202037381

(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 202037381 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：108138492　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 24 日

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

(30)優先權：2018/10/24　美國　62/749,812

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG　(CH)
瑞士

(72)發明人：德瑞哥維克　彼得 DRAGOVICH, PETER (US)；皮勒　湯瑪斯 PILLOW, THOMAS (US)；布萊克　羅伯特　安東尼 BLAKE, ROBERT ANTHONY (US)；威爾茲　因格里德 WERTZ, INGRID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：63 項　圖式數：9　共 957 頁

(54)名稱

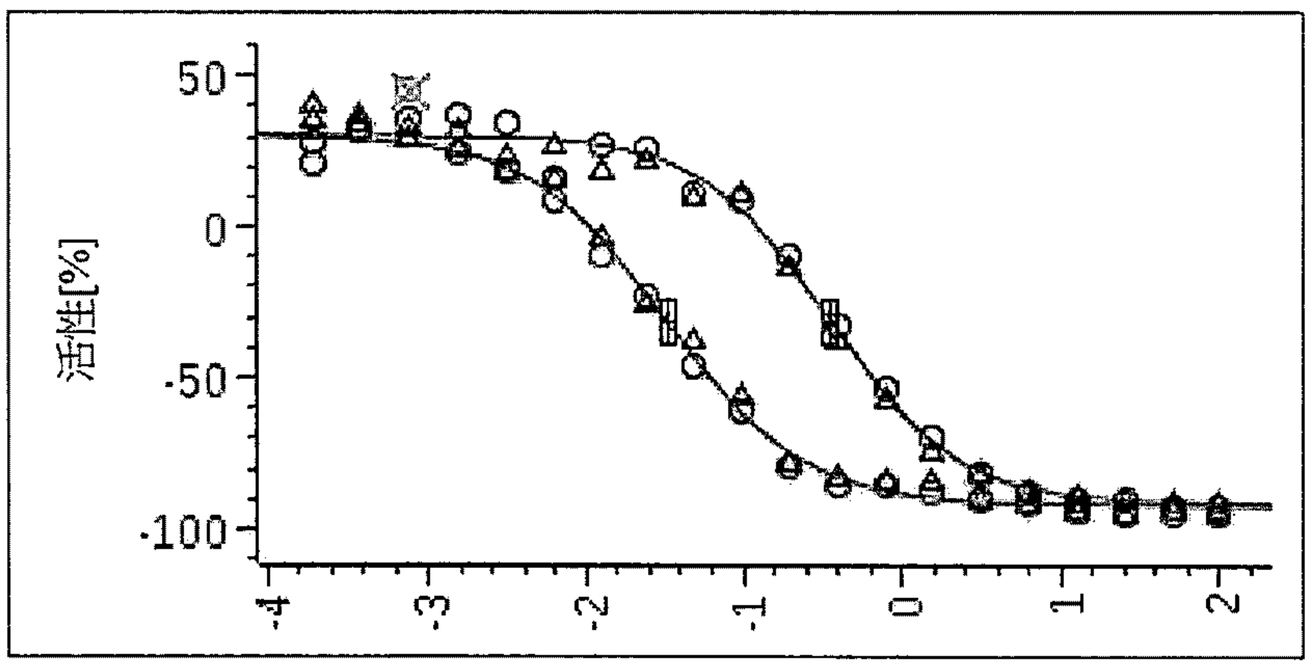
綴合化學降解誘導劑及使用方法

(57)摘要

本文所描述之主題係關於抗體-CIDE 綴合物(Ab-CIDE)，關於含有其之醫藥組合物，且關於其在治療疾病及病狀中之用途，在所述疾病及病狀中，靶向蛋白質降解係有益的。

The subject matter described herein is directed to antibody-CIDE conjugates (Ab-CIDEs), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in treating diseases and conditions where targeted protein degradation is beneficial.

指定代表圖：



【圖1】

202037381

【發明摘要】

【中文發明名稱】綴合化學降解誘導劑及使用方法

【英文發明名稱】CONJUGATED CHEMICAL INDUCERS OF DEGRADATION AND METHODS OF USE

【中文】

本文所描述之主題係關於抗體-CIDE 綴合物（Ab-CIDE），關於含有其之醫藥組合物，且關於其在治療疾病及病狀中之用途，在所述疾病及病狀中，靶向蛋白質降解係有益的。

【英文】

The subject matter described herein is directed to antibody-CIDE conjugates (Ab-CIDEs), to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in treating diseases and conditions where targeted protein degradation is beneficial.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】綴合化學降解誘導劑及使用方法

【英文發明名稱】CONJUGATED CHEMICAL INDUCERS OF DEGRADATION AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 相關申請案之交叉參考

本申請案主張 2018 年 10 月 24 日申請之美國臨時申請案第 62/749,812 號之優先權及權益，所述申請案的全部內容以引用的方式併入本文中。

【0002】 經由 EFS-WEB 以正文檔案提交之序列表的參考

序列表之正式副本經由 EFS-Web，作為 ASCII 格式化序列表，以 2018 年 10 月 24 日產生之名為 515668_SEQLIST.TXT 且大小為 274 千位元組的文件以電子方式提交，且與本說明書同時申請。此 ASCII 格式化文件中含有之序列表為本說明書之一部分且以全文引用的方式併入本文中。

【0003】 本文所描述之主題大體上係關於包括靶向抗體蛋白水解之嵌合體分子的降解劑綴合物，所述降解劑綴合物適用於促進目標蛋白質之細胞內降解。

【先前技術】

【0004】 細胞維持及正常功能需要細胞蛋白質之受控降解。舉例而言，調節蛋白之降解觸發細胞週期中的事件，諸如 DNA 複製、染色體分離等。因此，此類蛋白質降解對細胞的增殖、分化及死亡具有影響。

【0005】 儘管蛋白質抑制劑可阻斷或降低細胞中之蛋白質活性，但細胞中

之蛋白質降解亦可降低活性或完全移除目標蛋白質。因此，利用細胞之蛋白質降解路徑可提供用於降低或去除蛋白質活性之手段。細胞之主要降解路徑之一被稱為泛素-蛋白酶體系統。在此系統中，藉由泛素化蛋白質，將蛋白質由蛋白酶體標記用於降解。蛋白質之泛素化藉由結合至蛋白質且將泛素分子添加至蛋白質中之 E3 泛素連接酶實現。E3 泛素連接酶為包含 E1 及 E2 泛素連接酶之路徑的一部分，其使得 E3 泛素連接酶可使用泛素以添加至蛋白質中。

【0006】 為了利用此降解路徑，分子構築體將 E3 泛素連接酶與待靶向以便降解之蛋白質及用於靶向之抗體結合在一起。為了促進蛋白質由蛋白酶體降解，分子構築體包括結合至 E3 泛素連接酶之基團及結合至用於降解之蛋白質目標的基團。此等基團通常與連接子連接。此分子構築體可使 E3 泛素連接酶與蛋白質鄰近，從而使蛋白質經泛素化且標記用於降解。然而，分子構築體之相對大的尺寸對於靶向遞送可能成問題。

【0007】 本領域中持續需要將此類分子構築體增強且靶向遞送至含有蛋白質目標之細胞。本文所描述之主題解決本領域之此缺點及其他缺點。

【發明內容】

【0008】 在一個態樣中，本文所描述之主題係關於共價鍵聯 Ab-CIDE（PAC），其中連接 Ab-CIDE 之以下組分之共價鍵的位置可根據需要定製：Ab、連接子 1、連接子、蛋白質結合基團及 E3 連接酶結合基團，以製備具有期望特性，諸如活體內藥物動力學、穩定性及溶解性的 Ab-CIDE。

【0009】 在一個態樣中，本文所描述之主題係關於具有以下式的綴合化學降解誘導劑（「CIDE」）：

$$Ab—(L1—D)_p,$$

其中，

D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；

E3LB 共價結合至 L2，且所述 E3LB 係結合 E3 連接酶之基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道（von Hippel-Lindau；VHL）；

L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；

PB 係共價結合至 L2 之蛋白質結合基團，且所述 PB 係結合 BRD4 或 ERα 之基團，包含其所有變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體，

Ab 係共價結合至 L1 之抗體；

L1 係連接子，共價結合至 Ab 及 D；且

p 之值係約 1 至約 8。

【0010】 本文所描述之主題之另一態樣係醫藥組合物，其包括 Ab-CIDE 及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】 本文所描述之主題之另一態樣係 Ab-CIDE 在治療病狀及疾病之方法中的用途，所述方法藉由向個體施用包括 Ab-CIDE 之醫藥組合物進行。

【0012】 本文所描述之主題之另一態樣係一種製造 Ab-CIDE 之方法。

【0013】 本文所描述之主題之另一態樣係一種製品，其包括包含 Ab-CIDE 之醫藥組合物、容器及指示醫藥組合物可用於治療疾病或病狀之藥品仿單（package insert）或標籤。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖 1 顯示在靶向 ERα 之 Ab-CIDE 情況下，MCF7 neo/HER2 細胞中的 ERα 降解百分比活性。紅色曲線（最下面的曲線）= 7C2-HER2-ms-**L1EC10**，藍色曲線（最上面的曲線）= CD22-ms-**L1EC10**。

【0015】 圖 2 顯示在靶向 ERα 之 Ab-CIDE 情況下，MCF7 neo/HER2 細胞中的 ERα 降解百分比活性。紅色曲線（最下面的曲線）= 7C2-HER2-ms-**L1EC11**，藍色曲線（最上面的曲線）= CD22-ms-**L1EC11**。

【0016】 圖 3 顯示在靶向 ERα 之 Ab-CIDE 情況下，MCF7 neo/HER2 細胞中的 ERα 降解百分比活性。紅色曲線（最下面的曲線）= 7C2-HER2-ms-**L1EC12**，藍色曲線（最上面的曲線）= CD22-ms-**L1EC12**。

【0017】 圖 4 描繪降解分析中之降解分析對照。紅色曲線（最上面的曲線）=僅 Ab 緩衝液，運行＃1，橙色曲線（最上面的曲線，重疊紅色曲線）=僅 Ab 緩衝液，運行＃2，藍色曲線（中間曲線）= 7C2-HER2 mAb（高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C]）；運行＃1，綠色曲線（最下面的曲線）= 7C2-HER2 mAb（高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C]）；運行＃2。

【0018】 圖 5 描繪以指定劑量單次靜脈內施用所列綴合物後，MCF7 neo/HER2 異種移植物中 ERα 蛋白含量的活體內降低。時間點= 4 天。各點代表來自個別動物之 MCF7 neo/HER2 腫瘤的分析。第 01 組=媒劑；第 02 組= CD22-ms-**L1EC10**，10 mg/kg；第 03 組= 7C2-HER2-ms-**L1EC10**，5 mg/kg；第 04 組= 7C2-HER2-ms-**L1EC10**，10 mg/kg；第 05 組= 7C2-HER2-ms-**L1EC10**，25 mg/kg；第 06 組= 7C2-HER2-mAb，10 mg/kg。

【0019】 圖 6a 及圖 6b 描繪 Ab-CIDE 及對應的非綴合 CIDE 之藥物動力學特性。

【0020】 圖 7 描繪抗 CLL1-CIDE 綴合物在 EOL-1 腫瘤模型中之活體內劑量依賴性功效。

【0021】 圖 8 描繪相對於非綴合 CIDE，Ab-CIDE（PAC）之活體內功效。

【0022】 圖 9 描繪用非綴合化合物 **2**、**6**、**7** 或 **9**（下部列，時間點= 4 小時）或綴合物 HER2-**12**、CD22-**12** 或 HER2-**13**（上部列，時間點= 72 小時）處理之

MCF7-neo/HER2 細胞中 ERα 含量的活體外降低。亦描繪非綴合 HER2-mAb 之活性（上部列，最左側）。對於所測試之綴合物，所描繪之濃度係指存在於實驗中之對應的降解劑的濃度（亦即，400、40、4、0.4 nM 降解劑濃度分別對應於 DAR6 綴合物之 10、1、0.1 及 0.01 μg/mL 濃度）。

【實施方式】

【0023】 本文揭示抗體-化學降解誘導劑（「CIDE」）綴合物（在本文中稱為 Ab-CIDE），其適用於靶向蛋白質降解及相關疾病及病症的治療。本文所描述之主題利用抗體靶向將 CIDE 引導至目標細胞或組織。如本文所描述，已顯示將抗體連接至 CIDE 以形成 Ab-CIDE 將 CIDE 遞送至目標細胞或組織。如本文所示，例如在實例中，表現抗原之細胞可由抗原特異性 Ab-CIDE 靶向，藉此 Ab-CIDE 之 CIDE 部分細胞內遞送至目標細胞。包括針對未見於細胞上之抗原之抗體的 CIDE 不會導致 CIDE 向細胞的顯著細胞內遞送。

【0024】 因此，本文所描述之主題係關於引起目標蛋白質泛素化及後續蛋白質降解的 Ab-CIDE 組合物。組合物包括共價鍵聯至連接子（L1）之抗體，連接子在任何可用連接點處共價鍵聯至 CIDE，其中 CIDE 包括 E3 泛素連接酶結合（E3LB）部分，其中 E3LB 部分識別為 VHL 或 XIAP 的 E3 泛素連接酶蛋白，及識別為 Erα 或 BRD4 之目標蛋白的蛋白質結合部分（PB）。本文所描述之主題適用於調節蛋白質活性，及治療與蛋白質活性相關之疾病及病狀。

【0025】 現將在下文中更全面地描述本發明所揭示之主題。然而，熟習本發明所揭示之主題所屬領域之技術者將知曉具有前述描述中呈現之教示之權利的本文所闡述之本發明所揭示之主題之多種修改及其他實施例。因此，應理解，本發明所揭示之主題不限於所揭示之具體實施例且修改及其他實施例意欲包含

於所附申請專利範圍之範疇內。換言之，本文所描述之主題涵蓋所有替代方案、修改及等效物。在所併入之文獻、專利案及類似材料中之一或多者與本申請案（包含但不限於定義術語、術語用法、所描述之技術或類似者）不同或矛盾之情況下，以本申請案為準。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本領域中一般技術者通常所理解相同之含義。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考案均以全文引用之方式併入。

【0026】 **I.定義**

術語「CIDE」係指靶向蛋白水解之嵌合體分子，其大體上具有三種組分，E3 泛素連接酶結合基團（E3LB）、連接子 L2 及蛋白質結合基團（PB）。

【0027】 術語「殘基」、「部分」或「基團」係指共價結合或鍵聯至另一組分之組分。藉助於實例，化合物之殘基將使所述化合物的一或多個原子（諸如氫或羥基）經共價鍵置換，藉此將殘基結合至 CIDE、L1-CIDE 或 Ab-CIDE 的另一組分。舉例而言，「CIDE 之殘基」係指共價鍵聯至一或多個基團（諸如連接子 L2）的 CIDE，連接子自身可視情況進一步鍵聯至抗體。

【0028】 術語「共價結合」或「共價鍵聯」係指藉由共享一或多對電子而形成之化學鍵。

【0029】 如本文所用，術語「肽模擬物」或 PM 意謂非肽化學部分。肽係由肽（醯胺）鍵鍵聯之胺基酸單體的短鏈，共價化學鍵在一個胺基酸之羧基與另一胺基酸之胺基反應時形成。最短的肽係二肽，其由經單個肽鍵接合之 2 個胺基酸組成，之後為三肽、四肽等。肽模擬物化學部分包含非胺基酸化學部分。肽模擬物化學部分亦可包含由一或多個非胺基酸化學單元分隔開的一或多個胺基酸。肽模擬物化學部分在其化學結構之任何部分中不含有由肽鍵鍵聯的兩個或更多個相鄰胺基酸。

【0030】 在本文中術語「抗體」以最廣泛意義使用且尤其涵蓋單株抗體、

多株抗體、二聚體、多聚體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需生物活性即可（Miller 等人(2003)《*免疫學雜誌（Jour. of Immunology）*》170:4854-4861）。抗體可為鼠類抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體或來源於其他物種。抗體為由免疫系統產生的蛋白質，其能夠識別且結合至特異性抗原。（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001)《*免疫生物學（Immuno Biology）*》, 第 5 版, Garland Publishing, 紐約（New York））。目標抗原一般具有由多個抗體上之 CDR（互補決定區）識別的大量結合位點，亦稱為抗原決定基。特異性結合至不同抗原決定基之各抗體具有不同結構。因此，一種抗原可以具有一種以上對應的抗體。抗體包含全長免疫球蛋白分子或全長免疫球蛋白分子之免疫活性部分，亦即含有免疫特異性結合所關注目標之抗原的抗原結合位點的分子或其一部分，此類目標包含但不限於不限於癌細胞或產生與自體免疫疾病相關之自體免疫抗體的細胞。本文所揭示之免疫球蛋白可為免疫球蛋白分子之任何類型（例如，IgG、IgE、IgM、IgD 及 IgA）、類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2）或子類別。免疫球蛋白可來源於任何物種。然而，在一個態樣中，免疫球蛋白具有人類、鼠類或兔來源。

【0031】 如本文所用，術語「（多個）抗體片段」包括全長抗體之一部分，一般為其抗原結合或可變區。抗體片段之實例包含 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 及 Fv 片段；雙功能抗體；微型抗體（Olafsen 等人(2004)《*蛋白質工程改造、設計及選擇（Protein Eng. Design & Sel）*》.17(4):315-323）、由 Fab 表現庫產生之片段、抗遺傳型（anti-Id）抗體、CDR（互補決定區）及以上中之任一者的抗原決定基結合片段，此等片段免疫特異性結合至癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原，單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0032】 如本文所用，術語「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群獲得的抗體，亦即，除了可能以少量存在之可能天然發生的突變以外，構成群體之

個別抗體相同。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。此外，與包含針對不同決定子（抗原決定基）之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。除其特異性以外，單株抗體亦為有利的，此係因為其可不受其他抗體污染地合成。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法來產生所述抗體。舉例而言，將根據本文所描述之主題使用的單株抗體可藉由首先由 Kohler 等人(1975)《*自然（Nature）*》, 256:495 描述之雜交瘤方法製得，或可藉由重組 DNA 方法（參見例如：US 4816567；US 5807715）製得。亦可使用例如 Clackson 等人(1991)《*自然*》, 352:624-628；Marks 等人(1991)《*分子生物學雜誌（J. Mol. Biol.）*》, 222:581-597 中描述之技術自噬菌體抗體庫分離單株抗體。

【0033】 本文中之單株抗體具體而言包含「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列一致或同源，而（多個）鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體中的對應序列一致或同源，以及此類抗體之片段，只要其展現所需生物活性即可（US 4816567；及 Morrison 等人(1984)《*美國國家科學院院刊（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）*》, 81:6851-6855）。本文中所關注之嵌合抗體包含「靈長類化」抗體，其包括來源於非人靈長類動物（例如，舊世界猴（Old World Monkey）、猿等）之可變域抗原結合序列及人類恆定區序列。

【0034】 術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種的抗體。

【0035】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之數個可進一步分成子類別（同型），例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。對應於不同類別免疫球蛋白之重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0036】 如本文所用，術語「完整抗體」為包括 VL 及 VH 域，以及輕鏈恆定域（CL）及重鏈恆定域 CH1、CH2 及 CH3 之抗體。恆定域可為天然序列恆定域（例如，人類天然序列恆定域）或其胺基酸序列變異體。完整抗體可具有一或多種「效應功能」，其係指可歸因於抗體之 Fc 恆定區（天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區）的彼等生物活性。抗體效應功能之實例包含 C1q 結合；補體依賴性細胞毒性；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）；吞噬作用及細胞表面受體（諸如 B 細胞受體及 BCR）之下調。

【0037】 如本文所用，術語「Fc 區」意謂含有恆定區之至少一部分之免疫球蛋白重鏈的 C 端區。所述術語包含天然序列 Fc 區及變異體 Fc 區。在一個實施例中，人類 IgG 重鏈 Fc 區自 Cys226 或自 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區之 C 端離胺酸（Lys447）可存在或可不存在。除非本文另外說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人，*《免疫學感興趣的蛋白質之序列（Sequences of Proteins of Immunological Interest）》*，第 5 版. 國立衛生研究院公共衛生處（Public Health Service, National Institutes of Health），馬里蘭州貝塞斯達（Bethesda, MD），1991 中所述。

【0038】 如本文所用，術語「構架」或「FR」係指除高變區（HVR）殘基以外的可變域殘基。可變域之 FR 一般由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3 及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列一般以以下序列出現在 VH（或 VL）中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0039】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，以指結構實質上類似於天然抗體結構或具有含有如本文所定義之 Fc 區之重鏈的抗體。

【0040】「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或來源於利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體的胺基酸序

列之抗體。人類抗體之此定義特別排除包括非人類抗原結合殘基的人類化抗體。

【0041】「人類化」抗體係指包括來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包括至少一個且通常兩個可變域的實質上全部，其中 HVR（例如，CDR）的全部或實質上全部對應於非人類抗體之彼等，且 FR 的全部或實質上全部對應於人類抗體之彼等。人類化抗體可視情況包括來源於人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。例如非人類抗體之抗體的「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

【0042】「分離抗體」為已與其天然環境之組分分離之抗體。在一些實施例中，抗體純化至大於 95%或 99%之純度，如藉由例如電泳（例如，SDS-PAGE、等電聚焦（IEF）、毛細管電泳）或層析（例如，離子交換或逆相 HPLC）所測定。關於用於評定抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人，*《層析雜誌 B 輯（J. Chromatogr. B）》* 848:79-87 (2007)。

【0043】「分離核酸」係指已與其天然環境之組分分離之核酸分子。分離核酸包含通常含有核酸分子之細胞中所含的核酸分子，但所述核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體位置置處。

【0044】「編碼抗體之分離核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈（或其片段）的一或多種核酸分子，包含單一載體或各別載體中之（多個）此類核酸分子，及存在於宿主細胞中之一或多個位置處的（多個）此類核酸分子。

【0045】「裸抗體」係指未與異源部分（例如，細胞毒性部分）或放射性標記綴合之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

【0046】「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在的免疫球蛋白分子。舉例而言，天然 IgG 抗體為約 150,000 道爾頓之雜四聚體醣蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成。自 N 端至 C 端，各重鏈具有可變區（VH），亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著為三個恆定域（CH1、CH2 及

CH3）。類似地，自 N 端至 C 端，各輕鏈具有可變區（VL），亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，接著為恆定輕鏈（CL）域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸為兩種類型中之一種，稱為卡帕（κ）及拉姆達（λ）。

【0047】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比（%）」定義為在比對序列且必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守性取代視為序列一致性之一部分之情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的的比對可以在本領域之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign（DNASTAR）軟體。本領域中熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包含在所比較序列之全長內達成最大比對所需的任何演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 胺基酸序列產生一致性%值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由基因泰克公司（Genentech, Inc.）設計，且原始程式碼已與使用者文件一起提交於美國版權局（U.S. Copyright Office），華盛頓特區（Washington D.C.），20559，其在美國版權局以美國版權登記號 TXU510087 登記。ALIGN-2 程式可自加利福尼亞州南舊金山（South San Francisco, California）的基因泰克公司公開獲得，或可自原始程式碼編譯。ALIGN-2 程式應編譯以用於 UNIX 操作系統，包含數位 UNIX V4.0D。所有序列比較參數由 ALIGN-2 程式設定且不變化。

【0048】 在採用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較之情形下，給定胺基酸序列 A 與給定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性%（或者，其可表述為與給定胺基酸序列 B 具有或包括一定胺基酸序列一致性%的給定胺基酸序列 A）如下計算：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 為在 A 與 B 之程式比對中藉由序列比對程式 ALIGN-2 評為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基的總數目。應瞭解，在

胺基酸序列 A 之長度與胺基酸序列 B 之長度不相等之情況下，A 相對於 B 之胺基酸序列一致性%與 B 相對於 A 之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另外特定陳述，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性%值如緊接前述段落中所描述使用 ALIGN-2 電腦程式獲得。

【0049】 取決於其重鏈恆定域之胺基酸序列，可將完整抗體歸為不同「類別」。存在五種主要類別之完整免疫球蛋白抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之數個可進一步分成「子類別」（同型），例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA 及 IgA2。對應於不同類別抗體之重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維組態為熟知的。Ig 形式包含鉸鏈修飾或無鉸鏈形式（Roux 等人(1998)*《免疫學雜誌(J. Immunol.)》*161:4083-4090；Lund 等人(2000) *《歐洲生物化學雜誌（Eur. J. Biochem.）》* 267:7246-7256；US 2005/0048572；US 2004/0229310）。

【0050】 如本文所用，術語「人類共同構架」係指表示人類免疫球蛋白 VL 或 VH 構架序列之選擇中最常出現之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 序列係選自可變域序列之子組。一般而言，序列之子組為如 Kabat 等人,*《免疫學感興趣的蛋白質之序列》*, 第五版, NIH Publication 91-3242, 馬里蘭州貝塞斯達, 1991, 第 1-3 卷中之子組。在一個實施例中，對於 VL，子組為如 Kabat 等人，前述中之子組 κI。在一個實施例中，對於 VH，子組為如 Kabat 等人，前述中之子組 III。

【0051】 出於本文之目的，「接受體人類構架」為包括來源於如以下所定義之人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域（VL）構架或重鏈可變域（VH）構架之胺基酸序列的構架。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包括人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目

為 10 個或更少、9 個或更少、8 個或更少、7 個或更少、6 個或更少、5 個或更少、4 個或更少、3 個或更少或 2 個或更少。在一些實施例中，VL 接受體人類構架與 VL 人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列在序列上一致。

【0052】 如本文所用，術語「可變區」或「可變域」係指涉及抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變域（分別為 VH 及 VL）一般具有類似的結構，其中各域包括四個保守構架區（FR）及三個高變區（HVR）。（參見例如 Kindt 等人 *《Kuby 免疫學（Kuby Immunology）》*, 第 6 版, WH Freeman and Co., 第 91 頁(2007)）。單一 VH 或 VL 域可足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用來自結合抗原之抗體的 VH 或 VL 域分離結合特定抗原之抗體以分別篩選互補 VL 或 VH 域之庫。參見例如 Portolano 等人, *《免疫學雜誌》* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, *《自然》* 352:624-628 (1991)。

【0053】 如本文所用，術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中在序列上具有高變性及/或形成結構上定義之環（「高變環」）的各區。一般而言，原生四鏈抗體包括六個 HVR；三個位於 VH 中（H1、H2、H3），且三個位於 VL 中（L1、L2、L3）。HVR 一般包括來自高變環及/或來自「互補決定區」（CDR）的胺基酸殘基，後者具有最高的序列可變性及/或與抗原識別相關。例示性高變環出現在胺基酸殘基 26-32（L1）、50-52（L2）、91-96（L3）、26-32（H1）、53-55（H2）及 96-101（H3）處。（Chothia 及 Lesk, *《分子生物學雜誌》* 196:901-917 (1987)）。例示性 CDR（CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3）出現在 L1 之胺基酸殘基 24-34、L2 之胺基酸殘基 50-56、L3 之胺基酸殘基 89-97、H1 之胺基酸殘基 31-35B、H2 之胺基酸殘基 50-65 及 H3 之胺基酸殘基 95-102 處。（Kabat 等人, *《免疫學感興趣的蛋白質之序列》*, 第 5 版. 國立衛生研究院公共衛生處, 馬里蘭州貝塞斯達, 1991））。除 VH 中之 CDR1 之外，CDR 一般包括形成高變環之胺基酸殘基。CDR 亦包括「特異性決定殘基」或

「SDR」，其為接觸抗原之殘基。SDR 含於簡稱為-CDR 或 a-CDR 之 CDR 區內。例示性 a-CDR（a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2 及 a-CDR-H3）出現於 L1 之胺基酸殘基 31-34、L2 之胺基酸殘基 50-55、L3 之胺基酸殘基 89-96、H1 之胺基酸殘基 31-35B、H2 之胺基酸殘基 50-58 及 H3 之胺基酸殘基 95-102 處。（參見 Almagro 及 Fransson,*《生物科學前沿（Front. Biosci.）》* 13:1619-1633 (2008)）。除非另外指示，否則在本文中，根據 Kabat 等人，前述對可變域中之 HVR 殘基及其他殘基（例如，FR 殘基）進行編號。

【0054】「效應功能」係指可歸因於抗體之 Fc 區之彼等生物活性，其隨抗體同型變化。抗體效應功能之實例包含：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性（CDC）；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）；吞噬作用；細胞表面受體（例如 B 細胞受體）之下調；及 B 細胞活化。

【0055】 術語「抗原決定基」係指抗體所結合之抗原分子上的特定位點。

【0056】「抗原決定基 4D5」或「4D5 抗原決定基」或「4D5」為抗體 4D5（ATCC CRL 10463）及曲妥珠單抗（trastuzumab）所結合之 HER2 之細胞外域中的區。此抗原決定基接近於 HER2 跨膜域且在 HER2 之域 IV 內。為了篩選結合至 4D5 抗原決定基之抗體，可進行常規交叉阻斷分析，諸如《抗體，實驗室手冊（Antibodies, A Laboratory Manual）》, 冷泉港實驗室（Cold Spring Harbor Laboratory）, Ed Harlow 及 David Lane (1988)中所描述之交叉阻斷分析。可替代地，可進行抗原決定基定位以評定抗體是否結合至 HER2 之 4D5 抗原決定基（例如，HER2 之約殘基 550 至約殘基 610（包含端點）之區中的任何一或多個殘基（SEQ ID NO: 39）。

【0057】「抗原決定基 2C4」或「2C4 抗原決定基」為抗體 2C4 所結合之 HER2 之細胞外域中的區。為了篩選結合至 2C4 抗原決定基之抗體，可進行常規交叉阻斷分析，諸如《抗體，實驗室手冊》, 冷泉港實驗室, Ed Harlow 及 David Lane

(1988)中所描述之交叉阻斷分析。可替代地，可進行抗原決定基定位以評定抗體是否結合至 HER2 之 2C4 抗原決定基。抗原決定基 2C4 包括來自 HER2 之細胞外域中之域 II 的殘基。2C4 抗體及帕妥珠單抗（pertuzumab）在域 I、II 及 III 之接合點處結合至 HER2 的細胞外域（Franklin 等人*《癌細胞（Cancer Cell）》* 5:317-328 (2004)）。

【0058】「親和力」係指分子（例如，抗體）之單一結合位點與其結合搭配物（例如，抗原）之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指明，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指反映結合對（例如，抗體與抗原）成員之間 1:1 相互作用之固有結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數（Kd）表示。親和力可藉由本領域中已知之常用方法，包含本文所描述之方法來量測。用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例描述於下文中。在某些實施例中，如本文所描述之抗體的解離常數（Kd）為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 5 nm、≤ 4 nM、≤ 3 nM、≤ 2 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或≤ 0.001 nM（例如，10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M）。

【0059】「親和力成熟」抗體係指相較於在一或多個高變區（HVR）中不具有一或多個改變之親本抗體，在一或多個高變區中具有一或多個改變之抗體，此類改變使抗體對抗原之親和力得到改良。

【0060】 如本文所用，術語「載體」係指能夠傳播其所鍵聯之另一個核酸的核酸分子。所述術語包含呈自我複製核酸結構之載體以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠導引其可操作地鍵聯之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0061】 如本文所用，術語「自由半胱胺酸胺基酸」係指已經工程改造成親本抗體，具有硫醇官能基（-SH）且未以分子內或分子間二硫橋鍵形式配對之

半胱胺酸胺基酸殘基。如本文所用，術語「胺基酸」意謂甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、色胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸或瓜胺酸。

【0062】 如本文所用，術語「連接子」、「連接子單元」或「連接」意謂包括將 CIDE 部分共價連接至抗體，或將 CIDE 之一組分共價連接至 CIDE 之另一組分之原子鏈的化學部分。在各種實施例中，連接子為二價基團，指定為 L1 或 L2。

【0063】「患者」或「個體（individual/subject）」為哺乳動物。哺乳動物包含但不限於家養動物（例如，牛、綿羊、貓、狗及馬）、靈長類動物（例如，人類及非人類靈長類動物，諸如猴）、兔及嚙齒動物（例如，小鼠及大鼠）。在某些實施例中，患者或個體為人類。在一些實施例中，患者可為「癌症患者」，亦即罹患癌症之一或多種症狀或具有罹患癌症之一或多種症狀之風險的患者。

【0064】「患者人群」係指一群癌症患者。此類群體可用於展現藥物之統計顯著功效及/或安全性。

【0065】「復發」患者為在緩解之後具有癌症之跡象或症狀的患者。視情況，患者在輔助或新輔助療法後已復發。

【0066】「顯示 HER 表現、擴增或活化」之癌症或生物樣品為在診斷測試中表現（包含過表現）HER 受體，擴增 HER 基因及/或以其他方式展現 HER 活化或磷酸化的癌症或生物樣品。

【0067】「新輔助療法」或「手術前療法」在本文中係指在手術之前給予之療法。新輔助療法之目標係提供即刻全身性治療，潛在地根除當遵循標準手術順序隨後全身性療法時將另外增殖之微小轉移灶。新輔助療法亦可幫助減小腫瘤大小，從而允許完全切除最初不可切除性腫瘤或保存器官之部分及其功

能。此外，新輔助療法准許活體內評定藥物功效，其可指導選擇後續治療。

【0068】「輔助療法」在本文中係指在其中不能偵測到殘餘疾病之跡象之確定性手術之後給予，以便降低疾病復發之風險的療法。輔助療法之目標係預防癌症復發，且因此降低癌症相關死亡之機率。本文中之輔助療法特別排除新輔助療法。

【0069】「確定性手術」如所述術語在醫療社群中所使用來使用。確定性手術包含例如引起腫瘤去除或切除之手術或其他程序，包含引起所有大體上可見之腫瘤去除或切除之彼等。確定性手術包含例如完全或治癒性切除或完全大體切除腫瘤。確定性手術包含在一或多個階段中出現之程序，且包含例如多階段手術程序，其中在切除腫瘤之前進行一或多個手術或其他程序。確定性手術包含去除或切除腫瘤，包含受累器官、器官及組織之部分以及周圍器官（諸如淋巴結）、器官之部分或組織的程序。去除可能不完全，使得儘管未偵測到腫瘤細胞，但腫瘤細胞可繼續存在。

【0070】「存活期」係指患者保持存活，且包含無疾病存活期（DFS）、無進展存活期（PFS）及總存活期（OS）。可藉由卡普蘭-邁耶法（Kaplan-Meier method）估算存活率，且使用分層對數秩檢定計算存活率中之任何差異。

【0071】「無進展存活期」（PFS）係自治療之第一天至記錄之疾病進展（包含獨立的 CNS 進展）或研究中任何原因導致之死亡（無論哪個先發生）的時間。

【0072】「無病存活期（DFS）」係指患者自治療起始或最初診斷起，保持存活而不存在癌症復發，持續確定的時段，諸如約 1 年、約 2 年、約 3 年、約 4 年、約 5 年、約 10 年等。在本文所描述之主題的一個態樣中，根據治療意願原則分析 DFS，亦即，基於患者所分配之療法對患者進行評估。DFS 分析中所使用之事件可包含局部、區域及遠處之癌症復發，繼發癌發生，及無先前事件（例如，乳癌復發或第二原發癌）之患者因任何原因的死亡。

【0073】「總存活期」係指患者自治療起始或最初診斷起，保持存活持續確定的時段，諸如約 1 年、約 2 年、約 3 年、約 4 年、約 5 年、約 10 年等。

【0074】「延長存活期」意謂相對於未經治療之患者或相對於對照治療方案，增加經治療患者之 DFS 及/或 OS。在治療起始後或最初診斷後監測存活至少約六個月，或至少約 1 年，或至少約 2 年，或至少約 3 年，或至少約 4 年，或至少約 5 年，或至少約 10 年等。

【0075】「單一療法」意謂在治療期過程中僅包含用於治療癌症或腫瘤之單一治療劑的治療方案。

【0076】「維持療法」意謂經給予以降低疾病復發或進展之或然性的治療方案。可提供任何時間長度，包含延長直至個體壽命之時段的維持療法。可在初始療法後或與初始或額外療法結合提供維持療法。與用於其他類型療法之劑量相比，用於維持療法之劑量可變化且可包含減少的劑量。

【0077】術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已向其中引入外源核酸之細胞，包含此類細胞之後代。宿主細胞包含「轉型體」及「轉型細胞」，其包含初代轉型細胞及來源於其之後代，不考慮繼代次數。後代之核酸含量與親代細胞可能不完全相同，但可含有突變。本文包含針對原始轉型細胞篩選或選擇的具有相同功能或生物活性之突變後代。

【0078】術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常特徵為不受調控之細胞生長/增殖之生理病狀。「腫瘤」包括一或多種癌細胞。癌症之實例在本文別處提供。

【0079】「HER2 陽性」癌症包括具有高於正常 HER2 水準之癌細胞。HER2 陽性癌症之實例包含 HER2 陽性乳癌及 HER2 陽性胃癌。視情況，HER2 陽性癌症之免疫組織化學（IHC）評分為 2+或 3+及/或原位雜交（ISH）擴增比率≥2.0。

術語「HER2 陽性細胞」係指在表面上表現 HER2 之細胞。

【0080】 術語「早期乳癌（EBC）」或「早期乳癌」在本文中用於指尚未擴散超出乳房或腋淋巴結之乳癌。此包含乳腺管原位癌及 I 期、IIA 期、IIB 期及 IIIA 期乳癌。

【0081】 將腫瘤或癌症提及為「0 期」、「I 期」、「II 期」、「III 期」或「IV 期」及此分類內之各種子期，指示使用本領域中已知之總體階段分組或羅馬數字分段方法，對腫瘤或癌症進行分類。儘管癌症之實際階段取決於癌症的類型，但一般而言，0 期癌症為原位病變，I 期癌症為小的局部化腫瘤，II 期及 III 期癌症為展現局部淋巴結受累之局部晚期腫瘤，且 IV 期癌症表示轉移癌。各腫瘤類型之特定階段為熟練臨床醫師已知的。

【0082】 術語「轉移性乳癌」意謂乳癌狀態，其中癌細胞由血管或淋巴管自初始位點傳輸至體內別處之一或多個位點，在除乳房以外之一或多個器官中形成一或多個繼發性腫瘤。

【0083】「晚期」癌症為藉由局部侵襲或癌轉移已在起始位點或器官外部擴散之癌症。因此，術語「晚期」癌症包含局部晚期及轉移性疾病兩者。「復發性」癌症為在對初始療法，諸如手術起反應後，在初始位點或遠距位點處已再生長的癌症。「局部復發」癌症為治療後在與先前治療之癌症相同的位置處再出現的癌症。「可手術」或「可切除」癌症為被限制於原發器官且適合於手術（切除）的癌症。「不可切除」或「不可切除性」癌症不能夠藉由手術去除（切除）。

【0084】 如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或妨礙細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包含但不限於放射性同位素（例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 及 Lu 之放射性同位素）；化學治療劑或藥物（例如，甲胺喋呤（methotrexate）、阿德力黴素

（adriamicin）、長春花生物鹼（長春新鹼（vincristine）、長春鹼（vinblastine）、依託泊苷（etoposide））、小紅莓（doxorubicin）、美法侖（melphalan）、絲裂黴素 C（mitomycin C）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、道諾黴素（daunorubicin）或其他插入劑）；生長抑制劑；酶及其片段，諸如溶核酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酶促活性毒素，包含其片段及/或變異體；及以下所揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。

【0085】「化學治療劑」係指適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包含烷基化劑，諸如噻替派（thiotepa）及環磷醯胺（cyclosphosphamide）（CYTOXAN®）；烷基磺酸酯，諸如白消安（busulfan）、英丙舒凡（improsulfan）及哌泊舒凡（piposulfan）；氮丙啶，諸如苯唑多巴（benzodopa）、卡波醌（carboquone）、米特多巴（meturedopa）及尤利多巴（uredopa）；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包含六甲蜜胺（altretamine）、三伸乙基三聚氰胺（triethylenemelamine）、三伸乙基磷醯胺（triethylenephosphoramide）、三伸乙基硫代磷醯胺（triethylenethiophosphoramide）及三羥甲基三聚氰胺；多聚乙醯（尤其布拉他辛（bullatacin）及布拉他辛酮（bullatacinone））；δ-9-四氫大麻酚（屈大麻酚（dronabinol），MARINOL®）；β-拉帕酮；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼（包含合成類似物拓朴替康（topotecan）（HYCAMTIN®）、CPT-11（伊立替康（irinotecan，CAMPTOSAR®））、乙醯基喜樹鹼（acetylcamptothecin）、東莨菪素（scopolectin）及 9-胺基喜樹鹼）；苔蘚蟲素（bryostatin）；海洋抑素（callystatin）；CC-1065（包含阿多來新（adozelesin））、卡折來新（carzelesin）及比折來新（bizelesin）合成類似物）；鬼臼毒素（podophyllotoxin）；鬼臼酸；替尼泊甙（teniposide）；念珠藻環肽（cryptophycin）（尤其克瑞托欣（cryptophycin）1 及克瑞托欣 8）；海兔毒素（dolastatin）；倍癌黴素（duocarmycin）（包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1）；艾榴塞洛素（eleutherobin）；盤克斯塔叮

（pancratistatin）；匍枝珊瑚醇（sarcodictyin）；海綿抑素（spongistatin）；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥（chlornaphazine）、氯磷醯胺（chlorophosphamide）、雌氮芥（estramustine）、異環磷醯胺（ifosfamide）、二氯甲基二乙胺（mechlorethamine）、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興（novembichin）、芬司特瑞（phenesterine）、潑尼氮芥（prednimustine）、曲磷胺（trofosfamide）、尿嘧啶氮芥（uracil mustard）；亞硝基脲，諸如卡莫司汀（carmustine）、氯脲菌素（chlorozotocin）、福莫司汀（fotemustine）、洛莫司汀（lomustine）、尼莫司汀（nimustine）及雷莫司汀（ranimnustine）；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如，卡奇黴素（calicheamicin），尤其卡奇黴素 γ1I 及卡奇黴素 ΩI1（參見例如 Nicolaou 等人,《應用化學國際英語版（Angew.Chem Intl. Ed. Engl.）》, 33: 183-186 (1994)）；CDP323，經口 α-4 整合素抑制劑；達內黴素（dynemicin），包含達內黴素 A；埃斯培拉黴素（esperamicin）；以及新制癌菌素（neocarzinostatin）發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團），阿克拉黴素（aclacnomysin）、放線菌素（actinomycin）、安麴黴素（authramycin）、偶氮絲胺酸（azaserine）、博來黴素（bleomycin）、放線菌素 C（cactinomycin）、卡拉比辛（carabicin）、洋紅黴素（carminomycin）、嗜癌菌素（carzinophilin）、色黴素（chromomycin）、放線菌素 D（dactinoxcincin）、道諾黴素、地托比星（detorubicin）、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓（包含 ADRIAMYCIN®、N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓、小紅莓 HCl 脂質體注射劑（DOXIL®）、脂質體小紅莓 TLC D-99（MYOCET®）、聚乙二醇化脂質體小紅莓（CAELYX®）及脫氧小紅莓）、表柔比星（epirubicin）、依索比星（esorubicin）、伊達比星（idarubicin）、麻西羅黴素（marcellomycin）、諸如絲裂黴素 C 之絲裂黴素、黴酚酸、諾加黴素（nogalamycin）、橄欖黴素（olivomycin）、培洛黴素（peplomycin）、泊非羅黴素（porfiromycin）、嘌呤

黴素（puromycin）、奎那黴素（quelamycin）、羅多比星（rodorubicin）、鏈黑菌素（streptonigrin）、鏈脲菌素（streptozocin）、殺結核菌素（tubercidin）、烏苯美司（ubenimex）、淨司他丁（zinostatin）、左柔比星（zorubicin）；抗代謝物，諸如甲胺喋呤、吉西他濱（gemcitabine）（GEMZAR®）、替加氟（tegafur）（UFTORAL®）、卡培他濱（capecitabine）（XELODA®）、埃博黴素（epothilone）及 5-氟尿嘧啶（5-FU）；葉酸類似物，諸如迪諾特寧（denopterin）、甲胺喋呤、蝶羅呤（pteropterin）、曲美沙特（trimetrexate）；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱（fludarabine）、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱（ancitabine）、阿紮胞苷（azacitidine）、6-氮雜尿苷、卡莫氟（carmofur）、阿糖胞苷（cytarabine）、二去氧尿苷（dideoxyuridine）、去氧氟尿苷、依諾他濱（enocitabine）、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睾酮（calusterone）、丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）、環硫雄醇（epitiostanol）、美雄烷（mepitiostane）、睾內酯；抗腎上腺素，諸如胺麩精、米托坦（mitotane）、曲洛司坦（trilostane）；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶（eniluracil）；安吖啶（amsacrine）；貝斯布西（bestrabucil）；比山群（bisantrene）；艾達曲克（edatraxate）；得弗伐胺（defofamine）；秋水仙鹼；地吖醌（diaziquone）；艾弗鳥胺酸（elfornithine）；依利醋銨（elliptinium acetate）；埃博黴素；依託格魯（etoglucid）；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多醣（lentinan）；氯尼達明（lonidainine）；類美登素（maytansinoid），諸如美登素（maytansine）及安絲菌素（ansamitocin）；丙脒腙；米托蒽醌；莫比達摩（mopidanmol）；二胺硝吖啶（nitraerine）；噴司他丁（pentostatin）；苯來美特（phenamet）；吡柔比星（pirarubicin）；洛索蒽醌（losoxantrone）；2-乙基醯肼；丙卡巴肼（procarbazine）；PSK®多醣複合物（俄勒岡州尤金（Eugene, OR）JHS Natural Products）；雷佐生（razoxane）；根瘤菌素（rhizoxin）；西索非蘭（sizofiran）；螺旋鍺；細交鏈孢菌酮酸（tenuazonic

acid）；三亞胺醌（triaziquone）；2,2',2'-三氯三乙胺；單端孢黴烯（trichothecene）（尤其 T-2 毒素、黏液黴素 A（verracurin A）、桿孢菌素 A（roridin A）及胺癸叮（anguidine））；尿烷；長春地辛（vindesine）（ELDISINE®、FILDESIN®）；達卡巴嗪（dacarbazine）；甘露醇氮芥（mannomustine）；二溴甘露醇；二溴衛矛醇（mitolactol）；哌泊溴烷（pipobroman）；加西托星（gacytosine）；阿拉伯糖苷（arabinoside）（「Ara-C」）；噻替派；紫杉醇，例如太平洋紫杉醇（TAXOL®）、白蛋白工程改造的太平洋紫杉醇奈米粒子調配物（ABRAXANETM）及多烯紫杉醇（docetaxel）（TAXOTERE®）；苯丁酸氮芥；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑藥劑，諸如順鉑（cisplatin）、奧賽力鉑（oxaliplatin）（例如，ELOXATIN®）及卡鉑（carboplatin）；防止微管蛋白聚合形成微管之長春花，包含長春鹼（VELBAN®）、長春新鹼（ONCOVIN®）、長春地辛（ELDISINE®、FILDESIN®）及長春瑞濱（NAVELBINE®）；依託泊苷（VP-16）；異環磷醯胺；米托蒽醌；甲醯四氫葉酸（leucovorin）；諾凡特龍（novantrone）；依達曲沙（edatrexate）；柔毛黴素（daunomycin）；胺基蝶呤（aminopterin）；伊班膦酸鹽（ibandronate）；拓樸異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸（DMFO）；類視黃素，諸如網膜酸，包含貝沙羅汀（bexarotene）（TARGRETIN®）；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽（clodronate）（例如，BONEFOS®或 OSTAC®）、依替膦酸鹽（etidronate）（DIDROCAL®）、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽（zoledronic acid/zoledronate）（ZOMETA®）、阿侖膦酸鹽（alendronate）（FOSAMAX®）、帕米膦酸鹽（pamidronate）（AREDIA®）、替羅膦酸鹽（tiludronate）（SKELID®）或利塞膦酸鹽（risedronate）（ACTONEL®）；曲沙他濱（troxacitabine）（1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物）；反義寡核苷酸，尤其抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因，例如 PKC-α、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體（EGF-R）表現的反義寡核苷酸；疫苗，諸如 THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如

ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及 VAXID®疫苗；拓樸異構酶 1 抑制劑（例如，LURTOTECAN®）；rmRH（例如，ABARELIX®）；BAY439006（索拉非尼（sorafenib）；拜耳（Bayer））；SU-11248（舒尼替尼（sunitinib），SUTENT®，輝瑞（Pfizer））；哌立福新（perifosine）、COX-2 抑制劑（例如，塞來昔布（celecoxib）或依託昔布（etoricoxib））、蛋白酶體抑制劑（例如，PS341）；硼替佐米（bortezomib）（VELCADE®）；CCI-779；替吡法尼（tipifarnib）（R11577）；奧拉非尼（orafenib），ABT510；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利默森鈉（oblimersen sodium）（GENASENSE®，反義寡核苷酸）；匹蒽醌（pixantrone）；EGFR 抑制劑（參見以下定義）；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，諸如雷帕黴素（rapamycin）（西羅莫司（sirolimus），RAPAMUNE®）；法呢基轉移酶（farnesyltransferase）抑制劑，諸如洛那法尼（lonafarnib）（SCH 6636，SARASARTM）；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者的組合，諸如 CHOP，環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松龍（prednisolone）組合療法之縮寫；及 FOLFOX，奧賽力鉑（ELOXATINTM）與 5-FU 及甲醯四氫葉酸之組合之治療方案的縮寫。

【0086】如本文所定義之化學治療劑包含用來調節、減輕、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素作用的「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。其本身可為激素，包含但不限於：具有混合促效劑/拮抗劑型態之抗雌激素，包含他莫昔芬（tamoxifen）（NOLVADEX®）、4-羥基他莫昔芬、托瑞米芬（toremifene）（FARESTON®）、艾多昔芬（idoxifene）、曲洛昔芬（droloxifene）、雷諾昔酚（raloxifene）（EVISTA®）、曲沃昔芬（trioxifene）、雷洛昔芬（keoxifene）及選擇性雌激素受體調節劑（SERM），諸如 SERM3；不具有促效劑特性之純抗雌激素，諸如氟維司群（fulvestrant）（FASLODEX®）及 EM800（此類藥劑可阻斷雌激素受體（ER）二聚、抑制 DNA 結合、增加 ER 轉換及/或遏制 ER 含量）；

芳香酶抑制劑，包含類固醇芳香酶抑制劑，諸如福美司坦（formestane）及依西美坦（AROMASIN®），及非類固醇芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑（anastrazole）（ARIMIDEX®）、來曲唑（letrozole）（FEMARA®）及胺麩精，及其他芳香酶抑制劑，包含伏羅唑（vorozole）（RIVISOR®）、乙酸甲地孕酮（megestrol acetate）（MEGASE®）、法屈唑（fadrozole）及 4(5)-咪唑；促黃體激素釋放激素促效劑，包含亮丙立德（leuprolide）（LUPRON®及 ELIGARD®）、戈舍瑞林（goserelin）、布舍瑞林（buserelin）及曲特瑞林（tripterelin）；性類固醇，包含助孕素（諸如乙酸甲地孕酮及乙酸甲羥孕酮）、雌激素（諸如己烯雌酚（diethylstilbestrol）及普雷馬林（premarin））及雄激素/類視黃素（諸如氟甲睾酮（fluoxymesterone）、所有反式視黃酸及非瑞替尼（fenretinide））；奧那司酮（onapristone）；抗孕酮；雌激素受體下調劑（ERD）；抗雄激素，諸如氟他胺（flutamide）、尼魯胺（nilutamide）及比卡魯胺（bicalutamide）；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者的組合。

【0087】 如本文針對佐劑療法所用，術語「免疫抑制劑」係指用來抑制或遮蔽本文中所治療之哺乳動物之免疫系統的物質。此將包含抑制細胞介素產生、下調或抑制自體抗原表現或遮蔽 MHC 抗原之物質。此類藥劑之實例包含 2-胺基-6-芳基-5-取代嘧啶（參見美國專利第 4,665,077 號）；非類固醇消炎藥（NSAID）；更昔洛韋（ganciclovir）、他克莫司（tacrolimus）；糖皮質激素，諸如皮質醇或醛固酮；消炎劑，諸如環加氧酶抑制劑、5-脂肪加氧酶抑制劑或白三烯受體拮抗劑；嘌呤拮抗劑，諸如硫唑嘌呤（azathioprine）或黴酚酸嗎啉乙酯（mycophenolate mofetil）（MMF）；烷基化劑，諸如環磷醯胺、溴隱定（bromocryptine）；達那唑（danazol）；達普松（dapsone）；戊二醛（其遮蔽 MHC 抗原，如美國專利第 4,120,649 號中所述）；針對 MHC 抗原及 MHC 片段之抗遺傳型抗體；環孢素 A；類固醇，諸如皮質類固醇或糖皮質類固醇或糖皮

質激素類似物，例如潑尼松（prednisone）、甲基潑尼松龍（methylprednisolone）（包含 SOLU-MEDROL®甲基潑尼松龍丁二酸鈉）及地塞米松；二氫葉酸還原酶抑制劑，諸如甲胺喋呤（經口或皮下）；抗瘧疾藥劑，諸如氯喹（chloroquine）及羥氯喹（hydroxychloroquine）；柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）；來氟米特（leflunomide）；細胞介素或細胞介素受體抗體，包含抗干擾素-α、-β 或-γ 抗體、抗腫瘤壞死因子（TNF）-α 抗體（英利昔單抗（infliximab）（REMICADE®）或阿達木單抗（adalimumab））、抗 TNF-α 免疫黏附素（依那西普（etanercept））、抗 TNF-β 抗體、抗介白素-2（IL-2）抗體及抗-IL-2 受體抗體，及抗介白素-6（IL-6）受體抗體及拮抗劑（諸如 ACTEMRA™（托西利單抗（tocilizumab））；抗 LFA-1 抗體，包含抗 CD11a 及抗 CD18 抗體；抗 L3T4 抗體；異質抗淋巴球球蛋白；泛 T 抗體，較佳抗 CD3 或抗 CD4/CD4a 抗體；含 LFA-3 結合域之可溶性肽（7/26/90 公開之 WO 90/08187）；鏈激酶；轉型生長因子-β（TGF-β）；鏈球菌去氧核糖核酸酶；來自宿主之 RNA 或 DNA；FK506；RS-61443；苯丁酸氮芥；去氧斯匹胍素（deoxyspergualin）；雷帕黴素；T 細胞受體（Cohen 等人, 美國專利第 5,114,721 號）；T 細胞受體片段（Offner 等人, *《科學(Science)》*, 251: 430-432 (1991)；WO 90/11294；Ianeway, *《自然》*, 341: 482 (1989)；及 WO 91/01133）；BAFF 拮抗劑，諸如 BAFF 抗體及 BR3 抗體及 zTNF4 拮抗劑（欲回顧，參見 Mackay 及 Mackay, *《免疫學趨勢（Trends Immunol.）》*, 23:113-5 (2002)且亦參見下文定義）；干擾 T 細胞輔助信號之生物藥劑，諸如抗 CD40 受體或抗 CD40 配位體（CD154），包含針對 CD40-CD40 配位體之阻斷抗體（例如，Durie 等人, *《科學》*, 261: 1328-30 (1993)；Mohan 等人, *《免疫學雜誌》*, 154: 1470-80 (1995)）及 CTLA4-Ig （Finck 等人, *《科學》*, 265: 1225-7 (1994)）；及 T 細胞受體抗體（EP 340,109），諸如 T10B9。本文中之一些較佳免疫抑制劑包含環磷醯胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、來氟米特、MMF 或甲胺喋呤。

【0088】 如本文所用，「治療（treatment）」（及其語法變化形式，諸如「治療（treat）」或「治療（treating）」）係指試圖改變所治療個體之自然病程的臨床介入，且可出於預防目的或在臨床病理學之病程期間進行。期望治療作用包含但不限於預防疾病發生或復發，緩解症狀，減輕疾病之任何直接或間接病理性結果，預防癌轉移，減緩疾病進展速率，改善或緩和疾病病況及緩解或改良預後。在一些實施例中，本文所描述之主題的抗體用於延遲疾病發展或減慢疾病進展。

【0089】 與一或多種其他藥物「並行」施用之藥物係在同一治療週期期間，與一或多種其他藥物在同一治療日，且視情況與一或多種其他藥物同時施用。舉例而言，對於每 3 週給予之癌症療法，並行施用藥物各自在 3 週週期之第 1 天施用。

【0090】 藥劑（例如，醫藥調配物）之「有效量」係指在劑量下及持續必需時段有效達成所需治療或預防結果的量。舉例而言，有效量之用於治療癌症的藥物可減少癌細胞之數目；減小腫瘤大小；抑制（亦即，在一定程度上減慢且較佳中止）癌細胞向周邊器官中之浸潤；抑制（亦即，在一定程度上減慢且較佳中止）腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上緩解與癌症相關之症狀中的一或多種。對於藥物可阻止現有癌細胞生長及/或殺滅現有癌細胞的程度，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。有效量可延長無進展存活期（例如如藉由實體腫瘤之反應評估標準，RECIST 或 CA-125 改變量測），引起目標反應（包含部分反應，PR，或完全反應，CR），增加總存活時間，及/或改善癌症之一或多種症狀（例如如藉由 FOSI 評定）。

【0091】 如本文所用，術語「治療有效量」意謂與尚未接受此類量之對應個體相比，引起疾病、病症的治療，或副作用，或疾病或病症進展速率降低的任何量。所述術語在其範疇內亦包含有效增強正常生理功能之量。對於療法中

之使用，可將治療有效量之 Ab-CIDE 以及其鹽以化學原料形式施用。另外，活性成分可呈現為醫藥組合物。

【0092】 如本文所用，除非在申請專利範圍中另外定義，否則術語「視情況」意謂隨後描述之（多個）事件可發生或可不發生，且包含發生之（多個）事件及不發生之（多個）事件兩者。

【0093】 如本文所用，除非另外定義，否則片語「視情況經取代」、「經取代」或其變體表示視情況經一或多個取代基（例如一個、兩個或三個）取代，包含多個取代度。所述片語不應解釋為與本文所描述及描繪之取代重複。

【0094】 術語「醫藥調配物」係指呈使得容許其中所含活性成分之生物活性有效的形式，且不含對調配物將施用之個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。

【0095】「醫藥學上可接受之賦形劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外對個體無毒的成分。醫藥學上可接受之賦形劑包含但不限於緩衝劑、載體、穩定劑或防腐劑。

【0096】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之鹽」係指分子之醫藥學上可接受之有機或無機鹽。例示性鹽包含但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（亦即，1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽)）。醫藥學上可接受之鹽可涉及包含另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結

構中可具有超過一個帶電原子。多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分的情況可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

【0097】 醫藥學上不可接受之其他鹽可適用於製備本文所描述之化合物，且此等應視為形成主題之另一態樣。此等鹽，諸如草酸或三氟乙酸鹽，雖然本身並非醫藥學上可接受的，但可適用於製備在獲得本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽時適用作中間體的鹽。

【0098】 如本文所用，術語「複數種」係指兩種或更多種綴合物。各綴合物可與複數種中之任何其他綴合物相同或不同。

【0099】「小分子」或「小分子化合物」一般係指大小小於約 5 千道爾頓（Kd）之有機分子。在一些實施例中，小分子小於約 4 Kd、3 Kd、約 2 Kd 或約 1 Kd。在一些實施例中，小分子小於約 800 道爾頓（D）、約 600 D、約 500 D、約 400 D、約 300 D、約 200 D 或約 100 D。在一些實施例中，小分子為小於約 2000 g/mol、小於約 1500 g/mol、小於約 1000 g/mol、小於約 800 g/mol 或小於約 500 g/mol。在一些實施例中，小分子為非聚合的。小分子不為蛋白質、多肽、寡肽、肽、多核苷酸、寡核苷酸、多醣、醣蛋白、蛋白多醣等。小分子之衍生物係指與原始小分子共有相同結構核心，但可藉由一系列化學反應由原始小分子製備之分子。

【0100】 如本文所用，術語「烷基」係指具有一至十二個碳原子（C_1-C_{12}）之任意長度的飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中所述烷基可視情況獨立地經一或多個下文所描述之取代基取代。在另一實施例中，烷基為一至八個碳原子（C_1-C_8），或一至六個碳原子（C_1-C_6）。烷基之實例包含但不限於甲基（Me，-CH_3）、乙基（Et，-CH_2CH_3）、1-丙基（n-Pr，正丙基，-$CH_2CH_2CH_3$）、2-丙基（i-Pr，異丙基，-$CH(CH_3)_2$）、1-丁基（n-Bu，正丁基，-$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、

2-甲基-1-丙基（i-Bu，異丁基，-$CH_2CH(CH_3)_2$）、2-丁基（s-Bu，第二丁基，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、2-甲基-2-丙基（t-Bu，第三丁基，-$C(CH_3)_3$）、1-戊基（正戊基，-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-戊基（-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、3-戊基（-$CH(CH_2CH_3)_2$）、2-甲基-2-丁基（-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、3-甲基-2-丁基（-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、3-甲基-1-丁基（-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、2-甲基-1-丁基（-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）、1-己基（-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-己基（-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$）、3-己基（-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$）、2-甲基-2-戊基（-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）、3-甲基-2-戊基（-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$）、4-甲基-2-戊基（-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$）、3-甲基-3-戊基（-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）、2-甲基-3-戊基（-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$）、2,3-二甲基-2-丁基（-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$）、3,3-二甲基-2-丁基（-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

【0101】 如本文所用，術語「伸烷基」係指具有一至十二個碳原子（C_1-C_{12}）之任意長度的飽和直鏈或分支鏈二價烴基，其中所述伸烷基可視情況獨立地經一或多個下文所描述之取代基取代。在另一實施例中，伸烷基為一至八個碳原子（C_1-C_8），或一至六個碳原子（C_1-C_6）。伸烷基之實例包含但不限於亞甲基（-CH_2-）、伸乙基（-CH_2CH_2-）、伸丙基（-$CH_2CH_2CH_2$-）及其類似基團。

【0102】 術語「烯基」係指具有二至八個碳原子（C_2-C_8）之任意長度的直鏈或分支鏈單價烴基，其具有至少一個不飽和位點，亦即碳-碳 sp^2 雙鍵，其中所述烯基可視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代，且包含具有「順式」及「反式」取向，或可替代地，「E」及「Z」取向之基團。實例包含但不限於乙烯基（ethylenyl/vinyl）（-$CH=CH_2$）、烯丙基（-$CH_2CH=CH_2$）及其類似基團。

【0103】 術語「伸烯基」係指具有二至八個碳原子（C_2-C_8）之任意長度的

直鏈或分支鏈二價烴基，其具有至少一個不飽和位點，亦即碳-碳 sp^2 雙鍵，其中所述伸烯基可視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代，且包含具有「順式」及「反式」取向，或可替代地，「E」及「Z」取向之基團。實例包含但不限於伸乙烯基(ethylenylene/vinylene)(-CH=CH-)、烯丙基($-CH_2CH=CH-$)及其類似基團。

【0104】術語「炔基」係指具有二至八個碳原子（C_2-C_8）之任意長度的直鏈或分支鏈單價烴基，其具有至少一個不飽和位點，亦即碳-碳 sp 三鍵，其中所述炔基可視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。實例包含但不限於乙炔基（-C≡CH）、丙炔基（炔丙基，$-CH_2C≡CH$）及其類似基團。

【0105】術語「伸炔基」係指具有二至八個碳原子（C_2-C_8）之任意長度的直鏈或分支鏈二價烴基，其具有至少一個不飽和位點，亦即碳-碳 sp 三鍵，其中所述伸炔基可視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。實例包含但不限於伸乙炔基（-C≡C-）、伸丙炔基（伸炔丙基，$-CH_2C≡C-$）及其類似基團。

【0106】術語「碳環（carbocycle）」、「碳環基」、「碳環（carbocyclic ring）」及「環烷基」係指具有呈單環之 3 至 12 個碳原子（C_3-C_{12}）或呈雙環之 7 至 12 個碳原子的單價非芳族飽和或部分不飽和環。具有 7 至 12 個原子之雙環碳環可排列成例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，且具有 9 或 10 個環原子之雙環碳環可排列成雙環[5,6]或[6,6]系統，或橋接系統，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺部分亦包含在此定義之範疇內。單環碳環之實例包含但不限於環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似基團。碳環基團視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。

【0107】「芳基」意謂 6 至 20 個碳原子（C_6-C_{20}）之單價芳族烴基，其藉

由自母體芳族環系統之單個碳原子移除一個氫原子而獲得。一些芳基在例示性結構中表示為「Ar」。芳基包含雙環基團，其包括與飽和、部分不飽和環或芳族碳環稠合之芳族環。典型芳基包含但不限於衍生自苯（苯基）、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、茚滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團之基團。芳基視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。

【0108】「伸芳基」意謂 6 至 20 個碳原子（C_6-C_{20}）之二價芳族烴基，其藉由自母體芳族環系統之兩個碳原子移除兩個氫原子而獲得。一些伸芳基在例示性結構中表示為「Ar」。伸芳基包含雙環基團，其包括與飽和、部分不飽和環或芳族碳環稠合之芳族環。典型伸芳基包含但不限於衍生自苯（伸苯基）、經取代之苯、萘、蒽、伸聯苯基、伸茚基、伸茚滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團之基團。伸芳基視情況經一或多個本文所描述之取代基取代。

【0109】 術語「雜環（heterocycle）」、「雜環基」及「雜環（heterocyclic ring）」在本文中可互換使用，且係指 3 至約 20 個環原子之飽和或部分不飽和（亦即，在環內具有一或多個雙鍵及/或三鍵）碳環基團，其中至少一個環原子係選自氮、氧、磷及硫之雜原子，且其餘環原子係 C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個下文所描述之取代基取代。雜環可為具有 3 至 7 個環成員（2 至 6 個碳原子及 1 至 4 個選自 N、O、P 及 S 之雜原子）之單環或具有 7 至 10 個環成員（4 至 9 個碳原子及 1 至 6 個選自 N、O、P 及 S 之雜原子）之雙環，例如：雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於 Paquette, Leo A.；「現代雜環化學原理（Principles of Modern Heterocyclic Chemistry）」（W.A. Benjamin, 紐約, 1968）, 尤其第 1、3、4、6、7 及 9 章；「雜環化合物之化學，一系列專論（The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs）」（John Wiley & Sons, 紐約, 1950 至今）, 尤其第 13、14、16、19 及 28 卷；及《美國化學會志（J. Am. Chem. Soc.）》 (1960) 82:5566 中。「雜環基」亦包含如下基團，其中雜環

基與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合。雜環的實例包含但不限於嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯啶-1-基、硫代嗎啉-4-基、S-二側氧基硫代嗎啉-4-基、氮雜環辛烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基、八氫吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮雜環庚烷-1-基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、硫氧雜環己基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呼基、二氮呼基、噻氮呼基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫雜環戊烷基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、氮雜雙環[2.2.2]己基，3H-吲哚基喹啉基及 N-吡啶基脲。螺部分亦包含在此定義之範疇內。2 個環原子經側氧基（=O）部分取代之雜環基的實例為嘧啶酮基及 1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中之雜環基視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。

【0110】 術語「雜芳基」係指 5、6 或 7 員環之單價芳族基，且包含 5 至 20 個原子之稠環系統（其中之至少一者為芳族），其含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。雜芳基之實例為吡啶基（包含例如 2-羥基吡啶基）、咪唑基、咪唑并吡啶基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、嘧啶基（包含例如 4-羥基嘧啶基）、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、噠嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、萘啶基、四氫呋喃基及呋喃并吡啶基。雜

芳基視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。

【0111】雜環或雜芳基在可能的情況下可經碳（碳鍵聯）或氮（氮鍵聯）鍵結。作為實例而非限制，碳鍵結之雜環在吡啶之位置 2、3、4、5 或 6 處，噠嗪之位置 3、4、5 或 6 處，嘧啶之位置 2、4、5 或 6 處，吡嗪之位置 2、3、5 或 6 處，呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置 2、3、4 或 5 處，噁唑、咪唑或噻唑之位置 2、4 或 5 處，異噁唑、吡唑或異噻唑之位置 3、4 或 5 處，氮丙啶之位置 2 或 3 處，氮雜環丁烷之位置 2、3 或 4 處，喹啉之位置 2、3、4、5、6、7 或 8 處或異喹啉之位置 1、3、4、5、6、7 或 8 處鍵結。

【0112】作為實例而非限制，氮鍵結之雜環在氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之位置 1 處，異吲哚或異吲哚啉之位置 2 處，嗎啉之位置 4 處及咔唑或 β-咔啉之位置 9 處鍵結。

【0113】術語「對掌性」係指具有鏡像搭配物之非重疊性質的分子，而術語「非對掌性」係指在其鏡像搭配物上可重疊之分子。

【0114】術語「立體異構體」係指具有相同化學構成但在原子或基團之空間排列方面不同的化合物。

【0115】「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且其分子並不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

【0116】「對映異構體」係指化合物之兩種互為不可重疊鏡像的立體異構體。

【0117】本文所用之立體化學定義及定則一般遵循 SP Parker 編，

《McGraw-Hill 化學術語詞典（McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms）》(1984) McGraw-Hill Book Company, 紐約；及 Eliel, E.及 Wilen, S., *《有機化合物之立體化學（Stereochemistry of Organic Compounds）》* (1994) John Wiley & Sons, Inc., 紐約。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，使用前綴 D 及 L 或 *R* 及 *S* 來表示分子圍繞其（多個）對掌性中心之絕對組態。前綴 d 及 l 或（+）及（-）用於表示平面偏振光由化合物引起旋轉之跡象，其中（-）或 l 意謂化合物為左旋的。具有（+）或 d 前綴之化合物為右旋的。對於給定化學結構，此等立體異構體相同，例外之處在於其互為鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且此類異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或過程中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物種之等莫耳混合物，其缺乏光學活性。

【0118】 本文中之其他術語、定義及縮寫包含：野生型（「WT」）；經半胱胺酸工程改造之突變抗體（「thio」）；輕鏈（「LC」）；重鏈（「HC」）；6-順丁烯二醯亞胺基己醯基（「MC」）；順丁烯二醯亞胺基丙醯基（「MP」）；纈胺酸-瓜胺酸（「val-cit」或「vc」）、丙胺酸-苯丙胺酸（「ala-phe」）、對胺基苄基（「PAB」）及對胺基苄氧基羰基（「PABC」）；A118C（EU 編號）= A121C（依序編號）=重鏈之 A114C（Kabat 編號）輕鏈之 K149C（Kabat 編號）。本文中亦提供另外的定義及縮寫。

【0119】 II.化學降解誘導劑

可將化學降解誘導劑（CIDE）分子與抗體綴合，以形成「Ab-CIDE」綴合物。所述抗體經由連接子（L1）綴合至 CIDE（「D」），其中所述 CIDE 包括泛素 E3 連接酶結合基團（「E3LB」）、連接子（「L2」）及蛋白質結合基團

（「PB」）。Ab-CIDE 分子之通式為：

$$Ab—(L1—D)_p，$$

其中，D 為具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；其中，E3LB 為共價結合至 L2 之 E3 連接酶結合基團；L2 為共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；PB 為共價結合至 L2 之蛋白質結合基團；Ab 為共價結合至 L1 之抗體；L1 為共價結合至 Ab 及 D 之連接子;p 的值為約 1 至約 50。變數 p 反映抗體可連接至一或多個 L1-D 基團。在一個實施例中，p 為約 1 至 8。在另一實施例中，p 為約 2。

【0120】 以下章節描述構成 Ab-CIDE 之組分。為了獲得具有強效功效及期望治療指數之 Ab-CIDE，提供以下組分。

【0121】 1.抗體（Ab）

如本文所描述，抗體，例如單株抗體（mAB）用於將 CIDE 遞送至目標細胞，例如表現抗體所靶向之特定蛋白質的細胞。Ab-CIDE 之抗體部分可靶向表現抗原之細胞，藉此通常經由內吞作用將抗原特異性 Ab-CIDE 細胞內遞送至目標細胞。儘管包括針對未見於細胞表面上之抗原之抗體的 Ab-CIDE 可導致 CIDE 部分向細胞中之細胞內遞送的特異性較低，但 Ab-CIDE 仍可經歷胞飲作用。本文所描述之 Ab-CIDE 及其使用方法有利地利用抗體識別細胞表面及/或 Ab-CIDE 之內吞作用以將 CIDE 部分遞送至細胞內。

【0122】 a.人類抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為人類抗體。可使用本領域中已知的各種技術來產生人類抗體。人類抗體一般描述於 van Dijk 及 van de Winkel, *《藥理學當前觀點（Curr.Opin.Pharmacol.）》* 5: 368-74 (2001)及 Lonberg, *《免疫學當前觀點（Curr.Opin.Immunol.）》* 20:450-459 (2008)中。

【0123】 人類抗體可藉由向已經改造以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物施用免疫原來製備。此類動

物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座一般已失活。關於自轉殖基因動物獲得人類抗體之方法的綜述，參見 Lonberg, *《自然·生物技術（Nat. Biotech.）》* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如描述 XENOMOUSE™ 技術的美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號；描述 HuMab®技術的美國專利第 5,770,429 號；描述 K-M MOUSE® 技術的美國專利第 7,041,870 號；及描述 VelociMouse®技術的美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號。由此類動物產生之完整抗體的人類可變區可進一步加以修飾，例如藉由與不同人類恆定區組合。

【0124】 人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製得。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜骨髓瘤細胞株。（參見例如 Kozbor *《免疫學雜誌》*, 133: 3001 (1984)；Brodeur 等人, *《單株抗體生產技術及應用(Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications）》*, 第 51-63 頁 (Marcel Dekker, Inc., 紐約, 1987)；及 Boerner 等人, *《免疫學雜誌》*, 147: 86 (1991)）。經由人類 B 細胞融合瘤技術產生的人類抗體亦描述於 Li 等人, *《美國國家科學院院刊》*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包含例如美國專利第 7,189,826 號（描述自融合瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體）及 Ni, *《現代免疫學(Xiandai Mianyixue)》*, 26(4):265-268 (2006)（描述人類-人類融合瘤）中所描述之彼等方法。人類融合瘤技術（三源融合瘤技術（Trioma technology））亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, *《組織學及組織病理學（Histology and Histopathology）》*, 20(3):927-937 (2005) 及 Vollmers 及 Brandlein, *《實驗及臨床藥理學方法及發現（Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology）》*, 27(3):185-91 (2005)中。

【0125】 人類抗體亦可藉由分離選自人類源性噬菌體呈現庫之 Fv 純系可變域序列產生。此類可變域序列接著可與所需人類恆定域組合。下文描述用於

自抗體庫選擇人類抗體之技術。

【0126】 b.庫衍生之抗體

用於 Ab-CIDE 之抗體可藉由自組合庫中篩選出具有所需活性之抗體來分離。舉例而言，本領域中已知多種方法用於產生噬菌體呈現庫及針對具有所需結合特徵之抗體篩選此類庫。此類方法綜述於例如 Hoogenboom 等人*《分子生物學方法（Methods in Molecular Biology）》* 178:1-37（O'Brien 等人編, Human Press, 新澤西州托托瓦（Totowa, NJ）, 2001）中，且進一步描述於例如 McCafferty 等人, *《自然》* 348:552-554；Clackson 等人, *《自然》* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *《分子生物學雜誌》* 222: 581-597 (1992)；Marks 及 Bradbury, *《分子生物學方法》* 248:161-175（Lo 編, Human Press, 新澤西州托托瓦, 2003）；Sidhu 等人, *《分子生物學雜誌》* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人, *《分子生物學雜誌》* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *《美國國家科學院院刊》* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人, *《免疫學方法雜誌（J. Immunol.Methods）》* 284(1-2): 119-132(2004)中。

【0127】 在某些噬菌體呈現方法中，VH 及 VL 基因之譜系分別藉由聚合酶鏈反應（PCR）選殖且在噬菌體庫中隨機重組，其接著可如 Winter 等人, *《免疫學年評（Ann.Rev. Immunol.）》* 12: 433-455 (1994)中所描述，針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體通常以單鏈 Fv（scFv）片段或 Fab 片段形式呈現抗體片段。來自經免疫接種來源之庫提供抗免疫原之高親和力抗體而無需構築融合瘤。可替代地，可選殖（例如自人類選殖）原始譜系以提供針對廣泛範圍之非自體抗原以及自體抗原之單一抗體來源而無需任何免疫接種，如由 Griffiths 等人, *《歐洲分子生物學學會會刊（EMBO J）》*, 12: 725-734 (1993)所描述。最終，原始庫亦可以合成方式藉由自幹細胞選殖未經重排之 V 基因區段，且使用含有隨機序列以編碼高度可變 CDR3 區及實現活體外重排之 PCR 引子來製得，如由

Hoogenboom 及 Winter, *《分子生物學雜誌》*, 227: 381-388 (1992)所描述。描述人類抗體噬菌體庫之專利公開案包含例如：美國專利第 5,750,373 號及美國專利公開案第 2005/0079574 號、第 2005/0119455 號、第 2005/0266000 號、第 2007/0117126 號、第 2007/0160598 號、第 2007/0237764 號、第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。

【0128】 自人類抗體庫分離之抗體或抗體片段在本文中視為人類抗體或人類抗體片段。

【0129】 c.嵌合抗體及人類化抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人, *《美國國家科學院院刊》*, 81:6851-6855 (1984)）中。在一個實例中，嵌合抗體包括非人類可變區（例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物（諸如猴）之可變區）及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類別已自親本抗體之類別或子類別改變。嵌合抗體包含其抗原結合片段。

【0130】 在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，對非人類抗體進行人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般來說，人類化抗體包括一或多個可變域，其中 HVR，例如 CDR（或其部分）來源於非人類抗體，且 FR（或其部分）來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包括人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體（例如，HVR 殘基所來源之抗體）之對應殘基取代以例如恢復或提高抗體特異性或親和力。

【0131】 人類化抗體及製造其之方法綜述於例如 Almagro 及 Fransson, *《生物科學前沿》* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如 Riechmann 等人, *《自然》* 332:323-329 (1988)；Queen 等人, *《美國國家科學院院刊》* 86:10029-10033

(1989)；美國專利第 5, 821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人，*《方法（Methods）》* 36:25-34 (2005)（描述 SDR（a-CDR）移植）；Padlan, *《分子免疫學（Mol. Immunol.）》* 28:489-498 (1991)（描述「表面再塑」）；Dall'Acqua 等人，*《方法》* 36:43-60 (2005)（描述「FR 改組」）；及 Osbourn 等人，*《方法》* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人，*《英國癌症雜誌（Br. J. Cancer）》*, 83:252-260 (2000)（描述 FR 改組之「引導選擇」方法）中。

【0132】 可用於人類化之人類構架區包含但不限於：使用「最佳擬合（best-fit）」法選擇之構架區（參見例如 Sims 等人，*《免疫學雜誌》* 151:2296 (1993)）；來源於具有輕鏈或重鏈可變區特定子組之人類抗體的共同序列之構架區（參見例如 Carter 等人，*《美國國家科學院院刊》*, 89:4285 (1992)；及 Presta 等人，*《免疫學雜誌》*, 151:2623 (1993)）；人類成熟（體細胞突變）構架區或人類生殖系構架區（參見例如 Almagro 及 Fransson，*《生物科學前沿》* 13:1619-1633 (2008)）；及來源於篩選 FR 庫之構架區（參見例如 Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及 Rosok 等人，*《生物化學雜誌（J. Biol. Chem.）》* 271:22611-22618 (1996)）。

【0133】 d.多特異性抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。如本文所用，術語「多特異性抗體」係指包括具有多抗原決定基特異性（亦即，能夠結合至一個分子上兩個或更多個不同抗原決定基或能夠結合至兩個或更多個不同分子上之抗原決定基）之抗原結合域的抗體。

【0134】 在一些實施例中，多特異性抗體為對至少兩個不同抗原結合位點具有結合特異性之單株抗體（諸如雙特異性抗體）。在一些實施例中，多特異性抗體之第一抗原結合域及第二抗原結合域可結合同一個分子內之兩個抗原決定基（分子內結合）。舉例而言，多特異性抗體之第一抗原結合域及第二抗原

結合域可結合至同一蛋白質分子上之兩個不同抗原決定基。在某些實施例中，多特異性抗體結合之兩個不同抗原決定基為正常不同時由一種單特異性抗體（諸如習知抗體）或一種免疫球蛋白單一可變域結合的抗原決定基。在一些實施例中，多特異性抗體之第一抗原結合域及第二抗原結合域可結合位於兩個不同分子內之抗原決定基（分子間結合）。舉例而言，多特異性抗體之第一抗原結合域可結合至一種蛋白質分子上之一種抗原決定基，而多特異性抗體之第二抗原結合域可結合至不同蛋白質分子上之另一抗原決定基，由此使兩個分子交聯。

【0135】 在一些實施例中，多特異性抗體（諸如雙特異性抗體）之抗原結合域包括兩個 VH/VL 單元，其中第一 VH/VL 單元結合至第一抗原決定基且第二 VH/VL 單元結合至第二抗原決定基，其中各 VH/VL 單元包括重鏈可變域（VH）及輕鏈可變域（VL）。此類多特異性抗體包含但不限於全長抗體、具有兩個或兩個以上 VL 及 VH 域之抗體及抗體片段（諸如 Fab、Fv、dsFv、scFv、雙功能抗體、雙特異性雙功能抗體及三功能抗體、已共價或非共價鍵聯之抗體片段）。進一步包括重鏈可變區之至少一部分及/或輕鏈可變區之至少一部分的 VH/VL 單元亦可稱為「臂」或「半聚體」或「半抗體」。在一些實施例中，半聚體包括足以允許與第二半聚體形成分子內二硫鍵之重鏈可變區部分。在一些實施例中，半聚體包括杵突變或臼突變，例如以允許與包括互補臼突變或杵突變之第二半聚體或半抗體雜二聚。杵突變及臼突變在下文中進一步論述。

【0136】 在某些實施例中，本文所提供之多特異性抗體可為雙特異性抗體。如本文所用，術語「雙特異性抗體」係指包括能夠結合至一個分子上之兩個不同抗原決定基或能夠結合至兩個不同分子上之抗原決定基之抗原結合域的多特異性抗體。雙特異性抗體亦可在本文中稱為具有「雙重特異性」或為「雙重特異性的」。例示性雙特異性抗體可結合蛋白質及任何其他抗原兩者。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對蛋白質且另一者係針對 CD3。參見例

如美國專利第 5,821,337 號。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至同一蛋白質分子之兩個不同抗原決定基。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至兩個不同蛋白質分子上之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞毒性劑定位於表現蛋白質之細胞。雙特異性抗體可以全長抗體或抗體片段形式製備。

【0137】 用於製造多特異性抗體之技術包含但不限於將具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對重組共表現（參見 Milstein 及 Cuello, *《自然》*305: 537 (1983), WO 93/08829 及 Traunecker 等人, *《歐洲分子生物學學會會刊》*10: 3655 (1991)）及「杵-臼」工程改造（參見例如美國專利第 5,731,168 號、WO2009/089004、US2009/0182127、US2011/0287009，Marvin 及 Zhu,《中國藥理學報（Acta PharmacolSin.）》(2005) 26(6):649-658 及 Kontermann (2005)《中國藥理學報》, 26:1-9）。如本文所用，術語「杵臼」或「KnH」技術係指活體外或活體內，藉由在相互作用界面處將突起（杵）引入一種多肽中且將空腔（臼）引入另一多肽中技術來指導兩個多肽配對在一起之技術。舉例而言，已在抗體之 Fc:Fc 結合界面、CL:CH1 界面或 VH/VL 界面中引入 KnH（參見例如 US 2011/0287009、US2007/0178552、WO 96/027011、WO 98/050431，Zhu 等人, 1997, *《蛋白質科學（Protein Science）》* 6:781-788，及 WO2012/106587）。在一些實施例中，在製造多特異性抗體期間 KnH 驅動兩個不同重鏈配對在一起。舉例而言，在 Fc 區中具有 KnH 之多特異性抗體可進一步包括鍵聯至各 Fc 區之單一可變域，或進一步包括與類似或不同輕鏈可變域配對之不同重鏈可變域。KnH 技術亦可用於將兩個不同受體細胞外域配對在一起或配對包括不同目標識別序列之任何其他多肽序列（例如，包含親和抗體、肽體及其他 Fc 融合物）。

【0138】 如本文所用，術語「杵突變」係指在多肽與另一多肽相互作用之界面處將突起（杵）引入多肽中之突變。在一些實施例中，另一多肽具有臼突變。

【0139】 如本文所用，術語「臼突變」係指在多肽與另一多肽相互作用之界面處將空腔（臼）引入多肽中之突變。在一些實施例中，另一多肽具有杵突變。

【0140】「突起」係指自第一多肽之界面伸出且因此可定位於相鄰界面（亦即第二多肽之界面）中之補償空腔以便穩定化雜多聚體，且由此促進例如雜多聚體形成而非均多聚體形成的至少一個胺基酸側鏈。突起可存在於原始界面中或可以合成方式（例如藉由改變編碼界面之核酸）引入。在一些實施例中，編碼第一多肽之界面的核酸經改變以編碼突起。為實現此，編碼第一多肽之界面中之至少一個「原始」胺基酸殘基的核酸經編碼至少一個側鏈體積大於原始胺基酸殘基之「輸入」胺基酸殘基之核酸置換。應瞭解可存在一個以上原始及對應輸入殘基。各種胺基殘基之側鏈體積顯示在例如 US2011/0287009 之表 1 中。引入「突起」之突變可稱為「杵突變」。

【0141】 在一些實施例中，用於形成突起之輸入殘基為選自精胺酸（R）、苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）及色胺酸（W）的天然存在之胺基酸殘基。在一些實施例中，輸入殘基為色胺酸或酪胺酸。在一些實施例中，用於形成突起之原始殘基具有小側鏈體積，諸如丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸。

【0142】「空腔」係指自第二多肽之界面凹陷且因此容納第一多肽之相鄰界面上之對應突起的至少一個胺基酸側鏈。空腔可存在於原始界面中或可以合成方式（例如藉由改變編碼界面之核酸）引入。在一些實施例中，編碼第二多肽之界面的核酸經改變以編碼空腔。為實現此，編碼第二多肽之界面中之至少一個「原始」胺基酸殘基的核酸經編碼至少一個側鏈體積小於原始胺基酸殘基之「輸入」胺基酸殘基之 DNA 置換。應瞭解可存在一個以上原始及對應輸入殘基。在一些實施例中，用於形成空腔之輸入殘基為選自丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、

蘇胺酸（T）及纈胺酸（V）之天然存在之胺基酸殘基。在一些實施例中，輸入殘基為絲胺酸、丙胺酸或蘇胺酸。在一些實施例中，用於形成空腔之原始殘基具有大側鏈體積，諸如酪胺酸、精胺酸、苯丙胺酸或色胺酸。引入「空腔」之突變可稱為「臼突變」。

【0143】 突起「可定位」於空腔中，此意謂分別第一多肽及第二多肽之界面上突起及空腔之空間位置及突起及空腔之尺寸使得突起可位於空腔中，不明顯擾動第一及第二多肽在所述界面處之正常締合。因為諸如 Tyr、Phe 及 Trp 之突起通常不自界面軸線垂直延長且具有較佳構形，所以突起與對應空腔之對準在一些情況下可依賴於基於三維結構，諸如藉由 X 射線結晶學或核磁共振（NMR）獲得之三維結構將突起/空腔對模型化。此可使用本領域中公認之技術實現。

【0144】 在一些實施例中，IgG1 恆定區中之杵突變為 T366W（EU 編號）。在一些實施例中，IgG1 恆定區中之臼突變包括一或多個選自 T366S、L368A 及 Y407V（EU 編號）之突變。在一些實施例中，IgG1 恆定區中之臼突變包括 T366S、L368A 及 Y407V（EU 編號）。

【0145】 在一些實施例中，IgG4 恆定區中之杵突變為 T366W（EU 編號）。在一些實施例中，IgG4 恆定區中之臼突變包括一或多個選自 T366S、L368A 及 Y407V（EU 編號）之突變。在一些實施例中，IgG4 恆定區中之臼突變包括 T366S、L368A 及 Y407V（EU 編號）。

【0146】 多特異性抗體亦可藉由以下製得：工程改造靜電引導效應以便製造抗體 Fc-異二聚分子（WO 2009/089004A1）；使兩個或更多個抗體或片段交聯（參見例如美國專利第 4,676,980 號及 Brennan 等人, *《科學》*, 229: 81 (1985)）；使用白胺酸拉鏈來產生雙特異性抗體（參見例如 Kostelny 等人, *《免疫學雜誌》*，148(5):1547-1553 (1992)）；使用「雙功能抗體」技術以便製得雙特異性抗體片

段（參見例如 Hollinger 等人，*《美國國家科學院院刊》*, 90:6444-6448 (1993)）；及使用單鏈 Fv（sFv）二聚體（參見例如 Gruber 等人，*《免疫學雜誌》*, 152:5368 (1994)）；及製備如例如 Tutt 等人*《免疫學雜誌》*147: 60 (1991)中所描述之三特異性抗體。

【0147】 本文亦包含具有三個或更多個功能性抗原結合位點之經工程改造抗體，包含「章魚抗體」或「雙重可變域免疫球蛋白」（DVD）（參見例如 US 2006/0025576A1，及 Wu 等人*《自然生物技術》*(2007)）。本文中之抗體或片段亦包含「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包括結合至目標蛋白以及另一不同抗原之抗原結合位點（參見例如 US 2008/0069820）。

【0148】 e.抗體片段

在某些實施例中，本文所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包含但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 及 scFv 片段，及下文所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人*《自然醫學（Nat. Med.）》*9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段之綜述，參見例如 Pluckthün, *《單株抗體藥理學（The Pharmacology of Monoclonal Antibodies）》*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, 紐約), 第 269-315 頁 (1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包括救助受體結合抗原決定基殘基及具有延長之活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國專利第 5,869,046 號。

【0149】 雙功能抗體為其中兩個抗原結合位點可為二價或雙特異性之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*《自然醫學》* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*《美國國家科學院院刊》* 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人，*《自然醫學》*9:129-134 (2003)中。

【0150】 單域抗體為包括抗體重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域

之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體（Domantis, Inc., 馬薩諸塞州沃爾瑟姆（Waltham, MA）；參見例如美國專利第6,248,516 B1 號)。

【0151】 抗體片段可藉由各種技術製得，包含但不限於對完整抗體進行蛋白分解消化以及由重組宿主細胞（例如，大腸桿菌（*E. coli*）或噬菌體）產生，如本文所描述。

【0152】 f.抗體變異體

在某些實施例中，涵蓋本文所提供之抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成製備。此類修飾包含例如抗體胺基酸序列內之殘基缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合。

【0153】 g.重組方法及組合物

可使用例如如美國專利第 4,816,567 號中所描述之重組方法及組合物來產生抗體。在一個實施例中，提供編碼本文所描述之抗體的分離核酸。此類核酸可編碼包括抗體之 VL 的胺基酸序列及/或包括抗體之 VH 的胺基酸序列（例如，抗體之輕鏈及/或重鏈）。在另一實施例中，提供一或多種包括此類核酸之載體（例如，表現載體）。在另一實施例中，提供包括此類核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包括以下（例如，已用以下轉型）：（1）載體，其包括編碼包括抗體之 VL 之胺基酸序列及包括抗體之 VH 之胺基酸序列的核酸，或（2）第一載體，其包括編碼包括抗體之 VL 之胺基酸序列的核酸，及第二載體，其包括編碼包括抗體之 VH 之胺基酸序列的核酸。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢（CHO）細胞或淋巴細胞（例如，Y0、NS0、Sp20

細胞）。在一個實施例中，提供一種製造抗體之方法，其中所述方法包括在適合於表現抗體之條件下培養如上文所提供之包括編碼抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自宿主細胞（或宿主細胞培養基）回收抗體。

【0154】 為了重組產生抗體，將例如如上文所描述之編碼抗體之核酸分離且插入至一或多個載體中，以便在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。可使用習知程序（例如，藉由使用能夠特異性結合至編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針）容易地分離此類核酸且對此類核酸進行定序。

【0155】 適合於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包含本文所描述之原核或真核細胞。舉例而言，抗體可於細菌中產生，尤其在不需要糖基化及 Fc 效應功能時。對於細菌中抗體片段及多肽之表現，參見例如美國專利第 5,648,237 號、第 5,789,199 號及第 5,840,523 號（亦參見 Charlton, *《分子生物學方法》, 第 248 卷* (B.K.C. Lo 編, Humana Press, 新澤西州托托瓦, 2003), 第 245-254 頁，其描述在大腸桿菌中表現抗體片段）。在表現之後，可以可溶性溶離份自細菌細胞糊狀物分離抗體且其可進一步經純化。

【0156】 除原核生物外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物為適用於編碼抗體之載體的選殖或表現宿主，包含糖基化路徑已經「人類化」，從而使得所產生之抗體具有部分或完全人類糖基化型態的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *《自然·生物技術》* 22:1409-1414 (2004)及 Li 等人, *《自然·生物技術》* 24:210-215 (2006)。

【0157】 適用於表現醣基化抗體之宿主細胞亦來源於多細胞生物體（無脊椎動物及脊椎動物）。無脊椎動物細胞之實例包含植物細胞及昆蟲細胞。已鑑別出大量可與昆蟲細胞結合使用，尤其用於轉染草地黏蟲（*Spodoptera frugiperda*）細胞之桿狀病毒株。

【0158】 植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第 5,959,177

號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號（描述用於在轉殖基因植物中產生抗體的 PLANTIBODIES™ 技術）。

【0159】 脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可為適用的。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為經 SV40 轉型之猴腎 CV1 細胞株（COS-7）；人類胚腎細胞株（如例如在 Graham 等人，*《普通病毒學雜誌（J. Gen Virol.）》* 36:59 (1977)中所描述之 293 或 293 細胞）；幼倉鼠腎細胞（BHK）；小鼠塞特利氏細胞（mouse sertoli cell）（TM4 細胞，如例如在 Mather, *《生殖生物學（Biol. Reprod.）》* 23:243-251 (1980)中所描述）；猴腎細胞（CV1）；非洲綠猴腎細胞（VERO-76）；人類子宮頸癌細胞（HELA）；犬腎細胞（MDCK）；布法羅大鼠肝細胞（buffalo rat liver cell）（BRL 3A）；人類肺細胞（W138）；人類肝細胞（Hep G2）；小鼠乳房腫瘤（MMT 060562）；如例如在 Mather 等人, *《紐約科學院年報(Annals N.Y. Acad. Sci.)》* 383:44-68 (1982)中所描述之 TRI 細胞；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他適用哺乳動物宿主細胞株包含中國倉鼠卵巢（CHO）細胞，包含 DHFR-CHO 細胞（Urlaub 等人, *《美國國家科學院院刊》* 77:4216 (1980)）；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適合於產生抗體之某些哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如 Yazaki 及 Wu, *《分子生物學方法》, 第 248 卷* (B.K.C. Lo 編, Humana Press, 新澤西州托托瓦), 第 255-268 頁(2003)。

【0160】 現參考抗體親和力，在實施例中，抗體結合至一或多種選自（1）至（53）之腫瘤相關抗原或細胞表面受體：

（1）BMPR1B（IB 型骨形態生成蛋白受體，Genbank 寄存編號 NM_001203）

ten Dijke,P.等人《科學》264 (5155):101-104 (1994),《致癌基因（Oncogene）》14 (11):1377-1382 (1997)）；WO2004063362 （申請專利範圍第 2 項）；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；US2003134790-A1（第 38-39 頁)；

WO2002102235（申請專利範圍第 13 項；第 296 頁)；WO2003055443（第 91-92 頁）；WO200299122（實例 2；第 528-530 頁）；WO2003029421（申請專利範圍第 6 項）；WO2003024392（申請專利範圍第 2 項；圖 112)；WO200298358（申請專利範圍第 1 項；第 183 頁)；WO200254940(第 100-101 頁)；WO200259377(第 349-350 頁)；WO200230268(申請專利範圍第 27 項；第 376 頁)；WO200148204（實例；圖 4)

NP_001194 骨形態生成蛋白受體，IB 型/pid=NP_001194.1-

交叉參考：MIM:603248；NP_001194.1；AY065994

（2）E16（LAT1，SLC7A5，Genbank 寄存編號 NM_003486）

《生物化學與生物物理研究通訊（Biochem.Biophys.Res. Commun.）》255 (2), 283-288 (1999),《自然》395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W.等人(1992)《生物化學雜誌》267 (16):11267-11273）；WO2004048938（實例 2）；WO2004032842（實例 IV）；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；WO200278524（實例 2）；WO200299074（申請專利範圍第 19 項；第 127-129 頁）；WO200286443（申請專利範圍第 27 項；第 222、393 頁）；WO2003003906（申請專利範圍第 10 項；第 293 頁）；WO200264798（申請專利範圍第 33 項；第 93-95 頁）；WO200014228（申請專利範圍第 5 項；第 133-136 頁）；US2003224454（圖 3）；WO2003025138（申請專利範圍第 12 項；第 150 頁）；

NP_003477 溶質載體家族 7（陽離子胺基酸轉運蛋白，y+

系統），成員 5 /pid=NP_003477.3-智人

交叉參考：MIM:600182；NP_003477.3；NM_015923；NM_003486_1

（3）STEAP1（前列腺六跨膜上皮抗原，Genbank 寄存編號 NM_012449）

《癌症研究（Cancer Res.）》61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S.等人(1999)

《美國國家科學院院刊》96 (25):14523-14528）；WO2004065577（申請專利範圍第 6 項）；WO2004027049（圖 1L）；EP1394274（實例 11）；WO2004016225（申請專利範圍第 2 項）;WO2003042661(申請專利範圍第 12 項);US2003157089（實例 5）；US2003185830（實例 5）；US2003064397（圖 2）；WO200289747（實例 5；第 618-619 頁）；WO2003022995（實例 9；圖 13A，實例 53；第 173 頁，實例 2；圖 2A）；

NP_036581 前列腺六跨膜上皮抗原

交叉參考：MIM:604415；NP_036581.1；NM_012449_1

（4）0772P（CA125，MUC16，Genbank 寄存編號 AF361486）

《生物化學雜誌》276 (29):27371-27375 (2001)）；WO2004045553（申請專利範圍第 14 項）；WO200292836（申請專利範圍第 6 項；圖 12）；WO200283866（申請專利範圍第 15 項；第 116-121 頁）；US2003124140（實例 16）；US 798959。

交叉參考：GI:34501467；AAK74120.3；AF361486_1

（5）MPF（MPF，MSLN，SMR，巨核細胞增強因子，間皮素，Genbank 寄存編號 NM_005823）Yamaguchi, N.等人《生物化學（Biol. Chem.）》269 (2), 805-808 (1994),《美國國家科學院院刊》96 (20):11531-11536 (1999),《美國國家科學院院刊》93 (1):136-140 (1996),《生物化學雜誌》270 (37):21984-21990 (1995)）；WO2003101283（申請專利範圍第 14 項）；(WO2002102235（申請專利範圍第 13 項；第 287-288 頁）；WO2002101075（申請專利範圍第 4 項；第 308-309 頁）；WO200271928（第 320-321 頁）；WO9410312（第 52-57 頁）；

交叉參考：MIM:601051；NP_005814.2；NM_005823_1

（6）Napi2b（Napi3b，NAPI-3B，NPTIIb，SLC34A2，溶質載體家族 34（磷酸鈉）成員 2，II 型鈉依賴性磷酸鹽轉運蛋白 3b，Genbank 寄存編號 NM_006424）

《生物化學雜誌》277 (22):19665-19672 (2002),《基因組學（Genomics）》

62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A.等人(1999)《生物化學與生物物理研究通訊》258 (3):578-582）；WO2004022778（申請專利範圍第 2 項）；EP1394274（實例 11）；WO2002102235（申請專利範圍第 13 項；第 326 頁）；EP875569（申請專利範圍第 1 項；第 17-19 頁）；WO200157188（申請專利範圍第 20 項；第 329 頁）；WO2004032842（實例 IV）；WO200175177（申請專利範圍第 24 項；第 139-140 頁）；

交叉參考：MIM:604217；NP_006415.1；NM_006424_1

（7）Sema 5b（FLJ10372，KIAA1445，Mm.42015，SEMA5B，SEMAG，信號蛋白（Semaphorin）5b Hlog，sema 域，七血小板反應蛋白重複序列（1 型及類 1 型），跨膜域（TM）及短細胞質域，（信號蛋白）5B，Genbank 寄存編號 AB040878）

Nagase T.等人(2000)《DNA 研究（DNA Res.）》7 (2):143-150）；WO2004000997（申請專利範圍第 1 項）；WO2003003984（申請專利範圍第 1 項）；WO200206339（申請專利範圍第 1 項；第 50 頁）；WO200188133（申請專利範圍第 1 項；第 41-43, 48-58 頁）；WO2003054152（申請專利範圍第 20 項）；WO2003101400（申請專利範圍第 11 項）；

寄存號：Q9P283；EMBL；AB040878；BAA95969.1。Genew；HGNC:10737；

（8）PSCA hlg（2700050C12Rik，C530008O16Rik，RIKEN cDNA 2700050C12，RIKEN cDNA 2700050C12 基因，Genbank 寄存編號 AY358628）；Ross 等人(2002)《癌症研究》62:2546-2553；US2003129192（申請專利範圍第 2 項）；US2004044180（申請專利範圍第 12 項）；US2004044179（申請專利範圍第 11 項）；US2003096961（申請專利範圍第 11 項）；US2003232056（實例 5）；WO2003105758（申請專利範圍第 12 項）；US2003206918（實例 5）；EP1347046（申請專利範圍第 1 項）；WO2003025148（申請專利範圍第 20 項）；

交叉參考：GI:37182378；AAQ88991.1；AY358628_1

（9）ETBR（內皮素 B 型受體，Genbank 寄存編號 AY275463）；

Nakamuta M.等人《生物化學與生物物理研究通訊》177, 34-39, 1991；Ogawa Y.等人《生物化學與生物物理研究通訊》178, 248-255, 1991；Arai H.等人《日本循環學會雜誌（Jpn.Circ.J.）》56, 1303-1307, 1992；Arai H.等人《生物化學雜誌》268, 3463-3470, 1993；Sakamoto A., Yanagisawa M.等人《生物化學與生物物理研究通訊》178, 656-663, 1991；Elshourbagy N.A.等人《生物化學雜誌》268, 3873-3879, 1993；Haendler B.等人《心血管藥理學雜誌(J. Cardiovasc.Pharmacol.)》20, s1-S4, 1992；Tsutsumi M.等人《基因（Gene）》228, 43-49, 1999；Strausberg R.L.等人《美國國家科學院院刊》99, 16899-16903, 2002；Bourgeois C.等人《臨床內分泌及代謝雜誌(J. Clin. Endocrinol. Metab.)》82, 3116-3123, 1997；Okamoto Y.等人《生物化學》272, 21589-21596, 1997；Verheij J.B.等人《美國醫學遺傳學雜誌（Am. J. Med. Genet.）》108, 223-225, 2002；Hofstra R.M.W.等人《歐洲人類遺傳學雜誌（Eur. J. Hum. Genet.）》5, 180-185, 1997；Puffenberger E.G.等人《細胞（Cell）》79, 1257-1266, 1994；Attie T.等人,《人類分子遺傳學（Hum. Mol. Genet.)》4, 2407-2409, 1995；Auricchio A.等人《人類分子遺傳學》5:351-354, 1996；Amiel J.等人《人類分子遺傳學》5, 355-357, 1996；Hofstra R.M.W.等人《自然·遺傳學（Nat. Genet.）》12, 445-447, 1996；Svensson P.J.等人《人類遺傳學（Hum. Genet.）》103, 145-148, 1998；Fuchs S.等人《分子醫學（Mol. Med.）》7, 115-124, 2001；Pingault V.等人(2002)《人類遺傳學》111, 198-206；WO2004045516（申請專利範圍第 1 項）；WO2004048938（實例 2）；WO2004040000（申請專利範圍第 151 項）；WO2003087768（申請專利範圍第 1 項）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；WO200261087（圖 1）；WO2003016494（圖 6）；WO2003025138（申請專利範圍第 12 項；第

144 頁）；WO200198351（申請專利範圍第 1 項；第 124-125 頁）；EP522868（申請專利範圍第 8 項；圖 2）；WO200177172（申請專利範圍第 1 項；第 297-299 頁）；US2003109676；US6518404（圖 3）；US5773223（申請專利範圍第 1a 項；第 31-34 欄）；WO2004001004；

（10）MSG783（RNF124，假定蛋白 FLJ20315，Genbank 寄存編號 NM_017763）；

WO2003104275（申請專利範圍第 1 項）；WO2004046342（實例 2）；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；WO2003083074（申請專利範圍第 14 項；第 61 頁）；WO2003018621（申請專利範圍第 1 項）；WO2003024392（申請專利範圍第 2 項；圖 93）；WO200166689（實例 6）；

交叉參考：LocusID:54894；NP_060233.2；NM_017763_1

（11）STEAP2（HGNC_8639，IPCA-1，PCANAP1，STAMP1，STEAP2，STMP，前列腺癌相關基因 1，前列腺癌相關蛋白 1，前列腺六跨膜上皮抗原 2，六跨膜前列腺蛋白，Genbank 寄存編號 AF455138）

《實驗室研究（Lab.Invest.）》82 (11):1573-1582 (2002)）；WO2003087306；US2003064397（申請專利範圍第 1 項；圖 1）；WO200272596（申請專利範圍第 13 項；第 54-55 頁）；WO200172962（申請專利範圍第 1 項；圖 4B）；WO2003104270（申請專利範圍第 11 項）；WO2003104270（申請專利範圍第 16 項）；US2004005598（申請專利範圍第 22 項）；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；US2003060612（申請專利範圍第 12 項；圖 10）；WO200226822（申請專利範圍第 23 項；圖 2）；WO200216429（申請專利範圍第 12 項；圖 10）；

交叉參考：GI:22655488；AAN04080.1；AF455138_1

（12）TrpM4（BR22450，FLJ20041，TRPM4，TRPM4B，瞬時受體電位陽離子通道亞家族 M 成員 4，Genbank 寄存編號 NM_017636）

Xu, X.Z.等人《美國國家科學院院刊》98 (19):10692-10697 (2001), 《細胞》109 (3):397-407 (2002), 《生物化學雜誌》278 (33):30813-30820 (2003)）；US2003143557（申請專利範圍第 4 項）；WO200040614（申請專利範圍第 14 項;第 100-103 頁）;WO200210382(申請專利範圍第 1 項;圖 9A);WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；WO200230268（申請專利範圍第 27 項；第 391 頁）；US2003219806（申請專利範圍第 4 項）；WO200162794（申請專利範圍第 14 項；圖 1A-D）；

交叉參考：MIM:606936；NP_060106.2；NM_017636_1

（13）CRIPTO（CR，CR1，CRGF，CRIPTO，TDGF1，畸胎瘤源性生長因子，Genbank 寄存編號 NP_003203 或 NM_003212）

Ciccodicola, A.等人《歐洲分子生物學學會會刊》8 (7):1987-1991 (1989), 《美國人類遺傳學雜誌（Am. J. Hum. Genet.）》49 (3):555-565 (1991)）；US2003224411（申請專利範圍第 1 項）；WO2003083041（實例 1）；WO2003034984（申請專利範圍第 12 項）；WO200288170（申請專利範圍第 2 項；第 52-53 頁）；WO2003024392（申請專利範圍第 2 項；圖 58）；WO200216413（申請專利範圍第 1 項；第 94-95, 105 頁）；WO200222808（申請專利範圍第 2 項；圖 1）；US5854399（實例 2；第 17-18 欄）；US5792616（圖 2）；

交叉參考：MIM:187395；NP_003203.1；NM_003212_1

（14）CD21（CR2（補體受體 2）或 C3DR（C3d/埃-巴二氏病毒（Epstein Barr virus）受體）或 Hs.73792 Genbank 寄存編號 M26004）

Fujisaku 等人(1989)《生物化學雜誌》264 (4):2118-2125）；Weis J.J.等人《實驗醫學雜誌（J. Exp. Med.）》167, 1047-1066, 1988；Moore M.等人《美國國家科學院院刊》84, 9194-9198, 1987；Barel M.等人《分子免疫學》35, 1025-1031, 1998；Weis J.J.等人《美國國家科學院院刊》83, 5639-5643, 1986；Sinha S.K.等

人(1993)《免疫學雜誌》150, 5311-5320；WO2004045520（實例 4）；US2004005538（實例 1）；WO2003062401（申請專利範圍第 9 項）；WO2004045520（實例 4）；WO9102536（圖 9.1-9.9）；WO2004020595（申請專利範圍第 1 項）；

寄存號：P20023；Q13866；Q14212；EMBL；M26004；AAA35786.1。

（15）CD79b（CD79B，CD79β，IGb（免疫球蛋白相關 β），B29，Genbank 寄存編號 NM_000626 或 11038674）

《美國國家科學院院刊》(2003) 100 (7):4126-4131,《血液（Blood）》(2002) 100 (9):3068-3076, Muller 等人(1992)《歐洲免疫學雜誌（Eur.J. Immunol.）》22 (6):1621-1625）；WO2004016225（申請專利範圍第 2 項，圖 140）；WO2003087768，US2004101874（申請專利範圍第 1 項，第 102 頁）；WO2003062401（申請專利範圍第 9 項）；WO200278524（實例 2）；US2002150573（申請專利範圍第 5 項，第 15 頁）；US5644033；WO2003048202（申請專利範圍第 1 項，第 306 及 309 頁）；WO 99/558658，US6534482（申請專利範圍第 13 項，圖 17A/B）；WO200055351（申請專利範圍第 11 項，第 1145-1146 頁）；

交叉參考：MIM:147245；NP_000617.1；NM_000626_1

（16）FcRH2（IFGP4，IRTA4，SPAP1A（含 SH2 域之磷酸酶錨定蛋白 1a），SPAP1B，SPAP1C，Genbank 寄存編號 NM_030764，AY358130）

《基因組研究（Genome Res.）》13 (10):2265-2270 (2003),《免疫遺傳學（Immunogenetics）》54 (2):87-95 (2002),《血液》99 (8):2662-2669 (2002),《美國國家科學院院刊》98 (17):9772-9777 (2001)，Xu, M.J.等人(2001)《生物化學與生物物理研究通訊》280 (3):768-775；WO2004016225（申請專利範圍第 2 項）；WO2003077836；WO200138490（申請專利範圍第 5 項；圖 18D-1-18D-2）；WO2003097803（申請專利範圍第 12 項）；WO2003089624（申請專利範圍第 25 項）；

交叉參考：MIM:606509；NP_110391.2；NM_030764_1

（17）HER2（ErbB2，Genbank 寄存編號 M11730）

Coussens L.等人《科學》(1985) 230(4730):1132-1139）；Yamamoto T.等人《自然》319, 230-234, 1986；Semba K.等人《美國國家科學院院刊》82, 6497-6501, 1985；Swiercz J.M.等人《細胞生物學雜誌（J. Cell Biol.）》165, 869-880, 2004；Kuhns J.J.等人《生物化學雜誌》274, 36422-36427, 1999；Cho H.-S.等人《自然》421, 756-760, 2003；Ehsani A.等人(1993)《基因組學》15, 426-429；WO2004048938（實例 2）；WO2004027049（圖 1I）；WO2004009622；WO2003081210；WO2003089904（申請專利範圍第 9 項）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；US2003118592；WO2003008537（申請專利範圍第 1 項）；WO2003055439（申請專利範圍第 29 項；圖 1A-B）；WO2003025228（申請專利範圍第 37 項；圖 5C）；WO200222636（實例 13；第 95-107 頁）；WO200212341（申請專利範圍第 68 項；圖 7）；WO200213847（第 71-74 頁）；WO200214503（第 114-117 頁）；WO200153463（申請專利範圍第 2 項；第 41-46 頁）；WO200141787（第 15 頁）；WO200044899（申請專利範圍第 52 項；圖 7）；WO200020579（申請專利範圍第 3 項；圖 2）；US5869445（申請專利範圍第 3 項；第 31-38 欄）；WO9630514（申請專利範圍第 2 項；第 56-61 頁）；EP1439393（申請專利範圍第 7 項）；WO2004043361（申請專利範圍第 7 項）；WO2004022709；WO200100244（實例 3；圖 4）；

寄存號：P04626；EMBL；M11767；AAA35808.1。EMBL；M11761；AAA35808.1。

（18）NCA（CEACAM6，Genbank 寄存編號 M18728）；

Barnett T.等人《基因組學》3, 59-66, 1988；Tawaragi Y.等人《生物化學與生物物理研究通訊》150, 89-96, 1988；Strausberg R.L.等人《美國國家科學院院刊》

99:16899-16903, 2002；WO2004063709；EP1439393（申請專利範圍第 7 項）；WO2004044178（實例 4）；WO2004031238；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；WO200278524（實例 2）；WO200286443（申請專利範圍第 27 項；第 427 頁）；WO200260317（申請專利範圍第 2 項）；

寄存號 :P40199 ;Q14920 ;EMBL ;M29541 ;AAA59915.1 ◦EMBL ;M18728 ;

（19）MDP（DPEP1，Genbank 寄存編號 BC017023）

《美國國家科學院院刊》99 (26):16899-16903 (2002)）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；WO200264798（申請專利範圍第 33 項；第 85-87 頁）；JP05003790（圖 6-8）；WO9946284（圖 9）；

交叉參考：MIM:179780；AAH17023.1；BC017023_1

（20）IL20Rα（IL20Ra，ZCYTOR7，Genbank 寄存編號 AF184971）；

Clark H.F.等人《基因組研究》13, 2265-2270, 2003；Mungall A.J.等人《自然》425, 805-811, 2003；Blumberg H.等人《細胞》104, 9-19, 2001；Dumoutier L.等人《免疫學雜誌》167, 3545-3549, 2001；Parrish-Novak J.等人《生物化學雜誌》277, 47517-47523, 2002；Pletnev S.等人(2003) 《生物化學（Biochemistry）》42:12617-12624；Sheikh F.等人(2004)《免疫學雜誌》172, 2006-2010；EP1394274（實例 11）;US2004005320（實例 5）;WO2003029262（第 74-75 頁）;WO2003002717（申請專利範圍第 2 項；第 63 頁）;WO200222153（第 45-47 頁）;US2002042366（第 20-21 頁）；WO200146261（第 57-59 頁）；WO200146232（第 63-65 頁）；WO9837193（申請專利範圍第 1 項；第 55-59 頁）；

寄存號：Q9UHF4；Q6UWA9；Q96SH8；EMBL；AF184971；AAF01320.1。

（21）短蛋白聚醣（Brevican）（BCAN，BEHAB，Genbank 寄存編號 AF229053）

Gary S.C.等人《基因》256, 139-147, 2000；Clark H.F.等人《基因組研究》13, 2265-2270, 2003；Strausberg R.L.等人《美國國家科學院院刊》99, 16899-16903,

2002；US2003186372（申請專利範圍第 11 項）；US2003186373（申請專利範圍第 11 項）；US2003119131（申請專利範圍第 1 項；圖 52）；US2003119122（申請專利範圍第 1 項；圖 52）；US2003119126（申請專利範圍第 1 項）；US2003119121（申請專利範圍第 1 項；圖 52）；US2003119129（申請專利範圍第 1 項）；US2003119130（申請專利範圍第 1 項）；US2003119128（申請專利範圍第 1 項；圖 52）；US2003119125（申請專利範圍第 1 項）；WO2003016475（申請專利範圍第 1 項）；WO200202634（申請專利範圍第 1 項）；

（22）EphB2R（DRT，ERK，Hek5，EPHT3，Tyro5，Genbank 寄存編號 NM_004442）

Chan,J.及 Watt, V.M.,《致癌基因》6 (6), 1057-1061 (1991)《致癌基因》10 (5):897-905 (1995),《神經科學年評（Annu. Rev. Neurosci.）》21:309-345 (1998),《細胞學國際評論（Int. Rev. Cytol.）》196:177-244 (2000)）；WO2003042661（申請專利範圍第 12 項）；WO200053216（申請專利範圍第 1 項；第 41 頁）；WO2004065576（申請專利範圍第 1 項）；WO2004020583（申請專利範圍第 9 項）；WO2003004529（第 128-132 頁）；WO200053216（申請專利範圍第 1 項；第 42 頁）；

交叉參考：MIM:600997；NP_004433.2；NM_004442_1

（23）ASLG659（B7h，Genbank 寄存編號 AX092328）

US20040101899（申請專利範圍第 2 項）；WO2003104399（申請專利範圍第 11 項）；WO2004000221（圖 3）；US2003165504（申請專利範圍第 1 項）；US2003124140（實例 2）；US2003065143（圖 60）；WO2002102235（申請專利範圍第 13 項；第 299 頁）；US2003091580（實例 2）；WO200210187（申請專利範圍第 6 項；圖 10）；WO200194641（申請專利範圍第 12 項；圖 7b）；WO200202624（申請專利範圍第 13 項；圖 1A-1B）；US2002034749（申請專利

範圍第 54 項；第 45-46 頁）；WO200206317（實例 2；第 320-321 頁，申請專利範圍第 34 項；第 321-322 頁）；WO200271928（第 468-469 頁）；WO200202587（實例 1；圖 1）；WO200140269（實例 3；第 190-192 頁）；WO200036107（實例 2；第 205-207 頁）；WO2004053079（申請專利範圍第 12 項）；WO2003004989（申請專利範圍第 1 項）；WO200271928（第 233-234, 452-453 頁）；WO 0116318；

（24）PSCA（前列腺幹細胞抗原前驅體，Genbank 寄存編號 AJ297436）

Reiter R.E.等人《美國國家科學院院刊》95, 1735-1740, 1998；Gu Z.等人《致癌基因》19, 1288-1296, 2000；《生物化學與生物物理研究通訊》(2000) 275(3):783-788；WO2004022709；EP1394274（實例 11）；US2004018553（申請專利範圍第 17 項）；WO2003008537（申請專利範圍第 1 項）；WO200281646（申請專利範圍第 1 項；第 164 頁）；WO2003003906（申請專利範圍第 10 項；第 288 頁）；WO200140309（實例 1；圖 17）；US2001055751（實例 1；圖 1b）；WO200032752（申請專利範圍第 18 項；圖 1）；WO9851805（申請專利範圍第 17 項；第 97 頁）；WO9851824（申請專利範圍第 10 項；第 94 頁）；WO9840403（申請專利範圍第 2 項；圖 1B）；

寄存號：O43653；EMBL；AF043498；AAC39607.1。

（25）GEDA（Genbank 寄存編號 AY260763）；

AAP14954 類脂肪瘤 HMGIC 融合搭配物蛋白/pid=AAP14954.1-智人

物種：智人（人類）

WO2003054152（申請專利範圍第 20 項）；WO2003000842（申請專利範圍第 1 項）；WO2003023013（實例 3，申請專利範圍第 20 項）；US2003194704（申請專利範圍第 45 項）；

交叉參考：GI:30102449；AAP14954.1；AY260763_1

（26）BAFF-R（B 細胞活化因子受體，BLyS 受體 3，BR3，Genbank 寄存

編號 AF116456）；BAFF 受體/pid=NP_443177.1-智人

Thompson, J.S.等人《科學》293 (5537), 2108-2111 (2001）；WO2004058309；WO2004011611；WO2003045422（實例；第 32-33 頁）；WO2003014294（申請專利範圍第 35 項；圖 6B）；WO2003035846（申請專利範圍第 70 項；第 615-616 頁）；WO200294852（第 136-137 欄）；WO200238766（申請專利範圍第 3 項；第 133 頁）；WO200224909（實例 3；圖 3）；

交叉參考：MIM:606269；NP_443177.1；NM_052945_1；AF132600

（27）CD22（B 細胞受體 CD22-B 同功異型物 BL-CAM，Lyb-8，Lyb8，SIGLEC-2，FLJ22814，Genbank 寄存編號 AK026467）；

Wilson 等人(1991) 《實驗醫學雜誌》173:137-146；WO2003072036（申請專利範圍第 1 項；圖 1）；

交叉參考：MIM:107266；NP_001762.1；NM_001771_1

（28）CD79a（CD79A，CD79α，免疫球蛋白相關 α，一種與 Ig β（CD79B）共價相互作用，且與 Ig M 分子在表面上形成複合物，轉導 B 細胞分化中所涉及之信號的 B 細胞特異性蛋白），pI：4.84，MW：25028 TM：2 [P]基因染色體：19q13.2，Genbank 寄存編號 NP_001774.10）

WO2003088808, US20030228319；WO2003062401（申請專利範圍第 9 項）；US2002150573（申請專利範圍第 4 項，第 13-14 頁）；WO9958658（申請專利範圍第 13 項，圖 16）；WO9207574（圖 1）；US5644033；Ha 等人(1992)《免疫學雜誌》148(5):1526-1531；Mueller 等人(1992)《歐洲生物化學雜誌》22:1621-1625；Hashimoto 等人(1994)《免疫遺傳學》40(4):287-295；Preud'homme 等人(1992)《臨床及實驗免疫學（Clin.Exp. Immunol.）》90(1):141-146；Yu 等人(1992)《免疫學雜誌》148(2) 633-637；Sakaguchi 等人(1988)《歐洲分子生物學學會會刊》7(11):3457-3464；

（29）CXCR5（伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）受體 1，一種由 CXCL13 趨化介素活化之 G 蛋白偶聯受體，在淋巴球遷移及體液防禦中起作用，在 HIV-2 感染及可能愛滋病、淋巴瘤、骨髓瘤及白血病之發展中起作用）；372 aa，pI：8.54 MW：41959 TM：7 [P]基因染色體：11q23.3，Genbank 寄存編號 NP_001707.1）

WO2004040000；WO2004015426；US2003105292（實例 2）；US6555339（實例 2）；WO200261087（圖 1）；WO200157188（申請專利範圍第 20 項，第 269 頁）；WO200172830（第 12-13 頁）；WO200022129（實例 1，第 152-153 頁，實例 2，第 254-256 頁）；WO9928468（申請專利範圍第 1 項，第 38 頁）；US5440021（實例 2，第 49-52 欄）；WO9428931（第 56-58 頁）；WO9217497（申請專利範圍第 7 項，圖 5）；Dobner 等人(1992)《歐洲免疫學雜誌》22:2795-2799；Barella 等人(1995)《生物化學雜誌》309:773-779；

（30）HLA-DOB（MHC II 類分子（Ia 抗原）之 β 次單元，其結合肽且將其呈遞至 CD4+ T 淋巴球）；273 aa，pI：6.56 MW：30820 TM：1 [P]基因染色體：6p21.3，Genbank 寄存編號 NP_002111.1）

Tonnelle 等人(1985)《歐洲分子生物學學會會刊》4(11):2839-2847；Jonsson 等人(1989)《免疫遺傳學》29(6):411-413；Beck 等人(1992)《分子生物學雜誌》228:433-441；Strausberg 等人(2002)《美國國家科學院院刊》99:16899-16903；Servenius 等人(1987)《生物化學雜誌》262:8759-8766；Beck 等人(1996)《生物化學雜誌》255:1-13；Naruse 等人(2002)《組織抗原（Tissue Antigens）》59:512-519；WO9958658（申請專利範圍第 13 項，圖 15）；US6153408（第 35-38 欄）；US5976551（第 168-170 欄）；US6011146（第 145-146 欄）；Kasahara 等人(1989)《免疫遺傳學》30(1):66-68；Larhammar 等人(1985)《生物化學雜誌》260(26):14111-14119；

（31）P2X5（嘌呤受體 P2X 配位體閘控離子通道 5，由細胞外 ATP 閘控之離子通道，可能在突觸傳遞及神經生成中涉及，缺乏可促成特發性逼尿肌不穩

定之病理生理學）；422 aa），pI：7.63，MW：47206 TM：1 [P]基因染色體：17p13.3，Genbank 寄存編號 NP_002552.2）

Le 等人(1997)《歐洲生化學會聯合會快報（FEBS Lett.）》418(1-2):195-199；WO2004047749；WO2003072035（申請專利範圍第 10 項）；Touchman 等人(2000)《基因組研究》10:165-173；WO200222660（申請專利範圍第 20 項）；WO2003093444（申請專利範圍第 1 項）；WO2003087768（申請專利範圍第 1 項）；WO2003029277（第 82 頁）；

（32）CD72（B 細胞分化抗原 CD72，Lyb-2）蛋白質完整序列 maeaity...tafrfpd（1..359；359 aa），pI：8.66，MW：40225 TM：1 [P]基因染色體：9p13.3，Genbank 寄存編號 NP_001773.1）

WO2004042346（申請專利範圍第 65 項）；WO2003026493（第 51-52, 57-58 頁）；WO200075655（第 105-106 頁）；Von Hoegen 等人(1990)《免疫學雜誌》144(12):4870-4877；Strausberg 等人(2002)《美國國家科學院院刊》99:16899-16903；

（33）LY64（淋巴球抗原 64（RP105），富白胺酸重複序列（LRR）家族 I 型膜蛋白，調節 B 細胞活化及細胞凋亡，功能喪失與全身性紅斑狼瘡患者之疾病活動性提高相關）；661 aa，pI：6.20，MW：74147 TM：1 [P]基因染色體：5q12，Genbank 寄存編號 NP_005573.1）

US2002193567；WO9707198（申請專利範圍第 11 項，第 39-42 頁）；Miura 等人(1996)《基因組學》38(3):299-304；Miura 等人(1998)《血液》92:2815-2822；WO2003083047；WO9744452（申請專利範圍第 8 項，第 57-61 頁）；WO200012130（第 24-26 頁）；

（34）FcRH1（類 Fc 受體蛋白 1，含有 C2 型類 Ig 域及 ITAM 域之免疫球蛋白 Fc 域的推定受體，可在 B 淋巴球分化中起作用）；429 aa，pI：5.28，MW：

46925 TM：1 [P]基因染色體：1q21-1q22，Genbank 寄存編號 NP_443170.1）

WO2003077836；WO200138490（申請專利範圍第 6 項，圖 18E-1-18-E-2）；Davis 等人(2001)《美國國家科學院院刊》98(17):9772-9777；WO2003089624（申請專利範圍第 8 項）；EP1347046（申請專利範圍第 1 項）；WO2003089624（申請專利範圍第 7 項）；

（35）FCRH5（IRTA2，免疫球蛋白超家族受體易位相關 2，可能在 B 細胞發育及淋巴瘤生成中起作用之推定免疫受體；在一些 B 細胞惡性疾病中存在由易位引起之所述基因的失調）；977 aa，pI：6.88 MW：106468 TM：1 [P]基因染色體：1q21，GenBank 寄存編號人類:AF343662、AF343663、AF343664、AF343665、AF369794、AF397453、AK090423、AK090475、AL834187、AY358085；小鼠:AK089756、AY158090、AY506558；NP_112571.1

WO2003024392（申請專利範圍第 2 項，圖 97）；Nakayama 等人(2000)《生物化學與生物物理研究通訊》277(1):124-127；WO2003077836；WO200138490（申請專利範圍第 3 項，圖 18B-1-18B-2）；

（36）TENB2（TMEFF2，腦腫瘤抑癌蛋白（tomoregulin），TPEF，HPP1，TR，推定跨膜蛋白聚醣，與 EGF/調蛋白（heregulin）家族生長因子及卵泡抑素相關）；374 aa，NCBI 寄存編號：AAD55776、AAF91397、AAG49451，NCBI RefSeq：NP_057276；NCBI Gene：23671；OMIM：605734；SwissProt Q9UIK5；Genbank 寄存編號 AF179274；AY358907、CAF85723、CQ782436

WO2004074320（SEQ ID NO 810）；JP2004113151（SEQ ID NO 2, 4, 8）；WO2003042661（SEQ ID NO 580）；WO2003009814（SEQ ID NO 411）；EP1295944（第 69-70 頁）；WO200230268（第 329 頁）；WO200190304（SEQ ID NO 2706）；US2004249130；US2004022727；WO2004063355；US2004197325；US2003232350；US2004005563；US2003124579；Horie 等人(2000)《基因組學》67:146-152；Uchida

等人(1999)《生物化學與生物物理研究通訊》266:593-602；Liang 等人(2000)《癌症研究》60:4907-12；Glynne-Jones 等人(2001)《國際癌症雜誌（Int J Cancer.）》10 月 15 日；94(2):178-84；

（37）PMEL17（銀同源物；SILV；D12S53E；PMEL17；SI；SIL）；ME20；gp100）BC001414；BT007202；M32295；M77348；NM_006928；McGlinchey, R.P.等人(2009)《美國國家科學院院刊》106 (33), 13731-13736；Kummer, M.P.等人(2009)《生物化學雜誌》284 (4), 2296-2306；

（38）TMEFF1（具有類 EGF 域及兩個類卵泡抑素域之跨膜蛋白 1；腦腫瘤抑癌蛋白 1）；H7365；C9orf2；C9ORF2；U19878；X83961；NM_080655；NM_003692；Harms, P.W.(2003)《基因與發育（Genes Dev.）》17 (21), 2624-2629；Gery, S.等人(2003)《致癌基因》22 (18):2723-2727；

（39）GDNF-Ra1（GDNF 家族受體 α1；GFRA1；GDNFR；GDNFRA；RETL1；TRNR1；RET1L；GDNFR-α1；GFR-α-1）；U95847；BC014962；NM_145793 NM_005264；Kim, M.H.等人(2009)《分子與細胞生物學（Mol. Cell.Biol.）》29 (8), 2264-2277；Treanor, J.J.等人(1996)《自然》382 (6586):80-83；

（40）LY6E（淋巴球抗原 6 複合物，基因座 E；Ly67，RIG-E，SCA-2，TSA-1）；NP_002337.1；NM_002346.2；de Nooij-van Dalen, A.G.等人(2003)《國際癌症雜誌》103 (6), 768-774；Zammit, D.J.等人(2002)《分子與細胞生物學》22 (3):946-952；WO 2013/17705；

（41）TMEM46（shisa 同源物 2（非洲爪蟾（Xenopus laevis））；SHISA2）；NP_001007539.1；NM_001007538.1；Furushima, K.等人(2007)《發育生物學（Dev.Biol.）》306 (2), 480-492；Clark, H.F.等人(2003)《基因組研究》13 (10):2265-2270；

（42）Ly6G6D（淋巴球抗原 6 複合物，基因座 G6D；Ly6-D，MEGT1）；

NP_067079.2；NM_021246.2；Mallya, M.等人(2002)《基因組學》80 (1):113-123；Ribas, G.等人(1999)《免疫學雜誌》163 (1):278-287;

（43）LGR5（含富白胺酸重複序列之 G 蛋白偶聯受體 5；GPR49，GPR67）；NP_003658.1；NM_003667.2；Salanti, G.等人(2009)《美國流行病學雜誌（Am. J. Epidemiol.）》170 (5):537-545；Yamamoto, Y.等人(2003)《肝病學（Hepatology）》37 (3):528-533；

（44）RET（ret 原癌基因；MEN2A；HSCR1；MEN2B；MTC1；PTC；CDHF12；Hs.168114；RET51；RET-ELE1）；NP_066124.1；NM_020975.4；Tsukamoto, H.等人(2009)《癌症科學（Cancer Sci.）》100 (10):1895-1901；Narita, N.等人(2009)《致癌基因》28 (34):3058-3068；

（45）LY6K（淋巴球抗原 6 複合物，基因座 K；LY6K；HSJ001348；FLJ35226）；NP_059997.3；NM_017527.3；Ishikawa, N.等人(2007)《癌症研究》67 (24):11601-11611；de Nooij-van Dalen, A.G.等人(2003)《國際癌症雜誌》103 (6):768-774；

（46）GPR19（G 蛋白偶聯受體 19；Mm.4787）；NP_006134.1；NM_006143.2；Montpetit, A.及 Sinnett, D.(1999)《人類遺傳學》105 (1-2):162-164；O'Dowd, B.F.等人(1996)《歐洲生化學會聯合會快報》394 (3):325-329；

（47）GPR54（KISS1 受體；KISS1R；GPR54；HOT7T175；AXOR12）；NP_115940.2；NM_032551.4；Navenot, J.M.等人(2009)《分子藥理學（Mol. Pharmacol.）》75 (6):1300-1306；Hata, K.等人(2009)《抗癌研究（Anticancer Res.）》29 (2):617-623；

（48）ASPHD1（含天冬胺酸 β-羥化酶的域 1；LOC253982）；NP_859069.2；NM_181718.3；Gerhard, D.S.等人(2004)《基因組研究》14 (10B):2121-2127；

（49）酪胺酸酶（TYR；OCAIA；OCA1A；酪胺酸酶；SHEP3）；NP_000363.1；

NM_000372.4；Bishop, D.T.等人(2009)《自然·遺傳學》41 (8):920-925；Nan, H.等人(2009)《國際癌症雜誌》125 (4):909-917；

（50）TMEM118（環指蛋白，跨膜 2；RNFT2；FLJ14627）；NP_001103373.1；NM_001109903.1；Clark, H.F.等人(2003)《基因組研究》13 (10):2265-2270；Scherer, S.E.等人(2006)《自然》440 (7082):346-351

（51）GPR172A（G 蛋白偶聯受體 172A；GPCR41；FLJ11856；D15Ertd747e）；NP_078807.1；NM_024531.3；Ericsson, T.A.等人(2003)《美國國家科學院院刊》100 (11):6759-6764；Takeda, S.等人(2002)《歐洲生化學會聯合會快報》520 (1-3):97-101。

（52）CD33，唾液酸結合類免疫球蛋白凝集素家族成員，為一種 67 kDa 醣基化跨膜蛋白。除定型（committed）骨髓單核細胞性細胞及紅血球系祖細胞以外，CD33 亦在大多數骨髓細胞及單核球性白血病細胞上表現。其未見於最早的多能幹細胞、成熟顆粒球、淋巴細胞或非造血細胞上（Sabbath 等人, (1985)《*臨床研究雜誌(J. Clin.Invest.)*》75:756-56；Andrews 等人, (1986)《*血液*》68:1030-5）。CD33 在其胞質尾區上含有兩個酪胺酸殘基，各殘基之後為類似於見於許多抑制受體中之免疫受體之基於酪胺酸的抑制基元（ITIM）的疏水殘基。

（53）CLL-1（CLEC12A，MICL 及 DCAL2）編碼 C 型凝集素/類 C 型凝集素域（CTL/CTLD）超家族之成員。此家族之成員共享相同蛋白質摺疊且具有不同的功能，諸如細胞黏附、細胞-細胞信號傳導、醣蛋白轉換及在發炎及免疫反應中之作用。由此基因編碼之蛋白質為顆粒球及單核球功能的負調節子。已描述此基因之數種替代性剪接轉錄變異體，但尚未確定此等變異體中之一些的全長性質。此基因與染色體 12p13 上自然殺手基因複合物區中之其他 CTL/CTLD 超家族成員緊密關聯（Drickamer K (1999)《結構生物學當前觀點（Curr. Opin. Struct. Biol.）》9 (5):585-90；van Rhenen A 等人, (2007)《血液》110 (7):2659-66；

Chen CH 等人(2006)《血液》107 (4):1459-67；Marshall AS 等人(2006)《歐洲免疫學雜誌》36 (8):2159-69；Bakker AB 等人(2005)《癌症研究》64 (22):8443-50；Marshall AS 等人(2004)《生物化學雜誌》279 (15):14792-802）。已顯示 CLL-1 為包括單一類 C 型凝集素域（預測其不結合鈣或糖）、莖區、跨膜域及含有 ITIM 基元之短胞質尾區的 II 型跨膜受體。

【0161】 在一態樣中，Ab-CIDE 之抗體可為針對見於諸多細胞或組織類型上之蛋白質的抗體。此類抗體之實例包含 gD 及 EpCAM。上皮細胞黏附分子（EpCAM）為上皮中介導中非 Ca2+依賴型同型細胞-細胞黏附之跨膜醣蛋白（Litvinov, S 等人(1994)《細胞生物學雜誌》125(2):437-46）。EpCAM 亦稱為 DIAR5、EGP-2、EGP314、EGP40、ESA、HNPCC8、KS1/4、KSA、M4S1、MIC18、MK-1、TACSTD1、TROP1，其亦參與細胞信號傳導（Maetzel, D.等人(2009)《自然·細胞生物學（Nature Cell Biology）》11(2):162-71）、遷移（Osta, WA；等人(2004)《癌症研究》64(16):5818-24）、增殖及分化（Litvinov, S.等人(1996)《美國病理學雜誌（Am J Pathol.）》148(3):865-75）。另外，EpCAM 經由其上調 c-myc、e-fabp 及細胞週期蛋白（cyclin）A 及 E 之能力而具有致癌潛力（Munz, M.等人(2004)《致癌基因》23(34):5748-58）。由於 EpCAM 排他地在上皮及上皮源性腫瘤中表現，因此 EpCAM 可用作各種癌症之診斷標記物。換言之，Ab-CIDE 可用於將 CIDE 遞送至許多細胞或組織，而非如在使用靶向抗體時遞送至特定細胞類型或組織類型。

【0162】 如本文所描述，Ab-CIDE 可包括抗體，例如選自以下之抗體：

抗 Ly6E 抗體

【0163】 在某些實施例中，Ab-CIDE 可包括抗 Ly6E 抗體。淋巴球抗原 6 複合物，基因座 E（Ly6E），亦稱為網膜酸誘導基因 E（RIG-E）及幹細胞抗原 2（SCA-2）。其為功能未知且無已知結合搭配物之 GPI 鍵聯、131 個胺基酸長

度、約 8.4 kDa 的蛋白質。其最初鑑別為在小鼠中之未成熟胸腺細胞、胸腺髓質上皮細胞中表現的轉錄物（Mao 等人(1996) *《美國國家科學院院刊》* 93:5910-5914）。在一些實施例中，本文所描述之主題提供包括 PCT 公開案第 WO 2013/177055 號中所描述之抗 Ly6E 抗體的 Ab-CIDE。

【0164】 在一些實施例中，本文所描述之主題提供包括抗 Ly6E 抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。

【0165】 在一個態樣中，本文所描述之主題提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0166】 在另一態樣中，本文所描述之主題提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，

其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。

【0167】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。

【0168】 在另一態樣中，本文所描述之主題提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括：(a)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(b)HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。

【0169】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 Ly6E 抗體經人類化。在一個實施例中，抗 Ly6E 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0170】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 Ly6E 抗體包括與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 Ly6E 抗體保留結合至 Ly6E 之能力。在某些

實施例中，SEQ ID NO: 8 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 8 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 Ly6E 抗體包括 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0171】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 Ly6E 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 Ly6E 抗體保留結合至 Ly6E 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 7 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 7 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 Ly6E 抗體包括 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。

【0172】 在另一態樣中，提供包括抗 Ly6E 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0173】 在一個實施例中，提供 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 8 及 SEQ ID NO: 7 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0174】 在另一態樣中，本文提供包括與本文所提供之抗 Ly6E 抗體結合至相同抗原決定基之抗體的 Ab-CIDE。舉例而言，在某些實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體與分別包括 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 7 之 VL 序列的抗 Ly6E 抗體結合至相同抗原決定基。

【0175】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 Ly6E 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 Ly6E 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。在一些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 Ly6E 抗體，所述抗體包括分別包括 SEQ ID NO: 16 及 15 之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。

【0176】 抗 HER2 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 HER2 抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體包括人類化抗 HER2 抗體，例如如 US 5821337 之表 3 中所描述之 huMAb4D5-1、huMAb4D5-2、huMAb4D5-3、huMAb4D5-4、huMAb4D5-5、huMAb4D5-6、huMAb4D5-7 及 huMAb4D5-8。彼等抗體含有人類構架區以及結合至 HER2 之鼠類抗體（4D5）之互補決定區。人類化抗體 huMAb4D5-8 亦稱為曲妥珠單抗，其可以商品名 HERCEPTIN®商購。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體包括人類化抗 HER2 抗體，例如如 US7862817 中所描述之人類化 2C4。例示性人類化 2C4 抗體為帕妥珠單抗，其可以商品名 PERJETA®商購。

【0177】 在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體包括人類化 7C2 抗 HER2 抗體。人類化 7C2 抗體為抗 HER2 抗體。

【0178】 在一些實施例中，本文描述包括抗 HER2 抗體之 Ab-CIDE，所述

抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23、27 或 28 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 或 29 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文描述包括抗 HER2 抗體之 PAC，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；(c)HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0179】 在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23、27 或 28 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 或 29 之胺基酸序列。在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23、27 或 28 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 或 29 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【0180】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0181】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23、27 或 28 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3 其包括選自 SEQ ID NO: 24 或 29 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：(i)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，(ii)HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0182】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括(a) HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID

NO: 23、27 或 28 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 或 29 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0183】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體經人類化。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0184】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體包括與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 HER2 抗體保留結合至 HER2 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 18 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 18 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 HER2 抗體包括 SEQ ID NO: 18 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：

（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【0185】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 HER2 抗體保留結合至 HER2 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 17 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 17 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 HER2 抗體包括 SEQ ID NO: 17 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0186】 在另一態樣中，提供包括抗 HER2 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0187】 在一個實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 17 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0188】 在一個實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括

SEQ ID NO: 30 之人類化 7C2.v2.2.LA（hu7C2）K149C κ 輕鏈序列。

【0189】 在一個實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括 SEQ ID NO: 31 之 Hu7C2 A118C IgG1 重鏈序列。

【0190】 在另一態樣中，本文提供 PAC，其包括與本文所提供之抗 HER2 抗體結合至相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供 Ab-CIDE，其包括與分別包括 SEQ ID NO: 18 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 17 之 VL 序列之抗 HER2 抗體結合至相同抗原決定基的抗體。

【0191】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 HER2 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 HER2 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 包括抗體，其為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0192】 抗 B7-H4 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 可包括抗 B7-H4 抗體。B7-H4 為 I 型跨膜蛋白，且為提供與 T 細胞受體抗原信號結合之共信號的 B7 蛋白質超家族成員。B7-H4 為 T 細胞功能之負調節子，且連接 T 細胞抑制 T 細胞生長、細胞介素分泌及細胞毒性。小鼠中 B7-H4 之消除不影響免疫細胞穩態且無自體免疫徵象。Zhu 等人,《血液》, 113(8): 1759-1767 (2009)；Suh 等人,《分子及細胞生物學（Molecular and Cellular Biology）》, 26(17): 6403-6411 (2006)。B7-H4 之受體未知且未鑑別。

【0193】 人類 B7-H4 為 282 個胺基酸之蛋白質（包含胺基端信號序列），其中預計在胺基端信號序列裂解後，約 227 個胺基酸在細胞外空間中。B7-H4 包括類 Ig V 域、類 Ig C 域、跨膜域及短胞質尾區。B7-H4 為經由其共抑制信號以及由 T 細胞受體產生之抗原依賴性信號傳導而具有下調免疫系統之潛能的 B7 家族成員。B7-H4 在正常人體組織中很少表現，但在包含女性生殖系統癌症（乳

癌、卵巢癌及子宮內膜癌）之多種人類癌症中高度過度表現。據報導，在構成原發性（約 95%）及轉移性乳癌（約 97%）兩者之侵襲性導管及小葉癌中 B7-H4 之盛行率高。雖然 B7-H4 染色增加與陰性 PR 及 Her2 狀態相關，但表現與腫瘤級別或階段無關。除彼等類型乳癌中高比例 B7H4 染色細胞之外，浸潤性淋巴球數目亦伴隨降低。近來，在肺部轉移性乳癌之 B7-H4 基因剔除模型中，作者報導 B7-H4-/-小鼠具有較少肺腫瘤結節，且與野生型小鼠相比，顯示對腫瘤攻擊增強之存活及記憶反應。此歸因於結合至 B7-H4-Ig 融合蛋白之腫瘤相關嗜中性白血球對 CD4 及 CD8 細胞之免疫抑制作用。此亦可解釋為何 SCID 小鼠中植入之過度表現 B7-H4 之 SKOV3 細胞比野生型 SKOV3 細胞更侵襲性地生長。此外，顯示 SKBR3 細胞中 B7-H4 mRNA 及蛋白質之基因表現阻斷提高凋亡蛋白酶（caspase）活性及細胞凋亡。在一些實施例中，本文所描述之主題提供包括 PCT 公開案第 WO 2016/040724 號中所描述之抗 B7-H4 抗體的 Ab-CIDE。

【0194】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其包括：

（a）（i）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列，（ii）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；或

（b）（i）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列，（ii）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列。

【0195】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括：

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；或

（b）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，

其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及(iii)HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。

【0196】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 213 之重鏈構架 FR3 序列。

【0197】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括：(a)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 207 之輕鏈構架 FR3 序列。

【0198】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括

(a)與 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的 VH 序列；

(b)與 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的 VL 序列；

或

(c)與 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的 VH 序列；

或

（d）如（a）中之 VH 序列及如（b）中之 VL 序列；或

（e）如（c）中之 VH 序列及如（b）中之 VL 序列。

【0199】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 198 或 127 之 VH 序列 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列。

【0200】 在一些實施例中，Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括（a）SEQ ID NO: 198 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列；或（b）SEQ ID NO: 127 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列。

【0201】 在一些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗

體包括：

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；或

（b）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0202】 在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可為單株抗體。在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可為結合 B7-H4 之抗體片段。抗體片段包含但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 及 scFv 片段，及下文所描述之其他片段。

【0203】 在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可為 IgG1、IgG2a 或 IgG2b 抗體。在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可包括一或多個經工程改造之半胱胺酸胺基酸殘基。在本文所描述之實施例中之任一者中，一或多個經工程改造之半胱胺酸胺基酸殘基可位於重鏈中。在本文所描述之實施例中之任一者中，一或多個經工程改造之半胱胺酸胺基酸殘基可位於輕鏈中。在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可在重鏈恆定區中包括選自 A118C 及 S400C 之至少一個突變。在本文所描述之實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體可在輕鏈恆定

區中包括選自 K149C 及 V205C 之至少一個突變。

【0204】 在一些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括（a）SEQ ID NO: 132 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 134 之輕鏈序列；或（b）SEQ ID NO: 133 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 134 之輕鏈序列；或（c）SEQ ID NO: 130 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 140 之輕鏈序列；或（d）SEQ ID NO: 130 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 141 之輕鏈序列；或（e）SEQ ID NO: 131 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 140 之輕鏈序列；或（f）SEQ ID NO: 131 之重鏈序列及 141 之輕鏈序列；或（g）SEQ ID NO: 144 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 142 之輕鏈序列；或（h）SEQ ID NO: 144 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 143 之輕鏈序列；或（i）SEQ ID NO: 137 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 138 之輕鏈序列；或（j）SEQ ID NO: 130 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 之輕鏈序列；或（d）SEQ ID NO: 130 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 146 之輕鏈序列；或（e）SEQ ID NO: 131 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 之輕鏈序列；或（f）SEQ ID NO: 131 之重鏈序列及 146 之輕鏈序列；或（g）SEQ ID NO: 144 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 之輕鏈序列；或（h）SEQ ID NO: 144 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 148 之輕鏈序列。

【0205】 在一些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為包括第一半抗體及第二半抗體之雙抗原決定基抗體，其中第一半抗體包括結合 B7-H4 之第一抗原決定基的第一 VH/VL 單元，且其中第二半抗體包括結合 B7-H4 之第二抗原決定基的第二 VH/VL 單元。在一些實施例中，第一抗原決定基或第二抗原決定基為在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基。在一些實施例中，第一抗原決定基或第二抗原決定基不在 B7-H4 Ig-V 域內或不完全在 B7-H4 含 Ig-V 之域內。在一些實施例中，第一抗原決定基在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內，且第二抗原決定基不在 B7-H4 Ig-V 域內或不完全在 B7-H4 含 Ig-V 之域內；或其中第一抗原決定基不在 B7-H4 Ig-V 域內或不完全在 B7-H4 含 Ig-V 之域

內，且第二抗原決定基在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內。在一些實施例中，第一抗原決定基及第二抗原決定基各自獨立地選自：

a）在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基；

b）在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域內的抗原決定基；及

c）在全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基。

【0206】 在一些實施例中，B7-H4 含 Ig-V 之域具有 SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157 的序列。在一些實施例中，B7-H4 含 Ig-C 之域具有 SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250 的序列。

【0207】 在一些實施例中，

a）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域內的抗原決定基；或

b）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基；或

c）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基；或

d）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基；或

e）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基，第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基；或

f）第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域內的抗原決定基。

【0208】 在一些實施例中，第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C 之域內的抗原決定基；或其中第一半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 及 Ig-C

之域內的抗原決定基，且第二半抗體結合全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域內的抗原決定基。

【0209】 在一些實施例中，第一半抗體包括：

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；

（b）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；

（c）SEQ ID NO: 198 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列；或

（d）SEQ ID NO: 127 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列。

【0210】 在一些實施例中，第二半抗體包括：

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；

（b）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（v）

HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；

（c）SEQ ID NO: 198 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列；或

（d）SEQ ID NO: 127 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列。

【0211】 在一些實施例中，第一半抗體包括

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列；或

（b）SEQ ID NO: 216 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列。

【0212】 在一些實施例中，第二半抗體包括：

（a）（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列，（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列，（iv）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列，（v）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列，及（vi）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列；或

（b）SEQ ID NO: 216 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列。

【0213】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為雙抗原决定基抗體，其為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，第一半抗體包括含有杵突變之第一重鏈恆定區且第二重鏈包括含有臼突變之第二重鏈恆定區；或其中第一半抗體包括含有臼突變之第一重鏈恆定區且第二重鏈包括含有杵突變之第二重鏈恆定區。在一些實施例中，雙抗原决定基抗體為 IgG1 抗體，且其中杵突變包括 T366W 突變。在一些實施例中，雙抗原决定基抗體為 IgG1 抗體，且其中臼突變

包括選自 T366S、L368A 及 Y407V 的至少一種、至少兩種或三種突變。在一些實施例中，雙抗原決定基抗體為 IgG4 抗體，且其中杵突變包括 T366W 突變。在一些實施例中，雙抗原決定基抗體為 IgG4 抗體，且其中臼突變包括選自 T366S、L368A 及 Y407V 的至少一種、至少兩種或三種突變。

【0214】 在一些實施例中，提供為雙抗原決定基抗體之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其中：

a）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 159 或 163 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列；

b）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 160 或 164 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列；

c）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 161 或 165 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列；

d）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 162 或 166 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列；

e）第二半抗體包括 SEQ ID NO: 159 或 163 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列；

f）第二半抗體包括 SEQ ID NO: 160 或 164 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列；

g）第二半抗體包括 SEQ ID NO: 161 或 165 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列；或

h）第二半抗體包括 SEQ ID NO: 162 或 166 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列。

【0215】 在一些實施例中，提供為雙抗原決定基抗體之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其中：

a）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 159 或 163 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列，且第二半抗體包括 SEQ ID NO: 162 或 166 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列；或

b）第一半抗體包括 SEQ ID NO: 161 或 165 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 或 148 之輕鏈序列，且第二半抗體包括 SEQ ID NO: 160 或 164 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 或 146 之輕鏈序列。

【0216】 在一些實施例中，提供為雙抗原決定基抗體之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其包括第一半抗體及第二半抗體，其中第一半抗體包括結合 B7-H4 之第一抗原決定基的第一 VH/VL 單元，且其中第二半抗體包括結合 B7-H4 之第二抗原決定基的第二 VH/VL 單元，其中第一半抗體包括 SEQ ID NO: 159 或 163 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 145 之輕鏈序列，且第二半抗體包括 SEQ ID NO: 162 或 166 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 147 之輕鏈序列。

【0217】 在本文所描述之實施例中之任一者中，B7-H4 可為 SEQ ID NO: 233 之人類 B7-H4。

【0218】 在 SEQ ID NO: 233 中提供例示性天然存在之人類 B7-H4 前驅蛋白序列，其具有信號序列（胺基酸 1-28），且在 SEQ ID NO: 234 中顯示對應的成熟 B7-H4 蛋白序列（對應於 SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-282）。

【0219】 在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：

（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部

或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基，及

（b）以≤ 100 nM、≤ 50 nM、≤ 10 nM 或≤ 9 nM 或≤ 8 nM 或≤ 7 nM 或≤ 6 nM 或≤ 5 nM 或≤ 4 nM 或≤ 3 nM 或≤ 2 nM 或≤ 1 nM，且視情況≥ 0.0001 nM 或≥ 0.001 nM 或≥ 0.01 nM 之親和力結合 B7-H4。

【0220】 Ab-CIDE 之非限制性例示性抗 B7-H4 抗體包含本文所描述之 hu1D11.v1.9 varC2 及 hu1D11.v1.9 varD。在一些實施例中，B7-H4 為人類 B7-H4。在一些實施例中，B7-H4 選自人類、食蟹獼猴、小鼠及大鼠 B7-H4。

【0221】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO: 233 的胺基酸 29-250）內的抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。在一些此類實施例中，Ab-CIDE 之 B7-H4 抗體以≤ 100 nM、≤ 50 nM、≤ 10 nM 或≤ 9 nM 或≤ 8 nM 或≤ 7 nM 或≤ 6 nM 或≤ 5 nM 或≤ 4 nM 或≤ 3 nM 或≤ 2 nM 或≤ 1 nM，且視情況≥ 0.0001 nM 或≥ 0.001 nM 或≥ 0.01 nM 之親和力結合 B7-H4。

【0222】 抗體 1D11v1.9 變異體及其他實施例

在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID

NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0223】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0224】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列。

【0225】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）

HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。

【0226】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0227】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129

之胺基酸序列。

【0228】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0229】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0230】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0231】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體經人類化。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共

同構架。在某些實施例中，人類接受體構架為人類 VLκI 共同（$VL_{\kappa I}$）構架及/或 VH 構架 VH_1。在某些實施例中，人類接受體構架為包括以下突變中之任一者的人類 VLκI 共同（$VL_{\kappa I}$）構架及/或 VH 構架 VH_1：輕鏈構架區 FR3 中之 Y49H、V58I、T69R 及/或 F71Y 突變；重鏈構架區 FR3 中之 V67A、I69L、R71A、T73K 及/或 T75S 突變。

【0232】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括 SEQ ID NO: 213 之重鏈構架 FR3 序列。在一些此類實施例中，重鏈可變域構架為具有 SEQ ID NO: 213 之 FR3 序列的經修飾之人類 VH_1 構架。

【0233】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括與 SEQ ID NO: 198 或 127 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 198 或 127 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 198 或 127 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 198 或 127 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。

【0234】 視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 198 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ

ID NO: 127 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列。在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 126 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 126 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 126 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列。

【0235】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0236】 在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 198 及 SEQ ID NO: 126 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 127 及 SEQ ID NO:

126 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0237】 在某些實施例中，提供根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其結合至 B7-H4 且具有以下特徵中之至少一者：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。

【0238】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體為單株抗體，包含嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0239】 抗體 1D11 及其他實施例

在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺

基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。

【0240】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列。

【0241】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一

個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。

【0242】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。

【0243】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其

包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。

【0244】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。

【0245】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。

【0246】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。

【0247】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其

包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。

【0248】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體經人類化。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。在某些實施例中，人類接受體構架為人類 VLκI 共同（$VL_{\kappa I}$）構架及/或 VH 構架 VH_1。在某些實施例中，人類接受體構架為包括以下突變中之任一者的人類 VLκI 共同（$VL_{\kappa I}$）構架及/或 VH 構架 VH_1：輕鏈構架區 FR3 中之 Y49H、V58I、T69R 及/或 F71Y 突變；重鏈構架區 FR3 中之 V67A、I69L、R71A、T73K 及/或 T75S 突變。

【0249】 在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括 SEQ ID NO: 211、212 或 213 之重鏈構架 FR3 序列。在一些此類實施例中，重鏈可變域構架為具有 SEQ ID NO: 211、212 或 213 之 FR3 序列的經修飾之人類 VH_1 構架。

【0250】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 4 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。

在某些實施例中，SEQ ID NO: 4 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 4 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列。

【0251】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括與 SEQ ID NO: 196、197、198、99、100、101、102 或 103 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 196、197、198、99、100、101、102 或 103 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 196、197、198、99、100、101、102 或 103 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 196、197、198、99、100、101、102 或 103 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 196、197、198、99、100、101、102 或 103 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 200 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 201 之胺基酸序列。

【0252】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體

包括與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 3 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 3 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID 3 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列。

【0253】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 195、253、254、255、256、257 或 258 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 195、253、254、255、256、257 或 258 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 195、253、254、255、256、257 或 258 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 195、253、254、255、256、257 或 258 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，

在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 195、253、254、255、256、257 或 258 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 202 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 203 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列。

【0254】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0255】 在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 4 及 SEQ ID NO: 3 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 101 及 SEQ ID NO: 253 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別分別包括 SEQ ID NO: 101 及 SEQ ID NO: 257 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 102 及 SEQ ID NO: 258 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 103 及 SEQ ID NO: 258 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 101 及 SEQ ID NO: 256 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 101 及 SEQ ID NO: 255 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 101 及 SEQ ID NO: 254 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 253 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序

列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 99 及 SEQ ID NO: 253 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 196 及 SEQ ID NO: 253 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 196 及 SEQ ID NO: 195 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 197 及 SEQ ID NO: 195 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 198 及 SEQ ID NO: 195 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0256】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與本文所提供之抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 4 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 3 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 101 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 253 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 101 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 257 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 102 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 258 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 103 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 258 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 101 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 256 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 101 之 VH 序列及

SEQ ID NO: 255 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 101 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 254 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 100 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 253 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 99 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 253 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 256 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 253 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 256 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 255 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 257 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 195 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 198 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 195 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。

【0257】 在某些實施例中，提供根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其結合至 B7-H4 且具有以下特徵中之至少一者：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：（a）結合至全部或一部分

B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。

【0258】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體為單株抗體，包含嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0259】 抗體 22C10 及其他實施例

在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 192 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 193 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。

【0260】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列。

【0261】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO:191 之胺基酸序列。

【0262】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包

括 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列。

【0263】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 192 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 193 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 192 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 193 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。

【0264】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列。

【0265】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 192 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 193 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。

【0266】在另一態樣中，Ab-CIDE之抗B7-H4抗體包括（a）VH域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個VH HVR序列：（i）HVR-H1，其包括SEQ ID NO: 218之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括SEQ ID NO: 219之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括SEQ ID NO: 220之胺基酸序列；及（b）VL域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個VL HVR序列：（i）HVR-L1，其包括SEQ ID NO: 221之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括SEQ ID NO: 222之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括SEQ ID NO: 223之胺基酸序列。

【0267】在另一態樣中，Ab-CIDE之抗B7-H4抗體包括（a）HVR-H1，其包括SEQ ID NO: 189之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括SEQ ID NO: 190之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括SEQ ID NO: 191之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括SEQ ID NO: 192之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括SEQ ID NO: 193之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括選自SEQ ID NO: 194之胺基酸序列。

【0268】在另一態樣中，Ab-CIDE之抗B7-H4抗體包括（a）HVR-H1，其包括SEQ ID NO: 218之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括SEQ ID NO: 219之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括SEQ ID NO: 220之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括SEQ ID NO: 221之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括SEQ ID NO: 222之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括選自SEQ ID NO: 223之胺基酸序列。

【0269】在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE之抗B7-H4抗體為人類抗體。

【0270】在另一態樣中，Ab-CIDE之抗B7-H4抗體包括與SEQ ID NO: 188之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 188 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 188 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID 188 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：(a)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列，(b)HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列，及(c)HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 191 之胺基酸序列。

【0271】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 187 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 187 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID 187 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO:

192 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 193 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 194 之胺基酸序列。

【0272】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 215、217、104、105 或 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 215、217、104、105 或 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 215、217、104、105 或 106 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 215、217、104、105 或 106 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 215、217、104、105 或 106 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 222 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 223 之胺基酸序列。

【0273】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO: 104 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE

之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 112 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 113 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 114 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO: 105 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO: 106 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 110 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 109 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 108 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 107 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 216 及 SEQ ID NO: 215 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 216 及 SEQ ID NO: 217 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0274】在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與本文所提供之抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 188 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 187 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供

Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 111 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 104 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 111 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 112 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 113 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 114 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 111 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 105 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 111 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 106 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 110 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 109 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 108 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 107 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 216 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 215 之 VL 序列的抗 B7-H4

抗體結合至相同抗原決定基。在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 216 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 217 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。

【0275】 在某些實施例中，提供根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其結合至 B7-H4 且具有以下特徵中之至少一者：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234(成熟人類 B7-H4)內之抗原決定基 ;或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233(前驅人類 B7-H4)內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。

【0276】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為實質上全長抗體，例如 IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0277】 抗體 32D6 及其他實施例

在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。

【0278】 在一個態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO:175 之胺基酸序列。

【0279】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；

（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。

【0280】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。

【0281】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括選自 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。

【0282】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為人類抗體。

【0283】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括與 SEQ ID NO: 172 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 172 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某

些實施例中，SEQ ID NO: 172 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 172 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 172 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 173 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列。

【0284】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 171 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 171 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 171 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 171 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 171 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 177 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列。

【0285】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者

中的 VL。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 172 及 SEQ ID NO: 171 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 172 及 SEQ ID NO: 171 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0286】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與本文所提供之抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與包括 SEQ ID NO: 172 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 171 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。

【0287】 在某些實施例中，提供根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其結合至 B7-H4 且具有以下特徵中之至少一者：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234(成熟人類 B7-H4)內之抗原決定基 ;或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233(前驅人類 B7-H4)內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。

【0288】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗

B7-H4 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為實質上全長抗體，例如 IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0289】 抗體 9B9 及其他實施例

在一個態樣中，Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。

【0290】 在一個態樣中，Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體包含選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO:183 之胺基酸序列。

【0291】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。

【0292】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（i）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。

【0293】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括選自 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。

【0294】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為人類抗體。

【0295】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括與 SEQ ID NO: 180

之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 180 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 180 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 180 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 180 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 181 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 182 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列。

【0296】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 B7-H4 抗體保留結合至 B7-H4 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 179 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 179 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體包括 SEQ ID NO: 171 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以

下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。

【0297】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體分別包括 SEQ ID NO: 180 及 SEQ ID NO: 179 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0298】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體與本文所提供之抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，提供 Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體，所述抗體與包括 SEQ ID NO: 180 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 179 之 VL 序列的抗 B7-H4 抗體結合至相同抗原決定基。

【0299】 在某些實施例中，提供根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體，其至 B7-H4 且具有以下特徵中之至少一者：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。在一些實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體具有以下特徵中之至少一或多者，呈任何組合：（a）結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-V 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 29-157）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 含 Ig-C 之域（SEQ ID NO: 233 之胺基酸 158-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 B7-H4 Ig-V 及 Ig-C 域（SEQ ID NO:233 之胺基酸 29-250）內的抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 234（成

熟人類 B7-H4）內之抗原決定基；或結合至全部或一部分 SEQ ID NO: 233（前驅人類 B7-H4）內之抗原決定基。

【0300】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 B7-H4 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，Ab-CIDE 之抗 B7-H4 抗體為實質上全長抗體，例如 IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0301】 抗 MUC16 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 MUC16 抗體。

【0302】 在一些實施例中，本文描述包括抗 MUC16 抗體之 PAC，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(c)HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。

【0303】 在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。

【0304】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包

括 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。

【0305】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。

【0306】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括(a) HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。

【0307】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 MUC16 抗體經人類化。在一個實施例中，抗 MUC16 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0308】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 MUC16 抗體包括與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 MUC16 抗體保留結合至 MUC16 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 39 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 39 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 MUC16 抗體包括 SEQ ID NO: 39 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。

【0309】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 MUC16 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 MUC16 抗體保留結合至 MUC16 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 38 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 38 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 MUC16 抗體包括 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 32 之胺基

酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。

【0310】 在另一態樣中，提供包括抗 MUC16 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0311】 在一個實施例中，提供 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 39 及 SEQ ID NO: 38 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0312】 在另一態樣中，本文提供包括與本文所提供之抗 MUC16 抗體結合至相同抗原決定基之抗體的 Ab-CIDE。舉例而言，在某些實施例中，提供包括抗體之 PAC，所述抗體與分別包括 SEQ ID NO: 39 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列的抗 MUC16 抗體結合至相同抗原決定基。

【0313】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 MUC16 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 MUC16 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0314】 抗 STEAP-1 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 STEAP-1 抗體。

【0315】 在一些實施例中，本文描述包括抗 STEAP-1 抗體之 PAC，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

【0316】 在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。

【0317】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

【0318】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

【0319】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括(a) HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列(b)HVR-H2，其包括 SEQ ID NO:

41 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

【0320】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 STEAP-1 抗體經人類化。在一個實施例中，抗 STEAP-1 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0321】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 STEAP-1 抗體包括與 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 STEAP-1 抗體保留結合至 STEAP-1 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 46 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 46 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 STEAP-1 抗體包括 SEQ ID NO: 46 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。

【0322】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 STEAP-1 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某

些實施例中，與 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 STEAP-1 抗體保留結合至 STEAP-1 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 47 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 47 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 STEAP-1 抗體包括 SEQ ID NO: 47 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列。

【0323】 在另一態樣中，提供包括抗 STEAP-1 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0324】 在一個實施例中，提供 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 46 及 SEQ ID NO: 47 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0325】 在另一態樣中，本文提供包括與本文所提供之抗 STEAP-1 抗體結合至相同抗原決定基之抗體的 Ab-CIDE。舉例而言，在某些實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體與分別包括 SEQ ID NO: 46 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 47 之 VL 序列的抗 STEAP-1 抗體結合至相同抗原決定基。

【0326】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 STEAP-1 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 STEAP-1 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或

如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0327】 抗 NaPi2b 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 NaPi2b 抗體。

【0328】 在一些實施例中，本文描述包括抗 NaPi2b 抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。

【0329】 在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。

【0330】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。

【0331】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，

其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。

【0332】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括(a) HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列(b)HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。

【0333】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 NaPi2b 抗體經人類化。在一個實施例中，抗 NaPi2b 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0334】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 NaPi2b 抗體包括與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 NaPi2b 抗體保留結合至 NaPi2b 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 54 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 54 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR

中）。視情況，抗 NaPi2b 抗體包括 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。

【0335】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 NaPi2b 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 NaPi2b 抗體保留結合至 NaPi2b 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 55 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 55 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 NaPi2b 抗體包括 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。

【0336】 在另一態樣中，提供包括抗 NaPi2b 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0337】 在一個實施例中，提供 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 54 及 SEQ ID NO: 55 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0338】 在另一態樣中，本文提供包括與本文所提供之抗 NaPi2b 抗體結合至相同抗原決定基之抗體的 Ab-CIDE。舉例而言，在某些實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體與分別包括 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列的抗 NaPi2b 抗體結合至相同抗原決定基。

【0339】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 NaPi2b 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 NaPi2b 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0340】 抗 CD79b 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 包括抗 CD79b 抗體。

【0341】 在一些實施例中，本文描述包括抗 CD79b 抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；（d）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；（e）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。

【0342】 在一個態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列。在另一實施例中，所述抗體包括（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及（c）HVR-H3，其包括 SEQ

ID NO: 60 之胺基酸序列。

【0343】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。在一個實施例中，所述抗體包括（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。

【0344】 在另一態樣中，Ab-CIDE 包括抗體，所述抗體包括（a）VH 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i)HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列，（ii）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列，及（iii）HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；及（b）VL 域，其包括選自以下的至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：（i）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列，（ii）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列，及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。

【0345】 在另一態樣中，本文描述包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體包括(a) HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列；及（f）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。

【0346】 在以上實施例中之任一者中，Ab-CIDE 之抗 CD79b 抗體經人類化。在一個實施例中，抗 CD79b 抗體包括如以上實施例中之任一者中的 HVR，

且進一步包括人類接受體構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0347】 在另一態樣中，Ab-CIDE 之抗 CD79b 抗體包括與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變域（VH）序列。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 CD79b 抗體保留結合至 CD79b 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 56 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 56 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 CD79b 抗體包括 SEQ ID NO: 8 之 VH 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-H1，其包括 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列，（b）HVR-H2，其包括 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列，及（c）HVR-H3，其包括 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列。

【0348】 在另一態樣中，提供 Ab-CIDE 之抗 CD79b 抗體，其中所述抗體包括與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變域（VL）。在某些實施例中，與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列含有相對於參考序列之取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包括所述序列之抗 Ly6E 抗體保留結合至 CD79b 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 57 中總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，SEQ ID NO: 57 中總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR

外部之區中（亦即，在 FR 中）。視情況，抗 CD79b 抗體包括 SEQ ID NO: 57 之 VL 序列，包含所述序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括選自以下的一個、兩個或三個 HVR：（a）HVR-L1，其包括 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；（b）HVR-L2，其包括 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列；及（c）HVR-L3，其包括 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列。

【0349】 在另一態樣中，本文描述提供包括抗 CD79b 抗體之 Ab-CIDE，其中所述抗體包括如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH，及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL。

【0350】 在一個實施例中，提供 Ab-CIDE，其中所述抗體分別包括 SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 57 中之 VH 及 VL 序列，包含彼等序列之轉譯後修飾。

【0351】 在另一態樣中，本文提供包括與本文所提供之抗 CD79b 抗體結合至相同抗原決定基之抗體的 Ab-CIDE。舉例而言，在某些實施例中，提供包括抗體之 Ab-CIDE，所述抗體與分別包括 SEQ ID NO: 56 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 57 之 VL 序列的抗 CD79b 抗體結合至相同抗原決定基。

【0352】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之 Ab-CIDE 的抗 CD79b 抗體為單株抗體，包含人類抗體。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD79b 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為實質上全長抗體，例如 IgG1 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0353】 抗 CD22 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 可包括抗 CD22 抗體，其包括三個輕鏈高變區（HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3）及三個重鏈高變區（HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3）。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD22 抗體包括三個輕鏈高變區及三個重鏈高變區（SEQ ID NO: 66-71），其序列如下所示。在一個實施例中，

Ab-CIDE 之抗 CD22 抗體包括 SEQ ID NO: 72 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 73 之可變重鏈序列。在一個實施例中，本發明之 Ab-CIDE 的抗 CD22 抗體包括 SEQ ID NO: 74 之輕鏈序列及 SEQ ID NO: 75 之重鏈序列。

【0354】 抗 CD33 抗體

在某些實施例中，Ab-CIDE 可包括抗 CD33 抗體，其包括三個輕鏈高變區及三個重鏈高變區，其序列（SEQ ID NO: 76-81）如下所示。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 82 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 83 之可變重鏈序列。

【0355】 在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 84 之輕鏈序列及 SEQ ID NO: 85 之重鏈序列 在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD33 抗體包括三個輕鏈高變區及三個重鏈高變區，其序列（Seq ID NO: 84-89）如下所示。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 90 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 91 之可變重鏈序列。在一個實施例中，Ab-CIDE 之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 92 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 93 之可變重鏈序列。在一個實施例中，本發明之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 94 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 95 之可變重鏈序列。在一個實施例中，本發明之抗 CD33 抗體包括 SEQ ID NO: 96 之可變輕鏈序列及 SEQ ID NO: 97 之可變重鏈序列。

【0356】 1.抗體親和力

在某些實施例中，本文所提供之抗體的解離常數（Kd）$\leq$ 1 μM、$\leq$ 100 nM、$\leq$ 50 nM、$\leq$ 10 nM、$\leq$ 5 nM、$\leq$ 1 nM、$\leq$ 0.1 nM、$\leq$ 0.01 nM 或$\leq$ 0.001 nM，且視情況$\geq 10^{-13}$ M。（例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M）。

【0357】 在一個實施例中，Kd 藉由放射性標記之抗原結合分析（RIA）量測，所述分析利用所關注的抗體之 Fab 形式及其抗原，如由以下分析描述進行。

Fab 對抗原之溶液結合親和力藉由在未經標記抗原之滴定系列的存在下用極小濃度(^{125}I)標記之抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體塗佈之培養盤捕獲結合抗原來量測（參見例如，Chen 等人，*《分子生物學雜誌》*293:865-881(1999)）。為了確定分析條件，將 MICROTITER®多孔培養盤（Thermo Scientific）用 50 mM 碳酸鈉（pH 9.6）中之 5 μg/ml 捕獲抗 Fab 抗體（Cappel Labs）塗佈隔夜，且隨後在室溫（約 23℃）下用 PBS 中之 2%（w/v）牛血清白蛋白阻斷二至五小時。在非吸附培養盤（Nunc＃269620）中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與所關注的 Fab 之連續稀釋液混合（例如，與 Presta 等人，*《癌症研究》*57:4593-4599 (1997)中抗 VEGF 抗體 Fab-12 之評定一致）。然後將所關注的 Fab 培育隔夜；然而，培育可持續較長時段（例如，約 65 小時）以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲培養盤以便在室溫下培育（例如，持續一小時）。然後移除溶液，且將培養盤用含 0.1%聚山梨醇酯 20（TWEEN-20®）之 PBS 洗滌八次。當培養盤乾燥時，添加 150 微升/孔之閃爍體(MICROSCINT-20™; Packard)，且在 TOPCOUNT™ γ 計數器（Packard）上對培養盤計數十分鐘。選擇產生小於或等於 20%最大結合之各 Fab 的濃度用於競爭性結合分析法。

【0358】根據另一實施例，Kd 使用表面表面電漿子共振分析，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE ®-3000（BIAcore, Inc., 新澤西州皮斯卡特維(Piscataway, NJ)），在 25℃下用固定抗原 CM5 晶片，在約 10 個反應單位(RU)下量測。簡言之，根據供應商說明書，用 *N*-乙基-*N*′-(3-二甲胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽（EDC）及 *N*-羥基丁二醯亞胺（NHS）活化羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片（CM5，BIACORE, Inc.）。將抗原用 10 mM 乙酸鈉（pH 4.8）稀釋至 5 μg/ml（約 0.2 μM），隨後以 5 微升/分鐘之流動速率注射，達成大約 10 個反應單位(RU)之偶聯蛋白。注射抗原後，注射 1 M 乙醇胺以阻斷未反應之基團。關於動力學量測，在 25℃下以大約 25 微升/分鐘之流動速率注射 Fab 於含 0.05%聚山梨醇酯

20（TWEEN-20™）界面活性劑之 PBS（PBST）中之兩倍連續稀釋液（0.78 nM 至 500 nM）。使用簡單一比一朗繆爾結合模型（one-to-one Langmuir binding model）（BIACORE ®評估軟體 3.2 版），藉由同時擬合締合及解離感測圖譜來計算締合速率（k_{on}）及解離速率（k_{off}）。平衡解離常數（Kd）按比率 koff/kon 計算。參見例如 Chen 等人，*《分子生物學雜誌》*293:865-881 (1999)。若藉由上文的表面電漿子共振分析測定之締合速率超過 10^6 M^{-1} s^{-1}，則締合速率可使用螢光淬滅技術量測，所述技術在如光譜儀（諸如具有攪拌式光析槽之止流裝備型分光光度計（Aviv Instruments）或 8000 系列 SLM-AMINCO ™ 分光光度計（ThermoSpectronic））中所量測之濃度增加之抗原存在下、在 25℃下量測 PBS（pH 7.2）中之 20 nM 抗-抗原抗體（Fab 形式）之螢光發射強度（激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm 帶通）之增加或減少。

【0359】 2.連接子（L1）

如本文所描述，「連接子」（L1，連接子-1）為雙官能或多官能部分，其可用於將一或多個 CIDE 部分（D）鍵聯至抗體（Ab）以形成 Ab-CIDE。在一些實施例中，Ab-CIDE 可使用具有用於共價連接至 CIDE 及抗體之反應性官能基的 L1 來製備。舉例而言，在一些實施例中，抗體（Ab）之半胱胺酸硫醇可與連接子或連接子 L1-CIDE 基團之反應性官能基形成鍵以製備 Ab-CIDE。特定言之，連接子之化學結構可對 Ab-CIDE 之功效及安全性兩者具有顯著影響（Ducry 及 Stump, *《生物綴合物化學（Bioconjugate Chem）》*, 2010, 21, 5-13）。選擇合宜的連接子影響藥物向目標細胞之預期細胞區室的正確遞送。

【0360】 連接子一般可分成兩個類別：可裂解（諸如肽、腙或二硫鍵）或不可裂解（諸如硫醚）。若連接子為不可裂解連接子，則其在 E3LB 部分上之位置使得其不干擾 VHL 結合。具體而言，不可裂解連接子在 VHL 結合域之脯胺酸上的羥基位置處將不共價鍵聯。可由溶酶體酶（諸如組織蛋白酶 B）水解之肽

連接子，諸如纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit），已用於使藥物與抗體連接（US 6,214,345）。所述肽連接子尤其適用，部分係由於其在全身循環中之相對穩定性及在腫瘤中有效釋放藥物的能力。然而，由天然肽表示之化學空間有限；因此，期望具有多種非肽連接子，其如肽一樣起作用且可由溶酶體蛋白酶有效地裂解。非肽結構之更大多樣性可產生肽連接子未提供之新穎有益特性。本文提供用於連接子 L1 之不同類型的非肽連接子，其可由溶酶體酶裂解。

【0361】 a.肽模擬物連接子

本文提供用於 Ab-CIDE 之不同類型的非肽、肽模擬物連接子，其可由溶酶體酶裂解。舉例而言，將二肽（例如 Val-Cit）中間之醯胺鍵用醯胺模擬物置換；及/或將整個胺基酸（例如，Val-Cit 二肽中之纈胺酸胺基酸）用非胺基酸部分（例如，環烷基二羰基結構（例如，環大小= 4 或 5））置換。

【0362】 當 L1 為肽模擬物連接子時，其由以下式表示

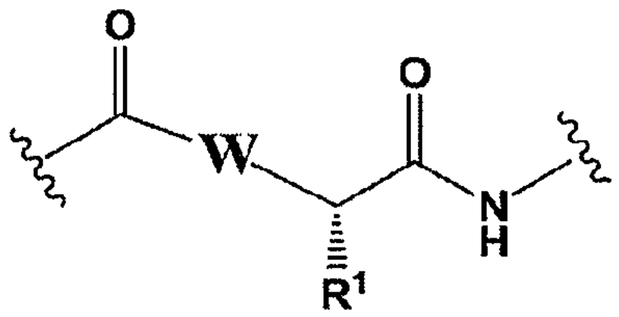
—Str—(PM)—Sp—，

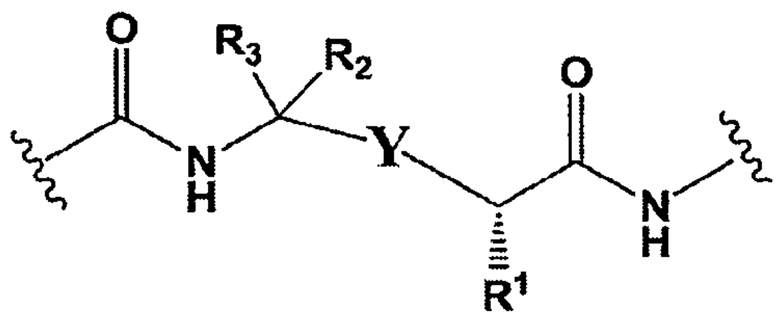
其中：

Str 係共價連接至 Ab 之延伸子單元；

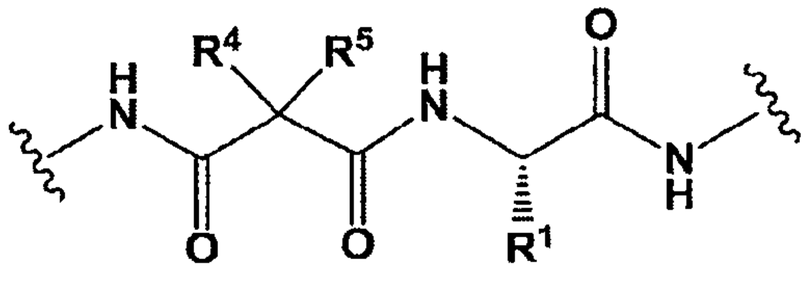
Sp 係共價連接至 CIDE 部分之鍵或間隔單元；且

PM 係選自由以下組成之群組的非肽化學部分：





及



W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

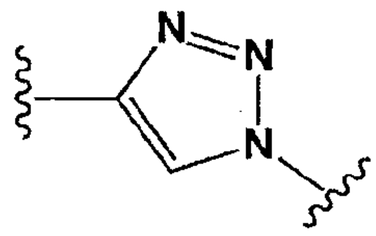
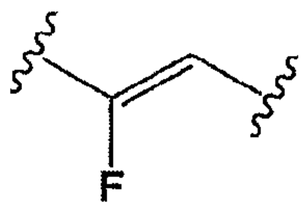
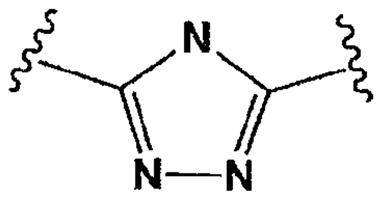
R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基；且

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環。

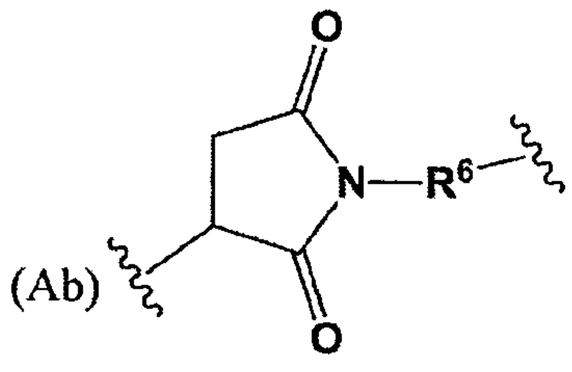
【0363】 應注意，L1 可經 E3LB、L2 或 PB 基團中之任一者連接至 CIDE。

【0364】 在實施例中，Y 係雜芳基；R^4 與 R^5 在一起形成環丁基環。

【0365】 在實施例中，Y 係選自由以下組成之群組的部分：

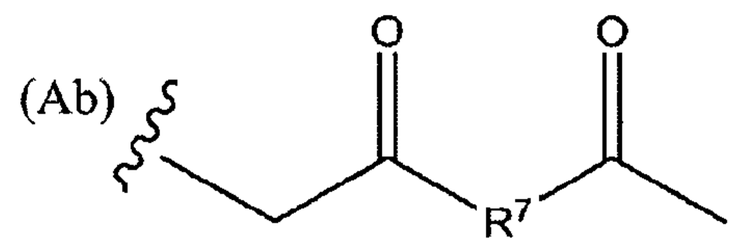


及

。

【0366】 在實施例中，Str 係由以下式表示之化學部分：



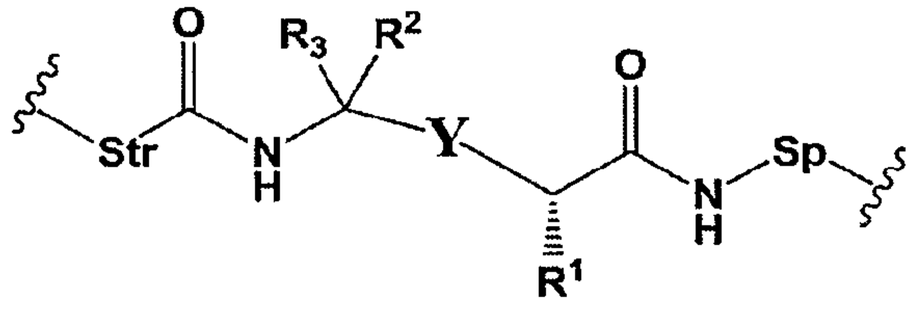
其中 R^6選自由以下組成之群組：C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、C_3-C_8環烷基、(C_1-C_8伸烷基)O-及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6伸烷基，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

【0367】 在實施例中，Str 具有以下式：



其中 R^7選自 C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}伸烷基)O-、N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)-N(R^c)及 N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)；其中各 R^c獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-或 Sp -C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-。

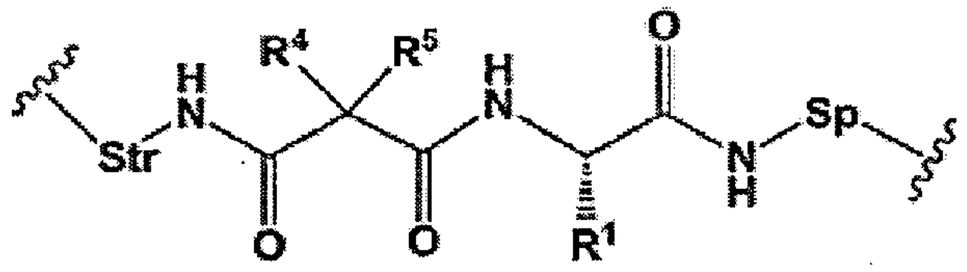
【0368】 在實施例中，L1 係由以下式表示之非肽化學部分：



R^1 係 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烯基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H 或 C_1-C_{10} 烷基。

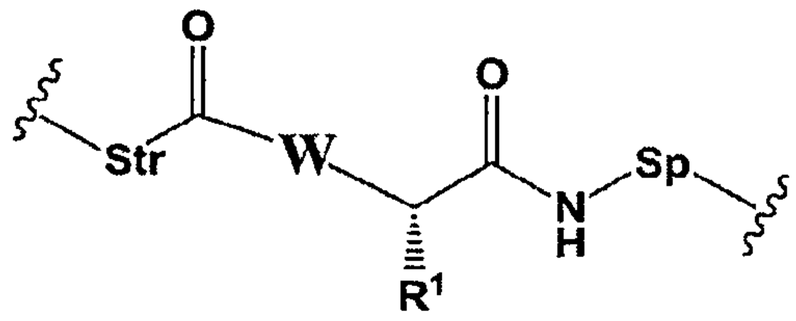
【0369】 在實施例中，L1 係由以下式表示之非肽化學部分：



R^1 係 C_1-C_6 烷基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2；

R^4 與 R^5 在一起形成 C_3-C_7 環烷基環。

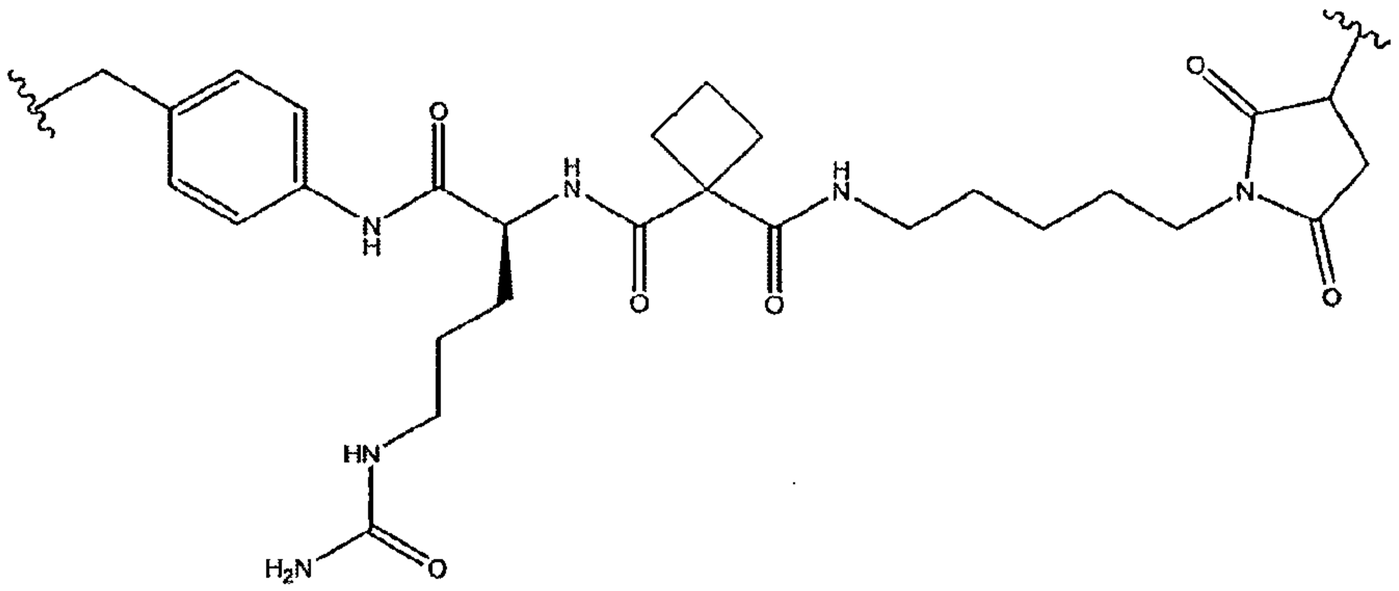
【0370】 在實施例中，L1 係由以下式表示之非肽化學部分：



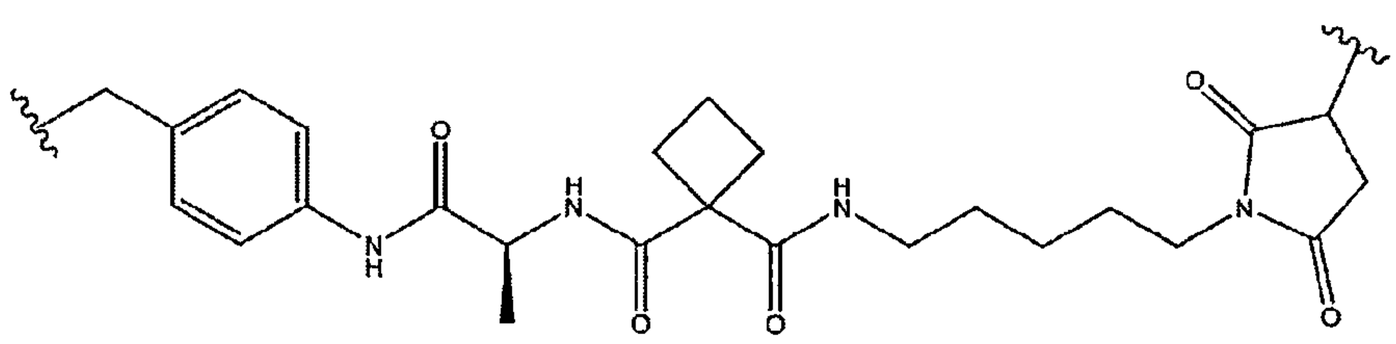
R^1 係 C_1-C_6 烷基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2，且 W 如上文所定義。

【0371】 在一些實施例中，連接子可為肽模擬物連接子，諸如 WO2015/095227、WO2015/095124 或 WO2015/095223 中所描述之連接子。

【0372】 在某些實施例中，連接子選自由以下組成之群組：



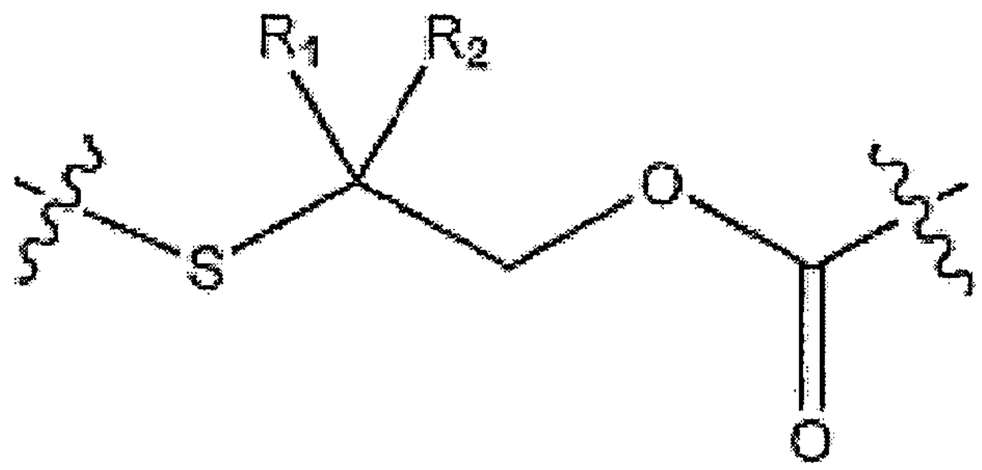
及



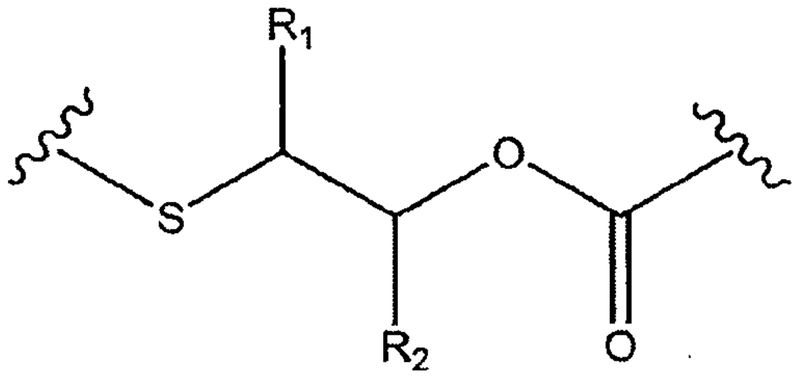
。

【0373】 b.非肽模擬物連接子

在一態樣中，連接子 L1 與抗體形成二硫鍵。在一態樣中，連接子具有以下結構：

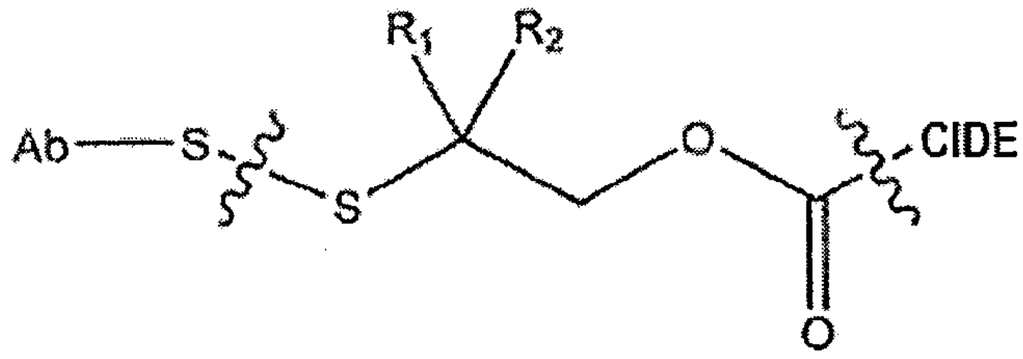


或



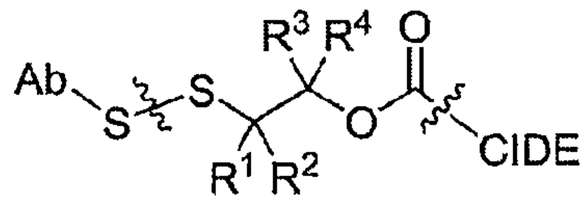
，

其中，R^1及 R^2獨立地選自 H 及 C_1-C_6烷基，或 R^1與 R^2形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。連接子可如下共價結合至抗體及 CIDE：



。

【0374】 在一態樣中，連接子 L1 與抗體形成二硫鍵，且連接子具有以下結構：



，

其中 R^1、R^2、R^3及 R^4獨立地選自選自由以下組成之群組：H、視情況經取代之分支鏈或直鏈 C_1-C_5烷基及視情況經取代之 C_3-C_6環烷基，或 R^1及 R^2或 R^3及 R^4與其所結合之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基環。

【0375】 在一個態樣中，連接子之羰基連接至 CIDE 中之胺基。亦應注意，連接至 Ab 之硫原子為來自抗體中之半胱胺酸的硫基團。在另一態樣中，連接子 L1 具有能夠與抗體上存在之自由半胱胺酸反應以形成共價鍵的官能基。此類反應性官能基之非限制性實例包含順丁烯二醯亞胺、鹵乙醯胺、α-鹵乙醯基、活化酯（諸如丁二醯亞胺酯、4-硝基苯基酯、五氟苯基酯、四氟苯基酯）、酸酐、酸氯化物、磺醯氯、異氰酸酯及異硫氰酸酯。參見例如 Klussman 等人(2004), *《生物綴合物化學》* 15(4):765-773 第 766 頁處之綴合方法，及本文之實例。

【0376】 在一些實施例中，連接子具有能夠與抗體上存在之親電子基團反應的官能基。此類親電子基團之實例包含但不限於醛及酮羰基。在一些實施例中，連接子之反應性官能基的雜原子可與抗體上之親電子基團反應且形成與抗體單元之共價鍵。此類反應性官能基之非限制性實例包含但不限於醯肼、肟、胺基、肼、硫半卡巴肼、肼羧酸酯及芳基醯肼。

【0377】 連接子可包括一或多個連接子組分。例示性連接子組分包含 6-

順丁烯二醯亞胺基己醯基（「MC」）、順丁烯二醯亞胺基丙醯基（「MP」）、纈胺酸-瓜胺酸（「val-cit」或「vc」）、丙胺酸-苯丙胺酸（「ala-phe」）、對胺基苄氧基羰基(「PAB」)、N-丁二醯亞胺基 4-(2-吡啶基硫基)戊酸酯(「SPP」)及 4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1 羧酸酯（「MCC」）。各種連接子組分為本領域中已知的，其中一些在下文中描述。

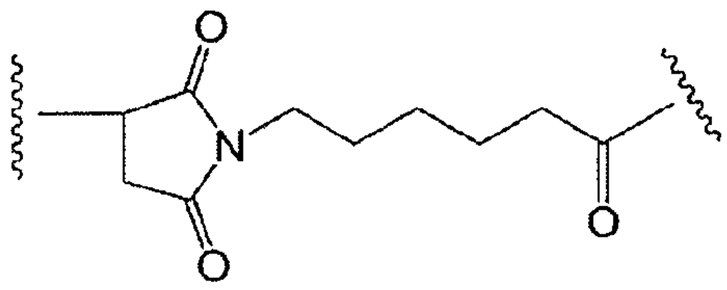
【0378】 連接子可為「可裂解連接子」，促進 CIDE 之釋放。非限制性例示性可裂解連接子包含酸不穩定連接子（例如，包括腙）、蛋白酶敏感型（例如，肽酶敏感型）連接子、光不穩定連接子或含二硫鍵之連接子(Chari 等人, *《癌症研究》* 52:127-131 (1992)；US 5208020）。

【0379】 在某些實施例中，連接子具有以下式：

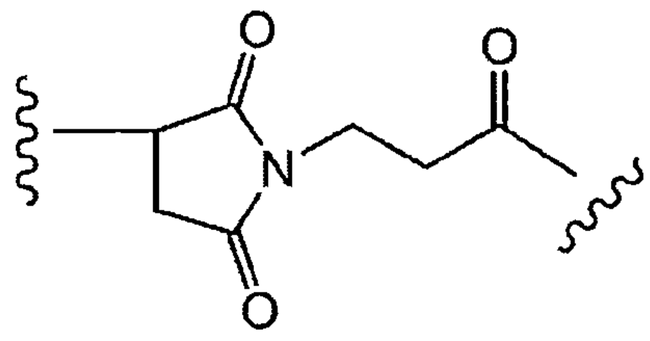
$$-A_a-W_w-Y_y-$$

其中 A 係「延伸子單元」，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係「胺基酸單元」，且 w 係 0 至 12 之整數；Y 係「間隔單元」，且 y 係 0、1 或 2。此類連接子之例示性實施例描述於美國專利第 7,498,298 號中。

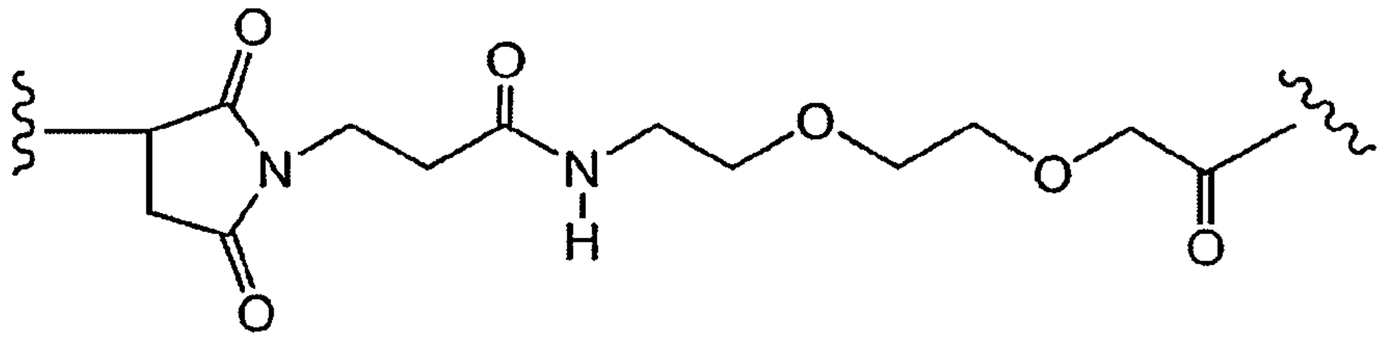
【0380】 在一些實施例中，連接子組分包括將抗體連接至另一連接子組分或 CIDE 部分之「延伸子單元」。非限制性例示性延伸子單元如下所示（其中波浪線指示共價連接至抗體、CIDE 或額外連接子組分之位點）：



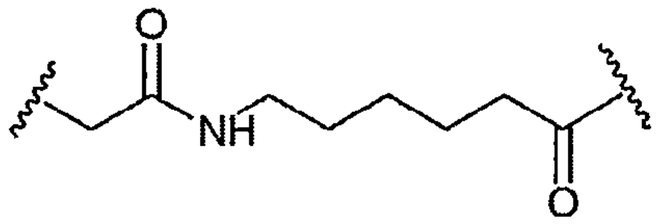
MC

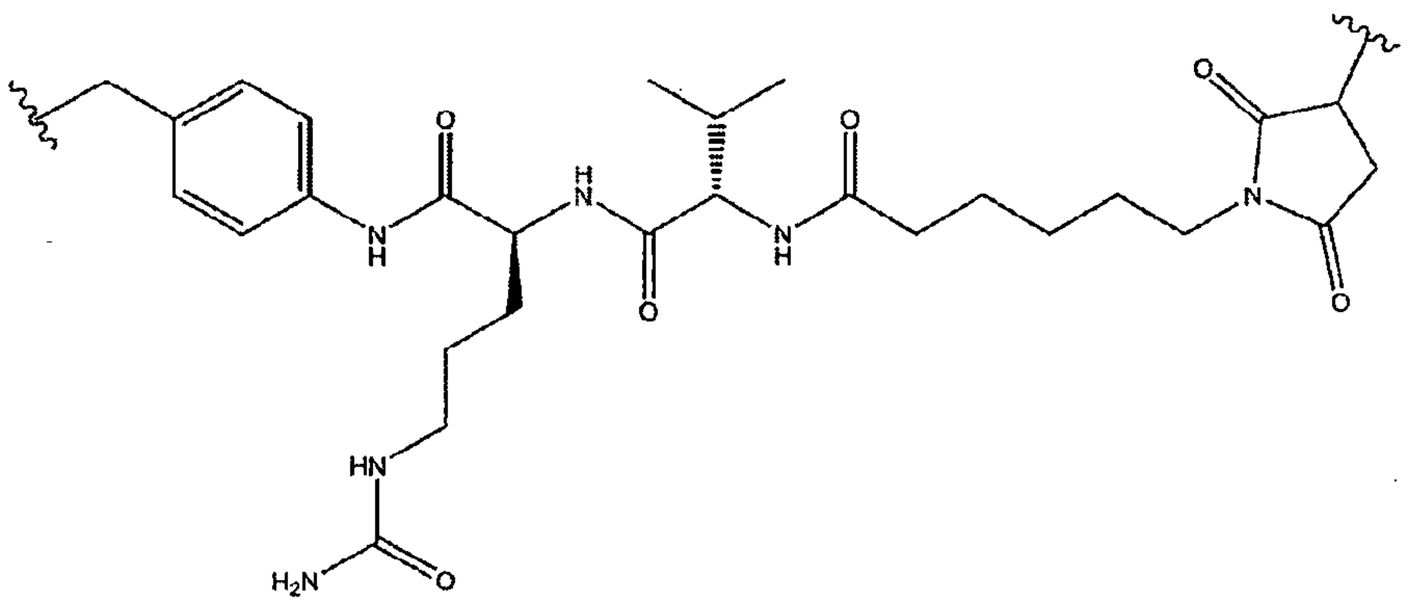


MP



mPEG



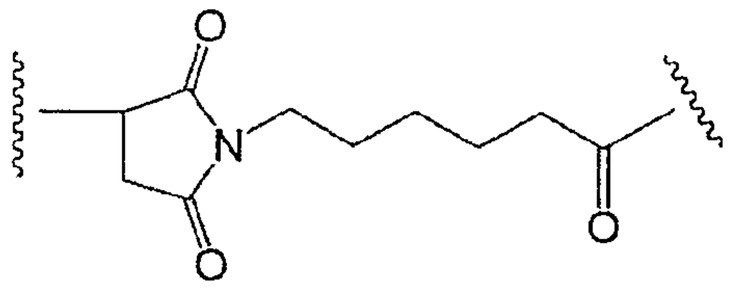


【0381】 在某些實施例中，連接子係：

【0382】 在某些實施例中，連接子具有以下式：

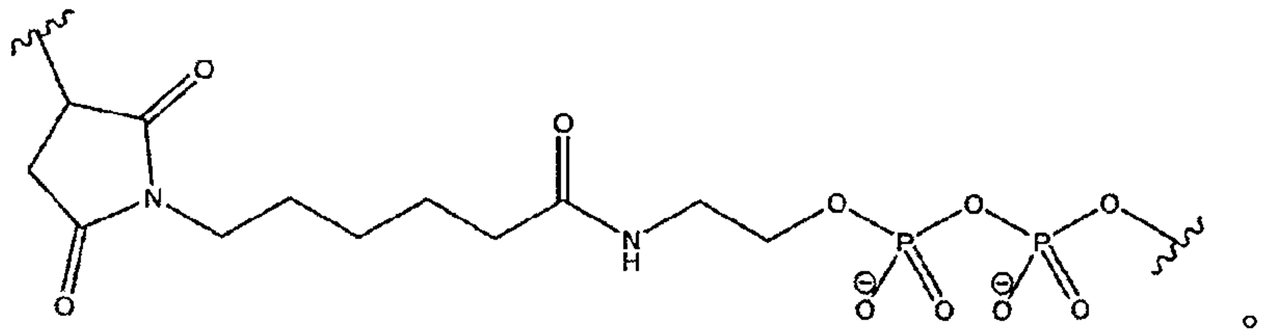
$$—A_a—Y_y—$$

其中 A 及 Y 如上文所定義。在某些實施例中，間隔單元 Y 可為磷酸鹽，諸如單磷酸鹽或二磷酸鹽。在某些實施例中，延伸子組分 A 包括：



MC 。

【0383】 在某些實施例中，連接子係：



。

【0384】 3. CIDE（「D」）

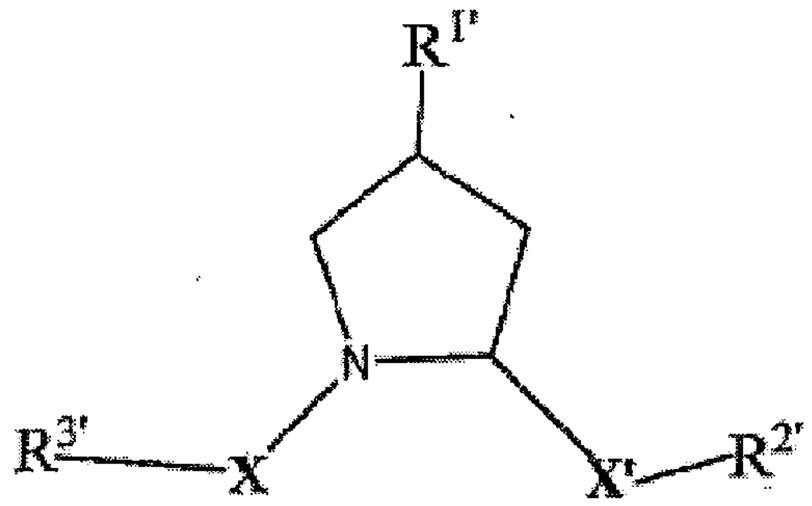
適用之 CIDE 具有上文所描述之通式。CIDE 包含具有以下組分之 CIDE。

【0385】 a. E3 泛素連接酶結合基團（E3LB）

E3 泛素連接酶（其中超過 600 種在人類中已知）賦予泛素化之受質特異性。存在結合至此等連接酶之已知配位體。如本文所描述，E3 泛素連接酶結合基團為可結合選自由逢希伯-林道（VHL）及 XIAP 組成之群組之 E3 泛素連接酶的肽或小分子。

【0386】 特定 E3 泛素連接酶為逢希伯-林道（VHL）腫瘤抑制因子，其為 E3 連接酶複合物 VCB 之受質識別次單元，其亦由延伸蛋白（elongin）B 及 C、Cul2 及 Rbxl 組成。VHL 之主要受質為低氧誘導性因子 lα（HIF- lα），一種響應於低氧含量上調基因之轉錄因子，諸如促血管生成生長因子 VEGF 及紅血球誘導性細胞介素紅血球生成素。結合 VHL 之化合物可為羥基脯胺酸化合物，諸如揭示於 WO2013/106643、WO2013/106646 中之彼等，及描述於 US2016/0045607、WO2014187777、US20140356322 及 US 9,249,153 中之其他化合物。

【0387】 在一個態樣中，本文主題係關於根據以下化學結構之化合物：



其中 $R^{1'}$係視情況經取代之 C_1-C_6烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nSH$、視情況經取代之$(OH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、含環氧化物部分WCOCW（其中各 W 獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基）之視情況經取代之$(CH_2)_n$-WCOCW-$(C_0$-$C_6)$烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nCOOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之--$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基）、視情況經取代之-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6 烷基）、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-$NRiR_2$、視情況經取代之-SO_2R_s、視情況經取代之 $S(O)R_s$、NO_2、CN 或鹵素（F、Cl、Br、I，較佳 F 或 Cl）；

R_1 及 R_2 各自獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基，其可視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基（較佳氟）取代；

R_s 係 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或-(CH_2) NR_1R_2 基團；

X及X'各自獨立地係C=O、O=S、-S(O)、$S(O)_2$，（較佳X及X'均為C=O）；

$R^{2'}$係視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$基團、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-NR^Z-(CH_2)n-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-$X^{R2'}$-烷基、

視情況經取代之-$X^{R2'}$-芳基、

視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜環基，

$R^{3'}$係視情況經取代之烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-C(O)u$(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜環基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜環基、

視情況經取代之-$X^{R3'}$-烷基、

視情況經取代之-$X^{R3'}$-芳基、

視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜環基、

視情況經取代之

其中 R_{1N}及 R_{2N}各自獨立地係 H、視情況經一或兩個羥基及至多三個鹵基取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-雜芳基或-$(CH_2)_n$-雜環基；

R^Z及 R_1各自獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基；

V 係 O、S 或 NR_1；

R_1與以上相同；

$X^{R2'}$及 $X^{R3'}$各自獨立地係視情況經取代之-$CH_2)_n$-、-$CH_2)_n$-$CH(X_V)$=$CH(X_V)$-（順式或反式）、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或 C_3-C_6 環烷基，其中 X_v係 H、鹵基或視情況經取代之 C_1-C_3 烷基；

各 m 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

各 m'獨立地係 0 或 1；

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

各 n'獨立地係 0 或 1；

各 u 獨立地係 0 或 1；

各 v 獨立地係 0 或 1；

各 w 獨立地係 0 或 1，或

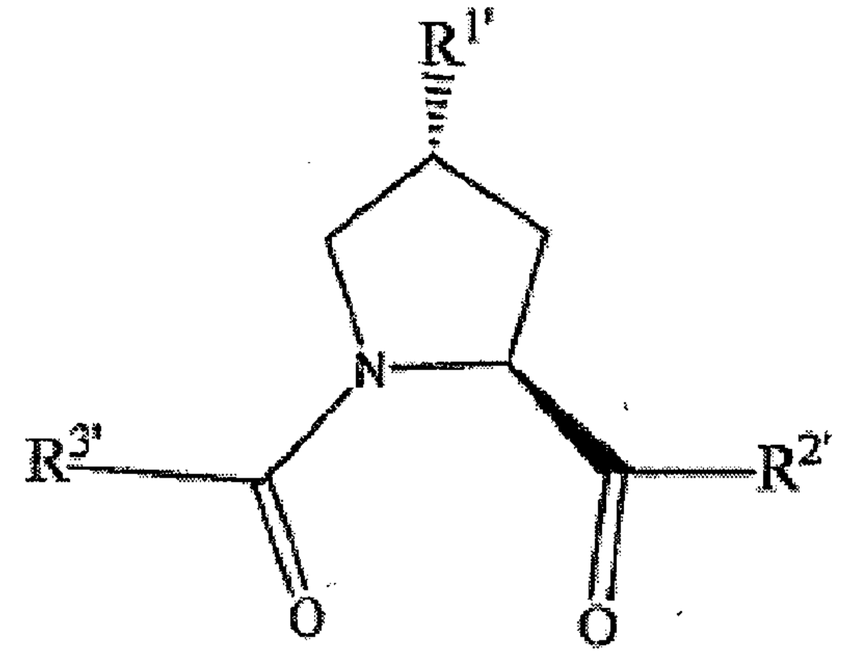
其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0388】 在替代態樣中，本發明係關於根據以下化學結構之化合物：

其中 $R^{1'}$、$R^{2'}$及 $R^{3'}$中之每一者與以上相同，且 X 係 C=O、C=S、-S(O)基團或 $S(O)_2$基團，更佳 C=O 基團，或

其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0389】 在本發明之另外較佳態樣中，根據本發明之化合物



其中 $R^{1'}$、$R^{2'}$及 $R^{3'}$與以上所展示之相同，或

其醫藥學上可接受之對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

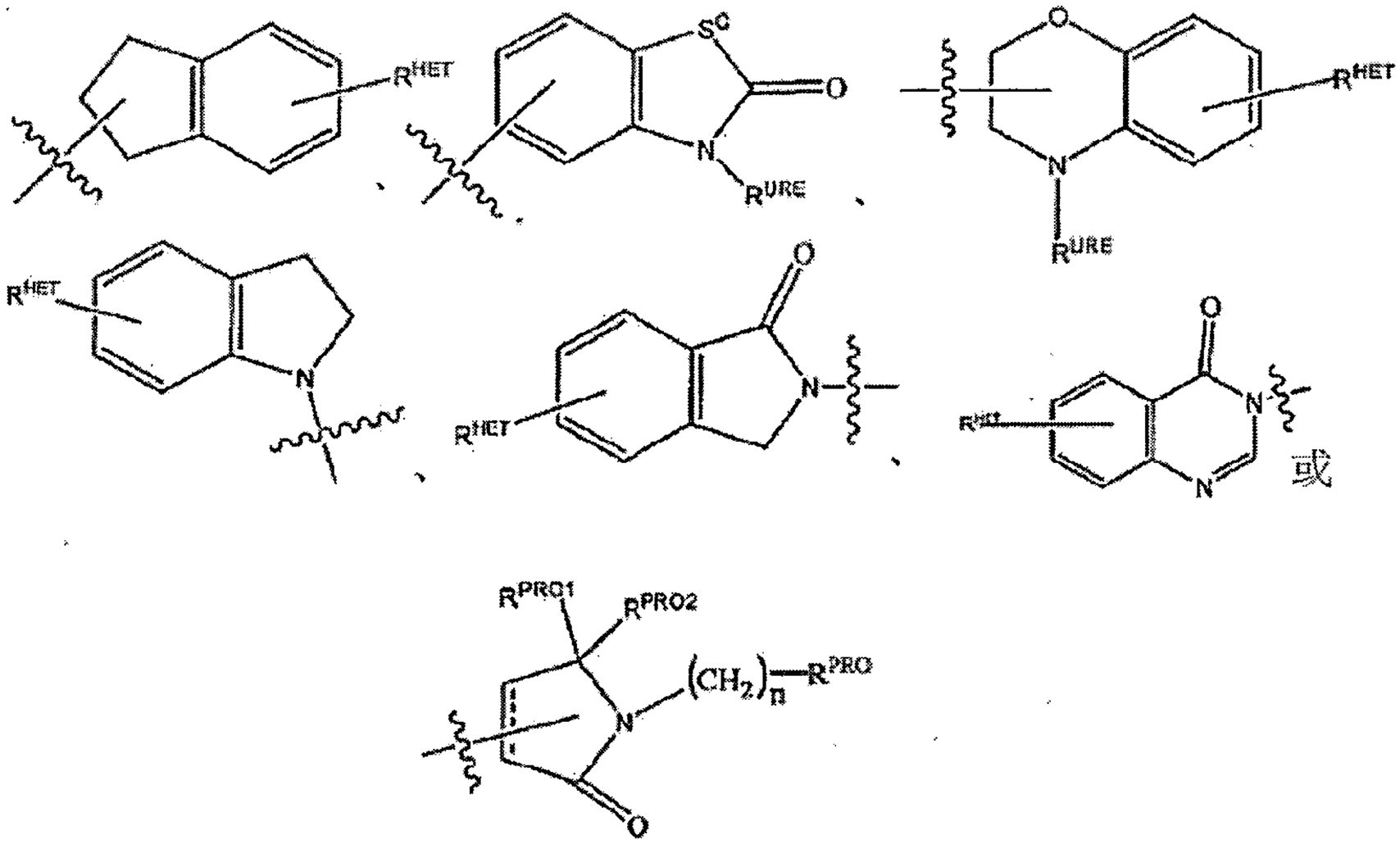
在本發明之其他較佳態樣中，$R^{1'}$較佳係羥基或可代謝為羥基或羧基（較佳羥基）之基團，使得所述化合物表示活性化合物之前藥形式。例示性較佳 $R^{1'}$基團包含例如$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_nCOOH$、-$(CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_0$-$C_6)$烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1C_6)烷基或視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-O-$(C_1$-$C_6)$烷基，其中 n 係 0 或 1。最通常，R^1係羥基。

當存在時，X 及 X'較佳係 C=O、C=S、-S(O)基團或 $S(O)_2$ 基團，更佳 C=O 基團。

R 2'較佳係視情況經取代之-NR_1-T-芳基、視情況經取代之-NR_1-T-雜芳基或視情況經取代之-NR^1-T 雜環，其中 R^1 係 C_1-C_3 烷基，較佳 H 或 CH_3，更佳 H，且 T 係視情況經取代之-$(CH_2)_n$-基團，其中伸烷基鏈內之亞甲基中之每一者可視情況經一或兩個取代基取代，所述取代基較佳選自鹵素、C_1-C_3 烷基或如本文另外所描述之胺基酸的側鏈，較佳一或兩個甲基，其可視情況經取代；且 n 係 0 至 6，通常 0、1、2 或 3，較佳 0 或 1。可替代地，T 亦可為-$(CH_2O)_n$-基團、-$(OCH_2)_n$-基團、-$(CH_2CH_2O)_n$-基團、-$(OCH_2CH_2)_n$-基團，所述基團均視情況經取代。

$R^{2'}$之較佳芳基包含視情況經取代之苯基或萘基，較佳苯基，其中苯基視情況經以下取代：鹵素（較佳 F 或 Cl）、胺、單烷基或二烷基胺（較佳地，二甲胺）、F、Cl、OH、SH、COOH、C_1-C_6 烷基（較佳 CH_3）、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2 或 CN 基團（其各自可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代），視情況經取代之苯基（苯基自身較佳經 F、Cl、OH、SH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2 或 CN 基團中之至少一者取代，所述基團可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代）；萘基，其可視情況經取代；視情況經取代之雜芳基，較佳包含甲基取代之異噁唑的視情況經取代之異噁唑、包含甲基取代之噁唑的視情況經取代之噁唑、包含甲基取代之噻唑的視情況經取代之噻唑、包含甲基取代之異噻唑的視情況經取代之異噻唑、包含甲基取代之吡咯的視情況經取代之吡咯、包含甲基咪唑的視情況經取代之咪唑、視情況經取代之苯并咪唑或甲氧基苄基咪唑、視情況經取代之氧咪唑或甲基氧咪唑、包含甲基二唑基的視情況經取代之二唑基、包含甲基取代之三唑基的視情況經取代之三唑基、包含鹵基（較佳地，F）或甲基取代之吡啶基或氧雜吡啶基（其中吡啶基由氧鍵聯至苯基）的視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之呋喃、視情況經取

代之苯并呋喃、視情況經取代之二氫苯并呋喃、視情況經取代之吲哚、吲哚嗪或氮雜吲哚嗪（2、3 或 4-氮雜吲哚嗪）、視情況經取代之喹啉、根據以下化學結構之視情況取代之基團：



其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代(例如 CF_3)、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團 -C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C3 烷基）；

R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或-C(O)(C_1C_6 烷基)，所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之苯基，視情況經取代之雜芳基，或視情況經取代之雜環，較佳例如

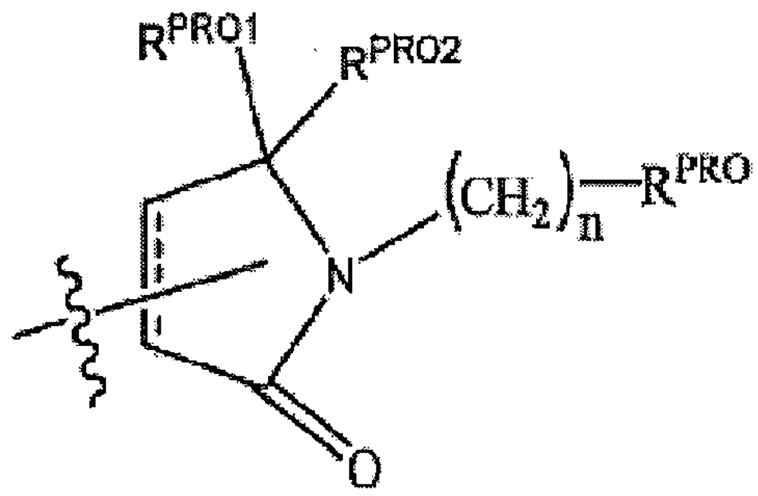
哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃，以及其他）；

R^{PRO}係 H、視情況經取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

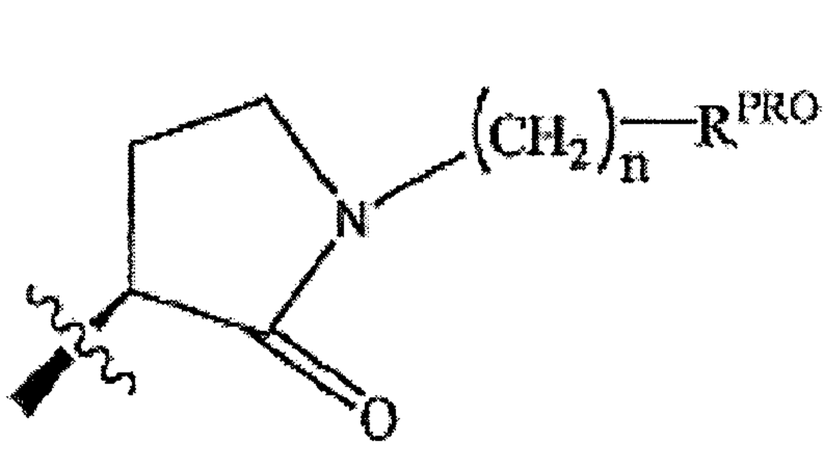
R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基；且

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1），或

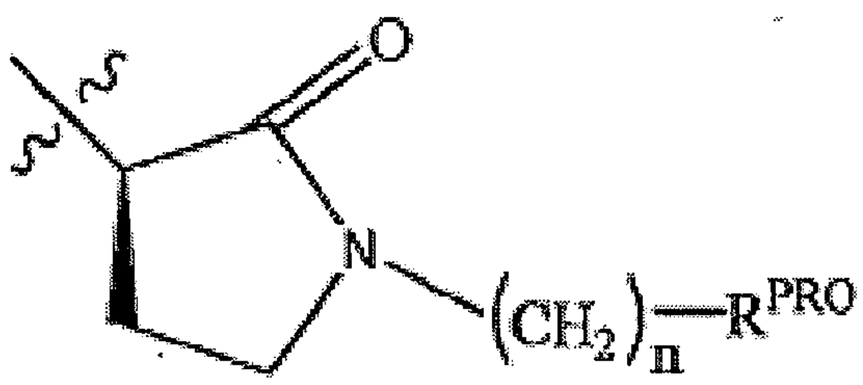
視情況經取代之雜環，較佳四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪或嗎啉（當經取代時，所述基團中之每一者較佳經甲基或鹵基（F、Br、Cl）取代。



【0390】在某些較佳態樣中，係



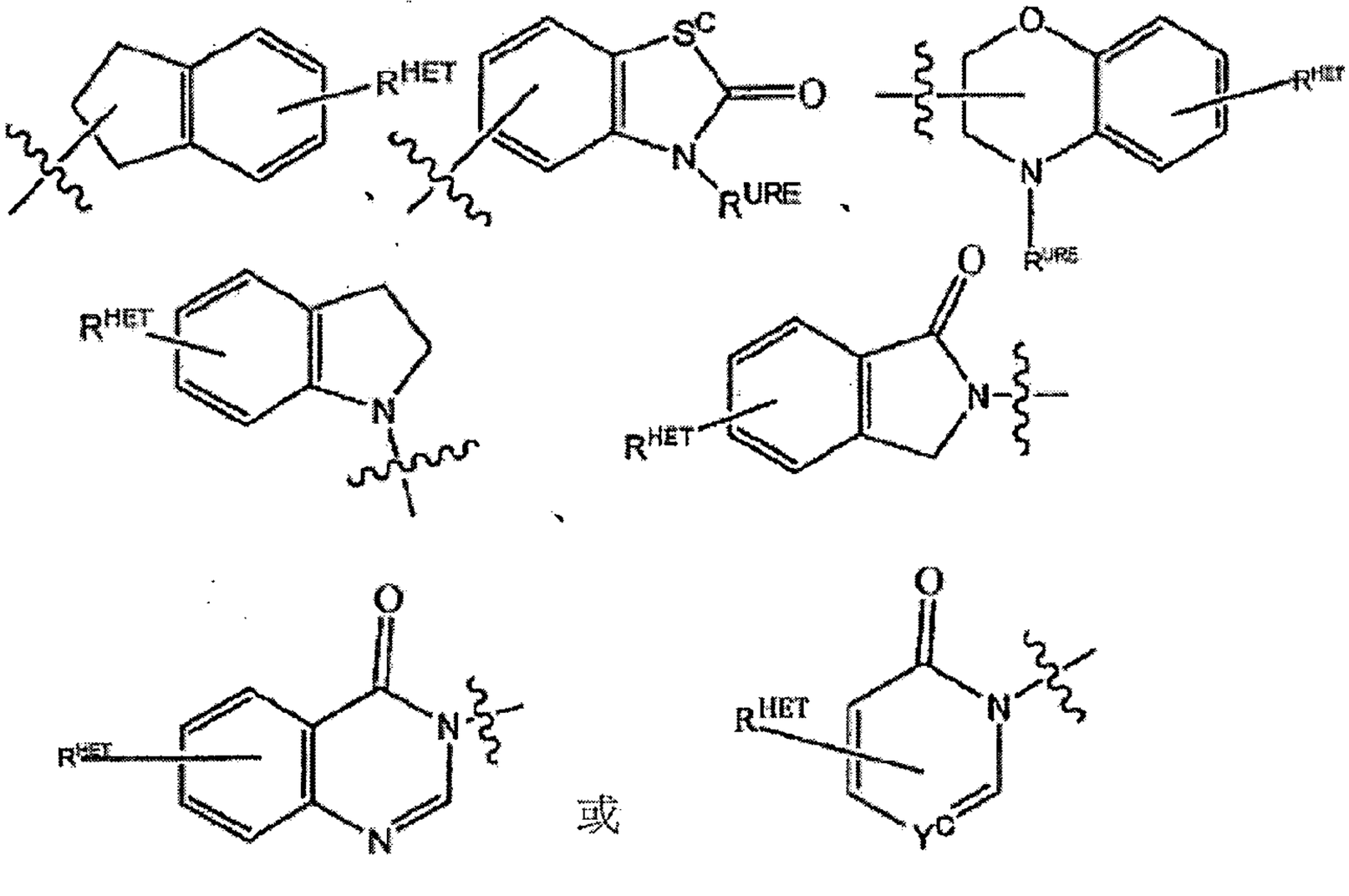
或



基團，其中 R^{PRO}及 n 與以上相同。

【0391】$R^{2'}$之較佳雜芳基包含視情況經取代之喹啉（其可連接至藥效基團或在喹啉環內之任何碳原子上經取代）、視情況經取代之吲哚、視情況經取代

之吲哚嗪、視情況經取代之氮雜吲哚嗪、視情況經取代之苯并呋喃（包含視情況經取代之苯并呋喃）、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之吡啶（2、3 或 4-吡啶）、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之二唑、視情況經取代之三唑、四唑、視情況經取代之氧咪唑或根據以下化學結構之基團：



或

其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團 -C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

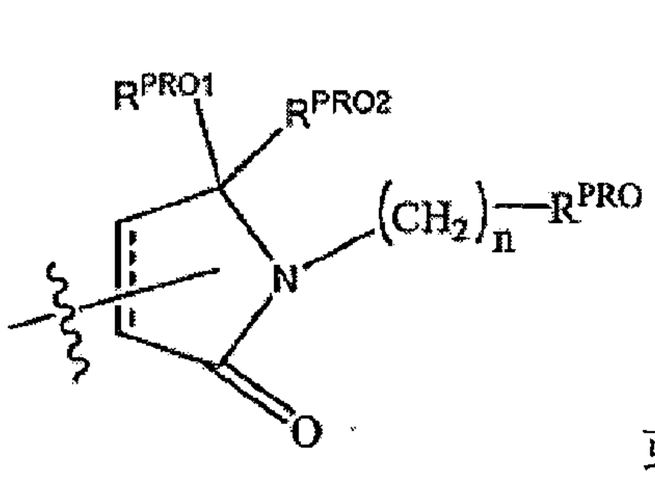
R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1C_3 烷基）或-C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所

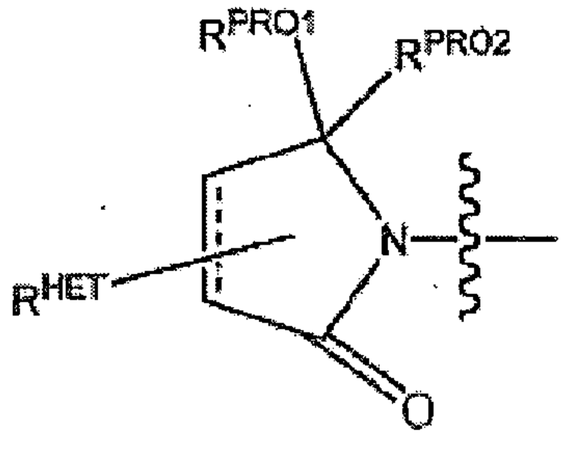
述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

Y^c係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）。

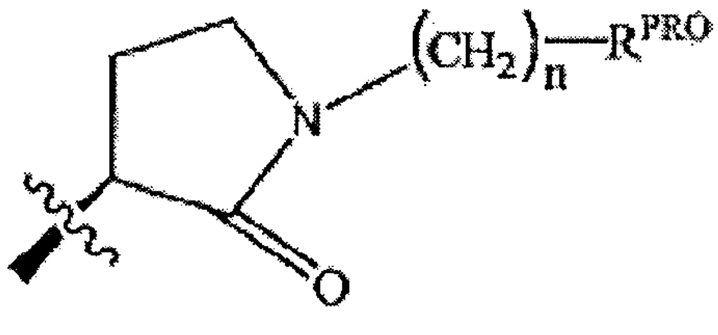
【0392】 $R^{2'}$之較佳雜環基包含四氫喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、四氫呋喃、四氫噻吩、噁烷、噻烷，所述基團中之每一者可視情況經取代，或根據以下化學結構之基團：



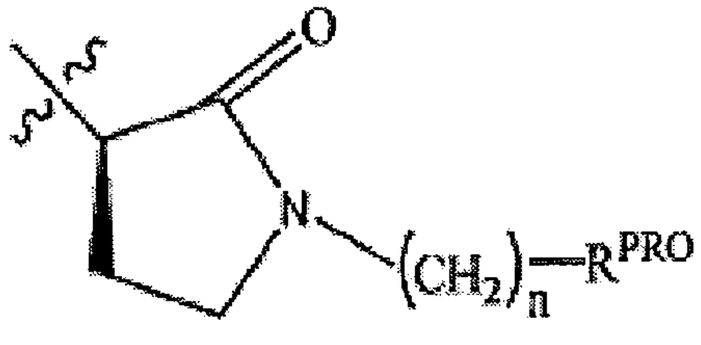
或



較佳地，



或



基團，其中 R^{PRO}係 H，視情況經取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基；R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基，且

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）。

【0393】 用於本發明之較佳 $R^{2'}$取代基亦具體包含(且不限於所揭示之特定

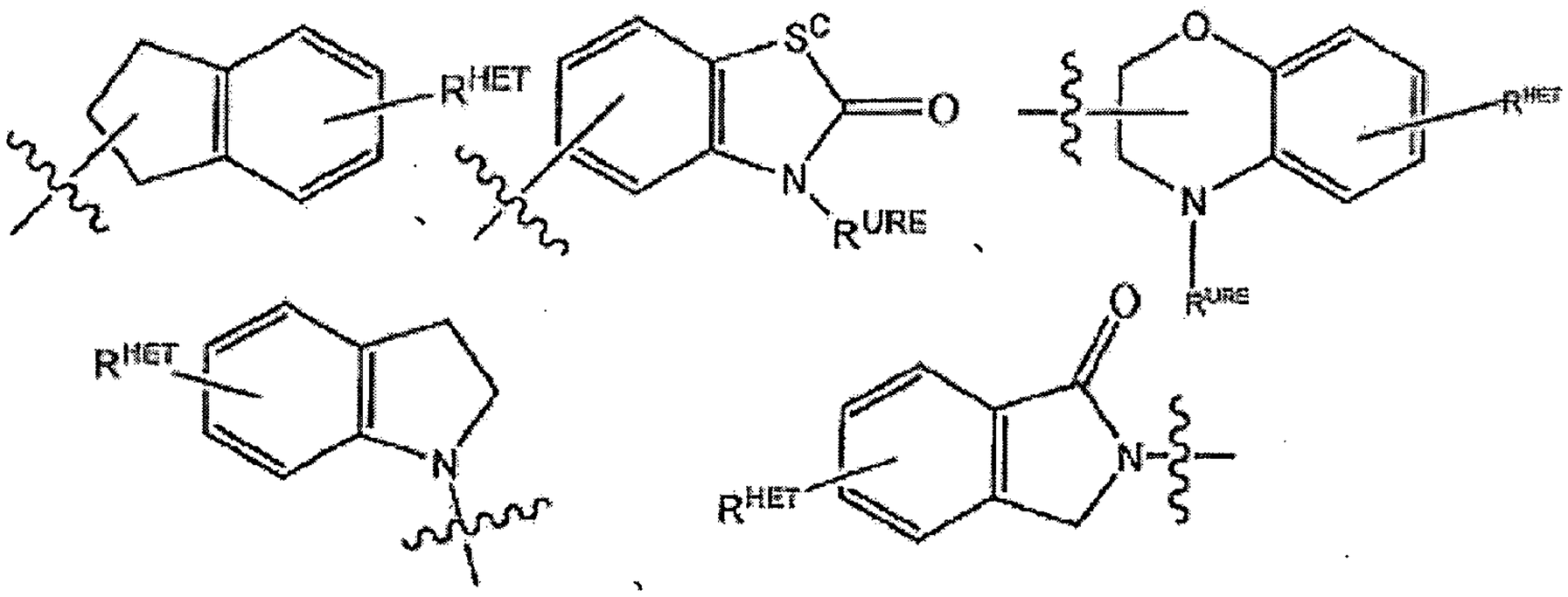
化合物）見於本文所揭示之經鑑別化合物（其包含本說明書及附於此之圖式中所揭示之特定化合物）中之 $R^{2'}$取代基。此等 $R^{2'}$取代基中之每一者可與任何數目之本文亦揭示之 $R^{3'}$取代基結合使用。

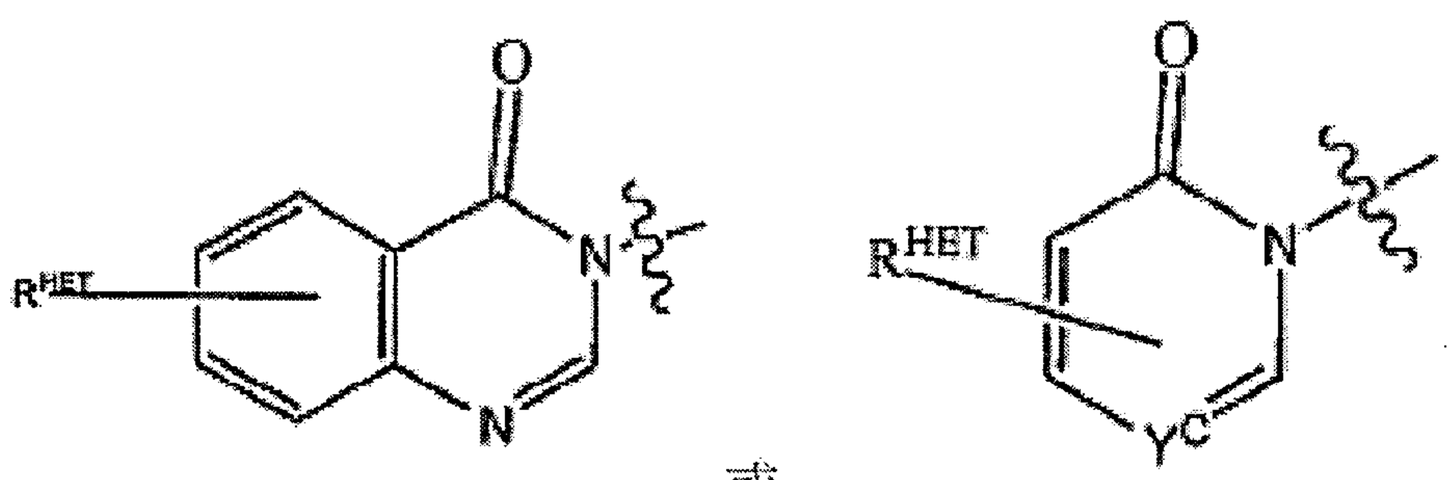
【0394】 R^3 較佳係視情況經取代之-T-芳基、視情況經取代之-T-雜芳基、視情況經取代之-T-雜環、視情況經取代之-NR^1-T-芳基、視情況經取代之 NR^1-T-雜芳基或視情況經取代之-NR^1-T-雜環，其中 R^1 係 C_1-C_3 烷基，較佳 H 或 CH_3，更佳 H，T 係視情況經取代之-$(CH_2)_n$-基團，其中亞甲基中之每一者可視情況經一或兩個取代基取代，所述取代基較佳選自鹵素、C_1-C_3 烷基或如本文另外所描述之胺基酸的側鏈，較佳甲基，其可視情況經取代；且 n 係 0 至 6，通常 0、1、2 或 3，較佳 0 或 1。可替代地，T 亦可為-$(CH_2O)_n$-基團、-$(OCH_2)_n$-基團、-$(CH_2CH_2O)_n$-基團、-$(OCH_2CH_2)_n$-基團，所述基團中之每一者視情況經取代。

【0395】 $R^{3'}$之較佳芳基包含視情況經取代之苯基或萘基（包含四氫萘基），較佳苯基，其中苯基或萘基視情況經以下取代：鹵素（較佳 F 或 Cl）、胺、單烷基或二烷基胺（較佳地，二甲胺）、醯胺基（較佳-$(CH_2)_m$-$NR_1C(O)R_2$ 基團，其中 m、R_1 及 R_2 與以上相同）、鹵基（通常 F、C_1）、OH、SH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、CN 或 $S(O)_2R_s$ 基團（R_s 係 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或-$(CH_2)_mNR_1R_2$ 基團），其各自可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代），或芳基（較佳苯基）、雜芳基或雜環。較佳地，所述取代苯基係視情況經取代之苯基（亦即，取代基苯基自身較佳經 F、C1、OH、SH、COOH、CH_3、CF_3、OM_e、OCF_3、NO_2 或 CN 基團中之至少一者取代，所述基團可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代）、可視情況經取代之萘基、視情況經取代之雜芳基，包含以下：包含甲基取代之異噁唑的視情況經取代之異噁唑、包含甲基取代之噁唑的視情況經取代之噁唑、包含甲基取代之噻唑的視情況經取代之噻唑、包含甲基取代之吡咯的視情況經取代之吡咯、

包含甲基咪唑的視情況經取代之咪唑、視情況經取代之苄基咪唑或甲氧基苄基咪唑、視情況經取代之氧咪唑或甲基氧咪唑、包含甲基二唑基的視情況經取代之二唑基、包含甲基取代之三唑基的視情況經取代之三唑基、四唑基、視情況經取代之吡啶基、包含鹵基（較佳地，F）或甲基取代之吡啶基或視情況經取代之氧雜吡啶基（其中吡啶基由氧鍵聯至苯基）或視情況經取代之雜環（四氫呋喃、四氫噻吩、吡咯啶、哌啶、嗎啉、哌嗪、噁烷、噻烷或四氫喹啉）。

【0396】 $R^{3'}$之較佳雜芳基包含視情況經取代之喹啉（其可連接至藥效基團或在喹啉環內之任何碳原子上經取代）、視情況經取代之吲哚（包含二氫吲哚）、視情況經取代之吲哚嗪、視情況經取代之氮雜吲哚嗪（2、3 或 4-氮雜吲哚嗪）、視情況經取代之苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噁唑（較佳經甲基取代）、視情況經取代之二唑、視情況經取代之三唑、四唑、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之噻唑（較佳經甲基及/或硫醇取代）、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之三唑（較佳經以下取代之 1,2,3-三唑：甲基、三異丙基矽烷基、視情況經取代之 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 烷基或視情況經取代之 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$烷基）、視情況經取代之吡啶（2、3 或 4-吡啶）或根據以下化學結構之基團：





或

其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

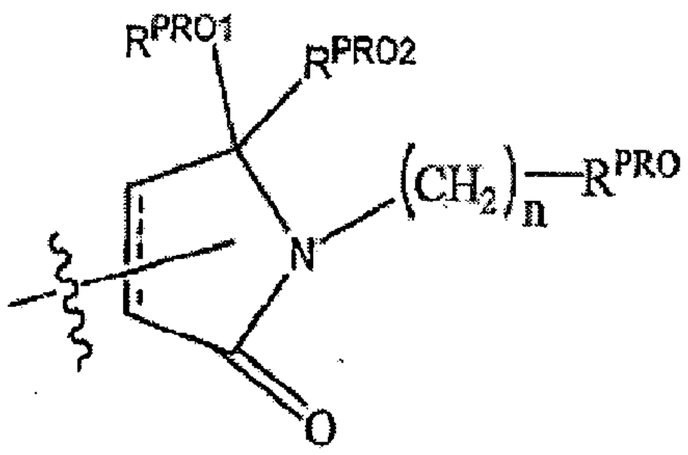
R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代(例如 CF_3)、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團 -C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 C_1）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

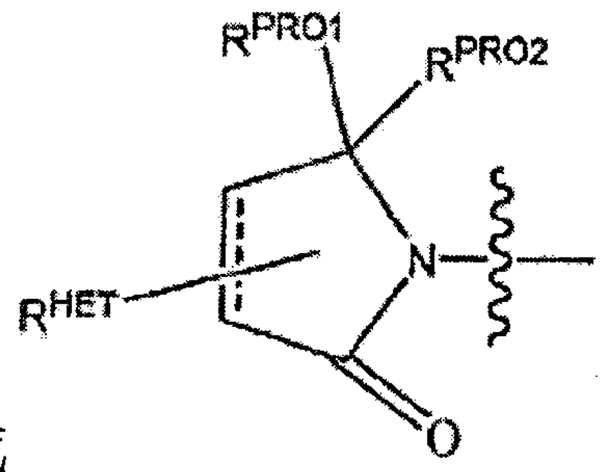
R^{URE} 係 H、C C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或-C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

Y^C係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）。

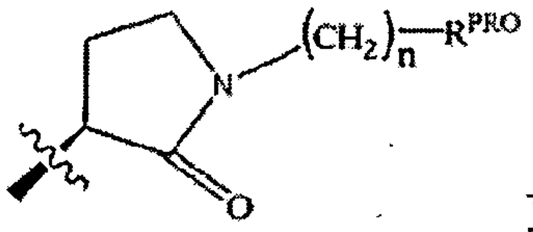
【0397】 $R^{3'}$之較佳雜環基包含四氫喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、四氫呋喃、四氫噻吩、噁烷及噻烷，所述基團中之每一者可視情況經取代，或根據以下化學結構之基團：



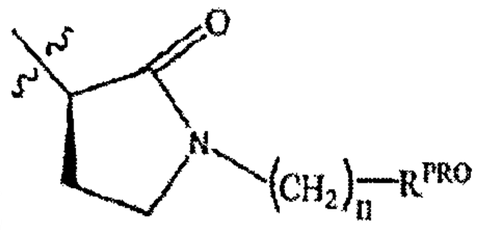
或



較佳地，



或



基團，

其中 R^{PRO}係 H、視情況經取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基，且

各 n 係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）。

【0398】 用於本發明之較佳 $R^{3'}$取代基亦具體包含(且不限於所揭示之特定化合物）見於本文所揭示之經鑑別化合物（其包含本說明書及附於此之圖式中所揭示之特定化合物）中之 $R^{3'}$取代基。此等 $R^{3'}$取代基中之每一者可與任何數目的本說明書中亦揭示之 $R^{2'}$取代基結合使用，尤其包含此處附圖中所展示之 $R^{2'}$基團。

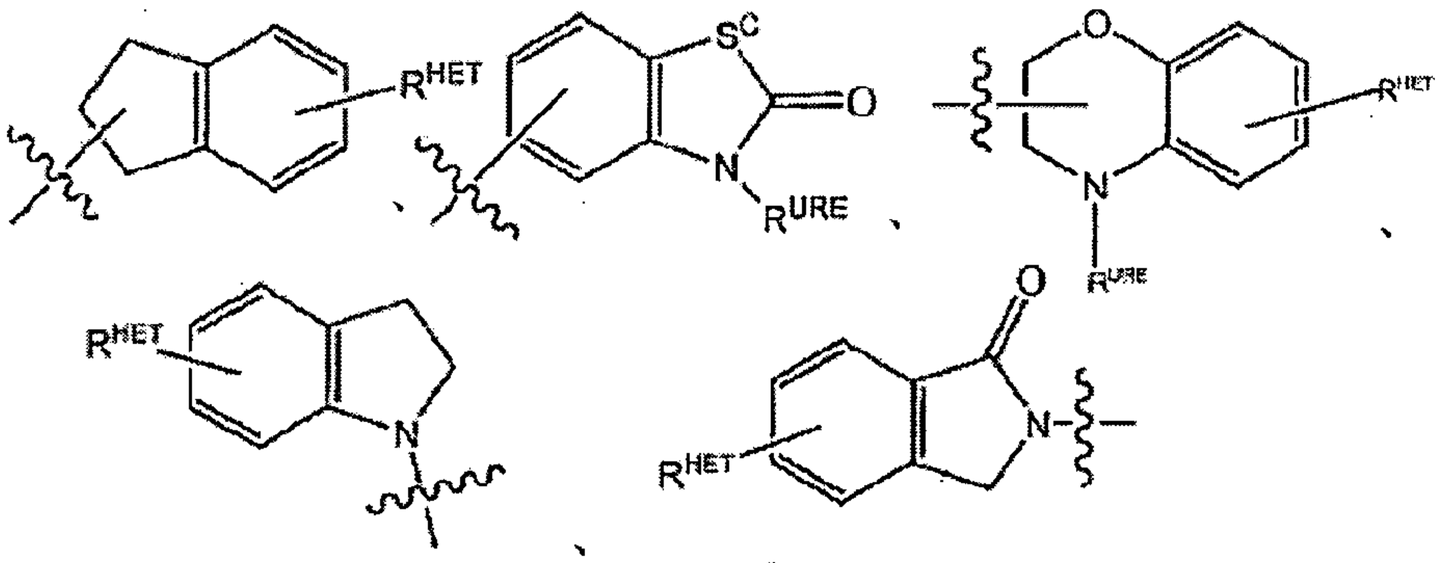
【0399】 在某些替代的較佳實施例中，$R^{2'}$係視情況經取代之-NR_1-$X^{R2'}$-烷基、-NR_1-$X^{R2'}$-芳基烷基；視情況經取代之-NR_1-$X^{R2'}$-HET、視情況經取代之NR_1-$X^{R2'}$-芳基-HET 或視情況經取代之-NR_1-$X^{R2'}$-HET-芳基，

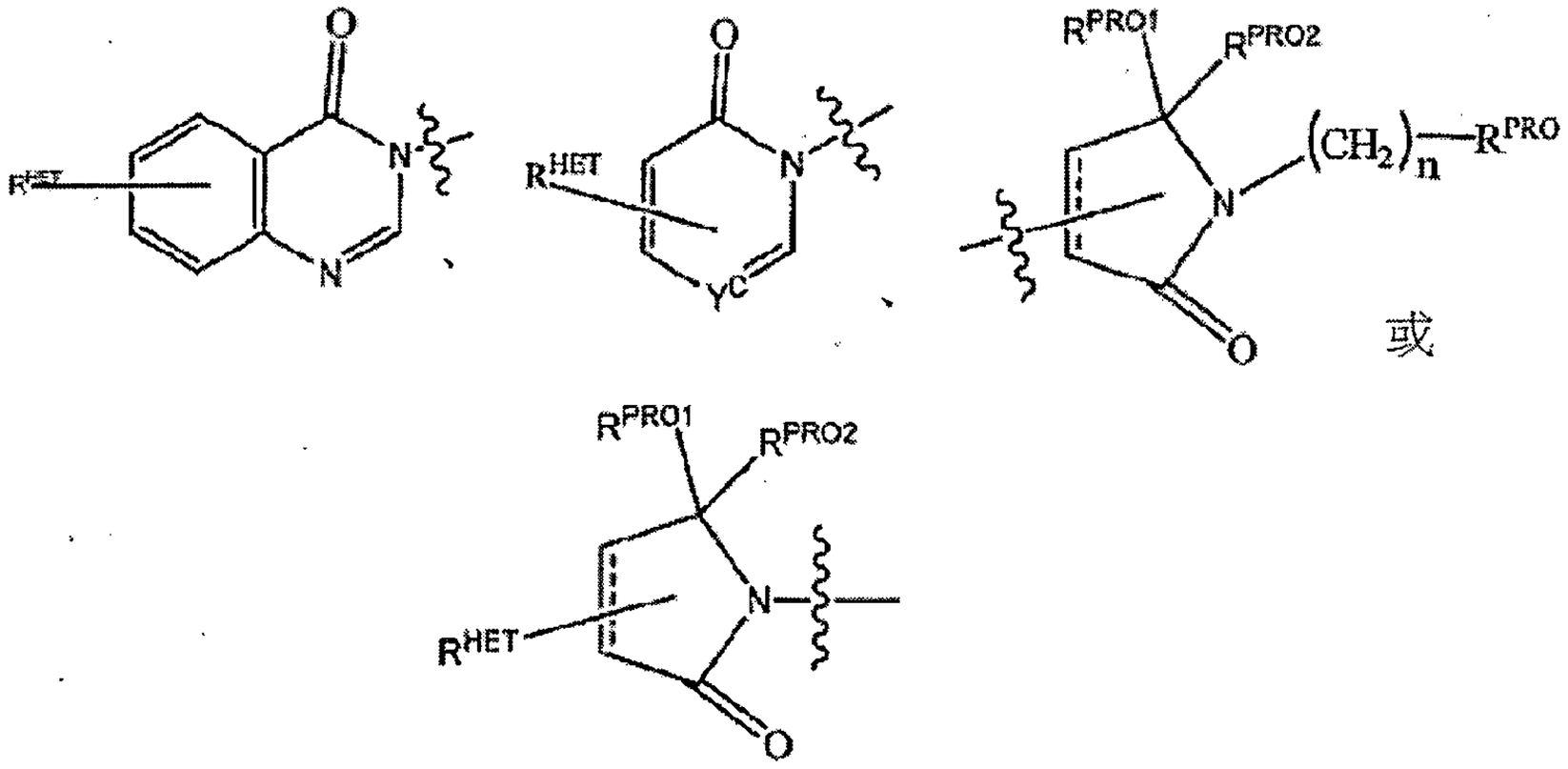
其中 R_1 係 H 或 C_1-C_3 烷基（較佳 H）；

$X^{2'}$係視情況經取代之-$CH_2)_n$-、-$CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$-（順式或反式）、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或 C_3-C_6 環烷基；

其中 X_v 係 H、鹵基或視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代之 C_1-C_3 烷基；

烷基係視情況經取代之 Cl-C_{10} 烷基（較佳 C_1-C_6 烷基）（在某些較佳實施例中，烷基經鹵基，通常 Cl 或 Br 封端）；芳基係視情況經取代之苯基或萘基（較佳地，苯基）；且 HET 係視情況經取代之噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪、喹啉（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：





或

其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團 -C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 Ci-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或-C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌

啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

Y^C係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

R^{PRO}係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基，且

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）。

【0400】在本發明的某些替代的較佳實施例中，$R^{3'}$係視情況經取代之 -$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-R^{S3} 基團、視情況經取代之 -$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)$(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-$R^{S3'}$基團、視情況經取代之-$X^{R3'}$-烷基、視情況經取代之 $X^{R3'}$-芳基；視情況經取代之-X^{R3}-HET 基團、視情況經取代之-X^{R3}-芳基-HET 基團或視情況經取代之-$X^{R3'}$-HET-芳基，

其中 $R^{S3'}$係視情況經取代之烷基（C_1-Q_{10}，較佳 C_1-C_6烷基）、視情況經取代之芳基或 HET 基團；

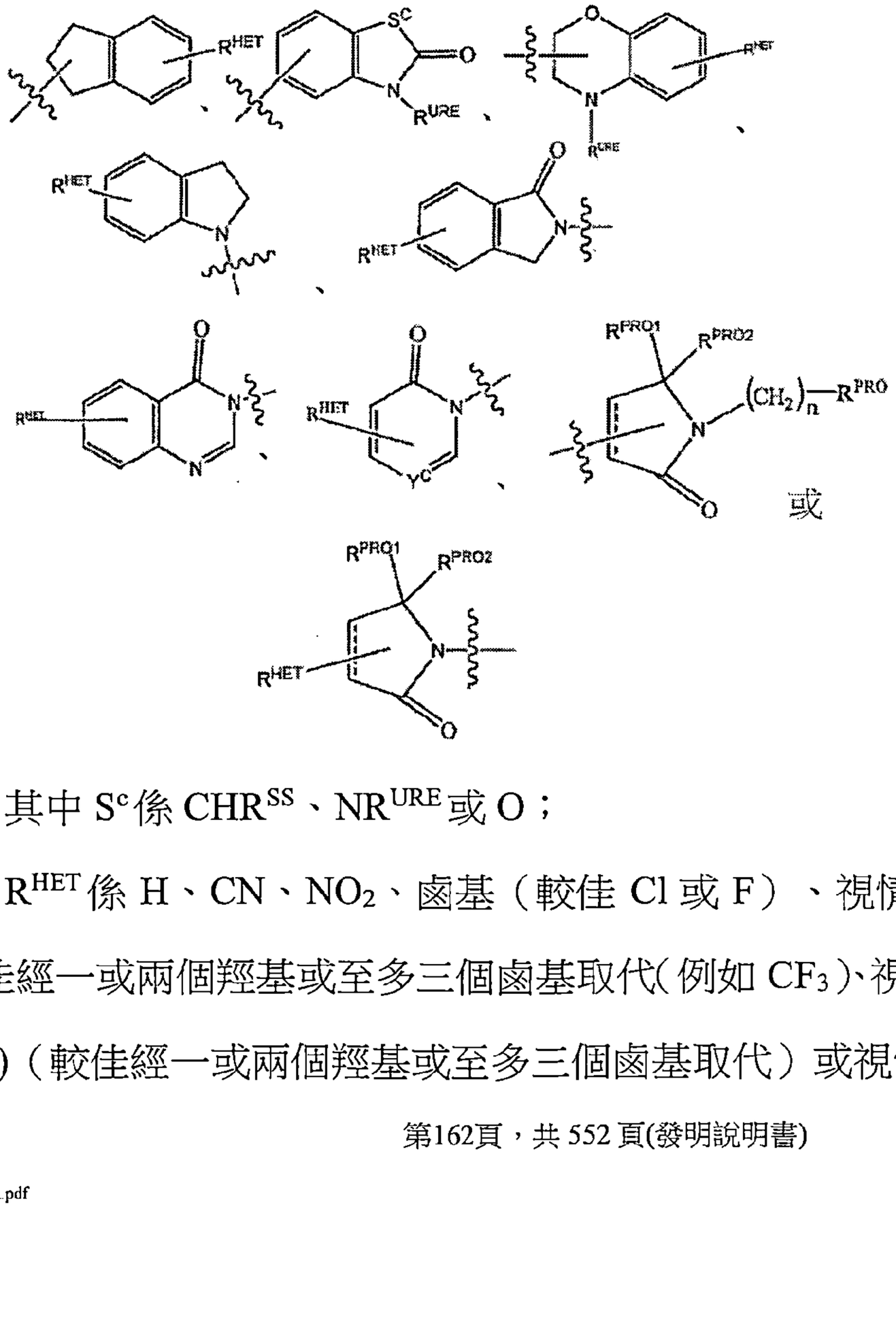
$R_{1'}$係 H 或 C_1-C_3烷基（較佳 H）；

V 係 O、S 或 $NR_{1'}$；

$X^{R3'}$係-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2CH_2O)_n$-、-$CH_2)_n$-CH(X_v)=CH(X_v)-（順式或反式）、-$CH_2)_n$-CH≡CH-或 C_3-C_6 環烷基，其均視情況經取代；

其中 X_v 係 H、鹵基或視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代之 C_1-C_3 烷基；

烷基係視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基（較佳 C_1-C_6 烷基）（在某些較佳實施例中，烷基經鹵基，通常 Cl 或 Br 封端）；芳基係視情況經取代之苯基或萘基（較佳地，苯基）；且 HET 係視情況經取代之噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、噠啶、噠嗪、嗎啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪、喹啉（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：



其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 Q-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團

-C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或-C(O)(C_0-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

Y^C 係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基，且

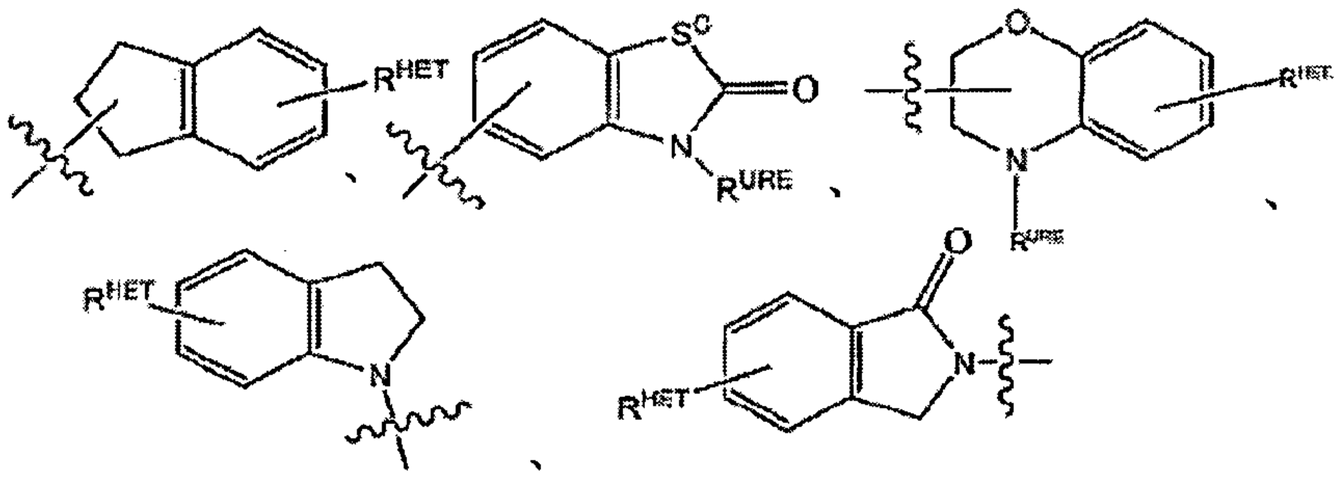
各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）；

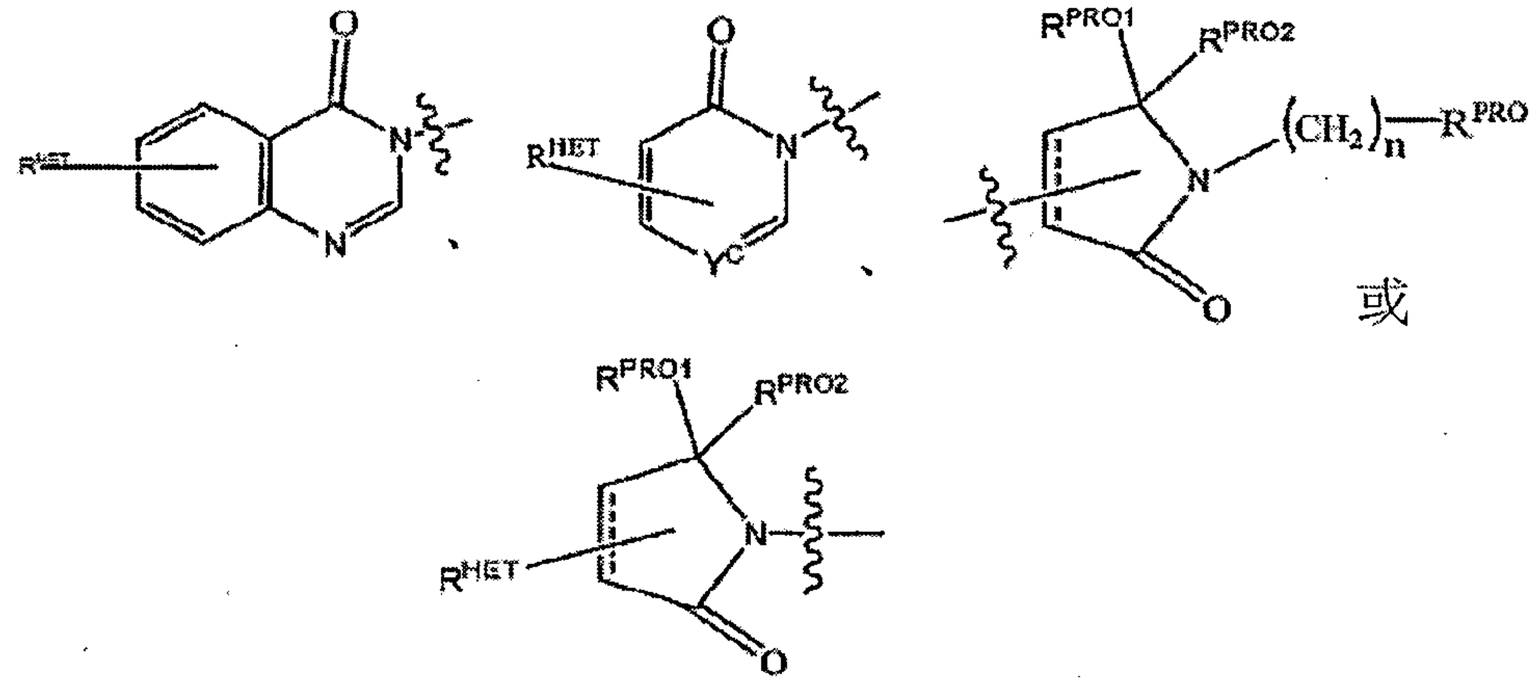
各 m'係 0 或 1；且

各 n'係 0 或 1。

【0401】在替代實施例中，$R^{3'}$係-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2CH_2O)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-HET 或-$(CH_2CH_2O)_n$-HET；

其中芳基係視情況經一或兩個取代基取代之苯基，其中所述（多個）取代基較佳選自-$(CH_2)_n$OH、自身進一步視情況經 CN 取代之 C_1-C_6烷基、鹵基（至多三個鹵基）、OH、-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基、胺、單或二-(C_1-C_6烷基)胺，其中胺上之烷基視情況經 1 或 2 個羥基或至多三個鹵基（較佳係 F、Cl）基團取代；或所述芳基經以下取代：-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6) 烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷基、胺、單或二-(C_1-C_6烷基)胺（其中胺上之烷基視情況經 1 或 2 個羥基或至多三個鹵基（較佳 F、Cl）基團取代）、CN、NO_2、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{m'}$-$CH_2)_n$-$(V)_m$-(C_1-C_6)烷基、-$(V)_m$-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG}基團，其中 V 係 O、S 或 NR_1，R_1係 H 或 C_1-C_3烷基（較佳 H）且 R^{PEG}係 H 或視情況經取代（包含視情況經羧基取代）之 C_1-C_6烷基；或所述芳基經雜環（包含雜芳基）取代，所述雜環選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、噠啶、哌嗪、嗎啉、喹啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪，（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：





或

其中 S^c係 CHR^{SS}、NR^{URE}或 O；

R^{HET}係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代(例如 CF_3)、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

R^{SS}係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE}係 H、C_1-C_6烷基（較佳 H 或 C_1-C_3烷基）或-C(O)(C_0-C_6烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

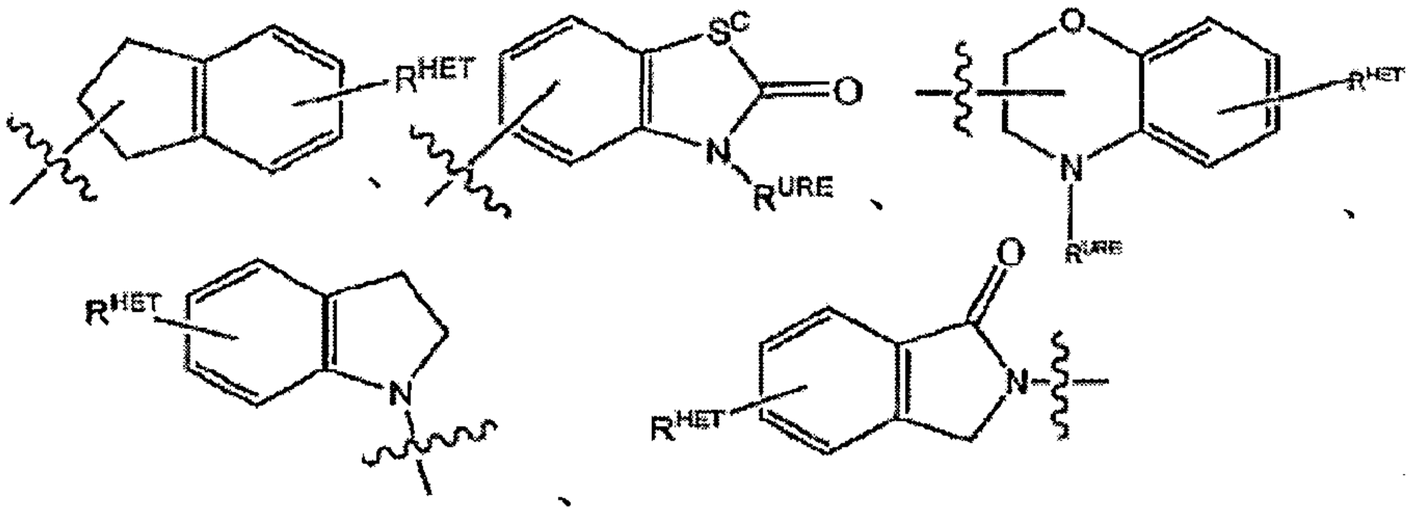
Y^C係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、

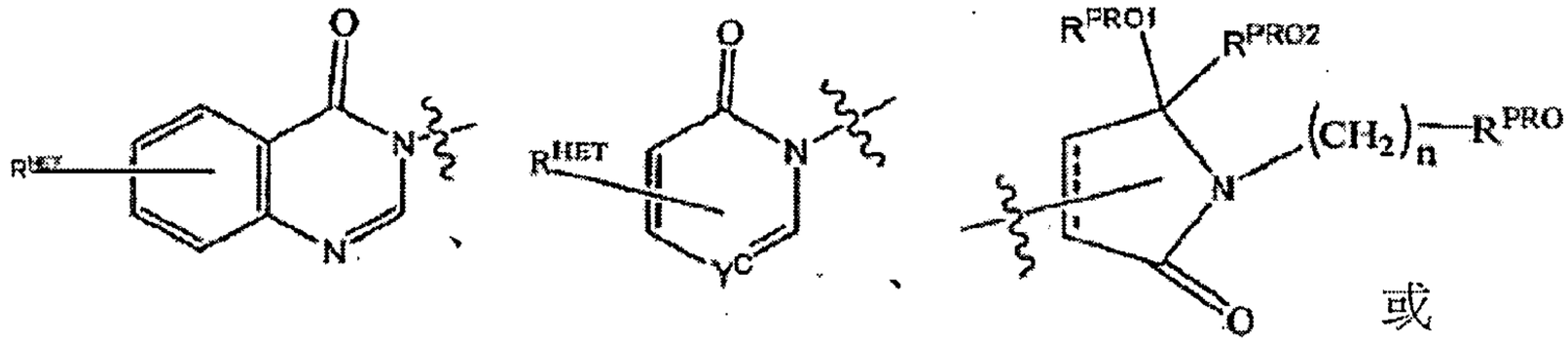
視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

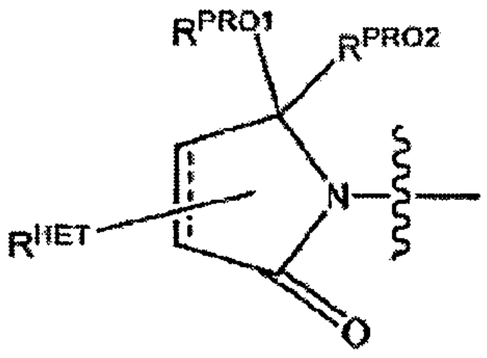
R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 Ci-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基；

HET 較佳係噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪或根據以下化學結構之基團：







或

其中 S^c 係 CHR^{SS}、NR 或 O；

R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代(例如 CF_3)、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團 -C≡C-R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O-(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之-C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

R^{URE} 係 H、C_1-C_6烷基（較佳 H 或 C_1-C_3烷基）或-C(O)(C_0-C_6烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

Y^C係 N 或 C-R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團-C≡C-R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

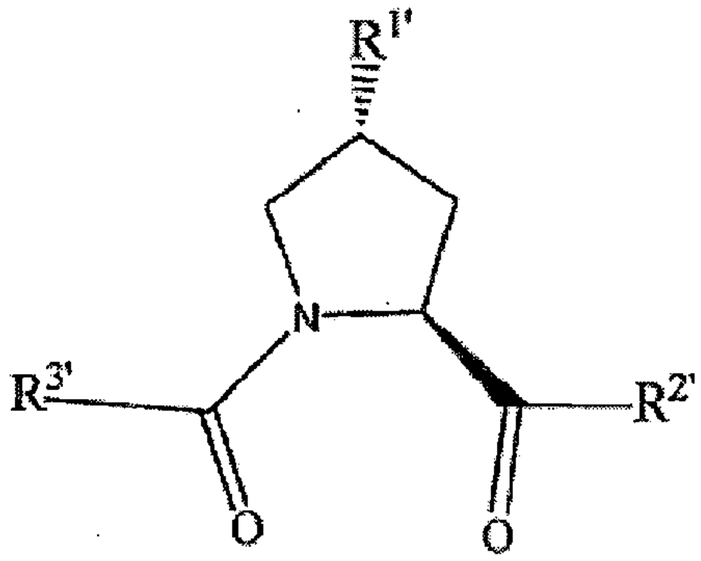
R^{PRO}係 H，視情況經取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基；

