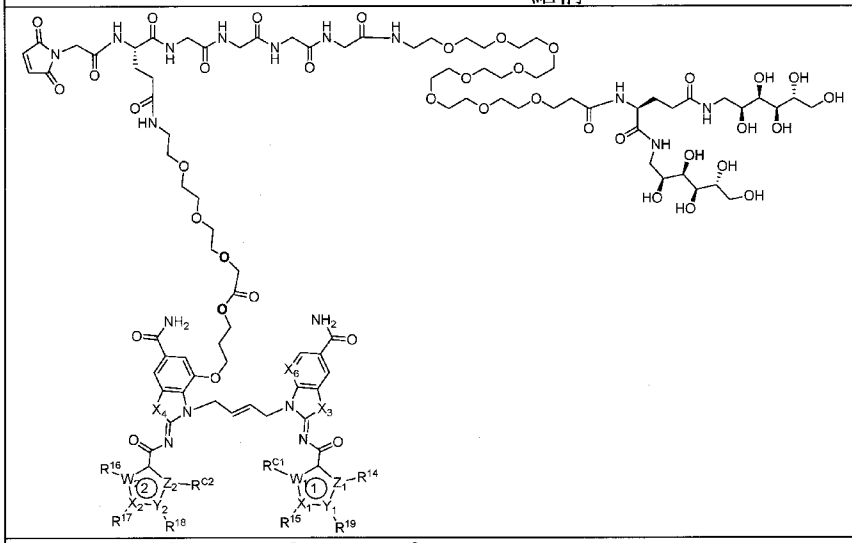
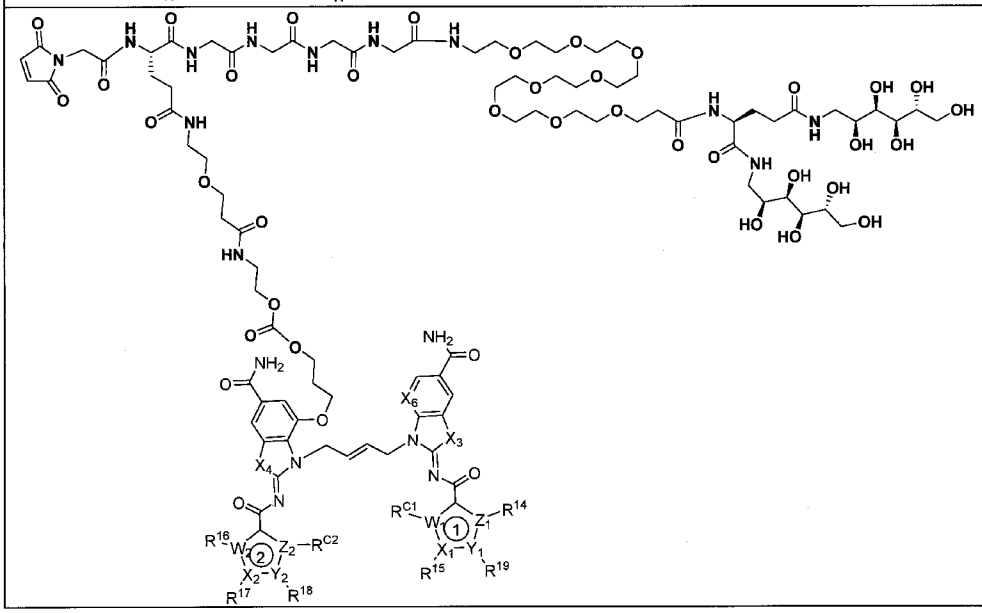
【0423】在一些實施態樣中，支架係選自表A2中描述的支架。

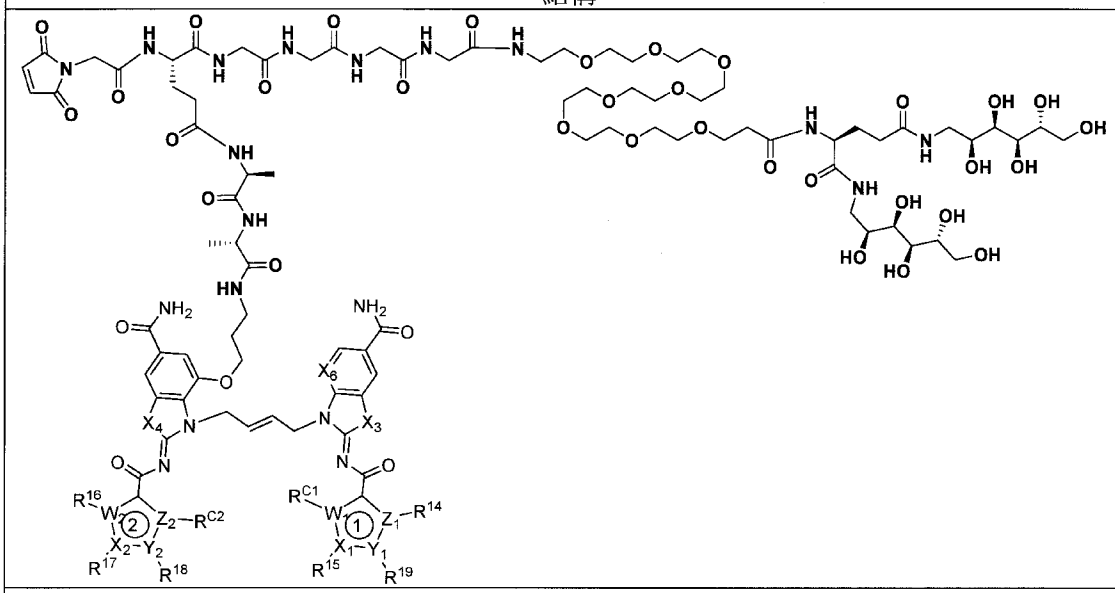
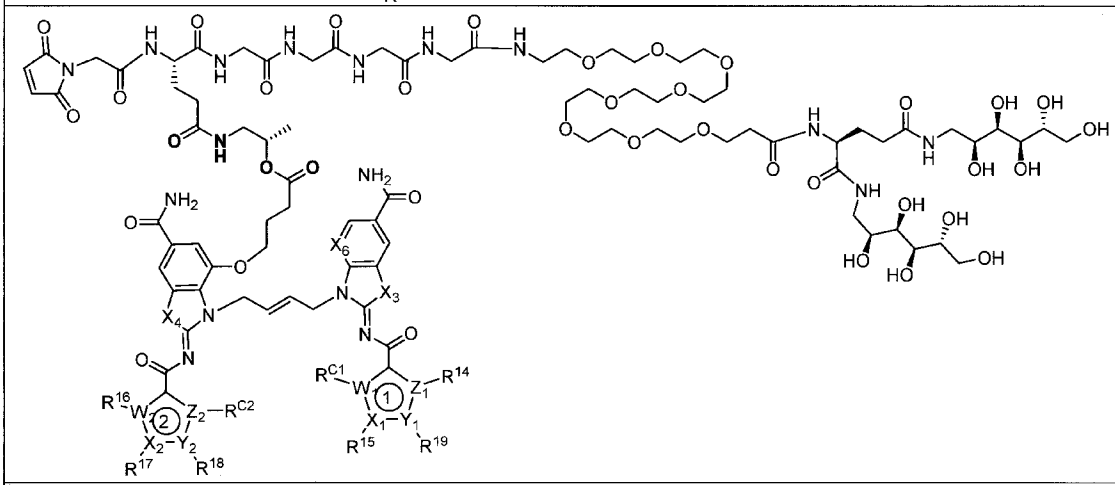
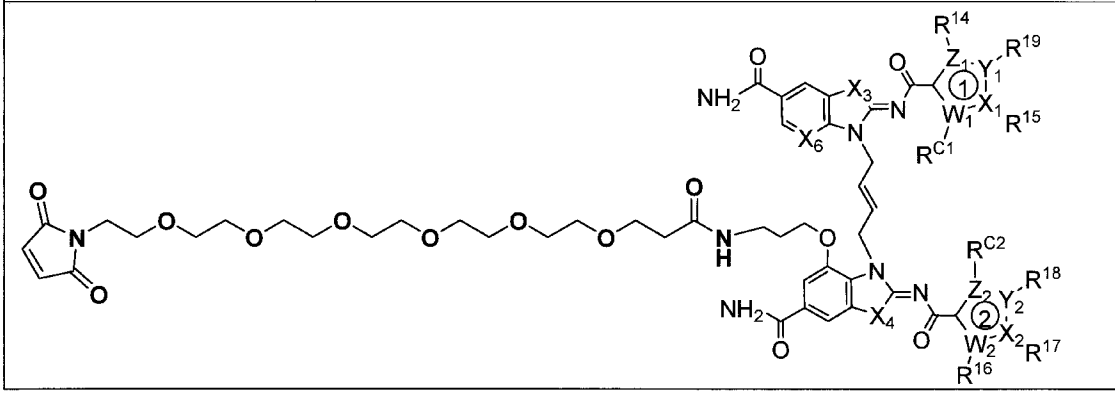
【0424】在一些實施態樣中，共軛體係選自表B1中描述的共軛體。

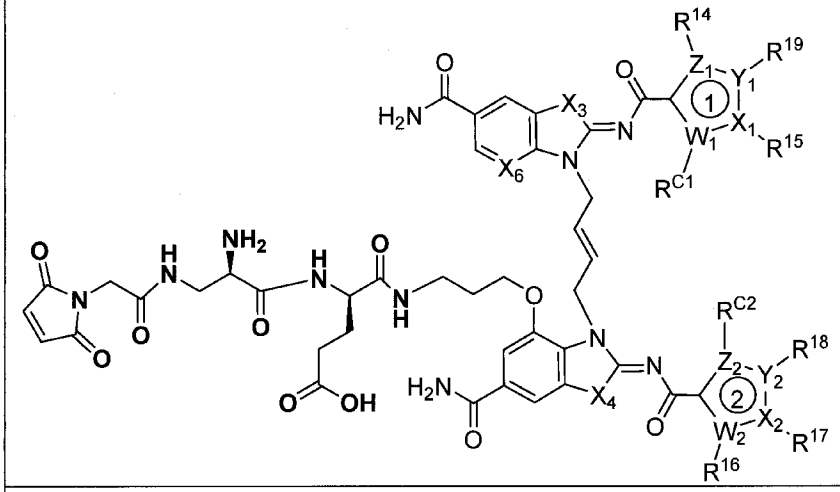
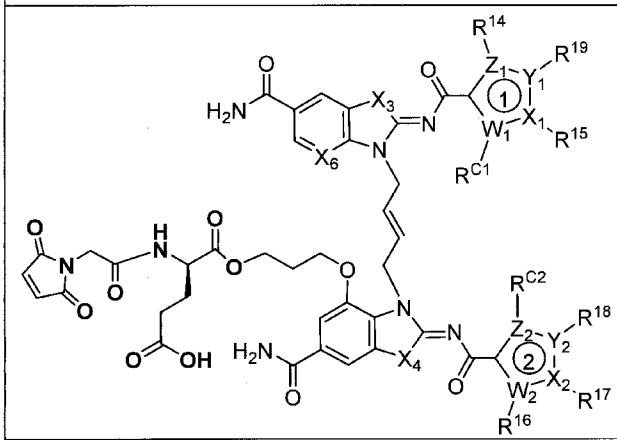
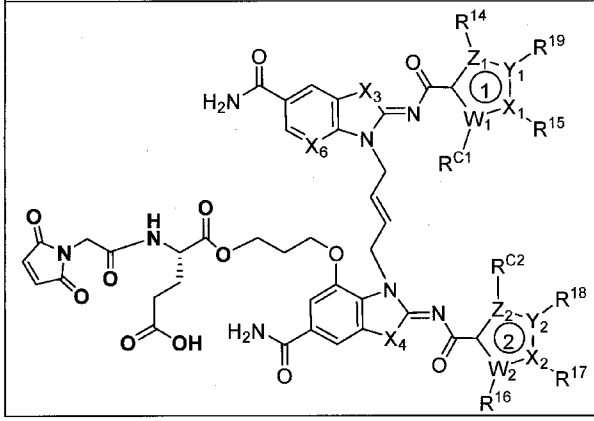
【0425】在一些實施態樣中，共軛體係選自表B2中描述的共軛體。

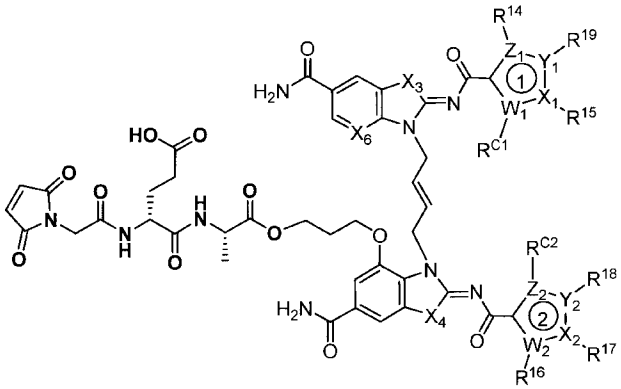
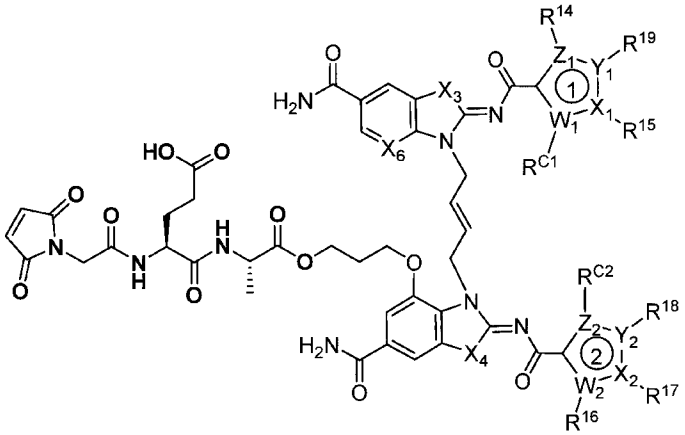
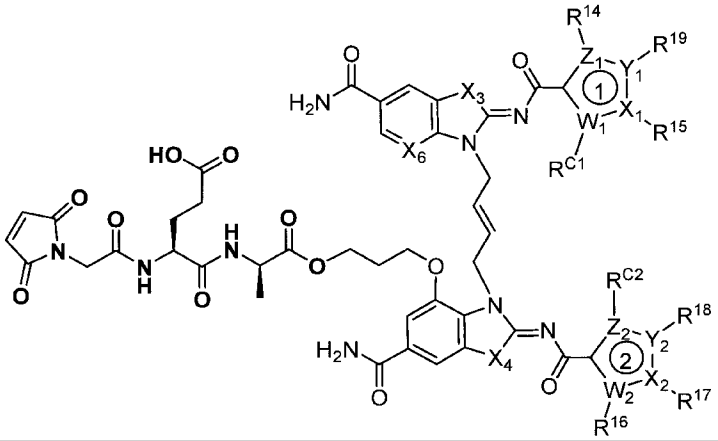
表 A1

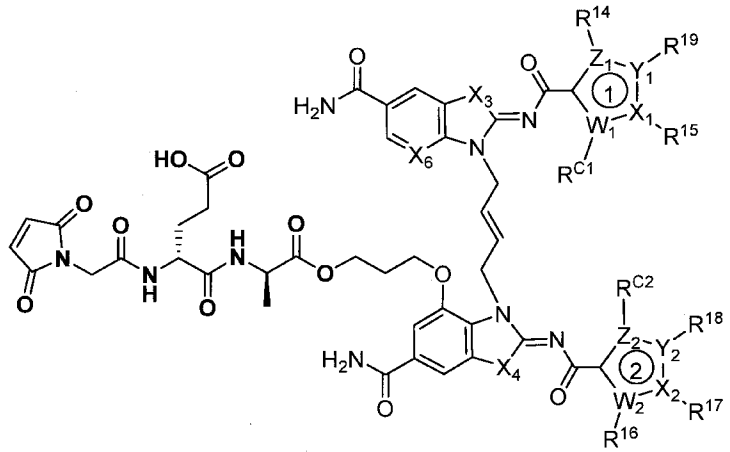
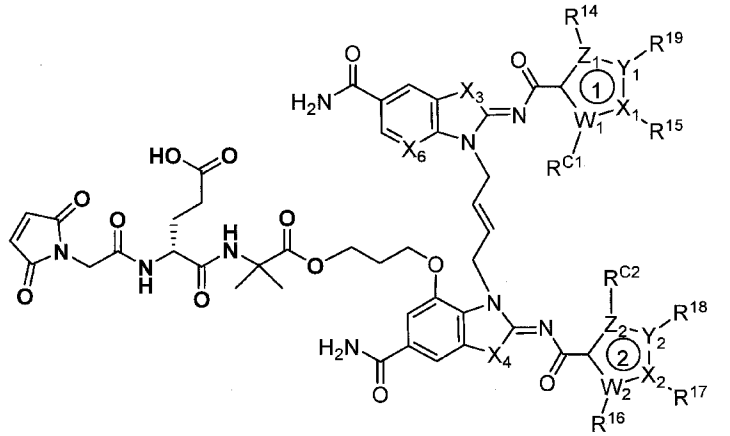
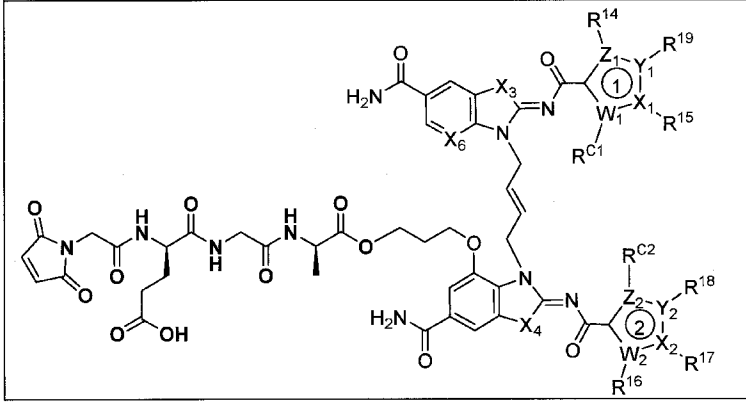
結構


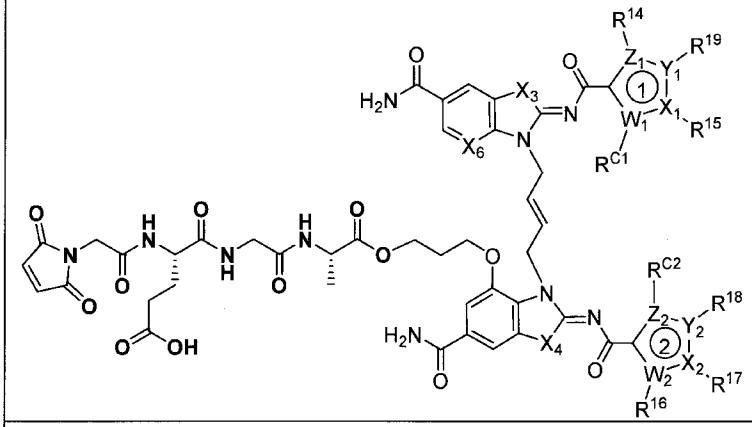
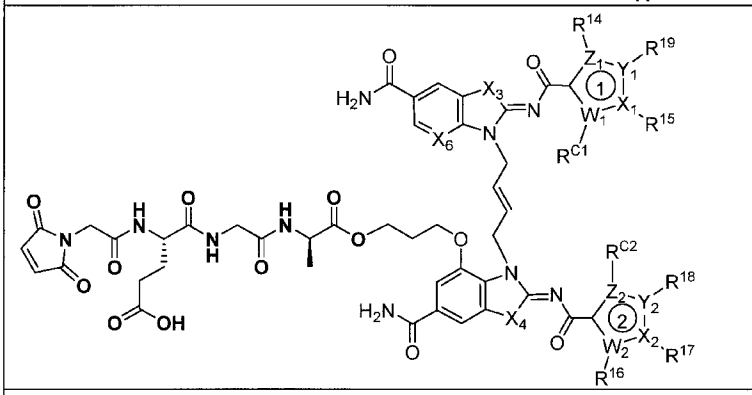
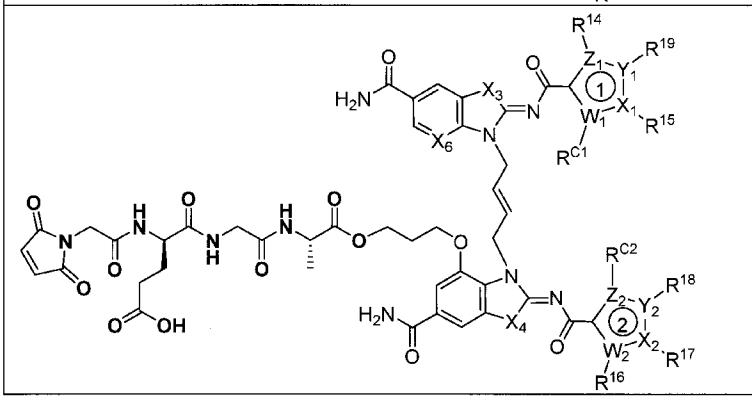
結構



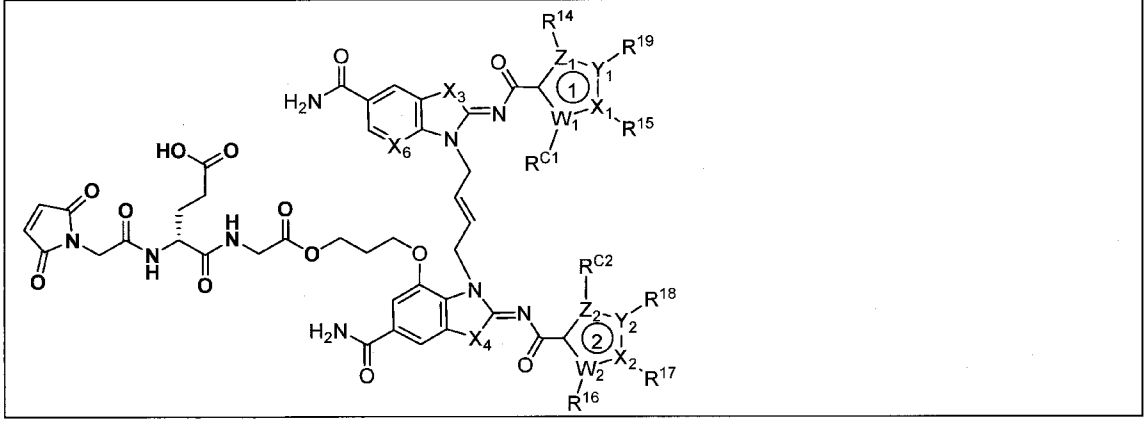
結構




結構




結構




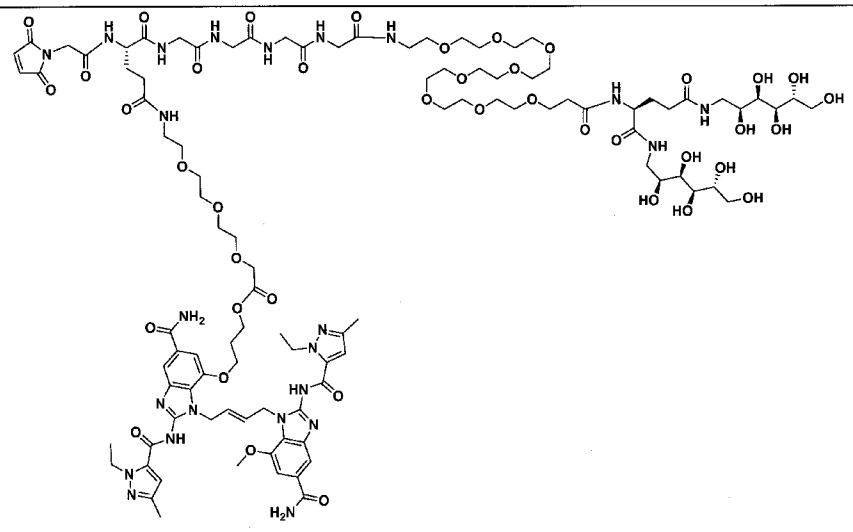
結構




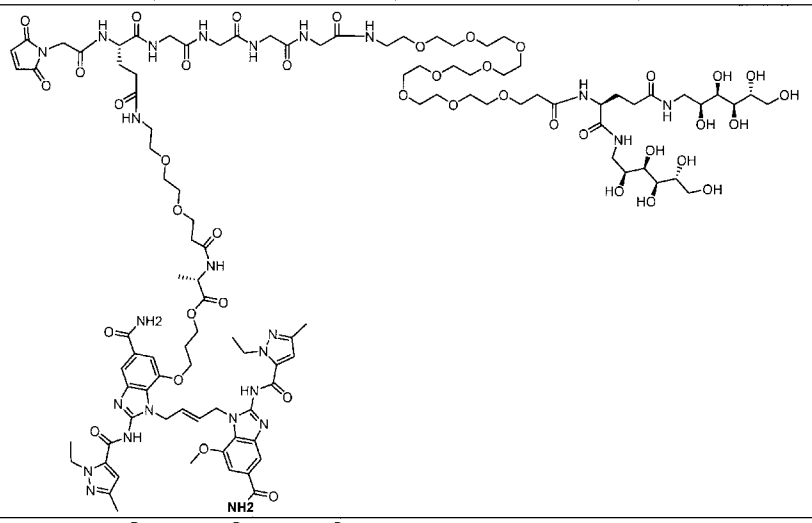
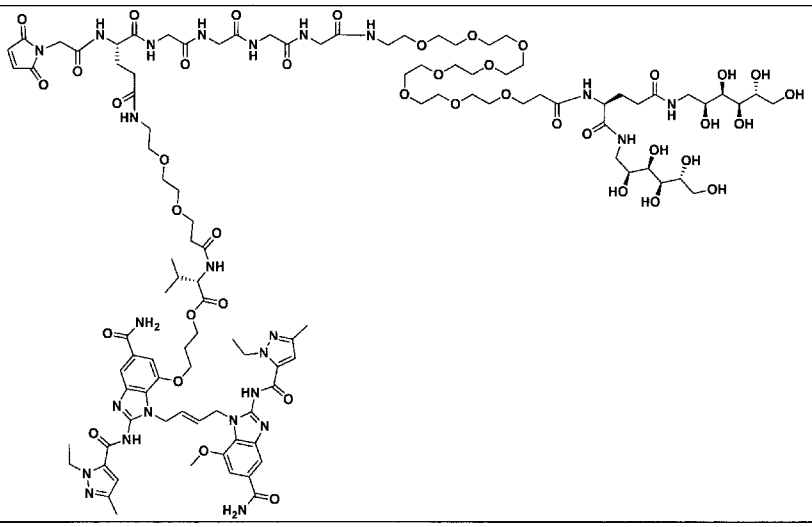
結構




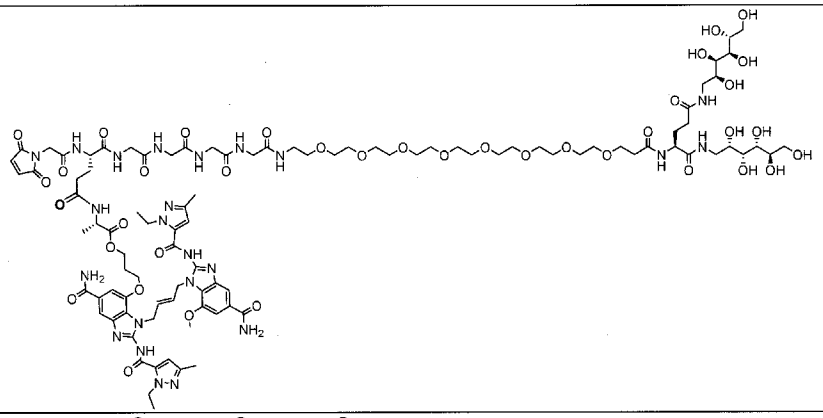
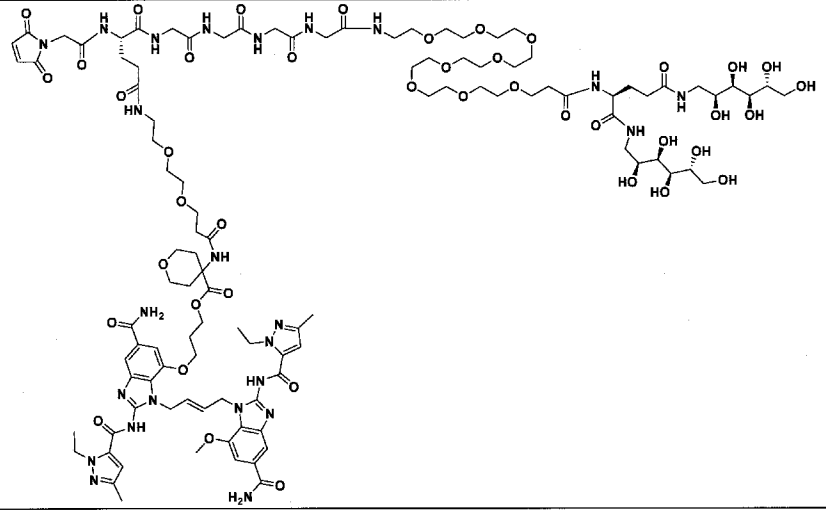
結構


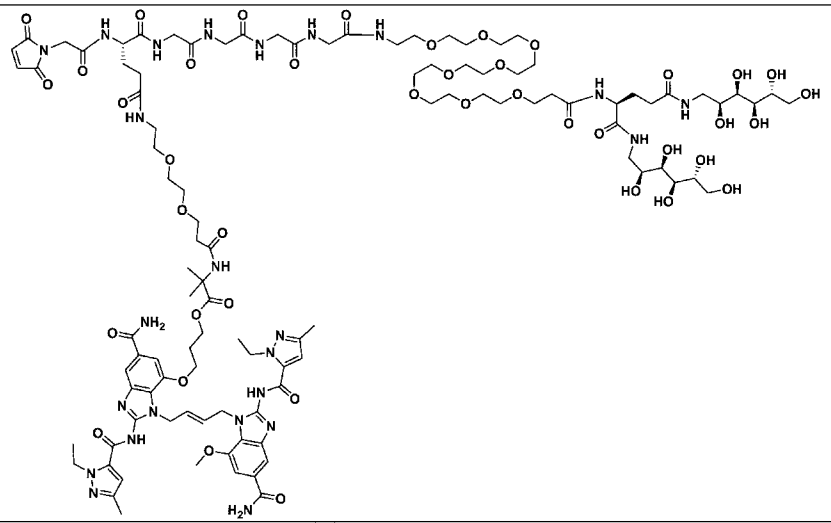
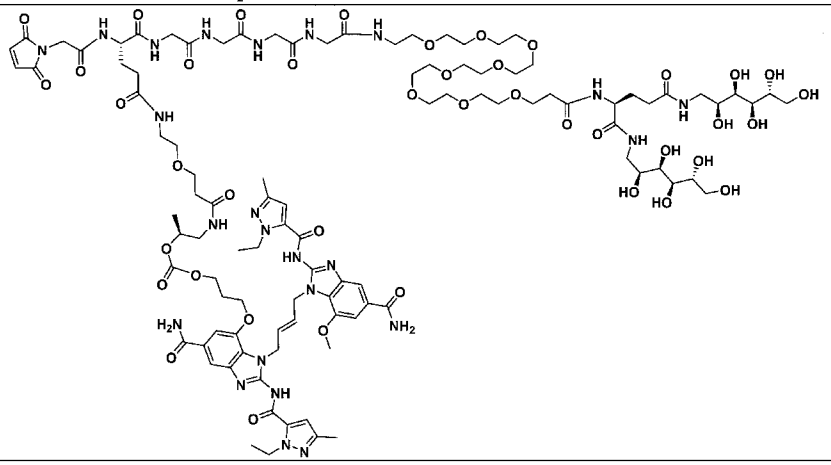
其中R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C1}、R^{C2}、X_3、X_4、X_6、X_1、W_1、Y_1、Z_1、X_2、W_2、Y_2、Z_2係如本文中之定義。

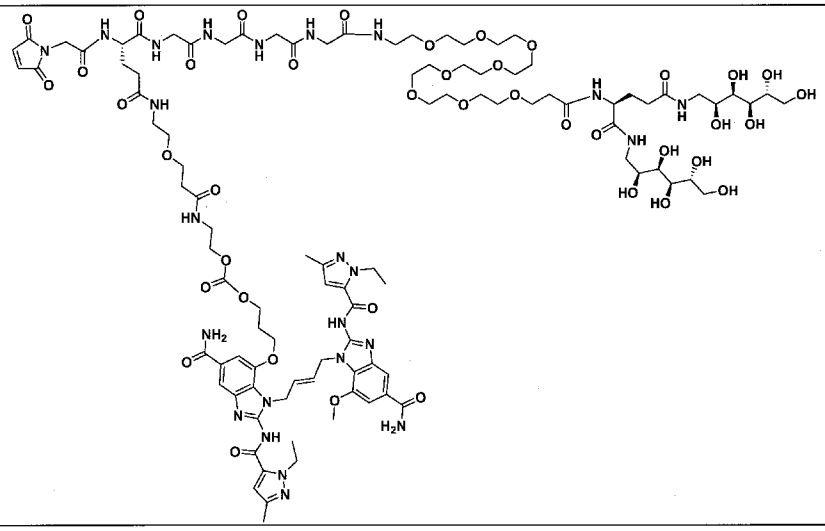
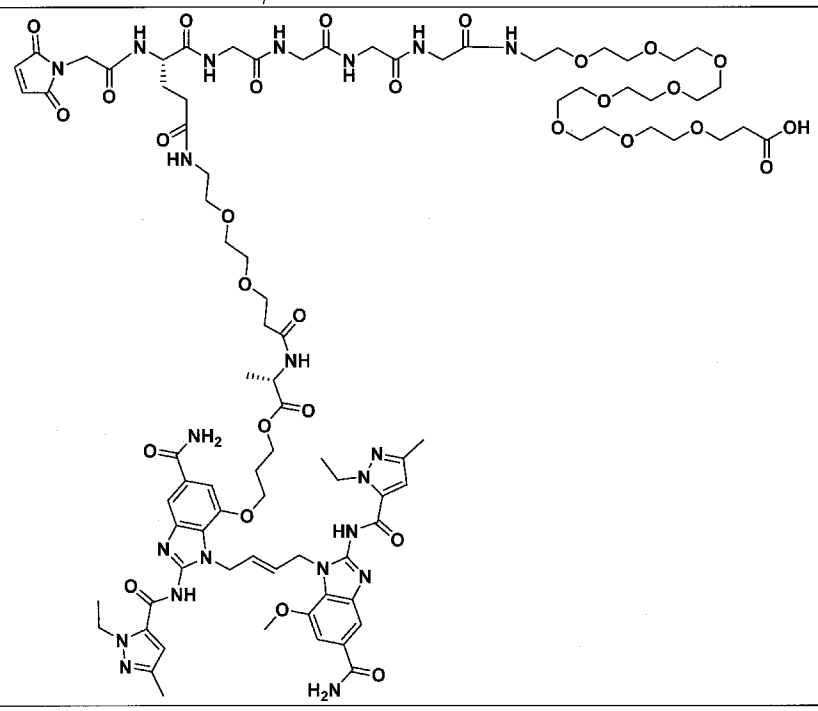
表 A2

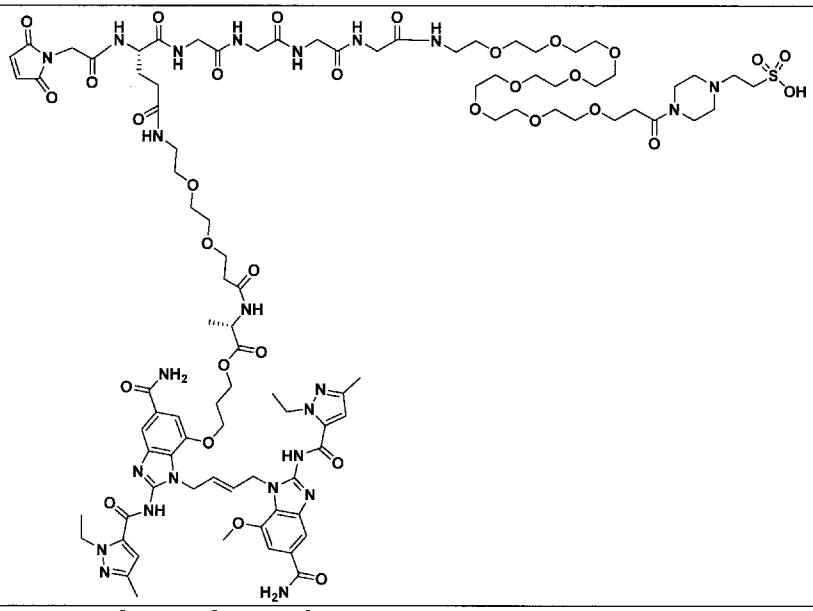
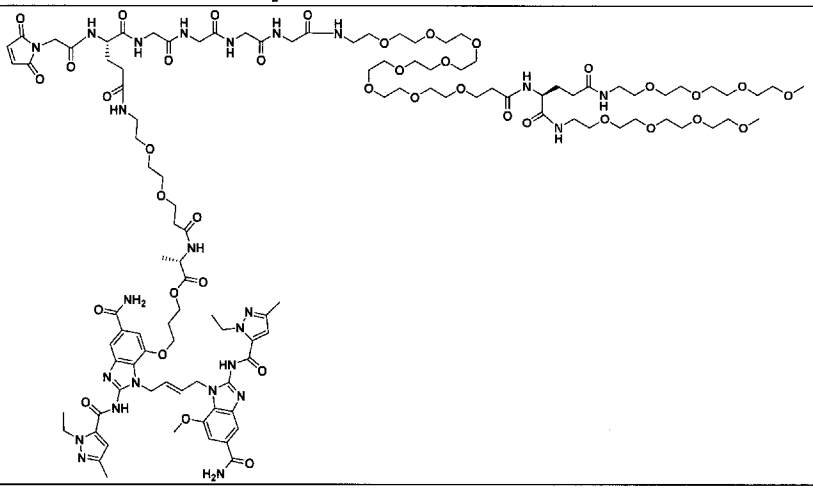
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1172.55 (M+H)

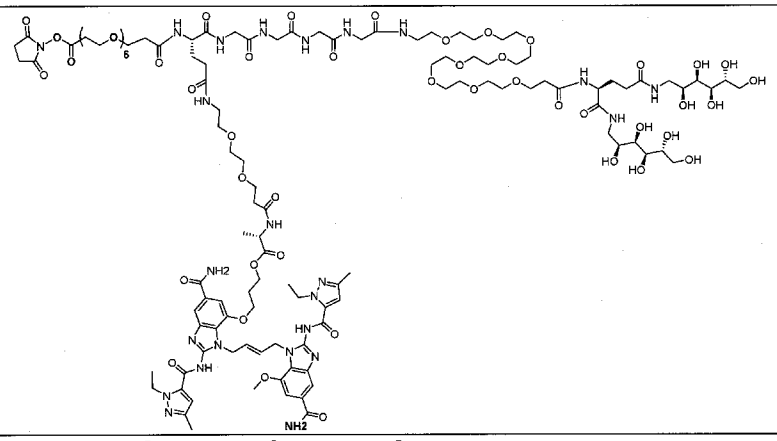
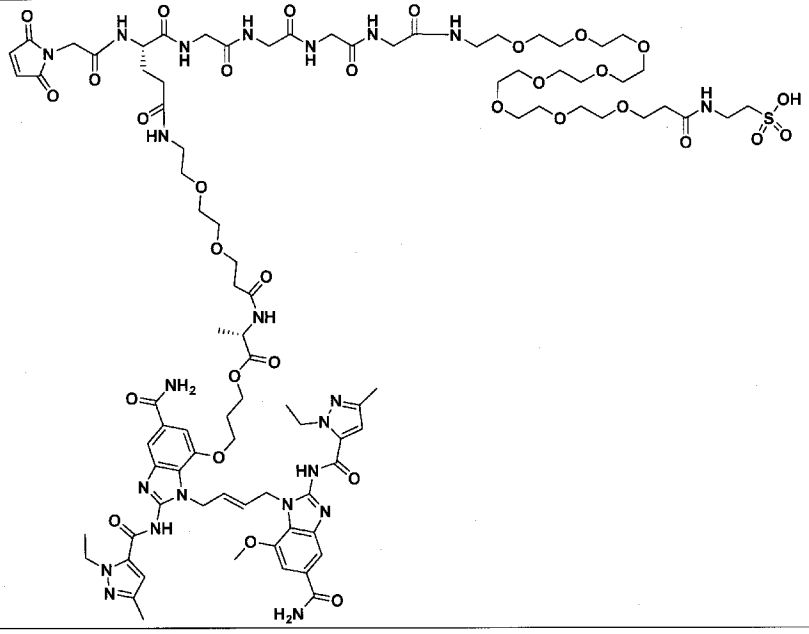
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
1	7		1192.53 (M+2H)
			1206.58 (M+2H)

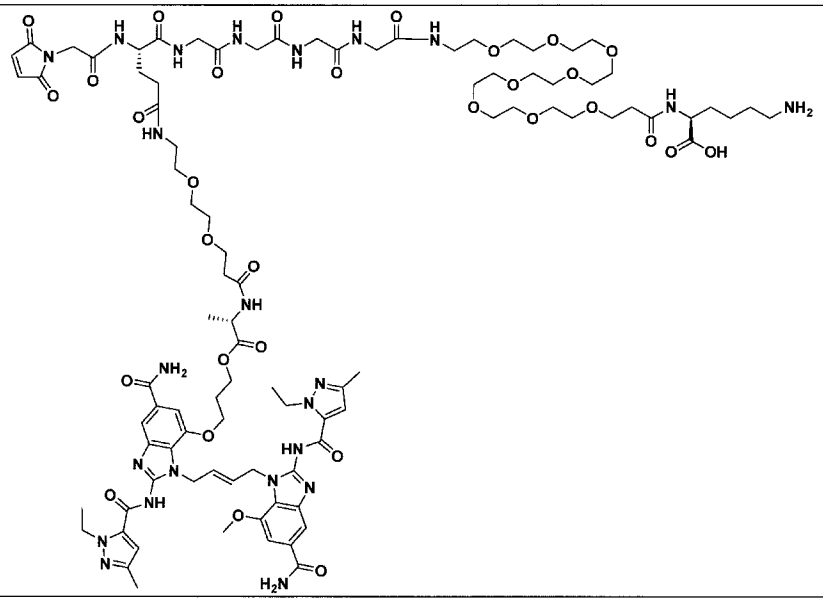
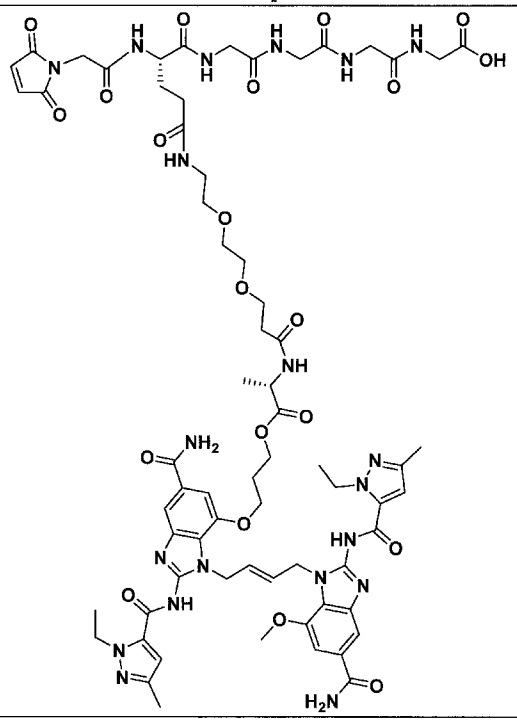
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1113.04 (M+2H)
			1220.58 (M+2H)

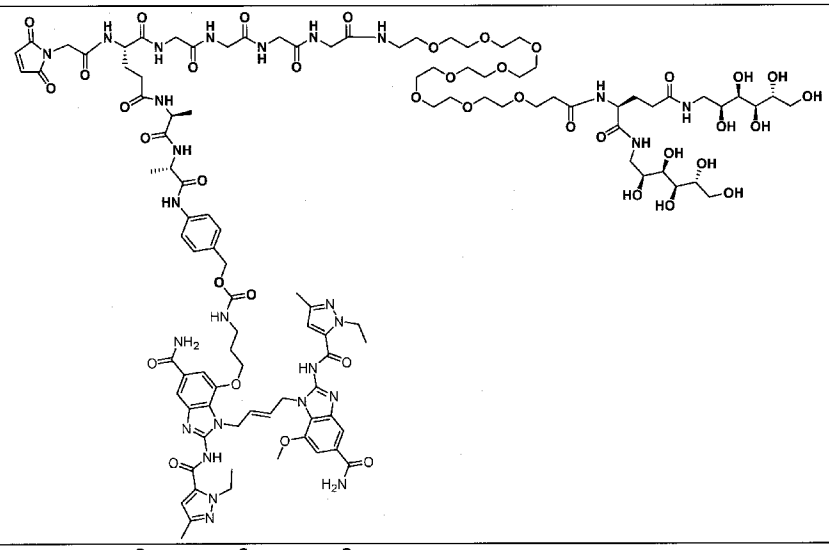
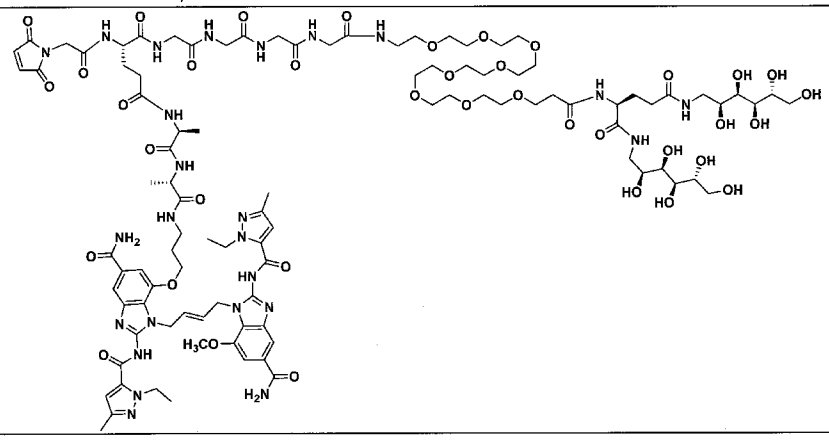
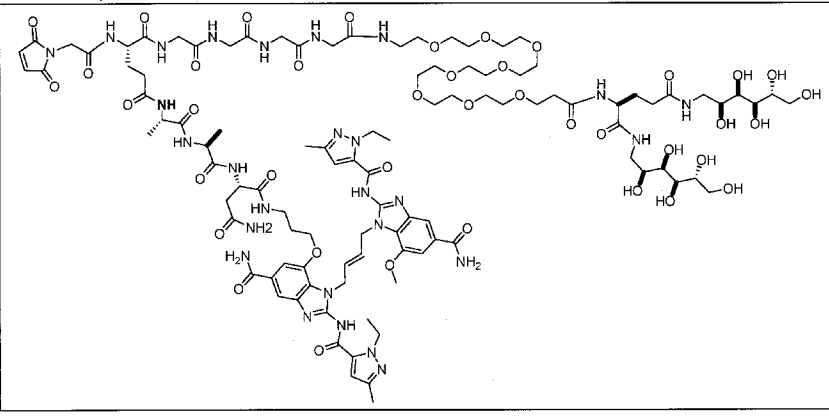
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1199.53 (M+2H)
			1185.56 (M+2H)

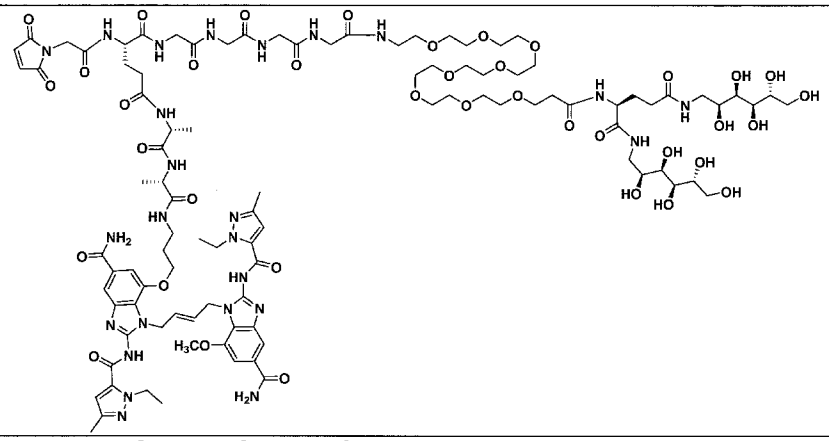
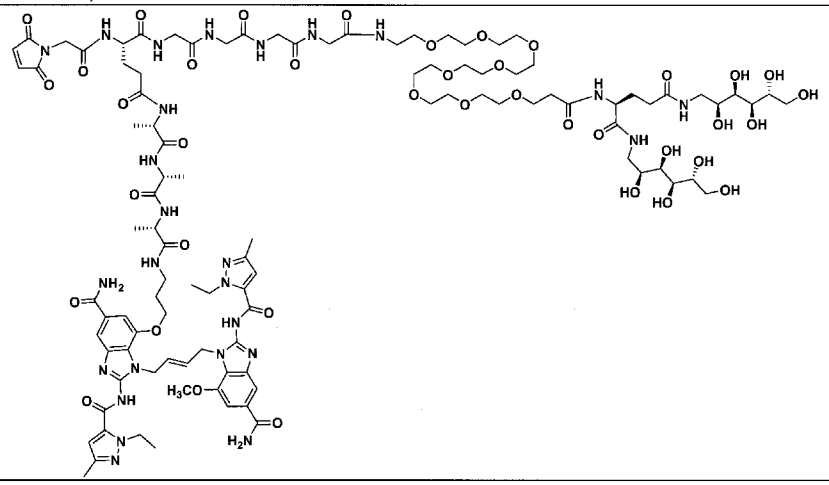
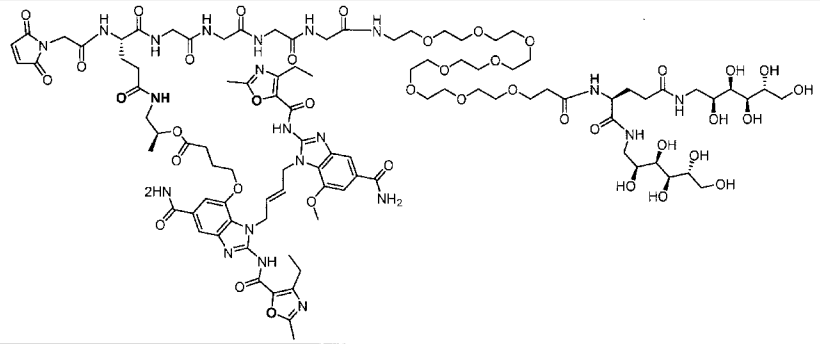
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
2	14		1178.54 (M+2H)
			1929.85 (M+H)

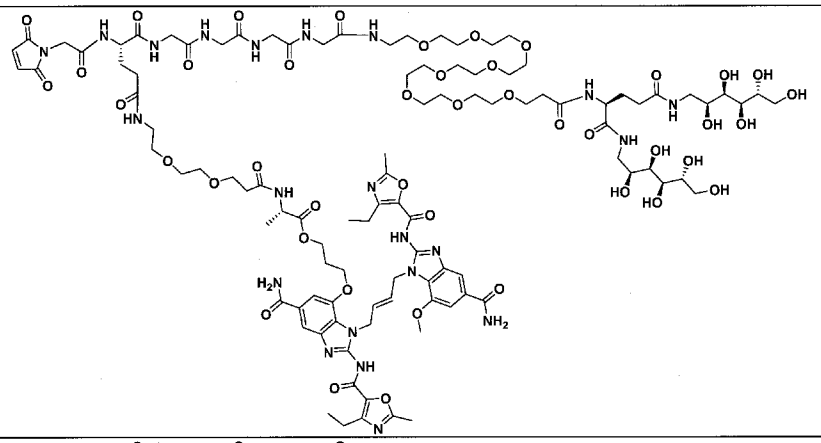
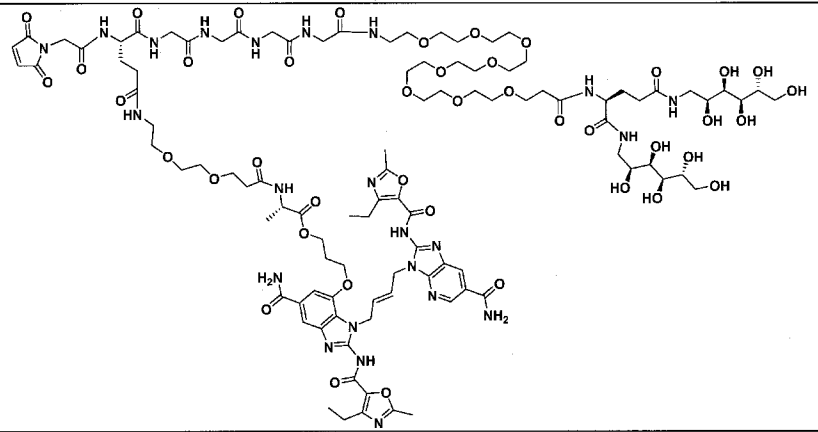
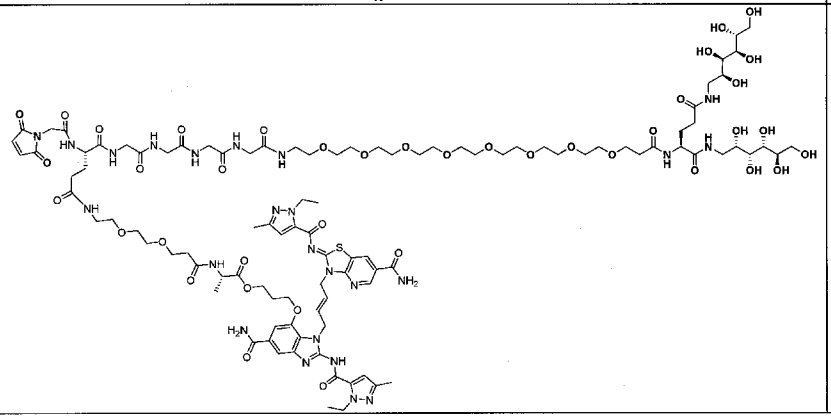
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1052.97 (M+2H)
			1218.60 (M+2)

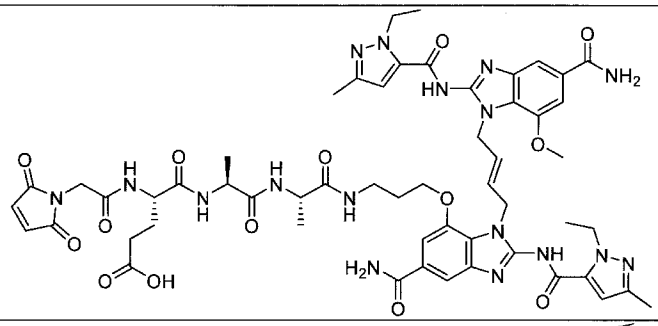
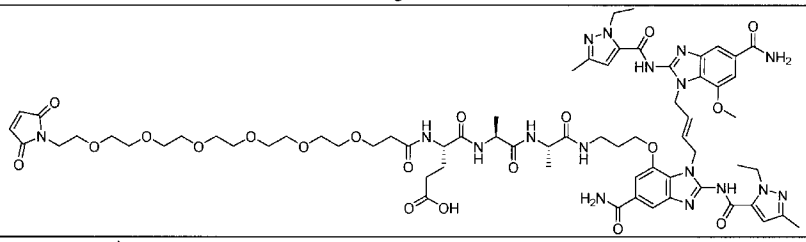
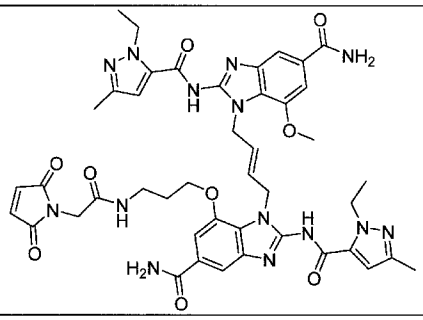
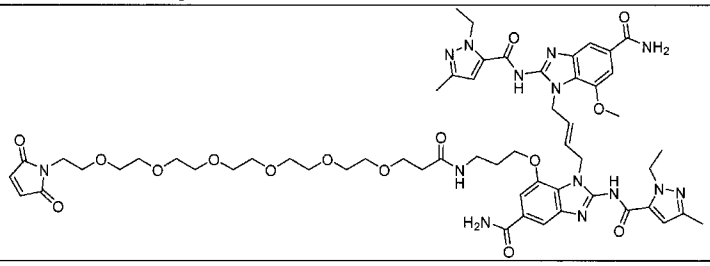
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1354.62 (M+2H)
			1018.39 (M+2H)

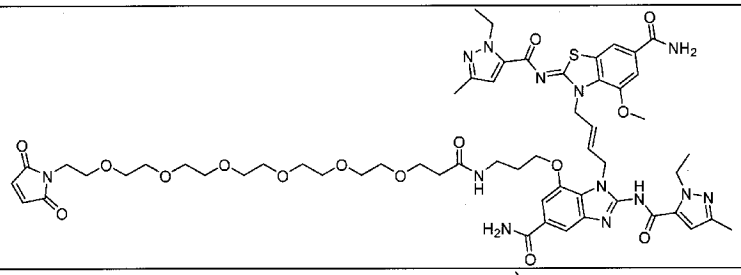
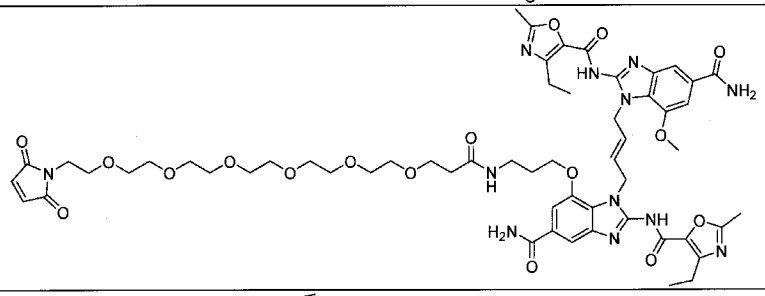
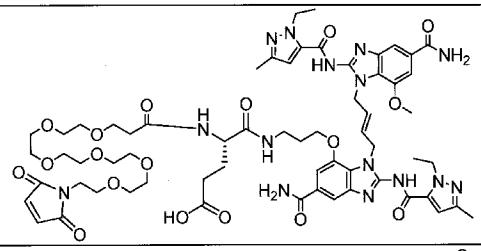
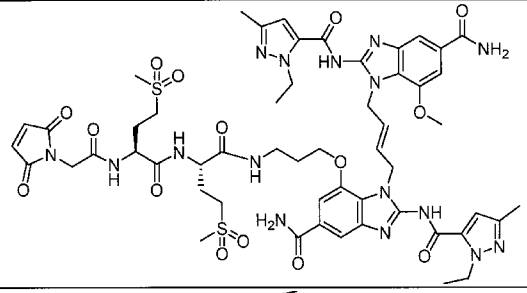
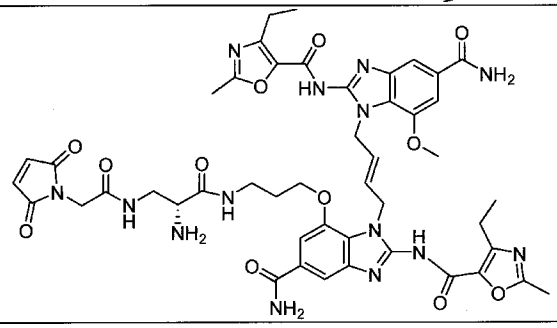
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1028.97 (M+2H)
			1505.56 (M+H)

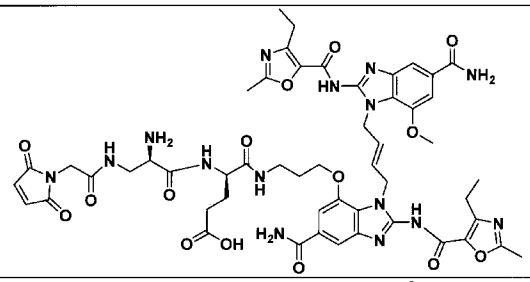
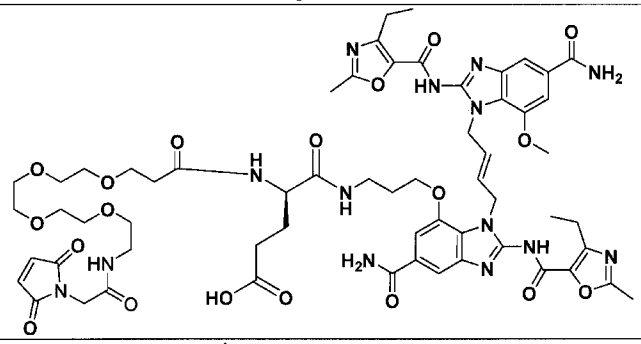
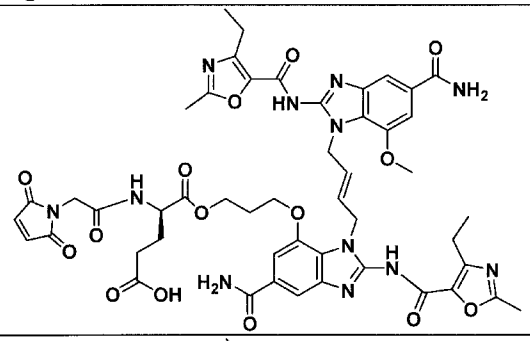
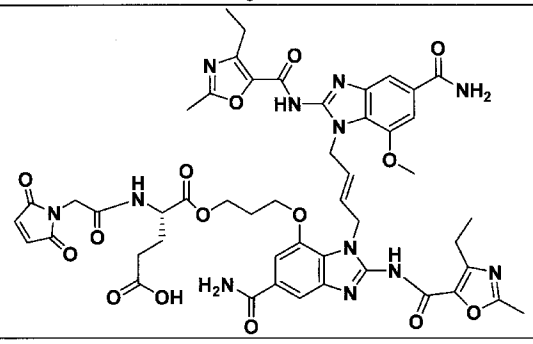
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1222.92 (M+2H)
3	18		1148.43 (M+2H)
			1205.07 (M+2H)

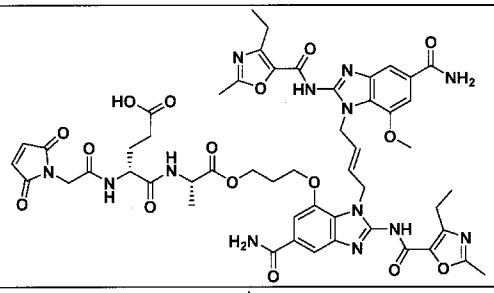
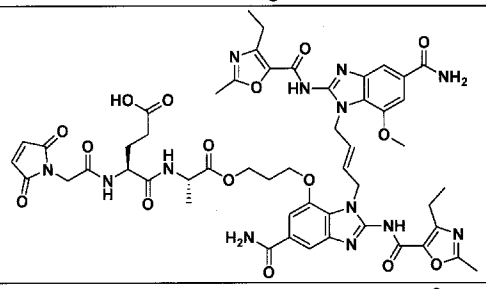
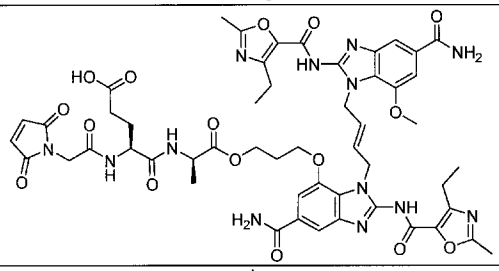
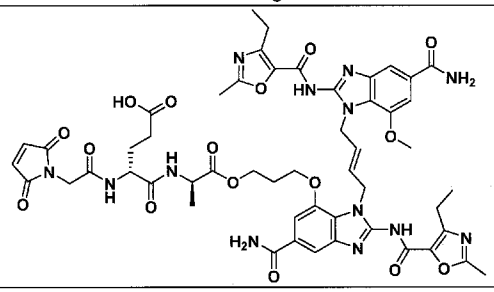
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1148.33 (M+2H)
			1183.63 (M+2H)
4	23		1121.06 (M+2H)

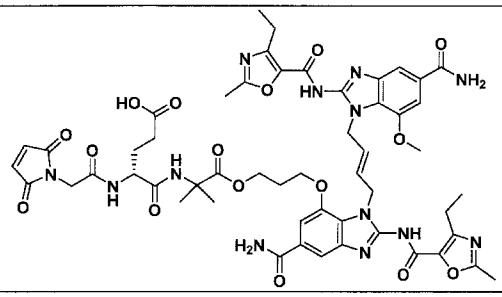
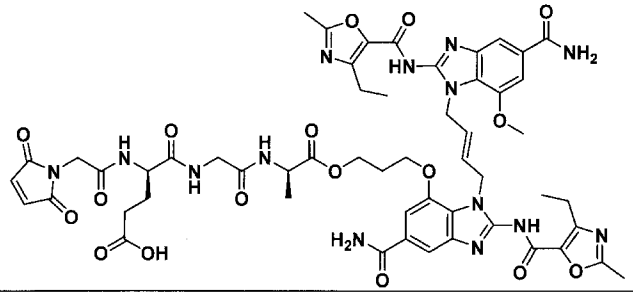
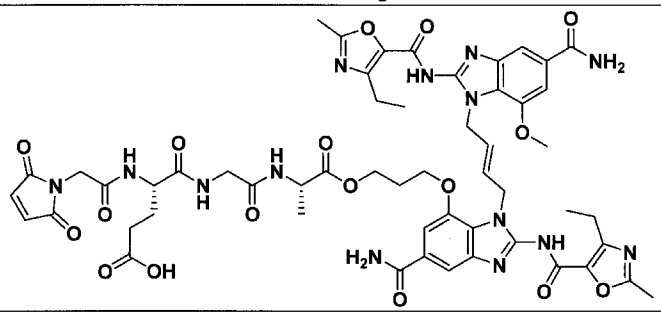
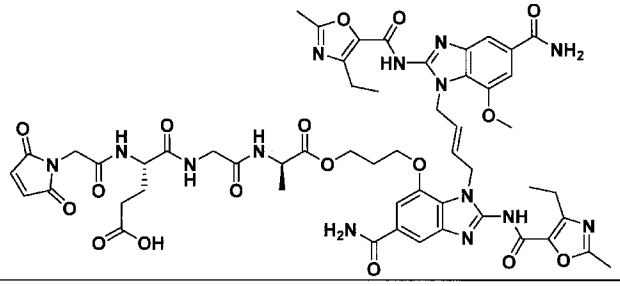
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
5	37		1193.48 (M+2H)
7	31		1179.21 (M+2H)
			1186.93 (M+2H)

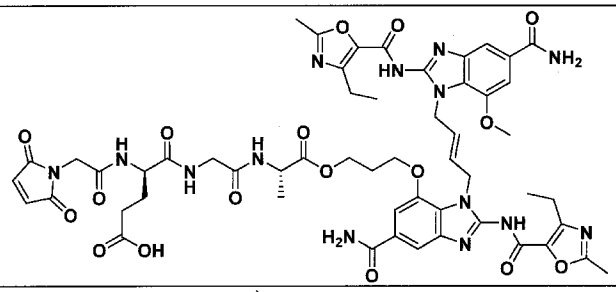
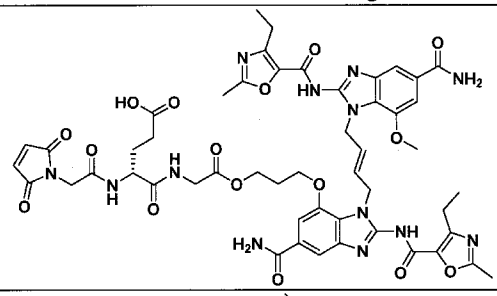
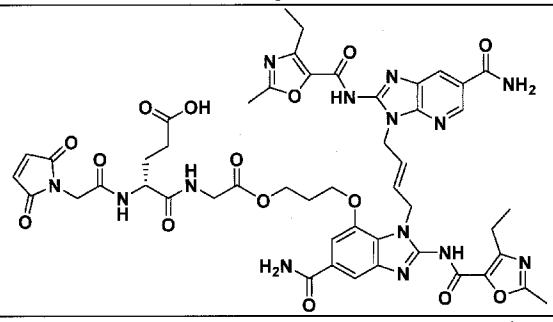
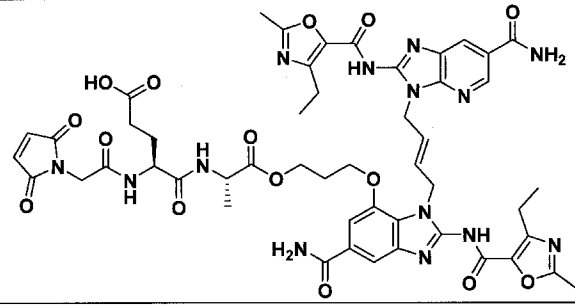
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1188.46 (M+H)
			1466.64 (M+H)
			917.41 (M+H)
8	33		1195.47 (M+H)

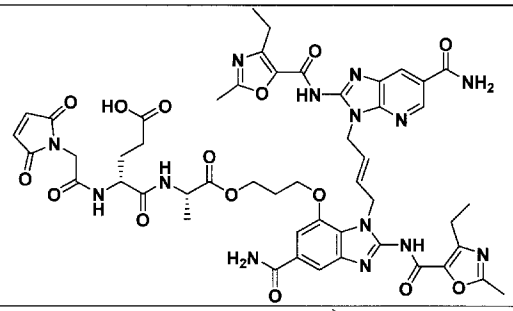
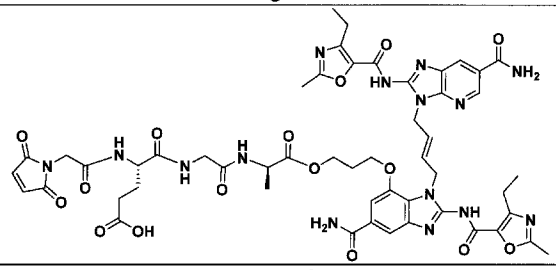
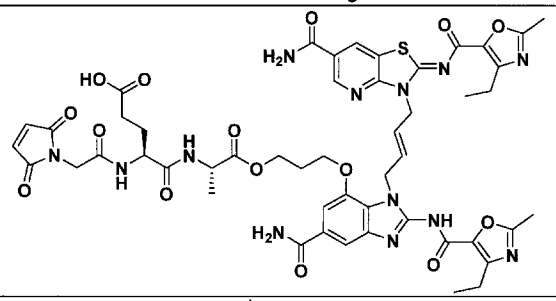
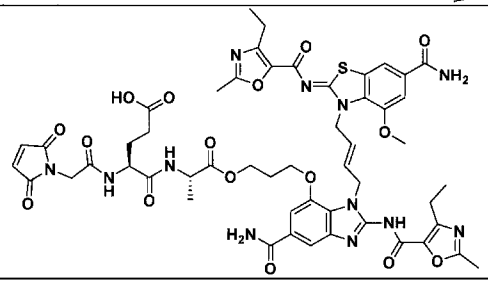
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1212.60 (M+H)
			1197.50 (M+H)
			1324.40 (M+H)
			1243.24 (M+H)
			1005.22 (M+H)

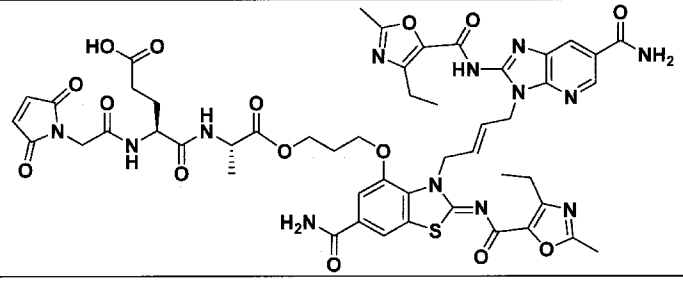
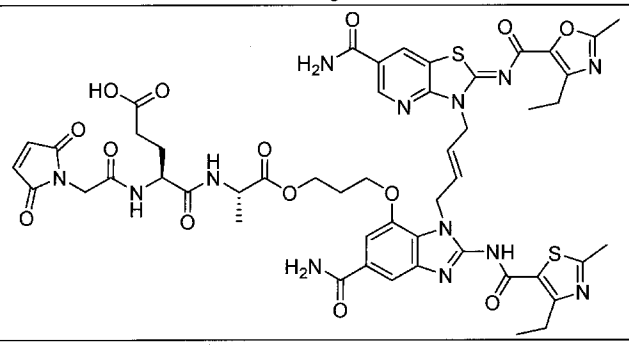
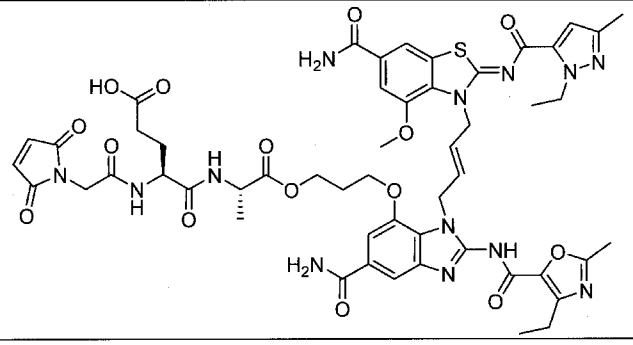
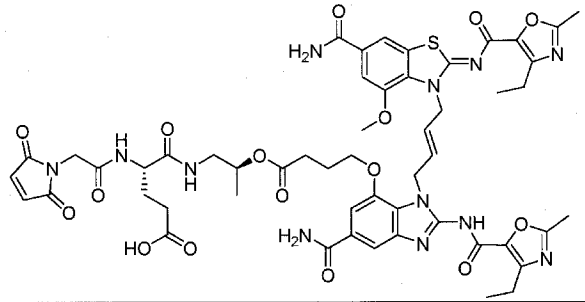
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
9	44		1134.24 (M+H)
			1295.26 (M+H)
10	49		1049.15 (M+H)
11	51		1049.38 (M+H)

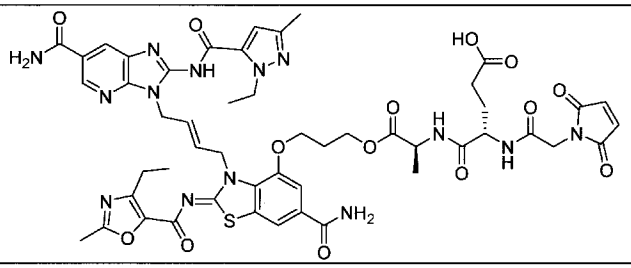
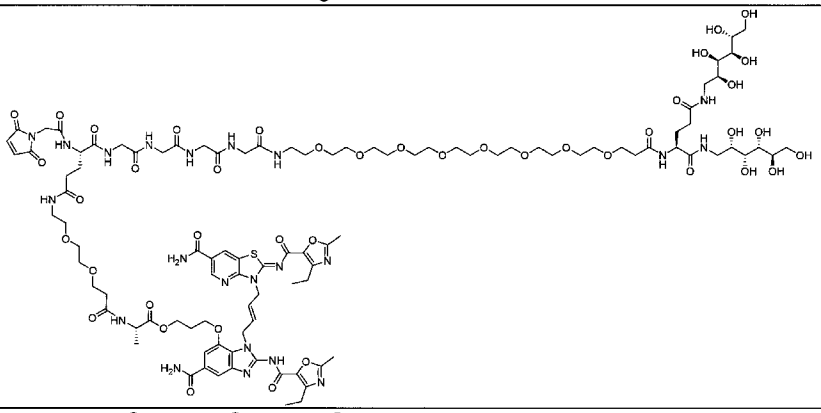
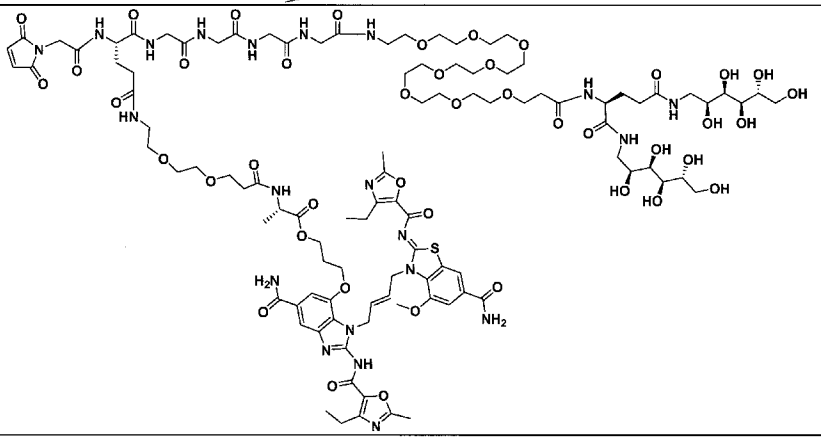
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
12	57		1120.41 (M+H)
13	59		1120.38 (M+H)
14	61		1120.37 (M+H)
15	63		1120.11 (M+H)

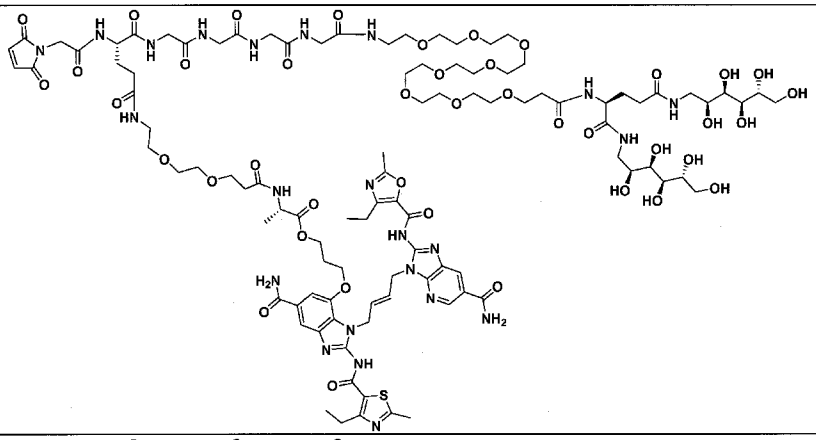
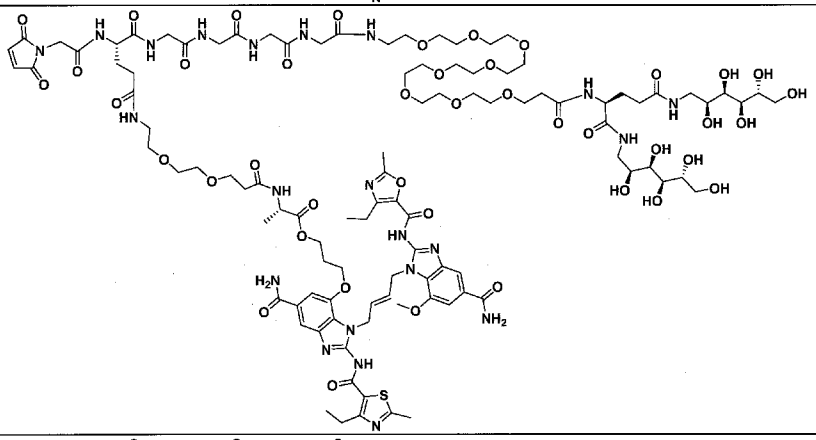
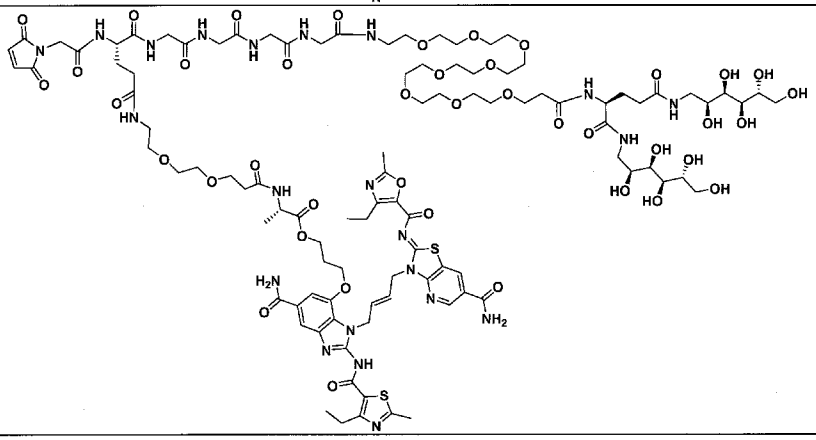
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
16	65		1134.19 (M+H)
17	73		1177.40 (M+H)
18	75		1177.41 (M+H)
19	77		1177.40 (M+H)

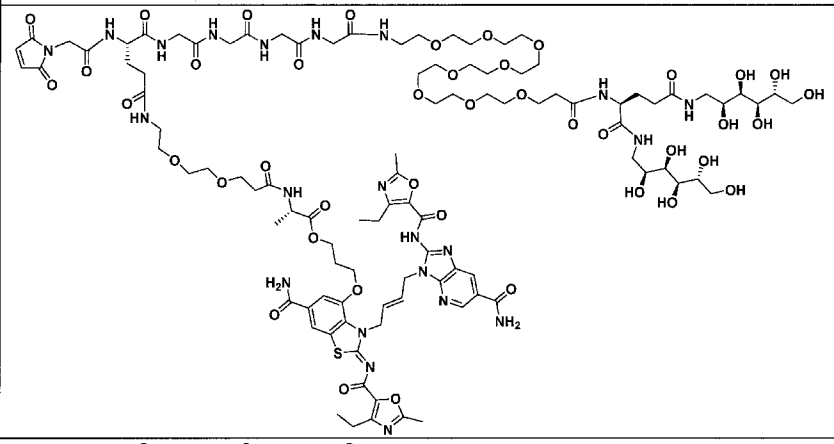
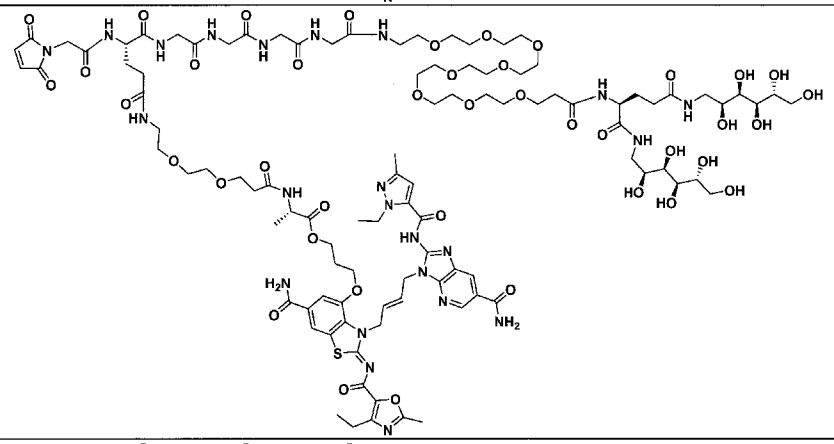
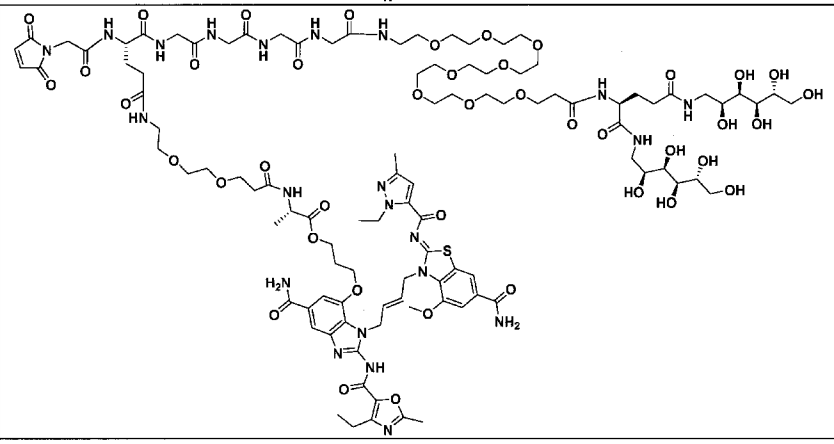
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
20	79		1177.44 (M+H)
21	81		1106.17 (M+H)
			1077.15 (M+H)
			1091.18 (M+H)

