202144010

(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 202144010 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110105917 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K31/55 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/21 美國 62/979,755
2020/07/01 美國 63/047,124
2020/10/16 美國 63/092,714
2021/02/19 世界智慧財產權組織 PCT/US21/18810

(71)申請人：美商希沃爾拜克治療公司 (美國) SILVERBACK THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：鮑姆 彼得 R BAUM, PETER R. (US)；杜博斯 羅伯特 DUBOSE, ROBERT (US)；奧德加德 瓦萊麗 ODEGARD, VALERIE (US)；史蒂文斯 布蘭達 STEVENS, BRENDA (US)；譚 菲利普 TAN, PHILIP (US)

(74)代理人：郭雨嵐；林發立

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：103 項 圖式數：8 共 366 頁

(54)名稱

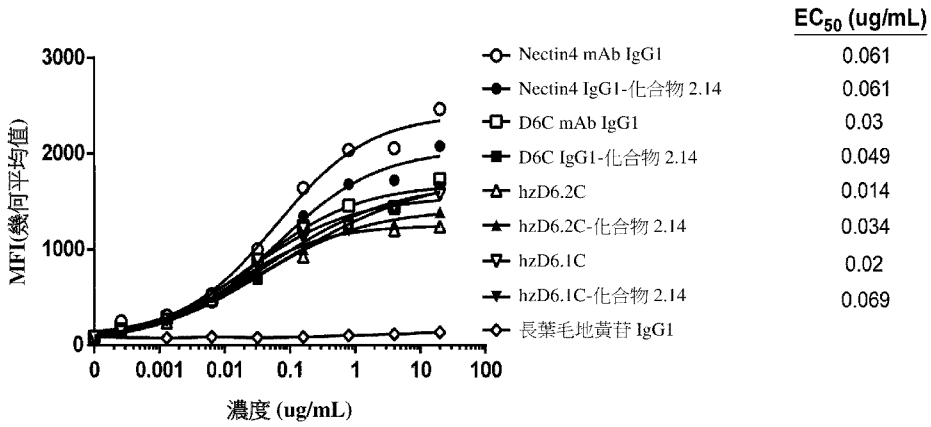
Ｎｅｃｔｉｎ－４抗體共軛物及其用途

(57)摘要

本發明提供抗 Nectin-4 抗體或其抗原結合片段與骨髓細胞促效劑之共軛物、含有共軛物之組成物、及以共軛物治療癌症之方法。本發明亦提供抗 Nectin-4 抗體或其抗原結合片段及以抗體或其抗原結合片段治療癌症之方法。

The present disclosure provides conjugates of anti-Nectin-4 antibodies or antigen binding fragments thereof to a myeloid cell agonist, compositions comprising the conjugates, and methods of treating cancer with the conjugates. The present disclosure also provides for anti-Nectin-4 antibodies or antigen binding fragments thereof and method for using the antibodies or antigen binding fragments thereof in treating cancer.

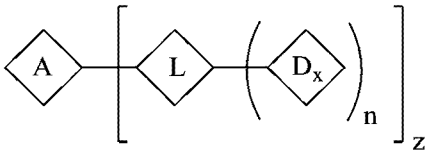
指定代表圖：



	EC_{50} (ug/mL)
Nectin4 mAb IgG1	0.061
Nectin4 IgG1-化合物 2.14	0.061
D6C mAb IgG1	0.03
D6C IgG1-化合物 2.14	0.049
hzD6.2C	0.014
hzD6.2C-化合物 2.14	0.034
hzD6.1C	0.02
hzD6.1C-化合物 2.14	0.069

圖 1A

特徵化學式：



202144010

【發明摘要】

【中文發明名稱】 Nectin-4抗體共軛物及其用途

【英文發明名稱】 NECTIN-4 ANTIBODY CONJUGATES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與骨髓細胞促效劑之共軛物、含有共軛物之組成物、及以共軛物治療癌症之方法。本發明亦提供抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段及以抗體或其抗原結合片段治療癌症之方法。

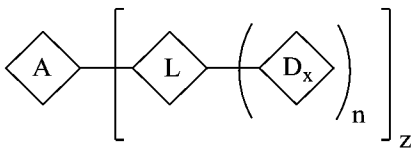
【英文】

The present disclosure provides conjugates of anti-Nectin-4 antibodies or antigen binding fragments thereof to a myeloid cell agonist, compositions comprising the conjugates, and methods of treating cancer with the conjugates. The present disclosure also provides for anti-Nectin-4 antibodies or antigen binding fragments thereof and method for using the antibodies or antigen binding fragments thereof in treating cancer.

【指定代表圖】圖1A。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 Nectin-4抗體共軛物及其用途

【英文發明名稱】 NECTIN-4 ANTIBODY CONJUGATES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於Nectin-4抗體共軛物及其用途。

【0002】 序列表說明

【0003】 本申請案相關聯之序列表係以文字格式代替印刷本，且在此併入本說明書以作為參考資料。含有序列表之文字文件名稱為860234_402WO_SEQUENCE_LISTING.txt。文字檔案有45.6 KB，建檔於2021年2月19日，且經由EFS-Web以電子方式提交。

【先前技術】

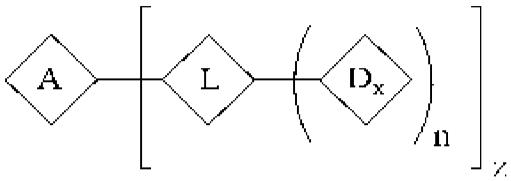
【0004】 在美國，死亡的主要原因之一為癌症。癌症治療的常規方法，如化學療法、外科手術、或放射療法，傾向於對癌症具有高毒性或非專一性，或兩者兼具，從而導致侷限的功效與有害副作用。然而，免疫系統具有成為對抗癌症之有力、專一性工具的潛力。在許多情況下，腫瘤可專一性表現基因，其產物為誘導或維持惡性狀態所需。彼等蛋白質可作為抗原標記，用於開發更具專一性之抗癌治療方法，其可利用先天性與後天性免疫反應的力量。在腫瘤微環境與淋巴

樣結構中，彼等免疫反應的活化（如骨髓細胞活化）僅具有成為有效抗癌治療的潛力，其可比常規的癌症治療方法更有效且副作用更少。

【發明內容】

【0005】 在一態樣中，本發明提供一骨髓細胞促效劑（agonist）共軛物，其包含：（a）抗Nectin-4抗體，或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區（VH）與輕鏈可變區（VL），其中VH包含含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含含有選自於SEQ ID NOS：4-6之任一者之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3；（b）骨髓細胞促效劑；以及（c）以共價方式連接至骨髓細胞促效劑與抗體的連接子（linker）。

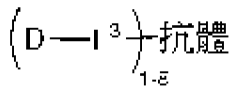
【0006】 在特定具體實施例中，共軛物以式（I）表示：



（I）；

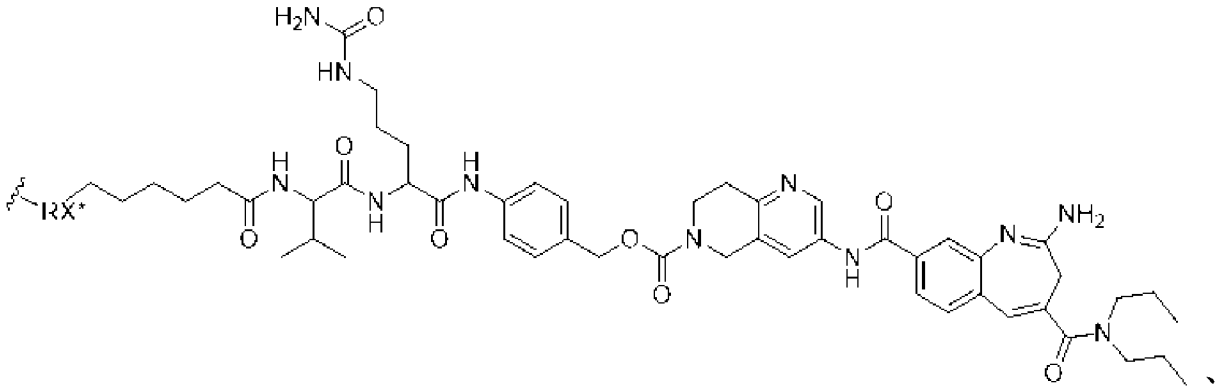
其中A為抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，L為連接子；D_x為骨髓細胞促效劑，其中骨髓細胞促效劑為TLR8促效劑；n係選自於1至20；且z係選自於1至20。

【0007】 在一相關態樣中，本發明提供一種骨髓細胞促效劑共軛物或其鹽類，其係以下式表示：

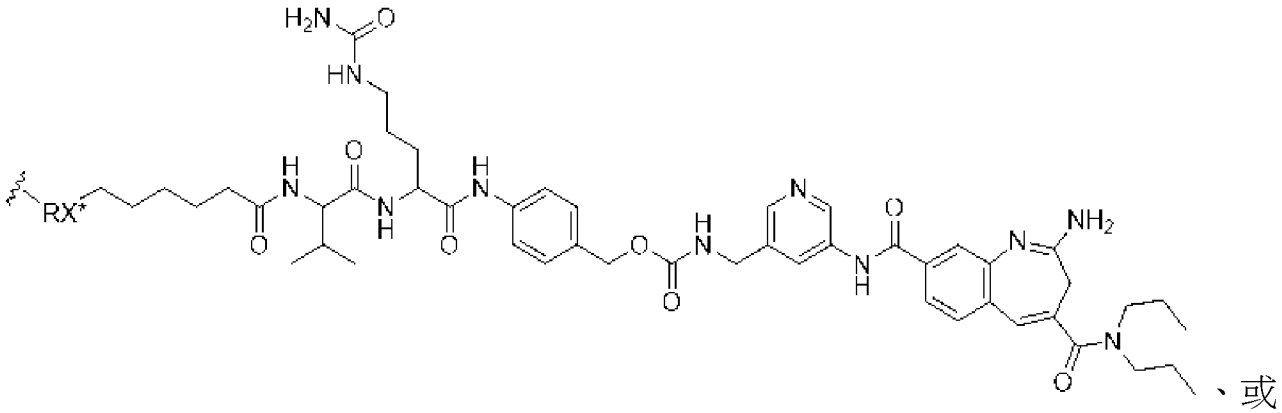


，

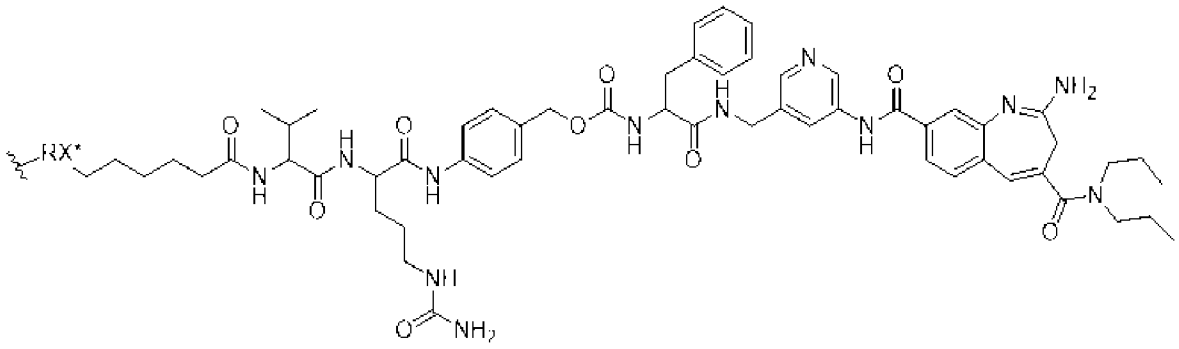
其中抗體為抗Nectin-4抗體，其包含SEQ ID NO：14或13之輕鏈可變區胺基酸序列所示之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，以及SEQ ID NO：10之重鏈可變區胺基酸序列所示之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3，如卡巴特索引（Kabat index）、及L^3-D為連接子-TLR8促效劑所測定，其結構如下：



、



、或



，

其中RX*為一結合至抗體構築體之殘基的鍵、琥珀醯亞胺部分（succinimide moiety）、或水解之琥珀醯亞胺部分，其中RX*上之 代表連接至抗體構築體之半胱胺酸（cysteine）殘基的點。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供一包含本文揭示之骨髓細胞促效劑共軛物與醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【0009】 在進一步態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法（如表現Nectin-4之癌症），其包含投予有需求之受試者一有效量之本文揭示之骨髓細胞促效劑共軛物或醫藥組成物。

【0010】 在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑共軛物或醫藥組成物係以皮下方式投予。

【0011】 在特定具體實施例中，每一治療週期或每一投予，骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為約0.1至約100 mg/kg，較佳地約0.1至約25 mg/kg，且更佳地約0.5至約20 mg/kg。

【0012】 在特定具體實施例中，每一治療週期或每一投予，骨髓細胞促效劑共軛物或醫藥組成物係以皮下方式投予，且骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為約0.1至約100 mg/kg，較佳地約0.1至約25 mg/kg，且更佳地約0.5至約20 mg/kg。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其專一性地結合至Nectin-4，其中抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區（VH）與輕鏈可變區（VL），其中VH包含含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含含有選自於SEQ ID NOS：

4-6之任一者之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0014】在進一步態樣中，本發明提供一種包含本文揭示之抗Nectin-4抗體與小分子藥物（如TLR8促效劑）的共軛物。

【0015】在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本文揭示之抗Nectin-4抗體或包含此抗體與小分子藥物及醫藥上可接受之載體的共軛物。

【0016】在另一態樣中，本發明提供一種分離之核酸，其編碼抗Nectin-4抗體或抗Nectin-4抗體之重鏈、輕鏈、重鏈可變區、或輕鏈可變區。本發明亦提供包含分離之核酸的載體、包含分離之核酸或載體的分離之宿主細胞、表現本文揭示之抗Nectin-4抗體的分離之宿主細胞、及產生抗Nectin-4抗體之方法，其包含在適合表現抗體之條件下培養本文揭示之宿主細胞。

【0017】在進一步態樣中，本發明提供一種治療表現Nectin-4之癌症的方法，其包含投予具有表現Nectin-4之癌症的受試者一有效量之抗Nectin-4抗體、包含抗Nectin-4抗體與小分子藥物之共軛物、或包含本文揭示之抗體或共軛物之醫藥組成物。

【0018】在特定具體實施例中，包含抗Nectin-4抗體與小分子藥物或其醫藥組成物的共軛物係以皮下方式投予。

【0019】在特定具體實施例中，每一治療週期或每一投予，共軛物之有效量為約0.1至約100 mg/kg，較佳地約0.1至約25 mg/kg，且更佳地約0.5至約20 mg/kg。

【0020】 在特定具體實施例中，每一治療週期或每一投予，共軛物或醫藥組成物係以皮下方式投予，且共軛物之有效量為約0.1至約100 mg/kg，較佳地約0.1至約25 mg/kg，且更佳地約0.5至約20 mg/kg。

【圖式簡單說明】

【0021】 **圖1A**至**1C**顯示抗Nectin-4抗體與抗Nectin-4抗體-TLR8促效劑免疫共軛物結合至（A）以人類Nectin-4轉染的HEK-293細胞（**圖1A**）；（B）以石蟹獼猴Nectin-4轉染的HEK-293細胞（**圖1B**）；以及（C）MDA-MB-175-VII細胞（其為表現Nectin-4的腫瘤細胞株）（**圖1C**）。

【0022】 **圖2A**與**2B**顯示當以抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物接觸而非以非共軛的Nectin-4-專一性抗體接觸時，在PBMC-Nectin-4+腫瘤細胞共同培養基中產生的TNF-α。在等效滴定濃度之抗Nectin-4-TLR8促效劑、相符之非共軛的抗Nectin-4 mAb、或同功型對照組抗體共軛物存在下，將PBMCs與（A）表現Nectin-4的MDA-MB-175-VII細胞（**圖2A**）或（B）Nectin-4-陰性HEK-293細胞（**圖2B**）培養24小時。

【0023】 **圖3A**與**3B**顯示當鼠科骨髓衍生性巨噬細胞（BMDM）與表現Nectin-4的人類HEK-293共同培養時，抗Nectin-4-TLR7促效劑免疫共軛物（用於本發明之人類TLR8促效劑共軛物的替代物，係因鼠科骨髓細胞中僅表現TLR7（而非TLR8））可誘導TNF-α產生。

【0024】 **圖4**為以本發明Nectin-4共軛物之替代物處理表現EMT6腫瘤之人類Nectin-4小鼠的卡普蘭-麥爾圖。

【0025】 **圖5A**與**5B**顯示以人類Nectin4-TLR8共軛物之替代物體內處理腫瘤小鼠導致腫瘤內化學激素（**圖5A**）與細胞激素（**圖5B**）的增加。以單劑量之D6C mIgG2a（非共軛對照組）或D6C mIgG2a-Compound 4.1共軛物處理表現EMT6腫瘤的Nectin4小鼠，且（A）在第2天收取腫瘤及評估腫瘤中所指化學激素的含量（**圖5A**），或（B）在第5天收取腫瘤及評估腫瘤中所指細胞激素的含量（**圖5B**）。利用曼惠特尼檢定決定統計顯著性。***$p<0.001$，**$p<0.01$，*$p<0.05$。

【0026】 **圖6**顯示利用hzD6.2C的結合結構域抑制TIGIT-Fc與表現Nectin4的腫瘤細胞的結合作用。

【0027】 **圖7A**至**7C**顯示表現人類Nectin-4的EMT6腫瘤小鼠在皮下注射小鼠IgG2a同功型對照組（mIgG2a）（**圖7A**）、單獨的抗Nectin-4抗體（D6C mIgG2a）（**圖7B**）、或抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物替代物（D6C mIgG2a-Compund 4.1）（**圖7C**）之後腫瘤體積（以立方毫米為單位）隨時間的函數（以處理後天數測量）。

【0028】 **圖8**顯示在皮下投予抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物（D6.2C IgG1-化合物2.14）之後，相較於猴中的劑量，平均劑量前與尖峰血清MCP-1與IP-10濃度。

【實施方式】

【0029】 本發明提供抗Nectin-4抗體、包含抗Nectin-4抗體的骨髓細胞促效劑共軛物、及包含此類抗體與共軛物的醫藥組成物。本文揭示之抗體、共軛物、及醫藥組成物係適用於單獨或結合其他抗癌治療劑治療癌症。

【0030】 抗Nectin-4抗體與本文提供之包含此類抗體的骨髓細胞促效劑共軛物係能專一性地結合至表現Nectin-4的細胞。在表現Nectin-4的腫瘤細胞存在下，骨髓細胞促效劑共軛物亦能從人類週邊血單核細胞（PBMCs）中誘導TNF-α產生，其顯示骨髓細胞可由本發明之共軛物活化。令人驚訝的是，相較於包含母抗Nectin-4抗體的共軛物且相較於包含參考體抗Nectin-4抗體（其交叉抑制本發明之抗Nectin-4抗體）的共軛物，包含人源化抗Nectin-4抗體之特定示例性共軛物不僅能從PBMCs中更有效誘導TNF-α產生，還能達到較高的最大TNF-α產生含量。

【0031】 抗Nectin-4抗體與本文提供之包含此類抗體的骨髓細胞促效劑共軛物亦能增加腫瘤內化學激素與細胞激素的含量，顯示其能強化由骨髓細胞活化作用驅使的先天免疫反應，其反過來能藉由以腫瘤間接活化T細胞與NK細胞形成後天免疫反應。

【0032】 在特定具體實施例中，抗Nectin-4抗體與本文提供之包含此類抗體的骨髓細胞促效劑共軛物係能抑制TIGIT與腫瘤細胞上表現之Nectin-4的結合作用。

【0033】 在更詳細地闡述本發明之前，提供本文中欲使用之特定術語的定義可有助於對其之理解。其他的定義亦在本發明全文中闡述。

【0034】 在說明書與申請專利範圍中使用的單數形式「一(a)」、「一者(an)」、及「該(the)」包括複數參考體，除非上下文中另有明確規定。應理解的是，本文中使用的「一(a)」與「一者(an)」等詞意指所列舉組分之「一或多者」。

【0035】 替代語（如「或(or)」）之使用應理解為意指該替代語之一者、兩者、或其任一組合。本文中使用的「包括(include)」與「包含(comprise)」等詞為同義詞。

【0036】 當片語「之至少一者」後面緊隨一系列項目或元素時，意指列表中一或多個元素的開放式集合，其可能但不一定，包括大於一個元素。

【0037】 本文中使用的「約」乙詞在數字之情況中意指以該數字為中心的範圍，其比該數字小15%且比該數字大15%。在一範圍之上下文中使用的「約」乙詞意指一擴展範圍，其比該範圍內列出的最低數字小15%且比該範圍內列出的最高數字大15%。

【0038】 在本說明書中，除非另有說明，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍、或整數範圍應理解為包括所述範圍內之任何數值（包括整數或分數）或子範圍。

【0039】 本文中使用的「抗體」乙詞意指一專一性地結合至或免疫學上反應至一專一性抗原的免疫球蛋白分子。抗體可包括諸如多株、單株、及經基因工程之抗體，以及其抗原結合片段。抗體可為諸如鼠科、嵌合、人源化、異源共軛物、雙專一性、雙抗體、三抗體、或四抗體。

【0040】 本文中使用的「抗原-結合結構域」或「抗原結合片段」意指可專一性地結合至抗原之分子的區域。抗原結合結構域可為抗體或抗體片段的抗原結合部分。抗原結合片段可包括例如，Fab'、F（ab'）$_2$、Fab、Fv、rIgG、scFv、hcAbs（重鏈抗體）、單一結構域抗體、V_{HH}、V_{NAR}、sdAbs、或奈米抗體。

【0041】本文中使用的「Fc結構域」意指可專一性地結合至Fc受體（如Fcγ受體或FcRn受體）之抗體Fc部分的結構域。

【0042】本文中使用的「一致」或「一致性」意指一DNA、RNA、核苷酸、胺基酸、或蛋白質序列與另一DNA、RNA、核苷酸、胺基酸、或蛋白質序列之間的類似性。一致性可以第一序列與第二序列之序列一致性百分比表示。相對於參考DNA序列的百分比（%）序列一致性，可為候選序列中DNA核苷酸的百分比，在比對序列後，與參考DNA序列中之DNA核苷酸一致。相對於參考胺基酸序列的百分比（%）序列一致性，可為候選序列中胺基酸殘基的百分比，其在比對序列並導入缺口後，與參考胺基酸序列中之胺基酸殘基相同，視需求，達到最大百分比序列一致性，且不考慮任何保留取代作為序列一致性的一部分。本文中使用的百分比序列一致性數值係利用NCBI BLAST 2.0軟體產生，如Altschul *et al.*, "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs," Nucleic Acids Res. 2007, 25, 3389-3402之定義，其中參數皆設定為預設值。

【0043】「小分子」為分子量小於1500、或100、或900、或750、或600、或500道耳吞的有機化合物。「小分子藥物」為諸如在治療疾病或病症時具有療效的小分子。在一些具體實施例中，小分子藥物為具有辛醇-水分配係數（logP）範圍3至6、或4至5、或2至4的小分子促效劑。在一些具體實施例中，小分子促效劑的極性表面積為小於200、或小於150 $Å^2$。在一些具體實施例中，小分子促效劑的氫鍵供體不超過五個或不超過三個，且氫鍵受體不超過十個或不超過三個。小分子並非蛋白質、多醣、或核酸。「小分子抑制劑」為抑制另一分子（如蛋白

質（如PD-L1））之活性的小分子。小分子抑制劑包括小分子拮抗劑（即減少促效劑作用的小分子）。

【0044】本文中使用的「專一性地結合」及其類似詞意指相較於抗原結合結構域與不同抗原的交互作用（即非專一性結合），抗原結合結構域與抗原之間的專一性相關聯或專一性結合。在一些具體實施例中，辨識或專一性地結合至抗原之抗原結合結構域的解離常數（KD）為<100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、<0.01 nM、或<0.001 nM（如10^{-8} M或更低，如10^{-8} M至10^{-13} M，如10^{-9} M至10^{-13} M）。相較於與無關之抗原相關聯或結合，專一性結合不需要抗原結合結構域不與任何其他抗原相關聯或結合，而是優先與抗原相關聯或結合。

【0045】本文中使用的「Nectin-4」亦稱作小兒麻痺病毒受體相關蛋白4（PVRL4）、LNIR、PRR4、及EDSS1，為類免疫球蛋白黏附分子之nectin次家族的成員，其參與Ca^{2+}依賴性細胞間黏附作用。Nectins通過轉接蛋白阿法丁（AFDN）結合至肌動蛋白細胞骨架，且為黏著帶（adherens junctions）的關鍵組分。Nectin-4含有二個類免疫球蛋白（類Ig）C2類結構域與一個類Ig V型結構域。其可為單程第I型膜蛋白，或可為藉由金屬蛋白酶ADAM17/TACE在細胞表面進行蛋白分解性斷裂產生的可溶性形式。Nectin-4在多種人類癌症中過度表現，包括但不侷限於，三陰性乳癌、膀胱癌、泌尿上皮癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、肺癌、皮膚癌、食道癌，且其異常表現可能與癌症進展及預後不良相關聯。Nectin-4包括哺乳類動物Nectin-4蛋白質，如小鼠、大鼠、兔子、天竺鼠、豬、綿羊、狗、非人靈長類動物、及人。在一些具體實施例中，Nectin-4為人類Nectin-

4（由GenBank登錄號AF426163編碼）或小鼠Nectin-4（參見Reymond *et al.*, Journal of Biological Chemistry 276:43205-15, 2001）。

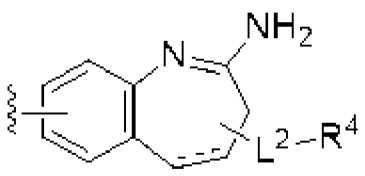
【0046】本文中使用的「免疫細胞」意指T細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、或抗原呈現細胞。在一些具體實施例中，免疫細胞為T細胞、B細胞、NK細胞、或NKT細胞。在一些具體實施例中，免疫細胞為抗原呈現細胞。在一些具體實施例中，免疫細胞不為抗原呈現細胞。

【0047】本文中使用的「免疫刺激性化合物」為一活化或刺激免疫細胞（如骨髓細胞或APC）的化合物。

【0048】本文中使用的「骨髓細胞」意指樹突細胞、巨噬細胞、單核細胞、骨髓來源之抑制細胞（MDSC）。

【0049】本文中使用的「骨髓細胞促效劑」意指一利用骨髓細胞活化或刺激免疫反應的化合物。

【0050】本文中使用的「苯並氮雜卓（benzazepine）化合物」意指一包含苯並氮雜卓部分的小分子化學物質，其中苯並氮雜卓部分為一苯環稠合至一含有一或二個氮環成員的7員環。除了將環稠合至苯環的鍵以外，7員環亦包括二個雙鍵（如氮呼或二氮呼環）、一個雙鍵（如二氫氮呼或二氫二氮呼環）、或無雙鍵（如四氫氮呼、氮咩、四氫二氮呼、或二氮呼環）。苯並氮雜卓部分係選擇性地經取代。在一些具體實施例中，苯並氮雜卓部分為選擇性地經取代之4,5-二氫-3H-苯並[b]氮雜。在一些具體實施例中，苯並氮雜卓部分的結構為：



其中 --- 為雙鍵或單鍵；

L^2係選自於-X^2-、-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-、-X^2-C_{2-6}伸烯基-X^2-、及-X^2-C_{2-6}伸炔基-X^2-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個R^{12}取代；

X^2每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O), -$OS(O)_2$-、-$S(O)_2$O、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^4係選自於-OR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$S(O)R^{10}$、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其中R^4中之每一C_{3-12}碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；以及

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、-NH_2、-$C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-$C(O)OCH_2C_6H_5$、-$NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、-C_{1-10}鹵烷基、-O-C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；以及

該部分在任一位置上係選擇性地經取代。

【0051】「鹽類」或「醫藥上可接受之鹽類」等詞意指本領域中已知之源自多種有機或無機相對離子的鹽類。醫藥上可接受之酸加成鹽類可以無機酸與有機酸形成。可衍生自該鹽類之無機酸包括諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及其類似物。可衍生自該鹽類之有機酸包括諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、三氟乙酸、及其類似

物。醫藥上可接受之鹼加成鹽類可以無機鹼與有機鹼形成。可衍生自該鹽類之無機鹼包括諸如，鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁、及其類似物。可衍生自該鹽類之有機鹼包括諸如，一級胺、二級胺、及三級胺、經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺、環胺、鹼性離子交換樹脂、及其類似物，特別是諸如異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、及乙醇胺。在一些具體實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係選自於銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、及鎂鹽。

【0052】 當與化學部分諸如烷基、烯基、或炔基結合使用時，「C_{x-y}」乙詞意指包括在鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，「C_{1-6}烷基」乙詞意指經取代或未經取代之飽和羥基團，包括含有1至6個碳的直鏈烷基與支鏈烷基。–C_{x-y}伸烷基-乙詞意指經取代或未經取代之伸烷基鏈，其中伸烷基鏈中含有x至y個碳。舉例而言，–C_{1-6}伸烷基-可選自於亞甲基、乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、及己烯，其之任一者係選擇性地經取代。

【0053】 「C_{x-y}烯基」與「C_{x-y}炔基」等詞意指在長度上有經取代或未經取代之不飽和脂族基團類似物，且上述烷基有可能的取代，但其分別含有至少一雙鍵或參鍵。–C_{x-y}伸烯基-乙詞意指經取代或未經取代之伸烯基鏈，其中伸烯基鏈含有x至y個碳。舉例而言，–C_{2-6}伸烯基-可選自於亞乙烯基、亞丙烯基、亞丁烯基、亞戊烯基、及亞己烯基，其之任一者係選擇性地經取代。伸烯基鏈在伸烯基鏈中可具有一個雙鍵或大於一個雙鍵。–C_{x-y}伸炔基-乙詞意指經取代或未經取代之伸炔基鏈，其中伸烯基鏈含有x至y個碳。舉例而言，–C_{2-6}伸烯基-可選自於亞

乙炔基、亞丙炔基、亞丁炔基、亞戊炔基、及亞己炔基，其之任一者係選擇性地經取代。伸炔基鏈在伸炔基鏈中可具有一個參鍵或大於一個參鍵。

【0054】「伸烷基」意指將分子之其餘部分鍵聯至僅由碳與氫組成之基團的二價烴鏈，其不含有不飽和度，且較佳地具有1至12個碳原子，如亞甲基、亞乙基、亞丙烯、亞丁烯、及其類似物。伸烷基鏈係通過單鍵鍵聯至分子的其餘部分，且通過單鍵鍵聯至基團。伸烷基鏈與分子其餘部分及與基團之連接點係分別經由末端之碳。在其他具體實施例中，伸烷基包含1至5個碳原子（即C_1-C_5伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含1至4個碳原子（即C_1-C_4伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含1至3個碳原子（即C_1-C_3伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含1至2個碳原子（即C_1-C_2伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含1個碳原子（即C_1伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含5至8個碳原子（即C_5-C_8伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含2至5個碳原子（即C_2-C_5伸烷基）。在其他具體實施例中，伸烷基包含3至5個碳原子（即C_3-C_5伸烷基）。在說明書中除非另有特別說明，否則伸烷基鏈係選擇性地以一或多個取代基（如本文所述之該等取代基）取代。

【0055】「伸烯基」意指將分子之其餘部分鍵聯至僅由碳與氫組成之基團的二價烴鏈，其含有至少一碳-碳雙鍵，且較佳地具有2至12個碳原子。伸烯基鏈係通過單鍵鍵聯至分子的其餘部分，且通過單鍵鍵聯至基團。伸烯基鏈與分子其餘部分及與基團之連接點係分別經由末端之碳。在其他具體實施例中，伸烯基包含2至5個碳原子（即C_2-C_5伸烯基）。在其他具體實施例中，伸烯基包含2至4個碳原子（即C_2-C_4伸烯基）。在其他具體實施例中，伸烯基包含2至3個碳原子（即

C_2-C_3伸烯基）。在其他具體實施例中，伸烯基包含2個碳原子（即C_2伸烯基）。在其他具體實施例中，伸烯基包含5至8個碳原子（即C_5-C_8伸烯基）。在其他具體實施例中，伸烯基包含3至5個碳原子（即C_3-C_5伸烯基）。在說明書中除非另有特別說明，否則伸烯基鏈係選擇性地以一或多個取代基（如本文所述之該等取代基）取代。

【0056】「伸炔基」意指將分子之其餘部分鍵聯至僅由碳與氫組成之基團的二價烴鏈，其含有至少一碳-碳參鍵，且較佳地具有2至12個碳原子。伸炔基鏈係通過單鍵鍵聯至分子的其餘部分，且通過單鍵鍵聯至基團。伸炔基鏈與分子其餘部分及與基團之連接點係分別經由末端之碳。在其他具體實施例中，伸炔基包含2至5個碳原子（即C_2-C_5伸炔基）。在其他具體實施例中，伸炔基包含2至4個碳原子（即C_2-C_4伸炔基）。在其他具體實施例中，伸炔基包含2至3個碳原子（即C_2-C_3伸炔基）。在其他具體實施例中，伸炔基包含2個碳原子（即C_2伸炔基）。在其他具體實施例中，伸炔基包含5至8個碳原子（即C_5-C_8伸炔基）。在其他具體實施例中，伸炔基包含3至5個碳原子（即C_3-C_5伸炔基）。在說明書中除非另有特別說明，否則伸炔基鏈係選擇性地以一或多個取代基（如本文所述之該等取代基）取代。

【0057】「雜伸烷基」意指在鏈中包含至少一雜原子的二價烴鏈，其不含有不飽和度，且較佳地具有1至12個碳原子及1至6個雜原子，如-O-、-NH-、-S-。雜伸烯基鏈係通過單鍵鍵聯至分子的其餘部分，且通過單鍵鍵聯至基團。雜伸烯基鏈與分子其餘部分及與基團之連接點係經由鏈之末端原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含1至5個碳原子及1至3個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸

烯基包含1至4個碳原子及1至3個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含1至3個碳原子及1至2個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含1至2個碳原子及1至2個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含1個碳原子及1至2個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含5至8個碳原子及1至4個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含2至5個碳原子及1至3個雜原子。在其他具體實施例中，雜伸烯基包含3至5個碳原子及1至3個雜原子。在說明書中除非另有特別說明，否則雜伸烯基鏈係選擇性地以一或多個取代基（如本文所述之該等取代基）取代。

【0058】本文中使用的「碳環」乙詞意指飽和、不飽和、或芳族環，其中環之每一原子為碳。碳環包括3至10員單環、6至12員雙環、及6至12員橋聯之環。雙環碳環之每一環可選自於飽和、不飽和、及芳族環。在一示例性具體實施例中，芳族環（如苯基）可稠合至飽和或不飽和環，如環己烷、環戊烷、或環己烯。當價數容許時，雙環碳環包括飽和、不飽和、及芳族雙環之任一組合。雙環碳環包括環大小之任一組合，如4-5稠合環系統、5-5稠合環系統、5-6稠合環系統、6-6稠合環系統、5-7稠合環系統、6-7稠合環系統、5-8稠合環系統、及6-8稠合環系統。示例性碳環包括環戊基、環己基、環己烯基、金剛烷基、苯基、二氫茚基、及萘基。「不飽和碳環」乙詞意指具有至少一不飽和度且不包括芳族碳環的碳環。不飽和碳環之實例包括環己二烯、環己烯、及環戊烯。

【0059】本文中使用的「雜環」乙詞意指含有一或多個雜原子之飽和、不飽和、或芳族環。示例性雜原子包括N、O、Si、P、B、及S原子。雜環包括3至10員單環、6至12員雙環、及6至12員橋聯之環。當價數容許時，雙環雜環包括飽

和、不飽和、及芳族雙環之任一組合。在一示例性具體實施例中，芳族環（如吡啶基）可稠合至飽和或不飽和環，如環己烷、環戊烷、味啉、哌啶、或環己烯。雙環雜環包括環大小之任一組合，如4-5稠合環系統、5-5稠合環系統、5-6稠合環系統、6-6稠合環系統、5-7稠合環系統、6-7稠合環系統、5-8稠合環系統、及6-8稠合環系統。「不飽和雜環」乙詞意指具有至少一不飽和度且不包括芳族雜環的雜環。不飽和雜環之實例包括二氫吡咯、二氫呋喃、噁唑啉、吡唑啉、及二氫吡啶。

【0060】「雜芳基」乙詞包括芳族單環結構，較佳地5至7員環，更佳地5至6員環，其之環結構包括至少一雜原子，較佳地1至4個雜原子，更佳地1或2個雜原子。「雜芳基」乙詞亦包括具有二或多個環的多環系統，其中二或多個碳為兩相鄰之環所共用，其中環之至少一者為雜芳族，如其他環可為芳族或非芳族碳環或雜環。雜芳基包括諸如，吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡哄、嗒哄、及嘧啶、及其類似物。

【0061】「經取代」乙詞意指在結構之一或多個碳或可取代之雜原子（如-NH-）上具有替代氫之取代基的部分。應理解的是，「取代」或「以～取代」包括隱含的條件，即該取代係依據經取代之原子與取代基的容許化合價，且該取代產生穩定的化合物，亦即不會自發性發生轉化（如經由重排、環化、消去反應等）的化合物。在特定具體實施例中，經取代意指具有替代相同碳原子上之二個氫原子的取代基部分，如在單一碳上以側氧基、亞胺基、或硫基取代二個氫原子。本文中使用的「經取代」乙詞係考量包括有機化合物之所有容許之取代基。在廣義上，容許之取代基包括有機化合物之非環狀與環狀、支鏈與非支鏈、碳環與雜環、

芳族與非芳族取代基。針對適當的有機化合物，容許之取代基可為一或多個及相同或不同。針對本發明之目的，雜原子（如氮）可具有氫取代基及/或本文所述之滿足雜原子化合價之有機化合物的任何容許之取代基。

【0062】在一些具體實施例中，取代基可包括本文所述之任一取代基，如鹵素、羥基、側氧基（=O）、硫基（=S）、氰基（-CN）、硝基（$-NO_2$）、亞胺基（=N-H）、肟基（=N-OH）、肼基（$=N-NH_2$）、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）、及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）；以及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、及雜芳基烷基，其之任一者可選擇性地由烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基（=O）、硫基（=S）、氰基（-CN）、硝基（$-NO_2$）、亞胺基（=N-H）、肟基（=N-OH）、肼（$=N-NH_2$）、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）、及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）取代；其中每一R^a係獨立地選自於氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，其中每一R^a，在化合價容許之情況下，可選擇性地以烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基（=O）、硫基（=S）、

氰基（-CN）、硝基（$-NO_2$）、亞胺基（=N-H）、肟基（=N-OH）、肼（$=N-NH_2$）、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）、及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2）取代；且其中每一R^b係獨立地選自於直接之鍵或直鏈或支鏈之伸烷基、伸烯基、或伸炔基鏈，且每一R^c為直鏈或支鏈之伸烷基、伸烯基、或伸炔基鏈。

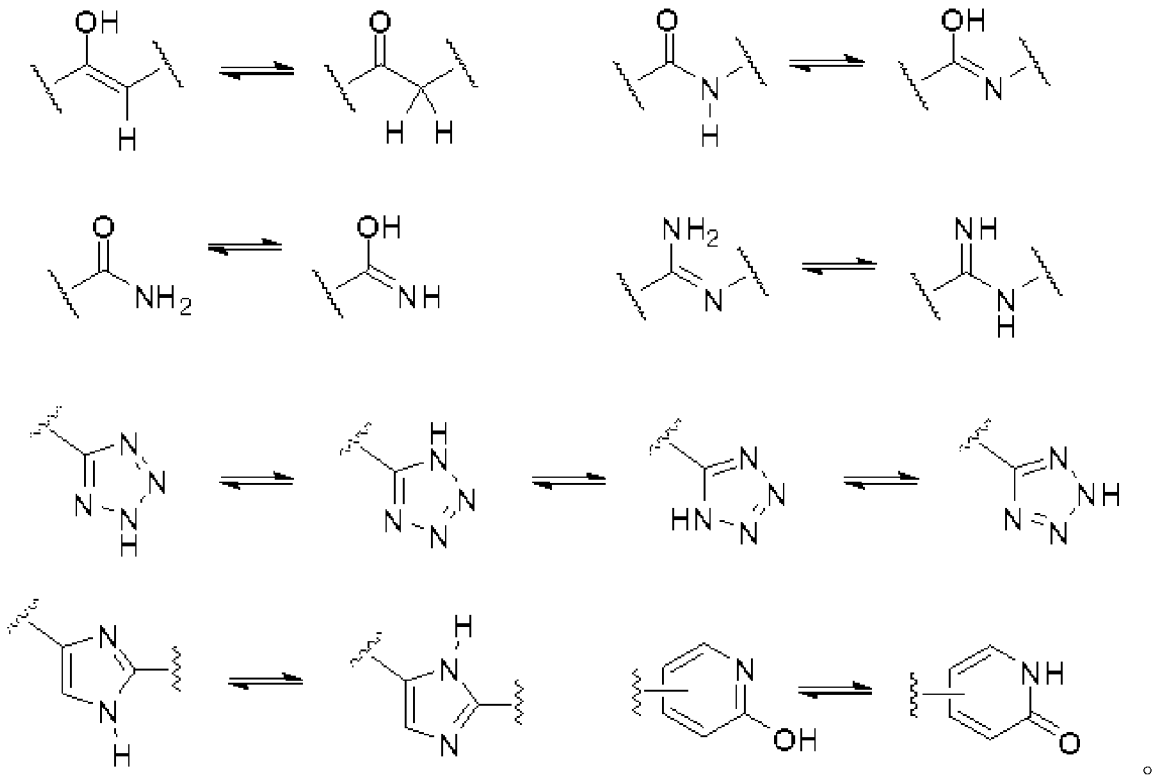
【0063】 所屬領域具有通常知識者將理解，若合適，取代基本身可經取代。除非特別聲明「未經取代」，否則本文所引用之化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，隱含地引用「雜芳基」或部分包括經取代與未經取代之變體。

【0064】 此外，應理解的是，本申請案係揭示由本文所述之結構與取代基（如結構域、區域、或胜肽組分）之各種組合衍生的個別化合物（如蛋白質）或化合物之群組，其程度與單獨列出每一化合物或化合物群組的程度相同。因此，特定結構或特定取代基的選擇係在本發明範圍內。

【0065】 具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以*Z*-或*E*-形式（或順式或反式形式）存在。此外，一些化學實體可以各種互變異構形式存在。除非另有說明，否則本文所述之化學實體係旨在包括所有的*Z*-、*E*-、及互變異構形式。

【0066】 「互變異構物」意指一分子，其中質子可能從分子之一原子轉移至相同分子之另一原子。在特定具體實施例中，本文所示之化合物係以互變異構物形式存在。在可能為互變異構反應之情況下，將存在互變異構體的化學平衡。

互變異構物之確切比例取決於數個因素，包括物理狀態、溫度、溶劑、及pH值。互變異構平衡之一些實例包括：



。

【0067】本文中使用的「共軛物」意指抗體或其抗原結合片段連接至少一免疫刺激性化合物，選擇性地經由一連接子。

【0068】本文中使用的片語「靜脈注射投予」與「以靜脈注射方式投予」意指注射或輸注共軛物至受試者靜脈內。

【0069】本文中使用的片語「靜脈緩慢輸注」與「IV緩慢輸注」意指靜脈輸注導致T_{max}為約4小時或更長。

【0070】片語「皮下注射投予」、「以皮下注射方式投予」、及其類似詞意指投予共軛物至受試者的皮下組織。為了清楚起見，皮下注射投予有別於腫瘤內注射至位於皮下組織的腫瘤或癌性病變。

【0071】片語「醫藥上可接受」意指化合物、材料、組成物、及/或劑量形式，在合理的醫學判斷範疇內，適用於與人類和動物的組織接觸而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，且具有合理的收益/風險比。

【0072】**抗Nectin-4抗體**

【0073】在一態樣中，係提供專一性地結合至Nectin-4的抗體（如分離之單株抗體），亦稱作抗Nectin-4抗體，或其抗原結合片段。

【0074】在各種具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含二個輕鏈多胜肽（輕鏈）與二個重鏈多胜肽（重鏈），藉由雙硫鍵共價結合在一起。

【0075】重鏈典型上包含一重鏈可變區（VH）與一重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域CH1、CH2、及CH3。非侷限示例性重鏈恆定區包括人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3、及人類IgG4恆定區。在一些具體實施例中，本文所提供之抗體包含IgG1恆定區。

【0076】輕鏈典型上包含一輕鏈可變區（VL）與一輕鏈恆定區。非侷限示例性輕鏈恆定區包括κ與λ恆定區。非侷限示例性人類κ恆定區顯示於SEQ ID NO：20。另一示例性輕鏈恆定區為小鼠κ恆定區顯示於SEQ ID NO：22。

【0077】恆定結構域提供了抗體的一般骨架，且可不直接參與抗體與抗原的結合，但可參與各種效應子功能，如抗體參與抗體依賴性細胞毒性（ADCC）、ADCP（抗體依賴性細胞吞噬作用）、CDC（補體依賴性細胞毒性）與補體固定、結合至Fc受體（如CD16、CD32、FcRn）、相對於缺乏Fc區之多胜肽體內半衰期更長、蛋白質A結合作用、及甚而胎盤轉移（參見Capon *et al.*, *Nature 337*:525, 1989）。本文中使用的「Fc區恆定結構域部分」或「Fc區部分」意指抗體之Fc片

段的重鏈恆定區部分（「可結晶之片段」區或Fc區），其可包括一或多個恆定結構域，如CH2、CH3、CH4、或其任一組合。在特定具體實施例中，Fc區部分包括IgG、IgA、或IgD抗體之CH2與CH3結構域及其任一組合，或IgM或IgE抗體之CH3與CH4結構域及其任一組合。

【0078】 Fc區或結構域可與不同類型之FcRs交互作用。不同類型之FcRs可包括諸如，FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcαRI、FcμR、FcεRI、FcεRII、及FcRn。FcRs可位於特定免疫細胞的膜上，該細胞包括例如B淋巴細胞、自然殺手細胞、巨噬細胞、嗜中性細胞、濾泡樹突細胞、嗜酸性細胞、嗜鹼性細胞、血小板、及肥大細胞。一旦FcR與Fc結構域結合後，FcR可啟動功能，包括諸如，經由受體介導之胞飲作用而清除抗原-抗體複合體、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用（ADCP）、細胞啃噬（trogocytosis）、滋養作用（trogoptosis）、及可導致分泌作用、胞吐作用、及細胞代謝作用變化的配體觸發之信號跨質膜傳輸。當FcRs由於細胞表面的抗體與多價抗原而聚集時，FcRs可傳遞信號。FcRs與免疫受體酪胺酸為主之活化模體（ITAMs）的聚集作用可依序活化SRC家族酪胺酸激酶與SYK家族酪胺酸激酶。ITAM包含兩次重複的YxxL序列，其位於七個可變殘基的兩側。SRC與SYK激酶可連接轉導信號與常見的活化途徑。

【0079】 在一些具體實施例中，Fc區或結構域對一或多個Fc受體的結合親和力降低。在一些具體實施例中，Fc區或結構域對一或多個Fcγ受體的結合親和力降低。在一些具體實施例中，Fc區或結構域對FcRn受體的結合親和力降低。在一些具體實施例中，Fc區或結構域對Fcγ與FcRn受體的結合親和力降低。在一些

具體實施例中，Fc結構域為無Fc結構域或區域。本文中使用的「無Fc」意指一結構域對任一Fcγ受體呈現弱的或無親和力。在一些具體實施例中，無Fc結構域或區域對Fcγ受體的結合親和力降低（如增加K_d）至少約1000倍。

【0080】 Fc區或結構域可具有一或多個、二或多個、三或多個、或四或多個、或至多五個胺基酸取代，其減少Fc區或結構域與Fc受體的結合作用。在一些具體實施例中，Fc區或結構域對FcγRI（CD64）、FcγRIIA（CD32）、FcγRIIIA（CD16a）、FcγRIIIB（CD16b）、或其任一組合的結合作用減少。欲減少Fc區或結構域與Fc受體的結合親和力，Fc區或結構域可包含一或多個胺基酸取代，其具有降低Fc結構域或區域與Fc受體之親和力的作用。在特定具體實施例中，Fc區或結構域為IgG1，且Fc區或結構域之一或多個取代包含任何一或多個IgG1重鏈突變，其相應於E233P、L234V、L234A、L235A、L235E、ΔG236、G237A、E318A、K320A、K322A、A327G、A330S、或P331S，其係依據卡巴特編號之EU索引。

【0081】 在一些具體實施例中，Fc區或結構域可包含IgG1同功型之序列，其係由野生型IgG1序列進行改質。改質可包含在多於一個胺基酸殘基處取代，如在5個不同的胺基酸殘基處取代，包括L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L（IgG1VLPLL），其係依據卡巴特編號之EU索引。改質可包含在多於一個胺基酸殘基處取代，如在2個不同的胺基酸殘基處取代，包括S239D/I332E（IgG1DE），其係依據卡巴特編號之EU索引。改質可包含在多於一個胺基酸殘基處取代，如在3個不同的胺基酸殘基處取代，包括S298A/E333A/K334A（IgG1AAA），其係依據卡巴特編號之EU索引。非侷限示例性IgG1恆定區係顯示於SEQ ID NOs：18

與19。在特定之其他具體實施例中，本文所提供之抗體包含如SEQ ID NO：21所示之小鼠IgG2a重鏈恆定區。

【0082】 相對於未改質之抗體或Fc結構域，抗體或Fc結構域可經改質以提供或改進至少一恆定區介導之生物效應子功能，如強化FcγR交互作用。在特定具體實施例中，改質可增加CD32b結合作用（並在PBMC試驗中支持轉運作用），包含在S267L與E329F（IgG1LF，亦稱作SELF雙重突變）進行取代，其係依據卡巴特編號之EU索引。舉例而言，具有恆定區之抗體，其以大於相應之野生型恆定區的親和力結合至FcγRIIA、FcγRIIB、及/或FcγRIIIA，可依據本文所述之方法產生。Fc結構域，其以大於相應之野生型Fc結構域的親和力結合至FcγRIIA、FcγRIIB、及/或FcγRIIIA，可依據本文所述之方法產生。

【0083】 在特定具體實施例中，在本發明之抗Nectin-4抗體中發現之Fc區或結構域將能介導一或多個彼等效應子功能，或相較於未改質之Fc區或結構域，將缺乏一或多個或所有彼等活性，或具有一或多個效應子活性由於諸如一或多個突變而增加。

【0084】 抗體可變結構域之抗原識別區典型上包含六個互補決定區（CDRs），或高度可變區，其係位於兩個重鏈與兩個輕鏈之N端的重鏈可變區與輕鏈可變區骨架內。

【0085】 在一些具體實施例中，抗原結合結構域包含輕鏈互補決定區1（LCDR1）、輕鏈互補決定區2（LCDR2）、輕鏈互補決定區3（LCDR3）、重鏈互補決定區1（HCDR1）、重鏈互補決定區2（HCDR2）、及重鏈互補決定區

3（HCDR3）。在一些具體實施例中，抗體可為僅重鏈抗體，其中抗原結合結構域包含HCDR1、HCDR2、及HCDR3，且抗體缺乏輕鏈。

【0086】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：4之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的輕鏈VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有與SEQ ID NO：9之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的重鏈可變區（VH），以及一含有與SEQ ID NO：11之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL），前提為VH-CDRs（即SEQ ID NOS：1-3）與VL-CDRs（即SEQ ID NOS：4、7、及8）之胺基酸序列維持不變。在一些具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有與SEQ ID NO：23之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的重鏈，以及一含有與SEQ ID NO：25之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的輕鏈，前提為VH-CDRs與VL-CDRs之胺基酸序列維持不變。

【0087】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：

2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有選自於SEQ ID NOS：4-6之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有與SEQ ID NO：10之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的重鏈可變區（VH），以及一含有與選自於SEQ ID NOS：12-17之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL），前提為VH-CDRs與VL-CDRs之胺基酸序列維持不變。在一些具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有與SEQ ID NO：24之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的重鏈，以及一含有與選自於SEQ ID NOS：26-31之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93 %、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致性之胺基酸序列的輕鏈，前提為VH-CDRs與VL-CDRs之胺基酸序列維持不變。

【0088】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：4之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ

ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、（b）一含有SEQ ID NO：12之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）、或（a）與（b）兩者。

【0089】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：4之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的輕鏈VL-CDR3。在特定具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、（b）一含有SEQ ID NO：13之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）、或（a）與（b）兩者。

【0090】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：5之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、（b）一含有SEQ ID NO：14之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）、或（a）與（b）兩者。

【0091】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、

一含有SEQ ID NO：6之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH），（b）一含有SEQ ID NO：15之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL），或（a）與（b）兩者。

【0092】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：6之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、（b）一含有SEQ ID NO：16之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）、或（a）與（b）兩者。

【0093】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3、一含有SEQ ID NO：5之胺基酸序列的輕鏈CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：（a）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、（b）一含有SEQ ID NO：17之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）、或（a）與（b）兩者。

【0094】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段包含（a）一含有SEQ ID NO：9之胺基酸序列的重鏈可變區（VH），以及一含有SEQ ID NO：11之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；或（b）一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH），以及一含有選自於SEQ ID NOs：12-17之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0095】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：12之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0096】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：13之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0097】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：14之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0098】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：15之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0099】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：16之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0100】在一些此類具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的重鏈可變區（VH）及一含有SEQ ID NO：17之胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0101】在一些具體實施例中，抗Nectin-4抗體包含：（a）一含有SEQ ID NO：23之胺基酸序列的重鏈，以及一含有SEQ ID NO：25之胺基酸序列的輕鏈；或（b）一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，以及一含有選自於SEQ ID NOS：26-31之胺基酸序列的輕鏈。

【0102】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：26之胺基酸序列的輕鏈。

【0103】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：27之胺基酸序列的輕鏈。

【0104】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：28之胺基酸序列的輕鏈。

【0105】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：29之胺基酸序列的輕鏈。

【0106】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：30之胺基酸序列的輕鏈。

【0107】在一些此類具體實施例中，抗體包含一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈及一含有SEQ ID NO：31之胺基酸序列的輕鏈。

【0108】在前述具體實施例之任一者中，抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段係共軛至小分子藥物以形成抗體-藥物共軛物。在特定具體實施例中，小分子

藥物為如本文揭示之骨髓細胞促效劑（如TLR8促效劑），因此形成骨髓細胞促效劑共軛物。

【0109】 抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可為嵌合或人源化。嵌合或人源化形式之非人類（如鼠科）抗體可為完整（全長）嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈、或其抗原結合片段（如抗體之Fv、Fab、Fab'、F（ab'）$_2$、或其他標靶結合子結構域），其可含有源自非人類免疫球蛋白的序列。一般而言，人源化抗體或其抗原結合片段可實質上包含至少一個，典型上兩個可變結構域中之全部，其中所有的或實質上所有的CDR區皆對應於彼等非人類免疫球蛋白，且所有的或實質上所有的骨架（FR）區為彼等人類免疫球蛋白序列。人源化抗體亦可包含至少一部分的免疫球蛋白恆定區（Fc）、Fc結構域，典型上為人類免疫球蛋白序列。

【0110】 本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可為人類抗體。本文中使用的「人類抗體」可包括具有諸如人類免疫球蛋白之胺基酸序列的抗體且包括從人類免疫球蛋白庫或從一或多個人類免疫球蛋白之轉基因動物（其典型上不表現內源性免疫球蛋白）分離的抗體。可使用不能表現功能性內源性免疫球蛋白但能表現人類免疫球蛋白基因之轉基因小鼠產生人類抗體。可使用指導性選擇產生辨識所選定之表位的完全人類抗體。在此方法中，所選擇的非人類單株抗體（如小鼠抗體）係用以指導辨識相同表位之完全人抗體的選擇。

【0111】 本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可為雙專一性抗體或雙可變結構域抗體（DVD）。雙專一性與DVD抗體係單株（常為人類或人源化）抗體，其具有至少二個不同抗原（其中一者為Nectin-4）的結合專一性。

【0112】本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可為衍生性或經修飾的。舉例而言，衍生性抗體可利用醣化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知之保護/阻斷基團衍生化、蛋白質分解性斷裂、或其類似方式進行修飾。

【0113】*抗體CDRs*

【0114】Nectin-4抗體CDR序列可利用一或多個方法確定，包括卡巴特（Kabat）、霍希亞（Chothia）、AbM、康鐵克（Contact）、IMGT、及AHo（參見下表A）。除非本文中另有指定，否則以卡巴特法確定CDR序列。參考可變區或卡巴特之CDR編號，卡巴特之胺基酸位置編號，或依據卡巴特法確定之CDR序列，及其變型，意指Kabat et al.之抗體彙編中之用於重鏈可變區或輕鏈可變區之編號系統（（1991）*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。使用此編號系統，實際的線性胺基酸序列可含有較少或額外的胺基酸，其對應於可變結構域之FR或CDR的縮短或插入。舉例而言，重鏈可變結構域可包括在殘基52之後的單一胺基酸插入物（殘基52a，依據卡巴特法）及在殘基82之後的三個插入之殘基（如殘基82a、82b、及82c等，依據卡巴特法）。可通過在抗體序列之同源性區域與「標準」卡巴特編號之序列進行比對，以確定一給定抗體之殘基的卡巴特編號。當提及可變結構域中之殘基（大約為輕鏈之殘基1-107與重鏈之殘基1-113）時，通常使用卡巴特編號系統（如Kabat et al.，同上）。

【0115】當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時，通常使用「EU編號系統」或「EU索引」（如Kabat et al.報導之EU索引，同上）。「EU索引，如卡巴特所示」意指人類IgG1 EU抗體的殘基編號。

【0116】已描述其他編號系統，諸如利用AbM（Oxford Molecular's AbM抗體建模軟體（參見諸如，*Antibody Engineering Vol.* 2（Kontermann and Dithel eds., 2d ed. 2010））、霍希亞（參見，Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196：901-17）、康鐵克、IMGT（ImMunoGeneTics（IMGT）Information System®（參見，Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27（1）:55-77））、及AHon（參見，Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70），且為所屬領域具有通常知識者所習知。

【0117】在特定具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一重鏈可變區（VH），其包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一輕鏈可變區（VL），其包含一含有選自於SEQ ID NOS：4-6之任一者之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0118】在進一步之具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一VH，其包含一含有SEQ ID NO：33之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：34之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：35之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一VL，其包含一含有SEQ ID NO：36之胺基酸序

列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：37之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：38之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0119】在又進一步之具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一VH，其包含一含有SEQ ID NO：39之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：40之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：41之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一VL，其包含一含有SEQ ID NO：42之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：43之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：44之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0120】在又進一步之具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一VH，其包含一含有SEQ ID NO：45之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：46之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：47之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一VL，其包含一含有SEQ ID NO：48之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：49之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：50之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0121】在又進一步之具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一VH，其包含一含有SEQ ID NO：51之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：52之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：53之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一VL，其包含一含有SEQ ID NO：54之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：55之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：56之胺基酸序列的VL-CDR3。

【0122】在又進一步之具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體包含：（a）一VH，其包含一含有SEQ ID NO：57之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：58之胺基酸序列的VH-CDR2、及一含有SEQ ID NO：59之胺基酸序列的VH-CDR3；以及（b）一VL，其包含一含有SEQ ID NO：60之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：61之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：62之胺基酸序列的VL-CDR3。

表A、抗Nectin4 CDRs

抗體 CDR 一致性	卡巴特	霍希亞	Abm	康鐵克	IMGT	AHo
D6C VH CDR1	NYDMS (SEQ ID NO：1)	GFTFSNY (SEQ ID NO：33)	GFTFSNYDMS (SEQ ID NO：39)	SNYDMS (SEQ ID NO：45)	GFTFSNYD (SEQ ID NO：51)	SGFTFSNYDM (SEQ ID NO：57)
D6C VH CDR2	TISSGGSYTYYVDSVKG (SEQ ID NO：2)	SSGGSY (SEQ ID NO：34)	TISSGGSYTY (SEQ ID NO：40)	WVATISSGGSYTY (SEQ ID NO：46)	ISSGGSYT (SEQ ID NO：52)	SSGGSYTYYVDSVKGRF (SEQ ID NO：58)
D6C VH CDR3	QELGSYYAMDY (SEQ ID NO：3)	QELGSYYAMDY (SEQ ID NO：35)	QELGSYYAMDY (SEQ ID NO：41)	ARQELGSYYAMD (SEQ ID NO：47)	ARQELGSYYAMDY (SEQ ID NO：53)	ELGSYYAMDY (SEQ ID NO：59)
D6.2C 及 D6.5C VL CDR1	RSSQSIVHSNANTYLE (SEQ ID NO：5)	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO：36)	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO：42)	VHSNGNTYLEWY (SEQ ID NO：48)	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO：54)	SSQSIVHSNGNTY (SEQ ID NO：60)
D6C VL CDR2	KVSNRFS (SEQ ID NO：7)	KVSNRFS (SEQ ID NO：37)	KVSNRFS (SEQ ID NO：43)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO：49)	KVS (SEQ ID NO：55)	KVSNRFSGVPDR (SEQ ID NO：61)
D6C VL CDR3	FQGSHVPYT (SEQ ID NO：8)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO：38)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO：44)	FQGSHVPY (SEQ ID NO：50)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO：56)	GSHVPYTF (SEQ ID NO：62)

【0123】核酸、載體、及宿主細胞

【0124】本發明提供一分離之核酸，其編碼本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段。在一些具體實施例中，編碼抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段之核酸係經密碼子優化，以強化或最大化在特定細胞類型中的表現（如Scholten *et al.*, *Clin. Immunol. 119*: 135-145, 2006）。本文中使用的「密碼子優化」多核苷酸為異源性多胜肽，其密碼子係以相應於宿主細胞tRNA含量之豐富度進行沉默突變改質。

【0125】在一些具體實施例中，核酸分子編碼本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段（如抗體重鏈與輕鏈，或包含V_H與V_L之結合區的抗體結合結構域），其中二或多個鏈或區係以斷裂位點分開。在一些具體實施例中，斷裂位點為自斷裂之胺基酸序列，其包含豬破傷風病毒-1之2A胜肽（P2A）、馬A型鼻炎病毒之2A胜肽（E2A）、明脈扁刺蛾β四體病毒之2A胜肽（T2A）、口蹄疫病毒之2A胜肽（F2A）、或其任一組合（參見諸如，Kim *et al.*, *PLOS One* 6:e18556, 2011，其中2A核酸與胺基酸序列在此全部併入本案以作為參考資料）。

【0126】在另一態樣中，提供一表現構築體，其包含一編碼本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段的核酸。在一些具體實施例中，核酸可能可操作地連接至表現控制序列。本文中使用的「表現構築體」意指含有核酸分子的DNA構築體，其係可操作地連接至能影響核酸分子在合適宿主中表現的適用控制序列。表現構築體可存在於載體（如細菌載體、病毒載體）中或可整合至基因體中。「可操作地連接」乙詞意指單一多核苷酸片段上之二或多個核酸之結合，從而一功能受另一者影響。舉例而言，當啟動子能影響編碼序列之表現時（即編碼序列

在啟動子之轉錄控制下），該啟動子與該編碼序列係可操作地連接。「表現控制序列」（亦稱作調節序列）乙詞意指影響其可操作地連接之編碼序列的表現與加工的核酸序列。舉例而言，表現控制序列可包括轉錄起始作用、終止作用、啟動子與增強子序列；有效之RNA加工訊號，如剪切與聚腺苷酸訊號；穩定細胞質mRNA序列；強化轉譯效率之序列（即Kozak共有序列）；強化蛋白質穩定性之序列；以及強化蛋白質分泌之可能序列。

【0127】 在一些具體實施例中，編碼抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段之核酸或表現構築體係存在於載體中。「載體」為核酸分子，其能運輸另一核酸。載體可為諸如質體、黏接質體、病毒、RNA載體、或線狀或環狀DNA或RNA分子，其可包括染色體、非染色體、半合成、或合成之核酸。示例性載體為該等能自主複製（附加型載體）或表現與其連接之核酸的載體（表現載體）。示例性病毒載體包括反轉錄病毒、腺病毒、微小病毒（如腺相關病毒）、冠狀病毒、負股RNA病毒如正黏液病毒（如流感病毒）、棒狀病毒（如狂犬病與水皰性口炎病毒）、副黏液病毒（如麻疹與仙台）、正股RNA病毒如微小核醣核酸病毒與α病毒、及雙股DNA病毒，包括腺病毒、皰疹病毒（如第1型與第2型單純皰疹病毒、EB病毒、巨細胞病毒）、及痘病毒（如牛痘、禽痘、及金絲雀痘）。舉例而言，其他病毒包括諾瓦克病毒、披衣病毒、黃病毒、呼腸孤病毒、乳多泡病毒、肝病毒、及肝炎病毒。反轉錄病毒之實例包括鳥類白血病性肉瘤性病毒、哺乳類動物C型病毒、B型病毒、D型病毒、HTLV-BLV群組、慢病毒、泡沫反轉錄病毒（Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996）。

在一些具體實施例中，載體為質體。在一些其他具體實施例中，載體病毒載體。在一些此類具體實施例中，病毒載體為慢病毒載體或γ-反轉錄病毒載體。

【0128】 在又另一態樣中，本發明提供一分離之宿主細胞，其包含編碼本文所述之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段的核酸、表現構築體、或載體。本文中使用的「宿主」乙詞意指以異源性或外源性核酸分子進行基因修飾以產生感興趣之多胜肽（如抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段）的細胞或微生物。在特定具體實施例中，宿主細胞可選擇性地擁有或經修飾以包括其他基因修飾，其賦予與異源性或外源性蛋白之生物合成相關或不相關的所需性質（如包含可檢測之標記）。可將一個以上的異源性或外源性核酸分子導入宿主細胞以作為單獨之核酸分子、作為複數個單獨控制之基因、作為多順反子核酸分子、作為編碼融合蛋白之單一核酸分子、或其任一組合。當二或多個外源性核酸分子導入宿主細胞時，應理解的是，該二或多個外源性核酸分子可導入以作為單一核酸分子（如在單一載體上）、在分開的載體上、在單一位點或多個位點處整入宿主染色體中。所提及之異源性核酸分子或蛋白質活性之數目意指編碼核酸分子之數目或蛋白質活性之數目，而非導入宿主細胞中之分開之核酸分子的數目。

【0129】 產生抗Nectin-4抗體之方法

【0130】 本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可利用本領域已知之用於抗體產生之任何方法產生。作為一實例，抗Nectin-4抗體或抗原結合片段可利用一使用分離之編碼抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段之核酸序列、包含核酸序列之載體與宿主細胞、及用於產生抗體或其抗原結合片段之重組型技術的方法產生。編碼抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段之核酸序列可分離成可複製之

DNA載體以進一步選殖或表現。編碼抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段的DNA可使用常規程序易於分離與定序（如藉由使用能專一性結合至編碼抗體重鏈與輕鏈之基因的寡核苷酸探針）。本領域中已知之許多載體可作為載體。載體組分通常可包括但不侷限於，下列一或多者：訊號序列、複製起點、一或多個標記基因、增強子元件、啟動子、及轉錄終止序列。

【0131】 用於選殖或表現本文之DNA載體的適用宿主細胞可為本文所述之原核生物、酵母菌、或更高等的真核細胞。用於表現醣化抗體或抗原結合片段之適用宿主細胞可衍生自多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例可包括但不侷限於，植物與昆蟲細胞。用於產生抗體或抗原結合片段之宿主細胞可培養在多種商用培養基中。當使用重組型技術時，可產生抗體或抗原結合片段，諸如在細胞內、在週質空間中、或直接分泌至培養基中。若抗體或抗原結合片段在細胞內產生，可諸如藉由離心或超過濾移除宿主細胞或裂解片段的微粒碎片。當抗體或抗原結合片段被分泌至培養基中時，可以市售可得之蛋白質濃縮濾膜濃縮來自此類表現系統的上清液。蛋白酶抑制劑（如苯基甲基磺醯基氟化物）可包括於前述步驟之任一者，以抑制蛋白質水解，且可包括抗生素，以防止不定污染物的生長。

【0132】 從細胞製備之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段組成物可利用諸如羥磷灰石層析術、凝膠電泳、透析、及親和層析術純化。蛋白質A作為親和配體之適用性取決於抗體或抗原結合片段中可能存在的任何免疫球蛋白Fc結構域之種類與同功型。其他用於蛋白質純化之技術，如陰離子交換管柱分餾法、乙醇沉澱法、逆相HPLC法、矽膠層析法、肝素SEPHAROSE™層析法、陰離子或陽離子交換樹脂層析法（如聚天門冬胺酸管柱）、聚焦層析法、SDS-PAGE、及硫酸

銨沉澱法亦可用於回收抗體或抗原結合片段。在任何初步純化步驟之後，可將包含抗體或抗原結合片段與污染物之混合物進行低pH值疏水交互作用層析術。用於人源化抗體之方法可包括例如，人源化用途之CDR接枝（Jones *et al.*, *Nature* 15 321:522（1986））及其變體，包括「修整」（Verhoeyen, *et al.*, 1988 *Science* 239:1534-1536；Riechmann, *et al.*, 1988 *Nature* 332:323-337；Tempest, *et al.*, *Bio/Technol* 1991 9:266-271）、「超嵌合化」（Queen, *et al.*, 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033；Co, *et al.*, 1991 *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873；Co, *et al.*, 1992 *J Immunol* 148:1149-1154）、及「面飾法」（Mark, *et al.*, BW Metcalf, BJ Dalton（Eds.）Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. Plenum Press, New York；1994:291-312）。超人源化（Tan, *et al.*, 2002 *J Immunol* 169: 1119-25）為另一變體人源化方法，其可用於將非人類CDRs接枝至具有相似之CDR規範結構的人類種系抗體序列。

【0133】 在特定具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，或具有骨髓細胞促效劑之其共軛物，係經人源化。

【0134】 免疫刺激性化合物

【0135】 本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段係連接至免疫刺激性化合物（如TLR8促效劑），通常經由連接子以形成免疫刺激性共軛物。本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段可連接至一或多個免疫刺激性化合物，通常每一抗體或其抗原結合片段約1至約10個化合物，且較佳地每一抗體或其抗原結合片段約2至約4個化合物。

【0136】在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物活化人類免疫細胞，如樹突細胞、巨噬細胞、單核細胞、骨髓來源之抑制細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、或其組合。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為骨髓細胞促效劑。骨髓細胞促效劑為一藉由骨髓細胞活化或刺激免疫反應之化合物。舉例而言，骨髓細胞促效劑可通過引起骨髓細胞釋放細胞激素而刺激免疫反應，從而活化免疫細胞。可通過將免疫細胞（如週邊血單核細胞（PBMC））與由共軛物靶向的細胞共培養，並測量細胞激素釋放、趨化激素釋放、免疫細胞之增生、免疫細胞活化標記之向上調節、ADCP、及/或ADCC，以體外測量骨髓細胞促效劑對免疫反應的刺激。示例性試驗係於實施例中說明。在以共軛物與標靶細胞和PBMCs一起投予之後，可藉由確定共同培養基中剩餘之標靶細胞的百分比，以測量ADCC。

【0137】舉例而言，免疫刺激性化合物可作用在類鐸受體（TLRs）、核苷酸-寡聚合作用類結構域受體（NOD）、類RIG-I受體（RLR）、c類凝集素受體（CLR）、或細胞質DNA傳感器（CDS），或其組合上。

【0138】在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物包含一或多個TLRs之配體，其係選自於由TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9、及TLR10組成之群組。

【0139】在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為骨髓細胞促效劑。在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR2之配體，其係選自於由：（a）熱滅活之細菌產物，較佳地為HKAL、HKEB、HKHP、HKLM、HKLP、HKLR、HKMF、HKPA、HKPG、或HKSA、HKSP，以及（b）細胞壁組分產物，較佳地為LAM、

LM、LPS、LIA、LIA、PGN、FSL、Pam2CSK4、Pam3CSK4、或Zymosan組成之群組。

【0140】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR3之配體，其係選自於由：林他莫德（rintatolimod）、聚-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1組成之群組。

【0141】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR4之配體，其係選自於由LPS、MPLA、或嘧啶基[5,4-b]吲哚組成之群組，如在國際公開號WO 2014/052828中描述之該等（Regents，University of California）。

【0142】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR5之配體，其係選自於由：FLA與鞭毛蛋白（Flagellin）組成之群組。

【0143】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR6之配體。

【0144】在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR7促效劑及/或TLR8促效劑。在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR7促效劑。在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR8促效劑。在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑選擇性地協同TLR7而非TLR8。在其他具體實施例中，骨髓細胞促效劑選擇性地協同TLR8而非TLR7。

【0145】在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR7促效劑。在特定具體實施例中，TLR7促效劑係選自於咪唑喹啉、咪唑喹啉胺、噻唑喹啉、胺喹啉、胺喹唑啉、吡啶並[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、嘧啶-2,4-二胺、2-胺咪唑、1-烷基-1H-苯並咪唑-2-胺、四氫吡啶嘧啶、雜芳噻二疊氮-2,2-二氧化物、苯並嗪啶、噻吩並[3,2-d]嘧啶、4-胺基-咪唑喹啉、咪唑-吡啶酮、咪唑-嘧啶酮、嘌呤、稠合之嘧啶

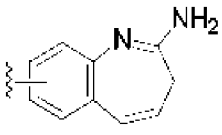
-內醯胺、咪唑[4,5-c]喹啉-4-胺、咪唑[4,5-c]喹啉、嘧啶、苯並氮雜卓、咪唑-吡啶、吡咯並-嘧啶、2-胺基-喹唑啉、鳥糞嘌呤類似物、腺核苷（adenosine）類似物、胸腺嘧啶均聚物、ssRNA、CpG-A、PolyG10、及PolyG3。在特定具體實施例中，TLR7促效劑係選自於咪唑喹啉、咪唑喹啉胺、噻唑喹啉、胺喹啉、胺喹唑啉、吡啶並[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、嘧啶-2,4-二胺、2-胺咪唑、1-烷基-1H-苯並咪唑-2-胺、四氫吡啶嘧啶、雜芳噻二疊氮-2,2-二氧化物、苯並唑啶、噻吩並[3,2-d]嘧啶、4-胺基-咪唑喹啉、咪唑-吡啶酮、咪唑-嘧啶酮、嘌呤、稠合之嘧啶-內醯胺、咪唑[4,5-c]喹啉-4-胺、咪唑[4,5-c]喹啉、嘧啶、苯並氮雜卓、咪唑-吡啶、吡咯並-嘧啶、及2-胺基-喹唑啉，而非鳥糞嘌呤類似物、腺核苷類似物、胸腺嘧啶均聚物、ssRNA、CpG-A、PolyG10、及PolyG3。在一些具體實施例中，TLR7促效劑為非天然存在之化合物。TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特（imiquimod）、雷西莫特（resiquimod）、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795，以及揭示於美國專利申請公開號US 2016/0168164（Janssen，噻吩並[3,2-d]嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2015/0299194（Roche，4-胺基-咪唑喹啉衍生物）、美國專利申請公開號US 2011/0098248（Gilead Sciences，咪唑-吡啶酮、咪唑-嘧啶酮、及嘌呤衍生物）、美國專利申請公開號US 2010/0143301（Gilead Sciences，稠合之嘧啶-內醯胺衍生物）、及美國專利申請公開號US 20090047249（Gilead Sciences，嘌呤衍生物）之TLR7調節劑化合物，且彼等出版品在此併入本案以作為參考資料。TLR7調節劑之進一步實例包括揭示於國際公開號WO 2018/009916（Stanford University/Bolt

Biotherapeutics，咪唑[4,5-c]喹啉-4-胺衍生物）、國際公開號WO 2018/112108（Bolt Biotherapeutics，咪唑[4,5-c]喹啉、嘧啶、苯並氮雜卓、咪唑-吡啶、吡咯並-嘧啶、及嘌呤衍生物）、美國專利申請公開號US 2019/0055247（Bristol-Myers Squibb，嘌呤衍生物）、國際公開號WO 2018/198091（Novartis，吡咯並-嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2017/0121421（Novartis，吡咯並-嘧啶衍生物）、美國專利號10,253,003（Janssen，2-胺基-喹唑啉衍生物）、及美國專利號10,233,184（Roche，咪唑-嘧啶酮衍生物）之化合物，且彼等出版品在此併入本案以作為參考資料。在一些具體實施例中，TLR7促效劑之EC_{50}值為500 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα或IFNα產量。在一些具體實施例中，TLR7促效劑之EC_{50}值為100 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα或IFNα產量。在一些具體實施例中，TLR7促效劑之EC_{50}值為50 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα或IFNα產量。在一些具體實施例中，TLR7促效劑之EC_{50}值為10 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα或IFNα產量。

【0146】 在特定具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR8促效劑。在特定具體實施例中，TLR8促效劑係選自於由苯並氮雜卓、咪唑喹啉、噻唑喹啉、胺喹啉、胺喹唑啉、吡啶並[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、嘧啶-2,4-二胺、2-胺咪唑、1-烷基-1H-苯並咪唑-2-胺、四氫吡啶嘧啶、吡啶並[3,2-d]嘧啶、二氫嘧啶基苯並氮雜卓羧醯胺、苯並[b]氮雜、具有三級醯胺之苯並氮雜卓二羧醯胺衍生物、具有二級醯胺之苯並氮雜卓二羧醯胺衍生物、喹唑啉、吡啶並[3,2-d]嘧啶、二胺基-嘧啶、胺基-喹唑啉、雜環取代之2-胺基-喹唑啉、二胺基-嘧啶、哌啶基-嘧啶、烷基胺基-嘧啶、8-取代之苯並氮呼、胺基-二氮呼、胺基-苯並-二氮呼、醯胺基-吲哚、醯胺

基-苯並咪唑、苯基磺醯胺、二氫蝶啶酮、稠合之胺基-嘧啶、喹唑啉、吡啶基-嘧啶、胺基-取代之苯並氮雜卓、吡咯並-吡啶、咪唑-吡啶衍生物、及胺基-苯並氮雜卓組成之群組，而非ssRNA。在一些具體實施例中，TLR8促效劑為非天然存在之化合物。TLR8促效劑之實例包括塞加莫特（selgantolimod）、莫托莫特（motolimod）、雷西莫特（resiquimod）、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、及TLR8調節劑化合物，其係揭示於美國專利申請公開號US 2018/0086755（Gilead，吡啶並[3,2-d]嘧啶衍生物）、國際公開號WO 2017216054（Roche，二氫嘧啶基苯並氮雜卓羧醯胺衍生物）、國際公開號WO 2017/190669（Shanghai De Novo Pharmatech，苯並[b]氮雜衍生物）、國際公開號WO 2016/142250（Roche，苯並氮雜卓二羧醯胺衍生物）、國際公開號WO 2017/202704（Roche，具有三級醯胺之苯並氮雜卓二羧醯胺衍生物）、國際公開號WO2 017/202703（Roche，具有二級醯胺之苯並氮雜卓二羧醯胺衍生物）、美國專利申請公開號US 2017/0071944（Gilead，喹唑啉與吡啶並[3,2-d]嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2014/0045849（Janssen，二胺基-嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2014/0073642（Janssen，胺基-喹唑啉衍生物）、國際公開號WO 2014/056953（Janssen，吡咯並[3,2-d]嘧啶衍生物）、國際專利公開號WO 2014/076221（Janssen，雜環取代之2-胺基-喹唑啉衍生物）、國際公開號WO 2014/128189（Janssen，二胺基-嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號2014/0350031（Janssen，哌啶基-嘧啶衍生物）、國際公開號WO2014/023813（Janssen，烷基-胺基嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2008/0234251（Array Biopharma，8-取代之苯並氮呼衍生物）、美國專利申請公開號US 2008/0306050（Array

Biopharma，胺基-二氮呼衍生物）、美國專利申請公開號US 2010/0029585（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓衍生物）、美國專利申請公開號US 2011/0092485（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓衍生物）、美國專利申請公開號US 2011/0118235（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓衍生物）、美國專利申請公開號US 2012/0082658（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓VTX-378）、美國專利申請公開號US 2012/0219615（VentiRx Pharma）、美國專利申請公開號US 2014/0066432（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓VTX-2337）、美國專利申請公開號US 2014/0088085（VentiRx Pharma，胺基-苯並氮雜卓與胺基-苯並-二氮呼衍生物）、美國專利申請公開號US 2014/0275167（Novira Therapeutics，醯胺基-吲哚與醯胺基-苯並咪唑衍生物）、及美國專利申請公開號US 2013/0251673（Novira Therapeutics，苯基磺醯胺衍生物），且彼等出版品在此併入本案以作為參考資料。TLR8調節劑之進一步實例包括揭示於美國專利申請公開號US 2016/0108045（Gilead，二氫蝶啶酮衍生物）、美國專利申請公開號US 2018/0065938（Gilead，稠合之胺基-嘧啶衍生物）、美國專利申請公開號US 2018/0263985（Gilead，喹唑啉與吡啶基-嘧啶衍生物）、國際公開號WO 2017/046112（Roche，胺基取代之苯並氮雜卓衍生物）、國際公開號WO 2016/096778（Roche，胺基取代之苯並氮雜卓衍生物）、美國專利申請公開號2019/0016808（Birdie Biopharmaceuticals，吡咯並-或咪唑-吡啶衍生物或胺基-苯並氮雜卓衍生物）之化合物，且彼等出版品在此併入本案以作為參考資料。在一些具體實施例中，TLR8促效劑包含結構：



，其中該結構在-NH_2位置以外之任一位置選擇性地經取代。在一

些具體實施例中，TLR8促效劑之EC_{50}值為500 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα產量。在一些具體實施例中，TLR8促效劑之EC_{50}值為100 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα產量。在一些具體實施例中，TLR8促效劑之EC_{50}值為50 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα產量。在一些具體實施例中，TLR8促效劑之EC_{50}值為10 nM或以下，其係利用PBMC試驗，測量TNFα產量。

【0147】 在一些具體實施例中，TLR8促效劑為選自於本文所提供之化合物（如A類與C類之化合物）的苯並氮雜卓。

【0148】 在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為選自於由ODN1585、ODN1668、ODN1826、PF-3512676(ODN2006)、ODN2007、ODN2216、ODN2336、ODN2395、BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特（agatolimod）、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特（leftolimod）（MGN-1703）、利騰莫特（litenimod）、及CYT-003-QbGl0所組成群組之TLR9配體。

【0149】 在其他具體實施例中，骨髓促效劑選擇性協同TLR9、TLR3、TLR4、TLR2、TLR5、RIG-I、STING、cGAS、NOD1、NOD2、NOD1/NOD2、NRLP3、ALPK1、MDA5、AIM2、IRE1、及PERK。

【0150】 在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為TLR10之配體。

【0151】 在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為類核苷酸-聚合作用結構域(NOD)之配體，其係選自於由NOD1促效劑(C12-iE-DAP、iE-DAPPTri-DAP)、NOD2促效劑（L18-MDP、MDP、M-TriLYS、M-TriLYS-D-ASN、莫拉布胺

（Murabutide）、N-羥乙醯基-MDP）、及NOD1/NOD2促效劑（M-TriDAP，PGN）組成之群組。

【0152】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為一或多個類RIG-I受體（RLR）之配體，其係選自於由S'ppp-dsRNA、聚（dA：dT）、聚（dG：dC）、及聚（I：C）組成之群組。

【0153】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為一或多個C類凝集素受體（CLR）之配體，其係選自於由Cnrdlan AL、HKCA、HKSC、WGP、Zymosan、及菌藻糖-6,6-二山嵛酸酯組成之群組。

【0154】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為一或多個細胞質DNA傳感器（CDS）之配體，其係選自於由ADU-S100、c-GMP、c-G-AMP、c-G-GMP、c-A-AMP、c-di-AMP、c-di-IMP、c-di-GMP、c-di-UMP、HSV-60、ISD、pCpG、聚（dA：dT）、聚（ dG：dC）、聚（dA）、VACV-70、及 -棟子素組成之群組，以及揭示於國際公開號WO 2018/156625（U of Texas）、國際公開號WO 2018/152453（Eisai）、國際公開號WO 2018/138685（Janssen）、國際公開號WO 2018/100558（Takeda）、國際公開號WO 2018/098203（Janssen）、國際公開號WO 2018/065360（Biolog Life Sciences）、國際公開號WO 2018/060323（Boehringer Ingelheim）、國際公開號WO 2018/045204（IFM Therapeutics）、國際公開號WO 2018/009466（Aduro）、國際公開號WO 2017/161349（Immune Sensor）、國際公開號WO 2017/123669、國際公開號WO 2017/123657, 國際公開號WO 2017/027646（Merck）、國際公開號WO 2017/027645（Merck）、國際公開號