R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基，

各 m'獨立地係 0 或 1，且

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）。

【0402】 在其他實施例中，較佳化合物包含根據以下化學結構之化合物：



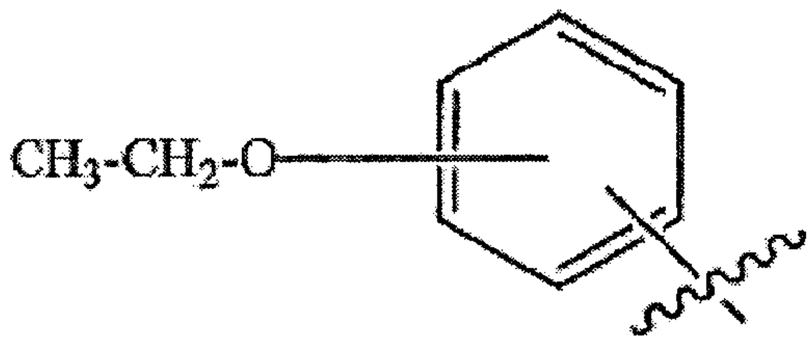
其中 $R^{1'}$係 OH 或在患者或個體體內代謝為 OH 之基團；

$R^{2'}$係-NH-CH_2-芳基-HET（較佳地，直接鍵聯至甲基取代之噻唑的苯基）；

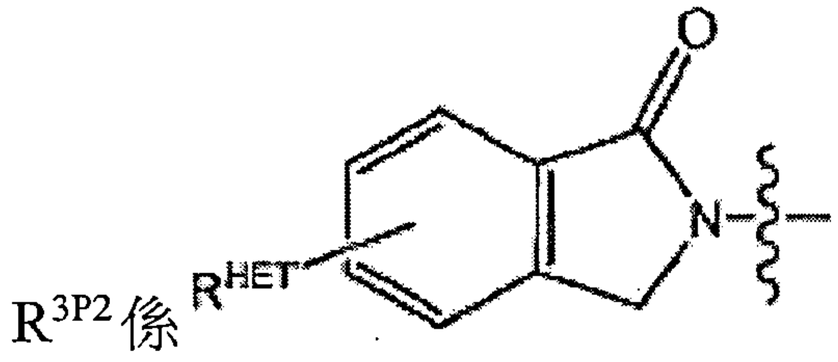
$R^{3'}$係-CH$R^{CR3'}$-NH-C(O)-R^{3P1}基團或-CH$R^{CR3'}$-R^{3P2}基團；

其中 $R^{CR3'}$係 C_1-C_4烷基，較佳甲基、異丙基或第三丁基；

R^{3P1}係 C_1-C_3烷基（較佳甲基）、視情況經取代之氧雜環丁烷基（較佳經甲基取代，-$(CH_2)_nOCH_3$ 基團，其中 n 係 1 或 2（較佳 2），或



基團（乙醚基較佳在苯基部分上間位取代）、N-嗎啉基（在 2 或 3-位鍵聯至羰基）；



R^{3P2} 係

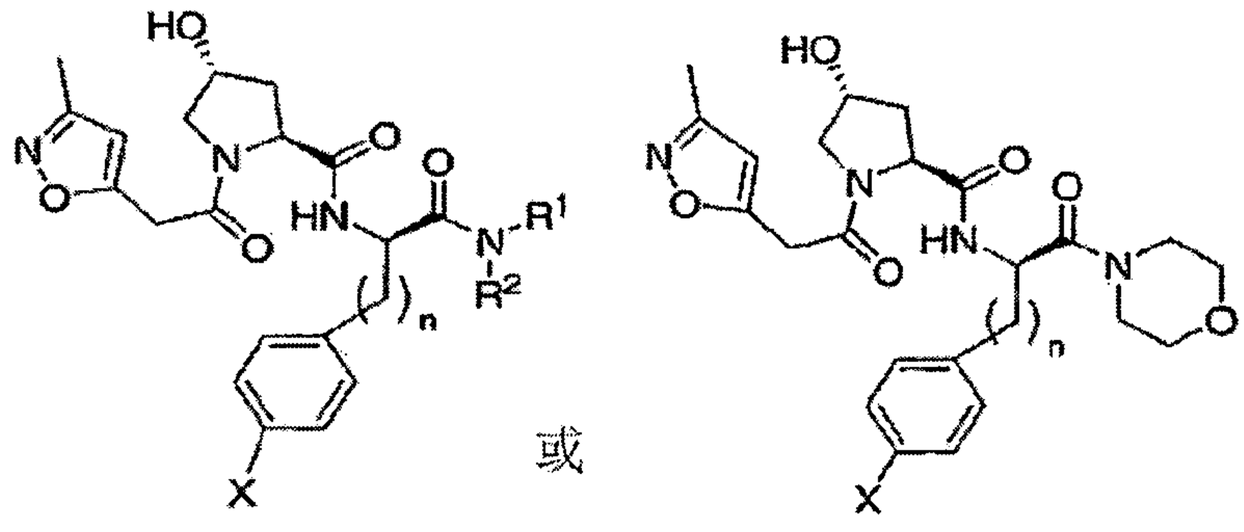
其中芳基係苯基；

HET 係視情況經取代之噻唑或異噻唑；且

R^{HET} 係 H 或鹵基（較佳 H），

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、溶劑合物或多晶型物。此處圖 17 中展示涉及本申請案之此實施例的較佳組合物。

【0403】 在另一態樣中，根據本發明之化合物係基於胺基酸，諸如苯丙胺酸，作為根據以下式之分子的一部分（右側）：



或

，

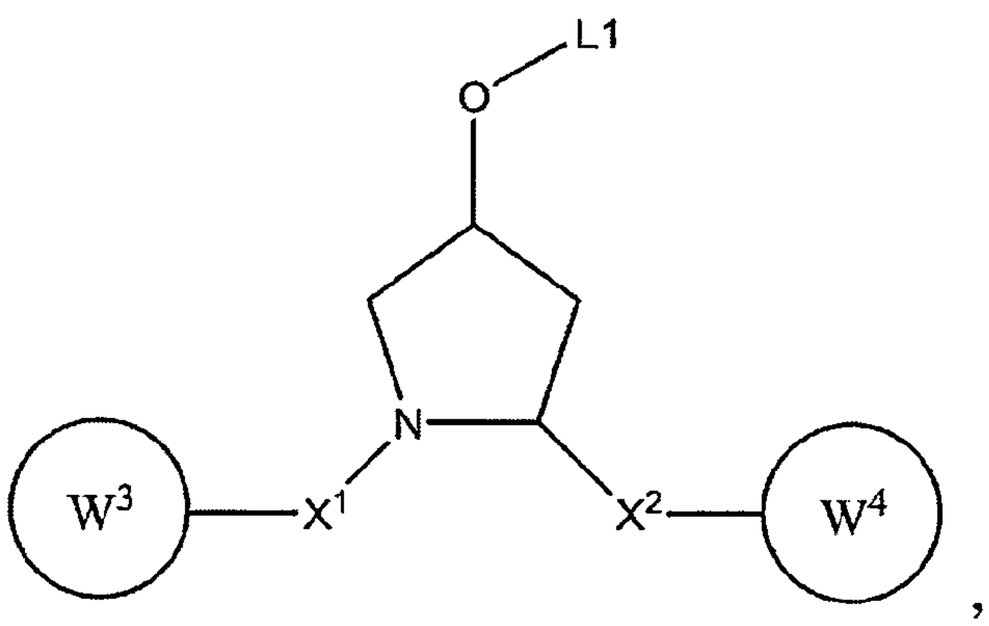
其中 X 係鹵素、C_1-C_3 烷基或視情況經取代之雜環；且

R^1 及 R^2 各自獨立地係 H、視情況經一或兩個羥基取代之 C_1-C_3 烷基或視情況經取代之苯基；且

n 係 0、1、2 或 3，較佳 0 或 1，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0404】較佳地，E3LB 部分終止於-NHCOOH 部分，所述部分可經醯胺鍵共價鍵聯至 L2 部分。

【0405】在某些實施例中，E3LB 殘基如美國專利申請公開案第 2019/0300521 號中所揭示，其以全文引用之方式併入本文中。E3LB 殘基包含具有以下結構之殘基：

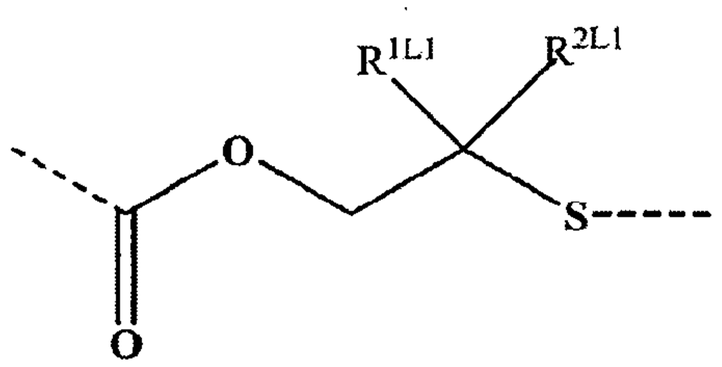


I-A

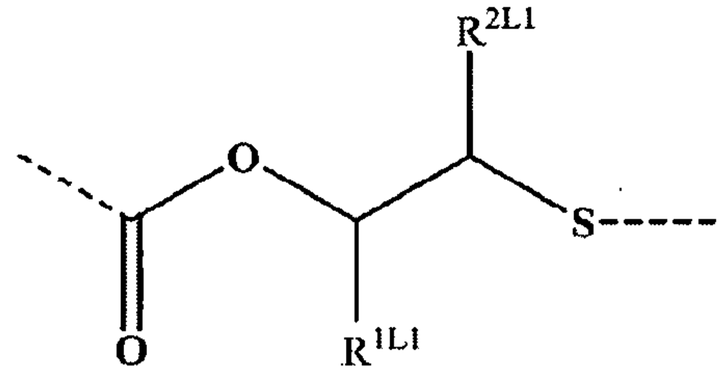
，

其中，

L1 選自由以下組成之群組：



、



，

其中，R^{1L1} 及 R^{2L1} 獨立地選自 H 及 C_1-C_6烷基，或 R^{1L1} 與 R^{2L1} 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基；或係由以下式表示之肽模擬物連接子：

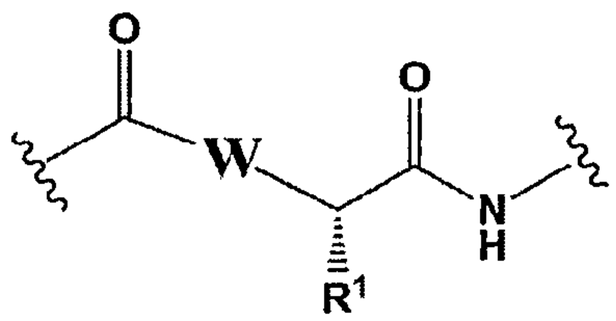
—Str—(PM)—Sp—，

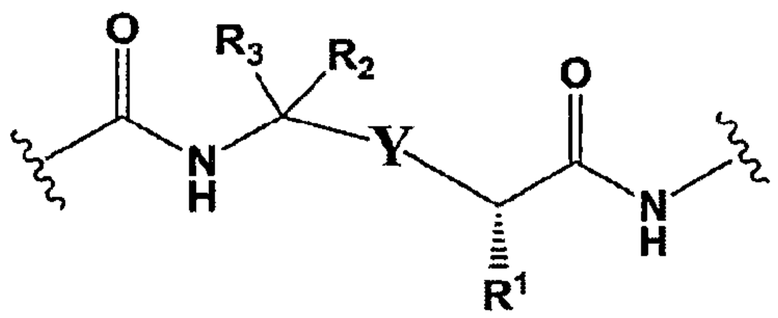
其中：

Str 係共價連接至 Ab 之延伸子單元；

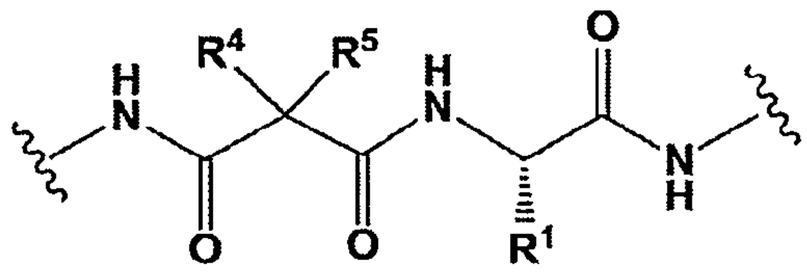
Sp 係共價連接至 CIDE 部分之鍵或間隔單元；且

PM 係選自由以下組成之群組的非肽化學部分：





及



，

其中

W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基；且

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環；

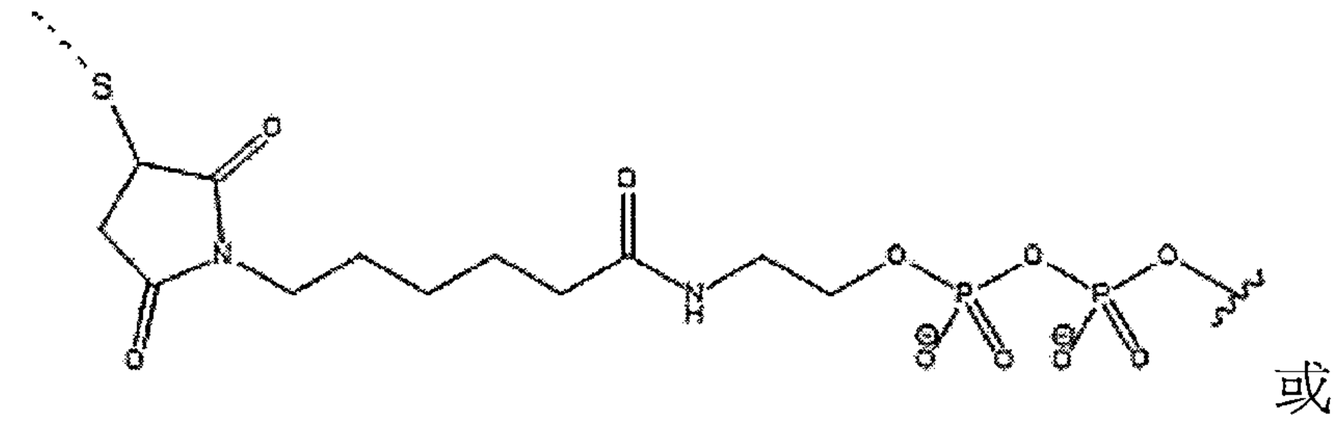
或具有以下式之連接子：

$$—A_a—W_w—Y_y—$$

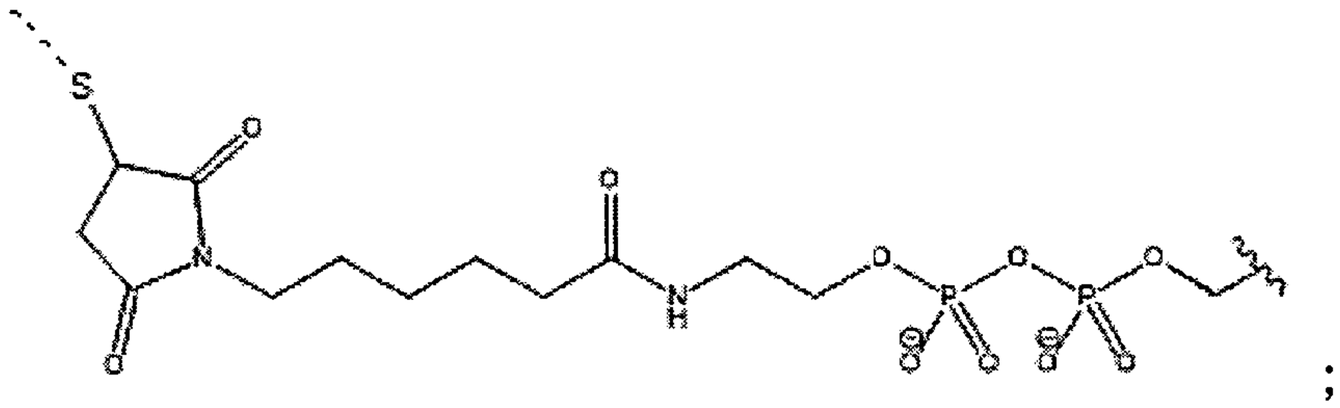
其中 A 係延伸子單元，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係胺基酸單元，且 w 係 0

至 12 之整數；Y 係間隔單元，且 y 係 0、1 或 2；

或具有以下式之連接子：



或



；

虛線指示至少一個 PB、另一 E3LB 或偶聯至少一個 PB、抗體或另一 E3LB 之化學連接子部分與連接子之另一端的連接；

L1 係如本文別處所描述之連接子；或，在某些實施例中，當 L1 基團在另一位置（諸如表 1-L1 中所描繪之苯環）處共價連接至式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J、I-K、I-L、I-M-、I-N、I-O、I-P、I-Q、I-R 及 L-I 化合物（其各自係 E3LB 殘基）時，L1 可為如本文別處所描述之連接子或氫。

【0406】式 I-A 之 X^1、X^2 各自獨立地選自以下之群組：鍵、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C=O、C=S、SO 及 SO_2；

式 I-A 之 R^{Y3}、R^{Y4} 各自獨立地選自以下之群組：H、視情況經 1 或多個鹵基取代之直鏈或分支鏈 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、視情況經取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；

式 I-A 之 W^3 選自以下之群組：視情況經取代之 T、視情況經取代之 -T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$、視情況經取代之-T-$N(R^{1a}R^{1b})$、視情況經取代之-T-芳基、視情況經取代之-T-雜芳基、視情況經取代之 T-二雜芳基、視情況經取代之-T-雜環基、視情況經取代之-T-二雜環基、視情況經取代之—NR^1-T-芳基、視情況經取代之—NR^1-T-雜芳基或視情況經取代之—NR^1-T-雜環基；

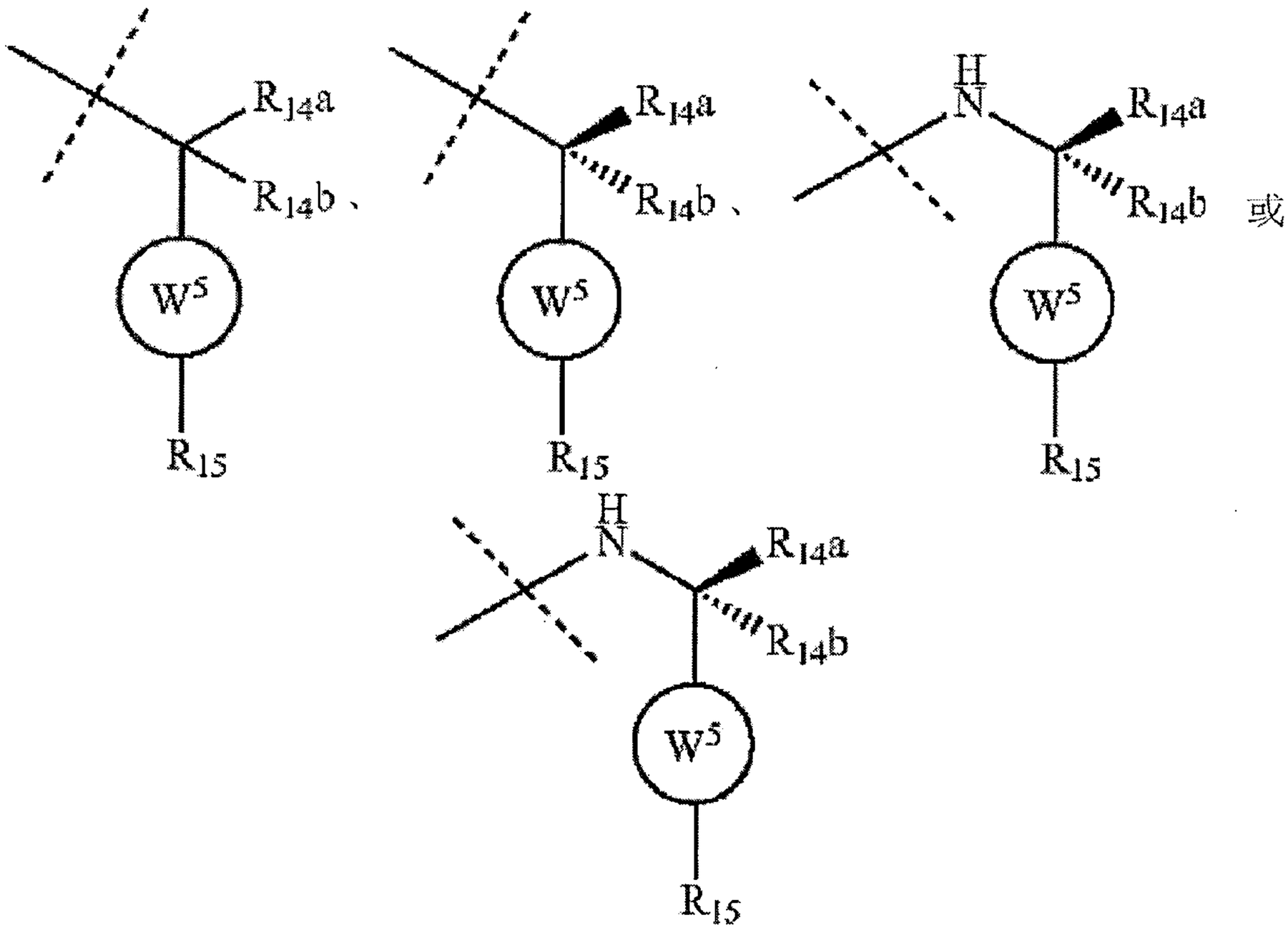
式 I-A 之 X^3 係 C=O、R^1、R^{1a}、R^{1b}；

R^1、R^{1a}、R^{1b} 中之每一者獨立地選自由以下組成之群組：H、視情況經 1 個或多個鹵基或—OH 基團取代之直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基、$R^{Y3}C$=O、$R^{Y3}C$=S、$R^{Y3}SO$、$R^{Y3}SO_2$、$N(R^{Y3}R^{Y4})C$=O、$N(R^{Y3}R^{Y4})C$=S、$N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ 及 $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$；

式 I-A 之 T 選自以下之群組：視情況經取代之烷基，—$(CH_2)_n$—基團，視情況經取代、直鏈、分支鏈—$(CH_2)_n$—O—C_1-C_6 烷基或視情況經取代之—$(CH_2)_n$—O-雜環基，其中亞甲基中之每一者視情況經一或兩個選自以下之群組的取代基取代：鹵素、甲基、經 1 或多個鹵基或—OH 基團取代之直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之胺基酸側鏈或視情況經取代之雜環基；式 I-A 之 W^4 係視情況經取代之—NR_1-T-芳基，其中芳基可視情況經以下取代：視情況經取代之 5 至 6 員雜芳基或視情況經取代之芳基、視情況經取代之—NR_1-T-雜芳基，其中雜芳基視情況經以下取代：視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，或視情況經取代之—NR_1-T-雜環基，其中—NR_1 共價鍵結至 X^2 且 R^1 係 H 或 CH_3，較佳 H。

【0407】 在本文所描述之實施例中之任一者中，T 選自以下之群組：視情況經取代之烷基、—$(CH_2)_n$—基團，其中亞甲基中之每一者視情況經一或兩個選自以下之群組的取代基取代：鹵素、甲基、視情況經取代之烷氧基、視情況經 1 或多個鹵素取代之直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基、C(O) NR^1R^{1a} 或 NR^1R^{1a}，或 R^1 及 R^{1a} 接合形成視情況經取代之雜環基，或—OH 基團或視情況經取代之胺基酸側鏈；且 n 係 0 至 6，通常 0、1、2 或 3，較佳 0 或 1。

【0408】 在某些實施例中，式 I-A 之 W^4 係



或

，

其中 R_{14a}、R_{14b}各自獨立地選自以下之群組：H、鹵烷基（例如，氟烷基）、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、COR_{26}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NHCOR_{26}$ 或 $NHCH_3COR_{26}$；且 R_{14a}及 R_{14b}中之另一者係 H；或 R_{14a}、R_{14b}與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 5 員環烷基、雜環烷基、螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶。

【0409】 在實施例之任一者中，式 I-A 之 W^5選自以下之群組：視情況經取代之苯基、視情況經取代之萘基或視情況經取代之 5 至 10 員雜芳基，

式 I-A 之 R_{15}選自以下之群組：H、鹵素、CN、OH、NO_2、$NR_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基；

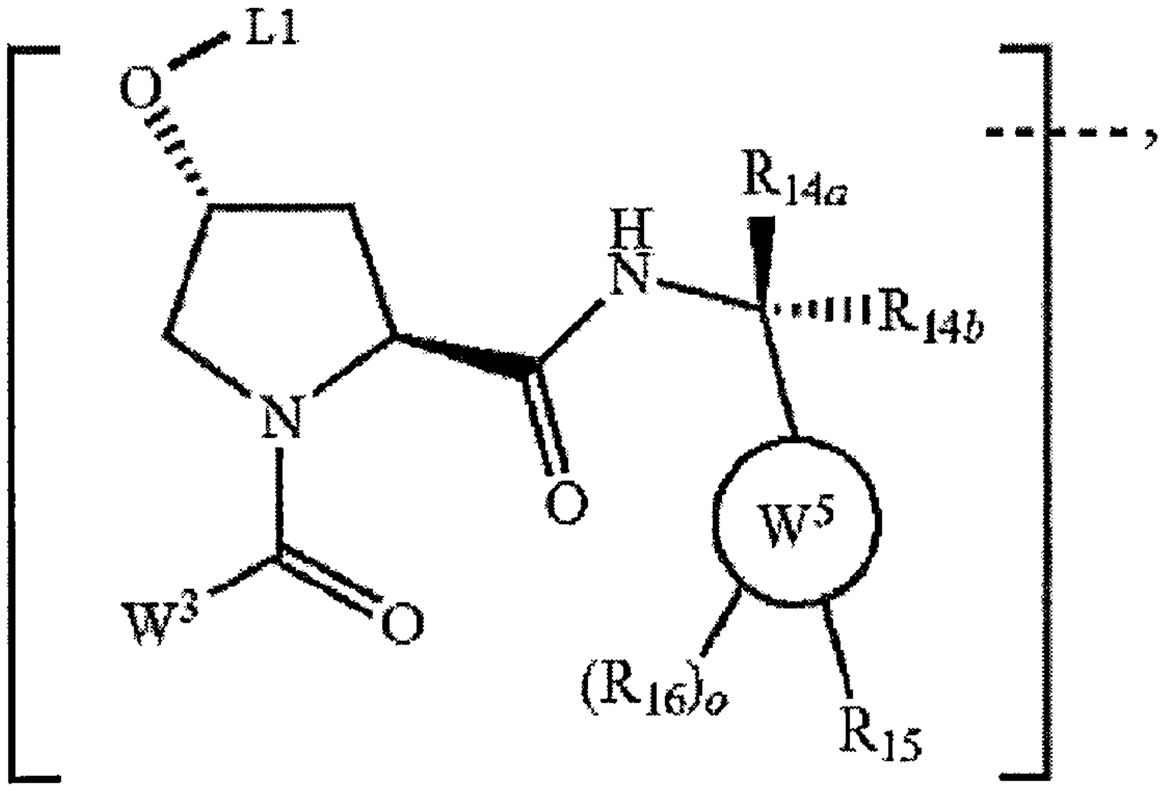
在另外的實施例中，用於本揭示案之 W^4 取代基亦具體包含（且不限於所揭示之特定化合物）見於本文所揭示之經鑑別化合物中之 W^4 取代基。此等 W^4 取代基中之每一者可與任何數目之本文亦揭示之 W^3 取代基結合使用。

【0410】 在某些另外的實施例中，I-A 視情況經吡咯啶部分中之 0-3R^P 基團取代。各 R^P 獨立地係 H、鹵基、—OH、C_{1-3} 烷基、C=O。

【0411】 在本文所描述之實施例中之任一者中，式 I-A 之 W^3、W^4 可獨立地共價偶聯至連接一或多個 PB 基團之連接子。

【0412】 且其中虛線指示至少一個 PB、另一 E3LB 或將至少一個 PB 與 E3LB 偶聯之化學連接子部分的連接位點。

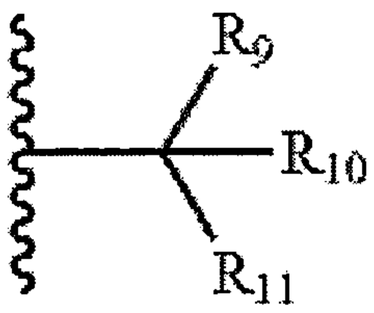
【0413】 在某些實施例中，E3LB 由以下結構表示：



I-B

其中：

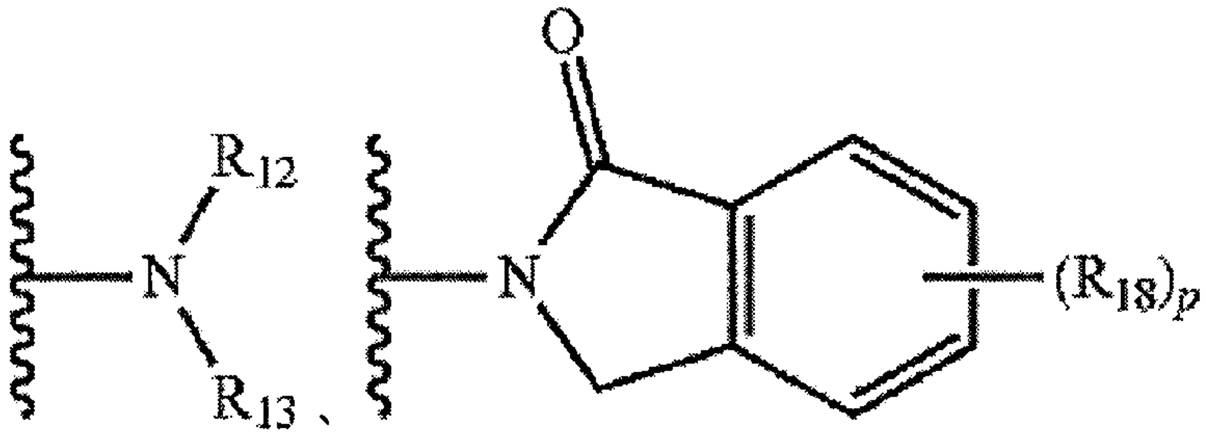
式 I-B 之 W^3 選自以下之群組：視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基，或



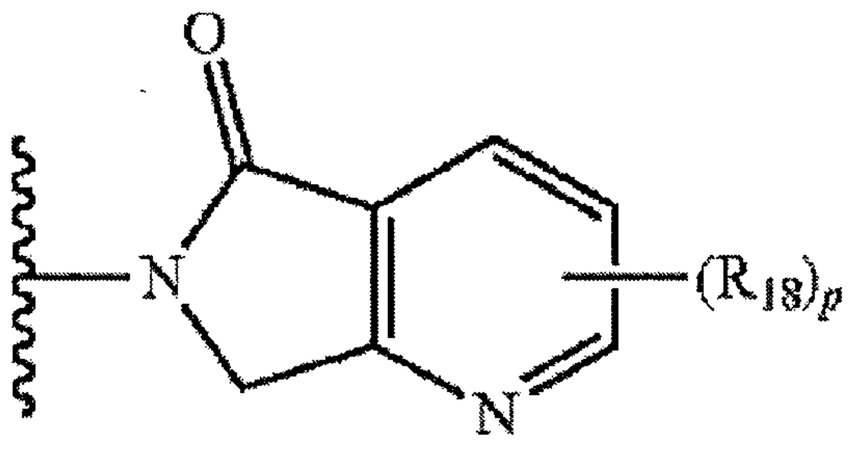
;

式 I-B 之 R_9 及 R_{10} 獨立地係氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之羥烷基、視情況經取代之雜芳基或鹵烷基，或 R_9、R_{10} 與其所連接的碳原子形成視情況經取代之環烷基；

式 I-B 之 R_{11} 選自以下之群組：視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基，



或



式 I-B 之 R_{12} 選自以下之群組：H 或視情況經取代之烷基；

式 I-B 之 R_{13} 選自以下之群組：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷基羰基、視情況經取代之(環烷基)烷基羰基、視情況經取代之芳烷基羰基、視情況經取代之芳基羰基、視情況經取代之(雜環基)羰基或視情況經取代之芳烷基；

式 I-B 之 R_{14a}、R_{14b} 各自獨立地選自以下之群組：H、鹵烷基（例如氟烷基）、視情況經取代之烷基、視情況取代烷氧基、胺基甲基、烷基胺甲基、烷氧基甲基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、$CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26} 或 $(CH_2)N(CH3)COR_{26}$；且 R_{14a} 及 R_{14b} 中之另一者係 H；或 R_{14a}、R_{14b} 與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 6 員環烷基、

雜環烷基、螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶；

式 I-B 之 W^5 選自以下之群組：苯基、萘基或 5 至 10 員雜芳基，

式 I-B 之 R_{15} 選自以下之群組：H、鹵素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}SO_2R_{27b}$、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基；

式 I-B 之各 R_{16} 獨立地選自以下之群組：鹵基、CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、羥基或視情況經取代之鹵烷氧基；

式 I-B 之 o 係 0、1、2、3 或 4；

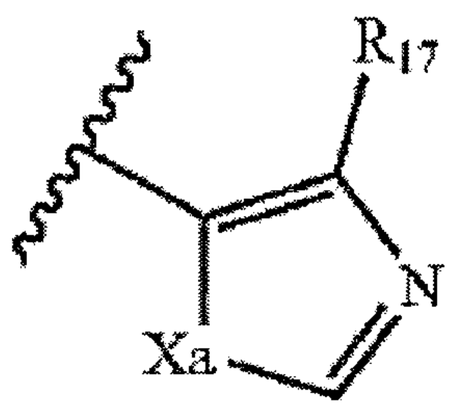
式 I-B 之 R_{18} 獨立地選自以下之群組：H、鹵基、視情況經取代之烷氧基、氰基、視情況經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基或連接子；

各 R_{26} 獨立地選自 H、視情況經取代之烷基或 $NR_{27a}R_{27b}$；

各 R_{27a} 及 R_{27b} 獨立地係 H、視情況經取代之烷基，或 R_{27a} 及 R_{27b} 與其所連接的氮原子一起形成 4 至 6 員雜環基；且

式 I-B 之 p 係 0、1、2、3 或 4，且其中虛線指示至少一個 PB、另一 E3LB 或將至少一個 PB 偶聯至 E3LB 之化學連接子部分的連接位點。

【0414】 在某些實施例中，式 I-B 之 R_{15} 係

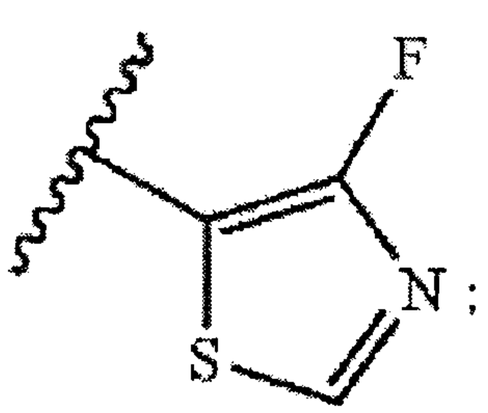
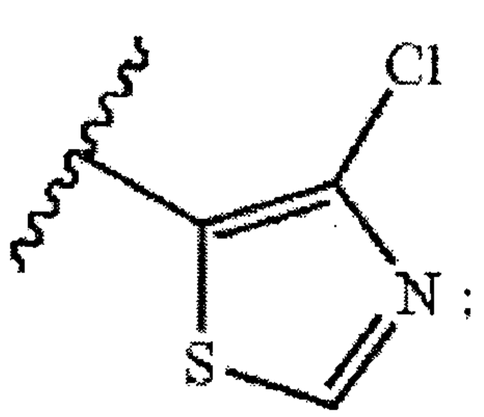
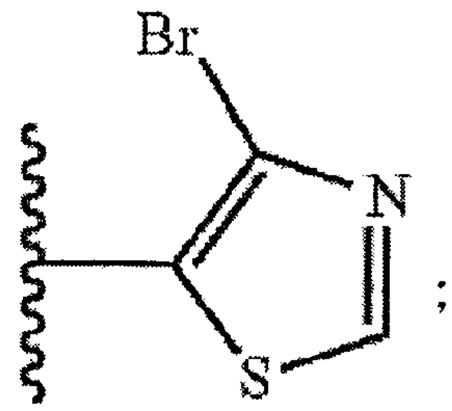
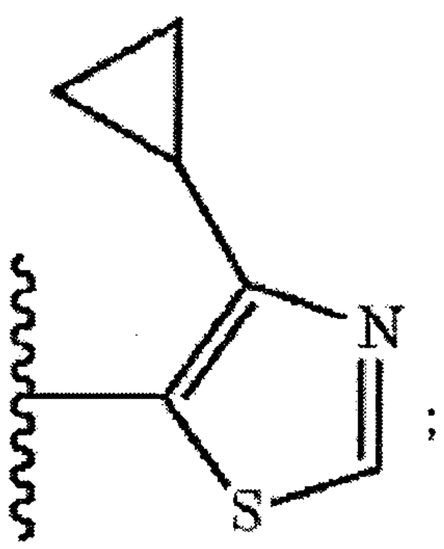
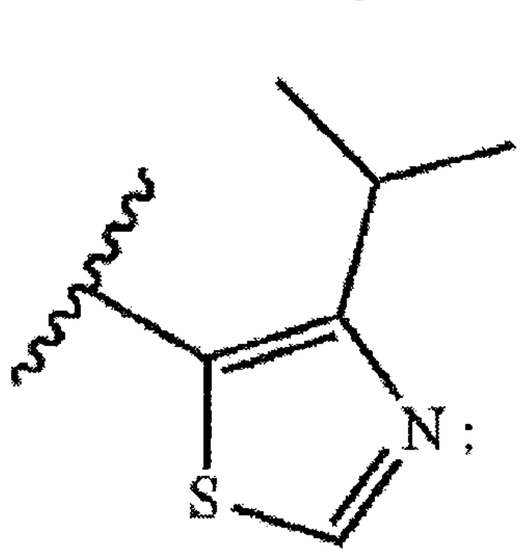
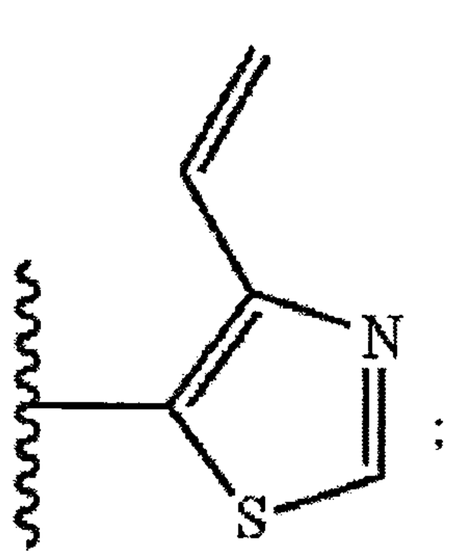


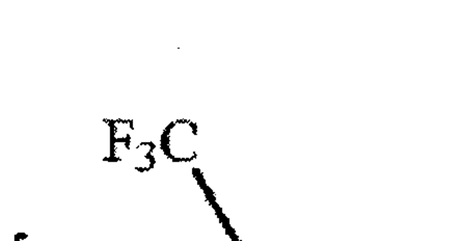
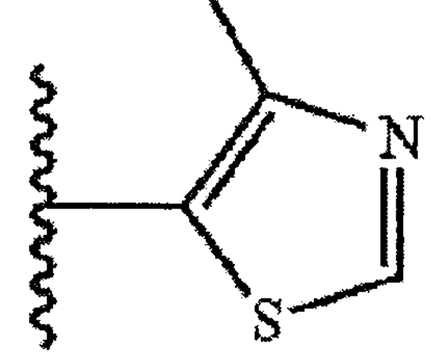
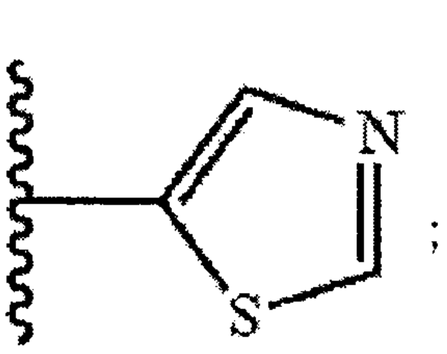
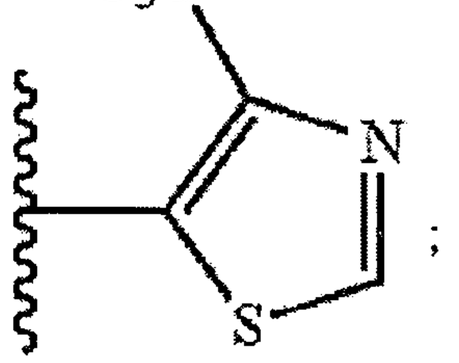
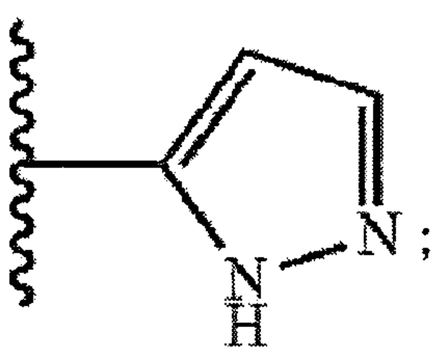
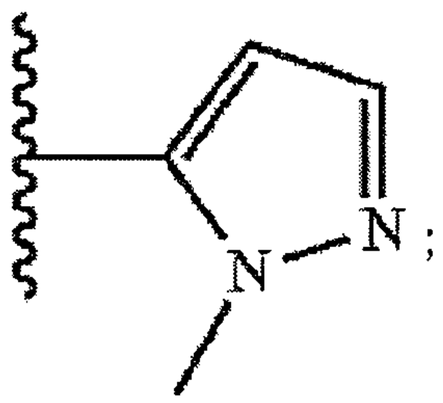
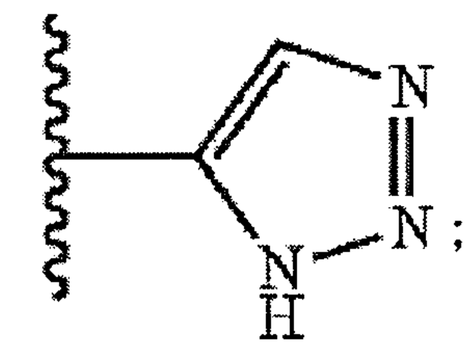
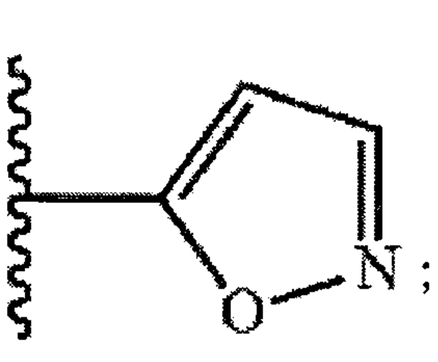
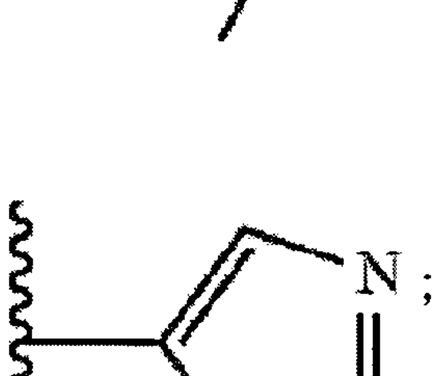
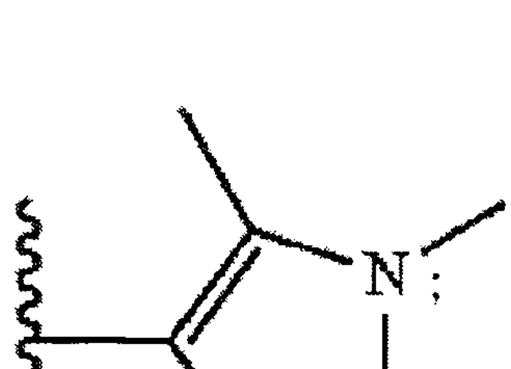
其中 R_{17} 係 H、鹵基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烯基及 C_{1-6} 鹵烷基；且 Xa 係 S 或 O。

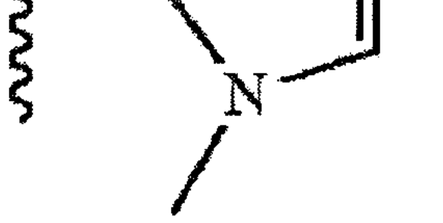
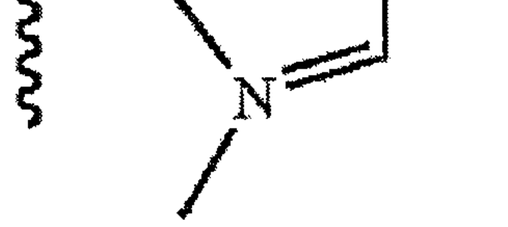
【0415】 在某些實施例中，式 I-B 之 R_{17} 選自基團甲基、乙基、異丙基及

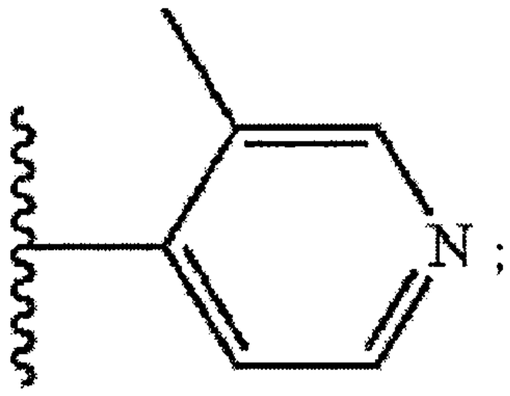
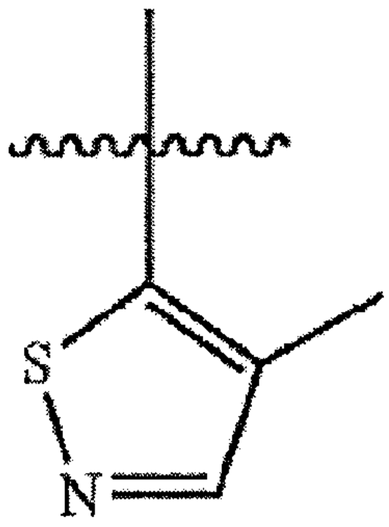
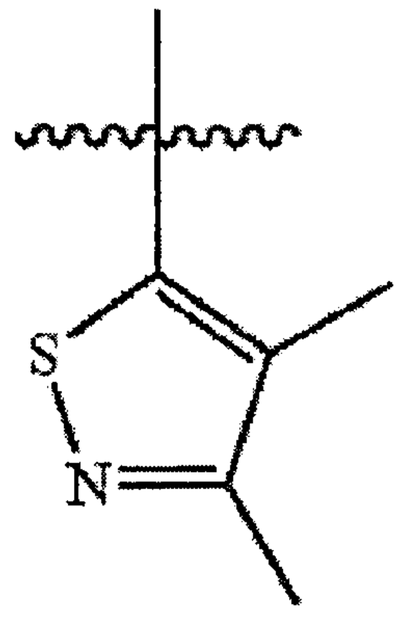
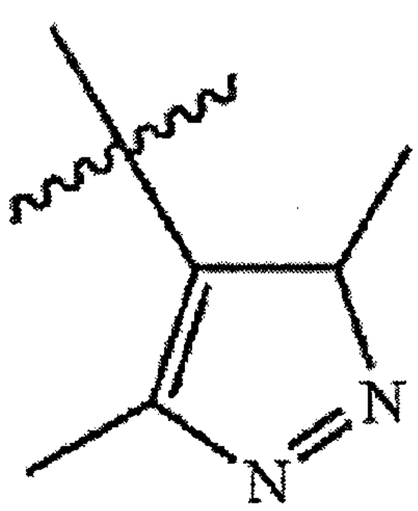
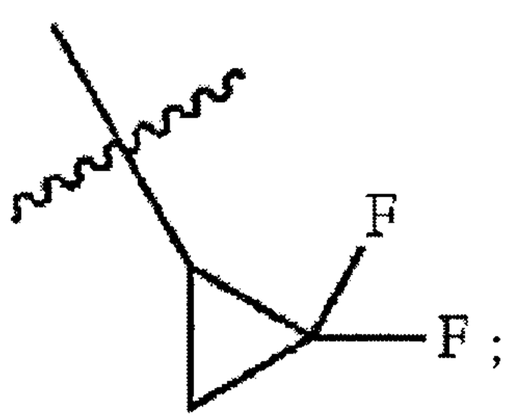
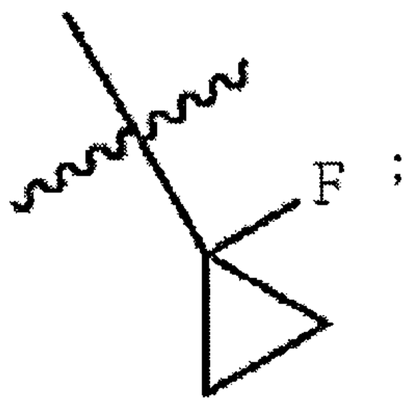
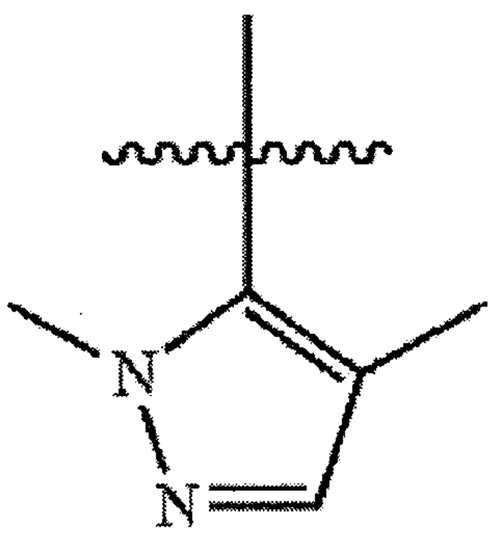
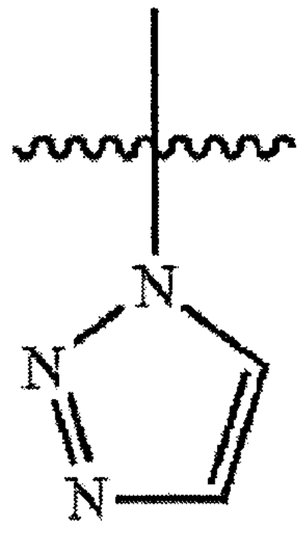
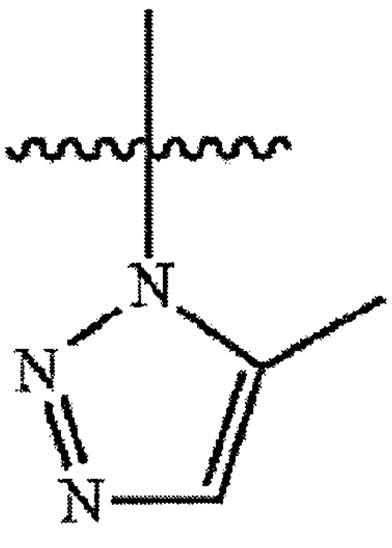
環丙基。

【0416】 在某些另外的實施例中，式 I-B 之 R_{15} 選自由以下組成之群組：

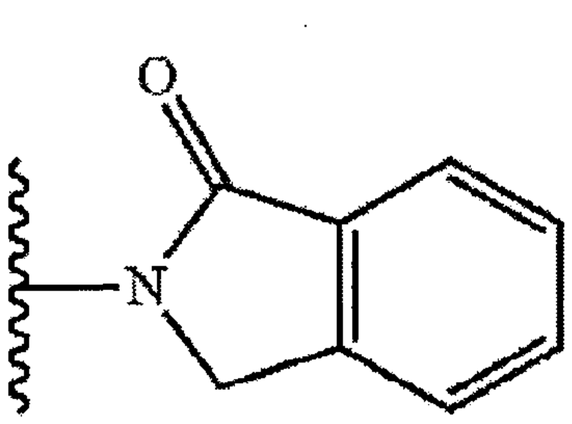
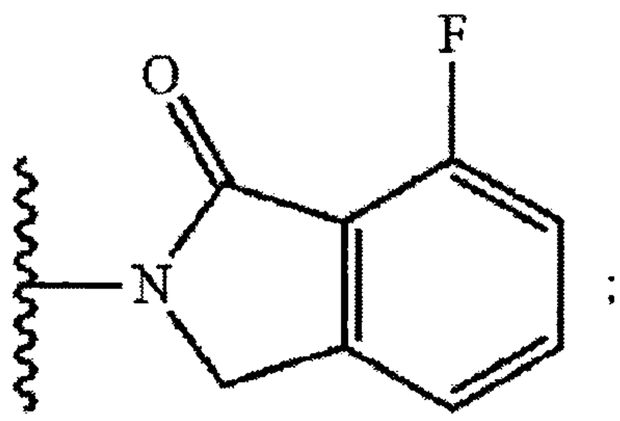
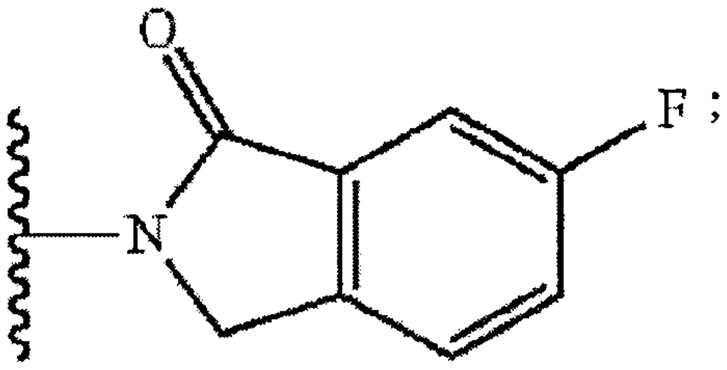
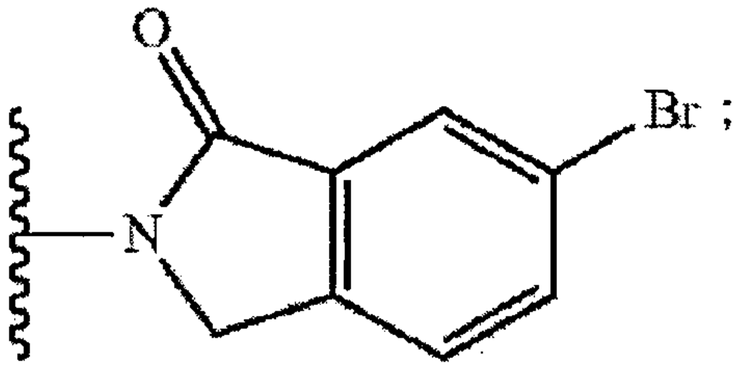







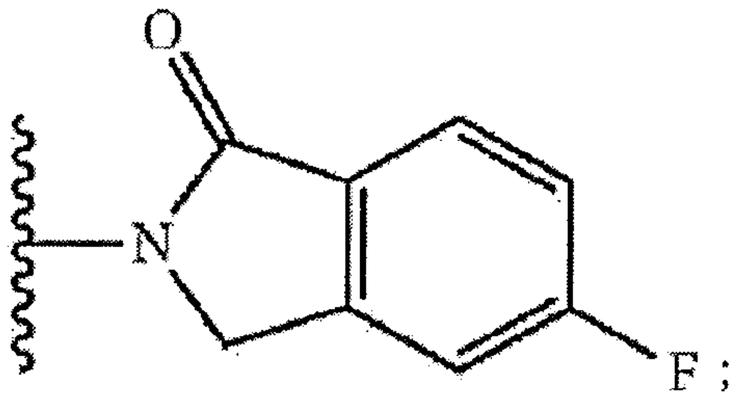
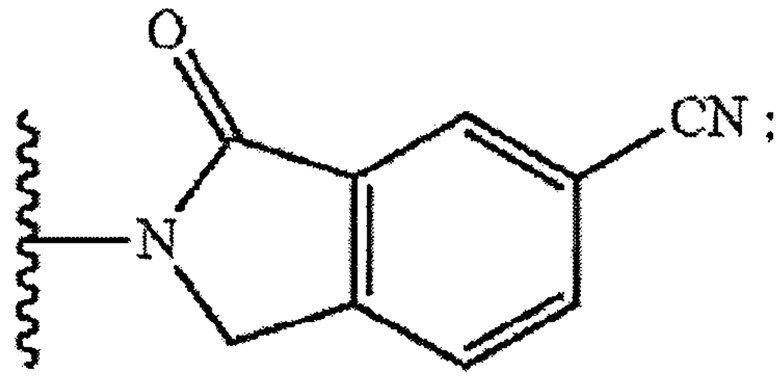
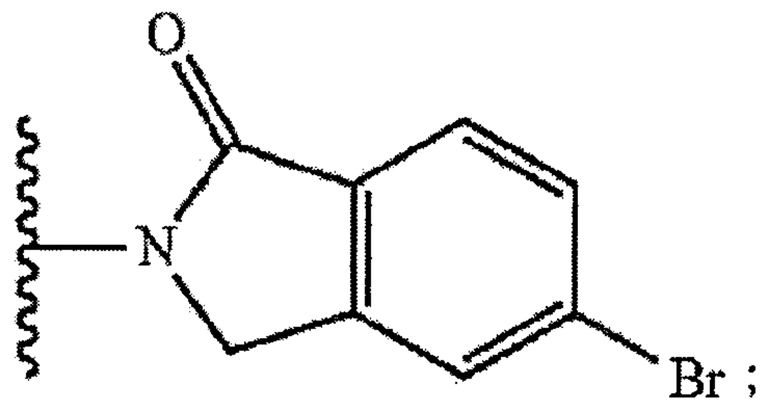
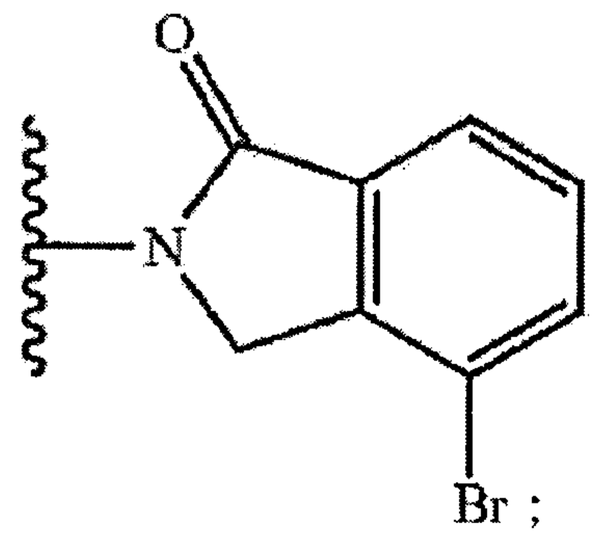
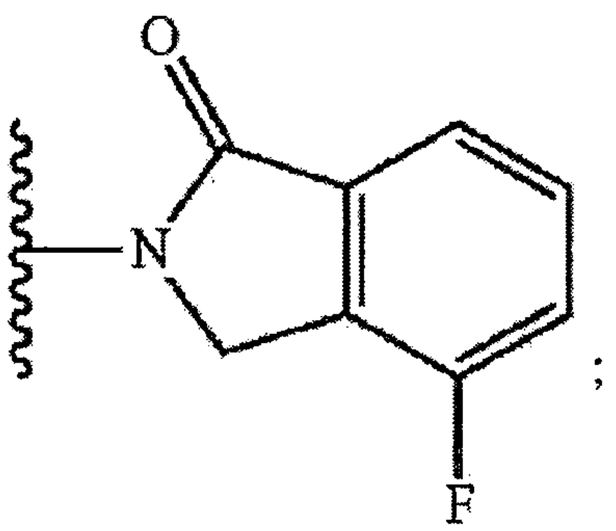
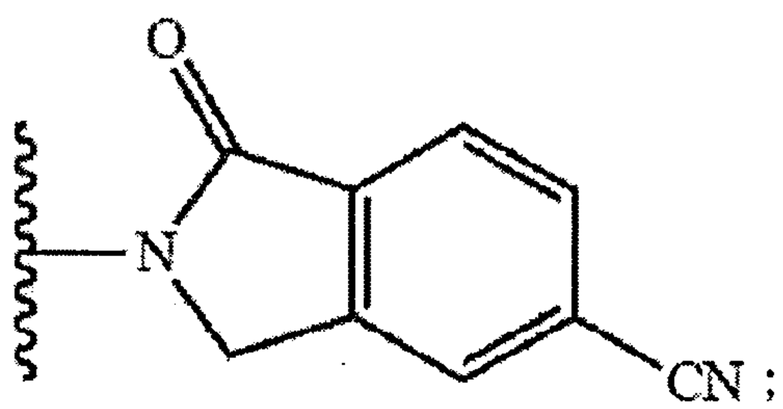
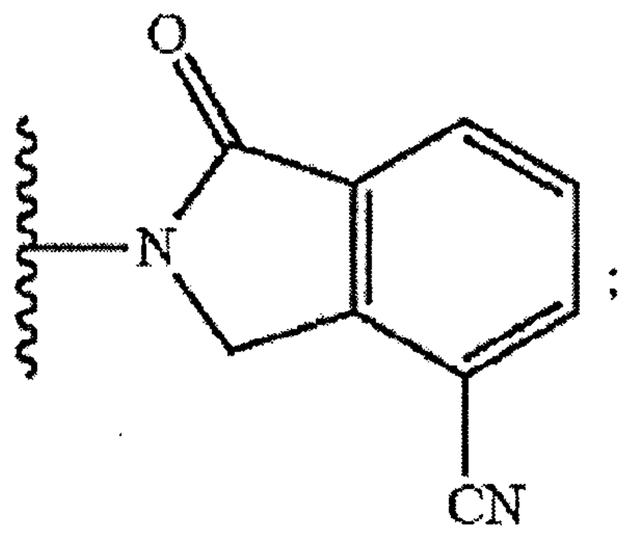
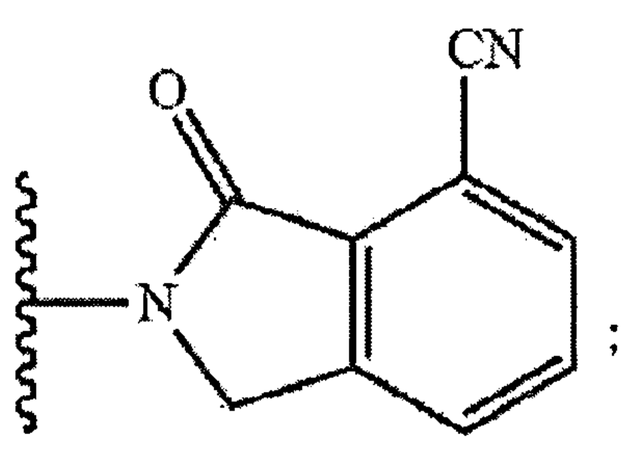











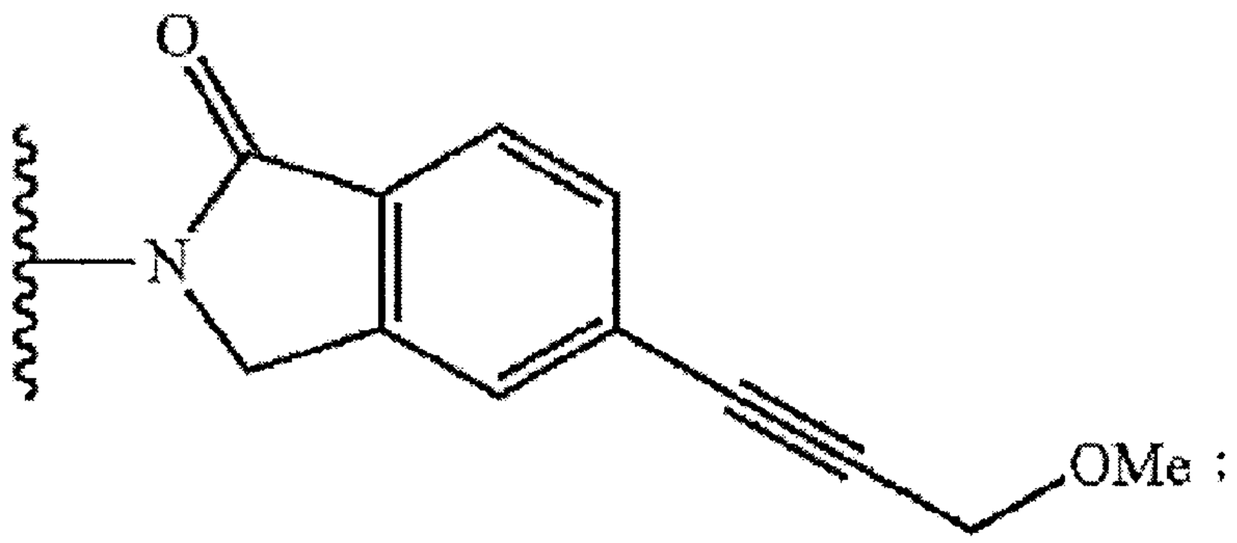



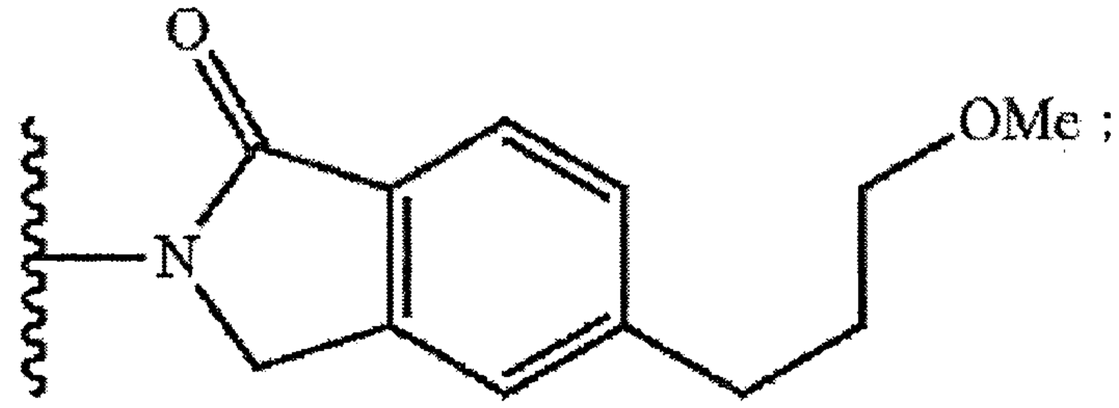

;

;

;

;

;

;

;

及


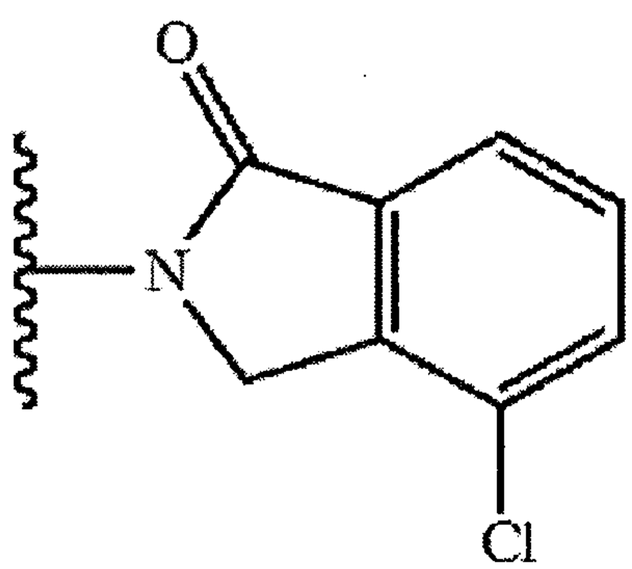
【0417】 在某些實施例中，式 I-B 之 R_{11} 選自由以下組成之群組：

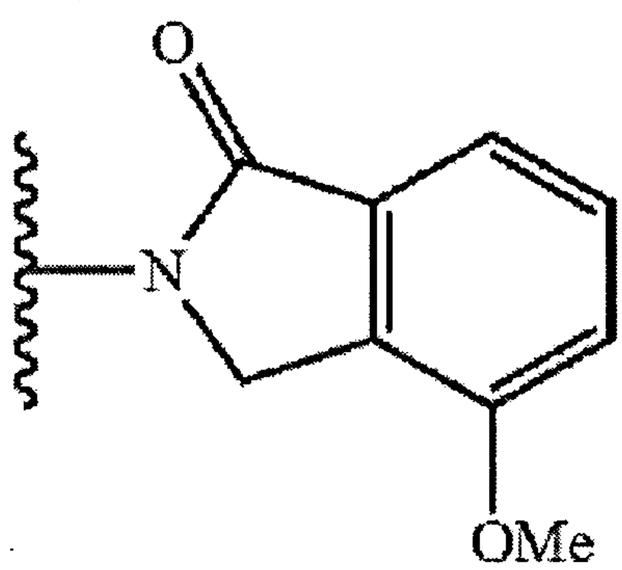

;

;

;

;

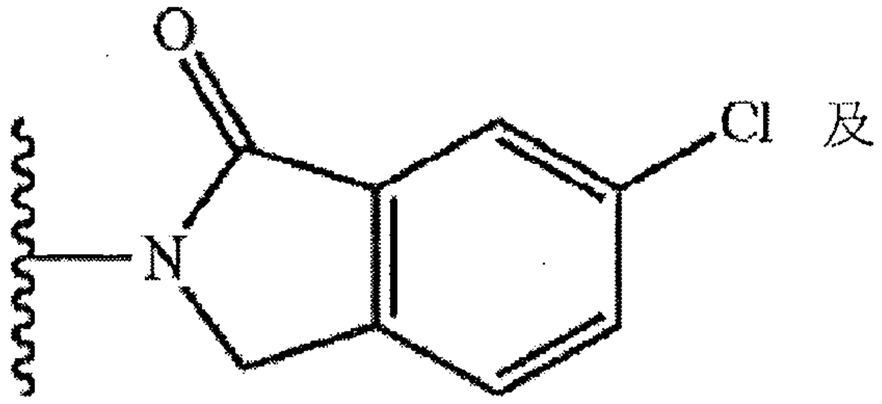











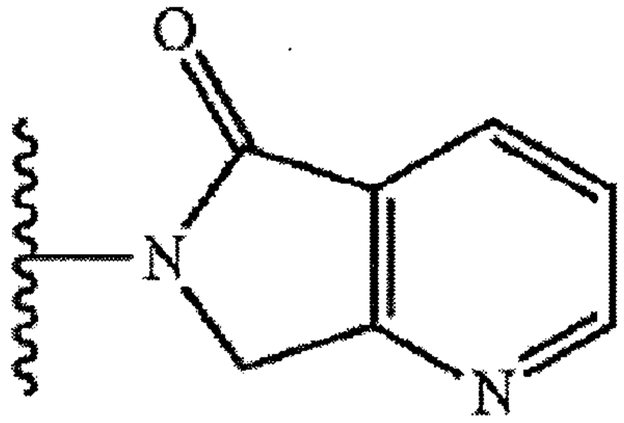








及

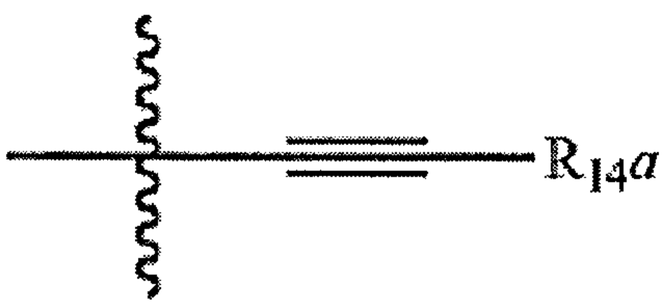


在某些實施例中，式 I-B 之 R_{14a}、R_{14b} 各自獨立地選自以下之群組：H、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26} 或 $CH_2NCH_3COR_{26}$；且 R_{14a} 及 R_{14b} 中之另一者係 H；或 R_{14a}、R_{14b} 與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 6 員環烷基、雜環烷基、螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶，所述螺環烷基或螺雜環烷基自身視

情況經烷基、鹵烷基或—COR_{33}取代，其中 R_{33}係烷基或鹵烷基，

其中 R_{30}選自 H、烷基、炔基烷基、環烷基、雜環烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基或雜芳基烷基，其進一步視情況經取代；R_{26}及 R_{27}如上文所描述。

【0418】在某些實施例中，式 I-B 之 R_{15}選自 H、鹵素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、NR_{27a} SO_2R_{27b}、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基（例如視情況經取代之氟烷基）、視情況經取代之鹵烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基，其中所述芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基之視情況存在之取代包含 CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}、$CH_2NCH_3COR_{26}$或



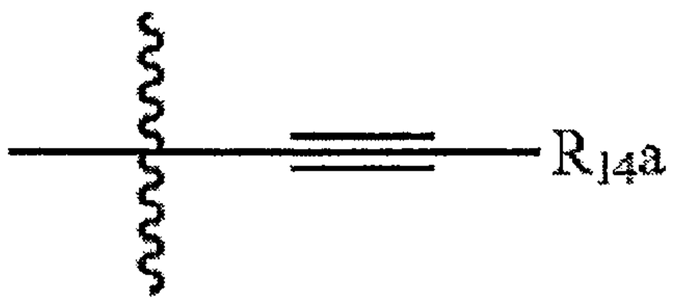
，

其中 R_{26}、R_{27}、R_{30}及 R_{14a}如上文所描述。

【0419】在某些實施例中，式 I-B 之 R_{14a}、R_{14b}各自獨立地選自以下之群組：H、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷基、CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}或 $CH_2NCH_3COR_{26}$；且 R_{14a}及 R_{14b}中之另一者係 H；或 R_{14a}、R_{14b}與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 6 元螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶，所述螺環烷基或螺雜環烷基自身視情況經烷基、鹵烷基或—COR_{33}取代，其中 R_{33}係烷基或鹵烷基，其中 R_{30}選自 H、烷基、炔基烷基、環烷基、雜環烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基或雜芳基烷基，其進一步視情況經取代；

式 I-B 之 R_{15}選自 H、鹵素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、

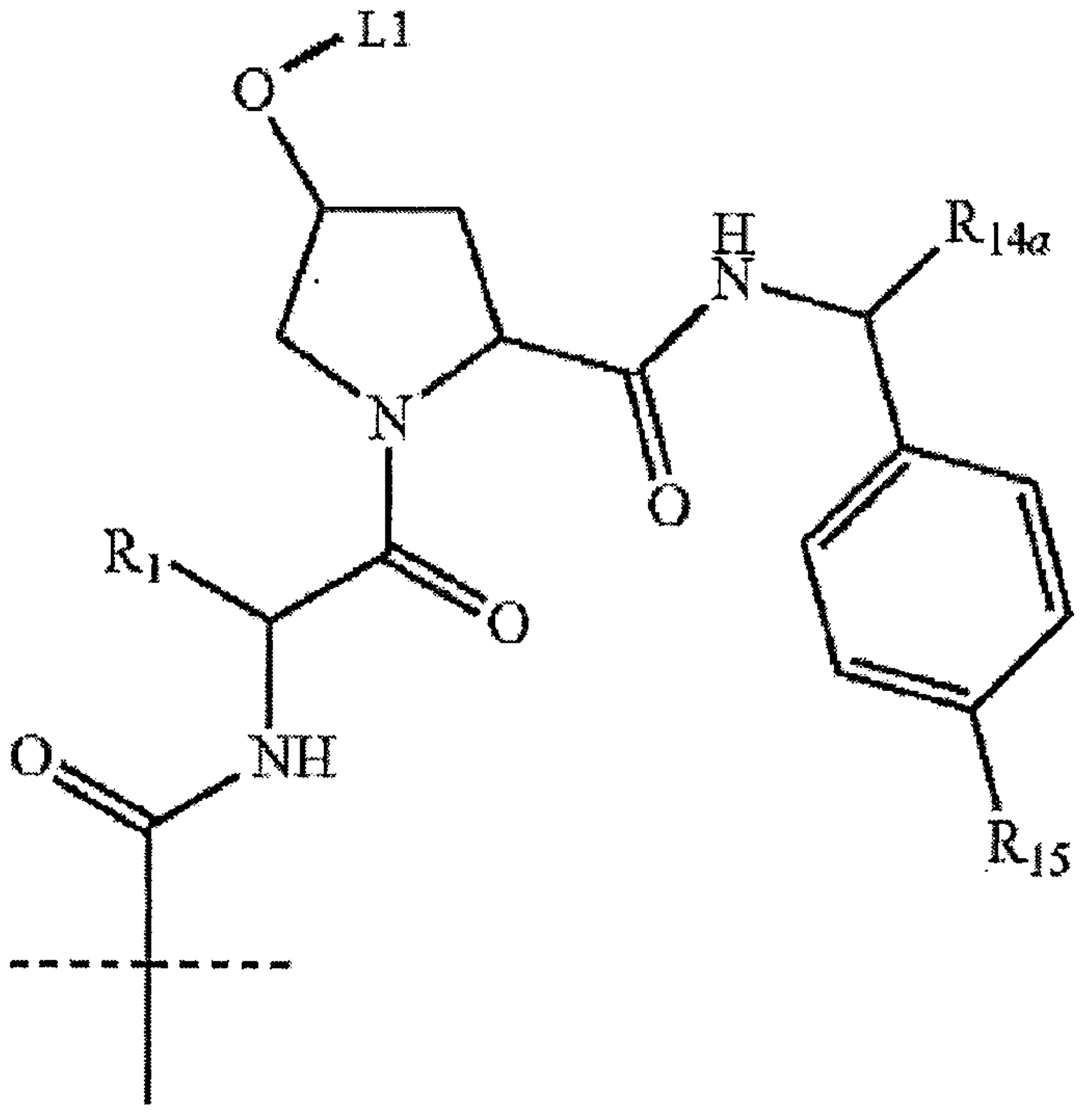
$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}SO_2R_{27b}$、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基，其中所述芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基之視情況存在之取代包含 CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}、$CH_2NCH_3COR_{26}$ 或



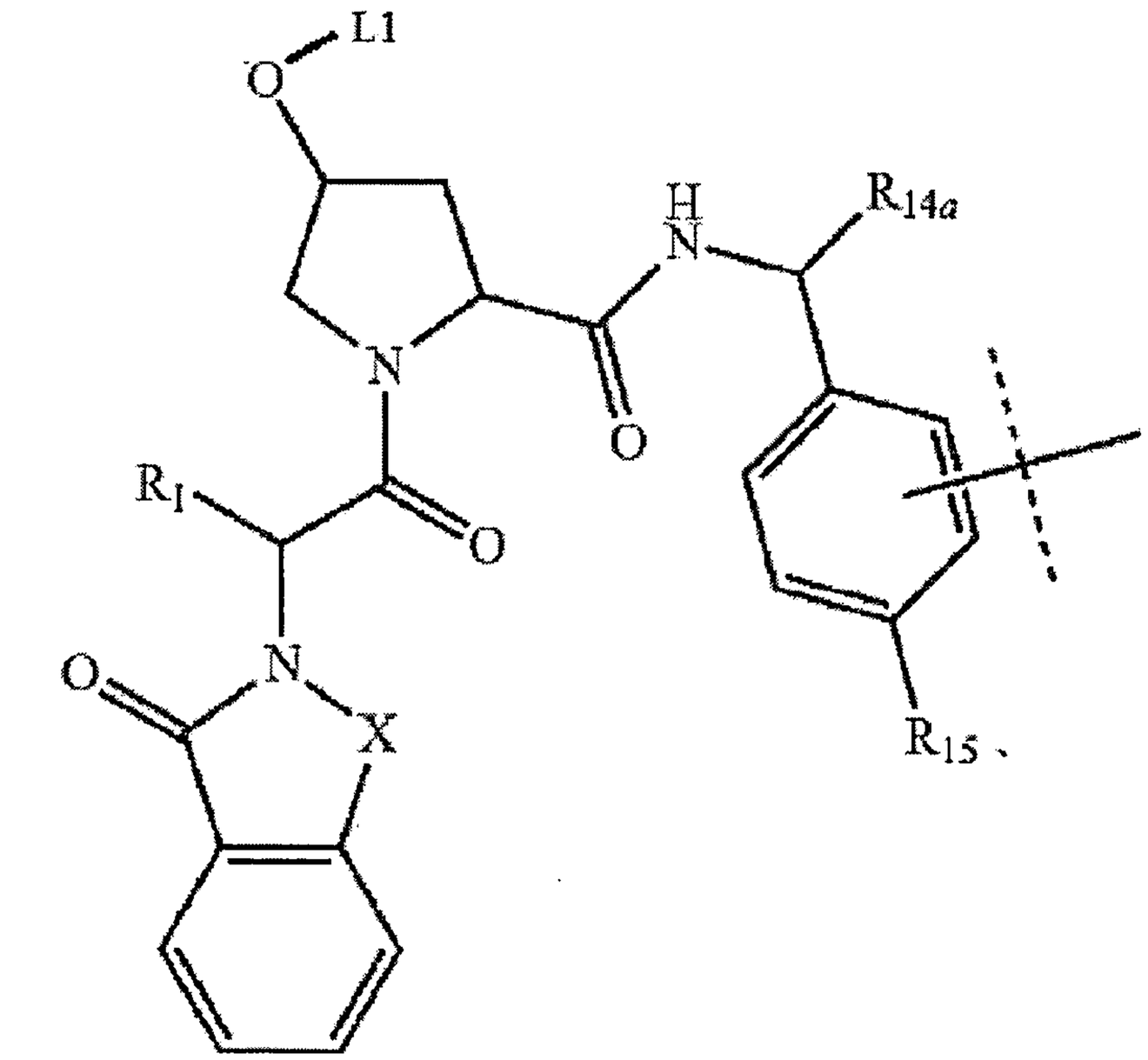
，

其中 R_{26}、R_{27}、R_{30} 及 R_{14a} 如上文所描述。

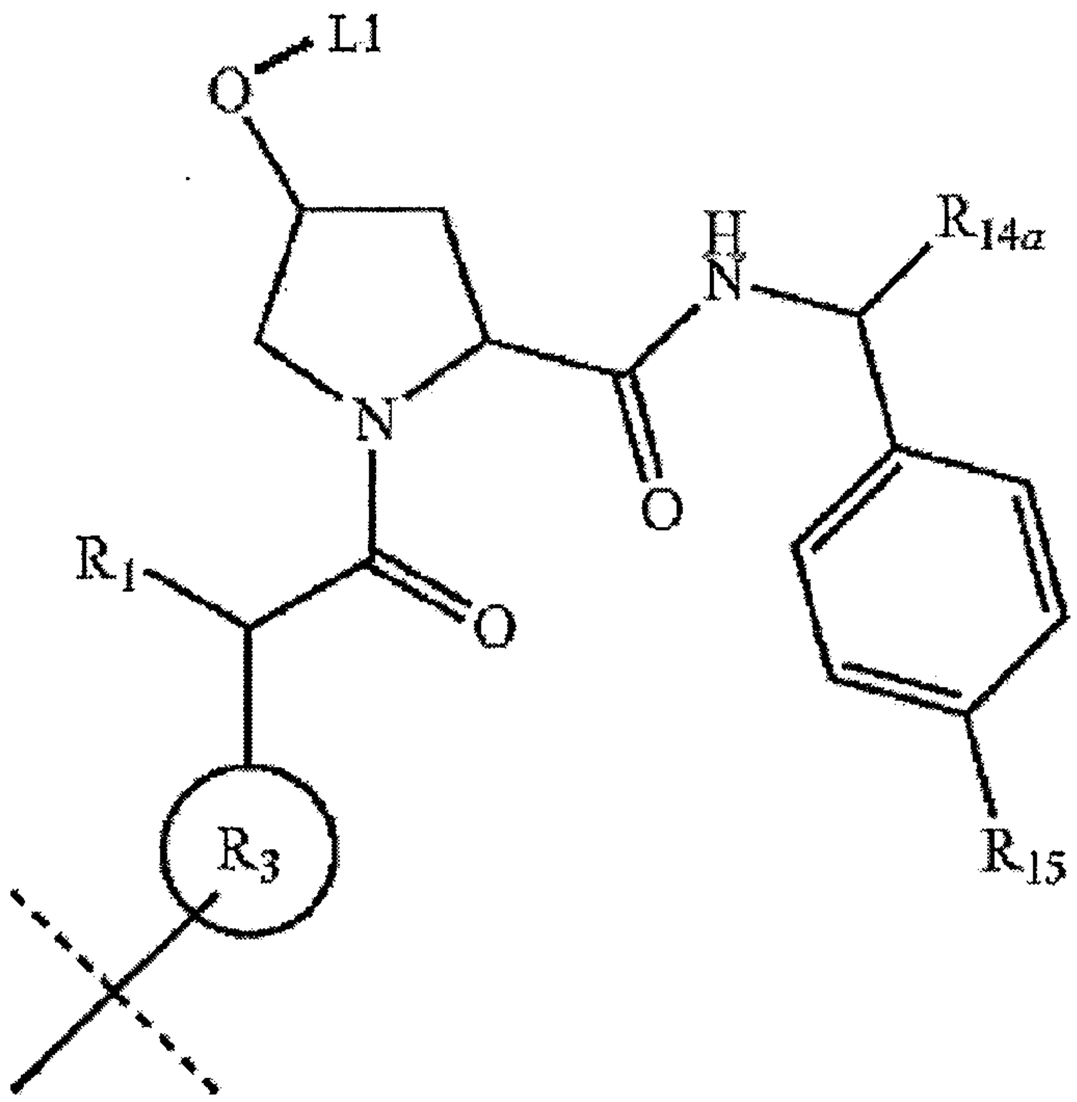
【0420】 在某些實施例中，E3LB 具有選自以下之群組的化學結構：



I-C



I-D



I-E

，

其中：

式 I-C、I-D 及 I-E 之 R_1 係 H、乙基、異丙基、第三丁基、第二丁基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基；視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之羥烷基、視情況經取代之雜芳基或鹵烷基；

式 I-C、I-D 及 I-E 之 R_{14a} 係 H、鹵烷基、視情況經取代之烷基、甲基、氟甲基、羥甲基、乙基、異丙基或環丙基；

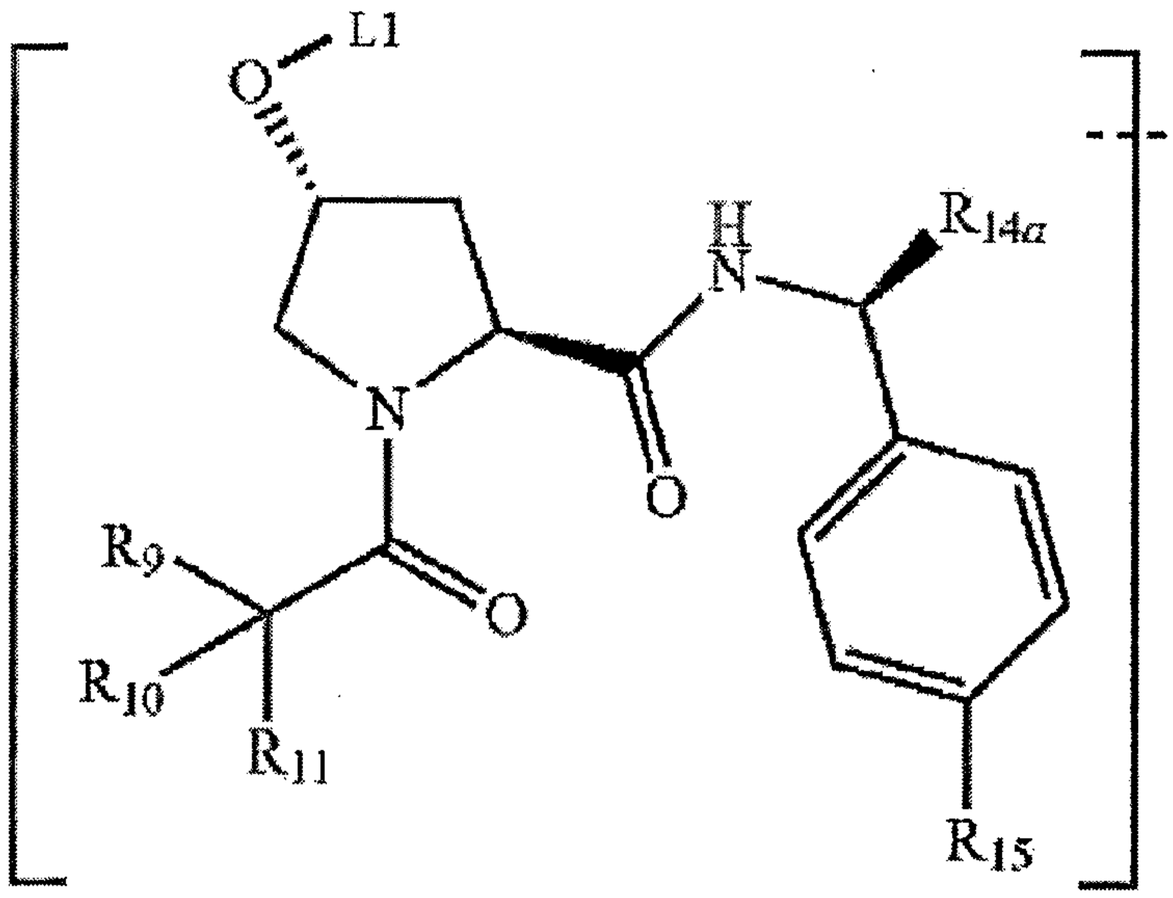
式 I-C、I-D 及 I-E 之 R_{15} 選自由以下組成之群組：H、鹵素、CN、OH、NO_2、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基；視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基；

式 I-C、I-D 及 I-E 之 X 係 C、CH_2 或 C=O

式 I-C、I-D 及 I-E 之 R_3 不存在或係視情況經取代之 5 或 6 員雜芳基；且

虛線指示至少一個 PB、另一 E3LB 或將至少一個 PB 或另一 E3LB 或兩者偶聯至 E3LB 之化學連接子部分的連接位點。

【0421】 在某些實施例中，E3LB 包括根據以下化學結構之基團：



I-F

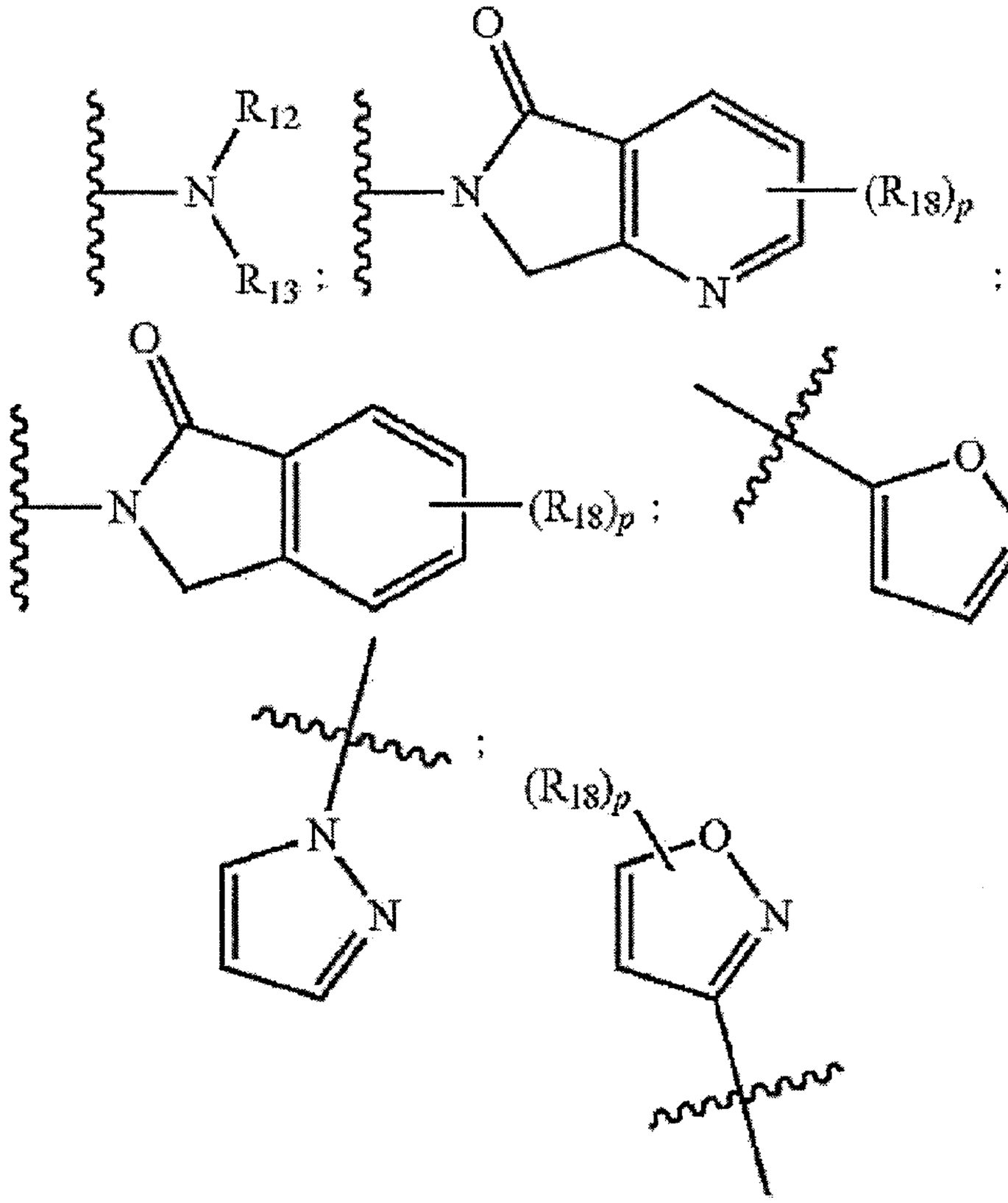
其中：

式 I-F 之 R_{14a} 係 H、鹵烷基、視情況經取代之烷基、甲基、氟甲基、羥甲基、乙基、異丙基或環丙基；

式 I-F 之 R_9 係 H；

式 I-F 之 R_{10} 係 H、乙基、異丙基、第三丁基、第二丁基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

式 I-F 之 R_{11} 係



或視情況經取代之雜芳基；

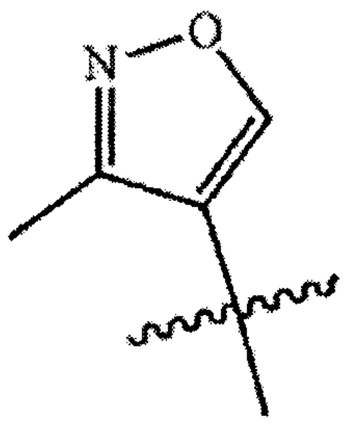
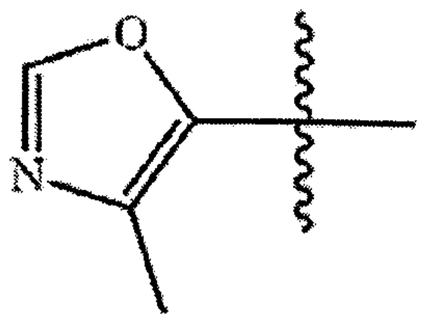
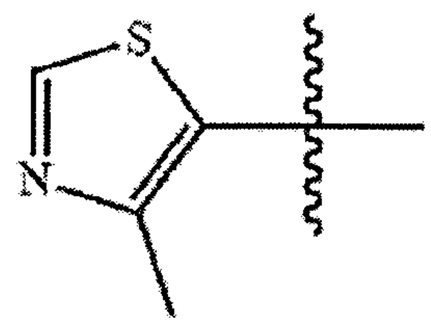
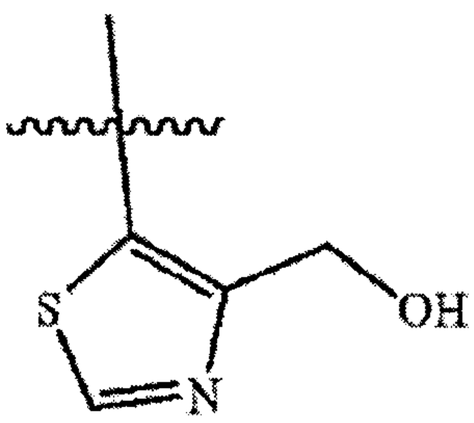
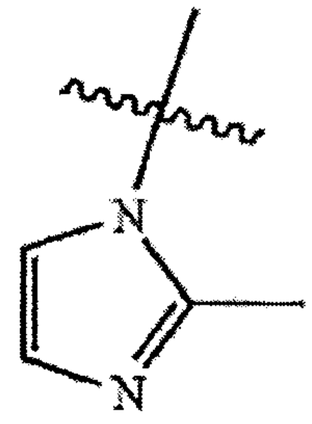
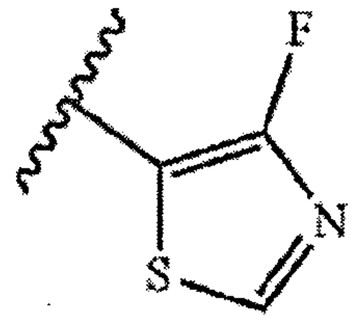
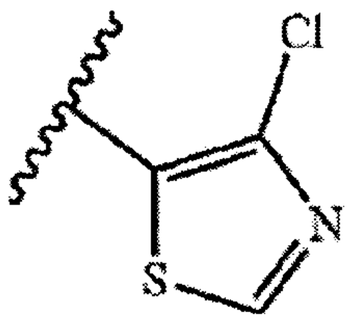
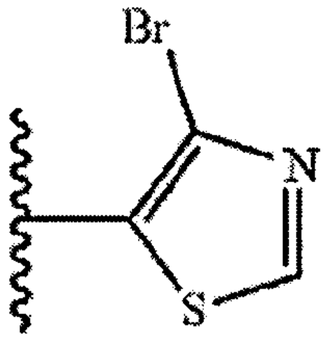
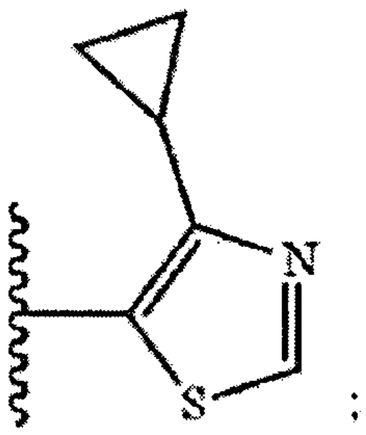
式 I-F 之 p 係 0、1、2、3 或 4；

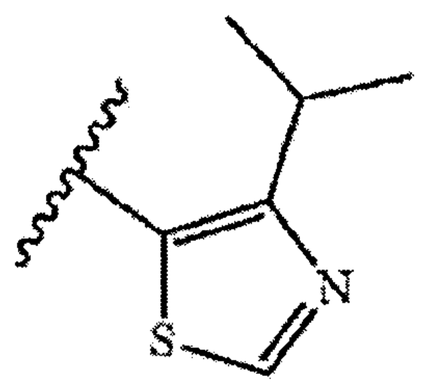
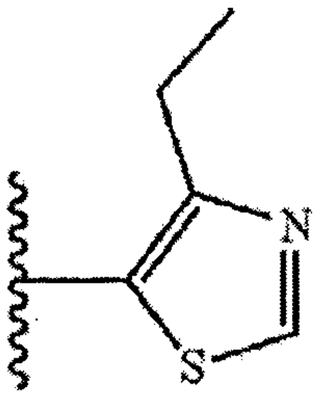
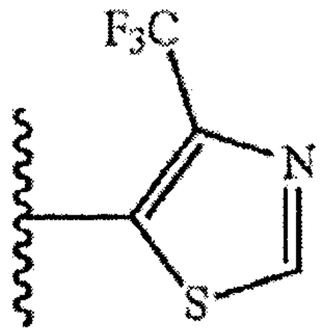
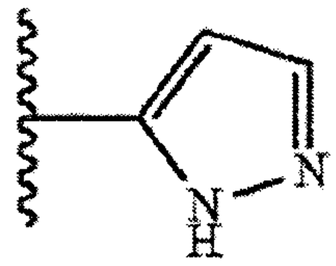
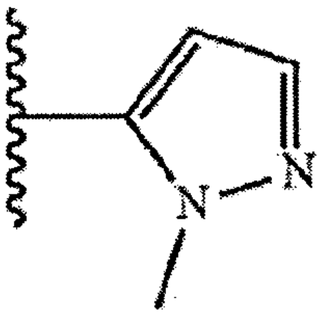
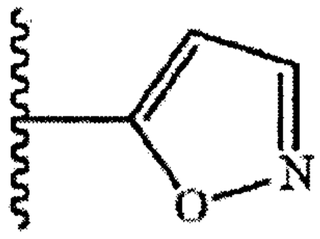
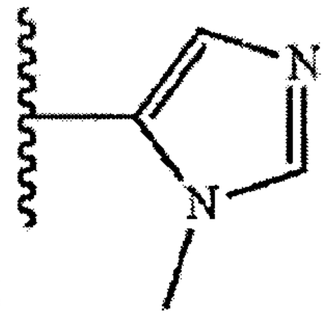
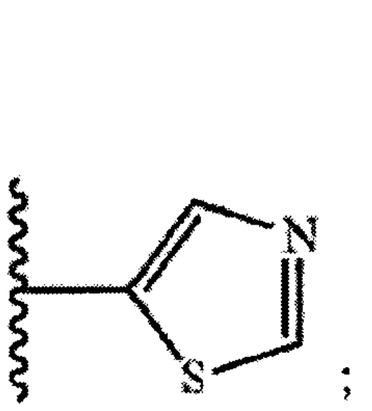
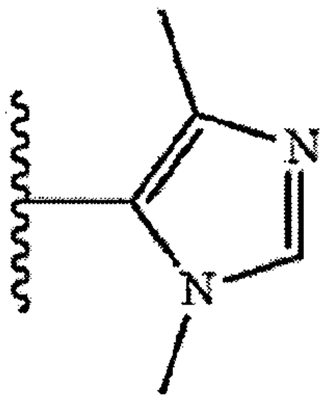
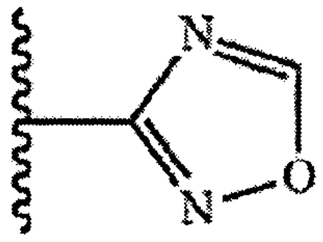
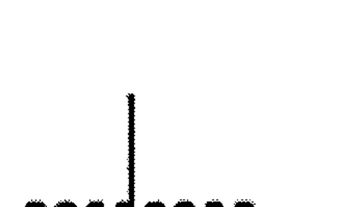
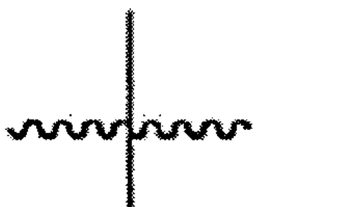
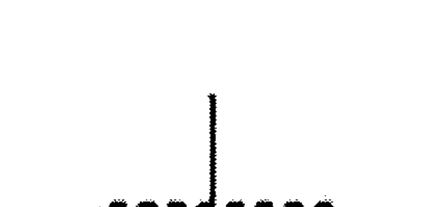
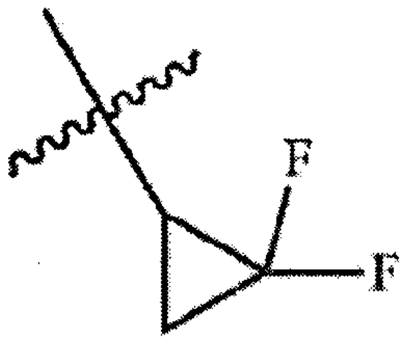
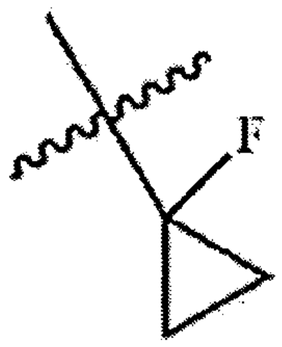
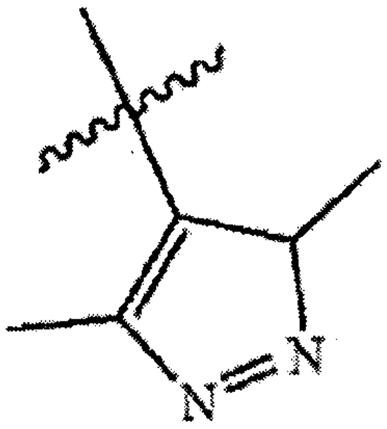
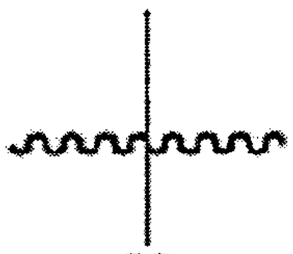
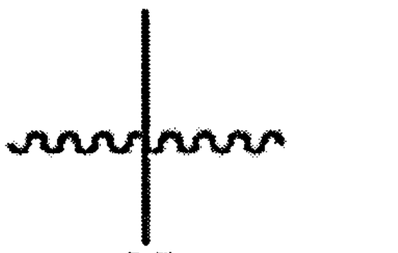
式 I-F 之各 R_{18} 獨立地係鹵基、視情況經取代之烷氧基、氰基、視情況經取代之烷基、鹵烷基、鹵烷氧基或連接子；

式 I-F 之 R_{12} 係 H、C=O；

式 I-F 之 R_{13} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷基羰基、視情況經取代之(環烷基)烷基羰基、視情況經取代之芳烷基羰基、視情況經取代之芳基羰基、視情況經取代之(雜環基)羰基或視情況經取代之芳烷基，

式 I-F 之 R_{15} 選自由以下組成之群組：H、鹵素、Cl、CN、OH、NO_2、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基；

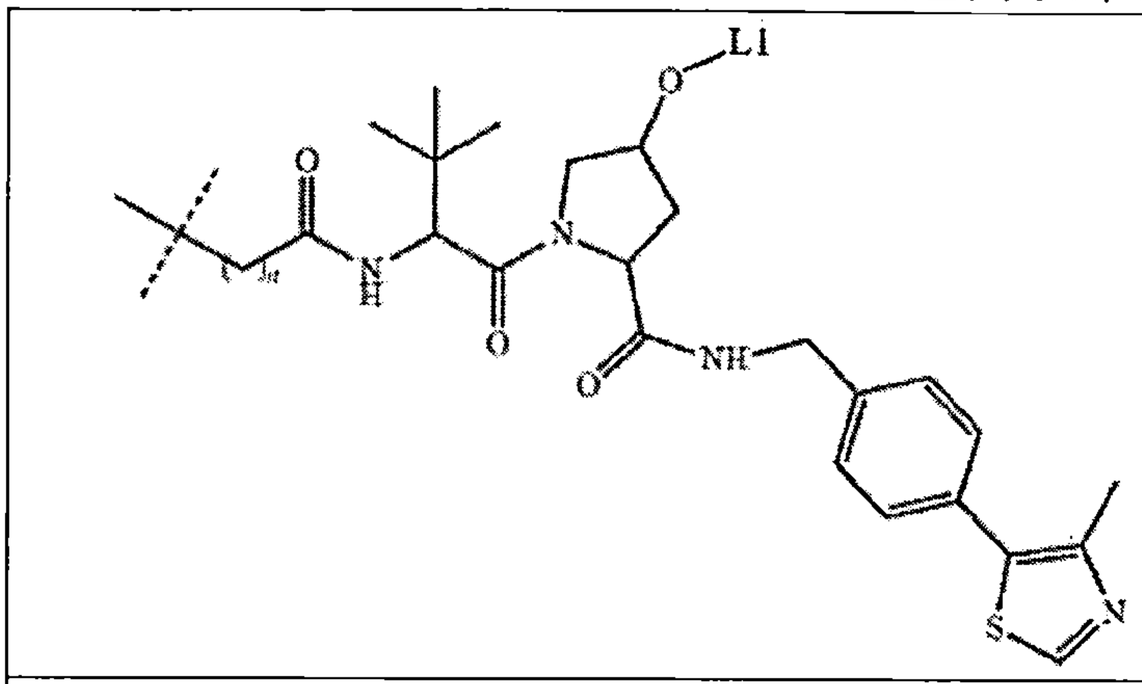
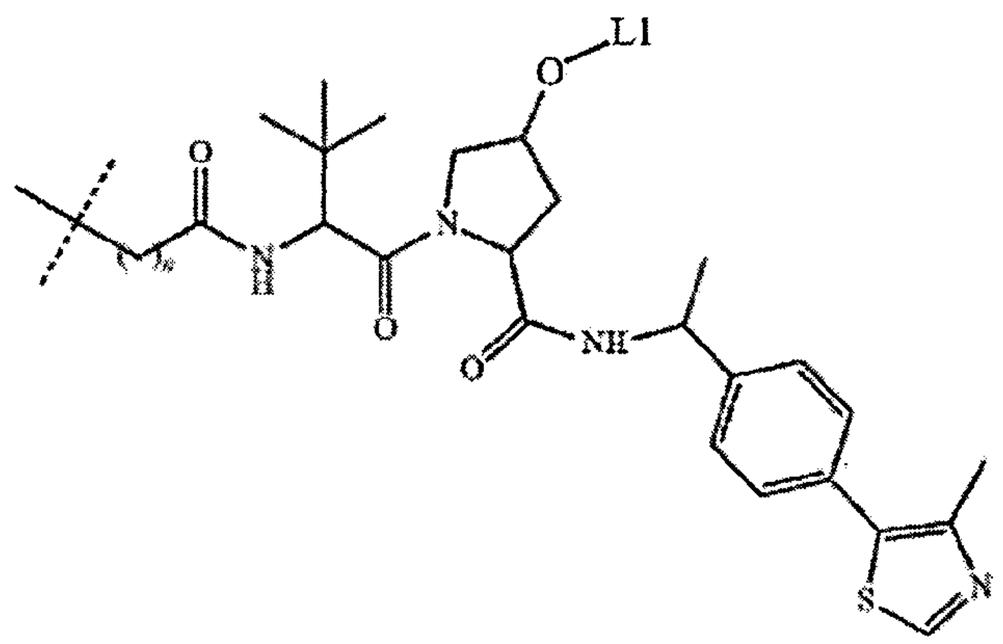
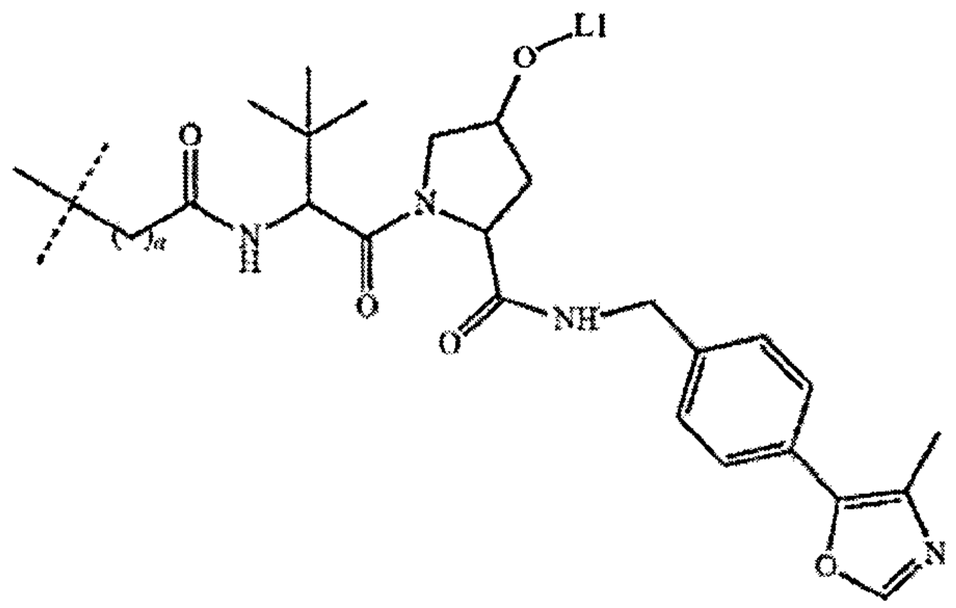










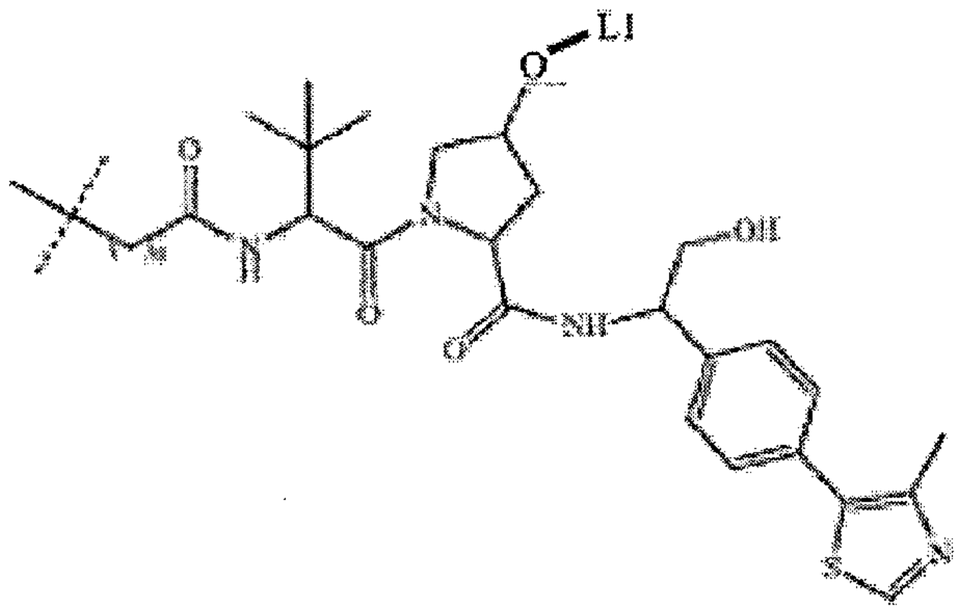
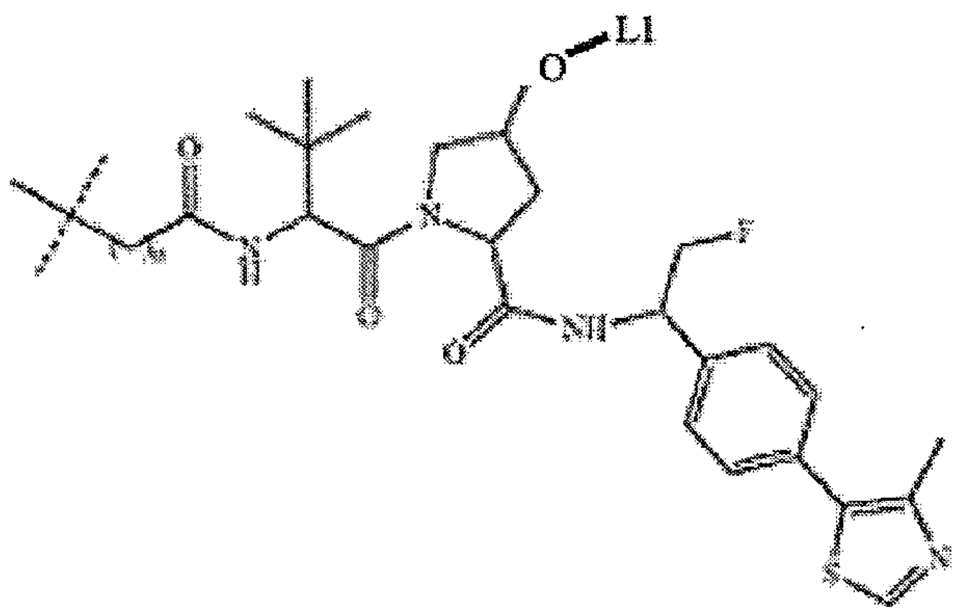
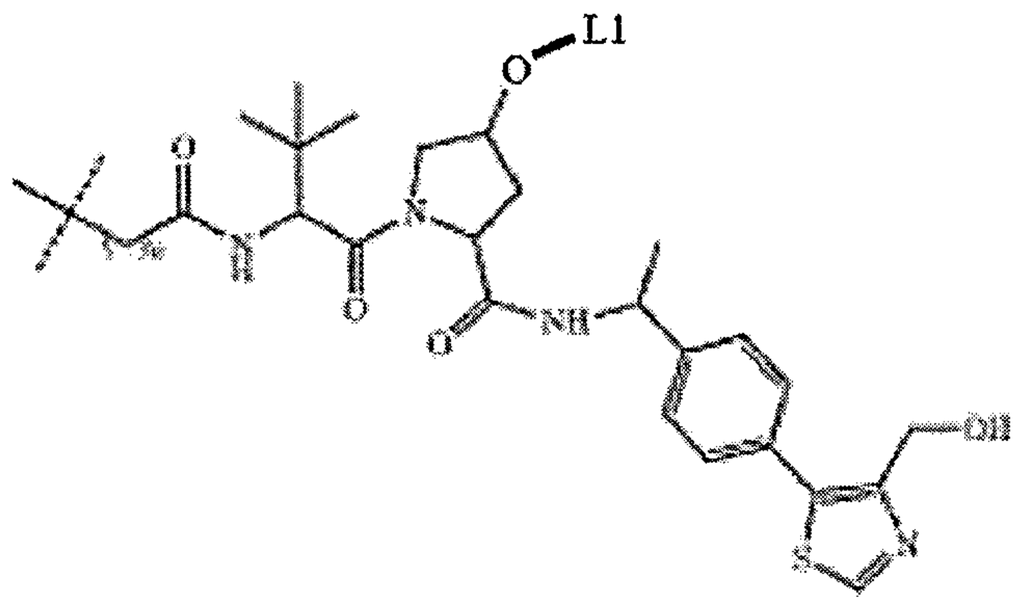
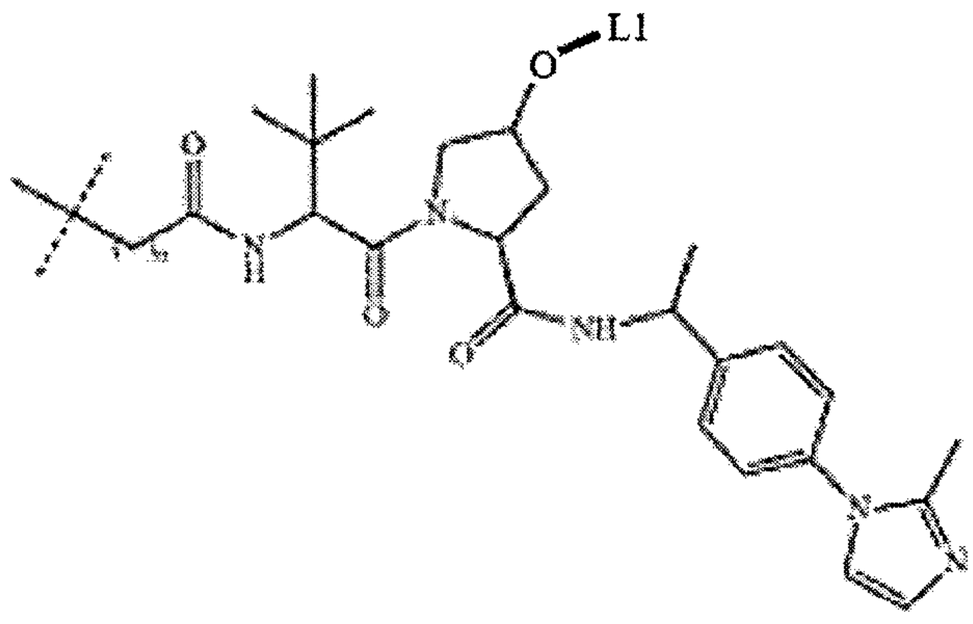

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

、

、

;

;

;

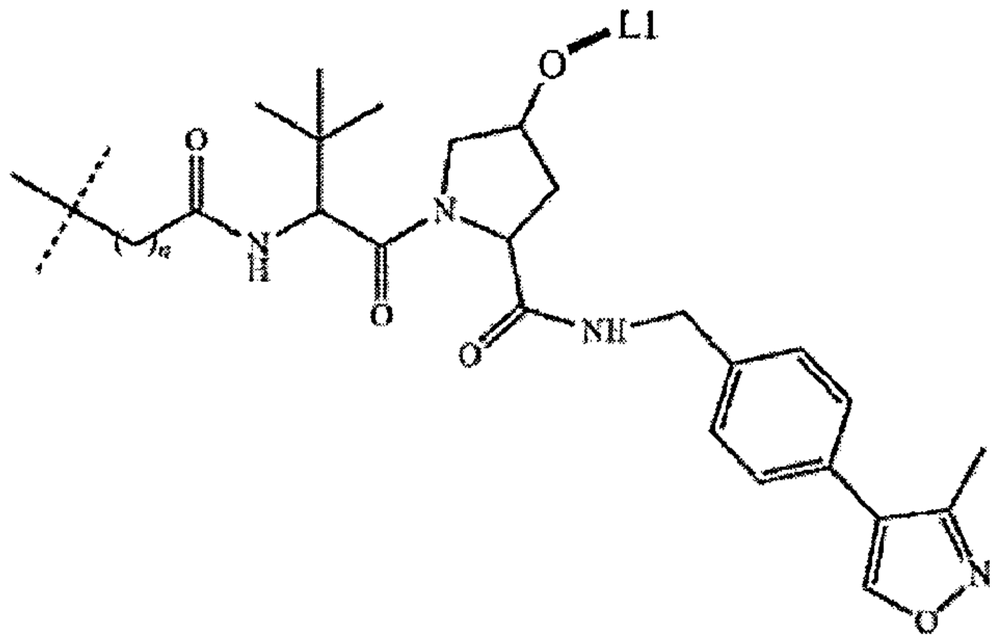
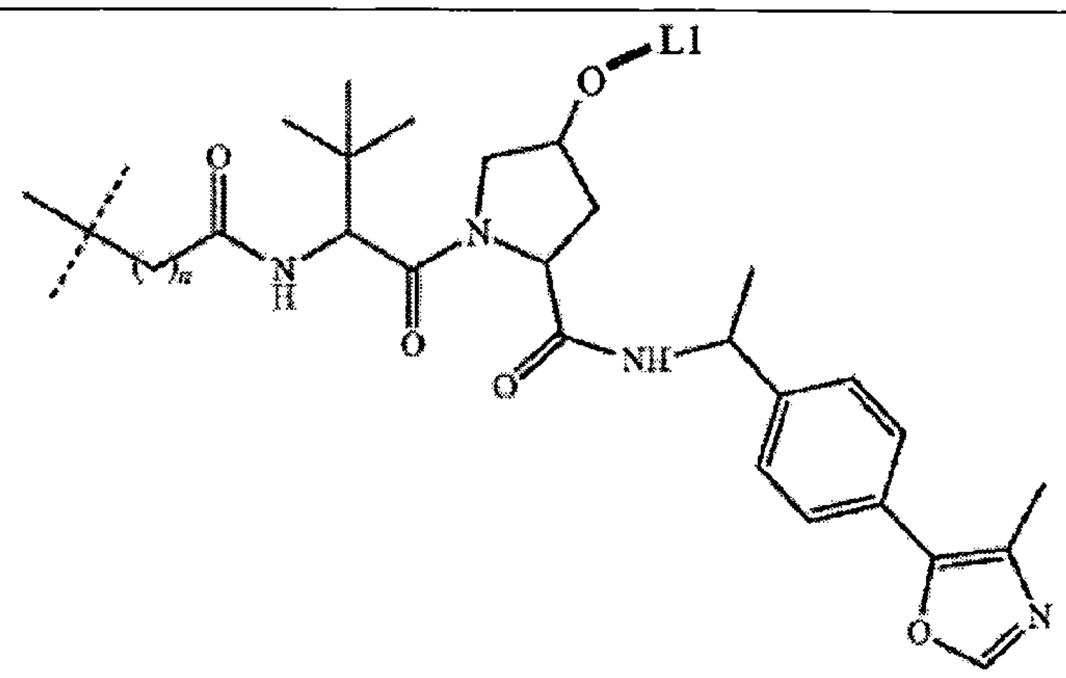
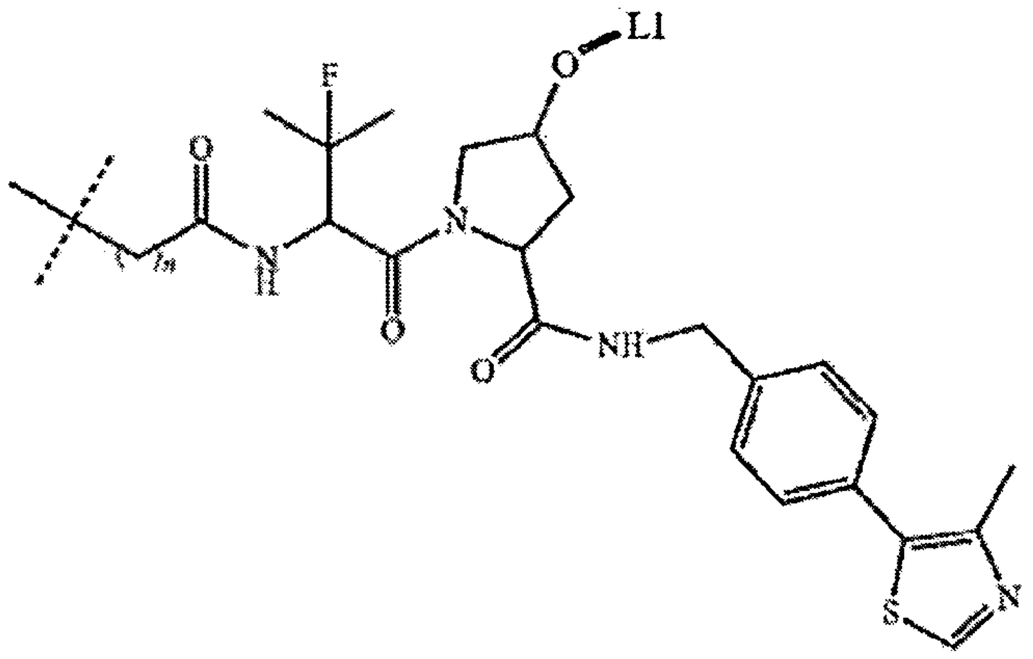
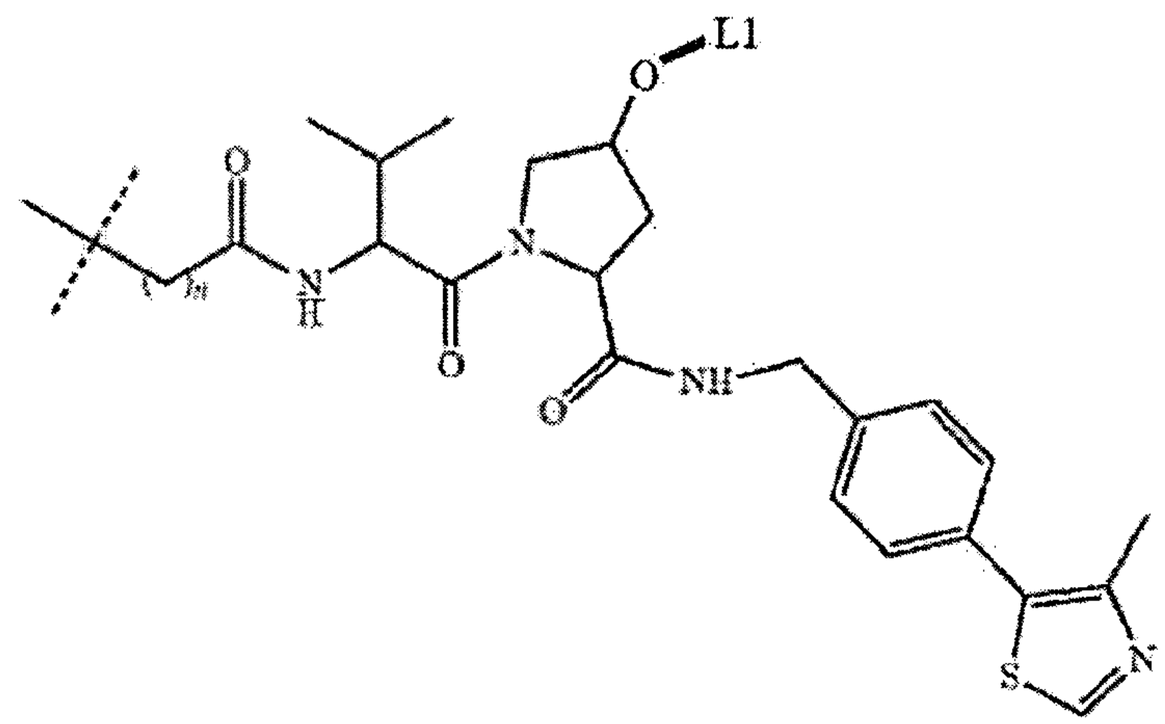
且，

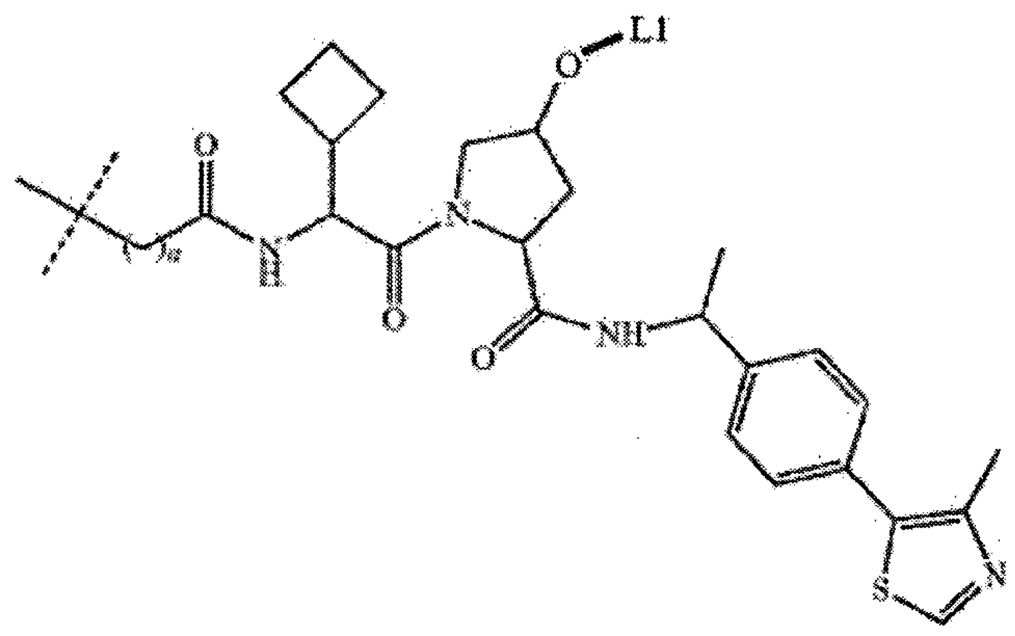
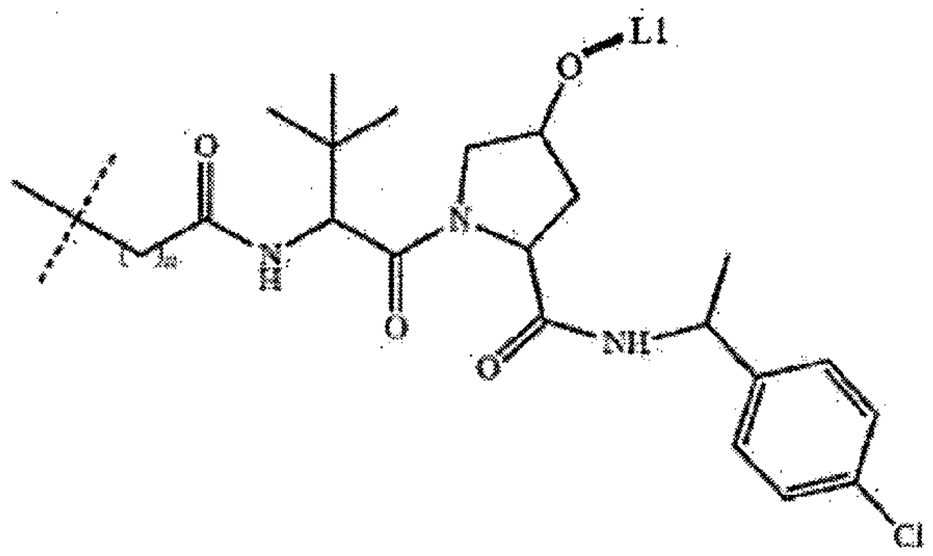
其中式 I-F 之虛線指示至少一個 PB、另一 E3LB 或將至少一個 PB 或另一 E3LB 或兩者偶聯至 E3LB 之化學連接子部分的連接位點。

【0422】 在某些實施例中，E3LB 選自以下結構：

	I-A2
	I-A3
	I-A4

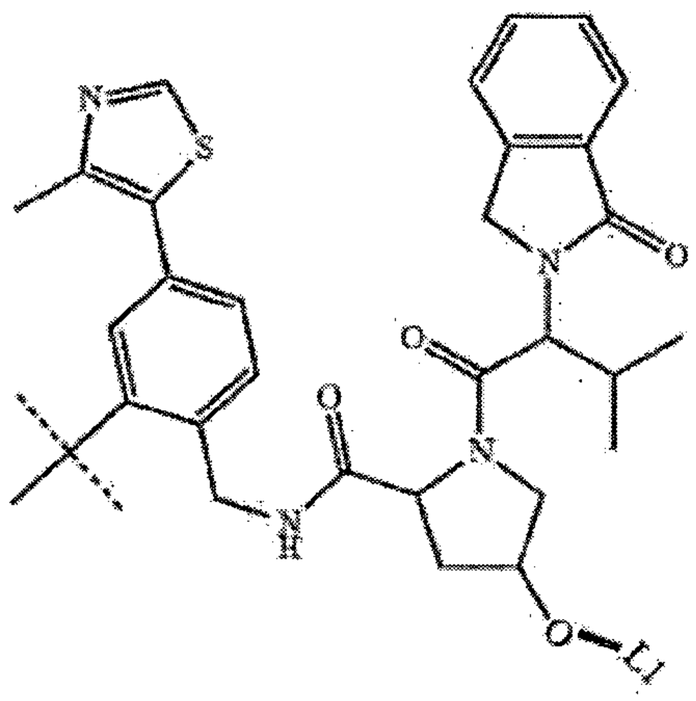
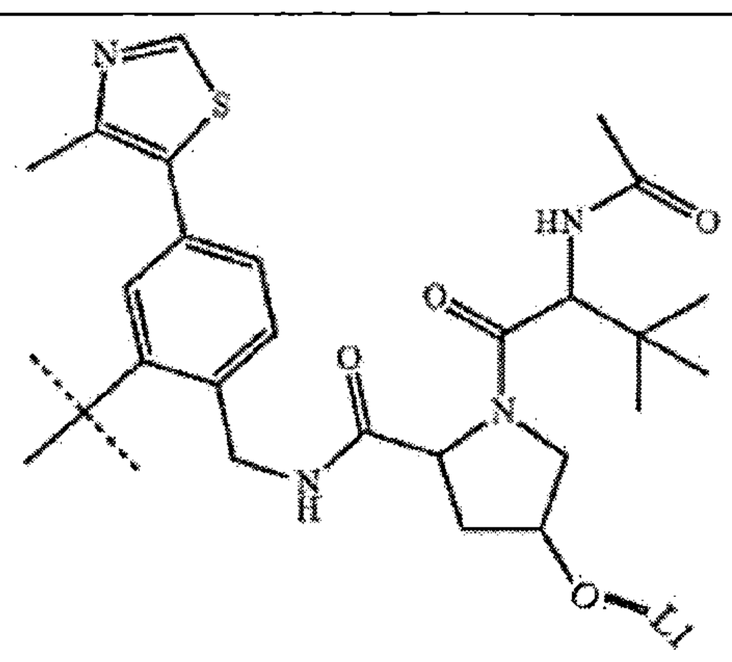
	I-A5
	I-A6
	I-A7
	I-A8

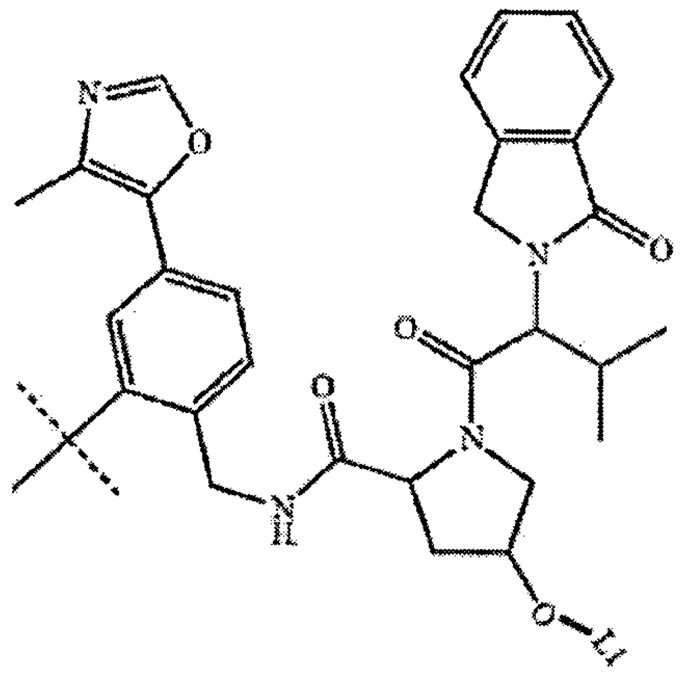
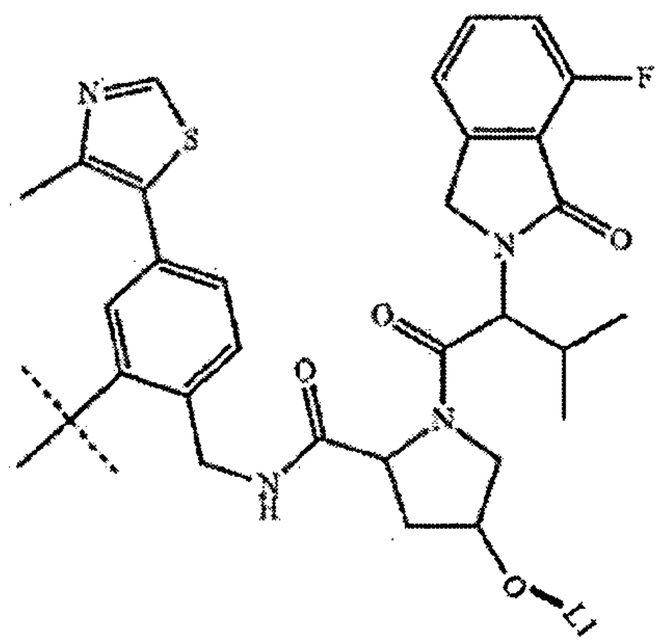
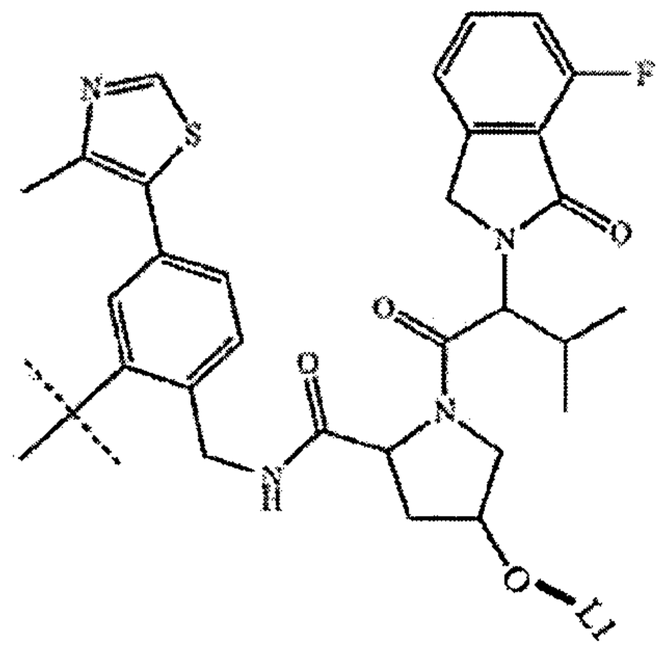
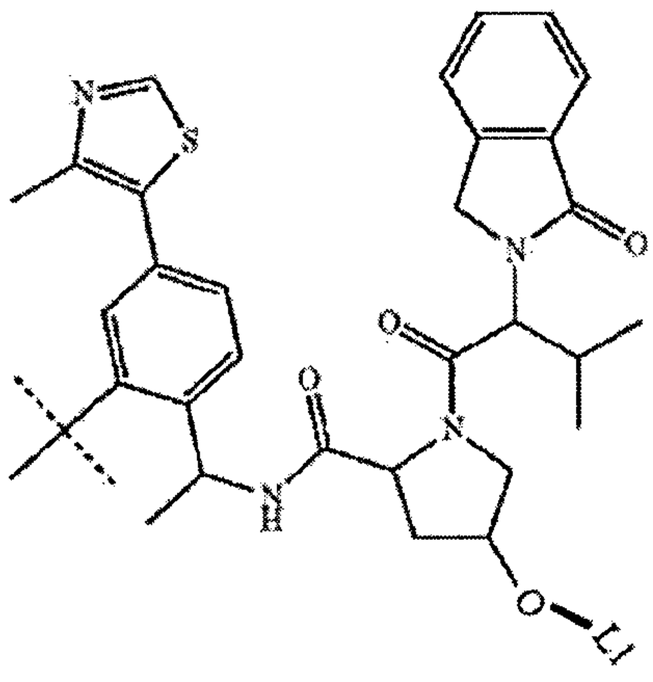
	I-A9
	I-A10
	I-A11
	I-A12

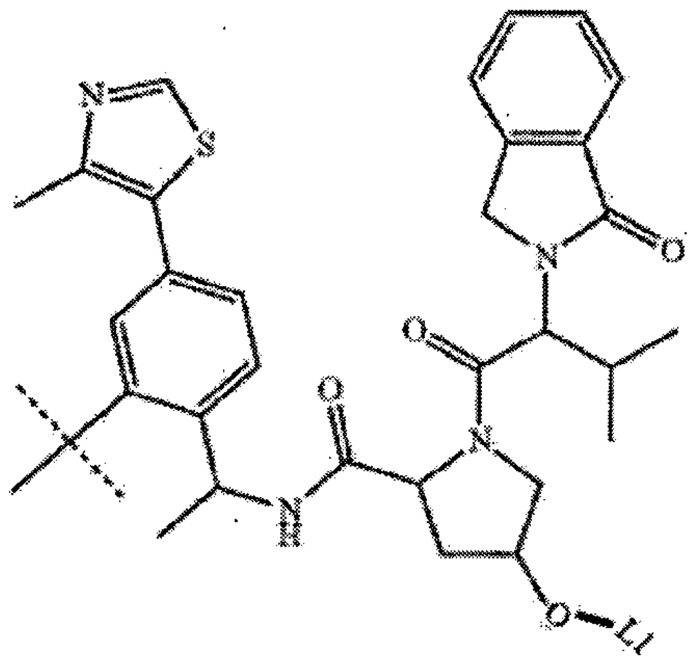
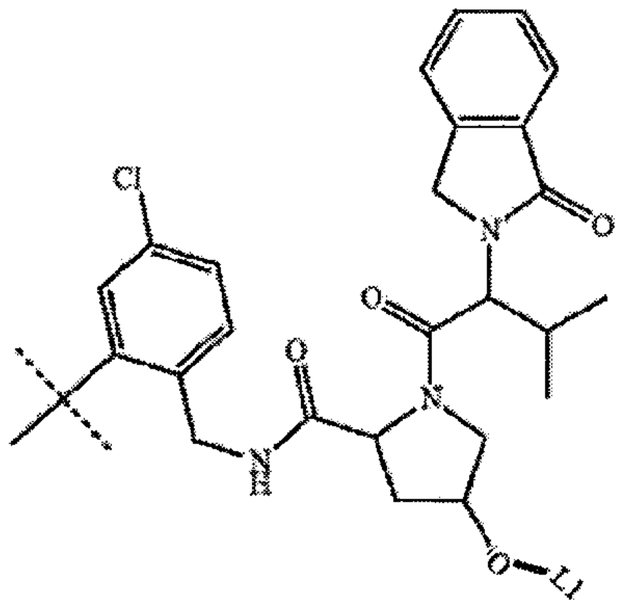
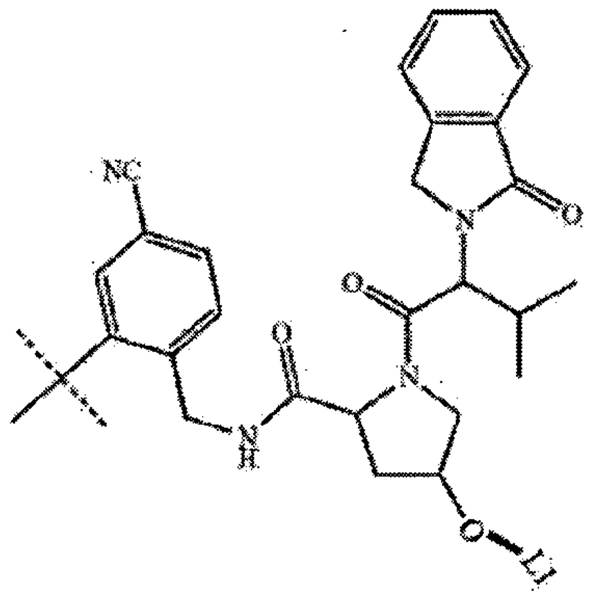
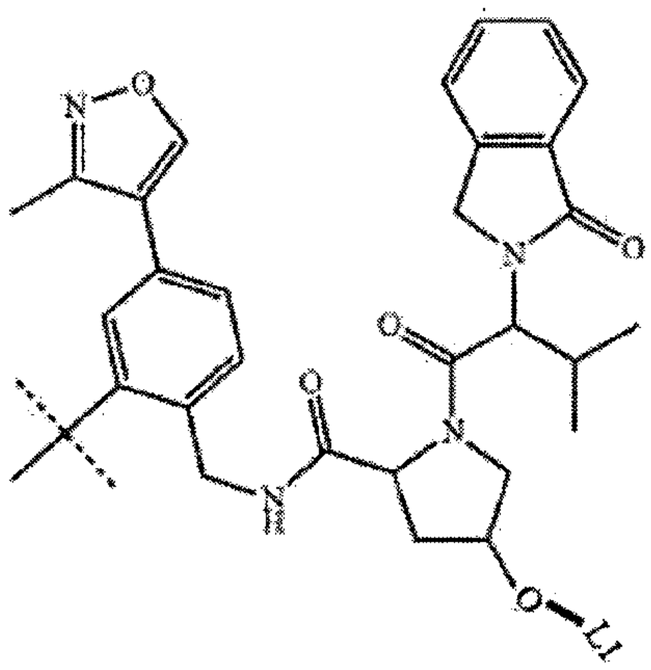
	I-A13
	I-A14

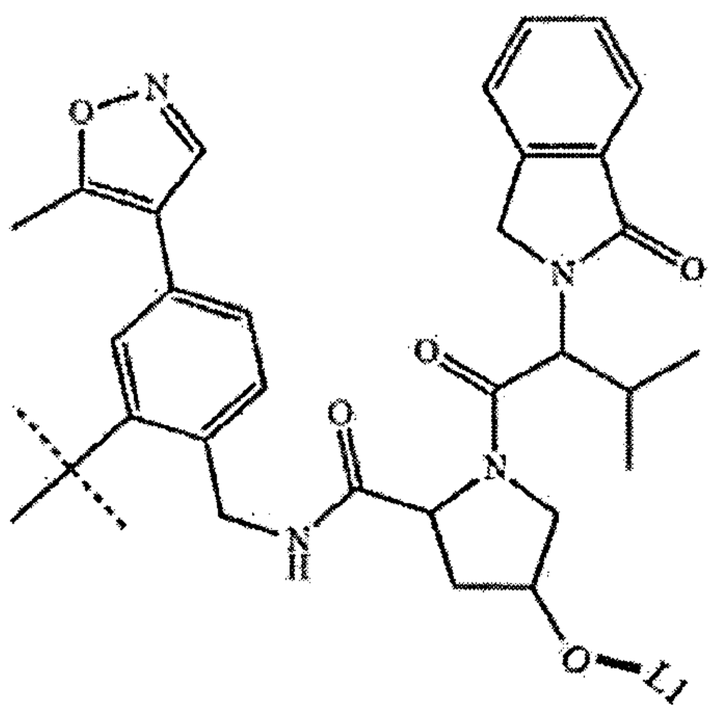
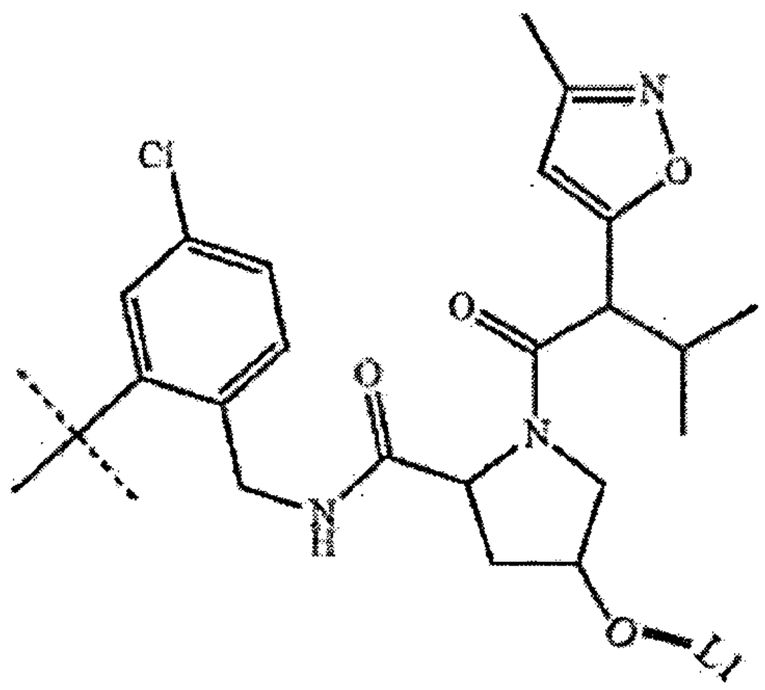
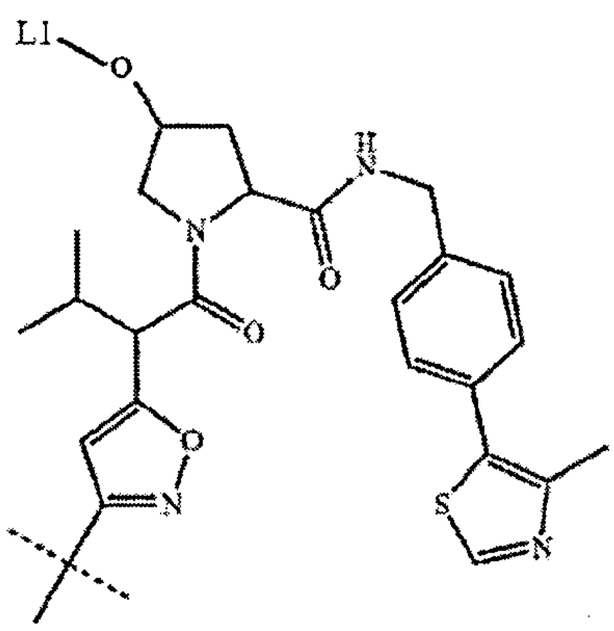
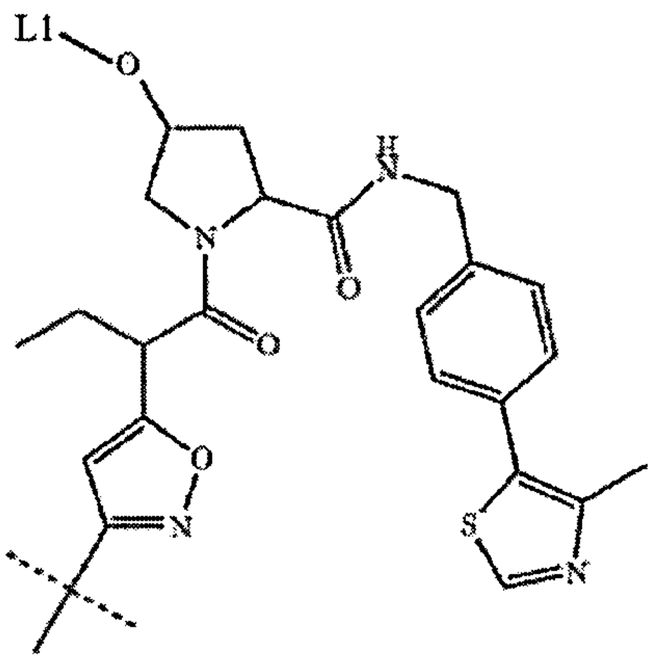
其中 n 係 0 或 1。

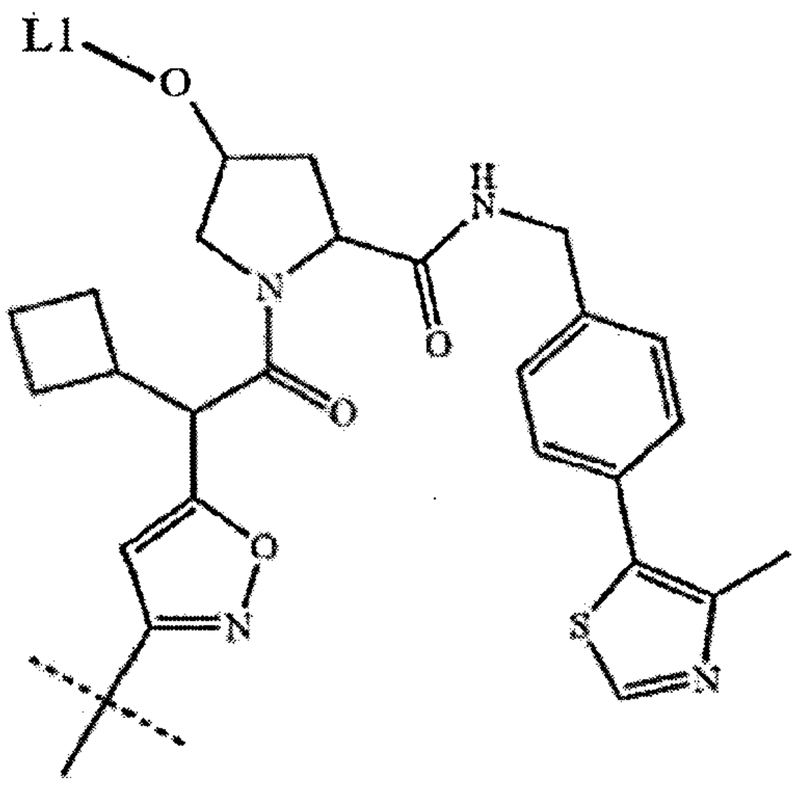
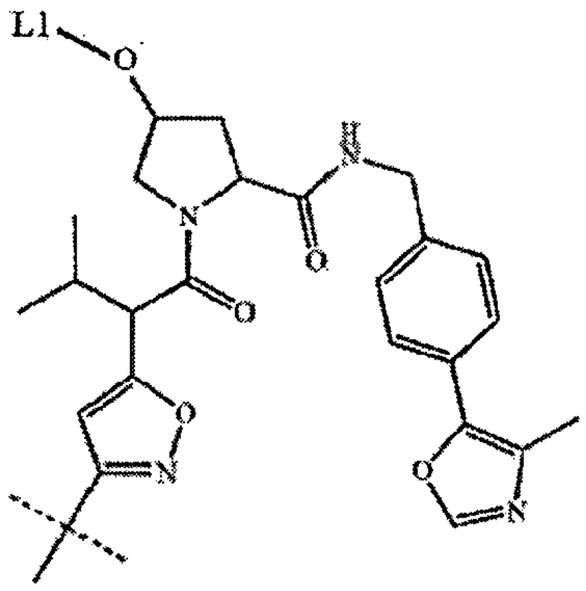
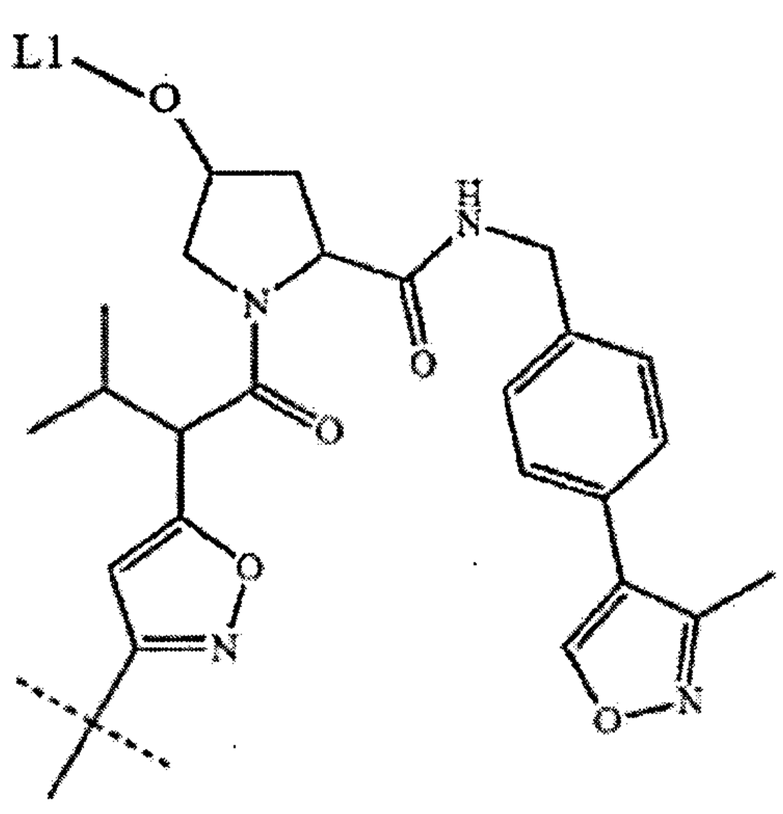
【0423】 在某些實施例中，E3LB 選自以下結構：

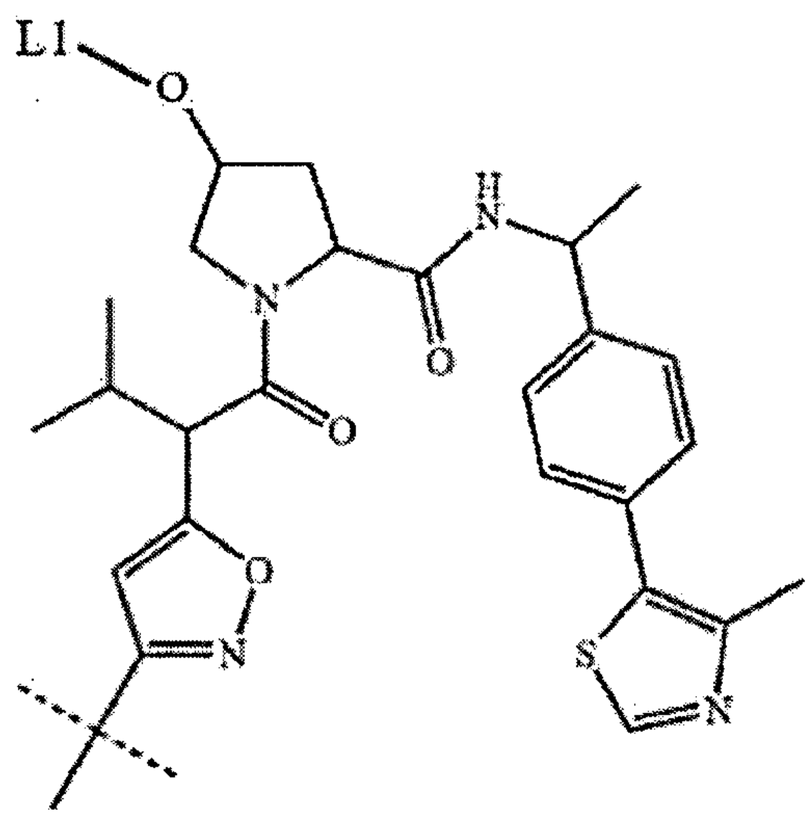
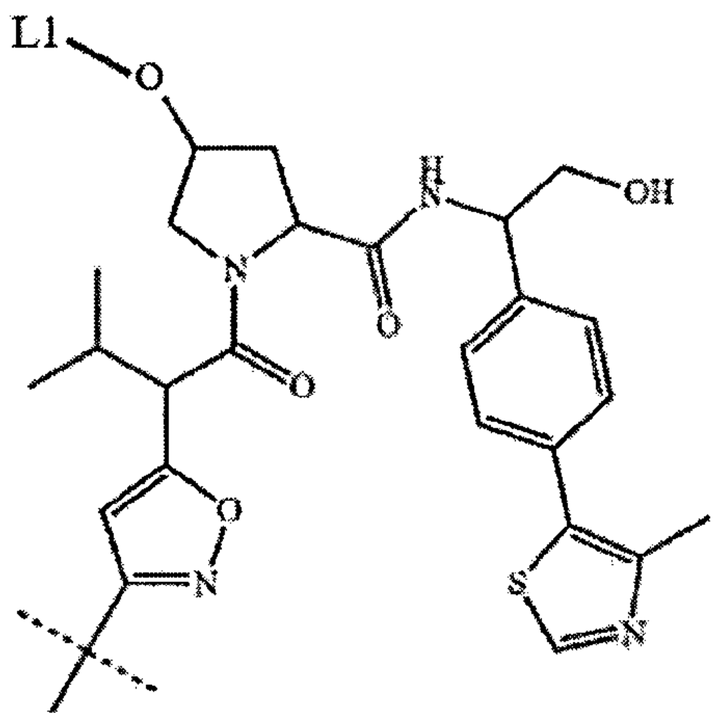
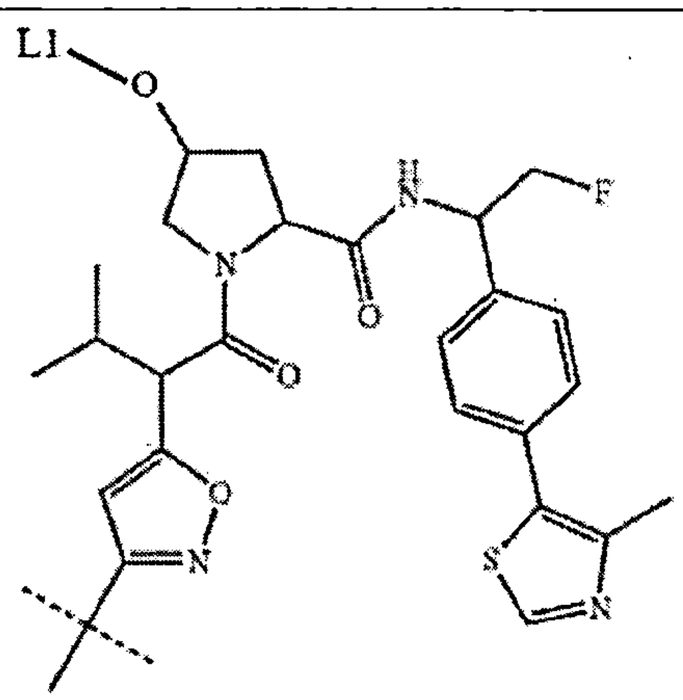
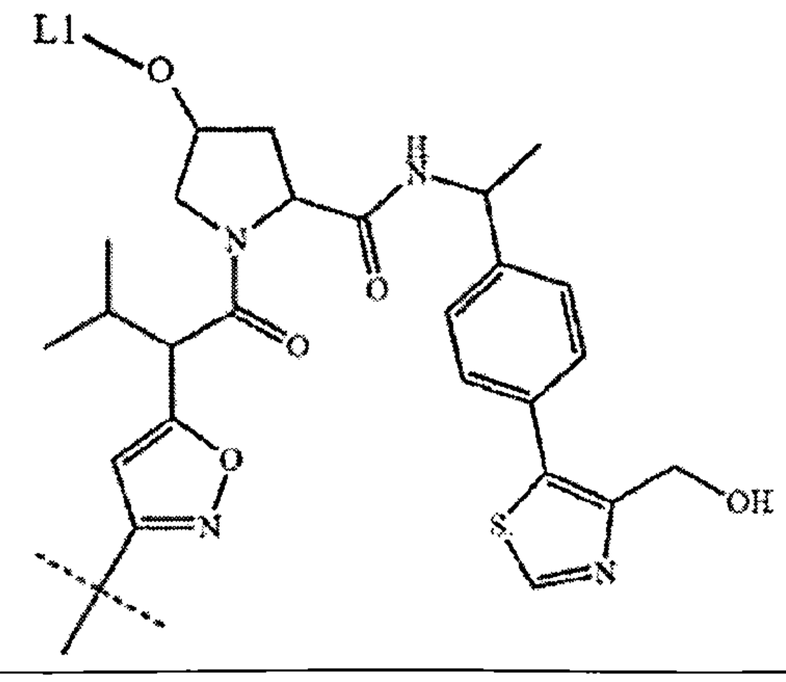
	I-B1
	I-B2

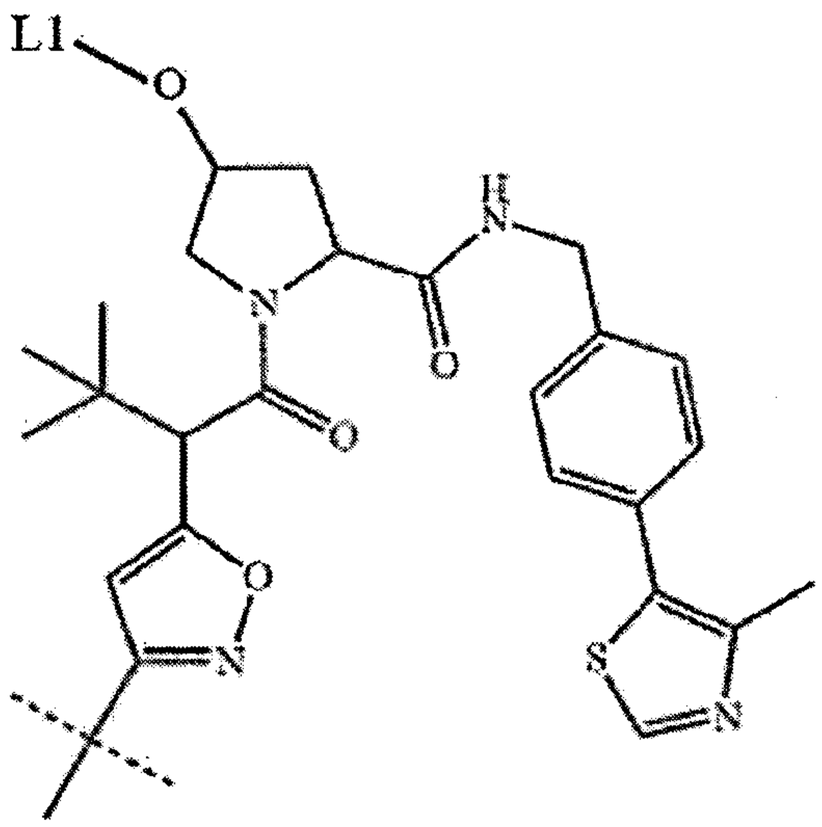
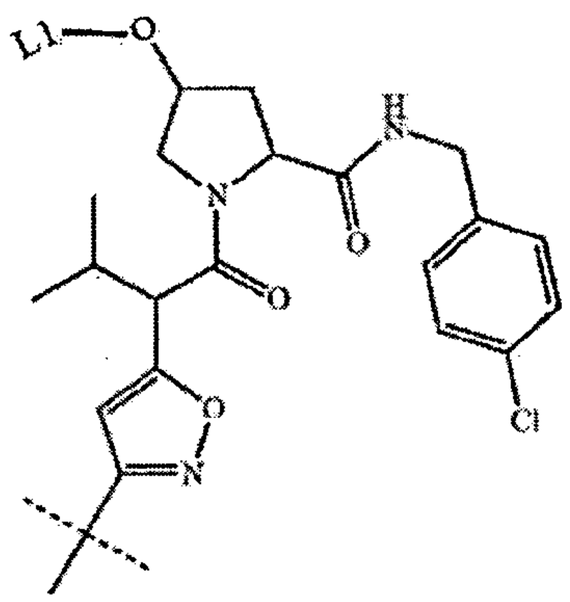
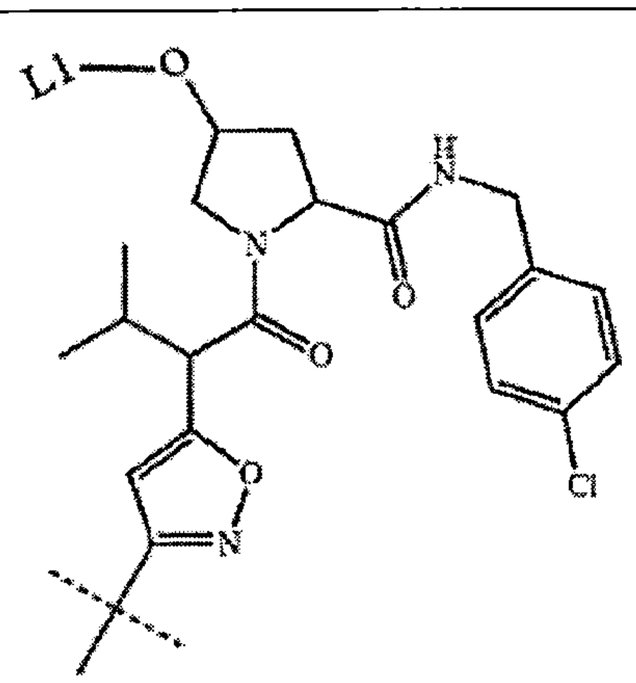
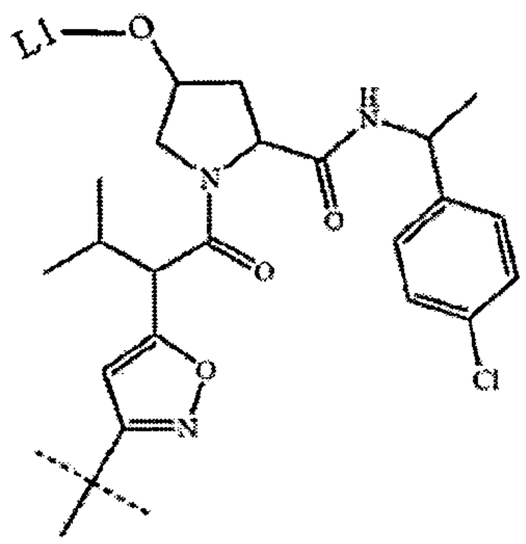
	I-B3
	I-B4
	I-B5
	I-B6

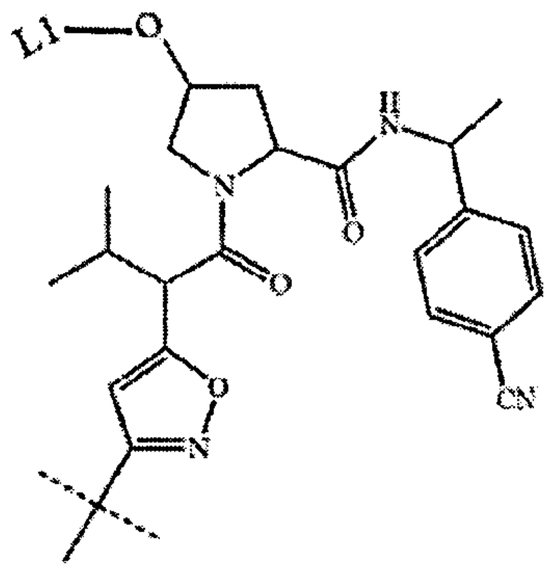
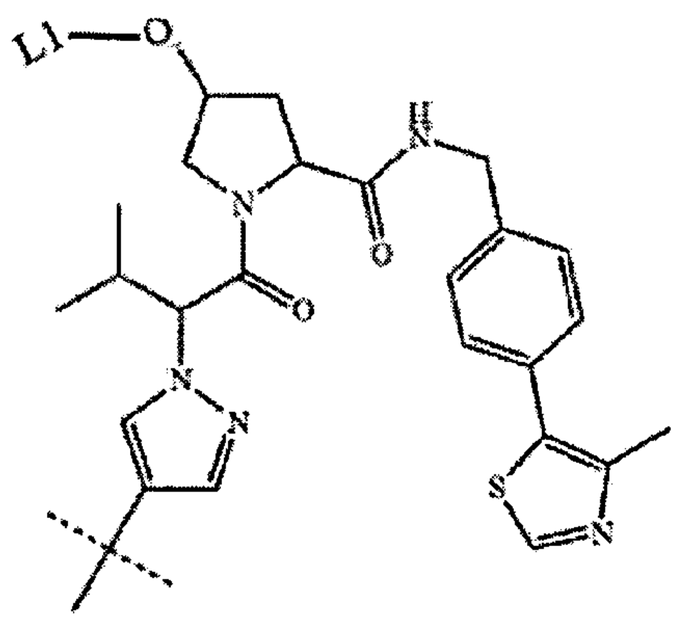
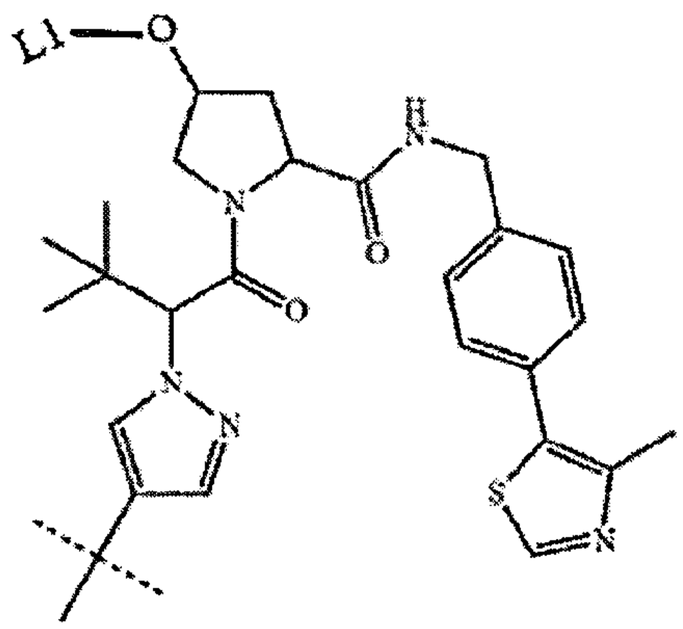
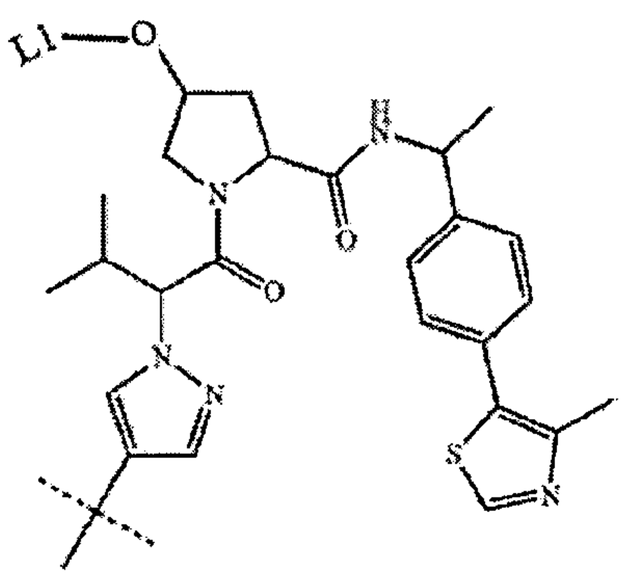
	I-B7
	I-B8
	I-B9
	I-B10

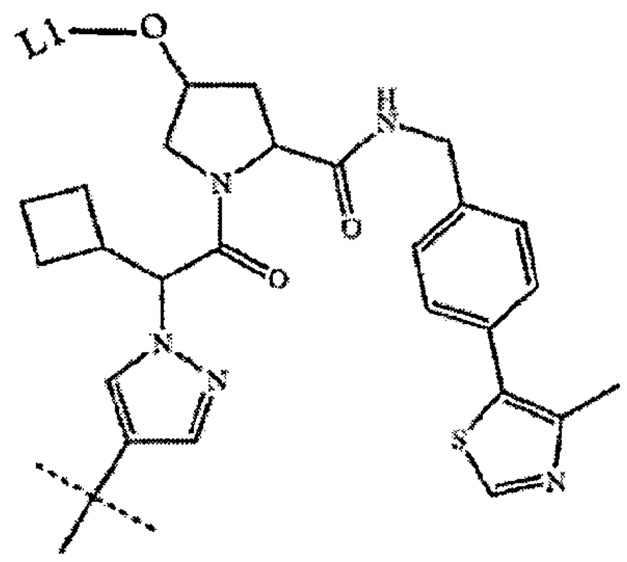
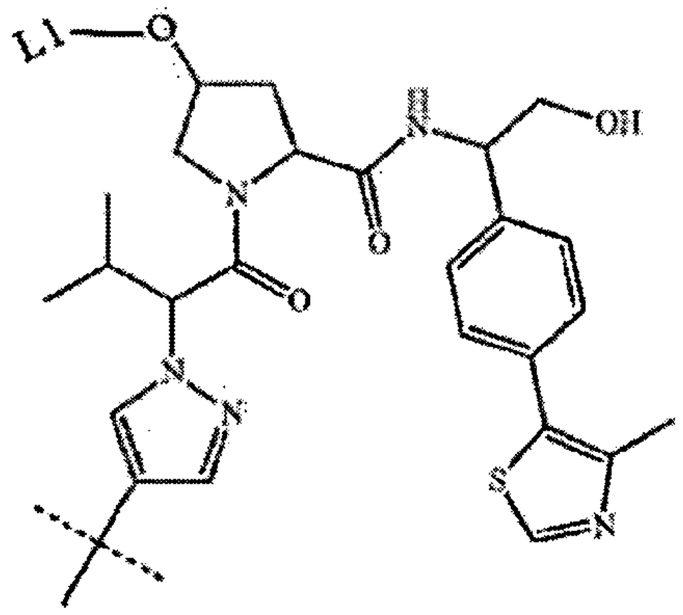
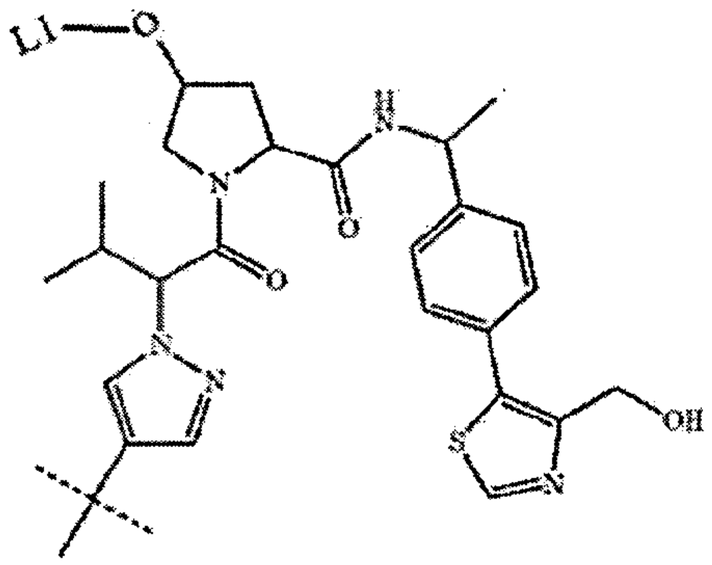
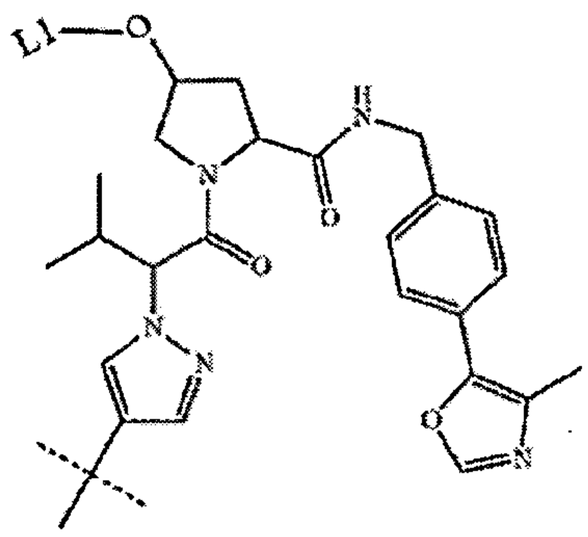
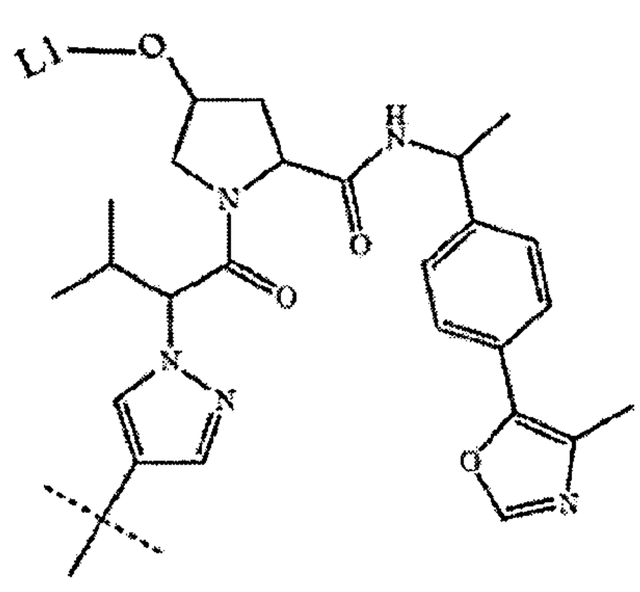
	I-B11
	I-B12
	I-C1
	I-C2

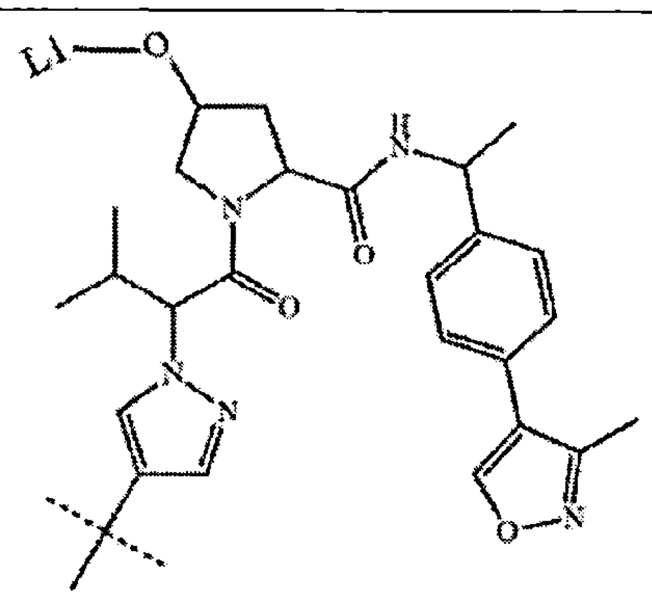
	I-C3
	I-C4
	I-C5

	I-C6
	I-C7
	I-C8
	I-C9

	I-C10
	I-C12
	I-C13
	I-C14

	I-C15
	I-D1
	I-D2
	I-D3

	I-D4
	I-D5
	I-D6
	I-D7
	I-D8

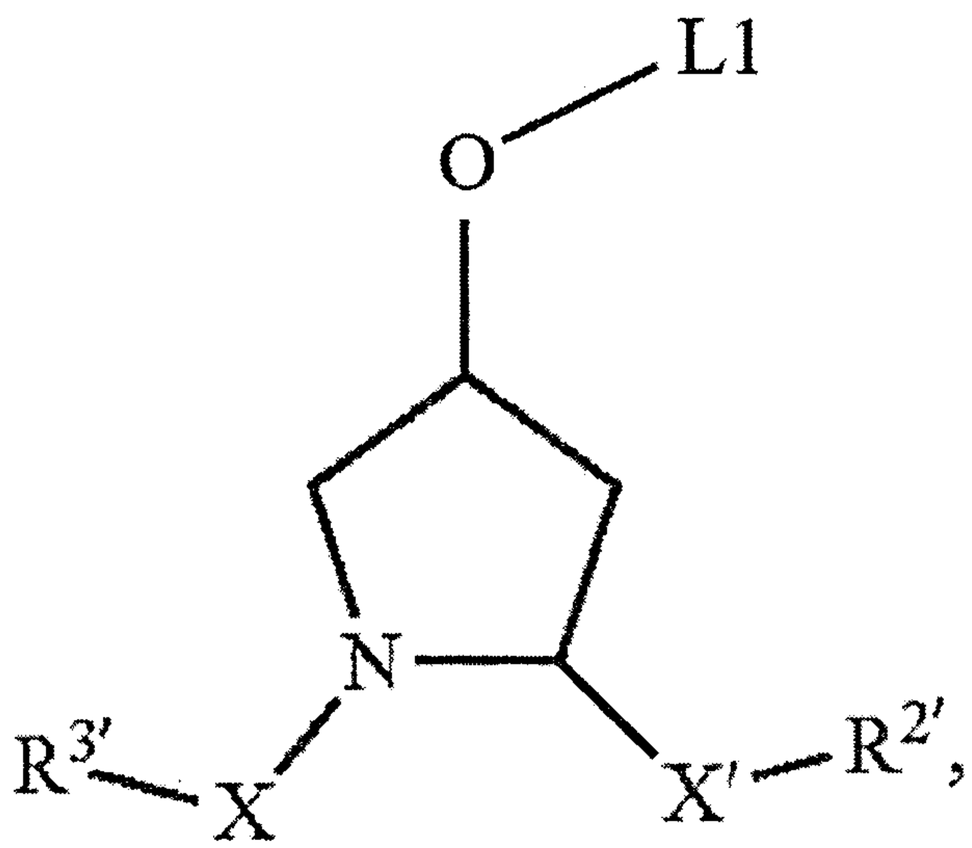
	I-D9

其中，I-A1 至 I-A15、I-B1 至 I-B12、I-C1 至 I-C15 及 I-D1 至 I-D9 中之苯環視情況經氟、低碳數烷基及烷氧基取代，且其中虛線指示指示至少一個 PB、另一 E3LB 或將至少一個 PB 或另一 E3LB 或兩者偶聯至 I-A 之化學連接子部分的連接位點。

【0424】 在一個實施例中，可將 I-A1 至 I-A15、I-B1 至 I-B12、I-C1 至 I-C15 及 I-D1 至 I-D9 中之苯環官能化為酯，以使其成為前藥的一部分。

【0425】 在某些實施例中，I-A1 至 I-A15、I-B1 至 I-B12、I-C1 至 I-C15 及 I-D1 至 I-D9 之吡咯啶環上的羥基分別包括酯鍵聯前藥部分。

【0426】 在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-G

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

I-G 之 X 及 X′各自獨立地係 C=O、C=S、—S(O)、$S(O)_2$（較佳 X 及 X′均

為 C=O）；

I-G 之 $R^{2'}$係視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ 基團、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(C=O)_vNR''$ $(SO_2)_w$-雜環基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR''C(O)R_{1N}$、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜芳基或視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$(C=O)_vNR''$ $(SO_2)_w$-雜環基、視情況經取代之—$X^{R2'}$-烷基；視情況經取代之—$X^{R2'}$-芳基；視情況經取代之—$X^{R2'}$-雜芳基；視情況經取代之—$X^{R2'}$—雜環基；

I-G 之 $R^{3'}$係視情況經取代之烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR''C(O)R_{1N}$、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$C(O)(R'')_2$、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$C(O)$—$(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜環基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 烷基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR''C(O)R_{1N}$、視情況經取代之

—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之—NR″—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜芳基、視情況經取代之—NR^1—$(CH_2)_n$—$C(O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜環基、視情況經取代之—O—$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 烷基、視情況經取代之—O—$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之—O—$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$—$NR''C(O)R_{1N}$、視情況經取代之—O—$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之—O—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$- 雜芳基或視情況經取代之—O—$(CH_2)_n$—$(C=O)_u(NR'')_v(SO_2)_w$-雜環基；—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$-烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$-芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$- 雜芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$- 雜環基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$—$(V)_{n'}$- 烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$—$(V)_{n'}$- 芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$—$(V)_n$- 雜芳基、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$—$(V)_{n'}$-雜環基、視情況經取代之—$X^{R3'}$-烷基；視情況經取代之—$X^{R3'}$-芳基；視情況經取代之—$X^{R3'}$—雜芳基；視情況經取代之—$X^{R3'}$-雜環基；

I-G 之 R_{1N} 及 R_{2N} 各自獨立地係 H、視情況經一或兩個羥基及至多三個鹵基取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之—$(CH_2)_n$-芳基、—$(CH_2)_n$-雜芳基或—$(CH_2)_n$-雜環基；

I-G 之 V 係 O、S 或 NR_1；

I-G 之各 $R_{1'}$ 獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基；

I-G 之 $X^{R2'}$ 及 $X^{R3'}$ 各自獨立地係視情況經取代之—$CH_2)_n$—、

—$CH_2)_n$—$CH(X_v)$=$CH(X_v)$—（順式或反式）、—$CH_2)_n$—CH≡CH—、—$(CH_2CH_2O)_n$—或 C_3-C_6環烷基，其中 X_v係 H、鹵基或視情況經取代之 C_1-C_3烷基；

I-G 之各 R″獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基，其可視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基（較佳氟）取代；

I-G 之 R_S係 C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或—$(CH_2)_m$ $N(R'')_2$基團；

I-G 之各 m 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

I-G 之各 m′獨立地係 0 或 1；

I-G 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

I-G 之各 n′獨立地係 0 或 1；

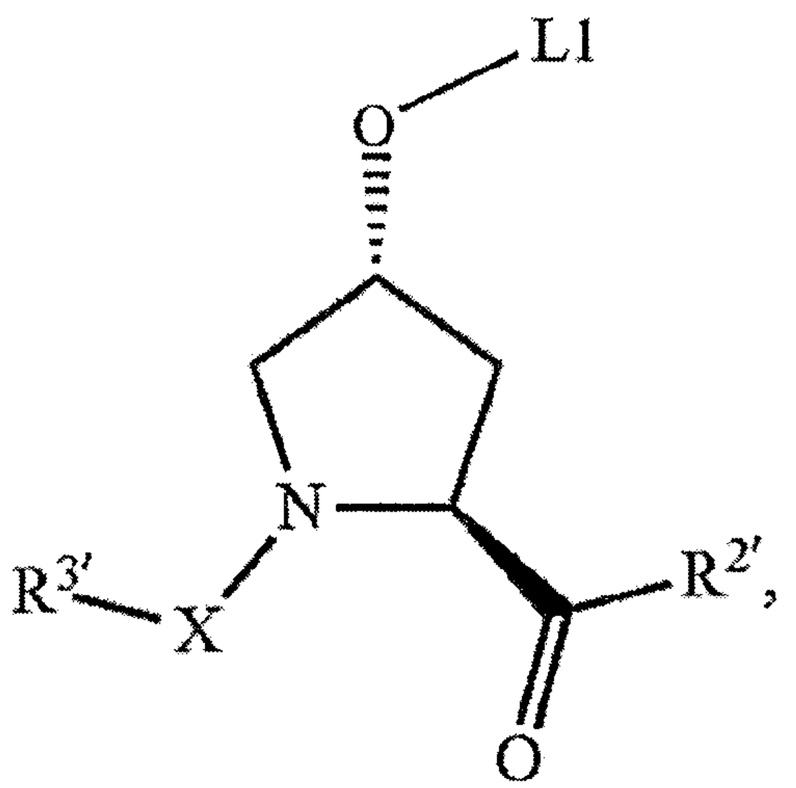
I-G 之各 u 獨立地係 0 或 1；

I-G 之各 v 獨立地係 0 或 1；

I-G 之各 w 獨立地係 0 或 1；且

當 PB 不為 E3LB 時，I-G 之 $R^{2'}$、$R^{3'}$、X 及 X′中之任何一或多者可視情況經修飾，以經連接子基團共價鍵結至 PB 基團，或當 PB 係 E3LB 時，E3LB 中之每一者之 $R^{2'}$、$R^{3'}$、X 及 X′中之任何一或多者視情況經修飾，以直接或經連接子基團彼此共價鍵結，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0427】 在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，E3LB 係：



I-H

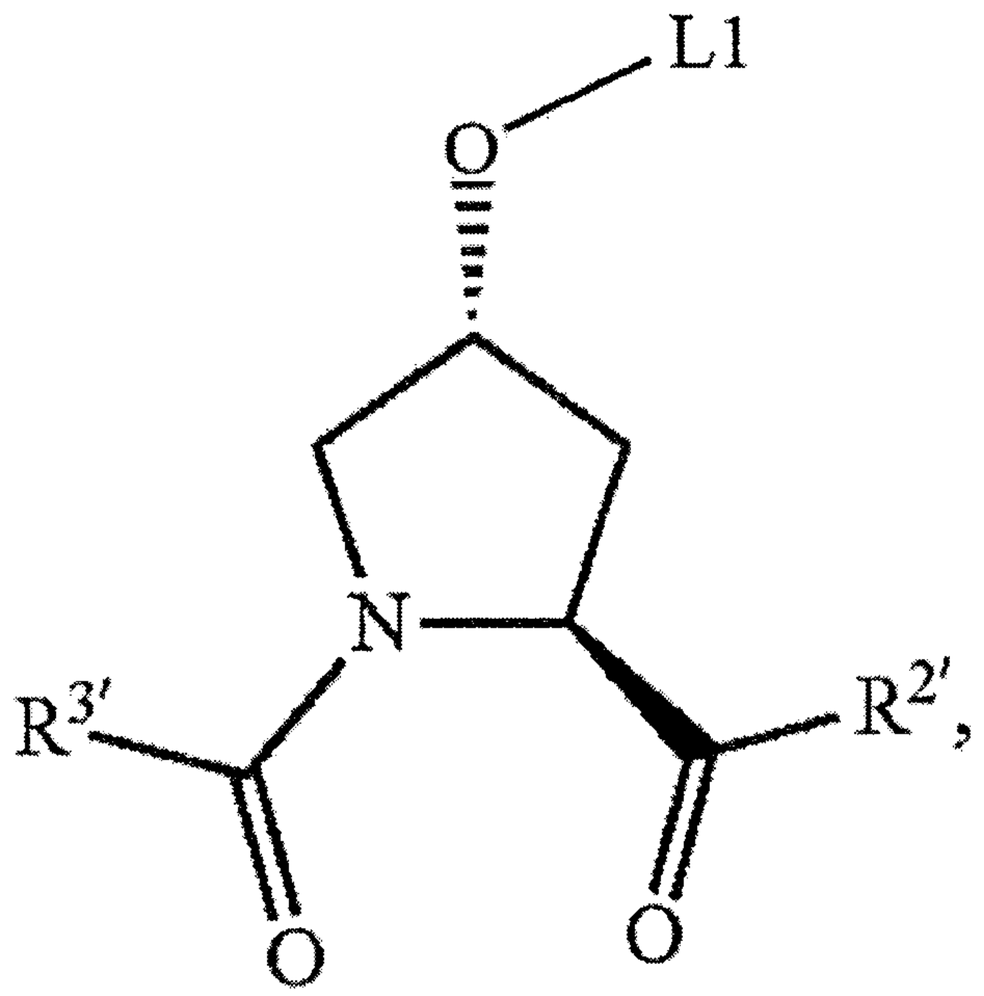
其中：

I-H 之 $R^{2'}$及 $R^{3'}$中之每一者與以上相同，且 X 係 C=O、C=S、—S(O)基團或 $S(O)_2$基團，更佳 C=O 基團，且

當 PB 不為 E3LB 時，I-H 之 $R^{2'}$及 $R^{3'}$中之任何一或多者視情況經修飾，以結合連接子基團，所述連接子基團進一步共價鍵結至 PB 基團，或當 PB 係 E3LB 時，E3LB 中之每一者之 $R^{2'}$、$R^{3'}$中之任何一或多者視情況經修飾，以直接或經連接子基團彼此共價鍵結，或

其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0428】 在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，E3LB 係根據以下之化學結構：



I-I

其中：

當 PB 不為 E3LB 時，I-I 之 $R^{2'}$及 $R^{3'}$中之任何一或多者視情況經修飾，以結合連接子基團，所述連接子基團進一步共價鍵結至 PB 基團，或當 PB 係 E3LB 時，E3LB 中之每一者之 $R^{2'}$、$R^{3'}$中之任何一或多者視情況經修飾，以直接或經連接子基團彼此共價鍵結，或

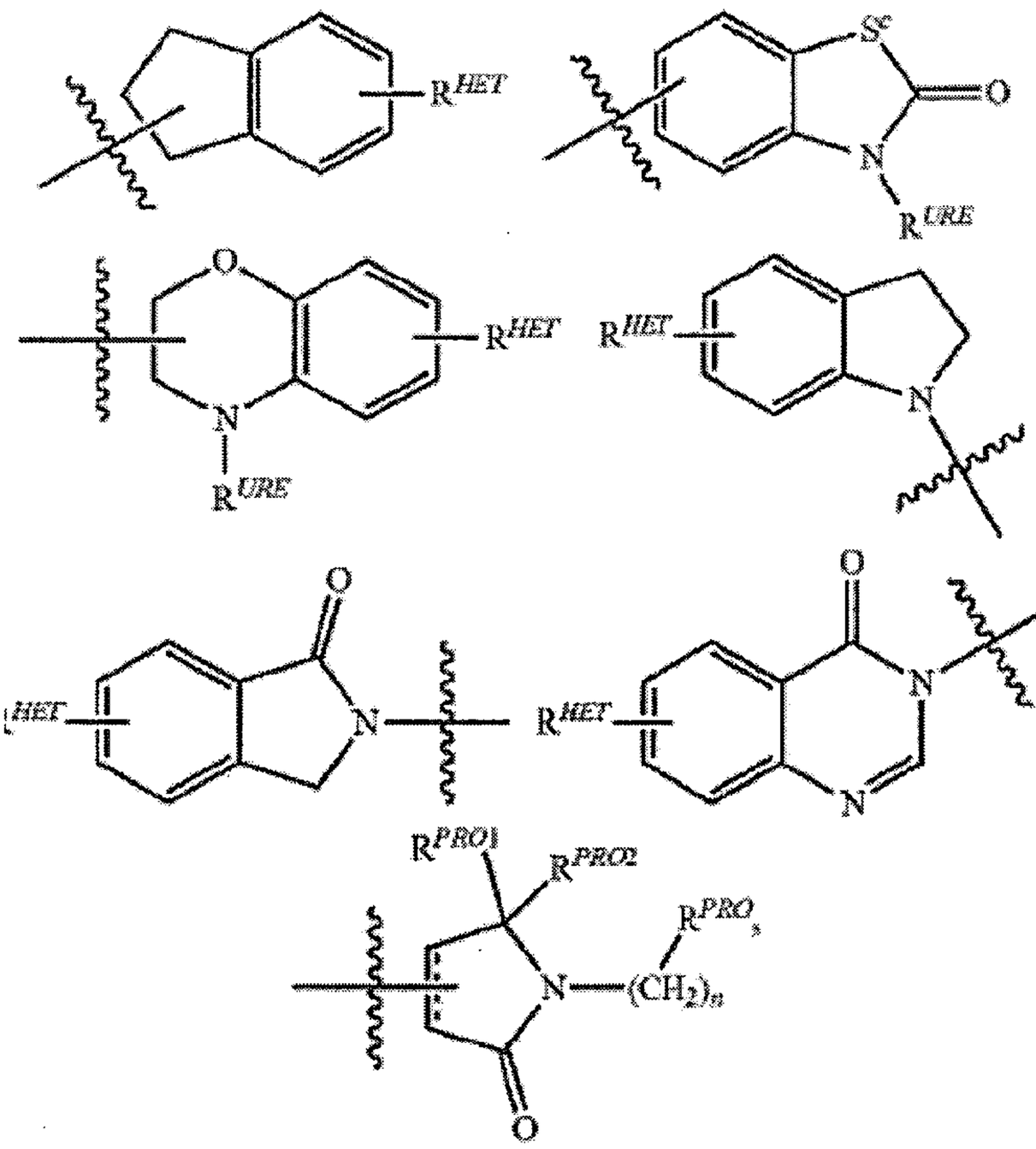
其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0429】 當存在時，I-G 及 I-H 之 X 及 X'較佳係 C=O、C=S、—S(O)基團或 $S(O)_2$基團，更佳 C=O 基團；

I-G 至 I-I 之 $R^{2'}$較佳係視情況經取代之—NH-T-芳基、視情況經取代之—$N(CH_3)$-T-芳基、視情況經取代之—NH-T-雜芳基、視情況經取代之—$N(CH_3)$-T-雜芳基、視情況經取代之—NH-T-雜環基或視情況經取代之—$N(CH_3)$-T-雜環基，較佳 H 及 T 係視情況經取代之—$(CH_2)_n$—基團，其中亞甲基中之每一者可視情況經一或兩個取代基取代，所述取代基較佳選自鹵素、如本文另外所描述之胺基酸側鏈或 C_1-C_3烷基，較佳一或兩個甲基，其可視情況

經取代；且n係0至6，通常0、1、2或3，較佳0或1。可替代地，T亦可為—$(CH_2O)_n$—基團、—$(OCH_2)_n$—基團、—$(CH_2CH_2O)_n$—基團、—$(OCH_2CH_2)_n$—基團，所述基團均視情況經取代。

【0430】 I-G 至 I-I 之 $R^{2'}$的較佳芳基包含視情況經取代之苯基或萘基，較佳苯基，其中苯基或萘基經連接子基團連接至 PB（包含 E3LB 基團）及/或視情況經以下取代：鹵素（較佳係 F 或 Cl）、胺、單烷基或二烷基胺（較佳地，二甲胺）、F、Cl、OH、COOH、C_1-C_6 烷基（較佳 CH_3）、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2 或 CN 基團（其各自可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代），視情況經取代之苯基（苯基自身視情況經連接子基團連接至 PB 基團，包含 E3LB），及/或視情況經 F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2 或 CN 基團中之至少一者取代（在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位）；萘基，其可視情況經取代；視情況經取代之雜芳基，較佳包含甲基取代之異噁唑的視情況經取代之異噁唑、包含甲基取代之噁唑的視情況經取代之噁唑、包含甲基取代之異噻唑的視情況經取代之異噻唑、包含甲基取代之噻唑的視情況經取代之噻唑、包含甲基取代之吡咯的視情況經取代之吡咯、包含甲基咪唑的視情況經取代之咪唑、視情況經取代之苯并咪唑或甲氧基苄基咪唑、視情況經取代之氧咪唑或甲基氧咪唑、包含甲基二唑基的視情況經取代之二唑基、包含甲基取代之三唑基的視情況經取代之三唑基、包含鹵基（較佳地，F）或甲基取代之吡啶基或氧雜吡啶基（其中吡啶基由氧鍵聯至苯基）的視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之二氫苯并呋喃、視情況經取代之吲哚、吲哚嗪或氮雜吲哚嗪（2、3 或 4-氮雜吲哚嗪）、視情況經取代之喹啉、根據以下化學結構之視情況取代之基團：



其中：

I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳

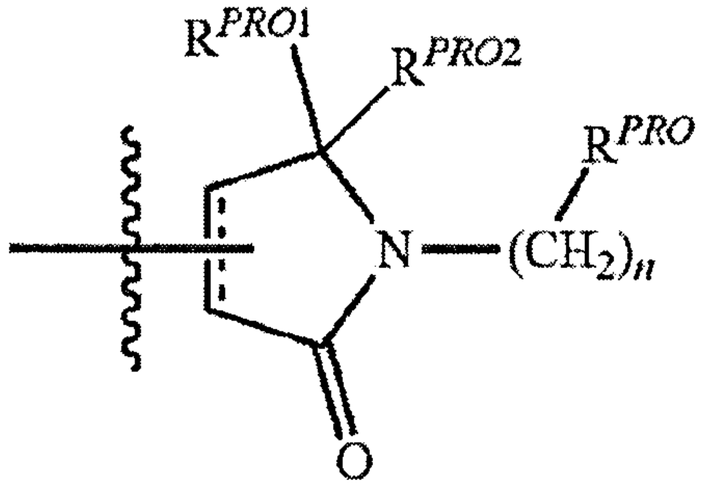
氟基取代，或視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，較佳例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃）；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

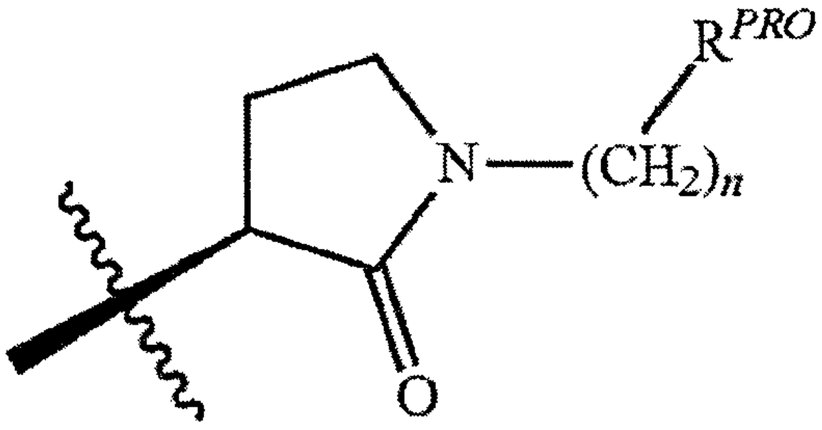
I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基；且

I-G 至 I-I 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1），或視情況經取代之雜環基，較佳四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪或嗎啉（當經取代時，所述基團中之每一者較佳經甲基或鹵基（F、Br、Cl）取代，所述基團中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

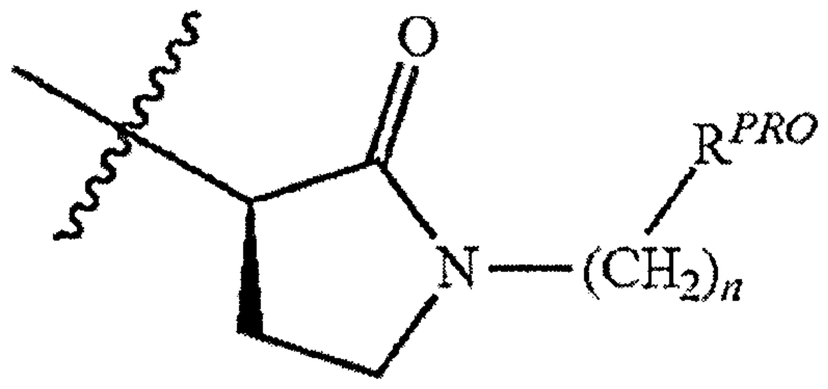
【0431】 在某些較佳態樣中，I-G 至 I-I 之



係



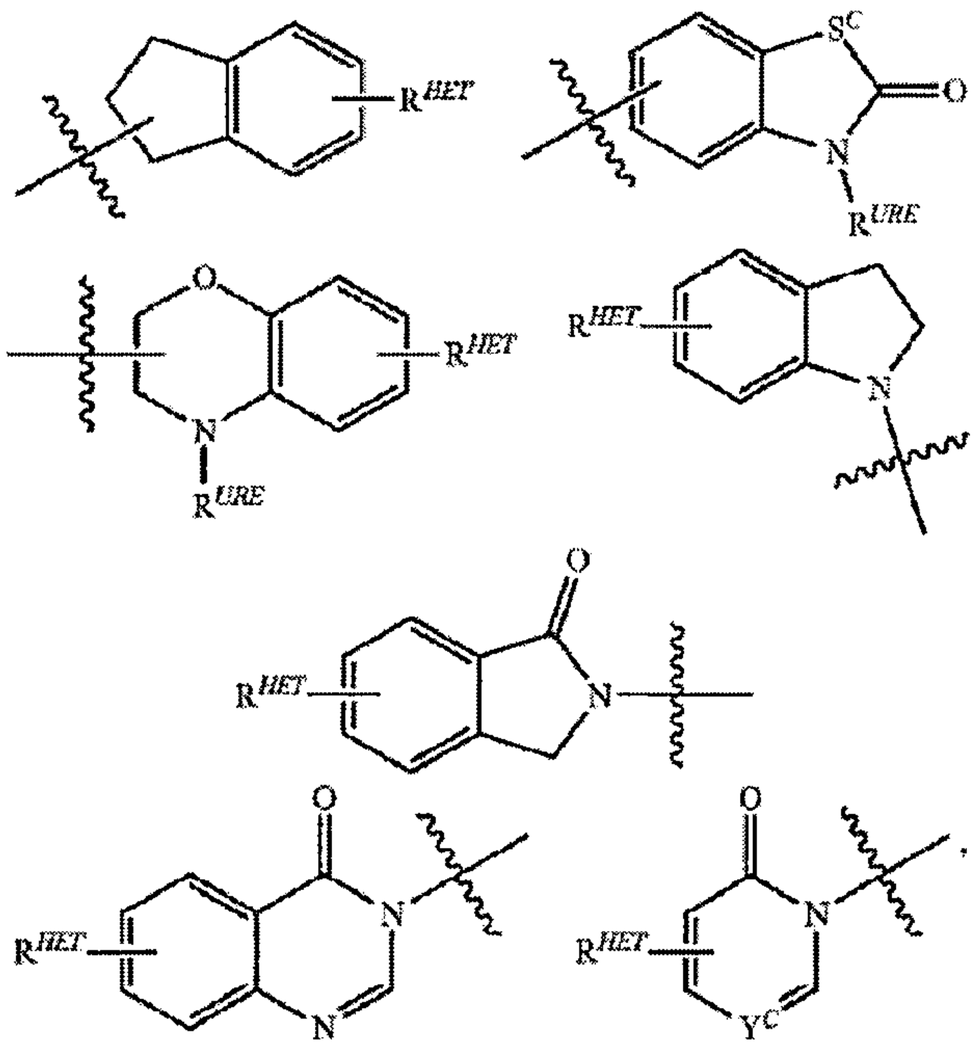
或



基團，

其中 I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 及 n 與以上相同。

【0432】 I-G 至 I-I 之 $R^{2'}$的較佳雜芳基包含視情況經取代之喹啉（其可連接至藥效基團或在喹啉環內之任何碳原子上經取代）、視情況經取代之吲哚、視情況經取代之吲哚嗪、視情況經取代之氮雜吲哚嗪、視情況經取代之苯并呋喃（包含視情況經取代之苯并呋喃）、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之吡啶（2、3 或 4-吡啶）、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之二唑、視情況經取代之三唑、四唑、視情況經取代之氧咪唑或根據以下化學結構之基團：



其中：

I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經

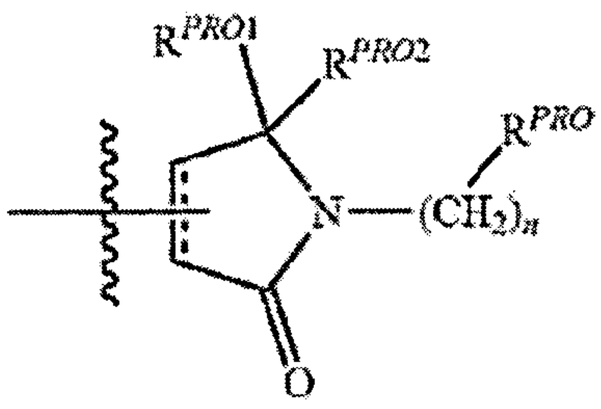
取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 I-G 至 I-I 之 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

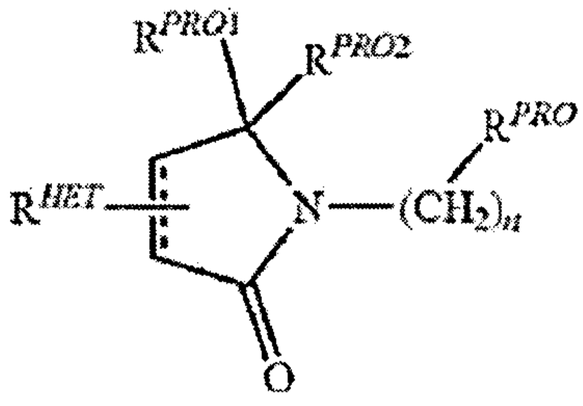
I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

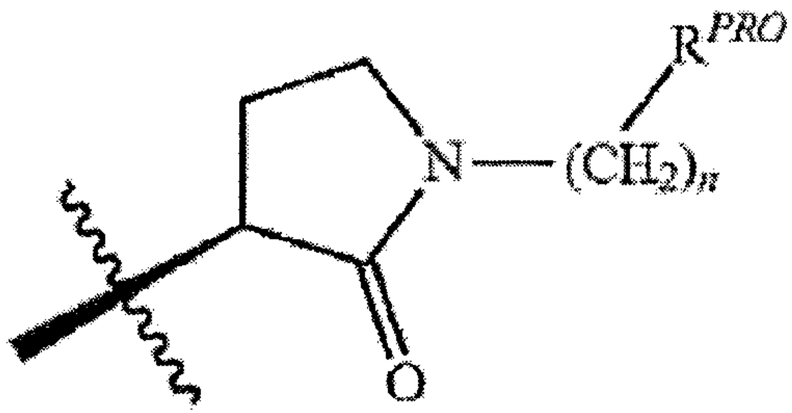
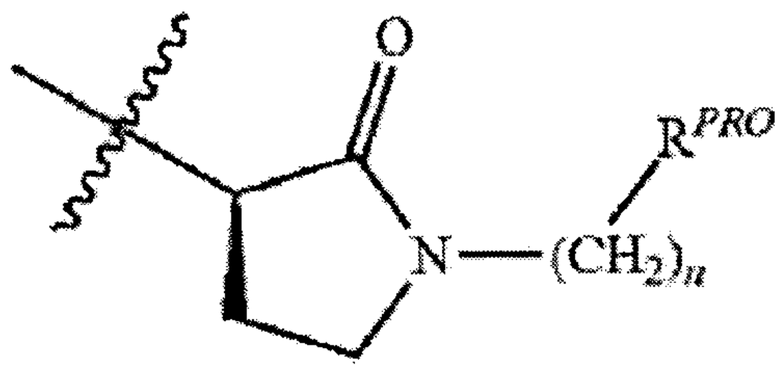
I-G 至 I-I 之 Y^C 係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基），其中所述基團中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0433】 I-G 至 I-I 之 $R^{2'}$ 的較佳雜環基雜環基包含四氫呋喃、四氫噻吩、四氫喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、噁烷或噻烷，所述基團中之每一者可視情況經取代，或根據以下化學結構之基團：



或


較佳地，


或


基團，

其中：

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基，且

I-G 至 I-I 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（通常 0 或 1），所述基團中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

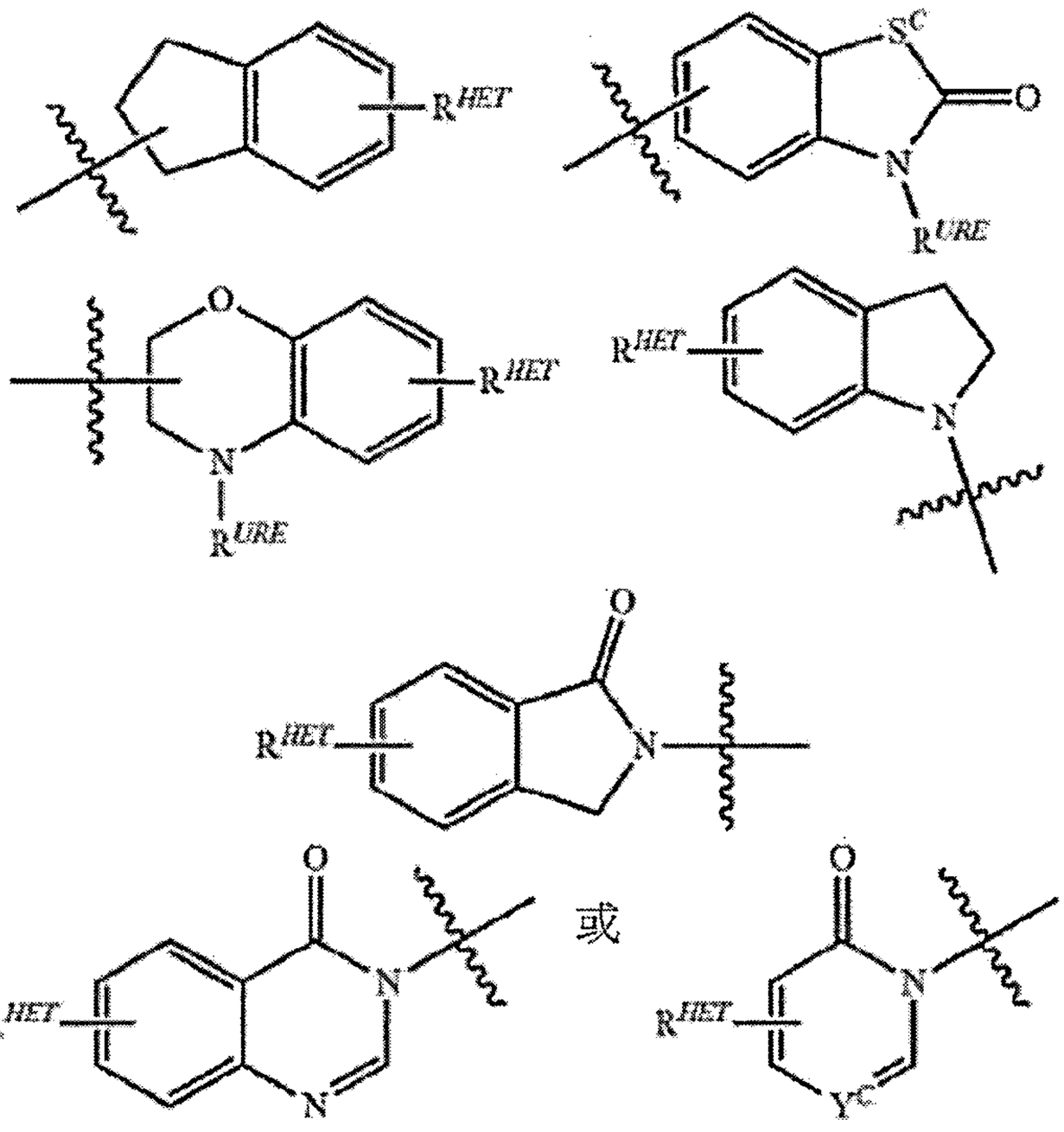
【0434】 I-G 至 I-I 之較佳 $R^{2'}$ 取代基亦具體包含（且不限於所揭示之特定化合物）見於本文所揭示之經鑑別化合物中之 $R^{2'}$ 取代基。此等 $R^{2'}$ 取代基中之每一者可與任何數目之本文亦揭示之 $R^{3'}$ 取代基結合使用。

【0435】 I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$ 較佳係視情況經取代之—NH-T-芳基、視情況經取代之—N(C_1-C_3 烷基)-T-芳基、視情況經取代之—NH-T-雜芳基、視情況經取代之—N(C_1-C_3 烷基)-T-雜芳基、視情況經取代之—NH-T-雜環基或視情況經取代之 N(C_1-C_3 烷基)-T-雜環基，其中 T 係視情況經取代之—$(CH_2)_n$—基團，其中亞甲基中之每一者可視情況經一或兩個取代基取代，所述取代基較佳選自鹵素、C_1-C_3 烷基或如本文另外所描述之胺基酸的側鏈，較佳甲基，其可視情況經取代；且 n 係 0 至 6，通常 0、1、2 或 3，較佳 0 或 1。可替代地，T 亦可為—$(CH_2O)_n$—基團、—$(OCH_2)_n$—基團、—$(CH_2CH_2O)_n$—基團、—$(OCH_2CH_2)_n$—基團，所述基團中之每一者視情況經取代。

【0436】 I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$的較佳芳基包含視情況經取代之苯基或萘基，較佳苯基，其中苯基或萘基視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）及/或視情況經以下取代：鹵素（較佳 F 或 Cl）、胺、單烷基或二烷基胺（較佳地，二甲胺）、醯胺基（較佳—$(CH_2)_m$—$NR_1C(O)R_2$ 基團，其中 m、R_1 及 R_2 與以上相同）、鹵素（通常 F 或 Cl）、OH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、CN 或 $S(O)_2R_S$ 基團（R_S 係 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或—$(CH_2)_m(R'')_2$ 基團），其各自可在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位取代），或芳基（較佳苯基）、雜芳基或雜環基。較佳地，所述取代基苯基係視情況經取代之苯基（亦即，取代基苯基自身較佳經 F、Cl、OH、SH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、CN 或連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）的連接子基團中之至少一者取代，其中取代發生在苯環之鄰位、間位及/或對位，較佳對位），萘基，其可視情況經取代，包含如上文所描述，視情況經取代之雜芳基（較佳包含甲基取代之異噁唑的視情況經取代之異噁唑、包含甲基取代之噁唑的視情況經取代之噁唑、包含甲基取代之噻唑的視情況經取代之噻唑、包含甲基取代之吡咯的視情況經取代之吡咯、包含甲基咪唑、苄基咪唑或甲氧基苄基咪唑的視情況經取代之咪唑、氧咪唑或甲基氧咪唑、包含甲基二唑基的視情況經取代之二唑基、包含甲基取代之三唑基的視情況經取代之三唑基、包含鹵基（較佳地，F）或甲基取代之吡啶基或氧雜吡啶基（其中吡啶基由氧鍵聯至苯基）的吡啶基，或視情況經取代之雜環基（四氫呋喃、四氫噻吩、吡咯啶、哌啶、嗎啉、哌嗪、四氫喹啉、噁烷或噻烷）。芳基、雜芳基或雜環基中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0437】 I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$的較佳雜芳基包含視情況經取代之喹啉（其可連接至藥效基團或在喹啉環內之任何碳原子上經取代）、視情況經取代之吲哚（包含二氫吲哚）、視情況經取代之吲哚嗪、視情況經取代之氮雜吲哚嗪（2、3 或

4-氮雜吲哚嗪）、視情況經取代之苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噁唑（較佳經甲基取代）、視情況經取代之二唑、視情況經取代之三唑、四唑、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之噻唑（較佳經甲基及/或硫醇取代）、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之三唑（較佳經以下取代之 1,2,3-三唑：甲基、三異丙基矽烷基、視情況經取代之—$(CH_2)_m$—O—C_1-C_6 烷基或視情況經取代之—$(CH_2)_m$—C(O)—O—C_1-C_6烷基）、視情況經取代之吡啶（2、3 或 4-吡啶）或根據以下化學結構之基團：



其中：

I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經

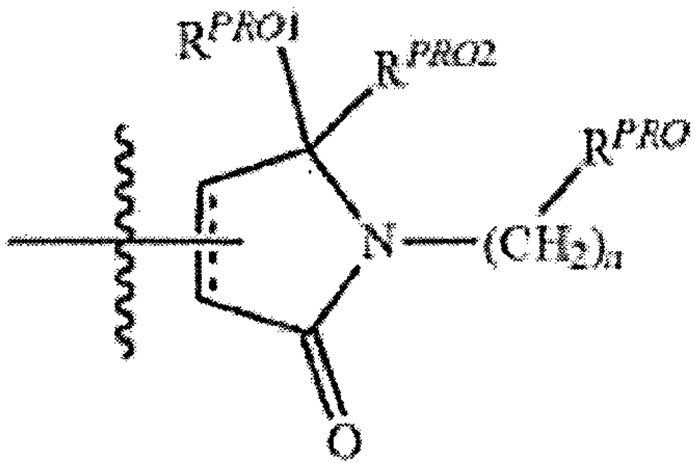
取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

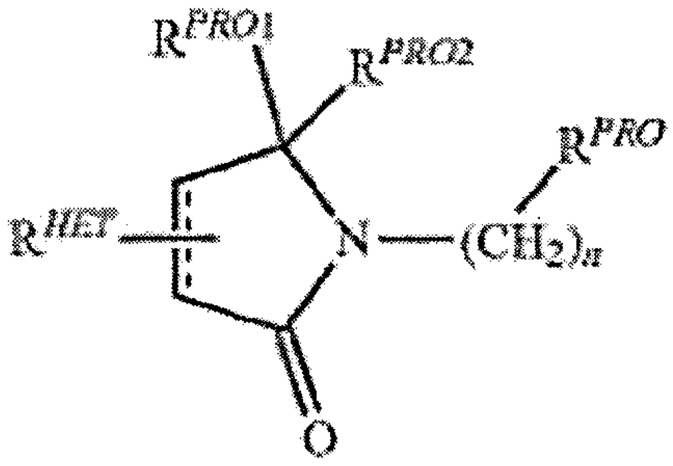
I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_1-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代，且

I-G 至 I-I 之 Y^C 係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）。所述雜芳基中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

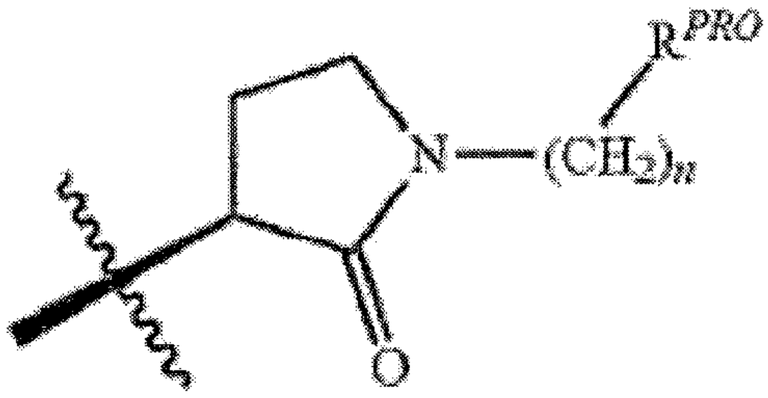
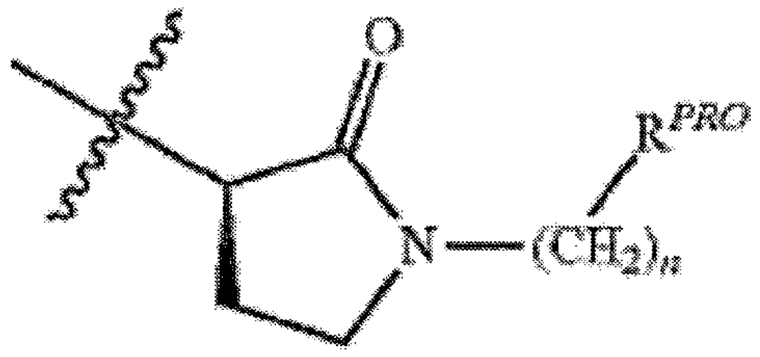
【0438】 I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$的較佳雜環基包含四氫喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、四氫呋喃、四氫噻吩、噁烷及噻烷，所述基團中之每一者可視情況經取代，或根據以下化學結構之基團：



或



較佳地，

基團，

其中：

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基，且

I-G 至 I-I 之各 n 係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1），其中所述雜環基中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0439】在某些替代較佳實施例中，I-G 至 I-I 之 $R^{2'}$ 係視情況經取代之—NR_1—$X^{R2'}$-烷基、—NR_1—$X^{R2'}$-芳基；視情況經取代之—NR_1—$X^{R2'}$-HET、視情況經取代之—NR_1—$X^{R2'}$-芳基-HET 或視情況經取代之—NR_1—$X^{R2'}$-HET-芳基，

其中：

I-G 至 I-I 之 R_1 係 H 或 C_1-C_3 烷基（較佳 H）；

I-G 至 I-I 之 $X^{R2'}$ 係視情況經取代之—$CH_2)_n$—、—$CH_2)_n$—$CH(X_v)$=$CH(X_v)$—（順式或反式）、—$(CH_2)_n$—CH=CH—、—$(CH_2CH_2O)_n$—或 C_3-C_6 環烷基；且

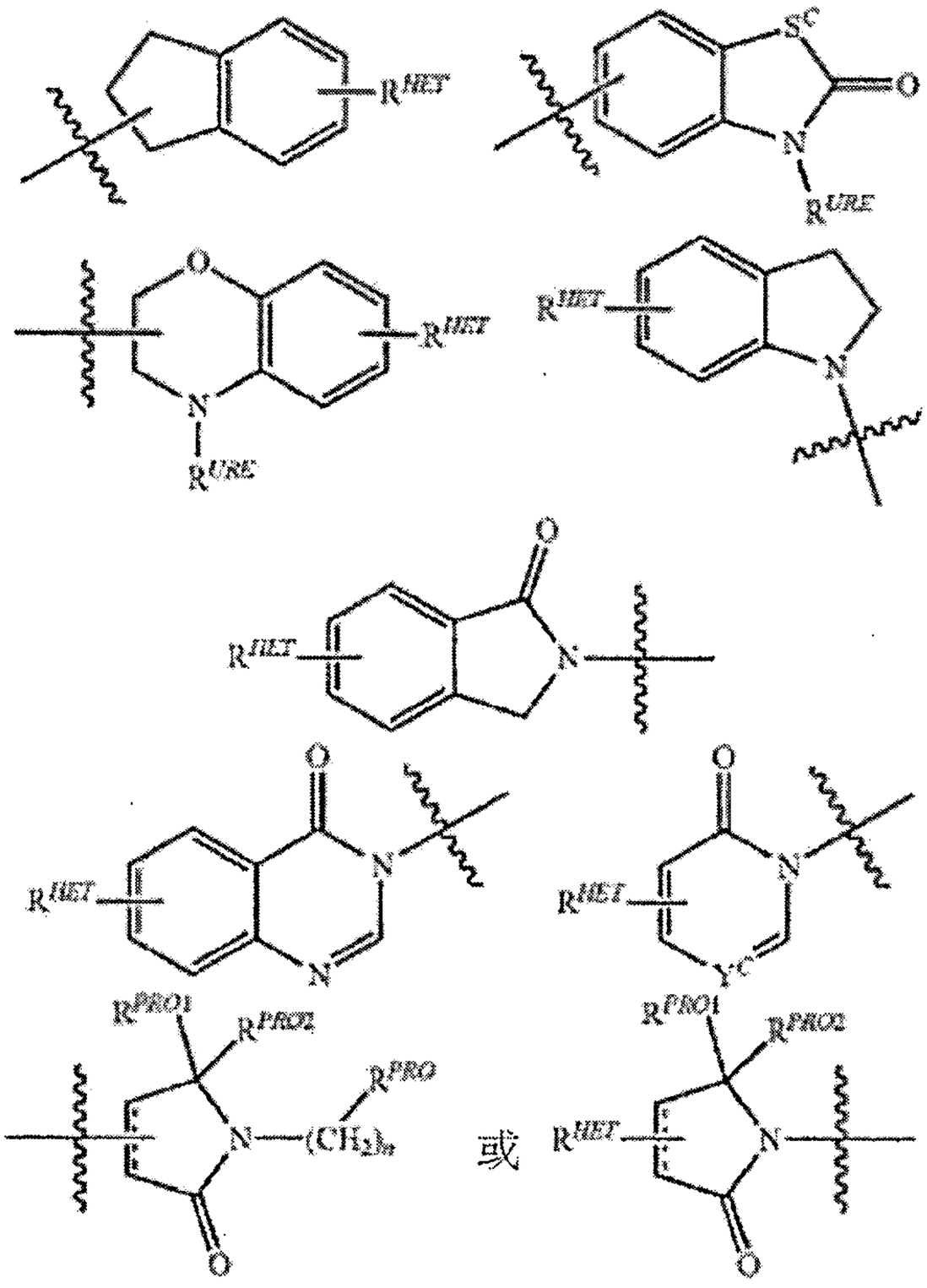
I-G 至 I-I 之 X_v 係 H、鹵基或視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代之

C_1-C_3烷基；

I-G 至 I-I 之烷基係視情況經取代之 C1-C_{10}烷基（較佳 C_1-C_6烷基）（在某些較佳實施例中，烷基經鹵基，通常 Cl 或 Br 封端）；

I-G 至 I-I 之芳基係視情況經取代之苯基或萘基（較佳地，苯基）；且

I-G 至 I-I 之 HET 係視情況經取代之噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪、喹啉（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：



I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之

C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS}係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE}係 H、C_1-C_6烷基（較佳 H 或 C_1-C_3烷基）或—C(O)(C_1-C_6烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代；

I-G 至 I-I 之 Y^C係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC}係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a係 H 或 C_1-C_6烷基（較佳 C_1-C_3烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO}係 H、視情況經取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO1}及 R^{PRO2}各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3烷基或在一起形成酮基，且

I-G 至 I-I 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）。

【0440】 所述基團中之每一者可視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0441】 在本揭示案之某些替代較佳實施例中，I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$係視情況經取代之 —$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$(CH_2)_n$—$(V)_{n'}$—$R^{S3'}$ 基團、視情況經取代之 -$(CH_2)_n$—$N(R_{1'})(C{=}O)_{m'}$—$(V)_{n'}$—$R^{S3'}$基團、視情況經取代之—$X^{R3'}$-烷基、視情況經取代之—$X^{R3'}$-芳基；視情況經取代之—$X^{R3'}$-HET 基團、視情況經取代之—$X^{R3'}$-芳基-HET 基團或視情況經取代之—$X^{R3'}$-HET-芳基，

其中：

$R^{S3'}$係視情況經取代之烷基（C_1-C_{10}，較佳 C_1-C_6 烷基）、視情況經取代之芳基或 HET 基團；

$R_{1'}$係 H 或 C_1-C_3 烷基（較佳 H）；

V 係 O、S 或 $NR_{1'}$；

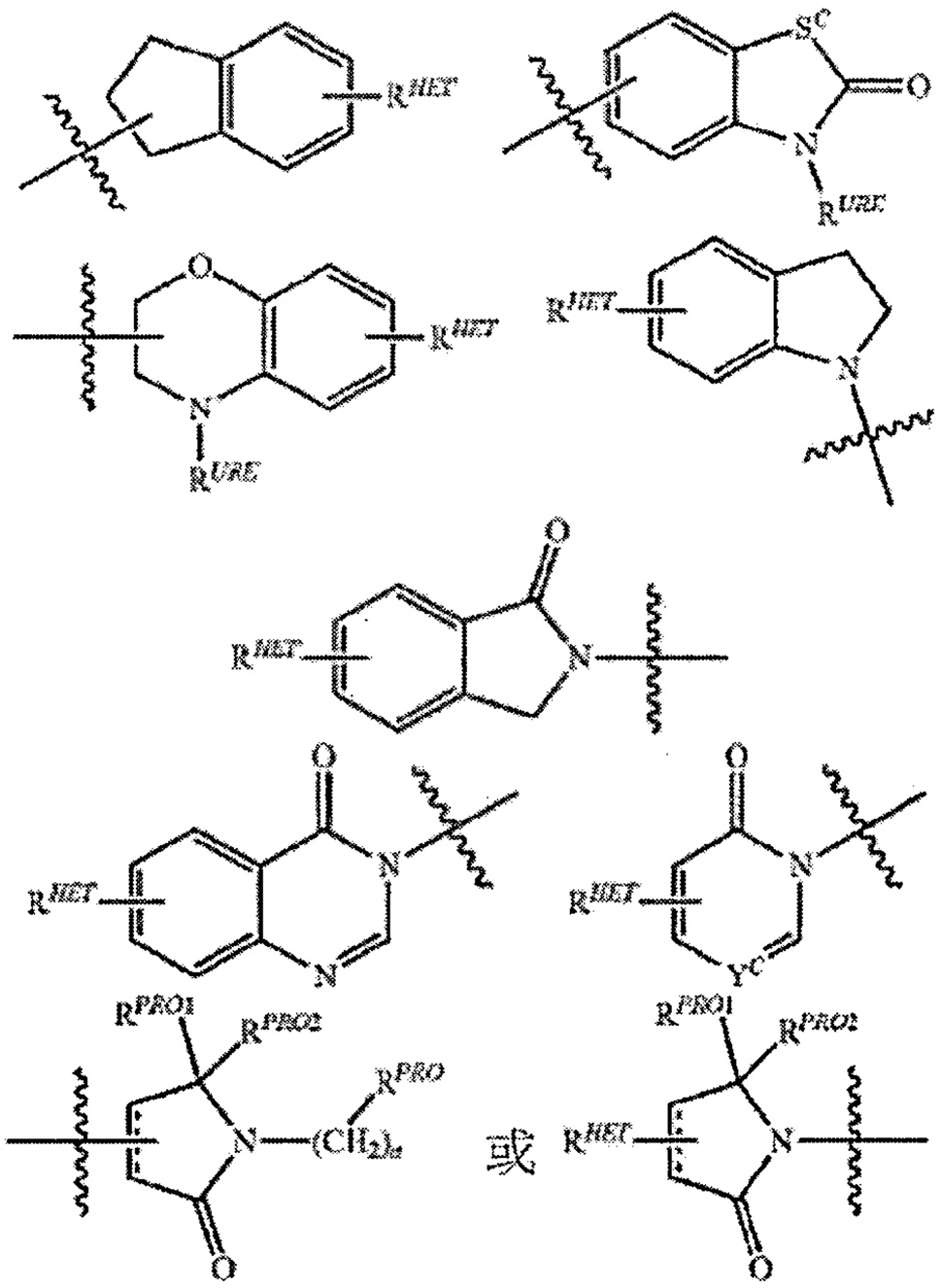
$X^{R3'}$係—$(CH_2)_n$—、—$(CH_2CH_2O)_n$—、—$CH_2)_n$—$CH(X_v){=}CH(X_v)$—（順式或反式）、—$CH_2)_n$—CH=CH—或 C_3-C_6 環烷基，均視情況經取代；

X_v係 H、鹵基或視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代之 C_1-C_3 烷基；

烷基係視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基（較佳 C_1-C_6 烷基）（在某些較佳實施例中，烷基經鹵基，通常 Cl 或 Br 封端）；

芳基係視情況經取代之苯基或萘基（較佳苯基）；且

HET 係視情況經取代之噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪、喹啉（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：



I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_0-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代；

I-G 至 I-I 之 Y^C 係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基；

I-G 至 I-I 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1）；

I-G 至 I-I 之各 m′係 0 或 1；且

I-G 至 I-I 之各 n′係 0 或 1；

其中所述化合物中之每一者，較佳在烷基、芳基或 Het 基團上，視情況經連接子連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0442】 在替代實施例中，I-G 至 I-I 之 $R^{3'}$ 係—$(CH_2)_n$-芳基、—$(CH_2CH_2O)_n$-芳基、—$(CH_2)_n$-HET 或—$(CH_2CH_2O)_n$-HET，

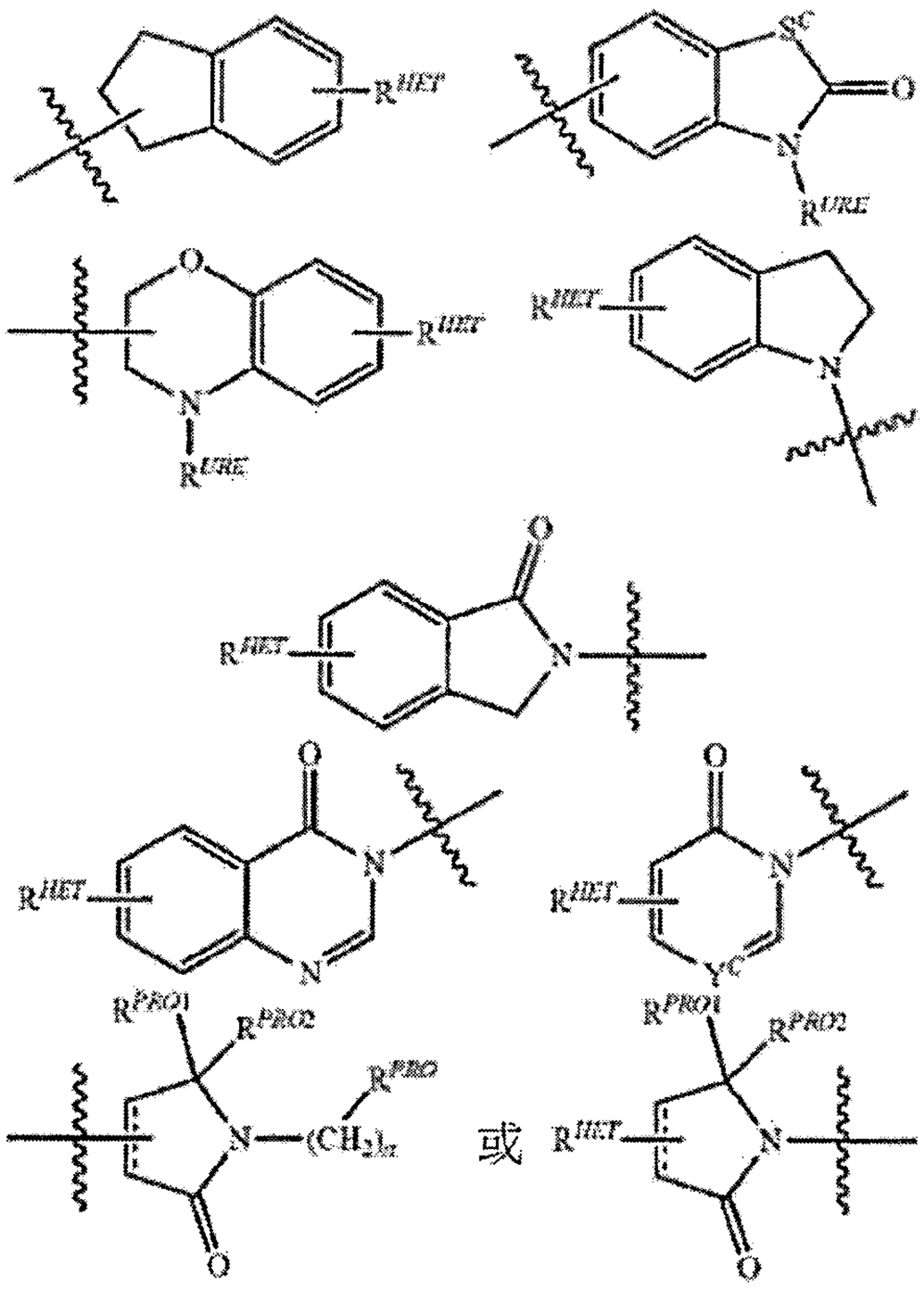
其中：

I-G 至 I-I 之所述芳基係視情況經一或兩個取代基經取代之苯基，其中所述（多個）取代基較佳選自—$(CH_2)_n$OH、自身進一步視情況經 CN 取代之 C_1-C_6 烷基、鹵基（至多三個鹵基）、OH、—$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基、胺、單或二-(C_1-C_6

烷基)胺，其中胺上之烷基視情況經 1 或 2 個羥基或至多三個鹵基（較佳係 F、Cl）基團取代，或

I-G 至 I-I 之所述芳基經以下取代：—$(CH_2)_nOH$、—$(CH_2)_n$—O—$(C_1$-$C_6)$烷基、—$(CH_2)_n$—O—$(CH_2)_n$—$(C_1$-$C_6)$烷基、—$(CH_2)_n$—C(O)$(C_0$-$C_6)$烷基、—$(CH_2)_n$—C(O)O$(C_0$-$C_6)$烷基、—$(CH_2)_n$—OC(O)$(C_0$-$C_6)$烷基、胺、單-或二-$(C_1$-C_6烷基)胺（其中胺上之烷基視情況經 1 或 2 個羥基或至多三個鹵基（較佳係 F、Cl）基團取代）、CN、NO_2、視情況經取代之—$(CH_2)_n$—$(V)_{m'}$—$CH_2)_n$—$(V)_{m'}$—$(C_1$-$C_6)$烷基、—$(V)_{m'}$—$(CH_2CH_2O)_n$—R^{PEG}基團，其中 V 係 O、S 或 $NR_{1'}$，$R_{1'}$係 H 或 C_1-C_3烷基（較佳 H）且 R^{PEG}係 H 或視情況經取代（包含視情況經羧基取代）之 C_1-C_6烷基，或

I-G 至 I-I 之所述芳基視情況經雜環基（包含雜芳基）取代，所述雜基選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、噠啶、噠嗪、嗎啉、喹啉、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪，（當經取代時，各自較佳經 C_1-C_3烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代），或根據以下化學結構之基團：



I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_0-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、

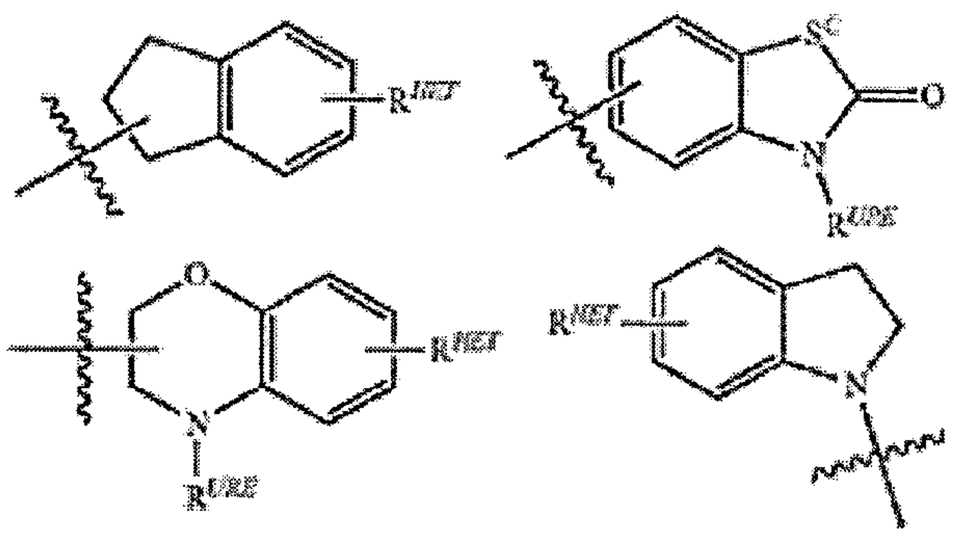
四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代；

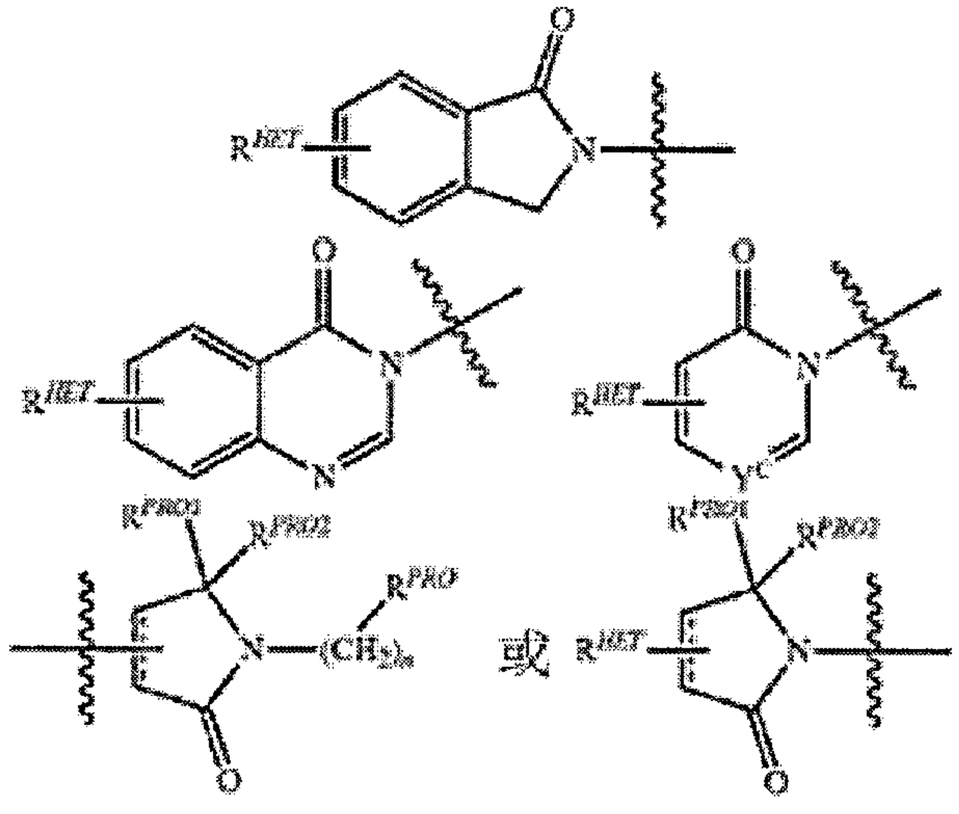
I-G 至 I-I 之 Y^C 係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基（苯基或萘基）、雜芳基或雜環基，其選自由以下組成之群組：噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基；

I-G 至 I-I 之 HET 較佳係噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、二唑、氧咪唑、吡咯、吡咯啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、喹啉（各自較佳經 C_1-C_3 烷基（較佳甲基）或鹵基（較佳 F 或 Cl）取代）、苯并呋喃、吲哚、吲哚嗪、氮雜吲哚嗪或根據以下化學結構之基團：





I-G 至 I-I 之 S^c 係 CHR^{SS}、NR^{URE} 或 O；

I-G 至 I-I 之 R^{HET} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{SS} 係 H、CN、NO_2、鹵基（較佳 F 或 Cl）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）、視情況經取代之 O—(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之—C(O)(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）；

I-G 至 I-I 之 R^{URE} 係 H、C_1-C_6 烷基（較佳 H 或 C_1-C_3 烷基）或—C(O)(C_0-C_6 烷基)，其中所述基團中之每一者視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵素，較佳氟基取代，或視情況經取代之雜環基，例如哌啶、嗎啉、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，其各自視情況經取代；

I-G 至 I-I 之 Y^C 係 N 或 C—R^{YC}，其中 R^{YC} 係 H、OH、CN、NO_2、鹵基（較佳 Cl 或 F）、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代（例如 CF_3）、視情況經取代之 O(C_1-C_6 烷基)（較佳經一或兩個羥基或至多三個鹵基取代）或視情況經取代之炔系基團—C≡C—R_a，其中 R_a 係 H 或 C_1-C_6 烷基（較佳 C_1-C_3 烷基）；

I-G 至 I-I 之 R^{PRO} 係 H、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基；

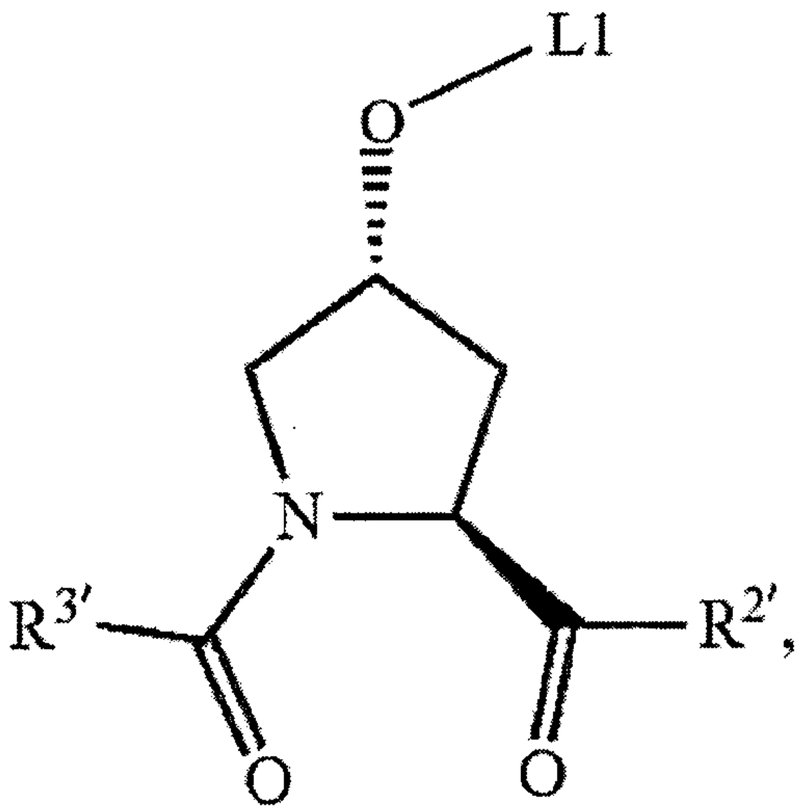
I-G 至 I-I 之 R^{PRO1} 及 R^{PRO2} 各自獨立地係 H、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基或在一起形成酮基；

I-G 至 I-I 之各 m′獨立地係 0 或 1；且

I-G 至 I-I 之各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6（較佳 0 或 1），

其中所述化合物中之每一者，較佳在所述芳基或 HET 基團上，視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0443】 在其他實施例中，較佳化合物包含根據以下化學結構之化合物：



L-i

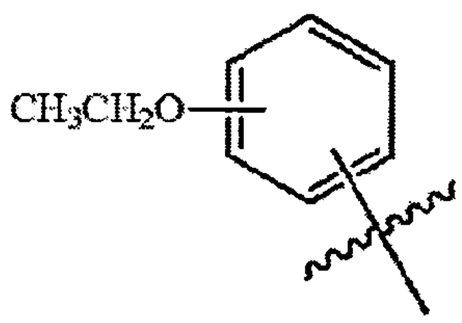
其中：

I-I 之 $R^{2'}$ 係—NH—CH_2-芳基-HET（較佳地，直接鍵聯至甲基取代之噻唑的苯基）；

I-I 之 $R^{3'}$係—$CHR^{CR3'}$—NH—C(O)—R^{3P1}基團或—$CHR^{CR3'}$—R^{3P2}基團；

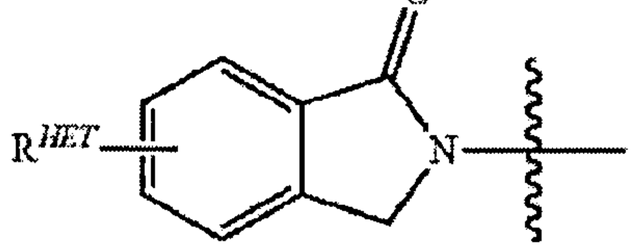
I-I 之 $R^{CR3'}$係 C_1-C_4烷基，較佳甲基、異丙基或第三丁基；

I-I 之 R^{3P1}係 C_1-C_3烷基（較佳甲基）、視情況經取代之氧雜環丁烷基（較佳經甲基取代，—$(CH_2)_nOCH_3$基團，其中 n 係 1 或 2（較佳 2），或



基團（乙醚基較佳在苯基部分上間位取代）、N-嗎啉基（在 2 或 3-位鍵聯至羰基；

I-I 之 R^{3P2}係



基團；

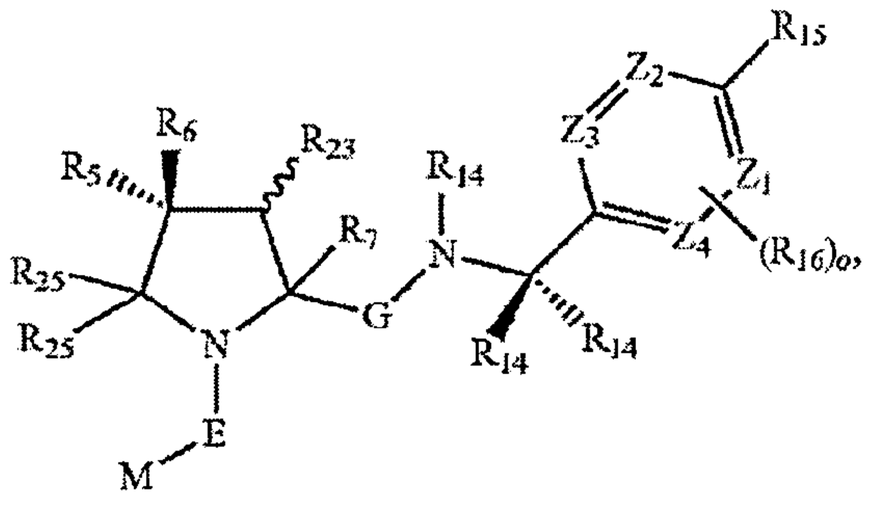
I-I 之芳基係苯基；

I-I 之 HET 係視情況經取代之噻唑或異噻唑；且

I-I 之 R^{HET}係 H 或鹵基（較佳 H）；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、溶劑合物或多晶型物，其中所述化合物中之每一者視情況經連接子基團連接至 PB 基團（包含 E3LB 基團）。

【0444】在某些態樣中，雙功能化合物包括泛素 E3 連接酶結合部分（E3LB），其中 E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-J

其中：

I-J 之各 R_5 及 R_6 獨立地係 OH、SH 或視情況經取代之烷基，或 R_5、R_6 與其所連接之碳原子形成羰基；

I-J 之 R_7 係 H 或視情況經取代之烷基；

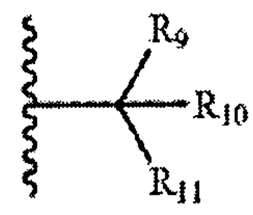
I-J 之 E 係鍵、C=O 或 C=S；

I-J 之 G 係鍵、視情況經取代之烷基、—COOH 或 C=J；

I-J 之 J 係 O 或 N—R_8；

I-J 之 R_8 係 H、CN、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

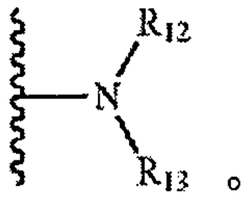
I-J 之 M 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基，或



；

I-J 之各 R_9 及 R_{10} 獨立地係 H；視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之羥烷基、視情況經取代之硫代烷基、二硫鍵鍵聯 I-J、視情況經取代之雜芳基或鹵烷基；或 R_9、R_{10} 與其所連接之碳原子形成視情況經取代之環烷基；

I-J 之 R_{11} 係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基，或



I-J 之 R_{12} 係 H 或視情況經取代之烷基；

I-J 之 R_{13} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷基羰基、視情況經取代之(環烷基)烷基羰基、視情況經取代之芳烷基羰基、視情況經取代之芳基羰基、視情況經取代之(雜環基)羰基或視情況經取代之芳烷基；視情況經取代之(側氧基烷基)胺基甲酸酯，

I-J 之各 R_{14} 獨立地係 H、鹵烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之烷基、氮雜環丁烷、視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之雜環基；

I-J 之 R_{15} 係 H、CN、視情況經取代之雜芳基、鹵烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之雜環基；

I-J 之各 R_{16} 獨立地係鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之 CN 或視情況經取代之鹵烷氧基；

I-J 之各 R_{25} 獨立地係 H 或視情況經取代之烷基；或兩個 R_{25} 基團可一起形成側氧基或視情況經取代之環烷基；

I-J 之 R_{23} 係 H 或 OH；

其中 R_{23}、R_5 或 R_6 中之一者係 O-L1。

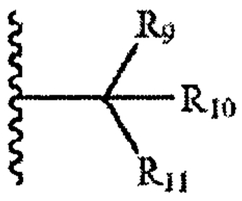
I-J 之 Z_1、Z_2、Z_3 及 Z_4 獨立地係 C 或 N；且

I-J 之 o 係 0、1、2、3 或 4，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、溶劑合物或多晶型物。

【0445】 在某些實施例中，其中 I-J 之 G 係 C=J，J 係 O，R_7 係 H，各 R_{14} 係 H，且 o 係 0。

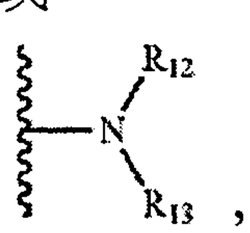
【0446】 在某些實施例中，其中 I-J 之 G 係 C=J，J 係 O，R_7 係 H，各 R_{14} 係 H，R_{15} 係視情況經取代之雜芳基，且 o 係 0。在其他情況下，E 係 C=O 且 M

係



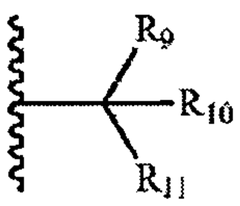
。

【0447】 在某些實施例中，其中 I-J 之 E 係 C=O，R_{11} 係視情況經取代之雜環基或



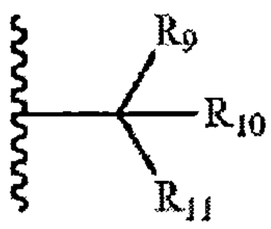
，

且 M 係



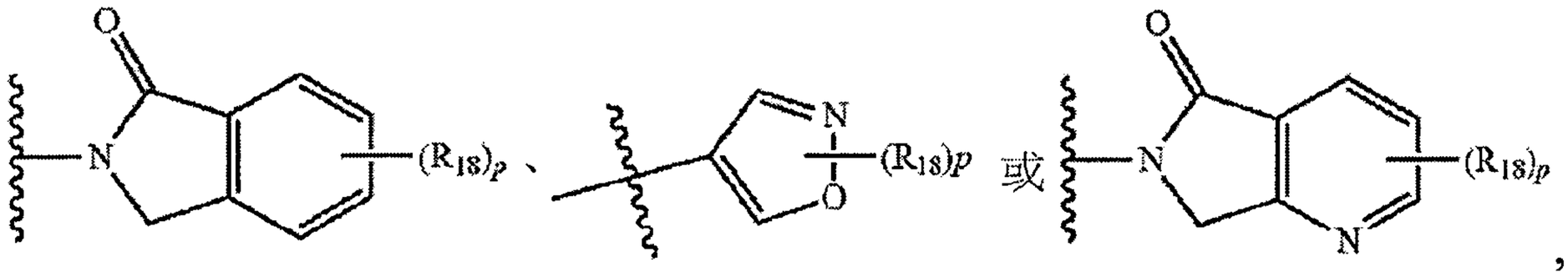
。

【0448】 在某些實施例中，其中 I-J 之 E 係 C=O，M 係



，

且 R_{11} 係

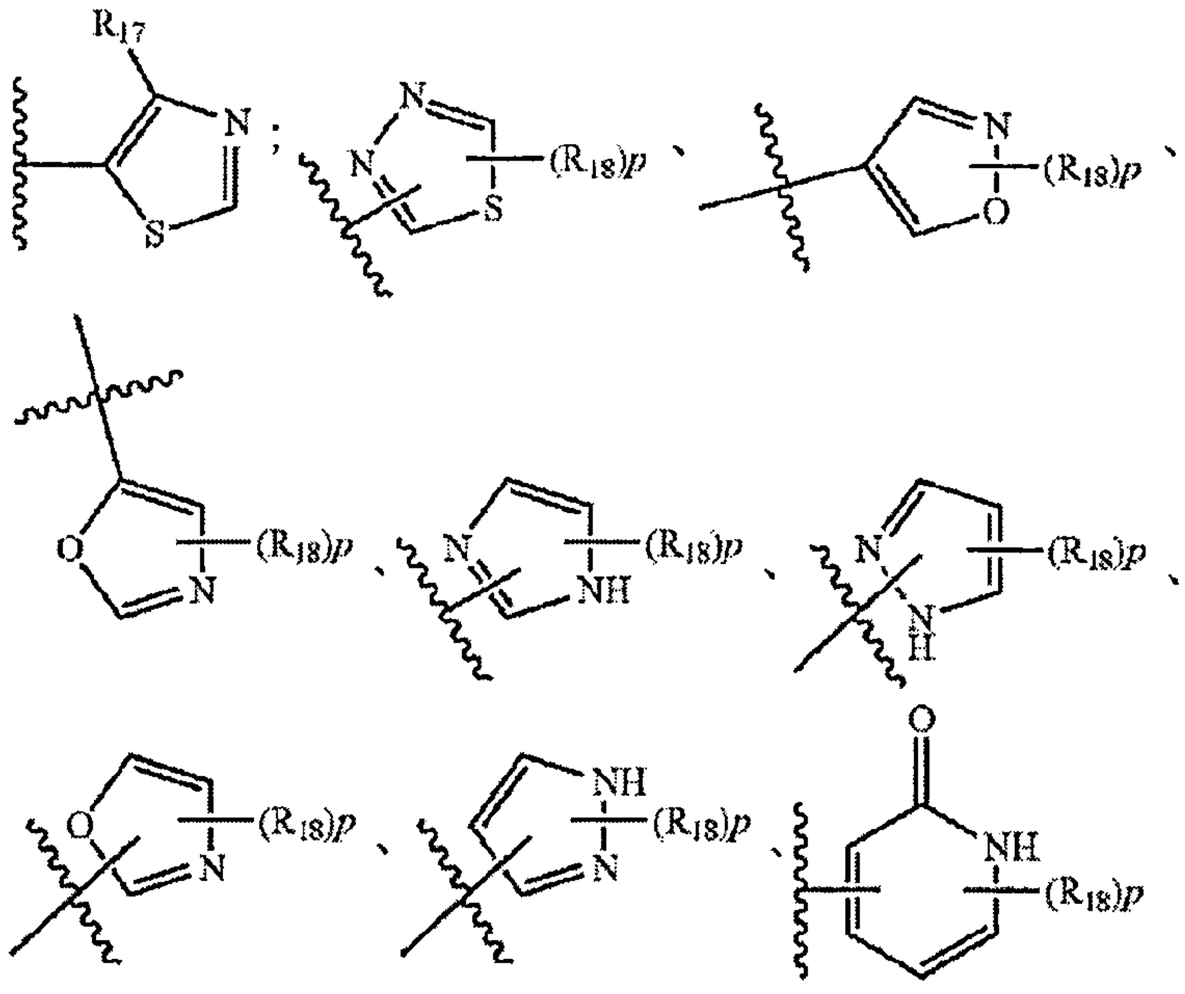


，

各 R_{18} 獨立地係 H、鹵基、視情況經取代之烷氧基、氰基、視情況經取代之烷基、鹵烷基或鹵烷氧基；且 p 係 0、1、2、3 或 4。

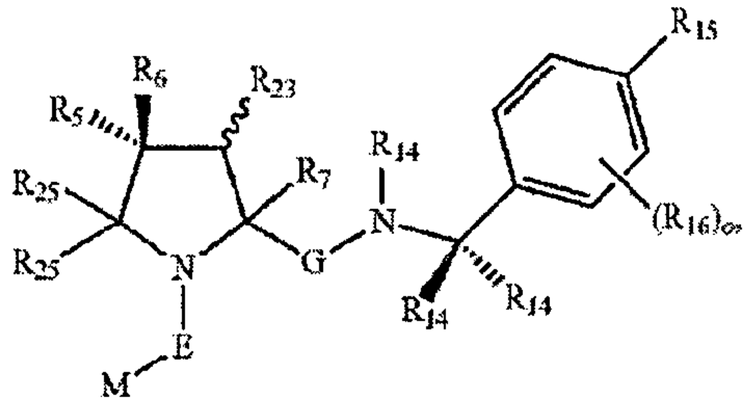
【0449】 在某些實施例中，各 R_{14} 獨立地經 H、羥基、鹵基、胺、醯胺、烷氧基、烷基、鹵烷基或雜環中之至少一者取代。

【0450】 在某些實施例中，I-J 之 R_{15} 係根據以下之基團：



CN 或鹵烷基，且各 R_{18} 獨立地係 H、鹵基、視情況經取代之烷氧基、氰基、胺基烷基、醯胺基烷基、視情況經取代之烷基、鹵烷基或鹵烷氧基；且 p 係 0、1、2、3 或 4。