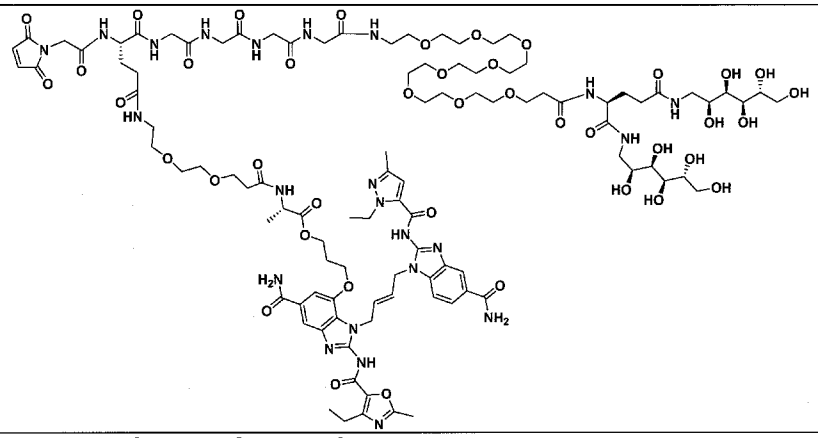
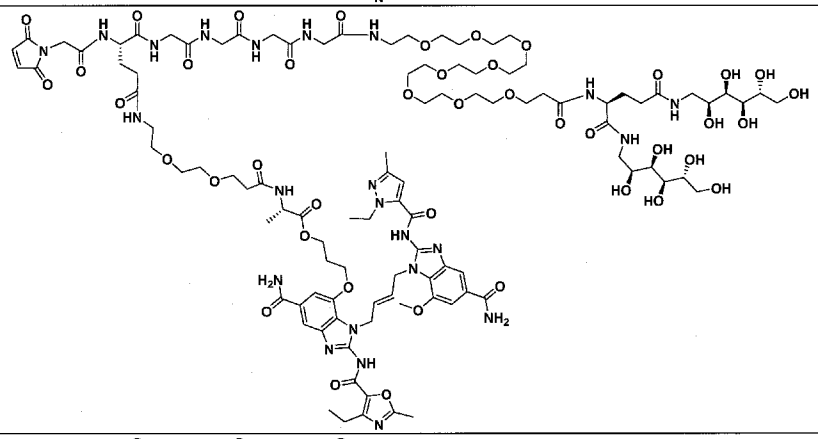
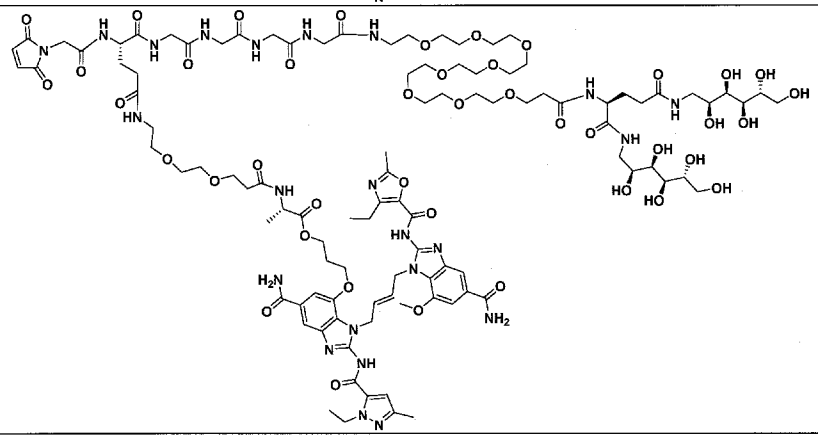
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1091.17 (M+H)
			1148.17 (M+H)
			1108.12 (M+H)
			1137.15 (M+H)

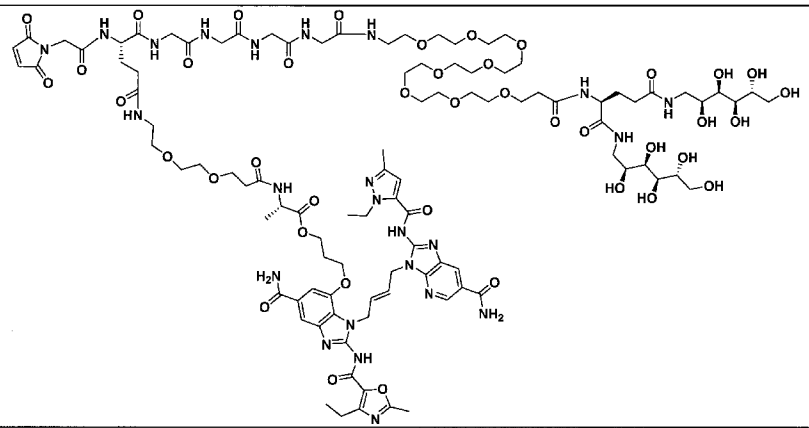
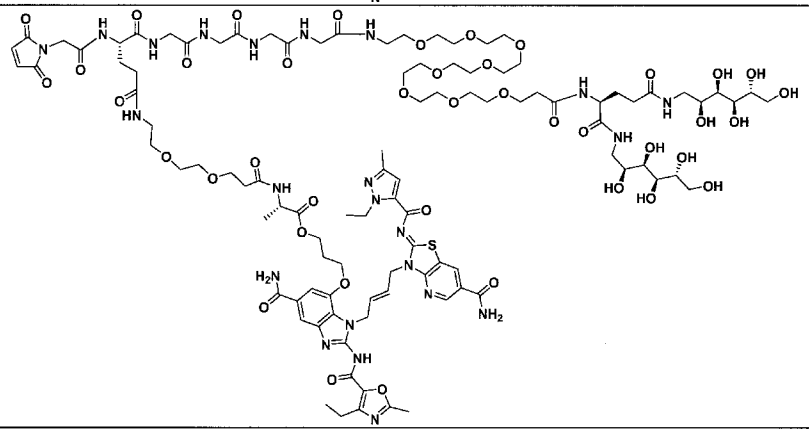
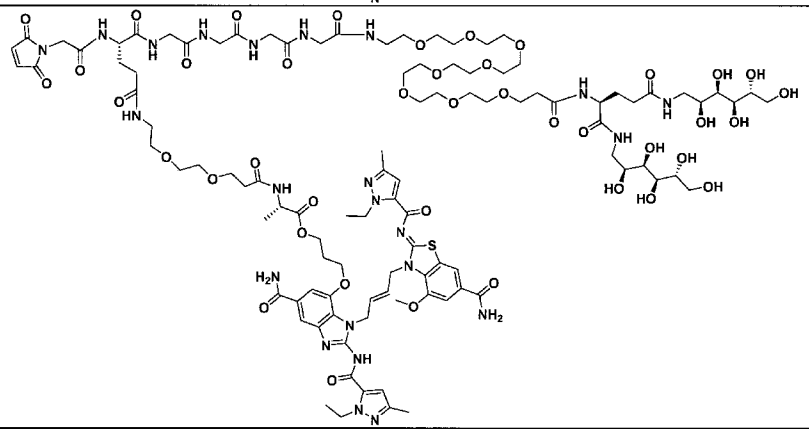
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			1108.14 (M+H)
			
			
			

Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			
			

Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			
			

Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			
			

Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			
			

Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			
			

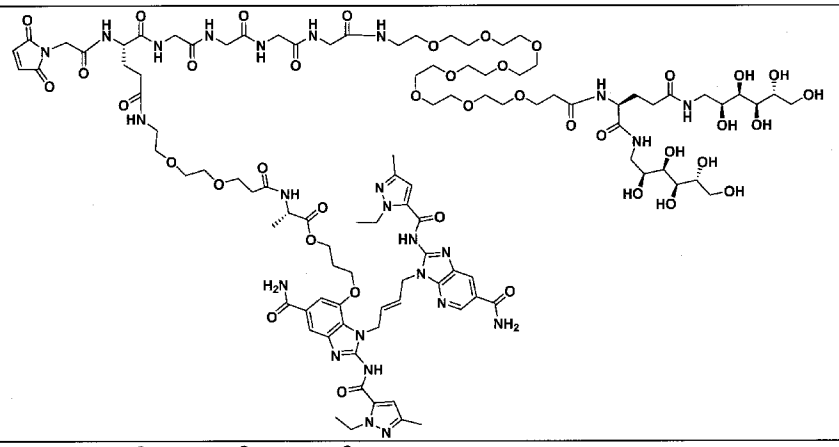
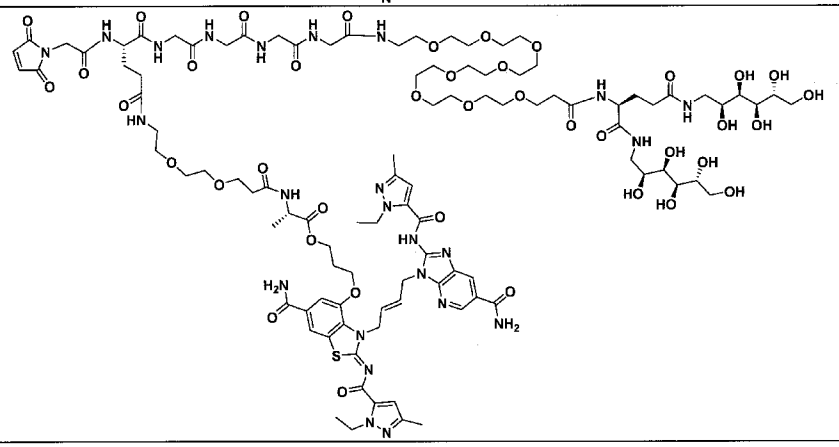
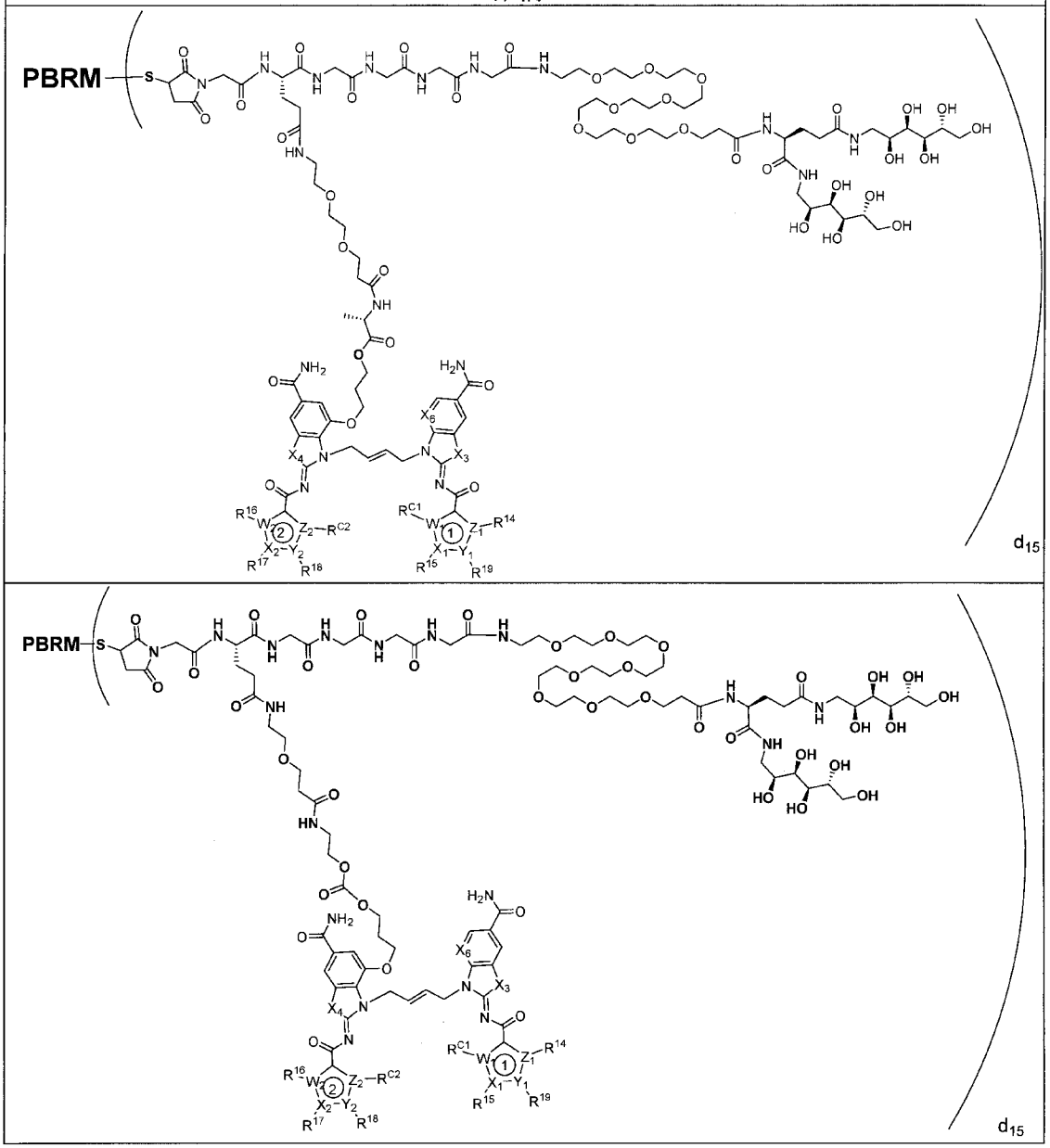
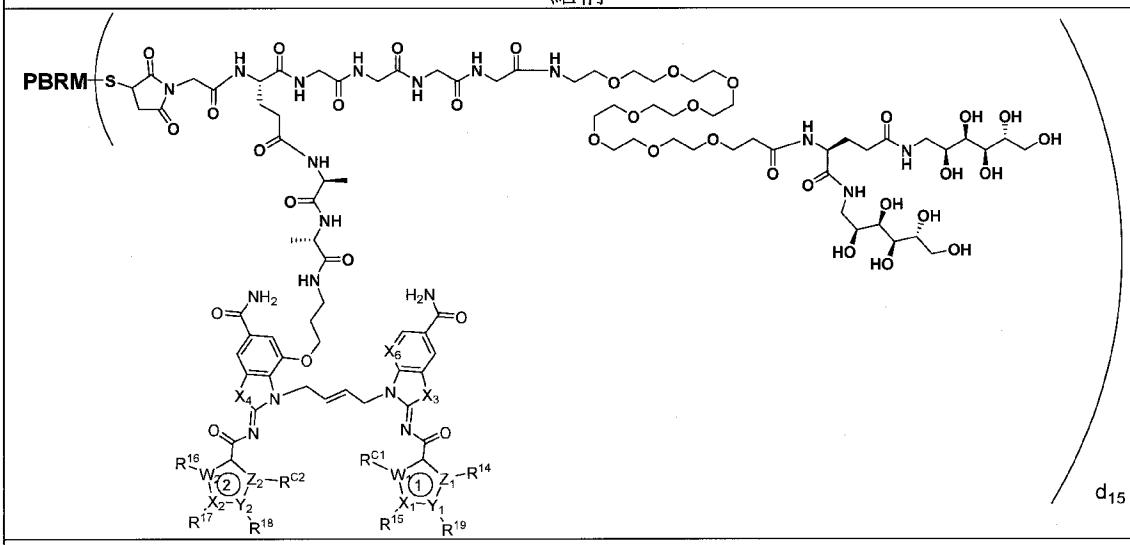
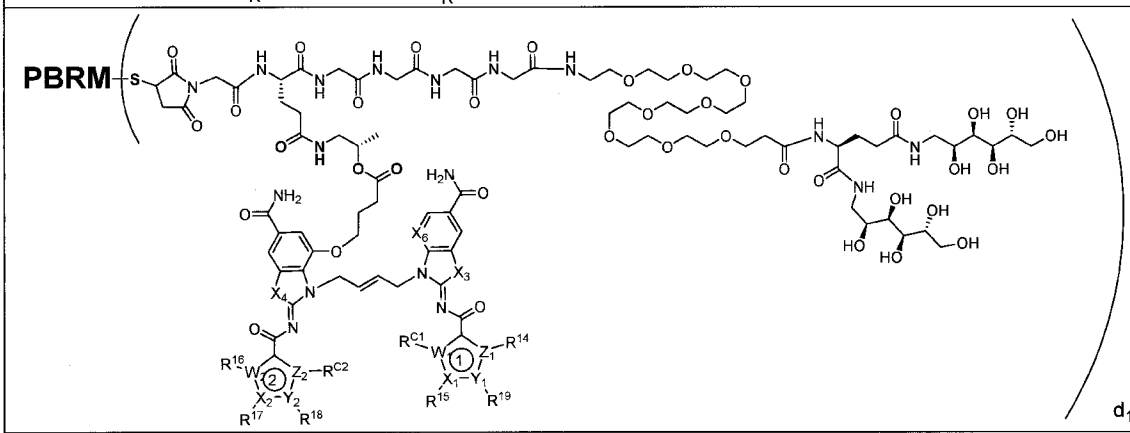
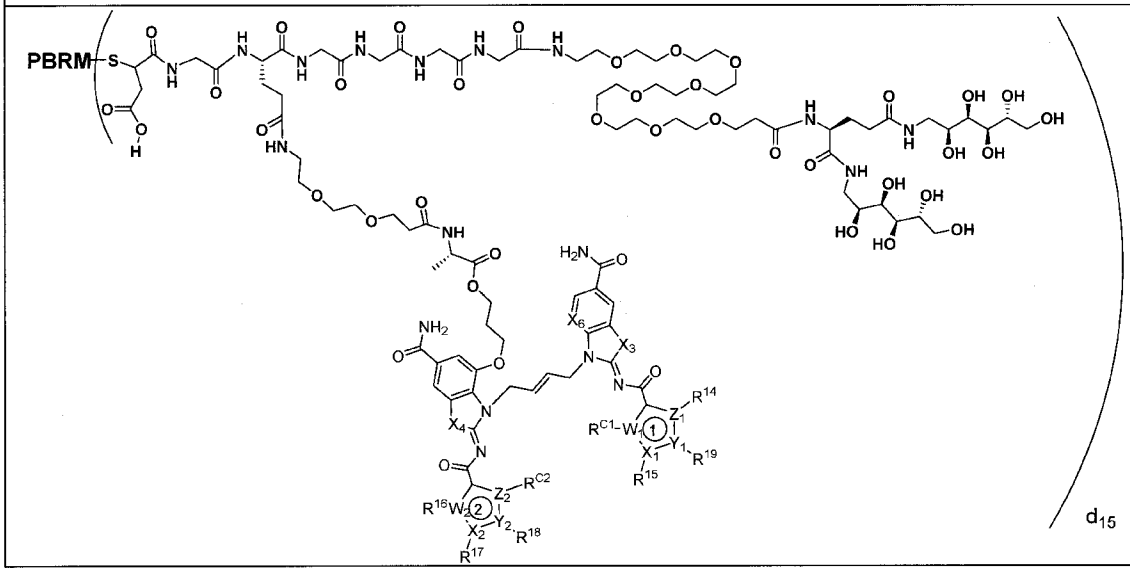
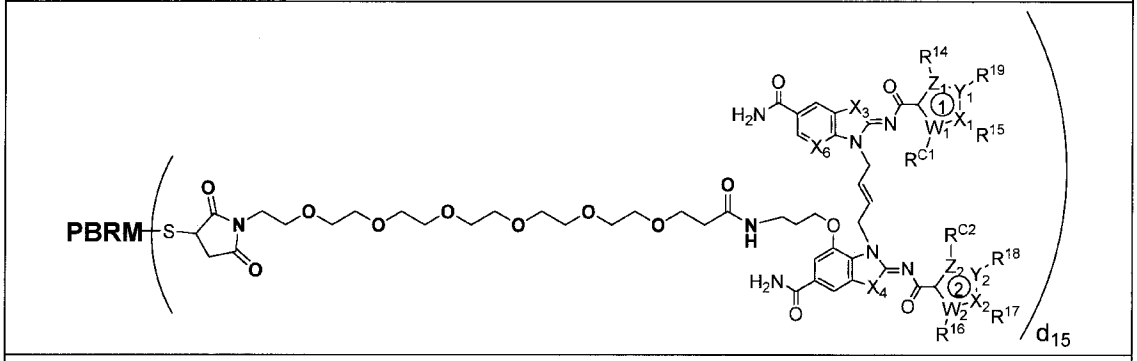
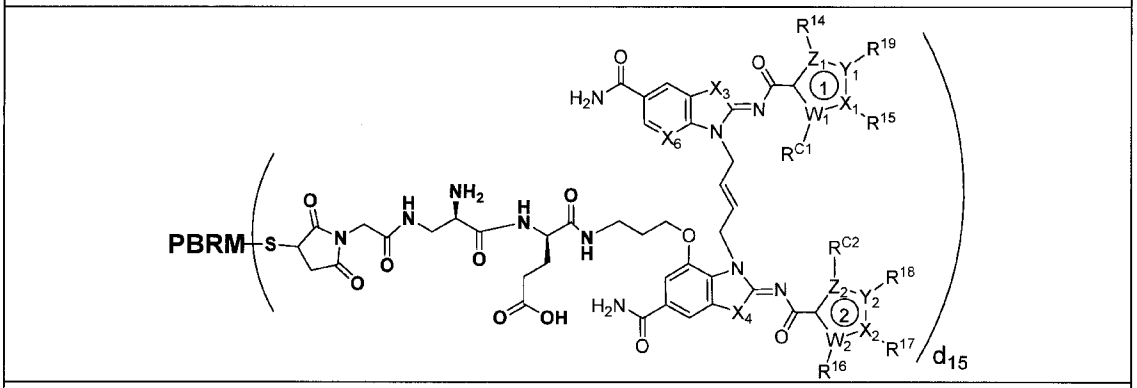
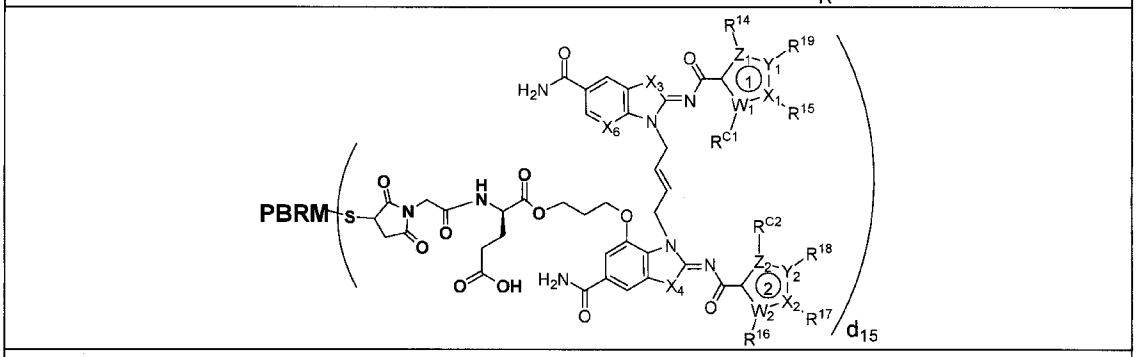
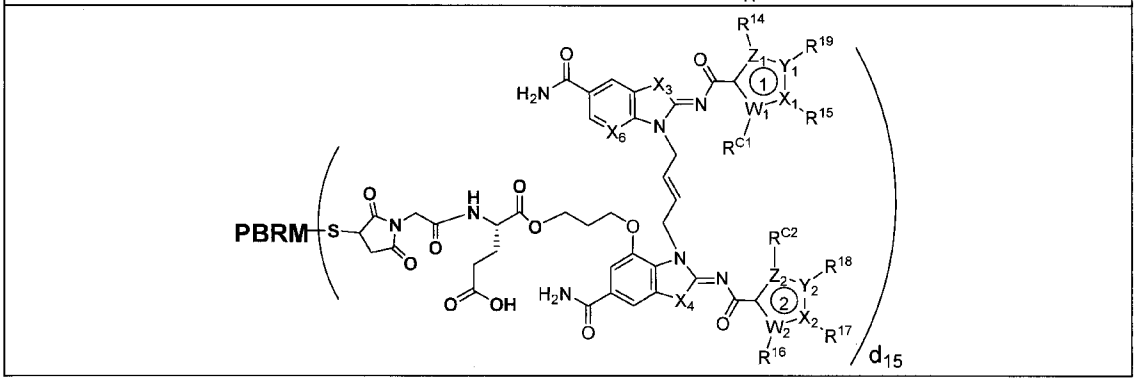
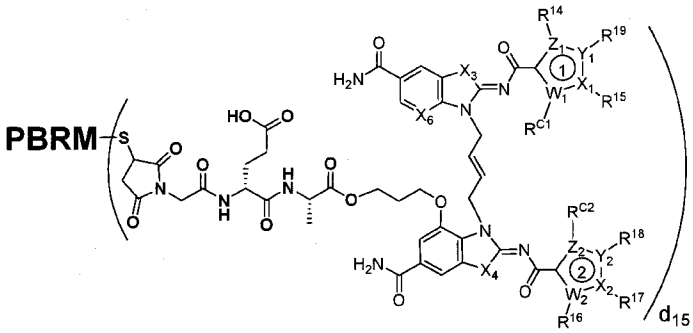
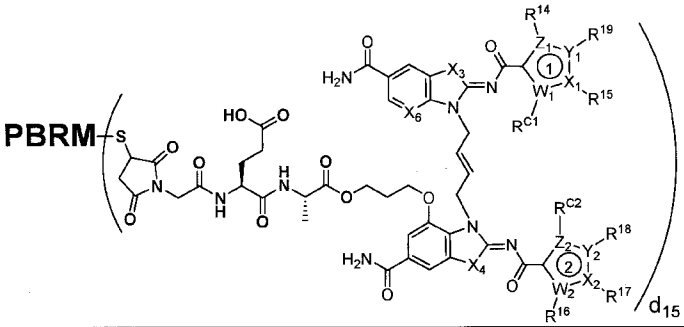
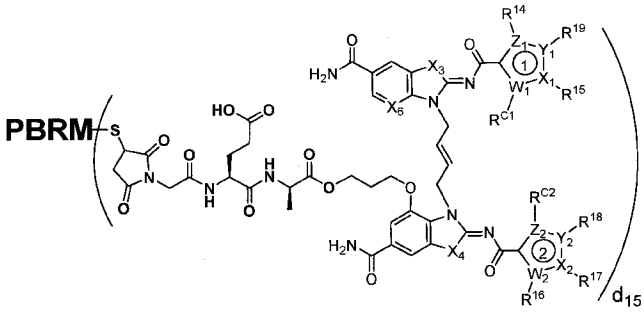
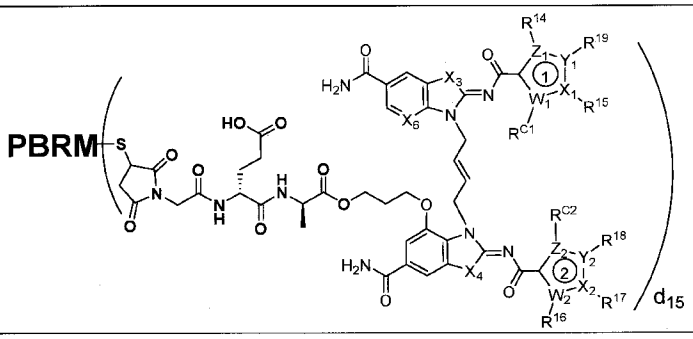
Ex 編號	Cmpd 編號	結構	LCMS
			
			

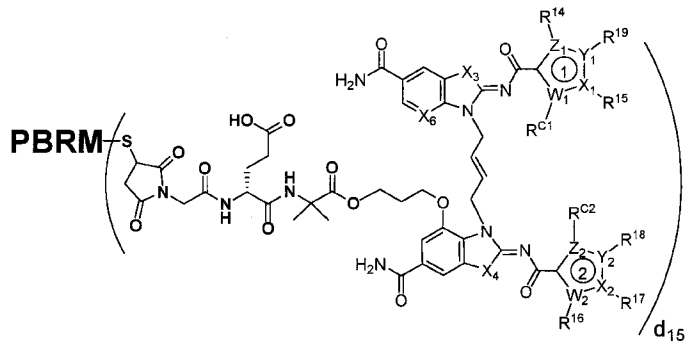
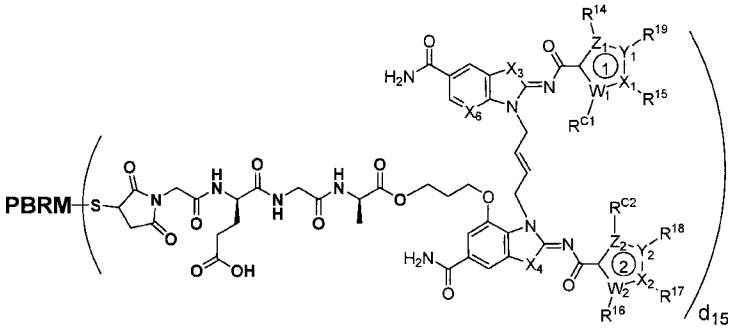
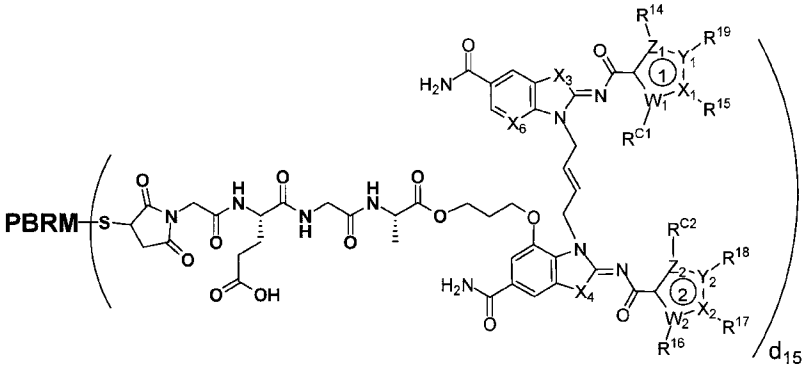
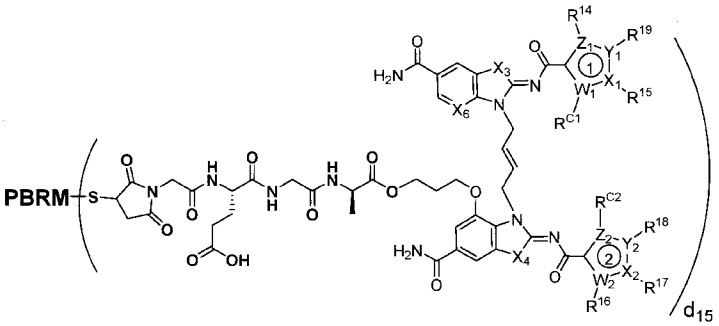
表 B1

結構


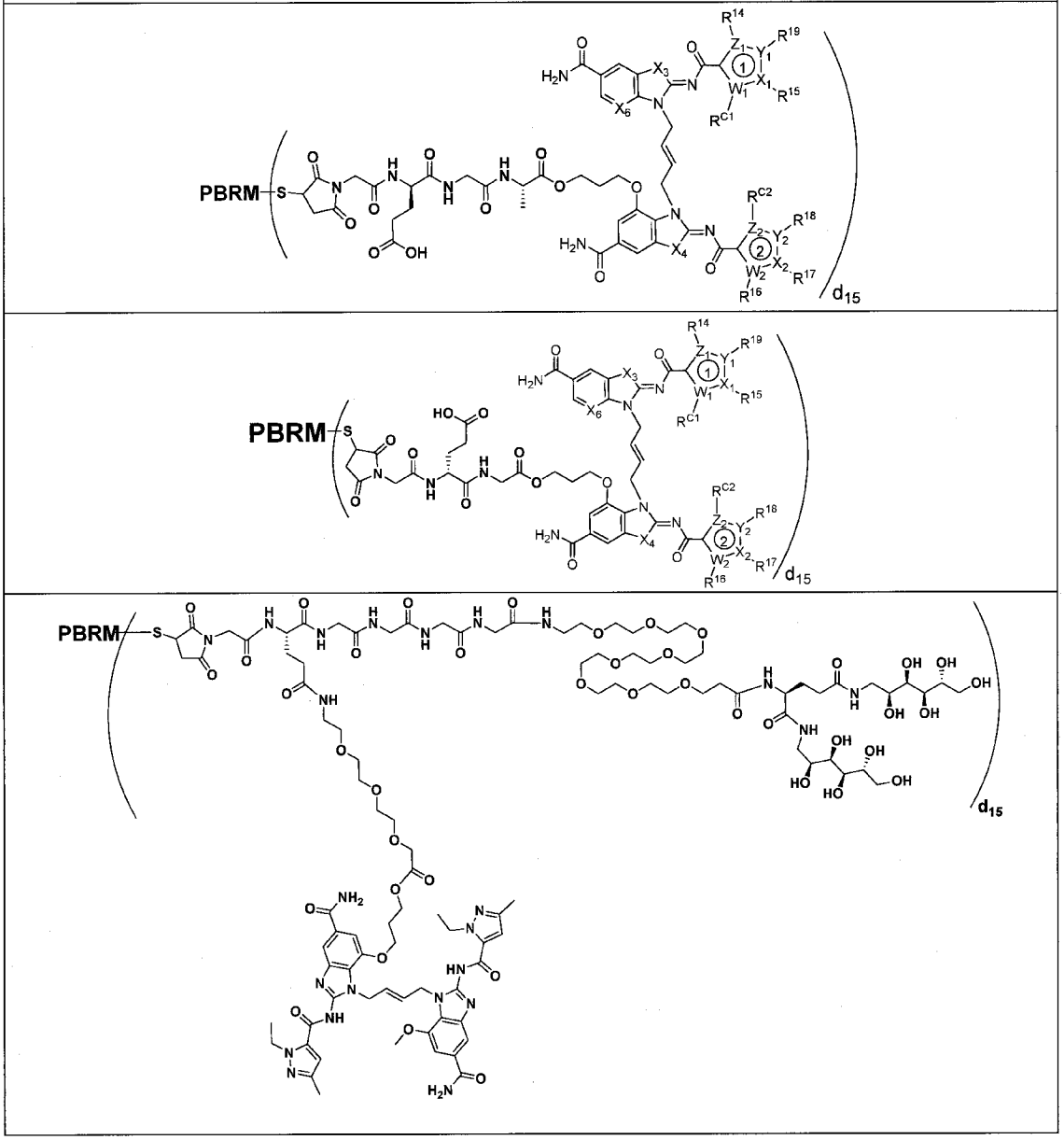
結構




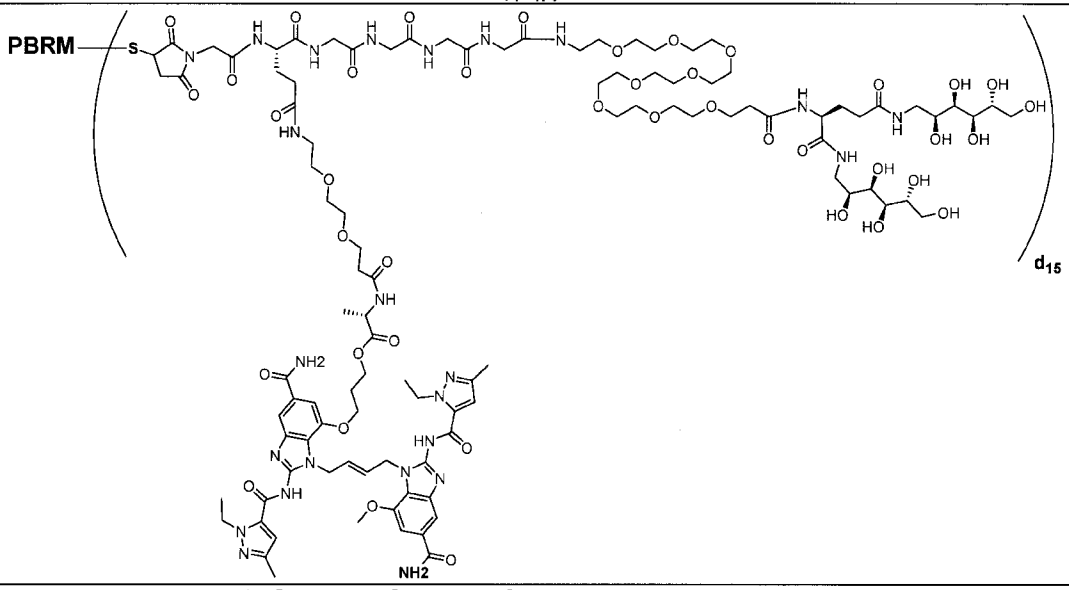
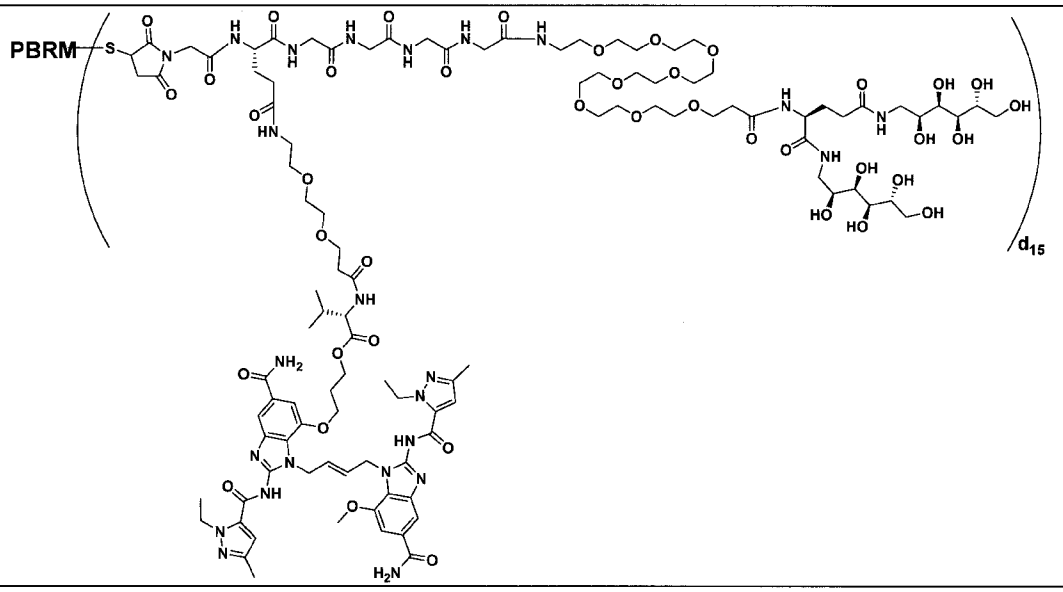
結構





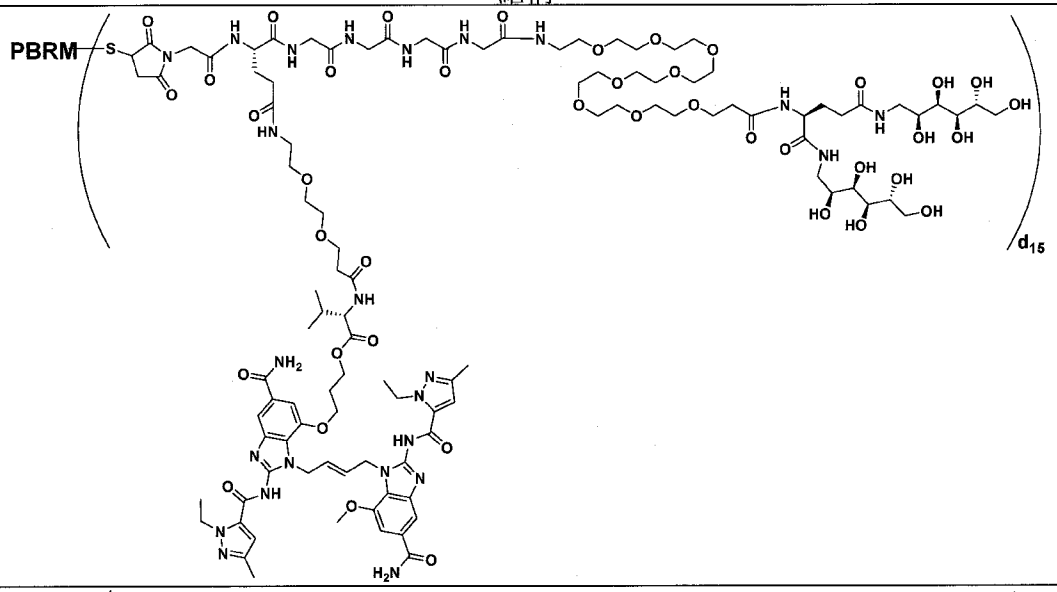
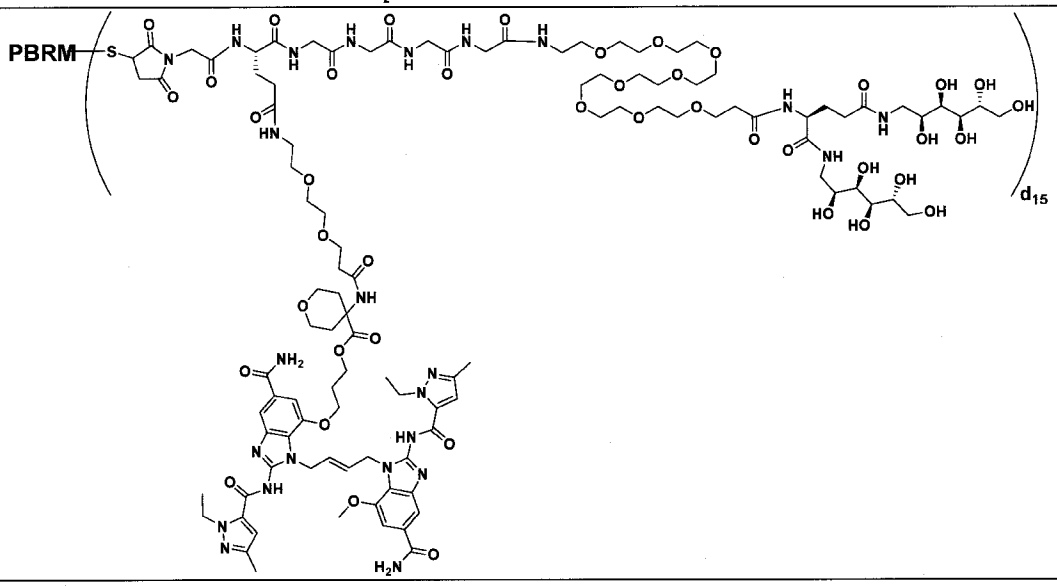
結構





結構





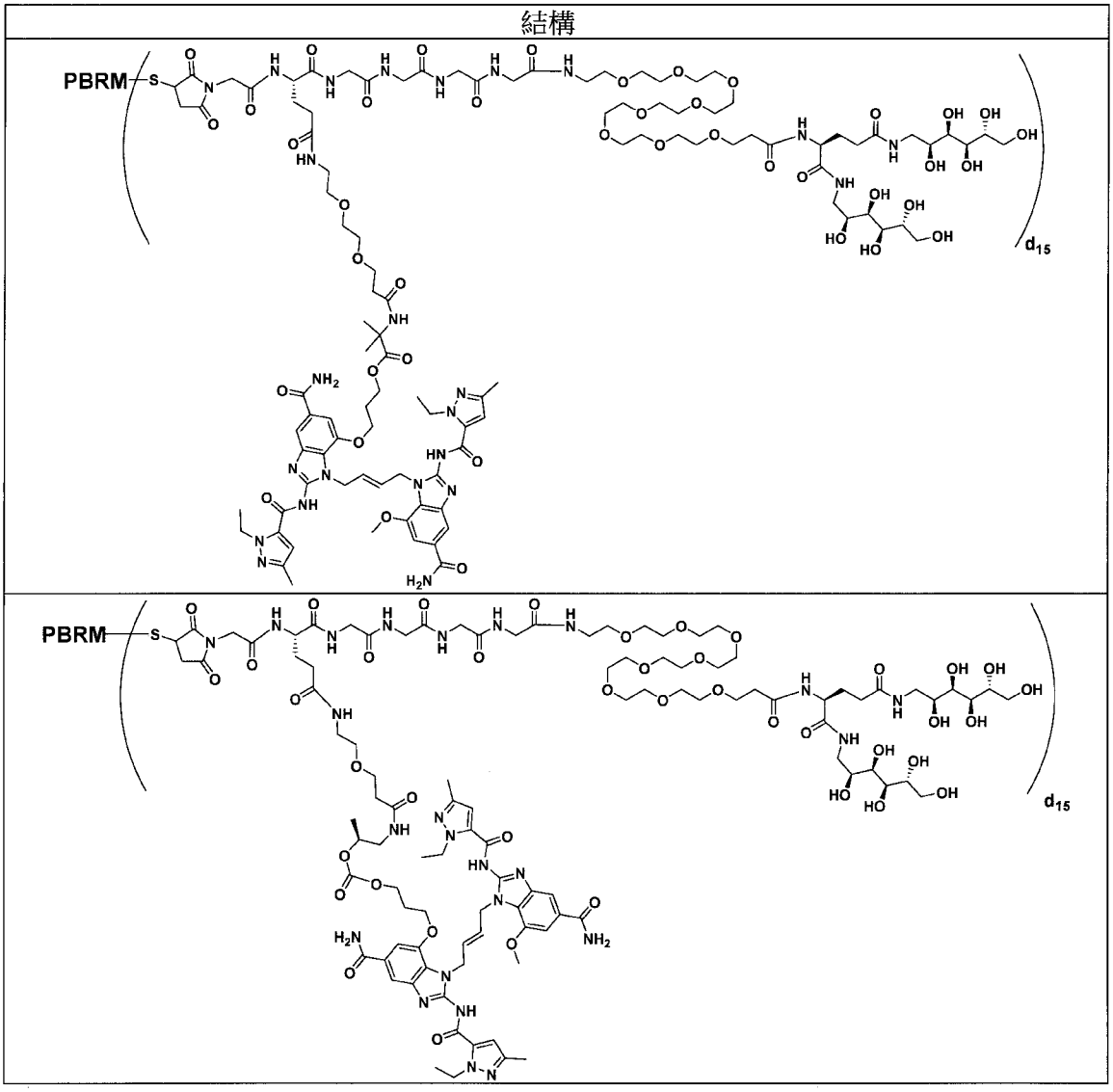
結構



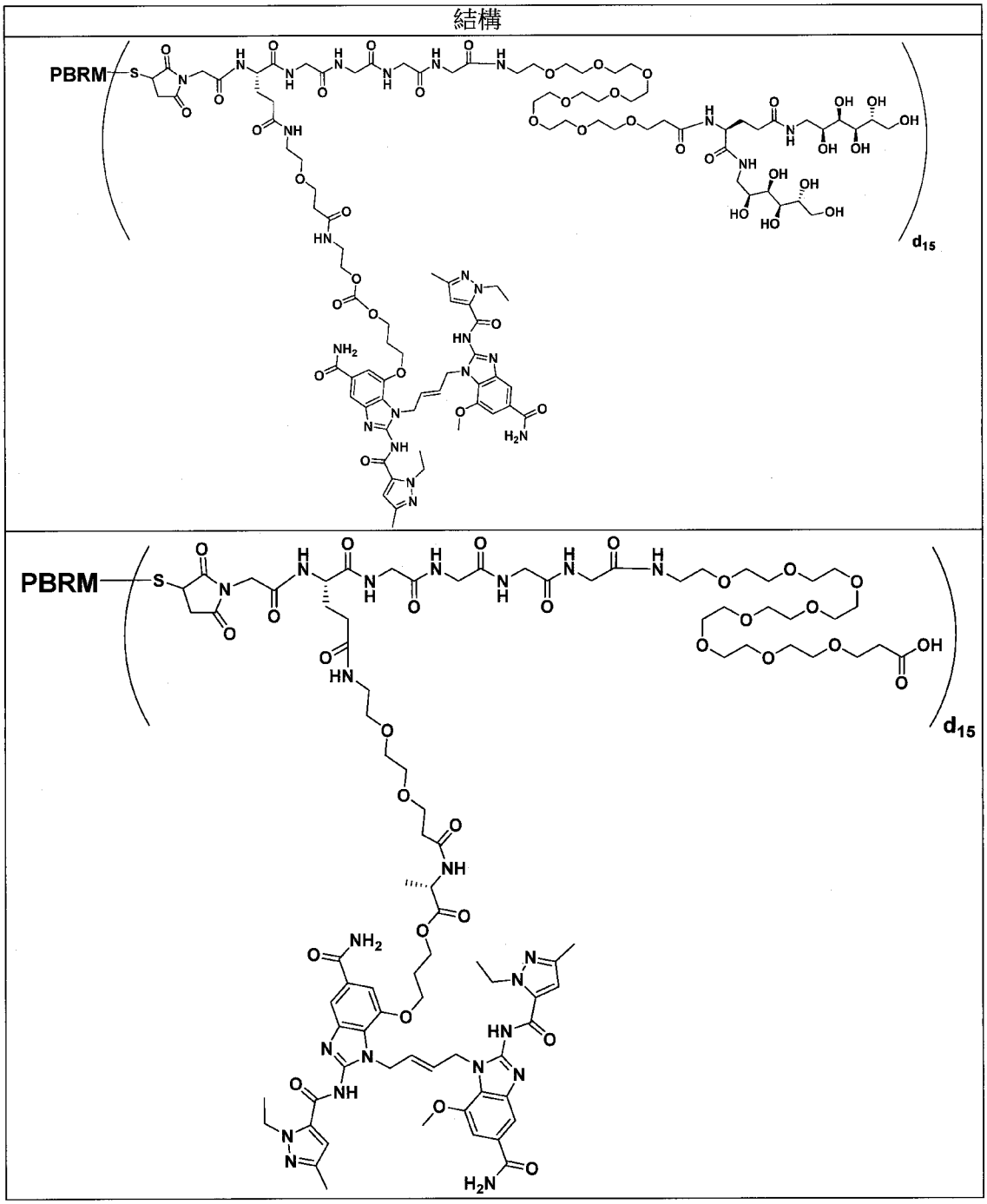
結構



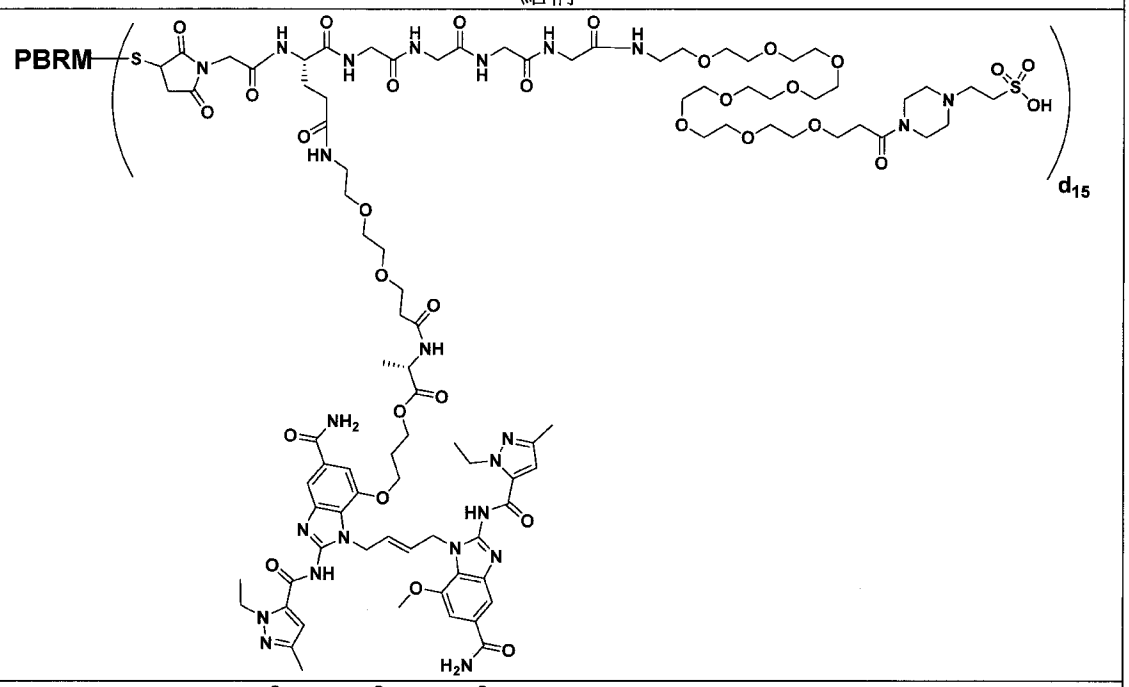
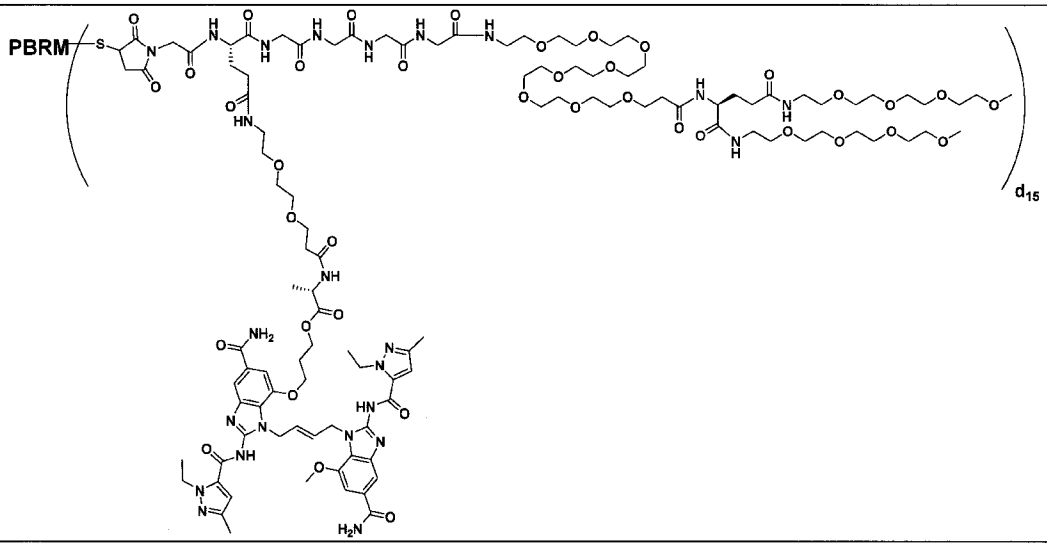
結構



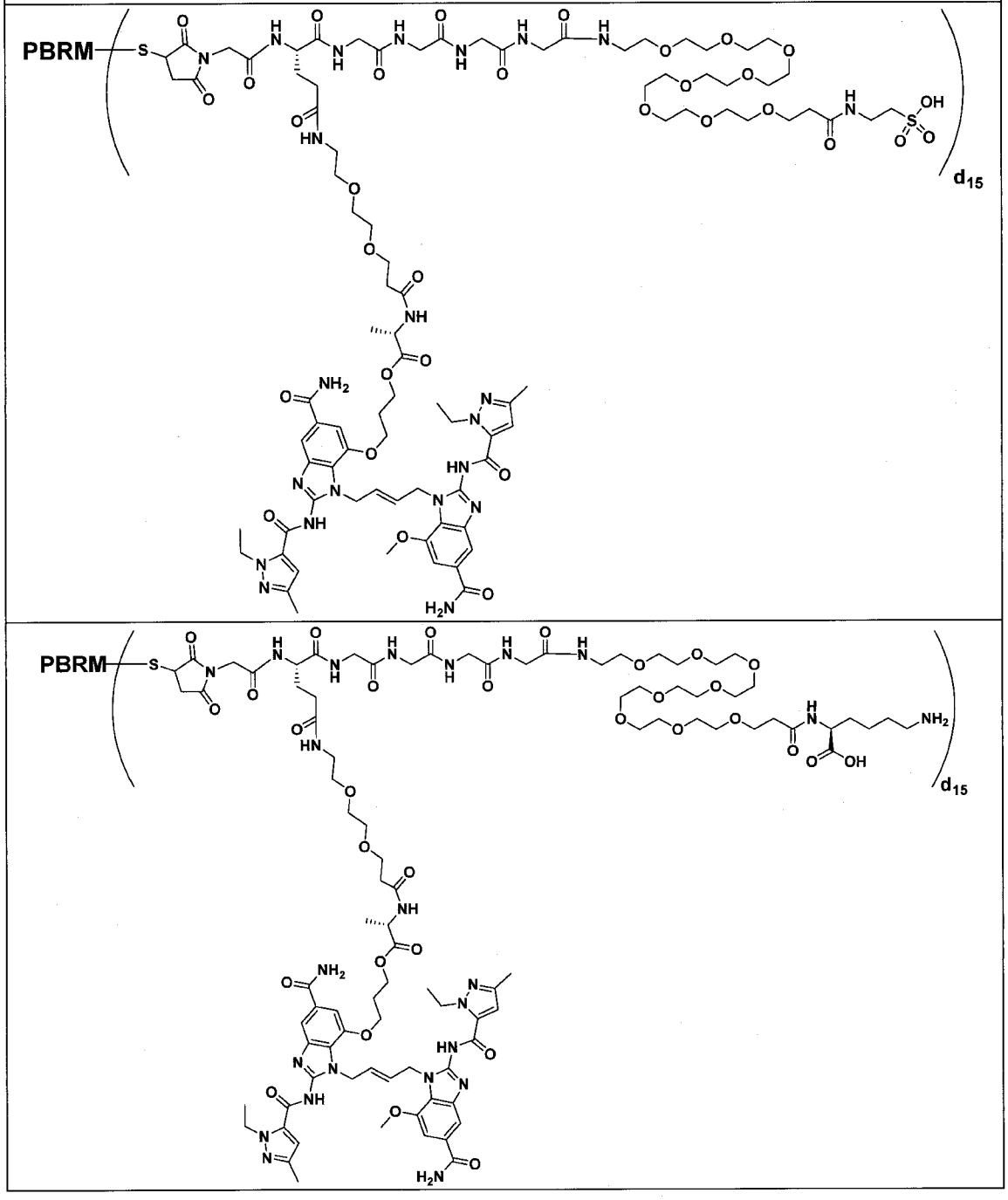
結構

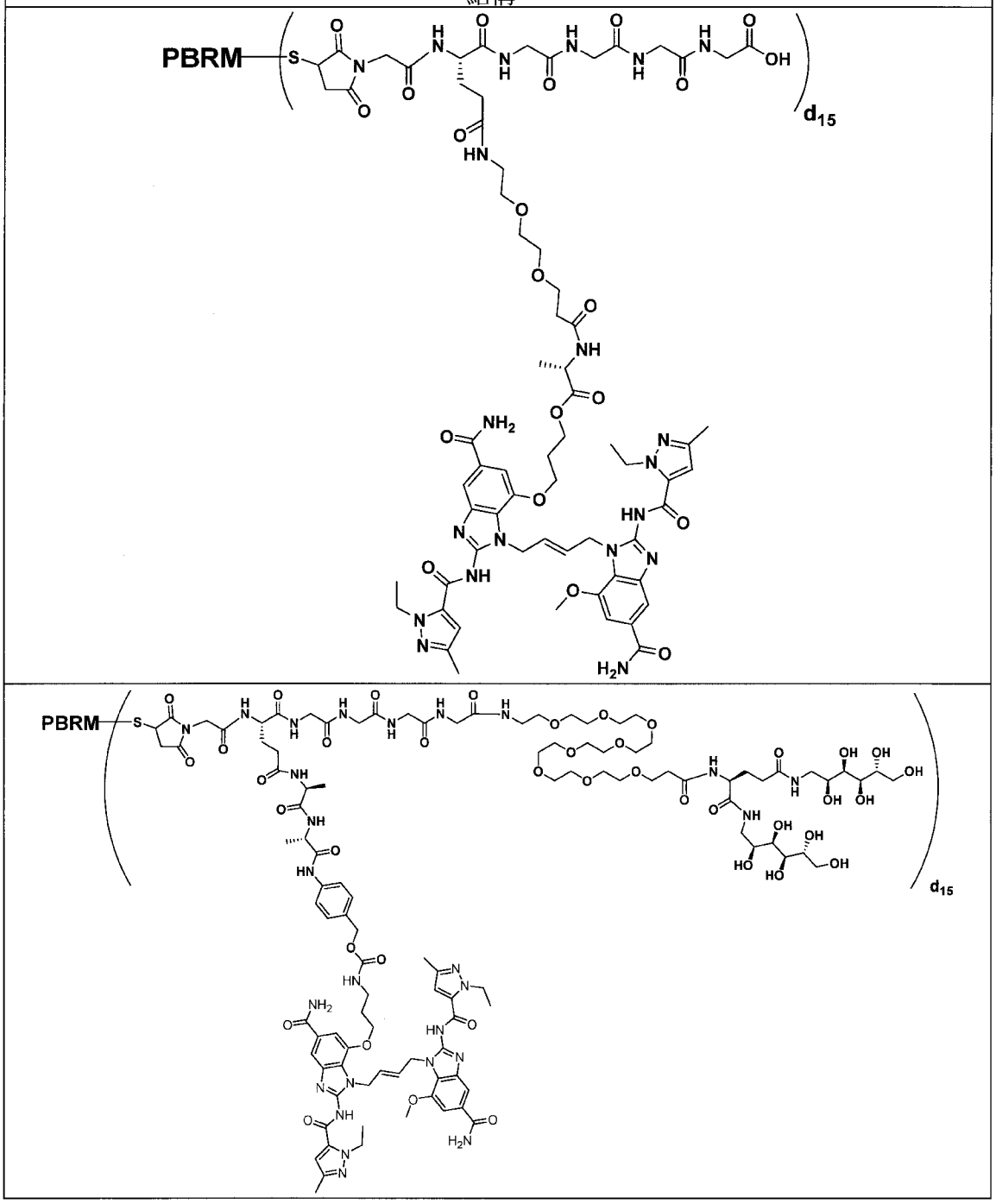


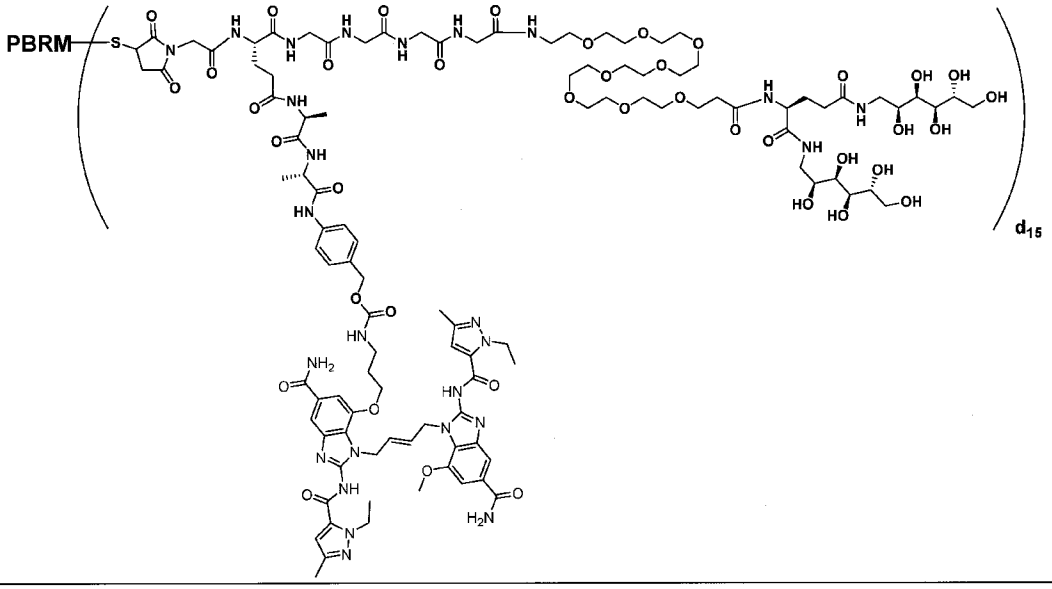
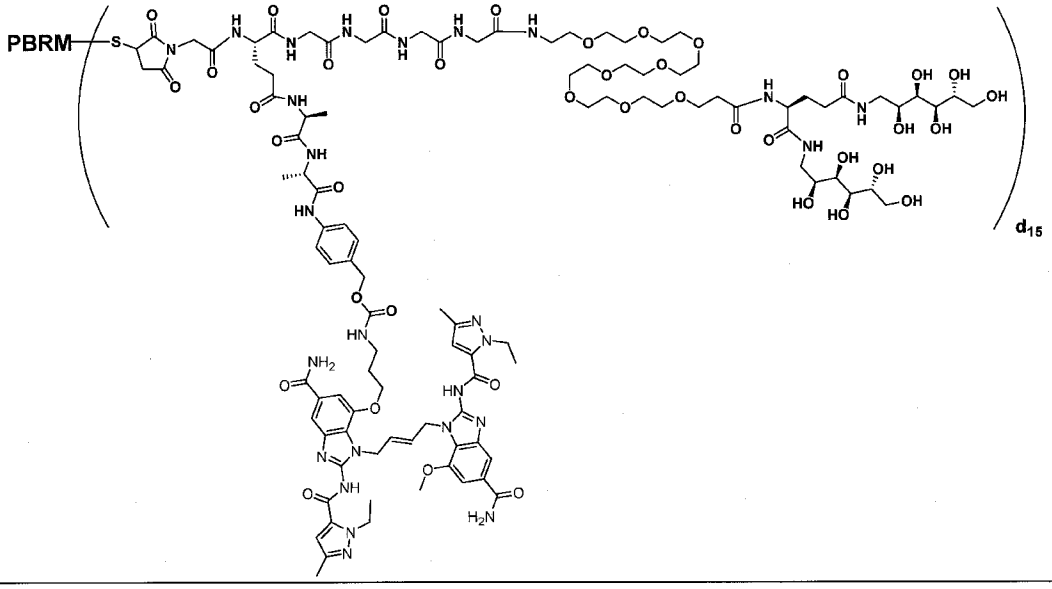
結構



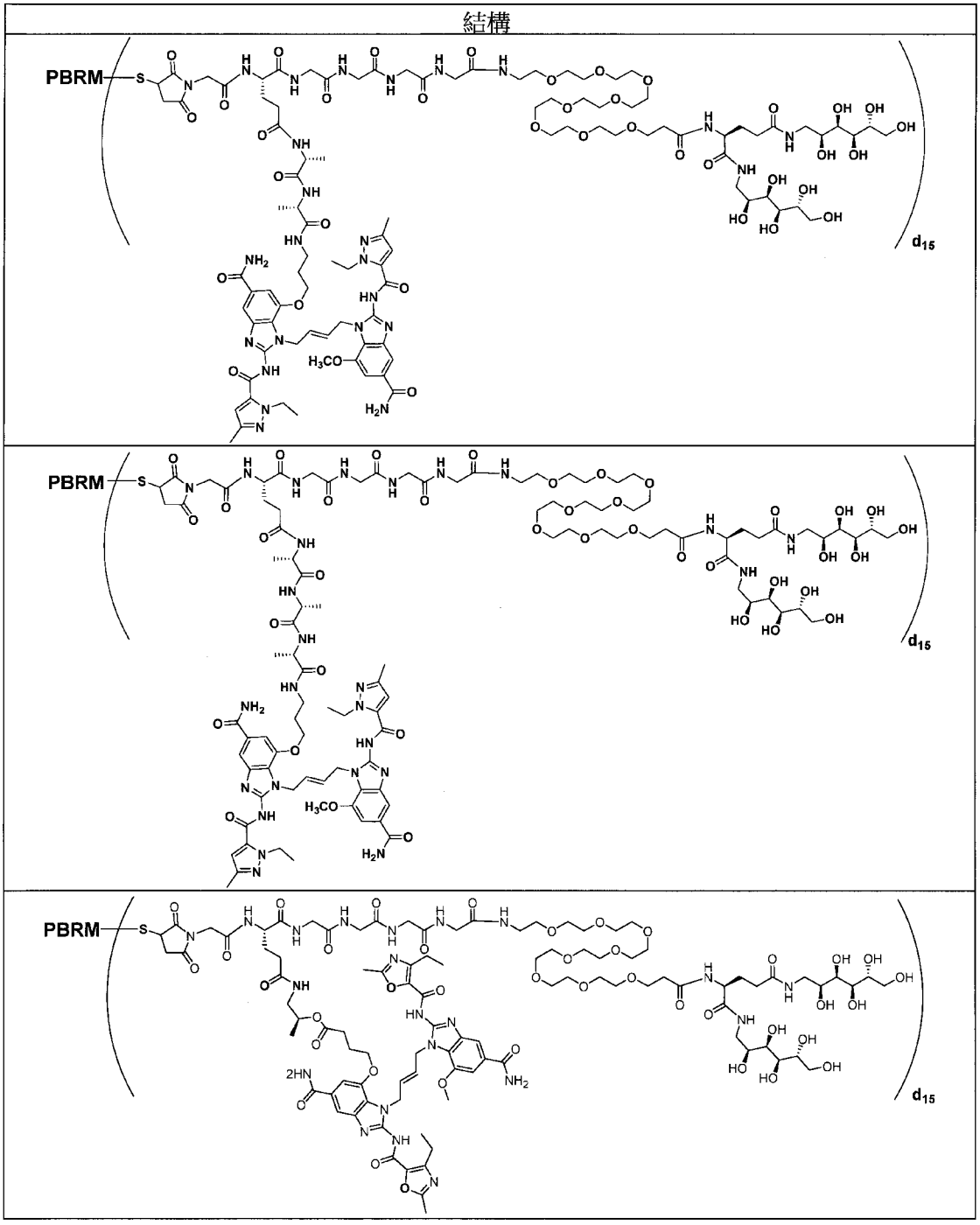
結構



結構


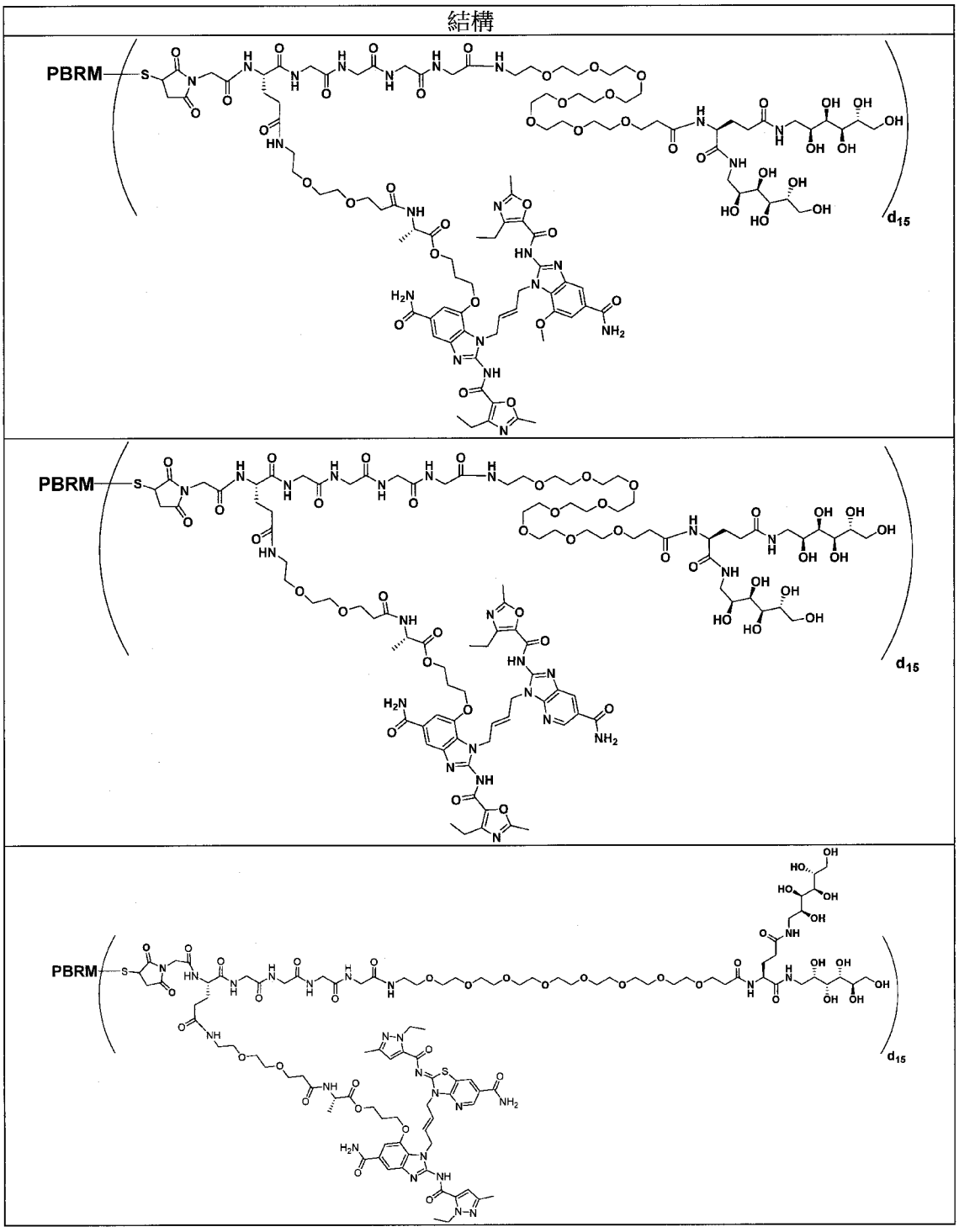
結構


結構



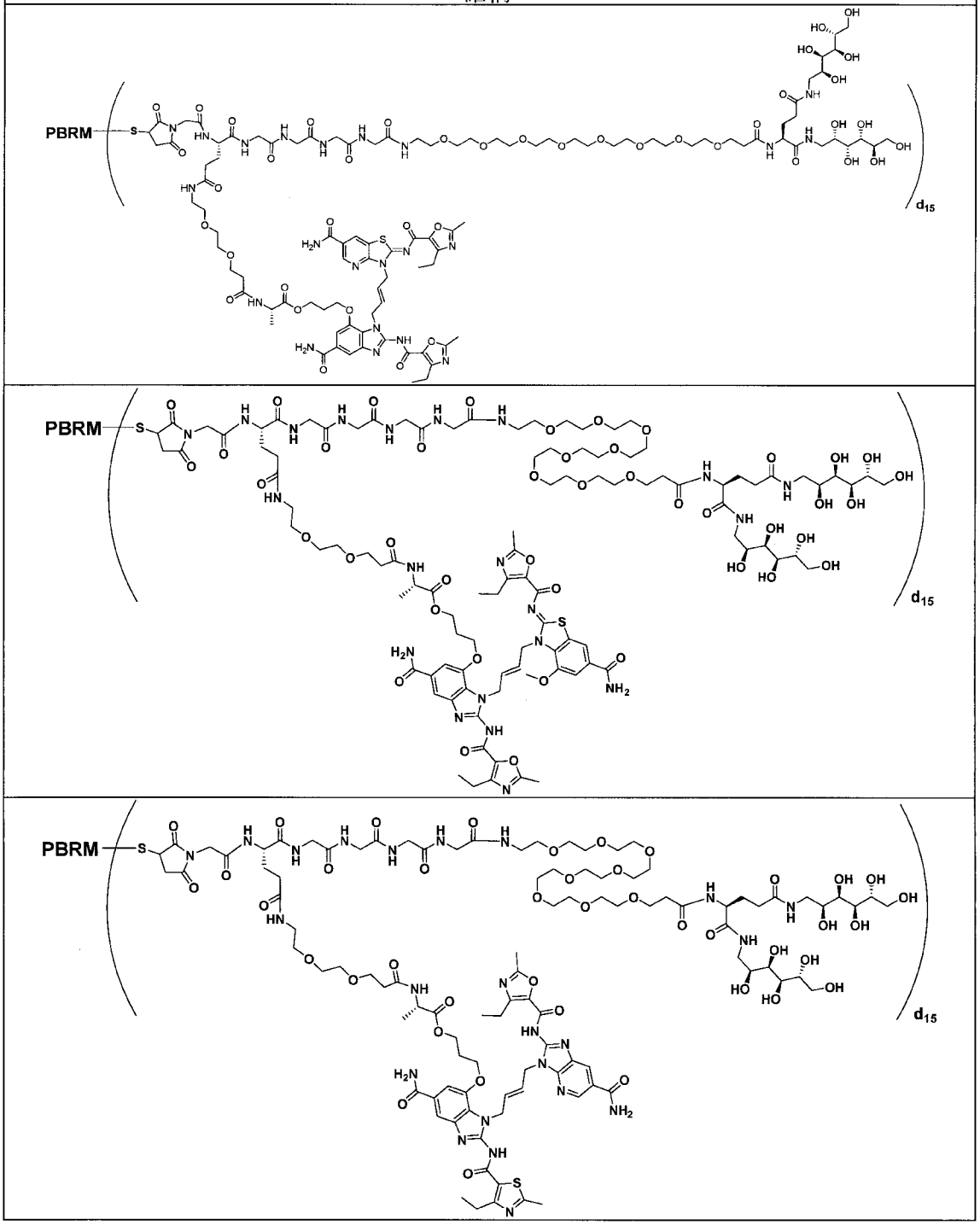
結構

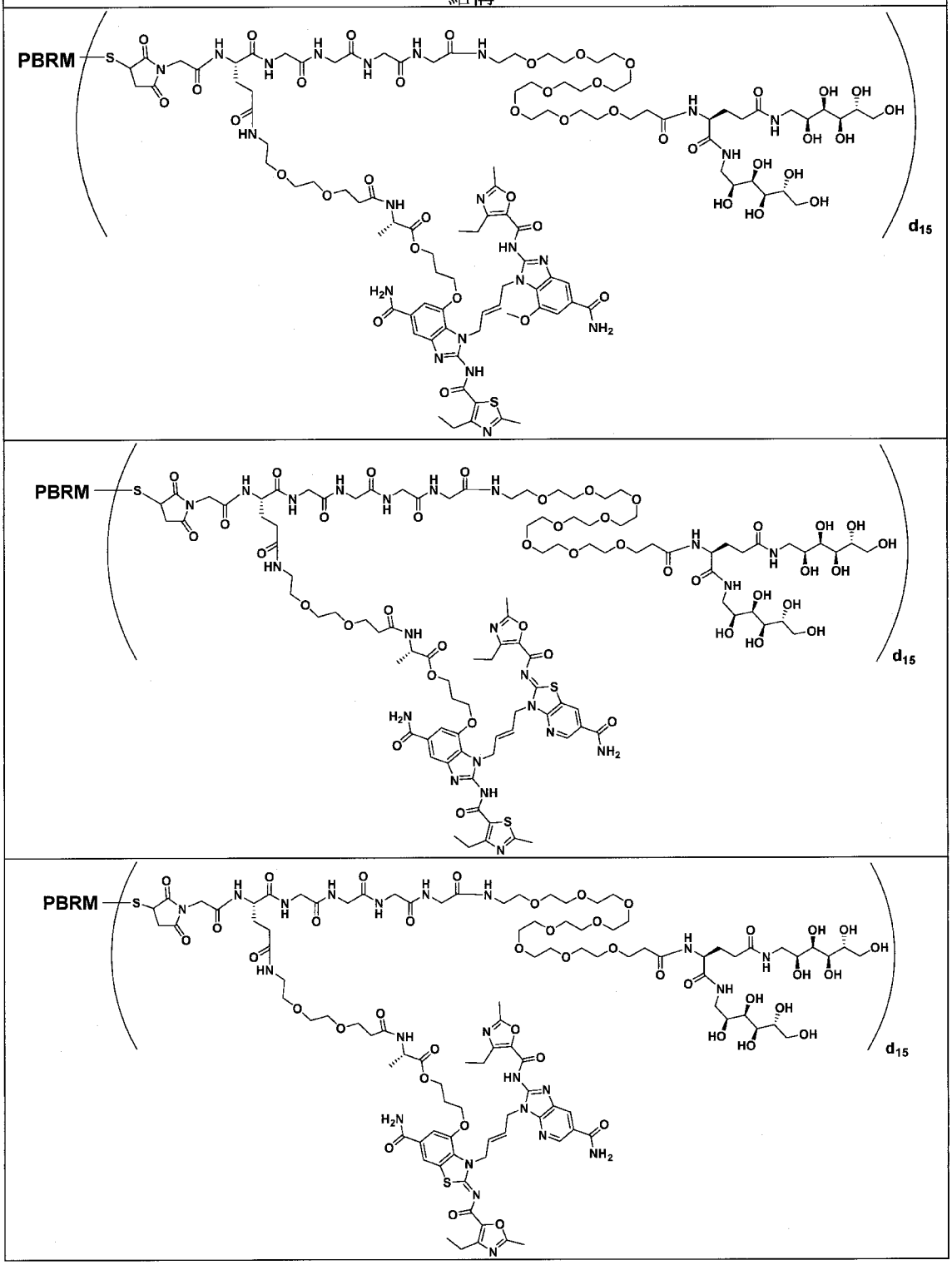


結構

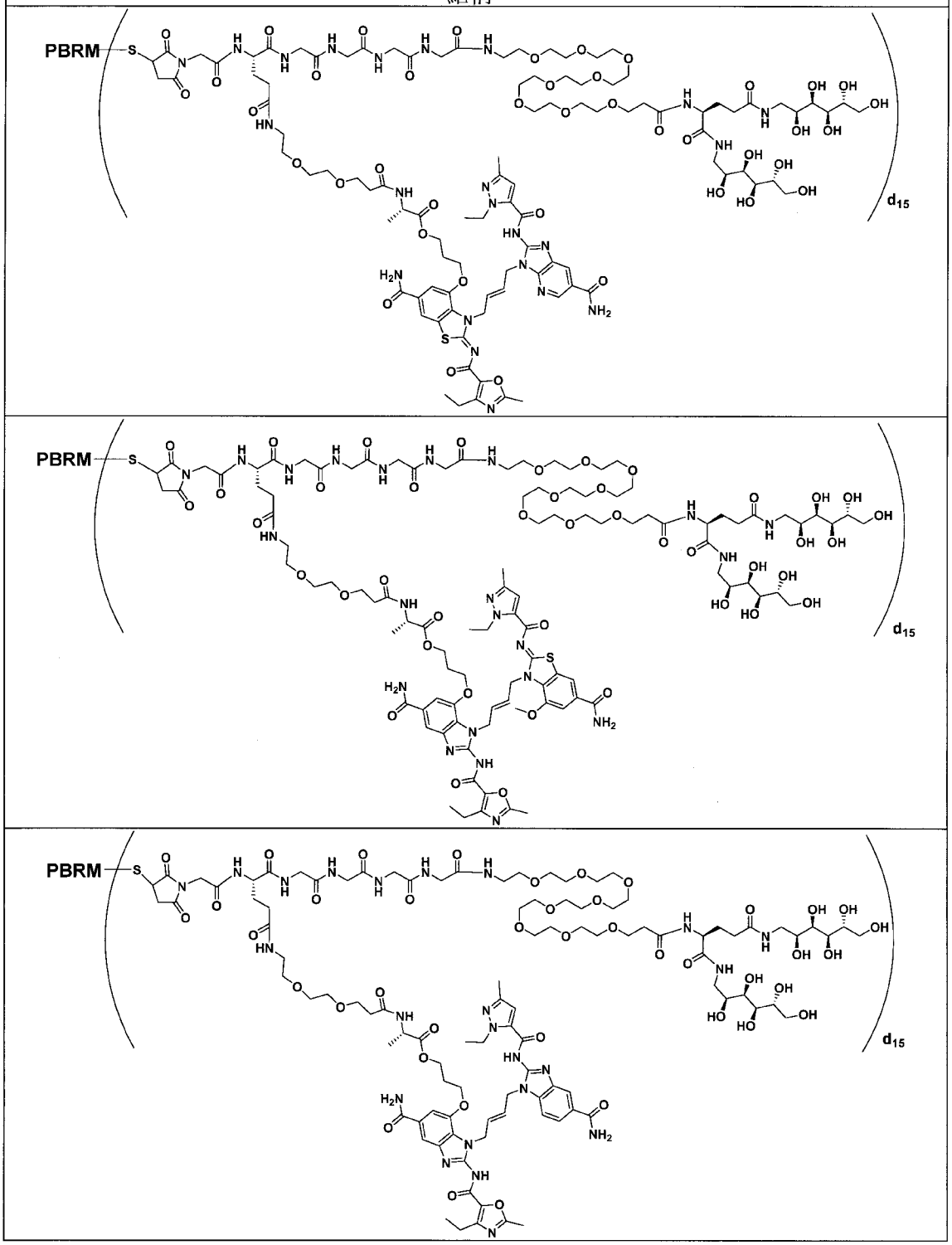


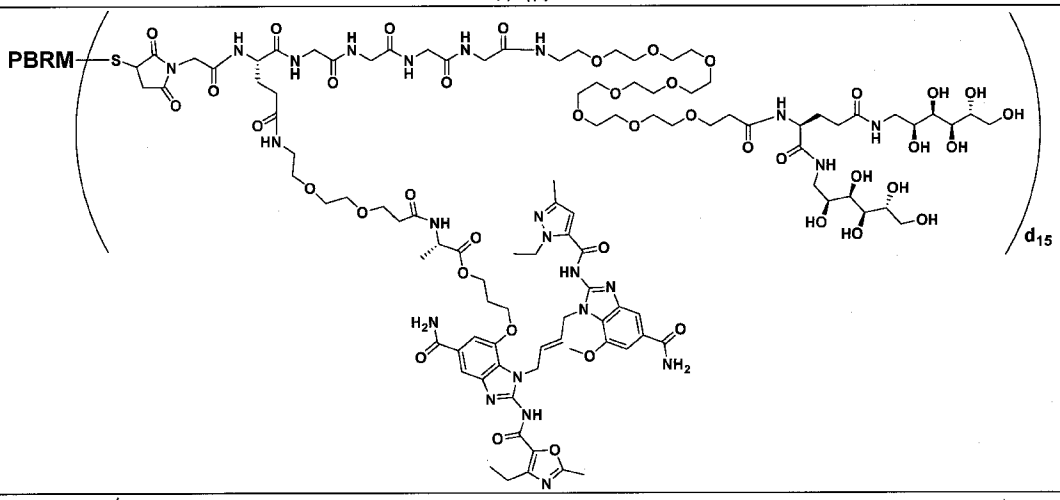
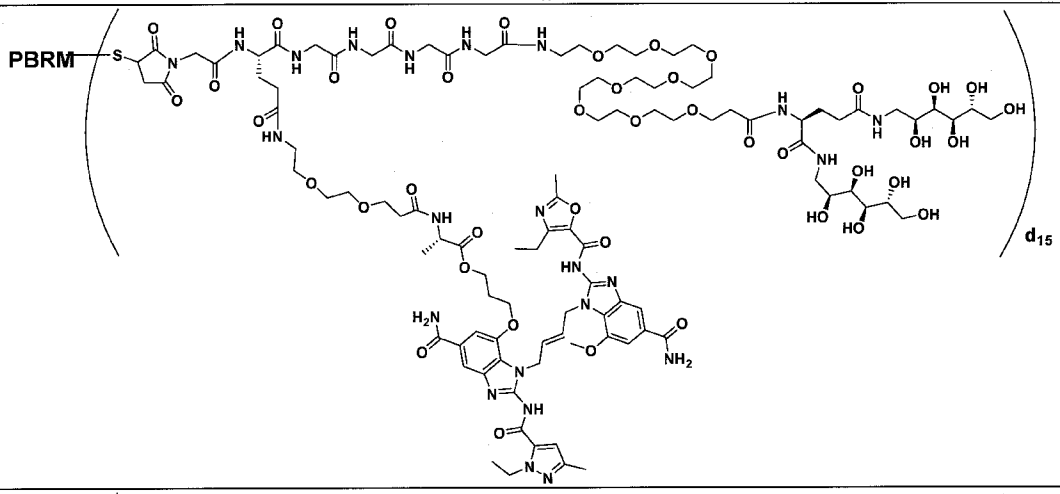
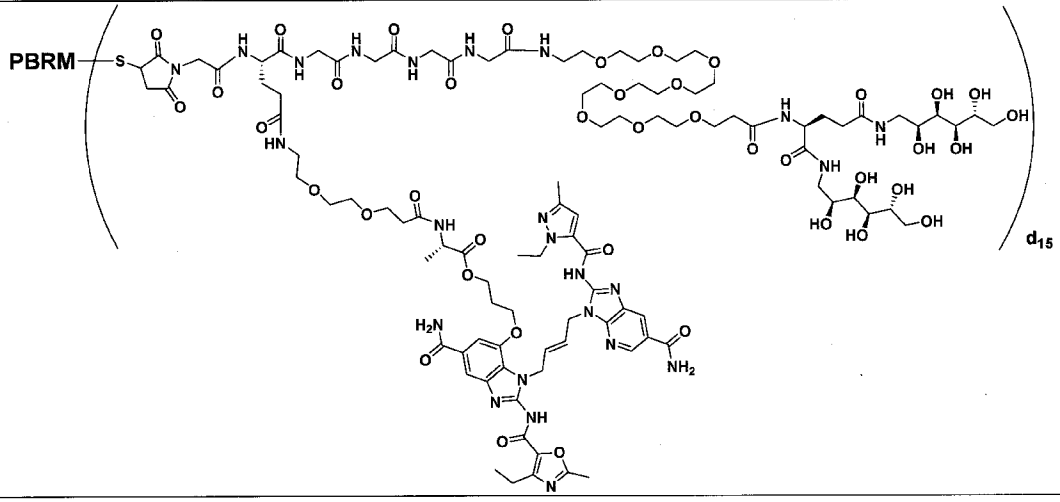
結構