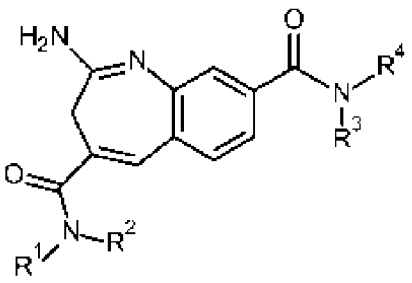
WO2016/120305（GSK）、國際公開號WO 2016/096174（InvivoGen）、及美國專利申請公開號US 2014/0341976（Aduro）之化合物。

【0155】 在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑為炎性體誘導劑之配體，其係選自於由：（a）NLRP3炎性體蛋白質複合體，較佳地明礬晶體、ATP、CPPD晶體、Hennozoin、MSU晶體、Nano-Si 02、Nigericin，以及（b）AIM2炎性體蛋白質複合體，如聚（dA：dT）組成之群組。

【0156】 在特定態樣中，TLR8促效劑係選自於A類或C類，或TLR7促效劑係選自於B類，如本文之進一步描述。A類化合物（TLR8促效劑）之變體與化學式係描述於A類化合物標題乙節中；B類化合物（TLR7促效劑）之變體與化學式係描述於B類化合物標題乙節中；以及C類化合物（TLR8促效劑）之變體與化學式係描述於C類化合物標題乙節中。A類化合物、B類化合物、及C類化合物之化學式與變體在命名上可能重疊，如A類、B類、及C類中每一化合物之式IA；然而，變體與化學式之描述未旨在類別之間互換。

【0157】 A類之化合物，TLR8促效劑

【0158】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為苯並氮雜卓-4-羧醯胺化合物。在特定具體實施例中，苯並氮雜卓-4-羧醯胺化合物具有式X-1之結構：



X-1

其中：

R^1為C_{3-7}烷基；

R^2為C_{3-7}烷基或C_{3-7}環烷基-C_{1-7}烷基；

R^3為氫；

R^4係選自於由以下組成之群組

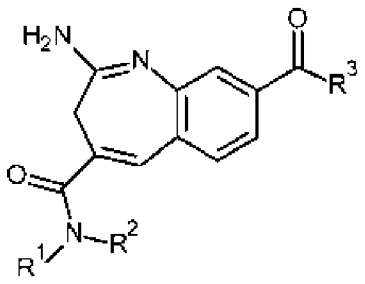
C_{1-7}烷基，該C_{1-7}烷基係未經取代或以一或多個選自於由苯基與雜芳基所組成群組之基團取代，該雜芳基為芳族5或6員環，其包含一、二、或三個選自於氮、氧、及/或硫之原子；

C_{3-7}環烷基，該C_{3-7}環烷基係未經取代或以苯基或苯基胺基-C_{1-4}烷基取代；以及

雜環基，該雜環基為飽和之3至7員環，其含有一個選自於N與O之雜原子，且未經取代或以苯基取代。

【0159】 式X-1之結構係描述於諸如國際公開號WO 2017/202703。

【0160】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為苯並氮雜卓-二羧醯胺化合物。在特定具體實施例中，苯並氮雜卓-二羧醯胺化合物具有式X-2之結構：



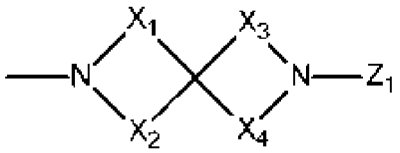
X-2

其中：

R^1為C_{3-7}烷基；

R^2為C_{3-7}烷基或C_{3-7}環烷基-C_{1-7}烷基；

R^3為雜環，其係選自於



(a)

其中

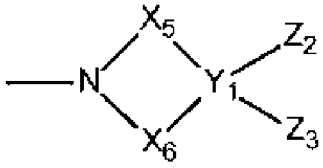
X_1為$(CH_2)_m$，其中m為1或2；

X_2為$(CH_2)_n$，其中n為1或2；

X_3為$(CH_2)_o$，其中o為1或2；

X_4為$(CH_2)_p$，其中p為1或2；以及

Z_1為苯基，其中苯基係未經取代或以一或二個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、及二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代；或



(b)

其中

X_5為$(CH_2)_q$，其中q為1或2；

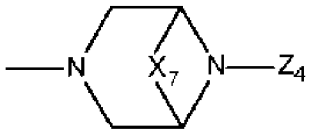
X_6為$(CH_2)_r$，其中r為1或2；

Y_1為碳或氮原子；

Z_2為氫；以及

Z_3係選自於由氫、C_{1-7}烷氧基、C_{2-7}烯基氧基、苯基、苯基-C_{1-7}烷基、苯基-C_{1-7}烷基氧基、苯基-C_{1-7}烷基胺基、苯基胺基-C_{1-7}烷基、苯基胺基組成之群組，其中苯基係未經取代或以一或二個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-}

$_{7}$烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、及二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代；或

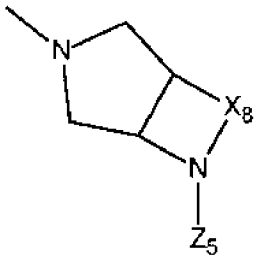


(c)

其中

X_7為$(CH_2)_s$，其中s為1或2；以及

Z_4為苯基，其中苯基係未經取代或以一或二個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、及二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代；或



(d)

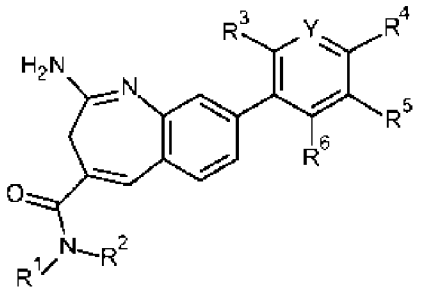
其中

X_8為$(CH_2)_t$，其中t為1或2；以及

Z_5為苯基，其中苯基係未經取代或以一或二個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、及二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代。

【0161】 式X-2化合物係描述於諸如國際公開號WO 2017/202704。

【0162】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為苯並氮雜卓磺醯胺化合物。在特定具體實施例中，苯並氮雜卓磺醯胺化合物具有式X-3之結構：



X-3

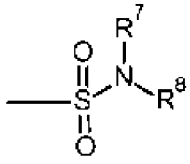
其中

R^1與R^2係相同或不同，且係選自於由C_{1-7}烷基、羥基-C_{2-7}烷基、胺基-C_{2-7}烷基、C_{2-7}烯基、及C_{3-7}炔基組成之群組；

R^3為氫或C_{1-7}烷基；

R^6為氫或C_{1-7}烷基；

R^4與R^5之一者係選自於由氫、C_{1-7}烷基、鹵素-C_{1-7}烷基、及C_{1-7}烷氧基組成之群組，

且R^4與R^5之另一者為  ，

其中R^7與R^8係相同或不同，且係選自於由氫、C_{1-7}烷基、鹵素-C_{1-7}烷基、羥基-C_{1-7}烷基、羥基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基-羰基、及C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基-羰基組成之群組；或

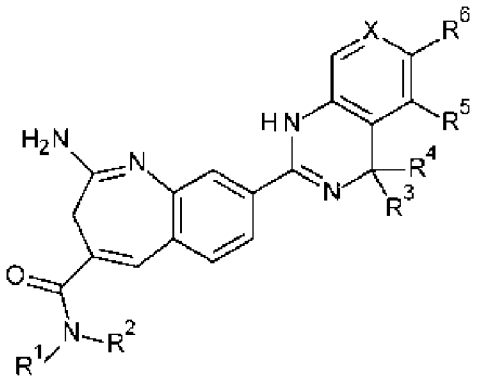
R^7與R^8一起與其連接之氮原子形成4至6員雜環，其係未經取代或以一選自於由胺基、C_{1-7}烷基-胺基、羥基、及羥基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代，且其可含有額外之N-R^{10}基團，其中R^{10}係選自於由氫、胺基-C_{1-7}烷基、及C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基組成之群組；以及

Y為N或CR^9；

其中R^9係選自於由氫、C_{1-7}烷基、及鹵素-C_{1-7}烷基組成之群組。

【0163】 式X-3化合物係描述於諸如國際公開號WO 2016/096778。

【0164】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為二氫嘧啶基苯並氮雜卓羧醯胺化合物。在一些態樣中，二氫嘧啶基苯並氮雜卓羧醯胺化合物具有式X-4之結構：



X-4

其中

R^1為C_{3-7}烷基；

R^2為C_{3-7}烷基或C_{3-7}環烷基-C_{1-7}烷基；

R^3為氫或C_{1-7}烷基；

R^4為氫或C_{1-7}烷基；

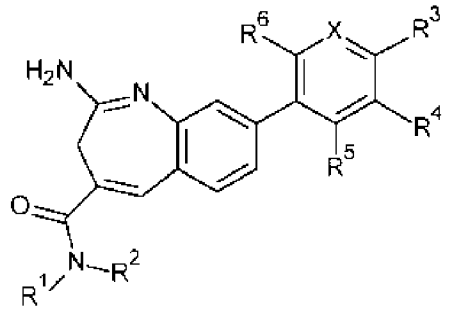
R^5係選自於由氫、鹵素、C_{1-7}烷基、及C_{1-7}烷氧基組成之群組；

R^6係選自於由氫、鹵素、C_{1-7}烷基、及C_{1-7}烷氧基組成之群組；以及

X為N或CR^7，其中R^7係選自於由氫、鹵素、C_{1-7}烷基、及C_{1-7}烷氧基組成之群組。

【0165】 式X-4化合物係描述於諸如國際公開號WO2017/216054。

【0166】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為亞磺醯基苯基或磺醯亞胺基苯基苯並氮雜卓化合物。在一些態樣中，亞磺醯基苯基或磺醯亞胺基苯基苯並氮雜卓化合物具有式X-5之結構：



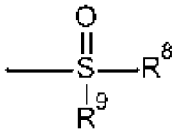
X-5

其中

X為CR^7或N；

R^1為C_{3-7}烷基或C_{3-7}環烷基；

R^2係選自於由C_{3-7}烷基、羥基-C_{1-7}烷基、C_{3-7}-炔基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、鹵素-C_{1-7}烷基、及C_{3-7}環烷基-C_{1-7}烷基組成之群組；

R^3與R^4之一者為  ，且R^3與R^4之另一者係選自於由氫、C_{1-7}烷基、及鹵素組成之群組；

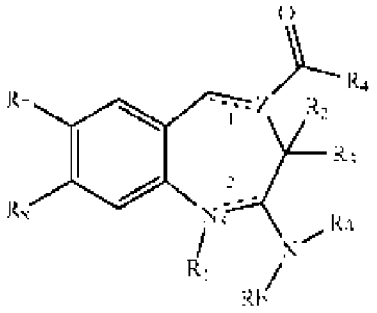
R^5、R^6、及R^7係彼此獨立地選自於氫、C_{1-7}烷基、及鹵素；

R^8為C_{1-7}烷基；以及

R^9係不存在或為=N-R^{10}，其中R^{10}係選自於由氫、C_{1-7}烷基、鹵素-C_{1-7}烷基、羥基-C_{1-7}烷基、及羥基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基組成之群組。

【0167】 式X-5化合物係描述於諸如國際公開號WO 2017/046112。

【0168】 在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為TLR調節劑化合物，其具有式X-6之結構：



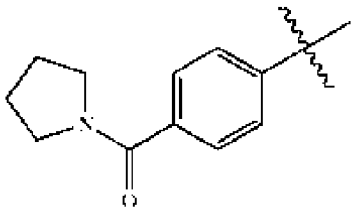
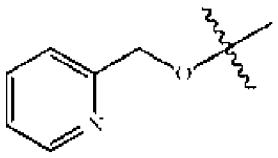
X-6

其中

---（1）為雙鍵或單鍵；

---（2）為單鍵或雙鍵，且R_1係不存在；

R_2與R_3係獨立地選自於H與較低級之烷基，或R_2與R_3係相連接以形成飽和之碳環，其具有3至7個環成員；

R_7與R_8之一者為-NR_fR_g，  ，或  ，且另一者為氫；

其中R_f與R_g為較低級之烷基，或R_f與R_g一起與其相連接之氮形成飽和之雜環，其具有4至6個環成員；

R_4為-NR_cR_d或-OR_{10}；

R_c與R_d為較低級之烷基，其中烷基係選擇性地以一或多個-OH取代；

R_{10}為烷基，其中烷基係選擇性地以一或多個-OH取代；

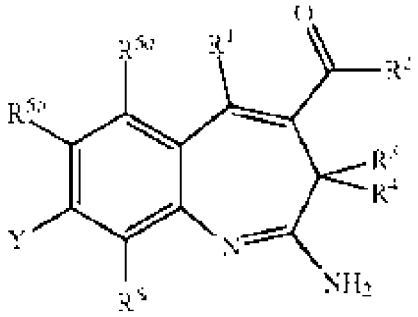
Z為C且---（1）為雙鍵，或Z為N，且---（1）為單鍵；

R_a與R_b係獨立地選自於H、烷基、烯基、炔基、及R^e，其中烷基係選擇性地以一或多個-OR^{10}取代，或R^e；

R^e係選自於-NH_2、-NH（烷基）、及-N（烷基）$_2$；

當 ---（2）為雙鍵，或當 ---（2）為單鍵時，R^1係不存在，R^1與R^a或R^b之一者係一起與其連接之原子形成飽和、部分不飽和、或不飽和之雜環，其具有5-7個環成員，且另一R^a或R^b為氫或不存在，依據需要適應環不飽和。

【0169】在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為TLR調節劑化合物，其具有式X-7之結構：



X-7

其中

Y為CF_2CF_3、$CF_2CF_7R^6$、或芳基或雜芳基環，其中該芳基與雜芳基環係以一或多個獨立地選自於烯基、炔基、Br、CN、OH、NR^6R^7、$C(=O)R^8$、$NR^6SO_2R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、$R^6OC(=O)CH=CH_2$-、SR^6、及SO_2R^6之基團取代，且其中芳基環與雜芳基環係選擇性地進一步以一或多個獨立地選自於F、Cl、CF_3、CF_3O-、HCF_2O-、烷基、雜烷基、及ArO-之基團取代；

R^1、R^3、及R^4係獨立地選自於H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其中烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、

C(=O)NR^{6}R^7、(C$_1$-C$_6$烷基)胺基、CH$_3$OCH$_2$O-、R^{6}OC(O)CH=CH$_2$-、NR^{6}SO$_2$R^7、SR^6、及SO$_2$R^{6}之基團取代，

或R^{3}與R^{4}一起與其連接之原子形成飽和或部分不飽和碳環，其中碳環係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^{6}R^7、C(=O)R^6、C(=O)OR^6、OC(=O)R^6、C(=O)NR^{6}R^7、(C$_1$-C$_6$烷基)胺基、CH$_3$OCH$_2$O-、R^{6}OC(=O)CH=CH$_2$-、NR^{6}SO$_2$R^7、SR^6、及SO$_2$R^{6}之基團取代；

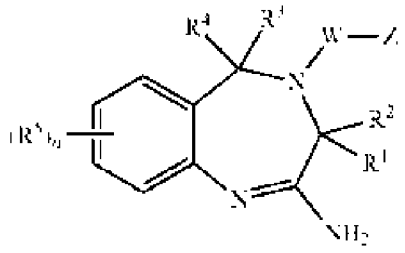
R^{2}與R^{8}係獨立地選自於H、OR^6、NR^{6}R^7、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其中烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^{6}R^7、C(=O)R^6、C(=O)OR^6、OC(=O)R^6、C(O)NR^{6}R^7、(C$_1$-C$_6$烷基)胺基、CH$_3$OCH$_2$O-、R^{6}OC(=O)CH=CH$_2$-、NR^{6}SO$_2$R^7、SR^6、及SO$_2$R^{6}之基團取代；

R^{5a}、R^{5b}、及R^{5c}係獨立地為H、F、Cl、Br、I、OMe、CH$_3$、CH$_2$F、CHF$_2$、或CF$_3$；以及

R^{6}與R^{7}係獨立地選自於H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^{6}R^7、C(=O)R^6、C(=O)OR^6、OC(=O)R^6、C(=O)NR^{6}R^7、(C$_1$-C$_6$烷基)胺基、CH$_3$OCH$_2$O-、R^{6}OC(O)CH=CH$_2$-、NR^{6}SO$_2$R^7、SR^6、及SO$_2$R^{6}之基團取代，

或R^6與R^7一起與其連接之原子形成飽和或部分不飽和雜環，其中該雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OC(=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代。

【0170】在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為TLR調節劑化合物，其具有式X-8之結構：



X-8

其中

W為-C(O)-；

Z為H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR^6、或NR^6R^7，其中烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OCC=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代；

R^1、R^2、R^3、及R^4係獨立地選自於H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、

$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OC(C=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代，

或R^1與R^2一起與其連接之原子形成飽和或部分不飽和碳環，其中該碳環係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OC(=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代，

或R^3與R^4一起為側氧基；

R^5為H、F、Cl、Br、I、OMe、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、或CF_2CF_3；

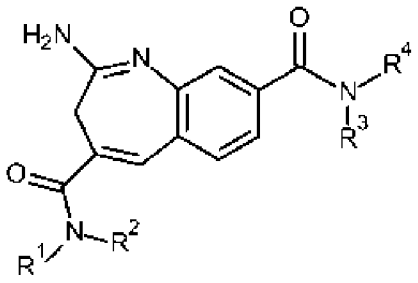
R^6與R^7係獨立地選自於H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、及雜芳基係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OC(=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代；

或R^6與R^7一起與其連接之原子形成飽和或部分不飽和雜環，其中該雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR^6、NR^6R^7、$C(=O)R^6$、$C(=O)OR^6$、$OC(=O)R^6$、$C(=O)NR^6R^7$、(C_1-C_6烷基)胺基、CH_3OCH_2O-、$R^6OC(=O)CH=CH_2$-、$NR^6SO_2R^7$、SR^6、及SO_2R^6之基團取代；以及

n為0、1、2、3、或4。

【0171】式X-6、X-7、及X-8化合物係描述於諸如美國專利公開號US 2019/0016808與US 2014/0088085。

【0172】在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為TLR調節劑化合物，其具有式X-9之結構：



X-9

其中

R^1為C_{3-7}烷基或C_{3-7}環烷基；

R^2係選自於由C_{1-7}烷基、羥基-C_{1-7}烷基、C_{2-7}烯基、C_{3-7}炔基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-7}烷基、及苯基-C_{1-7}烷基組成之群組，其中苯基係未經取代或以胺基-C_{1-7}烷基取代；

R^3為氫；

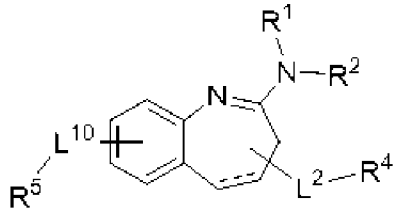
R^4係選自於由下列組成之群組：

苯基，該苯基係未經取代或以一或多個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{2-7}烯基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}烯基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}烯基、胺基-C_{2-7}炔基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}炔基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}炔基、苄氧基羰基胺基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基磺醯基、雜環基羰基、及苯基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代，其中苯基係未經取代或以C_{1-7}烷氧基或胺基-C_{1-7}烷基取代；或

雜芳基，該雜芳基為5或6員芳族環，其含有一、二、或三個選自於N、O、或S之雜原子，且係經取代或以一或多個選自於由C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、羥基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{2-7}烯基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}烯基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}烯基、胺基-C_{2-7}炔基、C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}炔基、二-C_{1-7}烷基-胺基-C_{2-7}炔基、苄氧基羰基胺基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、胺基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷氧基-C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基磺醯基、雜環基羰基、及苯基-C_{1-7}烷基所組成群組之基團取代，其中苯基係未經取代或以C_{1-7}烷氧基或胺基-C_{1-7}烷基取代。

【0173】 式X-9化合物係描述於諸如國際公開號WO 2016/142250。

【0174】 在一些態樣中，本發明提供TLR8促效劑，其係以式（IIA）之結構表示：



(IIA)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

---代表任意之雙鍵；

L^{10}為-X^{10}-；

L^2係選自於-X^2-、-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-、-X^2-C_{2-6}伸烯基-X^2-、及-X^2-C_{2-6}伸炔基-X^2-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個R^{12}取代；

X^{10}係選自於-C(O)-、及-C(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中X^{10}係結合至R^5；

X^2每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2$O、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與R^2係獨立地選自於氫；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN之取代基取代；

R^4係選自於-OR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-S(O)R^{10}、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其中R^4中之每一C_{3-12}碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、

$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^5係選自於不飽和C_{4-8}碳環；雙環碳環；以及稠合5-5、稠合5-6、及稠合6-6雙環雜環，其中R^5係選擇性地經取代且其中取代基每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；$C_{1-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其中$R^5$中之每一$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代；

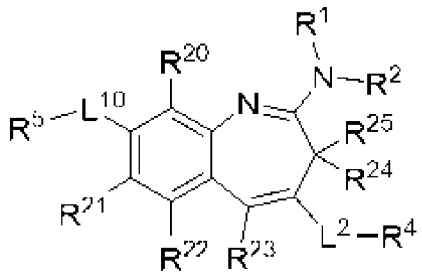
R^{10}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、$-C_{1-10}$鹵烷基、$-O-C_{1-10}$烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；以及

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、-

$P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代；

其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成3至7員碳環。

【0175】在一些具體實施例中，式（IIA）化合物係以式（IIB）：



(IIB)

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中：

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。

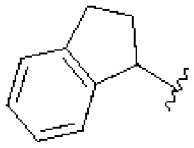
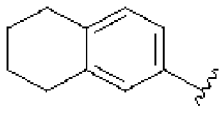
【0176】在一些具體實施例中，R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、-OR^{10}、-NO_2、-CN、及C_{1-10}烷基。R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}可各為氫。在特定具體實施例中，R^{21}為鹵素。在特定具體實施例中，R^{21}為氫。在特定具體實施例中，R^{21}為-OR^{10}。舉例而言，R^{21}可為–OCH_3。

【0177】在一些具體實施例中，R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、-NO_2、-CN、及C_{1-10}烷基、或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。在特定具體實施例中，R^{24}與R^{25}係各為氫。在其他具體實施例中，R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-5}碳環，其中取代基係選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

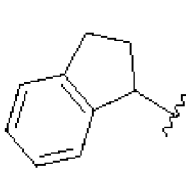
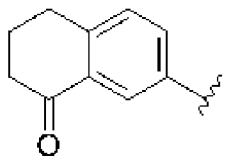
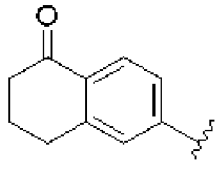
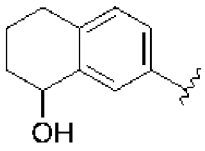
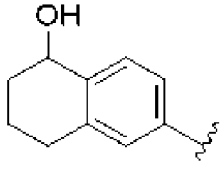
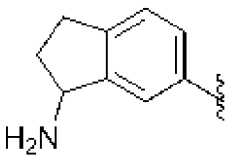
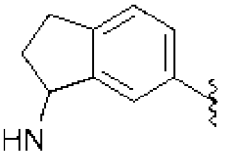
【0178】在一些具體實施例中，R^1為氫。在一些具體實施例中，R^2為氫。在一些具體實施例中，R^2為-C(O)-。

【0179】在一些具體實施例中，L^{10}係選自於-C(O)N(R^{10})-*。在特定具體實施例中，-C(O)N(R^{10})-*之R^{10}係選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^{10}可為-C(O)NH-*。

【0180】在一些具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之雙環碳環。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之8至12員雙環碳環。R^5可為選擇性地經取代之8至12員雙環碳環，其係以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之8至12員雙環碳環，其係以一或多個獨立地選自於-OR^{10}、-$N(R^{10})_2$、及=O之取代基取代。在一些具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之茚烷，以及選擇性地經取代之四氫萘。R^5可選自於：


與

，其之任一者係選擇性地經取代。

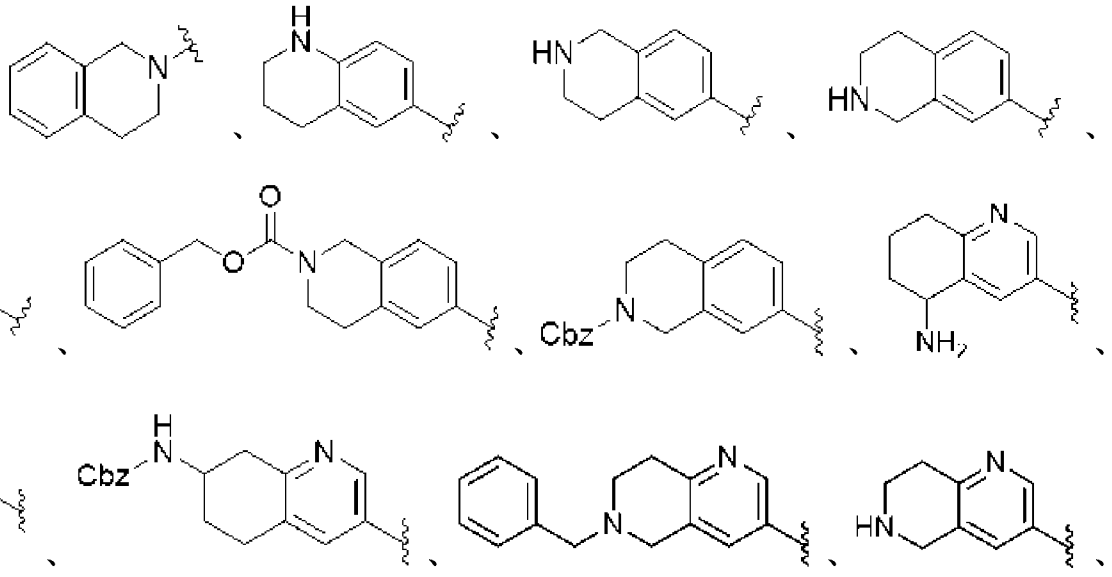
舉例而言，R^5係選自於：

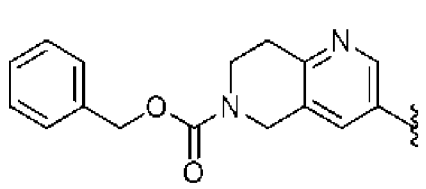
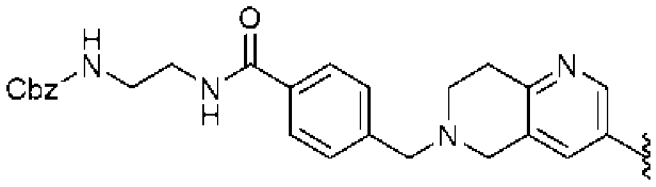
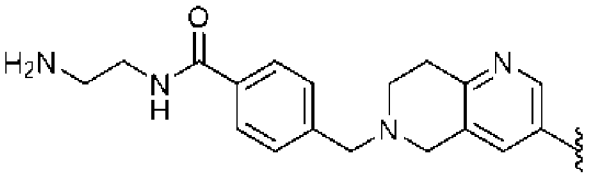
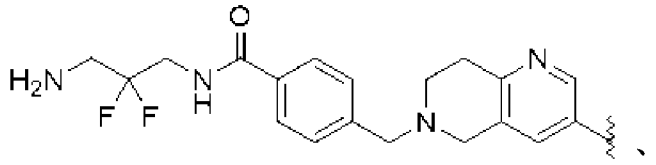
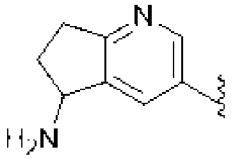
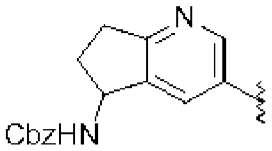
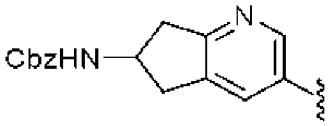
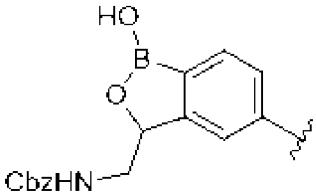

、

、

、

、

、

、及

。

【0181】在一些具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之不飽和C_{4-8}碳環。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之不飽和C_{4-6}碳環。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之不飽和C_{4-6}碳環，其中一或多個取代基獨立地選自於

選擇性地經取代之C_{3-12}碳環，以及選擇性地經取代之3至12員雜環。R^5可為選擇性地經取代之不飽和C_{4-6}碳環，其中一或多個取代基獨立地選自於選擇性地經取代之苯基、選擇性地經取代之3至12員雜環、選擇性地經取代之C_{1-10}烷基、選擇性地經取代之C_{2-10}烯基、及鹵素。

【0182】在一些具體實施例中，R^5係選自於選擇性地經取代之稠合5-5、稠合5-6、及稠合6-6雙環雜環。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之稠合5-5、稠合5-6、及稠合6-6雙環雜環，其中一或多個取代基獨立地選自於$-C(O)OR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-OR^{10}$，以及選擇性地經取代之C_{1-10}烷基。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之稠合5-5、稠合5-6、及稠合6-6雙環雜環，其係以$-C(O)OR^{10}$取代。在特定具體實施例中，R^5為選擇性地經取代之稠合6-6雙環雜環。舉例而言，稠合6-6雙環雜環可為選擇性地經取代之吡啶-哌啶。在一些具體實施例中，L^{10}係結合至稠合之吡啶-哌啶之吡啶的碳原子。在特定具體實施例中，R^5係選自於四氫喹啉、四氫異喹啉、四氫萘啶、環戊吡啶、及二氫苯並唑硼，其之任一者係選擇性地經取代。R^5可為選擇性地經取代之四氫萘啶。在一些具體實施例中，R^5係選自於：



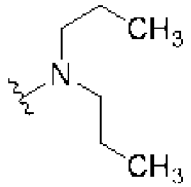
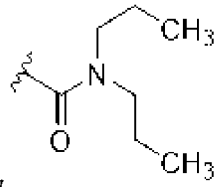
 、  、  、  、  、  、  、及  。

【0183】在一些具體實施例中，當R^5係經取代時，R^5上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；$C_{1-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，$R^5$上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、-

$C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代。在特定具體實施例中，R^5上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、及-CN；以及C_{1-10}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-NO_2$、=O、及–CN之取代基取代。在一些具體實施例中，R^5係未經取代。

【0184】 在一些具體實施例中，L^2係選自於-C(O)-、及$-C(O)NR^{10}$-。在一些具體實施例中，L^2為-C(O)-。在一些具體實施例中，L^2為$-C(O)NR^{10}$-。$-C(O)NR^{10}$-之R^{10}可選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^2可為-C(O)NH-。

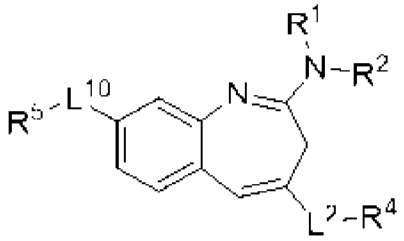
【0185】 在一些具體實施例中，R^4係選自於$-OR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、及$-S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代。在一些具體實施例中，$R^4$係選自於$-OR^{10}$、

及-N(R^{10})$_2$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^4為-N(R^{10})$_2$。-N(R^{10})$_2$之R^{10}每一者可獨立地選自於選擇性地經取代之C_{1-6}烷基。在特定具體實施例中，-N(R^{10})$_2$之R^{10}每一者係獨立地選自於甲基、乙基、丙基、及丁基，其之任一者係選擇性地經取代。舉例而言，R^4可為  。在特定具體實施例中，-L^2-R^4為  。

【0186】在一些具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-P(O)(OR^{10})$_2$、-OP(O)(OR^{10})$_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、

-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代。

【0187】在一些具體實施例中，式(IIB)化合物為式(IIC)之化合物：



(IIC)

或其醫藥上可接受之鹽類，

其中：

R^1與R^2為氫；

L^2為-C(O)-；

R^4為$-N(R^{10})_2$；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、-

$NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、-C_{1-10}鹵烷基、-O-C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

L^{10}為-$C(O)N(R^{10})$-*，其中*代表其中L^{10}係結合至R^5；以及

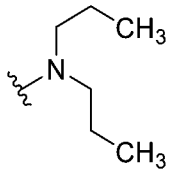
R^5為稠合5-5、稠合5-6、或稠合6-6雙環雜環，其中R^5係選擇性地經取代且其中取代基每一者係獨立地選自於：

鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；

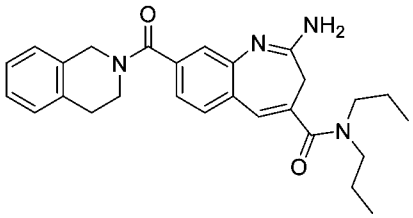
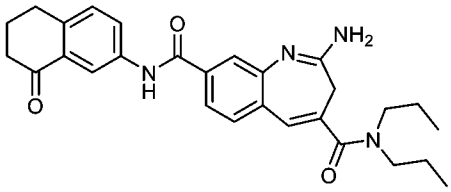
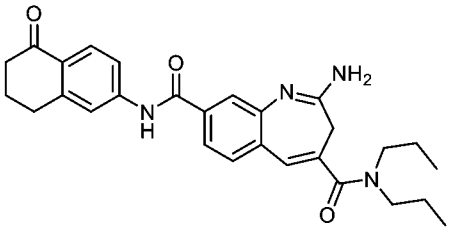
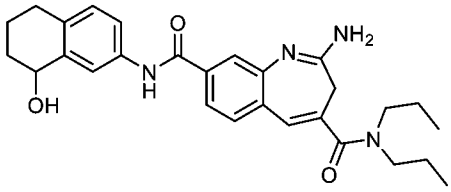
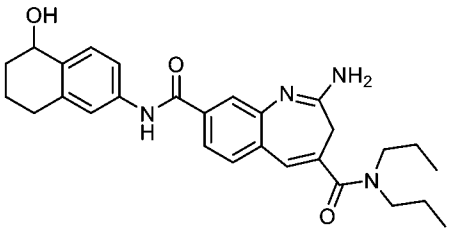
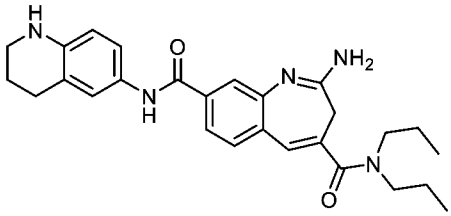
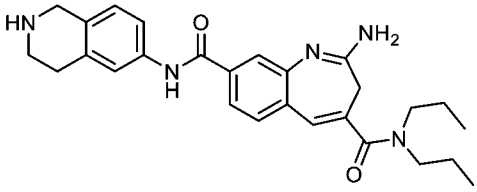
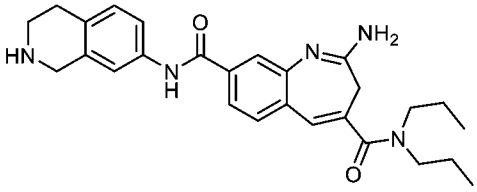
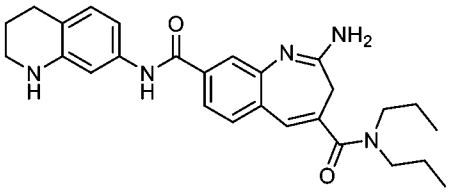
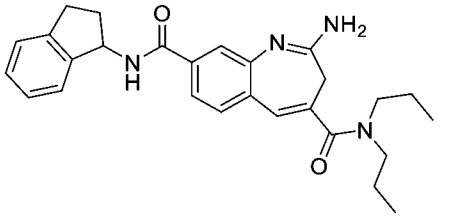
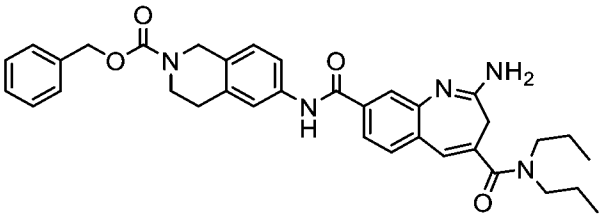
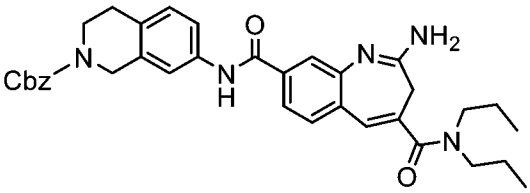
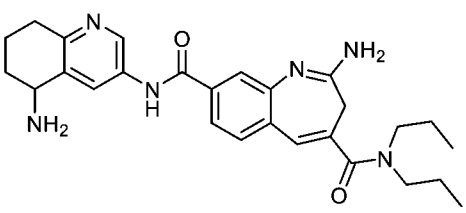
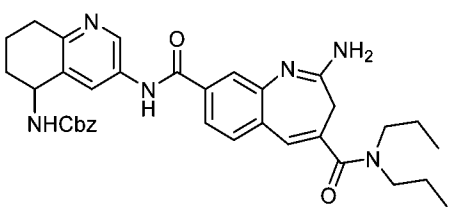
C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及

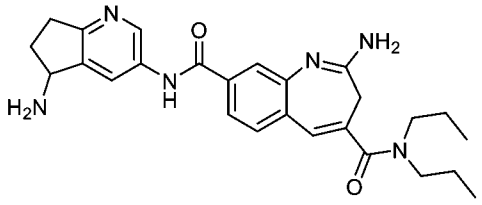
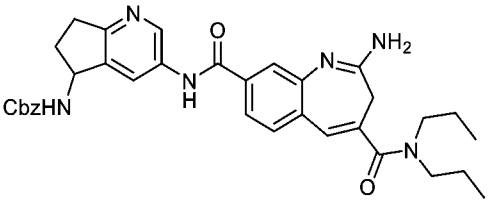
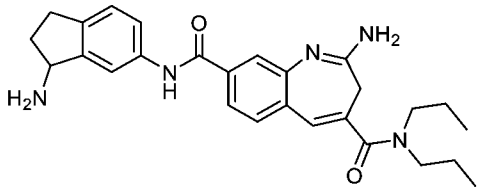
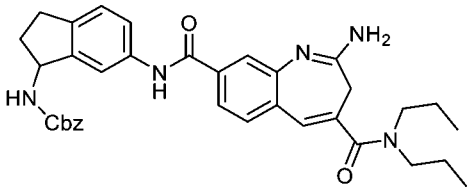
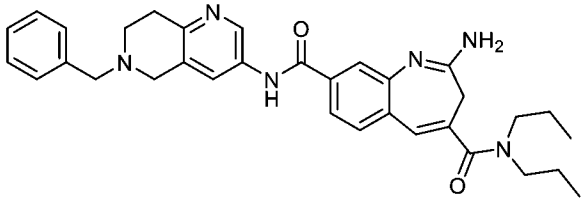
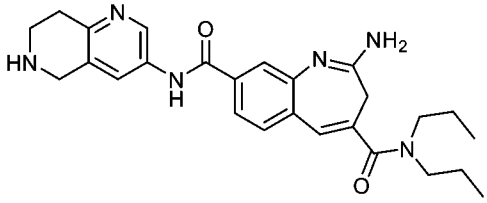
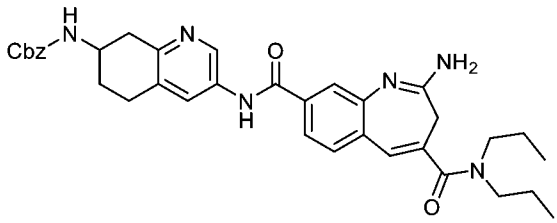
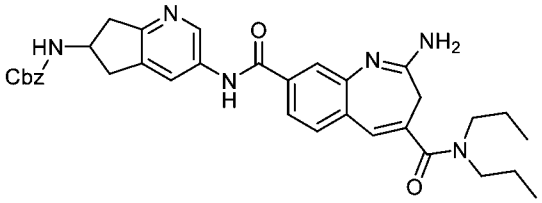
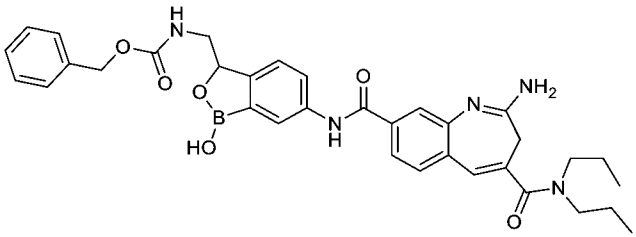
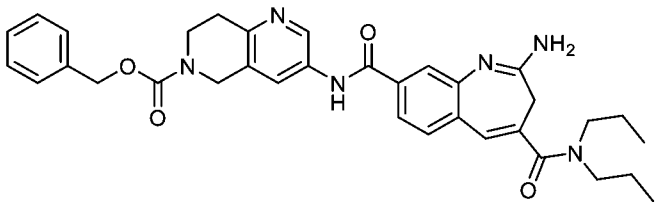
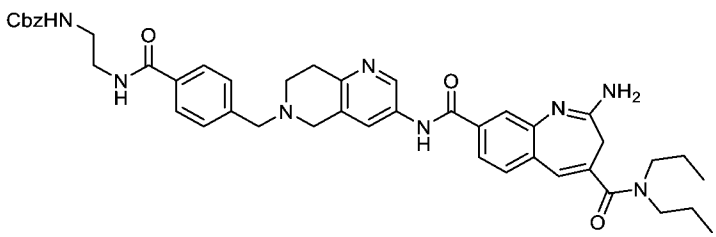
C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。

【0188】 在特定具體實施例中，-$N(R^{10})_2$之R^{10}每一者係獨立地選自於甲基、乙基、丙基、及丁基，其之任一者係選擇性地經取代；及/或-$C(O)N(R^{10})$-* 之R^{10}為氫。

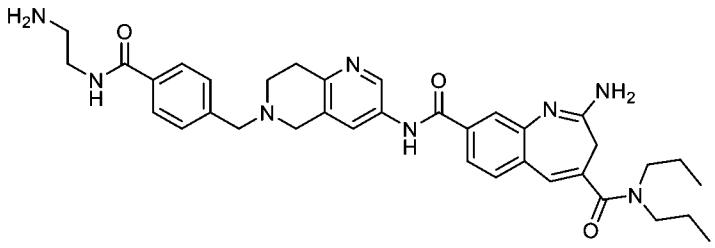
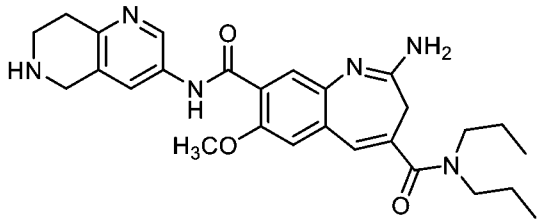
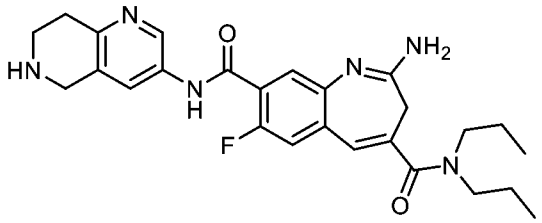
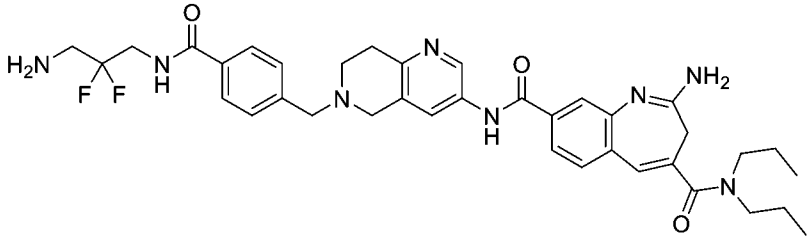
【0189】 在一些具體實施例中，R^4為  ；及/或-$C(O)N(R^{10})$-*之R^{10}為氫。

【0190】在一些具體實施例中，化合物係選自於：

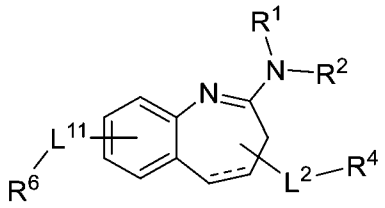

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

，

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、及其任一者之鹽類。

【0191】在一些態樣中，本發明提供式（IIIA）之結構所代表之化合物



(IIIA)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

=== 代表任意之雙鍵；

L^{11}為$-X^{11}-$；

L^{2}係選自於$-X^{2}-$、$-X^{2}-C_{1-6}$伸烷基$-X^{2}-$、$-X^{2}-C_{2-6}$伸烯基$-X^{2}-$、及$-X^{2}-C_{2-6}$伸炔基$-X^{2}-$，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個R^{12}取代；

X^{11}係選自於-C(O)-與-C(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中X^{11}係結合至R^{6}；

X^2每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2O$-、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2N(R^{10})$-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2N(R^{10})$-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與R^2係獨立地選自於氫；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN之取代基取代；

R^4係選自於-OR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-S(O)R^{10}、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其中R^4中之每一C_{3-12}碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^6係選自於苯基與5或6員雜芳基，其之任一者係以一或多個選自於R^7之取代基取代，且R^6係進一步選擇性地由一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代；

R^7係選自於-C(O)NHNH$_2$、-C(O)NH-C$_{1-3}$伸烷基-NH(R^{10})、-C(O)CH$_3$、-C$_{1-3}$伸烷基-NHC(O)OR^{11}、-C$_{1-3}$伸烷基-NHC(O)R^{10}、-C$_{1-3}$伸烷基-NHC(O)NHR^{10}、-C$_{1-3}$伸烷基-NHC(O)-C$_{1-3}$伸烷基-R^{10}、及3至12員雜環，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{12}之取代基取代；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、-NH$_2$、-C(O)OCH$_2$C$_6$H$_5$；以及C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$烯基、C$_{2-10}$炔基、C$_{3-12}$碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO$_2$、-NH$_2$、=O、=S、-C(O)OCH$_2$C$_6$H$_5$、-NHC(O)OCH$_2$C$_6$H$_5$、-C$_{1-10}$烷基、-C$_{1-10}$ 鹵烷基、-O-C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$烯基、C$_{2-10}$炔基、C$_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

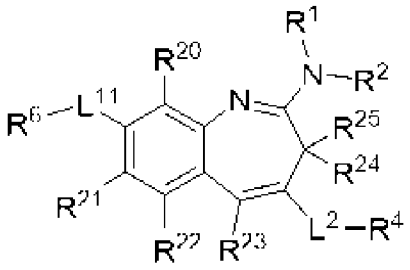
R^{11}係選自於C$_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{12}之取代基取代；以及

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2$$R^{10}$、-P(O)(O$R^{10}$)$_2$、-OP(O)(O$R^{10}$)$_2$、-NO$_2$、=O、=S、=N($R^{10}$)、及-CN；C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$烯基、C$_{2-10}$炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2$$R^{10}$、-P(O)(O$R^{10}$)$_2$、-OP(O)(O$R^{10}$)$_2$、-NO$_2$、=O、=S、=N($R^{10}$)、-CN、C$_{3-10}$碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C$_{3-10}$碳環與3至10員雜環，

其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；以及

其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成3至7員碳環。

【0192】在一些具體實施例中，式（IIIA）化合物係以式（IIIB）：



(IIIB)

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中：

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。

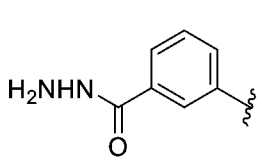
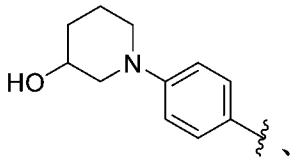
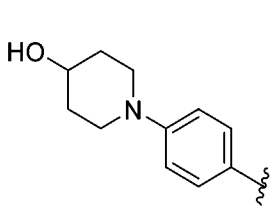
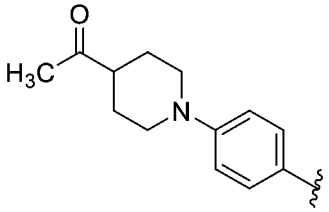
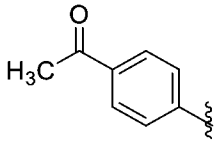
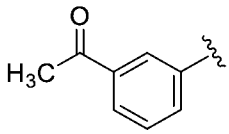
【0193】在一些具體實施例中，R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、-NO_2、-CN、及C_{1-10}烷基。在特定具體實施例中，R^{20}、R^{21}、R^{22}、

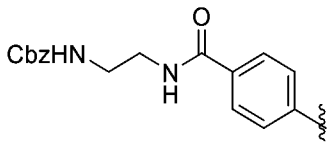
及R^{23}係各為氫。在一些具體實施例中，R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、$-NO_2$、-CN、及C_{1-10}烷基，或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。在特定具體實施例中，R^{24}與R^{25}係各為氫。在特定具體實施例中，R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-5}碳環。

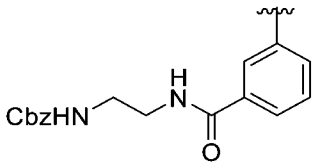
【0194】在一些具體實施例中，R^1為氫。在一些具體實施例中，R^2為氫。

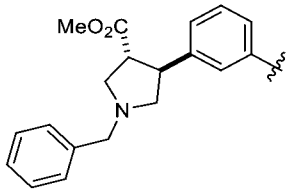
【0195】在一些具體實施例中，L^{11}係選自於–C(O)N(R^{10})-*。在一些具體實施例中，-C(O)N(R^{10})-*之R^{10}係選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^{11}可為–C(O)NH-*。

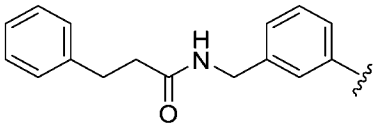
【0196】在一些具體實施例中，R^6為以R^7取代之苯基，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代。在一些具體實施例中，R^6係選自於苯基，其係以一或多個獨立地選自於$-C(O)NHNH_2$、-C(O)NH-C_{1-3}伸烷基-NH(R^{10})、-C_{1-3}伸烷基-NHC(O)R^{10}、及$-C(O)CH_3$之取代基取代；以及3至12員雜環，其係選擇性地以一或多個選自於–OH、-N(R^{10})$_2$、–NHC(O)(R^{10})、-NHC(O)O(R^{10})、-NHC(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)$_2R^{10}$、及-C_{1-3}伸烷基-(R^{10})之取代基取代，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代。舉例而言，R^6可選自於：

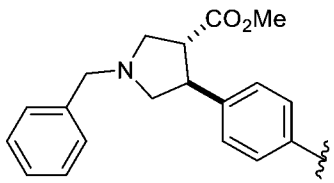

、

、

、

、

、

、



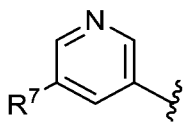
、


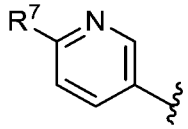
、


、


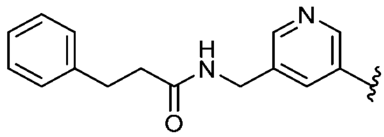
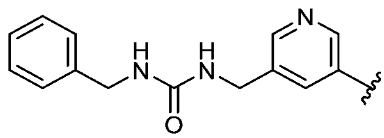
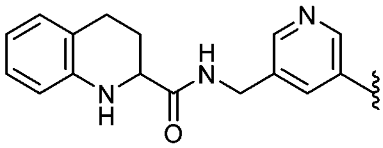
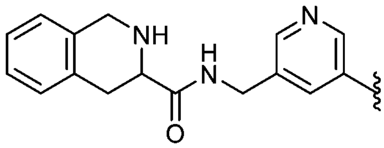
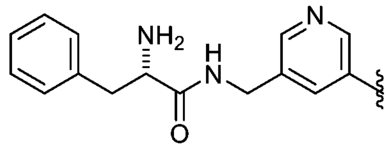
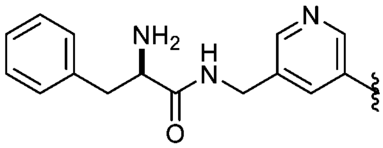
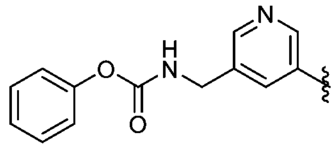
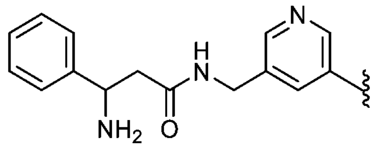
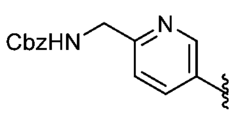
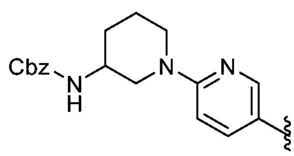
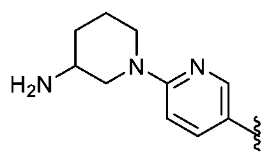
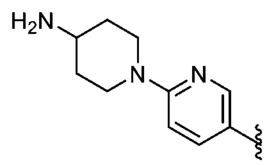
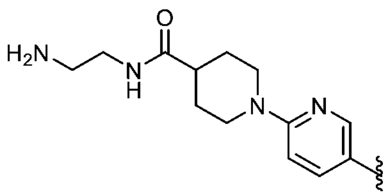
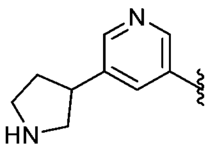
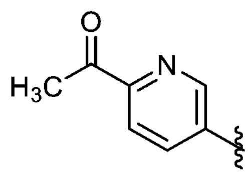
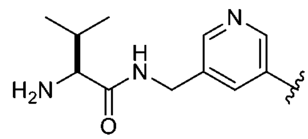
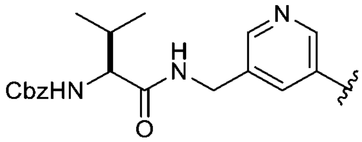
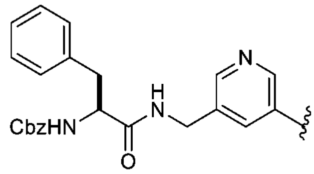
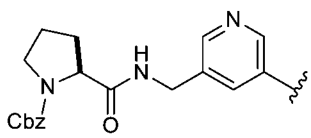
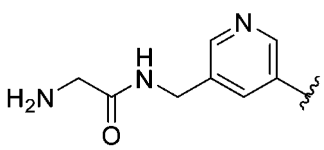
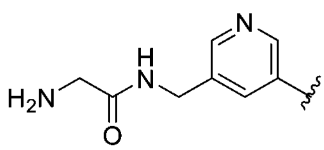
、及


。

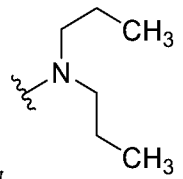
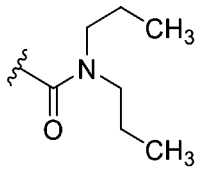
【0197】在一些具體實施例中，R^6係選自於5與6員雜芳基，其係以一或多個獨立地選自於R^7之取代基取代，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之選自於R^{12}之取代基取代。在特定具體實施例中，R^6係選自於5與6員雜芳基，其係以一或多個獨立地選自於-C(O)CH_3、-C_{1-3}伸烷基-$NHC(O)OR^{10}$、-C_{1-3}伸烷基-$NHC(O)R^{10}$、-C_{1-3}伸烷基-$NHC(O)NHR^{10}$、及-C_{1-3}伸烷基-NHC(O) -C_{1-3}伸烷基-(R^{10})之取代基取代；以及3至12員雜環，其係選擇性地以一或多個選自於–OH、-$N(R^{10})_2$、–$NHC(O)(R^{10})$、–$NHC(O)O(R^{10})$、-$NHC(O)N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$C(O)_2R^{10}$、及-C_{1-3}伸烷基-(R^{10})之取代基取代，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代。R^6可選自於經取代之吡啶、吡咔、嘧啶、嗒咔、呋喃、哌喃、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、噁二唑、噁噻唑、及三唑，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代。在一些具體實施例中，R^6為經取代之吡啶，且R^6係進一步選擇性地以一或多個額外之獨立地選自於R^{12}之取代基取代。R^6可以下式代表： 

或 

。在一些具體實施例中，R^6為經取代之吡啶，且其中R^7為-C_{1-3}伸烷基

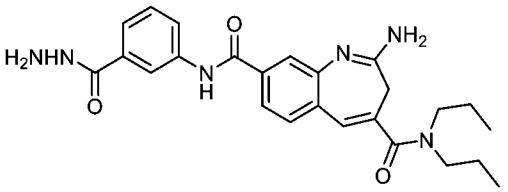
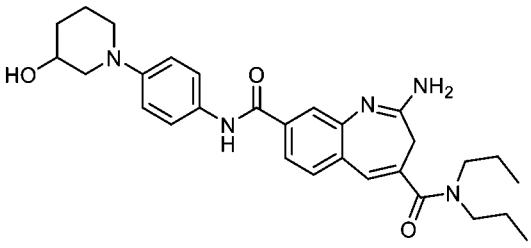
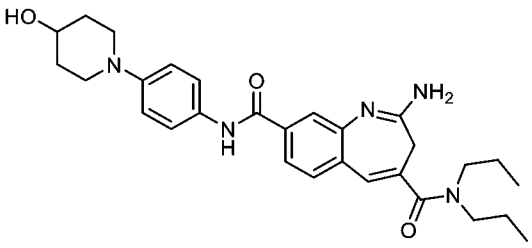
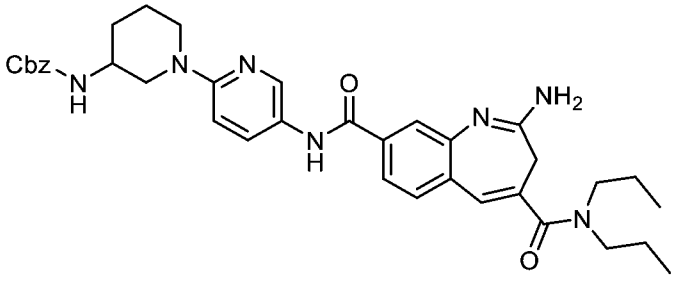
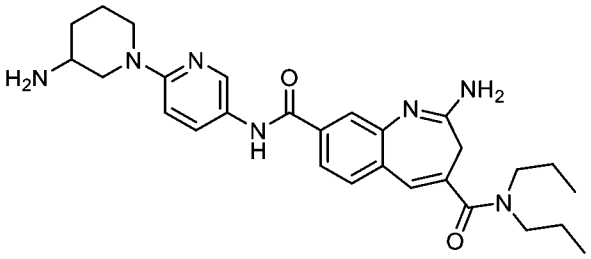
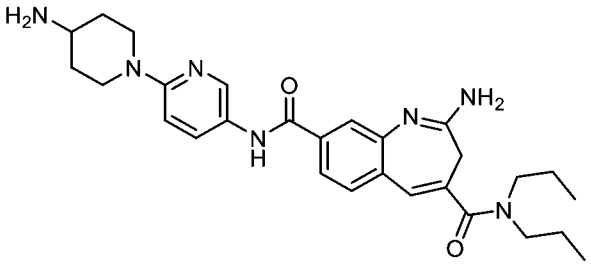
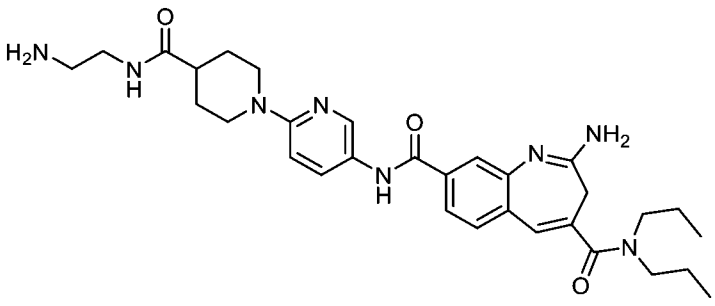
$-NHC(O)-C_{1-3}$伸烷基$-R^{10}$。在特定具體實施例中，R^7為$-C_1$伸烷基$-NHC(O)-C_1$伸烷基$-R^{10}$。在特定具體實施例中，R^7為$-C_1$伸烷基$-NHC(O)-C_1$伸烷基$-NH_2$。在一些具體實施例中，R^6係選自於：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  。在特定具體實施例中，R^6為  。

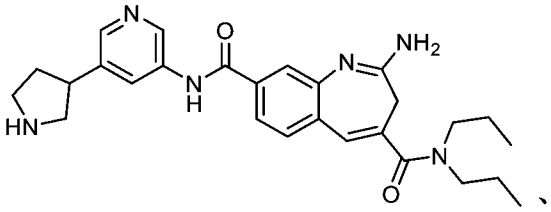
【0198】 在一些具體實施例中，L^2係選自於$-C(O)-$、及$-C(O)NR^{10}-$。在一些具體實施例中，L^2係選自於$-C(O)NR^{10}-$。$-C(O)NR^{10}-$之R^{10}可選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^2可為$-C(O)NH-$。在一些具體實施例中，L^2為$-C(O)-$。

【0199】在一些具體實施例中，R^4係選自於$-OR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、及$-S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代。在一些具體實施例中，$R^4$係選自於$-OR^{10}$與$-N(R^{10})_2$；以及$C_{1-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$-$C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^4為$-N(R^{10})_2$。$-N(R^{10})_2$之R^{10}每一者可獨立地選自於選擇性地經取代之C_{1-6}烷基。在一些具體實施例中，$-N(R^{10})_2$之R^{10}每一者係獨立地選自於甲基、乙基、丙基、及丁基，其之任一者係選擇性地經取代。舉例而言，R^4可為  。在一些具體實施例中，$-L^2-R^4$為  。

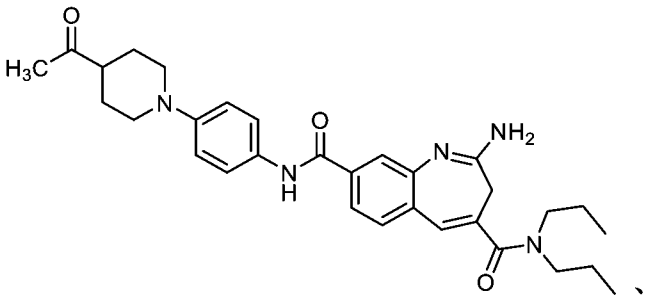
【0200】在一些具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代。

【0201】在一些具體實施例中，化合物係選自於：

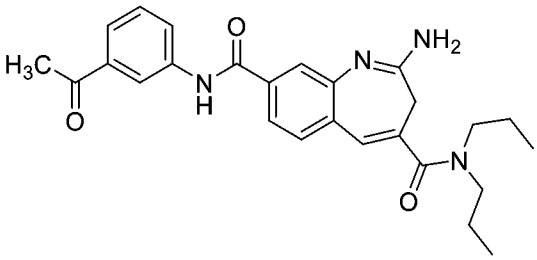

、

、

、

、

、

、

、



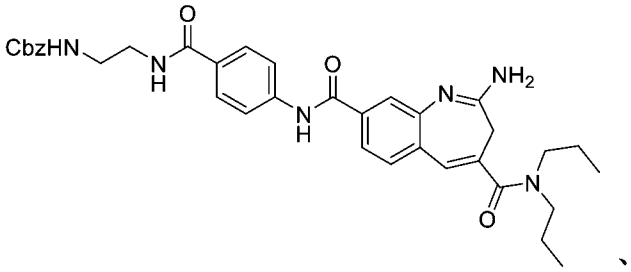
、



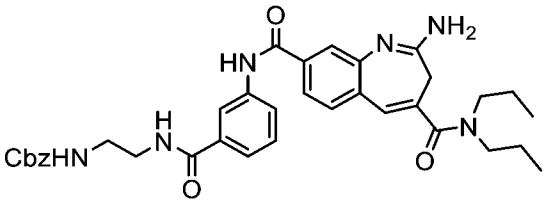
、



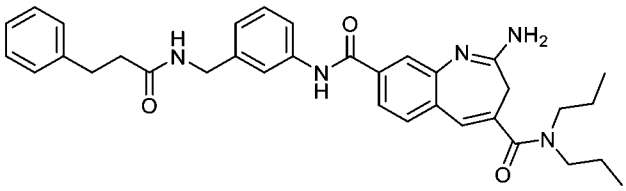
、



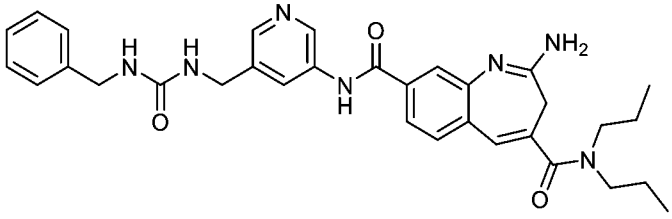
、



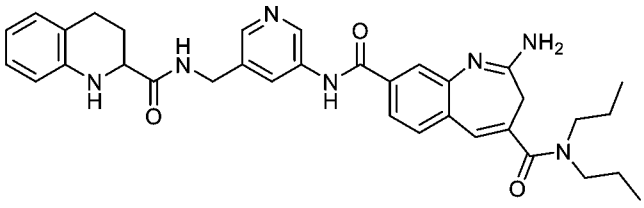
、



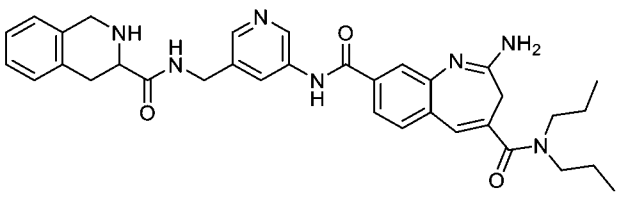
、



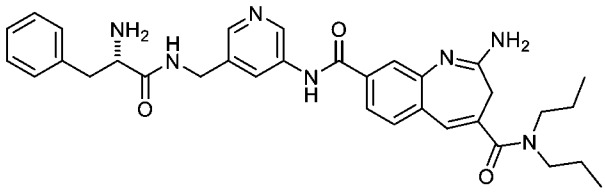
、

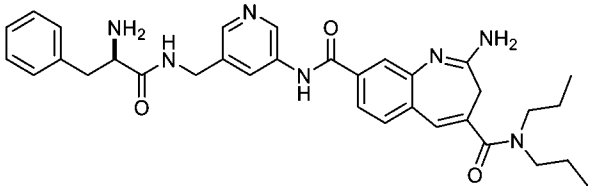


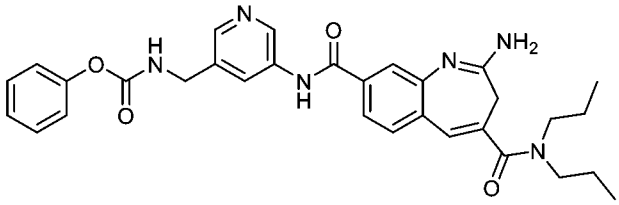
、

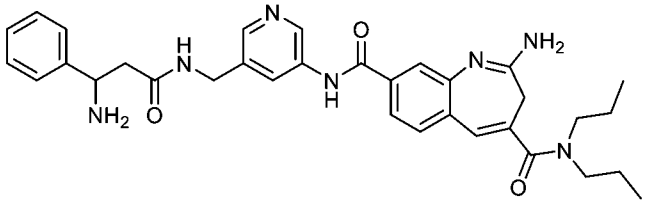


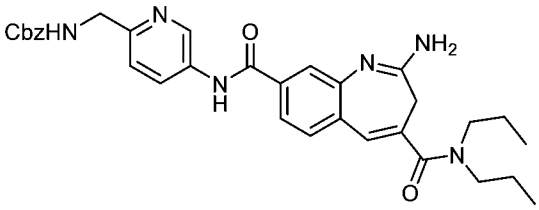
、

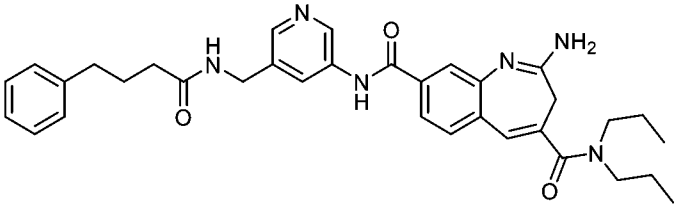

、

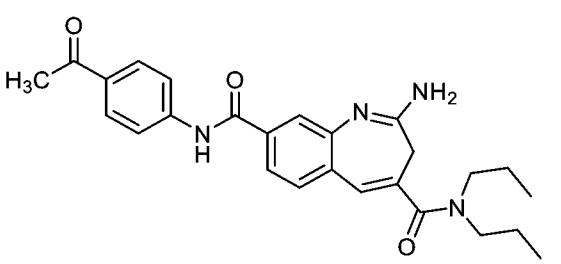

、

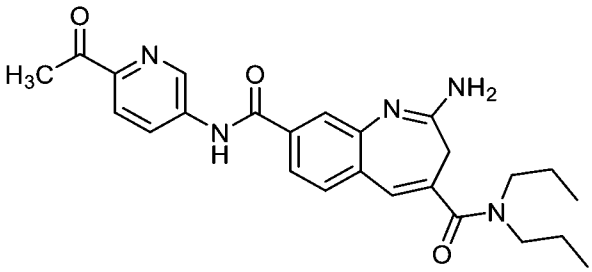

、

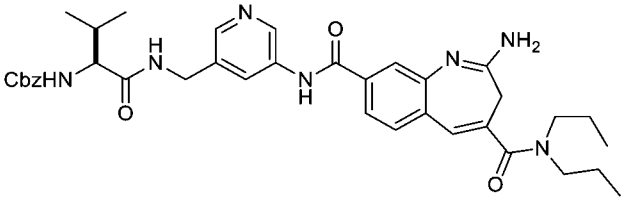

、


、

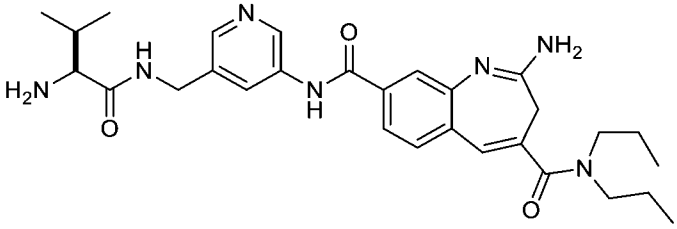

、


、

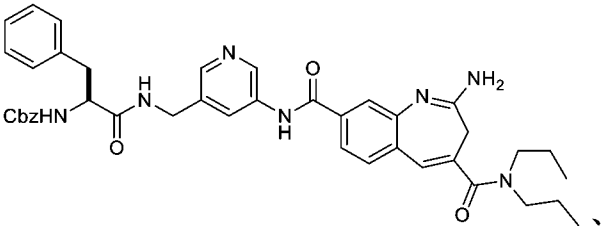

、



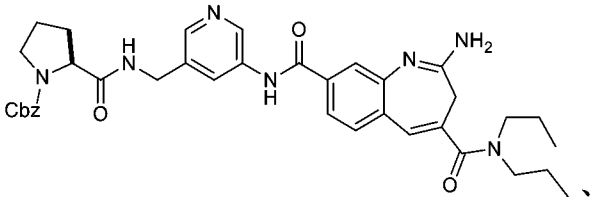
、



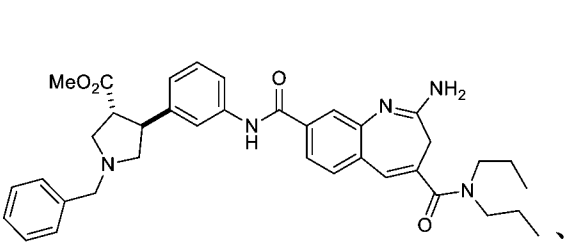
、



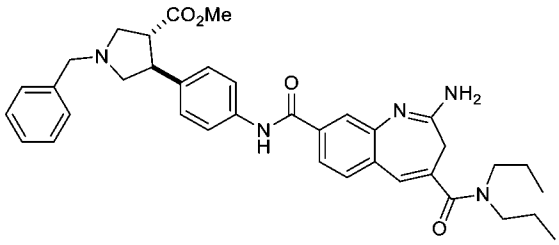
、



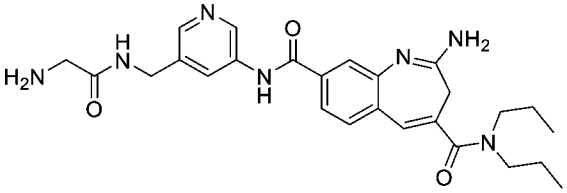
、



、

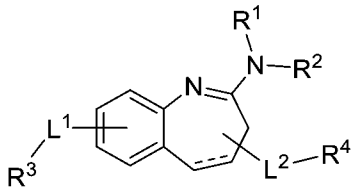


、及



、及其任一者之鹽類。

【0202】在一些態樣中，本發明提供一由式（IA）之結構：



(IA)

或其醫藥上可接受之鹽類所代表之化合物，其中：

---代表任意之雙鍵；

L^1係選自於-X^1-、-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-C_{1-6}伸烷基-、-X^2-C_{2-6}伸烯基-X^2-、及-X^2-C_{2-6}伸炔基-X^2-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個R^{12}取代；

L^2係選自於-X^2-、-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-、-X^2-C_{2-6}伸烯基-X^2-、及-X^2-C_{2-6}伸炔基-X^2-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個R^{12}取代；

X^1係選自於-S-*、-N(R^{10})-*、-C(O)O-*、-OC(O)-*、-OC(O)O-*、-C(O)N(R^{10})C(O)-*、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})*、-N(R^{10})C(O)-*、-CR^{10}_2N(R^{10})C(O)-*、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-*、-N(R^{10})C(O)O-*、-OC(O)N(R^{10})-*、-C(NR^{10})-*、-N(R^{10})C(NR^{10})-*、-C(NR^{10})N(R^{10})-*、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-*、-$S(O)_2$-*、-OS(O)-*、-S(O)O-*、-S(O)、-$OS(O)_2$-*、-$S(O)_2$O*、-N(R^{10})$S(O)_2$-*、-$S(O)_2$N(R^{10})-*、-N(R^{10})S(O)-*、-S(O)N(R^{10})-*、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-*、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中X^1係結合至R^3；

X^2每一者係獨立地選自於-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2$O、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與R^2係獨立地選自於氫；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-

$N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN之取代基取代；

R^3係選自於選擇性地經取代之C_{3-12}碳環，以及選擇性地經取代之3至12員雜環，其中R^3上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；$C_{1-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其中$R^3$中之每一$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代；

R^4係選自於$-OR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、及$-S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環，其中$R^4$中之每一$C_{3-12}$碳環與3至12員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、

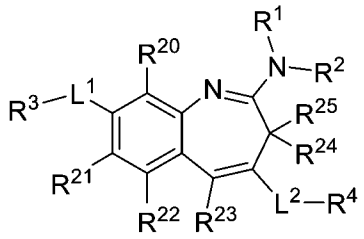
$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；以及

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；以及

其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成3至7員碳環。

【0203】在一些具體實施例中，式（IA）化合物係以式（IB）：



(IB)

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中：

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。

【0204】在一些具體實施例中，R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、$-NO_2$、-CN、及C_{1-10}烷基。在特定具體實施例中，R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係各為氫。

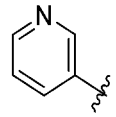
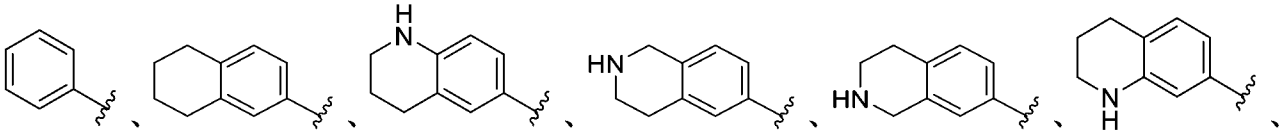
【0205】在一些具體實施例中，R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OH、$-NO_2$、-CN、及C_{1-10}烷基，或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。在一些具體實施例中，R^{24}與R^{25}係各為氫。在一些具體實施例中，R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-5}碳環。

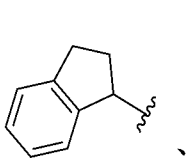
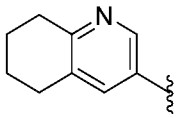
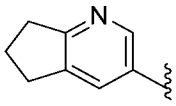
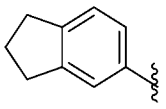
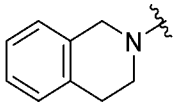
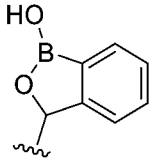
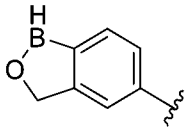
【0206】在一些具體實施例中，R^1為氫。在一些具體實施例中，R^2為氫。

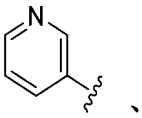
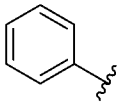
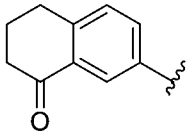
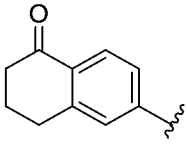
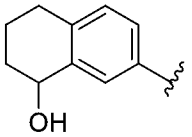
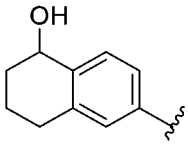
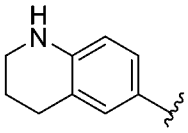
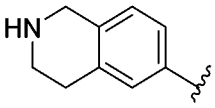
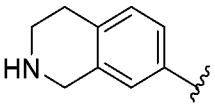
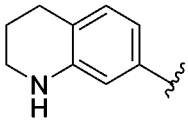
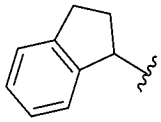
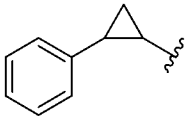
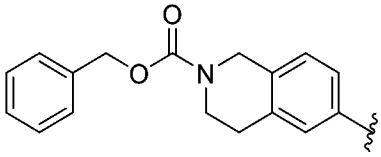
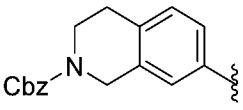
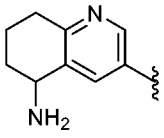
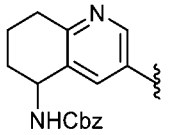
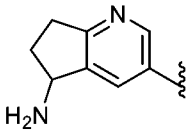
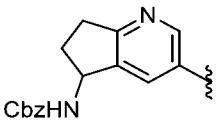
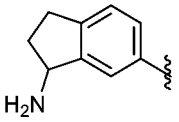
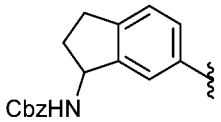
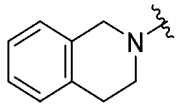
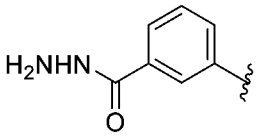
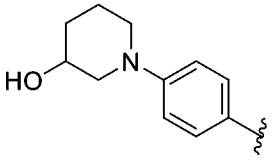
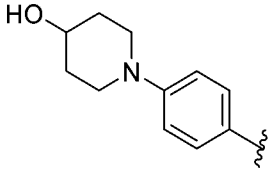
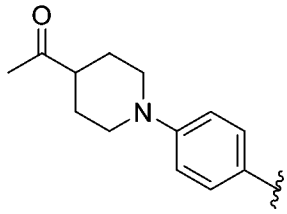
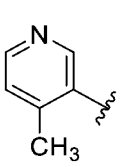
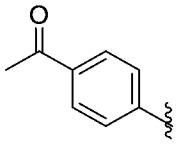
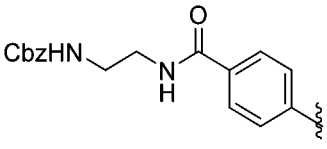
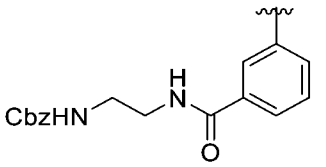
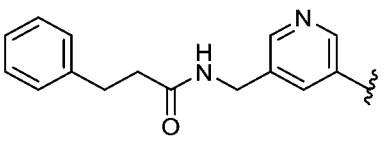
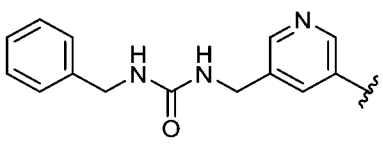
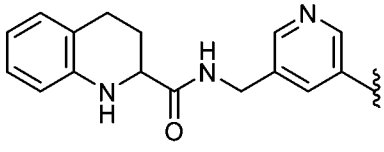
【0207】 在一些具體實施例中，L^1係選自於-$N(R^{10})C(O)$-*、-$S(O)_2N(R^{10})$-*、-$CR^{10}{}_2N(R^{10})C$ (O)-*、及-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-C_{1-6}伸烷基-。在一些具體實施例中，L^1係選自於-$N(R^{10})C(O)$-*。在特定具體實施例中，-$N(R^{10})C(O)$-*之R^{10}係選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^1可為-NHC(O)-*。在一些具體實施例中，L^1係選自於-$S(O)_2N(R^{10})$-*。在特定具體實施例中， -$S(O)_2N(R^{10})$-*之R^{10}係選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^1為-$S(O)_2NH$-*。在一些具體實施例中，L^1為-$CR^{10}{}_2N(R^{10})C(O)$-*。在特定具體實施例中，L^1係選自於-$CH_2N(H)C(O)$-*與-$CH(CH_3)N(H)C(O)$-*。

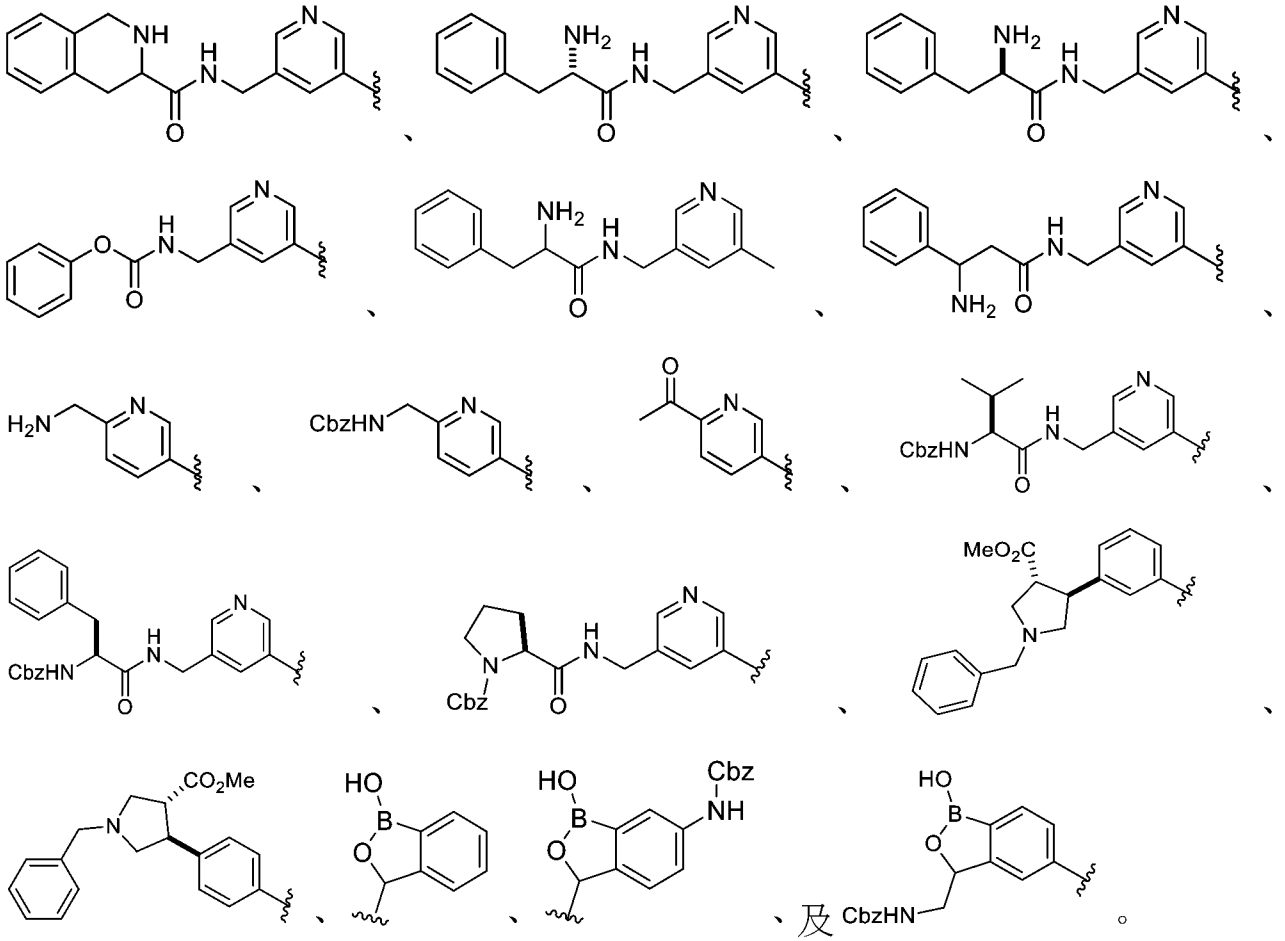
【0208】 在一些具體實施例中，R^3係選自於選擇性地經取代之C_{3-12}碳環，以及選擇性地經取代之3至12員雜環，其中R^3上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^3係選自於選擇性地經取代之C_{3-12}碳環，以及選擇性地經取代之3至12員雜環，其中R^3上之取代基每一者係獨立選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、