【0451】 在某些實施例中，E3LB 係以下之化學結構：



I-K

其中：

I-K 之 G 係 C=J，J 係 O；

I-K 之 R_7 係 H；

I-K 之各 R_{14} 獨立地係 H、醯胺、烷基（例如，甲基），其視情況經一或多個 C_1-C_6 烷基或 C(O)NR'R" 取代；

R'及 R"各自獨立地係 H、視情況經取代之烷基或環烷基；

I-K 之 o 係 0；

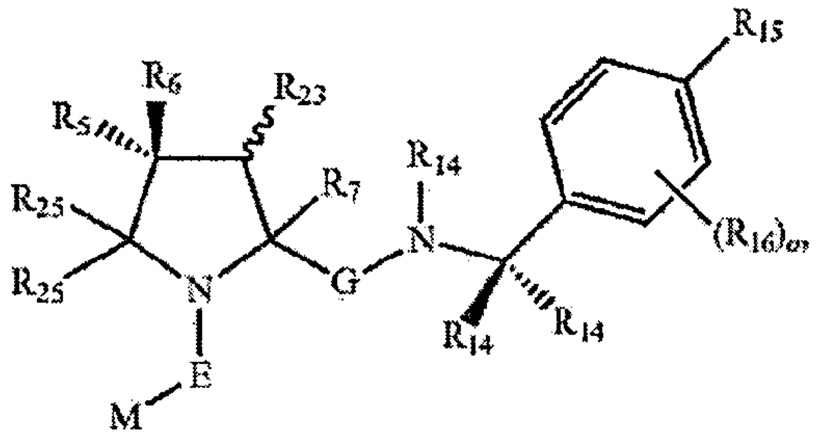
I-K 之 R_{15} 如上文針對 I-J 所定義；

I-K 之 R_{16} 如上文針對 I-J 所定義；且

I-K 之 R_{17} 係 H、鹵基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基及鹵烷基。

【0452】 在其他情況下，I-K 之 R_{17} 係烷基（例如，甲基）或環烷基（例如，環丙基）。

【0453】 在其他實施例中，E3LB 係根據以下之化學結構：



I-K

其中：

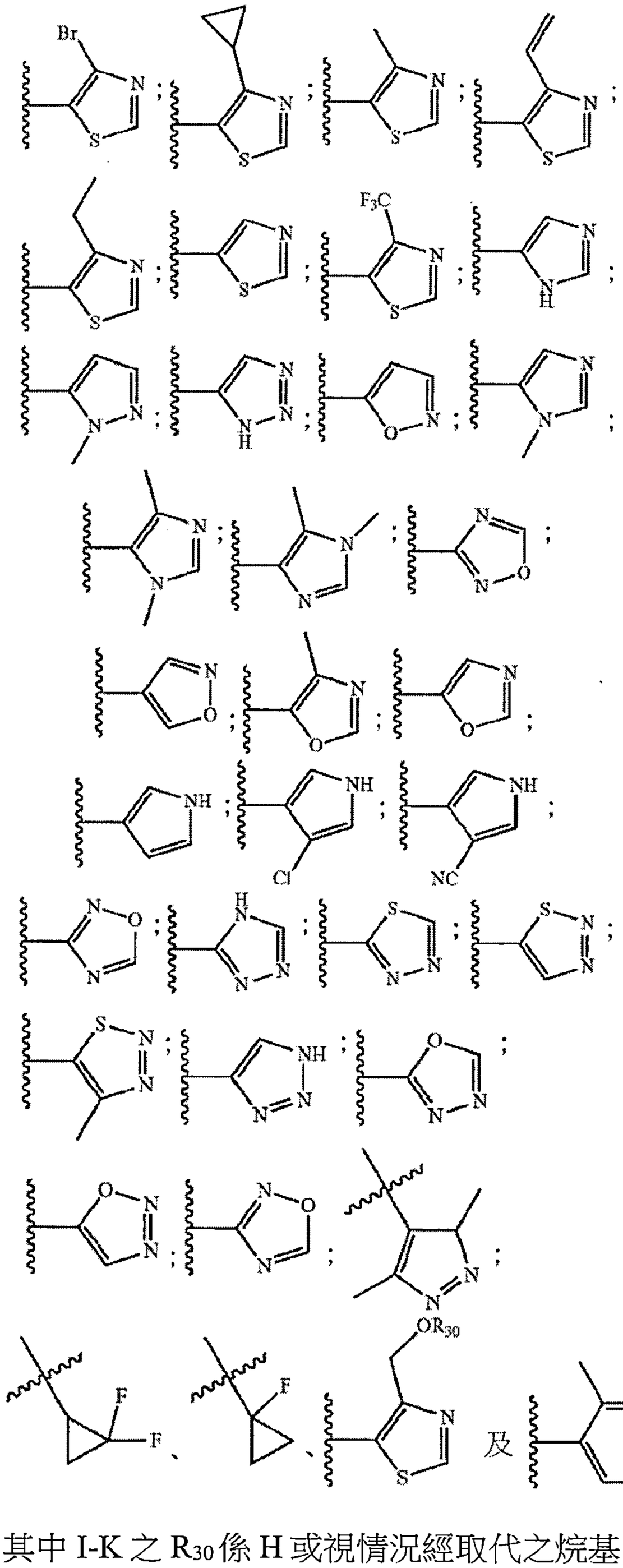
I-K 之 G 係 C=J，J 係 O；

I-K 之 R_7 係 H；

I-K 之各 R_{14} 係 H；

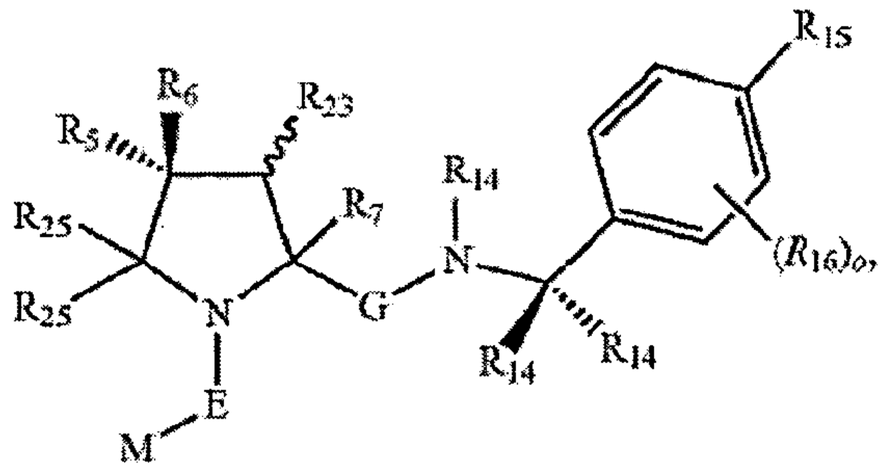
I-K 之 o 係 0；且

I-K 之 R_{15} 選自由視情況經取代之以下基團組成之群組：



其中 I-K 之 R_{30} 係 H 或視情況經取代之烷基。

【0454】 在其他實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：

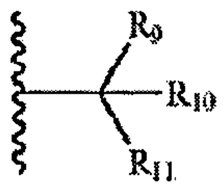


I-K

其中：

I-K 之 E 係 C=O；

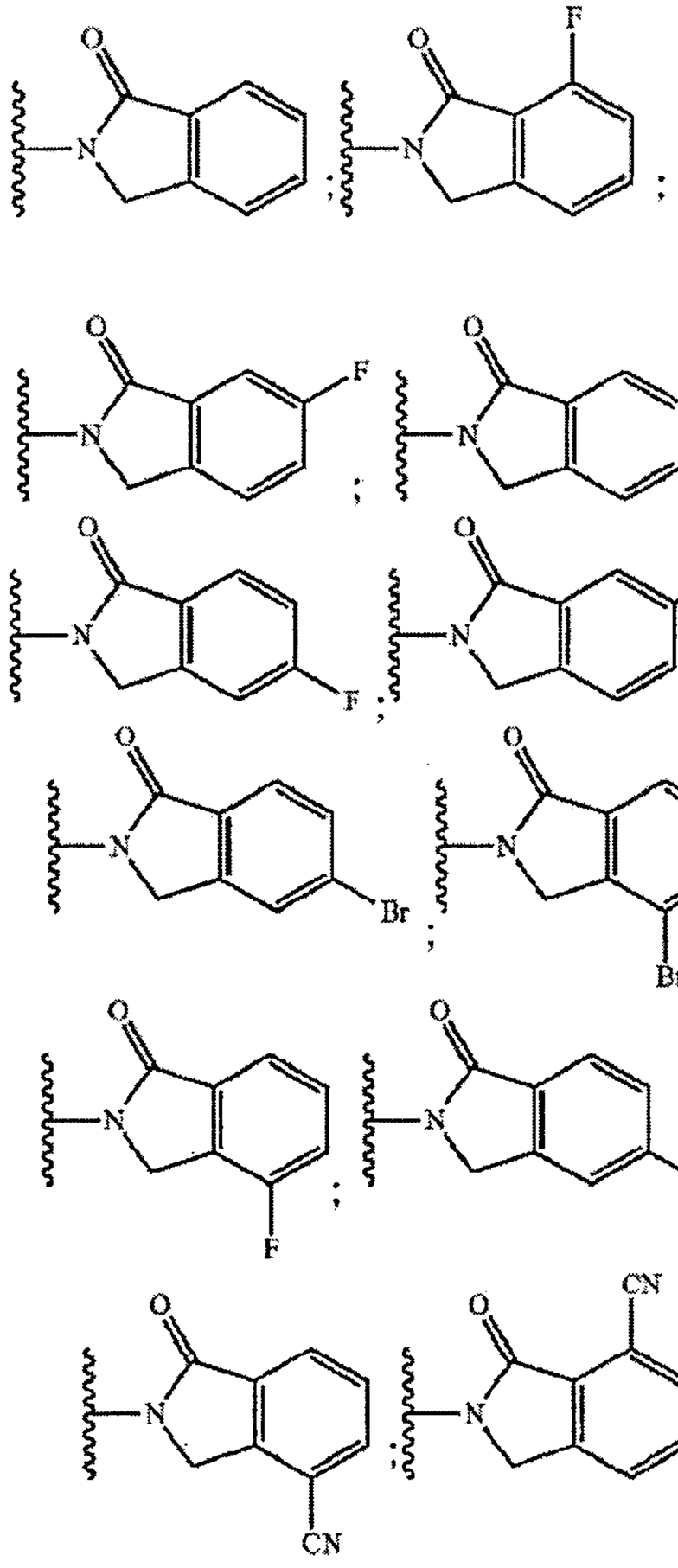
I-K 之 M 係

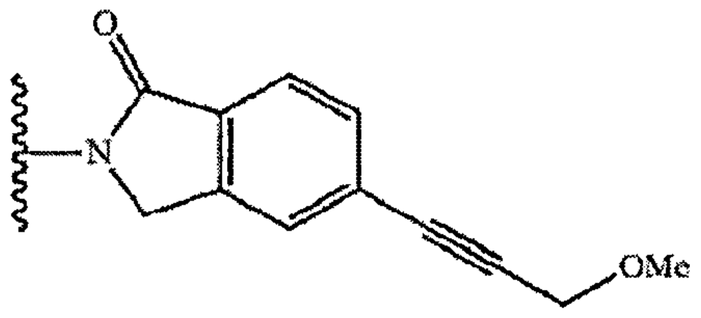
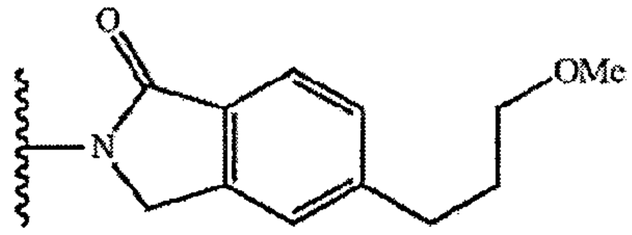
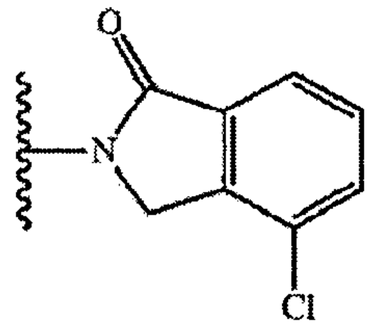
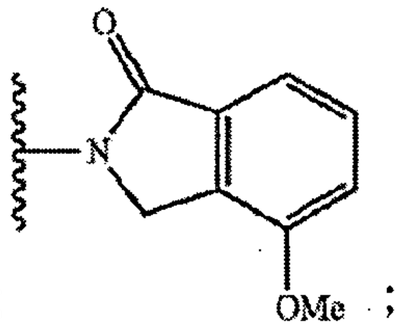
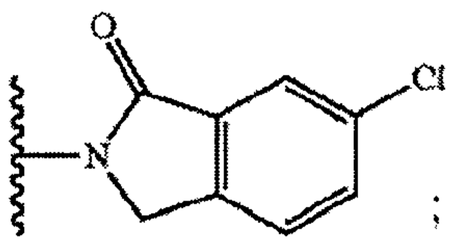
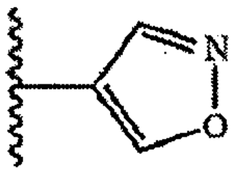
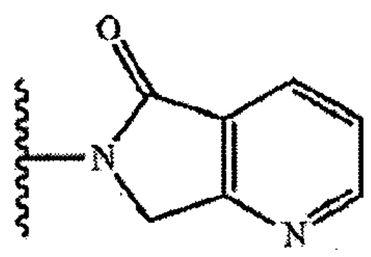


；

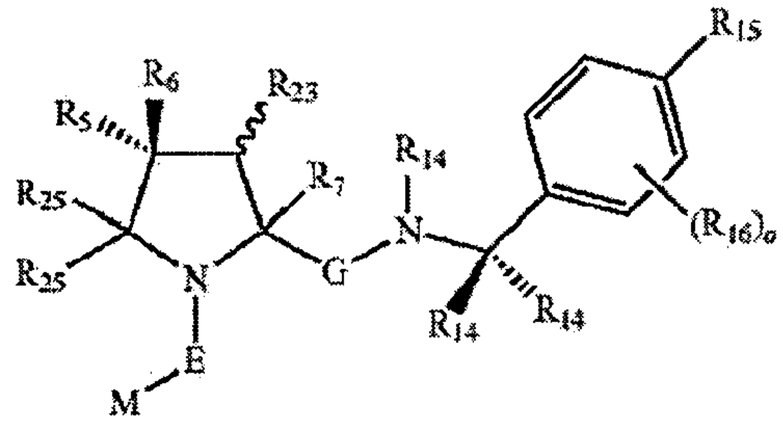
且

I-K 之 R_{11} 選自由視情況經取代之以下基團組成之群組：



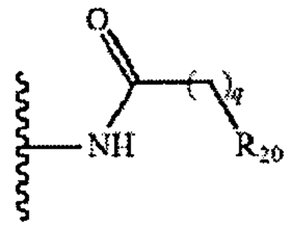
【0455】 在其他實施例中，以下化學結構之化合物



其中：

I-K之E係C=O；

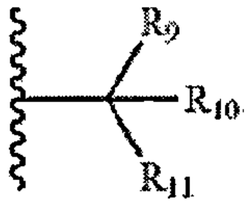
I-K之R_{11}係



；

且

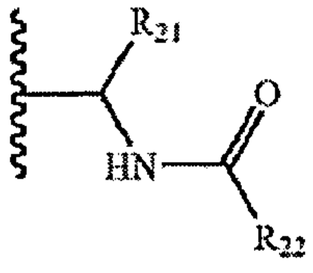
I-K之M係



；

I-K 之 q 係 1 或 2；

I-K 之 R_{20} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基，或

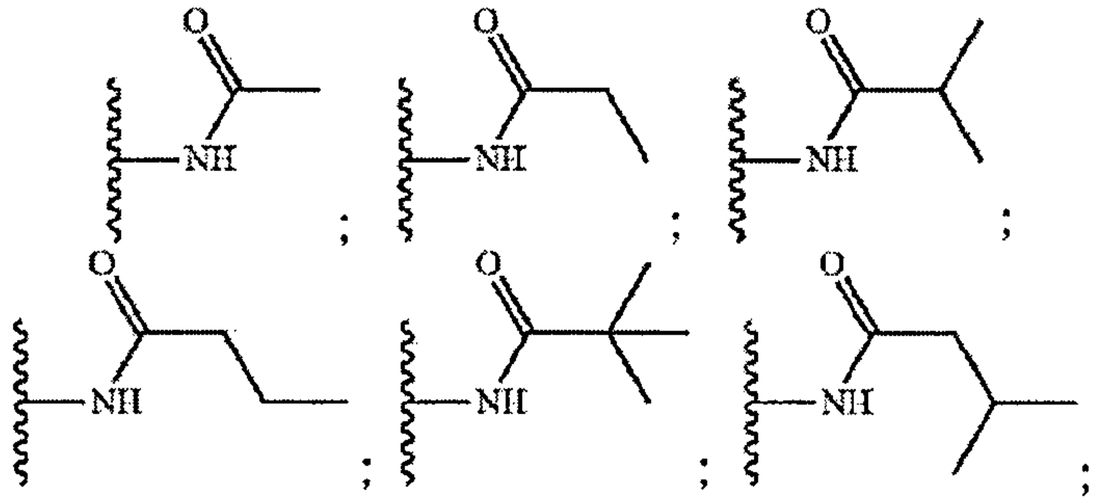


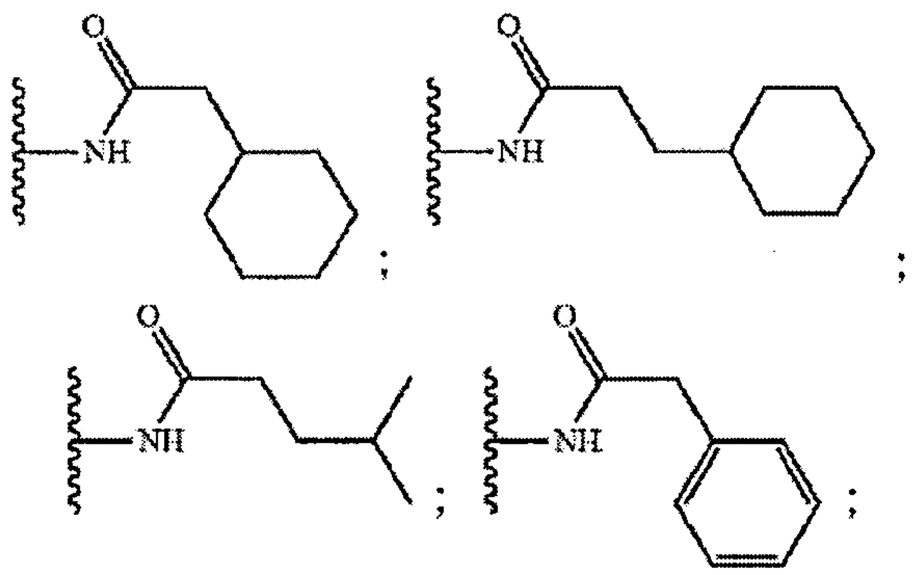
；

I-K 之 R_{21} 係 H 或視情況經取代之烷基；且

I-K 之 R_{22} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基或鹵烷基。

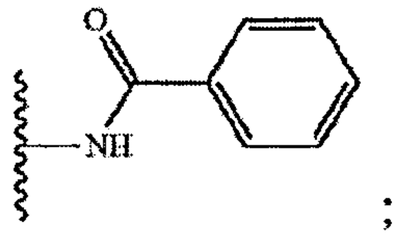
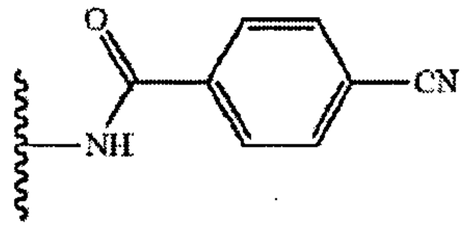
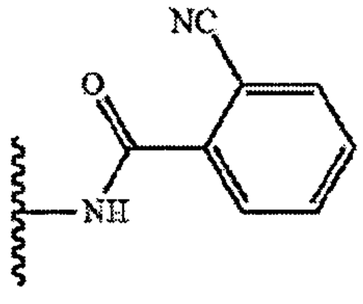
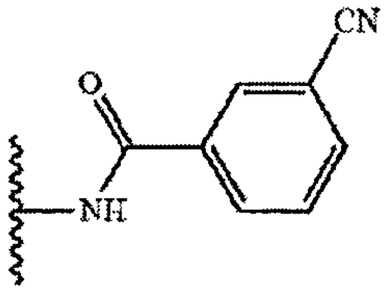
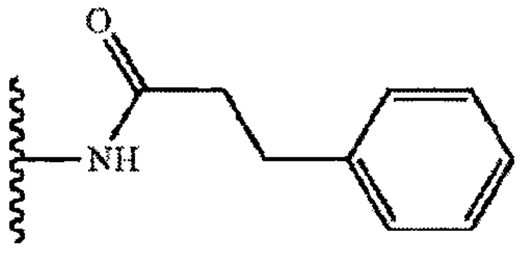
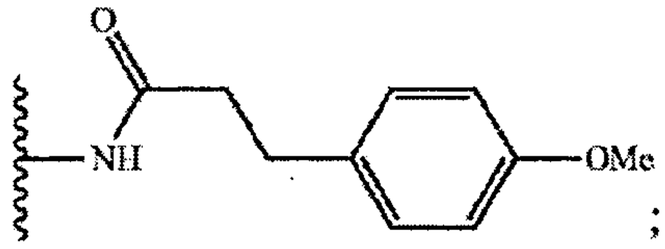
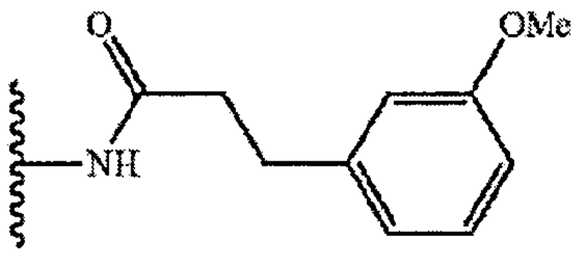
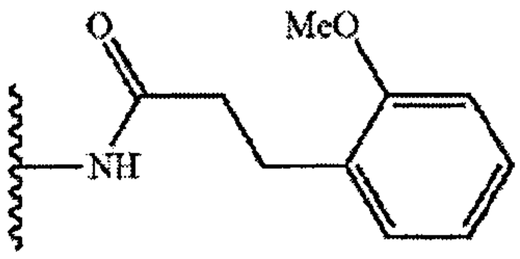
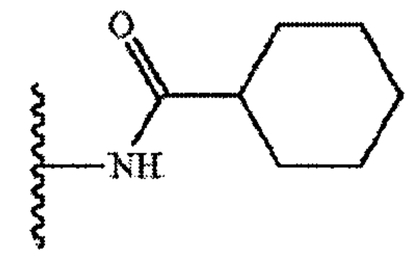
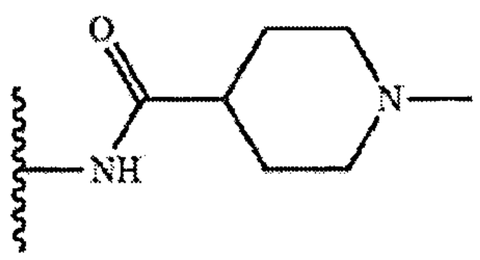
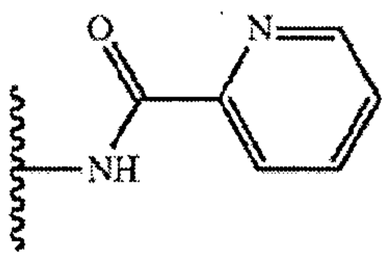
【0456】 在本文所描述之實施例中之任一者中，I-J 或 I-K 之 R_{11} 選自由以下組成之群組：

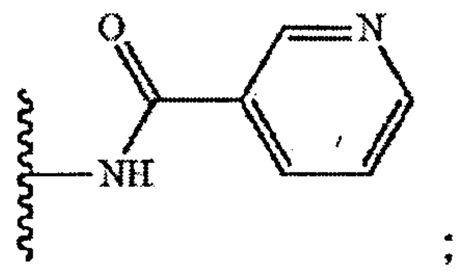
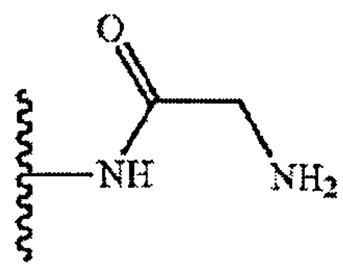
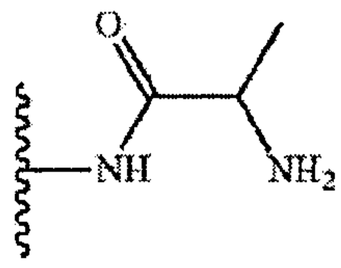
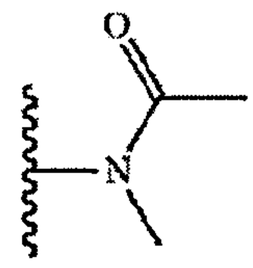
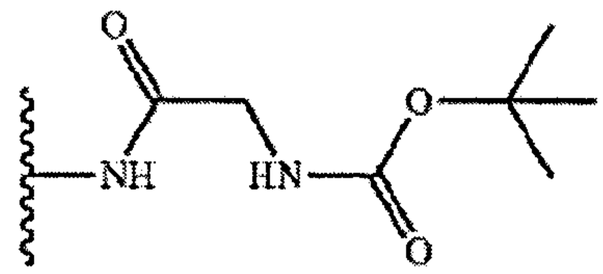
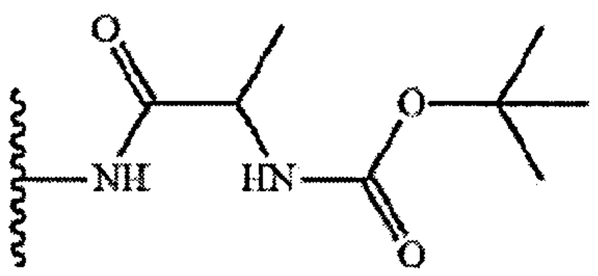
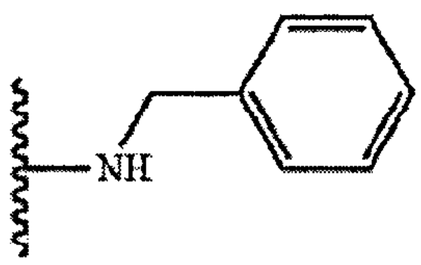
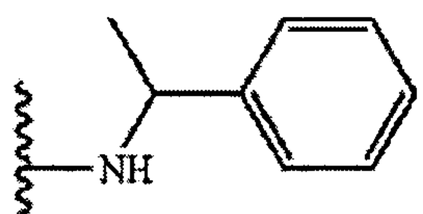
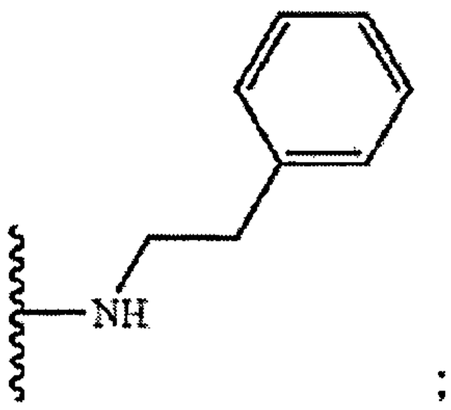
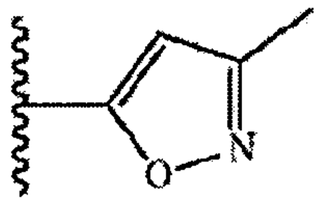
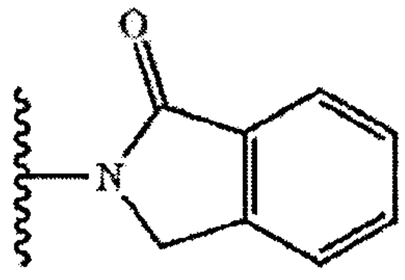
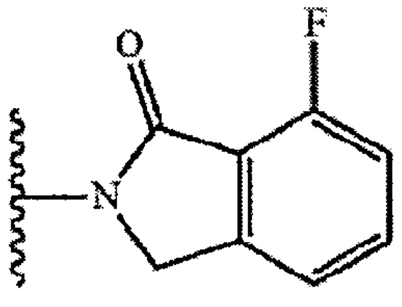
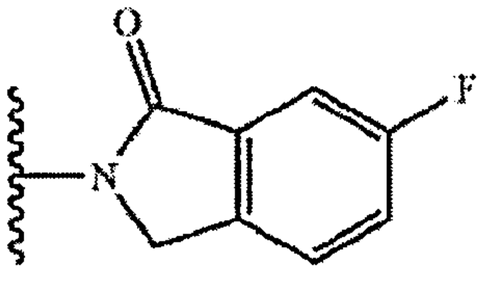
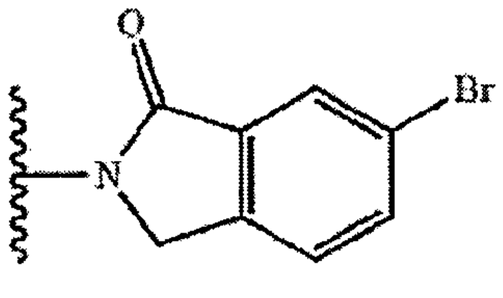
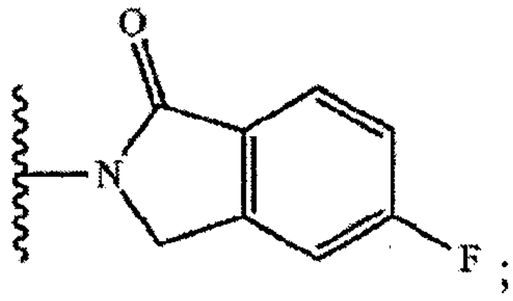


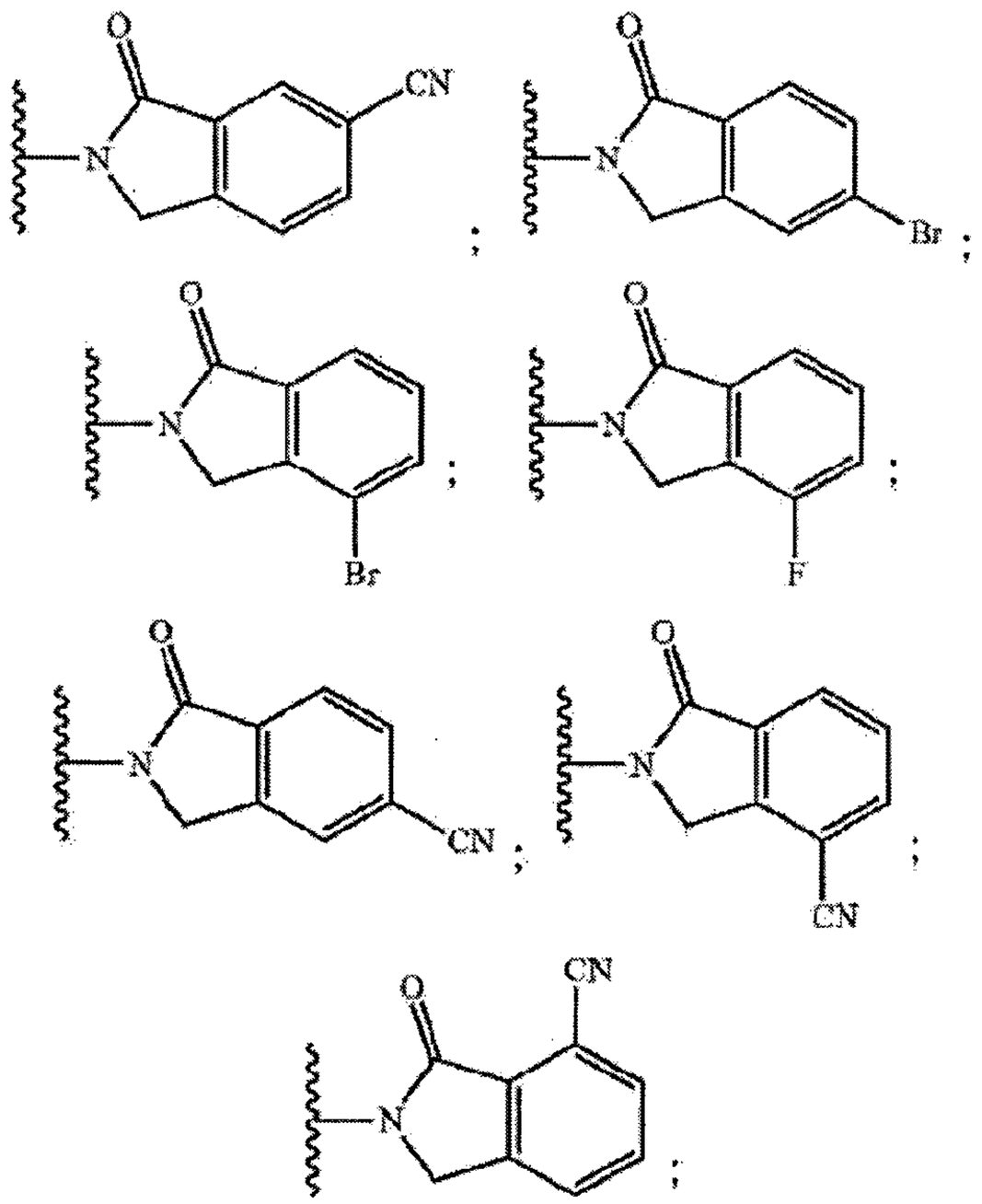

;

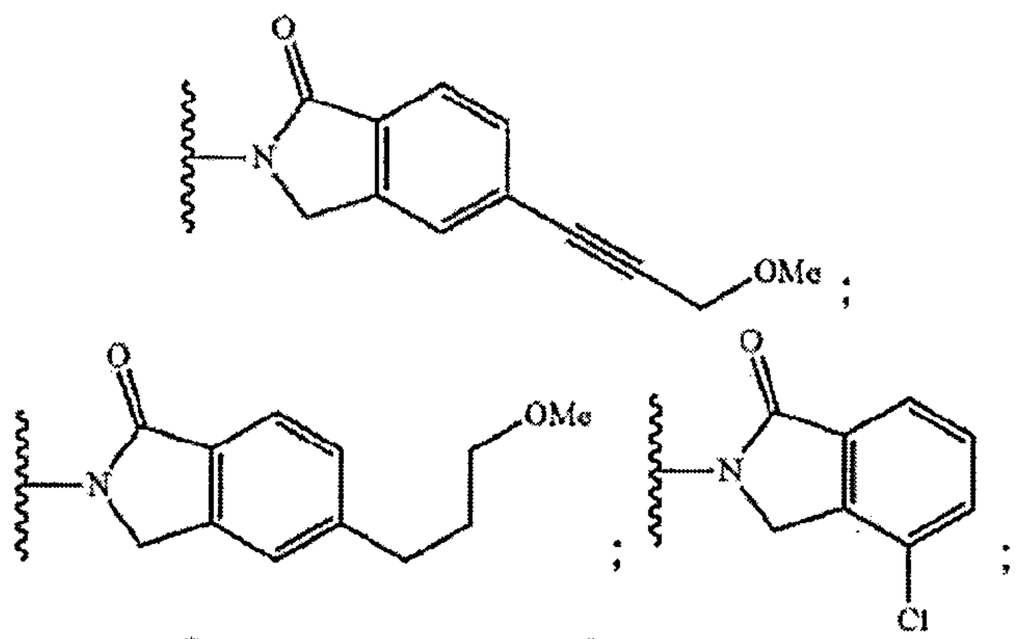
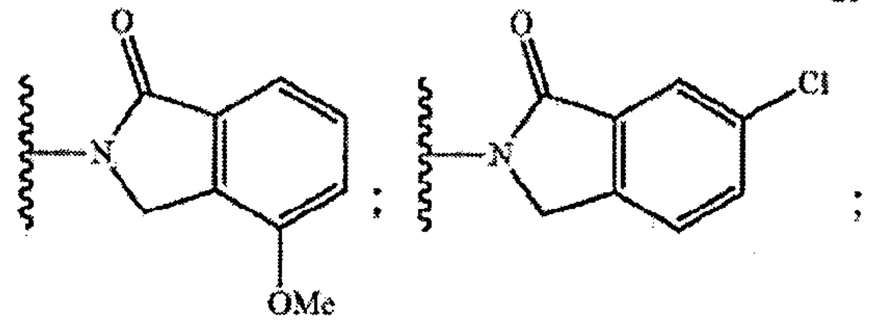
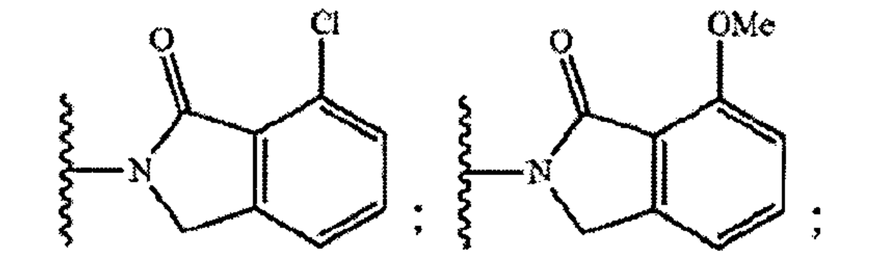
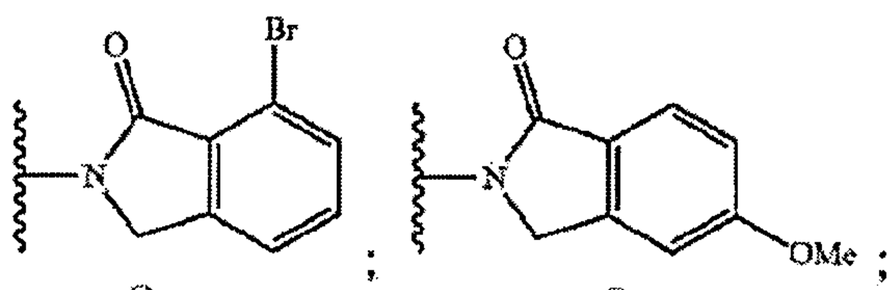
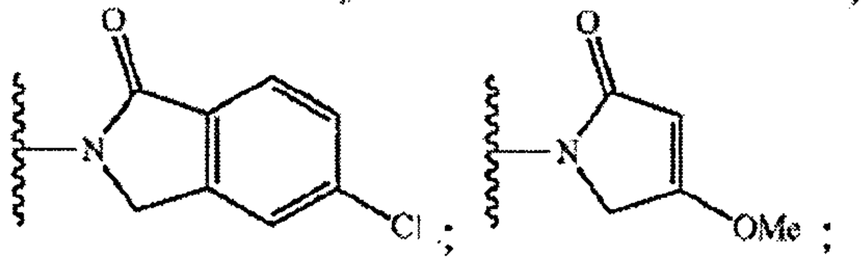
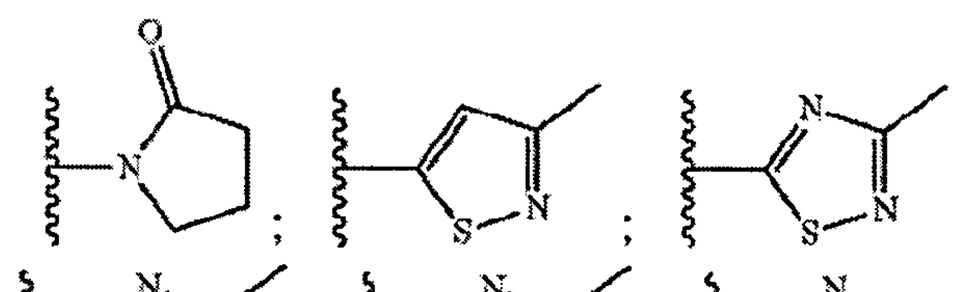
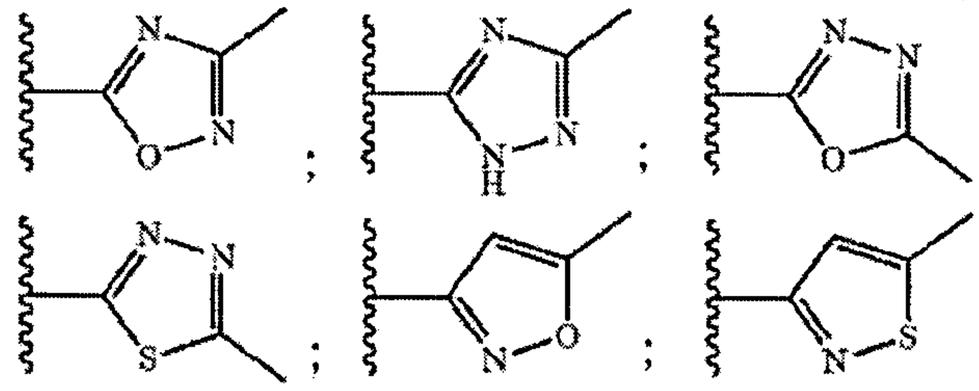
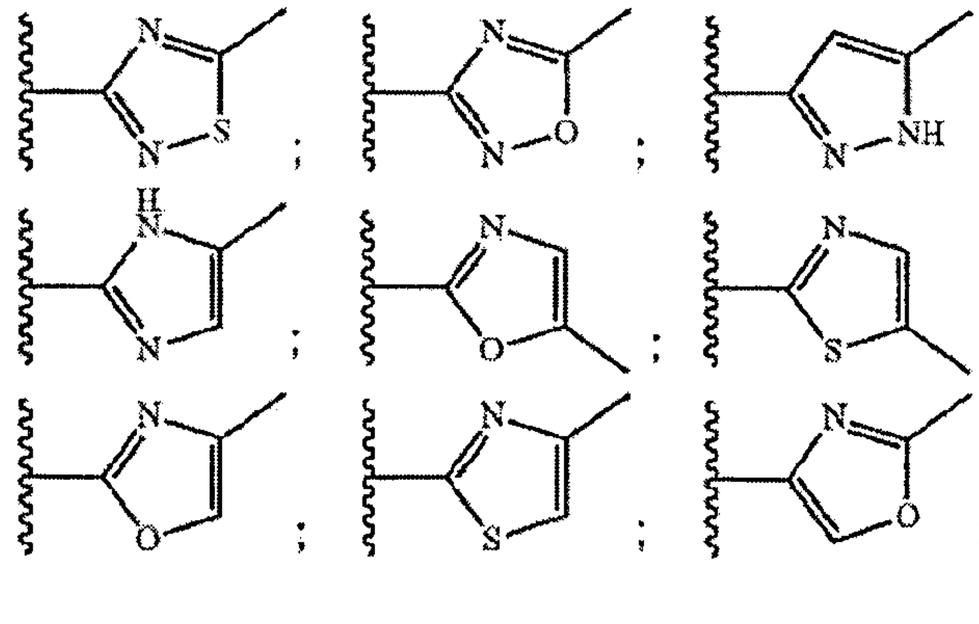
;

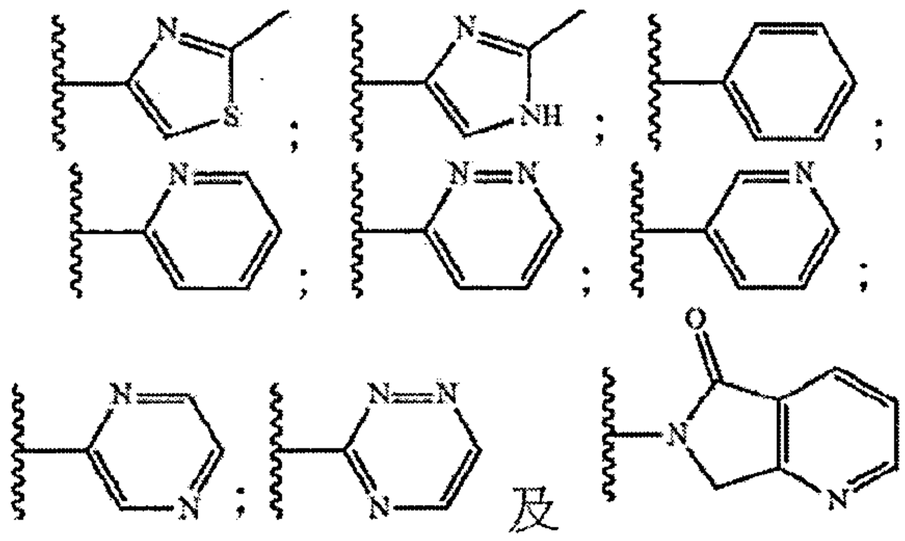
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

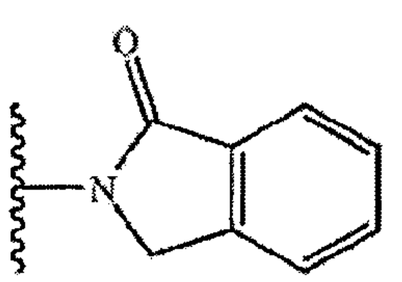
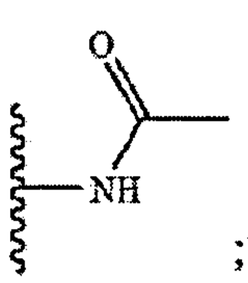
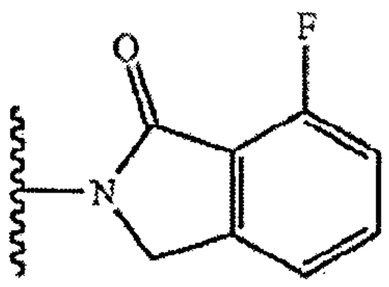
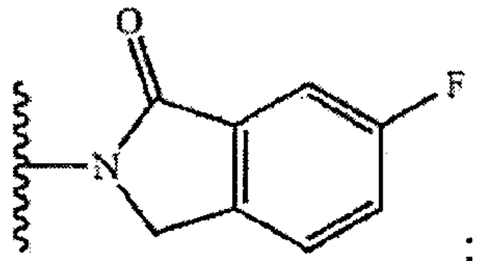
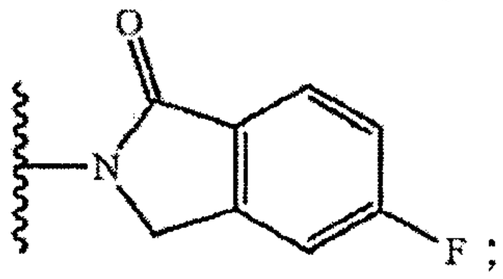
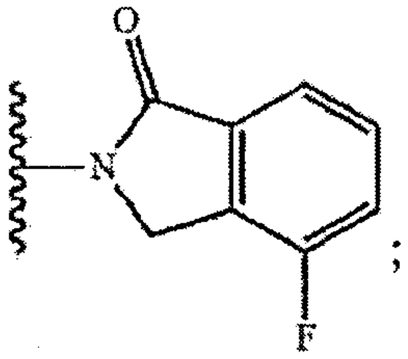
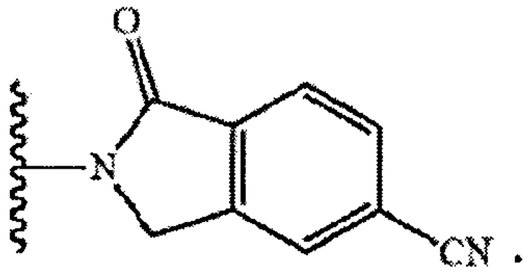
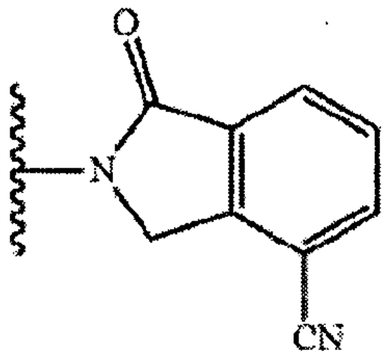
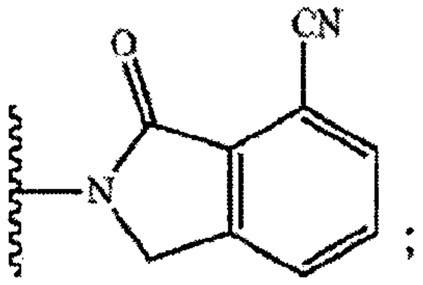
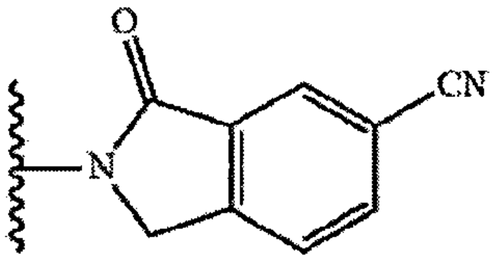
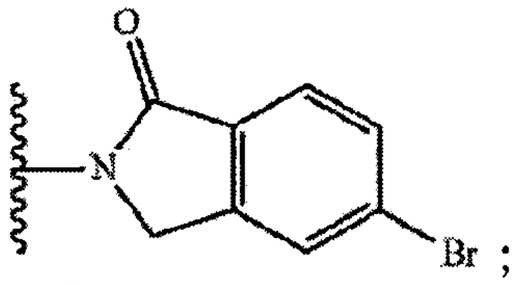
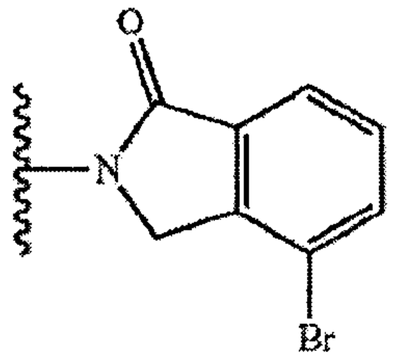
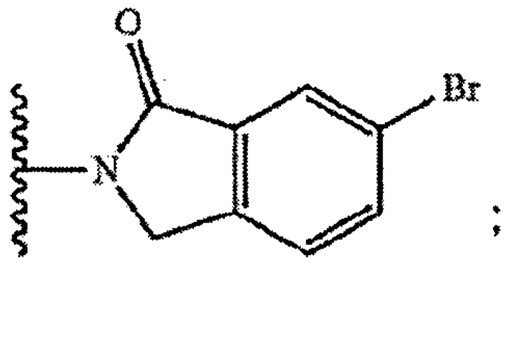
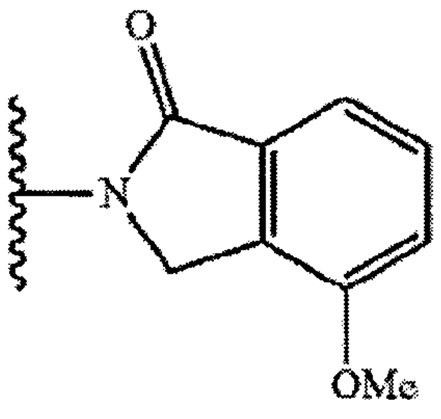
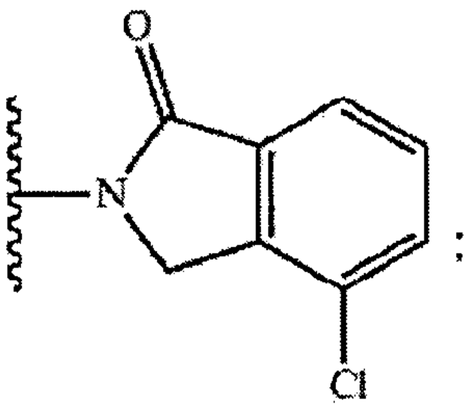

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

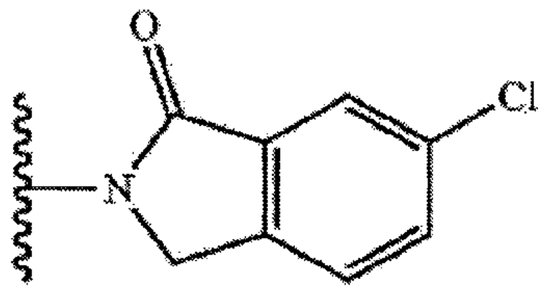
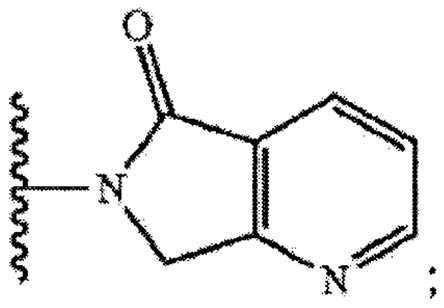
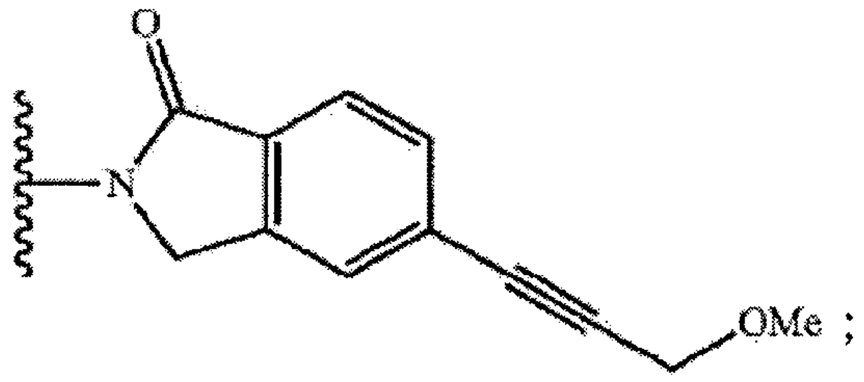
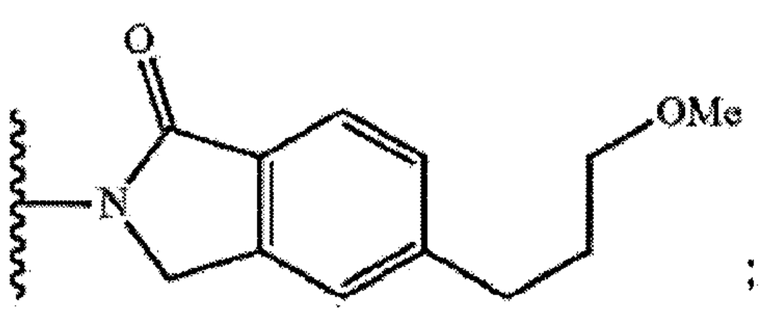
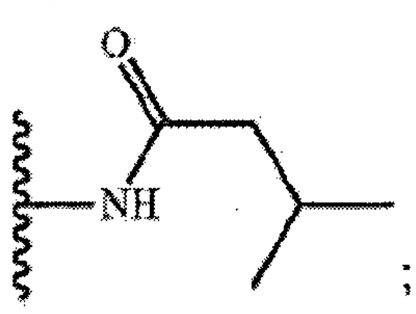
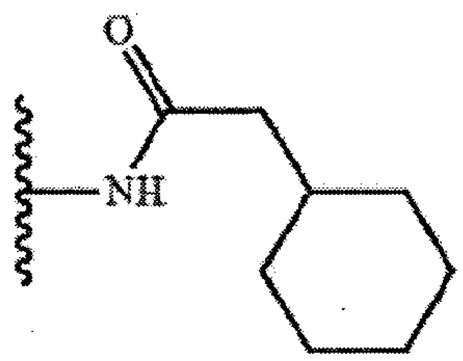
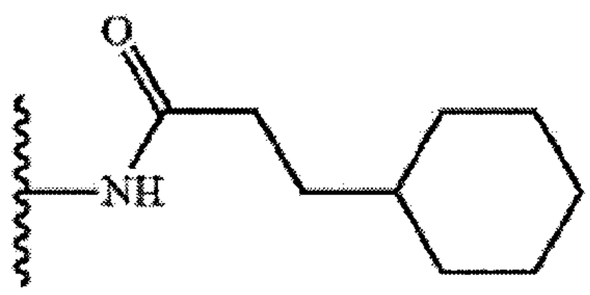
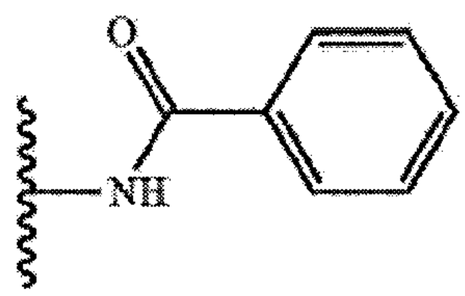
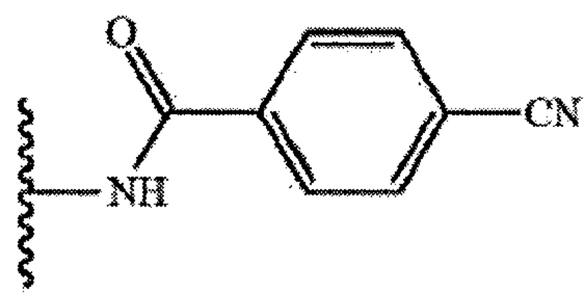
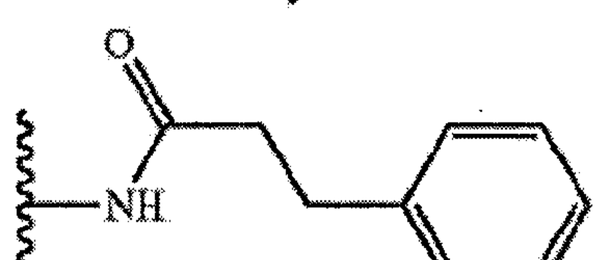
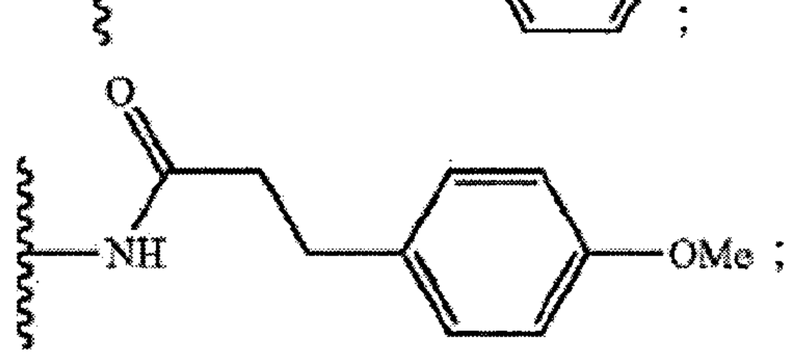


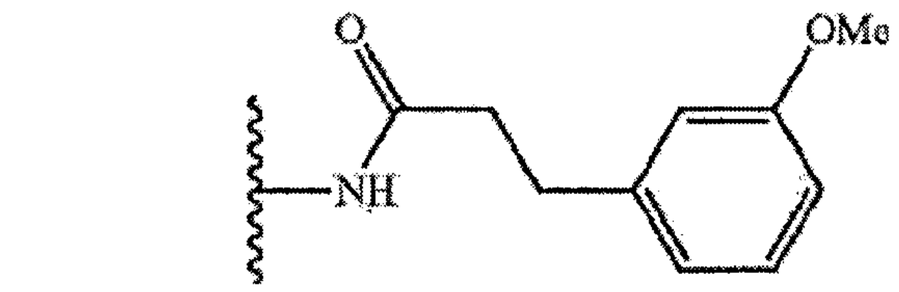
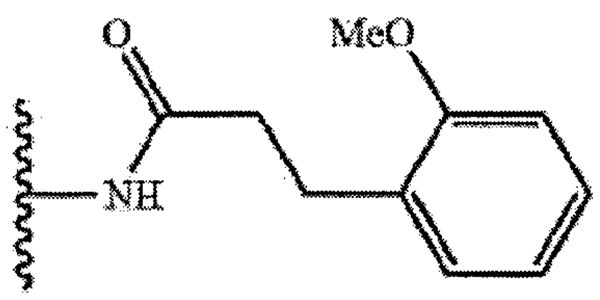
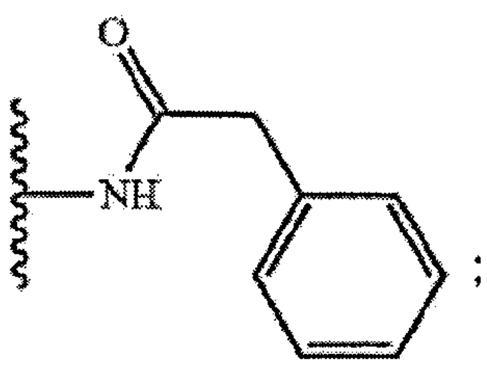
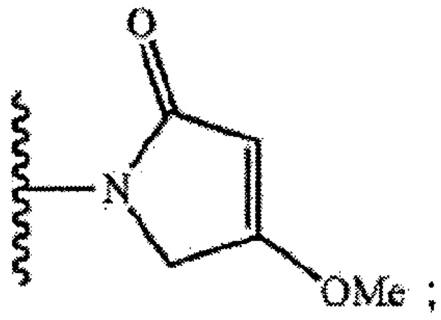
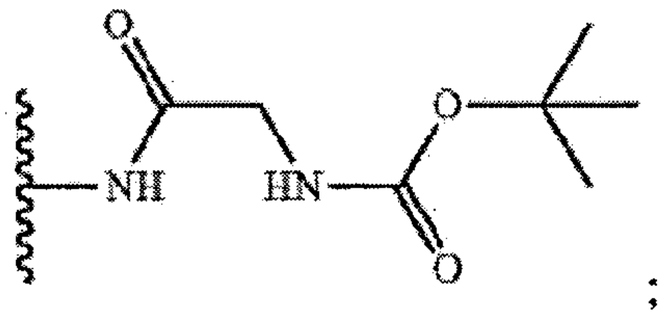
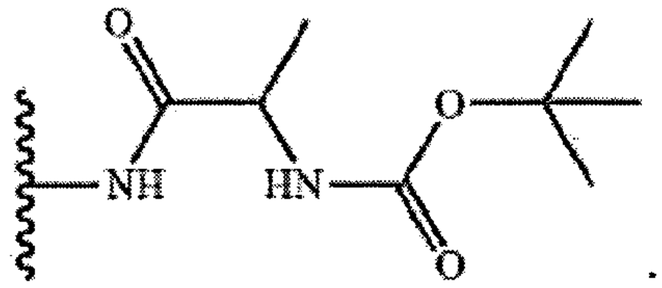
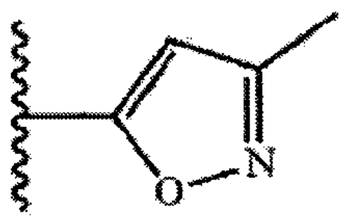
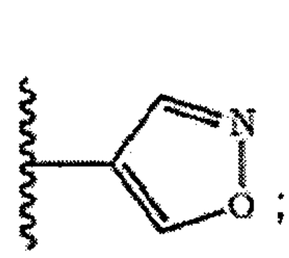
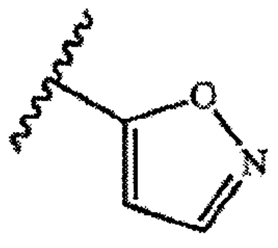
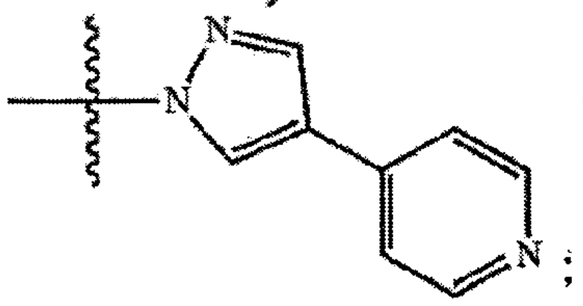
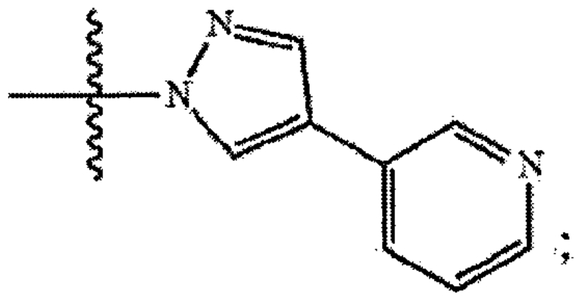
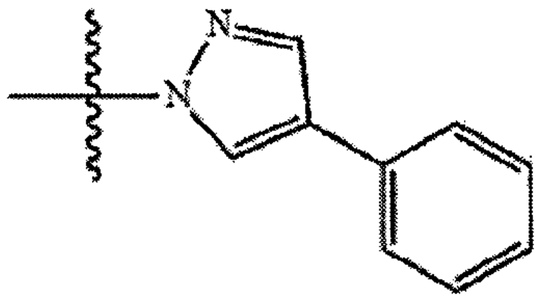
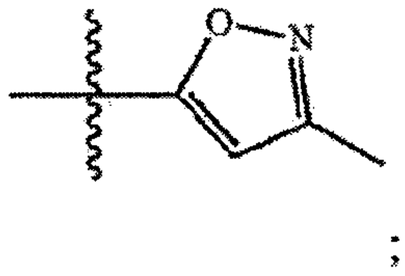
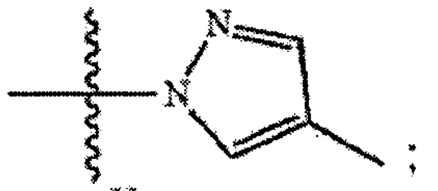
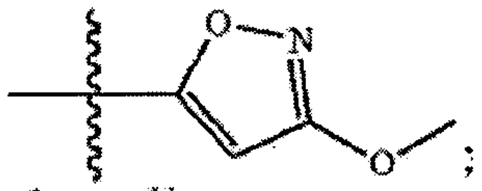
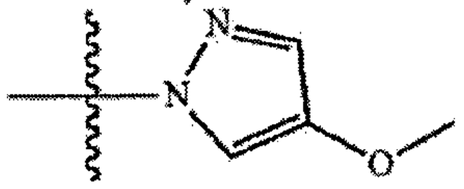
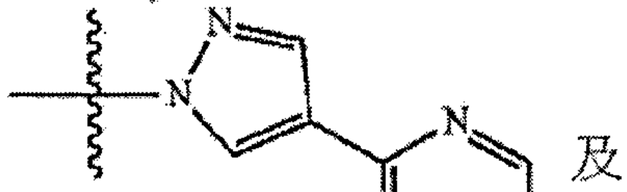
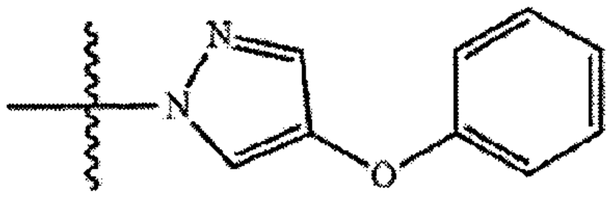











【0457】在某些實施例中，I-J 或 I-K 之 R_{11} 選自由以下組成之群組：

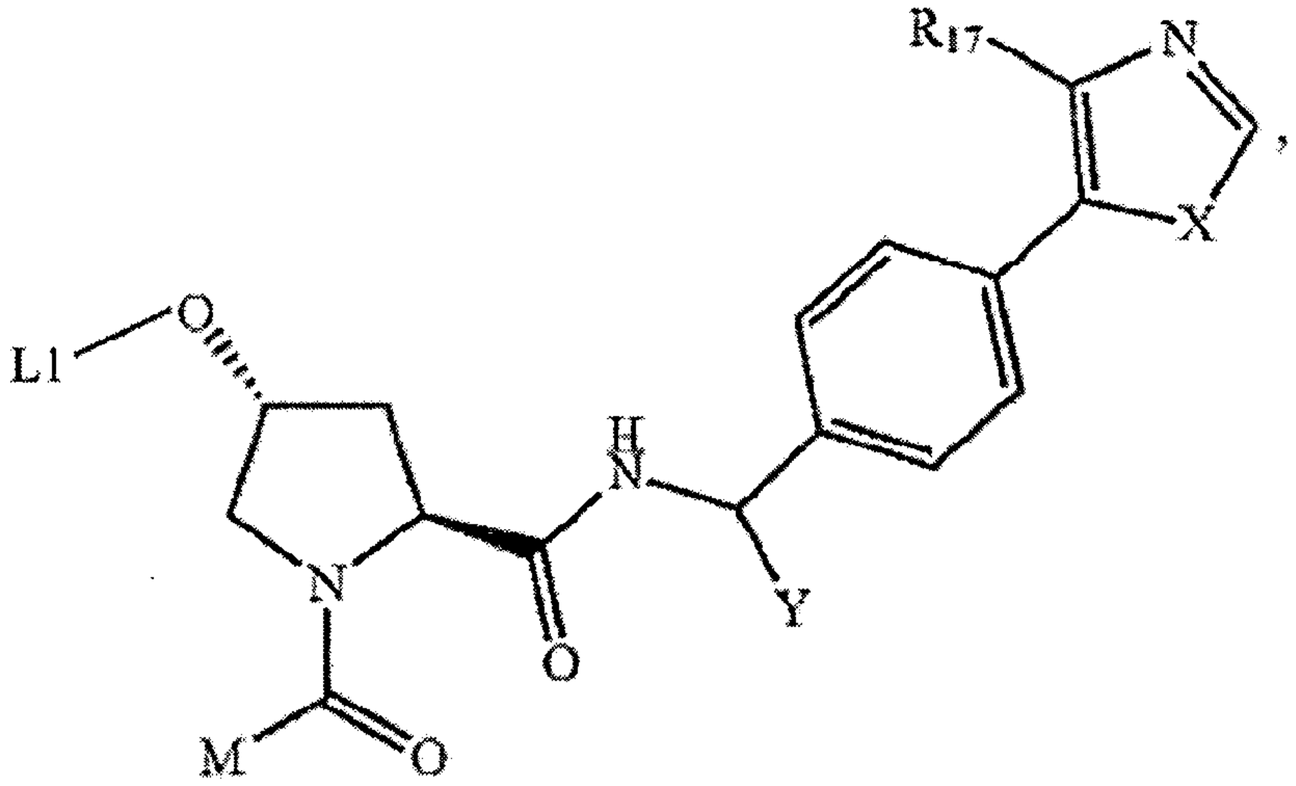

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

及

【0458】在某些實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-L

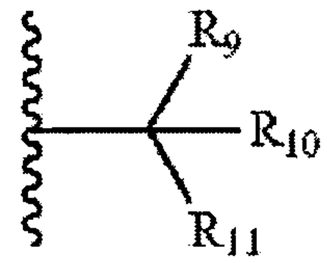
其中：

I-L 之 X 係 O 或 S；

I-L 之 Y 係 H、甲基或乙基；

I-L 之 R_{17} 係 H、甲基、乙基、羥甲基或環丙基；

I-L 之 M 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或

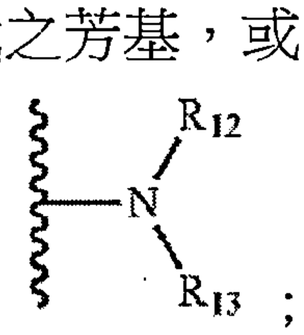


；

I-L 之 R_9 係 H；

I-L 之 R_{10} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之羥烷基、視情況經取代之硫代烷基或環烷基；

I-L 之 R_{11} 係視情況經取代之雜芳族基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基，或

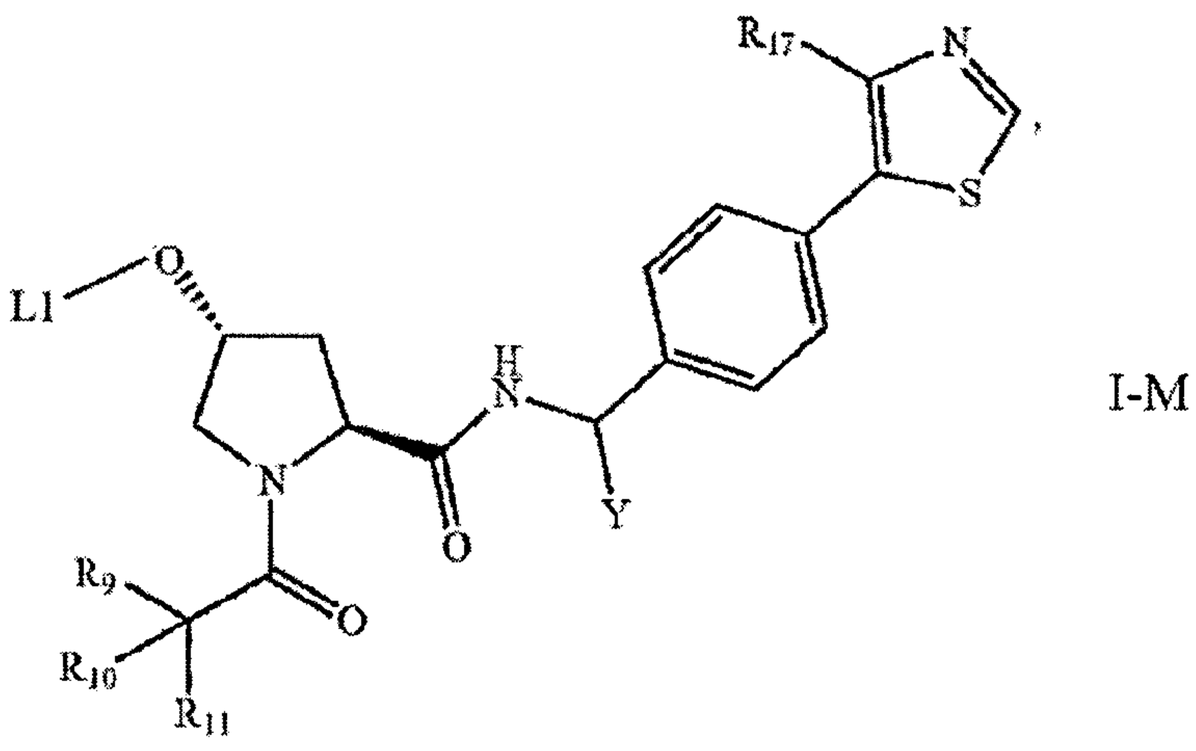


；

I-L 之 R_{12} 係 H 或視情況經取代之烷基；且

I-L 之 R_{13} 係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷基羰基、視情況經取代之(環烷基)烷基羰基、視情況經取代之芳烷基羰基、視情況經取代之芳基羰基、視情況經取代之(雜環基)羰基或視情況經取代之芳烷基；視情況經取代之(側氧基烷基)胺基甲酸酯。

【0459】 在一些實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-M

其中：

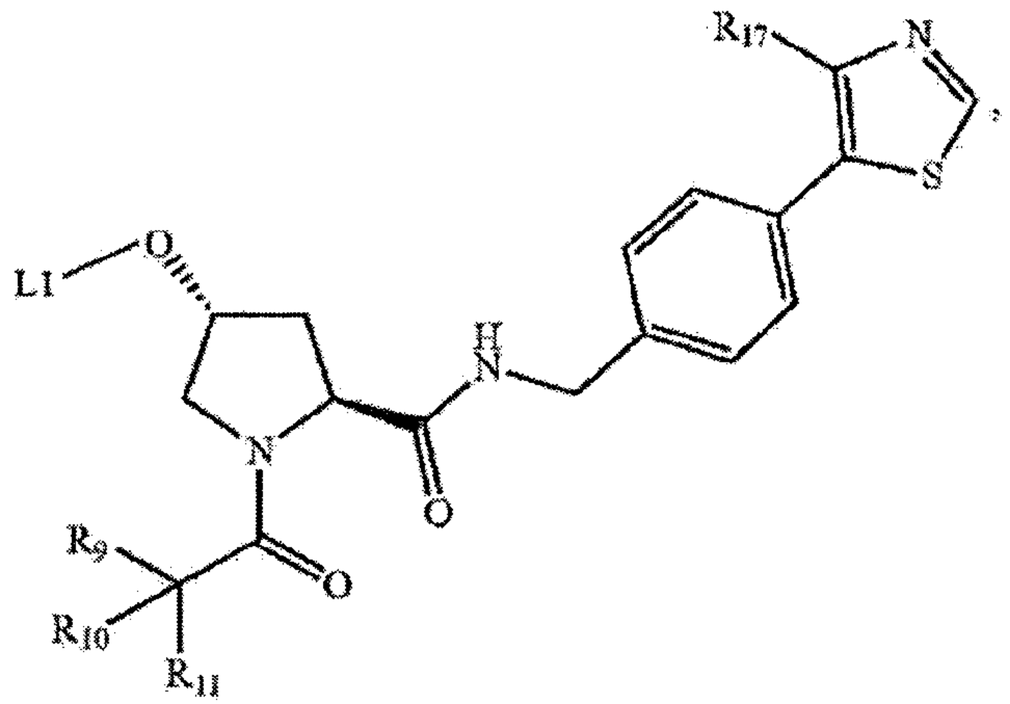
I-M 之 Y 係 H、甲基醇或乙基

I-M 之 R_9 係 H；

R_{10} 係異丙基、第三丁基、第二丁基、環戊基或環己基；

I-M 之 R_{11} 係視情況經取代之醯胺、視情況經取代之異吲哚啉酮、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之雜環基。

【0460】 在本揭示案之其他較佳實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-N

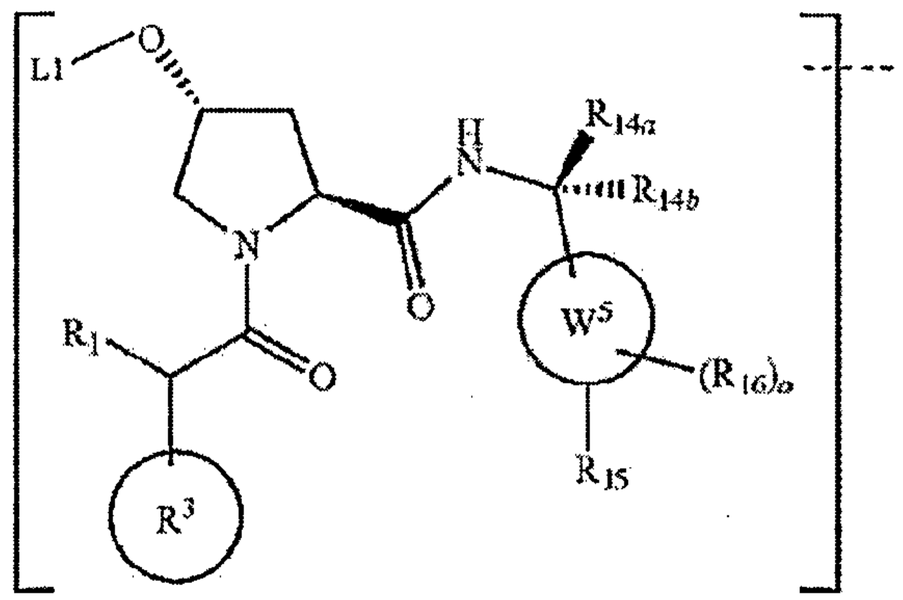
其中：

I-N 之 R_{17} 係甲基、乙基或環丙基；且

I-N 之 R_9、R_{10} 及 R_{11} 如上文所定義。在其他情況下，R_9 係 H；且

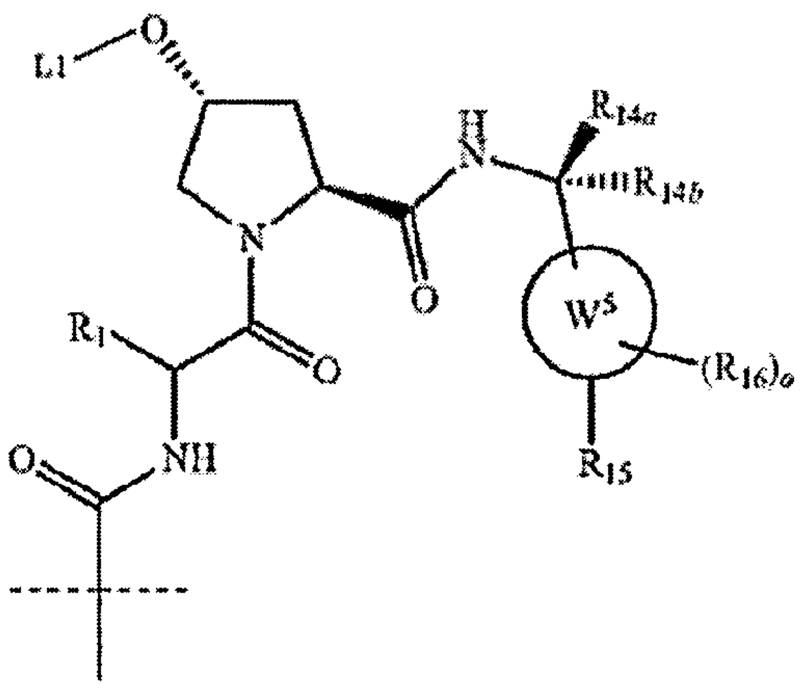
I-N 之 R_{10} 係 H、烷基或環烷基（較佳地，異丙基、第三丁基、第二丁基、環戊基或環己基）。

【0461】 在本揭示案之其他較佳實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-O

或



I-P

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

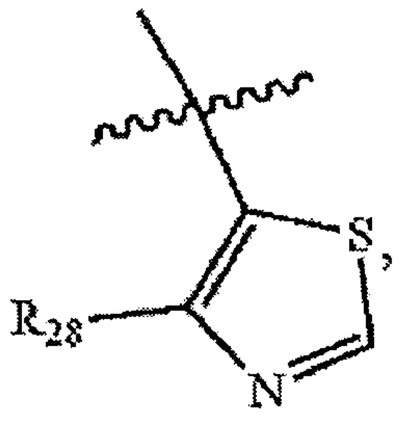
R_1 係 H、視情況經取代之烷基或視情況經取代之環烷基；

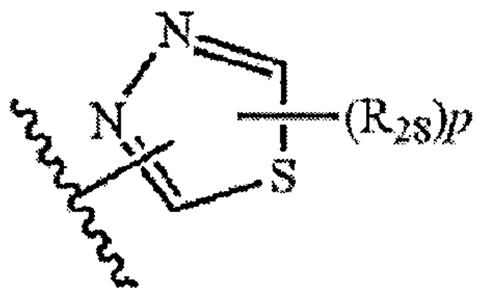
R_3 係視情況經取代之 5 至 6 員雜芳基；

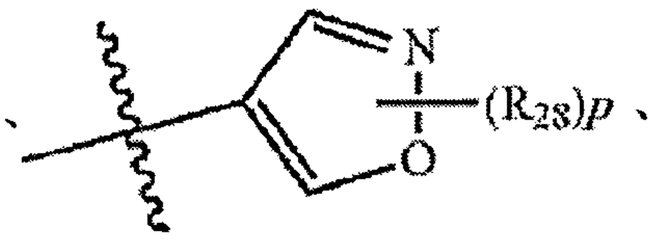
W^5 係視情況經取代之苯基、視情況經取代之萘基或視情況經取代之吡啶基；

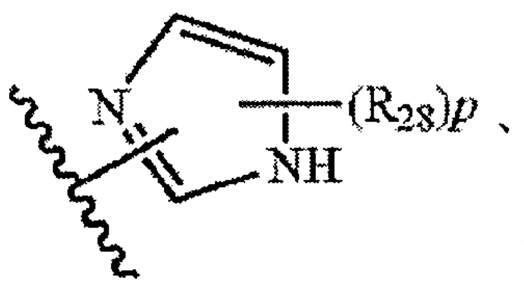
R_{14a} 及 R_{14b} 中之一者係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基（例如，氟烷基）、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、COR_{26}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NHCOR_{26}$ 或 $NHCH_3COR_{26}$；且 R_{14a} 及 R_{14b} 中之另一者係 H；或 R_{14a}、R_{14b} 與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 6 員環烷基、雜環烷基、螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶；

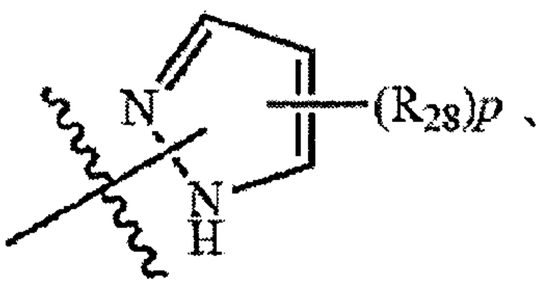
R_{15}係 CN、視情況經取代之氟烷基、

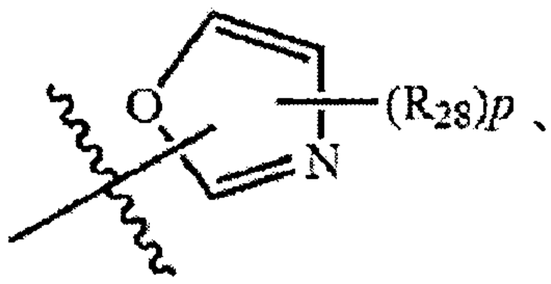

、

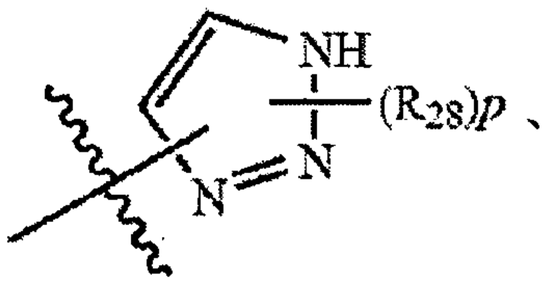

、

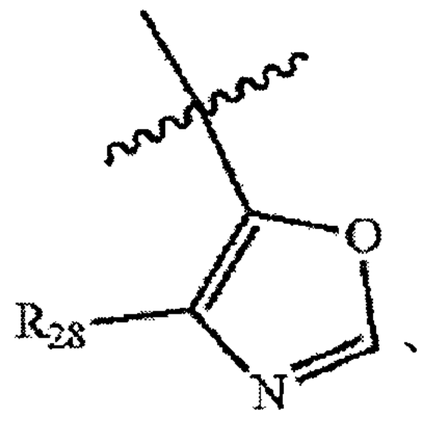

、

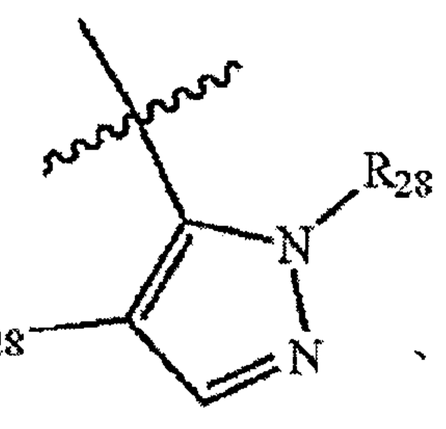

、

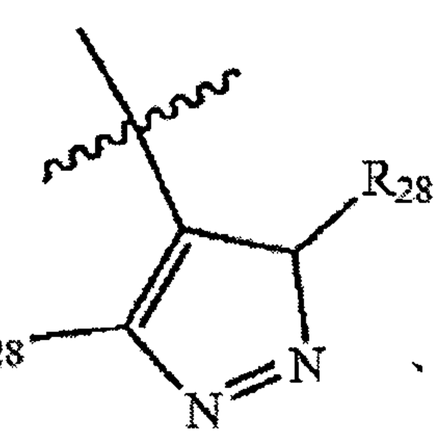

、

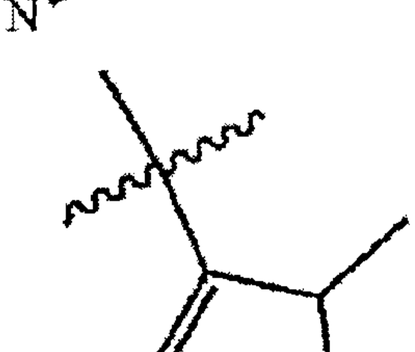

、

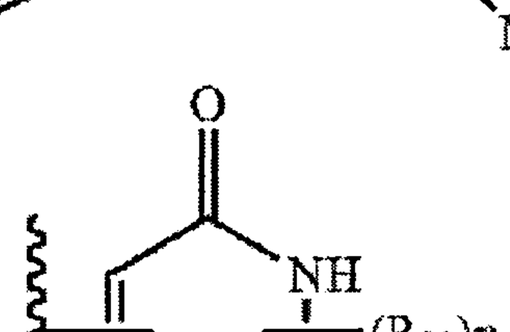

、


、


、


、


、

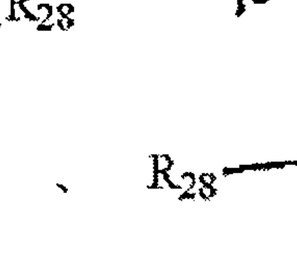


視情況經取代之

（例如，

、

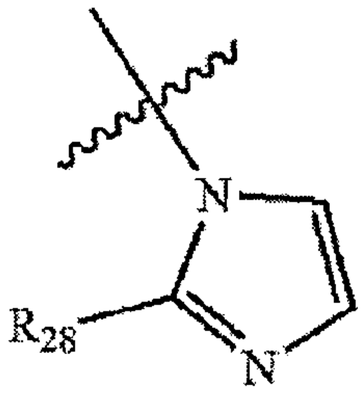
、


、

或

，

其中 R_{28a} 係鹵基、視情況經取代之烷基或氟烷基，或



；

各 R_{16} 獨立地選自鹵基、CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、羥基或鹵烷氧基；

各 R_{26} 獨立地係 H、視情況經取代之烷基或 $NR_{27a}R_{27b}$；

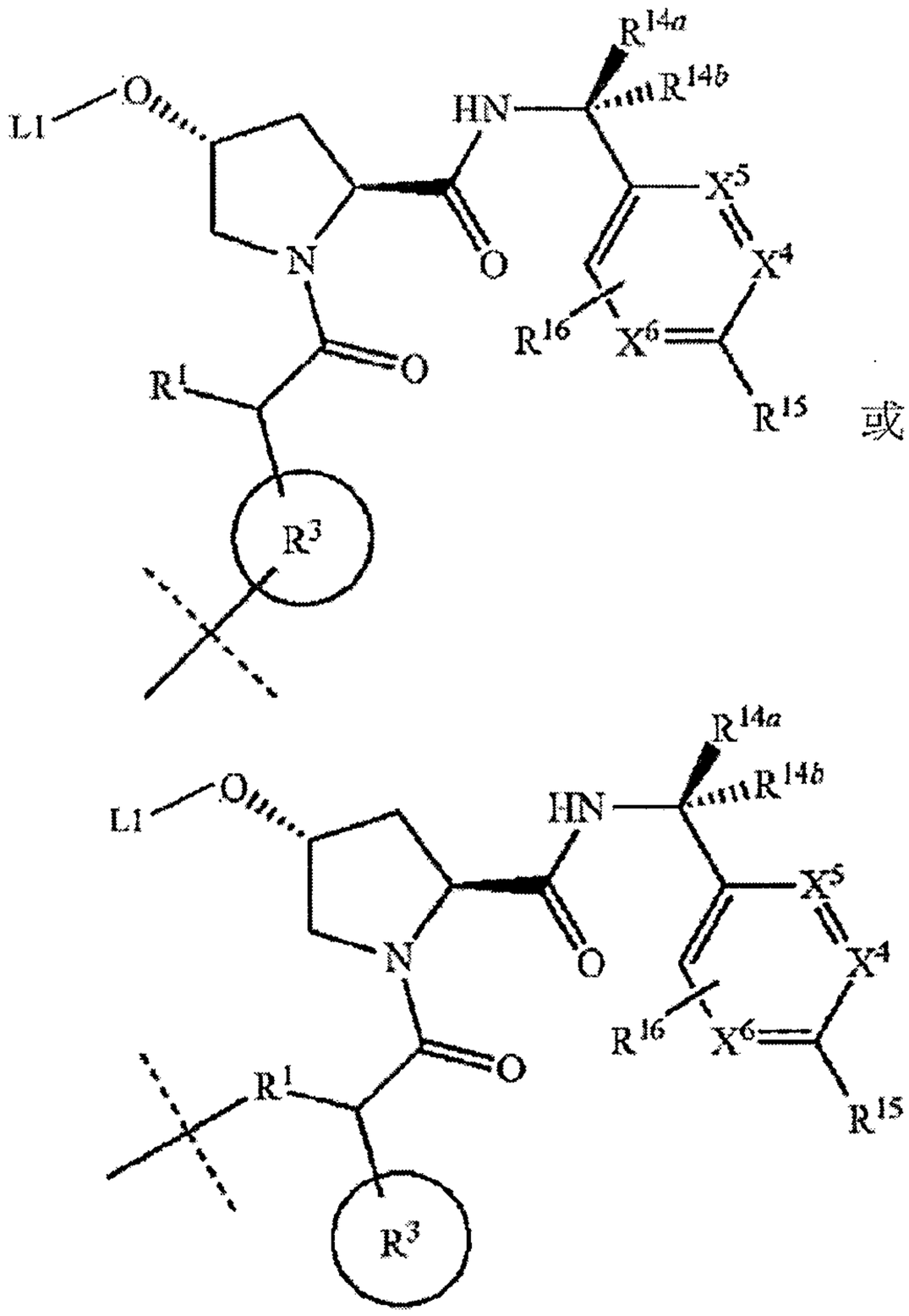
各 R_{27a} 及 R_{27b} 獨立地係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基，或 R_{27a} 及 R_{27b} 與其所連接的氮原子一起形成 4 至 6 員雜環基；

各 R_{28} 獨立地係 H、鹵素、CN、視情況經取代之胺基烷基、視情況經取代之醯胺基烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之羥烷基、胺、視情況經取代之炔基或視情況經取代之環烷基；

o 係 0、1 或 2；且

p 係 0、1、2、3 或 4。

【0462】 在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，E3LB 具有以下式：



或

其中：

X^4、X^5及X^6中之每一者選自 CH 及 N，其中不超過 2 個係 N；

R^1係C_{1-6}烷基；

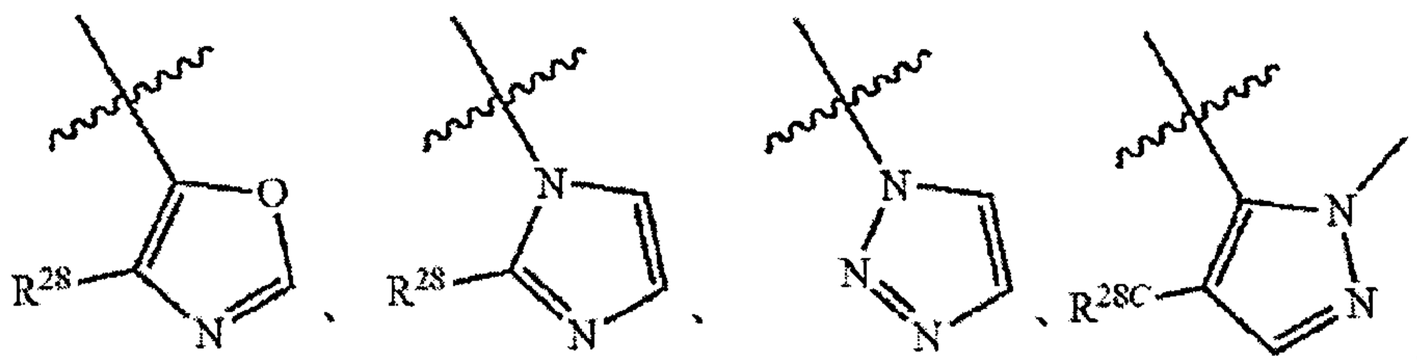
R^3與針對 I-O 及 IP 所定義之相同

R^{14a}及R^{14b}中之一者係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$或$NHCH_3COR^{26}$；且R_{14a}及R_{14b}中之另一者係 H；或R_{14a}、R_{14b}與其所連接的碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 5 員環烷基、雜環烷基、螺環烷基或螺雜環基，其中螺雜環基不為環氧化物或氮丙啶；

各 R_{27a} 及 R_{27b} 獨立地係 H、C_{1-6} 烷基或環烷基；

q 係 1、2、3 或 4；

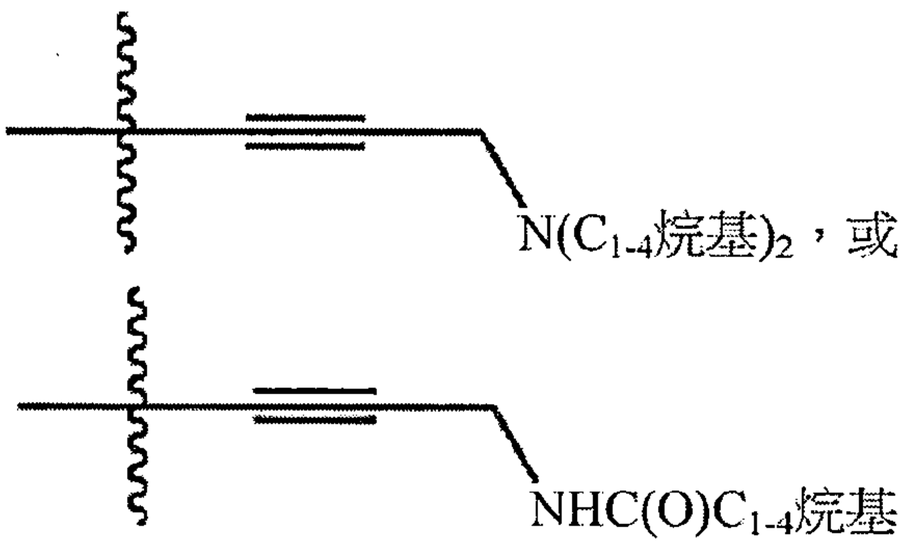
R^{15} 係視情況經取代之



，

或 CN；

R_{28} 係 H、甲基、$CH_2N(Me)_2$、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$ 烷基)、$CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、NH_2、



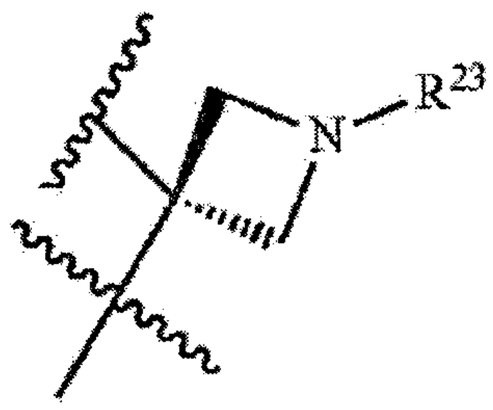
在本文所描述之任一態樣或實施例中，R^{14a} 及 R^{14b} 選自：H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 環烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、C_{1-4} 烷氧基烷基、C_{1-4} 烷基-$NR_{27a}R_{27b}$ 及 $CONR_{27a}R_{27b}$。

【0463】 在本文所描述之任一態樣或實施例中，R^{14a} 及 R^{14b} 中之至少一者係 H（例如，R^{14a} 及 R^{14b} 兩者均為 H）。

【0464】 在本文所描述之任一態樣或實施例中，R^{14a} 及 R^{14b} 中之至少一者係視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$ 或 $NHCH_3COR^{26}$。可替代地，在本文所描述之任一態樣

或實施例中，R^{14a}及 R^{14b}中之一者係視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之羥基烷基、視情況經取代之烷基胺、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷基-雜環烷基、視情況經取代之烷氧基-雜環烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$或 $NHCH_3COR^{26}$；且 R^{14a}及 R^{14b}中之另一者係 H。

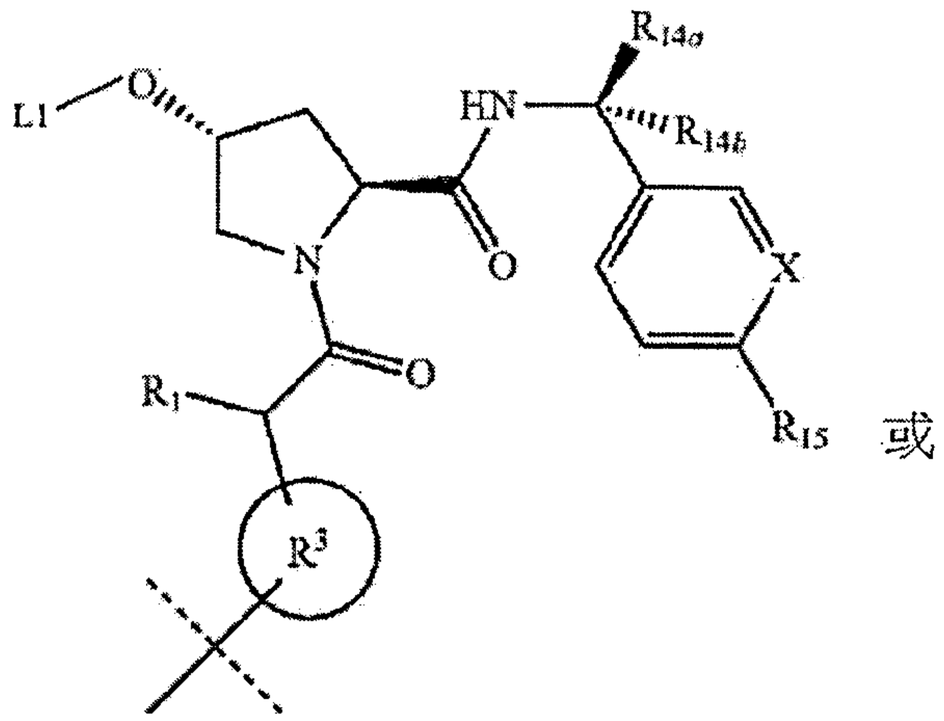
【0465】在本文所描述之任一態樣或實施例中，R^{14a}及 R^{14b}與其所連接的碳原子一起形成



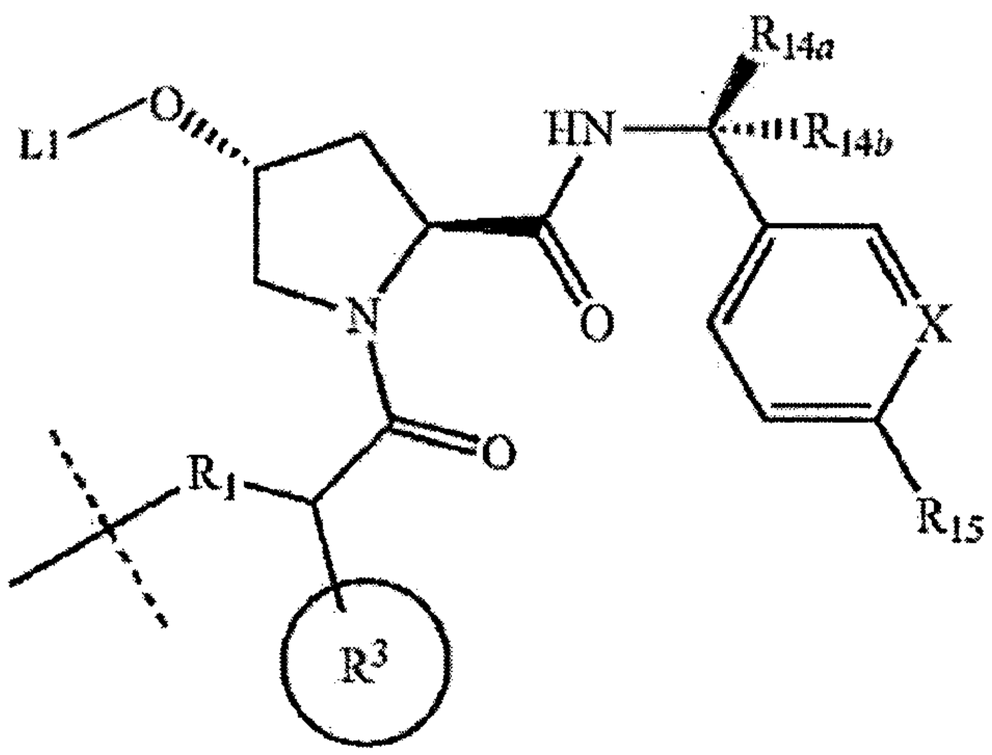
，

其中 R^{23}選自 H、C_{1-4}烷基、—$C(O)C_{1-4}$烷基。

【0466】在本揭示案之其他較佳實施例中，E3LB 係根據以下化學結構之基團：



I-Q



I-R

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 係 CH 或 N；且

I-Q 及 I-R 之 R_1、R_3、R_{14a}、R_{14b} 及 R_{15} 與針對 I-O 及 I-P 所定義之相同。

【0467】在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，如本文所描述之 E3LB 可為其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、溶劑合物或多晶型物。另外，在本文所描述之態樣或實施例中之任一者中，如本文所描述之 E3LB 可經鍵直接偶聯至 PB 或由化學連接子偶聯至 PB。

【0468】b. BRD4 或 ERα 蛋白結合基團（PB）

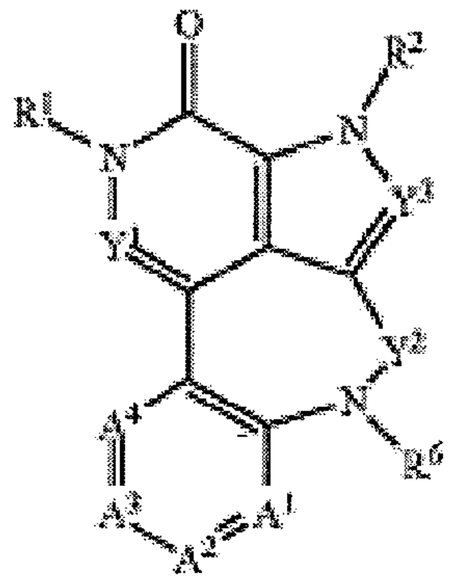
PB 組分為結合至意欲降解之目標蛋白的基團。PB 基團包含例如特異性結合至蛋白質（結合至目標蛋白）之任一部分。因此，CIDE 之 PB 組分係結合選自由以下組成之群組之蛋白質目標的任何肽或小分子：ERα 及 BRD4，包含此等

所列目標蛋白之所有變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合。PB 選自小分子目標蛋白結合部分。此類小分子目標蛋白結合部分亦包含此等組合物之醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、溶劑合物及多晶型物，以及可靶向所關注蛋白質之其他小分子。

【0469】 i. BRD4

1.四環化合物

在實施例中，CIDE 含有四環溴域抑制劑，諸如描述於 US2016/0039821 中之抑制劑的殘基。抑制劑具有以下通式：



，

在式（I）之某些實施例中，Y^1 係 N 或 CH。

【0470】 在某些實施例中，Y^1 係 N。

【0471】 在某些實施例中，Y^1 係 CH。

【0472】 在式（I）之某些實施例中，R^1 係 CD_3、C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵烷基。

【0473】 在某些實施例中，R^1 係 C_1-C_3 烷基。在一些此類實施例中，R^1 係甲基。

【0474】 在式（I）之某些實施例中，R^2 係 H 或 C_1-C_3 烷基。

【0475】 在某些實施例中，R^2 係 H 或甲基。

【0476】 在某些實施例中，R^2 係 H。

【0477】在某些實施例中，R^2係 C_1-C_3烷基。在一些此類實施例中，R^2係甲基。

【0478】在式（I）之某些實施例中，Y^3係 N 或 CR^3。

【0479】在某些實施例中，Y^3係 N。

【0480】在某些實施例中，Y^3係 CR^3。

【0481】在式（I）之某些實施例中，R^3係 H、—CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$S(O)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—CN、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$C(O)N(R^{3b})NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$S(O)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$、—$OR^{3a}$、—$OC(IO)R^{3d}$、—$NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})C(O)R^{3d}$、$N(R^{3a})SO_3R^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)OR^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})SO_2NR^{3b}R^{3c}$及 $N(R^{3b})C(NR^{3b}R^{3c})=NR^{3b}R^{3c}$。

【0482】在某些實施例中，R^3係 H、—CN、—$C(O)R^{3c}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$或 C_1-C_6烷基，其中 C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})C(O)R^{3d}$、$N(R^{3b})SO_2R^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)OR^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)NR^{3b}R^{3c}$及 $N(R^{3b})SO_2NR^{3b}R^{3c}$。在一些此類實施例中，$G^1$基團係視情況經取代之雜環。在一些此類實施例中，$C_1$-$C_6$烷基經 G^1基團取代，其中 G^1基團係哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 C_1-C_6烷基取代。在一些此類實施例中，C_1-C_6烷基經 G^1基團取代，其中 G^1基團係哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 C_1-C_6烷基取代。

【0483】在某些實施例中，R^3係 H、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—CN 或經 G^1基團取代之 C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，C_1-C_6烷基經 G^1基團取代，其中 G^1基團係視情況經取代之 C_4-C_6雜環。在一些此類實施例中，C_1-C_6烷基經 G^1基團

取代，其中 G^1 基團係哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 C_1-C_6 烷基取代。

【0484】 在某些實施例中，R^3 係 H、—C(O)R^{3a} 或—C(O)N$R^{3b}R^{3c}$。在一些此類實施例中，R^{3a} 係 G^1。在一些此類實施例中，R^{3a} 係 G^1，其中 G^1 係視情況經取代之雜環。在一些此類實施例中，R^{3b} 係 G^1，其中 G^1 係哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 C_1-C_6 烷基取代。在一些此類實施例中，R^{3a} 係 G^1，其中 G^1 係哌嗪基，其視情況經 1 或 2 個 C_1-C_6 烷基取代。

【0485】 在某些實施例中，R^3 係 H 或—C(O)N$R^{3b}R^{3c}$。在一些此類實施例中，R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基。

【0486】 在某些實施例中，R^3 係 H。

【0487】 在某些實施例中，R^3 係—C(O)N$R^{3b}R^{3c}$。在一些此類實施例中，R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基。

【0488】 在某些實施例中，R^3 係 G^1。在一些此類實施例中，G^1 係視情況經取代之單環雜芳基。在一些此類實施例中，G^1 係視情況經取代之吡唑基。在一些此類實施例中，G^1 係經 1 或 2 個 C_1-C_6 烷基取代之吡唑基。

【0489】 在式（I）之某些實施例中，Y^2 係 C(O)、$S(O)_2$ 或 CR^4R^5。

【0490】 在某些實施例中，Y^2 係 C(O)。

【0491】 在某些實施例中，Y^2 係 $S(O)_2$。

【0492】 在某些實施例中，Y^2 係 CR^4R^5。

【0493】 在式（I）之某些實施例中，R^4 係 H、氘、C_1-C_6 烷基、鹵素或 C_1-C_6 鹵烷基。

【0494】 在某些實施例中，R^4 係 H 或氘。

【0495】 在某些實施例中，R^4 係 H。

【0496】 在式（I）之某些實施例中，R^5 係 H、氘、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、

C_2-C_6 炔基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$S(O)R^{5d}$、—$S(O)_2R^{5a}$、—$S(O)_2NR^{5b}R^{5c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—CN、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})C(NR^{5b}R^{5c})=NR^{5b}R^{5c}$。

【0497】在某些實施例中，R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b})NR^{3b}R^{4c}$、—$OR^{5a}$、—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$。

【0498】在某些實施例中，R^5係視情況經 G^1基團取代之 C_2-C_6烯基，或 R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5c}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b})NR^{5b}R^{5c}$、—$OR^{5a}$、—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})C(NR^{5b}R^{5c})=NR^{5b}R^{5c}$。

【0499】在某些實施例中，R^5係 H、氘或 C_1-C_6烷基，其視情況經選自由—$C(O)OR^{5a}$或 OR^{5a}組成之群組的取代基取代。在一些此類實施例中，R^{5a}係 C_1-C_6烷基。

【0500】在某些實施例中，R^5係 H。

【0501】在式（I）之某些實施例中，R^6係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、

—$S(O)_2R^{6c}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$或 G^2；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2、—CN、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$C(O)N(R^{6b})NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)R^{6d}$、—$S(O)_2R^{6a}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$、—$OR^{6a}$、—$OC(O)R^{6d}$、—$NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})C(O)R^{6d}$、$N(R^{6b})SO_2R^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)OR^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})SO_2NR^{6b}R^{6c}$及 $N(R^{6b})C(NR^{6b}R^{6c})=NR^{6b}R^{6c}$。

【0502】在某些實施例中，R^6係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、—$C(O)R^{6c}$、—$C(O)OR^{6c}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_3R^{6a}$或 G^2；其中 C_1-C_6烷基及 C_2-C_6烯基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2、—CN、—$C(O)OR^{6a}$、—$NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})C(O)R^{6d}$、$N(R^{6b})SO_2R^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)OR^{6d}$、$N(R^{6c})C(O)NR^{6b}R^{6c}$及 $N(R^{6c})SO_2NR^{6b}R^{6c}$。

【0503】在某些實施例中，R^6係 H、C_1-C_6烷基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_2R^{6a}$或 G^2，其中 C_1-C_6烷基未經取代或經選自由 G^2及—$C(O)OR^{6a}$組成之群組的取代基取代。

【0504】在某些實施例中，R^6係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、G^2或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{6a}係 G^2或未經取代之 C_1-C_6烷基。

【0505】在某些實施例中，R^6係—$C(O)OR^{6c}$。在一些實施例中，R^{6a}係 C_1-C_6烷基。

【0506】在某些實施例中，R^6係 G^2或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基。在一些此類實施例中，R^6係視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環或視情況經取代之環烷基；或 R^6係未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6烷基：雜芳基、環烷基及雜環，其各自視情況經取代。在一些此類實施例中，R^6係視情況經取代之芳基、視情況經取

代之雜芳基或視情況經取代之環烷基；或 R^6 係未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：環烷基及雜環，其各自視情況經取代。在一些此類實施例中，R^6 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲唑基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基或氮雜環庚烷基，其各自視情況經取代，或 R^6 係未經取代或經 G^1 基團取代之 C_1-C_6 烷基，其中 G^1 基團係環丙基、環己基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,3 間二氧雜環戊烯基或吡唑基，其各自視情況經取代。在一些此類實施例中，R^6 係視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基或視情況經取代之環己基；或 R^6 係未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：環丙基及四氫呋喃基，其各自視情況經取代。在一些此類實施例中，所述視情況存在之取代基獨立地選自選自由以下組成之群組：鹵素、—O(C_1-C_3 烷基)、—O(C_1-C_3 鹵烷基)、—N(H)C(O)O(C_1-C_6 烷基)、C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基。在一些此類實施例中，所述視情況存在之取代基係鹵素。在一些此類實施例中，所述鹵素係 F 或 Cl。

【0507】 在式（I）之某些實施例中，A^1 係 C(R^7)或 N；A^2 係 C(R^8)或 N；A^3 係 C(R^9)或 N；且 A^4 係 C(R^{10})或 N；其中 A^1、A^2、A^3 及 A^4 中之零個、一個或兩個係 N。

【0508】 在某些實施例中，A^1 係 C(R^7)，A^2 係 C(R^8)，A^2 係 C(R^9)，且 A^4 係 C(R^{10})。

【0509】 在某些實施例中，A^1、A^2、A^3 及 A^4 中之一者係 N。在一些此類實施例中，A^1 係 N；A^2 係 C(R^8)；A^3 係 C(R^9)；且 A^4 係 C(R^{10})。

【0510】 在某些實施例中，A^1、A^2、A^3 及 A^4 中之兩者係 N。在一些此類實施例中，A^1 係 N；A^2 係 C(R^8)；A^3 係 N；且 A^4 係 C(R^{10})。

【0511】 在某些實施例中，A^1 係 C(R^7)，A^2 係 C(R^8)，A^3 係 C(R^9)，且 A^4

係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N；A^2 係 $C(R^8)$；A^3 係 $C(R^9)$；且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N；A^2 係 $C(R^8)$；A^3 係 N；且 A 係 $C(R^{10})$；

在式（I）之某些實施例中，R^7、R^8及 R^9各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6 炔基鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—CN、NO_2、$—OR^{\gamma 1}$、$—OC(O)R^{\gamma 2}$、$—OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—SR^{\gamma 1}$、$—S(O)_2R^{\gamma 1}$、$—S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—C(O)R^{\gamma 1}$、$—C(O)OR^{\gamma 1}$、$—C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$G^3$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)OR^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN 或($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$。

【0512】 在某些實施例中，R^7係 H、鹵素、—CN、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基。

【0513】 在某些實施例中，R^7係 H、鹵素、C_1-C_3 烷基或視情況經取代之環丙基。在一些此類實施例中，環丙基視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^{4g}基團取代，其中 R^{4g}係 C_1-C_2烷基、鹵素或 C_1-C_2鹵烷基。

【0514】 在某些實施例中，R^7係 H 或鹵素。在一些此類實施例中，鹵素係 F 或 Cl。在一些此類實施例中，鹵素係 F。

【0515】 在某些實施例中，R^8係 H、C_1-C_6 烷基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基，—CN、視情況經取代之雜環、$—C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$

伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)-$G^3$，其中$G^3$係視情況經取代之雜環。

【0516】在某些實施例中，R^8係H。

【0517】在某些實施例中，R^9係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$S(O)_2NR^{\gamma 3}$、$R^{\gamma 4}$、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN、—(—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$。

【0518】在某些實施例中，R^9係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。

【0519】在某些實施例中，R^9係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。在一些實施例中，$R^{\gamma 1}$、$R^{\gamma 3}$及$R^{\gamma 4}$在每次出現時各自獨立地係 H或$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{\gamma 2}$係$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R^{\gamma 1}$及$R^{\gamma 2}$係$C_1$-$C_3$烷基，且$R^{\gamma 3}$及$R^{\gamma 4}$係氫。

【0520】在某些實施例中，R^9係鹵素、—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。

【0521】在某些實施例中，R^9係鹵素、—$NR(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。在一些此類實施例中，$R^{\gamma 1}$及$R^{\gamma 2}$係$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{\gamma 2}$係 H。在一些此類實施例中，鹵素係 F。在一些此類實施例中，$R^{\gamma 1}$及$R^{\gamma 2}$各自獨立地係甲

基或乙基，且 $R^{\gamma 3}$ 係 H。

【0522】 在某些實施例中，R^9 係—(CH_2)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。在一些實施例中，$R^{\gamma 1}$ 係 C_1-C_6 烷基。在一些此類實施例中，$R^{\gamma 1}$ 係甲基。

【0523】 在式（I）之某些實施例中，R^{10} 係 H、C_1-C_3 烷基鹵素、C_1-C_3 鹵烷基或—CN。

【0524】 在某些實施例中，R^{10} 係 H、C_1-C_2 烷基或鹵素。

【0525】 在某些實施例中，R^{10} 係 H。

【0526】 上文已論述取代基 R^1、R^2、R^4、Y^1、Y^2、Y^3、A^1、A^2、A^3 及 A^4 之各種實施例。此等取代基實施例可經組合以形成式（I）化合物之各種實施例。藉由組合如上文所論述之取代基實施例形成的式（I）化合物之所有實施例在主題之範疇內，且式（I）化合物之一些說明性實施例提供於下文中。

【0527】 在某些實施例中，Y^1 係 CH；Y^2 係 CR^3；且 Y^2 係 CR^4R^5。

【0528】 在某些實施例中，Y^1 係 CH；Y^3 係 CR^3；Y^2 係 CR^4R^5；且 R^3 係 H，—CN、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 或 C_1-C_6 烷基，其中 C_1-C_6 烷基視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})C(O)R^{3d}$、$N(R^{3b})SO_2R^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)OR^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)NR^{3b}R^{3c}$ 及 $N(R^{3b})SO_2NR^{3b}R^{3c}$。

【0529】 在一些其他實施例中，A^1 係 $C(R^Y)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0530】 在一些其他實施例中，A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0531】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0532】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係

$C(R^{10})$。

【0533】在某些實施例中，Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；R^4係 H 或氘；且 R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基，C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{4b})NR^{5b}R^{5c}$、—$OR^{5a}$、—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$。

【0534】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0535】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0536】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0537】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0538】在某些實施例中，Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 R^6係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_2R^{6a}$或 G^2；其中 C_1-C_6烷基及 C_2-C_6烯基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2、—CN、—$C(O)OR^{6a}$、—$NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})C(O)R^{6d}$、$N(R^{6b})SO_2R^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)OR^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)NR^{6b}R^{6c}$及 $N(R^{6b})SO_2NR^{6b}R^{6c}$。

【0539】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且

A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^2係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0540】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0541】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0542】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0543】 在某些實施例中，Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 R^9係 H、C_1-C_6 烷基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—CN、$—S(O)_2R^{\gamma 1}$、$—S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、$—N(R^{\equiv 3})S(O)_2R^{665\ 2}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、$—N(R^{\gamma 3})CX(O)NR^{\gamma 3}R^{654}$、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{654}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$ 或—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$。

【0544】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0545】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0546】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0547】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0548】 在某些實施例中，Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0549】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0550】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0551】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0552】 在某些實施例中，R^1係 C_1-C_3烷基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；且 Y^2係 CR^4R^5。

【0553】 在一些其他實施例中，R^1係甲基。

【0554】 在某些實施例中，R^1係 C_1-C_3烷基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；R^4係 H 或氘；且 R^5係視情況經 G^1基團取代之 C_2-C_6烯基，或 R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b})NR^{5b}R^{5c}$、—$OR^{5a}$、—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})C(NR^{5b}R^{5c})=NR^{5b}R^{5c}$。

【0555】 在一些其他實施例中，R^1係甲基。

【0556】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0557】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0558】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0559】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0560】 在某些實施例中，R^1係 C_1-C_3烷基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 R^3係 H、—$C(O)R^{3a}$或—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$。

【0561】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0562】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0563】 在一些其他實施例中，A1 係 N，A2 係 C(R8)，A3 係 C(R9)，且 A4 係 C(R10)。

【0564】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0565】 在一些其他實施例中，R^1係甲基。

【0566】 在一些其他實施例中，R^1係甲基，且 R^{3a}係 G^1。

【0567】 在另外一些實施例中，R^1係甲基，R^{3a}係 G^1，其中 G^1係視情況經取代之雜環。

【0568】 在某些實施例中，R^1係 C_1-C_3烷基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 R^6係 H、C_1-C_6烷基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_2R^{6a}$或 G^2；其中 C_1-C_6烷基未經取代或經選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2

及—C(O)OR^{6a}。

【0569】 在一些其他實施例中，A^{1}係 C(R^7)，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})；或 A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})；或 A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 N，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0570】 在一些其他實施例中，R^{1}係甲基。

【0571】 在一些其他實施例中，A^{1}係 C(R^7)，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0572】 在一些其他實施例中，A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0573】 在一些其他實施例中，A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 N，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0574】 在某些實施例中，R^{1}係 C_1-C_2烷基；R^{2}係 H；Y^{1}係 CH；Y^{3}係 CR^3；Y^{3}係 CR^{4}R^5；且 R^{9}係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、—S(O)$_2$R$^{\gamma 1}$、—S(O)$_2$NR$^{\gamma 3}$R$^{\gamma 4}$、—N(R$^{\gamma 3}$)S(O)$_2$R$^{\gamma 2}$或—(C_1-C_6伸烷基)—S(O)$_2$R$^{\gamma 1}$。

【0575】 在一些其他實施例中，A^{1}係 C(R^7)，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})；或 A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})；或 A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 N，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0576】 在一些其他實施例中，A^{1}係 C(R^7)，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0577】 在一些其他實施例中，A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 C(R^9)，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0578】 在一些其他實施例中，A^{1}係 N，A^{2}係 C(R^8)，A^{3}係 N，且 A^{4}係 C(R^{10})。

【0579】 在一些其他實施例中，R^{1}係甲基。

【0580】 在某些實施例中，R^1係 C_1-C_3烷基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；且 A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0581】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0582】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0583】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0584】 在另外一些實施例中，R^1係甲基。

【0585】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10}$；R^4係 H 或氘；R^7係 H、鹵素、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8 係 H、C_1-C_6 烷基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—CN、視情況經取代之雜環、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{65\ 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_{11}$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$，其中 G^3係視情況經取代之雜環；且 R^{10}係 H、C_1-C_3烷基或鹵素。

【0586】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0587】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4

係 C(R^{10})。

【0588】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 N，且 A^4係 C(R^{10})。

【0589】 在一個實施例中，本發明係關於式（I）化合物，其中 R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 C(R^7)，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})；或 A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})；或 A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 N，且 A^4係 C(R^{10})；R^4係 H 或氘；R^7係 H、鹵素、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、視情況經取代之雜環、—C(O)$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$，其中 G^3係視情況經取代之雜環；R^{10}係 H、C_1-C_3烷基或鹵素；且 R^3係 H 或—C(O)$NR^{3b}R^{3c}$。

【0590】 在一些其他實施例中，R^{3b}及 R^{3c}各自獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基。

【0591】 在一些其他實施例中，A^1係 C(R^7)，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})。

【0592】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})。

【0593】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 N，且 A^4係 C(R^{10})。

【0594】 在一個實施例中，本發明係關於式（I）化合物，其中 R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 C(R^7)，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})；或 A^1係 N，A^2係 C(R^8)，A^3係 C(R^9)，且 A^4係 C(R^{10})；

或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^2係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R4 係 H 或氘；R^7係 H、鹵素、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、視情況經取代之雜環、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$，其中 G^3係視情況經取代之雜環；R^{10}係 H、C_1-C_3烷基或鹵素；且 R^5係 H、氘或視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：—$C(O)OR^{5a}$及 OR^{5a}。

【0595】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0596】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0597】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0598】在又一些實施例中，R^{5a}係 C_1-C_6烷基。

【0599】在一個實施例中，本發明係關於式（I）化合物，其中 R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10}$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^4係 H 或氘；R^7係 H、鹵素、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、視情況經取代之雜環、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷

基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$，其中 G^3係視情況經取代之雜環；R^{10}係 H、C_1-C_3烷基或鹵素；且 R^6係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、G^2或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基。

【0600】 在一些其他實施例中，R^{6a}係 G^2或未經取代之 C_1-C_6烷基。

【0601】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0602】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0603】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0604】 在一個實施例中，本發明係關於式（I）化合物，其中 R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^4係 H或氘；R^7係 H、鹵素、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係 H、C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、視情況經取代之雜環、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$，其中 G^3係視情況經取代之雜環；R^{10}係 H、C_1-C_3烷基或鹵素；且 R^9係鹵素、—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。

【0605】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；

在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0606】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0607】在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^4係 H 或氘；R^7係 H 或鹵素；R^8係 H；且 R^{10}係 H。

【0608】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0609】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0610】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0611】在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；且 R^4係 H 或氘；R^7係 H 或鹵素；R^8係 H；R^{10}係 H；且 R^9係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$。

【0612】在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0613】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0614】在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0615】在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基，且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0616】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^4係 H 或氘；R^7係 H 或鹵素；R^8係 H；R^{10}係 H；R^9係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；且 R^6係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、G^2或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基。

【0617】 在一些其他實施例中，R^{6a}係 G^2或未經取代之 C_1-C_6烷基。

【0618】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0619】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0620】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0621】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基，且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0622】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係(R^{10})；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R4 係 H 或氘；R^7係 H 或鹵素；R^8係 H；R^{10}係 H；R^9係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；$R^6$係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、$G^2$或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基；且 R^5係 H、氘或視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6烷基：—$C(O)OR^{5a}$或 OR^{5a}。

【0623】 在一些其他實施例中，R^{6a}係 G^2或未經取代之 C_1-C_6烷基。

【0624】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且

A^4係 $C(R^{10})$。

【0625】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0626】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0627】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基，且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0628】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^4R^5；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R4 係 H 或氘；R^7係 H 或鹵素；R^8係 H；R^{10}係 H；R^9係鹵素、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{65\,2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；

R^6係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、G^2或未經取代或經 G^2基團取代之 C_1-C_6烷基；R^5係 H、氘或視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6烷基：—$C(O)OR^{5a}$及 OR^{5a}；且 R^3係 H 或—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$。

【0629】 在一些其他實施例中，R^{6a}係 G^2或未經取代之 C_1-C_6烷基。

【0630】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^5係 $C(R^{10})$。

【0631】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0632】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0633】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，

且 A^4 係 $C(R^{10})$；R^4 係 H 或氘；R^7 係 H 或鹵素；R^8 係 H；R^{10} 係 H；R^9 係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$ 或—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；R^6 係—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、G^2 或未經取代或經 G^2 基團取代之 C_1-C_6 烷基；R^5 係 H、氘或視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：—$C(O)OR^{5a}$ 及 OR^{5a}；R^3 係 H 或—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$；R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基；R^{5a} 係 C_1-C_6 烷基；$R^{\gamma 1}$ 及 $R^{\gamma 2}$ 係 C_1-C_6 烷基；且 $R^{\gamma 3}$ 係 H。

【0634】 在一些其他實施例中，R^{6a} 係 G^2 或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【0635】 在一些其他實施例中，A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0636】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0637】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0638】 在某些實施例中，R^1 係甲基；R^2 係 H；Y^1 係 CH；Y^3 係 CR^3；Y^2 係 CR^4R^5；A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$；R^4 係 H 或氘；R^7 係 H 或鹵素；R^8 係 H；R^{10} 係 H；R^9 係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$ 或—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；R^6 係 G^2 或未經取代或經 G^2 基團取代之 C_1-C_6 烷基；R^5 係 H、氘或視情況經選自由以下組成之群組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：—$C(O)OR^{5a}$ 及 OR^{5a}；R^3 係 H 或—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$；R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基；R^{5a} 係 C_1-C_6 烷基；$R^{\gamma 1}$ 及 $R^{\gamma 2}$ 係 C_1-C_6 烷基；且 $R^{\gamma 3}$ 係 H。

【0639】 在一些其他實施例中，R^6 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之環烷基；或 R^6 係未經取代或經選自由以下組成之群

組的取代基取代的 C_1-C_6 烷基：環烷基及雜環，其各自視情況經取代。

【0640】 在一些另外的實施例中，R^6 係視情況經取代之苯基、視情況經取代之環己基、視情況經取代之吡啶基或未經取代或經 G^2 基團取代之 C_1-C_6 烷基，其中 G^2 係環丙基或四氫呋喃基，其各自視情況經取代。

【0641】 在一些其他實施例中，A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0642】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0643】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0644】 在某些實施例中，R^1 係甲基；R^2 係 H；Y^1 係 CH；Y^3 係 CR^3；Y^2 係 CR^4R^5；A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$；或 A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$；R^3 係 H、—C(O)$NR^{3b}R^{3c}$、—CN 或經 G^1 基團取代之 C_1-C_6 烷基；其中 G^1 係視情況經取代之 C_4-C_6 雜環；R^4 係 H 或氘；R^7 係 H、鹵素、—CN、C_1-C_3 烷基或視情況經取代之環丙基；R^8 係 H；R^9 係鹵素、—N($R^{\gamma 3}$)S(O)$_2R^{\gamma 2}$ 或—(C_1-C_6 伸烷基)—S(O)$_2R^{\gamma 1}$；且 R^{10} 係 H。

【0645】 在一些其他實施例中，A^1 係 $C(R^7)$，A^2 係 $C(R^3)$，A^3 係 C(9)，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0646】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 $C(R^9)$，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0647】 在一些其他實施例中，A^1 係 N，A^2 係 $C(R^8)$，A^3 係 N，且 A^4 係 $C(R^{10})$。

【0648】 在一些其他實施例中，R^{3b} 係 H 或 C_1-C_6 烷基；且 R^{3c} 係 H、C_1-C_6

烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^1或—(C_1-C_6伸烷基)—G^1。

【0649】在一些實施例中，R^{3b}及R^{3c}各自獨立地係H或C_1-C_6烷基。

【0650】在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及$R^{\gamma 2}$係C_1-C_6烷基；且$R^{\gamma 3}$係H。

【0651】在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係H；Y^1係CH；Y^3係CR^3；Y^2係CR^4R^5；A^1係$C(R^7)$，A^2係$C(R^8)$，A^3係$C(R^9)$，且A^4係$C(R^{10})$；或A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係$C(R^9)$，且A^4係$C(R^{10})$；或A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係N，且A^4係$C(R^{10})$；R^3係H、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—CN或經G^1基團取代之C_1-C_6烷基；其中G^1係視情況經取代之C_4-C_6雜環；R^4係H或氘；R^7係H、鹵素、—CN、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係H；R^9係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；$R^{10}$係H；且$R^8$係H。

【0652】在一些其他實施例中，A^1係$C(R^7)$，A^2係$C(R^8)$，A^3係$C(R^9)$，且A^4係$C(R^{10})$。

【0653】在一些其他實施例中，A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係$C(R^9)$，且A^4係$C(R^{10})$。

【0654】在一些其他實施例中，A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係N，且A^4係$C(R^{10})$。

【0655】在一些其他實施例中，R^{3b}及R^{3c}各自獨立地係H或C_1-C_6烷基。

【0656】在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及$R^{\gamma 2}$係C_1-C_6烷基；且$R^{\gamma 3}$係H。

【0657】在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係H；Y^1係CH；Y^3係CR^3；Y^2係CR^4R^5；A^1係$C(R^7)$，A^2係$C(R^8)$，A^3係$C(R^9)$，且A^4係$C(R^{10})$；或A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係N，且A^4係$C(R^{10})$；或A^1係N，A^2係$C(R^8)$，A^3係N，且A^4係$C(R^{10})$；R^3係H、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—CN或經G^1基團取代之C_1-C_6烷基；其中G^1係視情況經取代之C_4-C_6雜環；R^4係H或氘；R^7係H、鹵素、—CN、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8 H；R^9係鹵素、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$

或—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；R^{10}係 H；R^5係 H；且 R^6係苯基、吡啶基或環己基；其各自視情況經取代；或 R^6係—C(O)O(C_1-C_6烷基)；或 R^6係—CH_2—(視情況經取代之四氫哌喃基)。

【0658】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0659】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0660】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0661】 在一些其他實施例中，R^{3b}及 R^{3c}各自獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基。

【0662】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基；且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0663】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^3係 G^1；R^4係 H 或氘；R^7係 H、鹵素、—CN、C_1-C_3烷基或視情況經取代之環丙基；R^8係 H；R^9係—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；且 R^{10}係 H。

【0664】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0665】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0666】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0667】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基；且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0668】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^2係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^3係 G^1；其中 G^1係視情況經取代之雜芳基；R^4係 H或氘；R^7係 H、鹵素、—CN、C_1-C_3 烷基或視情況經取代之環丙基；R^8 係 H；R^9係—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；$R^{10}$係 H；且 R^5係 H。

【0669】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0670】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0671】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0672】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$及 $R^{\gamma 2}$係 C_1-C_6烷基；且 $R^{\gamma 3}$係 H。

【0673】 在某些實施例中，R^1係甲基；R^2係 H；Y^1係 CH；Y^3係 CR^3；Y^2係 CR^4R^5；A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；或 A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$；R^3係 G^1；其中 G^1係視情況經取代之吡唑基；R^4係 H或氘；R^7係 H、鹵素、—CN、C_1-C_3 烷基或視情況經取代之環丙基；R^8 係 H；R^9係—$S(O)_2R^{\gamma 1}$；R^{10}係 H；R^5係 H；且 R^6係苯基、吡啶基或環己基；其各自視情況經取代；或 R^6係—$C(O)O(C_1$-C_6烷基)；或 R^6係—CH_2—(視情況經取代之四氫哌喃基)。

【0674】 在一些其他實施例中，A^1係 $C(R^7)$，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0675】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 $C(R^9)$，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0676】 在一些其他實施例中，A^1係 N，A^2係 $C(R^8)$，A^3係 N，且 A^4係 $C(R^{10})$。

【0677】 在一些其他實施例中，$R^{\gamma 1}$係 C_1-C_6烷基。

【0678】 在某些實施例中，Y^1係 N 或 CH；R^1係 CD_3、C_1-C_3烷基或 C_1-C_3鹵烷基；R^2係 H 或 C_1-C_3烷基；Y^3係 N 或 CR^3；R^3係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$S(O)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$C(O)N(R^{3b})NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$S(O)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$、—$OR^{3a}$、—$OC(O)R^{3d}$、—$NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})C(O)R^{3d}$、$N(R^{3b})SO_2R^{3d}$、$N(R^{3b})$、$N(R^{3b})C(O)OR^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})SO_2NR^{3b}R^{3c}$及 $N(R^{3b})C(NR^{3b}R^{3c})$═$NR^{3b}R^{3c}$；$Y^2$係 $C(O)_2S(O)_2$或 CR^4R^5；R^4係 H、氘、C_1-C_6烷基、鹵素或 C_1-C_6鹵烷基；R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$S(O)R^{5d}$、—$S(O)_2R^{5a}$、—$S(O)_2NR^{5b}R^{5c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b}R^{5c}$、—$S(O)R^{5d}$、—$S(O)_2R^{5a}$、—$S(O)_2NR^{5b}R^{5c}$、—OR^{5a}、—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})C(NR^{5b}R^{5c})$═$NR^{5b}R^{5c}$；$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{5a}$、$R^{5b}$及 R^{5c}在每次出現時分別獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1或—(C_1-C_6伸烷基)—G^1；R^{3d}及 R^{5d}在每次出現時各自獨立地係 C_1-C_6烷

基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1或—(C_1-C_6伸烷基)-G^1；G^1在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各G^1視情況經1、2、3、4或5個R^{1g}基團取代；R^6係H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_2R^{6a}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$或G^2；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經1或2個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$C(O)N(R^{6b})NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)R^{6d}$、—$S(O)_2R^{6a}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$、—$OR^{6a}$、—$OC(O)R^{6d}$、—$NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})C(O)R^{6d}$、$N(R^{6b})SO_2R^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)OR^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})SO_2NR^{6b}R^{6c}$及$N(R^{6b})C(NR^{6b}R^{6c})=NR^{6b}R^{6c}$；$R^{6a}$、$R^{6b}$及$R^{6c}$在每次出現時各自獨立地係H、烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、鹵烷基、$G^2$、—($C_2$-$C_6$伸烷基)-$G^2$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)OR^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2R^b$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；$R^{6d}$在每次出現時獨立地係烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、鹵烷基、$G^2$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^2$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)OR^a$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^cR^d$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)R^b$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2R^b$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；$G^2$在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各G^2視情況經1、2、3、4或5個R^{2g}基團取代；A^1係$C(R^7)$或N；

A^2係 $C(R^8)$或 N；A^3係 $C(R^9)$或 N；且 A^4係 $C(R^{10})$或 N；其中 A^1、A^2、A^3及 A^4中之零個、一個或兩個係 N；R^7、R^8及 R^9各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、NO_2、$—OR^{\gamma 1}$、$—OC(O)R^{\gamma 2}$、$—OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—SR^{\gamma 1}$、$—S(O)_2R^{\gamma 1}$、$—S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—C(O)R^{\gamma 1}$、$—C(O)OR^{\gamma 1}$、$—C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 1})$、$—N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$—N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$G^3$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)OR^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN 或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$；$R^{\gamma 1}$、$R^{\gamma 3}$及 $R^{\gamma 4}$在每次出現時各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^3、—(C_1-C_6伸烷基)—G^3、—(C_1-C_6伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)OR^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)R^b$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2R^b$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$ 或—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$，$R^{\gamma 2}$在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^3、—(C_1-C_6伸烷基)—G^3、—(C_1-C_6伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)OR^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)R^b$、—(C_1-C_6伸烷

基)—N(R^c)S(O)2R^b 、 —(C1-C6 伸 烷 基)—N(R^c)C(O)O(R^b) 、 —(C1-C6 伸 烷 基)—N(R^c)C(O)NR^cR^d 或—(C1-C6 伸烷基)—N(R^c)S(O)2NR^cR^d；G^3 在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、環烷基、環烯基或雜環；且各 G^3 基團視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^6g 基團取代；R^10 係 H、C1-C3 烷基、鹵素、C1-C3 鹵烷基或—CN；R^1g、R^2g 及 R^4g 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、鹵素、C1-C6 鹵烷基、—CN、NO2、G^3a、—OR^a、—OC(O)R^b、—OC(O)NR^cR^d、—SR^a、—S(O)2R^a、—S(O)2NR^cR^d、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—C(O)NR^cR^d、—NR^cR^d、—(R^cC(O)R^b、—N(R^c)S(O)2R^b、—N(R^c)C(O)O(R^b)、—N(R^c)C(O)NR^cR^d、—N(R^c)S(O)2NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—CN、—(C1-C6 伸烷基)—G^2a、—(C1-C6 伸烷基)—OR^a、—(C1-C6 伸烷基)—OC(O)R^b、—(C1-C6 伸烷基)—OC(O)NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—S(O)2R^a、—(C1-C6 伸烷基)—S(O)2NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—C(O)R^a、—(C1-C6 伸烷基)—C(O)OR^a、—(C1-C6 伸烷基)—C(O)NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—N(R^c)C(O)R^b、—(C1-C6 伸烷基)—N(R^c)S(O)2R^b、—(C1-C6 伸烷基)—N(R^cC(O)O(R^b)、—(C1-C6 伸烷基)—N(R^c)C(O)NR^cR^d、—(C1-C6 伸烷基)—N(R^c)S(O)2NR^cR^d 或—(C1-C6 伸烷基)—CN；R^a、R^c、R^d 及 R^c 在每次出現時各自獨立地係 H、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵烷基、G^2a 或—(C1-C6 伸烷基)—G^2a；R^b 在每次出現時獨立地係 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵烷基、G^3a 或—(C1-C6 伸烷基)—G^2a；G^2a 在每次出現時各自獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各 G^2a 基團視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^3g 基團取代；R^3g 在每次出現時獨立地係側氧基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、鹵素、C1-C6 鹵烷基、—CN、NO2、—OR^x1、—OC(O)R^x2、—OC(O)NR^x1R^x1、—SR^x1、—S(O)2R^x1、—S(O)2NR^x3R^x4、—C(O)R^x1、—C(O)OR^x1、—C(O)NR^x3R^x4、—NR^x3R^x4、—N(R^x3)C(O)R^x2、—N(R^x1)S(O)2R^x2、—N(R^x1)C(O)O(R^x2)、—N(R^x1)C(O)NR^x3R^x4、

—$N(R^{x3})S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^{x1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)R^{x2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2R^{x1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^{x1}$、—($C_1$-$C_4$伸烷基)—$C(O)OR^{x1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{x3})C(O)R^{x2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{x3})S(O)_2R^{x2}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{x3})C(O)O(R^{x2})$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{x3})C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$N(R^{x3})S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN；$R^{x1}$、$R^{x3}$及$R^{x4}$在每次出現時各自獨立地係 H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基或 C_1-C_6鹵烷基；且 R^{x2}在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或 C_1-C_6鹵烷基。

【0679】 在某些實施例中，Y^1係 N 或 CH；R^1係 CD_3、C_1-C_3烷基或 C_1-C_3鹵烷基；R^2係 H 或 C_1-C_3烷基；Y^3係 N 或 CR^3；R^3係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$SO)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—CN、—$C(O)R^{3a}$、—$C(O)OR^{3a}$、—$C(O)NR^{3b}R^{3c}$、—$C(O)N(R^{3b})NR^{3b}R^{3c}$、—$S(O)R^{3d}$、—$S(O)_2R^{3a}$、—$S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$、—$OR^{3a}$、—$OC(O)R^{3d}$、—$NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})C(O)R^{3d}$、$N(R^{3b})SO_2R^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)OR^{3d}$、$N(R^{3b})C(O)NR^{3b}R^{3c}$、$N(R^{3b})SO_2NR^{3b}R^{3c}$及 $N(R^{3b})C(NR^{3b}R^{3c})NR^{3b}R^{3c}$；$Y^2$係 C(O)、$S(O)_2$或 CR^4R^5；R^4係 H、氘、C_1-C_6烷基、鹵素或 C_1-C_6鹵烷基；R^5係 H、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$S(O)R^{5d}$、—$S(O)_2R^{5a}$、—$S(O)_2NR^{5b}R^{5c}$或 G^1；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^1、—$C(O)R^{5a}$、—$C(O)OR^{5a}$、—$C(O)NR^{5b}R^{5c}$、—$C(O)N(R^{5b})NR^{5b}R^{5c}$、—$S(O)R^{5d}$、—$S(O)_2R^{5a}$、—$S(O)_2NR^{5b}R^{5c}$、—$OR^{5a}$、

—$OC(O)R^{5d}$、—$NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})C(O)R^{5d}$、$N(R^{5b})SO_2R^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)OR^{5d}$、$N(R^{5b})C(O)NR^{5b}R^{5c}$、$N(R^{5b})SO_2NR^{5b}R^{5c}$及 $N(R^{5b})C(NR^{5b}R^{5c})=NR^{5b}R^{5c}$；$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{5a}$及 R^{5b}在每次出現時各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1或—(C_1-C_6伸烷基)—G^1；R^{5c}在每次出現時獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1、—(C_1-C_6伸烷基)—G^1、—(C_1-C_6伸烷基)—CN、—(C_1-C_6伸烷基)—OR^a或—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)OR^a$；R^{3d}在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1或—(C_1-C_6伸烷基)—G^1；R^{5d}在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^1、—(C_1-C_6伸烷基)—G^1、—(C_1-C_6伸烷基)—NR^cR^d或—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$；G^1在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各 G^1視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^{1g}基團取代；

R^6係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)_2R^{6a}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$或 G^2；其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及 C_2-C_6炔基各自獨立地未經取代或經 1 或 2 個獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：G^2、—$C(O)R^{6a}$、—$C(O)OR^{6a}$、—$C(O)NR^{6b}R^{6c}$、—$C(O)N(R^{6b})NR^{6b}R^{6c}$、—$S(O)R^{6d}$、—$S(O)_2R^{6a}$、—$S(O)_2NR^{6b}R^{6c}$、—$OR^{6a}$、—$OC(O)R^{6d}$、—$NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})C(O)R^{6d}$、$N(R^{6a})SO_2R^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)OR^{6d}$、$N(R^{6b})C(O)NR^{6b}R^{6c}$、$N(R^{6b})SO_2NR^{6b}R^{6c}$及 $N(R^{6b})C(NR^{6b}R^{6c})=NR^{6b}R^{6c}$；$R^{6a}$、$R^{6b}$及 R^{6c}在每次出現時分別獨立地係 H、烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵烷基、G^2、—(C_1-C_6伸烷基)—G^2、—(C_1-C_6伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)R^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)OR^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)R^b$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^cS(O)_2R^b$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$或—(C_1-C_6 伸烷

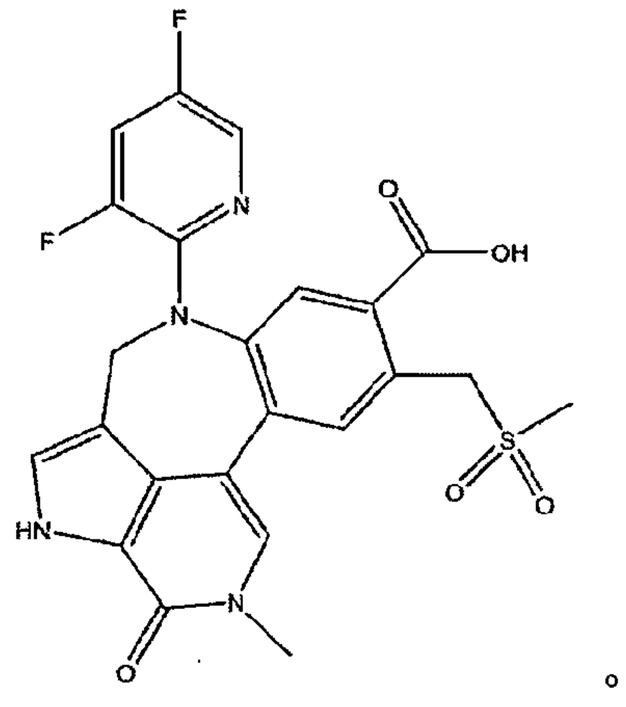
基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；R^{6d}在每次出現時獨立地係烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵烷基、G^2、—(C_1-C_6 伸烷基)—G^2、—(C_1-C_6 伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)R^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)OR^a$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^a)C(O)R^b$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^a)S(O)_2R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^a)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^a)C(O)NR^cR^d$ 或—(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；G^2在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各 G^2視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^{2g}基團取代；A^1係 $C(R^7)$或 N；A^2係 $C(R^8)$或 N；A^3係 $C(R^9)$或 N；且 A^4係 $C(R^{10})$或 N；其中 A^1、A^2、A^3及 A^4中之零個、一個或兩個係 N；R^7、R^8及 R^9各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—CN、NO_2、—$OR^{\gamma 1}$、—$OC(O)R^{\gamma 2}$、—$OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$SR^{\gamma 1}$、—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$C(O)R^{\gamma 1}$、—$C(O)OR^{\gamma 1}$、—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$NR^{\gamma}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、$G^3$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—CN、—(C_1-C_6伸烷基)—$OR^{\gamma 1}$、—(C_1-C_6伸烷基)—$OC(O)R^{\gamma 2}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$OC(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$S(O)_2R^{\gamma 1}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)R^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$C(O)OR^{\gamma 1}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2R^{\gamma 2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)O(R^{\gamma 2})$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{\gamma 3})S(O)_2NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—cn、OR —($C_1$-$C_6$伸烷基)—$G^3$；

$R^{\gamma 1}$、$R^{\gamma 3}$及 $R^{\gamma 4}$在每次出現時各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^3、—(C_1-C_6伸烷基)-G^3、—(C_1-C_6伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基—$C(O)R^a$、

—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)OR^a、—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)NR^cR^d、—(C_1-C_6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)C(O)(R^b)$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$ 或—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；$R^{\gamma 2}$ 在每次出現時獨立地係 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_1-C_6 鹵烷基、G^3、—(C_1-C_6 伸烷基)—G^3、—(C_1-C_6 伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)R^a、—(C_1-C_6伸烷基)—C(O)OR^a、—(C_1-C_6伸烷基)—C(O)NR^cR^d、—(C_1-C_6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^a)C(O)R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^a)S(O)_2R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$；G^3 在每次出現時獨立地係芳基、雜芳基、環烷基、環烯基或雜環；且各 G^3 基團視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^{4g} 基團取代；R^{10} 係 H、C_1-C_3 烷基、鹵素、C_1-C_3 鹵烷基或—CN；R^{1g}、R^{2g} 及 R^{4g} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、鹵素、C_1-C_6 鹵烷基、—CN、NO_2、G^{2a}、—OR^a、—OC(O)R^b、—OC(O)NR^cR^d、—SR^a、—$S(O)_2R^a$、—$S(O)_2NR^cR^d$、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—C(O)NR^cR^d、—NR^cR^d、—$N(R^a)C(O)R^b$、—$N(R^a)S(O)_2R^b$、—$N(R^a)C(O)O(R^b)$、—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$、—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—CN、—(C_1-C_6 伸烷基)—G^{2a}、—(C_1-C_6 伸烷基)—OR^a、—(C_1-C_6 伸烷基)—OC(O)R^b、—(C_1-C_6 伸烷基)—OC(O)NR^cR^d、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2R^a$、—(C_1-C_6伸烷基)—$S(O)_2NR^cR^d$、—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)R^a、—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)OR^a、—(C_1-C_6 伸烷基)—C(O)NR^cR^d、—(C_1-C_6 伸烷基)—NR^cR^d、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^a)C(O)R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2R^b$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)O(R^b)$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^c)C(O)NR^cR^d$、—(C_1-C_6伸烷基)—$N(R^c)S(O)_2NR^cR^d$或—(C_1-C_6伸烷基)—CN；R^a、R^c、R^d 及 R^e 在每次出現時分別獨立地係 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6

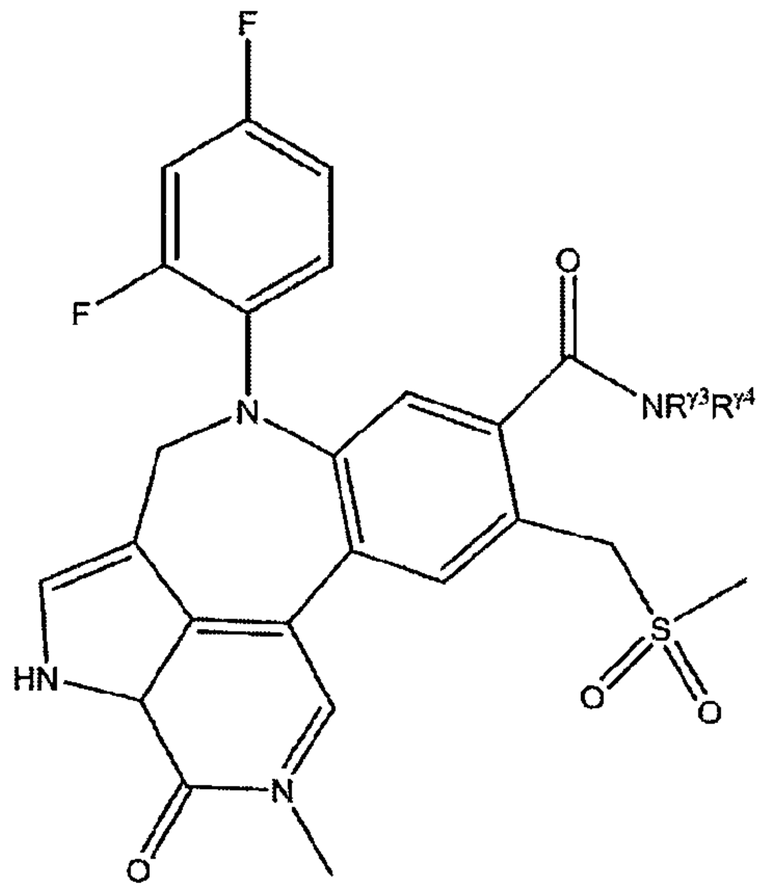
烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2a}或—(C_1-C_6伸烷基)—G^{2a}；R^b在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2a}或—(C_1-C_6伸烷基)—G^{2a}；G^{2a}在每次出現時各自獨立地係芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基；且各 G^{2a}基團視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^{3g}基團取代；R^{3g}在每次出現時獨立地係側氧基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、—CN、NO_2、—OR^{x1}、—$OC(O)R^{x2}$、—$OC(O)NR^{x3}R^{x4}$、—SR^{x1}、—$S(O)_2R^{x1}$、—$S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$、—$C(O)R^{x1}$、—$C(O)OR^{x1}$、—$C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—$NR^{x3}R^{x4}$、—$N(R^{x3})C(O)R^{x2}$、—$N(R^{x3})S(O)_2R^{x2}$、—$N(R^{x3})C(O)O(R^{x2})$、—$N(R^{x3})C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—$N(R^{x3})S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OR^{x1}$、—($C_1$-$C_6$伸烷基)—$OC(O)R^{x2}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$OC(O)NR^{x3}R^{x4}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2R^{x1}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)R^{x1}$、—(C_1-C_6伸烷基)—$C(O)OR^{x1}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$NR^{x3}R^{x4}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$n(r^{x3})C(O)R^{x2}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^{x3})S(O)_2R^{x2}$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^{x3})C(O)O(R^{x2})$、—(C_1-C_6 伸烷基)—$N(R^{x3})C(O)NR^{x3}R^{x4}$、—($C_1$-$C_6$ 伸烷基)—$N(R^{x3})S(O)_2NR^{x3}R^{x4}$或—($C_1$-$C_6$伸烷基)—CN；$R^{x1}$、$R^{x3}$及 R^{x4}在每次出現時各自獨立地係 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或 C_1-C_6鹵烷基；且 R^{x2}在每次出現時獨立地係 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或 C_1-C_6鹵烷基。

【0680】 在某些實施例中，BRD4 抑制劑具有以下結構：



【0681】 在實施例中，BRD4 結合片段經醯胺鍵共價鍵聯至 L2。在實施例中，BRD4 結合片段經醯胺鍵共價鍵聯至 L2，所述醯胺鍵由 L2 中之胺基及以上結構中之-COOH 形成。因此，在某些實施例中，為了將 BRD4 結合片段鍵聯至 L2，A^2係 $C(R^8)$，其中 R^8係-$C(O)OR^{\gamma 1}$，其中 $R^{\gamma 1}$係氫。

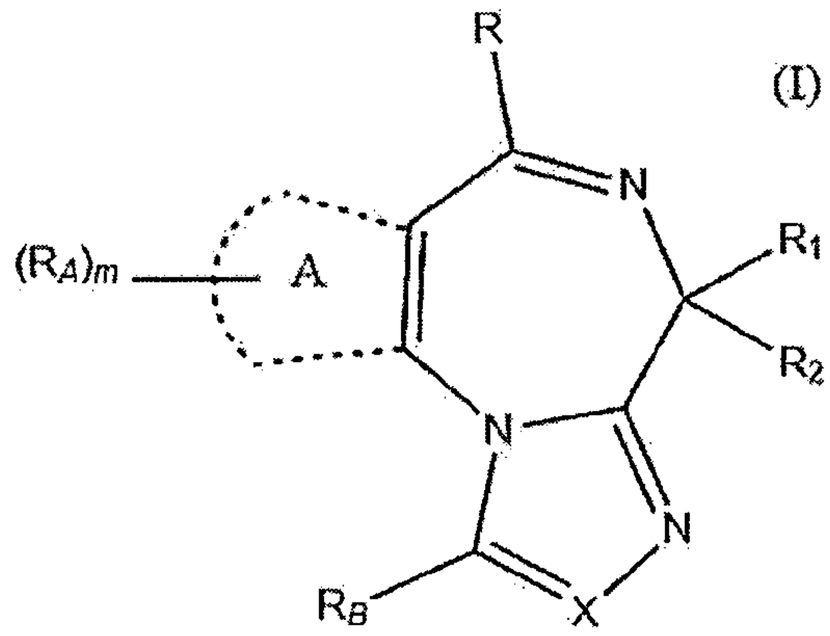
【0682】 在實施例中，為了將 BRD4 結合片段鍵聯至 L2，A^2係 $C(R^8)$，其中 R^8係-$C(O)NR^{\gamma 3}R^{\gamma 4}$，其中 $R^{\gamma 3}$及 $R^{\gamma 4}$各自獨立地選自由氫及 C_1-C_6烷基組成之群組，在以下結構中：



。

【0683】 2. JQ1 抑制劑

在實施例中，CIDE 含有 JQ1 溴域抑制劑之殘基，諸如 US 8,981,083 中所描述之抑制劑，所述專利以全文引用之方式併入本文中。抑制劑具有以下通式 I：



(I)

其中

X 係 N 或 CR_5；

R_5 係 H、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；

R_B 係 H、烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或—COO—R_3，其各自視情況經取代；

環 A 係芳基或雜芳基；

各 R_A 獨立地係烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或任何兩個 R_A 與各自所連接的原子一起可形成稠合芳基或雜芳基；

R 係烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經取代；

R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 0 至 3 且 L 係 H、—COO—R_3、—CO—R_3、—CO—$N(R_3R_4)$、—$S(O)_2$—R_3、—$S(O)_2$—$N(R_3R_4)$、$N(R_3R_4)$、$N(R_4)C(O)R_3$、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R_2 係 H、D（氘）、鹵素或視情況經取代之烷基；

各 R_3 獨立地選自由以下組成之群組：

（i）H、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

（ii）雜環烷基或經取代之雜環烷基；

（iii）—C_1-C_8 烷基、—C_2-C_8 烯基或—C_2-C_8 炔基，各自含有 0、1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；—C_3-C_{12} 環烷基、經取代之—C_3-C_{12} 環烷基、—C_3-C_{12} 環烯基或經取代之—C_3-C_{12} 環烯基，其各自可視情況經取代；及

（iv）NH_2、$N{=}CR_4R_6$；

各 R_4 獨立地係 H、烷基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或 R_3 及 R_4 與其所連接的氮原子一起形成 4 至 10 員環；

R_6 係烷基、烯基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或 R_4 及 R_6 與其所連接的碳原子一起形成 4 至 10 員環；

m 係 0、1、2 或 3；

其限制條件為

（a）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R 係苯基或經取代之苯基，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 1 且 L 係—CO—N(R_3R_4)，則 R_3 及 R_4 不與其所連接的氮原子一起形成 N-嗎啉基環；

（b）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R 係經取代之苯基，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 1 且 L 係—CO—N(R_3R_4)，且 R_3 及 R_4 中之一者係 H，則 R_3 及 R_4 中另之一者不為甲基、羥乙基、烷氧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基或經取代之吡啶基；及

（c）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R 係經取代之苯基，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 1 且 L 係—COO—R_3，則 R_3 不為甲基或乙基；

或其鹽、溶劑合物或水合物。

【0684】 在某些實施例中，R 係芳基或雜芳基，其各自視情況經取代。

【0685】 在某些實施例中，L 係 H、—COO—R_3、—CO—N(R_3R_4)、—$S(O)_2$—R_3、—$S(O)_2$—N(R_3R_4)、N(R_3R_4)、N(R_4)C(O)R_3 或視情況經取代之芳基。在某些實施例中，各 R_3 獨立地選自由以下組成之群組：H、—C_1-C_8 烷基，其視情況經取代，含有 0、1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；或 NH_2、N=CR_4R_6。

【0686】 在某些實施例中，R_2 係 H、D、鹵素或甲基。

【0687】 在某些實施例中，R_B 係烷基、羥烷基、鹵烷基或烷氧基；其各自視情況經取代。

【0688】 在某些實施例中，R_B 係甲基、乙基、羥基甲基、甲氧基甲基、三氟甲基、COOH、COOMe、COOEt 或 $COOCH_2OC(O)CH_3$。

【0689】 在某些實施例中，環 A 係 5 或 6 員芳基或雜芳基。在某些實施例中，環 A 係硫代呋喃基、苯基、萘基、聯苯、四氫萘基、茚滿基、吡啶基、呋喃基、吲哚基、嘧啶基、吡啶嗪基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑

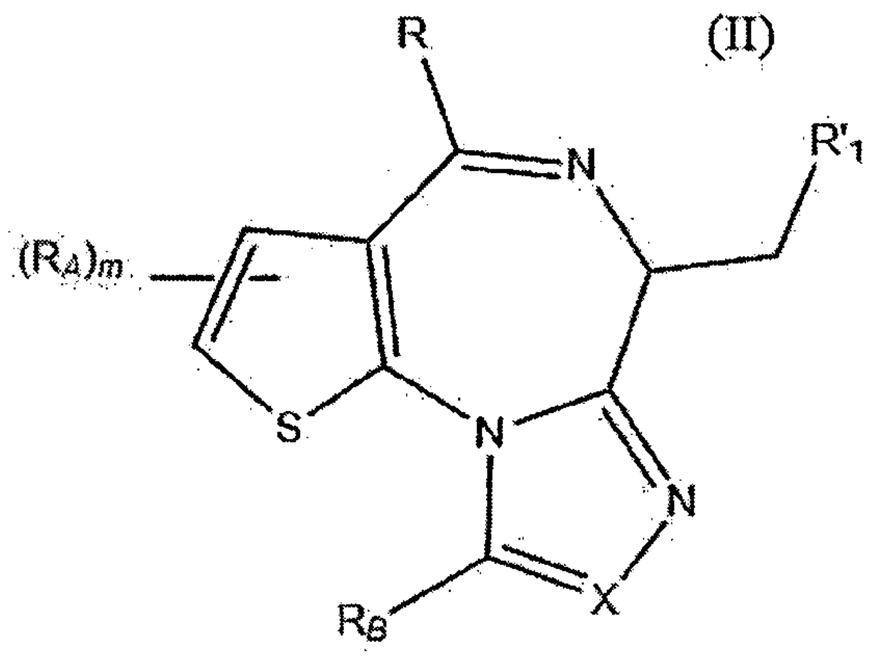
基、三唑基、異噁唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基或 5,6,7,8-四氫異喹啉基。

【0690】 在某些實施例中，環 A 係苯基或噻吩基。

【0691】 在某些實施例中，m 係 1 或 2，且至少一次出現之 R_A 係甲基。

【0692】 在某些實施例中，各 R_A 獨立地係 H、視情況經取代之烷基，或任何兩個 R_A 與各自所連接的原子一起可形成芳基。

【0693】 在一些其他實施例中，JQ1 抑制劑係式 II 化合物：



其中

X 係 N 或 CR_5；

R_5 係 H、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；

R_B 係 H、烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或—COO—R_3，其各自視情況經取代；

各 R_A 獨立地係烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或任何兩個 R_A 與各自所連接的原子一起可形成稠合芳基或雜芳基；

R 係烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；

R'_1 係 H、—COO—R_3、—CO—R_3、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各 R_3 獨立地選自由以下組成之群組：

（i）H、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基；

（ii）雜環烷基或經取代之雜環烷基；

（iii）—C_1-C_8 烷基、—C_2-C_8 烯基或—C_2-C_8 炔基，各自含有 0、1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；—C_3-C_{12} 環烷基、經取代之—C_3-C_{12} 環烷基；—C_3-C_{12} 環烯基或經取代之—C_3-C_{12} 環烯基；其各自可視情況經取代；

m 係 0、1、2 或 3；

其限制條件為若 R'_1 係—COO—R_3，X 係 N，R 係經取代之苯基，且 R_B 係甲基，則 R_3 不為甲基或乙基；或其鹽、溶劑合物或水合物。

【0694】 在某些實施例中，R 係芳基或雜芳基，其各自視情況經取代。在某些實施例中，R 係苯基或吡啶基，各自視情況經取代。在某些實施例中，R 係對 Cl 苯基、鄰 Cl 苯基、間 Cl 苯基、對 F 苯基、鄰 F 苯基、間 F 苯基或吡啶基。

【0695】 在某些實施例中，R'_1 係—COO—R_3、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且 R_3 係—C_1-C_8 烷基，其含有 0、1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子，且可視情況經取代。在某些實施例中，R'_1 係—COO—R_3，且 R_3 係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、或第三丁基；或 R'_1 係 H 或視情況經取代之苯基。

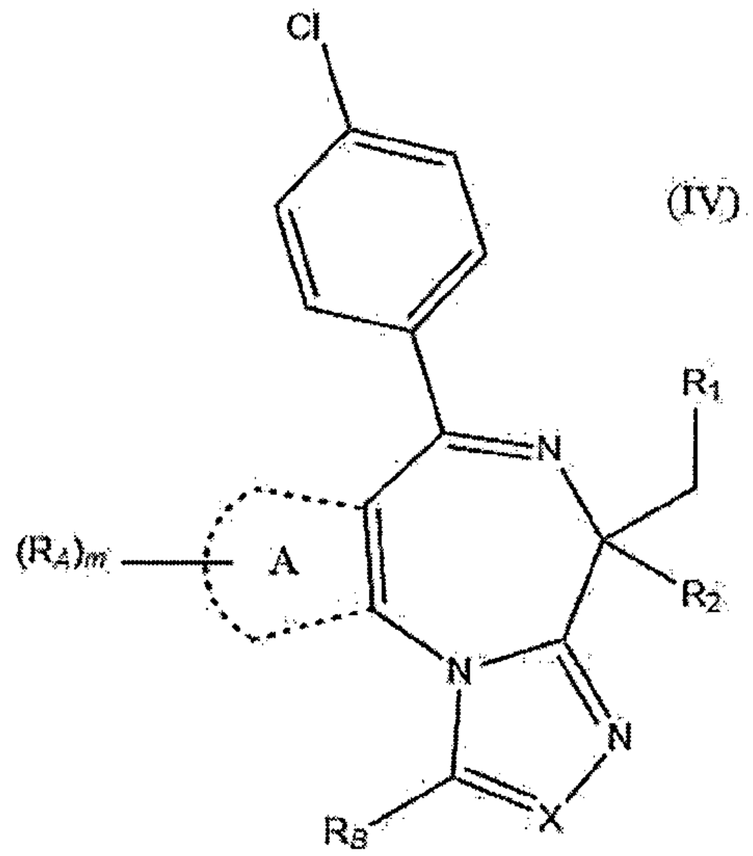
【0696】 在某些實施例中，R_B 係甲基、乙基、羥基甲基、甲氧基甲基、三氟甲基、COOH、COOMe、COOEt、$COOCH_2OC(O)CH_3$。

【0697】 在某些實施例中，R_B 係甲基、乙基、羥基甲基、甲氧基甲基、三氟甲基、COOH、COOMe、COOEt 或 $COOCH_2OC(O)CH_3$。

【0698】 在某些實施例中，各 R_A 獨立地係視情況經取代之烷基，或任何兩個 R_A 與各自所連接的原子一起可形成稠合芳基。

【0699】 在某些實施例中，各 R_A 係甲基。

【0700】 在另外的實施例中，JQ1 抑制劑係式 IV 化合物：



(IV)

其中

X 係 N 或 CR_5；

R_5 係 H、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；

R_B 係 H、烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基或—COO—R_3，其各自視情況經取代；

環 A 係芳基或雜芳基；

各 R_A 獨立地係烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或任何兩個 R_A 與各自所連接的原子一起可形成稠合芳基或雜芳基；

R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 0 至 3 且 L 係 H、—COO—R_3、—CO—R_3、—CO—$N(R_3R_4)$、—$S(O)_2$—R_3、—$S(O)_2$—$N(R_3R_4)$、$N(R_3R_4)$、$N(R_4)C(O)R_3$、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R_2 係 H、D、鹵素或視情況經取代之烷基；

各 R_3 獨立地選自由以下組成之群組：

（i）H、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

（ii）雜環烷基或經取代之雜環烷基；

（iii）—C_1-C_8 烷基、—C_2-C_8 烯基或—C_2-C_8 炔基，各自含有 0、1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；—C_3-C_{12} 環烷基、經取代之—C_3-C_{12} 環烷基、—C_3-C_{12}

環烯基或經取代之—C_3-C_{12}環烯基，其各自可視情況經取代；及

（iv）NH_2、$N{=}CR_4R_6$；

各 R_4 獨立地係 H、烷基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；

或 R_3 及 R_4 與其所連接的氮原子一起形成 4 至 10 員環；

R_6 係烷基、烯基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其各自視情況經取代；或 R_4 及 R_6 與其所連接的碳原子一起形成 4 至 10 員環；

m 係 0、1、2 或 3；

其限制條件為

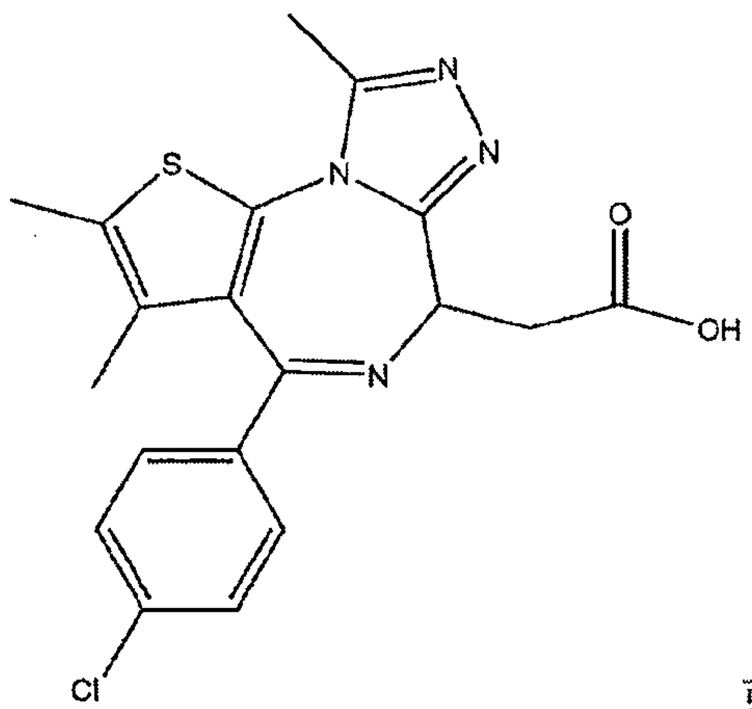
（a）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 0 且 L 係—CO—$N(R_3R_4)$，則 R_3 及 R_4 不與其所連接的氮原子一起形成 N-嗎啉基環；

（b）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 0 且 L 係—CO—$N(R_3R_4)$，且 R_3 及 R_4 中之一者係 H，則 R_3 及 R_4 中另之一者不為甲基、羥乙基、烷氧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基或經取代之吡啶基；及

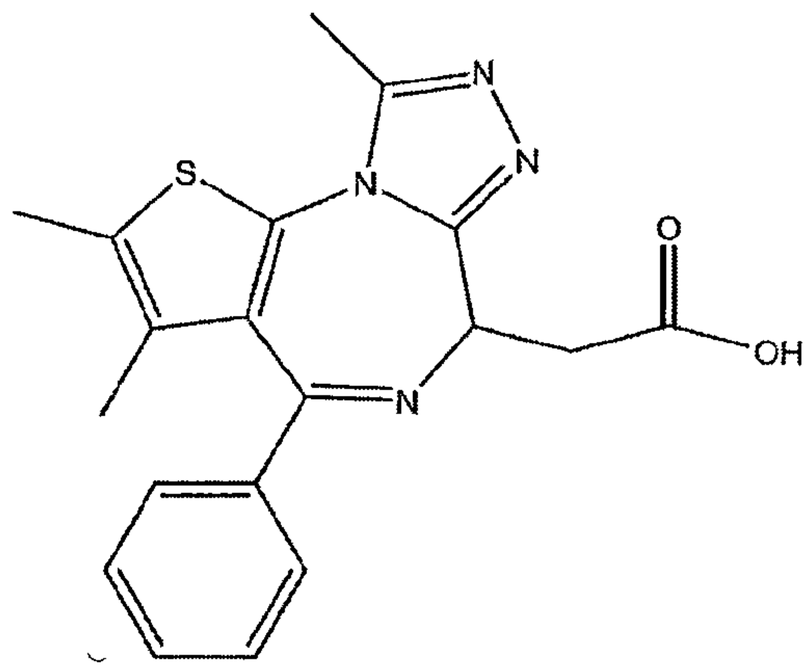
（c）若環 A 係噻吩基，X 係 N，R_2 係 H，R_B 係甲基，且 R_1 係—$(CH_2)_n$-L，其中 n 係 0 且 L 係—COO—R_3，則 R_3 不為甲基或乙基；或

其鹽、溶劑合物或水合物。

【0701】在某些實施例中，JQ1 抑制劑係如上文所描述之化合物，其中 R'_1 係—COO—R_3，其中 R_3 係 H。在某些實施例中，抑制劑 JQ1 具有以下結構：



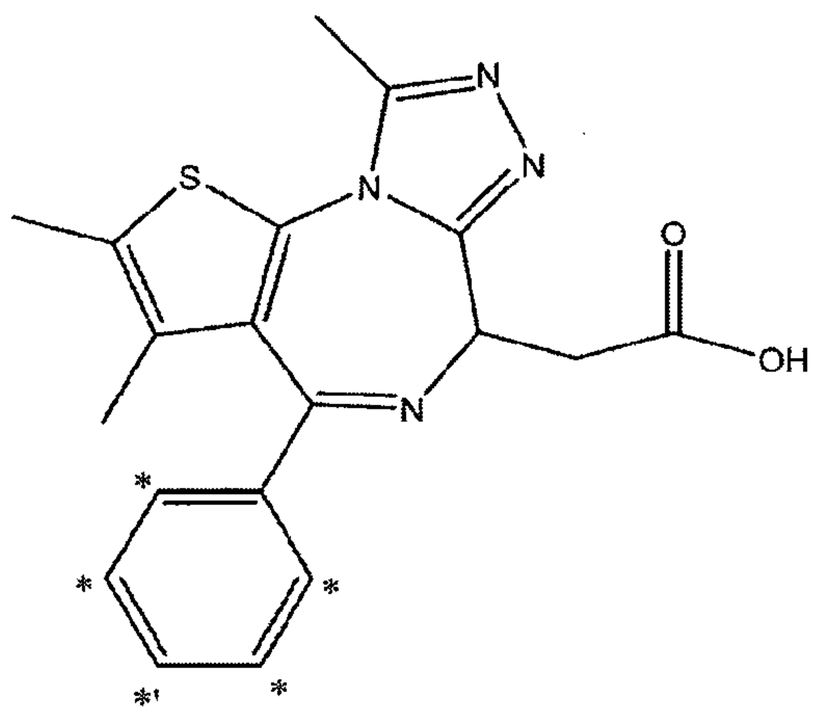
或



。

【0702】 在某些實施例中，JQ1 結合片段經醯胺鍵共價鍵聯至 L2，所述醯胺鍵由 L2 中之胺基及以上結構中之-COOH 形成。

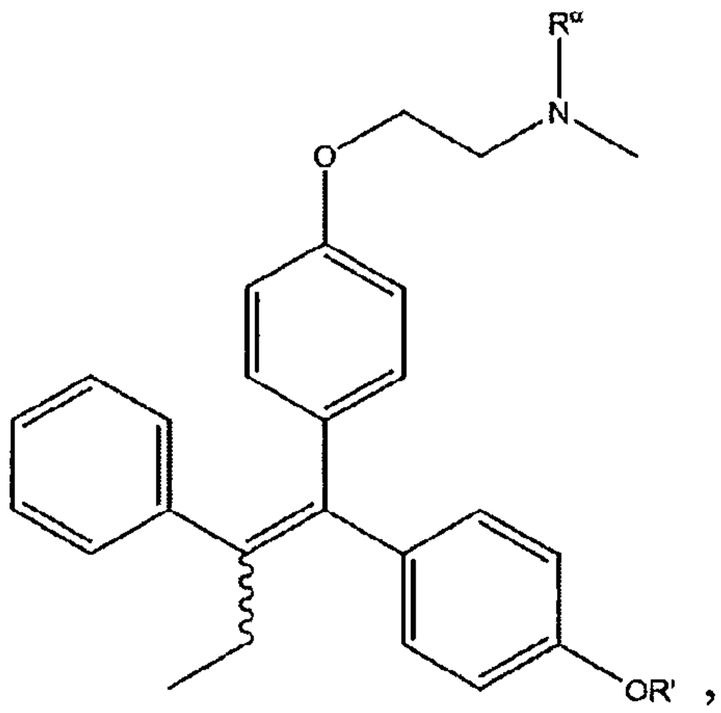
【0703】 當 L1 共價結合至 JQ1 結合片段時，連接點包含以下結構中顯示為*的點，特定實施例顯示為*'：



。

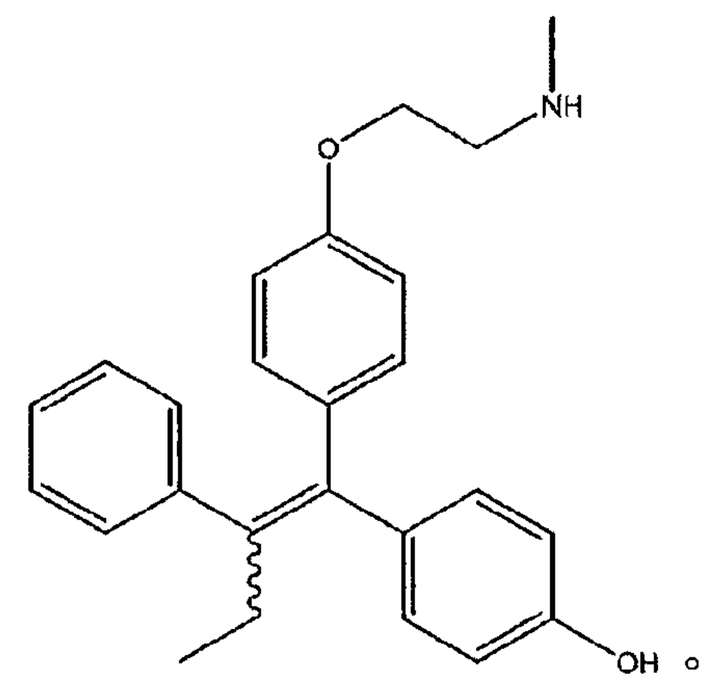
【0704】 ii. ERα

在實施例中，CIDE 部分含有抗雌激素化合物之殘基，例如以下之殘基：他莫昔芬代謝產物、4-羥基他莫昔芬（E 及 Z 異構體之混合物或經分離之 E 或 Z 異構體）及吲哚昔芬（endoxifen）（E 及 Z 異構體之混合物或經分離之 E 或 Z 異構體），諸如具有以下式之化合物：



其中，R^{α}係氫或甲基，且 R'係氫、C_1-C_6烷基、苄基、苯基或-(PO_3H_2)。

【0705】 在實施例中，CIDE 部分含有吲哚昔芬之殘基（E 及 Z 異構體之混合物或經分離之 E 或 Z 異構體）：



【0706】 c.連接子 L2

如本文所描述之 CIDE 的 E3LB 及 PB 基團可用連接子（L2，連接子 L2，連接子-2）連接。在某些實施例中，連接子 L2 經醯胺鍵共價結合至 E3LB 部分，所述醯胺鍵由-NH、-NH_2、-NHR^{α}、-NHCOOH 或 E3LB 部分上能夠與連接子 L2 形成醯胺鍵的其他部分形成。

【0707】 在某些實施例中，連接子基團 L2 係包括一或多個 A 之共價連接結構單元的基團（例如，-A_1 ...A_q-），其中 A_1 係偶聯至 E3LB、PB 或其組合中之至少一者的基團。在某些實施例中，A_1 將 E3LB、PB 或其組合直接鍵聯至另一 E3LB、PB 或其組合。在其他實施例中，A_1 將 EL3B、PB 或其組合經 A_q 間接

鍵聯至另一 E3LB、PB 或其組合。

【0708】 在某些實施例中，A_1至 A_q各自獨立地係鍵、$CR^{La}R^{Lb}$、O、S、SO、SO_2、NR^{Lc}、SO_2NR^{Lc}、$SONR^{Lc}$、$CONR^{Lc}$、$NR^{Lc}CONR^{Ld}$、$NR^{Lc}SO_2NR^{Ld}$、CO、$CR^{La}=CR^{Lb}$、C≡C、$SiR^{La}R^{Lb}$、$P(O)R^{La}$、$P(O)OR^{La}$、$NR^{Lc}C(=NCN)NR^{Ld}$、$NR^{Lc}C(=NCN)$、$NR^{Lc}C(=CNO_2)NR^{Ld}$、視情況經 0 至 6 個 R^{La}及/或 R^{Lb}基團取代之 C_{3-11}環烷基、視情況經 0 至 6 個 R^{La}及/或 R^{Lb}基團取代之 C_{3-11}雜環基、視情況經 0 至 6 個 R^{La}及/或 R^{Lb}基團取代之芳基、視情況經 0 至 6 個 R^{La}及/或 R^{Lb}基團取代之雜芳基，其中 R^{La}或 R^{Lb}可各自獨立地鍵聯至其他 A 基團以形成環烷基及/或雜環基部分，所述部分可經 0 至 4 個 R^{Le}基團進一步取代；其中 R^{La}、R^{Lb}、R^{Lc}、R^{Ld}及 R^{Le}各自獨立地係 H、鹵基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}環烷基、芳基、雜芳基、C_{3-11}雜環基、OC_{1-8}環烷基、SC_{1-8}環烷基、NHC_{1-8}環烷基、$N(C_{1-8}環烷基)_2$、$N(C_{1-8}環烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC—$C_{1-8}$烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、鹵素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH SO_2NH_2。

【0709】 在某些實施例中，q 係大於或等於 0 之整數。在某些實施例中，q 係大於或等於 1 之整數。

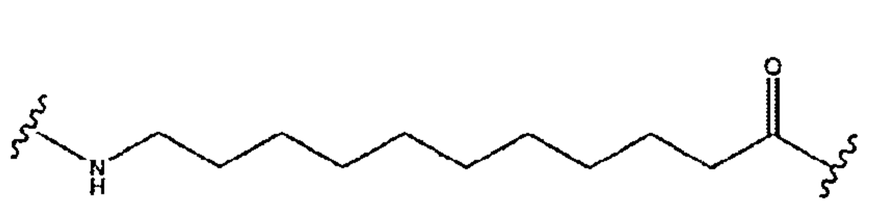
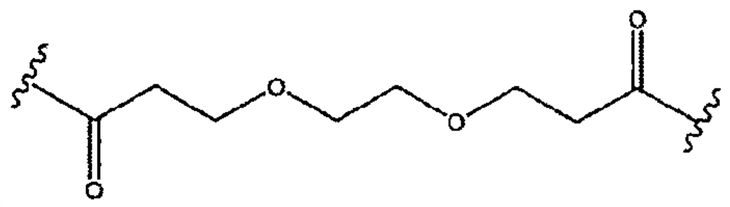
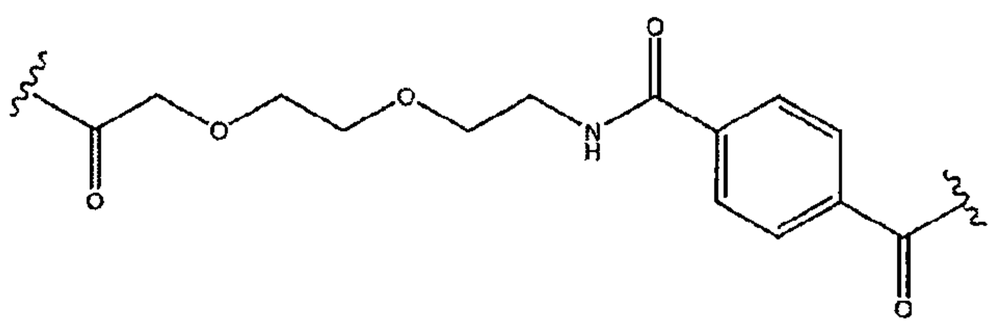
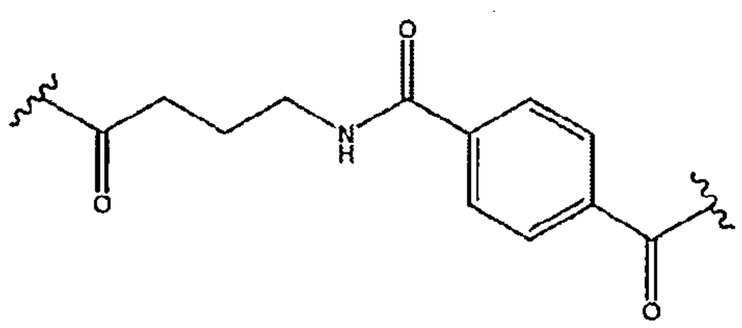
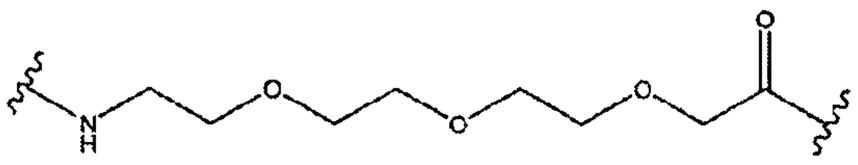
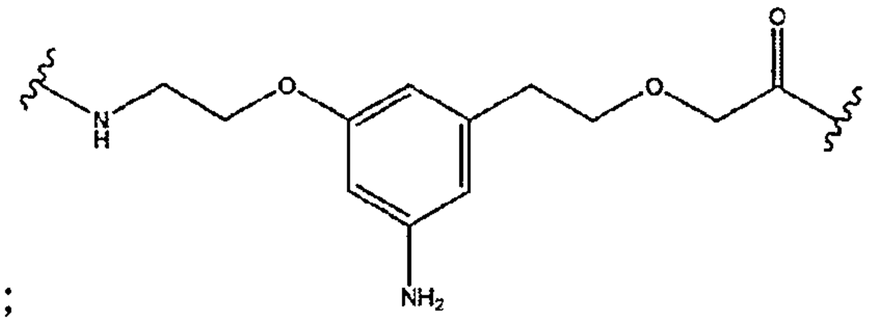
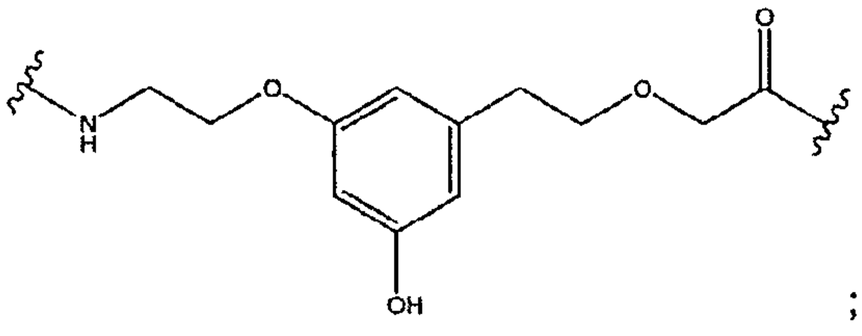
【0710】 在某些實施例中，例如，在 q 大於 2 時，A_q係連接至 E3LB 部分之基團，且 A_1及 A_q經 A 之結構單元連接（此類 A 之結構單元的數目：q-2）。

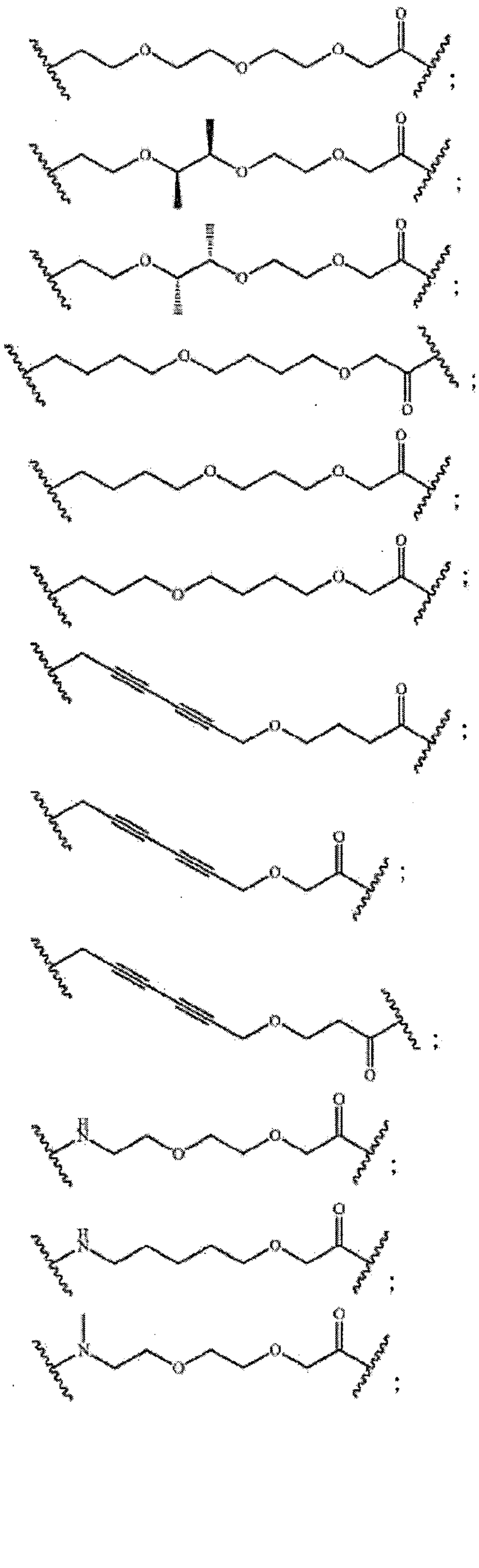
【0711】 在某些實施例中，例如，在 q 係 2 時，A_q 係連接至 A_1 及 E3LB 部分之基團。

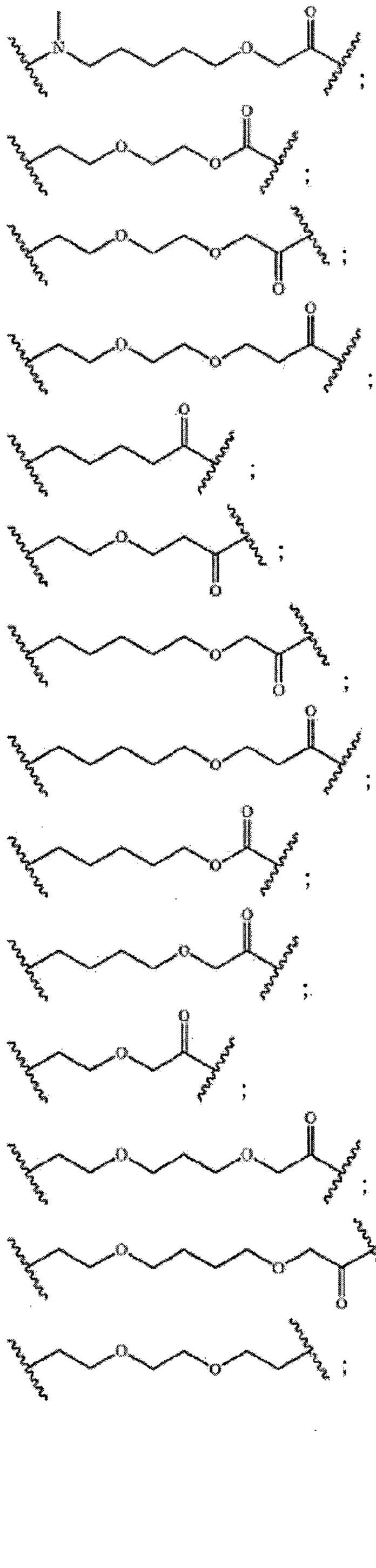
【0712】 在某些實施例中，例如在 q 係 1 時，連接子基團 L2 之結構係-A_1-，且 A_1 係連接至 E3LB 部分及 PB 部分之基團。

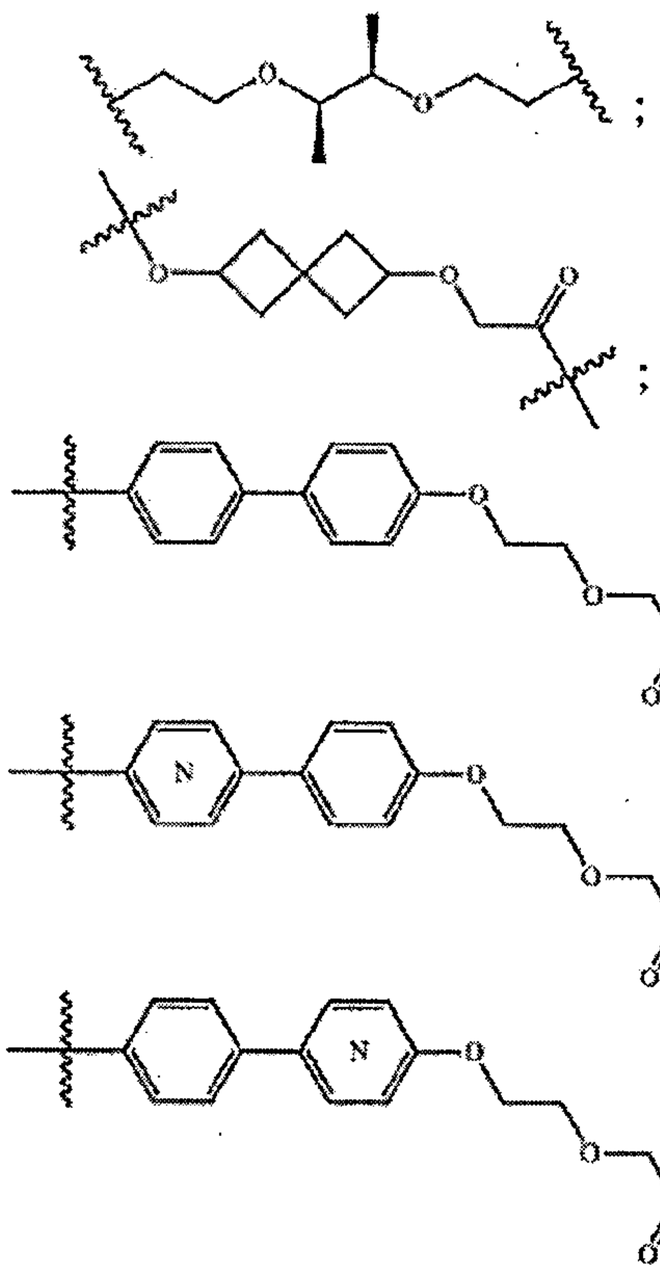
【0713】 在另外的實施例中，q 係 1 至 100、1 至 90、1 至 80、1 至 70、1 至 60、1 至 50、1 至 40、1 至 30、1 至 20 或 1 至 10 之整數。

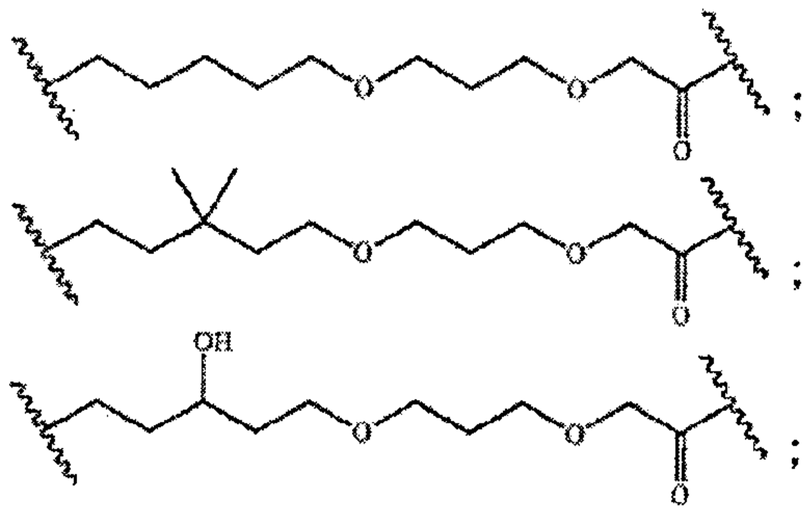
【0714】 在某些實施例中，連接子（L2）選自由以下組成之群組：

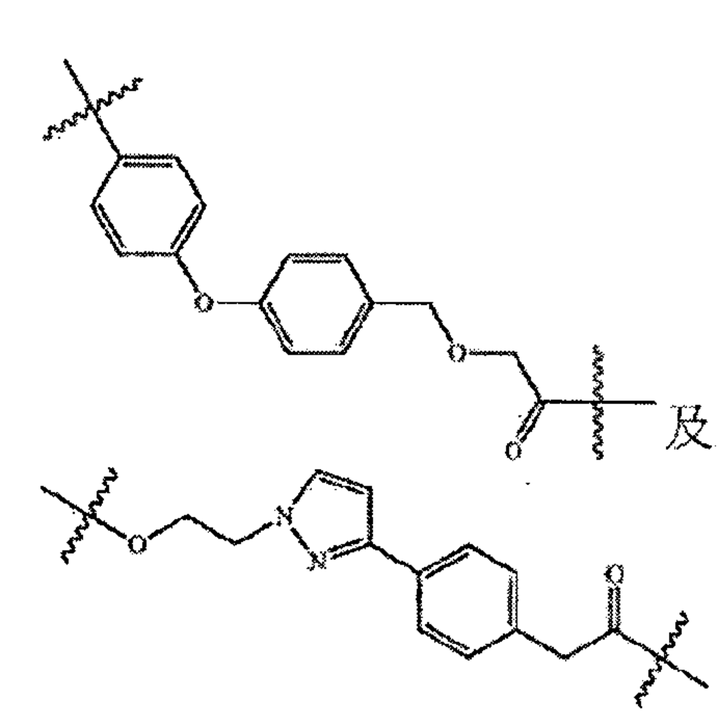

;

;

;

;

;

;

;











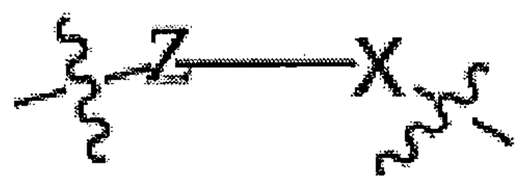
在另外的實施例中，連接子基團係視情況經取代之(聚)乙二醇，其具有在 1 與約 100 之間的乙二醇單元、在約 1 與約 50 之間的乙二醇單元、在 1 與約 25 之間的乙二醇單元、在約 1 與約 10 之間的乙二醇單元、在 1 與約 8 之間的乙二醇單元及 1 及 6 個乙二醇單元、在 2 與 4 之間的乙二醇單元，或中間分散有視情況經取代之 O、N、S、P 或 Si 原子的視情況經取代之烷基。在某些實施例中，連接子經芳基、苯基、苄基、烷基、伸烷基或雜環基取代。在某些實施例中，連接子可為不對稱或對稱的。

【0715】 在本文所描述之化合物之實施例中之任一者中，連接子基團可為本文所描述之任何適合部分。在一個實施例中，連接子係經取代或未經取代之聚乙二醇基團，其大小範圍為約 1 至約 12 個乙二醇單元，在 1 與約 10 個乙二醇單元之間，約 2 個約 6 個乙二醇單元，在約 2 與 5 個乙二醇單元之間，在約 2 與 4 個乙二醇單元之間。

【0716】 不過 E3LB 基團及 PB 基團可經對連接子之化學性質適當且穩定

的任何基團共價鍵聯至連接子基團。連接子較佳經醯胺、酯、硫酯、酮基、胺基甲酸酯（胺甲酸酯）、碳或醚獨立地共價鍵結至 E3LB 基團及 PB 基團，所述基團中之每一者可插入 E3LB 基團及 PB 基團上的任何位置，以提供泛素連接酶上之 E3LB 基團與待降解之目標蛋白上的 PB 基團的最大結合。在 PB 基團為 E3LB 基團之某些態樣中，用於降解之目標蛋白可為泛素連接酶本身。在某些態樣中，連接子可鍵聯至 E3LB 及/或 PB 基團上之視情況經取代之烷基、伸烷基、烯基或炔基、芳基或雜環基。應注意，可能需要將 E3LB 基團或 PB 基團衍生化以製備可與連接子上之化學官能基反應的化學官能基。可替代地，可能需要將連接子衍生化，以包含可與見於 E3LB 及/或 PB 上之官能基反應的化學官能基。

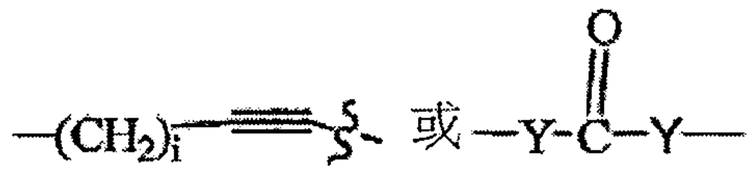
【0717】 L2 亦可由以下式表示：



，

其中 Z 係將 E3LB 鍵聯至 X 之基團；且 X 係將 Z 鍵聯至 PB 基團之基團。

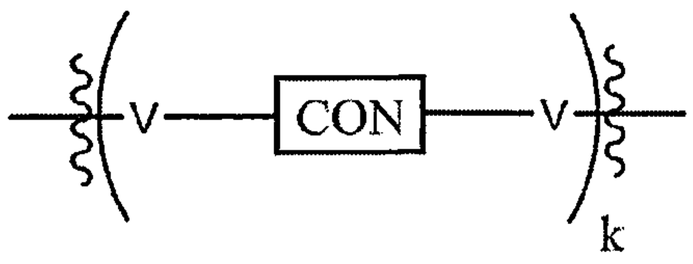
【0718】 在實施例中，Z 係不存在（鍵）、-(CH_2)i-O、-(CH_2)i-S、-(CH_2)i-N-R、$(CH_2)_i$-X_1Y_1 基團，其中 X_1Y_1 形成醯胺基或胺甲酸酯基、酯或硫酯基，或



，

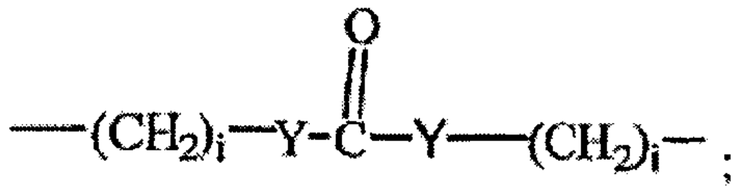
其中，各 R 係 H 或 C_1-C_3 烷基、烷醇基或雜環（包含水溶性雜環，較佳 N-嗎啉基、哌啶或哌嗪基，以提高連接子基團之水溶解性）；各 Y 獨立地係鍵、O、S 或 N-R；且各 i 獨立地係 0 至 100、1 至 75、1 至 60、1 至 55、1 至 50、1 至 45、1 至 40、2 至 35、3 至 30、1 至 15、1 至 10、1 至 8、1 至 6，1、2、3、4 或 5；

在實施例中，X 係

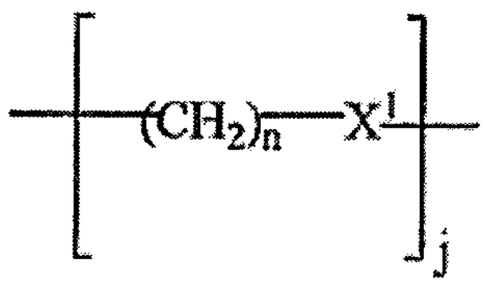


，

其中各 V 獨立地係鍵（不存在），



；



.

j 係 1 至 100、1 至 75、1 至 60、1 至 55、1 至 50、1 至 45、1 至 40、2 至 35、3 至 30、1 至 15、1 至 10、1 至 8、1 至 6，1、2、3、4 或 5；

k 係 1 至 100、1 至 75、1 至 60、1 至 55、1 至 50、1 至 45、1 至 40、2 至 35、3 至 30、1 至 15、1 至 10、1 至 8、1 至 6，1、2、3、4 或 5；較佳地，k 係 1、2、3、4 或 5；

m'係 1 至 100、1 至 75、1 至 60、1 至 55、1 至 50、1 至 45、1 至 40、2 至 35、3 至 30、1 至 15、1 至 10、1 至 8、1 至 6，1、2、3、4 或 5；

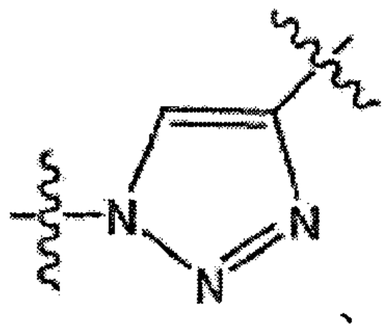
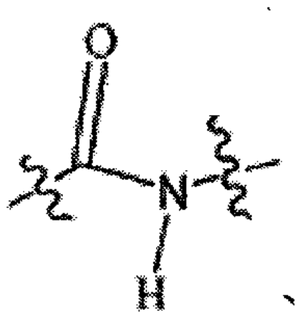
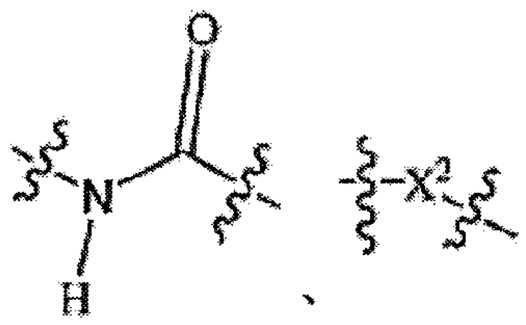
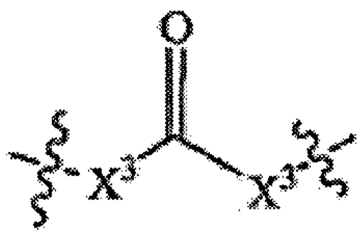
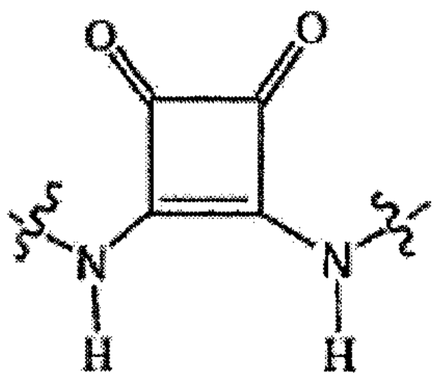
n 係 1 至 100、1 至 75、1 至 60、1 至 55、1 至 50、1 至 45、1 至 40、2 至 35、3 至 30、1 至 15、1 至 10，1至 8、1 至 6，1、2、3、4 或 5；

X^1 係 O、S 或 N-R，較佳 O；

Y 與以上相同；

當連接子組中存在 CON 時，CON 係將 Z 連接至 X 之接頭（connector）基團（其可為鍵）。

【0719】在實施例中，CON 係鍵（不存在）、包含水溶性雜環（諸如哌嗪基或其他基團）之雜環，或基團

或

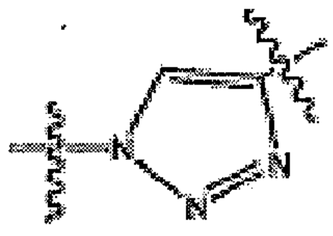
其中 X^2 係 O、S、NR^4、S(O)、$S(O)_2$、-$S(O)_2O$、-$OS(O)_2$ 或 $OS(O)_2O$；

X^3 係 O、S、CHR^4、NR^4；且

R 係 H 或視情況經一或兩個羥基取代之 C_1-C_3 烷基，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或立體異構體。

【0720】 在替代的較佳態樣中，連接子基團係(聚)乙二醇，其具有在 1 與約 100 之間的乙二醇單元、在約 1 與約 50 之間的乙二醇單元、在 1 與約 25 之間的乙二醇單元、在約 1 與約 10 之間的乙二醇單元、在 1 與約 8 之間的乙二醇單元及 1 及 6 個乙二醇單元、在 2 與 4 之間的乙二醇單元。

【0721】 在實施例中，CON 係



，

或醯胺基。

【0722】 儘管 E3LB 基團及 PB 基團可經對連接子之化學性質適當且穩定的任何基團共價鍵聯至連接子基團，但在較佳態樣中，連接子經醯胺、酯、硫酯、酮基、胺基甲酸酯（胺甲酸酯）或醚獨立地共價鍵結至 E3LB 基團及 PB 基團，所述基團中之每一者可插入 E3LB 基團及 PB 基團上的任何位置，以允許 E3LB 基團與泛素連接酶及 PB 基團與待降解之目標蛋白的結合。換言之，如本

文所示，連接子可經設計且連接至 E3LB 及 PB，以最小化、消除或中和其存在可能對 E3LB 及 PB 與其各別結合搭配物之結合產生的任何影響。在某些態樣中，所靶向的用於降解之蛋白可為泛素連接酶。

【0723】 另外的連接子 L2 揭示於美國申請公開案第號 2016/0058872 號；第 2016/0045607 號；第 2014/0356322 號；及第 2015/0291562 號及 WO2014/063061 中。

【0724】 現參考 Ab-CIDE，Ab-CIDE 可包括單一抗體，其中單一抗體可具有多於一種 CIDE，各 CIDE 經連接子 L1 共價鍵聯至抗體。「CIDE 負載量」係每抗體 CIDE 部分之平均數目。CIDE 負載量可在每抗體（Ab）1 至 8 個 CIDE（D）範圍內。亦即，在 Ab-CIDE 式 Ab—(L1—D)$_p$ 中，p 的值為約 1 至約 50、約 1 至約 8、約 1 至約 5、約 1 至約 4 或約 1 至約 3。經連接子 L1 共價鍵聯至抗體之各 CIDE 可為相同或不同 CIDE，且可具有與任何其他共價鍵聯至抗體之 L1 相同或不同類型的連接子。在一個實施例中，Ab 係經半胱胺酸工程改造之抗體且 p 係約 2。

【0725】 由綴合反應產生之 Ab-CIDE 製劑中每抗體之平均 CIDE 數目可藉由習知方式進行表徵，諸如質譜、ELISA 分析、電泳及 HPLC。亦可測定就 p 而言之 ADC 之定量分佈。藉由 ELISA，可確定 Ab-CIDE 之特定製劑中 p 的平均值（Hamblett 等人(2004)《臨床癌症研究（Clin.Cancer Res.）》10:7063-7070；Sanderson 等人(2005)《臨床癌症研究》11:843-852）。然而，p 值之分佈因 ELISA 之抗體-抗原結合及偵測侷限性而無法辨別。此外，用於偵測 Ab-CIDE 之 ELISA 分析未確定 CIDE 部分連接至抗體之位置，諸如重鏈或輕鏈片段或特定胺基酸殘基。在某些情況下，可藉由諸如逆相 HPLC 或電泳之方式來實現其中 p 係來自具有其他藥物負載之 Ab-CIDE 之一定值的均質 Ab-CIDE 之分離、純化及表徵。

【0726】 對於一些 Ab-CIDE，p 可受抗體上之連接位點數目限制。舉例而

言，抗體可具有僅一個或數個半胱胺酸硫醇基，或可具有僅一個或數個具足夠反應性之硫醇基，連接子可經硫醇基連接。連接 L1-D 之 Ab 上的另一反應位點為離胺酸殘基之胺官能基。P 之值包含約 1 至約 50、約 1 至約 8、約 1 至約 5、約 1 約 4、約 1 至約 3 之值，且其中 p 等於 2。在一些實施例中，本文所描述之主題係關於任何 Ab-CIDE，其中 p 係約 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

【0727】一般而言，在綴合反應期間，少於理論最大值之 CIDE 部分與抗體綴合。抗體可含有例如許多不與連接子 L1-CIDE 基團（L1-D）或連接子試劑反應的離胺酸殘基。僅最具反應性之離胺酸基可與胺反應性連接子試劑反應。此外，僅最具反應性之半胱胺酸硫醇基可以與硫醇反應性連接子試劑或連接子 L1-CIDE 基團反應。一般而言，抗體不含有許多（若存在）可鍵聯至 CIDE 部分之自由及反應性半胱胺酸硫醇基。化合物之抗體中的大多數半胱胺酸硫醇殘基以二硫橋鍵形式存在，且必須在部分或全部還原條件下用還原劑（諸如二硫蘇糖醇（DTT）或 TCEP）還原。然而，可藉由數種不同方式來控制 CAR 之 CIDE 負載量（CIDE/抗體比率，「CAR」），包含：（i）限制連接子 L1-CIDE 基團或連接子試劑相對於抗體之莫耳過量，（ii）限制綴合反應時間或溫度，及（iii）半胱胺酸硫醇修飾之部分或限制性還原條件。

【0728】II. L1-CIDE 化合物

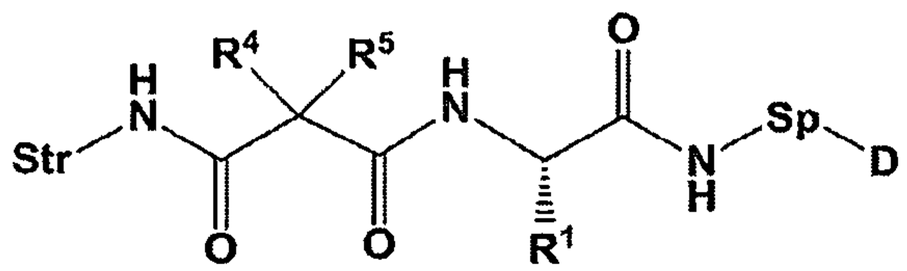
可將本文所描述之 CIDE 共價鍵聯至連接子 L1 以製備 L1-CIDE 基團。此等化合物具有以下通式：

(L1—D)，

其中，D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；其中，E3LB 係共價結合至 L2 之 E3 連接酶結合基團；L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；PB 係共價結合至 L2 之蛋白質結合基團；且 L1 係共價結合至 D 之連接子。此等組分中之每一者的適用基團如上文所描述。

【0729】 在具體實施例中，L1 如本文別處所描述，包含肽模擬物連接子。

在此等實施例中，L1-CIDE 具有以下式：



其中

Str 係延伸子單元；

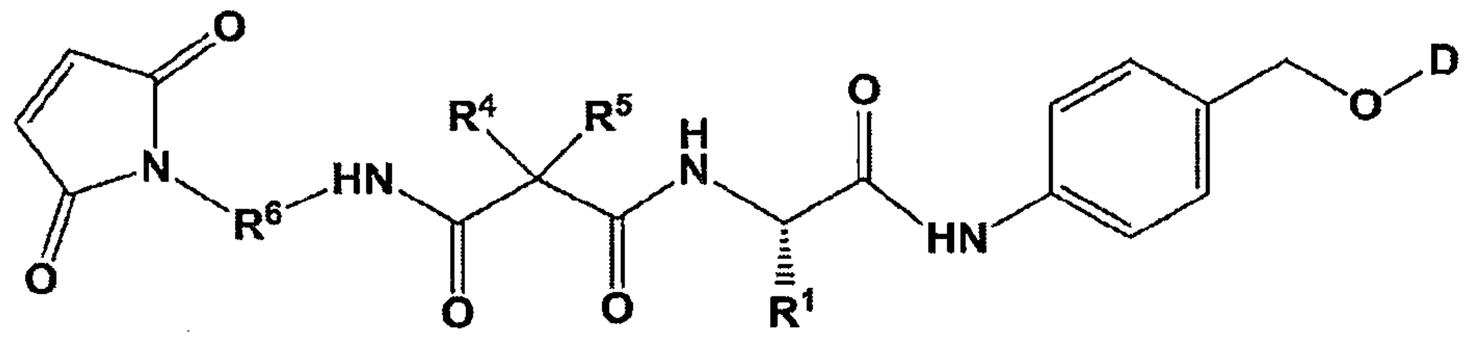
Sp 係共價連接至 D，亦即 CIDE 部分之鍵或間隔單元；

R^1 係 C_1-C_{10}烷基、(C_1-C_{10}烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10}烷基)NHC(O)NH_2；

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環；

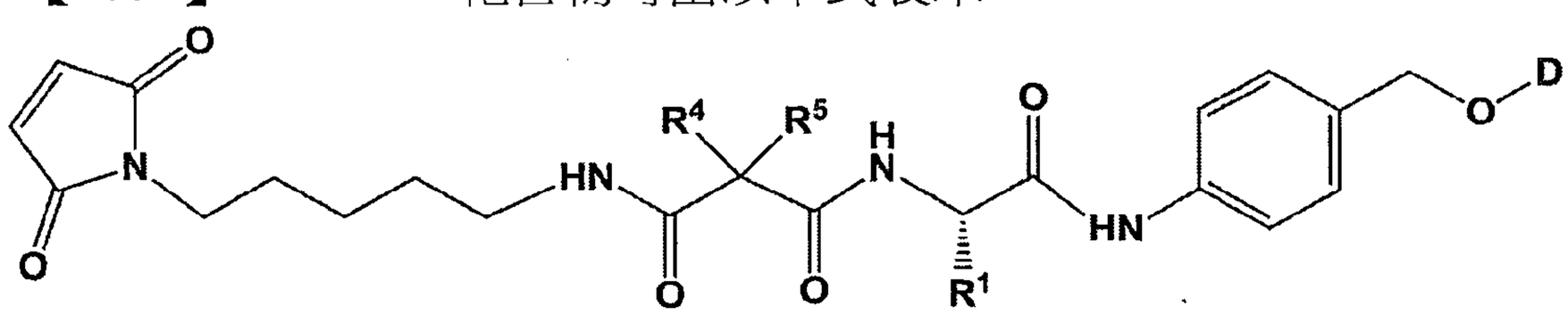
D 係 CIDE 部分。

【0730】 L1-CIDE 化合物可由以下式表示：



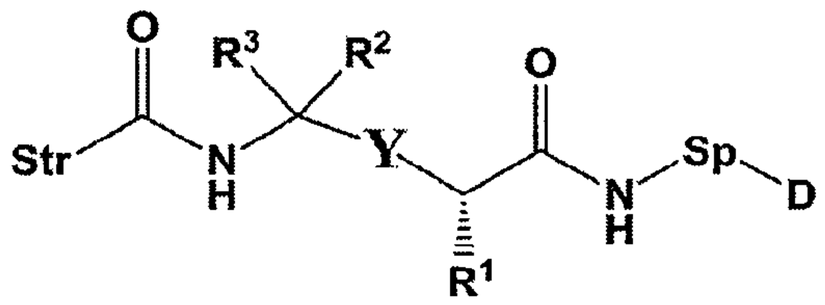
其中 R_6 係 C_1-C_{10} 伸烷基；R^4 與 R^5 在一起形成 C_3-C_7 環烷基環，且 D 係 CIDE 部分。

【0731】 L1-CIDE 化合物可由以下式表示：



其中 R^1、R^4 及 R^5 如本文別處所描述，且 D 係 CIDE 部分。

【0732】 L1-CIDE 化合物可由以下式表示：



其中

Str 係延伸子單元；

Sp 係共價連接至 D，亦即 CIDE 部分之視情況存在之間隔單元；

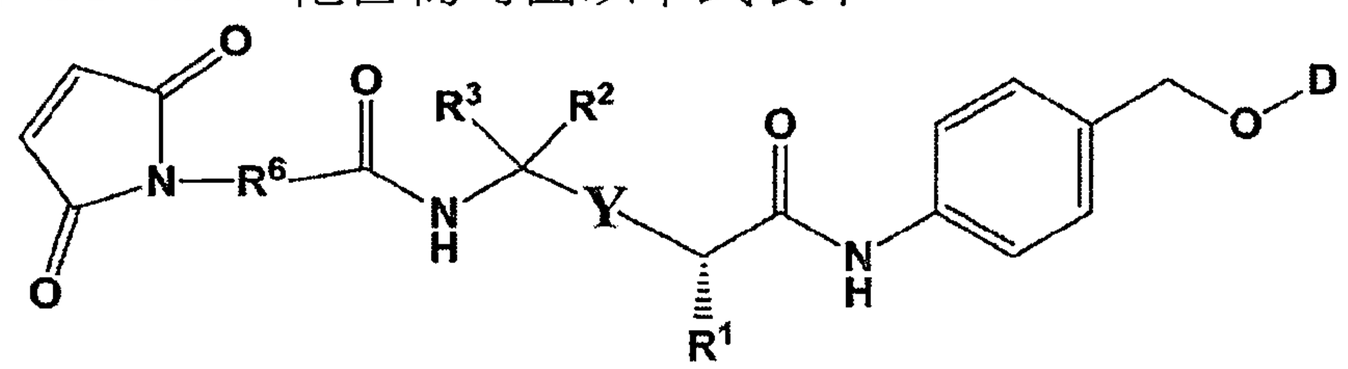
Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

R^1 係 C_1-C_{10}烷基、(C_1-C_{10}烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10}烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10}烷基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7環烷基；且

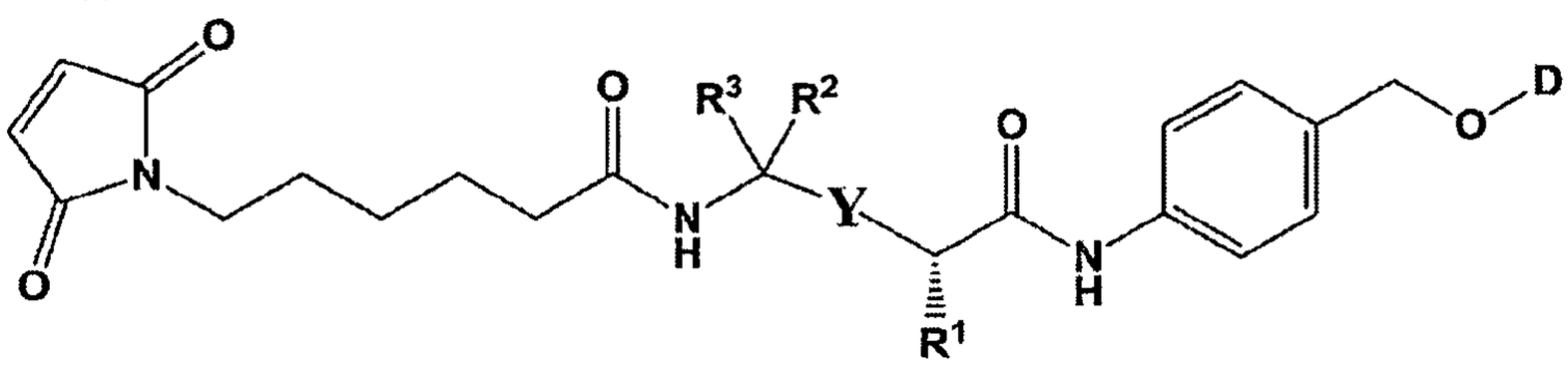
D 係 CIDE 部分。

【0733】 L1-CIDE 化合物可由以下式表示：



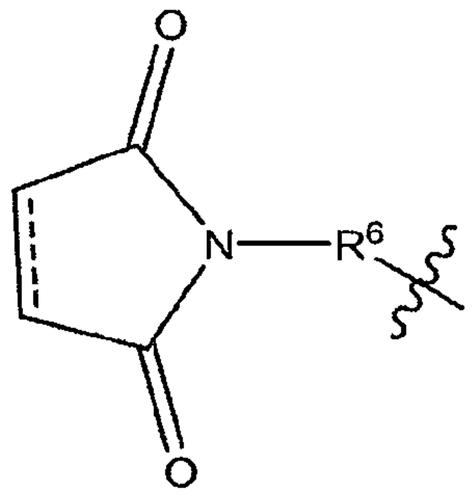
其中，R^6 係 C_1-C_{10}伸烷基，且 R^1、R^2 及 R^3 如本文別處所描述，且 D 係 CIDE 部分。

【0734】 L1-CIDE 化合物可由以下式表示：



其中 R^1、R^2 及 R^3 如本文別處所描述，且 D 係 CIDE 部分。

【0735】 在以上 L1-CIDE 化合物中之任一者中，Str 可具有以下式：

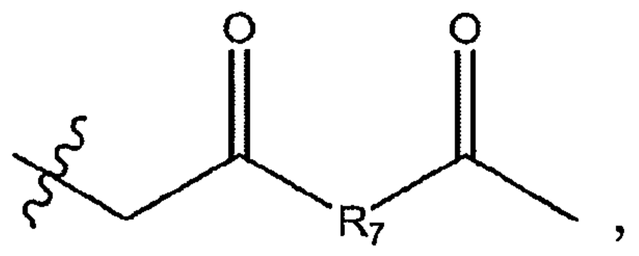


，

其中 R^6選自由以下組成之群組：C_1-C_{10}伸烷基、C_3-C_8環烷基、O-(C_1-C_8伸烷基)及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6伸烷基，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基；各 R^a獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

【0736】在某些 L1-CIDE 化合物中，R^6係 C_1-C_{10}伸烷基，Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基，R^b係(C_1-C_6伸烷基)O-；或 R_6係-$(CH_2)_q$-係 1 至 10；

在以上 L1-CIDE 化合物中之任一者中，Str 可具有以下式：

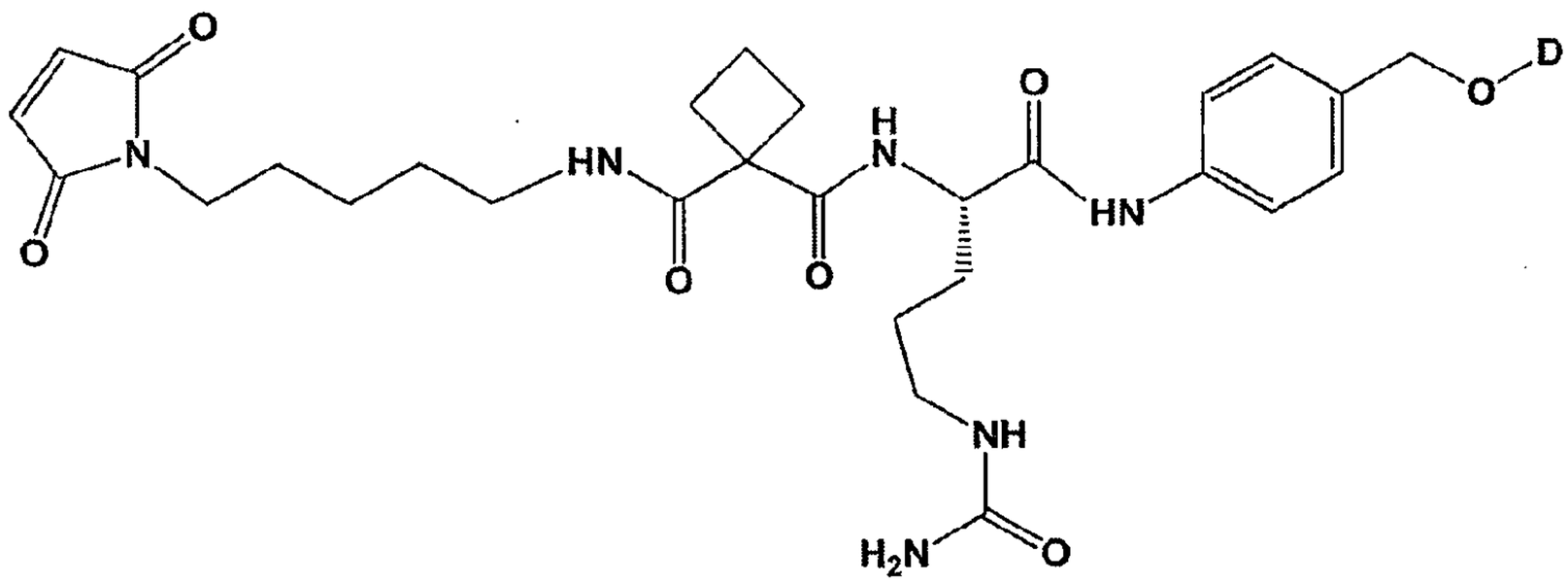


，

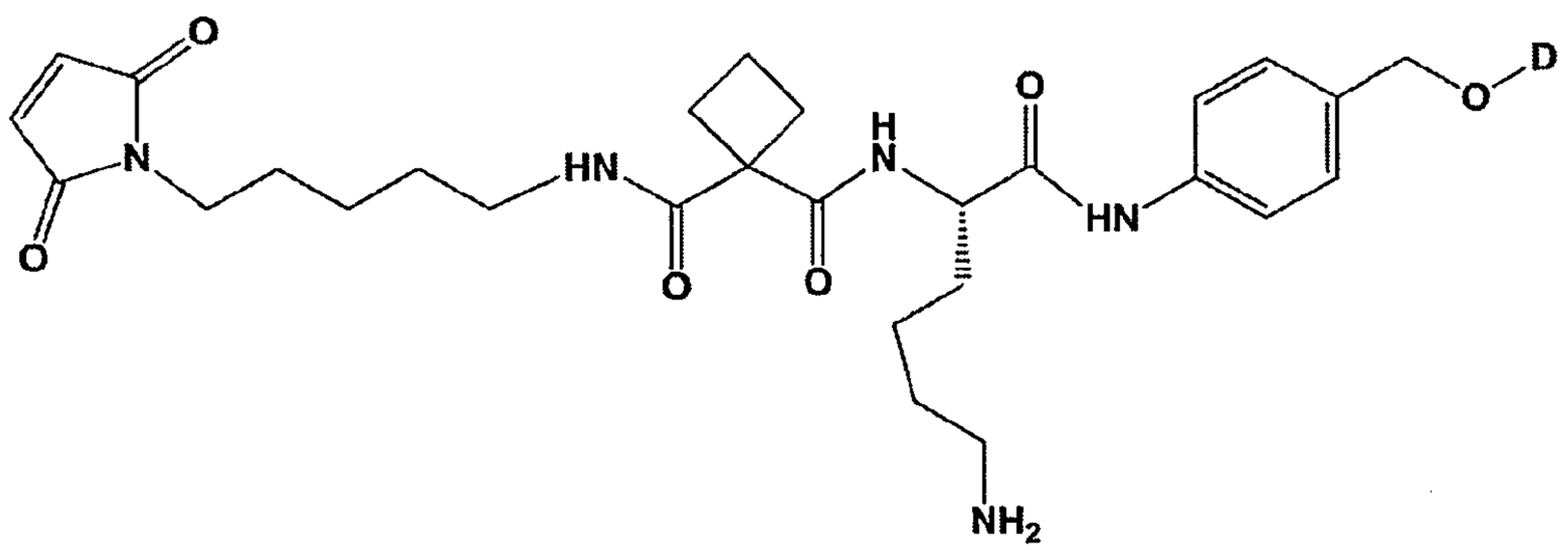
其中，〰指示能夠與抗體綴合之部分，R^7選自 C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}伸烷基-O、N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)-N(R^c)及 N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)；其中各 R^c獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；

Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-；或其中 R^6係 C_1-C_{10}伸烷基，Sp 係—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基，R^b係(C_1-C_6伸烷基)O-。

【0737】L1-CIDE 可具有以下式，其中在各情況下，D 係 CIDE 部分：



及

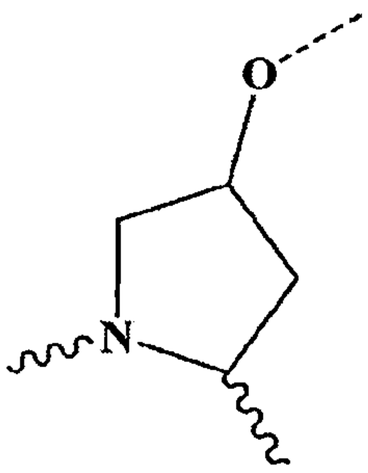
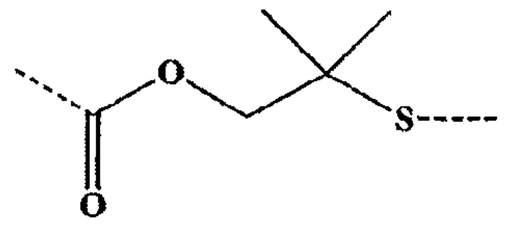
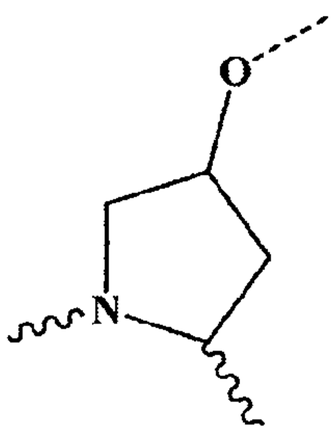
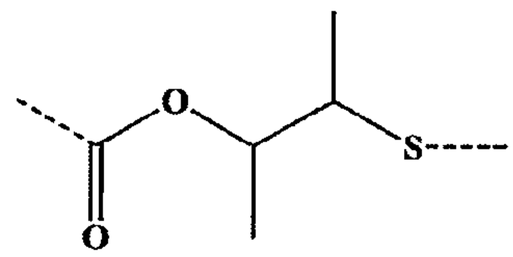
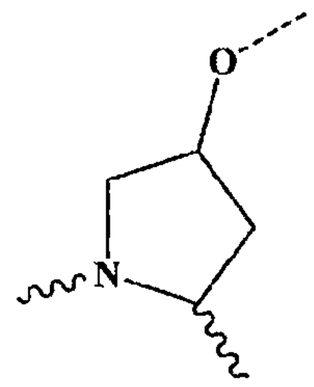
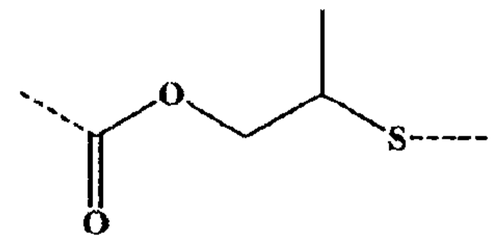
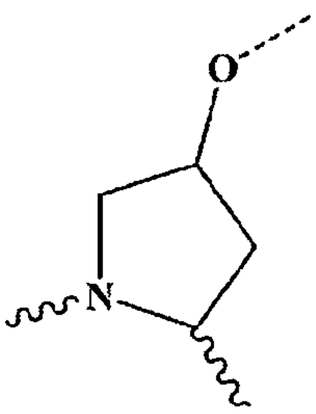
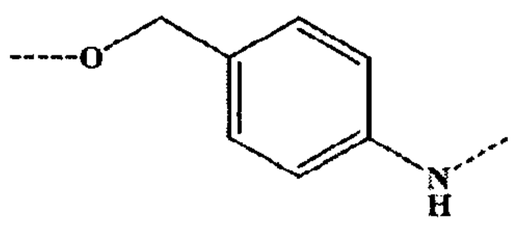
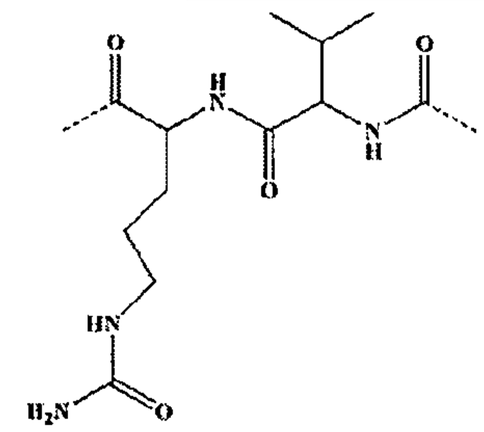
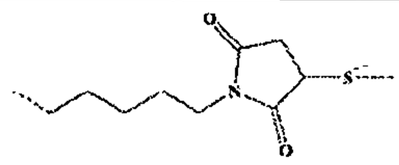
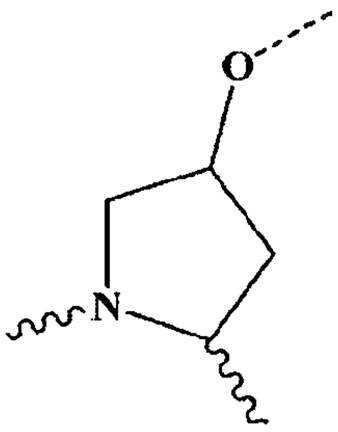
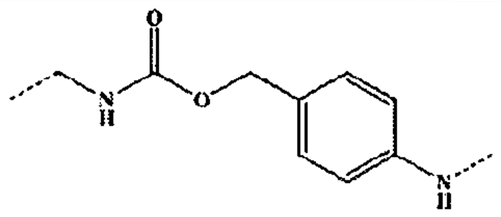
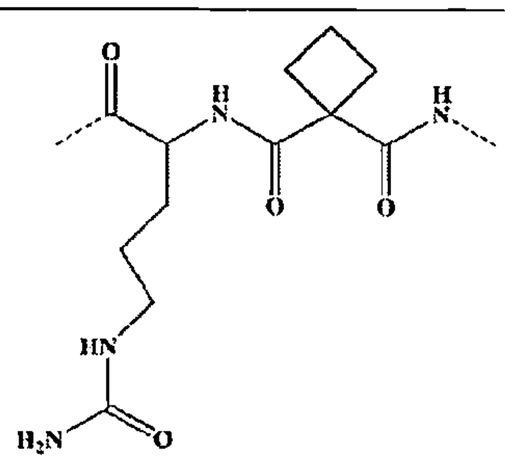
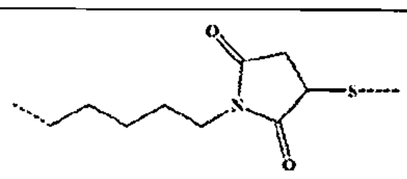


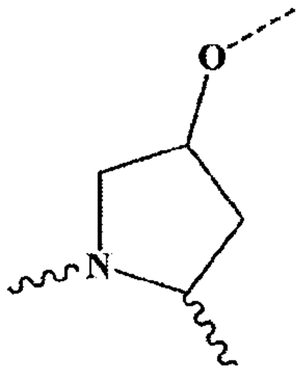
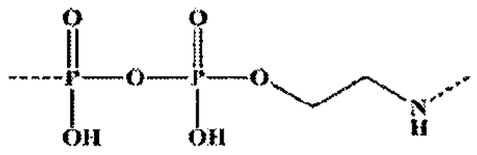
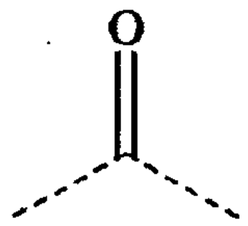
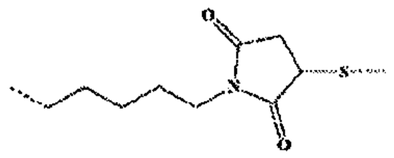
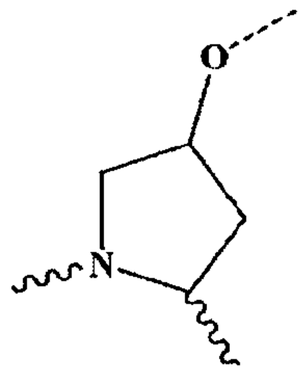
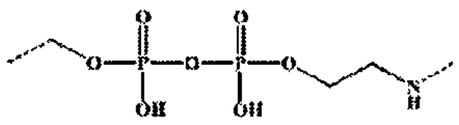
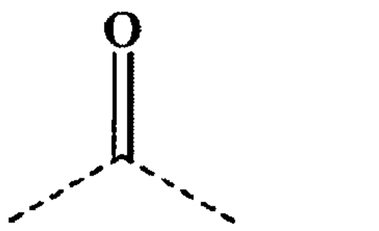
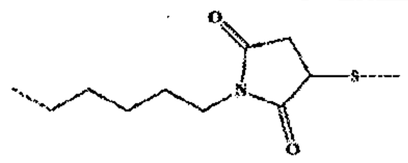
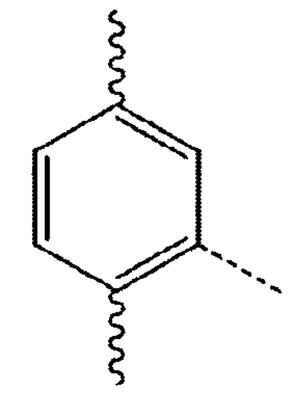
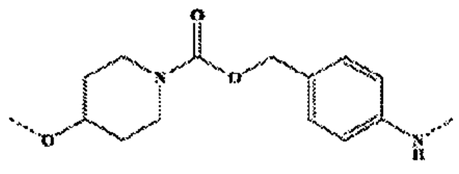
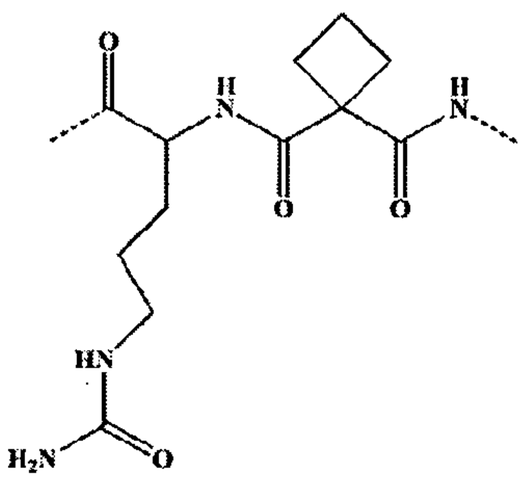
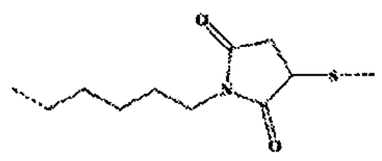
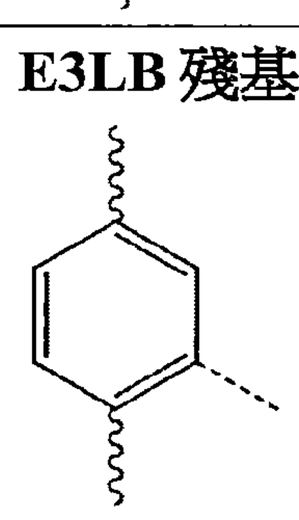
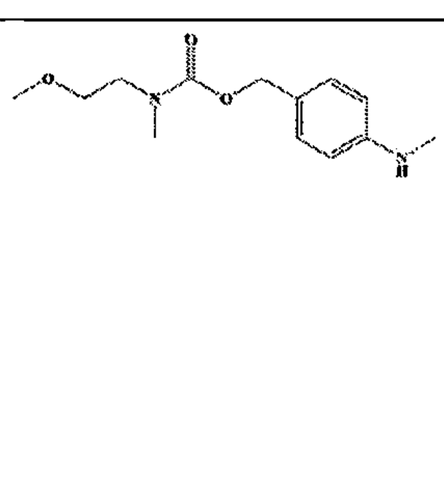
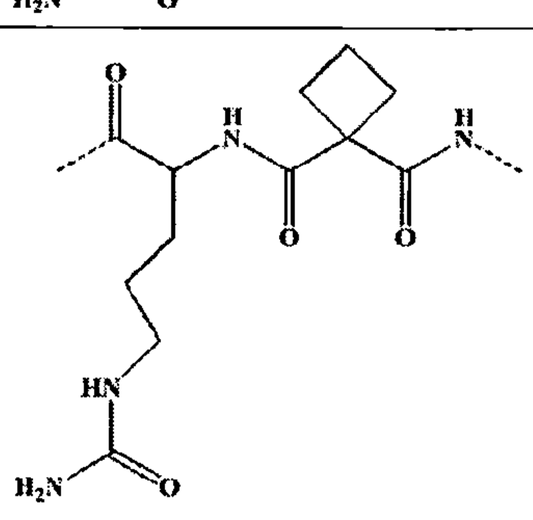
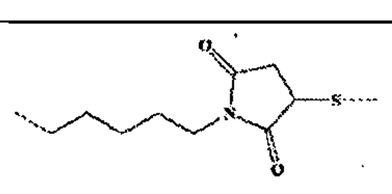
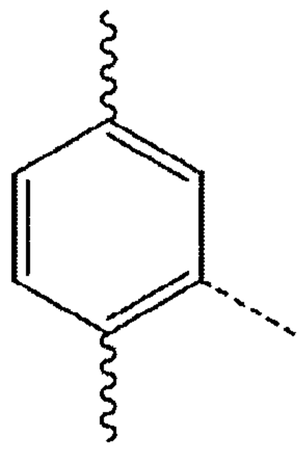
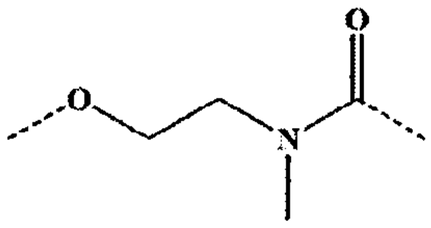
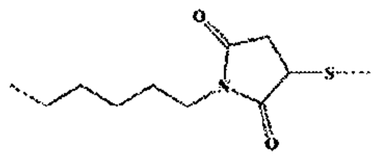
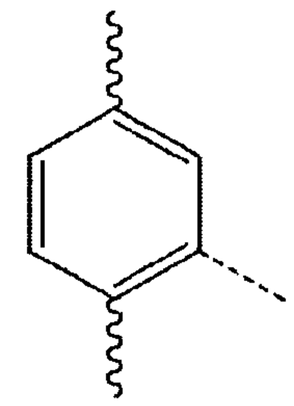
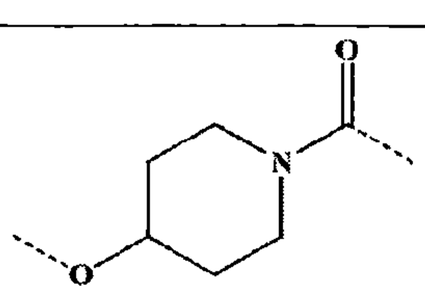
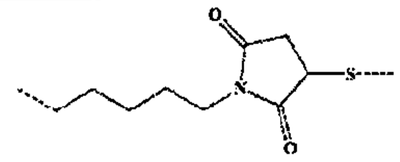
。

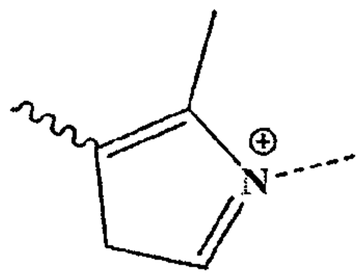
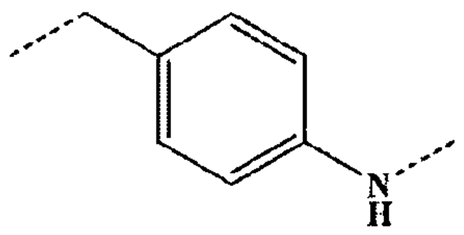
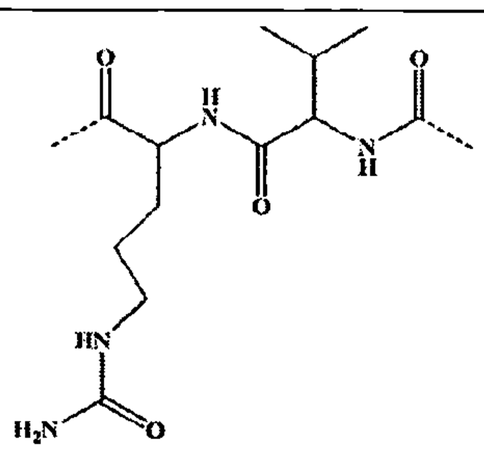
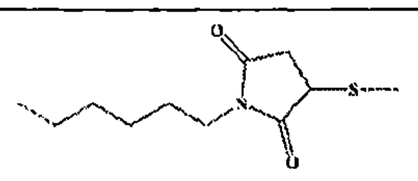
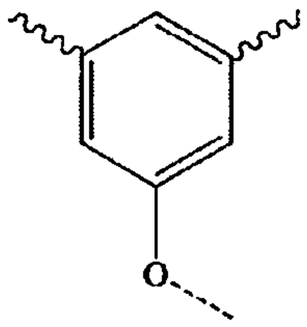
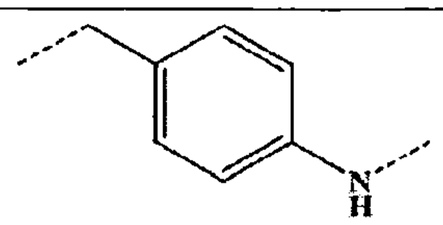
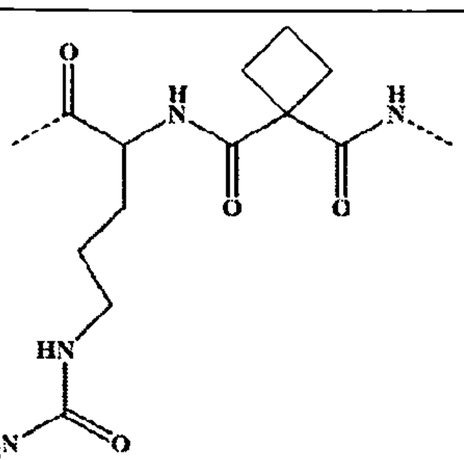
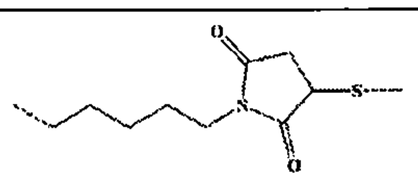
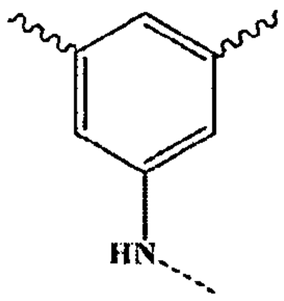
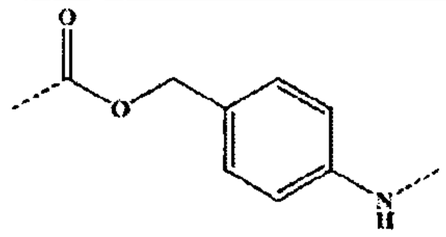
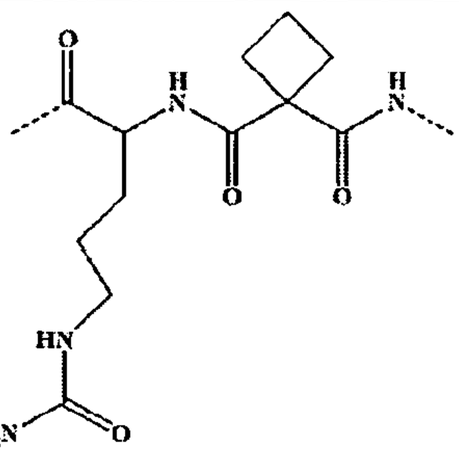
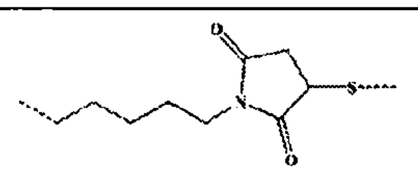
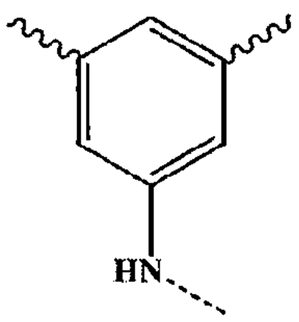
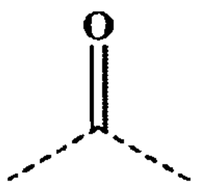
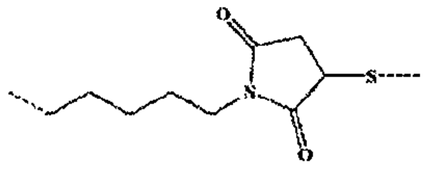
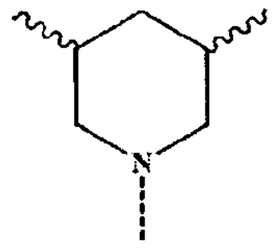
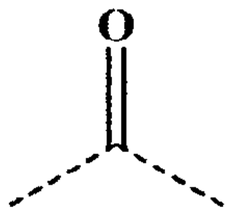
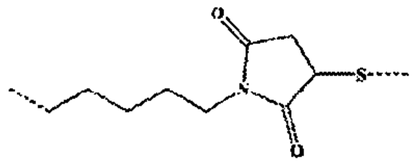
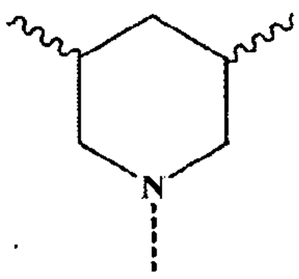
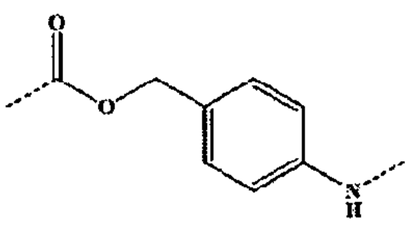
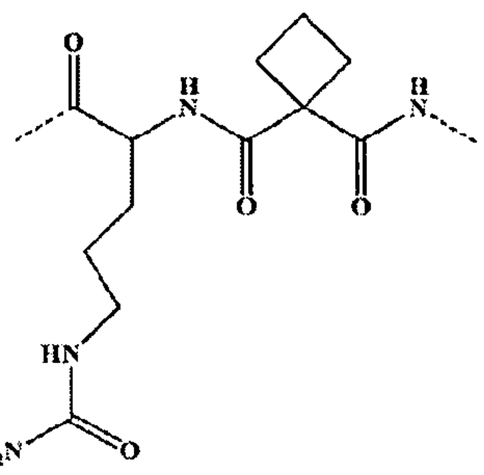
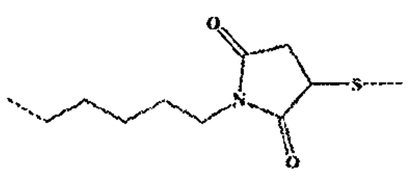
【0738】現參考 CIDE 之 PB 基團，在特定實施例中，PB 如本文別處所描述且選自由以下組成之群組：雌激素受體 α（ERα）及 BRD4。現參考 CIDE 之 E3LB 基團，E3LB 如本文別處所描述且選自由以下組成之群組：VHL 及 XIAP。Ab-CIDE 可包含 PB、E3LB、Ab、L1 及 L2 之任何組合，其限制條件為當 EL3B 係結合 XIAP 之連接酶結合基團時，則 PB 不為靶向 ERα 之基團。

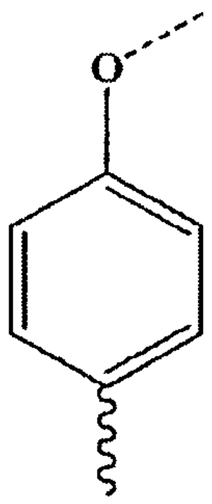
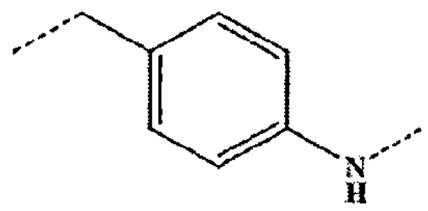
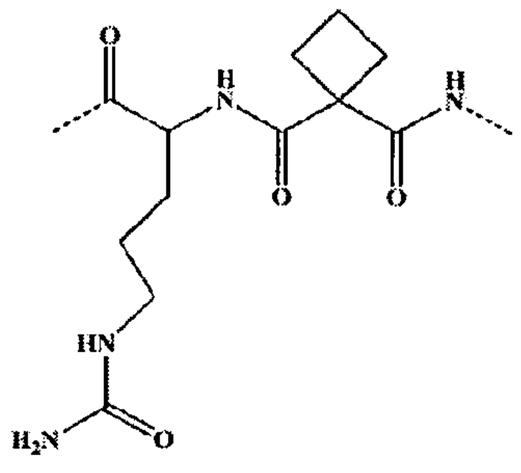
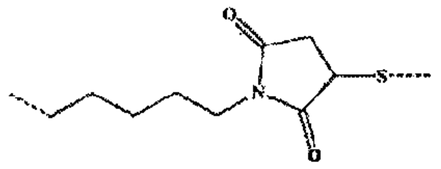
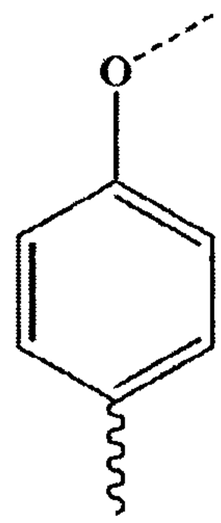
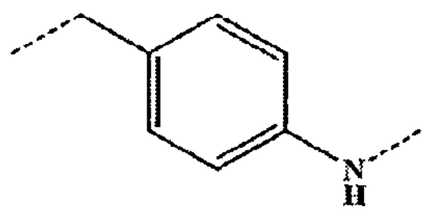
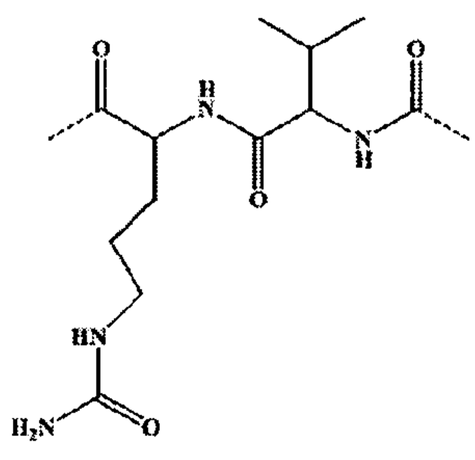
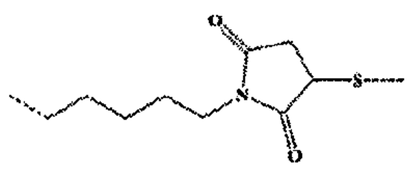
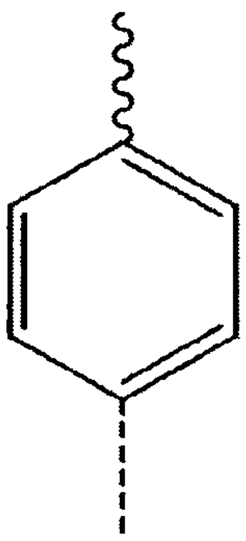
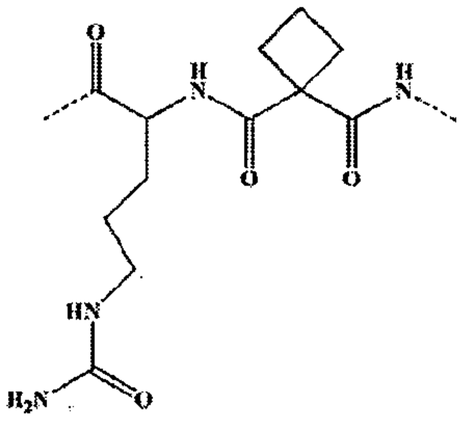
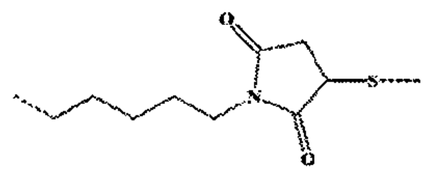
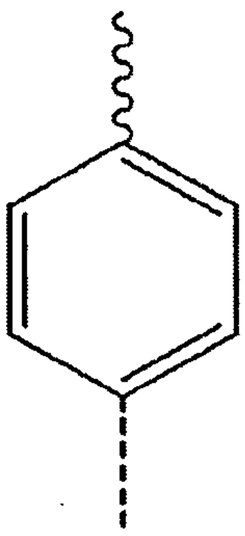
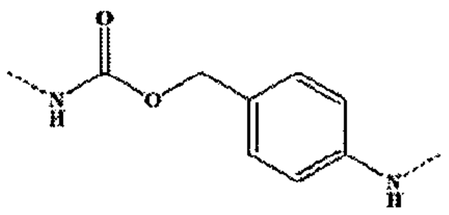
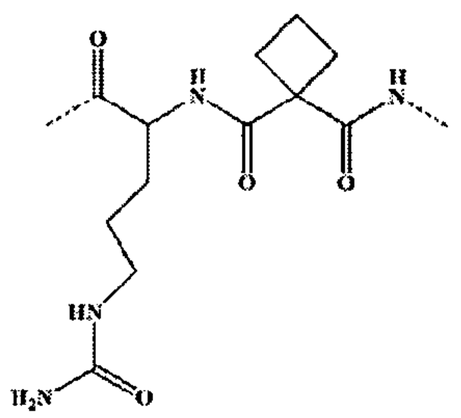
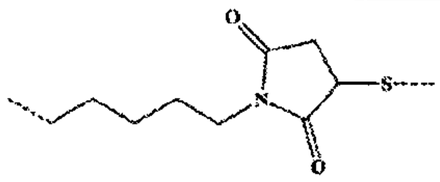
【0739】鑒於本文所揭示之主題，本領域中熟習此項技術者將理解，L1 及 L2 連接點可變化。此外，連接子之部分，諸如—Str—(PM)—Sp—可互換。另外，連接子 L1 之部分可互換。L1 連接子與 CIDE、抗體及其他可互換連接子連接之非限制性實例包含但不限於表 1-L1 中所描繪之彼等。

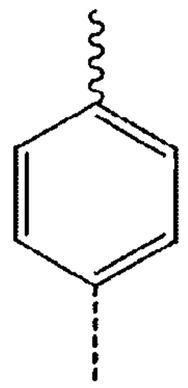
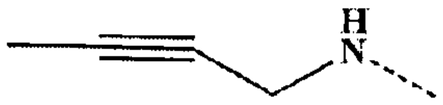
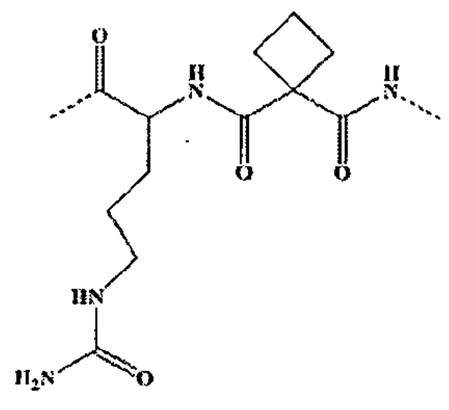
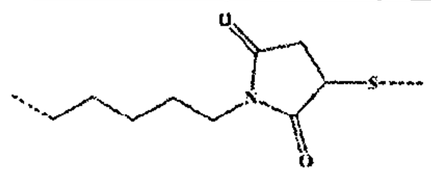
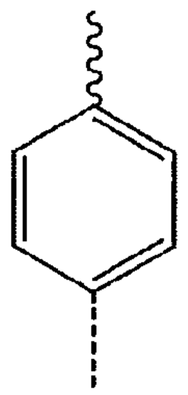
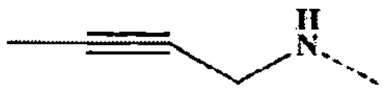
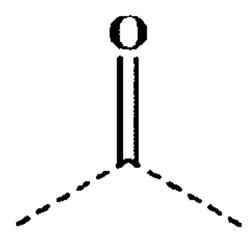
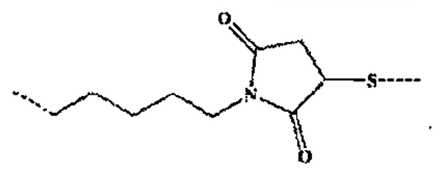
表 1-L1.