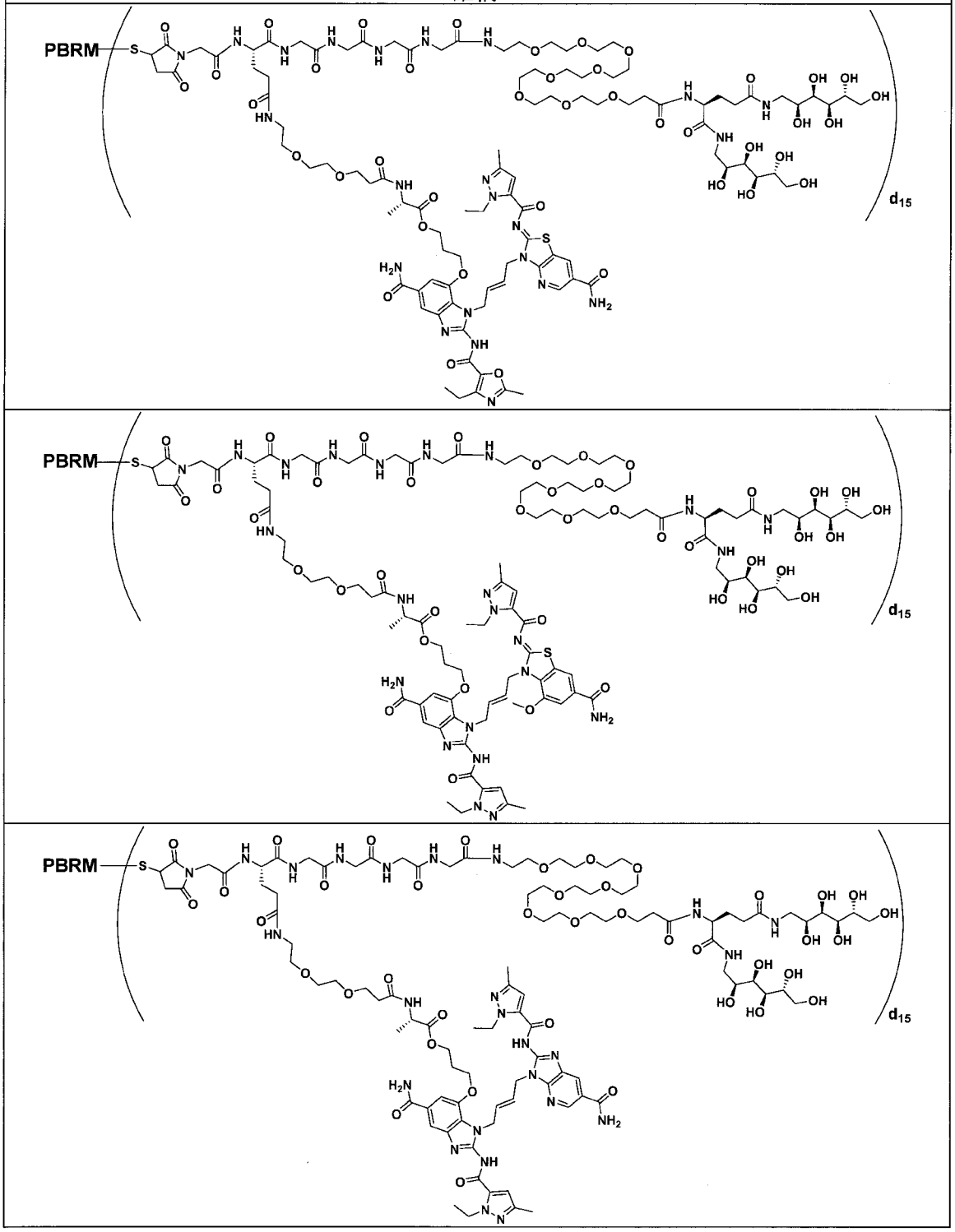
結構


結構

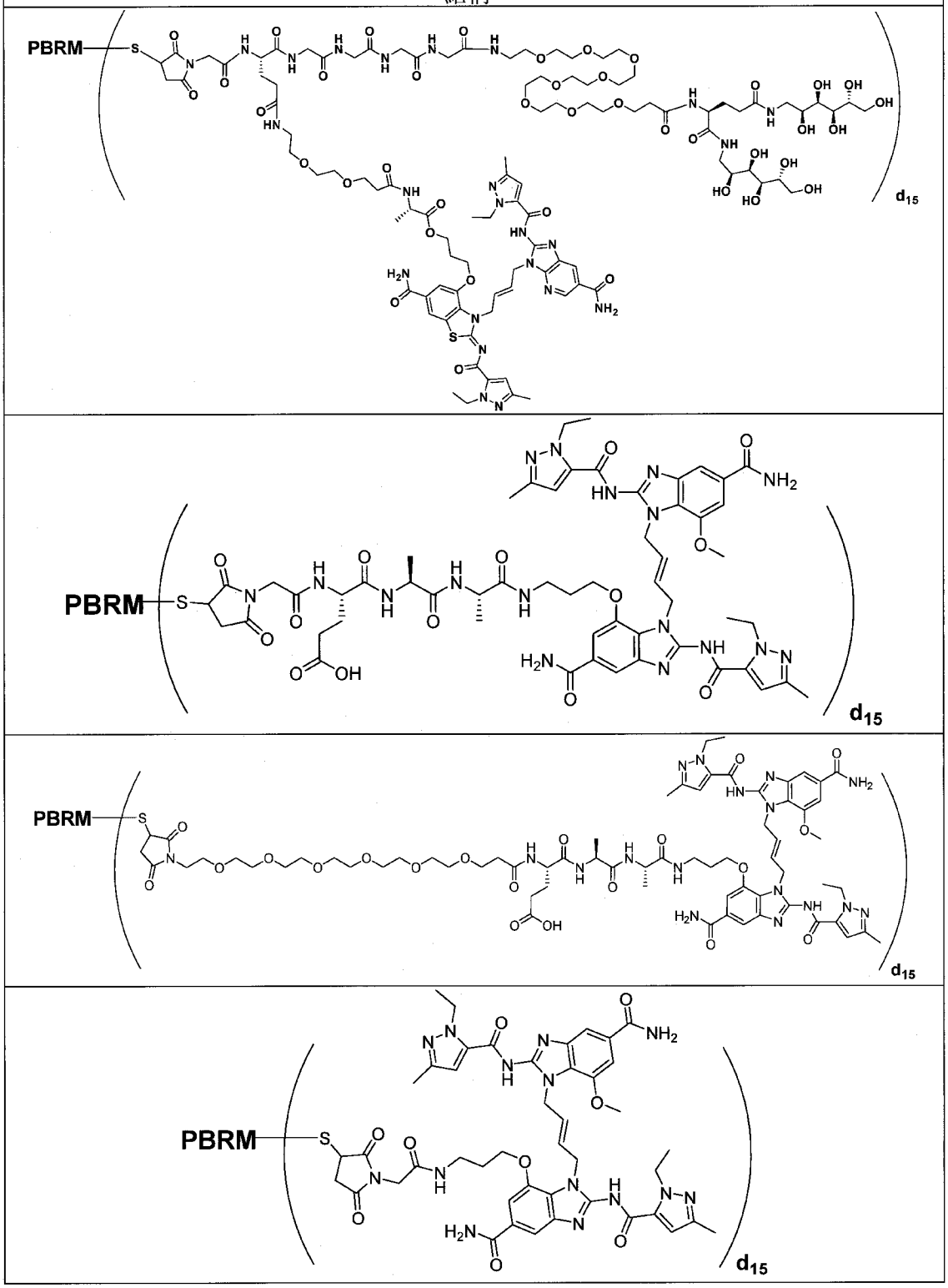


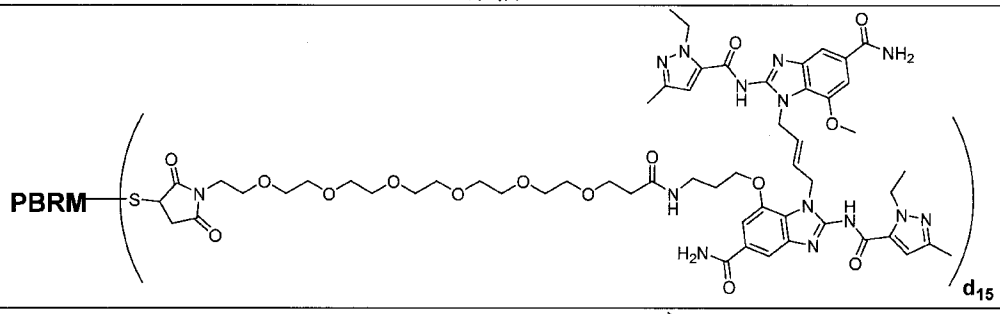
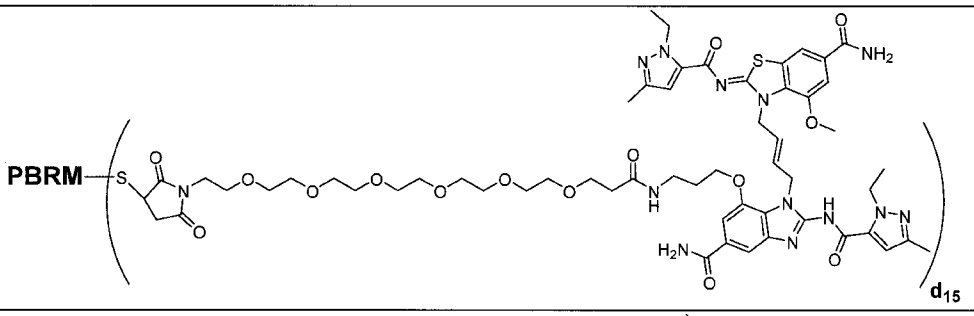
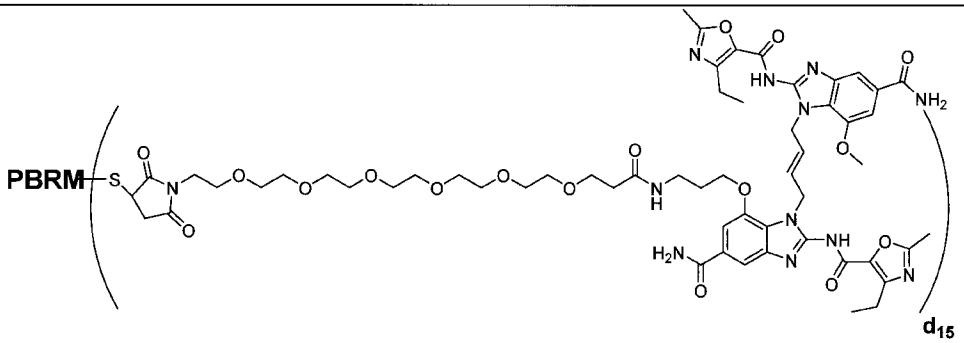
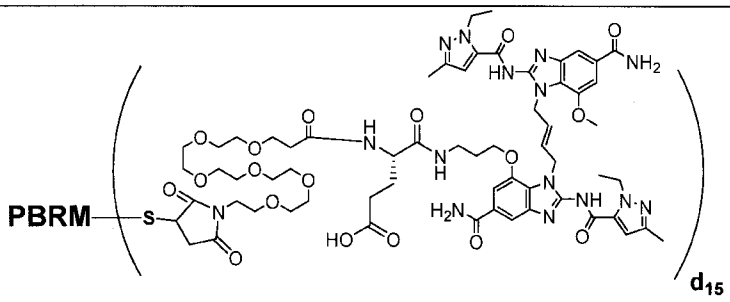
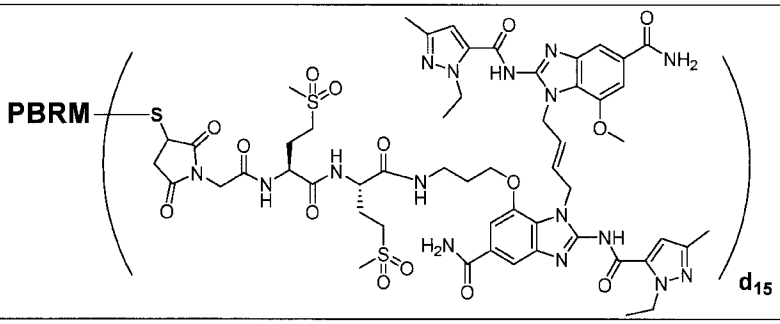
結構




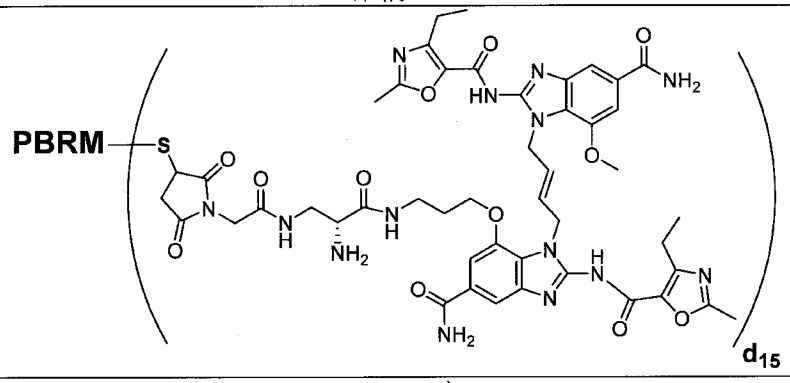
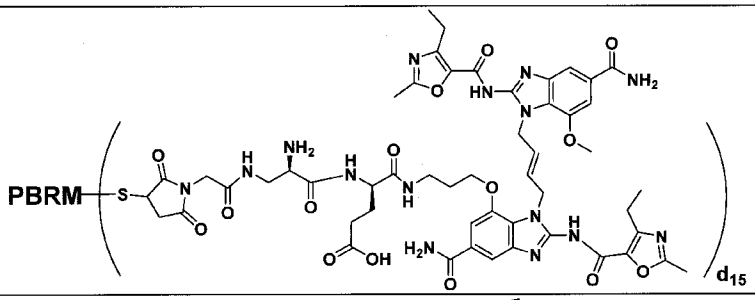
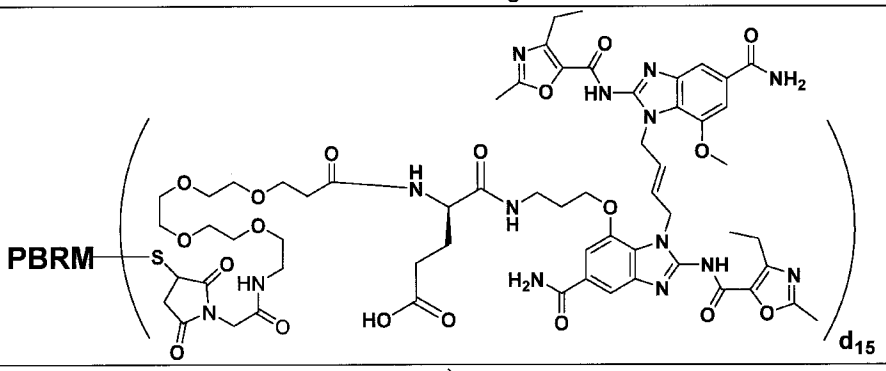
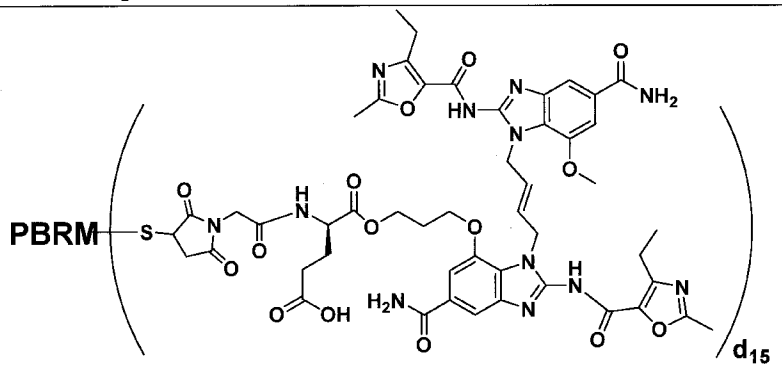
結構

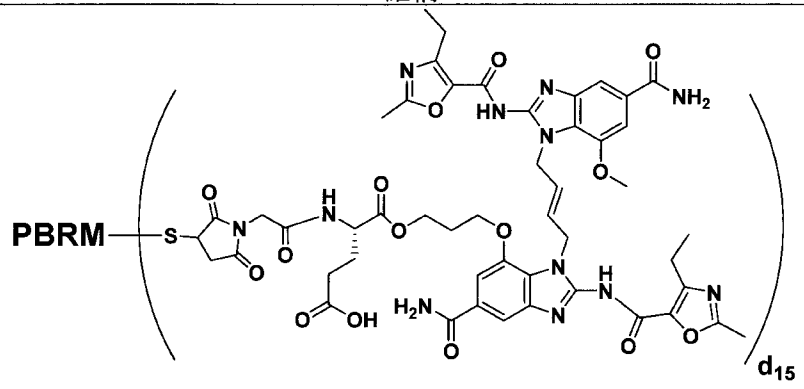
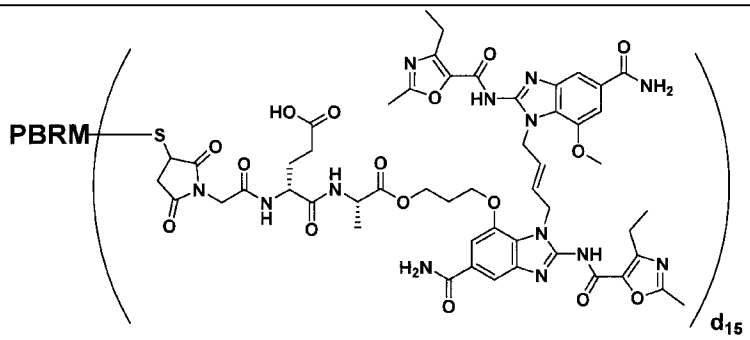
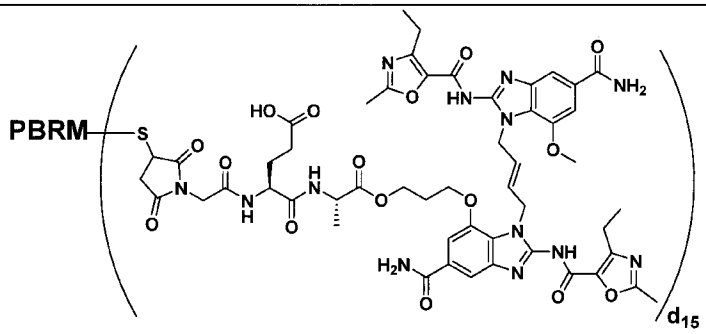
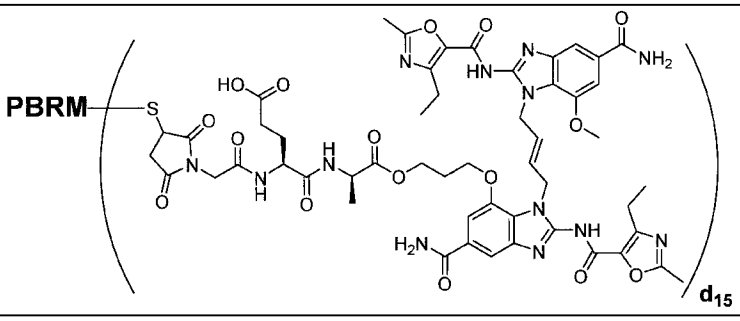


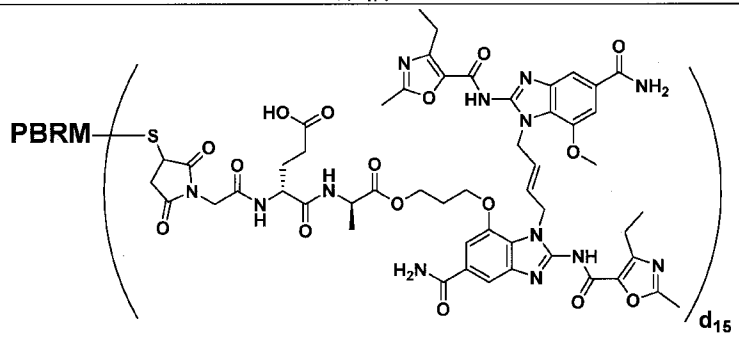
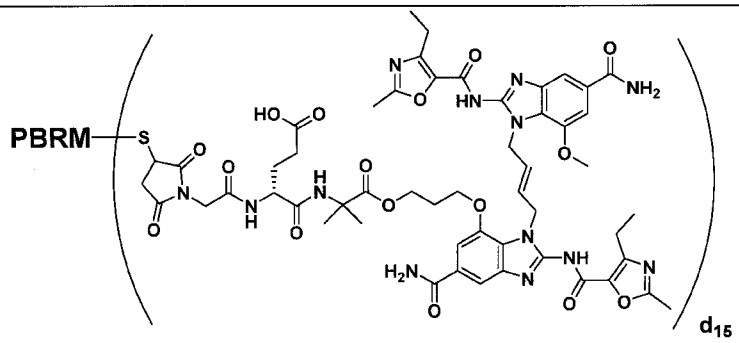
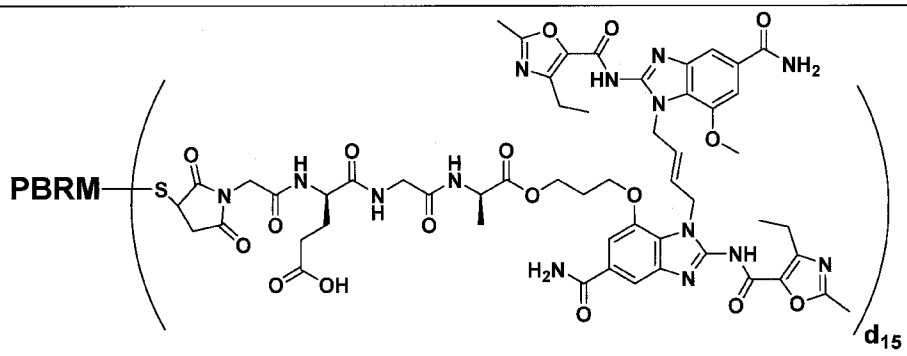
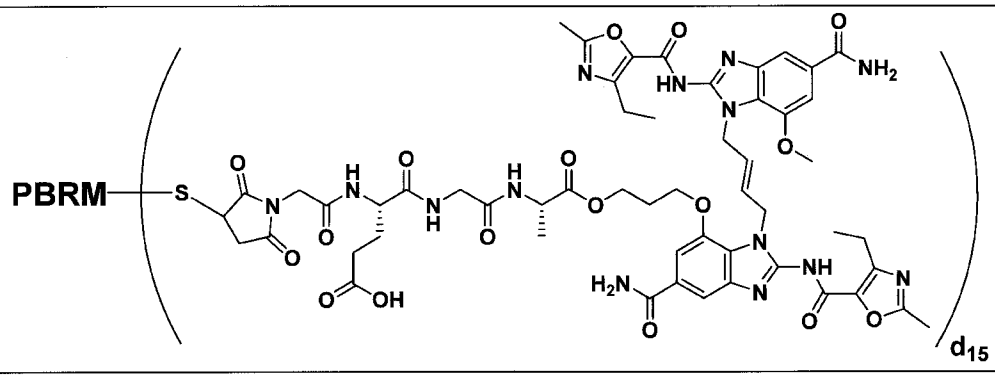
結構

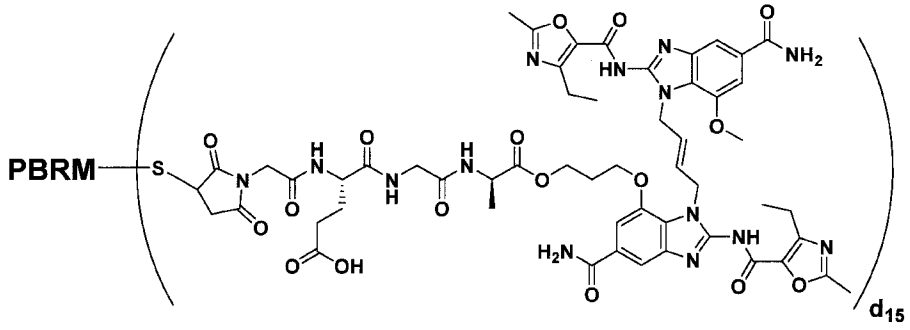
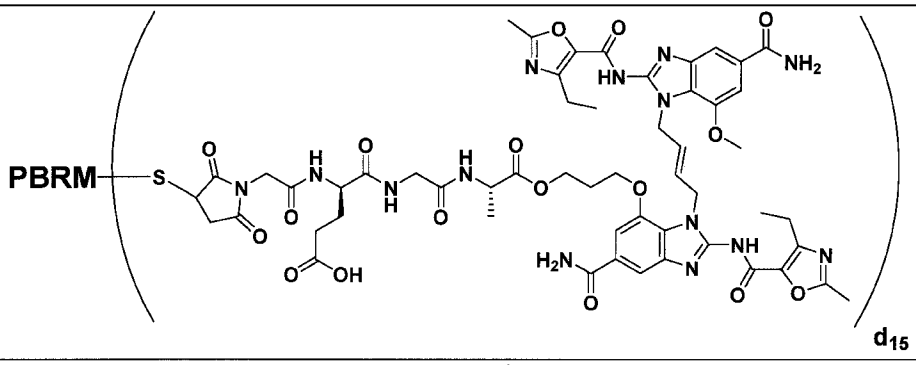
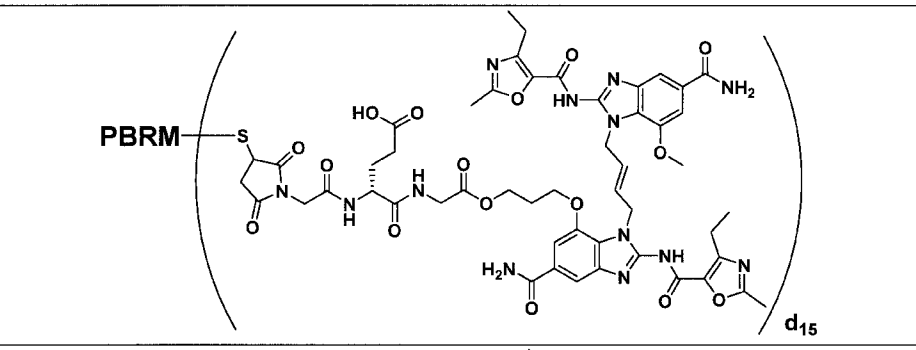
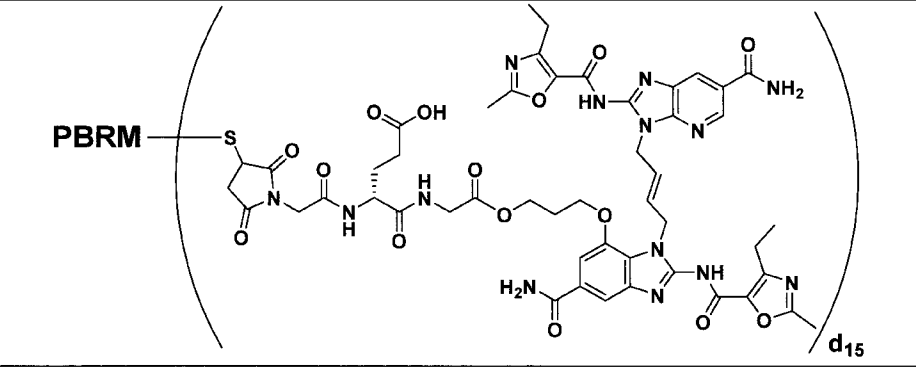


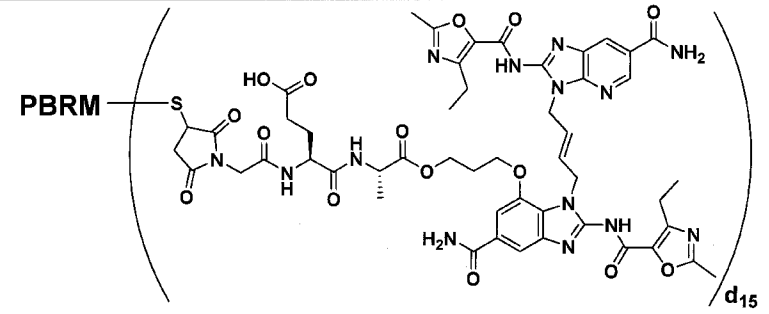
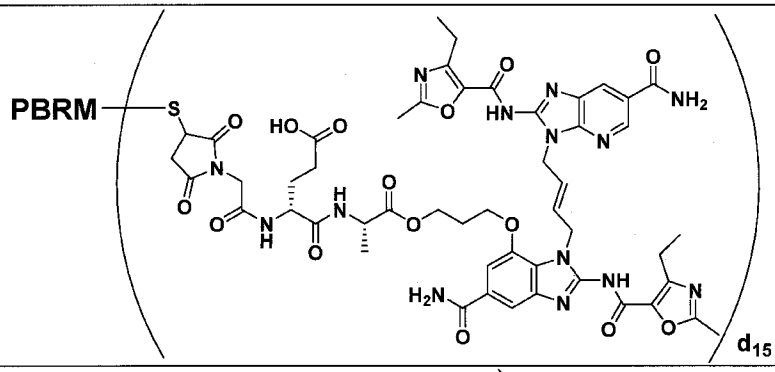
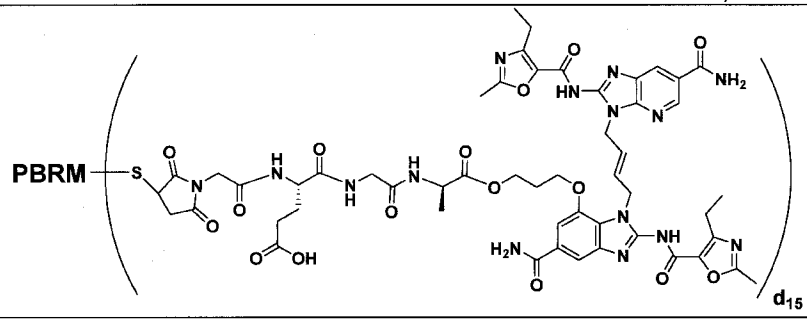
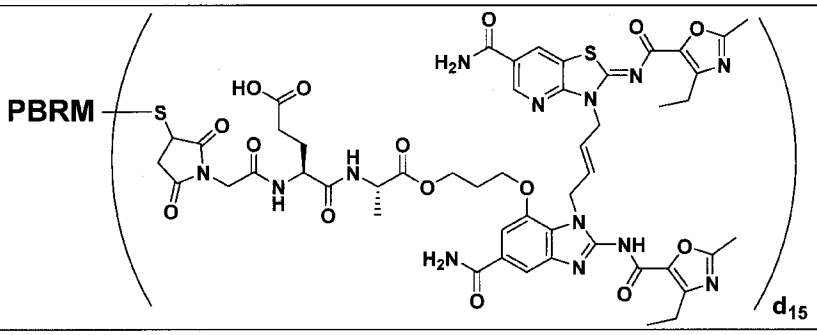
結構






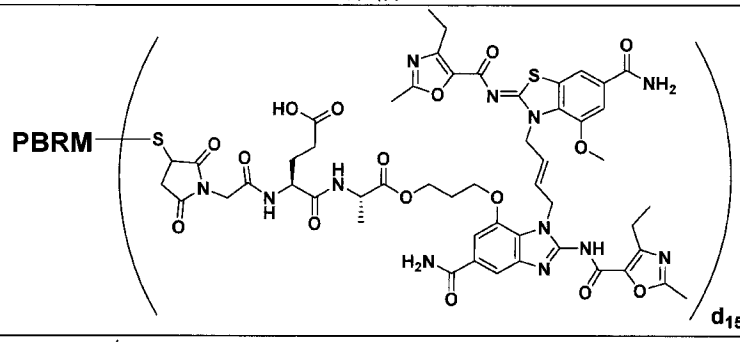
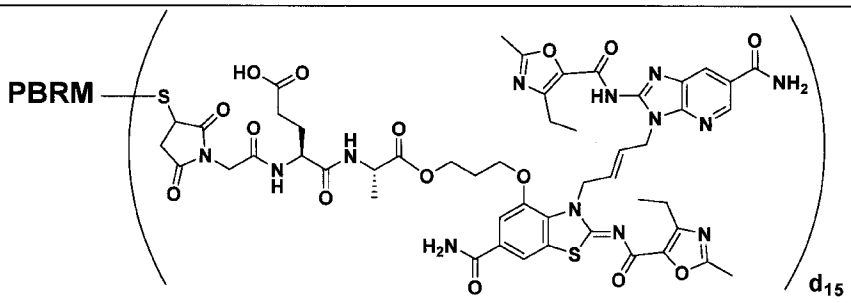
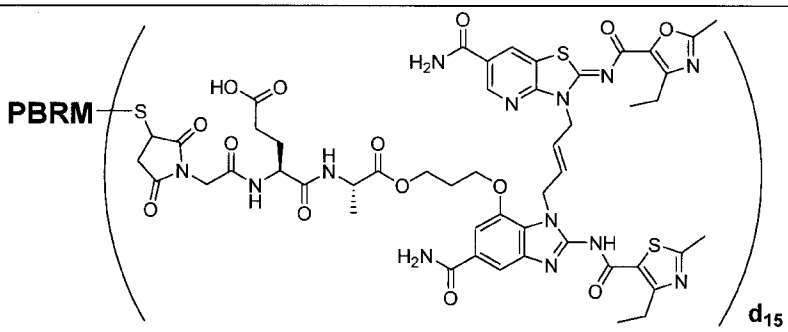
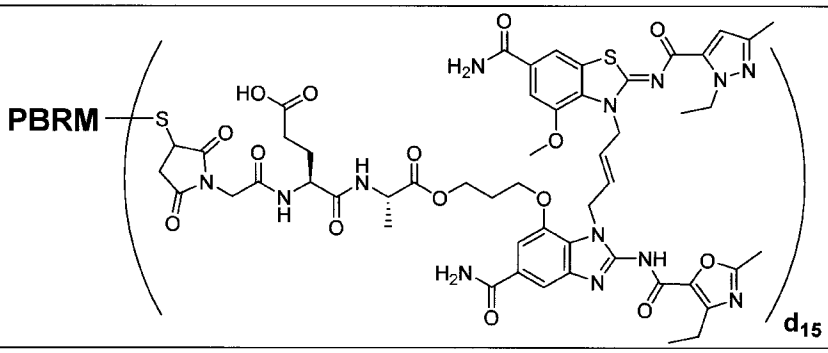
結構





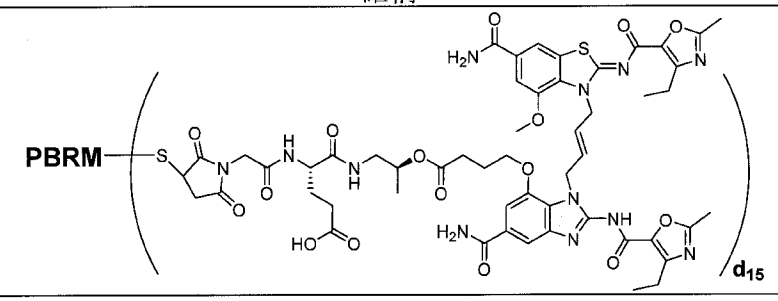
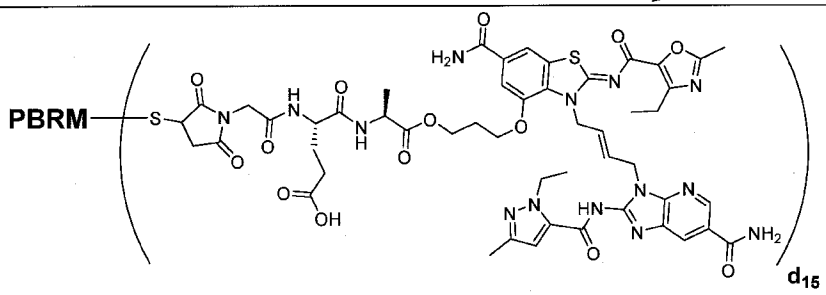
結構





結構





結構





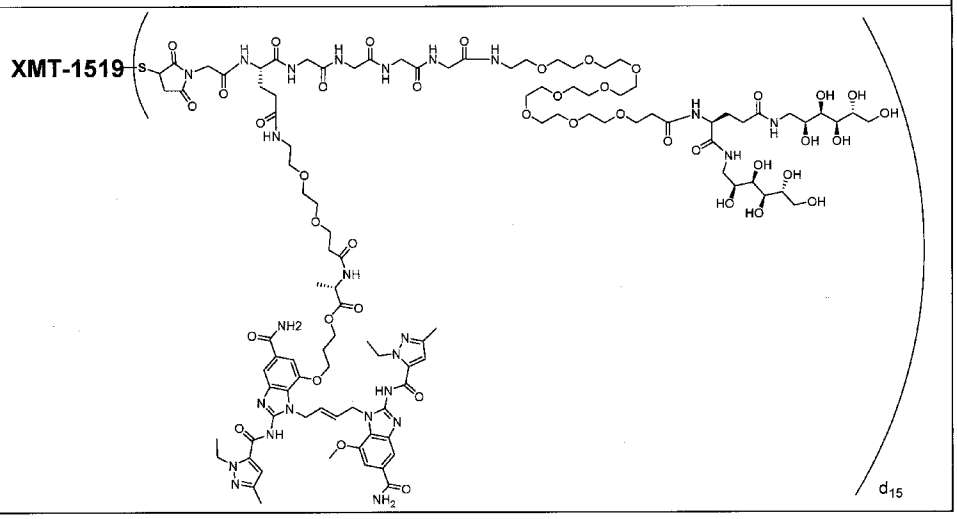
結構





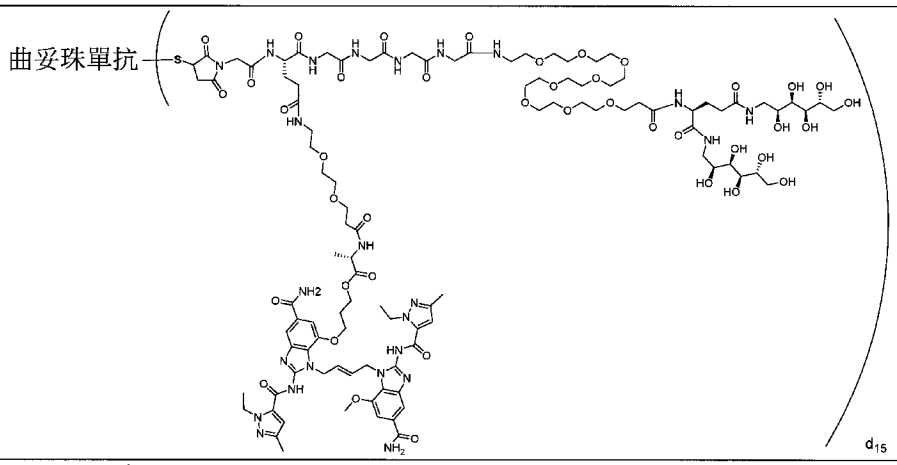
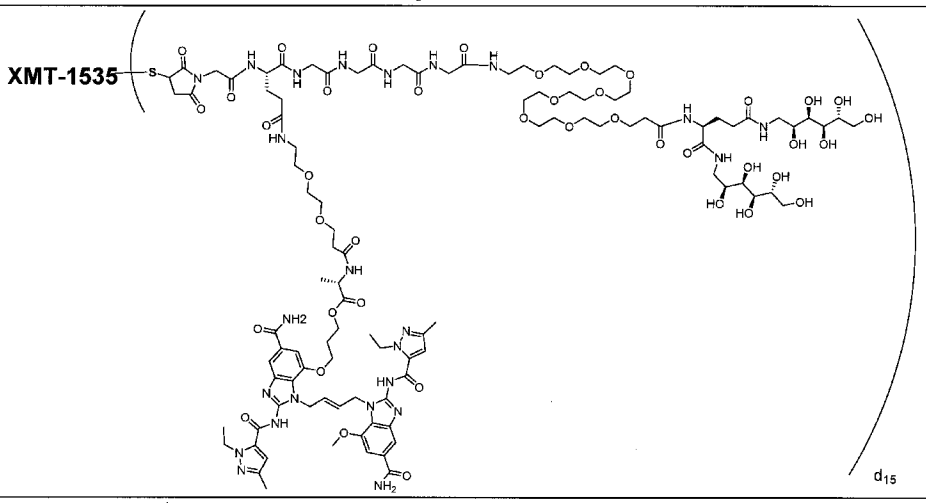
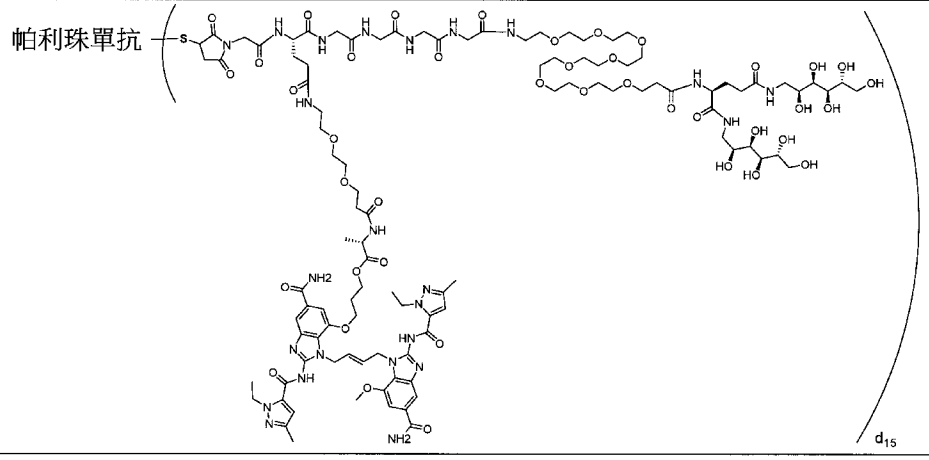
結構





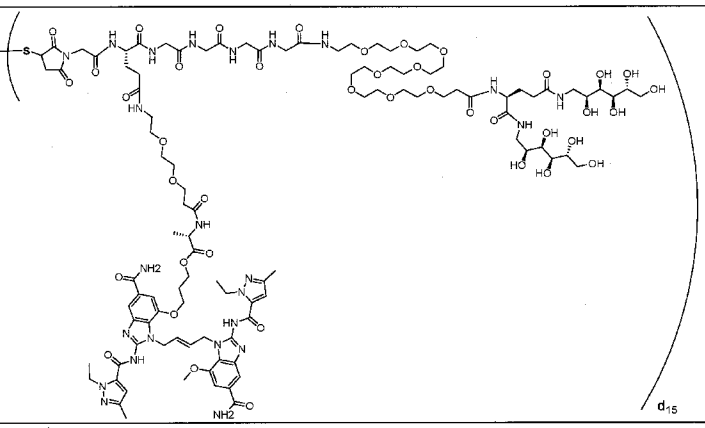
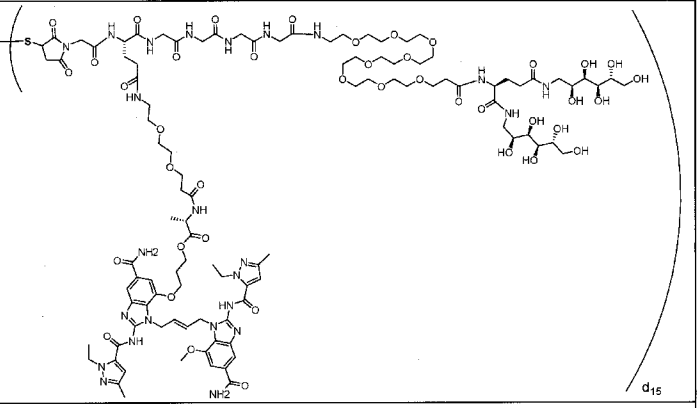
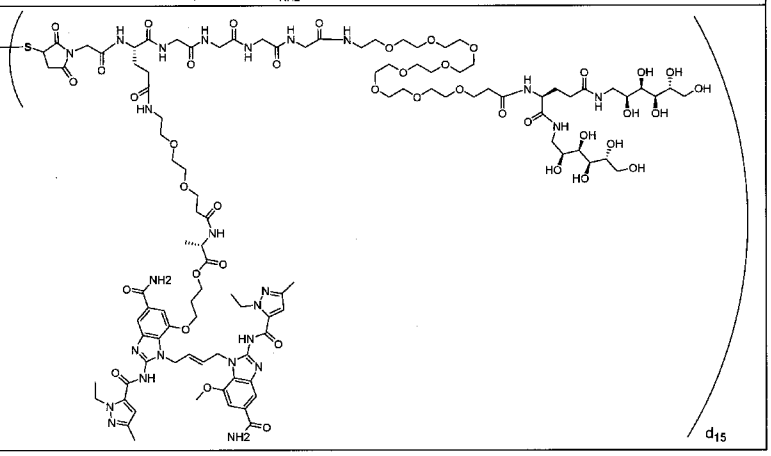
結構



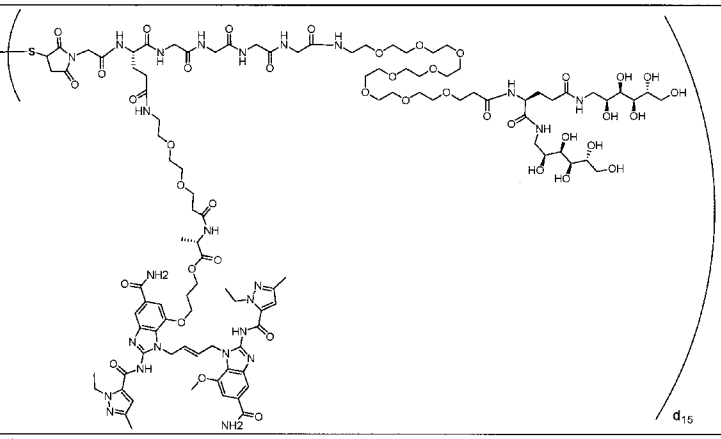
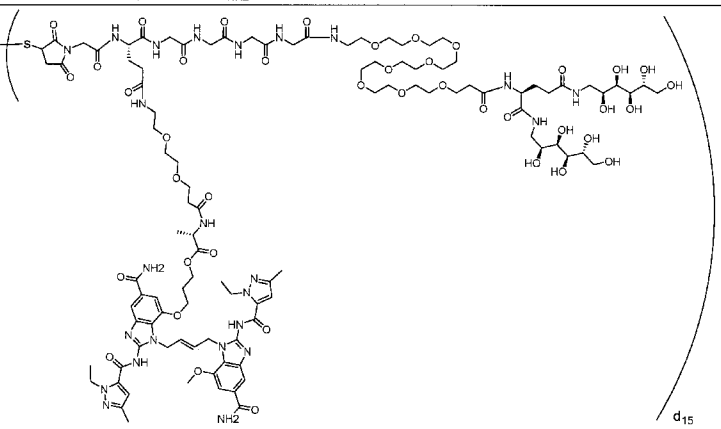
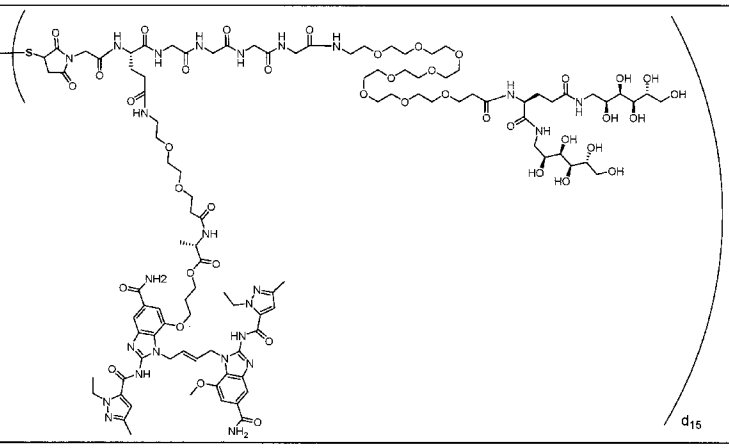
其中 d_{15}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C1}、R^{C2}、X_3、X_4、X_6、X_1、W_1、Y_1、Z_1、X_2、W_2、Y_2、Z_2係如本文中之定義。

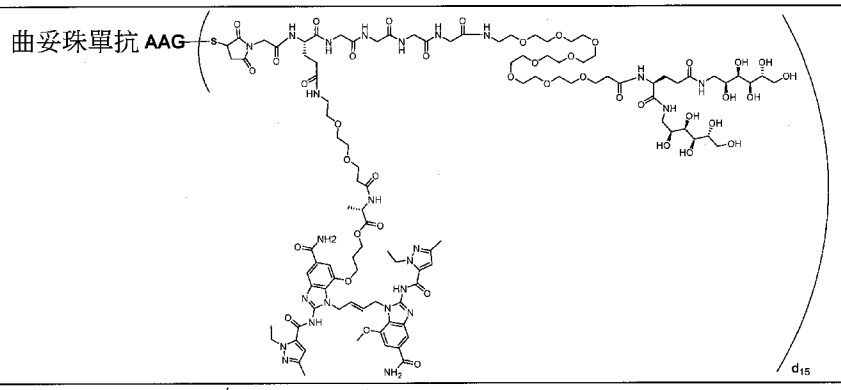
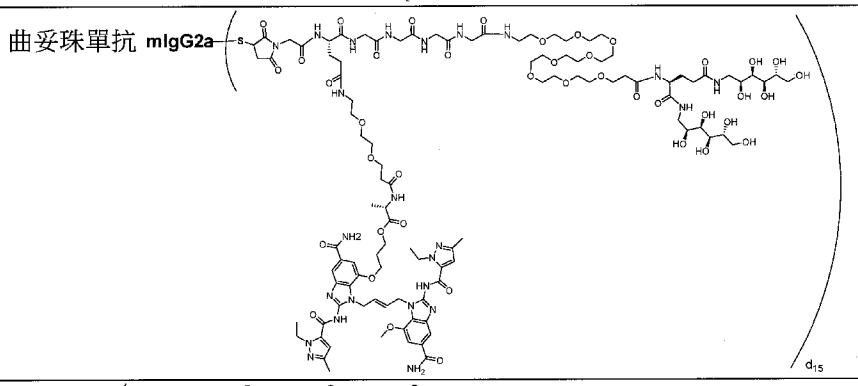
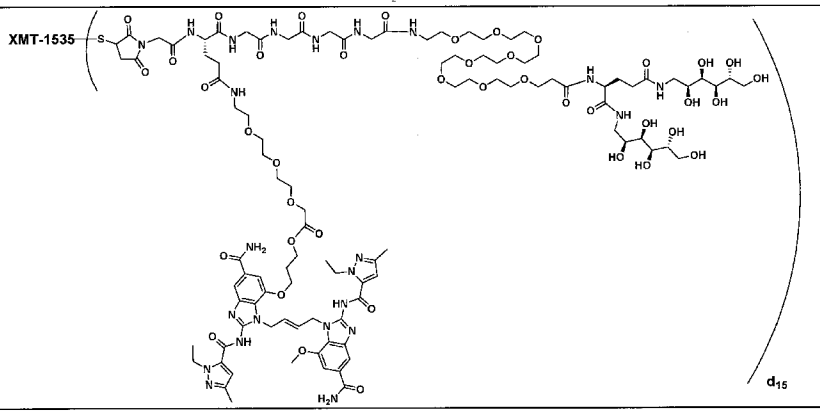
表 B2

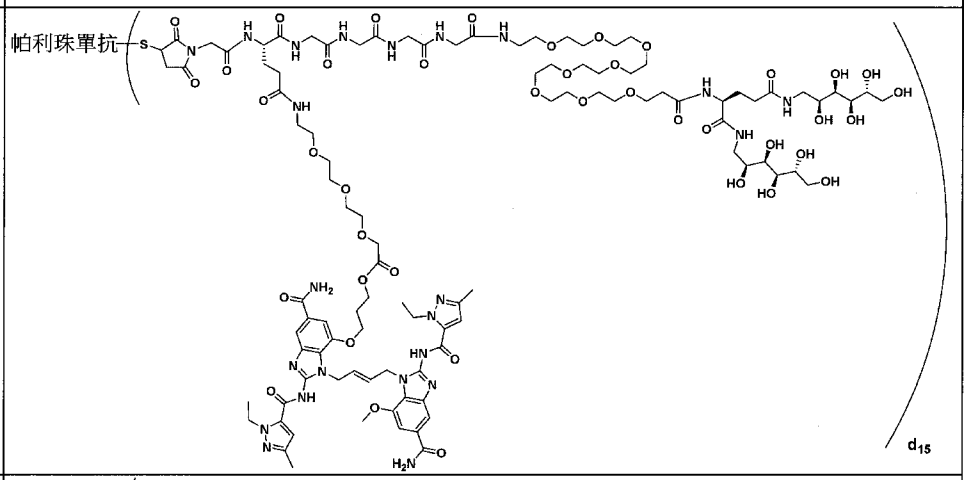
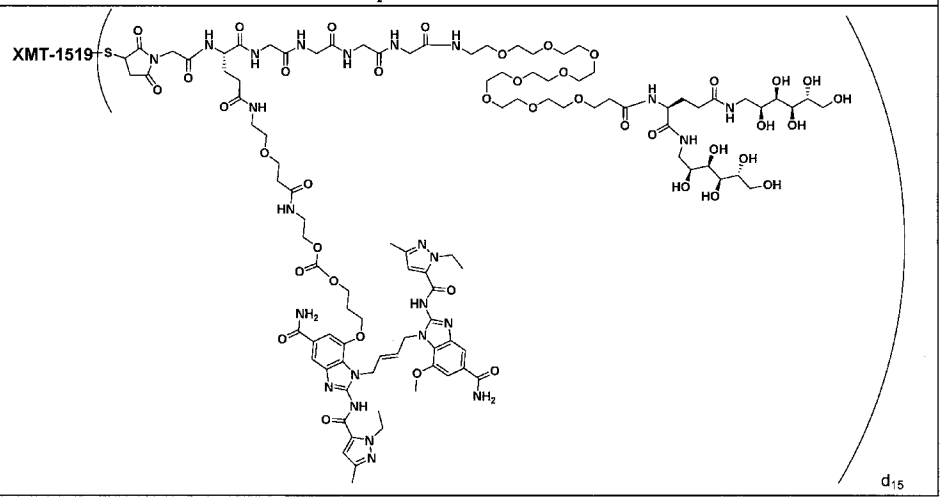
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1	**8-1** DAR 6.1 **8-2** DAR 6.8	

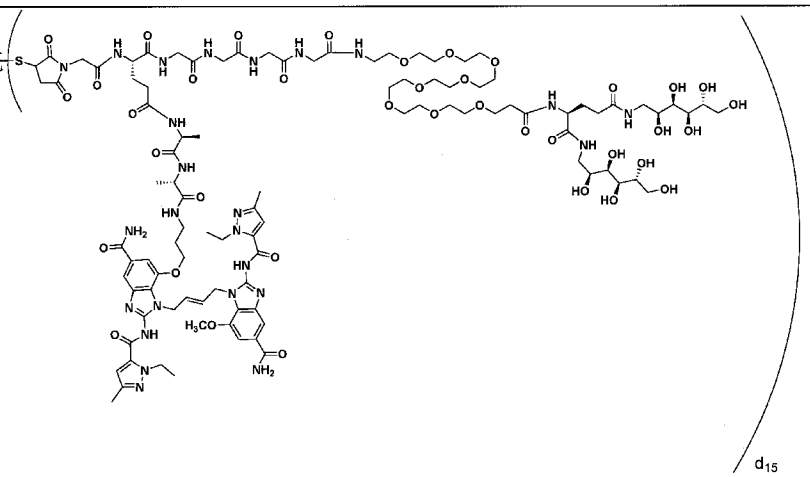
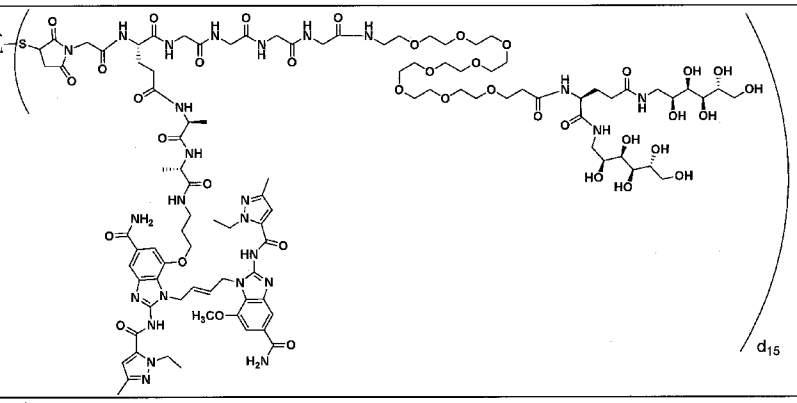
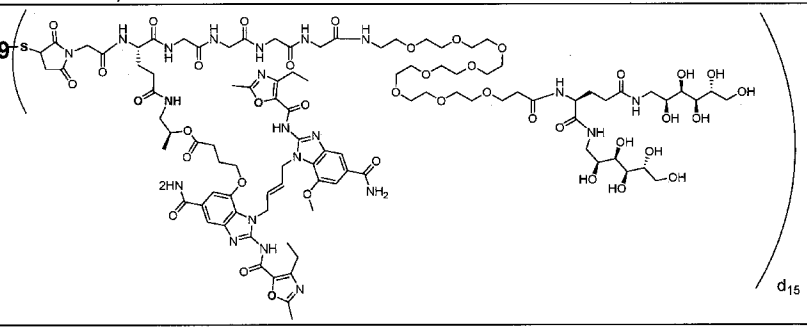
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1a	**8a-1** DAR 6.0 **8a-2** DAR 7.0 **8a-3** DAR 8.4	
1b	**8b-1** DAR 5.7 **8b-2** DAR 6.6 **8b-3** DAR 6.4	
1c	**8c-1** DAR 7.5 **8c-2** DAR 5.8	

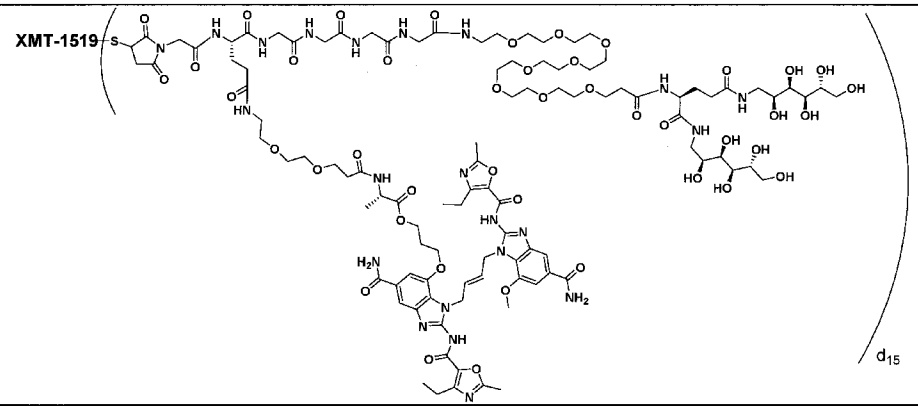
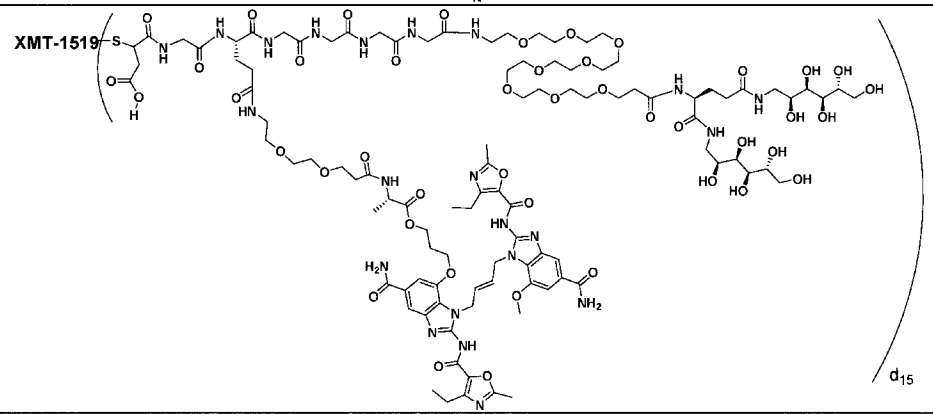
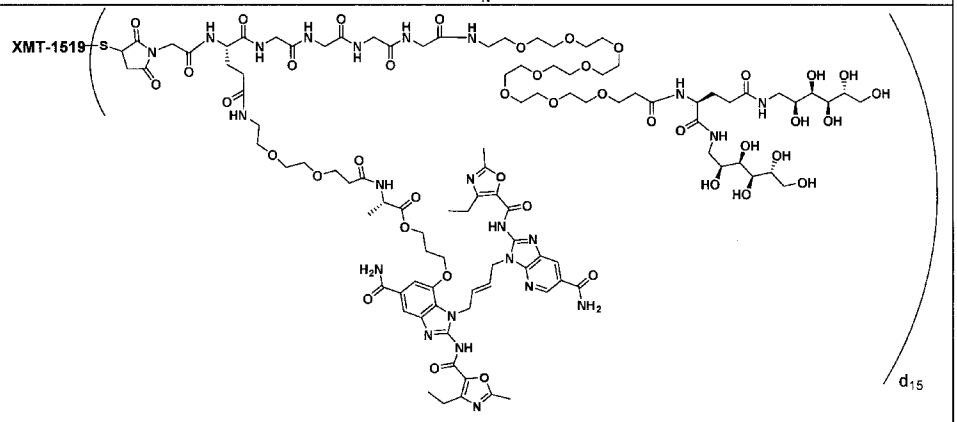
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1d	**8d-1** DAR 6.8 **8d-2** DAR 6.5 **8d-3** DAR 6.0	帕利珠單抗 mIgG2a 
1e	**8e** DAR 7.0	XMT-1535 hIgG1-mIgG2a 
1f	**8f** DAR 7.4	XMT-1535 AAG 

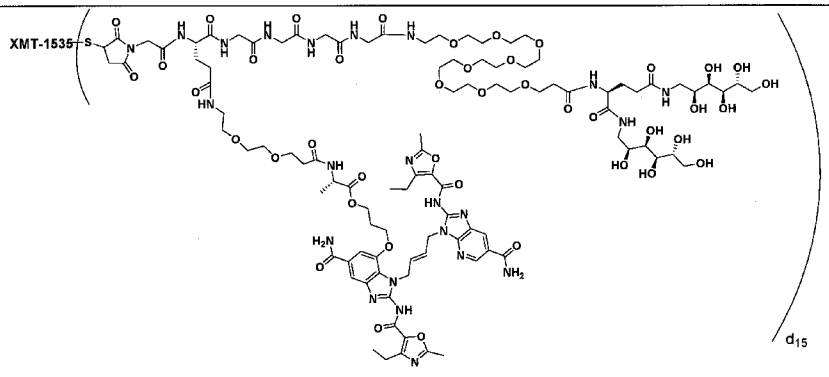
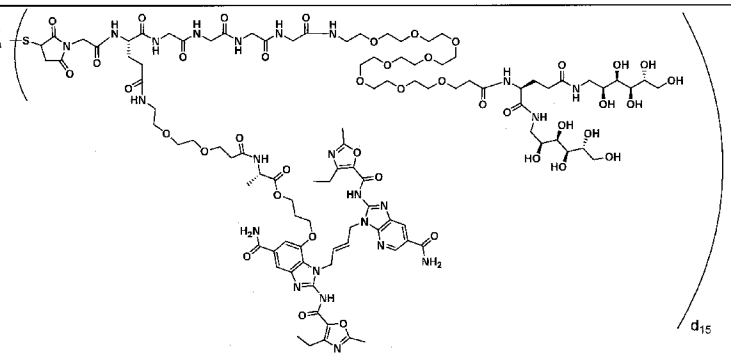
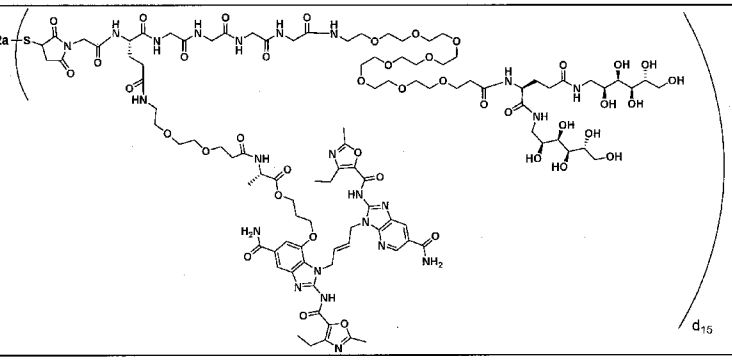
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1g	**8g** DAR 7.4	目標 **D mIgG2a** 
1h	**8h** DAR 6.9	目標 **C hIgG1a** 
1i	**8i** DAR 10.0	目標 **E mIgG2a** 

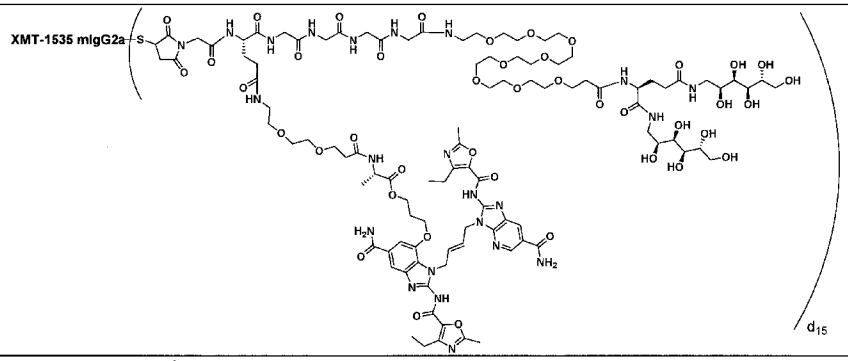
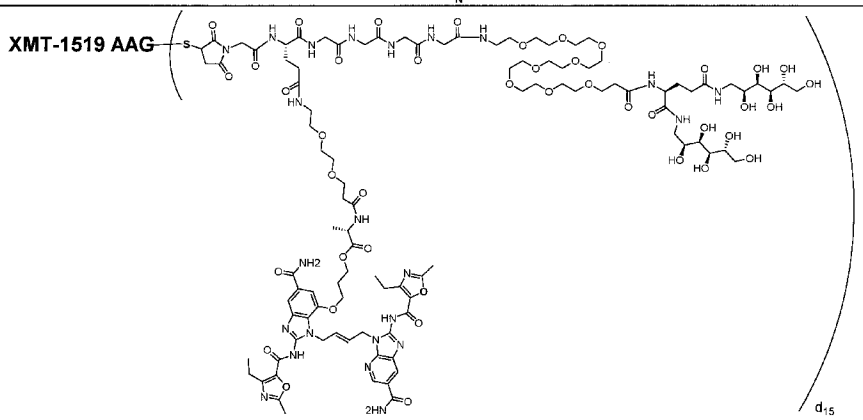
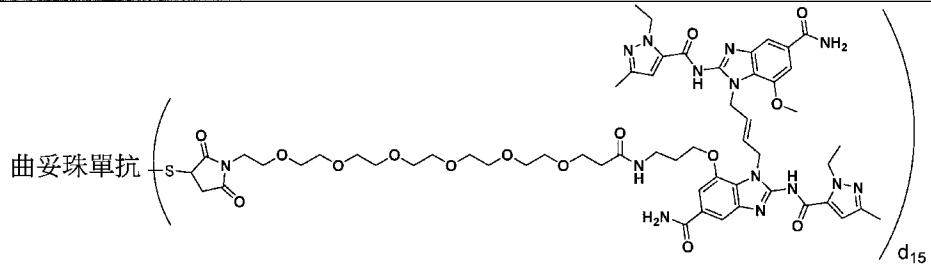
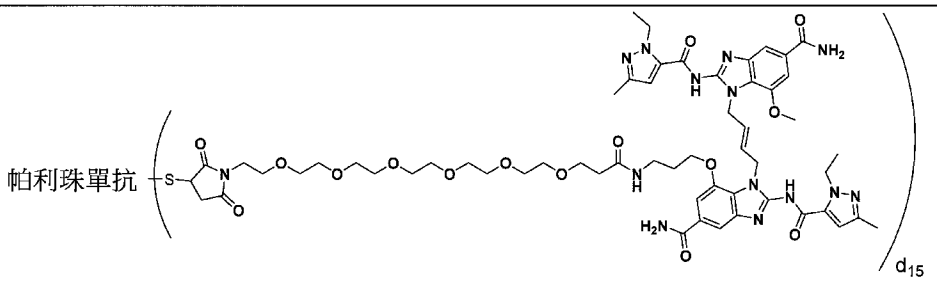
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1j	**8j** DAR 7.0 **8j-1** DAR 4.2	
1k	**8k** DAR 8.1	
1l	**8l** DAR 4.7	

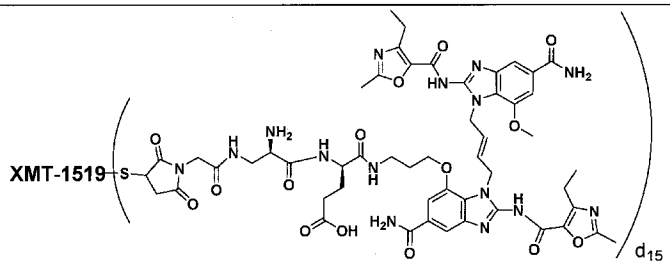
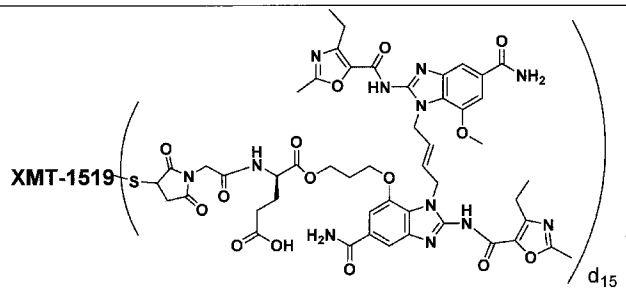
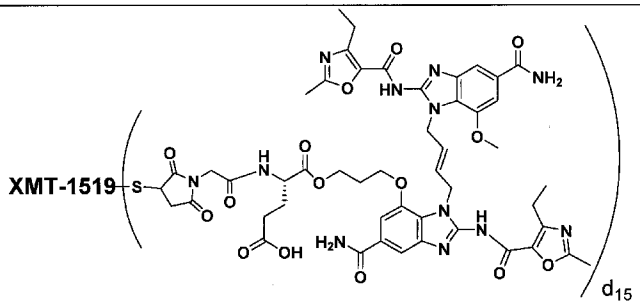
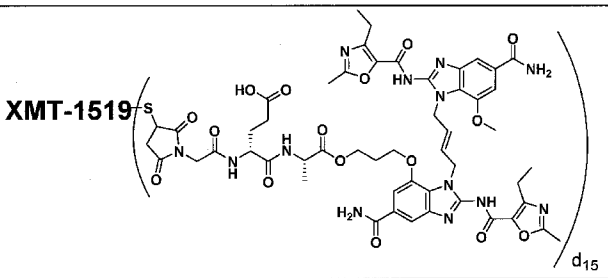
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
1m	8m DAR 4.5	
2	**16** DAR 5.3	

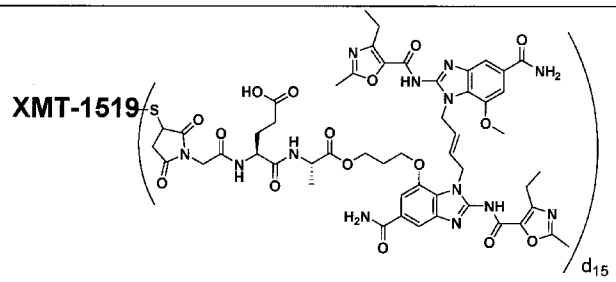
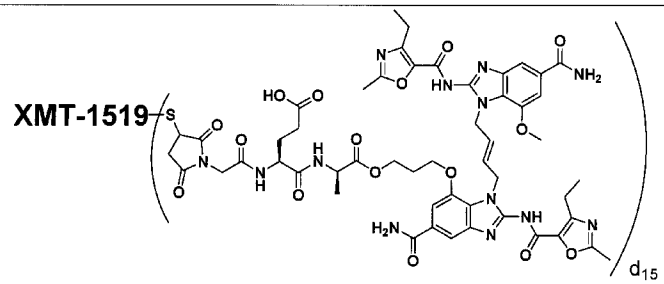
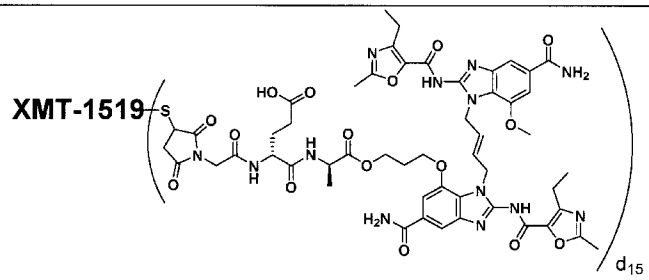
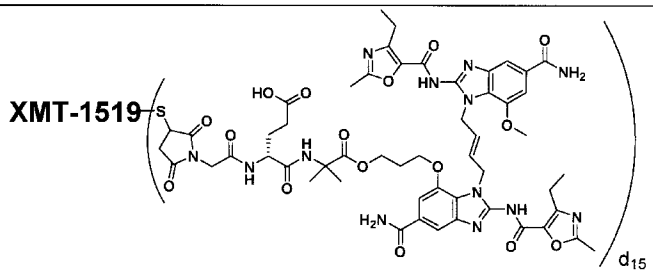
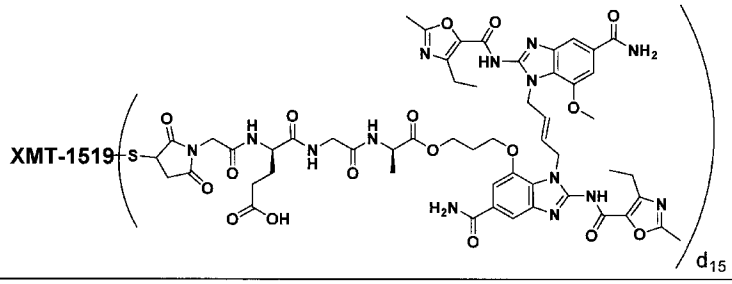
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
3	**20-1** DAR 6.0 **20-2** DAR 6.1	曲妥珠單抗-  d_{15}
3a	**20a** DAR 5.5	帕利珠單抗-  d_{15}
4	**25** DAR 6.6	**XMT-1519**-  d_{15}

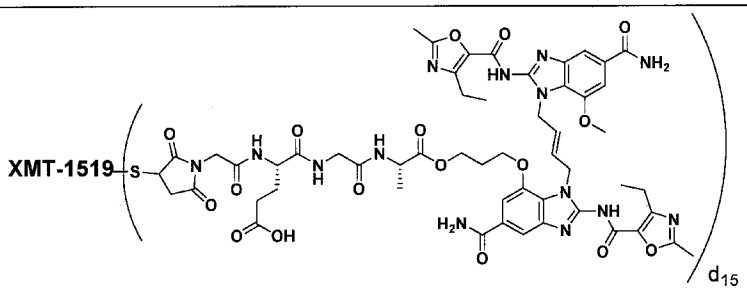
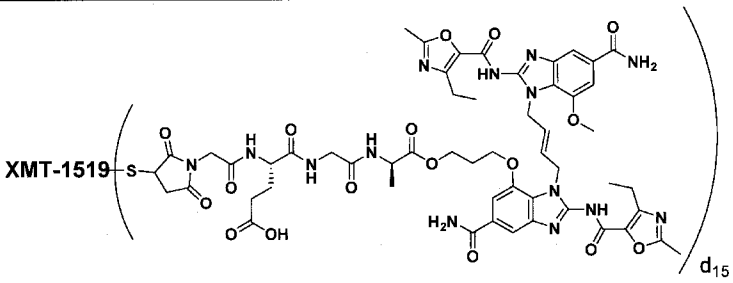
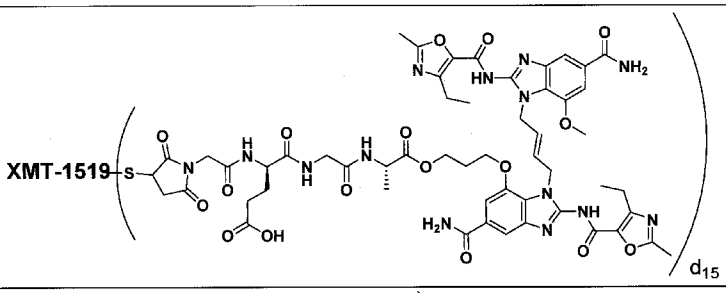
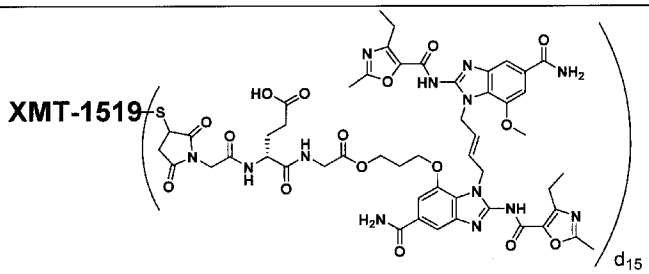
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
5	**28** DAR 6.0	
6	**29** DAR 5.5	
7	**32-1** DAR 6.5 **32-2** DAR 6.4 **32-3** DAR 6.7 **32-4** DAR 8.6	