$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0209】在一些具體實施例中，R^3係選自於選擇性地經取代之芳基與選擇性地經取代之雜芳基。在一些具體實施例中，R^3為選擇性地經取代之雜芳基。R^3可為選擇性地經取代之雜芳基，其係以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^3係選自於選擇性地經取代之6員雜芳基。舉例而言，R^3可為選擇性地經取代之吡啶。在一些具體實施例中，R^3為選擇性地經取代之芳基。在特定具體實施例中，R^3為選擇性地經取代之芳基，其係以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。R^3可為選擇性地經取代之苯基。在特定具體實施例中，R^3係選自於吡啶、苯基、四氫萘、四氫喹啉、四氫異喹啉、茚烷、環丙基苯、環戊吡啶、及二氫苯並唑硼，其之任一者係選擇性地經取代。R^3可選自於：  、  、

 、  、  、  、  、  、及  ，其之任一者係選擇性地經取代。舉例而言，R^3可選自於：

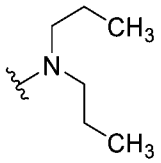
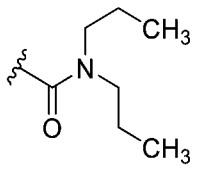
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



【0210】在一些具體實施例中，L^2係選自於-C(O)-、及-C(O)NR^{10}-。在特定具體實施例中，L^2為-C(O)-。在特定具體實施例中，L^2係選自於-C(O)NR^{10}-。-C(O)NR^{10}-之R^{10}可選自於氫與C_{1-6}烷基。舉例而言，L^2可為-C(O)NH-。

【0211】在一些具體實施例中，R^4係選自於-OR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-S(O)R^{10}、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、

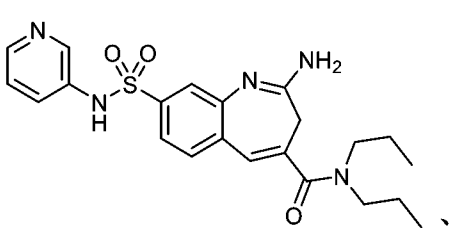
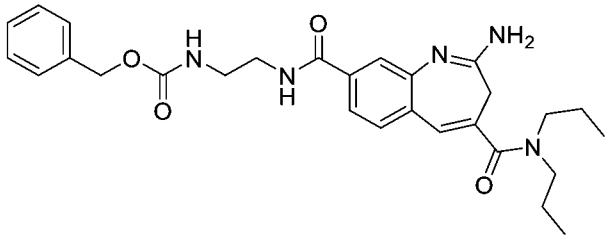
$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。

【0212】在一些具體實施例中，R^4係選自於$-OR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、及$-S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代。在一些具體實施例中，R^4係選自於$-OR^{10}$、及$-N(R^{10})_2$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基之取代基取代。在特定具體實施例中，R^4為$-N(R^{10})_2$。$-N(R^{10})_2$之R^{10}每一者可獨立地選自於選擇性地經取代之C_{1-6}烷基。在特定具體實施例中，$-N(R^{10})_2$之R^{10}每一者係獨立地選自於甲基、乙基、丙基、及丁基，其之任一者係選擇性地經取代。舉例而言，R^4可為  。在特定具體實施例中，L^2-R^4為  。

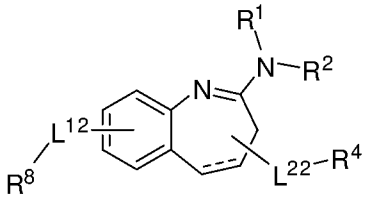
【0213】在一些具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、

-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)$(OR^{10})_2$、-OP(O)$(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})$C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)$(OR^{10})_2$、-OP(O)$(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})$C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)$(OR^{10})_2$、-OP(O)$(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代。在一些具體實施例中，R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})$C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)$(OR^{10})_2$、-OP(O)$(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})$C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-P(O)$(OR^{10})_2$、-OP(O)$(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代。

【0214】在一些具體實施例中，化合物係選自於


、

、及其任一者之鹽類。

【0215】在一些態樣中，本發明提供一由式（IVA）之結構：



(IVA)

或其醫藥上可接受之鹽類所代表之化合物，其中：

=== 代表任意之雙鍵；

L^{12}係選自於-X^3-、-X^3-C_{1-6}伸烷基-X^3-、-X^3-C_{2-6}伸烯基-X^3-、及-X^3-C_{2-6}伸炔基-X^3-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個獨立地選自於R^{12}之取代基取代；

L^{22}係獨立地選自於-X^4-、-X^4-C_{1-6}伸烷基-X^4-、-X^4-C_{2-6}伸烯基-X^4-、及-X^4-C_{2-6}伸炔基-X^4-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個獨立地選自於R^{10}之取代基取代；

X^3與X^4每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2$O-、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與R^2係獨立地選自於L^3與氫；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地結合至L^3且其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自

於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN之取代基取代；

R^4與R^8係獨立地選自於-OR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$S(O)R^{10}$、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地結合至L^3且其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其中R^4中之每一C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，且R^8係選擇性地結合至L^3，且其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^{10}每一者係獨立地選自於L^3、氫、-NH_2、-$C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-$C(O)OCH_2C_6H_5$、-$NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

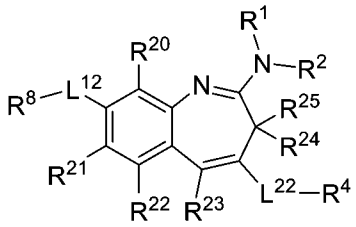
L^3為連接子部分，其中有至少一者為L^3；以及

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-}

$_{10}$烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$P(O)(OR^{10})_2$、-$OP(O)(OR^{10})_2$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代；

其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成3至7員碳環。

【0216】在一些具體實施例中，式（IVA）化合物係以式（IVB）：



(IVB)

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中：

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-$S(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^{10}$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、

C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。

【0217】 在一些具體實施例中，R^1為L^3。在一些具體實施例中，R^2為L^3。

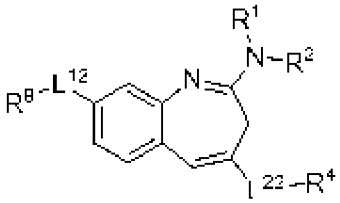
【0218】 在一些具體實施例中，L^{12}為–C(O)N(R^{10})-。在一些具體實施例中，-C(O)N(R^{10})-之R^{10}係選自於氫、C_{1-6}烷基、及L^3。舉例而言，L^{12}可為–C(O)NH-。

【0219】 在一些具體實施例中，R^8為選擇性地經取代之5或6員雜芳基。R^8可為選擇性地經取代之5或6員雜芳基，其結合至L^3。在一些具體實施例中，R^8為選擇性地經取代之吡啶，其結合至L^3。

【0220】 在一些具體實施例中，L^{22}係選自於-C(O)-、及-C(O)NR^{10}-。在特定具體實施例中，L^{22}為-C(O)-。在特定具體實施例中，L^{22}為-C(O)NR^{10}-。-C(O)NR^{10}-之R^{10}可選自於氫、C_{1-6}烷基、及–L^3。舉例而言，L^{22}可為-C(O)NH-。

【0221】 在一些具體實施例中，R^4係選自於-OR^{10}、及-N(R^{10})$_2$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、芳基、及雜芳基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2$$R^{10}$、-C(O)$R^{10}$、-C(O)O$R^{10}$、-OC(O)$R^{10}$、-$NO_2$、=O、=S、=N($R^{10}$)、-CN、$C_{1-10}$烷基、$C_{2-10}$烯基、及$C_{2-10}$炔基之取代基取代，且其之每一者係進一步選擇性地結合至L^3。在一些具體實施例中，R^4為-N(R^{10})$_2$，且-N(R^{10})$_2$之R^{10}係選自於L^3與氫，且其中-N(R^{10})$_2$之至少一R^{10}為L^3。

【0222】 在一些態樣中，式（IVB）化合物為式（IVC）化合物：



(IVC)

或其醫藥上可接受之鹽類，

其中：

R^1與R^2為氫；

L^{22}為-C(O)-；

R^4為-N(R^{10})$_2$；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、-NH_2、-C(O)$OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

L^{12}為-C(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中L^{12}係結合至R^8；

R^8為選擇性地經取代之稠合5-5、稠合5-6、或稠合6-6雙環雜環，其係結合至連接子部分L^3，且其中任意之取代基每一者係獨立地選自於：

鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN；

C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、

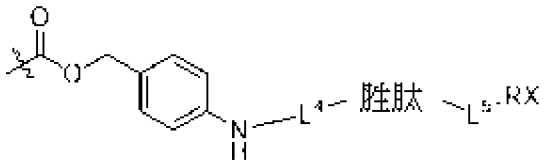
$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及

C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代。

【0223】在特定具體實施例中，$-N(R^{10})_2$之R^{10}每一者係獨立地選自於甲基、乙基、丙基、及丁基，其之任一者係選擇性地經取代。在特定具體實施例中，$-C(O)N(R^{10})$-*之R^{10}為氫。

【0224】在一些具體實施例中，化合物係進一步共價結合至連接子L^3。在一些具體實施例中，L^3為非可斷裂（noncleavable）之連接子。在一些具體實施例中，L^3為可斷裂（cleavable）之連接子。L^3可被溶酶體酶（lysosomal enzyme）切斷。在一些具體實施例中，化合物係共價結合至抗體或其抗原結合片段。

【0225】在一些具體實施例中，L^3係以下式代表：



，

其中：

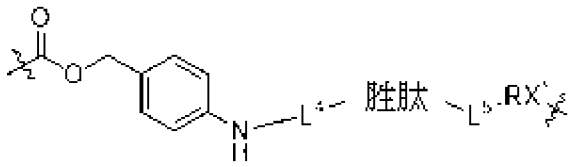
L^4代表胜肽之C端且L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{32}之基團取代，且RX為一反應性部分；以及

R^{32}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、$-NH_2$、$-NO_2$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一

或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、$-NH_2$、$-NO_2$之取代基取代。

【0226】在一些具體實施例中，RX包含一離去基。在一些具體實施例中，RX包含馬來醯亞胺。在一些具體實施例中，L^3係進一步共價結合至抗體或其抗原結合片段。

【0227】在一些具體實施例中，L^3係以下式代表：



，

其中

L^4代表胜肽之C端，以及

L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，

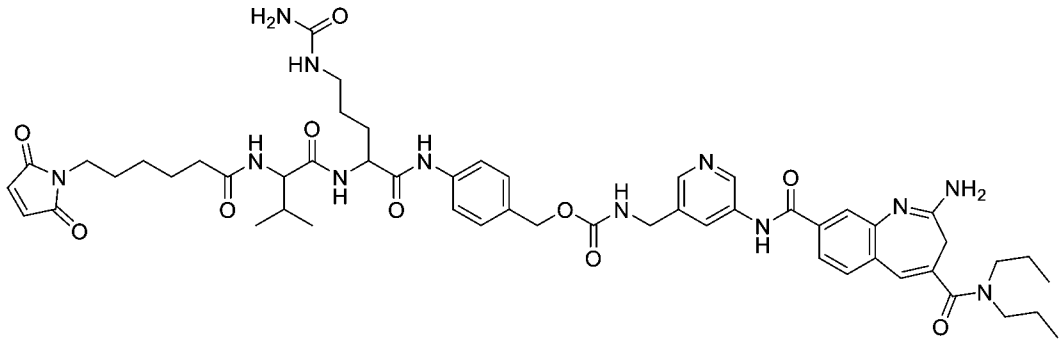
其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{32}之基團取代；

RX^*包含一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其結合至抗體或其抗原結合片段之殘基，

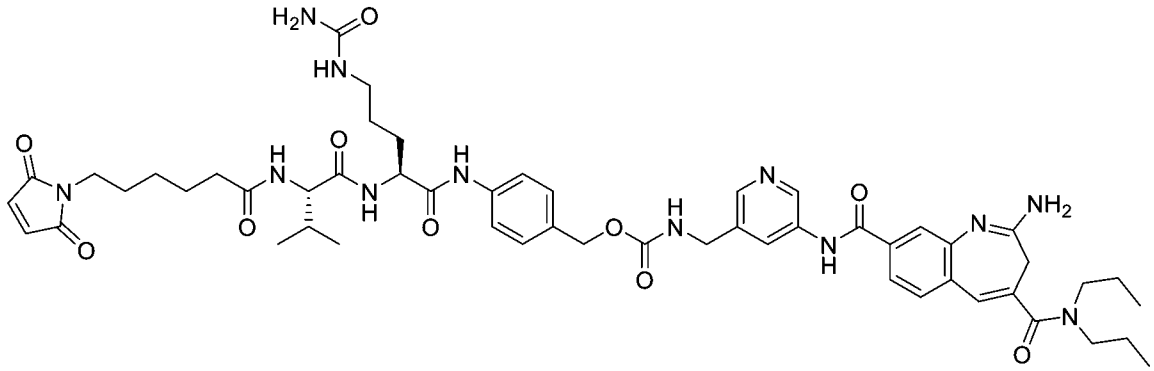
其中RX*上之  代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段；以及

R^{32}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、$-NH_2$、$-NO_2$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、$-NH_2$、$-NO_2$之取代基取代。在一些具體實施例中，L^3之胜肽包含Val-Cit或Val-Ala。

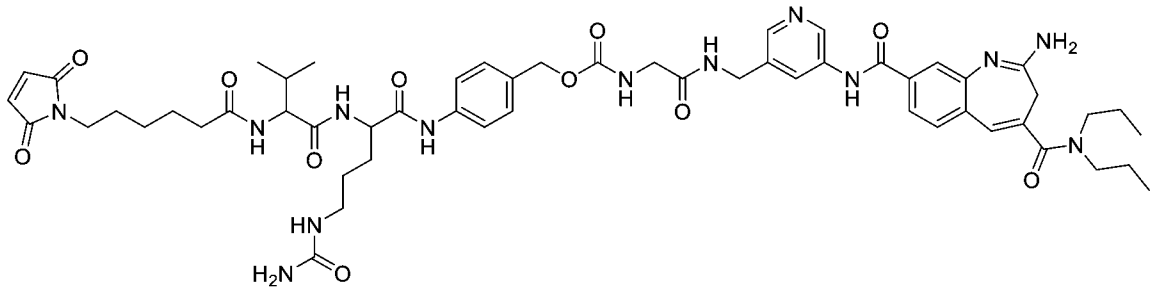
【0228】在一些態樣中，本發明提供一化合物或鹽類，其係選自於：



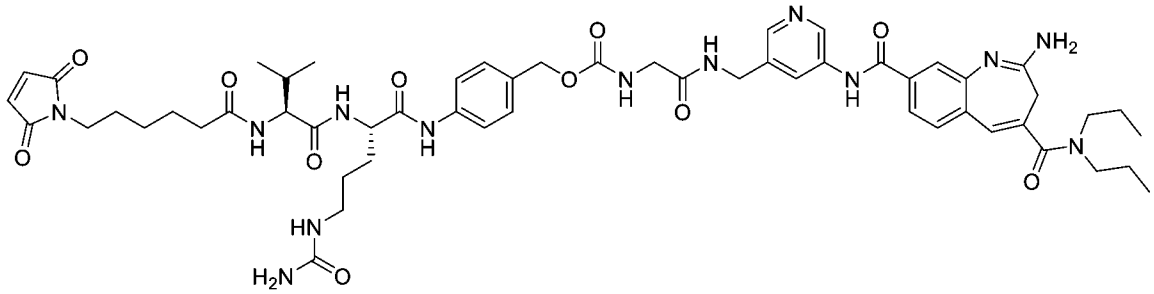
、



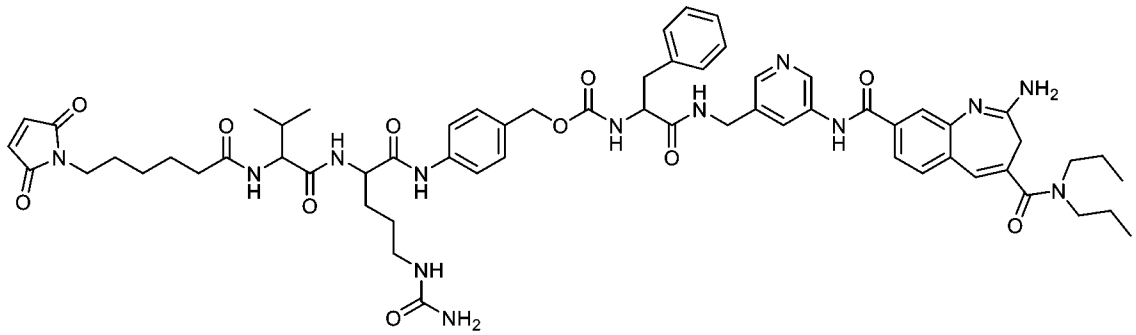
、



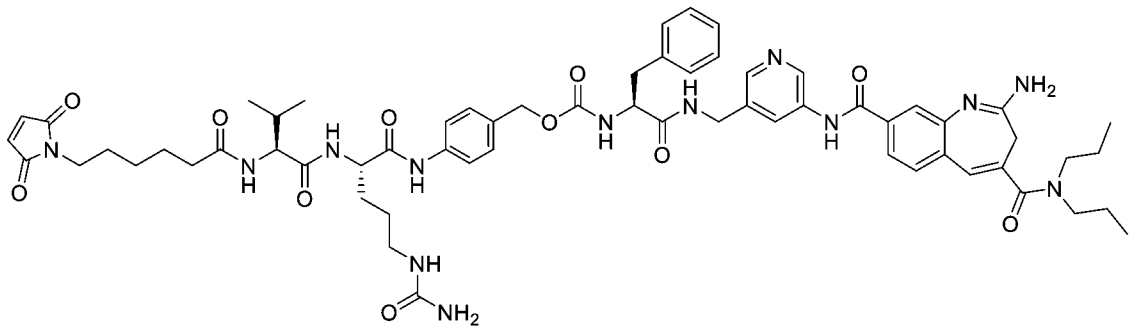
、



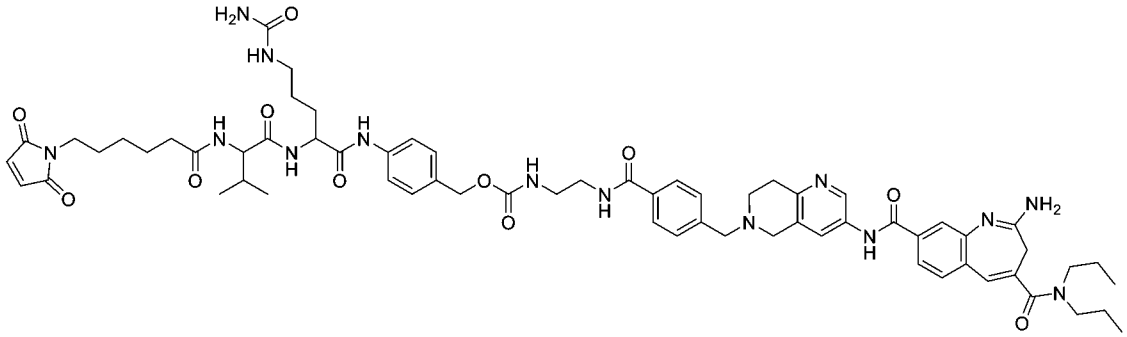
、



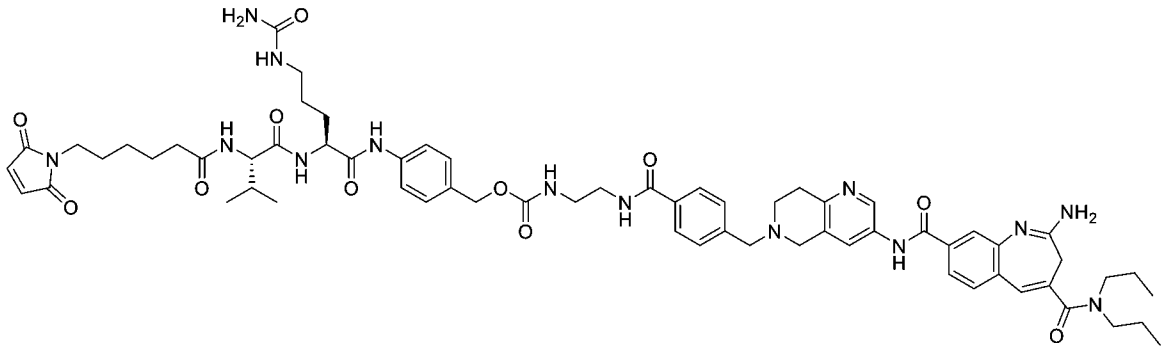
、



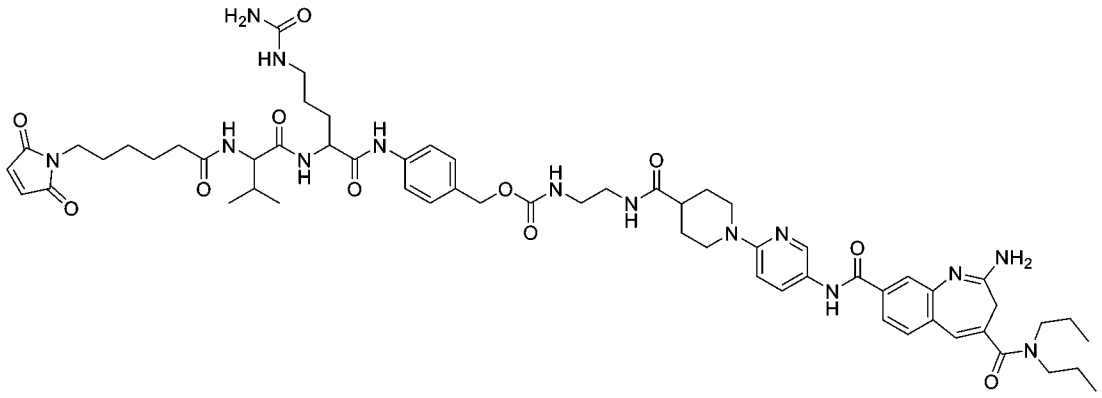
、



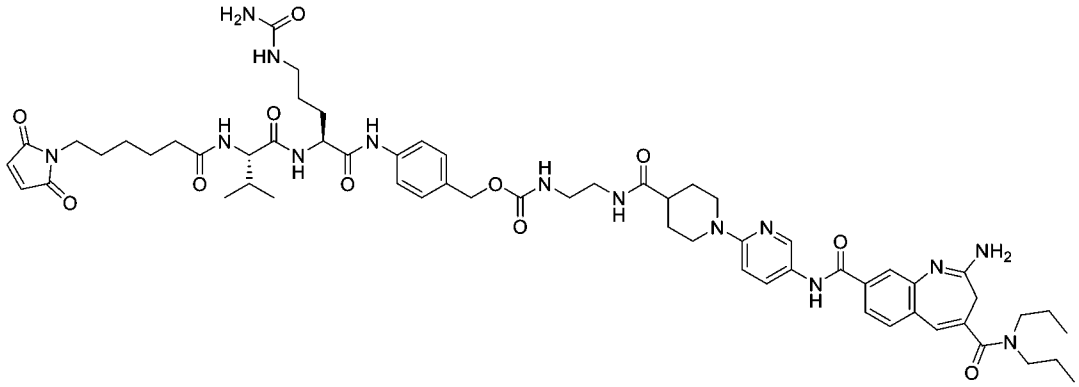
、



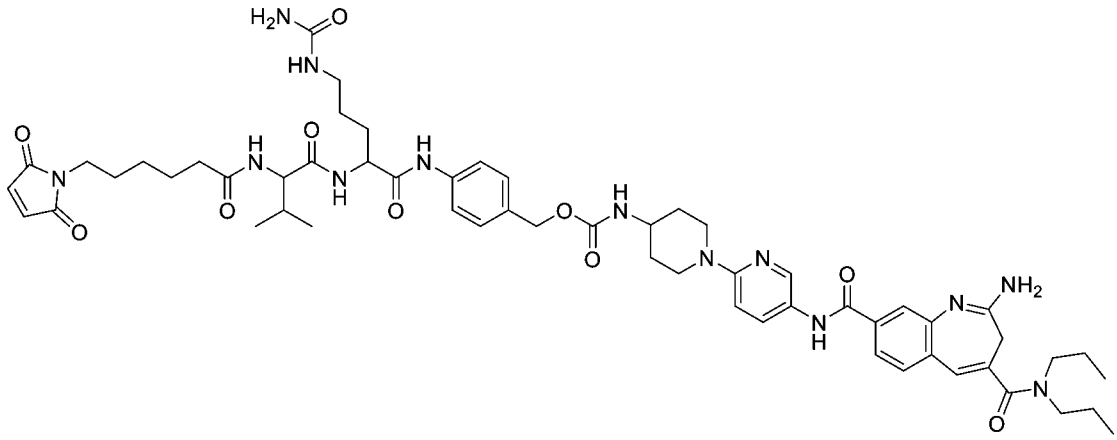
、



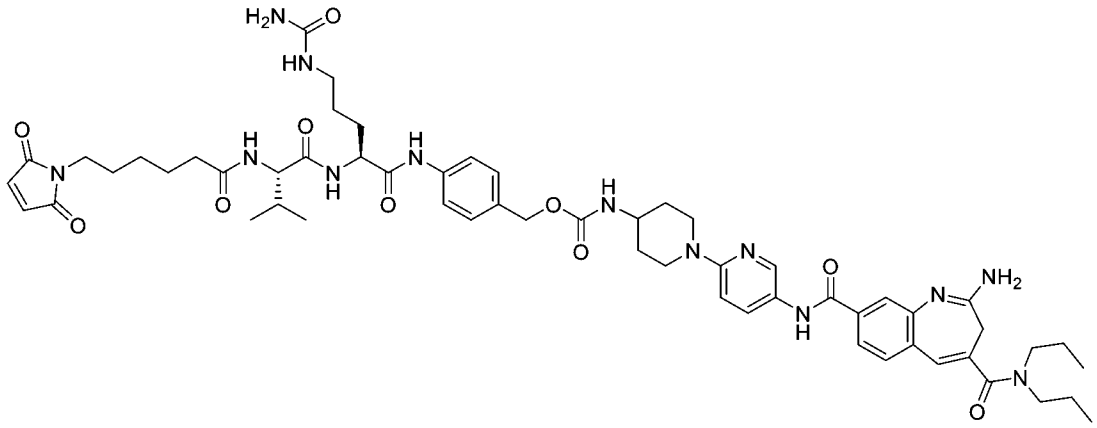
、



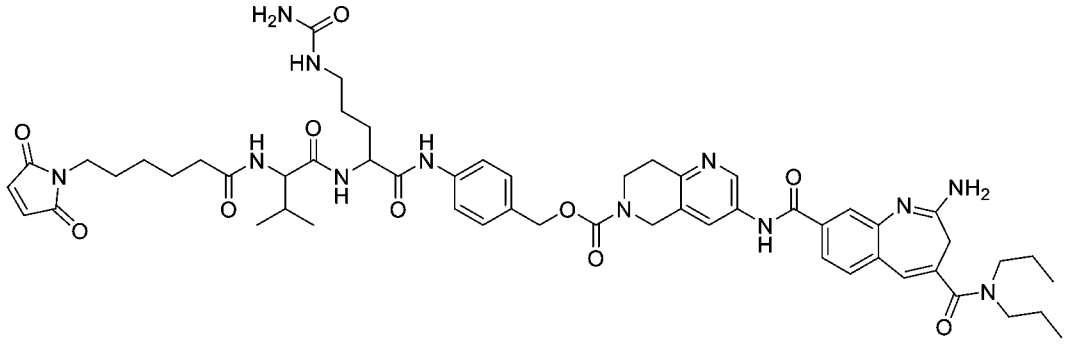
、



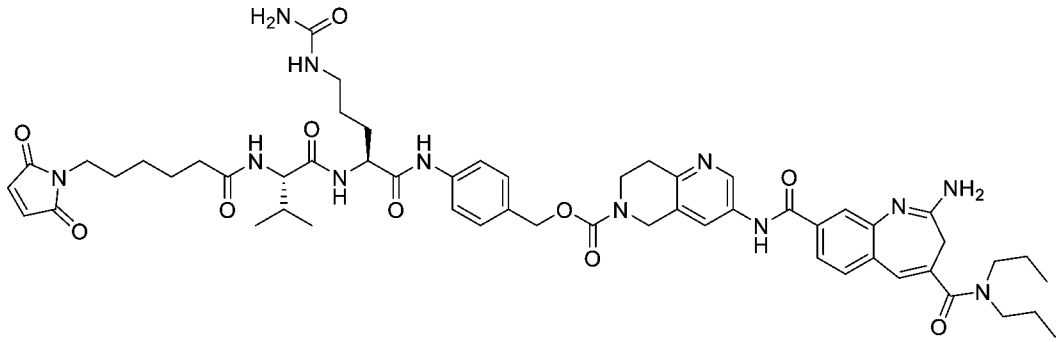
、



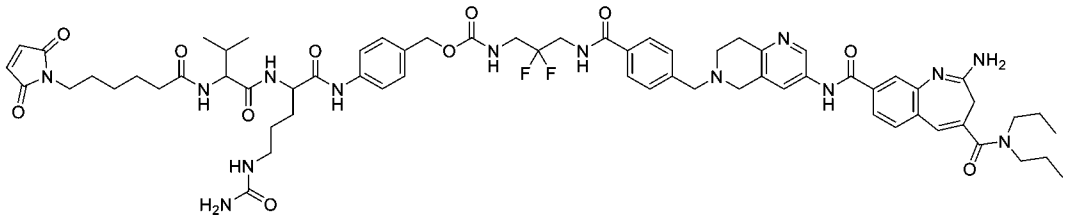
、



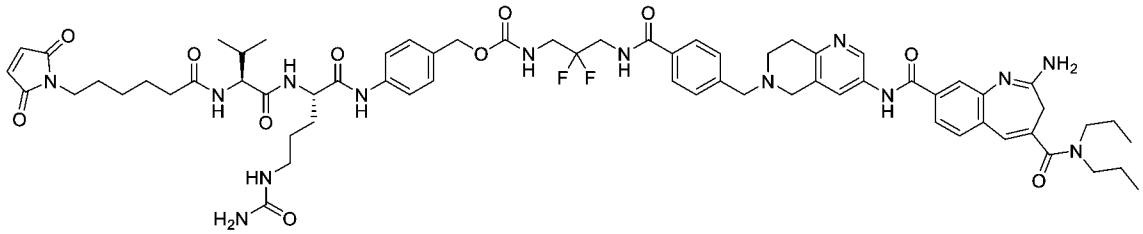
、



、

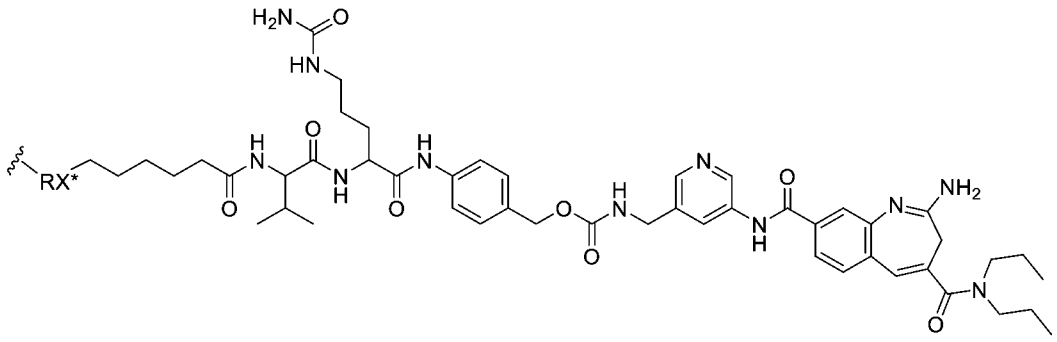


、

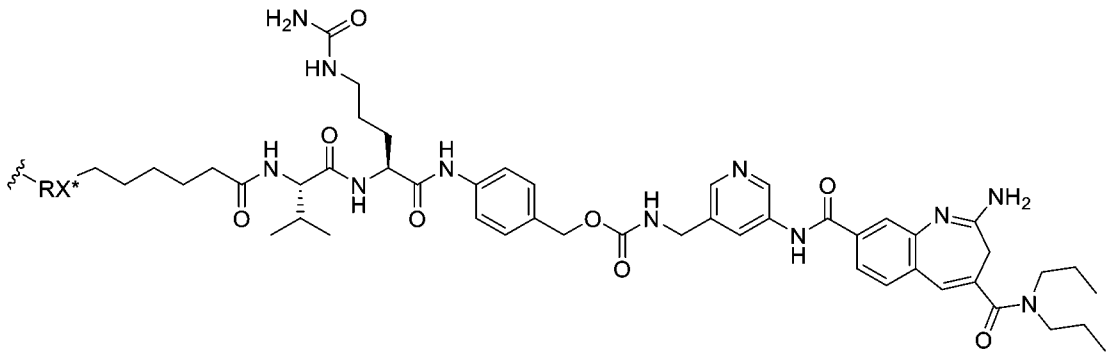


、及其任一者之鹽類。

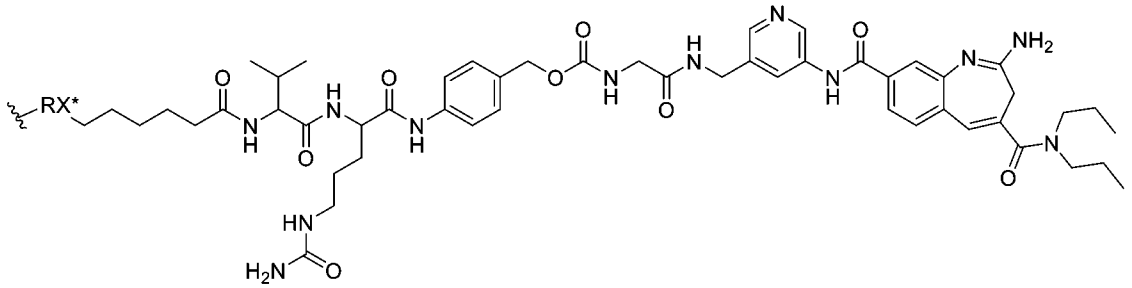
【0229】在一些態樣中，本發明提供一化合物或鹽類，其係選自於：



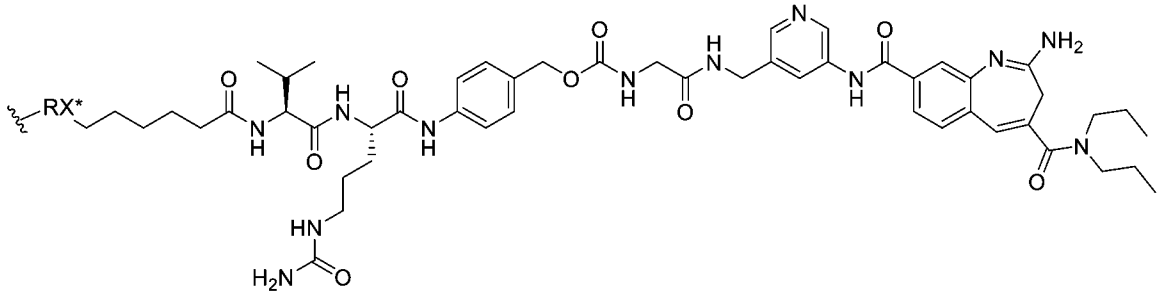
、



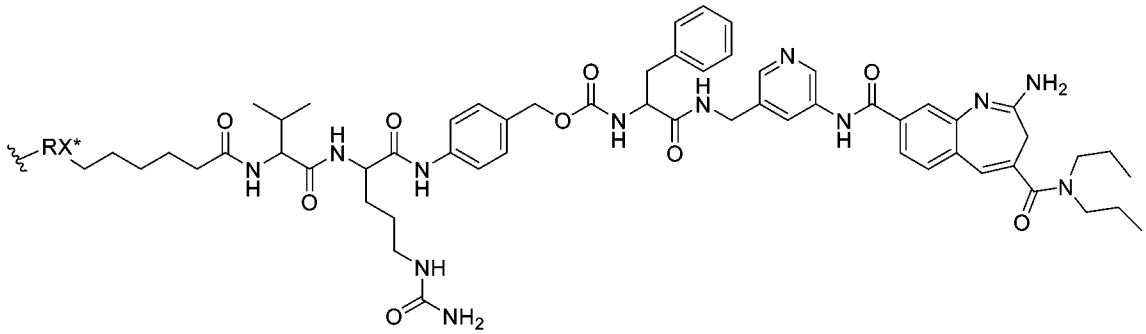
，



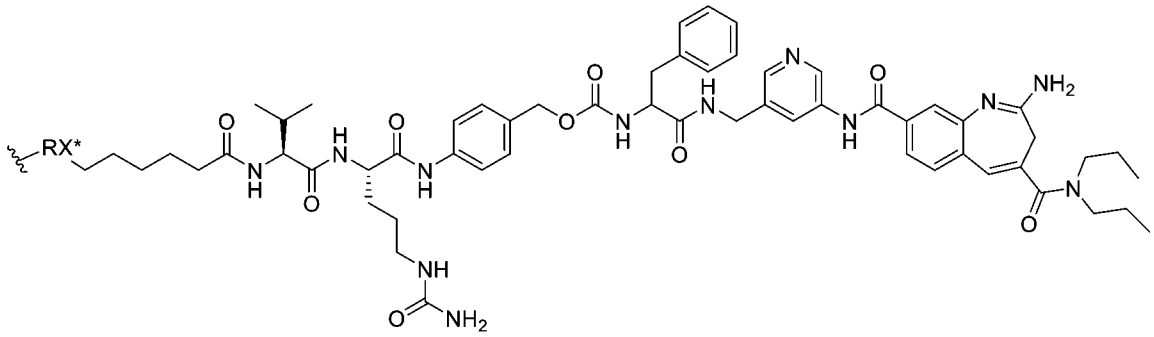
、



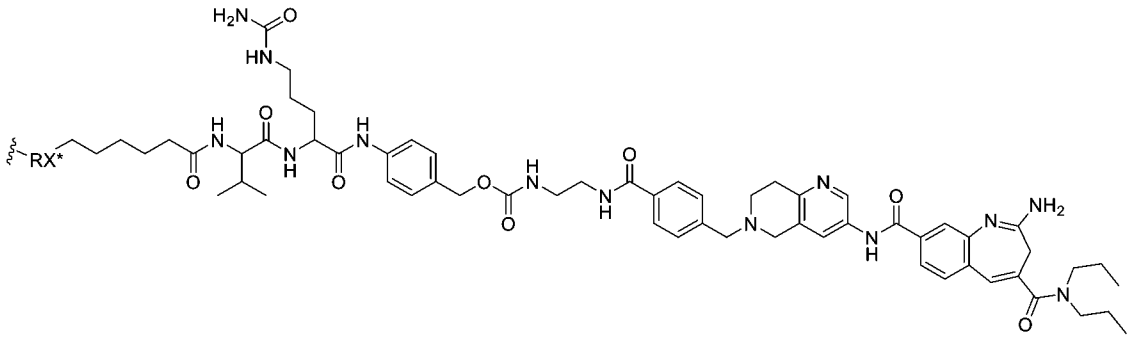
、



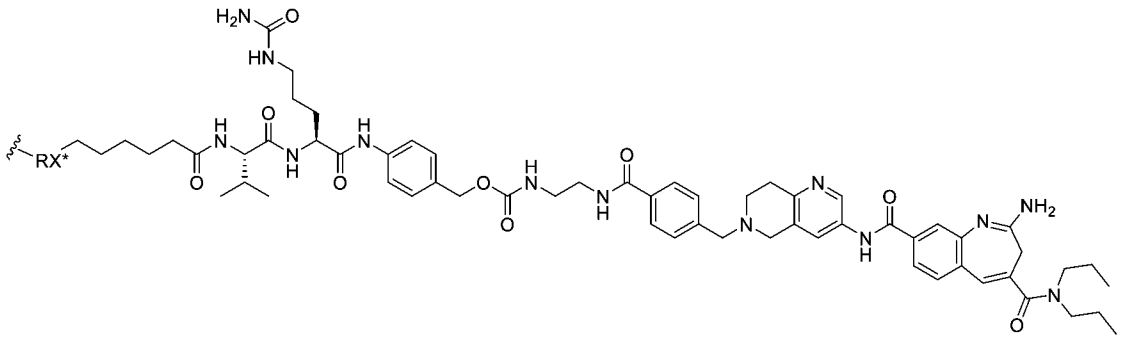
、



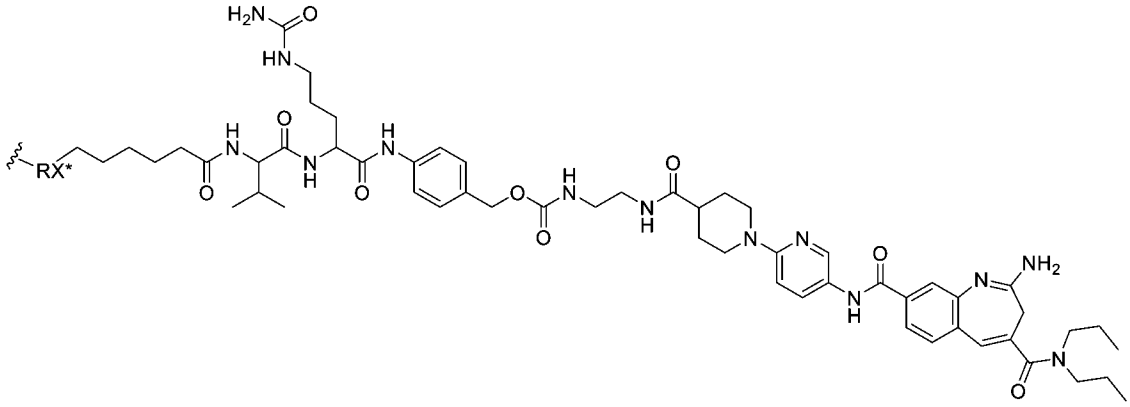
、



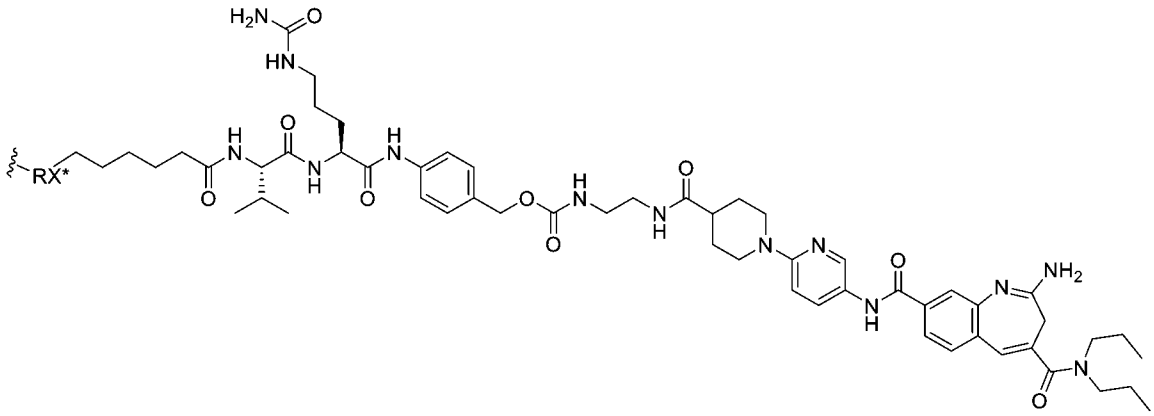
、



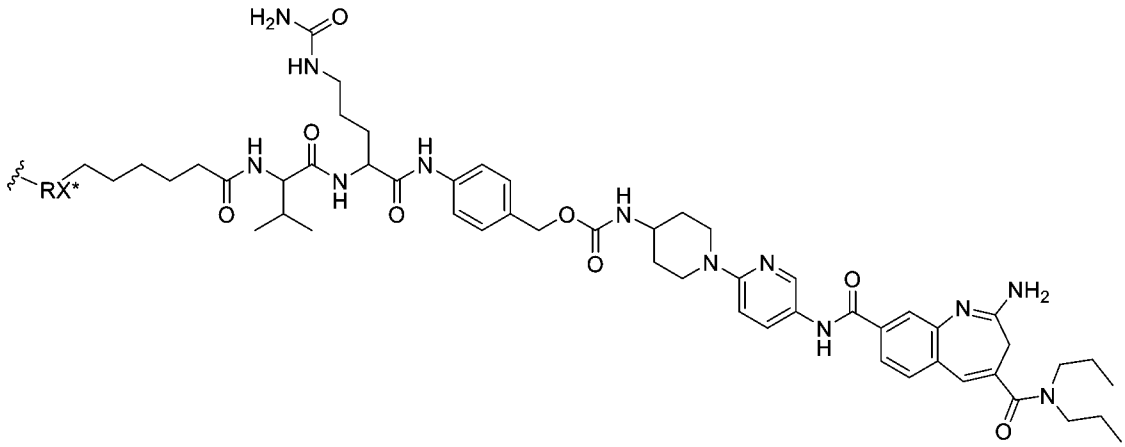
、



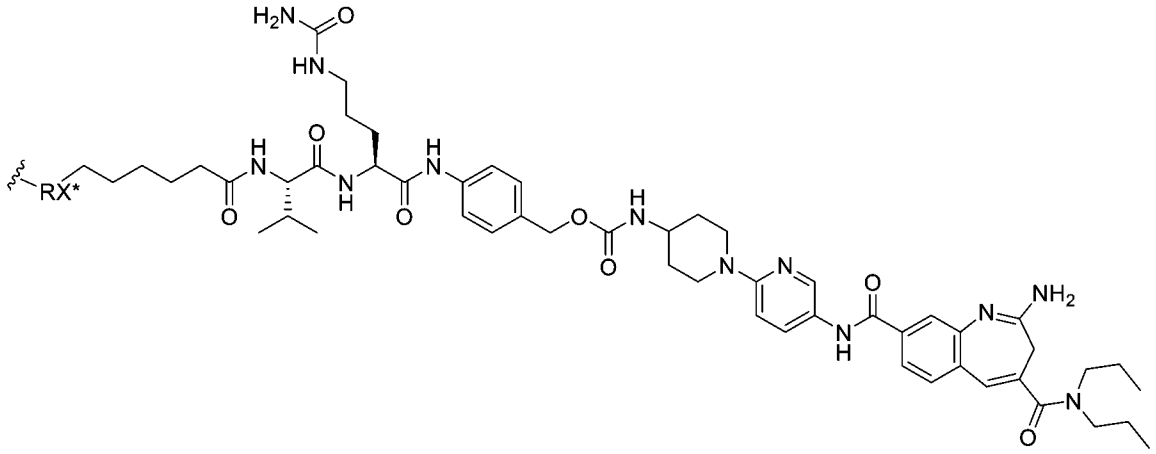
、



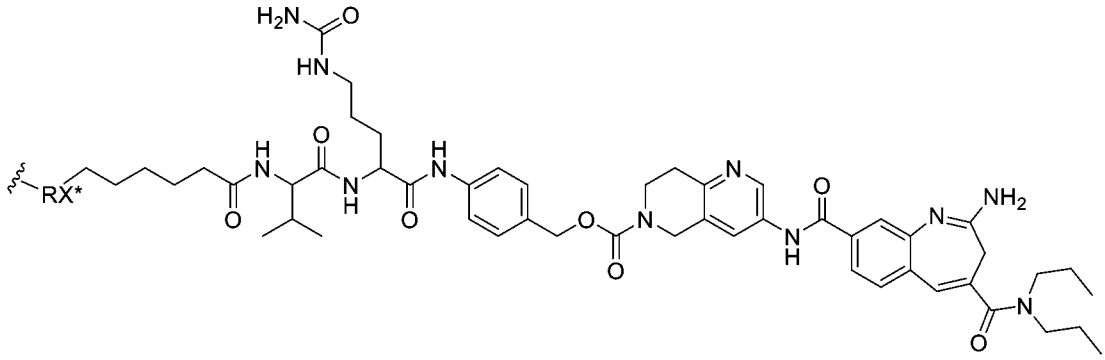
、



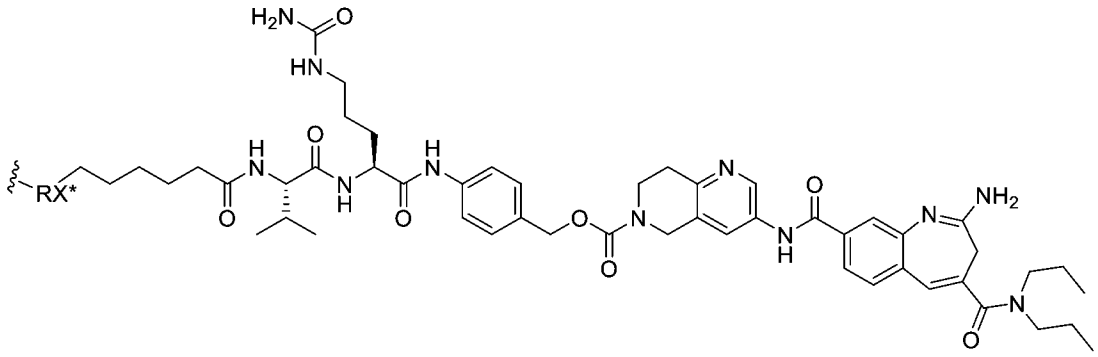
、



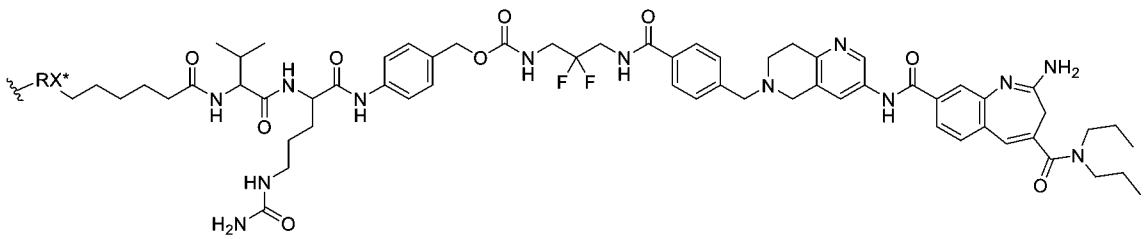
、



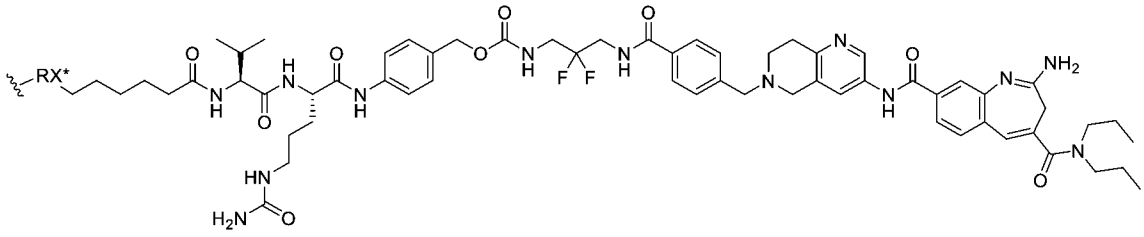
、



、



、

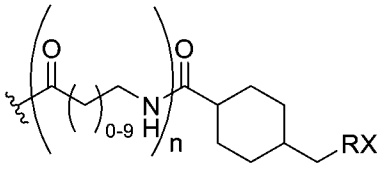


、及其任一者之鹽類，

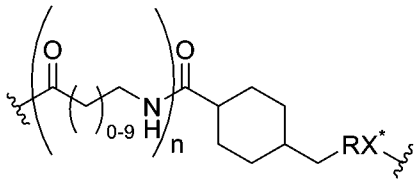
其中RX*為一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分其係結合至抗體或其抗原結合片段之殘基，

其中RX*上之 代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段。

【0230】在一些具體實施例中，L^3係以下式代表：

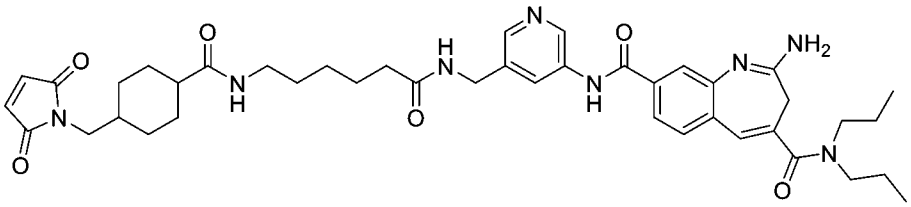


，其中RX包含一反應性部分，且n = 0-9。在一些具體實施例中，RX包含一離去基。在一些具體實施例中，RX包含一馬來醯亞胺。在一些具體實施例中，L^3係以下式代表：

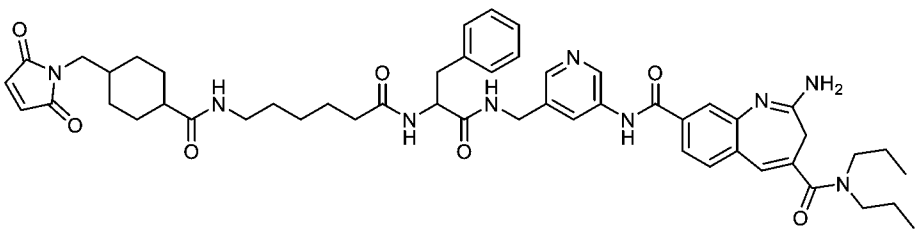


，其中RX*包含一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體或抗原結合片段之殘基，其中RX*上之 代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段，且n = 0-9。

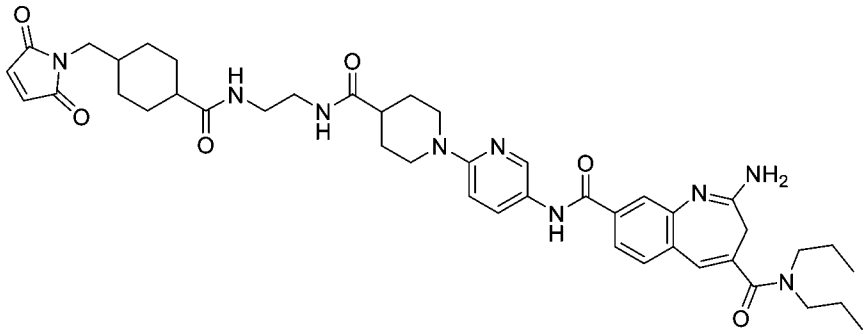
【0231】在一些態樣中，本發明提供一化合物或鹽類，其係選自於：

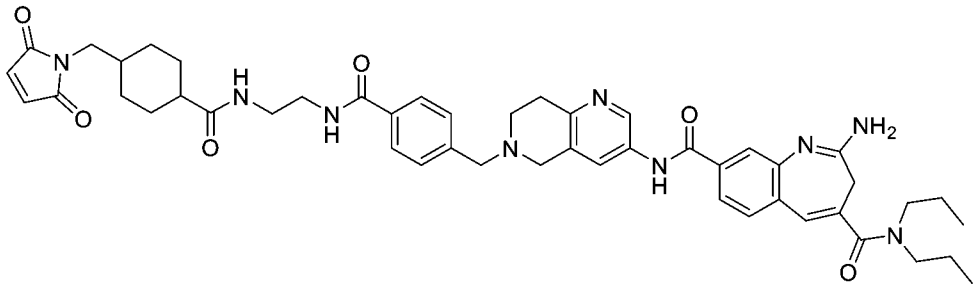


，

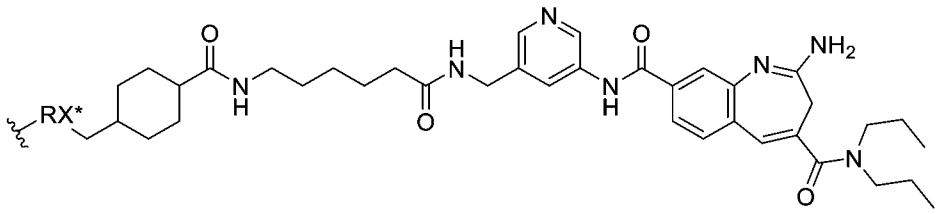


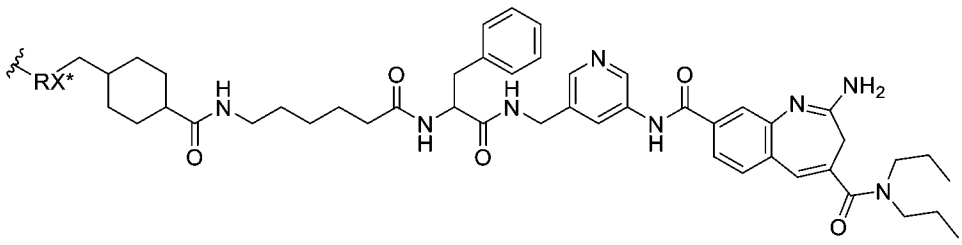
、

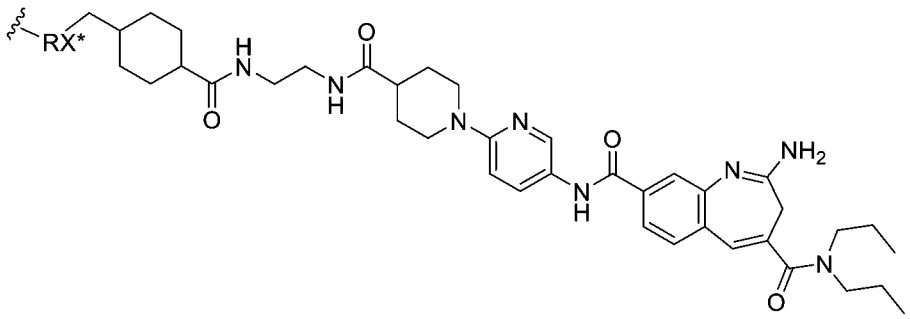

、

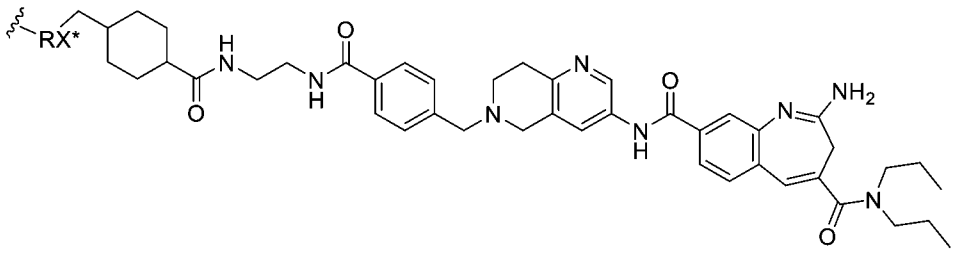

、及其任一者之鹽類。

【0232】在一些態樣中，本發明提供一化合物或鹽類，其係選自於：


、


、

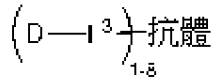

、



、及其任一者之鹽類，其中RX*包含一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體或其抗原結合片段之殘基，其中RX*上之 代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段。

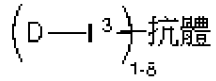
【0233】在一些具體實施例中，RX*包含一琥珀二醯胺部分（succinamide moiety），且係結合至抗體或其抗原結合片段之半胱胺酸殘基。在一些具體實施例中，RX*包含一水解之琥珀二醯胺部分，且係結合至抗體或其抗原結合片段之半胱胺酸殘基。

【0234】在一些態樣中，本發明提供一由下式代表之共軛物：



，其中抗體為本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，D為本文揭示之A類化合物或鹽類，且L^3為連接子部分。

【0235】在一些態樣中，本發明提供一由下式代表之共軛物：



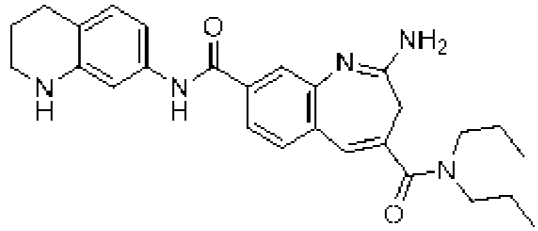
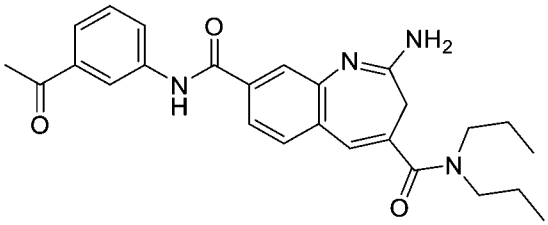
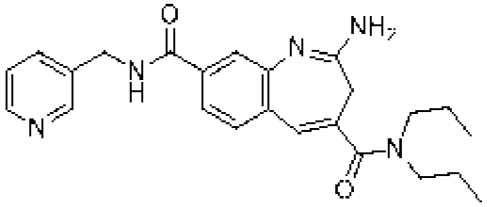
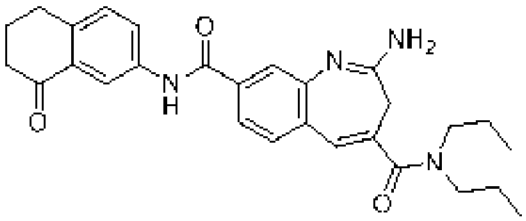
，其中抗體為本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，且D-L^3為本文揭示之A類化合物或鹽類。

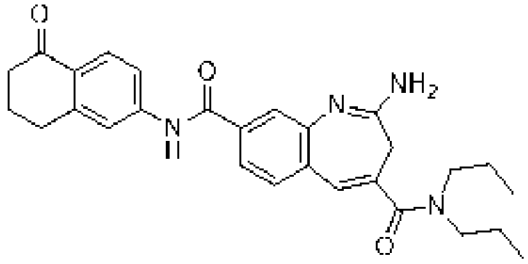
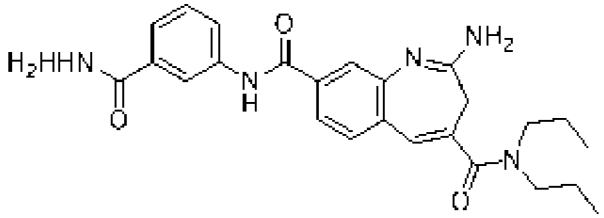
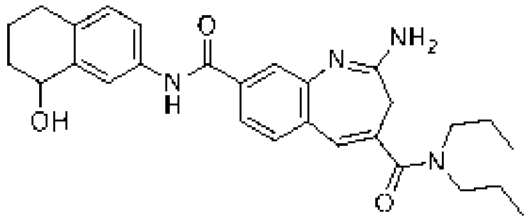
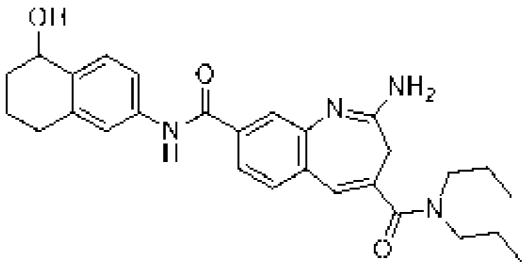
【0236】在一些態樣中，本發明提供一醫藥組成物，其包含本文揭示之共軛物及至少一醫藥上可接受之賦形劑。

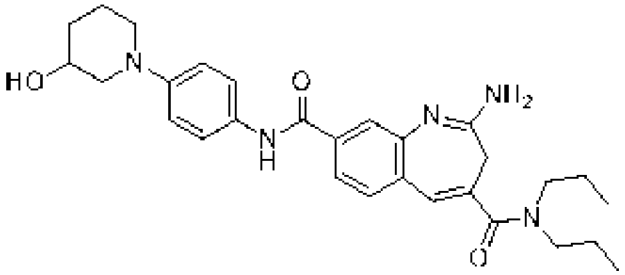
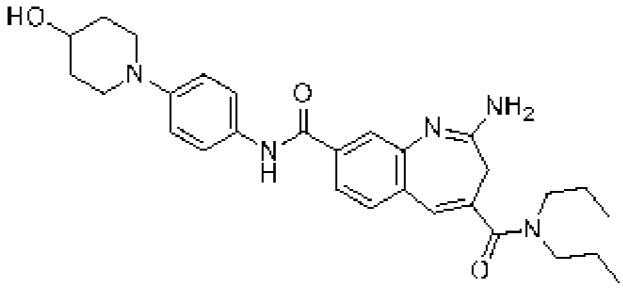
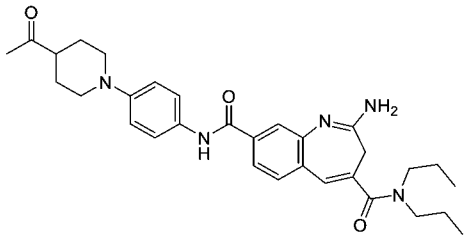
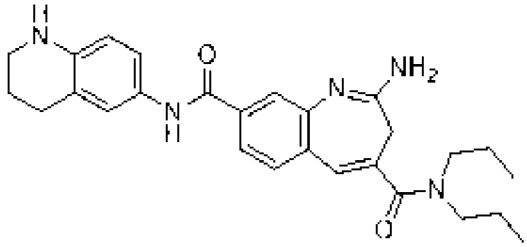
【0237】在一些具體實施例中，共軛物之平均DAR為約2至約8、或約1至約3、或約3至約5。

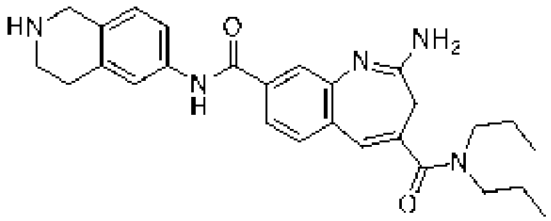
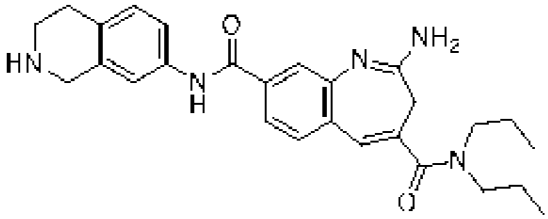
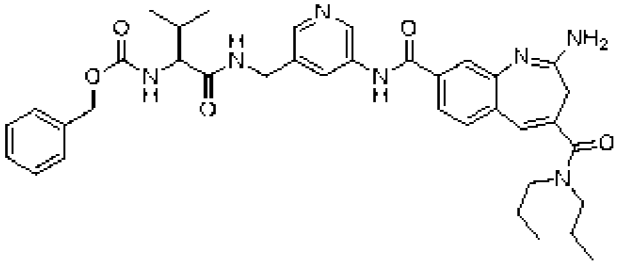
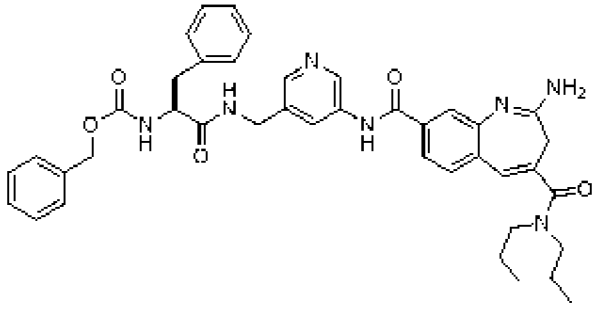
【0238】 A類TLR8促效劑化合物及其立體異構物之實例係於表1a中提供。應理解的是，化合物係於表1a中提供，且表1a中亦設想了該化合物之鹽類。

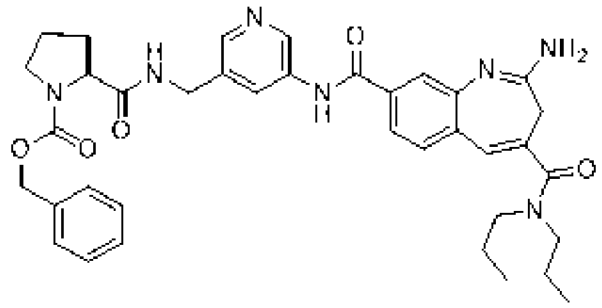
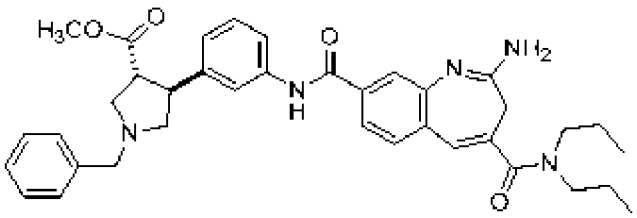
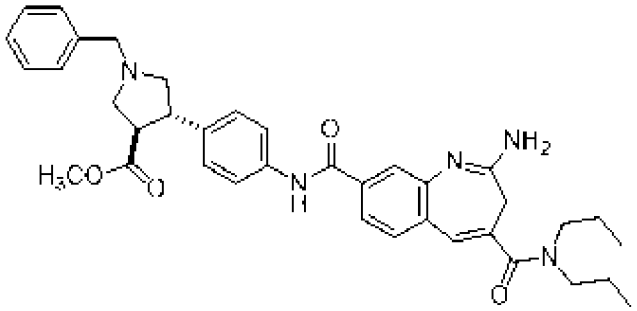
【0239】 **表1a：化合物1.1至1.69**

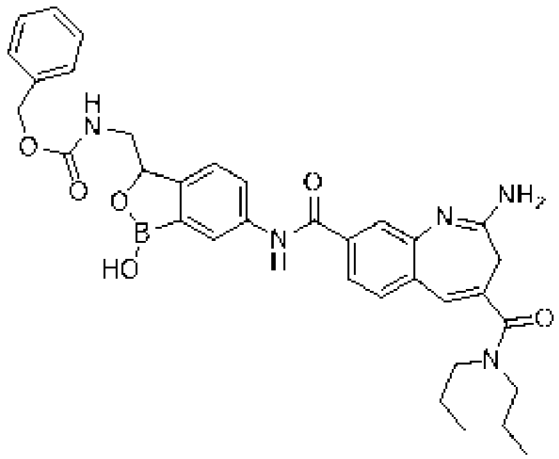
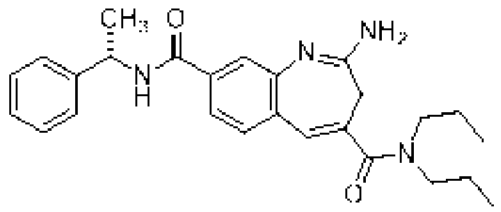
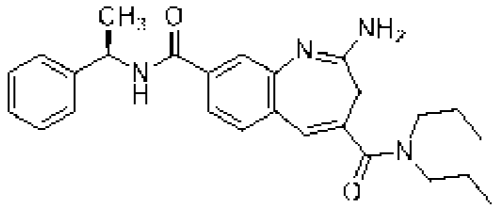
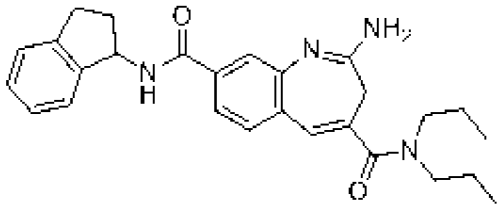
化合物	結構與 IUPAC
1.1	 2-胺基-N4,N4-二丙基-N8-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.2	 N^8-(3-乙醯基苯基)-2-胺基-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.3	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(吡啶-3-基甲基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.4	 2-胺基-N^8-(8-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

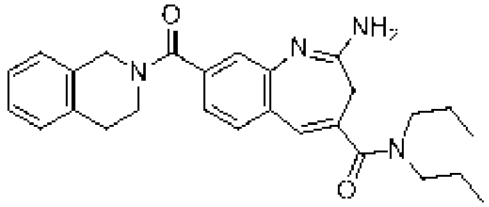
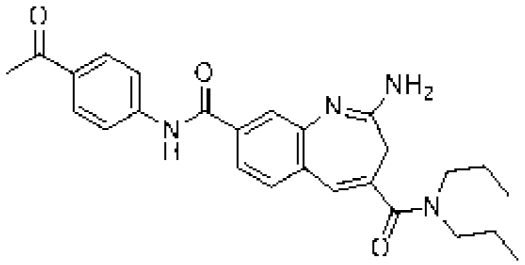
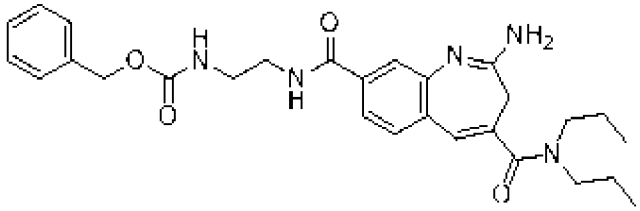
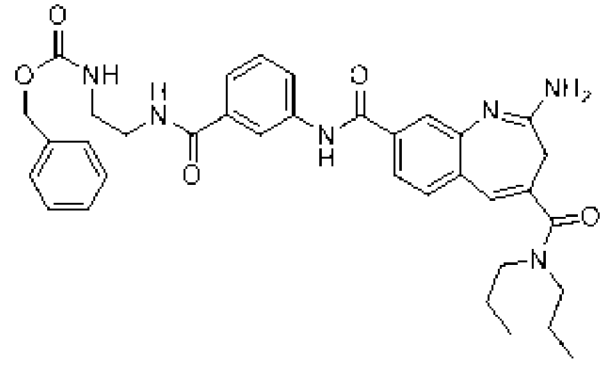
化合物	結構與 IUPAC
1.5	 2-胺基-N^8-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.6	 2-胺基-N^8-(3-(肼羰基)苯基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.7	 2-胺基-N^8-(8-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-N4,N4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.8	 2-胺基-N^8-(5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

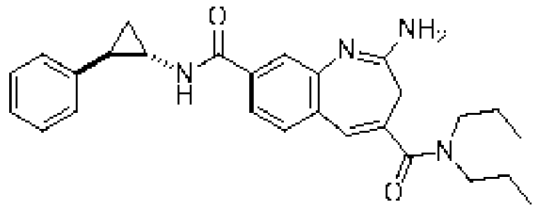
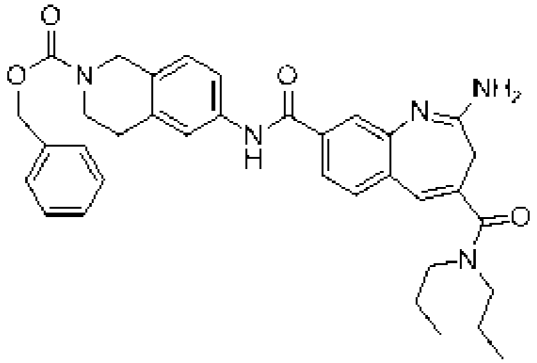
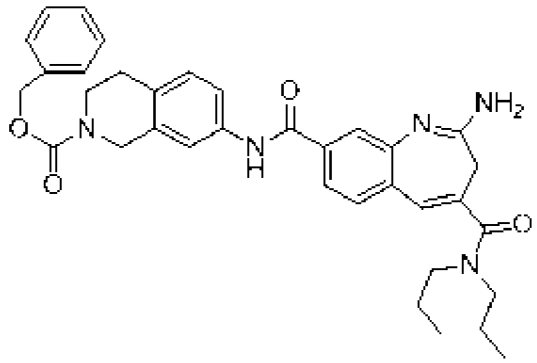
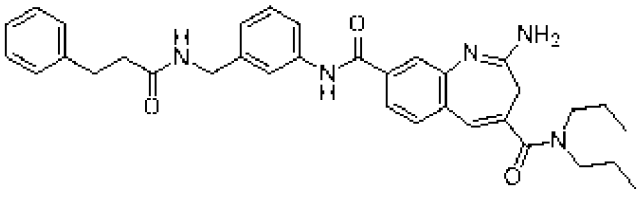
化合物	結構與 IUPAC
1.9	 2-胺基-N^8-(4-(3-羥基哌啶-1-基)苯基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.10	 2-胺基-N^8-(4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.11	 N^8-(4-(4-乙醯基哌啶-1-基)苯基)-2-胺基-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.12	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

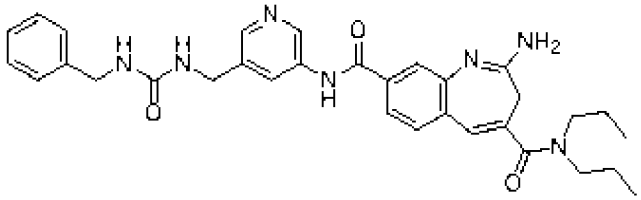
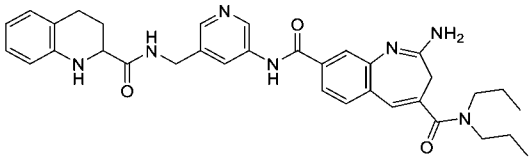
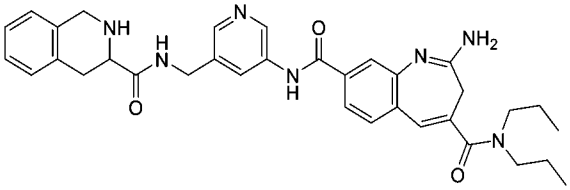
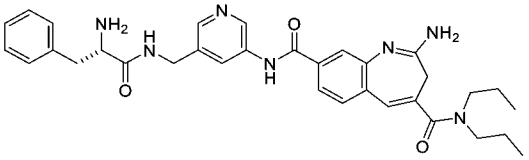
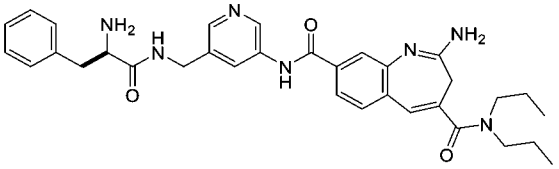
化合物	結構與 IUPAC
1.13	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.14	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺三氟乙酸鹽
1.15	 苄基(S)-(1-(((5-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
1.16	 苄基(S)-(1-(((5-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基)胺甲酸酯

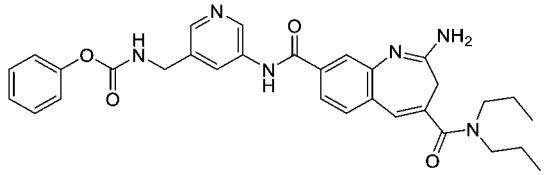
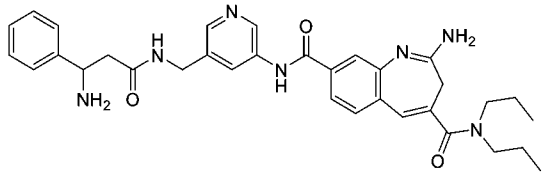
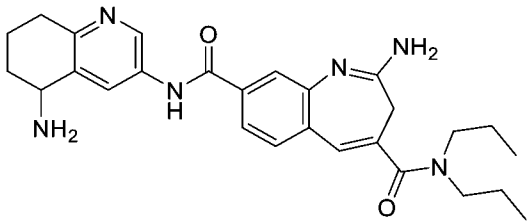
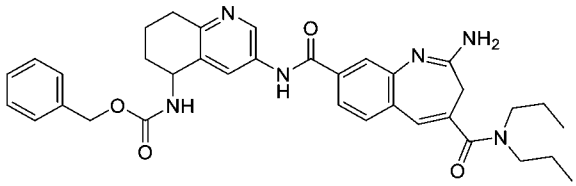
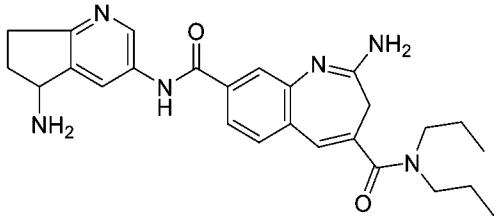
化合物	結構與 IUPAC
1.17	 苄基(S)-2-(((5-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)吡啶-3-基)甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸酯
1.18	 甲基(3R,4S)-4-(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)苯基)-1-苄基吡咯啶-3-羧酸酯
1.19	 甲基(3R,4S)-4-(4-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)苯基)-1-苄基吡咯啶-3-羧酸酯

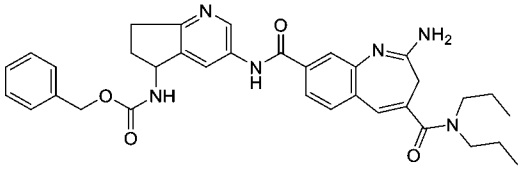
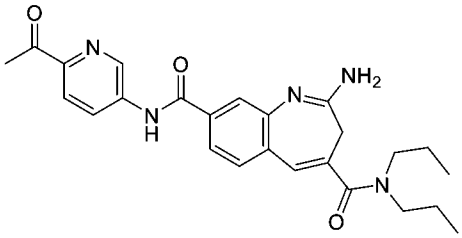
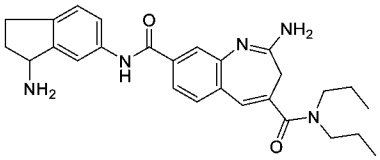
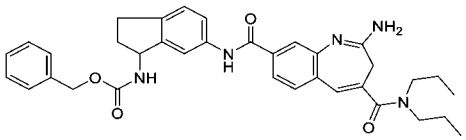
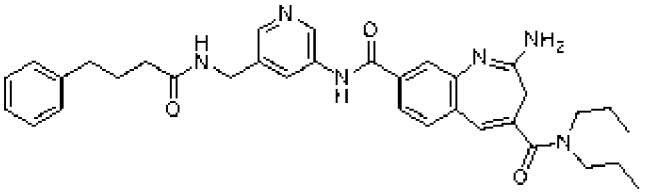
化合物	結構與 IUPAC
1.20	 苄基((6-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-1-羥基-1,3-二氫苯並[c][1,2]氧硼戊環-3-基)甲基)胺甲酸酯
1.21	 (S)-2-胺基-N^8-(1-苯基乙基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.22	 (R)-2-胺基-N^8-(1-苯基乙基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.23	 2-胺基-N^8-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

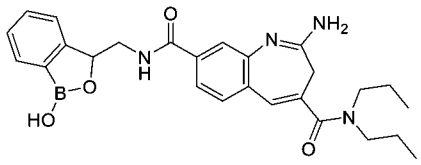
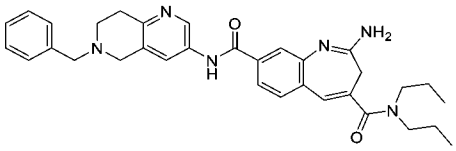
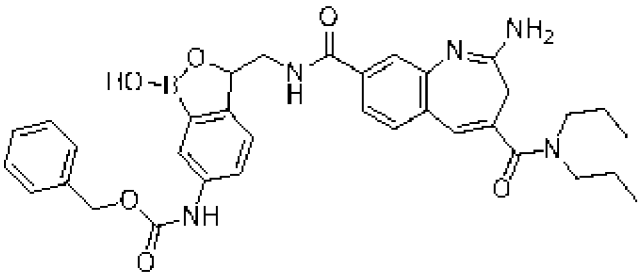
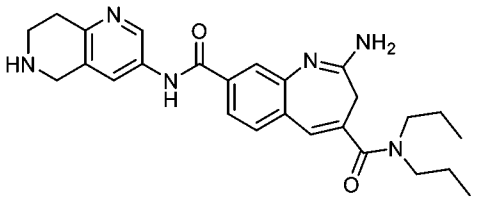
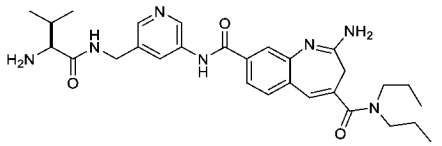
化合物	結構與 IUPAC
1.24	 2-胺基-N,N-二丙基-8-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基)-3H-苯並[b]氮雜-4-羧醯胺
1.25	 N^8-(4-乙醯基苯基)-2-胺基-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.26	 苄基(2-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)乙基)胺甲酸酯
1.27	 苄基(2-(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)苯甲醯胺基)乙基)胺甲酸酯