L1 所連接之 CIDE 部分	L1 之 CIDE 連接部分	L1 之連接子部分	L1 之抗體連接部分
E3LB 殘基 	NA		NA
E3LB 殘基 	NA		NA
E3LB 殘基 	NA		NA
E3LB 殘基 			
E3LB 殘基 			

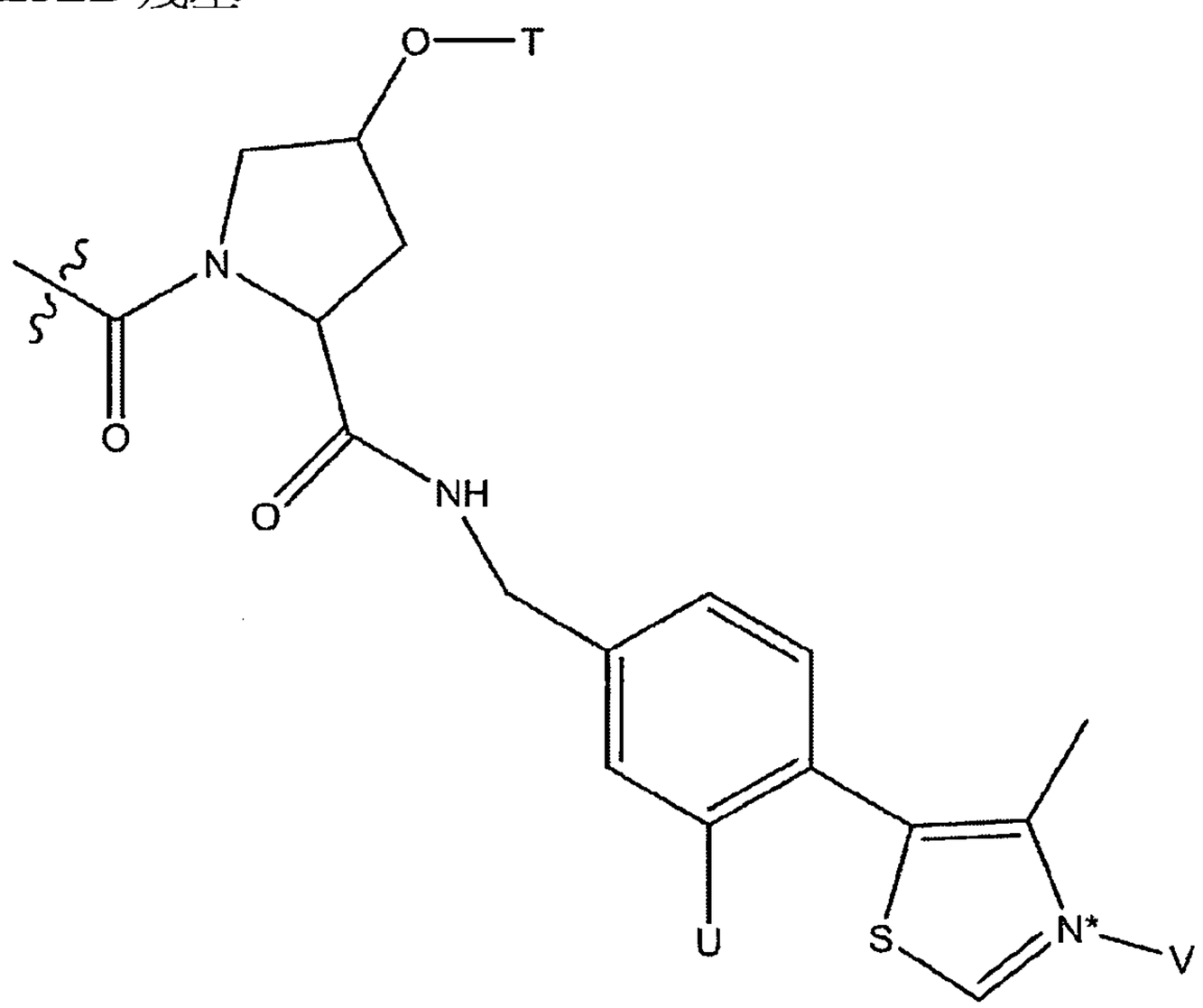
E3LB 殘基 			
E3LB 殘基 			
E3LB 殘基 			
E3LB 殘基 			
E3LB 殘基 		NA	
E3LB 殘基 		NA	

E3LB 殘基 			
連接子 L2 			
連接子 L2 			
連接子 L2 		NA	
連接子 L2 		NA	
連接子 L2 			

蛋白質結合基團，PB 			
蛋白質結合基團，PB 			
蛋白質結合基團，PB 			
蛋白質結合基團，PB 			

蛋白質結合基團，PB 			
蛋白質結合基團，PB 			

【0740】在某些實施例中，連接子 L1 可共價鍵聯至不同位置 T、U 及 V 中之 E3LB 殘基：



其中，T、U 及 V 中之一者係 L1-Ab，其中 L1 係連接子-1；其限制條件為若 T 係 L1，則 U 係氫，且 V 及*不存在；或若 U 係 L1，則 T 係氫，且 V 及*不存在；或若 V 係 L1，則*係⊕，且 T 及 U 中之每一者係氫；L1 如本文所描述。

【0741】連接子 L2 可連接至抗體之任何位置，只要連接子 L2 與抗體之間

的共價鍵為二硫鍵即可。如本文所揭示，L2 可共價鍵聯至 PB 殘基、E3LB 殘基及/或連接子-L1。非限制性實例包含：L1 共價鍵聯至 PB 殘基，如在綴合物 L1BQ3 中；L1 共價鍵聯至 E3LB 之羥基（T 位置），如在綴合物 L1BQ2 中；L1 共價鍵聯至 E3LB 之苯基（U 位置），如在綴合物 L1BQ7 中；L1 共價鍵聯至 E3LB 之噻唑 N（V 位置），如在綴合物 L1BC1 中；及 L1 共價鍵聯至連接子 L2，如在 L1BQ1 中。

【0742】 在實施例中，抗體 Ab 各自經連接子 L1 與一個至八個化學降解誘導劑（CIDE）D 綴合。

$$Ab—(L1—D)_p，其中\ p\ 係\ 1\ 至\ 8$$

【0743】 D 如下包括經連接子 L2 鍵聯至目標蛋白結合（PB）配位體之 E3 連接酶結合（E3LB）配位體：

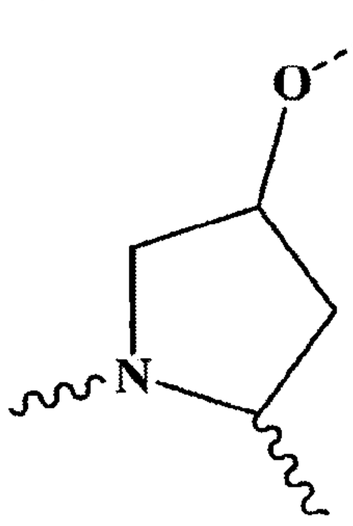
E3LB—L2—PB

【0744】 在實施例中，L1 與抗體之經工程改造 Cys 殘基的硫形成二硫鍵以將 CIDE 鍵聯至 Ab。

【0745】 在實施例中，抗體經 L1 鍵聯至 CIDE 之 E3LB 配位體。

【0746】 在實施例中，L1 鍵聯至 CIDE 之 E3LB 配位體的 E3LB 配位體殘基。

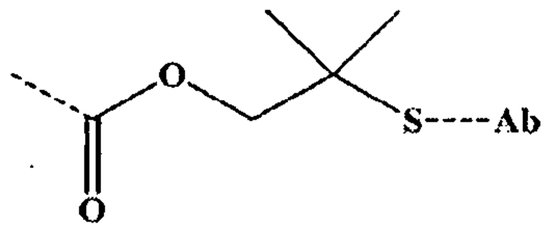
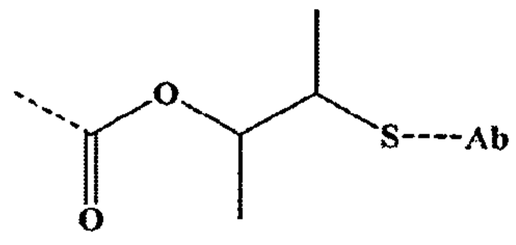
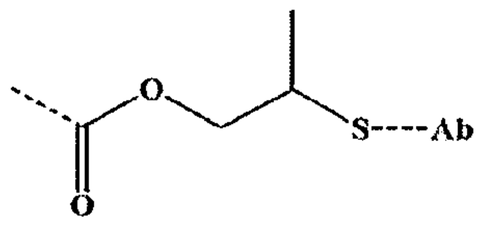
【0747】 在實施例中，E3LB 配位體殘基包括



，其中 L1 在-------處鍵聯至殘基。

【0748】 在實施例中，L1 經選自由以下組成之群組的連接子鍵聯至 E3LB

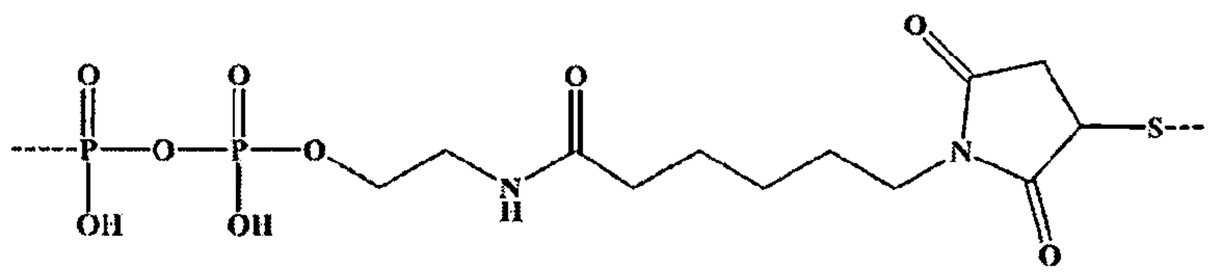
配位體殘基：

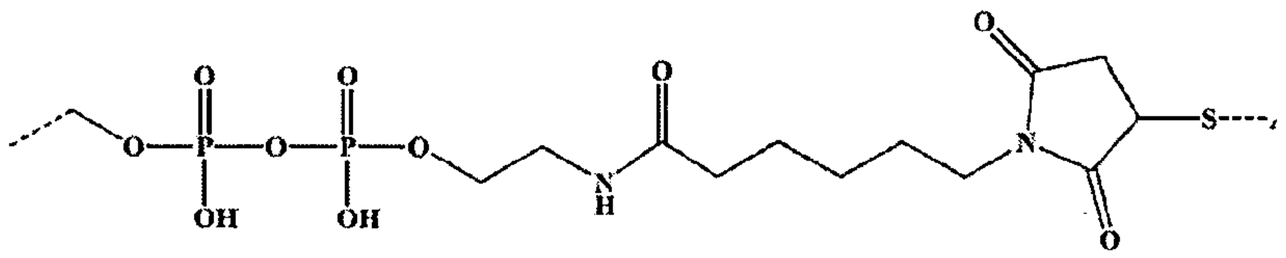
及

。

【0749】在實施例中，L1 經選自由以下組成之群組的連接子鍵聯至 E3LB 配位體殘基：



及



。

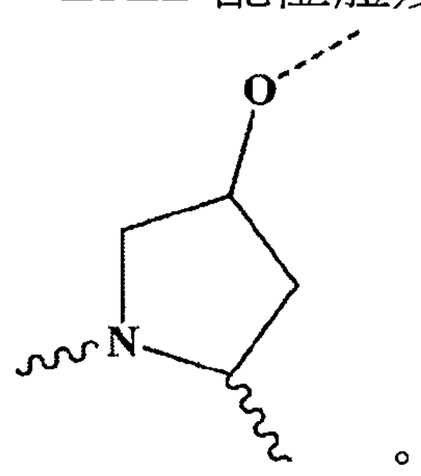
【0750】在實施例中，L1 如下包括鍵聯至肽模擬物連接子（PM）之延伸子單元（Str），肽模擬物連接子鍵聯至間隔單元（Sp）：

Str—PM—Sp。

【0751】在實施例中，Str 如下鍵聯至抗體之經工程改造 Cys 殘基的硫，且 Sp 鍵聯至 CIDE 之 E3LB 配位體：

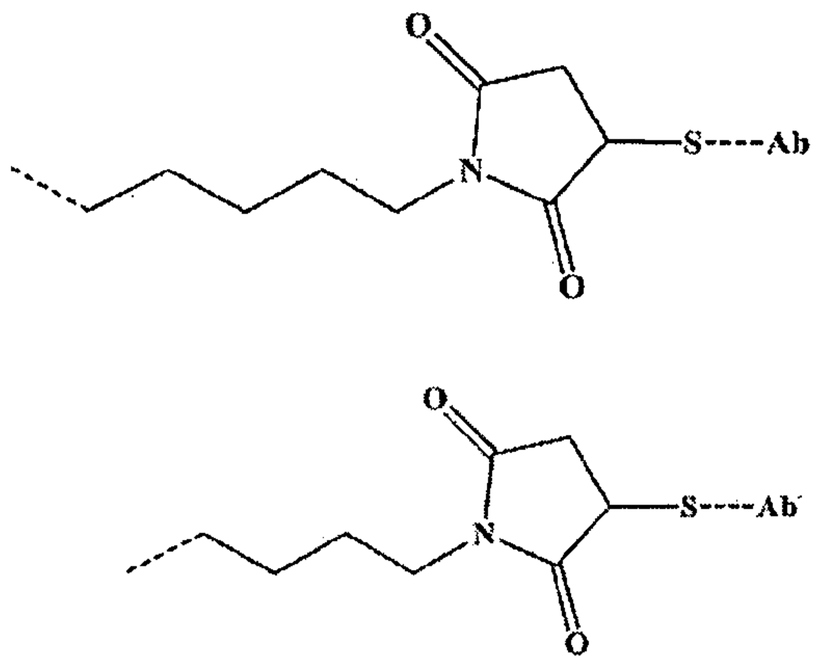
Ab—Str—PM—Sp—E3LB—L2—PB。

【0752】在實施例中，在 Sp 鍵聯至 CIDE 之 E3LB 配位體時，Sp 鍵聯至 E3LB 配位體殘基。在實施例中，E3LB 配位體殘基包括



。

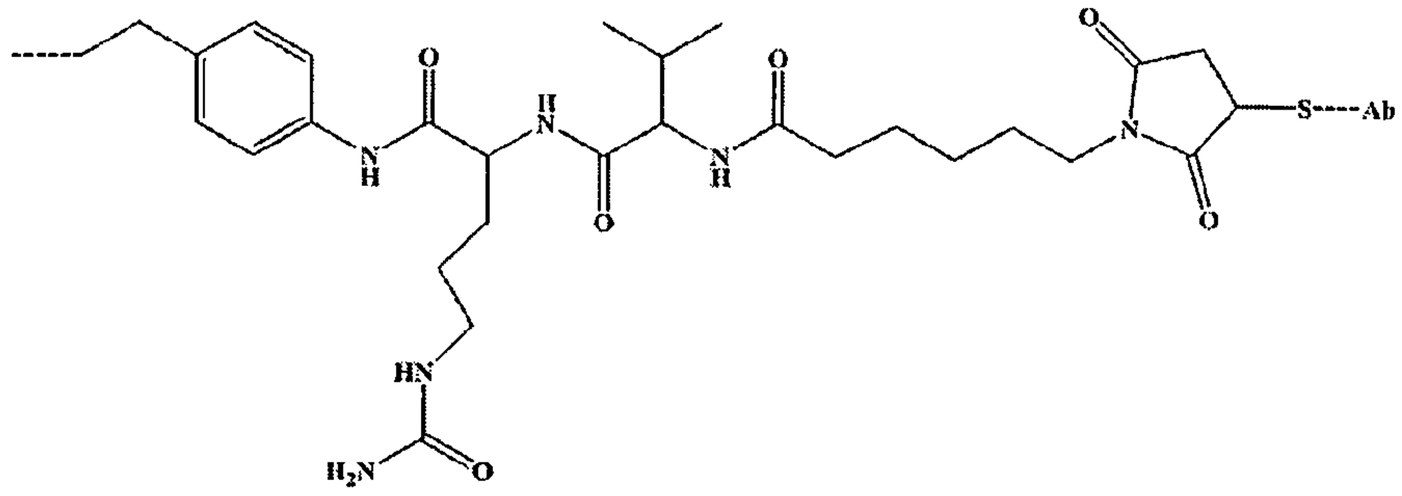
【0753】在實施例中，Str 係

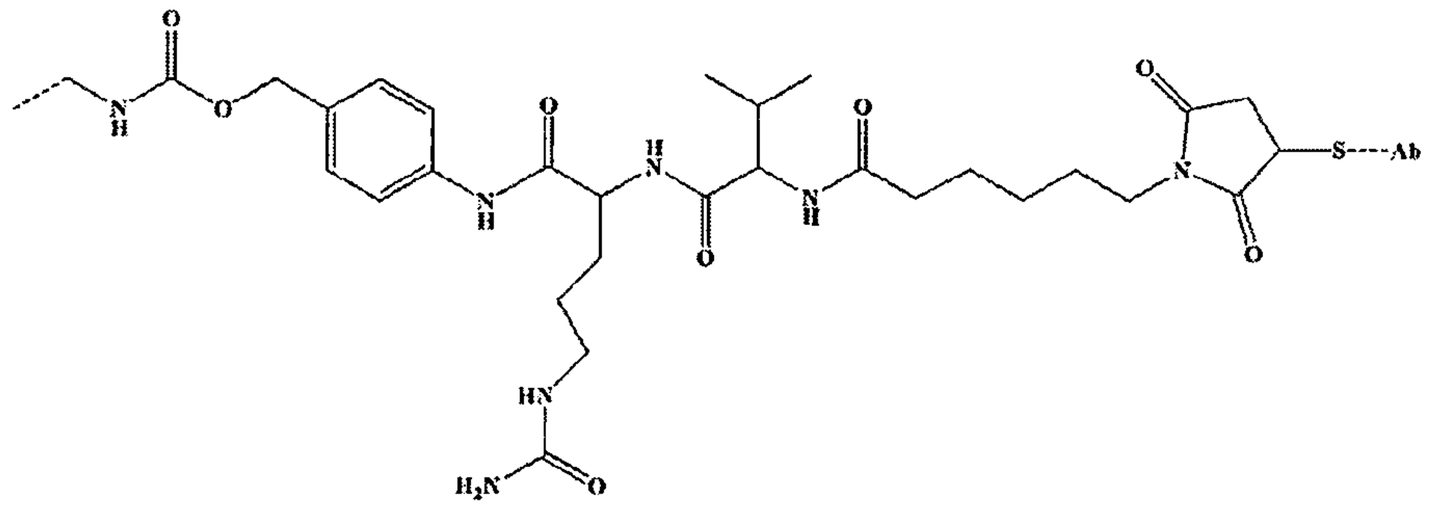


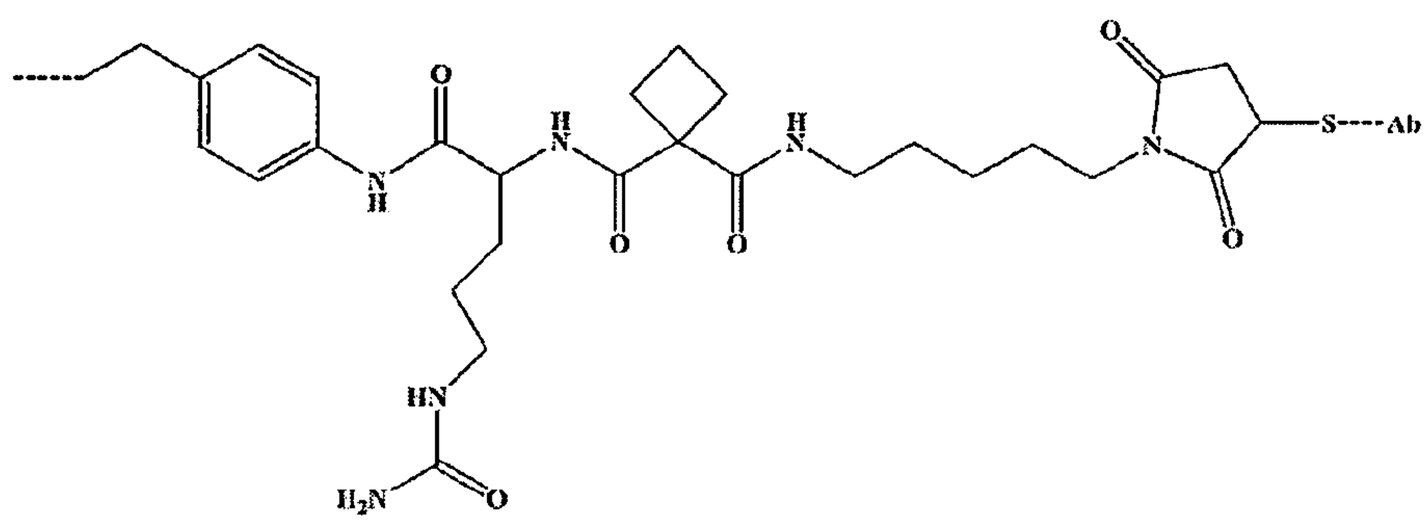
或

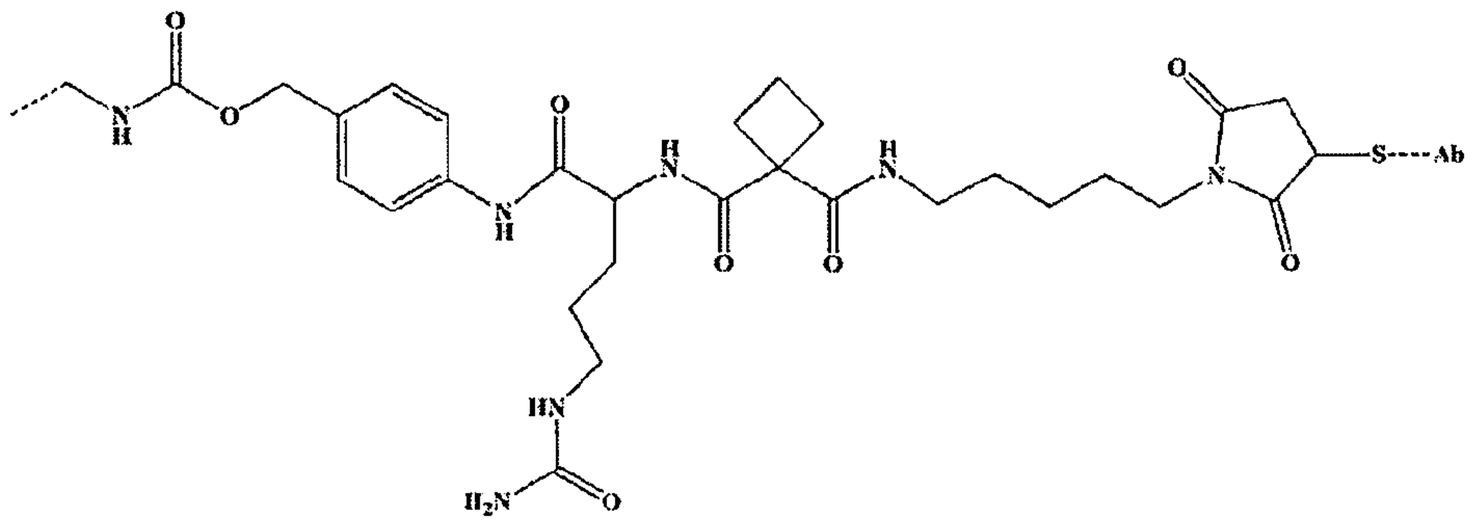
。

【0754】 在實施例中，L1 之 Str-PM-Sp 選自由以下組成之群組：

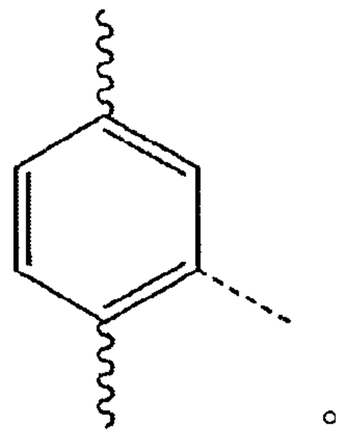




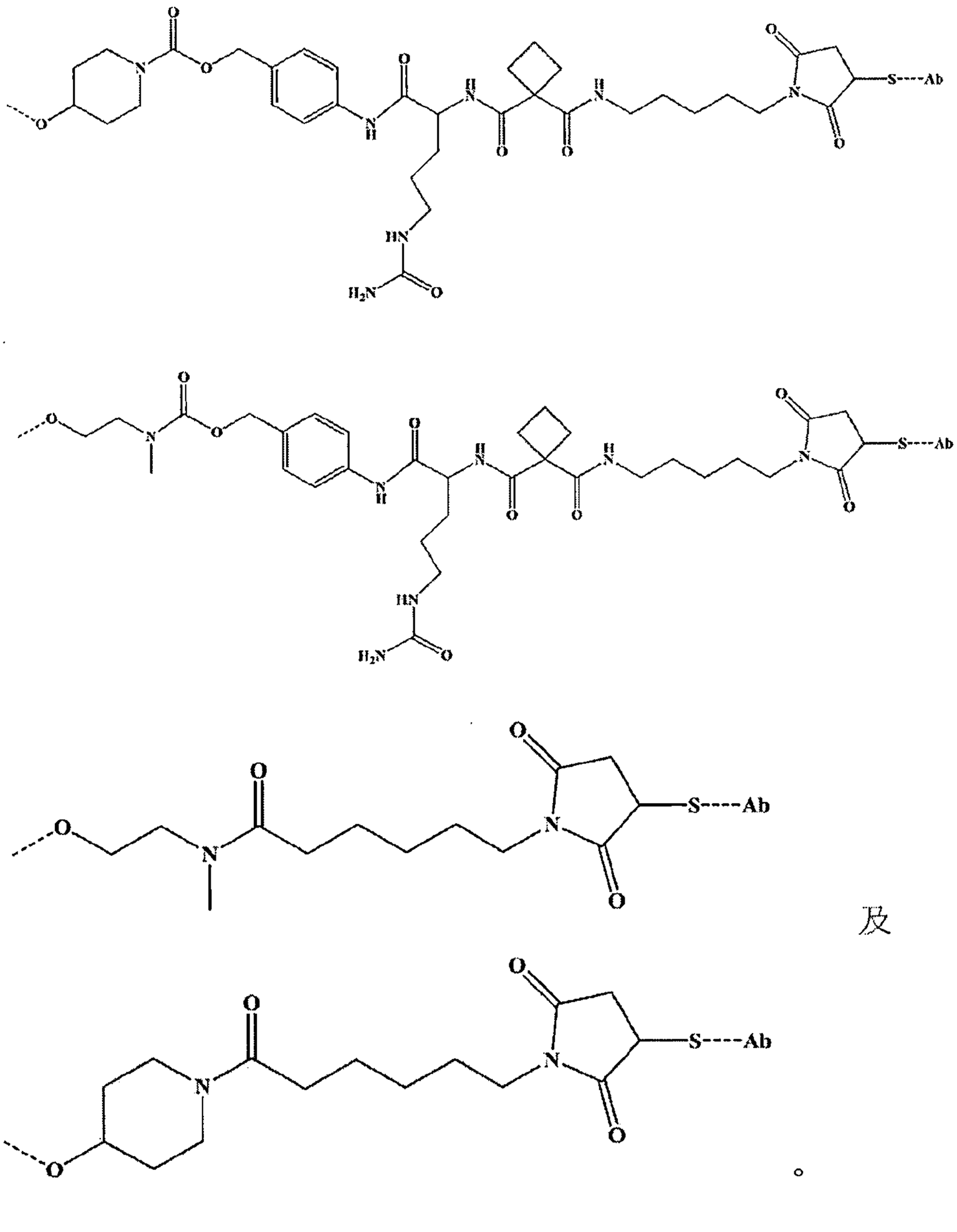




【0755】 在實施例中，E3LB 配位體殘基包括



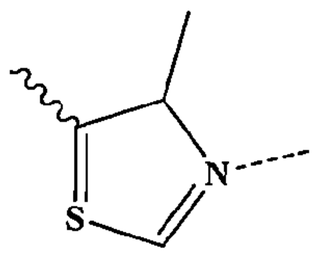
【0756】 在實施例中，L1 經選自由以下組成之群組的連接子鍵聯至 E3LB 配位體殘基：



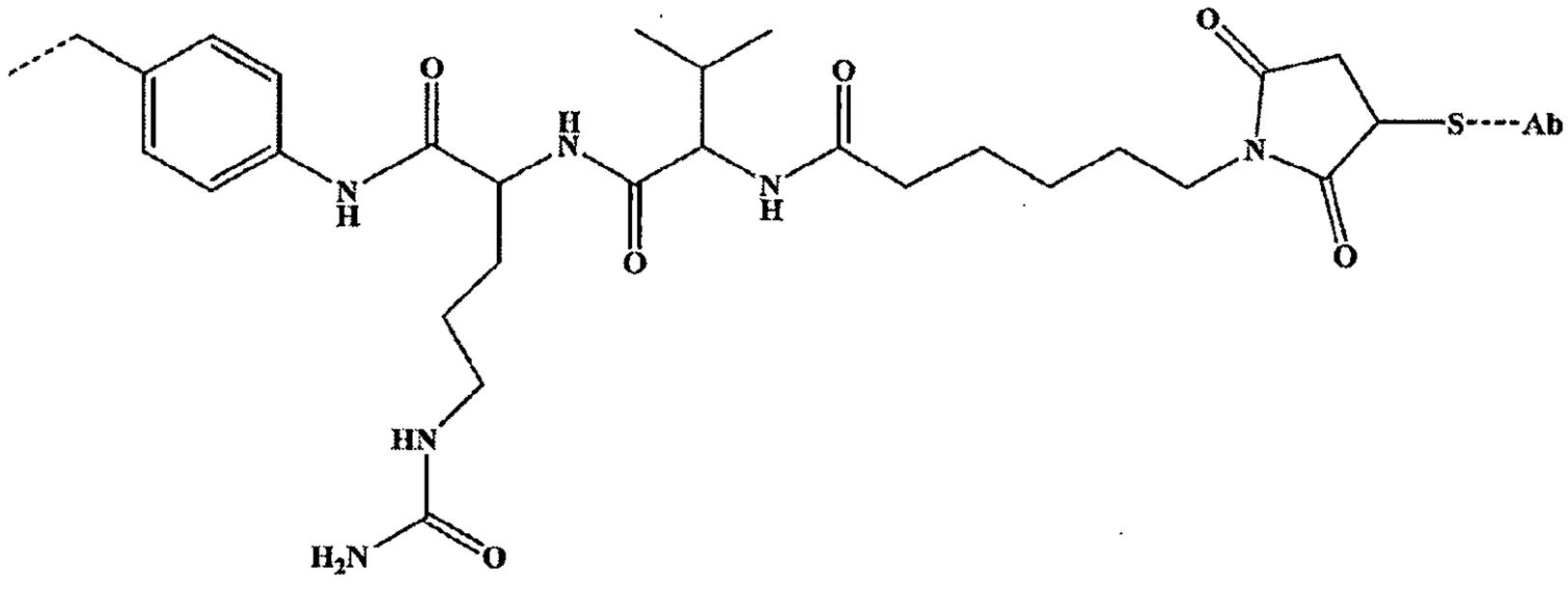
及

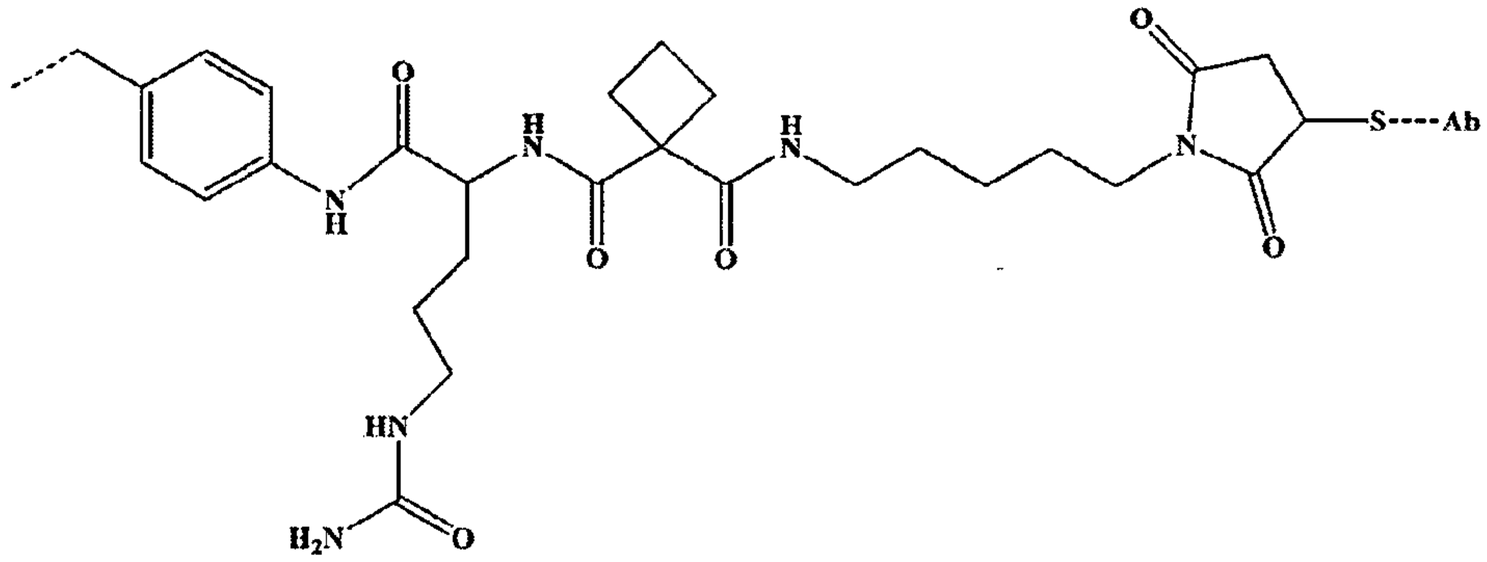
。

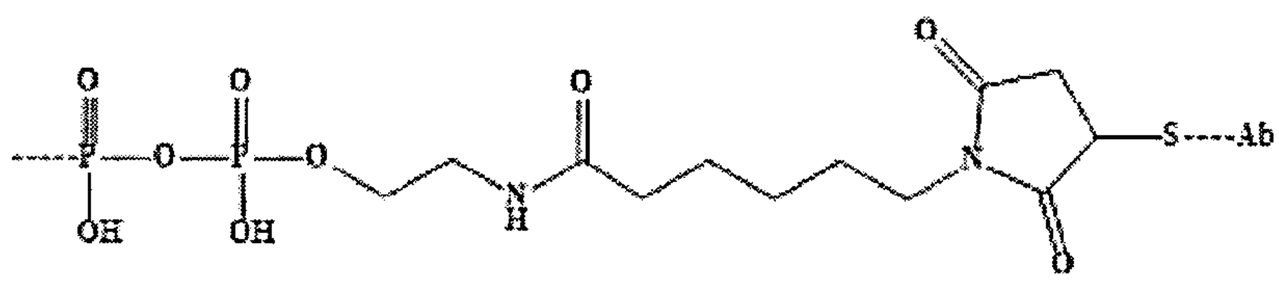
【0757】 在實施例中，E3LB 配位體殘基包括

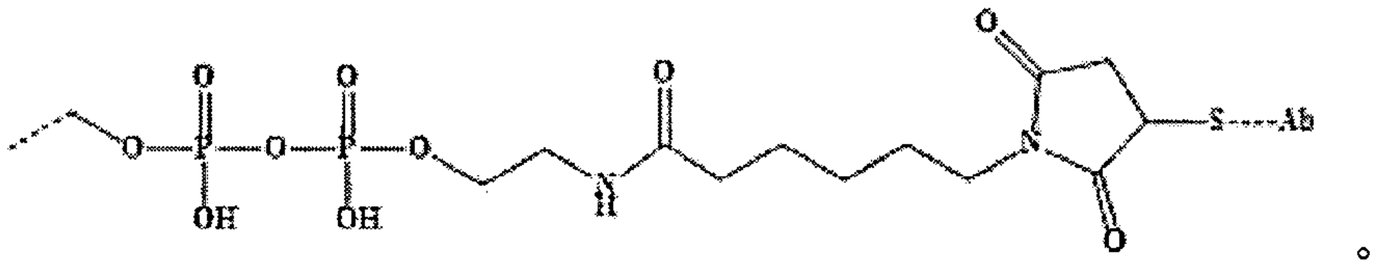


【0758】 在實施例中，L1 經選自由以下組成之群組的連接子鍵聯至 E3LB 配位體殘基：









及

【0759】 本文所描述之主題亦關於由 L1-CIDE 化合物製備 Ab-CIDE 之方法，所述方法包括在抗體共價結合至 L1-CIDE 上任一可用連接點之條件下，使抗體或其變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體與 L1-CIDE 接觸，

其中 Ab-CIDE 經製備。本文所描述之主題亦關於由 Ab-L1 部分，亦即共價連接至 L1 之抗體或其變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體製備 Ab-CIDE 的方法，所述方法包括在 CIDE 共價結合至 Ab-L1 上任一可用連接點之條件下，使 CIDE 與 Ab-L1 接觸，其中 Ab-CIDE 經製備。所述方法可進一步包括 Ab-CIDE 之常規分離及純化。

【0760】 現參考如本文所描述之 Ab-CIDE 及 L1-CIDE 化合物，此等可以固體或液體形式存在。在固態中，其可以結晶或非結晶形式或以其混合物形式存在。技術人員將瞭解，可形成結晶或非結晶化合物之醫藥學上可接受之溶劑合物。在結晶溶劑合物中，溶劑分子在結晶期間併入至晶格中。溶劑合物可涉及非水溶劑，諸如但不限於乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺或乙酸乙酯，或其可涉及水作為併入至晶格中之溶劑。其中水為併入至晶格中之溶劑的溶劑合物通常稱為「水合物」。水合物包含化學計量之水合物以及含有可變量之水的組合物。本文所描述之主題包含所有此類溶劑合物。

【0761】 技術人員將進一步瞭解，以結晶形式存在的本文所描述之某些化合物及 Ab-CIDE（包含其各種溶劑合物）可展現多型性（亦即以不同結晶結構存在之能力）。此等不同結晶形式通常稱為「多晶型物」。本文所揭示之主題包含所有此類多晶型物。多晶型物具有相同化學組成，但在堆積、幾何排列及結晶固體狀態之其他描述性特性方面不同。因此，多晶型物可具有不同物理特性，諸如形狀、密度、硬度、變形性、穩定性及溶解特性。多晶型物通常展現不同熔點、IR 光譜及 X 射線粉末繞射圖，其可用於進行鑑別。本領域技術人員將瞭解，可例如藉由改變或調節製備化合物所用之反應條件或試劑產生不同多晶型物。舉例而言，溫度、壓力或溶劑的改變可產生多晶型物。另外，在某些條件下，一種多晶型物可自發轉化為另一多晶型物。

【0762】 本文所描述之化合物及 Ab-CIDE 或其鹽可以立體異構形式存在

（例如，其含有一或多個不對稱碳原子）。個別立體異構體（對映異構體及非對映異構體）及此等立體異構體之混合物包含於本文所揭示之主題的範疇內。同樣地，應理解，式（I）之化合物或鹽可以除式中所展示以外的互變異構形式存在，且此等形式亦包含於本文所揭示之主題的範疇內。應理解，本文所揭示之主題包含本文所描述之特定群組之組合及子集。本文所揭示之主題的範疇包含立體異構體之混合物以及經純化之對映異構體或對映異構性/非對映異構性增濃混合物。應理解，本文所揭示之主題包含上文所定義之特定群組之組合及子集。

【0763】本文所揭示之主題亦包含本文所描述之化合物之經同位素標記之形式，但事實上，一或多個原子由具有與通常在自然界中發現之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。可併入本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中的同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯之同位素，諸如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I 及 ^{125}I。

【0764】含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的如本文所揭示之化合物及 Ab-CIDE 及其醫藥學上可接受之鹽在本文所揭示之主題的範疇內。本文揭示經同位素標記之化合物，例如其中併入有諸如 ^{3}H、^{14}C 之放射性同位素的化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化（亦即 ^{3}H）及碳-14（亦即 ^{14}C）同位素因其容易製備及可偵測性而通常使用。^{11}C 及 ^{18}F 同位素適用於 PET（正電子發射斷層攝影術），且 ^{125}I 同位素適用於 SPECT（單光子發射電腦斷層攝影術），其均適用於腦成像。此外，用較重的同位素，諸如氘（亦即，^{2}H）取代，可得到由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可能較佳。經同位素標記之式 I 化合物通常可藉由進行以下方案及/或實例中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。

【0765】 本文所描述之主題包含以下實施例：

1.一種綴合物，其具有以下化學結構：

$$Ab—(L1—D)_p，$$

其中，

D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；

E3LB 共價結合至 L2，且所述 E3LB 係結合 E3 連接酶之基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道（VHL）；

L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；

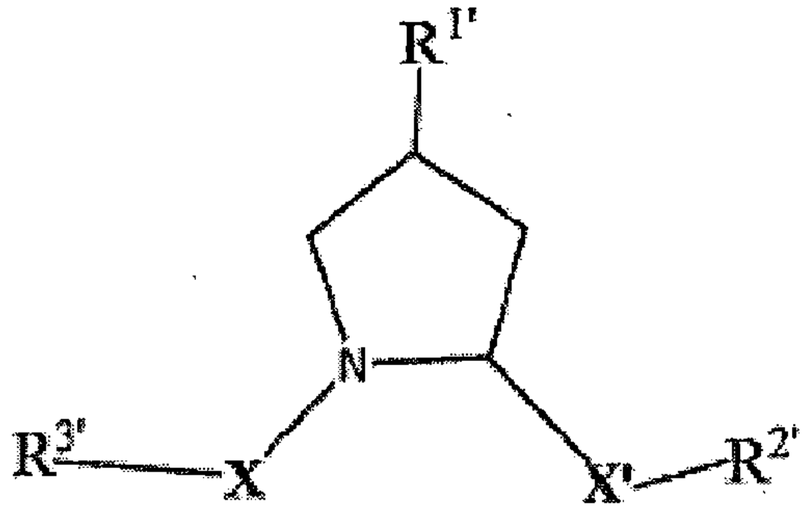
PB 係共價結合至 L2 之蛋白質結合基團，且所述 PB 係結合 BRD4 或 ERα 之基團，包含其所有變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體，

Ab 係共價結合至 L1 之抗體；

L1 係連接子，共價結合至 Ab 及 D；且

p 之值係約 1 至約 8。

2.如實施例 1 之綴合物，其中所述 EL3B 係具有以下結構之基團的殘基：



其中，$R^{1'}$係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nSH$、視情況經取代之$(OH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、含環氧化物部分 WCOCW（其中各 W 獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基）之視情況經取代之$(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nCOOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之

-$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之--$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-$NRiR_2$、視情況經取代之-SO_2R_s、視情況經取代之 $S(O)R_s$、NO_2、CN 或鹵素（F、Cl、Br、I，較佳 F 或 Cl）；

R_1及 R_2各自獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基，其可視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基（較佳氟）取代；

R_s 係 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或-(CH_2) NR_1R_2 基團；

X 及 X'各自獨立地係 C=O、O=S、-S(O)、$S(O)_2$，（較佳 X 及 X'均為 C=O）；

$R^{2'}$係視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ 烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ 基團、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- 烷基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- 芳基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- 雜芳基或視情況經取代之

-NR^1-$(CH_2)n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-$X^{R2'}$-烷基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-芳基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜芳基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜環基；視情況經取代之；

R^3 係視情況經取代之烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-NR^I-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基或視情況經取代之-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環；-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜環基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳

基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜環基、視情況經取代之-$X^{R3'}$-烷基；視情況經取代之-$X^{R3'}$-芳基；視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜芳基；視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜環基；視情況經取代之；

其中 R_{1N}及 R_{2N}各自獨立地係 H、視情況經一或兩個羥基及至多三個鹵基取代之 C_1-C_6烷基或視情況經取代之-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-雜芳基或-$(CH_2)_n$-雜環基；

R^1及 R_1各自獨立地係 H 或 C_1-C_3烷基；

V 係 O、S 或 NR_1；

R_1與以上相同；

R^1及 R_1各自獨立地係 H 或 C_1-C_3烷基；

$X^{R2'}$及 $X^{R3'}$各自獨立地係視情況經取代之-$CH_2)_n$-、-$CH_2)_n$-$CH(X_V)$=$CH(X_V)$-（順式或反式）、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或 C_3-C_6環烷基，其中 X_v係 H、鹵基或視情況經取代之 C_1-C_3烷基；

各 m 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

各 m'獨立地係 0 或 1；

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

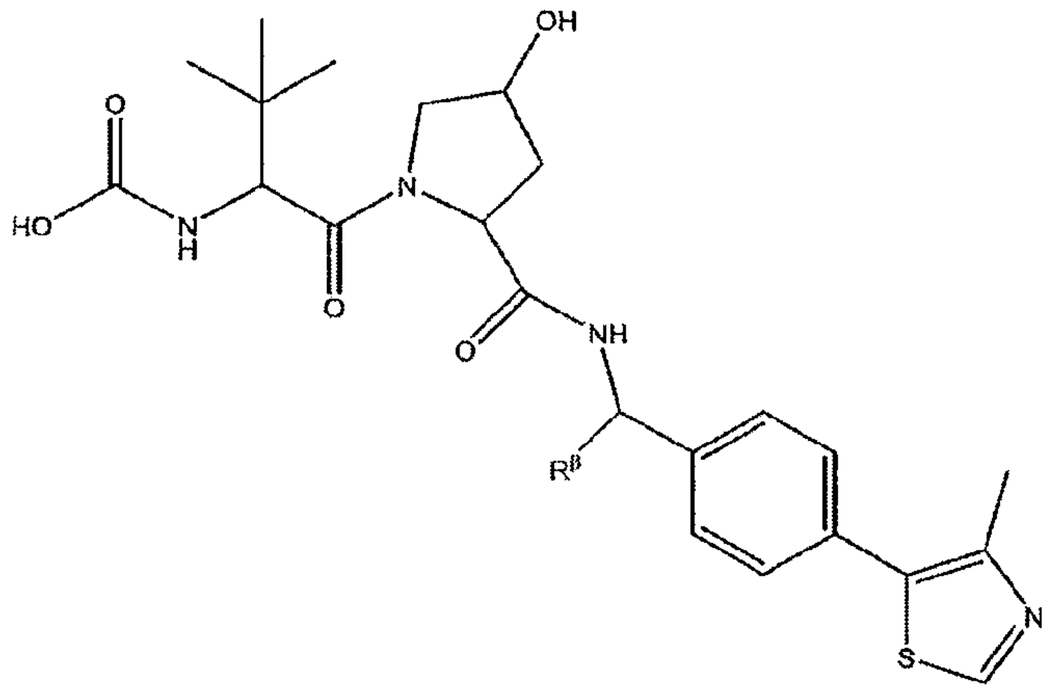
各 n'獨立地係 0 或 1；

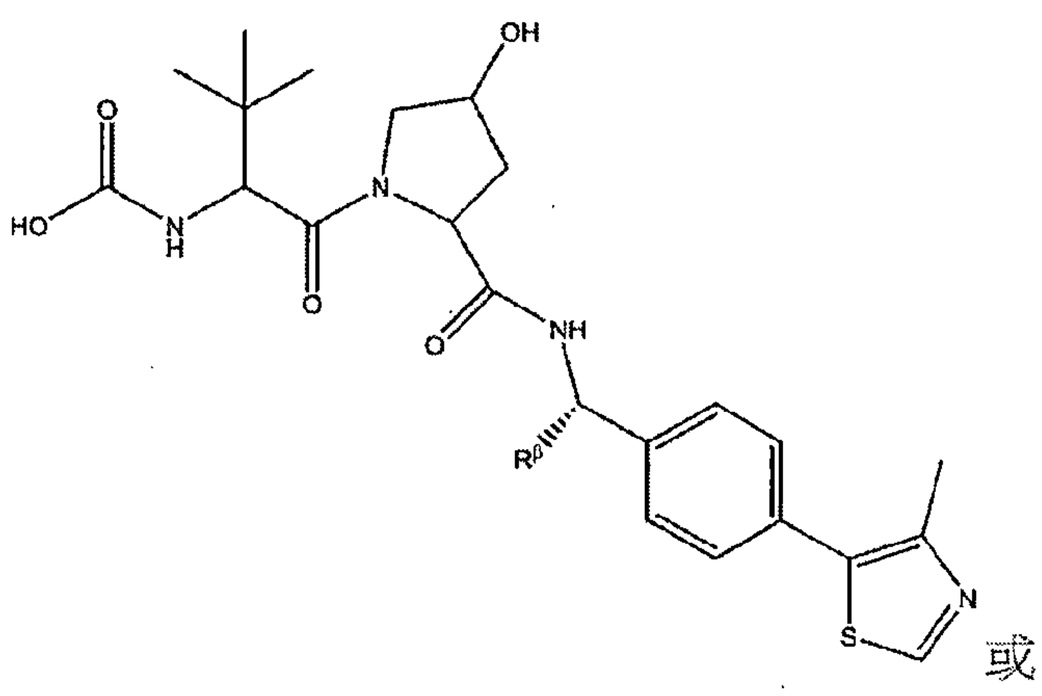
各 u 獨立地係 0 或 1；

各 v 獨立地係 0 或 1；且

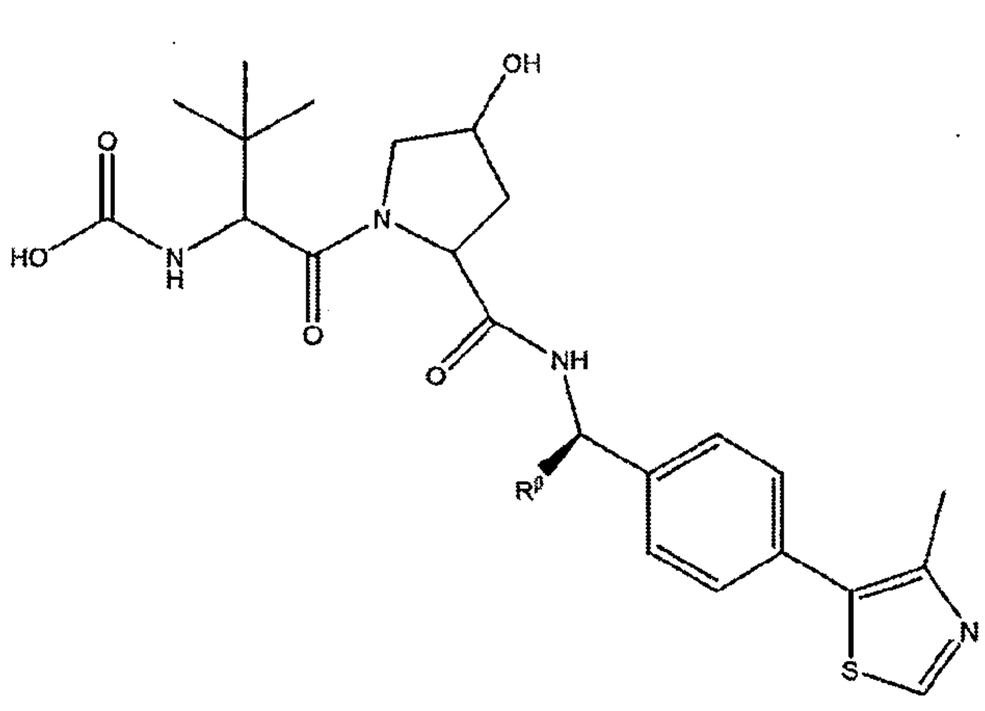
各 w 獨立地係 0 或 1。

3.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 E3LB 係具有以下結構之基團的殘基：





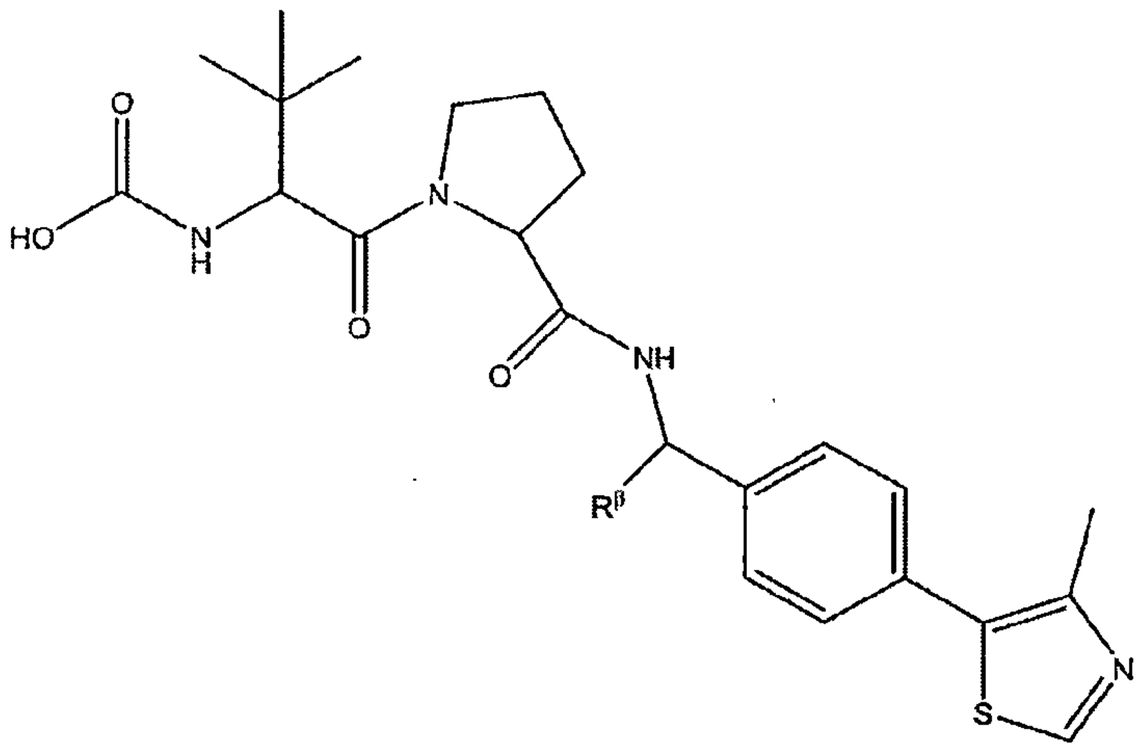
或

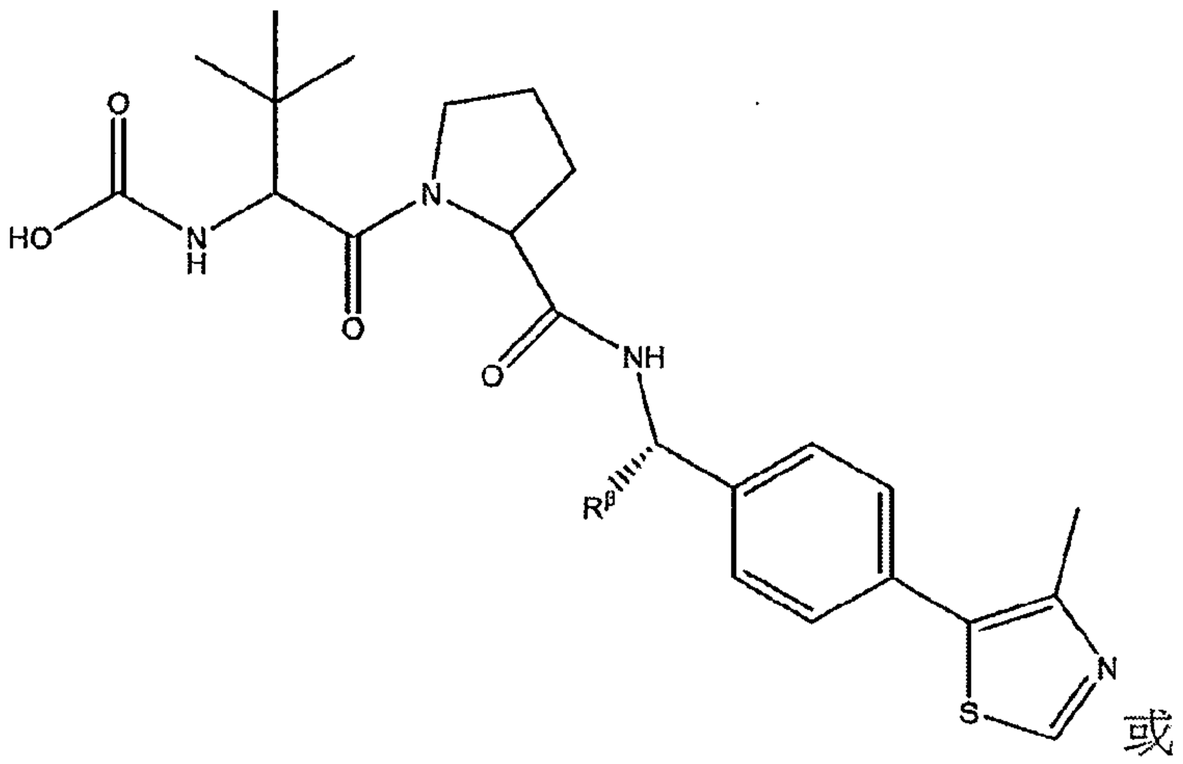


，

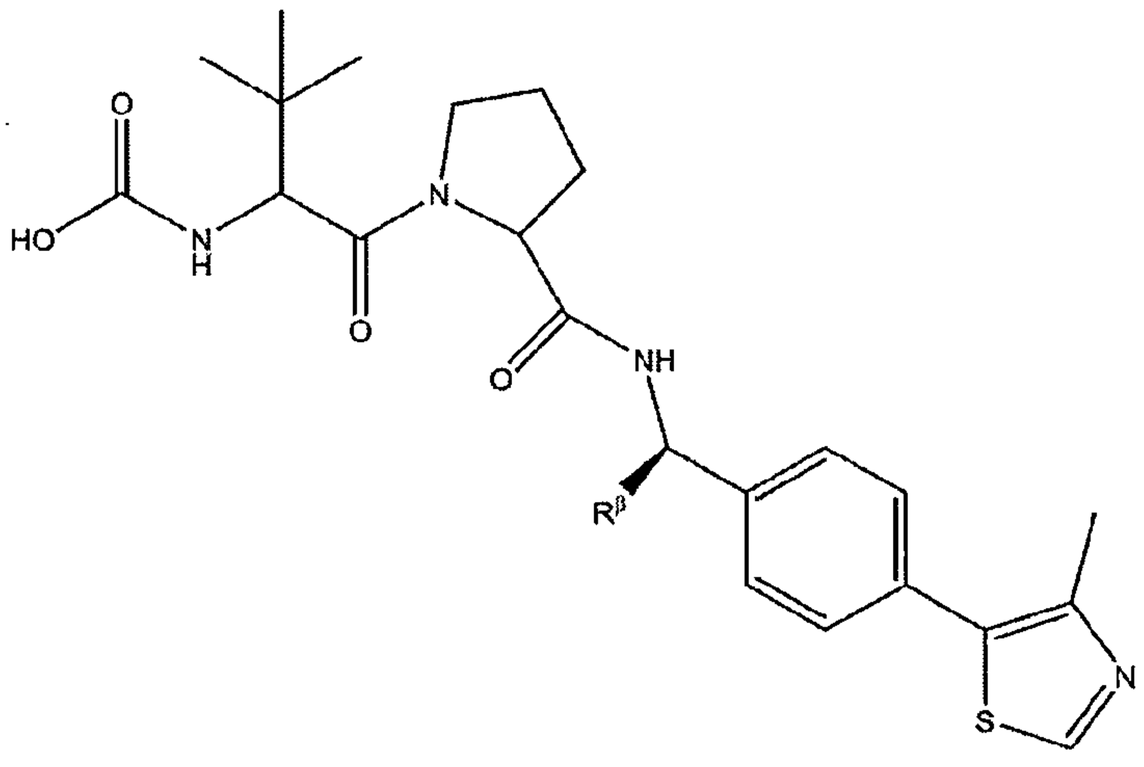
其中，R^{β}係氫、甲基、乙基或丙基。

4.如任一以上實施例之綴合物，其中 E3LB 係具有以下結構之基團的殘基：





或

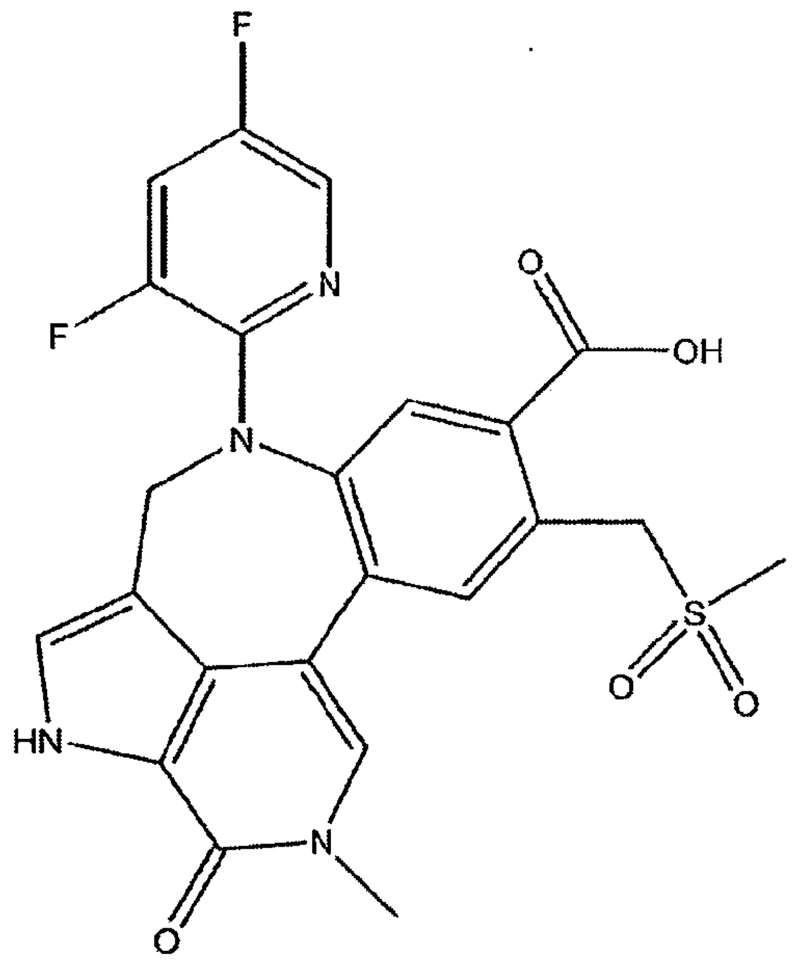


，

其中，R^{β}係氫、甲基、乙基或丙基。

5.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 之基團的殘基。

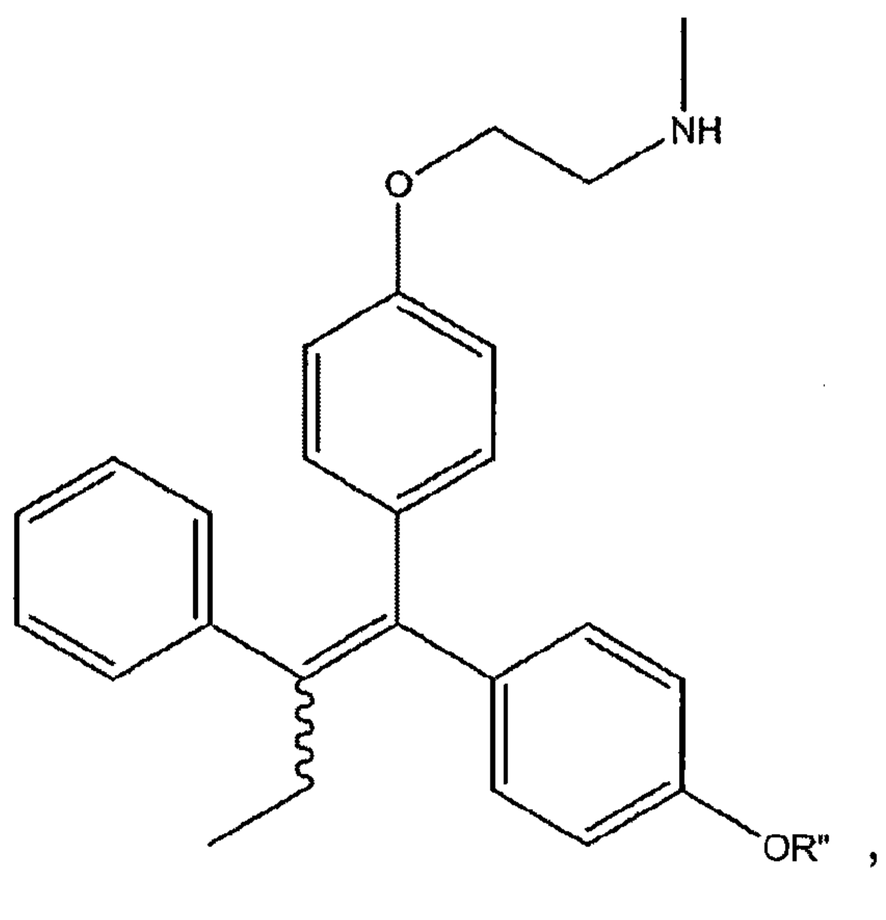
6.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之基團的殘基：



。

7.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為抗雌激素之基團的殘基。

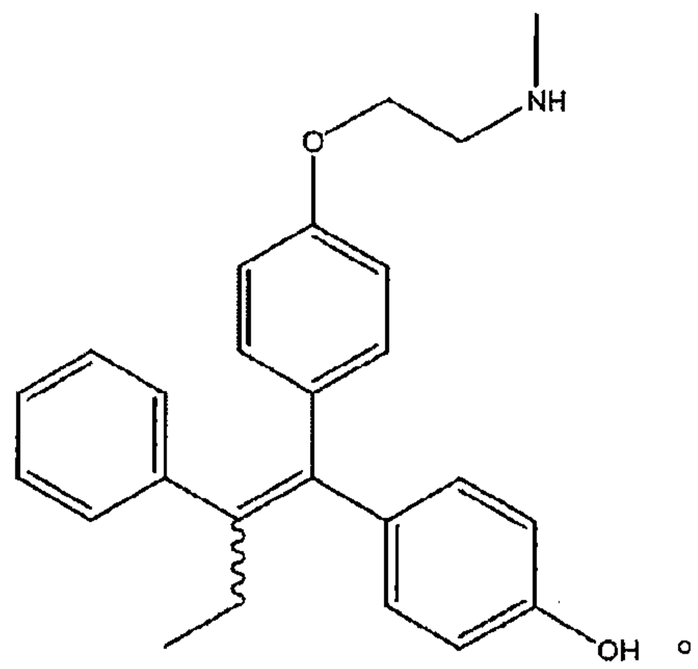
8.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為具有以下結構之化合物之基團的殘基：



，

其中，R"係氫、C_1-C_6烷基、苄基、苯基或-(PO_3H_2)。

9.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係具有以下結構之化合物的殘基：



10.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 Ab 係經半胱胺酸工程改造之抗體或其變異體。

11.如任一以上實施例之綴合物，其中 Ab 結合至選自由以下組成之群組的多肽中之一或多者：DLL3、EDAR、CLL1；BMPR1B；E16；STEAP1；0772P；MPF；NaPi2b；Sema 5b；PSCA hlg；ETBR；MSG783；STEAP2；TrpM4；CRIPTO；CD21；CD79b；FcRH2；B7-H4；HER2；NCA；MDP；IL20Rα；短蛋白聚醣；EphB2R；ASLG659；PSCA；GEDA；BAFF-R；CD22；CD79a；CXCR5；HLA-DOB；P2X5；CD72；LY64；FcRH1；IRTA2；TENB2；PMEL17；TMEFF1；GDNF-Ra1；Ly6E；TMEM46；Ly6G6D；LGR5；RET；LY6K；GPR19；GPR54；ASPHD1；酪胺酸酶；TMEM118；GPR172A；MUC16 及 CD33。

12.如任一以上實施例之綴合物，其中 Ab 結合至選自由以下組成之群組的多肽中之一或多者：CLL1、STEAP1、NaPi2b、STEAP2、TrpM4、CRIPTO、CD21、CD79b、FcRH2、B7-H4、HER2、CD22、CD79a、CD72、LY64、Ly6E、MUC16 及 CD33。

13.如任一以上實施例之綴合物，其中 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的抗體：HER2、B7-H4 及 CD22。

14.如任一以上實施例之綴合物，其中所述抗體結合至 HER2。

15.如任一以上實施例之綴合物，其中所述抗體結合至 B7-H4 或 CD22。

16.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 係肽模擬物連接子。

17.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 係由以下式表示之肽模擬物連接子：

—Str—(PM)—Sp—

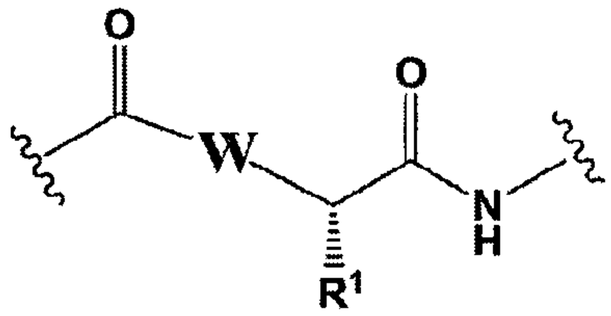
其中，

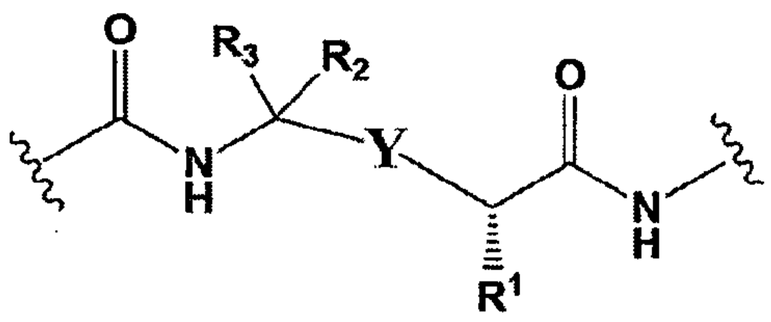
Str 係共價連接至 Ab 之延伸子單元；

Ab 係抗體；

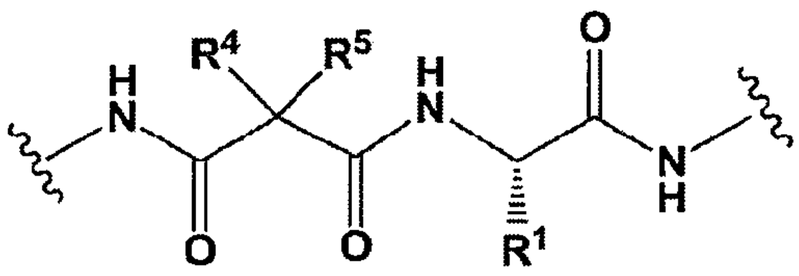
Sp 係共價連接至 CIDE 部分之鍵或間隔單元；

PM 係選自由以下組成之群組的非肽化學部分：





及



W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6

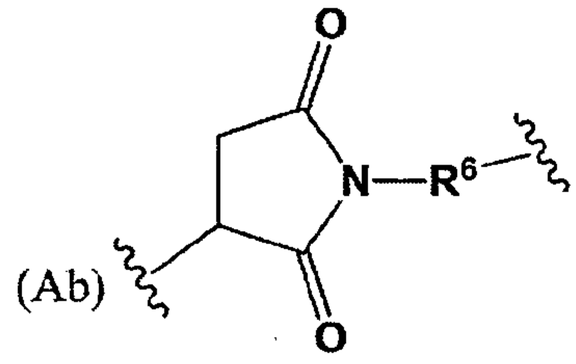
烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10}烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_{10}烷基)NHC(O)NH_2；

R^3及 R^2各自獨立地係 H、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3與 R^2在一起可形成 C_3-C_7環烷基；且

R^4及 R^5各自獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10}烷基)OCH_2-，或 R^4與 R^5在一起可形成 C_3-C_7環烷基環。

18.如任一以上實施例之綴合物，其中

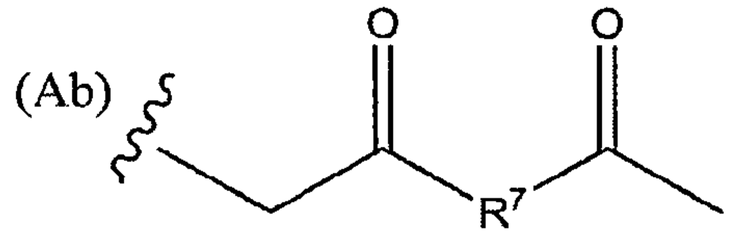
Str 係由以下式表示之化學部分：



其中 R^6選自由以下組成之群組：C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、C_3-C_8環烷基、(C_1-C_8伸烷基)O-及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)$N(R^a)$-C_2-C_6伸烷基，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基、雜芳基烷基、芳基芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；且

Sp 係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且 R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

19.如任一以上實施例之綴合物，其中 Str 具有以下式：

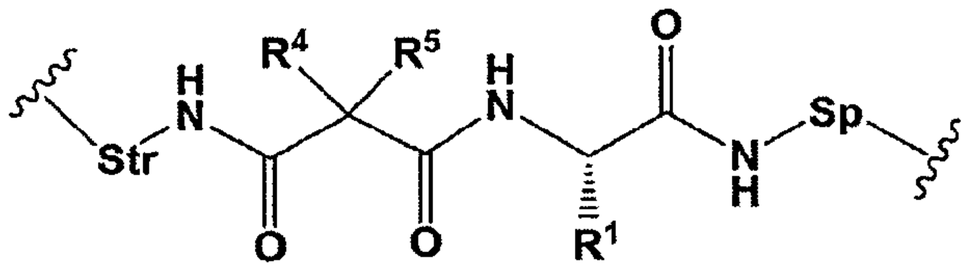


其中 R^7選自 C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}伸烷基)O-、$N(R^c)$-(C_2-C_6伸烷基)-$N(R^c)$及 $N(R^c)$-(C_2-C_6伸烷基)；其中各 R^c獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；且

Sp 係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且

R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

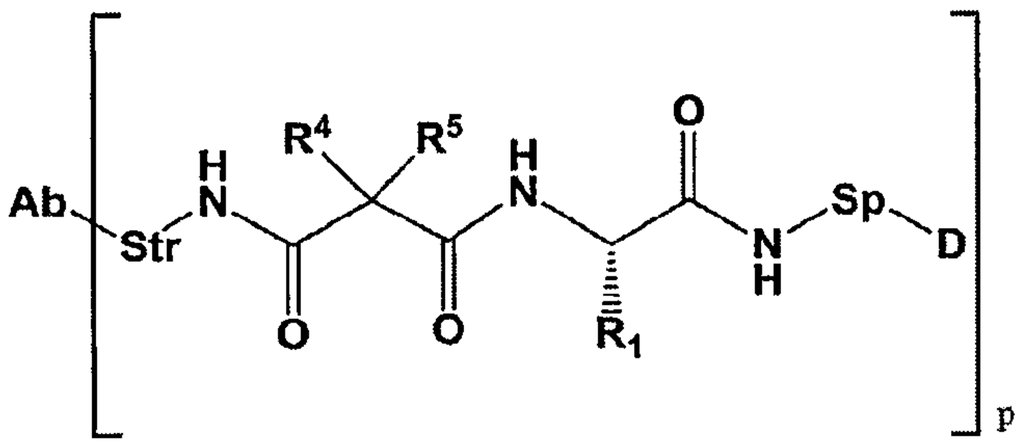
20.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 具有以下式：



R^1係 C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2；

R^4與 R^5在一起形成 C_3-C_7環烷基環。

21.如任一以上實施例之綴合物，其具有以下式：



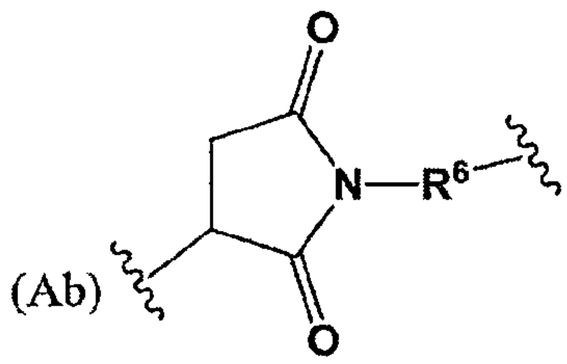
其中

Sp 係共價連接至 CIDE 部分 D 之鍵或間隔單元；

R^4及 R^5各自獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10}烷基)OCH_2-，或 R^4與 R^5在一起可形成 C_3-C_7環烷基環

R^1獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、(C_1-C_6烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10}烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_{10}烷基)NHC(O)NH_2；

Str 係由以下式表示之化學部分：



R^6選自由 C_1-C_{10}伸烷基及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6伸烷基組成之群組，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、

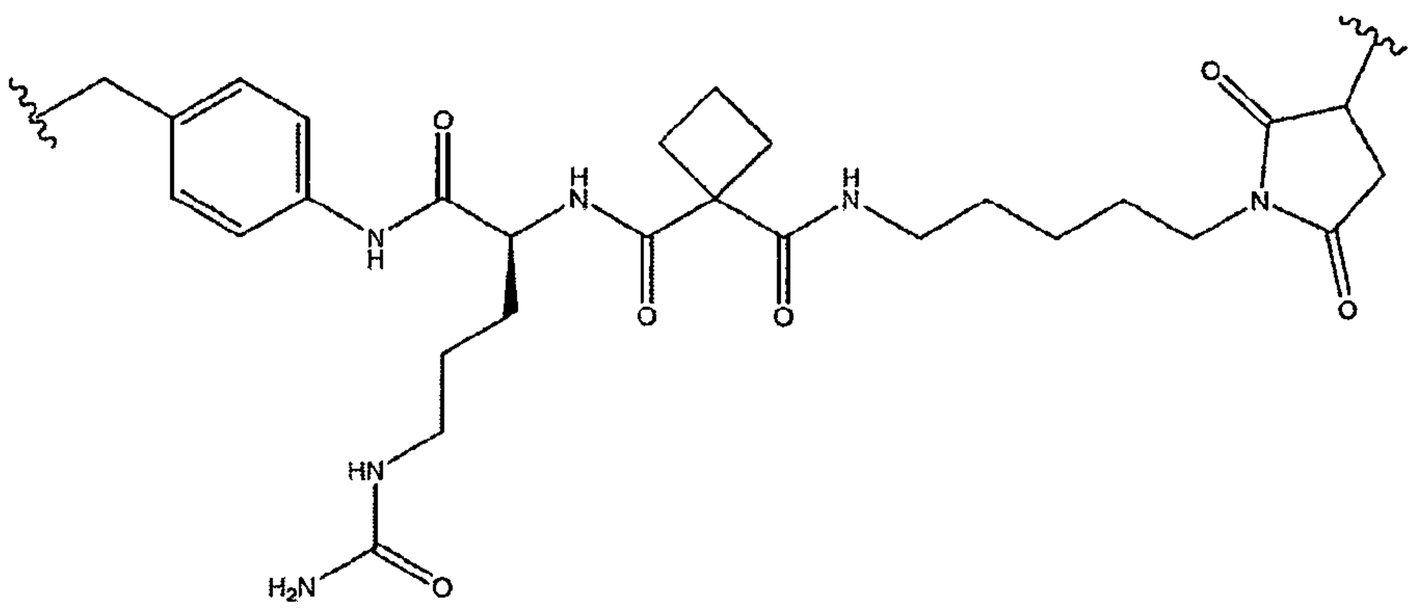
烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a 獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；

p 係 1、2、3 或 4。

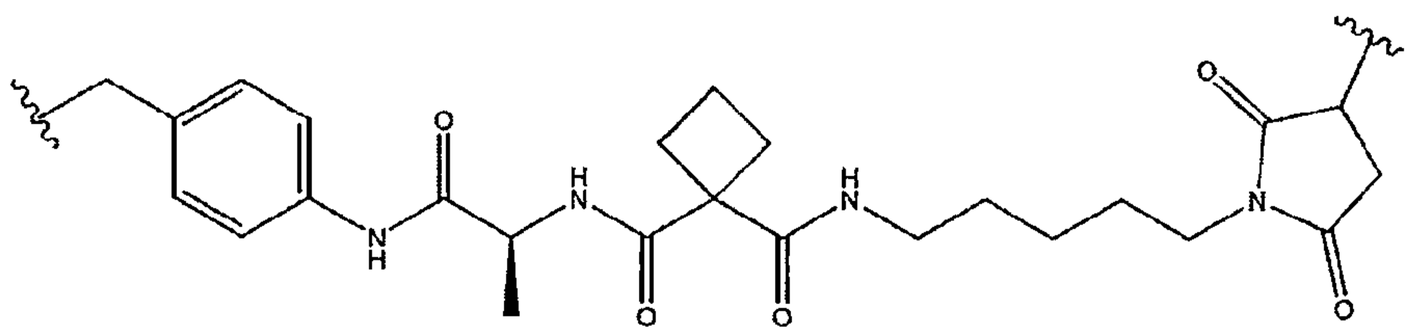
22.如任一以上實施例之綴合物，其中 R^4 與 R^5 在一起可形成 C_3-C_7環烷基環，且 R^1 係 C_1-C_{10}烷基或(C_1-C_6烷基)$NHC(O)NH_2$。

23.如任一以上實施例之綴合物，其中 R^4 與 R^5 在一起形成環丁基。

24.如任一以上實施例之綴合物，其中所述連接子之結構選自由以下組成之群組：



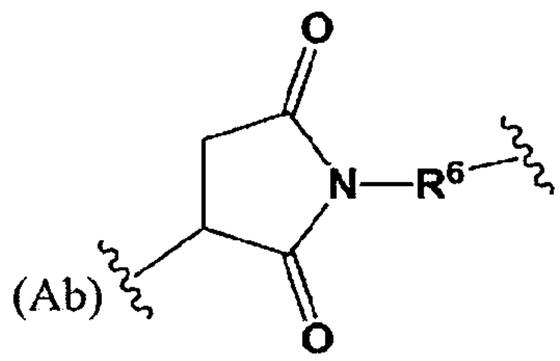
及



。

25.如任一以上實施例之綴合物，其中

Str 係由以下式表示之化學部分：

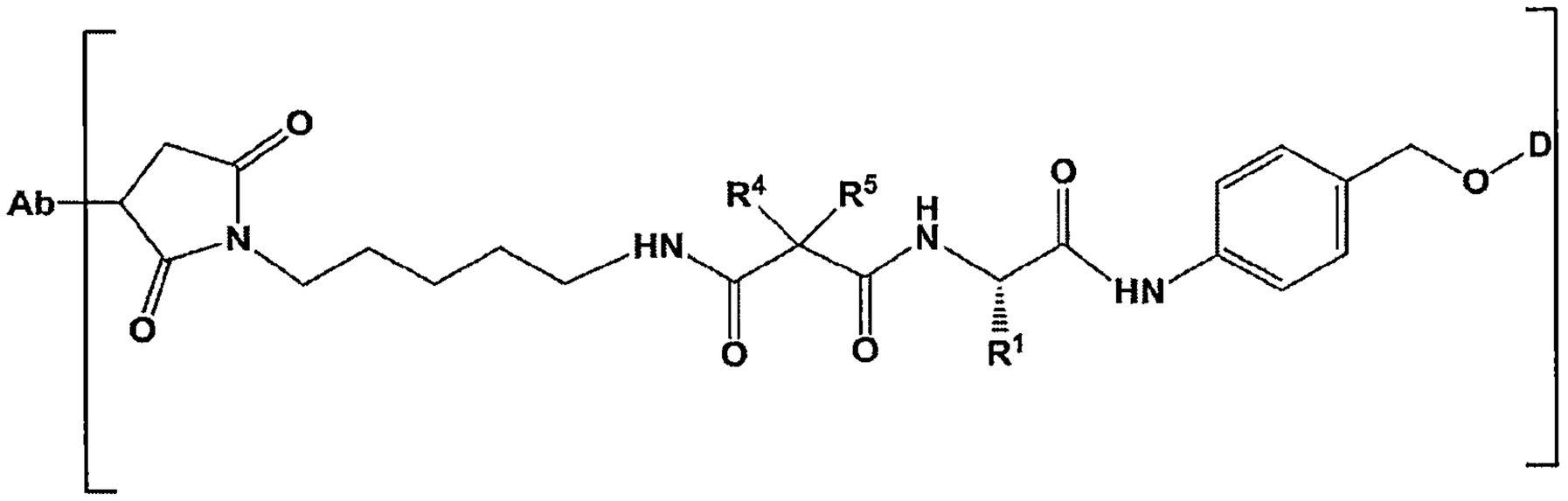


，

R^6 係 C_1-C_6伸烷基；

Sp 係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基，R^b 係(C_1-C_3伸烷基)O-。

26.如任一以上實施例之綴合物，其具有以下式：



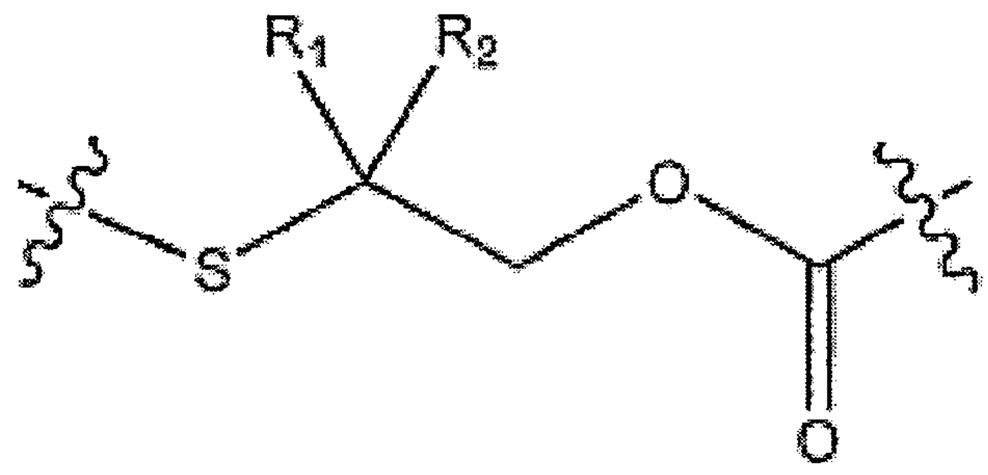
其中

p 係 1、2、3 或 4；

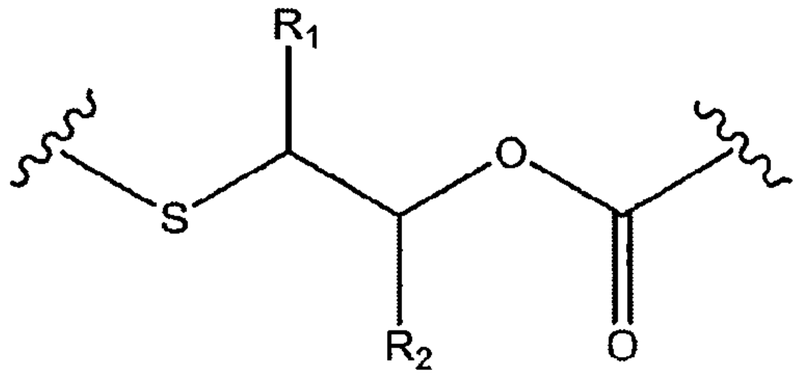
R^1 係 C_1-C_6 烷基-NH_2、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2；

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_6 烷基，其中所述烷基未經取代，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環。

27.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 具有選自由以下組成之群組的以下式：



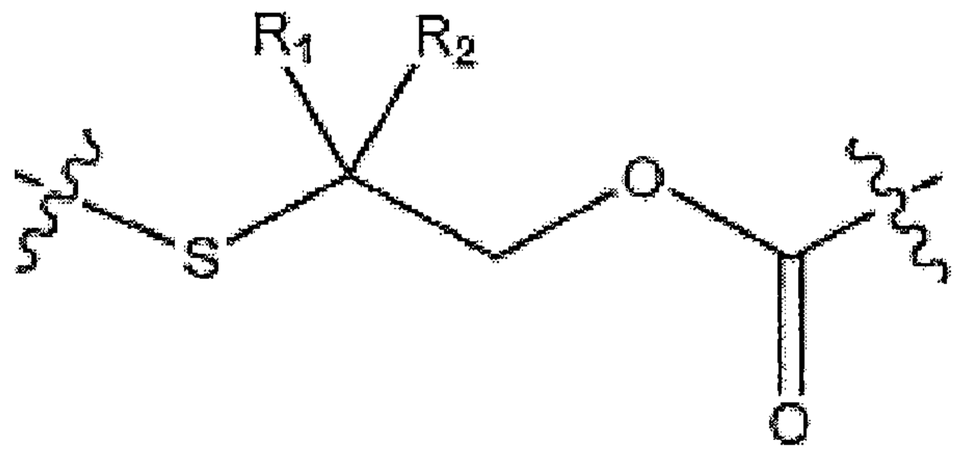
及



，

其中，R^1 及 R^2 獨立地選自 H 及 C_1-C_6 烷基，或 R^1 與 R^2 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。

28.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 具有以下式：



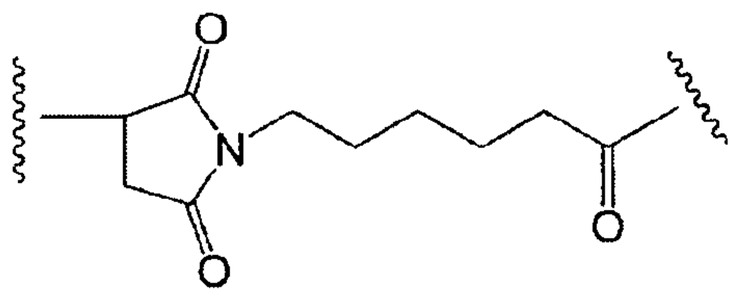
。

29.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$—A_a—W_w—Y_y—$$

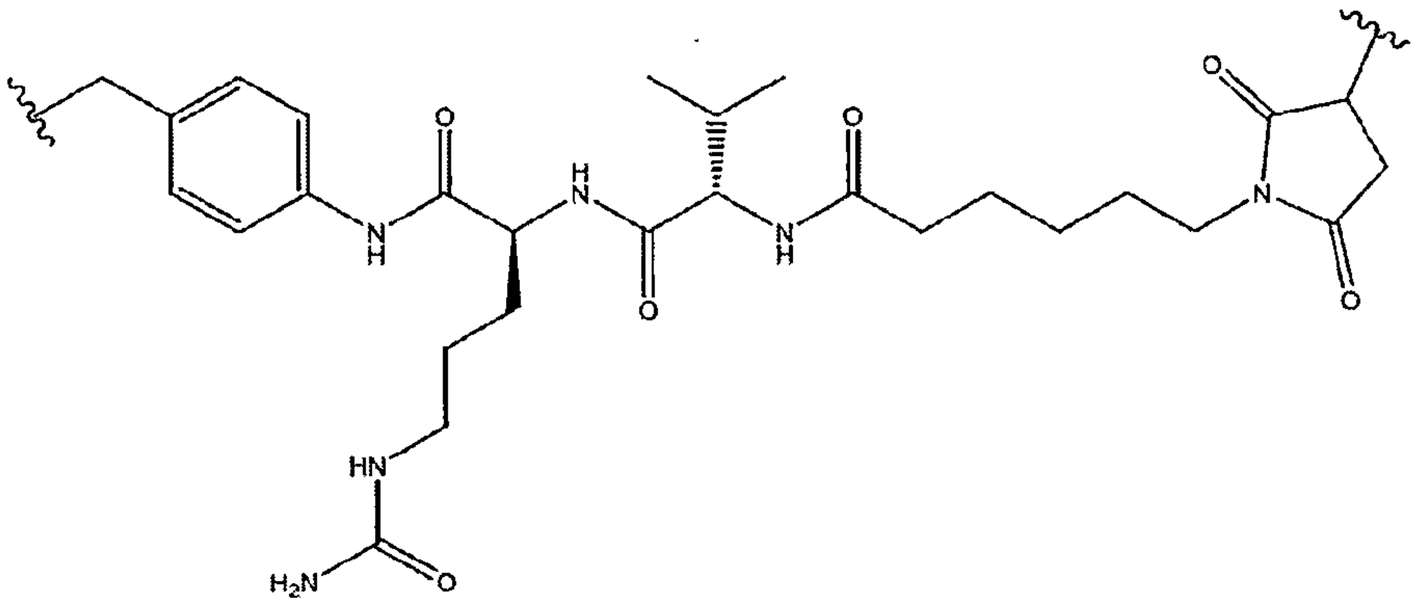
其中 A 係「延伸子單元」，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係「胺基酸單元」，且 w 係 0 至 12 之整數；Y 係「間隔單元」，且 y 係 0、1 或 2。

30.如任一以上實施例之綴合物，其中所述延伸子單元 A 包括以下式：



MC。

31.如任一以上實施例之綴合物，其中所述連接子具有以下式：



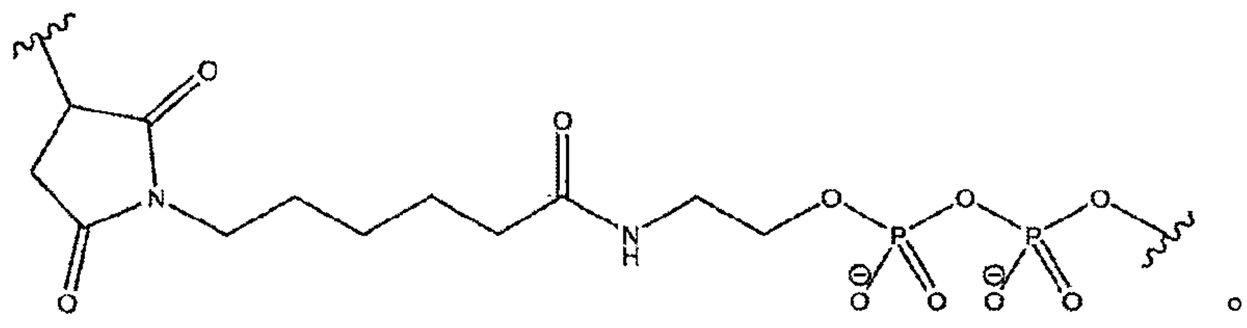
。

32.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$—A_a—Y_y—$$

其中 A 及 Y 如上文所定義。

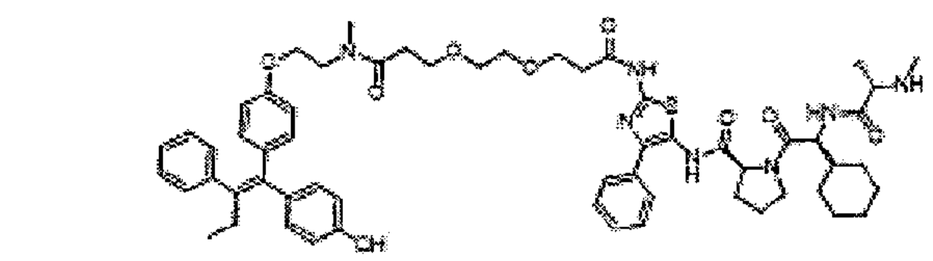
33.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1 係：

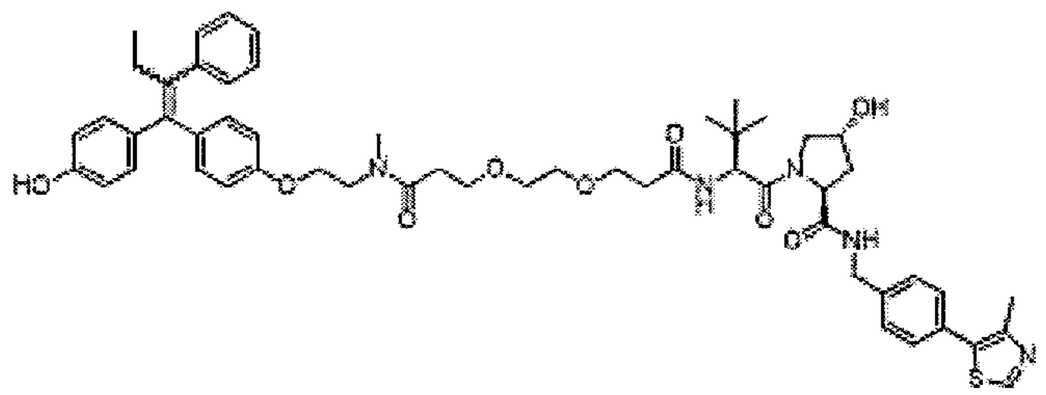


34.如任一以上實施例之綴合物，其中 p 係約 1.0 至約 3。

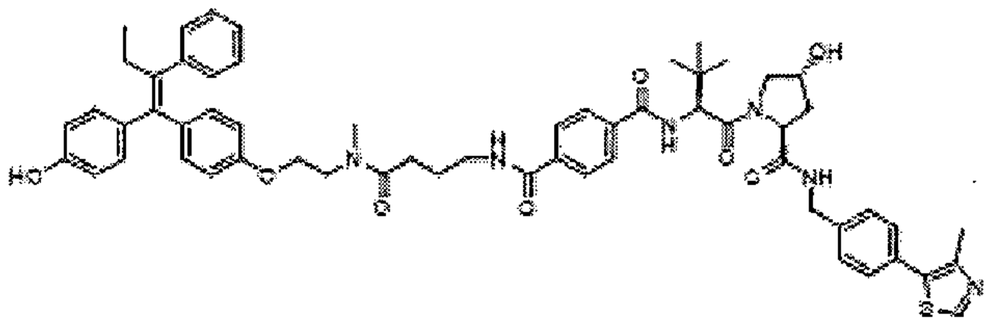
35.如任一以上實施例之綴合物，其中 p 係約 2。

36.如任一以上實施例之綴合物，其中 D 係共價鍵聯至 L1 且選自以下結構中之一者的殘基：



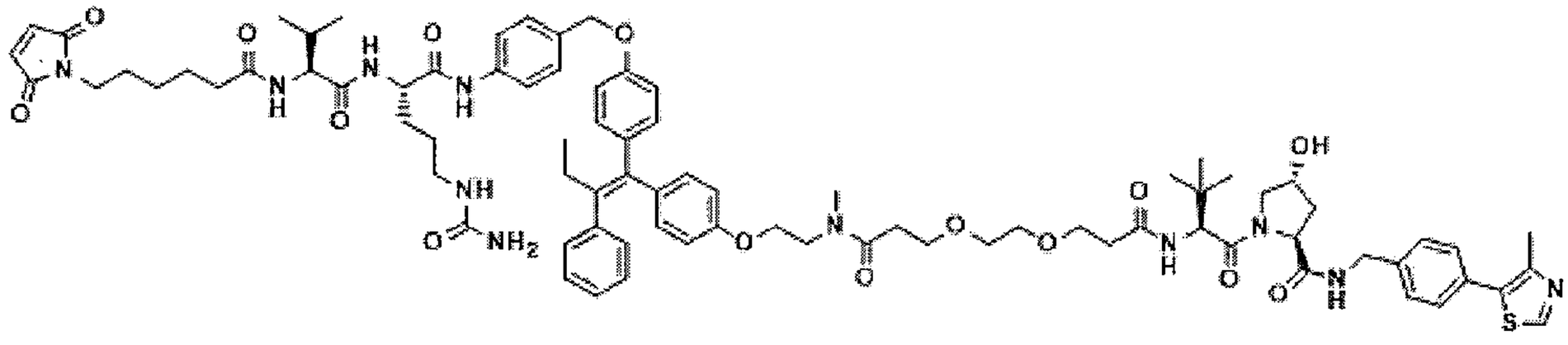


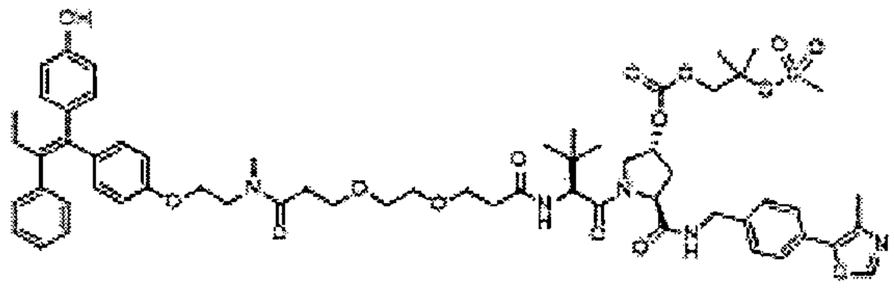
及

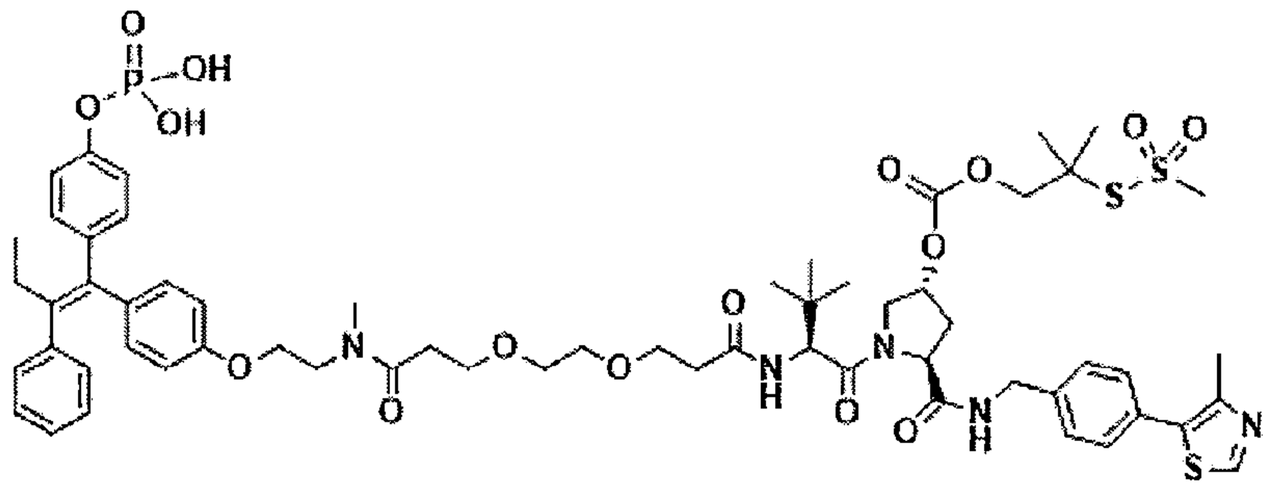


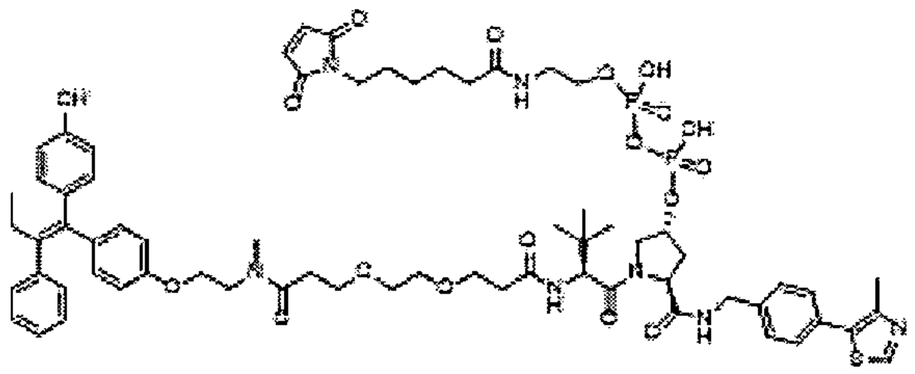
。

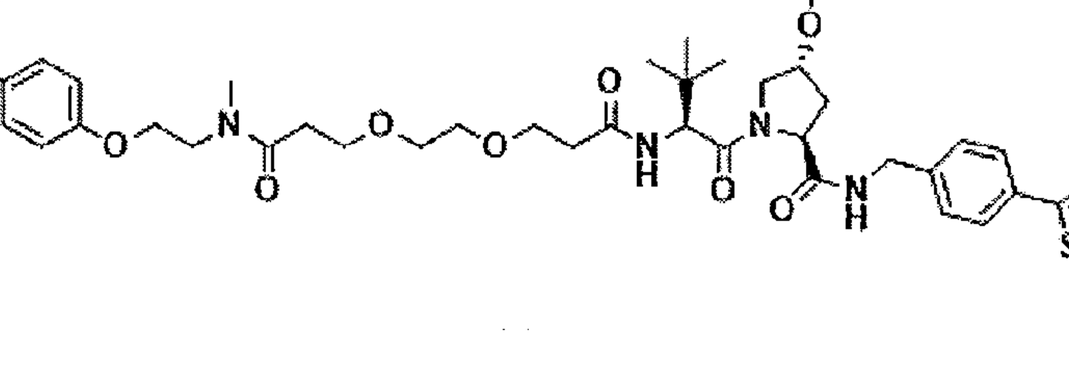
37.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 且選自以下結構中之一者的殘基：

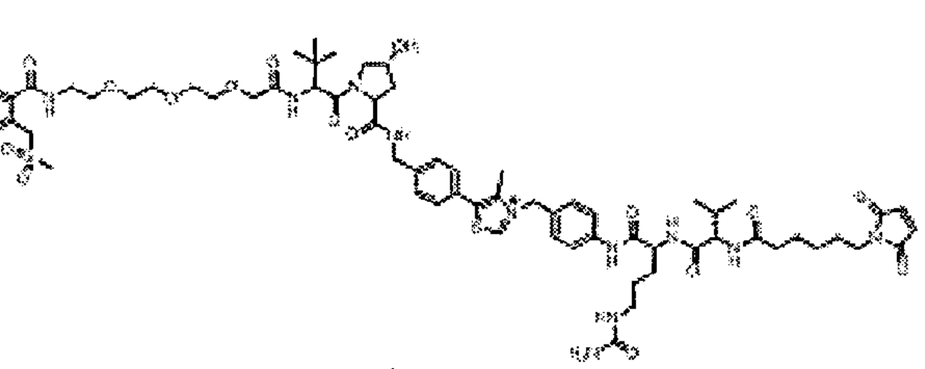


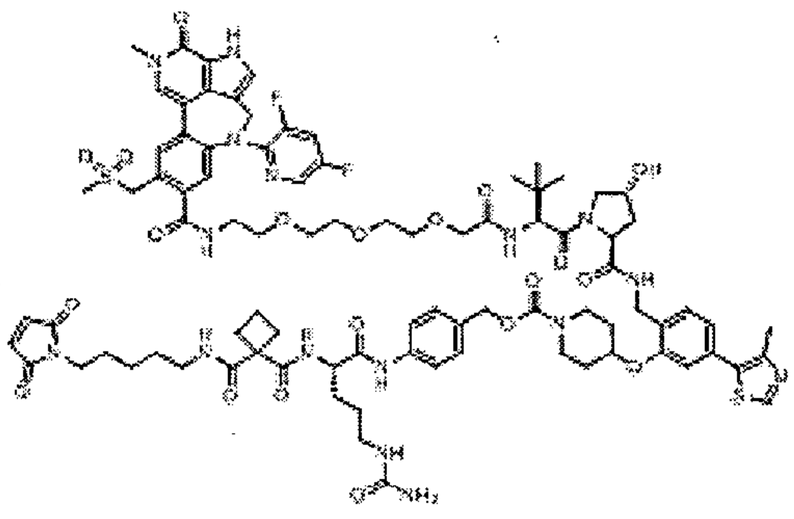


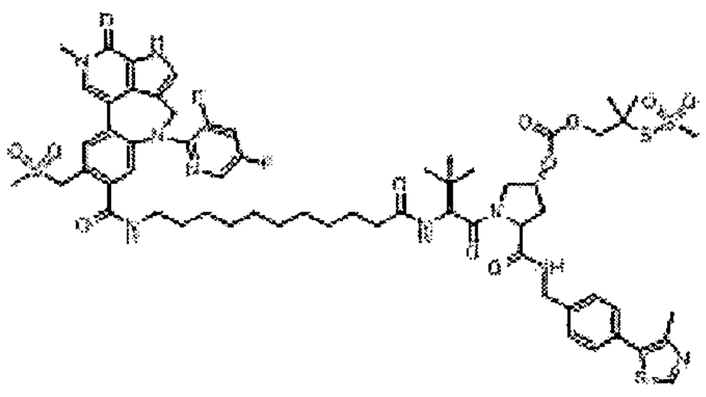


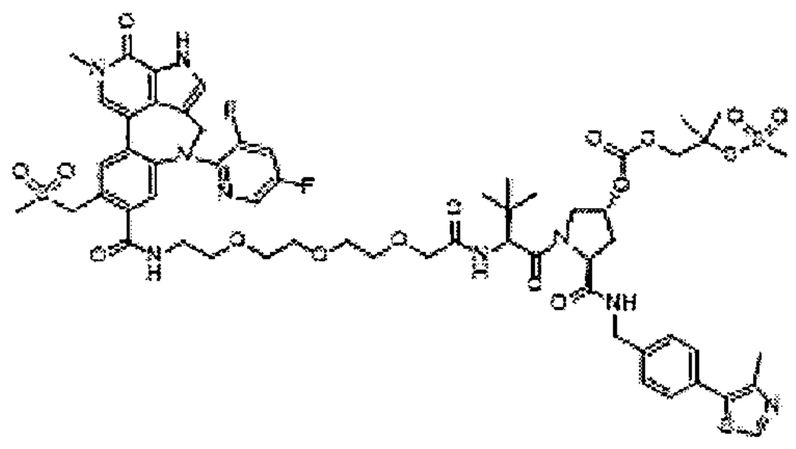


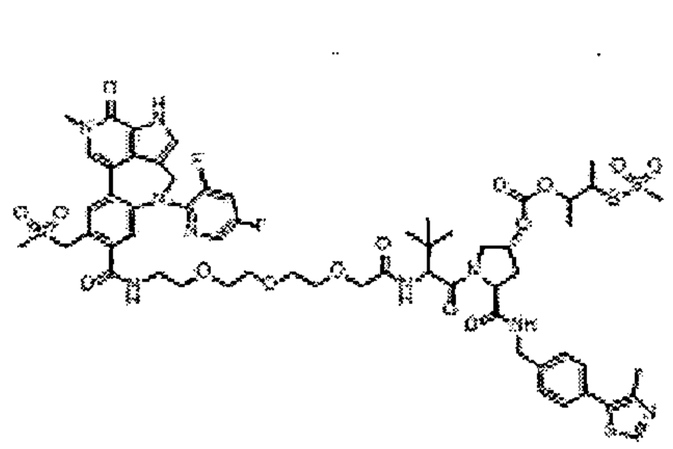


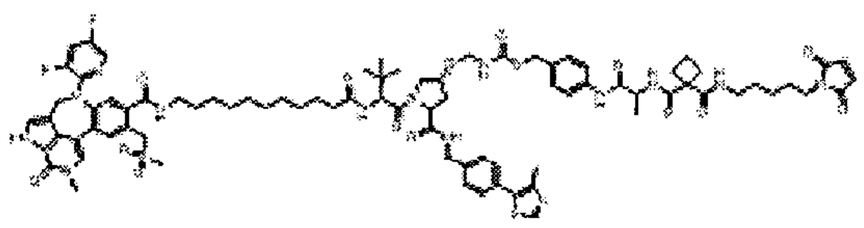


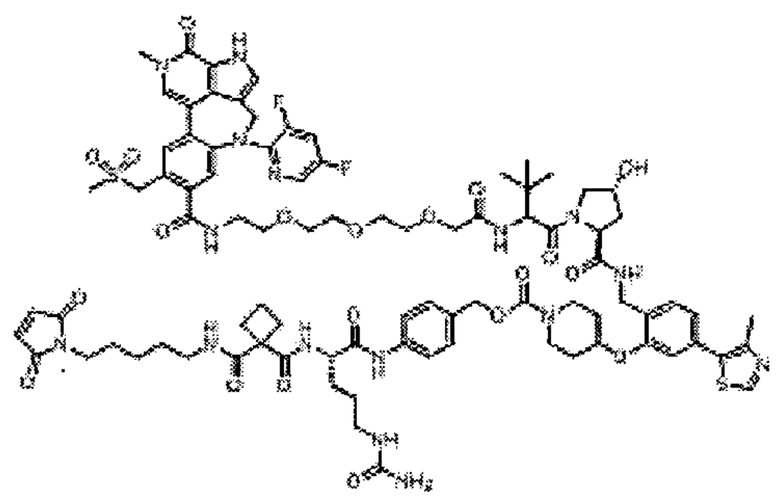


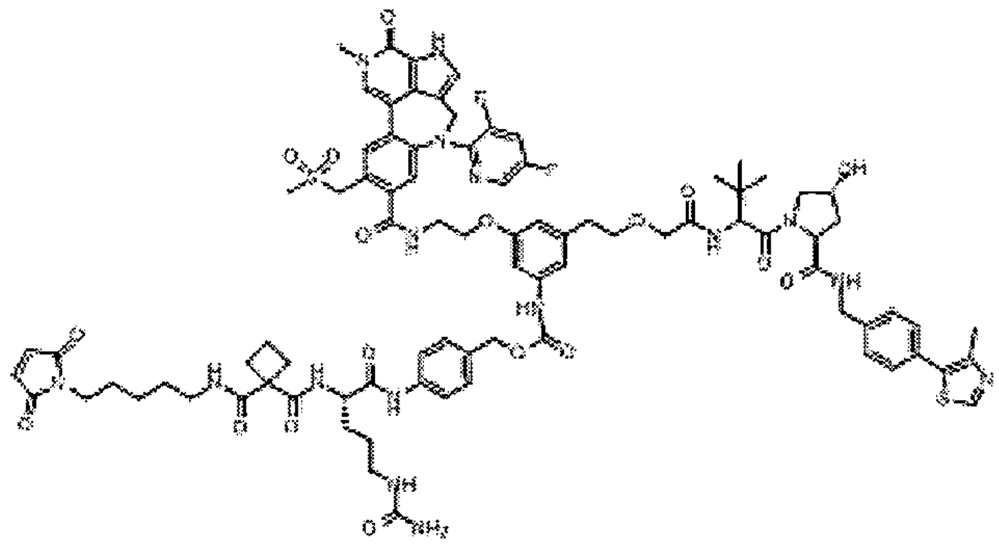


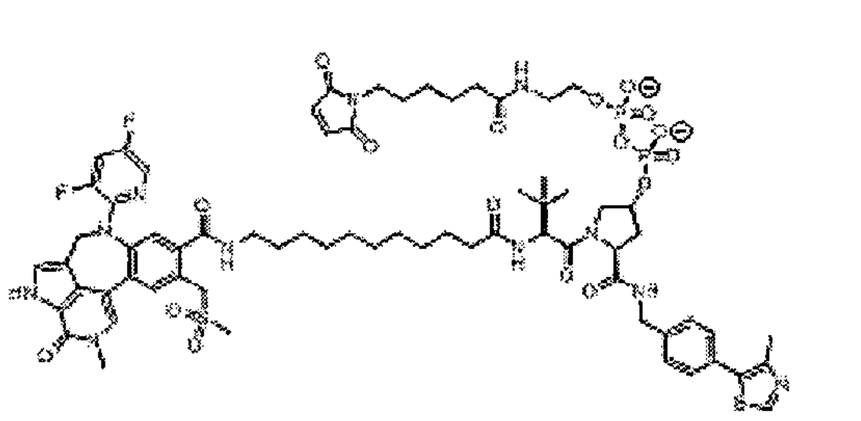


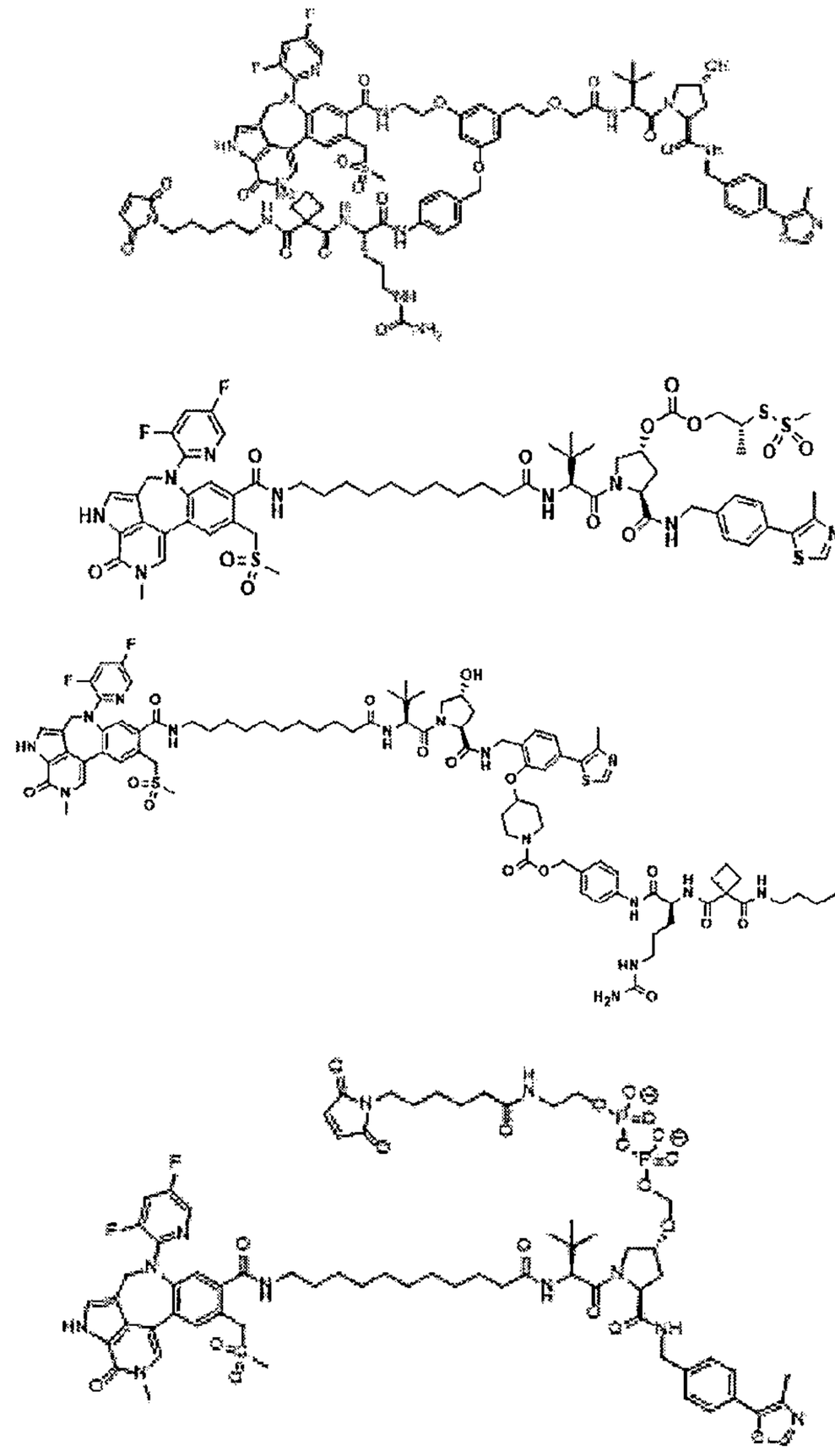




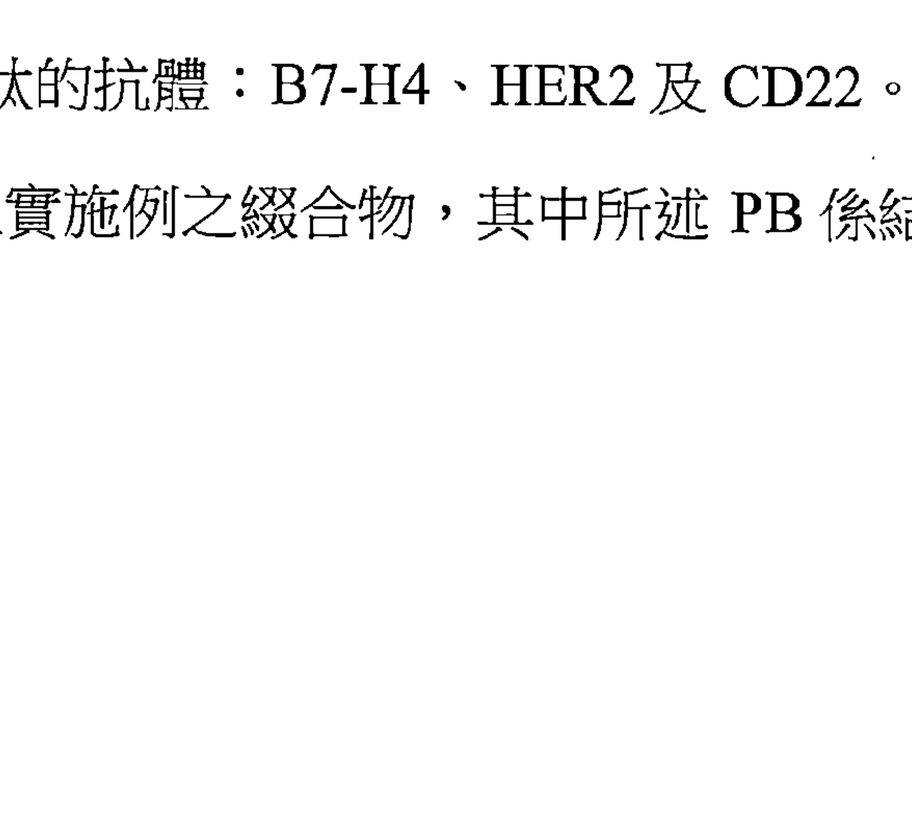








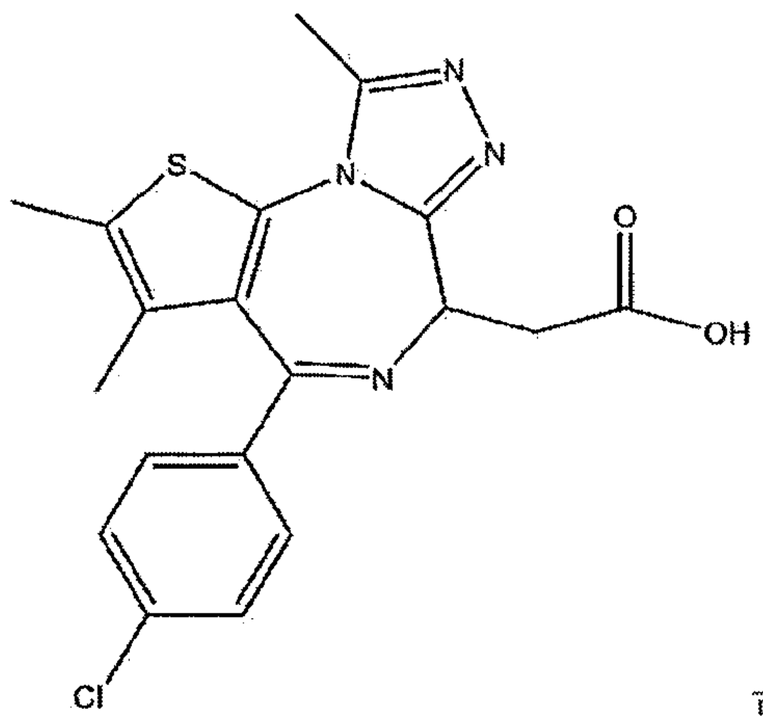
及



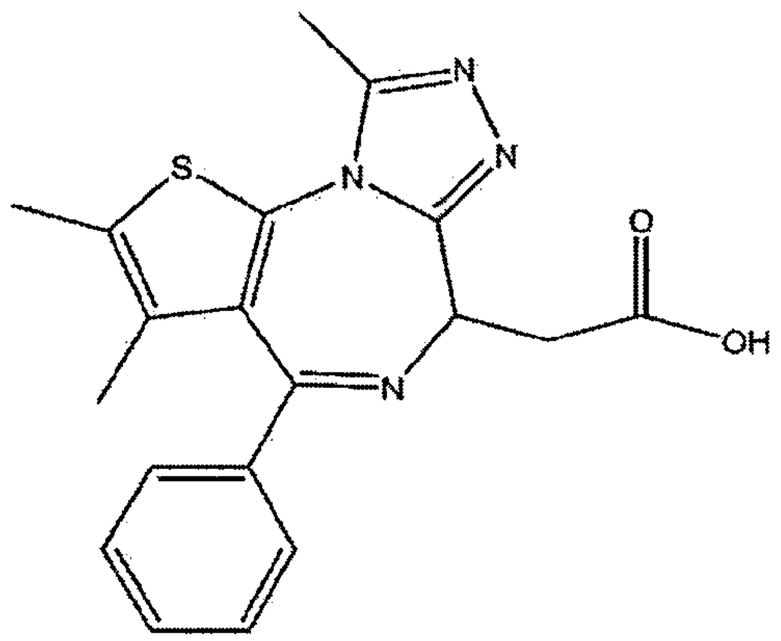
。

38.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的抗體：B7-H4、HER2 及 CD22。

39.如任一以上實施例之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之基團的殘基：

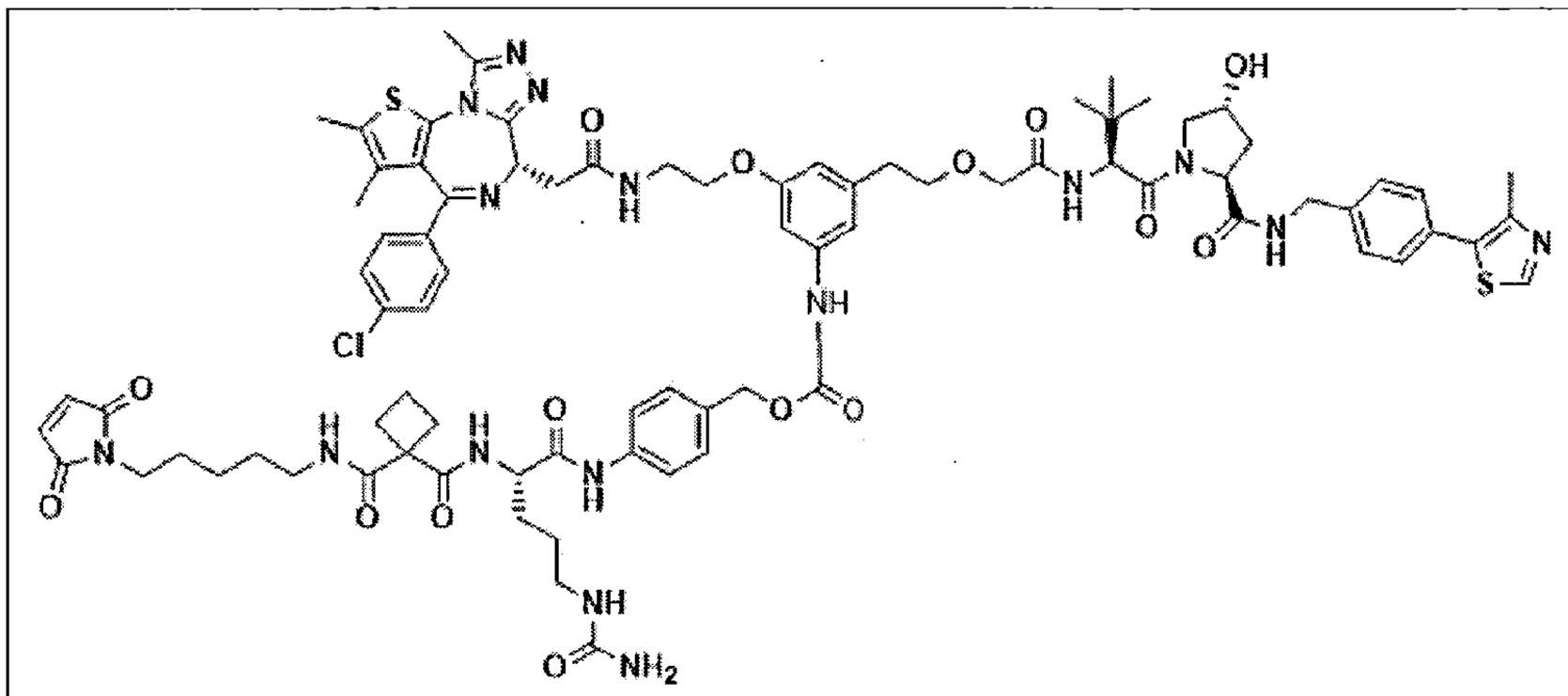
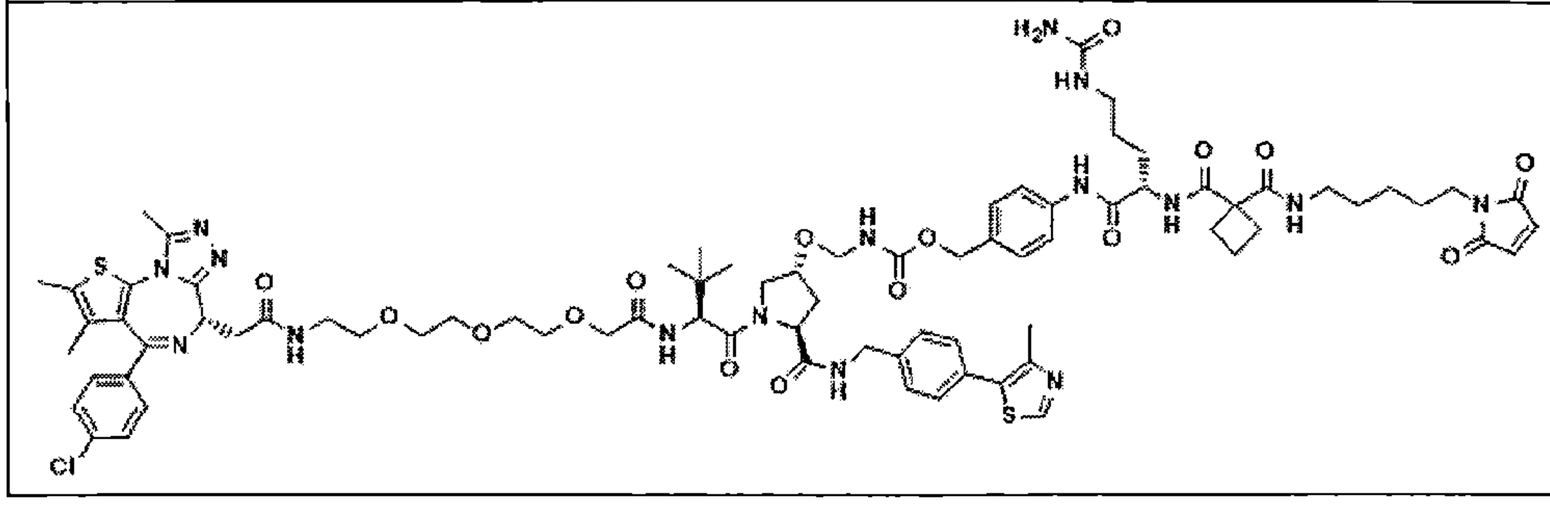


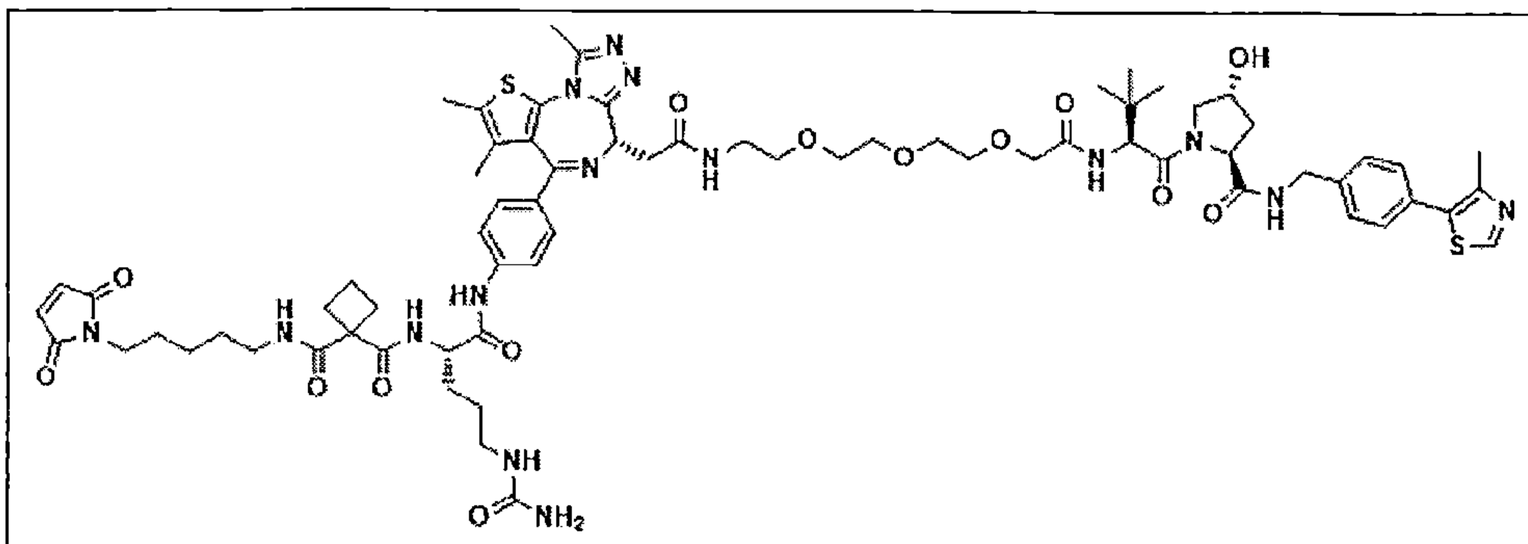
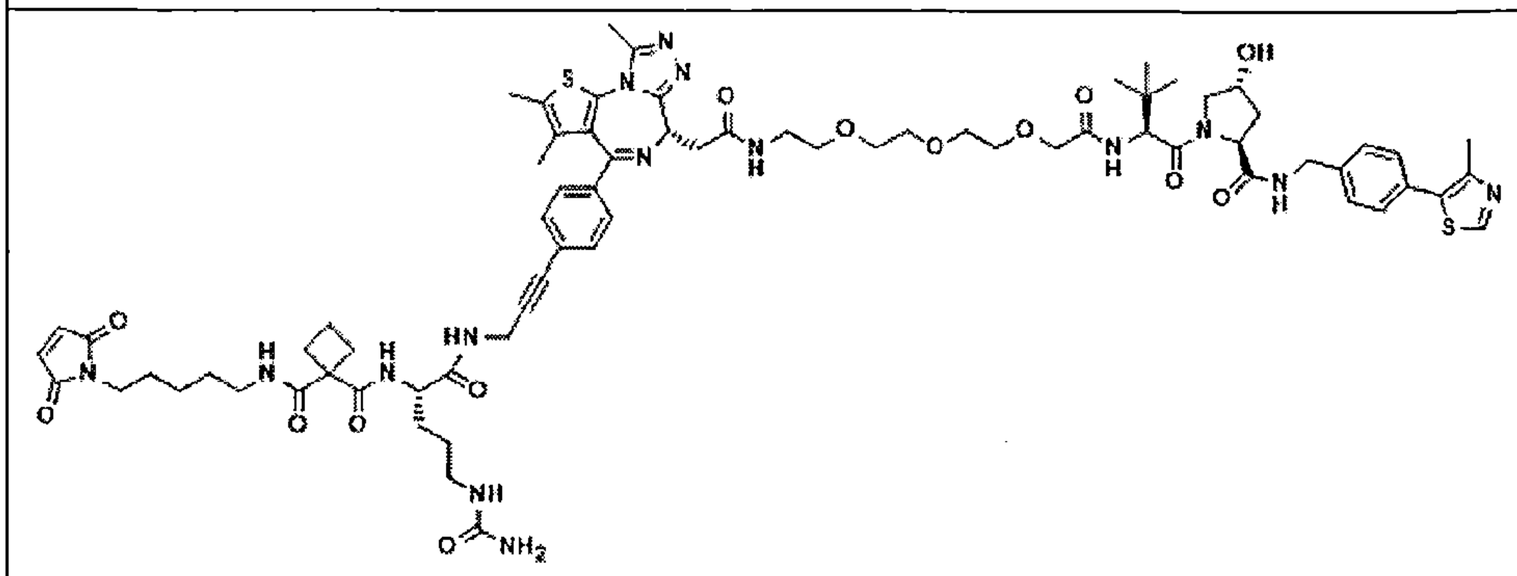
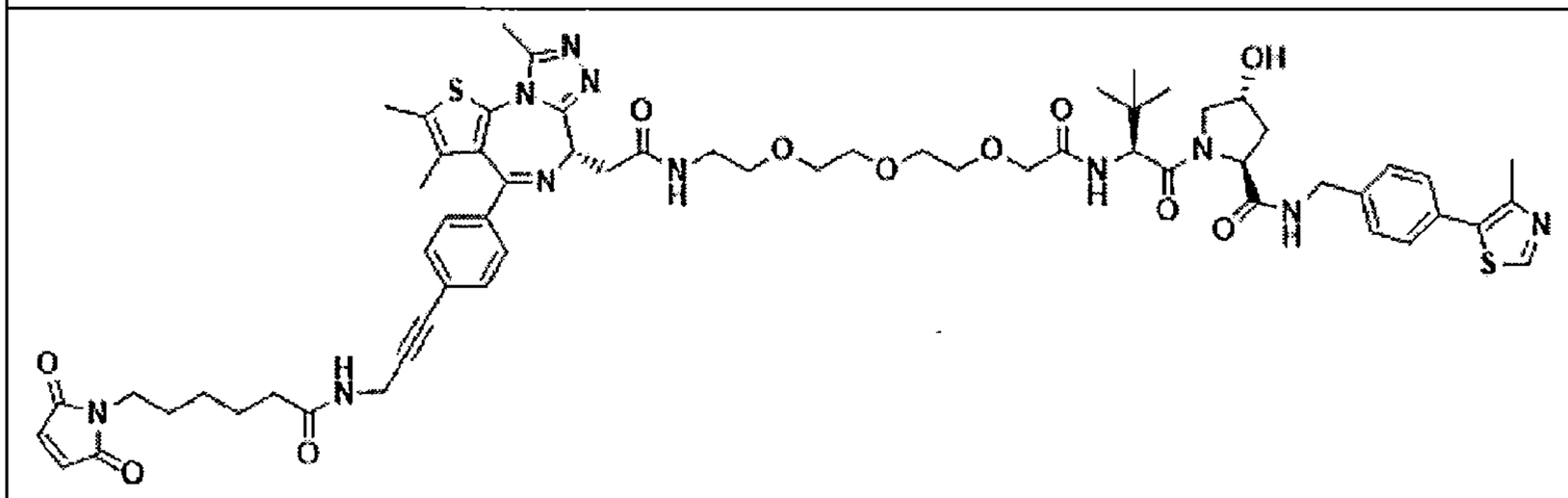
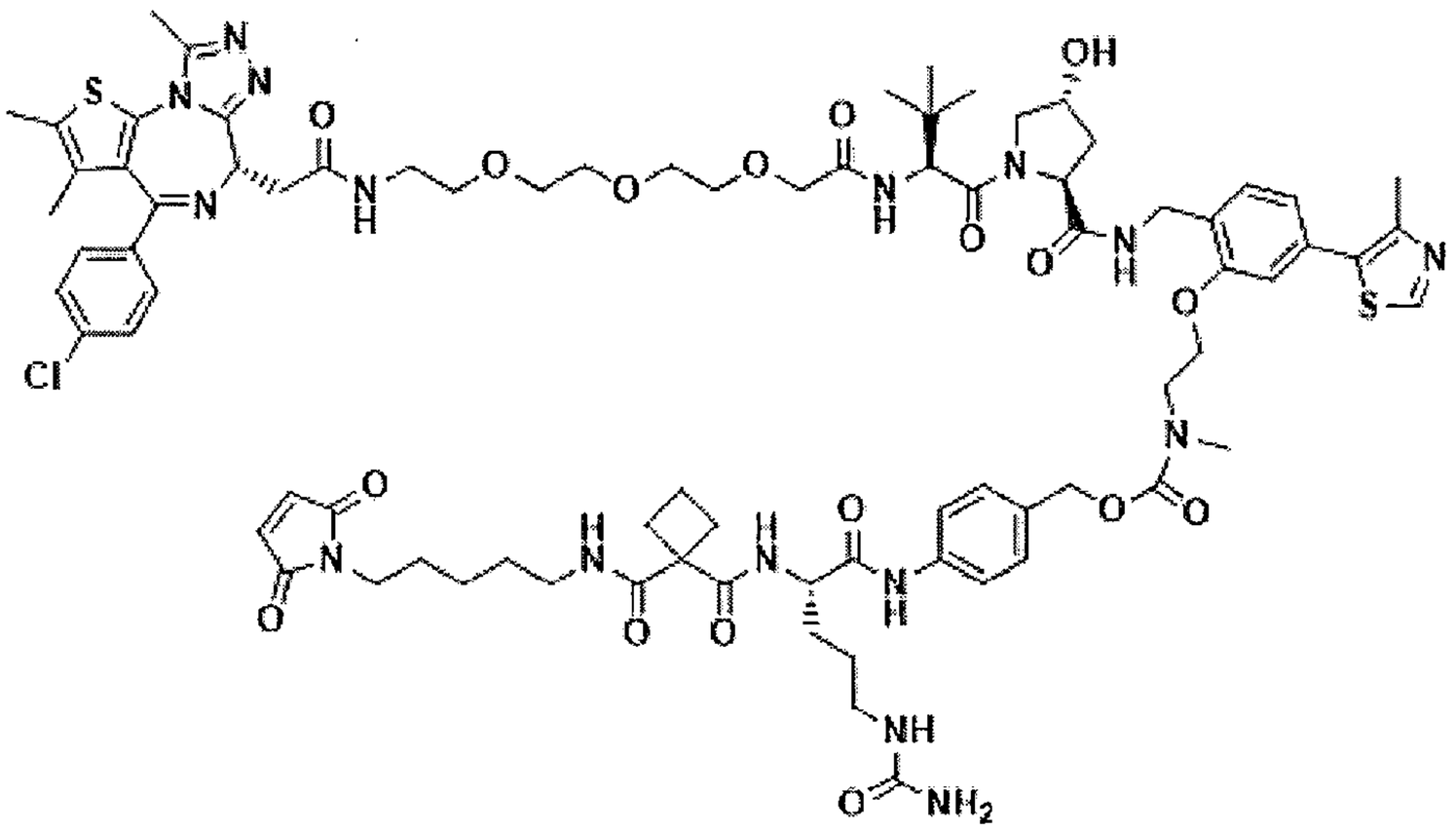
或

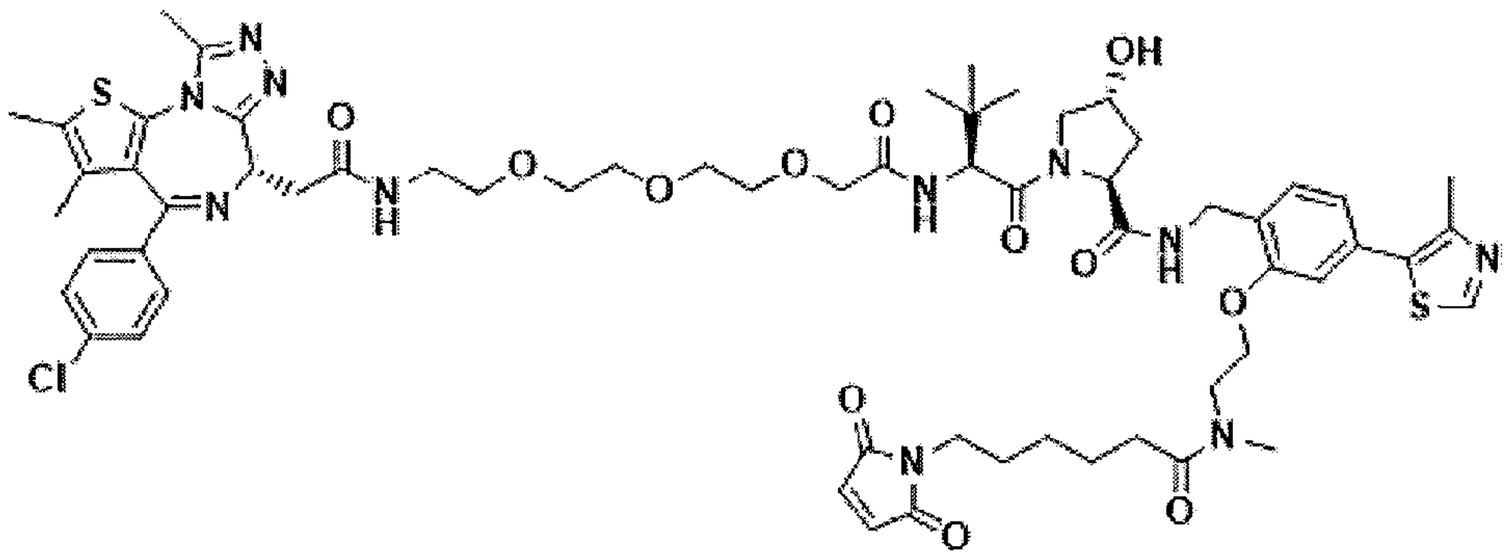
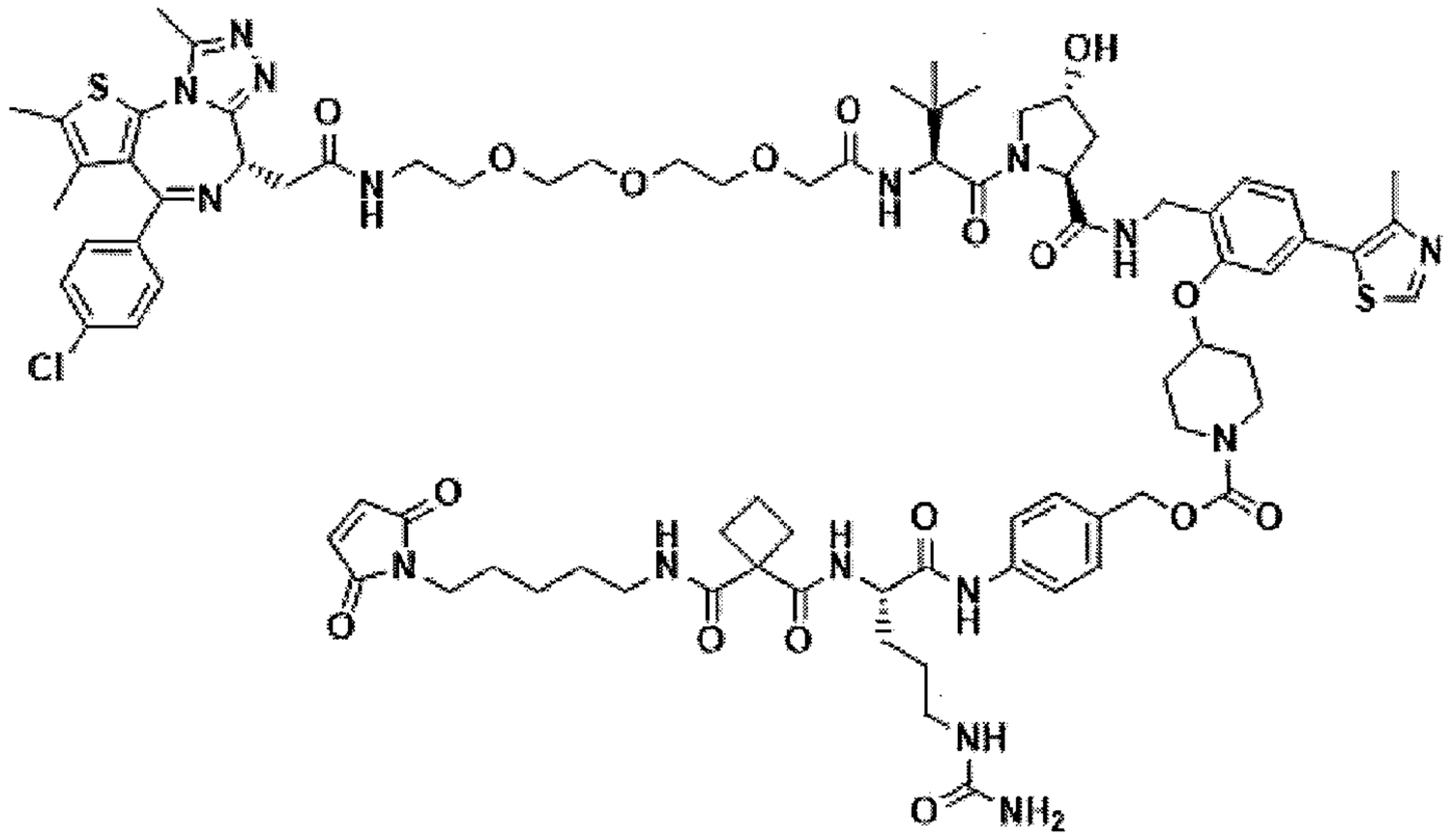
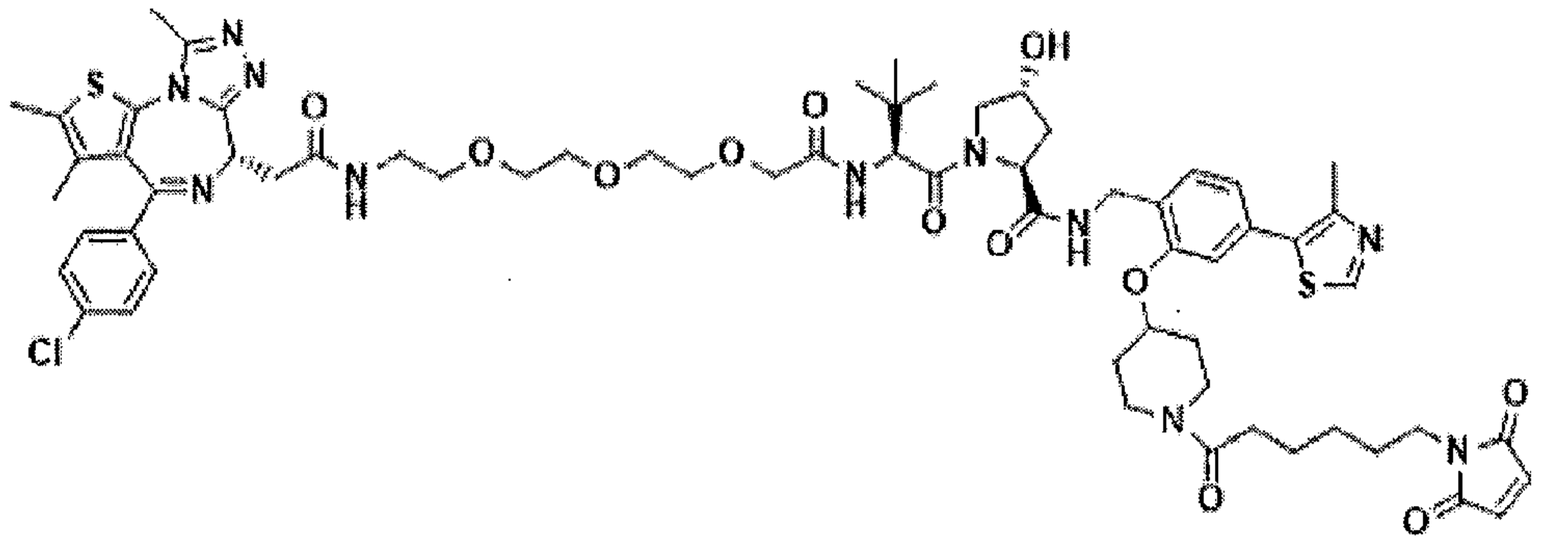
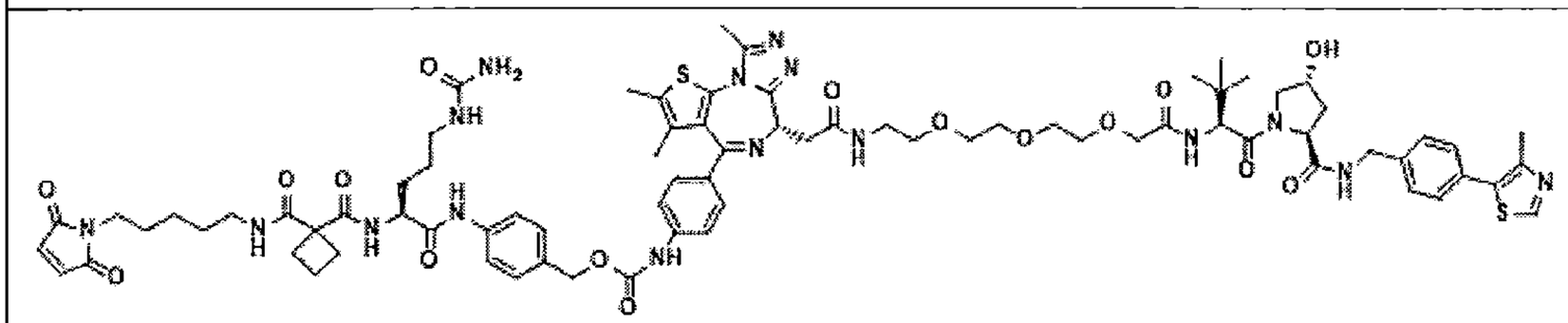


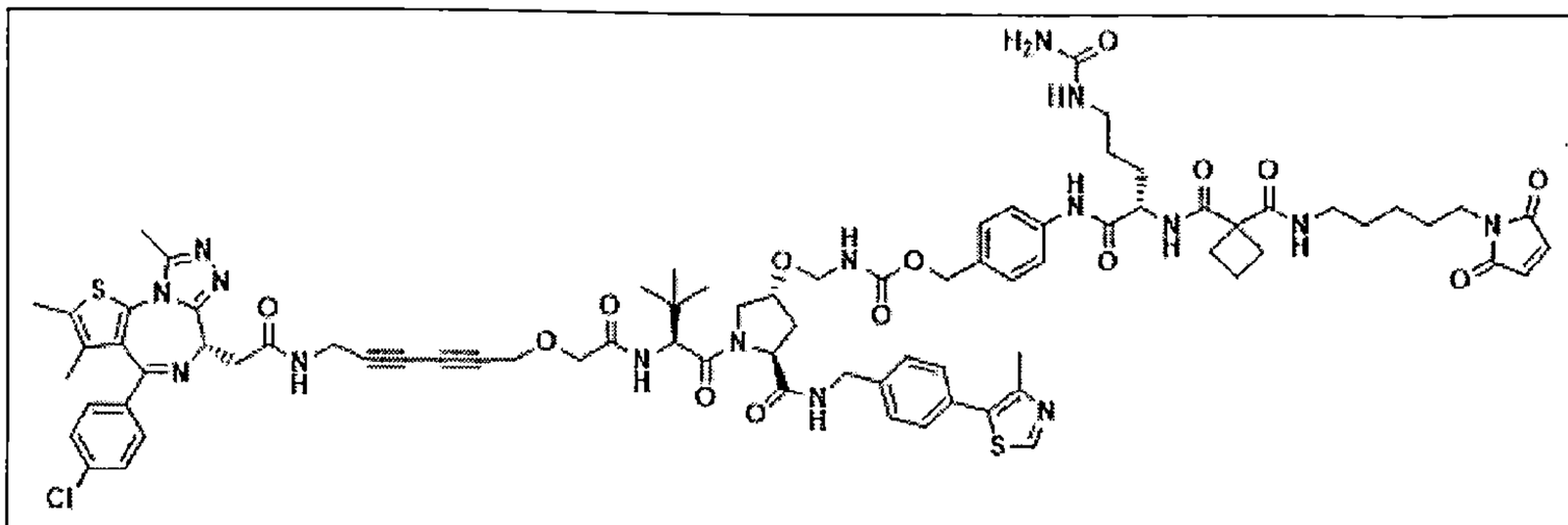
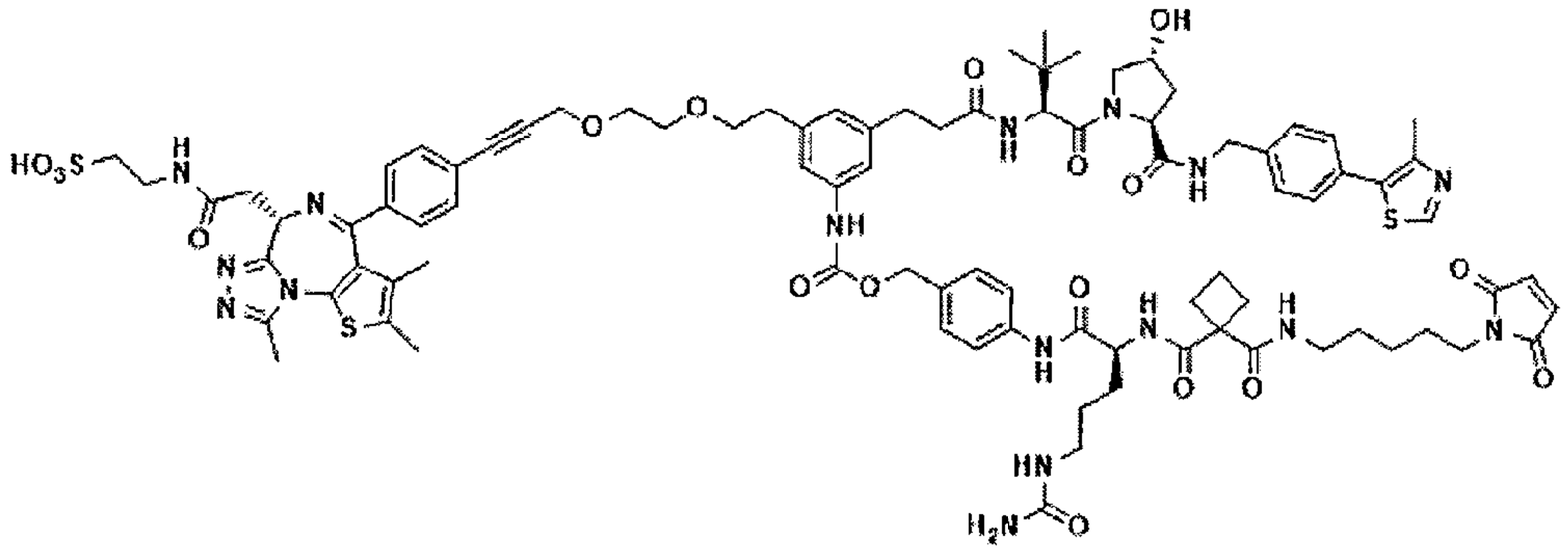
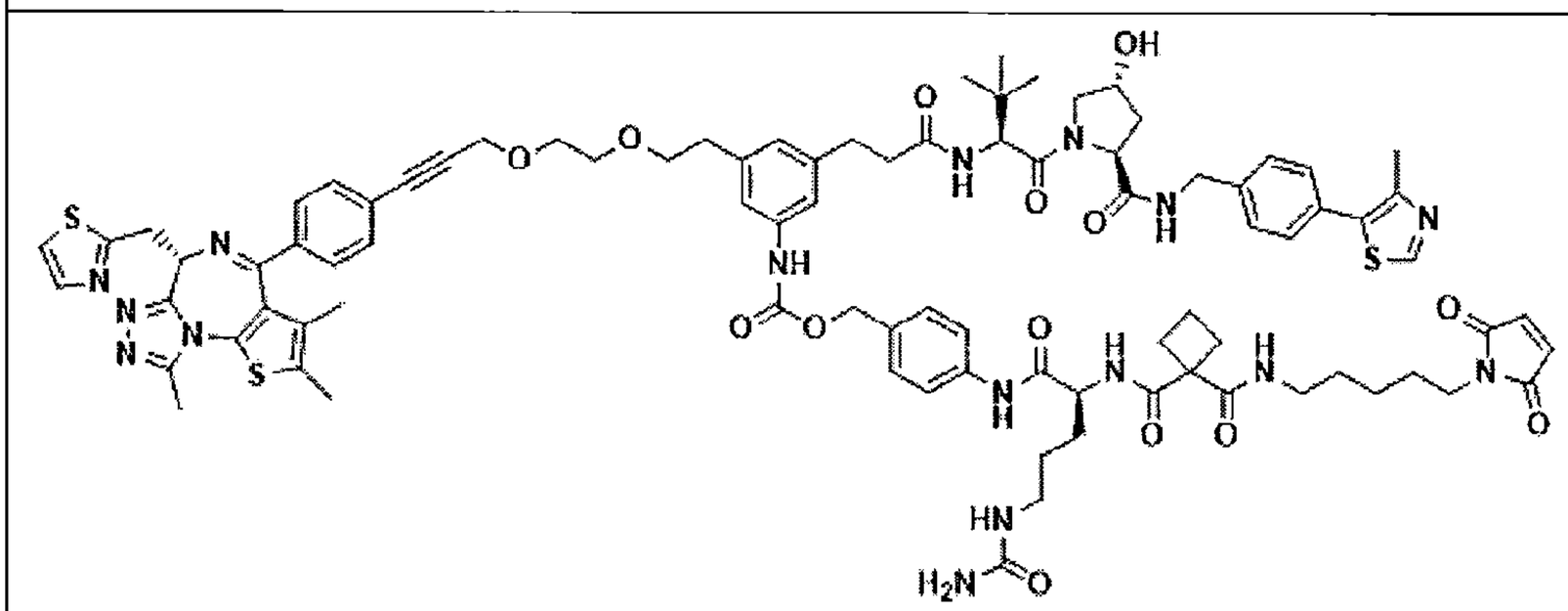
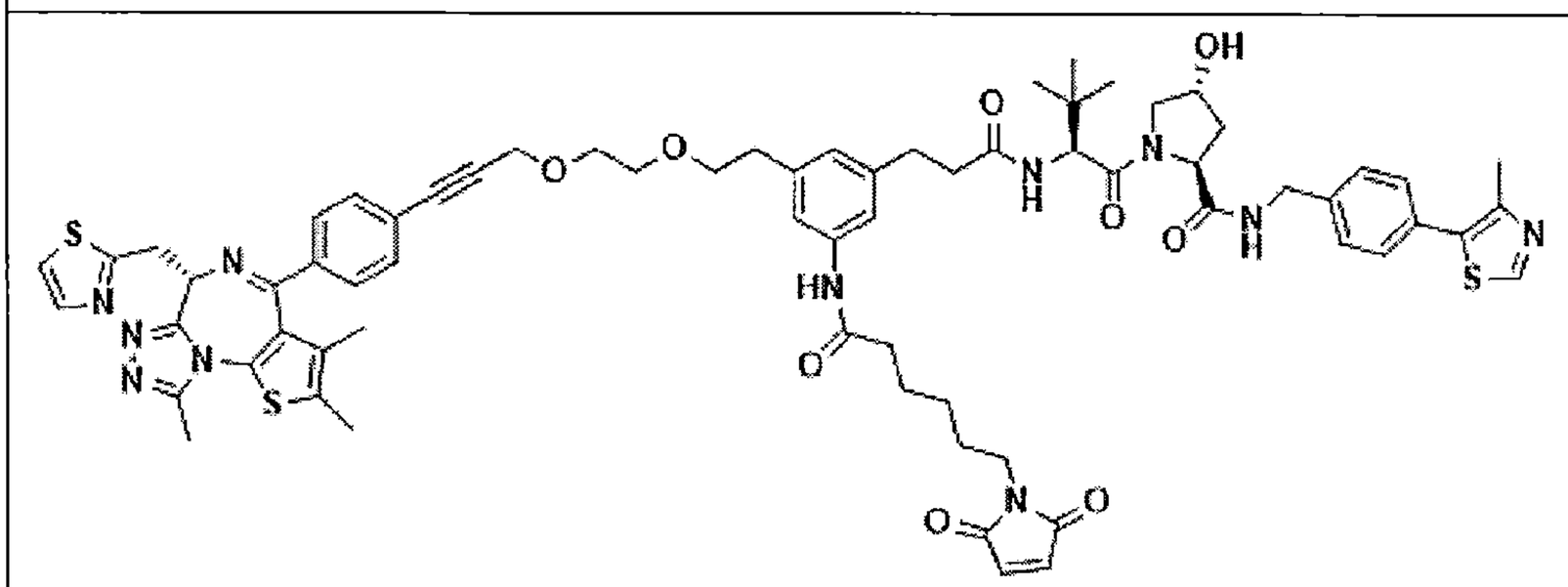
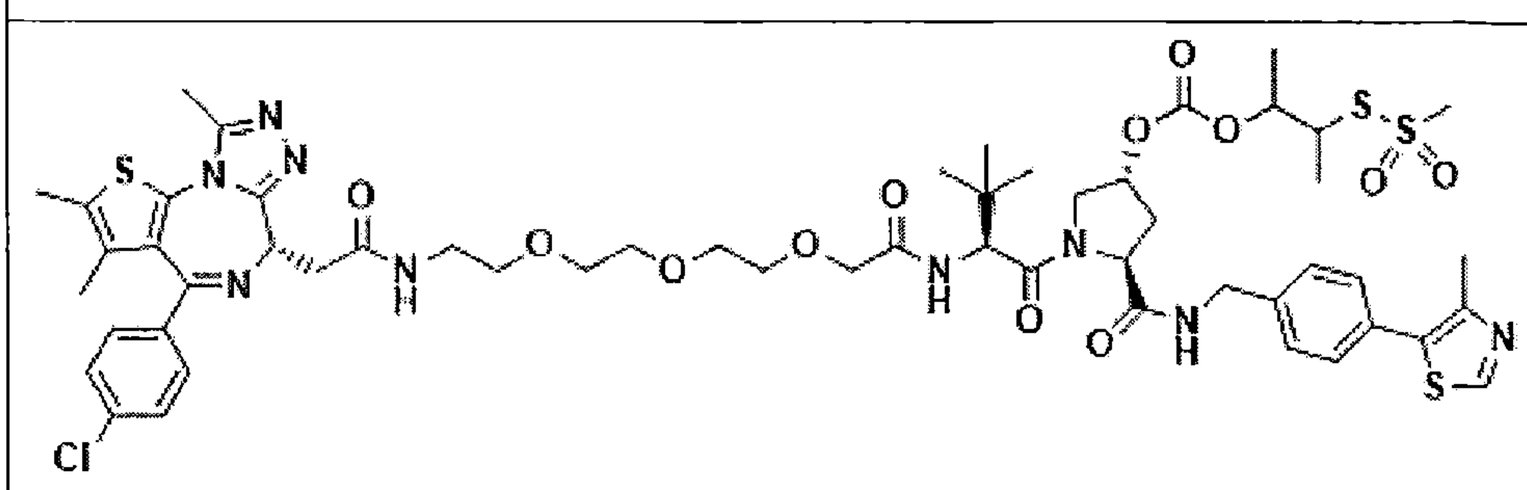
。

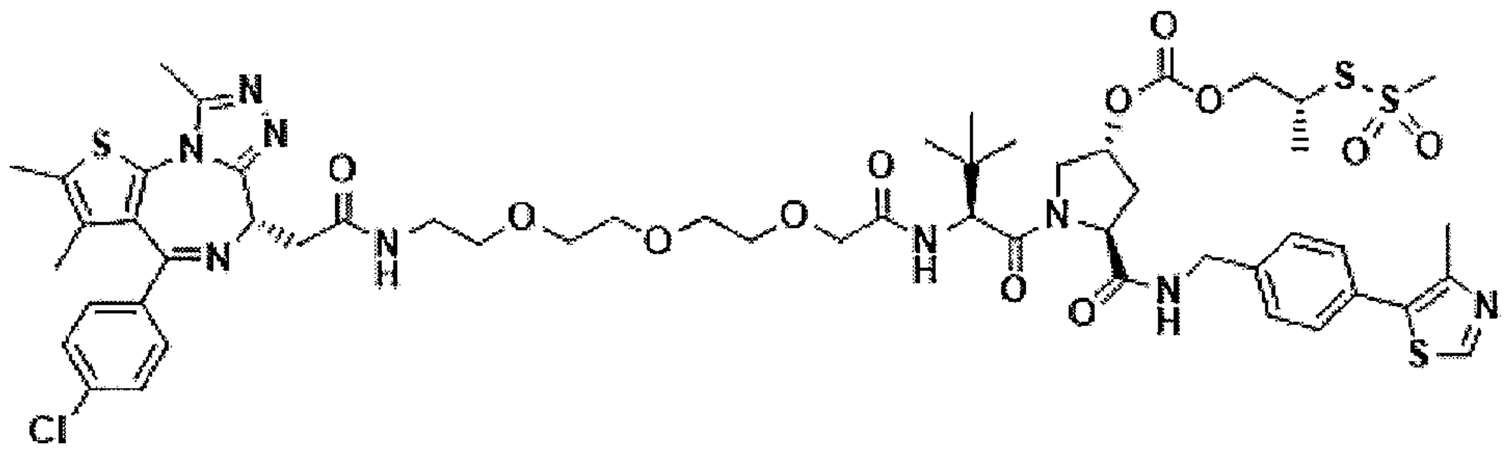
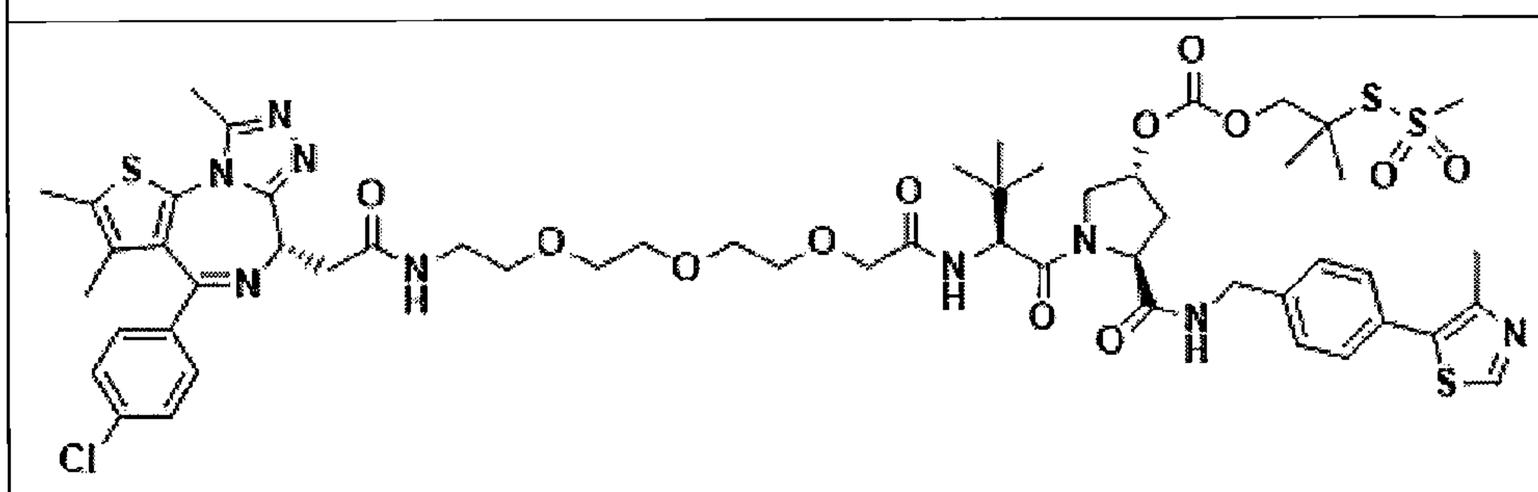
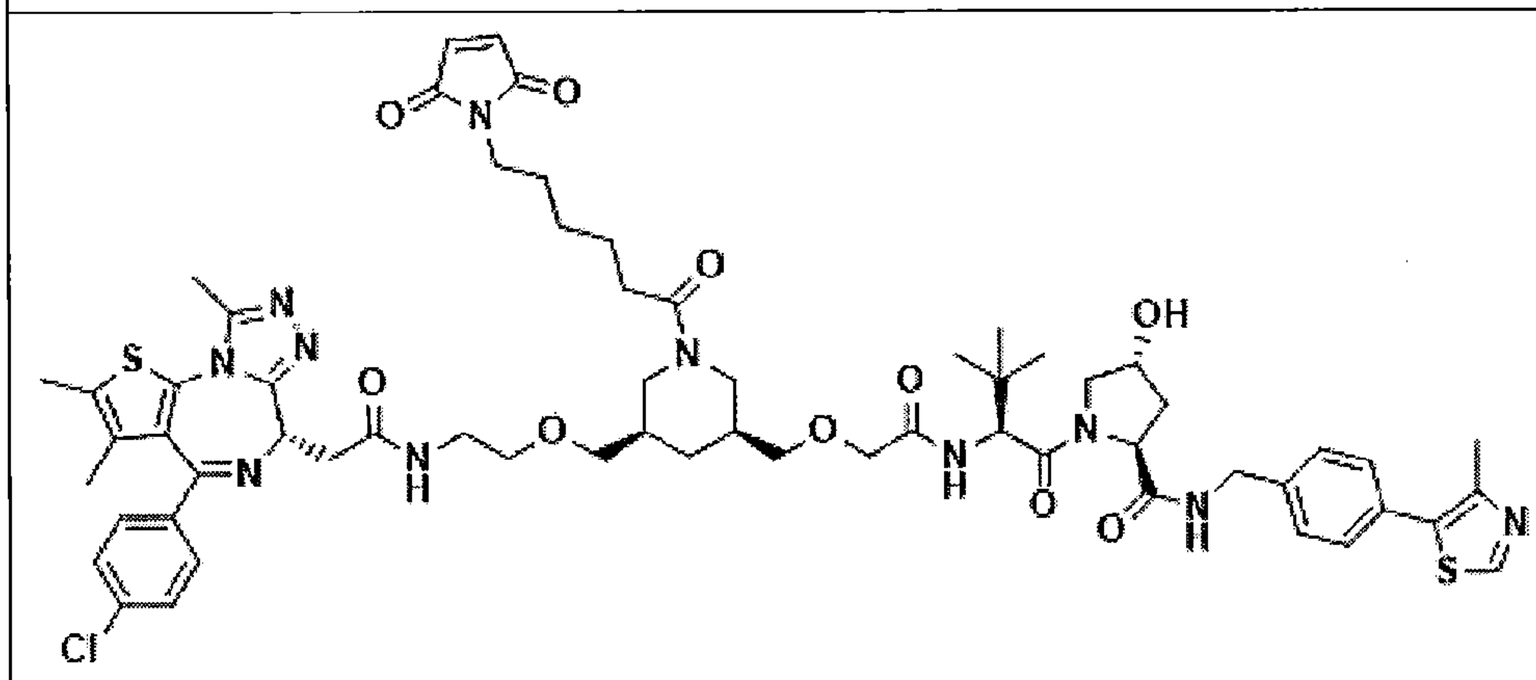
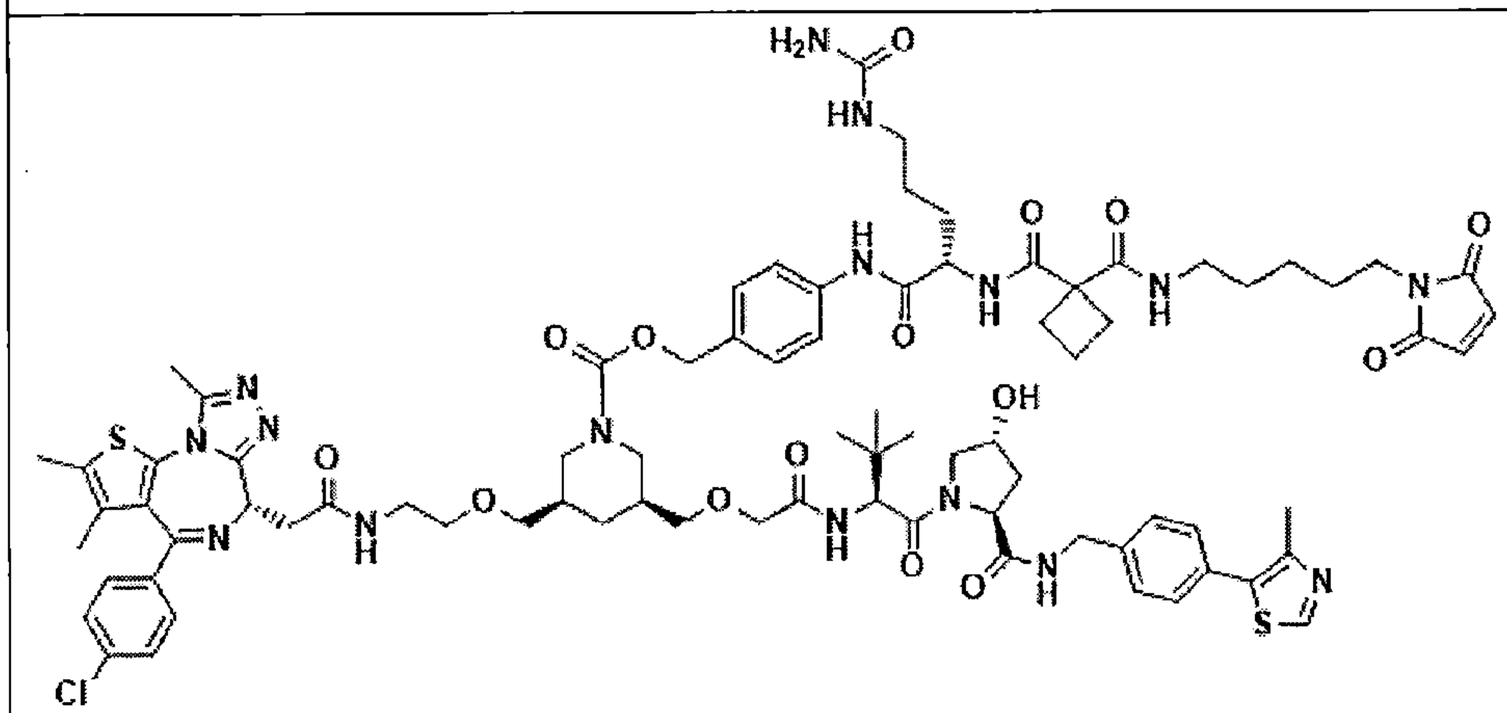
40.如任一以上實施例之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之殘基，且選自以下結構中之一者：

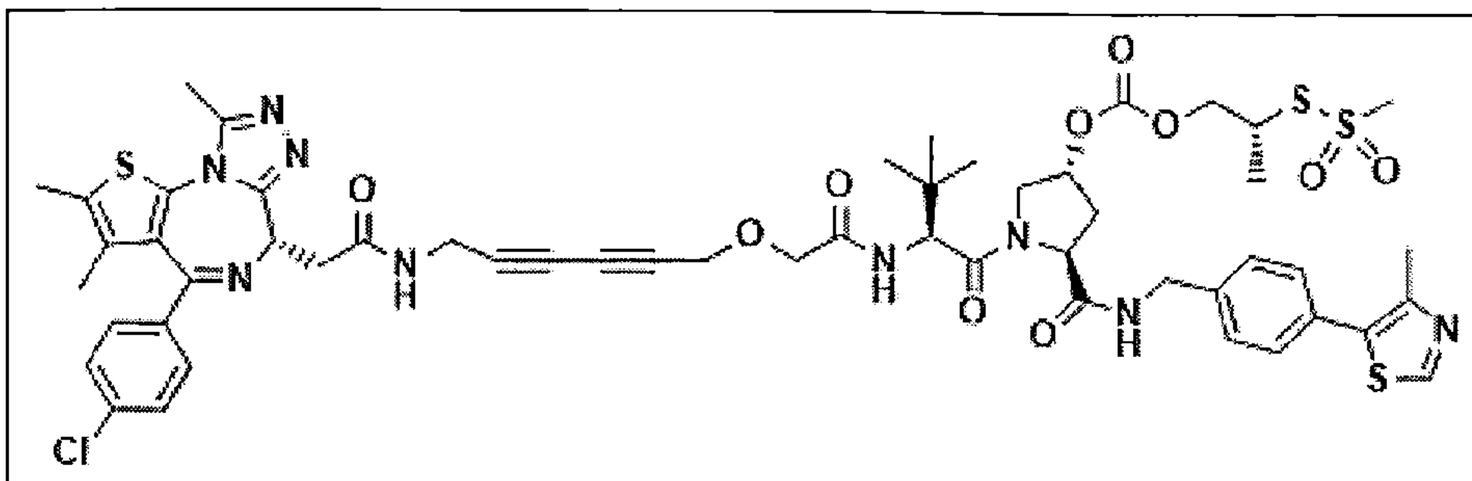
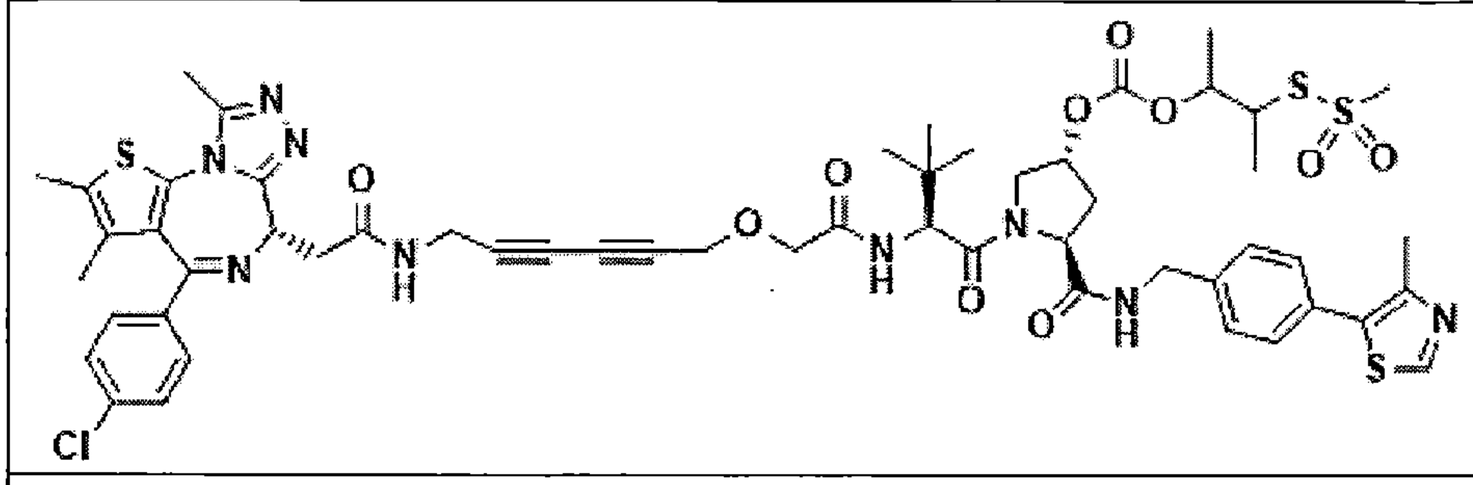
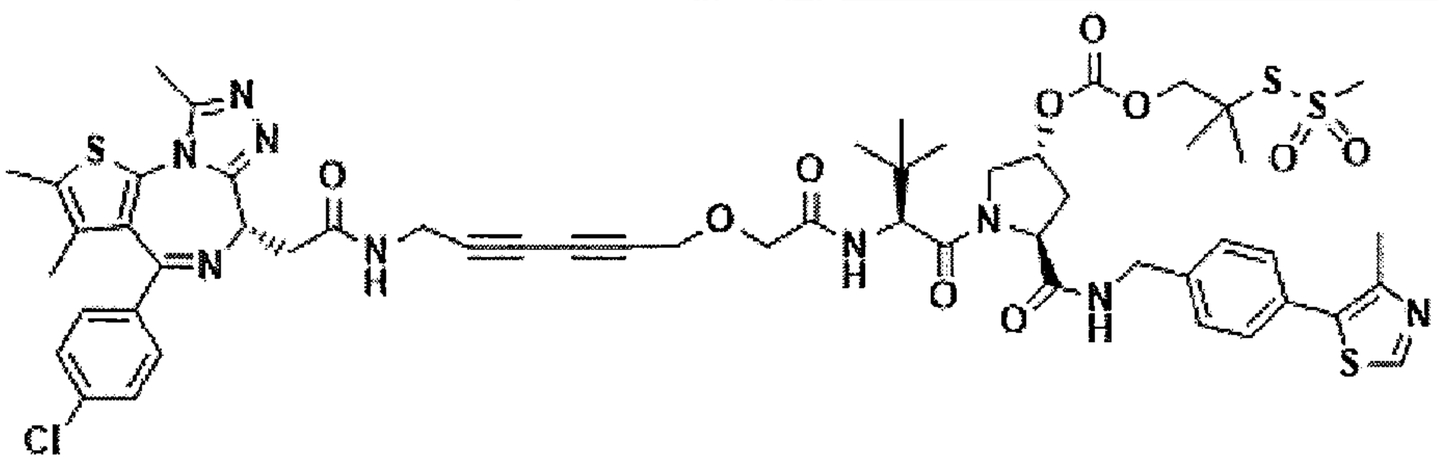
	L1BQ1
	L1BQ2

	L1BQ3
	L1BQ4
	L1BQ5
	L1BQ6

	L1BQ7
	L1BQ8
	L1BQ9
	L1BQ10

	L1BQ11
	L1BQ12
	L1BQ13
	L1BQ14
	L1BQ15

	L1BQ16
	L1BQ17
	L1BQ18
	L1BQ19

	L1BQ20
	L1BQ21
	L1BQ22

41.一種醫藥組合物，其包括如任一以上實施例之綴合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

42.一種治療有需要之人類之疾病的方法，其包括向所述人類施用有效量之如任一以上實施例之綴合物或如實施例 41 之組合物。

43.如實施例 42 之方法，其中所述疾病係癌症。

44.如實施例 43 之方法，其中所述癌症選自由以下組成之群組：前列腺癌、乳癌及急性骨髓性白血病。

45.如實施例 44 之方法，其中所述癌症係 HER2 陽性癌症。

46.如實施例 45 之方法，其中所述 HER2 陽性癌症係乳癌。

47.一種製備具有以下化學結構之綴合物的方法：

$$Ab—(L1—D)_p，$$

其中，

D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；

E3LB 共價結合至 L2，且所述 E3LB 係結合 E3 連接酶之基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道（VHL）；

L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；

PB 係共價結合至 L2 之蛋白質結合基團，且所述 PB 係結合 BRD4 或 ERα 之基團，包含其所有變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體，

Ab 係共價結合至 L1 之抗體；

L1 係連接子，共價結合至 Ab 及 D；且

P 之值係約 1 至約 8；

所述方法包括：

使 L2 與第一溶劑、第一鹼及第一偶聯劑接觸以製備第一溶液；

使 E3LB 與所述第一溶液接觸以製備 E3LB-L2 中間體；

使 PB 與第二溶劑、第二鹼及第二偶聯劑接觸以製備第二溶液；

使所述第二溶液與所述 E3LB-L2 中間體接觸以製備 CIDE；

使所述 CIDE 與 L1 及第三鹼在第三溶劑中接觸以製備 L1-CIDE；及

使所述 L1-CIDE 與硫醇及第四溶劑接觸以製備第四溶液；及

使所述第四溶液與抗體接觸以製備所述綴合物。

48.如實施例 47 之方法，其中所述第一溶劑、第二溶劑、第三溶劑及第四溶劑各自獨立地選自由以下組成之群組：二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、二甲亞碸、及碳酸伸丙酯。

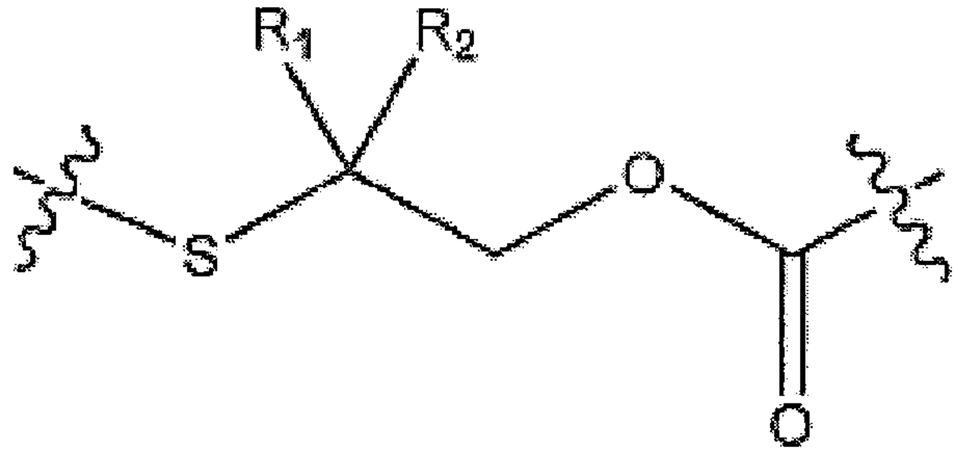
49.如實施例 47 之方法，其中所述第一溶劑、第二溶劑、第三溶劑及第四溶劑各自係二甲基甲醯胺。

50.如實施例 47 之方法，其中所述第一及第二偶聯劑各自係 1-[雙(二甲基胺

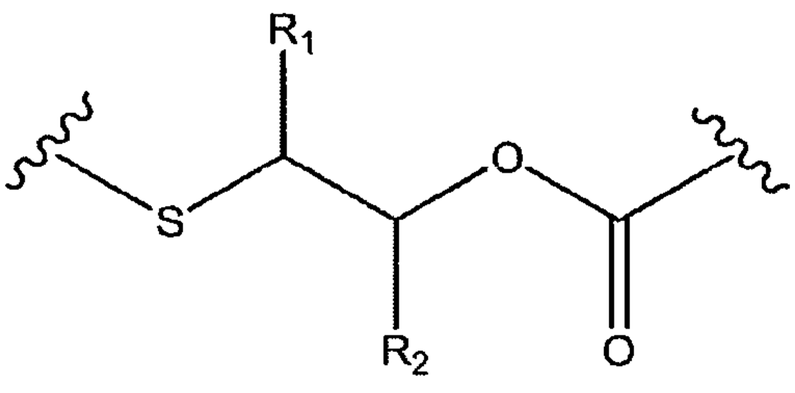
基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）。

51.如實施例 47 之方法，其中所述第一、第二及第三鹼各自獨立地選自由以下組成之群組：*N*,*N*-二異丙基乙胺（DIEA）、三乙胺及 2,2,2,6,6-四甲基哌啶。

52.如實施例 47 之方法，其中 L1 選自由以下組成之群組：



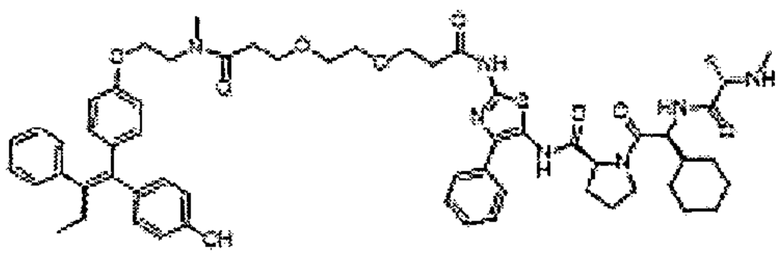
及



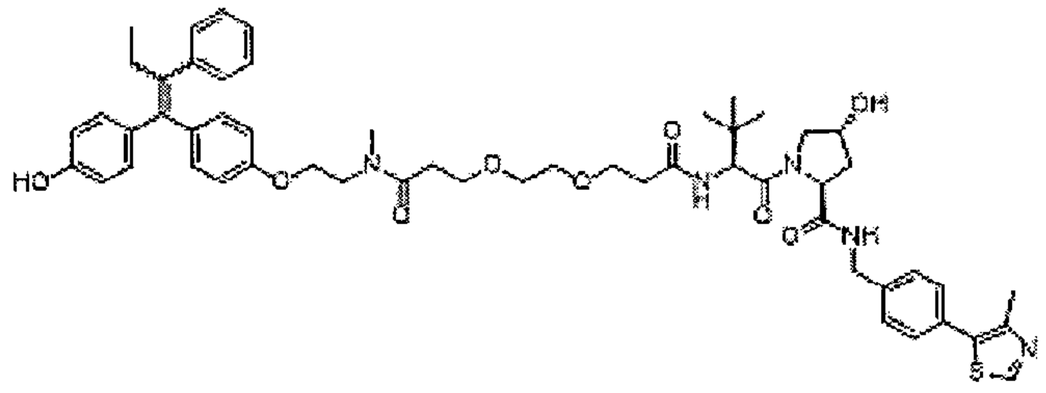
，

其中，R^1及 R^2獨立地選自 H 及 C_1-C_6烷基，或 R^1與 R^2形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。

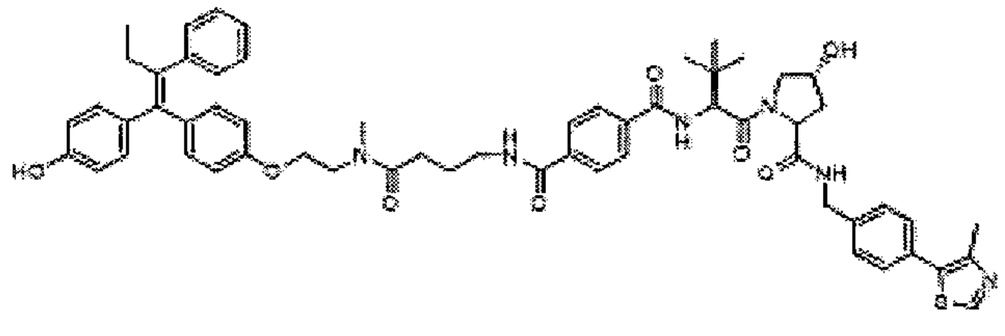
53.如實施例 47 之方法，其中 D 係共價鍵聯至 L1 之殘基，且選自以下結構中之一者：



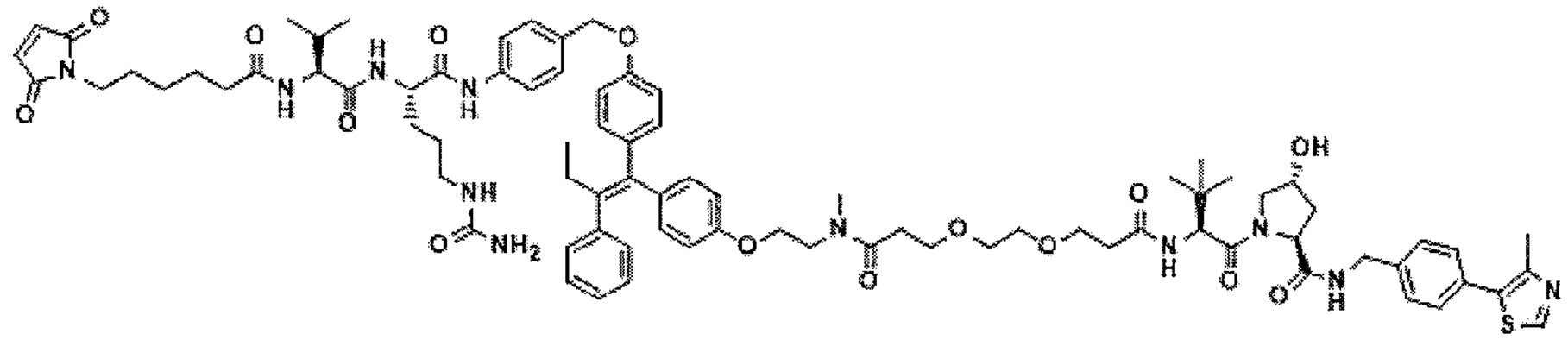
、

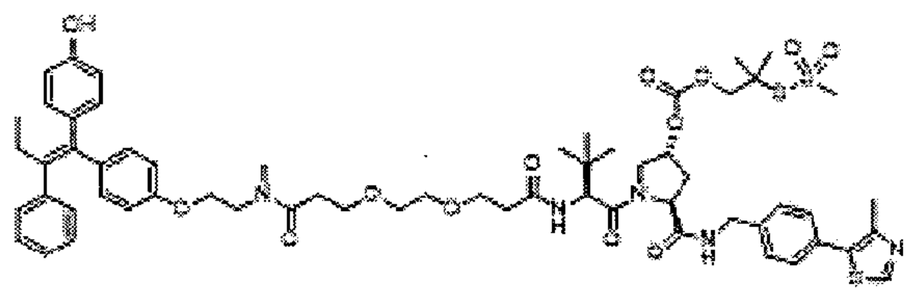


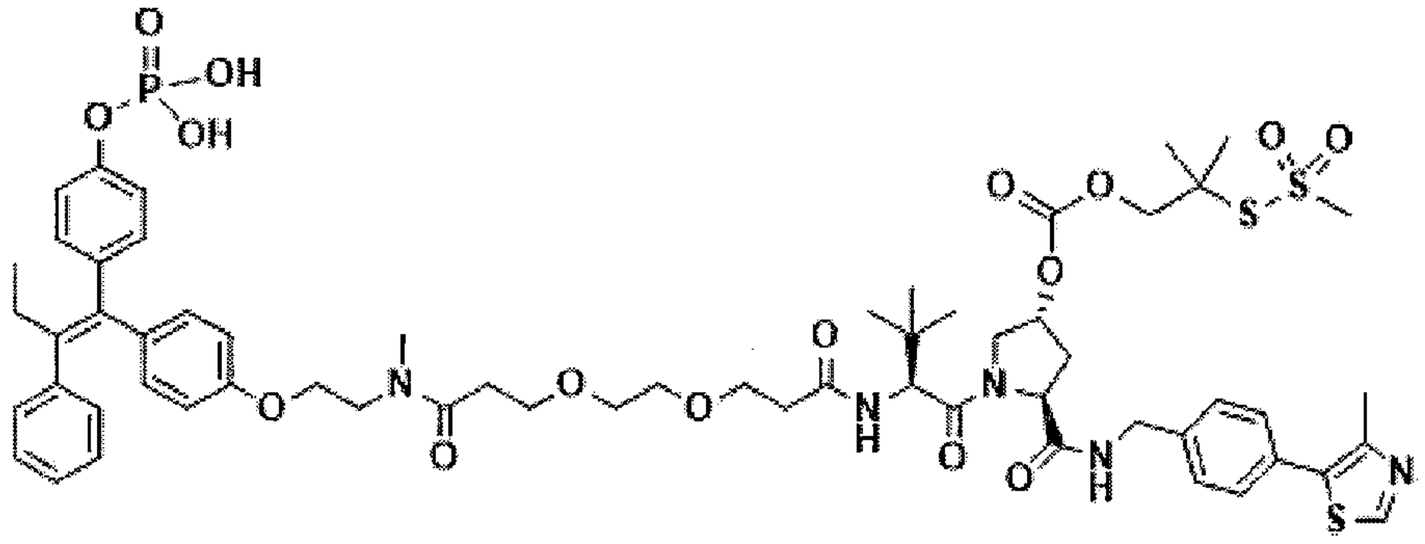
及

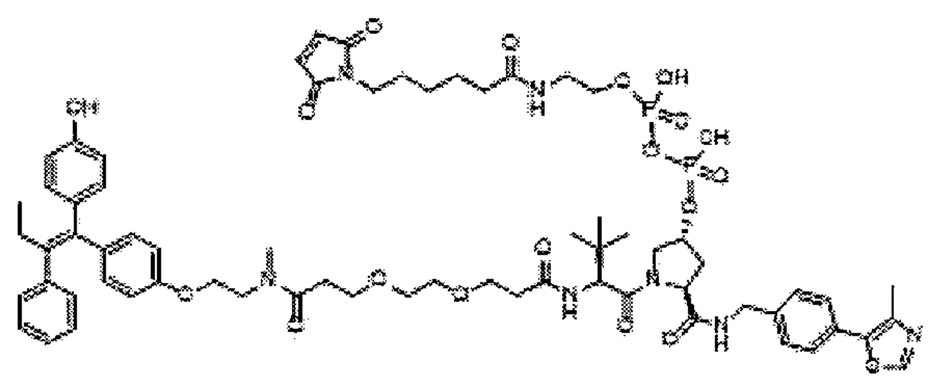


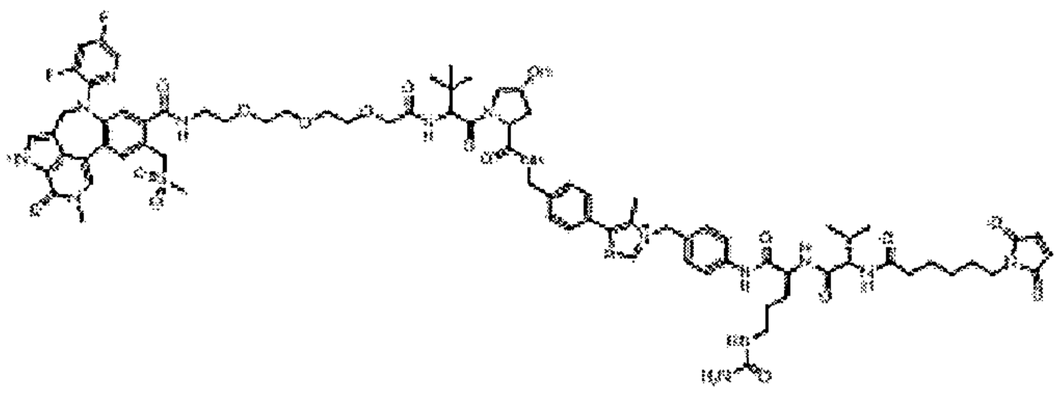
54.如實施例 47 之方法，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之殘基，且選自以下結構中之一者：

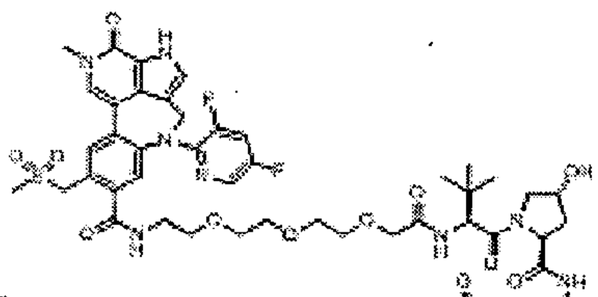


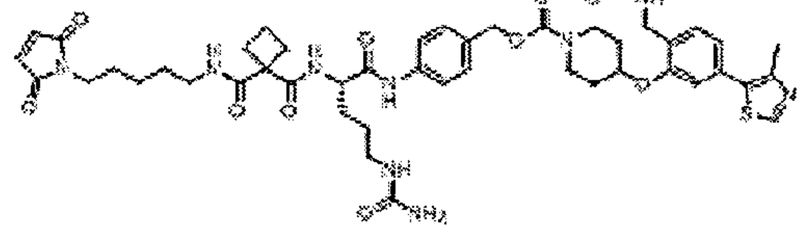


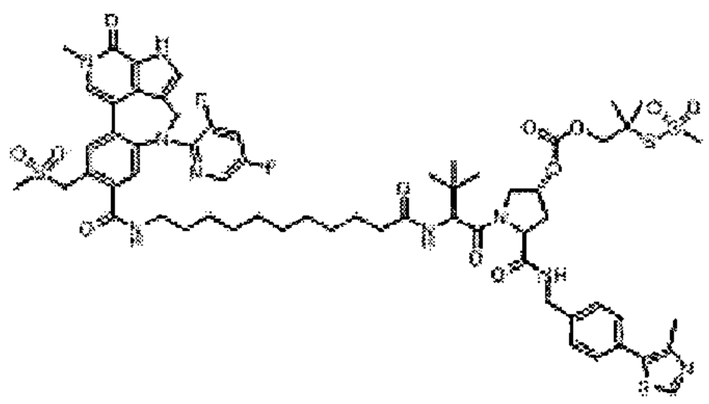


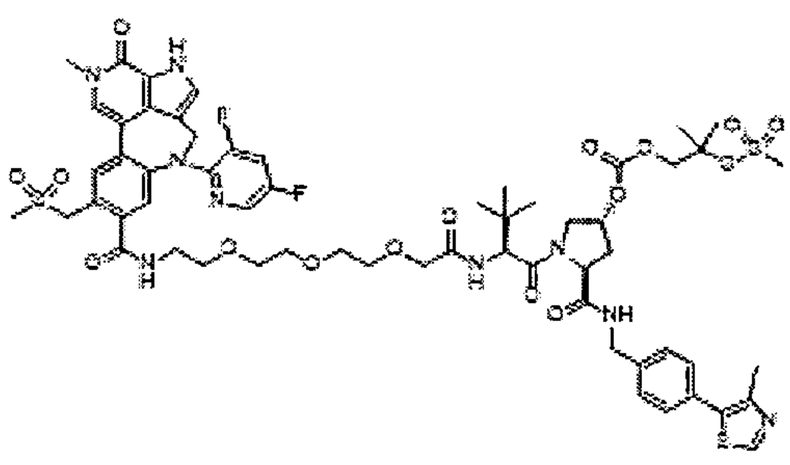


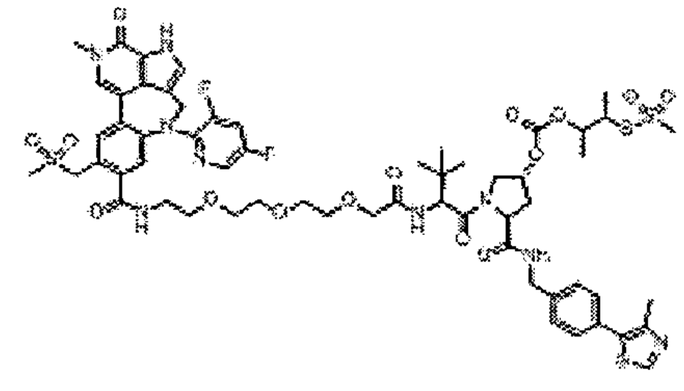


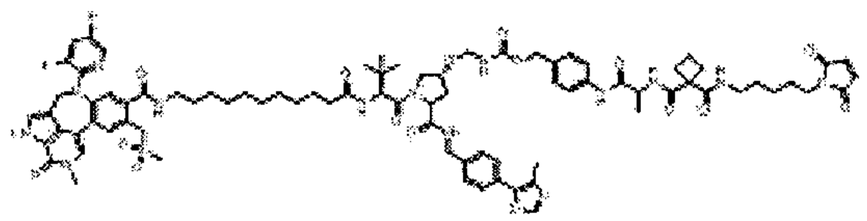


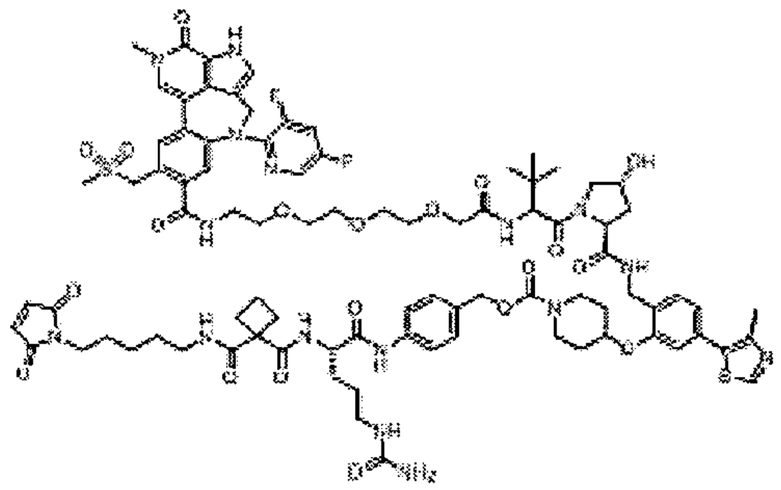


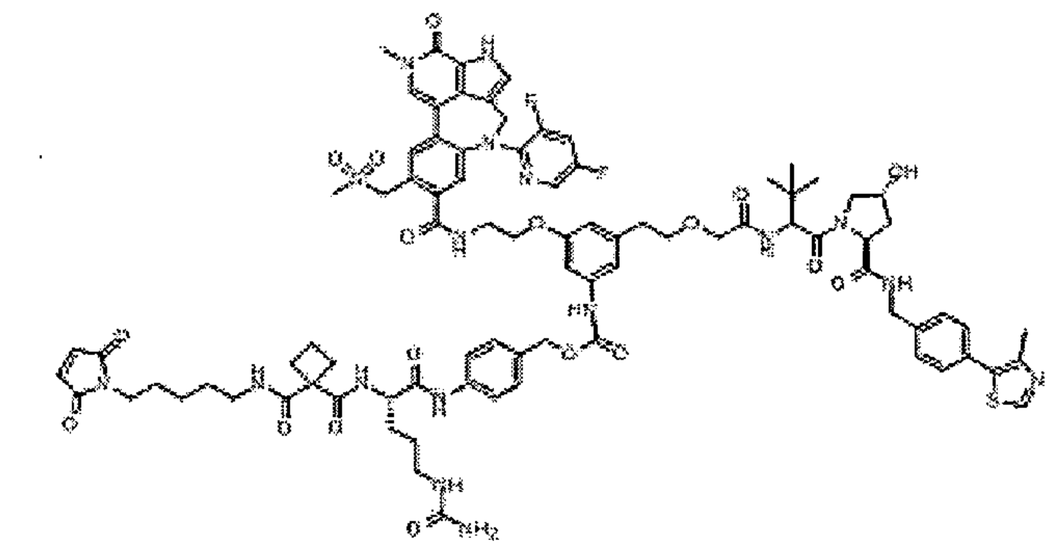


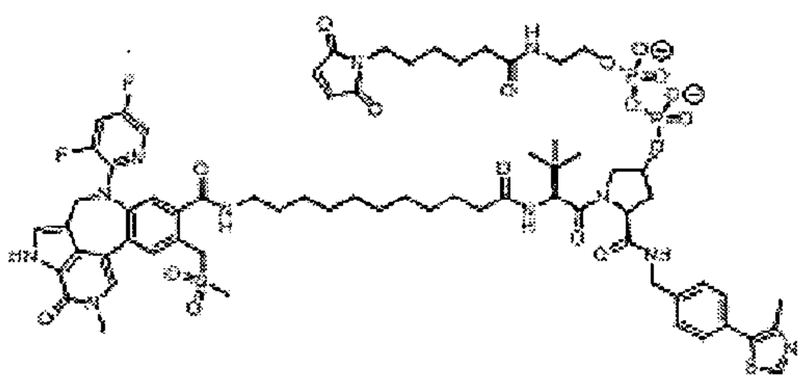


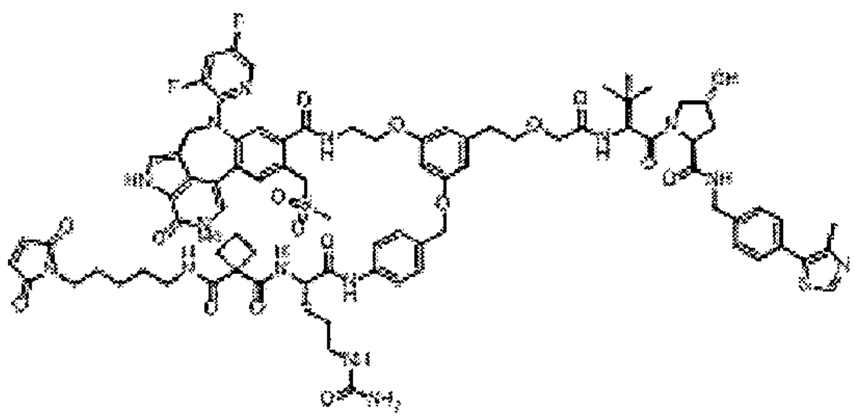


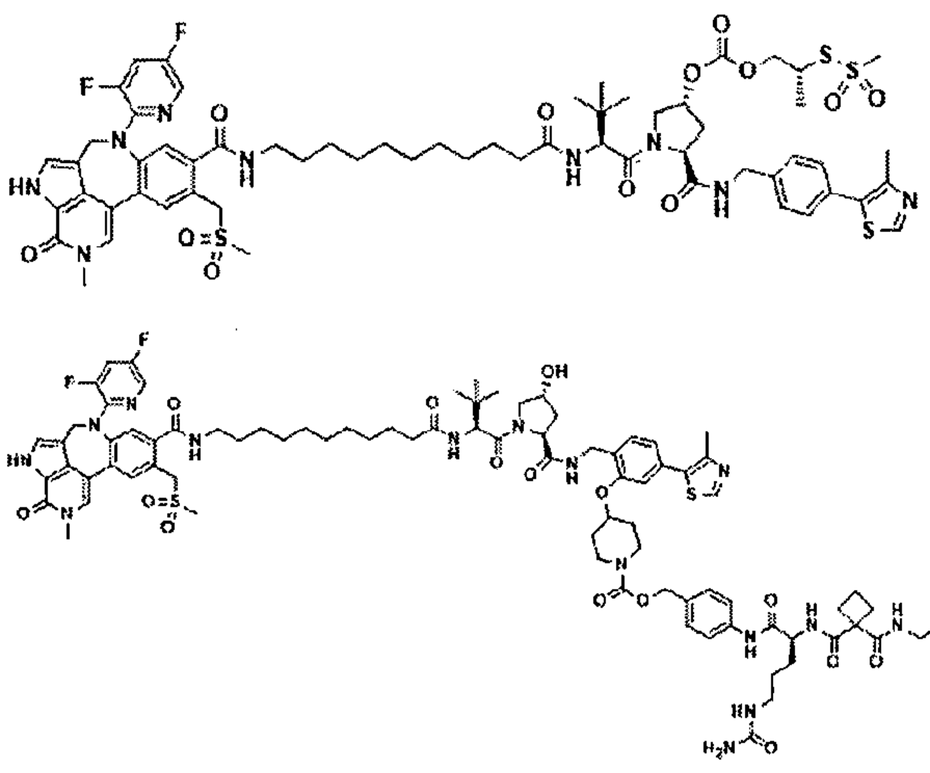




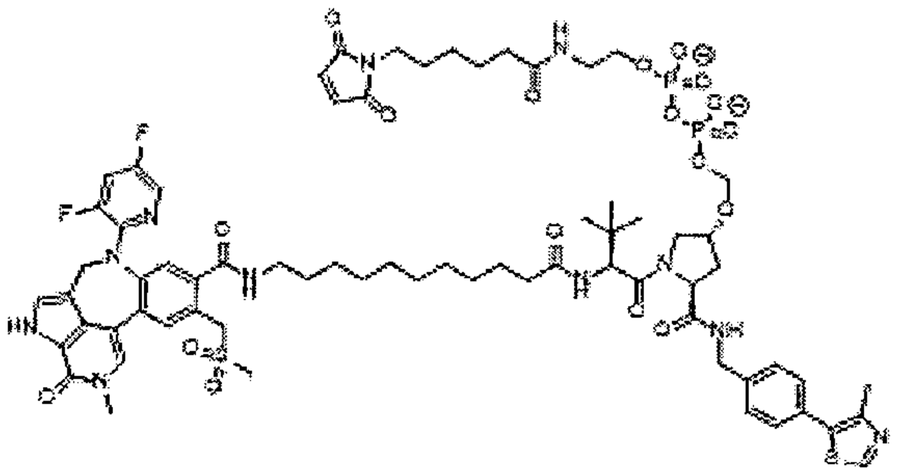








及



。

55.一種抗體綴合物，其藉由實施例 47、48、49、50、51、52、53 或 54 之方法製得。

56.一種實質上如本文所描述之抗體綴合物。

57.一種綴合物，其具有以下化學結構：

$$Ab—(L1—D)_p，$$

其中，

D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之 CIDE；

E3LB 共價結合至 L2，且所述 E3LB 係結合 E3 連接酶之基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道（VHL）；

L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之連接子；

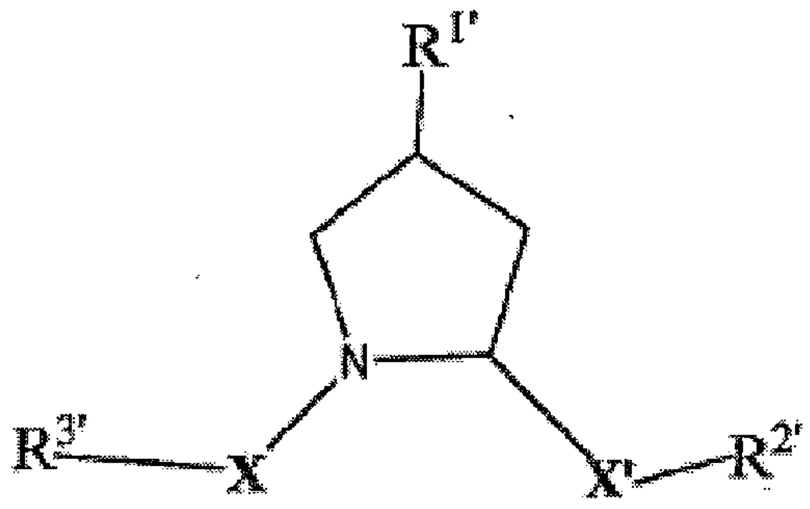
PB 係共價結合至 L2 之蛋白質結合基團，且所述 PB 係結合 BRD4 或 ERα 之基團，包含其所有變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體，

Ab 係共價結合至 L1 之抗體；

L1 係連接子，共價結合至 Ab 及 D；且

p 之值係約 1 至約 8。

58.如實施例 57 之綴合物，其中所述 EL3B 係具有以下結構之基團的殘基：



其中，$R^{1'}$係視情況經取代之 C_1-C_6烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nSH$、視情況經取代之$(OH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、含環氧化物部分WCOCW（其中各 W 獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基）之視情況經取代之$(CH_2)_n$-WCOCW-$(C_0$-$C_6)$烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_nCOOH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基)、視情況經取代之-$(CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之--$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 烷基）、視情況經取代之-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_nH$、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nCOOH$、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6 烷基）、視情況經取代之-$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1、視情況經取代之-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-$NRiR_2$、視情況經取代之-SO_2R_s、視情況經取代之 $S(O)R_s$、NO_2、CN 或鹵素（F、Cl、Br、I，較佳 F 或 Cl）；

R_1及 R_2各自獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基，其可視情況經一或兩個羥基或至多三個鹵基（較佳氟）取代；

R_s 係 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基或-(CH_2) NR_1R_2基團；

X及X'各自獨立地係C=O、O=S、-S(O)、$S(O)_2$，（較佳X及X'均為C=O）；

$R^{2'}$係視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$基團、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基或視情況經取代之-$NR^1$-$(CH_2)n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-$X^{R2'}$-烷基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-芳基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜芳基；視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜環基；視情況經取代之；

R^3係視情況經取代之烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之-NR^I-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、視情況經取代之-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、視情況經取代之

$-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-$ 雜環、視情況經取代之 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-$ 烷基、視情況經取代之 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$、視情況經取代之 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$、視情況經取代之 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-$ 芳基、視情況經取代之 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-$ 雜芳基或視情況經取代之 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-$雜環；$-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}-$烷基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}-$芳基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}-$雜芳基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}-$雜環基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$烷基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$芳基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$雜芳基、視情況經取代之$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$雜環基、視情況經取代之$-X^{R3'}-$烷基；視情況經取代之$-X^{R3'}-$芳基；視情況經取代之$-X^{R3'}-$雜芳基；視情況經取代之$-X^{R3'}-$雜環基；視情況經取代之；

其中 R_{1N}及 R_{2N}各自獨立地係 H、視情況經一或兩個羥基及至多三個鹵基取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$雜芳基或$-(CH_2)_n-$雜環基；

R^1及 R_1各自獨立地係 H 或 C_1-C_3烷基；

V 係 O、S 或 NR_1；

R_1與以上相同；

R^1及 R_1各自獨立地係 H 或 C_1-C_3烷基；

$X^{R2'}$及 $X^{R3'}$各自獨立地係視情況經取代之$-CH_2)_n-$、$-CH_2)_n-CH(X_V)=CH(X_V)-$（順式或反式）、$-CH_2)_n-CH\equiv CH-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$或 C_3-C_6環烷基，其中 X_v係 H、鹵基或視情況經取代之 C_1-C_3烷基；

各 m 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

各 m'獨立地係 0 或 1；

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

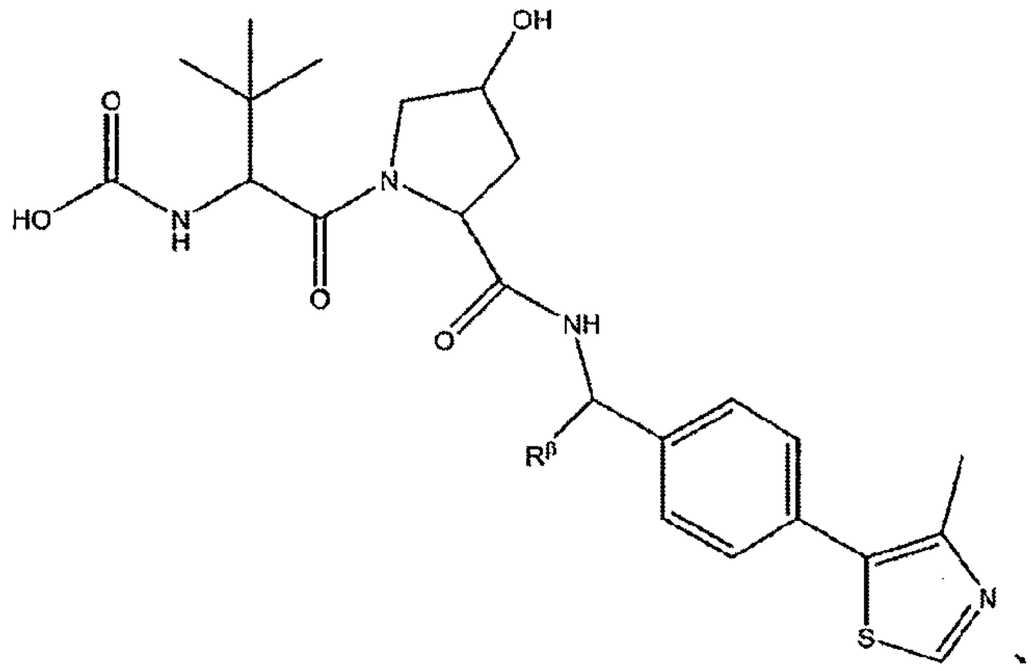
各 n'獨立地係 0 或 1；

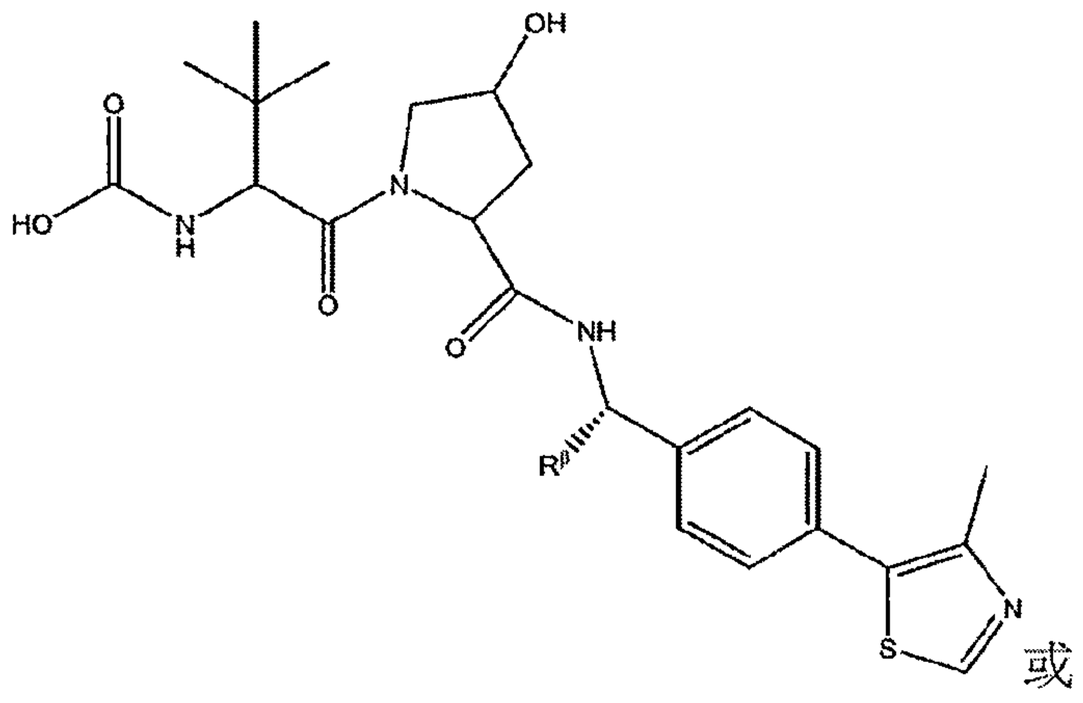
各 u 獨立地係 0 或 1；

各 v 獨立地係 0 或 1；且

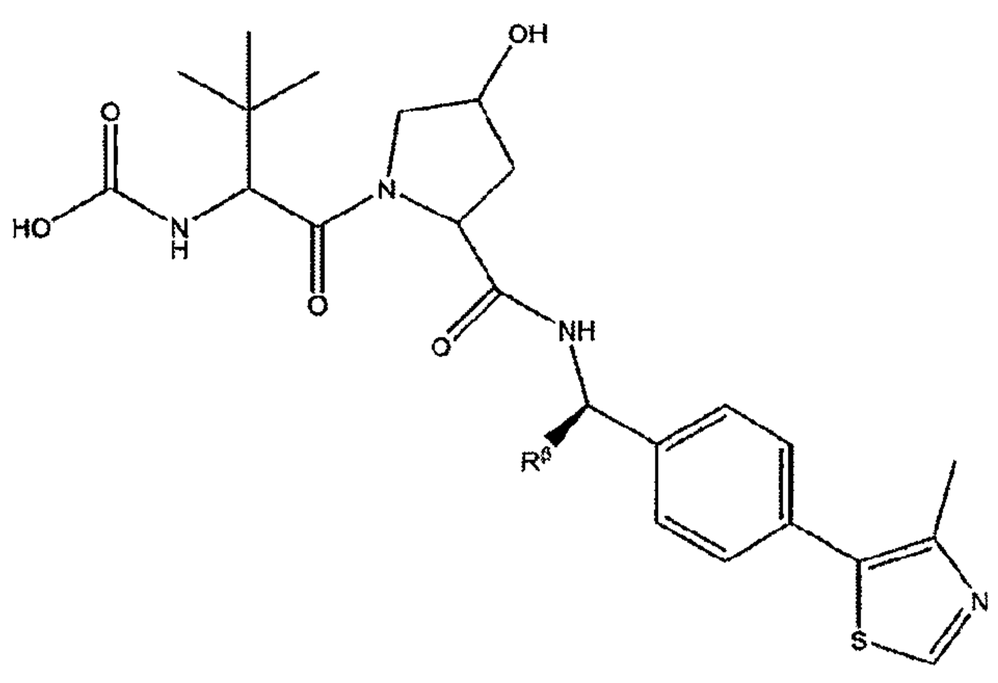
各 w 獨立地係 0 或 1。

59.如實施例 58 之綴合物，其中所述 E3LB 係具有以下結構之基團的殘基：





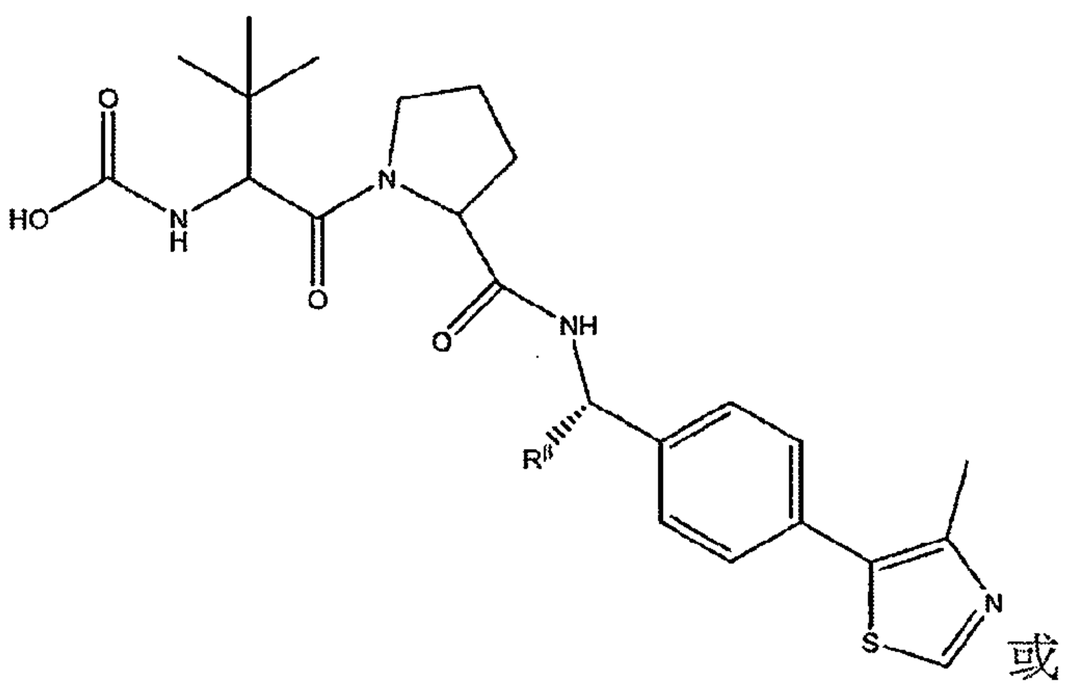
或



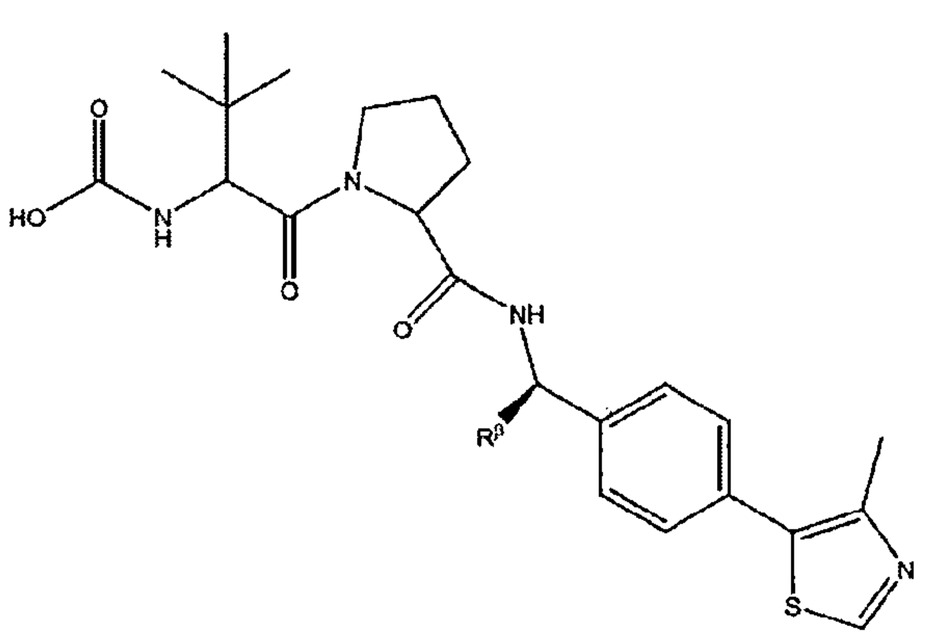
，

其中，R^{β}係氫、甲基、乙基或丙基。

60.如實施例 58 之綴合物，其中 E3LB 係具有以下結構之基團的殘基：



或

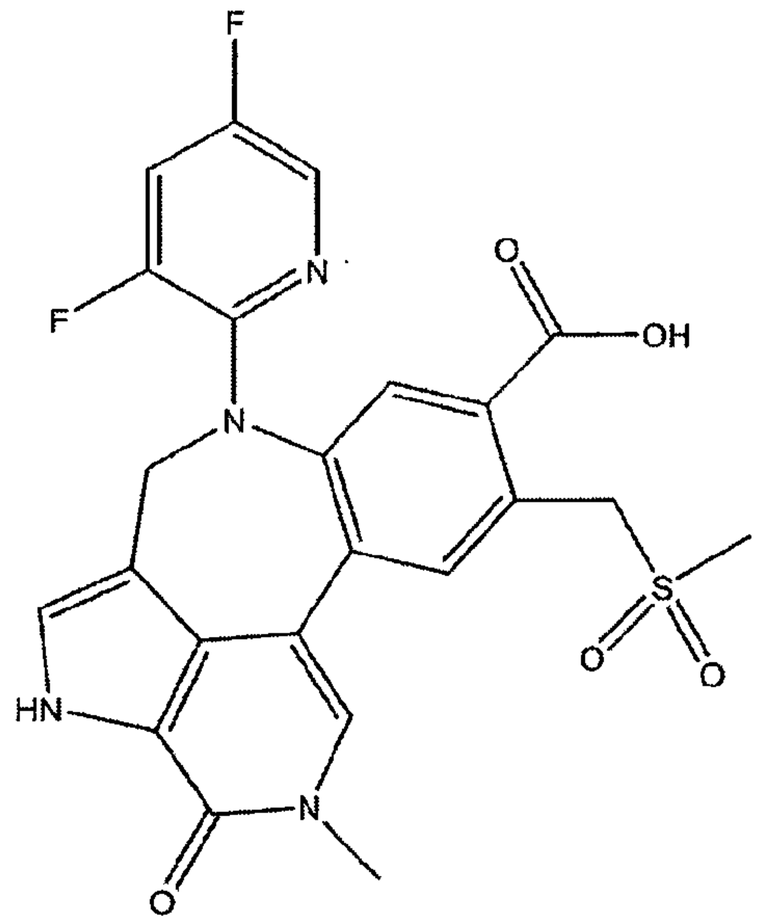


，

其中，R^{β}係氫、甲基、乙基或丙基。

61.如實施例 57 之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 之基團的殘基。

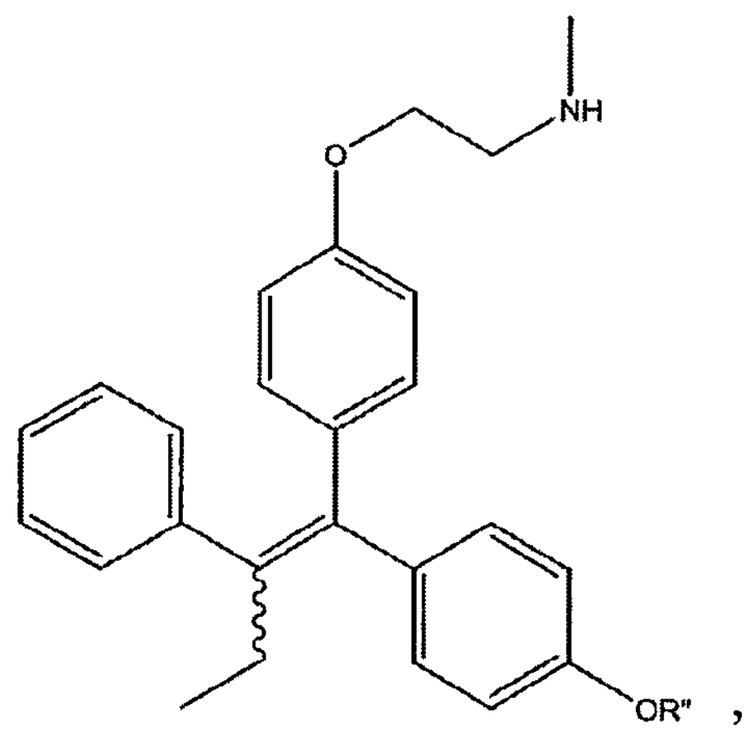
62.如實施例 61 之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之基團的殘基：



。

63.如實施例 57 之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為抗雌激素之基團的殘基。

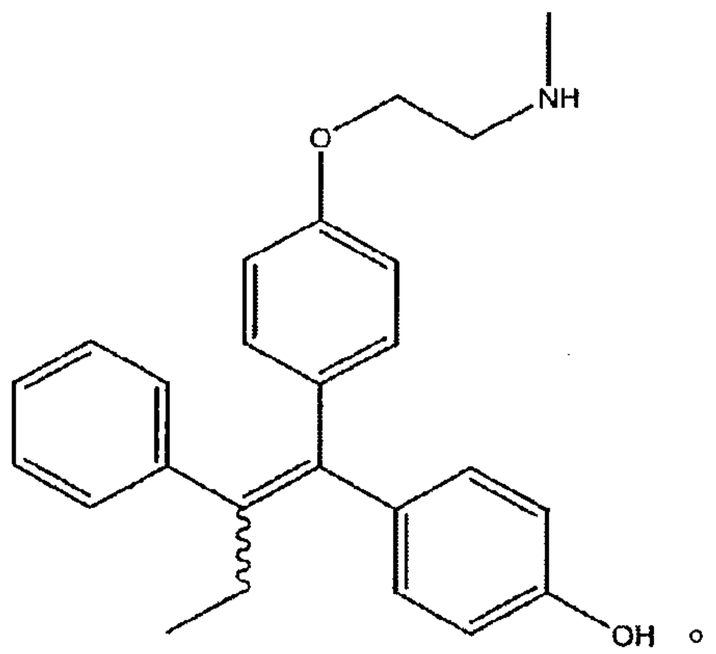
64.如實施例 63 之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為具有以下結構之化合物之基團的殘基：



，

其中，R"係氫、C_1-C_6烷基、苄基、苯基或-(PO_3H_2)。

65.實施例 64 的綴合物，其中所述 PB 係具有以下結構之化合物的殘基：



66.如實施例 57 之綴合物，其中所述 Ab 係經半胱胺酸工程改造之抗體或其變異體。

67.如實施例 57 之綴合物，其中 Ab 結合至選自由以下組成之群組的多肽中之一或多者：DLL3、EDAR、CLL1；BMPR1B；E16；STEAP1；0772P；MPF；NaPi2b；Sema 5b；PSCA hlg；ETBR；MSG783；STEAP2；TrpM4；CRIPTO；CD21；CD79b；FcRH2；B7-H4；HER2；NCA；MDP；IL20Rα；短蛋白聚醣；EphB2R；ASLG659；PSCA；GEDA；BAFF-R；CD22；CD79a；CXCR5；HLA-DOB；P2X5；CD72；LY64；FcRH1；IRTA2；TENB2；PMEL17；TMEFF1；GDNF-Ra1；Ly6E；TMEM46；Ly6G6D；LGR5；RET；LY6K；GPR19；GPR54；ASPHD1；酪胺酸酶；TMEM118；GPR172A；MUC16 及 CD33。

68.如實施例 66 之綴合物，其中 Ab 結合至選自由以下組成之群組的多肽中之一或多者：CLL1、STEAP1、NaPi2b、STEAP2、TrpM4、CRIPTO、CD21、CD79b、FcRH2、B7-H4、HER2、CD22、CD79a、CD72、LY64、Ly6E、MUC16 及 CD33。

69.如實施例 68 之綴合物，其中 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的抗體：HER2、B7-H4 及 CD22。

70.如實施例 69 之綴合物，其中所述抗體結合至 HER2。

71.如實施例 69 之綴合物，其中所述抗體結合至 B7-H4 或 CD22。

72.如實施例 1 之綴合物，其中 L1 係肽模擬物連接子。

73.如實施例 72 之綴合物，其中 L1 係由以下式表示之肽模擬物連接子：

—Str—(PM)—Sp—

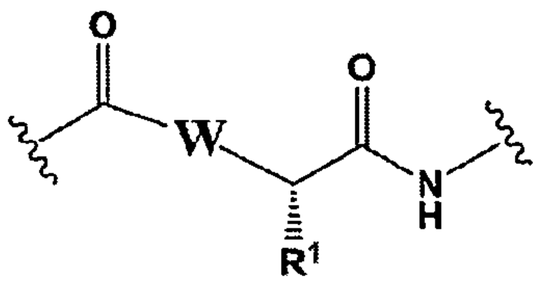
其中，

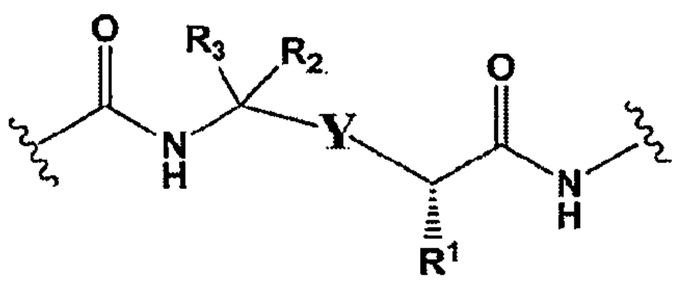
Str 係共價連接至 Ab 之延伸子單元；

Ab 係抗體；

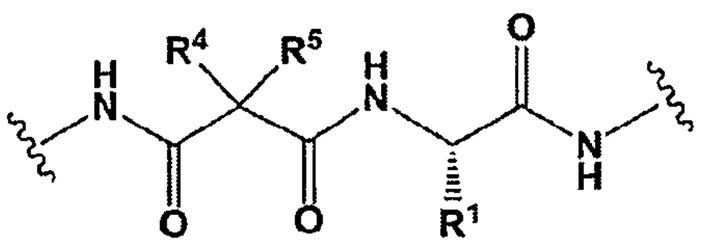
Sp 係共價連接至 CIDE 部分之鍵或間隔單元；

PM 係選自由以下組成之群組的非肽化學部分：





及



W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

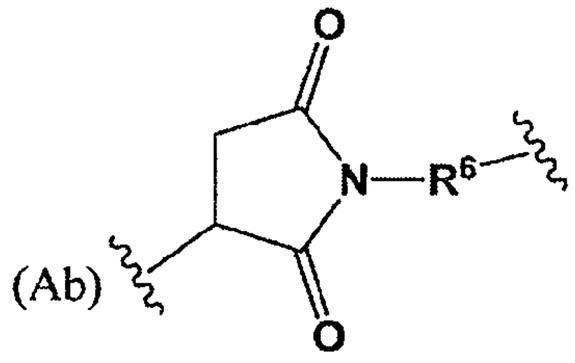
各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基；且

R^4及 R^5各自獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10}烷基)OCH_2-，或 R^4與 R^5在一起可形成 C_3-C_7環烷基環。

74.如實施例 73 之綴合物，其中

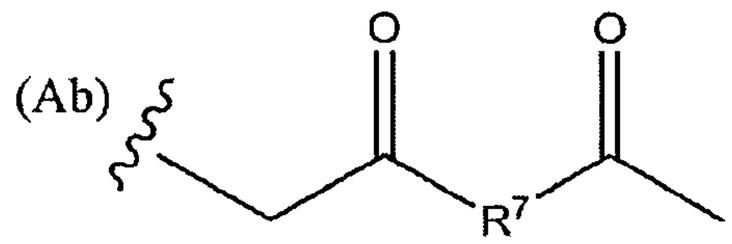
Str 係由以下式表示之化學部分：



其中 R^6選自由以下組成之群組：C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、C_3-C_8環烷基、(C_1-C_8伸烷基)O-及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6伸烷基，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基、雜芳基烷基、芳基芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；且

Sp 係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且 R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

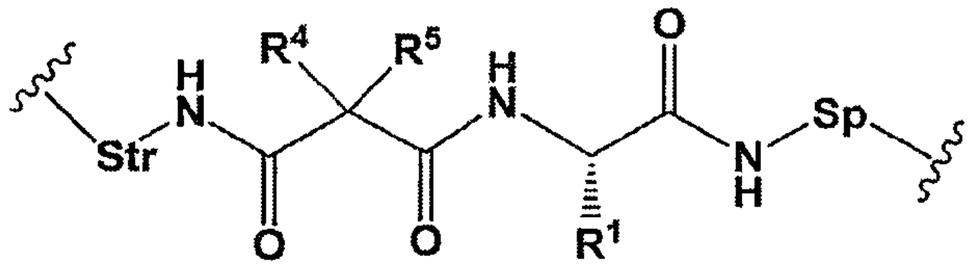
75.如實施例 73 之綴合物，其中 Str 具有以下式：



其中 R^7選自 C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}伸烷基)O-、N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)-N(R^c)及 N(R^c)-(C_2-C_6伸烷基)；其中各 R^c獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；且

Sp 係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且 R^b係(C_1-C_{10}伸烷基)O-。

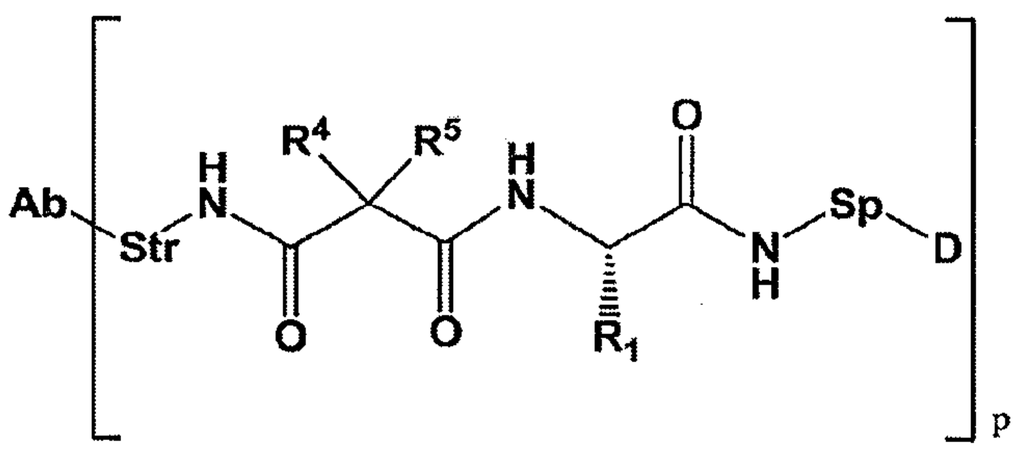
76.如實施例 73 之綴合物，其中 L1 具有以下式：



R^1係 C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2；

R^4與 R^5在一起形成 C_3-C_7環烷基環。

77.如實施例 57 之綴合物，其具有以下式：



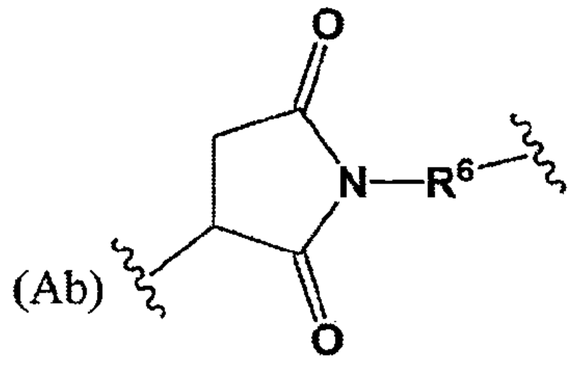
其中

Sp 係共價連接至 CIDE 部分 D 之鍵或間隔單元；

R^4及 R^5各自獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10}烷基)OCH_2-，或 R^4與 R^5在一起可形成 C_3-C_7環烷基環；

R^1獨立地係 C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、(C_1-C_6烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10}烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_{10}烷基)NHC(O)NH_2；

Str 係由以下式表示之化學部分：



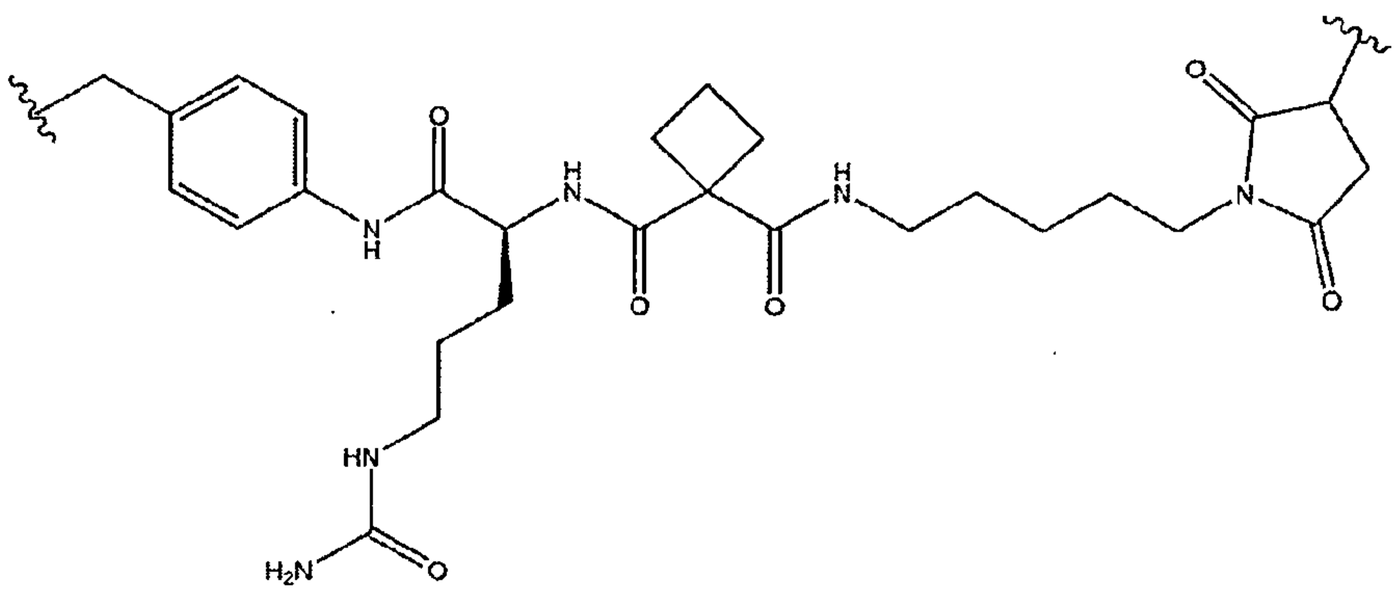
R^6選自由 C_1-C_{10}伸烷基及 C_1-C_{10}伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6伸烷基組成之群組，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_7雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a獨立地係 H 或 C_1-C_6烷基；

p係1、2、3或4。

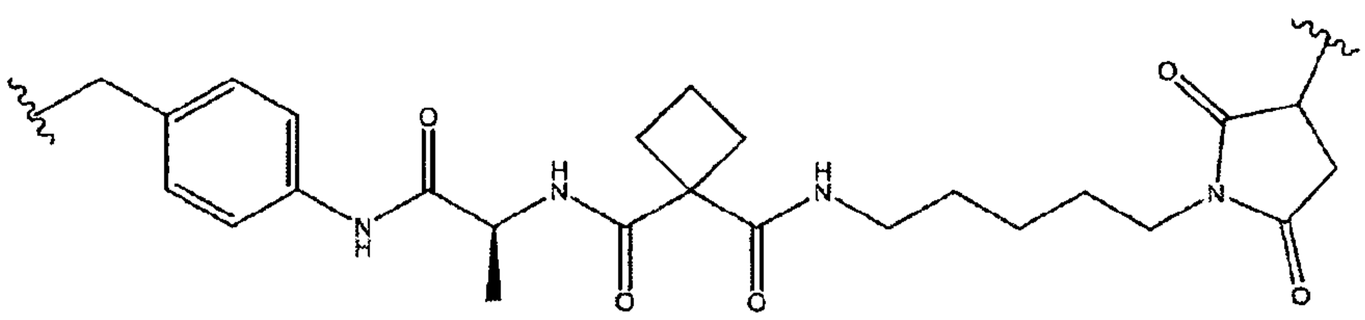
78.如實施例77之綴合物，其中R^4與R^5在一起可形成C_3-C_7環烷基環，且R^1係C_1-C_{10}烷基或(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2。

79.如實施例78之綴合物，其中R^4與R^5在一起形成環丁基。

80.如實施例79之綴合物，其中所述連接子之結構選自由以下組成之群組：



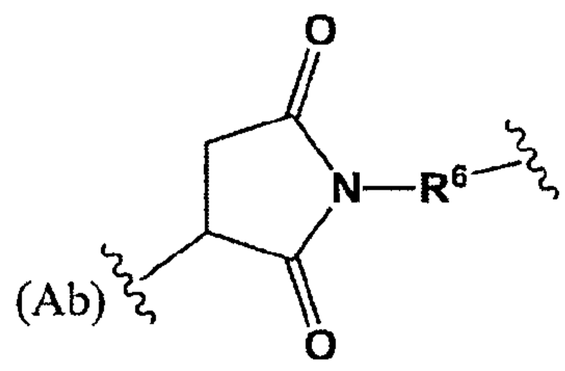
及



。

81.如實施例77之綴合物，其中

Str係由以下式表示之化學部分：

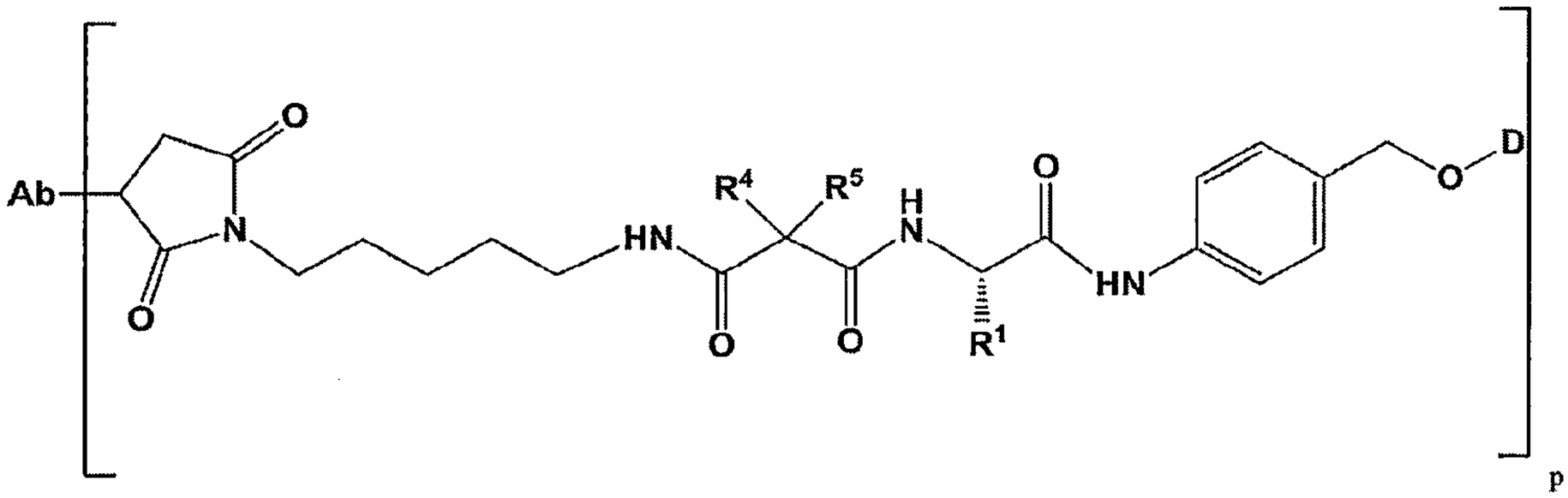


，

R^6係C_1-C_6伸烷基；

Sp係-C_1-C_6伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基，R^b係(C_1-C_3伸烷基)O-。

82.如實施例57之綴合物，其具有以下式：



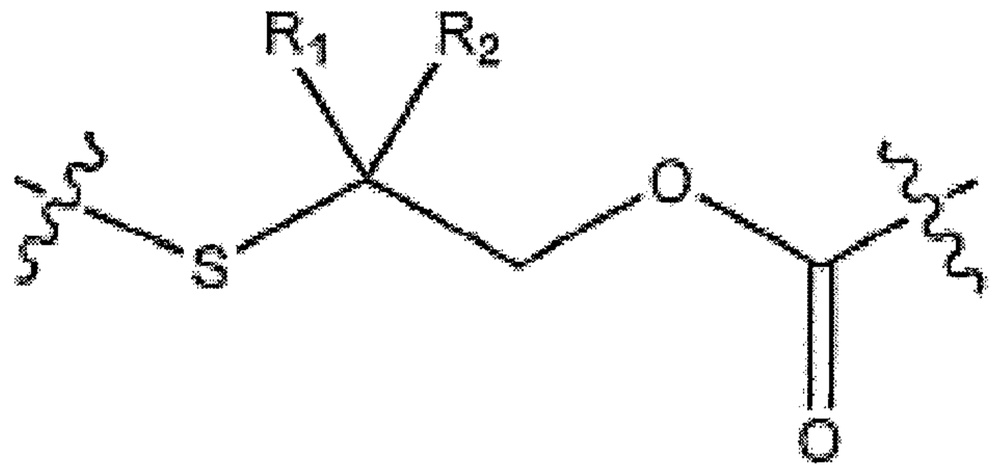
其中

p 係 1、2、3 或 4；

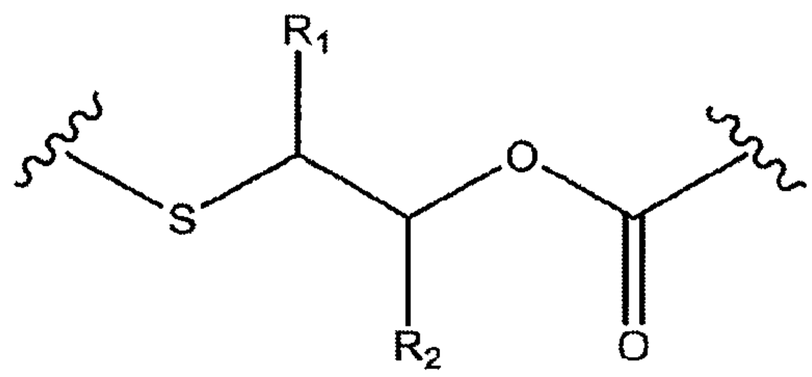
R^1 係 C_1-C_6 烷基-NH_2、(C_1-C_6 烷基)$NHC(NH)NH_2$ 或(C_1-C_6 烷基)$NHC(O)NH_2$；

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_6 烷基，其中所述烷基未經取代，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環。

83.如實施例 57 之綴合物，其中 L1 具有選自由以下組成之群組的以下式：



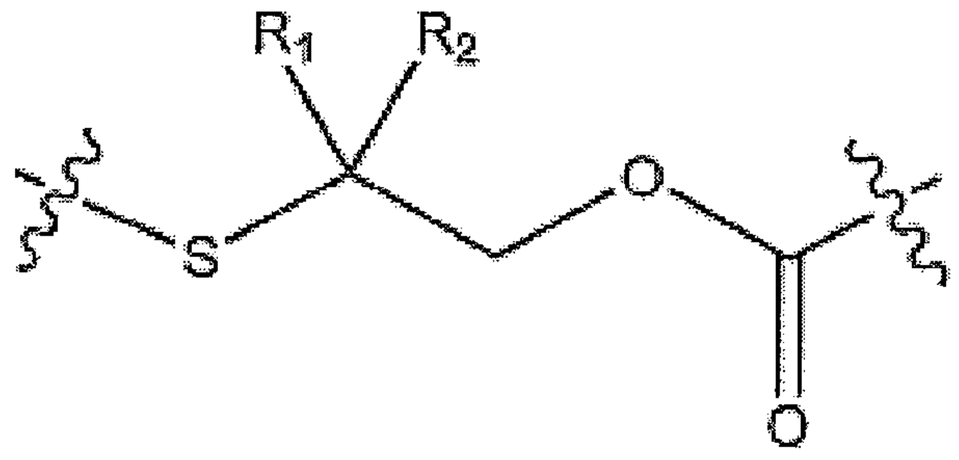
及



，

其中，R^1 及 R^2 獨立地選自 H 及 C_1-C_6 烷基，或 R^1 與 R^2 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。

84.如實施例 83 之綴合物，其中 L1 具有以下式：



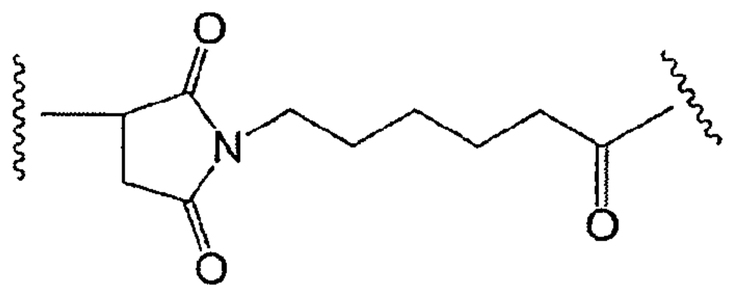
。

85.如實施例 57 之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$—A_a—W_w—Y_y—$$

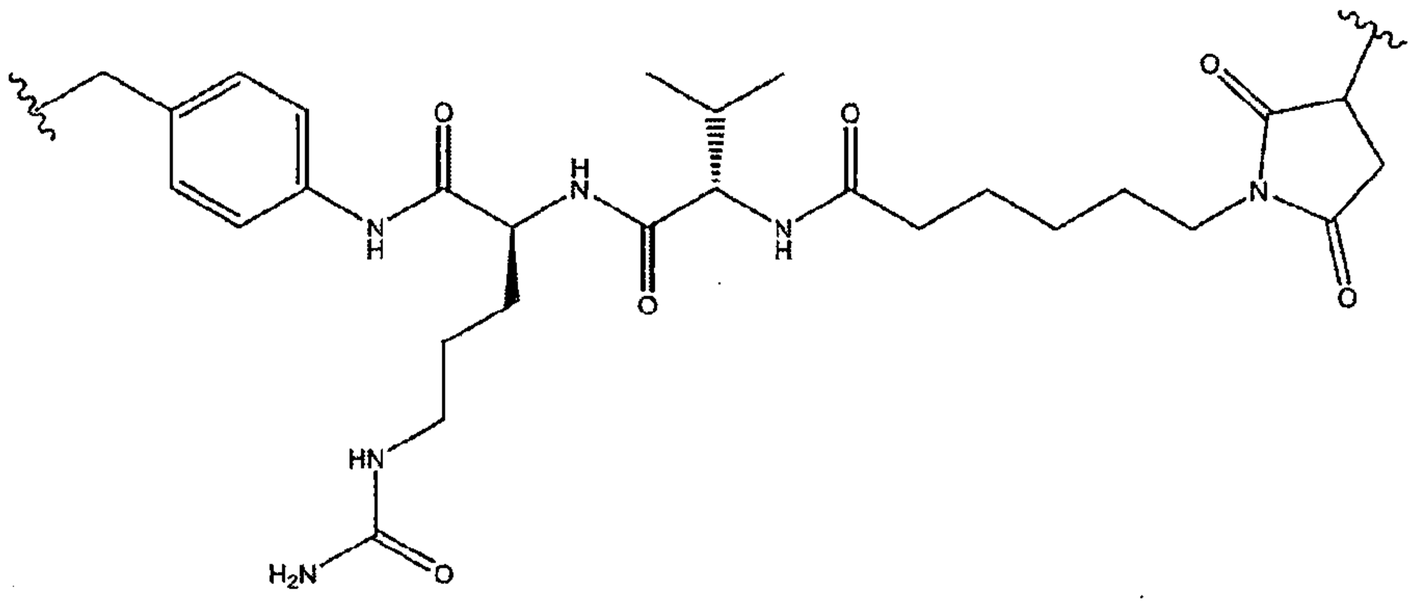
其中 A 係「延伸子單元」，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係「胺基酸單元」，且 w 係 0 至 12 之整數；Y 係「間隔單元」，且 y 係 0、1 或 2。

86.如實施例 85 之綴合物，其中所述延伸子單元 A 包括以下式：



MC 。

87.如實施例 86 之綴合物，其中所述連接子具有以下式：



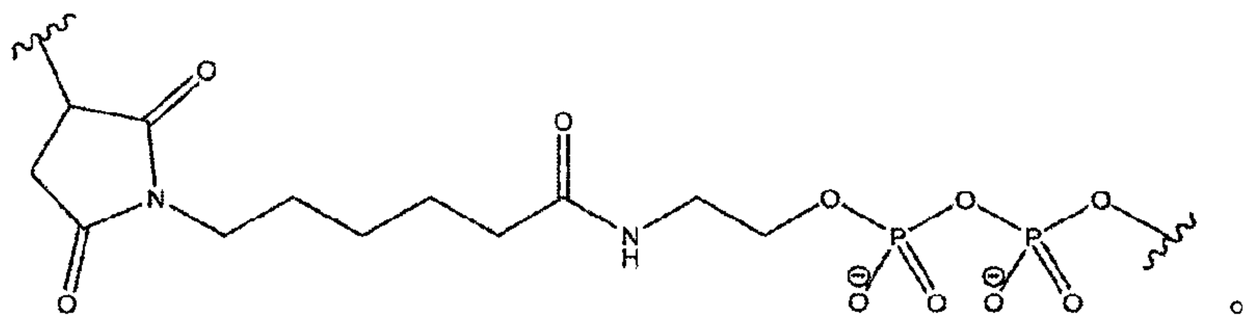
。

88.如實施例 57 之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$—A_a—Y_y—$$

其中 A 及 Y 如上文所定義。

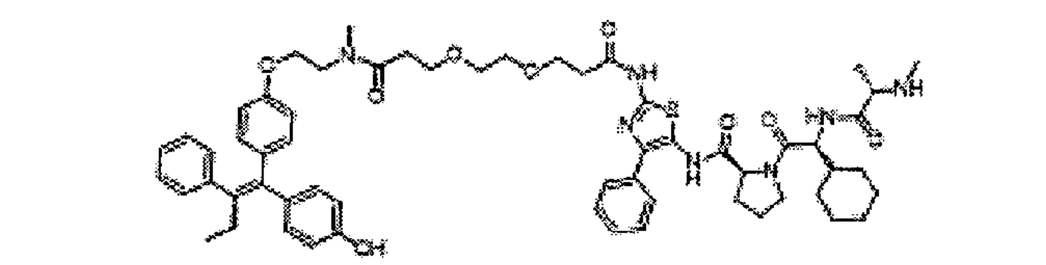
89.如實施例 88 之綴合物，其中 L1 係：



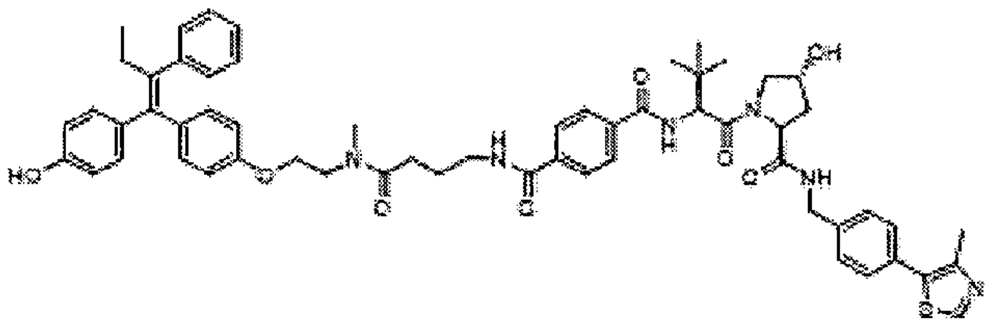
90.如實施例 57 之綴合物，其中 p 係約 1.0 至約 3。

91.如實施例 57 之綴合物，其中 p 係約 2。

92.如實施例 57 之綴合物，其中 D 係共價鍵聯至 L1 之殘基，且選自以下結構中之一者：

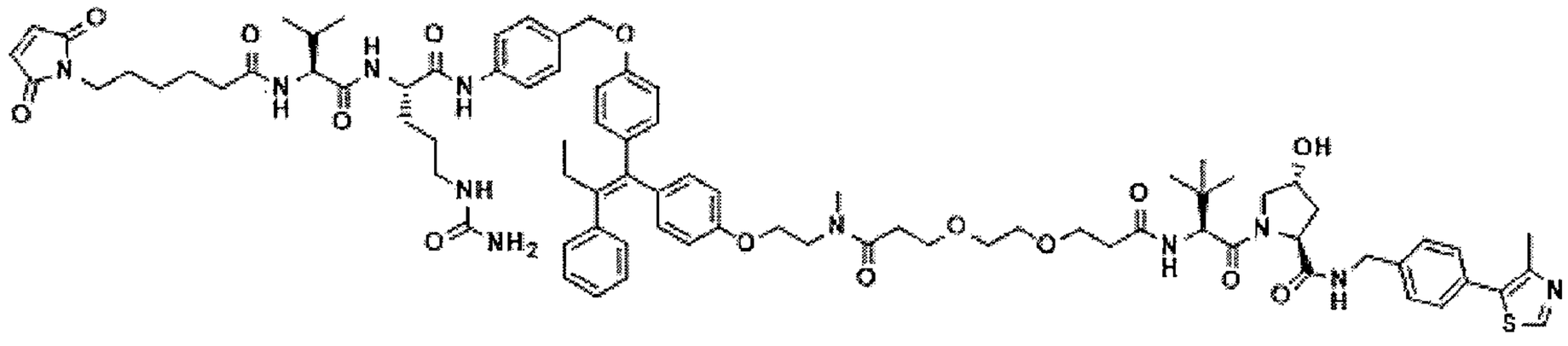


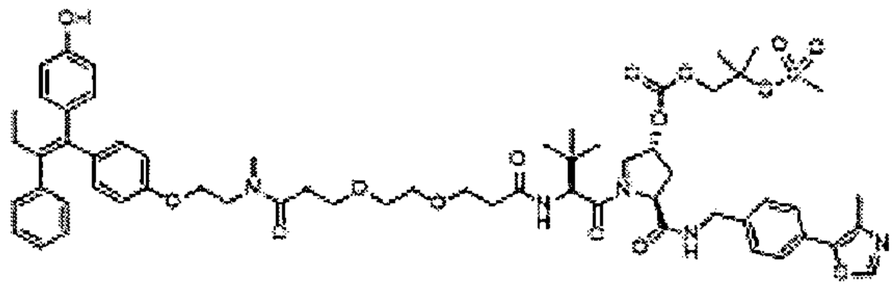
及

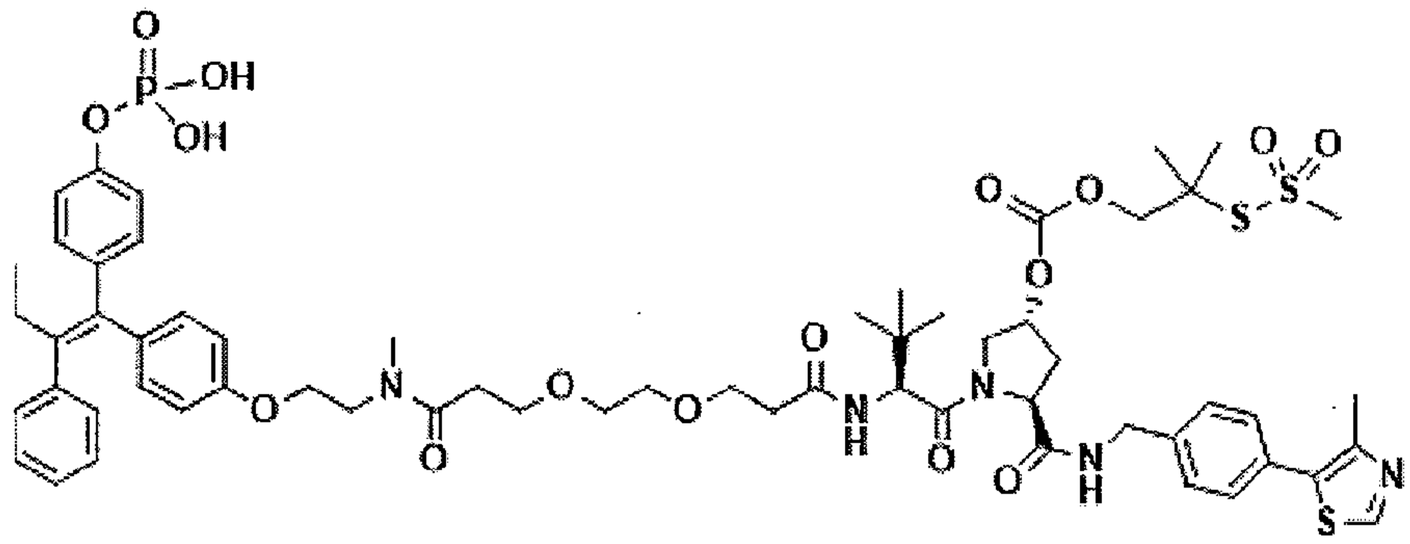


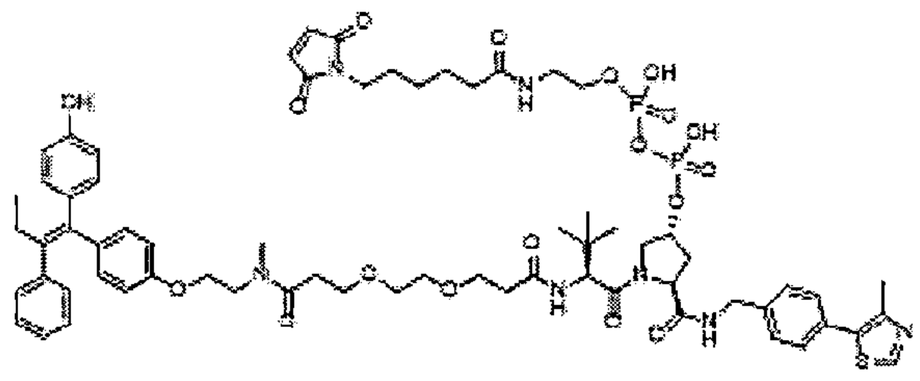
。

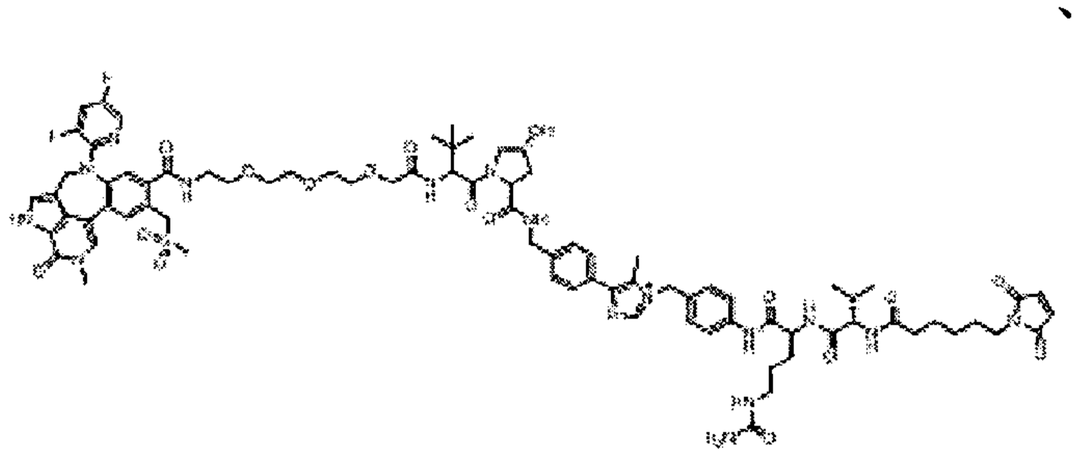
93.如實施例 57 之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之殘基，且選自以下結構中之一者：

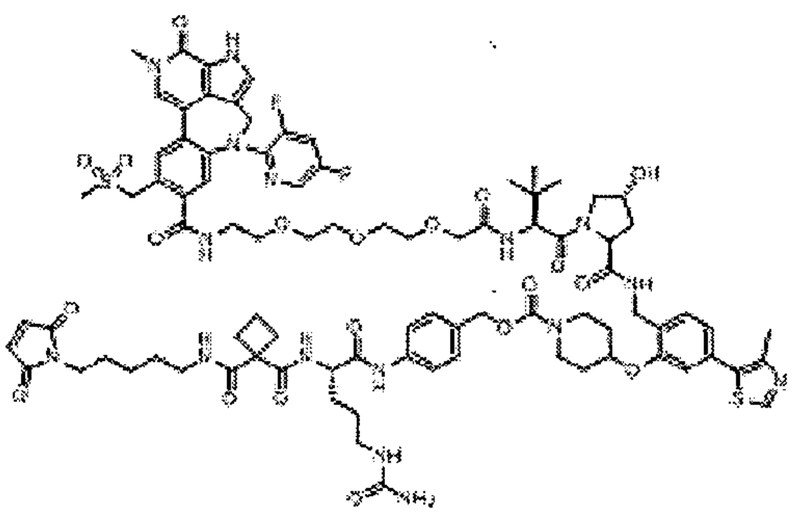


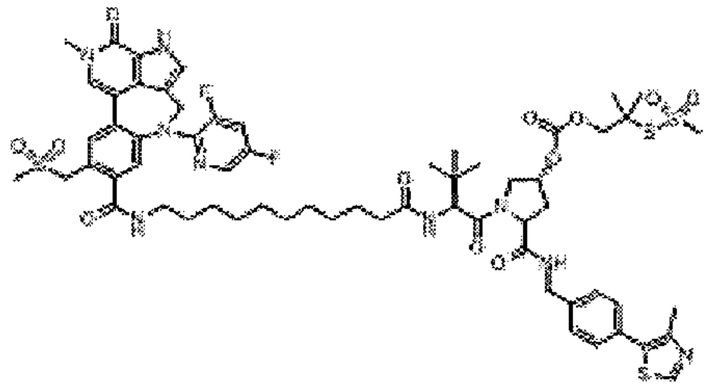


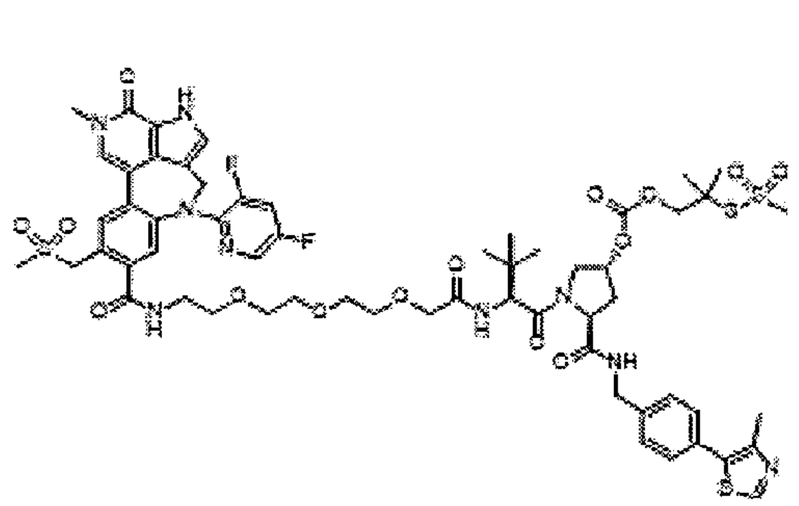


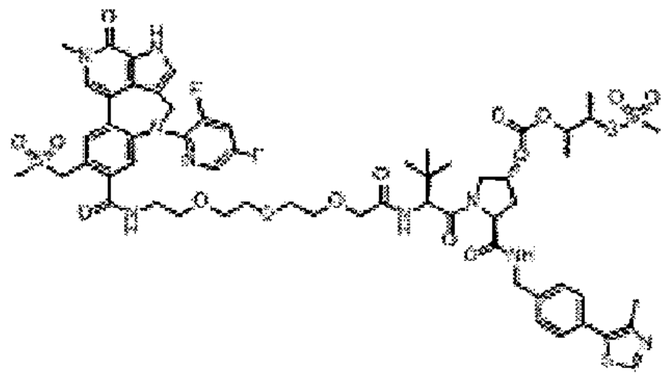


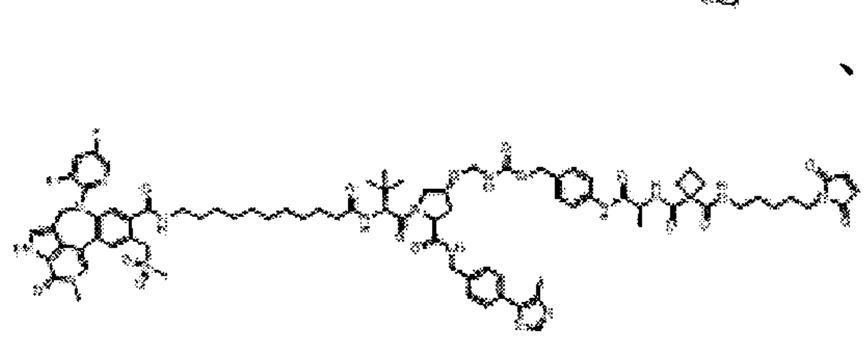


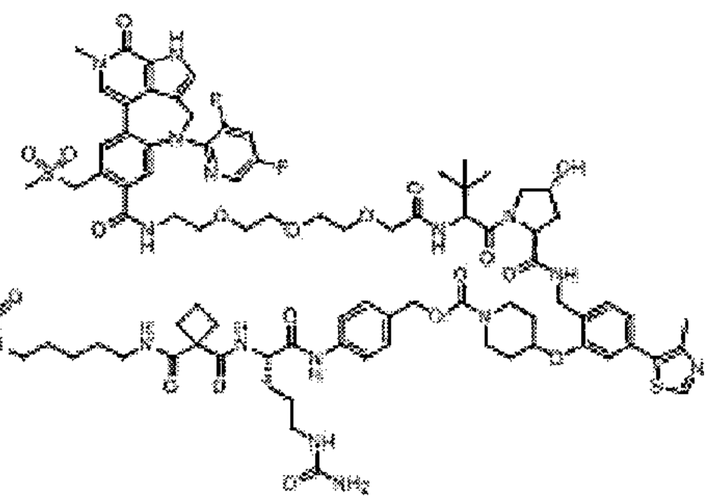


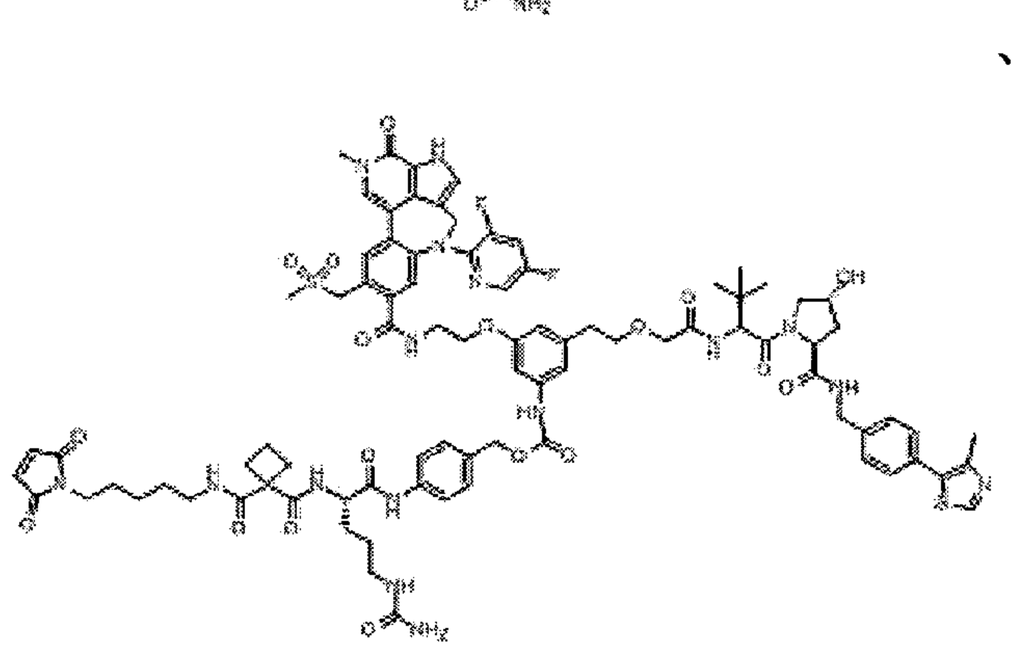


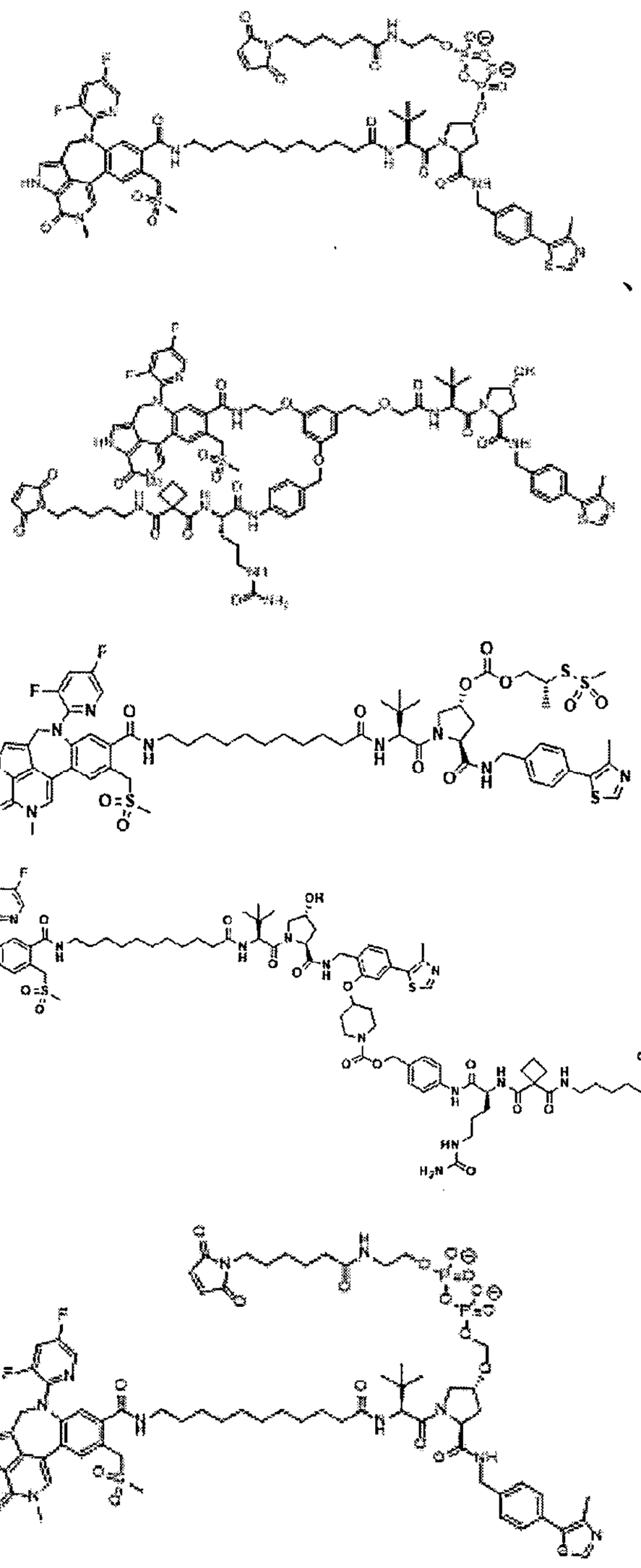










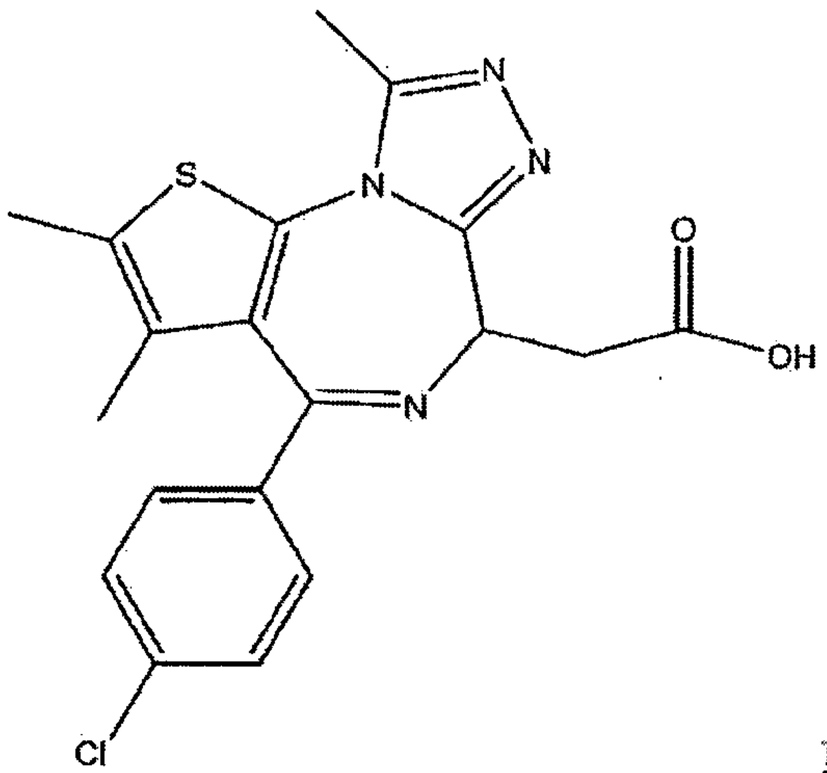


及

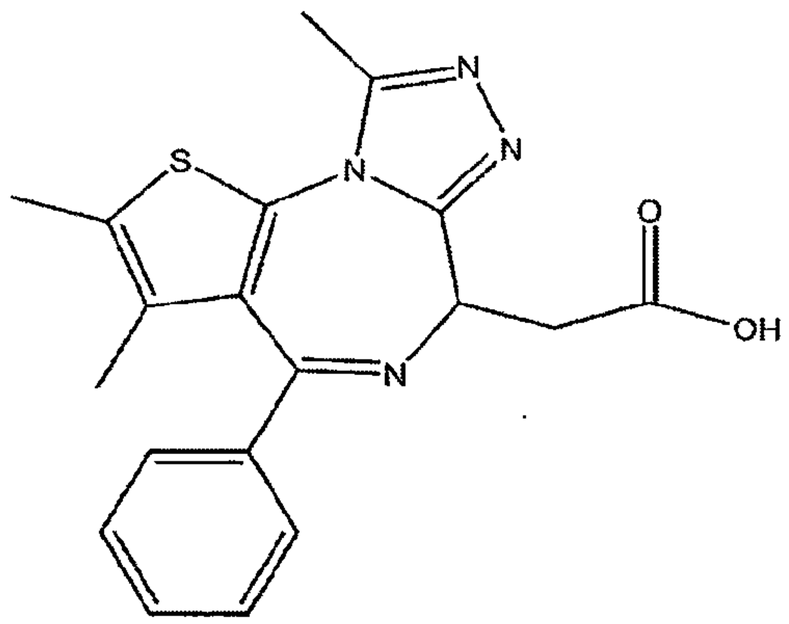
。

94.如實施例 93 之綴合物，其中所述 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的抗體：B7-H4、HER2 及 CD22。