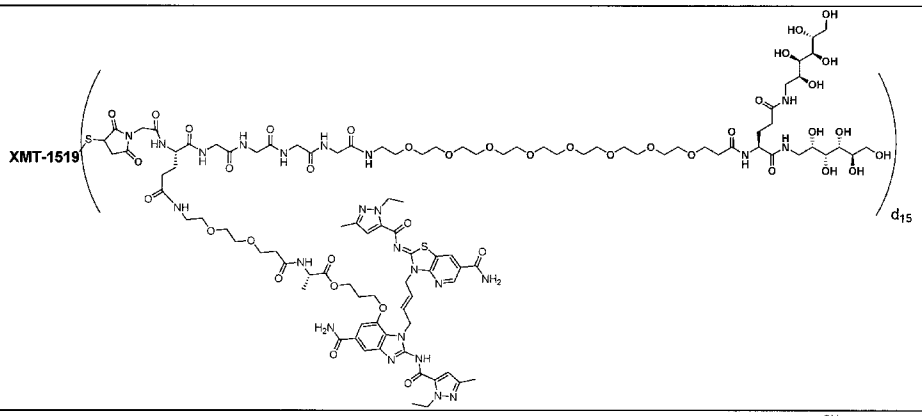
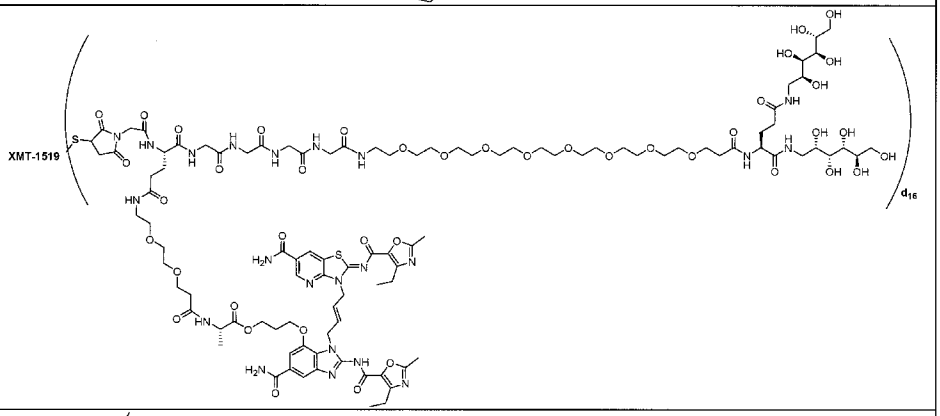
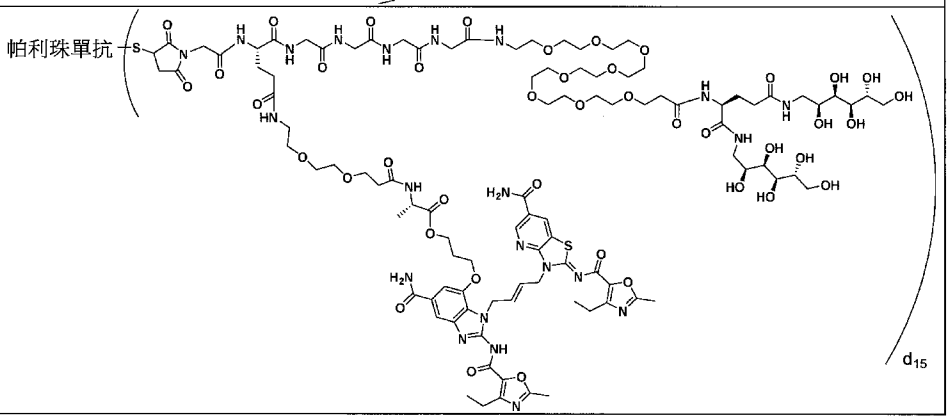
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
7a	**32a** DAR 6.2 **32a-1** DAR 7.4 **32a-2** DAR 8.0 **32a-3** DAR 7.5 **32a-4** DAR 8.0	
7b	**32b** DAR 6.8 **32b-1** DAR 5.7 **32b-2** DAR 7.2	帕利珠單抗 
7c	**32c** DAR 9.1	帕利珠單抗mIgG2a 

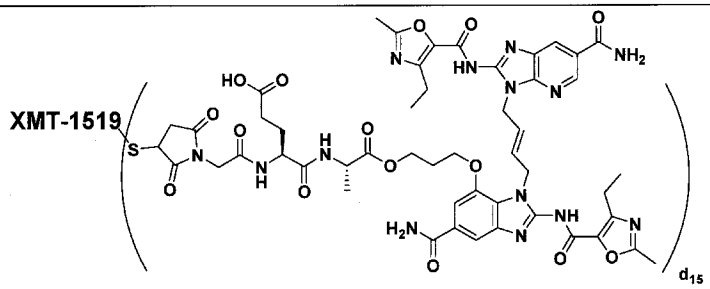
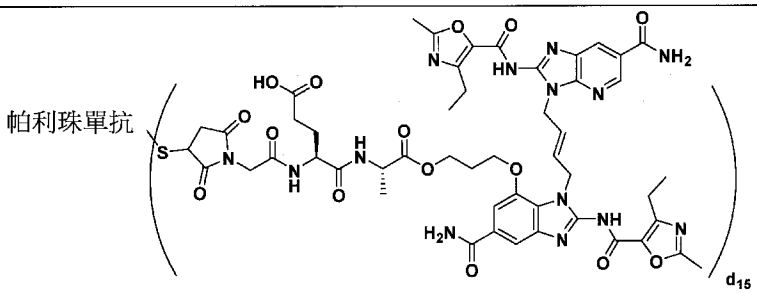
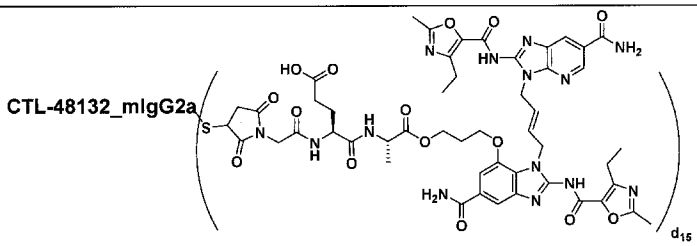
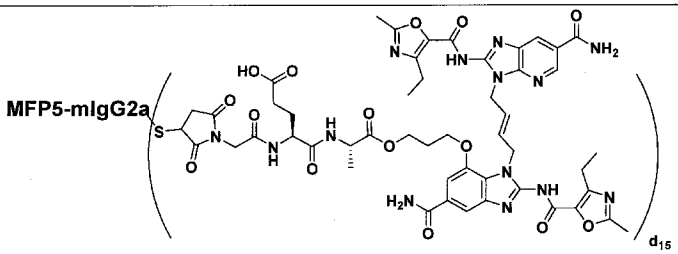
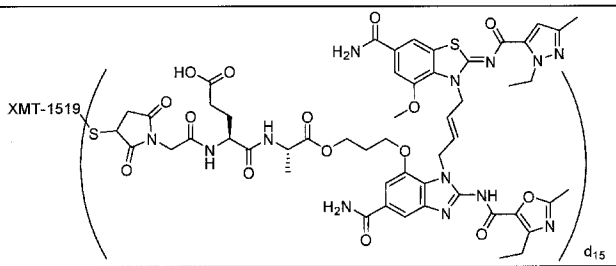
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
7d	**32d** DAR 8.8	
7e	**32e** DAR 8.8	 **32e**
8	**34** DAR 6.9	
8a	**34a** DAR 7.0	

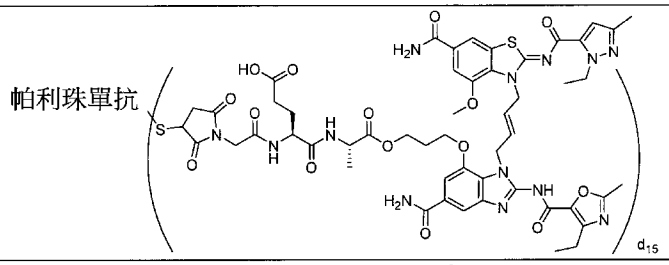
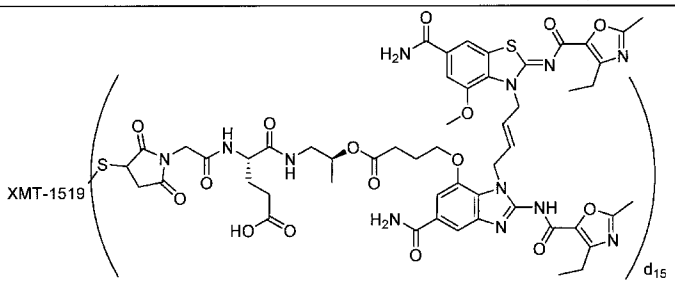
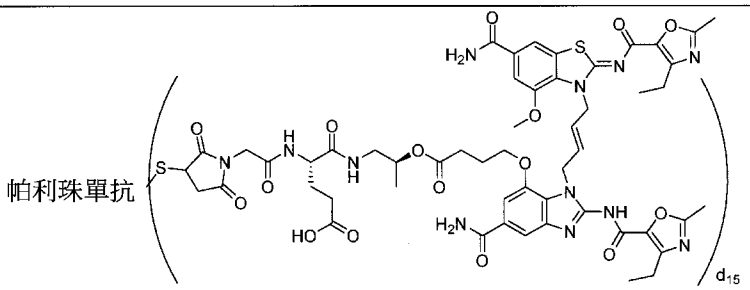
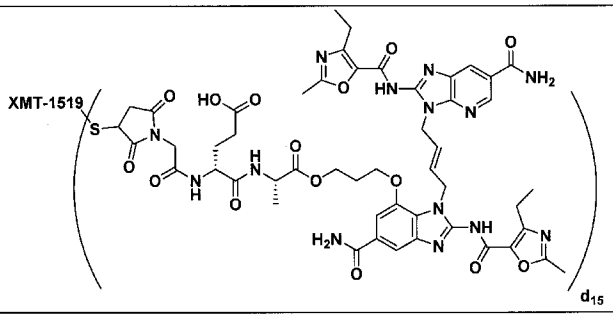
Ex 編號	**Cmpd** 編號	結構
9	**45** DAR 6.5	
10	**50** DAR 8.2	
11	**52** DAR 7.7	
12	**58** DAR 6.5	

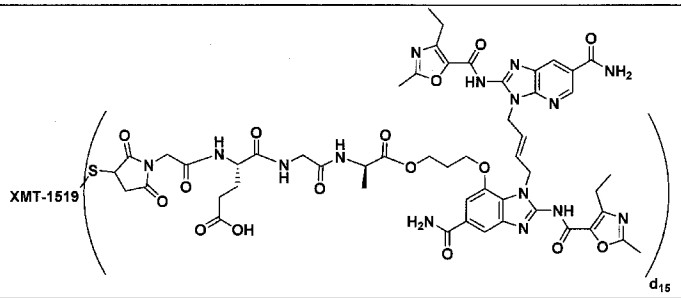
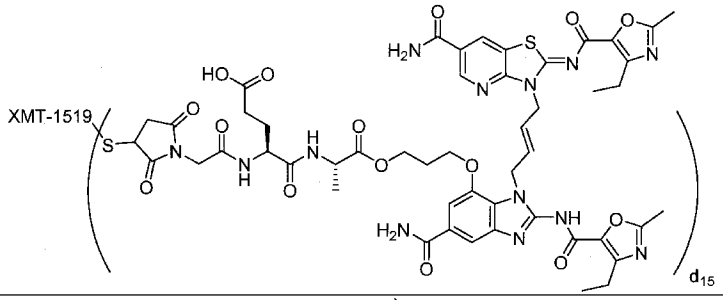
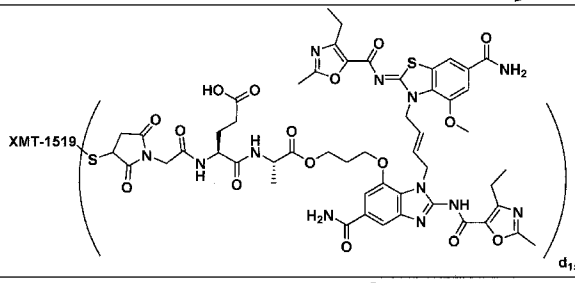
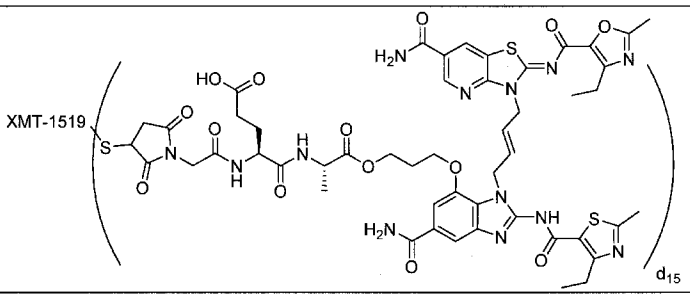
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
13	**60-1** (DAR 7.7 **60-2** DAR 5.5	
14	**62** DAR 6.5	
15	**64** DAR 6.4	
16	**66-1** DAR 7.5 **66-2** DAR 5.3	
17	**74** DAR 6.9	

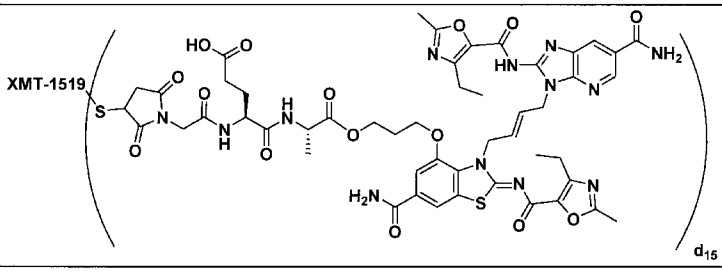
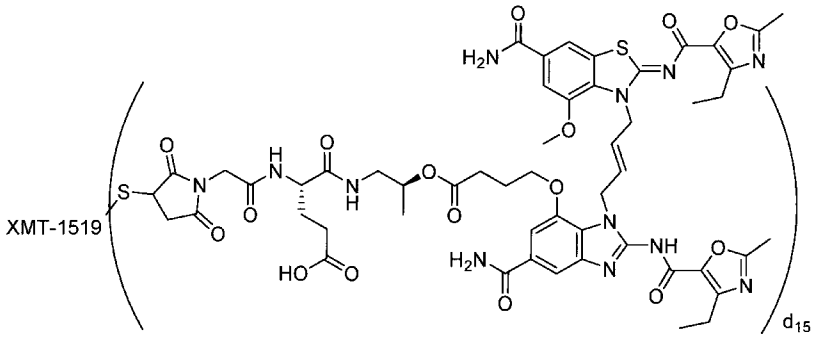
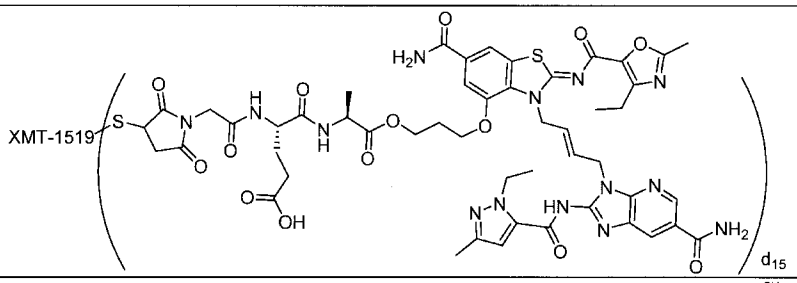
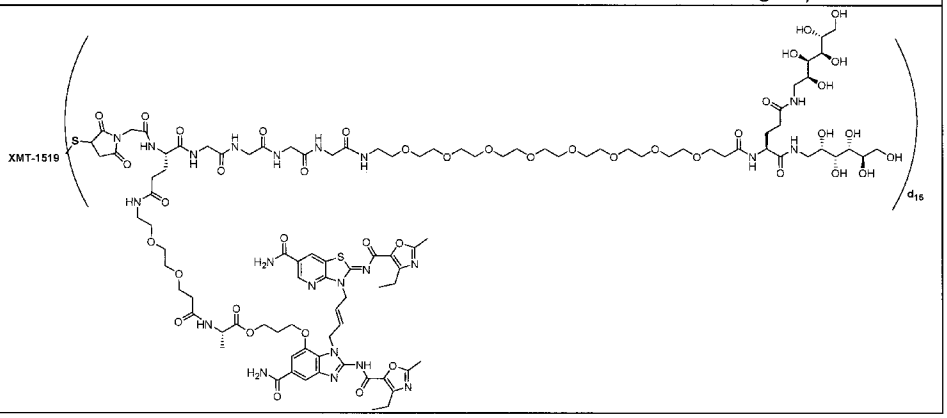
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
18	**76** DAR 7.5	
19	**78** DAR 7.4	
20	**80** DAR 7.5	
21	**82** DAR 5.7	

Ex 編號	Cmpd 編號	結構
		
22	**85** DAR 6.5	
22a	**85a** DAR 7.4	

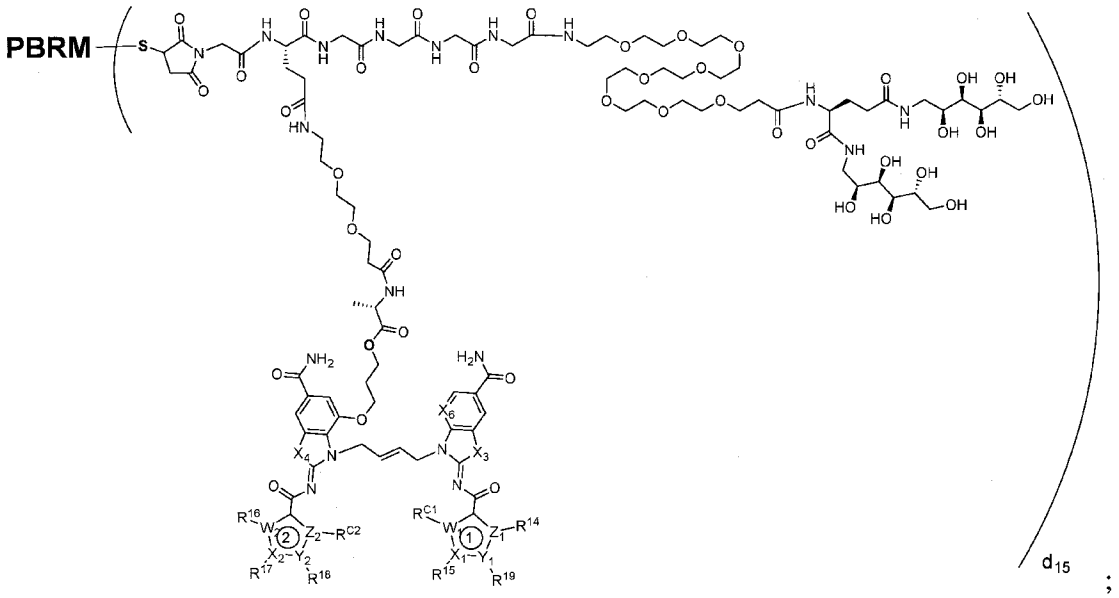
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
23	**88** DAR 6.6	
23a	**89** DAR 5.9	
23b	**89a** DAR 8.8	
23c	**89b** DAR 9.0	
24	**92** DAR 7.6	

Ex 編號	Cmpd 編號	結構
24a	**93** DAR 6.7	
25	**100** DAR 7.8	
25a	**101** DAR 6.5	
		

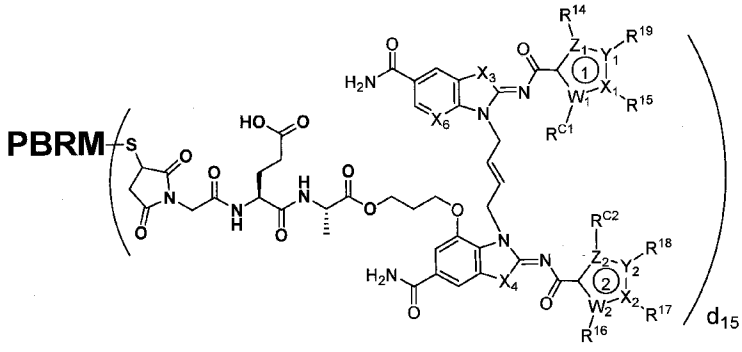
Ex 編號	Cmpd 編號	結構
		
		
		
		

Ex 編號	Cmpd 編號	結構
		
		
		
		

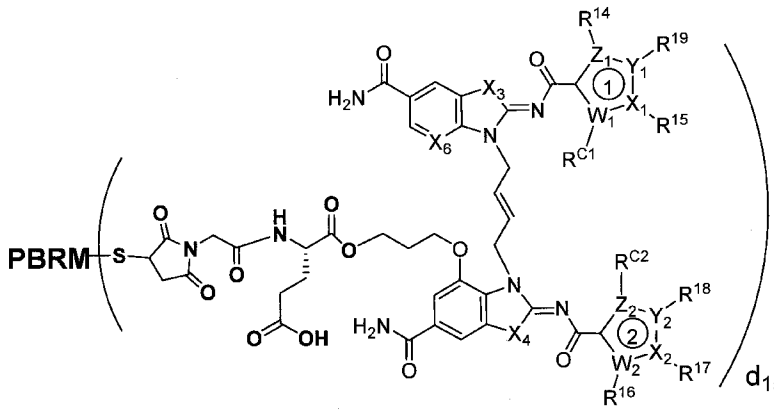
【0426】在一些實施態樣中，共軛體係：



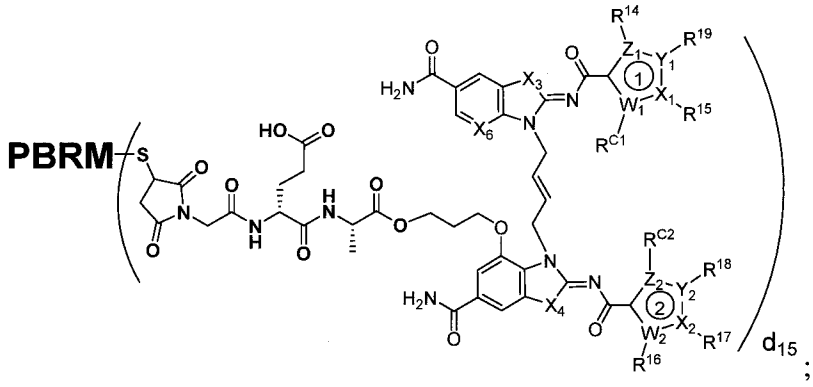
;

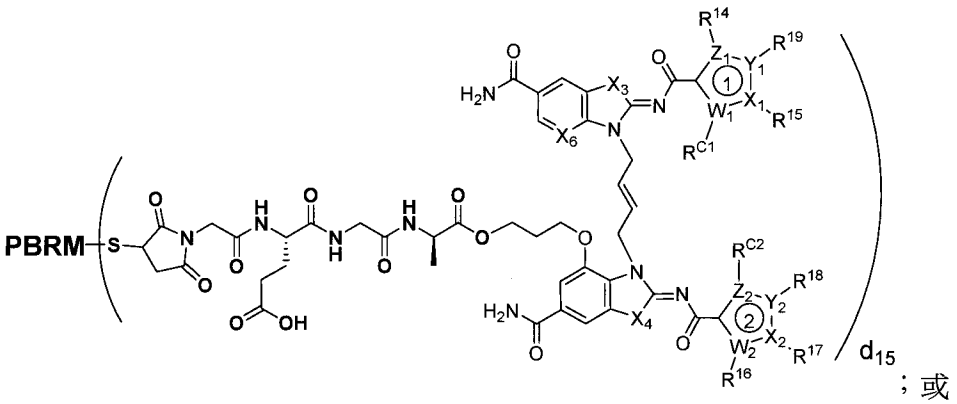


;

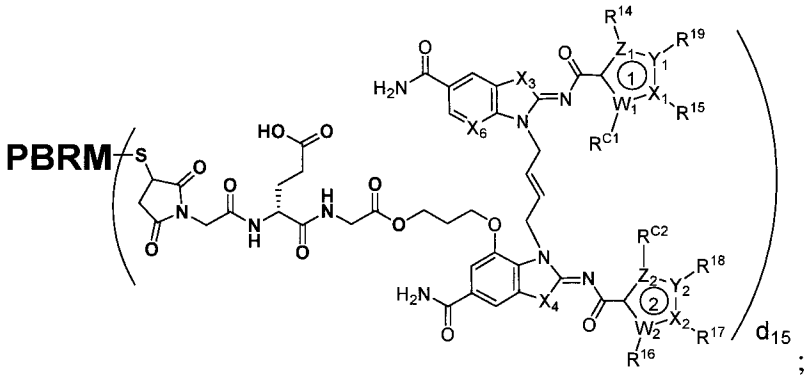


;



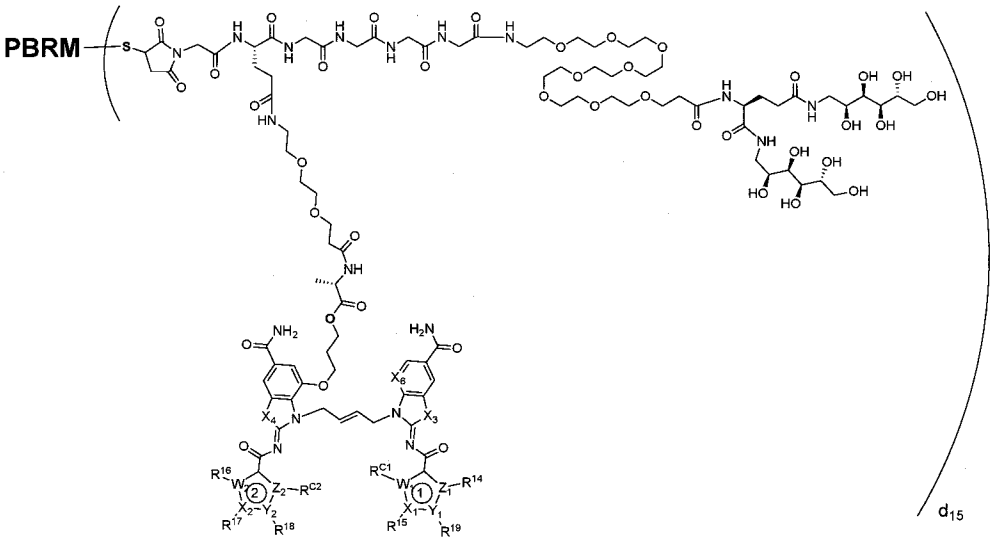


；或

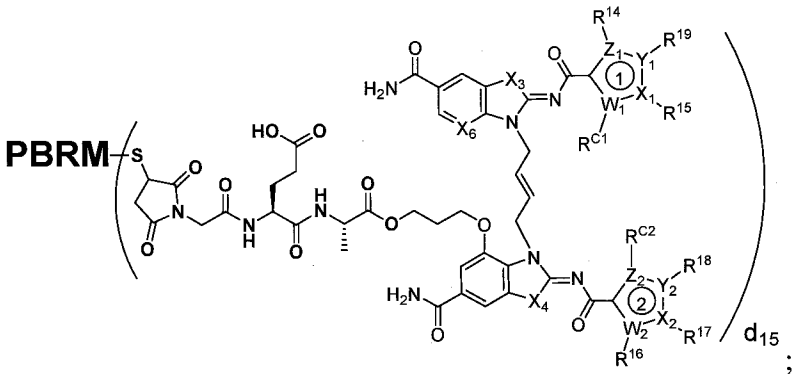


其中R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C1}、R^{C2}、X_3、X_4、X_6、X_1、W_1、Y_1、Z_1、X_2、W_2、Y_2、Z_2係如本文中之定義。

【0427】在一些實施態樣中，共軛體係：



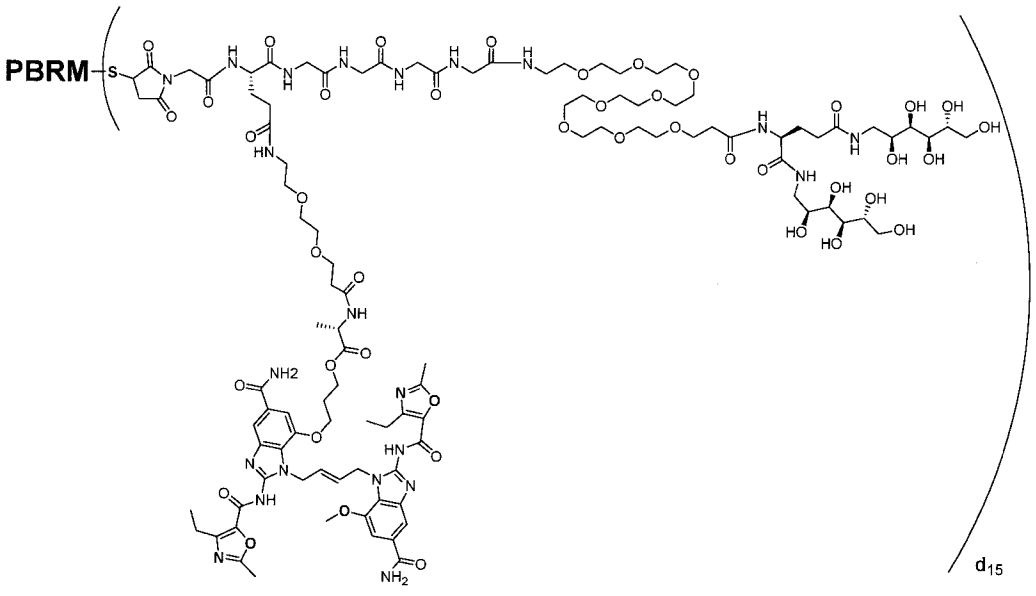
；或



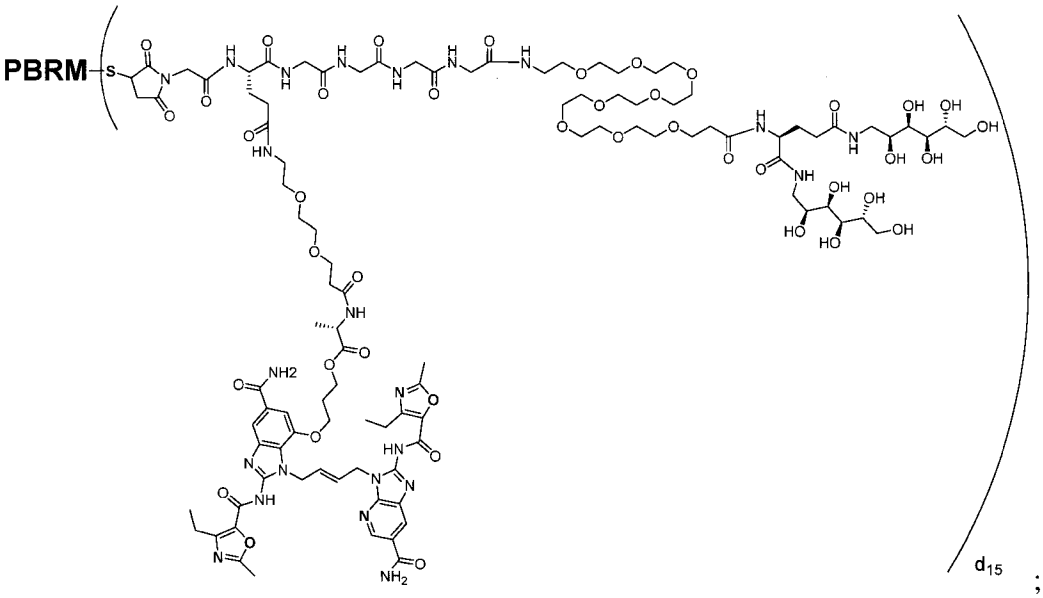
；

其中 d_{15}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{C1}、R^{C2}、X_3、X_4、X_6、X_1、W_1、Y_1、Z_1、X_2、W_2、Y_2、Z_2係如本文中之定義。

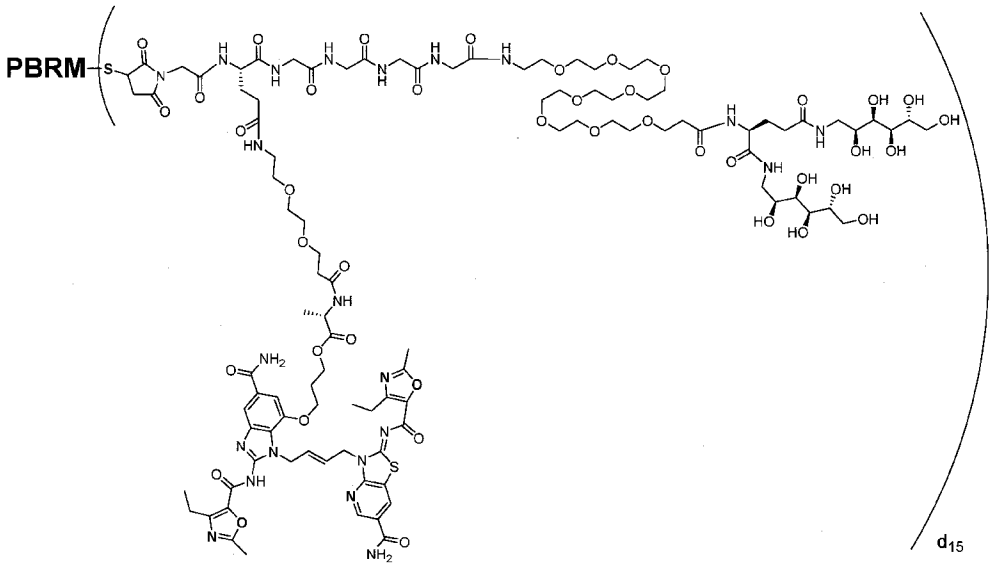
【0428】在一些實施態樣中，共軛體係：


PBRM
d15

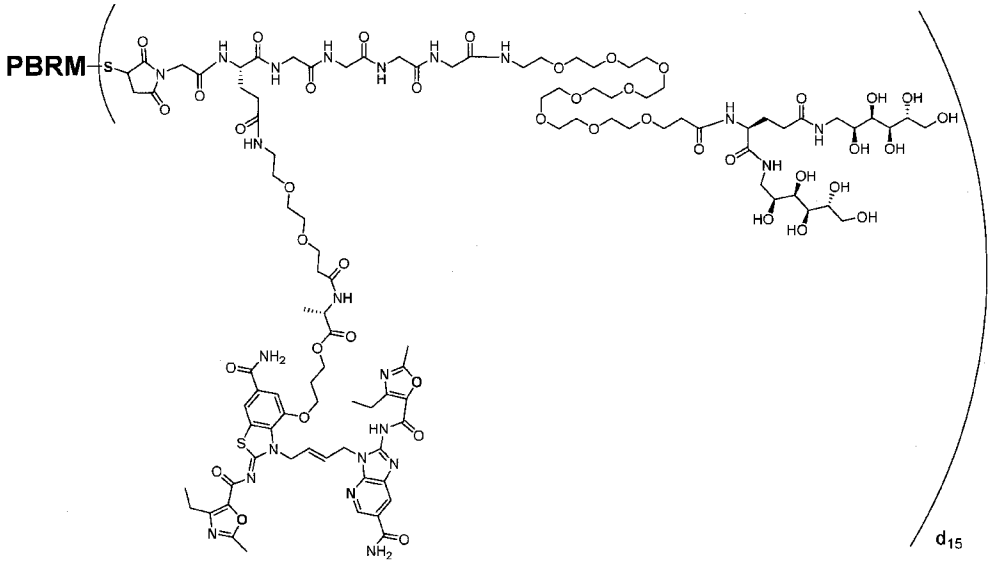
;

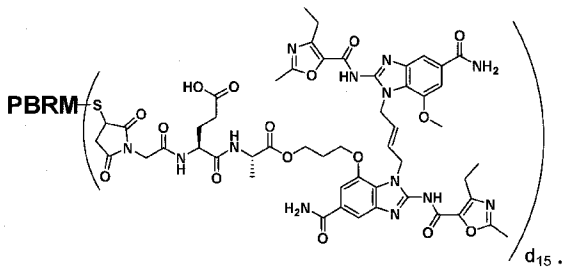

PBRM
d15

;

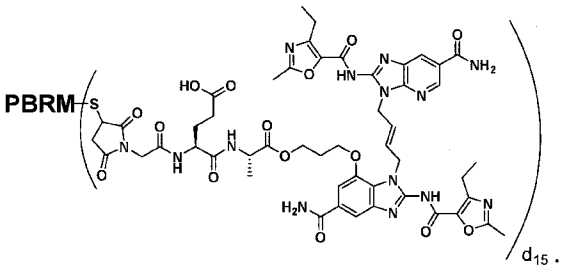

PBRM
S
d15

;

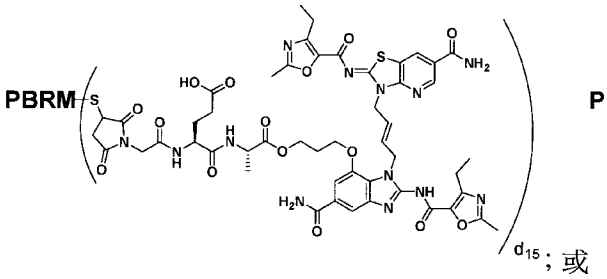

PBRM
S
d15


PBRM
S
d15

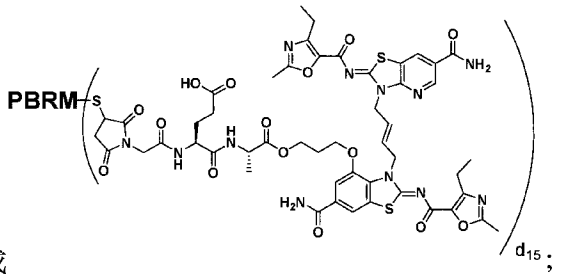
;


PBRM
S
d15

;



；或



；

其中d_{15}係如本文中之定義。

醫藥組成物

【0429】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，其包含本文所述之共軛體及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0430】含有本揭露之共軛體之醫藥組成物可藉由普遍已知之方式製造，例如利用習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、磨粉、乳化、膠囊化、包封、或冷凍乾燥過程。醫藥組成物可使用一或多種醫藥上可接受之載劑以習知方式調配，該載劑包含有助於將共軛體加工成可供醫藥使用之製劑的賦形劑及/或助劑。當然，適當之調配物係取決於所選擇之投予途徑而定。

【0431】適用於注射用途之醫藥組成物包括無菌水溶液(其為水溶性)或分散劑及供立即製備無菌注射溶液或分散劑之無菌粉末。以靜脈投予而言，合適載劑包括生理鹽水、制菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，組成物必須為無菌且應呈容易灌注之流體程度。該組成物必須在製造及儲存

條件下維持穩定，且必須以防止微生物諸如細菌及真菌之汙染作用的方式保存。載劑可為溶劑或分散介質，包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及該類似物)及彼等之適當混合物。藉由例如使用包覆劑諸如卵磷脂、藉由維持在分散液中需要之顆粒大小及藉由使用表面活性劑可維持適當之流動性。防止微生物之作用可藉由使用各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及該類似物。在許多情況下，較佳的是組成物包括等滲劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇及山梨醇)及氯化鈉。延長注射型組成物之吸收可藉由在組成物中包含延長吸收之劑達成，例如單硬脂酸鋁及明膠。

【0432】無菌注射溶液之製備可藉由將所需量之共軛體及視需要之一或多種上述成分納入適當溶劑，接著經過過濾滅菌。通常，製備分散液係藉由將該共軛體併入無菌媒劑中，該無菌媒劑含有基本之分散介質和取自上述列舉成分之其他所需成分。以用於製備無菌注射溶液之無菌粉末為例，製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥，以自彼等先前經過濾滅菌之溶液產生活性成分以及任何額外所欲之成分之粉末。

【0433】口服組成物通常包括惰性稀釋劑或可食性醫藥上可接受之載劑。彼等可被包封於明膠膠囊中或壓製成錠劑。就口服治療性投予之目的而言，共軛體可與賦形劑併用，並以錠劑、口含錠或膠囊之形式使用。口服組成物

亦可利用流體載劑製備以用來作為漱口藥，其中在流體載劑中之共軛體係施用於口且用於漱口，然後吐掉或吞下。醫藥相容性結合劑及/或佐劑物質可被包括為組成物的一部分。錠劑、丸劑、膠囊、口含片及該類似物可包含下列成份之任一者或具有類似性質之化合物：結合劑諸如微晶纖維素、黃著膠或明膠；賦形劑諸如澱粉或乳醣；崩解劑諸如藻酸、普摩膠(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑諸如硬脂酸鎂或硬脂酸類潤滑黏結劑(Sterotes)；助流劑諸如膠體二氧化矽；甜味劑諸如蔗糖或糖精；或調味劑諸如薄荷、柳酸甲酯或橘子香料。

【0434】以藉由吸入之投予而言，共軛體係以氣體噴霧之形式自加壓容器或分配器中遞送，該加壓容器或分配器包含適當之推進劑(例如氣體諸如二氧化碳)或噴霧器。

【0435】系統性投予亦可藉由經黏膜或經皮裝置進行。以經黏膜或經皮投予而言，適用於穿透障壁之穿透劑被用於配方中。該等穿透劑通常為該領域已知，且包括例如用於經黏膜投予之洗滌劑、膽鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻噴霧劑或栓劑達成。以經皮投予而言，共軛體係經調配為該領域所廣為週知之軟膏、藥膏、凝膠或乳膏。

【0436】共軛體可與預防該共軛體自體內快速排出之醫藥上可接受之載劑一起製備，諸如控制釋放之調配物，包括植入物及微膠囊釋放系統。可使用可生物降解、生物相容性之聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇

酸、膠原、聚原酸酯、及聚乳酸。用於製備該等配方之方法將為所屬技術領域中具有通常知識者所顯而易知。

【0437】可特別有利的是將口服或腸胃外組成物調配成劑量單元形式，以易於投予及統一劑量。本文中所使用之劑量單位形式係指適用於所欲治療之個體作為單位劑量之物理分離單位；各單位含有可經計算以產生該所欲治療效果之預先決定量之共軛體以及該所需之醫藥載劑。本揭露之劑量單位型式之規格係取決於且直接依賴共軛體之獨特特徵及想要達成之特定治療效果而定。

【0438】在治療性應用中，本揭露所使用之醫藥組成物的劑量將視該劑、該接受病患之年齡、體重及臨床狀況及投予該治療之臨床醫師或開業醫師的經驗及判斷等其他會影響該選擇劑量之因素而定。一般來說，該劑量應足以導致該疾病之症狀延緩及較佳地消退，亦較佳地造成該疾病之完全消退。

【0439】應理解醫藥組成物可隨投予說明一起被包括於容器、包裝或分配器中。

使用方法

【0440】在一些實施態樣中，本揭露提供一種治療或預防有治療或預防需要之個體的疾病或病症之方法，其包含向個體投予治療有效量的在本文中揭示之共軛體。

【0441】在一些實施態樣中，本揭露提供一種治療有治療需要之個體的疾病或病症之方法，其包含向個體投予治療有效量的在本文中揭示之共軛體。

【0442】在一些實施態樣中，本揭露提供一種活化或增強STING在個體內的活性之方法，其包含向該個體投予本文所揭示之共軛體。

【0443】在一些實施態樣中，本揭露關於一種治療有治療需要之個體的癌症之方法，其包含向個體投予有效量的在本文中揭示之共軛體。

【0444】在一些實施態樣中，本揭露提供一種用於治療或預防有治療或預防需要之個體的疾病或病症之在本文中揭示之共軛體。

【0445】在一些實施態樣中，本揭露提供一種用於治療有治療需要之個體的疾病或病症之在本文中揭示之共軛體。

【0446】在一些實施態樣中，本揭露提供一種用於治療個體的STING媒介之疾病或病症之在本文中揭示之共軛體。

【0447】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體用於治療有治療需要之個體的癌症之用途。

【0448】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造用於治療有治療需要之個體的疾病或病症之藥物的用途。

【0449】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造用於治療或預防有治療或預防需要之個體的疾病或病症之藥物的用途。

【0450】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造用於治療個體的STING媒介之疾病或病症之藥物的用途。

【0451】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造用於治療有治療需要之個體的癌症之藥物的用途。

【0452】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於治療或預防有治療或預防需要之個體的疾病或病症之用途。

【0453】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於治療有治療需要之個體的疾病或病症之用途。

【0454】在一些實施態樣中，本揭露提供一種用於治療個體的STING媒介之疾病或病症之在本文中揭示之共軛體的用途。

【0455】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體用於治療有治療需要之個體的癌症之用途。

【0456】在一些實施態樣中，本文揭示之共軛體係經投予至個體。

【0457】在一些實施態樣中，本揭露提供一種治療或

預防有治療或預防需要之個體的疾病或病症之方法，其包含向個體投予有效量的至少一種本揭露之共軛體；其中該共軛體在生物降解時釋放一或多種治療劑。

【0458】在一些實施態樣中，本揭露提供一種治療有治療需要之個體的疾病或病症之方法，其包含向個體投予有效量的至少一種本揭露之共軛體；其中該共軛體在生物降解時釋放一或多種治療劑。

【0459】在一些實施態樣中，本揭露之共軛體係抗體-STING的促效劑共軛體。在一些實施態樣中，疾病或病症係癌症。

【0460】在一些實施態樣中，本揭露提供治療或預防STING媒介之疾病及病症之方法。例示性疾病/病症包括但不限於癌症、感染性疾病(例如HIV、HBV、HCV、HPV及流感)及疫苗佐劑。

【0461】在一些實施態樣中，STING途徑可回應於促效性胞質液核酸藉由上調腫瘤內許多細胞類型的IFNβ及干擾素(IFN)刺激基因(ISG)而誘導抗腫瘤免疫力。

【0462】在一些實施態樣中，本揭露提供一種作為疫苗佐劑使用之在本文中揭示之共軛體。因此亦提供免疫原性組成物或疫苗佐劑，其包含在本文中揭示之共軛體。

【0463】在一些實施態樣中，提供一種組成物，其包含在本文中揭示之共軛體及一或多種免疫刺激劑。

【0464】在一些實施態樣中，本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造疫苗的用途。在一些實施態樣中，

本揭露提供一種在本文中揭示之共軛體於製造用於治療或預防疾病之免疫原性組成物或疫苗組成物的用途，該免疫原性組成物或疫苗組成物包含抗原或抗原性組成物。

【0465】在一些實施態樣中，本揭露係關於一種治療或預防疾病之方法，該方法包含向罹患或易感疾病之人類個體投予包含抗原或抗原性組成物及在本文中揭示之共軛體之免疫原性組成物或疫苗組成物。

【0466】在一些實施態樣中，疾病或病症係發炎、自體免疫疾病、過敏性疾病、感染性疾病、HIV感染、AIDS感染、HCV感染、流感或人乳突病毒(HPV)感染。疾病範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，這些疾病係如PCT申請號PCT/US2020/044538中所述，其內容全文特此以引用方式併入本文中。

【0467】如本文中所使用之用語「癌症(cancer)」及「腫瘤(neoplasm/tumor)」可交換使用，不論單數或複數形式係指經歷惡性轉形而對宿主有機體而言為病理性之細胞。原發性癌細胞可藉由發展成熟之技術特別是組織學檢查與非癌細胞輕易區別。如本文中所使用之癌細胞的定義不只包括原發性癌細胞，也包括衍生自癌細胞祖先之任何細胞。這包括轉移的癌細胞及衍生自癌細胞的活體外培養及細胞系。當提及通常表現為實體腫瘤之癌症類型時，「臨床可偵測」腫瘤係指可根據腫瘤質量偵測之腫瘤；例如藉由諸如電腦斷層攝影(CT)掃描、磁振造影(MRI)、X射

線、超音波或理學檢查觸診的程序及/或因為在可獲自病患的樣本中表現一或多種癌症特異性抗原而可被偵測的腫瘤。腫瘤可為造血性(或血液學或血液學性或血液相關)癌症，例如衍生自血液細胞或免疫細胞的癌症，其可被稱為「液體腫瘤」。基於血液學腫瘤之臨床病況的特定實例包括白血病諸如慢性骨髓性白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病及急性淋巴球性白血病；漿細胞惡性病諸如多發性骨髓瘤、MGUS及Waldenstrom氏巨球蛋白血症；淋巴瘤諸如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤；及類似物。

【0468】在一些實施態樣中，疾病或病症係癌前症候群。

【0469】本揭露之共軛體可用於治療身體任何組織及器官的發炎，包括肌肉骨骼發炎、血管發炎、神經發炎、消化系統發炎、眼發炎、生殖系統發炎及其他發炎。疾病範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，這些疾病係如PCT申請號PCT/US2020/044538中所述，其內容全文特此以引用方式併入本文中。

【0470】本揭露之共軛體在其中可具有潛在有益抗腫瘤效應之癌症疾病及病況的實例包括但不限於肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭癌、頸癌、子宮癌、卵巢癌、胃癌、結腸癌、乳癌、食道癌、膽管癌、小腸癌、腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、尿道

癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、輸尿管癌或尿路癌、膀胱癌、腎癌或肝癌；直腸癌；肛門區域癌症；輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、腎盂癌、腎細胞癌；軟組織肉瘤；黏液瘤；橫紋肌瘤；纖維瘤；脂瘤；畸胎瘤；膽管癌；肝母細胞瘤；血管肉瘤；血管瘤；肝腫瘤；纖維肉瘤；軟骨肉瘤；骨髓瘤；慢性或急性白血病；淋巴球性淋巴瘤；原發性CNS淋巴瘤；CNS腫瘤；脊軸腫瘤；鱗狀細胞癌；滑膜肉瘤；惡性胸膜間皮瘤；腦幹神經膠質瘤；腦下垂體腺瘤；支氣管腺瘤；軟骨瘤性錯構瘤；間皮瘤；霍奇金氏病或一或多種前述癌症之組合。

【0471】在一些實施態樣中，疾病或病症係實體腫瘤。在一態樣中，腫瘤係選自頭頸癌、胃癌、黑色素瘤、腎細胞癌(RCC)、食道癌、膽管癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、結直腸癌(CRC)、結腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、尿路癌、子宮頸癌、膀胱癌、乳頭狀甲狀腺癌、乳頭狀腎細胞癌、膽管癌、唾腺管癌、腎癌、子宮頸癌及胰臟癌。在一些實施態樣中，人具有液體腫瘤，諸如瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、多發性骨髓瘤、慢性淋巴胚細胞性白血病(CLL)、濾泡性淋巴瘤、急性骨髓樣白血病及慢性骨髓性白血病。在一些實施態樣中，疾病或病症係皮膚癌(例如非黑色素瘤皮膚癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌)或日光性角化症。除了用於清除表淺皮膚癌之場效應以外，本揭露之共軛體可預防經治療之個體發展後續皮膚癌及惡性前期日光性角化症。

【0472】在一些實施態樣中，疾病或病症係膀胱癌、乳癌、結直腸癌、結腸癌、子宮內膜癌、胃癌、食道癌、膽管癌、尿路癌、頭頸鱗狀癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌或胰臟癌。在一些實施態樣中，疾病或病症係乳癌、胃癌、結直腸癌、結腸癌、食道癌、膽管癌、子宮內膜癌、尿路癌或非小細胞肺癌。

【0473】在一些實施態樣中，乳癌係HER2擴增/過度表現乳癌或低HER2乳癌。

【0474】在一些實施態樣中，子宮內膜癌係漿液性子宮內膜癌。

【0475】本揭露之共軛體亦可用於治療一或多種影響哺乳動物之疾病，該疾病之特徵在於與新血管形成及/或血管穿透性、纖維化病症及代謝病症相關聯之病症區域的細胞性增生。疾病範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，這些疾病係如PCT申請號PCT/US2020/044538中所述，其內容全文特此以引用方式併入本文中。

【0476】在一些實施態樣中，疾病或病症係神經退化性疾病。例示性神經退化性疾病包括但不限於多發性硬化症、Huntington氏疾病、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化(ALS)。疾病範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，這些疾病係如美國臨時專利申請案62/882,081, 62/944,643及62/982,935中所述，彼等內容全文特此以引用方式併入本

文中。

【0477】在一些實施態樣中，疾病或病症係感染性疾病，其係由病原體、衍生自細菌、衍生自DNA病毒家族或RNA病毒家族之感染所煽動或與感染同時發生之任何疾病。疾病範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，這些疾病係如PCT申請號PCT/US2020/044538中所述，其內容全文特此以引用方式併入本文中。

【0478】本揭露之共軛體可單獨或與其他治療劑組合採用。作為免疫反應之調節劑，本揭露之共軛體亦可以單一療法或與另一治療劑組合使用以治療其中調節STING係有益之疾病及病況。根據本揭露之組合療法因此包含投予本揭露之共軛體或其醫藥上可接受之鹽及至少一種其他治療活性劑。在一些實施態樣中，根據本揭露之組合療法包含投予本揭露之至少一種共軛體或其醫藥上可接受之鹽及至少一種其他治療劑。本揭露之共軛體及其醫藥上可接受之鹽及其他治療劑可於單一醫藥組成物中一起投予或分開投予，且當分開投予時，此可以任何順序同時或依序發生。將選擇本揭露之共軛體及其醫藥上可接受之鹽及其他治療劑的量及相對投予時機以達成所欲之組合治療效應。因此，在進一步態樣中，提供一種組合，其包含本揭露之共軛體或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他治療劑。

【0479】本揭露之共軛體及其醫藥上可接受之鹽可與一或多種可用於預防或治療過敏性疾病、發炎性疾病或自

體免疫疾病之其他治療劑組合使用，該一或多種其他治療劑例如抗原免疫治療、抗組織胺、類固醇、NSAID、支氣管擴張劑、甲胺蝶呤、白三烯調節劑、單株抗體療法、受體療法或抗原非特異性免疫療法。

【0480】本揭露之共軛體及其醫藥上可接受之鹽可與放射療法及/或手術及/或至少一種可用於治療癌症及癌前症候群之其他治療劑組合使用。可組合採用任何抗腫瘤劑、抗微管劑、抗有絲分裂劑、荷爾蒙、荷爾蒙類似物、信號傳導途徑抑制劑、蛋白酪胺酸激酶或抗血管生成治療劑。其他治療劑範疇將由所屬技術領域中具有通常知識者輕易辨識。在一些實施態樣中，其他治療劑係如PCT申請號PCT/US2020/044538中所述，其內容全文特此以引用方式併入本文中。

【0481】在免疫治療劑方案中使用之劑、在促細胞凋亡方案中使用之治療劑或細胞週期傳訊抑制劑亦可與本揭露之共軛體組合使用。

【0482】在一些實施態樣中，本揭露之組合包含本揭露之共軛體或其鹽特別是醫藥上可接受之鹽及至少一種抗腫瘤劑、抗微管劑、抗有絲分裂劑、荷爾蒙、荷爾蒙類似物、信號傳導途徑抑制劑、蛋白酪胺酸激酶或抗血管生成治療劑或彼等之組合。

【0483】用於與本揭露之共軛體或其醫藥上可接受之鹽組合或共投之其他治療劑(例如抗腫瘤劑)之額外實例係免疫調節劑。

【0484】在一些實施態樣中，本揭露之組合包含本揭露之共軛體或其鹽特別是醫藥上可接受之鹽及至少一種免疫調節劑或至少一種免疫刺激劑。

【0485】在本文中使用之「免疫調節劑(immuno-modulator)」係指影響免疫系統之任何物質包括單株抗體。免疫調節劑可用來作為治療癌症之抗腫瘤劑。例如免疫調節劑包括但不限於抗CTLA-4抗體及抗PD-1抗體。其他免疫調節劑包括但不限於ICOS抗體、OX-40抗體、PD-L1抗體、LAG3抗體、TIM-3抗體、41BB抗體及GITR抗體。

【0486】用於與本揭露之共軛體組合或共投之其他治療劑(抗腫瘤劑)之額外實例係抗PD-L1劑(即抗PD-L1抗體)或PD-1拮抗劑。

【0487】因此，在一些實施態樣中，提供治療有治療需要之人之方法，該方法包含投予本揭露之共軛體或其鹽及至少一種免疫調節劑。在一些實施態樣中，免疫調節劑係選自ICOS促效劑抗體、OX-40抗體及PD-1抗體。在一些實施態樣中，該人罹患癌症。本發明亦提供的是使用本揭露之共軛體或其鹽與至少一種免疫調節劑之組合以治療有治療需要之人。

【0488】在本文中使用之「免疫刺激劑(immunostimulatory agent)」係指任何可刺激免疫系統之劑。如本文中所使用，免疫刺激劑包括但不限於疫苗佐劑諸如類鐸受體促效劑、T細胞檢查點阻斷劑諸如抗PD-1及

CTL4之mAb及T細胞檢查點促效劑諸如抗OX-40及ICOS之促效劑mAb。在本文中使用之「免疫刺激劑(immunostimulatory agent)」係指任何可刺激免疫系統之劑。如本文中所使用，免疫刺激劑包括但不限於疫苗佐劑。

【0489】如本文中所使用之用語「類鐸受體」(或「TLR」)係指感測微生物產物及/或啟動適應性免疫反應之蛋白質或其片段的類鐸受體家族之成員。在一些實施態樣中，TLR活化樹突細胞(DC)。類鐸受體(TLR)係模式辨識受體之家族，該受體起初被識別為辨識微生物病原體之先天免疫系統之感測器。TLR辨識微生物中通常稱為「PAMP」(病原體相關分子模式)之獨特結構。與TLR結合之配體引起細胞內傳訊途徑之級聯，誘導涉及發炎及免疫力之因子的產生。

【0490】在一些實施態樣中，與本揭露之共軛體組合使用之免疫刺激劑係TLR4促效劑。

【0491】因此，在一些實施態樣中，提供治療有治療需要之人之方法，該方法包含投予本揭露之共軛體或其鹽及至少一種免疫刺激劑。在一些實施態樣中，免疫刺激劑係TLR4促效劑。在一些實施態樣中，免疫刺激劑係AGP。在一些實施態樣中，該人罹患癌症。本發明亦提供的是使用本揭露之共軛體或其鹽與至少一種免疫刺激劑之組合以治療有治療需要之人。

【0492】除了上述之免疫刺激劑以外，本揭露之組成

物可進一步包含其他治療劑，而該其他治療劑因為其佐劑性質可作用以刺激免疫系統回應於存在去活化腫瘤細胞上之癌抗原。此類佐劑包括但不限於脂質、脂質體、誘導先天性免疫之去活化細菌(例如去活化或減毒的李斯特單胞菌)、經由(NOD)樣受體(NLR)、基於視黃酸誘導性基因(RIG)-I樣受體(RLR)及/或C型凝集素受體(CLR)媒介先天免疫活化之組成物。

【0493】由於其佐劑性質，TLR促效劑可與其他疫苗、佐劑及/或免疫調節劑組合使用，且可以各種組合加以組合。在一些實施態樣中，本揭露之共軛體與STING結合且誘導STING依賴性TBKI活化，且表現及分泌如本文所述之一或多種刺激DC誘導、吸引及/或成熟之細胞介素的去活化之腫瘤細胞可與一或多種TLR促效劑一起投予以達治療目的。

【0494】用於與本揭露之共軛體組合或共投之進一步活性成分(抗癌藥物)係IDO抑制劑。

【0495】在一些實施態樣中，可組合採用本揭露之共軛體與至少一種用於預防或治療感染性疾病細菌感染、病毒感染、Kaposi氏肉瘤相關疱疹病毒感染、TB感染、衣原體屬、瘧原蟲屬感染、葡萄球菌感染、肌萎縮性脊髓側索硬化(ALS)、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡及相關狼瘡病症、牛皮癬或休格倫氏症候群之其他治療劑。

【0496】本揭露之共軛體可藉由任何合適投予途徑投予，包括全身性投予及局部投予兩者。全身性投予包括口

服投予、腸胃外投予、穿皮投予、直腸投予及吸入投予。腸胃外投予係指除經腸以外之投予途徑、穿皮或藉由吸入且一般藉由注射或輸注。腸胃外投予包括靜脈內、肌肉內及皮下注射或輸注。吸入係指不論經由口或經由鼻通道吸入而投予至病患的肺臟。局部投予包括施用至皮膚。

【0497】除上述適用於腫瘤學治療之投予途徑以外，醫藥組成物可經調適用於藉由腫瘤內或腫瘤周圍注射投予。預期將本揭露之共軛體直接腫瘤內或腫瘤周圍注射至單一實體腫瘤之中或鄰近部位誘發可攻擊及摧毀全身癌細胞之免疫反應，實質上減少及在一些情況下永久清除罹病個體的腫瘤。以此方式活化免疫系統以殺滅遠端腫瘤公知為遠隔效應且已利用多個治療性模式在動物顯示。局部或腫瘤內或腫瘤周圍投予之進一步優點係以遠低劑量達成等效療效的能力，因此最小化或清除在遠高全身性劑量下觀察到的不良事件。

【0498】本揭露之共軛體可投予一次或根據投藥方案在給定時期內的不同時間間隔投予數個劑量。例如，劑量可每天投予一、二、三或四次。可投予劑量直到達成所欲治療效應，或無限期投予以維持所欲治療效應。本揭露之共軛體的合適投藥方案取決於共軛體的藥物動力學性質，諸如吸收、分布及半衰期，其可由所屬技術領域中具有通常知識者判定。此外，本揭露之共軛體的合適投藥方案包括投予此方案的持續時間取決於所欲治療之疾病或病症、所欲治療之疾病或病症的嚴重性、所欲治療之病患的年齡

及身體病況、所欲治療之病患的醫療病史、併用療法的特性、所欲治療效應及所屬技術領域中具有通常知識者之知識及專業領域內之類似因子。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步理解的是合適投藥方案可視個別病患對投藥方案的反應或個別病患的需求隨時間改變而需要調整。總每日劑量範圍為1 mg至2000 mg，較佳地總每日劑量範圍為1 mg至250 mg。

【0499】以用於療法而言，本揭露之共軛體在向病患投予之前通常將(但不一定)調配為醫藥組成物。因此，本揭露亦關於醫藥組成物，其包含本揭露之共軛體及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0500】本揭露之醫藥組成物可經製備及包裝為大量形式或單位劑量形式。以例如口服應用而言，可投予一或多個錠劑或膠囊。一劑醫藥組成物含有至少治療有效量的本揭露之共軛體(即本揭露之共軛體或其鹽特別是醫藥上可接受之鹽)。當製備為單位劑量形式時，醫藥組成物可含有1 mg至1000 mg之本揭露之共軛體。

【0501】如本文所提供，包含1 mg至1000 mg之本揭露之共軛體的單位劑量形式(醫藥組成物)可每天投予一、二、三或四次，較佳地每天一、二或三次，且更佳地每天一或二次，以致效STING媒介之疾病或病症的治療。

【0502】本揭露之醫藥組成物一般含有一種本揭露之共軛體。然而在某些實施態樣中，本揭露之醫藥組成物含有超過一種本揭露之共軛體。此外，本揭露之醫藥組成物

可選地可進一步包含一或多種額外治療劑(例如醫藥活性共軛體)。

【0503】如本文中所使用之「醫藥上可接受之賦形劑」係指在給予醫藥組成物形式或一致性時所涉及之醫藥上可接受之材料、組成物或媒劑。當混合時各賦形劑必須與醫藥組成物之其他成分相容，以避免當向病患投予時將實質上減少本揭露之共軛體之療效的交互作用及將導致醫藥上不可接受之醫藥組成物的交互作用。此外，各賦形劑當然必須具有足夠高的純度以使之為醫藥上可接受。

【0504】本揭露之共軛體及醫藥上可接受之賦形劑一般將調配為適用於藉由所欲投予途徑向病患投予之劑型。習知劑型包括該些適用於下列者：(1)口服投予諸如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、丸劑、口含錠、粉末、漿料、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、囊劑及扁囊劑；(2)腸胃外投予諸如無菌溶液、懸浮液及用於重構之粉末；(3)穿皮投予諸如穿皮貼劑；(4)直腸投予諸如栓劑；(5)吸入諸如氣溶膠及溶液；及(6)局部投予諸如乳膏、軟膏、乳液、溶液、糊劑、噴霧、泡沫及凝膠。

【0505】合適醫藥上可接受之賦形劑將取決於所選之特定劑型而異。此外，合適醫藥上可接受之賦形劑可因彼等在組成物中可具備之特定功能而選擇。例如，某些醫藥上可接受之賦形劑可因彼等促進產生均勻劑型之能力而選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可因彼等促進產生穩定劑型之能力而選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可因彼等在

向患者投予後促進從一個器官或身體的一部分攜帶或輸送本揭露之共軛體至另一器官或身體的一部分之能力而選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可因彼等增強病患順從度之能力而選擇。

【0506】合適醫藥上可接受之賦形劑包括下列類型之賦形劑：稀釋劑、填料、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、造粒劑、包覆劑、潤濕劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、風味遮蔽劑、著色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、塑化劑、增黏劑、抗氧化劑、保存劑、穩定劑、界面活性劑及緩衝劑。所屬技術領域中具有通常知識者將理解某些醫藥上可接受之賦形劑可具備超過一種功能且可具備替代功能，取決於存在於調配物中之賦形劑的量及哪些其他成分存在於調配物中。

【0507】所屬技術領域中具有通常知識者具有能夠選擇可用於本揭露之適當量的合適醫藥上可接受之賦形劑之知識及技藝。此外，所屬技術領域中具有通常知識者可取得一些描述醫藥上可接受之賦形劑之資源且該些資源可用於選擇合適醫藥上可接受之賦形劑。實例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)及The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

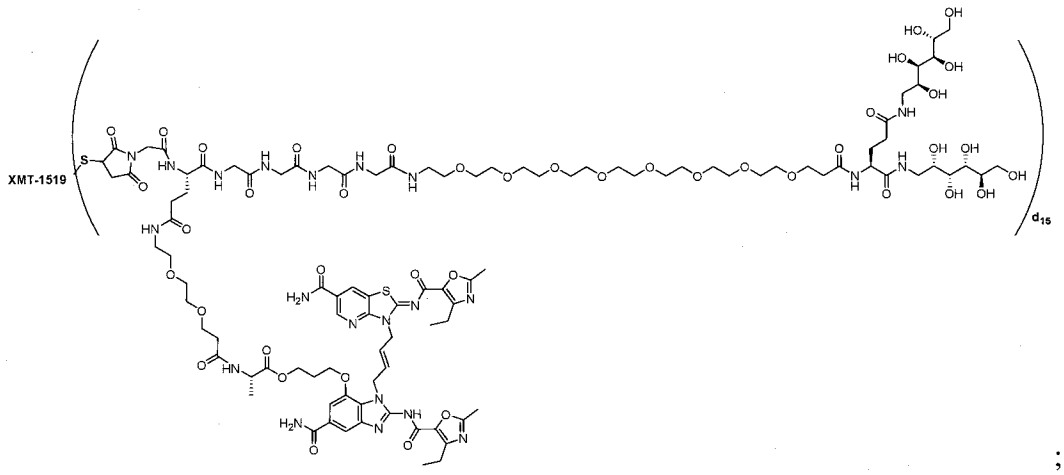
【0508】在一態樣中，本揭露係關於固體口服劑型諸

如錠劑或膠囊，其包含有效量的本揭露之共軛體及稀釋劑或填料。口服固體劑型可進一步包含崩解劑或潤滑劑。

【0509】應理解本揭露之共軛體亦可作為佐劑而與疫苗調配以調節疫苗的活性。此類組成物可含有抗體或抗體片段或抗原性組分及可選地一或多種具有佐劑活性之其他組分。

【0510】本揭露之某些化合物及/或共軛體可為強效免疫調節劑，且因此應小心進行彼等之操作。本揭露已經描述，提供下列實例作為說明而非限制。

【0511】在一些實施態樣中，共軛體係下式BB



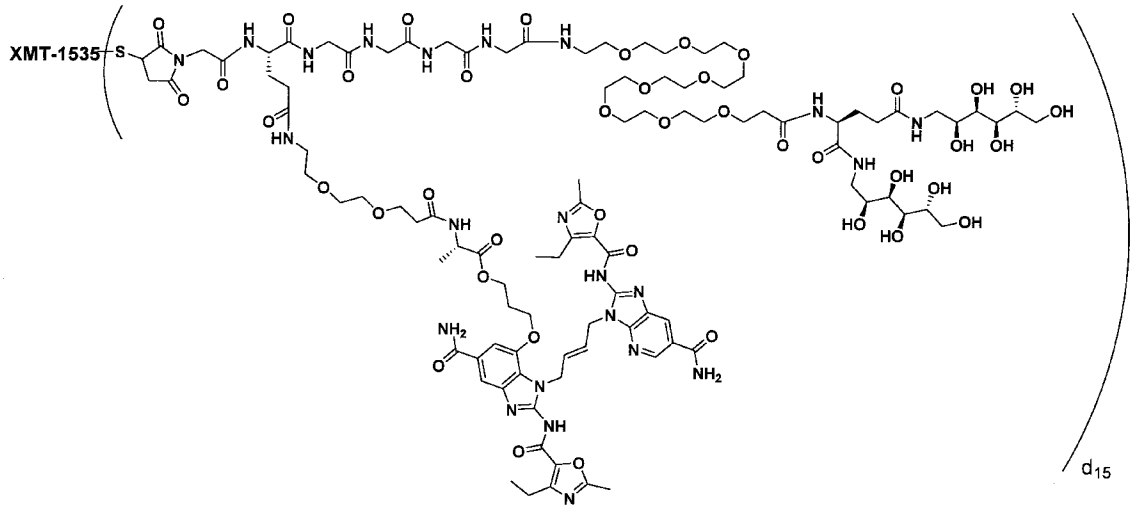
;

(**BB**)

其中該共軛體包含XMT-1519抗體，該XMT-1519抗體包含：包含胺基酸序列FTFSSYSMN (SEQ ID NO: 20)之可變重鏈互補決定區1 (CDRH1)；包含胺基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之可變重鏈互補決定區2 (CDRH2)；包含胺基酸序列GGHGYFDL (SEQ ID NO: 22)之可變重鏈互補決定區3 (CDRH3)；及包含胺基酸序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 27)之可變輕鏈互補決

定區1 (CDRL1)；包含胺基酸序列GASSRAT (SEQ ID NO: 28)之可變輕鏈互補決定區2 (CDRL2)；及包含胺基酸序列QQYHHSPLT (SEQ ID NO: 29)之可變輕鏈互補決定區3 (CDRL3)，且d_{15}係約8。

【0512】在一些實施態樣中，共軛體係下式CC



(CC)

其中共軛體包含XMT-1535抗體，該XMT-1535抗體包含CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3，該CDRH1包含胺基酸序列GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)，該CDRH2包含胺基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)，該CDRH3包含胺基酸序列GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)，該CDRL1包含胺基酸序列SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)，該CDRL2包含胺基酸序列YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)，該CDRL3包含胺基酸序列QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)且d_{15}係約8。

【0513】在一些實施態樣中，式BB或式CC之共軛體可用於治療有治療需要之個體的疾病或病症，其包含向個

體投予治療有效量的式BB或式CC之共軛體。在一些實施態樣中，疾病或病症係癌症。

【0514】在一些實施態樣中，以式BB之共軛體而言，該癌症係乳癌、胃癌、結直腸癌、食道癌、膽管癌、子宮內膜癌、尿路癌或非小細胞肺癌。在一些實施態樣中，乳癌係HER2擴增/過度表現乳癌或低HER2乳癌。在一些實施態樣中，子宮內膜癌係漿液性子宮內膜癌。

【0515】在一些實施態樣中，式CC之共軛體可用於治療有治療需要之個體的表現NaPi2b之腫瘤。在一些實施態樣中，表現NaPi2b之腫瘤係卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳頭狀甲狀腺癌、子宮內膜癌、膽管癌、乳頭狀腎細胞癌、透明細胞腎癌、乳癌、腎癌、子宮頸癌或唾腺管癌。

【0516】在一些實施態樣中，個體具有上皮卵巢癌、輸乳管癌、原發性腹膜癌、鉑抗性卵巢癌、非鱗狀NSCLC癌症、進行性、放射性碘難治性、局部區域性復發或轉移性疾病乳頭狀甲狀腺癌或上皮子宮內膜癌。

【0517】在一些實施態樣中，式BB之共軛體可用於治療有治療需要之個體的疾病或病症，其包含向個體投予治療有效量的式BB之共軛體與一或多種治療劑之組合。在一些實施態樣中，治療劑係免疫調節劑或免疫刺激劑。在一些實施態樣中，免疫調節劑係抗CTLA-4抗體、抗PD-1抗體、ICOS抗體、OX-40抗體、PD-L1抗體、LAG3抗體、TIM-3抗體、41BB抗體或GITR抗體。

【0518】在一些實施態樣中，式BB之共軛體可用於治療有治療需要之個體的疾病或病症，其包含向個體投予治療有效量的式BB之共軛體與一或多種HER2抗體之組合，該一或多種HER2抗體與和HER2抗體XMT-1519不同的HER2之表位結合。在一些實施態樣中，與和HER2抗體XMT-1519不同的HER2結合之HER2抗體係曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、Fab37或chA21。

實例

【0519】下列實例說明本揭露。這些實例無意限制本揭露之範疇，而是提供製備及使用本揭露之化合物、組成物及方法之指引給所屬技術領域中具有通常知識者。雖然已描述本揭露之具體實施態樣，但是所屬技術領域中具有通常知識者將理解在不脫離本揭露之精神及範疇之情況下可作出各種變更及修改。

【0520】將理解本揭露之某些化合物可為強效免疫調節劑，且因此應小心進行彼等之操作。

【0521】本文所述之反應係適用於生產本揭露之化合物，其具有如本文中定義之多種不同取代基(例如R^1、R^2等)。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，如果特定取代基與本文所述之合成方法不相容，則該取代基可經在反應條件下穩定之合適保護基保護。合適保護基及使用此類合適保護基保護及去保護不同取代基之方法係所屬技術領域中具有通常知識者廣為周知；其實例可見T. W.

Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006)。除非另行說明，所有起始材料係獲自商業供應商且不經進一步純化即供使用。

縮寫

【0522】下列縮寫係用於以下的反應方案及合成實例。此清單並非包括本申請案中所使用之所有縮寫的清單，因為合成方案及實例中亦可使用有機合成所屬技術領域中具有通常知識者可輕易理解的額外標準縮寫。

ACN　乙腈

CDI　1,1'-羰基二咪唑

DCC　N,N'-二環己基碳二亞胺

DCM　二氯甲烷

DIPEA　N,N-二異丙基乙胺

DMA　二甲基乙醯胺

DMF　二甲基甲醯胺

DMPA　二羥甲基丙酸

ESI　電灑游離法

HATU　2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯

HIC　疏水性交互作用層析法

HOBt　羥基苯并三唑

HPLC　高壓液相層析法

MeOH　甲醇

SEC 粒徑排阻層析法

TFA 三氟乙酸

THF 四氫呋喃

PyBOP (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽

一般資訊

【0523】除非另行說明，否則所有試劑皆購自相關提供者。

【0524】DiABZI STING的促效劑係如Ramanjulu et al (Nature, 564(7736):439-443 (2018))中所述製備。

【0525】XMT-1535(抗NaPi2b抗體)係揭示於同在審查中之申請案US 15/457,574(2017年3月13日提出)，其所有內容物以引用方式併入本文中。XMT-1519(抗Her2抗體)係揭示於US 9,555,112(2017年1月31日獲准)及US 9,738,720(2017年8月22日獲准)，其所有內容物以引用方式併入本文中。

【0526】XMT-1535 AF-HPA ADC, DAR 5.9及利妥昔單抗AF-HPA ADC, DAR 5.5係如同在審查中之申請案US 62/958,916(2020年1月9日提出)及US 63/040,735(2020年6月18日提出)中所述製備，彼等所有內容物以引用方式併入本文中。

【0527】HPLC純化係在Phenomenex Gemini 5 µm C18 110 Å 250 x 10 mm半製備型管柱上實施。

【0528】適用時，共軛體之藥物含量係以分光光度測

定，否則實施RP-HPLC或LC/MS以定量測定藥物含量。

【0529】抗體-藥物共軛體之蛋白質含量係以分光光度測定或藉由ELISA測定。

【0530】抗體-藥物共軛體、攜帶藥物支架或抗體支架係藉由所需之大量滲濾、CHT層析法或HIC純化(即移除殘餘之未反應藥物、未共軛抗體、酶或起始材料)。若需要，藉由SEC或HIC進行額外純化以移除聚集的抗體-藥物共軛體。一般來說，經純化之抗體-藥物共軛體含有如藉由SEC所測定之<5% (w/w)(例如<2% (w/w))聚集的抗體-藥物共軛體；如藉由RP-HPLC及/或LC-MS/MS所測定之<0.5% (w/w)(例如<0.1% (w/w))游離(未共軛)藥物；如藉由SEC及/或RP-HPLC所測定之<1% (w/w)游離藥物共軛體；及如藉由HIC-HPLC及/或RP-HPLC所測定之<10% (w/w)(例如<1% (w/w))未共軛抗體或抗體片段。還原或部分還原抗體係使用文獻所述之程序製備，見例如Francisco et al., Blood 102 (4): 1458-1465 (2003)。總藥物(共軛及未共軛)濃度係藉由UV-Vis分光光度法或RP-HPLC測定。

【0531】為了測定生物樣本中游離藥物的濃度，酸化樣本係經乙腈處理。萃取游離藥物並分析乙腈上清液。為了測定非臨床樣本中共軛STING的促效劑的濃度，樣本使用抗人Fc抗體磁珠進行免疫捕捉隨後進行耗竭式鹼水解。藉由LC-MS/MS分析含有經釋放之藥物的乙腈上清液。非臨床樣本中之總抗體係使用MSD ECL免疫測定測量。

【0532】游離藥物之分析係藉由RP-HPLC使用C-4管

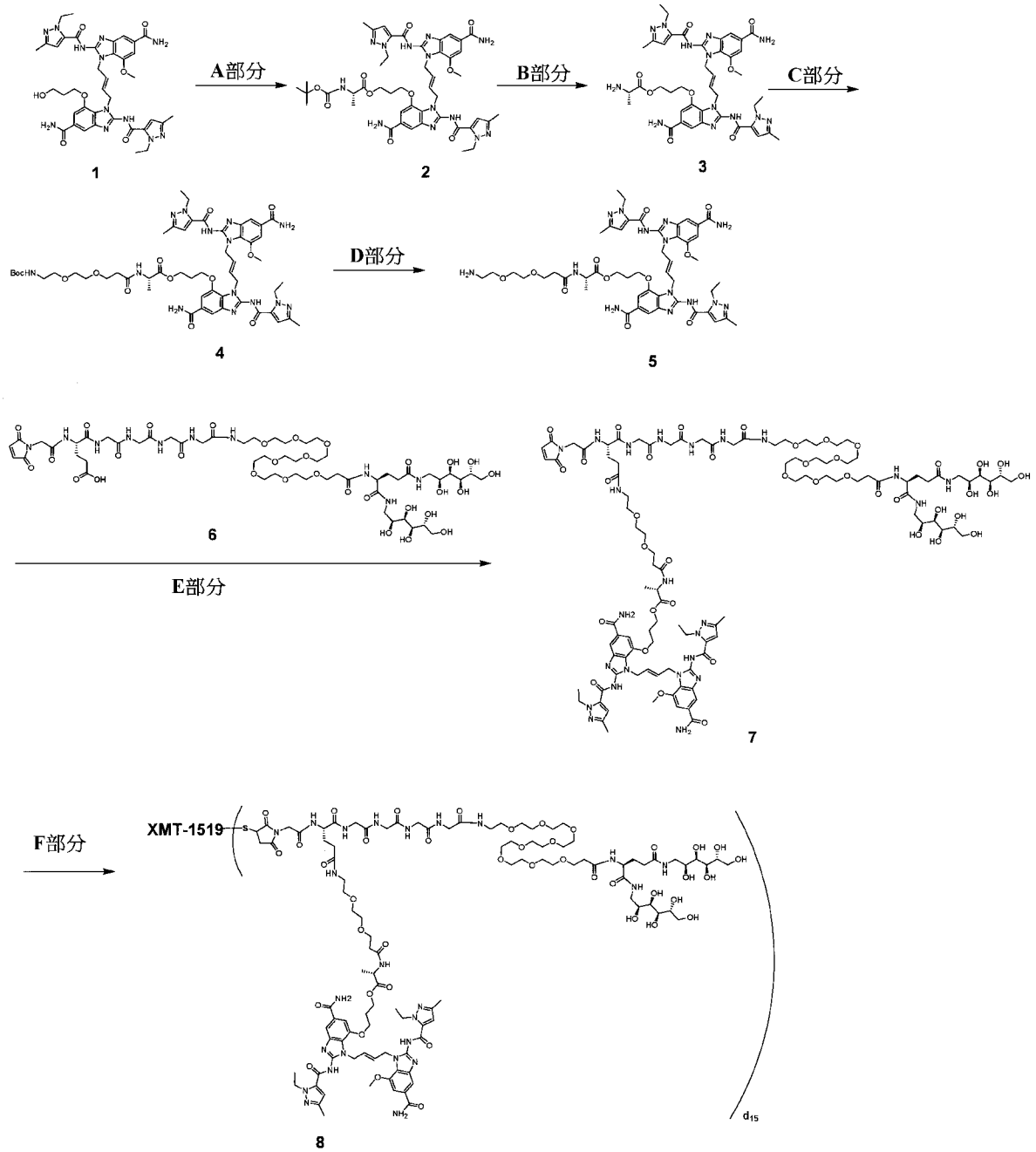
柱及乙腈梯度進行。整合在串聯質譜法上之MRM峰面積並與耳抑素F (AF)及耳抑素F羥丙基醯胺(AF-HPA)標準比較。方法係用於定量血漿及組織均質物中之AF-HPA及AF，且在0.1至150 ng/mL的濃度範圍內呈線性。在經NaOH水解之後釋放的總藥物係以動態範圍為1 ng/mL至5000 ng/mL在相同條件下測量。總抗體標準的範圍為0.009 μg/mL至20 μg/mL。

【0533】藥物抗體比(DAR)係藉由測量共軛體之吸光度測定。DAR值係使用抗體及STING的促效劑載荷物之適當莫耳消光係數計算。

【0534】腫瘤係使用數位卡尺每週測量二次且腫瘤體積係使用下式計算：腫瘤體積(mm^3)=(寬度^2 x 長度)/2。第一週每日記錄體重且之後每週記錄二次。動物維持研究直到個別腫瘤體積達到≥ 1000mm^3、≥ 1500mm^3或如所示。體重變化百分比係使用下式計算：體重變化(%)=((體重^{研究第X天} - 體重^{研究第1天})/體重^{研究第1天})*100。腫瘤體積係報告為平均值±平均值之標準誤(SEM)。腫瘤生長抑制(%TGI)係定義為治療與對照組之間平均數腫瘤體積(MTV)的百分比差異。腫瘤大小係貫穿各療效研究測量以判定腫瘤生長抑制(TGI)。腫瘤消退百分比係使用下式計算：消退%=(1-(平均腫瘤體積^{最終})/(平均腫瘤體積^{第1天}))*100。部分反應(PR)係定義為三次連續測量的腫瘤體積為第1天體積的50%或小於50%且這三個測量值之至少一者等於或大於13.5 mm^3。完全反應(CR)係定義為三次連續測量

的腫瘤體積小於13.5 mm^3。無腫瘤存活(TFS)係歸類為在研究結束時具有CR。

實例1：合成XMT-1519共軛體8



【0535】**A部分**：在化合物**1**(如WO2017175147A1中所述製備，0.5 g，0.64 mmol)、Boc-L-丙胺酸(0.242 g, 1.28 mmol)、DMAP (7.8 mg, 0.064 mmol)及DCC (0.264 g,

1.28 mmol)之混合物中添加DMF (2 mL)。將懸浮液在室溫下攪拌隔夜，接著將溶液濃縮且殘餘物係在矽膠(0至40% MeOH於DCM中)上純化以給出呈淺黃色固體之化合物**2**(0.52 g，85%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{58}N_{13}O_{10}$ $[M+H]^+$：952.4；測得為952.4。

【0536】**B部分**：在化合物**2** (0.52 g, 0.55 mmol)於二噁烷(10 mL)中之懸浮液中添加4 N HCl (2 mL, 8.19 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，接著將懸浮液濃縮且不經進一步純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體之化合物**3**。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{41}H_{50}N_{13}O_8$ [M+H]：852.4；測得為852.3。

【0537】**C部分**：在化合物**3** (0.586 g, 0.661 mmol)於DMF中(5 mL)中之溶液中添加2,2-二甲基-4-側氧基-3,8,11-三氧雜-5-氮雜十四-14-酸(0.202 g, 0.727 mmol)，隨後添加DIPEA (0.230 mL, 1.322 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5 min，接著添加HATU (0.376 g, 0.992 mmol)及HOBt (0.153 g, 0.992 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。添加額外等分試樣的DIPEA (0.460 mL, 2.6 mmol)。在又1小時後，將反應混合物濃縮成油狀物。將殘餘物在矽膠(0至40% MeOH於DCM中)上純化以提供呈白色固體之化合物**4**(0.9 g，>95%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{53}H_{71}N_{14}O_{13}[M+H]^+$：1111.5；測得為1111.5。

【0538】**D部分**：在化合物**4** (0.9 g, 0.810 mmol)於二噁烷(10 mL)中之懸浮液中添加4 N HCl (3.04 mL, 12.15

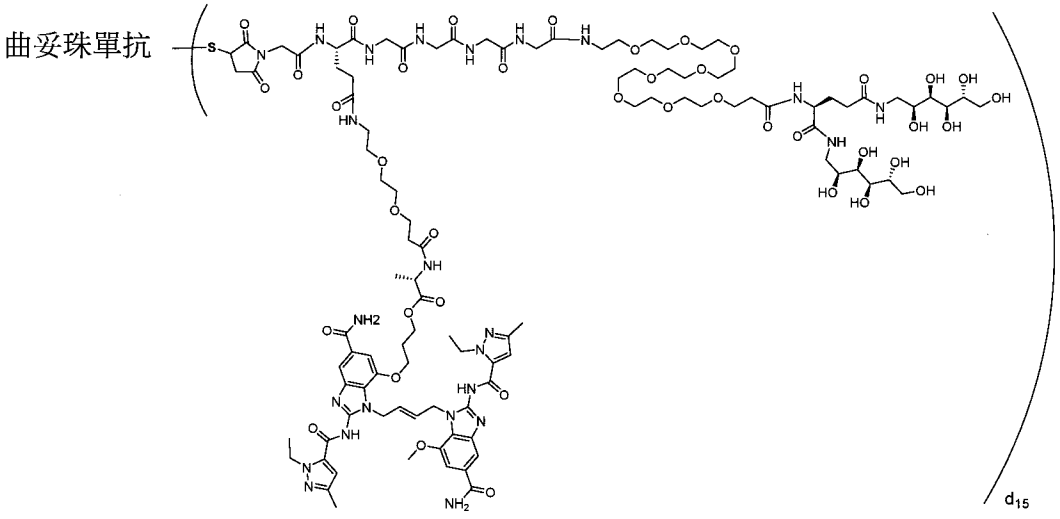
mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。將懸浮液濃縮以提供呈無色固體之化合物**5**(0.56 g，66.0%產率)。ESI-MS經計算為$C_{48}H_{63}N_{14}O_{11}$ $[M+H]^+$：1011.5；測得為1011.4。

【0539】**E部分**：在支架**6**(100 mg，0.072 mmol，如PCT/US2018/06719中所述製備)及化合物**5** (72.7 mg, 0.072 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加PyBOP (37.5 mg, 0.072 mmol)及DIPEA (0.075 mL, 0.431 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，接著將溶液濃縮，且殘餘物係藉由製備型HPLC(0至80% ACN於水中)純化以提供化合物**7**(109 mg，64%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{103}H_{156}N_{24}O_{41}$ $[M+2H]^{2+}$：1192.5；測得為1192.5。

【0540】**F部分**：在XMT-1519 (10 mg, 0.069 μmol)於50 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7緩衝劑中之溶液中添加TCEP (0.059 mg, 0.207 μmol)並將混合物在37℃下振盪90分鐘。在還原抗體中添加化合物**7**(0.987 mg，0.414 μmol於200 μL DMA中)。將所得混合物在37℃下振盪60分鐘。將反應用半胱胺酸(15當量，0.125 mg，1.035 μmol於125 μL之50 mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7中)淬熄並在室溫下旋轉1 h。將所得共軛體**8**藉由超過濾或CHT層析法純化。以下給出抗體-藥物共軛體8-1及8-2之細節。共軛體8-1及8-2係如所述製備，不同的是8-2的合成相較於8-1使用較高比例之TCEP:mAb(4:1對比3:1)以及較高比例之化合物**7**對比mAb(8:1對比6:1)。

共軛體	DAR
8-1	6.1
8-2	6.8

實例1a：合成曲妥珠單抗共軛體8a

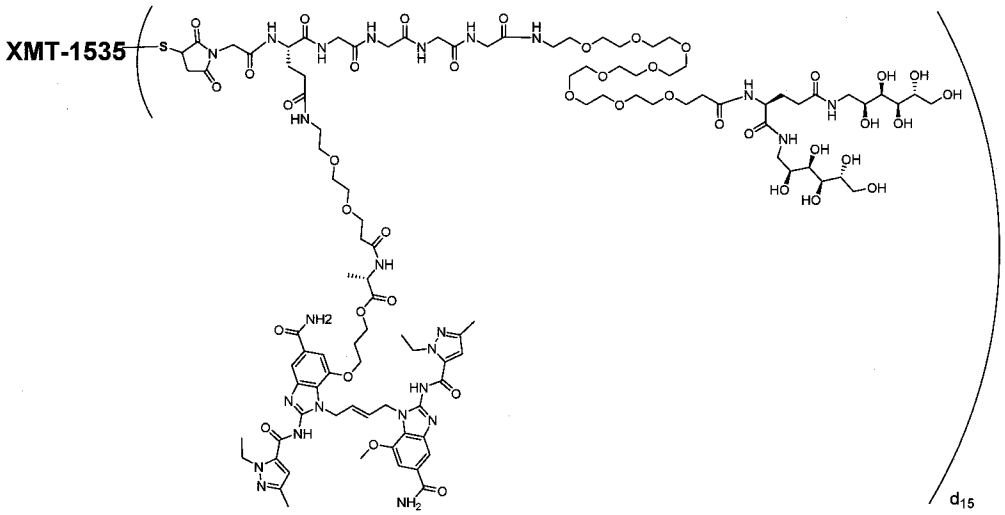


8a

【0541】共軛體**8a**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用曲妥珠單抗而非XMT-1519。以下給出抗體-藥物共軛體**8a-1**、**8a-2**及**8a-3**之細節。

共軛體	DAR
8a-1	6.0
8a-2	7.0
8a-3	8.4

實例1b：合成XMT-1535共軛體8b, DAR 5.7

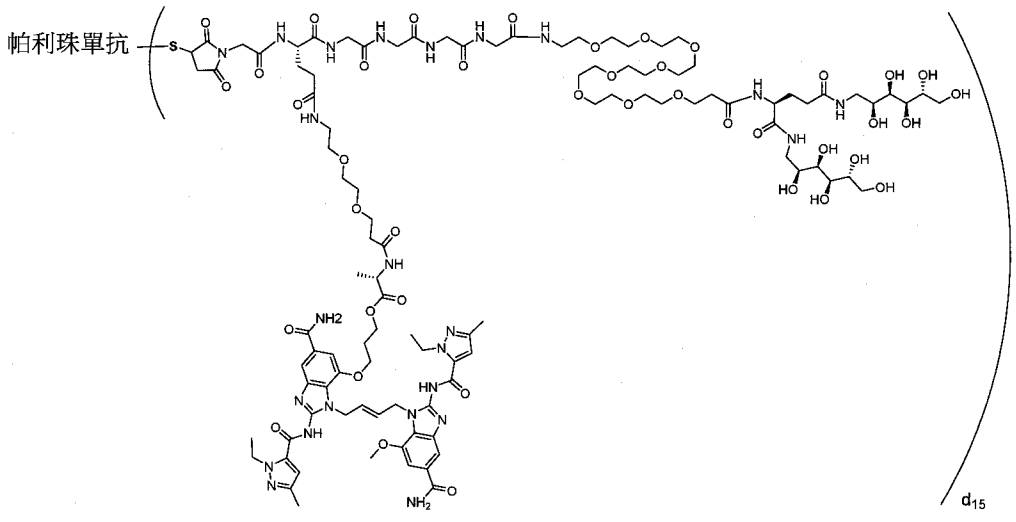


8b

【0542】共軛體**8b**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535而非XMT-1519。以下給出抗體-藥物共軛體**8b-1**、**8b-2**及**8b-3**之細節。

共軛體	**DAR**
8b-1	5.7
8b-2	6.6
8b-3	6,4

實例1c：合成帕利珠單抗(Palivizumab)共軛體8c



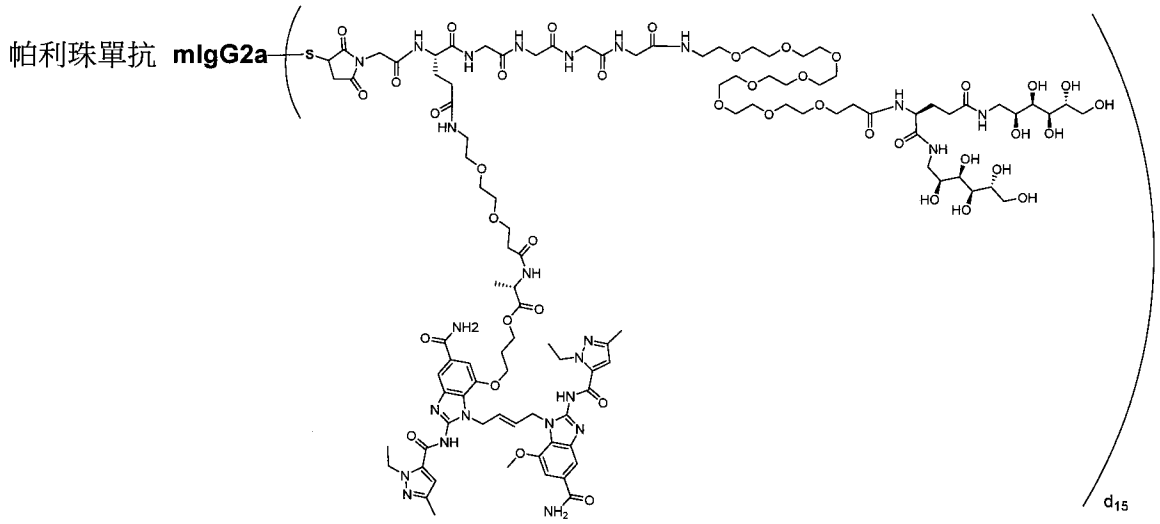
8c

【0543】共軛體**8c**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。以下給出抗體-藥物

共軛體8c-1及8c-2之細節。

共軛體	DAR
8c-1	7.5
8c-2	5.8

實例1d：合成帕利珠單抗mIgG2a共軛體8d

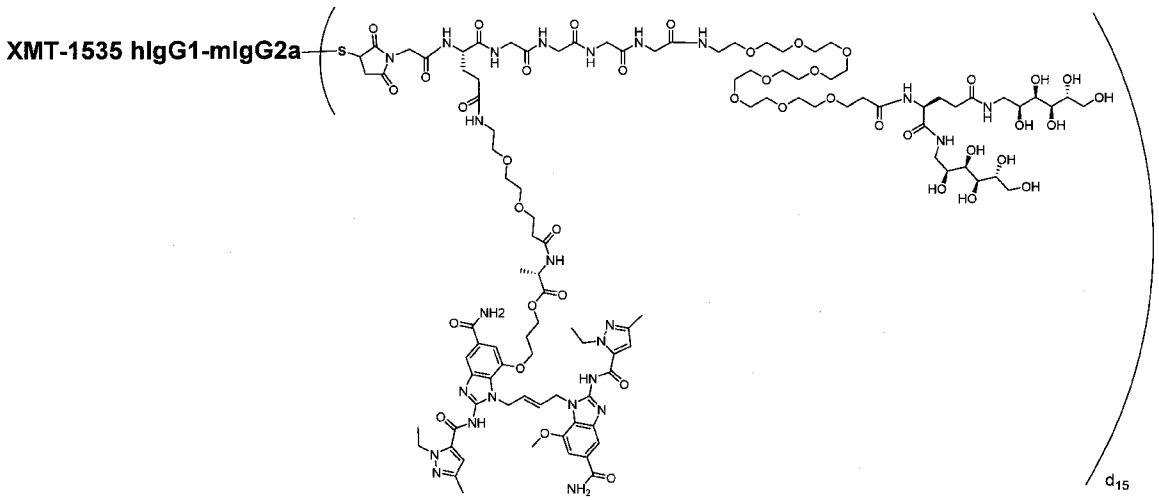


8d

【0544】共軛體**8d**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗mIgG2a而非XMT-1519。以下給出抗體-藥物共軛體8d-1、8d-2及8d-3之細節。

共軛體	DAR
8d-1	6.8
8d-2	6.5
8d-3	6.0

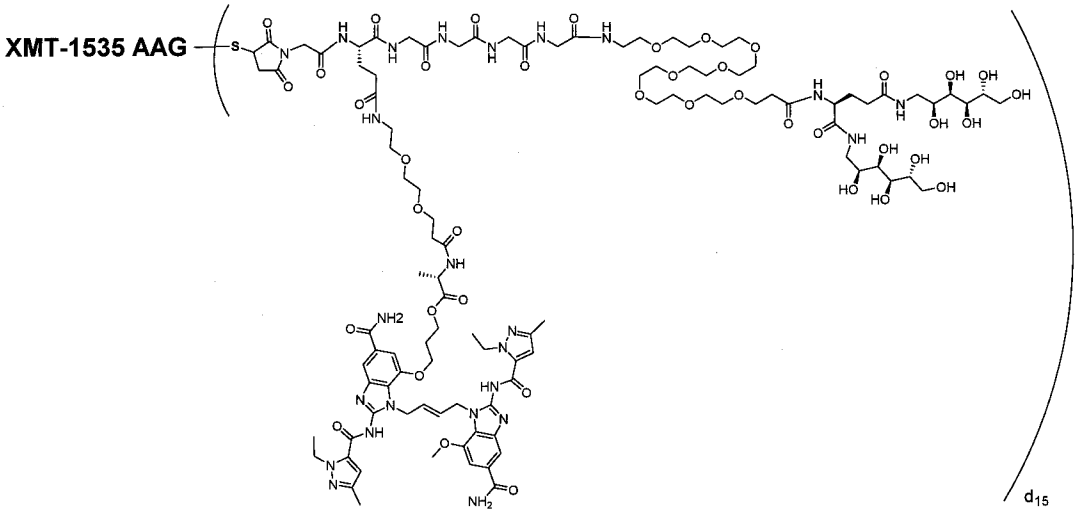
實例1e：合成XMT-1535 hIgG1-mIgG2a共軛體8e，DAR 7.0



8e

【0545】共軛體**8e**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535 mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**8e**具有7.0之STING的促效劑對XMT-1535 hIgG1-mIgG2a比例。

實例1f：合成XMT-1535 AAG共軛體8f, DAR 7.4

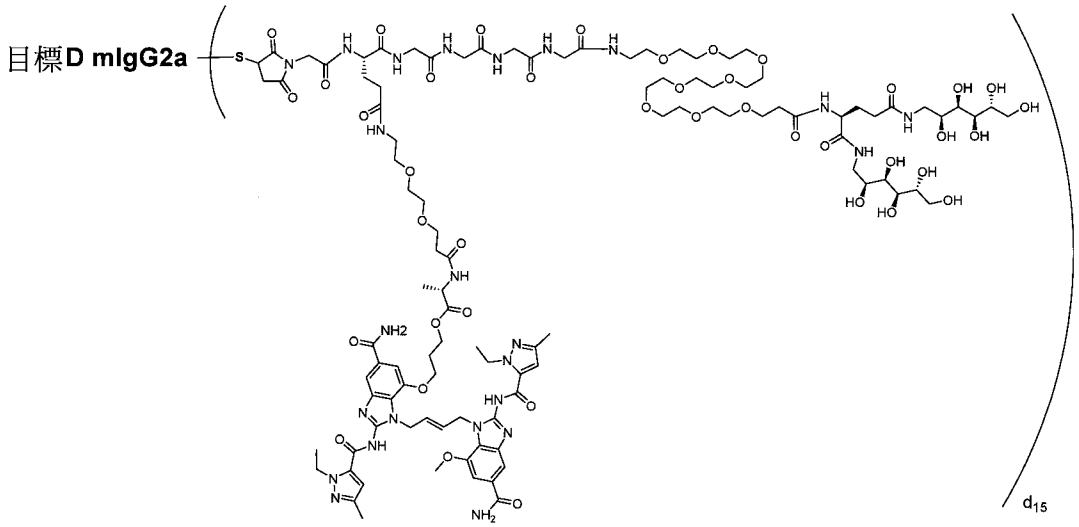


8f

【0546】共軛體**8f**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535 AAG而非XMT-1519。經純化的共軛體

8f具有7.4之STING的促效劑對XMT-1535 AAG比例。

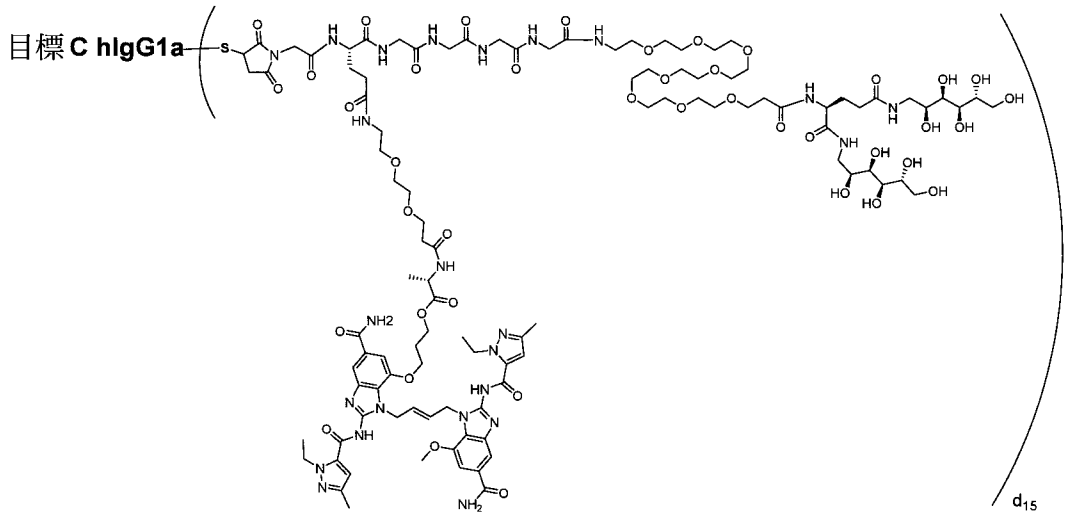
實例1g：合成目標D mIgG2a共軛體8g, DAR 7.4



8g

【0547】共軛體**8g**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用目標D mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**8g**具有7.4之STING的促效劑對目標D_mIgG2a比例。

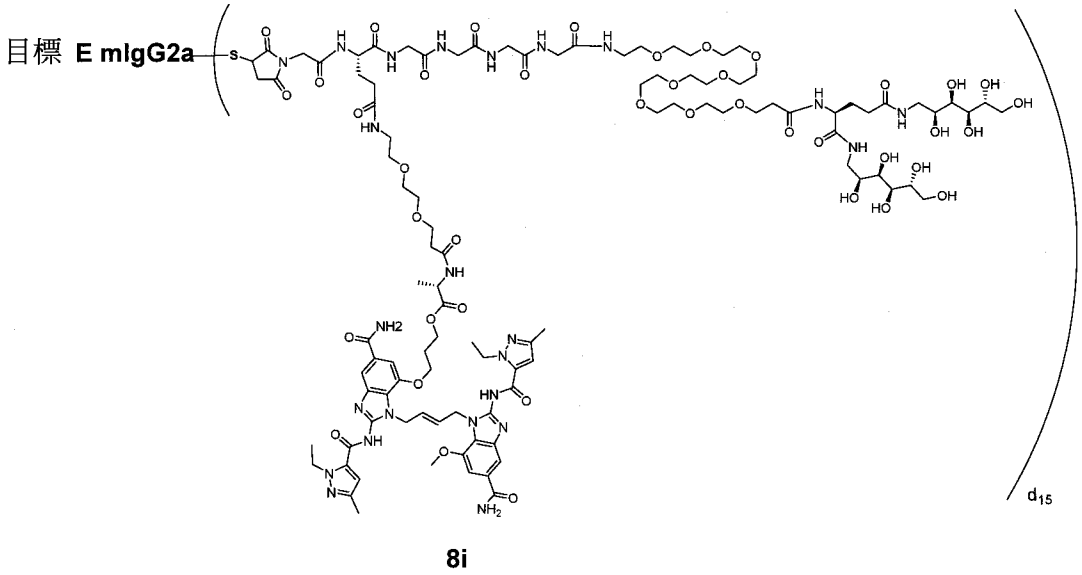
實例1h：合成目標C hIgG1a共軛體8h, DAR 6.9



8h

【0548】共軛體**8h**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用目標C hIgG1a而非XMT-1519。經純化的共軛體**8g**具有6.9之STING的促效劑對目標C hIgG1a比例。

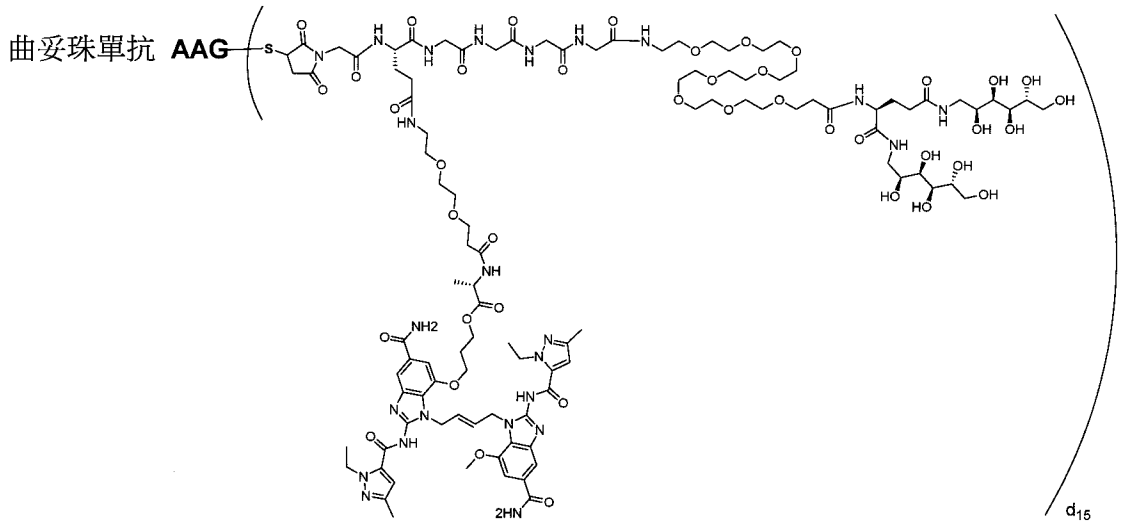
實例1i：合成目標E mIgG2a共軛體8i, DAR 10.0



8i

【0549】共軛體**8i**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用目標E mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**8g**具有10.0之STING的促效劑對目標E mIgG2a比例。

實例1j：合成曲妥珠單抗AAG共軛體8j, DAR 7.0



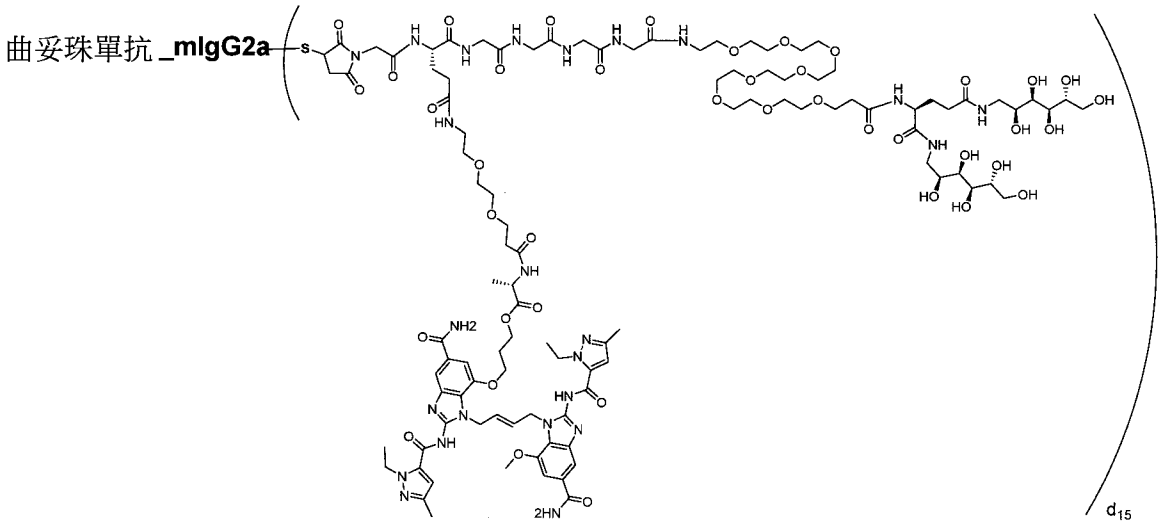
8j

【0550】共軛體**8j**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用曲妥珠單抗AAG而非XMT-1519。

【0551】以下給出共軛體**8j**及**8j-1**之細節。

共軛體	**DAR**
8j	7.0
8j-1	4.2

實例1k：合成曲妥珠單抗mIgG2a共軛體8k, DAR 8.1

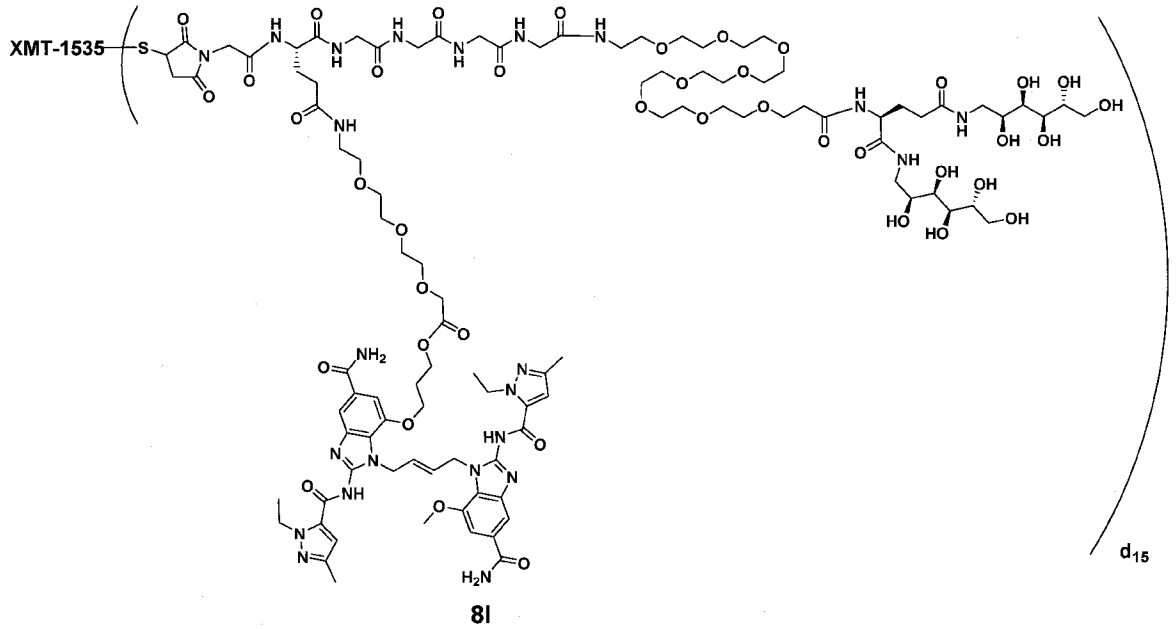


8k

【0552】共軛體**8k**係如實例1所述製備及表徵，不同

的是使用曲妥珠單抗mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**8k**具有8.1之STING的促效劑對曲妥珠單抗mIgG2a比例。

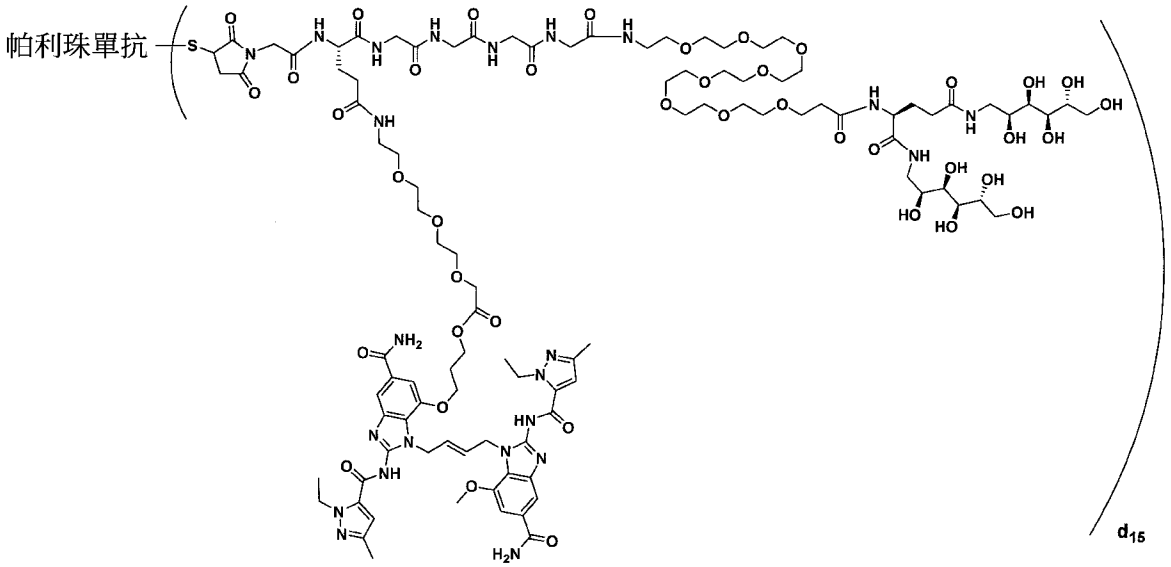
實例1l：合成XMT-1535共軛體8l, DAR 4.7



8l

【0553】共軛體**8l**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535而非XMT-1519，且併入2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸而非(3-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)丙醯基)-L-丙胺酸至化合物結構中。經純化的共軛體**8l**具有4.7之STING的促效劑對XMT-1535比例。

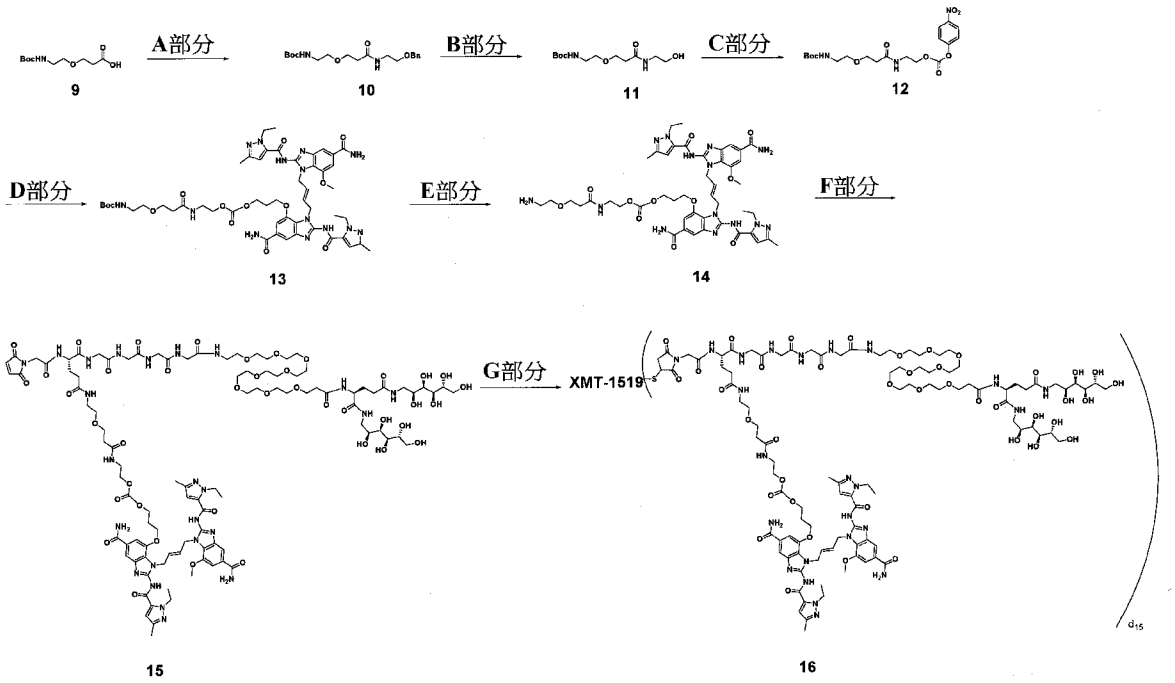
實例1m：合成帕利珠單抗共軛體8m, DAR 4.5



8m

【0554】共軛體**8m**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519，且併入2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸而非(3-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)丙醯基)-L-丙胺酸至化合物結構中。經純化的共軛體**8m**具有4.5之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例2：合成XMT-1519共軛體16, DAR 5.3



【0555】**A部分**：在化合物**9** (0.100 g, 0.429 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加HATU (0.196 g, 0.514 mmol)及HOBt (0.079 g, 0.514 mmol)，將反應混合物在0℃攪拌10 min，接著添加2-(苄氧基)乙-1-胺(0.0648 mg, 0.429 mmol)及DIPEA (0.112 mL, 0.643 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，將溶液濃縮且殘餘物係在矽膠(0至10% MeOH於DCM中)上純化以提供化合物**10**(0.2 g，100%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為：$C_{19}H_{30}N_2O_5Na$ [(M+Na]$^+$)：計算值389.2；測得為389.2。

【0556】**B部分**：將化合物**10** (150 mg, 0.409 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液以N_2除氣，然後添加Pd-C (43.6 mg, 0.409 mmol)。接著將混合物以H_2除氣。將反應混合物在室溫下在H_2 (1 atm)下攪拌隔夜。將固體經由矽藻土墊濾出，並將濾液濃縮以提供化合物**11**。粗製化合物**11**不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*經計算為：

$C_{12}H_{24}N_2O_5Na$ [(M+Na]$^+$)：計算值299.2；測得為299.2。

【0557】**C部分**：將含有化合物**11** (128 mg, 0.463 mmol)之殘餘物及N,N-二甲基吡啶-4-胺(11.32 mg, 0.093 mmol)之100 mL培養瓶以氬沖洗，接著添加三乙胺(129 µl, 0.926 mmol)、乙腈(1.544 mL)及DMF (0.772 mL)。將反應混合物冷卻至0℃並攪拌5 min，隨後添加4-硝基苯基氯碳酸酯(140 mg, 0.695 mmol)，並將所得混合物在20℃下攪拌2 h，接著濃縮成油狀物。將殘餘物在矽膠(0至100%乙酸乙酯於己烷中)上純化以提供呈白色固體之化合物**12**(50 mg，24%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為：$C_{14}H_{19}N_3O_7$ [(M-Boc+H]$^+$)：計算值342.2；測得為342.1。

【0558】**D部分**：在化合物**12** (50 mg, 0.113 mmol)及化合物**1** (36.9 mg, 0.047 mmol)於DMF (500 µL)中之溶液中添加DMAP (1.153 mg, 9.44 µmol)。將反應混合物在80℃下加熱3 h，接著添加化合物**12** (50 mg, 0.113 mmol)。將反應混合物再攪拌3 h，接著冷卻至室溫。將混合物濃縮，且將殘餘物在矽膠(0至30% MeOH於DCM中)上純化以提供呈白色固體之化合物**13**(20 mg，39%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為：$C_{51}H_{67}N_{14}O_{13}$ [(M+H)]$^+$：計算值1083.4；測得為1083.5。

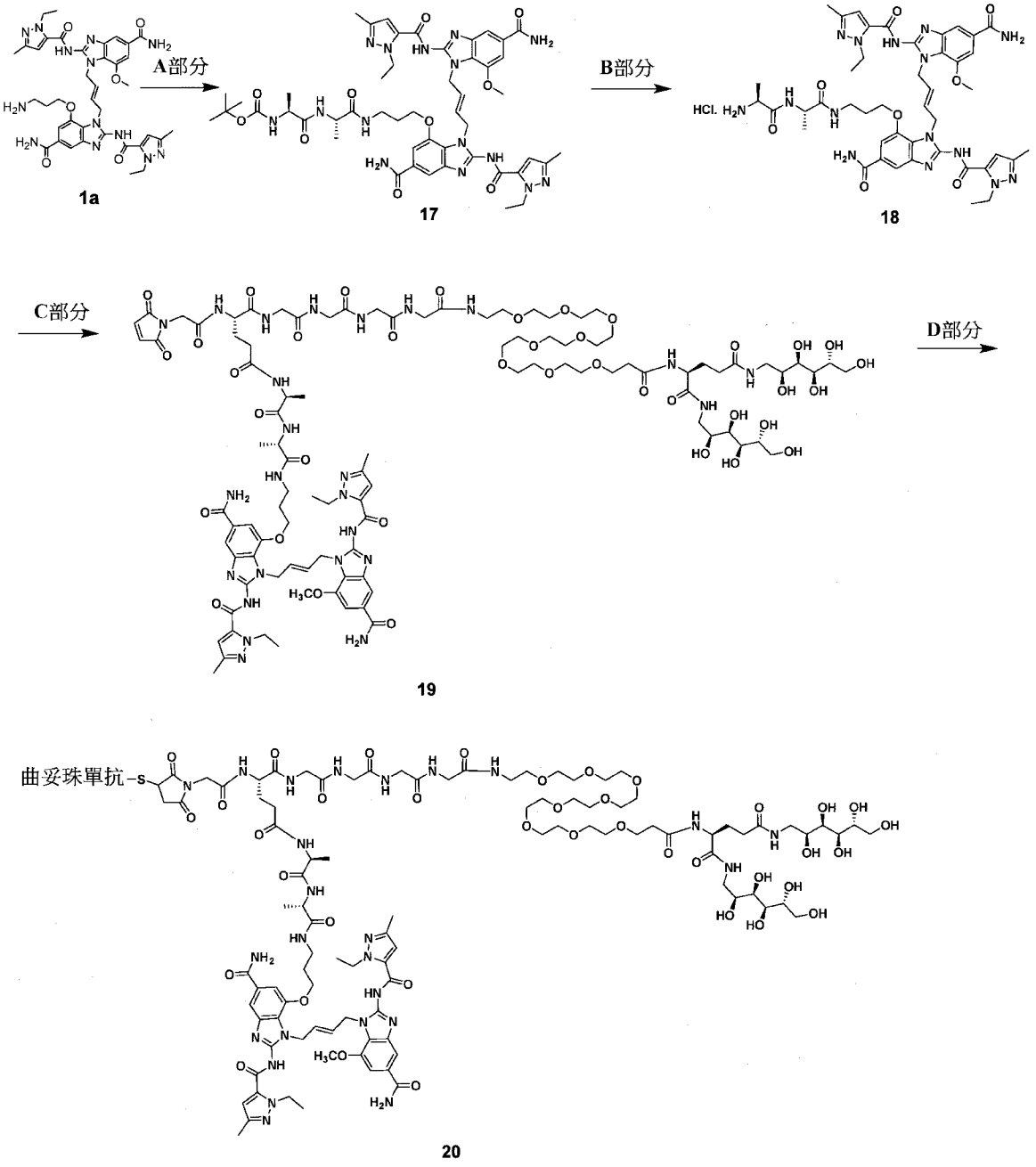
【0559】**E部分**：在化合物**13** (20 mg, 0.047 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，接著濃縮以提供呈固體之化合物**14**(10 mg，55%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{59}N_{14}O_{11}$

$[M+H]^+$：計算值983.4；測得為983.5。

【0560】**F部分**：在支架**6** (14.15 mg, 10.17 μmol)及化合物**14** (10 mg, 10.17 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (4.64 mg, 0.012 mmol)、HOAt (1.881 mg, 0.012 mmol)及DIPEA (0.018 mL, 0.102 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，接著濃縮，且殘餘物係在製備型RP HPLC(0至80% ACN於水中)上純化以提供支架**15**(20 mg，83%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為：$C_{101}H_{152}N_{24}O_{41}$ $[(M+2H]^{2+})$：計算值1178.7；測得為1178.59.0。

【0561】**G部分**：如實例1所述，將XMT-1519 (10 mg, 0.069 μmol)之溶液與支架**15**(0.823 mg，0.347 μmol於200 μL DMA中)共軛。經純化的共軛體**16**具有5.3之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例3：合成曲妥珠單抗共軛體20



【0562】**A部分**：將Boc-ala-ala-OH (67 mg, 256 μmol)、CDI (70 mg, 435 μmol)及DMF (2 mL)之溶液在室溫下攪拌23 h。接著添加化合物**1a**(如WO2017175147A1中所述製備，100 mg，128 μmol)及DIPEA (67 μL, 384 μmol)，並將反應在室溫下攪拌23 h。將反應混合物濃縮，且殘餘物係藉由矽膠(0至20% MeOH-DCM洗提液)層析。單離呈

黃色發泡體之產物化合物**17**(109 mg，83%產率)。ESI-MS *m/zi*經計算為 $C_{49}H_{64}N_{15}O_{10}$ $[M+H]^+$：1022.5；測得為1022.4。

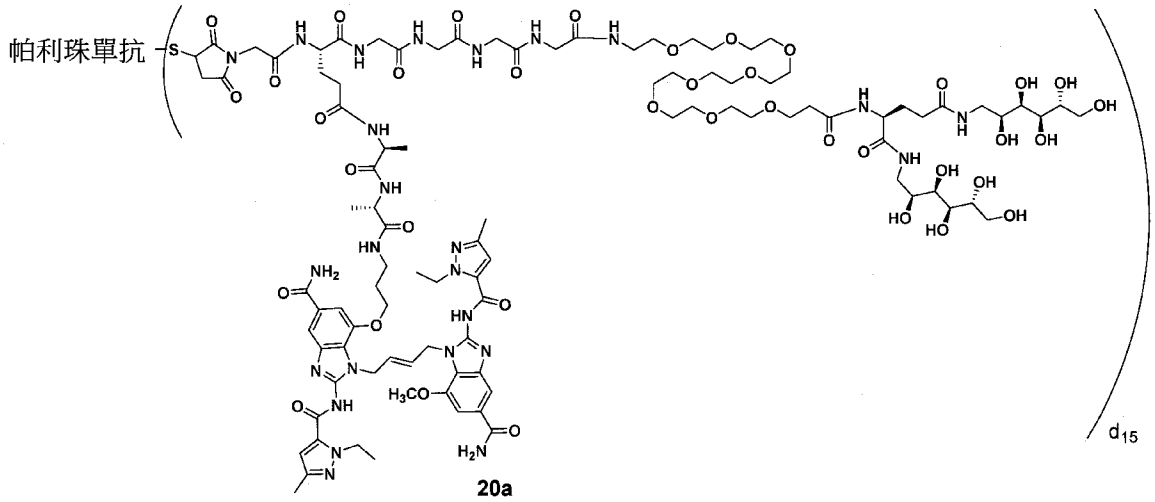
【0563】**B部分**：將化合物**17** (108 mg, 106 μmol)及2M HCl-二噁烷(6 mL)之混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物濃縮，且殘餘物係在高真空下乾燥以提供呈灰白色發泡體之化合物**18**(103 mg，定量)。ESI-MS *m/z*經計算為 $C_{44}H_{56}N_{15}O_8$ [M+H]：922.4；測得為922.4。

【0564】**C部分**：將化合物**18** (80 mg, 84 μmol)、支架**6** (117 mg, 84 μmol)、HOAt (12mg, 84 μmol)、D*i*PEA (59 μL, 336 μmol)及DMF (3 mL)之混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著添加HATU (42 mg, 109 μmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌20 h。接著將反應混合物濃縮且藉由逆相(10至100% ACN-水(含0.1% HCOOH)洗提液)層析。單離呈白色蓬鬆固體之支架**19**(35 mg，18%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為 $C_{99}H_{149}N_{25}O_{38}$ $[M+2H]^{2+}$：計算值1148.0；測得為1148.4。

【0565】**D部分**：如實例1所述，將曲妥珠單抗(10 mg, 0.067 μmol)與支架**19**(1.237 mg，0.539 μmol於200 μL DMA中)共軛，隨後使用CHT第II型層析法純化以給出共軛體**20**。以下給出抗體-藥物共軛體20-1及20-2之細節。

共軛體	**DAR**
20-1	6.0
20-2	6.1

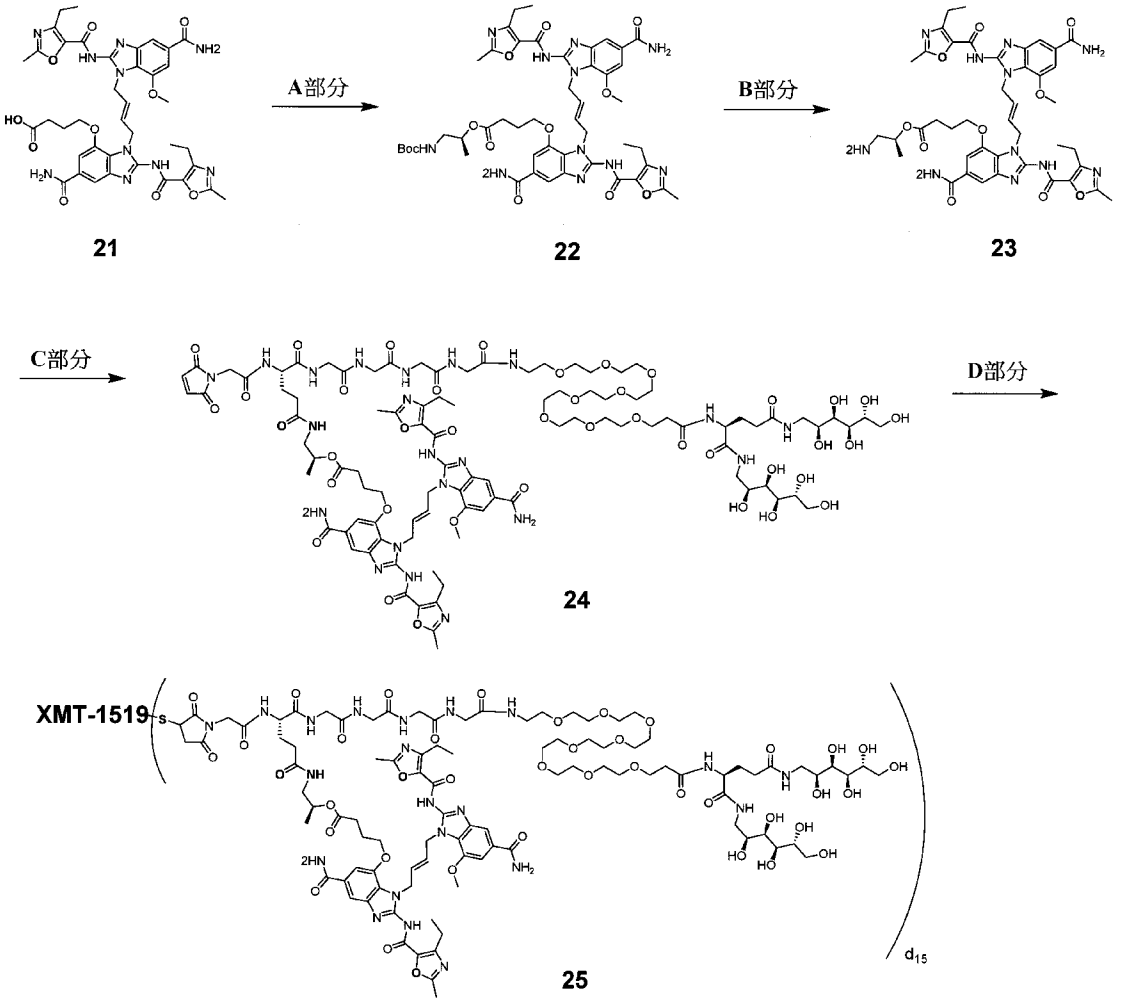
實例3a：合成帕利珠單抗共軛體20a, DAR 5.5



20a

【0566】共軛體**20a**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體**20a**具有5.5之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例4：合成曲妥珠單抗共軛體25, DAR 6.6



【0567】**A部分**：在化合物**21**(如US 62/982,935中所述製備，38 mg，0.047 mmol)及三級丁基(S)-(2-羥丙基)胺甲酸酯(9.85 mg, 0.056 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加3-((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽(13.48 mg, 0.070 mmol)、HOBt (10.77 mg, 0.070 mmol)、DIPEA (0.016 mL, 0.094 mmol)及DMAP (5.73 mg, 0.047 mmol)。接著將懸浮液在室溫下攪拌2天。將混合物濃縮以提供殘餘物，接著將該殘餘物且在矽膠(0至30% MeOH於DCM中)上純化以給出呈淺黃色固體之化合物**22**(20 mg，44%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{47}H_{58}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$：計

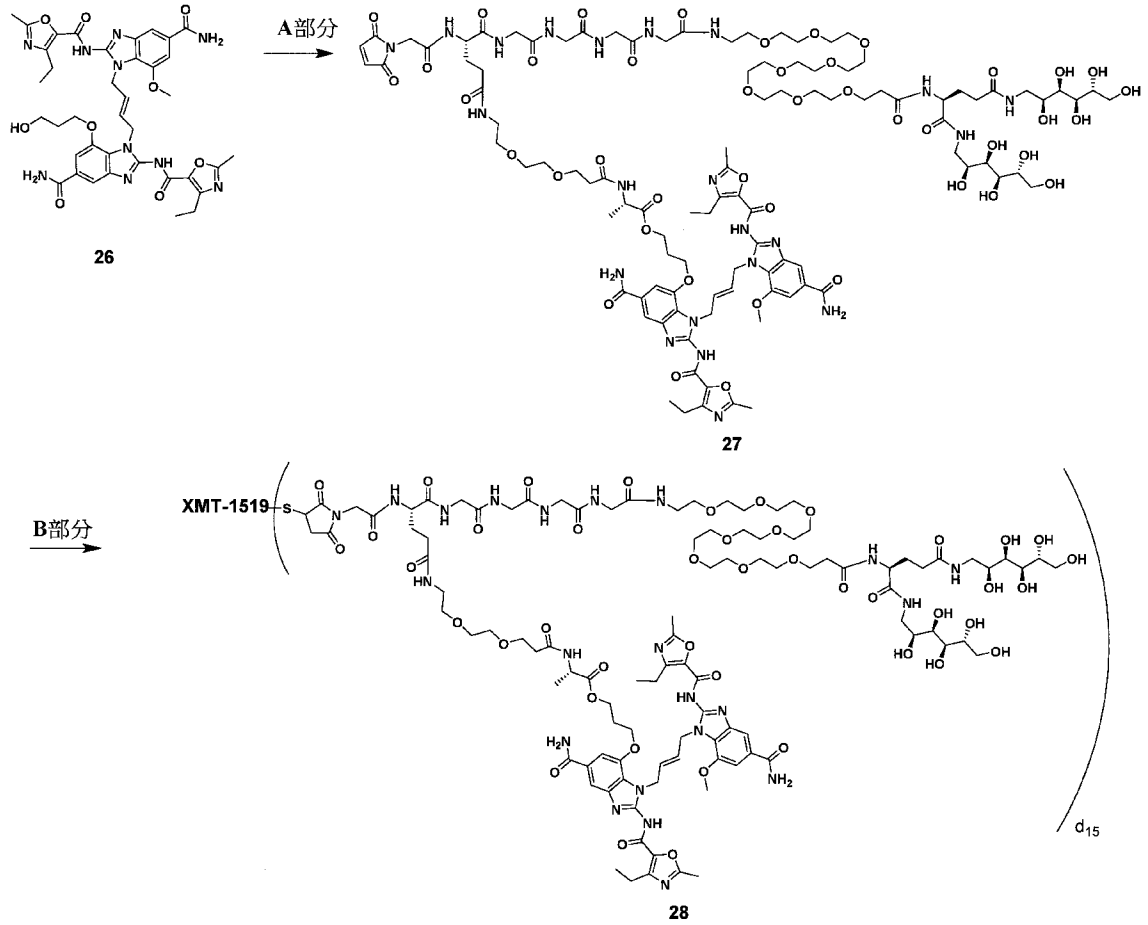
算值968.4；測得為968.3。

【0568】**B部分**：在化合物**22** (20 mg, 0.021 mmol)於二噁烷(4 mL)中之懸浮液中添加4 N HCl (0.52 mL, 8.19 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5 h、濃縮且不經純化即用於下一步驟。產物化合物**23**(17 mg，95%產率)係白色固體。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{42}H_{50}N_{11}O_{10}$ $[M+H]^+$：868.3；測得為868.4。

【0569】**C部分**：在化合物**23** (17 mg, 0.020 mmol)及支架**6** (32.1 mg, 0.023 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加PyBOP (15.3 mg, 0.03 mmol)及DIPEA (0.034 mL, 0.196 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，濃縮以提供殘餘物，該殘餘物接著係在製備型RP HPLC(0至80% ACN於水中)上純化以提供支架**24**(26 mg，59%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{97}H_{143}N_{21}O_{40}$ $[M+2H]^{2+}$：1120.98；測得為1121.06。

【0570】**D部分**：如實例1所述，將XMT-1519抗體(5 mg, 0.0347 μmol)與支架**24** (0.622 mg, 0.278 μmol)共軛。將粗製反應混合物藉由CHT管柱層析法純化以給出共軛體**25**(3.19 mg，64%產率)。經純化的共軛體**25**具有6.6之STING的促效劑對XMT-1519比例。

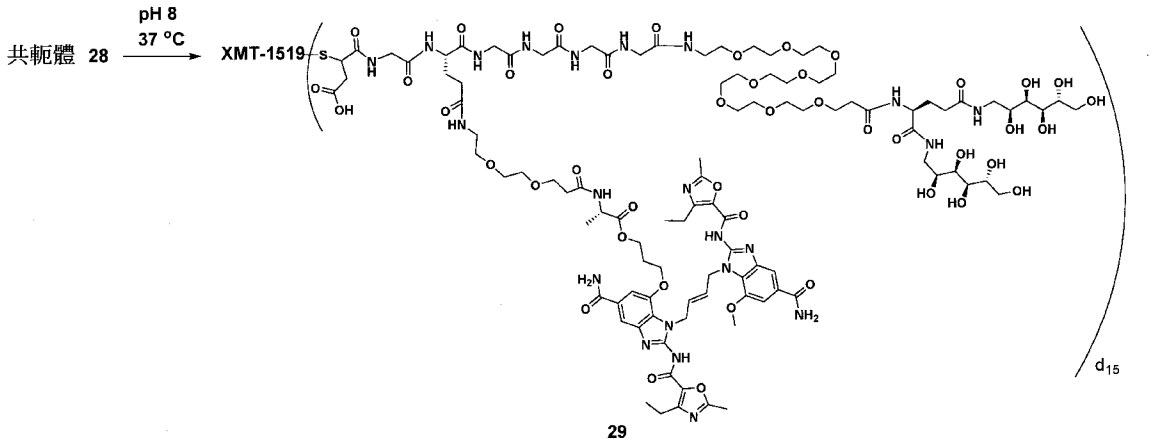
實例5：合成XMT-1519共軛體28, DAR 6.0



【0571】**A部分**：化合物**26**係如實例1中所述製備，不同的是使用**26**(如US 62/982,935中所述製備)而非化合物**1**。獲得呈無色固體之化合物**27**(71.0 mg，40%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{103}H_{154}N_{22}O_{43}$ $[M+2H]^{2+}$：1193.52；測得為1193.48。

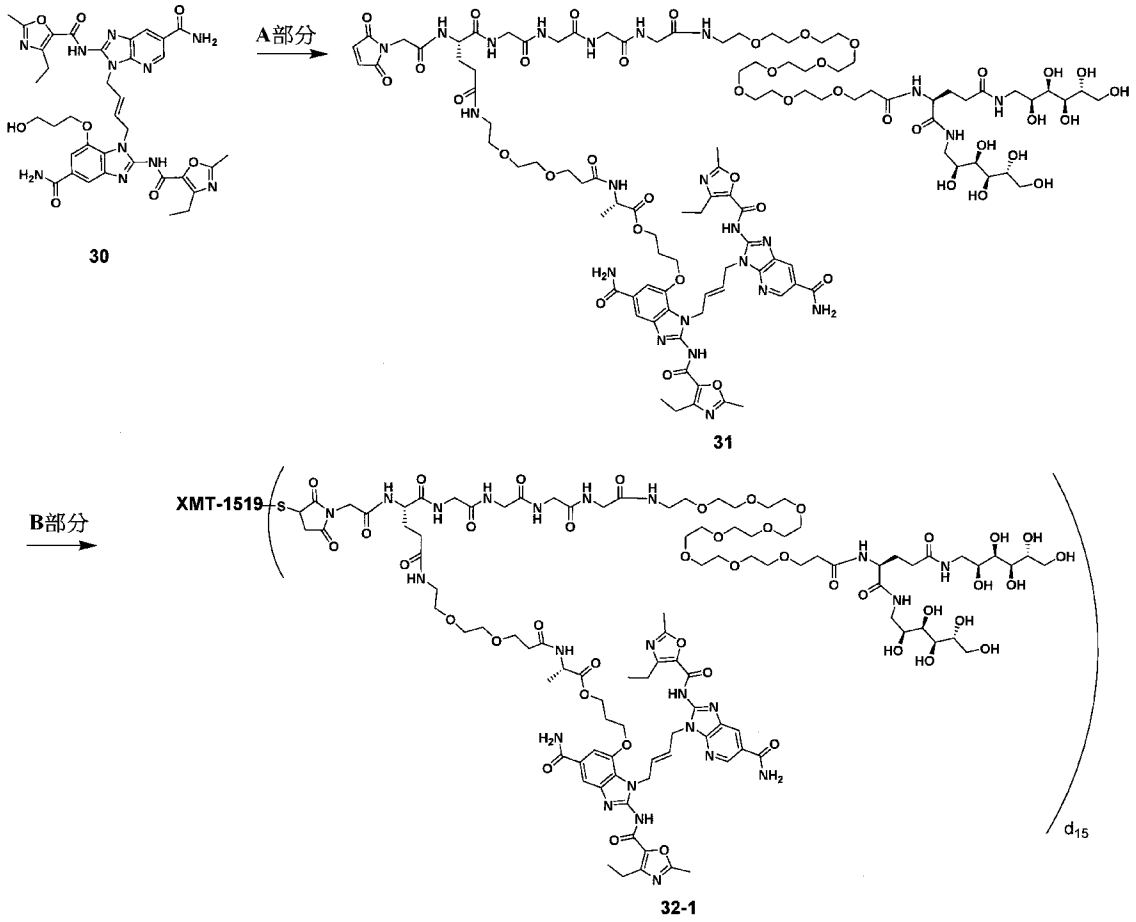
【0572】**B部分**：共軛體**28**係如實例1中所述製備以提供共軛體**28**。經純化的共軛體**28**具有6.0之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例6：合成XMT-1519共軛體29, DAR 5.5



【0573】使用30 kDa MWCO超過濾單元，將共軛體**28** (6.5 mg)以3個循環的濃縮及稀釋調配至PBS, pH 8中。接著將經再調配之共軛體在37℃下培育24 h，接著再調配至海藻糖緩衝劑pH 5.5。開環係藉由抗體還原之後重鏈及輕鏈之LCMS分析證實。在各種輕鏈物種之間觀察到良好解析：未共軛、與完整琥珀醯亞胺共軛及與經開環之琥珀醯亞胺共軛。亦可在對應重鏈物種中觀察到開環，但各種物種之間的解析不良。因此開環程度係藉由著重在輕鏈物種預估。使用此方案，預估共軛體**29**中經開環之產物百分比相對於完整琥珀醯亞胺為94%。共軛體**29**具有5.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例7：合成XMT-1519共軛體32-1, DAR 6.5

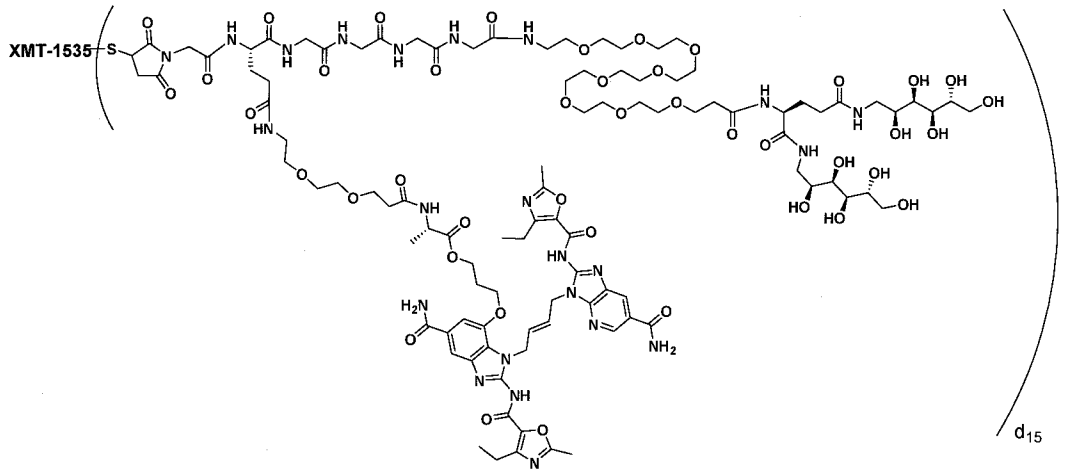


【0574】**A部分**：支架**31**係如實例1中所述製備，不同的是使用化合物**30**(如US 62/982,935中所述製備)而非化合物**1**。獲得呈無色固體之支架**31**(9 mg，8%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{101}H_{151}N_{23}O_{42}$ $[M+2H]^{2+}$：1179.02；測得為1179.21。

【0575】**B部分**：共軛體**32-1**、**32-2**、**32-3**及**32-4**係如實例1中所述製備以提供標題共軛體。經純化的共軛體**32-1**、**32-2**、**32-3**、**32-4**及**32-5**具有如下表所述之STING的促效劑對XMT-1519比例。共軛體**32-5**具有>10 mg/mL之mAb濃度，含有<1%之未共軛mAb及<1%高分子量物種。

共軛體	DAR
32-1	6.5
32-2	6.4
32-3	6.7
32-4	8.6
32-5	8.1

實例7a：合成XMT-1535共軛體32a, DAR 6.2

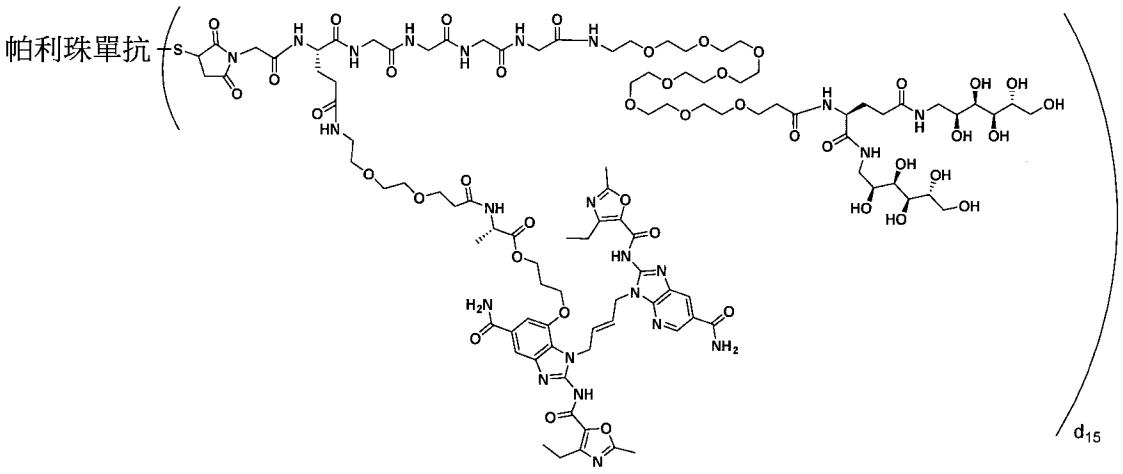


32a

【0576】共軛體**32a**、**32a-1**、**32a-2**、**32a-3**及**32a-4**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535而非XMT-1519。經純化的共軛體**32a**、**32a-1**、**32a-2**、**32a-3**及**32a-4**具有如下表所述之STING的促效劑對XMT-1535比例。

共軛體	DAR
32a	6.2
32a-1	7.4
32a-2	8.0
32a-3	7.5
32a-4	8.0

實例7b：合成帕利珠單抗共軛體32b, DAR 6.8

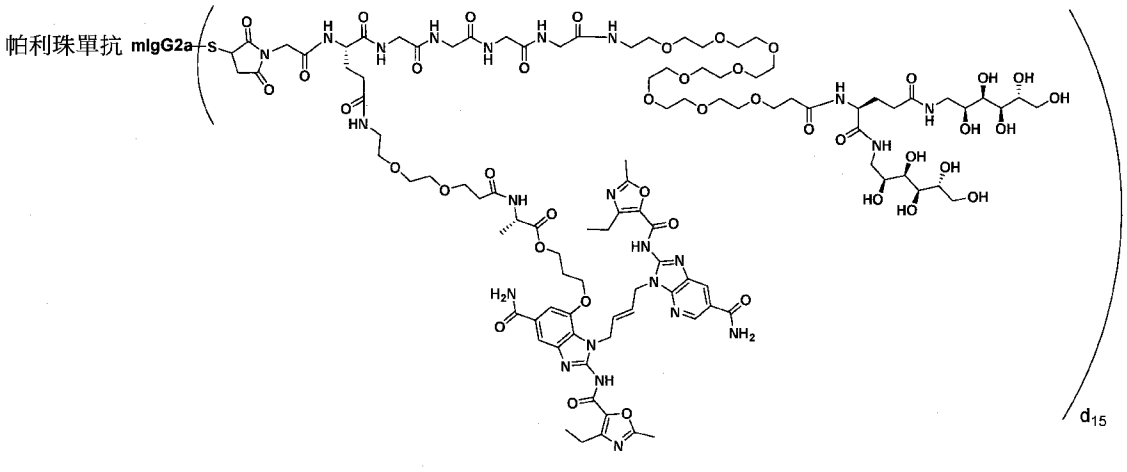


32b

【0577】共軛體**32b**、**32b-1**及**32b-2**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體**32b**、**32b-1**及**32b-2**具有如下表所述之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

共軛體	**DAR**
32b	6.8
32b-1	5.7
32b-2	7.2

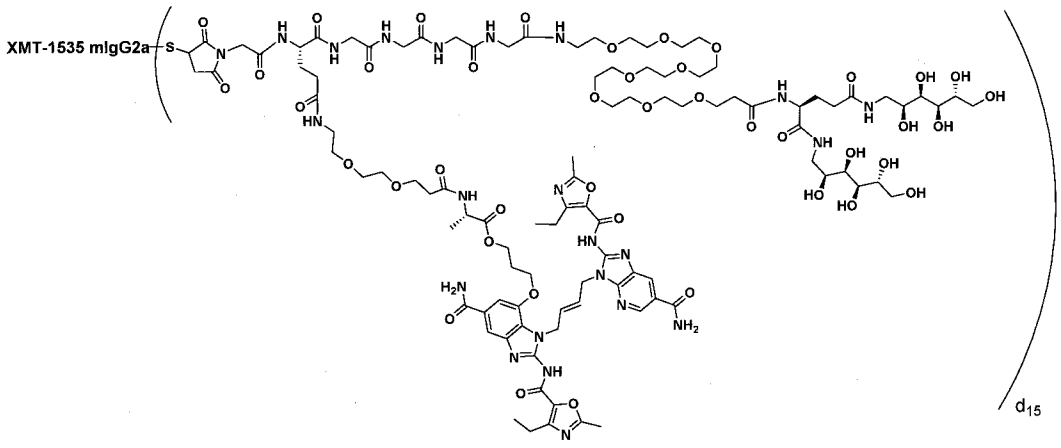
實例7c：合成帕利珠單抗mIgG2a共軛體32c, DAR 9.1



32c

【0578】共軛體**32c**係如上實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**32c**具有9.1之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

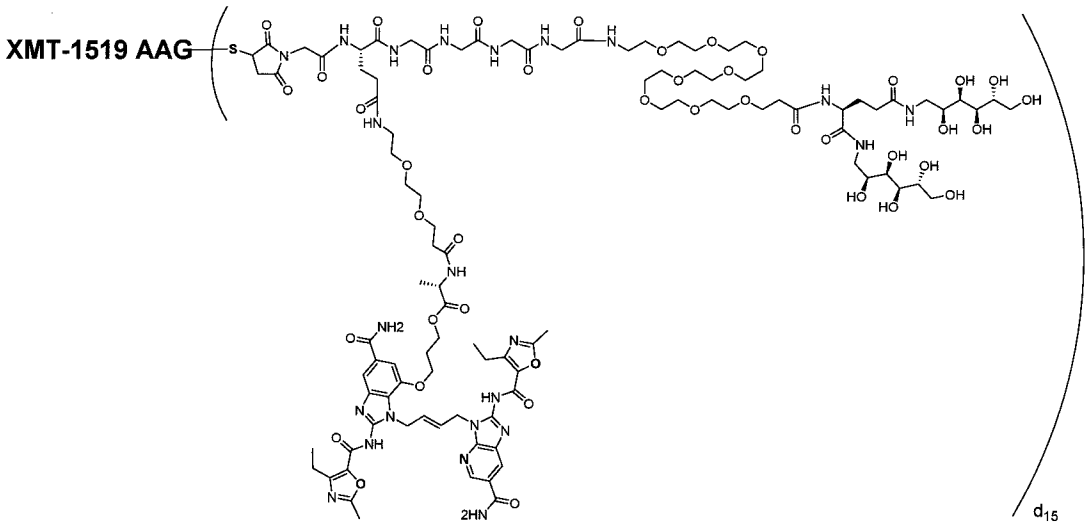
實例7d：合成XMT-1535 mIgG2a共軛體32d, DAR 8.8



32d

【0579】共軛體**32d**係如上實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1535 mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**32d**具有8.8之STING的促效劑對XMT-1535 mIgG2a比例。

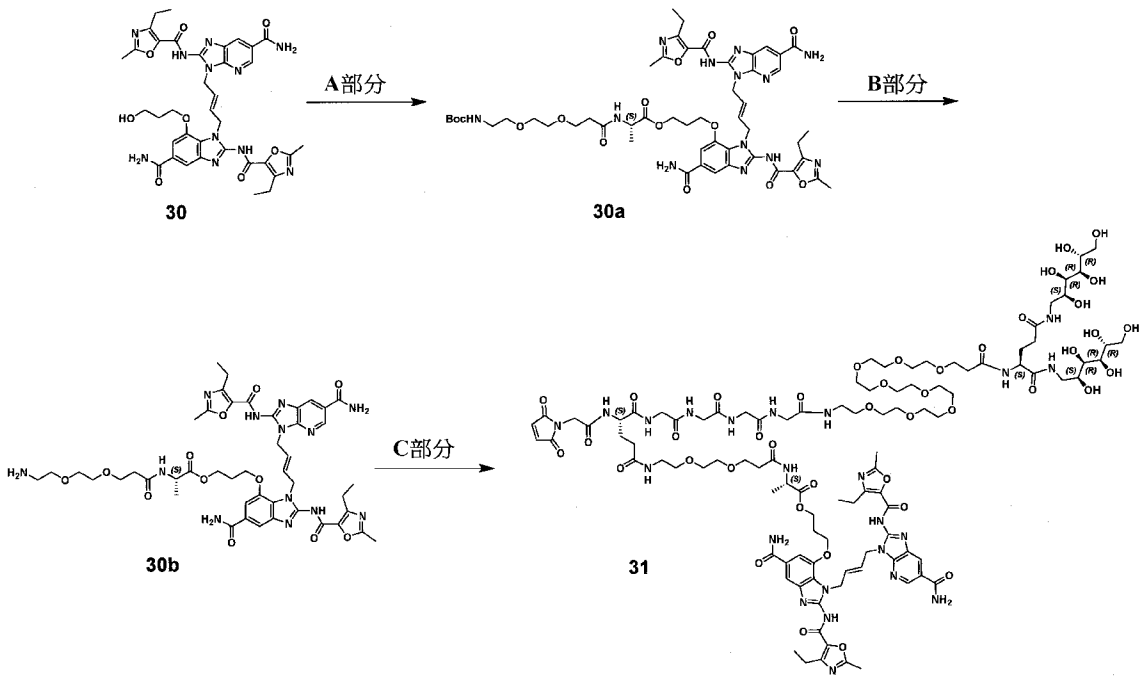
實例7e：合成XMT-1519 AAG共軛體32e, DAR 7.4



32e

【0580】共軛體**32e**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用XMT-1519 AAG而非XMT-1519。經純化的共軛體**32e**具有7.4之STING的促效劑對XMT-1519 AAG比例。

實例7-1：替代合成化合物31



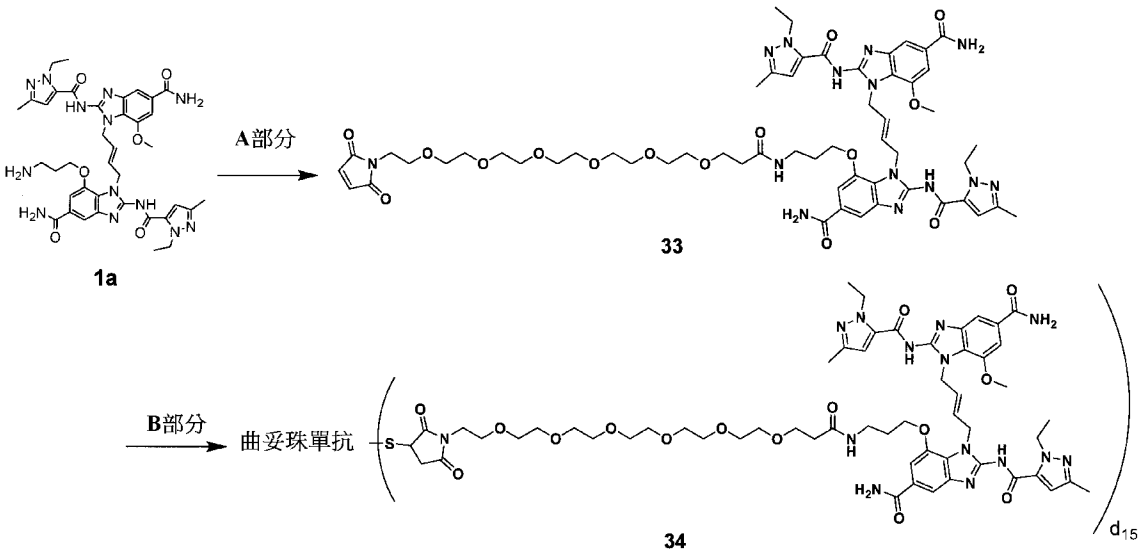
【0581】**A部分**：將化合物**30**(如US 62/982,935中所述

製備)(500 mg, 0.663 mmol, 1eq)、Boc-PEG2-Ala-OH (0.693 g, 1.99 mmol, 3 eq)、EDC-HCl (381 mg, 1.99 mmol, 3 eq)及DMAP (243 mg, 1.99 mmol)在空氣下之小瓶中於DMF (26.5 mL)中混合。反應在3小時完成。將混合物用AcOH (0.76 mL, 10 eq)淬熄、濃縮且在矽膠(DCM:MeOH)上純化以提供呈白色固體之化合物**30a**。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{51}H_{66}N_{13}O_{14}$ $[M+H]^+$：1084.5；測得為1084.4。

【0582】**B部分**：將化合物**30a** (0.663 mmol)懸浮於在空氣下之培養瓶中之二噁烷(10 mL)中。添加HCl(4M於二噁烷中，6 mL)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物濃縮以給出白色固體。將固體溶解於純水中且藉由逆相層析法(0至25% ACN於水中)純化以提供呈白色固體之化合物**30b** (444 mg, 77%)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{58}N_{13}O_{12}$ $[M+H]^+$：984.4；測得為984.2。

【0583】**C部分**：在支架**6**(450 mg，0.32 mmol，如PCT/US2018/06719中所述製備)及化合物**30b** (350 mg, 0.072 mmol)於DMF (6.5 mL)中之溶液中添加PyBOP (185 mg, 0.36 mmol)及三乙胺(0.23 mL, 1.62 mmol)。將混合物在RT下攪拌15分鐘，接著用AcOH (0.23 mL, 3.99 mmol)淬熄且藉由逆相純化(0至40% ACN於水(含0.1%乙酸)中)純化以給出化合物**31**(408 mg，55%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{101}H_{151}N_{23}O_{42}$ $[M+2H]^{2+}$：1179.52；測得為1179.27。

實例8：合成曲妥珠單抗共軛體34, DAR 6.9

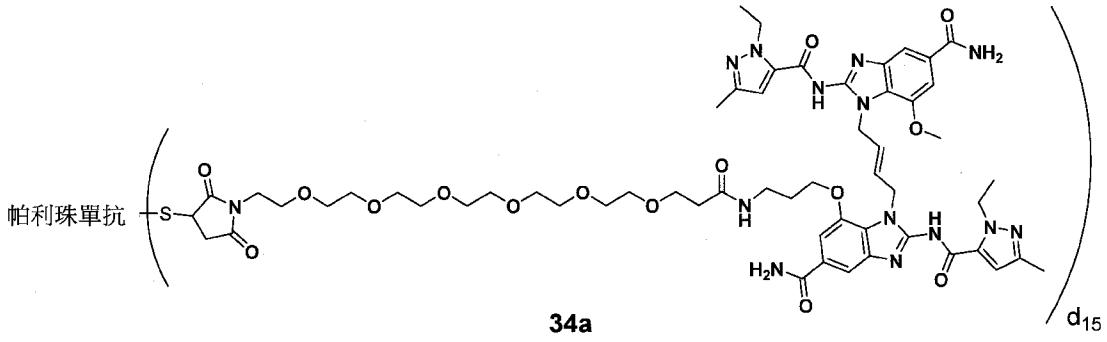


【0584】**A部分**：在化合物**1a**(如WO2017175147A1中所述製備，0.030 g，0.038 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.067 mL, 0.385 mmol)。將溶液在室溫下攪拌5分鐘之後添加於DMF (0.5 mL)中之2,5-二側氧基吡咯啶-1-基1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酯(0.027 g, 0.050 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。接著添加乙酸(0.1 mL)，隨後在製備型HPLC管柱(C18, 21.2 mm x 100 mm)上(10至100% MeCN (0.1% HOAc)於H_2O (0.1% HOAc)中，20 min.梯度)純化以給出支架**33**(0.006 g，13.05%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{57}H_{75}N_{14}O_{15}$ $[M+H]^+$：計算值1195.55；測得為1195.47。

【0585】**B部分**：如實例1所述，將曲妥珠單抗(10 mg, 0.069 μmol)與支架**33**(0.658 mg，0.550 μmol於DMA中)共軛。將粗製共軛體**34**藉由CHT第II型層析法純化。經純化的共軛體**34**具有6.9之STING的促效劑對曲妥珠單抗比

例。

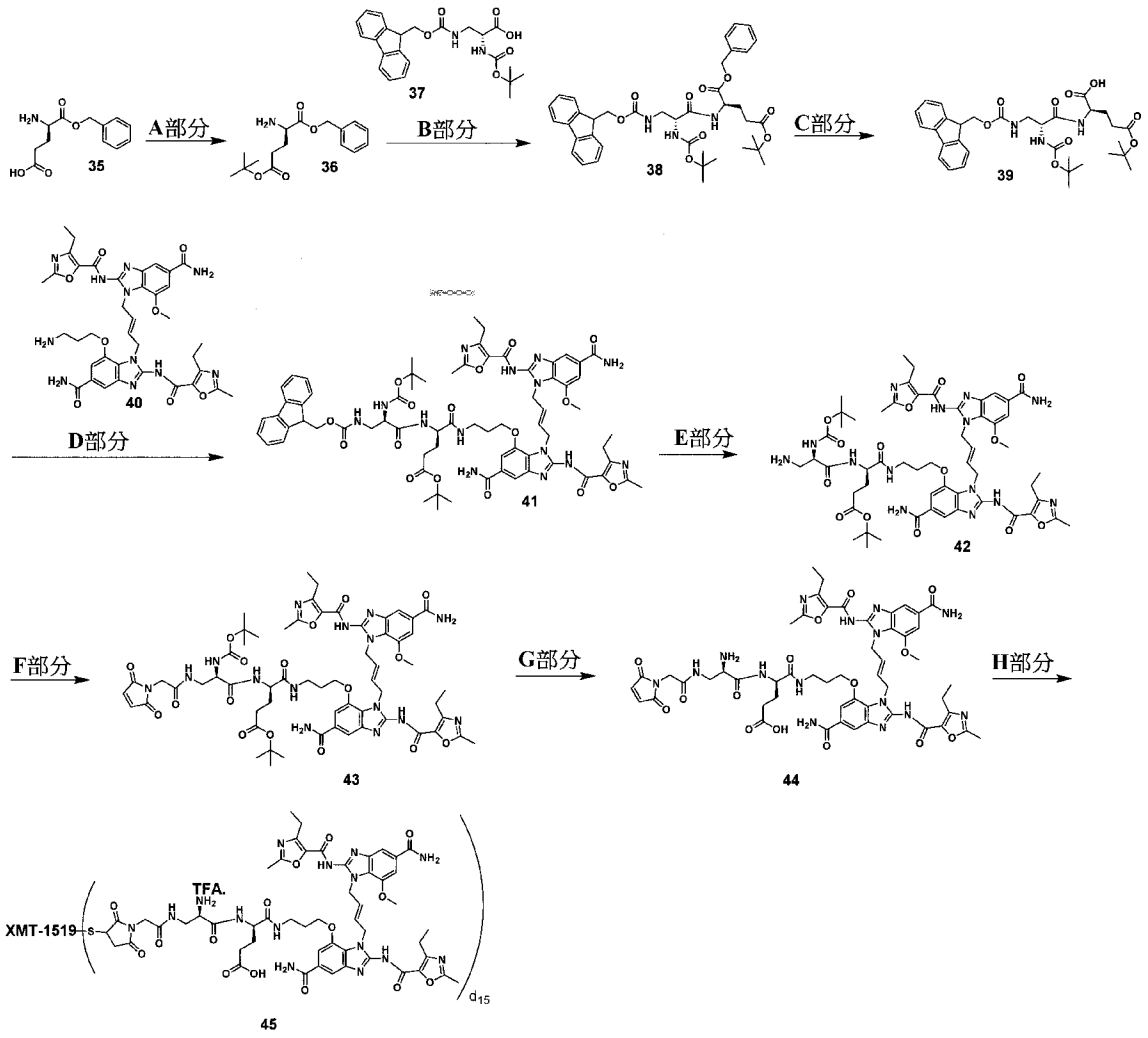
實例8a：合成帕利珠單抗共軛體34a, DAR 7.0



34a

【0586】共軛體**34a**係如實例8所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非曲妥珠單抗。經純化的共軛體**34a**具有7.0之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例9：合成XMT-1519共軛體45, DAR 6.5



【0587】**A部分**：在化合物**35** (400mg, 1688 μmol)及乙酸三級丁酯(8 mL)之混合物中添加70% $HClO_4$ (302 mg, 2.11 mmol)。接著將所得溶液在室溫下攪拌21 h，接著以飽和$NaHCO_3$溶液中和。將水相用EtOAc (2x)洗滌，接著將合併的有機物用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮以給出係不透光油狀物之化合物**36**(530 mg，定量)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{16}H_{24}N_1O_4$ $[M+H]^+$：294.2；測得為294.2。

【0588】**B部分**：將化合物**36** (279mg, 782 μmol)、化合物**37** (370mg, 938 μmol)、HOAt (128 mg, 938 μmol)、DIPEA (409 μL, 2.35 mmol)及DMF (4 mL)之混合物在室溫

下攪拌5分鐘，接著添加HATU (416 mg, 1095 μmol)，且將反應在室溫下攪拌2.5 h。接著將反應混合物濃縮且殘餘物係藉由矽膠(20至100% EtOAc/己烷洗提液)層析。單離呈白色蓬鬆固體之化合物**38**(254 mg，362 μmol，46%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{39}H_{48}N_2O_9$ $[M+H]^+$：702.3；測得為702.4。

【0589】**C部分**：將化合物**38** (254 mg, 362 μmol)、MeOH (6 mL)及10% Pd-C催化劑(50 mg)之混合物在H_2 (1 atm)下在室溫下攪拌2 h。接著將反應混合物過濾，且將濾液濃縮以給出係透明油狀物之化合物**39**(214 mg，97%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{32}H_{42}N_3O_9$ $[M+H]^+$：612.3；測得為612.3。

【0590】**D部分**：將化合物**39** (58 mg, 64 μmol)、化合物**40**(如US 62/982,935中所述製備，47 mg，77 μmol)、HOAt (10 mg, 77 μmol)、D*i*PEA (56 μL, 320 μL)及DMF (2 mL)之混合物在室溫下攪拌5分鐘。接著添加HATU (36mg, 96 μmol)且將反應混合物在室溫下攪拌16 h，接著濃縮以給出係黃色油狀物之化合物**41**(90 mg，定量)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{70}H_{83}N_{14}O_{16}$ $[M+H]^+$：1375.6；測得為1375.4。

【0591】**E部分**：將化合物**41** (90 mg, 64 μmol)於20%哌啶於DMF (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。接著將反應混合物濃縮且藉由矽膠(0至40% MeOH-DCM洗提液)層析以給出係黃色油狀物之化合物**42**(30 mg，41%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{55}H_{73}N_{14}O_{14}$ $[M+H]$：1153.5；測得為