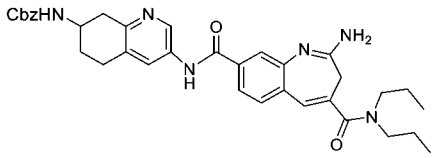
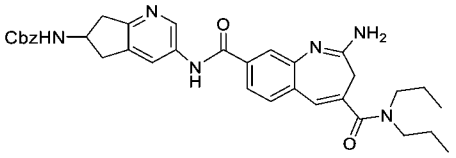
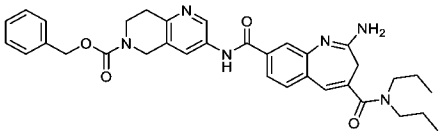
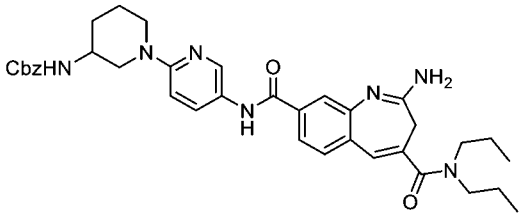
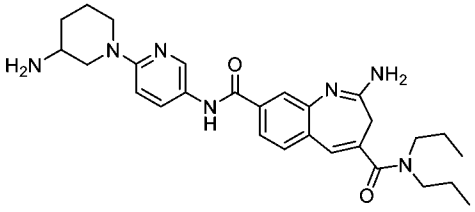
化合物	結構與 IUPAC
1.28	 2-胺基-N^8-((1S,2R)-2-苯基環丙基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.29	 苄基 6-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸酯
1.30	 苄基 7-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸酯
1.31	 2-胺基-N^8-(3-((3-苯基丙醯胺基)甲基)苯基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

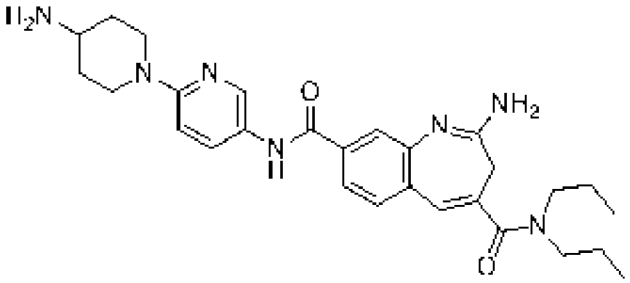
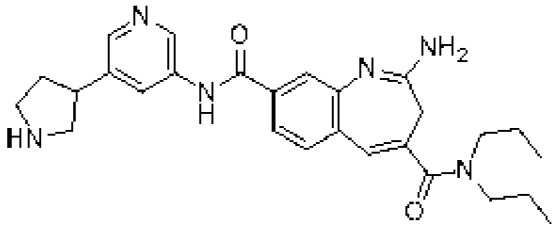
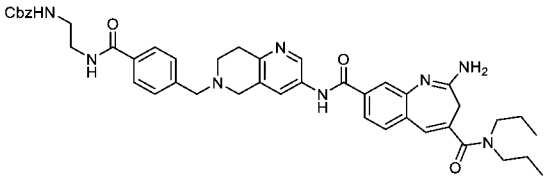
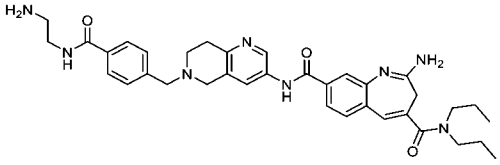
化合物	結構與 IUPAC
1.32	 2-胺基-N^8-(5-((3-苄基脲基)甲基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.33	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(5-((1,2,3,4-四氫喹啉-2-羧醯胺)甲基)吡啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.34	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(5-((1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧醯胺)-甲基)吡啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.35	 (S)-2-胺基-N^8-(5-((2-胺基-3-苯基丙醯胺基)甲基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.36	 (R)-2-胺基-N^8-(5-((2-胺基-3-苯基-丙醯胺基)-甲基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

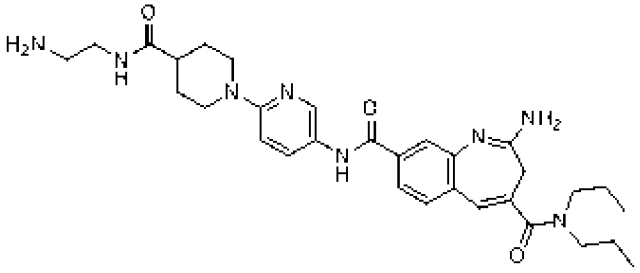
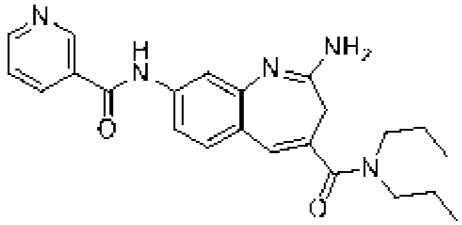
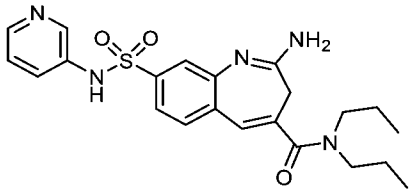
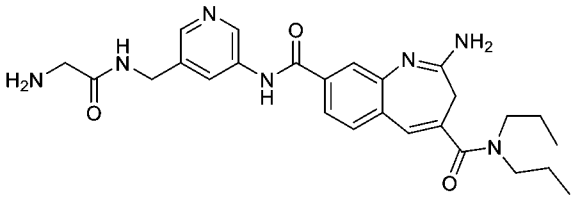
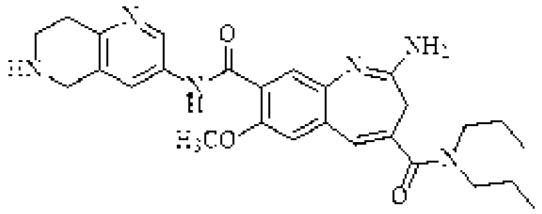
化合物	結構與 IUPAC
1.37	 苯基((5-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)吡啶-3-基)甲基)胺甲酸酯
1.38	 2-胺基-N^8-(5-((3-胺基-3-苯基-丙醯胺基)甲基)-吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.39	 2-胺基-N^8-(5-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.40	 苄基(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基)胺甲酸酯
1.41	 2-胺基-N^8-(5-胺基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-3-基)- N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

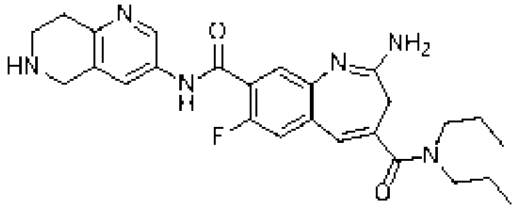
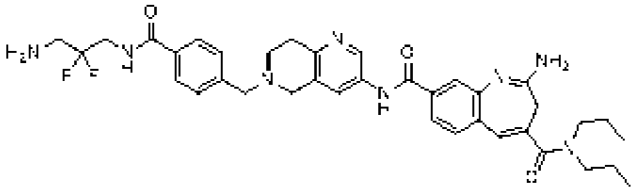
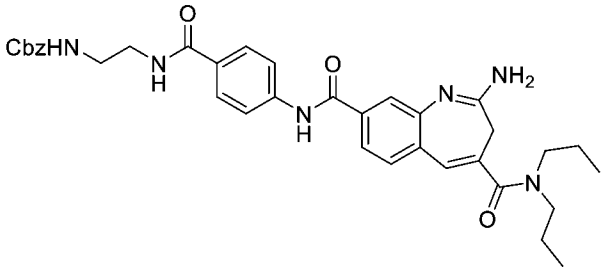
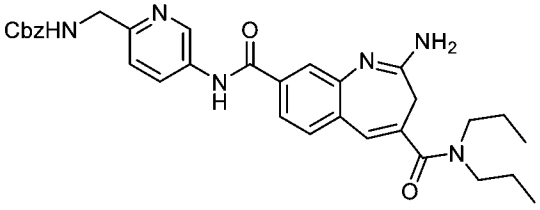
化合物	結構與 IUPAC
1.42	 苄基(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-5-基)胺甲酸酯
1.43	 N^8-(6-乙醯基吡啶-3-基)-2-胺基-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.44	 2-胺基-N^8-(3-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.45	 苄基(6-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲酸酯
1.46	 2-胺基-N^8-(5-((4-苯基丁醯胺基)甲基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

化合物	結構與 IUPAC
1.47	 2-胺基-N^8-((1-羥基-1,3-二氫-苯並[c][1,2]氧硼戊環-3-基)甲基)-N4,N4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.48	 2-胺基-N^8-(6-苄基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.49	 苄基(3-((2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)甲基)-1-羥基-1,3-二氫苯並[c][1,2]氧硼戊環-6-基)胺甲酸酯
1.50	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.51	 (S)-2-胺基-N^8-(5-((2-胺基-3-甲基丁醯胺基)甲基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

化合物	結構與 IUPAC
1.52	 苄基(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-5,6,7,8-四氫喹啉-7-基)胺甲酸酯
1.53	 苄基(3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-6-基)胺甲酸酯
1.54	 苄基 3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸酯
1.55	 苄基(1-(5-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)吡啶-2-基)哌啶-3-基)胺甲酸酯
1.56	 2-胺基-N^8-(6-(3-胺基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

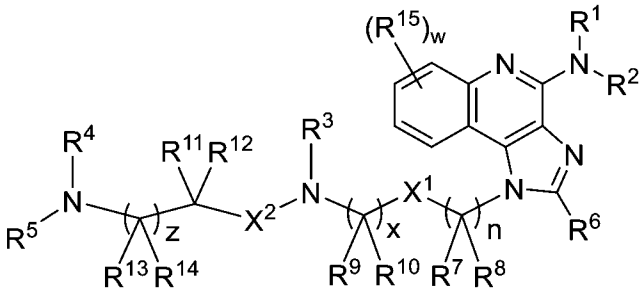
化合物	結構與 IUPAC
1.57	 2-胺基-N^8-(6-(4-胺基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.58	 2-胺基-N^4,N^4-二丙基-N^8-(5-(吡咯啶-3-基)吡啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.59	 苄基(2-(4-((3-(2-胺基-4-(二丙基胺甲醯基)-3H-苯並[b]氮雜-8-羧醯胺)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲基)苯甲醯胺基)乙基)胺甲酸酯
1.60	 2-胺基-N^8-(6-(4-((2-胺基乙基)胺甲醯基)苄基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

化合物	結構與 IUPAC
1.61	 2-胺基-N^8-(6-(4-((2-胺基乙基)胺甲醯基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N^4,N^4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.62	 2-胺基-8-(菸鹼醯胺基)-N,N-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4-羧醯胺
1.63	 2-胺基-N,N-二丙基-8-(N-(吡啶-3-基)胺磺醯基)-3H-苯並[b]氮雜-4-羧醯胺
1.64	 2-胺基-N8-(5-((2-胺基乙醯胺基)甲基)吡啶-3-基)-N4,N4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.65	 2-胺基-7-甲氧基-N4,N4-二丙基-N8-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺

化合物	結構與 IUPAC
1.66	 2-胺基-7-氟-N4,N4-二丙基-N8-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.67	 2-胺基-N8-(6-(4-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺甲醯基)苄基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-N4,N4-二丙基-3H-苯並[b]氮雜-4,8-二羧醯胺
1.68	
1.69	

【0240】 B類之化合物，TLR7促效劑

【0241】 在一些態樣中，本發明提供一由式（IA）之結構：



（IA），

或其醫藥上可接受之鹽類所代表之化合物，其中：

R^1、R^2、R^3、R^4、及R^5係獨立地選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；或R^3與R^{11}一起形成5至10員雜環，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及–CN之取代基取代；

R^6係選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-S(O)R^{20}$、及$-S(O)_2R^{20}$；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；

R^7、R^8、R^9、及R^{10}每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素 之取代基取代；

R^{11}與R^{12}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、及–CN；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；或R^{11}與R^{12}一起形成C_{3-6}碳環，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；

R^{13}與R^{14}每一者係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、及–CN；C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^{15}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係

選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

R^{16}係選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

R^{20}每一者係獨立地選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-$C(O)OCH_2C_6H_5$、-$NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

X^1為O、S、或NR^{16}；

X^2為C(O)或$S(O)_2$；

n為1、2、或3；

x為1、2、或3；

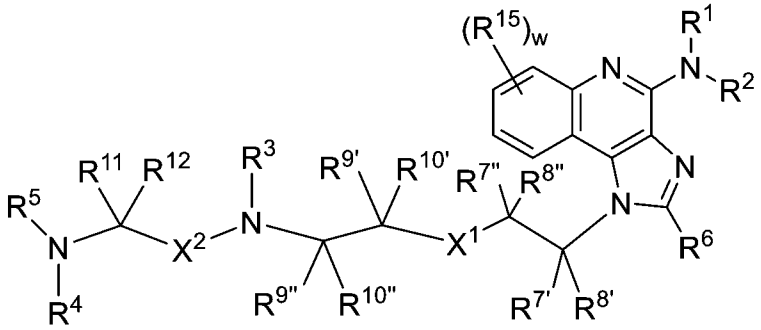
w為0、1、2、3、或4；以及

z為0、1、或2。

【0242】在特定具體實施例中，針對式（IA）化合物，其中X^1為O。在特定具體實施例中，針對式（IA）化合物，n為2。在特定具體實施例中，針對式（IA）

化合物，x為2。在特定具體實施例中，針對式（IA）化合物，z為0。在特定具體實施例中，針對式（IA）化合物，z為1。

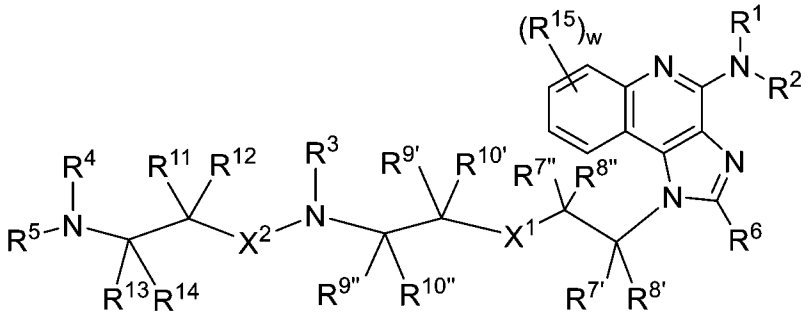
【0243】在特定具體實施例中，式（IA）化合物係以式（IB）：



（IB），

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中$R^{7'}$、$R^{7''}$、$R^{8'}$、$R^{8''}$、$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素之取代基取代。

【0244】在特定具體實施例中，式（IA）化合物係以式（IC）：



（IC），

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中$R^{7'}$、$R^{7''}$、$R^{8'}$、$R^{8''}$、$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素之取代基取代。

【0245】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^1、R^2、R^3、R^4、及R^5係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、

-S(O)R^{20}、-$S(O)_2R^{20}$、-C(O)R^{20}、-C(O)OR^{20}、-OC(O)R^{20}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{20})、及–CN之取代基取代。

【0246】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^1與R^2係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基。在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^1與R^2係各為氫。

【0247】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^3係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個鹵素取代。

【0248】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^3為氫。

【0249】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^4係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個鹵素取代。

【0250】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^4為氫。

【0251】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^5係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-C(O)N(R^{20})$_2$、-N(R^{20})$_2$、-S(O)R^{20}、-$S(O)_2R^{20}$、-C(O)R^{20}、-C(O)OR^{20}、-OC(O)R^{20}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{20})、及–CN之取代基取代。在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^5為氫。

【0252】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^6係選自於鹵素、$-OR^{20}$、及$-N(R^{20})_2$；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及–CN之取代基取代；以及

R^{20}每一者係獨立地選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$ 鹵烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0253】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，

R^6為C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$之取代基取代；以及

R^{20}每一者係獨立地選自於氫；C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$ 鹵烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0254】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^6為C_{1-6}烷基，其係以-OR^{20}取代，且R^{20}係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、及-NH_2之取代基取代。

【0255】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7'}$、$R^{7''}$、$R^{8'}$、$R^{8''}$、$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素之取代基取代。

【0256】在特定具體實施例中，針對式（IB）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，其中$R^{7'}$與$R^{8'}$係各為氫。在特定具體實施例中，針對式（IB）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，其中$R^{7''}$與$R^{8''}$係各為C_{1-6}烷基。在特定具體實施例中，針對式（IB）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7''}$與$R^{8''}$係各為甲基。

【0257】在特定具體實施例中，針對式（IB）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基。

【0258】在特定具體實施例中，針對式（IB）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$係各為氫。

【0259】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^{11}與R^{12}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

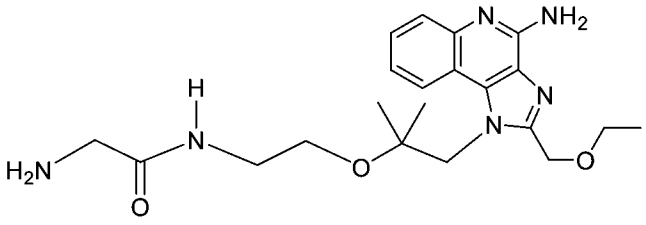
【0260】在特定具體實施例中，針對式（IA）或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^{13}與R^{14}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0261】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^3與R^{11}一起形成選擇性地經取代之5至6員雜環。

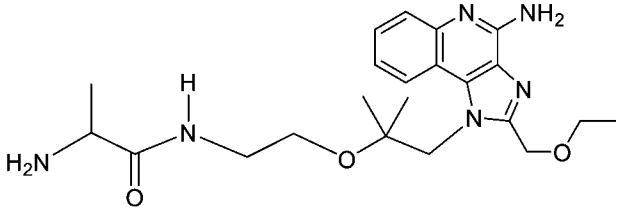
【0262】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，R^{11}與R^{12}一起形成選擇性地經取代之C_{3-6}碳環。

【0263】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，X^2為C(O)。

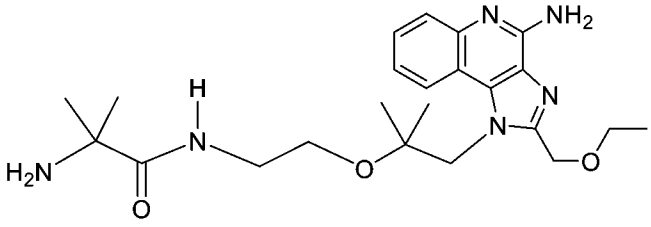
【0264】在特定具體實施例中，化合物係以下式代表：



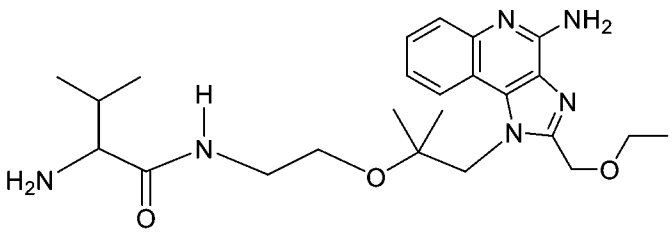
、

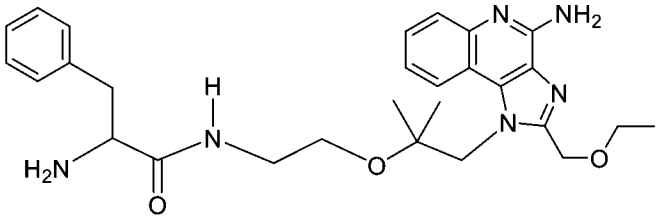


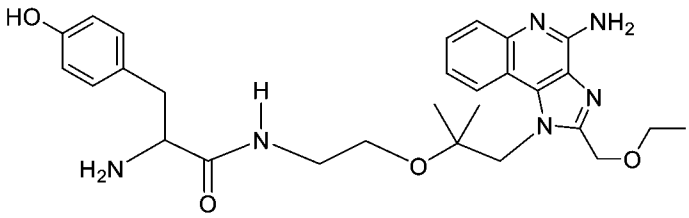
、

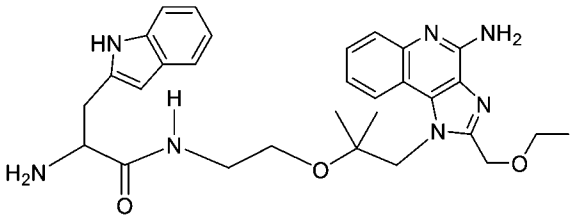


、


、


、

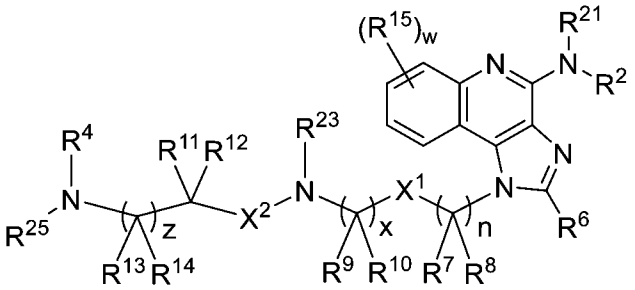

、或


、或其任一者之醫藥上可接受之鹽類。

【0265】在特定態樣中，本發明提供一式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或醫藥上可接受之鹽類的醫藥組成物，以及醫藥上可接受之賦形劑。

【0266】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、或（IC）之任一者之化合物或鹽類，化合物或鹽類係進一步共價結合至連接子L^3。

【0267】在特定態樣中，本發明提供一由式（IIA）：


（IIA），

或其醫藥上可接受之鹽類所代表之化合物，其中：

R^2與R^4係獨立地選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；

R^{21}、R^{23}、及R^{25}係獨立地選自於氫；C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；以及L^3；或R^{23}與R^{11}一起形成5至10員雜環，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及–CN之取代基取代；且其中R^{21}、R^{23}、及R^{25}之一者為L^3；

R^6係選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-S(O)R^{20}$、及$-S(O)_2R^{20}$；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；

R^7、R^8、R^9、及R^{10}每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素 之取代基取代；

R^{11}與R^{12}係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、及–CN；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；或R^{11}與R^{12}一起形成C_{3-6}碳環，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、及-CN之取代基取代；

R^{13}與R^{14}每一者係獨立地選自於氫、鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^{15}每一者係獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者

係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

R^{16}係選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

R^{20}每一者係獨立地選自於氫；C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；

L^3為連接子；

X^1為O、S、或NR^{16}；

X^2為C(O)或$S(O)_2$；

n為1、2、或3；

x為1、2、或3；

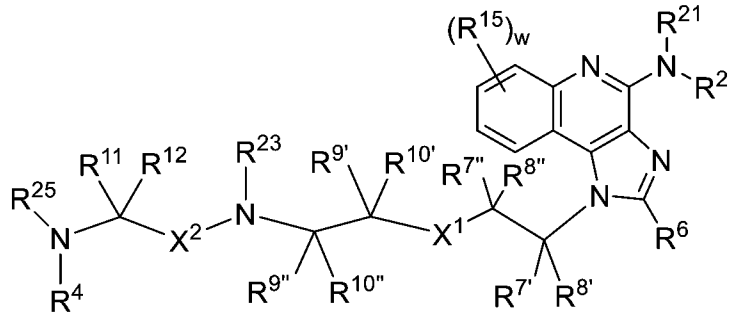
w為0、1、2、3、或4；以及

z為0、1、或2。

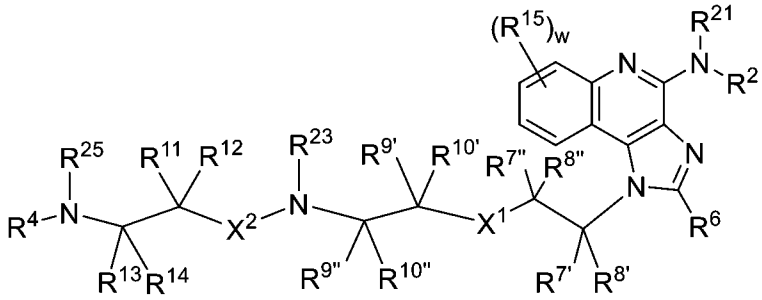
【0268】在特定具體實施例中，針對式（IIA）之化合物或鹽類，X^1為O。在特定具體實施例中，針對式（IIA）之化合物或鹽類，n為2。在特定具體實施

例中，針對式（IIA）之化合物或鹽類，x為2。在特定具體實施例中，針對式（IIA）之化合物或鹽類，z為0。在特定具體實施例中，針對式（IIA）之化合物或鹽類，z為1。

【0269】在特定具體實施例中，式（IIA）化合物係以（IIB）或（IIC）：



（IIB），



（IIC），

或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中$R^{7'}$、$R^{7''}$、$R^{8'}$、$R^{8''}$、$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素之取代基取代。

【0270】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^2與R^4係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{20}、-SR^{20}、-$C(O)N(R^{20})_2$、-$N(R^{20})_2$、-$S(O)R^{20}$、-$S(O)_2R^{20}$、-$C(O)R^{20}$、-$C(O)OR^{20}$、-$OC(O)R^{20}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{20})$、及–CN之取代基取代。

【0271】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^2與R^4係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^2與R^4係各為氫。

【0272】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{23}係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個鹵素取代。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{23}為氫。

【0273】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{21}係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個鹵素取代。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{21}為氫。

【0274】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{21}為L^3。

【0275】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{25}係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及–CN之取代基取代。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{25}為氫。

【0276】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{25}為L^3。

【0277】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，

R^6係選自於鹵素、$-OR^{20}$、及$-N(R^{20})_2$；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{20})$、及–CN之取代基取代；以及

R^{20}每一者係獨立地選自於氫；以及C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$ 鹵烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0278】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，

R^6為C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$之取代基取代；以及

R^{20}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-6}烷基、

-C_{1-6} 鹵烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0279】 在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，

R^6為C_{1-6}烷基，其係以-OR^{20}取代，以及

R^{20}係選自於氫與C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、及-NH_2之取代基取代。

【0280】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7'}$、$R^{7''}$、$R^{8'}$、$R^{8''}$、$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與鹵素；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素之取代基取代。

【0281】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7'}$與$R^{8'}$為氫。

【0282】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7''}$與$R^{8''}$為C_{1-6}烷基。

【0283】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{7''}$與$R^{8''}$為甲基。

【0284】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$每一者係獨立地選自於氫與C_{1-6}烷基。

【0285】 在特定具體實施例中，針對式（IIB）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，$R^{9'}$、$R^{9''}$、$R^{10'}$、及$R^{10''}$係各為氫。

【0286】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{11}與R^{12}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、及$-OC(O)R^{20}$；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

【0287】在特定具體實施例中，針對式（IIA）或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{13}與R^{14}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、及$-OC(O)R^{20}$；以及C_{1-6}烷基，其係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{20}$、$-SR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-N(R^{20})_2$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-OC(O)R^{20}$、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代。

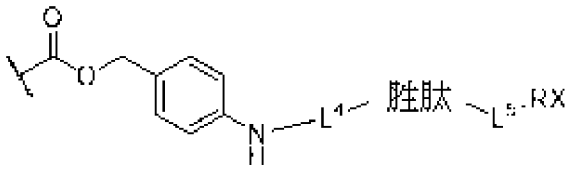
【0288】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{23}與R^{11}一起形成選擇性地經取代之5至6員雜環。

【0289】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，R^{11}與R^{12}一起形成選擇性地經取代之C_{3-6}碳環。

【0290】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，X^2為C(O)。

【0291】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3為可斷裂之連接子。在特定具體實施例中，針對式(IIA)、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3可由溶酶體酶斷裂。

【0292】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3係以下式代表：



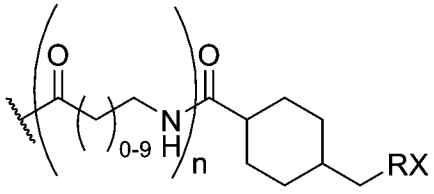
其中：

L^4代表胜肽之C端，且L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{30}之基團取代，且RX為一反應性部分；以及

R^{30}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2；以及C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、及C_2-C_{10}炔基，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於之取代基取代鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、及-NO_2。

【0293】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，RX包含一離去基。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，RX為馬來醯亞胺或α-鹵代羰基。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3之胜肽包含Val-Cit或Val-Ala。

【0294】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3係以下式代表：



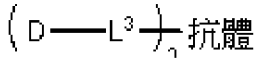
其中：

RX包含一反應性部分；以及

n為0~9。

【0295】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，RX包含一離去基。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，RX為馬來醯亞胺或α-鹵代羰基。在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，L^3係進一步共價結合至抗體或其抗原結合片段以形成共軛物。

【0296】在特定具體實施例中，本發明提供一由下式所代表之共軛物：



其中：

抗體為本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段；

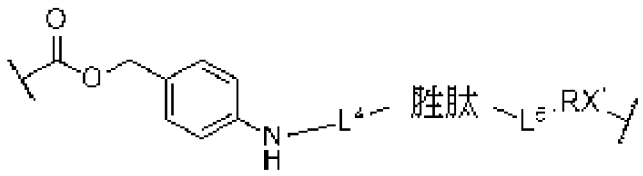
n為1至20；

D為式（IA）、（IB）、或（IC）之B類化合物之任一者之化合物或鹽類；以及L^3為連接子部分；或

D-L^3為式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之B類化合物之任一者之化合物或鹽類。

【0297】在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之化合物或鹽類的共軛物，n係選自於1至8。在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之化合物或鹽類的共軛物，n係選自於2至5。在特定具體實施例中，針對式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之化合物或鹽類的共軛物，n為2。

【0298】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之化合物或鹽類，-L^3係以下式代表：



其中：

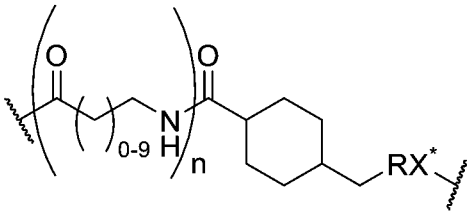
L^4代表胜肽之C端，且L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{30}之基團取代；

RX^*為一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體或其抗原結合片段之殘基，其中RX*上之 ﹀ 代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段；以及

R^{30}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2；以及C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、及C_2-C_{10}炔基，其之每一者係獨立地選擇性地以一或多個選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、及-NO_2之取代基取代。

【0299】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、或（IIC）之任一者之化合物或鹽類，RX^*為琥珀二醯胺部分、水解之琥珀二醯胺部分、或其混合物，且係結合至抗體之半胱胺酸殘基。

【0300】在特定具體實施例中，針對式（IIA）、（IIB）、及（IIC）之化合物，-L^3係以下式代表：



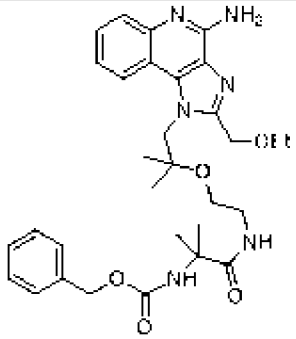
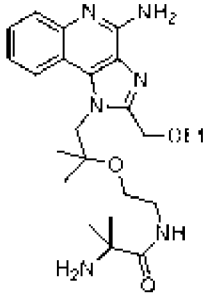
其中：

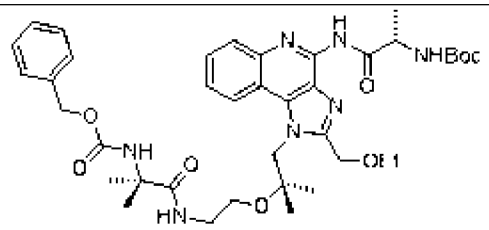
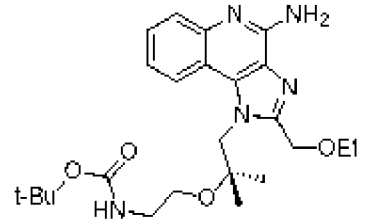
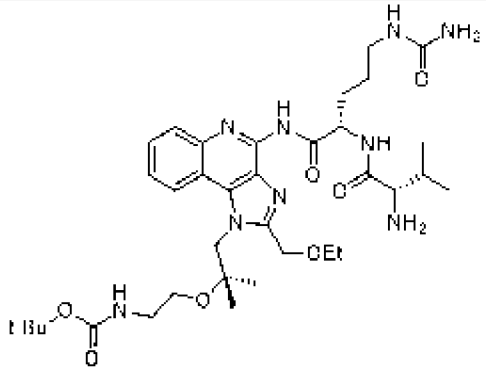
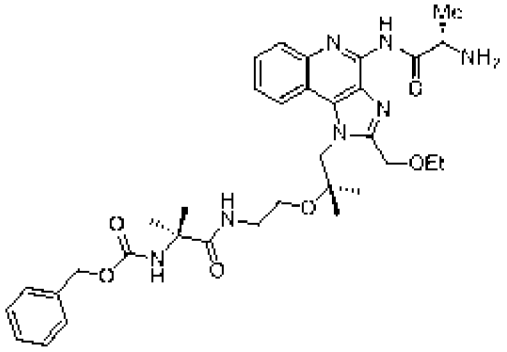
RX*為一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體之殘基，其中RX*上之 ⟩ 代表結合至抗體之殘基的點；以及

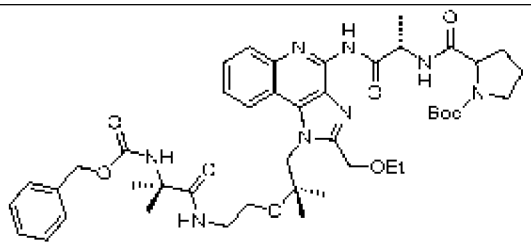
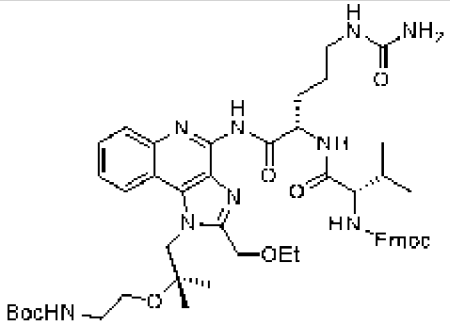
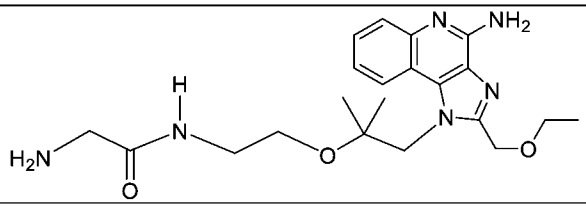
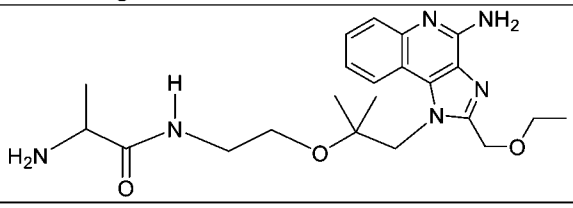
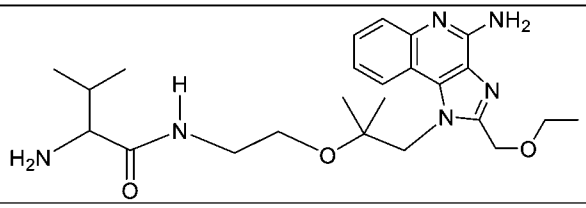
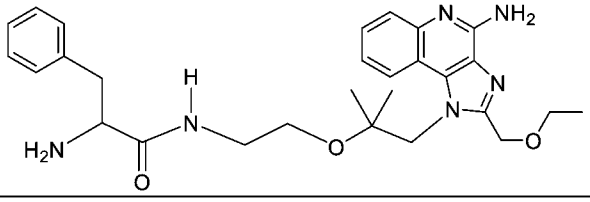
n為0-9。

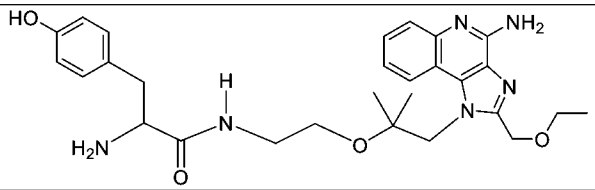
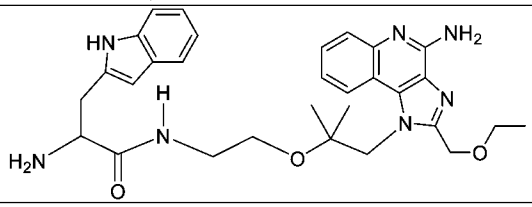
【0301】 B類TLR7促效劑化合物及其立體異構物之實例係於表3中提供。應理解的是，表3中亦設想了表3所提供化合物之鹽類。

【0302】 **表3：化合物3.1至3.14**

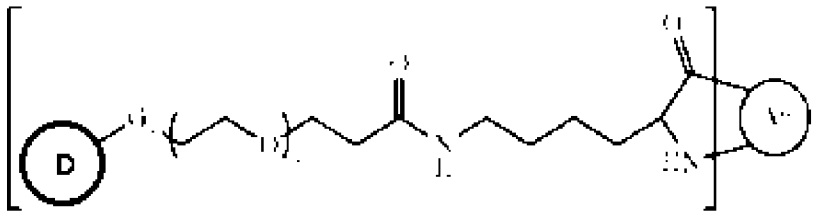
化合物	結構
3.1	 苄基(1-((2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲酸酯
3.2	 2-胺基-*N*-(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)-2-甲基丙醯胺

化合物	結構
3.3	 苄基(*S*)-(1-((2-((1-(4-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙醯胺基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲酸酯
3.4	 三級丁基(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯
3.5	 三級丁基(2-((1-(4-((*S*)-2-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯
3.6	 苄基(*S*)-(1-((2-((1-(4-(2-胺基丙醯胺基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲酸酯

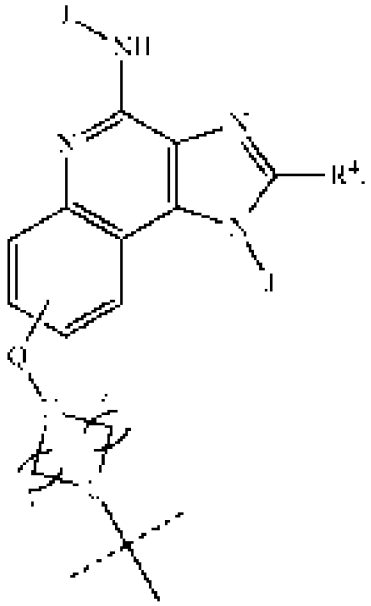
化合物	結構
3.7	 三級丁基 2-(((*S*)-1-((2-(乙氧基甲基)-1-(5,5,11,11-四甲基-3,6-二側氧基-1-苯基-2,10-二氧雜-4,7-二矽十二烷-12-基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸酯
3.8	 (9*H*-芴-9-基)甲基((*S*)-1-(((*S*)-1-((1-(2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
3.9	
3.10	
3.11	
3.12	

化合物	結構
3.13	
3.14	

【0303】在一些態樣中，本發明提供一由下列結構：



或其醫藥上可接受之鹽類所代表之共軛物，其中Ab comprises 本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，D為式（IID）之B類化合物之化合物或鹽類：

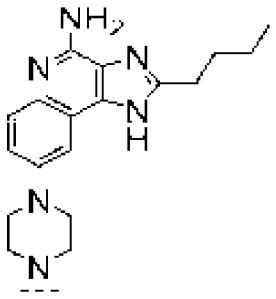


（IID）

其中R^4為含有1至8個碳之烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、或雜芳基烷基，每一J為氫，每一U為N，每一t為2，Q不存在，

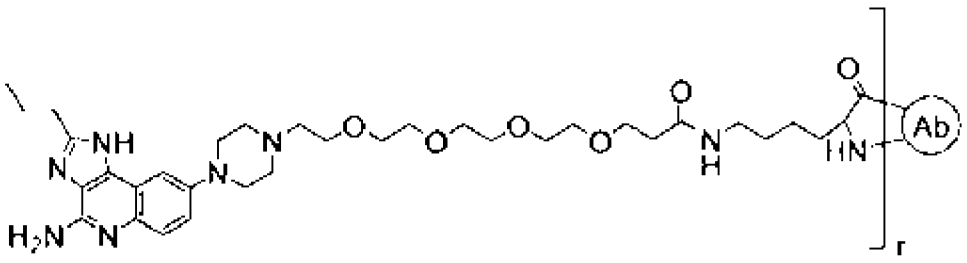
虛線代表佐劑與G1的連接點，且G1為一鍵；下標a為1至40之整數；且下標r為1至10之整數。

【0304】 在特定具體實施例中，D具有下列結構：



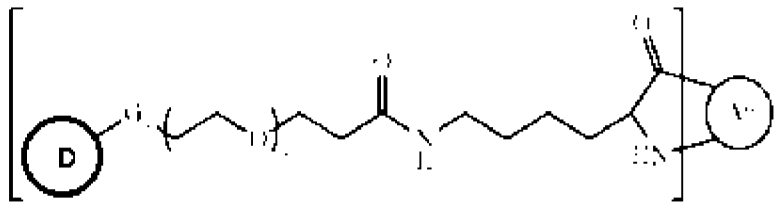
。

【0305】 在進一步之具體實施例中，共軛物具有下列結構：



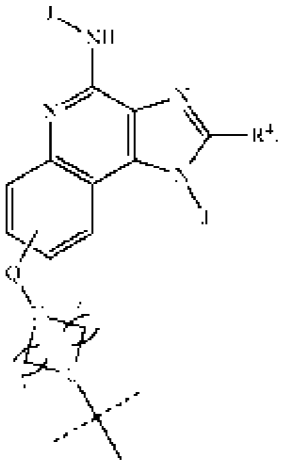
。

【0306】 在前述具體實施例之任一者中，具有下列共軛物結構：



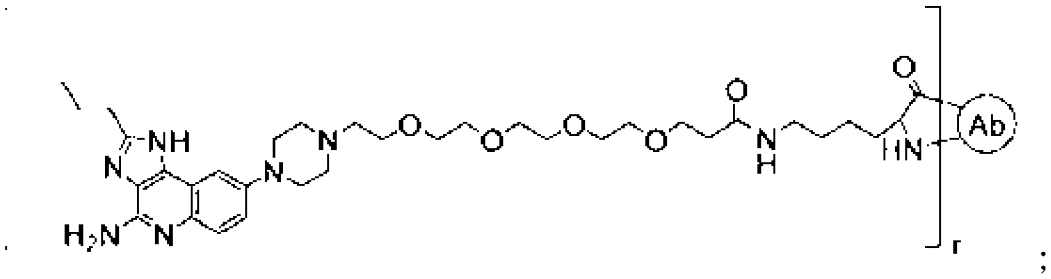
，

其中D為式（IID）之B類化合物之化合物或鹽類：



（IID）

其中R^4為含有1至8個碳之烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、或雜芳基烷基，每一J為氫，每一U為N，每一t為2，Q不存在，虛線代表佐劑與G1的連接點，且G1為一鍵；下標a為1至40之整數；且下標r為1至10之整數；或



；

共軛物之抗體包含一重鏈可變區（VH）與一輕鏈可變區（VL），

（1） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有選自於SEQ ID NOS：4-6之任一者之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3；

（2） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：33之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：34之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：

35之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：36之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：37之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：38之胺基酸序列的VL-CDR3；

（3） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：39之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：40之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：41之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：42之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：43之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：44之胺基酸序列的VL-CDR3；

（4） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：45之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：46之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：47之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：48之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：49之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：50之胺基酸序列的VL-CDR3；

（5） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：51之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：52之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：53之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：54之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：55之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：56之胺基酸序列的VL-CDR3；

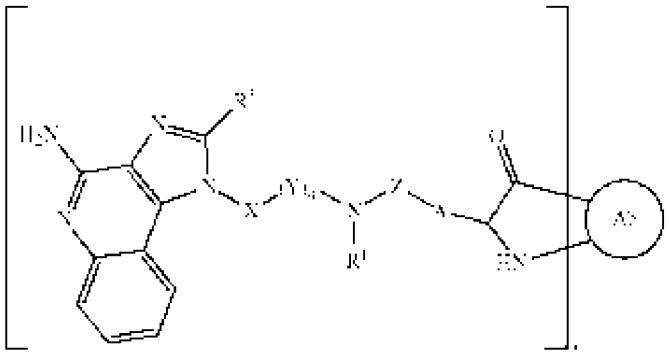
（6） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：57之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：58之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：59之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：60之胺基酸序列的

CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：61之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：62之胺基酸序列的VL-CDR3；

（7） 其中VH包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列，且VL包含選自於SEQ ID NOS：12-17之任一者之胺基酸序列；或

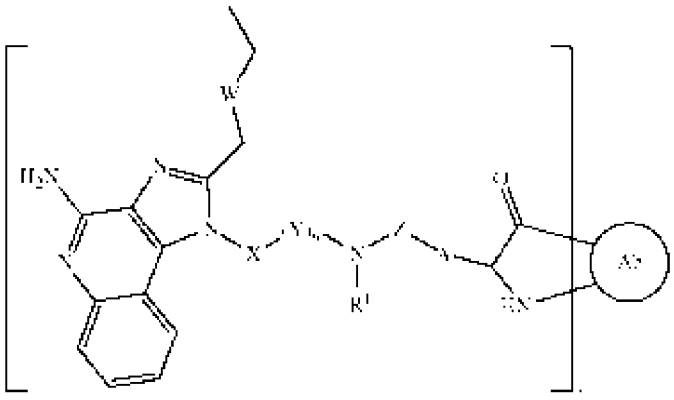
（8） 其中VH包含SEQ ID NO：24之胺基酸，且VL包含選自於SEQ ID NOS：26-31之任一者之胺基酸序列。

【0307】 在另一態樣中，本發明提供一由下列結構：



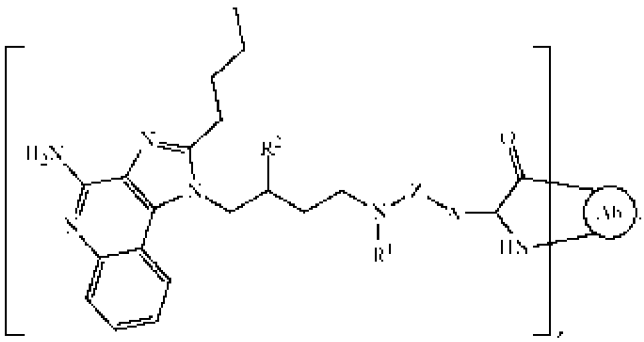
，或其醫藥上可接受之鹽類所代表之共軛物，其中Ab包含本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段；A為抗體中未經修飾之胺基酸側鏈或抗體中經修飾之胺基酸側鏈；Z為一連接部分；R^1係選自於H與C_{1-4}烷基；或Z、R^1、及其連接之氮原子形成一含有5至8員雜環之連接部分；每一Y係獨立地為CHR^2，其中R^2係選自於H、OH、及NH_2，R^3係選自於C_{1-6}烷基與2至6員雜烷基，其之每一者係選擇性地以一或多個選自於由鹵代、羥基、胺基、側氧基(=O)、烷基胺基、醯胺基、醯基、硝基、氰基、及烷氧基所組成群組之成員取代；X係選自於O與CH_2；下標n為1至12之整數；且下標r為1至10之整數。

【0308】 在特定具體實施例中，共軛物係以下列結構：



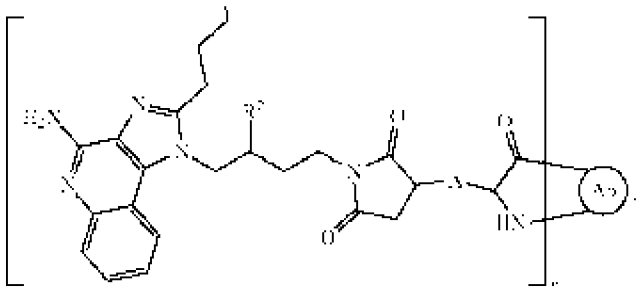
，或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中Ab包含本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段；A為抗體中未經修飾之胺基酸側鏈或抗體中經修飾之胺基酸側鏈；Z為一連接部分；R^1係選自於H與C_{1-4}烷基；或Z、R^1、及其連接之氮原子形成一含有5至8員雜環之連接部分；每一Y係獨立地為CHR^2，其中R^2係選自於H、OH、及NH_2；X係選自於O與CH_2；下標n為1至12之整數；且W係選自於由O與CH_2組成之群組。

【0309】在進一步之具體實施例中，共軛物係以下列結構：



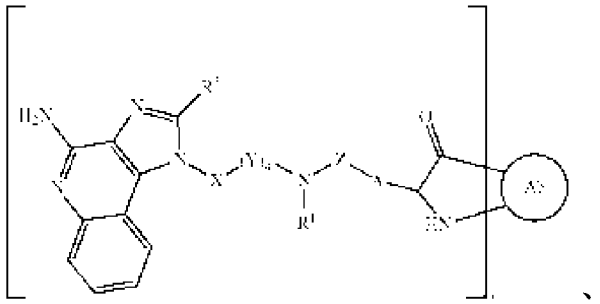
，或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中Ab包含本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段；下標r為1至10之整數；A為抗體中未經修飾之胺基酸側鏈或抗體中經修飾之胺基酸側鏈；Z為一連接部分；且R^1係選自於H與C_{1-4}烷基；或Z、R^1、及其連接之氮原子形成一含有5至8員雜環之連接部分；且R^2係選自於H、OH、及NH_2。

【0310】在又進一步之具體實施例中，共軛物係以下列結構：

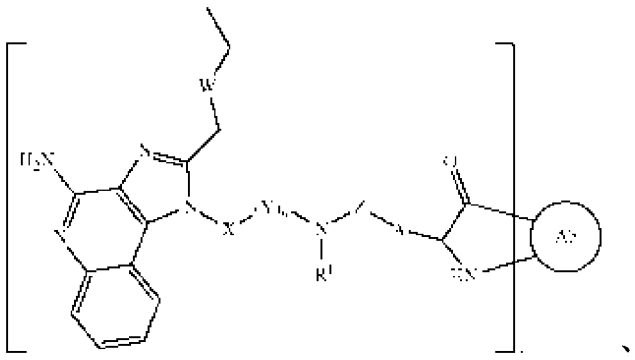


或其醫藥上可接受之鹽類代表，其中Ab包含本文揭示之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段；A為抗體中未經修飾之胺基酸側鏈或抗體中經修飾之胺基酸側鏈；R^2係選自於H、OH、及NH_2；且下標r為1至10之整數。

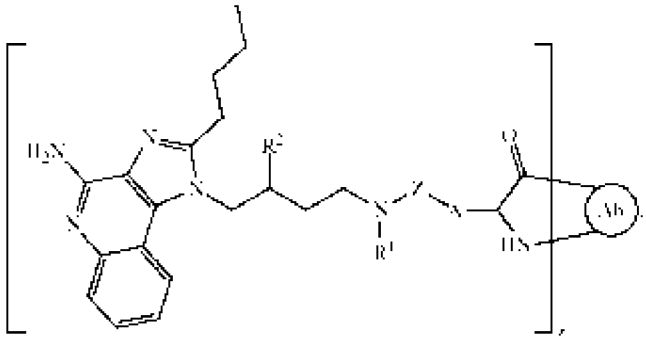
【0311】在前述具體實施例之任一者中，具有下列共軛物結構：



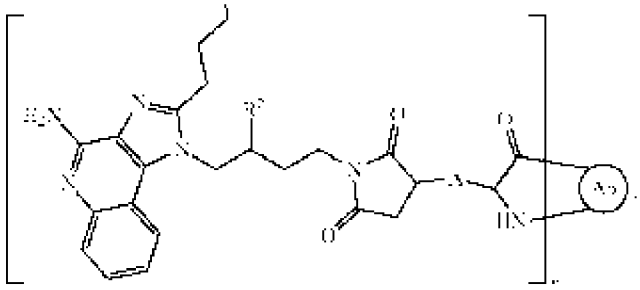
、



、



、或



，

共軛物之抗體包含一重鏈可變區（VH）與一輕鏈可變區（VL），

（1） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：1之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：2之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：3之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有選自於SEQ ID NOS：4-6之任一者之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：7之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：8之胺基酸序列的VL-CDR3；

（2） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：33之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：34之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：35之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：36之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：37之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：38之胺基酸序列的VL-CDR3；

（3） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：39之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：40之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：41之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：42之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：43之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：44之胺基酸序列的VL-CDR3；

（4） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：45之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：46之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：47之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：48之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：49之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：50之胺基酸序列的VL-CDR3；

（5） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：51之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：52之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：53之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：54之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：55之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：56之胺基酸序列的VL-CDR3；

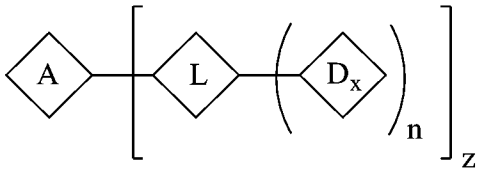
（6） 其中VH包含一含有SEQ ID NO：57之胺基酸序列的CDR1（VH-CDR1）、一含有SEQ ID NO：58之胺基酸序列的VH-CDR2、一含有SEQ ID NO：59之胺基酸序列的VH-CDR3；且VL包含一含有SEQ ID NO：60之胺基酸序列的CDR1（VL-CDR1）、一含有SEQ ID NO：61之胺基酸序列的VL-CDR2、及一含有SEQ ID NO：62之胺基酸序列的VL-CDR3；

（7） 其中VH包含之胺基酸序列 SEQ ID NO：10，且VL包含選自於SEQ ID NOS：12-17之任一者之胺基酸序列；或

（8） 其中VH包含SEQ ID NO：24之胺基酸，且VL包含選自於SEQ ID NOS：26-31之任一者之胺基酸序列。

【0312】 C類化合物，TLR8促效劑

【0313】在一些態樣中，骨髓細胞促效劑為苯並氮雜卓化合物（Bza）。在一些態樣中，本發明提供一由式I所代表之共軛物：

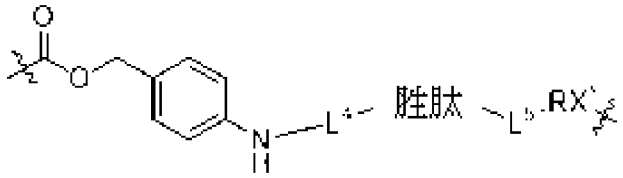


（I）；

其中：A為抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，L為連接子；D_x為免疫刺激性化合物；n係選自於1至20；且z係選自於1至20。

【0314】在本發明共軛物之特定具體實施例中，D_x係選自於本發明化合物之化合物或鹽類，包括但不侷限於，C類（如式（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、及（Ih））。

【0315】在特定具體實施例中，L係以下式代表：



其中

L^4代表胜肽之C端，且

L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，

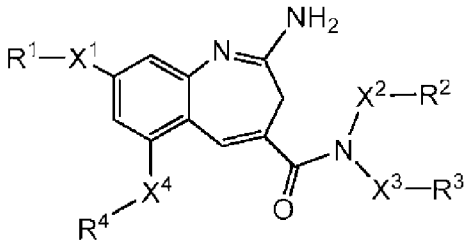
其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{32}之基團取代；

RX^*包含一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體或其抗原結合片段之殘基，

其中 RX* 上之  代表結合至抗體之殘基的點或其抗原結合片段；以及

R^{32}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2之取代基取代。在一些具體實施例中，L之胜肽包含Val-Cit或Val-Ala。

【0316】在本發明C類化合物之特定具體實施例中，D_x包含胺基苯並氮雜卓部分，具有下式：



R^1、R^2、R^3、及R^4係獨立地選自於由H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_9雜環基、及C_1-C_{20}雜芳基組成之群組，其中烷基、烯基、炔基、碳環基、芳基、雜環基、及雜芳基係獨立地且選擇性地以一或多個選自於-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_3-C_{12}碳環基)；-(C_3-C_{12}碳環基)-*；-(C_3-C_{12}碳環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*；-(C_3-C_{12}碳環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_3-C_{12}碳環基)-NR^5-C(=NR^5)NR^5-*；-(C_6-C_{20}芳基)；-(C_6-C_{20}芳基)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-C(= NR^{5a})N(R^5)-*；-(C_2-C_{20}雜環基)；-(C_2-C_{20}雜環基)-*；-(C_2-C_9雜環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR5-*；-(C_2-C_9雜環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R5)$_2$；-(C_2-C_9雜環基)-NR^5-C(=NR^{5a})NR^5-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)；-(C_1-C_{20}雜芳基)-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_1-C_{20}

雜芳基)-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*；-C(=O)-*；-C(=O)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-C(=O)N(R^5)$_2$；-C(=O)N(R^5)-*；-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)R^5；-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)CO_2R^5；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=NR5a)N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5C(=NR^{5a})R^5；-C(=O)NR^5-(C_1-C_5烷基二基)-NR^5 (C_2-C_5雜芳基)；-C(=O)N R^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-N(R^5)-*；-C(=O)N R^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-*；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5*；-N(R^5)$_2$；-N(R^5)-*；-N(R^5)C(=O) R^5；-N(R^5)C(=O)-*；-N(R^5)C(=O)N(R^5)$_2$；-N(R^5)C(=O)N(R^5)-*；-N(R^5)CO_2 R^5；-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)$_2$；-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)-*；-NR^5C(=NR^{5a}) R^5；-N(R^5)-(C_2-C_5雜芳基)；-O-(C_1-C_{12}烷基)；-O-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-O-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5*；以及-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-OH之基團取代；或R^2與R^3一起形成5或6員雜環基環；

X^1、X^2、X^3、及X^4係獨立地選自於由一鍵、C(=O)、C(=O)N(R^5)、O、N(R^5)、S、S(O)$_2$、及S(O)$_2$N(R^5)組成之群組；

R^5係選自於由H、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}芳基二基、C_1-C_{12}烷基、及C_1-C_{12}烷基二基組成之群組，或二個R基團一起形成5或6員雜環基環；

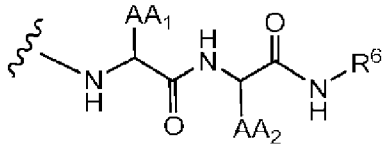
R^{5a}係選自於由C_6-C_{20}芳基與C_1-C_{20}雜芳基組成之群組；

其中星號*代表L的連接位點，且其中R^1、R^2、R^3、及R^4之一者係連接至L；

L為連接子，其係選自於由-C(=O)-(PEG)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-；-C(=O)-(PEG)-O-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-(MCgluc)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(MCgluc)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-；-C(=O)-(PEG)-N(R^5)-；-C(=O)-(PEG)-N(R^5)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；-C(=O)-(PEG)-N+(R^5)$_2$-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-N(R^5)CH(AA_1)C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；-C(=O)-(PEG)-C(=O)-N(R^5)CH(AA_1)C(=O)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；-C(=O)-(PEG)-SS-(C_1-C_{12}烷基二基)-OC(=O)-；-C(=O)-(PEG)-SS-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-；-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-；-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-C(=O)；-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-；-C(=O)-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-CH_2O-(PEG)-C(=O)(MCgluc)-；-C(=O)-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-CH_2O-(PEG)-C(=O)(MCgluc)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-；以及-(琥珀醯亞胺基)-(CH_2)$_m$-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-所組成之群組；

PEG之化學式為：-(CH_2CH_2O)$_n$-(CH_2)$_m$-；m為1至5之整數，且n為2至50之整數；

PEP之化學式為：



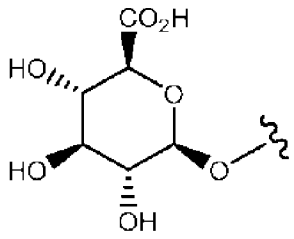
其中AA_1與AA_2係獨立地選自於胺基酸側鏈，或

AA_1或AA_2與鄰近氮原子形成5員環脯胺酸胺基酸，以及

波浪線代表連接點；

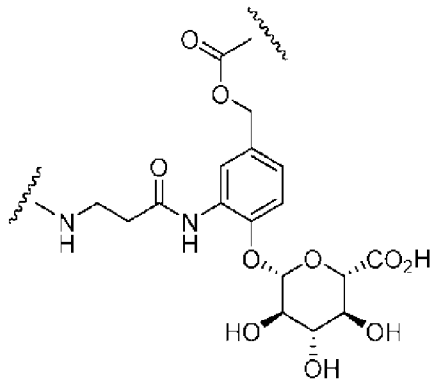
R^6係選自於由C_6-C_{20}芳基二基與C_1-C_{20}雜芳基二基組成之群組，

其係以-CH_2O-C(=O)-及選擇性地以：

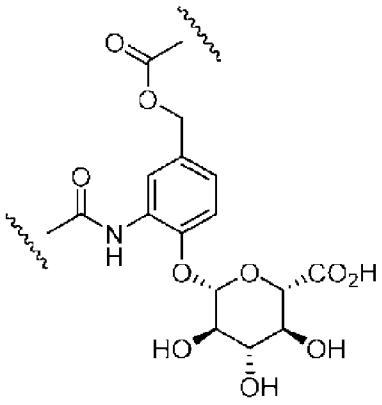


取代；以及

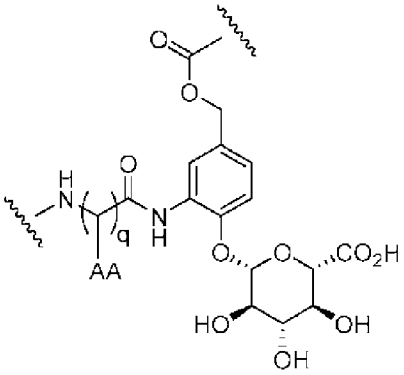
MCgluc係選自於下列基團：



；



；以及

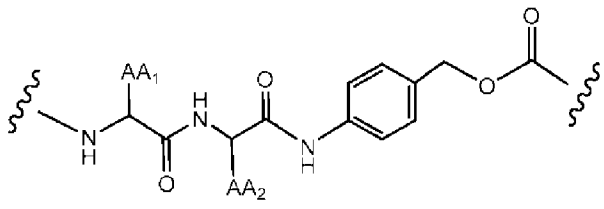


其中q為1至8，且AA為胺基酸側鏈；以及

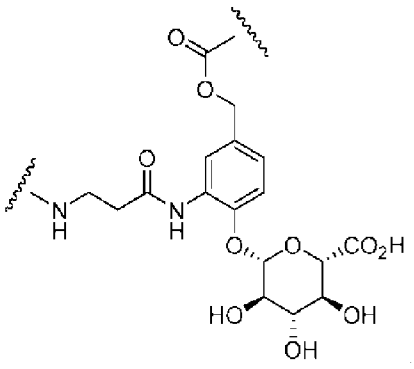
烷基、烷基二基、烯基、烯基二基、炔基、炔基二基、芳基、芳基二基、碳環基、碳環基二基、雜環基、雜環基二基、雜芳基、及雜芳基二基係獨立地且選擇性地以一或多個獨立地選自於F、Cl、Br、I、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH{=}CH_2$、-C=CH、-$C{=}CCH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-CH_2CH_2OH、-$C(CH_3)_2OH$、-$CH(OH)CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2SO_2CH_3$、-$CH_2OP(O)(OH)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CN$、-$C(CH_3)_2CN$、-CH_2CN、-CH_2NH_2、-$CH_2NHSO_2CH_3$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-CO_2H、-$COCH_3$、-CO_2CH_3、-$CO_2C(CH_3)_3$、-$COCH(OH)CH_3$、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2CONH_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCOCH_3$、-$N(CH_3)COCH_3$、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$、-

$N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-NHC(=NH)H、$-NHC(=NH)CH_3$、$-NHC(=NH)NH_2$、-NHC(=O)$NH_2$、$-NO_2$、=O、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OCH_3$,-$OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-O(CH_2CH_2O)n-(CH_2)mCO_2H$、-O(CH2CH2O)$_n$H、$-OP(O)(OH)_2$、$-S(O)_2N(CH_3)_2$、$-SCH_3$、$-S(O)_2CH_3$、及$-S(O)_3H$之基團取代。

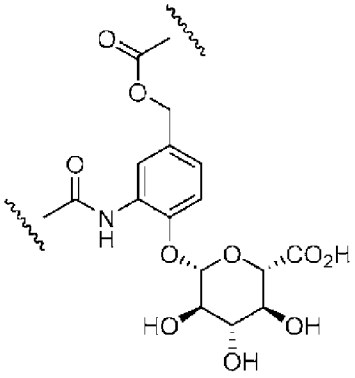
【0317】在特定具體實施例中，PEP係選自於下列基團：



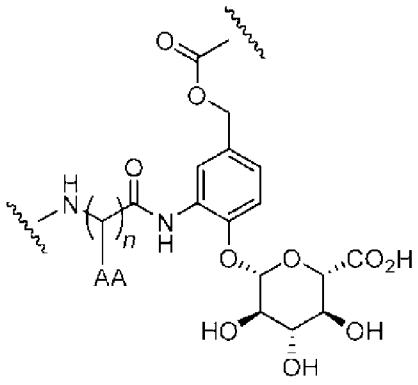
;



;

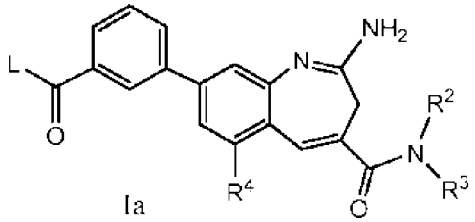


；以及



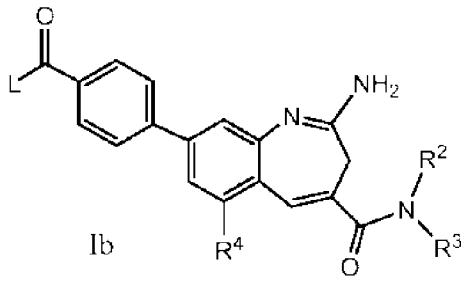
，其中n為1或以上，且AA為胺基酸側鏈。在式I之特定具體實施例中，AA_1與AA_2之每一者係獨立地選自於天然存在之胺基酸之側鏈。在式I之特定具體實施例中，AA_1與AA_2之每一者係獨立地選自於H、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2(C_6H_5)$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2SO_3H$、及$-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$。在式I之特定具體實施例中，AA_1為$-CH(CH_3)_2$且AA_2為$-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$。在式I之特定具體實施例中，AA_1與AA_2之每一者係獨立地選自於GlcNAc、天門冬胺酸、$-CH_2SO_3H$、及$-CH_2OPO_3H$。

【0318】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，L-D_x係選自於式Ia-Id：



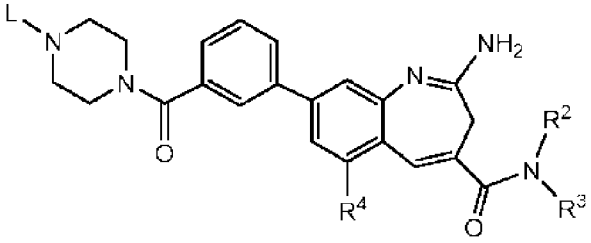
Ia

；



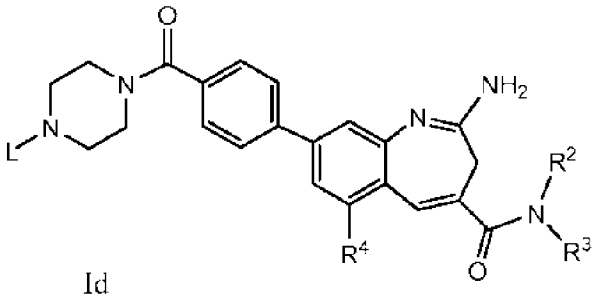
Ib

;



Ic

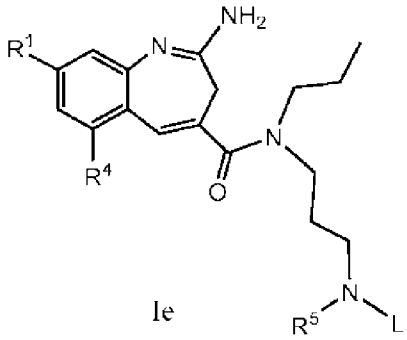
;



Id

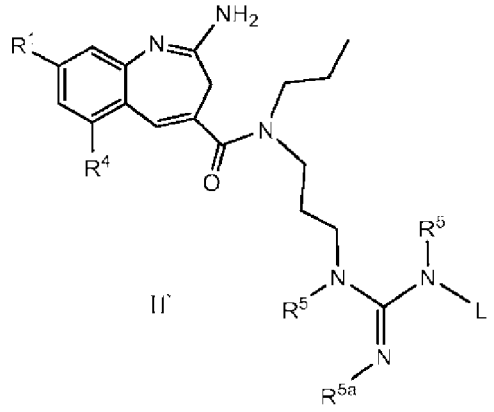
。

在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，L為-C(=O)-(PEG)-或-C(=O)-(PEG)-C(=O)-。在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，L-D_x係選自於式Ie與If：



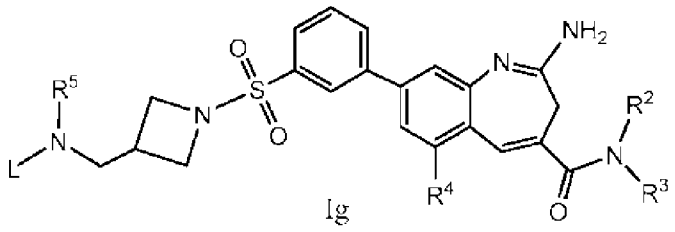
Ie

;



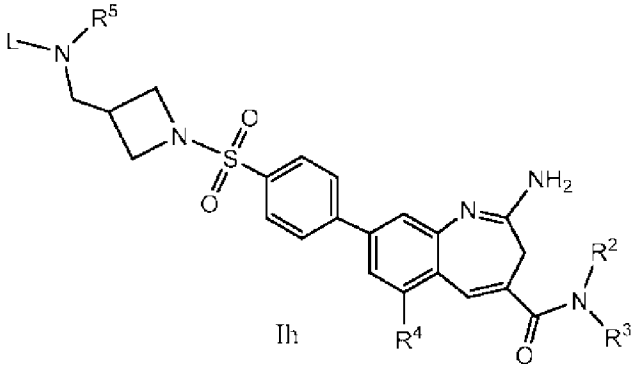
If

，其中式If之R^{5a}為苯基，選擇性地以一或多個選自於F、Cl、Br、I、-CN、及-NO_2之基團取代。在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，L-D_x係選自於式Ig與Ih：



Ig

；



Ih

。

【0319】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，L為-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-。

【0320】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^2與R^3係各為C_1-C_5烷基。

【0321】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^2與R^3係各為$-CH_2CH_2CH_3$。

【0322】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，X^2與X^3係各為一鍵，且R^2或R^3為-O-(C_1-C_{12}烷基)。

【0323】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，X^2與X^3係各為一鍵，且R^2或R^3為$-OCH_2CH_3$。

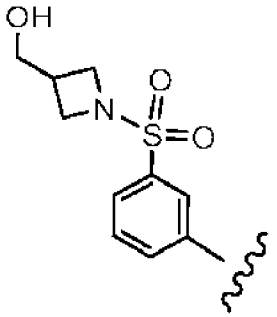
【0324】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^1與R^4之一者係選自於-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=NR^5)N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-C(=O)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-C(=O)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-*；以及-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-C(=O)N R^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*。

【0325】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^2與R^3之一者係選自於-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-O-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=N R^5)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-C(=N R^5)N(R^5)-*；-(C_2-C_6炔基二基)-N(R^5)-*；以及-(C_2-C_6炔基二基)-N(R^5)C(=N R^5)N(R^5)-*；X^2與X^3為一鍵，且其中星號*代表L之連接點。

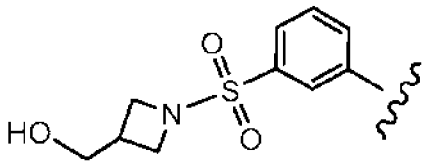
【0326】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^1與R^4之一者係選自於-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$與-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-OH。

【0327】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，C_6-C_{20}芳基二基為苯基二基且C_2-C_{20}雜環基二基為吖咀二基（azetidindiyl）。

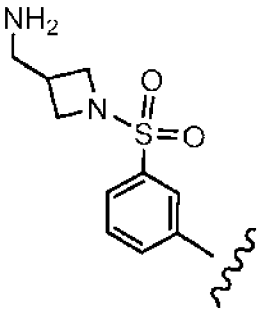
【0328】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^1與R^4之一者係選自於下式：



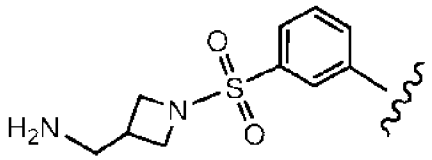
；



；



；以及

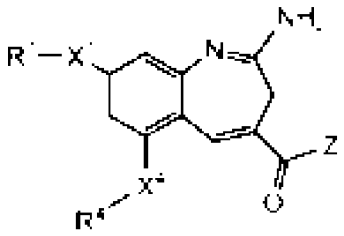


。

【0329】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，R^1與R^4之一者為-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-L。

【0330】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式I，C_1-C_{20}雜芳基二基為吡啶二基且C_2-C_{20}雜環基二基為哌啶二基。

【0331】在一些態樣中，本發明提供一共軛物，其包含式（II）之苯並氮雜卓：



（II），

其中

Z係選自於H、-O(C_1-C_8烷基)、及N(X^2R^2)(X^3R^3)；

R^1、R^2、R^3、及R^4係獨立地選自於由H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_6-C_{20}芳基、C_2-C_9雜環基、及C_1-C_{20}雜芳基組成之群組，其中烷基、烯基、炔基、碳環基、芳基、雜環基、及雜芳基係獨立地且選擇性地以一或多個選自於-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_3-C_{12}碳環基)；-(C_3-C_{12}碳環基)-*；-(C_3-C_{12}碳環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*；-(C_3-C_{12}碳環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_3-C_{12}碳環基)-NR^5-C(=NR^5)NR^5-*；-(C_6-C_{20}芳基)；

-(C_6-C_{20}芳基)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_6-C_{20}芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*；-(C_2-C_{20}雜環基)；-(C_2-C_{20}雜環基)-*；-(C_2-C_9雜環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*；-(C_2-C_9雜環基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-(C_2-C_9雜環基)-NR^5-C(=NR^{5a})NR^5-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)；-(C_1-C_{20}雜芳基)-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)2；-(C_1-C_{20}雜芳基)-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*；-C(=O)-*；-C(=O)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-C(=O)N(R^5)$_2$；-C(=O)N(R^5)-*；-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)R^5；-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=NR^{5a})N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^{5}C(=NR^{5a}a)R^5；-C(=O)NR^5-(C_1-C_8烷基二基)-NR^5 (C_2-C_8雜芳基)；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-N(R^5)-*；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-*；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*；-N(R^5)$_2$；-N(R^5)-*；-N(R^5)C(=O)R^5；-N(R^5)C(=O)-*；-N(R^5)C(=O)N(R^5)$_2$；-N(R^5)C(=O)N(R^5)-*；-N(R^5)C$O_2$$R^5$；-NR^{5}C(=NR^{5a})N($R^5$)$_2$；-NR^{5}C(=NR^{5a})N($R^5$)-*；-NR^{5}C(=NR^{5a})R^5；-N(R^5)-(C_2-C_8雜芳基)；-O-(C_1-C_{12}烷基)；-O-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-O-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-*；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-*；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$；-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-*；以及-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-OH之基團取代；或R^2與R^3一起形成5或6員雜環基環；

X^1、X^2、X^3、及X^4係獨立地選自於由一鍵、C(=O)、C(=O)N(R^5)、O、N(R^5)、S、$S(O)_2$、及$S(O)_2N(R^5)$組成之群組；

R^5係選自於由H、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}芳基二基、C_1-C_{12}烷基、及C_1-C_{12}烷基二基，或二個R^5基團一起形成5或6員雜環基環組成之群組；

R^{5a}係選自於由C_6-C_{20}芳基與C_1-C_{20}雜芳基組成之群組；

其中星號*代表L之連接點，且其中R^1、R^2、R^3與R^4之一者i係連接至L；

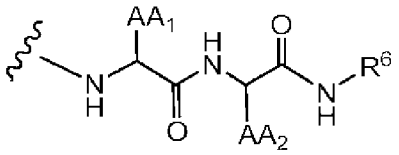
L為連接子，其係選自於由Q-C(=O)-(PEG)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-；Q-C(=O)-(PEG)-O-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_8單雜環基二基)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-(MCgluc)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(MCgluc)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_8單雜環基二基)-；Q-C(=O)-(PEG)-N(R^5)-；Q-C(=O)-(PEG)-N(R^5)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；Q-C(=O)-(PEG)-$N^+(R^5)_2$-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-N(R^5)CH(AA_1)C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-；Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-N(R^5)CH(AA_1)C(=O)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；Q-C(=O)-(PEG)-SS-(C_1-C_{12}烷基二基)-OC(=O)-；Q-C(=O)-(PEG)-SS-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-；Q-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-；Q-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-；Q-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)-C(=O)；Q-C(=O)-(C_1-C_{12}烷基二基)-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)(C_2-C_5單雜環基二基)-；Q-C(=O)-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-(C_1-C_{20}雜芳基二

基)-CH_2O-(PEG)-C(=O)(MCgluc)-；Q-C(=O)-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-CH_2O-(PEG)-C(=O)(MCgluc)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-；以及Q-$(CH_2)_m$-C(=O)-(PEP)-N(R^5)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)C(=O)-(C_2-C_5單雜環基二基)-所組成之群組；

其中PEG具有下式：-$(CH_2CH_2O)_n$-$(CH_2)_m$-；m為1至5之整數，以及

n為2至50之整數；

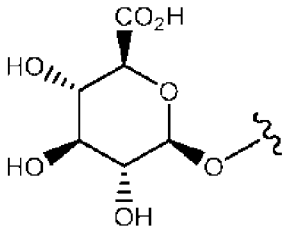
PEP具有下式：



其中AA_1與AA_2係獨立地選自於胺基酸側鏈，或

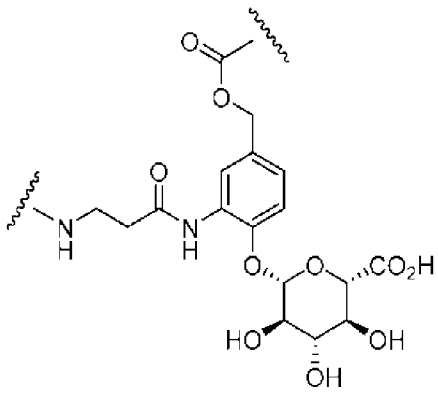
AA_1或AA_2與鄰近氮原子形成5員環脯胺酸胺基酸，且波浪線代表連接點；以及

R^6係選自於由C_6-C_{20}芳基二基與C_1-C_{20}雜芳基二基組成之群組，其係以-CH_2O-C(=O)-及選擇性地以：

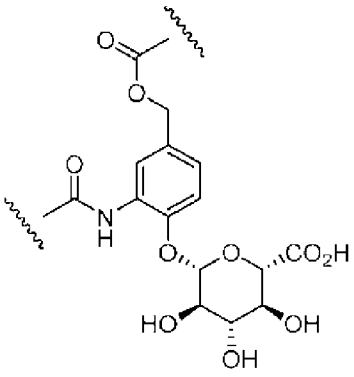


；以及

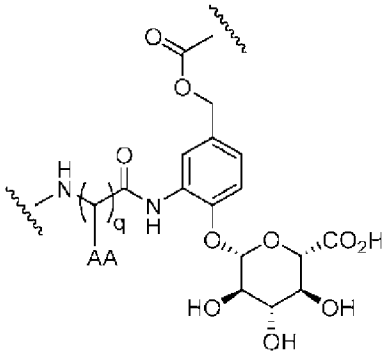
MCgluc係選自於下列基團：



,



；以及



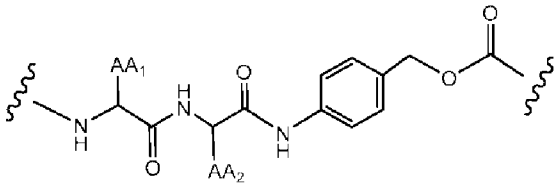
其中q為1至8，且AA為胺基酸側鏈；以及

Q係選自於由組成之群組 N-羥基琥珀醯亞胺基、N-羥基磺基琥珀醯亞胺基、馬來醯亞胺、及苯氧基，其係以一或多個獨立地選自於F、Cl、NO_2、及SO_3^-之基團取代；

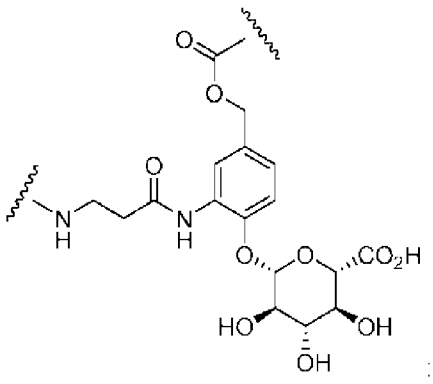
其中烷基、烷基二基、烯基、烯基二基、炔基、炔基二基、芳基、芳基二基碳環基、碳環基二基、雜環基、雜環基二基、雜芳基、及雜芳基二基係選擇性地以一或多個獨立地選自於F、Cl、Br、I、-CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、-

C=CH、-C=CCH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH$_2$CH$_2$OH、-C(CH$_3$)$_2$OH、-CH(OH)CH(CH$_3$)$_2$、-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$OH、-CH$_2$CH$_2$SO$_2$CH$_3$、-CH$_2$OP(O)(OH)$_2$、-CH$_2$F、-CHF$_2$、-CF$_3$、-CH2CF3、-CH$_2$CHF$_2$、-CH(CH$_3$)CN、-C(CH$_3$)$_2$CN、-CH$_2$CN、-CH$_2$NH$_2$、-CH$_2$NHSO$_2$CH$_3$、-CH$_2$NHCH$_3$、-CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-CO$_2$H、-COCH$_3$、-CO$_2$CH$_3$、-CO$_2$C(CH$_3$)$_3$、-COCH(OH)CH$_3$、-CONH$_2$、-CONHCH$_3$、-CON(CH$_3$)$_2$、-C(CH$_3$)$_2$CONH$_2$、-NH$_2$、-NHCH$_3$、-N(CH$_3$)$_2$、-NHCOCH$_3$、-N(CH$_3$)COCH$_3$、-NHS(O)$_2$CH$_3$、-N(CH$_3$)C(CH$_3$)$_2$CONH$_2$、-N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$、-NHC(=NH)H、-NHC(=NH)CH$_3$、-NHC(=NH)NH$_2$、-NHC(=O)NH$_2$、-NO$_2$、=O、-OH、-OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_3$、-OCH$_2$CH$_2$OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_2$OH、-OCH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-O(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(CH$_2$)$_m$CO$_2$H、-O(CH$_2$CH$_2$O)$_n$H、-OP(O)(OH)$_2$、-S(O)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-SCH$_3$、-S(O)$_2$CH$_3$、及-S(O)$_3$H之基團取代。

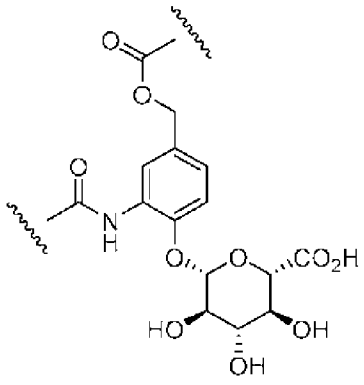
【0332】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式（II），PEP係選自於下列基團：



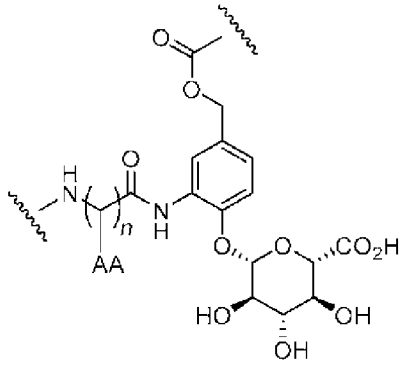
；



；



；以及



，其中n為1或以上，且AA為胺基酸側鏈。

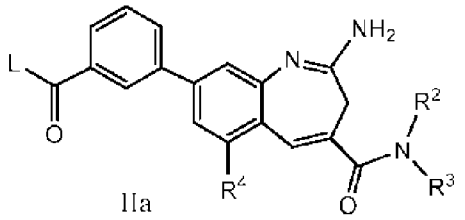
【0333】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式（II），AA_1與AA_2之每一者係獨立地選自於天然存在之胺基酸之側鏈。

【0334】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式（II），AA_1與AA_2係獨立地選自於H、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2(C_6H_5)$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2SO_3H$、及$-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$。

【0335】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式（II），AA_1每一者為$-CH(CH_3)_2$，且AA_2為$-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$。

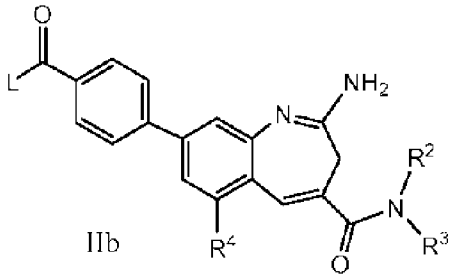
【0336】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式（II），AA_1與AA_2每一者係獨立地選自於GlcNAc天門冬胺酸、$-CH_2SO_3H$、及$-CH_2OPO_3H$。