95.如實施例 61 之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之基團的殘基：



或



。

96.如實施例 95 之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之殘基且選自以下中之一種：L1BQ1、L1BQ2、L1BQ3、L1BQ4、LIBQ5、L1BQ6、L1BQ7、L1BQ8、L1BQ9、LIBQ10、L1BQ11、L1BQ12、L1BQ13、L1BQ14、LIBQ15、L1BQ16、L1BQ17、L1BQ18、L1BQ19、LIBQ20、L1BQ21 及 L1BQ22。

【0766】 IV.合成途徑

本文所描述之 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物可藉由如下合成途徑合成，所述合成途徑包含類似於化學技術中熟知、尤其按照本文所含有之描述的方法及以下文獻中所描述的用於其他雜環之方法：《綜合雜環化學 II（Comprehensive Heterocyclic Chemistry II）》, 編輯 Katritzky 及 Rees, Elsevier, 1997, 例如第 3 卷；《利比希化學紀事（Liebigs Annalen der Chemie）》, (9):1910-16, (1985)；《瑞士化學學報（Helvetica Chimica Acta）》, 41:1052-60, (1958)；《藥物研究（Arzneimittel-Forschung）》, 40(12):1328-31, (1990)。起始物質一般購自諸如 Aldrich Chemicals 之商業來源，或易於使用本領域中熟習此項技術者熟知之方法製備（例如，藉由以下文獻中一般描述之方法製備：Louis F. Fieser 及 Mary Fieser, *《有機合成試劑（Reagents for Organic Synthesis）》*, 第 1-23 卷, Wiley, 紐約(1967-2006 版)，或 *《拜耳斯坦有機化學手冊（Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie）》*, 4, Aufl.編 Springer-Verlag, 柏林（Berlin），包含增刊（亦

可經由 Beilstein 線上資料庫獲得）。

【0767】 適用於合成如本文所描述之 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物的合成化學轉化及保護基方法（保護及去保護）及必要的試劑及中間體為本領域已知的，且包含例如以下文獻中所描述之彼等：R. Larock,《綜合有機轉化（Comprehensive Organic Transformations）》, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene 及 P. G .M.Wuts,《有機合成中之保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）》, 第 3 版, John Wiley and Sons (1999)；及 L. Paquette 編,《有機合成試劑百科全書（Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis）》, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。在製備 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物時，可能需要保護中間體之遠端官能基（例如，一級或二級胺）。對此類保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而變化。適合胺基保護基包含乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基（BOC）、苄氧羰基（CBz 或 CBZ）及 9-芴基亞甲氧基羰基（Fmoc）。本領域中熟習此項技術者容易確定對此類保護之需要。關於保護基及其用途之一般描述參見 TW Greene,《有機合成中之保護基》, John Wiley & Sons, 紐約, 1991。

【0768】 通用程序及實例提供用於製備本文所描述之 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物之例示性方法。本領域中熟習此項技術者將瞭解，可使用其他合成途徑來合成 PAC 及化合物。儘管在方案、通用程序及實例中描繪且論述特定起始物質及試劑，但其他起始物質及試劑可容易地取代以提供多種衍生物及/或反應條件。另外，根據本揭示案內容，藉由所述方法製備的多種例示性化合物可根據本領域中熟習此項技術者熟知之習知化學方法進一步修飾。

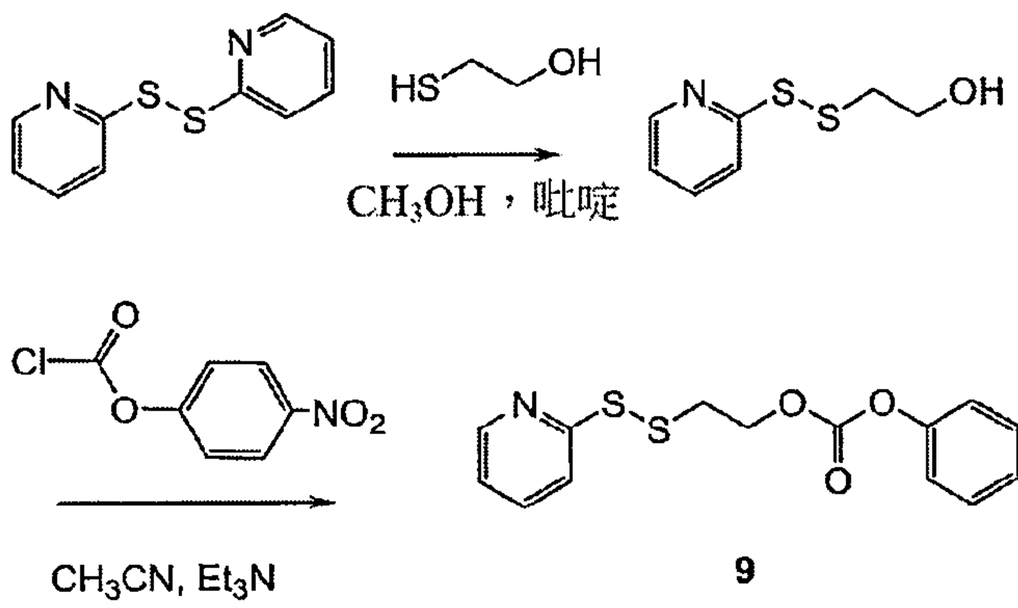
【0769】 一般而言，可根據 WO 2013/055987；WO 2015/023355；WO 2010/009124；WO 2015/095227 之程序，藉由將 CIDE 與 L1 連接子試劑連接以製備 L1-CIDE，且將 L1-CIDE 與本文所描述之抗體或其變異體、突變體、剪接

變異體、插入或缺失及融合體（包含經半胱胺酸工程改造之抗體）綴合來製備 Ab-CIDE。可替代地，可藉由首先將本文所描述之抗體或其變異體、突變體、剪接變異體、插入或缺失及融合體（包含經半胱胺酸工程改造之抗體）與 L1 連接子試劑連接，且使其與任一 CIDE 綴合來製備 Ab-CIDE。

【0770】 以下合成途徑描述製備 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物及其組分之例示性方法。用於製備 CIDE、L1-CIDE 及 Ab-CIDE 及其他化合物及其組分之其他合成途徑在本文別處揭示。

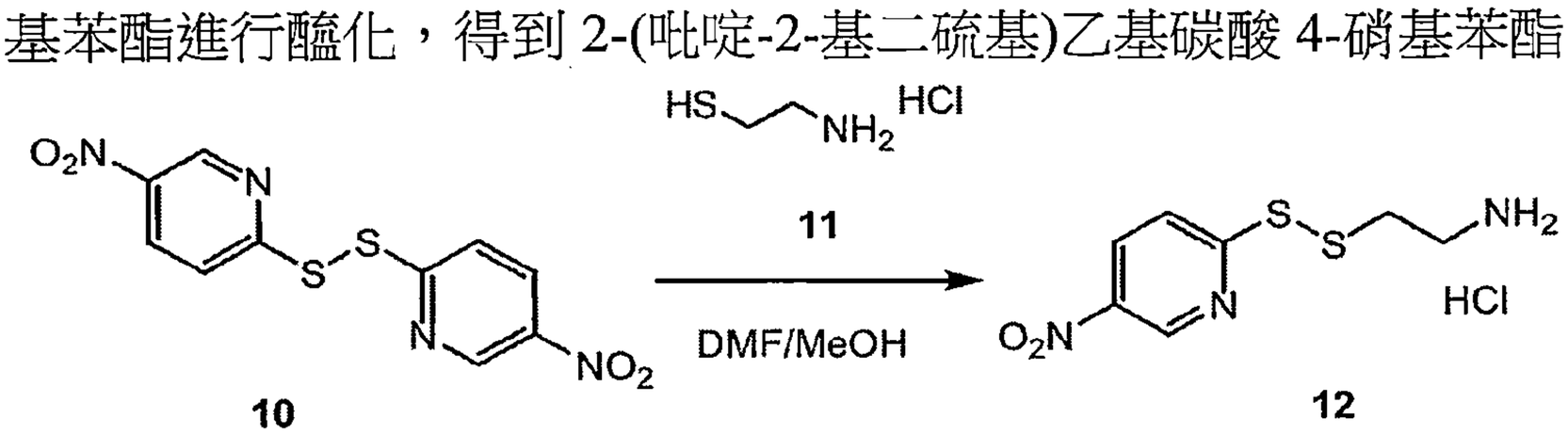
【0771】 1.連接子 L1

就連接子 L1 而言，方案 1 至 4 描繪用於二硫鍵連接至抗體 Ab 之例示性連接子 L1 的合成途徑。Ab 經二硫鍵連接至 L1，且 CIDE 經 CIDE 上之任何可用連接基連接至 L1。



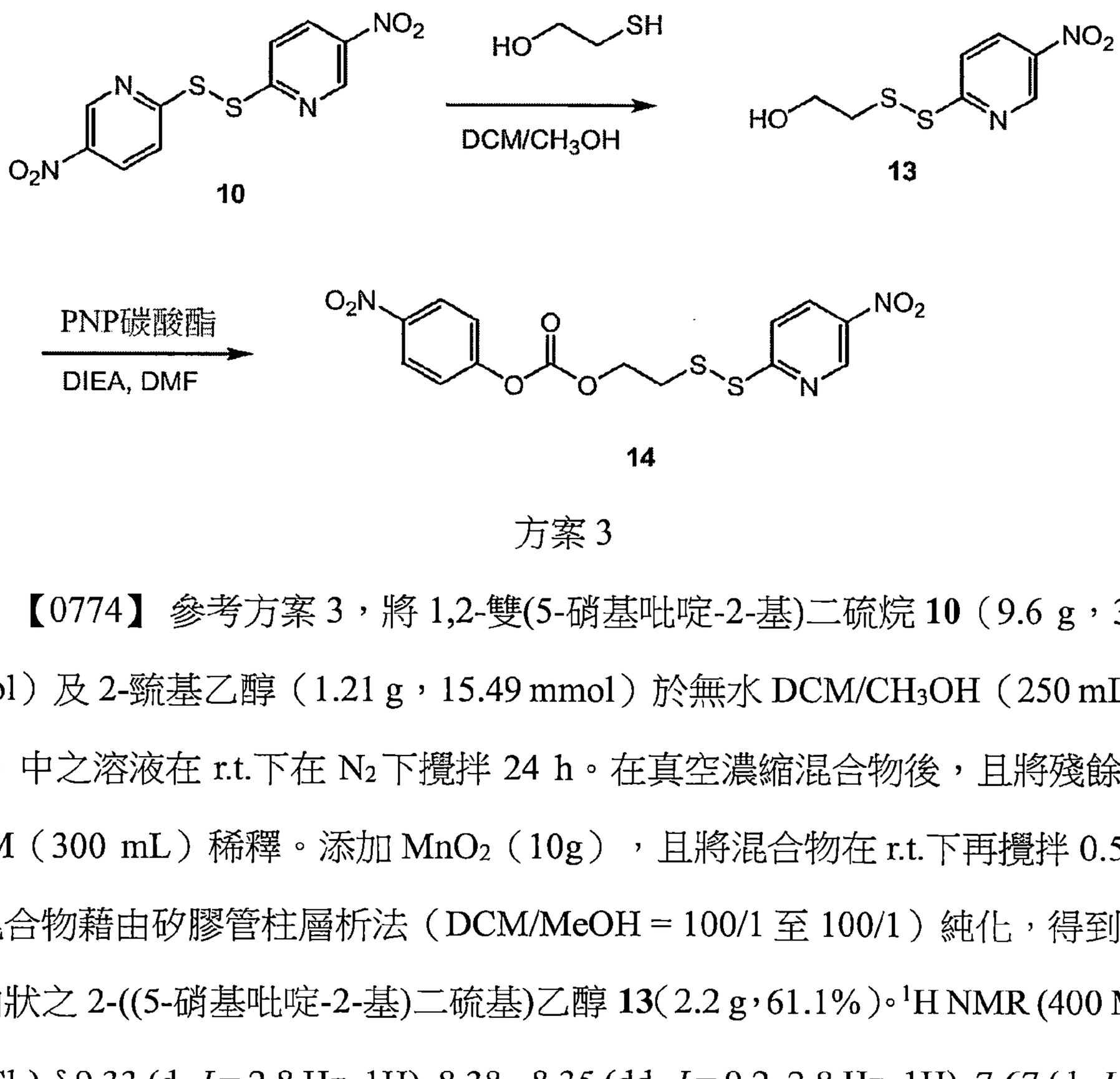
方案 1

【0772】 參考方案 1，使 1,2-二(吡啶-2-基)二硫烷及 2-巯基乙醇在室溫下在吡啶及甲醇中反應，得到 2-(吡啶-2-基二硫基)乙醇。用三乙胺及乙腈中之氯甲酸 4-硝基苯酯進行醯化，得到 2-(吡啶-2-基二硫基)乙基碳酸 4-硝基苯酯 **9**。



方案 2

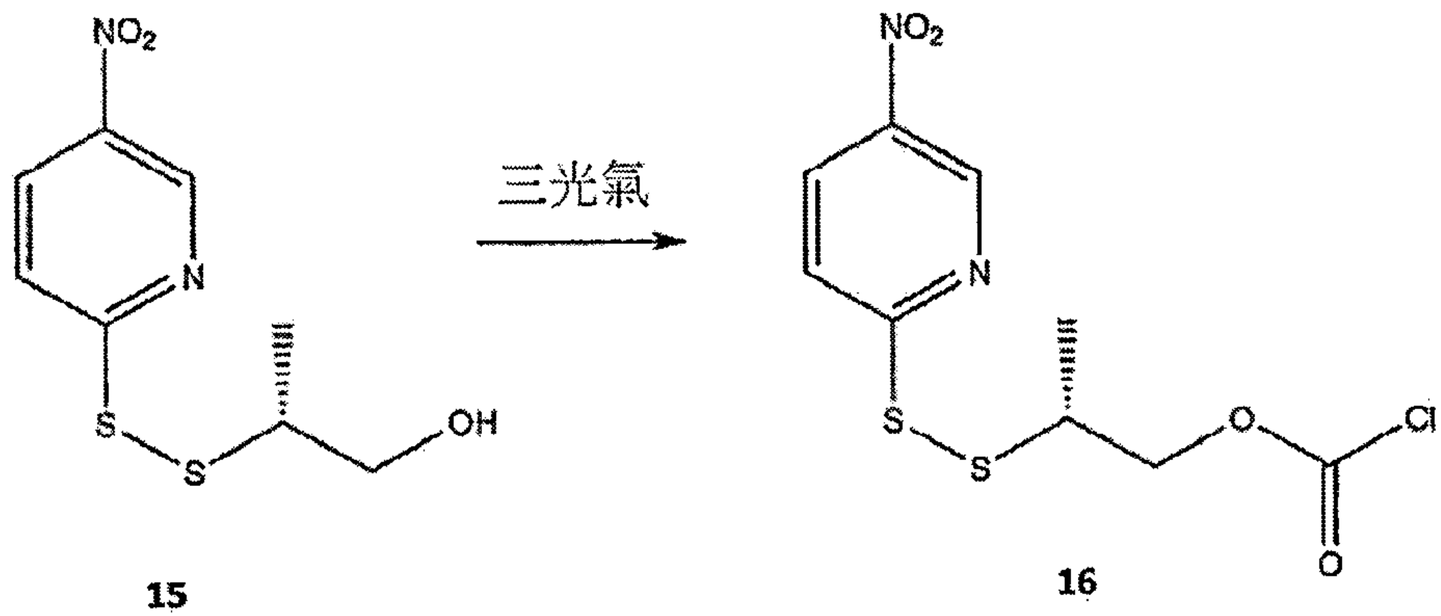
【0773】 參考方案 2，向 1,2-雙(5-硝基吡啶-2-基)二硫烷 **10**（1.0 g，3.22 mmol）於無水 DMF/MeOH（25 mL/25 mL）中之混合物中添加 HOAc（0.1 mL），接著添加 2-胺基乙烷硫醇鹽酸鹽 **11**（183 mg，1.61 mmol）。在將反應混合物在 r.t.下攪拌隔夜後，將其真空濃縮以移除溶劑，且將殘餘物用 DCM（30 mL×4）洗滌，得到呈淡黃色固體狀之 2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)乙胺鹽酸鹽 **12**（300 mg，69.6%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 4H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H)。



方案 3

【0774】 參考方案 3，將 1,2-雙(5-硝基吡啶-2-基)二硫烷 **10**（9.6 g，30.97 mmol）及 2-巰基乙醇（1.21 g，15.49 mmol）於無水 DCM/CH_3OH（250 mL/250 mL）中之溶液在 r.t.下在 N_2 下攪拌 24 h。在真空濃縮混合物後，且將殘餘物用 DCM（300 mL）稀釋。添加 MnO_2（10g），且將混合物在 r.t.下再攪拌 0.5 h。將混合物藉由矽膠管柱層析法（DCM/MeOH = 100/1 至 100/1）純化，得到呈棕色油狀之 2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)乙醇 **13**（2.2 g，61.1%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (q, 2H), 3.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

【0775】向 **13**（500 mg，2.15 mmol）於無水 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIEA（834 mg，6.45 mmol），接著添加 PNP 碳酸酯（碳酸雙(4-硝基苯基)酯，1.31 g，4.31 mmol）。將反應溶液在 r.t 下攪拌 4 h，且將混合物藉由製備型 HPLC（FA）純化，得到呈淺棕色油狀之 2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)乙基碳酸 4-硝基苯酯 **14**（270 mg，33.1%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 - 8.40 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。



15 **16**

方案 4

【0776】參考方案 4，在 0℃（冰/丙酮）下在氬氣氛圍下將硫醯氯（2.35 mL 的 1.0 M 於 DCM 中之溶液，2.35 mmol）逐滴添加至 5-硝基吡啶-2-硫醇（334 mg，2.14 mmol）於無水 DCM（7.5 mL）中之攪拌懸浮液中。反應混合物自黃色懸浮液變為黃色溶液，且使其升溫至室溫，然後攪拌 2 小時，此後藉由真空蒸發移除溶劑，以提供黃色固體。在 0℃下在氬氣氛圍下將固體再溶解於 DCM（15 mL）中，且用(*R*)-2-巰基丙-1-醇（213 mg，2.31 mmol）於無水 DCM（7.5 mL）中之溶液逐滴處理。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 20 小時，此時藉由 LC/MS 分析展現在滯留時間 1.41 分鐘時大量產物形成（ES+）*m/z* 247（$[M+H]^+$，約 100% 相對強度）。藉由過濾移除沈澱物且真空蒸發濾液，得到橙色固體，將其用 H_2O（20 mL）處理且用氫氧化銨溶液鹼化。將混合物用 DCM（3×25 mL）萃取，且

將合併之萃取物用 H_2O（20 mL）、鹽水（20 mL）洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾且真空蒸發，得到粗產物。藉由急驟層析法（梯度溶離以 1%增量增加：100% DCM 至 98:2 v/v DCM/MeOH）純化，得到呈油狀之(R)-2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)丙-1-醇 **15**（111 mg，21%產率）。

【0777】 在 20℃下向三光氣 $Cl_3COCOOCCl_3$，西格瑪奧德里奇（Sigma Aldrich），CAS 登記號 32315-10-9（241 mg，0.812 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中逐滴添加(R)-2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)丙-1-醇 **15**（500 mg，2.03 mmol）及吡啶（153 mg，1.93 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液。在將反應混合物在 20℃下攪拌 30 分鐘後，將其濃縮且氯甲酸(R)-2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)丙酯 **16** 可不經進一步純化即直接使用，以經氯甲酸酯基共價鍵聯 CIDE 上任何可用的基團。

【0778】 2.經半胱胺酸工程改造之抗體

關於藉由還原及再氧化進行綴合之經半胱胺酸工程改造之抗體，其一般可如下製備。輕鏈胺基酸根據 Kabat（Kabat 等人,*《免疫學感興趣的蛋白質之序列》*, (1991) 第 5 版, 美國國立衛生研究院健康及人類服務處, 馬里蘭州貝塞斯達）編號。重鏈胺基酸根據 EU 編號系統（Edelman 等人(1969)《美國國家科學院院刊》63(1):78-85）編號，除標註為 Kabat 系統之處外。使用單字母胺基酸縮寫。

【0779】 在 CHO 細胞中表現的全長經半胱胺酸工程改造之單株抗體（THIOMAB™抗體）帶有半胱胺酸加合物（胱胺酸）或由於細胞培養條件而在經工程改造之半胱胺酸上經麩胱甘肽化。按原樣，自 CHO 細胞純化之 THIOMAB™抗體無法與 Cys 反應性連接子 L1-CIDE 中間體綴合。可藉由以下操作使經半胱胺酸工程改造之抗體具有與本文所描述之 L1-CIDE 中間體綴合之反應性：用還原劑，諸如 DTT（克萊蘭氏試劑（Cleland's reagent），二硫蘇糖醇）或 TCEP（參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽；Getz 等人(1999)《分析生物化學

（Anal.Biochem.）》第 273 卷:73-80；Soltec Ventures, 馬薩諸塞州貝弗利（Beverly, MA））處理，接著用溫和氧化劑，諸如去氫抗壞血酸重新形成鏈間二硫鍵（再氧化）。在 CHO 細胞中表現的全長經半胱胺酸工程改造之單株抗體（THIOMAB™抗體）（Gomez 等人(2010)《生物技術與生物工程（Biotechnology and Bioeng.）》105(4):748-760；Gomez 等人(2010)《生物技術進展（Biotechnol. Prog.）》26:1438-1445）在室溫下例如用在 50 mM Tris，pH 8.0 以及 2 mM EDTA 中之約 50 倍過量 DTT 還原隔夜，其移除 Cys 及麩胱甘肽加合物以及還原抗體中之鏈間二硫鍵。使用 PLRP-S 管柱藉由逆相 LCMS 監測加合物移除。藉由添加至至少四體積之 10 mM 丁二酸鈉，pH 5 緩衝液中進行經還原之 THIOMAB™抗體的稀釋及酸化。

【0780】 可替代地，藉由添加至至少四體積之 10 mM 丁二酸鹽，pH 5 中且用 10%乙酸滴定直至 pH 為大致五來稀釋且酸化抗體。隨後將 pH 值降低且經稀釋之 THIOMAB™抗體負載至 HiTrap S 陽離子交換管柱上，用數個管柱體積之 10 mM 乙酸鈉，pH 5 洗滌，且用 50 mM Tris，pH 8.0、150 mM 氯化鈉溶離。藉由進行再氧化，在親本 Mab 中存在的半胱胺酸殘基之間重新建立二硫鍵。將上文所描述之溶離的經還原 THIOMAB™抗體在室溫下用 15×去氫抗壞血酸（DHAA）處理約 3 小時，或替代地用 200 nM 至 2 mM 硫酸銅（$CuSO_4$）水溶液處理隔夜。可使用本領域中已知的其他氧化劑（oxidant）（亦即，氧化劑（oxidizing agent））及氧化條件。環境空氣氧化亦可能有效。此溫和部分再氧化步驟可以高保真度有效地形成鏈內二硫鍵。使用 PLRP-S 管柱藉由逆相 LCMS 監測再氧化。如上所述，將再氧化 THIOMAB™抗體用丁二酸鹽緩衝液稀釋達到 pH 為大致 5，且如上所述在 S 管柱上進行純化，不同之處在於用 300 mM 氯化鈉（緩衝劑 B）於 10 mM 丁二酸鹽，pH 5（緩衝劑 A）中之 10 mM 丁二酸鹽，pH 5 梯度進行溶離。向溶離的 Thiomab™ 抗體中添加 EDTA 至 2 mM 之最終濃度且濃縮，

必要時達到大於 5 mg/mL 之最終濃度。將準備進行綴合之所得 THIOMAB™抗體以等分試樣儲存於處-20℃或-80℃下。液相層析/質譜分析在 6200 系列 TOF 或 QTOF 安捷倫（Agilent）LC/MS 上進行。將樣品在加熱至 80℃之 PRLP-S®, 1000 A 微孔管柱（50 mm × 2.1 mm，Polymer Laboratories, 英國什羅普郡（Shropshire, UK））上進行層析。使用 30-40% B 之線性梯度（溶劑 A：水中之 0.05% TFA，溶劑 B：乙腈中之 0.04% TFA），且溶離液使用電噴霧源直接電離。資料藉由 MassHunter 軟體（安捷倫）進行收集及解卷積。在 LC/MS 分析之前，將抗體或綴合物（50 微克）在 37°℃下用 N 糖苷肽酶 F（2 單位/毫升；PROzyme，加利福尼亞州聖利安卓（San Leandro, CA））處理 2 小時，以移除 N 鍵聯碳水化合物。

【0781】 可替代地，將抗體或綴合物在 37°℃下用 LysC（0.25 μg/50 μg（微克）抗體或綴合物）部分消化 15 分鐘，得到 Fab 及 Fc 片段以便藉由 LCMS 分析。解卷積 LCMS 譜中之峰經指定及定量。藉由計算對應於 CIDE 綴合抗體之一或多個峰與所觀測到之所有峰的強度比率，計算 CIDE 與抗體之比率（CAR）。

【0782】 3.連接子 L1-CIDE 基團與抗體綴合

在一種將連接子 L1-CIDE 化合物與抗體綴合之方法中，在以上還原及再氧化程序後，將 10 mM 丁二酸鹽，pH 5、150 mM NaCl、2 mM EDTA 中之經半胱胺酸工程改造之抗體（THIOMAB™抗體）pH 用 1 M Tris 調節至 pH 7.5-8.5。將過量約 3 莫耳至 20 當量之具有硫醇反應性基團（例如，順丁烯二醯亞胺或 4-硝基吡啶二硫化物）的連接子-CIDE 中間體溶解於 DMF、DMA 或丙二醇中，且添加至經還原、再氧化及 pH 調節之抗體中。將反應物在室溫或 37℃下培育，且監測直至完成（1 至約 24 小時），如藉由對反應混合物進行 LC-MS 分析確定。反應完成時，可藉由數種方法之一種或任何組合純化綴合物，目標為移除剩餘的未反應 L1-CIDE 中間體及聚集蛋白（若以顯著含量存在）。舉例而言，綴合物可用 10 mM 組胺酸-乙酸鹽，pH 5.5 稀釋直至最終 pH 為大致 5.5，且使用連接

至 Akta 純化系統（GE Healthcare）之 HiTrap S 管柱或 S maxi 自旋管柱（Pierce）藉由 S 陽離子交換層析法純化。可替代地，綴合物可使用連接至 Akta 純化系統之 S200 管柱或 Zeba 自旋管柱藉由凝膠過濾層析法純化。可替代地，可使用透析。使用凝膠過濾或透析將 THIOMAB™ 抗體 CIDE 綴合物調配至 20 mM His/乙酸鹽，pH 5 以及 240 mM 蔗糖中。純化綴合物在無菌條件下藉由離心超濾濃縮，且經 0.2 μm 過濾器過濾，且冷凍儲存。PAC 藉由 BCA 分析表徵以測定蛋白濃度，藉由分析型 SEC（尺寸排阻層析法）表徵以便進行聚集分析，且離胺酸 C 內肽酶（LysC）處理後藉由 LC-MS 表徵以計算 CAR。

【0783】 使用 Shodex KW802.5 管柱在含 0.25 mM 氯化鉀及 15% IPA 之 0.2 M 磷酸鉀 pH 6.2 中以 0.75 ml/min 的流動速率對綴合物進行尺寸排阻層析法。藉由對 280 nm 處之溶離峰面積吸光度進行積分來確定綴合物之聚集狀態。

【0784】 可使用安捷倫 QTOF 6520 ESI 儀器對 Ab-CIDE 進行 LC-MS 分析。作為一實例，在 37℃下用 Tris pH 7.5 中之 1:500 w/w 內切蛋白酶 Lys C（Promega）處理 CAR 30 分鐘。將所得裂解片段負載至加熱至 80℃之 1000 Å（埃）8 μm（微米）PLRP-S（高度交聯聚苯乙烯）管柱上，且在 5 分鐘內用 30% B 至 40% B 之梯度溶離。流動相 A 為含 0.05% TFA 之 H_2O，且流動相 B 為含 0.04% TFA 之乙腈。流動速率為 0.5 ml/min。在電噴霧電離及 MS 分析之前，藉由 280 nm 處 UV 吸光度偵測來監測蛋白質溶離。通常可達成非綴合 Fc 片段、殘餘非綴合 Fab 及藥物化 Fab 之層析解析。使用 Mass Hunter™ 軟體（安捷倫技術（Agilent Technologies））對所獲得之 m/z 譜進行解卷積，以計算抗體片段之質量。

【0785】 V.調配物

可將如本文所描述之治療性 CIDE-抗體-綴合物（PAC）之醫藥調配物用醫藥學上可接受之非經腸媒劑製備用於非經腸投藥，例如藥團、靜脈內、瘤內注射，且呈單位劑量可注射劑形式。將具有所需純度之 PAC 視情況與一或多種醫

藥學上可接受之賦形劑（《雷明頓氏醫藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences）》(1980)第16版, Osol, A.編）混合，呈供復水之凍乾調配物或水溶液形式。

【0786】 PAC可根據標準醫藥實踐調配為醫藥組合物。根據此態樣，提供一種醫藥組合物，其包括與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑締合的PAC。

【0787】 藉由將 PAC 與賦形劑（諸如載劑及/或稀釋劑）混合來製備典型調配物。適合載劑、稀釋劑及其他賦形劑為本領域中熟習此項技術者所熟知，且包含諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及其類似物之材料。所使用之特定載劑、稀釋劑或其他賦形劑將視應用 PAC 之方式及目的而定。溶劑一般基於待向哺乳動物施用的本領域中熟習此項技術者公認為安全（GRAS）之溶劑選擇。

【0788】 一般而言，安全溶劑係無毒水性溶劑，諸如水及可溶於水或可混溶於水中之其他無毒溶劑。適合水性溶劑包含水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（例如，PEG 400、PEG 300）等及其混合物。可接受之稀釋劑、載體、賦形劑及穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包含緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包含抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑（諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚）；低分子量（少於約10個殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包含葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖類，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物（例如，Zn-蛋白質錯合物）；及/或非離子界面活性劑，

諸如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇（PEG）。

【0789】 調配物亦可包含一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、助滑劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及其他已知添加劑，以提供精美的 PAC 外觀或幫助製造醫藥產品。可使用習知溶解及混合程序來製備調配物。

【0790】 調配可藉由在環境溫度下在適當 pH 下且在所需純度下與生理學上可接受之載劑（亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑）一起混合進行。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但可在約 3 至約 8 範圍內。在 pH 5 之乙酸鹽緩衝液中調配為適合實施例。

【0791】 PAC 調配物可為無菌的。特定而言，用於活體內施用之調配物必須為無菌的。此類滅菌可藉由經無菌過濾膜過濾而容易地實現。

【0792】 PAC 通常可以固體組合物、凍乾調配物或水溶液形式儲存。

【0793】 包括 PAC 之醫藥組合物可以與優良醫學實踐一致之方式（亦即，量、濃度、時程、過程、媒劑及投藥途徑）調配、給與及施用。在此情形中考慮之因素包含所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。待施用之化合物之「治療有效量」將由此類考慮因素來調節，且為預防、改善或治療凝血因子介導之病症所需之最小量此類量較佳低於對宿主具有毒性或使得宿主顯著更容易發生出血之量。

【0794】 PAC 可調配成醫藥劑型，以提供可容易控制的藥物劑量，且能夠實現患者順應處方方案。視用於施用藥物之方法而定，可以多種方式封裝用於施用之醫藥組合物（或調配物）。一般而言，用於分配之製品包含將醫藥調配物以適當形式存放於其中之容器。適合容器為本領域中熟習此項技術者所熟知，且包含諸如瓶子（塑膠及玻璃）、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒及其類似

物之材料。容器亦可包含防開啟裝配件以防止輕易獲取封裝之內含物。另外，容器上附有描述容器內含物之標籤。標籤亦可包含適當之警告。

【0795】 醫藥組合物可呈無菌可注射製劑的形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑（諸如 1,3-丁二醇）中之無菌可注射溶液或懸浮液。無菌可注射製劑亦可製備為凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液（Ringer's solution）及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包含合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

【0796】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之 PAC 的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。舉例而言，欲用於向人類經口施用之時間釋放調配物可含有約 1 至 1000 mg 活性材料與適當且適宜量之載劑材料的混配物，所述量可在總組合物之約 5%至約 95%（重量:重量）範圍內變化。醫藥組合物可製備成提供容易量測之量以供施用。舉例而言，欲用於靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約 3 μg 至 500 μg 活性成分，以便可以約 30 mL/hr 之速率進行適合體積之輸注。

【0797】 適於非經腸施用之調配物包含可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包含懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0798】 調配物可封裝於單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中，且可儲存在經冷凍乾燥（凍乾）之條件下，其僅需要在臨使用之前添加無菌液體載劑（例如水）以供注射。即用型注射溶液及懸浮液由先前所描述之種類之無菌散劑、粒劑及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為含有如上文中所述之

日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

【0799】本主題進一步提供獸醫組合物，其包括至少一種如上定義之活性成分以及因此獸醫載劑。獸醫載劑為適用於施用組合物之目的的材料，且可為固體、液體或氣體材料，其另外為惰性的或在獸醫領域中可接受的且與活性成分相容。此等獸醫組合物可非經腸或藉由任何其他所需途徑施用。

【0800】**VI.適應症及治療方法**

預期本文所揭示之 CIDE-抗體綴合物（PAC）可用於治療各種疾病或病症。例示性過度增殖性病症包含良性或惡性實體腫瘤及血液疾病，諸如白血病及淋巴惡性疾病。其他病症包含神經元、神經膠質、星形膠質細胞、下丘腦、腺體、巨噬細胞、上皮、基質、囊胚、發炎、血管生成及免疫（包含自體免疫）病症。

【0801】本文亦提供用於療法之 PAC 或包括 PAC 之組合物。在一些實施例中，本文提供用於治療或預防如本文所揭示之疾病及病症的 PAC 或包括 PAC 之組合物。本文亦提供 PAC 或包括 PAC 之組合物在療法中之用途。在一些實施例中，本文提供 PAC 用於治療或預防如本文所揭示之疾病及病症的用途。本文亦提供 PAC 或包括 PAC 之組合物在製造用於治療或預防如本文所揭示之疾病及病症之藥劑中的用途。

【0802】一般而言，待治療之疾病或病症為過度增殖性疾病，諸如癌症。本文中待治療之癌症的實例包含但不限於癌、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性腫瘤。此類癌症之更特定實例包含鱗狀細胞癌（例如上皮鱗狀細胞癌）；肺癌，包含小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃（gastric）癌或胃（stomach）癌，包含胃腸癌；胰臟癌；神經膠母細胞瘤；子宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌；肝腫瘤；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮內膜癌或子宮癌；唾液腺癌；腎臟（kidney）癌或腎（renal）癌；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌以及頭頸癌。

【0803】 治療中可使用之 PAC 的自體免疫疾病包含風濕病症(諸如類風濕性關節炎、斯耶格倫氏症候群（Sjögren's syndrome）、硬皮病、諸如全身性紅斑性狼瘡症（SLE）及狼瘡腎炎之狼瘡、多發性肌炎/皮肌炎、冷球蛋白血症、抗磷脂抗體症候群及牛皮癬性關節炎）；骨關節炎；自體免疫胃腸及肝臟病症（諸如發炎性腸疾病（例如，潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病（Crohn's disease））、自體免疫胃炎及惡性貧血、自體免疫肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎及乳糜瀉）；脈管炎（諸如 ANCA 相關脈管炎，包含查格-施特勞斯脈管炎（Churg-Strauss vasculitis）、韋格納氏肉芽腫病（Wegener's granulomatosis）及多動脈炎）；自體免疫神經病症（諸如多發性硬化症、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、重症肌無力、視神經脊髓炎、帕金森氏症（Parkinson's disease）、阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）及自體免疫多發性神經病）；腎病症（諸如腎小球腎炎、古巴士德氏症候群（Goodpasture's syndrome）及伯傑氏病（Berger's disease））；自體免疫皮膚病學病症（諸如牛皮癬、風疹、蕁麻疹、尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡及皮膚紅斑狼瘡）；血液學病症（諸如血小板減少性紫癜、血栓性血小板減少性紫癜及自體免疫性溶血性貧血）；動脈粥樣硬化;葡萄膜炎;自體免疫聽覺疾病(諸如內耳疾病及聽覺缺失);白塞氏病(Behcet's disease）；雷諾氏症候群（Raynaud's syndrome）；器官移植及自體免疫內分泌病症（諸如糖尿病相關自體免疫疾病，諸如胰島素依賴型糖尿病（IDDM）、阿狄森氏病(Addison's disease)及自體免疫甲狀腺疾病(例如葛瑞夫茲氏病(Graves' disease）及甲狀腺炎））。更佳的此類疾病包含例如類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、ANCA 相關脈管炎、狼瘡、多發性硬化症、斯耶格倫氏症候群、葛瑞夫茲氏病、IDDM、惡性貧血、甲狀腺炎及腎小球腎炎。

【0804】 在某些實施例中，包括抗 NaPi2b 抗體（諸如上文所描述之彼等）之 PAC 用於治療實體腫瘤（例如，卵巢腫瘤）之方法。

【0805】 在另一實施例中，PAC 抗 CD33 抗體（諸如本文所描述之彼等）用於治療血液惡性疾病之方法，血液惡性疾病諸如非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma；NHL）、彌漫性大造血性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病（AML）及骨髓細胞白血病（MCL），且包含 B 細胞相關癌症及增殖性病症。參見：US 8226945；Li 等人(2013)《*癌症分子療法（Mol. Cancer.Ther.）*》12(7):1255-1265；Polson 等人(2010)《*白血病（Leukemia）*》24:1566-1573；Polson 等人(2011)《*調研藥物專家評論（Expert Opin.Investig.Drugs）*》20(1):75-85。

【0806】 在另一實施例中，包括抗 MUC16 抗體（諸如本文所描述之彼等）之 PAC 用於治療卵巢癌、乳癌及胰臟癌之方法。癌症可能與 MUC16/CA125/O772P 多肽之表現或活性相關。參見：WO 2007/001851；US 7989595；US 8449883；US 7723485；Chen 等人(2007)《癌症研究》67(10):4924-4932；Junutula 等人, (2008)《*自然·生物技術*》, 26(8):925-932。

【0807】 在某些實施例中，包括抗 HER2 抗體（諸如上文所描述之彼等）之 PAC 用於治療癌症（例如乳癌或胃癌，更特定而言，HER2+乳癌或胃癌）之方法，其中所述方法包括向需要此類治療之患者施用此類 PAC。在一個此類實施例中，PAC 包括抗 HER2 抗體曲妥珠單抗或帕妥珠單抗。

【0808】 PAC 可藉由適合於待治療病狀的任何途徑來施用。PAC 通常將非經腸施用，亦即輸注、皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外施用。

【0809】 PAC 可以在療法中單獨使用或與其他藥劑組合使用。舉例而言，PAC 可與至少一種額外治療劑共同施用。上述此類組合療法涵蓋組合施用（其中兩種或更多種治療劑包含於相同或單獨調配物中）及單獨施用，在此情況下，PAC 施用可在額外治療劑及/或佐劑施用之前、同時及/或之後進行。PAC 亦可與放射療法組合使用。

【0810】 PAC（及任何額外治療劑）可藉由任何適合手段施用，包含非經腸、肺內及鼻內，且必要時用於局部治療之病灶內施用。非經腸輸注包含肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。部分視投藥之短期或長期性而定，可藉由任何適合途徑（例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射）給藥。本文涵蓋各種給藥時程，包含但不限於單次投藥或經各個時間點多次投藥、快速投藥及脈衝式輸注。

【0811】 為了預防或治療疾病，PAC（當單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時）之適當劑量將視以下而定：待治療之疾病類型、PAC 之類型、疾病嚴重程度及病程、PAC 係出於預防或治療目的而施用、先前療法、患者之臨床病史及對 PAC 之反應以及主治醫師的判斷。一次性或歷經一系列治療向患者適當地施用 PAC。視疾病之類型及嚴重程度而定，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg（例如 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg）之 PAC 可為向患者施用之初始候選劑量，不管例如藉由一或多次獨立施用或藉由連續輸注進行。視上文所提及之因素而定，一種典型的日劑量可在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 之範圍內或更高。對於歷經數日或更長時間之重複施用，治療一般將視病狀而定持續直至發生疾病症狀之所需抑制為止。PAC 之一種例示性劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 範圍內。因此，可向患者施用約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg（或其任何組合）之一或多種劑量。此類劑量可例如每週或每三週間歇地施用（例如使得患者接受約二至約二十，或例如約六次劑量）。初始可施用較高起始劑量，接著可施用一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能適用。此療法之進程易於藉由習知技術及分析來監測。

【0812】 本文所描述之方法包含降解目標蛋白之方法。在某些實施例中，所述方法包括向個體施用 PAC，其中目標蛋白經降解。蛋白質降解水準可為約 1%至約 5%；或約 1%至約 10%；或約 1%至約 15%；或約 1%至約 20%；約 1%

至約 30%；或約 1%至約 40%；約 1%至約 50%；或約 10%至約 20%；或約 10%至約 30%；或約 10%至約 40%；或約 10%至約 50%；或至少約 1%；或至少約 10%；或至少約 20%；或至少約 30%；或至少約 40%；或至少約 50%；或至少約 60%；或至少約 70%；或至少約 80%；或至少約 90%；或至少約 95%；或至少約 99%。

【0813】 本文所描述之方法包含減少贅生性組織增殖的方法。在某些實施例中，所述方法包括向個體施用 PAC，其中贅生性組織之增殖經減少。減少水準可為約 1%至約 5%；或約 1%至約 10%；或約 1%至約 15%；或約 1%至約 20%；約 1%至約 30%；或約 1%至約 40%；約 1%至約 50%；或約 10%至約 20%；或約 10%至約 30%；或約 10%至約 40%；或約 10%至約 50%；或至少約 1%；或至少約 10%；或至少約 20%；或至少約 30%；或至少約 40%；或至少約 50%；或至少約 60%；或至少約 70%；或至少約 80%；或至少約 90%；或至少約 95%；或至少約 99%。

【0814】 VII.製品

在另一態樣中，本文描述製品，例如「套組」，其含有適用於治療上文所描述之疾病及病症的材料。套組包括容器，所述容器包括 PAC。套組可進一步包括標籤或藥品仿單，其在容器上或與容器結合。術語「藥品仿單」用以指治療產品之商業封裝中通常包含之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、施用、禁忌及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。

【0815】 適合容器包含例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。「小瓶」為適合於容納液體或凍乾製劑之容器。在一個實施例中，小瓶為單次用小瓶，例如具有塞子的 20 cc 單次用小瓶。容器可由多種材料（諸如玻璃或塑膠）形成。容器可容納有效用於治療病狀之有效的 PAC 或其製劑，且可具有無菌進口（例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞的小瓶）。

【0816】組合物中之至少一種活性劑為 PAC。標籤或藥品仿單指示組合物用於治療所選病狀，諸如癌症。另外，標籤或藥品仿單可指示待治療之患者為患有諸如過度增殖病症、神經退化、心肥大、疼痛、偏頭痛或神經創傷性疾病或事件之病症的患者。在一個實施例中，標籤或藥品仿單指示包括 PAC 之組合物可用於治療由異常細胞生長引起之病症。標籤或藥品仿單亦可指示組合物可用於治療其他病症。可替代地或另外，製品可進一步包括第二容器，其包括醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如注射用抑菌水（BWFI）、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液或右旋糖溶液。其可進一步包含就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包含其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0817】套組可進一步包括 PAC 及（若存在）第二醫藥調配物之施用說明。舉例而言，若套組包括第一組合物，其包括 PAC，及第二醫藥調配物，則套組可進一步包括用於向對其有需要之患者同時、依序或分開施用第一及第二醫藥組合物的說明。

【0818】在另一實施例中，套組適於遞送 PAC 之固體經口形式，諸如錠劑或膠囊。此類套組較佳包含多個單位劑量。此類套組可包含使劑量以其所欲用途之次序定向的卡片。此類套組之一實例為「泡殼包裝」。泡殼包裝為封裝工業中所熟知且廣泛用於封裝醫藥單位劑型。必要時，可提供記憶輔助物，例如以數字、字母或其他標記形式或用指明可施用劑量之治療時程之天數的日曆插頁。

【0819】根據一個實施例，套組可包括（a）第一容器，其中含有 PAC；及視情況存在之（b）第二容器，其中含有第二醫藥調配物，其中第二醫藥調配物包括具有抗過度增殖活性之第二化合物。可替代地或另外，套組可以進一步包括第三容器，其包括醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如注射用抑菌水（BWFI）、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包含就商業及

使用者觀點而言所需之其他物質，包含其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0820】 在套組包括 PAC 及第二治療劑的某些其他實施例中，套組可包括含有各別組合物的容器，諸如分隔瓶或分隔箔包裝，然而，各別組合物亦可含於單一未分隔容器內。套組通常包括用於施用各別組分之說明。當各別組分較佳以不同劑型（例如經口及非經腸）施用時、以不同給藥時間間隔施用時或處方醫師需要滴定組合之個別組分時，套組形式為尤其有利的。

【0821】 通用合成方法

下文描述製備具有化學結構 Ab—(L1—D)$_p$ 之綴合物的通用方法。

【0822】 1.1 將 L2 偶聯至 E3LB 以製備 E3LB-L2 中間體之通用合成方法

在某些實施例中，使 L2 首先與第一適合溶劑、第一鹼及第一偶聯劑接觸以製備第一溶液。在某些實施例中，L2 與第一適合溶劑、第一鹼及第一偶聯劑之接觸在室溫下（約 25℃）繼續約 15 分鐘。然後使 E3LB 與所述第一溶液接觸。在某些實施例中，E3LB 與第一溶液之接觸在室溫下（約 25℃）繼續約一小時。然後將溶液濃縮且視情況純化。

【0823】 在某些實施例中，L2 與第一鹼與第一偶聯劑之莫耳比為約 1:4:1.19。在某些實施例中，L2 與第一鹼與第一偶聯劑之莫耳比為約 1:2:0.5、約 1:3:1、約 1:4:2、約 1:5:3 或約 1:6:4。

【0824】 在某些實施例中，L2 與 E3LB 之莫耳比為約 1:1。在某些實施例中，L2 與 E3LB 之莫耳比為約 1:0.5、約 1:0.75、約 1:2 或約 0.5:1。

【0825】 1.2 用於將 E3LB-L2 中間體偶聯至 PB 以製備 CIDE 之通用合成方法

在某些實施例中，將 E3LB-L2 中間體偶聯至 PB 以製備 CIDE。在某些實施例中，使 PB 首先與第二適合溶劑、第二鹼及第二偶聯劑接觸。在某些實施例中，

接觸在室溫（約 25℃）下繼續約 10 分鐘。然後使溶液與 E3LB-L2 中間體接觸。在某些實施例中，第二溶液與 E3LB-L2 中間體之接觸在室溫（約 25℃）下繼續約 1 小時。然後將溶液濃縮且視情況純化以製備 CIDE。

【0826】 在某些實施例中，PB 與第二鹼與第二偶聯劑之莫耳比為約 1:4:1.2。在某些實施例中，PB 與第二鹼與第二偶聯劑之莫耳比為約 1:3:0.75、約 1:5:1、約 1:3:2 或約 1:5:3。

【0827】 在某些實施例中，PB 與 E3LB-L2 中間體之莫耳比為約 1:1。在某些實施例中，PB 與 E3LB-L2 中間體之莫耳比為約 1:0.5、約 1:0.75、約 1:2 或約 0.5:1。

【0828】 1.3 將 CIDE 偶聯至 L1 以製備 L1-CIDE 之通用合成方法

在某些實施例中，使 CIDE 與 L1 及第三鹼在第三適合溶劑中接觸以製備溶液。在某些實施例中，接觸在約（約 25℃）下繼續約 2 小時。然後可視情況將溶液純化以製備 L1-CIDE。

【0829】 在某些實施例中，CIDE 與 L1 之莫耳比為約 1:4。在某些實施例中，CIDE 與 L1 之莫耳比為約 1:1、1:2、1:3、1:5、1:6、1:7 或約 1:8。

【0830】 1.4 將 L1-CIDE 偶聯至抗體之通用合成方法

在某些實施例中，使 L1-CIDE 與硫醇及第四適合溶劑接觸以形成第四溶液。然後使此溶液與抗體接觸以製備綴合物。在某些實施例中，

【0831】 在某些實施例中，硫醇為順丁烯二醯亞胺或 4-硝基吡啶二硫化物。在某些實施例中，適合溶劑選自二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺及丙二醇。

【0832】 在某些實施例中，L1-CIDE 與硫醇反應性基團之莫耳比為約 3:1 至約 20:1。

【0833】 在某些實施例中，使包括 L1-CIDE、硫醇反應性基團及適合溶劑之溶液與抗體之接觸繼續約 1 至約 24 小時。在某些實施例中，使包括 L1-CIDE、

硫醇反應性基團及適合溶劑之溶液與抗體之接觸在約室溫（約 25℃）至約 37℃下繼續。

【0834】 在以上通用方法之某些實施例中，適合溶劑為極性非質子溶劑，其選自由以下組成之群組：二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、二甲亞碸及碳酸伸丙酯。

【0835】 在以上通用方法之某些實施例中，鹼選自由以下組成之群組：*N*,*N*-二異丙基乙胺（DIEA）、三乙胺及 2,2,2,6,6-四甲基哌啶。在某些實施例中，偶聯劑選自由以下組成之群組：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）、(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽（BOP）、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽（PyAOP）、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（HBTU）、O-(苯并三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽（TBTU）、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（HCTU）、O-(N-丁二醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽（TSTU）、O-(5-降冰片烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽（TNTU）、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽（TPTU）及羰基二咪唑（CDI）。

【0836】 在一個較佳實施例中，溶劑為二甲基甲醯胺，鹼為 *N*,*N*-二異丙基乙胺，且偶聯劑為 HATU。

【0837】 在以上通用方法之某些實施例中，接觸繼續約 30 秒、1 分鐘、2 分鐘、3 分鐘、4 分鐘、5 分鐘、6 分鐘、7 分鐘、8 分鐘、9 分鐘、10 分鐘、11 分鐘、12 分鐘、13 分鐘、14 分鐘、15 分鐘、16 分鐘、17 分鐘、18 分鐘、19 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、60 分鐘、90 分鐘、120 分鐘、180 分鐘、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、9 小時、10 小時、20 小時、40 小時、60 小時或 72 小時。

【0838】 在以上通用方法之某些實施例中，接觸在約 20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃、43℃、44℃、45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或 100℃下繼續。

【0839】 提供以下實例作為說明而非作為限制。

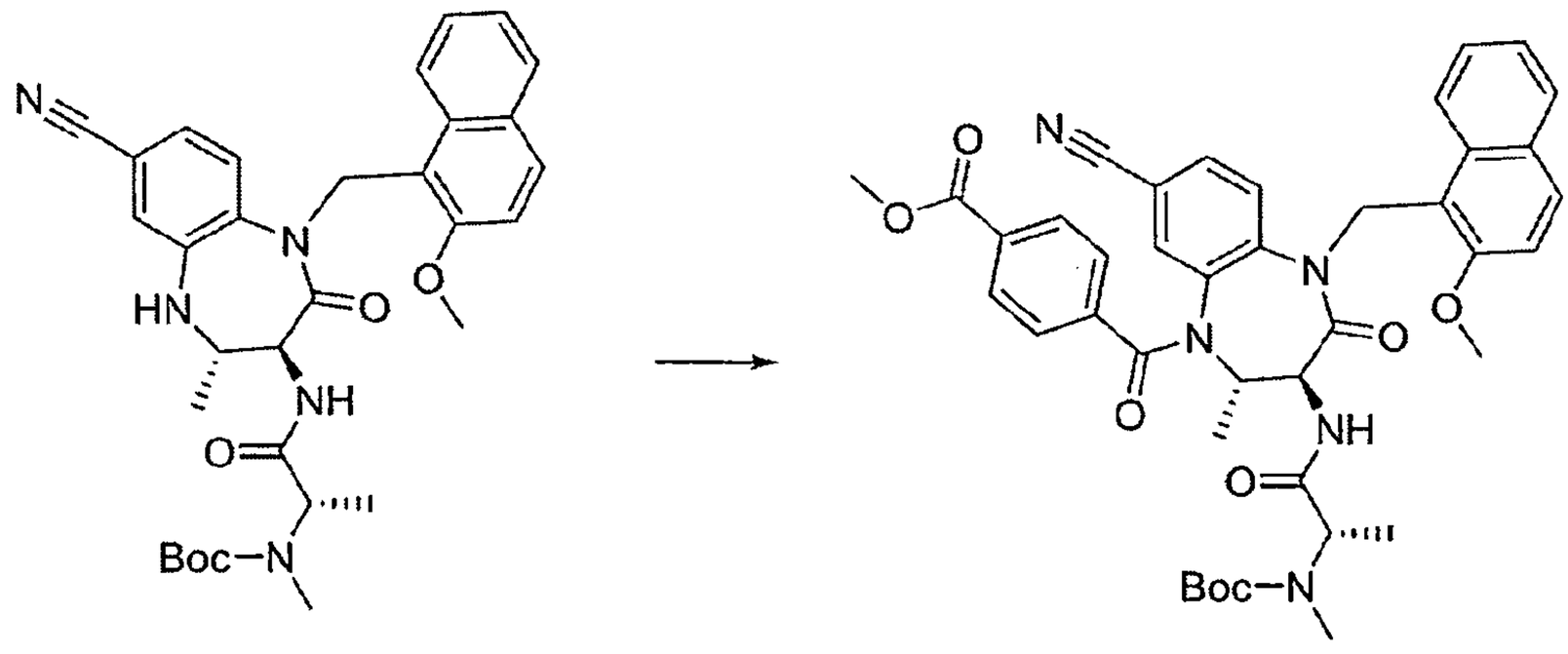
【0840】 實例

實例 1

CIDE 之合成

A. CIDE 之通用化學合成：

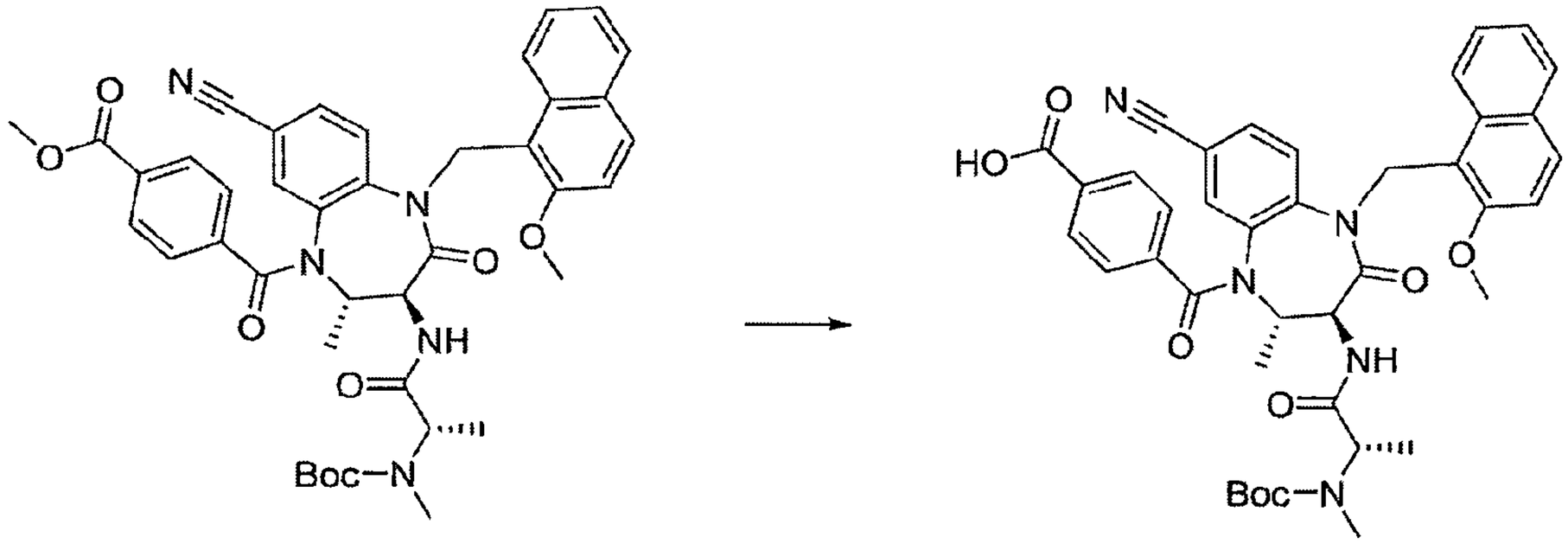
i.連接子（L2）與 E3 連接酶結合基團（E3LB）之連接



4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸甲酯

在氮氣下向 N-[(1S)-1-[[(3S,4S)-7-氰基-1-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-3-基]胺甲醯基]乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯（3.00 g，5.25 mmol）於 1,2-二氯乙烷（50 mL）中之溶液中添加三乙胺（2.6 g，25.7 mmol）及 4-(氯甲醯基)苯甲酸甲酯（3.10 g，15.61 mmol）。將所得溶液在 80℃下攪拌 5 h，且使其冷卻至室溫。添加水（100 mL）。用 3×100

mL 二氯甲烷萃取所得溶液，且合併有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離純化。此產生 3.10 g（81%）呈棕色固體狀之 4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸甲酯。MS（ESI）：$[M+H]^+$ = 734.4。

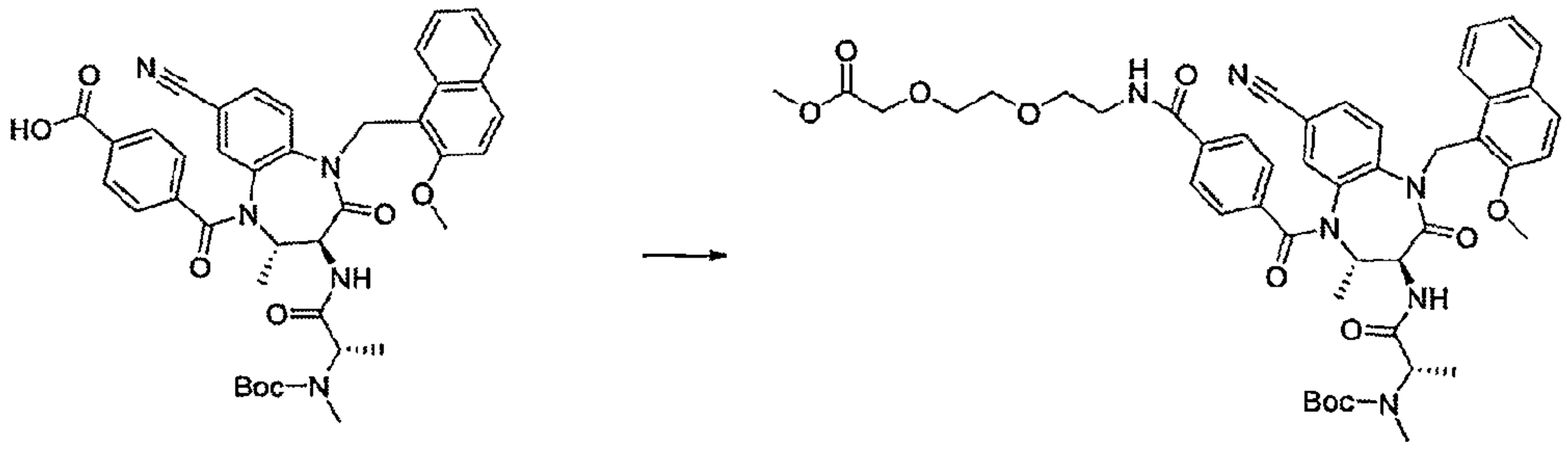


4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸

在室溫下將 LiOH 水溶液（30 mL，1 M）添加至 4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸甲酯（3.10 g，4.22 mmol）於四氫呋喃（30 mL）中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 5 h。添加乙醚（20 mL）。將相分離。用 1 N HCl 溶液酸化水相，直至 pH 為約 7。用 2×80 mL 乙酸乙酯萃取所得混合物，且合併有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。此產生 2.5 g 之 4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸。MS（ESI）：$[M+H]^+$ = 720.5。

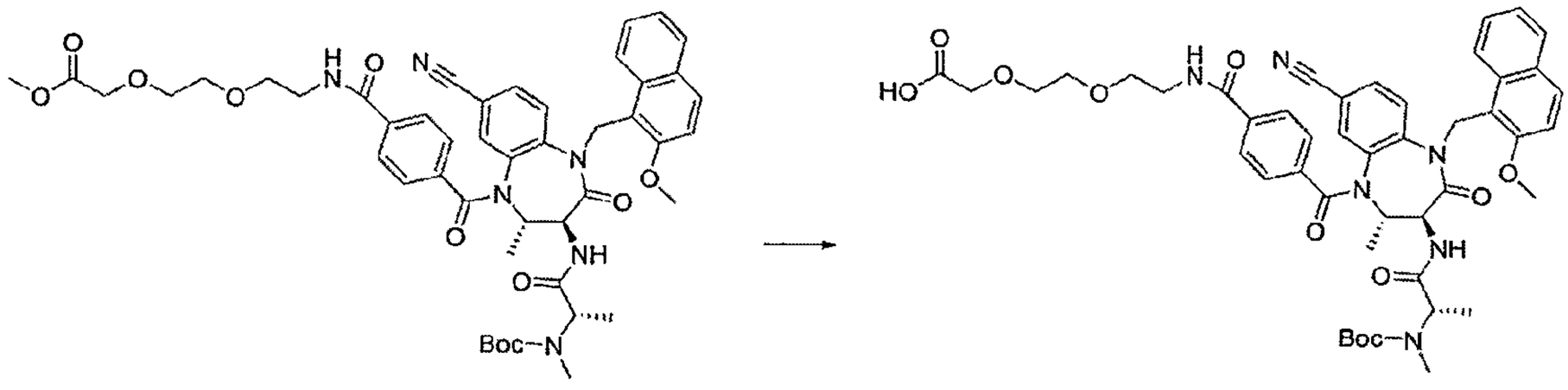
2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙酸甲酯鹽酸鹽

在室溫下向 2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙酸鹽酸鹽（500 mg，2.505 mmol）於 2,2-二甲氧基丙烷（5 mL，40.327 mmol）中之溶液中逐滴添加濃 HCl（0.2 mL）。將反應混合物在 25℃下攪拌 15 h 且真空濃縮。殘餘物不經進一步純化即直接使用。



2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基-羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙酸甲酯

在室溫下在氮氣下向[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1 基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯甲酸（500 mg，0.695 mmol）於 N,N-二甲基甲醯胺（6 mL）中之溶液中添加來自前一步驟之粗 2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙酸甲酯鹽酸鹽（500 mg）、HATU（528 mg，1.389 mmol）及 DIPEA（897 mg，6.94 mmol）。將所得溶液在 25℃下攪拌 1 小時，且用水淬滅。用二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。將有機相用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法，用二氯甲烷/甲醇（20:1）溶離純化。此產生 550 mg（90%）之呈黃色固體狀之 2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基-羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙酸甲酯。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 879.5$。

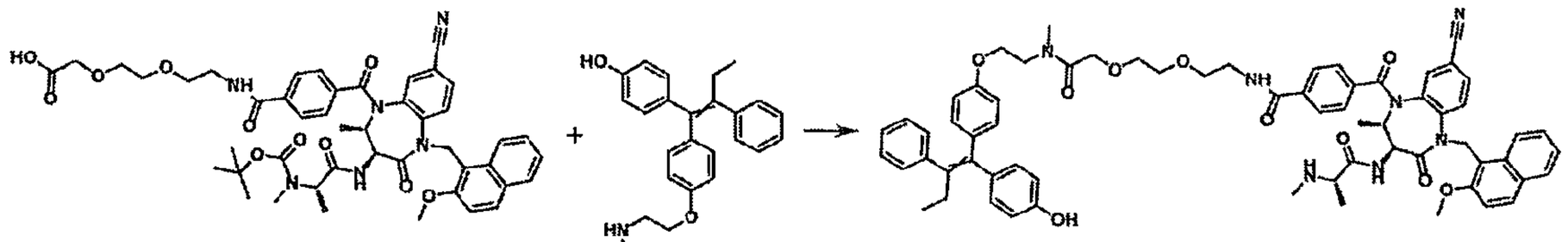


2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基-羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙酸

在室溫下向 2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基-羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙酸甲酯（500 mg，0.569 mmol）於四氫呋喃（8 mL）中之溶液中添加單水合氫氧化鋰（95 mg，2.26 mmol）於水（1 mL）中之溶液。將混合物在 25℃下攪拌 1 小時。將混合物用水稀釋且用 1 N 檸檬酸酸化至 pH 約 4，用乙酸乙酯萃取（2 次）。合併有機相且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。將殘餘物藉由 C18 矽膠逆相急驟層析法，流動相：5 mM NH_4HCO_3 及 CH_3CN 水溶液（0-95%）純化，得到 370 mg（75%）呈白色固體狀之 2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-3-[(2S)-2-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]丙醯胺基]-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基-羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙酸。MS（ESI）：$[M+H]^+$= 865.5。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ (ppm) 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H),

3.96 (s, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 7H), 3.37(s, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 12H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0841】 ii. PB 經連接子（L2）與 E3LB 之連接



4-((2S,3S)-8-氰基-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呯-1-羰基)-N-(2-(2-(2-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲醯胺（「化合物 P1」）

向 2-[2-[2-[[4-[(3S,4S)-3-[[(2S)-2-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]丙醯基]胺基]-7-氰基-1-[(2-甲氧基-1-萘基)甲基]-4-甲基-2-側氧基-3,4-二氫-1,5-苯并二氮呯-5-羰基]苯甲醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸（74 mg，0.0855 mmol）於 2-甲基四氫呋喃（0.855 mL）中之的溶液中添加 HATU（1.1 當量，36.5 mg，0.0941 mmol）及 N,N-二異丙基乙胺（3.0 當量，0.045 mL，0.257 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加 4-[1-[4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基]-2-苯基-丁-1-烯基]苯酚（1.05 當量，33.5 mg，0.0898 mmol)於 2-甲基四氫呋喃（60，0.5 mL，400 mg，5 mmol）中之溶液，接著添加 0.2 mL DMF。將混合物在室溫下攪拌 22 h。添加水且將溶液用 iPrOAc 萃取 3 次。合併有機層，然後經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。

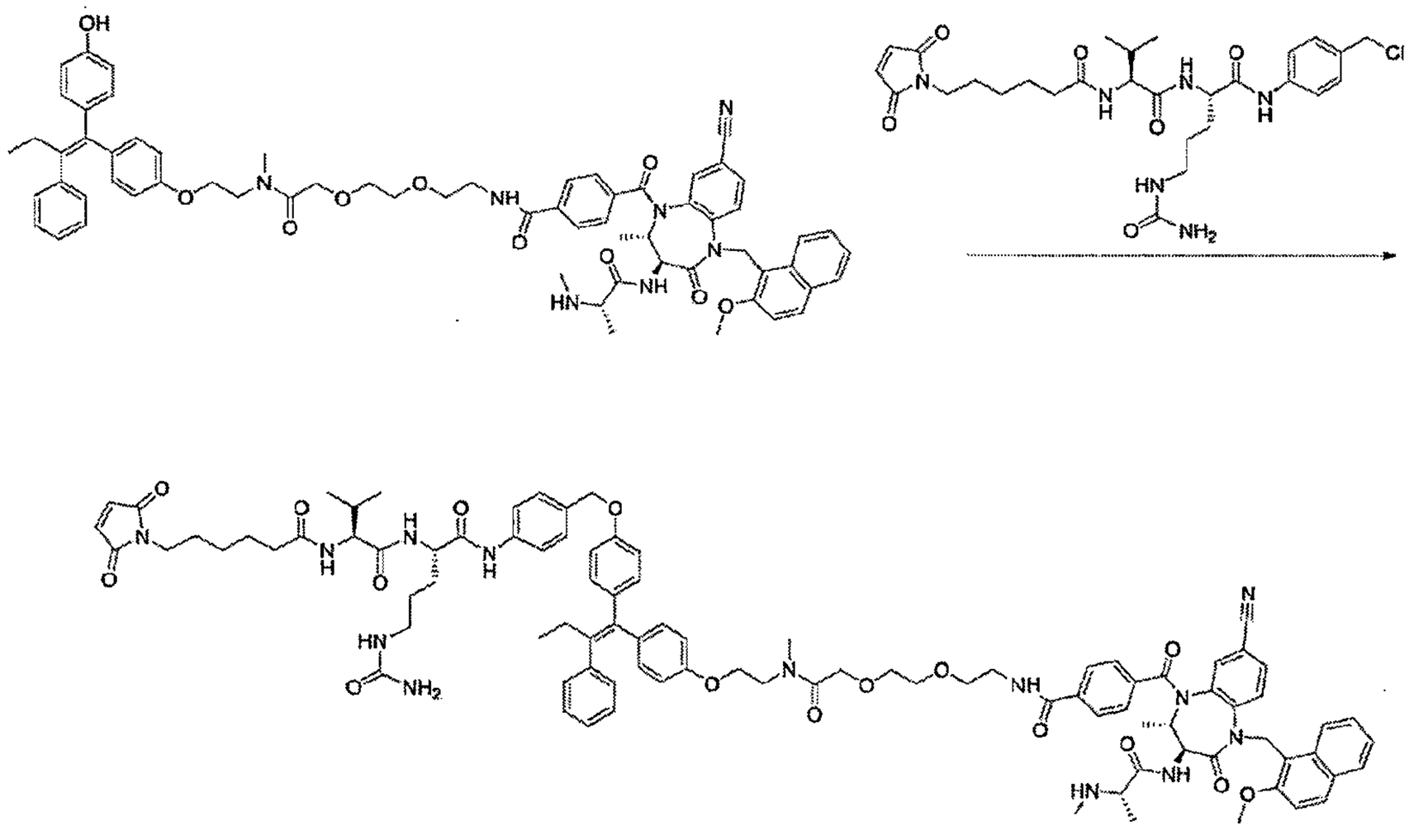
將粗物質溶解於二氯甲烷（0.85 mL）中，且逐滴添加三氟乙酸（0.26 mL）。將反應物在室溫下攪拌直至觀測不到氣體逸出。1 h 後，將溶液真空濃縮且藉由逆相 HPLC 純化，得到 45 mg（2 步產率 45%）所需產物。

M+H = 560.9, 1120.7；δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39, 9.14 (重疊 s, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6

Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.04 (m, 9H), 7.03 - 6.87 (m, 4H), 6.78 - 6.67 (m, 2H), 6.62 - 6.54 (m, 2H), 6.44 - 6.33 (m, 1H), 6.12 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.33 - 4.04 (m, 4H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 5H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.03 - 2.78 (m, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.89 - 0.76 (m, 4H)。

【0842】 B. L1-CIDE 之製備

i.連接子 L1 與 CIDE 之連接



N-[(1S)-1-[[(1S)-4-(胺甲醯基胺基)-1-[(4-[4-[(1Z)-1-(4-[2-[2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2-甲基-3-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)-N-甲基乙醯胺基]乙氧基]苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基]苯氧基甲基]苯基)胺甲醯基]丁基]胺甲醯基]-2-甲基丙基]-6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)已醯胺（「化合物 LP2」）

在 0°℃下向(2S)-N-[(3S,4S)-7-氰基-5-[(4-[[2-(2-[[(2-[4-[(1Z)-1-(4-羥苯基)-2-

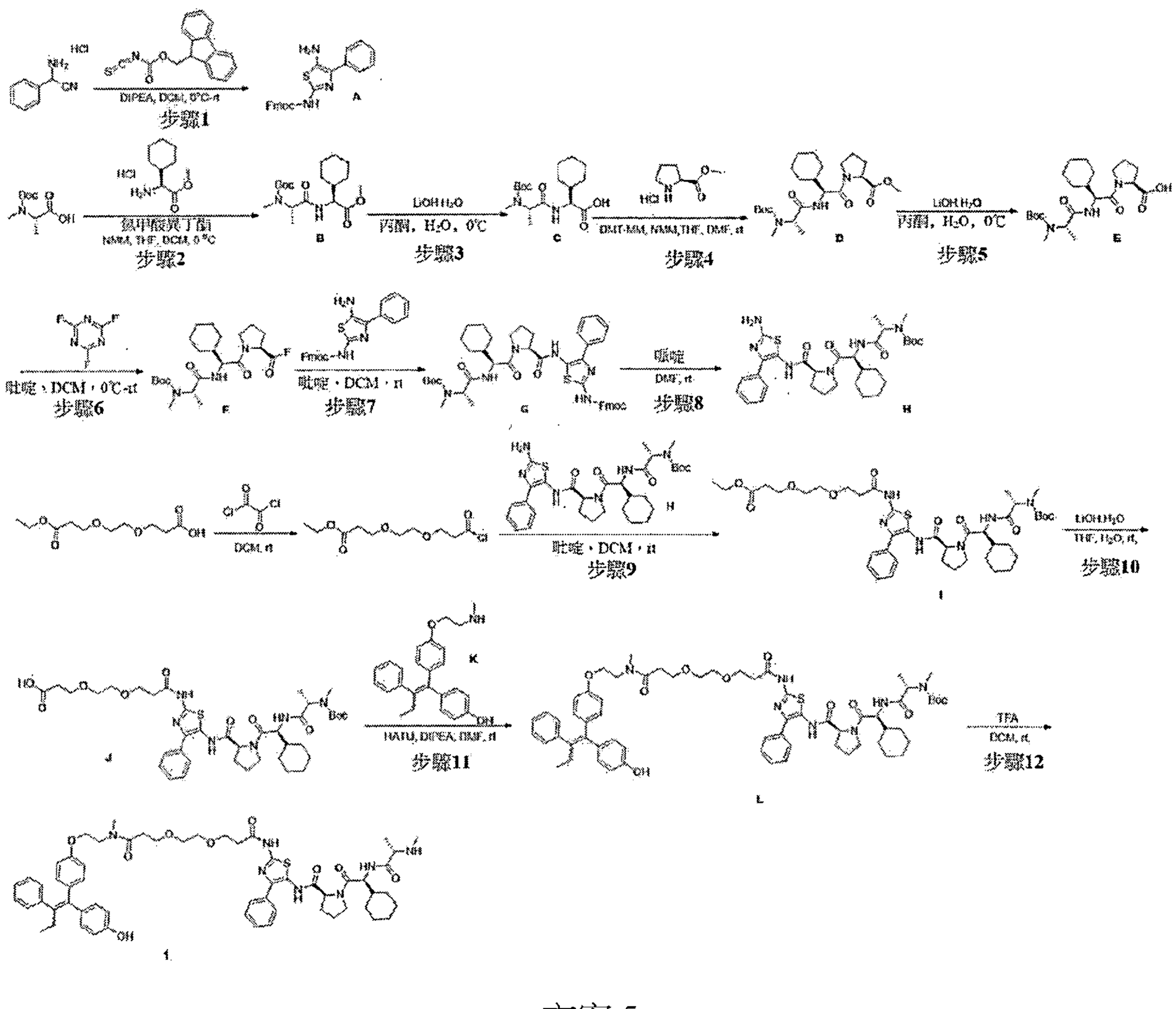
苯基丁-1-烯-1-基]苯氧基]乙基)(甲基)胺甲醯基]甲氧基]乙氧基)乙基]胺甲醯基]苯基)羰基]-1-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-3-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺（**化合物 P1**，48 mg，0.043 mmol）及N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(胺甲醯基胺基)-1-{[4-(氯甲基)苯基]胺甲醯基}丁基]胺甲醯基}-2-甲基丙基]-6-(2,5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺（90 mg，0.152 mmol）於 DMF（0.9 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（60 mg，0.43 mmol）。將反應混合物在 0℃下攪拌 4 h，且用預冷卻之 DMF（0.9 mL）稀釋。濾出固體。濾液藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化：管柱，SunFire 製備型 C18 OBD 管柱，19×150 mm 5 um，10 nm；流動相，水（0.1% TFA）及 CH_3CN（5% CH_3CN 在 10 分鐘內達到 48%）；偵測器，UV 254/220 nm，得到 22 mg（31%）呈白色固體狀之 N-[(1S)-1-[[(1S)-4-(胺甲醯基胺基)-1-[(4-[4-[(1Z)-1-(4-[2-[2-(2-[2-[(4-[[(2S,3S)-8-氰基-5-[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]-2]-甲基-3-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯并二氮呯-1-基]羰基]苯基)甲醯胺基]乙氧基]乙氧基)-N-甲基乙醯胺基]乙氧基]苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基]苯氧基甲基]苯基)胺甲醯基]丁基]胺甲醯基]-2-甲基丙基]-6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯胺。MS (ESI): [M+H]+ = 1675.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 9.95-9.72 (m, 1H), 9.52-9.41 (m, 1H), 9.31-9.14 (m, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 7H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.99 (s, 3H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 6.60-6.58 (m, 2H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 7.43-4.36 (m, 3H), 4.26-4.02(m, 6H), 3.95-3.88 (m, 4H), 3.66-3.63 (m, 3H), 3.57-3.53 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 4H), 3.05-2.81 (m, 5H), 2.68 (s, 2H), 2.42-2.39 (m, 3H),

2.22-2.07 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.71 (brs, 2H), 1.62 (brs, 3H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.17 (m, 5H), 0.87-0.82 (m, 10H)。

【0843】 例示性靶向 ERα 之 CIDE 之合成

除非另外說明，否則所有化合物均為烯烴異構體（大致 1:1）之混合物。括號中所列之 ^{13}C 共振表示特定化合物主要異構體之烯烴異構體及/或替代 N-Me 醯胺鍵旋轉異構體。

【0844】 i. **EC1** 例示性 CIDE，EC1，可藉由以下方案合成：



方案 5

步驟 1：(5-胺基-4-苯基噻唑-2-基)胺基甲酸(9*H*-茀-9-基)甲酯（**A**）。將 2-胺基-2-苯乙腈鹽酸鹽（1.20 g，7.10 mmol）、$(iPr)_2NEt$（1.37 g，10.6 mmol）及碳異硫代氰酸 *O*-((9*H*-茀-9-基)甲基)酯（2.00 g，7.10 mmol）於 DCM（10 mL）

中之溶液在 0°℃下攪拌 1 h。將反應混合物倒入飽和 $NaHCO_3$ 溶液中。用 EtOAc 萃取所得混合物。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-80%乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 996 mg（33%）呈黃色固體狀之化合物 **A**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 414$。

步驟 2：(*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙酸甲酯（**B**）。將 *N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*-丙胺酸（2.00 g，9.90 mmol）、4-甲基嗎啉（NMM，1.99 g，19.7 mmol）及氯甲酸異丁酯（1.60 g，11.8 mmol）於 THF（32 mL）中之溶液在氮氣下在 0°℃下攪拌 0.5 h。然後添加(*S*)-2-胺基-2-環己基乙酸甲酯鹽酸鹽（2.00 g，9.70 mmol）及 4-甲基嗎啉（NMM；1.99 g，19.7 mmol）於 THF（16 mL）及 DCM（16 mL）中之溶液，且將所得溶液在 0°℃下攪拌 1 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，且藉由添加水淬滅。將相分離。用 EtOAc 萃取水相（2 次）。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO 乾燥且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-40%乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 2.5 g（71%）呈無色油狀之化合物 **B**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 357$。

步驟 3：(*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙酸（**C**）。向(*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙酸甲酯（**B**，2.50 g，7.00 mmol）於丙酮/水（30 mL，1:1）中之溶液中添加 $LiOH\text{-}H_2O$（1.20 g，28.6 mmol）。將反應混合物在 0°℃下攪拌 1 h，且然後藉由添加 2 N HCl 溶液酸化，直至 pH 為約 4。將混合物減壓濃縮至大約一半的體積，且然後用 EtOAc 稀釋。將相分離。用 EtOAc 萃取水溶液（2 次）。用 5% $KHSO_4$ 水溶液、鹽水及水依序洗滌合併之有機層，然後經無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到 2.0 g（83%）呈無色油狀之化合物 **C**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 343$。

步驟 4：((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)-*L*-脯胺酸甲酯（**D**）。在室溫下向(*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)

丙醯胺基)-2-環己基乙酸（**C**，2.00 g，5.80 mmol）、*L*-脯胺酸甲酯鹽酸鹽（0.96 g，5.80 mmol）及 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物 DMT-MM；3.20 g，11.6 mmol）於 THF（50 mL）及 DMF（5 mL）中之混合物中添加 4-甲基嗎啉（NMM；2.4g，23.8 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用 EtOAc 稀釋，接著添加水。將相分離。用 EtOAc 萃取水相（2 次）。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、5% $KHSO_4$ 水溶液及鹽水依序洗滌合併之有機層，然後經無水 Na_2SO_4 乾燥，且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-80% 乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 1.6 g（60%）呈白色固體狀之化合物 **D**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 454$。

步驟 5：((*S*)-2-((*S*)-2-((*第三丁*氧羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)-*L*-脯胺酸（**E**）。在((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)-*L*-脯胺酸甲酯（**D**，1.60 g，3.50 mmol）於丙酮/水（30 mL，1:1）中之溶液中添加 LiOH-H_2O（588 mg，14.0 mmol）。將反應混合物在 0°℃下攪拌 1 h，然後藉由添加 2 N HCl 溶液酸化，直至 pH 為約 4。將混合物減壓濃縮至大約一半的體積，且然後用 EtOAc 稀釋。將相分離。用 EtOAc 萃取水相（2 次）。用 5% $KHSO_4$ 水溶液、鹽水及水依序洗滌合併之有機層，然後經無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮，得到 1.1 g（71%）呈白色固體狀之化合物 **E**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 440$。

步驟 6：((*S*)-1-(((*S*)-1-環己基-2-((*S*)-2-(氟羰基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**F**）。在 0°℃下向((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)-*L*-脯胺酸（**E**，1.10 g，2.50 mmol）及吡啶（790 mg，10.0 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中添加三聚氟氰（507 mg，3.80 mmol）。將所得溶液在 0°℃下攪拌 1 h，然後藉由添加冰水淬滅。將相分離。用 DCM 萃取水相。合併之有機層經無水

Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮，得到 1.10 g 呈無色油狀之粗產物 **F**。此物質不經進一步純化即用於下一步驟。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 442$。

步驟 7：((*S*)-1-(((*S*)-2-((*S*)-2-((2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-環己基-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**G**）。將(5-胺基-4-苯基噻唑-2-基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯（**A**，687 mg，1.66 mmol）、吡啶（525 mg，6.60 mmol）及((*S*)-1-(((*S*)-1-環己基-2-((*S*)-2-(氟羰基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**F**，1.10 g，2.50 mmol）於 DCM（10 mL）中之混合物在室溫下在氮氣下攪拌 1 h。然後添加 $NaHCO_3$ 水溶液，且用 EtOAc 萃取所得混合物（2 次）。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-100%乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 845 mg（41%）呈黃色固體狀之化合物 **G**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 835$。

步驟 8：((*S*)-1-(((*S*)-2-((*S*)-2-((2-胺基-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-環己基-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**H**）。將((*S*)-1-(((*S*)-2-((*S*)-2-((2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-環己基-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**G**，845 mg，1.0 mmol）及哌啶（0.5 mL）於 DMF（4.5 mL）中之混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，且用水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-100%乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 540 mg（87%）呈黃色固體狀之化合物 **H**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 613$。

步驟 9：3-(2-(3-((5-((*S*)-1-((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)吡咯啶-2-羧醯胺基)-4-苯基噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸乙酯（**I**）。在室溫下在氮氣下向 3-(2-(3-乙氧基-3-側氧基丙氧基)

乙氧基)丙酸（491 mg，2.10 mmol）於 DCM（5 mL）中之溶液中添加草醯氯溶液（1.10 mL，2.0 M 於 DMF 中之溶液，2.20 mmol）及催化量之 DMF（3.8 mg，0.05 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。然後在 0°℃下將所得溶液添加至((*S*)-1-(((*S*)-2-((*S*)-2-((2-胺基-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-環己基-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**H**，320 mg，0.520 mmol）及吡啶（331 mg，4.2 mmol）於 DCM（3 mL）中之預混合溶液。將所得混合物在 0°℃下攪拌 1 小時，然後使其升溫至室溫且在所述溫度下攪拌隔夜。將所得溶液藉由添加水來淬滅，且隨後用 DCM 稀釋。將相分離。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-100%乙酸乙酯/石油醚）純化，得到 370 mg（85%）呈白色固體狀之化合物 **I**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 829$。

步驟 10：3-(2-(3-((5-((*S*)-1-((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)吡咯啶-2-羧醯胺基)-4-苯基噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**J**）。在室溫下向 3-(2-(3-((5-((*S*)-1-((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)吡咯啶-2-羧醯胺基)-4-苯基噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸乙酯（**I**，370 mg，0.450 mmol）於 THF（3 mL）及水（3 mL）中之混合物中添加 $LiOH\text{-}H_2O$（92.4 mg，2.20 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，然後用檸檬酸水溶液（1 M）至 pH 約 2，且隨後用 EtOAc 稀釋。將相分離。將有機層用水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且減壓濃縮，得到 345 mg（97%）呈淺黃色固體狀之化合物 **J**。MS（ESI）：$[M+H]^+ = 801$。

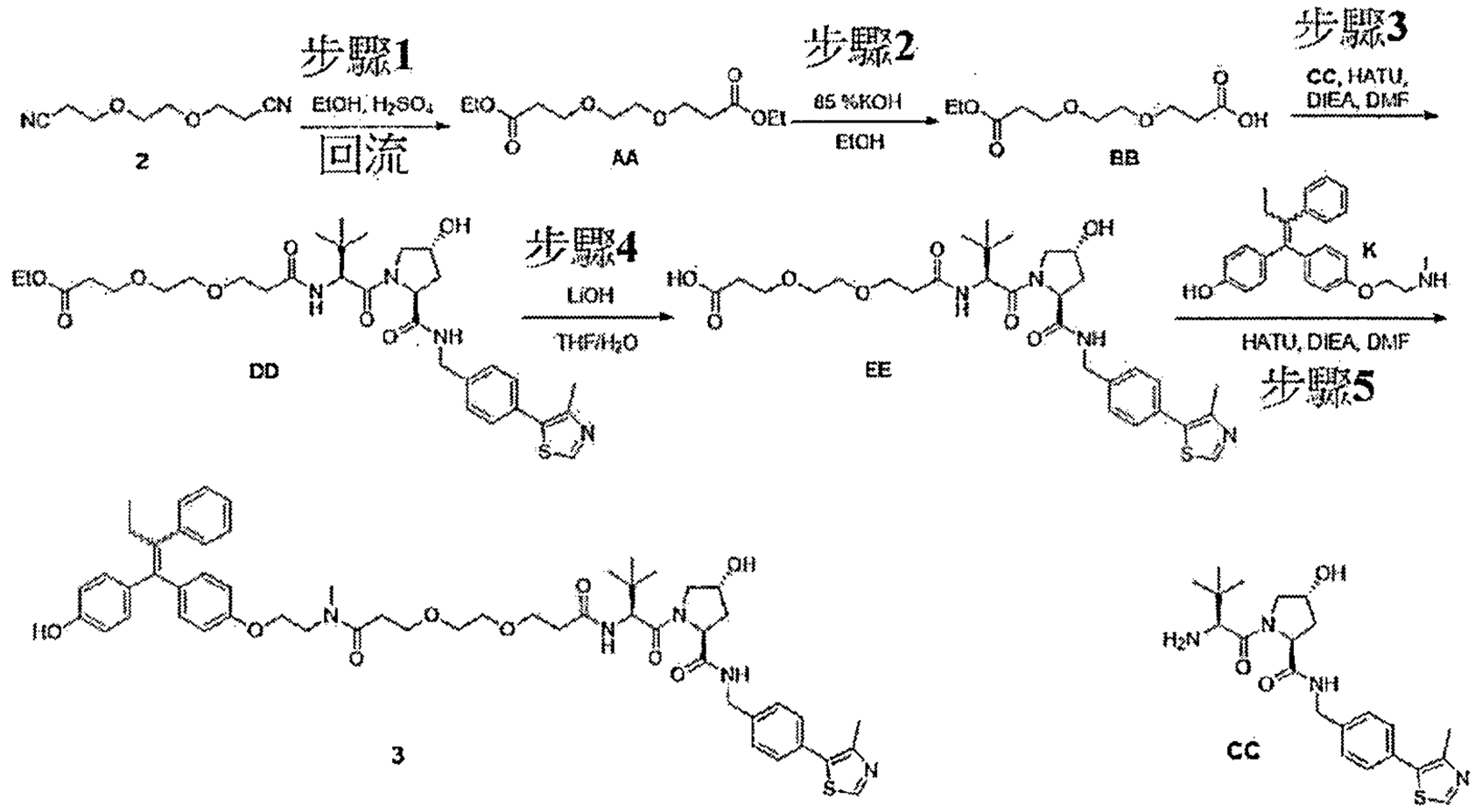
步驟 11：((*S*)-1-(((*S*)-1-環己基-2-((*S*)-2-((2-(3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙醯胺基)-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**L**）。將 3-(2-(3-((5-((*S*)-1-((*S*)-2-((*S*)-2-((第三丁氧羰基)(甲

基)胺基)-丙醯胺基)-2-環己基乙醯基)吡咯啶-2-羧醯胺基)-4-苯基噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**J**，345 mg，0.430 mmol）、4-(1-(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯酚（**K**，如以下中所描述製備：*《乳癌研究及治療（Breast Cancer Research and Treatment）》***2004**, *85*, 151；179 mg, 0.48 mmol）、$(iPr)_2NEt$（224 mg，1.74 mmol）及 HATU（179 mg，0.470 mmol）於 DMF（4 mL）中之混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物直接負載至預裝填 C18 管柱（40 g，C18，20-35 μm，100 Å，Agela Technologies），用乙腈/水溶離（溶劑梯度：5-100%乙腈/水（0.05% NH_4HCO_3），收集適當溶離份且減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（梯度：0%-5% MeOH/DCM）再純化，得到 358 mg（72%）呈白色固體狀之化合物 **L**。MS（ESI）：$[M+H]^+$ = 1157。

步驟 12：(*S*)-1-((*S*)-2-環己基-2-((*S*)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)乙醯基)-N-(2-(3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙醯胺基)-4-苯基噻唑-5-基)吡咯啶-2-羧醯胺（**1**）。將((*S*)-1-(((*S*)-1-環己基-2-((*S*)-2-((2-(3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)-乙氧基)丙醯胺基)-4-苯基噻唑-5-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（**L**，350 mg，0.30 mmol）於 TFA（1 mL）及 DCM（2.5 mL）中之溶液在室溫下攪拌 0.5 h。減壓濃縮反應混合物，且將殘餘物藉由逆相急驟層析法（溶劑梯度：5-100%乙腈/水（0.05% NH_4HCO_3））純化，得到 213.2 mg（67%）呈白色固體狀之化合物 **1**（化合物 EC1）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.41 (9.16) (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 6H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 6.63 - 6.54 (m, 2H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.11(4.04, 3.95, 3.88) (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.85-3.75

(m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.55-3.40 (m, 5 H), 3.05 (2.96, 2.87, 2.80) (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 1.96 (m, 6H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H), 1.20-0.89 (m, 8H), 0.89 - 0.79 (m, 3H)。^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 174.8, 171.5, 171.0 (171.0, 170.9, 170.9), 170.4, 169.9, 157.5 (157.3), 156.6, 156.5, 155.7, 153.0, 142.7, 142.7 (142.7), 140.5 (140.3), 138.3 (138.3), 137.4, 136.5 (136.4, 136.3, 136.1), 134.4 (134.4), 134.1 (134.0), 131.9, 131.9, 130.6, 130.6, 129.9, 128.9, 128.3, 128.3, 128.2, 127.9, 126.4 (126.4), 123.9, 115.4, 114.8, 114.5, 113.8, 70.1, 67.5 (67.4, 67.1, 67.1), 66.7, 66.0 (66.0, 65.8, 65.7), 59.8, 59.6, 54.7, 48.8 (48.7), 47.7, 47.0 (47.0), 36.9 (36.8), 36.2, 34.7, 33.8 (33.7), 33.6 (33.5), 33.2 (33.1), 29.6, 29.4, 29.0 (29.0), 28.4, 26.4, 26.1 (26.0), 25.2, 19.6, 13.9。HRMS（ESI+）：$C_{59}H_{74}N_7O_9S$ (M+H)+之 m/z 計算值 1056.5269，實測值 1056.5249。

【0845】 ii. **EC3** 例示性 CIDE，EC3，可藉由以下方案合成：



方案 6

步驟 1：3,3'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二丙酸二乙酯（**AA**）。向化合物 **Z**（奧德里奇（Aldrich），2.0 g，11.9 mmol）於 EtOH（30 mL）中之溶液中逐滴添加

H_2SO_4（5.0 mL）。將反應溶液在 85℃下攪拌 16 h，然後真空濃縮，以移除大部分 EtOH。將殘餘物用 H_2O（30 mL）稀釋，且用 EtOAc（30 mL×3）萃取。將合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。將此物質藉由矽膠急驟層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化，得到呈無色油狀之化合物 **AA**（1.40 g，45%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 - 4.11 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

步驟 2：3-(2-(3-乙氧基-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**BB**）。向化合物 **AA**（1.30 g，4.96 mmol）於 EtOH（20 mL）/ H_2O（3.0 mL）中之溶液中添加 KOH（278 mg，4.96 mmol）。將反應溶液在 80℃下攪拌 1 h，然後真空濃縮以移除溶劑。將殘餘物用 H_2O（20 mL）稀釋，且用飽和 $NaHCO_3$ 溶液將 pH 調節至 9.0。用 EtOAc（20 mL×2）洗滌混合物，且用 HCl（2.0 M）將水相調節至 pH 3.0。然後用 EtOAc（30 mL×3）萃取經酸化水相。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **BB**（370 mg，32%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.16 - 4.13 (m, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.60 - 3.59 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 3：3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)-丙酸乙酯（**DD**）。向化合物 **BB**（370 mg，1.58 mmol）於 DMF（15 mL）中之溶液中添加$(iPr)_2NEt$（816 mg，6.32 mmol）及 HATU（720.69 mg，1.9 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 15 分鐘，然後添加 VHL 配位體 **CC**（TFA 鹽，如以下中所描述製備：*《醫藥化學雜誌(J. Med. Chem.)》***2018**, *61*, 599；590 mg，1.26 mmol）。將反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h，然後真空濃縮以移除溶劑。將殘餘物用 EtOAc（40 mL）稀釋，且將此溶液用鹽水（30 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且

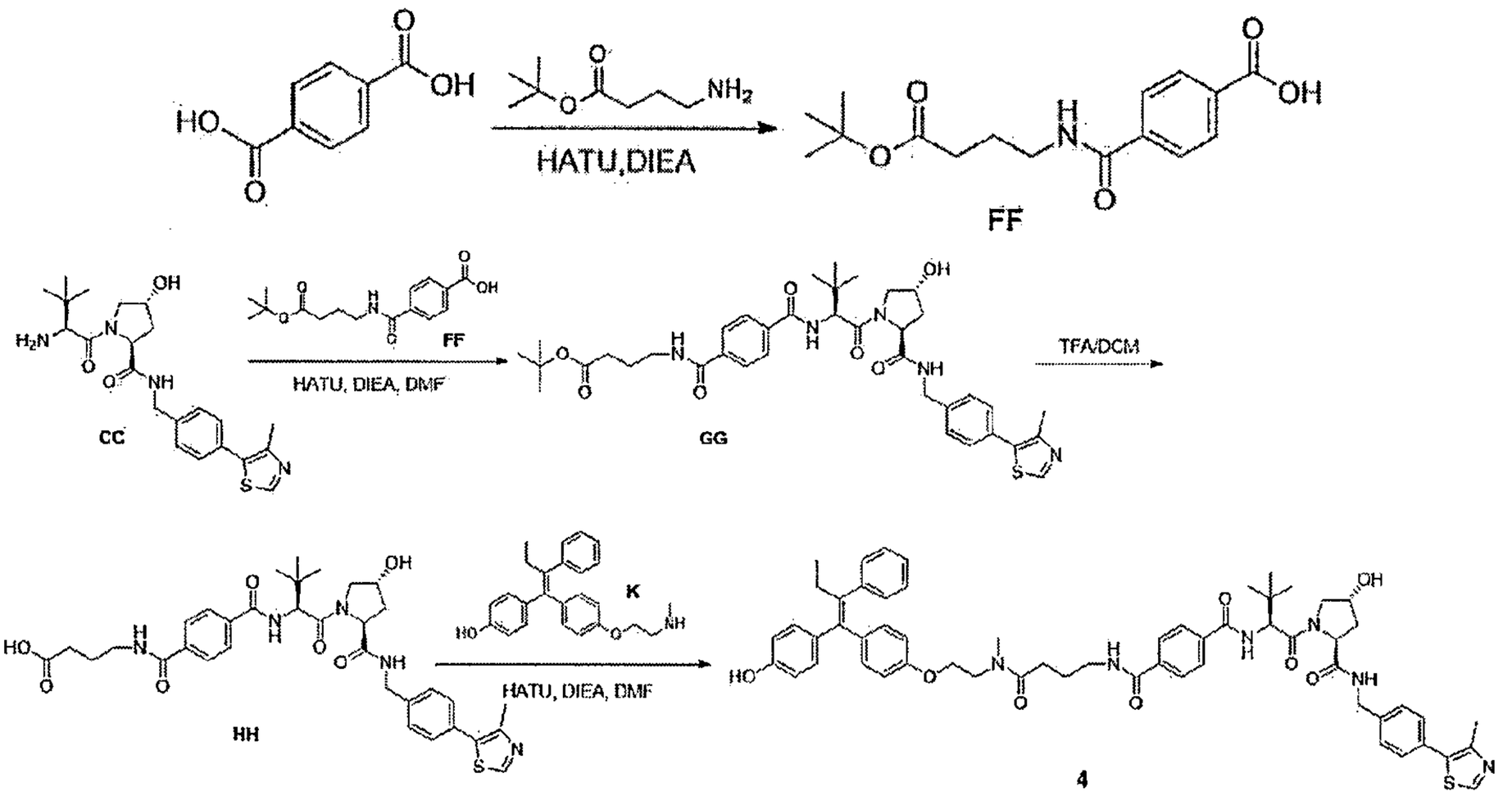
濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **DD**（300 mg，23%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT= 0.746 min，m/z = 669.1 [M+Na]+。

步驟 4：3-(2-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)-丙酸（**EE**）。向化合物 **DD**（300 mg，0.460 mmol）於 THF（6.0 mL）/ H_2O（2.0 mL）中之溶液中添加 LiOH-H_2O（97 mg，2.3 mmol）。將反應溶液在 25℃下攪拌 16 h，然後真空濃縮以移除大部分 THF。將殘餘物用 HCl（2.0 M）酸化至 pH 7.0，且隨後藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 23-53/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **EE**（100 mg，34%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.72 min，m/z = 641.1 [M+Na]+。

步驟 5：(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(第三丁基)-16-(4-1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-14-甲基-4,13-二側氧基-7,10-二氧雜-3,14-二氮雜十六烷-1-醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯啶-2-羧醯胺（**3**）。向化合物 **EE**（100 mg，0.160 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 HATU（73 mg，0.190 mmol）及$(iPr)_2NEt$（83 mg，0.650 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後添加化合物 **K**（如以下中所描述製備：*《乳癌研究及治療》* **2004**, *85*, 151；60 mg，0.16 mmol）溶液。將反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h，然後藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 60-80.6/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **3**（化合物 EC3）（105 mg，65%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.93 min，m/z = 996.4 [M+Na]+。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.90 (s, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 4H).7.13 - 7.04 (m, 7H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.48 (m, 5H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 7H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.16 (s, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.78 -

2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1 H), 2.47 - 2.41 (m, 6H), 2.24 -2.19 (m, 1 H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.6, 174.3, 174.0, 173.8, 172.2, 158.9, 158.7, 156.5, 153.2, 148.7, 144.3, 141.9, 140.5, 139.7, 133.3, 133.2, 131.8, 131.4, 131.0, 130.6, 130.5, 129.1, 129.0, 127.1, 116.1, 115.3, 114.5, 71.6, 71.5, 71.2, 68.5, 68.4, 66.9, 60.9, 58.1, 43.8, 39.0, 37.5, 36.9, 34.6, 30.0, 27.2, 15.9, 14.2。HRMS（0-95_1_4min，ESI），m/z 974.4676 [M+H]+。

【0846】 iii. **EC4** 例示性 CIDE，EC4，可藉由以下方案合成：



方案 7

步驟 1：4-((4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)苯甲酸（**FF**）。將 HATU（144 mg，0.38 mmol）在 25℃下添加至對苯二甲酸（70 mg，0.42 mmol）及$(iPr)_2NEt$（81 mg，0.63 mmol）於 DMF（4 mL）中之溶液中。在所述溫度下攪拌 10 分鐘後，添加第三丁基-4-胺基丁酸酯（54 mg，0.34 mmol），且將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h。LCMS 分析{（5-95AB/1.5 min）：RT = 0.720 min，m/z = [M+Na]+ 329.9}顯示 40%之所需產物。將反應物真空濃縮，且藉由製備型 HPLC（乙腈 37-51%/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **FF**（50 mg，35%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (brs, 1H), 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.72 min，m/z = [M+Na]+ 329.9。

步驟 2：4-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺甲醯基)苯甲醯胺基)-丁酸第三丁酯（**GG**）。將化合物 **CC**（TFA 鹽，如以下中所描述製備：*《醫藥化學雜誌》* **2018**, *61*, 599；252 mg，0.59 mmol）、HATU（278 mg，0.73 mmol）、Et_3N（148 mg，1.46 mmol）及化合物 **FF**（150 mg，0.49 mmol）於 DMF（15 mL）中之混合物在 25℃下攪拌 2 h。將混合物減壓濃縮，且將殘餘物藉由急驟層析法（0-10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **GG**（350 mg，90%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.845 min，m/z = [M+H]+720.3。

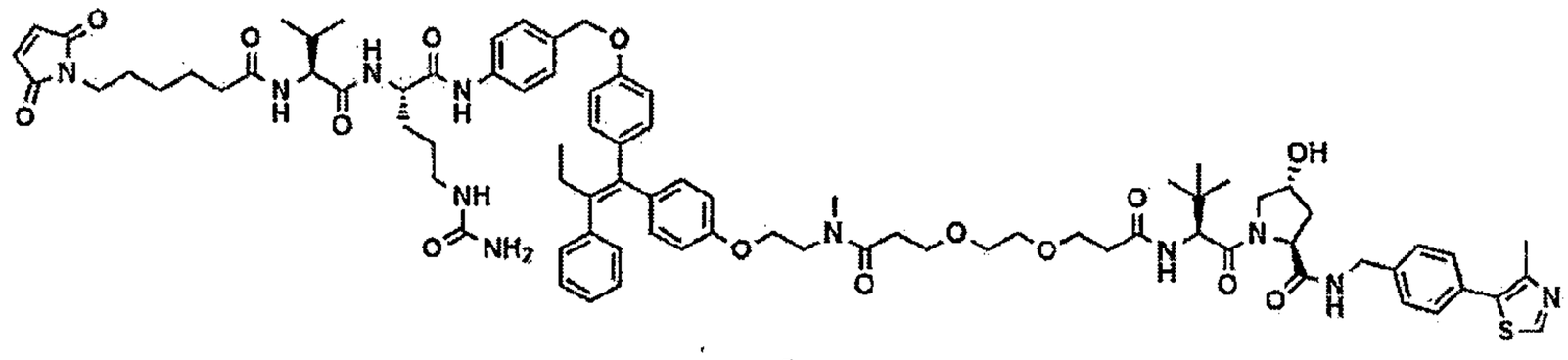
步驟 3：4-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺甲醯基)苯甲醯胺基)丁酸（**HH**）。在 25℃下向化合物 **GG**（350 mg，0.44 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中添加 TFA（10.0 mL，0.440 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 2 h，然後真空濃縮，得到呈黃色油狀之粗化合物 **HH**（290 mg，99%）。粗物質直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT=0.710 min，*m/z* = $[M+H]^+$ 664.3。

步驟 4：N^1-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)-N^4-(4-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁基)-對苯二甲醯胺（**4**）。將化合物 **HH**（150 mg，0.23 mmol）、HATU（112 mg，0.29 mmol）、化合物 **K**（如以下中所描述製備：*《乳癌研究及治療》* **2004**, *85*, 151；127 mg，0.34 mmol）及 Et_3N（69 mg，0.68 mmol）於 DMF（10 mL）中之混合物在 25℃下攪拌 2 h。隨

後將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 51-81% / 0.225% FA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **4**（化合物 EC4）（90 mg，39%）。 LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.89 min，*m/z* = $[M+H]^+$ 1019.5。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 7.12 - 7.05 (m, 7H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 3H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.05 -2.84 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 6H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.13- 2.06 (m, 1H), 2.01 -1.86 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 1H), 1.09 - 1.07 (m, 9H), 0.88 - 0.84 (m, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 175.9, 175.5, 174.5, 172.3, 169.2, 158.9, 158.7, 157.3, 156.4, 153.3, 148.6, 144.1, 142.3, 140.5, 138.3, 138.1, 133.2, 131.8, 131.8, 131.0, 130.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 116.0, 115.3, 114.4, 71.3, 67.2, 66.6, 66.3, 61.7, 59.7, 43.8, 39.0, 37.9, 37.4, 34.4, 32.0, 30.0, 27.3, 25.8, 15.9, 14.1。HRMS（0-95_1_4min，ESI）：m/z 1019.4650 $[M+H]^+$。

【0847】 例示性靶向 ERα 之 L1-CIDE 之合成

iv. **L1EC8** 例示性 L1-CIDE，L1EC8，如以下合成：

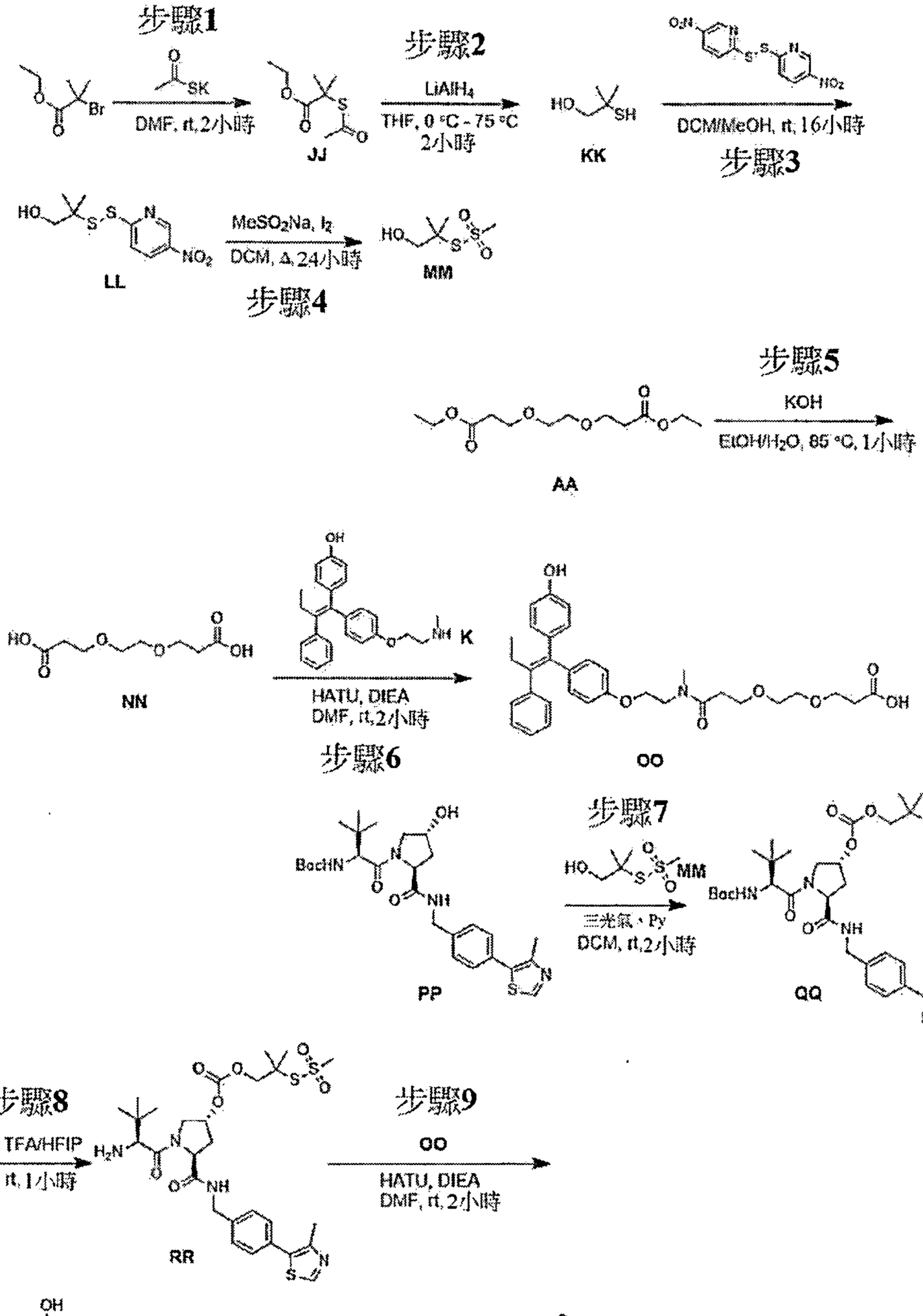


((2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-[4-[[4-[[(2*S*)-2-[[(2*S*)-2-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺基]-3-甲基-丁醯基]胺基]-5-脲基-戊醯基]胺基]-苯基]甲氧基]苯基]-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-羧

醯胺)(**8**，「L1EC8」)。在一小瓶中，將 MC-VC-PAB-Cl {N-[(1*S*)-1-[[(1*S*)-1-[[4-(氯甲基)苯基]胺甲醯基]-4-脲基-丁基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯胺}（如以下中所描述製備：*《自然化學(Nat. Chem.)》*2016, *8*, 1112；35.5 mg，0.06 mmol）及化合物 3（49.5 mg，0.051 mmol）溶解於 DMF（0.1mL）中且冷卻至 0℃。向混合物中添加碳酸鉀（70 mg，0.51 mmol），且將反應物在0℃下攪拌 1 h 然後保持在 25℃下 2 h。將混合物用冷 DMF 稀釋且過濾。濾液使用 28 分鐘方法藉由 HPLC，在 Luna 10u C18，250×30 mm 管柱上用 40-80%乙腈:0.01%甲酸/水梯度溶離直接純化。分離化合物 **8**（L1EC8）（10.8 mg，14%）。M+H=1720.35。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 5H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 2H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.45 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 3.50 - 3.27 (m, 18H), 3.07 (s, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 1.84 (m, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.31 (m, 7H), 1.23 (s, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.88 - 0.77 (m, 10H)。^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 172.7, 172.4, 171.8, 171.5, 171.1, 171.0, 170.4, 170.0, 159.4, 156.8, 151.9, 148.2, 142.5, 140.9, 140.0, 139.2, 137.9, 134.9, 132.1, 131.9, 131.6, 130.7, 130.1, 129.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.4, 127.9, 126.6, 119.5, 119.4, 114.9, 114.6, 114.1, 113.8, 70.1, 69.9, 69.3, 67.4, 67.1, 59.2, 58.0, 56.9, 56.8, 53.6, 47.0, 42.1, 40.5, 40.4, 40.3, 40.2, 40.1, 40.0, 39.8, 39.6, 39.5, 39.4, 38.4, 37.5, 36.9, 36.1, 35.8, 35.4, 33.8, 33.6, 33.2,

30.9, 29.7, 29.0, 28.2, 27.3, 26.8, 26.3, 25.4, 19.7, 18.7, 16.2, 13.9。^{1}H NMR 峰歸屬（s、d、t、m 等）及積分由醯胺旋轉異構體及烯烴異構體之存在而變複雜（所有峰列表）。^{13}C NMR 峰歸屬亦類似地變複雜。

【0848】 v. **L1EC10** 例示性 L1-CIDE，L1EC10，可藉由以下方案合成：



方案 8

步驟 1：2-乙醯基硫基-2-甲基-丙酸乙酯（**JJ**）。向硫乙酸鉀（5.0 g，44 mmol）於 DMF（50 mL）中之溶液中添加 2-溴異丁酸乙酯（25.6 g，131 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 2 h，然後減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化，得到呈無色液體狀之化合物 **JJ**（7.00 g，84%）。

步驟 2：2-巰基-2-甲基丙-1-醇（**KK**）。在 0℃下向氫化鋰鋁（2.0 g，53 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中逐滴添加至 2-乙醯基硫基-2-甲基-丙酸乙酯（**JJ**，2.0 g，10.5 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液中。將反應物在 75℃下攪拌 2 h，且然後藉由在 0℃下添加 EtOAc（20 mL）及 HCl（2.0 M，50 mL）淬滅。分離混合物，且用 EtOAc（20 mL×3）萃取水層。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈黃色油狀之粗化合物 **KK**（0.90 g）。此物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.35 (s, 6H)。

步驟 3：2-甲基-2-((5-硝基吡啶-2-基)二硫基)丙-1-醇（**LL**）。向 2-甲基-2-硫基-丙-1-醇（**KK**，0.90 g，8.40 mmol）於 MeOH（30 mL）及 DCM（30 mL）中之溶液中添加 2,2'-二硫基雙(5-硝基吡啶)（2.60 g，8.50 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。然後添加 MnO_2（0.20 g），且將混合物再攪拌 0.5 h。過濾反應混合物，且將濾液藉由矽膠管柱層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **LL**（1.10 g，50%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.36 - 7.34 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70(s, 1H), 3.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H)。

步驟 4：*S*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-甲硫代磺酸酯（**MM**）。在室溫下將甲烷亞磺酸鈉（2.20 g，21 mmol）及碘（2.10 g，8.40 mmol）依序添加至 2-甲基-2-[(5-硝基-2-吡啶基)二硫基]丙-1-醇（**LL**，1.1 g，4.2 mmol）於 DCM（20 mL）中之溶液中。將反應混合物在 50℃下攪拌 24 h 後，將其過濾，且將濾液藉由矽膠管

柱層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **MM**（660 mg，85%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

步驟 5：3,3'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二丙酸（**II**）。向 3,3'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二丙酸乙酯（**AA**，如以上化合物 **3** 之合成中所描述製備；2.30 g，8.7 mmol）於 EtOH（40 mL）及水（2.0 mL）中之溶液中添加氫氧化鉀（492 mg，8.7 mmol）。將反應物在 85℃下攪拌 1 h，然後減壓濃縮。將殘餘物用 H_2O（20 mL）稀釋，且藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液（10 mL）將 pH 調節至約 9.0。用 EtOAc（20 mL×2）萃取混合物，且將水相用 HCl（2.0 M）溶液調節至 pH = 3.0，且用 iPrOH/$CHCl_3$（1:3）萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **NN**（1.30 g，75%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 2.58 - 2.50 (m, 4H)。

步驟 6：3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**OO**）。向 3,3'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二丙酸（**NN**，828 mg，4.0 mmol）於 DMF（13 mL）中之溶液中添加$(iPr)_2NEt$（865 mg，6.69 mmol）及 HATU（559 mg，1.47 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後添加 4-(1-(4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯酚（**K**，如以下中所描述製備：*《乳癌研究及治療》* **2004**, *85*, 151；500 mg，1.3 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 1 h，然後藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 26-46/0.1% NH_4HCO_3/水）]直接純化，得到呈白色固體狀之化合物 **OO**（290 mg，38%）。LCMS（ESI）m/z：562.1 [M+H]+。

步驟 7：甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3R,5S)-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**QQ**）。在室溫下將三光氣（0.050 mL，0.30 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液逐滴添加至吡啶（0.040 mL，0.50 mmol）及 2-甲基-2-

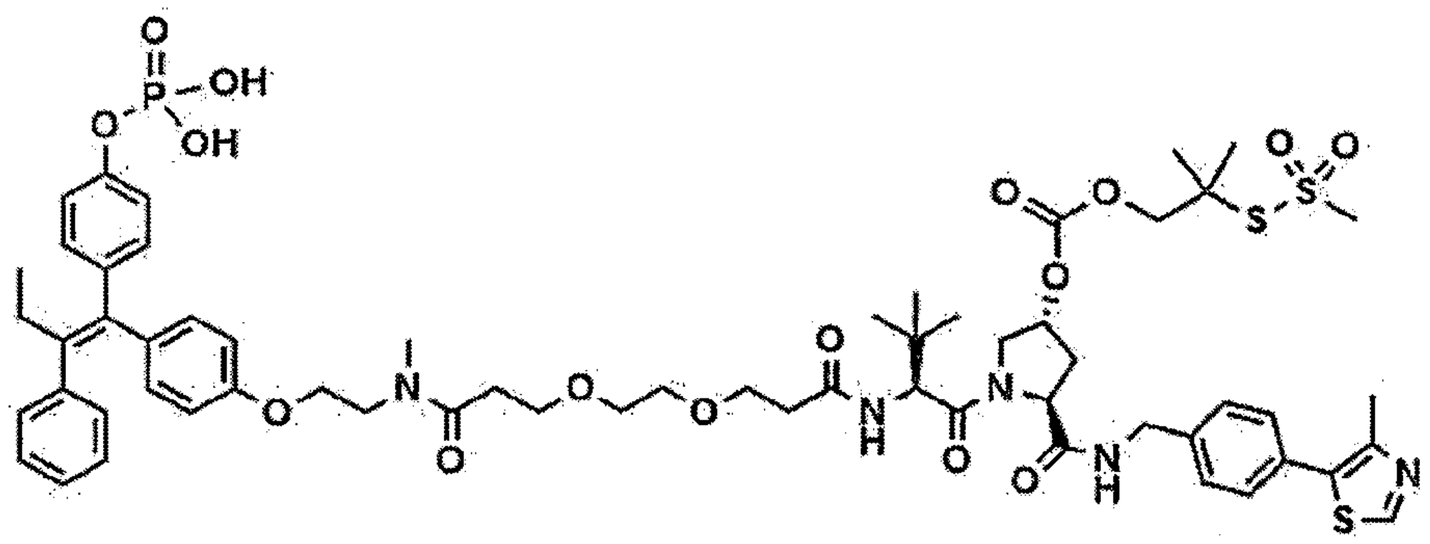
甲基磺醯基硫基-丙-1-醇（**MM**，100 mg，0.50 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 30 分鐘後，添加((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯（**PP**，如以下中所描述製備：*《醫藥化學雜誌》* **2018**, *61*, 599；220 mg，0.40 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液及 Et_3N（0.11 mL，0.80 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h，然後減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0-5% MeOH/DCM）純化，以提供呈黃色油狀之化合物 **QQ**（230 mg，76%）。LCMS（ESI）m/z：763.0 [M+H]+。

步驟 8：甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**RR**）。在室溫下將三氟乙酸（0.3 mL，0.04 mmol）逐滴添加至甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3R,5S)-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**QQ**，30 mg，0.04 mmol）於 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇（6 mL，0.04 mmol）中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，然後減壓濃縮。粗產物 **RR**（28 mg）不經進一步純化即用於後續步驟。LCMS（ESI）m/z：641.1 [M+H]+。

步驟 9：甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(第三丁基)-16-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-14-甲基-4,13-二側氧基-7,10-二氧雜-3,14-二氮雜十六烷-1-醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**10**）。將 3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**OO**，28 mg，0.050 mmol）、$(iPr)_2NEt$（0.03 mL，0.16 mmol）及 HATU（19 mg，0.05 mmol）於無水 DMF（1.0 mL）中之溶液在室溫下攪拌 20 分鐘。向所得混合物中添加甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄

基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**RR**，25 mg，0.040 mmol），且將反應物在室溫下再攪拌 2 h。然後將混合物過濾，且將濾液藉由製備型 HPLC [Xtimate C18 150×25 mm×5 um（MeCN 55-85/0.225%甲酸/水）]純化，得到呈白色固體狀之化合物 **10**（L1EC10）（4.5 mg，9.6%）。LCMS（ESI）m/z：641.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 0.3H), 9.17 (s, 0.7H), 8.98 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 3H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.31 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.54 - 3.35 (m, 5H), 3.06 (s, 1H), 2.98 (s, 0.5H), 2.87 (s, 1H), 2.80 (s, 0.5H), 2.70 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 5H), 2.24 - 1.98 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.85 - 0.81 (m, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 171.2, 170.5, 170.4, 169.7, 163.1, 156.9, 156.1, 156.0, 155.9, 155.2, 153.5, 151.5, 147.7, 142.1, 134.0, 139.8, 139.2, 137.8, 137.7, 135.9, 135.6, 133.9, 133.6, 131.4, 131.1, 130.1, 129.7, 129.4, 128.7, 127.9, 127.8, 127.4, 129.6, 114.9, 114.3, 114.0, 113.2, 77.3, 72.7, 69.6, 69.4, 66.9, 66.5, 65.5, 58.2, 57.0, 55.7, 53.4, 53.0, 48.2, 46.5, 41.7, 36.4, 36.3, 35.5, 34.7, 33.3, 33.20, 33.1, 32.6, 28.9, 28.5, 26.2, 25.0, 15.9, 13.4。HRMS（5-95AB_4MIN_neg，ESI），m/z 1184.4736 [M+H]+。

【0849】 vi. **L1EC11** 例示性 L1-CIDE，L1EC11，如下合成：

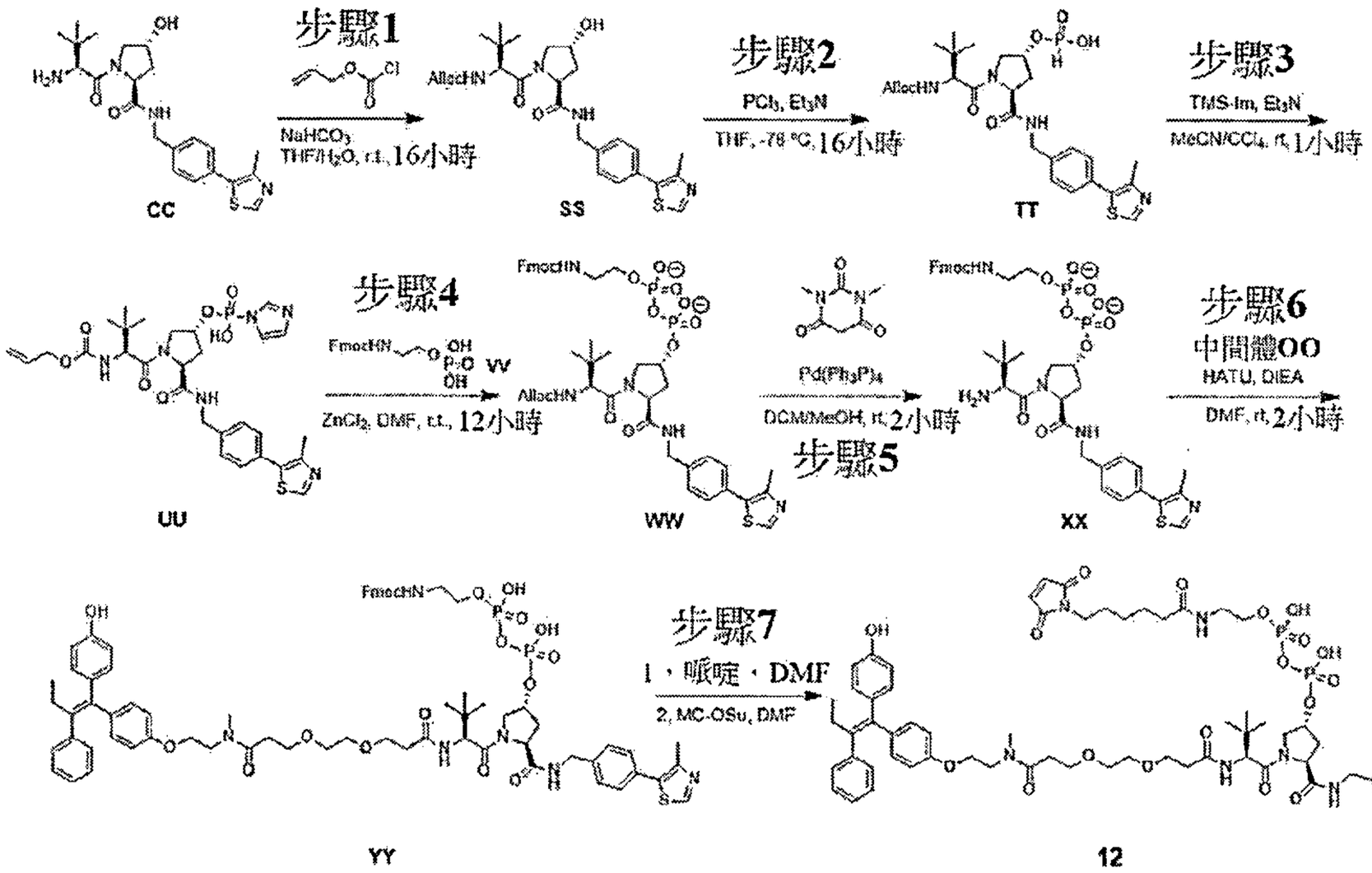


11

甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(第三丁基)-14-甲基-4,13-二側氧基-16-(4-(2-苯基-1-(4-(膦醯氧基)苯基)丁-1-烯-1-基)苯氧基)-7,10-二氧雜-3,14-二氮雜十六烷-1-醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（**11**，「L1EC11」）。在-40℃下將焦磷醯氯（42 mg，0.17 mmol）逐滴添加至甲硫代磺酸 *S*-(1-(((((3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(第三丁基)-16-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-14-甲基-4,13-二側氧基-7,10-二氧雜-3,14-二氮雜十六烷-1-醯基)-5-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-3-基)氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙-2-基)酯（10，80 mg，0.070 mmol）於 THF（1 mL）中之溶液中。將反應混合物在-40℃下攪拌 2 h，然後用冰水（3 mL）淬滅。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（5.0 mL）及 HCl（1.0 M，2.0 mL）處理，然後用 EtOAc（10 mL×3）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL×2）洗滌，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 25-55/0.01% NH_4HCO_3/水）]純化，得到呈白色固體狀之化合物 11（L1EC11）（25 mg，30%）。LCMS（ESI）m/z：632.9 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.09 (m, 5H), 7.08 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 2H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 6H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.71(m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 6H), 3.06

(s, 1H), 2.98 (s, 0.5H), 2.87 (s, 1H), 2.80 (s, 0.5H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 5H), 2.22 - 2.01 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.85 - 0.81 (m, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171.4, 170.3, 169.7, 165.0, 160.9, 157.7, 153.5, 153.5, 151.5, 151.1, 147.8, 139.3, 131.2, 129.7, 128.7, 127.4, 113.7, 113.4, 77.4, 72.7, 69.4, 66.9, 65.5, 58.2, 56.9, 55.7, 53.0, 41.7, 40.4, 36.2, 35.5, 34.7, 30.3, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 28.6, 26.6, 26.3, 25.0, 22.1, 15.9, 13.9。HRMS（50-100AB_4MIN_neg，ESI），m/z 1262.3861 [M-H]-。

【0850】 vii. **L1EC12** 例示性 L1-CIDE，L1EC12，可藉由以下方案合成：



方案 9

步驟 1：((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**SS**）。在 0℃下將氯甲酸烯丙酯（440 mg，3.60 mmol）逐滴添加至(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯啶-2-羧醯胺（**CC**，TFA 鹽，如以下中所描述製備：*《醫藥化學雜誌》***2018**, *61*, 599；1.50 g，3.40 mmol）及 $NaHCO_3$（1.46 g，17.4 mmol）於水（4.0 mL）及 THF（4 mL）中之溶液中。使混合物升

溫至 25℃，且在所述溫度下保持 16 h。然後用水（10 mL）稀釋反應物，且用 EtOAc（15 mL×3）萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且經過濾。減壓濃縮濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（0-5% MeOH/DCM）純化，得到呈灰色固體狀之化合物 **SS**（1.40 g，78%）。LCMS（ESI）m/z：514.0 [M+H]+。

步驟 2：((2*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-((羥基氫磷醯基)氧基)-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**TT**）。在-78℃下將三氯化磷（373 mg，2.72 mmol）於 THF（1.0 mL）中之溶液及 Et_3N（688 mg，6.8 mmol）於 THF（2.0 mL）中之溶液依序添加至((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)-吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**SS**，700 mg，1.36 mmol）於 THF（12 mL）中之溶液中。將反應混合物在-78℃下攪拌 20 分鐘，然後使其升溫至 25℃。在所述溫度下攪拌 16 h 後，藉由添加水（2.0 mL）及 $NaHCO_3$ 水溶液（5.0 mL）淬滅反應物。將所得混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後用 HCl（1.0 M）酸化至 pH = 3.0，且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC（12% MeOH/DCM）純化，得到呈無色固體狀之化合物 **TT**（400 mg，51%）。LCMS（ESI）m/z：579.1 [M+H]+。

步驟 3：((2*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-((羥基(1*H*-咪唑-1-基)磷醯基)氧基)-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**UU**）。在 25℃下將 N-三甲基矽烷基咪唑（727 mg，5.2 mmol）添加至((2*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-((羥基氫磷醯基)氧基)-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**TT**，750 mg，1.3 mmol）及 Et_3N（0.72 mL，5.2 mmol）於四氯化碳（4 mL）及 MeCN（4.0 mL）中之溶液中。將反應混合物在所述溫度下攪拌 50 分鐘，然後用 MeOH（0.10 mL）處理，且再攪拌 10 分鐘。減壓移除溶劑，且將殘餘物用 5/1 MTBE/EtOAc（3.0 mL）

洗滌。藉由過濾移除所得沈澱物，且用 MTBE（3.0 mL）洗滌。濃縮濾液且洗滌，得到化合物 **UU**（830 mg，95%），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS（ESI）m/z：645.3 [M+H]+。

步驟 4：*N*-[2-[[[(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(烯丙氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]氧基-羥基-磷醯基]氧基-羥基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**WW**）。向((2*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-((羥基(1*H*-咪唑-1-基)磷醯基)氧基)-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基甲酸烯丙酯（**UU**，830 mg，1.29 mmol）及(2-(膦醯氧基)乙基)胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯（**VV**，如以下中所描述製備：*《美國化學會志》* **2016**, *138*, 1430；514 mg，1.42 mmol）於 DMF（3.5 mL）中之室溫溶液中添加氯化鋅於甲苯中之溶液（1.0 M，12.8 mL，12.8 mmol）。將反應物在室溫下攪拌 12 h，然後藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 20-40/10 mM NH_4HCO_3/水）]直接純化，得到呈白色固體狀之化合物 **WW**（400 mg，33%）。LCMS（ESI）m/z: 940.1 [M+H]+。

步驟 5：*N*-[2-[[[(3*R*,5*S*)-1-[(2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]氧基-羥基-磷醯基]氧基-羥基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**XX**）。在 25 ℃ 下向 *N*-[2-[[[(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(烯丙氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]氧基-羥基-磷醯基]-氧基-羥基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**WW**，150 mg，0.16 mmol）及 1,3-二甲基巴比妥酸（125 mg，0.80 mmol）於 DCM（6.0 mL）及 MeOH（0.60 mL）中之溶液中添加四(三苯基膦)鈀（37 mg, 0.030 mmol）。將反應混合物在所述溫度下攪拌 2 h，然後藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 15-45/10 mM NH_4HCO_3/水）]直接純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **XX**（78 mg，57%）。

LCMS（ESI）m/z：856.1 [M+H]+。

步驟 6：*N*-[2-[羥基-[羥基-[(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-(4-羥苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]氧基-磷醯基]氧基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**YY**）。將3-(2-(3-((2-(4-(1-(4-羥苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)丙酸（**OO**，如以上化合物 **10** 之合成中所描述；210 mg，0.37 mmol）、$(iPr)_2NEt$（0.12 mL，0.75 mmol）及 HATU（142 mg，0.37 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘。然後添加 *N*-[2-[[[(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]-吡咯啶-3-基]氧基-羥基-磷醯基]氧基-羥基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**XX**，80 mg，0.09 mmol），且將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。隨後將反應混合物藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 32-62/10mM NH_4HCO_3/水）]直接純化，得到呈白色固體狀之化合物 **TT**（60 mg，45%）。LCMS（ESI）m/z：1400.2 [M+H]+。

步驟 7：[2-[6-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)己醯基胺基]乙氧基-羥基-磷醯基][(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-(4-羥苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]磷酸氫酯（**12**）。A 部分。在 25℃下將哌啶（14 mg，0.16 mmol）逐滴添加至 *N*-[2-[羥基-[羥基-[(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-(4-羥基-苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]-丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基-胺甲醯基]吡咯啶-3-基]氧基-磷醯基]氧基-磷醯基]氧基乙基]胺基甲酸 9*H*-芴-9-基甲酯（**YY**，46 mg，0.030 mmol）於 DMF（0.50 mL）

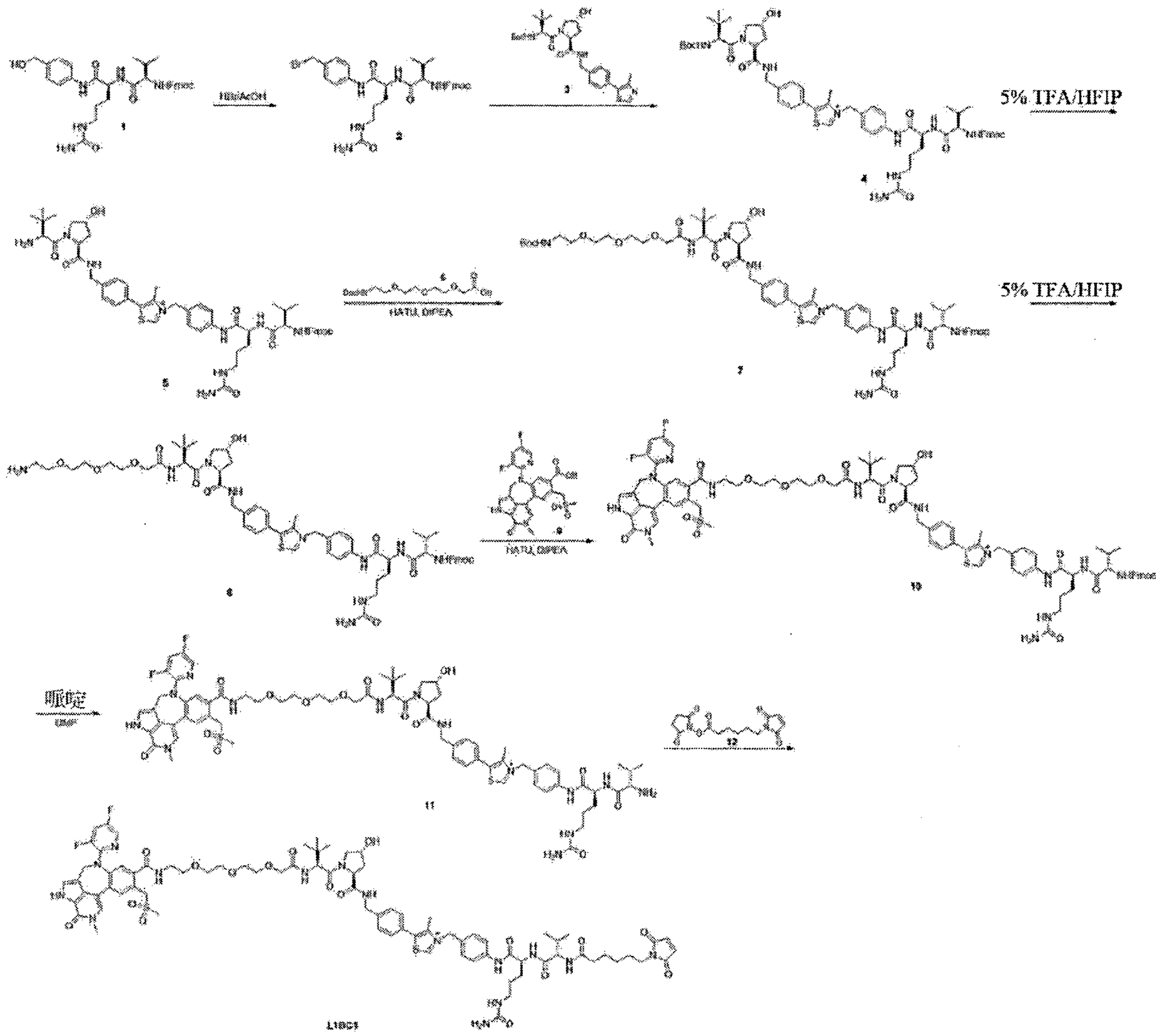
中之溶液中。將反應混合物在所述溫度下攪拌 1 h，然後減壓濃縮。將所得殘餘物藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 25-55/10 mM NH_4HCO_3/水）]純化，得到呈白色固體狀之[2-胺基乙氧基(羥基)磷醯基][(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-(4-羥苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]磷酸氫酯（方案中未顯示；30 mg，78%）。LCMS（ESI）m/z：1177.4 [M+H]+。

B 部分。在 25℃下向$(iPr)_2NEt$（6.6 mg，0.05 mmol）及[2-胺基乙氧基(羥基)磷醯基] [(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[3-[2-[3-[2-[4-[1-(4-羥苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基]乙基-甲基-胺基]-3-側氧基-丙氧基]乙氧基]丙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-5-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基胺甲醯基]吡咯啶-3-基]磷酸氫酯(在以上 A 部分中製備；30 mg，0.030 mmol 於 DMF（1.0 mL）之溶液中添加 6-順丁烯二醯亞胺基己酸 *N*-羥基丁二醯亞胺酯(MC-OSu，奧德里奇；19.6 mg，0.06 mmol)。將反應混合物在所述溫度下攪拌 8 h，然後過濾。將濾液藉由製備型 HPLC [Waters Xbridge 150×25 5u（MeCN 25-55%/10 mM NH_4HCO_3/水）]純化，得到呈白色固體狀之化合物 **12**（「L1EC12」）（9.5 mg，26%）。LCMS（ESI）m/z：641.5 [M + H] +。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 6H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 2H), 6.42 - 6.40 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (s, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 5H), 3.54 - 3.49 (m, 8H), 3.48 - 3.41 (m, 6H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 6H), 1.26 - 1.12 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.85 - 0.81 (m,

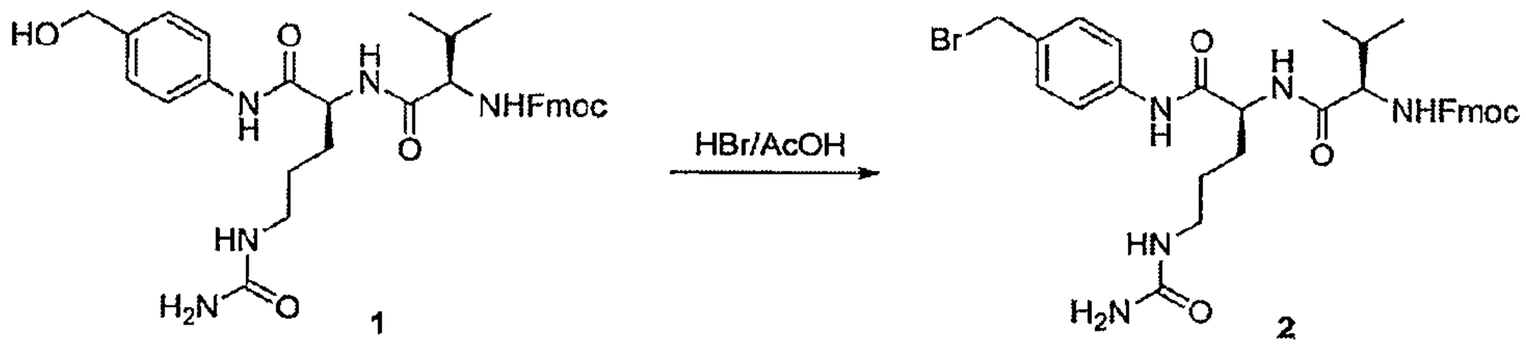
3H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171.7, 171.1, 159.3, 158.4, 155.3, 151.5, 147.7, 142.2, 139.4, 134.5, 131.4, 131.2, 130.2, 130.1, 129.7, 129.4, 128.7, 127.8, 127.4, 115.0, 114.3, 113.3, 69.6, 69.4, 67.0, 66.6, 63.5, 62.5, 59.9, 57.6, 57.6, 56.4, 55.1, 41.7, 36.5, 35.7, 35.5, 34.9, 33.1, 32.6, 30.9, 29.1, 28.7, 28.6, 27.8, 26.3, 25.9, 24.8, 15.9, 15.9, 13.4。HRMS（50-100AB_4MIN_neg，ESI），m/z 1385.4942 [M-H+NH3]-。

【0851】例示性靶向 BRD4 之 CIDE 及靶向 BRD4 之 L1-CIDE 的合成

viii. **L1BC1** 例示性 L1-CIDE，L1BC1，可藉由以下方案合成：

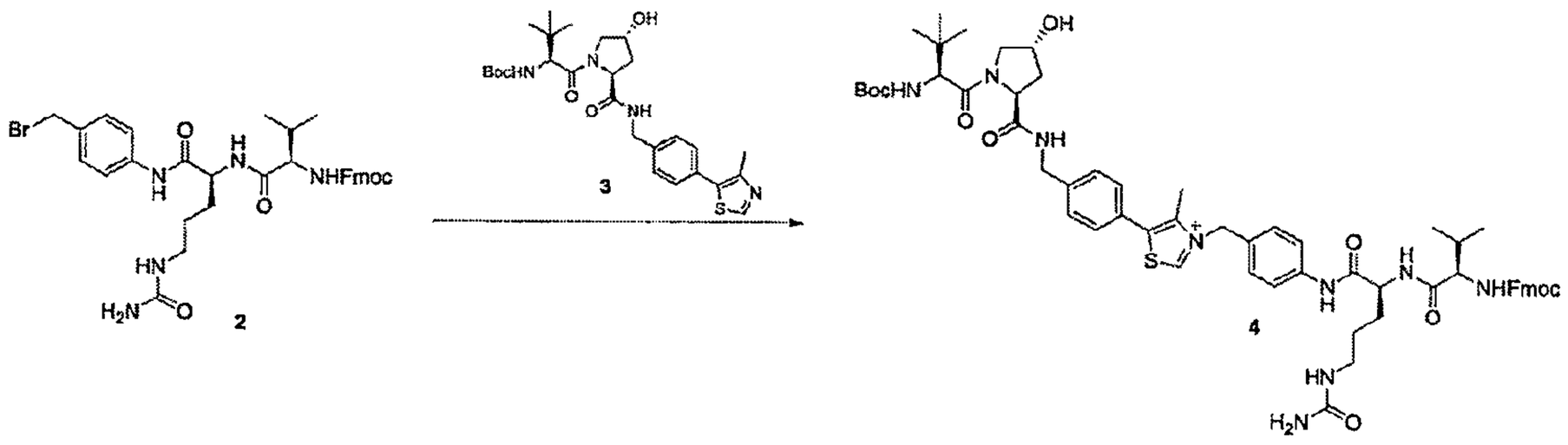


方案 10



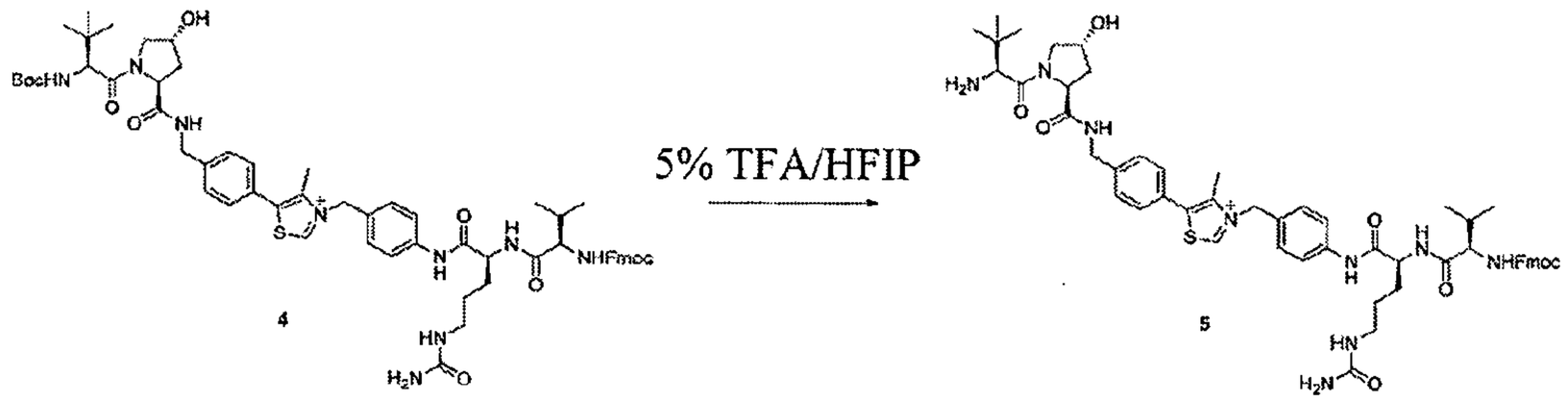
1 2

將化合物 **1**（1.000 g，1.66 mmol）溶解於 HBr/HOAc（10 mL）中，且將混合物在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物放入冰水（20 mL）中。將沈澱物過濾，且用水（10 mL×2）、MTBE（20 mL）洗滌，且真空乾燥 24 h，得到呈灰色固體狀之粗產物化合物 **2**（1.100 g，99.6%），其直接用於下一步驟。



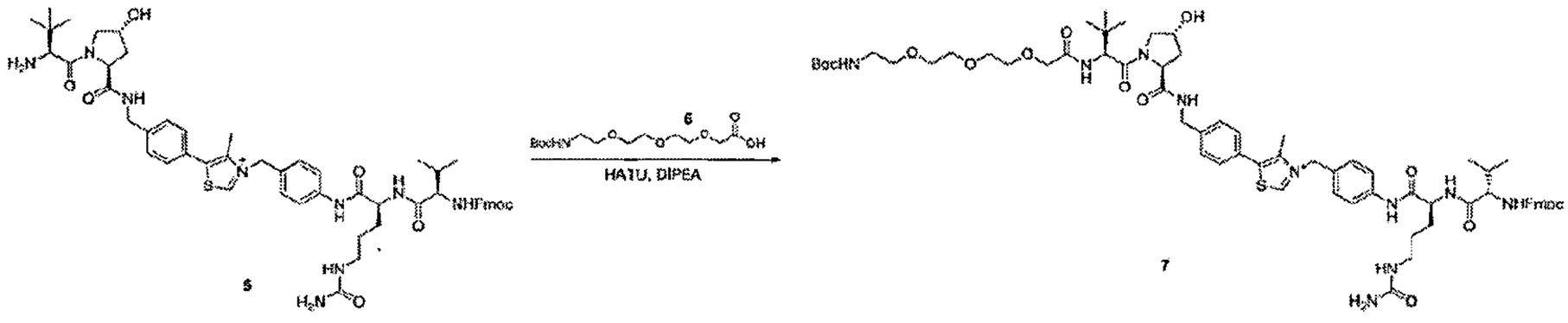
2 3 4

將化合物 **3**（500.0 mg，0.9400 mmol）及化合物 **2**（1.064 g，1.6 mmol）於無水 DMF（8.0 mL）中之溶液在 80℃下攪拌 2 h。過濾反應物，且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 34-64/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **4**（150 mg，14%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.738min，m/z = 1114.6 $[M]^+$。

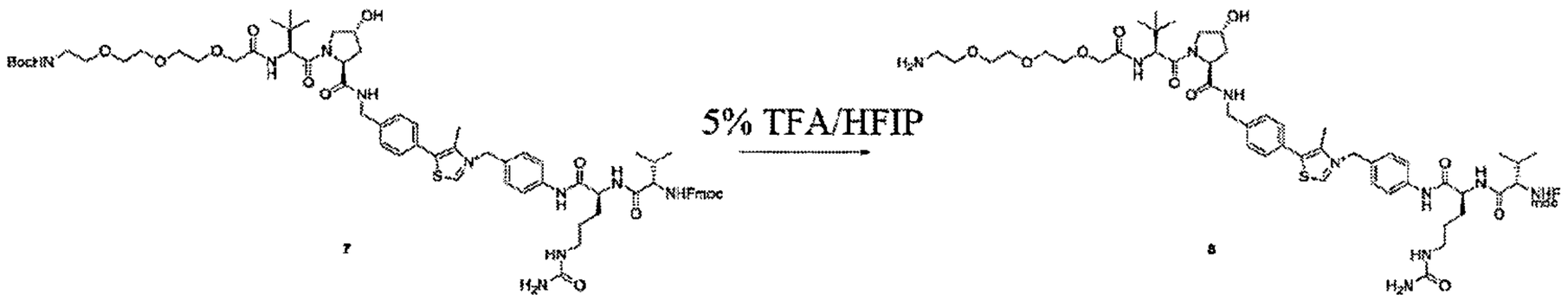


4 5

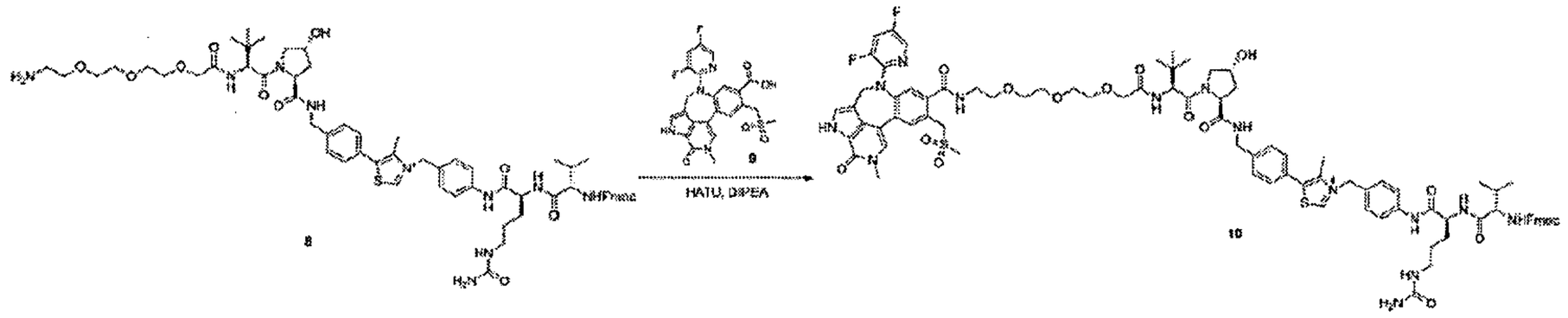
在 25℃下將化合物 **4**（30.0 mg，0.0300 mmol）溶解於 TFA 於 HFIP 中之溶液（5%，1.5 mL）中，且將混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮，得到呈灰色固體狀之粗產物化合物 5（30 mg，98.8%），其直接用於下一步驟。



將化合物 **6**（9.8 mg，0.0300 mmol）、DIEA（10.3 mg，0.0800 mmol）及 HATU（12.12 mg，0.0300 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘，且然後添加化合物 **5**（30.0 mg，0.0300 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮反應物，且將所得殘餘物用 EtOAc（2.0 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之化合物 **7**（34 mg，98%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.848 min，m/z = 1305.3 [M]+。

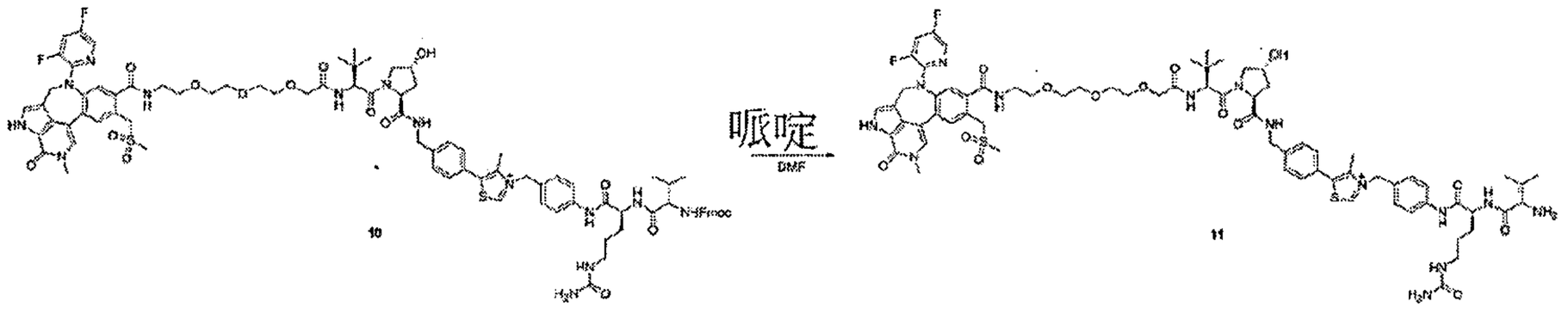


在 25℃下將化合物 7（34.0 mg，0.0300 mmol）溶解於 TFA 於 HFIP 中之溶液（5%，1.5 mL）中，且將混合物在 25℃下攪拌 1 h。濃縮混合物且將殘餘物用 EtOAc（1.0 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之粗產物化合物 8（34 mg，98.9%），其直接用於下一步驟。

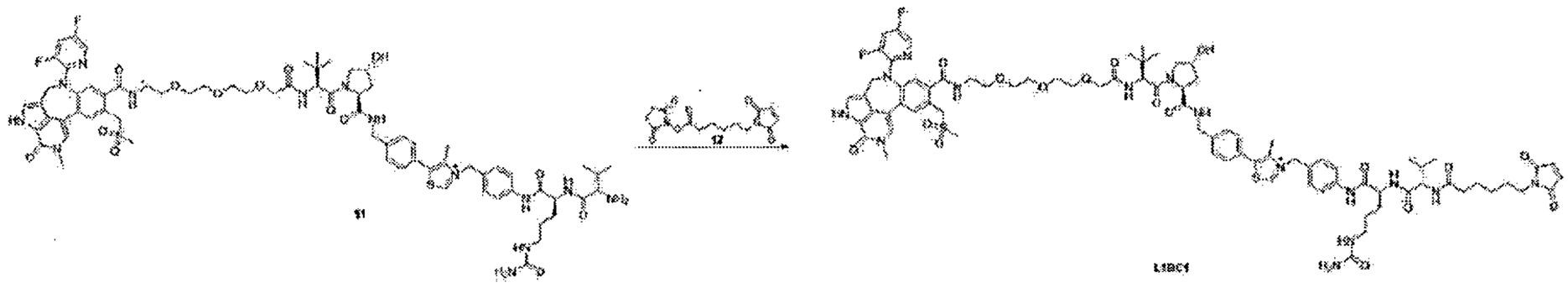


將化合物 **9**（15.49 mg，0.0300 mmol）、HATU（10.79 mg，0.0300 mmol）及 DIEA（13.33 mg，0.1000 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘，且添加化合物 **8**（34.0 mg，0.0300 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮混合物且將殘餘物用 EtOAc（2.0 mL×2）洗滌，得到呈淺黃色固體狀之化合物 **10**（43 mg，98.8%），其直接用於下一步驟。 LCMS（5-95，

AB，1.5 min）：RT = 0.828 min，m/z = 843.4 [M/2+1]+。

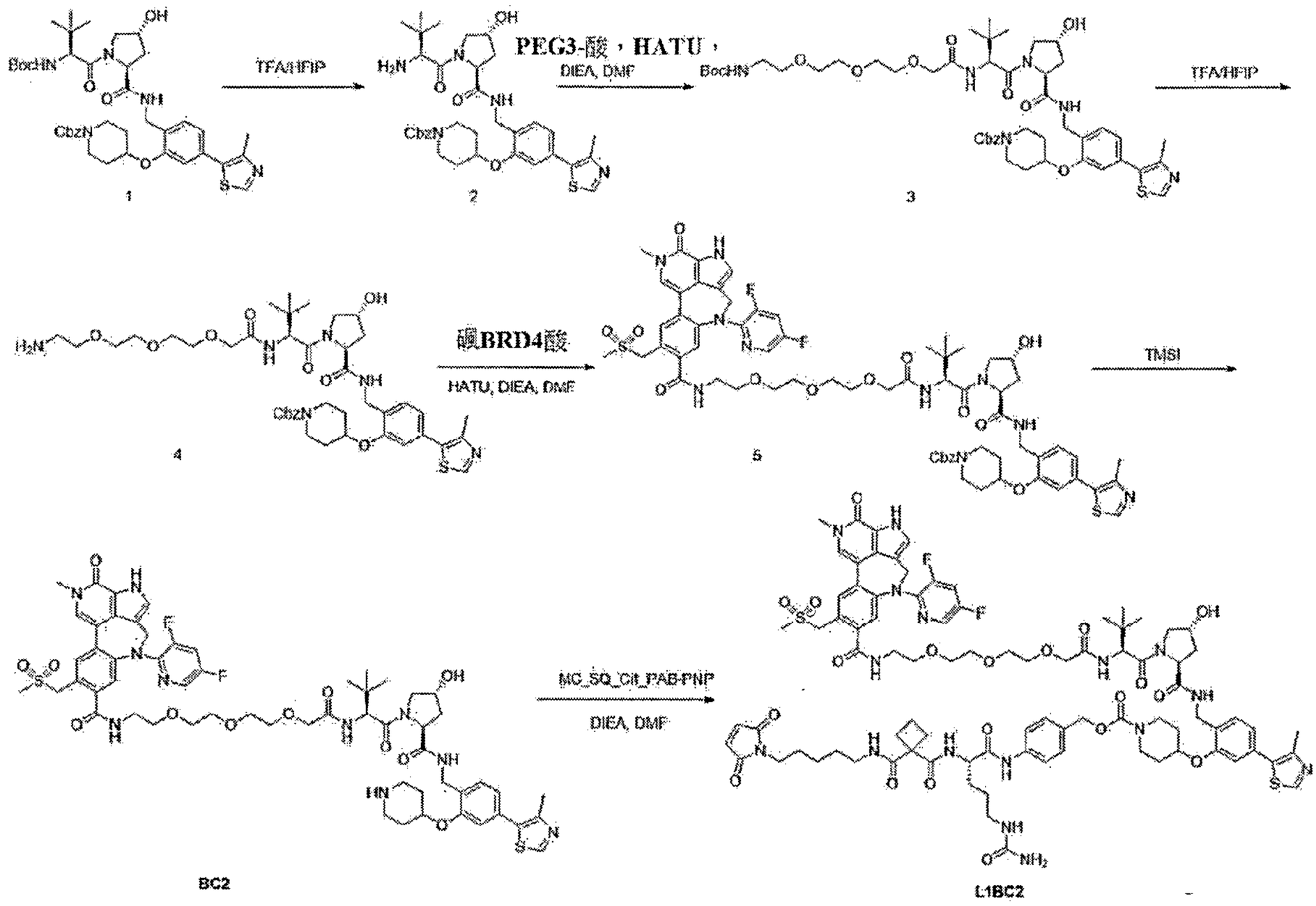


在 25℃下向化合物 **10**（43.0 mg，0.0300 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加哌啶（10.85 mg，0.1300 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 30 分鐘。濃縮混合物且將殘餘物用 EtOAc（1.0 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之化合物 **11**（37 mg，99.1%），其直接用於下一步驟。

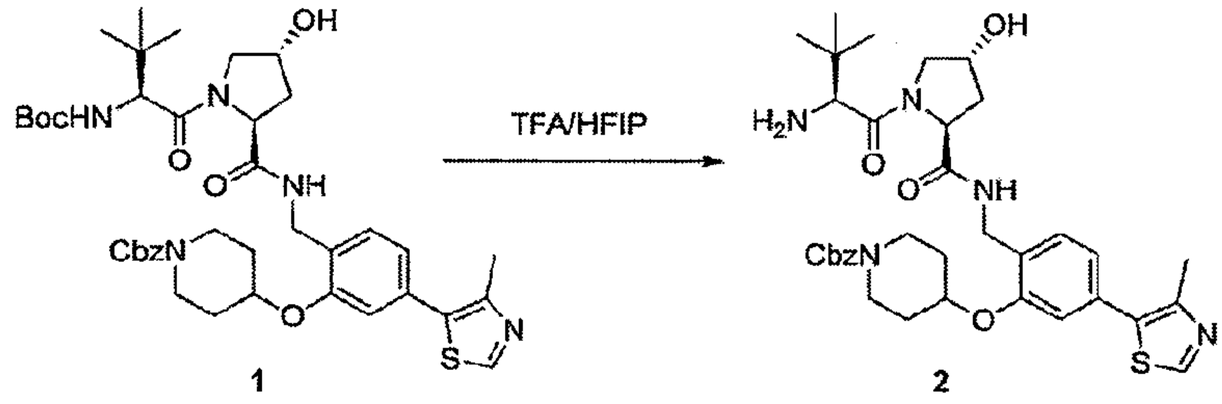


在 25℃下向化合物 **11**（「BC1」）（37.0 mg，0.0300 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加化合物 **12**（11.68 mg，0.0400 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 12 h。將混合物過濾且藉由製備型 HPLC（乙腈 22-52% / 0.225%FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC1**（3.95 mg，7.5%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.757 min，m/z = 828.8[M/2+1]$^+$。

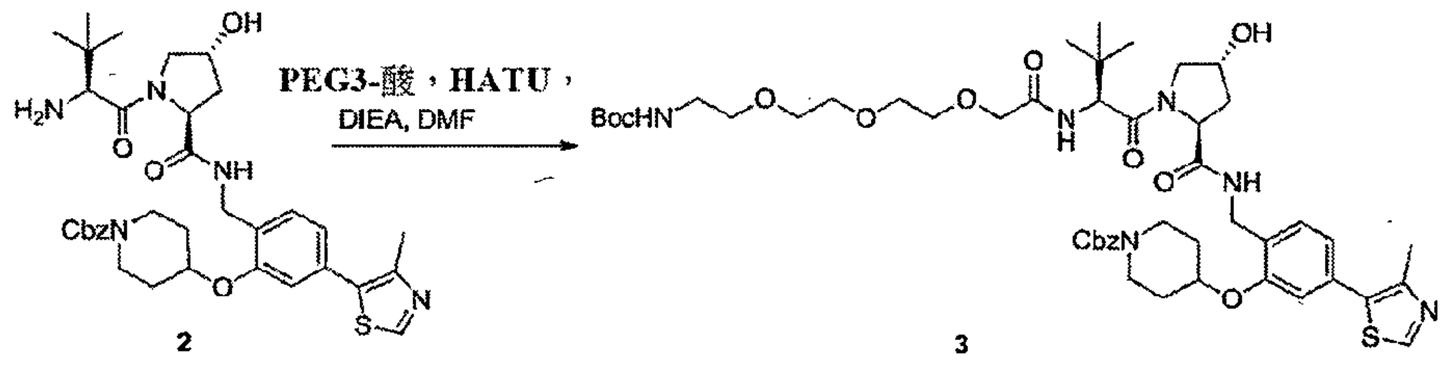
【0852】 ix. **L1BC2** 例示性 L1-CIDE，L1BC2，可藉由下以下方案合成：



方案 11

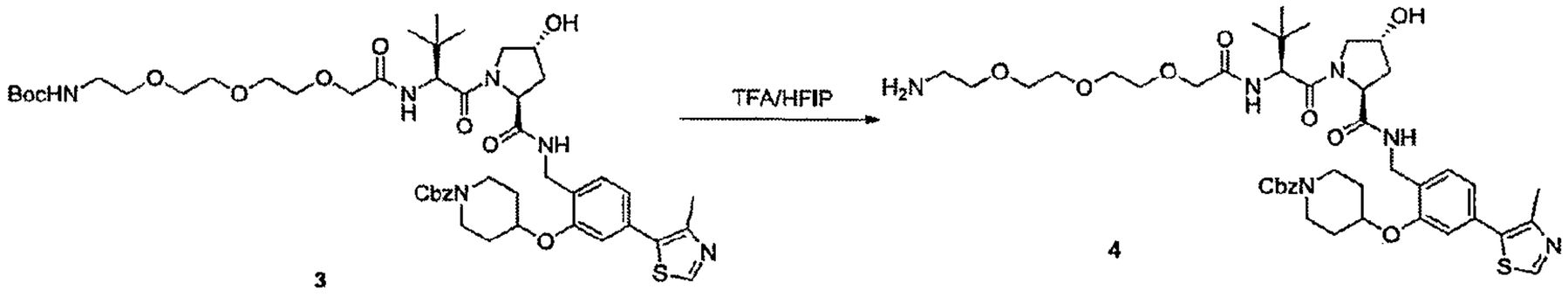


將化合物 **1**（200.0 mg，0.2600 mmol）於 TFA（0.30 mL）及 HFIP（6.0 mL）之混合物中之溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液且將殘餘物用 DMF（5.0 mL）稀釋，且再次濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **2**（200 mg，98%），其直接用於下一步驟。

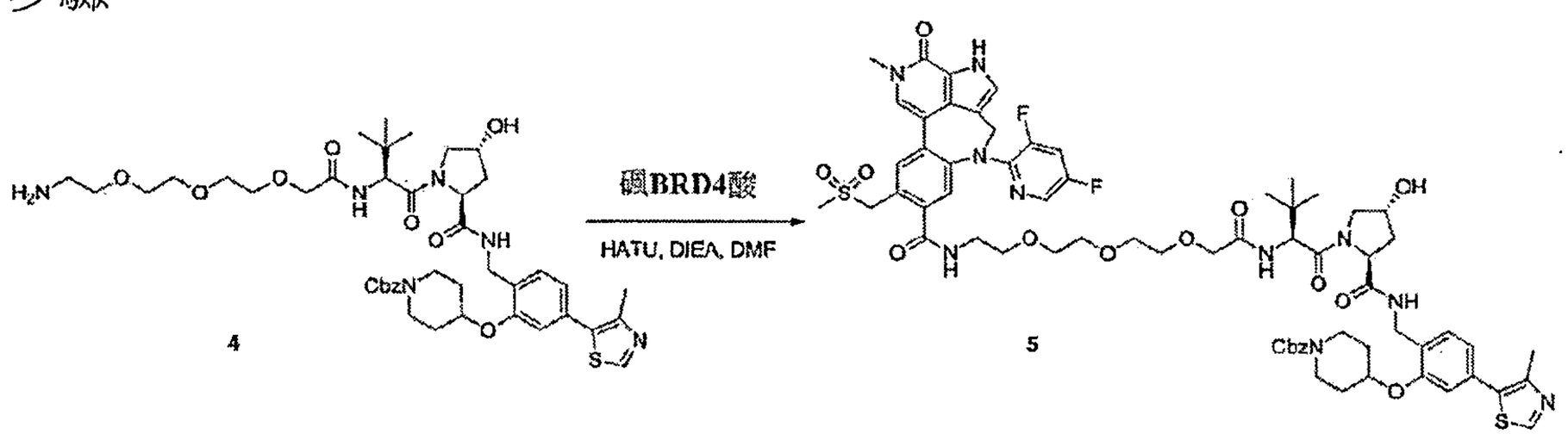


向 BocNH_PEG3-酸（80.0 mg，0.2600 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（134.56 mg，1.04 mmol）及 HATU（118.77 mg，0.3100 mmol）。

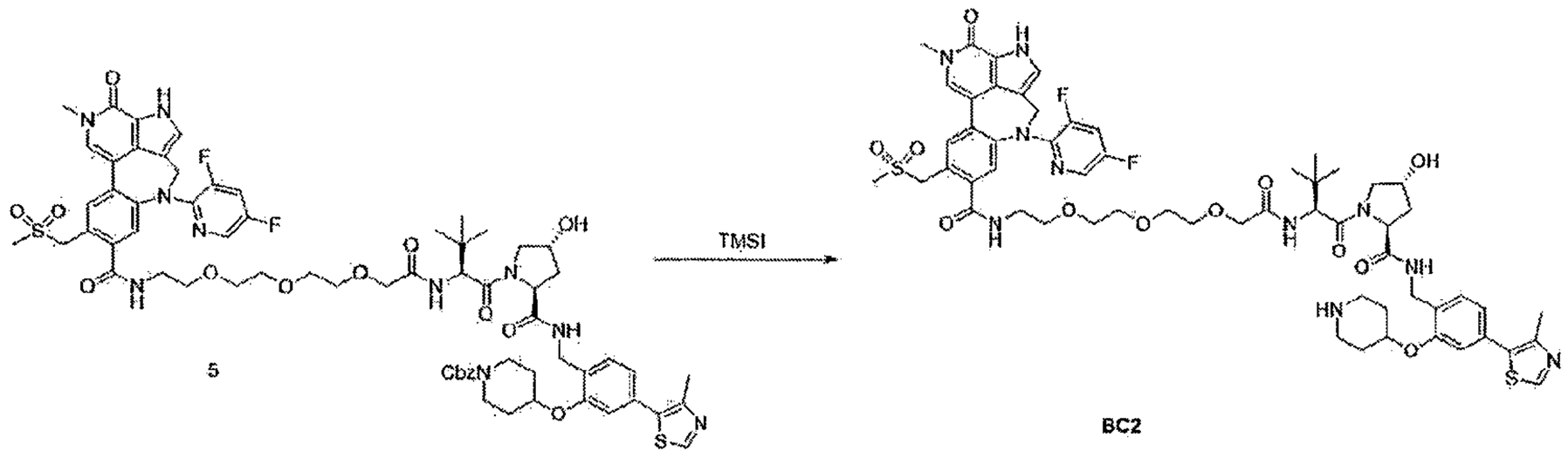
將溶液在 25℃下攪拌 15 分鐘，然後添加化合物 **2**（200.0 mg，0.260 mmol）。將反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h。濃縮溶液且將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f= 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **3**（150 mg，59%產率）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.883 min，*m/z* = 975.6 $[M+23]^+$。



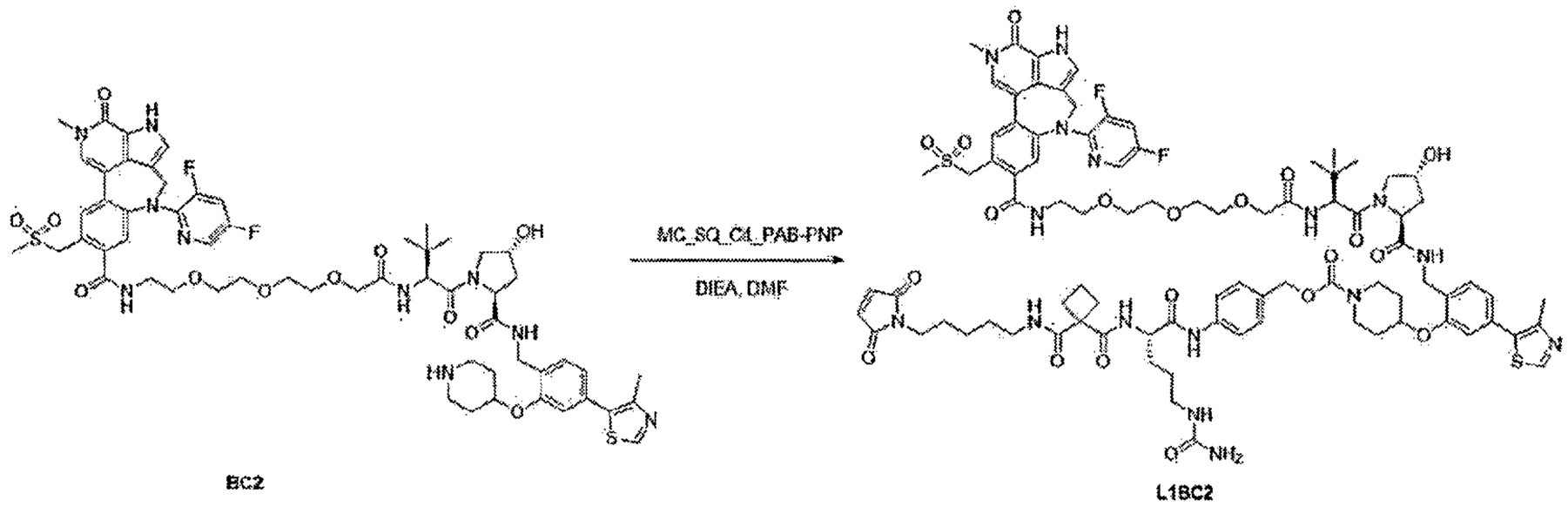
將化合物 **3**（150.0 mg，0.1600 mmol）於 TFA（0.20 mL）及 HFIP（4.0 mL）之混合物中之溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液且將殘餘物用 DMF（5.0 mL）稀釋，且再次濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **4**（150 mg 98.6%），其直接用於下一步驟。



向碸 BRD4 酸（75.0 mg，0.1500 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（77.47 mg，0.600 mmol）及 HATU（68.38 mg，0.1800 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後添加化合物 **4**（144.92 mg，0.1500 mmol）。將所得反應溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，且將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f = 0.5）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **5**（198 mg，97.9%)。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.847 min，m/z = 1358.0 $[M+1]^+$。



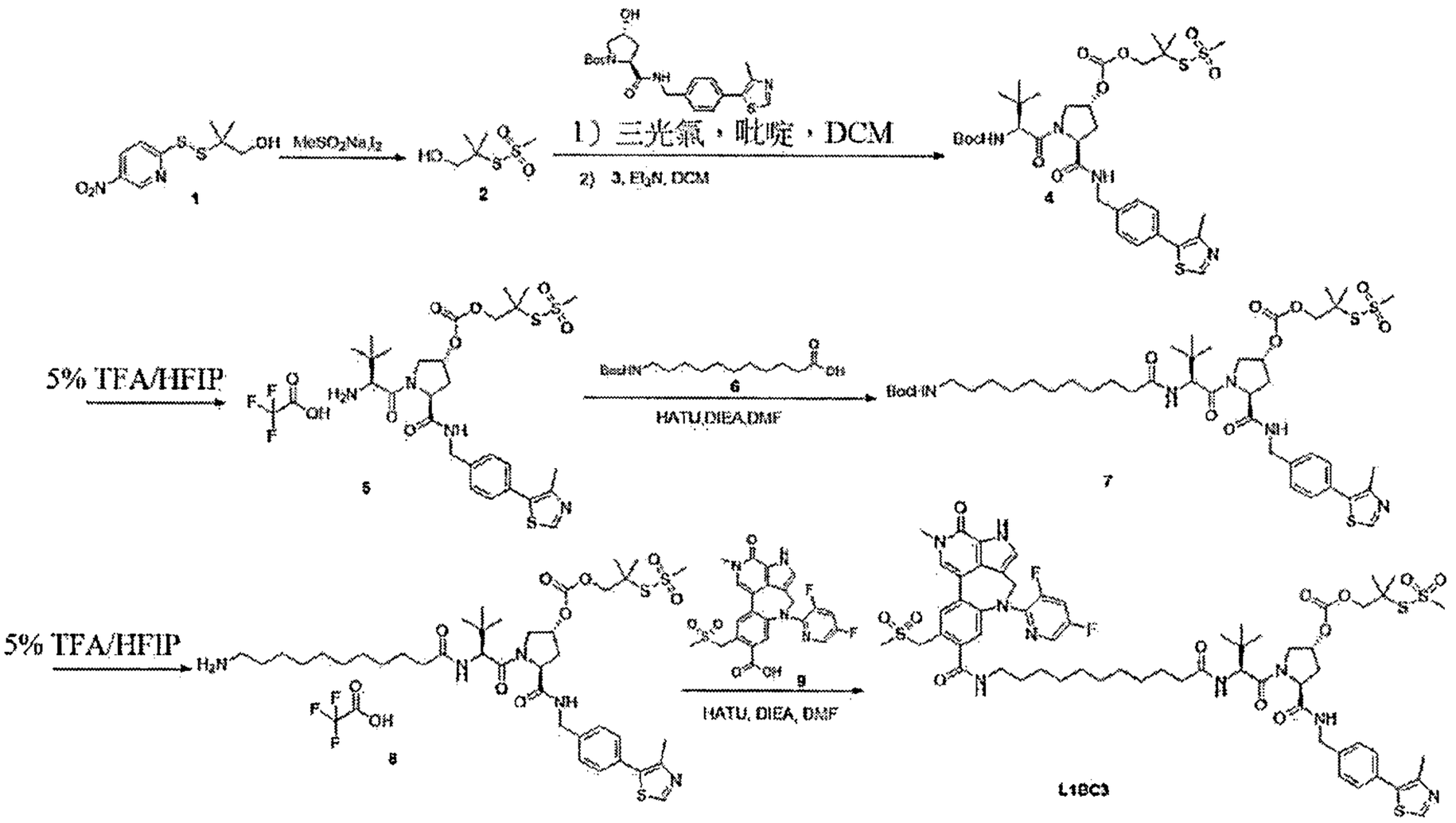
向化合物 **5**（160.0 mg，0.1200 mmol）於 DCM（4.0 mL）中之溶液中添加 TMSI（239.72 mg，1.2 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 1h。添加 MeOH（20 mL），且將溶液在 25℃下再攪拌 10 分鐘。濃縮溶液，且將殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 0-40/0.1% HCl/水）純化，得到呈白色固體狀之 **BC2**（42 mg，27%）。LCMS (5-95, AB, 1.5 min)：RT = 0.773 min，m/z = 1201.6 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.23 - 7.21 (m, 2 H), 7.05 - 7.00 (m, 2 H), 4.88 - 4.82 (br, 2 H), 4.69 (s, 1 H), 4.60 - 4.49 (m, 5 H), 4.38 - 4.34 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 2 H), 3.88 - 3.79 (m, 2 H), 3.71 - 3.63 (m, 13 H), 3.51 - 3.44 (m, 4 H), 3.24 - 3.20 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.13 - 2.07 (m, 6 H), 1.02 (s, 9 H)。



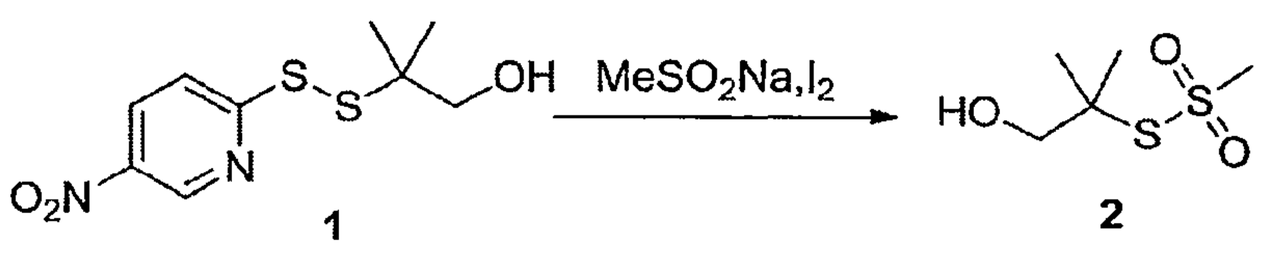
BC2（25.0 mg，0.0200 mmol）及 MC_SQ_Cit_PAB-PNP 於 DMF（2.0 mL）中之溶液添加 DIEA（10.36 mg，0.0800 mmol）。將反應溶液在 25℃下攪拌 2 h。將溶液藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 35-65/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC2**（16.89 mg，45%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.803 min，m/z = 900.4 $[M/2+H]+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.85 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.69 - 7.68 (m, 3 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.01-6.94 (m, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 5.06 (brs, 1 H), 4.89 - 4.67 (m, 12 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 4.01 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.71 - 3.61 (m, 15 H), 3.49 - 3.42 (m, 5 H), 3.31-3.22 (m, 3 H), 3.25-3.21 (m, 4 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.56-2.51 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.94 - 1.92 (m, 3 H), 1.78-1.74 (m, 2 H), 1.55 - 1.51 (m, 6 H), 1.28 - 1.26 (m, 4 H), 1.00 (s, 9 H)。

【0853】 x. **L1BC3** 例示性 L1-CIDE，L1BC3，可藉由以下方案合成：

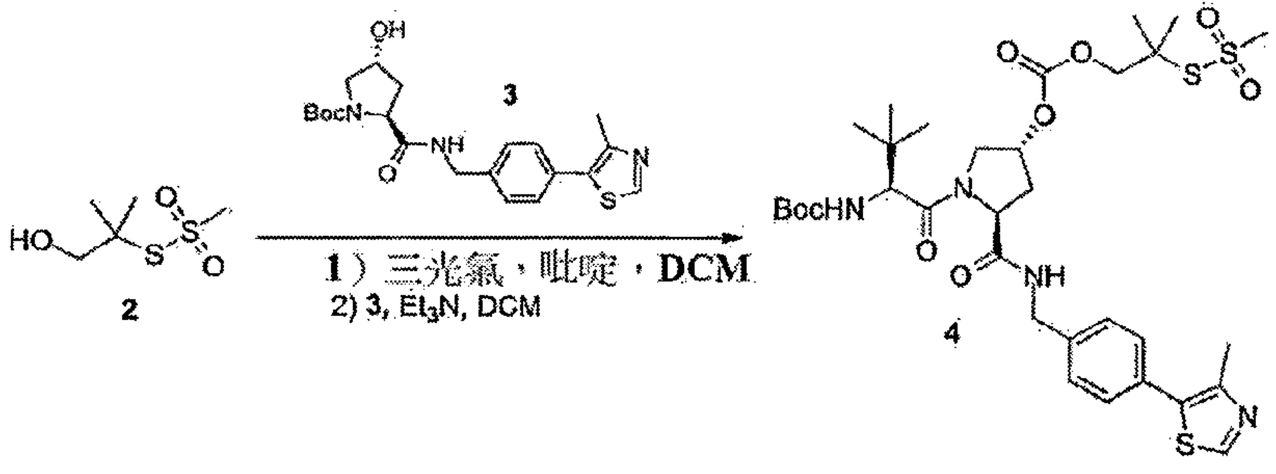


方案 12

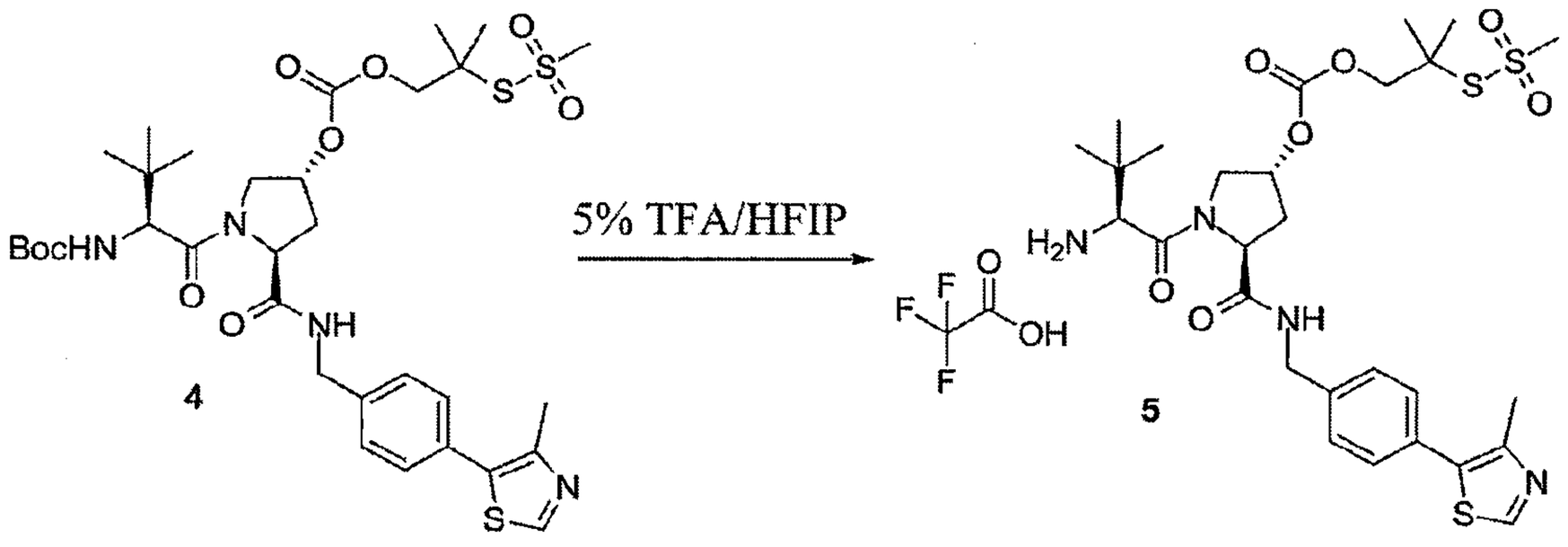


在 25℃下向 **1**（2.00 g，7.68 mmol）於 DCM（20 mL）中之溶液中添加 $MeSO_2Na$（3.92 g，38.41 mmol）及 I_2（3.90 g，15.37 mmol）。在將反應混合物在 50℃下攪拌 24 h 後，將其過濾且濃縮濾液。將其藉由管柱層析法（0-33% EtOAc/石油醚，R_f = 0.3）純化，得到呈黃色油狀之 **2**（400 mg，28.3%）。^{1}HNMR

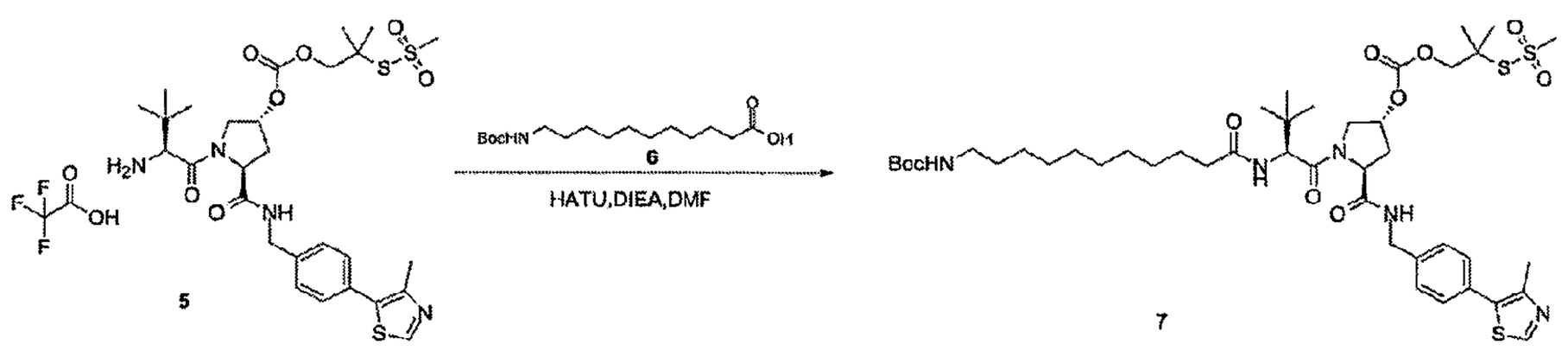
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81 (s, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H)。



向三光氣（322.06 mg，1.09 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液中添加吡啶（171.70 mg，2.17 mmol）及化合物 **2**（400.00 mg，2.17 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液。在將反應物在 25℃下攪拌 30 分鐘後，將其濃縮且再溶解於 DCM（20 mL）中。添加 Et_3N（438.83 mg，4.34 mmol）及化合物 **3**（1.73 g，3.25 mmol）之溶液，且將反應物在 25℃下攪拌 2 h。將混合物真空濃縮且藉由管柱層析法（0-10% MeOH/DCM，R_f= 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **4**（100.00 mg，6.2%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.962 min，*m/z* = 741.1 $[M+1]^+$。

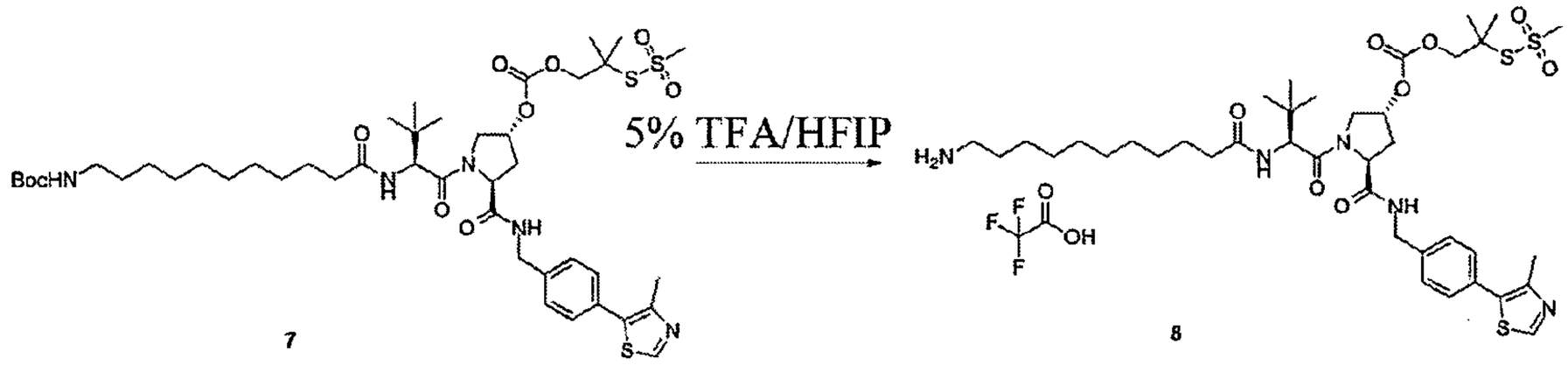


向化合物 **4**（100.00 mg，0.13 mmol）於 HFIP（6.00 mL）中之溶液中添加 TFA（0.30 mL）。在將反應溶液在 25℃下攪拌 1 h 後，將其真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **5**（TFA 鹽，101.00 mg，99.1%），其直接用於下一步驟。

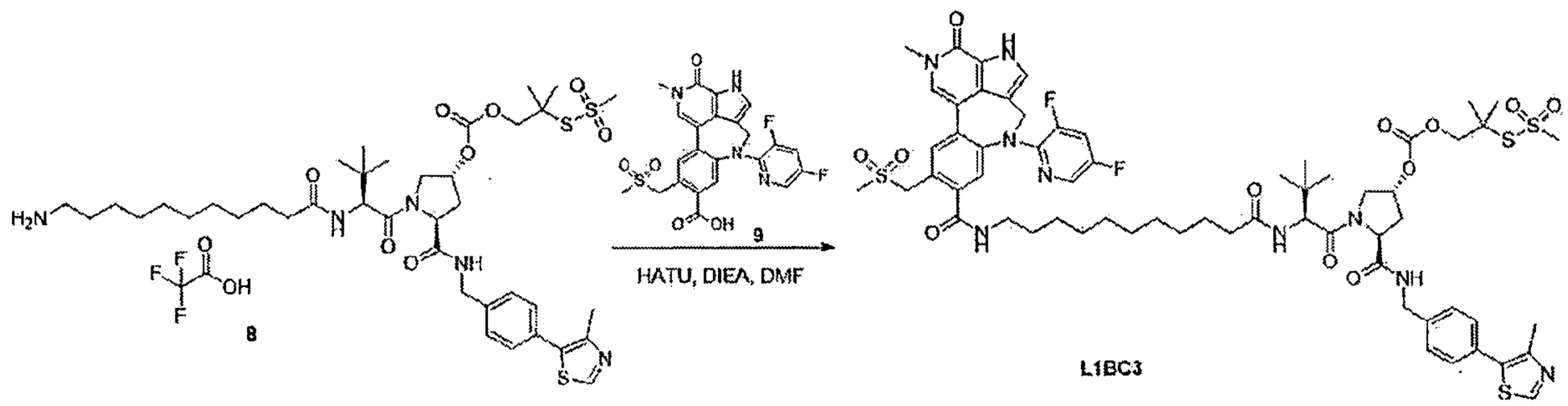


向化合物 **6**（44.36 mg，0.15 mmol）及 HATU（67.15 mg，0.18 mmol）於

DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（86.46 mg，0.67 mmol）。在將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘後，添加化合物 **5**（101.00 mg，0.13 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 30 分鐘。將混合物真空濃縮，且藉由管柱層析法（溶劑梯度：0-10% MeOH/DCM，Rf=0.6）純化，且然後藉由製備型 TLC（10 % MeOH/DCM，Rf= 0.6）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **7**（100.00 mg，74.4%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT= 1.066 min，m/z = 924.5 $[M+1]^+$；



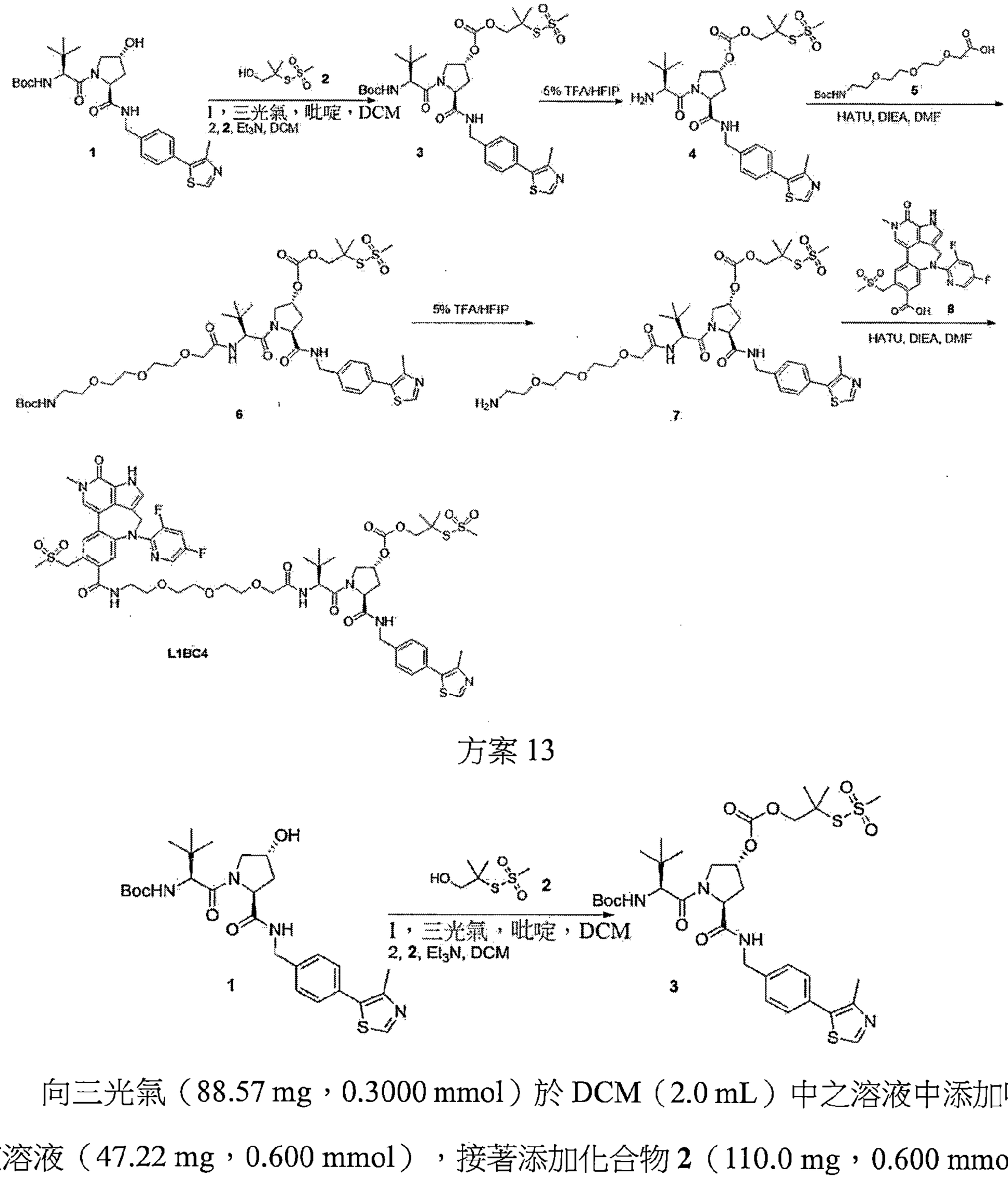
向化合物 **7**（44.36 mg，0.05 mmol）於 HFIP（6.00 mL）中之溶液中添加 TFA（0.30 mL）。將反應溶液在 25℃下攪拌 1 h。將溶液真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **8**（TFA 鹽，45.00 mg，94%）。



向化合物 9（20.00 mg，0.04 mmol）及 HATU（19.75 mg，0.05 mmol）於 DMF（15 mL）中之溶液中添加 DIEA（25.82 mg，0.20 mmol）。在將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘後，添加化合物 8（45 mg，0.05 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 30 分鐘。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 50-80/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC3**（35.00 mg，67%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT= 0.854 min，m/z = 654.1 $[M/2+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (brs, 2 H), 8.98 (s, 1 H), 8.61-8.58 (m, 1 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 8.06 (s, 1H), 7.89-7.86 (m,

2 H), 7.75 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.24 (brs, 2 H), 4.48-4.39 (m, 3 H), 4.37 - 4.29 (m, 4 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 4.24-4.08 (m, 4 H), 3.84-3.81 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.14 (brs, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.44 (s, 2 H), 1.60-1.48 (m, 10 H), 1.21 (brs, 12 H), 0.95 (s, 9 H)。

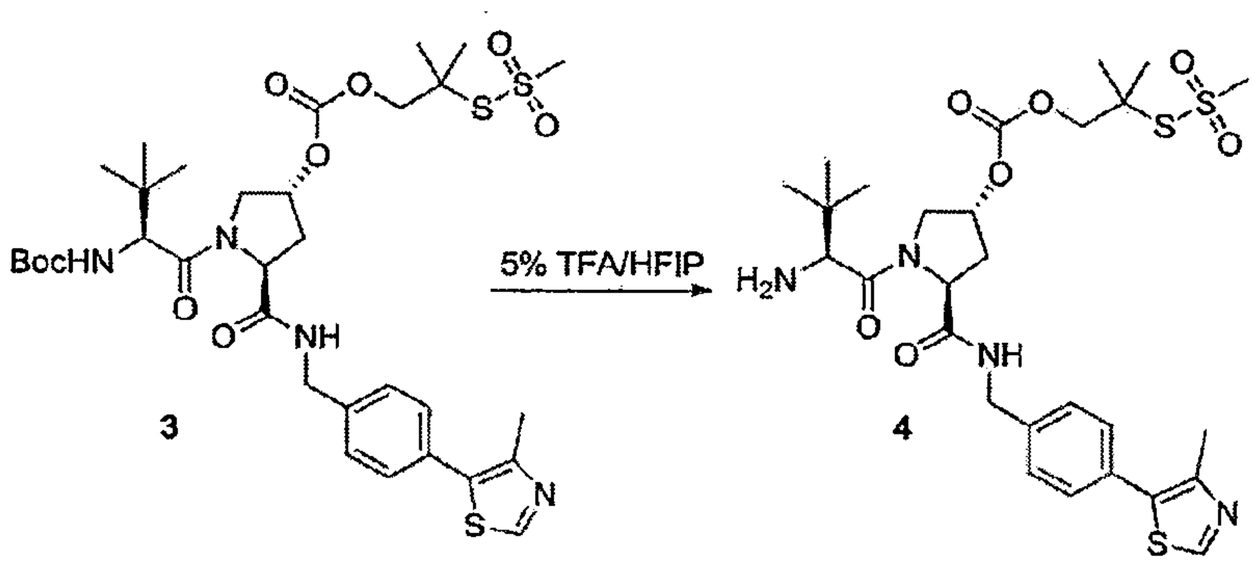
【0854】 xi. **L1BC4** 例示性 L1-CIDE，L1BC4，可藉由以下方案合成：



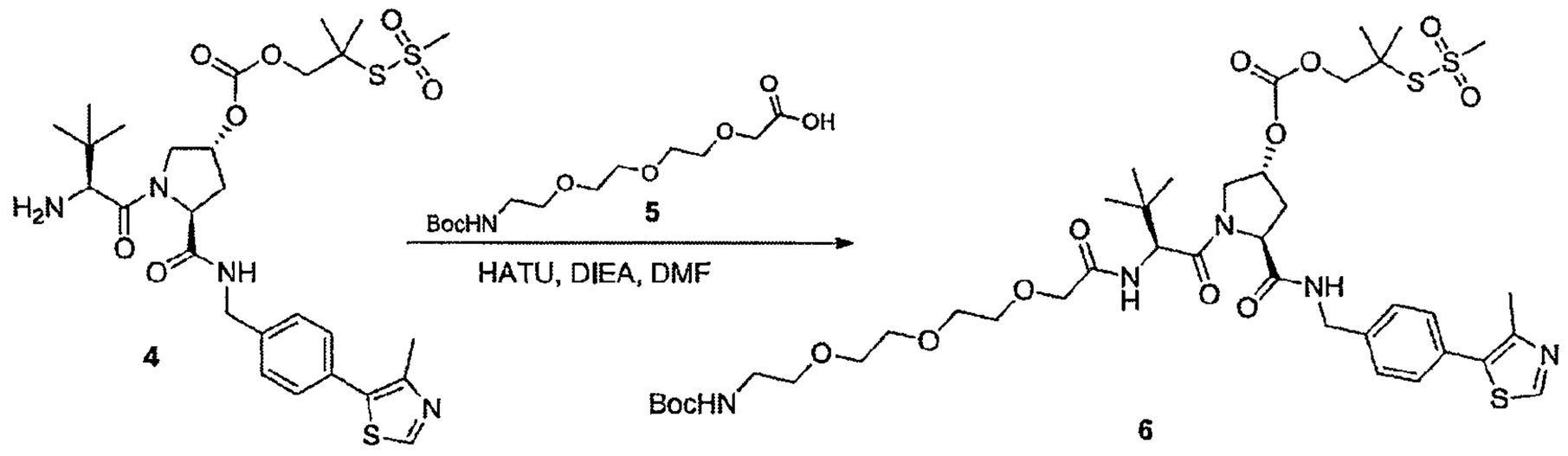
方案 13

向三光氣（88.57 mg，0.3000 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液中添加吡啶溶液（47.22 mg，0.600 mmol），接著添加化合物 **2**（110.0 mg，0.600 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液。將反應物在 25℃下攪拌 30 分鐘。將反應混合物

濃縮至乾，得到呈白色固體狀之粗產物（140 mg）。向此粗產物於 DCM（8.0 mL）中之溶液中添加 Et_3N（76.27 mg，0.7500 mmol）及化合物 **1**（200.0 mg，0.380 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液，且將反應物在 25℃下攪拌 2 h。將混合物濃縮且藉由管柱層析法（0-10% MeOH/DCM，Rf＝0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **3**（110 mg，36%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT＝0.955 min，m/z＝741.3 $[M+1]^+$。

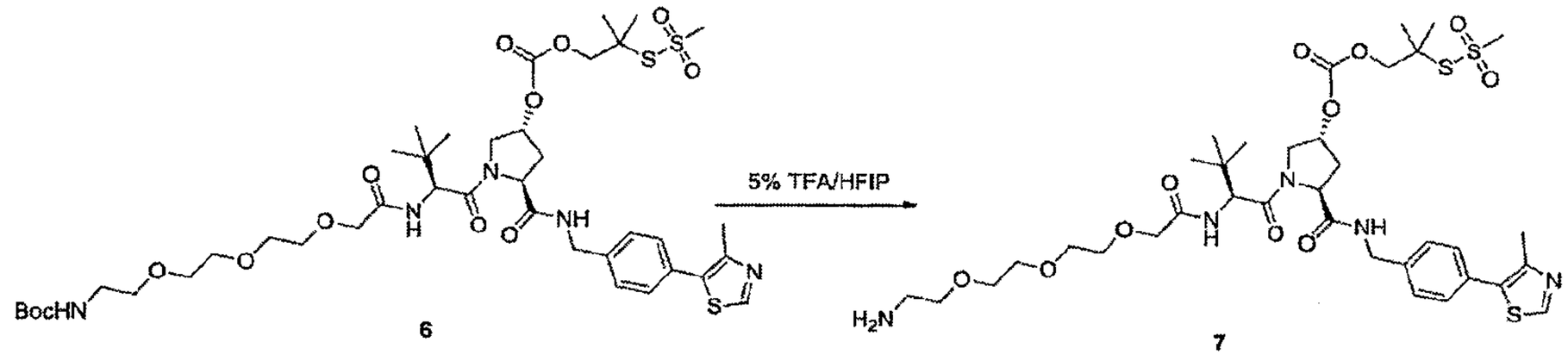


向化合物 **3**（55.0 mg，0.0700 mmol）於 HFIP（6.0 mL）中之溶液中添加 TFA（0.30 mL）。將反應溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，得到呈黃色油狀之化合物 **4** TFA 鹽（56.0 mg），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.697 min，m/z = 641.1 $[M+1]^+$。

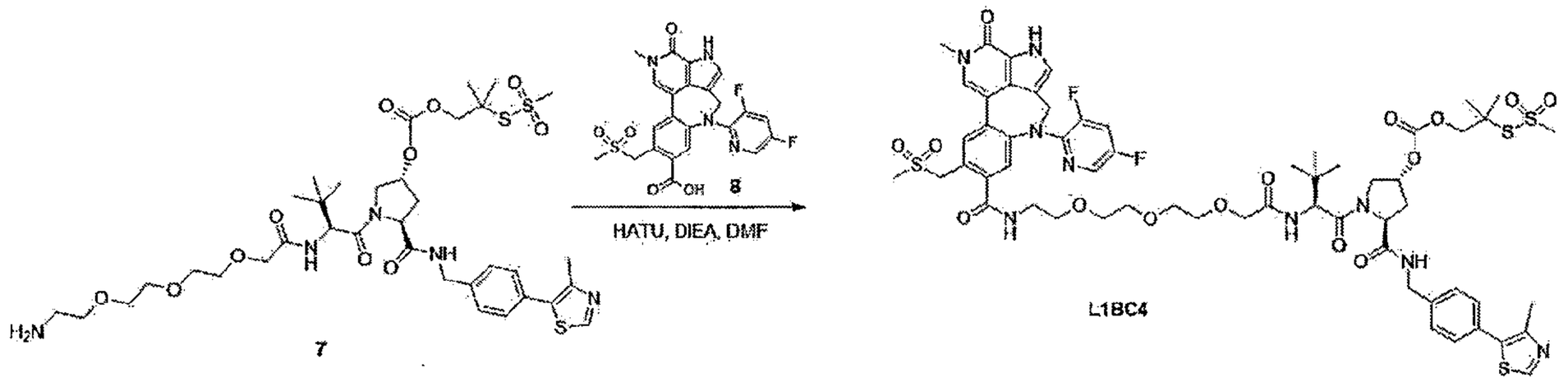


向化合物 **5**（29.64 mg，0.1000 mmol）及 HATU（42.31 mg，0.1100 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（47.94 mg，0.370 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘。向以上反應混合物中添加化合物 **4** 之 TFA 鹽（56.0 mg，0.0700 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。濃縮混合物且將所得殘餘物藉由製備型 TLC（5% MeOH/DCM，Rf=0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **6**（65

mg，82%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T=0.850 min，m/z = 952.3 $[M+23]^+$。

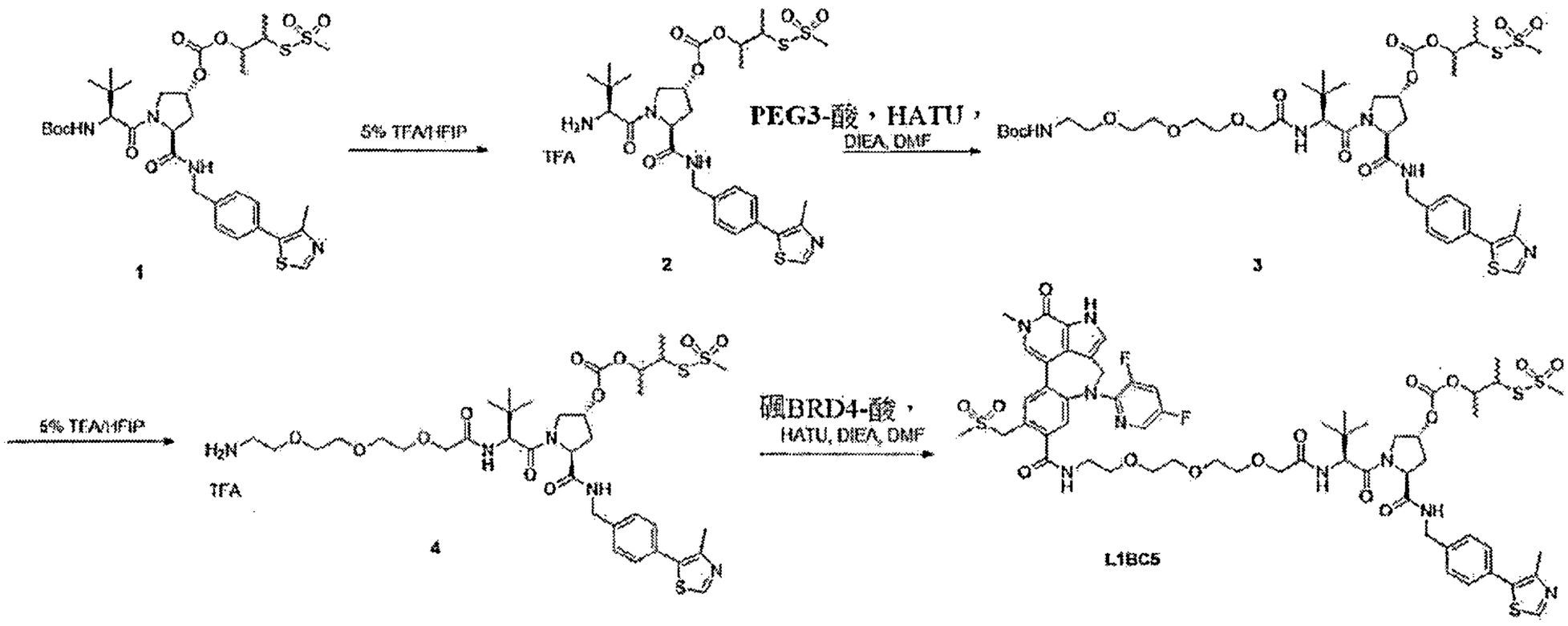


向化合物 **6**（65.0 mg，0.0600 mmol）於 HFIP（6.0 mL）中之溶液中添加 TFA（0.30 mL）。將反應溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，得到呈黃色油狀之化合物 **7** TFA 鹽（57 mg，99.7%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T=0.720 min，m/z = 852.2 $[M+23]^+$。

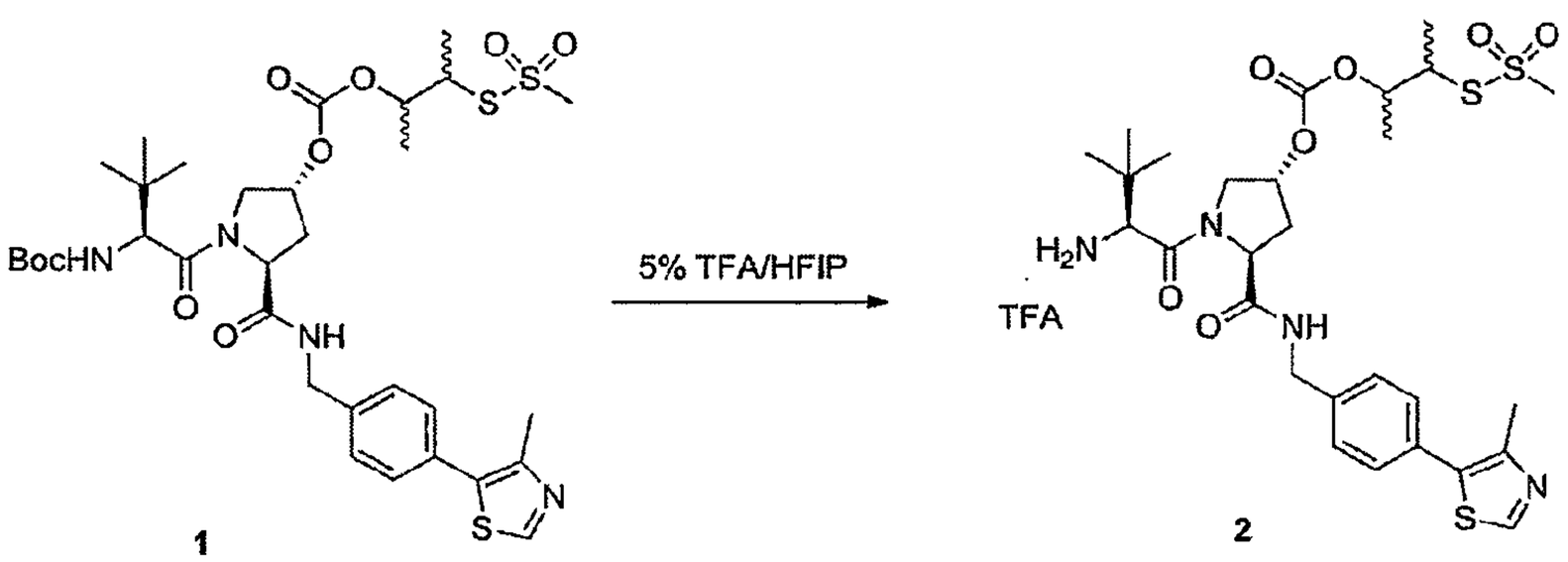


向化合物 8（20.0 mg，0.0400 mmol）及 HATU（19.75 mg，0.0500 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（22.46 mg，0.1700 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘。向以上混合物中添加化合物 7 TFA 鹽（32.8 mg，0.030 mmol），且將混合物在 25℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（41-71 水（0.225%FA）-ACN）純化，得到呈白色固體狀之所需產物 **L1BC4**（21.79 mg，42%產率）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.819 min，m/z = 1313.6$[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (brs, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 5H), 7.28 (brs, 2H), 5.95 (brs, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 2H), 4.62 - 4.26 (m, 7H), 4.07 - 3.86 (m, 4H), 3.62 (brs, 5H), 3.53 (brs, 10H), 2.90 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 7 H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.23 (brs, 1H), 0.91 (s, 9H)。

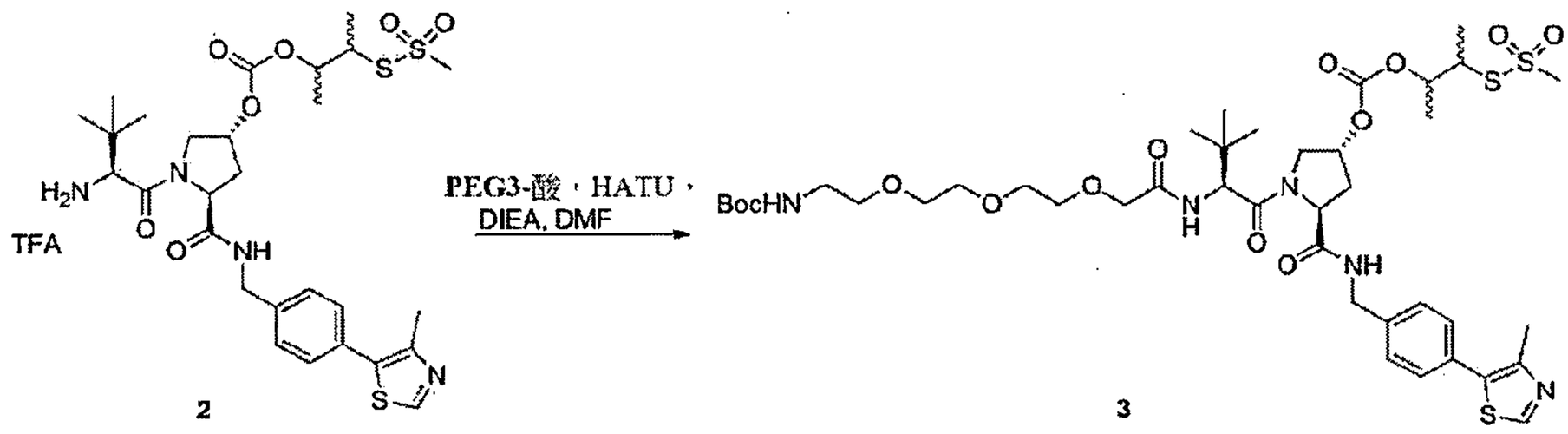
【0855】 xii. **L1BC5** 例示性 L1-CIDE，L1BC5，可藉由以下方案合成：



方案 14

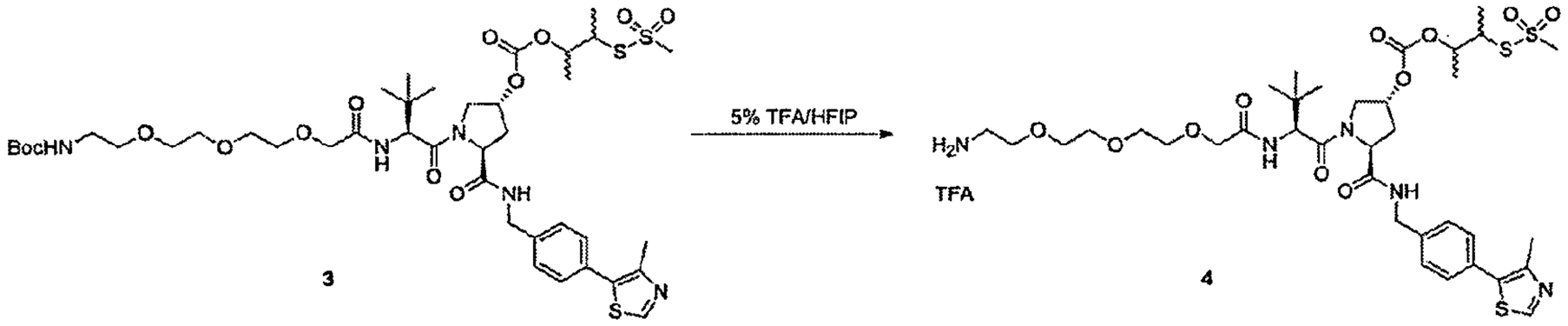


將化合物 **1**（100.0 mg，0.1300 mmol）於 TFA（0.2 mL）及 HFIP（4.0 mL）之混合物中之溶液在 20℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，且將殘餘物用 DMF（8 mL）稀釋。將其再次真空濃縮，得到呈粗製無色油狀之化合物 **2**（100 mg，98.2%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.705 min，m/z = 663.1 $[M+23]^+$。

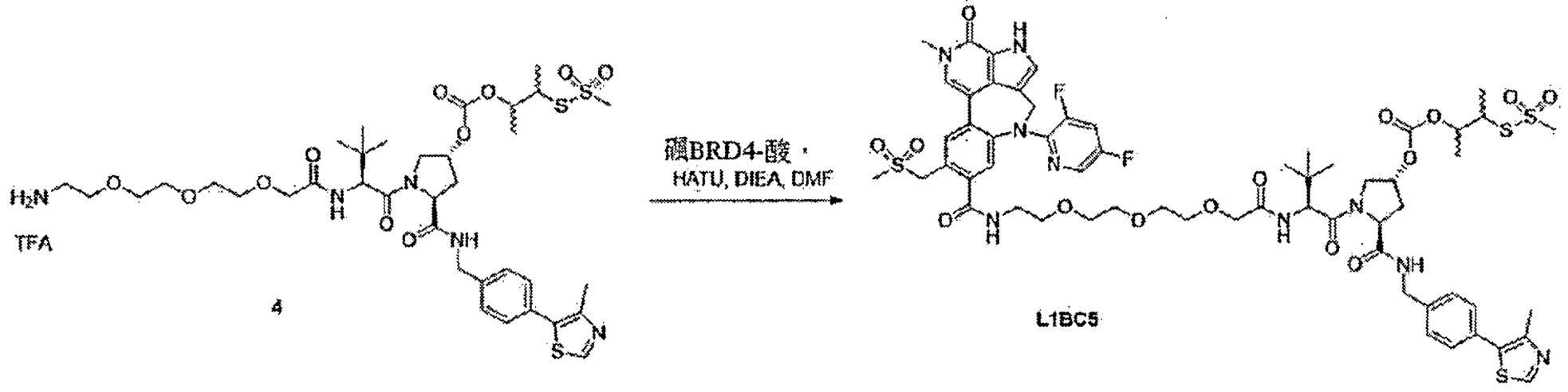


向 2-[2-[2-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸（40.71 mg，0.1300 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（68.48 mg，0.530 mmol）

及 HATU（60.45 mg，0.1600 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後添加化合物 **2**（100.0 mg，0.1300 mmol）。將所得反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h。濃縮溶液且將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f= 0.5）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **3**（110 mg，77%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.942 min, m/z = 952.4 $[M+23]^+$。



將化合物 **3**（50.0 mg，0.0500 mmol）於 TFA（0.20 mL）及 HFIP（4.0 mL）之混合物中之溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，且將殘餘物用 DMF（6.0 mL）稀釋。再次濃縮以移除剩餘的 TFA，得到呈粗製無色油狀之化合物 **4**（50 mg，98.5%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.740 min，m/z = 830.3 $[M+1]^+$。

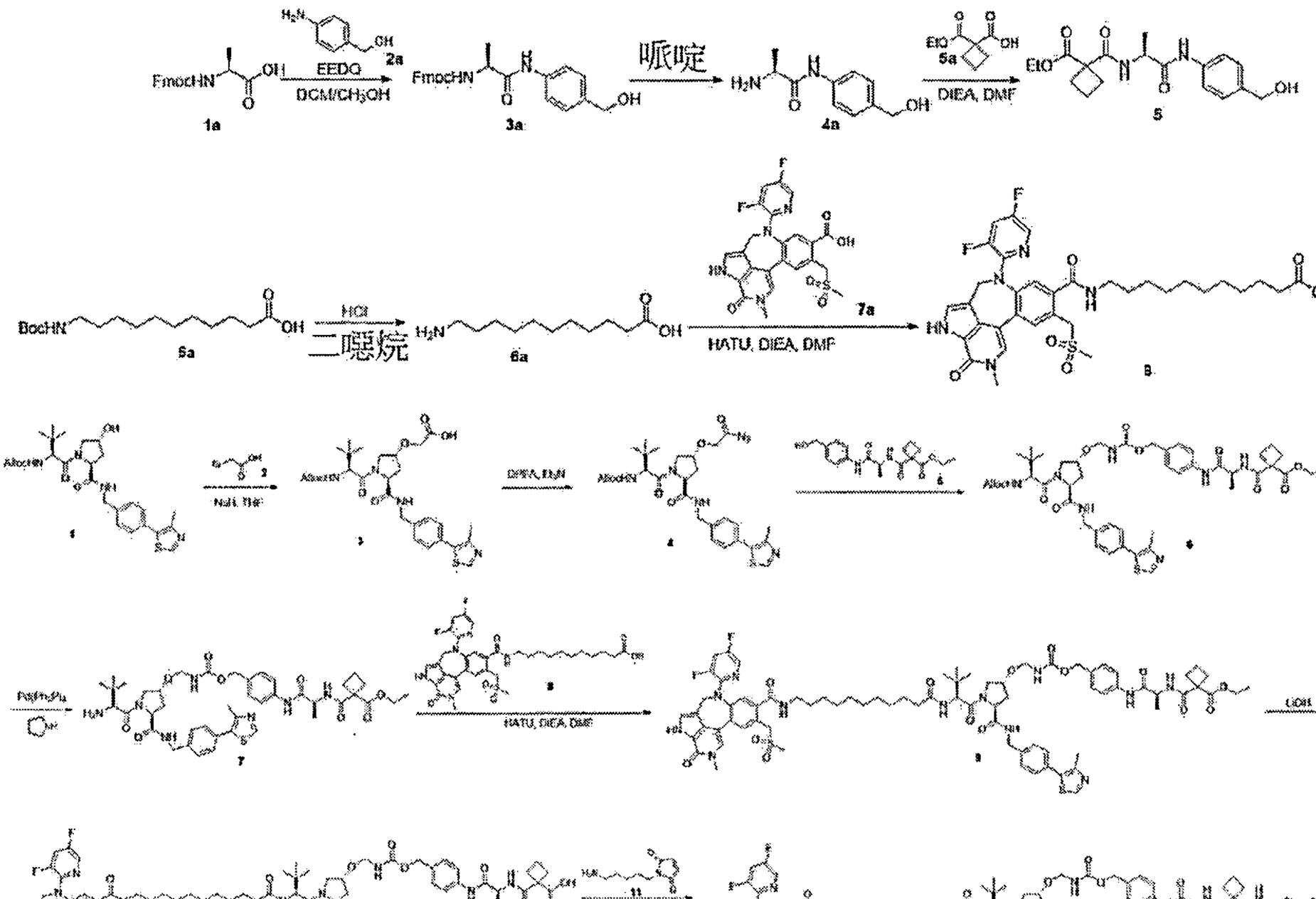


向碸 BRD 4-酸（20.0 mg，0.0400 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（20.66 mg，0.1600 mmol）及 HATU（18.23 mg，0.0500 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，然後添加化合物 4（45.27 mg，0.0500 mmol）。在將反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h 後，將其濃縮且藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 36-66/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC5**（15 mg，29%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.839 min，m/z = 1334.2 $[M+23]^+$；

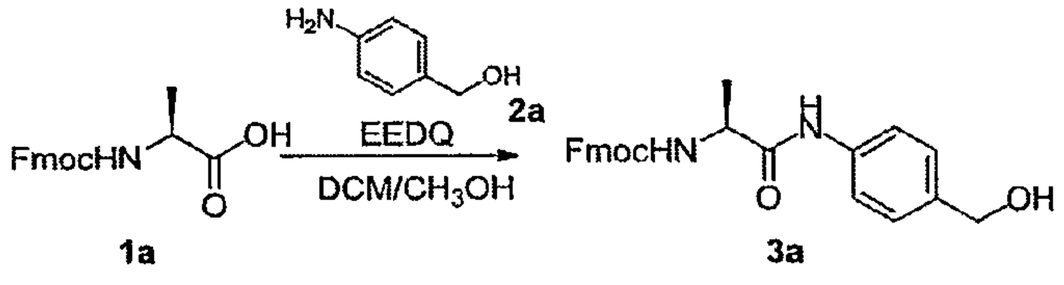
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.62 - 4.51

(m, 4H), 4.34 - 4.22 (m, 4H), 4.04 - 3.92 (m, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 11H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.47 - 2.45 (m, 4H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 1.46 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 4H), 1.03 - 1.00 (m, 9H)。

【0856】 xiii. **L1BC6** 例示性 L1-CIDE，L1BC6，可藉由以下方案合成：

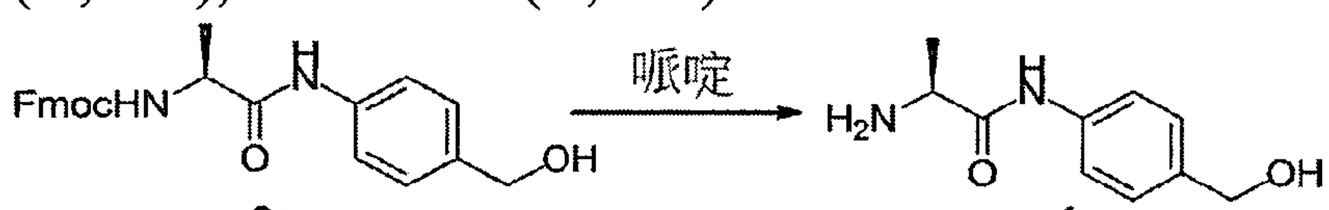


方案 15



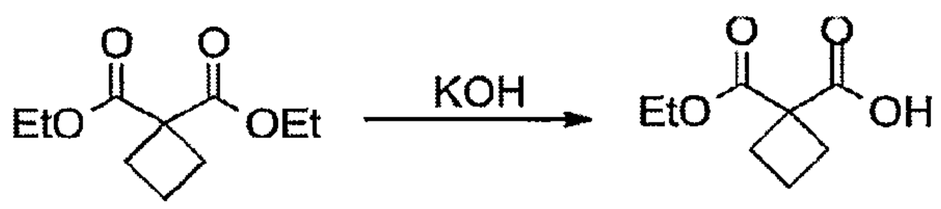
向化合物 **1a**（5.000 g，16.06 mmol）於 DCM（50 mL）及 MeOH（10 mL）中之攪拌溶液中添加 EEDQ（7.943 g，32.12 mmol）。在將其攪拌 10 分鐘後，在 20℃下在 N_2 下添加化合物 **2a**（2.967 g，24.1 mmol）。在將混合物在 20℃下攪拌 12 h 後，將其濃縮，且藉由甲基第三丁基醚（20 mL×3）及 DCM（20 mL）洗滌，得到呈白色固體狀之化合物 **3a**（5.000 g，75%）。LCMS（5-95，AB，

1.5 min）：R_T=0.876 min，m/z = 439.2 $[M+23]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.73 - 7.62 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.38-7.19 (m, 6 H), 5.08 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.29 - 4.21 (m, 2 H), 4.18 - 4.15 (m, 2 H), 1.28 - 1.23 (m, 3 H)。



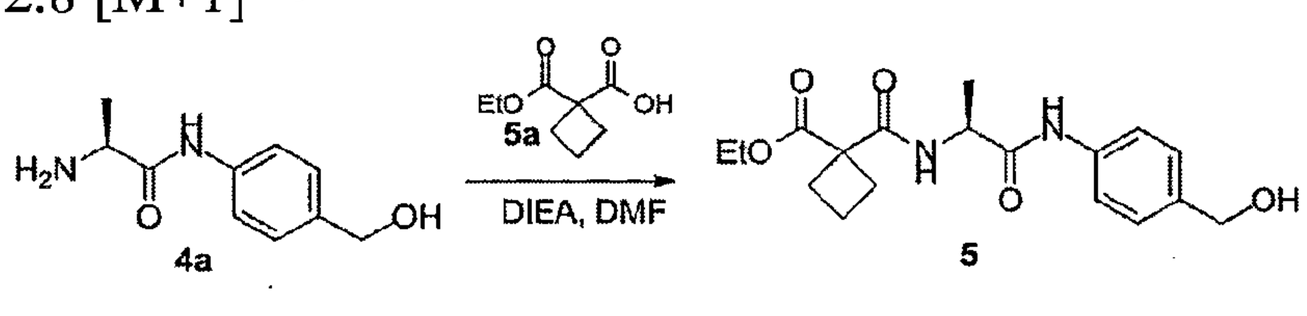
3a **4a**

在 25℃下向哌啶（3.066 g，36.02 mmol）於 DMF（50 mL）中之溶液中添加化合物 **3a**（3.000 g，7.2 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 1 h 且濃縮，得到粗產物，將粗產物用甲基第三丁基醚（10 mL×3）洗滌，得到呈白色固體狀之化合物 **4a**（1.390 g，99.3%），其直接用於下一步驟。



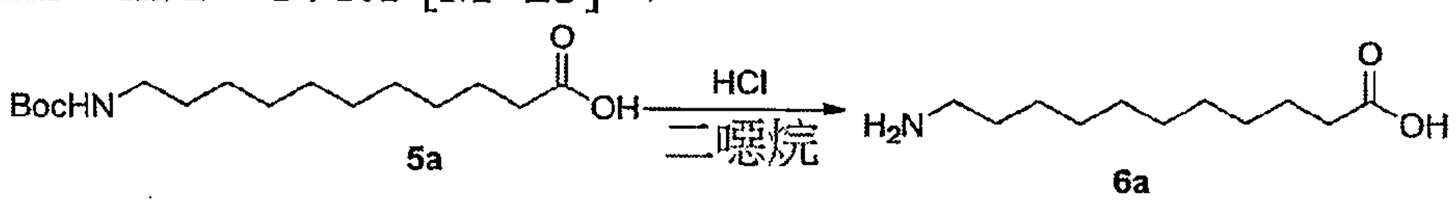
4b **5a**

在 18℃下向化合物 **4b**（20.00 g，99.89 mmol）於 EtOH（100 mL）中之攪拌溶液中添加 KOH（5.6 g，99.89 mmol）/水（10 mL）中。將反應混合物在 80℃下攪拌 4 h。將混合物濃縮至乾，且分配於 EtOAc（100 mL）與 H_2O（130 mL）之間。將水相用 HCl（1.0 M）酸化至 pH = 3.0，且用 EtOAc（120 mL×2）萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **5a**（13.5 g，78.5%）。粗產物直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T=0.560 min，m/z = 172.8 $[M+1]^+$。

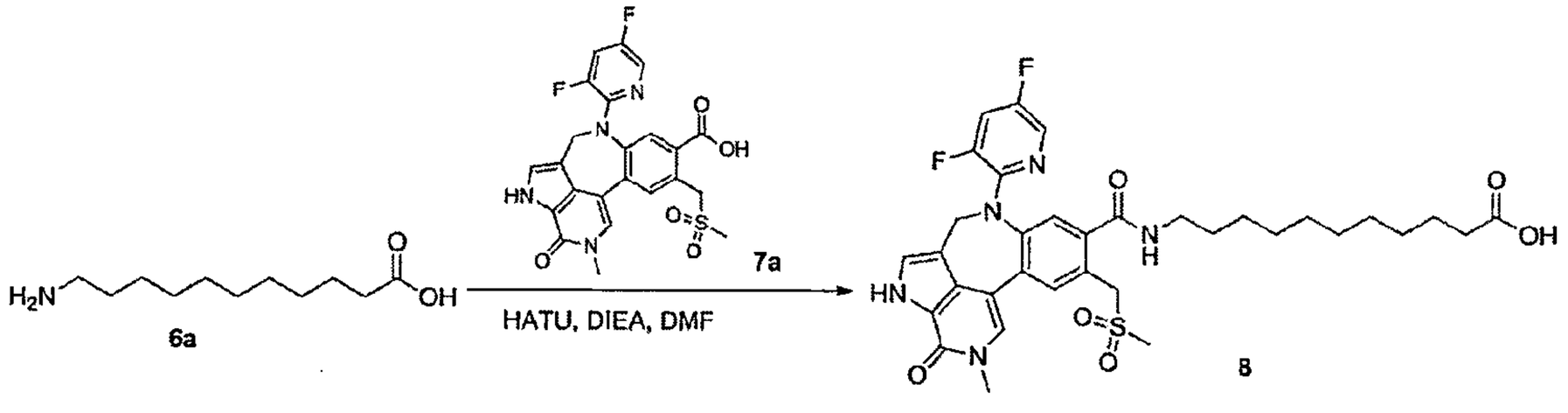


向化合物 **5a**（1.478，8.59 mmol）於 DMF（20 mL）中之混合物中添加 HATU（4.081 g，10.73 mmol）及 DIEA（4.624 g，35.78 mmol）。將混合物攪拌 30 分鐘，然後在 25℃下添加化合物 **4a**（1.390 g，7.16 mmol）。將混合物攪拌 2 h。

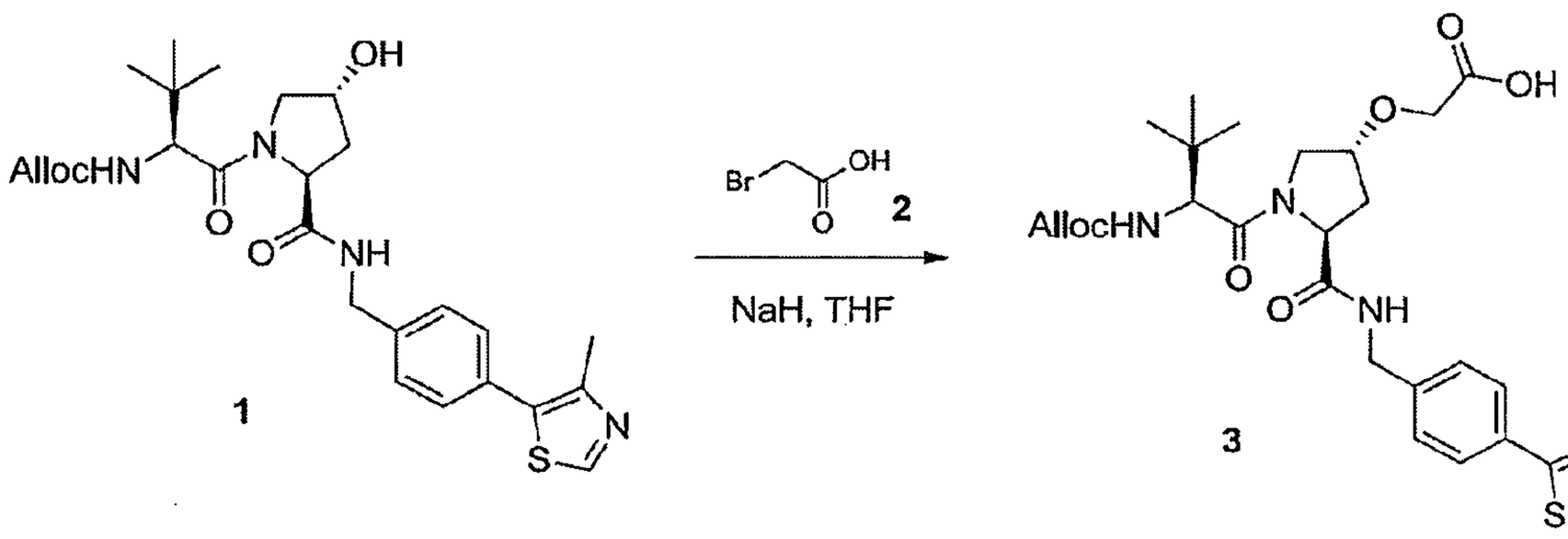
濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析法（0-10% MeOH/DCM，R_f=0.6）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **5**（1.900 g，70.7%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T =0.766 min，m/z = 371.1 $[M+23]^+$；



將化合物 **5a**（30.0 mg，0.1000 mmol）在 25℃下溶解於 4 M HCl/二噁烷（2.0 mL）中，將混合物在 25℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，得到呈灰色固體狀之粗產物化合物 **6a**（23.66 mg，100%），其直接用於下一步驟。

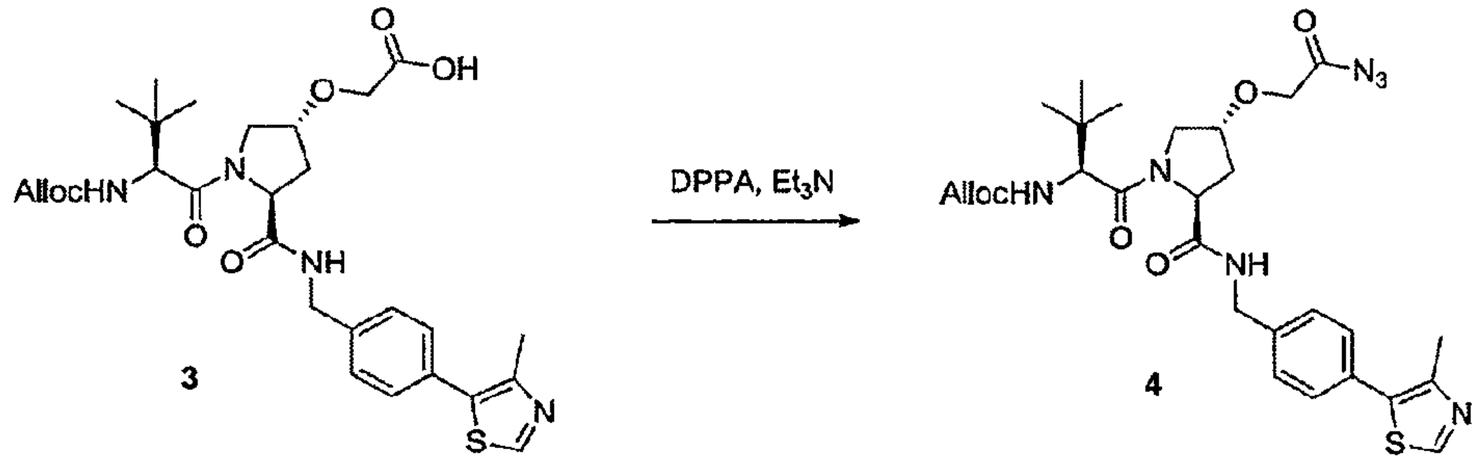


將化合物 **7a**（25.0 mg，0.0500 mmol）、DIEA（19.37 mg，0.1500 mmol）及 HATU（22.79 mg，0.0600 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 50 分鐘。添加化合物 **6a**（17.82 mg，0.0700 mmol），且將反應混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，且將殘餘物藉由製備型 TLC（12% MeOH/DCM，Rf=0.4）純化，得到呈灰色固體狀之產物化合物 **8**（34 mg，99.5%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T =0.817 min，m/z = 684.3 $[M+1]^+$。

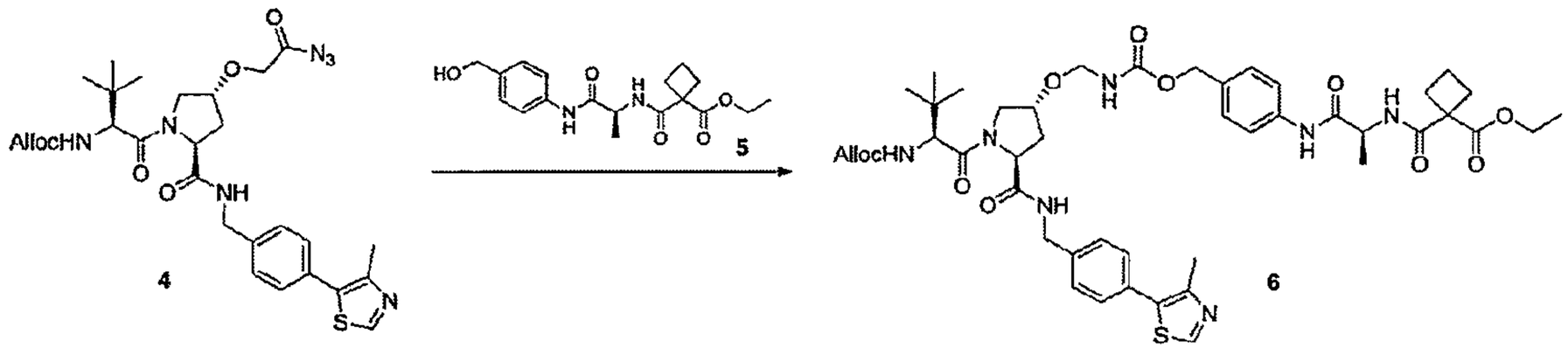


將 NaH（60%，240.95 mg，6.02 mmol）懸浮於 THF（4.0 mL）中，且在 25℃下逐滴添加於 THF（3.0 mL）中之化合物 **1**（310.0 mg，0.600 mmol），且

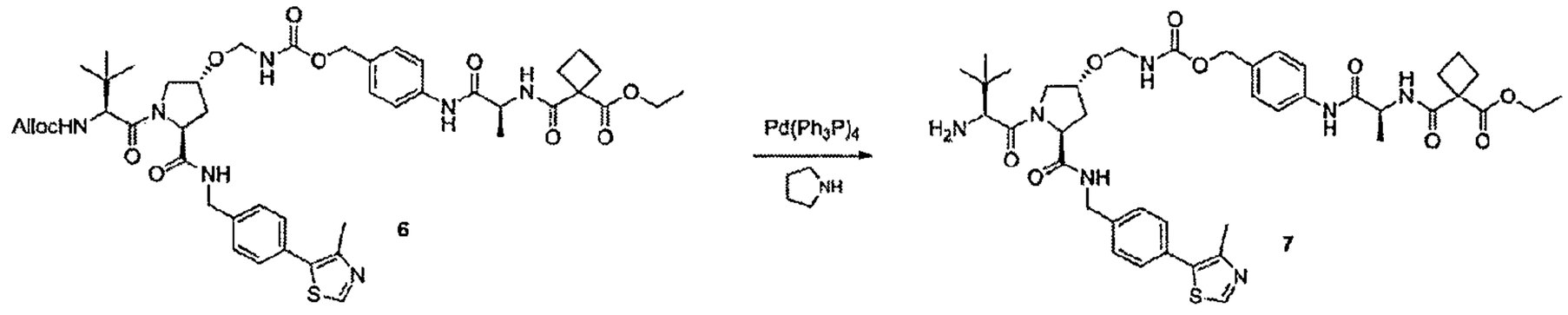
將反應混合物在 25℃下攪拌 2 h。然後添加於 THF（3.0 mL）中之化合物 **2**（125.55 mg，0.900 mmol）。在將所得反應混合物在 25℃下攪拌 12 h 後，將其用水（10 mL）淬滅且用 EtOAc（10 mL）萃取。分離水層，且用 HCl（2.0 M）酸化至 pH ＝ 3.0，且用 10% MeOH/DCM 溶液（10 mL×2）萃取。將 DCM 層乾燥且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗產物化合物 **3**（320 mg，92.8%），其直接用於下一步驟。



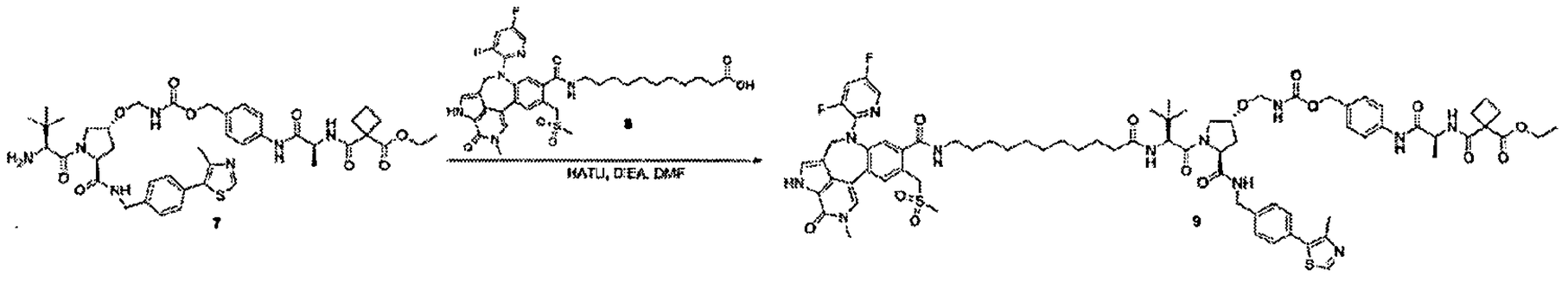
向化合物 **3**（100.0 mg，0.1700 mmol）及 DPPA（96.11 mg，0.350 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 Et_3N（70.68 mg，0.7000 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物用水（5.0 mL）稀釋，且用甲苯（3.0 mL×2）萃取。甲苯層經 Na_2SO_4 及 4A 分子篩乾燥，過濾，且濾液直接用於下一步驟。



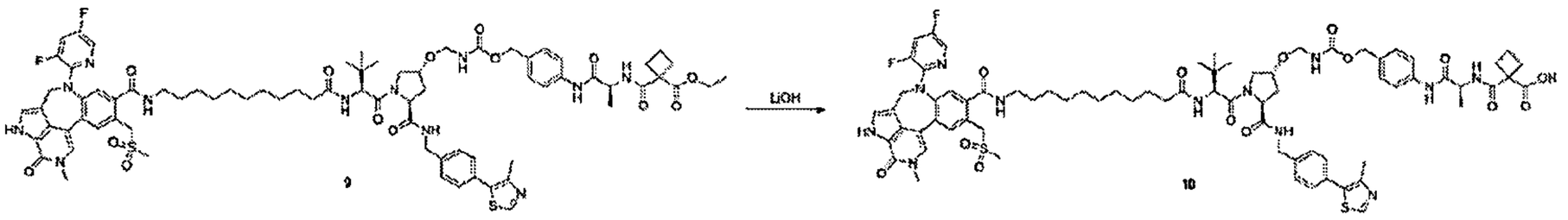
向以上化合物 **4**（100.0 mg，0.1700 mmol）於甲苯（6.0 mL）及 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加化合物 **5**（58.29 mg，0.1700 mmol）及二月桂酸二丁錫（10.57 mg，0.0200 mmol），且將混合物在 80℃下攪拌 1 h。將反應混合物過濾，且將濾液濃縮且藉由製備型 TLC（8% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.5）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **6**（100 mg，65%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.769 min，m/z = 918.4 $[M+1]^+$。



向化合物 **6**（80.0 mg，0.0900 mmol）於 DCM（3.0 mL）及 MeOH（0.30 mL）中之溶液中添加 $Pd(Ph_3P)_4$（10.07 mg，0.0100 mmol）及吡咯啶（30.99 mg，0.440 mmol），混合物在 N_2 下在 25℃下攪拌 1 h。濃縮反應混合物且將殘餘物藉由製備型 TLC（12% MeOH/DCM，Rf＝0.4）純化，得到呈棕色固體狀之化合物 **7**（46 mg，63%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT＝0.671 min，m/z＝834.2 $[M+1]^+$。

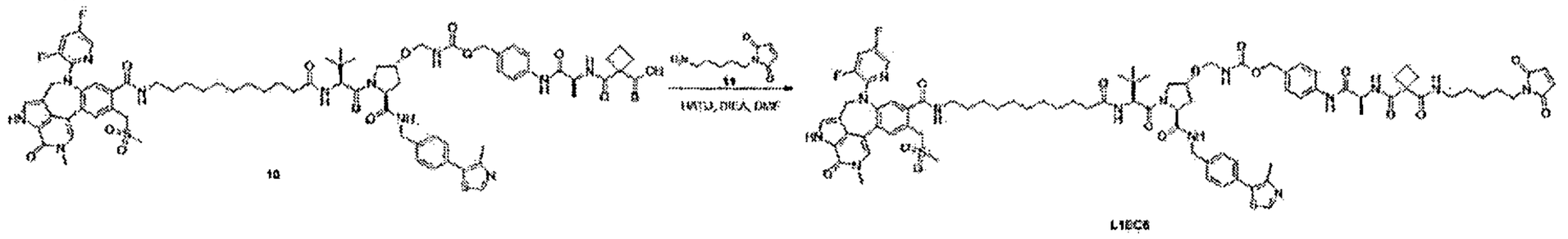


將化合物 **8**（34.0 mg，0.0500 mmol）、DIEA（19.28 mg，0.150 mmol）及 HATU（28.36 mg，0.0700 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 50 分鐘，且然後添加化合物 **7**（45.62 mg，0.0500 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物且將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf＝0.5）純化，得到呈灰色固體狀之產物化合物 **9**（60 mg，81%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT＝0.814 min，m/z＝750.7 $[M/2+1]^+$。



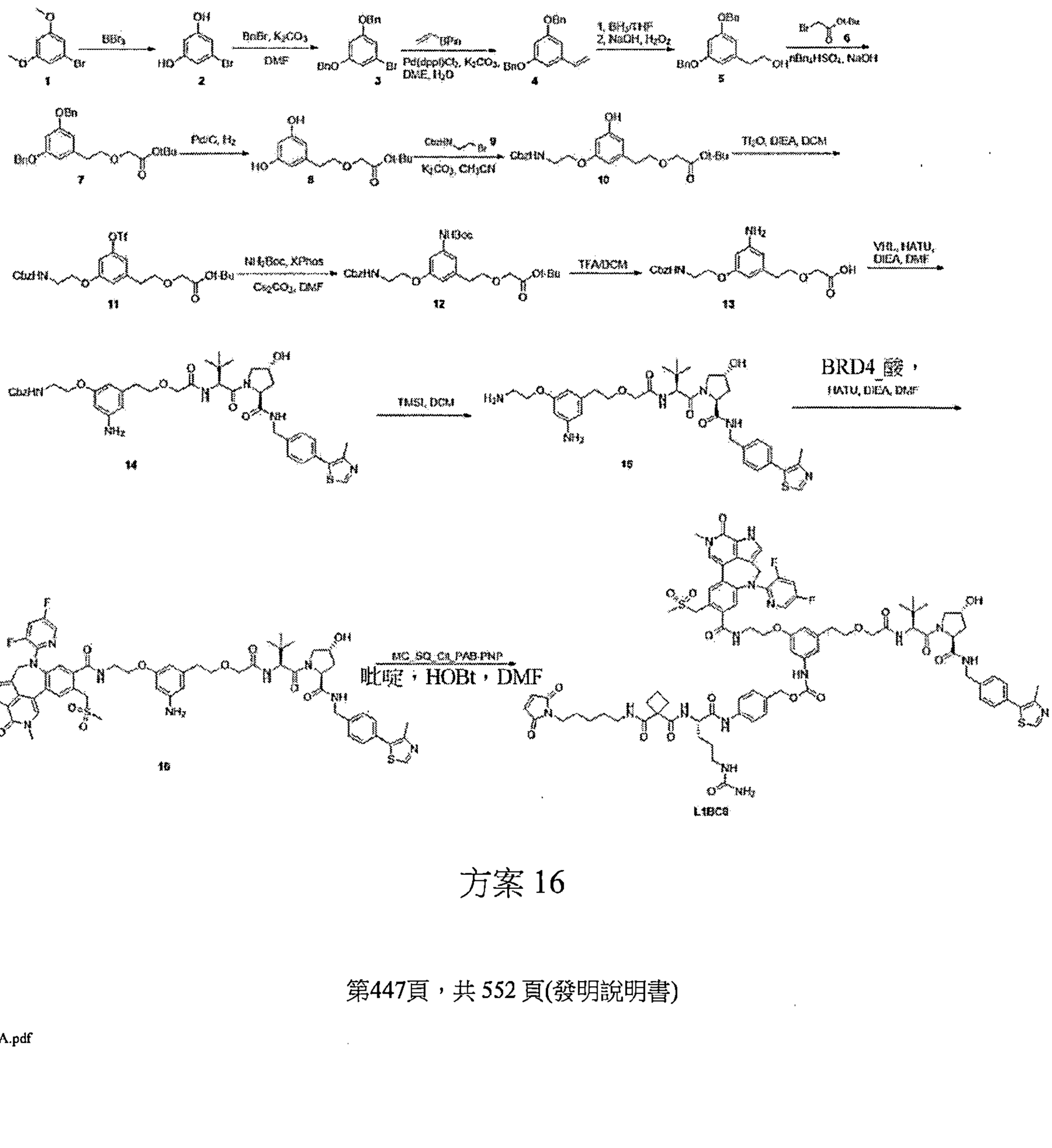
將化合物 **9**（60.0 mg，0.0400 mmol）溶解於 THF（2.0 mL）及 MeOH（1.0 mL）中，且在 25℃下添加 LiOH H_2O（8.39 mg，0.200 mmol）水溶液（1.0 mL）。將反應混合物在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮，且藉由製備型 HPLC（乙腈 27-47/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **10**（11 mg，19%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT＝0.700 min，m/z＝1097.5 [M (片

段)+1]$^+$。

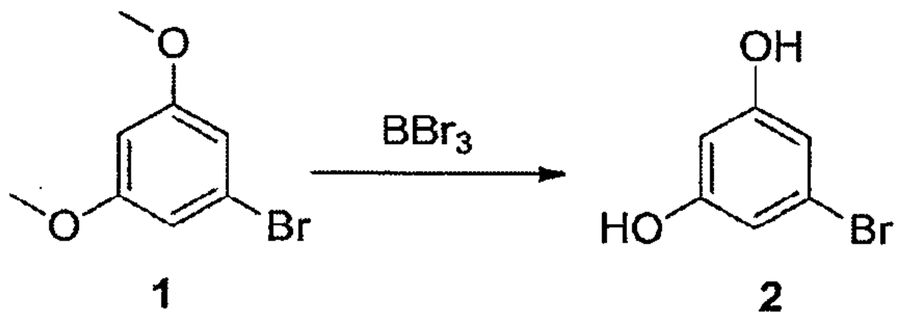


將化合物 10（10.0 mg，0.010 mmol）、DIEA（2.63 mg，0.020 mmol）及 HATU（3.88 mg，0.0100 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘，且然後添加化合物 **11**（1.86 mg，0.0100 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 45-65/水）純化，得到呈白色固體狀之產物 **L1BC6**（2.5 mg，23%）。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：RT = 1.950 min，m/z = 818.5 $[M/2+H]^+$。

【0857】 xiv. **L1BC8** 例示性 L1-CIDE，L1BC8，可藉由以下方案合成：

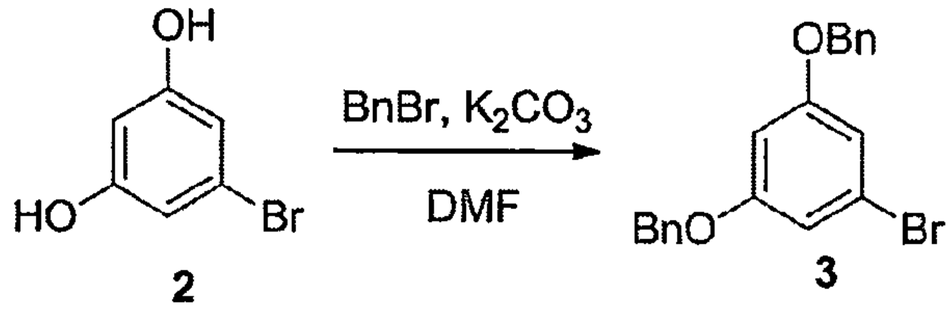


方案 16



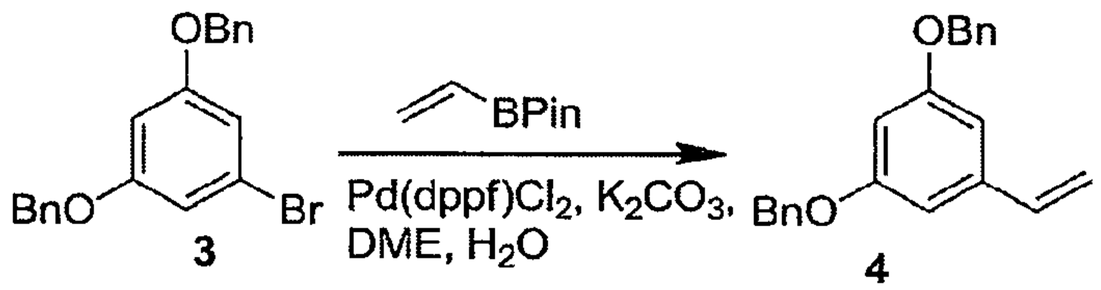
1 2

在0℃下向 **1**（25.0 g，115.18 mmol）於 DCM（200 mL）中之溶液逐滴添加 BBr_3（21.45 mL，230.35 mmol），且將混合物在25℃下攪拌 16 h。反應物由 MeOH（50 mL）淬滅，且真空濃縮，得到呈紅色油狀之 **2**（21.7 g，99.7%），其不經進一步純化即直接使用。



2 3

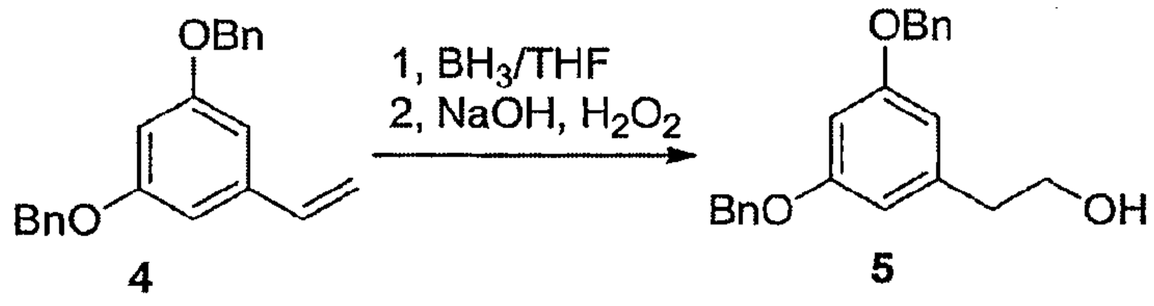
2（6.0 g，31.74 mmol）於 DMF（150 mL）中之溶液添加 K_2CO_3（8.77 g，63.49 mmol）及 BnBr（7.55 mL，63.49 mmol）。將混合物在25℃下攪拌 16 h。過濾混合物，且將有機層濃縮且藉由管柱層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之 **3**（11.0 g，94%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.35 (m, 10 H), 6.76 (s, 4 H), 6.54 (s, 1 H), 5.00 (s, 4 H)。



3 4

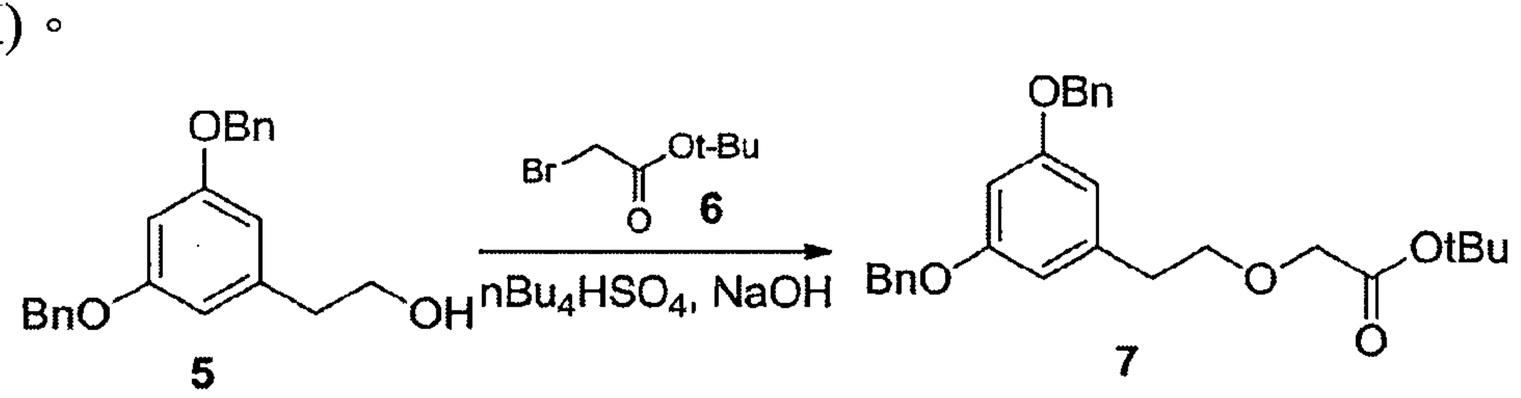
向 **3**（11.0 g，29.79 mmol）於 1,4-二噁烷（100 mL）及水（20 mL）中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$（2.18 g，2.98 mmol）、Cs_2CO_3（19.41 g，59.58 mmol）、乙烯基硼酸頻哪醇酯（6.88 g，44.69 mmol），將混合物在 N_2 下在100℃下攪拌 16 h。將溶液過濾且用 EtOAc（40 mL×3）萃取，且用水（50 mL）洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之 **4**（6.6 g，70%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.29 (m, 10 H), 6.67 (s, 2 H), 6.55-6.54 (m, 1 H), 5.70 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 10.8

Hz, 1H), 5.04 (s, 4H)。



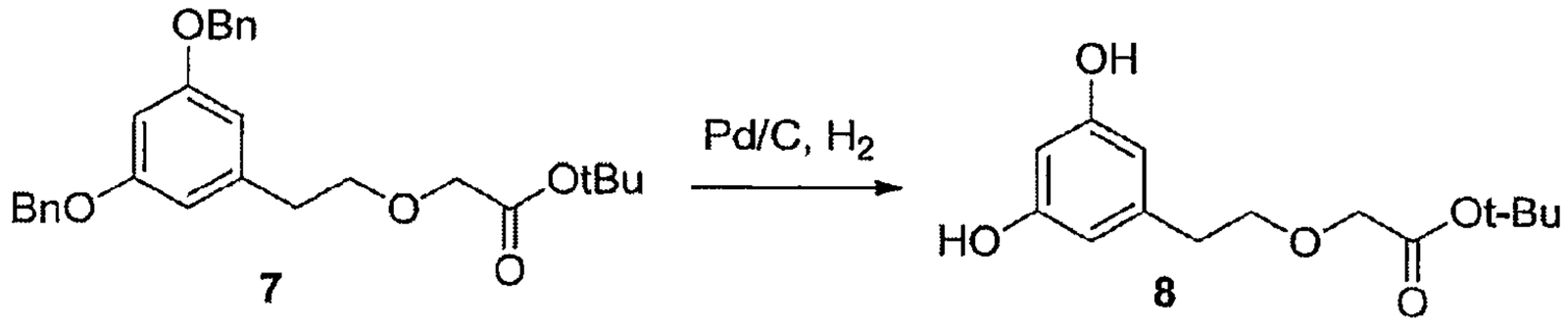
4　　5

在 0℃下在 N_2 下向 **4**（6.60 g，20.86 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中添加 BH_3/THF（31.29 mL，31.29 mmol），且將混合物在 25℃下攪拌 3 h。然後在 0℃下添加 NaOH 水溶液（3.0 M，10.43 mL，31.29 mmol），接著添加 H_2O_2（31.39 mL，312.9 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h。將反應物用 Na_2SO_3 溶液淬滅，且用 EtOAc（30 mL×3）及水（30 mL）萃取。有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且用管柱層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之 **5**（4.8 g，69%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1 H), 7.43-7.32 (m, 10 H), 6.52-6.49 (m, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 5.02(s, 4 H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H)。

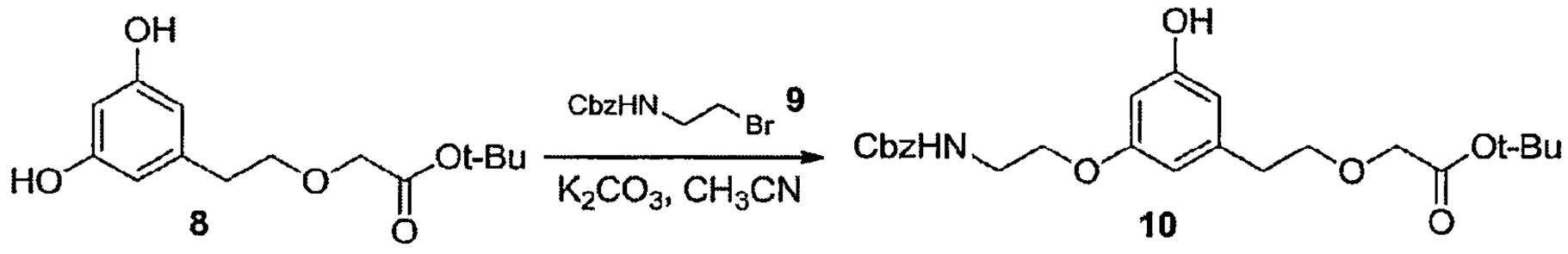


5　　7

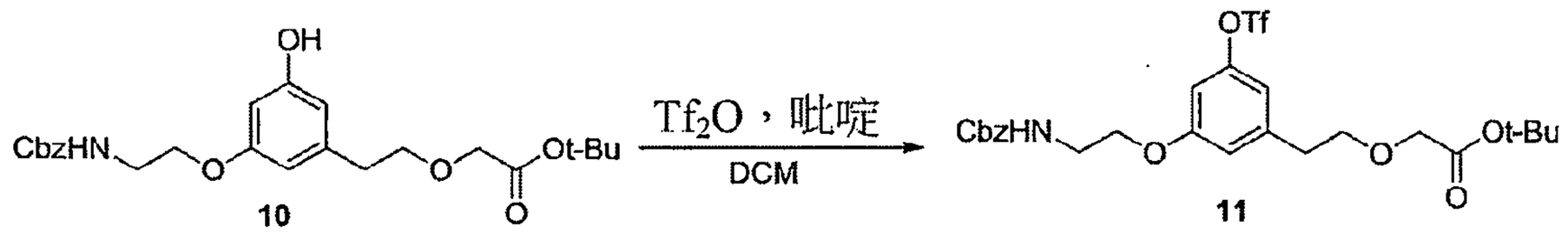
向 **5**（4.800 g，14.35 mmol）於甲苯（100 mL）中之混合物中添加 NaOH（22.965 g，574.15 mmol）於水（25 mL）中之溶液、^{n}Bu_4HSO_4（487.35 mg，1.44 mmol）及化合物 **6**（5.599 g，28.71 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 16 h。分離混合物，且將水層用 EtOAc（30 mL×2）萃取，用水（50 mL）及鹽水（20 mL×2）洗滌。濃縮合併之有機層，且將所得殘餘物藉由管柱層析法（0-20%EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之 **7**（4.00 g，62.1%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 1.186 min，m/z = 471$[M+23]^+$。



向 **7**（4.000 g，8.92 mmol）於 MeOH（50 mL）中之溶液中添加 10%鈀/碳（104.39 mg，0.980 mmol）。將混合物在 H_2（15 psi）下在 25℃下攪拌 16 h。將溶液過濾、濃縮且藉由管柱層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化，得到呈無色油狀之 **8**（2.100 g，88%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.855 min，m/z = 314 k[M+46]$^+$。

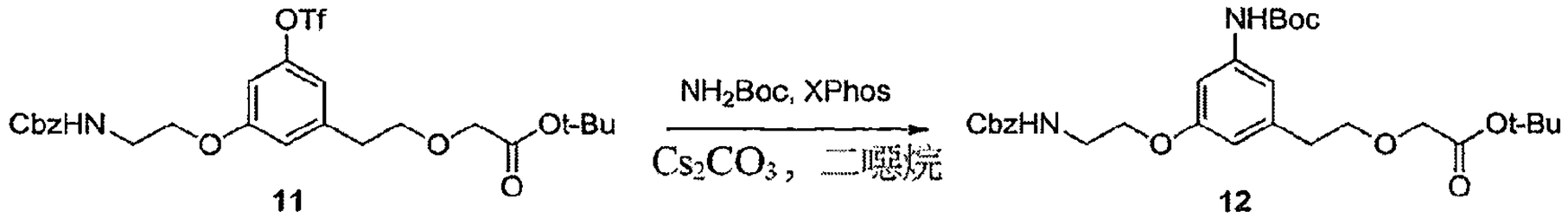


向化合物 **9**（2.222 mg，8.61 mmol）及化合物 **8**（2.100 g，7.83 mmol）於乙腈（50 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（1.73 g，12.52 mmol）及 KI（129.92 mg，0.7800 mmol）。將混合物在 70℃下攪拌 12 h。將混合物濃縮，用 EtOAc（40 mL）稀釋，且用水（20 mL×2）洗滌。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 20-80% / 0.225% FA/水）純化，得到呈無色油狀之 **10**（1.100 g，32%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T= 0.978 min，*m/z* = 468.1 [M+23]$^+$。