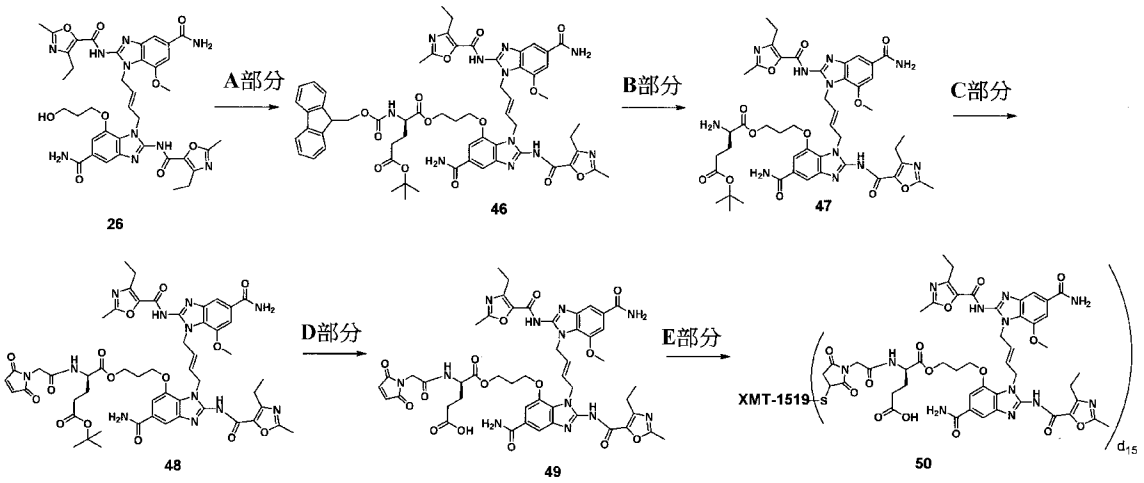
1153.4。

【0592】**F部分**：將化合物**42** (30mg, 37 μmol)、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸酯(8mg, 44 μmol)、TEA (7 μL, 74 μmol)及DMF (1 mL)之溶液在室溫下攪拌17 h。接著將反應混合物濃縮以給出呈黃色油狀物之支架**43**(40 mg，定量)。ESI-MS *m/z* 經計算為$C_{61}H_{76}N_{15}O_{17}$ $[M+H]^+$：1290.6；測得為1290.3。

【0593】**G部分**：將支架**43** (30 mg, 26 μmol)於10% TFA-DCM (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。接著將反應混合物濃縮，且殘餘物係藉由HPLC(10至100% ACN-水(含0.1% HCOOH)洗提液)層析。單離呈灰白色蓬鬆固體之支架**44**(6 mg，20%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{52}H_{60}N_{15}O_{15}$ $[M+H]^+$：1134.4；測得為1134.2。

【0594】**H部分**：共軛體**45**係如實例1中所述製備，不同的是使用4當量的TCEP。經純化的共軛體**45**具有6.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例10：合成XMT-1519共軛體50, DAR 8.2



【0595】**A部分**：將化合物**26**(如US 62/982,935中所述製備，50 mg，64 μmol)、Fmoc-D-麩胺-O-tBu (54 mg, 128 μmol)、DCC (26 mg, 128 μmol)、DMAP (1 mg, 6 μmol)及DMF (2 mL)之混合物在室溫下攪拌17 h。將反應混合物濃縮且不經純化即用於下一步驟。獲得呈黃色油狀物之化合物 **46** (135 mg)。ESI-MS *m/z* 經計算為 $C_{62}H_{68}N_{11}O_{14}$ $[M+H]^+$：1190.5；測得為1190.3。

【0596】**B部分**：將化合物**46** (135 mg, 64 μmol)及33% TEA於DMF (2.4 mL)中之混合物在室溫下攪拌4.5 h。將反應混合物濃縮，且殘餘物係藉由逆相HPLC層析(10至100% ACN-水(含0.1% HCOOH)洗提液)純化。單離呈黃色粉末之化合物**47**(27 mg，44%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為 $C_{47}H_{58}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$：968.4；測得為968.2。

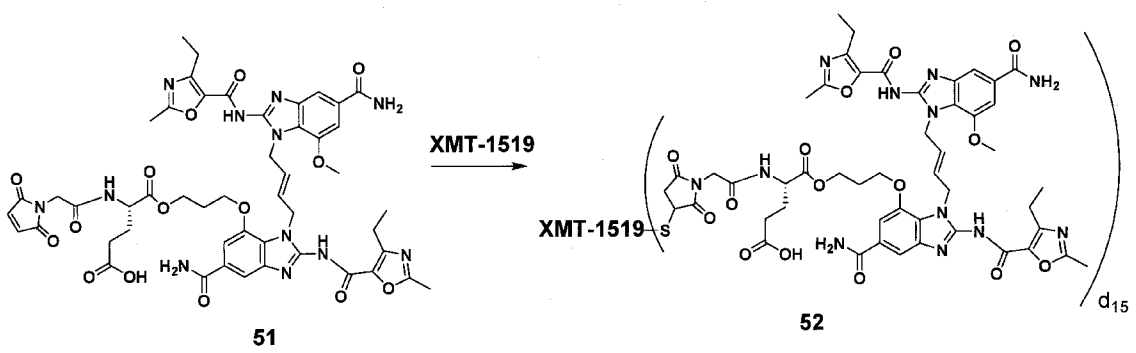
【0597】**C部分**：將化合物**47** (25mg, 26 μmol)、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸酯(8 mg, 31 μmol)、TEA (11 μL, 78 μmol)及DMF (1 mL)之溶液在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮且不經

純化即用於下一步驟。支架**48**係黃色油狀物(40 mg，定量)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{53}H_{61}N_{12}O_{15}$ $[M+H]^+$：1105.4；測得為1105.2。

【0598】**D部分**：將支架**48** (40mg, 24 μmol)及15% TFA於DCM (1 mL)中之溶液在室溫下攪拌2 h。接著將反應混合物濃縮且藉由HPLC(10至100% ACN-水(含0.1% HCOOH)洗提液)層析。單離呈白色蓬鬆固體之支架**49**(5 mg，20%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{49}H_{53}N_{12}O_{15}$ $[M+H]^+$：1049.4；測得為1049.2。

【0599】**E部分**：如實例1所述，將XMT-1519 (10 mg, 0.069 μmol)與支架**49**共軛。共軛體**50**係藉由CHT第II型層析法純化。經純化的共軛體**50**具有8.2之STING的促效劑對XMT-1519比例。

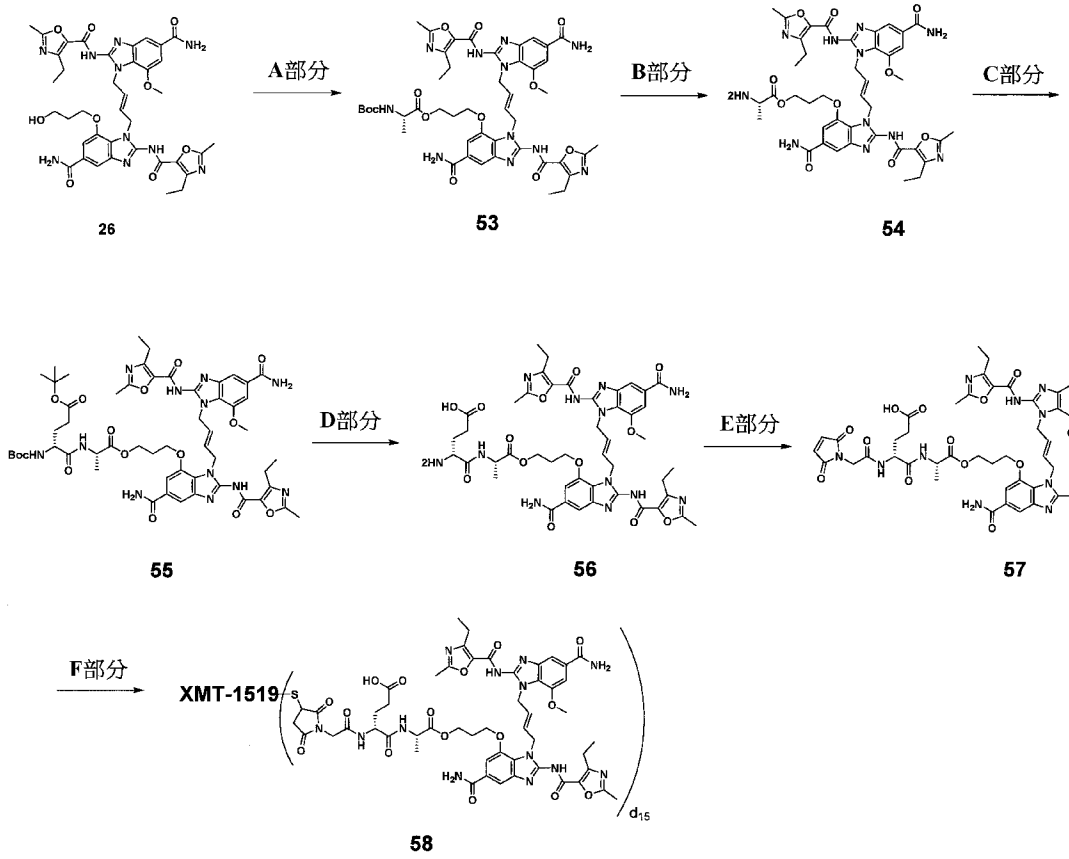
實例11：合成XMT-1519共軛體52, DAR 7.7



51　　52

【0600】共軛體**52**係如實例10所述自支架**51**製備，不同的是使用Fmoc-L-Glu(O-tBu)而非Fmoc-D-Glu(O-tBu)。經純化的共軛體**52**具有7.7之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例12：合成XMT-1519共軛體58, DAR 6.5



【0601】**A部分**：在化合物**26**(如US 62/982,935中所述製備，0.105 g，0.134 mmol)、Boc-L-丙胺酸(50.8 mg, 0.268 mmol)、DMAP (50.8 mg, 0.067 mmol)及DCC (0.111 g, 0.537 mmol)之混合物中添加DMF (2 mL)。接著將懸浮液在室溫下攪拌2天。將混合物濃縮且在矽膠(0至40% MeOH於DCM中)上純化以提供呈淺黃色固體之化合物**53**(0.102 g，80%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{56}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$：954.4；測得為954.4。

【0602】**B部分**：在化合物**53** (0.102 g, 0.107 mmol)於二噁烷(10 mL)中之懸浮液中添加4 N HCl (0.508 mL, 2.031

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。接著將懸浮液濃縮且不經純化即用於下一步驟。獲得呈淺黃色固體之化合物**54**。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{41}H_{48}N_{11}O_{10}$ $[M+H]^+$：854.3；測得為854.3。

【0603】**C部分**：在化合物**54** (0.015 g, 0.017 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加Boc-D-Glu (Otu)-OH (7.67 mg, 0.025 mmol)，隨後添加DIPEA (0.026 mL, 0.152 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5 min。接著添加PyBOP (13.15 mg, 0.025 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h、濃縮並將殘餘物在矽膠(0至30% MeOH於DCM中)上純化以提供呈白色固體之化合物**55**(11 mg，57.3%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{55}H_{71}N_{12}O_{15}$ $[M+H]^+$：1139.5；測得為1139.5。

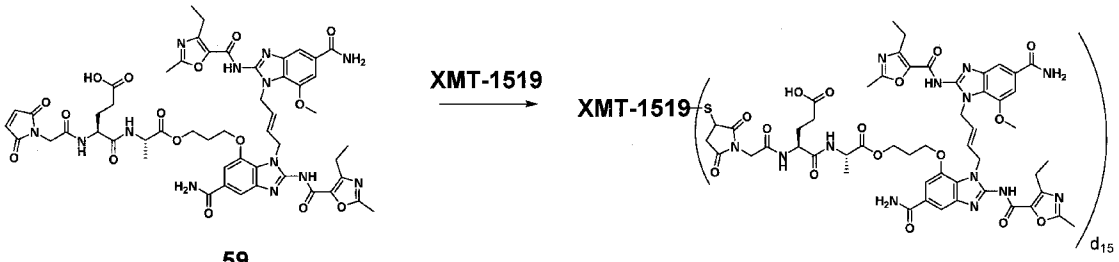
【0604】**D部分**：在化合物**55** (11 mg, 0.00966 mmol)於二噁烷(3 mL)中之懸浮液中添加4 N HCl (0.241 mL, 0.966 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將懸浮液濃縮且不經純化即用於下一步驟。化合物**56**係白色固體。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{55}N_{12}O_{13}$ $[M+H]^+$：983.4；測得為983.4。

【0605】**E部分**：在化合物**56** (9.5 mg, 0.00966 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIEA (8.44 µL, 0.048 mmol)及2,5-二側氧基吡咯啶-1-基2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸酯(3.17 mg, 0.013 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，以HOAc中和至pH 6至7，接著在製備型RP HPLC(0至75% ACN於水中)上純化以提供呈白色固體之

支架**57**(3.3 mg，31%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{52}H_{58}N_{13}O_{16}$ $[M+H]^+$：1120.4；測得為1120.4。

【0606】**F部分**：如實例1所述，將XMT-1519 (10 mg, 0.069 μmol)與支架**57**(0.700 mg，0.625 μmol於200 μL DMA中)共軛。共軛體**58**係藉由CHT第II型層析法純化。經純化的共軛體**58**具有6.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例13：合成XMT-1519共軛體60

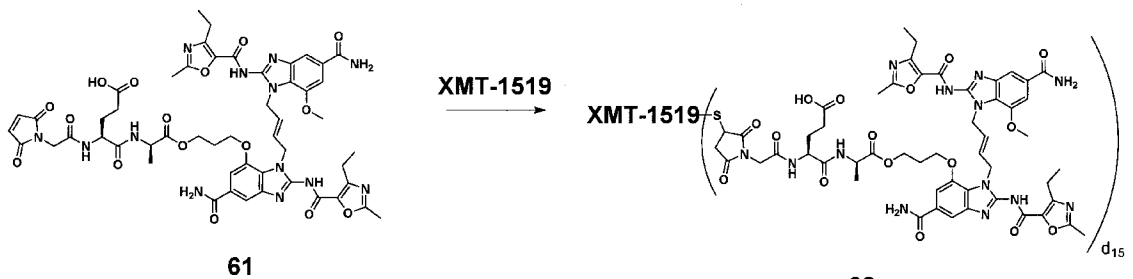


59　　60

【0607】共軛體**60**係如實例12所述自**59**製備，不同的是使用Boc-L-Glu (Otu)-OH而非Boc-D-Glu-O-tBu。以下給出抗體-藥物共軛體60-1及60-2之細節。

共軛體	**DAR**
60-1	7.7
60-2	5.5

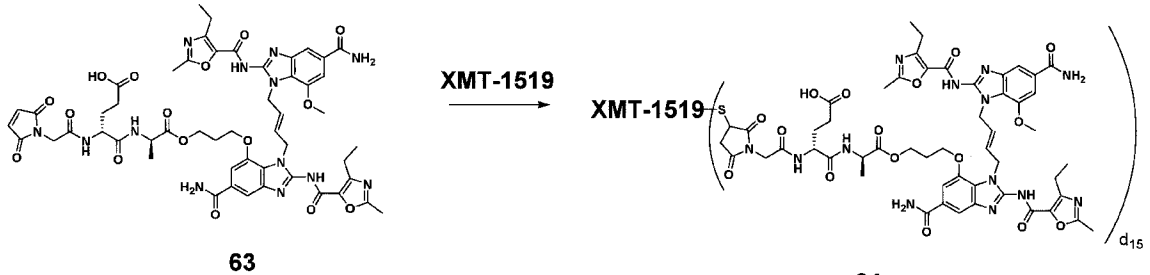
實例14：合成XMT-1519共軛體62, DAR 6.5



61　　62

【0608】共軛體**62**係如實例12所述自支架**61**製備，不同的是使用Boc-L-Glu (Otu)-OH而非Boc-D-Glu-O-tBu，且使用Boc-D-Ala而非Boc-L-Ala。經純化的共軛體**62**具有6.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

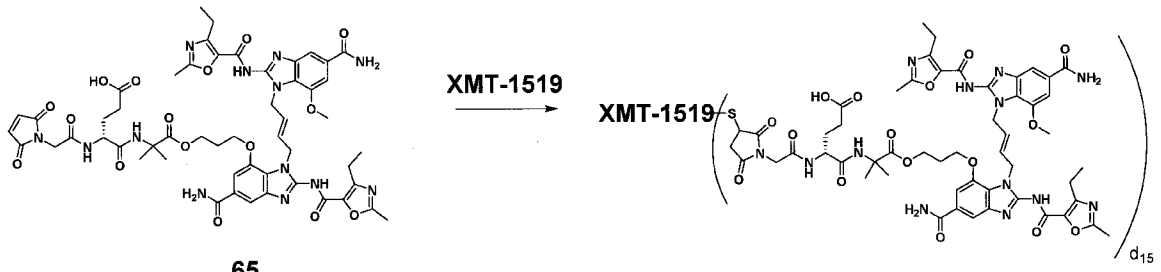
實例15：合成XMT-1519共軛體64, DAR 6.4



63　　64

【0609】共軛體**64**係如實例12所述自支架**63**製備，不同的是使用Boc-D-Ala而非Boc-L-Ala。經純化的共軛體**64**具有6.4之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例16：合成XMT-1519共軛體66

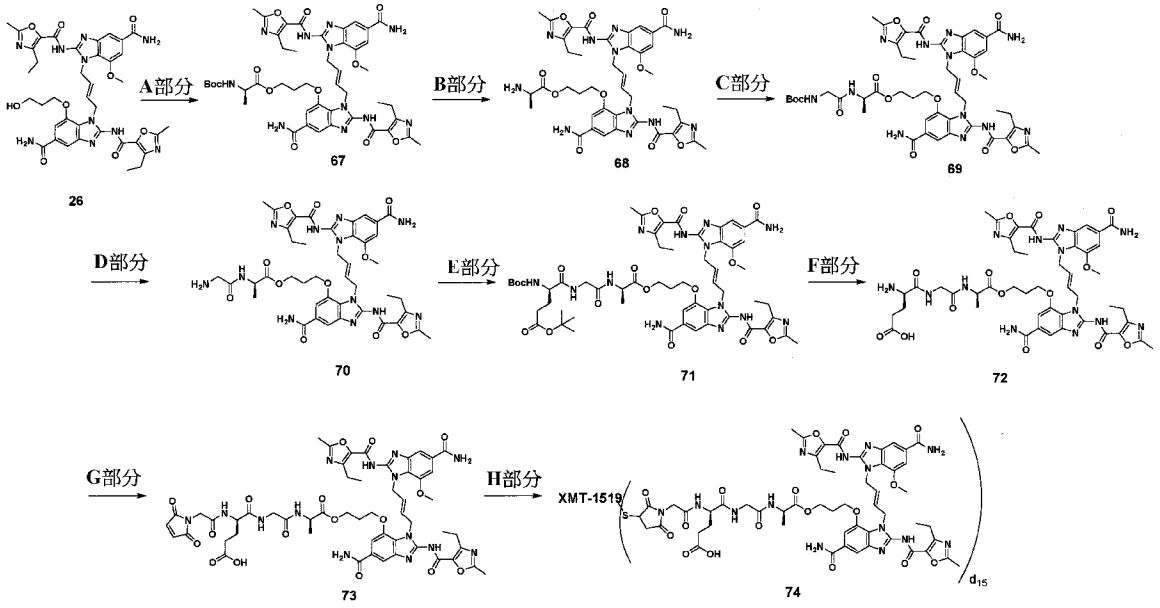


65　　66

【0610】共軛體**66**係如實例12所述自支架**65**製備，不同的是使用Boc-2-胺基-2-甲基丙酸而非Boc-L-Ala。以下給出抗體-藥物共軛體66-1及66-2之細節。

共軛體	DAR
66-1	7.5
66-2	5.3

實例17：合成XMT-1519共軛體74, DAR 6.9



【0611】**A部分**：將化合物**26**(如US 62/982,935中所述製備，75 mg，0.096 mmol)、*N*-Boc-(D)-Ala-OH (91 mg, 0.48 mmol)、DCC (99 mg, 0.48 mmol)及DMAP (1.2 mg, 9.58 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h，接著在真空中濃縮。在矽膠(DCM:MeOH 60:40 v/v)上純化提供呈淺黃色固體之化合物**67**(82 mg，90%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{46}H_{56}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$：954.40，測得為：954.43。

【0612】**B部分**：在化合物**67** (80 mg, 0.084 mmol)於二噁烷(5 mL)中之懸浮液中添加HCl(4M於二噁烷中，0.42 mL，1.68 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。將混合物在真空中濃縮以提供呈淺黃色固體之化合物**68**(72 mg，100%

產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{41}H_{48}N_{11}O_{10}$ $[M+H]^+$：854.35，測得為：854.38。

【0613】**C部分**：在化合物**68** (48 mg, 0.056 mmol)、*N*-Boc-甘胺酸(15 mg, 0.084 mmol)及PyBOP (44 mg, 0.084 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物濃縮並將殘餘物在矽膠(DCM:MeOH 60:40 v/v)上純化以提供呈白色固體之化合物**69**(53 mg，93%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{48}H_{59}N_{12}O_{13}$ $[M+H]^+$：1011.42，測得為：1011.45。

【0614】**D部分**：在化合物**69** (50 mg, 0.049 mmol)於二噁烷(5 mL)中之懸浮液中添加HCl(4M於二噁烷中，1 mL，20% v/v)且將混合物在室溫下攪拌2 h，接著濃縮以提供呈白色固體之化合物**70**(45 mg，100%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{43}H_{51}N_{12}O_{11}$ $[M+H]^+$：911.37，測得為：911.39。

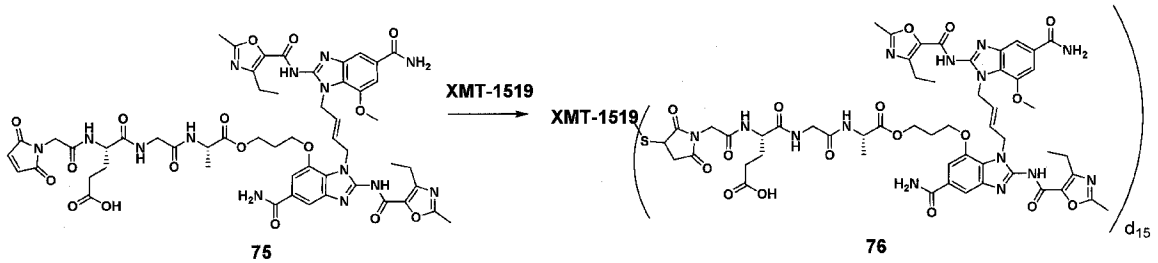
【0615】**E部分**：在化合物**70** (20 mg, 0.022 mmol)、*N*-Boc-(D)-Glu(O*t*Bu)-OH (10 mg, 0.033 mmol)及PyBOP (17 mg, 0.033 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.03 mL, 0.22 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物濃縮並將殘餘物在矽膠(DCM:MeOH 60:40 v/v)上純化以提供呈白色固體之化合物**71**(24 mg，90%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{57}H_{74}N_{13}O_{16}$ $[M+H]^+$：1196.53；測得為：1196.55。

【0616】**F部分**：在化合物**71** (24 mg, 0.02 mmol)於DCM (5 mL)中之懸浮液中添加TFA (1 mL, 20% v/v)且將混合物在室溫下攪拌12 h。將混合物濃縮以提供呈淺黃色固體之化合物**72**(21 mg，100%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{48}H_{58}N_{13}O_{14}$ $[M+H]^+$：1040.41；測得為：1040.23。

【0617】**G部分**：在化合物**72** (21 mg, 0.02 mmol)、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸酯(7.6 mg, 0.03 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.035 mL, 0.20 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物濃縮，並將殘餘物在RP HPLC上純化以提供呈白色固體之支架**73**(4.5 mg，19%產率)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{54}H_{61}N_{14}O_{17}$ $[M+H]^+$：1177.43；測得為：1177.40。

【0618】**H部分**：共軛體**74**係如實例12所述自支架**73**製備。經純化的共軛體**74**具有6.9之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例18：合成XMT-1519共軛體76, DAR 7.5

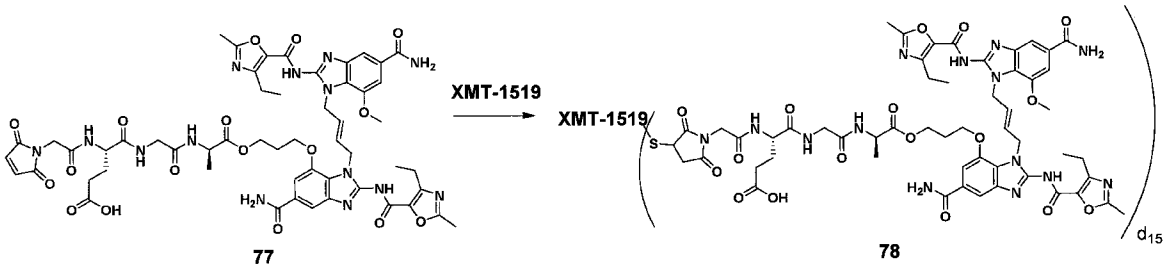


75　　76

【0619】共軛體**76**係如實例17所述自支架**75**製備，不同的是使用*N*-Boc-(L)-Ala-OH而非*N*-Boc-(D)-Ala-OH，且

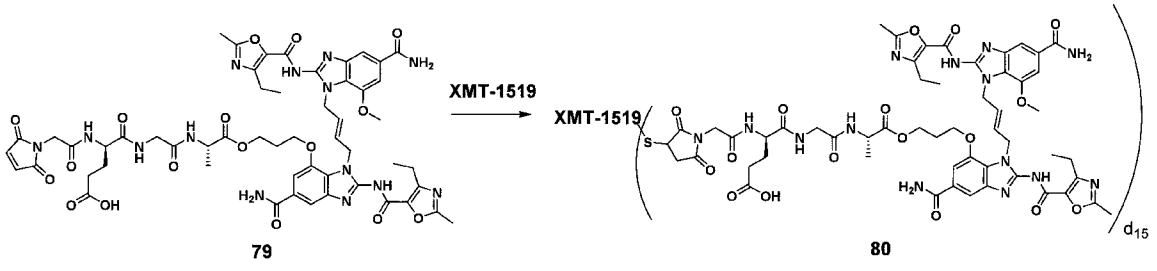
使用*N*-Boc-(L)-Glu(O*t*Bu)-OH而非*N*-Boc-(D)-Glu(O*t*Bu)-OH。經純化的共軛體**76**具有7.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例19：合成XMT-1519共軛體78, DAR 7.4



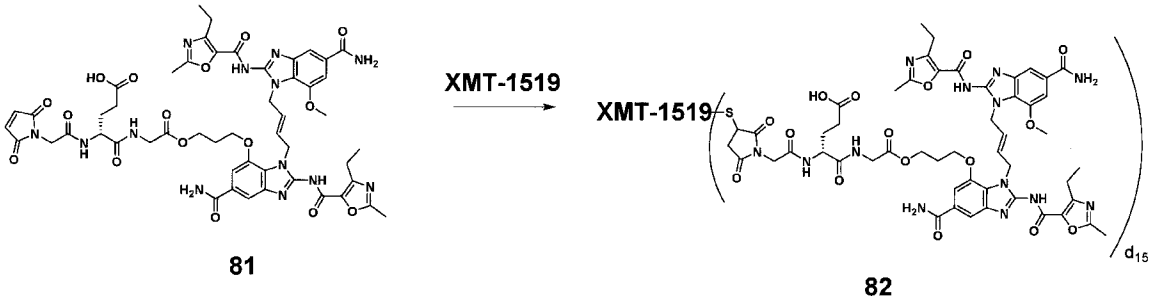
【0620】共軛體**78**係如實例17所述自支架**70**製備，不同的是使用*N*-Boc-(L)-Glu(O*t*Bu)-OH而非*N*-Boc-(D)-Glu(O*t*Bu)-OH。經純化的共軛體**78**具有7.4之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例20：合成XMT-1519共軛體80, DAR 7.5



【0621】共軛體**80**係如實例17所述自支架**79**製備，不同的是使用*N*-Boc-(L)-Ala-OH而非*N*-Boc-(D)-Ala-OH。經純化的共軛體**80**具有7.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

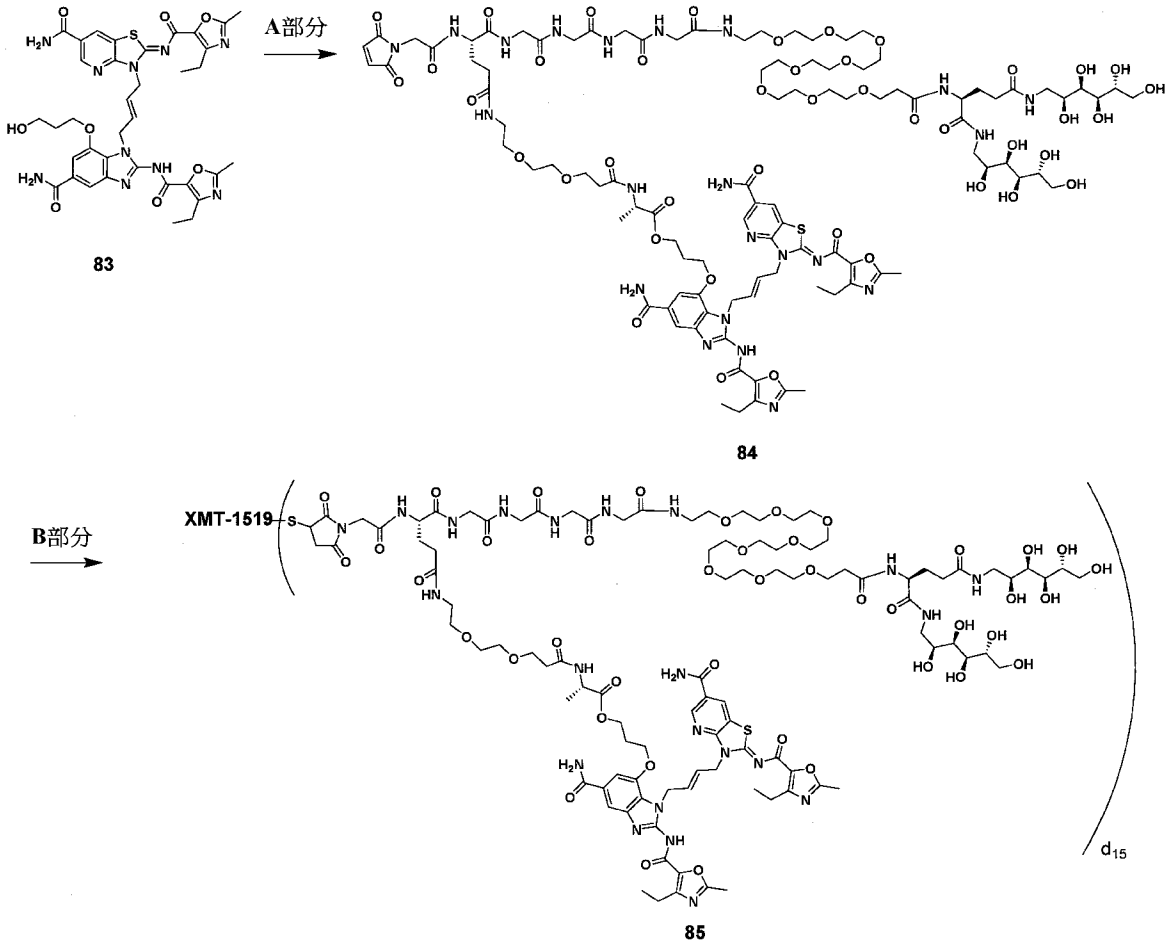
實例21：合成XMT-1519共軛體82, DAR 5.7



81　　82

【0622】共軛體**82**係如實例12所述自支架**81**製備，不同的是使用Boc-甘胺酸而非Boc-(L)-Ala-OH。經純化的共軛體**81**具有5.7之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例22：合成XMT-1519共軛體85, DAR 6.5

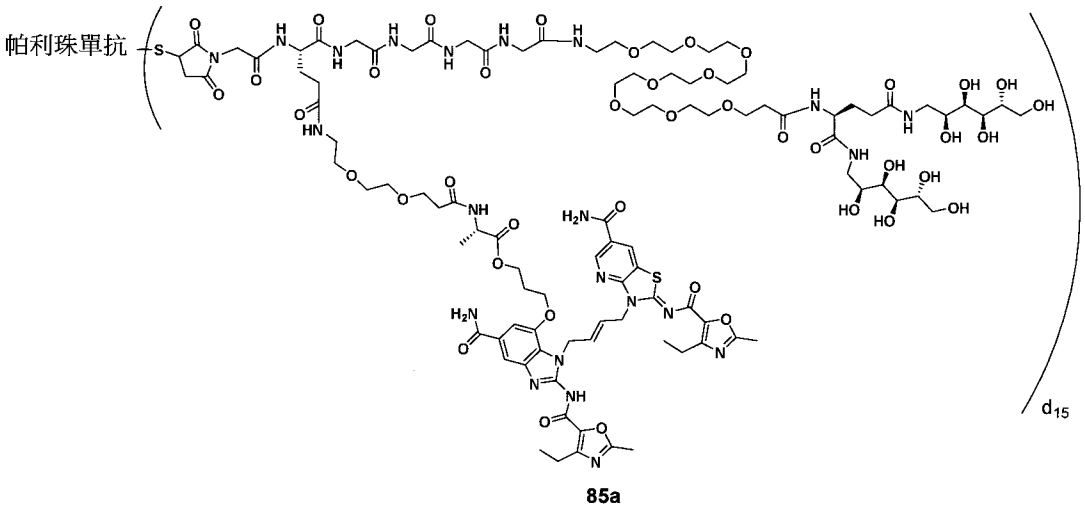


83　　84　　85

【0623】**A部分**：支架**84**係如實例1中所述製備，不同的是使用化合物**83**(如US 62/982,935中所述製備)而非化合物**1**。獲得呈白色蓬鬆固體之支架**84**(3.3 mg，5步驟產率0.5%)。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{101}H_{148}N_{22}O_{42}S$ $[M+2H]^{2+}$：1187.49；測得為1187.78。

【0624】**B部分**：共軛體**85**係如實例1中所述製備以提供標題共軛體。經純化的共軛體**85**具有6.5之STING的促效劑對XMT-1519比例。

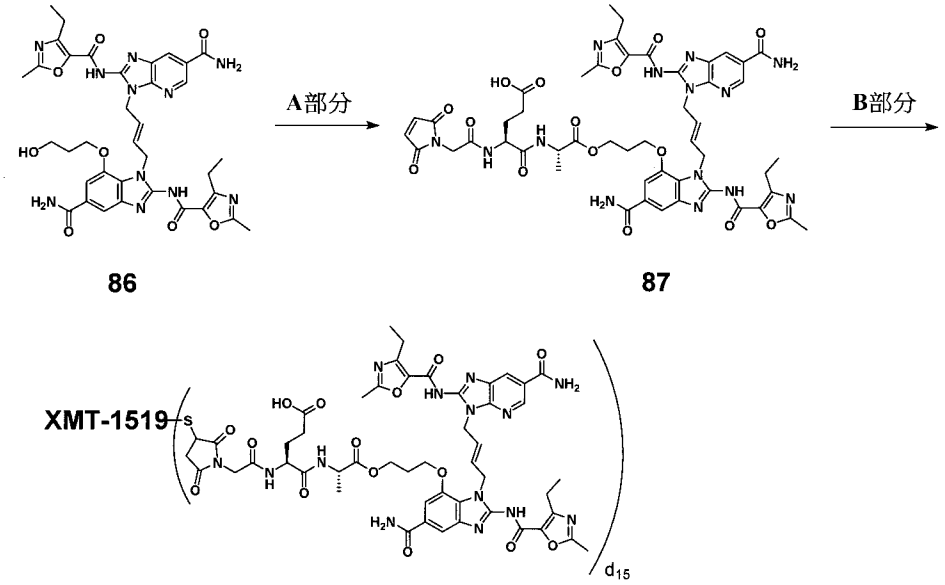
實例22a：合成帕利珠單抗共軛體85a, DAR 7.4



85a

【0625】共軛體**85a**係如實例1所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體**85a**具有7.4之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

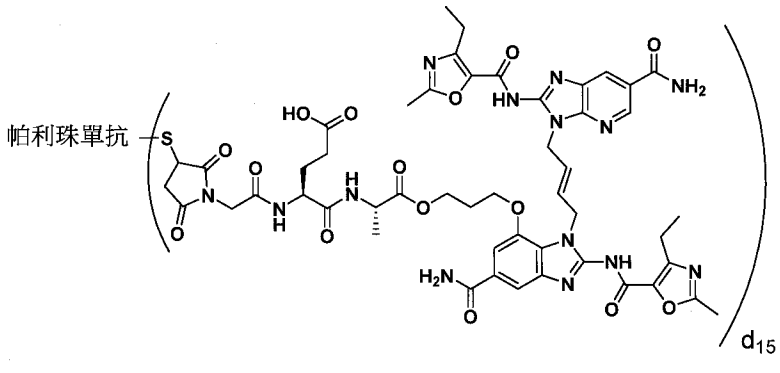
實例23：合成XMT-1519共軛體88, DAR 6.6



【0626】**A部分**：支架**87**係如實例12中所述製備，不同的是使用化合物**86**(如US 62/982,935中所述製備)而非化合物**26**。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{50}H_{55}N_{14}O_{15}$ $[M+H]^+$：1091.4；測得為1091.2。

【0627】**B部分**：共軛體**88**係如實例12中所述製備，不同的是使用支架**87**而非支架**57**。經純化的共軛體具有6.6之STING的促效劑對XMT-1519比例。

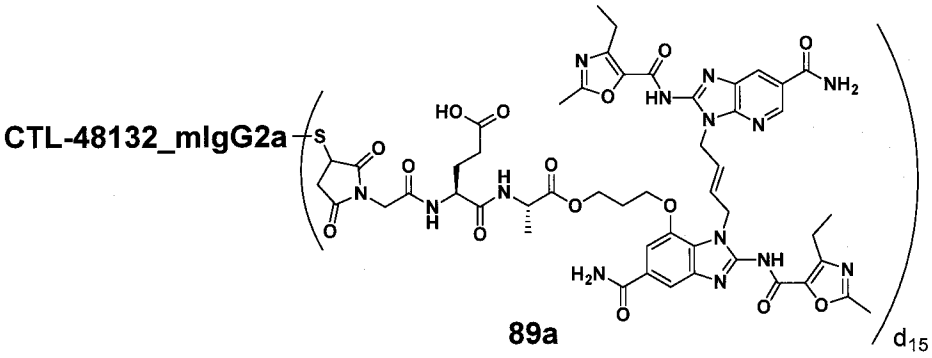
實例23a：合成帕利珠單抗共軛體89, DAR 5.9



89

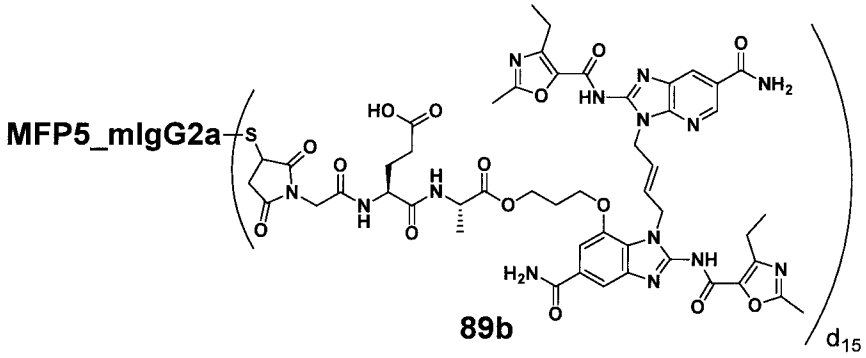
【0628】共軛體**89**係如實例12所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體**89**具有5.9之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例23b：合成CTL-48132_mIgG2a 共軛體89a, DAR 8.8



【0629】共軛體**89a**係如實例12所述製備及表徵，不同的是使用CTL-48132_mIgG2a而非XMT-1519。經純化的共軛體**89a**具有8.8之STING的促效劑對CTL-48132_mIgG2a比例。

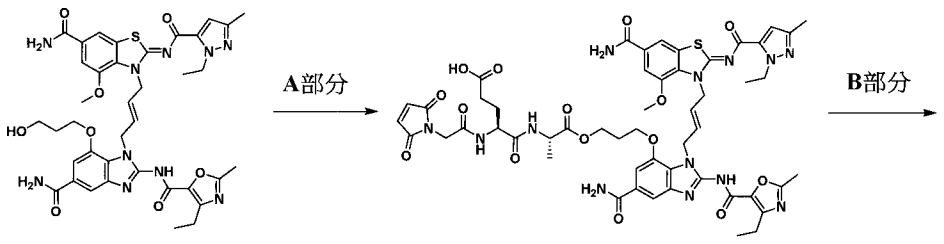
實例23c：合成MFP5_mIgG2a共軛體89b, DAR 9.0



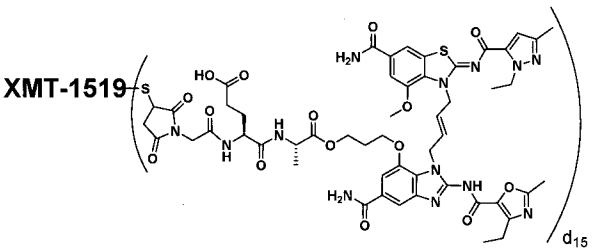
【0630】共軛體**89b**係如實例12所述製備及表徵，不同的是使用CTL-48132_mIgG2a而非XMT-1519。經純化的

共軛體**89b**具有9.0之STING的促效劑對MFP5_mIgG2a比例。

實例24：合成XMT-1519共軛體92, DAR 7.6



90 **91**

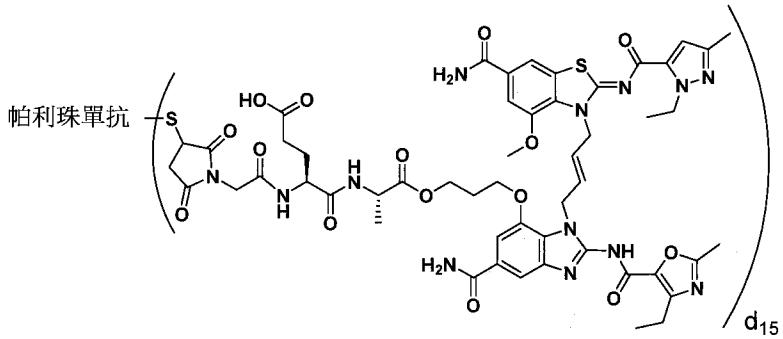


92

【0631】**A部分**：支架**91**係如實例12中所述製備，不同的是使用化合物**90**(如US 62/982,935中所述製備)而非化合物**26**。ESI-MS *m/z*經計算為$C_{52}H_{58}N_{13}O_{15}S$ $[M+H]^+$：1136.4；測得為1136.2。

【0632】**B部分**：共軛體**88**係如實例12中所述製備，不同的是使用支架**87**而非支架**57**。經純化的共軛體具有7.6之STING的促效劑對XMT-1519比例。

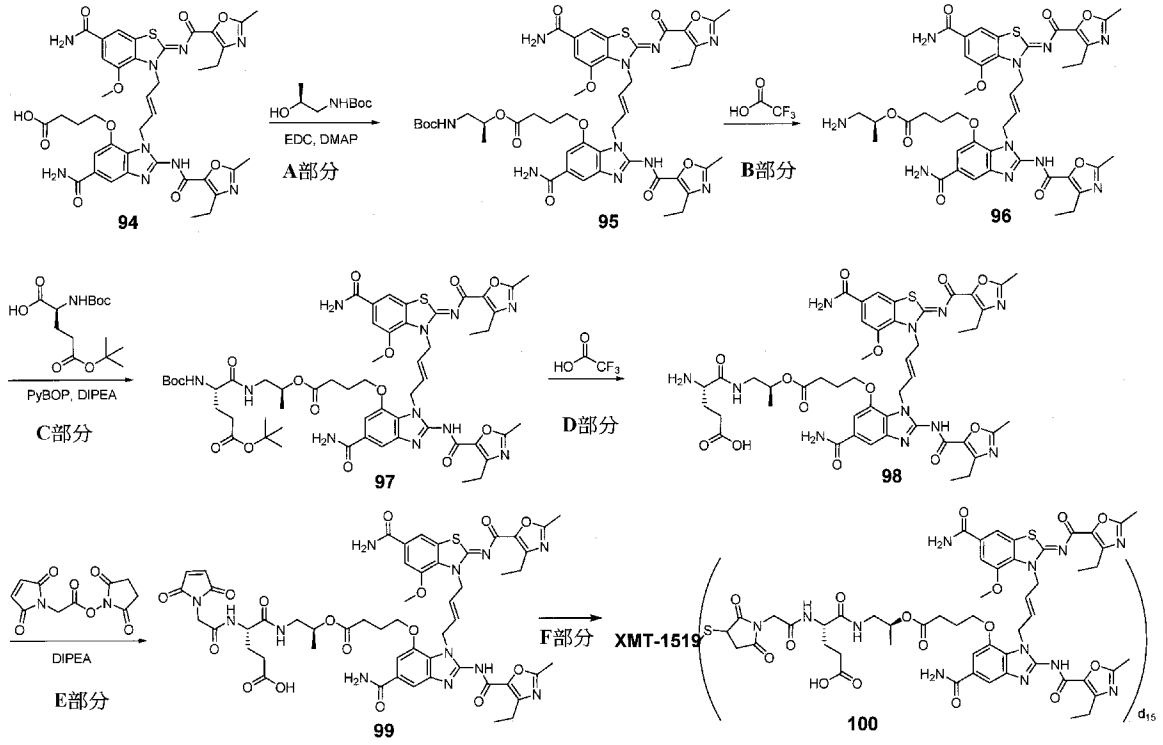
實例24a：合成帕利珠單抗共軛體93, DAR 6.7



93

【0633】共軛體**93**係如實例12所述製備及表徵，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體93具有6.7之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例25：合成XMT-1519共軛體100, DAR 7.8



【0634】**A部分**：在化合物**94**(如US 62/982,935中所述製備，45 mg，0.054 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-1-(Boc-胺基)丙-2-醇(19 mg, 0.11 mmol)、EDC (17

mg, 0.109 mmol)及DMAP (3.3 mg, 0.027 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌12小時。將反應在真空中濃縮，且將殘餘物在矽膠(DCM:MeOH 60:40 v/v)上純化以提供呈白色固體之**95**(49 mg，92%產率)。ESI-MS：$C_{47}H_{57}N_{10}O_{12}S$ (M+H)：計算值985.38，測得為：985.21。

【0635】**B部分**：在化合物**95** (49 mg, 0.05 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌懸浮液中添加TFA (1 mL, 20% v/v DCM)，並將混合物在室溫下攪拌12小時。將所得混合物濃縮以提供呈淺黃色固體之化合物**96**(44 mg，100%產率)。ESI-MS：$C_{42}H_{49}N_{10}O_{10}S$ (M+H)：計算值885.33，測得為：885.18。

【0636】**C部分**：在化合物**96** (50 mg, 0.05 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加Boc-Glu-OtBu (86 mg, 0.28 mmol)、PyBOP (118 mg, 0.23 mmol)及DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物在真空中濃縮，且將殘餘物在矽膠(DCM:MeOH 60:40 v/v)上純化以提供呈白色固體之化合物**97**(45 mg，77%產率)。ESI-MS：$C_{56}H_{72}N_{11}O_{15}S$ (M+H)：計算值1170.49，測得為：1170.29。

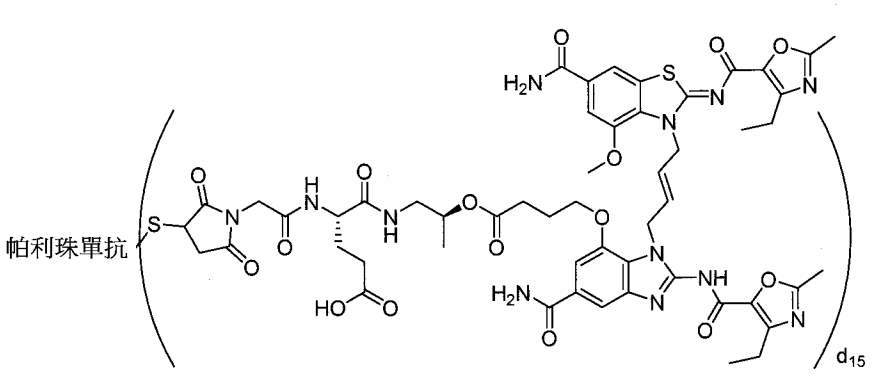
【0637】**D部分**：在化合物**97** (45 mg, 0.038 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌懸浮液中添加TFA (1 mL, 20% v/v DCM)，並將混合物在室溫下攪拌12小時。將混合物在真空中濃縮以提供呈淺黃色固體之化合物**98**(38 mg，100%產率)。ESI-MS：$C_{47}H_{56}N_{11}O_{13}S$ (M+H)：計算值1014.37，測

得為：1014.20。

【0638】**E部分**：在化合物**98** (20 mg, 0.02 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加2,5-二側氧基吡咯啶-1-基2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酸酯(5 mg, 0.02 mmol)及DIPEA (0.034 mL, 0.20 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應用乙酸(0.034 mL, 1:1 v/v DIPEA)淬熄，且使用C18固定相(水:ACN)經由HPLC直接純化以提供呈白色固體之支架**99**(4.7 mg，20%產率)。ESI-MS：$C_{53}H_{59}N_{12}O_{16}S$ (M+H)：計算值1151.38，測得為：1151.18。

【0639】**F部分**：共軛體**100**係如實例12中所述製備，不同的是使用支架**99**而非支架**57**。經純化的共軛體具有7.8之STING的促效劑對XMT-1519比例。

實例25a：合成帕利珠單抗共軛體101, DAR 6.5



101

【0640】共軛體**101**係如實例25所述製備，不同的是使用帕利珠單抗而非XMT-1519。經純化的共軛體具有6.5之STING的促效劑對帕利珠單抗比例。

實例26A：靶向癌細胞之野生型或Fc突變體STING-ADC在癌細胞/THP1螢光素酶報導子細胞共培養中的活性

【0641】產生NaPi2b Fc靜默抗體：具有經工程改造以停止Fc效應功能之Fc區的NaPi2b mAb(抗NaPi2b-(AAG))係經設計為在重鏈恆定區具有三個突變L234A、L235A及P329G(AAG；Kabat EU編號)且經由標準分子生物學程序產生。抗體係經表現及純化。簡言之，將編碼NaPi2b抗體(具有攜帶L234A、L235A及P329G突變之人IgG1之恆定區)之重鏈之可變區及抗NaPi2b抗體(具有人κ輕鏈)之輕鏈之可變區的DNA選殖至哺乳動物表現載體中。NaPi2b-(AAG)之重鏈及輕鏈係共表現於HEK293細胞中，且抗體係藉由標準蛋白質A親和力層析法自細胞上清液純化。

【0642】誘導免疫細胞的STING途徑：藉由靶向NaPi2b之STING ADC誘導免疫細胞的STING途徑係藉由癌細胞/THP1-IRF3-螢光素酶報導子細胞共培養測定評估。將OVCAR3人卵巢癌細胞接種於96孔CellBind表面組織培養板(15,000/孔)且允許於RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將測試物品共軛體**8b-1**、共軛體**8f**、共軛體**8d-1**及化合物**1**之一系列稀釋(基於載荷物0.4 nM至100 nM；3倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔且將板在37℃下培育20 min。接著將THP1雙重報導子細胞(30,000)添加至各孔且在37℃下在5% CO_2之增濕氣氛下持續培育20小時。將來自各培育樣本之細胞培養上清

液(20 μl) 添加至經重懸之QUANTI-Luc (50 μl)並使用SpectraMax M5板讀取儀(Molecular Devices)立即測量發光信號。自劑量反應曲線判定EC_{50}值。表1A提供與OVCAR3癌細胞共培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表1A

測試物品	共軛體8b-1	共軛體8f	共軛體8d-1	化合物1
EC_{50} (nM)	<0.05	43.3	41.8	6.8

【0643】如表1A所示，具有野生型Fc效應功能之共軛體**8b-1**相較於游離促效劑化合物**1**展現大於100倍增加活性，且相較於共軛體**8f**及共軛體**8d-1**展現約1000倍增加活性，證實Fc受體對活性的角色。顯示的結果係代表性實驗之EC_{50}值。

實例26B：靶向癌細胞之野生型或Fc突變體STING-ADC在癌細胞/THP1螢光素酶報導子細胞共培養中的活性

【0644】**產生HER-2 Fc靜默抗體：**具有經工程改造以停止Fc效應功能之Fc區的曲妥珠單抗mAb(抗Her2-(AAG))係經設計為在重鏈恆定區具有三個突變L234A、L235A及P329G(AAG；Kabat EU編號)且如實例26A所述產生。

【0645】**誘導免疫細胞的STING途徑：**藉由靶向Her2之STING ADC誘導免疫細胞的STING途徑係藉由癌細胞/THP1-IRF3-螢光素酶報導子細胞共培養測定評估，如實例26A所述使用SKBR3人乳癌細胞與測試物品共軛體**8a-2**、共軛體**8j**、共軛體**8c-2**及化合物**1**。表1A提供與SKBR3

癌細胞共培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表1B

測試物品	共軛體8a-2	共軛體8j	共軛體8c-2	化合物1
EC_{50} (nM)	0.35	>200	>200	7.4

【0646】如表1B所示，具有野生型Fc效應功能之共軛體**8a-2**相較於游離促效劑化合物**1**展現約50倍增加活性，且相較於共軛體**8j**及共軛體**8c-2**展現約1000倍增加活性，證實Fc受體對活性的角色。顯示的結果係代表性實驗之EC_{50}值。

實例27A：靶向癌細胞之野生型或Fc突變體STING-ADC在腫瘤細胞抗原塗佈板上培養之THP1螢光素酶報導子細胞中的活性

【0647】藉由將人NaPi2b衍生肽(QINVTVPSTANCTSPSLCWTDGIQNWTMKN)(1μg/mL於PBS中)在4℃下培育隔夜以將該肽塗佈在96孔板之各孔的表面上。接著將孔以PBS-T洗滌1x，且藉由與BSA(3%於PBS-T中)在室溫下培育1小時封端。在經PBS-T (2x)、PBS (1x)及生長培養基(RPMI 1640，10% FBS，1%青黴素/鏈黴素，1x)洗滌之後，將測試物品(共軛體**8b-1**、共軛體**8f**、共軛體**8c-1**及化合物**1**)之一系列稀釋(基於載荷物0.4 nM至100 nM；3倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔且將板在37℃下培育20 min。將THP1雙重報導子細胞(50,000)添加至各孔中且在37℃下在5% CO_2之增濕氣氛下培育20小時。將來自各培育樣本之細胞培養上清液(20 μl) 添加至

經重懸之QUANTI-Luc (50 µl)並使用SpectraMax M5板讀取儀(Molecular Devices)立即測量發光信號。自劑量反應曲線判定EC_{50}值。表2A提供在NaPi2b重組肽塗佈板上培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表2A

測試物品	共軛體8b-1	共軛體8f	共軛體8c-1	化合物1
EC_{50} (nM)	<0.022	>100	18.99	5.18

【0648】如表2所示，具有野生型Fc之共軛體**8b-1**相較於化合物**1**展現約100倍增加活性。共軛體**8f**不具有活性且共軛體**8c-1**相較於共軛體**8b-1**具有約1000倍較低活性，證實Fc受體對活性的角色。顯示的結果係代表性實驗之EC_{50}值。

實例27B：靶向癌細胞之野生型或Fc突變體STING-ADC在腫瘤細胞抗原塗佈板上培養之THP1螢光素酶報導子細胞中的活性

【0649】藉由將人HER2/ErbB2蛋白(His標籤化，ECD，結構域IV，17.1 kDa)衍生肽在4℃下隔夜培育以將該肽(1µg/mL於PBS中)塗佈在96孔板之各孔的表面上，且測定係如實例27A所述實施，不同的是使用3倍連續稀釋(基於載荷物0.09 nM至200 nM)的測試物品共軛體**8a-3**、共軛體**8j**、共軛體**8c-2**及化合物**1**。表2B提供在Her2重組蛋白塗佈板上培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表2B

測試物品	共軛體8a-3	共軛體8j	共軛體8c-2	化合物1
EC_{50} (nM)	0.36	>200	>200	8.8

【0650】如表2B所示，具有野生型Fc之共軛體**8a-3**相較於化合物**1**展現約100倍增加活性。共軛體**8j**及共軛體**8c-2**不具有活性，證實Fc受體對活性的角色。顯示的結果係代表性實驗之EC_{50}值。

實例28A：靶向腫瘤細胞之NaPi2b ADC在癌細胞/PBMC共培養中的活性

【0651】穩定表現核限制mKate螢光紅蛋白之OVCAR3人卵巢癌細胞係藉由IncuCyte© NucLight紅色慢病毒試劑轉導產生。將在含有嘌呤黴素之培養基(2 μg/mL)中選擇二天之經穩定轉導之細胞(設計為OVCAR3-NucRed細胞)接種於96孔組織培養板(8,000/孔)且允許在含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素之RPMI-1640培養基中附著隔夜。將培養基用新鮮培養基(50 μL)置換。接著將測試物品(3x濃縮，共軛體**8b-1**(100、10及1 nM)、共軛體**8f**(100、10及1 nM)、共軛體**8c-1**(100及10 nM)及化合物**1**(100及10 nM)；共軛體濃度係基於載荷物)添加至各孔的培養基(50 μL)中，且將板在37℃下培育20 min。將經冷凍之人周邊血液單核細胞(PBMC)根據供應商之指示解凍且添加至各孔(40,000個PBMC於50 μL培養基中)，且將板放入在培育箱(37℃，5% O_2)中之IncuCyte©活細胞成像儀器中且在2天內每4小時掃描一次。紅色物體(癌細胞)之數量係使用IncuCyte© Zoom軟體定量。紅色物體於各孔中之長滿率係經標準化至其自身T=0時間點之紅色物體長滿率。

【0652】**圖1A**為隨時間改變之紅色物體長滿率作圖，且顯示PBMC回應於以相較於化合物**1**較低100x載荷物濃度之共軛體**8b-1**的強健誘導癌細胞殺滅。共軛體**8f**亦展現活性，雖然相較於共軛體8b的水準減少。共軛體**8c-1**相較於共軛體**8b-1**具有顯著較低活性。

實例28B：靶向腫瘤細胞之NaPi2b ADC在癌細胞/PBMC共培養中的活性

【0653】將OVCAR3-NucRed細胞接種於96孔組織培養板(20,000/孔)且允許於RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將培養基用新鮮培養基(50 µL)置換。接著將測試物品(3x濃縮，共軛體**8l**及**化合物1**(各為100、10及1 nM)及共軛體**8m** (100 nM)；共軛體濃度係基於載荷物)添加至各孔的培養基(50 µL)中。測定係如實例28A所述實施，不同的是使用30,000個PBMC。紅色物體(癌細胞)之數量係使用IncuCyte© Zoom軟體定量。紅色物體於各孔中之數量係經標準化至其自身T=0時間點之紅色物體數量。

【0654】**圖1B**為隨時間改變之紅色物體數量作圖，且顯示PBMC回應於以相較於化合物**1**較低100x載荷物濃度之共軛體**8l**的強健誘導癌細胞殺滅。共軛體**8m**不具有顯著活性且隨時間之紅色物體數量增加(細胞生長)與未處理對照類似。插圖顯示沒有測試物品(100 nM)抑制OVCAR3-NucRed細胞在單一培養中的生長。

實例29：流式細胞術分析PBMC及經單離之單核球亞群中的CD14、Fcγ受體及CD3表現

【0655】將經冷凍之人PBMC ($1x10^8$)解凍且等分至三個試管：一等分試樣進行人單核球富集[StemCell Technologies](「CD16除盡單核球」)、一等分試樣在不進行CD16除盡下進行人單核球富集[StemCell Technologies](「經富集之單核球」)及一等分試樣不進行富集(「PBMC」)。以流式細胞術而言，將各組的細胞(50,000)以4重複轉移至U底96孔板、用PBS洗滌且用活/死可固定Aqua死細胞染色染料(Molecular Probes)染色，隨後用經螢光團共軛之目標特異性(三重複)或同型對照抗體(Pacific Blue抗人CD14、FITC抗人CD3、APC/Cy7 CD16、PE抗人CD32、PE/Cy7抗人CD64)染色。將細胞固定且受到關注蛋白的表面表現係藉由流式細胞分析在MACSQuant流式細胞儀上判定。資料分析藉由FlowJo軟體實施。表3提供CD14-/CD16+、CD14+/CD16+, CD14-/CD32+、CD14+/CD32+、CD14-/CD64+、CD14+/CD64+及CD14-/CD3+細胞於PBMC、經富集之單核球及CD16除盡單核球族群中的頻率(單/活細胞的%)。

表3

族群(%)*	CD14+ CD16+	CD14- CD16+	CD14+ CD32+	CD14- CD32+	CD14+ CD64+	CD14- CD64+	CD14- CD3+
PBMCs	1.8±0.1	20.0±0.8	15.5±0.8	32.5±0.5	15.5±0.9	1.0±0.3	47.5±0.7
經富集之單核球	4.0±0.4	23.6±1.2	5.1±1.2	20.7±0.1	41.8±0.1	2.7±0.3	3.4±0.5
CD16除盡單核球	2.0±0.2	3.0±0.9	5.8±0.5	24.2±1.1	46.8±0.6	2.7±0.1	2.5±1.2

*圈選單/活細胞

【0656】表3顯示CD3+細胞之有效除盡及單核球之富集及在單離後之CD16除盡單核球中的CD16陽性細胞水準減損。CD64染色結果指示在PBMC以及經富集之單核球亞群中的所有CD14陽性細胞表現CD64 (FcγRI)。

【0657】圖2顯示CD3+細胞之有效除盡及單核球之富集及在單離後之CD14除盡單核球中的CD16陽性細胞水準減損。

實例30：靶向腫瘤細胞之Fc突變體Her2 ADC在PBMC及STING野生型或基因剔除SKBR3細胞之活體外共培養中的癌細胞殺滅活性

【0658】**產生表現核限制mKate螢光蛋白之STING基因剔除單細胞選殖株：**將SKBR3細胞接種於24孔板(50,000/孔)，且根據製造商規程使用Thermo Fisher的TrueGuide™合成gRNA、TrueCut™ Cas9蛋白v2及Lipofectamine™ CRISPRMAX™轉染試劑，以非靶向sgRNA及靶向人STING基因之三種不同的sgRNA轉染。sgRNA序列係：sgNT(非靶向)：AAAUGUGAGAUCAGAGUAAU；sg#3：TACTCCCTCCCAAATGCGGT；sg#4：CTCGCAGGCACTGAACATCC；及sg#5：GTTAAACGGGGTCTGCAGCC。轉染後七天，將單細胞於含有100 μL之DMEM(含20% FBS及1%青黴素/鏈黴素)的96孔板中分選，且在2至3週形成選殖株(一週更換培養基一

次至二次)。多個選殖株係經胰蛋白酶處理且經擴增以藉由西方墨點轉漬法使用兔單株抗STING (Cell Signaling Technologies)及抗β-肌動蛋白(Licor)抗體分析STING表現。選擇不表現STING蛋白之選殖株(藉由西方墨點轉漬法測定)以穩定表現核限制mKate螢光蛋白(如實例28所述)。

【0659】**殺滅測定**：將STING野生型(sgNT-2：非靶向sgRNA，選殖株2)及表現NucRed之基因剔除(sg#3-2：sgRNA#3選殖株2)SKBR3細胞接種於96孔板(15,000/孔)的RPMI(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中且PBMC殺滅測定係如實例29所述使用共軛體**8a-3**、共軛體**8j**、共軛體**8c-2**及化合物**1**(各為100、25、5及1 nM)(共軛體濃度係基於載荷物)實施。

【0660】**圖3A**及**圖3B**為隨時間改變之紅色物體長滿率作圖，且分別顯示STING野生型(sgNT-2) SKBR3細胞/PBMC共培養及基因剔除(sg#3-2) SKBR3細胞/PBMC共培養之殺滅。共軛體**8a-3**在所有測試劑量下誘導STING野生型/PBMC共培養及基因剔除SKBR3細胞/PBMC共培養兩者的強健殺滅。100、25及5 nM之共軛體**8j**在STING野生型(sgNT-2) SKBR3細胞/PBMC共培養中具有高活性且在STING基因剔除(sg#3-2) SKBR3細胞/PBMC共培養中具有低活性。僅100 nM之化合物**1**在STING野生型(sgNT-2) SKBR3細胞/PBMC共培養中顯示活性，且所有劑量在STING基因剔除(sg#3-2) SKBR3細胞/PBMC共培養中不具

有活性。共軛體**8c-2**在STING野生型(sgNT-2) SKBR3細胞/PBMC共培養或STING基因剔除(sg#3-2) SKBR3細胞/PBMC共培養中不具有任何活性。

實例30A：靶向腫瘤細胞之Her2 ADC及Her2抗體在STING野生型或STING基因剔除SKBR3癌細胞/PBMC共培養中的活性

【0661】將STING野生型(sgNT-2：非靶向sgRNA，選殖株2)及表現NucRed之基因剔除(sg#3-2：sgRNA#3選殖株2)SKBR3細胞與PBMC共培養且殺滅測定係如實例30所述使用一劑量範圍之共軛體**8a-3**、共軛體**8-j**(基於載荷物200 nM，4x稀釋)實施。未共軛野生型Fc曲妥珠單抗及AAG Fc突變體曲妥珠單抗係基於對應於共軛體**8a-3**抗體濃度之抗體濃度給藥。如**圖4A**及**圖4B**所示，共軛體**8a-3**展現強健殺滅STING野生型及基因剔除SKBR3癌細胞兩者，然而靶向Her2之Fc突變體ADC共軛體**8-j**僅在STING野生型SKBR3共培養中顯示殺滅活性，該殺滅活性在STING基因剔除SKBR3共培養中幾乎減損。Fc野生型及AAG突變體未共軛曲妥珠單抗抗體兩者在STING野生型及基因剔除癌細胞共培養中顯示低活性。這些資料顯示靶向癌細胞之Fc突變體STING-ADC活性在免疫細胞共培養中的癌細胞殺滅活性係由腫瘤細胞內因性STING活化所致。

實例31：靶向腫瘤細胞之NaPi2b ADC在T細胞不存在下之

癌細胞/人單核球共培養中的活性

【0662】將OVCAR3-NucRed細胞(如實例28所述產生)接種(15,000/孔)於96孔CellBind表面組織培養板(Corning)且允許於RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將培養基用新鮮培養基(50 μL)置換。接著將測試物品(共軛體**8b-1**及化合物**1**，各為20及4 nM，共軛體濃度係基於載荷物濃度)添加至各孔的培養基(50 μL)中，且將板在37℃下培育20 min。PBMC、經富集之單核球及CD16除盡單核球係如實例29中所述製備。接著將活PBMC(30,000/孔)、經富集之單核球(20,000/孔)及CD16除盡單核球(20,000/孔)添加至孔中之培養基(50 μL)中，且將板放入在培育箱(37℃，5% O_2)中之IncuCyte©活細胞成像儀器中且在2天內每4小時掃描一次。紅色物體(癌細胞)之數量係使用IncuCyte© Zoom軟體定量。紅色物體於各孔中之長滿率係經標準化至其自身T=0時間點之紅色物體長滿率。將隨時間改變之紅色物體長滿率在**圖5A至圖5C**作圖且顯示CD3+T細胞除盡單核球族群回應於靶向腫瘤細胞之ADC活性具有可相比的癌細胞殺滅活性。4 nM及20 nM載荷物濃度之共軛體**8b-1**誘導PBMC(**圖5A**)、經富集之單核球(**圖5B**)及CD16除盡單核球(**圖5C**)對OVCAR3-NucRed癌細胞的強健殺滅。20 nM之化合物**1**僅在經富集之單核球及CD16除盡單核球共培養中誘導癌細胞殺滅。

實例32：靶向HER2之抗體-藥物共軛體對HCC1954人乳癌

細胞系之人CXCL10及細胞結合的活體外測量值

【0663】使HCC1954乳癌細胞於RPMI 1640培養基(補充有FBS (10%)及青黴素/鏈黴素(1%))中生長至約80至95%長滿率。收集細胞且添加至96孔平底板之孔(40,000/孔)並在37℃、5% CO_2下培育隔夜。接著細胞係經如表4所示之濃度範圍介於1 pM與10 μM之間之測試HER2抗體-藥物共軛體(20 μL)處理，且在37℃、5% CO_2下培育24小時。將板離心(300 g，5分鐘)，收集上清液(100 mL)並進行人CXCL10(人CXCL10/IP-10)之ELISA分析。經顯影之板在SpectraMax M5板讀取儀上在OD_{450}下讀取。將各處理之值作圖，並以GraphPad Prism軟體使用四參數曲線擬合計算EC_{50}值。

【0664】以測定HER2抗體-藥物共軛體對HCC1954之細胞結合而言，使細胞於RPMI 1640培養基(補充有FBS (10%)及青黴素/鏈黴素(1%))中生長至約80至95%長滿率。收集細胞且添加至96孔V底板之孔(50,000/孔)。使細胞成團塊(300 x g，5分鐘)且重懸於如表4所示之濃度範圍介於0.01 nM與100 nM之間之測試HER2抗體-藥物共軛體之溶液中並在冰上培育3小時。接著使細胞於冰冷PBS (3x)中洗滌，形成團塊(300 g，5分鐘)並經偵測抗體(山羊抗人IgG - Alexa-647 (H+L鏈)在4℃下培育1小時。使細胞懸浮液形成團塊(300 g，5分鐘)，於冰冷PBS中洗滌3次且藉由重懸於聚甲醛溶液(2%)中固定。經重懸之細胞接著在MACS Quant流式細胞儀上進行流式細胞術分析。收集單一事件

(10,000)以進行分析。以FlowJo軟體實施族群圈選及平均螢光強度(MFI)分析。

【0665】表4總結在HCC1954中之細胞結合及CXCL10誘導的平均EC_{50}值。

表4

測試物品	DAR	CXCL10 ELISA EC_{50} (nM)	細胞結合 EC_{50} (nM)
共軛體 **25**	6.6	0.13	ND
共軛體 **45**	6.5	0.17	ND
共軛體 **8-2**	6.8	0.51	ND
共軛體 **28**	6	0.16	1.0
共軛體 **29**	5.5	0.18	ND
共軛體 **62**	6.5	0.20	ND
共軛體 **64**	6.4	0.22	ND
共軛體 **58**	6.5	2.3	ND
共軛體 **74**	6.9	3.4	ND
共軛體 **78**	7.4	2.7	ND
共軛體 **28**	6	0.16	1.0
共軛體 **82**	5.7	0.17	ND
共軛體 **52**	7.7	0.12	2.3
共軛體 **50-1**	7.7	0.13	ND
共軛體 **66-2**	5.3	1.38	ND
共軛體 **32-1**	6.5	1.23	2.4

ND = 未測定

【0666】如表4所示，以靶向Her2之抗體-藥物共軛體處理HCC1954細胞導致次奈莫耳至低奈莫耳EC_{50}值之CXCL10誘導。當測定時，靶向Her2之ADC對HCC1954細胞之結合的EC_{50}值亦為低奈莫耳範圍。

實例33：靶向腫瘤細胞之HER2抗體藥物共軛體在癌細胞/PBMC共培養中的活性

【0667】**癌細胞殺滅活性：**穩定表現核限制mKate螢光蛋白之SKBR3人乳癌細胞係如實例28A所述產生且設計為SKBR3 NucRed細胞。將20,000個細胞(每孔)SKBR3

NucRed細胞接種於96孔組織培養板且允許於50 μL之RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將50 μL測試物品(共軛體**8a-2**、共軛體**8-j**、共軛體**8c-2**及化合物**1**)之一系列稀釋(基於載荷物0.0.1 nM至200 nM；4倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔且將板在37℃下培育20 min。接著將PBMC或初代人單核球(如實例29所述自PBMC單離)(50,000)添加至各孔，且測定係如實例28所述實施。表5顯示測試物品在癌細胞/PBMC及經單離之初代人單核球共培養(癌細胞殺滅活性)中之IC_{50}值(殺滅活性)。

表**5**

測試物品	共軛體**8a-2**	共軛體**8-j**	共軛體**8c-2**	化合物**1**
IC_{50} (nM) - PBMC	0.03	0.91	NA	9.51
IC_{50} (nM) - 單核球	0.05	1.6	NA	8.32

【0668】如表5所示，共軛體**8a-2**相較於化合物**1**在PBMC及單核球共培養中分別展現約300x及約150x較高效力。共軛體**8-j**相對於共軛體**8a-2**在PBMC及單核球共培養中的效力分別較低約30x及80x。共軛體**8c-2**在PBMC及單核球共培養兩者中皆具有最小活性。

【0669】**CXCL10誘導**：表6顯示測試物品在用於CXCL10誘導之癌細胞/PBMC及經單離之初代人單核球共培養中之EC_{50}值。

表**6**

測試物品	共軛體**8a-2**	共軛體**8-j**	共軛體**8c-2**	化合物**1**
EC_{50} (nM) - PBMC	0.06	2.35	NA	26.13
EC_{50} (nM) -單核球	0.04	2.05	NA	31.10

【0670】如表6所示，共軛體**8a-2**相較於化合物**1**在PBMC及單核球共培養中分別展現約400x及約700x較高的CXCL10誘導效力。共軛體**8-j**相對於共軛體**8a-2**在PBMC及單核球共培養兩者中的效力皆較低約50x。共軛體**8c-2**在PBMC及單核球共培養兩者中皆具有最小活性。

【0671】**第III型IFN誘導**：SKBR3細胞及PBMC之共培養係如上述設置以使用人IL29/IL28b ELISA套組分析處理24小時後之上清液中的第III型干擾素誘導。表7顯示測試物品在癌細胞/PBMC共培養中的IL29/IL28b誘導(IFNλ1/λ3)之EC_{50}值。

表7

測試物品	共軛體 **8a-2**	共軛體 **8-j**	共軛體 **8c-2**	化合物 **1**
EC_{50} (nM) - PBMC	0.08	0.54	NA	28.30

【0672】如表7所示，共軛體**8a-2**相較於化合物**1**在PBMC共培養中展現約400x較高的IL29/IL28b誘導效力。共軛體**8-j**相對於共軛體**8a-2**在PBMC共培養中的效力較低約6x。共軛體**8c-2**在PBMC共培養中具有最小活性。

【0673】表7至表9中的資料顯示ADC之Fc區的廢除FcγR交互作用之突變減少但不清除靶向ADC之癌細胞殺滅活性，藉此建議ADC之Fc非依賴性貢獻。

實例34：誘導免疫細胞的STING途徑

【0674】藉由靶向Her2之STING ADC誘導免疫細胞的STING途徑係藉由癌細胞/THP1-IRF3-螢光素酶報導子細胞共培養測定評估。將SKOV3人卵巢腺癌細胞接種於96孔

CellBind表面組織培養板(20,000/孔)且允許於McCoy's 5a培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將測試物品共軛體**32-5**、共軛體**32e**及化合物**30**之一系列稀釋(基於載荷物0.01 nM至300 nM；4倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔且將板在37℃下培育20 min。接著將50,000個THP1雙重報導子細胞添加至各孔且在37℃下在5% CO_2之增濕氣氛下持續培育20小時。將來自各培育樣本之細胞培養上清液(20 μL)添加至經重懸之QUANTI-Luc (50 μL)並使用SpectraMax M5板讀取儀(Molecular Devices)立即測量IRF3的發光信號。自劑量反應曲線判定EC_{50}值。表8提供與SKOV3癌細胞共培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表**8**

測試物品	共軛體 **32-5**	共軛體 **32e**	共軛體 **30**
EC_{50} (nM)	0.78	NA	38.51

【0675】如表8所示，以靶向Her2之ADC處理SKOV3及THP-1共培養導致次奈莫耳至低奈莫耳EC_{50}值之THP-1免疫細胞的STING途徑誘導。

實例35：靶向腫瘤細胞之HER2抗體藥物共軛體在癌細胞/PBMC共培養中的活性

【0676】**CXCL10誘導**：將Calu3人肺腺癌細胞接種於96孔組織培養板且允許在37℃、5% CO_2下於100 μL之EMEM培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著隔夜。將培養基用新鮮培養基(100 μL)置換。將50 μL測試物

品(共軛體**32-4**、化合物**30**及共軛體**32b-1**)之一系列稀釋(基於載荷物0.0.1 nM至200 nM；4倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔，且測定係如實例33-CXCL10誘導所述實施。表9顯示測試物品在用於CXCL10誘導之癌細胞/PBMC及癌細胞單一培養中之EC_{50}值。

表**9**

測試物品	共軛體 **32-4**	化合物 **30**	共軛體 **32b-1**
EC_{50} (nM) - PBMC	0.06	160.20	NA

【0677】如表9所示，共軛體**32-4**相較於化合物**30**在癌細胞/PBMC共培養及單一培養中分別展現次奈莫耳效力。共軛體**32b-1**在癌細胞/PBMC共培養及單一培養兩者中皆具有最小活性。

實例36：在來自未處理免疫細胞培養之條件培養基存在下活化癌細胞單一培養中的STING途徑

【0678】條件培養基係藉由在37℃、5% O_2之培育箱中培養1.5 x 10^6/mL PBMC(二個不同供體)、1 x 10^6/mL初代單核球(自二個不同供體的PBMC單離，如實例29所述)或1 x 10^6/mL THP1細胞於RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中24小時製備。收集上清液且以2000 rpm離心10 min以移除任何細胞。將SKOV3細胞接種於96孔板(30,000/孔)且允許於RPMI-1640培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著隔夜。將培養基用100 μL/孔之新鮮培養基(對照)或來自未處理免疫細胞之條件培養基置換，隨後添加化合物**1**(50 μL/孔，100 nM最終濃度)或對照

培養基(無處理)至各孔。在37℃、5% O_2下培育24小時之後，使用人CXCL10 ELISA套組分析來自96孔板之上清液的CXCL10產生。表10顯示由SKOV3癌細胞單一培養所產生之CXCL10的O.D. 450值。

表10

條件培養基	**O.D. 450** 對照 無STING的促效劑處理）	**O.D. 450** **+ 100 nM** 化合物 **1**
無	0.02 +/- 0.028	0.16 +/- 0.038
PBMC（供體1）	0.47 +/- 0.058	2.22 +/- 0.084
PBMC（供體2）	0.13 +/- 0.019	0.83 +/- 0.086
單核球（供體1）	0.04 +/- 0.010	1.62 +/- 0.050
單核球（供體2）	0.21 +/- 0.018	0.97 +/- 0.142
THP1	0.00 +/- 0.007	0.18 +/- 0.043

【0679】如表10所示，SKOV3細胞僅在來自PBMC及初代人單核球但非來自THP1細胞之條件培養基存在下之單一培養中回應於STING的促效劑處理，藉此建議PBMC或初代人單核球分泌可使癌細胞對STING的促效劑處理敏感之因子。

實例37：在SKOV3中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0680】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(每小鼠10 x 10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於63至75mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=65.4mm^3/組)(n=10/組)。媒劑、曲妥珠單抗(3/0 mg/kg)、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1**(1/0.04 mg/kg或3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1**(1/0.03 mg/kg或3/0.09 mg/kg)係

在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予)。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)及共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)而言，在治療之後2至3天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。在稍晚時間點的體重減輕與腫瘤進展有關，指示腫瘤模型誘導之惡病質。

【0681】**圖6**提供經曲妥珠單抗、diABZI STING的促效劑、共軛體**8c-1**、共軛體**8a-1**或媒劑治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以曲妥珠單抗(3/0 mg/kg)、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)或共軛體**8c-1**(1/0.04 mg/kg或3/0.12 mg/kg)治療分別導致47.5、36.9、13.5或25.5 % TGI。以共軛體**8a-1**(1/0.03 mg/kg或3/0.09 mg/kg)治療分別導致86.5及100%腫瘤消退。

實例38：在SKOV3中投予HER2抗體-藥物共軛體之後的血清細胞介素

【0682】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(每小鼠10 x10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於108至172 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=128至131.6 mm^3)。媒劑、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)係在第1天經靜脈內投予(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。在給藥後6、12、24及72小時收集血清(每組n=5)且在乾冰上急速冷凍以進行血清細胞介素分析。在給

藥後12及72小時收集腫瘤(各時間點n=5)且處理成經福馬林固定之石蠟包埋(FFPE)塊。

【0683】在FlexMap3D Luminex儀器上使用小鼠細胞介素/趨化激素磁珠組分析血清細胞介素(嗜酸性球趨化因子、G-CSF、GM-CSF、IFNγ、IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12 (p40)、IL-12 (p70)、IL-13、IL-15、IL-17、CXCL10 (IP-10)、CXCL1 (KC)、LIF、LIX、MCP-1、M-CSF、MIG、MIP-1α、MIP-1β、MIP-2、RANTES、TNFα及VEGF)。使用Belysa免疫測定曲線擬合軟體進行資料分析。

【0684】**圖7A至圖7H**提供隨時間改變之經測量之細胞介素。僅顯示相對於媒劑對照具有可測量的增加之細胞介素(CXCL-10 (IP-10)、IL-6、TNFα、IFNγ、CXCL1 (KC)、MIG、MIP-1α及RANTES)。各圖中的插圖顯示由共軛體**8a-1**及共軛體**8c-1**相對於媒劑誘導之細胞介素水準。經靜脈內投予之diABZI STING的促效劑比起共軛體**8a-1**或共軛體**8c-1**誘導顯著較高水準的血清細胞介素，其中倍數差異高至如IL6之100倍及低至如CXCL10之6倍。以大部分細胞介素而言，對照與靶向ADC之間並無顯著差異，且很少細胞介素顯示媒劑對照與ADC之間的差異。主圖及插圖中的Y軸標度強調diABZI STING的促效劑與本研究中其餘治療之間的差異。

實例39A：在SKOV3中投予HER2抗體-藥物共軛體之後的

PD反應

【0685】六週齡雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(每小鼠10 x 10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於75至126 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=94.5至96.7 mm^3/組)。媒劑、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)或共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)係在第1天經靜脈內投予(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=12)。在給藥後6、12、24及72小時收集血清(各組n=6)且在乾冰上急速冷凍以進行血清細胞介素分析(資料未顯示)。在12及72小時收集腫瘤(各組n=6)且固定成FFPE塊以供進一步處理。

【0686】以即時qPCR分析而言，使用Qiagen Rneasy FFPE套組自FFPE塊萃取RNA。基於nanodrop讀數將樣本相等化，且使用含exDNase酶之Thermofisher SuperScript IV VILO Master Mix產生cDNA。小鼠CXCL10、干擾素-β及IL-6之基因表現測定係使用TaqMan Fast Advanced Master Mix設置。小鼠干擾素-β (IFNb)、IL-6及CXCL10之ABI測定使用GAPDH及RPL30作為管家基因。使用$2^{-\Delta\Delta CT}$方法計算相對於GAPDH之mRNA之水準。

【0687】**圖8A至圖8C**提供在12及72小時測量之SKOV3腫瘤中的小鼠CXCL10、干擾素-β及IL-6 mRNA之水準。以共軛體**8a-1**治療相對於媒劑或共軛體**8c-1**導致在12小時最高水準的CXCL10、干擾素-β及IL-6 mRNA。以

共軛體**8a-1**而言，CXCL10、干擾素-β及IL-6 mRNA水準在72小時皆降低。

【0688】**圖9**提供共軛體**8a-1**、共軛體**8c-1**或媒劑在12及72小時的FFPE腫瘤組織切片以兔抗CD45單株抗體進行之CD45免疫組織化學(IHC)染色。如所示，以共軛體**8a-1**治療後72小時SCID小鼠的SKOV3腫瘤中有增加的CD45陽性小鼠免疫細胞浸潤。

實例39B：SCID小鼠之SKOV3人腫瘤異種移植物回應於HER2抗體-藥物共軛體而表現STING途徑基因。

【0689】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞皮下接種且經共軛體**8a-1** (3/0.09 mg/kg)治療(如實例38所述)。收集腫瘤且如實例31所述處理成FFPE。使用Qiagen Rneasy FFPE套組根據套組指示萃取RNA。在NanoString nCounter Max系統上使用nCounter泛癌症人或小鼠免疫分析組及nCounter Standard Master套組分析每樣本150 ng RNA。表11顯示經選擇之STING途徑基因在12小時之log2倍數變化。