【0337】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，式（II）之胺基苯並氮雜卓-連接子化合物係選自於式**IIa-IId**：



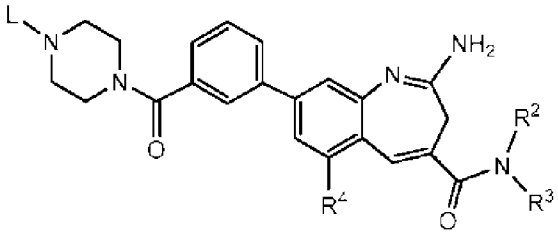
IIa

；



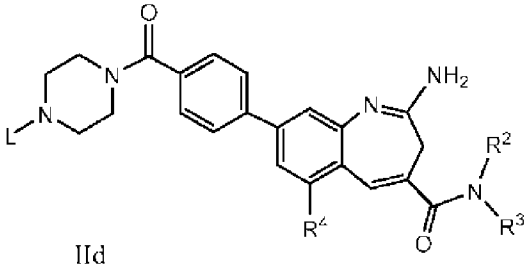
IIb

；



IIc

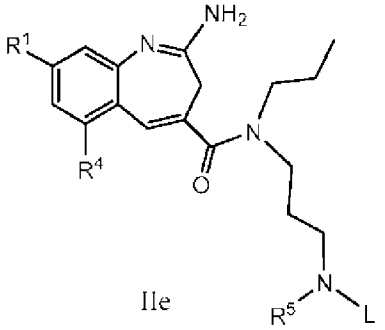
；以及



IId

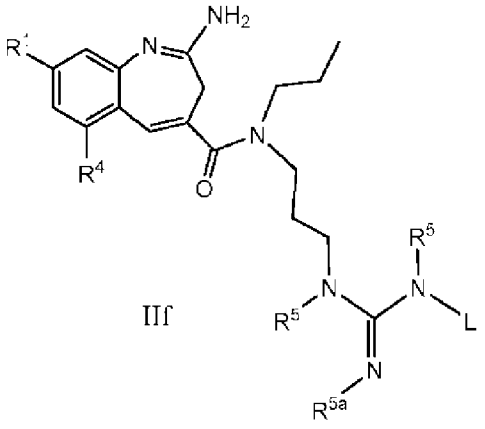
。

【0338】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，式（II）之胺基苯並氮雜卓-連接子化合物係選自於式**IIe**與**IIf**：



IIe

；以及

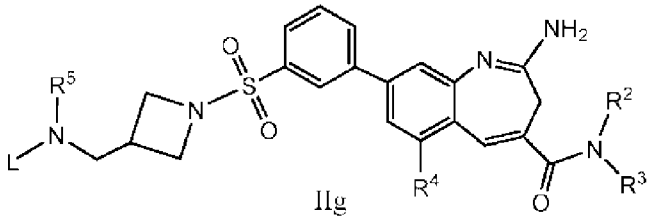


IIf

；其中式IIf之R^{5a}為苯基，其選擇性地以一或多個選自於F、Cl、Br、I、-CN、及-NO_2之基團取代。

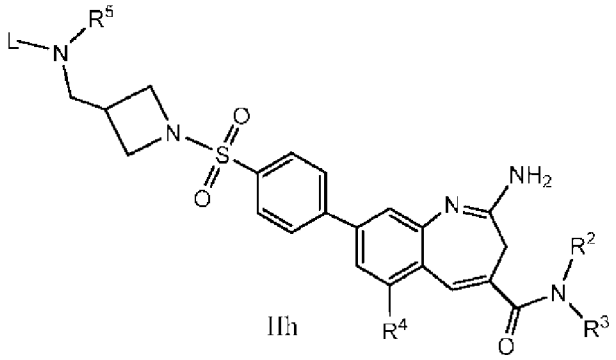
【0339】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，L為Q-C(=O)-(PEG)-或Q-C(=O)-(PEG)-C(=O)-。

【0340】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，式**II**之胺基苯並氮雜卓-連接子化合物係選自於式**IIg**與**IIh**：



IIg

與



IIh 。

【0341】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，L為-C(=O)-(PEG)-C(=O)-(PEP)-。

【0342】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，R^2與R^3係各為C_1-C_8烷基。

【0343】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，R^2與R^3係各為-$CH_2CH_2CH_3$。

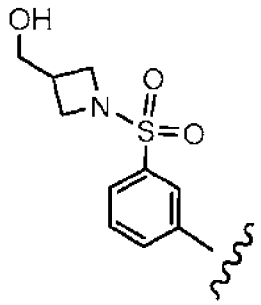
【0344】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，X^2與X^3係各為一鍵，且R^2與R^3為-O-(C_1-C_{12}烷基)。

【0345】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，X^2與X^3係各為一鍵，且R^2與R^3為-OCH_2CH_3。

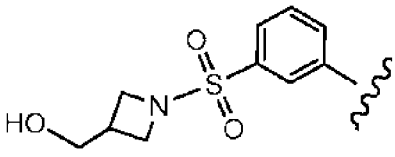
【0346】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，R^1與R^4之一者係選自於-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-N(R^5)$_2$與-(C_6-C_{20}芳基二基)-S(=O)$_2$-(C_2-C_{20}雜環基二基)-(C_1-C_{12}烷基二基)-OH。

【0347】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，C_6-C_{20}芳基二基為苯基二基且C_2-C_{20}雜環基二基為吖咀二基。

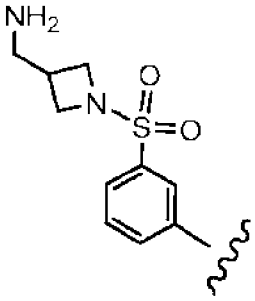
【0348】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，式**II**之胺基苯並氮雜卓-連接子化合物係選自於下式：



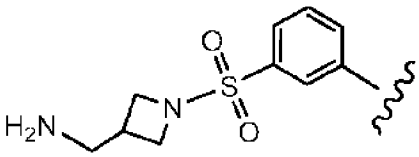
;



;



；以及

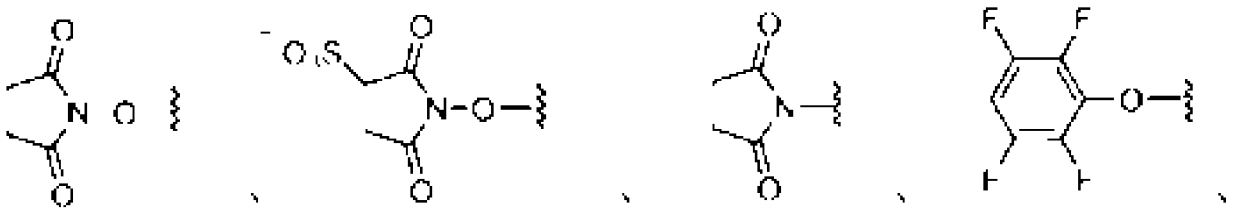
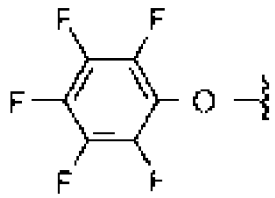
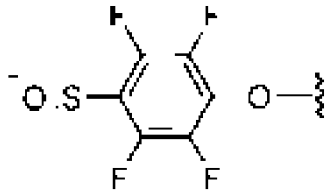


。

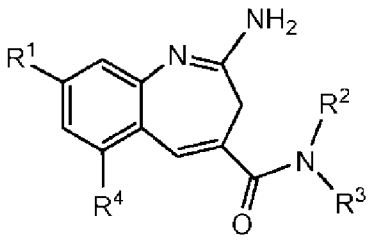
【0349】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，R^1與R^4之一者為-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}雜芳基二基)-(C_2-C_{20}雜環基二基)-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}烷基二基)-NR^5-L。

【0350】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，C_1-C_{20}雜芳基二基為吡啶二基且C_2-C_{20}雜環基二基為哌啶二基。

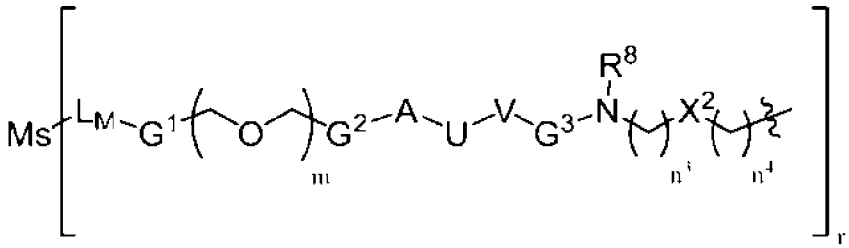
【0351】在本發明化學式之特定具體實施例中，包括了C類之式II，Q係選自於：


、
、
、
、 
、 
、及 
。

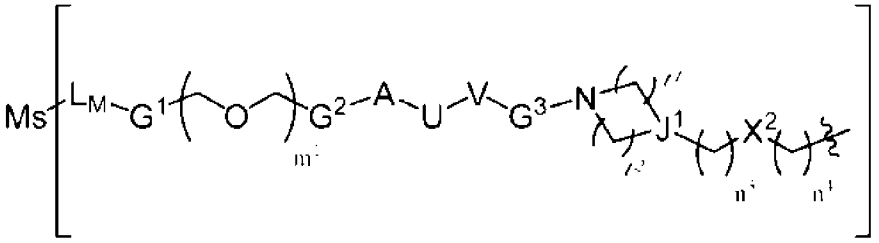
【0352】在一些態樣中，本發明提供一共軛物，其包含式**III**之苯並氮雜卓：


III，其醫藥上可接受之鹽類，或其四級銨鹽，其中

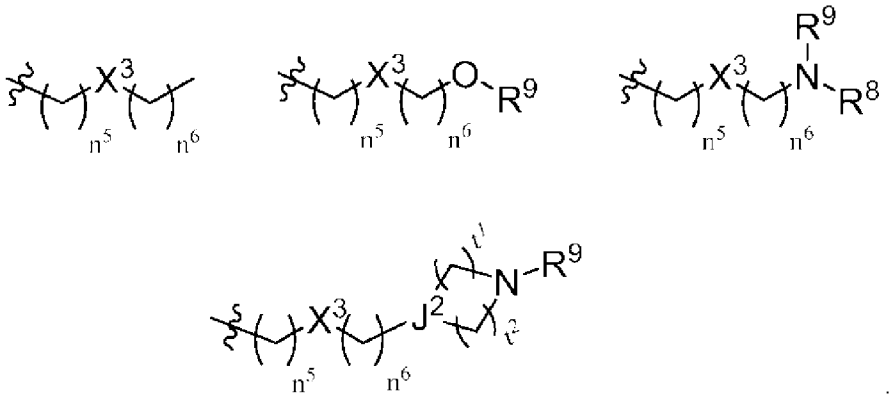
R^1、R^2、R^3、及R^4係獨立地為Y或Z，其中R^1、R^2、R^3、及R^4之一者為Y，具有下式：



或



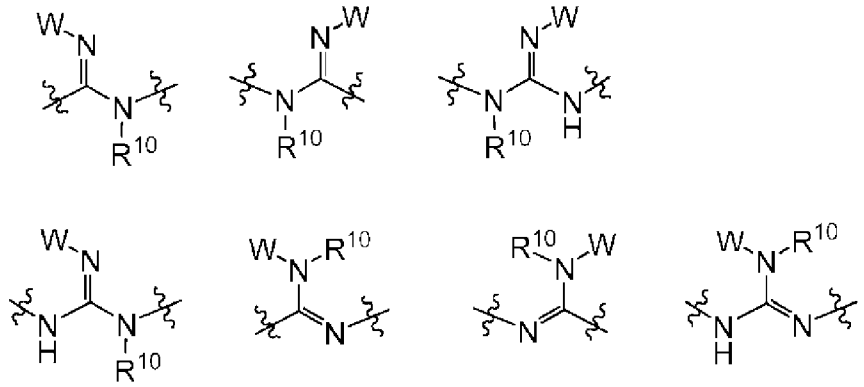
；每一Z係獨立地為氫或選自於下式：



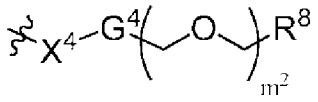
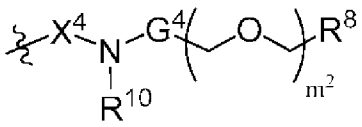
；

U係選擇性地存在且為CH_2、C(=O)、$CH_2C(=O)$、或$C(=O)CH_2$，

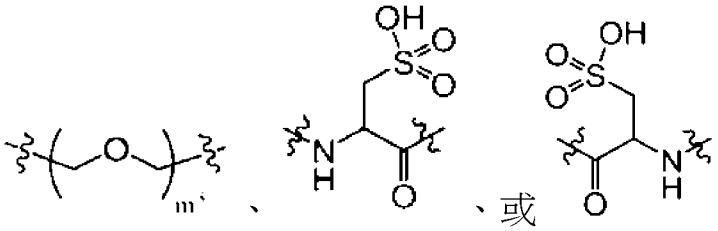
A係選擇性地存在且為NR^{10}或選自於下式：



R^{10}與W係獨立地為氫、Ar^1、或下式：

V係選擇性地存在且為下式：



、或

J^1與J^2係獨立地為CH或N，

m^1、m^2、及m^3係獨立地為0至25之整數，除了m^1、m^2、及m^3之至少一者為非零整數以外，

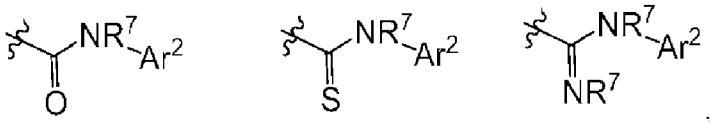
n^1、n^2、n^3、n^4、n^5、及n^6係獨立地為0至10之整數，

t_1與t_2係獨立地為1至3之整數，

G_1、G_2、G_3、及G_4係獨立地為CH_2、C(=O)、$CH_2C(=O)$、$C(=O)CH_2$、或一鍵，

X^1、X^2、X^3、及X^4係各選擇性地存在，且獨立地為O、NR^7、CHR^7、SO_2、S、或一或二個環烷基二基、雜環烷基二基、芳基二基、或雜芳基二基基團，且當存在多於一個環烷基二基、雜環烷基二基、芳基二基、或雜芳基二基基團時，該多於一個環烷基二基、雜環烷基二基、芳基二基、或雜芳基二基基團係經連接或稠合，其中經連接之環烷基二基、雜環烷基二基、芳基二基、或雜芳基二基基團係通過一鍵或-CO-連接，

R^9為氫、C_1-C_4烷基，或選自於下式：



R^8係獨立地為氫或C_1-C_4烷基，

Ar^1與Ar^2係獨立地為芳基或雜芳基，其係選擇性地以一或多個鹵素（如氟、氯、溴、或碘）、腈、羥基、C_1-C_4烷基、或其組合取代，

L_M為一連接部分，其包含選自於醯胺、胺、酯、胺甲酸酯、脲、硫醚、硫胺甲酸酯、硫碳酸酯、及硫脲之官能基，

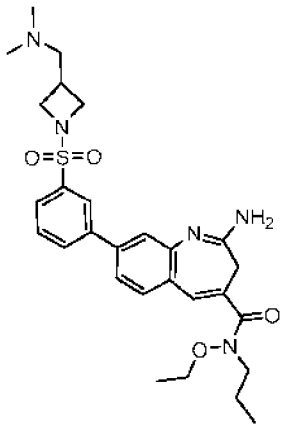
r為1至50之整數，

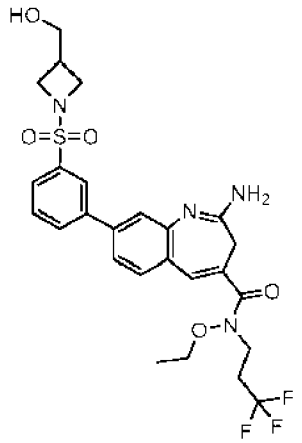
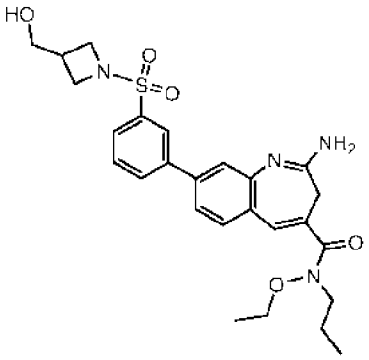
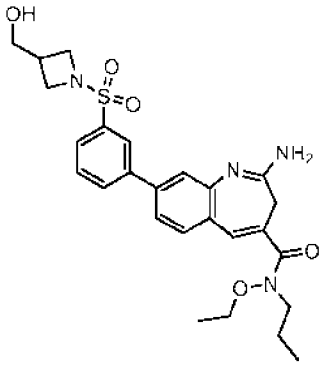
「Ms」為巨分子撐體，以及

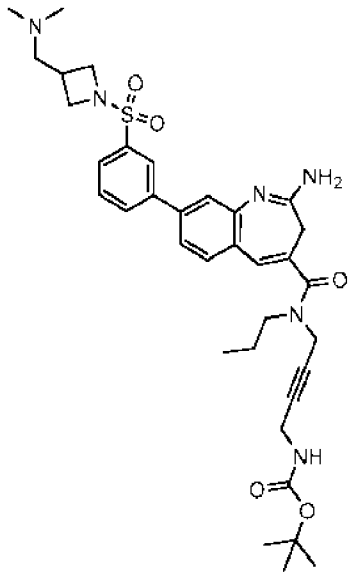
每一波浪線（ ~ ）代表一個連接點。

【0353】 C類TLR8促效劑化合物之非侷限實例係提供於表1b中。

【0354】 表1b：化合物1.70至1.74

化合物	結構
1.70	

化合物	結構
1.71	
1.72	
1.73	

化合物	結構
1.74	

【0355】 **連接子**

【0356】 共軛物包括連接子，其連接抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與至少一免疫刺激性化合物（如骨髓細胞促效劑）。連接子可為諸如可斷裂或非可斷裂之連接子。共軛物可包含多個連接子。共軛物中之連接子可為相同之連接子或不同之連接子。

【0357】 所屬領域具有通常知識者將理解到，連接子連接免疫刺激性化合物（如骨髓細胞促效劑）與抗體或其抗原結合片段，其係藉由在一位置與化合物形成共價鍵聯且在另一位置與抗體或其抗原結合片段形成共價鍵聯。共價鍵聯可藉由連接子上之官能基與免疫刺激性化合物和抗體或其抗原結合片段上之官能基間之反應形成。本文中使用的表現「連接子」可包括：（i）未經連接形式之連接子，其可包括能共價連接連接子與免疫刺激性化合物之官能基及能共價連接連接子與抗體或其抗原結合片段之官能基；（ii）部分經連接形式之連接子，其可包括能共價連接連接子與抗體或其抗原結合片段且可共價連接免疫刺激性化合物之官能基，反之亦然；（iii）完全經連接形式之連接子，其可共價連接免

疫刺激性化合物和抗體或其抗原結合片段兩者。在一些特殊具體實施例中，連接子上之官能基及連接子與抗體或其抗原結合片段之間形成之共價鍵聯可具體地以*R*x與*R*x'分別表示。

【0358】 連接子可為短的或長的，以及可斷裂的或非可斷裂。連接子可包含具有不同特徵的鏈段，如撓性鏈段或剛性鏈段、親水鏈段及/或疏水鏈段。連接子對於細胞外環境可為化學穩定的，如在血流中化學穩定的，及/或可包括不穩定的鍵聯。連接子可包括設計成在細胞內專一性地或非專一性地斷裂及/或破壞或以其他方式分解的鍵聯。可斷裂之連接子可對酵素的特定位點敏感，如與癌細胞相鄰之溶酶體或細胞外空間。

【0359】 可斷裂之連接子可包括纈胺酸-瓜胺酸胜肽、纈胺酸-丙胺酸胜肽、苯基丙胺酸-離胺酸、或其他胜肽，如形成蛋白酶辨識與斷裂位點的胜肽。此一含有胜肽之連接子可含有五氟苯基基團。含有胜肽之連接子可包括琥珀醯亞胺或馬來醯亞胺基團。含有胜肽之連接子可包括對胺基苯甲酸（PABA）基團。含有胜肽之連接子可包括胺基苄氧基羰基（PABC）基團。含有胜肽之連接子可包括PABA或PABC基團及五氟苯基基團。含有胜肽之連接子可包括PABA或PABC基團及琥珀醯亞胺基團。含有胜肽之連接子可包括PABA或PABC基團及馬來醯亞胺基團。

【0360】 非可斷裂之連接子通常為蛋白酶不敏感的，且對細胞內過程不敏感。非可斷裂之連接子可包括馬來醯亞胺基團。非可斷裂之連接子可包括琥珀醯亞胺基團。非可斷裂之連接子可為馬來醯亞胺-烷基-C（O）-連接子。非可斷裂之連接子可為馬來醯亞胺己醯基連接子。馬來醯亞胺己醯基連接子可為N-馬來

醯亞胺甲基環己烷-1-羧酸酯。馬來醯亞胺己醯基連接子可包括琥珀醯亞胺基團。馬來醯亞胺己醯基連接子可包括五氟苯基基團。

【0361】 連接子可為馬來醯亞胺己醯基與一或多個聚乙二醇分子的組合。連接子可為馬來醯亞胺-PEG4連接子。連接子可為含有琥珀醯亞胺基之馬來醯亞胺己醯基連接子與一或多個聚乙二醇分子的組合。連接子可為含有五氟苯基之馬來醯亞胺己醯基連接子與一或多個聚乙二醇分子的組合。連接子可含有連接至聚乙二醇分子的馬來醯亞胺，其中聚乙二醇可容許更多的連接子撓性或可用於延長連接子長度。

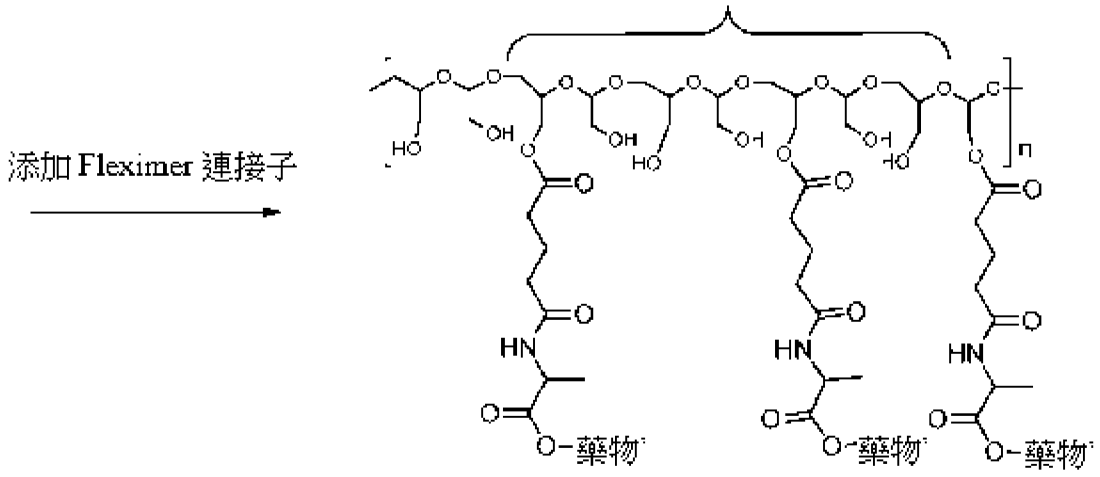
【0362】 連接子可為（馬來醯亞胺己醯基）-（纈胺酸-丙胺酸）-（對胺基苄氧基羰基）連接子。連接子可為（馬來醯亞胺己醯基）-（纈胺酸-瓜胺酸）-（對胺基苄氧基羰基）連接子。連接子可為（馬來醯亞胺己醯基）-（苯基丙胺酸-離胺酸）-（對胺基苄氧基羰基）連接子。

【0363】 連接子亦可含有伸烷基、伸烯基、伸炔基、聚醚、聚酯、聚醯胺、聚胺基酸、胜肽、多胜肽、可斷裂胜肽、及/或胺基苄基-胺甲酸酯之鏈段。連接子一端可含有馬來醯亞胺且另一端可含有N-羥基琥珀醯亞胺基酯。連接子可含有離胺酸，其中N端胺係經乙醯化，以及纈胺酸-瓜胺酸、纈胺酸-丙胺酸、或苯基丙胺酸-離胺酸斷裂位點。連接子可為由微生物轉麩醯胺酸酶產生的連接，其中該連接可在含胺部分與經基因工程改造而含有麩醯胺酸的部分之間創建，係因該酵素在麩醯胺酸側鏈之醯基與離胺酸鏈之一級胺之間催化形成一鍵。連接子可含有一反應性一級胺。連接子可為轉肽酶A連接子。轉肽酶A連接子可由轉肽酶A酵素創建，其係融合LXPTG辨識模體（SEQ ID NO：32）與N端GGG模體

以再生一天然醯胺鍵。所創建的連接子可因此鍵聯至一連接至LXPTG辨識模體（SEQ ID NO：32）的部分，其中一部分連接至N端GGG模體。連接子可為在一個部分（moiety）上的非天然胺基酸與肟鍵反應之間創建的鍵聯，該肟鍵係藉由在另一部分上以烷氧基胺修飾酮基而形成。一個部分可為共軛物之一部分。一個部分可為抗體之一部分，如一抗體。一個部分可為免疫刺激性化合物之一部分，如骨髓細胞促效劑。一個部分可為結合結構域之一部分。連接子可為未經取代或諸如以取代基取代。取代基可包括諸如羥基、胺基、硝基、氰基、疊氮基、羧基、羧醛基、亞胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯氧基、醯胺基、及酯基。

【0364】 連接子可為多價的，使其共價鍵聯一個以上的免疫刺激性化合物與抗體或抗原結合片段上的單一位點，或為單價的，使其共價鍵聯單一免疫刺激性化合物與抗體或其抗原結合片段上的單一位點。

【0365】 本文描述了可用於連接許多免疫刺激性化合物與共軛物之抗體或其抗原結合片段的示例性多價連接子。舉例而言，Flexmer®連接子技術具有使高-DAR共軛物擁有良好物化性質的能力。如下所示，Flexmer®連接子技術係基於通過一系列酯鍵，將分子併入溶解性聚縮醛骨架中。該方法提供高負載性之共軛物（DAR高達20），同時維持良好的物化性質。此方法可與下列流程圖中所示之免疫刺激性化合物一起使用，其中「藥物'」意指免疫刺激性化合物。



【0366】 欲使用上述流程圖中之Fleximer®連接子技術，可存在脂族醇或將其導入免疫刺激性化合物中。隨後，將醇部分連接至丙胺酸部分，接著以合成方式併入Fleximer®連接子中。體外共軛物的微脂體加工可釋放母體含醇藥物。

【0367】 通過實例而非侷限之方式，以下描述了可包括在本文所述共軛物中之一些可斷裂與非可斷裂之連接子。

【0368】 可斷裂之連接子可為在體外與體內可斷裂。可斷裂之連接子可包括化學上或酵素學上不穩定或可降解之鍵聯。可斷裂之連接子可依賴細胞內之過程以釋放免疫刺激性化合物，如在細胞質中減少、暴露於溶酶體之酸性條件中、或利用細胞內之專一性蛋白酶或其他酵素進行斷裂。可斷裂之連接子可併入一或多個化學鍵，其係化學上或酵素學上可斷裂，而連接子之其餘部分可為非可斷裂。

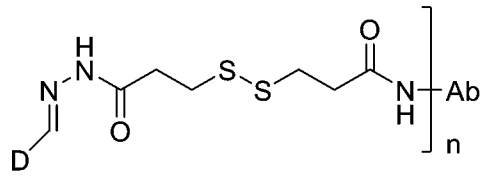
【0369】 連接子可含有一化學不穩定基團，如腙及/或二硫基團。含有化學不穩定基團的連接子可利用血漿與一些細胞質區室之間的差異性。可促進含有肼連接子之免疫刺激性化合物釋放的細胞內條件可為胞內體與溶酶體之酸性環境，而含有二硫之連接子在細胞質內可還原，其可含有高硫醇濃度，如麩胱甘肽。

可藉由在化學不穩定基團附近使用取代基導入空間障礙以增加含有化學不穩定基團之連接子的血漿中穩定性。

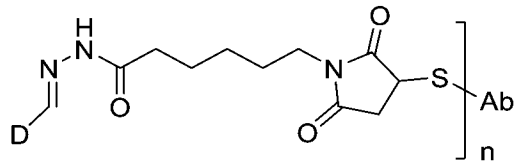
【0370】 酸不穩定基團（如腙）在血液之中性pH環境（pH 7.3~7.5）的全身性循環過程中可保持完整，且可水解，一旦共軛物經內化進入細胞中之弱酸性胞內體（pH 5.0~6.5）與溶酶體（pH 4.5~5.0）區室時，可釋放免疫刺激性化合物。此pH依賴性釋放機制可與免疫刺激性化合物之非專一性釋放有關。欲增加連接子之腙基團穩定性，可藉由化學修飾（如取代反應）改變連接子，容許調節以在溶酶體中達到更有效的釋放，並使循環的損失最小化。

【0371】 含有腙之連接子可包含額外之斷裂位點，如額外之酸不穩定斷裂位點及/或酵素學上不穩定斷裂位點。包含示例性含有腙之連接子的共軛物可包括諸如下列結構：

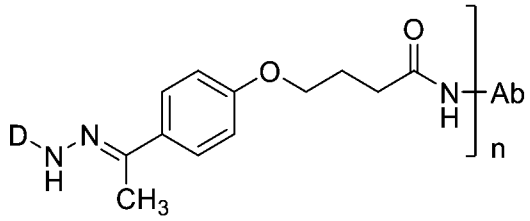
(Ia)



(Ib)



(Ic)



其中D為免疫刺激性化合物且Ab為抗體或其抗原結合片段，且n代表結合至抗體或其抗原結合片段之結合化合物的連接子（LP）數目。在諸如連接子（Ia）

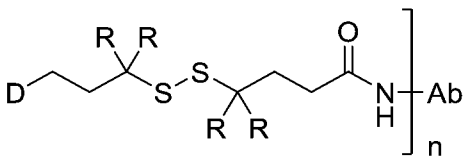
之特定連接子中，連接子可包含二個可斷裂基團，二硫與腙部分。針對此類連接子，未經修飾之游離免疫刺激性化合物的有效釋放可需要酸性pH或二硫還原反應與酸性pH。單一腙斷裂位點之連接子諸如（Ib）與（Ic）即有效。

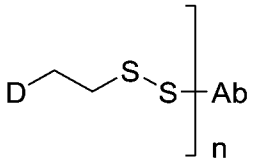
【0372】 可包括於連接子中之其他酸不穩定基團包括含有順式烏頭基之連接子。順式烏頭基化學可使用與醯胺鍵並列之羧酸，以在酸性條件下加速醯胺水解。

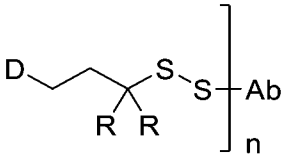
【0373】 可斷裂之連接子亦可包括二硫基團。二硫在生理學pH值下具有熱力學穩定性，且可設計成在細胞內部內化後釋放免疫刺激性化合物，其中相較於細胞外環境，細胞質可提供明顯更多的還原性環境。切斷二硫鍵可能需要存在細胞質硫醇輔因子，如（還原性）麩胱甘肽（GSH），使得含有二硫之連接子在循環中維持穩定，從而在細胞質中選擇性釋放免疫刺激性化合物。能使二硫鍵斷裂的細胞內酵素蛋白二硫異構酶或類似的酵素，亦可有助於細胞內二硫鍵的優先斷裂。GSH在細胞中的濃度範圍為0.5-10 mM，對比循環中明顯較低濃度的GSH或半胱胺酸（最豐富的低分子量硫醇），其濃度約為5 μM。腫瘤細胞中不規則的血流可導致缺氧狀態，造成還原性酵素的活性增強，因此麩胱甘肽的濃度更高。含有二硫之連接子的體內穩定性可藉由連接子的化學修飾（如使用與二硫鍵相鄰的空間障礙）而增強。

【0374】 包括含有二硫之連接子的免疫刺激性共軛物可包括下列結構：

(IIa)



(IIb) 

(IIc) 

其中D為免疫刺激性化合物且Ab為抗體或其抗原結合片段，且n代表結合至抗體或其抗原結合片段之連接子的化合物數目，且R每一者係獨立地選自於諸如氫或烷基。鄰近二硫鍵的空間障礙增加，可增加連接子的穩定性。當一或多個R基團係選自於較低級烷基（如甲基）時，諸如（IIa）與（IIc）等結構可顯示體內穩定性增加。

【0375】另一類可用之連接子為可由酵素專一性斷裂的連接子。舉例而言，連接子可由溶酶體酶斷裂。此類連接子可以胜肽為主或可包括胜肽區，其可作為酵素的受質。以胜肽為主之連接子可比化學不穩定之連接子在血漿與細胞外環境中更穩定。

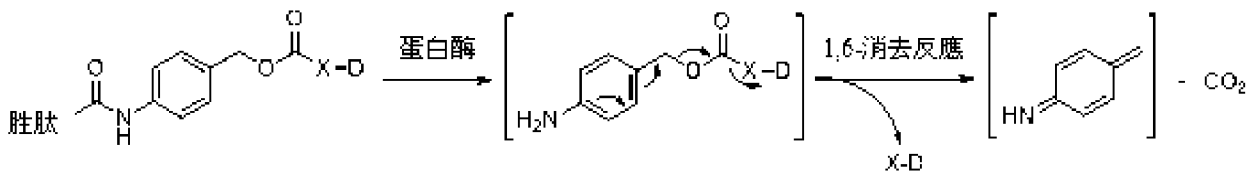
【0376】胜肽鍵可具有良好的血清穩定性，係因相較於溶酶體，溶酶體蛋白水解酵素由於內源性抑制劑與血液之不利pH值，在血液中的活性很低。由於溶酶體蛋白酶（如細胞自溶酶與胞漿素）的作用，免疫刺激性化合物可從抗體或其抗原結合片段釋出。彼等蛋白酶可在特定腫瘤組織中以高的含量存在。連接子可由溶酶體酶斷裂。溶酶體酶可為諸如細胞自溶酶B、細胞自溶酶S、β-葡萄糖醛酸酶、或β-半乳糖苷酶。

【0377】 可斷裂胜肽可選自於四胜肽（如Gly-Phe-Leu-Gly、Ala-Leu-Ala-Leu）、二胜肽（如Val-Cit、Val-Ala、及Phe-Lys）、或其他胜肽。相較於更長的胜肽，二胜肽可具有更低的疏水性，其取決於胜肽的組成物。

【0378】 在本文所述之免疫刺激性共軛物中，可使用多種二胜肽為主之可斷裂連接子。

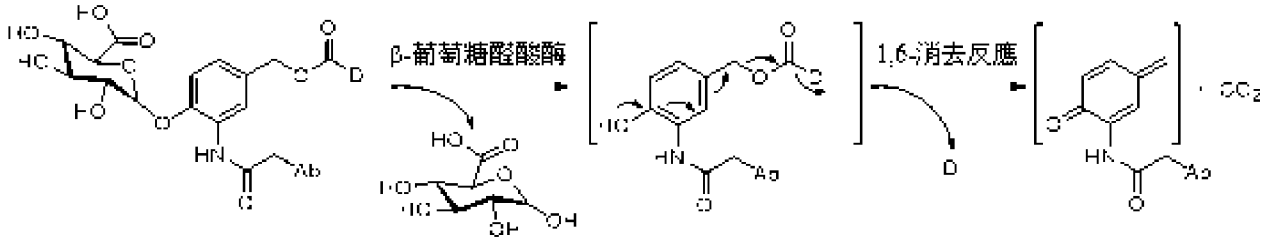
【0379】 酵素學上可斷裂之連接子可包括一自毀性間隔子（self-immolative spacer），以在空間上將免疫刺激性化合物與酵素斷裂位點分開。免疫刺激性化合物與胜肽連接子的直接連接，可造成免疫刺激性化合物或免疫刺激性化合物之胺基酸加成物的蛋白分解性釋放，從而減弱其活性。自毀性間隔子的使用，可使得在醯胺鍵水解時消除完全活化、化學上未經修飾之免疫刺激性化合物。

【0380】 一自毀性間隔子可為雙功能性對胺基苄基醇基團（PABA），其可通過胺基連接至胜肽，形成醯胺鍵，而含有胺之免疫刺激性化合物可通過胺甲酸酯官能性連接至連接子之苄基羥基（以得對醯胺基苄基胺甲酸酯，PABC）。所得之前免疫刺激性化合物可在蛋白酶介導之斷裂時活化，導致1,6-消去反應釋放未經修飾之免疫刺激性化合物、二氧化碳、及連接子的其餘部分。下列流程圖說明對醯胺基苄基胺甲酸酯的斷裂及免疫刺激性化合物的釋出：



其中X-D代表未經修飾之免疫刺激性化合物，且鄰近「胜肽」之羰基為胜肽之一部分。亦說明了此自毀性基團的雜環性變體。

【0381】 酵素學上可斷裂之連接子可為β-葡萄糖醛酸為主之連接子。免疫刺激性化合物的輕鬆釋放可通過由溶酶體酶β-葡萄糖醛酸酶的β-葡萄糖醛酸苷糖苷鍵斷裂而實現。此酵素可大量存在於溶酶體內，且在一些腫瘤類型中過度表現，而細胞外的酵素活性可能較低。β-葡萄糖醛酸為主之連接子可用於避免免疫刺激性共軛物由於β-葡萄糖醛酸苷的親水性而發生聚集的趨勢。在特定具體實施例中，β-葡萄糖醛酸為主之連接子可將抗體或其抗原結合片段連接至疏水性免疫刺激性化合物。下列流程圖說明了免疫刺激性化合物（D）從含有如下所示之β-葡萄糖醛酸為主之連接子的免疫刺激性共軛物釋出，其中Ab代表抗體或其抗原結合片段。



【0382】 有多種以可斷裂β-葡萄糖醛酸為主之連接子適用於鍵聯藥物，如已有描述連接抗體的奧裡司他丁（auristatins）、喜樹鹼（camptothecin）、及多柔比星（doxorubicin）類似物、CBI小溝結合物、及賽泊因（psymberin）抗體。彼等β-葡萄糖醛酸為主之連接子可用於本文所述之共軛物。在特定具體實施例中，酵素學上可斷裂之連接子為β-半乳糖苷為主之連接子。β-半乳糖苷大量存在於溶酶體內，而細胞外的酵素活性較低。

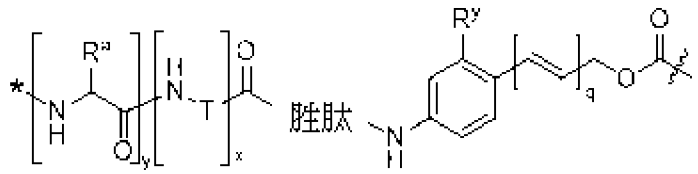
【0383】 此外，含有酚基之免疫刺激性化合物可通過酚氧共價結合至連接子。一此類連接子依賴一方法，其中二胺基乙烷「間隔鍵聯」係用於結合常規「PABO」為主之自毀性基團以遞送酚。

【0384】 可斷裂之連接子可包括非可斷裂部分或鏈段，且/或可斷裂 鏈段或部分可包括在一非可斷裂之連接子中以使其可斷裂。僅作為示例，聚乙二醇（PEG）與相關之聚合物在聚合物主鏈中可包括可斷裂基團。舉例而言，聚乙二醇或聚合物連接子可包括一或多個可斷裂基團，如二硫、腙、或二胜肽。

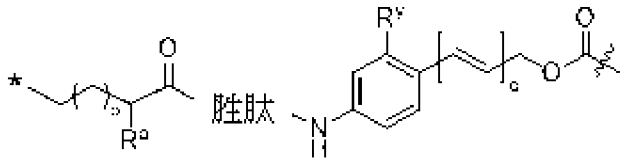
【0385】 可包括在連接子中之其他可裂解鍵聯可包括酯鍵聯，其係由PEG羧酸或活化之PEG羧酸與免疫刺激性化合物上的醇基反應形成，其中此類酯基可在生理條件下水解，以釋出免疫刺激性化合物。水解性可降解鍵聯可包括但不侷限於，碳酸酯鍵聯；胺與醛反應產生的亞胺鍵；醇與磷酸基反應形成的磷酸酯鍵聯；醛與醇的反應產物縮醛鍵聯；或甲酸酯鍵，是甲酸酯與醇的反應產物硫酯鍵聯；以及由亞磷醯胺基形成的寡核苷酸鍵聯，包括但不侷限於，在聚合物末端，及寡核苷酸之5'羥基。

【0386】 連接子可含有一酵素學上可斷裂胜肽部分，如包含結構式（IIIa）、（IIIb）、（IIIc）、或（IIId）的連接子：

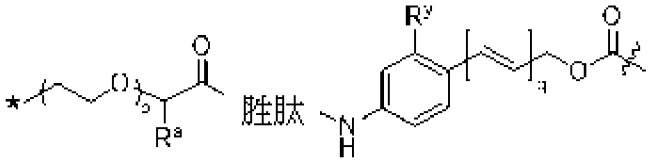
(IIIa)



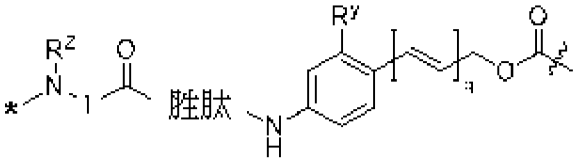
(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

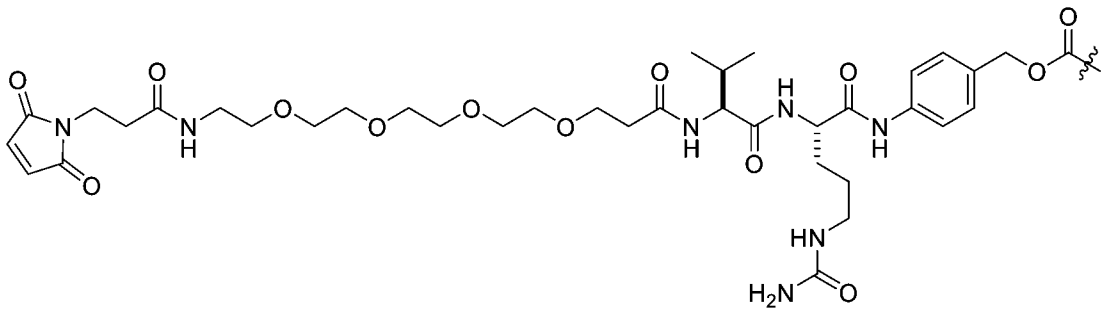


或其醫藥上可接受之鹽類，其中「胜肽」代表一可由溶酶體酶斷裂的胜肽（以N→C之位向表示，其中胜肽包括胺基與羧基「端」）；T代表一包含一或多個乙二醇單元之聚合物或伸烷基鏈，或其組合；R^a係選自於氫、烷基、磺酸酯、及甲基磺酸酯；R^y為氫或C_{1-4}烷基-$(O)_r$-(C_{1-4}伸烷基)$_s$-G^1 or C_{1-4}烷基-(N)-[(C_{1-4}伸烷基)-G^1]$_2$；R^z為C_{1-4}烷基-$(O)_r$-(C_{1-4}伸烷基)$_s$-G^2；G^1為SO_3H、CO_2H、PEG 4-32、或糖部分；G^2為SO_3H、CO_2H、或PEG 4-32部分；r為0或1；s為0或1；p為0至5範圍內之整數；q為0或1；x為0或1；y為0或1；代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點；以及*代表結合至連接子之其餘部分的點。

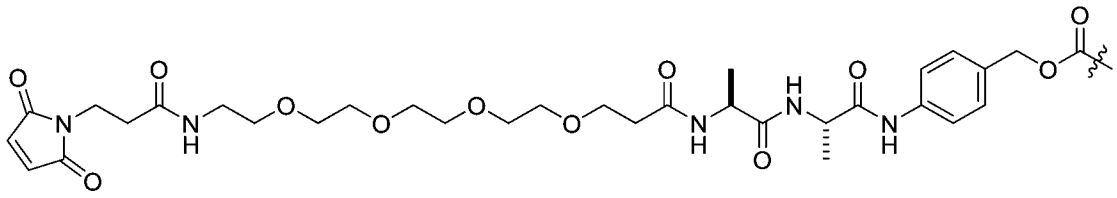
【0387】在特定具體實施例中，胜肽可選自於天然胺基酸、非天然胺基酸、或其組合。在特定具體實施例中，胜肽可選自於三胜肽或二胜肽。在特定具體實施例中，二胜肽可包含L-胺基酸，且係選自於：Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；Val-Ala；Phe-Lys；Lys-Phe；Val-Lys；Lys-Val；Ala-Lys；Lys-Ala；Phe-Cit；Cit-Phe；Leu- Cit；Cit-Leu；Ile-Cit；Cit-Ile；Phe-Arg；Arg-Phe；Cit-Trp；以及Trp-Cit，或其鹽類。

【0388】依據結構式（IIIa）之連接子之示例性具體實施例係如下圖所示（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的反應性基團）：

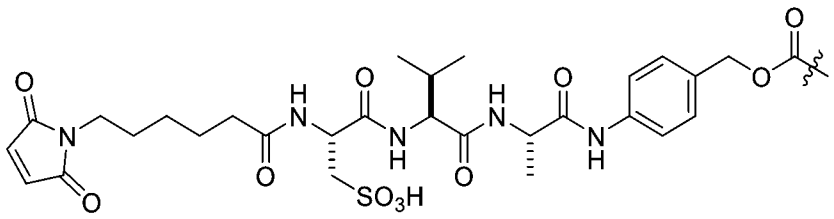
(IIIa.1)



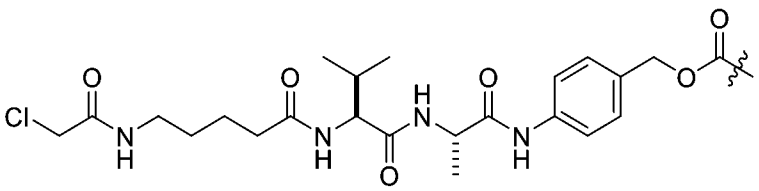
(IIIa.2)



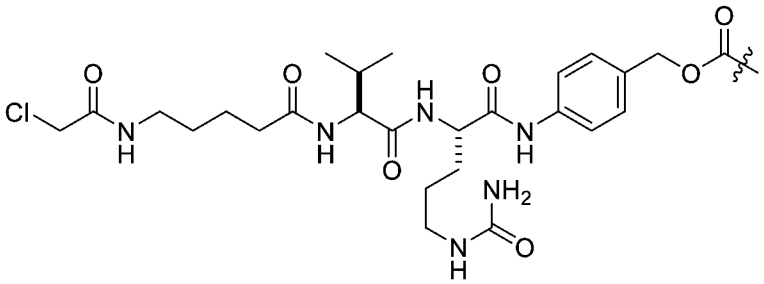
(IIIa.3)



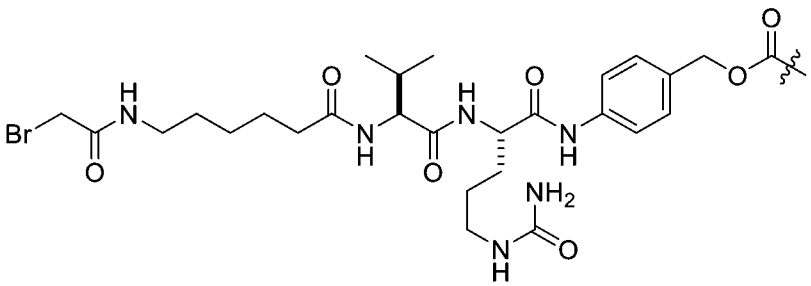
(IIIa.4)



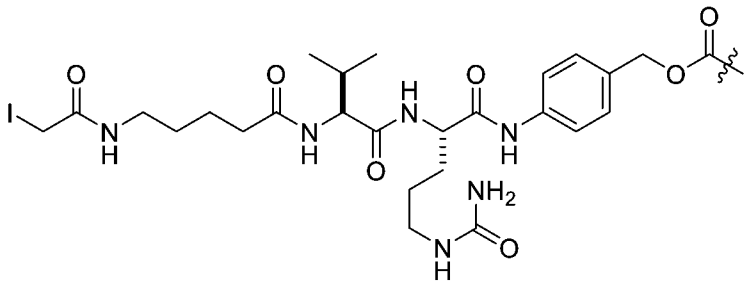
(IIIa.5)



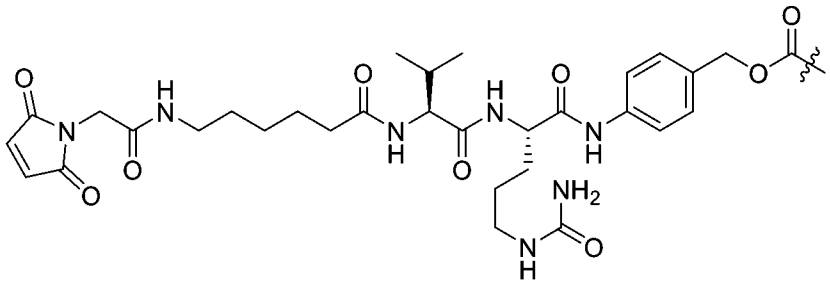
(IIIa.6)



(IIIa.7)



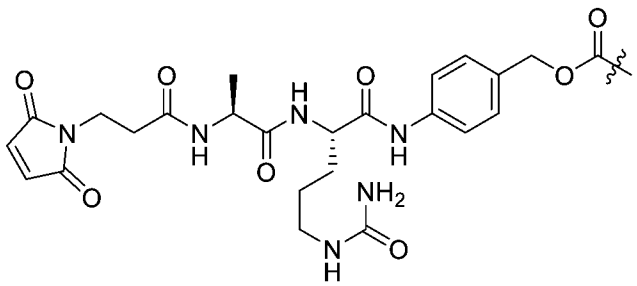
(IIIa.8)



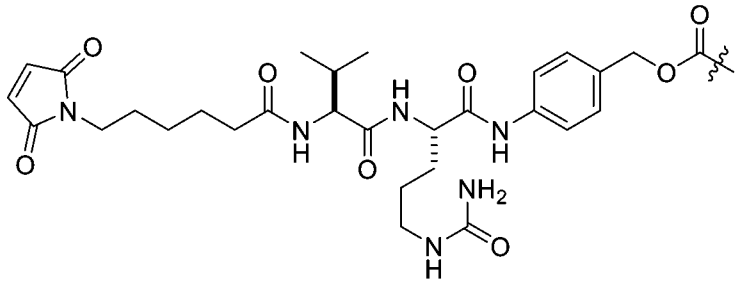
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物的連接位點。

【0389】 依據結構式（IIIb）、（IIIc）、或（IIId）之連接子（其可包括於本文所述之共軛物中）之示例性具體實施例，可包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子可包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的反應性基團）：

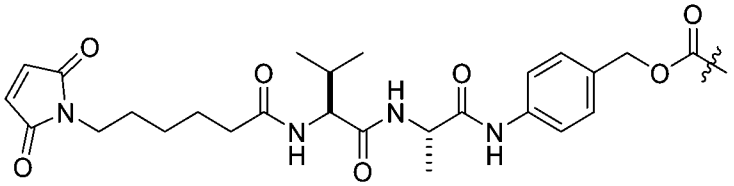
(IIIb.1)



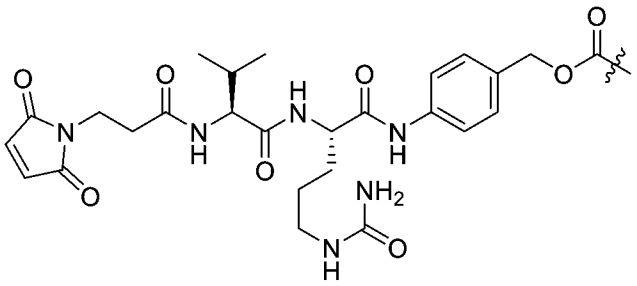
(IIIb.2)



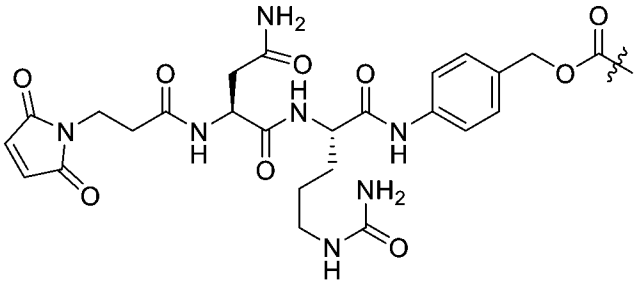
(IIIb.3)



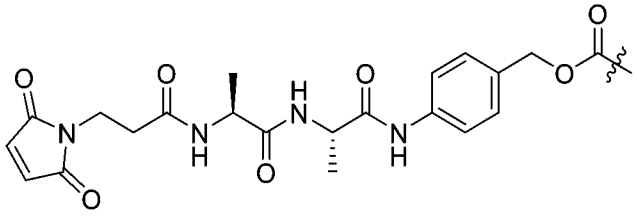
(IIIb.4)



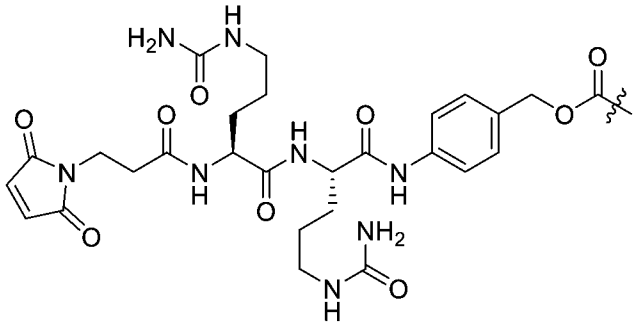
(IIIb.5)



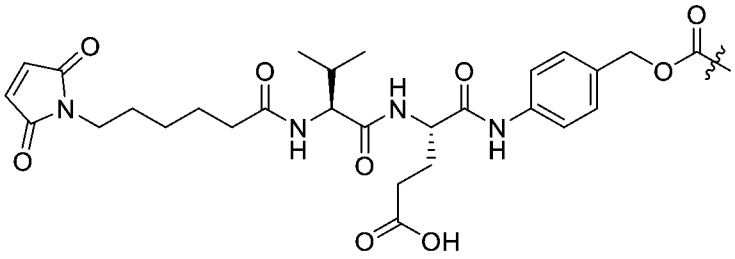
(IIIb.6)



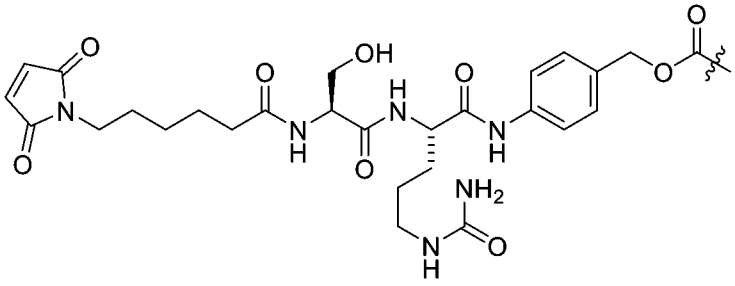
(IIIb.7)



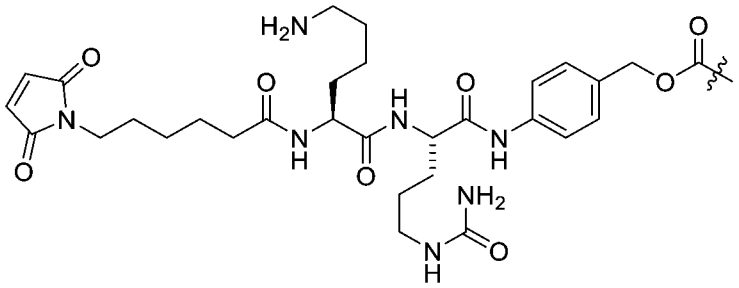
(IIIb.8)



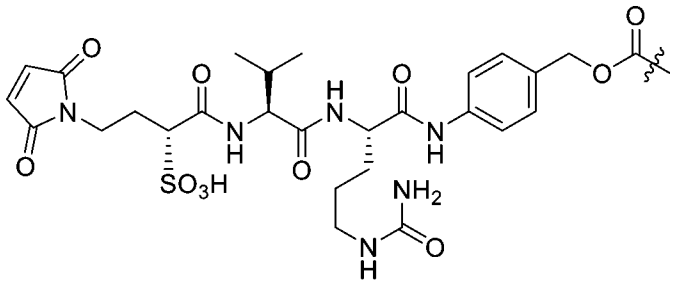
(IIIb.9)



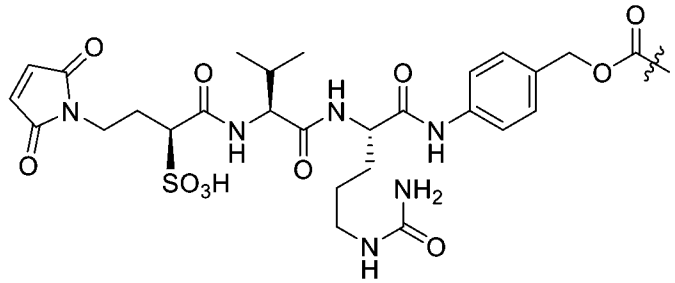
(IIIb.10)



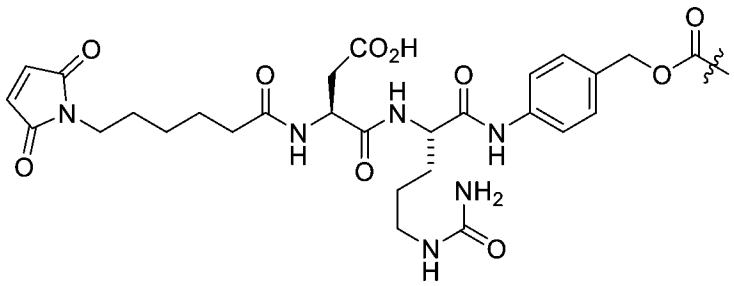
(IIIb.11)



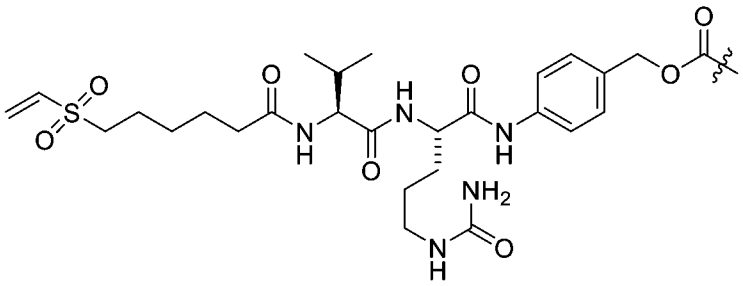
(IIIb.12)



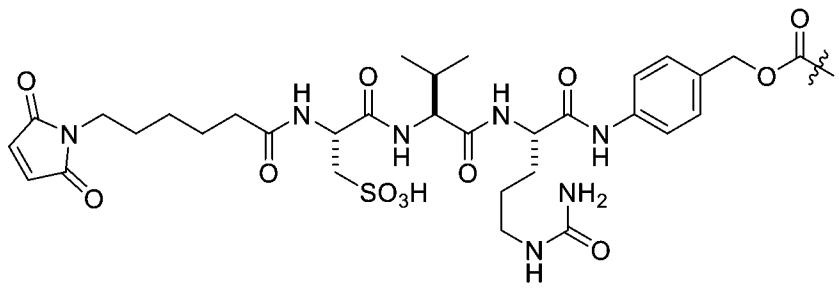
(IIIb.13)



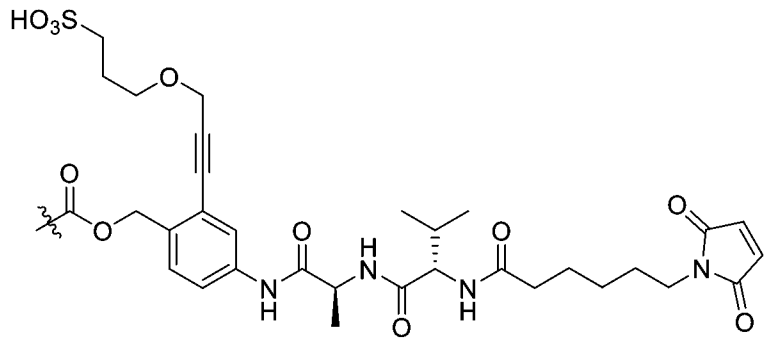
(IIIb.14)



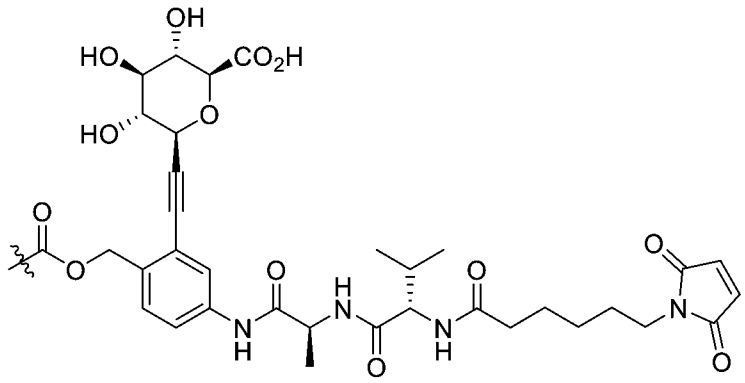
(IIIb.15)



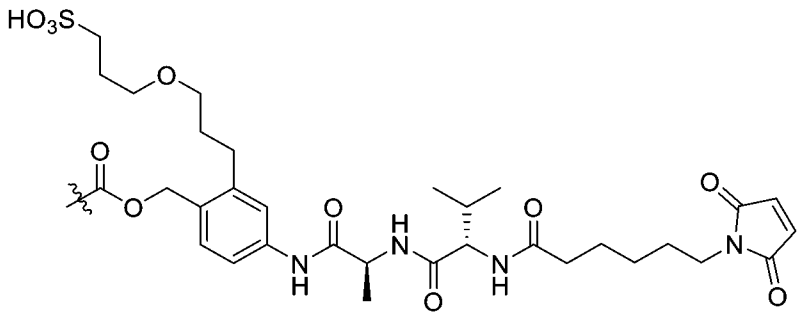
(IIIb.16)



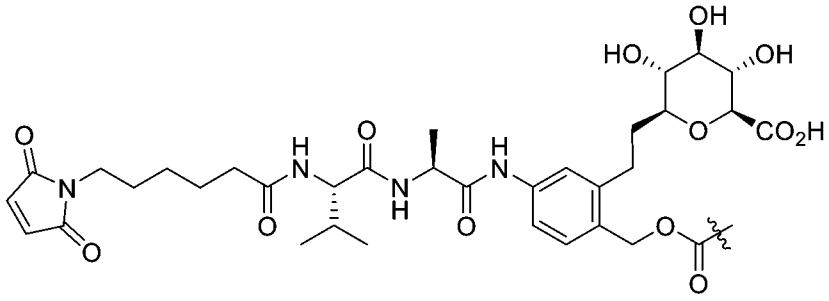
(IIIb.17)



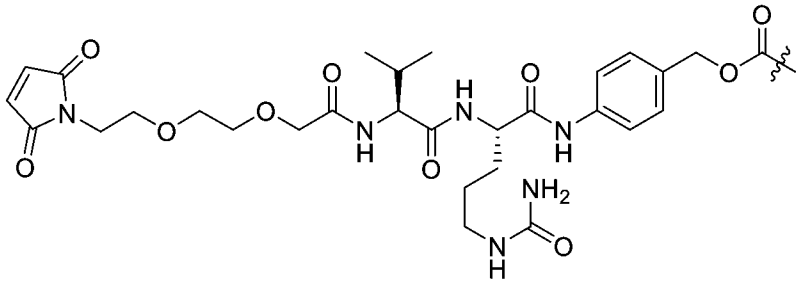
(IIIb.18)



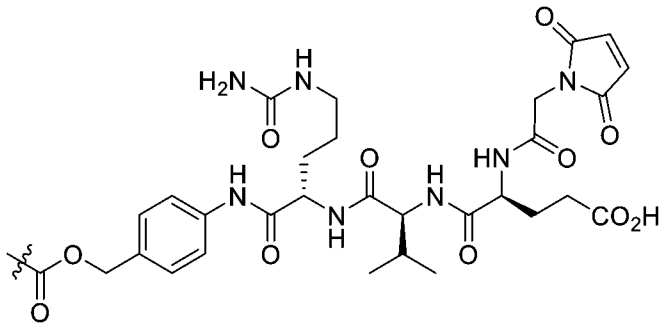
(IIIb.19)



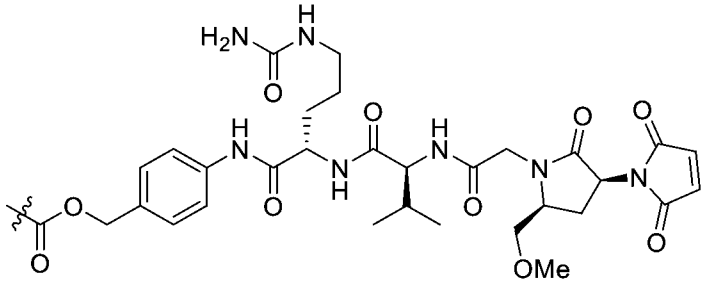
(IIIc.1)



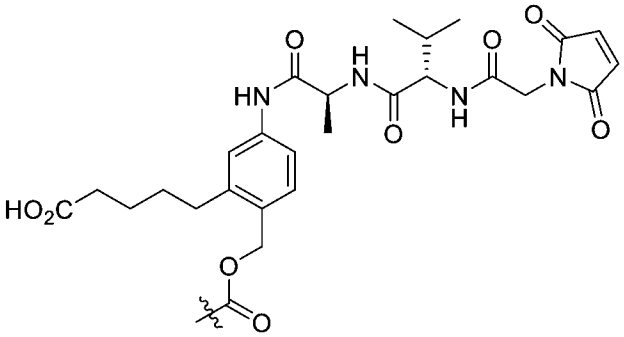
(IIIc.2)



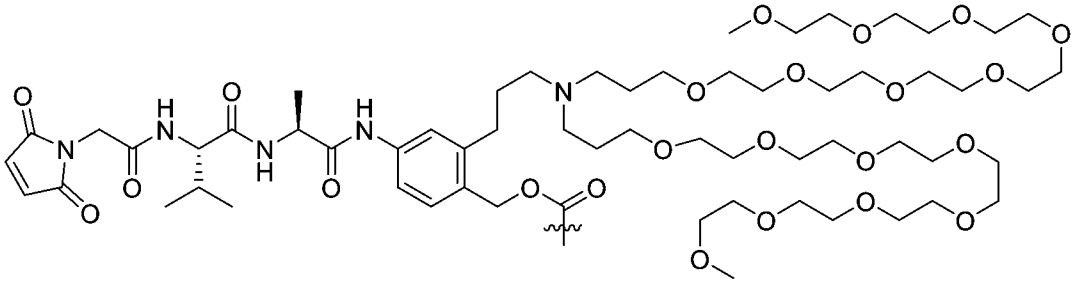
(IIIc.3)



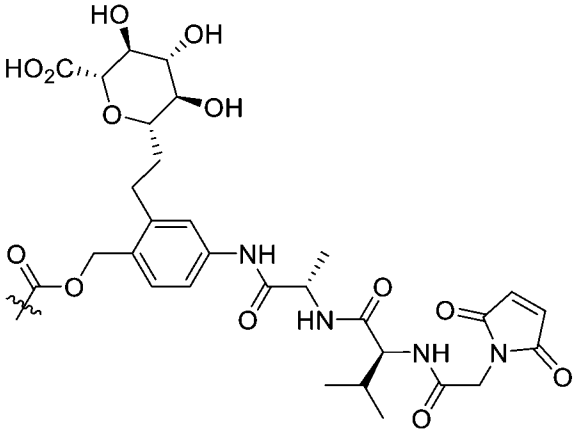
(IIIc.4)



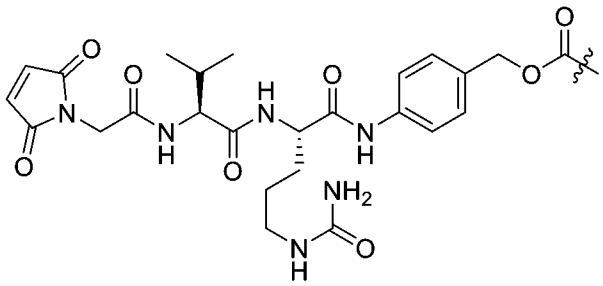
(IIIc.5)



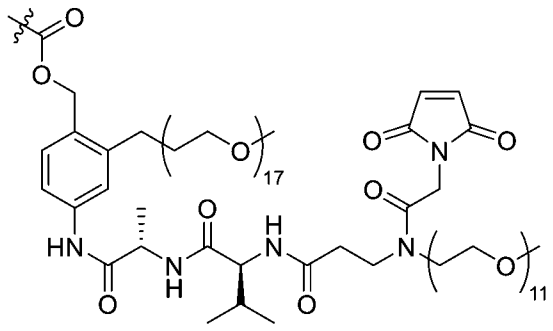
(IIIc.6)



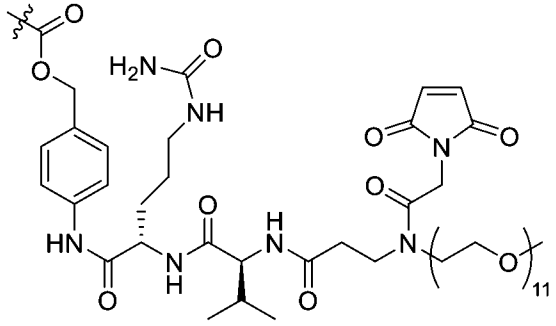
(IIIc.7)



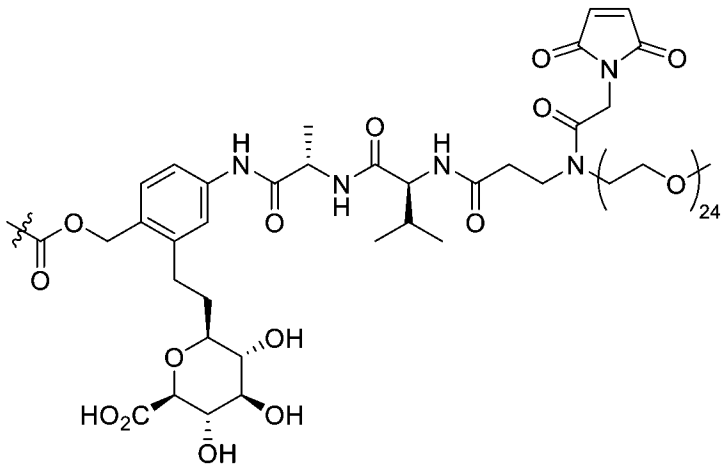
(IIId.1)



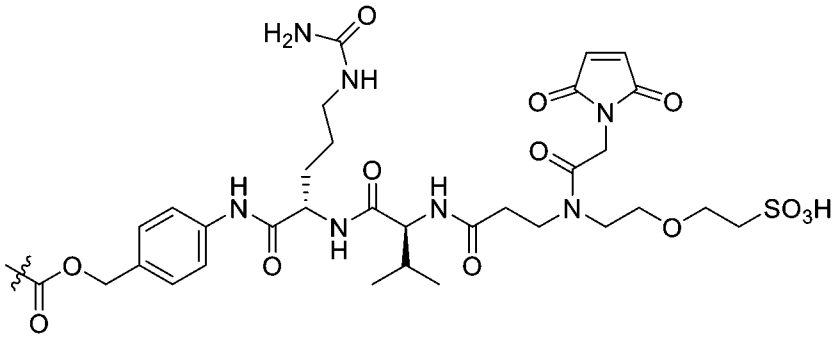
(IIId.2)



(IIId.3)



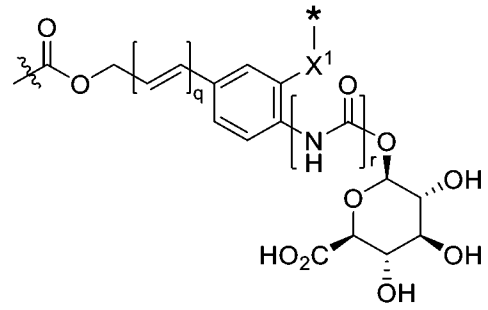
(IIId.4)



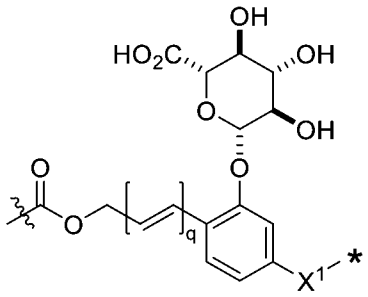
其中 〰 代表免疫刺激性化合物的連接位點。

【0390】連接子可含有一酵素學上可斷裂之糖部分，如包含結構式（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、或（IVe）的連接子：

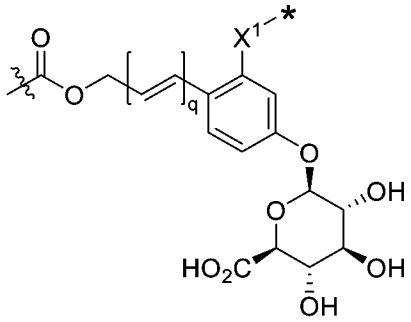
(IVa)



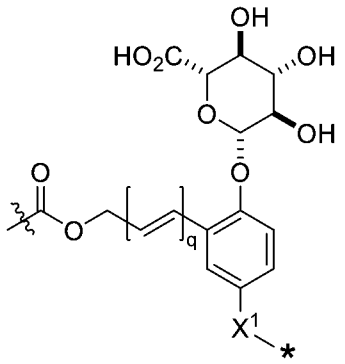
(IVb)

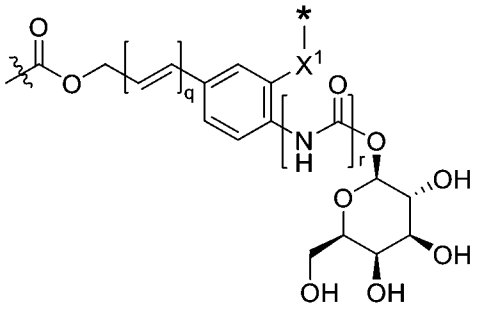


(IVc)



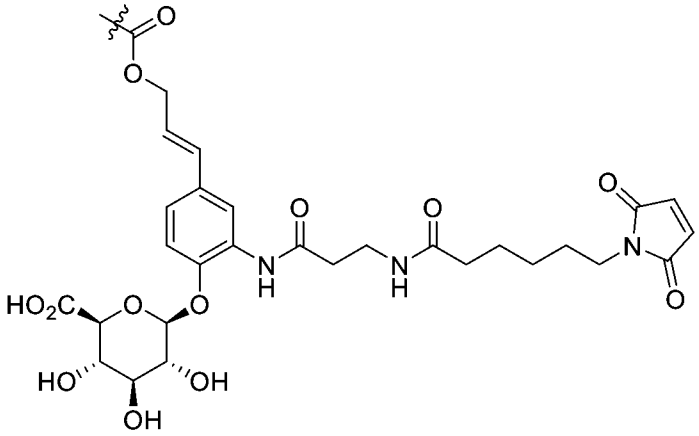
(IVd)

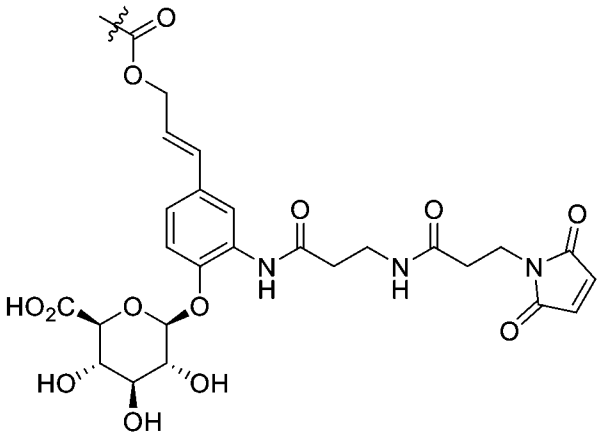


(IVe) 

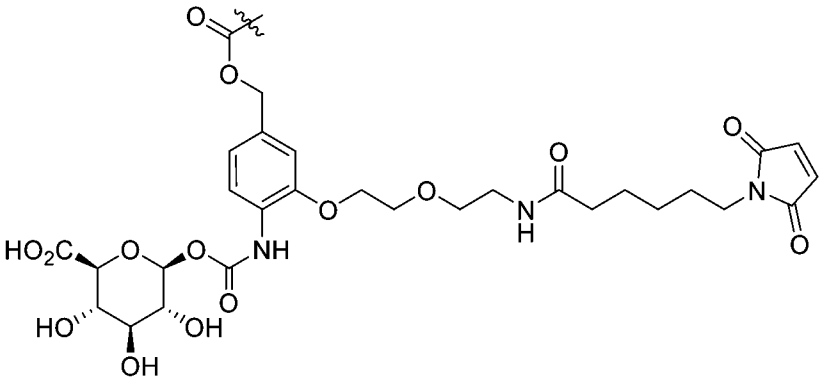
或其醫藥上可接受之鹽類，其中q為0或1；r為0或1；X^1為CH_2、O、或NH；〰代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點；以及*代表結合至連接子之其餘部分的點。

【0391】可包括在本文所述免疫刺激性共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（IVa）可包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

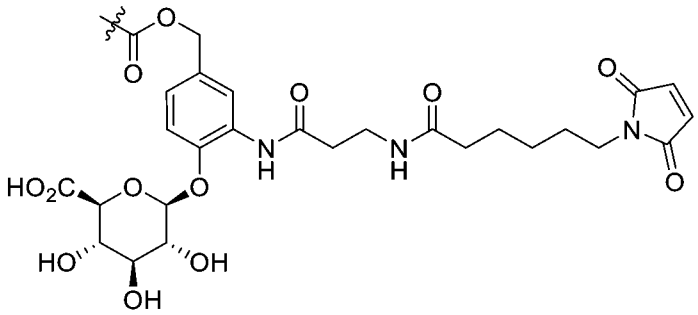
(IVa.1) 

(IVa.2) 

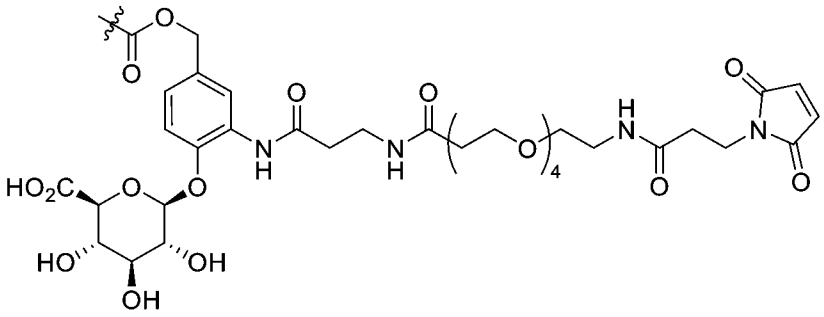
(IVa.3)



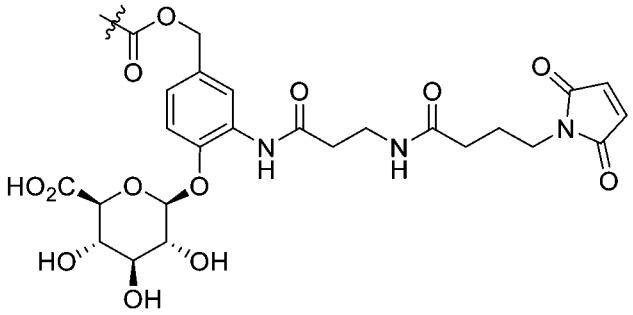
(IVa.4)



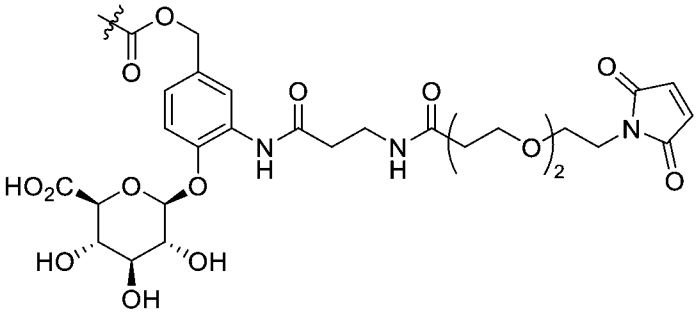
(IVa.5)



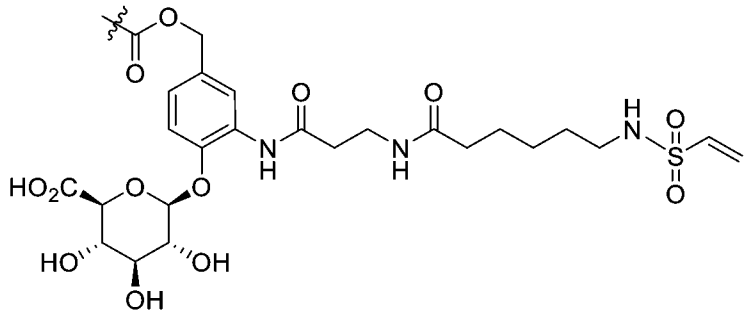
(IVa.6)



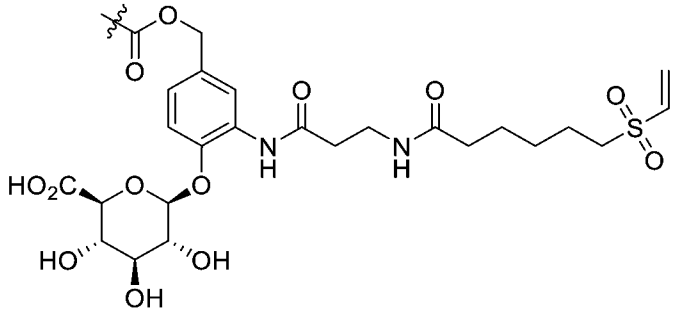
(IVa.7)



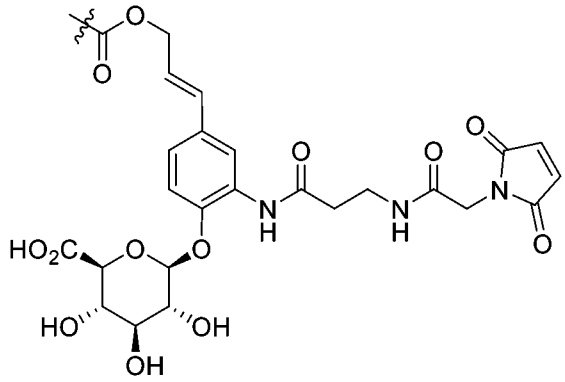
(IVa.8)



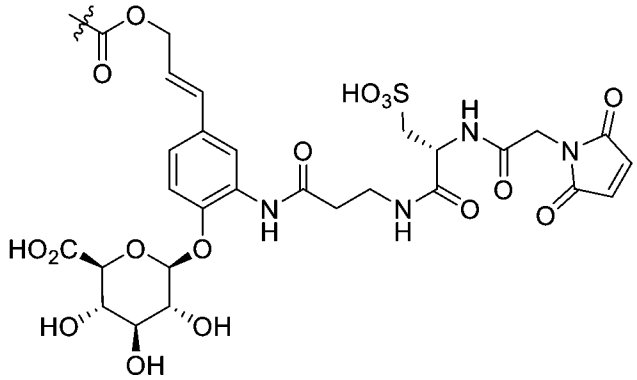
(IVa.9)



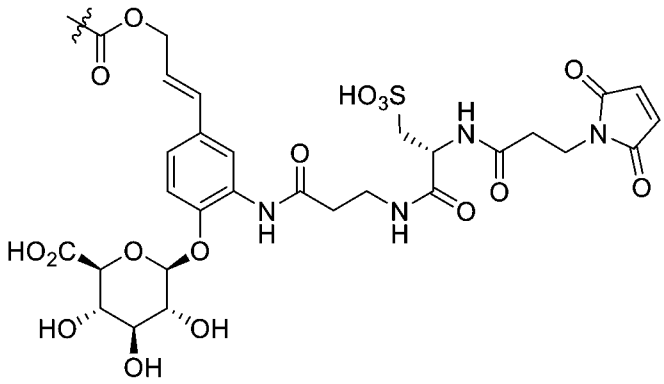
(IVa.10)