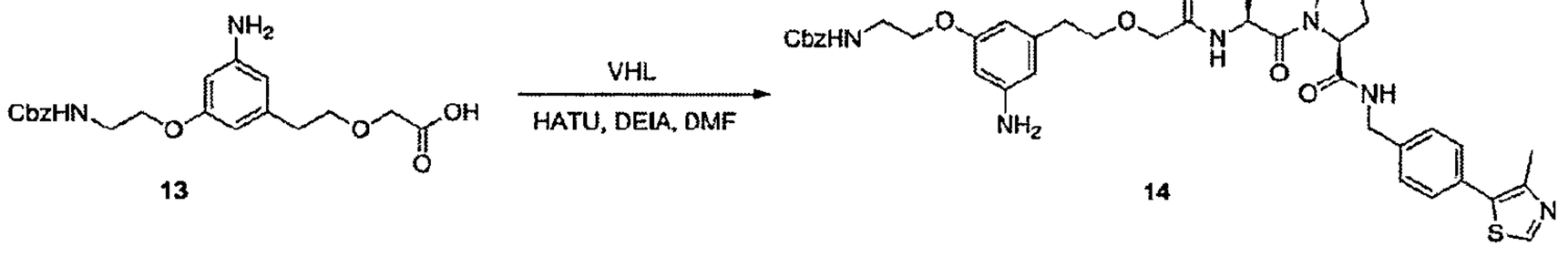
向化合物 **10**（330.0 mg，0.740 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中添加吡啶（0.30 mL，3.7 mmol）及 Tf_2O（0.25 mL，1.48 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 1 h。將混合物用 EtOAc（50 mL）稀釋且分配。將有機物用檸檬酸（10 mL×3）洗滌且濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物化合物 **11**（427 mg，99.8%），

其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）R_T =0.985 min，m/z = 600.3 $[M+23]^+$。



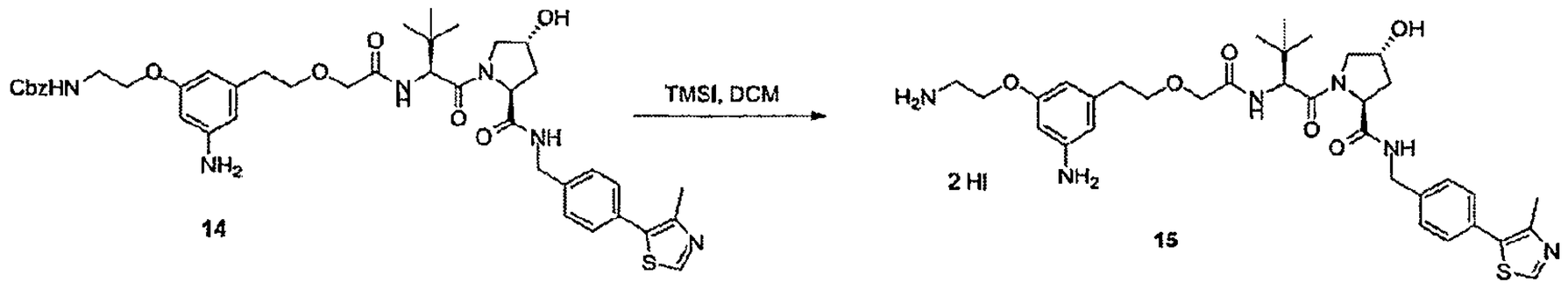
在 25℃下向化合物 **11**（427.0 mg，0.7400 mmol）於 1,4-二噁烷（20 mL）中之溶液中添加胺基甲酸第三丁酯（129.91 mg，1.11 mmol）、Cs_2CO_3（481.8 mg，1.48 mmol）、XPhos（35.24 mg，0.0700 mmol）及 $Pd(OAc)_2$（8.3 mg，0.0400 mmol）。將反應混合物在 N_2 下在 110℃下攪拌 16 h。將混合物濃縮且藉由管柱層析法（0-40% EtOAc/石油醚，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **12**（220 mg，55%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T =0.948 min, m/z = 567.1 $[M+23]^+$。

化合物 **12**（220.0 mg，0.400 mmol）於 DCM（3.0 mL）中之溶液添加 TFA（2.0 mL）。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 19-49 %/0.225%FA/水）純化，得到呈白色固體狀之產物化合物 **13**（110 mg，54%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.640 min，m/z = 389.0 $[M+1]^+$。

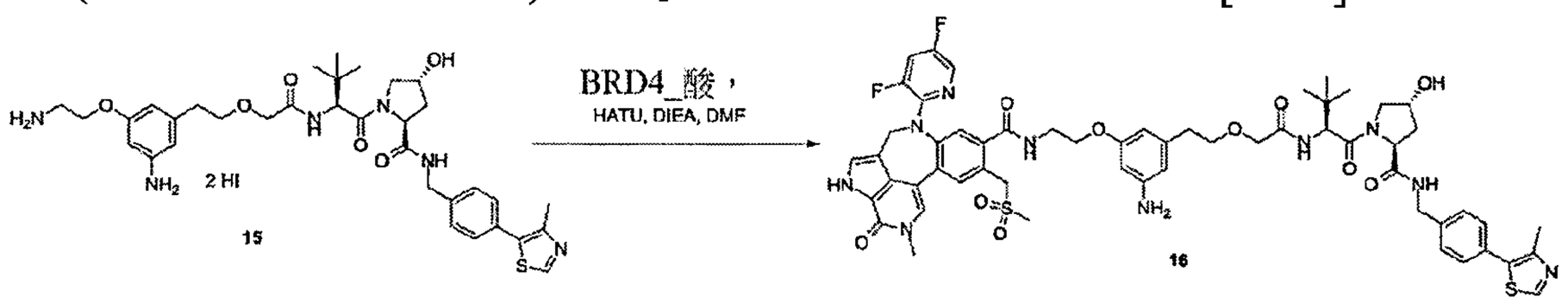


向 VHL 配位體（256.07 mg，0.590 mmol）、化合物 **13**（110.0 mg，0.2800 mmol）及 HATU（118.45 mg，0.3100 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（0.23 mL，1.42 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色固體狀之產物化合物 **15**（120 mg，53%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T=0.855 min，

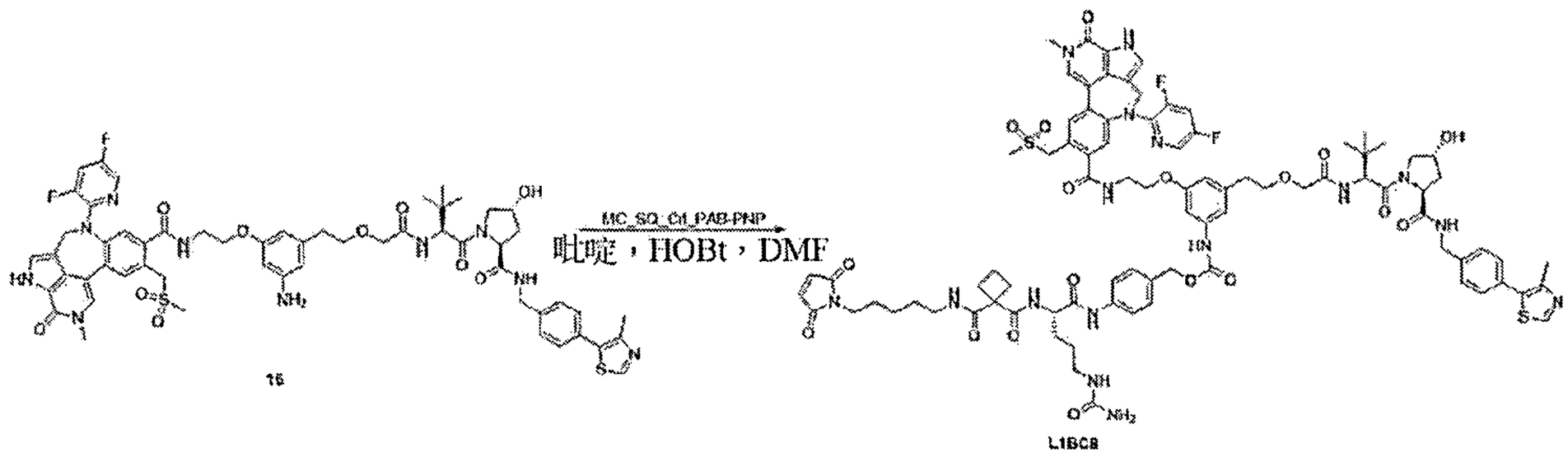
$m/z = 823.3\ [M+23]^+$。



將 TMSI（99.93 mg，0.50 mmol）在 25℃下添加至化合物 **14**（80.00 mg，0.10 mmol）於 DCM（5.0 mL）中之溶液中，且將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h。移除溶劑，且將所得殘餘物用 EtOAc（10 mL×3）洗滌，且直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T=0.661 min，$m/z = 667.5\ [M+1]^+$。



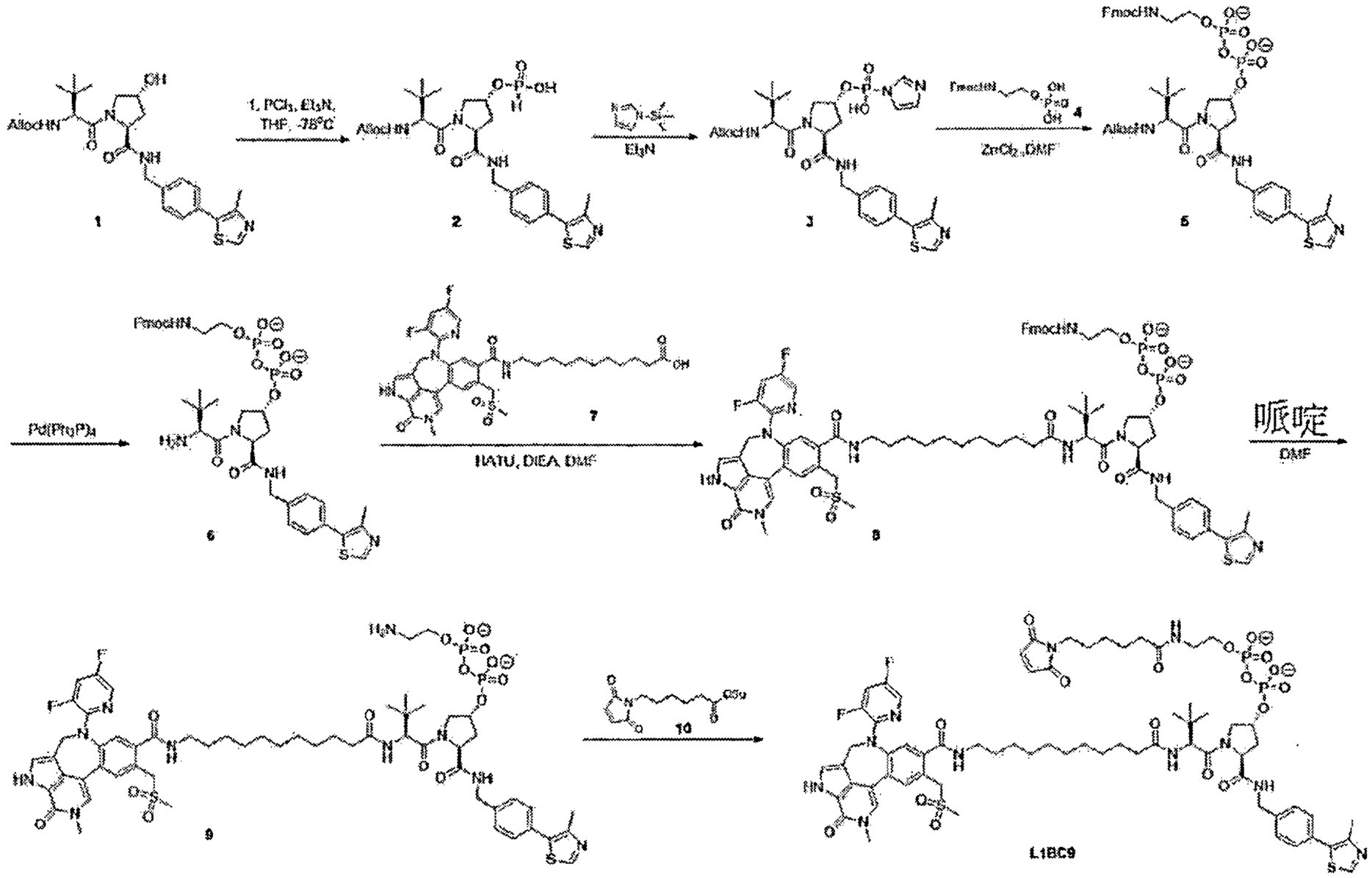
向 BRD4 酸（50.00 mg，0.10 mmol）及 HATU（41.79 mg，0.11 mmol）於 DMF（8.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（64.56 mg，0.50 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘。向以上溶液中添加化合物 **15**（90.00 mg，0.10 mmol）之溶液。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf＝0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **16**（80 mg，70%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.750 min，$m/z = 575.8\ [M/2+H]^+$。



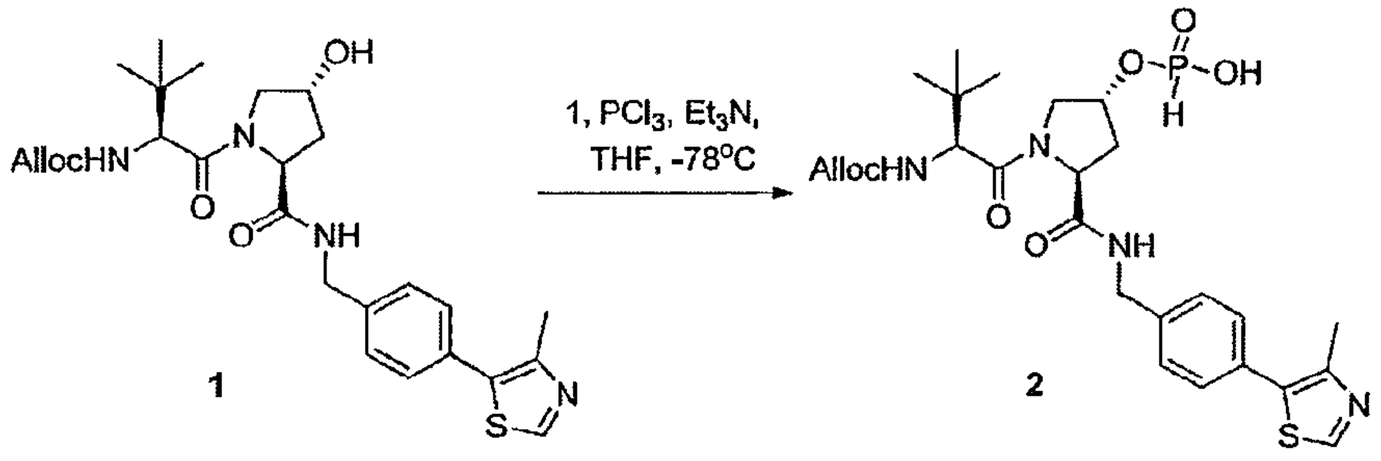
向化合物 **15**（50.00 mg，0.040 mmol）及 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（96.03 mg，0.13 mmol）於 DMF（10 mL）中之溶液中添加 HOBt（11.75 mg，0.09 mmol）及吡啶（34.41 mg，0.44 mmol）。將混合物在 38℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且

藉由製備型 HPLC(乙腈 32-62/0.225% FA/水)純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC8**（15.00 mg，19%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.706 min, m/z = 873.8 $[M/2+H]^+$。

【0858】 xv. **L1BC9** 例示性 L1-CIDE，L1BC9，可藉由以下方案合成：

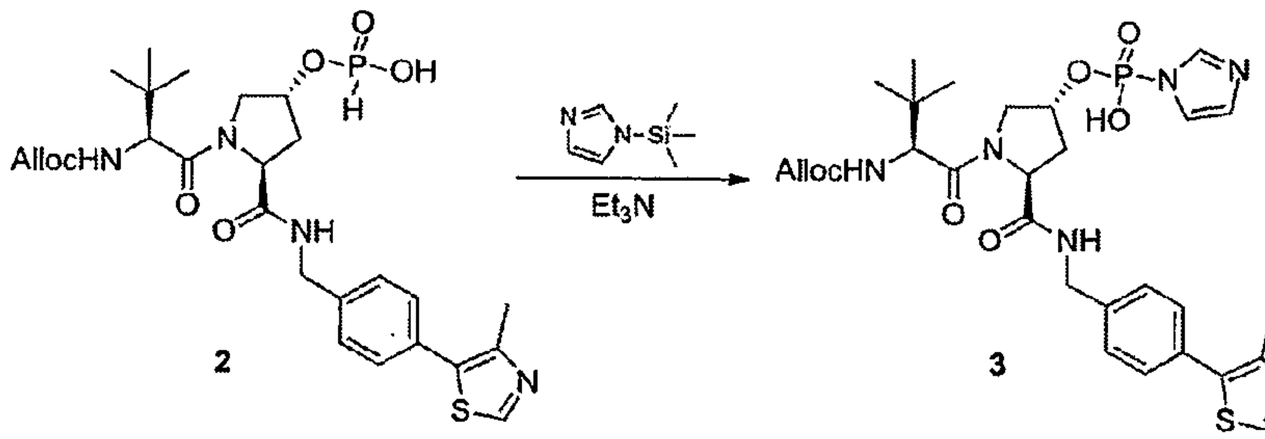


方案 17

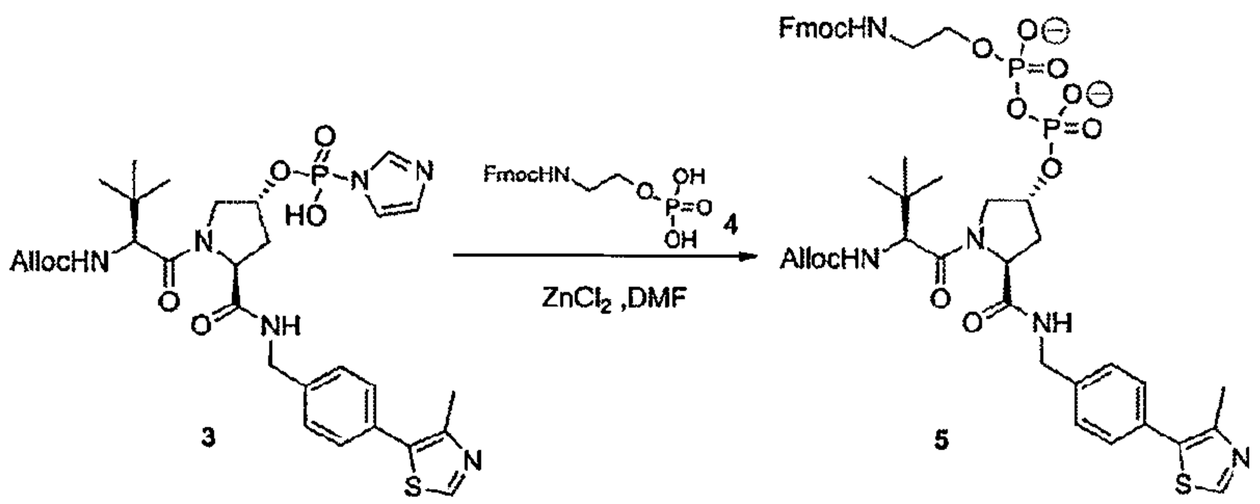


在-78℃下向化合物 **1**（450.0 mg，0.870 mmol）於 THF（5.0 mL）中之溶液中添加 PCl_3（500.0 mg，3.64 mmol）之 THF（2.0 mL）溶液及 Et_3N（0.73 mL，5.25 mmol）之 THF（2.0 mL）溶液。將反應混合物在-78℃下攪拌 20 分鐘，然後使其升溫至 25℃。在將混合物在 25℃下攪拌 12 h 後，將其用水（2.0 mL）及 $NaHCO_3$ 水溶液（5.0 mL）淬滅，且將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘。將其用 HCl

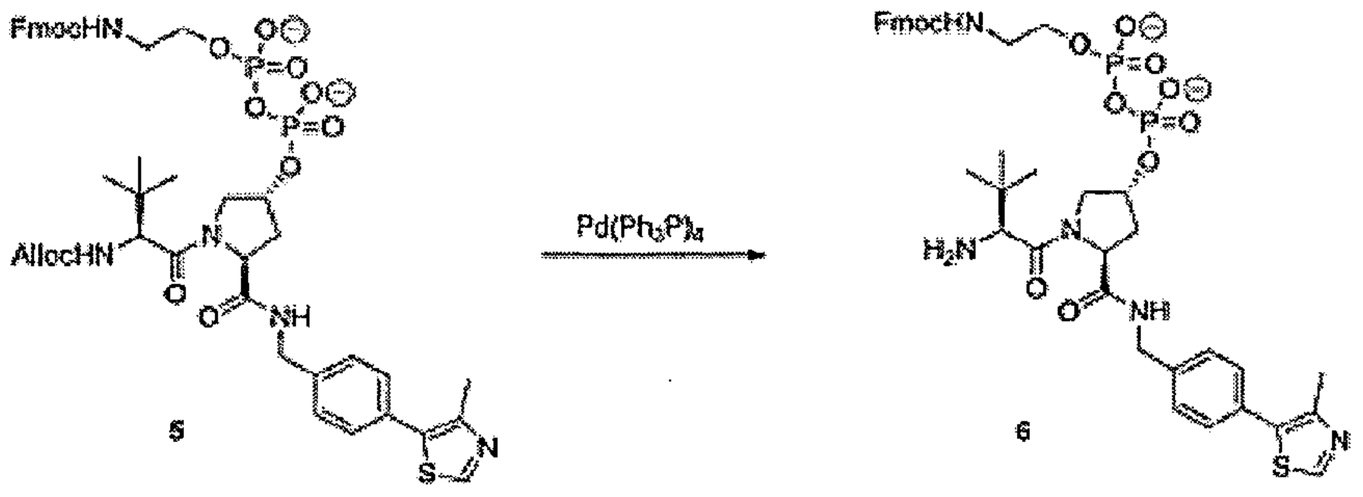
（1.0 M）酸化至 pH ＝ 3.0，將所得混合物濃縮且藉由製備型 TLC（12% MeOH/DCM，Rf＝0.4）純化，得到呈無色晶體狀之化合物 **2**（450 mg，89%）。LCMS（0-60，CD，3.0 min）：RT = 1.421 min，m/z = 579.2 $[M+1]^+$。



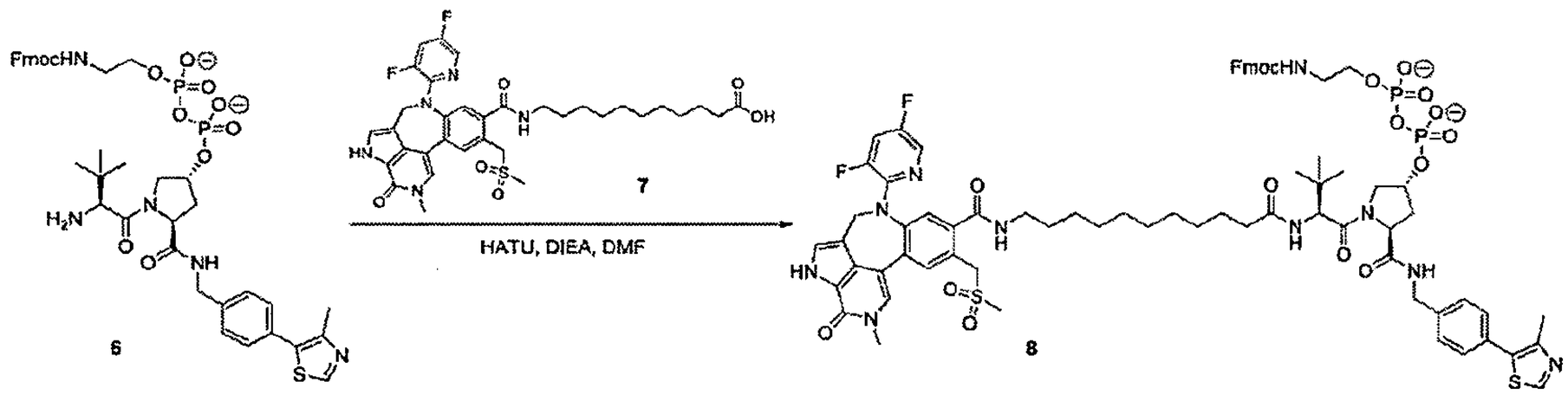
在 25℃下向化合物 **2**（450.0 mg，0.7800 mmol）及 Et_3N（0.43 mL，3.11 mmol）於 CCl_4（4.0 mL）及乙腈（4.0 mL）中之溶液中添加 *N*-TMS-咪唑（436.33 mg，3.11 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 40 分鐘。將混合物用 MeOH（0.1 mL）處理，且在 25℃下攪拌 10 分鐘。移除溶劑，且將殘餘物用 MTBE/EtOAc=5/1（3 mL）洗滌，過濾沈澱物，且用 MTBE（3 mL）洗滌，得到呈白色固體狀之產物化合物 **3**（450 mg，90%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.725 min，m/z = 645.3 $[M+1]^+$。



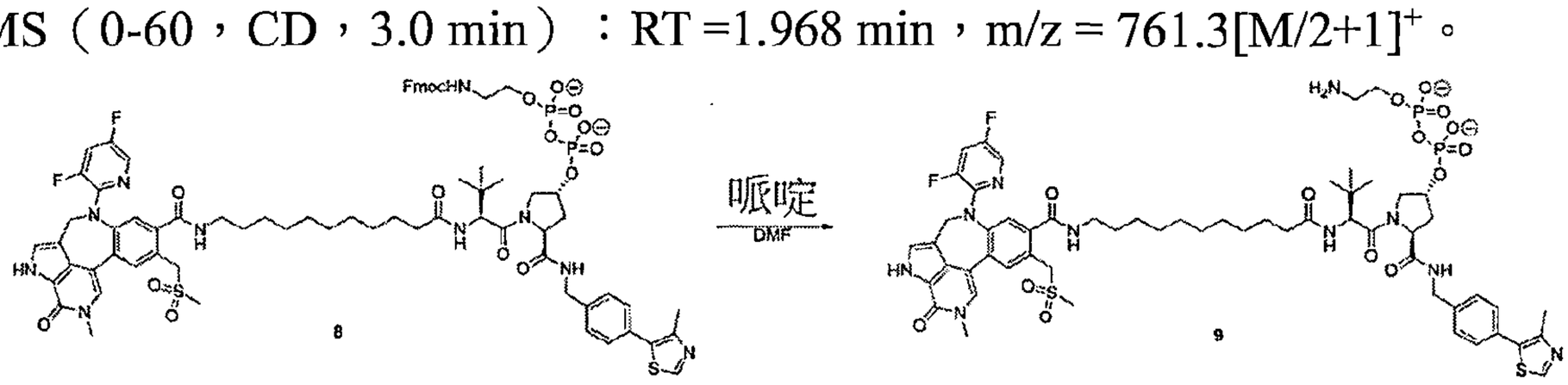
在 25℃下向化合物 **3**（450.0 mg，0.700 mmol）及化合物 **4**（355.03 mg，0.980 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 $ZnCl_2$ 溶液（1.0 mol/L 甲苯溶液，6.98 mL，6.98 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 12 h。將反應混合物用 HCl（1.0 M）淬滅，濃縮，且藉由製備型 HPLC（乙腈 22-42/10 mM NH_4HCO_3/水）純化，得到呈白色固體狀之產物化合物 **5**（250 mg，38%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 1.751 min，m/z = 940.3 $[M+1]^+$。



在 25℃下向化合物 **5**（100.0 mg，0.1100 mmol）及 1,3-二甲基巴比妥酸（83.06 mg，0.530 mmol）於 DCM（1.0 mL）及 MeOH（0.20 mL）中之溶液中添加 $Pd(Ph_3P)_4$（24.59 mg，0.0200 mmol）。將反應混合物在 25℃下在 N_2 下攪拌 2 h。濃縮反應混合物且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 18-48/10 mM NH_4HCO_3/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **6**（55 mg，60.4%）。LCMS（0-60，CD，3.0 min）：RT = 1.450 min，m/z = 856.1 $[M+1]^+$。

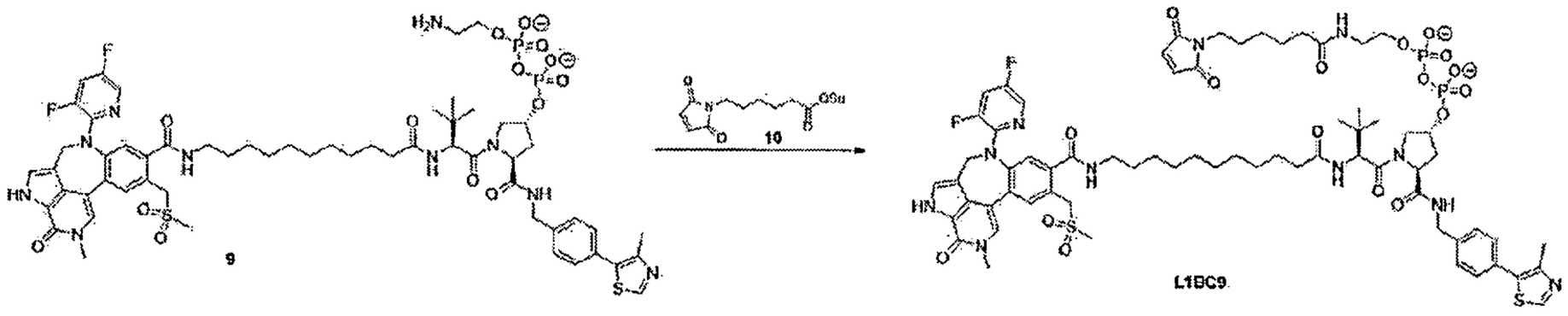


將化合物 **7**（119.84 mg，0.1800 mmol）、DIEA（7.55 mg，0.0600 mmol）及 HATU（22.21 mg，0.0600 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘，然後添加化合物 **6**（50.0 mg，0.0600 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。過濾反應物，且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 27-57/0.05% NH_4OH/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **8**（40 mg，45%）。LCMS（0-60，CD，3.0 min）：RT =1.968 min，m/z = 761.3$[M/2+1]^+$。



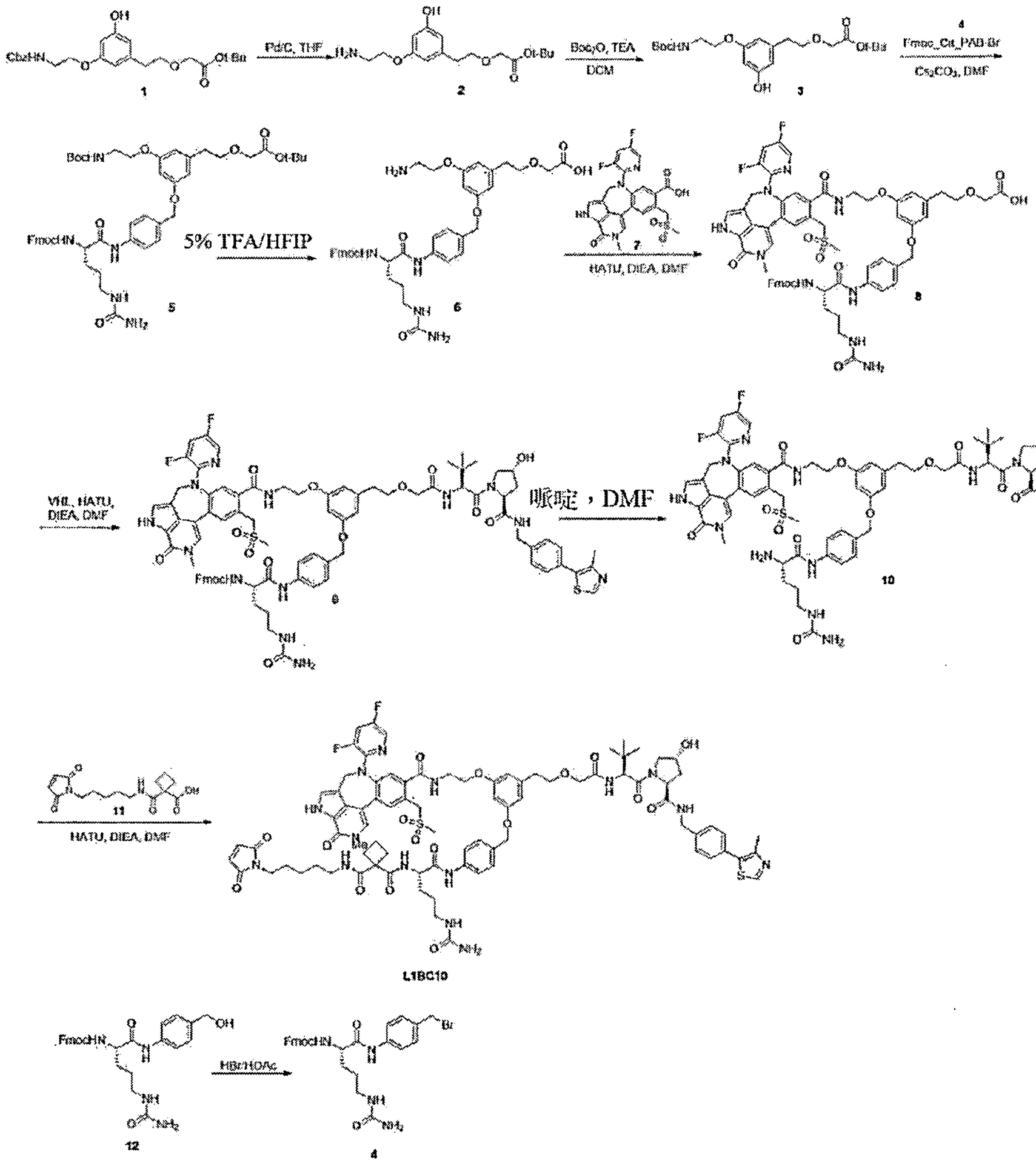
在 25℃下向化合物 **8**（40.0 mg，0.0300 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶

液中添加哌啶（11.19 mg，0.1300 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 1 h。過濾混合物且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 23-53% / 10 mM NH_4HCO_3/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **9**（20 mg，59%）。LCMS（0-60，CD，3.0 min）：R_T = 1.729 min，m/z = 650.3 $[M/2+1]^+$。



在 25℃下向化合物 10（5.93 mg，0.0200 mmol）及 DIEA（1.99 mg，0.0200 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加化合物 9（10.0 mg，0.0100 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 6 h。過濾混合物且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 25-55% / 0.1% TFA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BC9**（2.7 mg，24%）。LCMS（0-60，CD，3.0 min）：R_T = 1.635 min，m/z = 746.8 $[M/2+1]^+$。

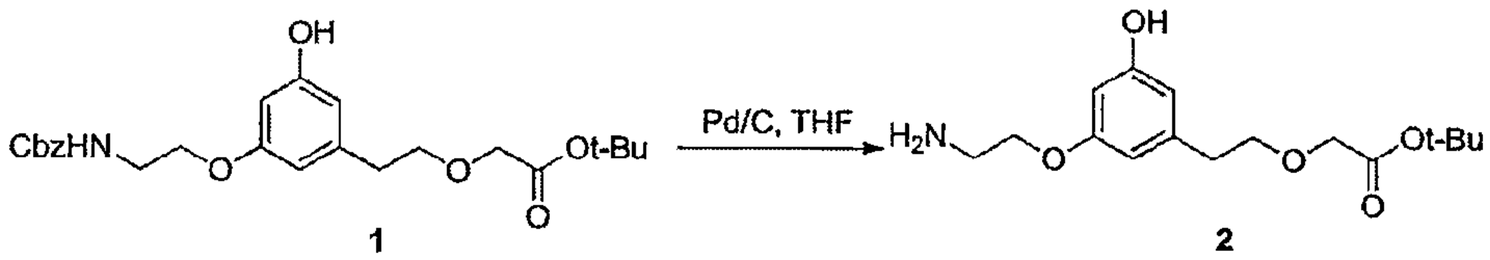
【0859】 xvi. **L1BC10** 例示性 L1-CIDE，L1BC10，可藉由以下方案合成：



方案 18

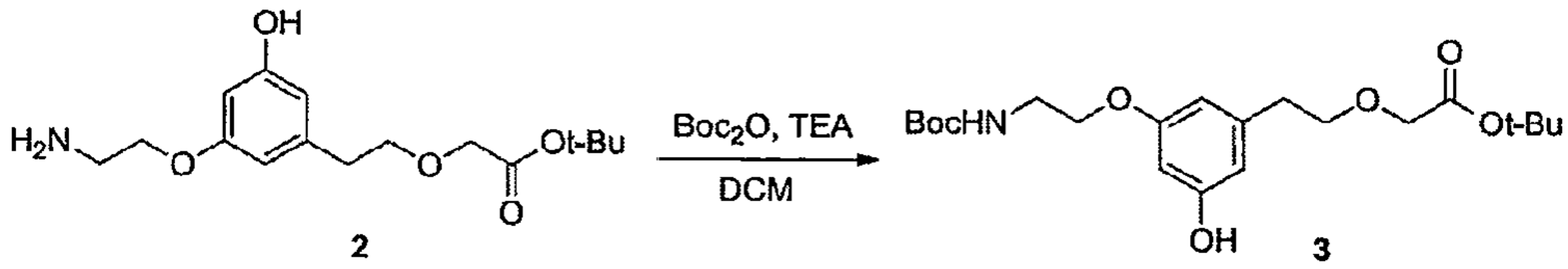
將化合物 **12**（1.000 g，1.99 mmol）添加至 HBr 於 HOAc 中之溶液（35%，15.0 mL）中。在將混合物在 25℃下攪拌 2 h 後，將其倒入冰水（20 mL）中。過濾沈澱物，且用 MTBE（20 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之粗產物 **4**（1000 mg，89%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.783 min，

m/z = 566.8 $[M+1+2]^+$。



1 2

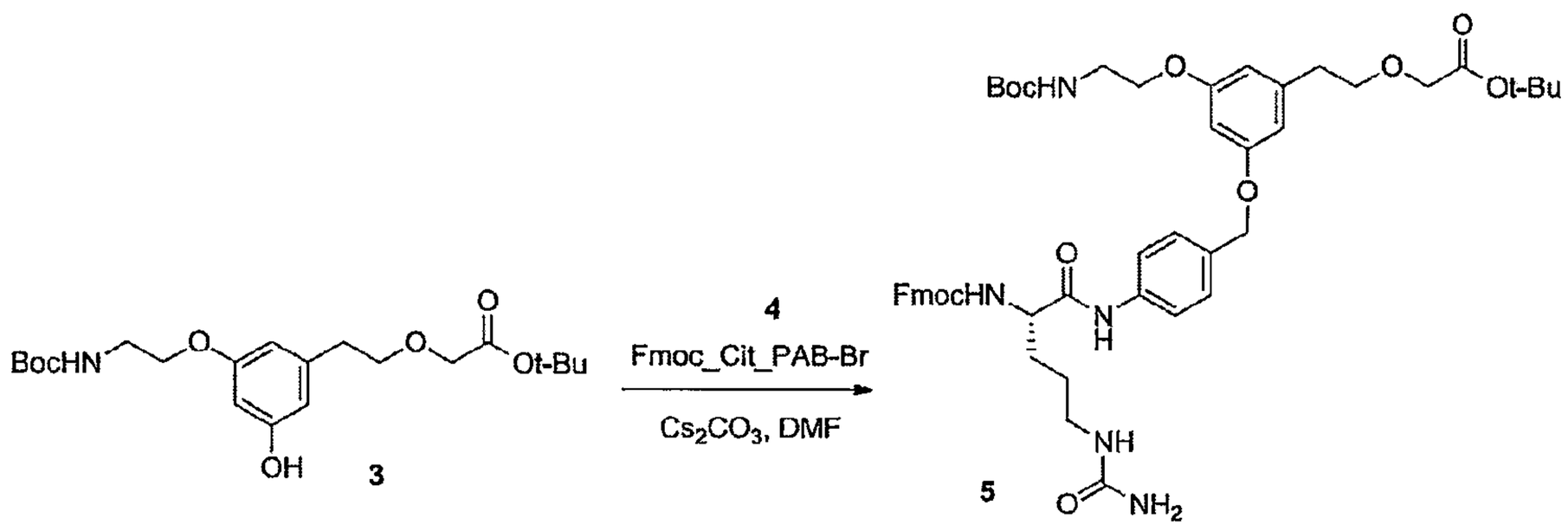
向化合物 **1**（0.300 g，0.6700 mmol）於 THF（15 mL）中之溶液中添加 Pd/C（359 mg），且在 25℃下在 H_2（15 psi）下攪拌 2 h。過濾固體，且將濾液減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 **2**（200 mg，95%），其直接用於下一步驟。



2 3

在 25℃下向化合物 **2**（200 mg，0.64 mmol）及 Et_3N（0.13 mL，0.960 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中添加 Boc_2O（140.19 mg，0.640 mmol）。在將反應物在 25℃下攪拌 1 h 後，將其濃縮且將殘餘物藉由製備型 TLC（5% MeOH/DCM，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **3**（260 mg，87%）。

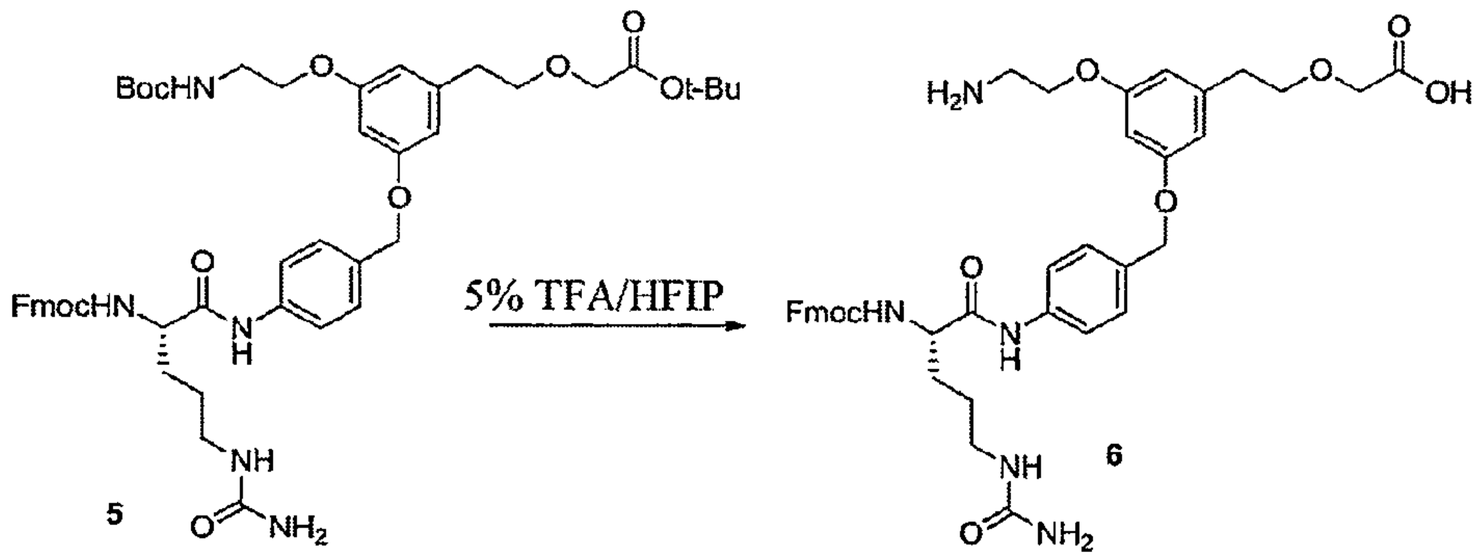
LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT 0.933min, m/z = 434.2 $[M+23]^+$。



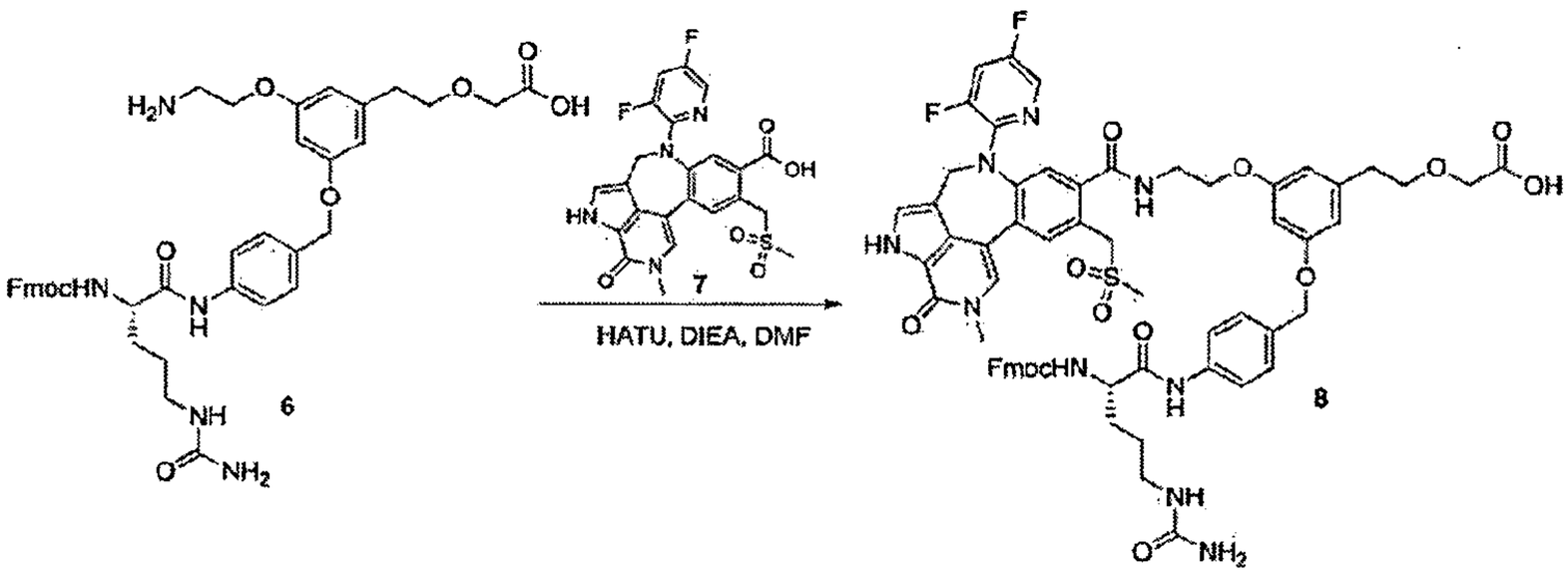
3 5

將 Cs_2CO_3（285.05 mg，0.870 mmol）及化合物 **3**（120.0 mg，0.290 mmol）於無水 DMF（5.0 mL）中之混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘，且然後添加化合物 **4**（494.7 mg，0.870 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物用水（15 mL）稀釋，且用 EtOAc（10 mL×3）萃取。將有機層用鹽水（10 mL×2）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.4）純化，

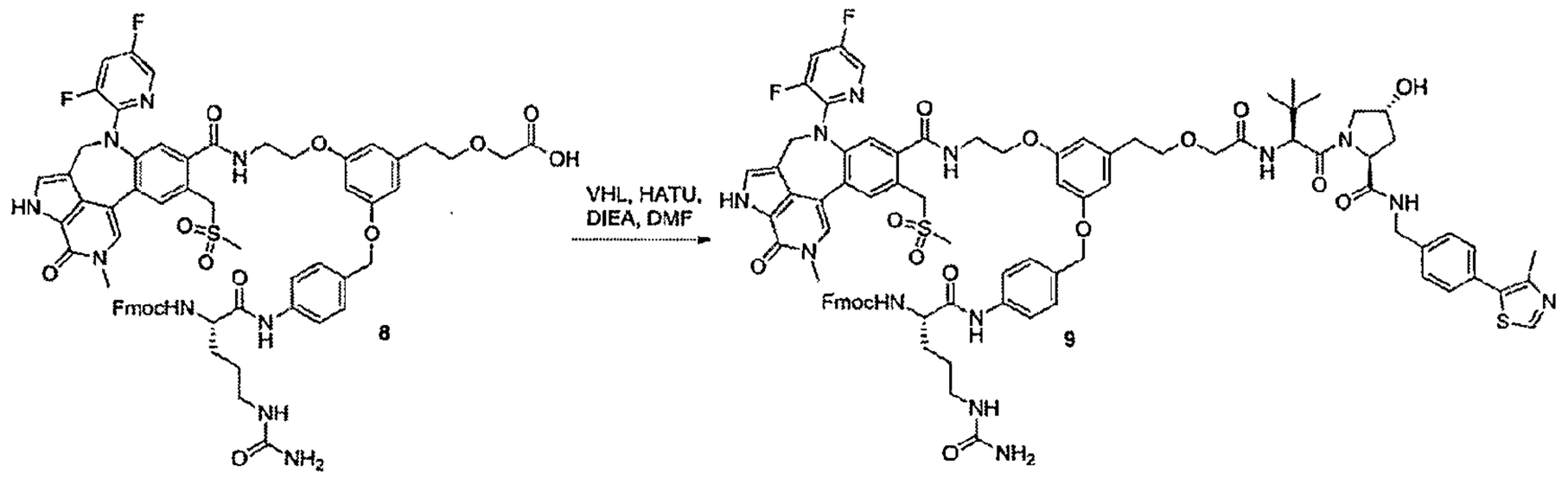
得到呈白色固體狀之化合物 **5**（50 mg，19%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T =1.021 min，m/z = 897.4 $[M+1]^+$。



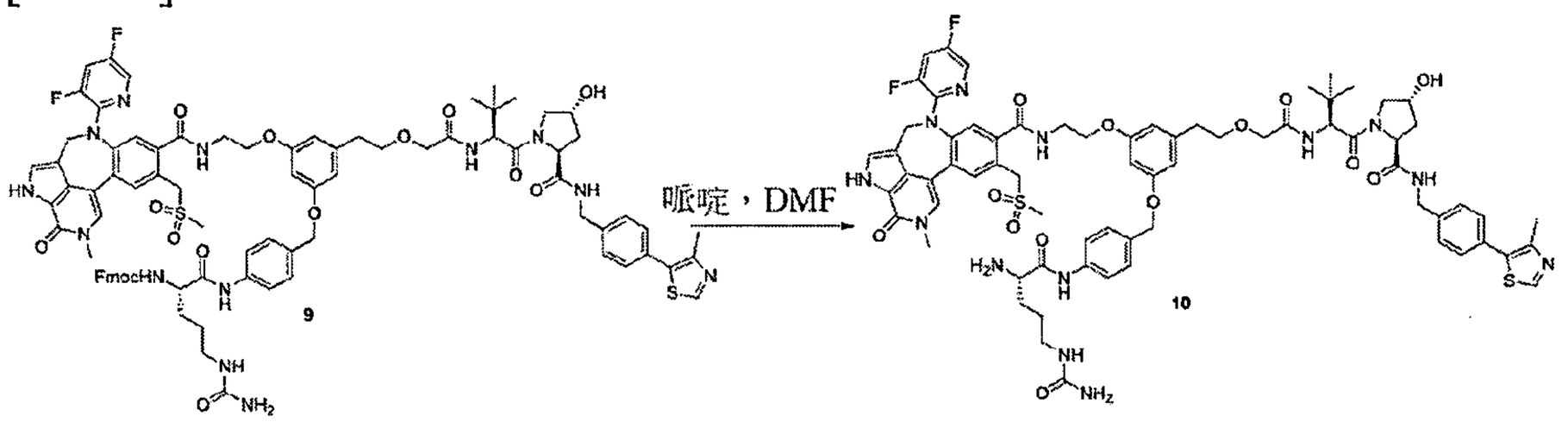
向化合物 **5**（50 mg，0.0547 mmol）於 HFIP（4.0 mL）中之溶液中添加 TFA（0.20 mL）。將反應溶液在 25℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，得到呈黃色油狀之化合物 **6** TFA 鹽（72 mg，99.4%）。將粗產物直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.663 min，m/z = 740.2 [M+1]+。



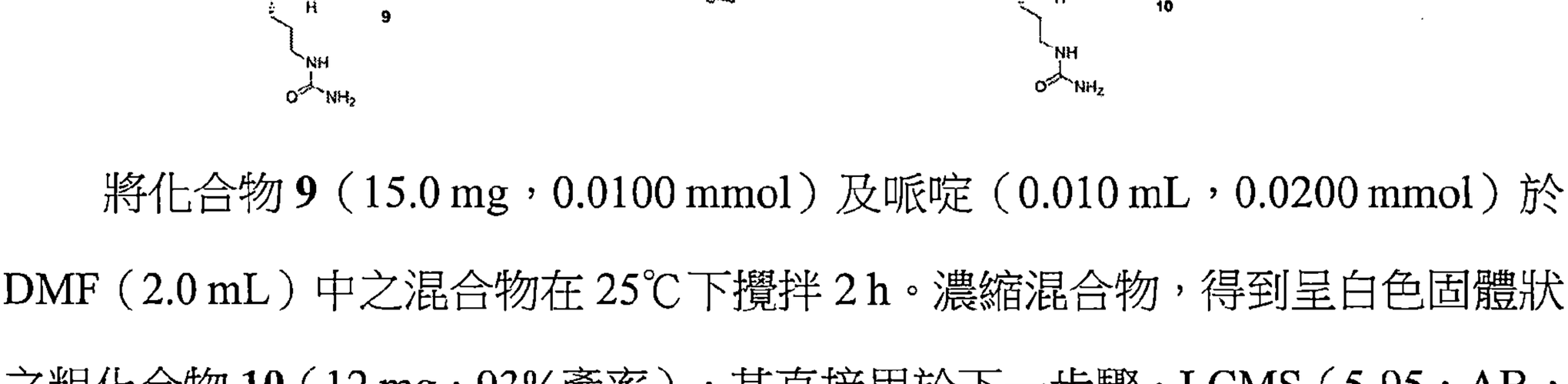
將化合物 **7**（50.0 mg，0.1000 mmol）、DIEA（0.05 mL，0.300 mmol）及 HATU（41.79 mg，0.1100 mmol）於無水 DMF（5.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，且然後添加化合物 **6** 之 TFA 鹽（68.24 mg，0.0800 mmol）。將所得混合物在 25℃攪拌 1 h。濃縮反應物且添加 DCM（10 mL），收集沈澱物，用 DCM（5.0 mL）洗滌且真空乾燥，得到呈黃色固體狀之化合物 **8**（50 mg，41%）。粗產物直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.872 min，m/z = 1224.3$[M+1]^+$。



向化合物 **8**（50.0 mg，0.0400 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 VHL 配位體（21.14 mg，0.0500 mmol）、HATU（17.11 mg，0.0400 mmol）及 DIEA（15.86 mg，0.1200 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 2h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f= 0.3）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **9**（15 mg，22%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.753 min，m/z = 817.8 $[M/2+1]^+$。



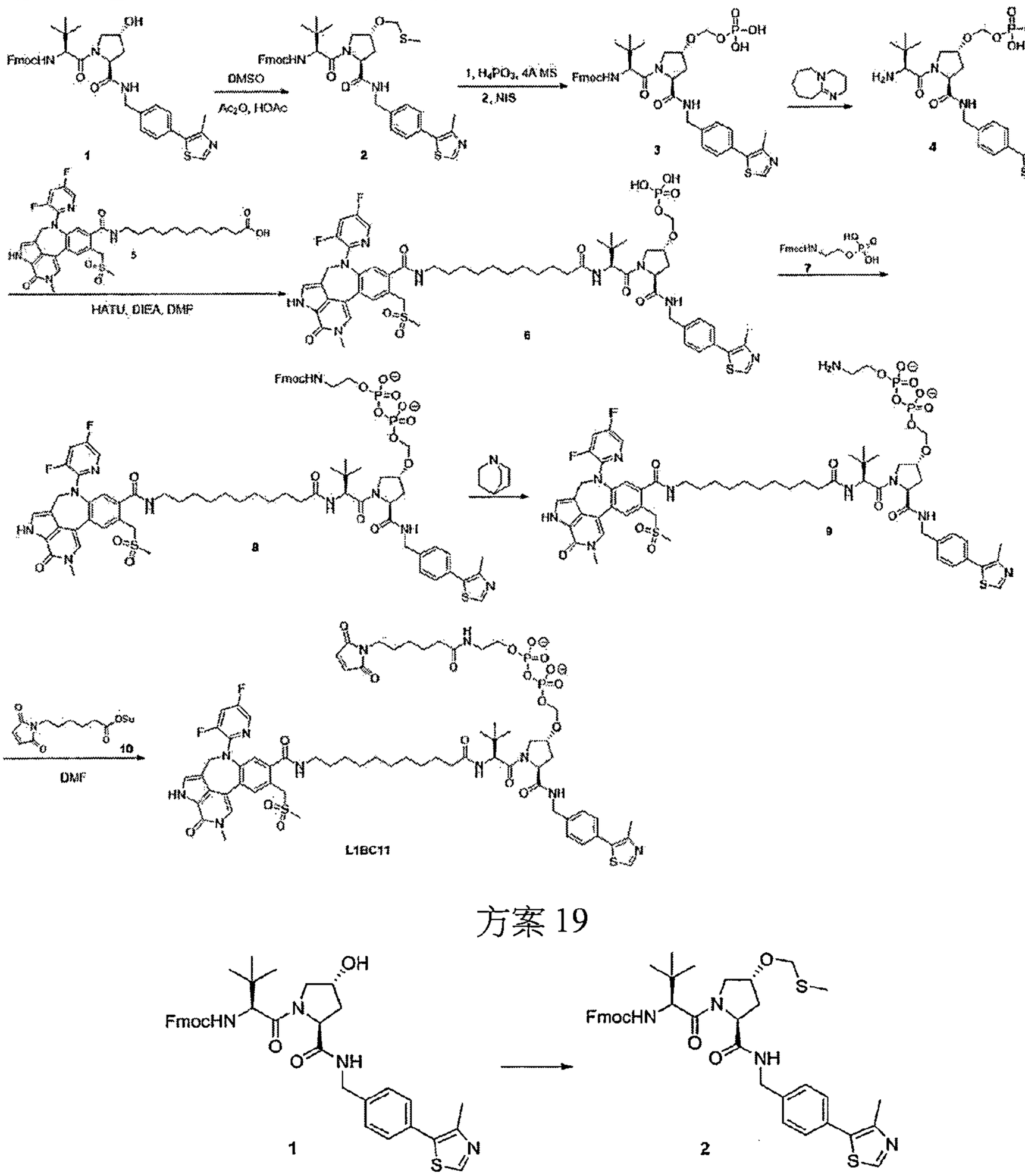
將化合物 **9**（15.0 mg，0.0100 mmol）及哌啶（0.010 mL，0.0200 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之粗化合物 **10**（12 mg，93%產率），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.769 min，m/z = 707.0$[M/2+1]^+$。



向化合物 10（12.0 mg，0.0100 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加

化合物 11（3.14 mg，0.0100 mmol）及 HATU（4.85 mg，0.0100 mmol）及 DIEA（3.29 mg，0.0300 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（37-67 水（0.225%FA）-ACN）純化，得到呈白色固體狀之所需產物 **L1BC10**（4.92 mg，33%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.839 min，m/z = 852.3 $[M/2+1]^+$；HRMS（0-95_1_4min）：RT =2.561-2.643 min，m/z = 1702.6758 $[M+1]^+$。

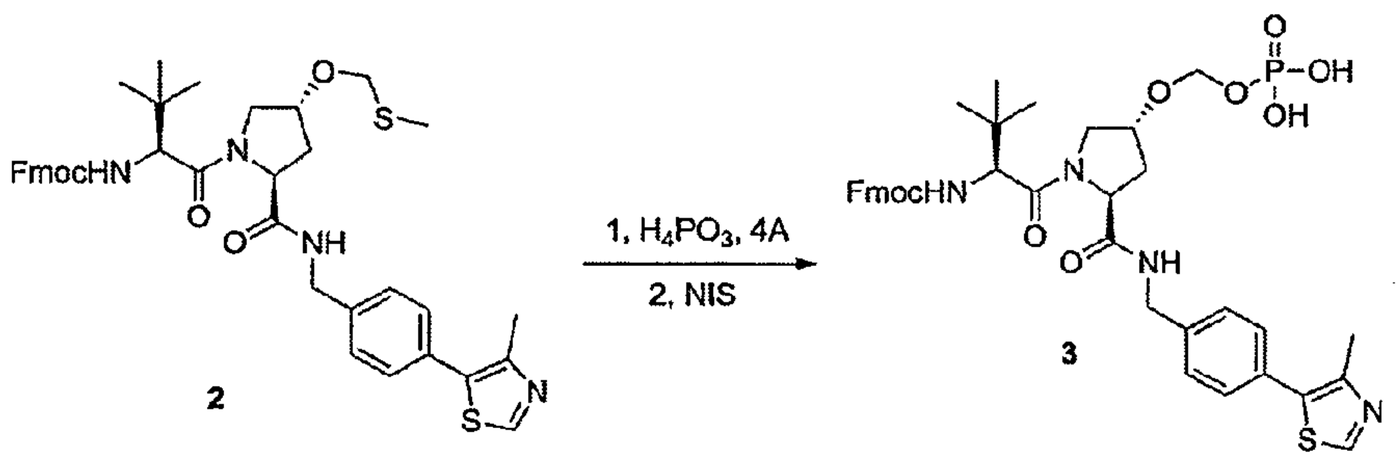
【0860】 xvii. **L1BC11** 例示性 L1-CIDE，L1BC11，可藉由以下方案合成：



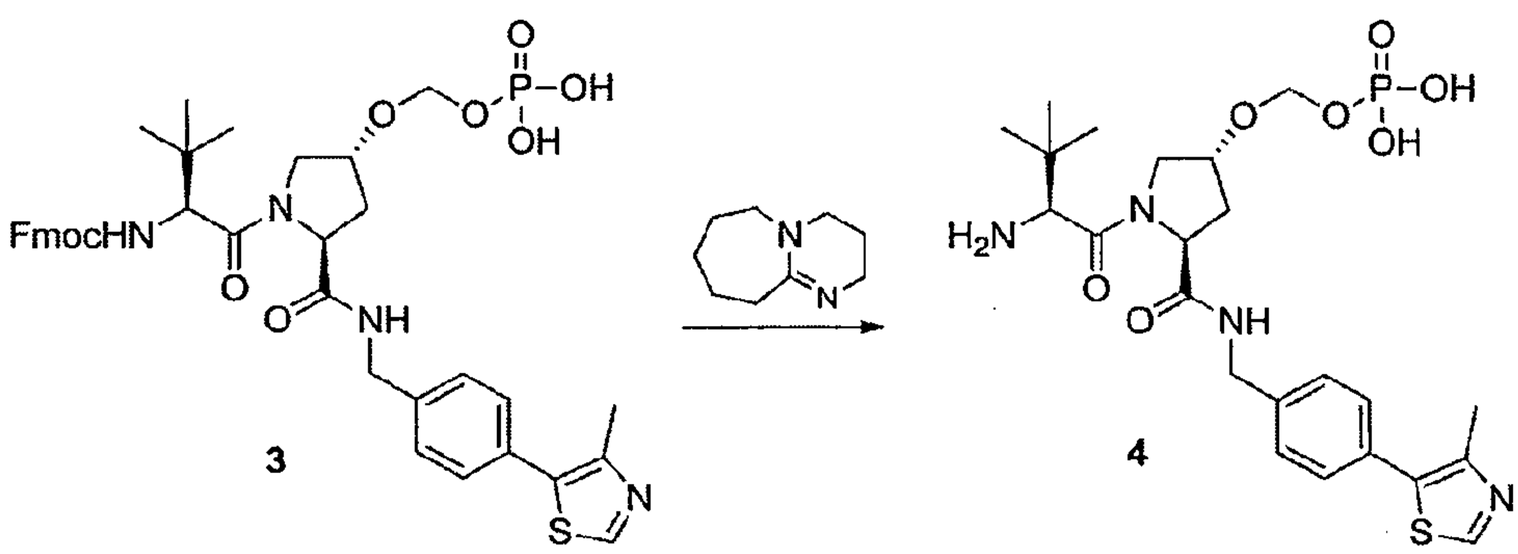
方案 19

化合物 **1**（2.4 g，3.68 mmol）於 DMSO（6.74 mL，94.87 mmol）中之溶液

添加 HOAc（6.74 mL，117.83 mmol）及 Ac_2O（4.51 mL，47.67 mmol）。將混合物在 40℃下攪拌 48 h。混合物添加水（30 mL），且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（50 mL）處理。將混合物用 EtOAc（40 mL×3）萃取，且將有機層濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0%-5% MeOH/DCM，Rf＝0.4）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **2**（2.03 g，65%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 1.007 min，m/z = 713.1 $[M+1]^+$。

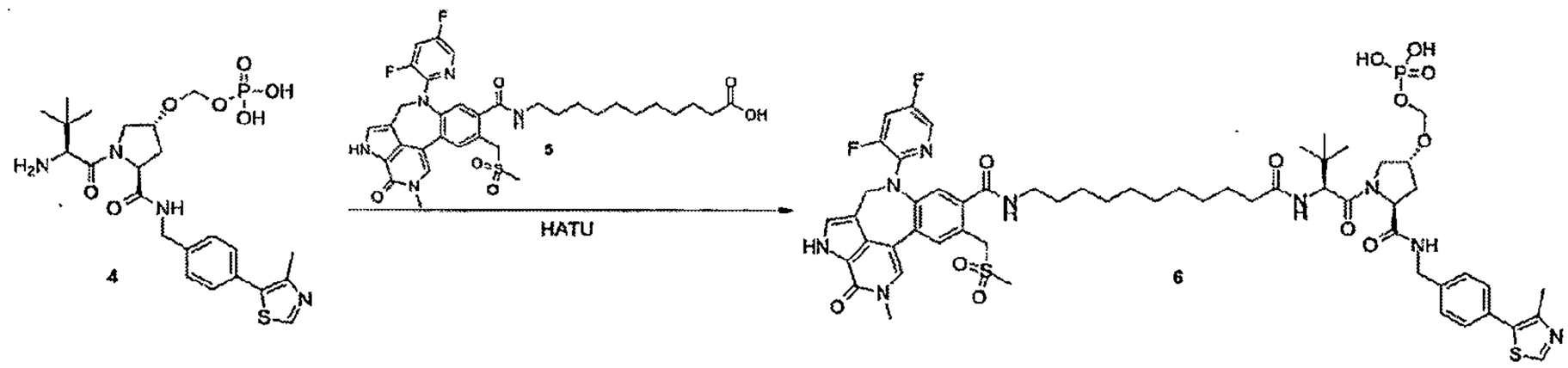


將磷酸（481.12 mg，4.91 mmol）在 120℃下加熱 20 分鐘，且冷卻至 25℃。然後添加分子篩（4 A，50 mg）及化合物 **2**（500.0 mg，0.700 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液，接著添加 NIS（236.68 mg，1.05 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。然後濃縮混合物且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 22-52/0.05% NH_3H_2O/水）純化，得到呈灰色固體狀之化合物 **3**（200 mg，37%），其直接用於下一步驟。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：R_T =1.001 min，m/z = 763.2 $[M+1]^+$。

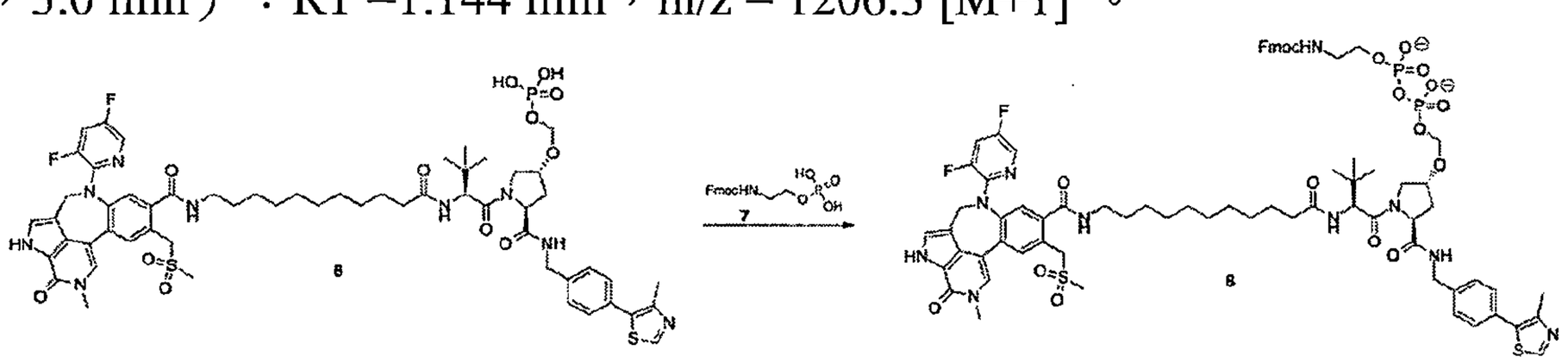


向化合物 **3**（200.0 mg，0.2600 mmol）於 DMF（3.0 mL）中之溶液中添加 DBU（119.75 mg，0.790 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 30 分鐘。然後濃縮混合物且將殘餘物用 EtOAc（2.0 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之粗產物化合

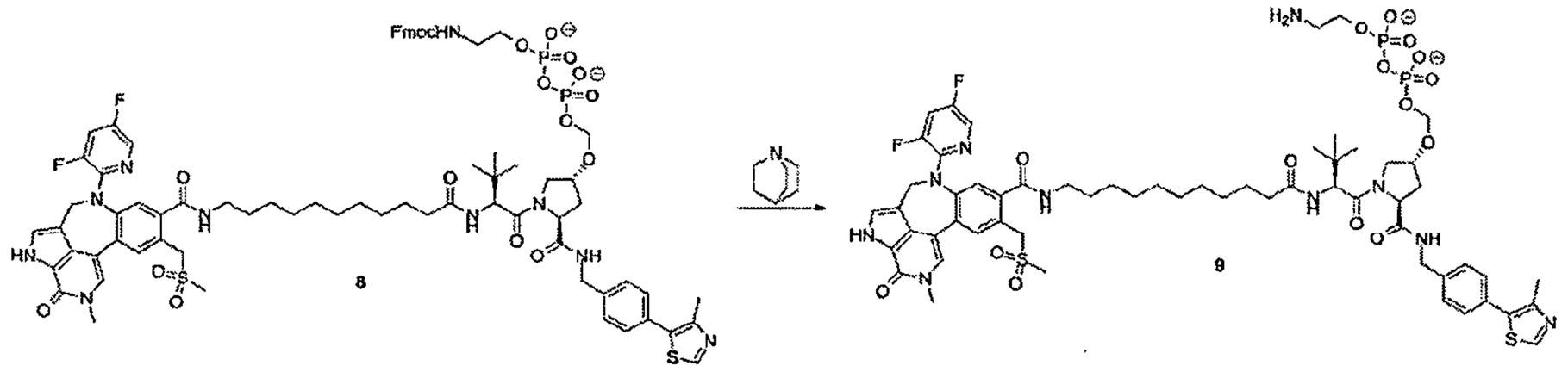
物 **4**（141 mg，99.5%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.554 min，m/z = 541.2 $[M+1]^+$。



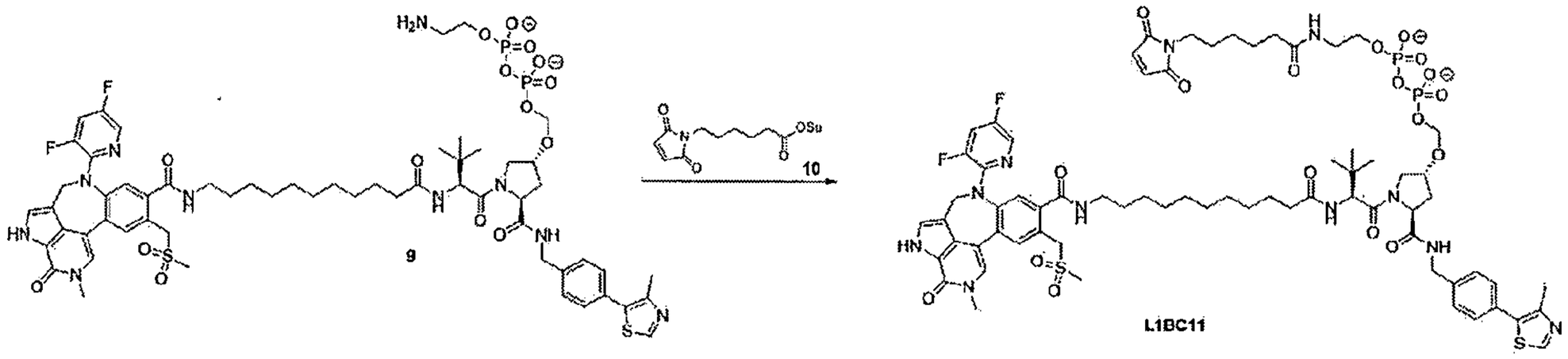
將化合物 **5**（178.35 mg，0.260 mmol）、DIEA（101.13 mg，0.780 mmol）及 HATU（99.18 mg，0.2600 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 20 分鐘，且然後添加化合物 **4**（141.0 mg，0.260 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 20-50/0.05% NH_4OH/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **6**（130 mg，41%）。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：RT =1.144 min，m/z = 1206.3 $[M+1]^+$。



在 25℃下向化合物 **7**（54.21 mg，0.1500 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液中添加 Et_3N（15.1 mg，0.150 mmol）及 CDI（30.92 mg，0.1900 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 20 分鐘，且然後添加化合物 **6**（100.0 mg，0.0800 mmol）及 $ZnCl_2$ 溶液（0.83 mL，1.0 mol/L 甲苯溶液，0.830 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 12 h。將反應混合物過濾且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 25-55/0.05% NH_4OH/水）純化，得到呈白色固體狀之產物化合物 **8**（35 mg，27.2%）。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：R_T =1.498 min，m/z = 776.3 $[M/2+1]^+$。

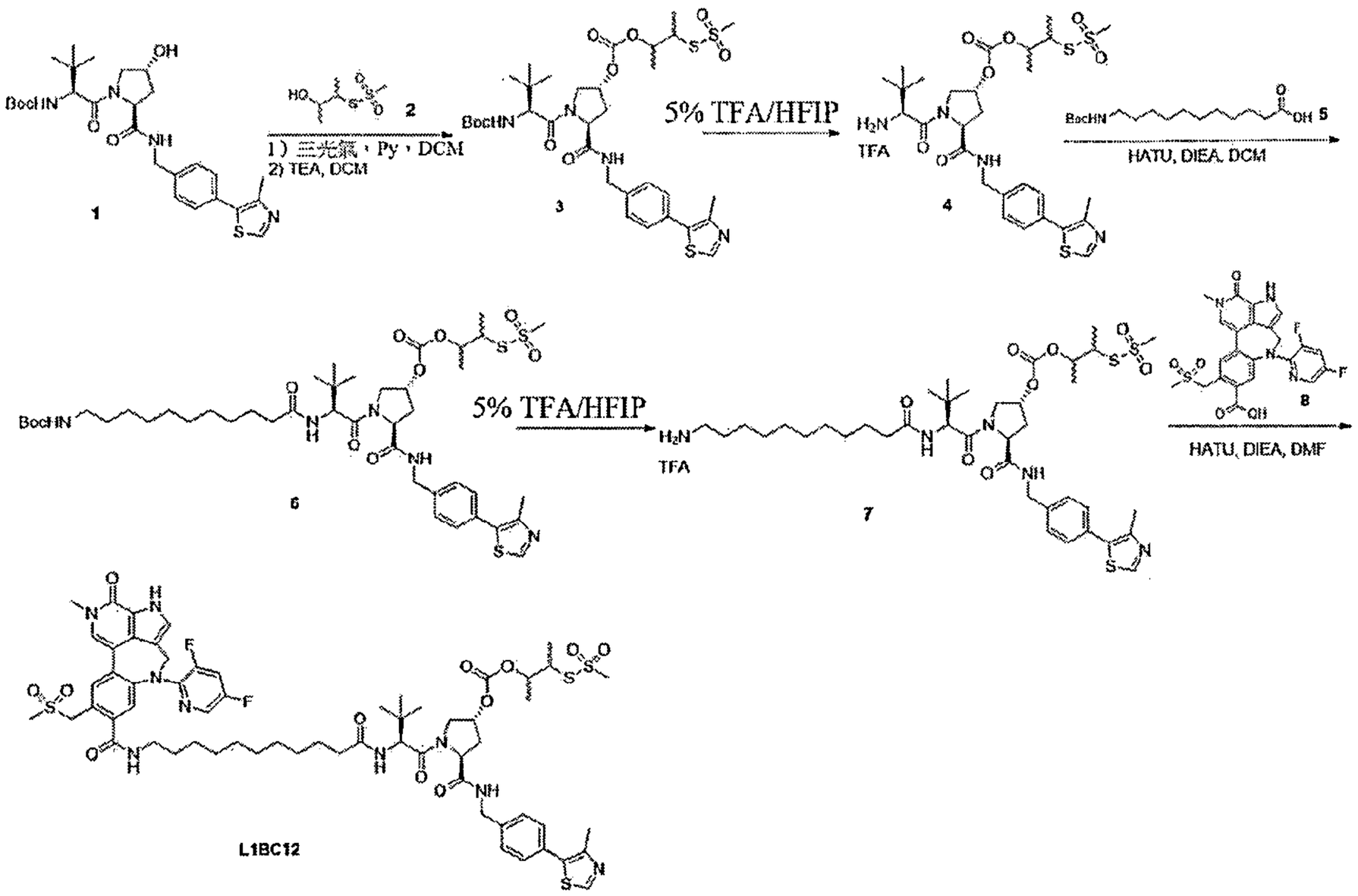


向化合物 **8**（35.0 mg，0.020 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加奎寧環（quinuclidine）（12.54 mg，0.110 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 4 h。混合物溶液直接用於下一步驟。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：R_T=1.299 min，m/z = 665.4 $[M/2+1]^+$。

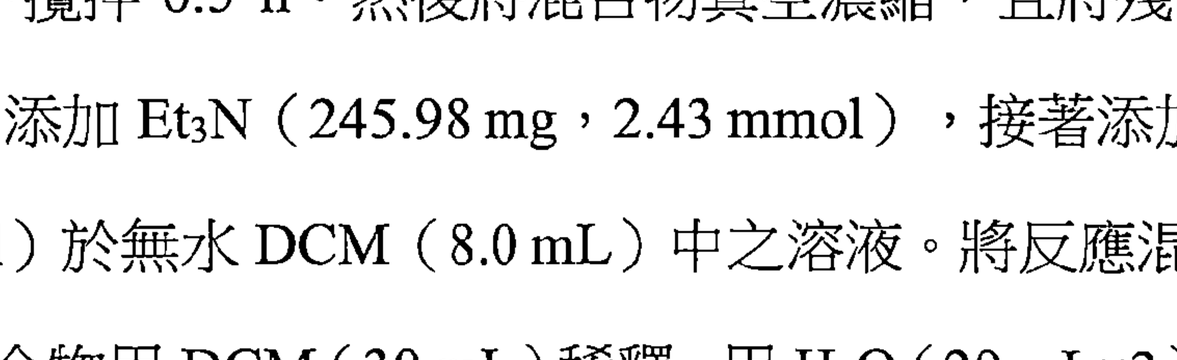


在 25℃下向化合物 **9**（29.0 mg，0.020 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加化合物 **10**（6.73 mg，0.0200 mmol）。在將反應混合物在 25℃下攪拌 12 h 後，將其過濾且將濾液濃縮。將其藉由製備型 HPLC（乙腈 18-48/水，然後乙腈 25-48/10 mM NH_4HCO_3/水）純化兩次，得到白色固體狀之 **L1BC11**（2.4 mg，7.2%）。LCMS（10-80，CD，3.0 min）：R_T=1.202 min，m/z = 761.8 $[M/2+1]^+$。

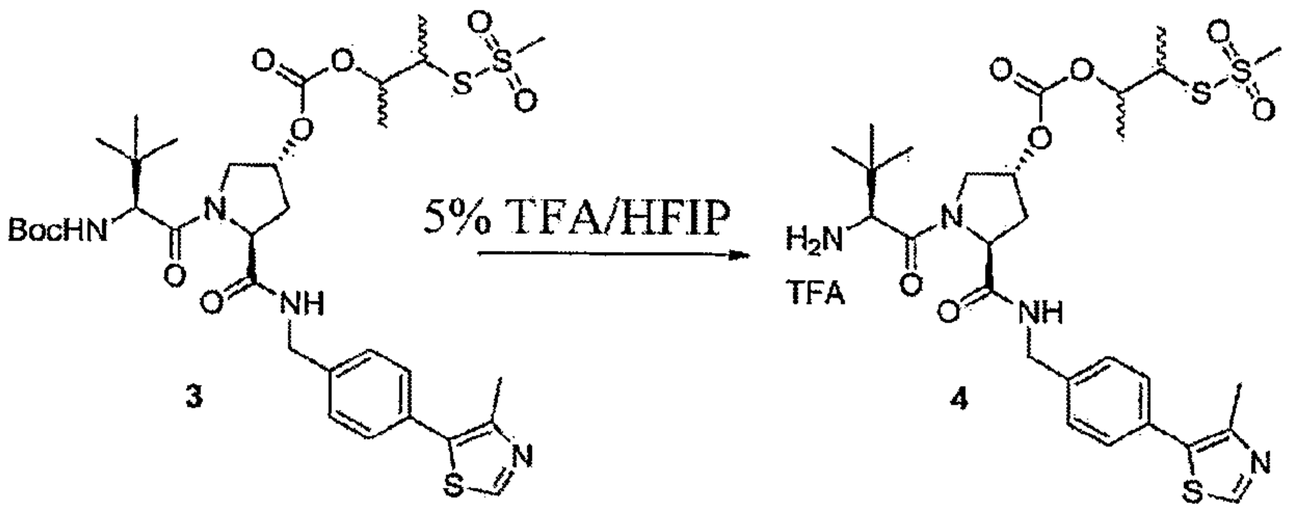
【0861】 xviii. **L1BC12** 例示性 L1-CIDE，L1BC12，可藉由以下方案合成：



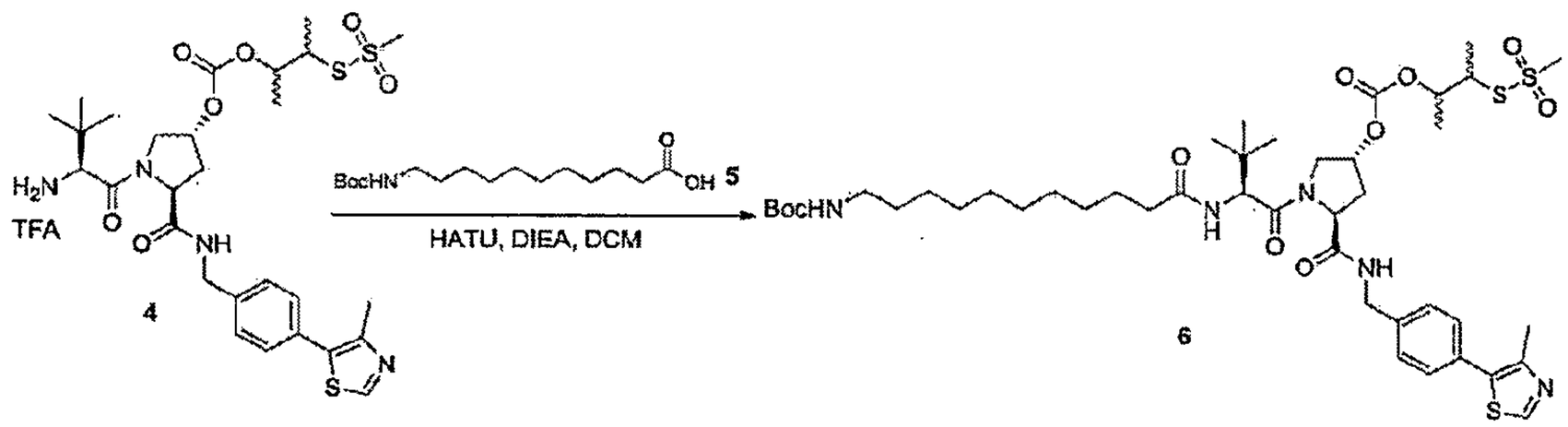
方案 20



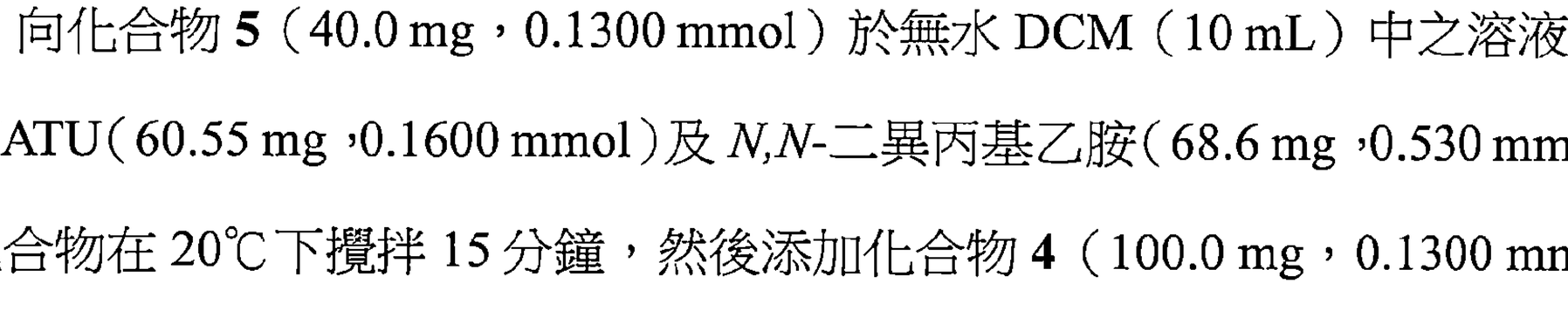
在 20℃下向三光氯（240.45 mg，0.810 mmol）及 4 Å 分子篩（100 mg）於無水 DCM（20 mL）中之混合物中緩慢添加化合物 **2**（300.0 mg，1.63 mmol）於吡啶（256.37 mg，3.24 mmol）中於無水 DCM（6.0 mL）中之溶液。將反應混合物在 20℃下攪拌 0.5 h。然後將混合物真空濃縮，且將殘餘物用無水 DCM（25 mL）稀釋。添加 Et_3N（245.98 mg，2.43 mmol），接著添加化合物 **1**（430.0 mg，0.810 mmol）於無水 DCM（8.0 mL）中之溶液。將反應混合物在 20℃下再攪拌 16 h。將混合物用 DCM（30 mL）稀釋，用 H_2O（20 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC（7% MeOH/DCM，R_f = 0.6）純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物 **3**（480 mg，74%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.877 min，m/z = 763.3 $[M+23]^+$；



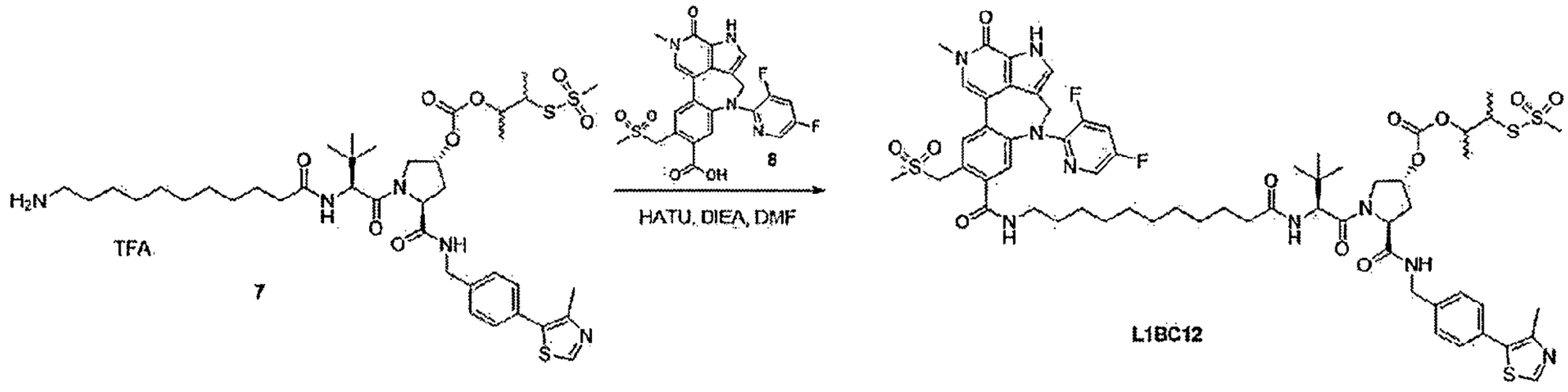
將化合物 **3**（100.0 mg，0.1300 mmol）於 TFA（0.20 mL）/ HFIP（4.0 mL）之混合物中之溶液在 20℃下攪拌 1 h 將溶液真空濃縮，將殘餘物用 DMF（10 mL）稀釋，且再次真空濃縮，得到呈粗製無色油狀之化合物 **4**（100 mg，98.2%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.723 min，m/z = 641.1 $[M+1]^+$。



向化合物 **5**（40.0 mg，0.1300 mmol）於無水 DCM（10 mL）中之溶液中添加 HATU（60.55 mg，0.1600 mmol）及 *N,N*-二異丙基乙胺（68.6 mg，0.530 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 15 分鐘，然後添加化合物 **4**（100.0 mg，0.1300 mmol）於無水 DCM（5 mL）中之溶液。將所得反應混合物在 20℃下再攪拌 1 h。將混合物真空濃縮，且將殘餘物藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f = 0.5）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **6**（85 mg，61%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.964 min，m/z = 946.3 $[M+23]^+$。

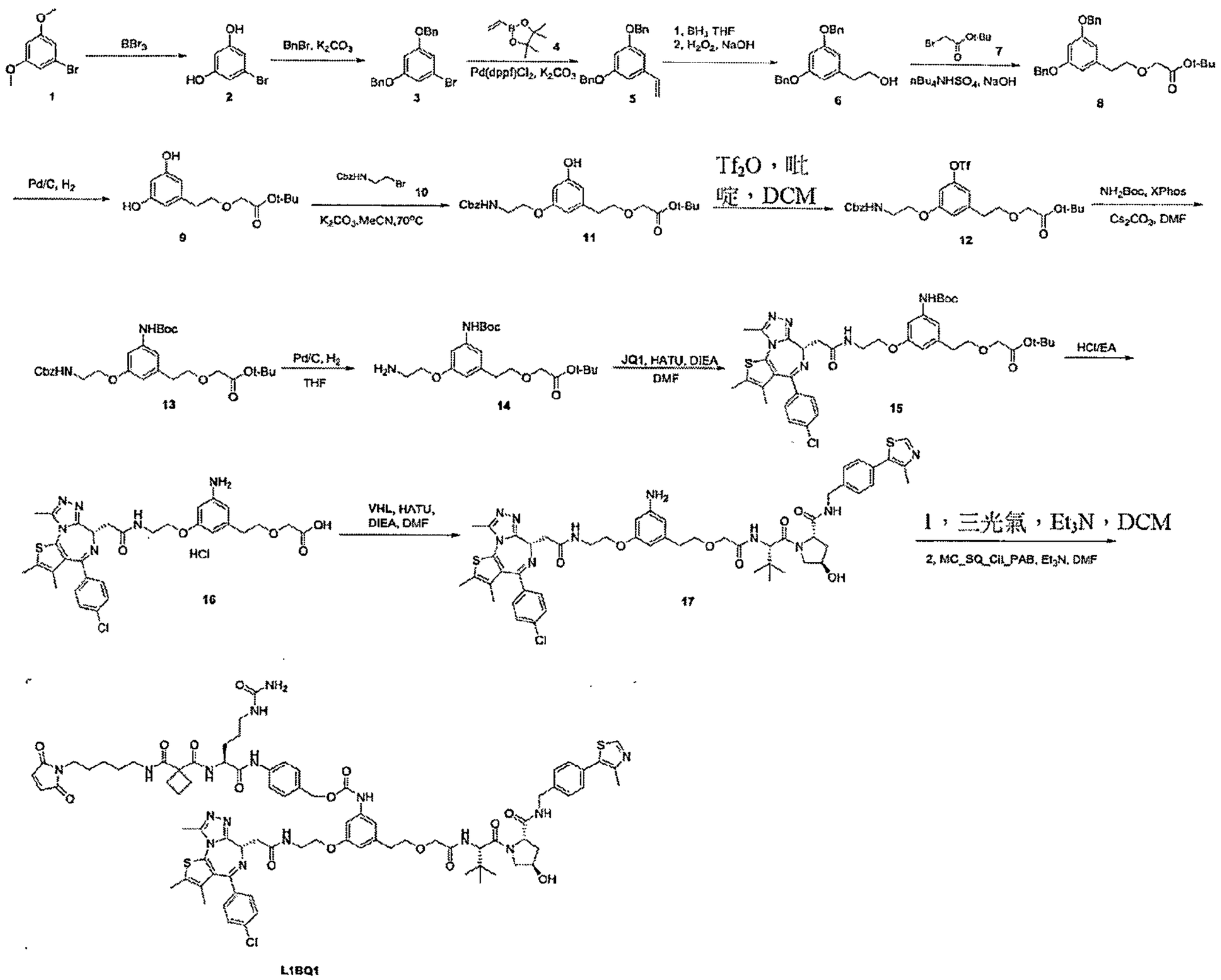


將化合物 **6**（85.0 mg，0.090 mmol）於 TFA（0.20 mL）/ HFIP（4.0 mL）之混合物中之溶液在 20℃下攪拌 1 h。將溶液真空濃縮，用 DMF（10 mL）稀釋，且再次真空濃縮以移除剩餘的 TFA，得到呈粗製無色油狀之化合物 **7**（86 mg，99.7%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.777 min, m/z = 824.4 $[M+1]^+$。

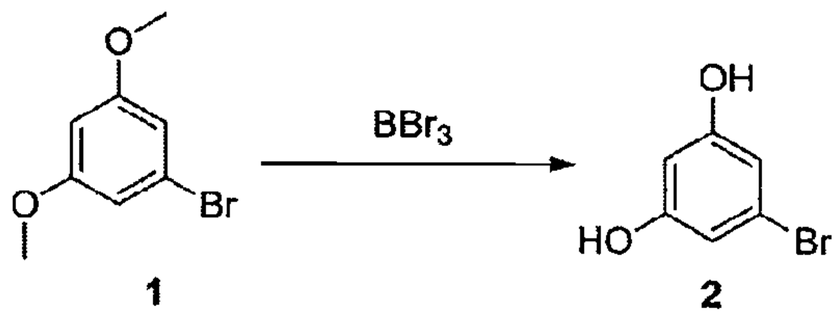


向化合物 **8**（20.0 mg，0.0400 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 HATU（19.75 mg，0.0500 mmol）及 DIEA（25.82 mg，0.200 mmol）。在將溶液在 20℃下攪拌 10 分鐘後，添加化合物 **7**（48.74 mg，0.0500 mmol）。將所得反應溶液在 20℃下再攪拌 1 h。藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 50-80/0.225% FA/水）純化溶液，得到呈白色固體狀之 **L1BC12**（23 mg，43.2%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.892 min，m/z = 1329.1 $[M+23]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.27 - 7.26 (m, 2H), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 4H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.13 (brs, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.67 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 - 2.09 (m, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 10H), 1.21 (s, 8H), 0.94 (s, 9H)。

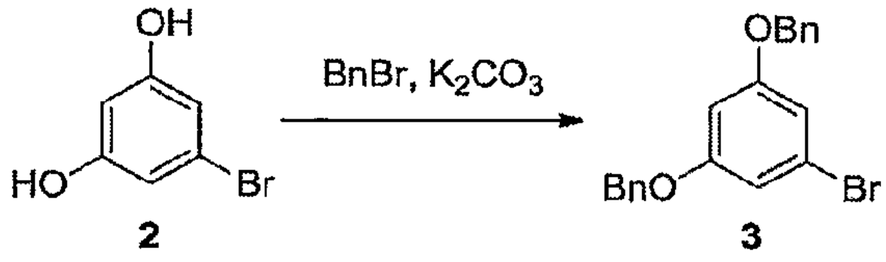
【0862】 xix. **L1BQ1** 例示性 L1-CIDE，L1BQ1，可藉由以下方案合成：



方案 21

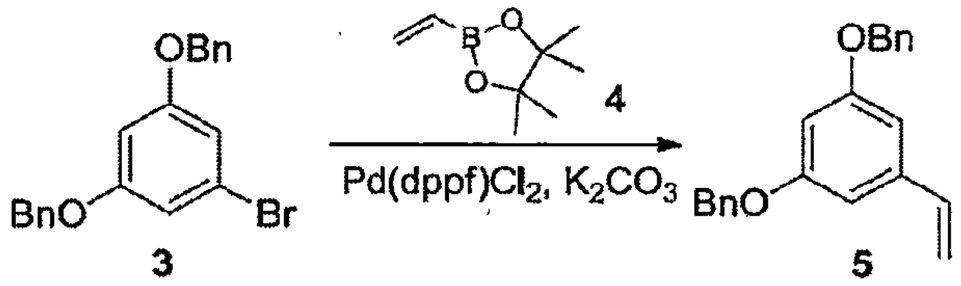


向化合物 1（15.0 g，69.11 mmol）於 DCM（150 mL）中之溶液中添加 BBr_3（19.25 mL，207.32 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 10 小時。TLC（10%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.4）顯示反應完成。由 MeOH（20 mL）淬滅反應物，且然後添加 DCM（100 mL）。用水（60 m）及鹽水（60 mL）洗滌有機層。然後將有機物分離，且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物（9.6 g，74%），其不經進一步純化即直接使用。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 6.37 (s, 2 H), 6.14 (m, J = 2.4 Hz, 1 H)。



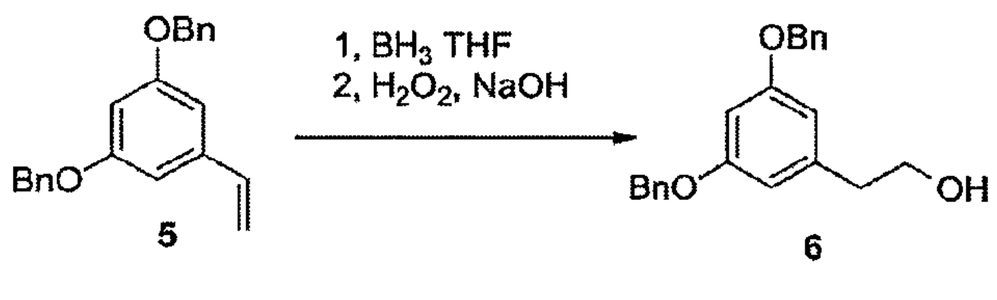
2　　3

向化合物 **2**（9.6 g，50.79 mmol）於 DMF（200 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（42.12 g，304.75 mmol）及 BnBr（34.75 g，203.16 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾且將濾液濃縮以獲得殘餘物，殘餘物藉由管柱層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.8）純化，得到呈白色粉末狀之化合物 **3**（12.5 g，63%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.38-7.32 (m, 10 H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.52(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.99(s, 4 H)。



3　　5

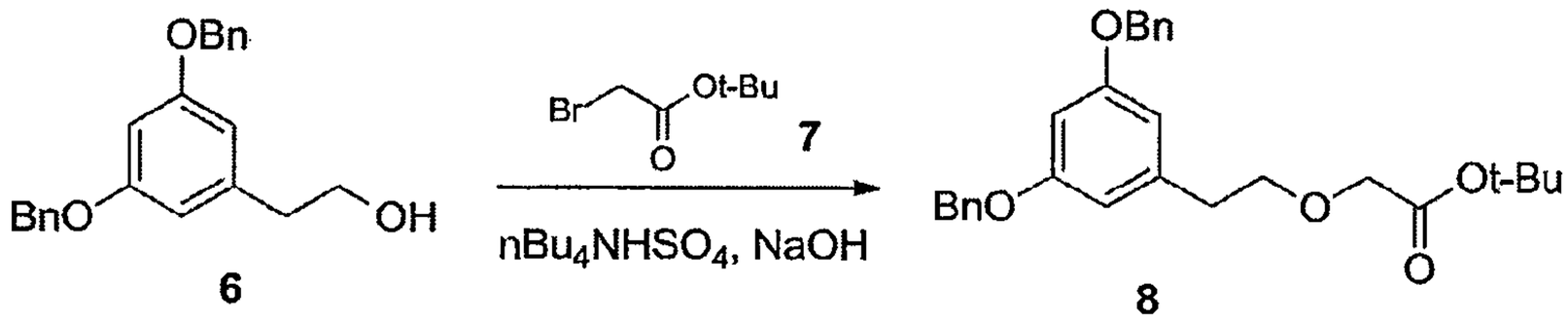
向化合物 **3**（9.9 g，26.81 mmol）及 K_2CO_3（14.82 g，107.24 mmol）於 1,4-二噁烷（200 mL）及水（50 mL）中之溶液中添加化合物 **4**（5.78 g，37.54 mmol）及 $Pd(dppf)Cl_2$（1.57 g，2.14 mmol）。將混合物在氮氣下在 100℃下攪拌 15 小時。將混合物用 EtOAc（50 mL×3）萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到殘餘物，將其藉由柱層析法（10%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.8）純化為呈無色油狀之化合物 **5**（5.6 g，66%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.44-7.31 (m, 10 H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.48-6.32 (m, 1 H), 6.55(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 5.05 (s, 4 H)。



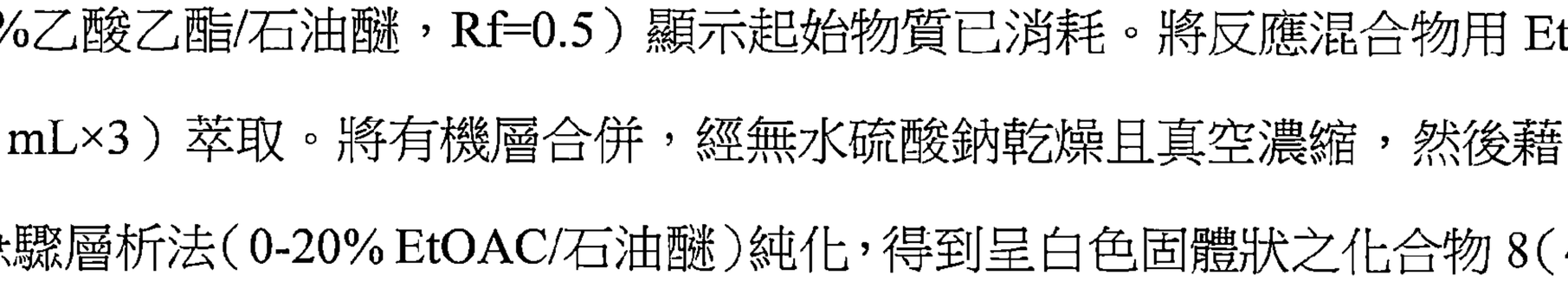
5　　6

在氮氣下在 0℃下向化合物 **5**（5.6 g，17.7 mmol）於 THF（100 mL）中之溶液中添加 BH_3 之 THF 溶液（23.01 mL，23.01 mmol），將混合物在 20℃下攪拌 1 小時。然後添加 NaOH 水溶液（1 mL，1 mol/L），接著添加 H_2O_2（26.64 mL，

265.5 mmol），將所得混合物在 20℃下攪拌 2 小時。將反應物用 Na_2SO_3 溶液淬滅，且用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，用鹽水（15 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物用管柱層析法（25%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.4）純化，得到呈無色油狀之化合物 **6**（2.9 g，49%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.29 (m, 10 H), 6.50-6.47 (m, 3 H), 5.02(s, 4 H), 3.83(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.4Hz, 2H)。

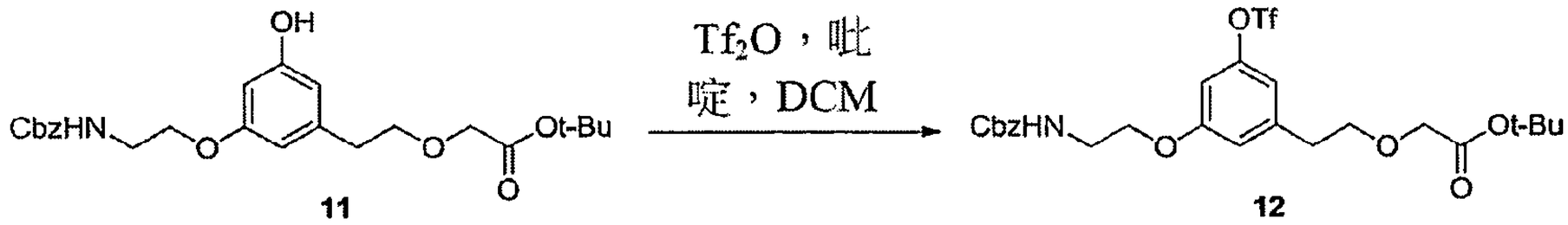


在 20℃下向化合物 **6**（4.1 g，12.26 mmol）、化合物 **7**（15.81 mL，98.08 mmol）於甲苯（100 mL）中之溶液中添加 NaOH（39.2 g，980.83 mmol）水（40 mL）溶液及 nBu_4NHSO_4（3.35 g，9.81 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 3 小時。TLC（20%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.5）顯示起始物質已消耗。將反應混合物用 EtOAc（50 mL×3）萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，然後藉由矽膠急驟層析法（0-20% EtOAC/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之化合物 8（4840 mg，64%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254nm）= 1.064 min，m/z = 471.0 $[M+23]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.42-7.30 (m, 10 H), 6.50-6.47 (m, 3 H), 5.00 (s, 4 H), 3.94(s, 2 H), 3.72(t, **J** = 7.2 Hz, 2 H), 2.88(t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

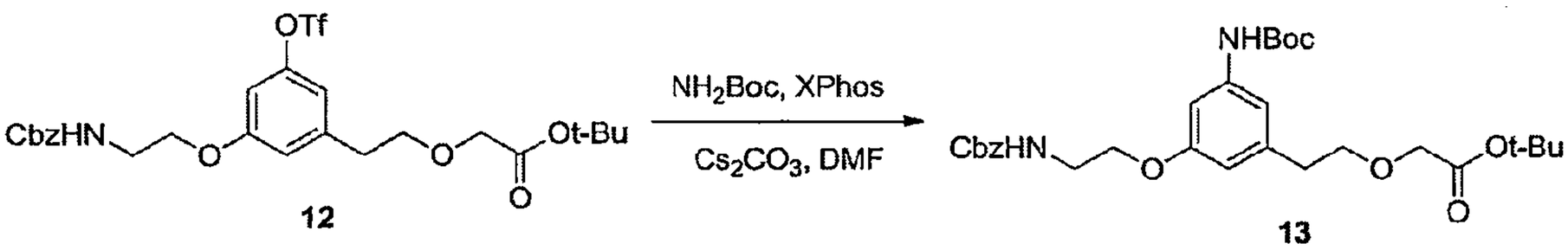


向化合物 **9**（2.60 g，9.69 mmol）及化合物 10（2.50 g，9.69 mmol）於乙腈（80 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（2.14 g，15.5 mmol）及 KI（160.86 mg，0.97 mmol）。將混合物在 70℃下攪拌 12 小時。將混合物用 EtOAc（250 mL）稀釋，且用水（50

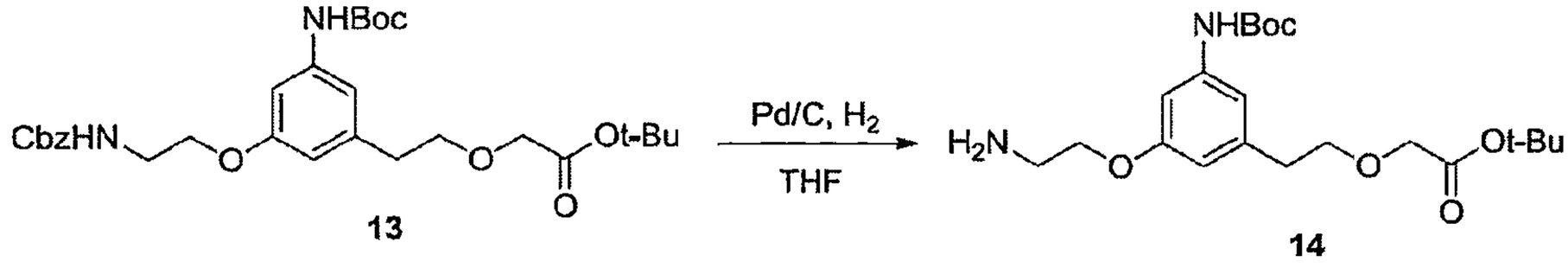
mL×3）洗滌。將有機層濃縮，且藉由製備型 HPLC（乙腈 25-70% / 0.225% FA/水）純化，得到呈無色油狀之化合物 **3**（2.13 g，49%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254nm）＝ 0.887 min，m/z = 468.1 $[M+23]^+$。



向化合物 **11**（2.13 g，4.78 mmol）及吡啶（1.93 mL，23.91 mmol）於 DCM（20 mL）中之溶液中添加 Tf_2O（1.61 mL，9.56 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 1 h。將混合物用 EtOAc（120 mL）稀釋，且用檸檬酸（30 mL×3）洗滌。濃縮有機層，得到粗產物 **12**，其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254nm）＝ 1.066 min，m/z = 600.3 $[M+23]^+$。

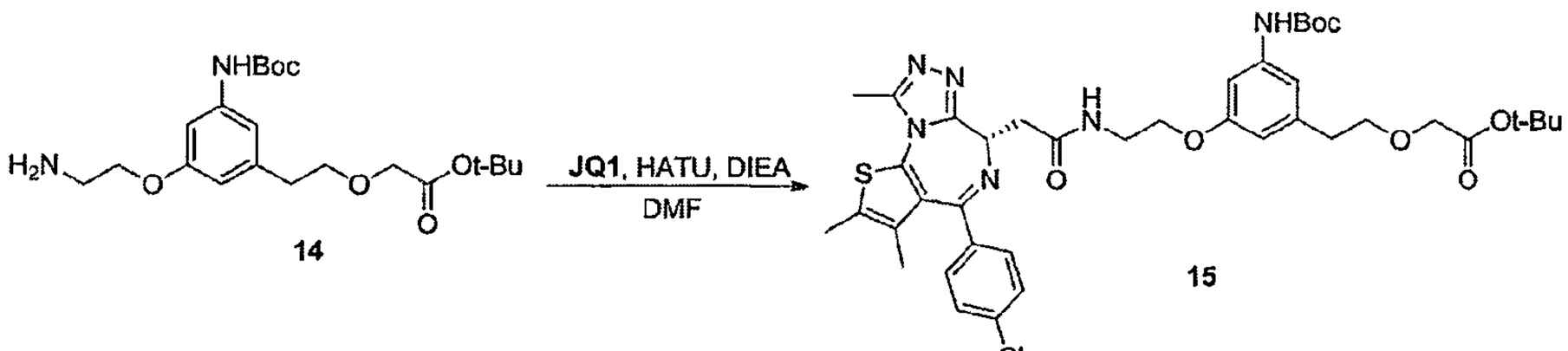


向化合物 **12**（2.74 g，23.37 mmol）於 1,4-二噁烷（50 mL）中之溶液中添加 $Pd(OAc)_2$（104.95 mg，0.47 mmol）、Xphos（445.71 mg，0.93 mmol）及 Cs_2CO_3（4.57 g，14.02 mmol）。將混合物在 N_2 下在 100℃下攪拌 12 h。將混合物濃縮且藉由急驟管柱（溶離 0-40% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **13**（2.20 g，76%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.971 min，m/z = 567.1 $[M+23]^+$。

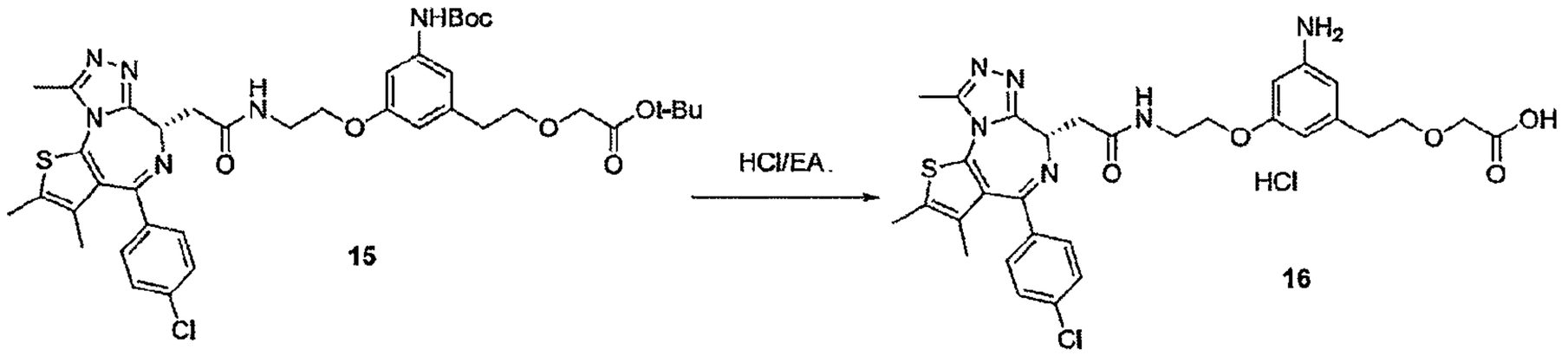


向化合物 **13**（2.20 g，4.04 mmol）於 THF（80 mL）中之溶液中添加 Pd/C（429.87 mg）。將混合物在 H_2 下在 20℃下攪拌 2 小時。將混合物過濾且濃縮，

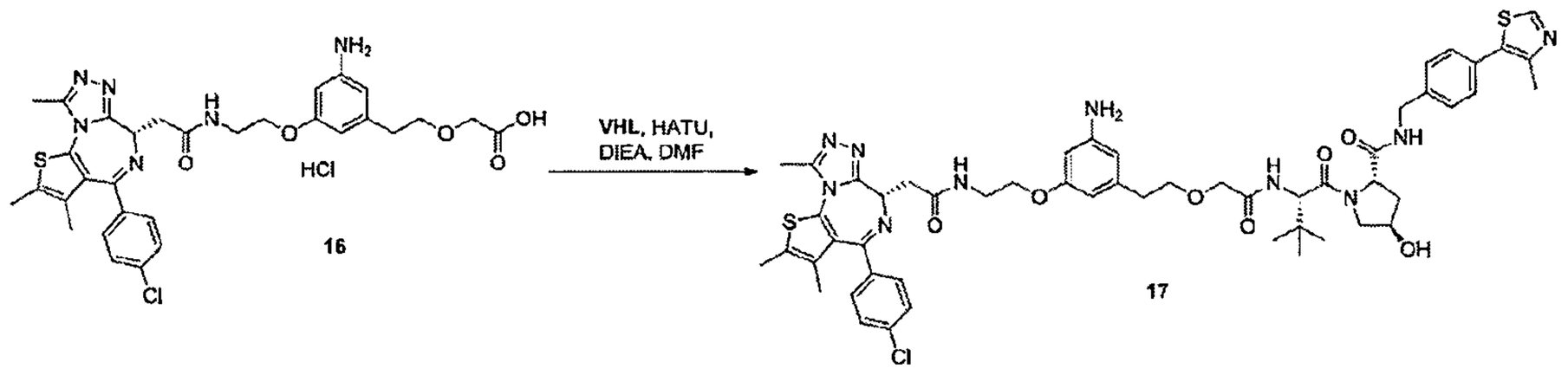
得到粗產物 **14**，其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.773 min，m/z = 411.1 $[M+1]^+$。



向 **JQ1**（2.20 g，5.48 mmol）、化合物 **14**（1.50 g，3.65 mmol）及 HATU（1.81 g，4.75 mmol）於 DMF（20 mL）中之溶液中添加 DIEA（2.55 mL，14.62 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 1 h。將混合物藉由逆相層析法（乙腈 30-90/0.225% FA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **14**（1.13 g，39%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.969 min，m/z =815.0 $[M+23]^+$。

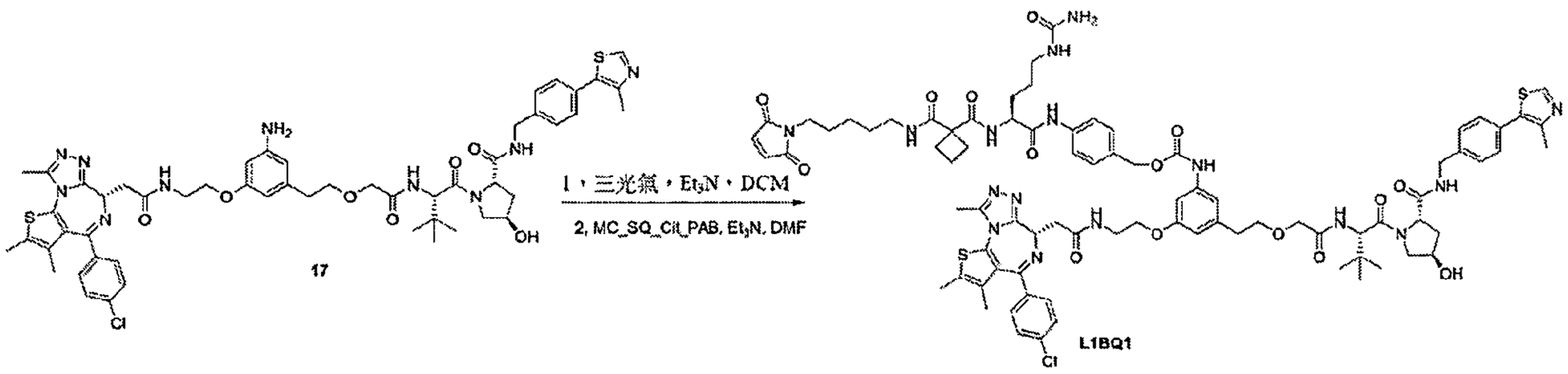


將化合物 **15**（1.13 g，1.42 mmol）於 HCl/EtOAc（10 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物 **16**（959 mg，100%），其直接用於下一步驟。 LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.786 min，m/z = 637.3 $[M+1]^+$。



向化合物 **16**（959 mg，1.42 mmol）、VHL（1287 mg，2.99 mmol）及 DIEA（919.98 mg，7.12 mmol）於 DMF（15 mL）中之溶液中添加 HATU（595.46 mg，

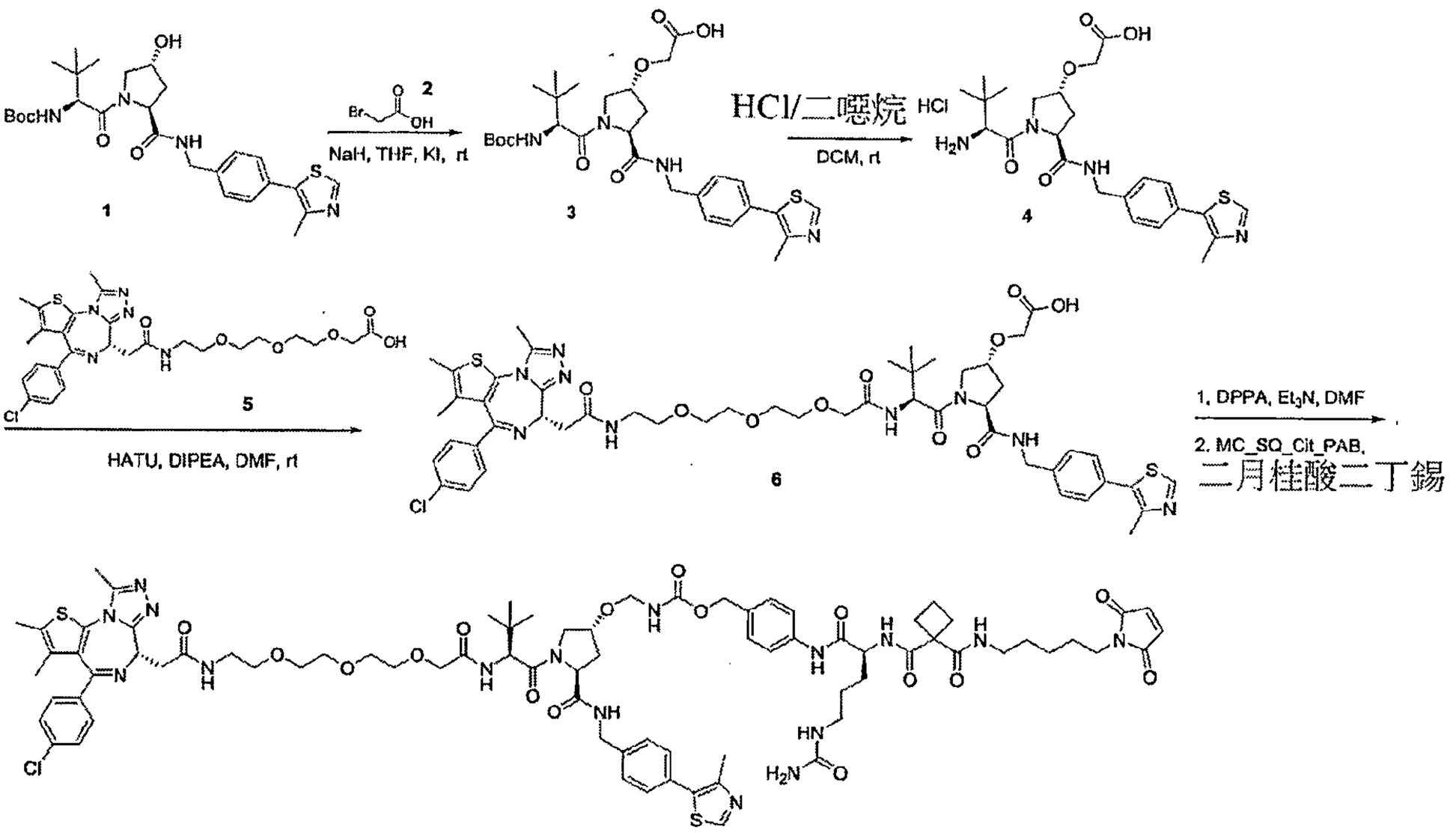
1.57 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 1 h。將混合物藉由逆相層析法（乙腈 10-50/0.225% FA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **17**（1.10 g，71.4%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.817 min，m/z =1049.0 $[M+1]^+$。



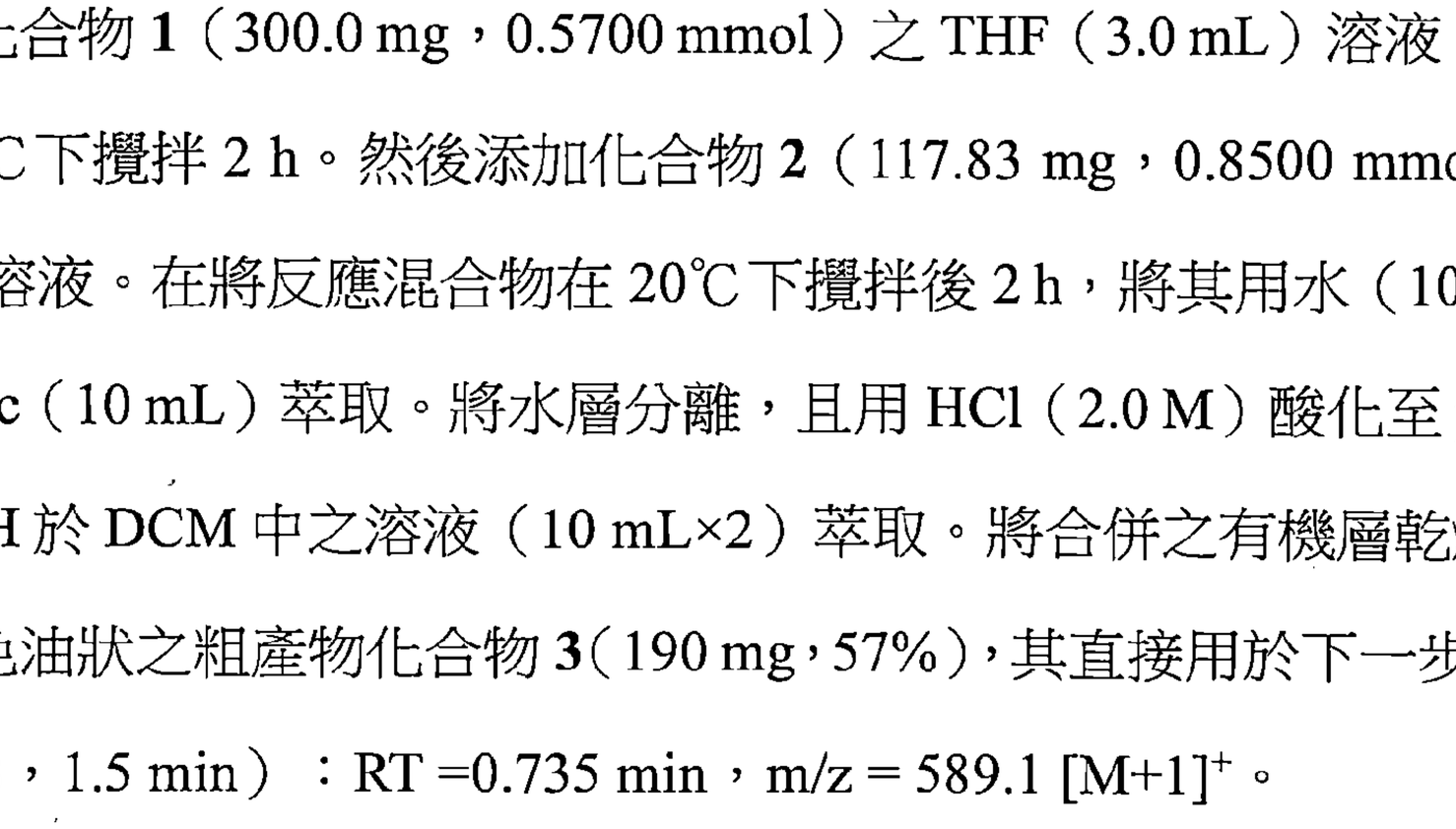
向三光氣（14.13 mg，0.05 mmol）及 4 A 分子篩於 DCM（2 mL）中之混合物中添加化合物 **17**（50.00 mg，0.05 mmol）及 Et_3N（14.46 mg，0.14 mmol）於 DCM（2 mL）中之溶液。將混合物在 20℃下攪拌 0.5 h。將混合物濃縮且溶解於 DCM（5 mL）中，且直接用於下一步驟。

向以上溶液中添加化合物 **MC_SQ_Cit_PAB**（81.53 mg，0.14 mmol）及 Et_3N（14.46 mg，0.14 mmol）於 DMF（2 mL）中之溶液。將混合物在 15℃下攪拌 12 小時。濃縮混合物，且將所得殘餘物藉由逆相層析法（乙腈 38-68/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ1**（5.0 mg，6%）。LCMS（10-80，AB，7.0 min）：RT（220/254 nm）＝ 3.928 min，m/z = 824.5 $[M/2+1]^+$。

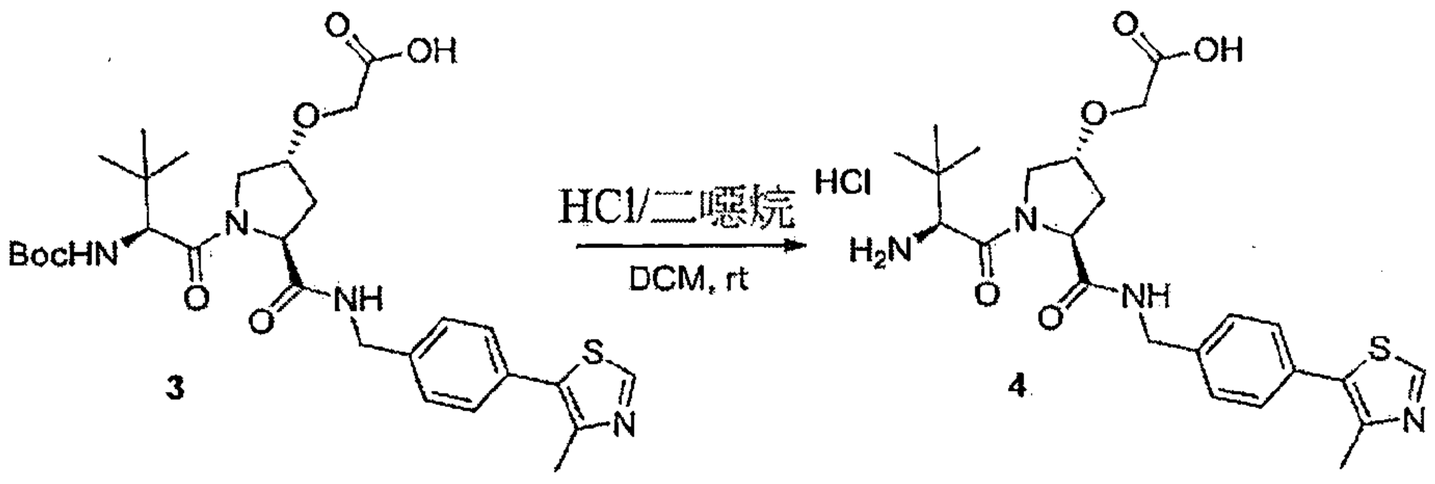
【0863】 xx. **L1BQ2** 例示性 L1-CIDE，L1BQ2，可藉由以下方案合成：



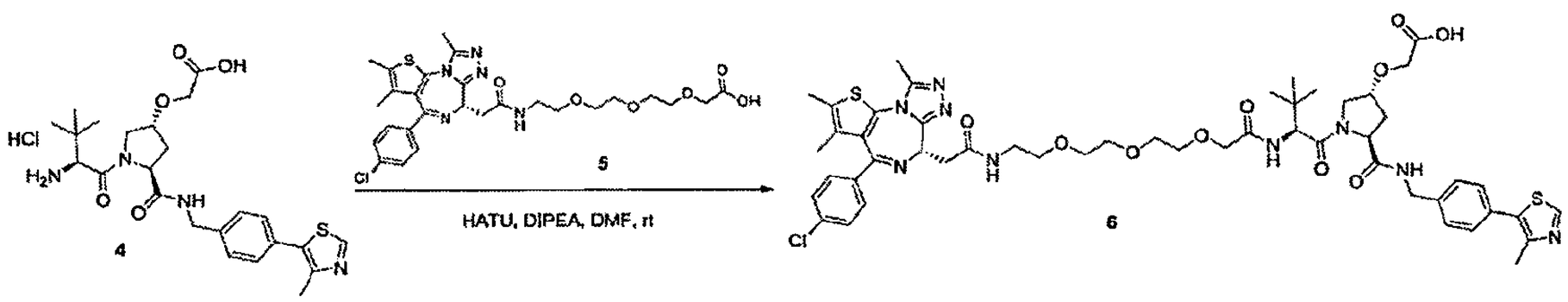
方案 22



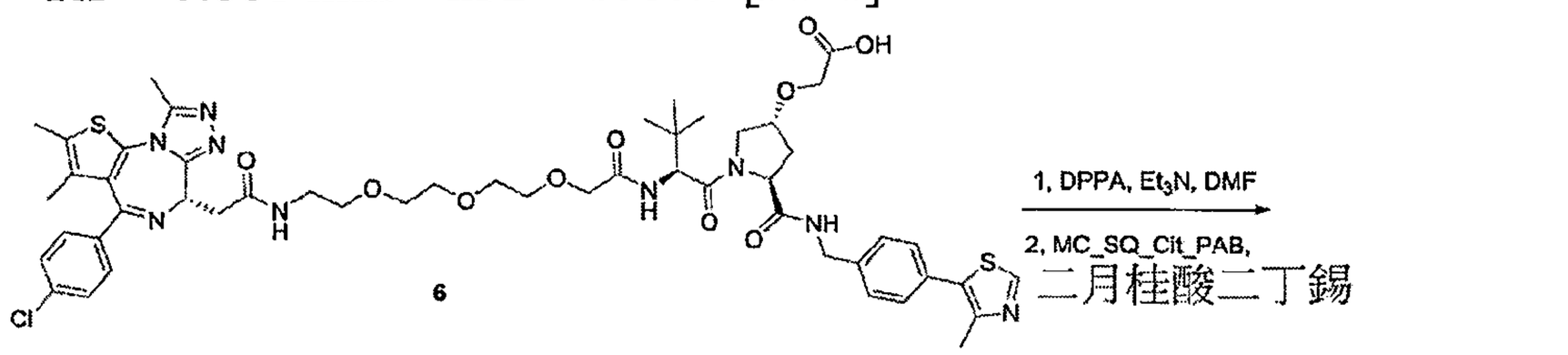
將 NaH（226.12 mg，5.65 mmol）懸浮於 THF（4.0 mL）中，且在 20℃下逐滴添加化合物 **1**（300.0 mg，0.5700 mmol）之 THF（3.0 mL）溶液。將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h。然後添加化合物 **2**（117.83 mg，0.8500 mmol）之 THF（3.0 mL）溶液。在將反應混合物在 20℃下攪拌後 2 h，將其用水（10 mL）淬滅且用 EtOAc（10 mL）萃取。將水層分離，且用 HCl（2.0 M）酸化至 pH = 3.0，且用 MeOH 於 DCM 中之溶液（10 mL×2）萃取。將合併之有機層乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之粗產物化合物 **3**（190 mg，57%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.735 min，m/z = 589.1 $[M+1]^+$。



向化合物 **3**（190.0 mg，0.3600 mmol）於 DCM（5.0 mL）中之溶液中添加 HCl 於 EtOAc 中之溶液（4.0 M，5.0 mL）。在將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h 後，將其濃縮，得到呈灰色固體狀之粗產物化合物 **4**（120 mg，64%），其直接用於下一步驟。

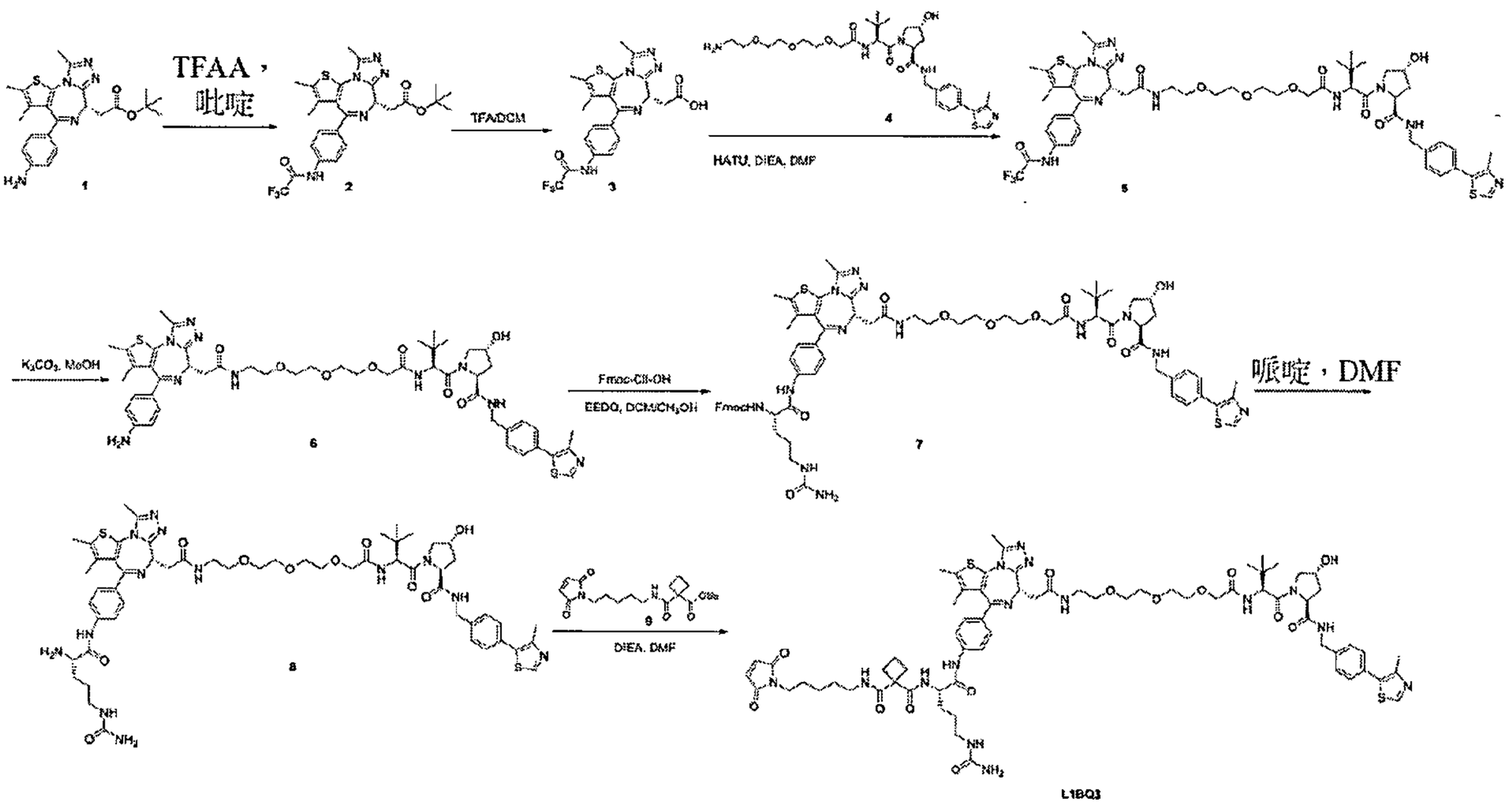


將化合物 **5**（151.72 mg，0.2600 mmol）、DIEA（66.46 mg，0.5100 mmol）及 HATU（97.76 mg，0.2600 mmol）於無水 DMF（3.0 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 50 分鐘，且然後添加化合物 **4**（90.0 mg，0.1700 mmol）。將所得混合物在 20℃下攪拌 2 h，過濾且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 40-60/0.225% FA/水）純化，得到呈灰色固體狀之化合物 **6**（35 mg，19.3%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.881 min，m/z = 1060.7 $[M+1]^+$。

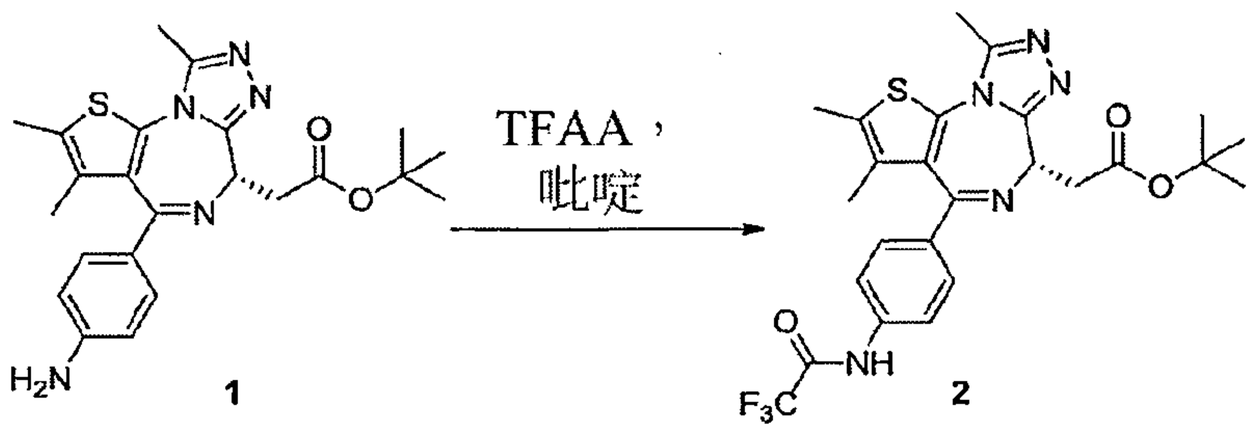


向化合物 **6**（30.0 mg，0.0300 mmol）及 DPPA（11.68 mg，0.0400 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 Et_3N（8.59 mg，0.0800 mmol）。在將混合物在 20℃下攪拌 1 h 後，將其用水（5.0 mL）稀釋且用甲苯（3 mL×2）萃取。甲苯層經 Na_2SO_4 乾燥，且經 4 A 分子篩乾燥。向甲苯（6.0 mL）中之溶液中添加化合物 **8**（15.77 mg，0.0300 mmol）之 DMF（1.0 mL）溶液、二月桂酸二丁錫（1.75 mg，0.0028 mmol），且將混合物在 80℃下攪拌 1 h。將反應混合物過濾，濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM 溶液，Rf = 0.3）純化，得到呈灰色固體狀之 **L1BQ2**（2.5 mg，5.6%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.755 min，m/z = 815.1 $[M/2+1]^+$。

【0864】 xxi. **L1BQ3** 例示性 L1-CIDE，L1BQ3，可藉由以下方案合成：

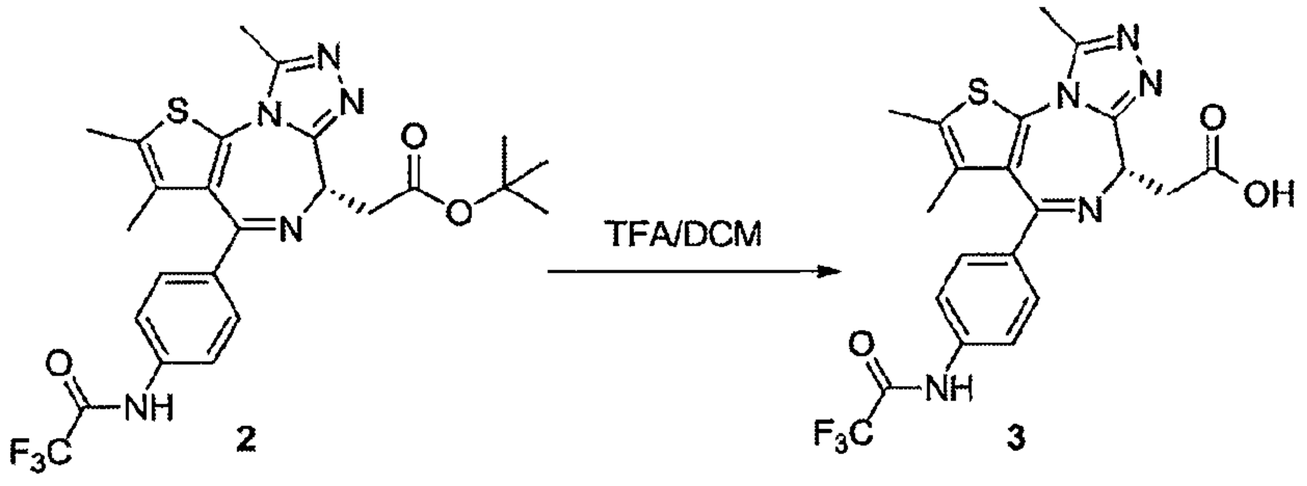


方案 23

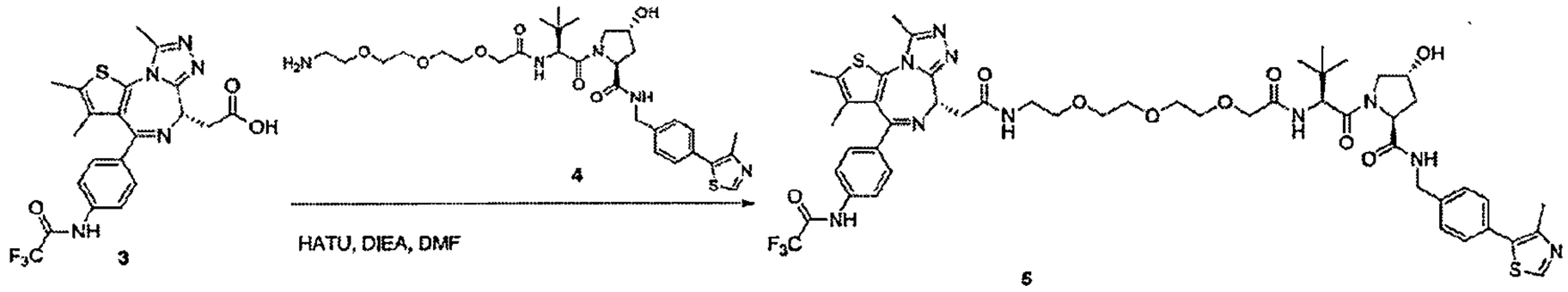


向化合物 **1**（100.0 mg，0.230 mmol）於吡啶（10.0 mL）中之溶液中添加

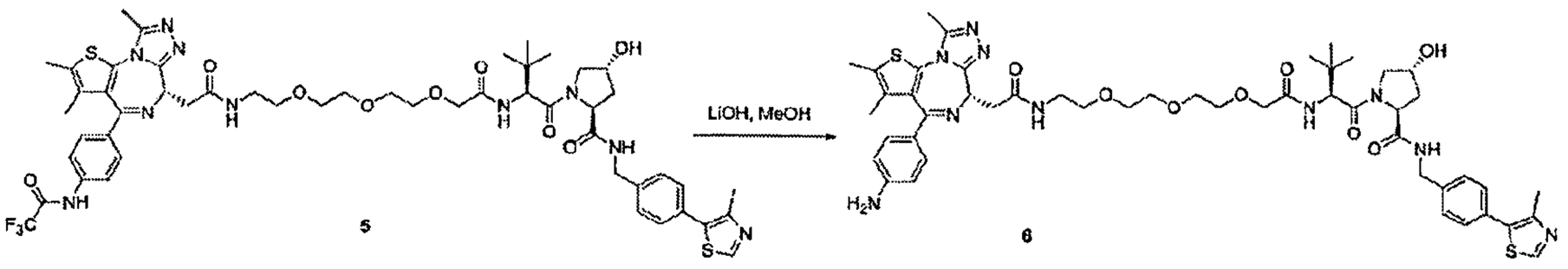
TFAA（144.0 mg，0.6900 mmol）。將反應混合物在 50℃下攪拌 12 h。將反應物用 EtOAc（20 mL）稀釋，且用水（20 mL×2）及鹽水（20 mL）洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，且藉由製備型 TLC（5% MeOH/DCM，Rf = 0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **2**（65 mg，52%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.752 min，m/z = 534.2 $[M+1]^+$。



將化合物 **2**（65.0 mg，0.1200 mmol）於 TFA（5 mL）/ DCM（5 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 0.5 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 **3**（55 mg，95%），其直接用於下一步驟。

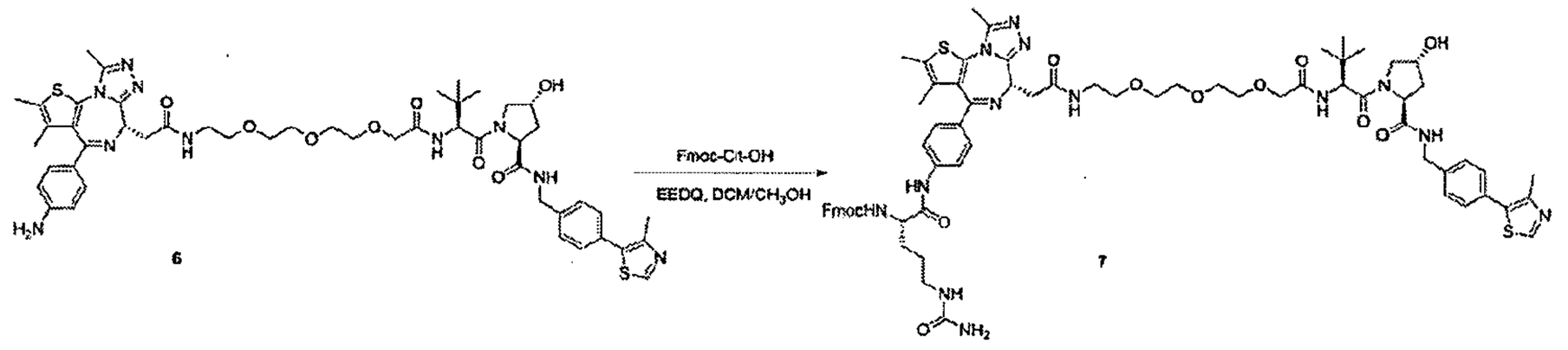


在 20℃下向化合物 **3**（55.0 mg，0.1200 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 HATU（87.6 mg，0.2300 mmol）及 DIEA（44.66 mg，0.3500 mmol）。在將反應混合物在 20℃下攪拌後 10 分鐘後，添加化合物 **4**（80.0 mg，0.1300 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h。將反應混合物用水（10 mL）稀釋，用 EtOAc（10 mL×3）萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將其藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **5**（100 mg，73%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.684 min，m/z = 1101.6 $[M+23]^+$。



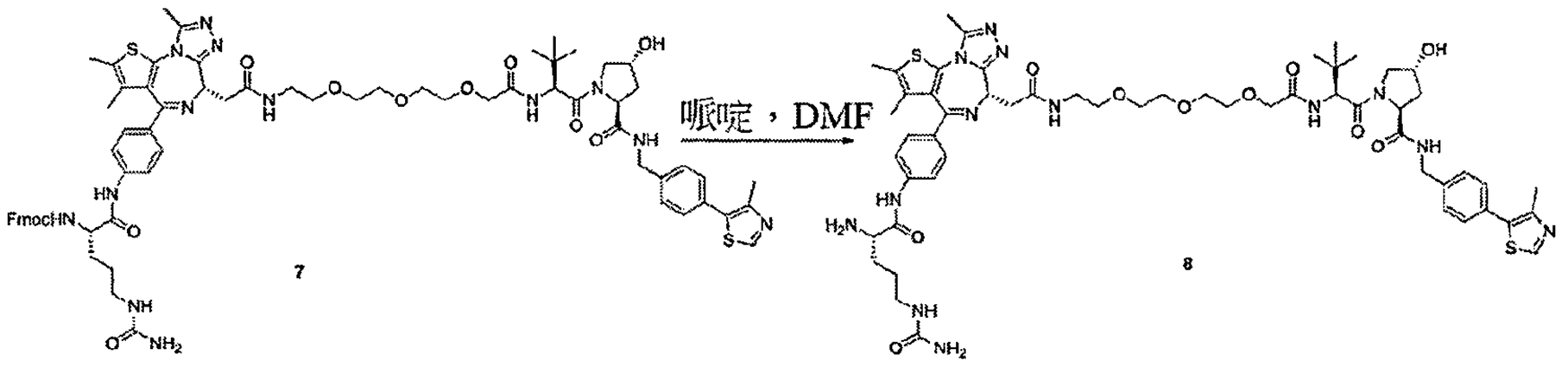
5　　6

向化合物 **5**（100.0 mg，0.0900 mmol）於 MeOH（4.0 mL）、THF（2.0 mL）中之溶液中添加 LiOH（19.44 mg，0.4600 mmol）。將反應混合物在 50℃下攪拌 12 h。將反應物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 20-50% / 0.225% EA/ACN）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **6**（40 mg，44%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.591min，m/z = 1105.6 $[M+23]^+$。



6　　7

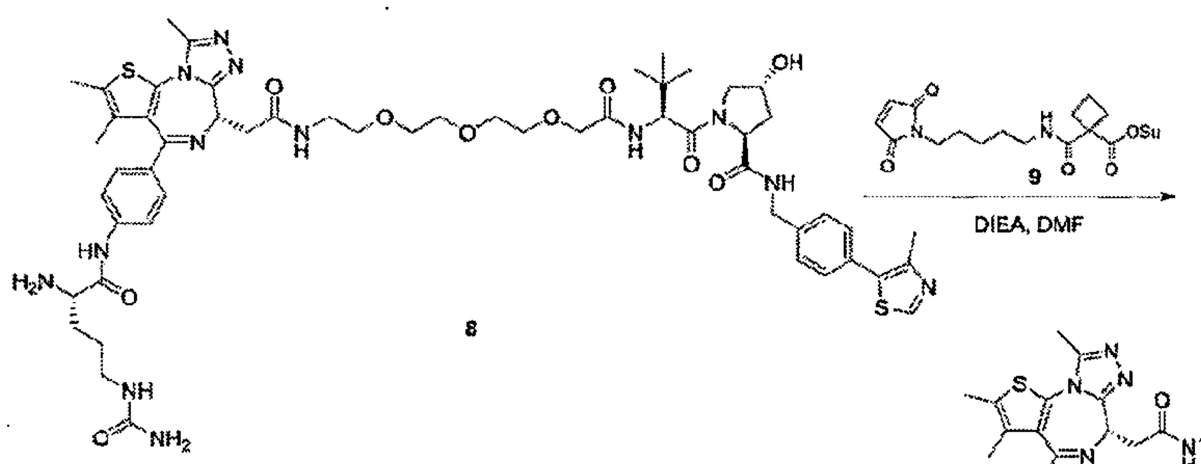
將 Fmoc-Cit-OH（18.19 mg，0.0500 mmol）及 EEDQ（15.09 mg，0.0600 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之混合物在 25℃下攪拌 30 分鐘。將混合物添加至化合物 **6**（15.0 mg，0.0200 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中。將反應混合物在 25℃下攪拌 48 h。過濾混合物且將濾液藉由製備型 HLC（乙腈 33-63/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **7**（10 mg，48%）。LCMS（10-80，AB，7.0 min）：RT =3.695 min，m/z =682.1 $[M/2+1]^+$。



7　　8

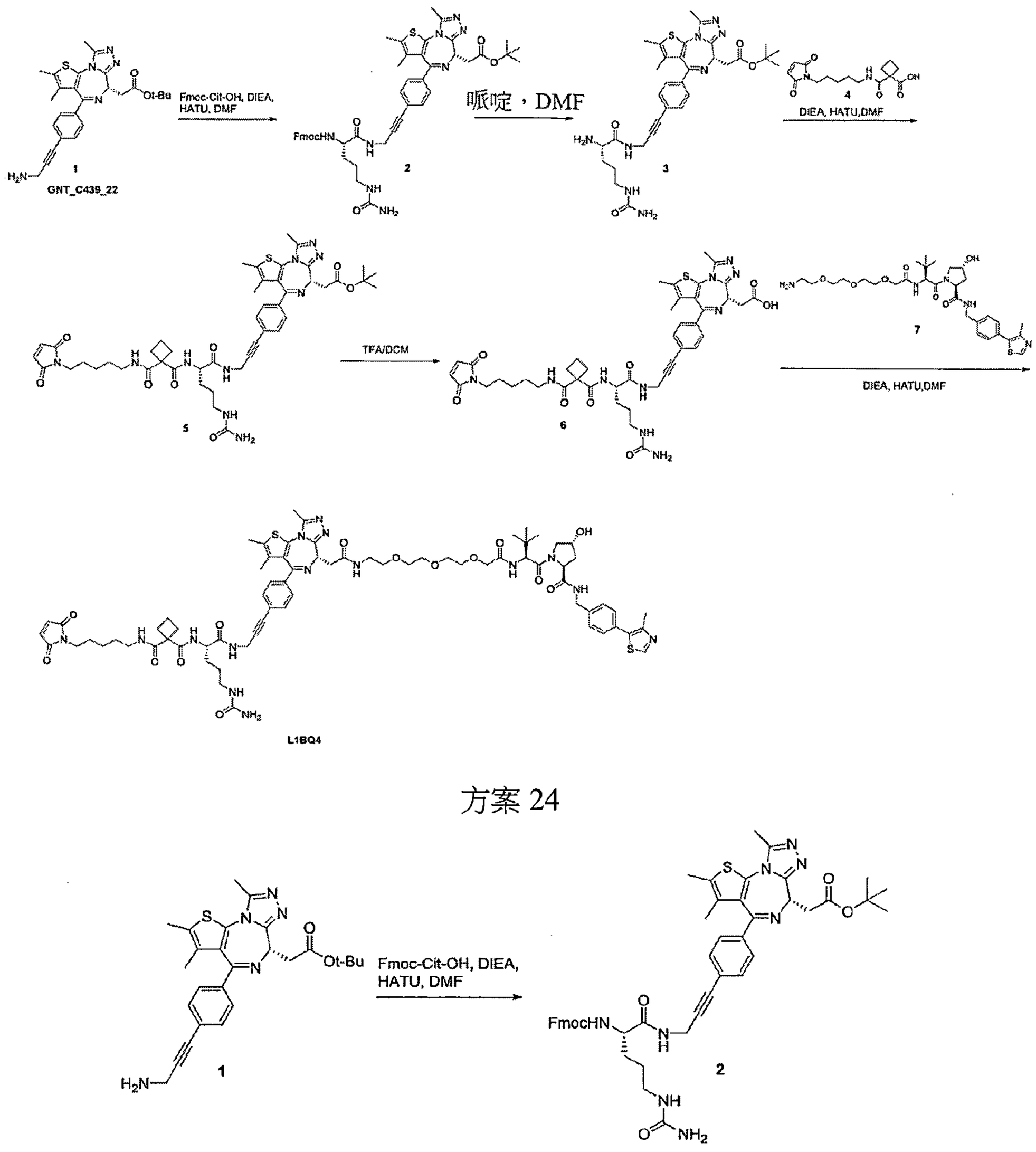
在 25℃下向化合物 **7**（10.0 mg，0.0100 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加哌啶（2.5 mg，0.0300 mmol）。將反應混合物在 25℃下攪拌 2 h。將混合物濃縮，用 MTBE（2 mL×2）洗滌，得到呈灰色固體狀之化合物 **8**（8 mg，

95.6%），其直接使用。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.611 min，m/z = 571.1[M/2+1]$^+$。



向 DIEA（0.95 mg，0.0100 mmol）及化合物 **8**（10.0 mg，0.0100 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加化合物 **9**（11.9 mg，0.0300 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。過濾混合物且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 31-51/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ3**（2.5 mg，23.6%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.663 min，m/z = 716.3[M/2+1]$^+$。

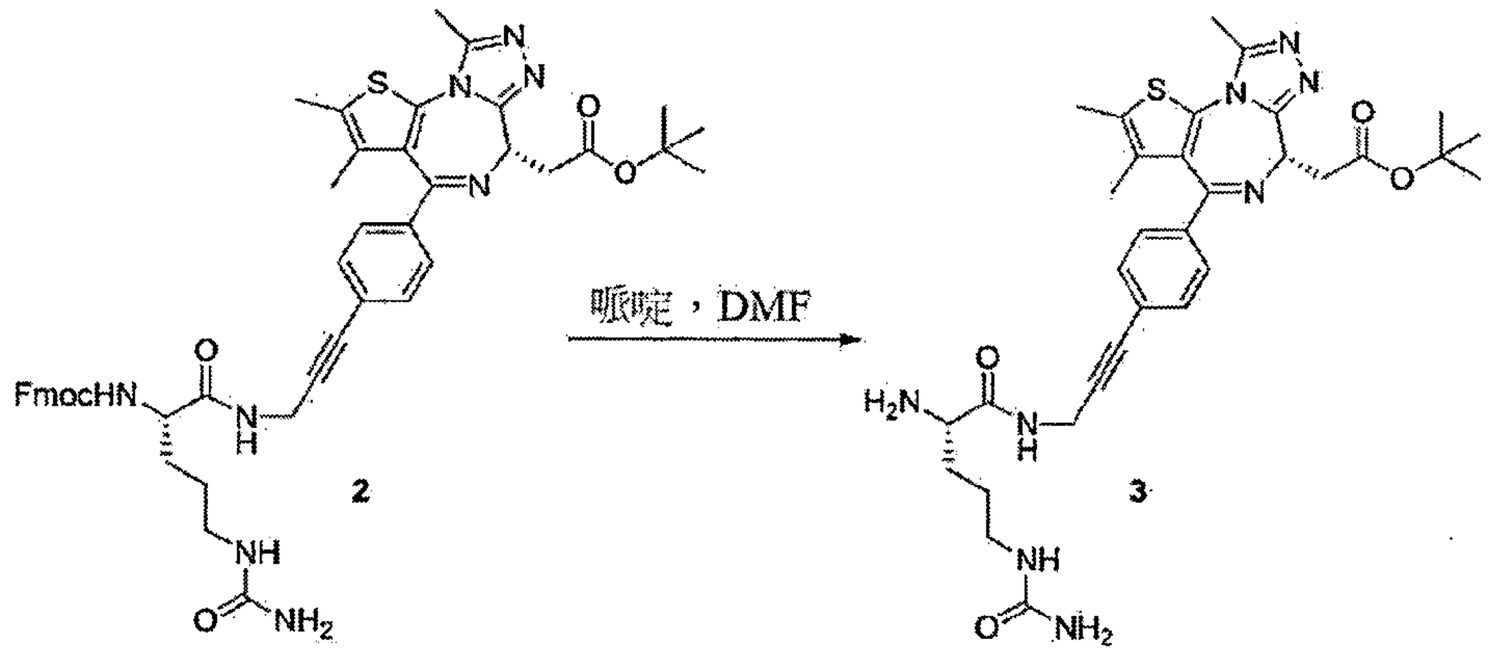
【0865】 xxii. **L1BQ4** 例示性 L1-CIDE，L1BQ4，可藉由以下方案合成：



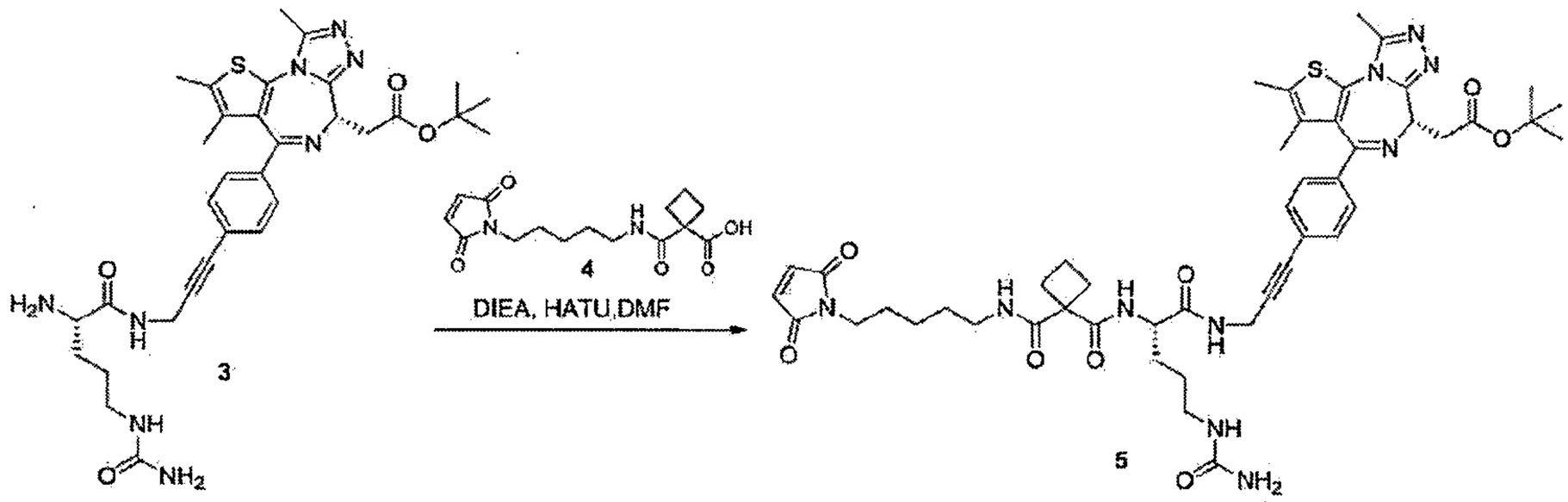
方案 24

在 20℃下向 Fmoc-Cit-OH（30.08 mg，0.0800 mmol）於 DMF（10.0 mL）中之溶液中添加 HATU（47.97 mg，0.1300 mmol）及 DIEA（20.38 mg，0.1600 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **1**（30.0 mg，0.0600 mmol）。在將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h 後，將其用水（10 mL）稀釋，用 EtOAc（10 mL）萃取。將有機層用水（10 mL×2）、鹽水（10 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將其藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，

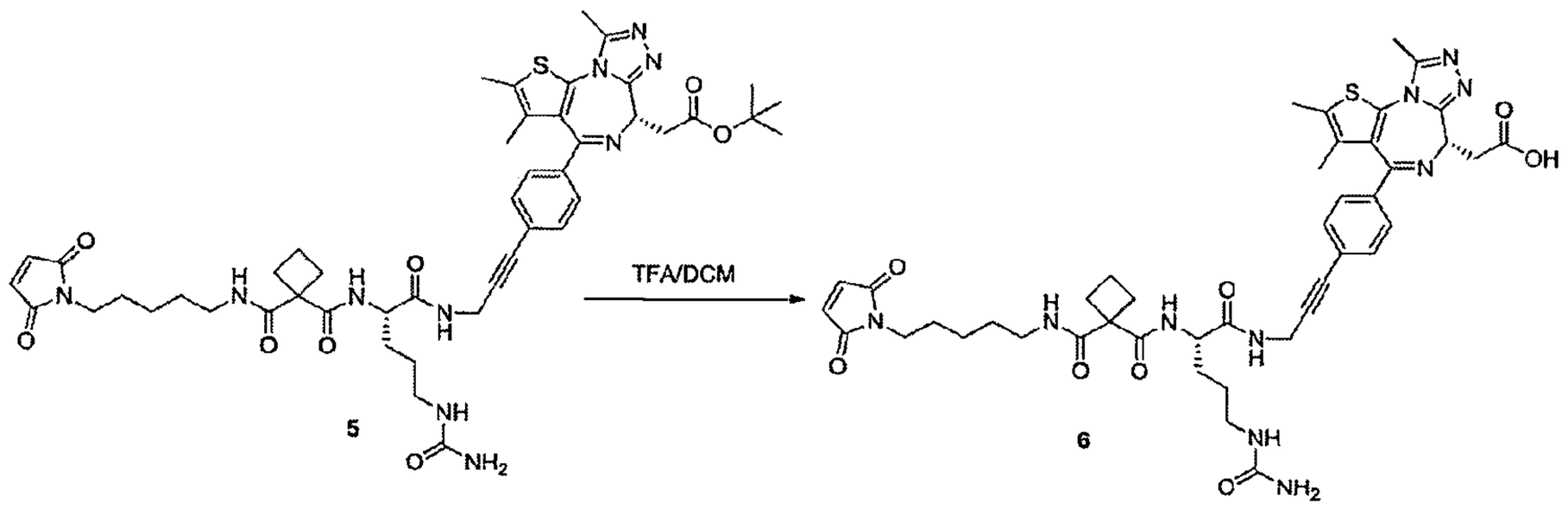
R_f= 0.4）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **2**（45 mg，78.4%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.885 min，m/z = 877.1 $[M+23]^+$。



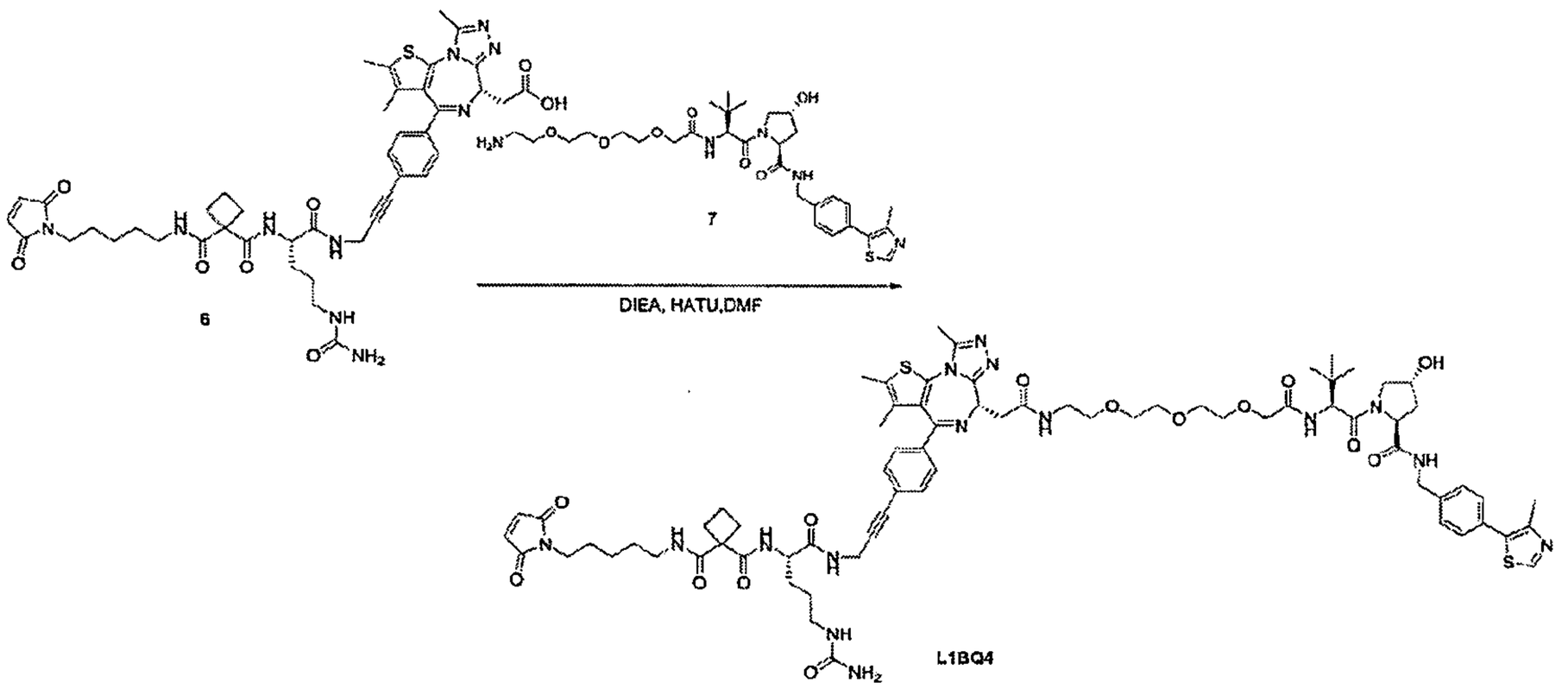
在 20℃下向化合物 **2**（45.0 mg，0.0500 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加哌啶（0.02 mL，0.1600 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 2 h，且濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 **3**（33 mg，99.1%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.742 min，m/z = 655.1 $[M+23]^+$。



在 20℃下，向化合物 **4**（19.3 mg，0.0600 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 HATU（39.66 mg，0.1000 mmol）及 DIEA（20.22 mg，0.1600 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **3**（33.0 mg，0.0500 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應物用水（10 mL）淬滅，用 EtOAc（10 mL）萃取。將有機層用水（5 mL×2）、鹽水（5 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將其藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.2）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **5**（30 mg，58%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.826 min，m/z = 945.1 $[M+23]^+$。



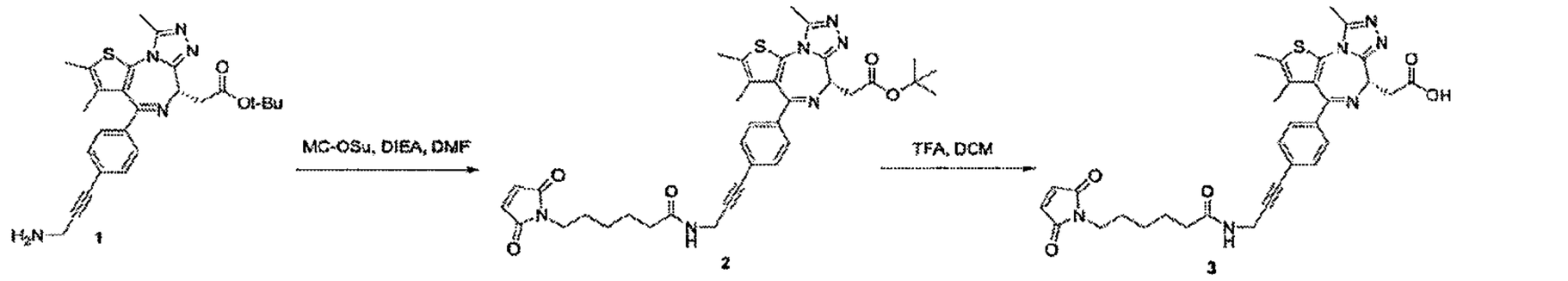
將化合物 **5**（30.0 mg，0.0300 mmol）於 TFA（3 mL）/ DCM（3 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 2 小時。TLC（50%乙酸乙酯/石油醚，Rf=0.1）顯示反應完成。將反應混合物濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 **6**（28 mg，99.4%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.601 min，m/z = 869.5 $[M+23]^+$。

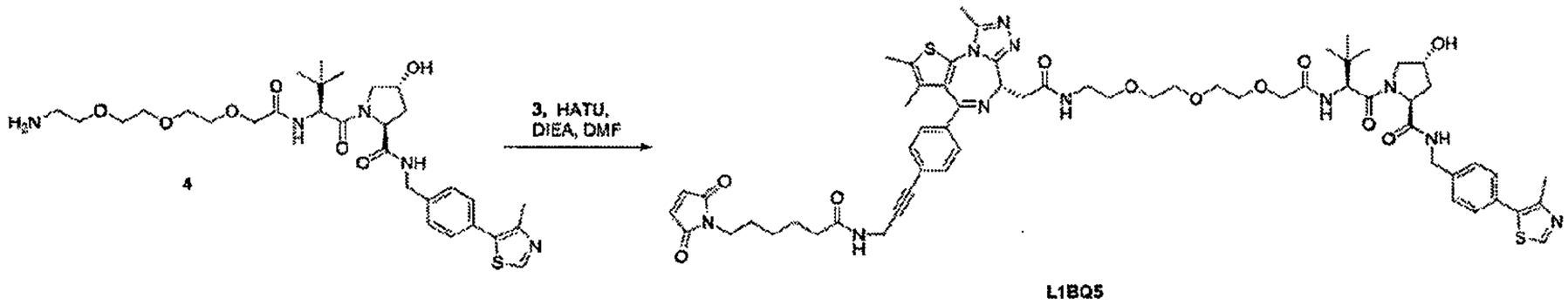


在 20℃下向化合物 **6**（28.0 mg，0.0300 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 HATU（24.56 mg，0.0600 mmol）及 DIEA（12.52 mg，0.1000 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **7**（20.0 mg，0.0300 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物用 EtOAc（15 mL）稀釋，用水（5 mL×2）及鹽水（5 mL）洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC（20% MeOH/DCM，Rf＝0.5）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ4**（20.9 mg，42.6%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）

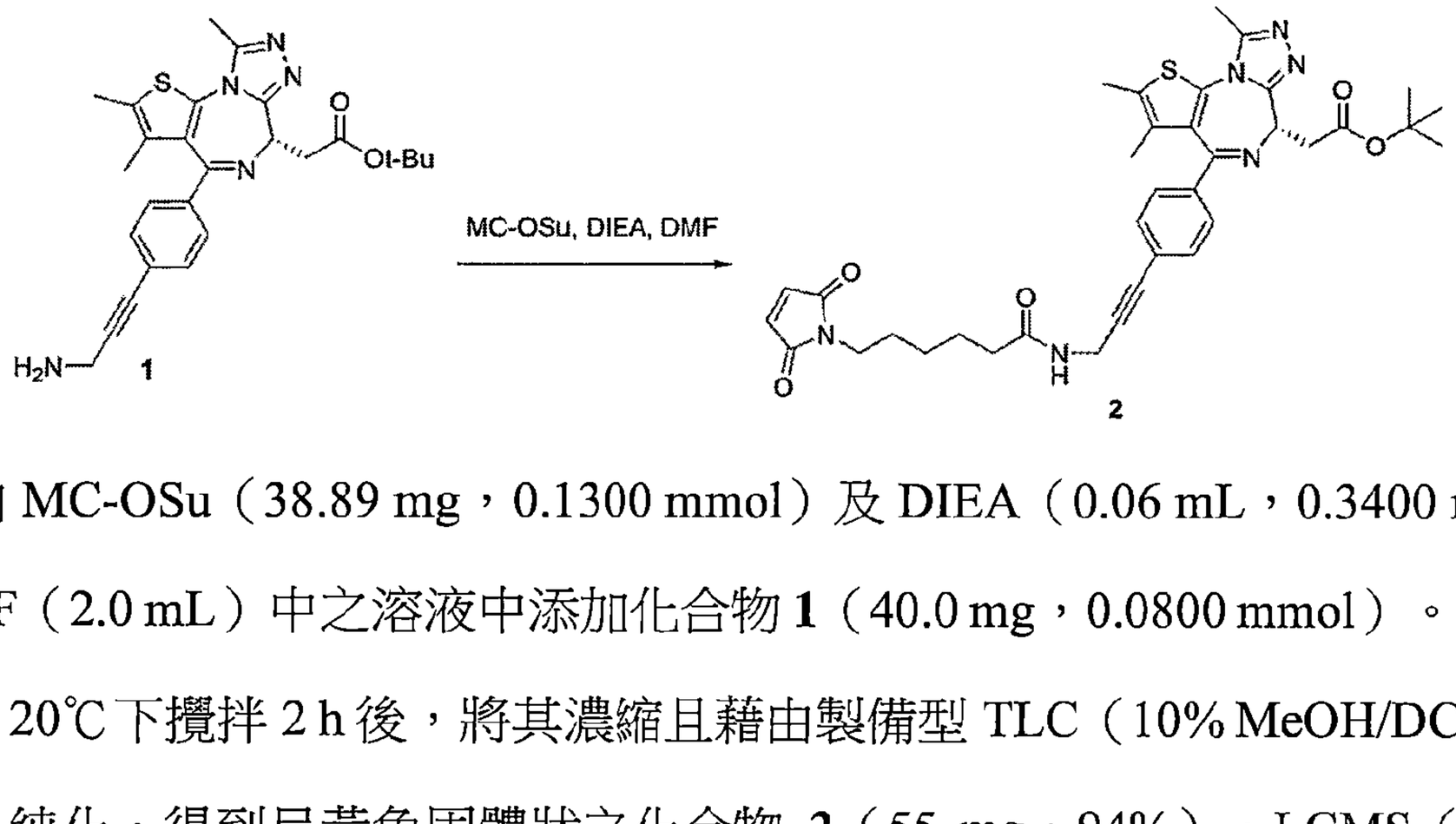
= 0.788 min，m/z = 734.8 [M/2+1]+。

【0866】 xxiii. **L1BQ5** 例示性 L1-CIDE，L1BQ5，可藉由以下方案合成：





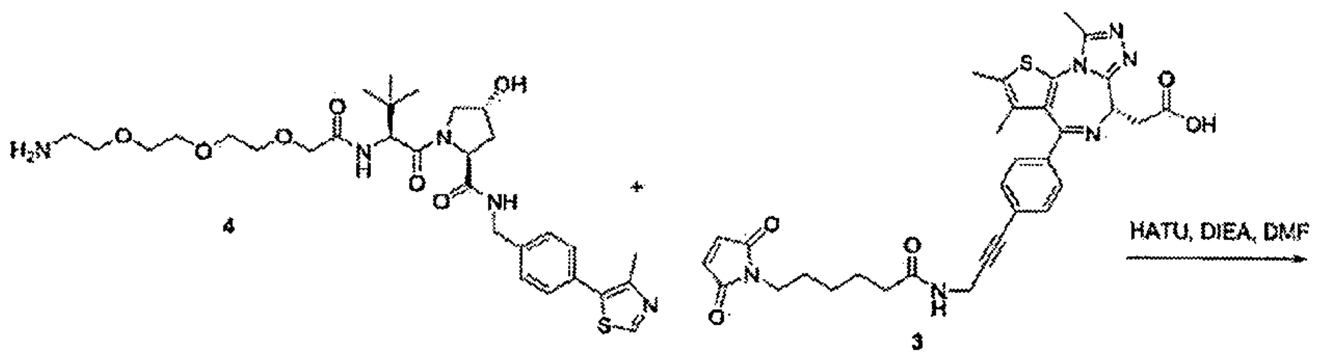
方案 25

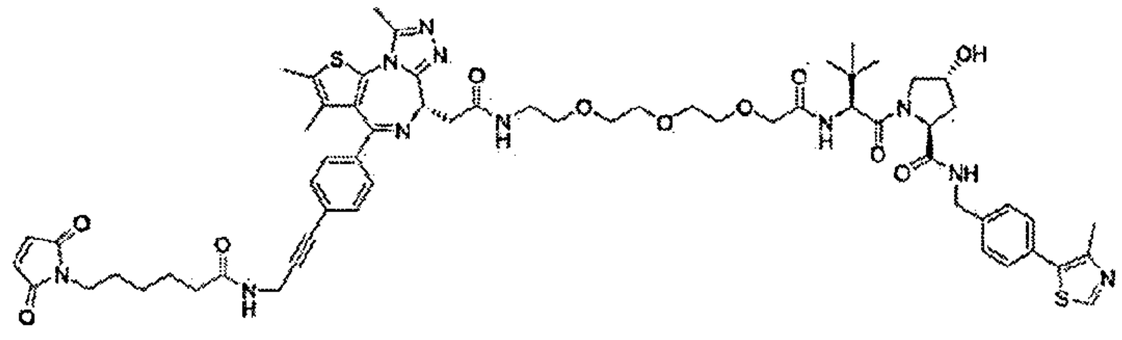


向 MC-OSu（38.89 mg，0.1300 mmol）及 DIEA（0.06 mL，0.3400 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加化合物 **1**（40.0 mg，0.0800 mmol）。在將混合物在 20℃下攪拌 2 h 後，將其濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **2**（55 mg，94%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.863 min，m/z = 691.1 $[M+23]^+$。

將化合物 **2**（55.0 mg，0.0800 mmol）於 TFA（1.0 mL）/ DCM（3.0 mL）

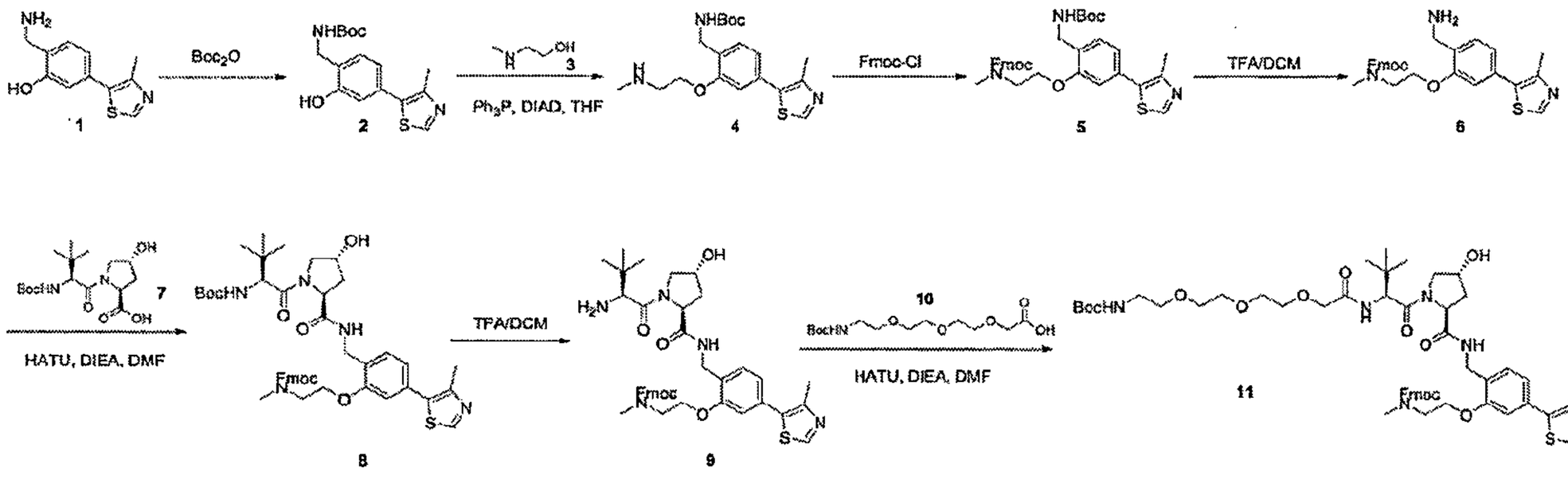
中之溶液在 20℃下攪拌 0.5 h。濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之化合物 **3**（49 mg，97%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.796 min，m/z = 613.4 $[M+1]^+$。



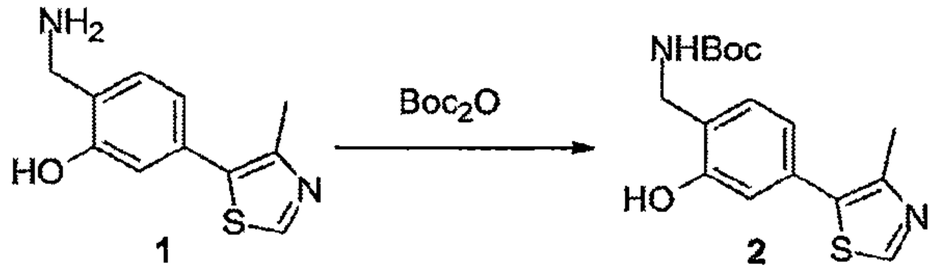


在 20℃下化合物 **3**（49.0 mg，0.0800 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液添加 HATU（60.82 mg，0.1600 mmol）及 DIEA（31.01 mg，0.2400 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘，且添加化合物 **4**（55.0 mg，0.090 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物用水（5.0 mL）稀釋，用 EtOAc（10 mL×3）萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.2）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ5**（33.7 mg，33%）。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 11.04 (brs, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.85 (brs, 1 H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 6 H), 7.19 (s, 2 H), 6.59 (s, 2 H), 5.87 (brs, 1 H), 4.72 (t, J = 7.50 Hz, 1 H), 4.61 - 4.51 (m, 2 H), 4.46 - 4.38 (m, 2 H), 4.25 - 4.15(m, 3 H), 4.09 - 4.02 (m, 1 H), 3.62 - 3.51 (m, 12 H), 3.43 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.38-3.30 (m, 2 H), 3.07-3.01 (m, 3 H), 2.54 (s,2 H), 2.43 (s,2 H), 2.31 (s,2 H), 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.61-1.49 (m,5 H), 1.41-1.37(m, 12 H), 1.32(d, J = 6.8 Hz, 8 H), 1.28 - 1.18 (m, 4 H), 0.9 (s, 9 H)。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.823 min，m/z = 1214.6 $[M+1]^+$。

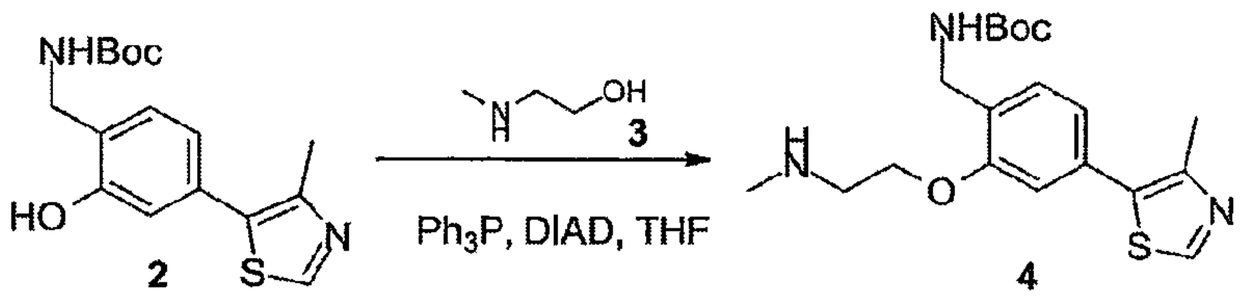
【0867】 xxiv. **L1BQ6** 例示性 L1-CIDE，L1BQ6，可藉由以下方案合成：



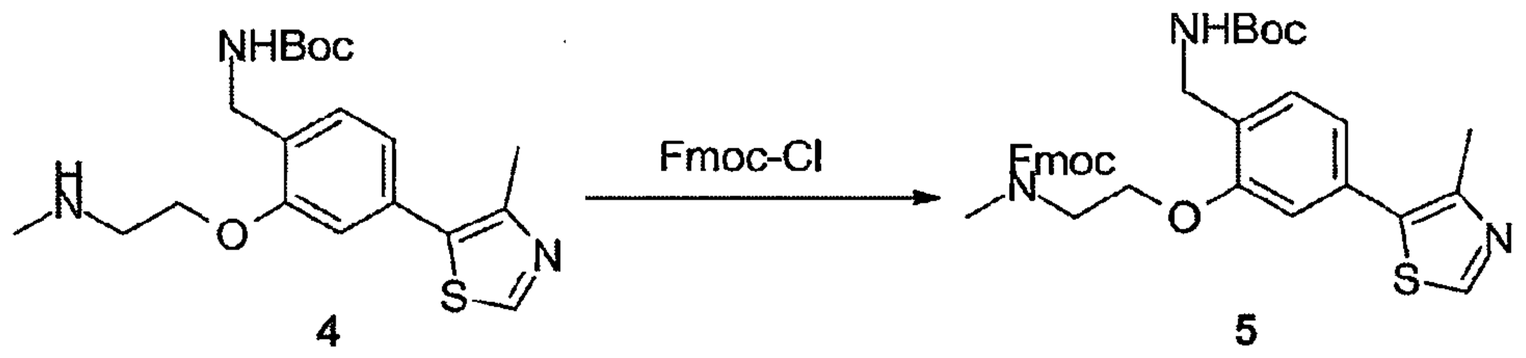
方案 26



向化合物 **1**（1.0 g，4.54 mmol）於 THF（5.0 mL）中之溶液中添加 Boc_2O（1.25 mL，5.45 mmol）。然後將混合物在 20℃下攪拌 4 h。然後將混合物濃縮且藉由管柱層析法（30% EtOAc/石油醚，Rf = 0.7）純化，得到化合物 **2**（1.1 g，76%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.697 min，m/z = 321.2 $[M+1]^+$。

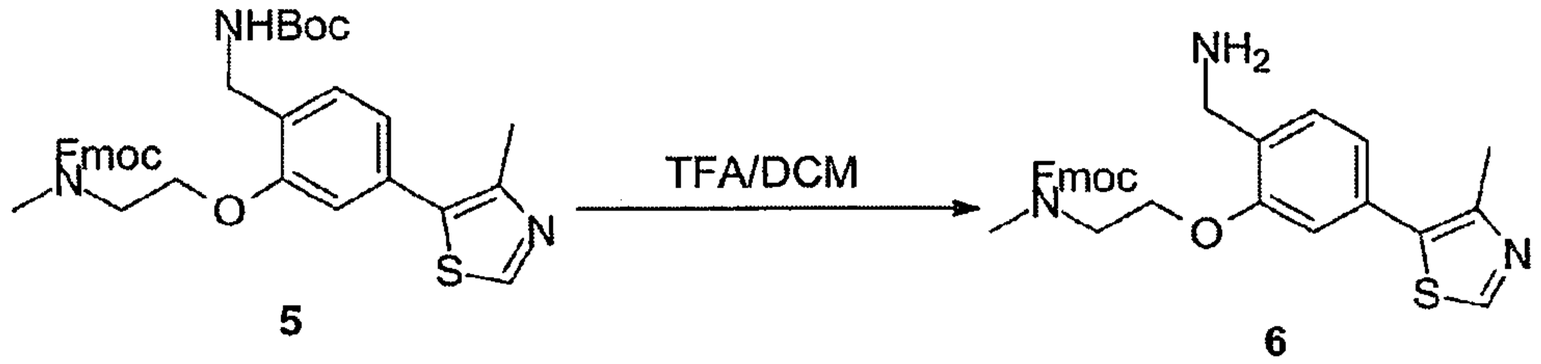


在 0℃下向化合物 **2**（600.0 mg，1.87 mmol）Ph_3P（982.33 mg，3.75 mmol）及化合物 **3**（210.98 mg，2.81 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中緩慢添加 DIAD（757.32 mg，3.75 mmol）。在將反應混合物在 70℃下攪拌 12 h 後，將其用 DCM（50 mL）稀釋，用水（40 mL×2）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法（0-10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **4**（100 mg，14%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT＝0.713 min，m/z＝378.0 $[M+1]^+$。



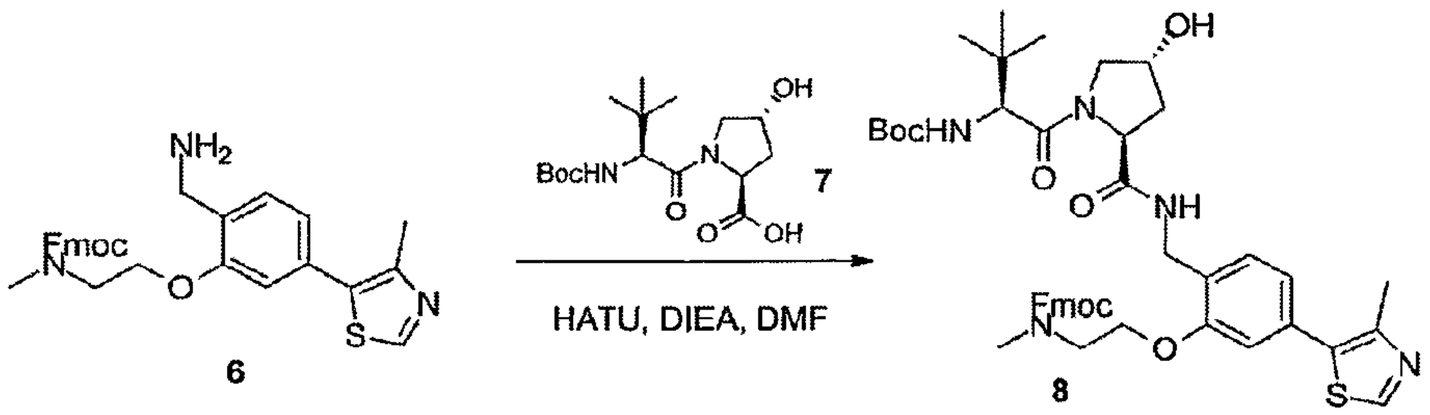
4 **5**

向化合物 **4**（100.0 mg，0.2600 mmol）於 THF（10 mL）中之溶液中添加 Na_2CO_3（56.15 mg，0.530 mmol）於水（4.0 mL）中之溶液及 Fmoc-Cl（96.44 mg，0.4000 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 8 h。將反應混合物用水（20 mL）稀釋，用 EtOAc（20 mL×3）萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法（10%-80% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **5**（130 mg，81%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.986 min，m/z＝622.0 $[M+23]^+$。

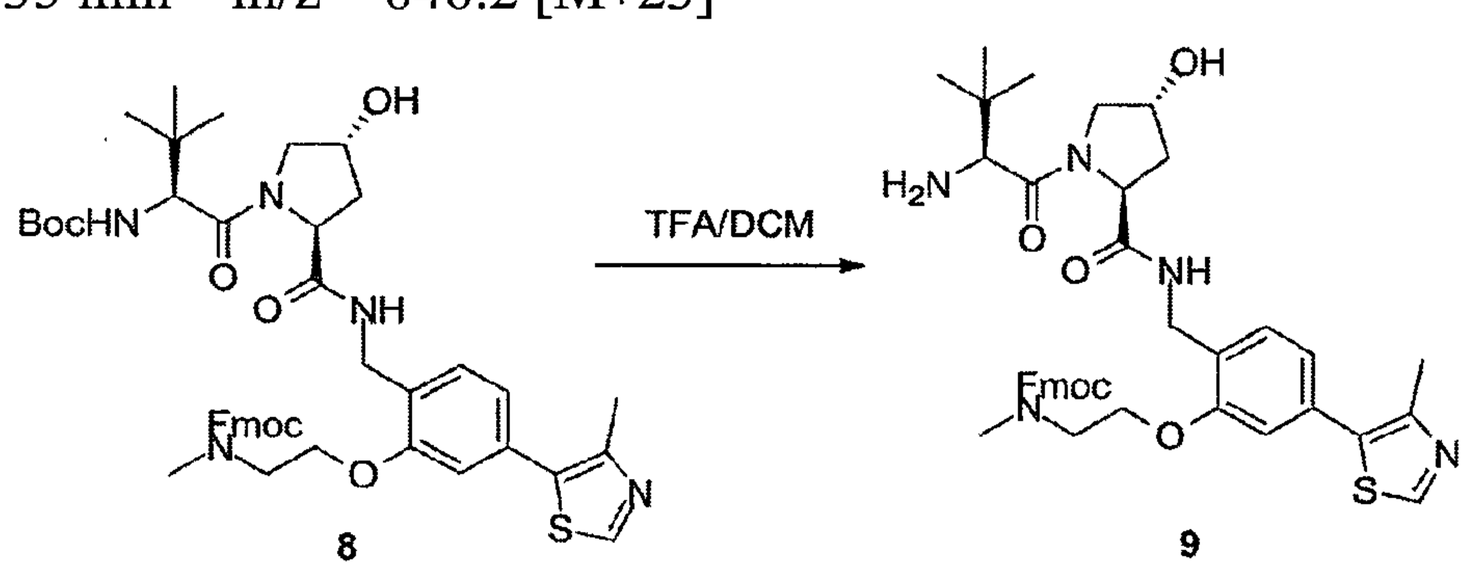


5 **6**

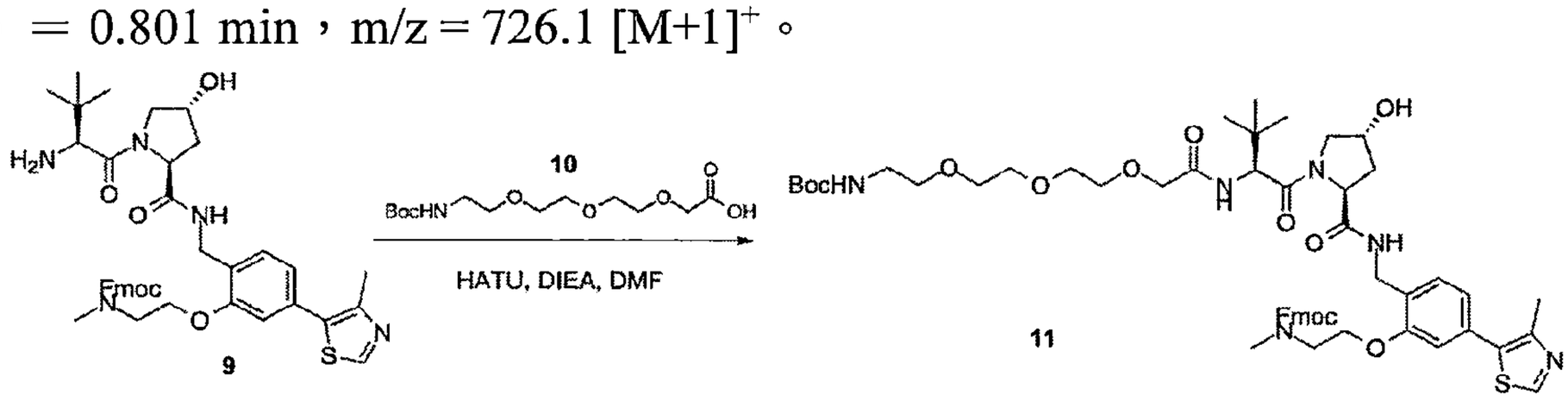
將化合物 **5**（130.0 mg，0.2200 mmol）於 TFA（1.0 mL）/ DCM（4.0 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 0.5 h。濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之化合物 **6**（105 mg，97%），其直接用於下一步驟。



在 20℃下向化合物 7（115.0 mg，0.330 mmol）於 DMF（10.0 mL）中之溶液中添加 HATU（159.8 mg，0.420 mmol）及 DIEA（81.48 mg，0.630 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **6**（105.0 mg，0.210 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h。將反應混合物用水（30 mL）稀釋，且用 EtOAc（30 mL）萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC（10%甲醇/DCM，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **8**（170 mg，98%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.935 min，m/z = 848.2 $[M+23]^+$。

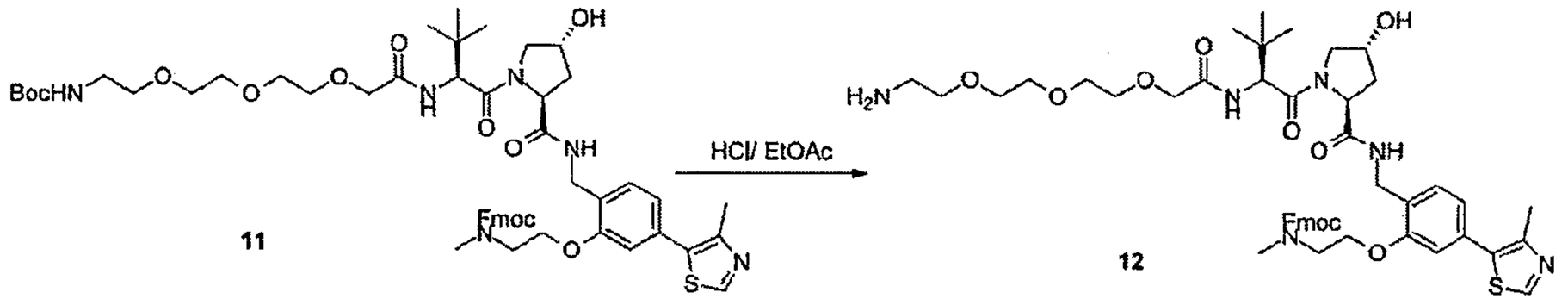


將化合物 **8**（170.0 mg，0.210 mmol）於 TFA（1.0 mL）/ DCM（4.0 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 0.5 h。濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之化合物 **9**（149 mg，99.7%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.801 min，m/z = 726.1 $[M+1]^+$。

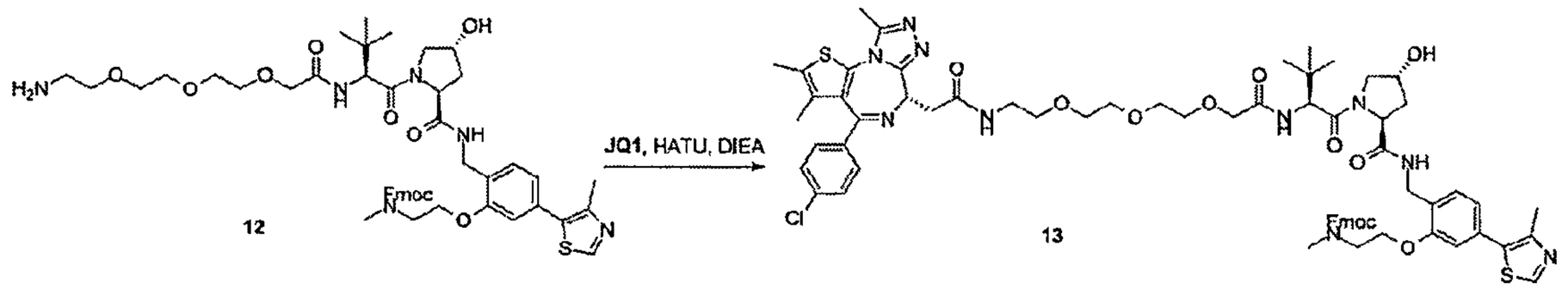


在 20℃下，向化合物 **10**（75.7 mg，0.250 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之

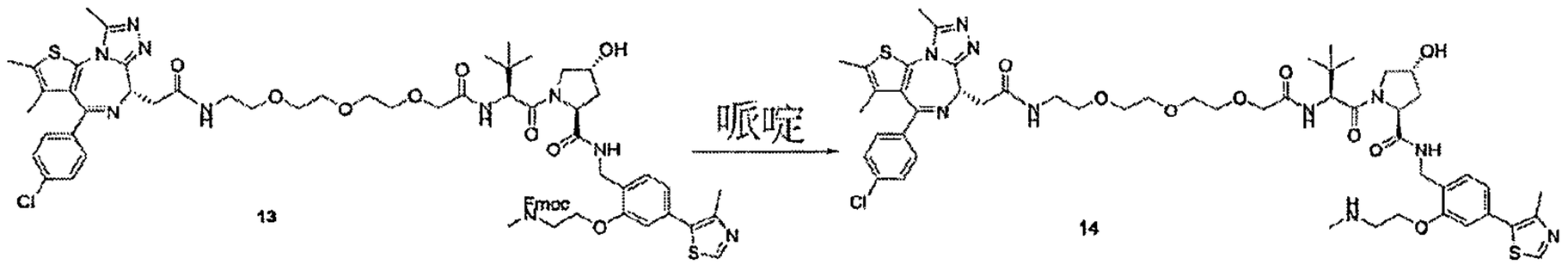
溶液中添加 HATU（156.1 mg，0.410 mmol）及 DIEA（79.58 mg，0.6200 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **9**（149.0 mg，0.210 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h。將反應物用水（10 mL）稀釋，且用 DCM（10 mL×3）萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.4）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **11**（208 mg，99.8%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.920 min，m/z = 1037.3 $[M+23]^+$。



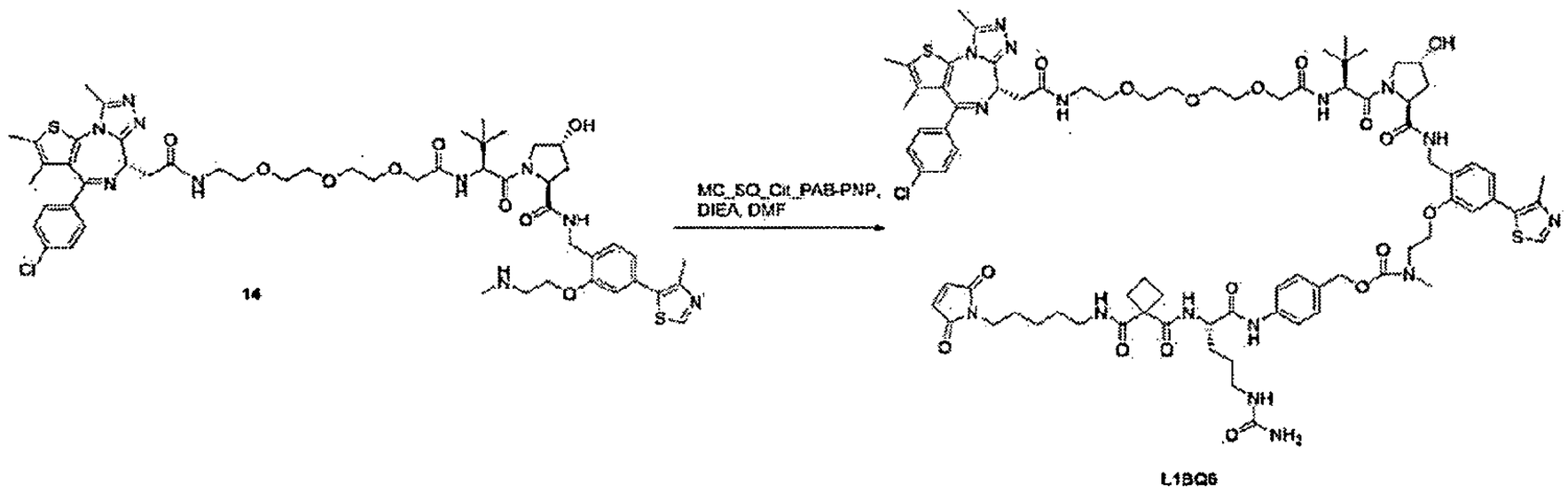
向化合物 **11**（40.0 mg，0.0400 mmol）於 DCM（1.0 mL）中之溶液中添加 HCl/EtOAc（4.0 M，2.0 mL，8 mmol），且將混合物在 20℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 **12**（37.11 mg，99%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.685 min，m/z = 915.3 $[M+1]^+$。



在 20℃下向 **JQ1**（23.45 mg，0.0600 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 HATU（29.66 mg，0.0800 mmol）及 DIEA（20.16 mg，0.1600 mmol）。在將反應混合物在 20℃下攪拌後 10 分鐘，在 20℃下添加化合物 **12**（37.11 mg，0.0400 mmol），持續 2 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf=0.5）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **13**（40 mg，66%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.922 min，m/z = 1297.2$[M+1]^+$。

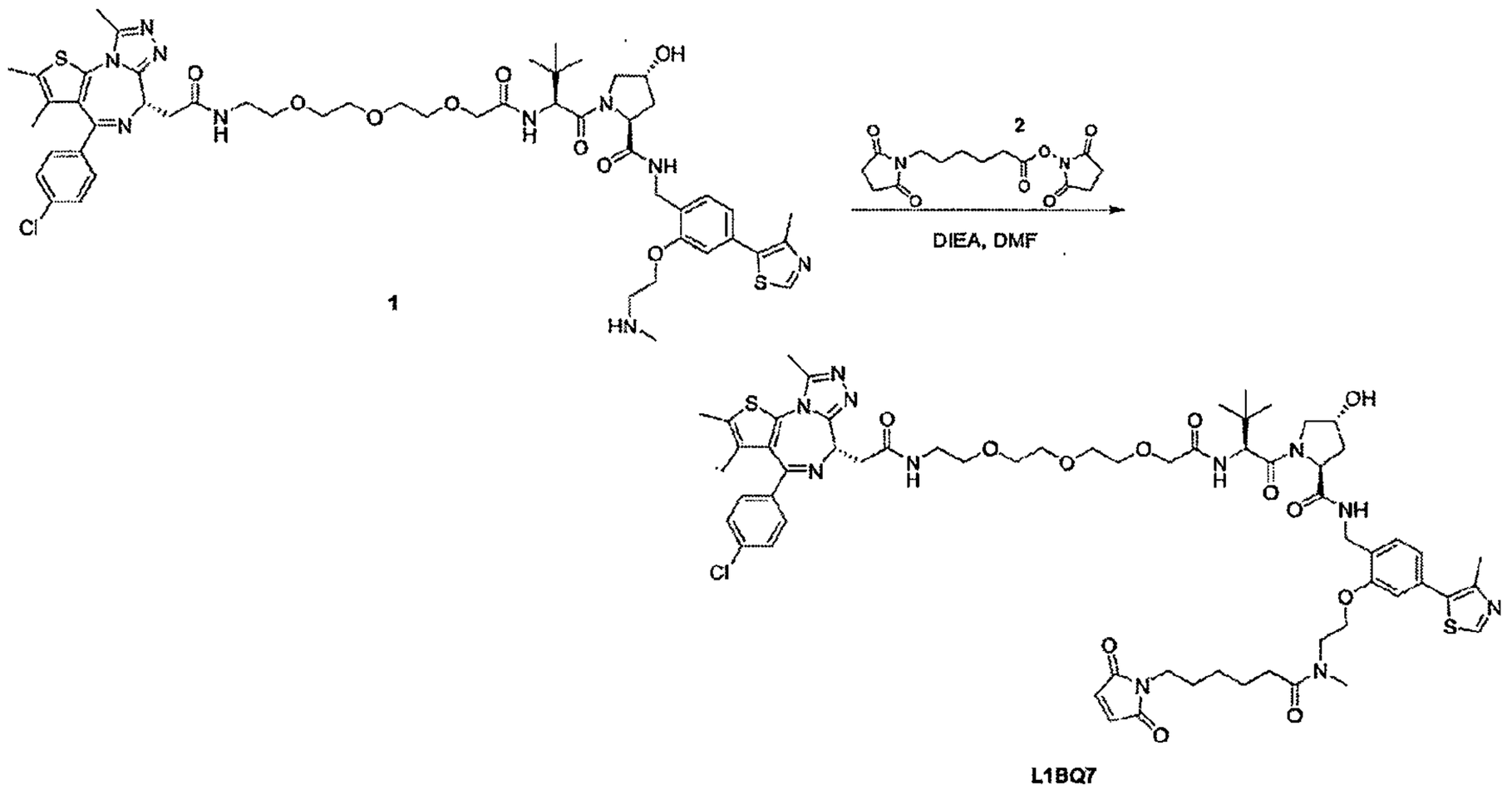


向化合物 **13**（40.0 mg，0.0300 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加哌啶（13.12 mg，0.1500 mmol），且將混合物在 20℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 33-63/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **14**（8.4 mg，25%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.773 min，m/z = 1075.0 $[M+1]^+$。



向 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（3.08 mg，0.0042 mmol）及化合物 **14**（3.0 mg，0.0028 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（1.44 mg，0.0100 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 38-68/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ6**（2.19 mg，46%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.842 min，m/z = 858.9$[M/2+23]^+$。HRMS（0-95_1_4min.m）：m/z = 1671.66 $[M+1]^+$。

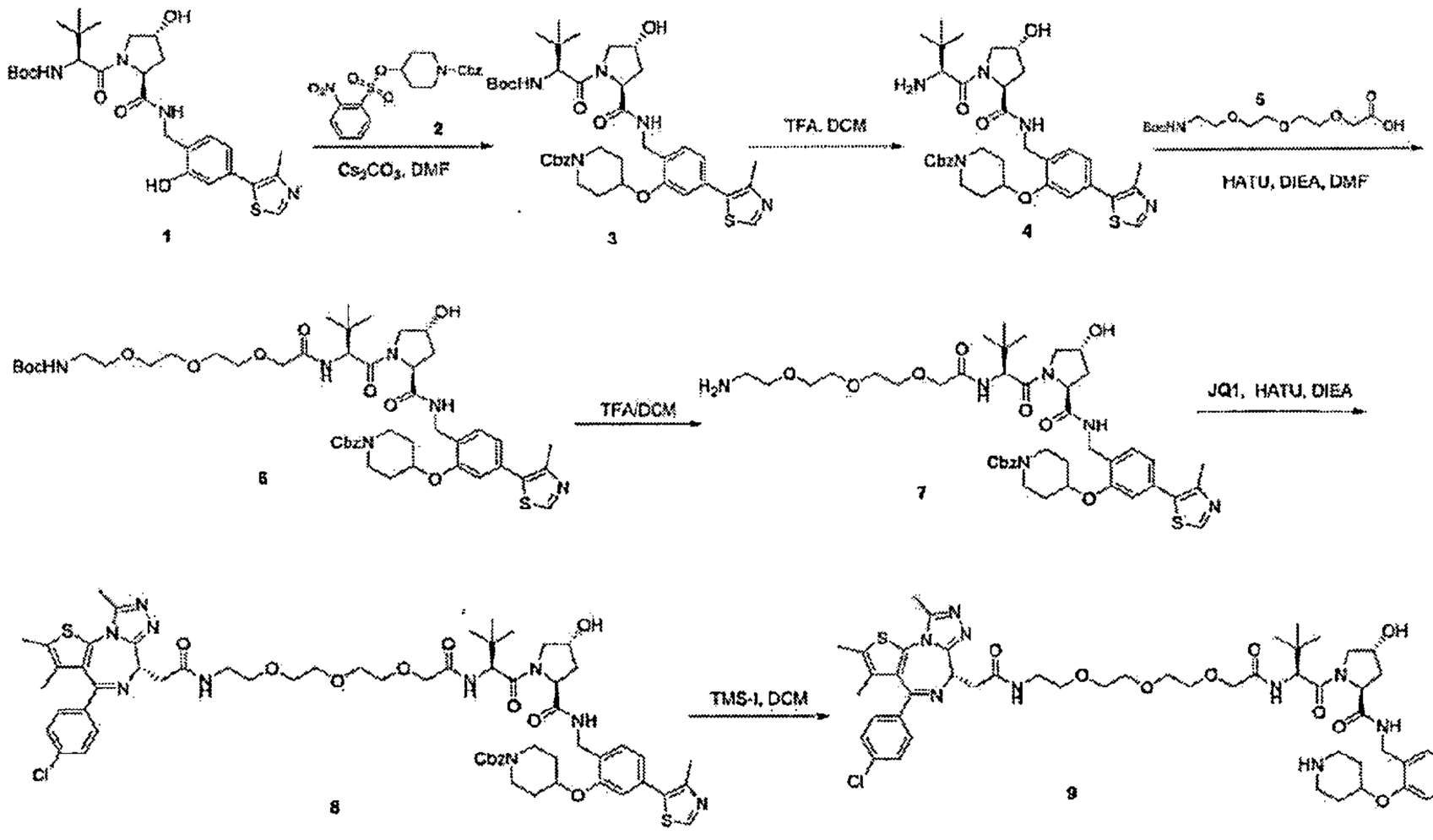
【0868】 xxv. **L1BQ7** 例示性 L1-CIDE，L1BQ7，可藉由以下方案合成：

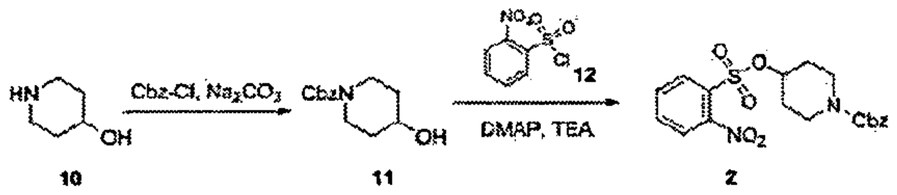


方案 27

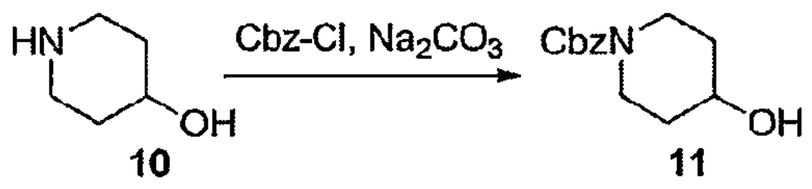
向化合物 **2**（1.29 mg，0.0028 mmol）及化合物 **1**（3.0 mg，0.0028 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（1.5 mg，0.0100 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 38-68/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ7**（2.41 mg，68%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.850 min，m/z = 1291.7 $[M+23]^+$。HRMS（0-95_1_4min.m）：m/z = 1290.4777 $[M+23]^+$。

【0869】 xxvi. **L1BQ8** 例示性 L1-CIDE，L1BQ8，可藉由以下方案合成：



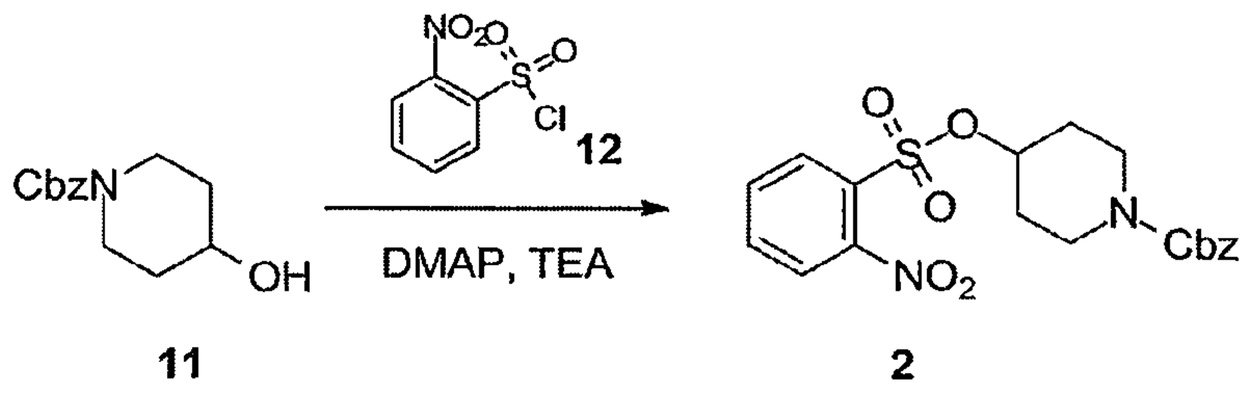


方案 38



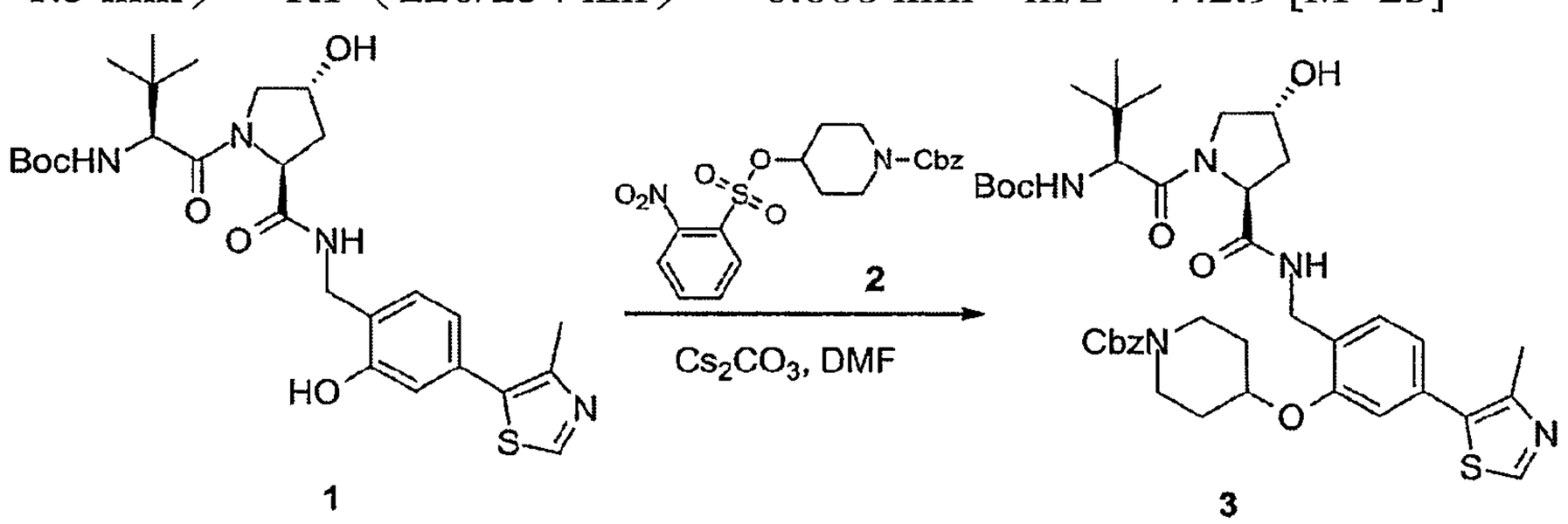
使化合物 **10**（5.000 g，49.43 mmol）、$NaHCO_3$（10.478 g，98.86 mmol）於 THF（50 mL）中之溶液冷卻至 0℃，然後逐滴添加 Cbz-Cl（9.275 g，54.37 mmol）。使混合物升溫至 20℃，持續 12 h。將混合物濃縮，用 $NaHCO_3$ 水溶液（5%，30 mL）稀釋，且用 EtOAc（100 mL×2）萃取。將有機層用鹽水（100 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將其藉由矽膠急驟層析法（0-60% EtOAc/石油醚）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **11**（11.00 g，95%）。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.37-7.30 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 3.93-3.84 (m, 3 H), 3.18-3.11 (m, 2 H), 1.87 (brs, 2 H), 1.50-1.48 (br, 2 H)。

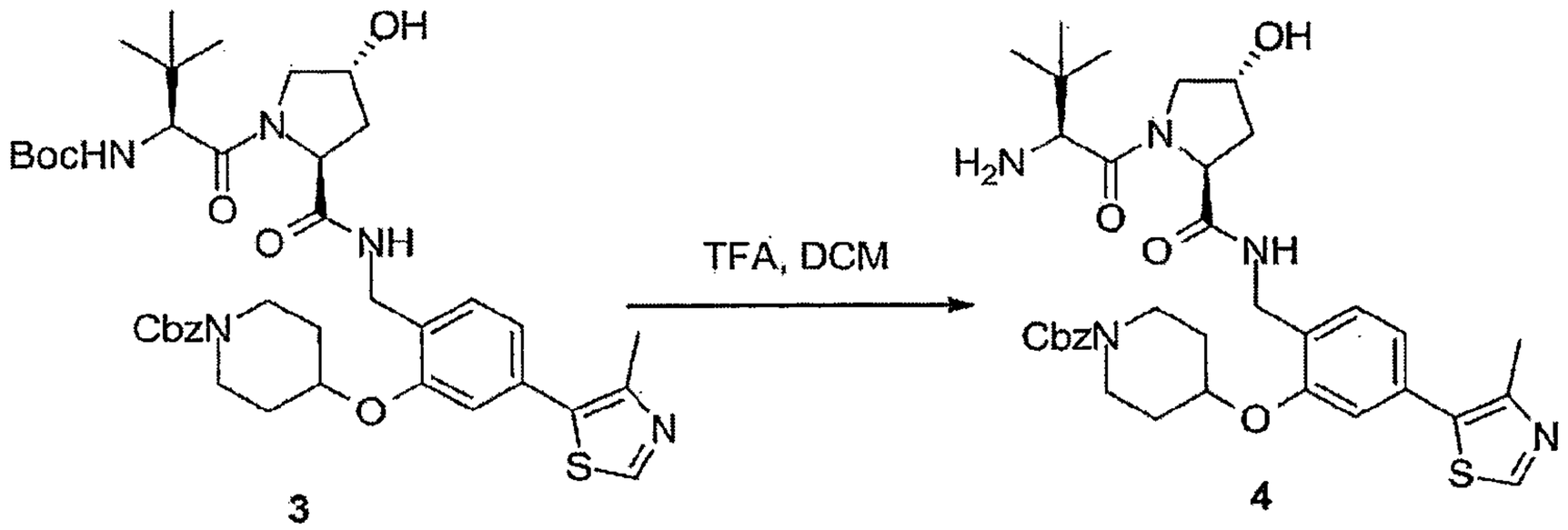


11　　2

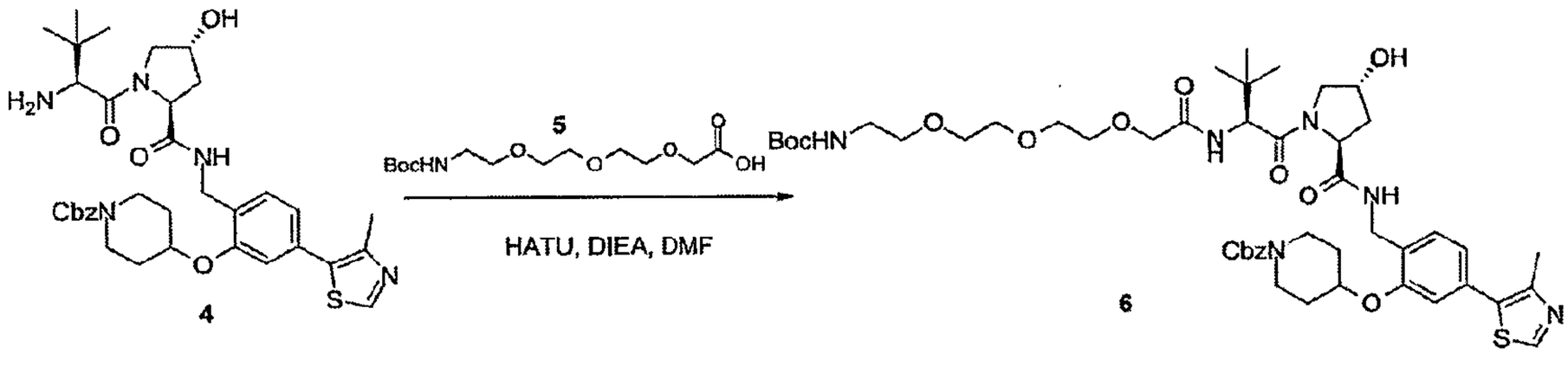
將化合物 **12**（2.260 g，10.2 mmol）之 DCM（10 mL）溶液在 0℃下逐滴添加至化合物 **11**（2.000 g，8.5 mmol）及 TEA（2.150 g，21.25 mmol）、DMAP（51.93 mg，0.4300 mmol）於 DCM（50 mL）中之溶液中。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應物濃縮且藉由矽膠急驟層析法（0-50% EtOAc/石油醚，Rf＝0.5）純化，得到呈無色油狀之化合物 **12**（1.300 g，36%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.888 min，m/z = 442.9 $[M+23]^+$。



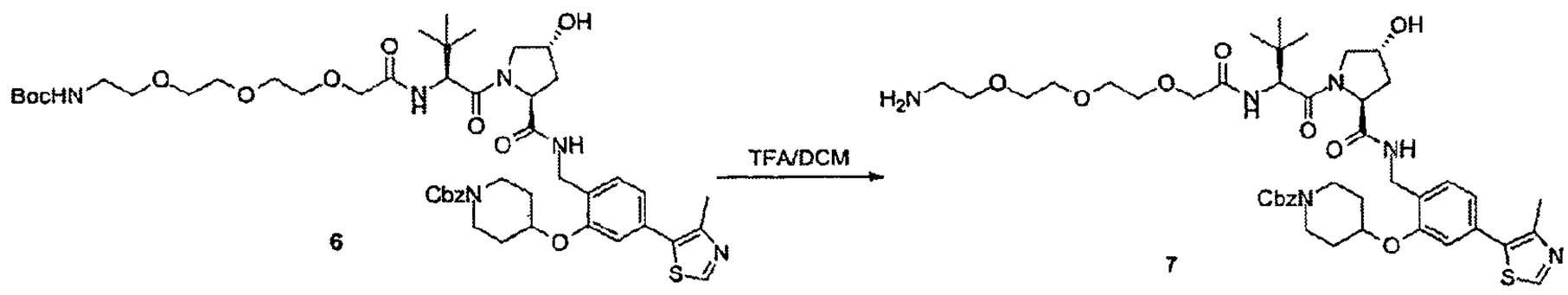
將 Cs_2CO_3（596.0 mg，1.83 mmol）、化合物 **1**（500.0 mg，0.9100 mmol）及化合物 **2**（1.153 g，2.74 mmol）於 DMF（20 mL）中之混合物在 50℃下攪拌 13 h。將反應溶液用水（10 mL）稀釋，用 EtOAc（50 mL）萃取。將有機層濃縮且藉由矽膠急驟層析法（0-90% EtOAc/石油醚）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **3**（370 mg，53%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.897 min，m/z = 786.1 $[M+23]^+$。



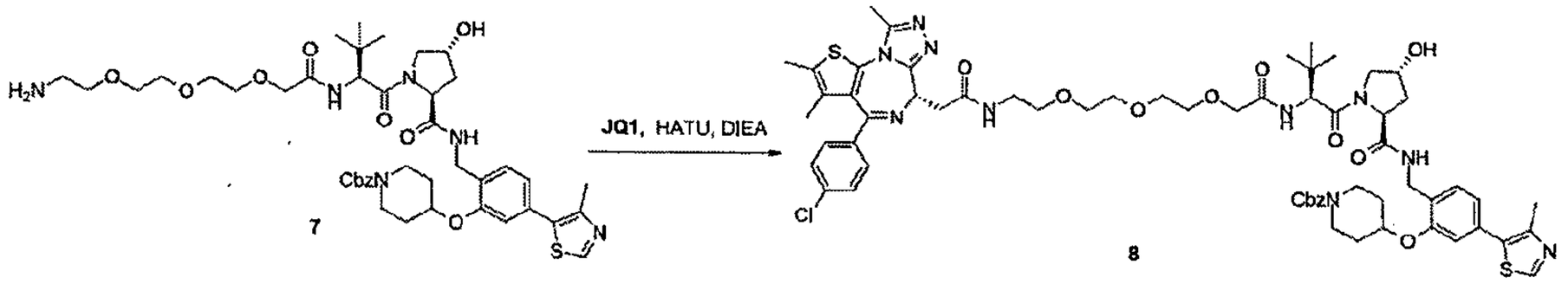
將化合物 **3**（50.0 mg，0.0700 mmol）於 TFA（1.0 mL）/ DCM（5.0 mL）之混合物中之溶液在 20℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 **4**（50 mg，98.2%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.763 min，m/z = 664.1[M+1]$^+$。



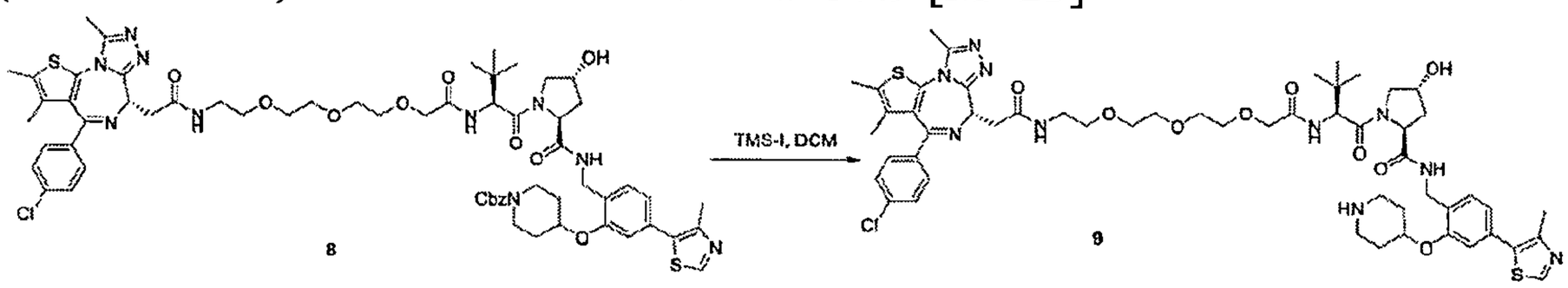
在 20℃下，向化合物 **5**（23.71 mg，0.0800 mmol）於 DMF（10 mL）中之溶液中添加 HATU（48.88 mg，0.1300 mmol）及 DIEA（24.92 mg，0.1900 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **4**（50.0 mg，0.0600 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物添加至水（5.0 mL）中，然後用 EtOAc（30 mL）萃取。將有機物用水（10 mL×2）洗滌，接著用鹽水（10 mL）洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **6**（60 mg，98%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.886 min，m/z = 975.2 [M+23]$^+$。



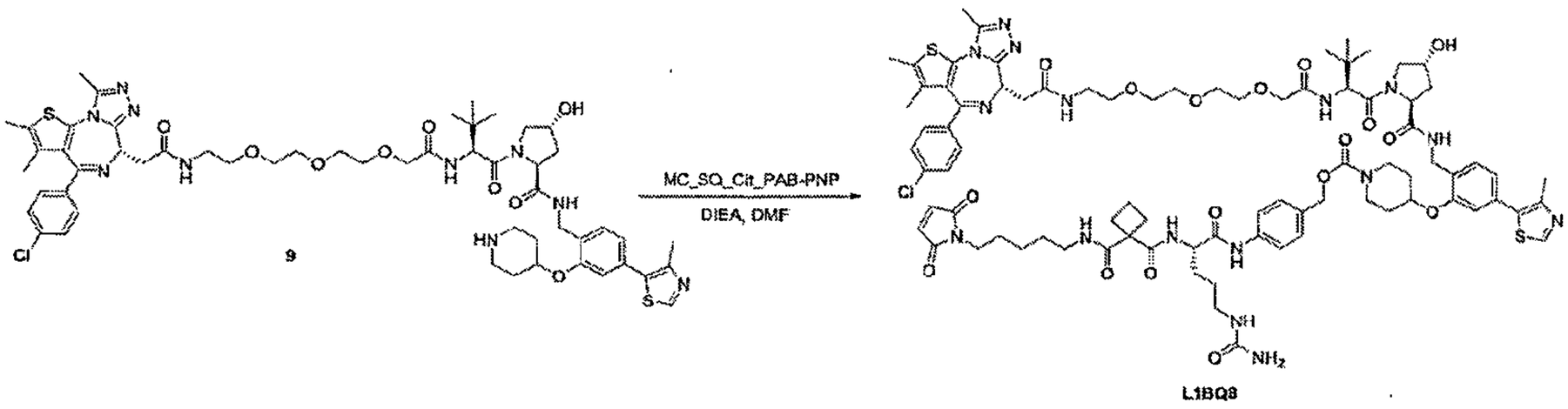
將化合物 **6**（60.0 mg，0.0600 mmol）於 TFA（1.0 mL）/ DCM（4.0 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 0.5 h。濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之化合物 **7**（52 mg，85%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.781 min，m/z = 875.1 $[M+23]^+$。



在 20℃下向 **JQ1**（26.46 mg，0.0700 mmol）於 DMF（10 mL）中之溶液中添加 HATU（40.89 mg，0.1100 mmol）及 DIEA（20.85 mg，0.1600 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **7**（52.0 mg，0.0500 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物用水（5 mL）稀釋，且用 EtOAc（10 mL×3）萃取。將有機層用水（10 mL×2）及鹽水（10 mL）洗滌。其經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.2）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **8**（66 mg，97%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.906 min，m/z = 1257.9 $[M+23]^+$。

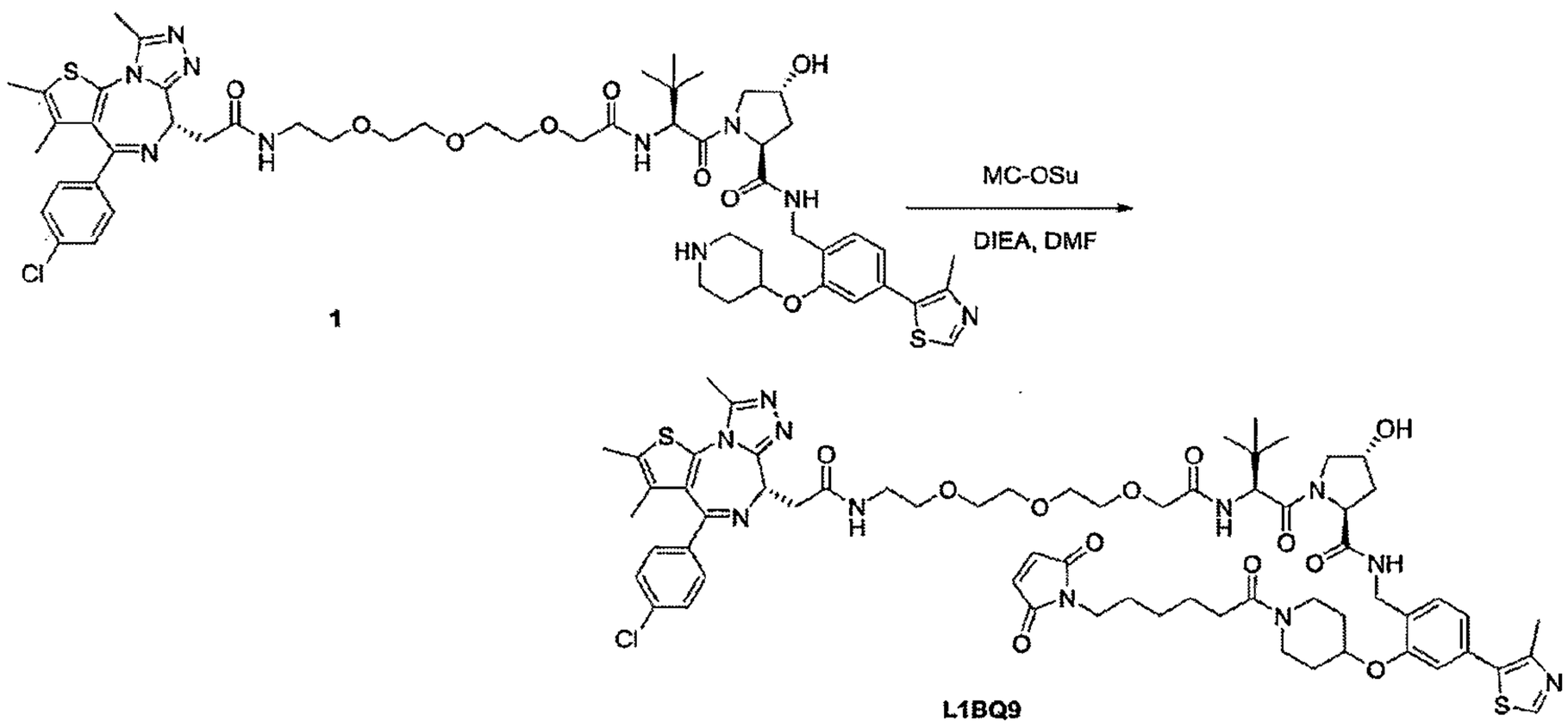


將 TMSI（110.09 mg，0.5500 mmol）在 20℃下添加至化合物 **8**（68.0 mg，0.0600 mmol）於 DCM（15 mL）中之溶液中，且將所得混合物在 20℃下攪拌 12 h。添加 Et_3N（2.0 mL），且將混合物在 20℃下攪拌 15 分鐘。移除溶劑，且將殘餘物藉由製備型 HPLC（乙腈 21-51% / 0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **9**（15 mg，24%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.792 min，m/z = 1101.2 $[M+1]^+$。



向 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（8.51 mg，0.0100 mmol）及化合物 **9**（8.5 mg，0.0100 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（0.01 mL，0.0300 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 12-47/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ8**（1.6 mg，12%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.852 min，m/z = 850.2 $[M/2+1]^+$。

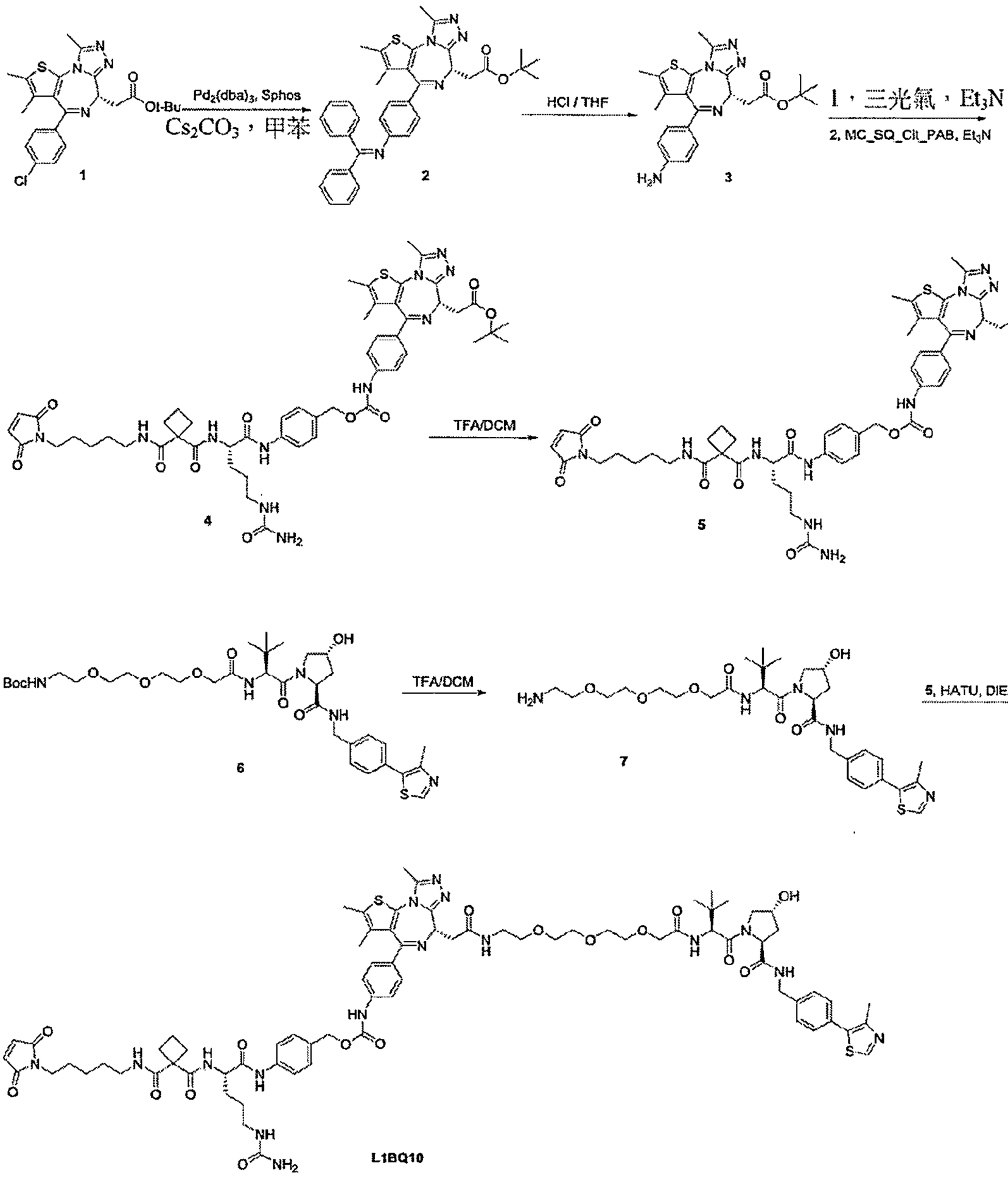
【0870】 xxvii. **L1BQ9** 例示性 L1-CIDE，L1BQ9，可藉由以下方案合成：



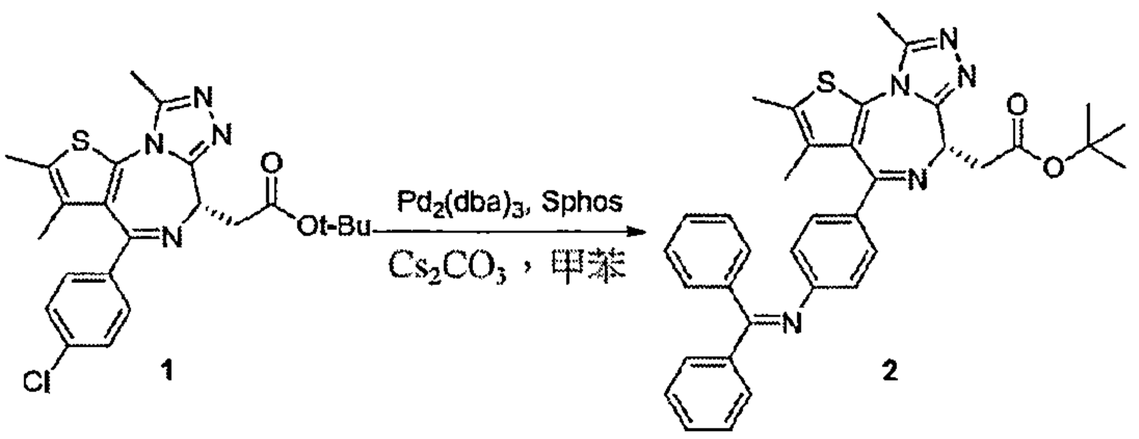
方案 29

向化合物 **1**（22.0 mg，0.0200 mmol）及 MC-OSu（9.23 mg，0.0300 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（7.74 mg，0.0600 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 3 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 38-68/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ9**（4.5 mg，16.7%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.867 min，m/z = 1294.4 $[M+1]^+$。

【0871】 xxviii. **L1BQ10** 例示性 L1-CIDE，L1BQ10，可藉由以下方案合成：

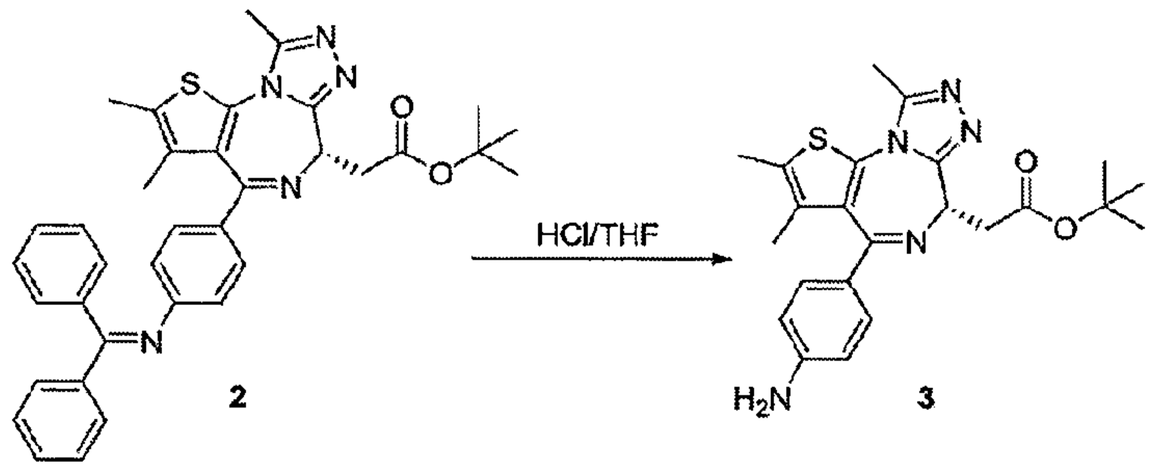


方案 30

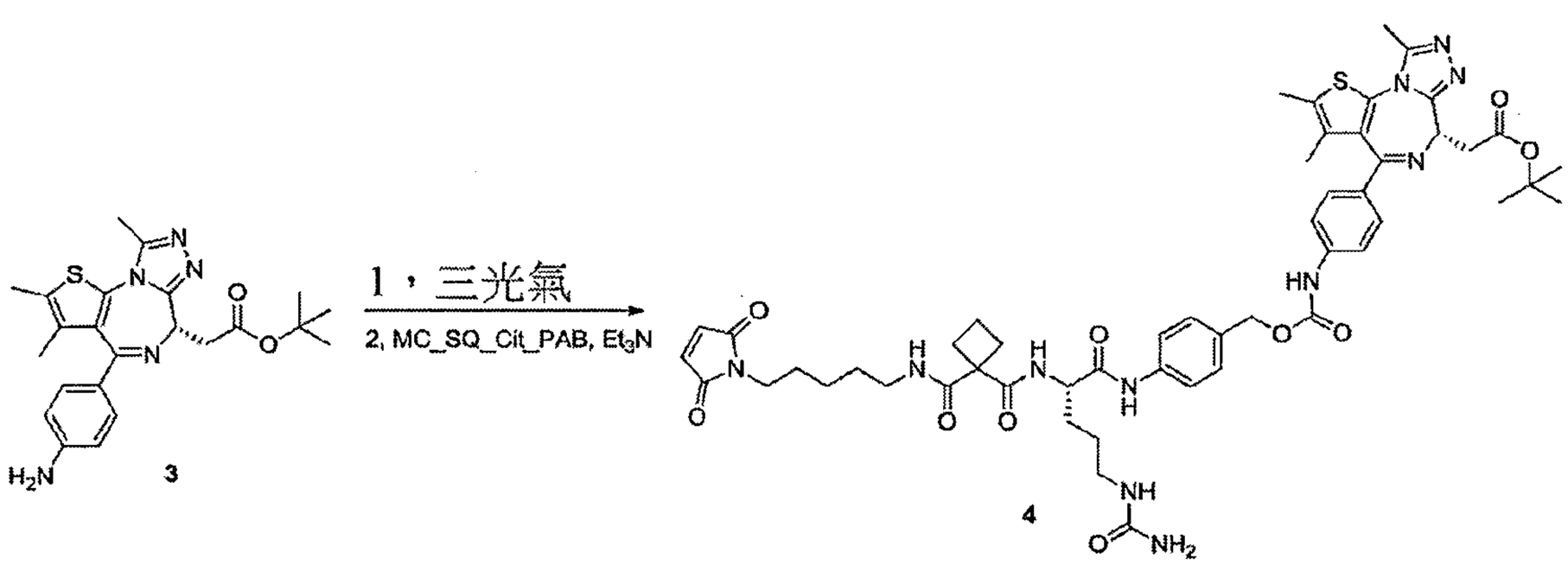


將化合物 **1**（300.0 mg，0.660 mmol）、二苯基酮亞胺（178.46 mg，0.980 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（60.11 mg，0.0700 mmol）、S-Phos（26.95 mg，0.0700 mmol）、Cs_2CO_3（641.7 mg，1.97 mmol）於甲苯（20 mL）中之混合物在 N_2 下在 110℃下攪拌 16

h。移除溶劑，得到粗產物，將其藉由急驟管柱（0-50% EtOAc/石油）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **2**（350 mg，60%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 1.050 min，m/z = 602.2 $[M+1]^+$。

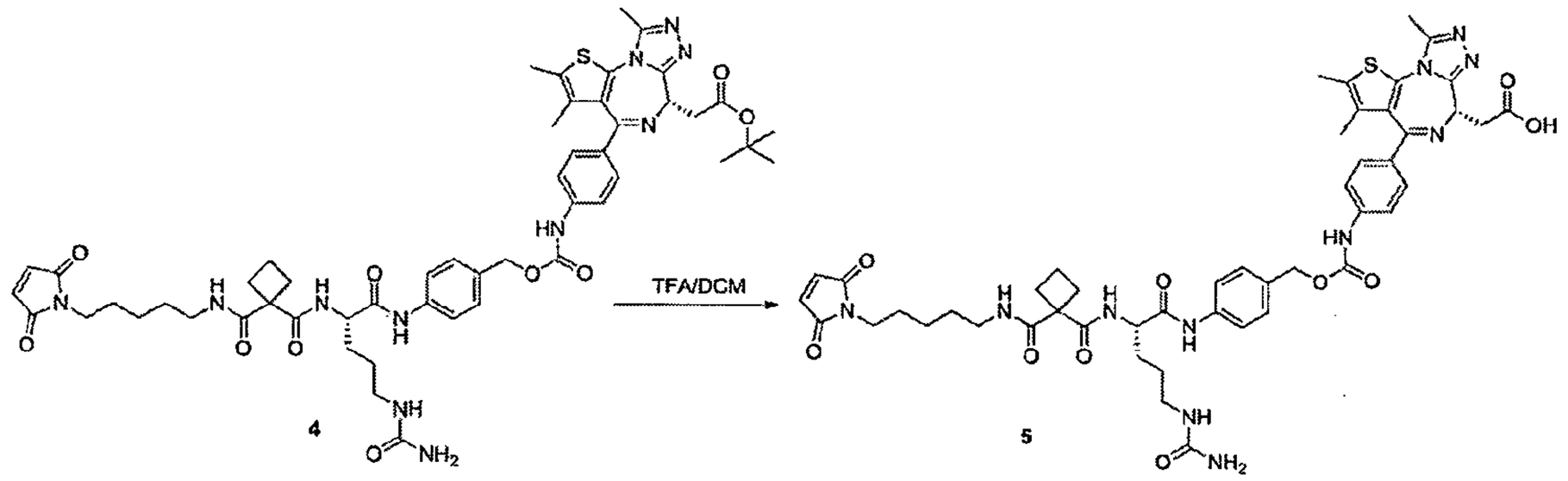


將化合物 **2**（350.0 mg，0.580 mmol）於 THF（20 mL）及 HCl（1.0 M，5.0 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 3 h。將混合物用 EtOAc（20 mL）稀釋，且將有機層分離。將有機層濃縮，且藉由製備型 TLC（5% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **3**（250 mg，94.5%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.739 min，m/z = 460.0 $[M+23]^+$。

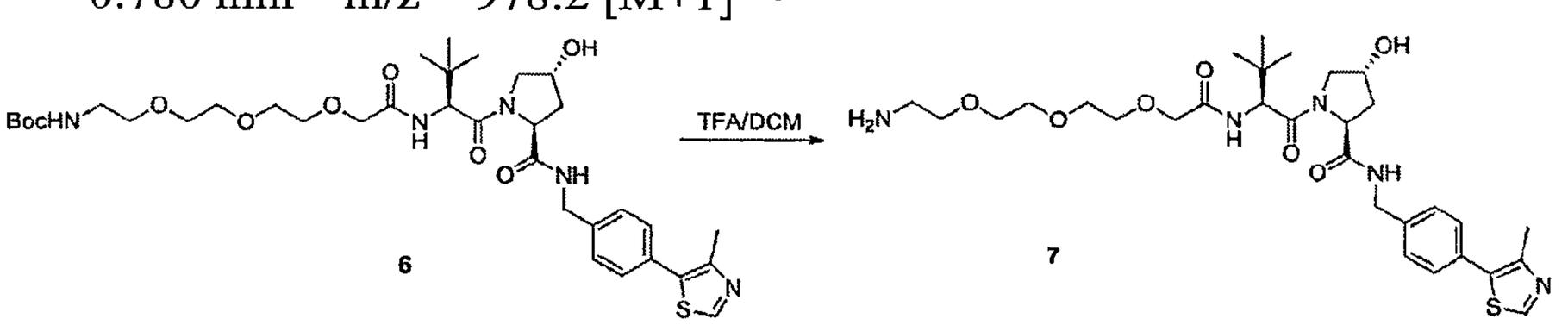


在 N_2 下在 20℃下向三光氣（27.13 mg，0.0900 mmol）於 THF（5.0 mL）中之溶液中添加化合物 **3**（40.0 mg，0.0900 mmol）於 THF（5.0 mL）中之溶液。將反應混合物在 40℃下攪拌 2 h。濃縮此反應混合物，得到呈黃色固體狀之粗產物（40 mg），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.849 min，m/z = 496.1 $[M+1]^+$（用 MeOH 淬滅）。在 20℃下向以上產物（40.0 mg，0.0900 mmol）於 DCM（5.0 mL）中之溶液中添加 MC_SQ_Cit_PAB（59.09 mg，0.1000 mmol）及 Et_3N（26.2 mg，0.260 mmol）於 DMF（1 mL）中

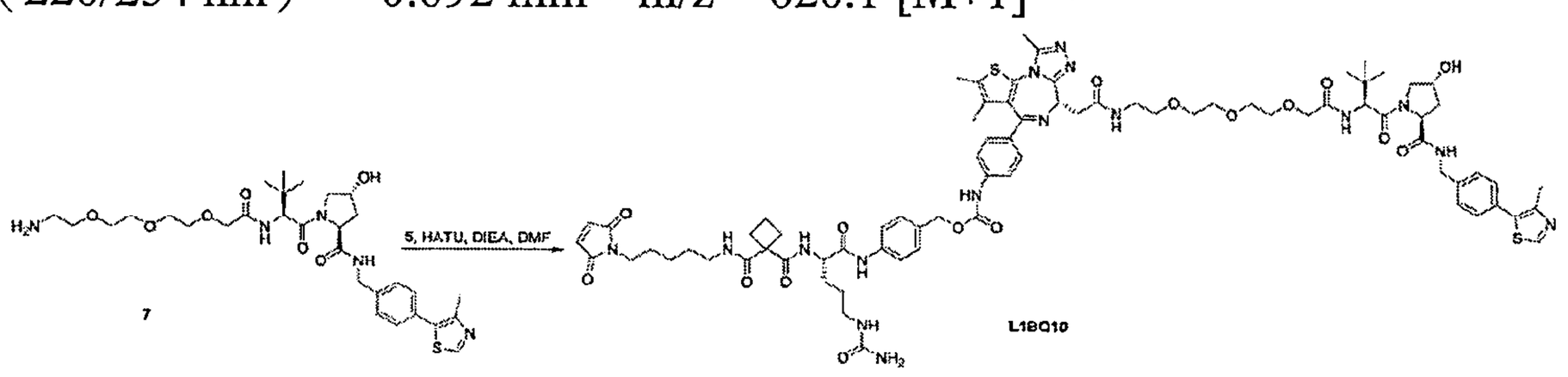
之溶液。將反應混合物在 20℃下攪拌 4 h。將此反應物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 44-74% / 0.225% FA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **4**（7 mg，8%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.856 min，m/z = 1056.2 $[M+23]^+$。



將化合物 **4**（10.0 mg，0.0100 mmol）於 TFA（2.0 mL）/ DCM（2 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 **5**（9.4 mg，100%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.780 min，m/z = 978.2 $[M+1]^+$。



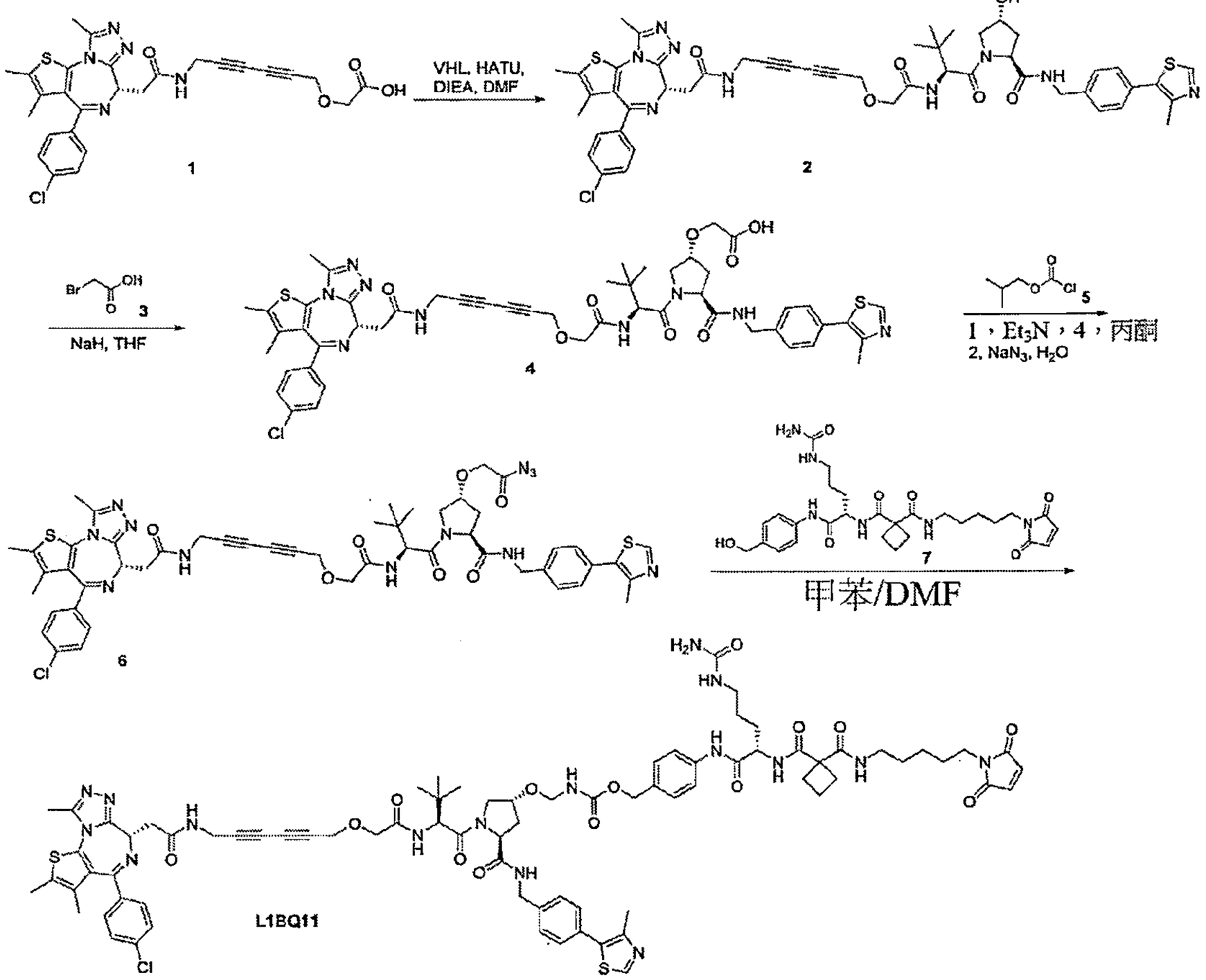
將化合物 **6**（45.0 mg，0.0600 mmol）於 TFA（1 mL）/ DCM（5 mL）中之溶液在 20℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之含 TFA 鹽之化合物 **7**（38.7 mg，85%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.692 min，m/z = 620.1 $[M+1]^+$。



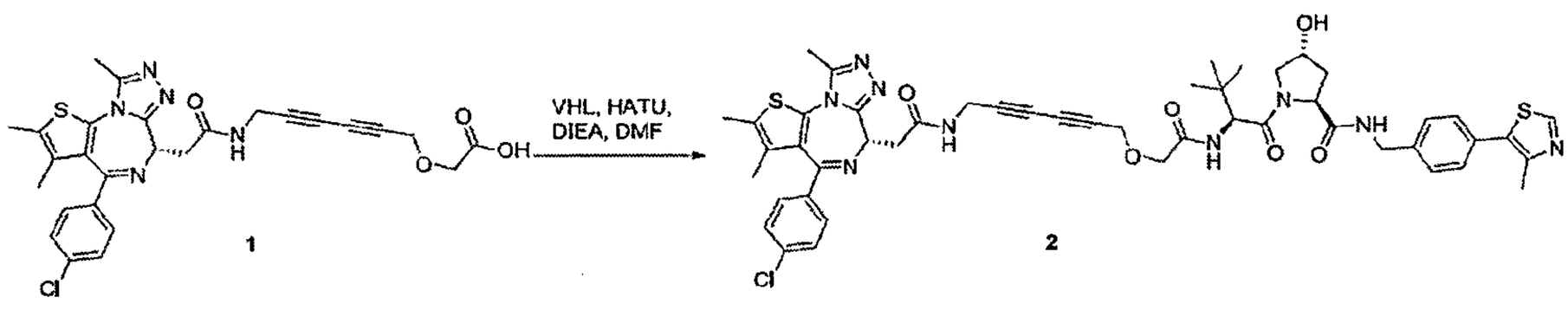
在 20℃下向化合物 **5**（9.4 mg，0.0100 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 HATU（4.39 mg，0.0100 mmol）及 DIEA（3.73 mg，0.0300 mmol）。將

反應混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘。然後添加化合物 **7**（8.46 mg，0.0100 mmol），且將所形成的混合物在 20℃下攪拌 12 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 30-60% / 0.225% FA/MeCN）純化，得到呈黃色固體狀之 **L1BQ10**（1.8 mg，12%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.823 min，m/z = 790.6 $[M/2+1]^+$。

【0872】 xxix. **L1BQ11** 例示性 L1-CIDE，L1BQ11，可藉由以下方案合成：

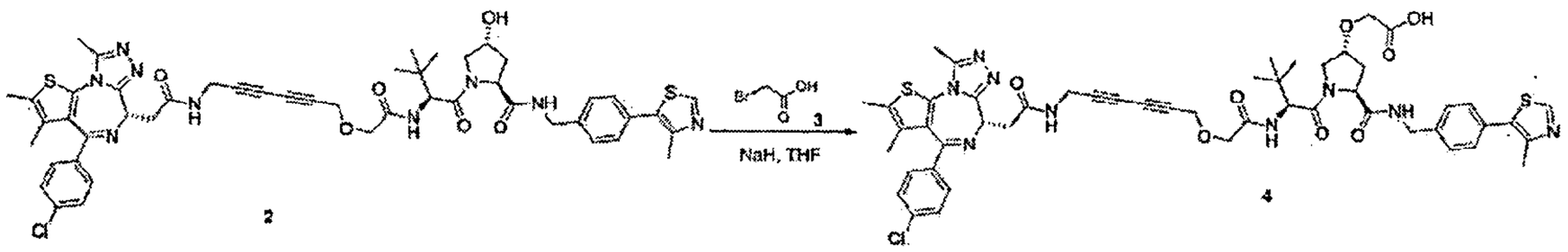


方案 31

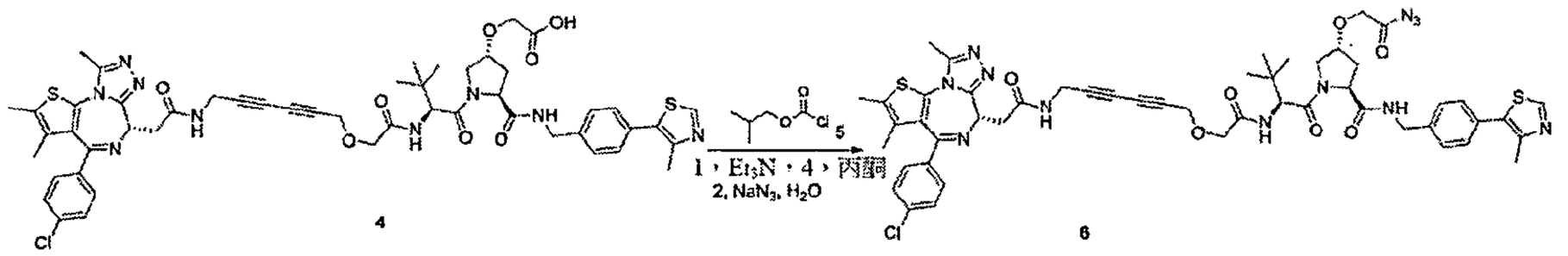


向化合物 **1**（45.0 mg，0.0800 mmol）於無水 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 HATU（37.33 mg，0.1000 mmol）及 DIEA（31.72 mg，0.2500 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 15 分鐘，然後添加 VHL 配位體（42.03 mg，0.0900 mmol）。

將所得反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h。將混合物藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 40-70/0.225% FA/水）純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物 **2**（46 mg，58%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.835 min，m/z = 962.3 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 8H), 4.57 - 4.35 (m, 6H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

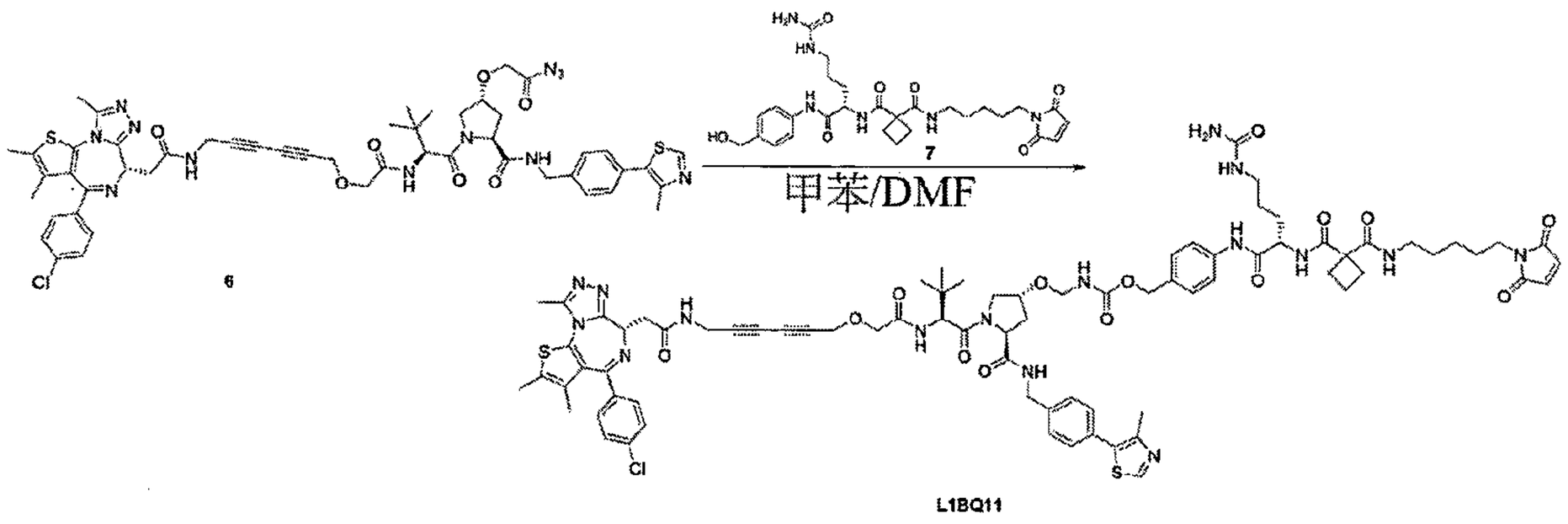


將化合物 **2**（100.0 mg，0.1000 mmol）及 NaH（16.62 mg，0.420 mmol）於 THF（5.0 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 1 h，且然後逐滴添加化合物 **3**（21.65 mg，0.1600 mmol）之 THF（1.0 mL）溶液。將混合物在 20℃下攪拌 2 h。將反應物用飽和 NH_4Cl 水溶液（10 mL）淬滅，且用 HCl 溶液（2.0 M）酸化至 pH = 4.0。用 MeOH/DCM（10%，20 mL×3）萃取所得混合物。將有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀之粗化合物 **4**（100 mg，94.3%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.885 min，m/z = 1042.1 $[M+23]^+$。