表 11

基因名稱	人		小鼠	
	Log2 倍數變化	標準誤	**Log2** 倍數變化	標準誤
CXCL10	11.7	1.11	8.02	0.482
IFNβ1	9.26	1.02	4.82	1.13
IFIT2	7.88	0.229	7.12	0.435
IFIT1	6.96	0.31	5.81	0.396
ISG15	6.67	0.36	5.79	0.382
IL6	5.94	0.749	6.36	0.647
IRF1	5.48	0.14	4.83	0.125
MX1	5.4	0.324	6.68	0.542
IFIH1	5.07	0.223	4.45	0.36
IRF7	4.1	0.322	4.72	0.403
IFNλ1	6.52	0.695	不適用	
IFNλ2	4.6	0.603	未偵測	

【0690】如表11所示，單一投予共軛體**8a-1**導致明顯誘導小鼠及人STING途徑基因兩者，建議靶向腫瘤之STING的促效劑ADC可在活體內腫瘤中誘導腫瘤內因性STING途徑活化。

實例40：靶向Her-2之ADC於CB.17 SCID 小鼠中的藥物動力學分析

【0691】十週齡雌性CB.17 SCID小鼠在第1天經作為單一劑量之媒劑或共軛體**8a-1** (3/0.1 mg/kg)之靜脈內給藥(劑量以抗體/載荷物給予，各組n=3)。連續收集所有動物在治療之後1、24、48、72、96、168、240及336小時的血液(各組n=3)。全血經酸性緩衝劑(0.6% BSA (w/v)，5 mM EDTA於100 mL PBS中+15.34ml 10 mg/mL檸檬酸)立即稀釋1:10達總體積0.1 mL。將經稀釋之全血在乾冰上急速冷凍且儲存在-80℃下直到總抗體及經共軛之藥物分析。

【0692】**圖10**提供總抗體及經共軛之藥物的循環血漿濃度結果。分別達成總抗體及經共軛之藥物約25.1 μg/mL及約0.46 μg/mL的血漿濃度，且總抗體之對應廓清速率約6.71 mL/天/kg及經共軛之藥物約20.2 mL/天/kg。

【0693】類似地，投予共軛體**32-3** (1.14/0.04 mg/kg)，且在0.25、24、72、168、240及336小時評估總抗體及經共軛之藥物。資料報告於表12。

表**12**

	Cmax (ng/mL)	半衰期（天）	AUC∞ (天 *ng/mL)	Cl_obs (mL/ 天 /Kg)
經共軛之藥物	562 ± 16	6.43 ± 1.15	2880 ± 468	14.2 ± 2.51
總抗體	12200 ± 1160	8.69 ± 1.20	96300 ± 7190	11.9 ± 0.88

實例41：SKBR3癌細胞/PBMC共培養回應於靶向Her2之STING的促效劑ADC處理而表現STING途徑基因。

【0694】**Nanostring分析：**將癌細胞二重複接種(250,000個細胞/孔)於12孔板之0.75 mL培養基(含10% FBS及1%青黴素/鏈黴素之RPMI-1640培養基)中且允許在37℃之5% CO_2培育箱中附著隔夜。移除培養基且將共軛體**8a-3**或媒劑以最終濃度50 nM(基於載荷物)添加至孔之0.5 mL培養基中。將每孔500,000個PBMC添加至各孔之0.5 mL培養基中。在37℃下培育5小時之後，收集懸浮細胞至Eppendorf試管中且簡短離心。移除上清液且將試管放在冰上。將附著細胞用RNA裂解緩衝液裂解且轉移至懸浮液

細胞團塊上。使用Qiagen Rneasy mini套組根據套組指示萃取RNA。在NanoString nCounter Max系統上使用nCounter泛癌症人免疫分析組及nCounter Standard Master套組分析每樣本150 ng RNA。

【0695】表13顯示SKBR3癌細胞及PBMC活體外共培養藉由共軛體**8a-3**對比媒劑處理(5小時)之經選擇之STING途徑基因之log2倍數變化。50 nM共軛體**8a-3**處理導致明顯誘導STING途徑基因及第III型干擾素(IFNλ1及IFNλ2)，證實靶向腫瘤之STING的促效劑ADC處理亦於活體外癌細胞/免疫細胞共培養中誘導STING途徑基因以及第III型干擾素。

表**13**

基因名稱	**Log2** 倍數變化	標準誤	**P-**值
IFNλ1	10.7	0.207	5.17E-08
IFNλ2	12.5	0.318	2.04E-07
CXCL10	7.86	0.0538	2.85E-10
IFNβ1	9.76	0.0493	6.25E-11
IFIT2	9.15	0.393	2.72E-06
IFIT1	8.08	0.0854	2.49E-09
ISG15	6.73	0.182	2.73E-07
IL6	8.55	0.382	3.32E-06
IRF1	6.99	0.171	1.65E-07
MX1	4.48	0.0876	5.41E-08
IFIH1	4.2	0.0853	6.49E-08
IRF7	3.45	0.15	2.92E-06

【0696】第III型干擾素基因之qPCR分析：SKBR3/PBMC共培養係如上述設置且經50 nM及1 nM(基於載荷物)之共軛體**8a-3**或共軛體**8c-2**處理5小時。收集細胞且RNA係如上述萃取。qPCR分析係如實例39A所述實施。

人IFNλ1 (IL29)、IFNλ2 (IL28a)及IFNλ3 (IL28b)之ABI測定使用GAPDH及ACTB作為管家基因。使用$2^{-\Delta\Delta CT}$方法計算相對於GAPDH之mRNA之水準(如表14所示)。

表14

處理	相對 mRNA 表現		
	IFNλ1 (IL29)	IFNλ2 (IL28a)	IFNλ3 (IL28b)
共軛體 **8a-3** – 50 nM	190.5 ± 18.9	327 ± 2.5	27.7 ± 1.2
共軛體 **8a-3**– 1 nM	89 ± 1.2	201.6 ± 32.7	29.7 ± 2.0
共軛體 **8c-2** – 50 nM	1.8 ± 2.5	0	0
共軛體 **8c-2** –1 nM	0	0	0

【0697】表14顯示癌細胞/PBMC共培養之第III型干擾素相對於管家基因回應於靶向ADC及對照ADC處理之mRNA表現。50 nM及1 nM載荷物劑量之共軛體**8a-3**處理皆誘導第III型干擾素基因之明顯上調。在此實驗中使用之劑量的共軛體**8c-2**處理不顯著誘導第III型干擾素。

實例42：在STING野生型或基因剔除SKBR3癌細胞及PBMC共培養中誘導第III型干擾素

【0698】STING野生型或基因剔除癌細胞(如實例30所述)及PBMC共培養係經共軛體**8a-3**、共軛體**8j-1**、共軛體**8c-2**及化合物**1**(基於載荷物0.0.1 nM至200 nM；4倍連續稀釋)處理，且第III型干擾素IFNλ1/IFNλ3 (IL29/IL28b)細胞介素係如實例33 - 第III型干擾素誘導所述測量。

【0699】表15顯示在STING野生型或STING基因剔除SKBR3及PBMC共培養中第III型干擾素IFNλ1/IFNλ3

(IL29/IL28b)細胞介素回應於共軛體**8a-3**、共軛體**8j-1**、共軛體**8c-2**及化合物**1**而產生。

表**15**

癌細胞系	共軛體 **8a-3**		共軛體 **8j-1**		共軛體 **8c-2**		化合物 **1**	
	EC_{50} (nM)	**Bmax (OD_{450})**	**EC_{50} (nM)**	**Bmax (OD_{450})**	**EC_{50} (nM)**	**Bmax (OD_{450})**	**EC_{50} (nM)**	**Bmax (OD_{450})**
STING 野生型	0.13	2.6	0.89	2.6	NA	1.8	49.3	0.5
STING 基因剔除 (sgRNA#3)	0.19	0.7	NA	0.3	NA	0.2	NA	0
STING 基因剔除 (sgRNA#4)	0.27	0.7	NA	0.1	NA	0.1	NA	0

【0700】共軛體**8a-3**及共軛體**8j-1**皆在STING野生型SKBR3細胞共培養中誘導強健第III型干擾素IFNλ1/IFNλ3 (IL29/IL28b)細胞介素產生。化合物**1**在此共培養環境中亦誘導第III型干擾素IFNλ1/IFNλ3 (IL29/IL28b)產生，但約400x較低EC_{50}濃度，然而共軛體**8c-2**不具有顯著活性。在STING基因剔除SKBR3細胞共培養中IFNλ1/IFNλ3 (IL29/28b)產生的量回應於所有處理而明顯減少，如由非常低的Bmax (OD450)水準明顯可見。

實例43A：在癌細胞及PBMC共培養中IFNλ1 (IL29)或IFNλ2 (IL28A)中和抗體對靶向Her2之STING ADC之殺滅活性的效應

【0701】癌細胞殺滅活性：SKBR3及PBMC共培養係如實例33 - 第III型干擾素誘導所述進行，以評估共軛體**8a-3**(基於載荷物1 nM或0.1 nM)在IFNλ1 (IL29)或IFNλ2 (IL28b)中和抗體(10、2、0.4、0.08 μg/mL)存在下的殺滅活性。如**圖11**所示，10、2及0.4 μg/mL之IFNλ1中和抗體

抑制0.1 nM(基於載荷物)之共軛體**8a-3**在PBMC共培養中的癌細胞殺滅活性。當使用1 nM(基於載荷物)之共軛體**8a-3**時，未觀察到IFNλ1抗體的抑制。IFNλ2中和抗體不抑制癌細胞殺滅活性，即使共軛體**8a-3**以0.1 nM給藥。

實例43B：IFNλ1/IFNλ3 (L29/28b)細胞介素誘導

【0702】使用實例43A所述之測定的姊妹板以分析處理後24小時上清液中的IFNλ1/IFNλ3 (IL29/28b)，使用如實例33 - 第III型干擾素誘導所述之人IL29/28b ELISA套組。表16顯示獲自各條件之OD450值。

表16

共軛體 **8a-2** (nM)	IFN λ1 mAb (μg/mL)	IFNλ1/ IFNλ3 (IL29/28b) (OD450)
1 nM	0	2.996 ± 0.028
	10	1.470 ± 0.071
	2	1.584 ± 0.099
	0.4	1.491 ± 0.071
	0.08	1.464 ± 0.077
0.1 nM	0	2.166 ± 0.023
	10	0.034 ± 0.014
	2	0.021 ± 0.008
	0.4	0.048 ± 0.011
	0.08	0.190 ± 0.014

實例43C：CXCL10、IFNβ、IL6及TNFα細胞介素誘導。

【0703】使用來自實例43B之上清液，在FlexMap3D Luminex儀器上使用人細胞介素/趨化激素磁珠組分析CXCL10、IFNβ、IL6及TNFα細胞介素產生。使用Belysa免疫測定曲線擬合軟體進行資料分析。表17顯示在上清液中偵測到之CXCL10、IFNβ、IL6及TNFα細胞介素。

表 17

共軛體 8a-2 (nM)	IFNλ1 mAb (μg/mL)	CXCL10 (pg/mL)	IFNβ (pg/mL)	IL6 (pg/mL)	TNFα (pg/mL)
1 nM	0	1187 ± 23.1	99 ± 9.5	4228 ± 292.0	469 ± 86.3
	10	827 ± 122.5	61 ± 5.9	2191 ± 194.3	43 ± 5.5
	2	1106 ± 167.9	71 ± 9.1	2831 ± 260.9	54 ± 2.9
	0.4	1128 ± 44.9	76 ± 7.7	3735 ± 456.2	71 ± 9.6
	0.08	1155 ± 34.4	104 ± 20.6	4475 ± 725.5	170 ± 27.2
0.1 nM	0	1189 ± 7.5	32 ± 0.9	806 ± 117.9	52 ± 7.4
	10	306 ± 136.0	3 ± 1.5	77 ± 56.6	16 ± 3.8
	2	325 ± 98.2	2 ± 0.9	27 ± 15.4	12 ± 0.5
	0.4	435 ± 186.6	5 ± 2.2	42 ± 21.4	16 ± 0.5
	0.08	695 ± 173.0	15 ± 1.6	171 ± 14.1	22 ± 1.0

【0704】綜合這些資料顯示第III型干擾素產生對於靶向腫瘤細胞之STING-ADC活性係重要的，特別是在低濃度下。

實例44：在OVCAR-3中投予NaPi2b抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0705】五週齡雌性CB.17 SCID小鼠係經OVCAR-3細胞(每小鼠5 x 10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於52至180mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均：93至94 mm^3/組)。媒劑、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)、共軛體**8b-1** (3/0.09 mg/kg)或共軛體**8f** (3/0.12 mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=8)。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1**、共軛體**8b-1**及共軛體**8f**而言，在治療之後3至13天觀察到暫時體重減輕，且無額外臨床觀察。

【0706】**圖12**提供經媒劑、diABZI STING的促效劑、共軛體**8c-1**、共軛體**8b-1**或共軛體**8f**治療之OVCAR-3荷瘤小鼠的結果。當與媒劑對照比較時，以共軛體**8c-1** (3/0.12 mg/kg)治療導致腫瘤生長平均增加70.6%。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)治療導致42.7% TGI。以共軛體**8b-1** (3/0.09 mg/kg)治療導致98.4% TGI。以共軛體**8f**治療導致83.1% TGI。

實例45：在OVCAR-3中投予嵌合性(hIgG1-mIgG2a) NaPi2b抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0707】雌性CB.17 SCID小鼠係經OVCAR-3人卵巢癌細胞(每小鼠5 x 10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於53至223 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=112至122mm^3/組)。媒劑、共軛體**8d-2** (3/0.1 mg/kg)或共軛體**8e** (3/0.1 mg/kg)係在第1天經靜脈內投予(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=8)。以共軛體**8d-2** (3/0.1 mg/kg)及共軛體**8e** (3/0.1 mg/kg)而言，在治療之後3至15天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。

【0708】**圖13**提供經媒劑、共軛體**8d-2**或共軛體**8e**治療之OVCAR-3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**8d-2** (3/0.1 mg/kg)治療導致37.3% TGI。以共軛體**8e** (3/0.1 mg/kg)治療導致95.8% TGI。

實例46：在三陰性乳癌異種移植模型中投予目標C抗體-藥

物共軛體的腫瘤生長反應

【0709】八週齡雌性NCr nu/nu小鼠(Charles River Laboratories)經植入表現目標C之人三陰性乳癌(TNBC)腫瘤片段(1 mm^3)。當腫瘤體積介於63至108mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=80.7至82 mm^3/組)。媒劑、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8c-1** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8h** (1/0.04 mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=9)。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)而言，在治療之後2天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。

【0710】**圖14**提供經媒劑、diABZI STING的促效劑、共軛體**8c-1**或共軛體**8h**治療之人TNBC荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)治療導致52.4% TGI。以共軛體**8c-1**治療導致35.1% TGI。以共軛體**8h** (1.1/00.4 mg/kg)治療導致51.8% TGI。

實例47：在結腸癌中投予目標D抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0711】七至八週齡雌性C57Bl/6小鼠係經鼠結腸癌細胞(每小鼠5x10^5個細胞)皮下接種在右脇部。當腫瘤體積介於63至108mm^3之間時，將動物在接種後10天隨機分組至治療組(平均=78 mm^3/組)。媒劑、共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8g** (0.09/0.04 mg/kg)係在第1天作為單一劑

量經靜脈內給藥(所有劑量表示為抗體/載荷物，各組n=10)。以共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)而言，在治療之後2天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。

【0712】**圖15A**提供經媒劑、共軛體**8d-3**或共軛體**8g**治療之鼠結腸癌荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**8d-3**治療導致42% TGI，然而以共軛體**8g**治療導致92.5% TGI。

【0713】**圖15B**顯示經媒劑、共軛體**8d-3**或共軛體**8g**治療之鼠結腸癌荷瘤小鼠的Kaplan Meier存活曲線。以共軛體**8d-3**治療。以共軛體**8g**治療之小鼠具有最長存活期。

實例48：投予目標D抗體-藥物共軛體之腫瘤生長反應的再挑戰研究

【0714】**圖16A**所示之實例36的先前經共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)治療之無腫瘤小鼠(9隻中之6隻)及實例38的年齡相符未治療動物係經鼠結腸癌細胞(每小鼠$5x10^5$個細胞)皮下接種在左脇部及經鼠肺癌細胞(每小鼠$1x10^6$個細胞)皮下接種在右脇部(分別n=6及12)。先前經共軛體**8g** (0.9/0.04 mg/kg)治療之小鼠以鼠結腸癌細胞或鼠肺癌細胞再挑戰時的腫瘤生長分別顯示於**圖16B**及**圖16C**。當與個別未治療對照比較時，先前經共軛體**8g**治療導致鼠肺癌模型25.5% TGI及鼠結腸癌模型99.8% TGI。

實例49：在胚胎癌中投予目標E抗體-藥物共軛體的腫瘤生

長反應

【0715】雌性Balb/C小鼠係經鼠胚胎癌細胞(每小鼠5x10^{5}個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於56至108 mm^{3}之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=75.3至76.5 mm^3/組)。媒劑、diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)、共軛體**8d-3** (5.5/0.18 mg/kg)或共軛體**8i** (3.2/0.18 mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)及共軛體**8i** (3.2/0.18 mg/kg)而言，在治療之後2天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。

【0716】**圖17**提供經媒劑、diABZI STING的促效劑、共軛體**8d-3**或共軛體**8i**治療之鼠胚胎癌荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**8d-3** (5.5/0.18 mg/kg)治療分別導致27.5及66.5% TGI。以diABZI STING的促效劑(0/5 mg/kg)治療導致93.8% TGI。以共軛體**8i** (3.2/0.18 mg/kg)治療分別導致20.5及100% TGI。

實例50：在SKOV3卵巢癌中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0717】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(每小鼠10 x10^{6}個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於63至75mm^{3}之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=65.4 mm^3/組)。媒劑、共軛體**34a** (3/0.11 mg/kg)、共軛體**34** (3/0.11 mg/kg)、共軛體**20a** (3/0.09 mg/kg)或共軛體**20-1** (3/0.10

mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。以共軛體**34a**、共軛體**20a**、共軛體**34**及共軛體**20-1**而言，在治療之後2至3天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。在稍晚時間點的體重減輕與腫瘤進展有關，指示腫瘤模型誘導之惡病質。

【0718】**圖18**提供經媒劑、共軛體**34a**、共軛體**34**、共軛體**20a**或共軛體**20-1** (3/0.09 mg/kg)治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**20a** (3/0.09 mg/kg)或共軛體**34a** (3/0.11 mg/kg)治療分別導致21及65.9% TGI。以共軛體**34** (3/0.11 mg/kg)或共軛體**20-1** (3/0.10 mg/kg)治療各導致100%平均腫瘤消退。

實例51：在SKOV3卵巢癌中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0719】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(每小鼠10 x10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於88至126 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=112.8至113.2 mm^3/組)。媒劑、共軛體**28**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.03 mg/kg)、共軛體**29**(0.2/0.01 mg/kg或0.8/0.02 mg/kg)、共軛體**8-2**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)、共軛體**25**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)或共軛體**45**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。以共軛體**25** (1/0.04 mg/kg)

而言，在治療之後3天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。在稍晚時間點的體重減輕與腫瘤進展有關，指示腫瘤模型誘導之惡病質。

【0720】**圖19**提供經媒劑、共軛體**28**、共軛體**29**、共軛體**8-2**、共軛體**25**或共軛體**45**治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積。以共軛體**28**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.03 mg/kg)、共軛體**29**(0.2/0.01 mg/kg或0.8/0.02 mg/kg)、共軛體**8-2**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)、共軛體**25** (0.3/0.01 mg/kg)或共軛體**45**(0.3/0.01 mg/kg或1/0.04 mg/kg)治療分別導致17.6、97.6、12.1、86.9、10.9、70.3、81.9、15.8及27.2% TGI。以共軛體**25** (1/0.04 mg/kg)治療導致74.5%平均腫瘤消退。

實例52：在SKOV3卵巢癌中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0721】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(10 x 10^6個細胞/小鼠+50% Matrigel)皮下接種。當腫瘤體積介於63至75mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=67.8 mm^3/組)。媒劑(鹽水，q3dx3或q5dx5)、diABZI STING的促效劑(1.5 mg/kg q3dx3或0.128 mg/kg qdx1)、化合物**30**(1.5 mg/kg q3dx3或0.128 mg/kg qdx1)、共軛體**32b-2** (3.42/0.128 mg/kg qdx1)、XMT-1519 (3.00 mg/kg qdx1)、共軛體**32-5**(0.100/0.004、0.300/0.013、1.00/0.042或3.00/0.128 mg/kg qdx1)、共軛體**32e**(1.00/0.039或

3.00/0.117 mg/kg qdx1)所有係從第1天開始經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

圖20提供經媒劑、diABZI STING的促效劑、化合物30、共軛體32b-2、XMT-1519、共軛體32-5或共軛體32e治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積。以1.00/0.042或3.00/0.117 mg/kg之共軛體32-5治療導致10/10完全反應。

實例53：在經工程改造以表現人HER2之4T1中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0722】雌性Balb/C小鼠係以經工程改造以表現人HER2之4T1鼠乳癌細胞(4T1-hHER2)(每小鼠2 x10^6個細胞)皮下接種。當腫瘤體積介於75至88 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=71.5至80.3 mm^3/組)。媒劑、共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)係在第1天作為單一劑量經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。以共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)而言，在治療之後2天觀察到暫時體重減輕(在允收界限內)，且無額外臨床觀察。

【0723】**圖21A**提供經媒劑、共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)或共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)治療之4T1-hHER2荷瘤小鼠的腫瘤體積。以共軛體**8d-3** (1/0.04 mg/kg)治療導致85.4% TGI(**圖21B**)。以共軛體**8k** (0.9/0.04 mg/kg)治療導致93.2%平均腫瘤消退，其中10隻動物中8隻在研究結束時無腫瘤(**圖21C**)。

實例54：在SKOV3卵巢癌中投予Fc突變體HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0724】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(10 x 10^6個細胞/小鼠)皮下接種。當腫瘤體積介於63至75mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=72.6 mm^3/組)。媒劑、共軛體**8c-2** (3.17/0.10 mg/kg)、共軛體**8a-2**(2.7/0.10 mg/kg或0.81/0.03 mg/kg)、共軛體**8j**(2.71/0.10 mg/kg或0.81/0.03 mg/kg)或diABZI IV STING的促效劑(0/5 mg/kg)係在第1天經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

【0725】**圖22**提供經共軛體**8c-2**、共軛體**8a-2**、共軛體**8j**或diABZI IV STING的促效劑治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積。以共軛體**8a-2** (2.70/0.10 mg/kg)治療導致10 CR及10 TFS。以共軛體**8a-2** (0.81/0.030 mg/kg)治療導致2 PR、8 CR及3 TFS。以共軛體**8j** (2.71/0.10 mg/kg)治療導致2 PR及6 CR。以共軛體**8j** (0.81/0.03 mg/kg)治療導致3 PR及1 CR。以diABZI IV STING的促效劑(0/5 mg/kg)治療導致7 PR。

實例55：NaPi2b抗體-藥物共軛體與人卵巢 癌細胞之活體外結合

【0726】使OVCAR3細胞於RPMI 1640培養基(補充有FBS (20%)及青黴素/鏈黴素(1%))中生長至約80至95%長滿

率。收集細胞且添加至96孔U底板之孔(50,000/孔)。使細胞成團塊(300 x g，5分鐘)且重懸於如表18所示之濃度範圍介於0.01 nM與300 nM之間之測試物品之溶液中並在冰上培育1小時。接著使細胞於冰冷PBS (3x)中洗滌，形成團塊(300 g，5分鐘)並經偵測抗體(山羊抗人IgG -Alexa-647 (H+L鏈)在4℃下培育1小時。使細胞懸浮液形成團塊(300 g，5分鐘)，於冰冷PBS中洗滌3次且藉由重懸於聚甲醛溶液(1%)中固定。經重懸之細胞接著在MACS Quant流式細胞儀上進行流式細胞術分析。收集單一事件(10,000)以進行分析。以MACS Quant軟體實施族群圈選及中位數螢光強度(MFI)分析。表18總結細胞結合的平均EC_{50}值。

表18

測試物品	DAR	細胞結合 EC_{50} (nM)
共軛體 **60-1**	6.2	3.33
共軛體 **32d**	8.8	2.99
共軛體 **32b-1**	5.7	ND
共軛體 **8b-3**	6.4	8.13
XMT-1535	NA	4.29
XMT-1535	NA	3.74
XMT-1535 mIgG2a	NA	4.13
人 IgG 對照	NA	ND

ND=未測定；**NA**=不適用

【0727】如表18所示，NaPi2b ADC與OVCAR3細胞之結合的EC_{50}值係屬低奈莫耳範圍，然而同型對照不與OVCAR3細胞結合。

實例56：NaPi2b生物共軛體在OVCAR3人卵巢癌及THP1報導子細胞之共培養測定中的功能活性

【0728】藉由靶向NaPi2b之STING ADC誘導免疫細胞的STING途徑係於癌細胞/THP1-IRF3-螢光素酶報導子細胞共培養測定評估。將OVCAR3人卵巢癌細胞接種於96孔CellBind表面組織培養板(20,000/孔)且允許於RPMI培養基(含20% FBS及1%青黴素/鏈黴素)中附著6小時。將測試物品之一系列稀釋(基於載荷物0.01 nM至300 nM；3倍連續稀釋於生長培養基中)添加至各孔且將板在37℃下培育20 min。接著將50,000個THP1雙重報導子細胞添加至各孔且在37℃、5 % CO_2下持續培育20小時。將來自各培育樣本之細胞培養上清液(20 µl) 添加至經重懸之QUANTI-Luc (50 µl)並使用SpectraMax M5板讀取儀(Molecular Devices)立即測量發光信號。自劑量反應曲線判定EC_{50}值。表19提供與OVCAR3癌細胞共培養之THP1雙重細胞中的EC_{50}值。

表19

測試物品	共軛體 32a	共軛體 32d	共軛體 32c	共軛體 32b-1	共軛體 8b-3
EC_{50} (nM)	0.29	0.47	NA	NA	0.21

【0729】如表19所示，以NaPi2b-ADC處理OVCAR3及THP-1共培養導致次奈莫耳EC_{50}值之THP-1免疫細胞的STING途徑誘導，然而同型對照不具有活性。

實例57：在OVCAR-3中投予NaPi2b抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0730】雌性CB.17 SCID小鼠係經OVCAR-3人卵巢癌細胞(5 x 10^6個細胞/小鼠)皮下接種。當腫瘤體積介於56至

122 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=83.9至84.7 mm^3/組)。媒劑、共軛體**32b-1** (3.39/0.10 mg/kg)、共軛體**32a**(0.93/0.03或3.12/0.10 mg/kg)、共軛體**32c** (2.12/0.10 mg/kg)、共軛體**32d** (2.20/0.10 mg/kg)或diABZI IV STING的促效劑(0/5 mg/kg)係在第1天經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

【0731】**圖23**提供經共軛體**32b-1**、共軛體**32a**、共軛體**32c**、共軛體**32d**或diABZI IV STING的促效劑治療之OVCAR-3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。

實例58：在OVCAR-3中投予NaPi2b STING抗體-藥物共軛體與NaPi2b AF-HPA抗體-藥物共軛體之組合的腫瘤生長反應

【0732】雌性CB.17 SCID小鼠係經OVCAR-3人卵巢癌細胞(5 x 10^6個細胞/小鼠)皮下接種。當腫瘤體積介於68至247 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=148至148.2 mm^3/組)：媒劑；利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)；共軛體**8b-2**(2.0/0.071或4.0/0.142 mg/kg)；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之

組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)與XMT-1535 (4.0/0 mg/kg)之組合；或XMT-1535 (4.75/0 mg/kg)係在第1天經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

【0733】**圖24**提供經下列治療之OVCAR-3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果：媒劑；利妥昔單抗AF-HPA ADC及共軛體**8c-2**之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC；共軛體**8b-2**；XMT-1535 AF-HPA ADC與共軛體**8c-2**之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC與共軛體**8b-2**之組合；利妥昔單抗AF-HPA ADC與共軛體**8b-2**之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC與共軛體**8b-2**之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC與共軛體**8b-2**之組合；XMT-1535 AF-HPA ADC與XMT-1535之組合；或XMT-1535。所有計算係基於第22天的值。以利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合治療導致25.1%之TGI (n=10)。以XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)治療導致71.6%之TGI (n=9)及平均腫瘤收縮71.2% (n=1)。以共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)治療導致72.9%之TGI (n=9)及平均腫瘤收縮48% (n=1)。以共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)治療導致59.8%之TGI (n=10)。以XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)及共軛體**8c-2** (4.0/0.126 mg/kg)之組合

治療導致85.1%之TGI (n=9)及平均腫瘤收縮24.6% (n=1)。以利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.75/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合治療導致61.7%之TGI (n=10)。以利妥昔單抗AF-HPA ADC (0.74/0.023 mg/kg)與共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之組合治療導致55.7%之TGI (n=10)。以XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)及共軛體**8b-2** (4.0/0.142 mg/kg)之組合治療導致95.2%之TGI (n=4)及平均腫瘤收縮60.5% (n=6)。以XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)及共軛體**8b-2** (2.0/0.071 mg/kg)之組合治療導致98.2%之TGI (n=8)及平均腫瘤收縮17.8% (n=2)。以XMT-1535 AF-HPA ADC (0.75/0.024 mg/kg)及XMT-1535 (4.00/0 mg/kg)之組合治療導致68.2%之TGI (n=9)及平均腫瘤收縮23.7% (n=1)。以XMT-1535 (4.75/0 mg/kg)治療導致0.6%之TGI (n=10)。

實例59：在SKOV3卵巢癌中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0734】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(10 x 10^6個細胞/小鼠)皮下接種。當腫瘤體積介於75至100 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=84至85 mm^3/組)。媒劑、共軛體**32b** (0.85/0.03 mg/kg)、共軛體**32-2** (0.90/0.03 mg/kg)、共軛體**88** (0.87/0.03 mg/kg)、共軛體**85** (2.87/0.10 mg/kg)、共軛體**92** (2.36/0.10 mg/kg)、共軛體**100** (2.23/0.10 mg/kg)、共軛體**89** (0.99/0.030 mg/kg)、

共軛體**85a** (2.59/0.10 mg/kg)、共軛體**93** (2.85/0.10 mg/kg)或共軛體**101** (2.70/0.10 mg/kg)係在第1天經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

【0735】**圖25**提供經共軛體**32b**、共軛體**32-2**、共軛體**88**、共軛體**85**、共軛體**92**、共軛體**100**、共軛體**89**、共軛體**85a**、共軛體**93**或共軛體**101**治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**32-2** (0.90/0.03 mg/kg)治療導致1 PR及9 CR及5 TFS。以共軛體**88** (0.87/0.03 mg/kg)治療導致6 CR及4 TFS。以共軛體**85** (2.87/0.10 mg/kg)治療導致9 CR及8 TFS。以共軛體**100** (2.23/0.10 mg/kg)治療導致1 PR。

實例60：在SKOV3中投予HER2抗體-藥物共軛體的腫瘤生長反應

【0736】雌性CB.17 SCID小鼠係經SKOV3人卵巢癌細胞(10 x 10^6個細胞/小鼠)皮下接種。當腫瘤體積介於75至144 mm^3之間時，將動物隨機分組至治療組(平均=112至114 mm^3/組)(n=10/組)。媒劑、共軛體**28** (0.99/0.0325 mg/kg)或共軛體**62** (0.9/0.0325 mg/kg)係在第1天經靜脈內給藥(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=10)。

【0737】**圖26**提供經媒劑、共軛體**28**或共軛體**62**(靶向HER2)治療之SKOV3荷瘤小鼠的腫瘤體積結果。以共軛體**28** (0.99/0.0325 mg/kg)治療導致1 PR、8 CR及5 TFS。以共軛體**62** (0.92/0.0325 mg/kg)治療導致2 PR、7 CR及4

TFS。

實例61：HER2抗體-藥物共軛體在SKOV3中的藥物動力學

【0738】雌性CB.17 SCID小鼠係經媒劑、共軛體**28** (3.0/0.10 mg/kg)或共軛體**62** (2.84/0.10 mg/kg)之單一靜脈注射治療(所有劑量以抗體/載荷物給予，各組n=4)。收集在治療之後15分鐘、1小時、6小時、24小時、48小時、72小時、96小時、168小時及336小時的血漿。血漿經1.33 mg/ml檸檬酸稀釋1:10達總體積0.1 ml。將經稀釋之血漿在乾冰上急速冷凍且儲存在-80℃下直到PK分析。

【0739】**圖27**提供經共軛之藥物的循環血漿濃度結果。分別達成共軛體**28**及共軛體**62**約2.5 μg/mL及約1.8 μg/mL的血漿濃度，且對應廓清速率分別約9.05 mL/天/kg及約14.6 mL/天/kg。

等效物

【0740】本發明之一或多個實施態樣之細節係於以上隨附之說明中闡述。雖然任何與此處所描述之方法及材料類似或相等者均可被用於實施或測試本揭露，方法及材料係於此描述。本揭露之其他特徵、目的及好處將自詳細說明及申請專利範圍請求項中顯而易見。在本說明書及隨附申請專利範圍中，單數形式包括複數指稱物，除非上下文以其他方式清楚說明。除非另行定義，此處所使用之所有技術及科學用語和本揭露所屬技術領域中具有通常知識者

所通常瞭解之意義相同。本說明書中引述之所有專利及公開案係以引用方式併入本文中。

【0741】前述內容僅為了說明之目的呈現，無意將本發明限制於所揭示之精確形式，而是由隨附於此之申請專利範圍來限制。

【序列表】

<110> 美商梅爾莎納醫療公司(Mersana Therapeutics, Inc.)

<120> 包含干擾素基因之刺激因子(STING)的促效劑之抗體-藥物共軛體

<140>
<141> 2021-04-06
<150> US 63/004,108
<151> 2020-04-02

<150> US 63/040,755
<151> 2020-06-18

<150> US 63/111,820
<151> 2020-11-10

<160> 31

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
```

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 2
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Asn Ile His
1 5 10

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 11
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

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

Arg 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
325

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

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 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 13
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 13
caagttcagc tggttcagtc tggcgccgag gttgtgaaac ctggcgcctc tgtgaagatg 60

agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc ggctacaaca tccactgggt caagcaggcc 120

cctggacagg gactcgaatg gatcggagcc atctatcccg gcaacggcga caccagctac 180

aagcagaagt tccggggcag agccacactg accgccgata caagcaccag caccgtgtac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac agcgccgtgt actattgcgc cagaggcgaa 300

acagccagag ccacctttgc ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt tagctct 357

<210> 14
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14
gatattcaga tgacacagag ccccagcagc ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gcgccagcca ggatatcggc aacttcctga actggtatca gcagaaaccc 120

ggcaagaccg tgaaggtgct gatctactac acctccagcc tgtacagcgg cgtgcccagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac tacaccctga ccatatctag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcccctgac atttggccag 300

ggcaccaagc tggaactgaa g 321

<210> 15
<211> 690
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 15

Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Leu Glu Gly Ala Ala Gly Gln Gln Pro Thr Ala Pro Asp Lys Ser
20 25 30

Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val Thr Lys Ile
35 40 45

Glu Leu Leu Pro Ser Tyr Ser Thr Ala Thr Leu Ile Asp Glu Pro Thr
50 55 60

Glu Val Asp Asp Pro Trp Asn Leu Pro Thr Leu Gln Asp Ser Gly Ile
65 70 75 80

Lys Trp Ser Glu Arg Asp Thr Lys Gly Lys Ile Leu Cys Phe Phe Gln
85 90 95

Gly Ile Gly Arg Leu Ile Leu Leu Leu Gly Phe Leu Tyr Phe Phe Val
100 105 110

Cys Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ser Ala Phe Gln Leu Val Gly Gly Lys
115 120 125

Met Ala Gly Gln Phe Phe Ser Asn Ser Ser Ile Met Ser Asn Pro Leu
130 135 140

Leu Gly Leu Val Ile Gly Val Leu Val Thr Val Leu Val Gln Ser Ser
145 150 155 160

Ser Thr Ser Thr Ser Ile Val Val Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Leu
165 170 175

Thr Val Arg Ala Ala Ile Pro Ile Ile Met Gly Ala Asn Ile Gly Thr
180 185 190

Ser Ile Thr Asn Thr Ile Val Ala Leu Met Gln Val Gly Asp Arg Ser
195 200 205

Glu Phe Arg Arg Ala Phe Ala Gly Ala Thr Val His Asp Phe Phe Asn
210 215 220

Trp Leu Ser Val Leu Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr
225 230 235 240

Leu Glu Ile Ile Thr Gln Leu Ile Val Glu Ser Phe His Phe Lys Asn
245 250 255

Gly Glu Asp Ala Pro Asp Leu Leu Lys Val Ile Thr Lys Pro Phe Thr
260 265 270

Lys Leu Ile Val Gln Leu Asp Lys Lys Val Ile Ser Gln Ile Ala Met
275 280 285

Asn Asp Glu Lys Ala Lys Asn Lys Ser Leu Val Lys Ile Trp Cys Lys
290 295 300

Thr Phe Thr Asn Lys Thr Gln Ile Asn Val Thr Val Pro Ser Thr Ala
305 310 315 320

Asn Cys Thr Ser Pro Ser Leu Cys Trp Thr Asp Gly Ile Gln Asn Trp
325 330 335

Thr Met Lys Asn Val Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Ala Lys Cys Gln His
340 345 350

Ile Phe Val Asn Phe His Leu Pro Asp Leu Ala Val Gly Thr Ile Leu
355 360 365

Leu Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu Cys Gly Cys Leu Ile Met Ile Val
370 375 380

Lys Ile Leu Gly Ser Val Leu Lys Gly Gln Val Ala Thr Val Ile Lys
385 390 395 400

Lys Thr Ile Asn Thr Asp Phe Pro Phe Pro Phe Ala Trp Leu Thr Gly
405 410 415

Tyr Leu Ala Ile Leu Val Gly Ala Gly Met Thr Phe Ile Val Gln Ser
420 425 430

Ser Ser Val Phe Thr Ser Ala Leu Thr Pro Leu Ile Gly Ile Gly Val
435 440 445

Ile Thr Ile Glu Arg Ala Tyr Pro Leu Thr Leu Gly Ser Asn Ile Gly
450 455 460

Thr Thr Thr Thr Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Ser Pro Gly Asn Ala
465 470 475 480

Leu Arg Ser Ser Leu Gln Ile Ala Leu Cys His Phe Phe Phe Asn Ile
485 490 495

Ser Gly Ile Leu Leu Trp Tyr Pro Ile Pro Phe Thr Arg Leu Pro Ile
500 505 510

Arg Met Ala Lys Gly Leu Gly Asn Ile Ser Ala Lys Tyr Arg Trp Phe
515 520 525

Ala Val Phe Tyr Leu Ile Ile Phe Phe Phe Leu Ile Pro Leu Thr Val
530 535 540

Phe Gly Leu Ser Leu Ala Gly Trp Arg Val Leu Val Gly Val Gly Val
545 550 555 560

Pro Val Val Phe Ile Ile Ile Leu Val Leu Cys Leu Arg Leu Leu Gln
565 570 575

Ser Arg Cys Pro Arg Val Leu Pro Lys Lys Leu Gln Asn Trp Asn Phe
580 585 590

Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser
595 600 605

Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln Met Arg Cys Cys Cys Cys Cys Arg Val
610 615 620

Cys Cys Arg Ala Cys Cys Leu Leu Cys Asp Cys Pro Lys Cys Cys Arg
625 630 635 640

Cys Ser Lys Cys Cys Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp
645 650 655

Val Pro Val Lys Ala Pro Glu Thr Phe Asp Asn Ile Thr Ile Ser Arg
660 665 670

Glu Ala Gln Gly Glu Val Pro Ala Ser Asp Ser Lys Thr Glu Cys Thr
675 680 685

Ala Leu
690

<210> 16
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 16

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
50 55 60

Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
65 70 75 80

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
115 120 125

Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
260 265 270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300

Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320

Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
325 330 335

Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
340 345 350

Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
370 375 380

Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385 390 395 400

Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
405 410 415

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
420 425 430

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
450 455 460

Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480

Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495

Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525

Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560

Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575

Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605

Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620

Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625 630 635 640

Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
645 650 655

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly

660 665 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
965 970 975

Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
980 985 990

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
995 1000 1005

Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
1010 1015 1020

Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
1025 1030 1035

Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
1040 1045 1050

Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
1055 1060 1065

Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
1070 1075 1080

Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
1085 1090 1095

Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
1100 1105 1110

Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val

1115 1120 1125

Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
1130 1135 1140

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
1145 1150 1155

Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
1160 1165 1170

Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
1175 1180 1185

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
1190 1195 1200

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
1205 1210 1215

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
1220 1225 1230

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
1250 1255

<210> 17
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly His Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 18

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 Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu 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
                325
```

<210> 19
<211> 446
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly His Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
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 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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 Asp Glu Leu 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
435 440 445

<210> 20
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 20

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Gly Gly His Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 23
<211> 351
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300

cacggatatt tcgacctatg ggggagaggt accttggtca ccgtctcctc a 351

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His His Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 25

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 26
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His His Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 28

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 29

Gln Gln Tyr His His Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 30
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 30
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtaccacc acagtcctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 31
<211> 630
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 31

Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser
1 5 10 15

Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln
20 25 30

Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser
35 40 45

Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile
50 55 60

Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val
65 70 75 80

Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp
85 90 95

Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro
100 105 110

Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys
115 120 125

Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr
130 135 140

Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr
145 150 155 160

Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met
165 170 175

Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser
180 185 190

Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro
195 200 205

Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly
210 215 220

Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly
225 230 235 240

Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr
245 250 255

Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser
260 265 270

Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser
275 280 285

Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp
290 295 300

Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys
305 310 315 320

Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr Ser
325 330 335

Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe Gly Ser Leu
340 345 350

Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala
355 360 365

Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile
370 375 380

Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu
385 390 395 400

Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His Asn
405 410 415

Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly
420 425 430

Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His
435 440 445

Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe
450 455 460

Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly
485 490 495

His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe
500 505 510

Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu
515 520 525

Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu
530 535 540

Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp
545 550 555 560

Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala
565 570 575

Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp
580 585 590

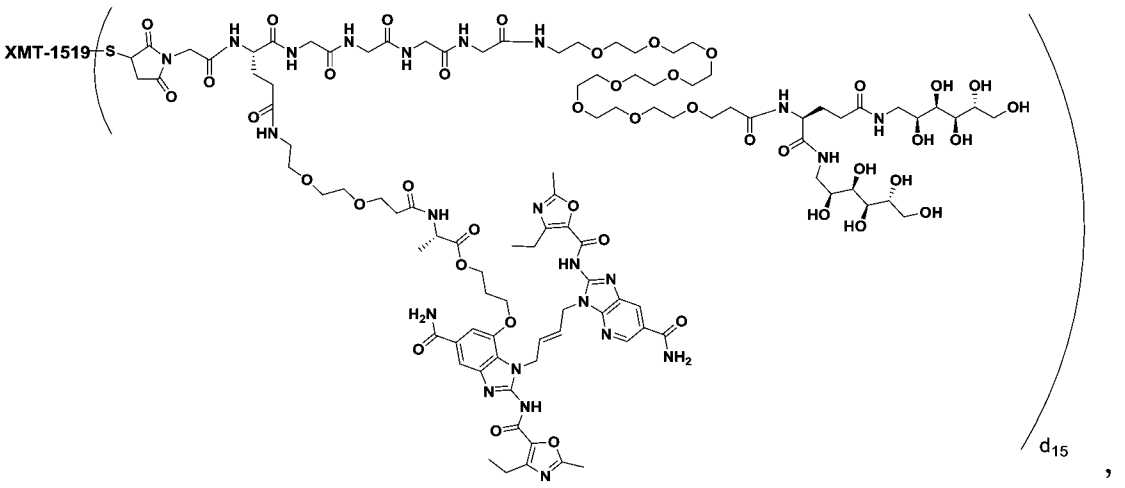
Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys
595 600 605

Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln
610 615 620

Arg Ala Ser Pro Leu Thr
625 630

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種如下式之抗體-藥物共軛體(ADC)：



，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中該共軛體包含XMT-1519抗體，該XMT-1519抗體包含可變重鏈互補決定區1 (CDRH1)、可變重鏈互補決定區2 (CDRH2)、可變重鏈互補決定區3 (CDRH3)、可變輕鏈互補決定區1 (CDRL1)、可變輕鏈互補決定區2 (CDRL2)及可變輕鏈互補決定區3 (CDRL3)，該CDRH1包含胺基酸序列FTFSSYSMN (SEQ ID NO: 20)，該CDRH2包含胺基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)，該CDRH3包含胺基酸序列GGHGYFDL (SEQ ID NO: 22)，該CDRL1包含胺基酸序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 27)，該CDRL2包含胺基酸序列GASSRAT (SEQ ID NO: 28)且該CDRL3包含胺基酸序列QQYHHSPLT (SEQ ID NO: 29)，且d_{15}係約1至約20的整數。

【請求項2】如請求項1之共軛體，其中該XMT-1519

抗體包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【請求項3】如請求項1之共軛體，其中該XMT-1519抗體包含重鏈和輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列。

【請求項4】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約2至約14的整數。

【請求項5】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約2至約8的整數。

【請求項6】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約2、約4、約6或約8。

【請求項7】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約6至約10的整數。

【請求項8】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約6。

【請求項9】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約7。

【請求項10】如請求項1之共軛體，其中d_{15}係約8。

【請求項11】一種醫藥組成物，其包含如前述請求項中任一項之共軛體及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項12】如包含如前述請求項中任一項之共軛體之醫藥組成物，其進一步包含至少一種免疫調節劑或至少一種免疫刺激劑。

【請求項13】一種活化或增強干擾素基因之刺激因子

(STING)在個體內的活性之方法，其包含向該個體投予如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項14】一種預防或治療個體的疾病或病症之方法，其包含向該個體投予治療有效量的如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項15】如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽，其係用於活化或增強干擾素基因之刺激因子(STING)在個體內的活性。

【請求項16】如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療個體的疾病或病症。

【請求項17】一種如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽於製造用於活化或增強干擾素基因之刺激因子(STING)在個體內的活性之藥物之用途。

【請求項18】一種如前述請求項中任一項之共軛體或其醫藥上可接受之鹽於製造用於預防或治療個體的疾病或病症之藥物之用途。

【請求項19】如前述請求項中任一項之方法、所使用之共軛體或用途，其中該疾病或病症係與STING之促效作用相關聯。

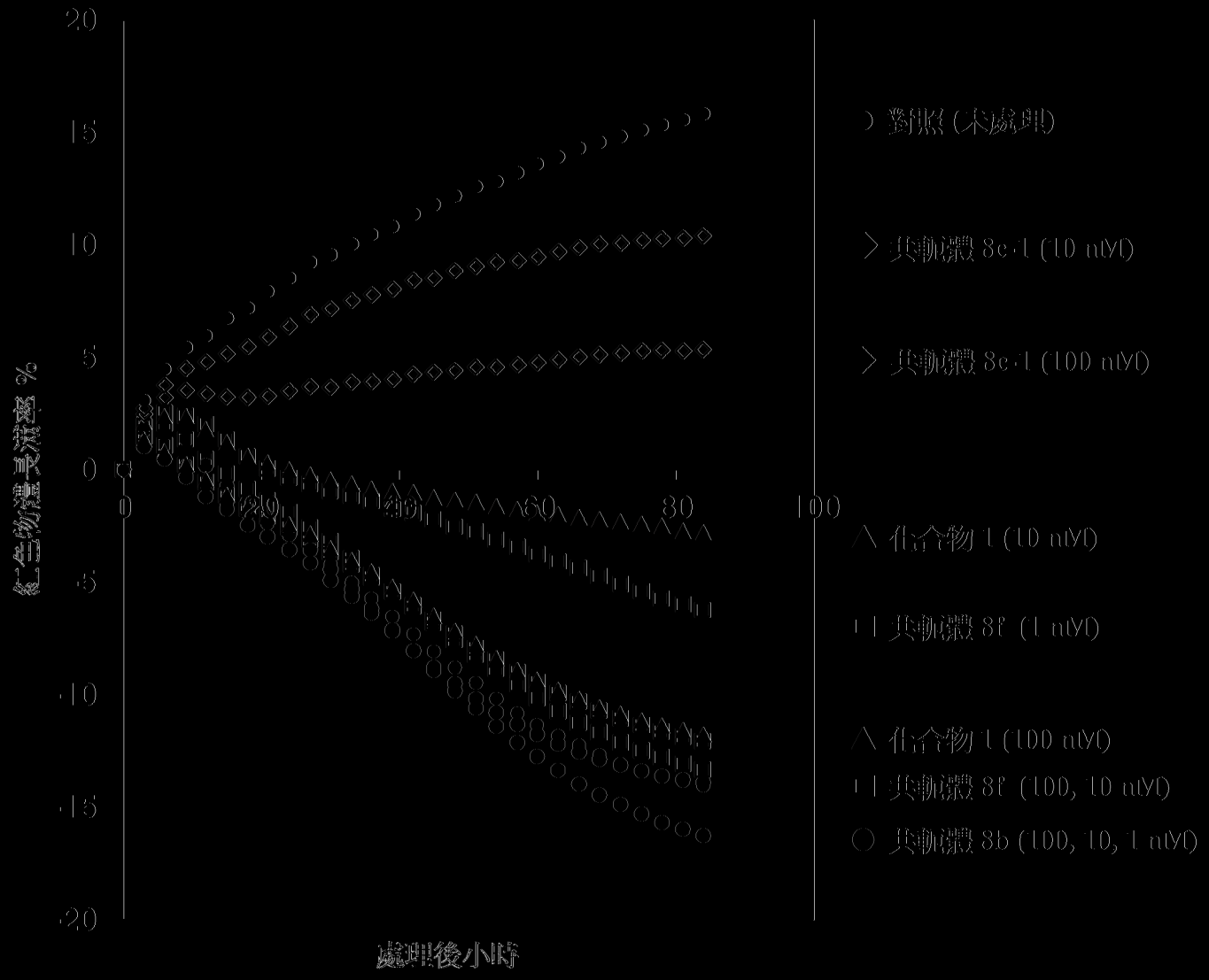
【請求項20】

如前述請求項中任一項之方法、所使用之共軛體或用途，其中該疾病或病症係癌症。

【請求項21】如前述請求項中任一項之方法、所使用

之共軛體或用途，其中該疾病或病症係膀胱癌、乳癌、結直腸癌、結腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸鱗狀癌、黑色素瘤、肺癌、卵巢癌、食道癌、膽管癌、尿路癌、子宮頸癌、乳頭狀甲狀腺癌、乳頭狀腎細胞癌、膽管癌、唾腺管癌、腎癌或胰臟癌。

【請求項22】如前述請求項中任一項之方法、所使用之共軛體或用途，其中該疾病或病症係乳癌、結直腸癌、胃癌或肺癌。


20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
0
20
40
60
80
100
處理後小時
體重變化百分比 %
對照 (未感染)
共軌體 8c-1 (10 nM)
共軌體 8c-1 (100 nM)
化合物 1 (10 nM)
共軌體 8f (1 nM)
化合物 1 (100 nM)
共軌體 8f (100, 10 nM)
共軌體 8b (100, 10, 1 nM)

[(圖 1A)]

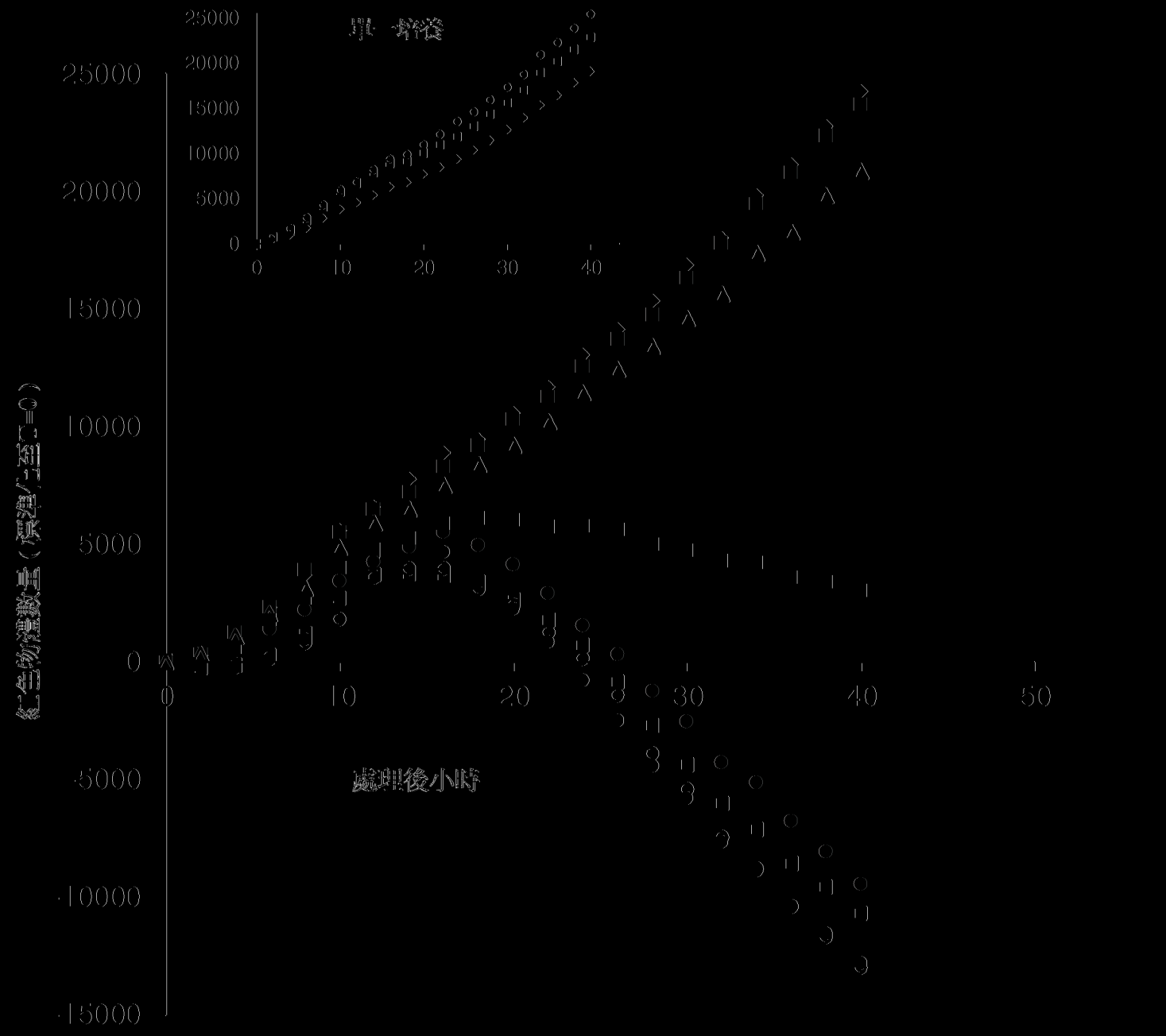

單一劑後
處理後小時
細胞存活率（%，相對於對照）
○ 共軛體 8t, 100 nM
□ 化合物 t, 100 nM
△ 共軛體 8m, 100 nM
◇ 對照（未處理）
○ 共軛體 8t, 10 nM
□ 化合物 t, 10 nM
○ 共軛體 8t, 1 nM
□ 化合物 t, 1 nM

圖 1B

第一實施例
第二實施例
第三實施例
VG1 VG2 VG3 VG4
VG1 VG2 VG3 VG4
VG1 VG2 VG3 VG4
第一方向
第二方向

圖 2

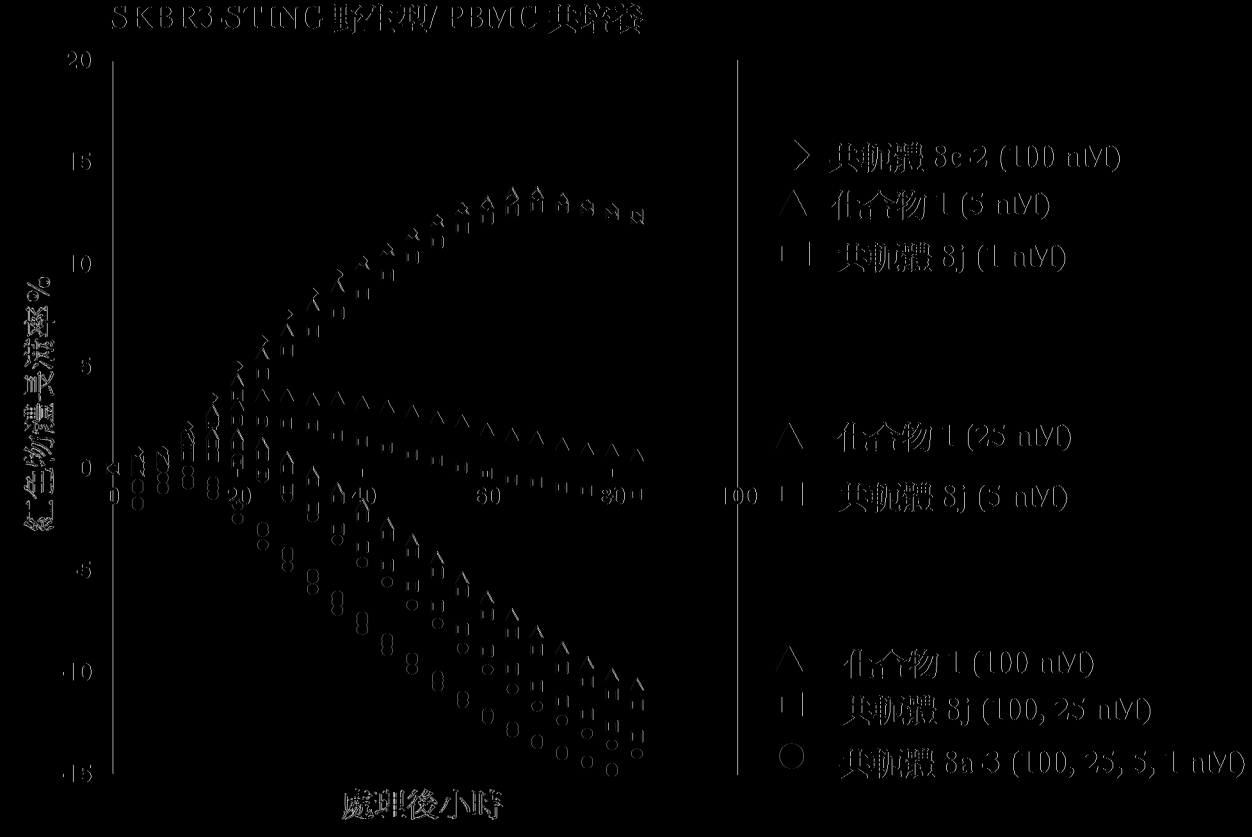

SKBR3-STING 野生型/ PBMC 共培養
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
0
20
40
60
80
100
化合物 1 誘導的 % 細胞毒性
處理後小時
共軌道 8e-2 (100 nM)
化合物 1 (5 nM)
共軌道 8j (1 nM)
化合物 1 (25 nM)
共軌道 8j (5 nM)
化合物 1 (100 nM)
共軌道 8j (100, 25 nM)
共軌道 8a-3 (100, 25, 5, 1 nM)

圖 3A

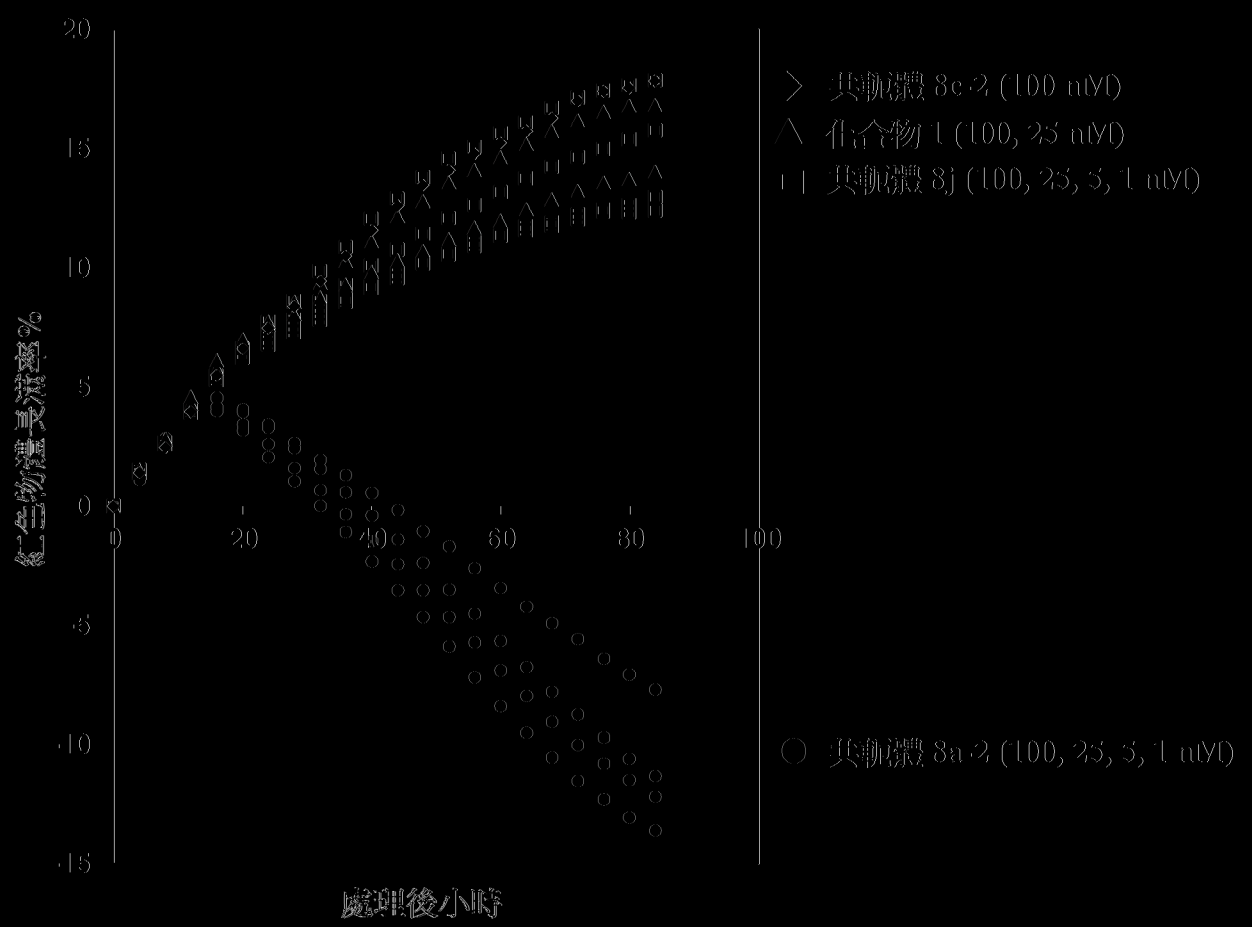
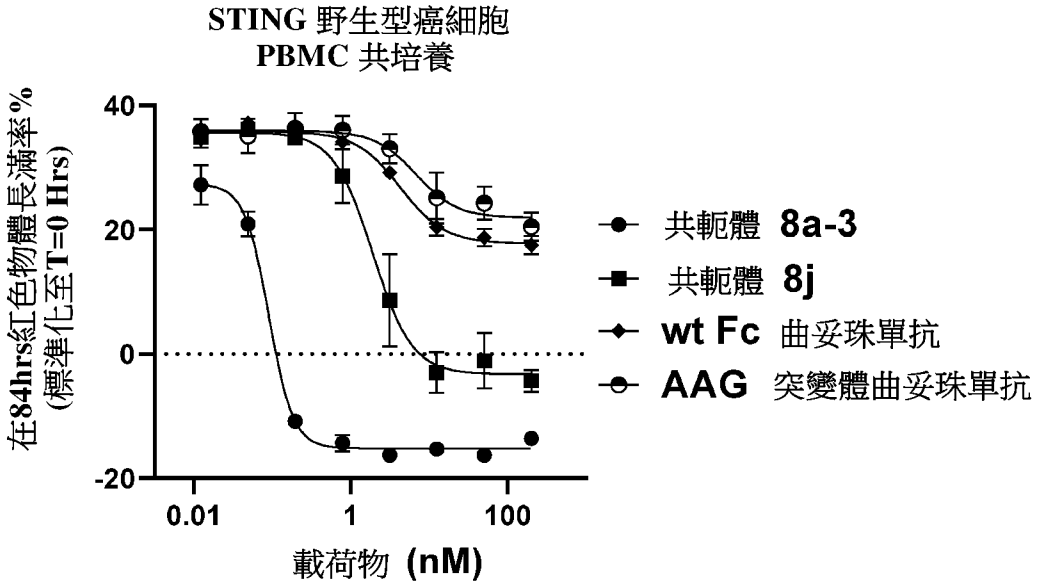
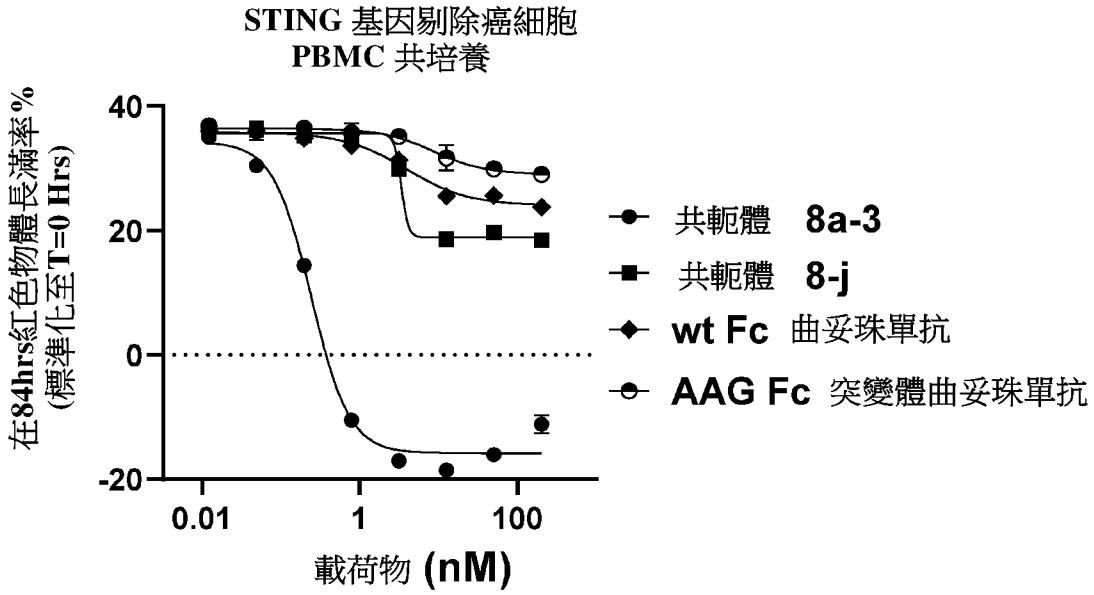

SKBR3-STING 基因敲除 / PBMC 共培養
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
0
20
40
60
80
100
化合物 1 誘導的 % 細胞毒性
處理後小時
共軌道 8e-2 (100 nM)
化合物 1 (100, 25 nM)
共軌道 8j (100, 25, 5, 1 nM)
共軌道 8a-2 (100, 25, 5, 1 nM)

圖 3B


STING 野生型癌細胞
PBMC 共培養
在84hrs紅色物體長滿率%
(標準化至T=0 Hrs)
40
20
0
-20
0.01
1
100
載荷物 (nM)
共軛體 8a-3
共軛體 8j
wt Fc 曲妥珠單抗
AAG 突變體曲妥珠單抗

【圖 4A】


STING 基因剔除癌細胞
PBMC 共培養
在84hrs紅色物體長滿率%
(標準化至T=0 Hrs)
40
20
0
-20
0.01
1
100
載荷物 (nM)
共軛體 8a-3
共軛體 8-j
wt Fc 曲妥珠單抗
AAG Fc 突變體曲妥珠單抗

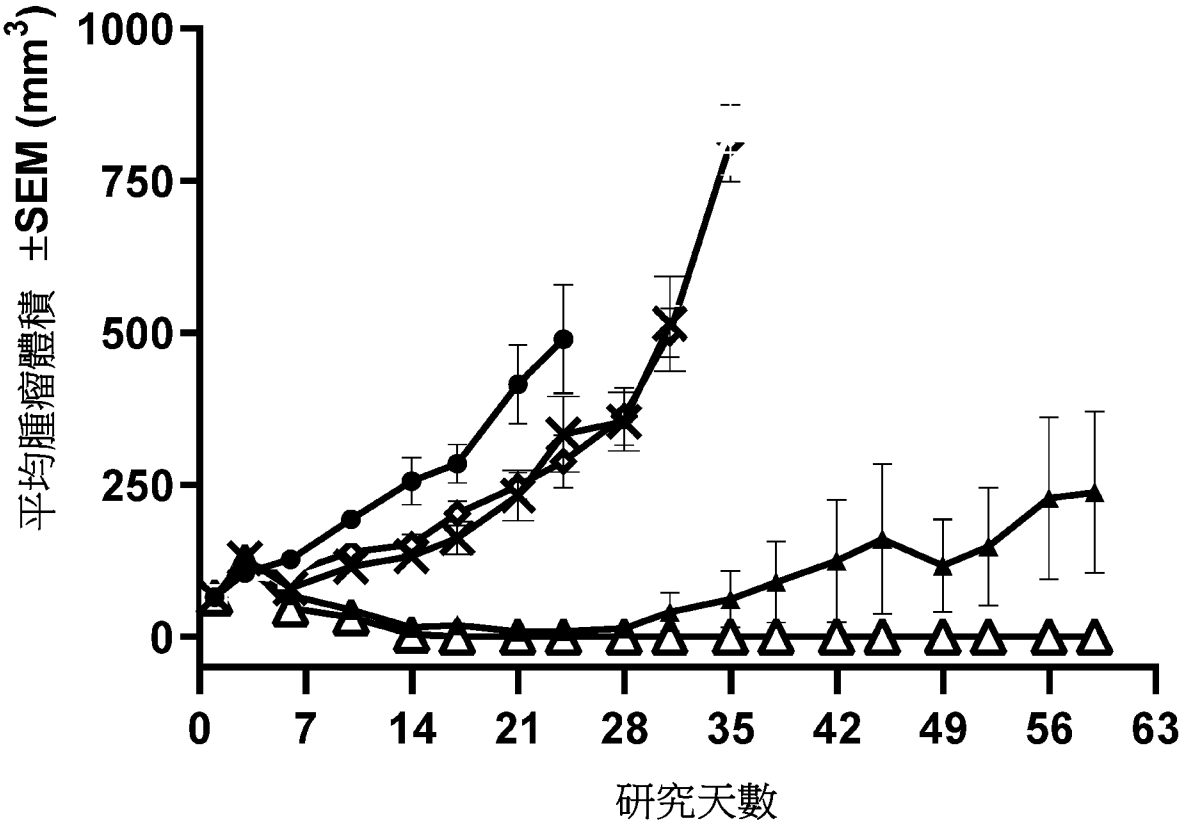
【圖 4B】

(圖說K)
(圖說K)
(圖說K)
(圖說K)

(圖說K)

(53)
圖
(圖說：張冰冰)

熊本（阿蘇水）
期待水
期待水
名古屋（名古屋水）
名古屋（名古屋水）
期待水
期待水
熊本（阿蘇



媒劑

diABZI STING 的促效劑 , 0/5mg/kg

共軛體 8c-1, 1/0.04 mg/kg

共軛體 8c-1, 3/0.12 mg/kg

曲妥珠單抗 3/0mg/kg

共軛體 8a-1, 1/0.03 mg/kg

共軛體 8a-1, 3/0.09 mg/kg

【圖 6】

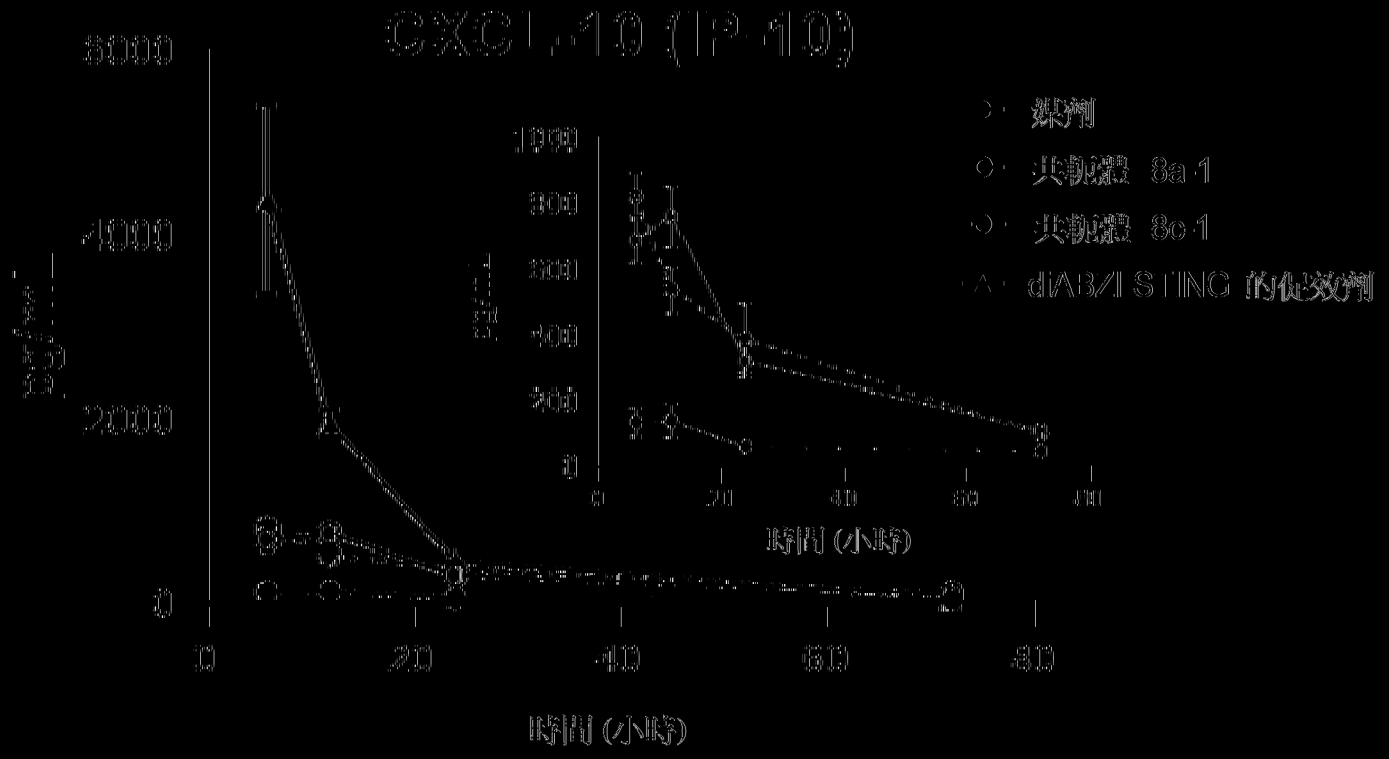

CXCL-10 (IP-10)
5000
4000
3000
2000
1000
0
濃度 (pg/mL)
0
20
40
60
80
時間 (小時)
媒劑
共軛體 8a-1
共軛體 8c-1
dIAB/I STING 的促效劑

圖 7A

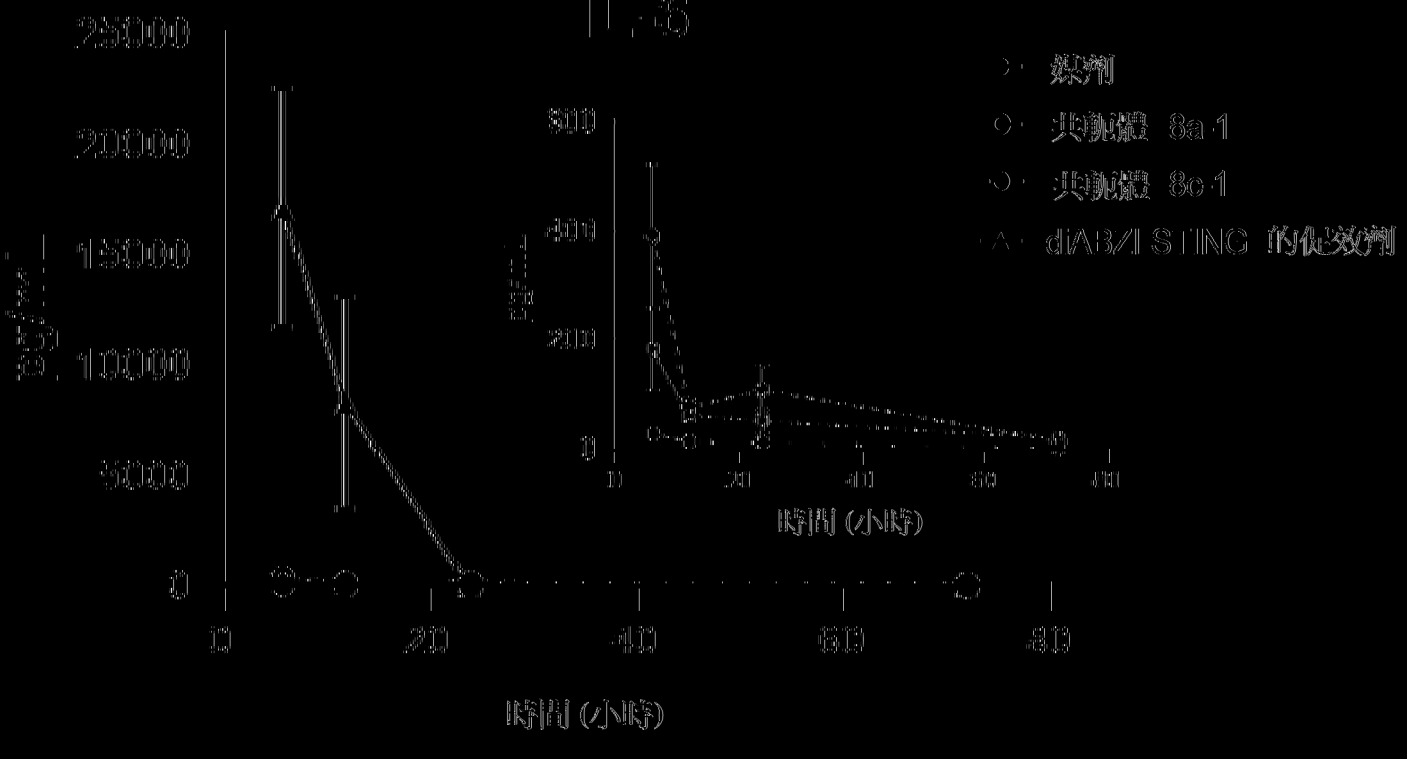

IL-6
25000
20000
15000
10000
5000
0
濃度 (pg/mL)
0
20
40
60
80
時間 (小時)
媒劑
共軛體 8a-1
共軛體 8c-1
dIAB/I STING 的促效劑

圖 7B

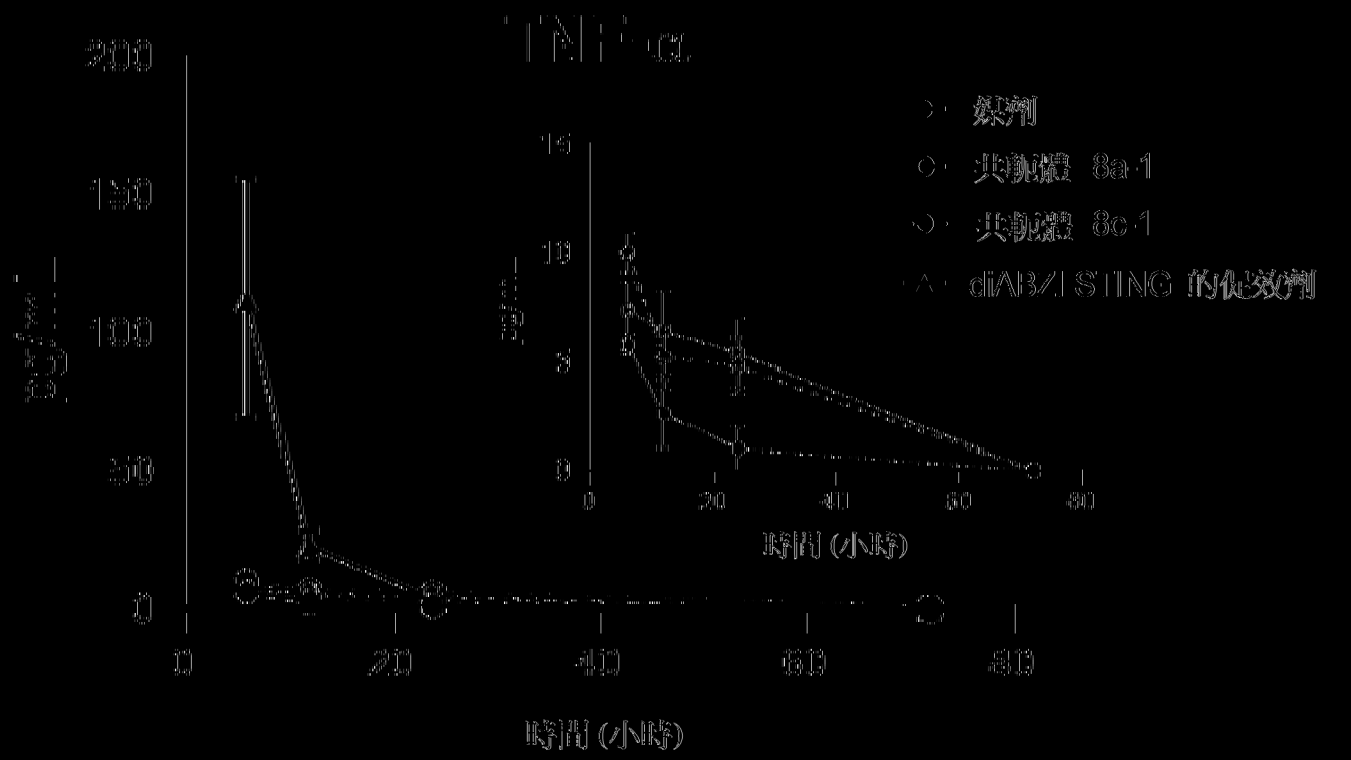

TNF-α
200
150
100
50
0
血清濃度 (ng/mL)
15
10
5
0
0
20
40
60
80
時間 (小時)
媒劑
共軛體 8a-1
共軛體 8c-1
dIAB/I STING 的促效劑
0
20
40
60
80
時間 (小時)