(IVa.11)



(IVa.12)

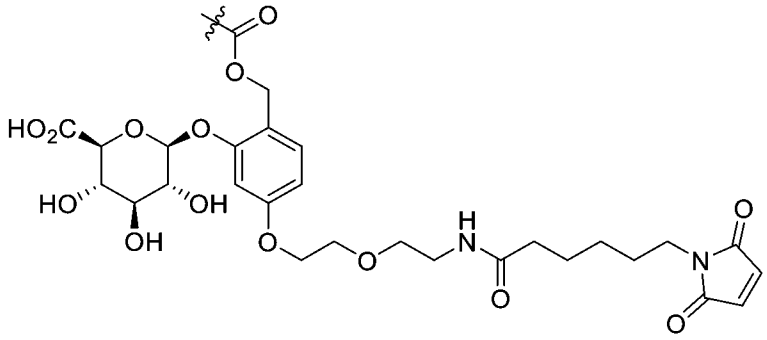


,

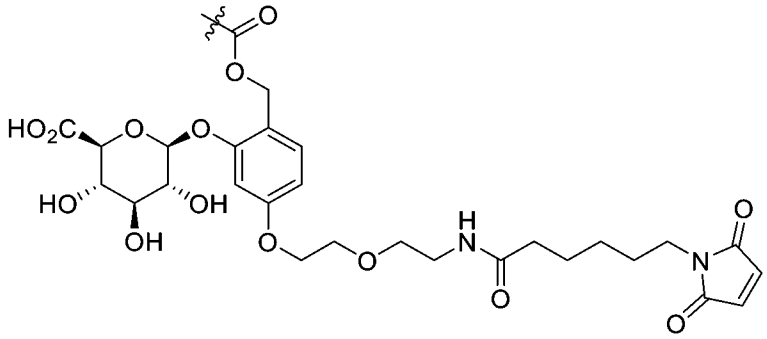
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物之連接點。

【0392】可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（IVb）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

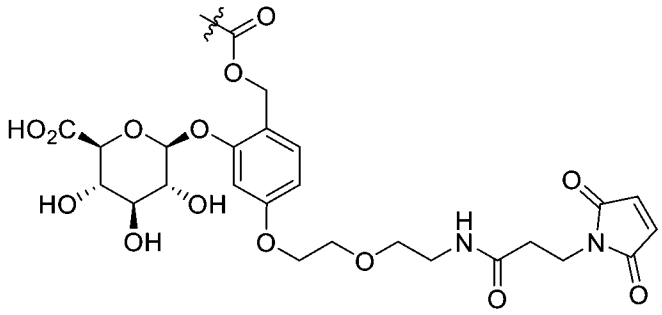
(IVb.1)



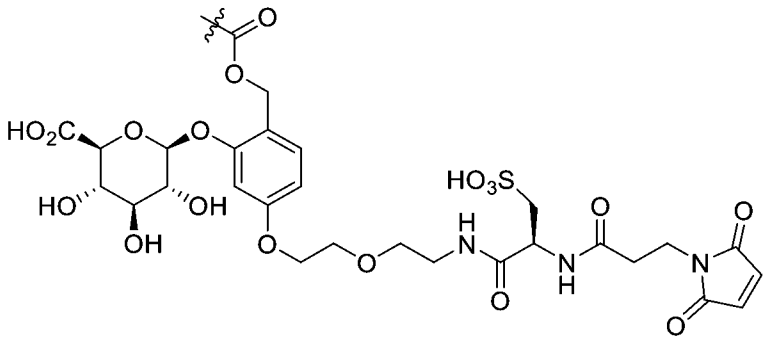
(IVb.1)



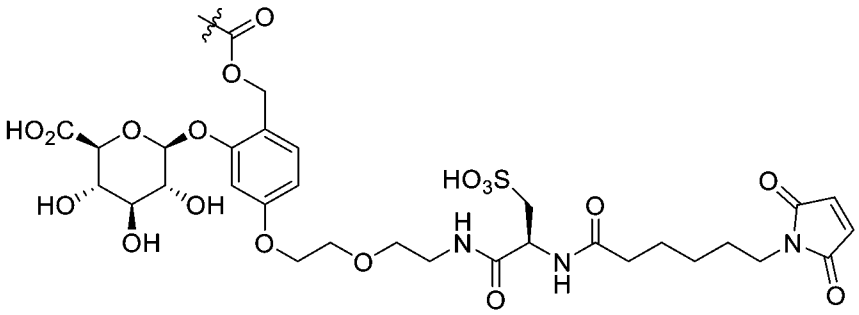
(IVb.2)



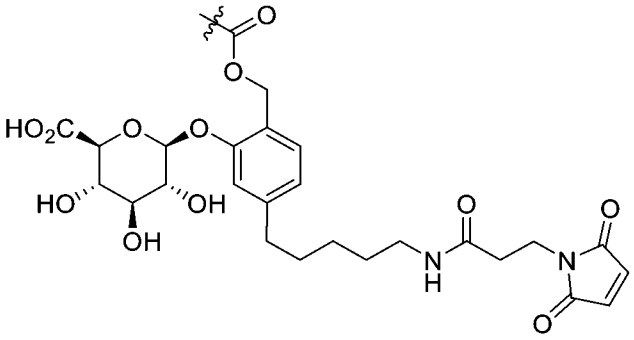
(IVb.3)



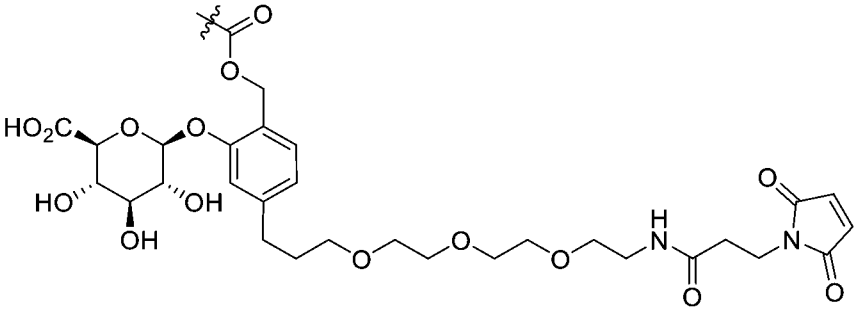
(IVb.4)



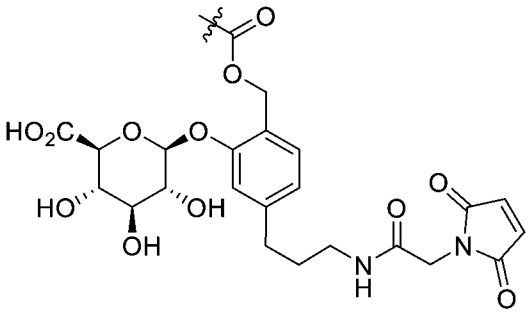
(IVb.5)



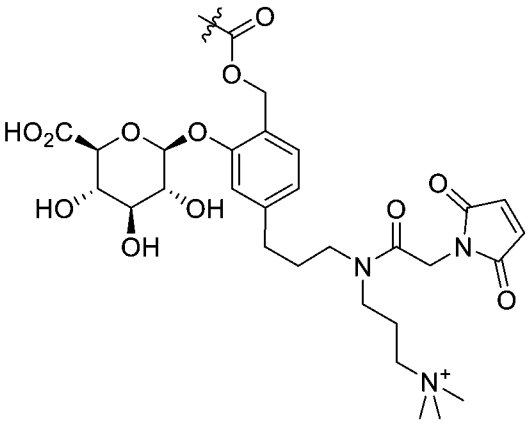
(IVb.6)

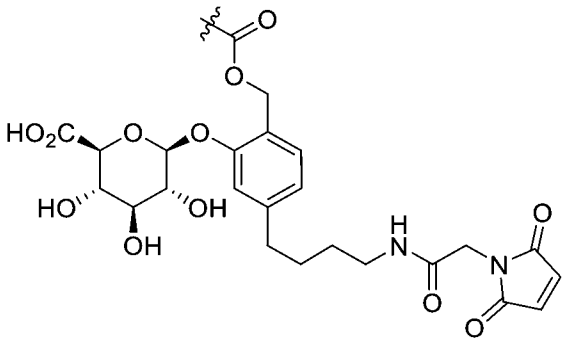


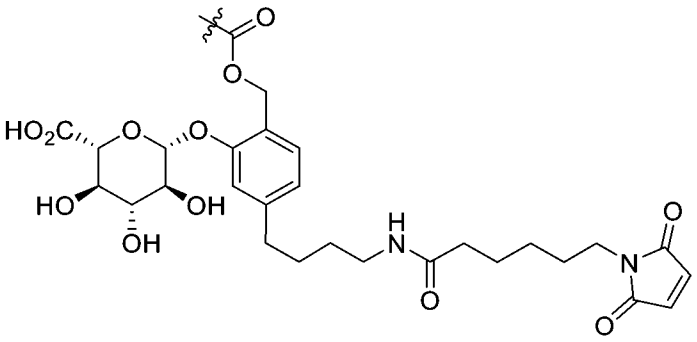
(IVb.7)



(IVb.8)



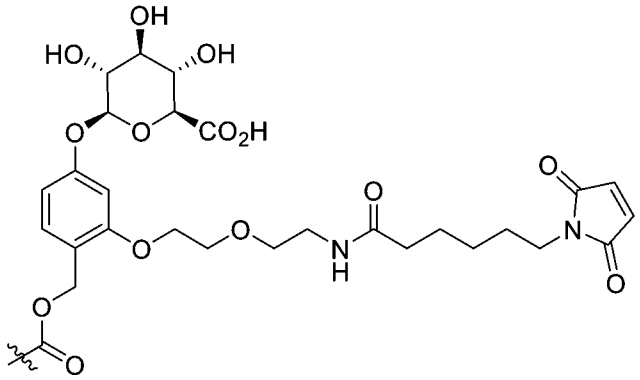
(IVb.9) 

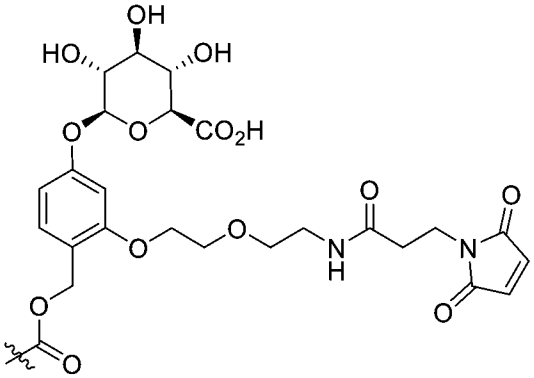
(IVb.10) 

，

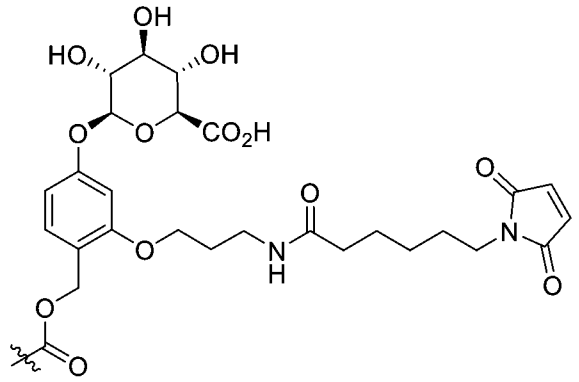
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物之連接點。

【0393】 可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（IVc）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

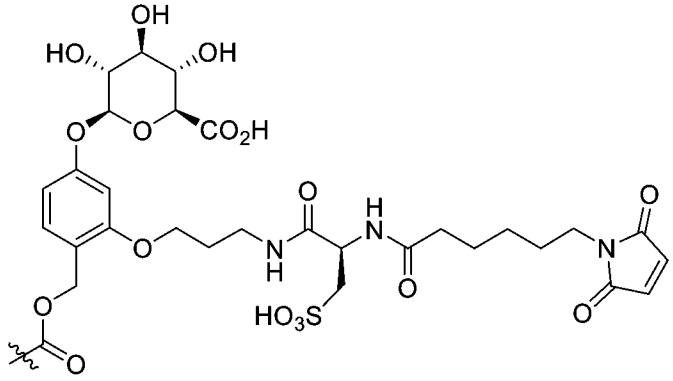
(IVc.1) 

(IVc.2) 

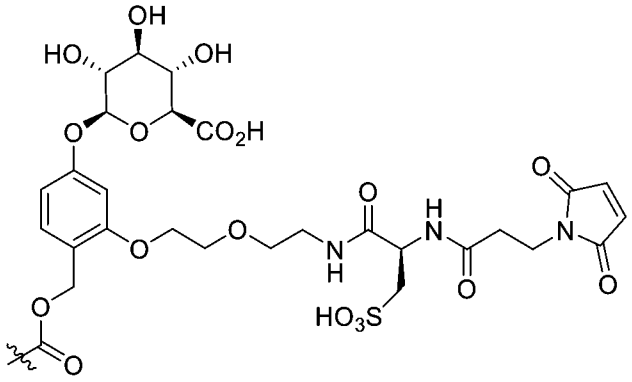
(IVc.3)



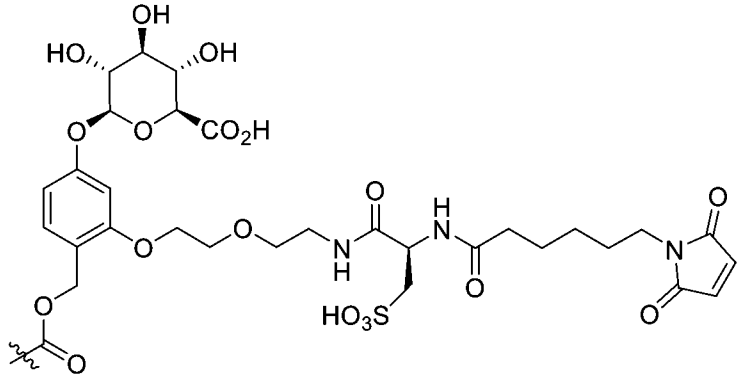
(IVc.4)



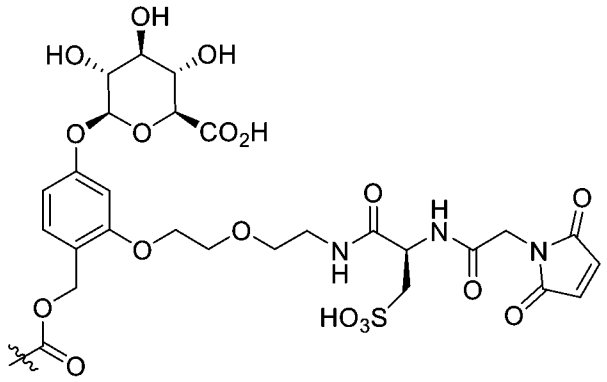
(IVc.5)



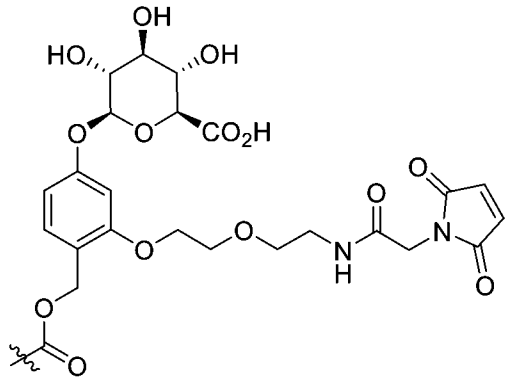
(IVc.6)



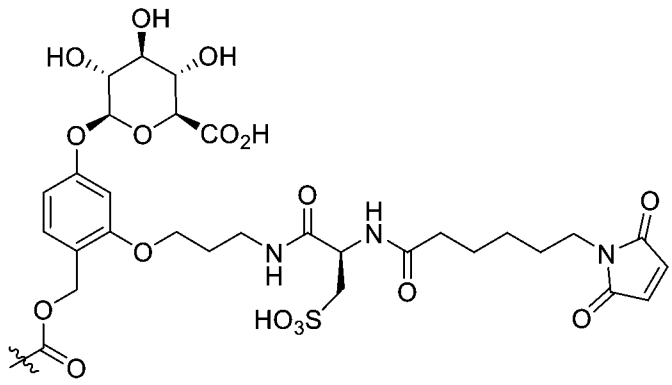
(IVc.7)



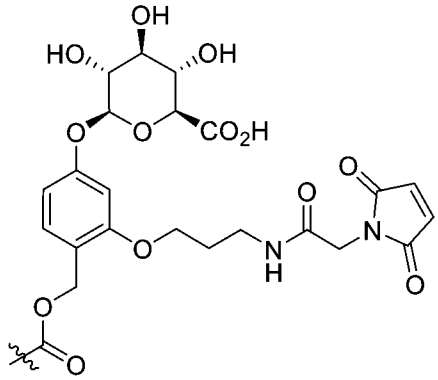
(IVc.8)

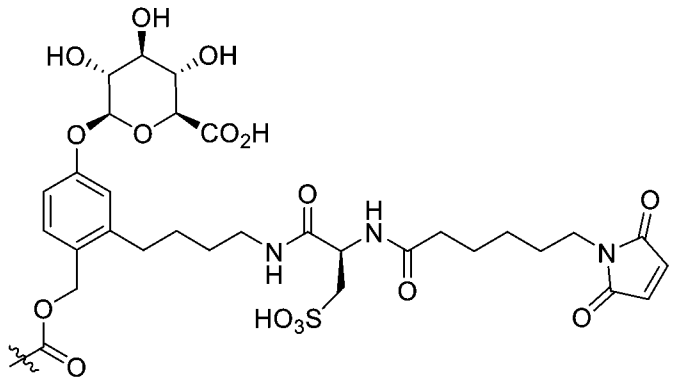


(IVc.9)



(IVc.10)

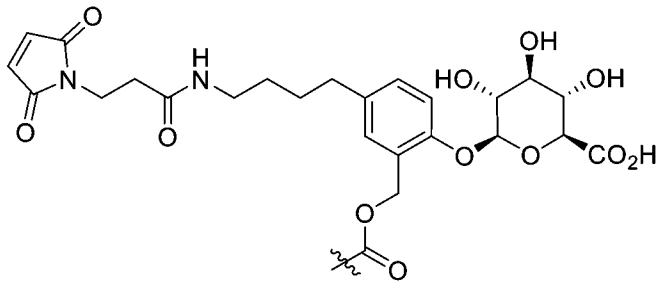


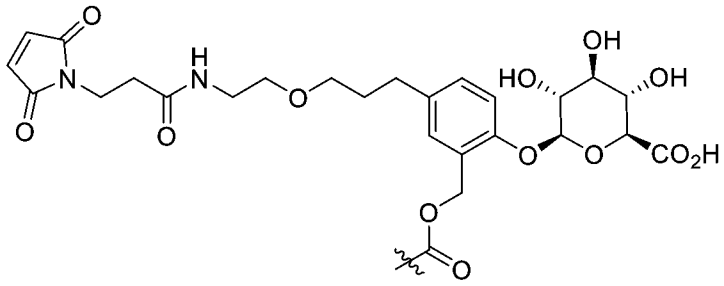
(IVc.11) 

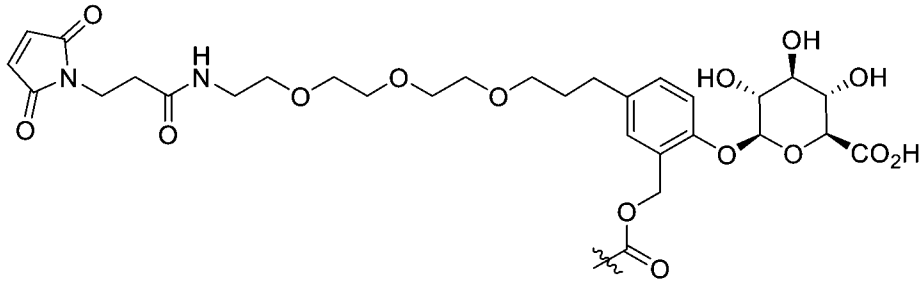
，

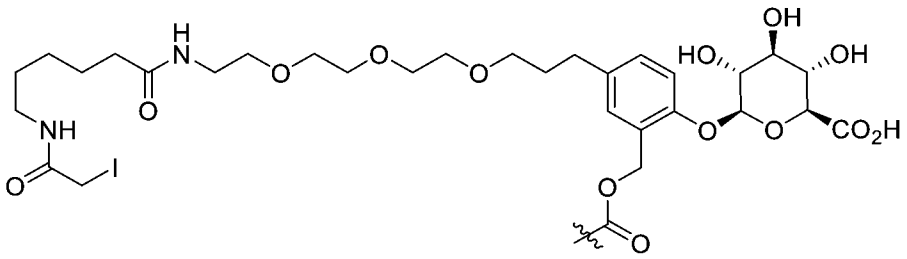
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物之連接點。

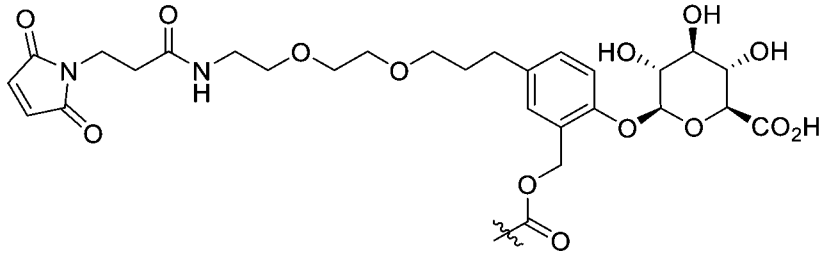
【0394】可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（IVd）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

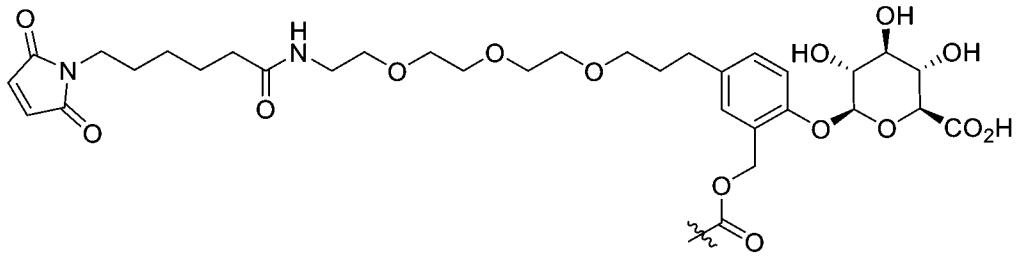
(IVd.1) 

(IVd.2) 

(IVd.3) 

(IVd.4) 

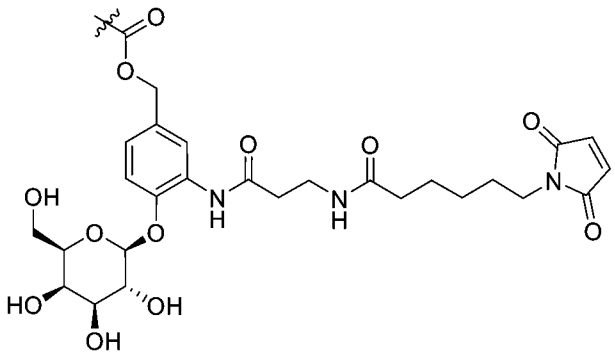
(IVd.5) 

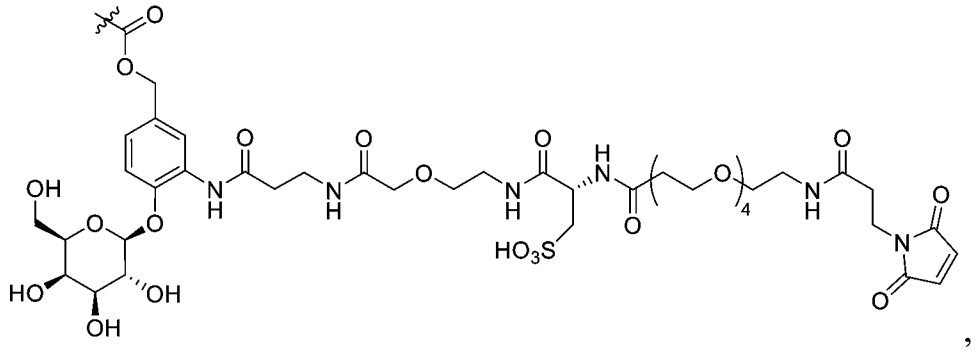
(IVd.6) 

，

其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物之連接點。

【0395】可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（IVe）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

(IVe.1) 

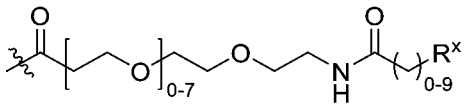
(IVe.2) 

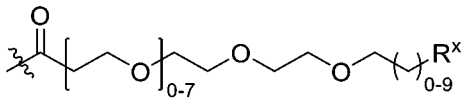
，

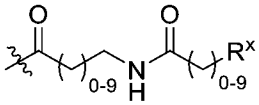
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物之連接點。

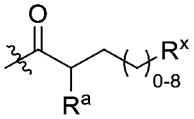
【0396】 儘管可斷裂之連接子可提供特定優勢，但含有本文所述共軛物之連接子無須可斷裂。針對非可斷裂之連接子，免疫刺激性化合物釋出可能不取決於血漿與一些細胞質區室之間的差異特。免疫刺激性共軛物在經由抗原介導之胞飲作用而內化並遞送至溶酶體區室之後，可釋出免疫刺激性化合物，其中抗體或其抗原結合片段可通過細胞內蛋白分解性降解作用降解至胺基酸的含量。此過程可釋出免疫刺激性化合物衍生物，其係由免疫刺激性化合物、連接子、及連接子共價連接之胺基酸殘基形成。相較於具有可斷裂之連接子之免疫刺激性共軛物，具有非可斷裂之連接子之免疫刺激性共軛物的免疫刺激性化合物衍生物具有更高的親水性與更低的膜滲透性，從而導致旁觀者效應且非專一性毒性更低。具有非可斷裂之連接子之免疫刺激性共軛物在循環中可比具有可斷裂之連接子之免疫刺激性共軛物有更大的穩定性。非可斷裂之連接子可包括伸烷基鏈，或可為聚合的，如基於聚烷二醇聚合物、醯胺聚合物、或可包括伸烷基鏈之鏈段、聚烷二醇、及/或醯胺聚合物。連接子可含有聚乙二醇鏈段，其具有1至6個乙二醇單元。

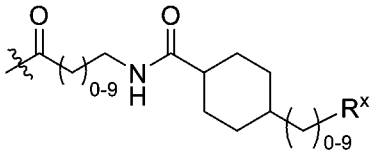
【0397】 連接子可為體內非可斷裂，如依據下列配方之連接子：

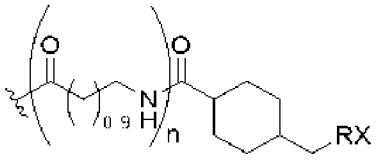
(Va) 

(Vb) 

(Vc) 

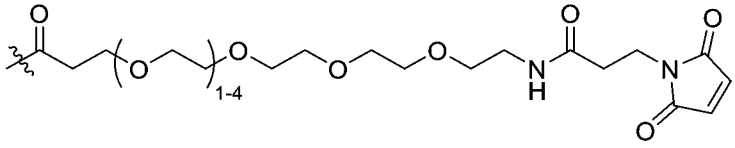
(Vd) 

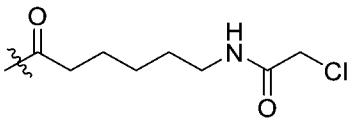
(Ve) 

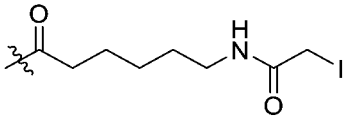
(Vf) 

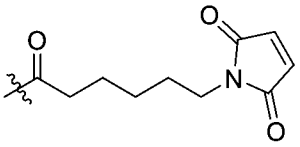
或其鹽類，其中R^a係選自於氫、烷基、磺酸酯、及甲基磺酸酯；R^x為一反應性部分，其包括一能共價連鍵聯接子與抗體或其抗原結合片段的官能基；以及〰代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點。

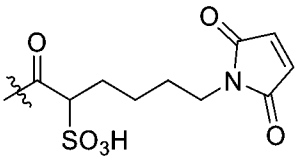
【0398】可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（Va）-（Vf）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團，且〰代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點）：

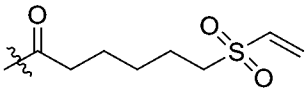
(Va.1) 

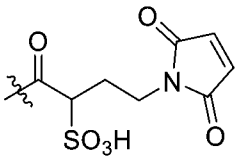
(Vc.1) 

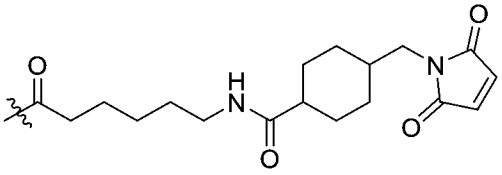
(Vc.2) 

(Vd.1) 

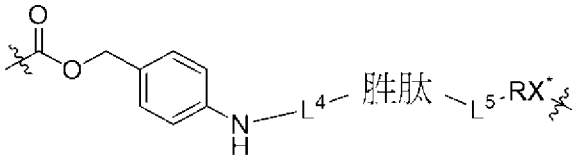
(Vd.2) 

(Vd.3) 

(Vd.4) 

(Ve.1) 

【0399】在一些具體實施例中，連接子係以式（V）代表：



其中：

L^4代表胜肽之C端；

L^5係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，其中L^5係選擇性地以一或多個獨立地選自於R^{32}之基團取代；

RX*包含一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其結合至多胜肽（如抗體）之殘基，其中RX*上之 代表結合至多胜肽（如抗體）之殘基的點，且其他 代表結合至骨髓細胞促效劑（如TLR8或TLR7促效劑）的點；以及

R^{32}每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、及-NO_2之取代基取代。

【0400】用於將連接子連接至抗體抗原結合片段的連接基團在本質上可為親電的，且包括諸如馬來醯亞胺基、炔類、炔酸酯、丙二烯與丙二烯酯、活化之二硫、活性酯類如NHS酯類與HOBt酯類、鹵甲酸酯、酸鹵化物、烷基、及苄基鹵化物如鹵乙醯胺。亦存在關於「自穩定性」馬來醯亞胺與「橋聯二硫」的新興技術，其可用於本發明。

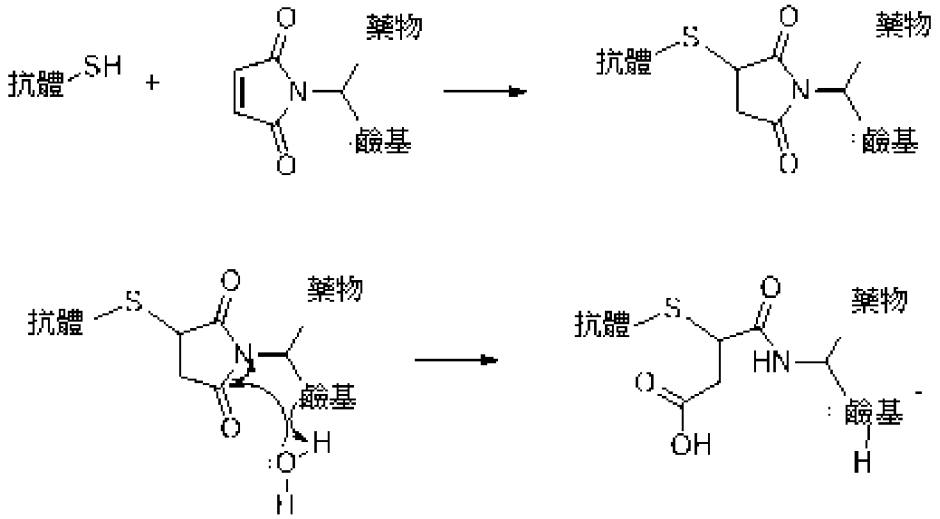
【0401】在製備共軛物時常使用馬來醯亞胺基團，係因其與諸如共軛物之抗體或其抗原結合片段之半胱胺酸基團之硫醇基團的反應專一性。抗體或其抗原結合片段之硫醇基與具有包括馬來醯亞胺基團之連接子的藥物之間的反應係依據下列流程圖進行：



。

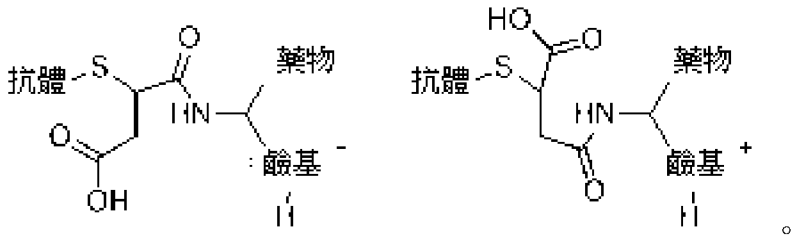
【0402】亦可發生從硫代取代之琥珀醯亞胺中導致馬來醯亞胺消去的逆反應。此逆反應是不良的，係因馬來醯亞胺基團隨後可與另一可用的硫醇基團

（如其他體內具有可用半胱胺酸之蛋白質）反應。據此，逆反應可破壞共軛物的專一性。防止逆反應之一方法為將鹼基併入上圖所示之鍵聯基團中。不希望受理論束縛，鹼基之存在可增加附近水分子的親核性，以促進琥珀醯亞胺基團的開環水解。水解形式之連接基團在血漿蛋白存在下具有抗分解的能力。所謂的「自穩定性」連接子提供了改善穩定性的共軛物。代表性流程圖係顯示如下：



。

【0403】以上示意圖表示之水解反應可在琥珀醯亞胺基團之任一羰基處發生。據此，可產生兩個可能的異構物，如下所示：



。

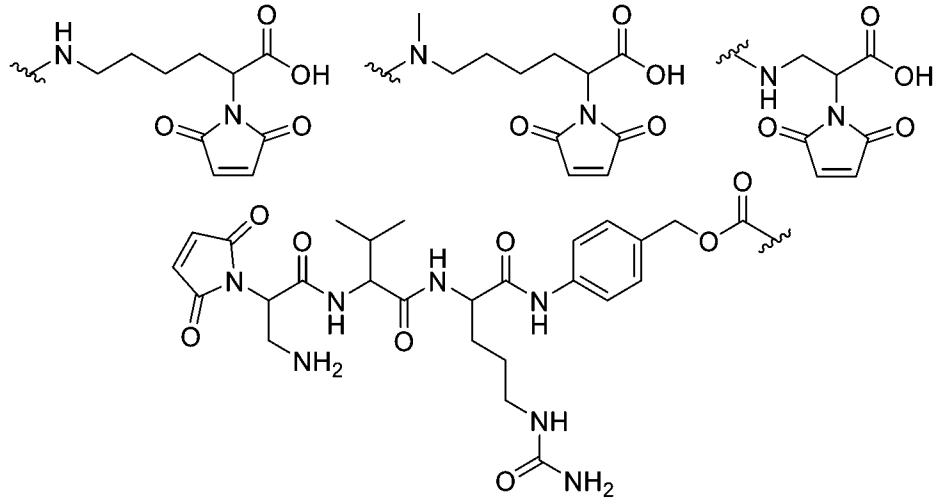
【0404】鹼基的身份，以及鹼基與馬來醯亞胺基團之間的距離可經修改，以調節硫代取代之琥珀醯亞胺基團的水解速率，並藉由諸如改善共軛物之專一性與穩定性而優化共軛物遞送至標靶。

【0405】適用於包含在本文所述連接子（如在結合至抗體或其抗原結合片段前之具有馬來醯亞胺基團的任何本文所述連接子）中之鹼基，在將抗體或其抗原結合片段結合至連接子之後，可促進所形成之鄰近琥珀醯亞胺基團的水解。鹼基可包括諸如胺類（如-N（R^{26}）（R^{27}），其中R^{26}與R^{27}係獨立地選自於H與C_{1-6}烷基）、含有氮之雜環（如包括一或多個氮原子與選擇性地一或多個雙鍵的3至12員雜環）、脒類、胍類、及以一或多個胺基團取代之碳環或雜環（如3至12員芳族或非芳族環，其選擇性地包括一雜原子（如氮原子）並以一或多個-N（R^{26}）（R^{27}）類型之胺取代，其中R^{26}與R^{27}係獨立地選自於H或C_{1-6}烷基）。鹼性單元可藉由諸如–$(CH_2)_m$-形式之伸烷基鏈(其中m為0至10之整數)而與馬來醯亞胺基團分開。伸烷基鏈可選擇性地以本文所述之其他官能基取代。

【0406】本文所述之具有馬來醯亞胺基團之連接子可包括一拉電子基團，例如但不侷限於，-C(O)R、=O、-CN、-NO_2、-CX_3、-X、-COOR、-$CONR_2$、-COR、-COX、-SO_2R、-SO_2OR、-SO_2NHR、-SO_2NR_2, PO_3R_2、-P(O)(CH_3)NHR、-NO、-NR_3^+、-CR=CR_2、及-C≡CR，其中每一R係獨立地選自於H與C_{1-6}烷基，且每一X係獨立地選自於F、Br、Cl、及I。自穩定性連接子亦可包括芳基（如苯基）或雜芳基（如吡啶），其選擇性地以諸如本文所述之拉電子基團取代。

【0407】自穩定性連接子之實例係於諸如美國專利公開號US 2013/0309256中提供，其之連接子係併入本案以作為參考資料。應理解的是，適於結合免疫刺激性化合物的自穩定性連接子可等效地描述為未經取代之包括馬來醯亞胺的連接子、包括硫代取代之琥珀醯亞胺的連接子、或經水解、開環之包括硫代取代之琥珀醯亞胺的連接子。

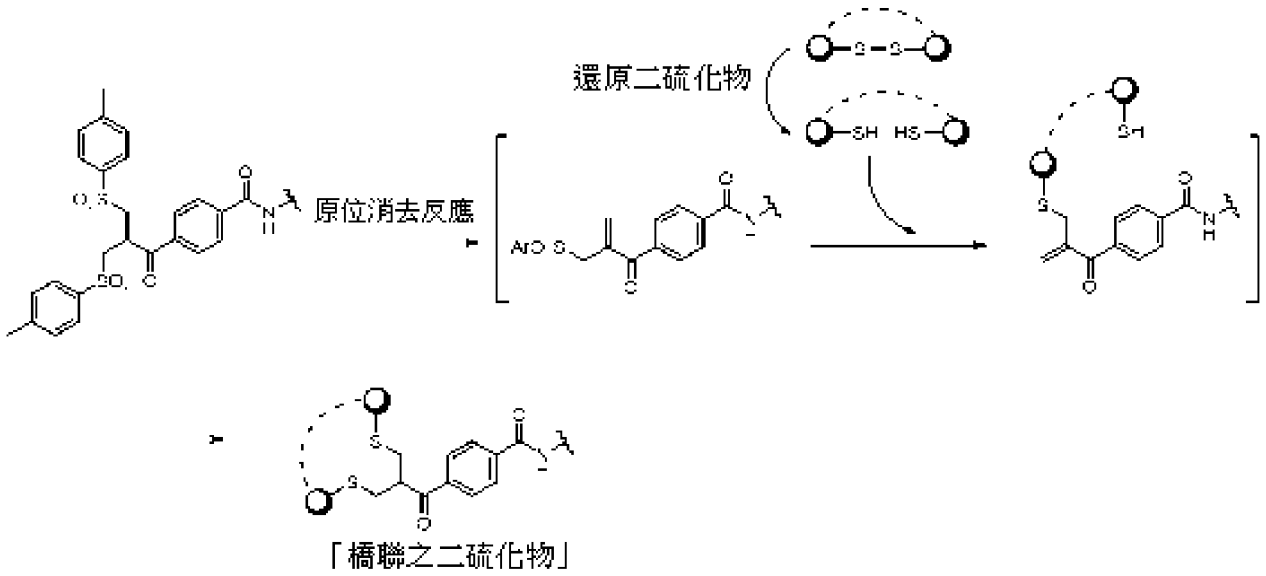
【0408】在特定具體實施例中，連接子包含一穩定連接子部分，其係選自於



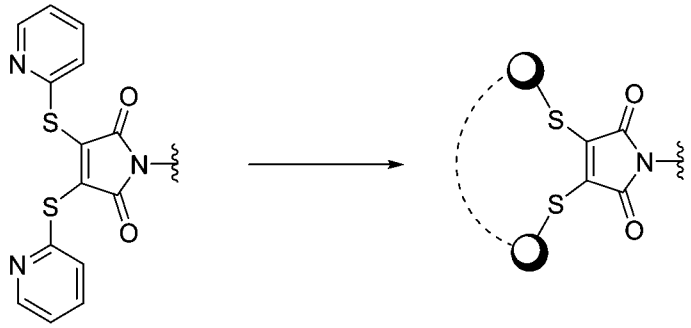
。

【0409】在上面提供之圖示中，底部的結構可指（馬來醯亞胺）-DPR-Val-Cit-PAB，其中DPR意指二胺基丙酸、Val意指纈胺酸、Cit意指瓜胺酸、及PAB意指對胺基苄基羰基。〰代表結合至免疫刺激性化合物的點。

【0410】已揭示了一用於橋聯一對源自原始絞鏈二硫鍵還原之硫氫基的方法，且在下圖中說明。此方法之優勢為合成同源性DAR4共軛物的能力，其係藉由IgGs的完全還原反應（從鏈間二硫取得4對硫氫基團），隨後與4當量的烷化劑反應。亦聲稱含有「橋聯之二硫」之共軛物具有增加的穩定性。

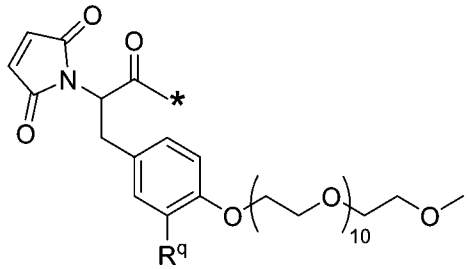


【0411】同樣地，如下所述，已開發出能橋聯一對硫氫基團的馬來醯亞胺衍生物。

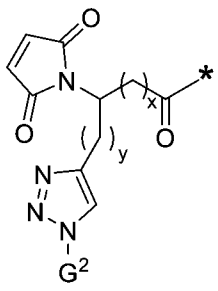


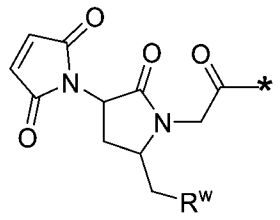
【0412】連接子可含有下列結構式（VIa）、（VIb）、或（VIc）：

(VIa)



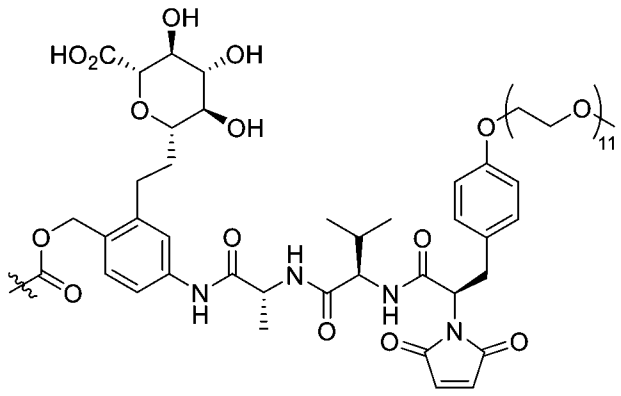
(VIb)

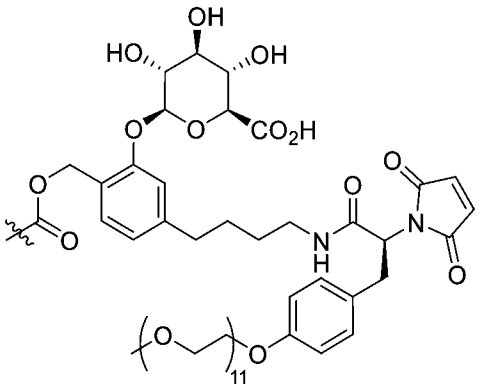


(VIc) 

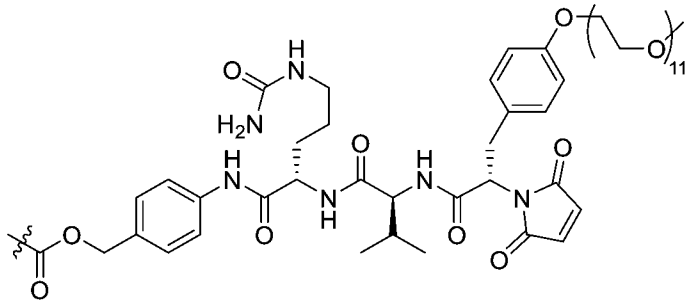
或其鹽類，其中R^q為H或–O-$(CH_2CH_2O)_{11}$-CH_3；x為0或1；y為0或1；G^2為-$CH_2CH_2CH_2SO_3H$或–CH_2CH_2O-$(CH_2CH_2O)_{11}$-CH_3；R^w為–O-$CH_2CH_2SO_3H$或-NH(CO)-CH_2CH_2O-$(CH_2CH_2O)_{12}$-CH_3；以及*代表結合至連接子之其餘部分的點。

【0413】可包括在本文所述共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（VIa）與（VIb）包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子可包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

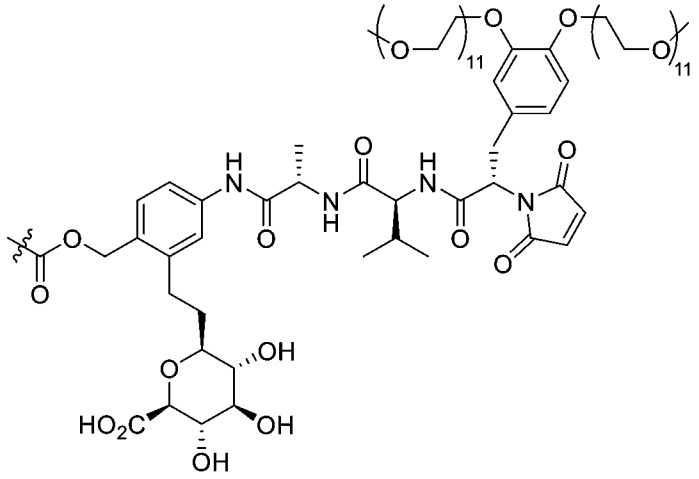
(VIa.1) 

(VIa.2) 

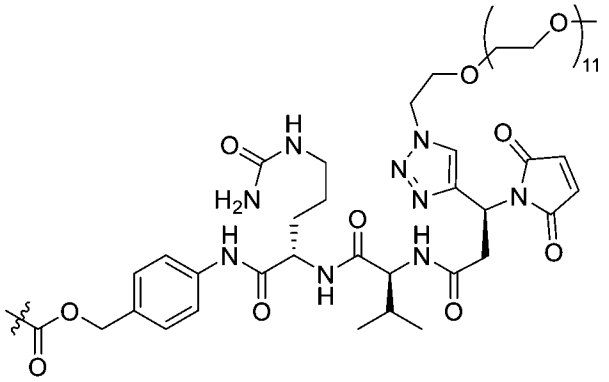
(VIa.3)



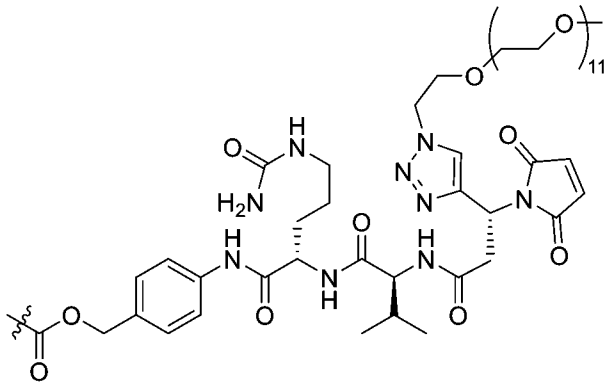
(VIa.4)



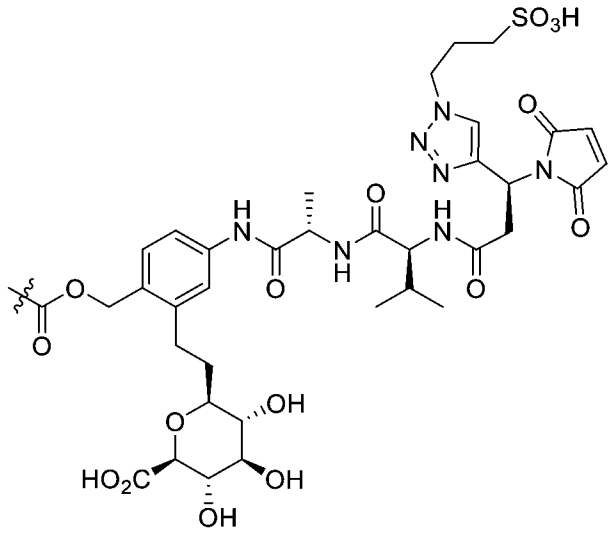
(VIb.1)



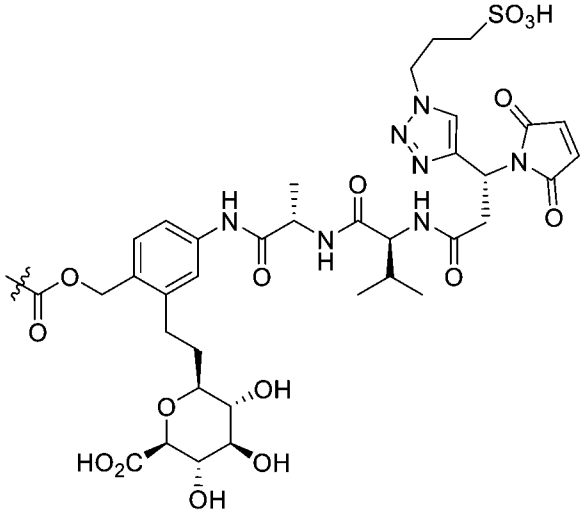
(VIb.2)



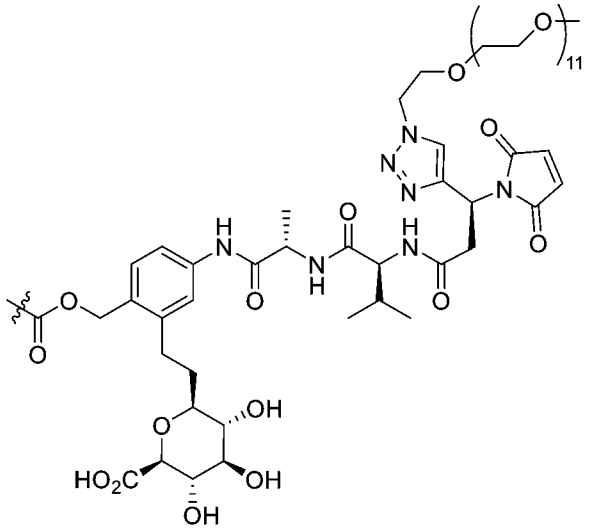
(VIb.3)



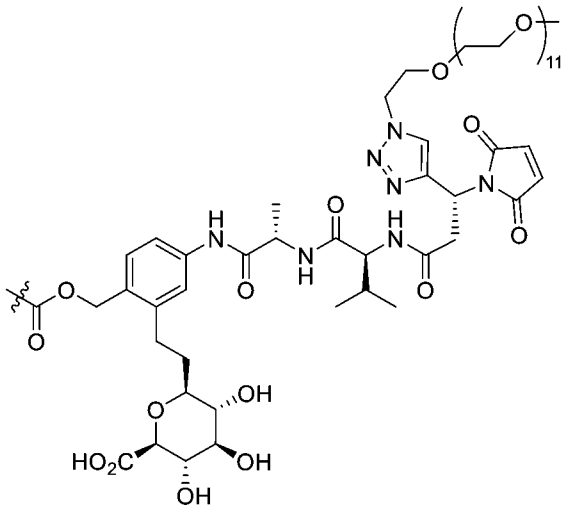
(VIb.4)



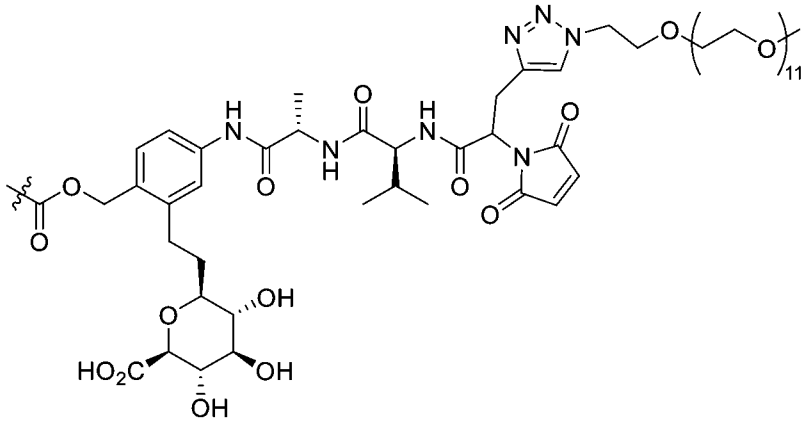
(VIb.6)



(VIIb.7)



(VIIb.8)

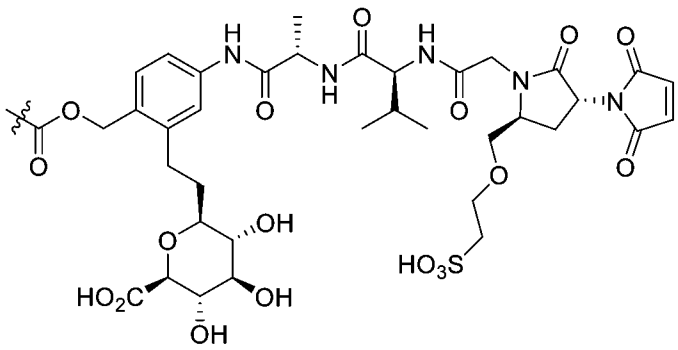


，

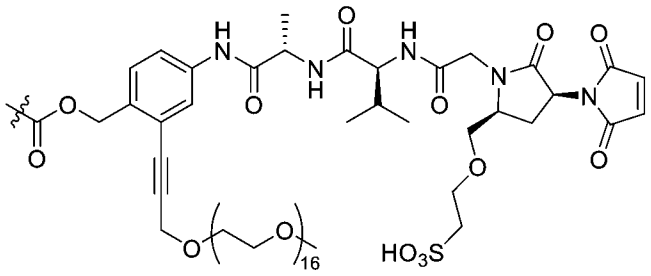
其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點。

【0414】可包括在本文所述免疫刺激性共軛物中之結構式之連接子之示例性具體實施例（Vic）可包括下圖所示之連接子（如圖所示，連接子可包括一適合將連接子與抗體或其抗原結合片段共價鍵聯的基團）：

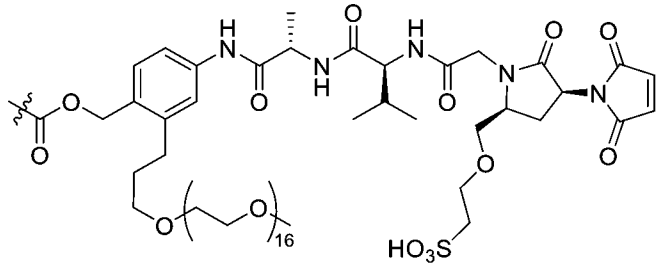
(VIc.1)



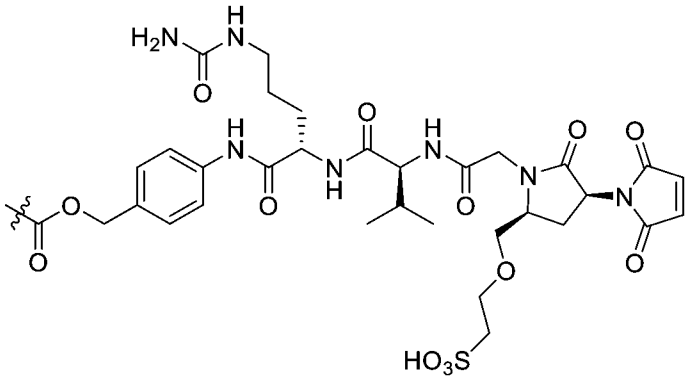
(VIc.2)



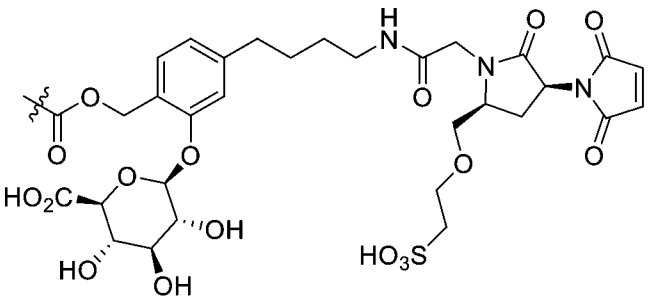
(VIc.3)



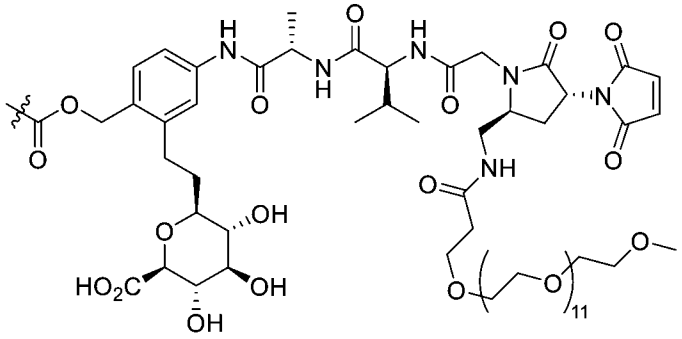
(VIc.4)



(VIc.5)



(VIc.6)



，

其中 〰 代表連接子與免疫刺激性化合物的連接點。

【0415】連接子可在任何適合之位置連接至抗體或其抗原結合片段。選擇連接位點時應考慮之因素包括連接子是否可斷裂或非可斷裂、用於結合至抗體或其抗原結合片段之連接子的反應基團、免疫刺激性化合物之化學性質及與連接子和抗體或其抗原結合片段上之反應性位點的兼容性、及連接位點對Fc結構域之功能活性的影響。連接子可連接至抗體或其抗原結合片段之胺基酸序列的末端或可連接至抗體或其抗原結合片段之胺基酸的側鏈，如離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天門冬胺酸、麩醯胺酸、非天然胺基酸殘基、或麩胺酸殘基的側鏈。連接子可結合至抗體或其抗原結合片段之Fc結構域或Fc區之胺基酸序列的末端，或可結合至抗體或其抗原結合片段之Fc結構域之胺基酸的側鏈，如離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天門冬胺酸、麩醯胺酸、非天然胺基酸殘基、或麩胺酸殘基的側鏈。

【0416】在一些具體實施例中，連接子係連接至抗體Fc結構域之絞鏈半胱胺酸。連接子可在輕鏈恆定結構域離胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在輕鏈之經基因工程之半胱胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在經基因工程之輕鏈麩醯胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在經基因工程至輕鏈之非天然胺基酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在重鏈恆定結構域離胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在重鏈之經基因工程之半胱胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在經基因工程之重鏈麩醯胺酸處連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可在經基因工程至重鏈之非天然胺基酸處連接至抗體或其抗原結合片段。胺基酸可經基因工程至本文所述或所屬領域具有通常知識者已知之抗體或其抗原結合片段之胺基酸序

列中，且可連接至共軛物之連接子。經基因工程之胺基酸可添加至一現有之胺基酸序列中。經基因工程之胺基酸可取代一胺基酸序列中之一或多個現有的胺基酸。

【0417】 連接子可經由硫氫基連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可經由一級胺連接至抗體或其抗原結合片段。連接子可為在抗體上之非天然胺基酸之間創建的鍵聯，其係藉由與肟鍵反應，該肟鍵係以免疫刺激性化合物上之烷氧基胺修飾酮基而形成。

【0418】 如所屬領域具有通常知識者已知，針對特定共軛物所選擇的連接子可受多種因素影響，包括但不侷限於，結合至抗體或其抗原結合片段之位點（如lys、cys、或其他胺基酸殘基）、藥物藥效基團之結構限制、及藥物之親脂性。針對共軛物所選擇的專一性連接子，對於專一性抗體/藥物組合，應尋求平衡彼等不同的因素。

【0419】 舉例而言，已觀察到共軛物可殺死存在於抗原陽性腫瘤細胞附近的旁觀者抗原陰性細胞。共軛物殺死旁觀者細胞的機制顯示，在共軛物的細胞內加工過程中形成的代謝產物可發揮作用。由共軛物在抗原陽性細胞中代謝產生的中性細胞毒性代謝物，似乎在旁觀者細胞殺傷中發揮作用，同時可防止帶電荷之代謝物跨膜擴散進入培養基，或從培養基跨膜，因此不會影響旁觀者的殺傷作用。在特定具體實施例中，選擇連接子以減弱由共軛物之細胞代謝物引起的旁觀者效應。在特定具體實施例中，選擇連接子以增加旁觀者效應。

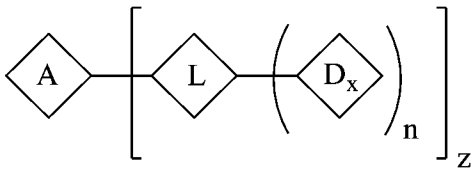
【0420】 在使用及/或儲存之條件下，連接子或連接子-化合物之性質亦可影響共軛物的聚集。典型上，文獻中報導的共軛物每一抗體分子含有不超過3至

4個藥物分子。嘗試取得更高的藥物與抗體比率（「DAR」）常會失敗，尤其是若藥物與連接子由於共軛物的聚集而為疏水的。在許多情況下，DARs高於3-4可作為提高效價的一種手段。在免疫刺激性化合物本質上更具疏水性的情況下，可能希望選擇較親水的連接子，以作為減少共軛物聚集的手段，尤其是在需要大於3-4之DARs的情況下。因此，在特定具體實施例中，連接子併入在儲存及/或使用過程中可減少共軛物聚集的化學部分。連接子可併入極性或親水性基團，如帶電基團或在生理pH下變為帶電荷的基團，以減少共軛物的聚集。舉例而言，連接子可併入帶電基團，如在生理學pH下可去質子化諸如羧酸鹽或質子化諸如胺類的鹽類或基團。

【0421】 在特定具體實施例中，利用粒徑篩析層析法（SEC），在儲存或使用過程中共軛物的聚集小於約40%。在特定具體實施例中，利用粒徑篩析層析法（SEC），在儲存或使用過程中共軛物的聚集小於35%，如小於約30%，如小於約25%，如小於約20%，如小於約15%，如小於約10%，如小於約5%，如小於約4%，或甚而更低。

【0422】 **共軛物**

【0423】 本文所述之共軛物包含抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與至少一連接子，其連接至至少一免疫刺激性化合物，如骨髓細胞促效劑或其他促效劑（如TLR8促效劑、TLR7促效劑、其他TLR促效劑、STING促效劑、類RIG-I受體促效劑、c類凝集素受體促效劑、或細胞質DNA傳感器促效劑）。在一些態樣中，本發明提供一由式I所代表之共軛物：



（I）；

其中A為抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，L為連接子；D_x為免疫刺激性化合物；n係選自於1至20；且z係選自於1至20。

【0424】在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為骨髓細胞促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR8促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR7促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR3促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR4促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR5促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為TLR9促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為STING促效劑。示例性STING促效劑化合物包括RG7854、ADU-S100、MK-1454、MK-2118、BMS-986301、GSK3745417、SB-11285、及IMSA-101。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為RIG-I-Like受體促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為c-型凝集素受體促效劑。在一些具體實施例中，免疫刺激性化合物為細胞質DNA傳感器促效劑。

【0425】在一些態樣中，本發明提供一包含至少一免疫刺激性化合物（如化合物或其鹽類）、抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、及至少一連接子的共軛物，其中各免疫刺激性化合物係通過連接子結合，亦即共價結合，至抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段。連接子可選自於可斷裂非非可斷裂之連接子。在一些具體實施例中，連接子係可斷裂。在其他具體實施例中，連接子係非可斷裂。連接

子係進一步於本申請案之前面部分中描述，其之任一者可用於連接抗體或其抗原結合片段與免疫刺激性化合物。

【0426】 在共軛物中，藥物負載係以z代表，即每一抗體之免疫刺激性化合物-連接子分子數目，或每一抗體之免疫刺激性化合物數目，其取決於特定之共軛物。取決於上下文，z可代表每一抗體之免疫刺激性化合物（連接子）分子的平均數目，亦稱作平均藥物負載。z之範圍可為1至20、1至50、或1至100。在一些共軛物中，z較佳地為1至8。在一些較佳之具體實施例中，當z代表平均藥物負載時，z之範圍為約2至約5。在一些具體實施例中，z為約2、約3、約4、或約5。在一共軛物製劑中，每一抗體之免疫刺激性化合物的平均數目可由常規方法確認，如質譜法、液相層析法/質譜法（LC/MS）、HIC、ELISA試驗、及HPLC。

【0427】 有許多共軛物與本發明的一致。共軛物通常包含共價結合至抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段的免疫刺激性化合物，其將共軛物定位在標靶組織、細胞群、或細胞中。抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段係共價連接至每一免疫刺激性化合物，其係以直接的方式或藉由將免疫刺激性化合物繫鏈在抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段的連接子而進行。本文所列之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段及免疫刺激性化合物係與本文揭示之共軛物一致。

【0428】 一些示例性共軛物如下。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一免疫刺激性化合物、及選擇性地至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR7促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR8促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原

結合片段、至少一A類化合物（TLR8促效劑）、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一B類化合物（TLR7促效劑）、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一C類化合物（TLR8促效劑）、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR3促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR4促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR5促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一TLR9促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一STING促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一RIG-I促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一c類凝集素受體促效劑、及至少一連接子。共軛物可包含本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、至少一細胞質DNA傳感器促效劑、及至少一連接子。

【0429】 *示例性共軛物*

【0430】 在特定具體實施例中，本發明提供抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與A類式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、（IVB）、及（IVC）之任一者之至少一化合物的免疫刺激性共軛物（或共軛物），每一化合物經由連接子選擇性地連接至抗體或抗原結合片段。在特定具體實施例中，本發明提供 an 免疫刺激性共軛物 of an 抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與B類式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）

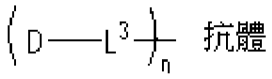
之任一者之至少一化合物，每一化合物經由連接子選擇性地連接至抗體或抗原結合片段。在特定具體實施例中，本發明提供 an 免疫刺激性共軛物 of an 本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與C類式Ia-Ih之任一者之至少一化合物，每一化合物經由連接子選擇性地連接至抗體或抗原結合片段。在特定具體實施例中，包含本發明抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段之共軛物之醫藥組成物的平均藥物與抗體比率（DAR）係選自於1至約8、2至約6、約3至約5、或約4。

【0431】在特定具體實施例中，本發明提供一適用於靜脈或皮下投予的醫藥組成物，其包含A類式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、（IVB）、及（IVC）之任一者之免疫刺激性化合物，其係共軛至本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，以及一醫藥上可接受之賦形劑。在特定具體實施例中，本發明提供一適用於靜脈或皮下投予的醫藥組成物，其包含B類式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之免疫刺激性化合物，其係共軛至本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，以及一醫藥上可接受之賦形劑。在特定具體實施例中，本發明提供一適用於靜脈或皮下投予的醫藥組成物，其包含C類式Ia-Ih之任一者之免疫刺激性化合物，其係共軛至本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段，以及一醫藥上可接受之賦形劑。在特定具體實施例中，前述共軛物之醫藥組成物之平均藥物與抗體比率（DAR）係選自於1至約8、2至約6、約3至約5、或約4。

【0432】在特定具體實施例中，本發明提供一用於治療可利用TLR促效劑治療之疾病（如癌症）的方法，其包含以皮下注射方式投予一有效量之A類式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、

（IVB）、及（IVC）之任一者之化合物的共軛物，或其之適用於靜脈或皮下投予有需求之受試者的醫藥組成物。在特定具體實施例中，本發明提供一用於治療癌症（如膀胱癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、子宮頸癌）之方法，其包含以靜脈注射方式或皮下注射方式投予一有效量之B類式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）之任一者之化合物的共軛物，或其之適用於皮下投予有需求之受試者的醫藥組成物。在特定具體實施例中，本發明提供一用於治療癌症（如膀胱癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、子宮頸癌）之方法，其包含以靜脈注射方式或皮下注射方式投予一有效量之C類式Ia-Ih之任一者之化合物的共軛物，或其之適用於皮下投予有需求之受試者的醫藥組成物。在本文具體實施例之任一者中，共軛物可通過緩慢輸注投予。

【0433】本發明提供一製備下式之抗體共軛物的方法：



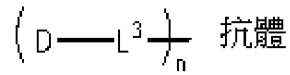
其中：

n係選自於1至20；

L^3為連接子；以及

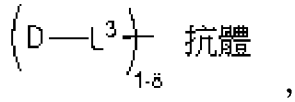
D係選自於A類式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、（IVB）、及（IVC）；B類式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）；以及C類式（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、及（Ih）之任一者之化合物的化合物或鹽類，其包含以抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段接觸D-L^3。

【0434】本發明提供一製備下式之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段 共軛物的方法：



其中n係選自於1至20；L^3為連接子；且D係選自於A類式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、（IVB）、及（IVC）；B類式（IA）、（IB）、（IC）、（IIA）、（IIB）、及（IIC）；以及C類式（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、及（Ih）之任一者的化合物，其包含以抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段接觸L^3以形成L^3-抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段及以D接觸L^3-抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段以形成共軛物。

【0435】在特定具體實施例中，本發明提供一由下式所代表之骨髓細胞促效劑共軛物或其鹽類：



，

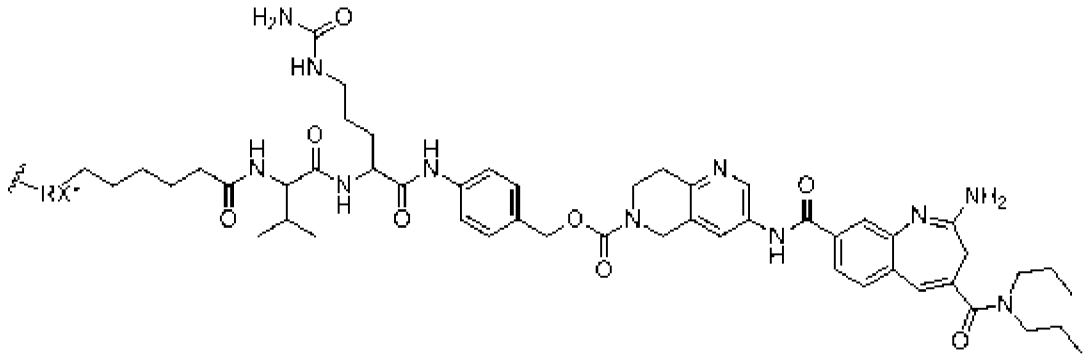
其中抗體為抗Nectin-4抗體，其包含：

（a）一SEQ ID NO：14或13之輕鏈可變區胺基酸序列所示之輕鏈CDR1、CDR2、及CDR3，一含有SEQ ID NO：20之輕鏈恆定區，一SEQ ID NO：10之重鏈可變區胺基酸序列所示之重鏈CDR1、CDR2、及CDR3，以及一含有SEQ ID NO：18之重鏈恆定區，或

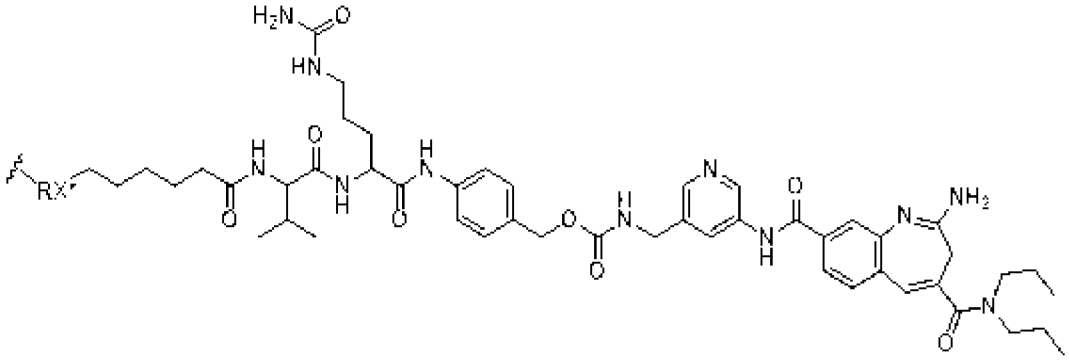
（b）一含有SEQ ID NO：28之胺基酸序列的輕鏈及一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，或

（c）一含有SEQ ID NO：27之胺基酸序列的輕鏈及一含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈；以及

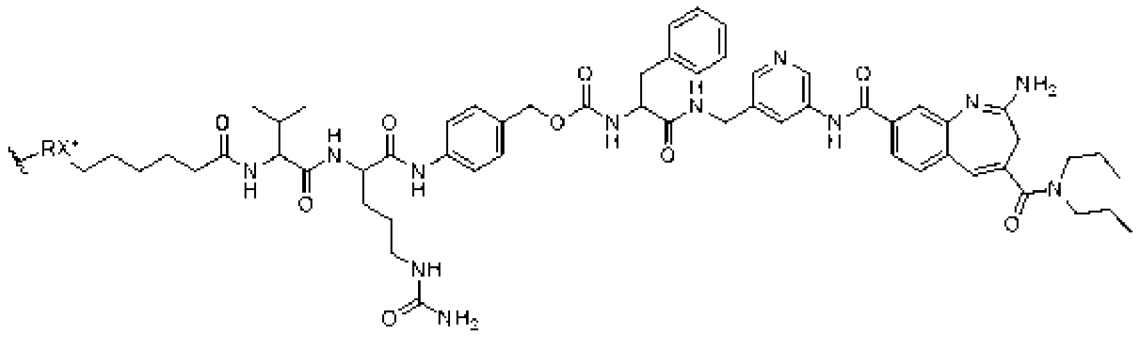
L^3-D為連接子-TLR8促效劑，且結構為：



、

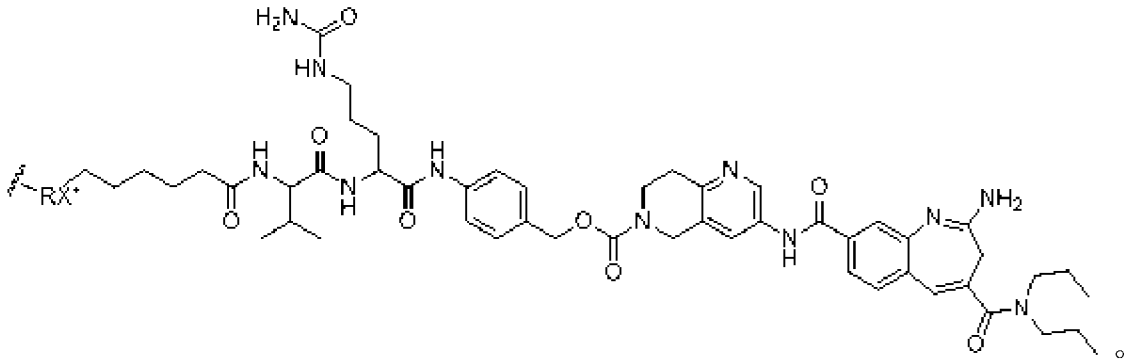


、或

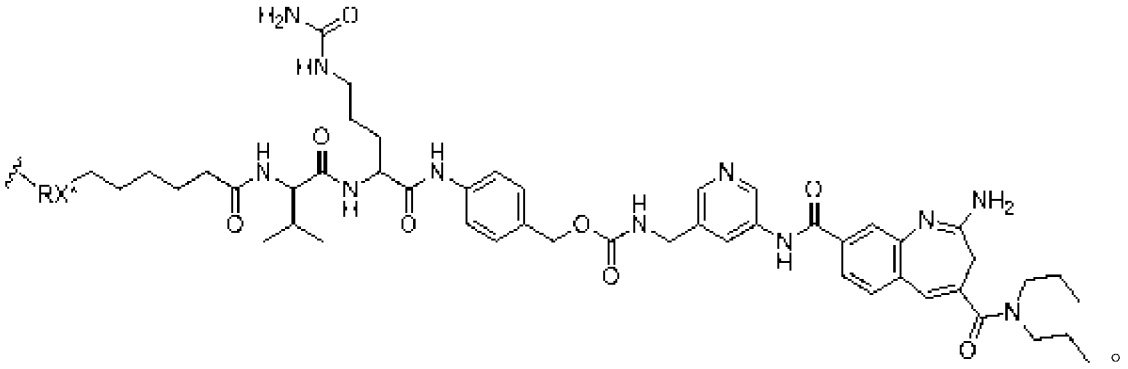


，其中RX*為一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗體之殘基構築體，其中 RX*上之 代表結合至半胱胺酸抗體構築體之殘基的點。在特

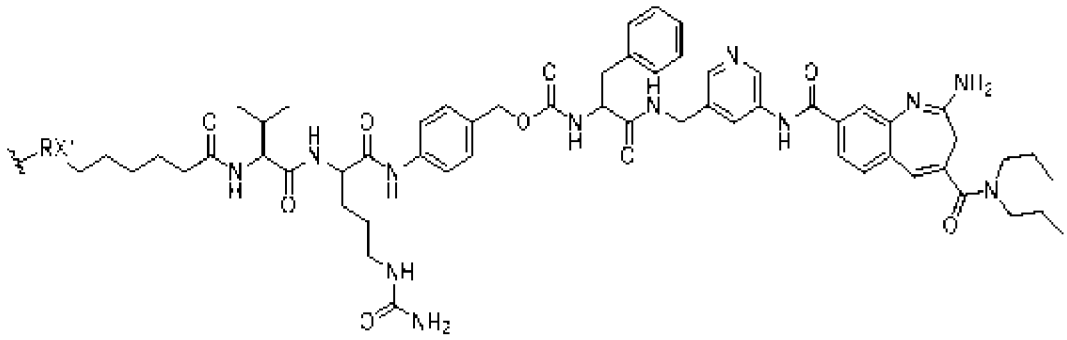
定具體實施例中，L^3-D的結構為：



【0436】在其他具體實施例中，L^3-D的結構為：



【0437】在又其他具體實施例中，L^3-D的結構為：



【0438】在特定此類具體實施例中，RX^*為琥珀二醯胺部分或水解之琥珀二醯胺部分。

【0439】在一些具體實施例中，本文揭示之化合物係以不同富集之同位素形式使用，如富集之^2H、^3H、^{11}C、^{13}C、及/或^{14}C含量。在特定具體實施例中，化合物之至少一位置係經氘化。此類經氘化之形式可利用美國專利號5,846,514與

6,334,997所述之方法製備。如美國專利號5,846,514與6,334,997中所述，氘化可改善代謝穩定性及/或功效，從而增加藥物作用的持續時間。

【0440】 除非另有說明，否則本文所述之結構係旨在包括僅在一或多個同位素富集之原子存在下不同的化合物。舉例而言，除了以氘或氚代替氫或以富含^{13}C或^{14}C之碳代替碳之外，具有本發明結構之化合物皆落於本發明之範疇內。

【0441】 本發明之化合物在構成此類化合物之一或多個原子上選擇性地含有非天然比例的原子同位素。舉例而言，化合物可以同位素標記，如氘（^{2}H）、氚（^{3}H）、碘-125（^{125}I）、或碳-14（^{14}C）。考量以^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I進行同位素取代。本發明化合物之所有同位素變體，不論是否具有放射性，皆涵蓋在本發明之範疇內。

【0442】 在特定具體實施例中，本文揭示之化合物具有一些或全部之^{1}H原子以^{2}H原子代替。用於合成含有氘之化合物的方法為本領域中已知，且包括，僅作為非侷限之實例，下列合成方法。

【0443】 以氘取代之化合物係以多種方法合成，如描述於：Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21；以及Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

【0444】氘化之起始材料係易於取得，並進行本文所述之合成方法，以提供含有氟之化合物的合成。大量含有氘之試劑與結構單元可商購自化學銷售商，如Aldrich Chemical Co.。

【0445】本發明之化合物亦包括該等化合物之結晶型與無定型、醫藥上可接受之鹽類、及具有相同活性類型之彼等化合物之活性代謝物，包括諸如，多晶型、假多晶型、溶劑化物、水合物、未溶劑化之多晶型（包括無水物）、構形多晶型、及化合物之無定型，以及其混合物。

【0446】本發明包括本文所述化合物之鹽類，特別是醫藥上可接受之鹽類。本發明化合物具有足夠之酸官能基、足夠之鹼官能基、或兩者，可與多種無機鹼及無機酸與有機酸之任一者反應形成鹽。或者，化合物係固有地帶電荷，如該等具有四級氮者，可形成具有適當相對離子的鹽，諸如鹵化物，如溴化物、氯化物、或氟化物。

【0447】本文所述化合物在一些情況下可以非鏡像異構物、鏡像異構物、或其他立體異構形式存在。本文所提及之化合物包括所有的非鏡像異構物、鏡像異構物、及表異構物形式，以及其適用之混合物。立體異構物之分離可利用層析法進行或形成非鏡像異構物，以及利用再結晶法或層析法或其任一組合分離（Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981，在此併入本發明以作為參考資料）。立體異構物亦可利用立體選擇性合成法取得。

【0448】本文所述之方法與組成物包括無定型與結晶型（亦稱作多晶型）的使用。本文所述之化合物可為醫藥上可接受之鹽類形式。同時，具有相同活性

類型之彼等化合物之活性代謝物亦包括於本發明之範疇內。此外，本文所述之化合物可以非溶劑化形式及溶劑化形式存在，並具有醫藥上可接受之溶劑，如水、乙醇、及其類似物。本文提出之化合物的溶劑化形式亦於本文中揭示。

【0449】在特定具體實施例中，本文所述化合物之化合物或鹽類可為前驅藥，其係連接至抗Nectin-4抗體以形成共軛物。「前驅藥」乙詞係旨在涵蓋化合物，其在生理條件下可轉化為活性化合物，如TLR8促效劑、TLR7促效劑、其他TLR促效劑、STING促效劑、類RIG-I受體促效劑、c類凝集素受體促效劑、或細胞質DNA傳感器促效劑。用於製造前驅藥之一方法包括一或多個選擇的部分，其在生理條件下水解或斷裂以顯示所需之分子。在其他具體實施例中，前驅藥通過宿主動物（如宿主動物中之特定靶細胞）的酵素活性轉化。

【0450】本文所述化合物之前驅藥形式，其中前驅藥在體內代謝以產生本文所述之化合物，其係涵蓋於申請專利範圍之範疇內。在一些情況下，一些本文所述之化合物可為另一衍生物或活性化合物的前驅藥。

【0451】在特定具體實施例中，免疫刺激性化合物，如TLR8促效劑或TLR7促效劑，係經修飾成具有掩蔽基團的前驅藥，使得TLR8促效劑、TLR7促效劑、或其他促效劑，具有侷限之活性或係失活，直到其達到移除掩蔽基團以顯示出活性化合物的環竟。舉例而言，TLR8促效劑或TLR7促效劑可在涉及結合至TLR8受體之活性位點的胺上共價修飾，使得該化合物不能以其經修飾之（前驅藥）形式結合受體的活性位點。在此實例中，掩蔽基團係於生理條件（如酵素或酸性條件）下，專一（specific）於遞送部位（如與標靶細胞相鄰之細胞內或細胞外）移除。由於溶酶體蛋白酶（如細胞自溶酶與胞漿素）之作用，可由本文所述之化合