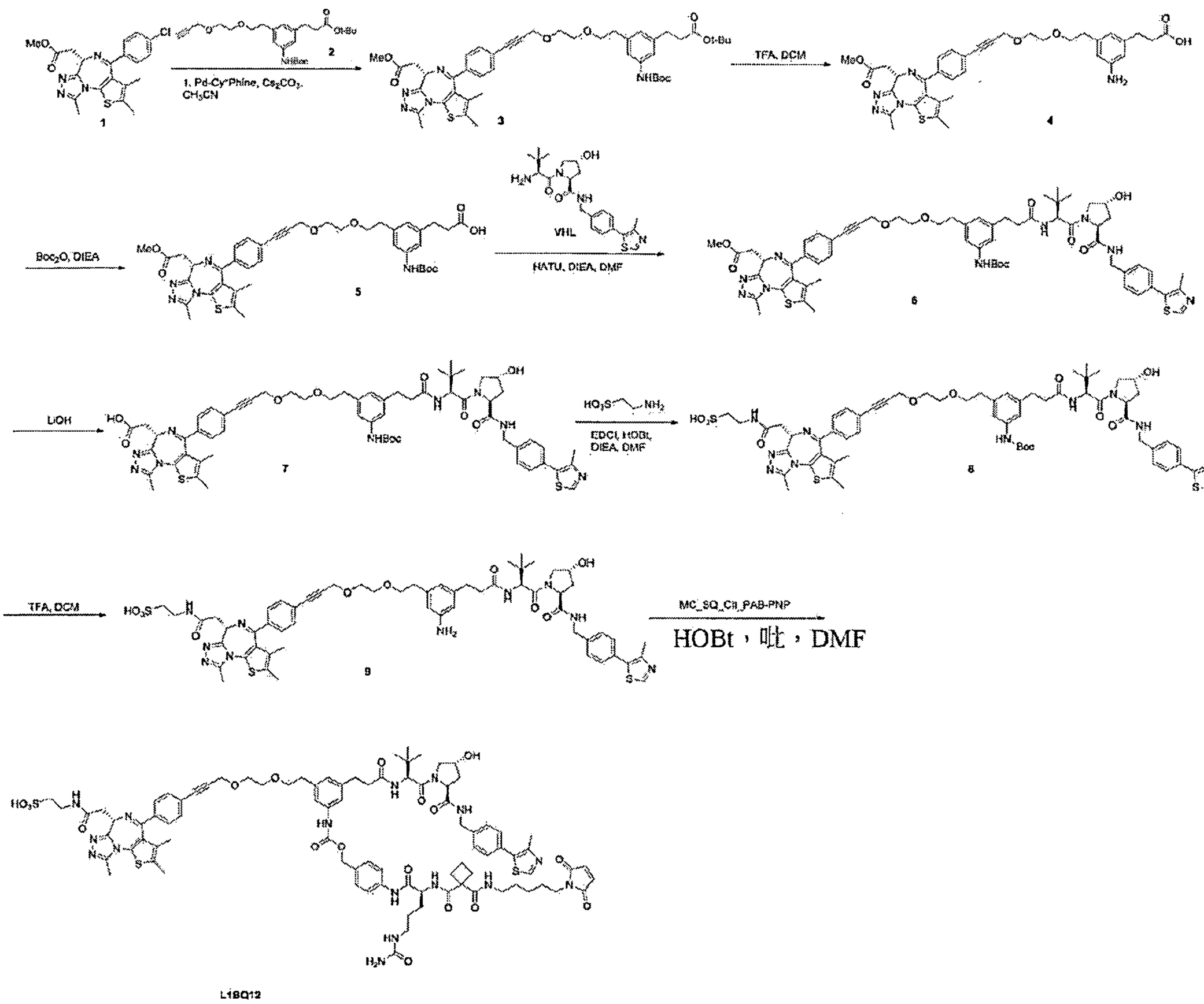
在 20℃下向化合物 **4**（60.0 mg，0.0600 mmol）及 Et_3N（7.14 mg，0.0700 mmol）於丙酮（3.0 mL）中之溶液中添加化合物 **5**（9.64 mg，0.0700 mmol），且將混合物在 20℃下攪拌 10 分鐘，然後逐滴添加 NaN_3（7.64 mg，0.1200 mmol）之水

（1.0 mL）溶液。將所得混合物在 20℃下攪拌 1 h，且添加水（5.0 mL）。用甲苯（2 mL×2）萃取混合物。合併之甲苯層經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。將濾液用 4 A 分子篩處理且直接用於下一步驟。

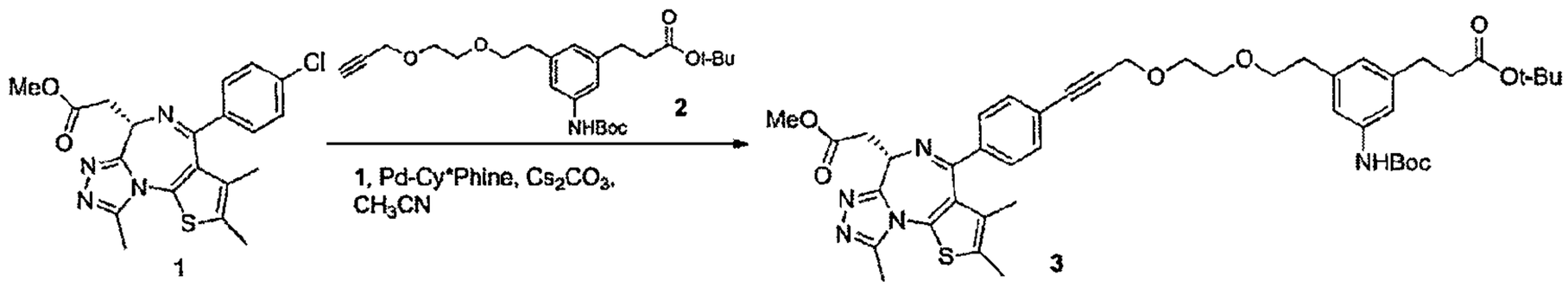


在 20℃下向以上甲苯溶液中添加化合物 **7**（33.29 mg，0.0600 mmol）之 DMF（1.0 mL）溶液及二月桂酸二丁錫（3.68 mg，0.0100 mmol）。將反應混合物在 60℃下攪拌 1 h，濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf = 0.4）及製備型 HPLC（乙腈 28-53/10 mM NH_4HCO_3/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ11**（3 mg，3.2%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.783 min，m/z = 794.6 $[M/2+1]^+$。

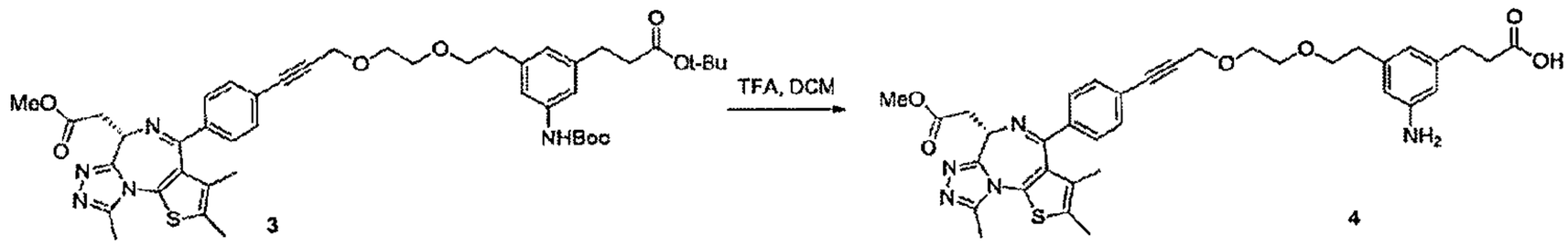
【0873】 xxx. **L1BQ12** 例示性 L1-CIDE，L1BQ12，可藉由以下方案合成：



方案 32

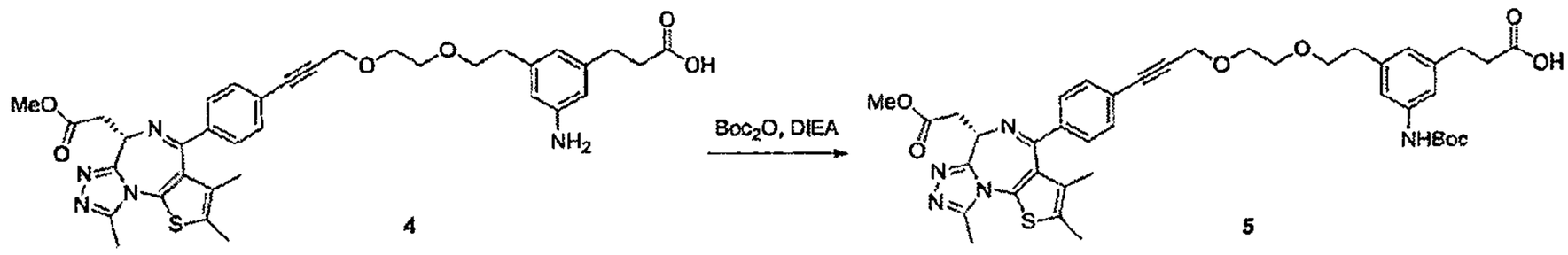


向化合物 **1**（45.0 mg，0.1100 mmol）於 CH_3CN（4.0 mL）中之混合物中添加 Pd-Cy*Phine（6.96 mg，0.0100 mmol）、Cs_2CO_3（106.01 mg，0.3300 mmol）及化合物 **2**（97.08 mg，0.2200 mmol）。在將混合物在 N_2 下在微波中在 100℃下攪拌 1 h 後，將其過濾，濃縮且藉由矽膠急驟層析法（0-100% EtOAc/石油醚，Rf＝0.3）純化，得到呈棕色固體狀之化合物 **3**（70 mg，74%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 1.017 min，m/z = 848.1 $[M+23]^+$。



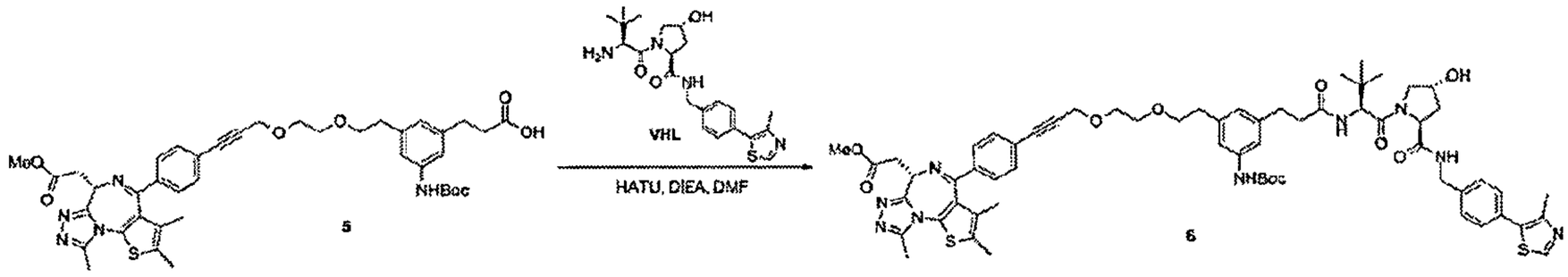
3 4

在 0℃下化合物 **3**（70.0 mg，0.0800 mmol）於 DCM（4.5 mL）中之混合物添加 TFA（1.5 mL，0.1700 mmol）且在 25℃下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之化合物 **4**（56 mg，98.7%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.775 min，m/z = 692.1 $[M+23]^+$。



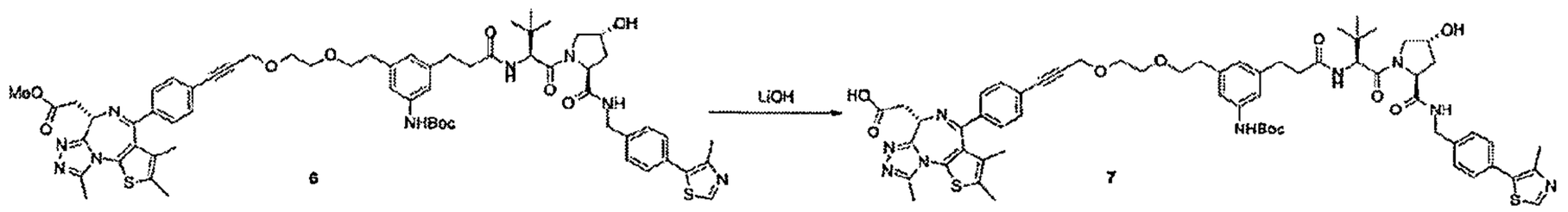
4 5

向化合物 **4**（40.0 mg，0.0600 mmol）於 DCM（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（23.15 mg，0.1800 mmol）及 Boc_2O（26.07 mg，0.1200 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 16 h。濃縮混合物，且藉由急驟管柱層析法（0-5% MeOH/DCM，Rf ＝ 0.5）純化，得到呈無色油狀之化合物 **5**（35 mg，62%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.908 min，m/z = 770.1 $[M+1]^+$。

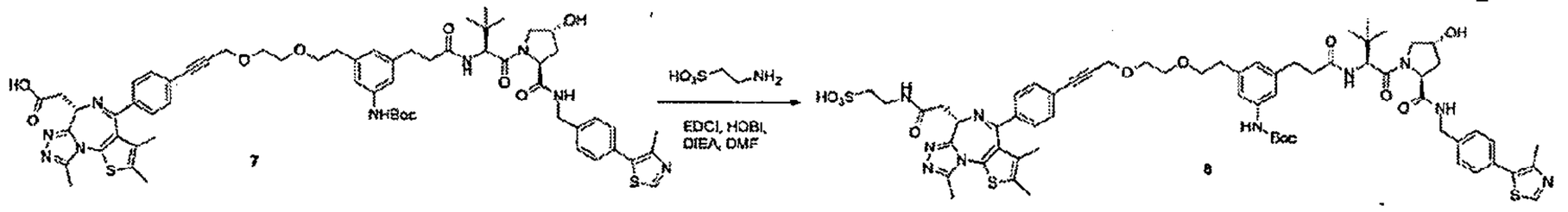


5 6

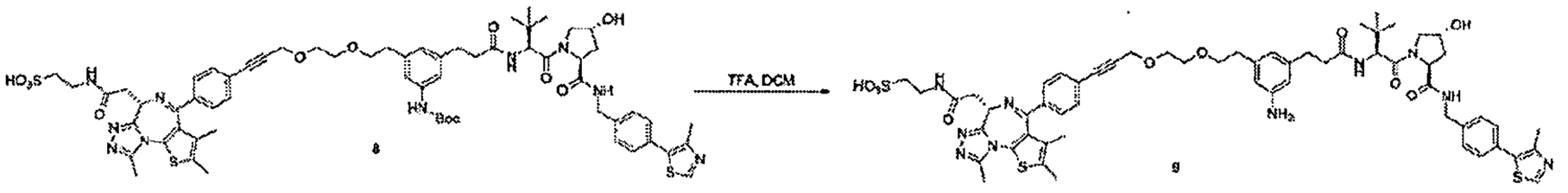
向化合物 **5**（35.0 mg，0.050 mmol）、VHL 配位體（29.36 mg，0.0700 mmol）及 HATU（20.74 mg，0.0500 mmol）於 DMF（5 mL）中之溶液中添加 DIEA（0.04 mL，0.230 mmol），且將反應溶液在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物過濾且濃縮，且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，Rf＝0.4）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **6**（30 mg，48%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.933 min，m/z = 1205.1 $[M+23]^+$。



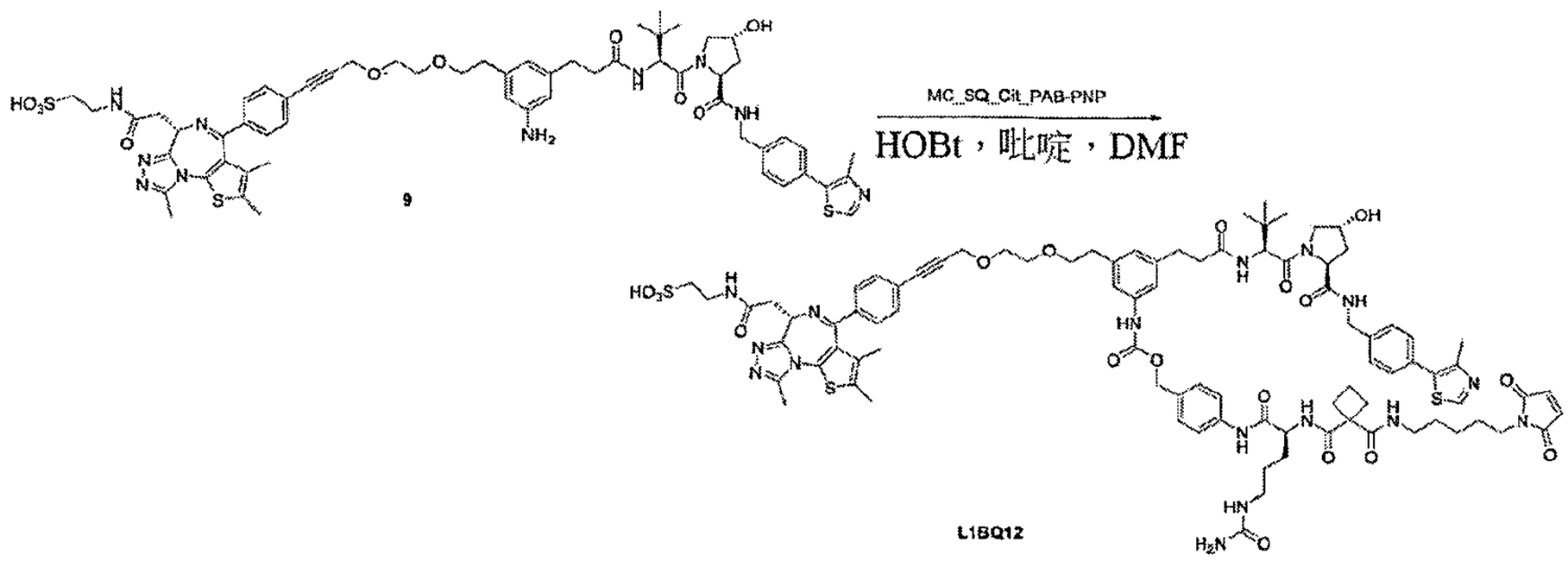
將化合物 **6**（30.0 mg，0.0300 mmol）及 LiOH（2.43 mg，0.1000 mmol）於 THF（3.0 mL）及水（0.600 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 2 h。將混合物用水（10 mL）稀釋，且用 HCl 溶液（2.0 M）調節至 pH ＝ 5。過濾混合物，且將固體用水（10 mL）洗滌，濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 **7**（15 mg，51%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.775 min，m/z = $[M+1]^+$。



向化合物 **7**（15.0 mg，0.0100 mmol）於 DMF（3.0 mL）中之溶液中添加 2-胺基乙烷磺酸（3.21 mg，0.0300 mmol）、DIEA（8.3 mg，0.0600 mmol）、EDCI（4.92 mg，0.0300 mmol）及 HOBt（3.47 mg，0.0300 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 18 h。將反應混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 35-65% / 0.1% TFA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **8**（8.0 mg，47%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.738 min，m/z = 1276.4 $[M+1]^+$。

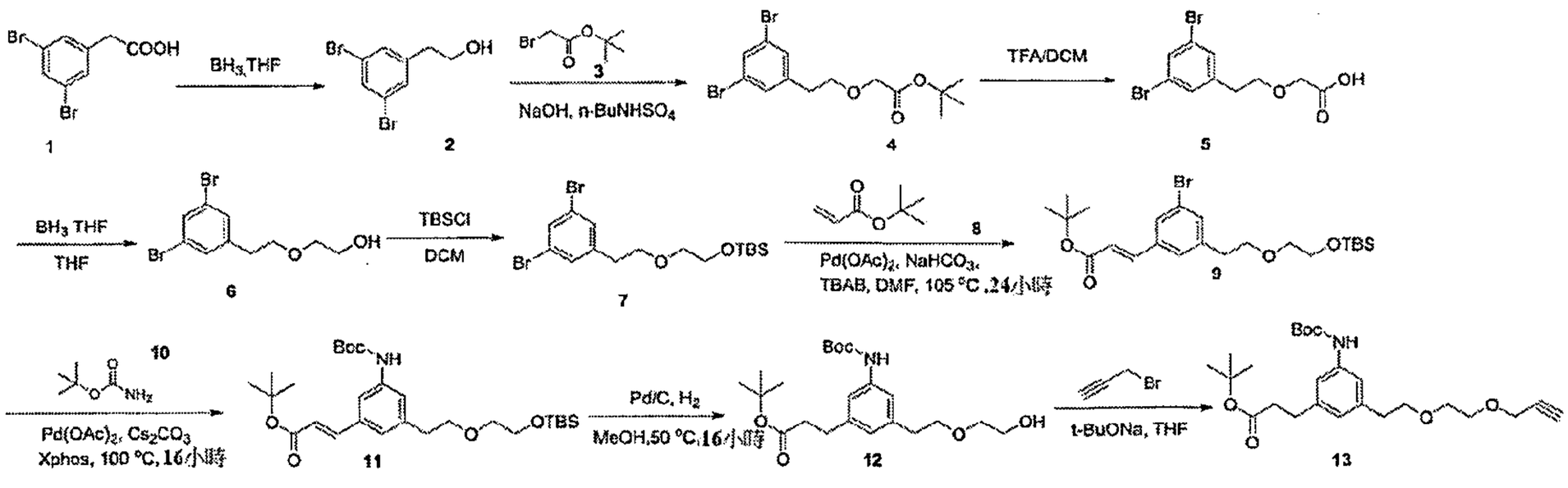


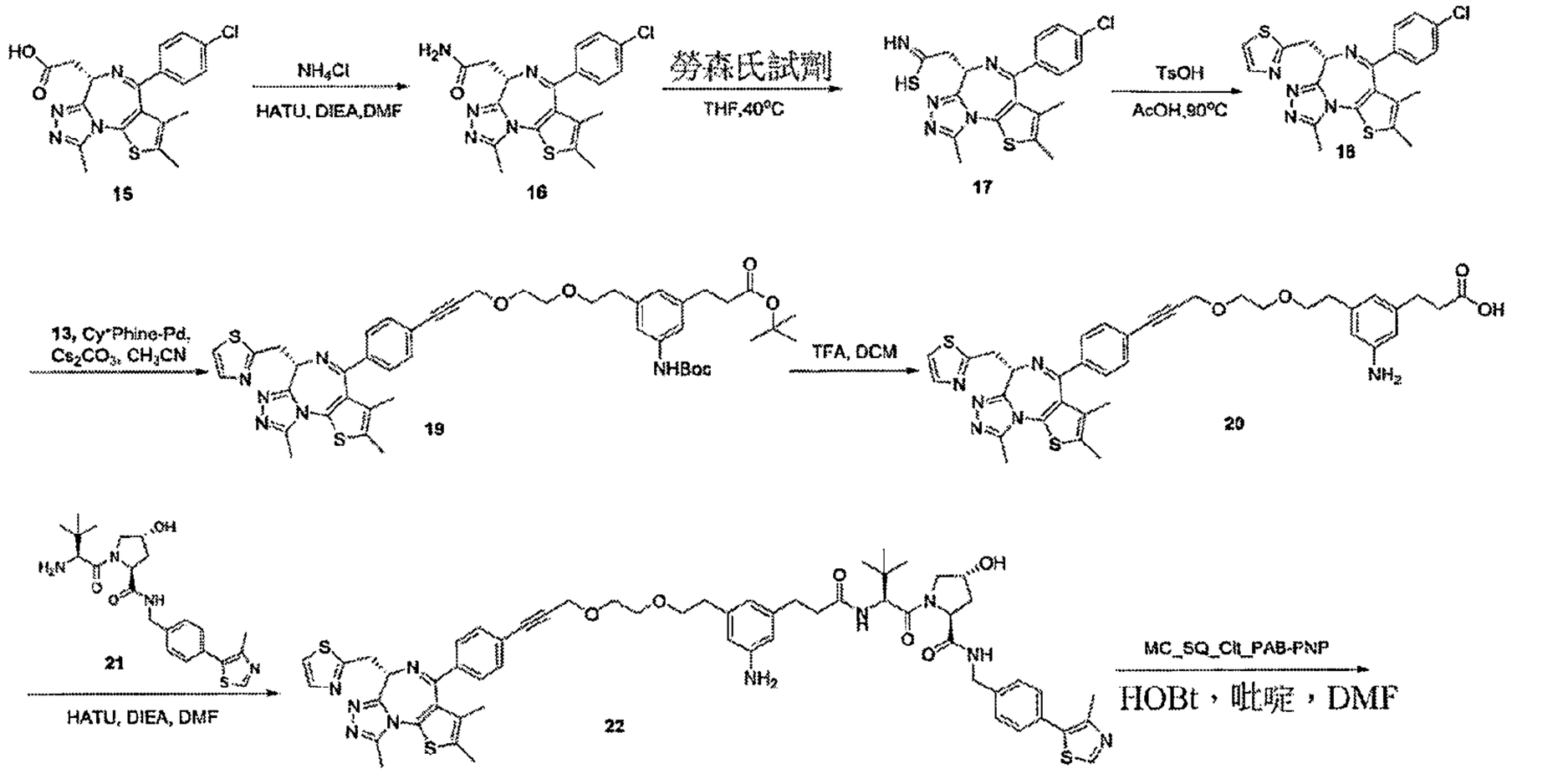
化合物 **8**（8.0 mg，0.0100 mmol）於 DCM（5.0 mL）中之混合物在 0℃下添加 TFA（1.0 mL）且在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 19-49% / 0.1% TFA/水）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **9**（6.57 mg，80%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.662 min，m/z = 1175.5 $[M+1]^+$。

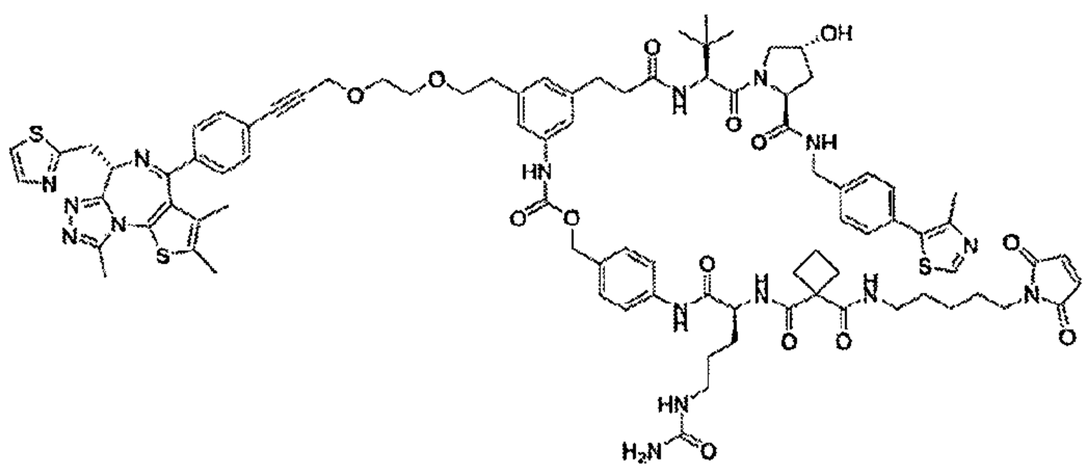


向化合物 **9**（7.0 mg，0.0100 mmol）於 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加吡啶（4.71 mg，0.0600 mmol）、HOBt（1.05 mg，0.0100 mmol）及 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（5.7 mg，0.0100 mmol）。將反應溶液在 50℃下攪拌 24 h。將溶液濃縮且藉由製備型 HPLC（乙腈 0-40/0.1% HCl/水）純化，得到呈淺黃色固體狀之 **L1BQ12**（2.01 mg，19%）。LCMS（10-80，AB，7 min）：R_T = 3.717 min，m/z = 886.6 $[M/2+1]^+$。HRMS：0-95_1_4min.m，m/z = 1771.70 $[M+1]^+$。

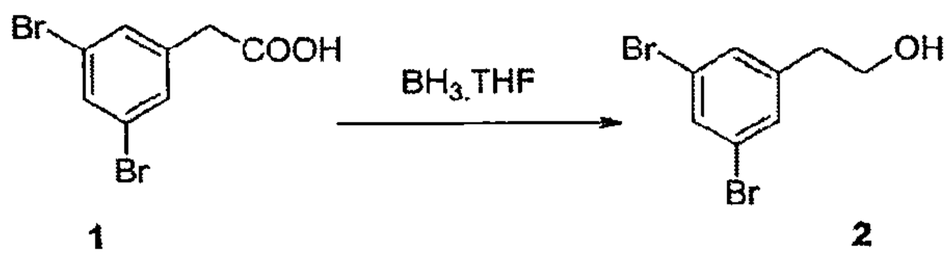
【0874】 xxxi. **L1BQ13** 例示性 L1-CIDE，L1BQ13，可藉由以下方案合成：





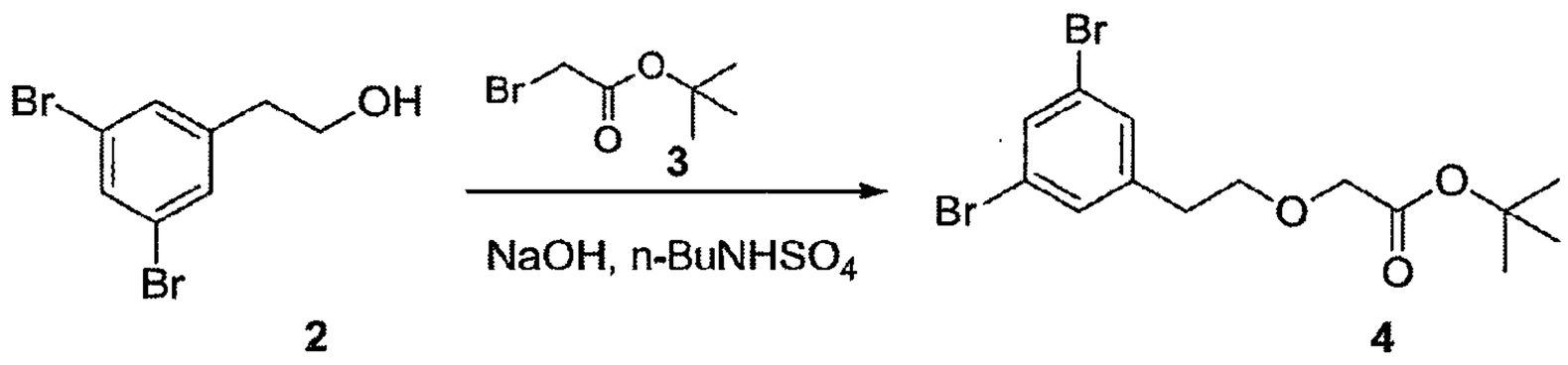


方案 33

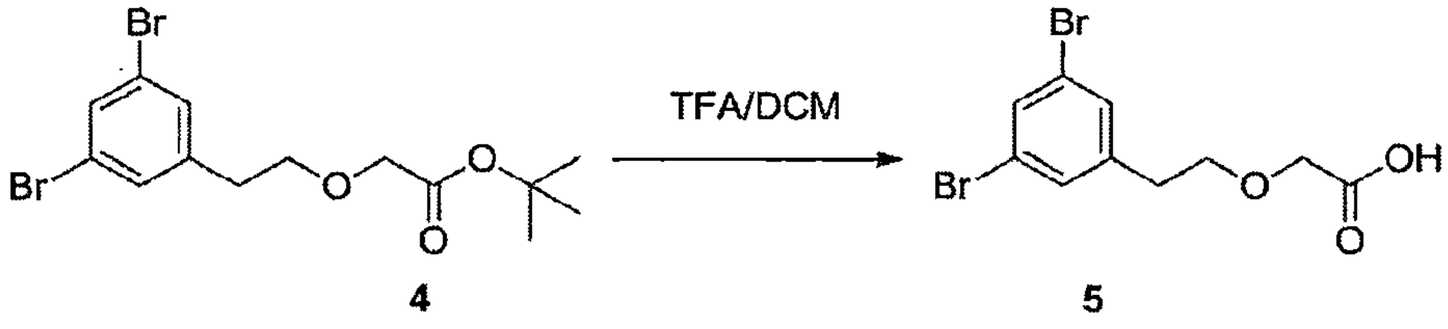


在 N_2 下在 25℃下向化合物 **1**（5.00 g，17.01 mmol）於 THF（75 mL）中之混合物中添加 BH_3 THF（705.76 mg，51.03 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 h。將反應物用 MeOH（10 mL）淬滅，且濃縮至乾。將殘餘物用 EtOAc（60 mL）

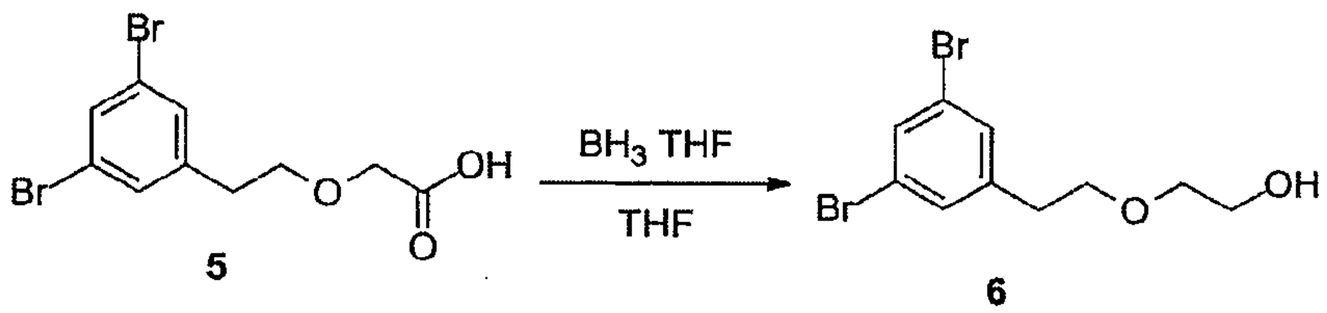
稀釋，且用鹽水（20 mL×3）洗滌。然後有機層經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由急驟管柱層析法（0-30% EtOAc/石油醚，R_f = 0.5）純化，得到呈灰白色固體狀之化合物 **2**（4.722 g，99%）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。



在 25℃下向化合物 **2**（4.00 g，14.29 mmol）、化合物 **3**（22.294 g，114.3 mmol）於甲苯（80 mL）及水（228 mL）中之溶液中添加 TBAI（3.904 g，11.43 mmol）及 NaOH（45.72 g，1143 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 3 h。用 MTBE（50 mL×3）萃取反應混合物。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗產物藉由急驟層析法（0-10%EtOAC/石油醚，R_f = 0.6）純化，得到呈無色油狀之化合物 **4**（5.550 g，98.6%）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

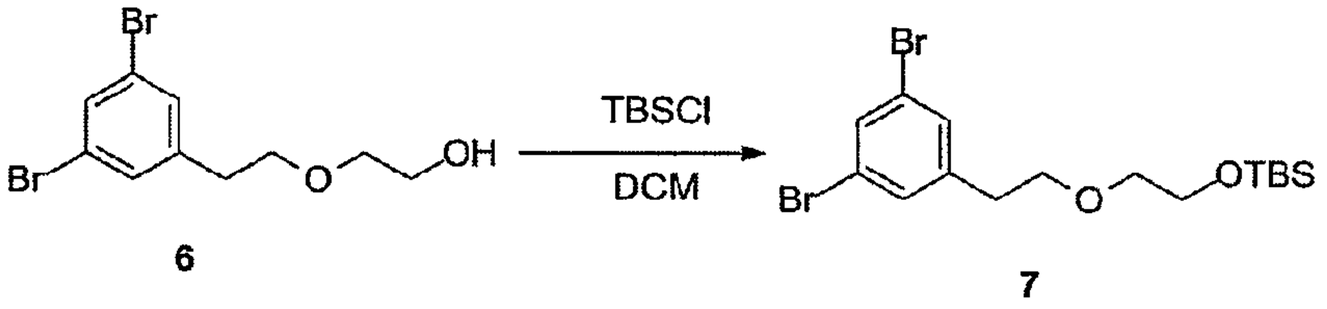


向化合物 **4**（4.500 g，11.42 mmol）於 DCM（180 mL）中之溶液中添加 TFA（36.0 mL）。將混合物在 25℃下攪拌 16 h。濃縮混合物，得到粗產物，將其用 EtOAc（60 mL）稀釋，且用水（20 mL×8）洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之化合物 **5**（3650 mg，95%），其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 4.24-4.16 (m, 2 H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)。



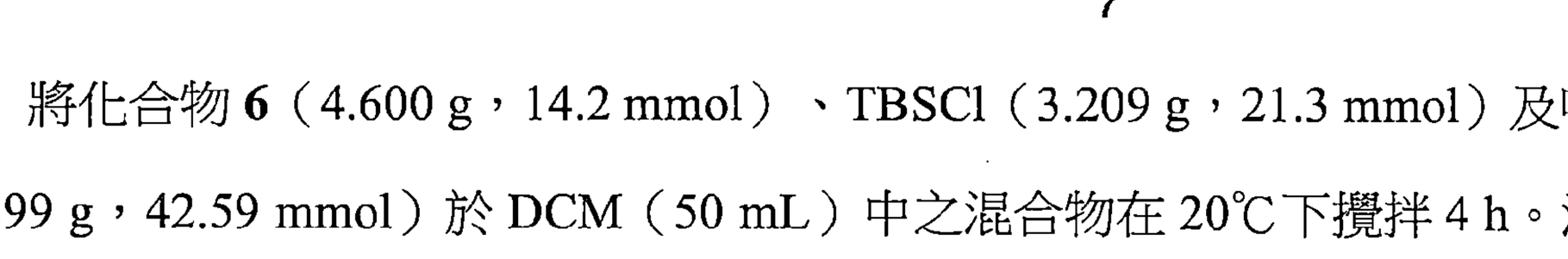
5 6

在 N_2 下在 20℃下向化合物 **5**（5.300 g，15.68 mmol）於 THF（70 mL）中之溶液添加硼烷之 Me_2S 溶液（10.0 M，4.7 mL，47.04 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 12 h。用 MeOH（30 mL）淬滅反應物。將混合物濃縮且用 $NaHCO_3$ 水溶液（60 mL）稀釋，用 EtOAc（30 mL×3）萃取，且用鹽水（30 mL×3）洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到呈黃色油狀之化合物 **6**（4.60 g，90.5%），其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 3.74-3.67 (m, 4 H), 3.56 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)。



6 7

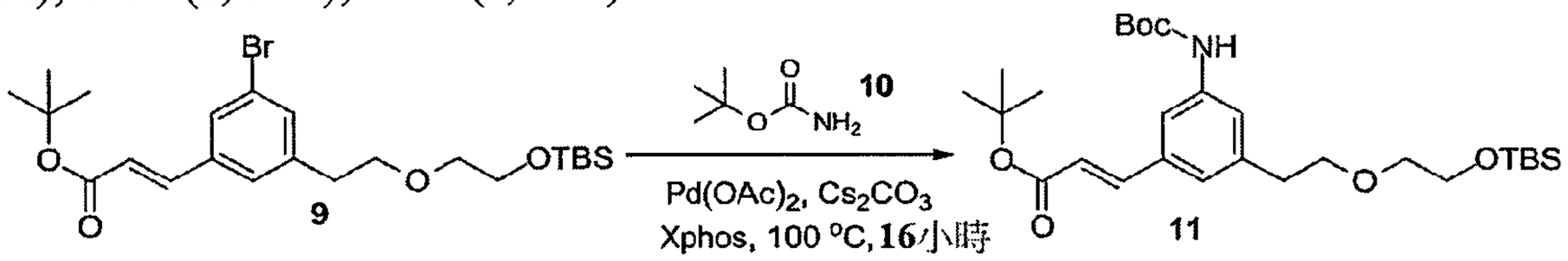
將化合物 **6**（4.600 g，14.2 mmol）、TBSCl（3.209 g，21.3 mmol）及咪唑（2.899 g，42.59 mmol）於 DCM（50 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 4 h。添加水（30 mL），用 DCM（30 mL×3）萃取，且用鹽水（30 mL×3）洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由急驟管柱層析法（0-5% EtOAc/石油醚，Rf = 0.6）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **7**（5.200 g，84%）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 3.70 - 3.63 (m, 4 H), 3.45 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.79 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.00 (m, 6 H)。



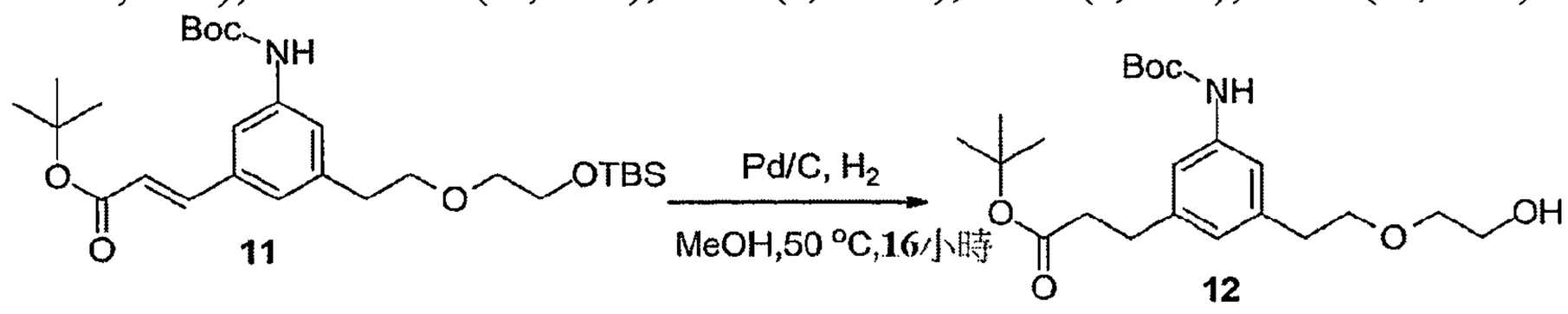
7 9

向化合物 **7**（1.380 g，3.15 mmol）於 DMF（20 mL）中之溶液中添加 TBAB

（1.015 g，3.15 mmol）、化合物 **8**（605.36 mg，4.72 mmol）、$NaHCO_3$（1.058 g，12.59 mmol）及 $Pd(OAc)_2$（70.69 mg，0.3100 mmol）。將混合物在 N_2 下在 105 ℃下攪拌 24 h。過濾混合物，添加水，用 EtOAc（30 mL×3）萃取，用鹽水（30 mL×3）洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC（0-10% EtOAc/石油醚，R_f= 0.5）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **9**（1.230 g，81%）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 3 H), 6.38 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.71-3.65 (m, 4 H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H)。

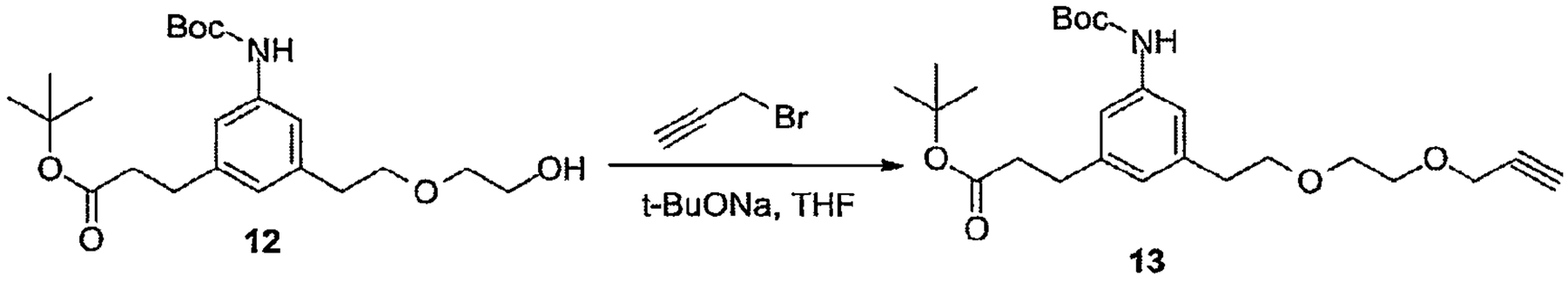


向化合物 **9**（1.230 g，2.53 mmol）及化合物 **10**（445.17 mg，3.8 mmol）於 1,4-二噁烷（20 mL）中之溶液中添加 Cs_2CO_3（1.650 g，5.07 mmol）、Xphos（120.77 mg，0.2500 mmol）及 $Pd(OAc)_2$（28.44 mg，0.1300 mmol）。將混合物沖洗，且在 N_2 下在 100℃下攪拌 16 h。過濾混合物，且添加水（20 mL）。將其用 EtOAc（30 mL×3）萃取，用鹽水（30 mL×3）洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC（0-17% EtOAc/石油醚，Rf = 0.5）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **11**（1180 mg，89%）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.30 (brs, 1 H), 7.05 (s, 1H), 6.33 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.71-3.65 (m, 4 H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.82-2.80 (m, 2 H), 1.48 (s, 18 H), 0.84 (s, 9 H), 0.00 (m, 6 H)。

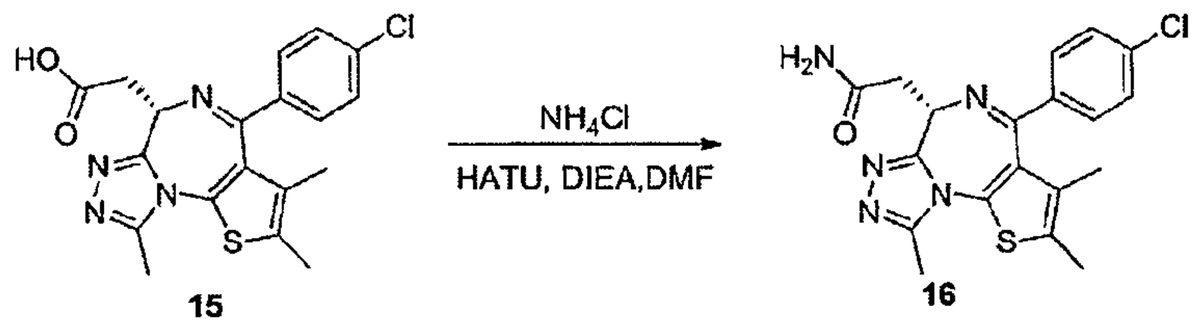


化合物 **11**（2.000 g，3.83 mmol）於 MeOH（20 mL）中之混合物在 N_2 下在

20℃下添加 10% Pd/C（407.93 mg）。將混合物在 H_2（50 psi）下在 50℃下攪拌 16 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈無色油狀之化合物 **12**（1.750 g），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T（220/254 nm）= 0.781 min，m/z = 432.1 $[M+23]^+$。

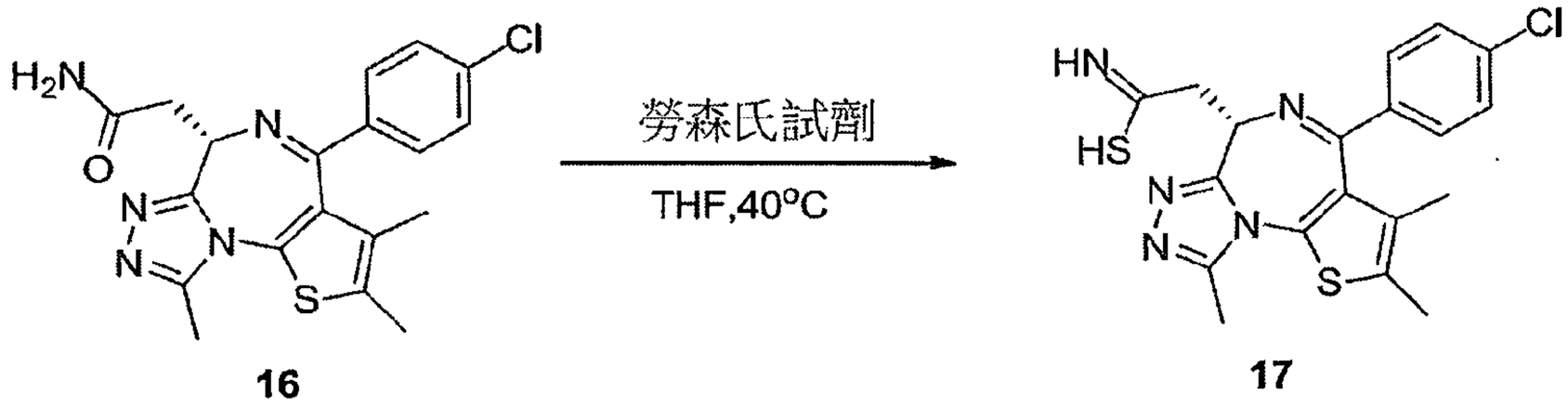


在 N_2 下在 0℃下向化合物 **12**（1.560 g，3.81 mmol）於 THF（20 mL）中之溶液中添加 tBuONa（439.29 mg，4.57 mmol）。將混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘，然後逐滴添加溴丙炔（0.51 mL，4.57 mmol）。將混合物在 N_2 下在 25℃下攪拌 12 h。將反應物用水（10 mL）淬滅，用 EtOAc（30 mL×2）萃取，用鹽水（20 mL×3）洗滌，且濃縮。將其藉由急驟管柱層析法（0-30% EtOAc/石油醚，R_f = 0.4）純化，得到呈淺色油狀之化合物 **13**（1.150 g，68%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.11-7.09 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.65-3.59 (m, 6 H), 2.82-2.76 (m, 5 H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.54(s, 9 H), 1.43 (s, 9 H)。LCMS（10-80，AB，7 min）：R_T（220/254 nm）= 4.259 min，m/z = 470.2 $[M+23]^+$。



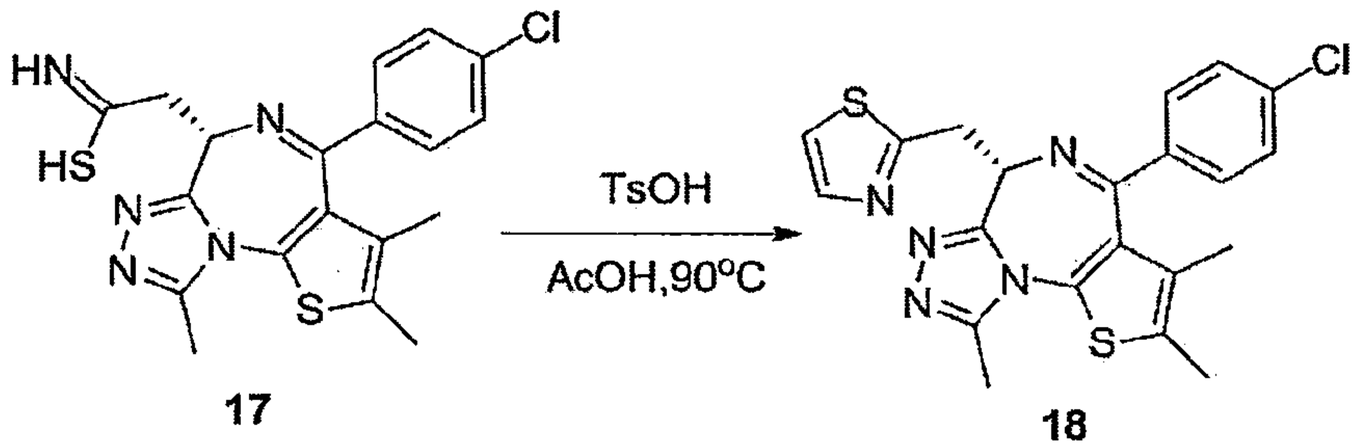
向化合物 **15**（0.870 g，2.11 mmol）、NH_4Cl（337.81 mg，6.32 mmol）及 HATU（1.600 g，4.21 mmol）於 DMF（20 mL）中之混合物中添加 DIEA（1.74 mL，10.53 mmol）。將混合物在 20℃下攪拌 2 h。將混合物濃縮且藉由急驟管柱層析法（0-5% MeOH/DCM）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **16**（0.84 g，98.5%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T（220/254nm）= 0.771 min，m/z =

421.9 $[M+23]^+$。



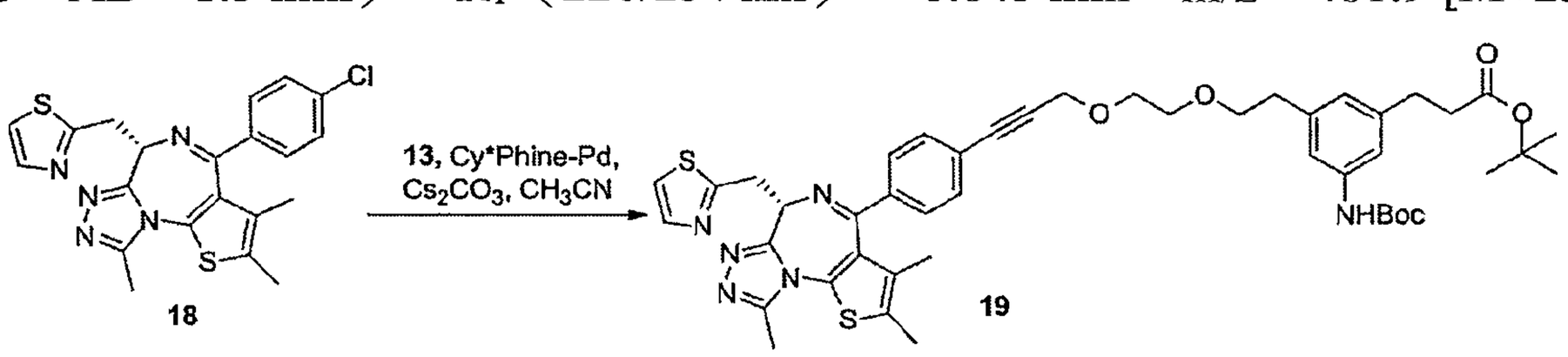
16　　17

向化合物 **16**（840.00 mg，2.10 mmol）於 THF（50 mL）中之溶液中添加勞森氏試劑（Lawesson's reagent）（1.700 g，4.20 mmol）。將混合物在 40℃下攪拌 2 h。將混合物用 EtOAc（250 mL）稀釋，用 H_2O（50 mL×3）及鹽水（50 mL）洗滌。將有機層濃縮，且藉由急驟管柱層析法（5-10% MeOH/DCM）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **4**（630.00 mg，71.4%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.888 min，m/z = 416.0 $[M+1]^+$。



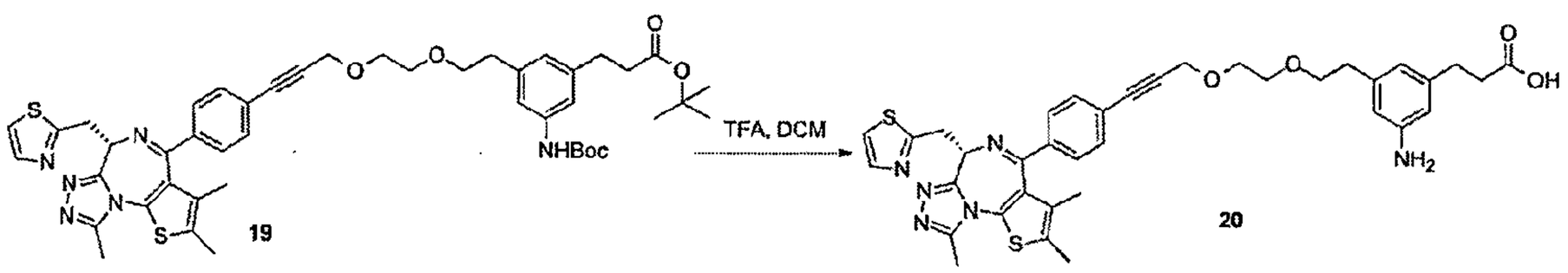
17　　18

向化合物 **17**（630.00 mg，1.51 mmol）及 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷（447.71 mg，2.27 mmol）於乙酸（5 mL）中之溶液中添加 TsOH（26.08 mg，0.15 mmol）。將混合物在 90℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由急驟管柱層析法，用 5-10% MeOH/DCM 溶離純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **18**（600 mg，87%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T（220/254 nm）＝ 0.845 min，m/z = 461.9 $[M+23]^+$。

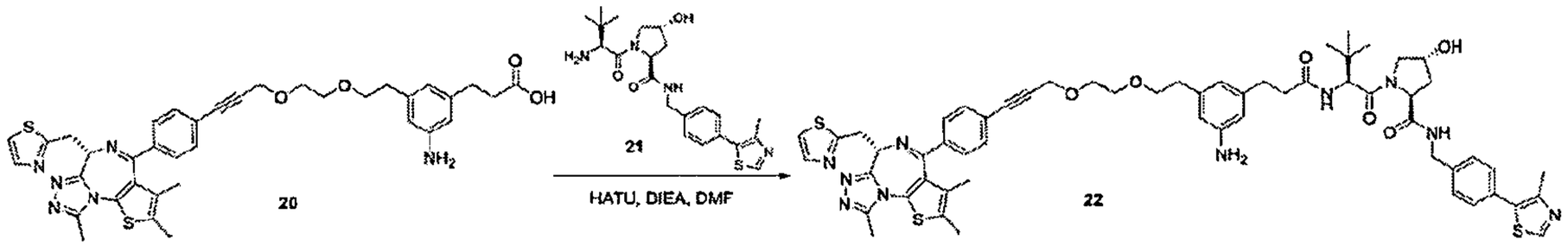


向化合物 **18**（30.0 mg，0.0700 mmol）於乙腈（3 mL）中之混合物中添加

Pd-Cy*Phine（4.37 mg，0.05 mmol）、Cs_2CO_3（66.65 mg，0.2000 mmol）及化合物 **13**（61.03 mg，0.1400 mmol）。將混合物在 N_2 氛圍下在微波中在 105℃下攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應完成。將反應混合物過濾，濃縮且藉由製備型 TLC（10%甲醇/DCM，Rf=0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **19**（26 mg，45%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 1.065 min，*m/z* =851.3 [M+1]+。



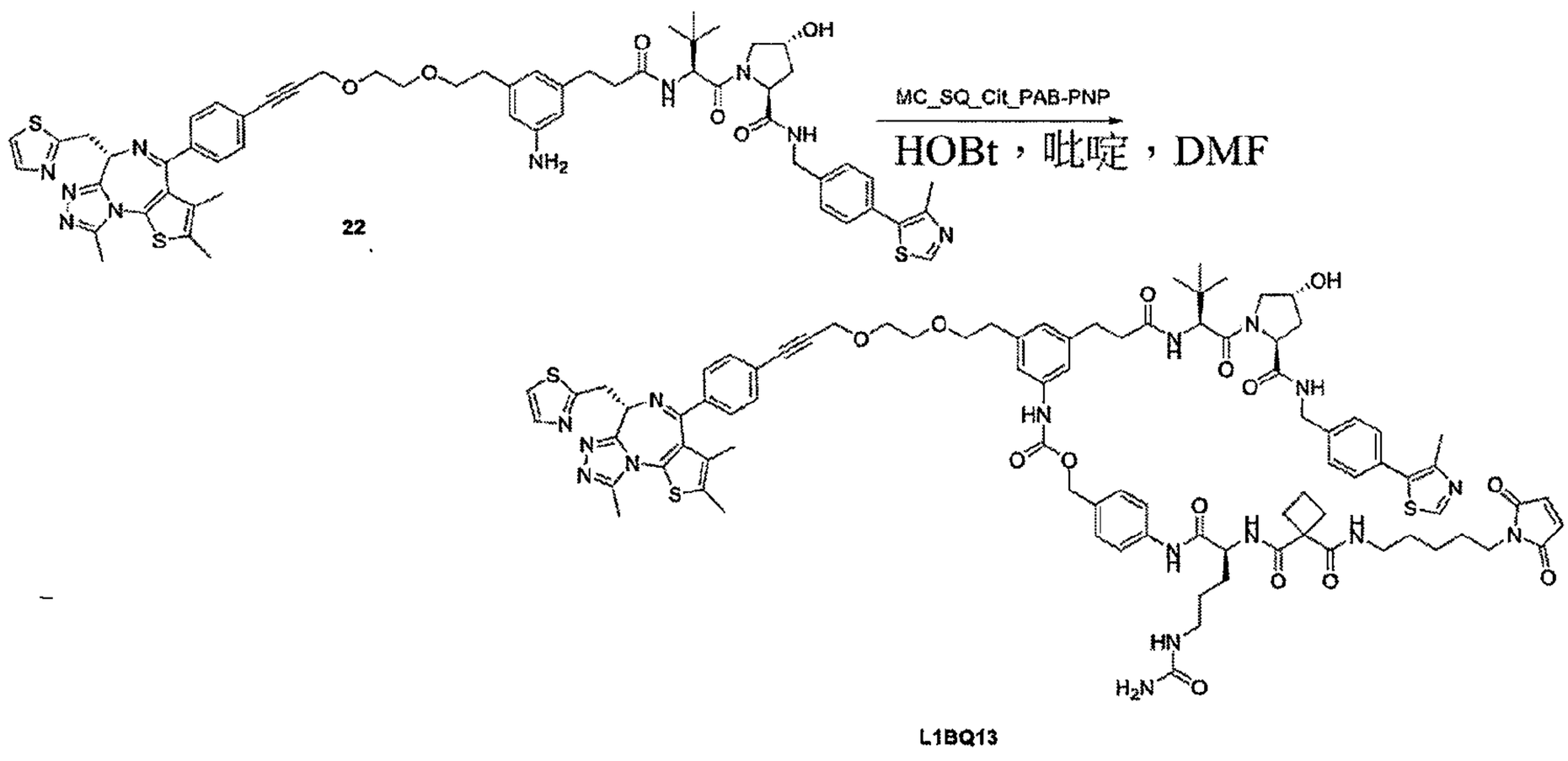
在 25℃下向 **19**（47.0 mg，0.0600 mmol）於 DCM（3 mL）中之溶液中添加 TFA（0.6 mL）。將混合物在 25℃下攪拌 2 h。濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 **20**（38 mg，99%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.801 min，m/z = 695.2 $[M+1]^+$。



將 **20**（21.0 mg，0.0300 mmol）、**21**（14.31 mg，0.0300 mmol）、DIEA（11.72 mg，0.0900 mmol）及 HATU（12.64 mg，0.0300 mmol）於 DMF（3.0 mL）中之混合物在 20℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC（乙腈 25-55/0.05% TFA/水）純化，且將產物溶離份用 HCl 水溶液（1.0 M，0.10 mL）處理，然後凍乾，得到呈淺黃色固體狀之 **22**（3.82 mg，11.1%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T（220/254 nm）= 0.835 min，m/z = 1107.7 $[M+1]^+$。

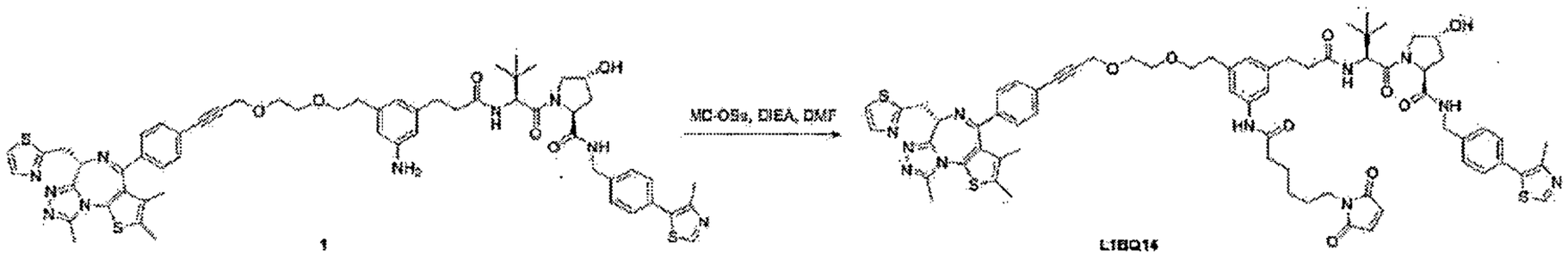
^{1}H NMR (400 MHz,MeOD)：δ 8.86 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.46-7.39 (m, 10 H), 6.52-6.46 (m, 3 H), 4.65-4.60 (m, 7 H), 4.56-4.51 (m, 2 H), 4.40 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1 H), 4.25-4.15 (m, 1 H), 4.14-4.10 (m, 1 H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 2 H), 3.71-3.64 (m, 5 H), 2.78-2.75 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H),

2.55-2.51 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1 H), 1.64 (s, 2 H), 0.95 (s, 9 H)。



向 **22**（20.0 mg，0.0200 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加吡啶（14.29 mg，0.1800 mmol）、HOBt（3.17 mg，0.0200 mmol）及 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（17.27 mg，0.0200 mmol）。將反應溶液在 50℃下攪拌 16 h。過濾反應混合物，且將濾液藉由製備型 HPLC（乙腈 46-56/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ13**（8.5 mg，27%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T（220/254 nm）＝ 0.756 min，m/z = 852.9 $[M/2+1]^+$。

【0875】 xxxii. **L1BQ14** 例示性 L1-CIDE，L1BQ14，可藉由以下方案合成：

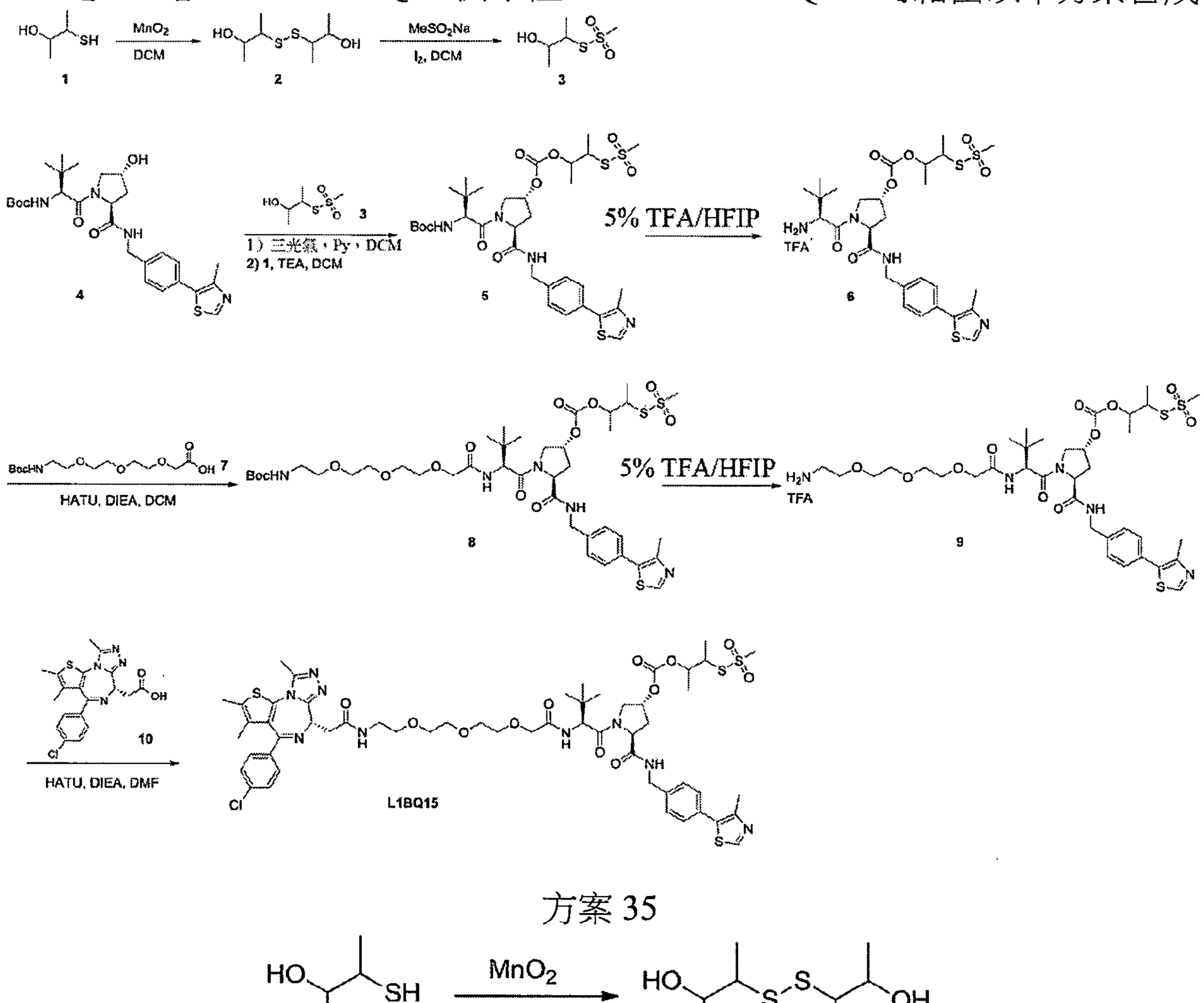


方案 34

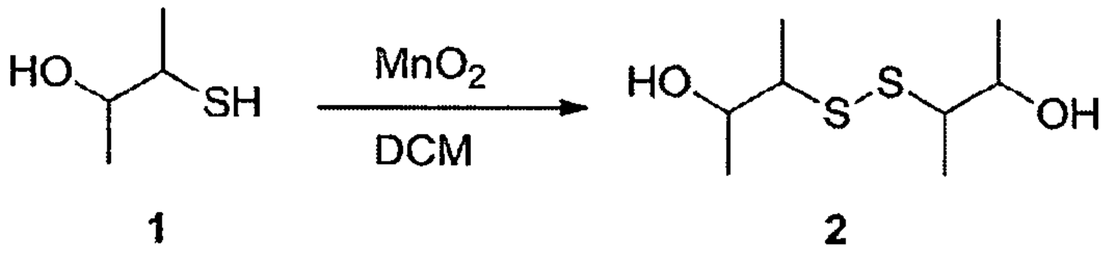
向 **1**（15.0 mg，0.0100 mmol）及 MC_OSu（6.26 mg，0.0200 mmol）於 DMF（8.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（5.25 mg，0.0400 mmol）。將混合物在 60℃下攪拌 48 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 38-68/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ14**（1.68 mg，9.4%）。LCMS（5-95，AB，7 min）：RT

（220/254 nm）＝ 4.218 min，m/z = 1322.0 $[M+23]^+$。

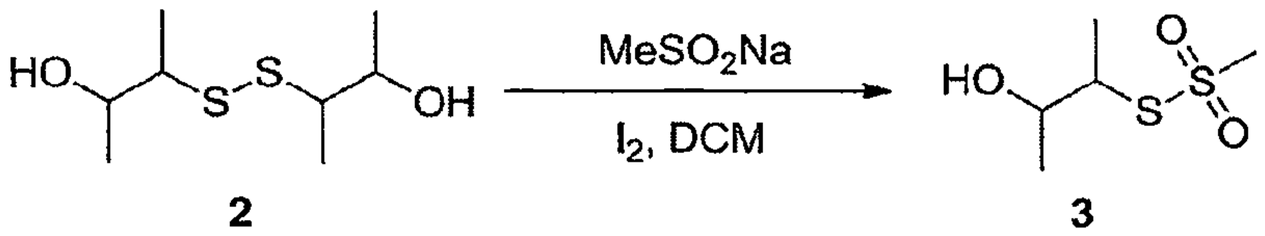
【0876】 xxxiii. **L1BQ15** 例示性 L1-CIDE，L1BQ15，可藉由以下方案合成：



方案 35

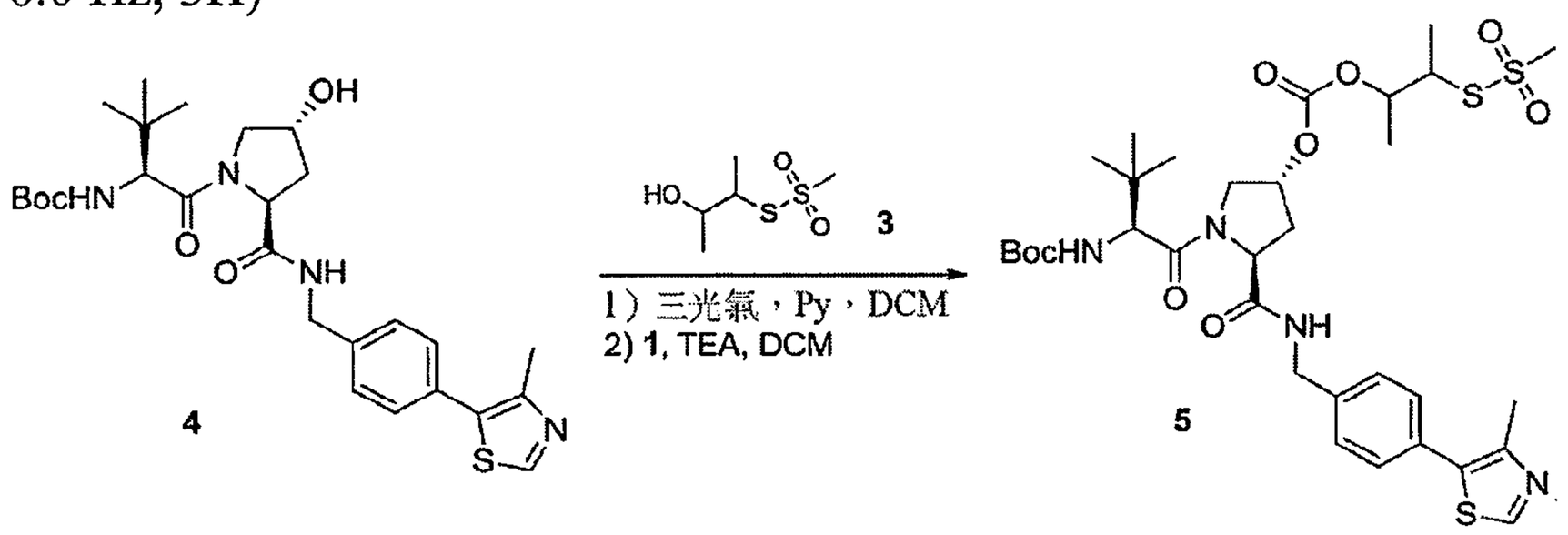


向化合物 **1**（2.000 g，18.84 mmol）於無水 DCM（40 mL）中之溶液中添加 MnO_2（2.456 g，28.25 mmol）。將反應混合物在 20℃下攪拌 1 h。過濾混合物，將濾液真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物 **2**（1.970 g，99.4%），其直接用於下一步驟。

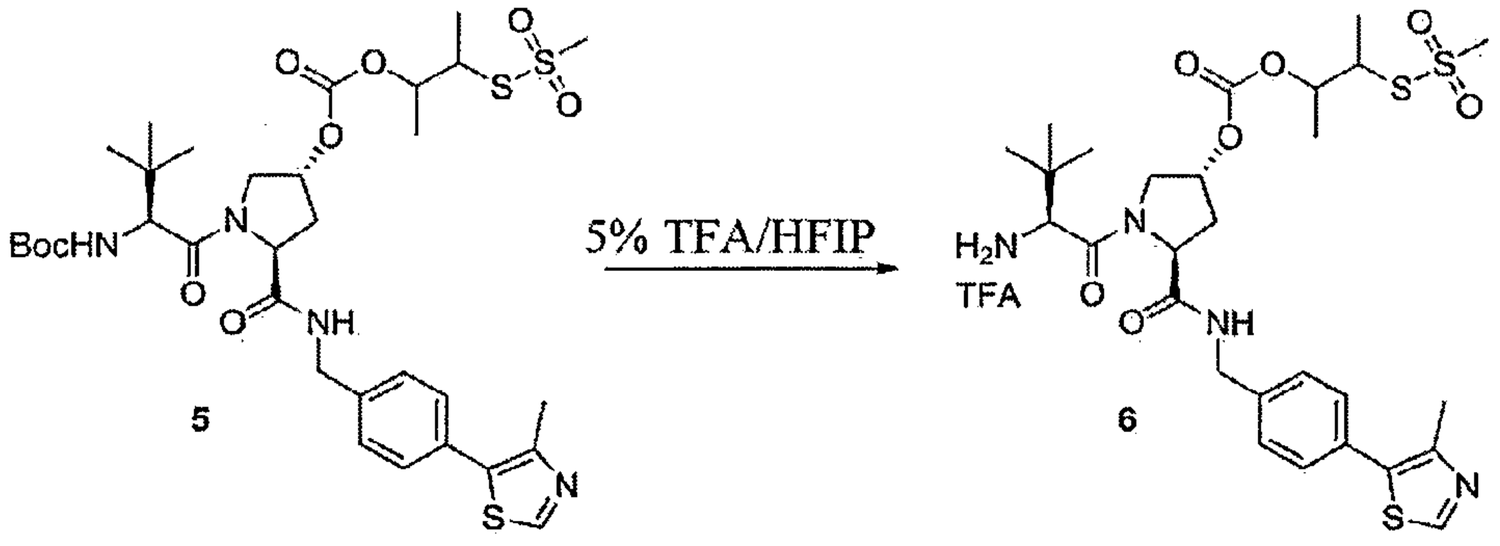


向化合物 **2**（1.970 g，9.36 mmol）於無水 DCM（50 mL）中之溶液中添加

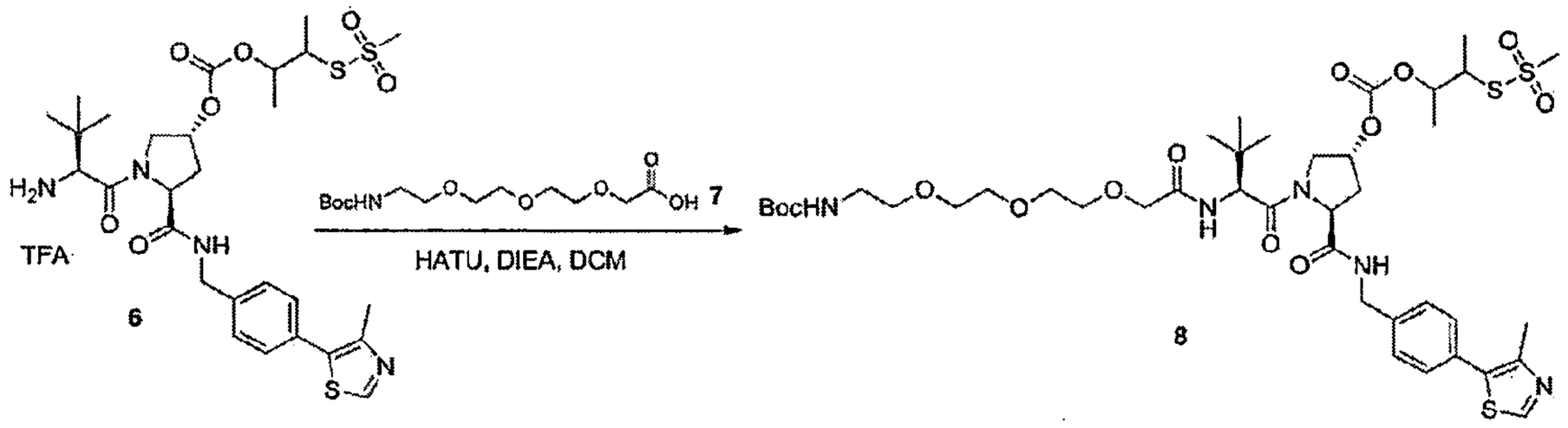
$MeSO_2Na$（1.912 g，18.73 mmol）及碘（2.376 g，9.36 mmol）。將反應混合物在暗處在 20℃下攪拌 24 h。過濾混合物，將濾液濃縮且藉由矽膠層析法（0-5% MeOH/DCM）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **3**（1.200 g，70%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13-4.11, 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.77-3.70 及 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.42 及 3.39 (s, 3H), 2.04 及 1.96 (s, 1H), 1.53 及 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 及 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。



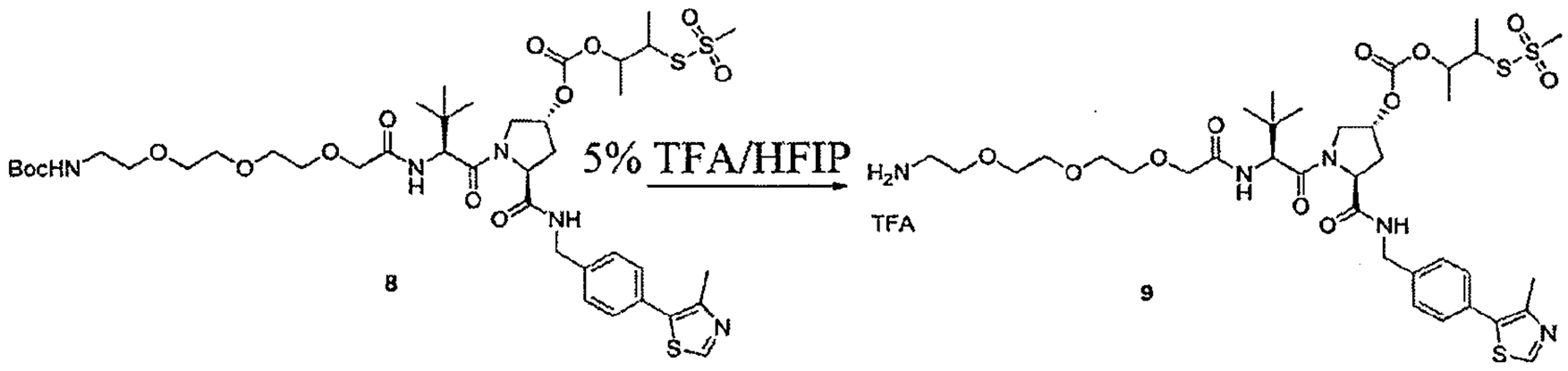
在 20℃下向三光氣（111.84 mg，0.3800 mmol）及 4 Å 分子篩（100 mg）於無水 DCM（10 mL）中之混合物中緩慢添加化合物 **3**（138.9 mg，0.750 mmol）之溶液及吡啶（178.86 mg，2.26 mmol）於無水 DCM（5.0 mL）中之溶液。將反應混合物在 20℃下攪拌 0.5 h。然後濃縮混合物，得到粗產物，其直接用於下一步驟。向以上產物之無水 DCM（15 mL）溶液中添加 Et_3N（114.41 mg，1.13 mmol），且添加化合物 **4**（200.0 mg，0.3800 mmol）。將反應混合物在 20℃下再攪拌 2 h，且用 DCM（20 mL）稀釋，用 H_2O（20 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC（8% MeOH/DCM，R_f = 0.6）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **5**（100 mg，35%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.883 min，m/z = 763.0 $[M+23]^+$。



向化合物 **5**（90.0 mg，0.1200 mmol）於六氟異丙醇（6.0 mL）中之溶液中添加 TFA（0.30 mL，0.1200 mmol）。將反應溶液在 20℃下攪拌 1 h。濃縮溶液，得到呈粗製無色油狀之化合物 **6**（90 mg，98.2%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.744 min，m/z = 641.1 $[M+1]^+$。

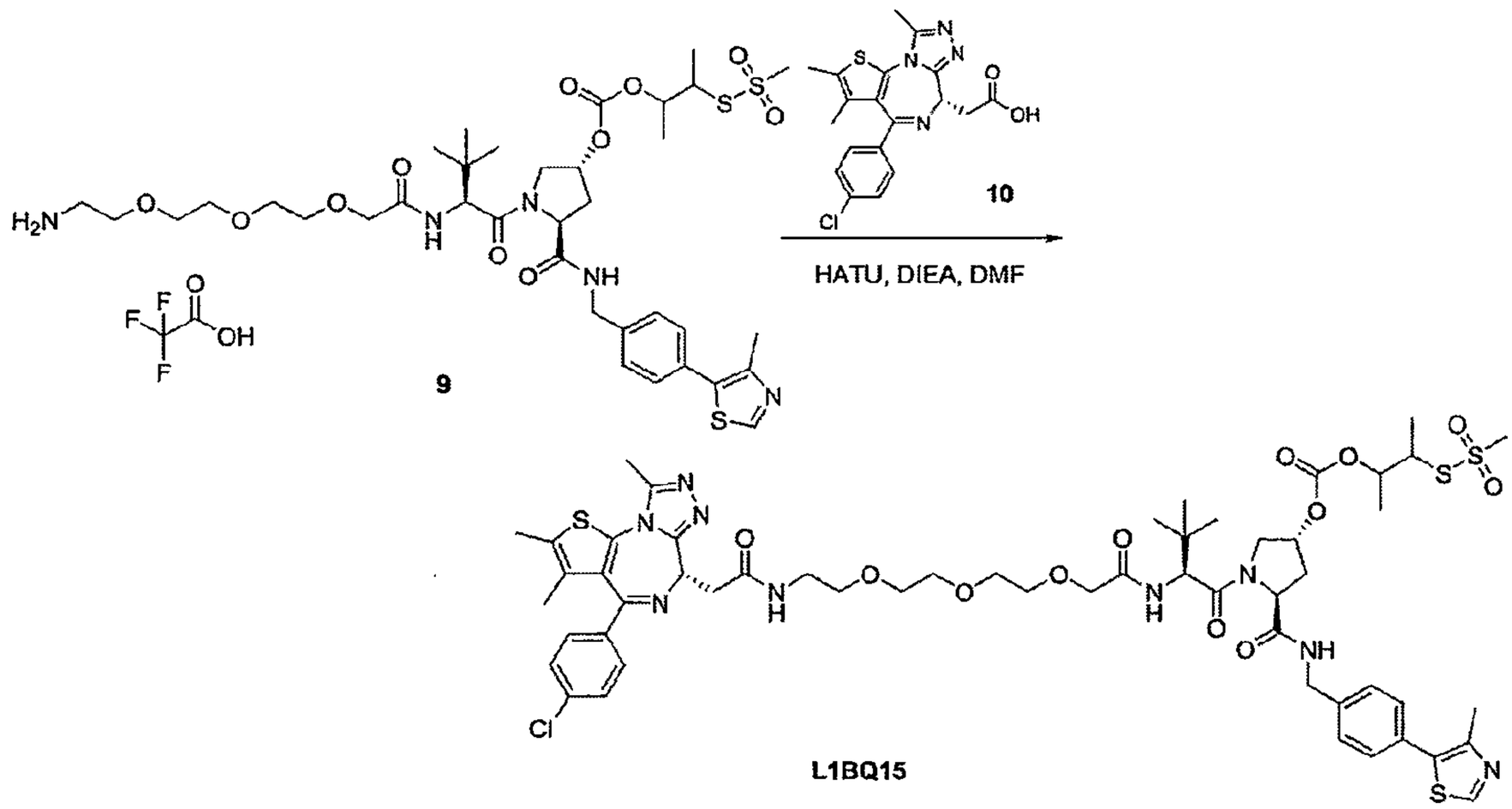


向化合物 **7**（54.97 mg，0.1800 mmol）於 DMF（6 mL）中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺（77.04 mg，0.600 mmol）及 HATU（90.67 mg，0.240 mmol）。將溶液在 20℃下攪拌 15 分鐘，然後添加化合物 **6**（90.0 mg，0.1200 mmol）。將所得反應溶液在 20℃下攪拌 0.5 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（10% MeOH/DCM，R_f = 0.7）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **8**（100 mg，83%）。LCMS（10-80，AB，7 min）：R_T = 4.028 min，m/z = 952.3 $[M+23]^+$。



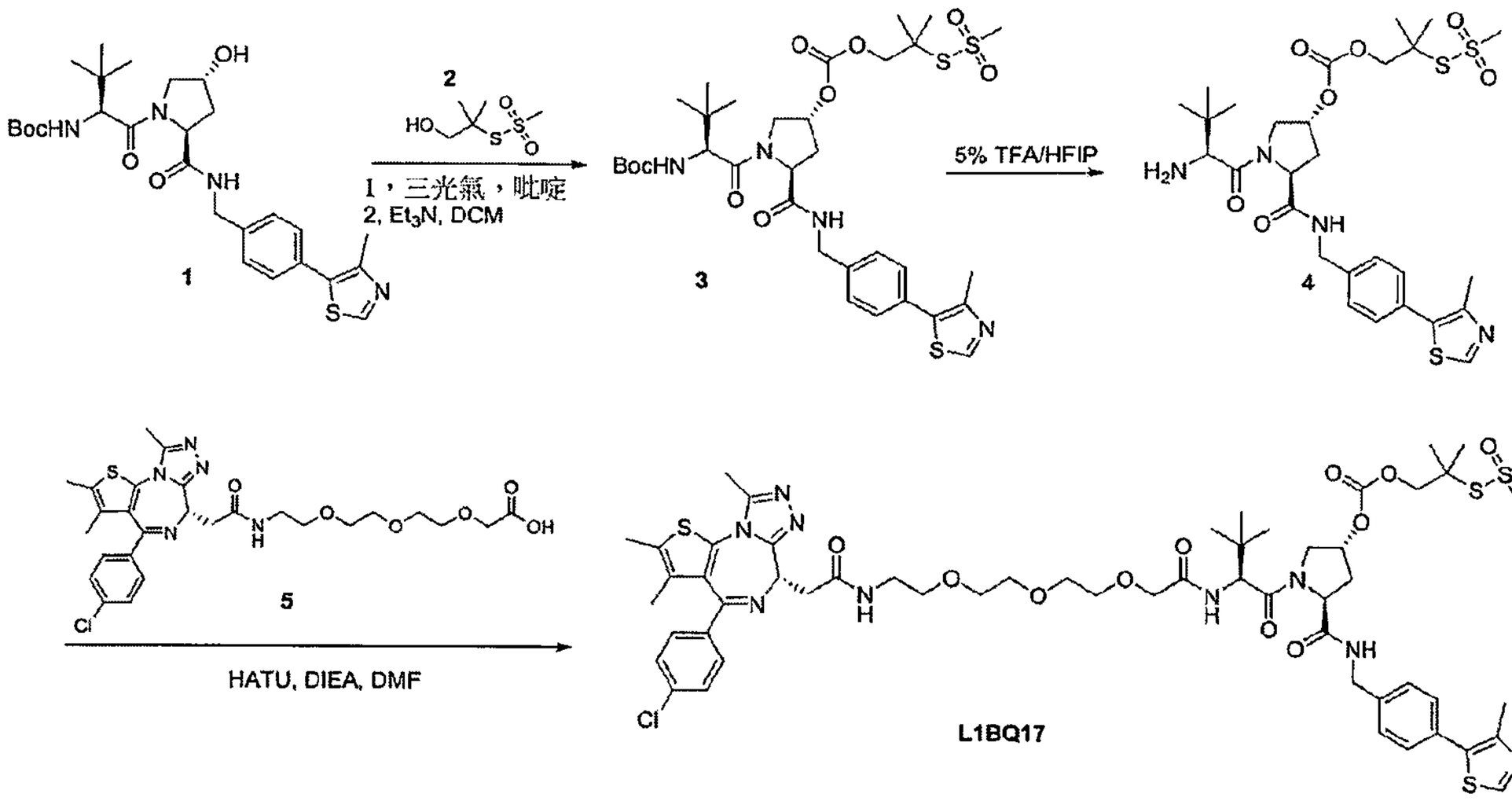
向化合物 **8**（90.0 mg，0.1000 mmol）於 HFIP（7.0 mL）中之溶液中添加 TFA（0.35 mL）。將反應溶液在 20℃下攪拌 1 h。真空濃縮混合物以移除溶劑，

得到呈無色油狀之化合物 **9**（90 mg，99%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.760 min，m/z = 830.5 $[M+1]^+$。

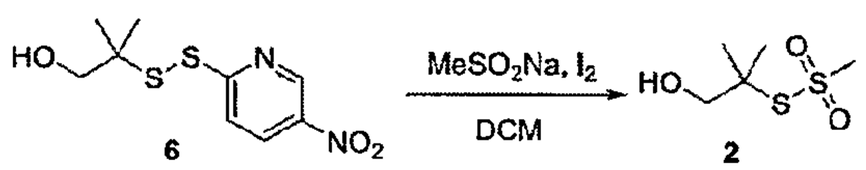


向化合物 **10**（57.32 mg，0.1400 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（61.6 mg，0.4800 mmol）及 HATU（61.62 mg，0.1600 mmol）。將溶液在 20℃下攪拌 15 分鐘，然後添加化合物 **9**（90.0 mg，0.1000 mmol）。將反應溶液在 20℃下攪拌 1 h。將混合物藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 56-66/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ15**（30 mg，25%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 9H), 5.23 (brs, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 4H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.07 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 12H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.45 - 2.44 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。LCMS（10-80，AB，7 min）：R_T = 4.328 min，m/z = 607.4 $[M/2+1]^+$。

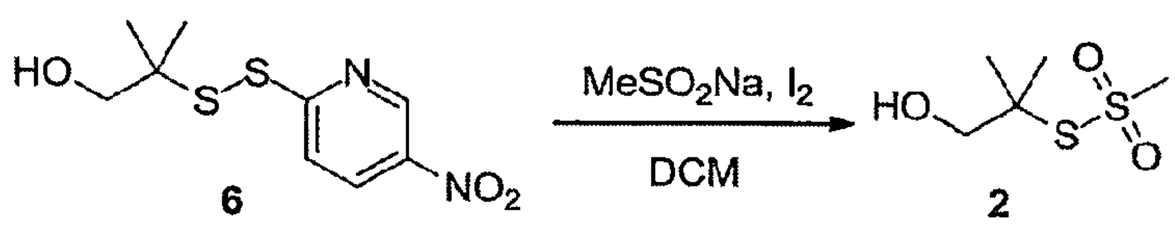
【0877】 xxxiv. **L1BQ17** 例示性 L1-CIDE，L1BQ17，可藉由以下方案合成：



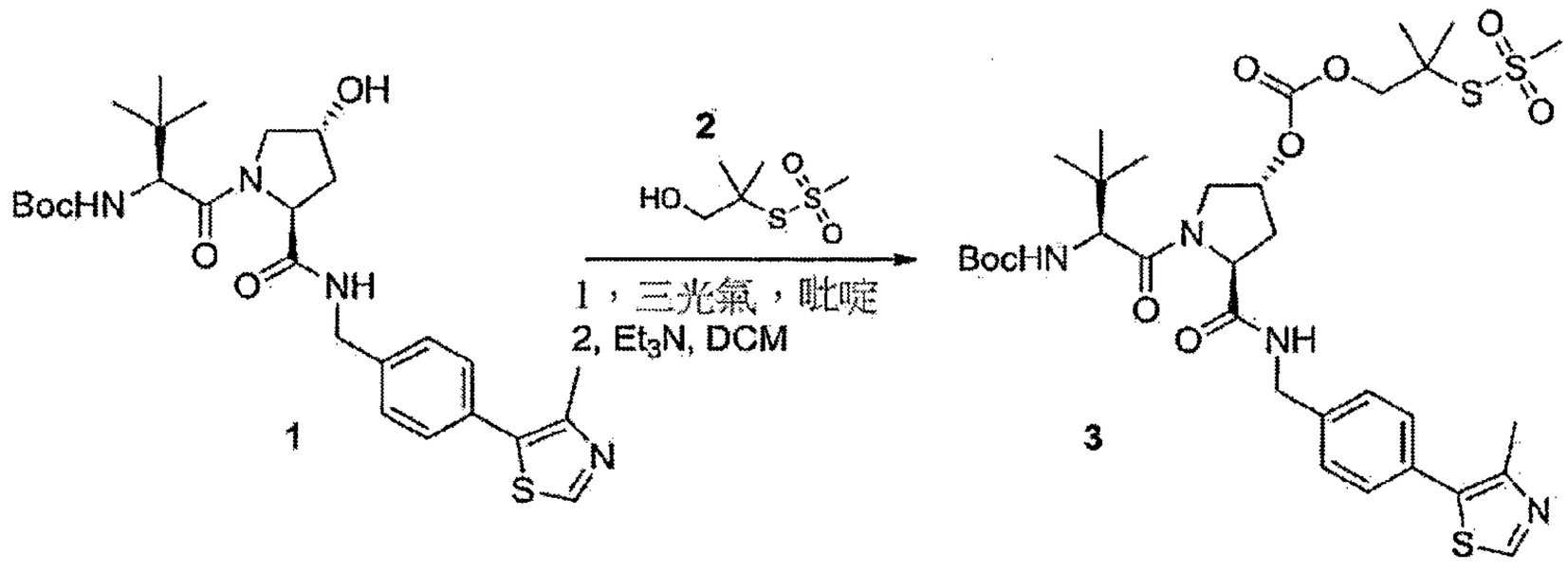
2之合成：



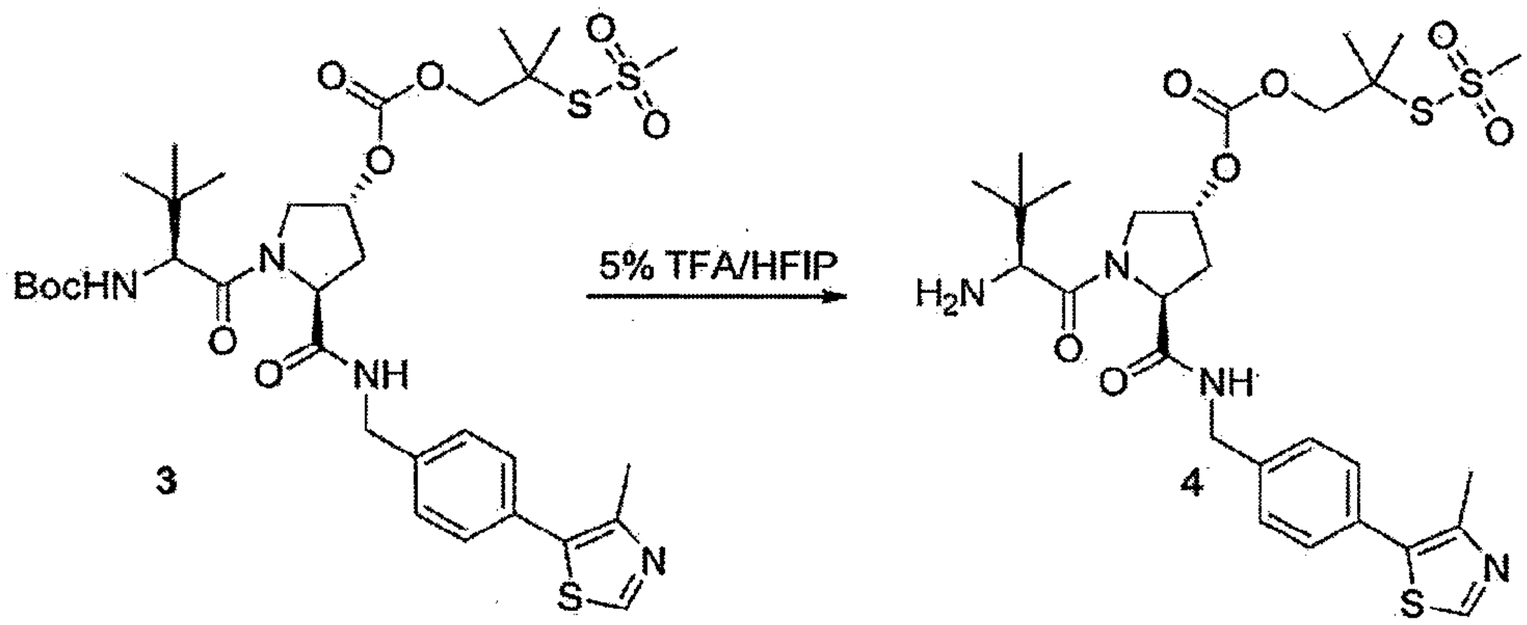
方案 36



2-甲基-2-[(5-硝基-2-吡啶基)二硫基]丙-1-醇（1.1 g，4.2 mmol）於 DCM（20 mL）中之溶液在 r.t.下添加甲烷亞磺酸鈉（2.20 g，21.1 mmol）及碘（2.10 g，8.40 mmol）。在將其在 50℃下攪拌 24 h 後，將反應混合物過濾，且將濾液藉由矽膠管柱層析法（0-50% EtOAc/PE）純化，得到呈黃色油狀之標題化合物（660mg，85%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

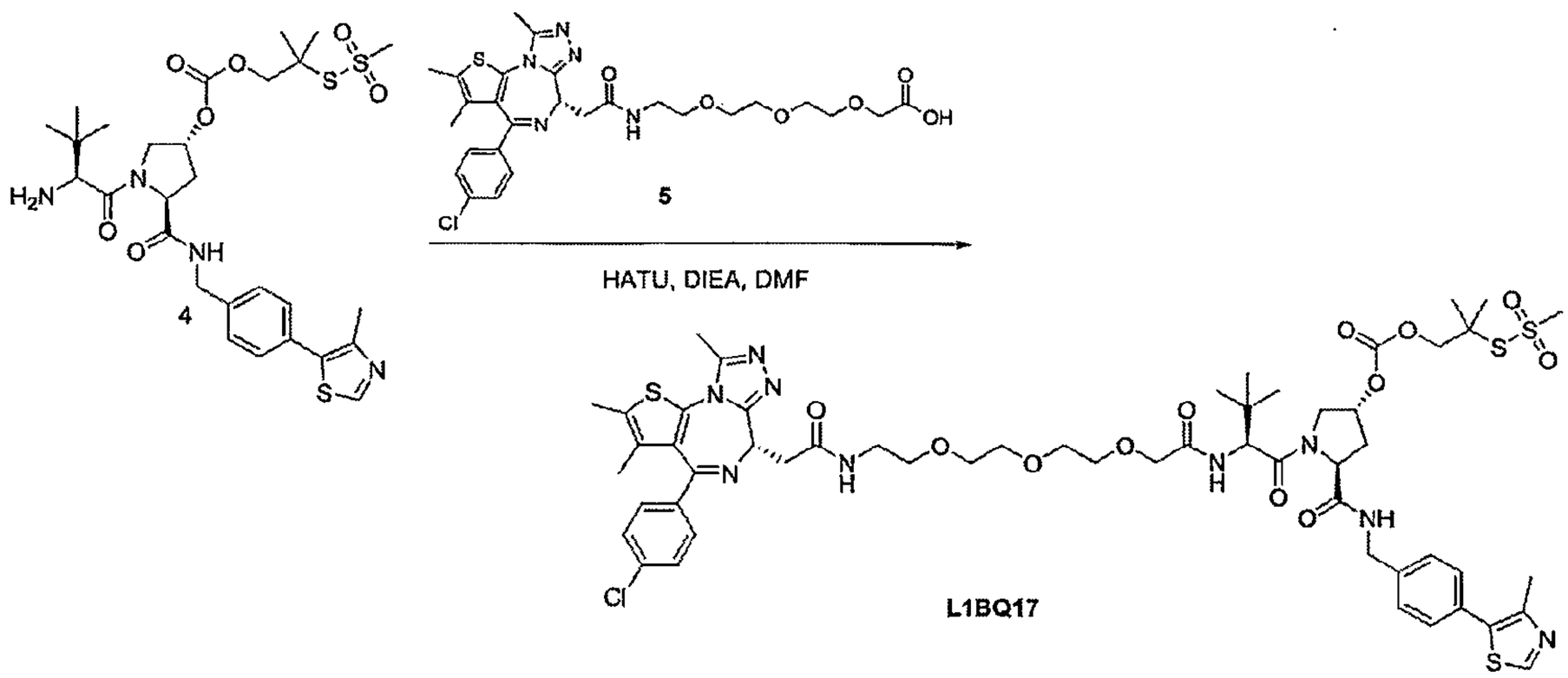


向三光氯（95.01 mg，0.3200 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液中添加吡啶（50.65 mg，0.6400 mmol）及化合物 **2**（118.0 mg，0.6400 mmol）於 DCM（2.0 mL）



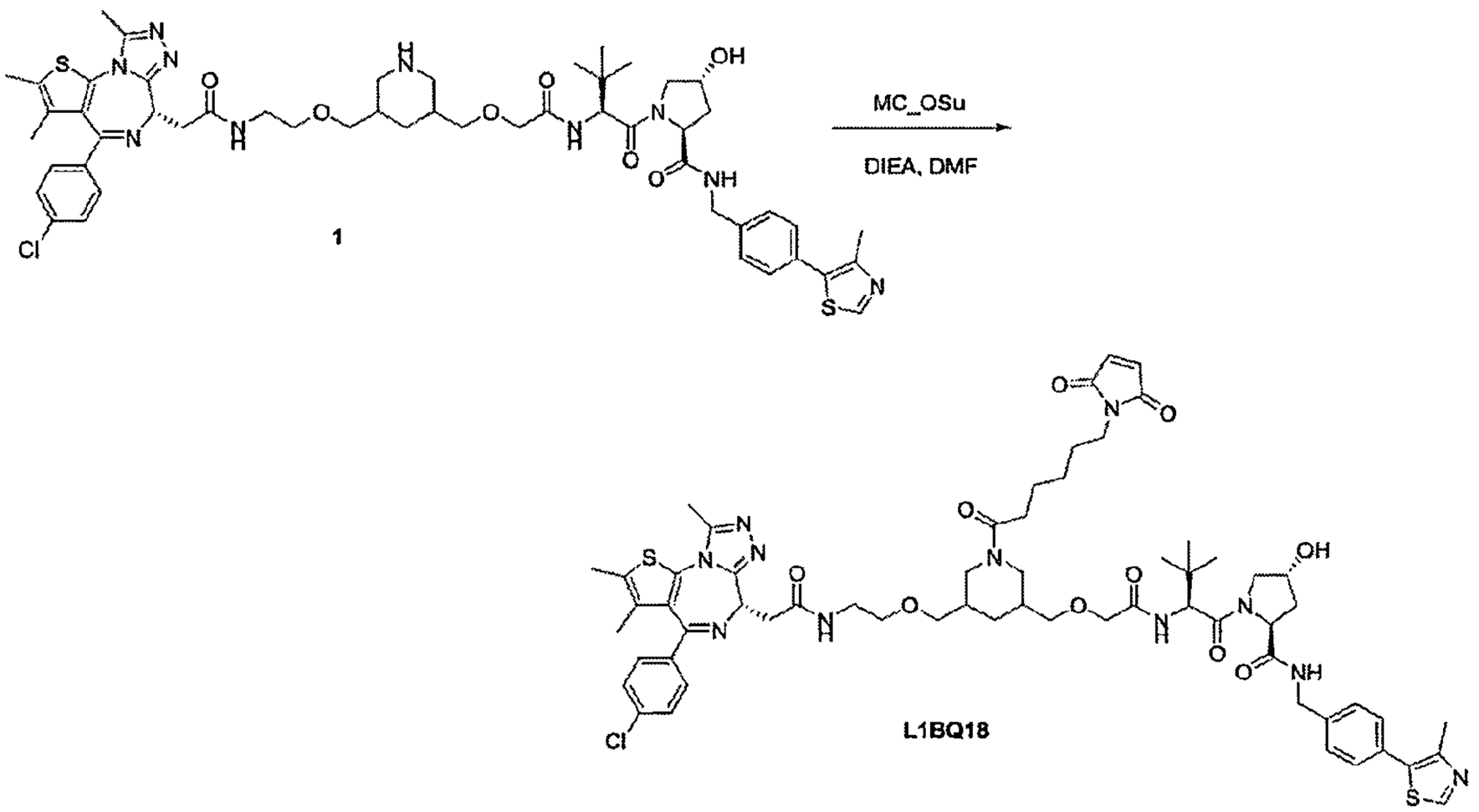
中之溶液，且將反應物在 15℃下攪拌 30 分鐘。將反應混合物濃縮至乾，得到呈白色固體狀之化合物 **3**（156 mg，98%）。向以上產物（90.66 mg，0.370 mmol）於 DCM（8 mL）中之溶液中添加 Et_3N（49.58 mg，0.490 mmol）及化合物 **1**（130.0 mg，0.240 mmol）於 DCM（2.0 mL）中之溶液。將反應混合物在 20℃下攪拌 2 h。將混合物濃縮且藉由急驟管柱（0-10% MeOH/DCM，Rf＝0.5）純化，得到呈無色油狀之化合物 **3**（107 mg，44%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.811 min，m/z = 741.1 $[M+1]^+$。

向化合物 **3**（107.0 mg，0.1400 mmol）於六氟異丙醇（1.9 mL）中之溶液中添加 TFA（0.10 mL）。將反應溶液在 20℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，得到呈無色油狀之含 TFA 鹽之化合物 **4**（109 mg，100%），其直接用於下一步驟。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.632 min，m/z = 641.0 $[M+1]^+$。



將化合物 **5**（60.0 mg，0.1000 mmol）、DIEA（39.42 mg，0.3100 mmol）及 HATU（57.99 mg，0.1500 mmol）於無水 DMF（10 mL）中之溶液在 25℃下攪拌 10 分鐘，且然後添加化合物 **4**（99.78 mg，0.1300 mmol）。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。將混合物藉由製備型 HPLC（乙腈 39-69%/0.1% TFA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ17**（43.09 mg，32.5%）。LCMS（10-80，AB，7 min）：RT =4.305 min，m/z = 1212.6 $[M+1]^+$。

【0878】 xxxv. **L1BQ18** 例示性 L1-CIDE，L1BQ18，可藉由以下方案合成：

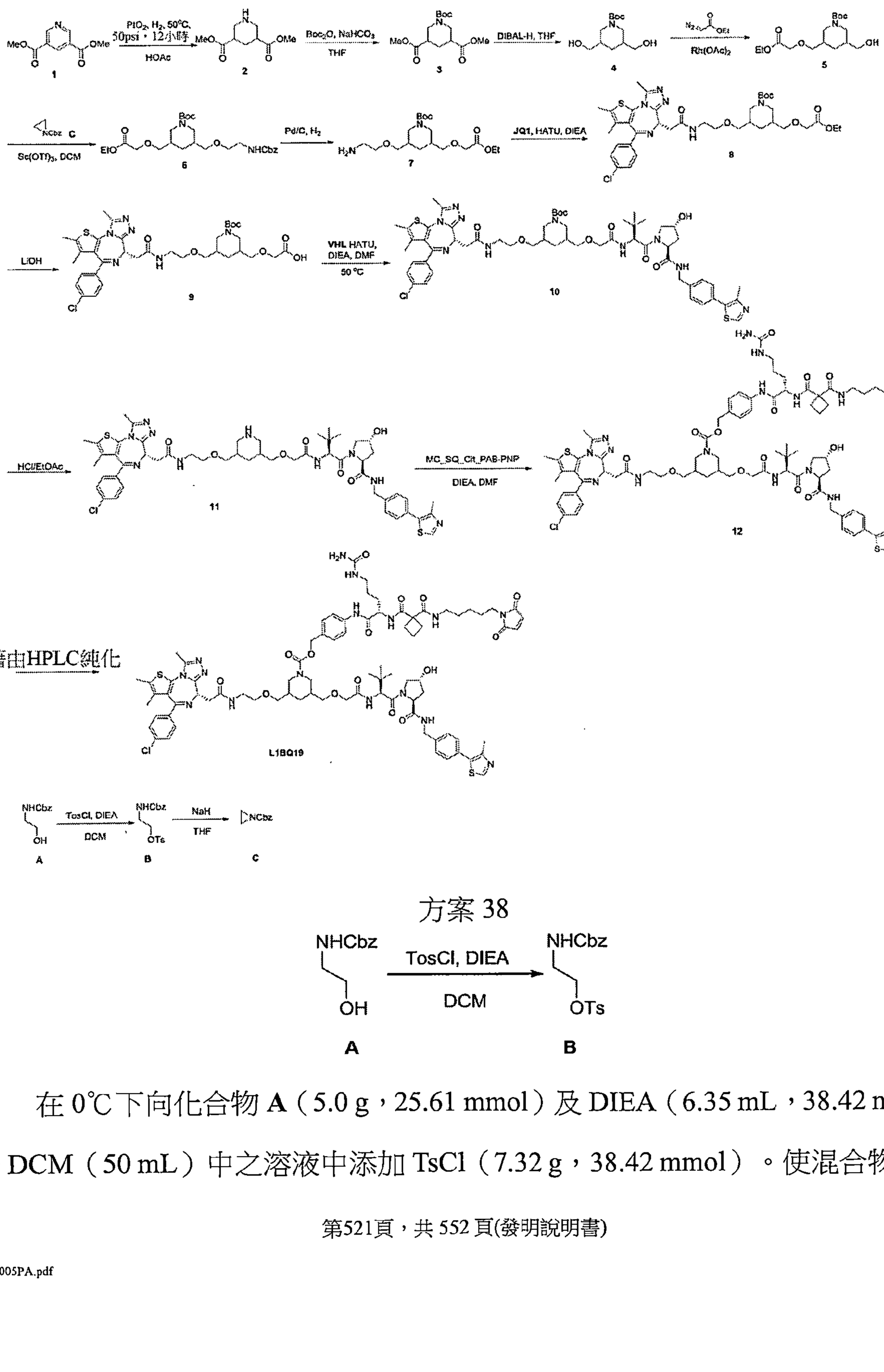


方案 37

向 MC_OSu（6.43 mg，0.020 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 **1**（15.0 mg，0.0100 mmol）及 DIEA（8.99 mg，0.0700 mmol）。將混合物在

20℃下攪拌 12 h。將溶液濃縮且藉由製備型 HPLC（45-75 水（0.225% FA）-ACN）純化，得到呈白色固體狀之 L1BQ18（4.02 mg，23%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T =0.847 min，m/z = 1234.4 $[M+1]^+$。

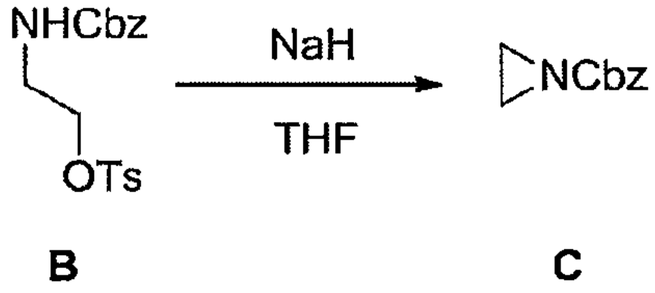
【0879】 xxxvi. **L1BQ19** 例示性 L1-CIDE，L1BQ19，可藉由以下方案合成：



方案 38

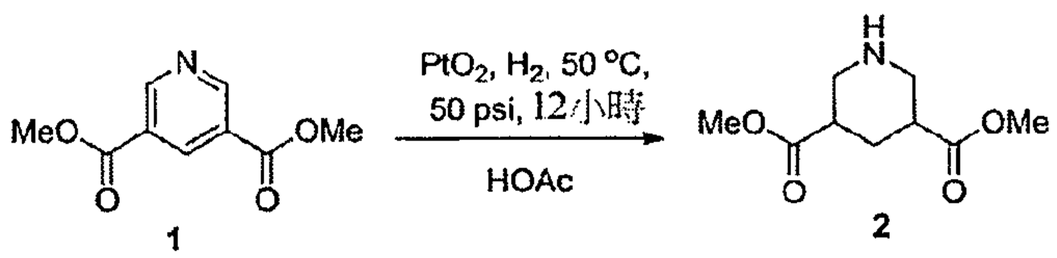
在 0℃下向化合物 **A**（5.0 g，25.61 mmol）及 DIEA（6.35 mL，38.42 mmol）於 DCM（50 mL）中之溶液中添加 TsCl（7.32 g，38.42 mmol）。使混合物升溫

至 25℃且攪拌 16 h。將混合物用水（20 mL）淬滅，用 EtOAc（20 mL×2）萃取。將有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化，得到呈白色固體狀之所需產物 **B**（5.20 g，58%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.879 min，m/z = 371.9 $[M+23]^+$。



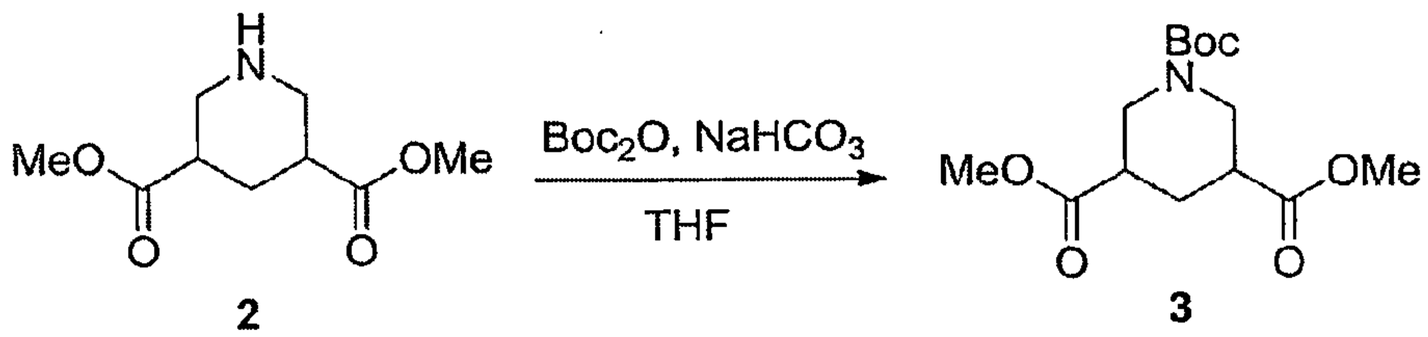
B **C**

在 40℃下向 NaH（480.82 mg，12.02 mmol）於 THF（40 mL）中之懸浮液中添加化合物 **B**（3.500 g，10.02 mmol）之 THF（5.0 mL）溶液，且將反應混合物在 40℃下攪拌 4.5 h，且用水淬滅。添加 EtOAc（10 mL），且將有機層分離且用水（10 mL×2）及鹽水（10 mL）洗滌。有機物經 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮，且藉由急驟管柱層析法（0-20% EtOAc/石油醚，Rf = 0.4）純化，得到呈無色油狀之化合物 **C**（1.200 g，68%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 2.24 (s, 4H)。



1 2

向化合物 **1**（6.000 g，30.74 mmol）於乙酸（50 mL）中之溶液中添加 PtO_2（698.1 mg，3.07 mmol），且將所得懸浮液在 45℃下在 H_2（50 psi）下攪拌 12 h。在藉由經矽藻土過濾移除催化劑後，濃縮濾液，得到呈無色油狀之化合物 **2**（6.000 g，97%）。粗產物不經進一步純化即直接使用。



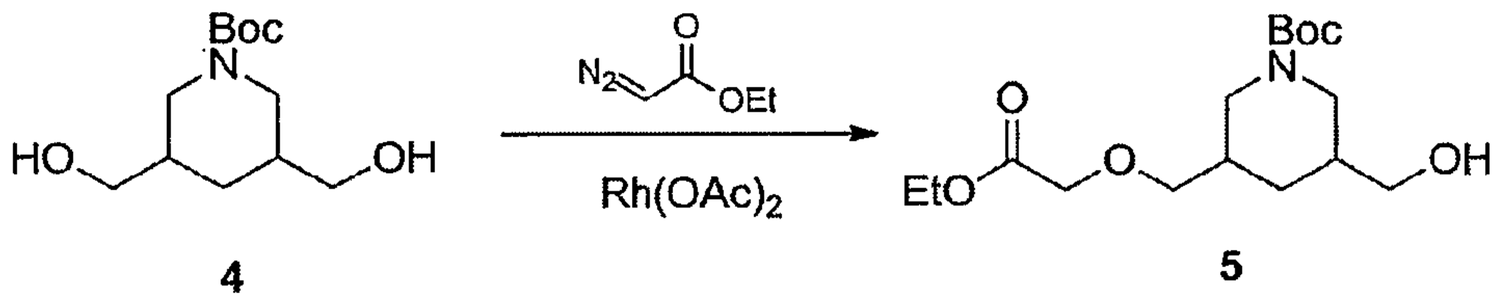
2 **3**

向化合物 **2**（6.00 g，29.82 mmol）於 THF（20 mL）及水（5.00 mL）中之

溶液中添加 $NaHCO_3$（10.020 g，119.27 mmol）及 Boc_2O（10.28 mL，44.73 mmol）。將混合物在 18℃下攪拌 2 h。將混合物用水（15 mL）稀釋，且用 EtOAc（15 mL×3）萃取。將有機層乾燥，濃縮且藉由管柱層析法（5%-30% EtOAc/石油醚，Rf = 0.5）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **3**（7.200 g，75%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）= 0.873 min，m/z = 201.9 $[M+1-100]^+$。

3 **4**

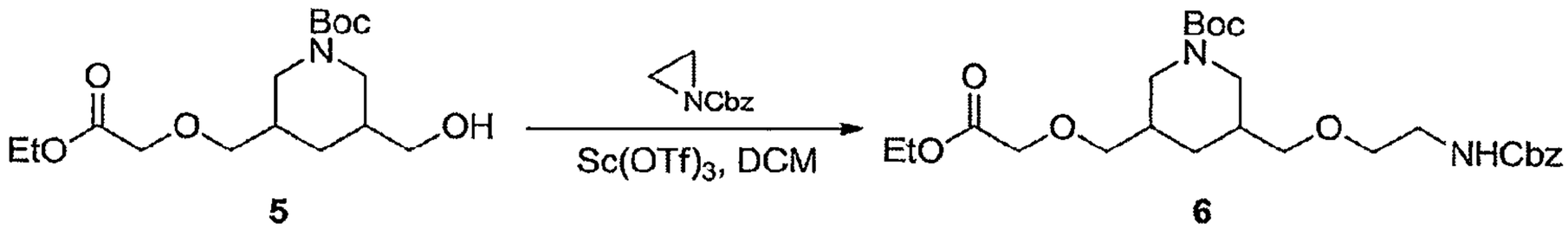
在 N_2 下在-78℃下向化合物 **3**（7.200 g，23.89 mmol）於 THF（40.0 mL）中之溶液中添加 DIBAL-H（95.57 mL，95.57 mmol）（1.0 M，在甲苯中），且將混合物在-78℃下攪拌 2 h。將反應物在-25℃下用 MeOH（5.0 mL）淬滅，且攪拌 5 分鐘。添加羅謝爾（Rochelle）鹽溶液（60 mL 20% w/w）且在 25℃下攪拌 1 h。用 EtOAc（15 mL×2）萃取殘餘物。將合併之有機層用水（30 mL×2）、鹽水（30 mL×2）洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由急驟管柱層析法（0-10% MeOH/DCM，Rf = 0.5）純化，得到呈無色油狀之化合物 **4**（2.70 g，38%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.840 min，m/z = 268.0 $[M+23]^+$。



4 **5**

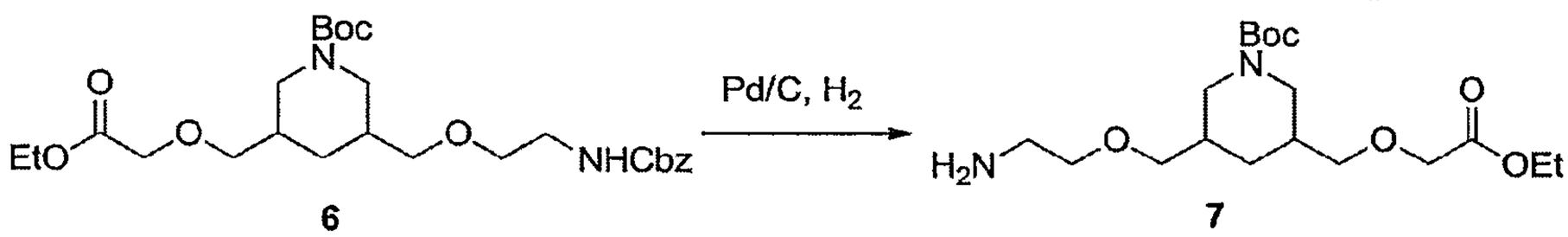
在 N_2 下在 0℃下向 $Rh(OAc)_2$（0.45 g，2.04 mmol）及化合物 **4**（2.50 g，10.19 mmol）於 DCM（40 mL）中之溶液中添加重氮乙酸乙酯（1.07 mL，10.19 mmol）。然後使混合物升溫至 15℃且攪拌 12 h。將混合物用水（10 mL）淬滅，用 DCM（10 mL×3）萃取。將有機層用水（10 mL×3）、鹽水（10 mL×3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由管柱層析法（0-1% MeOH/DCM，Rf = 0.3）純化，得到呈無色油狀之化合物 **5**（1.00 g，30%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254

nm）＝ 0.805 min，m/z = 354.1[M+23]$^+$。



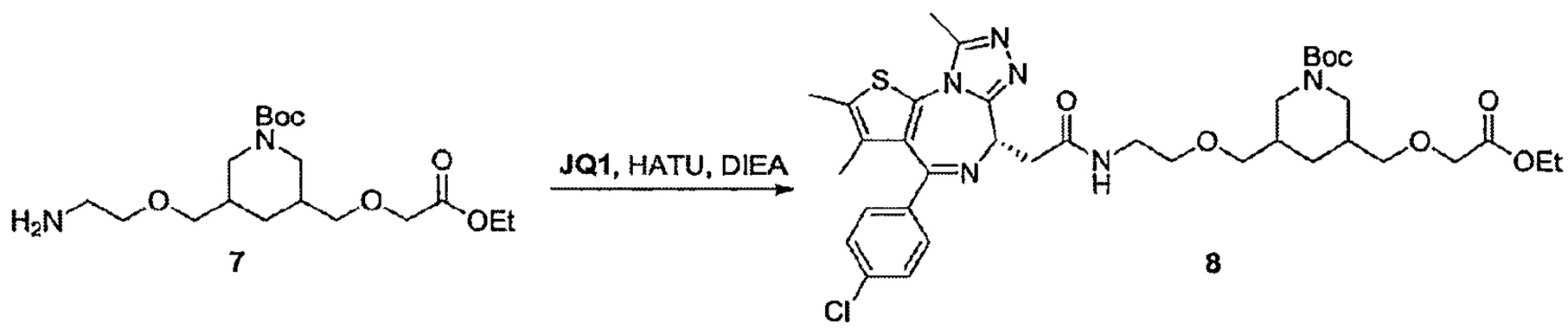
5　　6

將化合物 **5**（1000.0 mg，3.02 mmol）及 $Sc(OTf)_3$（148.51 mg，0.3000 mmol）於 DCM（10 mL）中之混合物在 N_2 下在-78℃下攪拌，然後逐滴添加氮丙啶 1-羧酸苄酯（802.05 mg，4.53 mmol）於 DCM（3.0 mL）中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌 4 h，且升溫至 15℃，持續 12 h。將混合物濃縮且藉由矽膠急驟層析法（0-5% MeOH/DCM，Rf＝0.4）及製備型 HPLC（50%-80%水（10 mM NH_4HCO_3）-ACN）純化，得到呈棕色油狀之化合物 **6**（200 mg，13%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.896 min，m/z = 409.0 [M+1-100]$^+$。



6　　7

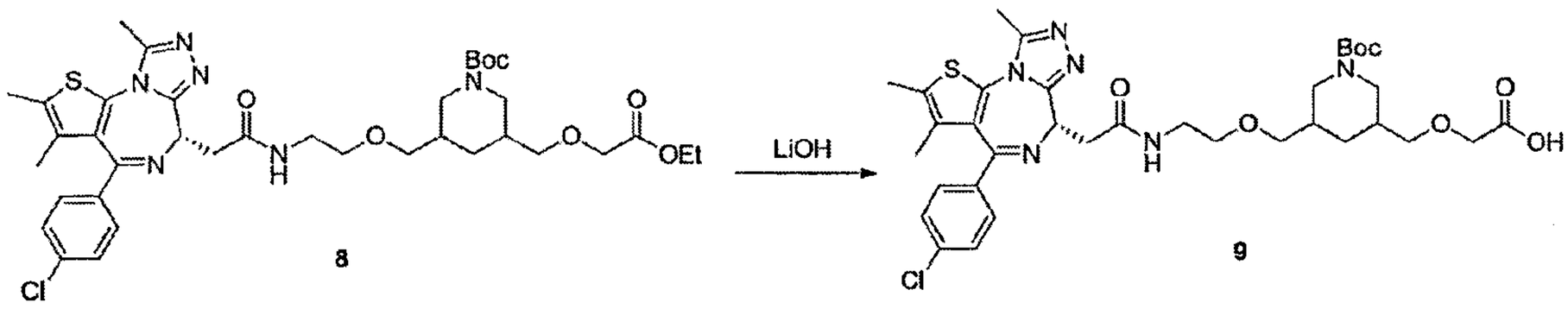
向 Pd/C（35.57 mg）於 THF（10 mL）中之溶液中添加化合物 **6**（170.0 mg，0.3300 mmol）。將混合物在 H_2（15 psi）下在 15℃下攪拌 1 h。過濾混合物，用 MeOH（10 mL×3）洗滌，且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之化合物 **7**（125 mg，99.9%），其不經進一步純化即用於下一步驟。



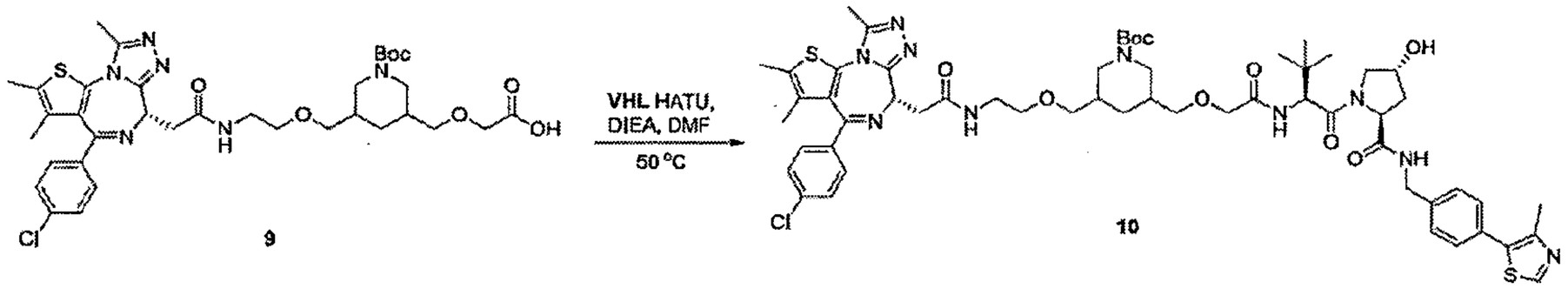
7　　8

在 0℃下向 **JQ1**（160.58 mg，0.4000 mmol）、HATU（190.38 mg，0.5000 mmol）及 DIEA（0.17 mL，1 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加化合物 **7**（125.0 mg，0.3300 mmol）。將反應混合物在 15℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC（5% MeOH/DCM，Rf＝0.3）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **8**（240

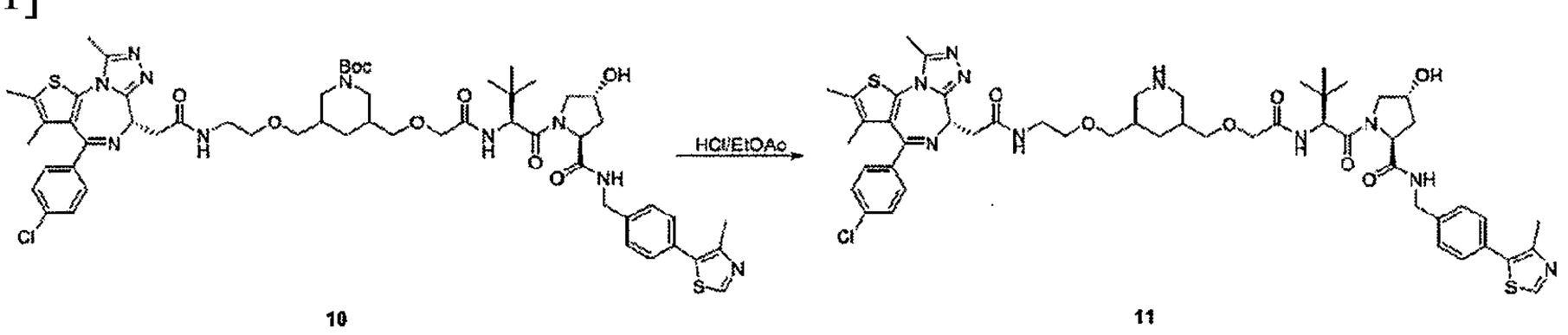
mg，92%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.920 min，m/z = 757.0 $[M+1]^+$。



向化合物 **8**（180.0 mg，0.2400 mmol）於 THF（5.0 mL）、MeOH（1.0 mL）及水（1 mL）中之溶液中添加 LiOH H_2O（49.86 mg，1.19 mmol）。將混合物在15℃下攪拌 1 h。將混合物用水（10 mL）淬滅，用 EtOAc（10 mL×3）洗滌。將水層用檸檬酸酸化至 pH ＝ 4，用 EtOAc（10 mL×2）萃取。將有機層乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC（25%-55%水（10 mM NH4HCO3）-ACN）純化，得到呈白色固體狀之化合物 **9**（100 mg，58%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT（220/254 nm）＝ 0.843 min，m/z = 751.1 $[M+23]^+$。

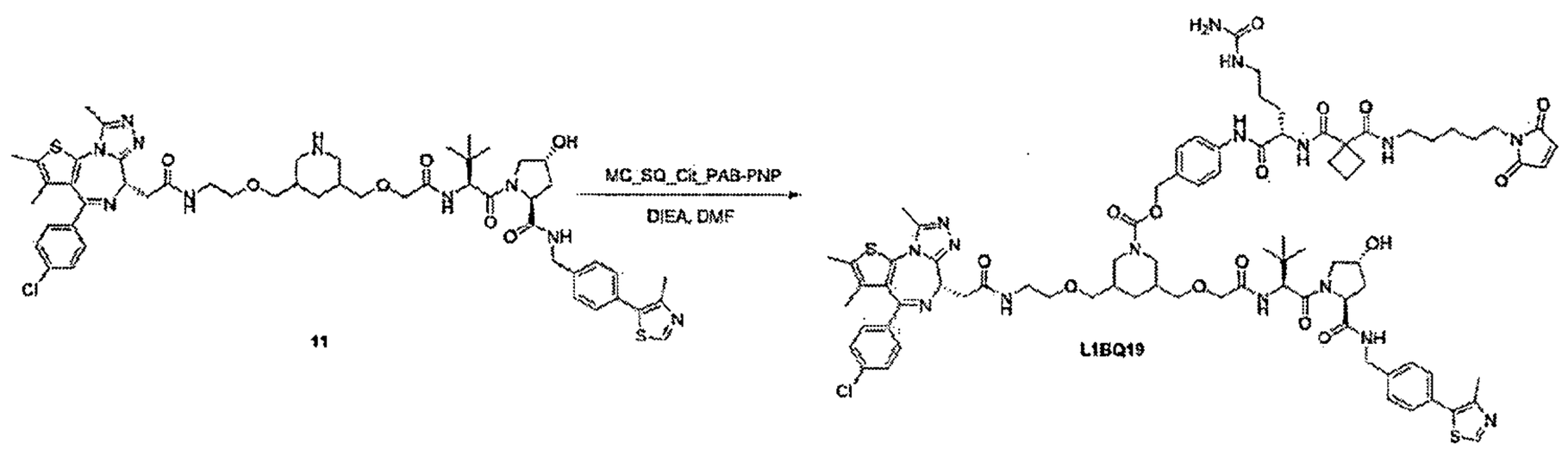


將化合物 **9**（30.0 mg，0.0300 mmol）、VHL（26.58 mg，0.0600 mmol）、DIEA（5.31 mg，0.0300 mmol）及 HATU（15.63 mg，0.0300 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液在 50℃下攪拌 6 h。將混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（45%-75%水（10 mM 及 NH_4HCO_3）-ACN，25 ml/min）純化，得到呈黃色固體狀之化合物 **10**（25 mg，72%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.894 min，m/z = 1142.3 $[M+1]^+$。



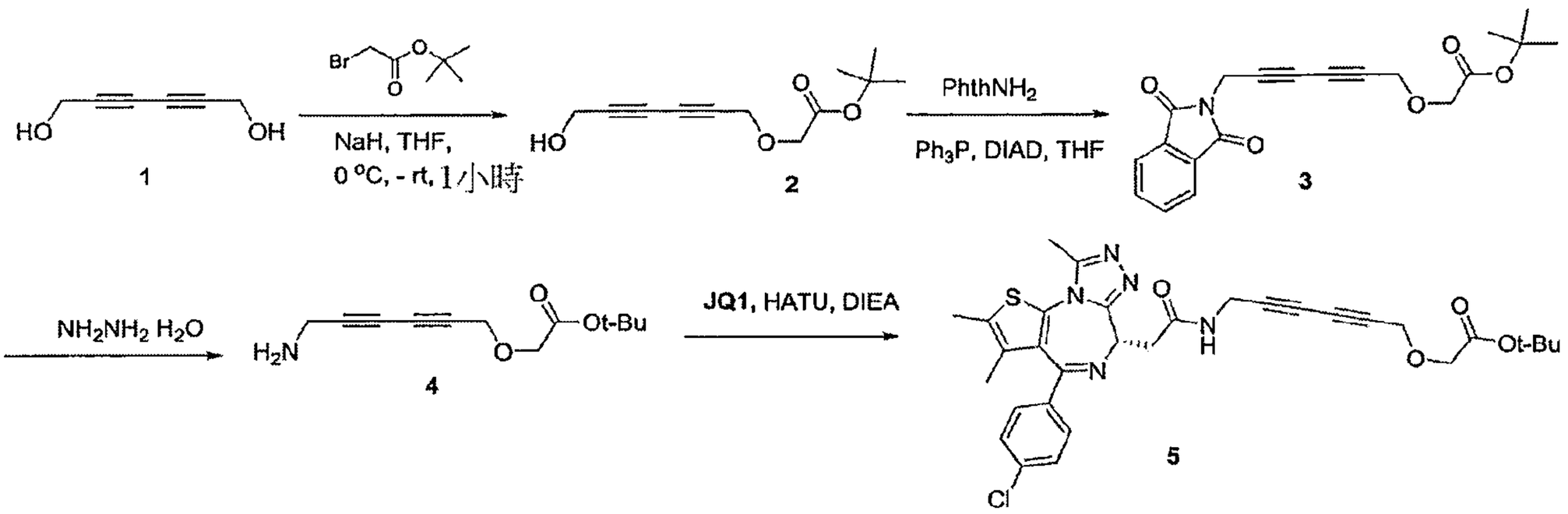
將化合物 **10**（25.0 mg，0.0200 mmol）於 HCl 於 EtOAc 中之溶液（4.0 M，

9.83 mL）中的混合物在 15℃下攪拌 1 h。濃縮混合物，且將所得殘餘物用 EtOAc（10 mL×2）及 DCM（10 mL×2）洗滌，得到呈黃色固體狀之 GNT_C439_45-1 HCl 鹽（20 mg，85%）。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 9.56 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 4H), 4.53-4.46 (m, 3H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 3H), 3.49-3.32 (m, 9H), 2.69-2.65 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.33-1.88 (m, 10H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。LCMS（10-80，AB，7 min）：RT = 3.233 min，m/z = 1041.5 $[M+1]^+$。對掌性 HPLC（CD-PH_10_80_B_08ML_30min）：RT = 16.05 min，16.44 min，顯示 68%及 32%之所需產物。

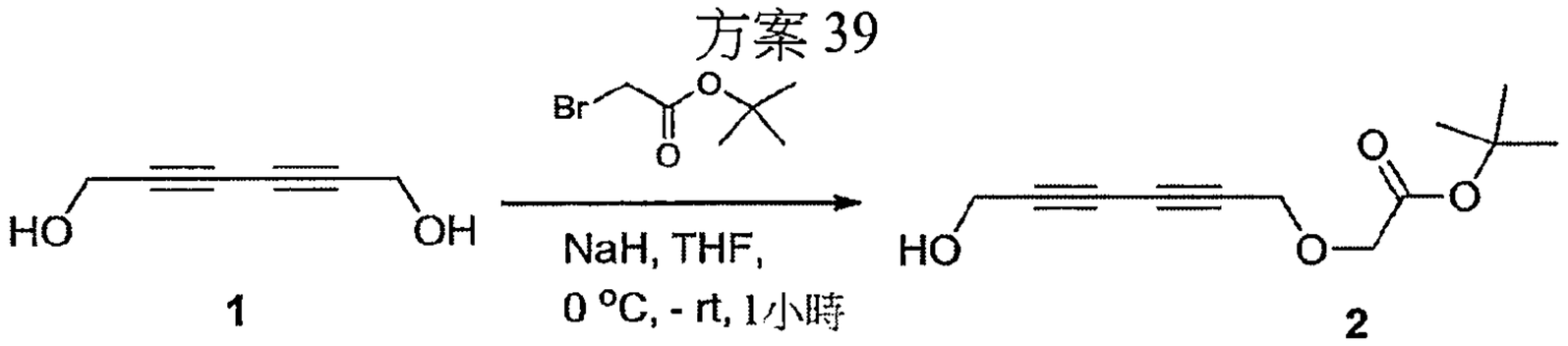


向 MC_SQ_Cit_PAB-PNP（9.11 mg，0.0100 mmol）於無水 DMF（2.0 mL）中之溶液中添加 **11**（8.9 mg，0.0100 mmol）及 DIEA（5.33 mg，0.0400 mmol）。將反應溶液在 20℃下攪拌 12 h。將混合物濃縮且藉由製備型 HPLC（38-58 水（10 mM NH_4HCO_3）-ACN）純化，得到產物（15 mg，純度為 89%），將其藉由製備型 HPLC（39-59 水（0.225%FA）-ACN）進一步純化，得到均呈白色固體狀之兩種 **L1BQ19** 產物：（4.11 mg，43%）及（4.62 mg，47%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT =0.841 min，m/z = 820.0 $[M\backslash 2+1]^+$；及 LCMS（5-95，AB，1.5min）：RT = 0.844 min，m/z = 820.1$[M/2+1]^+$。

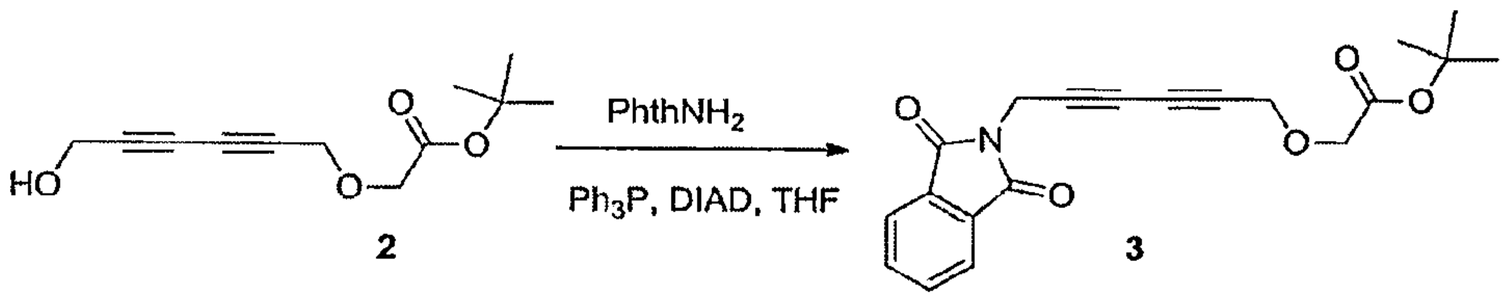
【0880】 xxxvii. **L1BQ20** 例示性 L1-CIDE，L1BQ20，可藉由以下方案合成：



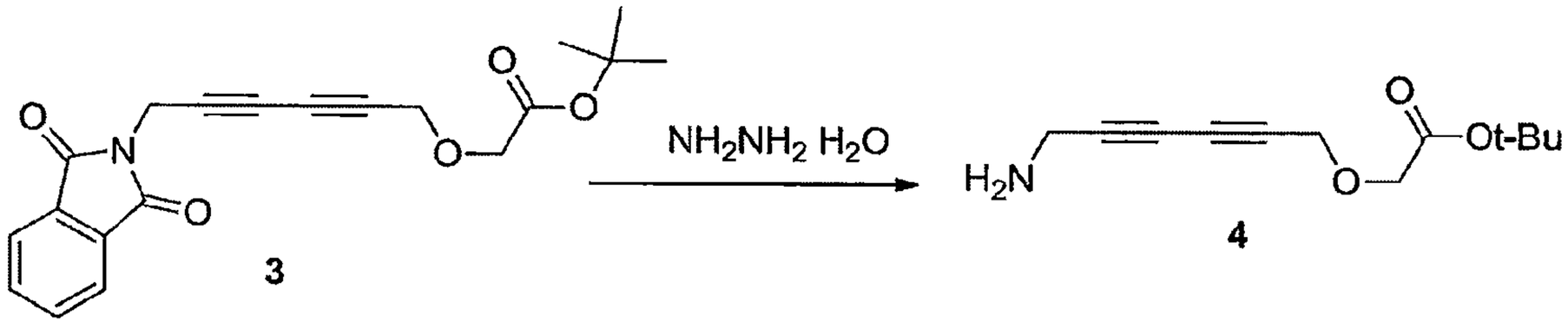
方案 39



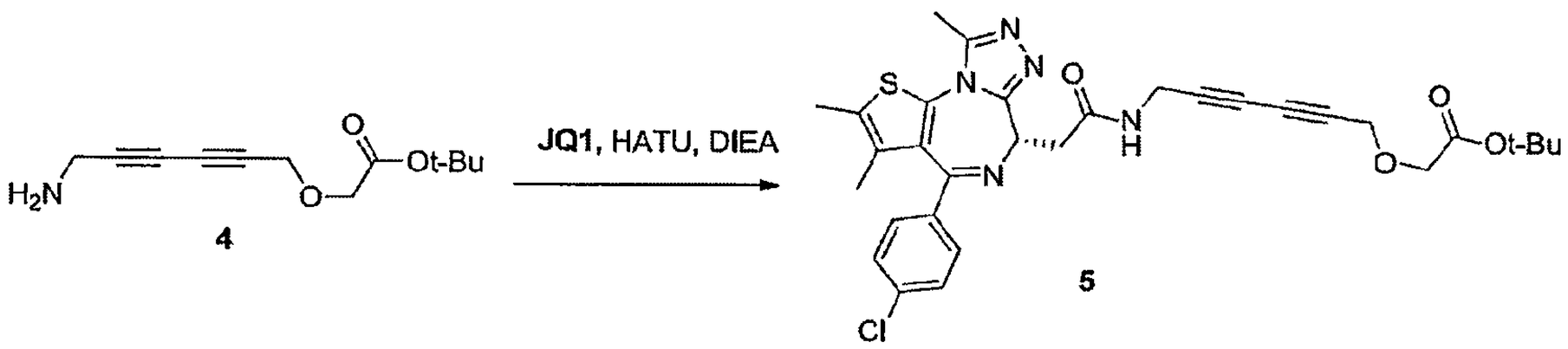
在 N_2 下在 0℃下向 NaH（59.94 mg，1.5 mmol）於 THF（10 mL）中之懸浮液中添加化合物 **1**（0.070 mL，1 mmol）。將混合物攪拌 0.5 h。然後將溴乙酸第三丁酯（0.11 mL，0.950 mmol）之 THF（5.0 mL）溶液緩慢添加至以上混合物中。將反應物用水（10 mL）淬滅，且用 EtOAc（20 mL×2）萃取，用鹽水（10 mL×2）洗滌。將有機層濃縮且藉由急驟管柱層析法（20% EtOAc/石油醚，Rf = 0.5）純化，得到呈淺黃色油狀之化合物 **2**（90 mg，40.2%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.34 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。



在 20℃下向化合物 **2**（512.0 mg，2.28 mmol）、$PhthNH_2$（369.51 mg，2.51 mmol）及 Ph_3P（718.62 mg，2.74 mmol）於 THF（10 mL）中之攪拌溶液中添加 DIAD（554.0 mg，2.74 mmol））。將混合物在 r.t.下攪拌 12 h。移除反應溶劑，且將殘留物藉由矽膠急驟層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **3**（1.1 g，>100%）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

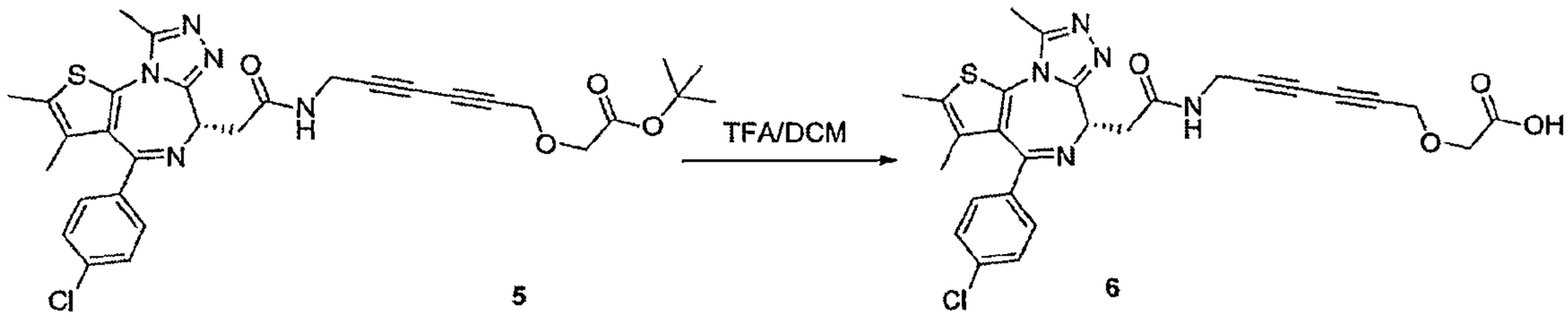


向化合物 **3**（200.0 mg，0.570 mmol）於 EtOH（5.0 mL）中之攪拌溶液中添加水合肼（0.010 mL，0.680 mmol），且將混合物在 80℃下攪拌 1 h。將混合物濃縮，用 DCM/MeOH（10:1）（20 mL×3）萃取，且用鹽水（10 mL）洗滌。濃縮有機層，得到呈棕色油狀之化合物 **4**（120 mg，95%），其直接用於下一步驟。

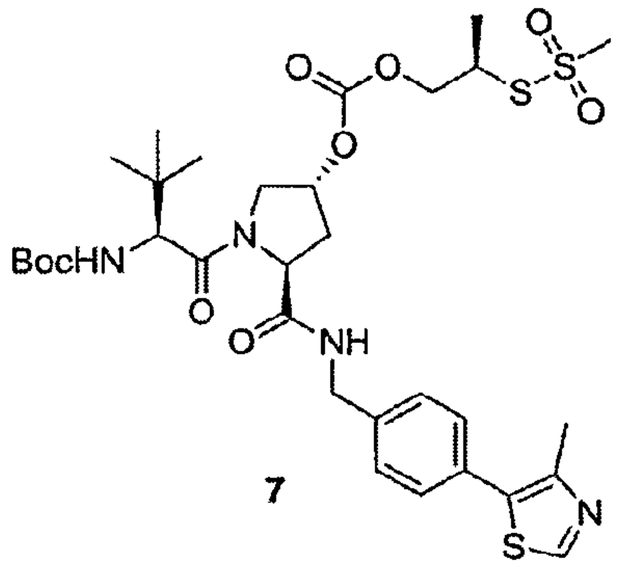


在 25℃下向 JQ1（2.05 g，5.11 mmol）及化合物 **4**（0.95 g，4.25 mmol）於 DMF（10 mL）中之混合物中添加 DIEA（1.099 g，8.51 mmol）及 HATU（2.426 g，6.38 mmol）。將混合物攪拌 2 h。將混合物濃縮且藉由矽膠層析法（0-10% MeOH/DCM，Rf = 0.6）純化，得到呈黃色油狀之化合物 **5**（1.56 g，61%）。LCMS

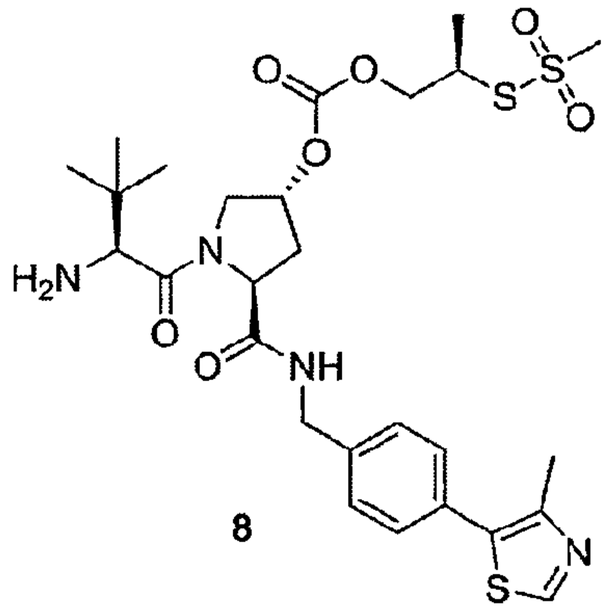
（5-95，AB，1.5 min）：0.905 min，m/z = 606.0 $[M+1]^+$。



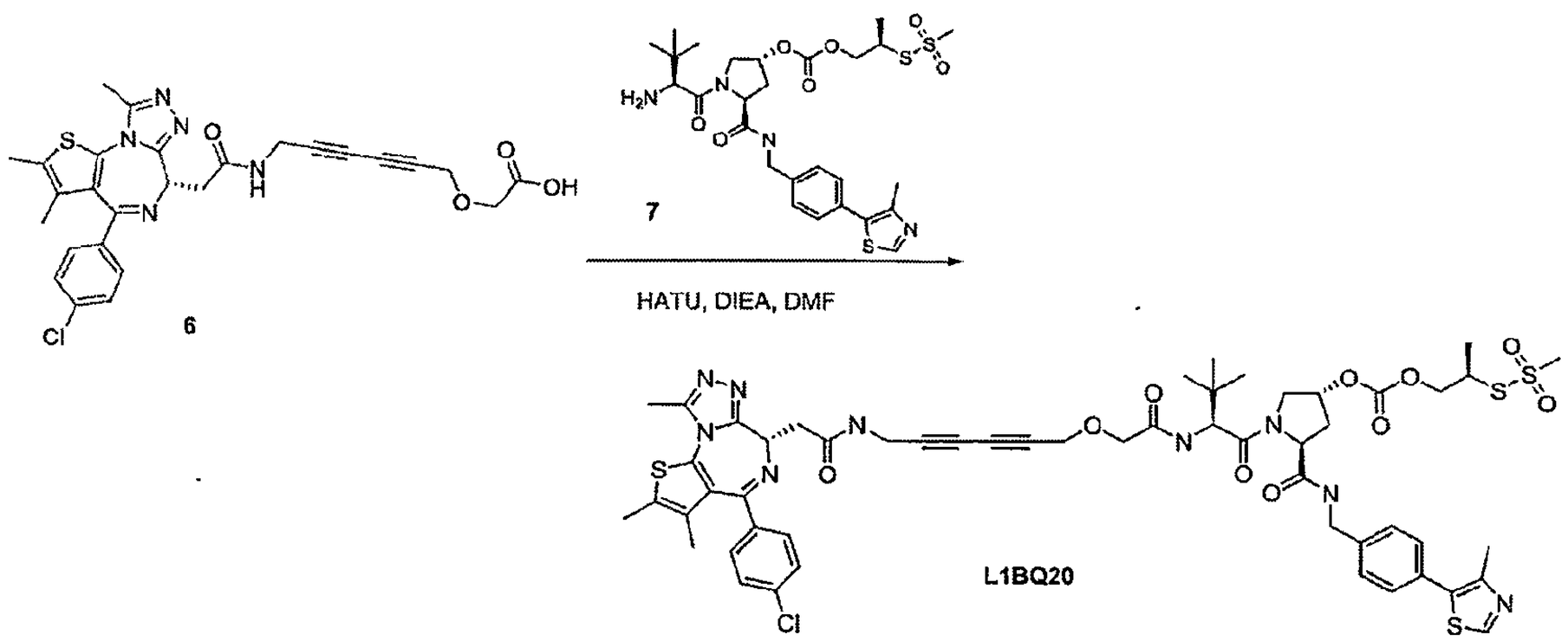
在 20℃下向化合物 **5**（1.37 g，2.26 mmol）於 DCM（20 mL）中之攪拌溶液中添加 TFA（20.0 mL）。將混合物在 20℃下攪拌 2 h。移除溶劑，得到呈黃色油狀之化合物 **6**（1.2 g，82%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.804 min，m/z = 550.1 $[M+1]^+$。



LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.942 min，m/z = 727.2 [M+1]+。

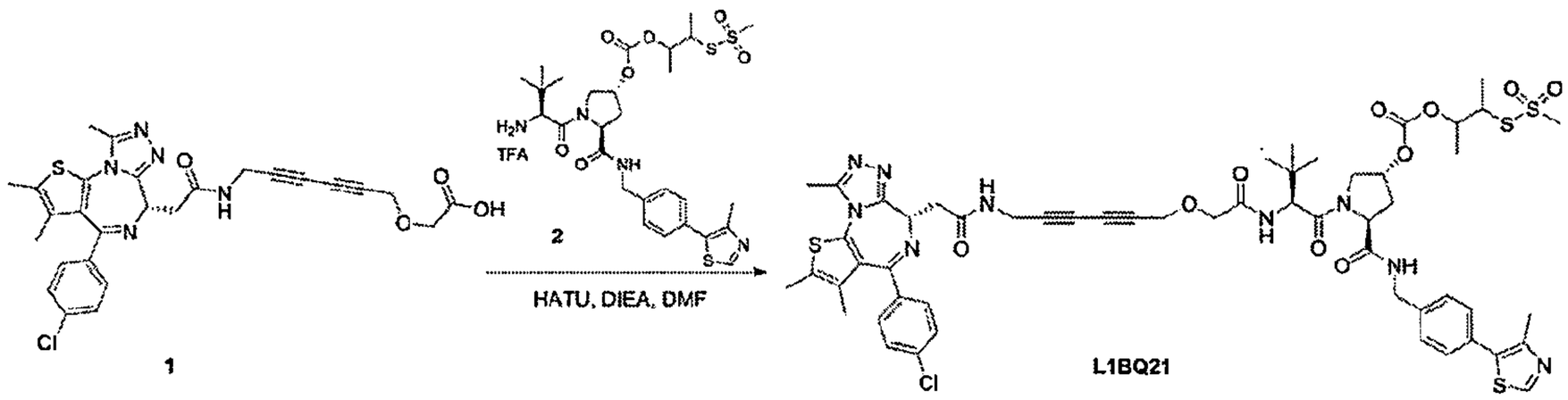


LCMS（5-95，AB，1.5 min）：RT = 0.748 min，m/z = 627.3 [M+1]+。



將化合物 **6**（96.52 mg，0.1800 mmol）、DIEA（52.34 mg，0.400 mmol）及 HATU（66.72 mg，0.1800 mmol）於無水 DMF（5.0mL）中之混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘，且添加化合物 **7**（100.0 mg，0.1300 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 2 h。將粗產物藉由製備型 HPLC（乙腈 32-62%/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ20**（18.75 mg，12%）。LCMS（10-80，AB，7 min）：RT = 4.380 min, m/z = 1158.2 $[M+1]^+$。

【0881】 xxxviii.**L1BQ21** 例示性 L1-CIDE，L1BQ21，可藉由以下方案合成：

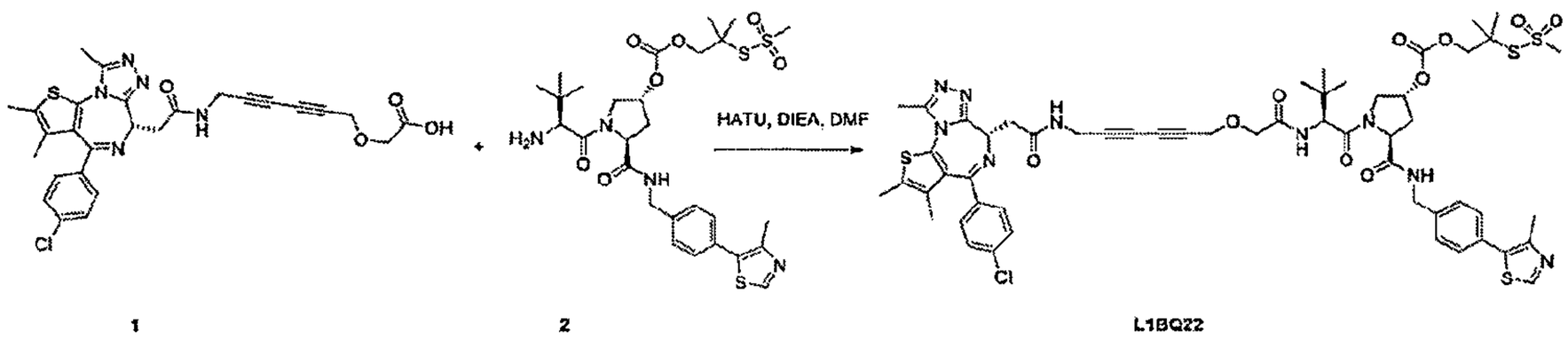


方案 40

向化合物 **1**（45.0 mg，0.0800 mmol）於 DMF（4.0 mL）中之溶液中添加 HATU（34.22 mg，0.0900 mmol）及 DIEA（31.72 mg，0.2500 mmol）。將溶液在 25℃下攪拌 15 分鐘，然後添加化合物 **2**（91.0 mg，0.1200 mmol）。將所得反應溶液在 25℃下再攪拌 1 h，且藉由製備型 HPLC（Xtimate C18 150×25 mm×5 um，乙腈 54-74/0.225% FA/水）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ21**（22 mg，

23%）。LCMS（5-95，AB，1.5 min）：R_T = 0.889 min，m/z = 1172.2$[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (brs, 1H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 8H), 5.23 (brs, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 4H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.55 (brs, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (brs, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。

【0882】 xxxix.**L1BQ22** 例示性 L1-CIDE，L1BQ22，可藉由以下方案合成：



方案 41

向化合物 **1**（37.71 mg，0.0700 mmol）及 HATU（29.47 mg，0.0800 mmol）於 DMF（5.0 mL）中之溶液中添加 DIEA（38.52 mg，0.3000 mmol）。將混合物在 25℃下攪拌 10 分鐘。添加化合物 **2**（45.0 mg，0.0600 mmol），且將混合物在 25℃下攪拌 1 h。濃縮混合物且將殘餘物藉由製備型 HPLC（51-71 水（0.225% FA）-ACN）純化，得到呈白色固體狀之 **L1BQ22**（20.95 mg，30%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.95 (s, 1 H), 8.76-8.73 (m, 1 H), 8.63-8.60 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.36 (m, 8 H), 4.47 - 4.20 (m, 9 H), 4.06 - 3.96 (m, 5 H), 3.97-3.82 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.27 - 3.23 (m, 1 H), 3.18 - 3.13 (m, 1 H), 2.64 - 2.63 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.32 - 2.29 (m, 1 H), 2.18 - 2.04 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H) 1.438 - 1.45 (m, 6 H), 0.92 (s, 9 H)。LCMS（5-95_1.5min）：RT（220/254 nm）= 0.888 min，$[M+H]^+$1172.2。

【0883】 C. Ab-CIDE 之製備

i.抗體（Ab）經連接子 L1 連接至 CIDE

L1-CIDE 與數種抗體綴合以產生 Ab-CIDE 如下完成。

【0884】 經由經工程改造之 LC-K149C、HC-A140、HC-L174C 及/或 HC-Y373C 半胱胺酸殘基將抗 HER2 7C2 LC-K149C 及 B7-H4 LC K149C 與化合物 **6-8** 綴合且將抗 HER2 7C2 LC-K149C 及抗 CD22 10F4.v3 LC K149C 與化合物 **10-12** 綴合。用 1 M Tris 將 10 mM 丁二酸鹽，pH 5、150 mM NaCl，2 mM EDTA 中之經半胱胺酸工程改造之抗體（THIOMAB™）的 pH 調節至 pH 7.5-8.5。將 3 至 16 當量之化合物 **6-8** 及 **10-12**（各自含有硫醇反應性順丁烯二醯亞胺基）溶解於 DMF 或 DMA（濃度= 10 mM）中且添加至經還原、再氧化及 pH 調節之抗體中。將反應物在室溫或 37℃ 下培育，且監測直至如藉由對反應混合物進行 LC-MS 分析確定完成（1 至約 24 小時）。反應完成時，藉由數種方法之一種或任何組合純化 Ab-CIDE，目標為移除剩餘的未反應連接子-藥物中間體及聚集蛋白（若以顯著含量存在）。在一個實例中，將 Ab-CIDE 用 10 mM 組胺酸-乙酸鹽，pH 5.5 稀釋，直至最終 pH 為大致 5.5，且使用連接至 Akta 純化系統（GE Healthcare）之 HiTrap S 管柱或 S maxi 自旋管柱（Pierce）藉由 S 陽離子交換層析法純化。可替代地，Ab-CIDE 使用連接至 Akta 純化系統之 S200 管柱或 Zeba 自旋管柱藉由凝膠過濾層析法純化。使用透析以純化綴合物。

【0885】 使用凝膠過濾或透析將 THIOMAB™ Ab-CIDE 調配至 20 mM His/乙酸鹽，pH 5 以及 240 mM 蔗糖中。純化 Ab-CIDE 在無菌條件下藉由離心超濾濃縮，且經 0.2 μm 過濾器過濾，且在-20℃ 下冷凍儲存。

【0886】 實例 2

Ab-CIDE 之表徵

對 Ab-CIDE 進行表徵，以測定蛋白質濃度（例如，藉由 BCA 分析）、聚

集水準（藉由分析 SEC）、CAR（例如，藉由 LC-MS）。

【0887】 使用 Shodex KW802.5 管柱在含 0.25 mM 氯化鉀及 15% IPA 之 0.2 M 磷酸鉀 pH 6.2 中以 0.75 mL/min 的流動速率對綴合物進行尺寸排阻層析法。藉由對 280 nm 處之溶離峰面積吸光度進行積分來確定 Ab-CIDE 之聚集狀態。使用安捷倫 TOF 6530 ESI 儀器對綴合物進行 LC-MS 分析。作為一實例，在 37℃下用 Tris，pH 7.5 中之 1:500 w/w 內切蛋白酶 Lys C（Promega）處理 Ab-CIDE 30 分鐘。將所得裂解片段負載至加熱至 80℃之 1000 Å（埃）8 μm（微米）PLRP-S（高度交聯聚苯乙烯）管柱上，且在 10 分鐘內用 30% B 至 40% B 之梯度溶離。流動相 A 為含 0.05% TFA 之 H_2O，且流動相 B 為含 0.04% TFA 之乙腈。流動速率為 0.5 mL/min。在電噴霧電離及 MS 分析之前，藉由 280 nm 處 UV 吸光度偵測來監測蛋白質溶離。通常可達成非綴合 Fc 片段、殘餘非綴合 Fab 及藥物化 Fab 之層析解析。使用 Mass Hunter™軟體（安捷倫技術）對所獲得之 m/z 譜進行解卷積，以計算抗體片段之質量。以下表 1 中提供數種 Ab-CIDE 綴合物之詳細表徵資料。

表 1.數種 Ab-CIDE 之表徵。

Ab-CIDE（抗原-位點-**L1-CIDE**）	位點 [a]	CAR[b]	聚集 [c]（%）	自由 LD[d]（%）	產率（%）
B7H4-lc-**6**	LC-K149	NA	>50	NA	0[e]
B7H4-lc-7	LC-K149	2.0	4.7	<5	34
B7H4-hc-7	HC-A140	1.7	6.3	<5	35
CD22-lc-**L1EC8**	LC-K149	NA	NA	NA	0[f]
HER2-ms-**L1EC10**	LC-K149 HC-L174 HC-Y373	5.6	0.91	<2	44
CD22-ms-**L1EC10**	LC-K149 HC-L174 HC-Y373	5.5	0	<2	39
HER2-ms-**L1EC11**	LC-K149 HC-L174 HC-Y373	5.8	3.0	<5	55
CD22-ms-**L1EC11**	LC-K149 HC-L174	5.8	3.6	<2	66

	HC-Y373				
HER2-ms-**L1EC12**	LC-K149 HC-L174 HC-Y373	5.7	9.1	<2	49
CD22-ms-**L1EC12**	LC-K149 HC-L174 HC-Y373	5.7	1.5	<2	61

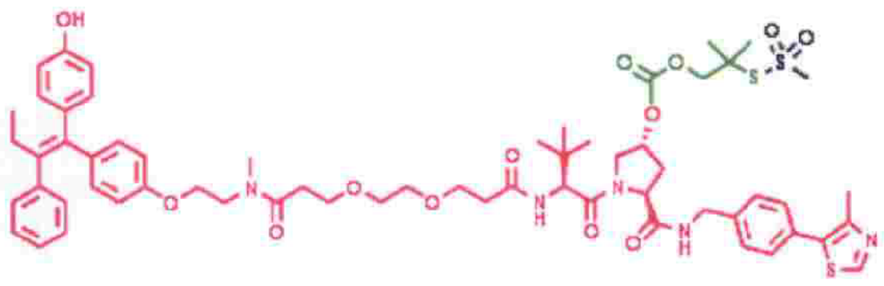
[a]用於連接子連接之 Cys 突變位點。用於描繪 mAb 連接位點之命名法遵循以下中所描述之命名法：E. A. Kabat, T. T. Wu, C. Foeller, H. M. Perry, K. S. Gottesman，「免疫學感興趣的蛋白質之序列」Diane Publishing, 1992 ISBN 094137565X。[b]CIDE-抗體比率。[c]在綴合過程期間所觀測到之聚集材料百分比。在後續純化過程中，將此等聚集體與綴合物分離。[d]存在於純化綴合物中之非綴合連接子-藥物的量。[e]高聚集度及/或不良溶解度阻止純化綴合物之分離。[f]使用 DMF 或 PG 作為共溶劑，未觀測到連接子-藥物之綴合。

【0888】 實例 3

ERα 之活體內降解

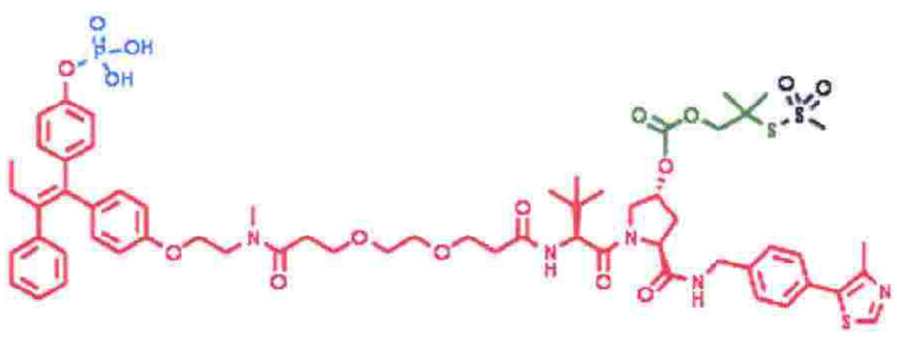
圖 1 描繪兩種 Ab-CIDE 之活性。結構展示於表 2 中。

表 2.

L1-CIDE	Ab-CIDE	DC_{50}
 L1EC10	硫基 Hu 抗 Her2 7C2 高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C] MTS 碳酸二甲酯 ER CIDE	0.033 μg/mL Sinf -93%
	硫基 Hu 抗 CD22 10F4v3 高 DAR [LC:K149C HC:L174C Y373C] MTS 碳酸二甲酯 ER CIDE	0.36 μg/mL Sinf -92%

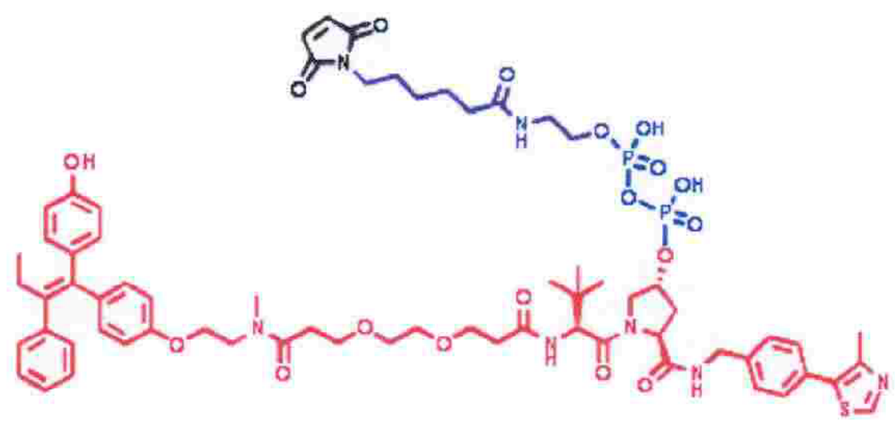
【0889】 圖 2 描繪兩種 Ab-CIDE 之活性。結構展示於表 3 中。

表 3.

L1-CIDE	Ab-CIDE	DC_{50}
 L1EC11	硫基 Hu 抗 Her2 7C2 高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C] MTS 碳酸二甲 酯磷酸化 ER CIDE	0.06 μg/mL Sinf -94%
	硫基 Hu 抗 CD22 10F4v3 高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C] MTS 碳酸二甲 酯磷酸化 ER CIDE	1.6 μg/mL Sinf -92%

【0890】 圖 3 描繪兩種 Ab-CIDE 之活性。結構展示於表 4 中。

表 4.

L1-CIDE	Ab-CIDE	DC_{50}
 L1EC12	硫基 Hu 抗 Her2 7C2 高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C] MC-焦磷酸酯 ER CIDE	0.03 μg/mL Sinf -95%
	硫基 Hu 抗 CD22 10F4v3 高 DAR [LC:K149C HC:L174C HC:Y373C] MC 焦磷酸酯 ER CIDE	2.7 μg/mL Sinf -81%

【0891】 實例 4

對 PC3-Steap 1 細胞中由 CIDE 引起之 BRD4 降解的定量

在第 1 天，將過度表現 PC3 Steap-1 之前列腺癌細胞以每孔 9000 個細胞之密度接種於 CellCarrier-384 超微量培養盤中，組織培養物以 45 微升/孔之分析培養基（RPMI，10% FBS，含 2 mM L-麩醯胺酸）處理（Perkin Elmer # 6057300）。在第 2 天，將化合物在二甲基亞碸（DMSO）中連續稀釋 1/3，以在 384 孔 v 形底部聚丙烯微量培養盤（Greiner #781091）上產生 20 點稀釋液。將來自連續稀釋液之 2 ul 各樣品轉移至 98 ul 分析培養基中作為中間稀釋液。將 5 ul 中間稀釋液添加至 45 ul 細胞培養盤中。第 1、2、23 及 24 行僅用 0.2% w/v 最終濃度之 DMSO 處理，以便資料標準化為「中性對照」。在化合物處理後，將細胞培養盤儲存於 37℃ 培養箱中 4 小時。4 小時後，藉由將 15 ul 16% w/v 多聚甲醛（Electron Microscopy Sciences #15710-S）直接添加至細胞培養盤中之 50 ul 培養基及化合物中，將細胞固定於 3.7%最終濃度之多聚甲醛中。將細胞培養盤在 RT 下培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。將 50 微升/孔之含 0.5% w/v 牛血清蛋白、0.5% w/v Triton X-100（抗體稀釋緩衝液）的磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）添加至各孔中。將樣品培育 30 分鐘。將樣品培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。自孔中抽吸出 PBS。藉由將 mAB 抗 BRD4 [EPR5150]抗體（Abcam 128874）1:500 稀釋於抗體稀釋緩衝液（PBS，Triton X100 0.5%，BSA 0.5%）中進行 BRD4 之免疫螢光染色。添加 25 微升/孔稀釋於緩衝液中之 BRD4 抗體且在 4℃ 下培育隔夜。

【0892】 在第 3 天，將樣品用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。將 25 微升/孔二次抗體溶液（山羊抗兔 IgG，DyLight 488 綴合高度交叉吸附 Thermo Fisher # 35553）及稀釋於抗體稀釋緩衝液中之 Hoechst 33342 1 ug/ml）施配至各孔中。Hoechst 33342 僅添加至底部 3 行，以便資料標準化為「抑制劑對照」。將樣品在室溫下培育 2 小時。將樣品用 100 ul PBS 洗滌 3 次。使用 Opera Phenix 高內涵

篩選系統進行 BRD4 之定量螢光成像。使用 488 nm 及 405 nm 通道捕獲樣品之螢光影像。Hoechst 通道用於鑑別核區。平均 488 強度之 BRD4 定量於核區中。使用 Genedata Screener 進行資料分析，其中使用經 DMSO 及未經一次抗體對照處理之樣品來定義 BRD4 之 0%及 100%變化。相對於反應之劑量-反應對數（抑制劑）用於定義曲線之拐折點（EC50）及最大效應之平線區。

【0893】 實例 5

對 EoL-1 細胞中由 CIDE 引起之 BRD4 降解的定量

在第 1 天，將過度表現 PC3 Steap-1 之前列腺癌細胞以每孔 9000 個細胞之密度接種於 CellCarrier-384 超微量培養盤中。

【0894】 在第 1 天，將 EoL-1 白血病細胞以每孔 45,000 個細胞之密度接種於 Corning PureCoat 胺微量培養盤（Corning＃354719），在 45 微升/孔分析培養基（RPMI，10% FBS，含 L-麩醯胺酸）中。細胞附著於細胞培養盤後，將化合物在二甲基亞碸（DMSO）中連續稀釋 1/3，以在 384 孔 v 形底部聚丙烯微量培養盤（Greiner #781091）上產生 20 點稀釋液。將來自連續稀釋液之 2 ul 各樣品轉移至 98 ul 分析培養基中作為中間稀釋液。將各孔 5 ul 中間稀釋液添加至 45 ul 細胞培養盤中。第 1、2、23 及 24 行僅用 0.2%最終濃度之 DMSO 處理，以便資料標準化為「中性對照」。化合物處理後，將細胞培養盤儲存於 37℃恆溫箱中 4 小時。4 小時後，藉由將 15 ul 16% w/v 多聚甲醛（Electron Microscopy Sciences #15710-S）直接添加至細胞培養盤中之 50 ul 培養基及化合物中，將細胞固定於 3.7% w/v 最終濃度之多聚甲醛中。將細胞培養盤在 RT 下培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。向各孔中添加 50 微升/孔含 0.5% w/v 牛血清蛋白、0.5% w/v Triton X-100（阻斷/通透緩衝液）之磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）（pH 7.5）。將樣品培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。自孔中抽吸出 PBS，且將 50 微升/孔 EoL-1 阻斷緩衝液（含 10%正常

山羊血清（AbCam #ab7481）之 PBS）添加至各孔中。將培養盤在室溫下培育 30 分鐘。自孔中傾析阻斷緩衝液。藉由將 mAB 抗 BRD4 [EPR5150]抗體（Abcam 128874）1:500 稀釋於抗體稀釋緩衝液（PBS，2%正常山羊血清）中進行 BRD4 之免疫螢光染色。添加 25 微升/孔稀釋於緩衝液中之 BRD4 抗體且在 4℃下培育隔夜。

【0895】 在第 2 天，將樣品用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。將 25 微升/孔二次抗體溶液（山羊抗兔 IgG，DyLight 488 綴合高度交叉吸附 Thermo Fisher # 35553）及稀釋於抗體稀釋緩衝液中之 Hoechst 33342 1 ug/ml）施配至各孔中。Hoechst 33342 僅添加至底部 3 行，以便資料標準化為「抑制劑對照」。將樣品在室溫下培育 2 小時。將樣品用 100 ul PBS 洗滌 3 次。使用 Opera Phenix 高內涵篩選系統進行 BRD4 之定量螢光成像。使用 488 nm 及 405 nm 通道捕獲樣品之螢光影像。Hoechst 通道用於鑑別核區。平均 488 強度之 BRD4 定量於核區中。使用 Genedata Screener 進行資料分析，其中使用經 DMSO 及未經一次抗體對照處理之樣品來定義 BRD4 之 0%及 100%變化。相對於反應之劑量-反應對數（抑制劑）用於定義曲線之拐折點（EC50）及最大效應之平線區。

【0896】 實例 6

對 PC3-Steap 1 細胞中由 CIDE 抗體綴合物引起之 BRD4 降解的定量

在第 1 天，將過度表現 PC3 Steap-1 之前列腺癌細胞以每孔 1000 個細胞之密度接種於 CellCarrier-384 超微量培養盤中，組織培養在 45 微升/孔分析培養基（RPMI，10% FBS，1% Glutamax，甲硫胺酸在分析當天用 50 uM 胱胺酸補充）中處理（Perkin Elmer # 6057300）。在第 2 天，將抗體綴合物在抗體緩衝液（20 mM 乙酸組胺酸 pH 5.5、240 mM 蔗糖、0.02% Tween 20）中連續稀釋 1/3，以在 384 孔 v 形底部聚丙烯微量培養盤（Greiner #781091）上產生 20 點稀釋液。將各孔 5 ul 之抗體綴合物轉移至 45 ul 細胞培養盤。第 1、2、23 及 24 行僅用抗體緩

衝液處理，以便資料標準化為「中性對照」。抗體處理後，將細胞培養盤儲存於 37℃培養箱中 72 小時。4 小時後，藉由將 15 ul 16%多聚甲醛（Electron Microscopy Sciences #15710-S）直接添加至細胞培養盤中之 50 ul 培養基及化合物中，將細胞固定於 3.7%最終濃度之多聚甲醛中。將細胞培養盤在 RT 下培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。向各孔中添加 50 微升/孔含 0.5% w/v 牛血清蛋白、0.5% v/v Triton X-100（抗體稀釋緩衝液）之磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）。將樣品培育 30 分鐘。將樣品培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。自孔中抽吸出 PBS。藉由將 mAB 抗 BRD4 [EPR5150]抗體（Abcam 128874）1:500 稀釋於抗體稀釋緩衝液（PBS，Triton X100 0.5%，BSA 0.5%）中進行 BRD4 之免疫螢光染色。添加 25 微升/孔稀釋於緩衝液中之 BRD4 抗體且在 4℃下培育隔夜。

【0897】 在第 3 天，將樣品用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。將 25 微升/孔二次抗體溶液（山羊抗兔 IgG，DyLight 488 綴合高度交叉吸附 Thermo Fisher # 35553）及稀釋於抗體稀釋緩衝液中之 Hoechst 33342 1 ug/ml）施配至各孔中。Hoechst 33342 僅添加至底部 3 行，以便資料標準化為「抑制劑對照」。將樣品在室溫下培育 2 小時。將樣品用 100 ul PBS 洗滌 3 次。使用 Opera Phenix 高內涵篩選系統進行 BRD4 之定量螢光成像。使用 488 nm 及 405 nm 通道捕獲樣品之螢光影像。Hoechst 通道用於鑑別核區。平均 488 強度之 BRD4 定量於核區中。使用 Genedata Screener 進行資料分析，其中使用經 DMSO 及未經一次抗體對照處理之樣品來定義 BRD4 之 0%及 100%變化。相對於反應之劑量-反應對數（抑制劑）用於定義曲線之拐折點（EC50）及最大效應之平線區。資料提供於以下表 5 中。

表 5. BRD4 降解結果。

抗原	L1-CIDE	DAR[a]	BRD4 DC_{50}（PC3，ug/mL）[b]	BRD4 DC_{50}（PC3，nM）[c]	BRD4 S_{inf}（PC3，%）d
STEAP1	L1BQ1	5.9	0.11	4.4	43
CLL1	L1BQ1	5.8	>100	>3000	NA
STEAP1	L1BQ2	5.7	0.21	7.9	70
CLL1	L1BQ2	5.4	54	1900	65
STEAP1	L1BQ3	5.4	1.6	58	24
HER2	L1BQ3	5.9	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ4	6.0	0.017	0.67	48
CLL1	L1BQ4	6.0	0.26	10	46
HER2	L1BQ4	5.9	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ5	5.7	0.034	1.3	71
CLL1	L1BQ5	5.7	33	1300	59
HER2	L1BQ5	5.6	58	2100	80
STEAP1	L1BQ6	5.8	2.9	113	88
HER2	L1BQ6	5.9	26	1000	91
STEAP1	L1BQ7	5.9	3.8	149	34
CLL1	L1BQ7	6.0	>100	>3900	NA
HER2	L1BQ7	6.0	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ8	6.0	0.25	10	78
CLL1	L1BQ8	6.0	100	4000	29
HER2	L1BQ8	6.0	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ9	6.0	1.3	52	87
CLL1	L1BQ9	6.0	>100	>3900	NA
HER2	L1BQ9	6.0	38	1500	80
STEAP1	L1BQ10	6.0	100	3900	100
HER2	L1BQ10	6.0	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ11	5.4	1.2	43	40
CLL1	L1BQ11	5.7	>100	>3700	NA
STEAP1	L1BQ12	5.9	>100	>3900	NA
CLL1	L1BQ12	6.0	>100	>3900	NA
STEAP1	L1BQ13	5.7	1.3	48	33
CLL1	L1BQ13	5.5	>100	>3600	NA

HER2	L1BQ13	5.7	>100	>3700	NA
STEAP1	L1BQ14	6.0	21	835	55
CLL1	L1BQ14	5.9	25	974	50
STEAP1	L1BQ15	5.9	0.71	27	91
CLL1	L1BQ15	5.9	2.9	115	91
STEAP1	L1BQ16	5.9	0.051	2.0	95
CLL1	L1BQ16	6.0	0.40	16	93
STEAP1	L1BQ17	5.8	0.29	11	95
CLL1	L1BQ17	5.8	0.74	28	93
STEAP1	L1BQ18	6.0	23	942	74
CLL1	L1BQ18	6.0	100	3900	17
STEAP1	L1BQ19	6.0	15	591	72
CLL1	L1BQ19	5.8	100	3900	15
STEAP1	L1BQ20	5.9	0.038	1.5	91
CLL1	L1BQ20	5.9	0.17	6.8	96
STEAP1	L1BQ21	5.9	0.22	8.4	93
CLL1	L1BQ21	5.9	1.1	42	94
STEAP1	L1BQ22	5.6	0.078	2.9	93
CLL1	L1BQ22	5.6	0.27	10	93
STEAP1	L1BC1	5.4	0.024	0.87	92
CLL1	L1BC1	5.6	8.3	306	88
STEAP1	L1BC12	2.0	0.030	0.39	97
CLL1	L1BC12	1.9	0.019	0.24	96
STEAP1	L1BC3	1.9	0.034	0.44	96
CLL1	L1BC3	2.0	0.061	0.81	95
STEAP1	L1BC13	2.0	0.017	0.23	96
CLL1	L1BC13	2.0	0.029	0.38	96
STEAP1	L1BC14	1.9	0.11	1.4	87
CLL1	L1BC14	2.0	6.7	88	88
STEAP1	L1BC4	5.9	0.022	0.86	94
CLL1	L1BC4	5.5	0.19	7.6	94
STEAP1	L1BC5	5.9	0.034	1.3	96
CLL1	L1BC5	5.9	0.46	18	93
STEAP1	L1BC2	6.1	0.011	0.46	90
CLL1	L1BC2	6.0	5.1	205	84

STEAP1	L1BC8	5.9	0.04	1.6	90
CLL1	L1BC8	5.9	8.0	313	89
STEAP1	L1BC9	2.0	0.025	0.33	94
CLL1	L1BC9	2.0	0.61	8.3	96
STEAP1	L1BC9	5.9	0.00063	0.025	92
CLL1	L1BC9	6.0	0.15	6.0	95
STEAP1	L1BC10	5.8	0.0066	0.26	94
CLL1	L1BC10	5.8	14	549	75
STEAP1	L1BC11	5.3	0.0025	0.088	97
CLL1	L1BC11	5.5	0.0054	0.20	97
STEAP1	L1BC6	2.0	0.0080	0.11	95
CLL1	L1BC6	2.0	0.32	4.3	96

[a]藥物-抗體比率。

[b]BRD4 降解效力（綴合物之濃度）。

[c]BRD4 降解效力（綴合 CIDE 之濃度）。

[d]所觀測到之最大 BRD4 降解。

【0898】實例 7

對 EoL-1 細胞中由 CIDE 抗體綴合物引起之 BRD4 降解的定量

在第 1 天 將 EoL-1 白血病細胞以每孔 45,000 個細胞之密度接種於 Corning PureCoat 胺微量培養盤（Corning＃354719），在 45 微升/孔分析培養基（RPMI，10% FBS，含 L-麩醯胺酸）中。細胞附著於細胞培養盤後，將抗體綴合物在抗體緩衝液（20 mM 乙酸組胺酸 pH 5.5、240 mM 蔗糖、0.02% Tween 20）中連續稀釋 1/3，以在 384 孔 v 形底部聚丙烯微量培養盤（Greiner #781091）上產生 20 點稀釋液。將各孔 5 ul 之抗體綴合物轉移至 45 ul 細胞培養盤。第 1、2、23 及 24 行僅用抗體緩衝液處理，以便資料標準化為「中性對照」。抗體處理後，將接種細胞儲存於 37℃培養箱中 20 小時。20 小時後，藉由將 15 ul 16%多聚甲醛（Electron Microscopy Sciences #15710-S）直接添加至細胞培養盤中之 50 ul 培養

基及化合物中，將細胞固定於 3.7%最終濃度之多聚甲醛中。將細胞培養盤在 RT 下培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。向各孔中添加 50 微升/孔含 0.5% w/v 牛血清蛋白、0.5% v/v Triton X-100（阻斷/通透緩衝液）之磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）（pH 7.5）。將樣品培育 20 分鐘。抽吸孔內含物且用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。自孔中抽吸出 PBS，且將 50 微升/孔 EoL-1 阻斷緩衝液（含 10%正常山羊血清（AbCam #ab7481）之 PBS）添加至各孔中。將培養盤在室溫下培育 30 分鐘。自孔中傾析阻斷緩衝液。藉由將 mAB 抗 BRD4 [EPR5150]抗體（Abcam 128874）1:500 稀釋於抗體稀釋緩衝液（PBS，Triton×100 0.5%，BSA 0.1%）中進行 BRD4 之免疫螢光染色。添加 25 微升/孔稀釋於緩衝液中之 BRD4 抗體且在 4℃下培育隔夜。

【0899】 在第 2 天，將樣品用 100 微升/孔 PBS 洗滌 3 次。將 25 微升/孔二次抗體溶液（山羊抗兔 IgG，DyLight 488 綴合高度交叉吸附 Thermo Fisher # 35553）及稀釋於抗體稀釋緩衝液中之 Hoechst 33342 1 ug/ml）施配至各孔中。Hoechst 33342 僅添加至底部 3 行，以便資料標準化為「抑制劑對照」。將樣品在室溫下培育 2 小時。將樣品用 100 ul PBS 洗滌 3 次。使用 Opera Phenix 高內涵篩選系統進行 BRD4 之定量螢光成像。使用 488 nm 及 405 nm 通道捕獲樣品之螢光影像。Hoechst 通道用於鑑別核區。平均 488 強度之 BRD4 定量於核區中。使用 Genedata Screener 進行資料分析，其中使用經 DMSO 及未經一次抗體對照處理之樣品來定義 BRD4 之 0%及 100%變化。相對於反應之劑量-反應對數（抑制劑）用於定義曲線之拐折點（EC50）及最大效應之平線區。

【0900】 實例 8

BRD4 靶向 CIDE 之細胞增殖分析

為了測定單獨或作為與抗體綴合之有效負載的 BRD4 之小分子降解劑之抗增殖效應，採用標準細胞存活力評定方案。由於抗體綴合物靶向 STEAP-1 或

CLL-1 抗原，因此所分析之細胞株包含 LNCaP（純系 FGC）、PC-3-STEAP1（穩定表現 STEAP-1 之 PC-3 細胞）、EOL-1 及 HL-60。

【0901】用於所有細胞株之培養基為半胱胺酸濃度降低（50 uM）之 RPM-1640，外加 10% FBS 及抗生素。確定各株系之細胞接種密度，以使得能夠用測試化合物或抗體進行 6 天處理而不會出現細胞過度生長。所有培育均在增濕 CO_2 培養箱中在 37℃下進行。

【0902】在第 1 天，藉由離心懸浮細胞或藉由 Acutase 處理黏附細胞收集細胞，然後以以下密度接種於 384 孔黑色/透明組織培養盤中之 50 uL 新鮮培養基中：LNCaP（1250 個細胞/孔）、PC-3-STEAP-1（400 個細胞/孔）、EOL-1 及 HL-60（2500 個細胞/孔）。第二天，使用 Echo 聲學施配器（Labcyte），藉由添加稀釋於 DMSO 中之小分子或稀釋緩衝液（20 mM 乙酸組胺酸、240 mM 蔗糖、0.02%聚山梨醇酯 20，pH 5.5）中之抗體綴合物開始用各種濃度之測試分子進行處理。

【0903】用測試分子處理 6 天後，使分析培養盤平衡至室溫，且藉由根據製造商說明書添加 40 uL CellTiterGlo（Promega），且在 Envision 儀器（PerkinElmer）上讀取螢光評定活細胞水準。

【0904】螢光水準與來自溶解細胞之 ATP 直接相關，且反映活細胞之數目。與對照孔（DSMO 或抗體稀釋劑）相比降低之信號用作抑制增殖或因 BRD4 損失所致之細胞死亡的指示。結果展示於表 6 中。

表 6.抗增殖結果。

抗原	連接子-藥物	CAR[a]	LnCap IC_{50}（ug/mL）[b]	LnCap IC_{50}（nM）[c]	PC3 IC_{50}（ug/mL）[d]	PC3 IC_{50}（nM）[e]
STEAP1	L1BC1	5.4	0.89	32	0.74	27
CLL1	L1BC1	5.6	2.7	101	2.7	101
STEAP1	L1BC12	2.0	0.23	3.0	1.5	20

CLL1	L1BC12	1.9	0.26	3.3	0.97	12
STEAP1	L1BC3	1.9	0.43	5.5	0.69	8.7
CLL1	L1BC3	2.0	0.41	5.5	0.96	13
STEAP1	L1BC13	2.0	0.32	4.3	0.86	11
CLL1	L1BC13	2.0	0.16	2.1	1.0	13
STEAP1	L1BC14	1.9	>20	>250	>20	>250
CLL1	L1BC14	2.0	>20	>250	>20	>250
STEAP1	L1BC4	5.9	1.2	48	1.5	61
CLL1	L1BC4	5.5	2.7	106	5.4	211
STEAP1	L1BC5	5.9	2.4	95	1.8	70
CLL1	L1BC5	5.9	7.5	294	>20	>780
STEAP1	L1BC2	6.1	0.36	15	0.19	7.5
CLL1	L1BC2	6.0	11	448	11	448
STEAP1	L1BC8	5.9	0.72	28	0.32	13
CLL1	L1BC8	5.9	>20	>780	>20	>780
STEAP1	L1BC9	2.0	1.3	17	3.4	45
CLL1	L1BC9	2.0	2.0	28	7.4	100
STEAP1	L1BC9	5.9	1.4	56	0.16	6.4
CLL1	L1BC9	6.0	12	488	17	670
STEAP1	L1BC10	5.8	0.81	31	2.8	108
CLL1	L1BC10	5.8	>20	>775	>20	>775
STEAP1	L1BC11	5.3	0.17	5.9	0.11	3.8
CLL1	L1BC11	5.5	0.17	6.1	0.22	8.0
STEAP1	L1BC6	2.0	1.2	15	2.6	35
CLL1	L1BC6	2.0	4.7	63	9.3	125

[a]CIDE-抗體比率。

[b]效力（LnCap 細胞；綴合物之濃度）。

[c]抗增殖效力（LnCap 細胞；綴合 CIDE 之濃度）。

[d]抗增殖效力（PC3 細胞；綴合物之濃度）。

[e]抗增殖效力（PC3 細胞；綴合 CIDE 之濃度）。

【0905】 PK 及腫瘤模型實例 9 至 11

材料及方法：

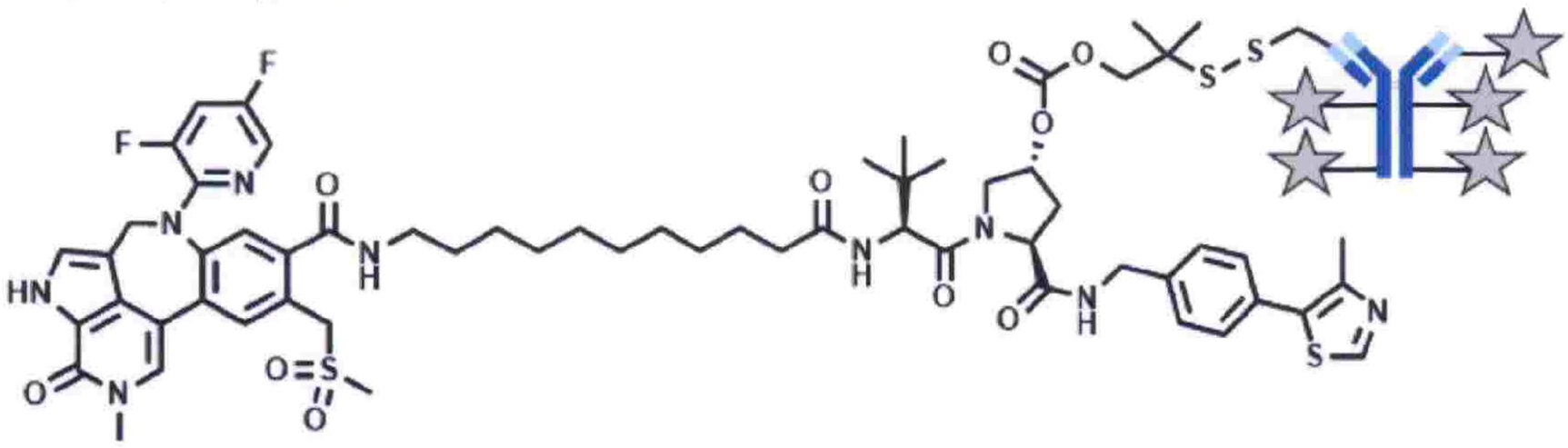
活體內實驗。所有動物研究均按照國立衛生研究院關於實驗室動物之護理及使用的準則進行，且經基因泰克公司之機構動物護理及使用委員會（Institutional Animal Care and Use Committee；IACUC）的批准。

【0906】兩種人類 AML 細胞株 EOL-1（DSMZ；德國不倫瑞克（Braunschweig, Germany））及 HL-60（ATCC，弗吉尼亞州馬納薩斯（Manassas, VA））用於建立用於降解劑-抗體綴合物之功效評估的皮下異種移植模型。將腫瘤細胞（5 百萬個細胞懸浮於補充有基質膠之 0.1 mL 漢克氏平衡鹽溶液（Hanks' Balanced Salt Solution）接種於雌性 CB-17 法凱複合重度免疫缺陷小鼠（Fox Chase SCID mice）（Charles River Lab，加利福尼亞州霍利斯特（Hollister, CA））之側腹。當平均腫瘤大小達到所需體積（200 至 300 mm^3）時，將動物隨機分為 n = 5 之組，各組具有相似腫瘤體積分佈，且各動物接受過量小鼠 IgG2a 抗豚草抗體腹膜內劑量（30 mg/kg；以阻斷在 AML 細胞表面頻繁表現之 Fcγ 受體）。四小時後，經由單次靜脈內（IV）快速注射經尾部靜脈向動物施用媒劑或降解劑-抗體綴合物。使用卡尺在兩個維度（長度及寬度）上量測腫瘤，且使用以下公式計算腫瘤體積：腫瘤大小（mm^3）= 0.5×（長度×寬度×寬度）。將結果繪製為隨時間推移各組平均腫瘤體積+/- SEM。在腫瘤量測期間，治療組未盲化。

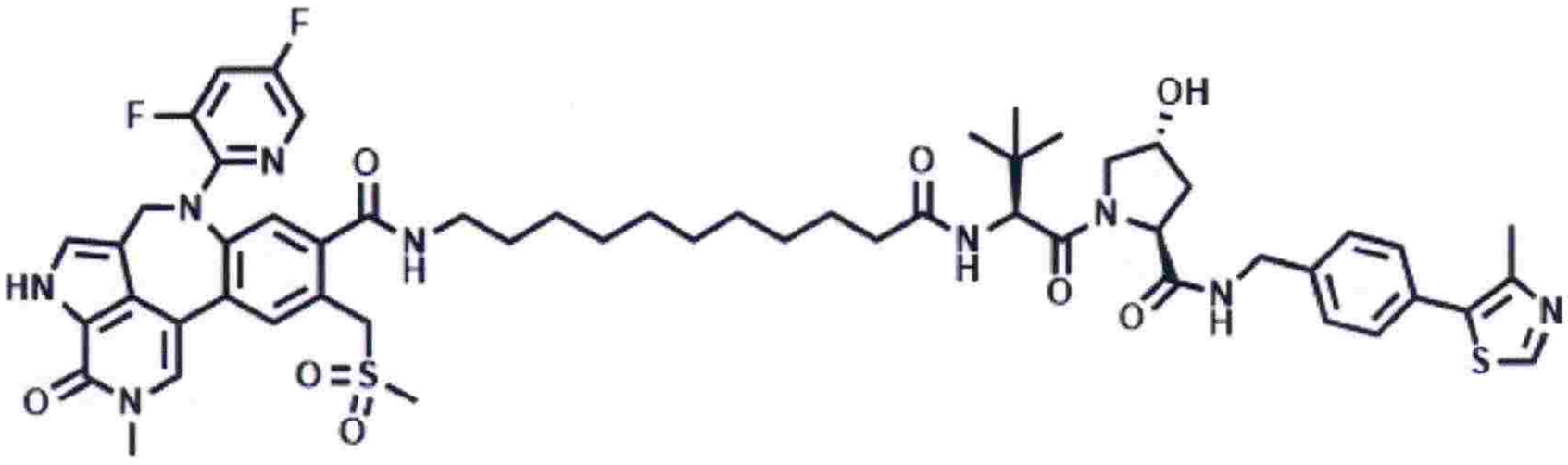
【0907】為了評定活體內降解劑釋放及 BRD4 降解水準，在如上文所描述之單次靜脈內劑量降解劑-抗體綴合物外加抗豚草施用後第 4 天，收集來自額外異種移植動物之腫瘤組織（200 至 300 mm^3；n = 4-5/組）。為了進行藥物動力學及活體內穩定性分析，在單次靜脈內劑量降解劑-抗體綴合物後指定時間點，自未經處理之動物收集血漿樣品（n = 3/時間點）。所有樣品均儲存於-70℃下直至分析。

【0908】實例 9

具有以下結構之靶向 CLL1 之 PAC 的藥物動力學：



其中星形表示 Ab-綴合（DAR）之位點與具有以下結構的對應非綴合 CIDE 進行比較：



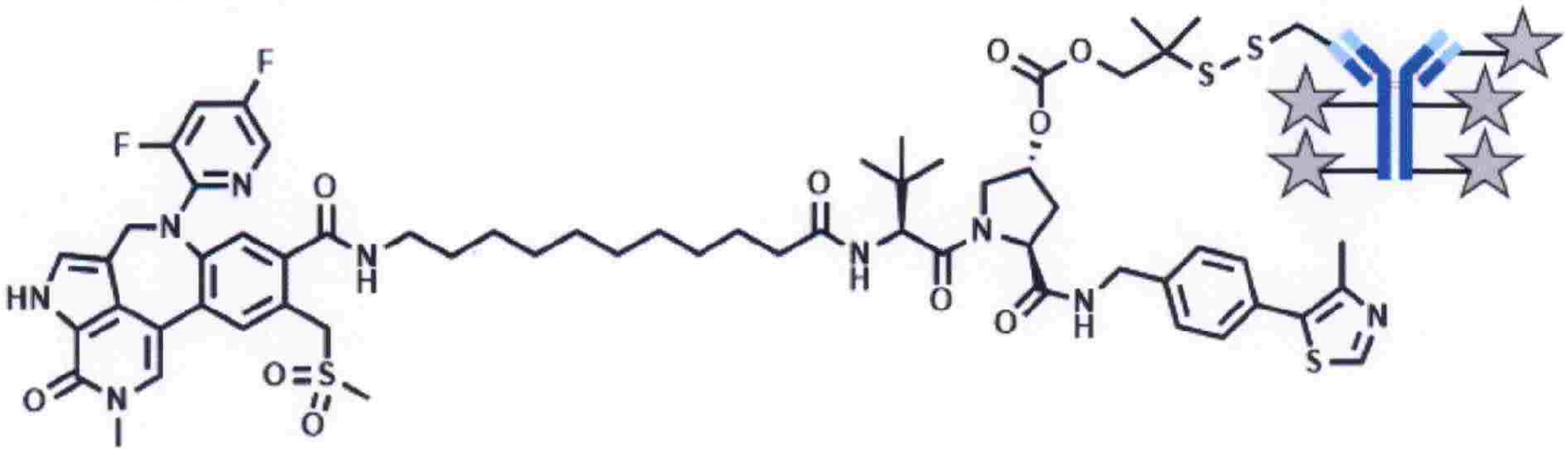
。

【0909】非綴合 CIDE 之小鼠 PK 如圖 6a 中所展示。靶向 CLL1 之 PAC 的小鼠 PK 在圖 6b 中所展示。

【0910】實例 10

抗體綴合物在小鼠異種移植模型中展現強效、抗原依賴性功效

單次靜脈內（IV）施用具有以下結構之靶向 CLL1 的 PAC：



其中星號表示帶有 HL-60 AML 異種移植物之小鼠的 Ab-綴合（DAR）位點，得到與媒劑對照（資料未展示）良好分離之劑量依賴性腫瘤生長抑制活性。在 5 mg/kg 匹配劑量水準下，相對於靶向 HER2 之對照綴合物（HER2-**5**，資料未展

示），靶向 CLL1 之 PAC 展現顯著較強 HL-60 功效結果。此結果與對應 CIDE（非綴合）經由 CLL1 靶向 PAC 向 AML 腫瘤之抗原依賴性遞送一致。在帶有 EOL-1 AML 異種移植物之小鼠中經由單次 IV 施用評定 CLL1 靶向 PAC 及 HER2-**5** 時，觀測到類似劑量依賴性抗腫瘤活性，及甚至更深遠的抗原依賴性遞送效應（圖 7）。在一單獨實驗中，在將 CLL1 靶向 PAC 靜脈內施用至異種移植小鼠四天後，在 EOL-1 腫瘤中偵測到可量測水準之非綴合 CIDE（資料未展示）。所量測之非綴合 CIDE 之瘤內量與 CLL1 靶向 PAC 之施用劑量以及由綴合物顯示之 EOL-1 腫瘤生長抑制活性良好相關（比較劑量水準 1.5、5.0 及 10 mg/kg）。CLL1 靶向 PAC 之異種移植物功效與瘤內降解物濃度之間的所述關係與針對數種其他先前研究之帶有細胞毒性有效負載的 ADC 所觀測到之相關結果相似。重要地，CLL1 靶向 PAC 及 HER2-**5** 綴合物在所有此等活體內研究中具有良好耐受性，偵測到相關小鼠體重降低極小（資料未展示）。

【0911】 實例 11

相對於非綴合 CIDE，CIDE 之抗體綴合提供顯著提高之活體內功效

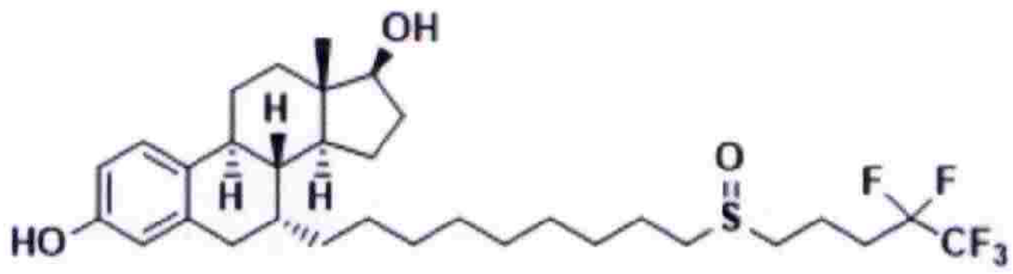
為了確定實例 9 中所描述之非綴合 CIDE 的綴合是否增強分子提供有利的異種移植結果之能力，在 EOL-1 腫瘤模型中經由施用單次靜脈內劑量（0.4 mg/kg）評定非綴合化合物。此實驗中所採用之非綴合非綴合 CIDE 之量等效於與 10 mg/kg 劑量之對應 CLL1 靶向 PAC 相關的量（注意非綴合 CIDE 與 CLL1 靶向 PAC 之間的大的分子量差異；分別 1096 及 156,690 公克/莫耳）。如圖 8 所示，在 EOL-1 模型中，施用非綴合 CIDE 未提供效力。相比之下，在相同的實驗中，匹配劑量之 CLL1 靶向 PAC（10 mg/kg）展現強抗腫瘤活性（圖 8）。此等結果清楚地證明抗體綴合實現嵌合降解劑分子之活體內活性的能力，且藉此相對於利用非綴合化合物獲得的結果，顯著增強其功效。CLL1 靶向 PAC 進行的穩定性及藥物動力學分析支持 CLL1 靶向 PAC 在活體內長時間暴露；且，此特

性可能有助於在綴合物之情況下觀測到的有利功效結果。此外，以 5 及 10 mg/kg 劑量水準兩者單次靜脈內施用非綴合 CLL1 抗體均未產生 EOL-1 活體內功效（圖 8）。此等結果證實，在 EOL-1 模型中針對 CLL1 靶向 PAC 所觀測到之功效並非由綴合物之 mAb 部分產生。

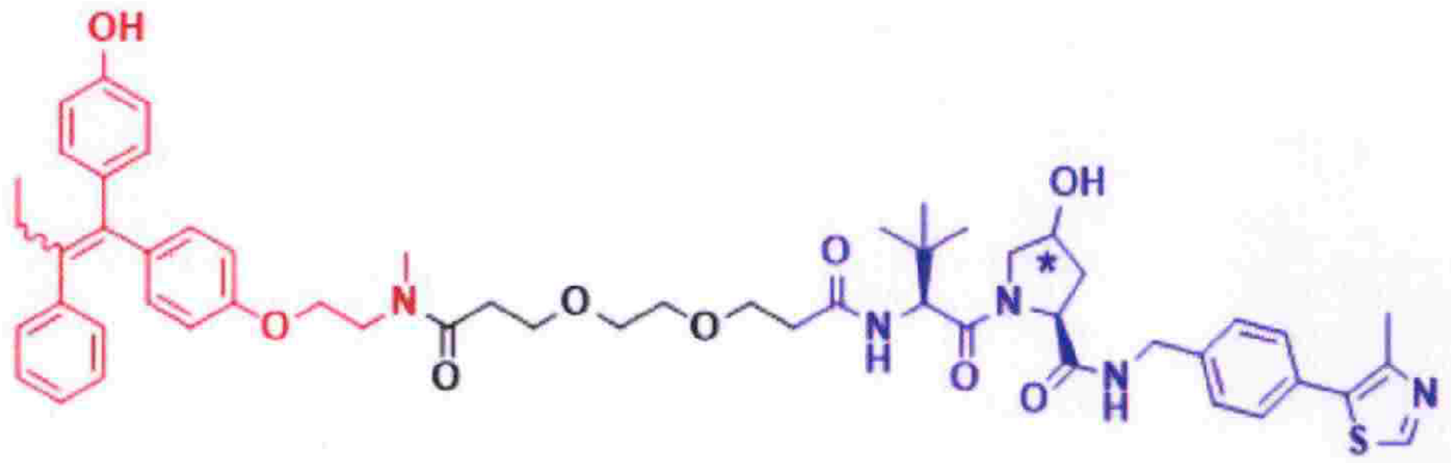
【0912】 實例 12

與非綴合 CIDE 相比，CIDE 之抗體綴合展示較高 ERα 水準降低

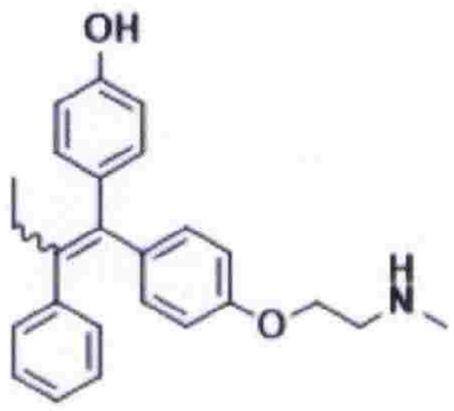
將 MCF7-neo/HER2 細胞以 200,000 個細胞/孔之密度接種於 12 孔細胞培養盤，在補充有 10%活性炭吸附處理（charcoal stripped）胎牛血清之無酚紅 RPMI 中。16 小時後，將細胞用綴合物或化合物之連續稀釋液分別處理 72 或 4 小時。將細胞用 PBS 洗滌一次，且在 100 uL 溶解緩衝液（20 mM Tris pH 7.5、12.5 mM NaCl、2.5 mM $MgCl_2$、0.1% Triton X-100、6 M 尿素、蛋白酶抑制劑（羅氏（Roche））中溶解。藉由 BCA 分析（ThermoFisher）測定總蛋白濃度。對於各樣品，將 10 μg 總蛋白在 4-12% Bis-Tris 凝膠上分離，且轉移至 PVDF 膜上。將膜與抗雌激素受體 α（Cell Signaling；8644S）及 GAPDH（Cell Signaling；8884S）之抗體一起培育，且使用化學發光（Perkin Elmer）使蛋白條帶可視化。所得資料描繪於圖 9 中。測試化合物之結構為：



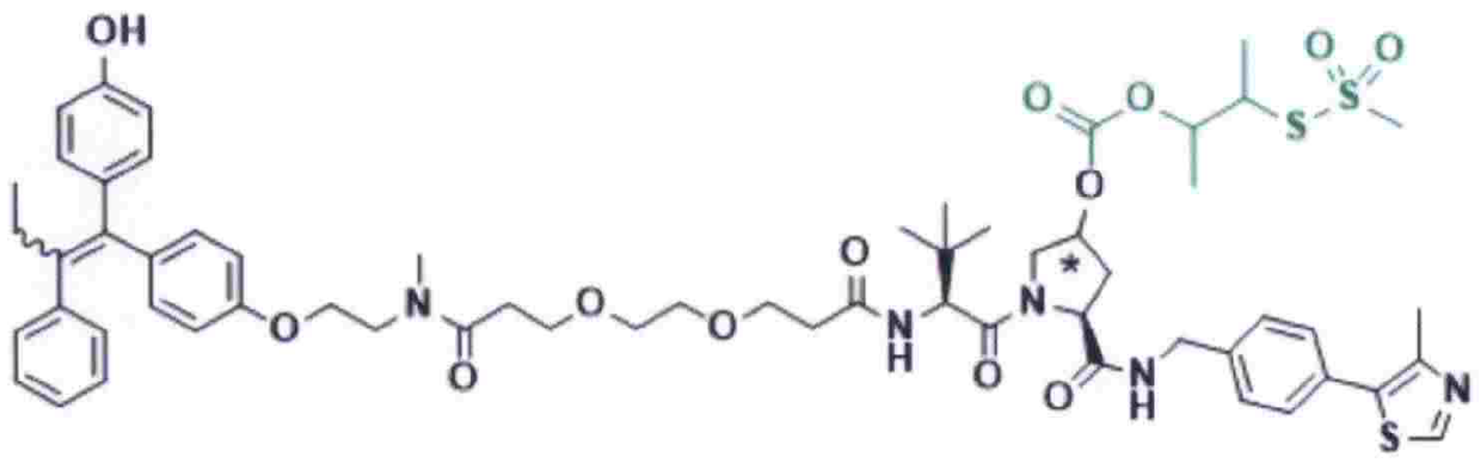
2



6 * = *(R)*
7 * = *(S)*



9



12 * = (R)
13 * = (S)

【0913】已努力確保關於所用數量（例如量、溫度等）的精確度，但應考慮存在一些實驗性誤差及偏差。

【0914】本領域中熟習此項技術者將認識到許多與本文所描述之方法及材料類似或等效之方法及材料，其可用於實踐本文所描述之主題。本揭示案決不限於所描述之方法及材料。

【0915】除非另外定義，否則本文所使用之技術及科學術語具有與本主題所屬領域之一般技術者通常所理解的相同含義，且與以下一致：Singleton 等人 (1994)《微生物學及分子生物學詞典（Dictionary of Microbiology and Molecular Biology）》，第 2 版, J. Wiley & Sons, 紐約州紐約；及 Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001)《免疫生物學（Immunobiology）》, 第 5 版, Garland Publishing, 紐約。

【0916】在本說明書及申請專利範圍通篇中，詞語「包括（comprise/comprises/comprising）」係以非排他性含義使用，上下文另外要求的情況除外。應理解，本文中所描述之實施例包含「由實施例組成」及/或「基本

上由實施例組成」。

【0917】 如本文所用，術語「約」在提及值時意謂涵蓋相對於指定量在一些實施例中±50%、在一些實施例中±20%、在一些實施例中±10%、在一些實施例中±5%、在一些實施例中±1%、在一些實施例中±0.5%且在一些實施例中±0.1%之變化，因為此類變化適合於執行所揭示之方法或使用所揭示之組合物。

【0918】 當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指示，否則涵蓋在所述範圍之上限與下限之間的各個中間值（至下限之單位的十分之一）及在所述規定範圍內之任何其他指定值或中間值。亦涵蓋可獨立地包含於較小範圍內之此等小範圍之上限及下限，在規定範圍內受到任何特定排他性限制。在所述範圍包含限制中之一或兩者之情況下，亦包含排除彼等所包含之限制之任一者或兩者的範圍。

【0919】 此主題所涉及之領域中之熟習此項技術者將會想到本文所闡述之許多修改及其他實施例，其具有在前述描述及相關圖式中呈現之教示之益處。因此，應理解，本主題不限於所揭示之特定實施例且修改及其他實施例意欲包含於所附申請專利範圍之範疇內。雖然本文中使用特定術語，但其僅以通用及描述意義且不出於限制之目的使用。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商建南德克公司

<120> 綴合化學降解誘導劑及使用方法

<130> 047200/539070

<150> 62/749,812
<151> 2018-10-24

<160> 258

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(108)
<223> hukI

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 2
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(112)
<223> huVHI

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(108)
<223> mu1D11輕鏈可變區

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Cys Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(121)
<223> mu1D11重鏈可變區

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Ala Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Phe Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu1D11 HVR H1

<400> 5

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu1D11 HVR H2

<400> 6

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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 Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Glu Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 8
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Tyr Phe Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gln Gln Tyr Ser Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Ser Val Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Asp Tyr Tyr Val Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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 Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Glu Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 16
<211> 450
<212> PRT

<213> 智人

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Tyr Phe Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 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 Lys 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 Lys
450

<210> 17
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser Arg Phe Thr Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser

1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gly Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr
1 5

<210> 25
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 26
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Met Ile His Pro Met Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Met Ile His Pro Leu Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Lys Tyr
1 5

<210> 30
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 31
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 32
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 39
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

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 Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr 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 Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 11

<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Gly Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Glu Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Asp Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 46
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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 Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr 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 Glu Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Asp Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 49
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Ala Arg His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Phe Gln Gly Ser Phe Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 54
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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 Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Phe Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 56
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 59
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 64
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Phe Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

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 Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys 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 Lys 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 Lys
450

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu
1 5 10 15

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Phe Gln Gly Ser Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Gly Tyr Glu Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn
1 5 10

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 73
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

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 Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 75
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

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 Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 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 Lys 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 Lys
450

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Leu Gly Val Asn Ser Val Ser
1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Asn His Ala Ile Ser
1 5

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile
1 5

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile
1 5

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Val Asn Ser Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Gly Asn Tyr Met Ser

1 5

<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Gly Asn Tyr Met Ser
1 5

<210> 88
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val
1 5 10

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Asn Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 93
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 95
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

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> 99
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.5重鏈可變區

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.4重鏈可變區

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v1.1、v1.2、v1.3重鏈可變區

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3重鏈可變區

<400> 102

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v4重鏈可變區

<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1輕鏈可變區

<400> 104

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.1輕鏈可變區

<400> 105

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 106
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.2輕鏈可變區；hu22C10.v2.8輕鏈可變區

<400> 106

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.6重鏈可變區

<400> 107

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.5重鏈可變區

<400> 108

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.4重鏈可變區

<400> 109

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.3重鏈可變區

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v2.1、v2.2重鏈可變區

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v3重鏈可變區

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v4重鏈可變區

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 114

<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v5重鏈可變區

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.1 LC FR2

<400> 115

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.2 LC FR2

<400> 116

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 117
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1 LC FR3

<400> 117

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.6 HC FR3

<400> 118

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 119
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.5 HC FR3

<400> 119

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 120
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.4 HC FR3

<400> 120

Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 121

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.3 HC FR3

<400> 121

Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v2.1、v2.2 HC FR3

<400> 122

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v3 HC FR3

<400> 123

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 124
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v4 HC FR3

<400> 124

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 125
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v5 HC FR3

<400> 125

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD輕鏈可變區

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2重鏈可變區

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 HVR H3

<400> 128

Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD HVR L3

<400> 129

Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr Ala
1 5

<210> 130
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 IgG1重鏈

<400> 130

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 131
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD IgG1重鏈

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 132
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 IgG1 A118C重鏈

<400> 132

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 133
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD IgG1 A118C重鏈

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 134
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：huID11.v1.9 varC2及varD IgK輕鏈

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 135
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgG1 S400C重鏈恆定區

<400> 135

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Cys Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 136
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgK V205C輕鏈恆定區

<400> 136

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

Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 137
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgG1 A118C重鏈

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 138
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK輕鏈

<400> 138

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 139
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgK K149C輕鏈恆定區

<400> 139

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 Cys 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> 140
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：huID11.v1.9 varC2及varD IgK K149C輕鏈前驅體

<400> 140

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe
35 40 45

Asn Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp
100 105 110

Leu Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 141
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK V205C輕鏈前驅體

<400> 141

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe
35 40 45

Asn Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp
100 105 110

Leu Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 142
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK K149C輕鏈前驅體

<400> 142

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile
35 40 45

Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly
50 55 60

Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr
100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 143
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK V205C輕鏈前驅體

<400> 143

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile
35 40 45

Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly
50 55 60

Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr
100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 144
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgG1重鏈

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 145
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK K149C輕鏈

<400> 145

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 146
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK V205C輕鏈

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 147
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK K149C輕鏈

<400> 147

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 148
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK V205C輕鏈

<400> 148

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 149
<211> 459
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵pHIS

<400> 149

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly His His His His His His
450 455

<210> 150
<211> 1380
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD重鏈杵pHIS編碼序列

<400> 150
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggata caccttcact agctactgga taggttgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgat atttaccctg gaggtggtta tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc gcgtctcgct 300

ggtagtagtt acagaggggc tatggactcc tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcggcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg actgtgccct ctagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgtgg tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggcggtggac atcatcacca tcaccactga 1380

<210> 151
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼FLAG

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455 460

<210> 152
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD重鏈臼FLAG編碼序列

<400> 152
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggata caccttcact agctactgga taggttgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgat atttaccctg gaggtggtta tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc gcgtctcgct 300

ggtagtagtt acagaggggc tatggactcc tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcggcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg actgtgccct ctagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgagc tgcgcggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc gtcagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggcggtggcg attataagga cgatgacgat 1380

aaatga 1386

<210> 153
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD Igk K149C輕鏈編碼序列

<400> 153
gatatccaga tgacccagtc cccgagctcc ctgtccgcct ctgtgggcga tagggtcacc 60

atcacctgca aggcaagcca aggctttaac aagtatgtag cttggtatca acagaaacca 120

ggaaaagctc cgaagcttct gatttactat acatctacat tacagccagg agtcccttct 180

cgcttctctg gtagcggttc cgggagagat tatactctga ccatcagcag tctgcagccg 240

gaagacttcg caacttatta ctgtctacag tatggtgacc ttctgtacgc gttcggacag 300

ggtaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggtgcgtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttaa 645

<210> 154
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵pHIS

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
435 440 445

His His His His His His
450

<210> 155
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7重鏈杵pHIS編碼序列

<400> 155
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggcta cacgttcacc aacttctgga tacactgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc tagagagatt 300

actacggtgg actactgggg tcaaggaacc ctggtcaccg tctcctcggc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgactgt gccctctagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaagagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgtggtgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtggcgg tggacatcat caccatcacc actga 1365

<210> 156
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼FLAG

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 157
<211> 1371
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7重鏈臼FLAG編碼序列

<400> 157
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggcta cacgttcacc aacttctgga tacactgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc tagagagatt 300

actacggtgg actactgggg tcaaggaacc ctggtcaccg tctcctcggc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgactgt gccctctagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaagagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgagctgcgc ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctcgtcag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtggcgg tggcgattat aaggacgatg acgataaatg a 1371

<210> 158
<211> 642
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7 Igk K149C輕鏈編碼序列

<400> 158
gatatccaga tgacccagtc cccgagctcc ctgtccgcct ctgtgggcga tagggtcacc 60

atcacctgca gtgccacttc aagtataagt tacatgcact ggtatcaaca gaaaccagga 120

aaagctccga agggatggat ttatgacaca tccaaactgg ctcatggagt cccttctcgc 180

ttctctggta gcggttccgg gacggatttc actctgacca tcagcagtct gcagccggaa 240

gacttcgcaa cttattactg tcatcagcgg agaagttacc cattcacgtt cggacagggt 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gtgcgtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt aa 642

<210> 159
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵

<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 160
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 161
<211> 446
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 162
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 163
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 164
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 165
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 166
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 167
<211> 12
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(12)
<223> mu1D11 HVR H3

<400> 167

Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> mu1D11 HVR L1

<400> 168

Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu1D11 HVR L2

<400> 169

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu1D11 HVR L3

<400> 170

Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr Ala
1 5

<210> 171
<211> 113
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(113)
<223> mu32D6輕鏈可變區

<400> 171

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ile Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asp Ser
20 25 30

Gly Ser Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Arg
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Glu
100 105 110

Lys

<210> 172
<211> 120

<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(120)
<223> mu32D6重鏈可變區

<400> 172

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Asp Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Leu Phe Tyr Tyr Gly Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu32D6 HVR H1

<400> 173

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu32D6 HVR H2

<400> 174

Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Asp Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> mu32D6 HVR H3

<400> 175

Val Leu Phe Tyr Tyr Gly Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu32D6 HVR L1

<400> 176

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asp Ser Gly Ser Gln Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu32D6 HVR L2

<400> 177

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu32D6 HVR L3

<400> 178

Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(107)
<223> mu9B9輕鏈可變區

<400> 179

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Asp
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Val Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Met Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105

<210> 180
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(121)
<223> mu9B9重鏈可變區

<400> 180

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Thr Ser Ile Thr Thr Tyr Asn Ala Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Phe Gly Ser Ser Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu9B9 HVR H1

<400> 181

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu9B9 HVR H2

<400> 182

Glu Ile Leu Pro Gly Thr Ser Ile Thr Thr Tyr Asn Ala Lys Phe Lys
1 5 10 15

Val

<210> 183
<211> 14
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> mu9B9 HVR H3

<400> 183

Ala Arg Tyr Tyr Phe Gly Ser Ser Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 184
<211> 14
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> mu9B9 HVR L1

<400> 184

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu9B9 HVR L2

<400> 185

Gly Thr Asn Asn Arg Val Pro
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu9B9 HVR L3

<400> 186

Ala Leu Trp Tyr Asn Asn His Trp Val
1 5

<210> 187
<211> 106
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(106)
<223> mu22C10輕鏈可變區

<400> 187

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 188
<211> 116
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(116)
<223> mu22C10重鏈可變區

<400> 188

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu22C10 HVR H1

<400> 189

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile His
1 5 10

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu22C10 HVR H2

<400> 190

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu22C10 HVR H3

<400> 191

Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr
1 5

<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu22C10 HVR L1

<400> 192

Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu22C10 HVR L2

<400> 193

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu22C10 HVR L3

<400> 194

His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.7、v1.8、v1.9輕鏈可變區；

<400> 195

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 196
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.6重鏈可變區；hu1D11.v1.7重鏈可變區

<400> 196

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.8重鏈可變區

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9重鏈可變區；hu1D11.v1.9 varD重鏈可變區

<400> 198

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR H1

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR H2

<400> 200

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varD HVR H3

<400> 201

Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR L1

<400> 202

Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR L2

<400> 203

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11 .v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9 HVR L3

<400> 204

Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr Ala
1 5

<210> 205
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD輕鏈（LC）構架1（FR1）

<400> 205

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
20

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.1、v1.7、v1.8、v1.9、v1.9 varC2、
v1.9 varD LC FR2

<400> 206

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 207
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、
v1.9、v1.9 varC2、v1.9 LC FR3

<400> 207

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD LC FR4

<400> 208

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 209
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD重鏈（HC）構架1（FR1）

<400> 209

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 210
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR2

<400> 210

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.6及v1.7 HC FR3

<400> 211

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 212
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.8 HC FR3

<400> 212

Arg Ala Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9、v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR3

<400> 213

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR4

<400> 214

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 215
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2、v3、v4、v5、v2.3、v2.4、v2.5、
v2.6、v2.7輕鏈可變區

<400> 215

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 216
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈可變區；hu22C10.v2.8重鏈可變區

<400> 216

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.8輕鏈可變區

<400> 217

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H1

<400> 218

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile His
1 5 10

<210> 219
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H2

<400> 219

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H3

<400> 220

Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr

1 5

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L1

<400> 221

Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L2

<400> 222

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L3

<400> 223

His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 224
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR1

<400> 224

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
20

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7 LC FR2

<400> 225

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.8 LC FR2

<400> 226

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR3

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR4

<400> 228

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 229
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR1

<400> 229

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 230
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR2

<400> 230

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 231
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7及v2.8 HC FR3

<400> 231

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR4

<400> 232

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 233
<211> 282
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 人類B7_H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 233

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 234
<211> 254

<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 人類B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29至282

<400> 234

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val
35 40 45

Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 235
<211> 282
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 食蟹獼猴B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 235

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Phe Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Ile Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Leu Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 236
<211> 254
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 食蟹獼猴B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29-282

<400> 236

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val
35 40 45

Ile Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Leu Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 237
<211> 282
<212> PRT
<213> 大鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 大鼠B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 237

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Val Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Val Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala Gly Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 238
<211> 254
<212> PRT
<213> 大鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 大鼠B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29-282

<400> 238

Phe Gly Ile Ser Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile
35 40 45

Lys Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln
50 55 60

Gln His Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Val Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala
225 230 235 240

Gly Trp Ala Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
245 250

<210> 239
<211> 283
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(283)
<223> 小鼠B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 239

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Ala Ala Gly Trp Ala
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 240
<211> 255
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(255)
<223> 小鼠B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29至283

<400> 240

Phe Gly Ile Ser Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile
35 40 45

Lys Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln
50 55 60

Gln His Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Val Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Ala
225 230 235 240

Ala Gly Trp Ala Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
245 250 255

<210> 241
<211> 278
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(278)
<223> 黑猩猩B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-24

<400> 241

Met Lys Pro Leu Thr Ser Arg Ile Ile Ser Ile Ile Ile Ile Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Ile Arg Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser
20 25 30

Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly
35 40 45

Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val
50 55 60

Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys
65 70 75 80

Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg
100 105 110

Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile
115 120 125

Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly
130 135 140

Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu
145 150 155 160

Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val
165 170 175

Trp Ala Ser Gln Ile Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn
180 185 190

Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser
195 200 205

Val Leu Tyr Asn Ala Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu
210 215 220

Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu
245 250 255

Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser

260 265 270

Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275

<210> 242
<211> 254
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 黑猩猩B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸25至278

<400> 242

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val
35 40 45

Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Ile Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Ala Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.2、v.1.3、v1.4、
v1.5、v.1.6 LC FR2

<400> 243

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 244
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v2 LC FR3

<400> 244

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 245
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3及v4 LC FR3

<400> 245

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 246
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.2 LC FR3

<400> 246

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.3 LC FR3

<400> 247

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 248
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v1.1、v1.2、v1.3 HC FR3

<400> 248

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3 HC FR3

<400> 249

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 250
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成物：hu1D11.v4 HC FR3

<400> 250

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.4 HC FR3

<400> 251

Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 252
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.5 HC FR3

<400> 252

Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 253
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v1.4、v1.5、v1.6輕鏈可變區；

<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 254
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.3輕鏈可變區

<400> 254

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 255
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.2輕鏈可變區

<400> 255

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro 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 Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 256
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.1輕鏈可變區

<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 257
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v2輕鏈可變區

<400> 257

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3輕鏈可變區；hu1D11.v4輕鏈可變區

<400> 258

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

【序列表】

<110> 美商建南德克公司

<120> 綴合化學降解誘導劑及使用方法

<130> 047200/539070

<150> 62/749,812
<151> 2018-10-24

<160> 258

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(108)
<223> hukI

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 2
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(112)
<223> huVH1

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 3
<211> 108

<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(108)
<223> mu1D11輕鏈可變區

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Cys Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(121)
<223> mu1D11重鏈可變區

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Ala Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Phe Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu1D11 HVR H1

<400> 5

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu1D11 HVR H2

<400> 6

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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 Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Glu Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 8
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Tyr Phe Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gln Gln Tyr Ser Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Ser Val Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Asp Tyr Tyr Val Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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 Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Glu Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 16
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Tyr Phe Asn Tyr Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 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 Lys 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 Lys
450

<210> 17
<211> 112
<212> PRT

<213> 智人

<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser Arg Phe Thr Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser
1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gly Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr
1 5

<210> 25
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 26
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Met Ile His Pro Met Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Met Ile His Pro Leu Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Lys Tyr
1 5

<210> 30
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 31
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 32
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Leu Asp Ala Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 39
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

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 Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr 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 Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 11

<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Gly Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Glu Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Asp Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 46
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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 Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr 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 Glu Arg Asn Tyr Asp Tyr Asp Asp Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 49
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Ala Arg His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 52
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Phe Gln Gly Ser Phe Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 54
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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 Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Phe Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 56
<211> 117

<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 59
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 60
<211> 10

<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 64
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Phe Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

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 Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys 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 Lys 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 Lys
450

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu
1 5 10 15

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Phe Gln Gly Ser Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Gly Tyr Glu Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn
1 5 10

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 72
<211> 113

<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 73
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

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 Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 75
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

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 Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 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 Lys 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 Lys
450

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Leu Gly Val Asn Ser Val Ser
1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Asn His Ala Ile Ser
1 5

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile
1 5

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile
1 5

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Val Asn Ser Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Trp Ala Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Gly Asn Tyr Met Ser
1 5

<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Gly Asn Tyr Met Ser
1 5

<210> 88
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val
1 5 10

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Asn Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 95
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Met Val Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

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> 99
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.5重鏈可變區

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.4重鏈可變區

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v1.1、v1.2、v1.3重鏈可變區

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3重鏈可變區

<400> 102

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v4重鏈可變區

<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1輕鏈可變區

<400> 104

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.1輕鏈可變區

<400> 105

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 106
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.2輕鏈可變區；hu22C10.v2.8輕鏈可變區

<400> 106

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.6重鏈可變區

<400> 107

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.5重鏈可變區

<400> 108

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 109
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.4重鏈可變區

<400> 109

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.3重鏈可變區

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v2.1、v2.2重鏈可變區

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v3重鏈可變區

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v4重鏈可變區

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 114
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v5重鏈可變區

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.1 LC FR2

<400> 115

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.2 LC FR2

<400> 116

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 117
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1 LC FR3

<400> 117

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.6 HC FR3

<400> 118

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 119
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.5 HC FR3

<400> 119

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 120
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.4 HC FR3

<400> 120

Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 121
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.3 HC FR3

<400> 121

Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v2.1、v2.2 HC FR3

<400> 122

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v3 HC FR3

<400> 123

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 124
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v4 HC FR3

<400> 124

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 125
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v5 HC FR3

<400> 125

Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD輕鏈可變區

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2重鏈可變區

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 HVR H3

<400> 128

Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD HVR L3

<400> 129

Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr Ala

1 5

<210> 130
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 IgG1重鏈

<400> 130

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 131
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD IgG1重鏈

<400> 131
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 132
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2 IgG1 A118C重鏈

<400> 132

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 133
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD IgG1 A118C重鏈

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 134
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK輕鏈

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 135
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgG1 S400C重鏈恆定區

<400> 135

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Cys Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 136
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgK V205C輕鏈恆定區

<400> 136

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

Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 137
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgG1 A118C重鏈

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 138
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK輕鏈

<400> 138

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 139
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：IgK K149C輕鏈恆定區

<400> 139

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 Cys 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> 140
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK K149C輕鏈前驅體

<400> 140

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe

35 40 45

Asn Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp
100 105 110

Leu Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 141
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK V205C輕鏈前驅體

<400> 141

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe
35 40 45

Asn Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp
100 105 110

Leu Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 142
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK K149C輕鏈前驅體

<400> 142

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile
35 40 45

Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly
50 55 60

Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr
100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 143
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK V205C輕鏈前驅體

<400> 143

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile
35 40 45

Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly
50 55 60

Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr
100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 144
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgG1重鏈

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 145
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK K149C輕鏈

<400> 145

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 146

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varC2及varD IgK V205C輕鏈

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 147
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK K149C輕鏈

<400> 147

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Cys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 148
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7 IgK V205C輕鏈

<400> 148

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 149
<211> 459
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵pHIS

<400> 149

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly His His His His His His
450 455

<210> 150
<211> 1380
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD重鏈杵pHIS編碼序列

<400> 150
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggata caccttcact agctactgga taggttgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgat atttaccctg gaggtggtta tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc gcgtctcgct 300

ggtagtagtt acagaggggc tatggactcc tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcggcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg actgtgccct ctagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgtgg tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggcggtggac atcatcacca tcaccactga 1380

<210> 151
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼FLAG

<400> 151

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		

Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455 460

<210> 152
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD重鏈臼FLAG編碼序列

<400> 152
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggata caccttcact agctactgga taggttgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgat atttaccctg gaggtggtta tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc gcgtctcgct 300

ggtagtagtt acagaggggc tatggactcc tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcggcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg actgtgccct ctagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgagc tgcgcggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc gtcagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggcggtggcg attataagga cgatgacgat 1380

aaatga 1386

<210> 153
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu1D11.v1.9 varD Igk K149C輕鏈編碼序列

<400> 153
gatatccaga tgacccagtc cccgagctcc ctgtccgcct ctgtgggcga tagggtcacc 60

atcacctgca aggcaagcca aggctttaac aagtatgtag cttggtatca acagaaacca 120

ggaaaagctc cgaagcttct gatttactat acatctacat tacagccagg agtcccttct 180

cgcttctctg gtagcggttc cgggagagat tatactctga ccatcagcag tctgcagccg 240

gaagacttcg caacttatta ctgtctacag tatggtgacc ttctgtacgc gttcggacag 300

ggtaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggtgcgtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttaa 645

<210> 154
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵pHIS

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
435 440 445

His His His His His His
450

<210> 155
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7重鏈杵pHIS編碼序列

<400> 155
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggcta cacgttcacc aacttctgga tacactgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc tagagagatt 300

actacggtgg actactgggg tcaaggaacc ctggtcaccg tctcctcggc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgactgt gccctctagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaagagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgtggtgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtggcgg tggacatcat caccatcacc actga 1365

<210> 156
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼FLAG

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

450 455

<210> 157
<211> 1371
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7重鏈臼FLAG編碼序列

<400> 157
gaggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac caggggcctc agtgaaagtg 60

tcctgtaaag cttctggcta cacgttcacc aacttctgga tacactgggt gcgtcaggcc 120

ccgggtcagg gcctggaatg gatcggcgag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggccg tgttactatc acccgtgaca cctccaccag cacagcctac 240

ctagaactga gcagcttaag aagcgaggac actgccgtct attattgcgc tagagagatt 300

actacggtgg actactgggg tcaaggaacc ctggtcaccg tctcctcggc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgactgt gccctctagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaagagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgagctgcgc ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctcgtcag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtggcgg tggcgattat aaggacgatg acgataaatg a 1371

<210> 158
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：例示性hu22C10.v2.7 Igk K149C輕鏈編碼序列

<400> 158
gatatccaga tgacccagtc cccgagctcc ctgtccgcct ctgtgggcga tagggtcacc 60

atcacctgca gtgccacttc aagtataagt tacatgcact ggtatcaaca gaaaccagga 120

aaagctccga agggatggat ttatgacaca tccaaactgg ctcatggagt cccttctcgc 180

ttctctggta gcggttccgg gacggatttc actctgacca tcagcagtct gcagccggaa 240

gacttcgcaa cttattactg tcatcagcgg agaagttacc cattcacgtt cggacagggt 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gtgcgtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt aa 642

<210> 159
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵

<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 160
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 161
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 162
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 163
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈杵

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 164
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9 varD重鏈臼

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 165
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈杵

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 166
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈臼

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 167
<211> 12
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(12)
<223> mu1D11 HVR H3

<400> 167

Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> mu1D11 HVR L1

<400> 168

Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu1D11 HVR L2

<400> 169

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu1D11 HVR L3

<400> 170

Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr Ala
1 5

<210> 171
<211> 113
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(113)
<223> mu32D6輕鏈可變區

<400> 171

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ile Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asp Ser
20 25 30

Gly Ser Gln Arg Asn Tyr Leu Thr Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Arg
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Glu
100 105 110

Lys

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(120)
<223> mu32D6重鏈可變區

<400> 172

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Asp Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Leu Phe Tyr Tyr Gly Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)

<223> mu32D6 HVR H1

<400> 173

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu32D6 HVR H2

<400> 174

Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Asp Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> mu32D6 HVR H3

<400> 175

Val Leu Phe Tyr Tyr Gly Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu32D6 HVR L1

<400> 176

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asp Ser Gly Ser Gln Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu32D6 HVR L2

<400> 177

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu32D6 HVR L3

<400> 178

Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(107)
<223> mu9B9輕鏈可變區

<400> 179

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Asp
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Val Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Met Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Asn Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105

<210> 180
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(121)
<223> mu9B9重鏈可變區

<400> 180

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Thr Ser Ile Thr Thr Tyr Asn Ala Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Phe Gly Ser Ser Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu9B9 HVR H1

<400> 181

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu9B9 HVR H2

<400> 182

Glu Ile Leu Pro Gly Thr Ser Ile Thr Thr Tyr Asn Ala Lys Phe Lys
1 5 10 15

Val

<210> 183
<211> 14
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> mu9B9 HVR H3

<400> 183

Ala Arg Tyr Tyr Phe Gly Ser Ser Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 184
<211> 14
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(14)
<223> mu9B9 HVR L1

<400> 184

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu9B9 HVR L2

<400> 185

Gly Thr Asn Asn Arg Val Pro
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu9B9 HVR L3

<400> 186

Ala Leu Trp Tyr Asn Asn His Trp Val
1 5

<210> 187
<211> 106
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(106)
<223> mu22C10輕鏈可變區

<400> 187

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 188
<211> 116
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(116)
<223> mu22C10重鏈可變區

<400> 188

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu22C10 HVR H1

<400> 189

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile His
1 5 10

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> mu22C10 HVR H2

<400> 190

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu22C10 HVR H3

<400> 191

Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr
1 5

<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> mu22C10 HVR L1

<400> 192

Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> mu22C10 HVR L2

<400> 193

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> mu22C10 HVR L3

<400> 194

His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.7、v1.8、v1.9輕鏈可變區；

<400> 195

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 196
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.6重鏈可變區；hu1D11.v1.7重鏈可變區

<400> 196

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.8重鏈可變區

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9重鏈可變區；hu1D11.v1.9 varD重鏈可變區

<400> 198

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR H1

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR H2

<400> 200

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varD HVR H3

<400> 201

Leu Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Ala Met Asp Ser
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR L1

<400> 202

Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、
v1.9 varC2、v1.9 varD HVR L2

<400> 203

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11 .v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9 HVR L3

<400> 204

Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr Ala
1 5

<210> 205
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD輕鏈（LC）構架1（FR1）

<400> 205

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
20

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.1、v1.7、v1.8、v1.9、v1.9 varC2、
v1.9 varD LC FR2

<400> 206

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 207
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、
v1.9、v1.9 varC2、v1.9 LC FR3

<400> 207

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD LC FR4

<400> 208

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 209
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD重鏈（HC）構架1（FR1）

<400> 209

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 210
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR2

<400> 210

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.6及v1.7 HC FR3

<400> 211

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 212
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.8 HC FR3

<400> 212

Arg Ala Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.9、v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR3

<400> 213

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.1、v1.2、v1.3、
v1.4、v1.5、v1.6、v1.7、v1.8、v1.9、 v1.9 varC2、v1.9 varD HC FR4

<400> 214

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 215
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2、v3、v4、v5、v2.3、v2.4、v2.5、
v2.6、v2.7輕鏈可變區

<400> 215

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 216
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7重鏈可變區；hu22C10.v2.8重鏈可變區

<400> 216

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.8輕鏈可變區

<400> 217

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 Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H1

<400> 218

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile His

1 5 10

<210> 219
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H2

<400> 219

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR H3

<400> 220

Glu Ile Thr Thr Val Asp Tyr
1 5

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L1

<400> 221

Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L2

<400> 222

Asp Thr Ser Lys Leu Ala His
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HVR L3

<400> 223

His Gln Arg Arg Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 224
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR1

<400> 224

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
20

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7 LC FR2

<400> 225

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.8 LC FR2

<400> 226

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR3

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 LC FR4

<400> 228

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 229
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR1

<400> 229

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 230
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR2

<400> 230

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 231
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v2.7及v2.8 HC FR3

<400> 231

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu22C10.v1、v2、v3、v4、v5、v2.1、v2.2、v2.3、
v2.4、v2.5、v.2.6、v2.7、v2.8 HC FR4

<400> 232

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 233
<211> 282
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 人類B7_H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 233

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 234
<211> 254
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 人類B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29至282

<400> 234

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val
35 40 45

Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp

85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 235
<211> 282
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 食蟹獼猴B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 235

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Phe Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Ile Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Leu Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 236
<211> 254
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 食蟹獼猴B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29-282

<400> 236

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val

35 40 45

Ile Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Leu Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 237
<211> 282
<212> PRT
<213> 大鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(282)
<223> 大鼠B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 237

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Val Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Val Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala Gly Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 238
<211> 254
<212> PRT
<213> 大鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 大鼠B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29-282

<400> 238

Phe Gly Ile Ser Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile
35 40 45

Lys Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln
50 55 60

Gln His Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Val Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala
225 230 235 240

Gly Trp Ala Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
245 250

<210> 239
<211> 283
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(283)
<223> 小鼠B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-28

<400> 239

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Ala Ala Gly Trp Ala
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 240
<211> 255
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(255)
<223> 小鼠B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸29至283

<400> 240

Phe Gly Ile Ser Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile
35 40 45

Lys Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln
50 55 60

Gln His Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Val Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Ala
225 230 235 240

Ala Gly Trp Ala Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
245 250 255

<210> 241
<211> 278
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(278)
<223> 黑猩猩B7-H4前驅體；信號序列=胺基酸1-24

<400> 241

Met Lys Pro Leu Thr Ser Arg Ile Ile Ser Ile Ile Ile Ile Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Ile Arg Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser
20 25 30

Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly
35 40 45

Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val
50 55 60

Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys
65 70 75 80

Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg
100 105 110

Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile
115 120 125

Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly
130 135 140

Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu
145 150 155 160

Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val
165 170 175

Trp Ala Ser Gln Ile Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn
180 185 190

Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser
195 200 205

Val Leu Tyr Asn Ala Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu
210 215 220

Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu
245 250 255

Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser
260 265 270

Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275

<210> 242
<211> 254
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(254)
<223> 黑猩猩B7-H4成熟體，不具有信號序列；胺基酸25至278

<400> 242

Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro
20 25 30

Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val
35 40 45

Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu
50 55 60

Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val
65 70 75 80

Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp
85 90 95

Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn
100 105 110

Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn
115 120 125

Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Ile Asp Gln Gly
145 150 155 160

Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu
165 170 175

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Ala Thr Ile Asn
180 185 190

Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly
195 200 205

Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln
210 215 220

Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
245 250

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v3、v4、v1.2、v.1.3、v1.4、
v1.5、v.1.6 LC FR2

<400> 243

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 244
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v2 LC FR3

<400> 244

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 245
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3及v4 LC FR3

<400> 245

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 246
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.2 LC FR3

<400> 246

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.3 LC FR3

<400> 247

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 248
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v2、v1.1、v1.2、v1.3 HC FR3

<400> 248

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3 HC FR3

<400> 249

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 250
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v4 HC FR3

<400> 250

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.4 HC FR3

<400> 251

Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 252
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.5 HC FR3

<400> 252

Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 253
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1、v1.4、v1.5、v1.6輕鏈可變區；

<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 254
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.3輕鏈可變區

<400> 254

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 255
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成物：hu1D11.v1.2輕鏈可變區

<400> 255

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro 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 Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 256
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v1.1輕鏈可變區

<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 257
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v2輕鏈可變區

<400> 257

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成物：hu1D11.v3輕鏈可變區；hu1D11.v4輕鏈可變區

<400> 258

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asn Leu Leu Tyr
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種綴合物，其具有以下化學結構：

$$Ab—(L1—D)_p，$$

其中，

D 係具有結構 E3LB—L2—PB 之一 CIDE；

E3LB 共價結合至 L2，其中所述 E3LB 係結合一 E3 連接酶之一配位體，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道（VHL）；

L2 係共價結合至 E3LB 及 PB 之一連接子；

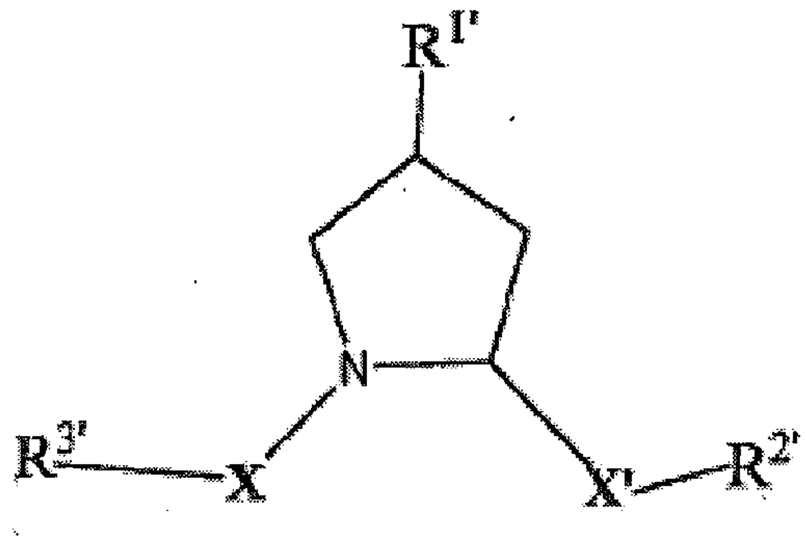
PB 共價結合至 L2，其中所述 PB 係一蛋白質結合配位體，其結合一蛋白質以經受蛋白酶體降解；

Ab 係共價結合至 L1 之一抗體；

L1 係共價結合至 Ab 及 D 之一連接子；且

p 之值係 1 至 8，

其中 EL3B 包括具有以下結構之一殘基：



其中，

X 及 X'各自獨立地係 C=O、O=S、-S(O)、$S(O)_2$；

$R^{2'}$係

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-NR^Z-(CH_2)n-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-雜環；

視情況經取代之-$X^{R2'}$-烷基；

視情況經取代之-$X^{R2'}$-芳基；

視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜芳基；或

視情況經取代之-$X^{R2'}$-雜環基；

$R^{3'}$係

視情況經取代之烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-C(O)u$(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-NR^Z-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、

視情況經取代之-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜芳基、

視情況經取代之-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-雜環；

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-雜環基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜芳基、

視情況經取代之-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-雜環基、

視情況經取代之-$X^{R3'}$-烷基；

視情況經取代之-$X^{R3'}$-芳基；

視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜芳基；或

視情況經取代之-$X^{R3'}$-雜環基；

；

其中 R_{1N}及 R_{2N}各自獨立地選自由以下組成之群組：H，視情況經一或兩個

羥基或一個、兩個或三個鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，視情況經取代之-$(CH_2)_n$-芳基，視情況經取代之-$(CH_2)_n$-雜芳基及視情況經取代之-$(CH_2)_n$-雜環基；

R^Z、R^2 及 R_1 各自獨立地係 H 或 C_1-C_3 烷基；

V 係 O、S 或 NR_1；

R_1 與以上相同；

$X^{R2'}$ 及 $X^{R3'}$ 各自獨立地視情況經一或多個選自由以下組成之群組的取代基取代：-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-CH(X_V)=CH(X_V)-（順式或反式）、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或 C_3-C_6 環烷基，其中 X_v 係 H、鹵基或視情況經取代之 C_1-C_3 烷基；

各 m 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

各 m'獨立地係 0 或 1；

各 n 獨立地係 0、1、2、3、4、5、6；

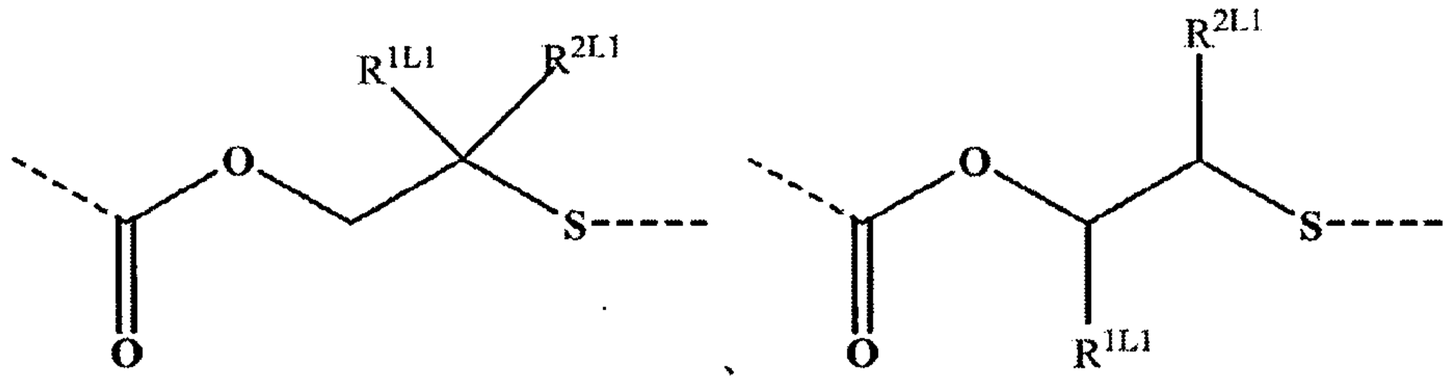
各 n'獨立地係 0 或 1；

各 u 獨立地係 0 或 1；

各 v 獨立地係 0 或 1；

各 w 獨立地係 0 或 1；且

$R^{1'}$係—O—L1；其中 L1 選自由以下組成之群組：



其中，R^{1L1} 及 R^{2L1} 獨立地選自 H 及 C_1-C_6 烷基，或 R^{1L1} 與 R^{2L1} 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基；或係由以下式表示之一肽模擬物連接子：

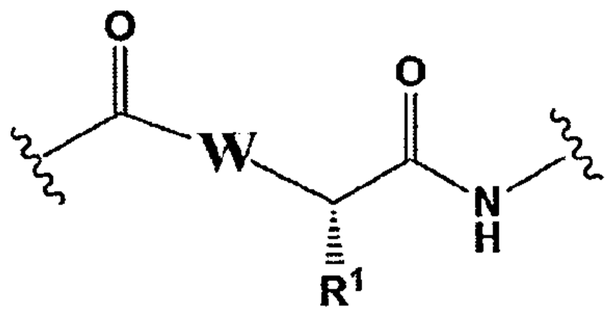
—Str—(PM)—Sp—，

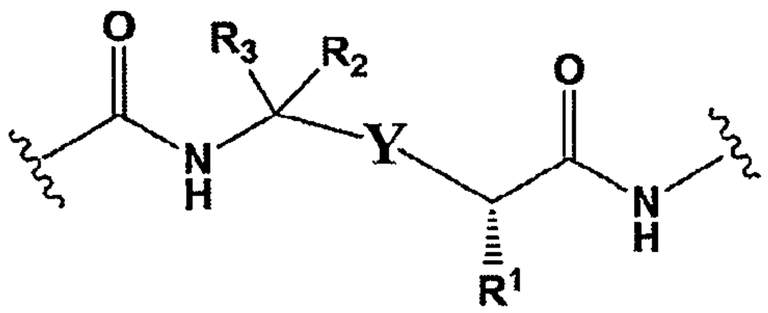
其中：

Str 係共價連接至 Ab 之一延伸子單元；

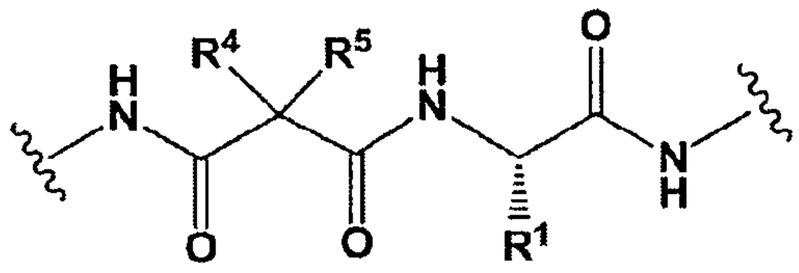
Sp 係共價連接至一 CIDE 部分之一鍵或間隔單元；且

PM 係選自由以下組成之群組的一非肽化學部分：





及



，

其中

W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基；且

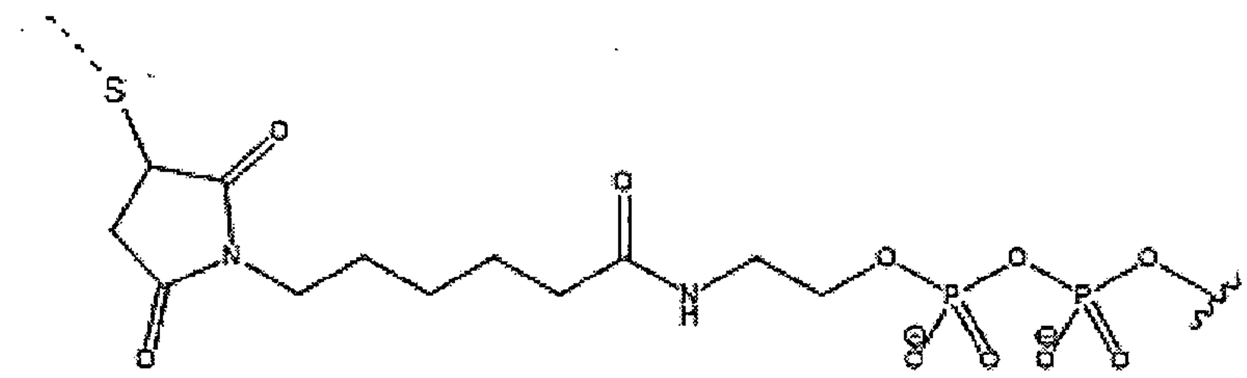
R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 可形成 C_3-C_7 環烷基環；

或具有以下式之一連接子：

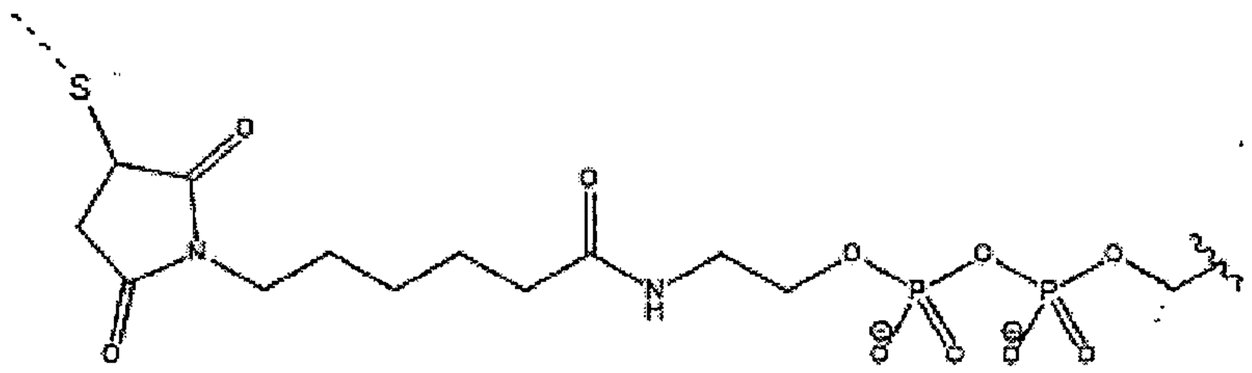
$$-A_a-W_w-Y_y-$$

其中 A 係一延伸子單元，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係一胺基酸單元，且 w 係 0 至 12 之整數；Y 係一間隔單元，且 y 係 0、1 或 2；

或具有以下式之一連接子：

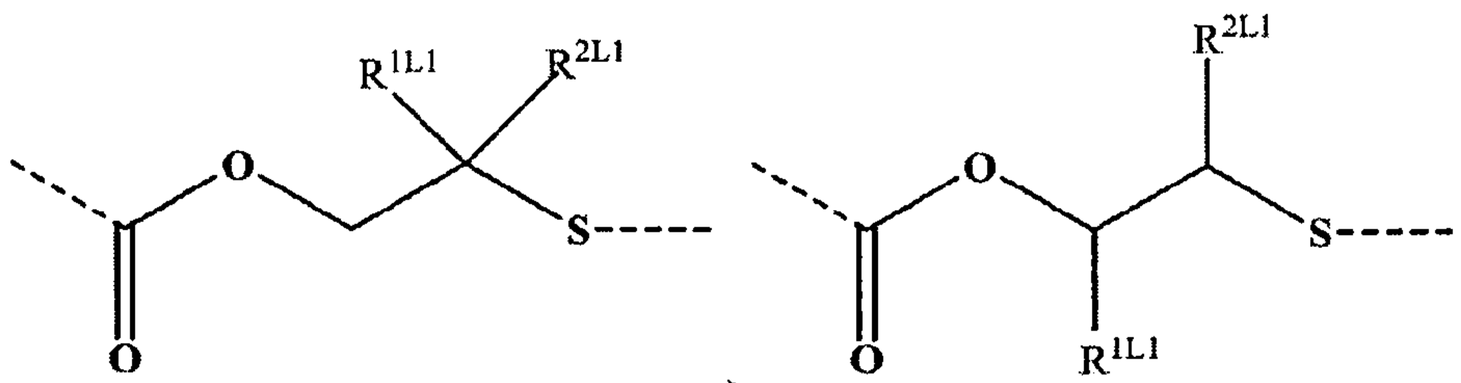


或



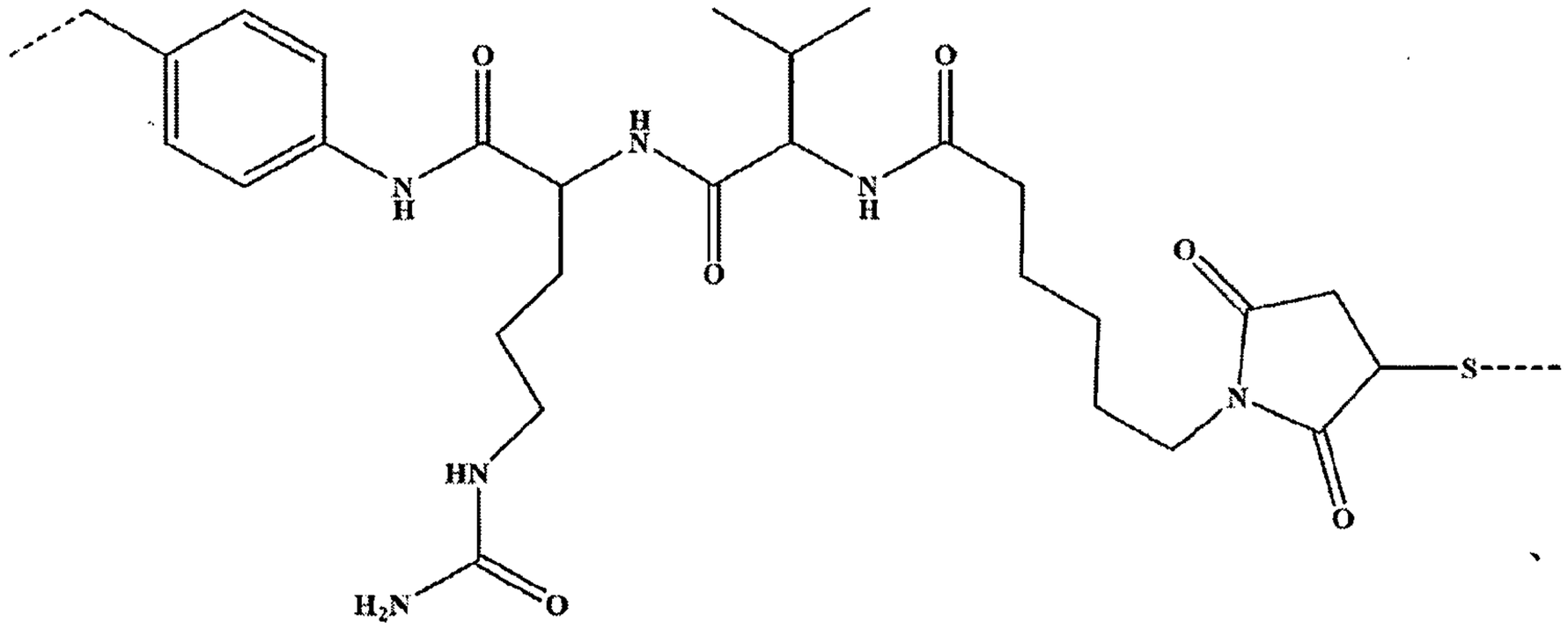
。

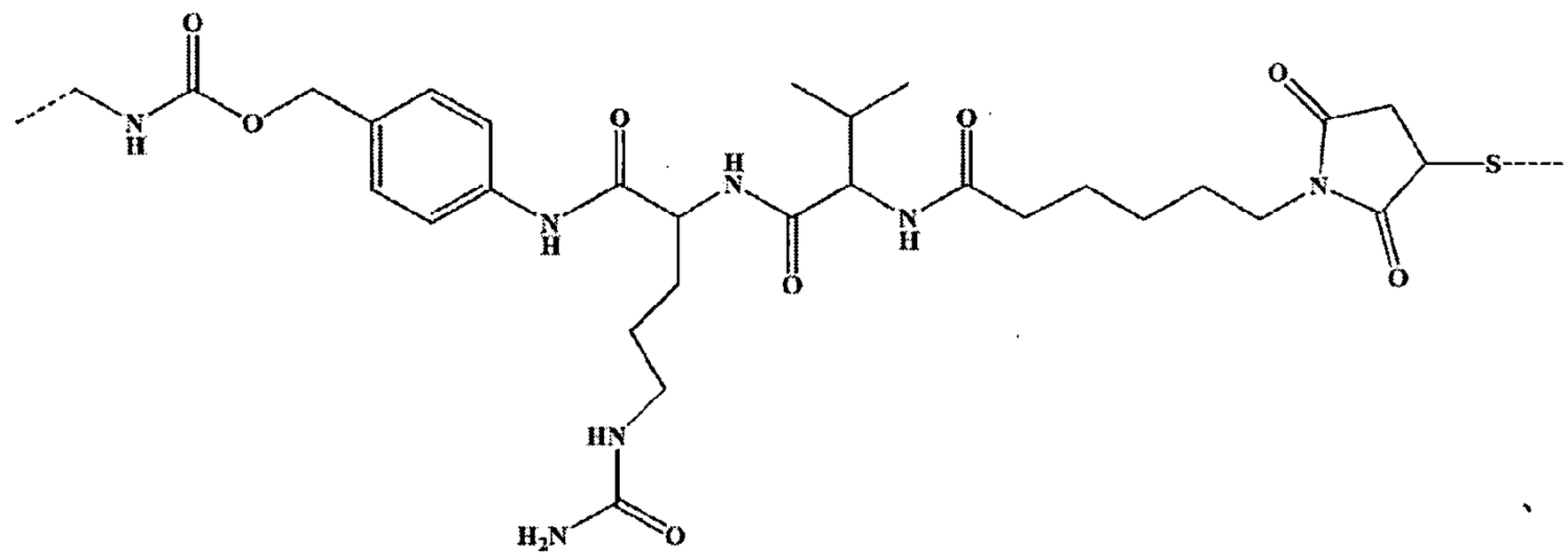
【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 L1 選自由以下組成之群組：

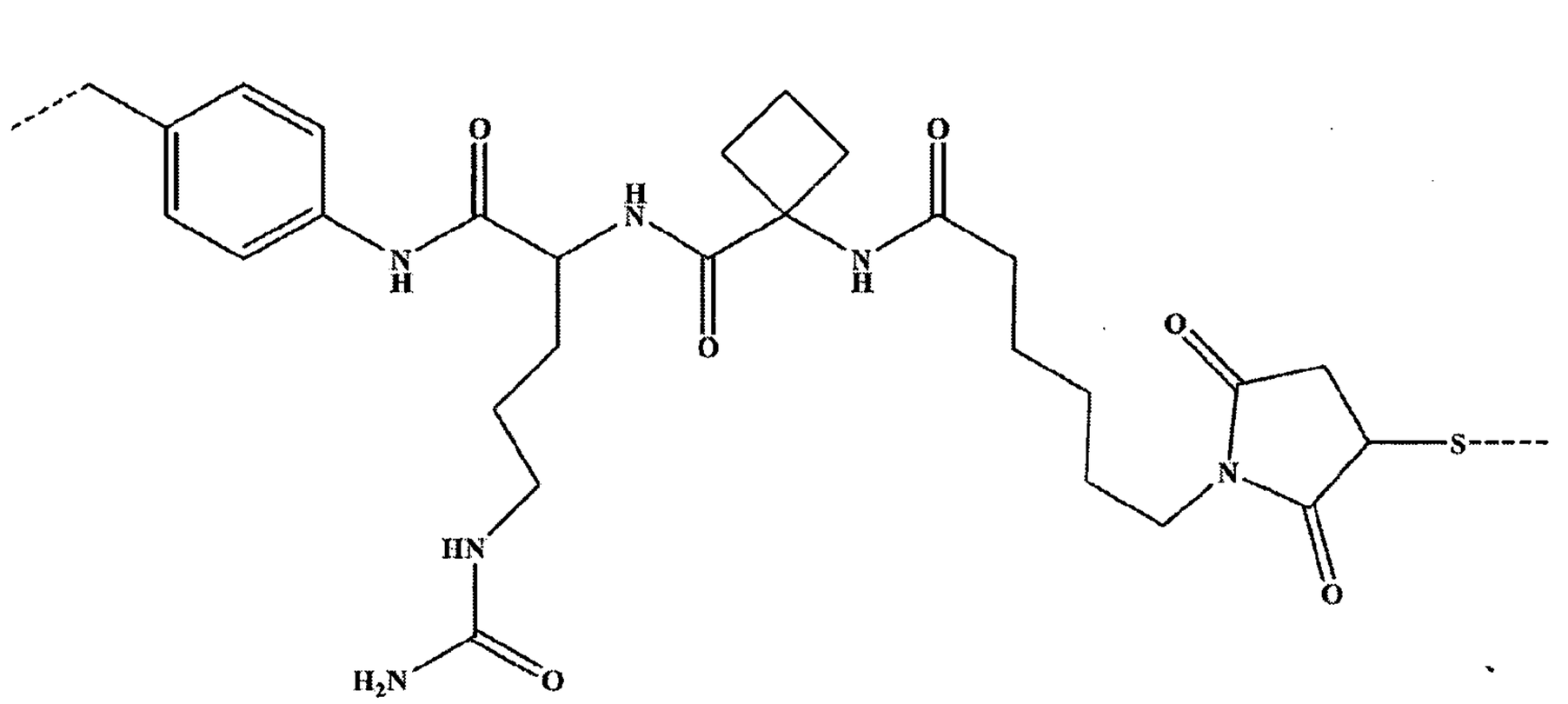


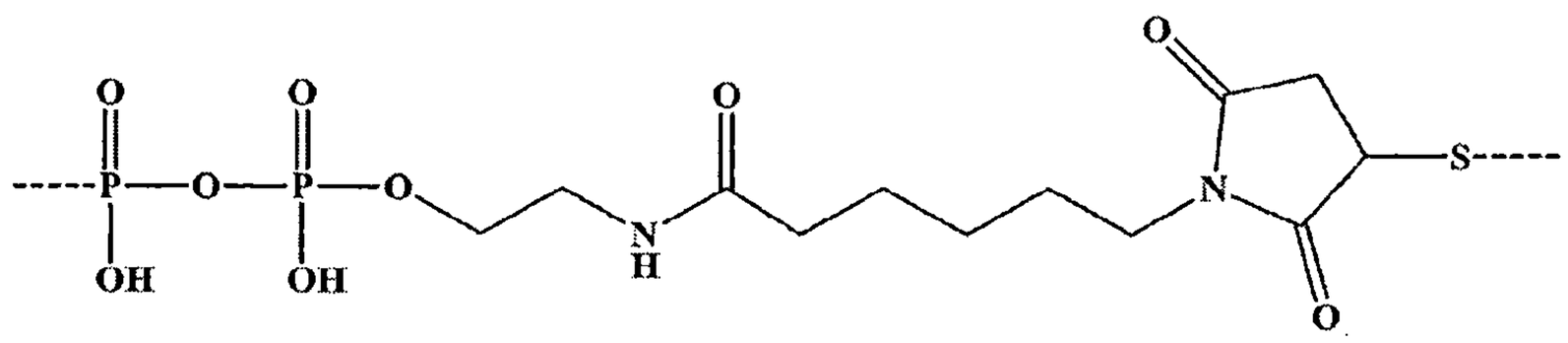
、

其中，R^{1L1} 及 R^{2L1} 獨立地選自 H 及 C_1-C_6 烷基，或 R^{1L1} 與 R^{2L1} 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基；