圖 7C

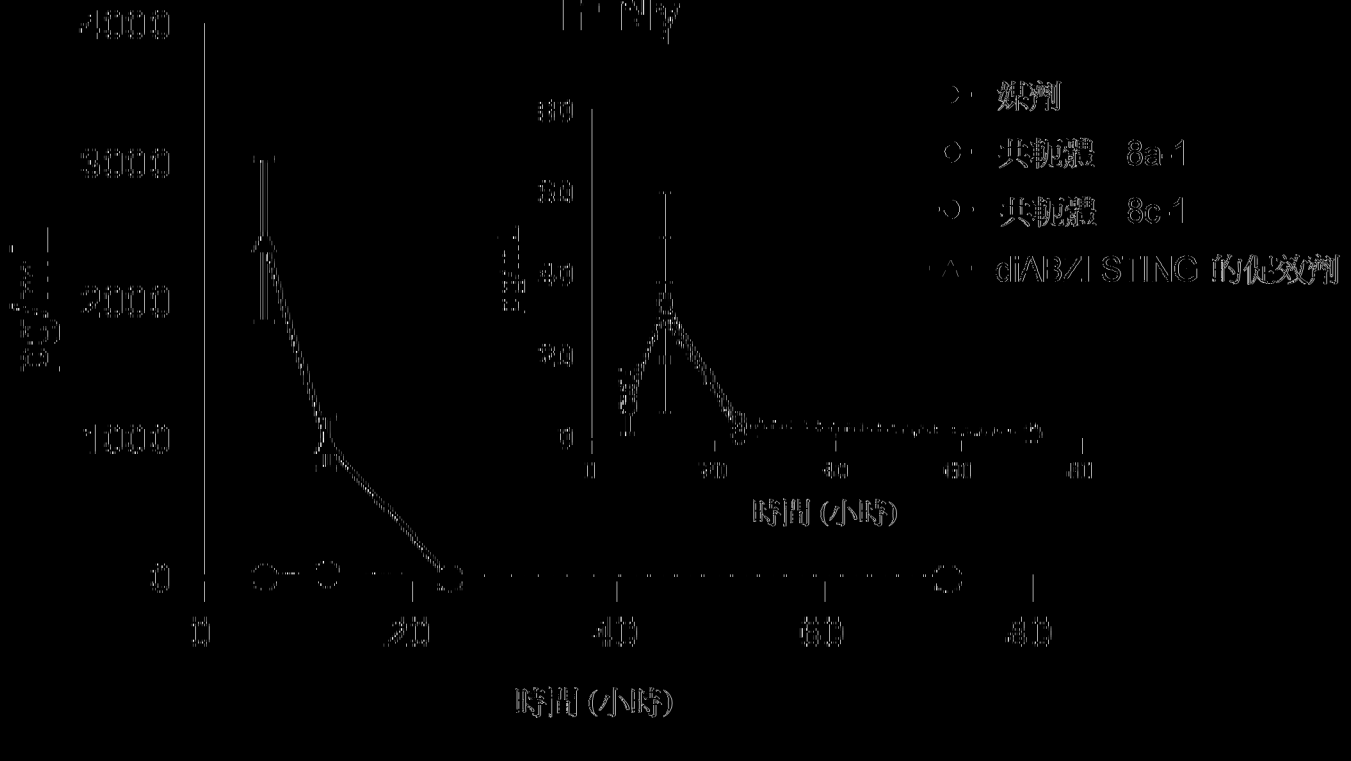

IFNγ
4000
3000
2000
1000
0
血清濃度 (ng/mL)
60
40
20
0
0
20
40
60
80
時間 (小時)
媒劑
共軛體 8a-1
共軛體 8c-1
dIAB/I STING 的促效劑
0
20
40
60
80
時間 (小時)

圖 7D

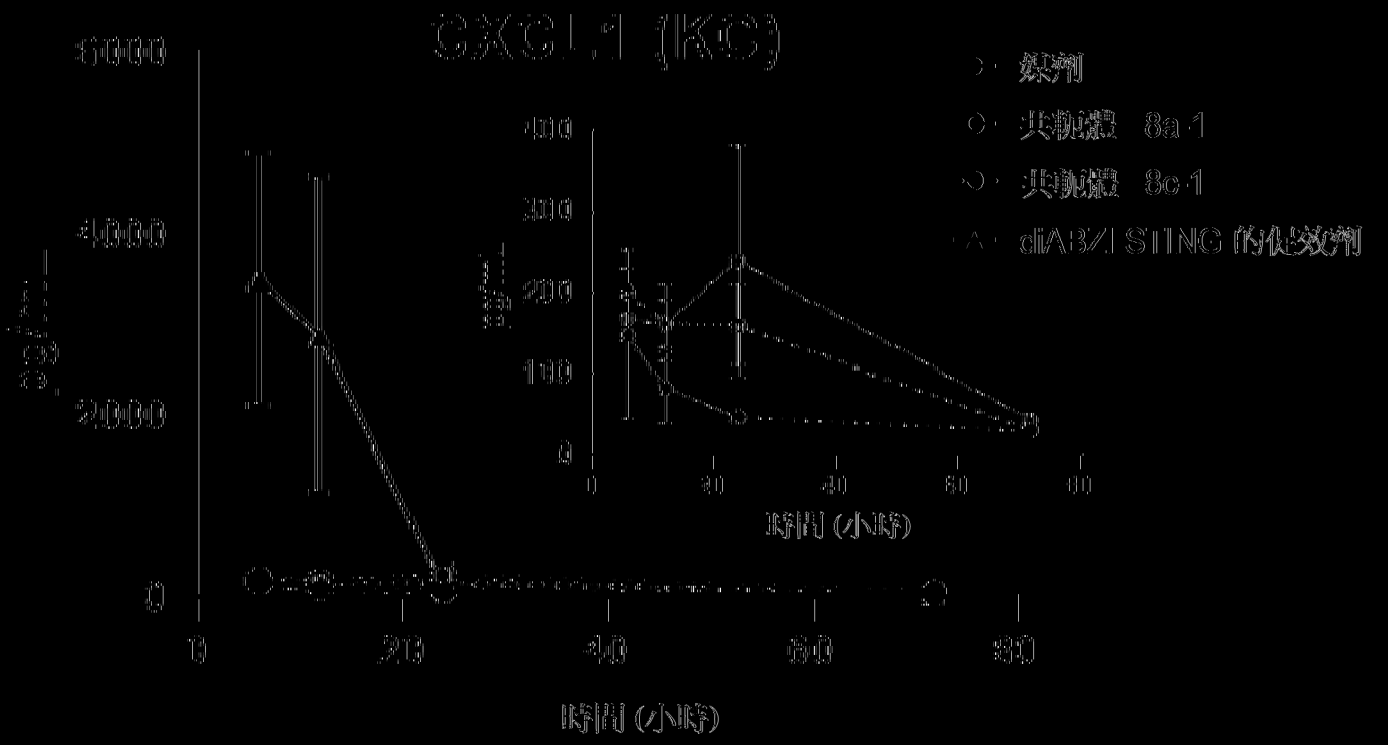

cGAMP (nM)
4000
3000
2000
1000
0
IFNβ (pg/mL)
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
時間 (小時)
媒劑
共軌體 8a-1
共軌體 8c-1
diABZI STING 的促效劑
0
20
40
60
80
時間 (小時)

圖 7E

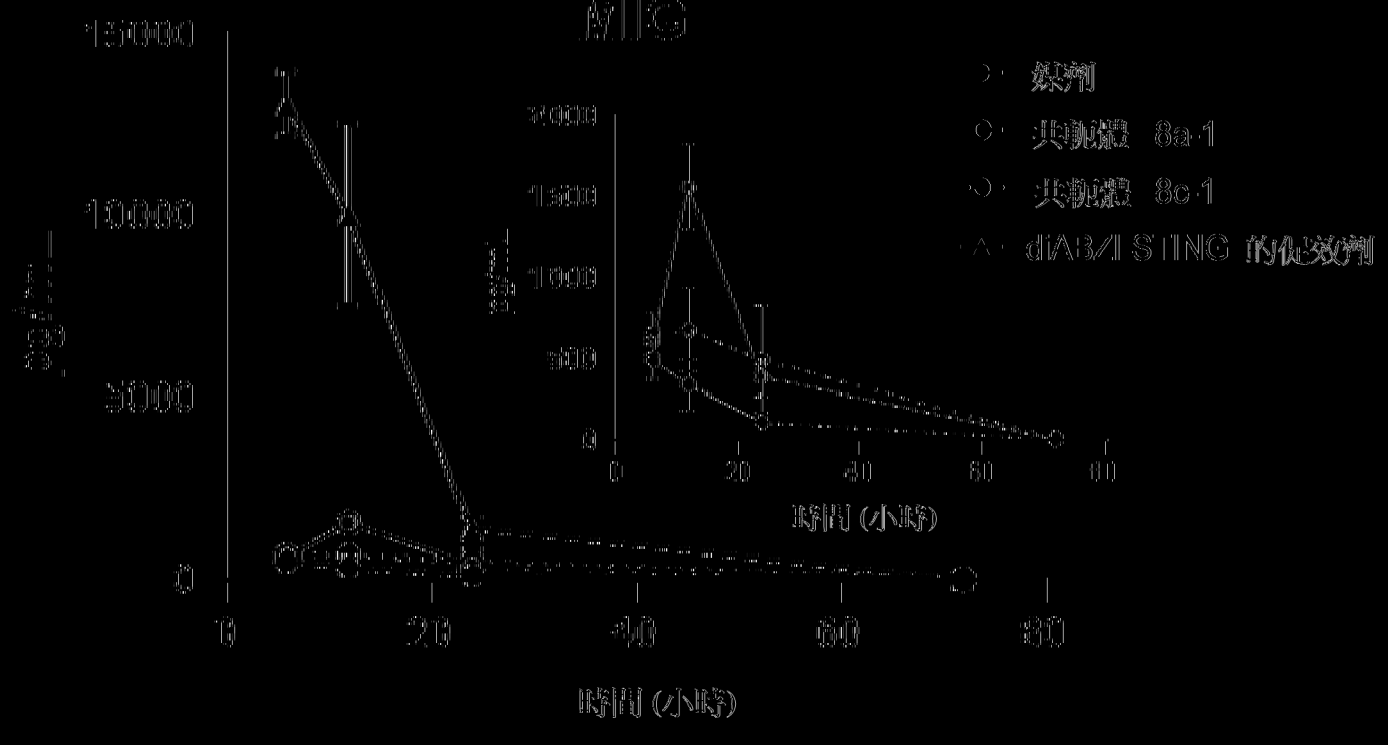

cGAMP (nM)
15000
10000
5000
0
IFNβ (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
時間 (小時)
媒劑
共軌體 8a-1
共軌體 8c-1
diABZI STING 的促效劑
0
20
40
60
80
時間 (小時)

圖 7F

圖 2-1a

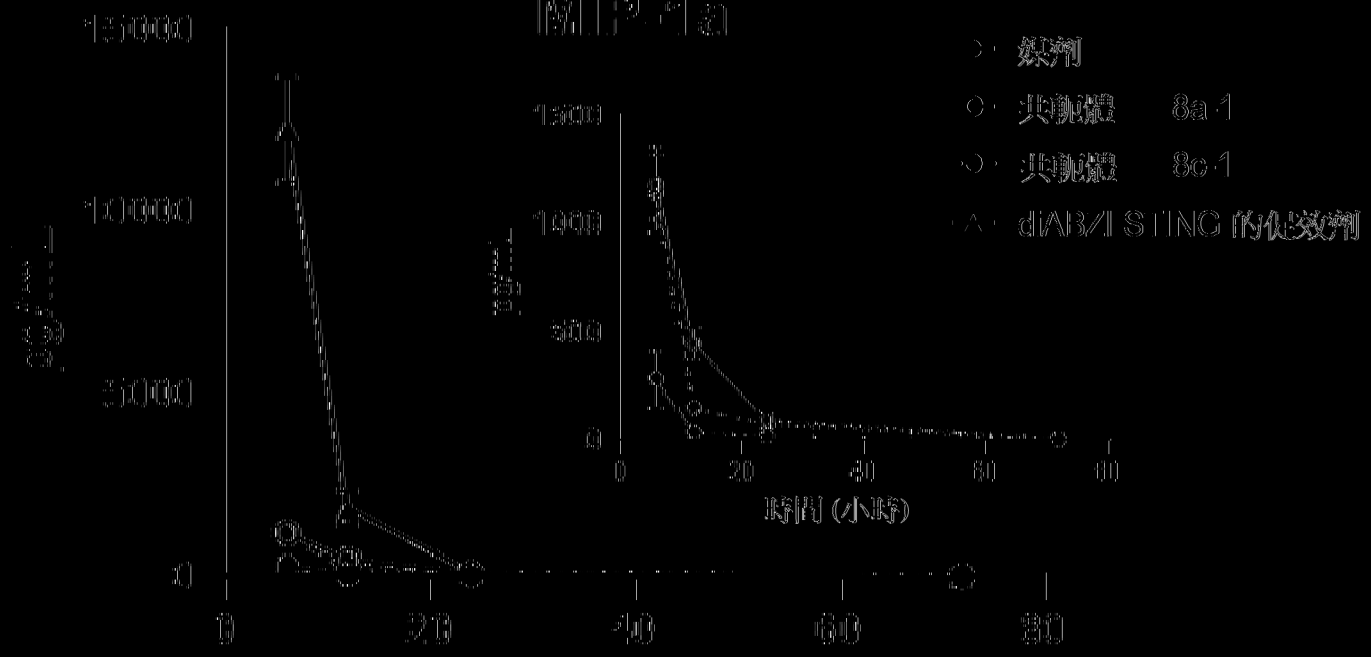


圖 2G)

圖 2-1b

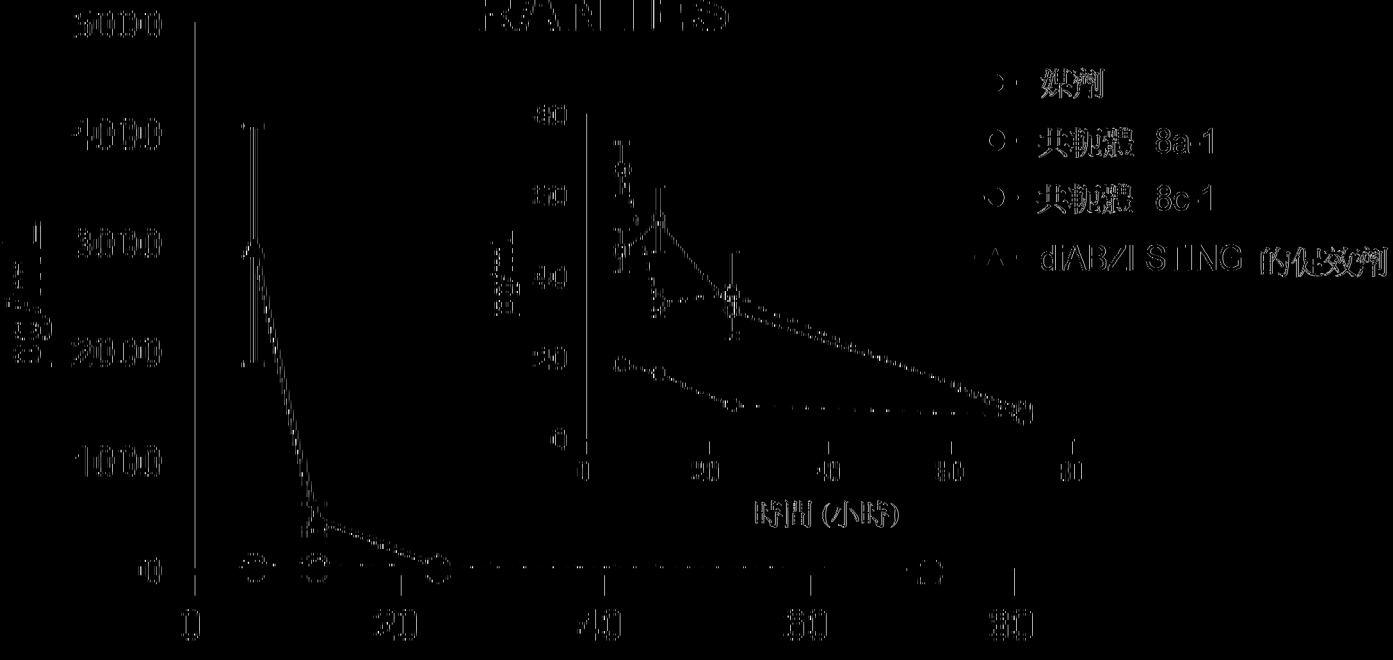
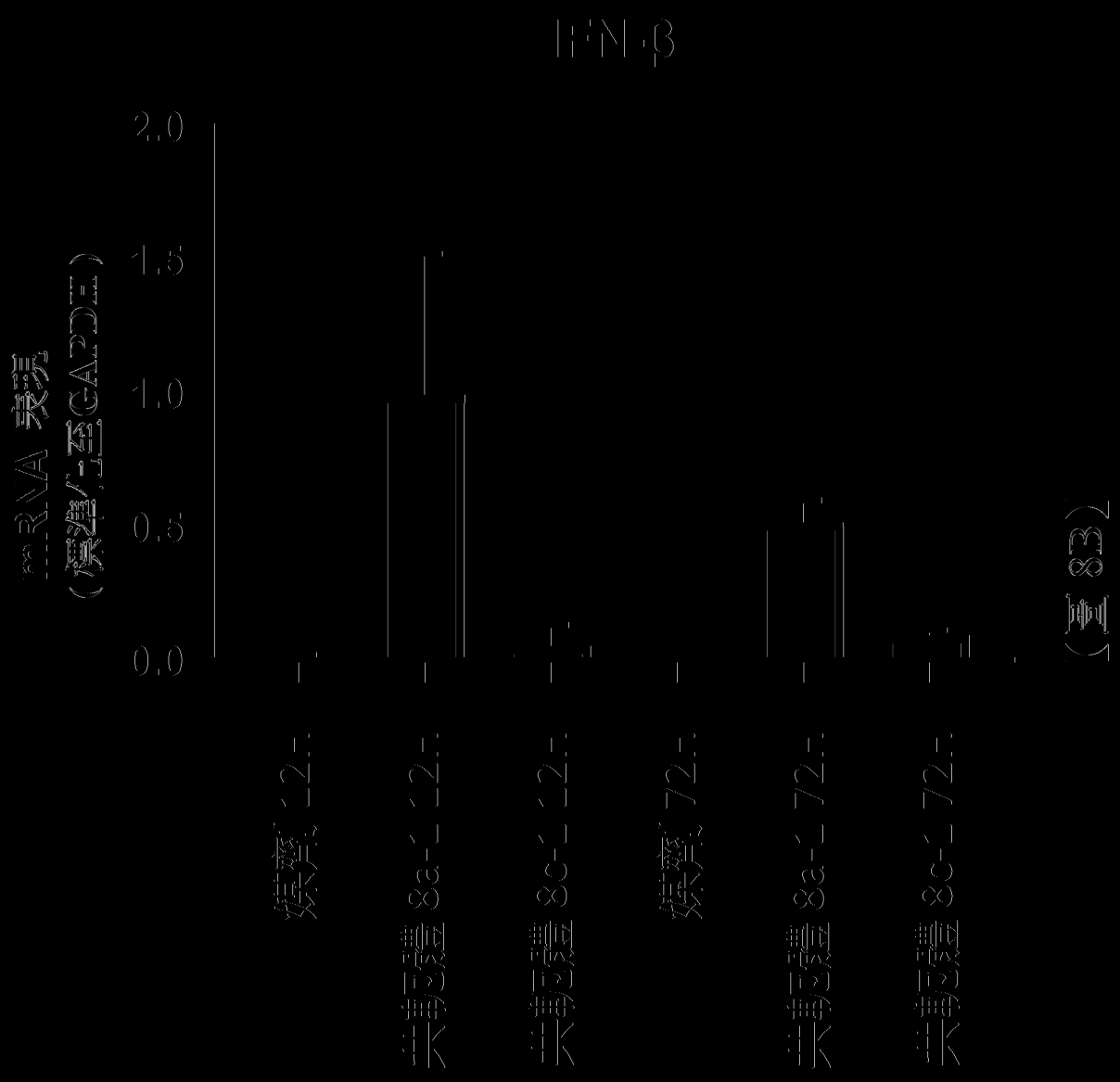


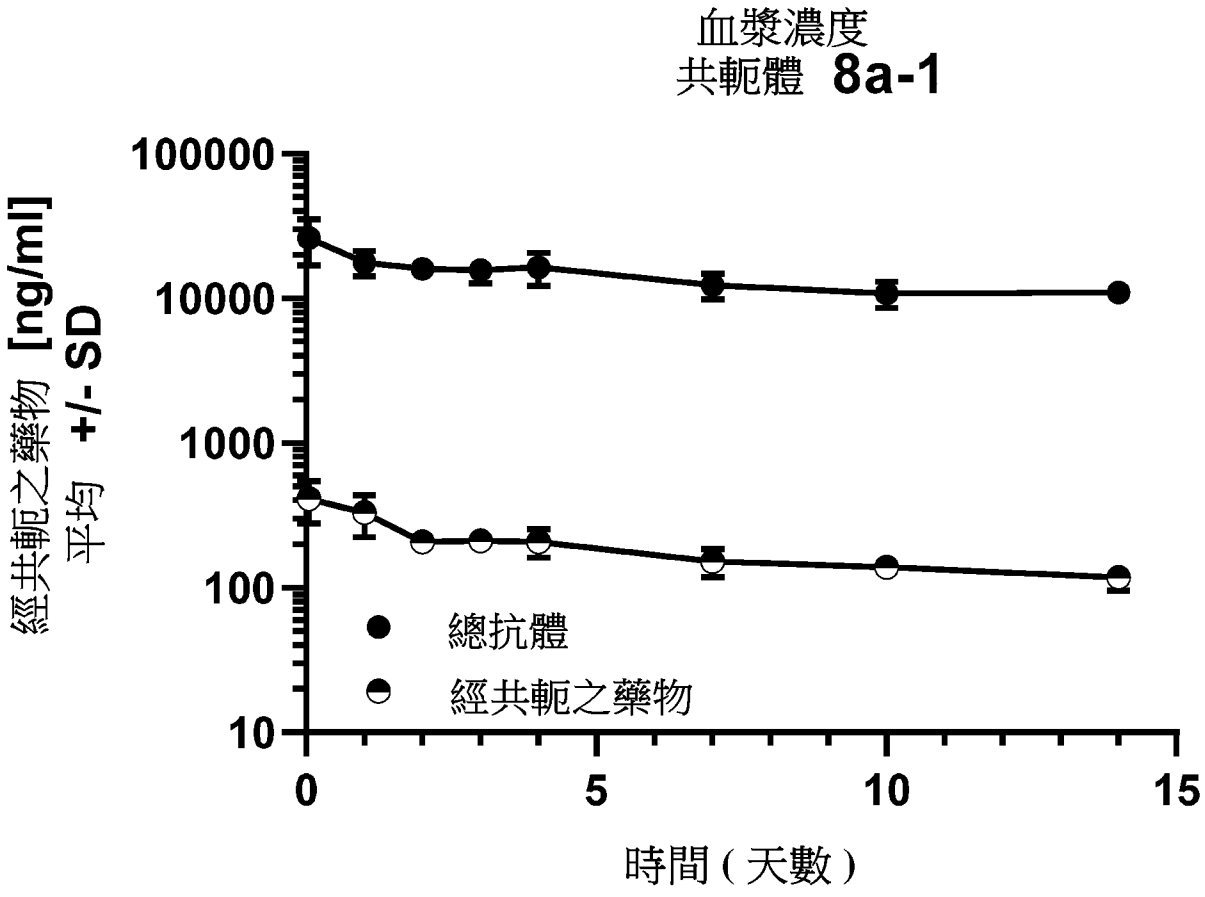
圖 2H)

mCXCL10
qRT-PCR
(相對於GAPDH)
25
20
15
10
5
0
對照組
8小時感染組
12小時感染組
24小時感染組
8小時感染組
12小時感染組
24小時感染組
(n=8)


IFN-β
mRNA表現量
(相對於GAPDH)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
無刺激
刺激 8小時
無刺激
刺激 8小時
無刺激
刺激 8小時
無刺激
刺激 8小時

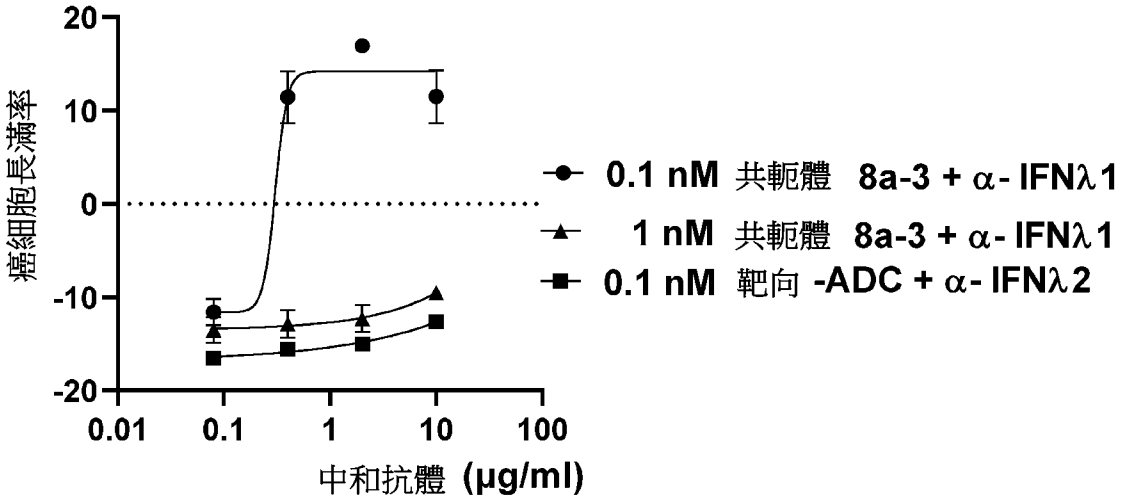
11:6

圖3
圖3
圖3

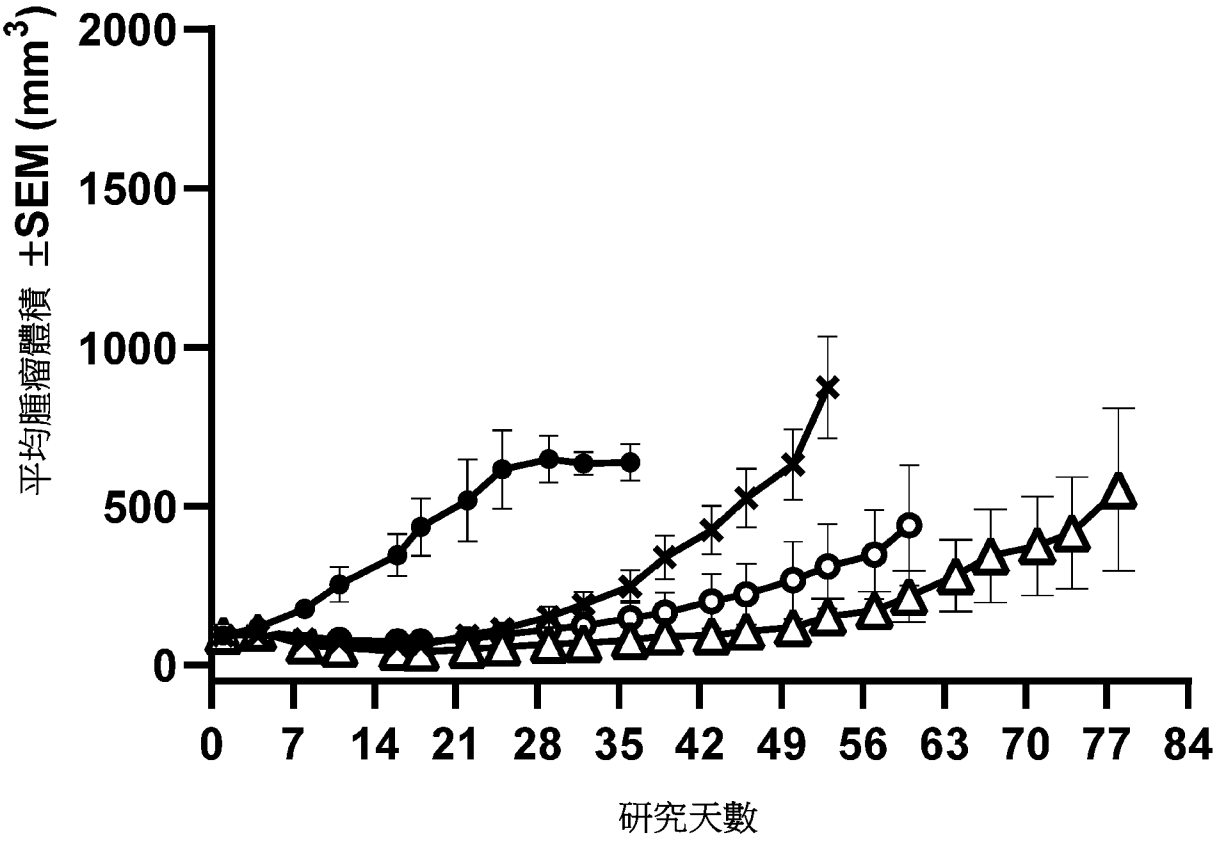

血漿濃度
共軛體 8a-1
100000
10000
1000
100
10
經共軛之藥物 [ng/ml]
平均 +/- SD
總抗體
經共軛之藥物
0
5
10
15
時間 (天數)

【圖 10】

IFNλ1 (IL29) 或 IFNλ2(IL28A) 中和抗體在癌細胞及PBMC共培養中的效應



【圖 11】



媒劑

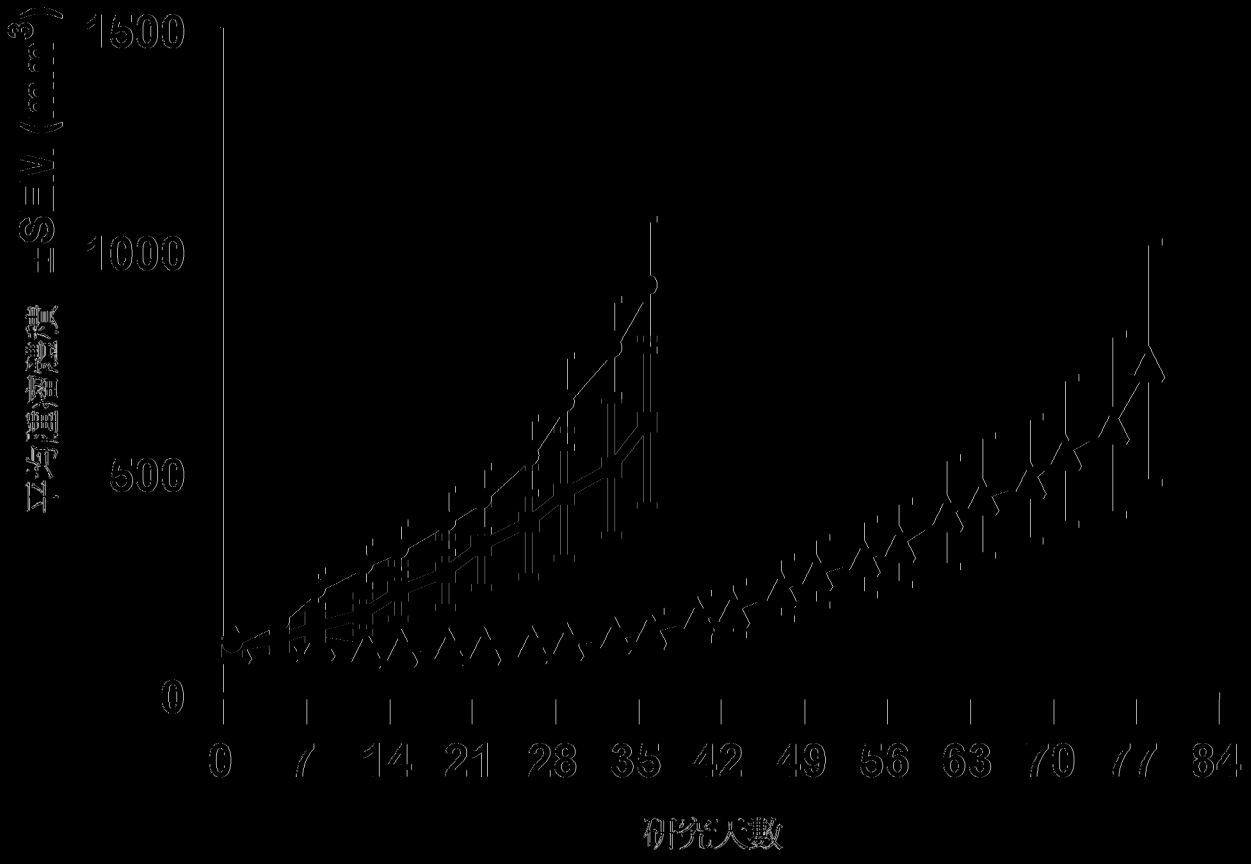
diABZI STING 的促效劑 , 0/5 mg/kg

共軛體 8c-1, 3/0.12 mg/kg

共軛體 8b-1, 3/0.09 mg/kg

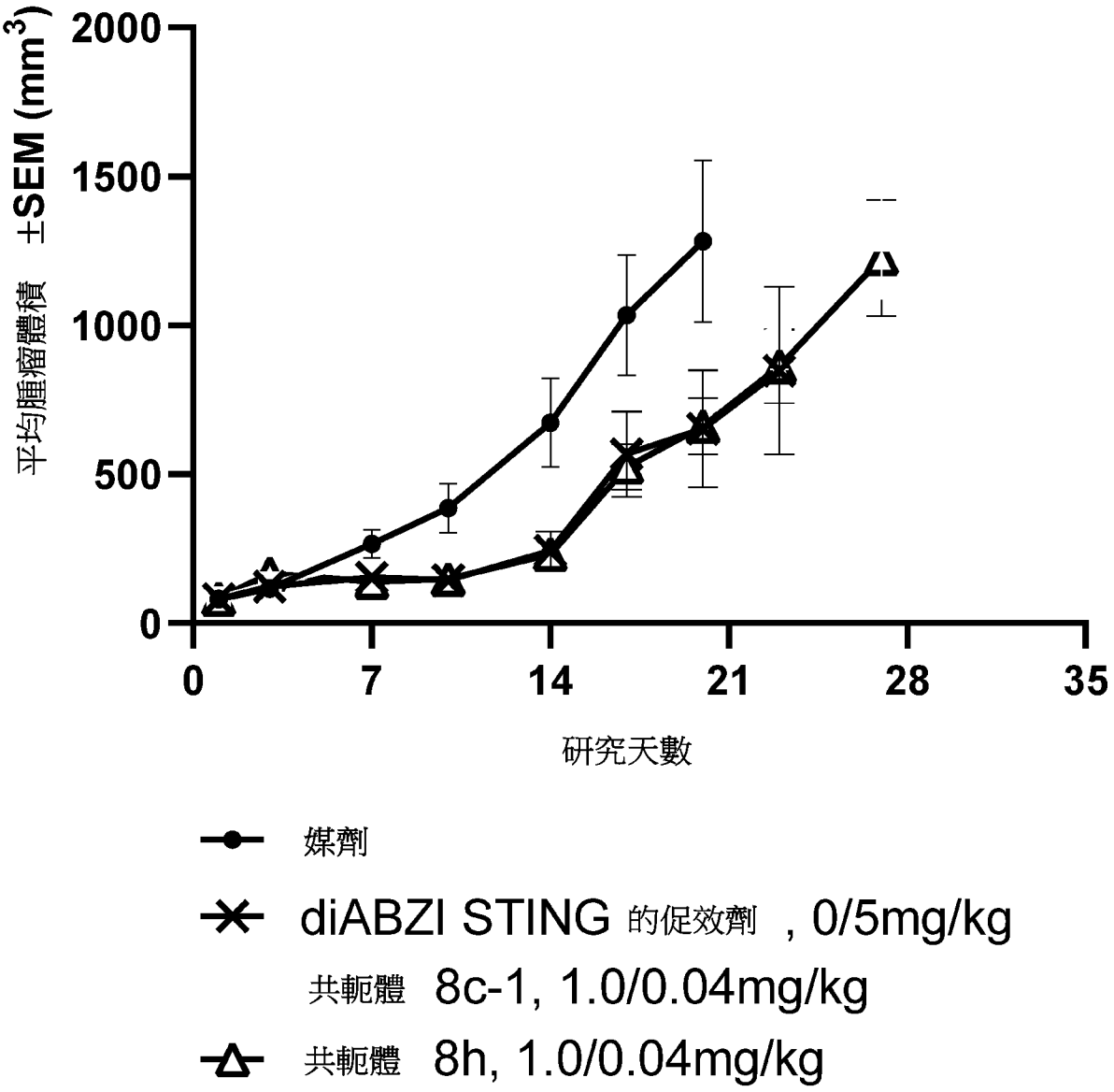
共軛體 8f, 3/0.12 mg/kg

【圖 12】

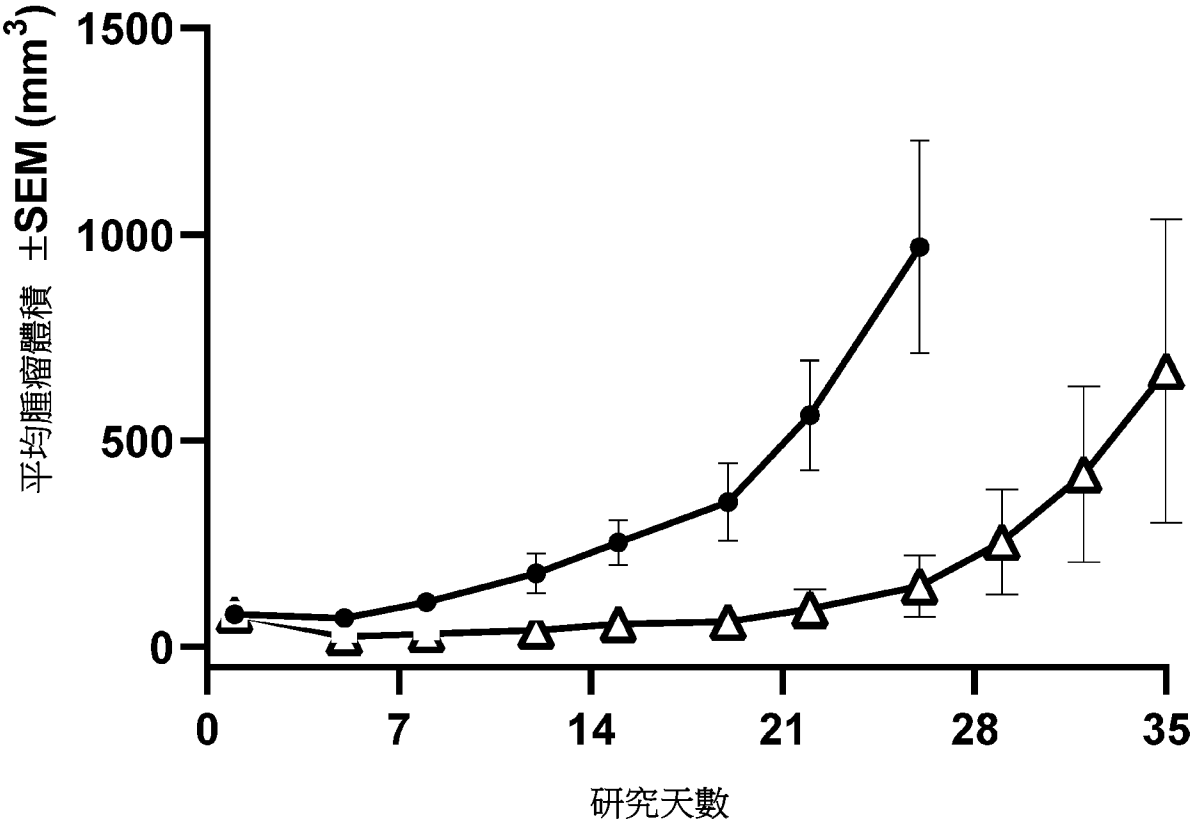


- ：媒劑
- ：共軛體 8d 2, 3/0.1 mg/kg
- ：共軛體 8e, 3/0.1 mg/kg

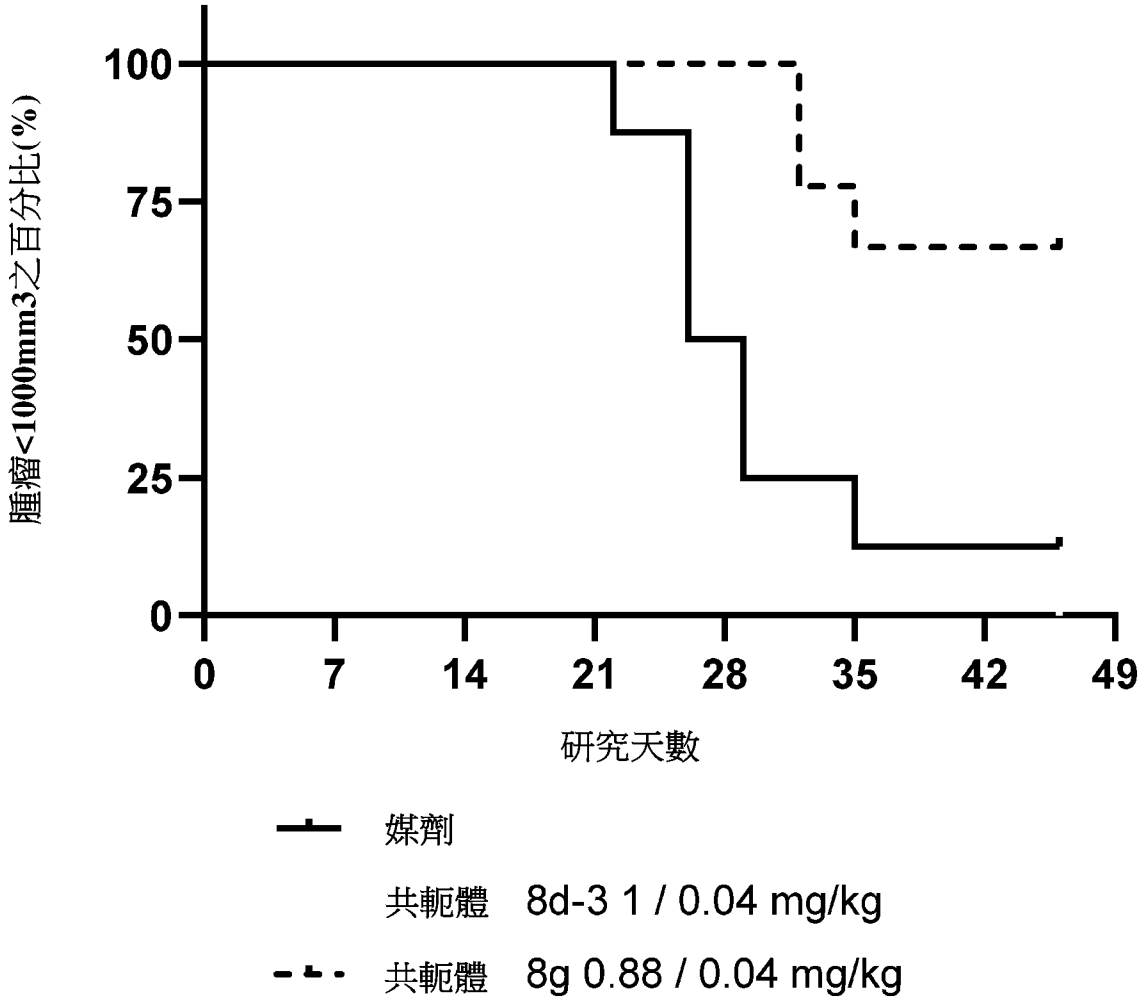
圖 13


平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
研究天數
媒劑
diABZI STING 的促效劑 , 0/5mg/kg
共軛體 8c-1, 1.0/0.04mg/kg
共軛體 8h, 1.0/0.04mg/kg

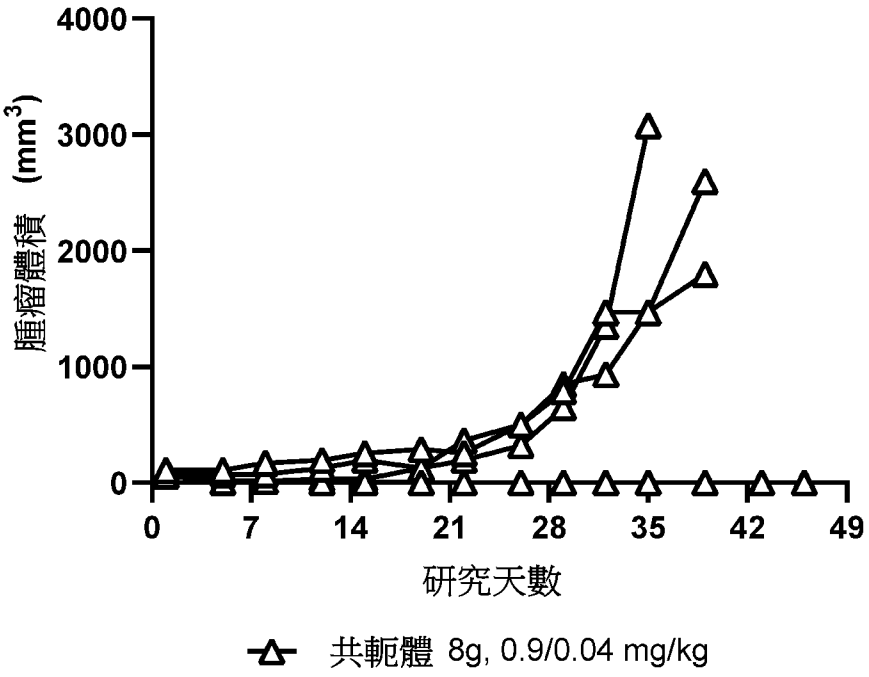
【圖 14】


平均腫瘤體積 ±SEM (mm^3)
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
研究天數
媒劑
共軛體 8d-3, 1.09/0.04 mg/kg
共軛體 8g, 0.88/0.04 mg/kg

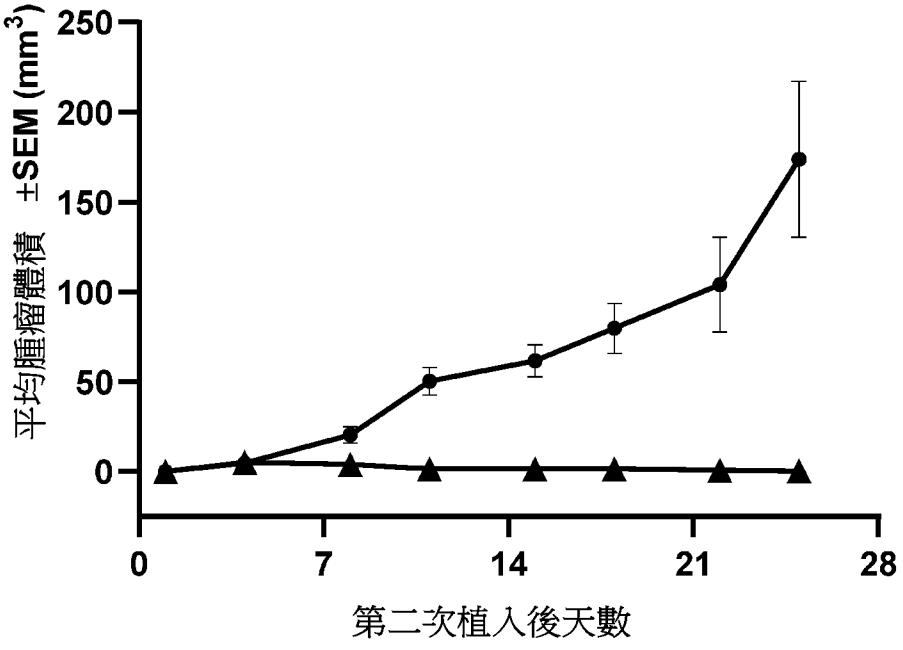
【圖 15A】


腫瘤<1000mm3之百分比(%)
100
75
50
25
0
0
7
14
21
28
35
42
49
研究天數
媒劑
共軛體 8d-3 1 / 0.04 mg/kg
共軛體 8g 0.88 / 0.04 mg/kg

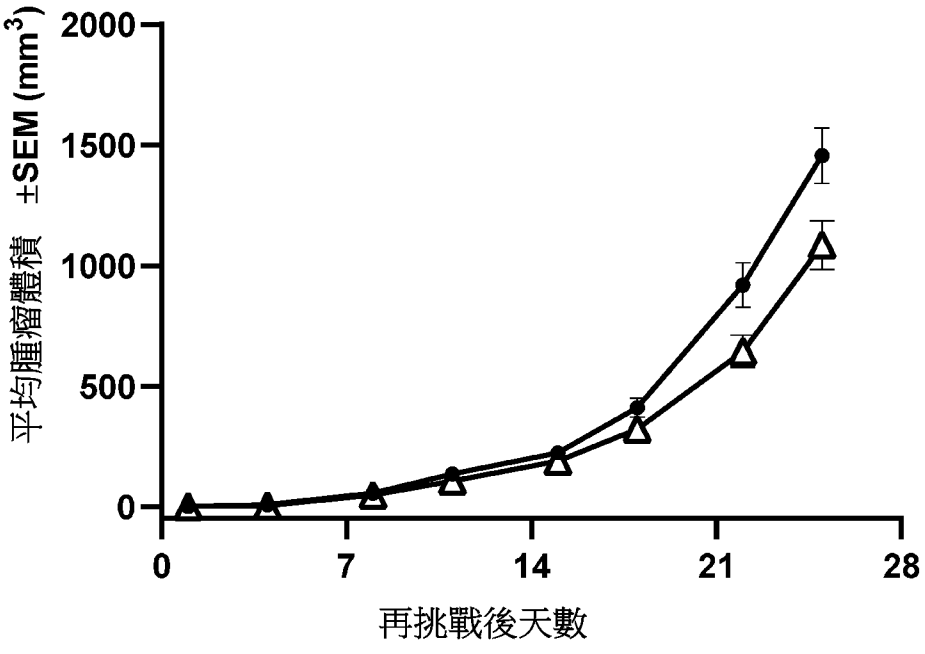
【圖 15B】


4000
3000
2000
1000
0
腫瘤體積 (mm3)
0
7
14
21
28
35
42
49
研究天數
共軛體 8g, 0.9/0.04 mg/kg

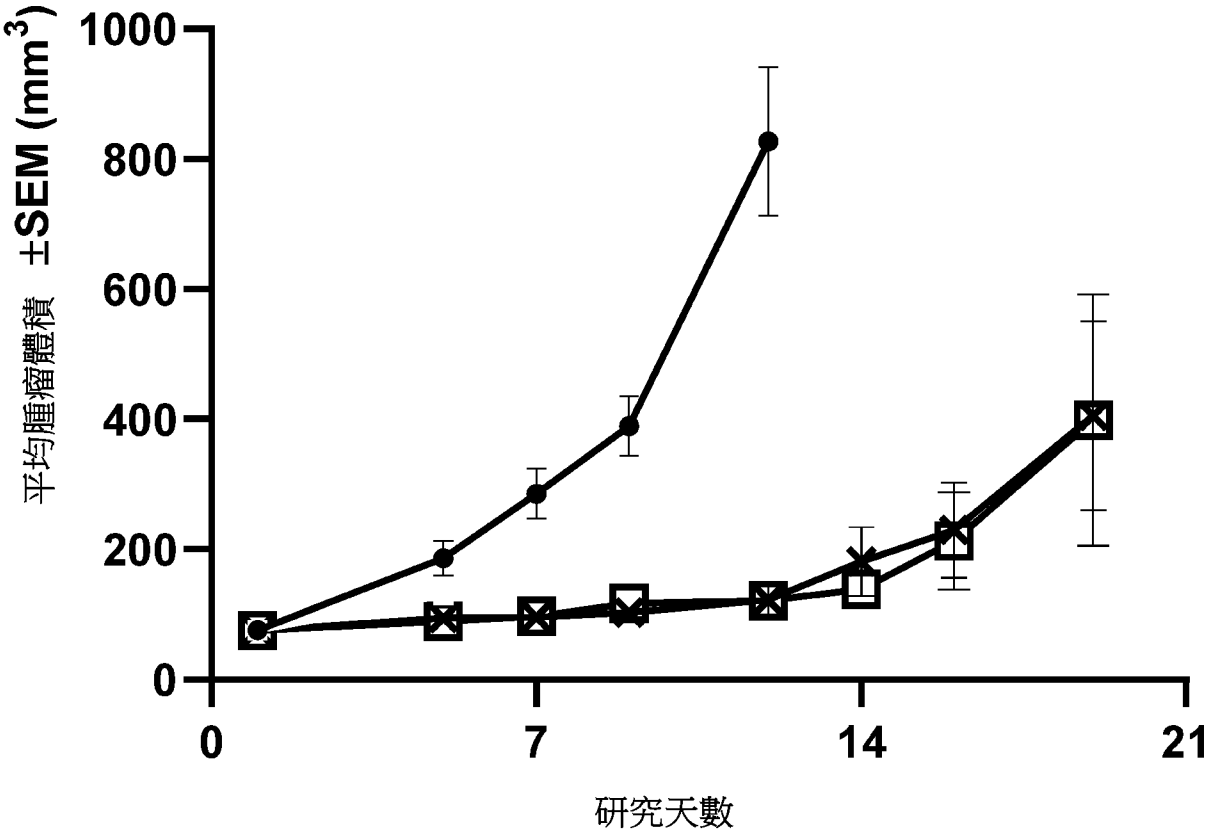
【圖 16A】


平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
250
200
150
100
50
0
0
7
14
21
28
第二次植入後天數
未處理
共軛體 8g, 0.9/0.04 mg/kg

【圖 16B】


平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
再挑戰後天數
未處理
共軛體 8g, 0.9/0.04 mg/kg

【圖 16C】



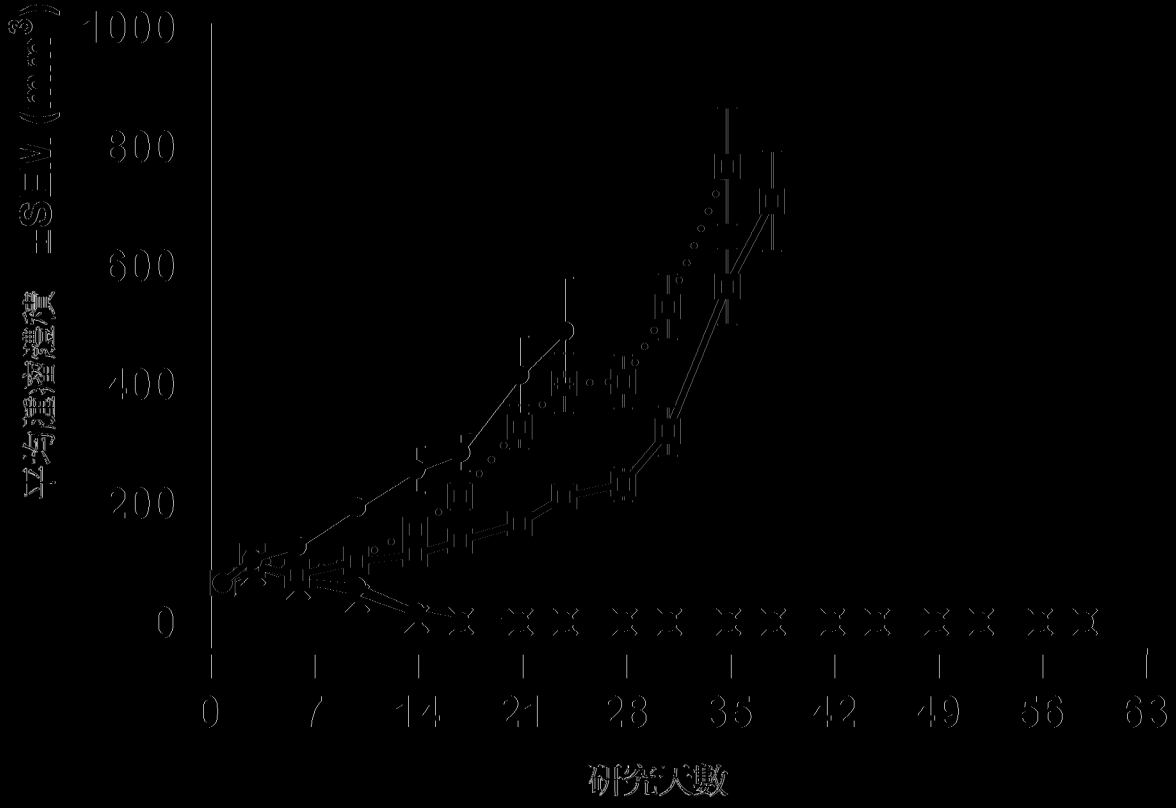
媒劑

共軛體 8d-3, 5.5/0.18 mg/kg

共軛體 8i, 3.2/0.18 mg/kg

diABZI STING 的促效劑 , 0/5 mg/kg

【圖 17】



×：媒劑

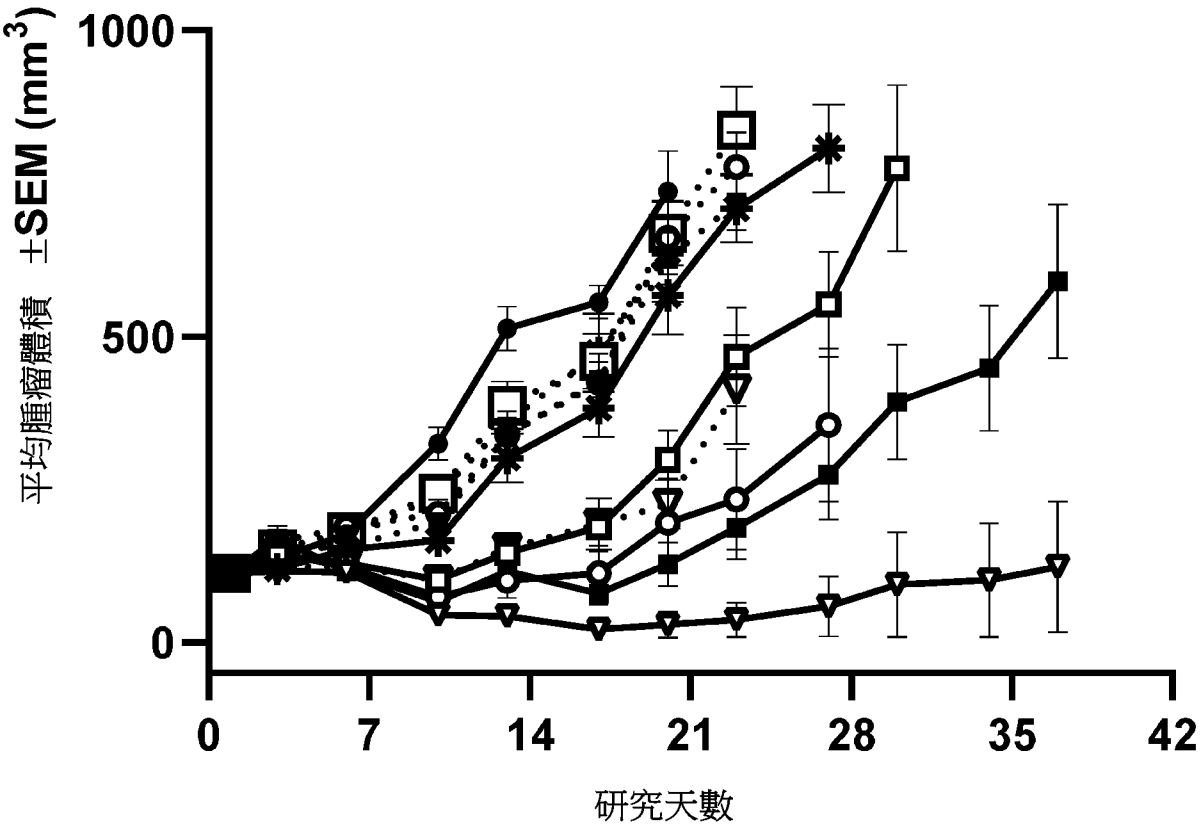
‧：共軌藥 20a, 3/0.09 mg/kg

▪：共軌藥 34a, 3/0.11 mg/kg

▲：共軌藥 34, 3/0.11 mg/kg

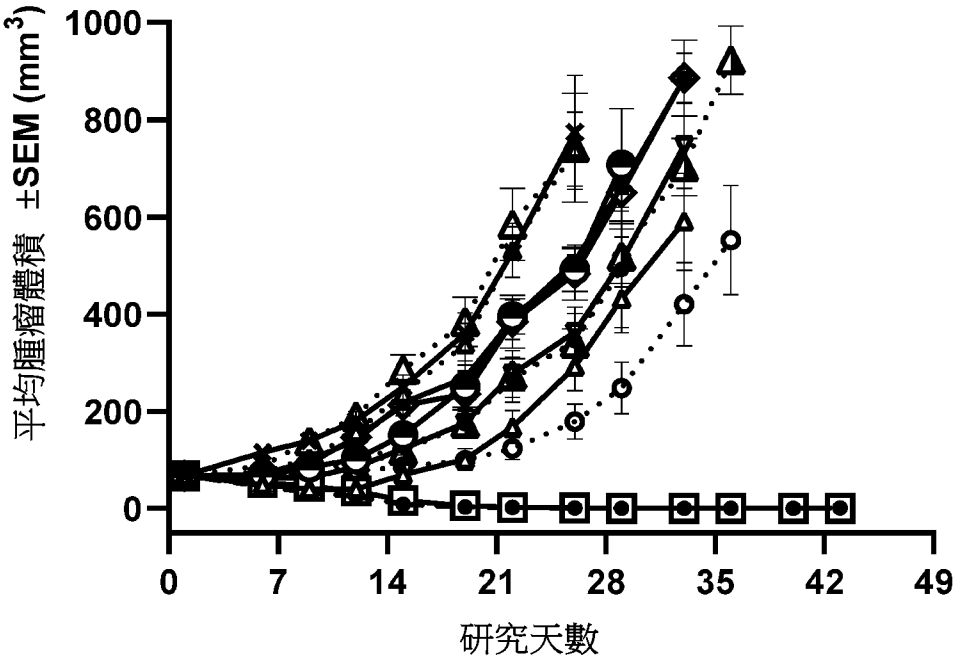
✕：共軌藥 20-1, 3/0.10 mg/kg

[圖 18]



媒劑
共軛體 28, 0.3/0.01mg/kg
共軛體 29, 0.2/0.01mg/kg
共軛體 8-2, 0.3/0.01 mg/kg
共軛體 25, 0.3/0.01 mg/kg
共軛體 45, 0.3/0.01 mg/kg
共軛體 45,1 /0.04 mg/kg
共軛體 25,1/0.04 mg/kg
共軛體 8-2, 1/0.04 mg/kg
共軛體 29, 0.8/0.02 mg/kg
共軛體 28, 1.0/0.03 mg/kg

【圖 19】



媒劑
diABZI STING 的促效劑， 1.5 mg/kg, q3dx3
化合物 30, 1.5 mg/kg, q3dx3
diABZI STING 的促效劑 , 0.128 mg/kg
化合物 30, 0.128 mg/kg
共軛體 32b-2, 3.42/0.128 mg/kg
XMT-1519, 3.00 mg/kg
共軛體 32-5, 0.100/0.004 mg/kg
共軛體 32-5, 0.300/0.013 mg/kg
共軛體 32-5, 1.00/0.042 mg/kg
共軛體 32-5, 3.00/0.128 mg/kg
共軛體 32e, 1.00/0.039 mg/kg
共軛體 32e, 3.00/0.117 mg/kg

【圖 20】

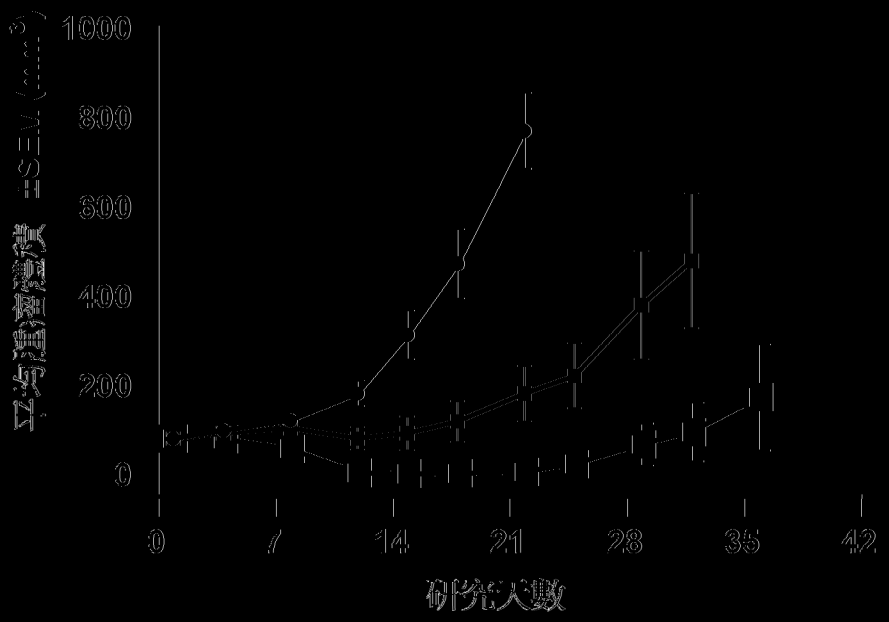


圖 21A

個別圖表

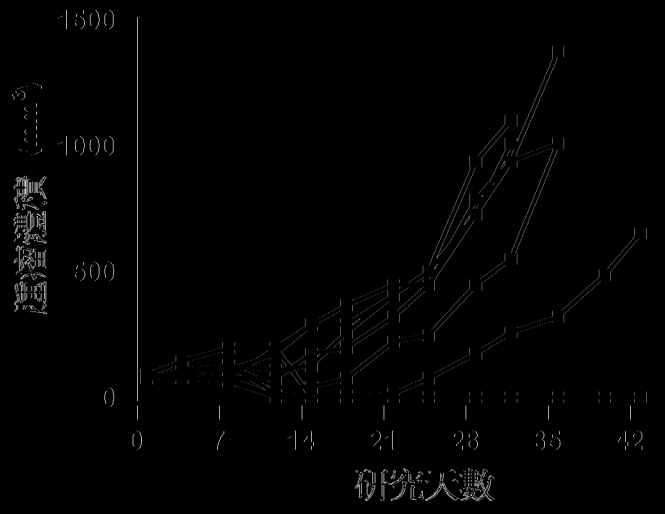


圖 21B

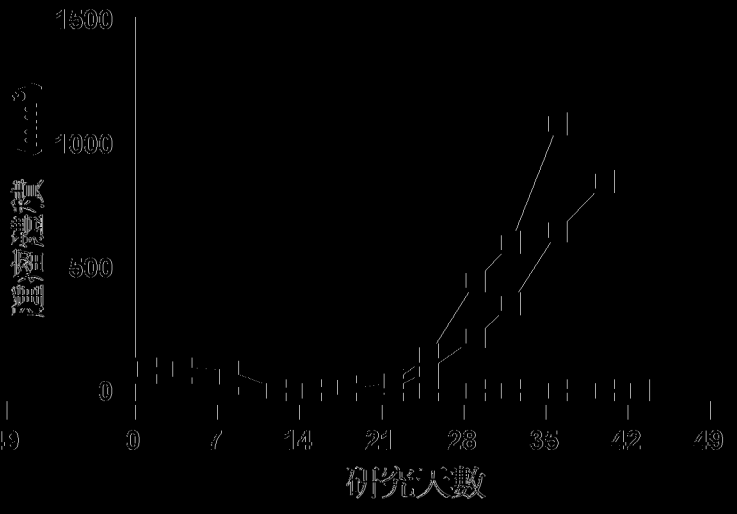
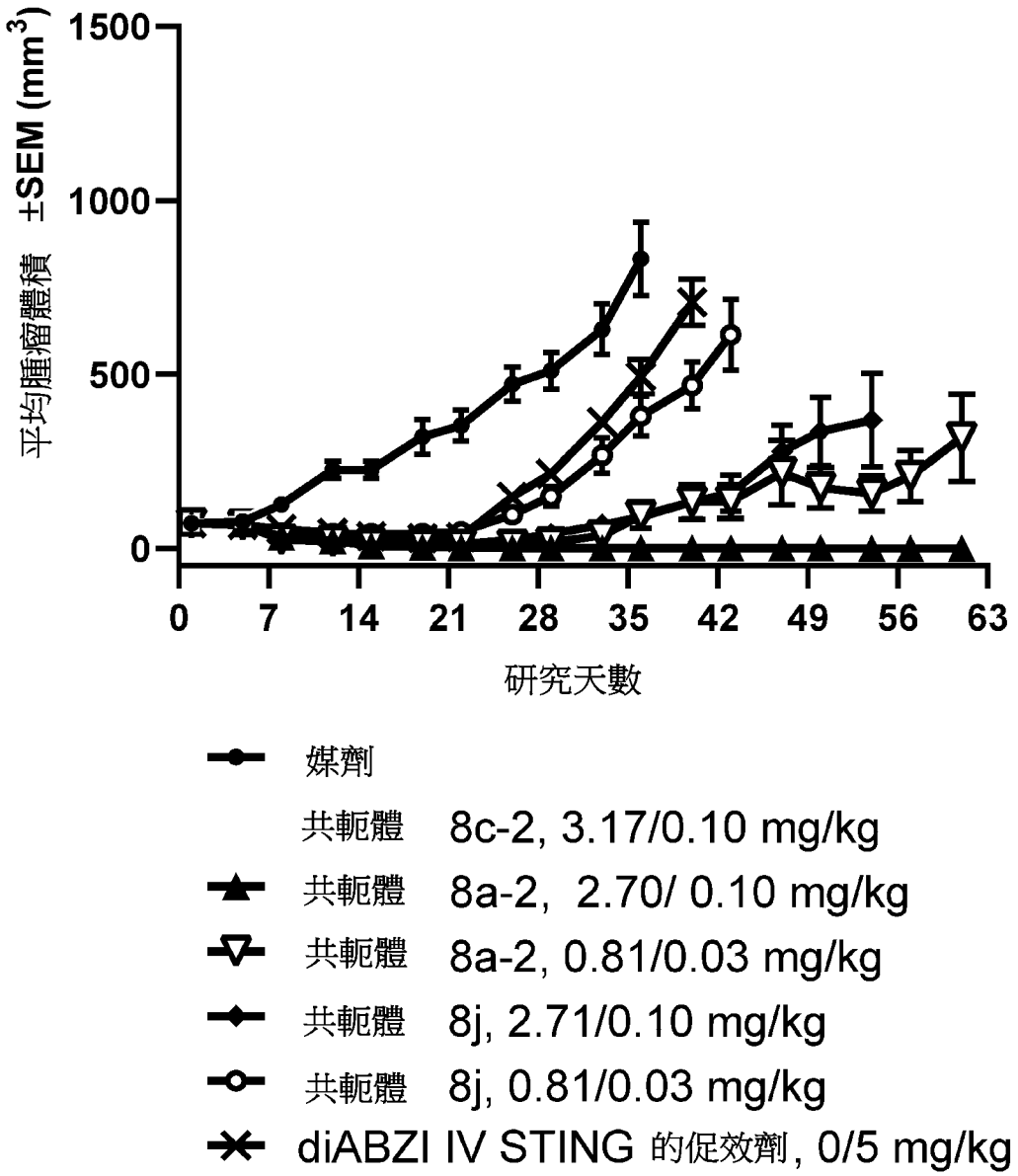
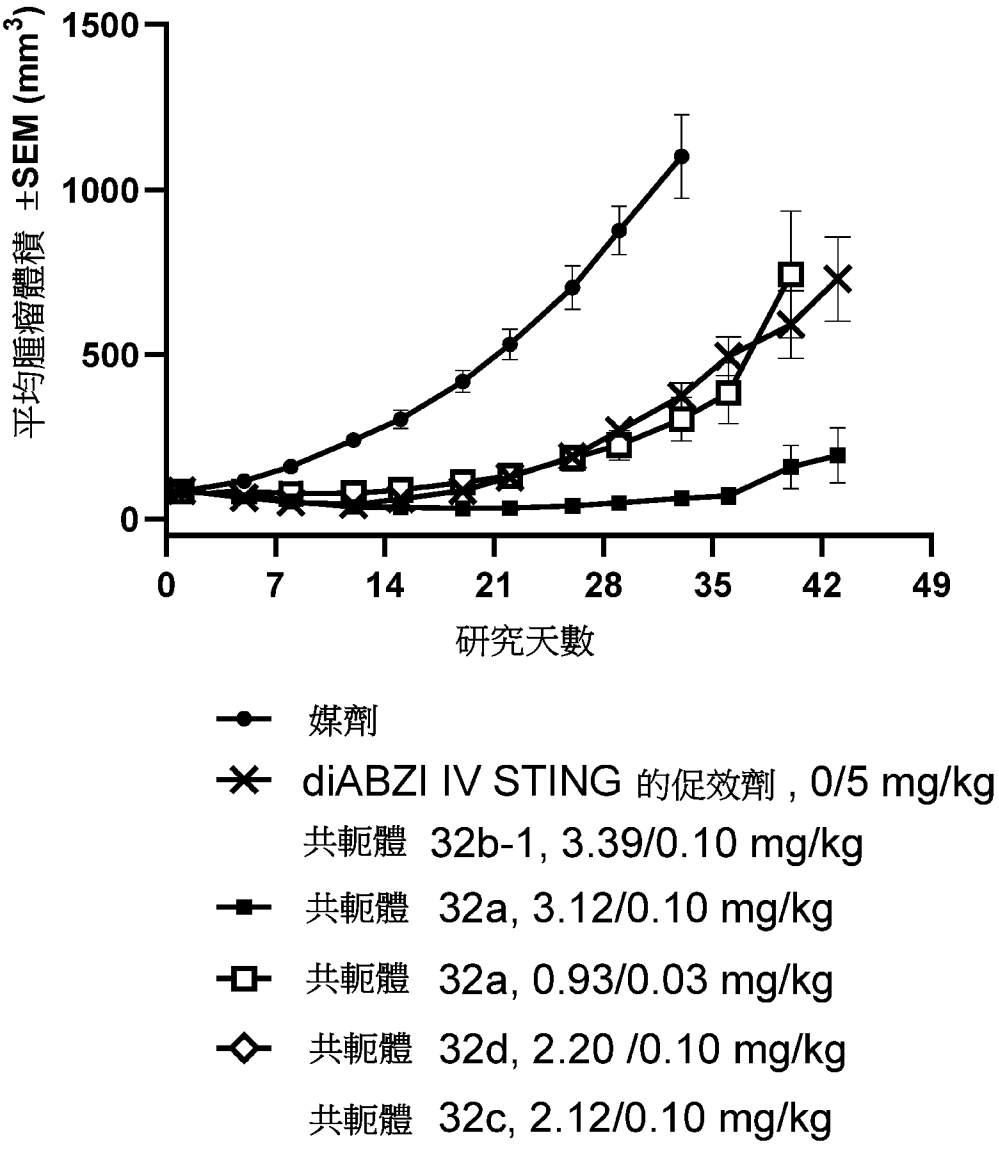


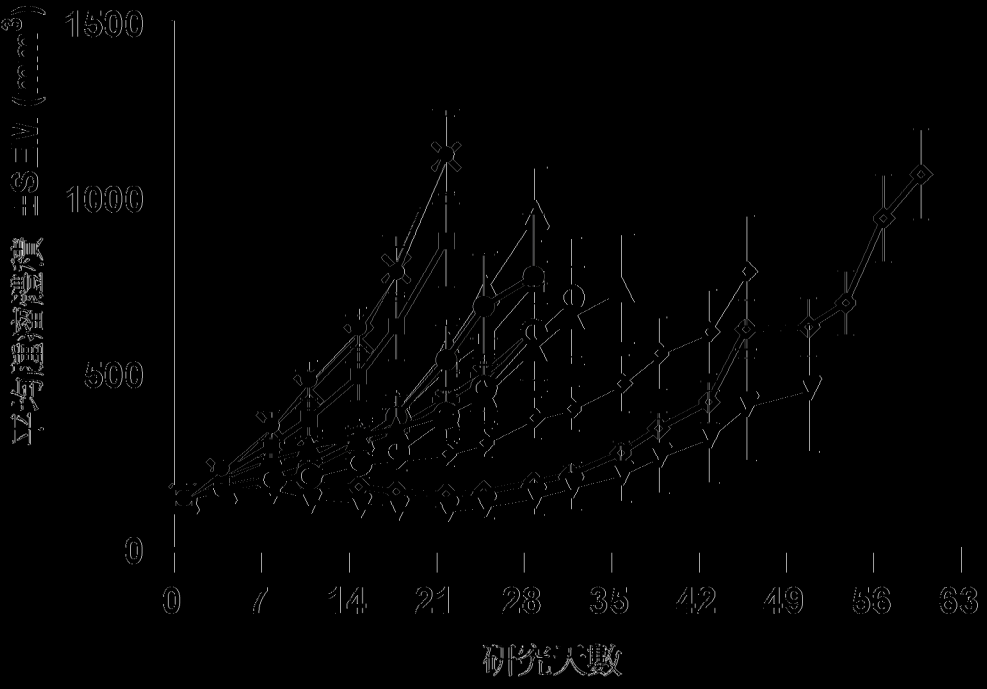
圖 21C


平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
研究天數
媒劑
共軛體 8c-2, 3.17/0.10 mg/kg
共軛體 8a-2, 2.70/ 0.10 mg/kg
共軛體 8a-2, 0.81/0.03 mg/kg
共軛體 8j, 2.71/0.10 mg/kg
共軛體 8j, 0.81/0.03 mg/kg
diABZI IV STING 的促效劑, 0/5 mg/kg

【圖 22】

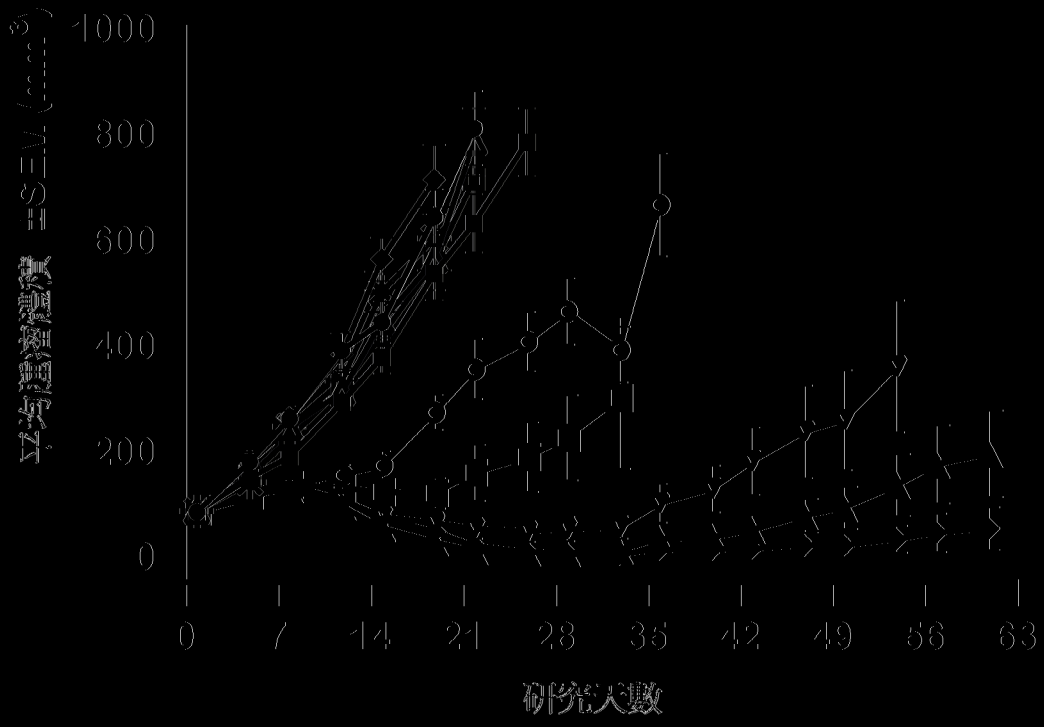

平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
研究天數
媒劑
diABZI IV STING 的促效劑，0/5 mg/kg
共軛體 32b-1, 3.39/0.10 mg/kg
共軛體 32a, 3.12/0.10 mg/kg
共軛體 32a, 0.93/0.03 mg/kg
共軛體 32d, 2.20 /0.10 mg/kg
共軛體 32c, 2.12/0.10 mg/kg

【圖 23】



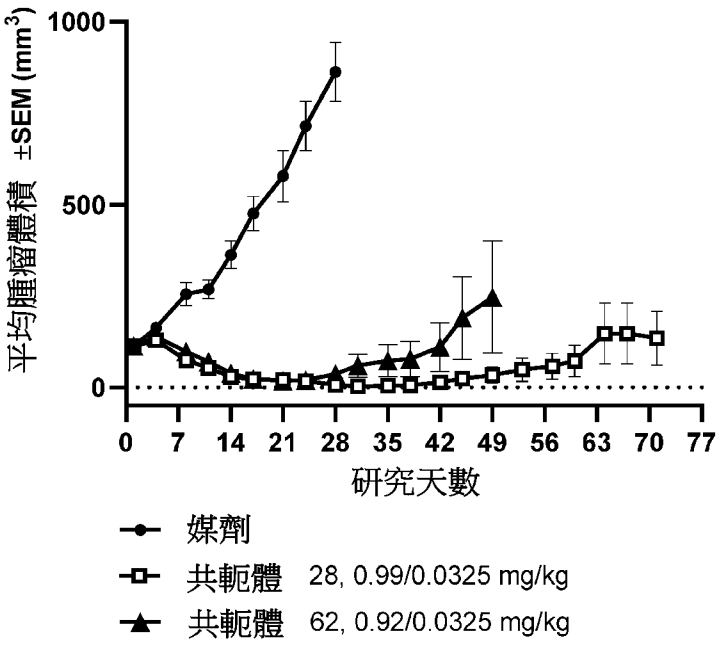
- ○：媒劑
- □：利妥昔單抗 AF-IPA ADC, 0.75/0.023 mg/kg + 共軛體 8c 2, 4.0/0.126 mg/kg
- △：XMT-1535 AF-IPA ADC, 0.75/0.024 mg/kg
- ◇：共軛體 8b 2, 4.0/0.142 mg/kg
- ●：共軛體 8b 2, 2.0/0.071 mg/kg
- ▽：XMT-1535 AF-IPA ADC, 0.75/0.024 mg/kg + 共軛體 8c 2, 4.0/0.126 mg/kg
- ■：利妥昔單抗 AF-IPA ADC, 0.75/0.023 mg/kg + 共軛體 8b 2, 4.0/0.142 mg/kg
- ▲：利妥昔單抗 AF-IPA ADC, 0.75/0.023 mg/kg + 共軛體 8b 2, 2.0 /0.071 mg/kg
- ▼：XMT-1535 AF-IPA ADC, 0.75/0.024 mg/kg + 共軛體 8b 2, 4.0/0.142 mg/kg
- ◆：XMT-1535 AF-IPA ADC, 0.75/0.024 mg/kg + 共軛體 8b 2, 2.0/0.071 mg/kg
- ✱：XMT-1535 AF-IPA ADC, 0.75/0.024 mg/kg +XMT-1535, 4.0/0 mg/kg
- ✕：XMT-1535, 4.75/0 mg/kg

|(圖 24)|

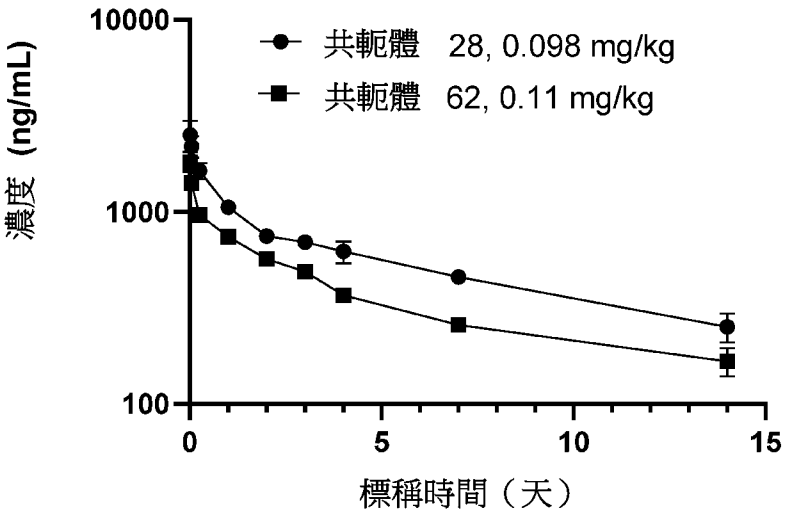


- ×：媒劑
- ＋：共軌藥 32b, 0.85/0.03 mg/kg
- △：共軌藥 89, 0.99/ 0.03 mg/kg
- ■：共軌藥 85a, 2.59/0.10 mg/kg
- ◇：共軌藥 93, 2.85/0.10 mg/kg
- ✳：共軌藥 101, 2. /0/0.10 mg/kg
- \：共軌藥 32-2, 0.90/0.030 mg/kg
- ▽：共軌藥 88, 0.87/0.03 mg/kg
- ×：共軌藥 85, 2.87/0.10 mg/kg
- ○：共軌藥 92, 2.36/0.10 mg/kg
- ｜：共軌藥 100, 2.23/0.10 mg/kg

|(圖 25)|


平均腫瘤體積 ±SEM (mm3)
1000
500
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77
研究天數
媒劑
共軛體 28, 0.99/0.0325 mg/kg
共軛體 62, 0.92/0.0325 mg/kg

【圖 26】


濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
0 5 10 15
標稱時間（天）
共軛體 28, 0.098 mg/kg
共軛體 62, 0.11 mg/kg

【圖 27】