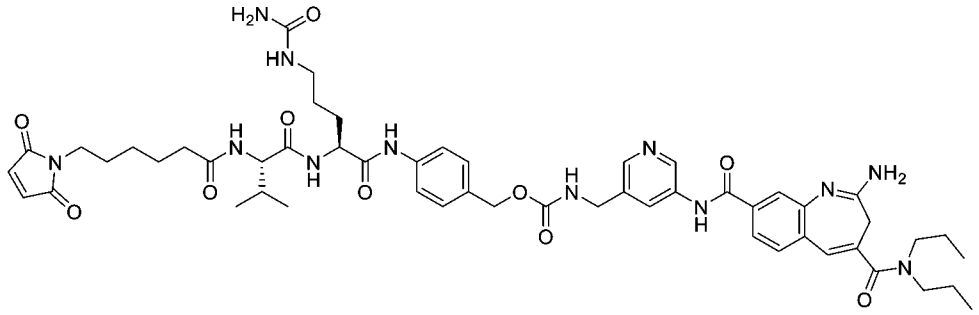
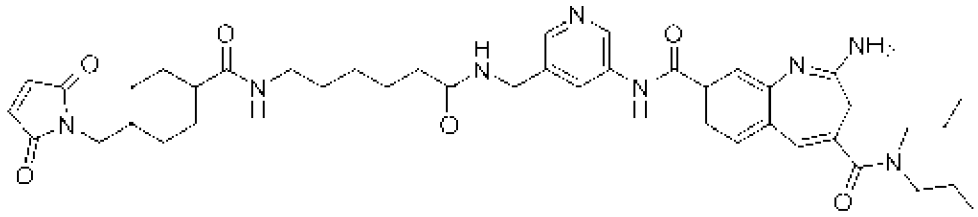
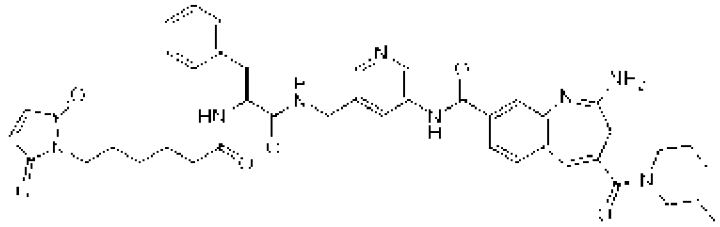
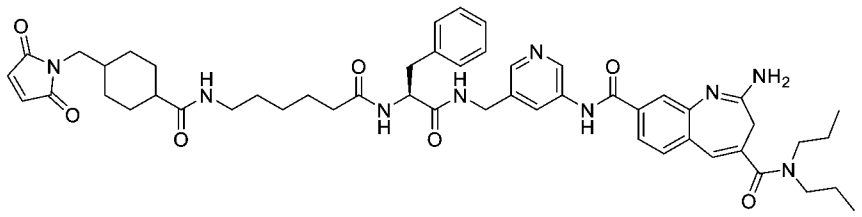
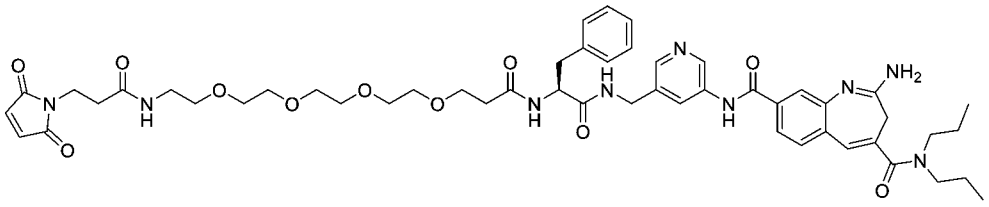
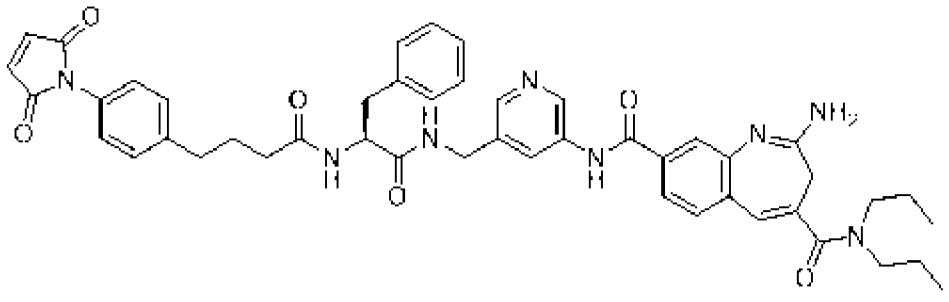
物或鹽的胺移除掩蔽基團。彼等蛋白酶可在特定腫瘤組織中以升高之含量存在。掩蔽基團可由溶酶體酶移除。溶酶體酶可為諸如，細胞自溶酶B、細胞自溶酶S、β-葡萄糖醛酸酶、或β-半乳糖苷酶。

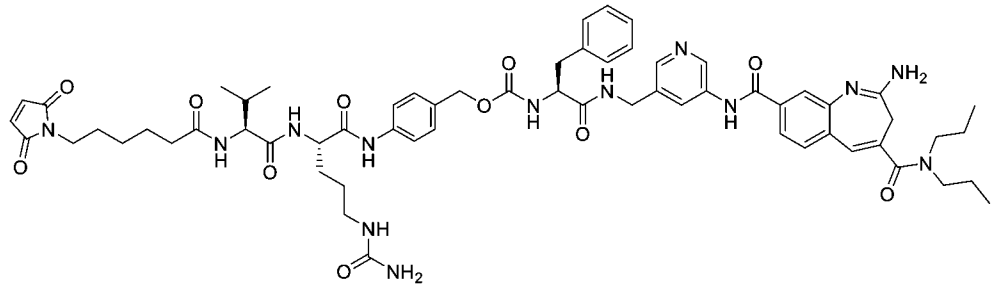
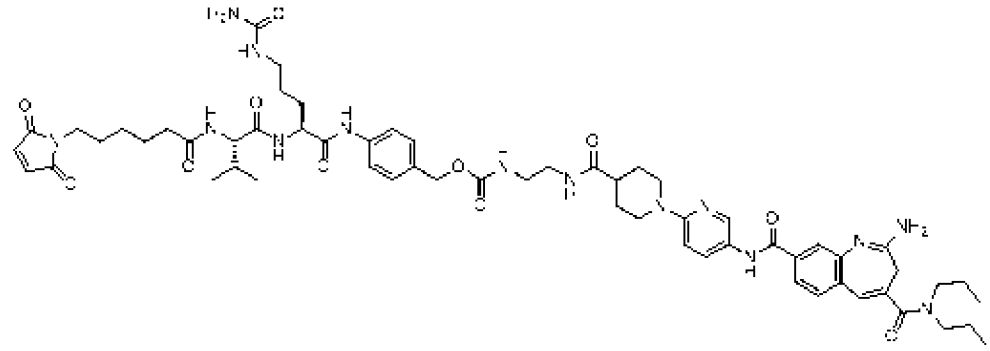
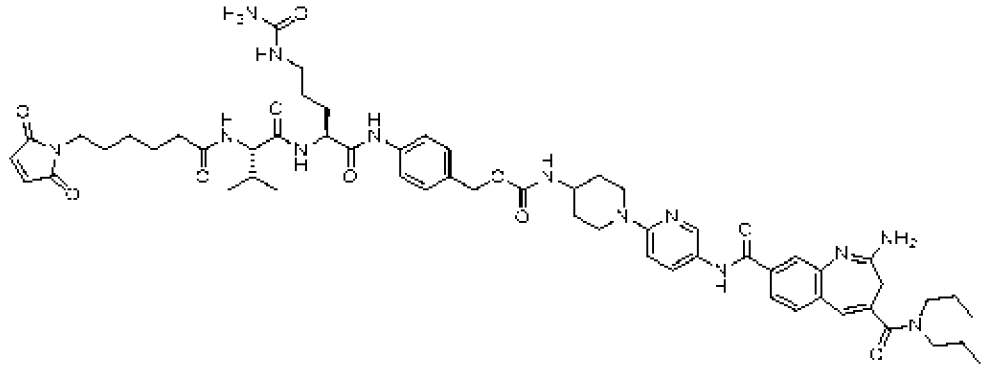
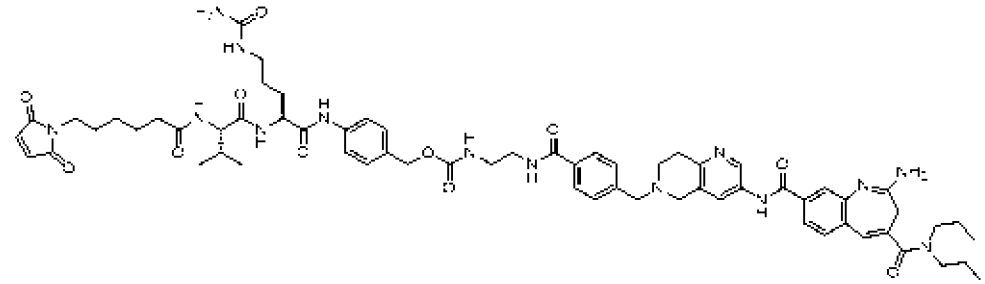
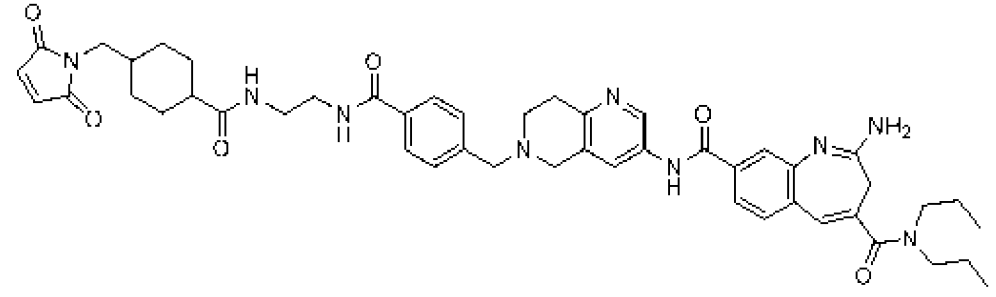
【0452】 在特定具體實施例中，胺掩蔽基團抑制化合物之胺基與TLR8受體之殘基的結合。胺掩蔽基團可在生理條件下之細胞內移除，但仍共價結合至細胞外之胺。可用於抑制或減弱化合物之胺基與TLR8受體之殘基的掩蔽基團包括諸如，胜肽與胺甲酸酯。

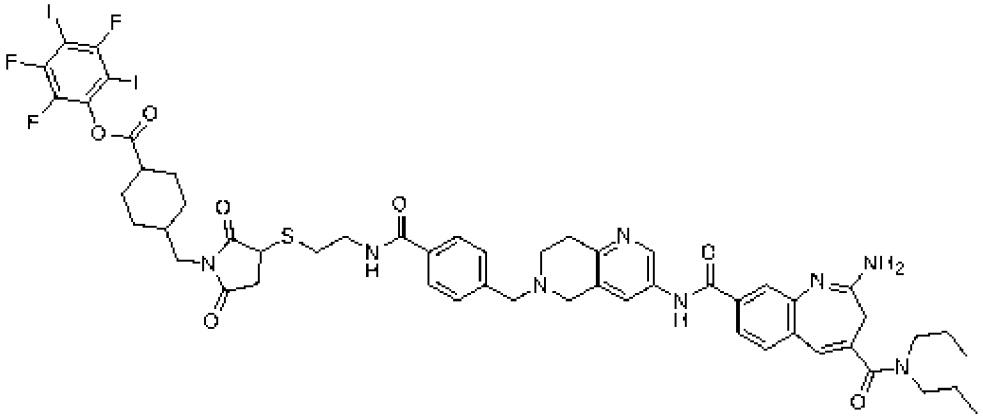
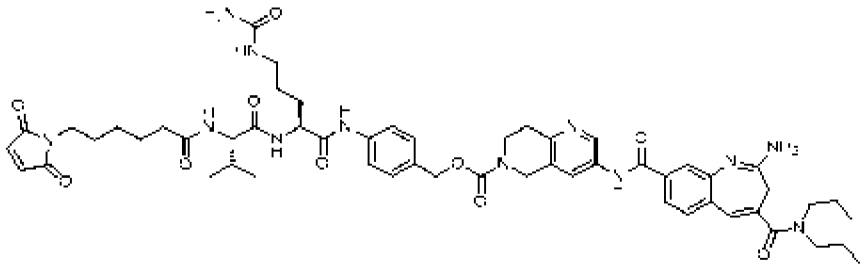
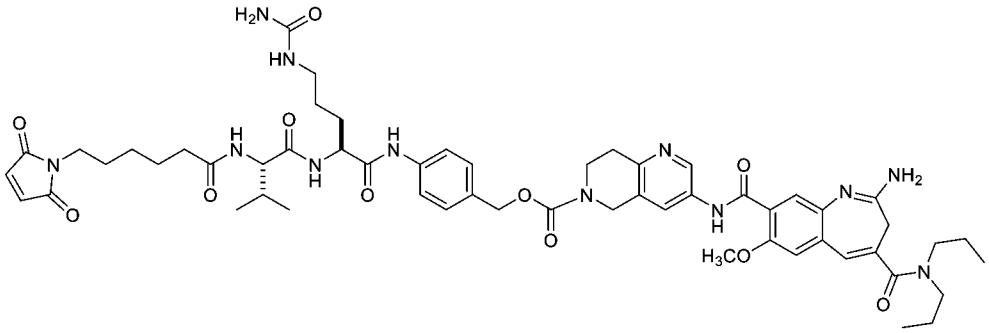
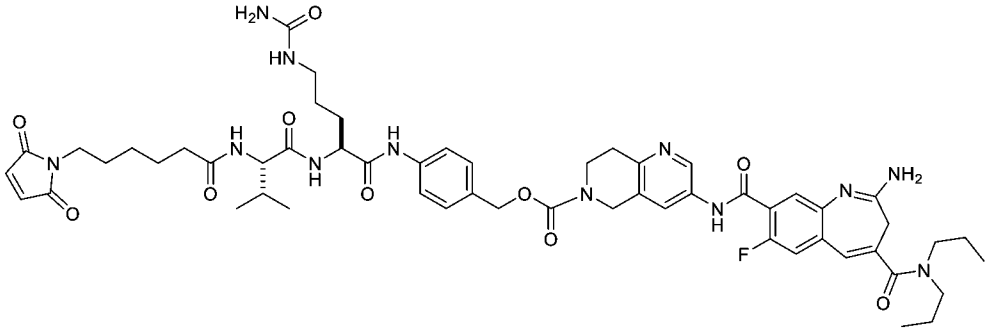
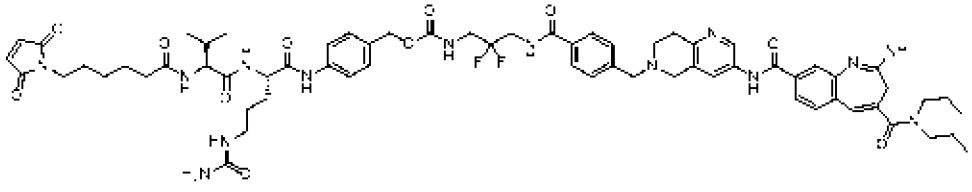
【0453】 用於合成本文所述化合物之合成化學轉化與方法為本領域已知，且包括諸如，該等於R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989)；T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2d. Ed. (1991)；L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994)；以及L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)中之描述。

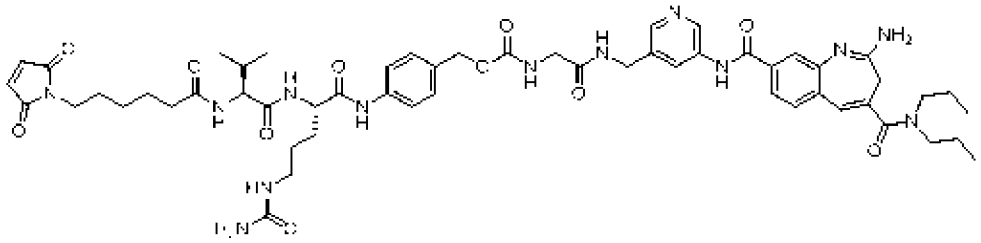
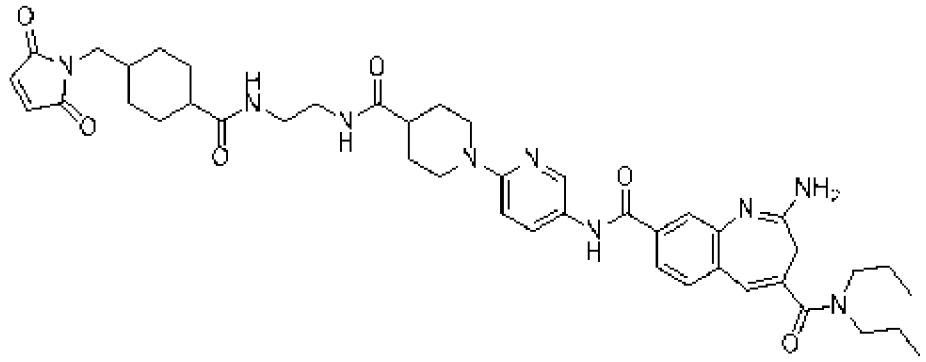
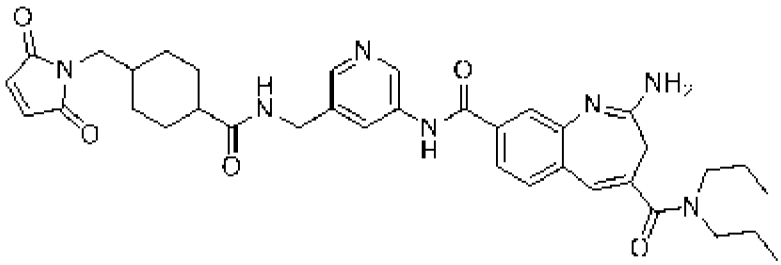
【0454】 本文提供示例性TLR8與TLR7促效劑。在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑-連接子化合物（連接子-有效負載）係選自於本文提供之連接子-有效負載之任一者。TLR8促效劑連接子-化合物及其立體異構物之實例係於表2中提供。TLR7促效劑連接子-化合物及其立體異構物之實例係於表4中提供。應理解的是，針對表2與表4中提供之化合物，亦考量化合物之鹽類。

【0455】 表2：TLR8促效劑連接子-化合物2.1至2.22

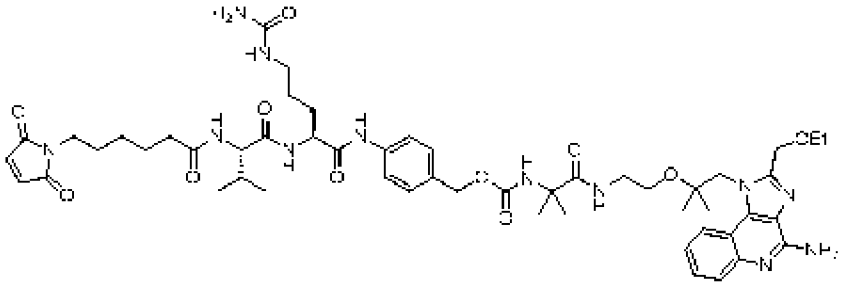
連接子-化合物	結構
2.1	
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	
2.6	

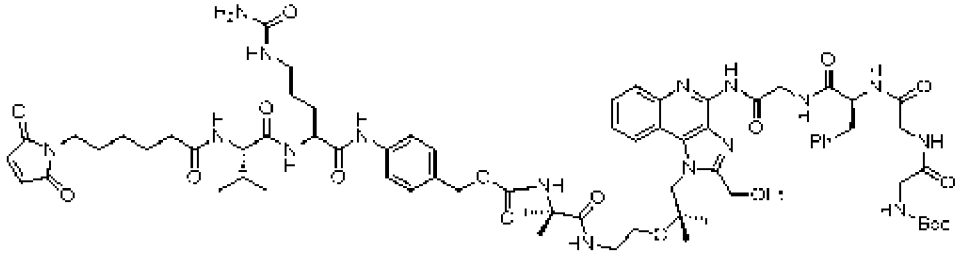
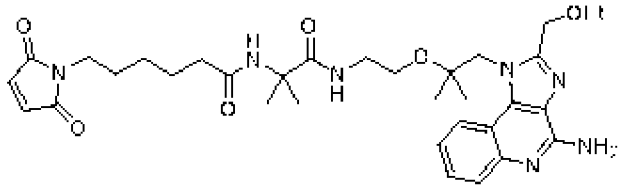
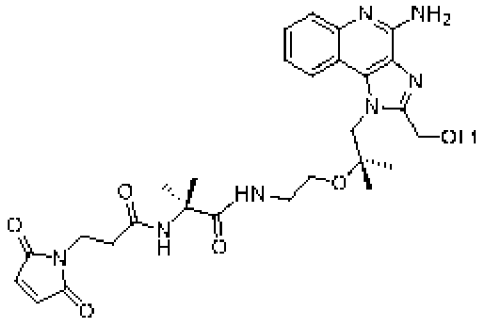
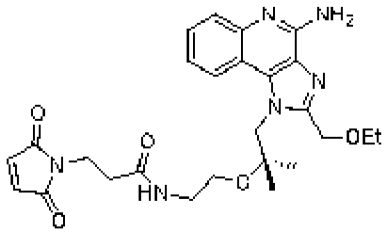
連接子-化合物	結構
2.7	
2.8	
2.9	
2.10	
2.11	

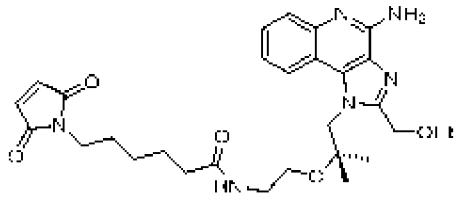
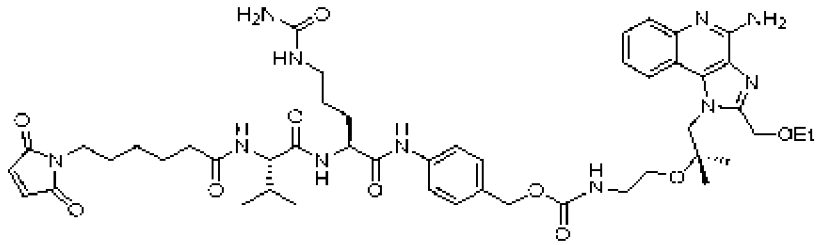
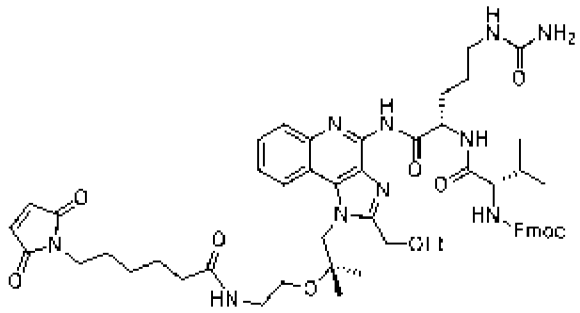
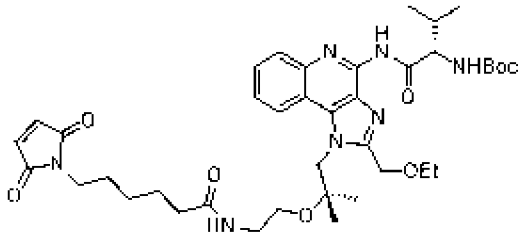
連接子-化合物	結構
2.12	
2.14	
2.15	
2.16	
2.17	

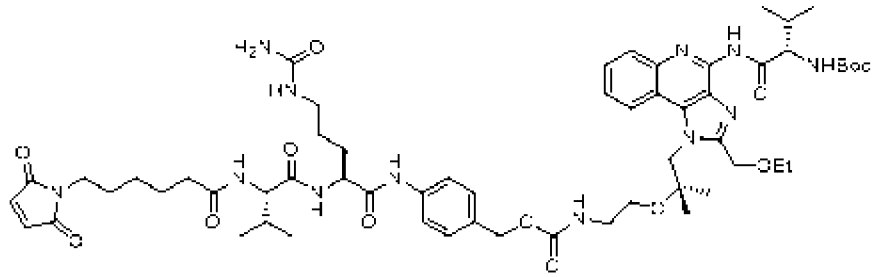
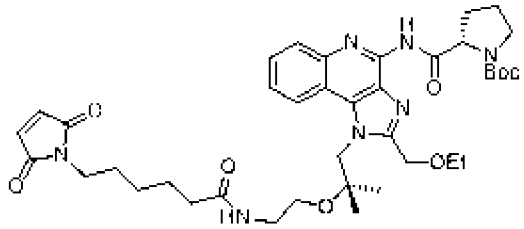
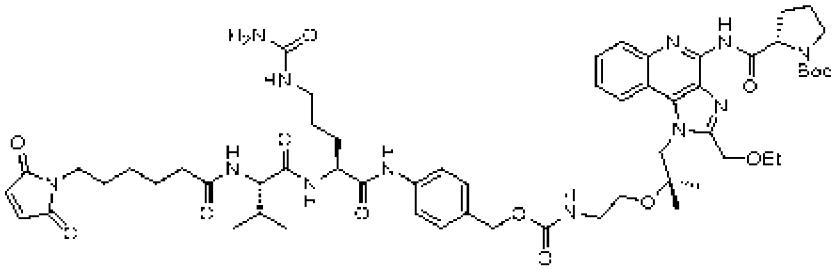
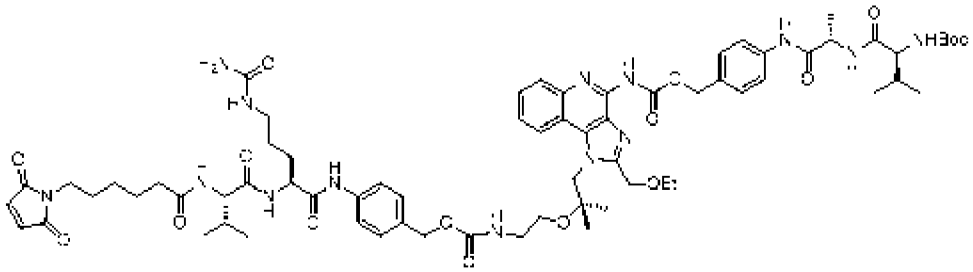
連接子-化合物	結構
2.20	
2.21	
2.22	

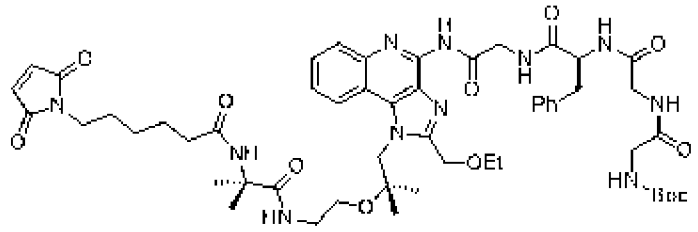
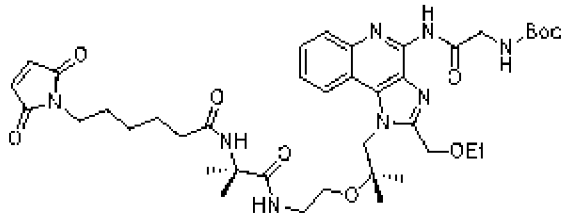
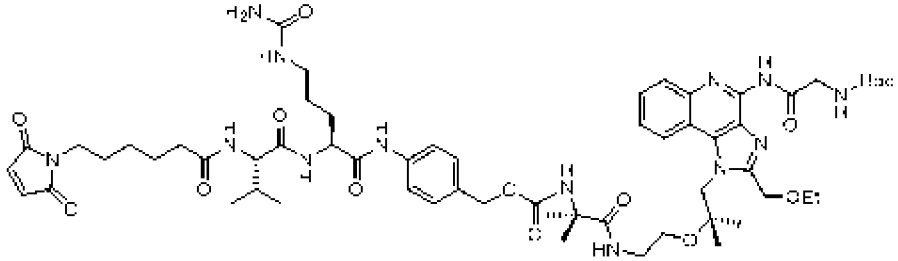
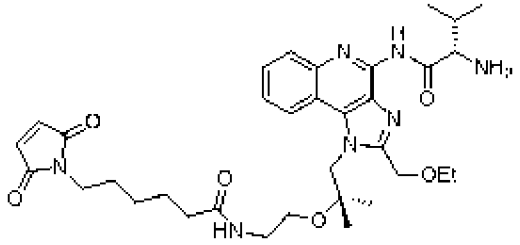
【0456】 表4：TLR7促效劑連接子-化合物4.1至4.20

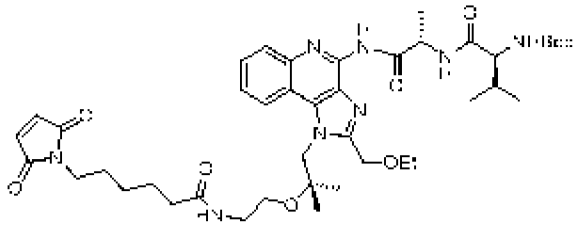
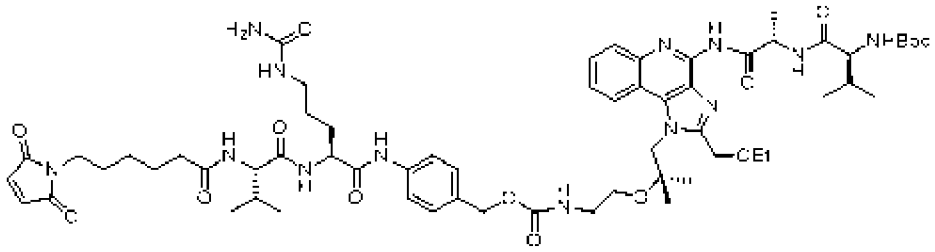
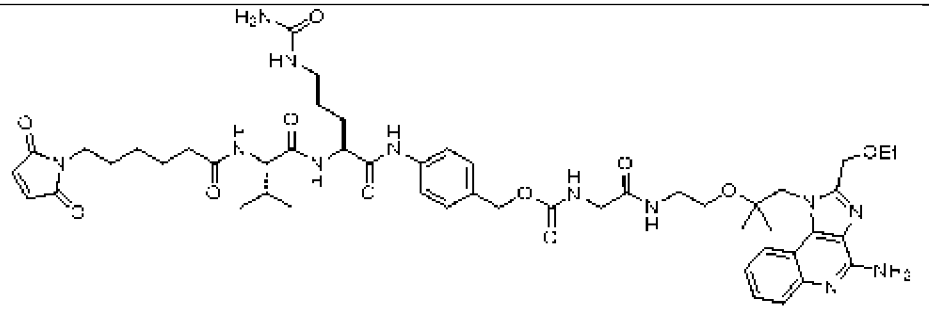
連接子-化合物	結構
4.1	 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基(1-((2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲酸酯

4.2	 三級丁基(2-((2-(((*S*)-1-((2-((1-(1-(4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苯基)-5,5,11,11-四甲基-3,6-二側氧基-2,10-二氧雜-4,7-二吖十二烷-12-基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲酸酯
4.3	 *N*-(1-((2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)-6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺
4.4	 *N*-(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基)-2-甲基丙醯胺
4.5	 *N*-(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)-3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺

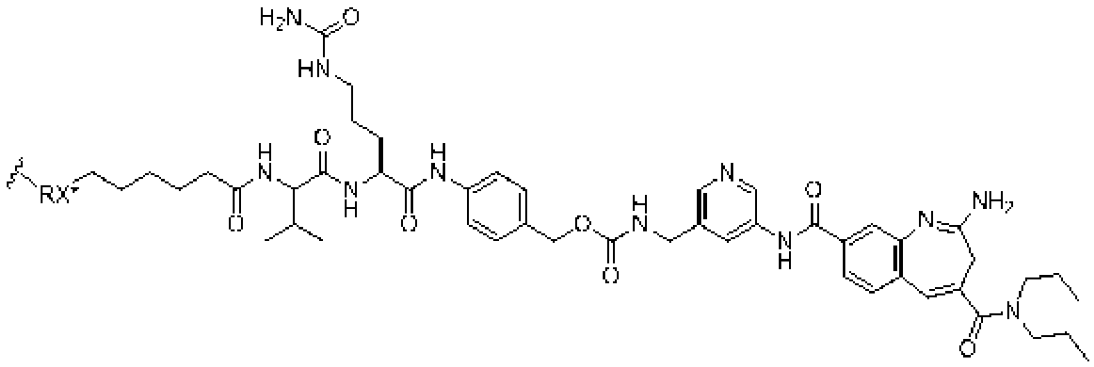
4.6	 *N*-(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)-6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己
4.7	 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基(2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯
4.8	 (9*H*-芴-9-基)甲基((*S*)-1-(((*S*)-1-((1-(2-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基-5-脲基戊烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
4.9	 三級丁基(*S*)-(1-((1-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯

4.10	 三級丁基((*S*)-1-((1-(2-(2-((((4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
4.11	 三級丁基(*S*)-2-((1-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸酯
4.12	 三級丁基(*S*)-2-((1-(2-(2-((((4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸酯
4.13	 4-((*S*)-2-((*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)丙醯胺基)苄基(1-(2-(2-((((4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺

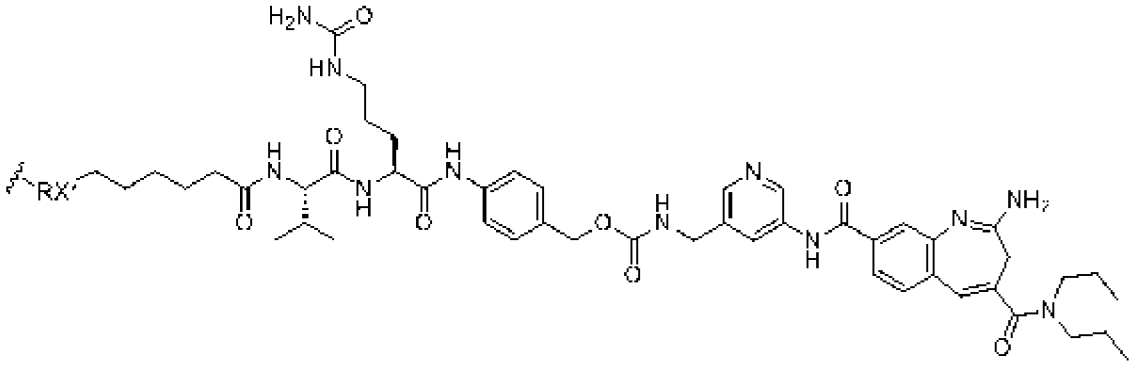
	基)苄基)氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺甲酸酯
4.14	 三級丁基(*S*)-(2-((2-((1-((2-((1-(2-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-2-甲基丙醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲酸酯
4.15	 三級丁基(2-((1-(2-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-2-甲基丙醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲酸酯
4.16	 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基(1-((2-((1-(4-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)胺甲酸酯
4.17	

	(*S*)-*N*-(2-((1-(4-(2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)-6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺
4.18	 三級丁基((*S*)-1-(((*S*)-1-((1-(2-(2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
4.19	 三級丁基((*S*)-1-(((*S*)-1-((1-(2-(2-((((4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)胺基)乙氧基)-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-4-基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基)胺甲酸酯
4.20	 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)-己醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基(2-((2-((1-(4-胺基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)氧基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲酸酯

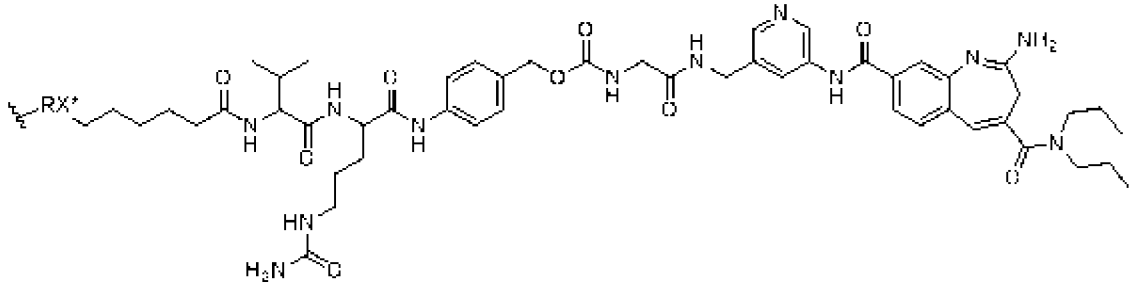
【0457】在一些具體實施例中，骨髓細胞促效劑共軛物化合物係選自於：



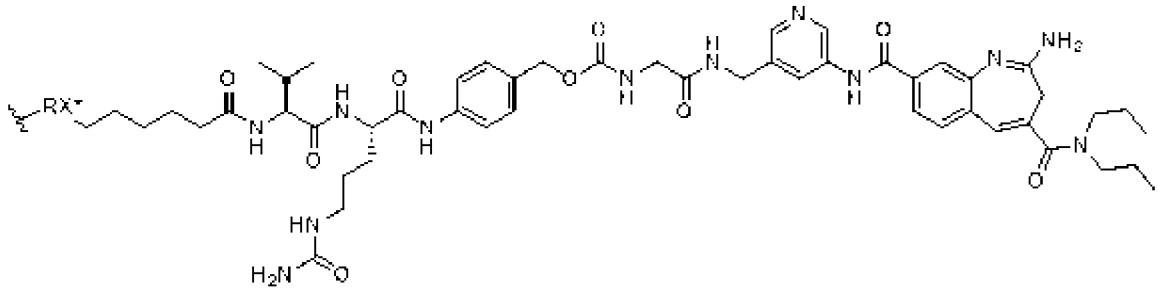
、



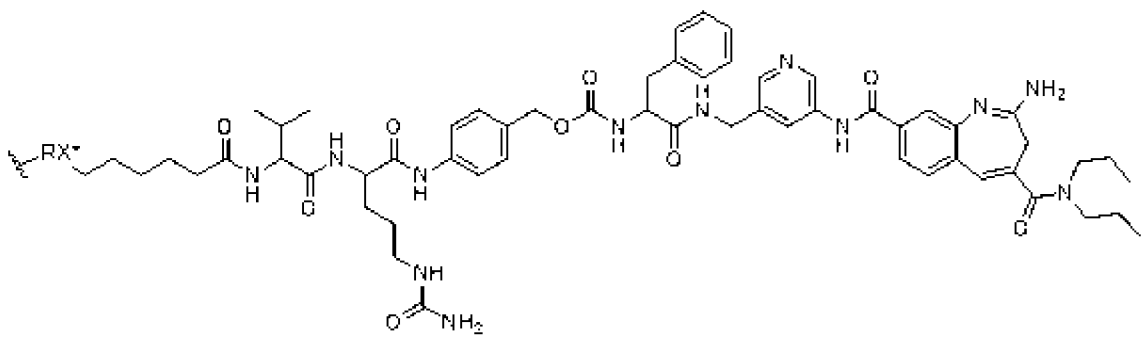
、



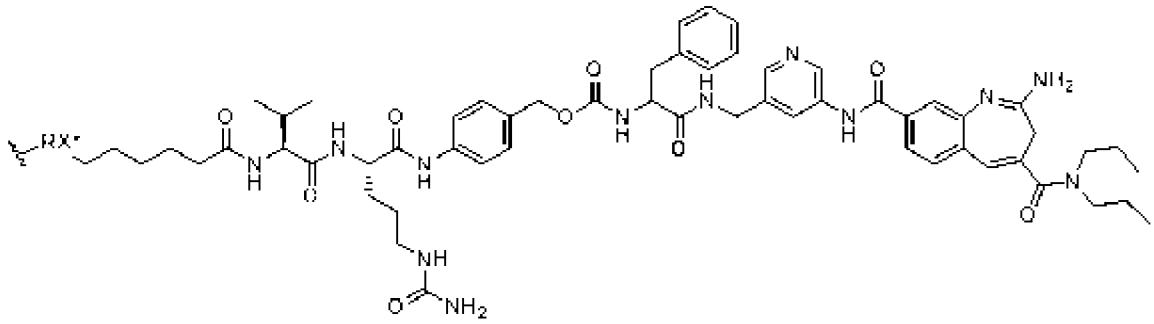
、



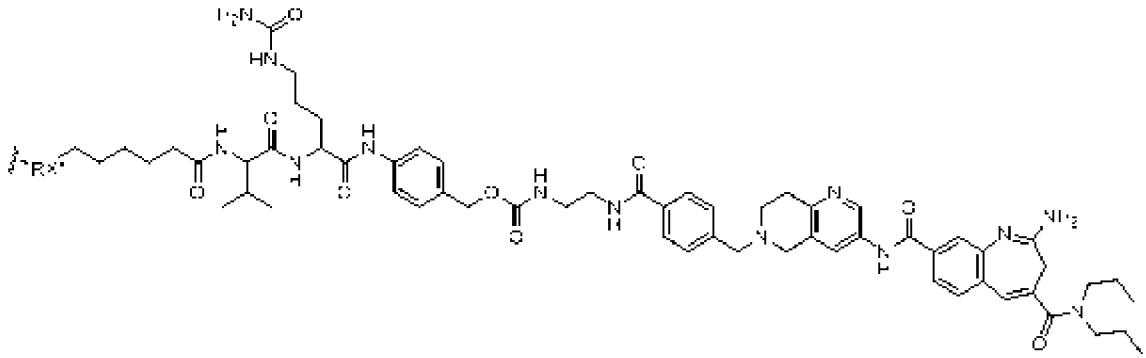
、



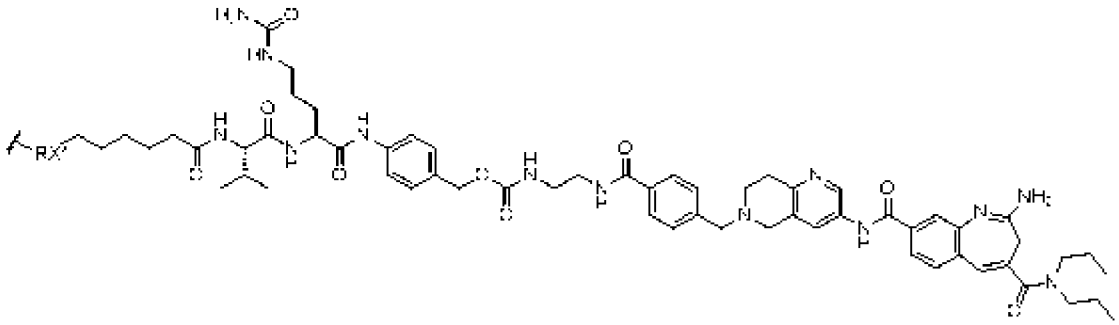
、



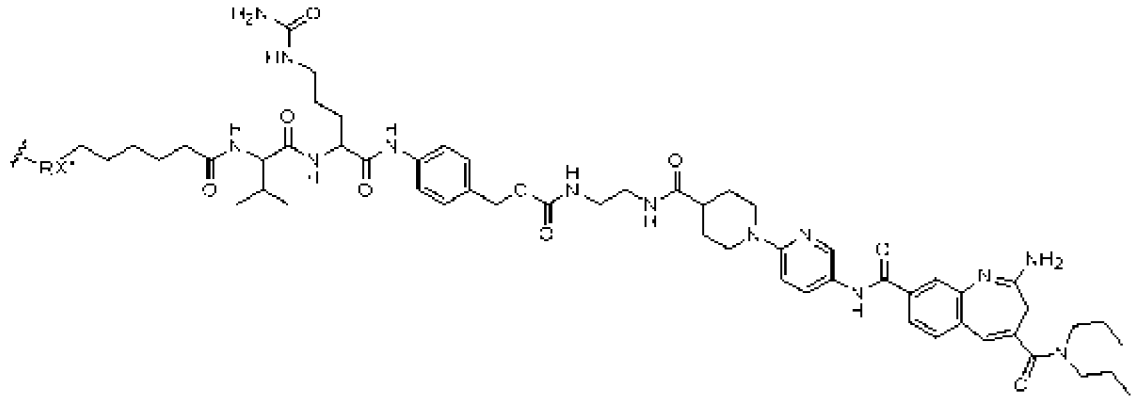
、



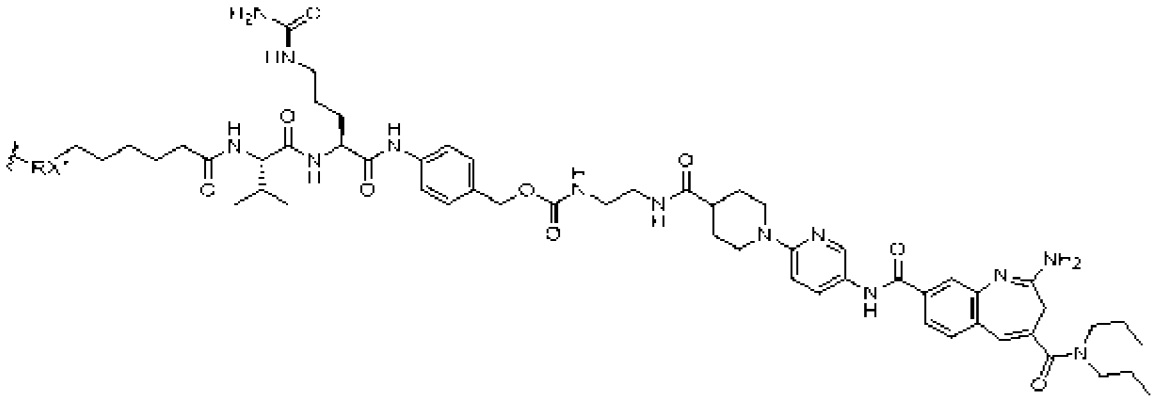
、



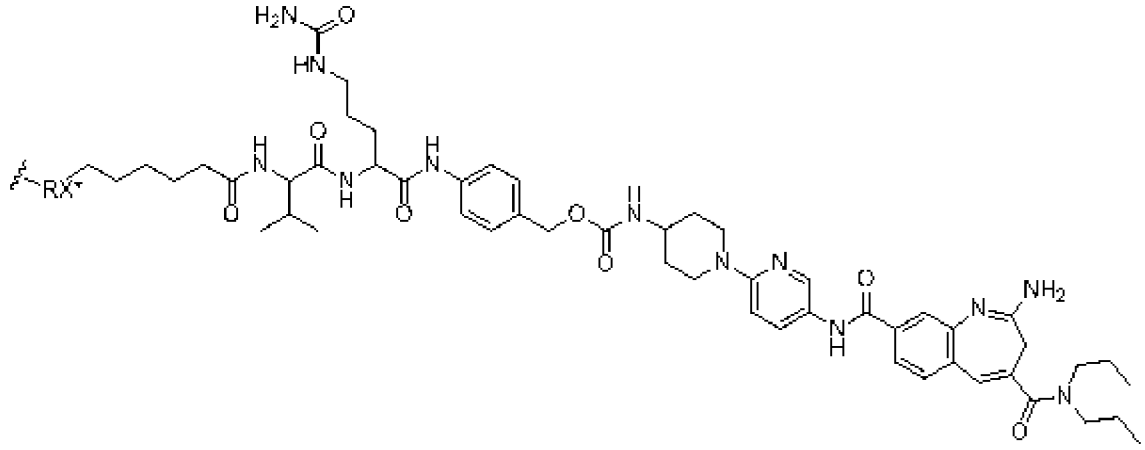
、



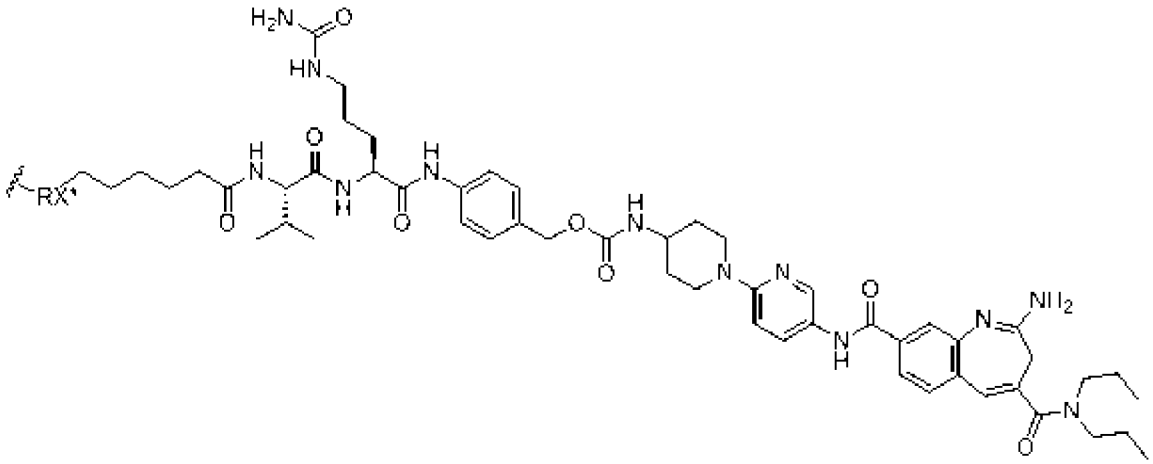
、



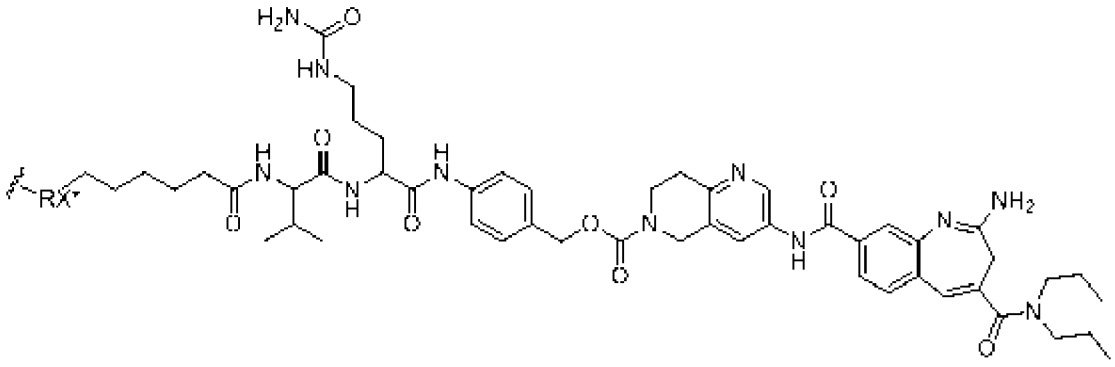
、



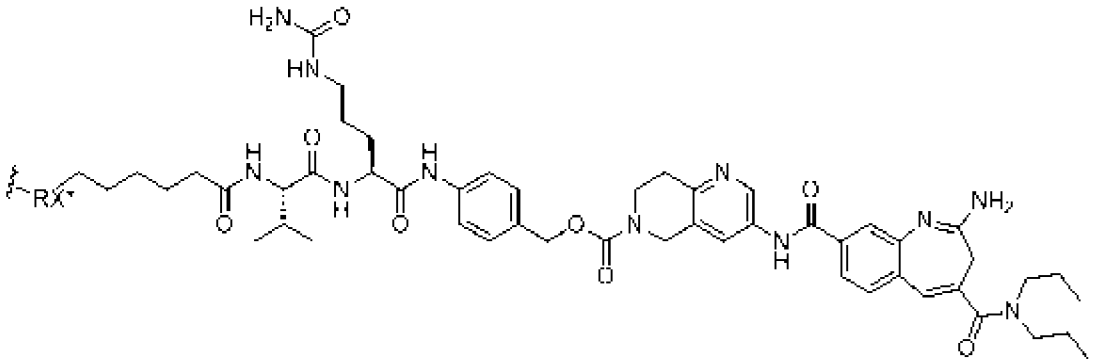
、



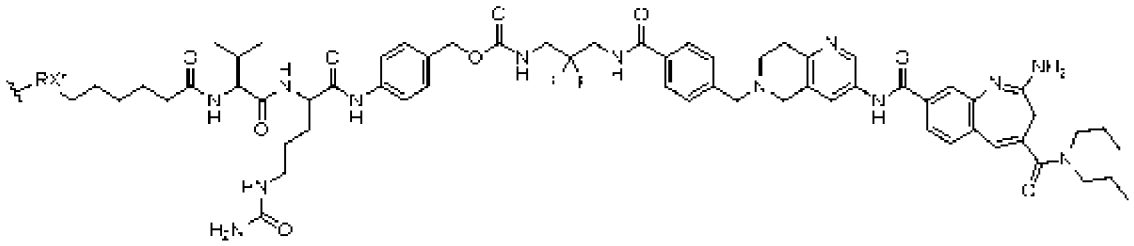
、



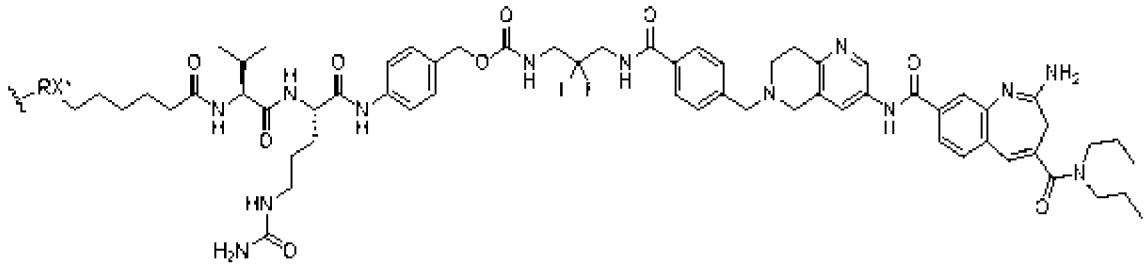
、



、



、



、及其任一者之鹽類，其中RX*為一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其係結合至抗Nectin-4抗體構築體之殘基，其中RX*上之⸝代表結合至抗Nectin-4抗體構築體之殘基的點。

【0458】 可體外測量由免疫刺激性共軛物（如骨髓細胞促效劑）之免疫反應的活化、刺激、或增強，其係藉由共同培養免疫細胞（如骨髓細胞）與共軛物標靶細胞，並測量細胞激素釋放、化學激素釋放、免疫細胞增生、免疫細胞活化標記之向上調節、及/或ADCC。可在投予共軛物與標靶細胞、骨髓細胞、及其他免疫細胞之後，藉由測定共同培養基中之剩餘標靶細胞的百分比，測量ADCC。在一些具體實施例中，免疫刺激性共軛物可活化或刺激免疫細胞活性，如利用體外試驗（如細胞激素釋放試驗）、利用檢測活化標記（如MHC類II標記）或本領

域中已知之其他試驗的測定。在一些具體實施例中，免疫刺激性共軛物之EC_{50}為100 nM或以下，如利用細胞激素釋放試驗的測定。在一些具體實施例中，免疫刺激性共軛物之EC_{50}為50 nM或以下，如細胞激素釋放試驗的測定。在一些具體實施例中，免疫刺激性共軛物之EC_{50}為10 nM或以下，如細胞激素釋放試驗的測定。在一些具體實施例中，免疫刺激性共軛物之EC_{50}為1 mM或以下。

【0459】 **藥學上製劑**

【0460】 本文所述之共軛物可作為投予有需求之受試者的醫藥組成物。醫藥組成物可包含本文所述之共軛物及一或多個醫藥上可接受之賦形劑，適合藉由一選定之途徑投予。醫藥組成物可包含本文所述之任一共軛物。視需求，醫藥組成物可進一步包含緩衝液、碳水化合物、及/或防腐劑。含有共軛物之醫藥組成物之製造可諸如利用凍乾共軛物、混合、溶解、乳化、包囊、或包埋共軛物。醫藥組成物亦可包括游離鹼形式或醫藥上可接受之鹽形式之本文所述共軛物。

【0461】 用於配製醫藥組成物之方法可包括以一或多個惰性、醫藥上可接受之賦形劑、或載體配製本文所述共軛物之任一者，以形成一用於靜脈或皮下投予的固體、半固體、或液體組合物。固體組成物可包括諸如粉末，且在一些態樣中，固體組成物進一步含有無毒性、輔助性物質，如潤濕劑或乳化劑、pH值緩衝劑、及其他醫藥上可接受之添加劑。或者，本文所述之組成物可經凍乾或以粉末形式，以在使用前用於以合適之載劑（如無菌之無熱原水）重構。

【0462】 醫藥組成物與製劑可經滅菌。滅菌可通過無菌過濾法進行過濾而實現。

【0463】本文所述之醫藥組成物可配製成用於注射投予，如靜脈或皮下注射。用於注射之製劑的非侷限實例可包括在油性或水性載體中之無菌懸浮液、溶液、或乳劑。適用之油性載劑可包括但不侷限於，親脂性溶劑或載劑，如脂肪油或合成脂肪酸酯或微脂體。水性注射懸浮液可含有可增加懸浮液黏度的物質。懸浮液亦可含有合適的安定劑。或者，本文所述之醫藥組成物可經凍乾或以粉末形式，以在使用前用於以合適之載劑（如無菌之無熱原水）重構。

【0464】可將共軛物配製成與醫藥上可接受之載劑一起以單位劑型投予。此類載劑可為固有地無毒性及非治療性。載劑可為水、鹽液、林格氏液、葡萄糖液、及5%人類血清白蛋白。亦可使用非水性載劑，如非揮發性油與油酸乙酯。載劑可含有少量的添加劑，如強化等滲性與化學穩定性的物質（如緩衝液與防腐劑）。

【0465】在一些具體實施例中，本文所提供之共軛物的水性製劑（如用於皮下投予）的pH值為4~5.2。水性製劑可包含一或多個賦形劑，諸如一或多個緩衝試劑、一或多個凍乾保護劑、及其類似物。在一些具體實施例中，製劑之pH值為4~5.1、4.1~5.1、4.2~5.1、4.3~5.1、4.4~5.1、4.5~5.1、4~5、4.1~5、4.2~5、4.3~5、4.4~5、或4.5~5。在一些具體實施例中，製劑包含至少一緩衝液。在各種具體實施例中，緩衝液可選自於組胺酸鹽、檸檬酸鹽、天門冬胺酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽、乳酸鹽、三木甲胺、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸、富馬酸鹽、α-酮戊二酸、及其組合。在一些具體實施例中，緩衝液為選自於組胺酸鹽、檸檬酸鹽、天門冬胺酸鹽、乙酸鹽、及其組合之至少一緩衝液。在一些具體實施例中，緩衝液為組胺酸鹽與天門冬胺酸鹽之組合。在一些具體實施

例中，水性製劑中之緩衝液總濃度為10 mM至40 mM，如15 mM~30 mM、15 mM~25 mM、或20 mM。

【0466】在一些具體實施例中，水性製劑包含至少一凍乾保護劑。在一些此類具體實施例中，至少一凍乾保護劑係選自於蔗糖、精胺酸、甘胺酸、山梨糖醇、甘油、菌藻糖、葡萄糖、α-環糊精、羥基丙基β-環糊精、羥基丙基γ-環糊精、脯胺酸、甲硫胺酸、白蛋白、甘露醇、麥芽糖、聚葡萄醣、及其組合。在一些具體實施例中，凍乾保護劑為蔗糖。在一些具體實施例中，水性製劑中之凍乾保護劑總濃度為3~12%，如5~12%、6~10%、5~9%、7~9%、或8%。

【0467】在一些具體實施例中，水性製劑包含至少一界面活性劑。示例性界面活性劑包括聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆88、及其組合。在一些具體實施例中，水性製劑包含聚山梨醇酯80。在一些具體實施例中，至少一界面活性劑之總濃度為0.01%~0.1%，如0.01%~0.05%、0.01%~0.08%、或0.01%~0.06%、0.01%~0.04%、0.01%~0.03%、或0.02%。

【0468】在一些具體實施例中，共軛物在水性製劑中之濃度為1 mg/mL~200 mg/mL，如10 mg/mL~160 mg/mL、10 mg/mL~140 mg/mL、10 mg/mL~120 mg/mL、20 mg/mL~120 mg/mL、或30 mg/mL~120 mg/mL、或40 mg/mL~120 mg/mL、或40 mg/mL~100 mg/mL。在一些具體實施例中，共軛物在水性製劑中之濃度為10 mg/mL~140 mg/mL或40 mg/mL~140 mg/mL。

【0469】**治療應用**

【0470】本發明之抗體或其抗原結合片段、共軛物、及組成物（如醫藥組成物）可適用於複數個不同受試者，包括但不侷限於，哺乳類動物、人類、非人

類哺乳類動物、家養動物（如實驗動物、家庭寵物、或家畜）、非馴養動物（如野生動物）、狗、貓、嚙齒類動物、小鼠、倉鼠、牛、鳥、雞、魚、豬、馬、山羊、綿羊、兔子、及其任一組合。在一些具體實施例中，受試者為人類。

【0471】本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、共軛物、及其組成物可作為治療劑，諸如可投予有需求之受試者的治療。本發明之抗體、共軛物、及其組成物之治療效用，可通過減少、抑制、緩解、或消除疾病狀態（包括但不侷限於其症狀）而由受試者取得。在患有疾病或病症（如癌症）或傾向於患有或開始患有疾病或病症之受試者的治療效用，可通過減少、抑制、預防、緩解、或消除病症或疾病，或病症前或疾病前之狀態而取得。

【0472】「有需求之受試者」意指處於患有疾病、失調、或病症（如癌症）風險之個體，其可以本文提供之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與骨髓細胞促效劑（如TLR8促效劑）之共軛物、或其組成物進行治療或改善。在特定具體實施例中，本文所提供之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段與骨髓細胞促效劑（如TLR8促效劑）之共軛物、或其組成物係投予有需求之受試者以治療癌症，其中相較於正常組織，該癌症包含具有過量Nectin-4的腫瘤。

【0473】在實施本文所述之方法中，治療上有效量之抗體或其抗原結合片段、共軛物、及醫藥組成物可投予有需求之受試者，常用於治療及/或預防病症或其進展。抗體或其抗原結合片段、共軛物、或醫藥組成物可影響受試者的生理學，如免疫系統、發炎反應、或其他生理學影響。治療上有效量可依據疾病之嚴重程度、受試者之年齡與相對健康狀況、所用化合物之功效、及其他因素而變。

【0474】「治療」、「處理」、及/或「處置」意指導致治療之任何可觀察到的有益效果或在疾病或病症之治療或改善（如改善疾病或病理狀況之體徵、症狀、或進展）中統計學上顯著成功之指標的干預措施。可藉由諸如降低、延遲發作、或減輕受試者之疾病的臨床症狀嚴重性、降低受試者所經歷之疾病症狀的頻率、延緩疾病進展、減少疾病復發次數、改善受試者之整體健康或福祉、或藉由專一於特定疾病之其他參數而證明有益效果。

【0475】預防性治療意指「預防」疾病或病症（如受試者或病患之腫瘤形成或生長），為基於降低發展病理之風險或早期疾病之進一步發展的目的而投予未表現出疾病跡象或僅表現出早期跡象之受試者的治療。舉例而言，若有發展為腫瘤或其他形式癌症之風險的個體以本發明方法治療，且隨後未發展為腫瘤或其他形式癌症，則該個體之疾病在至少一段時間內得到預防。預防性治療可指預防病患之疾病或病症復發，該病患先前已針對該疾病或病症進行治療，如藉由預防癌症的復發或再發。

【0476】本文中使用的「有效量」或「有效劑量」等詞意指特定之抗體、共軛物、或其組成物之量在欲以化合物、共軛物、或其組成物治療之受試者中足以達到所需之（如有益）效用，如一量足以導致以統計學上顯著之方式改善欲治療之疾病之一或多個症狀、以統計學上顯著之方式延遲進展性疾病之惡化、或以統計學上顯著之方式防止其他相關症狀或疾病之發作、或其任何組合。在特定具體實施例中，一有效量之抗體、共軛物、或其組成物為一足以抑制或治療受試者之疾病且毒性最小或無毒性的量，不包括一或多個不良副作用的存在。一有效量或劑量可在一給定時間內投予一或多次。一有效量或劑量可取決於治療之目的，

且可由所屬領域具有通常知識者依據受試者之需求而確定。當提及單獨投予個別之活性成分時，一有效量或劑量意指該單獨成分。當提及組合時，一有效量或劑量意指導致治療效果之活性成分的組合量，不論是連續或同時投予。

【0477】 可用於治療之本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、共軛物、及醫藥組成物可經配製，並考量欲治療之疾病或病症、個別病患之狀況、組成物之遞送部位、投予方法、及執行者已知之其他因素，以與良好醫學實踐一致之方式確定劑量。

【0478】 投予受試者一有效量或劑量之本發明抗Nectin-4抗體、共軛物、或其組成物可通過一或多個途徑，且可在一給定時間內發生一或多次。所屬領域具有通常知識者將理解到，投予有需求之受試者本發明之化合物、共軛物、或其組成物之量、時間、及頻率取決於數個因素，包括諸如，受試者之健康狀況、病患之特定疾病或病症、病患之特定疾病或病症的等級或含量、受試者正在接受或已接受之額外治療、及其類似情況。示例性投予途徑包括皮下、靜脈、動脈、硬膜下、肌內、顱內、胸骨內、腫瘤內、或腹膜內注射。在特定具體實施例中，投予為皮下注射。此外，本發明之化合物、共軛物、或其組成物可利用其他投予途徑投予受試者，諸如，利用吸入或口服、經皮、鼻內、或鞘內注射投予。

【0479】 本發明之抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段、共軛物、及其組成物可在第一次投予時投予有需求之受試者，且隨後可有一或多次額外之投予。該一或多次額外之投予可在第一次投予之後數分鐘、數小時、數天、數週、或數月投予有需求之受試者。任一額外之投予可在第一次投予之後的21天以內，或14天以內、10天以內、7天以內、4天以內、或1天以內投予有需求之受試者。該一或多

次投予之發生可為每天一次以上、每周一次以上、或每月一次以上。投予可為每週一次、雙週一次（每兩週一次）、每三週一次、每月一次、或每兩個月一次。

【0480】在一些態樣中，本發明提供一治療癌症之方法。在特定具體實施例中，本發明提供一治療癌症之方法，其包含投予有需求之受試者一有效量之（a）一抗Nectin-4抗體共軛物，其包含化合物of式（X-1）~（X-9）、A類之式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IIIA）、（IIIB）、（IVA）、（IVB）、或（IVC）、或其醫藥上可接受之異構體、外消旋體、水合物、溶劑化物、同位素、或鹽類；或（b）一（a）之組成物。

【0481】在本文具體實施例之任一者中，用於治療疾病（如癌症）之方法中之抗體共軛物組成物的共軛物平均DAR範圍為約2至約8、約1至約3、或約3至約5。在其他具體實施例中，組成物中之抗體共軛物的平均DAR範圍為1至約10、1至約9、1至約8、1至約6、1至約3、約2至約8、約2至約6、約2.5至約5.5、約2.5至約4.5、約2至約4、約3.5至約5.5、約3至約5、約3.5至約4.5、或約3至約4。在特定具體實施例中，用於治療方法之組成物中之共軛物的平均DAR為約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約5.5、約6、約6.5、約7、約7.5、或約8。在特定具體實施例中，本發明之抗Nectin-4抗體共軛物包含每一抗體1-20個骨髓促效劑化合物（如TLR8促效劑），較佳地範圍為每一抗體1至約8、約3、約5、或1至約3個骨髓促效劑化合物（如TLR8促效劑）。

【0482】在各種具體實施例中，提供治療癌症（如膀胱、乳房、肺、宮頸、HPV+癌症或腫瘤）之方法，其包含投予有需求之受試者一有效量之本文提供之抗體或其抗原結合片段、共軛物、或醫藥組成物。在一些具體實施例中，癌症係

選自於膀胱癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、子宮頸癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、及子宮癌。在一些具體實施例中，膀胱癌為泌尿上皮癌。在一些具體實施例中，乳癌為三陰性乳癌。在一些具體實施例中，肺癌為非小細胞肺癌（NSCLC）。在一些具體實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌或肺腺癌。在一些具體實施例中，頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）。在一些具體實施例中，子宮頸癌為子宮頸鱗狀細胞癌或內子宮頸腺癌。在一些具體實施例中，胰臟癌為胰腺癌。在一些具體實施例中，食道癌為食道腺癌。在一些具體實施例中，子宮癌為子宮體子宮內膜癌（uterine corpus endometrial carcinoma）。

【0483】在各種具體實施例中，提供治療一表現Nectin-4之癌症的方法，其包含投予有需求之受試者一有效量之本文提供之抗體或其抗原結合片段、共軛物、或醫藥組成物。在一些具體實施例中，癌症係選自於膀胱癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、子宮頸癌、胰臟癌、食道癌、and 子宮癌。在一些具體實施例中，膀胱癌為泌尿上皮癌。在一些具體實施例中，乳癌為三陰性乳癌。在一些具體實施例中，肺癌為非小細胞肺癌（NSCLC）。在一些具體實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌或肺腺癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為子宮頸鱗狀細胞癌或內子宮頸腺癌。在一些具體實施例中，胰臟癌為胰腺癌。在一些具體實施例中，食道癌為食道腺癌。在一些具體實施例中，子宮癌為子宮體子宮內膜癌。

【0484】在一些具體實施例中，治療癌症或治療表現Nectin-4之癌症的方法進一步包含投予受試者額外之治療，諸如小分子抑制劑（包括小分子拮抗劑）、CAR-T細胞、治療性抗體、抗體-藥物共軛物、化療劑、離子化放射線、及其他抗癌藥物。

【0485】考量以治療性抗體作為進一步之治療劑的實例包括抗TIGIT抗體，如替拉古單抗（tiragolumab）、依維妥單抗（vibostolimab）、多凡那利單抗（domvanalimab）、BMS-986207、ASP8374、及BGB-A1217。在特定具體實施例中，抗TIGIT抗體可結合額外之欲與抗Nectin-4抗體一起使用的抗體（如抗PD-1或抗PD-L1抗體）或本發明提供之共軛至骨髓細胞促效劑（如TLR8促效劑）的抗Nectin-4抗體。使用抗Nectin-4抗體或本發明提供之共軛至骨髓細胞促效劑之抗Nectin-4抗體、抗TIGIT抗體、及選擇性地抗PD-1或抗PD-L1抗體的組合治療可用於治療多種類型癌症，包括肺癌（如小肺細胞癌與非小細胞肺癌）、食道胃接合部癌症、及食道癌。

【0486】考量以小分子拮抗劑作為進一步之治療劑的實例包括腺核苷抗體拮抗劑，如AB928（Arcus）、CPI-444（Corvus）、PBF-509（Pablobio）、MK-3814（Merck）、及AZD4635（AstraZeneca）。在特定具體實施例中，腺核苷抗體拮抗劑可結合額外之欲與抗Nectin-4抗體一起使用的抗體（如抗PD-1或抗PD-L1抗體）或本發明提供之共軛至骨髓細胞促效劑的抗Nectin-4抗體。

【0487】考量以化療劑作為進一步之治療劑的實例包括烷基化試劑，如氮芥子氣（如甲基二（氯乙基）胺、環磷醯胺、異環磷醯胺（ifosfamide）（IFEX®）、美法侖（melphalan）（Alkeran®）、及苯丁酸氮芥（chlorambucil））；雙功能化療試劑（如苯達莫司汀（bendamustine））；亞硝基脲（如雙氯乙基亞硝脲（BCNU、BiCNU®；polifeprosan 20移植物（Gliadel®））、洛莫司汀（lomustine）（CCNU）、及司莫司汀（semustine）（甲基-CCNU））；亞乙基亞胺與甲基三聚氰胺（如三亞乙基三聚氰胺（TEM）、三亞乙基硫代磷醯胺（thiotepa）、及六甲基三聚氰

胺（HMM、六甲蜜胺（altretamine））；烷基磺酸酯（如白消安（busulfan）（Myleran®）、白消安注射液（Busulfex®））；以及三嗪（如達卡巴嗪（dacabazine）（DTIC））；抗代謝物，如葉酸類似物（如胺甲喋呤（Folex®）、曲美曲塞（trimetrexate）、培美曲塞（pemetrexed）（多靶點抗葉酸））、及卡培他濱（capecitabine）（Xeloda®）；嘧啶類似物（如5-氟尿嘧啶（5-FU、Adrucil®、Efudex®）、氟脫氧尿苷、替扎西他濱（tezacitabine）、吉西他濱（gemcitabine）、阿糖胞苷（AraC、阿糖胞苷（cytarabine）（Cytosar-U®）；阿糖胞苷微脂體注射液（DepoCyt®））、5-阿紮胞苷、及2,2'-二氟去氧胞苷）；嘌呤類似物（如6-巰基嘌呤（Purinethol®）、6-硫鳥嘌呤、硫唑嘌呤、2'-去氧助間型黴素（2'-deoxycoformycin）（pentostatin）、赤羥基壬基腺嘌呤（EHNA）、氟達拉濱磷酸鹽（Fludara®）、2-氯去氧腺核苷（cladribine、2-CdA））；第I型拓樸異構酶抑制劑，如喜樹鹼（camptothecin）（CPT）、拓撲替康（topotecan）（Hycamptin®）、及伊立替康（irinotecan）（Camptosar®）；天然物，如表鬼臼毒素（epipodophylotoxins）（如依托泊苷（Vepesid®）與替尼泊苷（Vumon®））；長春花生物鹼（如長春花鹼（vinblastine）（Velban®）、長春新鹼（vincristine）（Oncovin®）、及長春瑞濱（vinorelbine）（Navelbine®））；抗腫瘤抗生素，如放線菌素D（放線菌素（dactinomycin）、Cosmegan®）、多柔比星（doxorubicin）鹽酸鹽（Adriamycin®、Rubex®）、米托蒽醌（mitoxantrone）（Novantrone®）、及硫酸博來黴素（Blenoxane®）；放射增敏劑，如5-溴去氧尿苷、5-碘去氧尿苷、及溴去氧胞苷；鉑配合物，如順鉑（Platinol®）、卡鉑（Paraplatin®）、及奧沙利鉑（oxaliplatin）（Eloxatin®）；經取代之脲，如羥基脲（Hydrea®）；微管抑制

劑，如紫杉醇（Taxol®）與多西他賽（docetaxel）（Taxotere®）；免疫抑制劑，如環磷醯胺（Cytoxan®或Neosar®）；激素為主之化合物，如阿那曲唑（anastrozole）（Arimidex®）、依西美坦（exemestane）（Aromasin®）、來曲唑（letrozole）（Femara®）、氟維司群（fulvestrant）（Faslodex®）、及比卡魯胺（bicalutamide）（Casodex®）與他莫昔芬檸檬酸鹽（Nolvadex®）；抗發炎試劑，如地塞米松；抗雄性激素化合物，如氟他胺（flutamide）（Eulexin®）；蒽環黴素（anthracycline）化合物，如伊達比星（Idamycin®、Zavedos®）與表柔比星（Ellence®）；生物還原性抗癌劑，如替拉帕明（tirapazamine）（Tirazone®）；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，如CDK4/6抑制劑玻瑪西尼（abemaciclib）（Verzenio®）、帕博西尼（palbociclib）（Ibrance®）、及瑞博西尼（ribociclib）（Kisqali®）；以及甲基肼衍生物，如N-甲基肼（MIH）與丙卡巴肼（procarbazine ）。

【0488】在一些具體實施例中，其中疾病為泌尿上皮癌，額外之治療劑係選自於劑量密集型（dose-dense）胺甲喋呤（methotrexate）、長春花鹼（vinblastine）、多柔比星（doxorubicin）、及順鉑（cisplatin）（ddMVAC）、吉西他濱（gemcitabine）/順鉑、吉西他濱/卡鉑（carboplatin）、阿特珠單抗（atezolizumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、度伐利尤單抗（durvalumab）、阿維單抗（avelumab）、厄達替尼（erdafitinib）、及因福土單抗維多汀（enfortumab vedotin）。

【0489】在一些具體實施例中，其中疾病為三陰性乳癌，額外之治療劑係選自於紅豆杉烷（taxane）（如紫杉醇（paclitaxel）、多西他賽（docetaxel））、蒽環黴素（anthracycline）、卡培他濱（capecitabine）、吉西他濱、艾日布林

（eribulin）、PD1/PDL1抑制劑（如納武單抗（nivolumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、阿特珠單抗（atezolizumab））、抗體-藥物共軛物（ADC）（如沙西妥珠單抗戈維替康（sacituzumab govitecan）、拉地拉單抗維多汀（ladiratuzumab vedotin））、PARP抑制劑、PTEN/AKT/PI3K抑制劑、MEK抑制劑、或其任一組合。

【0490】在一些具體實施例中，其中疾病為NSCLC（鱗狀細胞癌或肺腺癌），額外之治療劑係選自於鉑基（platinum-based）治療劑（如卡鉑）、紅豆杉烷（如紫杉醇、多西他賽（docetaxel））、放射線、PD1/PDL1抑制劑（如納武單抗（nivolumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、阿特珠單抗（atezolizumab））、激酶抑制劑（如an EGFR、ALK、BRAF、MEK、NTRK、或VEGFR抑制劑；例如，奧希替尼（osimertinib）、克唑替尼（crizotinib）、達拉菲尼（dabrafenib）、曲美替尼（trametinib）、恩曲替尼（erectinib）、尼達尼布（nintedanib））、其他抗體（如抗EGFR、抗VEGF/抗VEGFR；例如，愛必妥（erbitux）、阿瓦斯丁（avastin）、拉莫西魯單抗（ramucirumab））、或其任一組合。

【0491】在一些具體實施例中，其中疾病為胰腺癌，額外之治療劑係選自於放射線、鉑基療法（如奧沙利鉑（oxaliplatin））、抗代謝物（如卡培他濱（capecitabine）、吉西他濱（gemcitabine）、伊立替康（irinotecan））、紅豆杉烷（如NAB-紫杉醇、紫杉醇、多西他賽（docetaxel））、激酶抑制劑（如埃羅替尼（erlotinib））、PARP抑制劑（如奧拉帕尼（Olaparib））、代謝治療（如5-氟尿嘧啶（加上菊白葉酸）、得維米司他（devimistat））、檢查點抑制劑（如抗

PD1、抗PDL-1、抗CTLA4）、溶瘤病毒（如派拉瑞普（pelareorep））、或其任一組合。

【0492】在一些具體實施例中，其中疾病為頭頸癌，額外之治療劑係選自於放射線、鉑基療法(如順鉑、卡鉑)、紅豆杉烷(如紫杉醇、多西他賽(docetaxel))、代謝治療(如5-氟尿嘧啶)、抗EGFR抗體(如西妥昔單抗(cetuximab))；PD1/PDL-1抑制劑（如派姆單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、恩伐利單抗（envafolimab））、酪胺酸激酶抑制劑（如埃羅替尼（erlotinib）、拉帕替尼（lapatinib））、溶瘤病毒（如塔里穆尼拉赫韋克（talimogene laherparepvec））；CAR T細胞治療（如KITE HPV-16、KITE HPV-17）、或其任一組合。

【0493】在一些具體實施例中，額外之治療劑為抗TROP2抗體-藥物共軛物（如沙西妥珠單抗戈維替康（sacituzumab govitecan）、DS-1062、SKB264、BAT8003）。在特定具體實施例中，此類共軛至骨髓細胞促效劑之抗Nectin-4抗體與抗TROP2抗體-藥物共軛物之組合係用於治療特定癌症，如膀胱癌、HNSCC、或TNBC。

【0494】在一些具體實施例中，其中疾病為HPV+腫瘤（如HNSCC與子宮頸癌），額外之治療劑為CAR T細胞治療（如KITE-439）。

【0495】在一些具體實施例中，其中疾病為胃癌、NSCLC、或膀胱癌，額外之治療劑為PD-L1小分子抑制劑（如GS-4224、aurigene1、BMSpep-57、BMS-103、BMS-142、BMS-1166）。

【0496】在各種具體實施例中，本方法包含在每次投予共軛物後投予一有效方案，使得共軛物之T_{max}大於4小時。在一些具體實施例中，在每次投予共軛

物之後，有效方案造成T_{max}大於6小時、大於8小時、大於10小時、大於12小時、或大於15小時。

【0497】在特定具體實施例中，本方法包括在一有效方案中投予有需求之受試者免疫刺激性共軛物或其醫藥組成物，以活化、刺激、或增強對抗可以TLR促效劑治療之疾病（如癌症）的免疫反應。共軛物之抗體或其抗原結合片段辨識與疾病或疾病狀態相關聯之抗原，如Nectin-4。

【0498】在特定具體實施例中，本方法包括投予有需求之受試者一包含本文所提供之共軛物的組合治療，以活化、刺激、或增強對抗實體瘤（如膀胱癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、子宮頸癌、胰臟癌、食道癌、及子宮癌）之腫瘤細胞的免疫反應。在一些此類具體實施例中，共軛物之抗體或其抗原結合片段辨識腫瘤細胞上之抗原，如Nectin-4。

【0499】在一些情況下，治療包括減少腫瘤的生長。在一些情況下，治療包括抑制腫瘤。

【0500】所屬領域具有通常知識者將理解到，投予有需求之受試者本發明所述之共軛物或組合治療之時間與頻率取決於數個因素，包括例如但不侷限於，受試者之健康狀況、受試者之特定疾病或病症、受試者之特定疾病或病症的等級或含量、受試者正在接受或已接受之額外治療、及其類似情況。

【0501】在實施本文所述方法之一些態樣中，共軛物係以至少兩個或至少三個週期的有效方案投予。每一週期可選擇性地包括週期間之靜止階段。投予週期可為任一合適的長度。在一些具體實施例中，每一週期為一週（7天）、10天、每兩週（14天或雙週）、每三週（21天）、或每四週（28天）。在一些具體實施

例中，每一週期為一個月。在一些具體實施例中，至少兩個劑量的免疫刺激性共軛物係相隔超過7天、或相隔超過10天投予。在一些具體實施例中，在初始劑量之共軛物之後，至少一劑量的共軛物係投予超過7天、或超過10天。

【0502】在特定具體實施例中，一治療週期內之共軛物的總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.1至約10 mg/kg。在一些具體實施例中，一治療週期內之總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.5至約7.5 mg/kg。在一些具體實施例中，一治療週期內之總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.5至約5 mg/kg。在一些具體實施例中，一治療週期內之共軛物的總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.5至約4 mg/kg。在一些具體實施例中，一治療週期內之共軛物的總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.5至約3.5 mg/kg。在一些具體實施例中，一治療週期內之共軛物的總劑量或每一投予之共軛物劑量為約0.5至約2 mg/kg。

【0503】在特定具體實施例中，一治療週期內之共軛物的總劑量為約0.1至約100 mg/kg，如約0.1至約50 mg/kg、約0.1至約25 mg/kg、約0.1至約20 mg/kg、約0.1至約15 mg/kg、約0.1至約10 mg/kg、約0.5至約100 mg/kg、約0.5至約50 mg/kg、約0.5至約25 mg/kg、約0.5至約20 mg/kg、約0.5至約15 mg/kg、約0.5至約10 mg/kg、約1至約100 mg/kg、約1至約50 mg/kg、約1至約25 mg/kg、約1至約20 mg/kg、約1至約15 mg/kg、或約1至約10 mg/kg。

【0504】在特定具體實施例中，每一投予之共軛物劑量為約0.1至約100 mg/kg，如約0.1至約50 mg/kg、約0.1至約25 mg/kg、約0.1至約20 mg/kg、約0.1至約15 mg/kg、約0.1至約10 mg/kg、約0.5至約100 mg/kg、約0.5至約50 mg/kg、約0.5至約25 mg/kg、約0.5至約20 mg/kg、約0.5至約15 mg/kg、約0.5至約10 mg/kg、

約1至約100 mg/kg、約1至約50 mg/kg、約1至約25 mg/kg、約1至約20 mg/kg、約1至約15 mg/kg、或約1至約10 mg/kg。

【0505】 在特定較佳之具體實施例中，一治療週期內之共軛物總計量為約0.1至約25 mg/kg。在特定其他較佳之具體實施例中，一治療週期內之共軛物總計量為約0.5至約20 mg/kg。在特定較佳之具體實施例中，一治療週期內之共軛物總計量為約0.1、約0.5、約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、或約16 mg/kg。

【0506】 在特定較佳之具體實施例中，每一投予之共軛物劑量為約0.1至約25 mg/kg。在特定其他較佳之具體實施例中，每一投予之共軛物劑量為約0.5至約20 mg/kg。在特定較佳之具體實施例中，每一投予之共軛物劑量為約0.1、約0.5、約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、或約16 mg/kg。

【0507】 在特定具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且一治療週期內之共軛物總劑量為約0.1至約100 mg/kg，如約0.1至約50 mg/kg、約0.1至約25 mg/kg、約0.1至約20 mg/kg、約0.1至約15 mg/kg、約0.1至約10 mg/kg、約0.5至約100 mg/kg、約0.5至約50 mg/kg、約0.5至約25 mg/kg、約0.5至約20 mg/kg、約0.5至約15 mg/kg、約0.5至約10 mg/kg、約1至約100 mg/kg、約1至約50 mg/kg、約1至約25 mg/kg、約1至約20 mg/kg、約1至約15 mg/kg、或約1至約10 mg/kg。

【0508】 在特定具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且每一投予之共軛物劑量為約0.1至約100 mg/kg，如約0.1至約50 mg/kg、約0.1至約25 mg/kg、約0.1至約20 mg/kg、約0.1至約15 mg/kg、約0.1至約10 mg/kg、約0.5至約100 mg/kg、約0.5至約50 mg/kg、約0.5至約25 mg/kg、約0.5至約20 mg/kg、約0.5

至約15 mg/kg、約0.5至約10 mg/kg、約1至約100 mg/kg、約1至約50 mg/kg、約1至約25 mg/kg、約1至約20 mg/kg、約1至約15 mg/kg、或約1至約10 mg/kg。