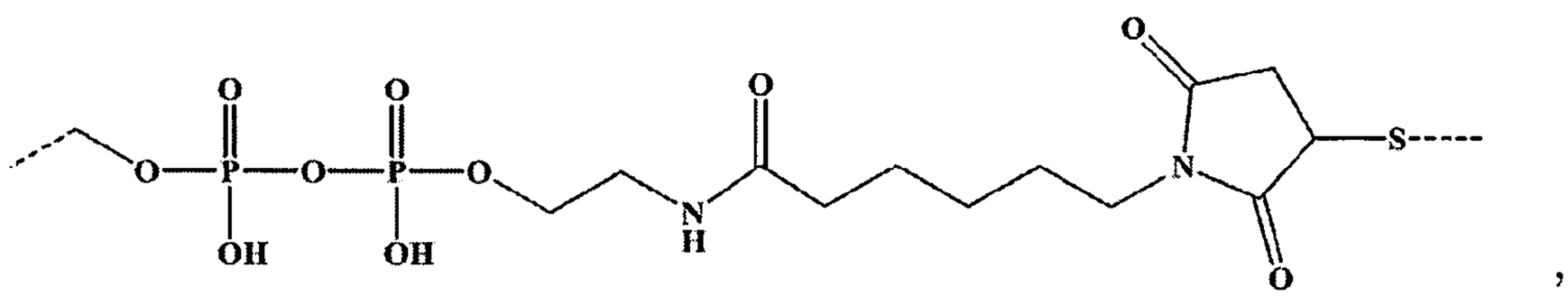








及

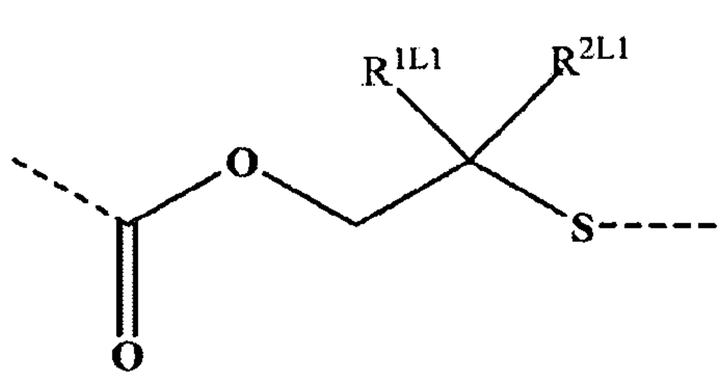


，

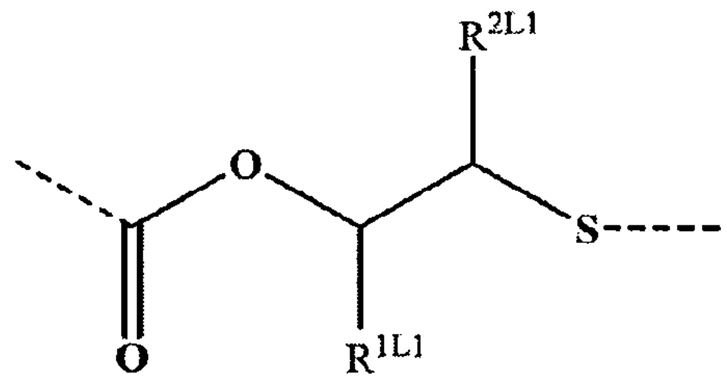
其中，-----係與—O 之連接點，且 S-----係與 Ab 之二硫鍵連接點。

【第3項】 如申請專利範圍第 2 項所述之綴合物，其中

其中所述 L1 選自由以下組成之群組：



及

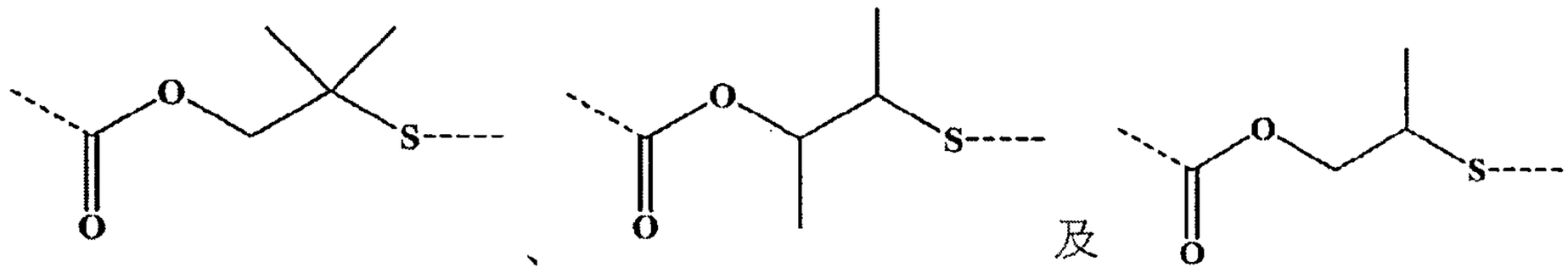


，

其中，R^{1L1} 及 R^{2L1} 獨立地選自 H 及 C_1-C_6 烷基，或 R^{1L1} 與 R^{2L1} 形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。

【第4項】 如申請專利範圍第 3 項所述之綴合物，其中

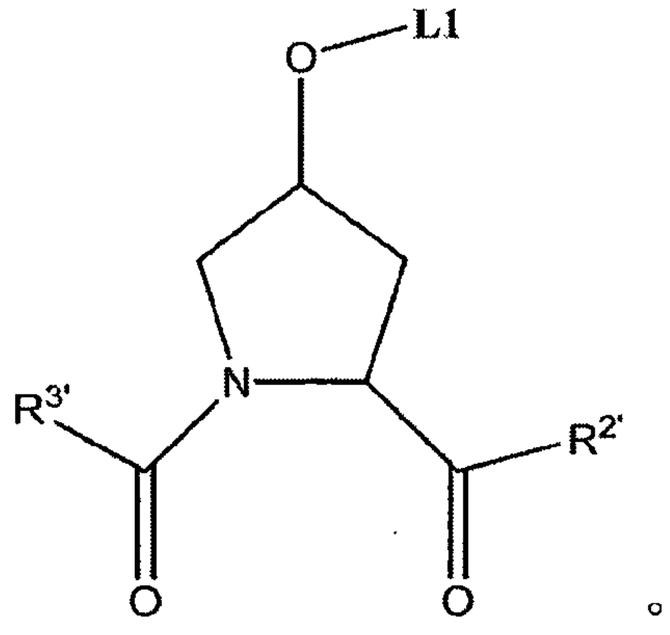
其中所述 L1 選自由以下組成之群組：



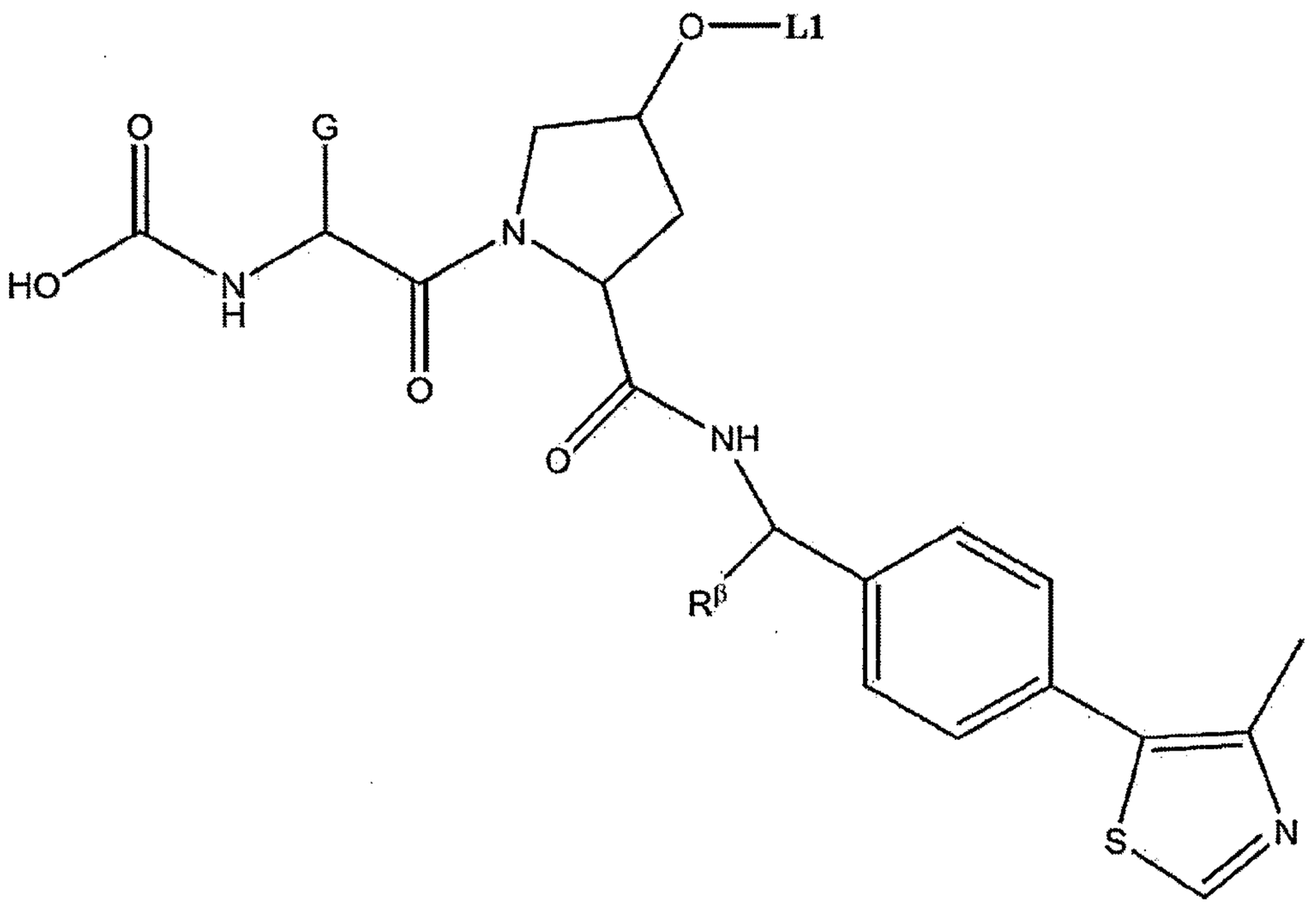
。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述與 Ab 之二硫鍵連接點具有結構—S—Cys—，其中 Cys 係一半胱胺酸殘基。

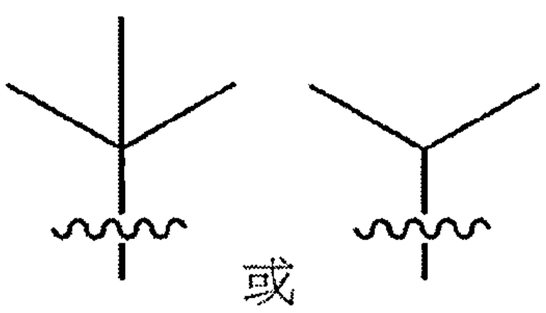
【第6項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 X 及 X'各自係 C=O，且所述 EL3B 係具有以下結構之一殘基：



【第7項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 EL3B 係具有以下結構之一基團的一殘基：

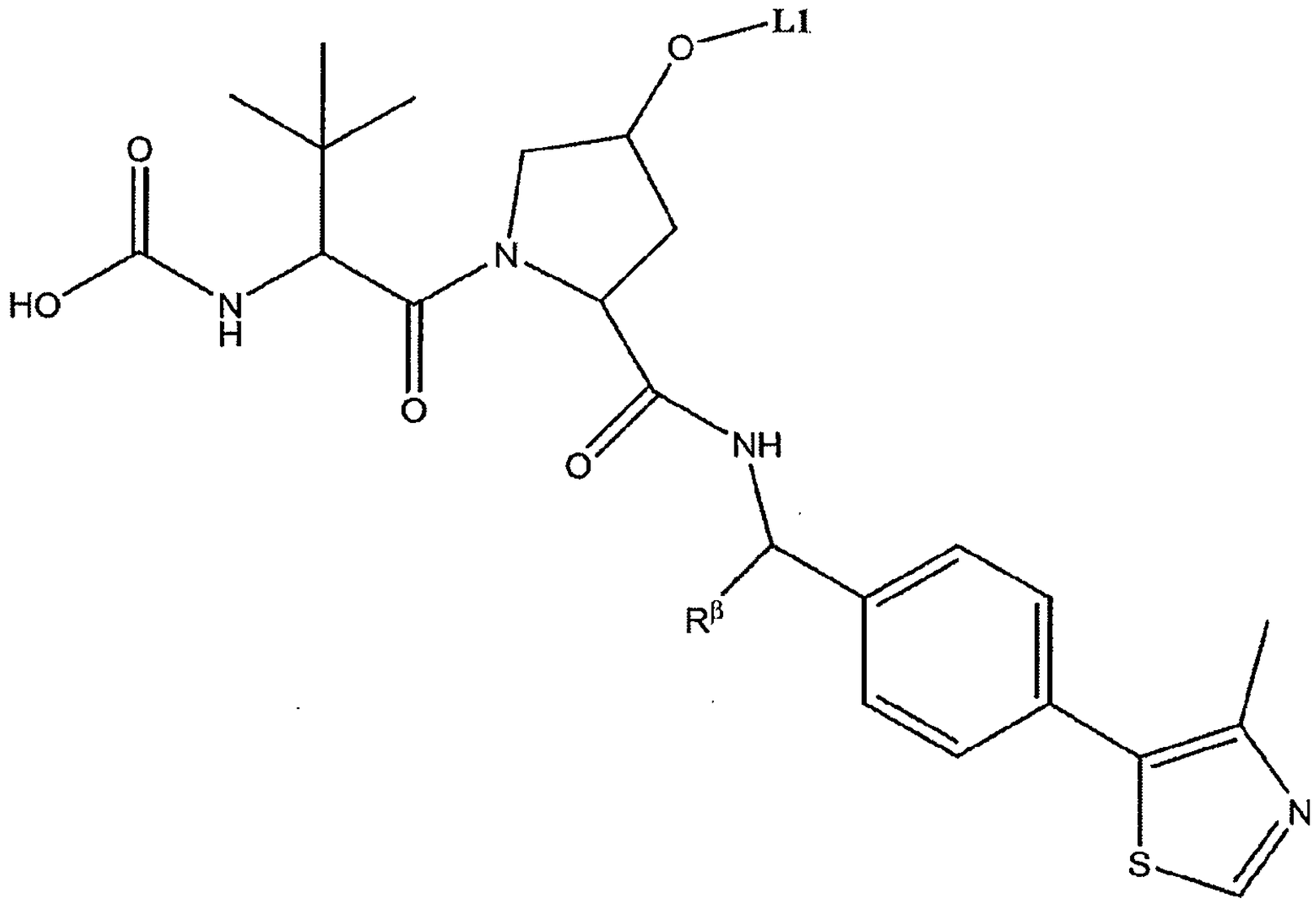


其中，

G 係  或

R^{β} 係氫、甲基、乙基或丙基。

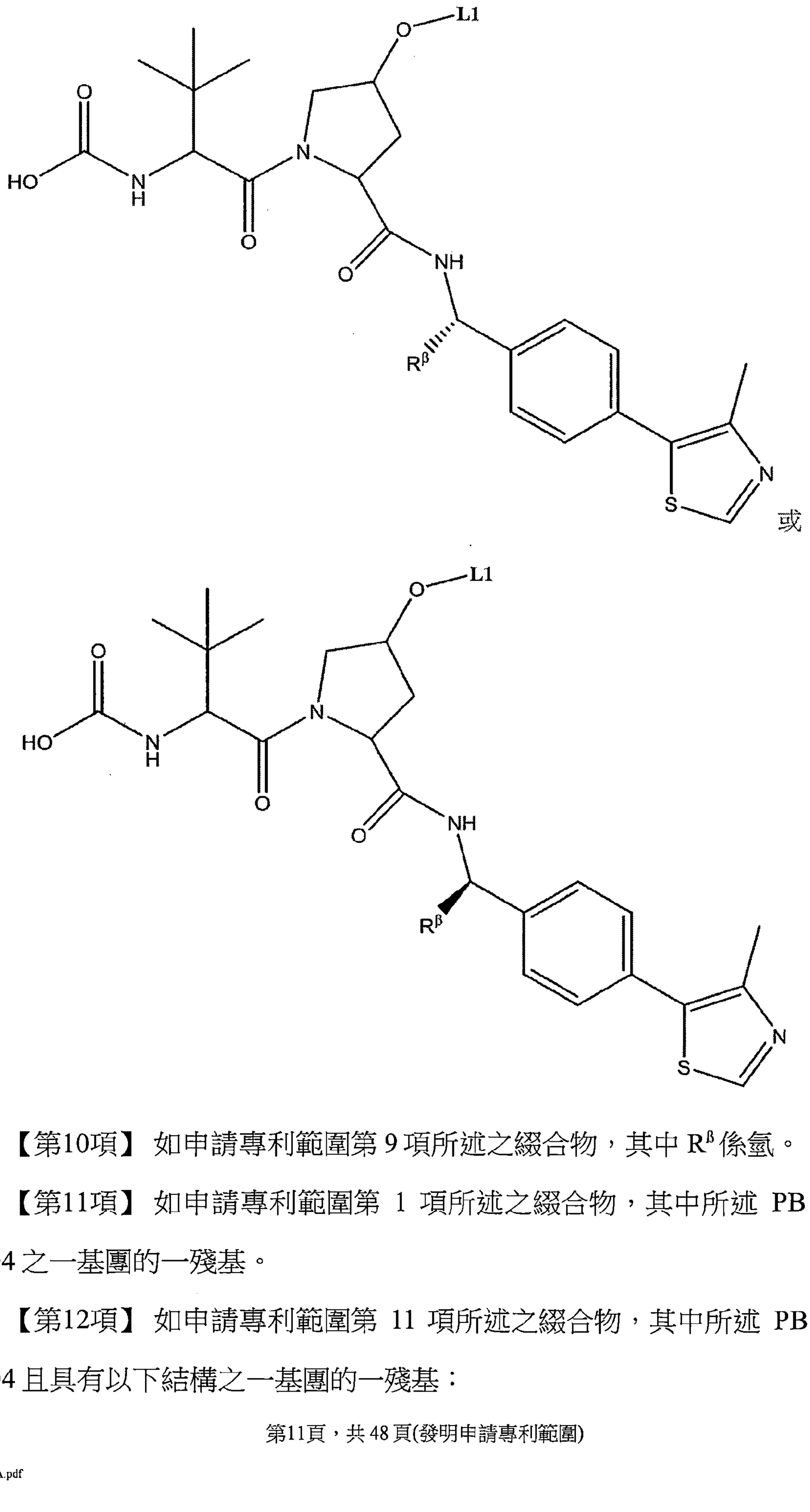
【第8項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 EL3B 係具有以下結構之一基團的一殘基：



其中，

R^{β}係氫、甲基、乙基或丙基。

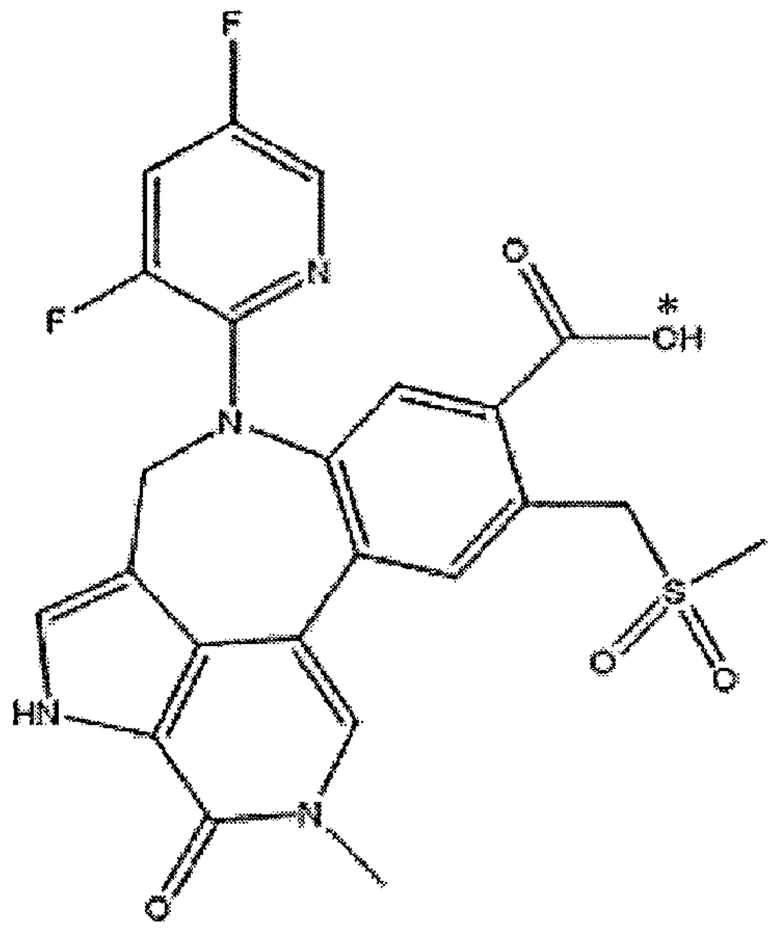
【第9項】 如申請專利範圍第 8 項所述之綴合物，其中所述 EL3B 係具有以下結構之一基團的一殘基：



【第10項】 如申請專利範圍第 9 項所述之綴合物，其中 R^{β} 係氫。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 之一基團的一殘基。

【第12項】 如申請專利範圍第 11 項所述之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之一基團的一殘基：

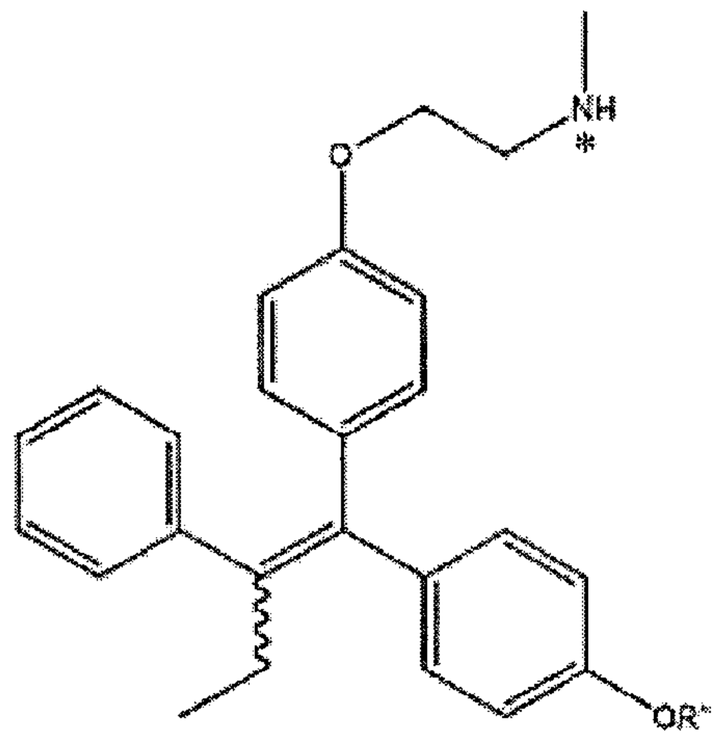


，

其中，*指示與 L2 之共價連接點。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為抗雌激素之一基團的一殘基。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 PB 係結合 ERα 且為具有以下結構之一化合物之一基團的一殘基：



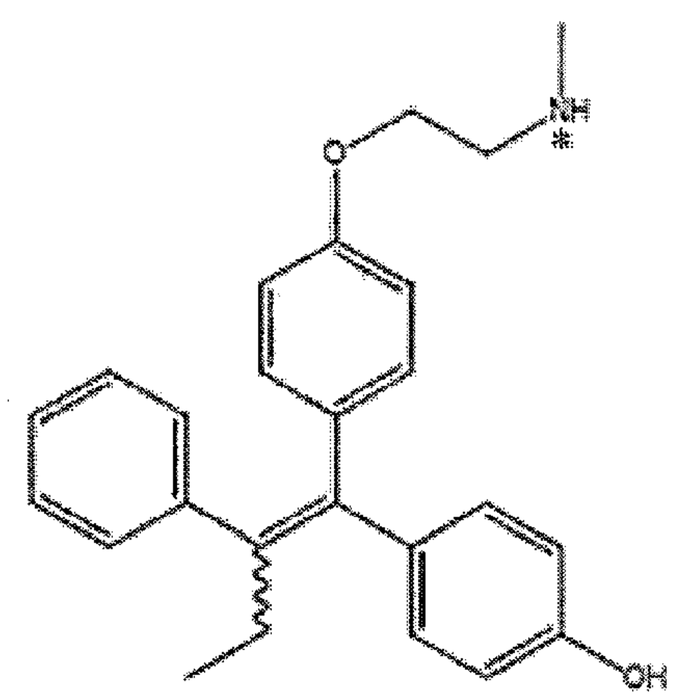
，

其中，

R"係氫、C_1-C_6烷基、苄基、苯基或-(PO_3H_2)，且

*指示與 L2 之共價連接點。

【第15項】 如申請專利範圍第 14 項所述之綴合物，其中所述 PB 係具有以下結構之一化合物的一殘基：



，

其中，

*指示與 L2 之共價連接點。

【第16項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中所述 Ab 係一經半胱胺酸工程改造之抗體或其變異體。

【第17項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 Ab 結合至選自由以下組成之群組的多肽中之一或多者：DLL3、EDAR、CLL1；BMPR1B；E16；STEAP1；0772P；MPF；NaPi2b；Sema 5b；PSCA hlg；ETBR；MSG783；STEAP2；TrpM4；CRIPTO；CD21；CD79b；FcRH2；B7-H4；HER2；NCA；MDP；IL20Rα；短蛋白聚醣；EphB2R；ASLG659；PSCA；GEDA；BAFF-R；CD22；CD79a；CXCR5；HLA-DOB；P2X5；CD72；LY64；FcRH1；IRTA2；TENB2；PMEL17；TMEFF1；GDNF-Ra1；Ly6E；TMEM46；Ly6G6D；LGR5；RET；LY6K；GPR19；GPR54；ASPHD1；酪胺酸酶；TMEM118；GPR172A；MUC16 及 CD33。

【第18項】 如申請專利範圍第 17 項所述之綴合物，其中 Ab 結合至選自由

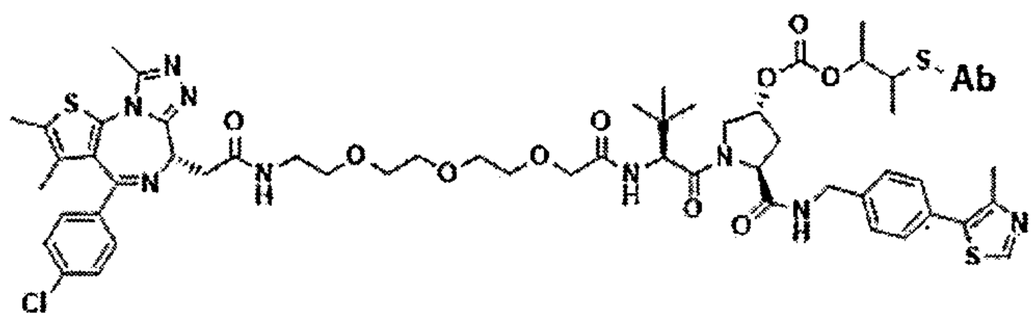
以下組成之群組的多肽中之一或多者：CLL1、STEAP1、NaPi2b、STEAP2、TrpM4、CRIPTO、CD21、CD79b、FcRH2、B7-H4、HER2、CD22、CD79a、CD72、LY64、Ly6E、MUC16 及 CD33。

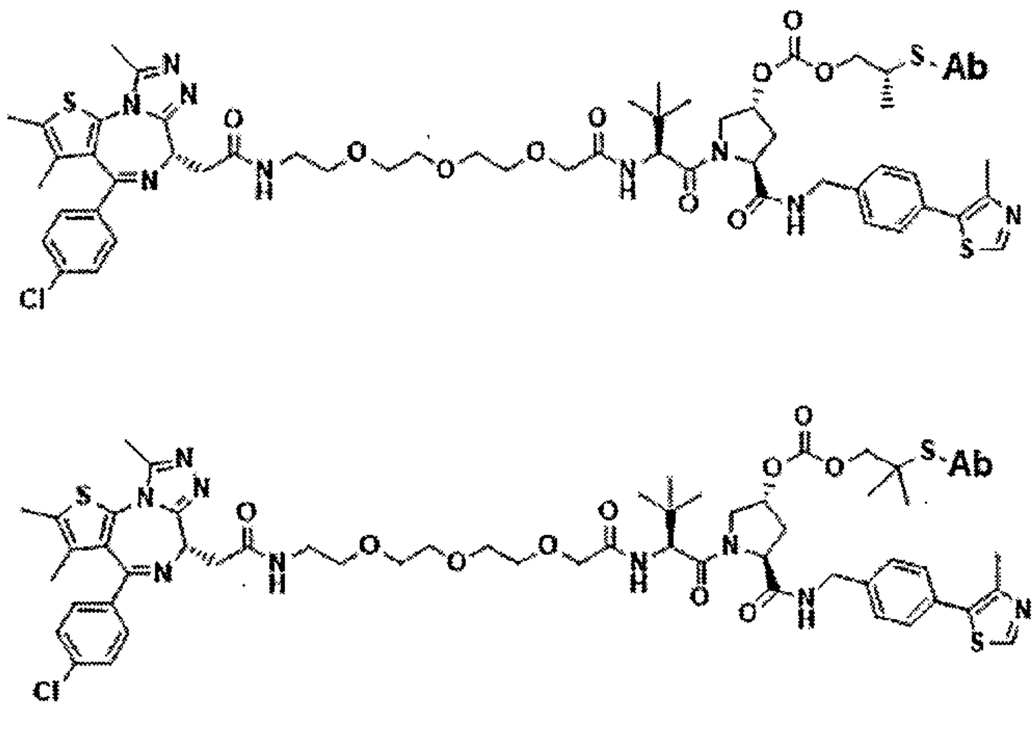
【第19項】 如申請專利範圍第 18 項所述之綴合物，其中 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的一抗體：HER2、B7-H4 及 CD22。

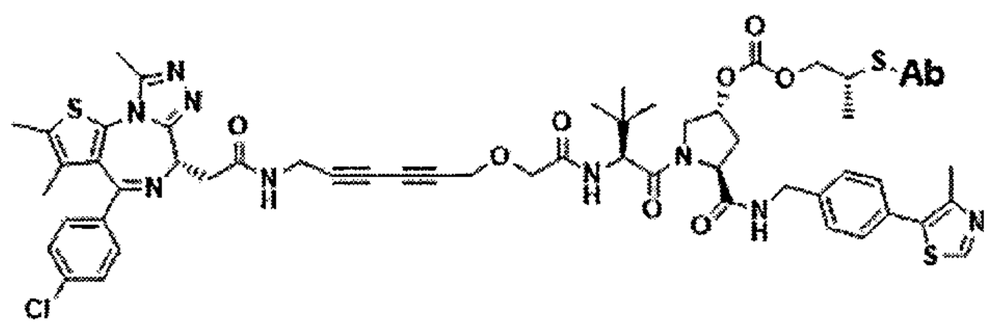
【第20項】 如申請專利範圍第 19 項所述之綴合物，其中所述抗體結合至 HER2。

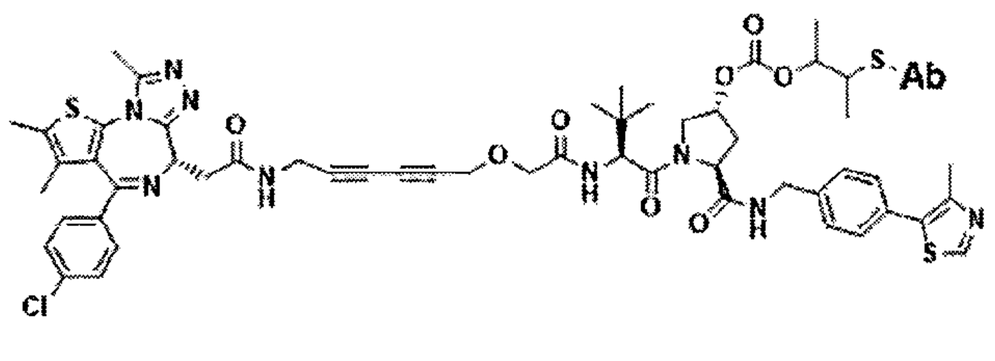
【第21項】 如申請專利範圍第 19 項所述之綴合物，其中所述抗體結合至 B7-H4 或 CD22。

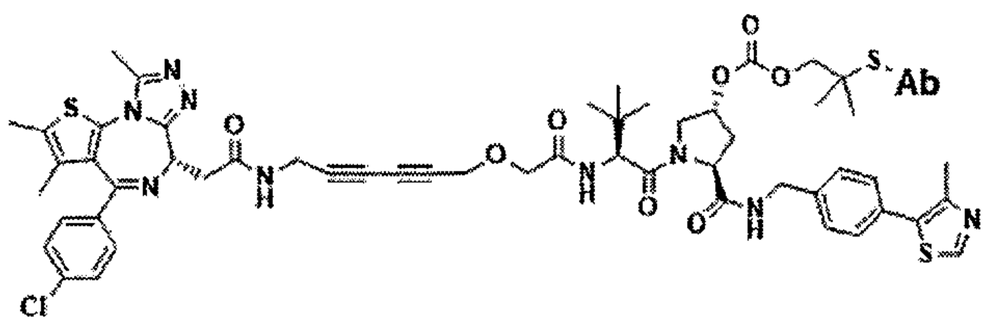
【第22項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其具有以下結構：

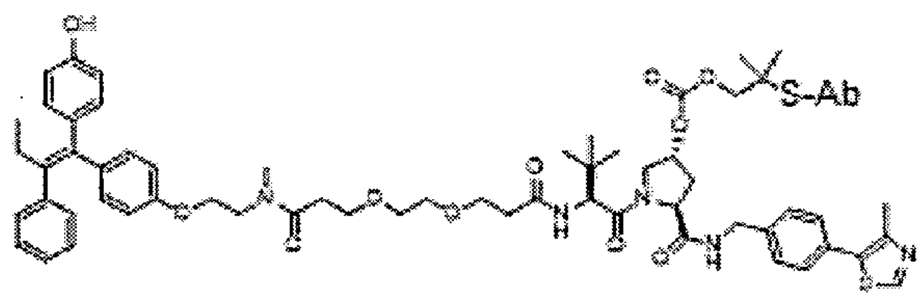


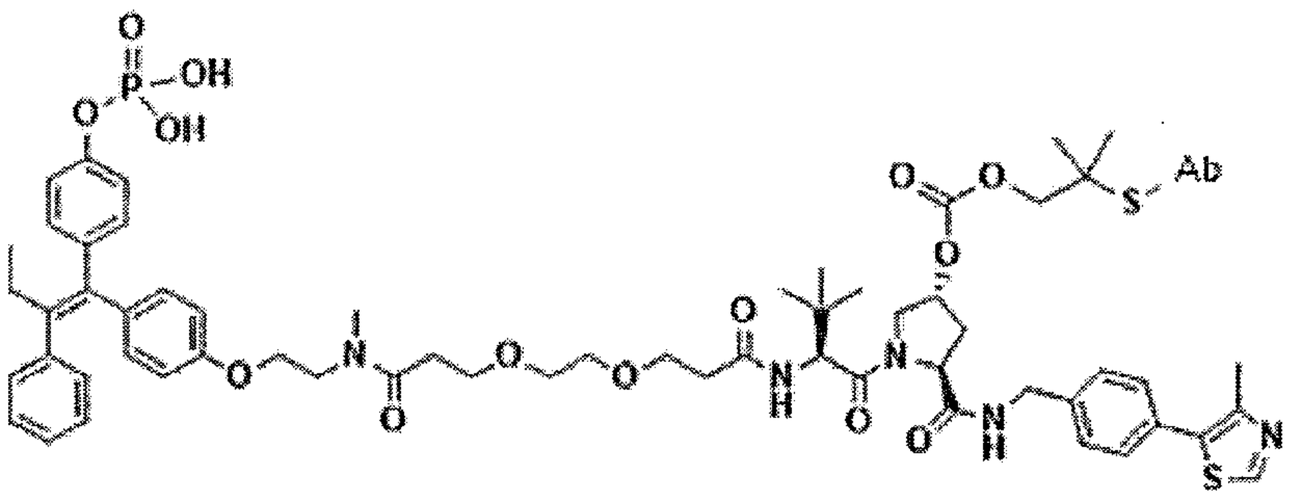


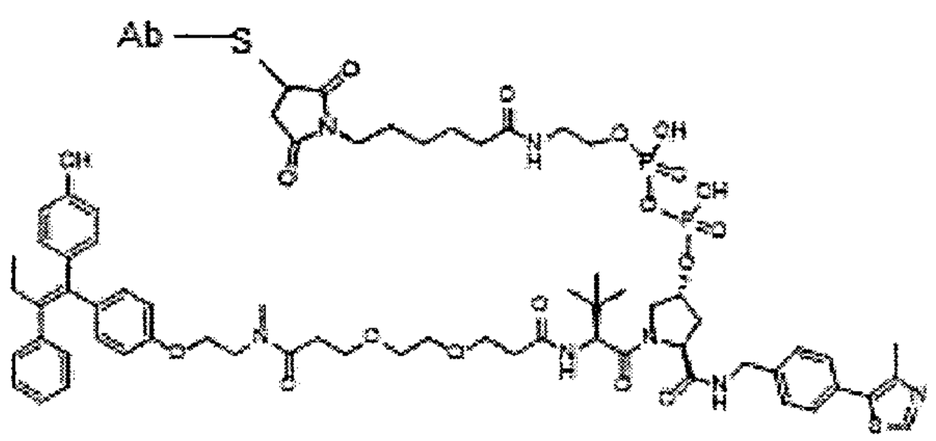


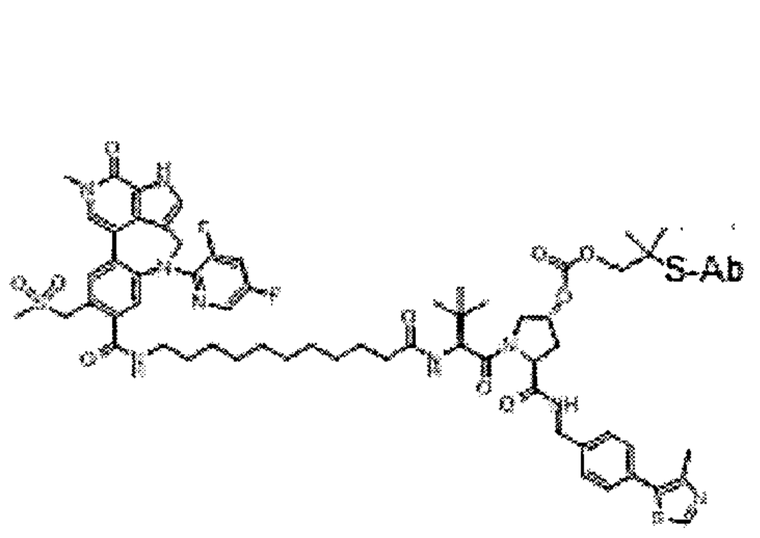


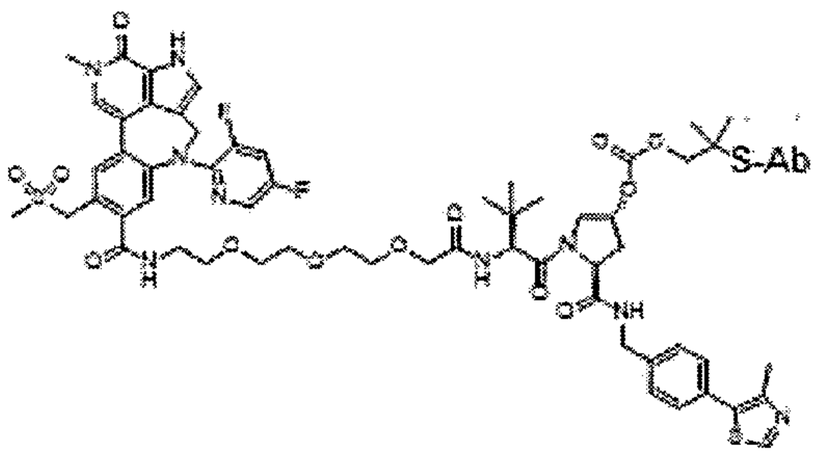


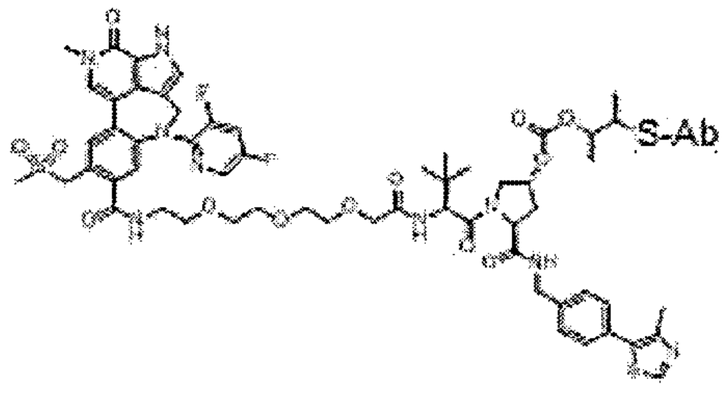


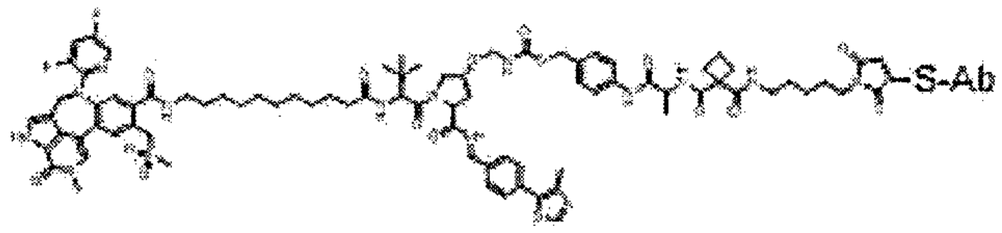


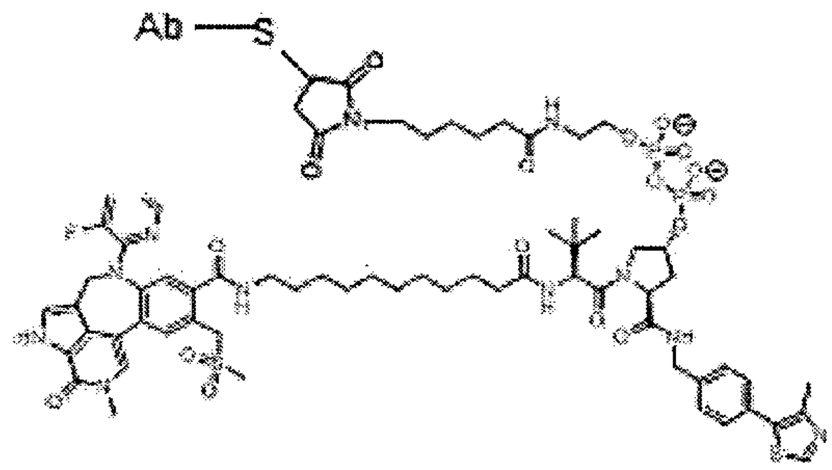


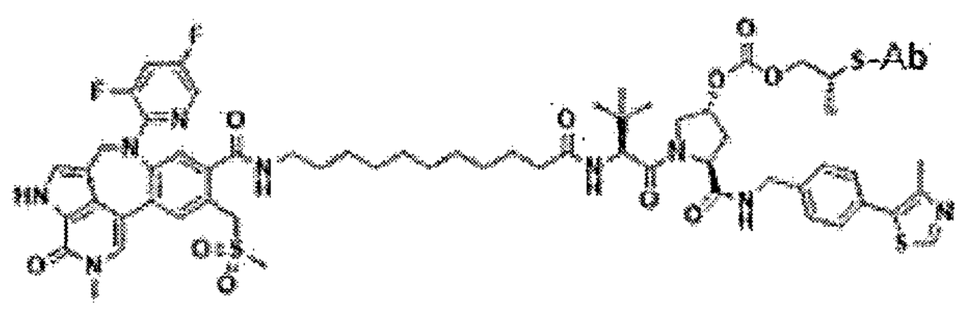


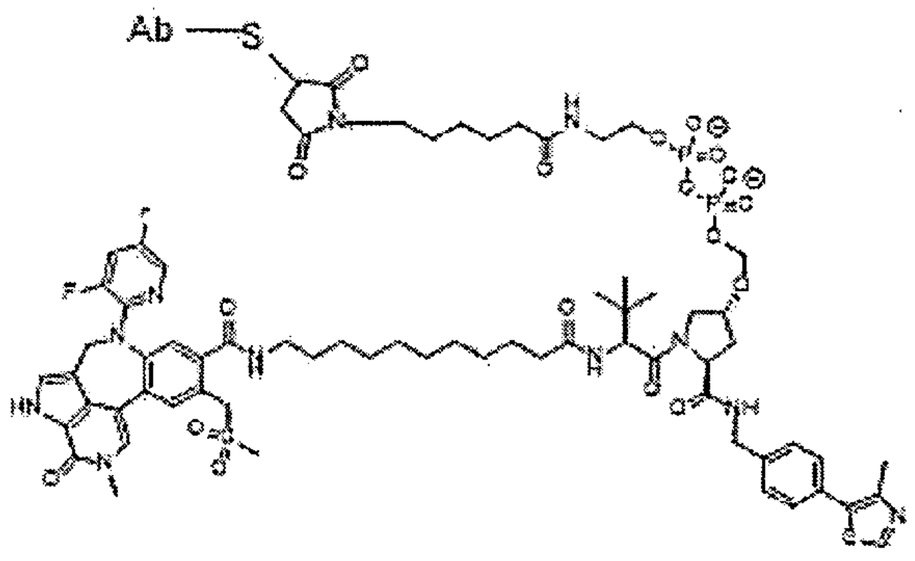


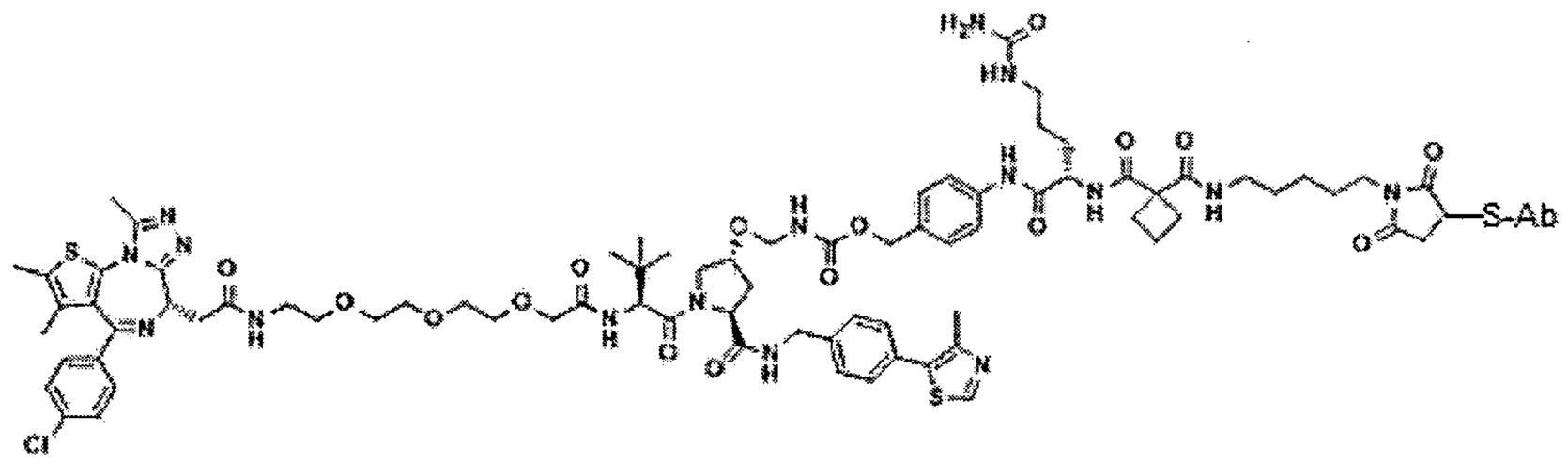

S-Ab


S-Ab

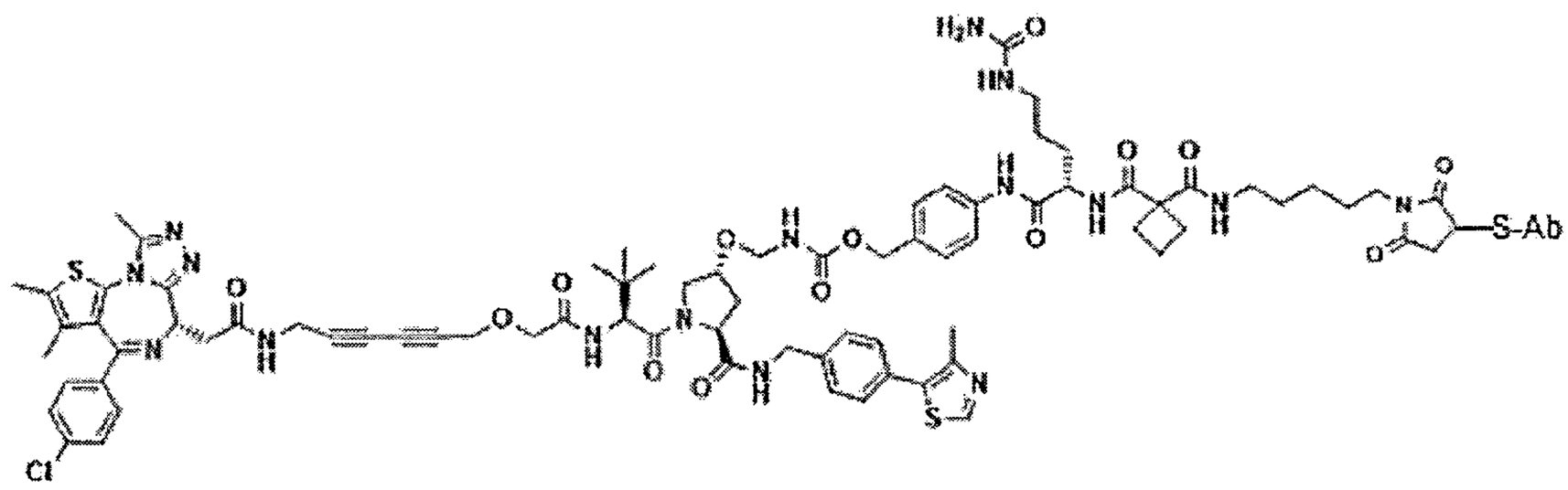

Ab
S


s-Ab



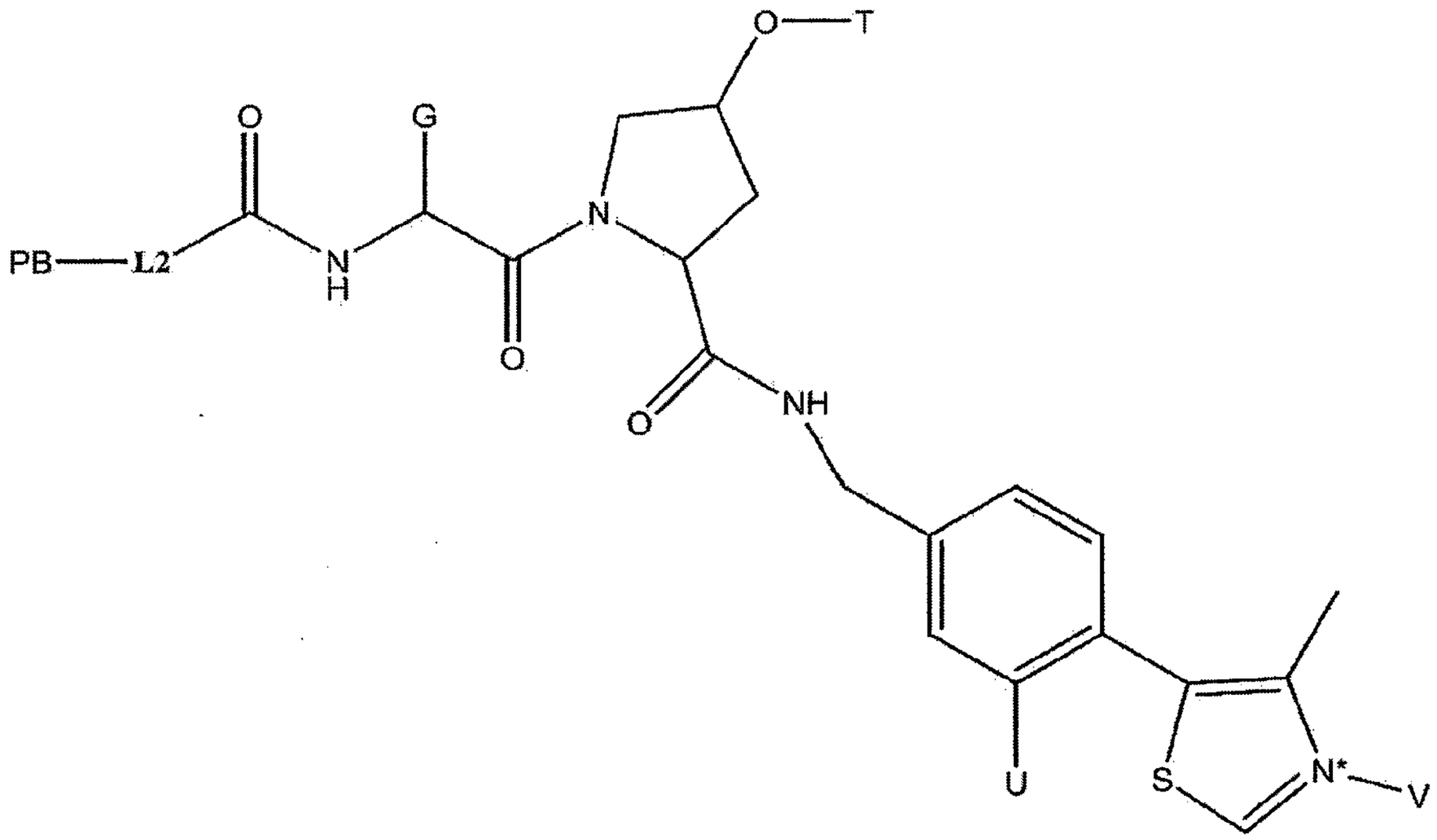


及



。

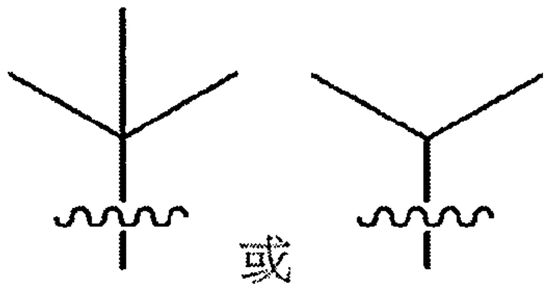
【第23項】一種綴合物，其具有以下結構：



其中，

PB 係一蛋白質結合基團；

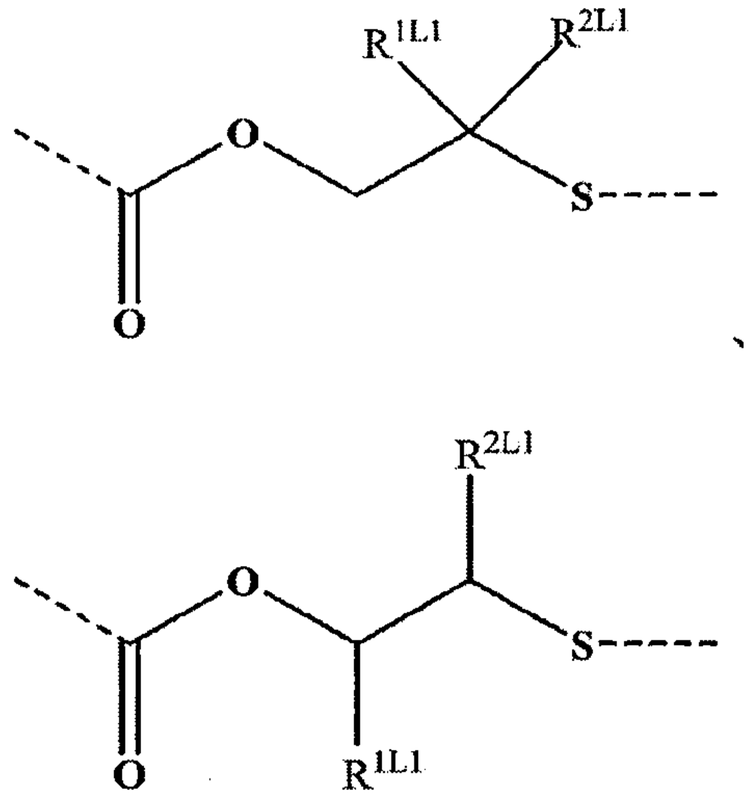
L2 係一連接子-2；

G 係  或 ；

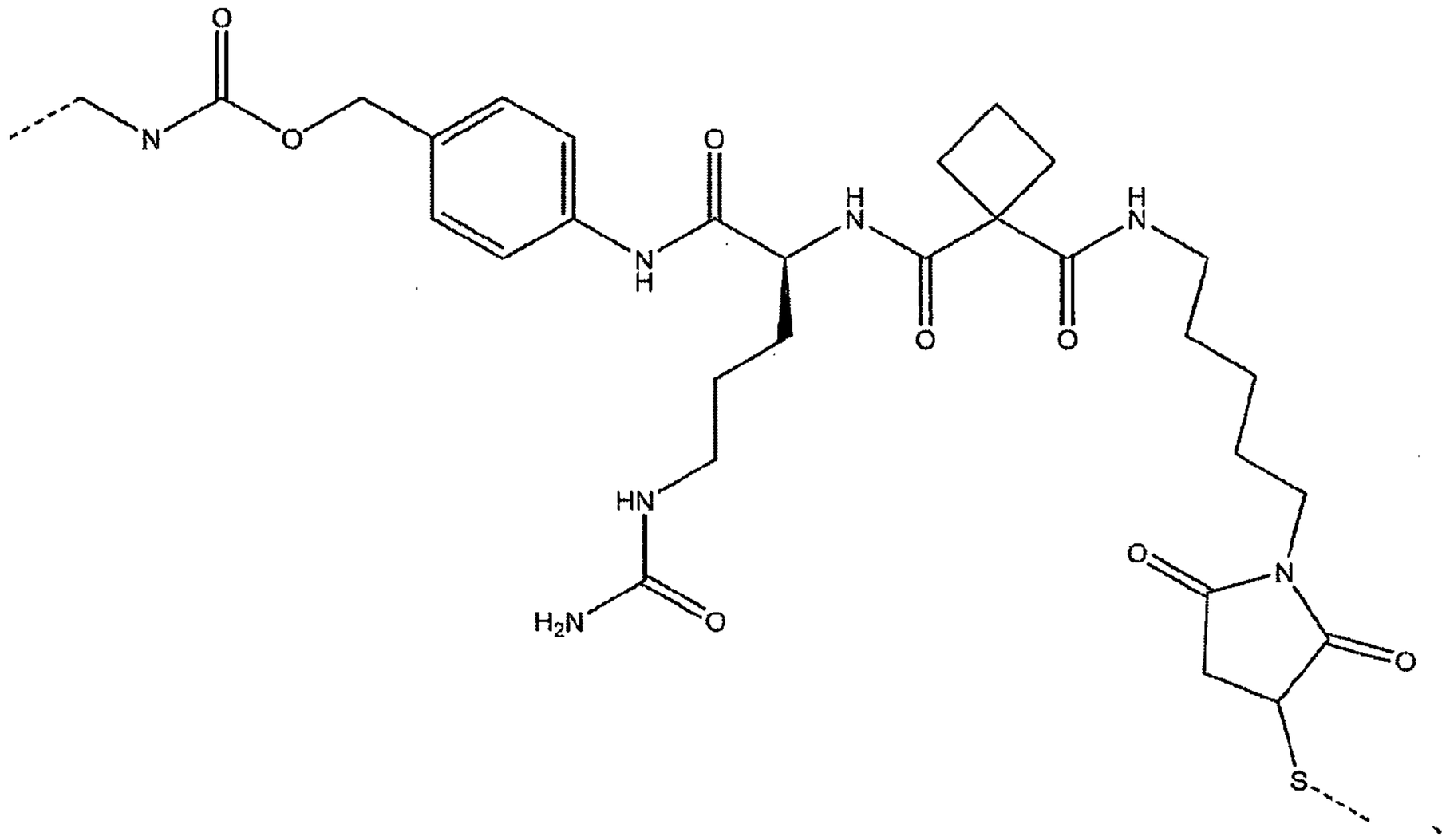
且，

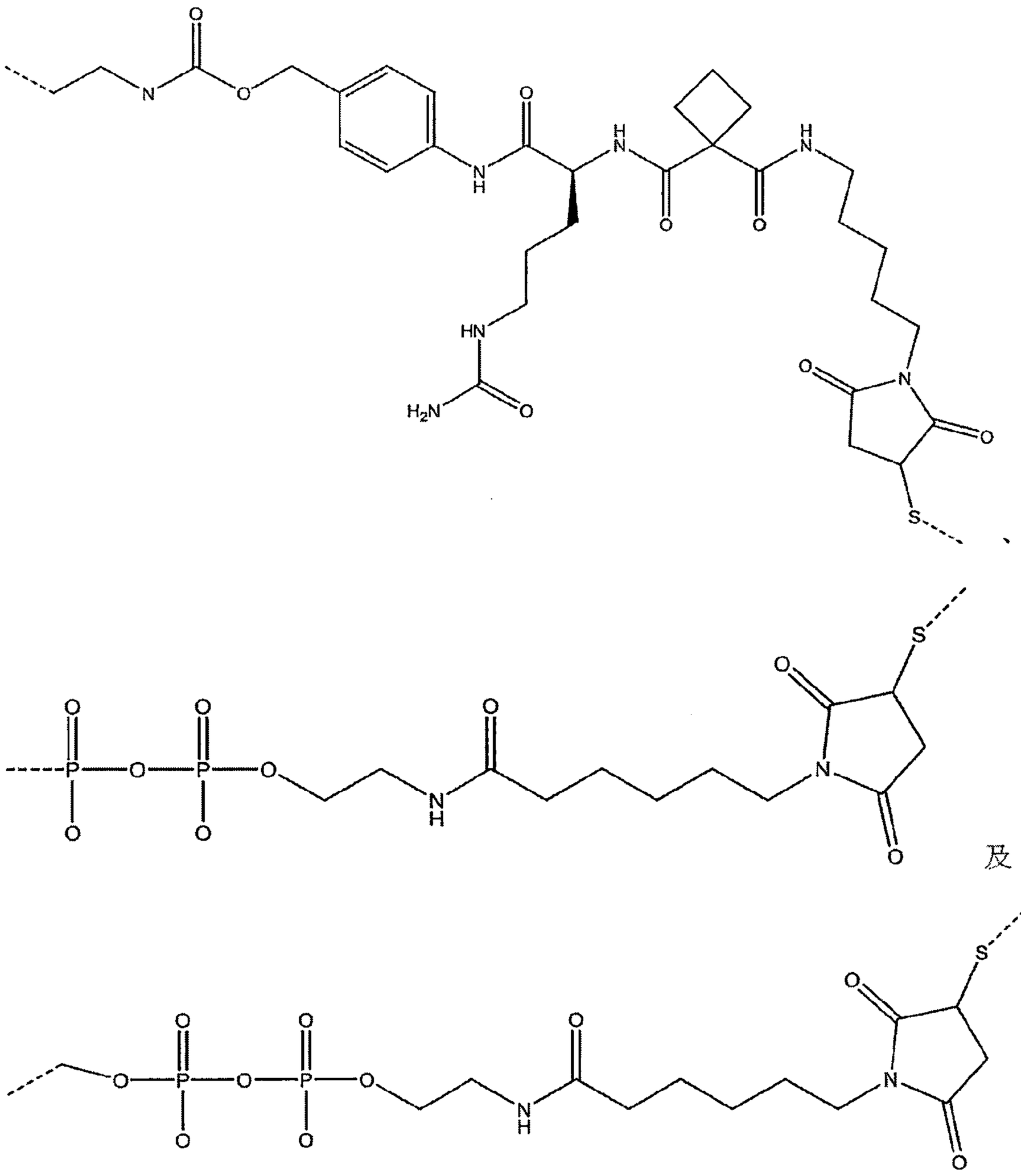
T、U 及 V 中之一者係 L1-AB，其中 L1 係一連接子-1；其限制條件為若 T 係 L1，則 U 係氫，且 V 及*不存在；或若 U 係 L1，則 T 係氫，且 V 及*不存在；或若 V 係 L1，則*係⊕，且 T 及 U 中之每一者係氫。

【第24項】 如申請專利範圍第 23 項所述之綴合物，其中 T 係 L1，其中 L1 選自由以下組成之群組：



其中，R^{1L1}及R^{2L1}獨立地選自 H 及 C_1-C_6烷基，或R^{1L1}與R^{2L1}形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基；

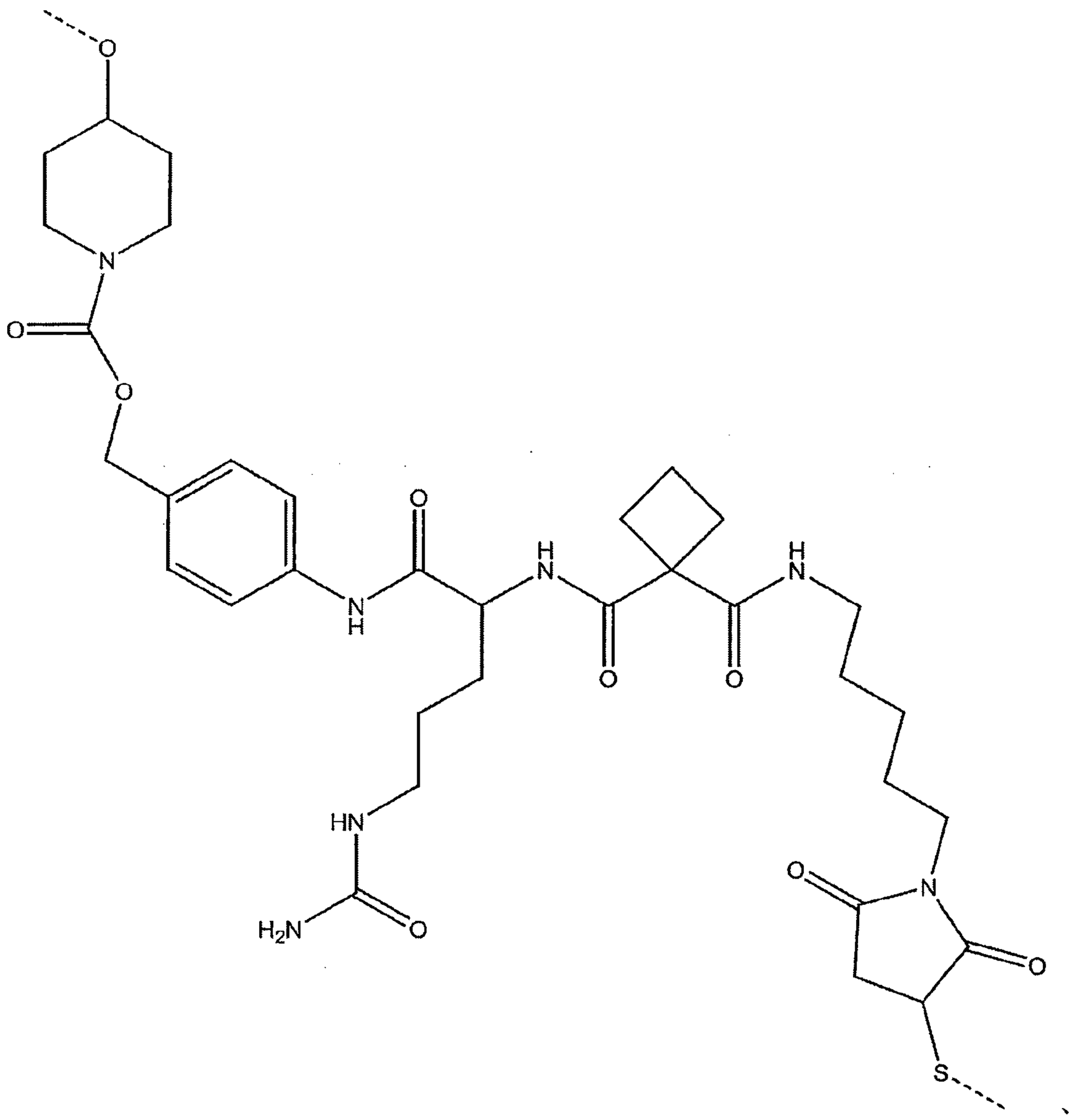


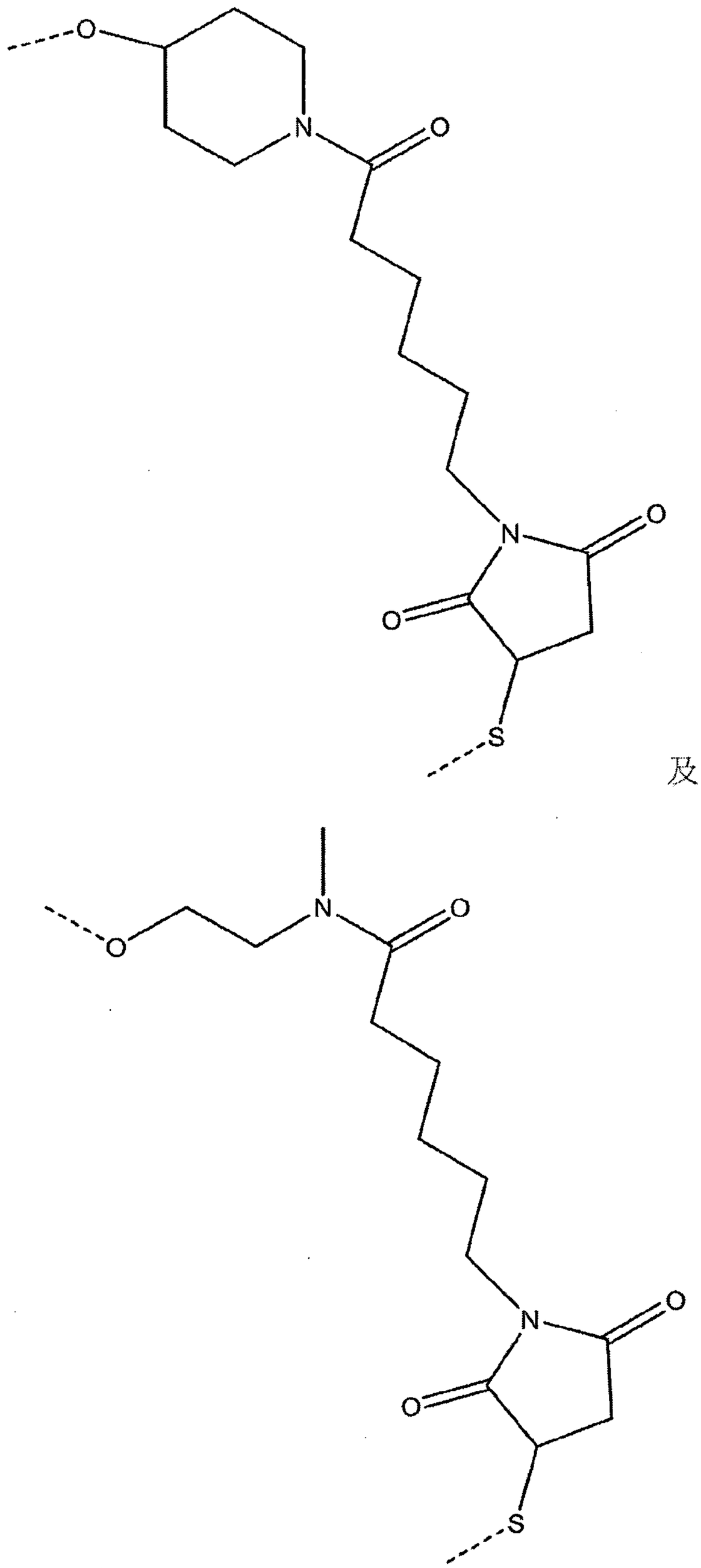


及

。

【第25項】 如申請專利範圍第 23 項所述之綴合物，其中 U 係 L1，其中 L1 選自由以下組成之群組：

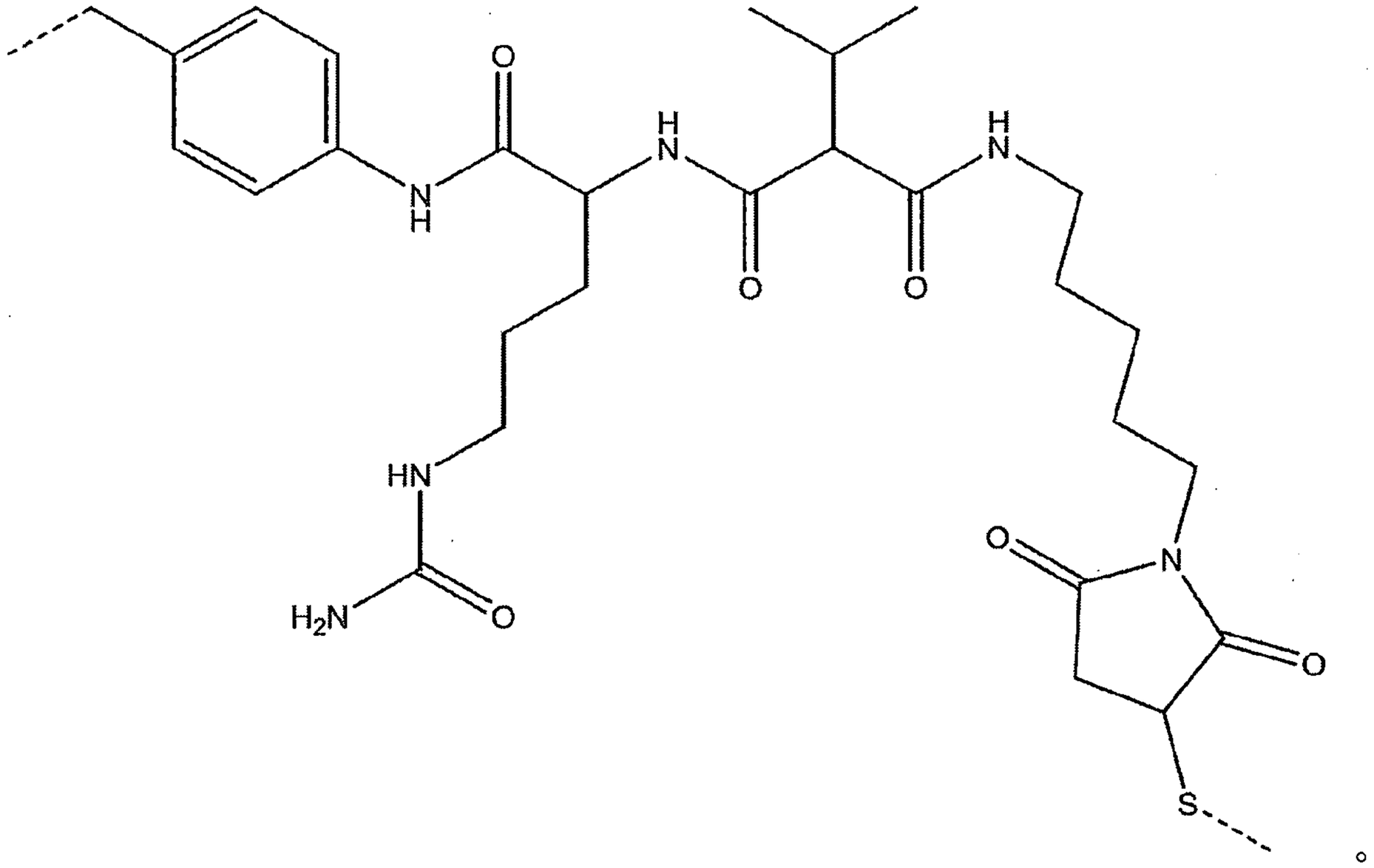




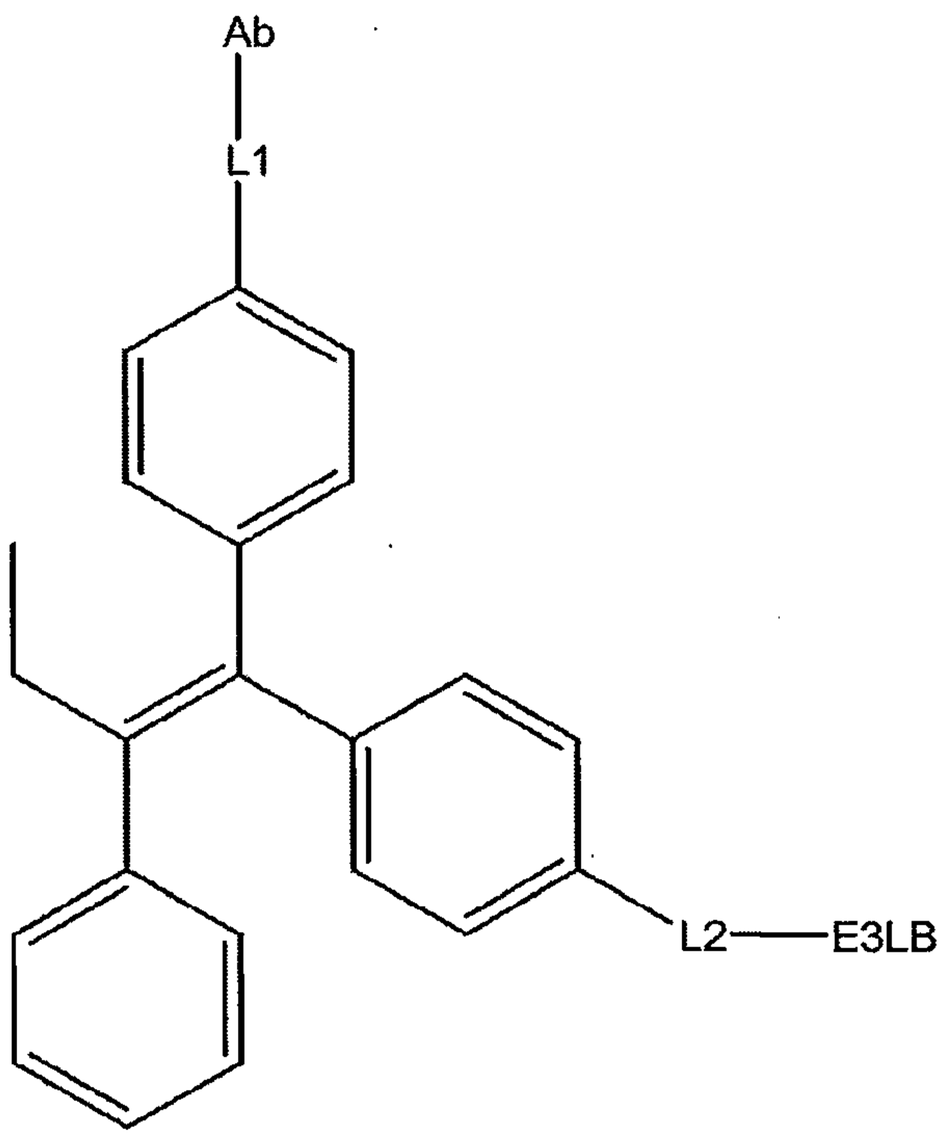
及

。

【第26項】 如申請專利範圍第 23 項所述之綴合物，其中 V 係 L1，其中 L1 選自由以下組成之群組：



【第27項】 一種綴合物，其具有以下結構：



其中，

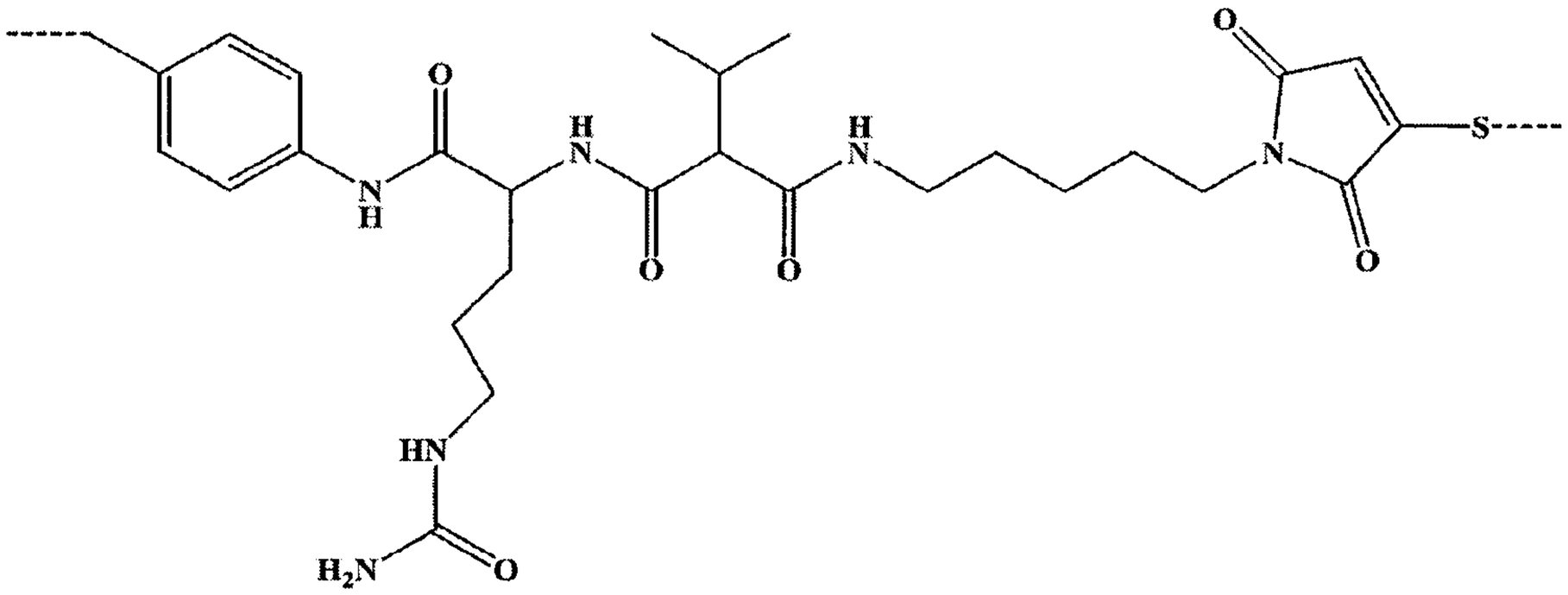
Ab 係經二硫鍵共價結合至 L1 之一抗體；

L2 係共價結合至 E3LB 之一連接子

且，

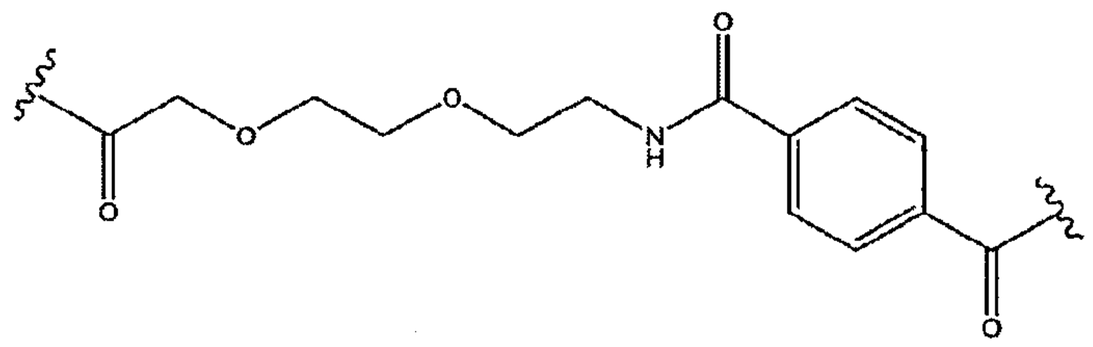
E3LB 係結合一 E3 連接酶之一基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道。

【第28項】 如申請專利範圍第 27 項所述之綴合物，其中 L1 具有以下結構：



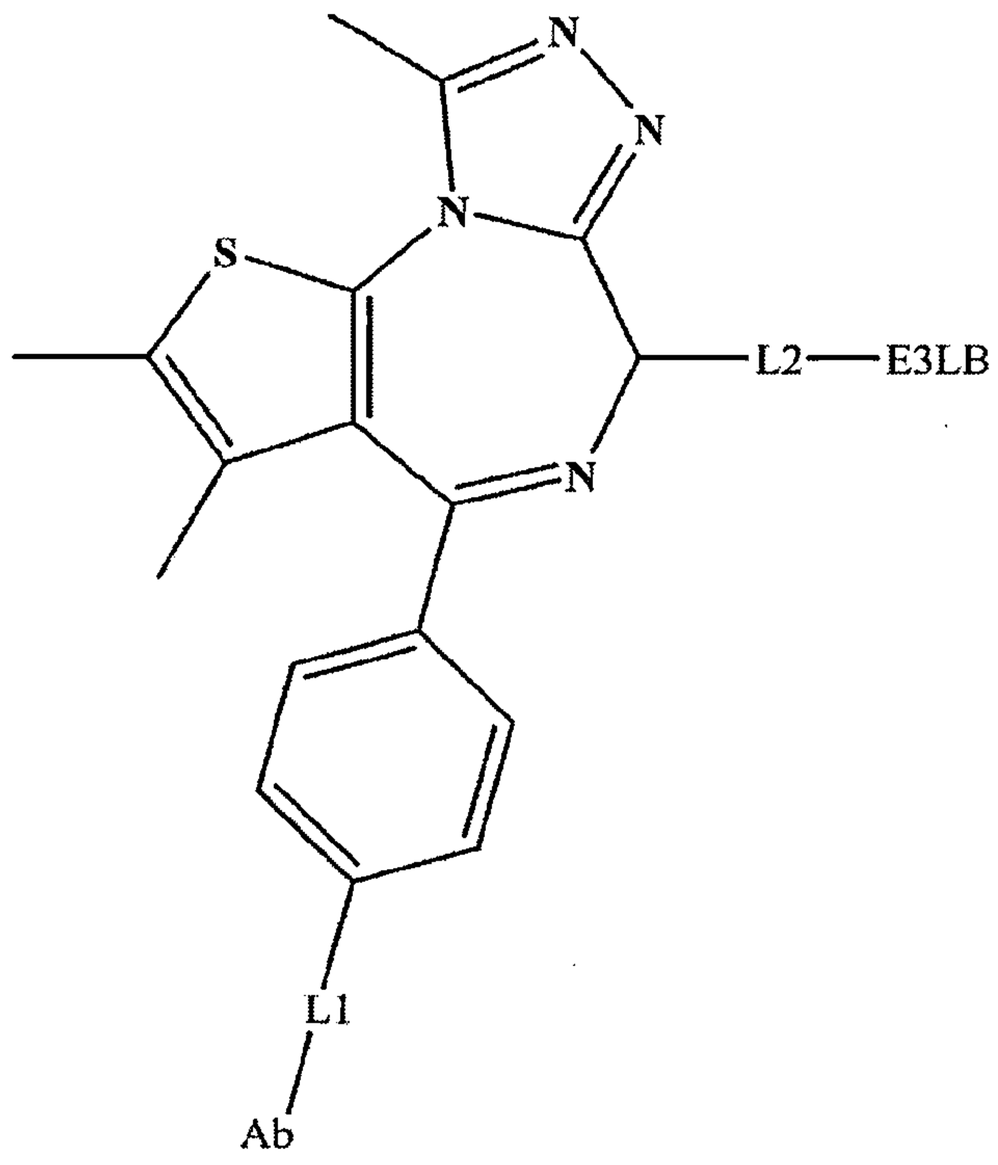
。

【第29項】 如申請專利範圍第 28 項所述之綴合物，其中 L2 具有以下結構：



。

【第30項】 一種綴合物，其具有以下結構：



其中，

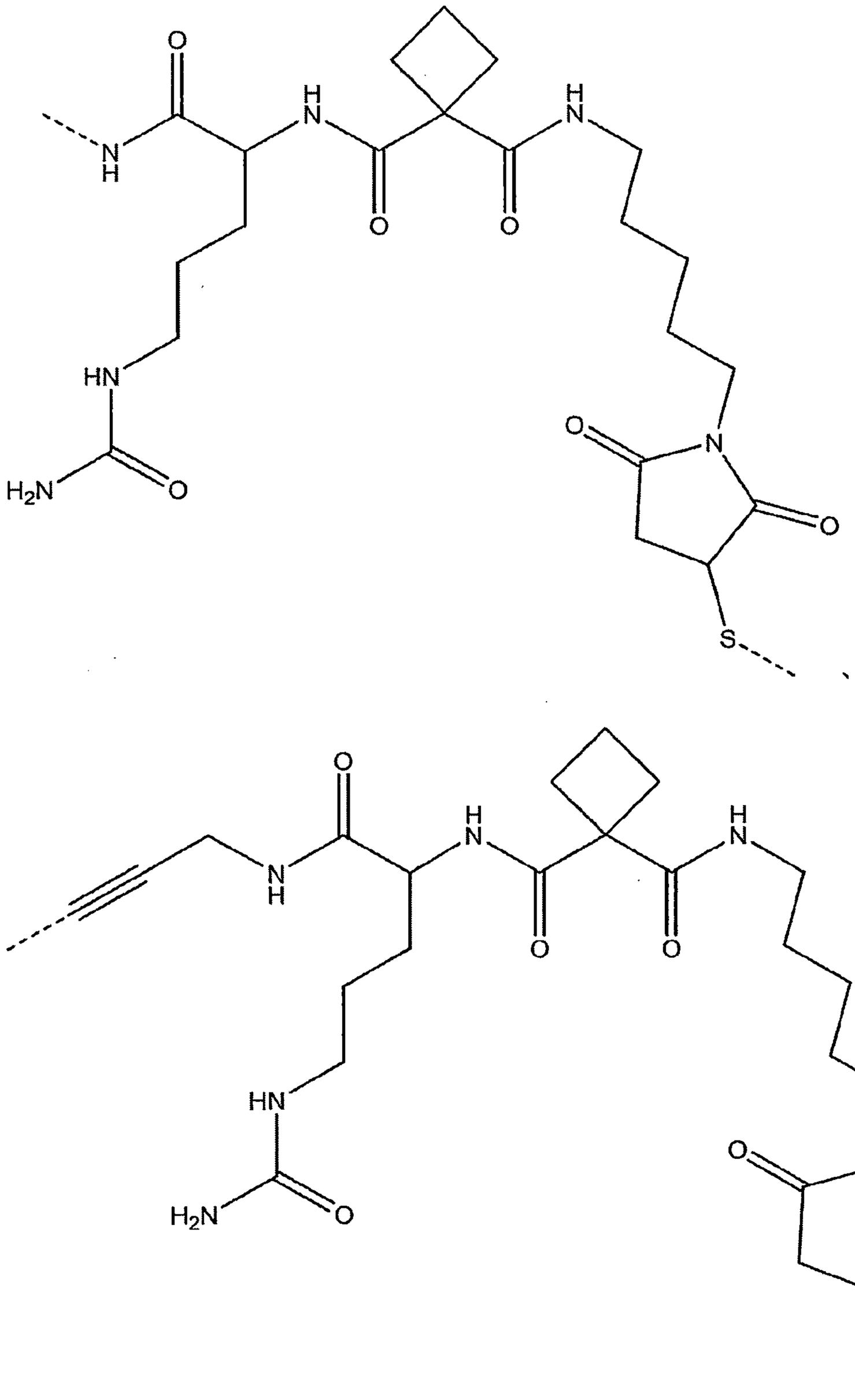
Ab 係經二硫鍵共價結合至 L1 之一抗體；

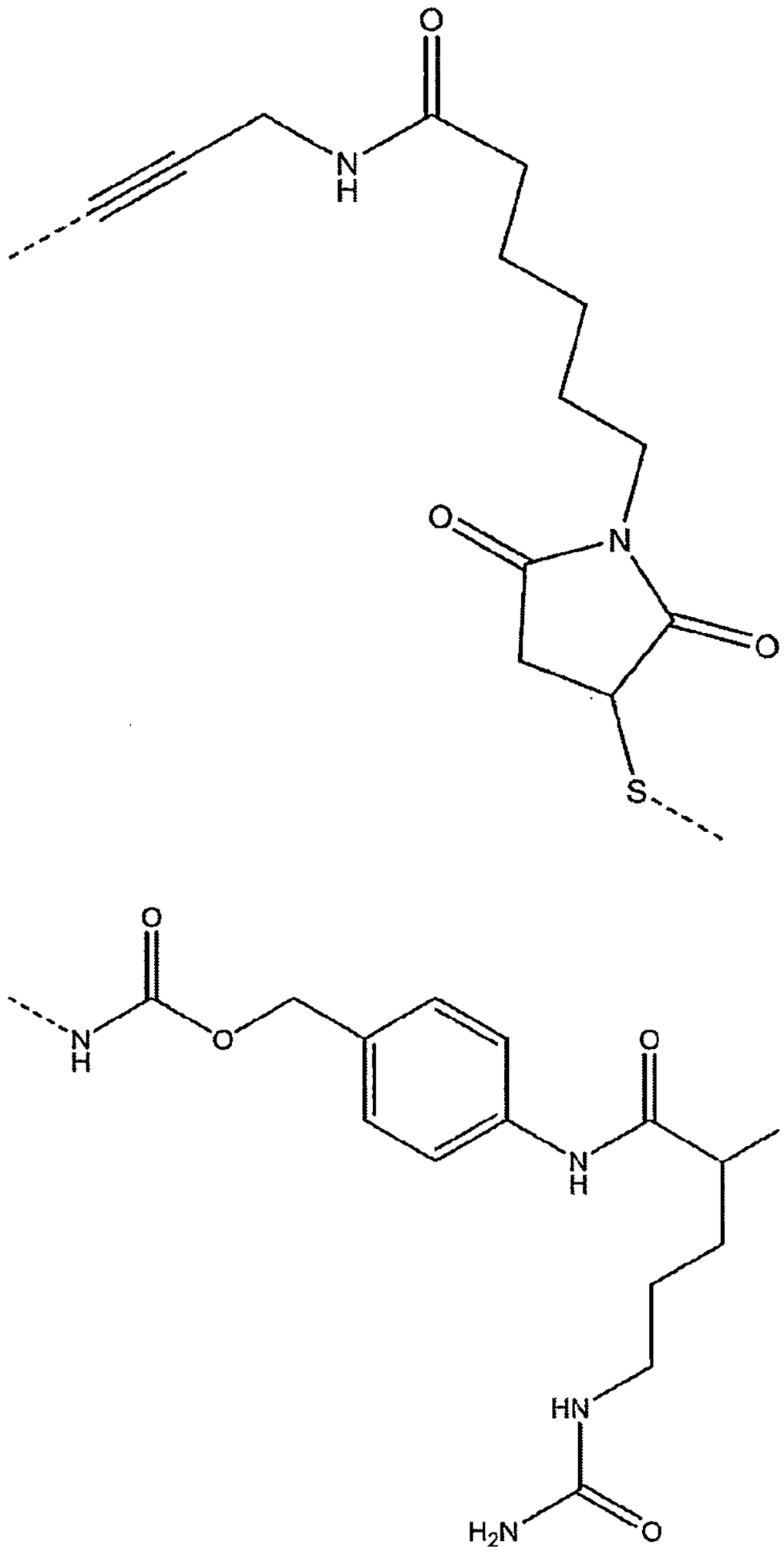
L2 係共價結合至 E3LB 之一連接子

且，

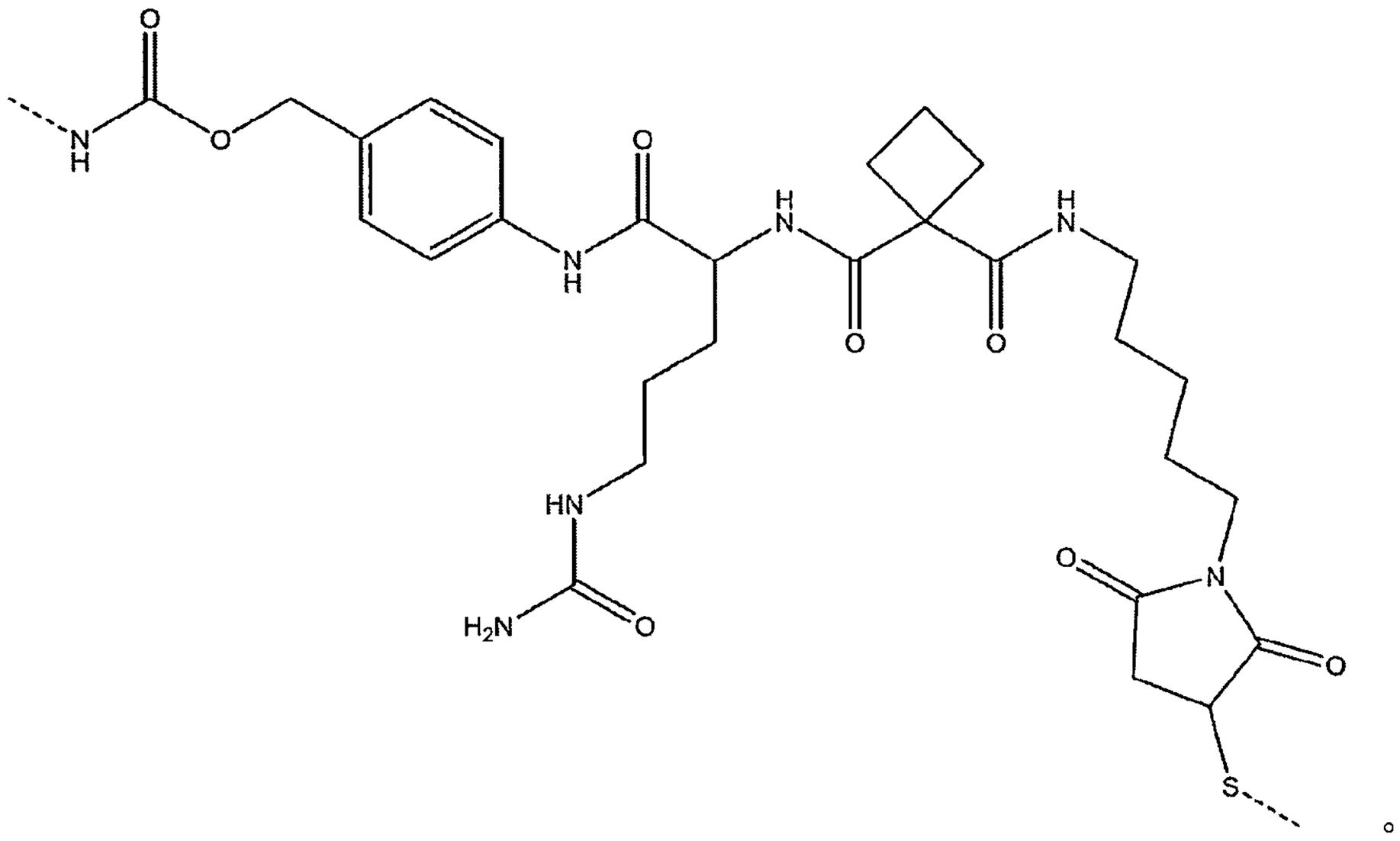
E3LB 係結合一 E3 連接酶之一基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道。

【第31項】 如申請專利範圍第 30 項所述之綴合物，其中 L1 選自由以下組成之群組：

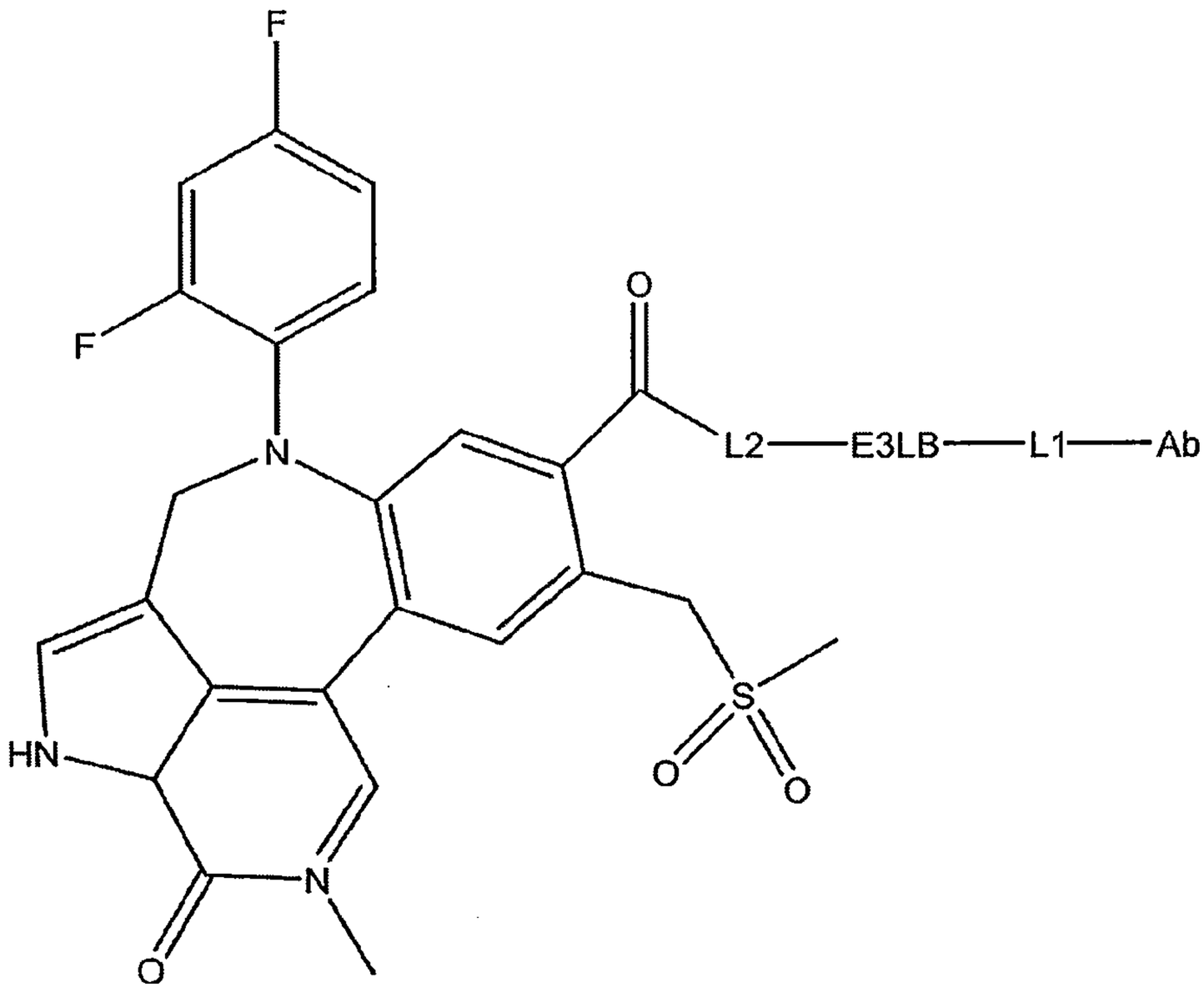




及



【第32項】 一種綴合物，其具有以下結構：



其中，

Ab 係經二硫鍵共價結合至 L1 之一抗體；

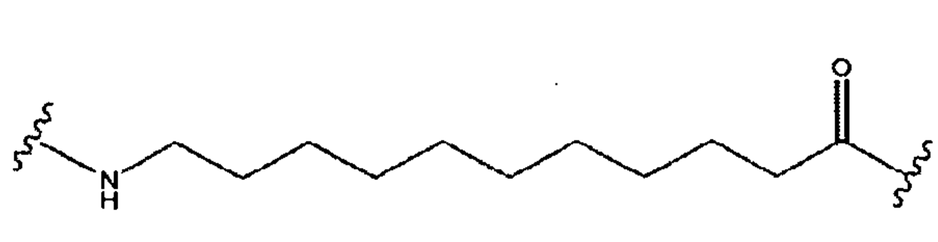
L1 係共價結合至 E3LB 之一連接子；

E3LB 係結合一 E3 連接酶之一基團，其中所述 E3 連接酶係逢希伯-林道，

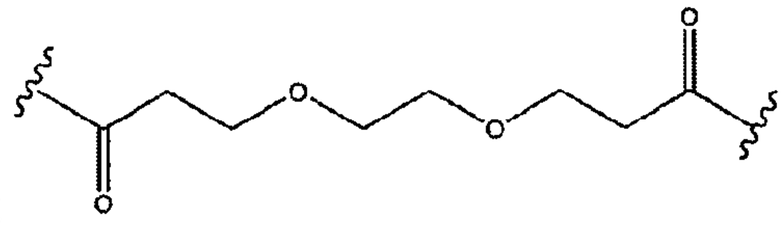
且，Z

L2 係共價結合至 E3LB 之一連接子。

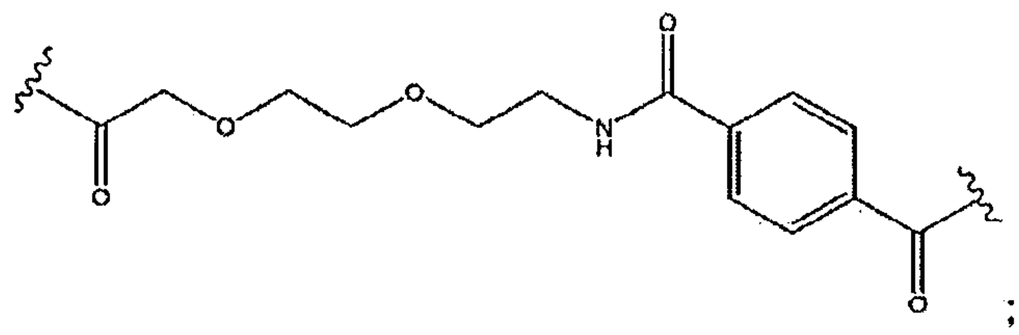
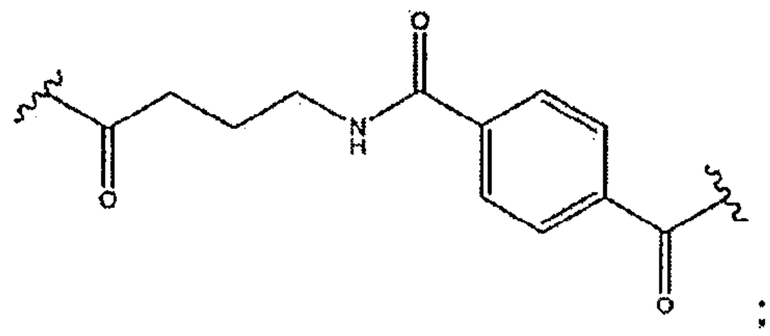
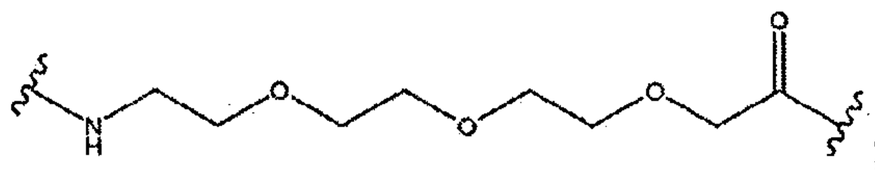
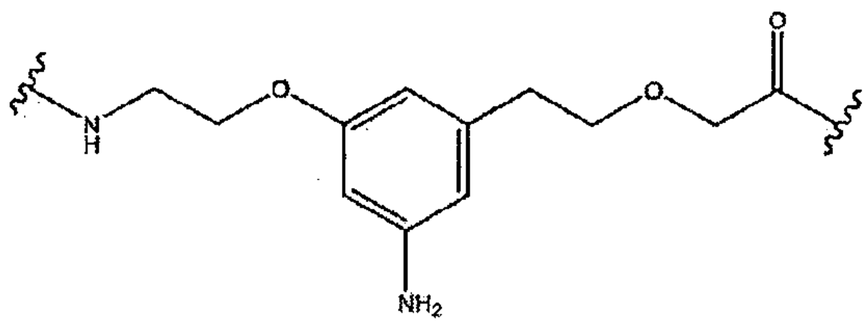
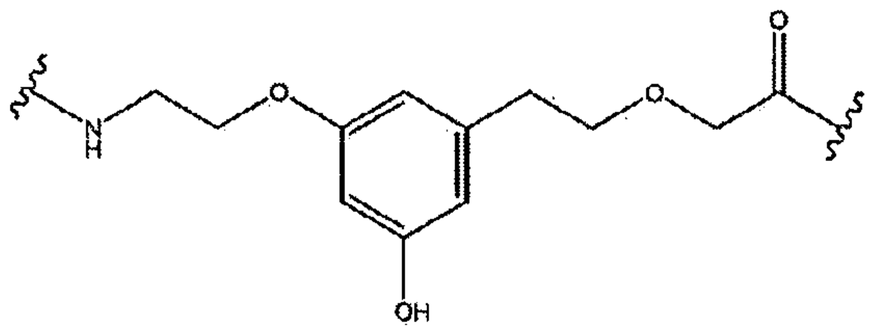
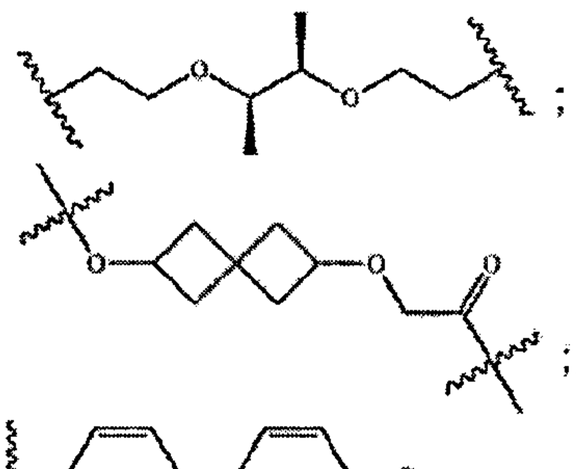
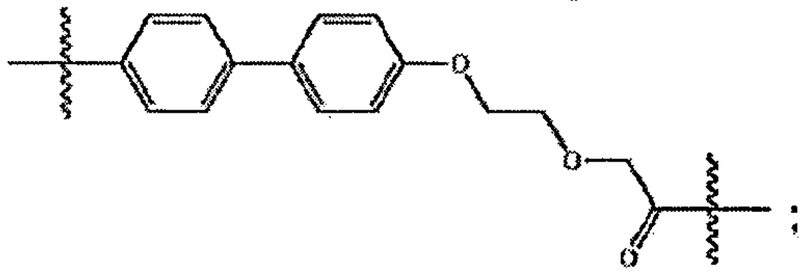
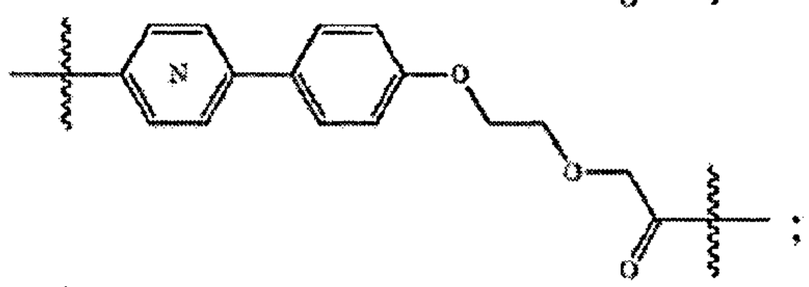
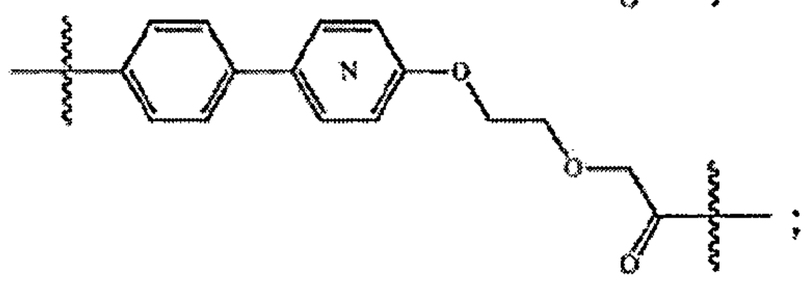
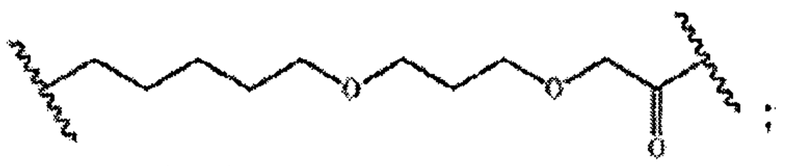
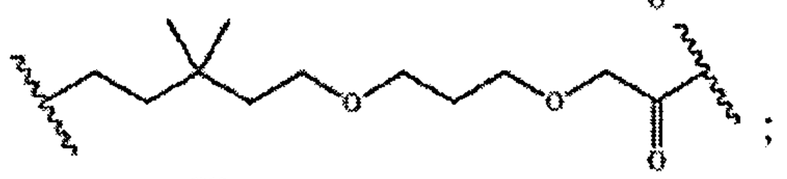
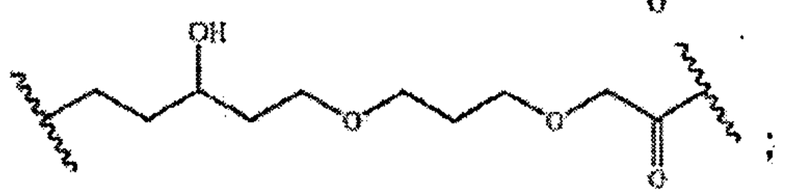
【第33項】 如申請專利範圍第 32 項所述之綴合物，其中 L1 選自由以下組成之群組：

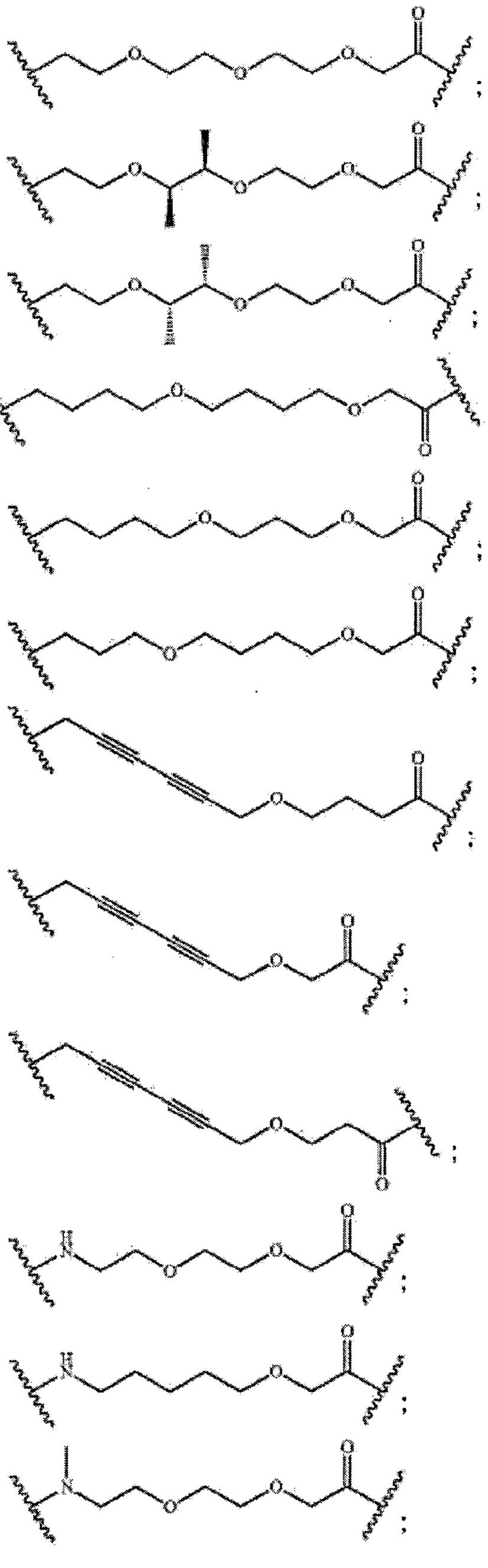


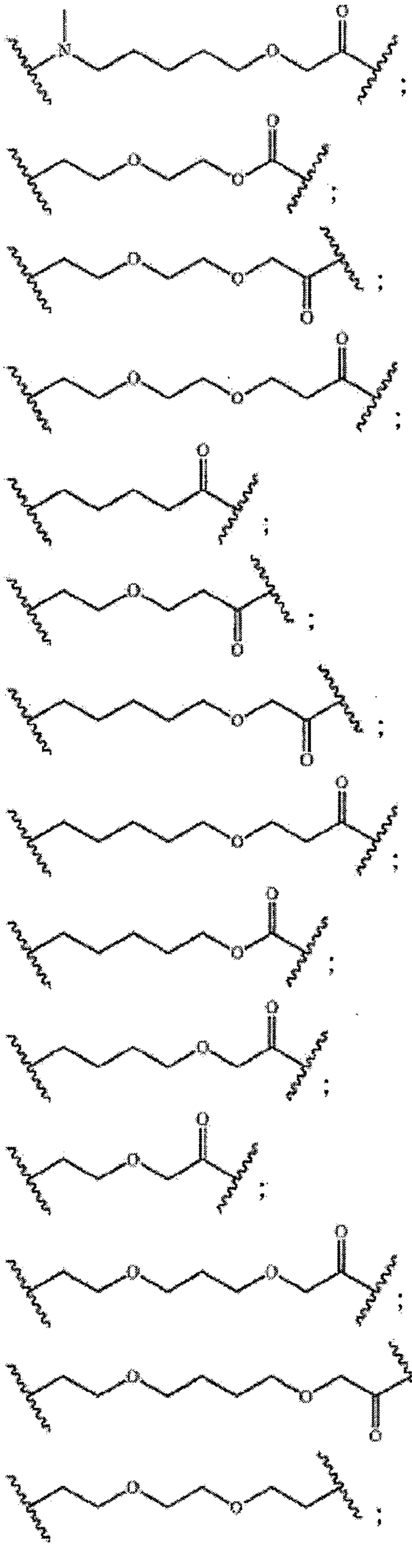
；

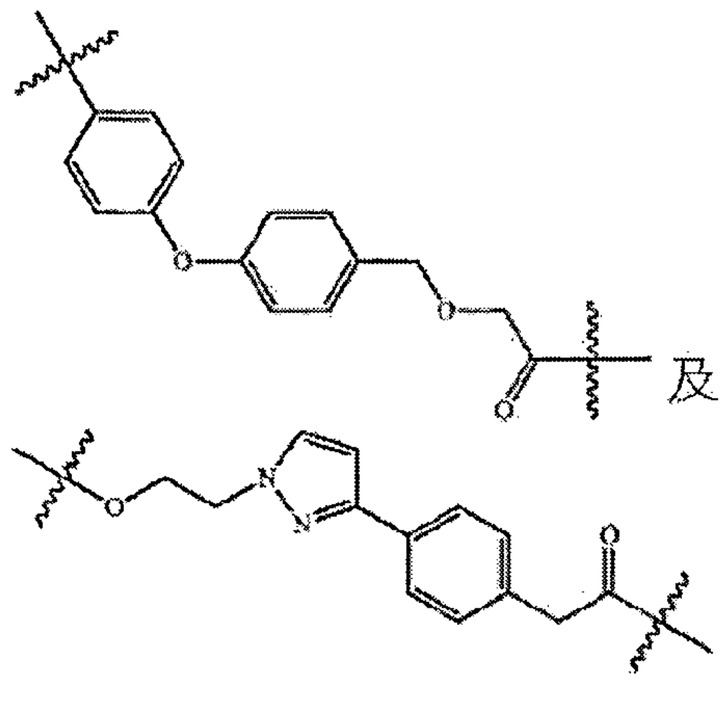


；


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;







及

。

【第34項】 如申請專利範圍第 1 項、第 23 項、第 27 項、第 30 項及第 32 項中任一項所述之綴合物，其中 L1 係由以下式表示之一肽模擬物連接子：

—Str—(PM)—Sp—

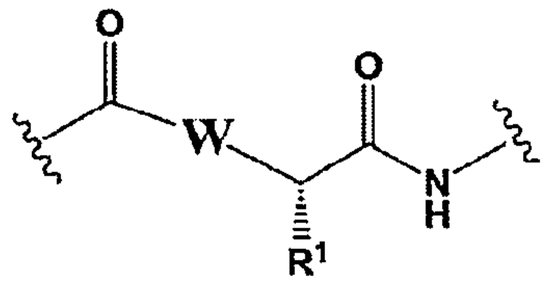
其中，

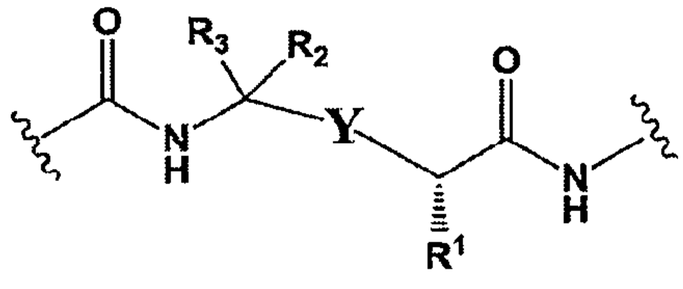
Str 係共價連接至 Ab 之一延伸子單元；

Ab 係一抗體；

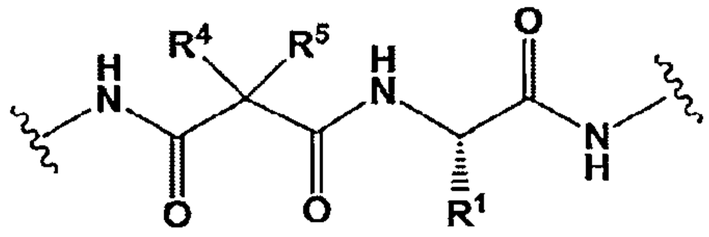
Sp 係共價連接至一 CIDE 部分之一鍵或間隔單元；

PM 係選自由以下組成之群組的一非肽化學部分：





及



W 係-NH-雜環烷基-或雜環烷基；

Y 係雜芳基、芳基、-C(O)C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烷基-NH_2、C_1-C_6 伸烷基-NH-CH_3、C_1-C_6 伸烷基-N-$(CH_3)_2$、C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 伸烷基；

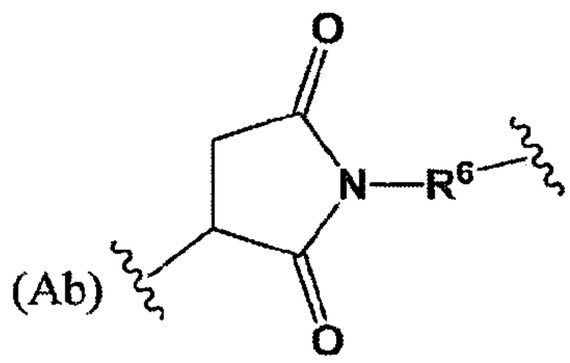
各 R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

R^3 及 R^2 各自獨立地係 H、C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基或雜芳基烷基，或 R^3 與 R^2 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基；且

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基環。

【第35項】 如申請專利範圍第 34 項所述之綴合物，其中

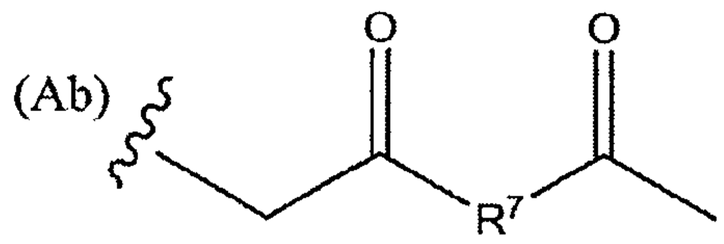
Str 係由以下式表示之一化學部分：



其中 R^6 選自由以下組成之群組：C_1-C_{10} 伸烷基、C_1-C_{10} 烯基、C_3-C_8 環烷基、(C_1-C_8 伸烷基)O-及 C_1-C_{10} 伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6 伸烷基，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8 環烷基、C_4-C_7 雜環烷基、雜芳基烷基、芳基芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a 獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基；且

Sp 係-C_1-C_6 伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且 R^b 係(C_1-C_{10} 伸烷基)O-。

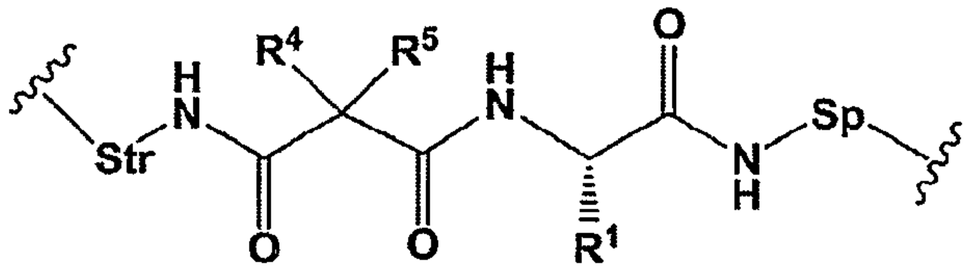
【第36項】 如申請專利範圍第 34 項所述之綴合物，其中 Str 具有以下式：



其中 R^7 選自 C_1-C_{10} 伸烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_{10} 伸烷基)O-、N(R^c)-(C_2-C_6 伸烷基)-N(R^c)及 N(R^c)-(C_2-C_6 伸烷基)；其中各 R^c 獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基；且

Sp 係-C_1-C_6 伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基或雜芳基，且 R^b 係(C_1-C_{10} 伸烷基)O-。

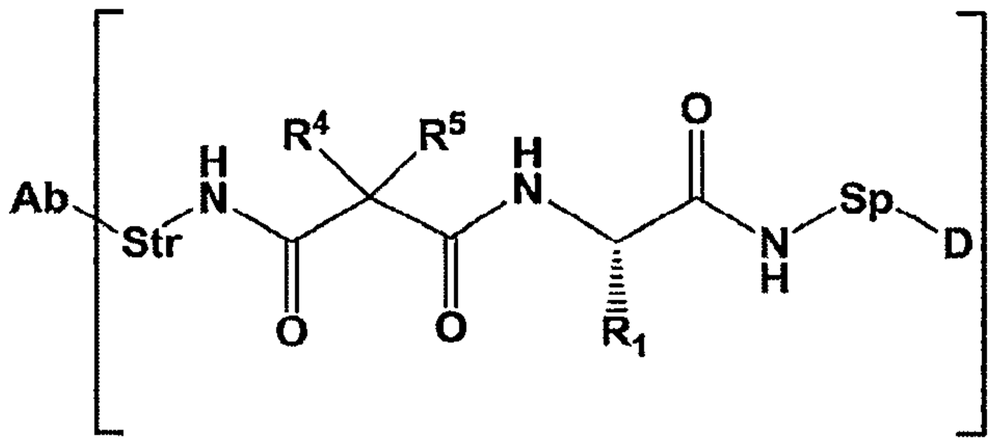
【第37項】 如申請專利範圍第 34 項所述之綴合物，其中 L1 具有以下式：



R^1 係 C_1-C_6 烷基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2；

R^4 與 R^5 在一起形成 C_3-C_7 環烷基環。

【第38項】 如申請專利範圍第 35 項所述之綴合物，其具有以下式：



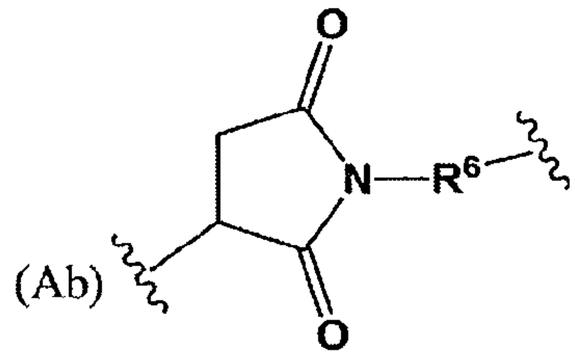
其中

Sp 係共價連接至 CIDE 部分 D 之一鍵或間隔單元；

R^4 及 R^5 各自獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、(C_1-C_{10} 烷基)OCH_2-，或 R^4 與 R^5 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基環；

R^1 獨立地係 C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烯基、(C_1-C_6 烷基)NHC(NH)NH_2、(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2、(C_1-C_{10} 烷基)NHC(NH)NH_2 或(C_1-C_{10} 烷基)NHC(O)NH_2；

Str 係由以下式表示之一化學部分：



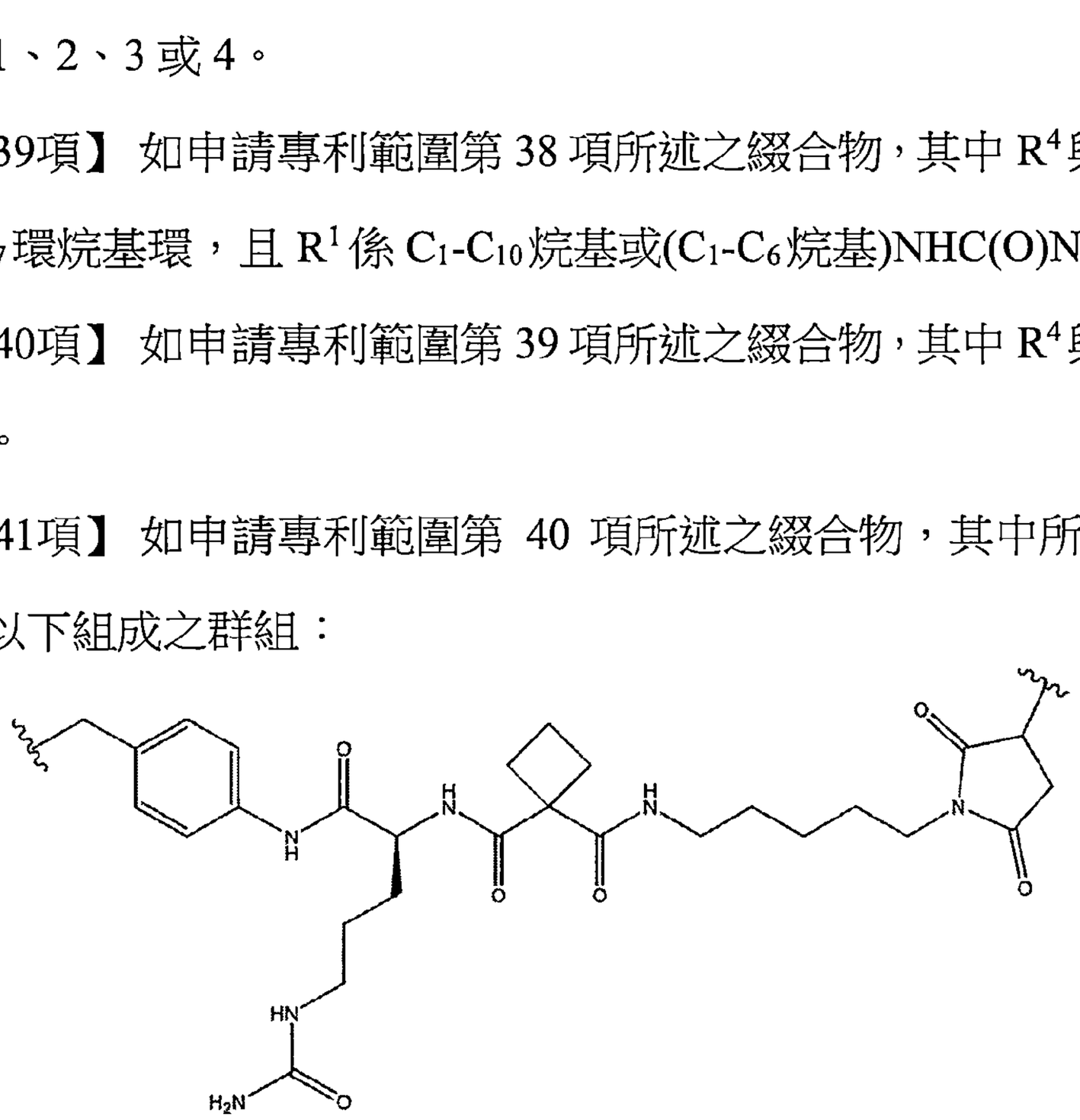
R^6 選自由 C_1-C_{10} 伸烷基及 C_1-C_{10} 伸烷基-C(O)N(R^a)-C_2-C_6 伸烷基組成之群組，其中各伸烷基可經一至五個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵基、三氟甲基、二氟甲基、胺基、烷基胺基、氰基、磺醯基、磺醯胺、亞碸、羥基、烷氧基、酯、羧酸、烷硫基、C_3-C_8 環烷基、C_4-C_7 雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜芳基，各 R^a 獨立地係 H 或 C_1-C_6 烷基；

p 係 1、2、3 或 4。

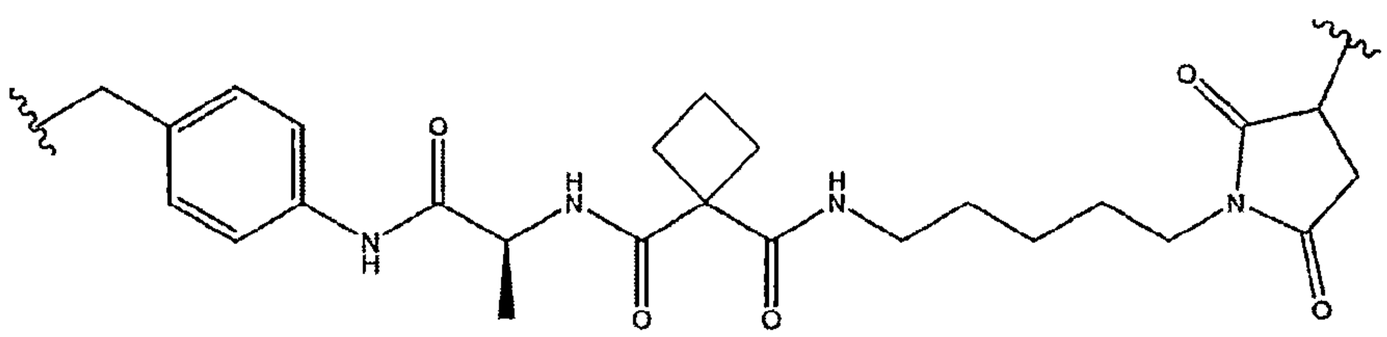
【第39項】 如申請專利範圍第 38 項所述之綴合物，其中 R^4 與 R^5 在一起可形成 C_3-C_7 環烷基環，且 R^1 係 C_1-C_{10} 烷基或(C_1-C_6 烷基)NHC(O)NH_2。

【第40項】 如申請專利範圍第 39 項所述之綴合物，其中 R^4 與 R^5 在一起形成環丁基。

【第41項】 如申請專利範圍第 40 項所述之綴合物，其中所述連接子之結構選自由以下組成之群組：



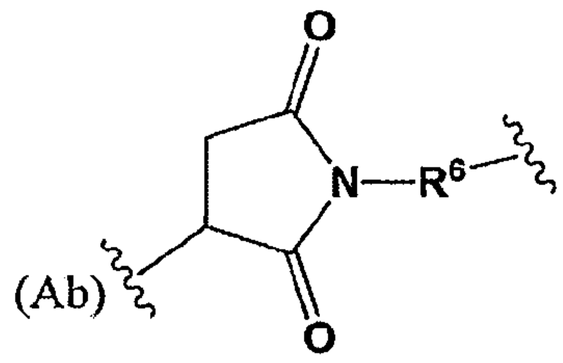
及



。

【第42項】 如申請專利範圍第 38 項所述之綴合物，其中

Str 係由以下式表示之化學部分：

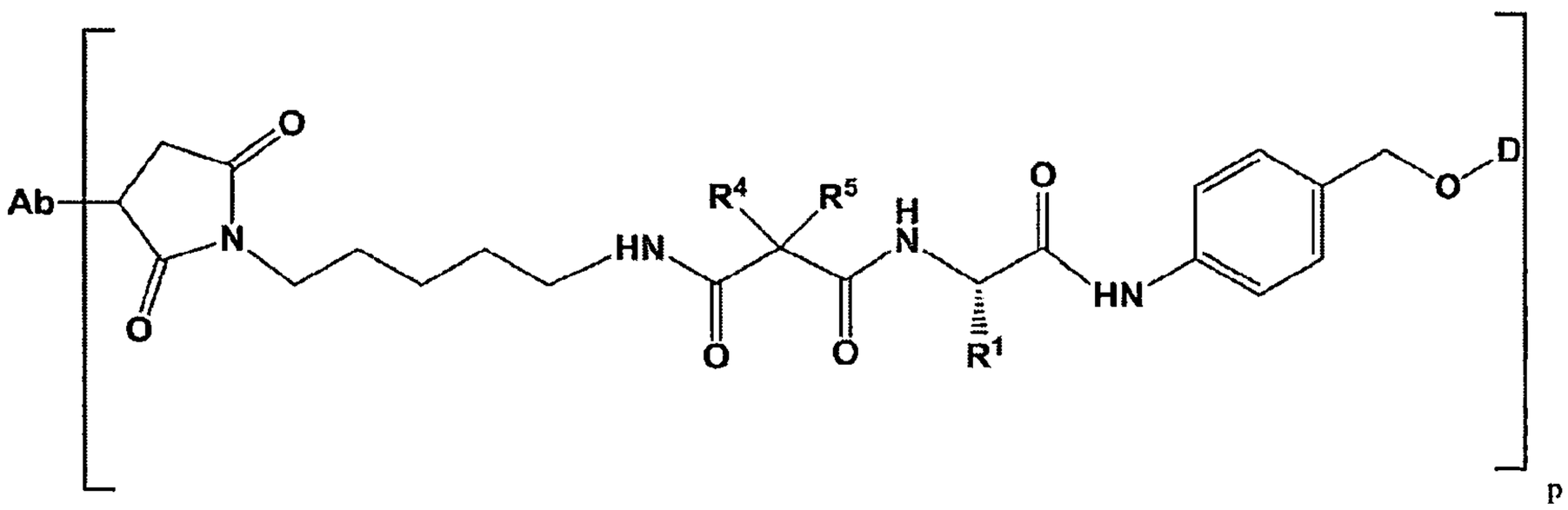


，

R^6係 C_1-C_6伸烷基；

Sp 係-C_1-C_6 伸烷基-C(O)NH-或—Ar—R^b—，其中 Ar 係芳基，R^b 係(C_1-C_3 伸烷基)O-。

【第43項】 如申請專利範圍第 34 項所述之綴合物，其具有以下式：



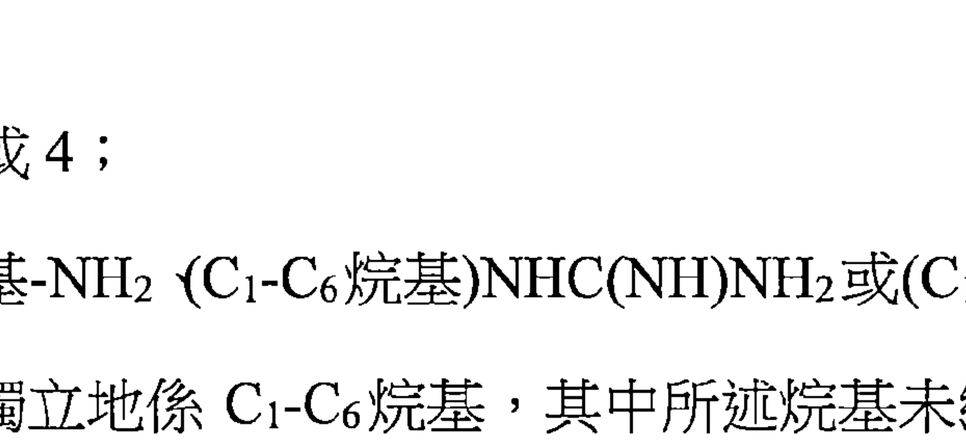
其中

p 係 1、2、3 或 4；

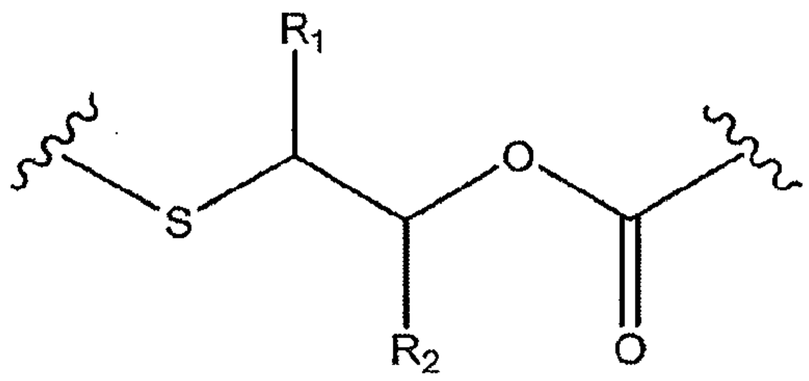
R^1係 C_1-C_6烷基-NH_2、(C_1-C_6烷基)NHC(NH)NH_2或(C_1-C_6烷基)NHC(O)NH_2；

R^4及 R^5各自獨立地係 C_1-C_6烷基，其中所述烷基未經取代，或 R^4與 R^5可形成 C_3-C_7環烷基環。

【第44項】 如申請專利範圍第 23 項、第 27 項、第 30 項及第 32 項中任一項所述之綴合物，其中 L1 具有選自由以下組成之群組的以下式：



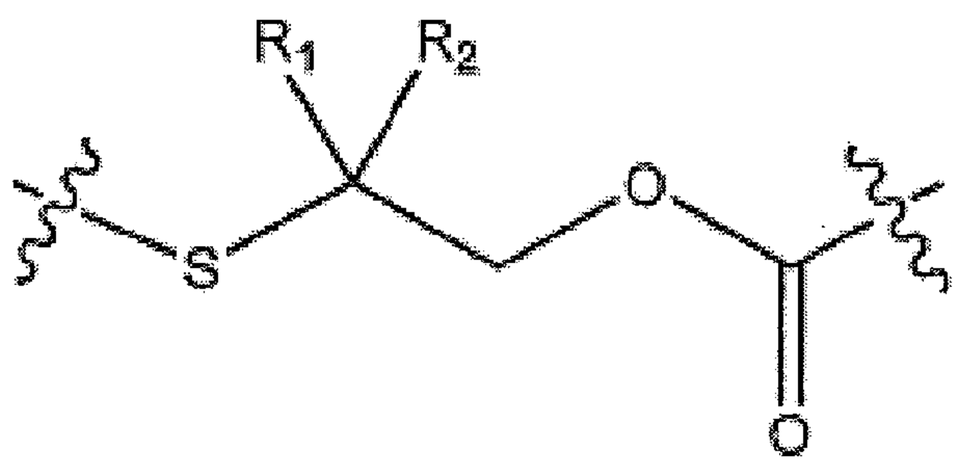
及



，

其中，R^1及 R^2獨立地選自 H 及 C_1-C_6烷基，或 R^1與 R^2形成 3、4、5 或 6 員環烷基或雜環基。

【第45項】 如申請專利範圍第 44 項所述之綴合物，其中 L1 具有以下式：



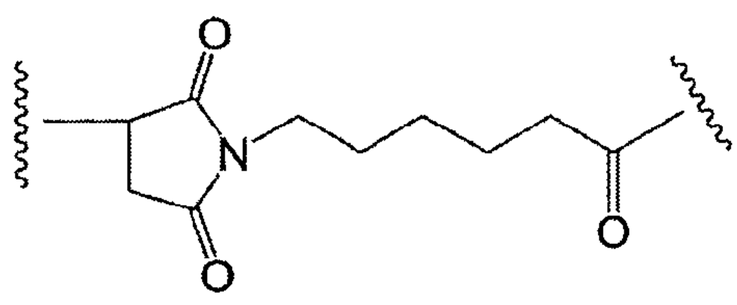
。

【第46項】 如申請專利範圍第 1 項、第 23 項、第 27 項、第 30 項及第 32 項中任一項所述之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$-A_a-W_w-Y_y-$$

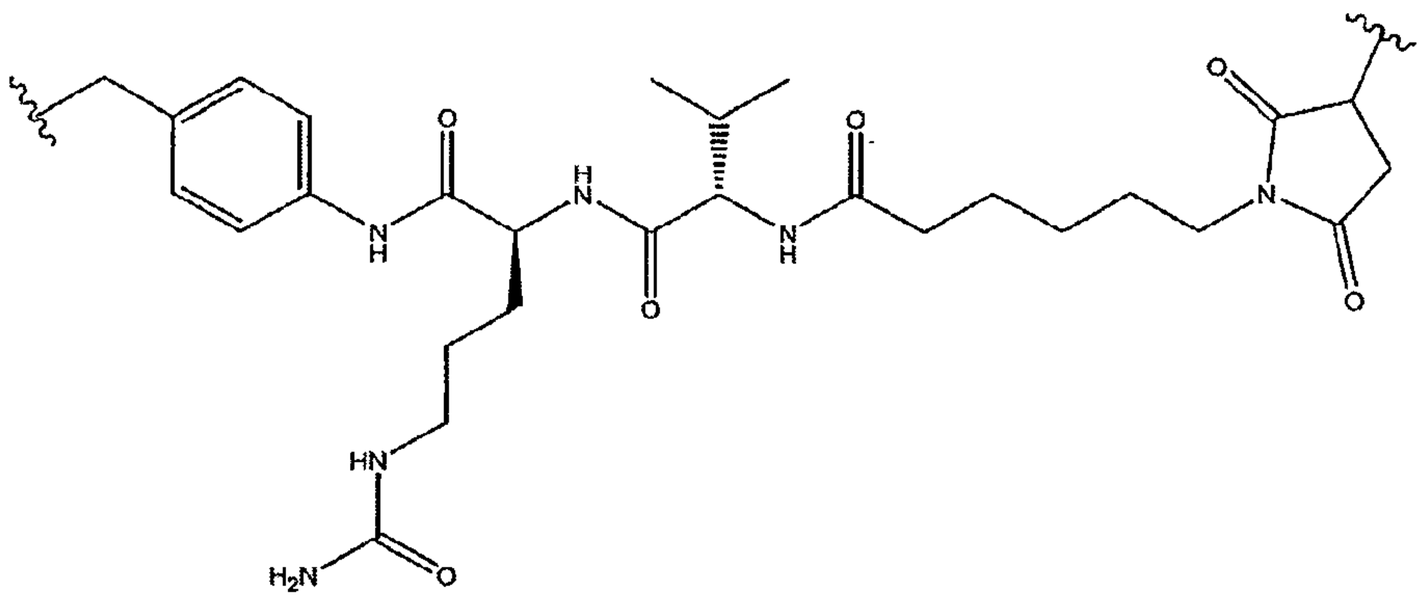
其中 A 係一「延伸子單元」，且 a 係 0 至 1 之整數；W 係一「胺基酸單元」，且 w 係 0 至 12 之整數；Y 係一「間隔單元」，且 y 係 0、1 或 2。

【第47項】 如申請專利範圍第 46 項所述之綴合物，其中所述延伸子單元 A 包括以下式：



MC 。

【第48項】 如申請專利範圍第 47 項所述之綴合物，其中所述連接子具有以下式：



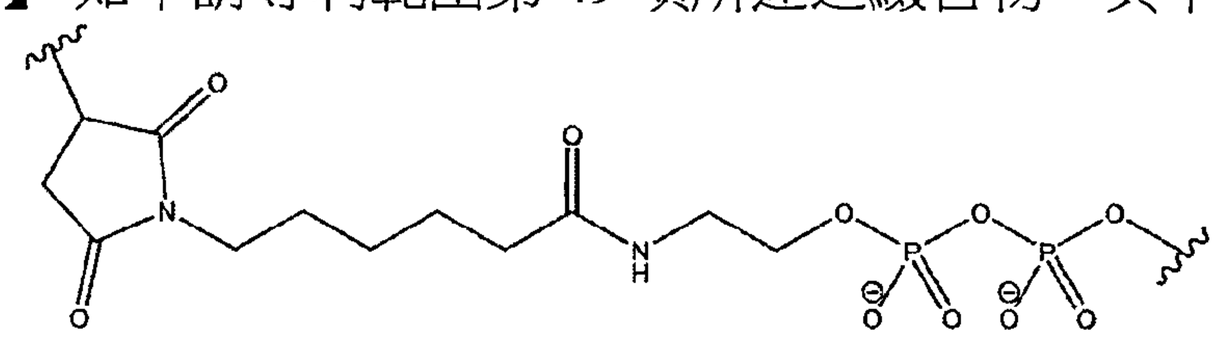
。

【第49項】 如申請專利範圍第 46 項所述之綴合物，其中 L1 具有以下式：

$$—A_a—Y_y—$$

其中 A 及 Y 如上文所定義。

【第50項】 如申請專利範圍第 49 項所述之綴合物，其中 L1 係：

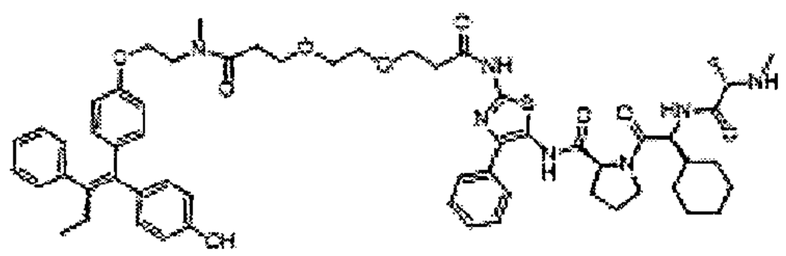


。

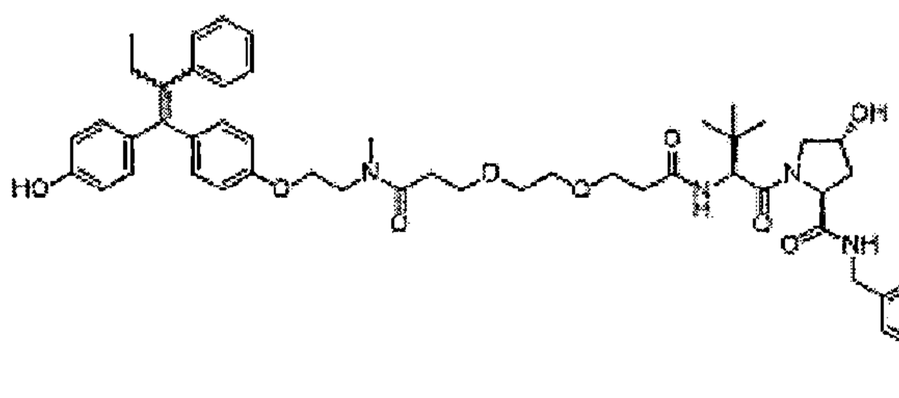
【第51項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 p 係約 1.0 至約 3。

【第52項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 p 係約 2。

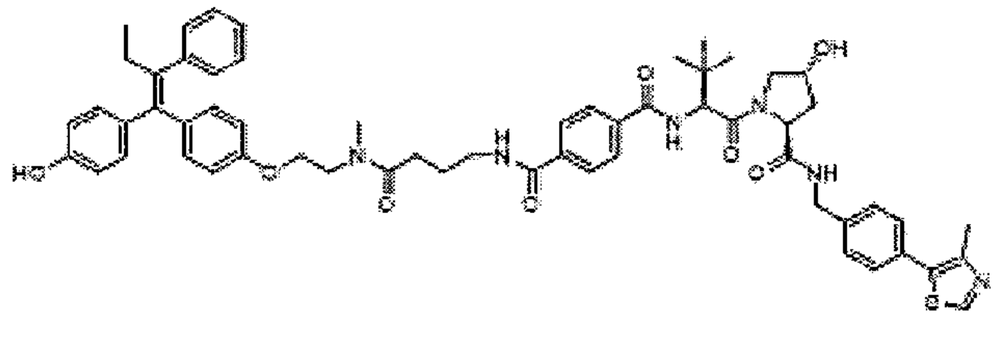
【第53項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 D 係共價鍵聯至 L1 之一殘基，且選自以下結構中之一者：



、

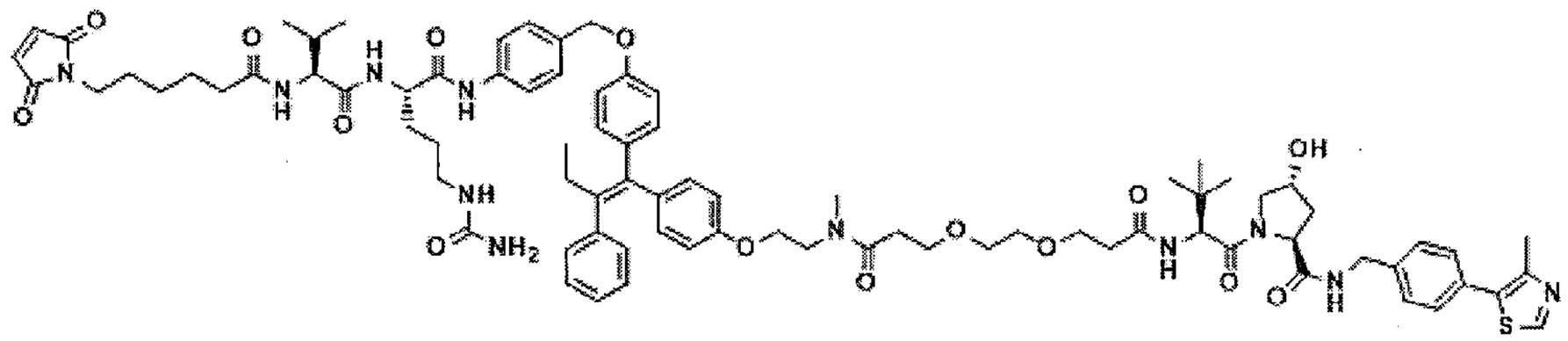


及

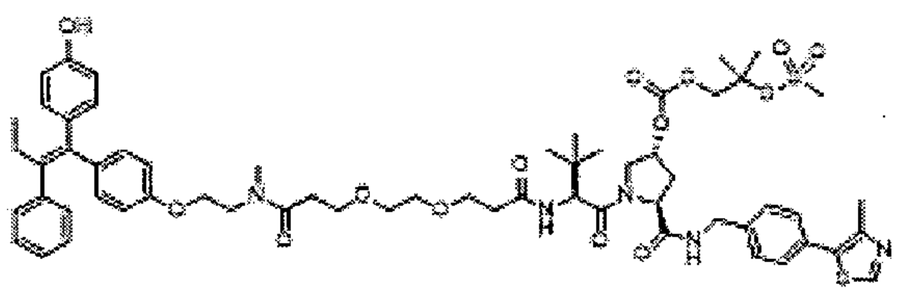


。

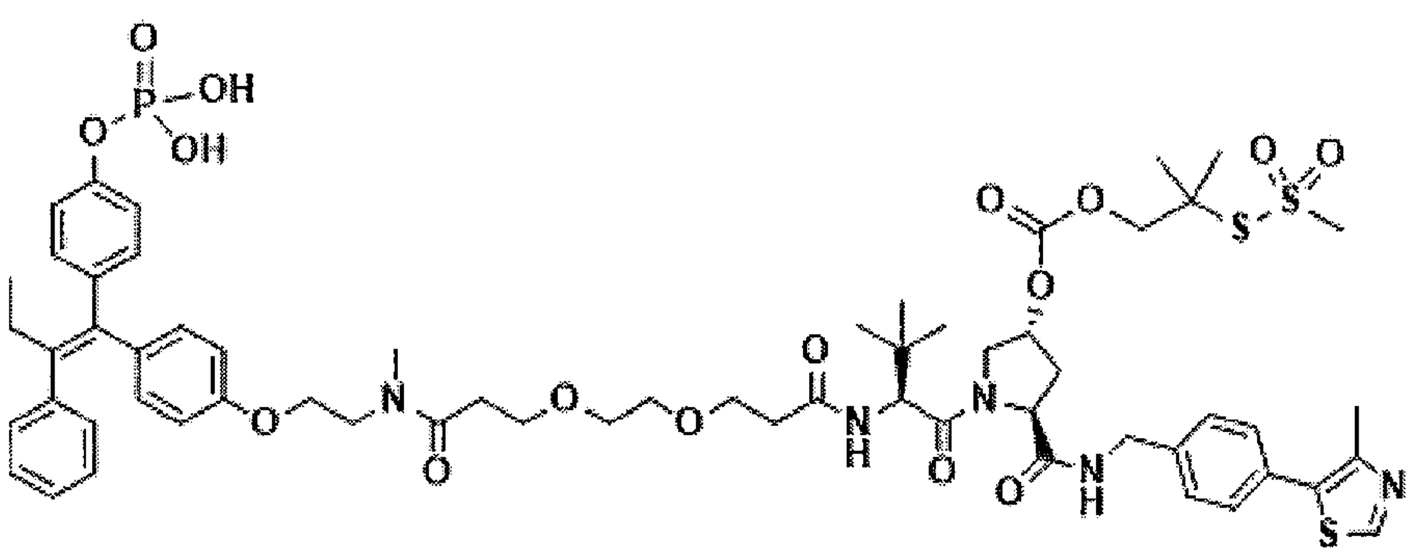
【第54項】 如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之一殘基，且選自以下結構中之一者：



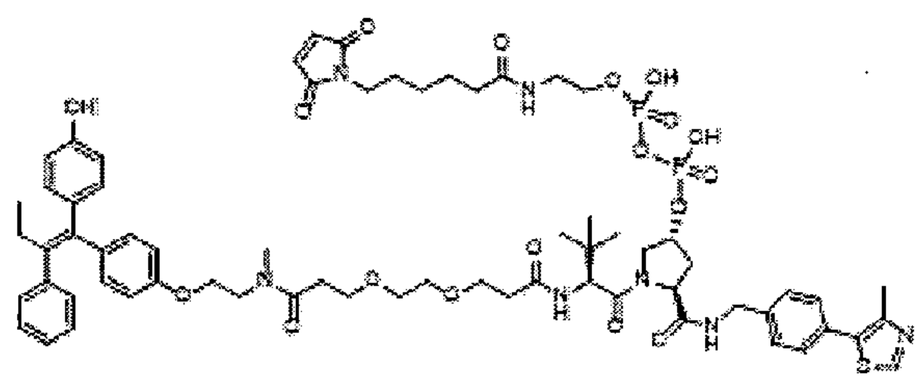
、



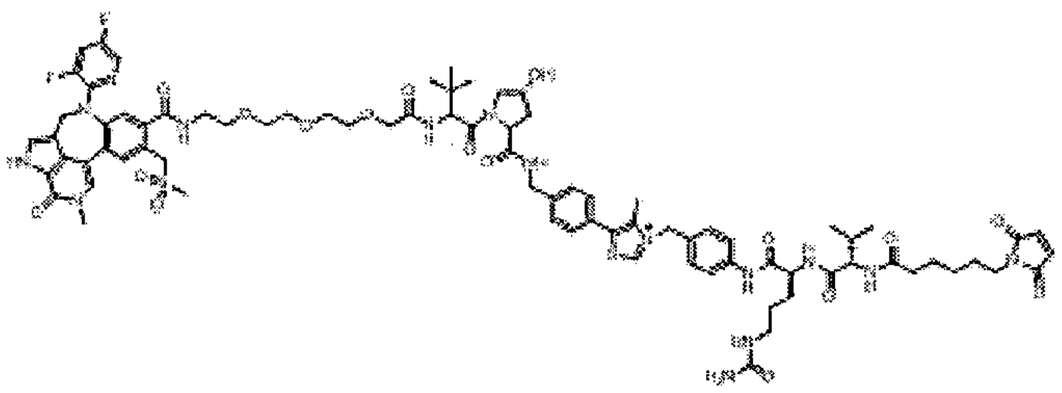
、

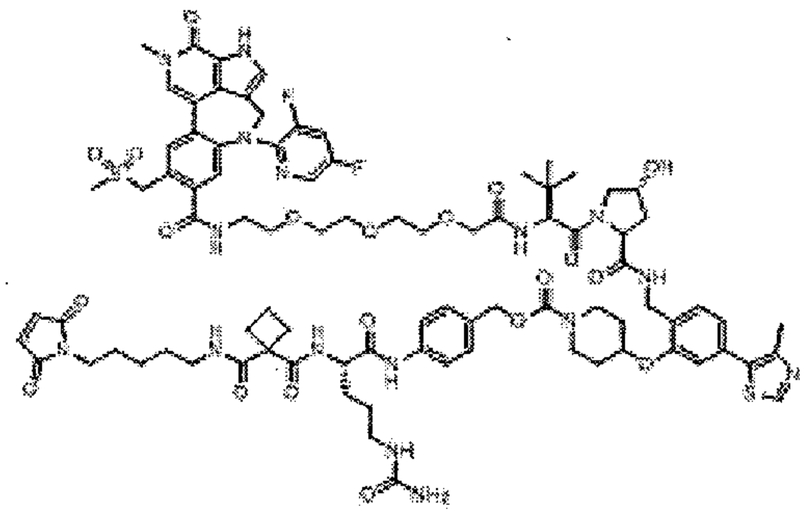


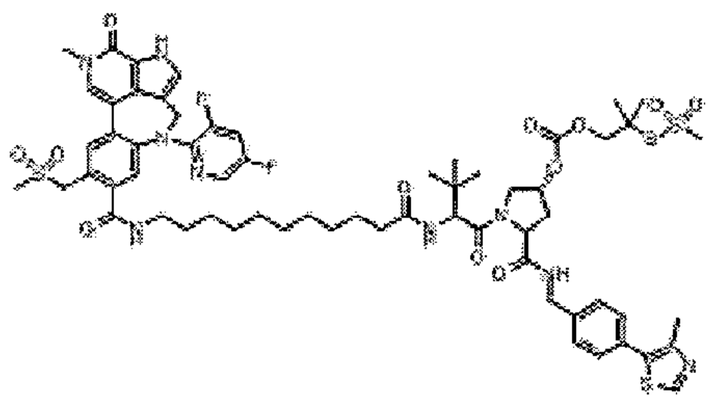
、

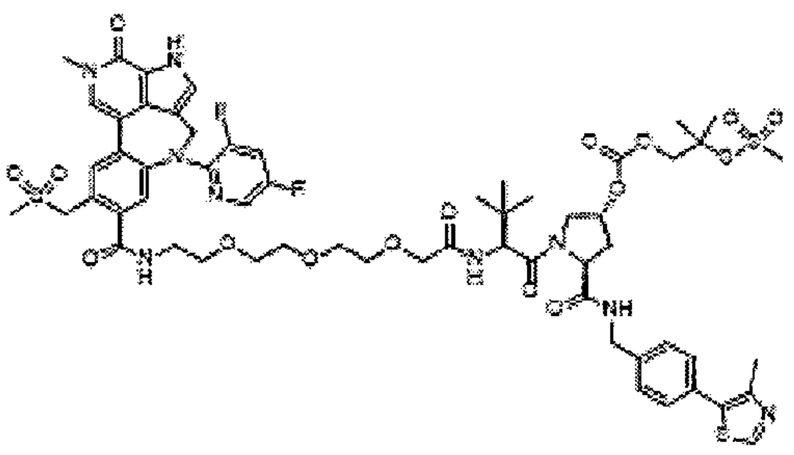


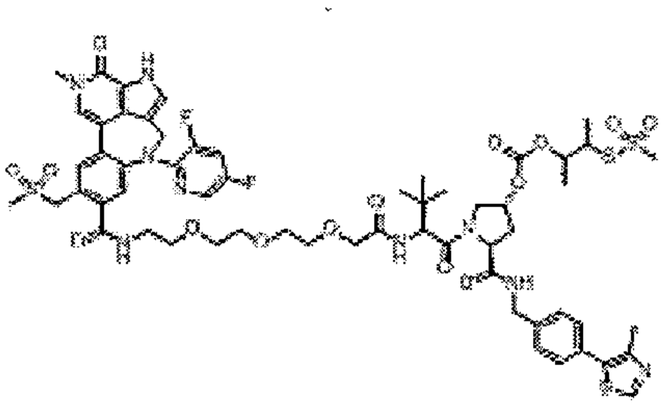
、

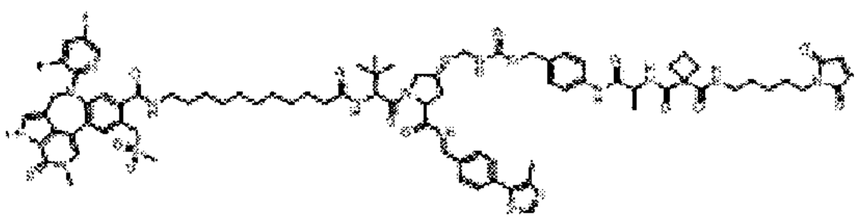


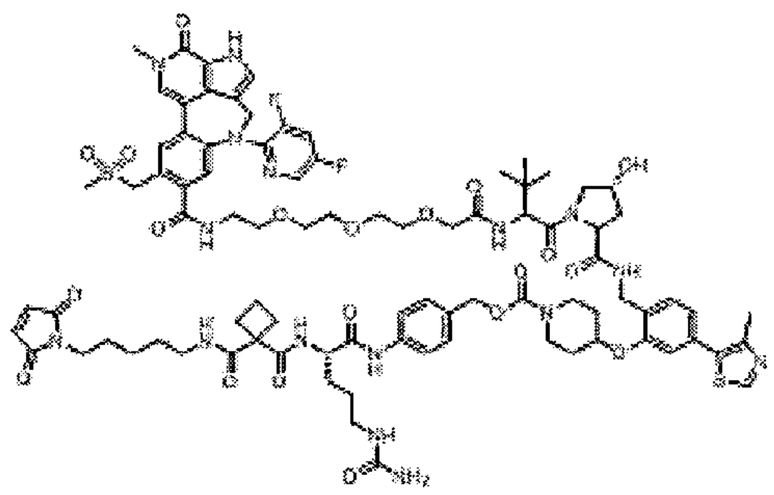


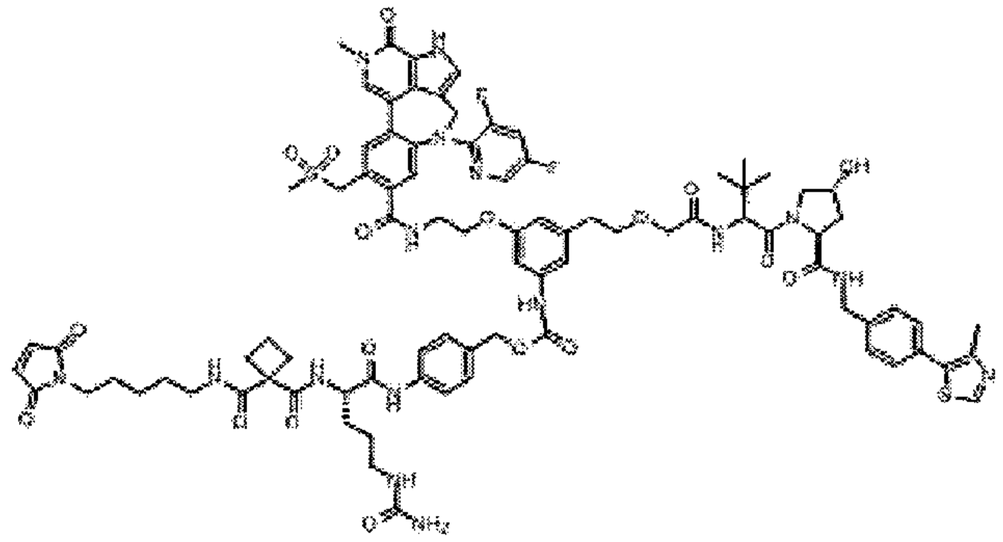


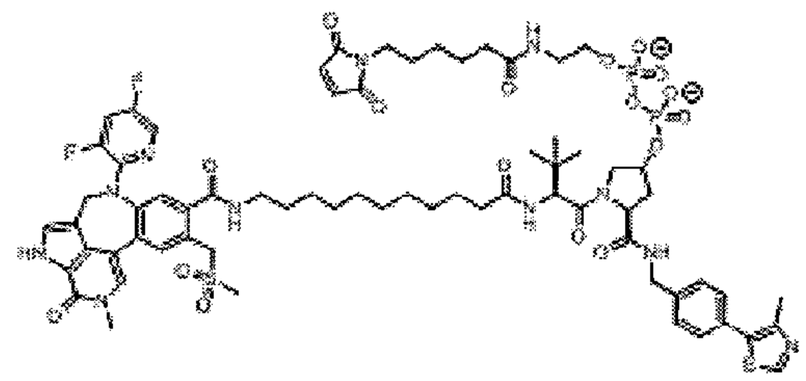


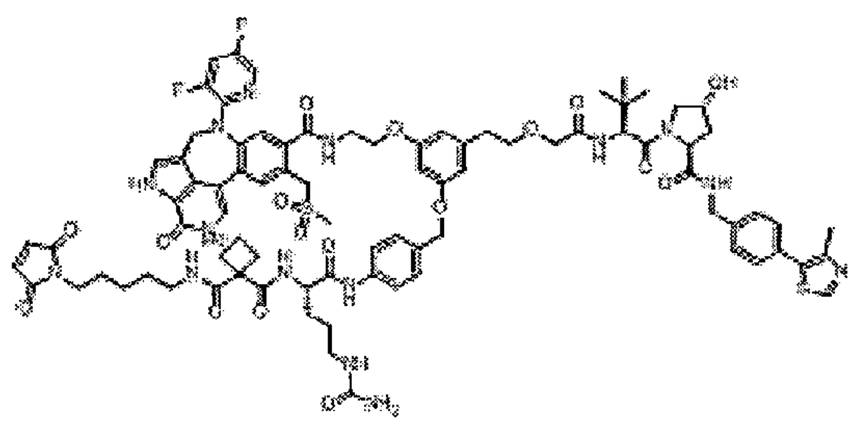


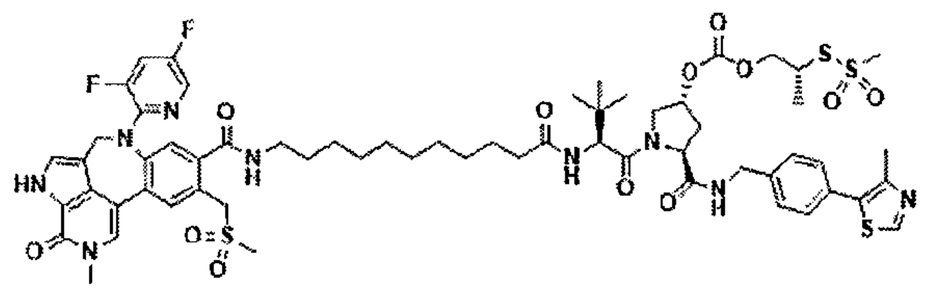


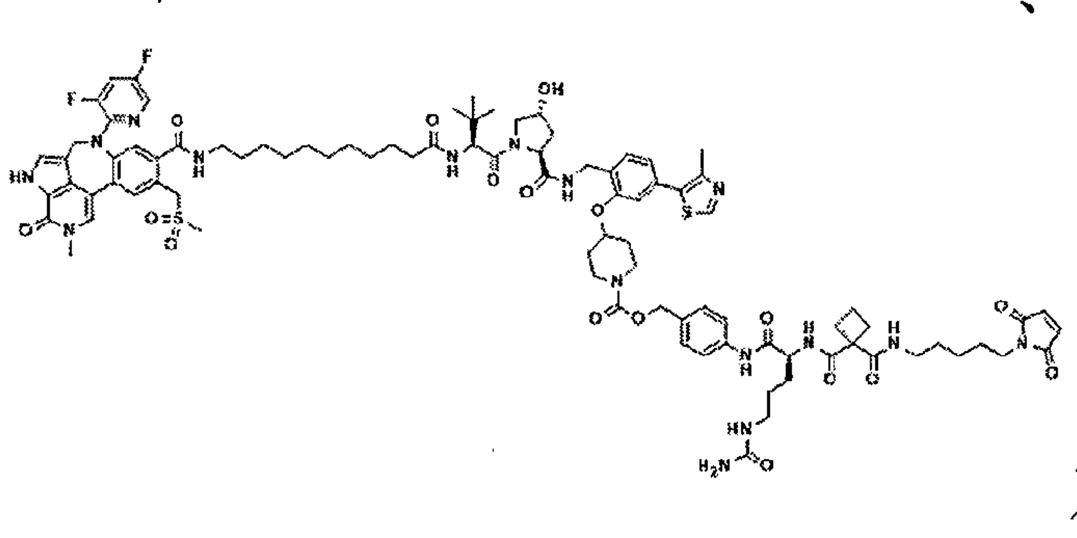




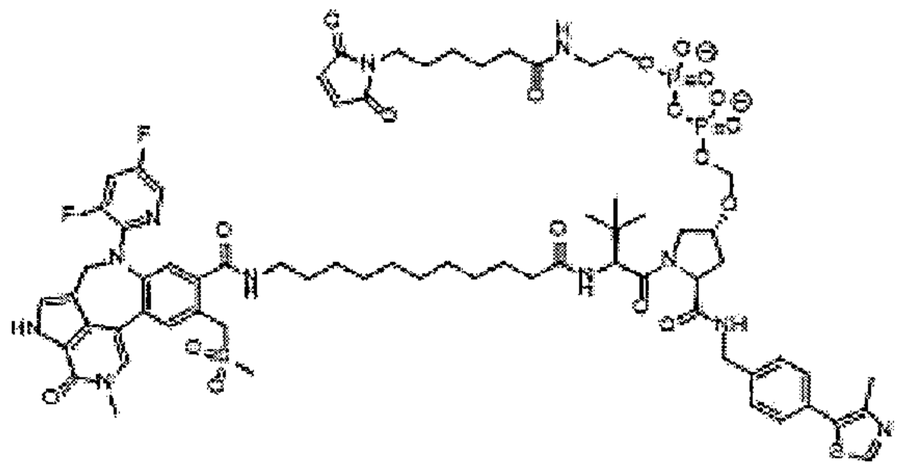






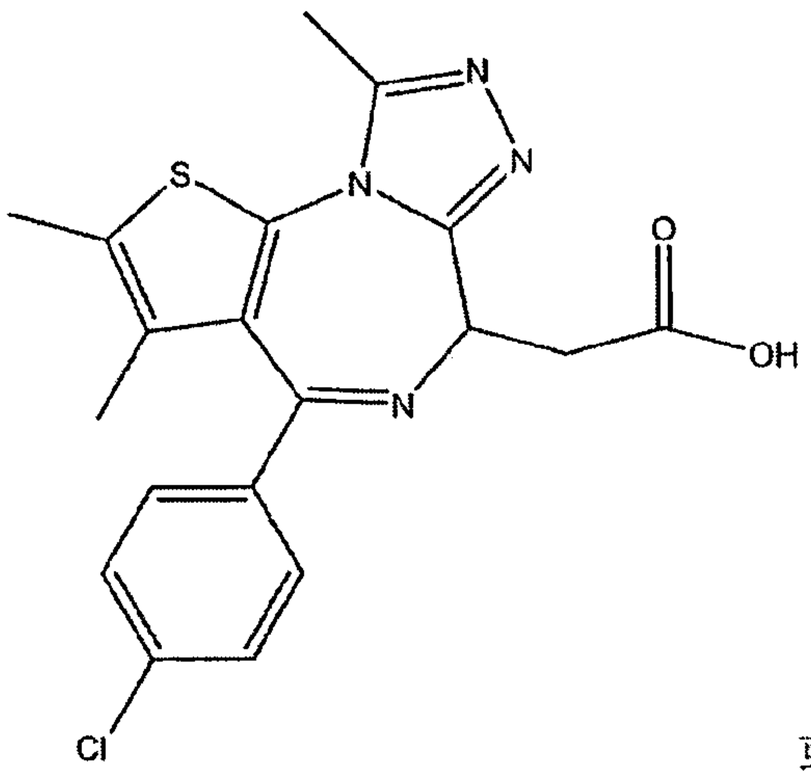


及

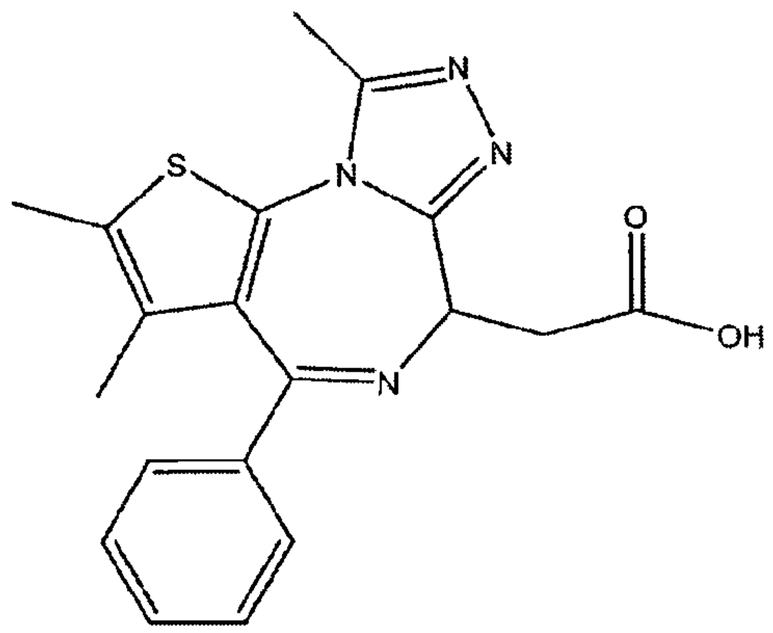


【第55項】 如申請專利範圍第 54 項所述之綴合物，其中所述 Ab 係結合至一或多種選自由以下組成之群組之多肽的一抗體：B7-H4、HER2 及 CD22。

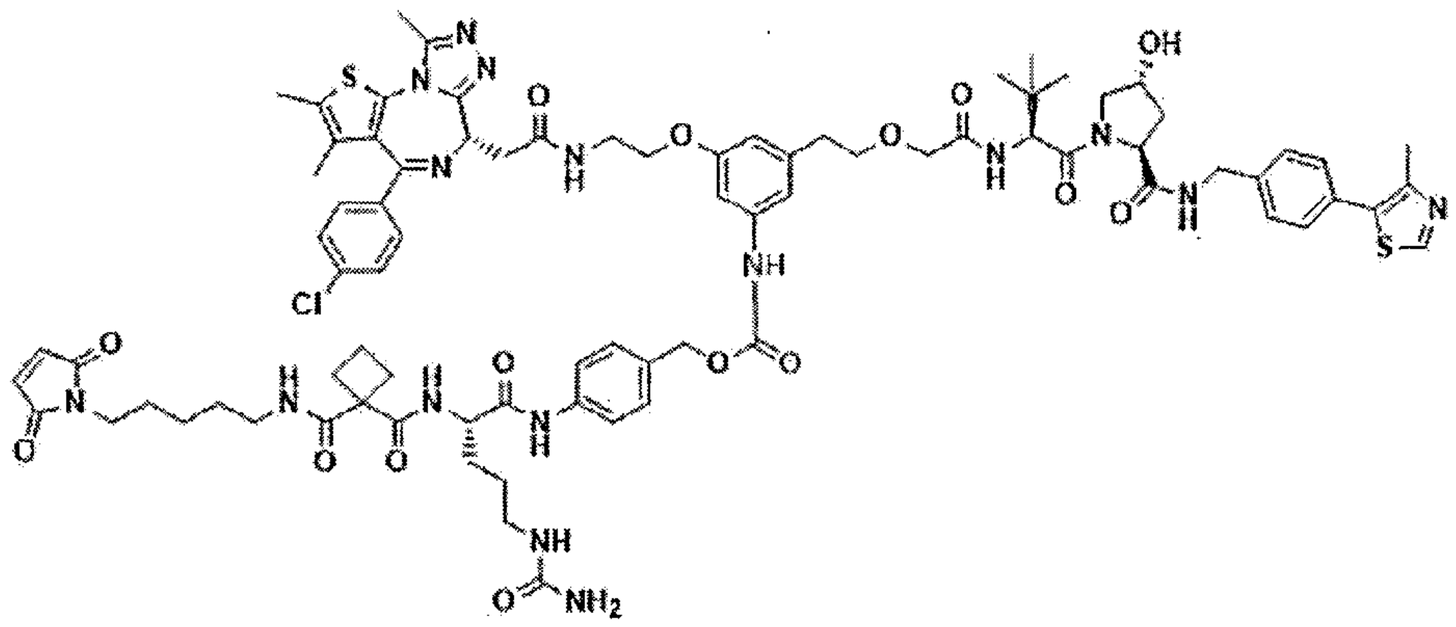
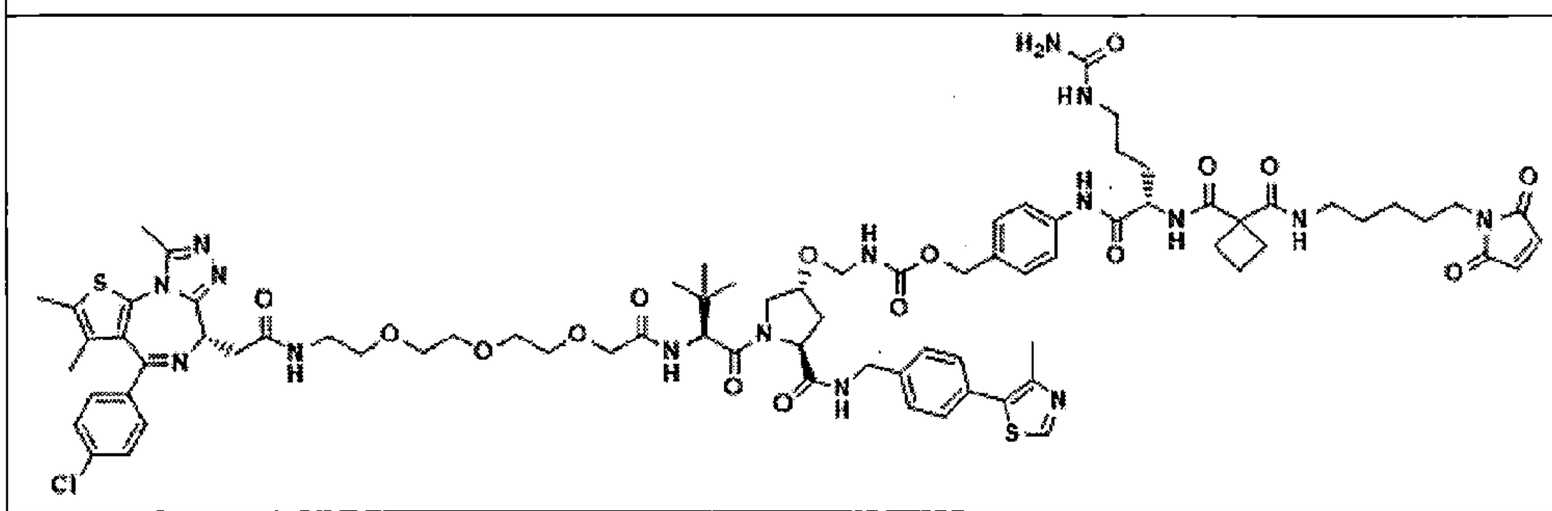
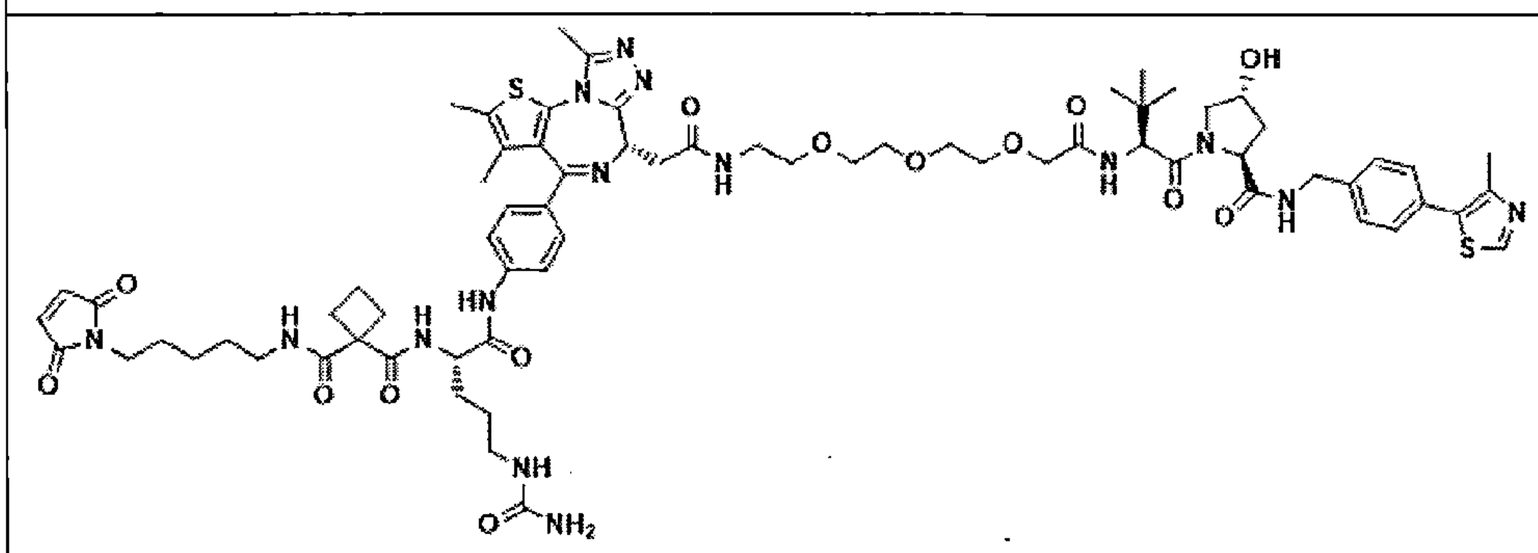
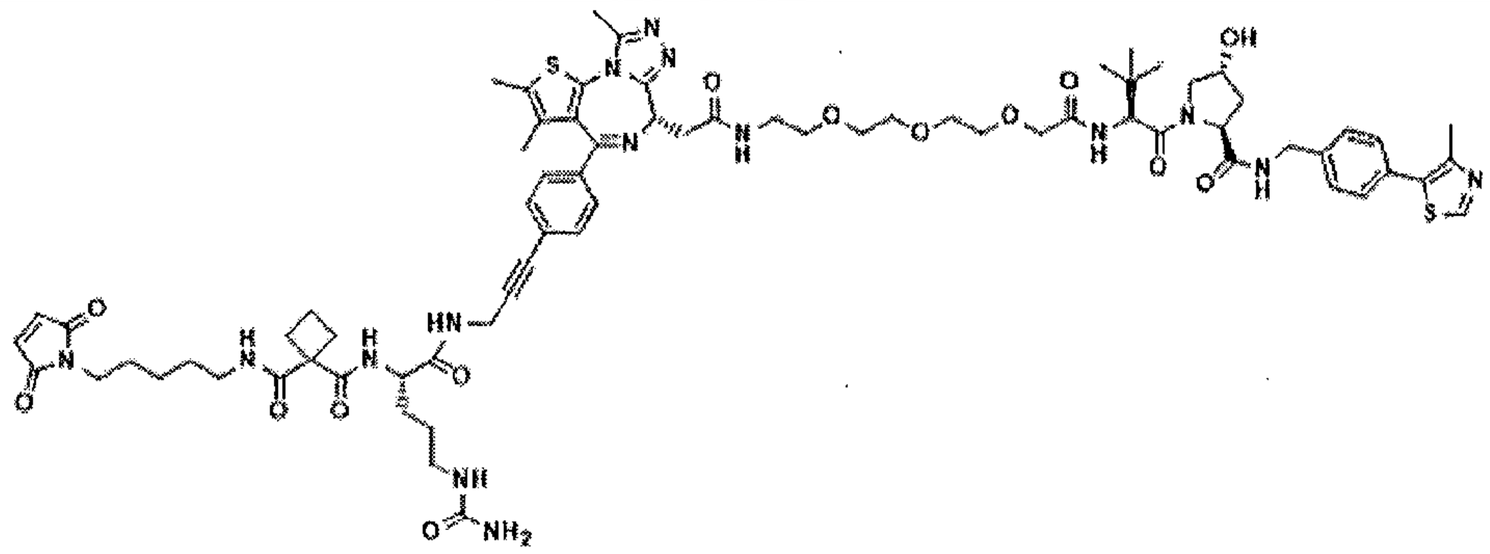
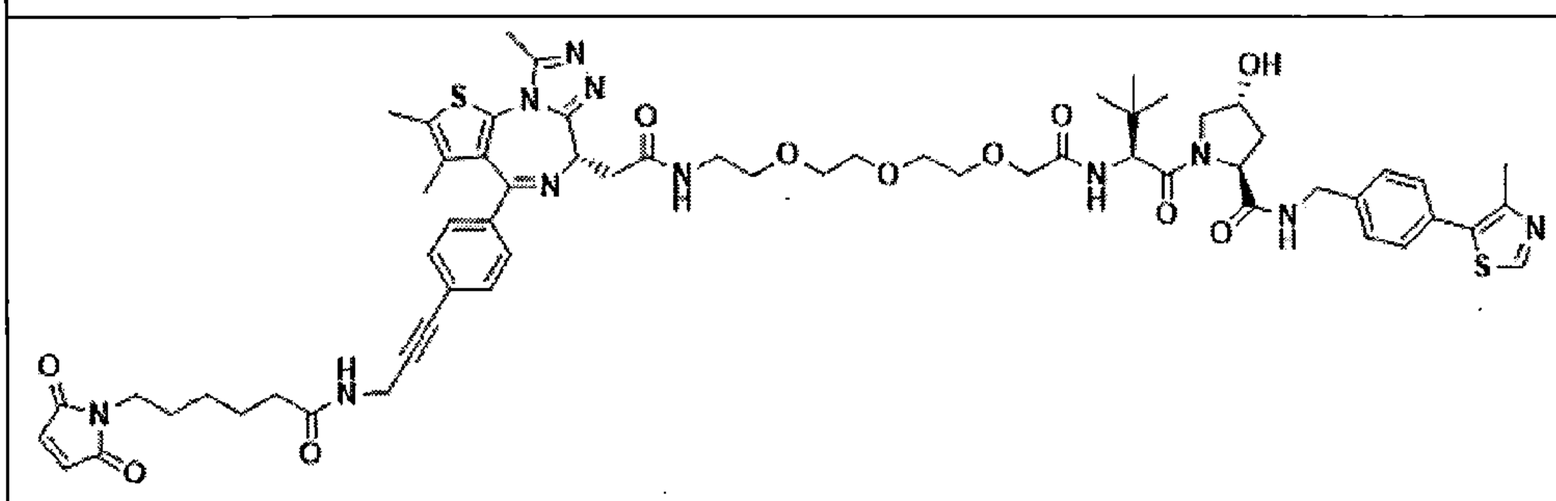
【第56項】 如申請專利範圍第 12 項所述之綴合物，其中所述 PB 係結合 BRD4 且具有以下結構之一基團的一殘基：

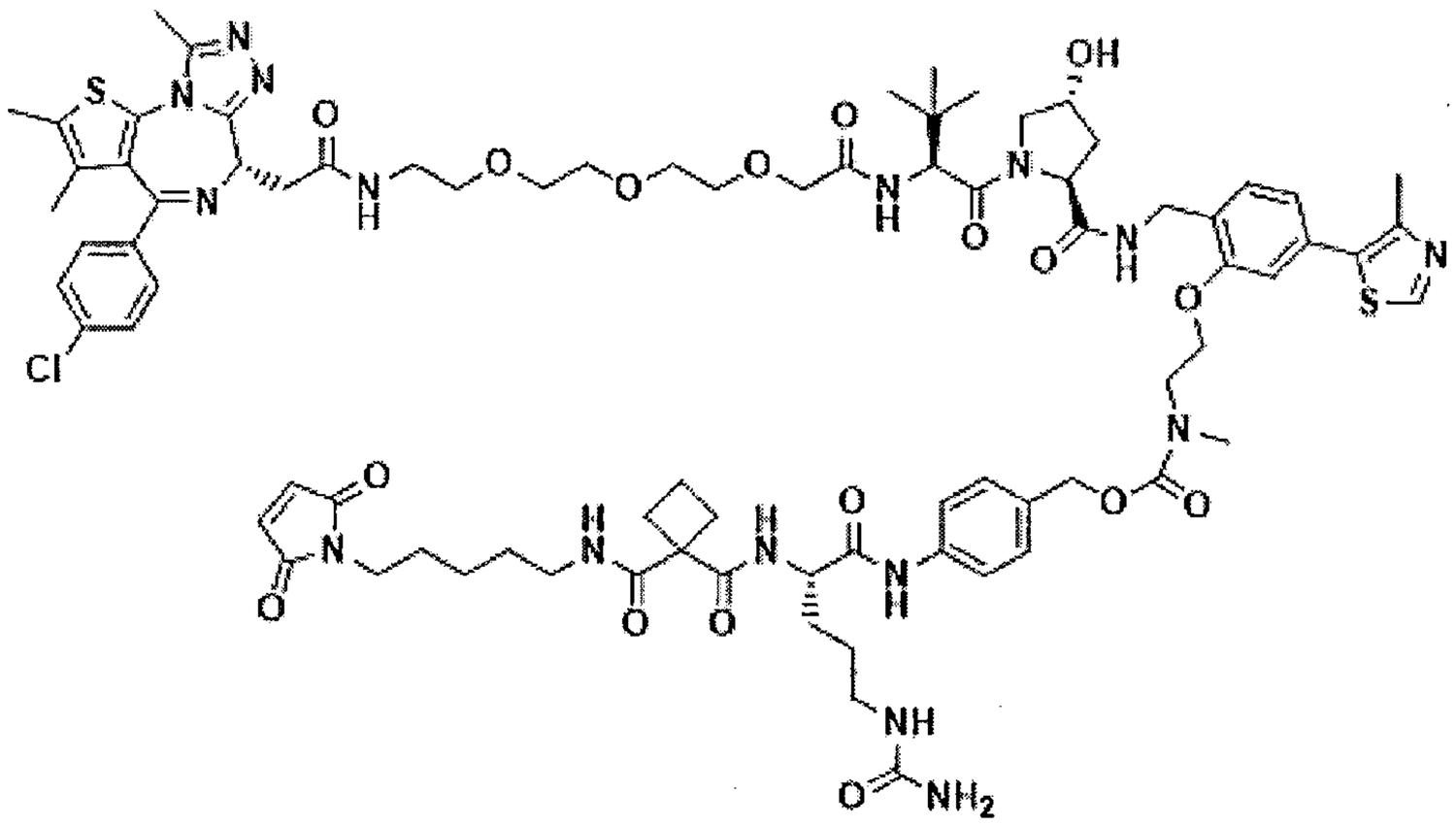
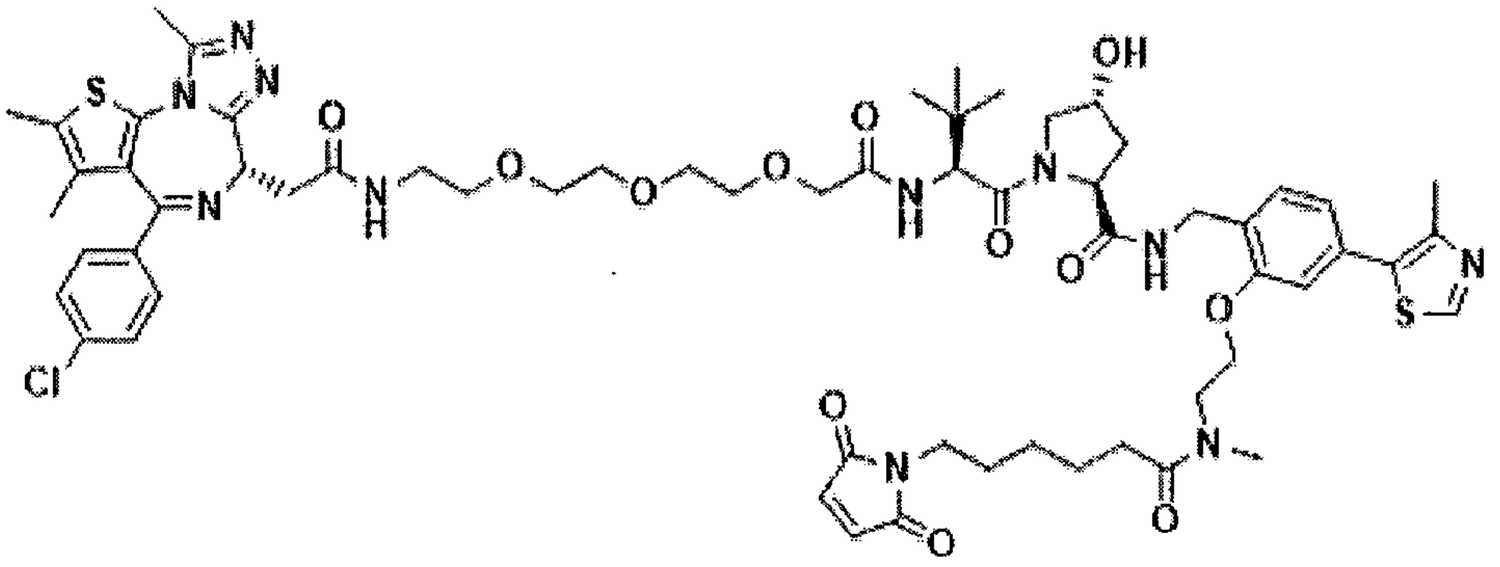
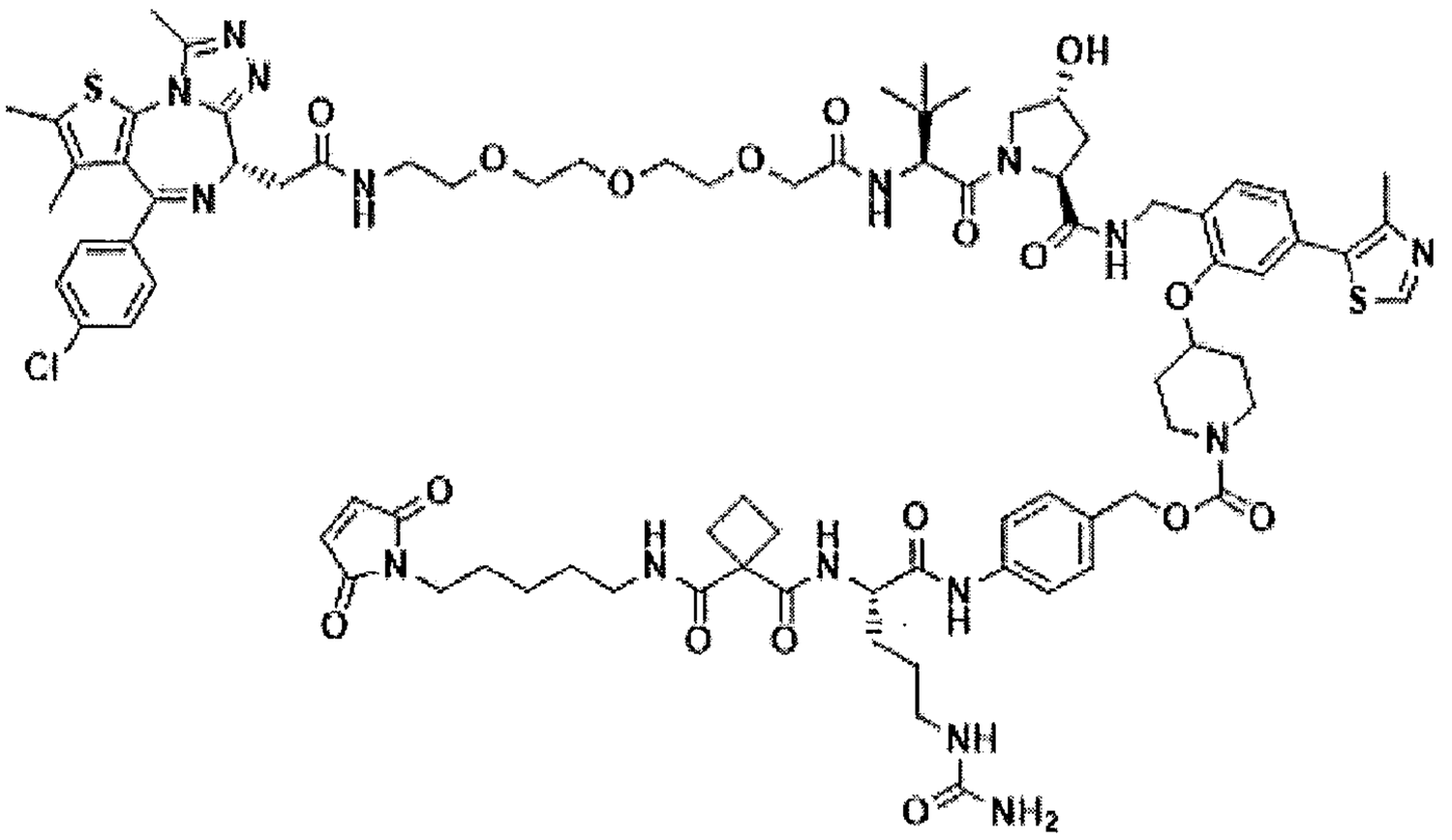
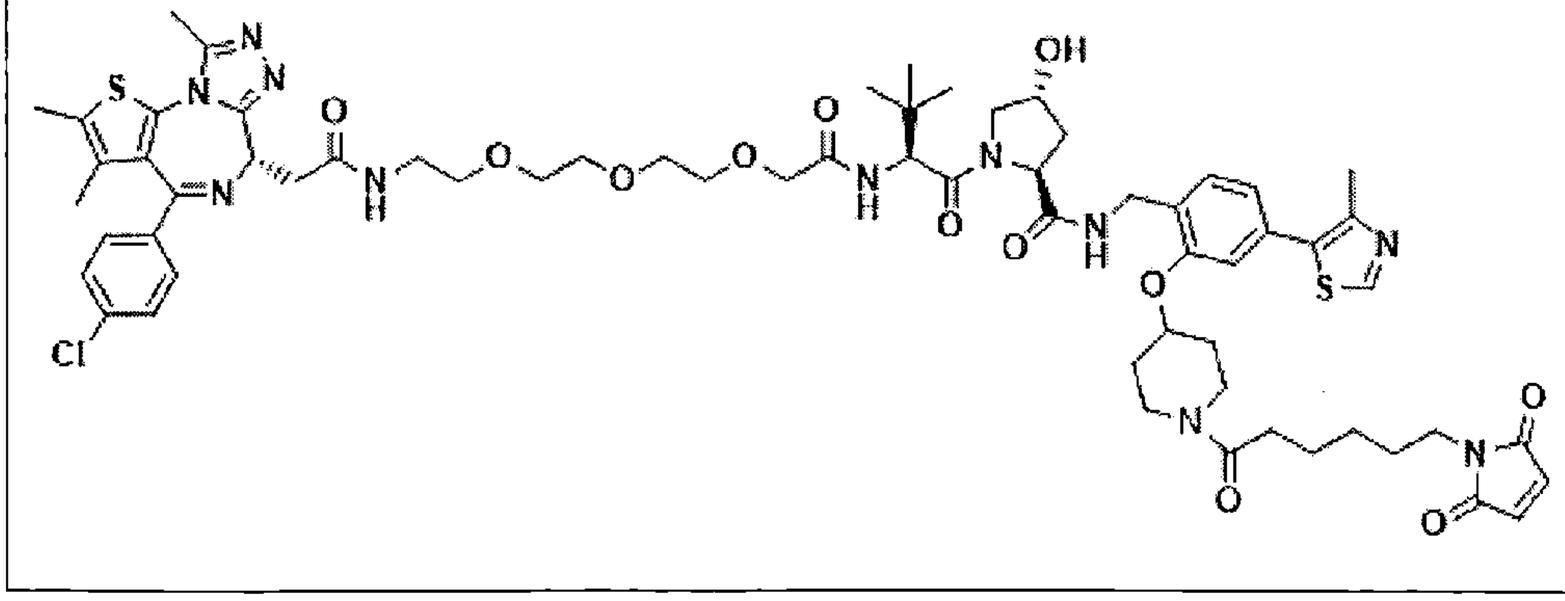


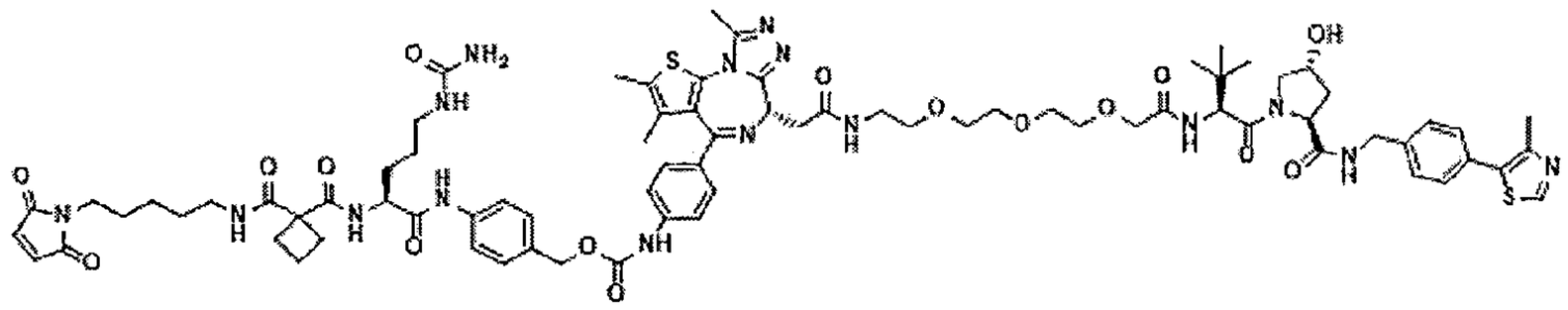
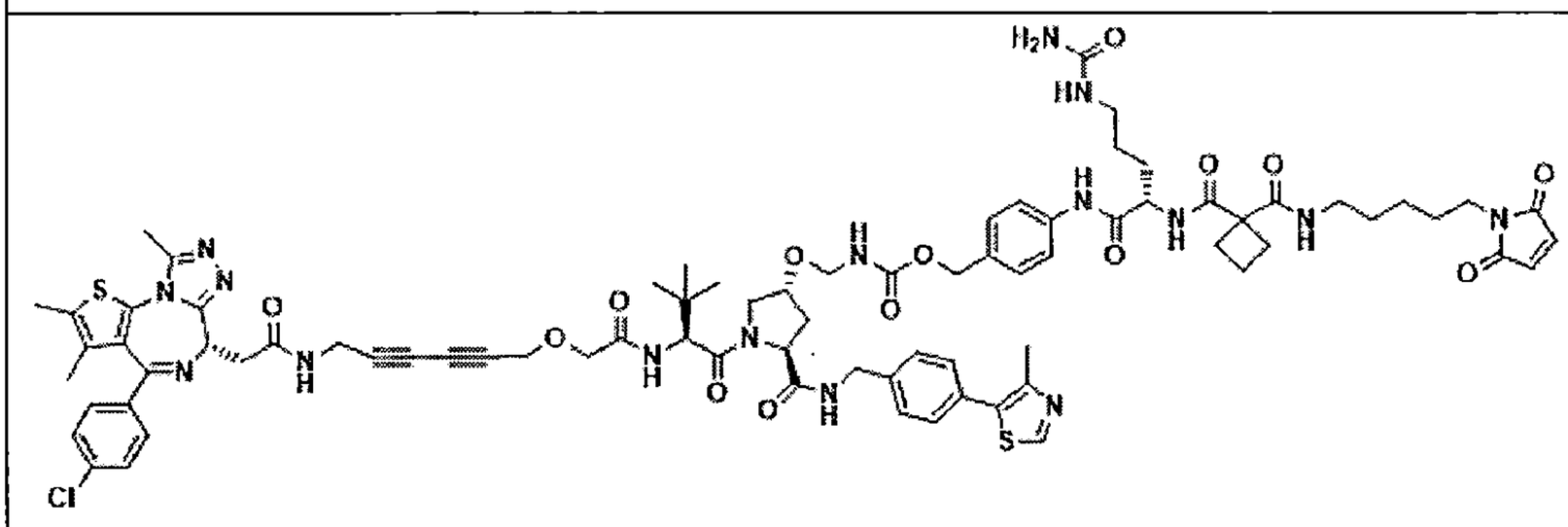
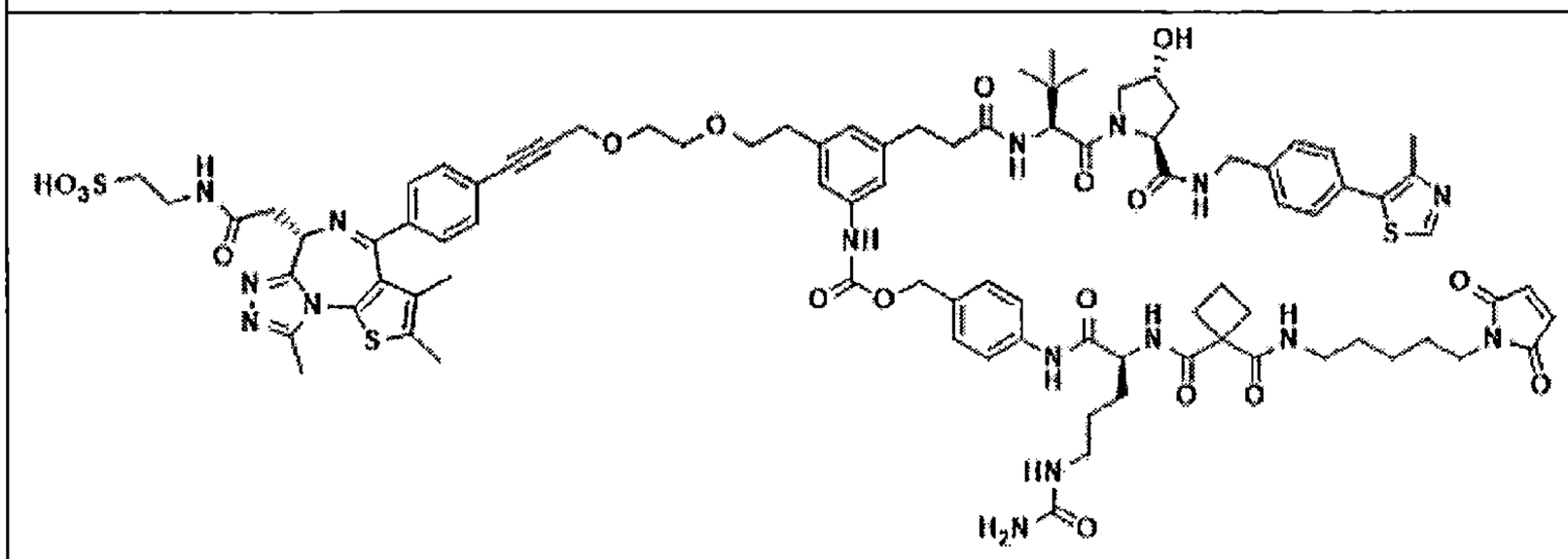
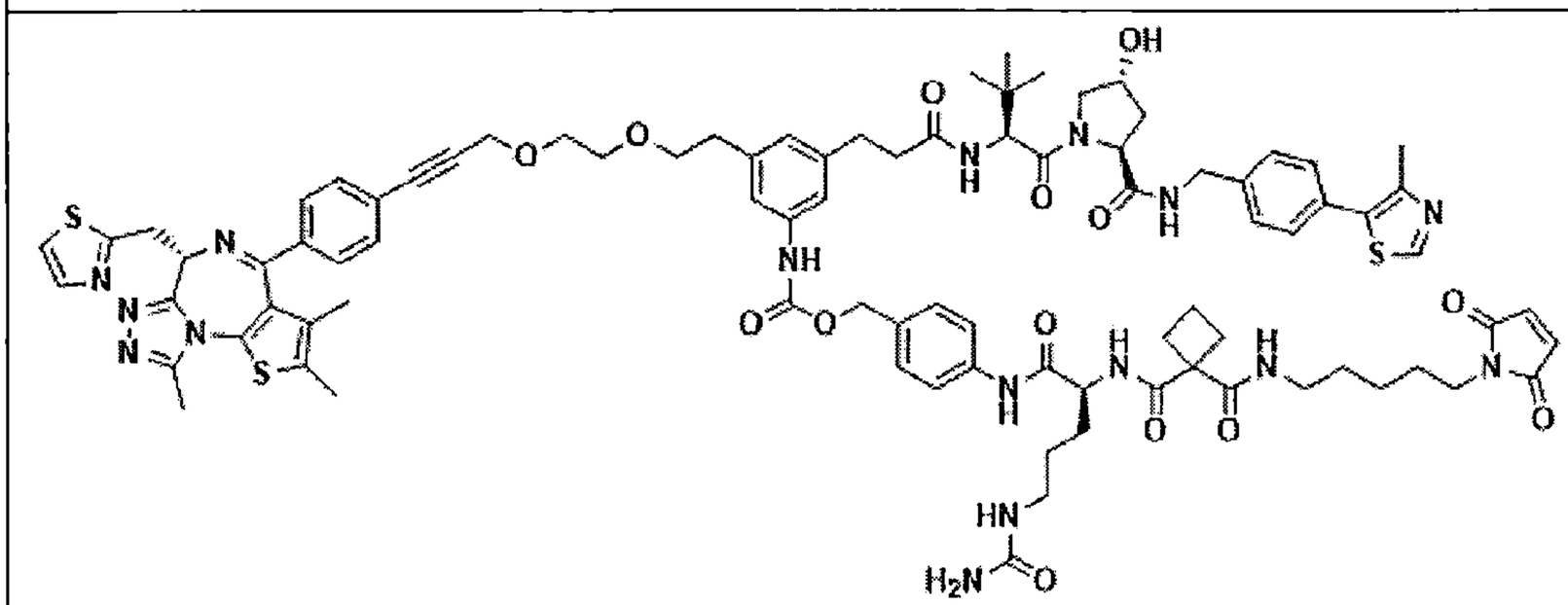
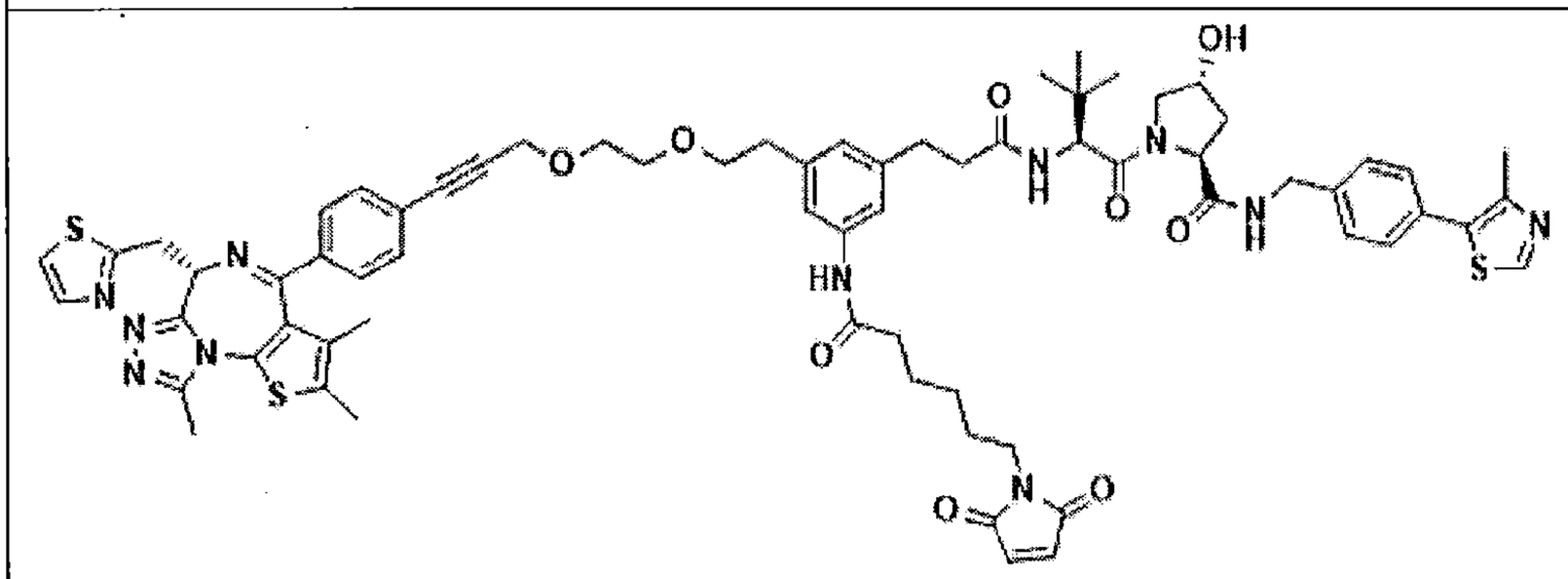
或

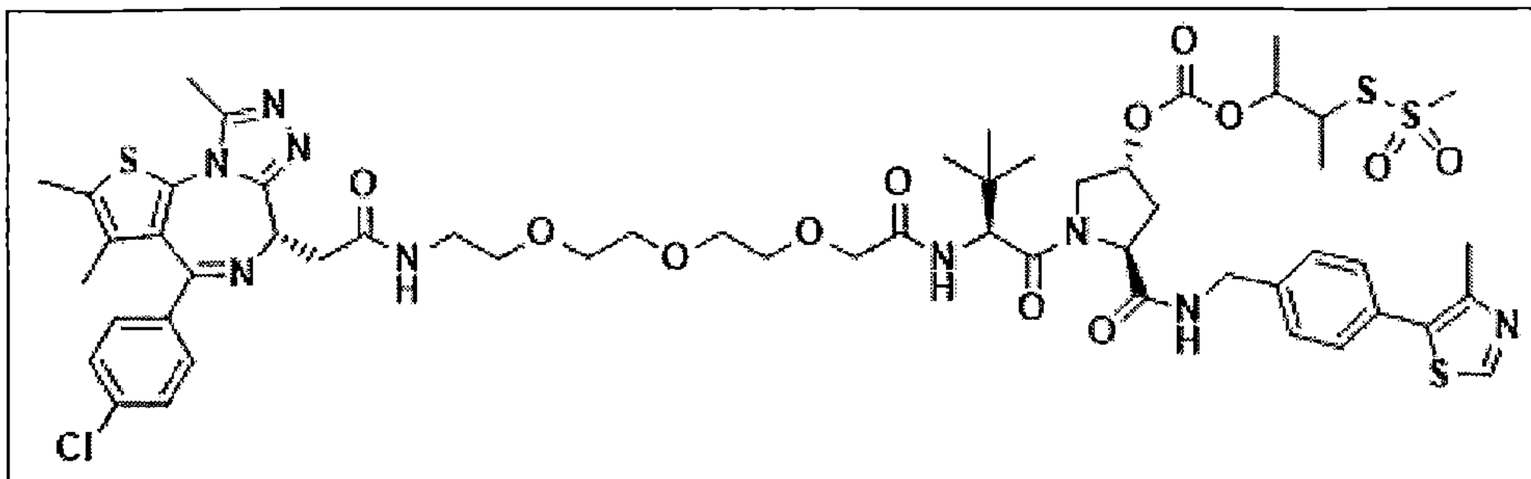
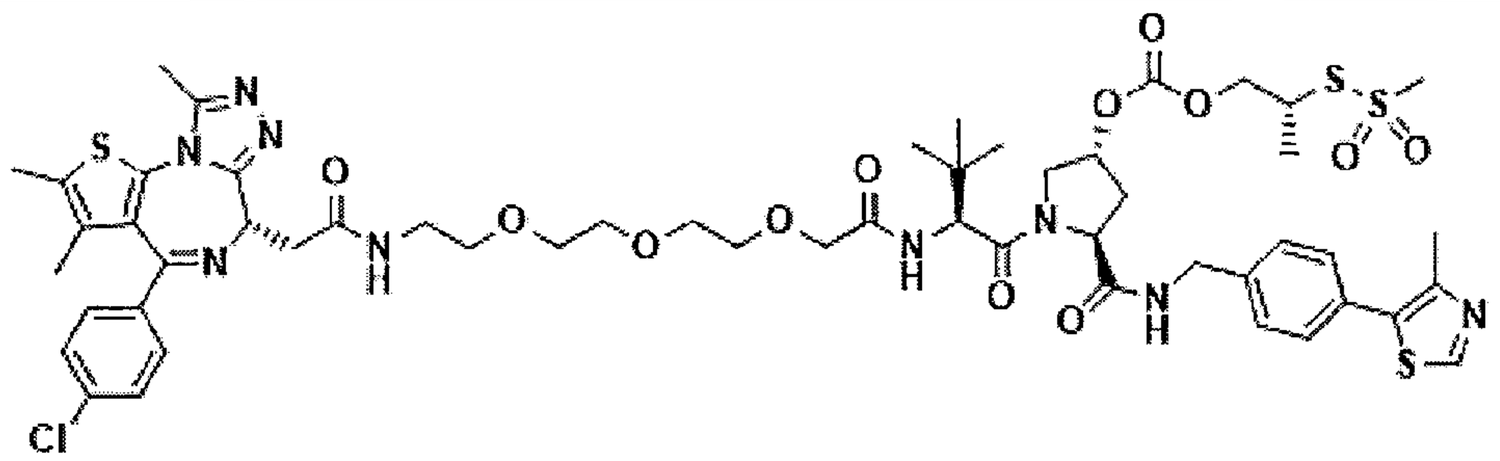
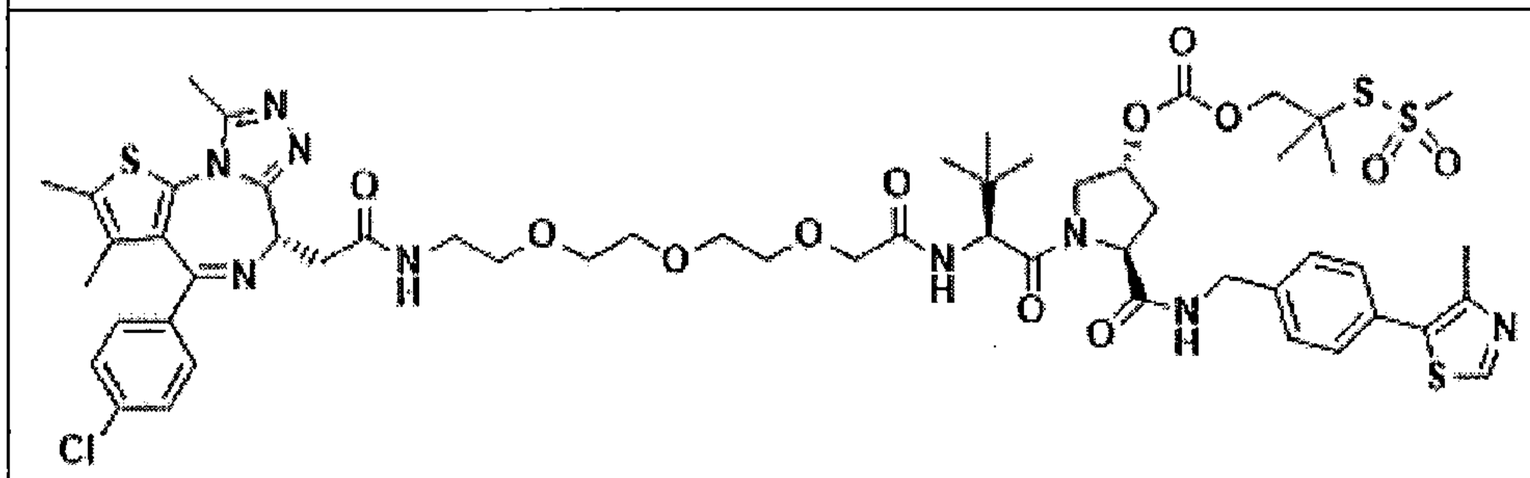
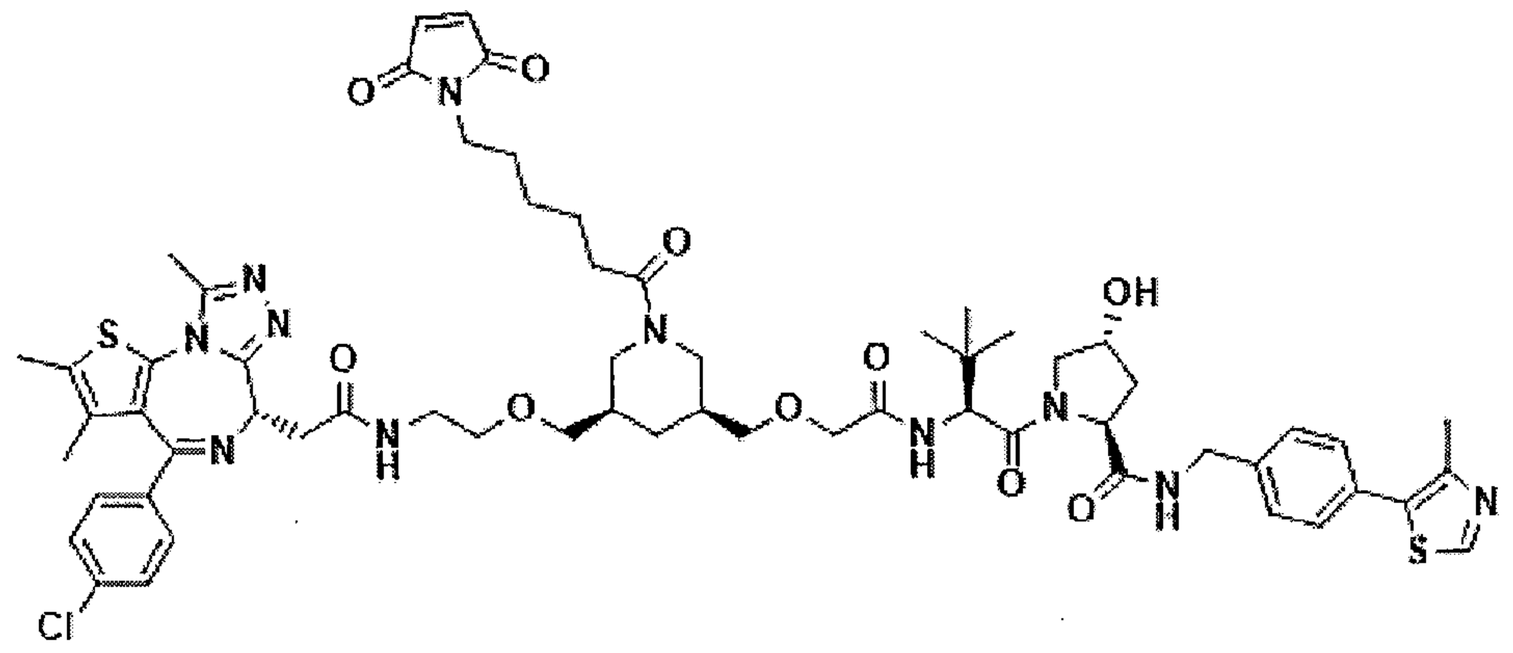
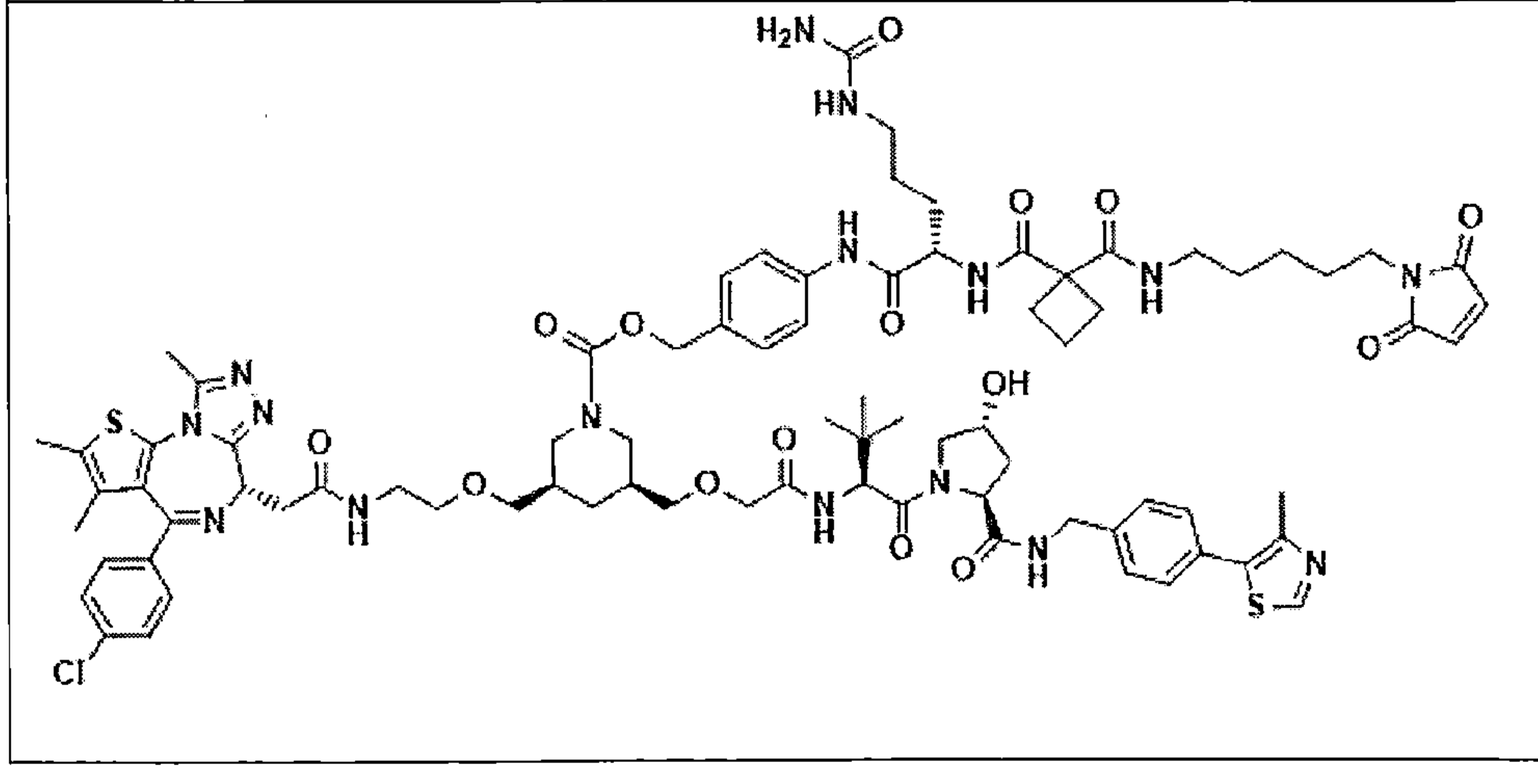


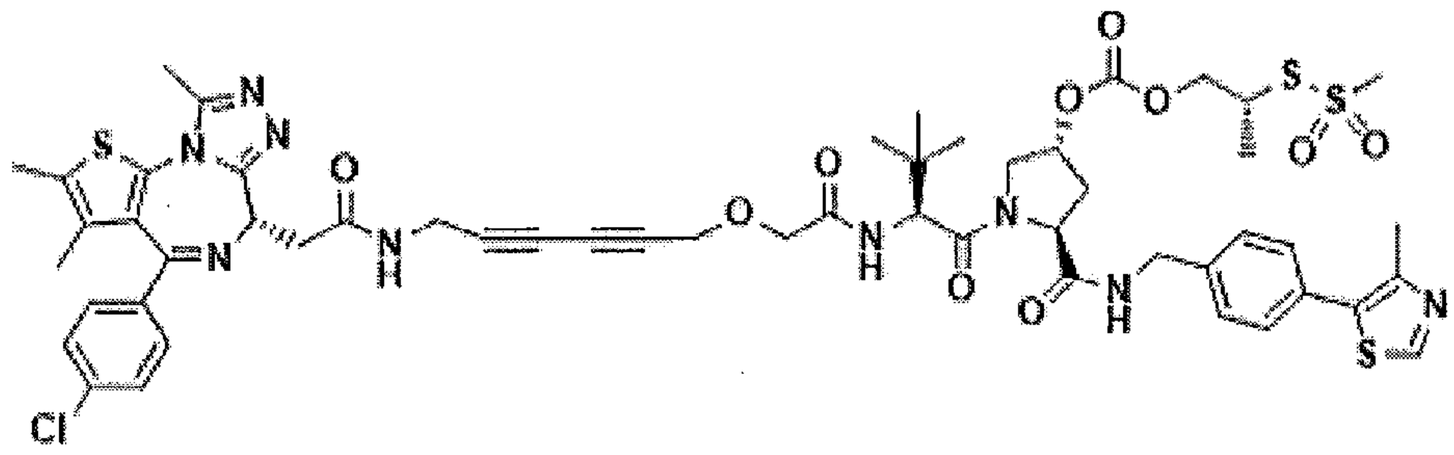
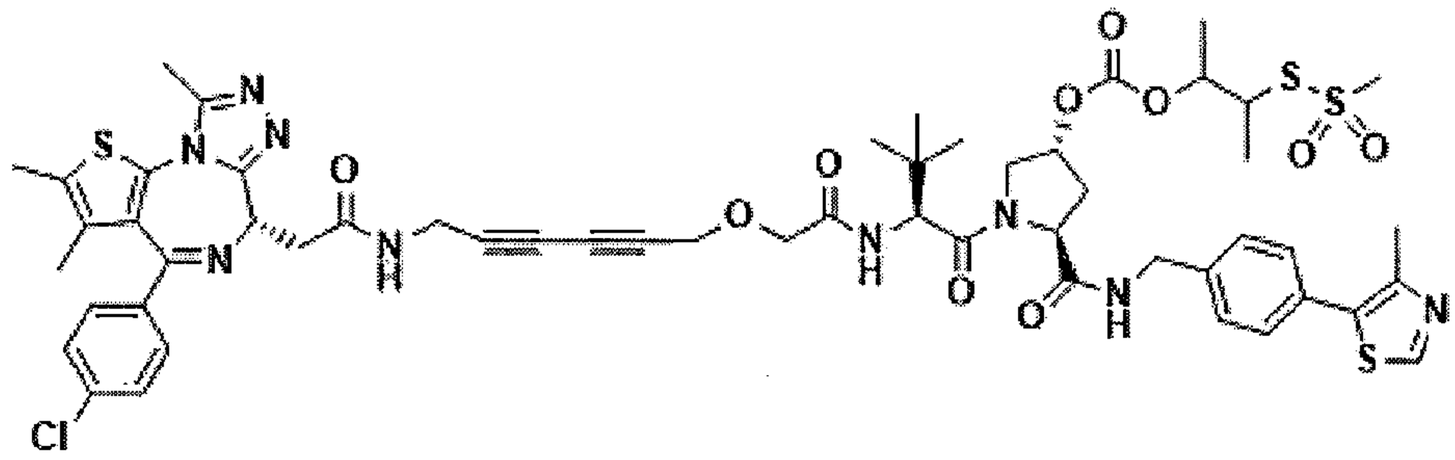
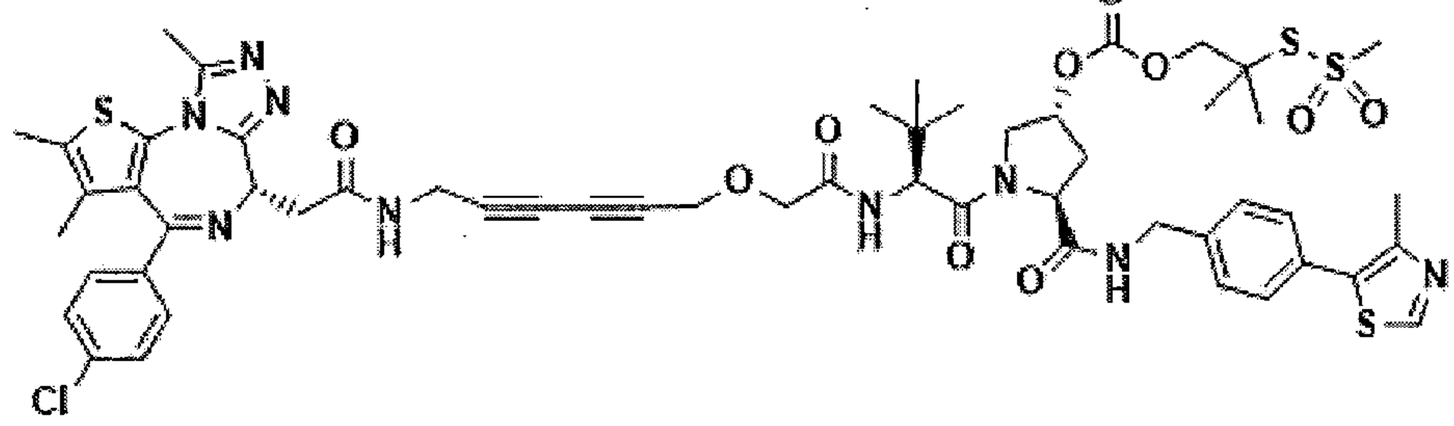
【第57項】 如申請專利範圍第 56 項所述之綴合物，其中 L1-D 係共價鍵聯至所述 Ab 之一殘基，且選自以下結構中之一者：

	L1BQ1
	L1BQ2
	L1BQ3
	L1BQ4
	L1BQ5

	L1BQ6
	L1BQ7
	L1BQ8
	L1BQ9

	L1BQ10
	L1BQ11
	L1BQ12
	L1BQ13
	L1BQ14

	L1BQ15
	L1BQ16
	L1BQ17
	L1BQ18
	L1BQ19

	L1BQ20
	L1BQ21
	L1BQ22

【第58項】 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第59項】 一種治療有需要之人類之疾病的方法，其包括向所述人類施用有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之綴合物或如申請專利範圍第 58 項所述之組合物。

【第60項】 如申請專利範圍第 59 項所述之方法，其中所述疾病係癌症。

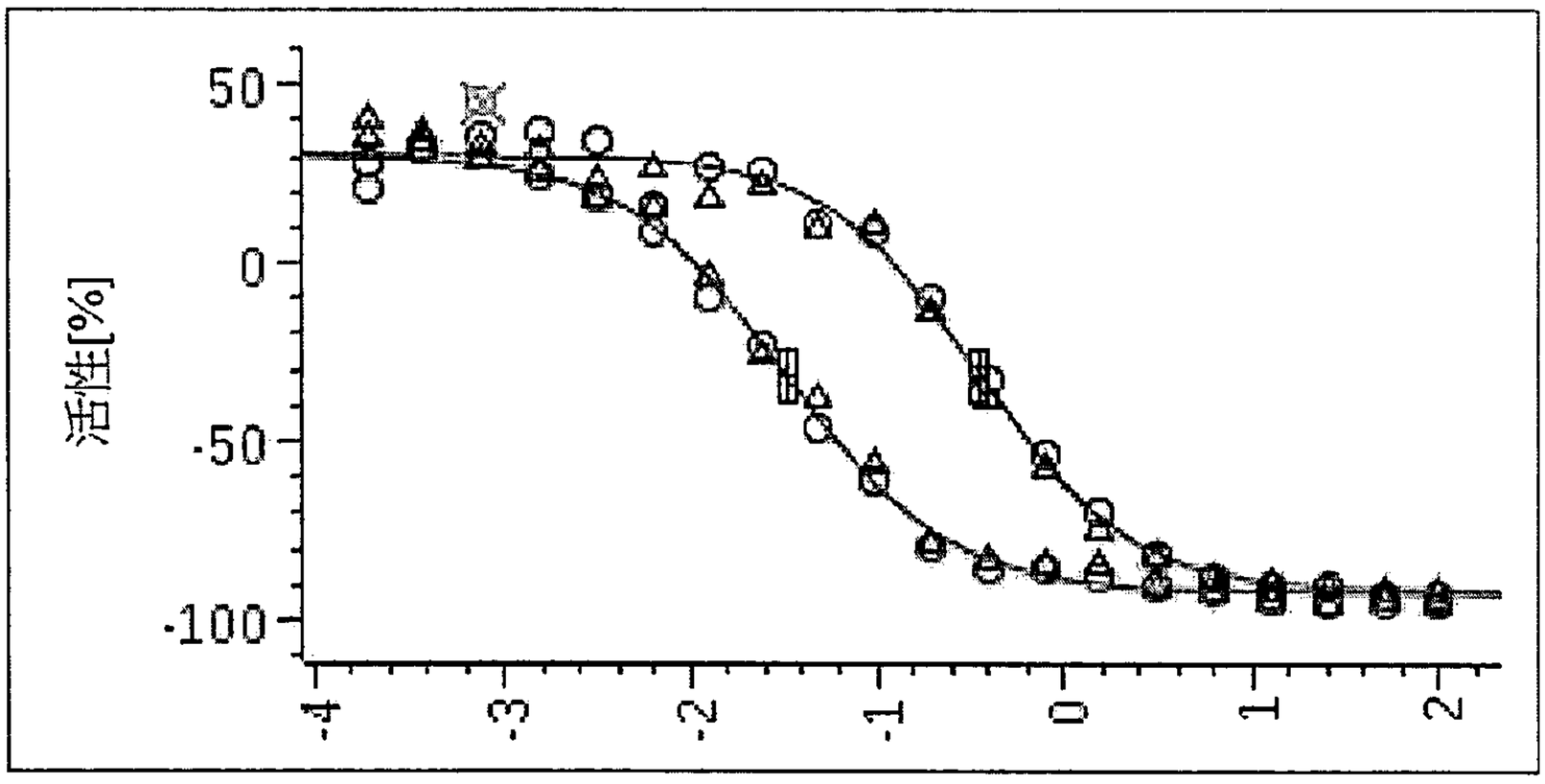
【第61項】 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中所述癌症選自由以下組成之群組：前列腺癌、乳癌及急性骨髓性白血病。

【第62項】 如申請專利範圍第 61 項所述之方法，其中所述癌症係 HER2 陽性癌症。

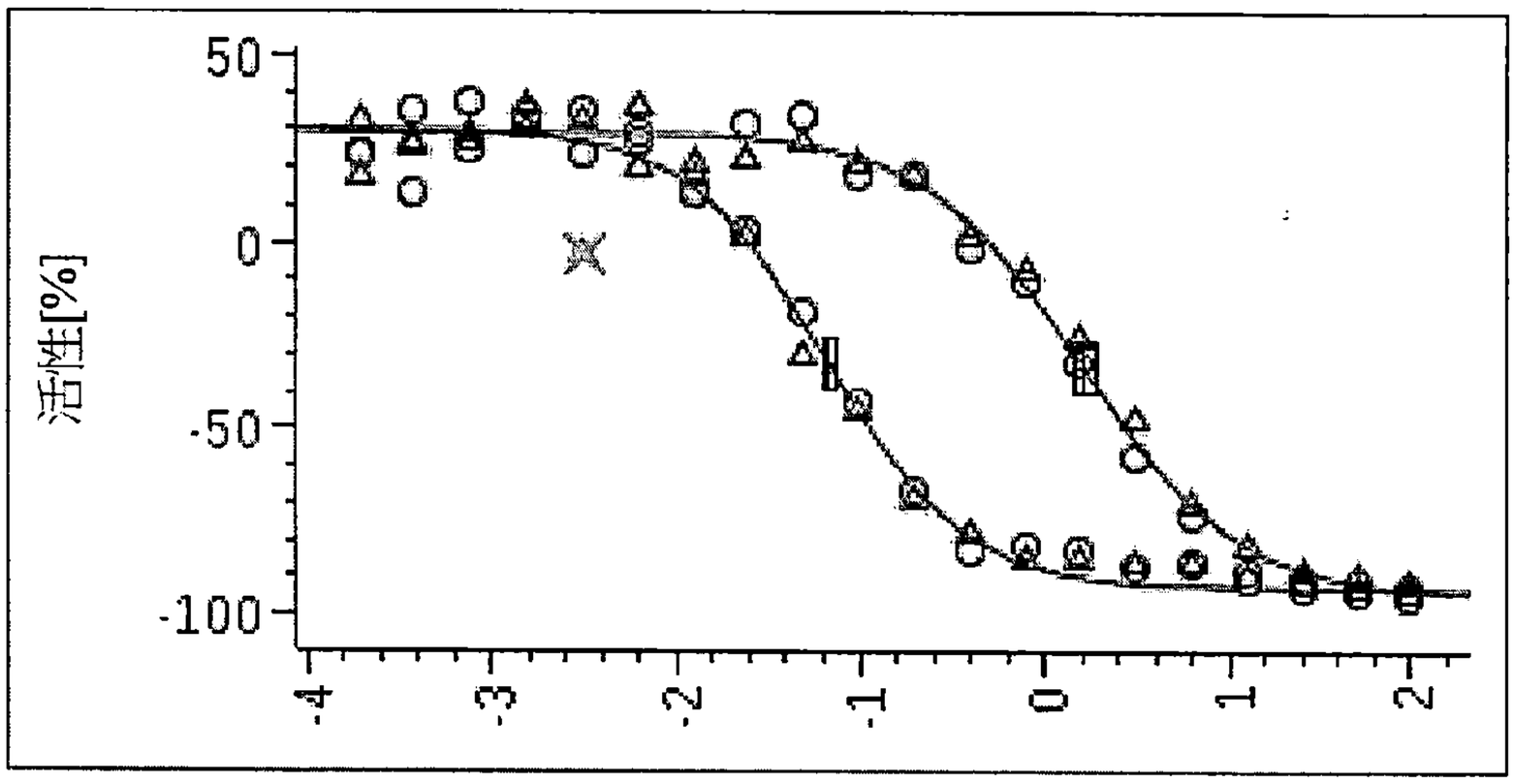
【第63項】 如申請專利範圍第 62 項所述之方法，其中所述 HER2 陽性癌症

係乳癌。

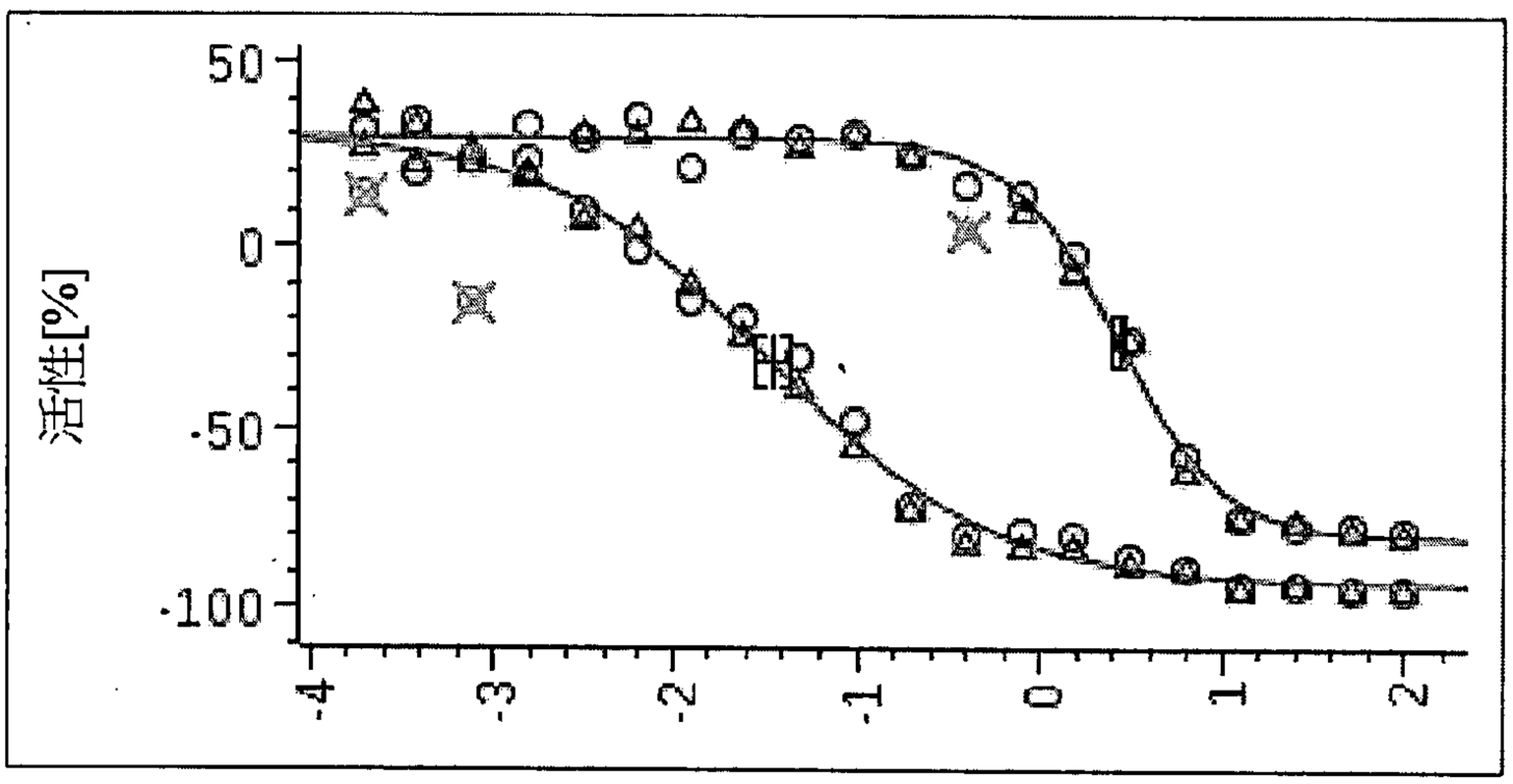
【發明圖式】



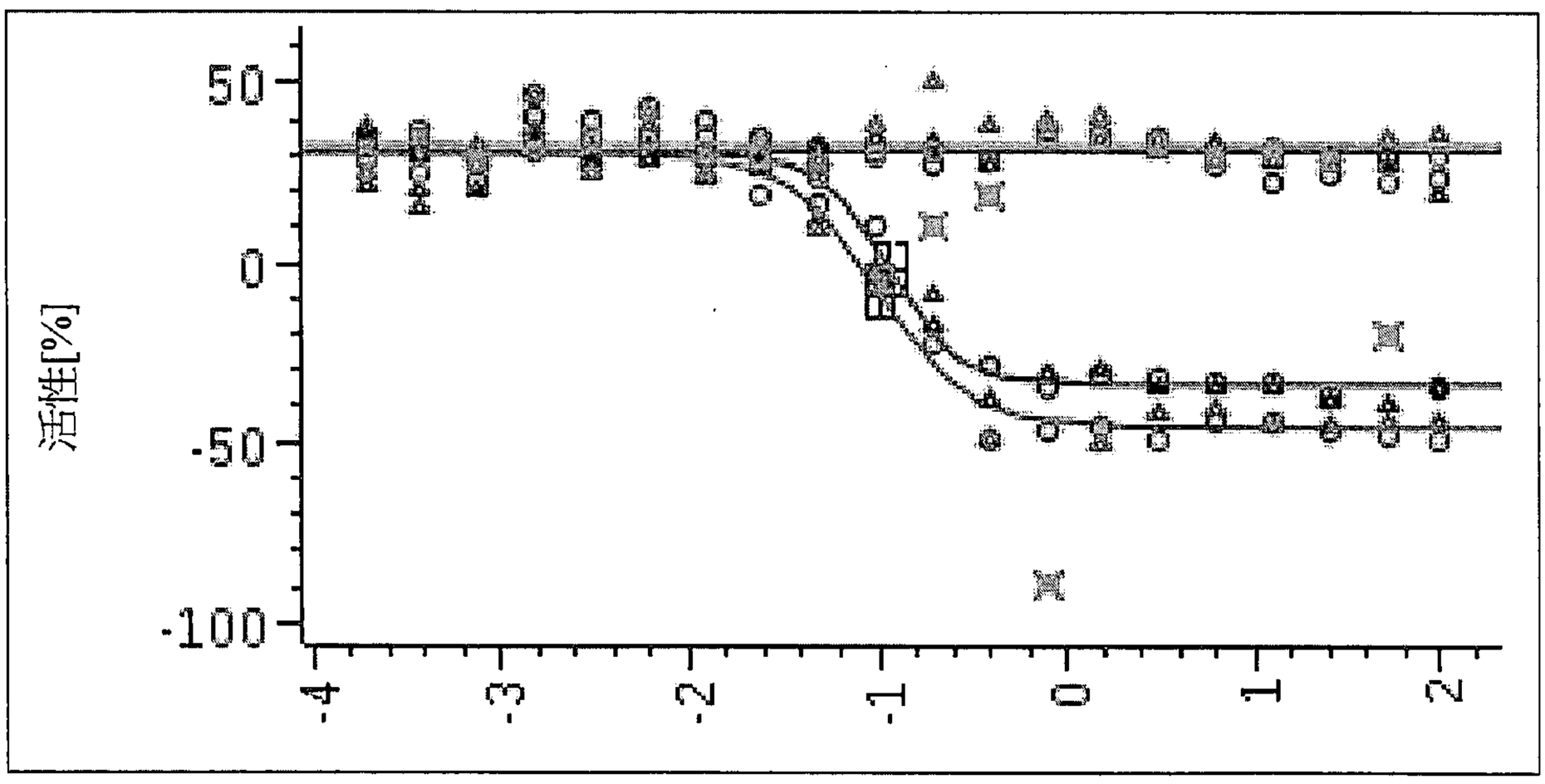
【圖1】



【圖2】

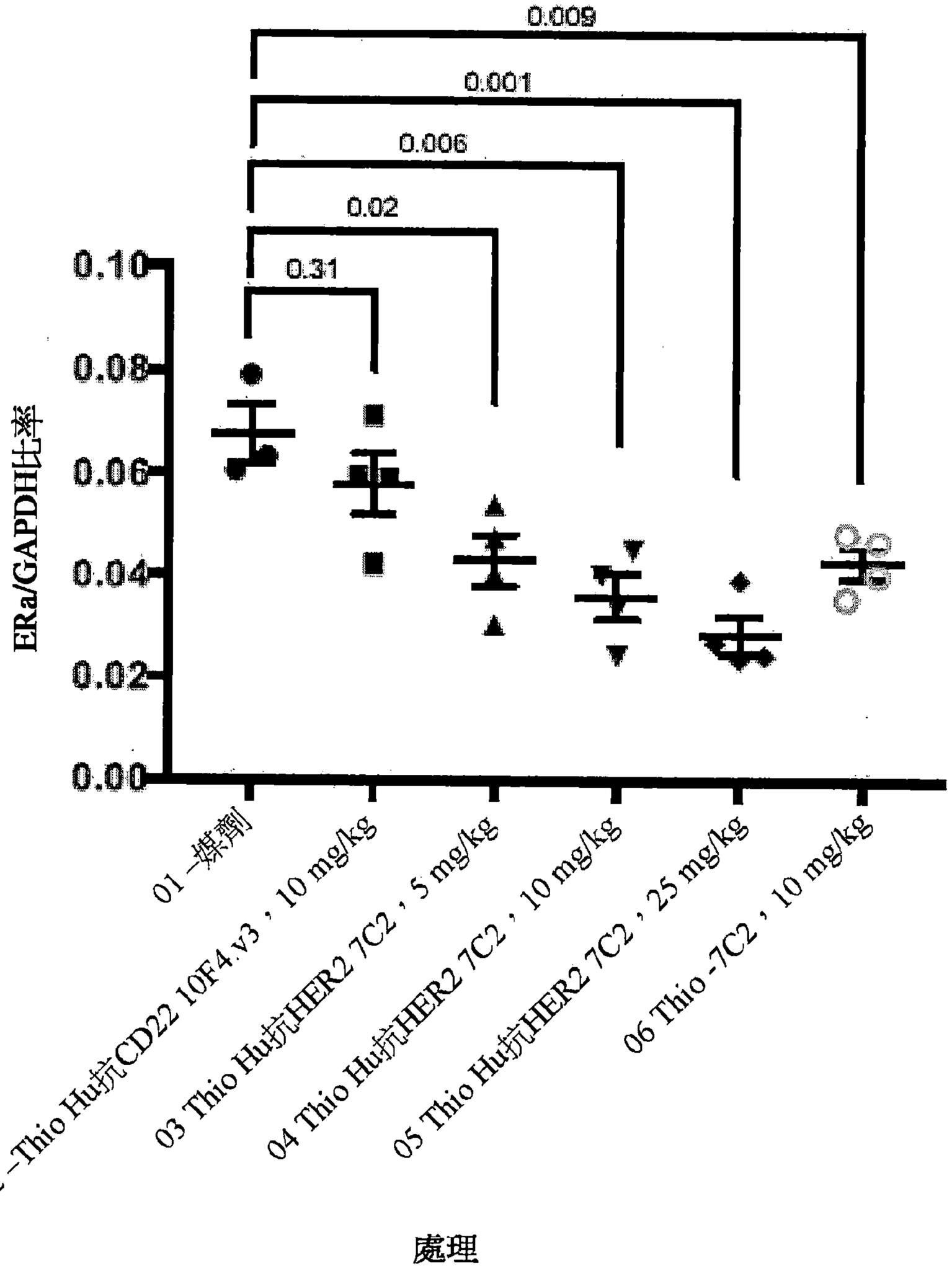


【圖3】



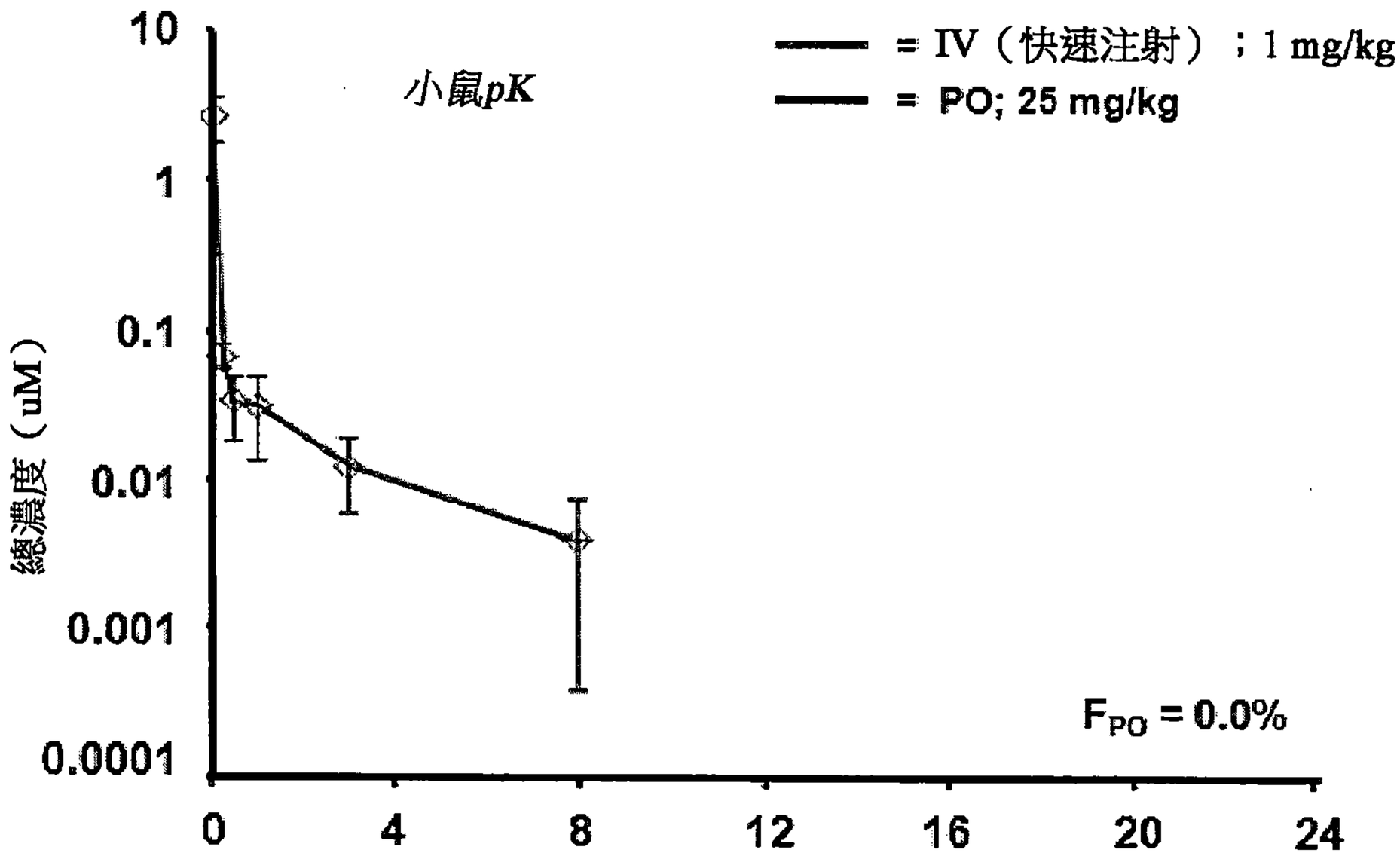
【圖4】

17-1689 C

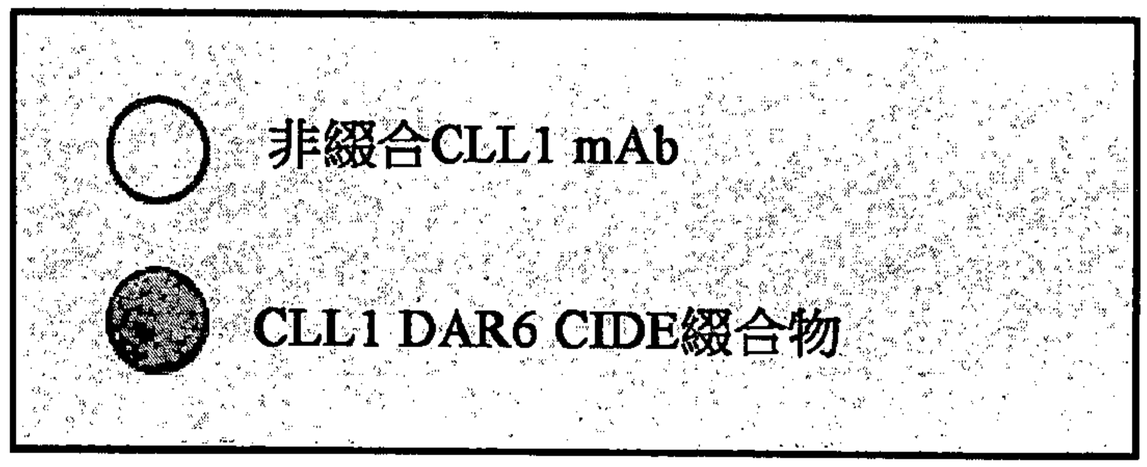


處理

【圖5】

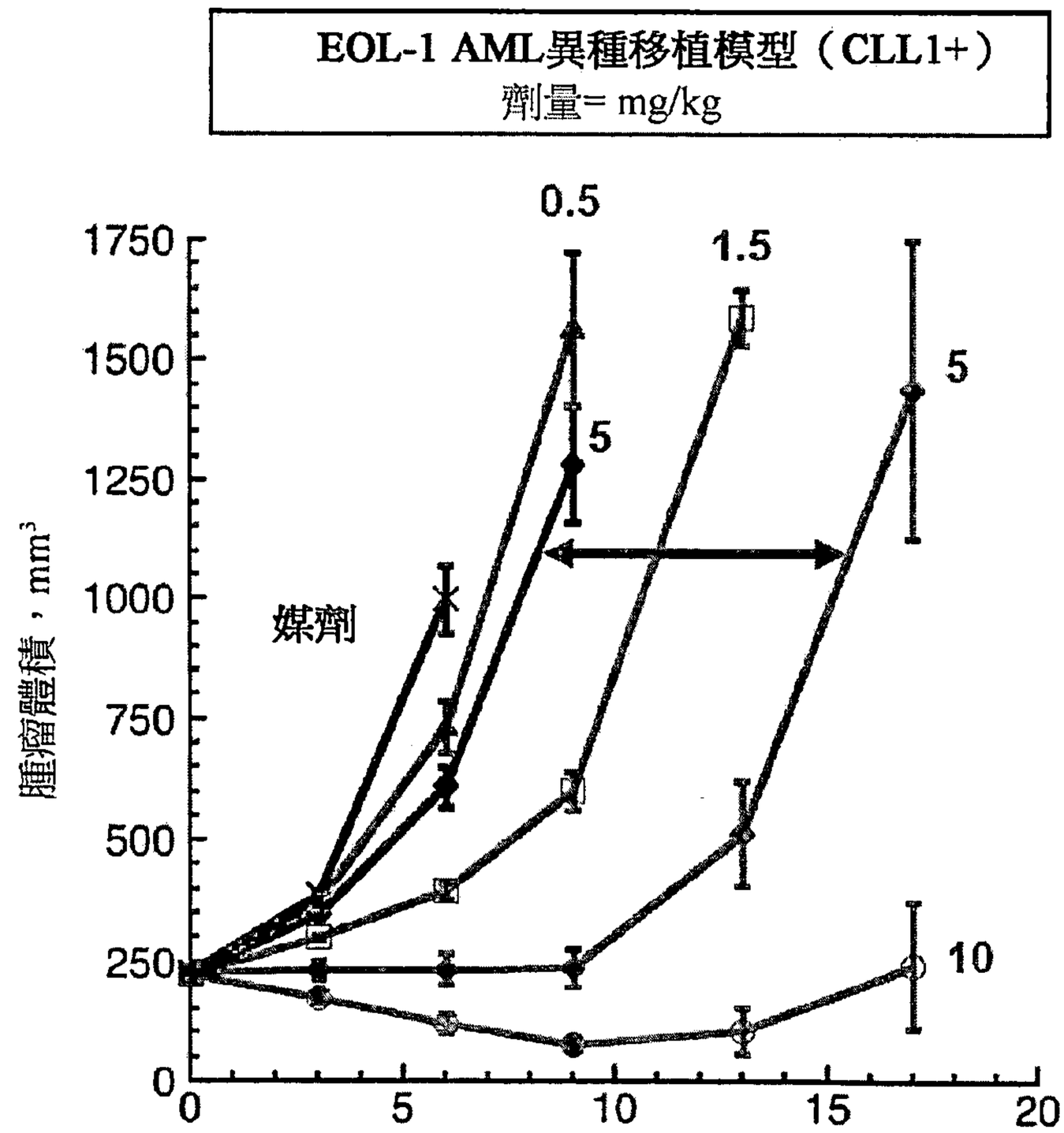

小鼠pK
= IV（快速注射）；1 mg/kg
= PO; 25 mg/kg
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
總濃度（uM）
F_{PO} = 0.0%
0
4
8
12
16
20
24
時間（小時）

【圖6A】

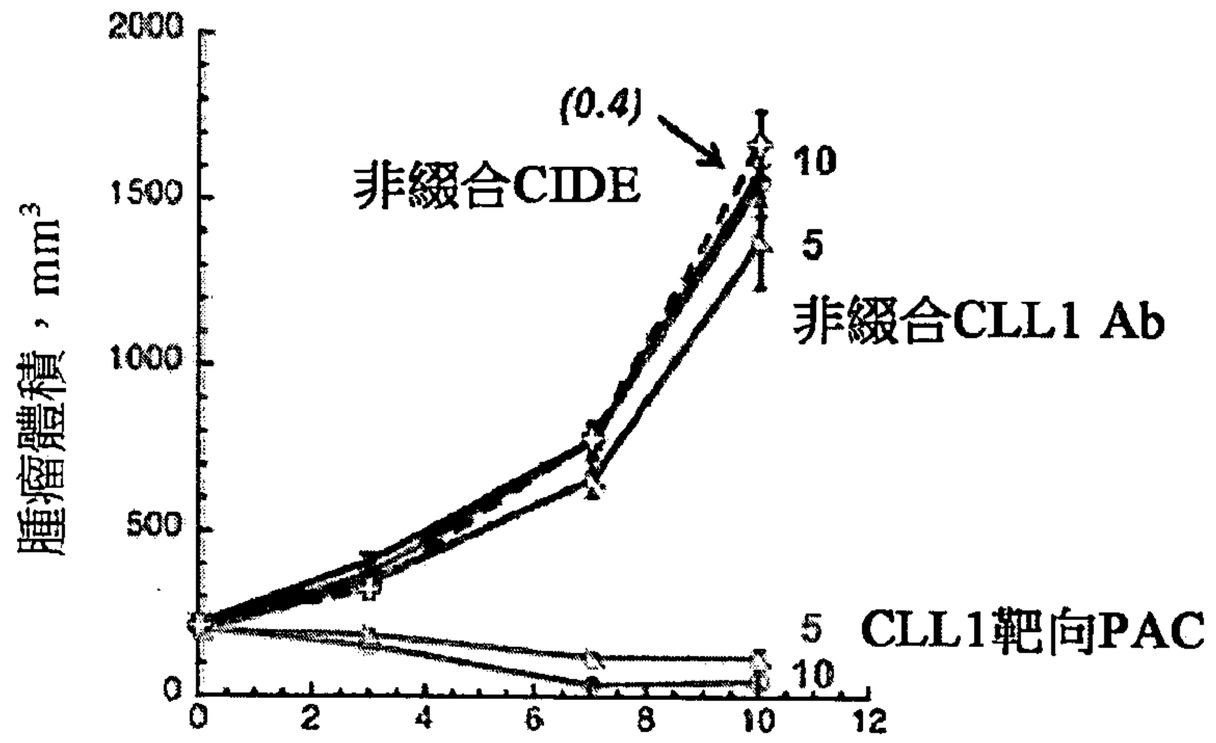

非綴合CLL1 mAb
CLL1 DAR6 CIDE綴合物
小鼠pK（全抗體）
5 mg/kg
1000
100
10
濃度（μg/mL）
0
7
14
21
靜脈內投與
時間（天）

【圖6B】

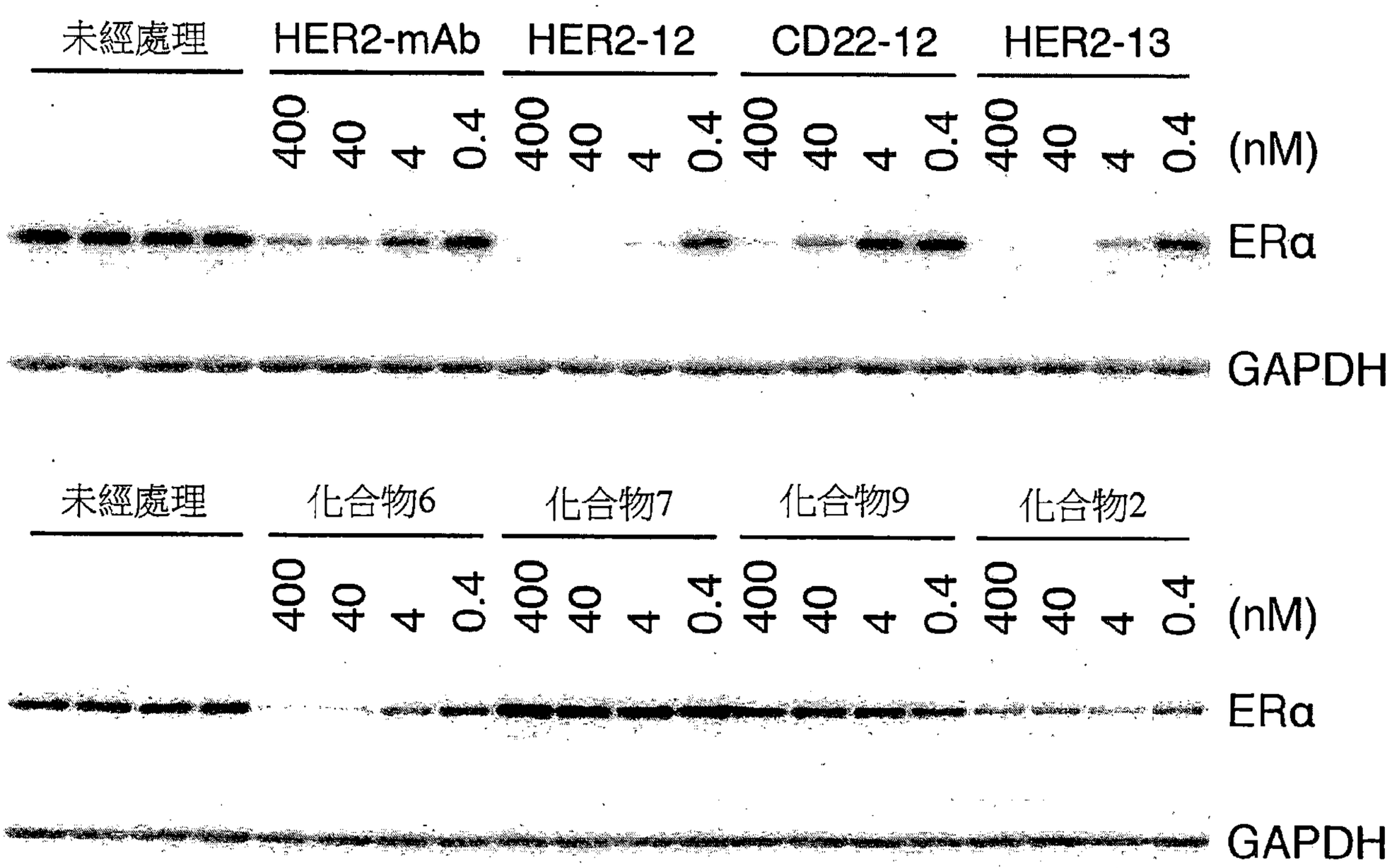
靶向ADC與非靶向對照綴合物之間的良好分離



【圖7】


2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積，mm^3
(0.4)
非綴合CIDE
10
5
非綴合CLL1 Ab
5 CLL1靶向PAC
10
0 2 4 6 8 10 12
天數

【圖8】


未經處理
HER2-mAb
HER2-12
CD22-12
HER2-13
400
40
4
0.4
(nM)
ERα
GAPDH
未經處理
化合物6
化合物7
化合物9
化合物2
400
40
4
0.4
(nM)
ERα
GAPDH

【圖9】