【0509】 在特定具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且一治療週期內之共軛物總劑量為約0.1至約25 mg/kg。在特定其他較佳之具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且一治療週期內之共軛物總劑量為約0.5至約20 mg/kg。在特定較佳之具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且一治療週期內之共軛物總劑量為約0.1、約0.5、約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、或約16 mg/kg。

【0510】 在特定具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且每一投予之共軛物劑量為約0.1至約25 mg/kg。在特定其他較佳之具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且每一投予之共軛物劑量為約0.5至約20 mg/kg。在特定較佳之具體實施例中，共軛物係以皮下注射方式投予，且每一投予之共軛物劑量為約0.1、約0.5、約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、或約16 mg/kg。

【0511】 本文所述之免疫刺激性共軛物之應用顯示，在將受試者自身之免疫反應引導至疾病或失調之特定部位的細胞（如與疾病或病症相關聯之細胞）時，有實質益處。活化或刺激針對標靶細胞之免疫反應有助於降低、抑制增殖、抑制生長、抑制進展、抑制轉移、或以其他方式抑制，且包括在一些情況下清除標靶細胞。因此，在一些情況下，標靶之免疫反應活化或刺激，會導致病患之疾病進展的抑制，或疾病之至少一症狀的減輕，甚而在一些情況下包括從一症狀到整個疾病狀態的完全消除。

【0512】特別的是，本文揭示之方法非常適合與免疫刺激性共軛物（如將受試者之免疫反應引導至特定失調或疾病位置、細胞類型、或細胞的免疫刺激性共軛物）一起使用。據此，本文之一些方法的實踐包含選擇合適的受試者，如欲進行或正在接受共軛物治療之受試者，其將共軛物之苯並氮雜卓或類苯並氮雜卓化合物導向特定之疾病或疾病部位、細胞類型、或細胞。通常，進行本方法之實踐的受試者選擇，係因其具有疾病或失調之至少一症狀，或預計會發展出疾病或失調之至少一症狀（如受試者處於緩解期且有復發風險），故適合以本文揭示之共軛物治療。一些疾病的選擇並非基於或並非僅基於疾病類型，而是基於在腫瘤、細胞類型、或特定細胞上檢測得到或存在的合適表位，並有助於免疫刺激性共軛物定位於該表位。

【0513】**實施例**

【0514】**實施例1**

【0515】**抗Nectin-4單株抗體之產生與人源化**

【0516】利用標準程序，以Nectin-4-小鼠Fc（IgG2a）融合蛋白與Nectin-4轉染之3T3細胞免疫接種Balb/C與NZB/NZW小鼠，製備出產生專一於人類Nectin-4之單株抗體（mAbs）的融合瘤。取得抗體之重鏈與輕鏈序列、擴增、及選殖。依據特定標準，包括諸如，高滴度、結合至人類Nectin-4蛋白質、結合至表現Nectin-4之細胞、及與食蟹獼猴細胞之交叉反應性，篩選含有表現之mAbs的殖株上清液。基於初步篩選標準，表現並分離出一mAb（D6C）。

【0517】針對D6C VH區（SEQ ID NO：9）之人源化，將3個如卡巴特定義之CDR圈環接枝至具有JH6之人類種系序列VH3-07，以產生hzD6C VH（SEQ ID NO：10）。

【0518】針對D6C VL區（SEQ ID NO：11）之人源化，將3個如卡巴特定義之CDR圈環接枝至具有JK4之人類種系序列VKII-O1，以產生hzD6C VL（SEQ ID NO：12）。此外，構築數個hzD6C VLv1變體，以在框架區1（FR1）、CDR1、或兩者中含有一或多個小鼠回復突變。變體1具有FR1突變（hzD6.1C VL I2V，SEQ ID NO：13），且變體2與3各含有不同的CDR1突變，以移除潛在之脫醯胺位點（分別為hzD6.2C VL G34A（位置30d，依據卡巴特），SEQ ID NO：14；以及hzD6.3C VL N33Q（位置30c，依據卡巴特），SEQ ID NO：15）。變體4與5各具有FR1與CDR1突變（分別為hzD6.4C VL I2V N33Q（位置2與30c，依據卡巴特），SEQ ID NO：16；以及hzD6.5C VL I2V G34A（位置2與30d，依據卡巴特），SEQ ID NO：17）。

【0519】將人源化D6C VH區與人類IgG1（SEQ ID NO：18）重鏈恆定區結合，且各人源化D6C VL區係分別與人類κ輕鏈恆定區（SEQ ID NO：20）結合。分別將人源化D6C重鏈（SEQ ID NO：24）與每一人源化輕鏈（SEQ ID NOS：26-31）共同轉染至30 mL培養基之CHO細胞中，其中以親代嵌合抗體D6C作為基準。總共產生7種mAbs，經純化，並分析滴度、純度、及結合作用。

【0520】hzD6.1C VL – hzD6.4C VL觀察到最高的滴度（分別為481、432、476、及426 mg/L），而嵌合D6C VL、hzD6C VL、及hzD6.5C VL的滴度實質上較低（分別為206、345、及177 mg/L）。以分析級粒徑篩析層析法測量純度百分

比（感興趣蛋白%，POI），其較佳為95%或以上。嵌合D6C（84%）與CDR接枝之hzD6C VL（94%）觀察到純度百分比減少。在hzD6.1C VL（98%）、hzD6.2C VL（95%）、及hzD6.3C VL（96%）上各別的I2V、N33Q、及G34A突變，以及IV2 N33Q雙重突變hzD6.4C VL（99%），解決了純度問題。相反地，hzD6.5C VL之IV2 G34A雙重突變明顯降低純度（75%）。最終，針對結合作用，hzD6C VL、hzD6.1C VL、hzD6.2C VL、及hzD6.5C VL顯示有最佳的結合作用（KD分別為17、21、32、及44），而hzD6.3C VL與hzD6.4C VL構築體顯示與人類Nectin-4的結合作用下降（KD分別為286與204），且不與小鼠Nectin-4結合。使用Octet®（ForteBio, Inc.）動力學分析的抗體表位結合實驗顯示，競爭抑制輪廓類似於人源化mAb Ha2-22（已知之抗Nectin-4 mAb；參見諸如，美國專利公開號2012/0078028）。

【0521】 依據彼等結果，選擇含有D6C VH區與hzD6.1C VL及含有D6C VH區與hzD6.2C VL之mAbs進一步使用與分析。

【0522】 實施例2

【0523】 抗Nectin-4免疫共軛物結合至Nectin-4表現細胞株

【0524】 欲驗證抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物結合至表現Nectin-4之細胞株（以人類或石蟹獼猴Nectin-4轉染之HEK-293細胞，或表現Nectin-4之腫瘤細胞株MDA-MB-175-VII）的能力，將細胞（約$5x10^4$個細胞/孔）分盤，並在4°C下以滴定濃度之非共軛之抗Nectin-4抗體（hzD6.2C、hzD6.1C、D6C、及抗Nectin-4 mAb IgG1（具有源自Ha22-2之CDRs的人源化mAb）、抗Nectin-4-TLR8拮抗劑免疫共軛物（hzD6.2C-化合物2.14、hzD6.1C-化合物2.14、D6C IgG1-化合物2.14、及抗Nectin-4 IgG1-化合物2.14），或含有抗體同功型對照組（長葉毛地黃苷IgG1）之

FACS Wash（FW-PBS、2%FBS、1 mM EDTA）接觸30分鐘，接著在4℃下以含有二次抗huIgG1-PE染色抗體之FW接觸30分鐘。在培養後，細胞以FW清洗，隨後在流式細胞儀上分析。

【0525】 圖1A-1C顯示人源化抗Nectin-4免疫共軛物（hzD6.2C-化合物2.14、hzD6.1C-化合物2.14、及抗Nectin-4 IgG1-化合物2.14），以及親代抗體TLR8促效劑共軛物（D6C IgG1-化合物2.14），全部結合至表現Nectin-4之人類與石蟹獼猴細胞，且與其非共軛之抗Nectin-4抗體對應體（hzD6.2C、hzD6.1C、D6C、及Nectin4 mAb IgG1）具有類似之EC_{50}。因此，TLR8促效劑與抗體之共軛作用不影響其專一性地結合至Nectin-4的能力。此外，hzD6.2C-化合物2.14（其在CDR1具有突變）與Nectin-4的結合作用意外地不受影響。

【0526】 **實施例3**

【0527】 **抗Nectin-4 TLR8促效劑共軛物於表現Nectin-4之腫瘤細胞株存在下誘導人類PBMC TNF-α產生**

【0528】 當以抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物接觸共同培養之週邊血單核細胞（PBMCs）與表現Nectin-4之腫瘤細胞株時，驗證TNF-α的產生。簡言之，依據製造商之說明，利用SepMate™-50 PBMC分離管（STEMCELL Technologies），從正常人類供體週邊血液中分離出PBMCs。在滴定濃度之抗Nectin-4-TLR8促效劑抗體共軛物、非共軛之抗Nectin-4抗體對照組、或同功型對照組-TLR8促效劑共軛物存在下，以5：1之比率將分離之PBMCs與表現Nectin-4之腫瘤細胞株MDA-MB-175-VII（ATCC）或Nectin-4陰性細胞株HEK-293（ATCC）一起培養。在24小時之後，收集無細胞上清液，並於分析前保存在-

80°C。依據製造商之說明，以TNF-α（人類）AlphaLISA®檢測套組（Perkin Elmer）量化無細胞上清液中之TNF-α含量。

【0529】 圖2A-2B顯示在表現Nectin-4之MDA-MB-175-VII腫瘤細胞株之存在下（圖2A），而非在缺乏表現Nectin-4之HEK-293細胞存在下（圖2B），抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物以劑量依賴性方式從人類PBMCs中誘導TNF-α產生。出乎意料地，相較於親代抗體TLR8促效劑共軛物（D6C IgG1-化合物2.14；EC_{50}為0.83 nM），人源化衍生物hzD6.1C-化合物2.14與hzD6.2C-化合物2.14之誘導TNF-α產生不僅顯示出兩倍功效（EC_{50}分別為0.33 nM與0.37 nM [三個實驗之平均值]），還誘導約3倍增加之最大TNF-α產量（參見圖2A）。此外，儘管人源化抗Nectin-4 IgG1-化合物2.14共軛物（Ha22-2抗Nectin-4抗體，其交叉阻斷本發明之D6C抗體）證實功效增加（EC_{50}為0.13 nM），但本發明之人源化衍生物hzD6.1C-化合物2.14與hzD6.2C-化合物2.14仍出乎意料地誘導約3倍增加之最大TNF-α產量（參見圖2A）。在表現Nectin-4之腫瘤細胞株與非共軛抗體之存在下，未誘導PBMCs產生TNF-α，其表明TLR8協同作用為TNF-α釋放所必需。此外，在不存在表現Nectin-4的腫瘤細胞之下，未有共軛或非共軛之抗體刺激PBMCs產生TNF-α，其表明活性取決於Nectin-4表現。僅在含有最高濃度之受測抗Nectin-4-TLR8共軛物培養基中，觀察到Nectin-4陰性HEK-293細胞株具有低含量的PBMC TNF-α產生。源自4個不同供體的石蟹獼猴PBMC培養基觀察到類似的結果（數據未顯示）。

【0530】 **實施例4**

【0531】 抗Nectin-4-TLR8促效劑替代物免疫共軛物於巨噬細胞中誘導TNFα產生

【0532】 嚙齒類動物不表現TLR8的功能同源物，且有多個團隊嘗試產生相關的人類TLR8轉基因小鼠卻未成功（Wang, *J. Biol. Chem. 281*：37427, 2006；Guiducci, *J. Exp. Med. 210*：2903, 2013）。就像人類的TLR8，並與人類的TLR7相反，小鼠的TLR7可在骨髓細胞（如巨噬細胞）中表現。因此，針對鼠科實驗，抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物係作為人類抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物之替代物。欲驗證是否抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物替代物可誘導鼠科骨髓衍生性巨噬細胞（BMDM）的TNFα表現，通過從Balb/c小鼠中收集骨髓細胞，並在補充有鼠科M-CSF的培養基中體外分化7天，以取得此類巨噬細胞。

【0533】 在分化之後，收取鼠科BMDM並計數，隨後以約8.0 x 10^4個細胞/孔的密度種植在96孔平底微量滴定培養盤之試驗培養基（RPMI、10%胎牛血清、1 mM丙酮酸鈉、1X GlutaMAX-1、1X非必需胺基酸、10 mM HEPES、50 單位/mL青黴素、及50ug/mL鏈黴素）中。隨後，添加表現Nectin-4之HEK-293細胞（約4.0 x 10^4個細胞/孔），伴隨滴定濃度之非共軛抗Nectin-4抗體（D6C mAb IgG2a與抗Nectin-4 mAb mIgG2a）、抗Nectin-4-TLR7促效劑 免疫共軛物（D6C mIgG2a-化合物4.1與抗Nectin-4 mIgG2a-化合物4.1）、或對照組TLR7促效劑免疫共軛物（同功型對照組-化合物4.1）。以假性（mock）轉染之HEK-293細胞作為陰性對照組。在培養24小時之後，收集上清液，並利用ELISA測定上清液中之鼠科TNFα含量。

【0534】當與Nectin-4轉染之HEK-293細胞交聯時，替代物抗Nectin-4-TLR7促效劑免疫共軛物（D6C mIgG2a-化合物4.1與抗Nectin4 mIgG2a-化合物4.1）具有活性，並以劑量依賴性方式刺激鼠科BMDM產生TNFα（圖3A），其類似於人類PBMC試驗系統中之抗Nectin4-TLR8促效劑免疫共軛物。相反地，在以Nectin-4轉染之HEK-293細胞之存在下，非共軛之抗Nectin-4抗體（D6C mAb IgG2a與抗Nectin-4 mAb mIgG2a）刺激鼠科BMDM產生低含量的TNFα。此外，在缺乏Nectin-4表現之HEK-293細胞存在下，未有免疫共軛物或非共軛之抗體刺激鼠科BMDM產生TNFα（圖3B）。

【0535】**實施例5**

【0536】**Nectin4-TLR7促效劑共軛物替代物於具有表現人類Nectin-4之EMT6腫瘤小鼠中之體內活性**

【0537】欲驗證抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物替代物（D6C mIgG2a-化合物4.1）之體內功效，將7-9週大之雌性Balb/c小鼠（The Jackson Laboratory）的乳腺脂墊以原位皮下方式植入約1 x 10^5個表現人類Nectin-4之EMT6同系乳癌細胞。以所列方程式計算腫瘤體積：VOL = （L x W^2）/2。當腫瘤達到約150 mm^3（第0天）時，將小鼠每組10隻分組，並皮下注射10 mg/kg之下列一者：（a）小鼠IgG2a（mIgG2a）同功型對照組，（b）D6C mIgG2a（非共軛），或（c）D6C mIgG2a-化合物4.1，每7天一次，共6劑。同功型對照組抗體為抗長葉毛地黃苷抗體。每週記錄3次腫瘤體積，至少28天。利用Log-rank（Mantel-Cox）檢定進行統計分析。

【0538】 圖4顯示，相較於以該等非共軛之抗Nectin-4抗體或同功型對照組處理之小鼠，以抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物之替代物處理之小鼠，造成腫瘤生長延遲且有存活優勢。

【0539】 **實施例6**

【0540】 **以Nectin4-TLR8共軛物之替代物處理之腫瘤小鼠中之腫瘤內化學激素與細胞激素**

【0541】 欲驗證以Nectin4-TLR7共軛物（D6C mIgG2a-化合物4.1）處理腫瘤小鼠之效用，評估了腫瘤中之人類Nectin4-TLR8共軛物、化學激素、及細胞激素產生之替代物。簡言之，雌性Balb/c小鼠（Jackson Laboratory）之乳脂中植入1 x 10^5個表現人類Nectin4之EMT6同系乳癌細胞。一旦腫瘤達到約100 mm^3（第0天）之體積時，將小鼠每組6隻分組，且每組分別皮下投劑一次10 mg/kg之下列一者：（a）D6C mIgG2a（非共軛之對照組）或（b）D6C mIgG2a-化合物4.1。兩天後，切除腫瘤並稱重。在另一研究中，以上述方式接種與處理小鼠，並在第5天切除腫瘤。將腫瘤置於500 mL RPMI（Gibco）中，並在冰上以機械性方式分離。利用Luminex（Millipore），分析所得上清液中之化學激素MCP-1與IP10（骨髓細胞活化作用之指標）與細胞激素IFN- 與IL-2（T細胞及/或NK細胞活化之指標）的腫瘤內含量。數據代表每克起始組織中分析物的皮克數。利用Log-rank（Mantel-Cox）檢定進行統計分析。

【0542】 如圖5A所示，相較的D6C mIgG2a，在第2天以D6C mIgG2a-化合物4.1處理，明顯增加了MCP-1與IP10的產量，表明其潛在的骨髓細胞活化作用。然而，以D6C mIgG2a-化合物4.1處理之小鼠腫瘤，在第5天的IFN- 與IL-2產量

增加（圖5B），其表明T細胞與NK細胞係經活化。總體而言，彼等數據表明，以D6C mIgG2a-化合物4.1共軛物處理，可促進由骨髓細胞活化作用驅動之先天免疫反應的增強，其反過來能藉由間接活化腫瘤內之T細胞與NK細胞而產生後天免疫反應。

【0543】 **實施例7**

【0544】 **抗Nectin-4單株抗體對Nectin-4之專一性**

【0545】 利用Octet® Red 96儀器（ForteBio, Inc.），進行hzD6.2C單株抗體（mAb）結合至人類Nectin-1、Nectin-2、Nectin-3、及Nectin-4細胞外結構域（ECDs）之分析。將生物素化之hzD6.2C mAb固定在卵白素生物傳感器上，並以不同濃度之標記hFc之人類Nectin-1、-2、-3、及-4 ECD二聚體蛋白質（Sino Biological）培養，其濃度範圍為1.2 nM至300 nM且溶於PBS/1%BSA/0.2%Tween 20中。實驗測量如下：（1）基線擷取（30 s）；（2）將生物素化之hzD6.2C mAb加載至卵白素生物傳感器上（120 s）；（3）第二次基線擷取（30 s）；（4）將二聚體Nectin 1/2/3/4 ECD蛋白質交互作用以測量k_{on}結合（90 s）；以及（5）將二聚體ECDs交互作用以測量k_{off}解離（180 s）。所使用之交互作用二聚體Nectin ECD蛋白質為3倍濃度系列的5-6個濃度。利用Octet® Data Analysis Sofware 9.0（ForteBio, Inc.）分析數據，並擬合至1：1結合模型。利用k_{on}與k_{off}比率計算平衡解離常數（K_D）。數據提供於下表5中。hzD6.2C mAb顯示專一性結合至人類Nectin-4 ECD，而hz3E2-4 mAb與Nectin-1、-2、及-3 ECDs之間未觀察到可檢測的結合作用。

【0546】 **表5：hzD6.2C mAb結合至Nectin-4之專一性**

抗體	ECD	K_D（具有結合性）
hzD6.2C	huNectin-1 ECD-hFc	-
	huNectin-2 ECD-hFc	-
	huNectin-3 ECD-hFc	-
	huNectin-4 ECD-hFc	< 1pM

- 未檢測出結合作用

【0547】 **實施例8**

【0548】 **抗Nectin-4抗體阻斷TIGIT結合至表現Nectin-4之腫瘤細胞**

【0549】 驗證抗Nectin-4抗體，以測定是否其可阻斷TIGIT與表現Nectin-4之T24腫瘤細胞的結合作用。利用Nectin4-慢病毒轉導作用，達到在T24殖株中的穩定Nectin-4表現。重組型人類TIGIT-Fc嵌合體係購自R & D Systems。簡言之，在表現Nectin-4之T24細胞上驗證細胞結合作用，其係分配至V底96孔試驗培養盤各孔中（1 x 10^5個細胞/孔）、離心沉降、並移除上清液。將細胞與八個不同濃度的抗Nectin-4抗體（hzD6.2C-mIgG2a）或同功型對照組（mIgG2a）一起培養，其始於400 nM，且隨後以1：2連續稀釋，在4°C下培養30分鐘，且隨後各孔添加最終濃度為40 nM的rhTIGIT-Fc。經處理之細胞在4°C下培養30分鐘，清洗三次，接著添加市售PE抗人類Fc以作為二次抗體（1：200稀釋），並在4°C下培養20分鐘。將細胞清洗兩次，並在BD Celesta™流式細胞儀上分析。測定由於存在抗Nectin-4抗體的TIGT（40 nM）結合作用抑制百分比。

【0550】 圖6顯示抗Nectin-4抗體hzD6.2C-mIgG2a在多個濃度下能阻斷超過70% TIGIT結合作用，而mIgG2a同功型無法阻斷TIGIT結合至Nectin-4（x軸上方或下方之測量值皆在誤差範圍內）。

【0551】 **實施例9**

【0552】 **抗Nectin-4抗體阻斷TIGIT結合至表現Nectin-4之腫瘤細胞**

【0553】 欲驗證抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物替代物（D6C mIgG2a-化合物4.1）之體內功效，將7-9週大之雌性Balb/c小鼠（The Jackson Laboratory）的乳腺脂墊以原位皮下方式植入約1 x 10^5個表現人類Nectin-4之EMT6同系乳癌細胞。以所列方程式計算腫瘤體積：VOL =（L x W^2）/2。當腫瘤達到約90 mm^3（第0天）時，將小鼠每組8隻分組，並皮下注射10 mg/kg之下列一者：（a）小鼠IgG2a（mIgG2a）同功型對照組，（b）D6C mIgG2a（非共軛之對照組），或（c）D6C mIgG2a-化合物4.1，每7天一次，共6劑。每週記錄3次腫瘤體積，且當腫瘤達到1500 mm^3時，小鼠實施安樂死。

【0554】 圖7A至7C顯示單一藥劑抗Nectin-4-TLR7促效劑共軛物替代物（D6C mIgG2a-化合物4.1）誘導的抗腫瘤功效。此治療抑制62.5%小鼠的腫瘤生長，並觀察到在至少第87天有持續的生長控制。

【0555】 **實施例10**

【0556】 **抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物於非人類靈長類（NHP）中之體內藥物動力學活性**

【0557】 欲驗證安全性與耐受性，以皮下（SC）注射投予石蟹獼猴抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物，其劑量範圍為0.1至12 mg/kg。在投劑之前與投劑之後6、

24、48、及96小時取得血液樣本，並將血清回收且保存在設定為-80°C的冰箱中。利用多重免疫腫瘤試驗（Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD），驗證樣本中之化學激素血清濃度。在此研究中，所使用之抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物為D6.2C IgG1-化合物2.14。

【0558】 與TLR8的活化一致的是，抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物之SC劑量導致NHP中骨髓細胞活化作用之指示標記（如單核細胞趨化蛋白-1（MCP-1）與干擾素γ-誘導蛋白10（IP-10））之血清濃度短暫增加，其顯示出劑量反應關係，尤其是在較低劑量含量下（圖8）。

【0559】 數據證實，以劑量依賴性方式經由皮下注射進行全身投予之後，抗Nectin-4-TLR8促效劑共軛物可活化NHP中之骨髓細胞，並顯示出良好的安全性與耐受性。

【0560】 可將上述各具體實施例組合，以提供進一步之具體實施例。本說明書中引用及/或申請數據表列出的所有美國專利、美國專利申請出版品、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案、及非專利出版品，包括美國專利申請號62/979,755，其於2020年2月21日提申、美國專利申請號63/047,124，其於2020年7月1日提申、及美國專利申請號63/092,714，其於2020年10月16日提申，在此全部併入本案以作為參考資料。可修改具體實施例之態樣，視需求，採用各種專利、申請案、及出版品之概念，以提供進一步之具體實施例。

【0561】 可依據上述之詳細說明對具體實施例進行彼等與其他更動。一般而言，在所附申請專利範圍中，所使用之術語不應解釋為將申請專利範圍侷限於說明書與申請專利範圍中所揭示之特定具體實施例，而應解釋為包括所有可能

的具體實施例及該等申請專利範圍所享有之等同物的全部範圍。據此，申請專利範圍不受本發明之侷限。

【符號說明】

無。

序列表

<110> 美商希沃爾拜克治療公司

<120> NECTIN-4抗體共軛物及其用途

<130> 21P0101

<140> TW 110105917
<141> 2021-02-20

<150> PCT/US21/018810
<151> 2021-02-19

<150> US 63/092,714
<151> 2020-10-16

<150> US 63/047,124
<151> 2020-07-01

<150> US 62/979,755
<151> 2020-02-21

<160> 62

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VH CDR1

<400> 1
Asn Tyr Asp Met Ser
 1   5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VH CDR2

<400> 2
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 3
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VH CDR3

<400> 3
Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C 及 D6.1C VL CDR1

<400> 4
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1   5   10   15

<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 5
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu
 1   5   10   15

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6.3C 及 D6.4C VL CDR1

<400> 6
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1   5   10   15

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VL CDR2

<400> 7
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1   5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VL CDR3

<400> 8
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成序列 D6C VH

<400> 9
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu His
65   70   75   80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 10
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6C VH

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C VL

<400> 11
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6C VL

<400> 12
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 13
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.1C VL

<400> 13
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
            20   25   30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85   90   95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 14
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.2C VL

<400> 14
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
            20   25   30
Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85   90   95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 15
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.3C VL

<400> 15
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.4C VL

<400> 16
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.5C VL

<400> 17
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Human IgG1 HC

<400> 18
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 19

<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Human IgG1null HC

<400> 19
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala 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 Ala Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列 Human Kappa LC

<400> 20
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1   5   10   15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20   25   30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35   40   45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50   55   60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65   70   75   80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85   90   95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100   105

<210> 21
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Mouse IgG2a HC

<400> 21
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
 1   5   10   15
Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
    50   55   60
Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65   70   75   80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85   90   95
Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
            100   105   110
Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115   120   125
Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
    130   135   140
Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145   150   155   160
Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
                165   170   175
Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
            180   185   190
His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
        195   200   205
Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
    210   215   220
Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225   230   235   240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255
Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270
Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285
Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300
Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320
Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Mouse Kappa LC

<400> 22
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 23
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C重鏈 (VH-IgG1)

<400> 23
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser 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> 24
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6C重鏈 (hzVH-IgG1)

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr 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> 25
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 D6C輕鏈 (VL-kappa)

<400> 25
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6C輕鏈 (VL-kappa)

<400> 26
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 27
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.1C輕鏈
(VL.1-kappa)

<400> 27
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 28
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.2C輕鏈
(VL.2-kappa)

<400> 28
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 29
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.3C輕鏈
(VL.3-kappa)

<400> 29
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
20 25 30
Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

```
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 30
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.4C輕鏈
(VL.4-kappa)

<400> 30

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
            20                  25                  30
Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
```

```
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 31
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 hzD6.5C輕鏈
(VL.5-kappa)

<400> 31

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Ile Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Recognition motif

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(5)
<223> Xaa = 任何胺基酸

<400> 32
Leu Xaa Pro Thr Gly
 1   5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6C VH CDR1

<400> 33
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 1   5

<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6C VH CDR2

<400> 34
Ser Ser Gly Gly Ser Tyr
 1   5

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6C VH CDR3

<400> 35
Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 36
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1   5   10   15

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6C VL CDR2

<400> 37
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1   5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Chothia D6C VL CDR3

<400> 38
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6C VH CDR1

<400> 39
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp Met Ser
 1   5   10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6C VH CDR2

<400> 40
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr
 1   5   10

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6C VH CDR3

<400> 41
Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 42

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 42
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1   5   10   15

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6C VL CDR2

<400> 43
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1   5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AbM D6C VL CDR3

<400> 44
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Contact D6C VH CDR1

<400> 45
Ser Asn Tyr Asp Met Ser
 1   5

<210> 46
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Contact D6C VH CDR2

<400> 46
Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr

1 5 10

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Contact D6C VH CDR3

<400> 47
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10

<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Contact D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 48
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 Contact D6C VL CDR2

<400> 49
Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe
1 5 10

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列Contact D6C VL CDR3

<400> 50
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6C VH CDR1

<400> 51
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
 1   5

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6C VH CDR2

<400> 52
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr
 1   5

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6C VH CDR3

<400> 53
Ala Arg Gln Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 54
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 55
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6C VL CDR2

<400> 55
Lys Val Ser
 1

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 IMGT D6C VL CDR3

<400> 56
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6C VH CDR1

<400> 57
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp Met
 1   5   10

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6C VH CDR2

<400> 58
Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg
 1   5   10   15
Phe

<210> 59
<211> 10
<212> PRT
<213> A人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6C VH CDR3

<400> 59
Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 60
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6.2C 及 D6.5C VL CDR1

<400> 60
Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6C VL CDR2

<400> 61
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg
 1   5   10

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列 AHo D6C VL CDR3

<400> 62
Gly Ser His Val Pro Tyr Thr Phe
 1   5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種骨髓細胞促效劑共軛物，其包含：

(a) 抗 Nectin-4 抗體，或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區（VH）與輕鏈可變區（VL），

（1）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：1 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有選自於 SEQ ID NOS：4 至 6 中之任一者之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（2）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：33 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：34 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：35 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：36 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：37 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：38 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（3）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：39 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：40 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：41 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：42 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：43 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：44 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（4）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：45 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：46 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：47 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：48 之

胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：49 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：50 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

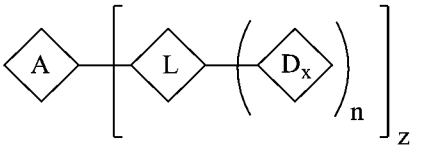
（5）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：51 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：52 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：53 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：54 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：55 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：56 之胺基酸序列的 VL-CDR3；或

（6）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：57 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：58 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：59 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：60 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：61 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：62 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

(b) 骨髓細胞促效劑；以及

(c) 以共價方式連接至該骨髓細胞促效劑與該抗體的連接子。

【請求項2】 如請求項1所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該共軛物係以式（I）表示：



（I）；

其中：

A 為該抗 Nectin-4 抗體或其抗原結合片段，

L 該連接子；

D_x 為該骨髓細胞促效劑，其中該骨髓細胞促效劑為 TLR8 促效劑；

n 係選自於 1 至 20；及

z 係選自於 1 至 20。

【請求項3】 如請求項1或2所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗Nectin-4抗體或其抗原結合片段為人源化抗體。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 含有與 SEQ ID NO：10 之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的 VH，以及含有與選自於 SEQ ID NOS：12 至 17 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的 VL；或

(b) 含有 SEQ ID NO：10 之胺基酸序列的 VH，以及含有選自於 SEQ ID NOS：12 至 17 中任一者之胺基酸序列的 VL。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該VL-CDR1包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該VL包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

【請求項7】 如請求項1至4中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該VL-CDR1包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列。

【請求項8】 如請求項1至4與7中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該VL包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的VH。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體包含人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3、或人類IgG4恆定區。

【請求項11】 如請求項1至9中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體包含：

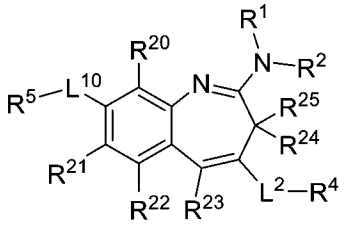
(a) 包含與 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的重鏈，以及包含與選自於 SEQ ID NOS： 26 至 31 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的輕鏈；或

(b) 包含 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列的重鏈，以及包含選自於 SEQ ID NOS：26 至 31 中任一者之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項12】 如請求項1至6與9至11中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO：28之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項13】 如請求項1至4與7至11中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO：27之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑為A類TLR8促效劑化合物，式（IIB）：



(IIB)

或其醫藥上可接受之鹽類，

其中：

L^{10}為-X^{10}-；

L^2係選自於-X^2-、-X^2-C_{1-6}伸烷基-X^2-、-X^2-C_{2-6}伸烯基-X^2-、及-X^2-C_{2-6}伸炔基-X^2-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個 R^{12}取代；

X^{10}係選自於-C(O)-、及-C(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中 X^{10}係結合至 R^5；

X^2每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2$O、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與 R^2係獨立地選自於氫；且 C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及 C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN之取代基取代；

R^4係選自於-OR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-S(O)R^{10}、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及 C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其中 R^4中之每一 C_{3-12}碳環與3至12員雜環係選擇

性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代；

R^5係選自於不飽和C_{4-8}碳環；雙環碳環；以及稠合 5-5、稠合 5-6、及稠合 6-6 雙環雜環，其中 R^5係選擇性地經取代且其中取代基每一者係獨立地選自於：

鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；

C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及 3 至 12 員雜環之取代基取代；以及

C_{3-12}碳環與 3 至 12 員雜環，其中 R^5中之每一 C_{3-12}碳環與 3 至 12 員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及 3 至 12 員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、-

$C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、$-C_{1-10}$鹵烷基、$-O-C_{1-10}$烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；以及

R^{12}每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及3至10員雜環之取代基取代；以及C_{3-10}碳環與3至10員雜環，其中R^{12}中之每一C_{3-10}碳環與3至10員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代；

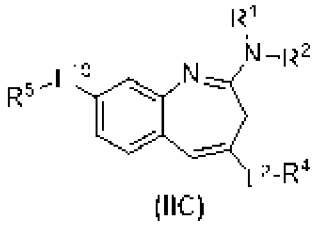
其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成3至7員碳環；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-

CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及C_{2-10}炔基；或R^{24}與R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和C_{3-7}碳環。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑為A類TLR8促效劑化合物，式IIC：



(IIC)

或其醫藥上可接受之鹽類，

其中：

R^1與R^2為氫；

L^2為-C(O)-；

R^4為-N(R^{10})$_2$；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、-NH_2、-C(O)$OCH_2C_6H_5$；以及C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、-C_{1-10}鹵烷基、-O-C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

L^{10}為-C(O)N(R^{10})-*，其中*代表其中L^{10}係結合至R^5；以及

R^5為稠合5-5、稠合5-6、或稠合6-6雙環雜環，其中R^5係選擇性地經取代且其中取代基每一者係獨立地選自於：

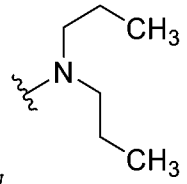
鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、及-CN；

C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{3-12}碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及

C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})C(O)R^{10}$、-$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、-$N(R^{10})_2$、-$C(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)R^{10}$、-NO_2、=O、=S、=$N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、及C_{2-6}炔基之取代基取代。

【請求項16】如請求項14或15所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中R^4為-$N(C_{1-4}$烷基$)_2$且L^{10}為-C(O)N(H)-*。

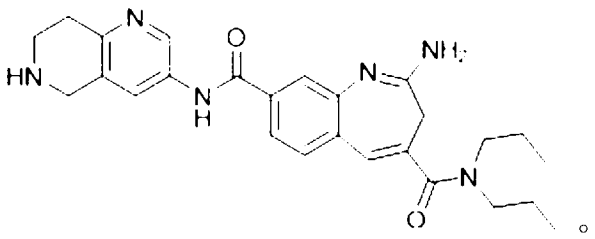
【請求項17】如請求項14至16中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中：

R^4為  。

【請求項18】如請求項1至17中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑為選自於表1a之化合物1.1至1.69或其鹽類的TLR8促效劑。

【請求項19】如請求項18所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該TLR8促效劑為表1a之化合物1.36、1.50、1.57、1.60、或1.64或其鹽類。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑為

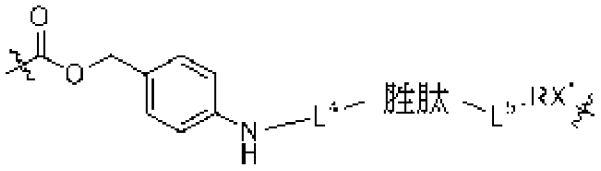


。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子為可斷裂之連接子。

【請求項22】 如請求項21所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子可由溶酶體酶斷裂。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子係以式（V）代表：

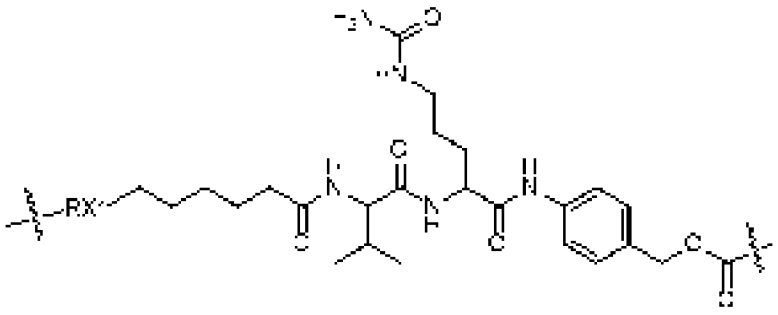


，

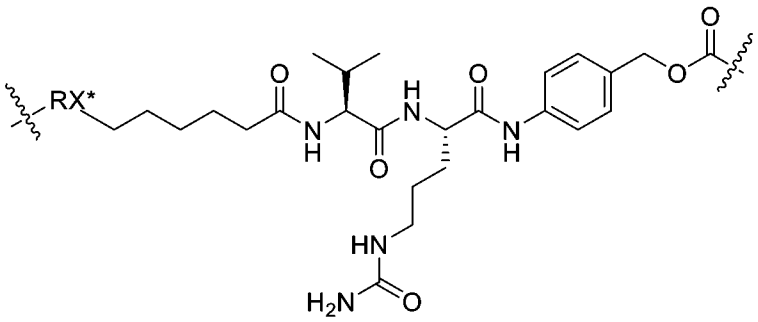
其中 L^4 代表胜肽之 C 端且 L^5 係選自於一鍵、伸烷基、及雜伸烯基，其中 L^5 係選擇性地以一或多個獨立地選自於 R^{32} 之基團取代；RX^* 包含結合至該抗體之殘基的一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其中 RX^* 上之 $\sim$ 代表結合至該抗體之該殘基的點且其他 $\sim$ 代表結合至骨髓細胞促效劑的點；以及 R^{32} 每一者係獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-C_{1-10}烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、-NO_2；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及 C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OH、-CN、-O-C_{1-10}烷基、-SH、=O、=S、-NH_2、及-NO_2之取代基取代。

【請求項24】 如請求項23所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子之胜肽為Val-Cit或Val-Ala。

【請求項25】 如請求項24所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子係以式（VI）或（VII）代表：

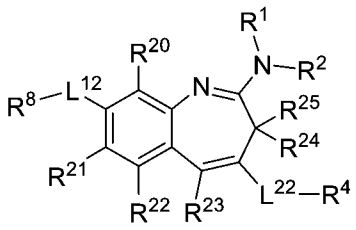


（VI）



（VII）。

【請求項26】 如請求項1至25中任一項之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑一起為式（IVB）化合物：



(IVB)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

L^{12}係選自於-X^3-、-X^3-C_{1-6}伸烷基-X^3-、-X^3-C_{2-6}伸烯基-X^3-、及-X^3-C_{2-6}伸炔基-X^3-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個獨立地選自於R^{12}之取代基取代；

L^{22}係獨立地選自於-X^4-、-X^4-C_{1-6}伸烷基-X^4-、-X^4-C_{2-6}伸烯基-X^4-、及-X^4-C_{2-6}伸炔基-X^4-，其之每一者係選擇性地在伸烷基、伸烯基、或伸炔基上以一或多個獨立地選自於 R^{10}之取代基取代；

X^3與X^4每一者係獨立地選自於一鍵、-O-、-S-、-N(R^{10})-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{10})-、-C(O)N(R^{10})C(O)-、-C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)-、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})C(O)O-、-OC(O)N(R^{10})-、-C(NR^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})-、-C(NR^{10})N(R^{10})-、-N(R^{10})C(NR^{10})N(R^{10})-、-$S(O)_2$-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-$OS(O)_2$-、-$S(O)_2O$-、-N(R^{10})$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R^{10})-、-N(R^{10})S(O)-、-S(O)N(R^{10})-、-N(R^{10})$S(O)_2$N(R^{10})-、及-N(R^{10})S(O)N(R^{10})-；

R^1與 R^2係獨立地選自於 L^3與氫；以及 C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及 C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地結合至 L^3且其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、及-CN 之取代基取代；

R^4與 R^8係獨立地選自於-OR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-S(O)R^{10}、及-$S(O)_2R^{10}$；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地結合至 L^3且其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-OR^{10}、-SR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-NO_2、=O、=S、=N(R^{10})、-CN、C_{3-12}碳環、及 3 至 12 員雜環之取代基取代；以及 C_{3-12}碳環與 3 至 12 員雜環，其中 R^4與 R^8中之每一 C_{3-12}碳環與 3 至 12 員雜環係選擇性地結合至 L^3

且 R^4 與 R^8 中之每一 C_{3-12} 碳環與 3 至 12 員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及 C_{2-6}炔基之取代基取代；

R^{10} 每一者係獨立地選自於 L^3、氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及 C_{1-10} 烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及 3 至 12 員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3 至 12 員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

L^3 為連接子部分，其中有至少一者為 L^3；以及

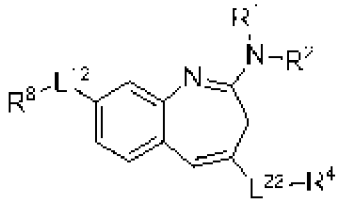
R^{12} 每一者係獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{3-10}碳環、及 3 至 10 員雜環之取代基取代；以及 C_{3-10} 碳環與 3 至 10 員雜環，其中 R^{12} 中之每一 C_{3-10}碳環與 3 至 10 員雜環係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(OR^{10})_2$、$-OP(O)(OR^{10})_2$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基之取代基取代；以及

其中苯並氮雜卓核心上之任一可取代之碳係選擇性地以獨立地選自於R^{12}之取代基取代或單一碳原子上之二取代基結合以形成 3 至 7 員碳環；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、及 R^{23}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及 C_{2-10}炔基；以及

R^{24}與 R^{25}係獨立地選自於氫、鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、及 C_{2-10}炔基；或 R^{24}與 R^{25}一起形成一選擇性地經取代之飽和 C_{3-7}碳環。

【請求項27】 如請求項1至26中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該骨髓細胞促效劑一起為式（IVC）化合物：



(IVC)

或其醫藥上可接受之鹽類，

其中：

R^1與 R^2為氫；

L^{22}為-C(O)-；

R^4為$-N(R^{10})_2$；

R^{10}每一者係獨立地選自於氫、$-NH_2$、$-C(O)OCH_2C_6H_5$；以及 C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、及 3 至 12 員雜環，其之每一者係選擇性

地以一或多個獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、$-C(O)OCH_2C_6H_5$、$-NHC(O)OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳環、3至12員雜環、及鹵烷基之取代基取代；

L^{12}為$-C(O)N(R^{10})-*$，其中*代表其中L^{12}係結合至R^8；

R^8為結合至連接子部分L^3之選擇性地經取代之稠合5-5、稠合5-6、或稠合6-6雙環雜環，

且其中任意之取代基每一者係獨立地選自於：

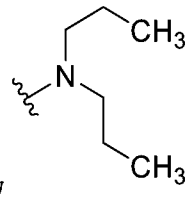
鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、及-CN；

C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{3-12}$碳環、及3至12員雜環之取代基取代；以及

C_{3-12}碳環與3至12員雜環，其之每一者係選擇性地以一或多個獨立地選自於鹵素、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NO_2$、=O、=S、$=N(R^{10})$、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、及$C_{2-6}$炔基之取代基取代。

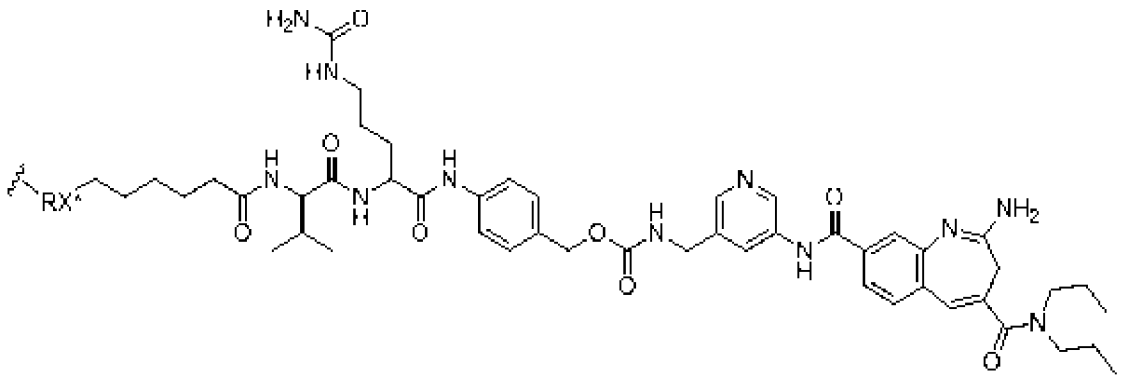
【請求項28】 如請求項27所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中R^4為$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$且L^{12}為$-C(O)N(H)-*$。

【請求項29】 如請求項27或28所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中：

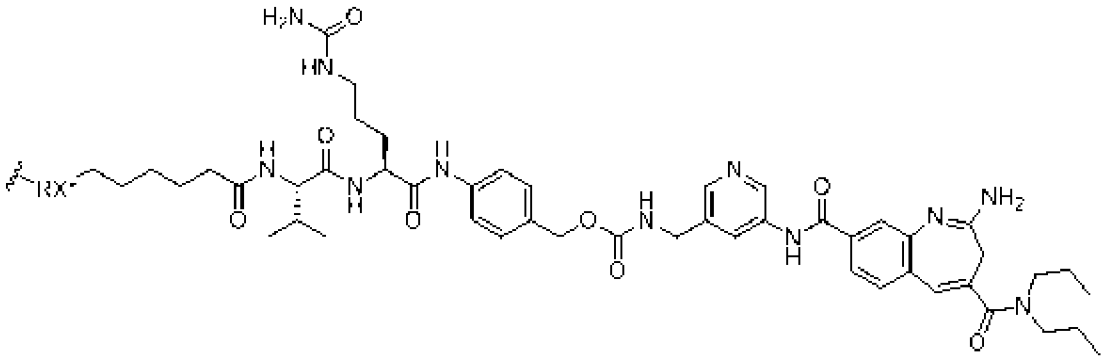


R^4為 。

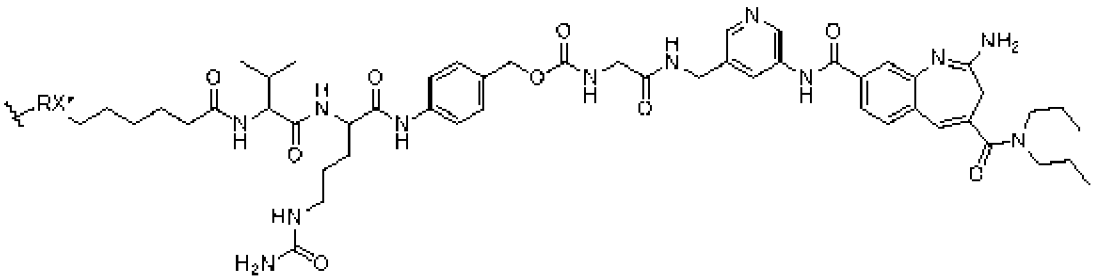
【請求項30】 如請求項1至29中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子與該骨髓細胞促效劑一起具有選自於：



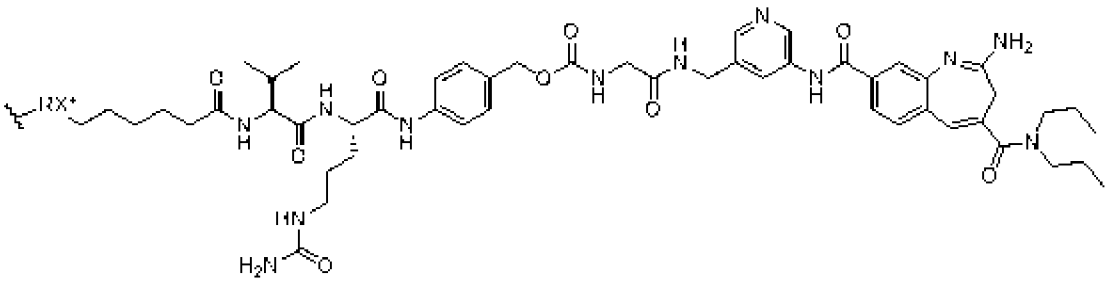
、



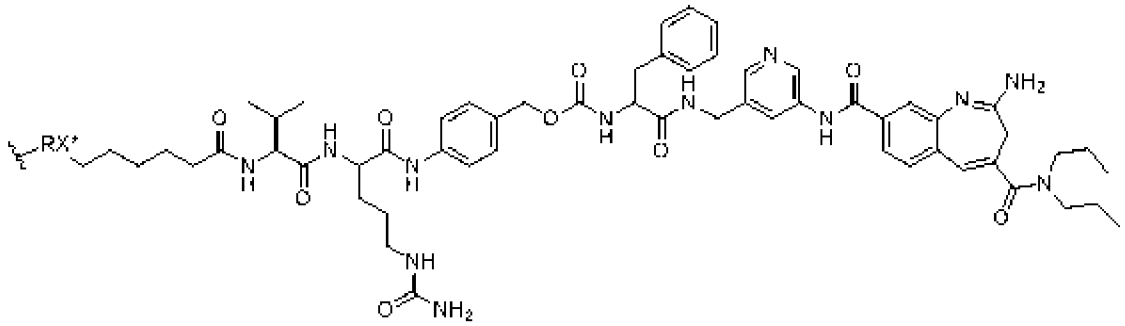
、



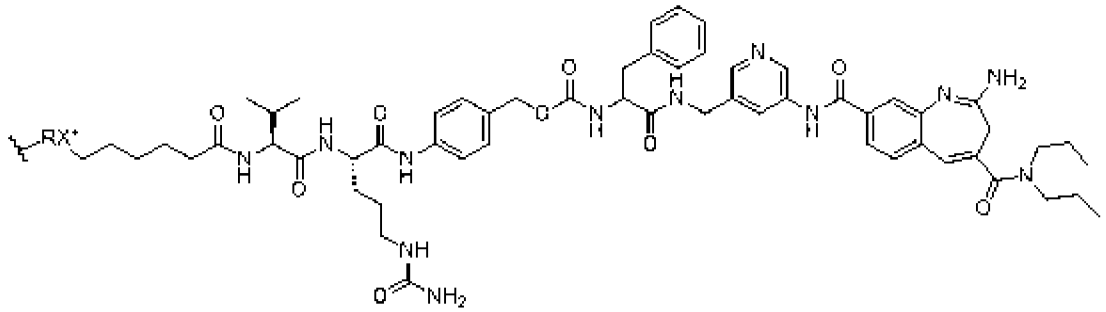
、



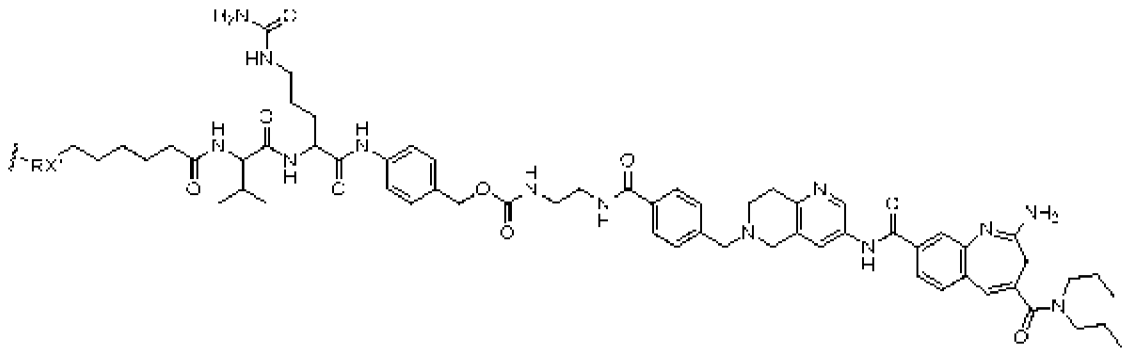
、



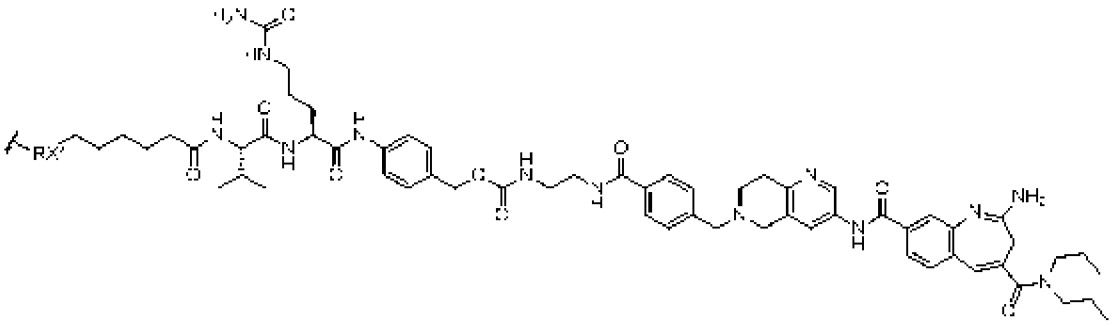
、



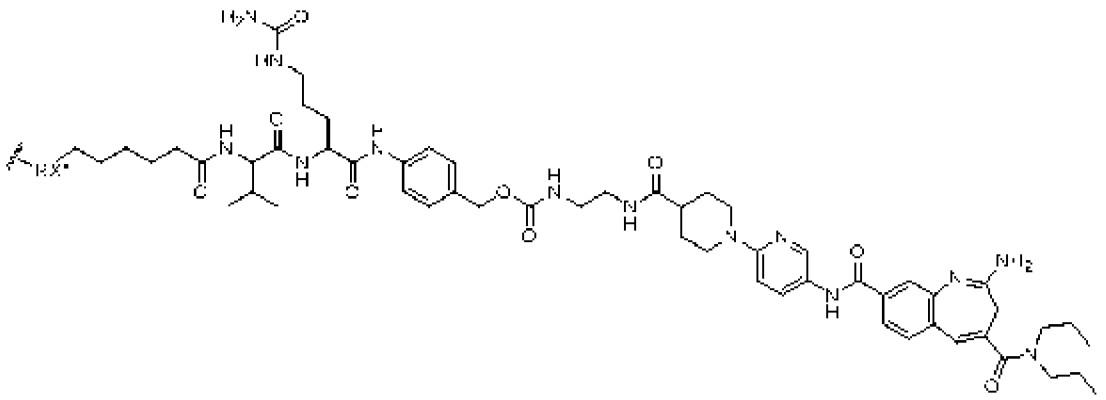
、



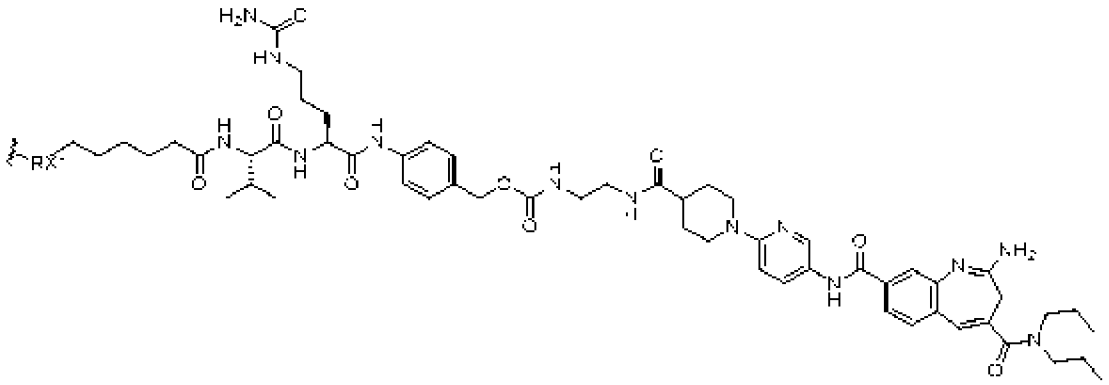
、



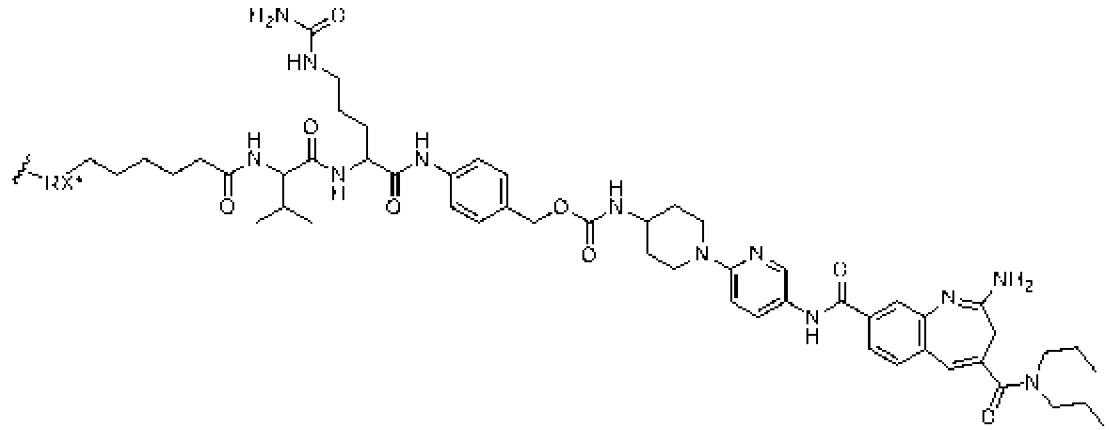
、



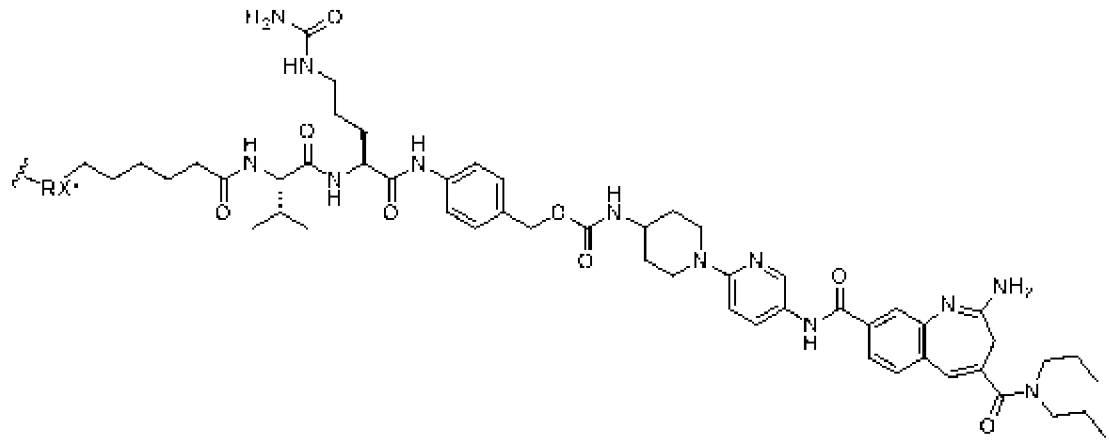
、



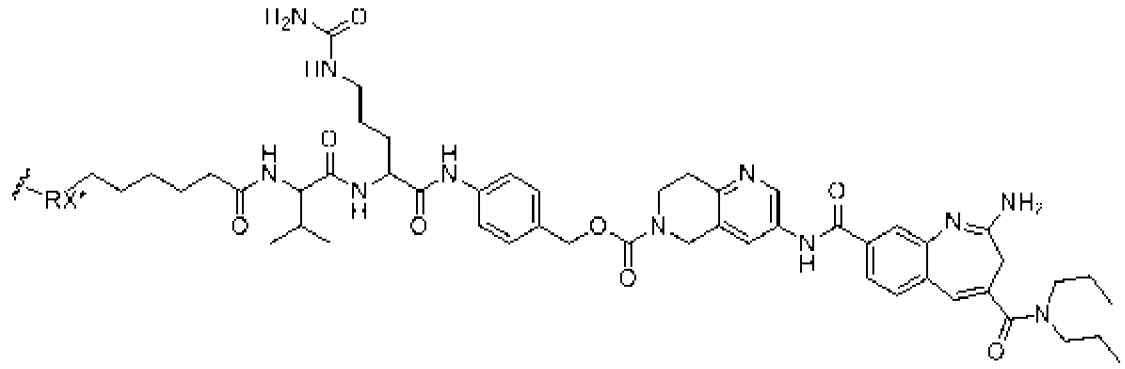
、



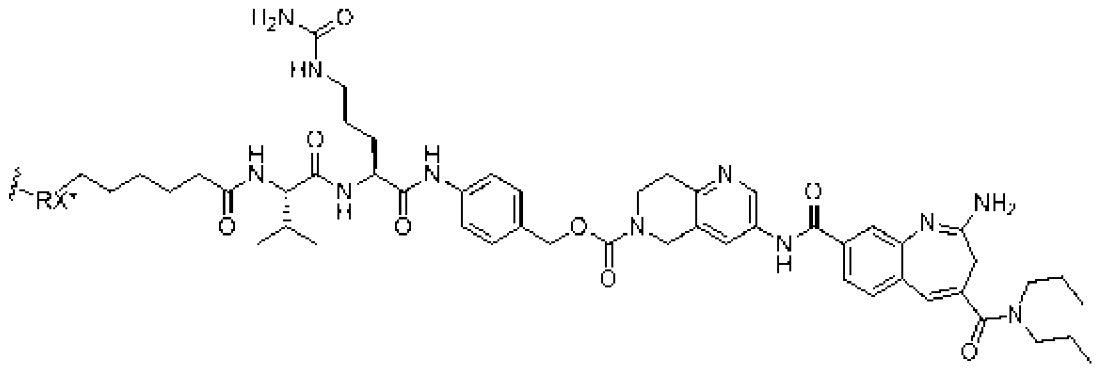
、

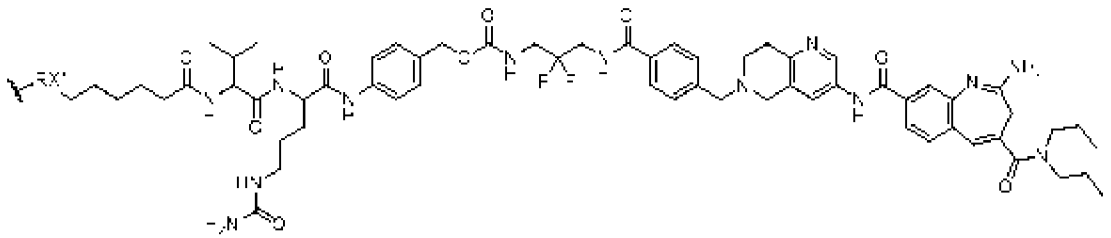


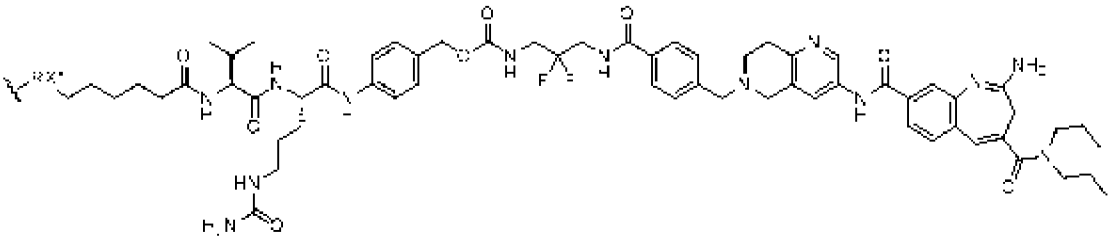
、



、


、

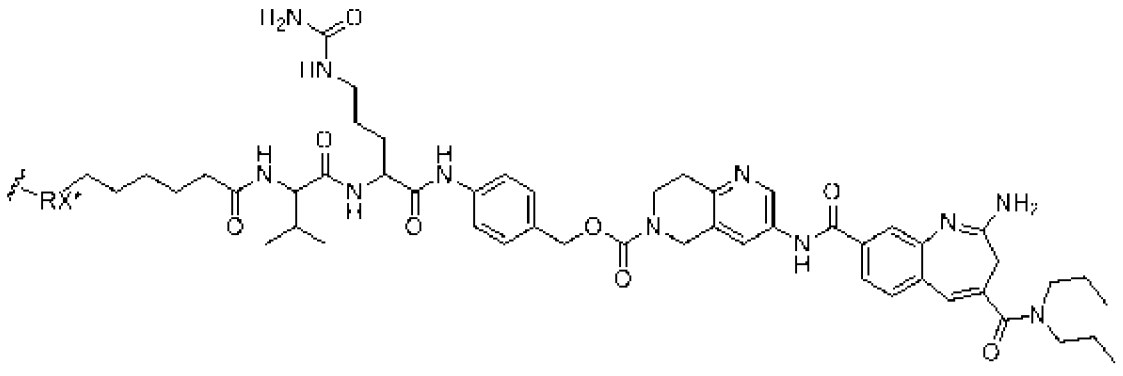

、

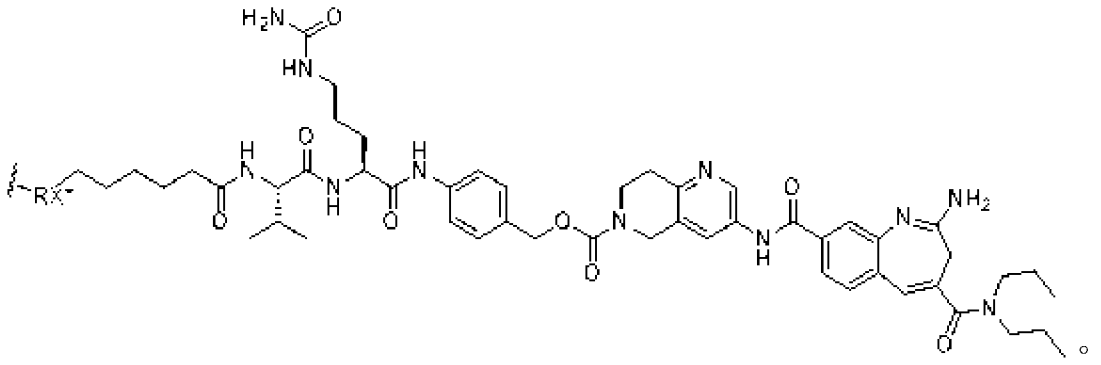

、及其任一者之鹽類之任一者的結構，

其中 RX* 為結合至該抗體之殘基之一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，及

其中 RX* 上之  代表結合至該抗體之該殘基的點。

【請求項31】 如請求項30所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子與該骨髓細胞促效劑一起具有下列結構：


、或

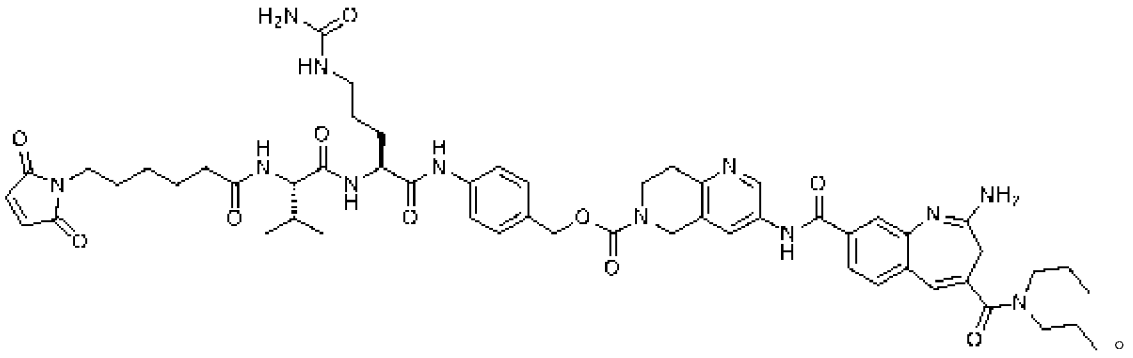


【請求項32】 如請求項2至31中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中n為1至約10、或1至約5之整數、或1或2、或為1之整數。

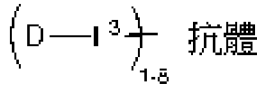
【請求項33】 如請求項2至32中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中z為1至約10、或1至約9、或1至約8、或2至約6、或約3至約5、或約4。

【請求項34】 如請求項1至33中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該共軛物為該抗體與選自於表2之連接子-化合物2.1至2.22之化合物-連接子的加成物。

【請求項35】 如請求項1至19中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物，其中該連接子-化合物為表2之連接子-化合物2.14，



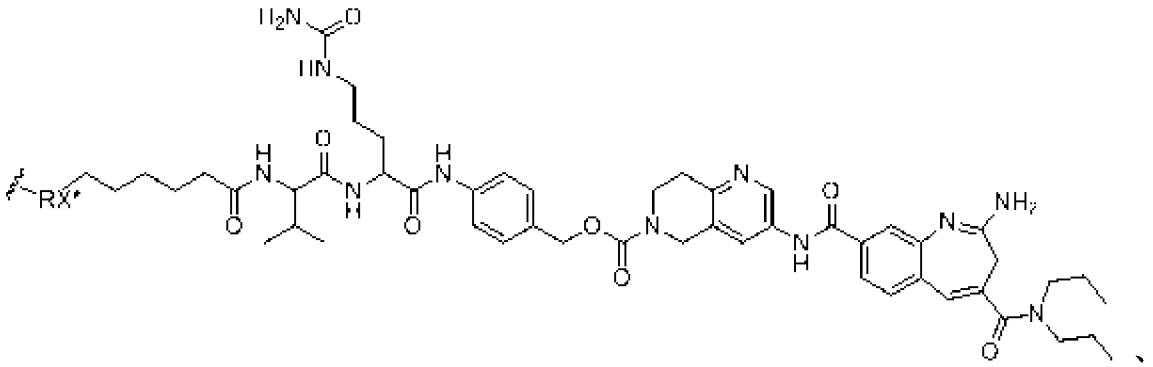
【請求項36】 一種以下式代表之骨髓細胞促效劑共軛物或其鹽類：



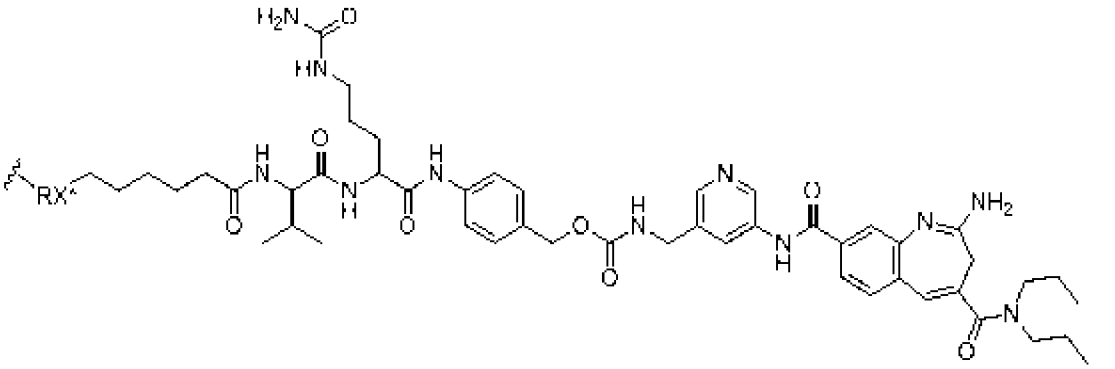
，

其中抗體為包含如 SEQ ID NO：14 或 13 之輕鏈可變區胺基酸序列所示之輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3，以及如 SEQ ID NO：10 之重鏈可變區胺基酸序列所示之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3 的抗 Nectin-4 抗體，以及

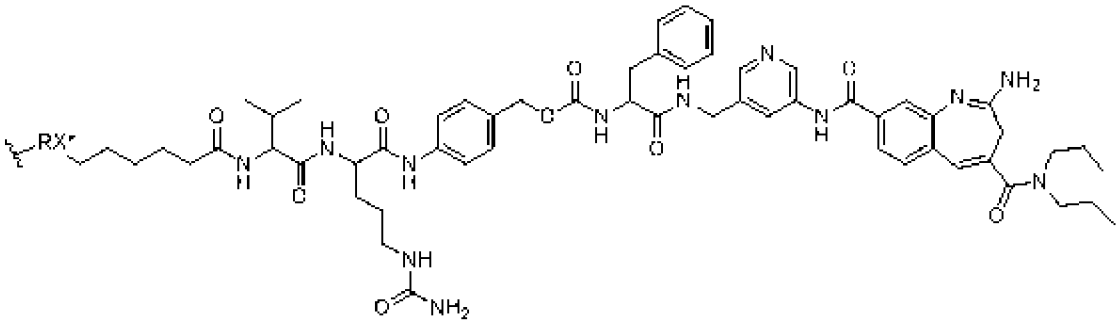
L^3-D 為連接子-TLR8 促效劑且具有下列結構：



、



、或



，其中 RX^*為結合至該抗體之殘基之一鍵、琥珀醯亞胺部分、或水解之琥珀醯亞胺部分，其中 RX*上之 $\sim$ 代表結合至該抗體之半胱胺酸殘基的點。

【請求項37】 如請求項36所述之骨髓細胞促效劑共軛物或其鹽類，其中RX^*為琥珀二醯胺部分或水解之琥珀二醯胺部分。

【請求項38】 一種包含前述請求項中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物與醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【請求項39】 如請求項38所述之醫藥組成物，其中該共軛物之平均骨髓細胞促效劑-對-抗體的比率範圍為約2至約8、約3至約8、約3至約7、或約3至約5。

【請求項40】 一種治療癌症之方法，其包含投予有需求之受試者有效量之如請求項1至37中任一項所述之骨髓細胞促效劑共軛物或如請求項38或39所述之醫藥組成物。

【請求項41】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為膀胱癌。

【請求項42】 如請求項40所述之方法，其中該膀胱癌為泌尿上皮癌。

【請求項43】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為乳癌。

【請求項44】 如請求項43所述之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【請求項45】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為肺癌。

【請求項46】 如請求項45所述之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌（NSCLC）。

【請求項47】 如請求項46所述之方法，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌（SCC）或肺腺癌。

【請求項48】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為頭頸癌（如頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC））。

【請求項49】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為子宮頸癌。

【請求項50】 如請求項49所述之方法，其中該子宮頸癌為子宮頸鱗狀細胞癌或內子宮頸腺癌。

【請求項51】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項52】 如請求項51所述之方法，其中該胰臟癌為胰腺癌。

【請求項53】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為胃癌或食道癌。

【請求項54】 如請求項53所述之方法，其中該癌症為食道腺癌。

【請求項55】 如請求項40所述之方法，其中該癌症為子宮癌。

【請求項56】 如請求項55所述之方法，其中該子宮癌為子宮體子宮內膜癌。

【請求項57】 如請求項40至56中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物或該醫藥組成物係以皮下注射方式投予。

【請求項58】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一治療週期約0.1至約100 mg/kg。

【請求項59】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一治療週期約0.1至約25 mg/kg。

【請求項60】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一治療週期約0.1至約12 mg/kg。

【請求項61】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一投予約0.1至約100 mg/kg。

【請求項62】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一投予約0.5至約20 mg/kg。

【請求項63】 如請求項40至57中任一項所述之方法，其中該骨髓細胞促效劑共軛物之有效量為每一治療週期或每一投予約0.1、約0.5、約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、或約16 mg/kg。

【請求項64】 如請求項40至63中任一項所述之方法，其中該方法包含投予額外之治療劑。

【請求項65】 如請求項64所述之方法，其中該額外之治療劑為小分子抑制劑、CAR-T細胞、化療試劑、治療性抗體、或抗體-藥物共軛物。

【請求項66】 如請求項64所述之方法，其中該額外之治療劑為抗TIGIT抗體。

【請求項67】 如請求項66所述之方法，其中該抗TIGIT抗體包含替拉古單抗（tiragolumab）、依維妥單抗（vibostolimab）、多凡那利單抗（domvanalimab）、BMS-986207、或ASP8374。

【請求項68】 如請求項66所述之方法，其中該方法進一步包含投予抗PD-1或抗PD-L1 抗體。

【請求項69】 如請求項64所述之方法，其中該額外之治療劑為腺核苷受體拮抗劑。

【請求項70】 如請求項69所述之方法，其中該腺核苷受體拮抗劑包含AB928。

【請求項71】 如請求項64所述之方法，其中該疾病為泌尿上皮癌，且該額外之治療劑係選自於劑量密集型胺甲喋呤（methotrexate）、長春花鹼（vinblastine）、多柔比星（doxorubicin）與順鉑（ddMVAC）、吉西他濱（gemcitabine）/順鉑、吉西他濱/卡鉑（carboplatin）、阿特珠單抗（atezolizumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、度伐利尤單抗（durvalumab）、阿維單抗（avelumab）、厄達替尼（erdafitinib）、及因福土單抗維多汀（enfortumab vedotin）。

【請求項72】 如請求項64所述之方法，其中該疾病為：

(a) 三陰性乳癌（TNBC），且該額外之治療劑係選自於紅豆杉烷（taxane）、蒽環黴素（anthracycline）、卡培他濱（capecitabine）、吉西他濱

（gemcitabine）、艾日布林（eribulin）、PD1/PDL1 抑制劑、抗體-藥物共軛物、PARP 抑制劑、PTEN/AKT/PI3K 抑制劑、MEK 抑制劑、及其組合；

(b) NSCLC，且該額外之治療劑係選自於鉑基治療劑、紅豆杉烷、放射線、PD1/PDL1 抑制劑、激酶抑制劑、其他抗體、及其組合；

(c) 胰腺癌，且該額外之治療劑係選自於放射線、鉑基療法、抗代謝物、紅豆杉烷、激酶抑制劑、PARP 抑制劑、代謝治療、檢查點抑制劑、溶瘤病毒、及其組合；或

(d) 頭頸癌，且該額外之治療劑係選自於放射線、鉑基療法、紅豆杉烷、代謝治療、抗 EGFR 抗體；PD1/PDL-1 抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、溶瘤病毒；CAR T 細胞治療、及其組合；

(e) 膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）、或 TNBC，且該額外之治療劑為 TROP2 抗體-藥物共軛物；

(f) HPV+腫瘤，且該額外之治療劑為 CAR T 細胞治療；或

(g) 胃癌、NSCLC、或膀胱癌，且該額外之治療劑為 PD-L1 小分子抑制劑。

【請求項73】如請求項72所述之方法，其中該疾病為（a）三陰性乳癌（TNBC），且其中：

該紅豆杉烷包含紫杉醇或多西他賽（docetaxel）；或

該 PD1/PDL1 抑制劑包含納武單抗（nivolumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、或阿特珠單抗（atezolizumab）；或

該抗體-藥物共軛物包含沙西妥珠單抗戈維替康（sacituzumab govitecan）、拉地拉單抗維多汀（ladiratuzumab vedotin）。

【請求項74】如請求項72所述之方法，其中該疾病為（b）鱗狀細胞癌或肺腺癌，且其中：

該鉑基治療劑包含卡鉑；

該紅豆杉烷包含紫杉醇或多西他賽（docetaxel）；

該 PD1/PDL1 抑制劑包含納武單抗（nivolumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、或阿特珠單抗（atezolizumab）；

該激酶抑制劑包含 EGFR 抑制劑、ALK 抑制劑、BRAF 抑制劑、MEK 抑制劑、NTRK 抑制劑、或 VEGFR 抑制劑；或

該其他抗體包含抗 EGFR 抗體、抗 VEGF 抗體、或抗 VEGFR 抗體。

【請求項75】如請求項74所述之方法，其中該VEGFR抑制劑包含奧希替尼（osimertinib）、克唑替尼（crizotinib）、達拉菲尼（dabrafenib）、曲美替尼（trametinib）、恩曲替尼（erectinib）、或尼達尼布（nintedanib）。

【請求項76】如請求項74所述之方法，其中該抗VEGFR抗體包含愛必妥（erbitux）、阿瓦斯丁（avastin）、或拉莫西魯單抗（ramucirumab）。

【請求項77】如請求項72所述之方法，其中該疾病為（c）胰腺癌，且其中：

該鉑基療法包含奧沙利鉑（oxaliplatin）；

該抗代謝物包含卡培他濱（capecitabine）、吉西他濱（gemcitabine）、或伊立替康（irinotecan）；

該紅豆杉烷包含 NAB-紫杉醇、紫杉醇、或多西他賽（docetaxel）；

該激酶抑制劑包含埃羅替尼（erlotinib）；

該 PARP 抑制劑包含奧拉帕尼（Olaparib）；

該代謝治療包含 5-氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶與菊白葉酸之組合、或得維米司他（devimistat）；

該檢查點抑制劑包含抗 PD1 抗體、抗 PDL-1 抗體、或抗 CTLA4 抗體；或

該溶瘤病毒包含派拉瑞普（pelareorep）。

【請求項78】 如請求項 72 所述之方法，其中該疾病為（d）頭頸癌，且其中：

該鉑基療法包含順鉑或卡鉑；

該紅豆杉烷包含紫杉醇或多西他賽（docetaxel）；

該代謝治療包含 5-氟尿嘧啶；

該抗 EGFR 抗體包含西妥昔單抗（cetuximab）；

該 PD1/PDL-1 抑制劑包含納武單抗（nivolumab）；

該酪胺酸激酶抑制劑包含埃羅替尼（erlotinib）或拉帕替尼（lapatinib）；

該溶瘤病毒包含塔里穆尼拉赫韋克（talimogene laherparepvec）；或

該 CAR T 細胞治療包含 KITE HPV-16 或 KITE HPV-17。

【請求項79】 如請求項72所述之方法，其中該疾病為（e）膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）、或TNBC，且其中該TROP2抗體-藥物共軛物包含沙西妥珠單抗戈維替康（sacituzumab govitecan）、DS-1062、SKB264、或BAT8003。

【請求項80】 如請求項72所述之方法，其中該疾病為（f）HNSCC或子宮頸癌，且其中該CAR T細胞治療包含KITE-439。

【請求項81】 如請求項72所述之方法，其中該疾病為（g）胃癌、NSCLC、或膀胱癌，且其中該PD-L1小分子抑制劑包含GS-4224。

【請求項82】一種分離之單株抗體，或其抗原結合片段，其專一性地結合至Nectin-4，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區（VH）與輕鏈可變區（VL），

（1）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：1 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有選自於 SEQ ID NOS：4-6 之任一者之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（2）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：33 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：34 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：35 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：36 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：37 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：38 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（3）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：39 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：40 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：41 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：42 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：43 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：44 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（4）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：45 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：46 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：47 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：48 之

胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：49 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：50 之胺基酸序列的 VL-CDR3；

（5）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：51 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：52 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：53 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：54 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：55 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：56 之胺基酸序列的 VL-CDR3；或

（6）其中該 VH 包含含有 SEQ ID NO：57 之胺基酸序列的 CDR1（VH-CDR1）、含有 SEQ ID NO：58 之胺基酸序列的 VH-CDR2、含有 SEQ ID NO：59 之胺基酸序列的 VH-CDR3；且該 VL 包含含有 SEQ ID NO：60 之胺基酸序列的 CDR1（VL-CDR1）、含有 SEQ ID NO：61 之胺基酸序列的 VL-CDR2、及含有 SEQ ID NO：62 之胺基酸序列的 VL-CDR3。

【請求項83】 如請求項82所述之抗體，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項84】 如請求項82或請求項83所述之抗體，其中該抗體包含：

(a) 包含與 SEQ ID NO：10 之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的 VH，以及包含與選自於 SEQ ID NOS：12-17 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的 VL；或

(b) 包含 SEQ ID NO：10 之胺基酸序列的 VH，以及包含選自於 SEQ ID NOS：12-17 中任一者之胺基酸序列的 VL。

【請求項85】 如請求項82至84中任一項所述之抗體，其中該VL-CDR1包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列。

【請求項86】 如請求項82至85中任一項所述之抗體，其中該VL包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

【請求項87】 如請求項82至84中任一項所述之抗體，其中該VL-CDR1包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列。

【請求項88】 如請求項82至84與87中任一項所述之抗體，其中該VL包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列。

【請求項89】 如請求項82至88中任一項所述之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：10之胺基酸序列的VH。

【請求項90】 如請求項82至89中任一項所述之抗體，其中該抗體包含人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3、或人類IgG4恆定區。

【請求項91】 如請求項82至90中任一項所述之抗體，其中該抗體包含：

(a) 包含與 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的重鏈，以及包含與選自於 SEQ ID NOS：26 至 31 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%一致性之胺基酸序列的輕鏈；或

(b) 包含 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列的重鏈，以及包含選自於 SEQ ID NOS：26 至 31 中任一者之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項92】 如請求項82至86與89至91中任一項所述之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO：28之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項93】 如請求項82至84與87至91中任一項所述之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO：24之胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO：27之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項94】 一種包含如請求項82至90中任一項所述之抗體與小分子藥物的共軛物。

【請求項95】 如請求項94所述之共軛物，其中該小分子藥物為TLR8促效劑。

【請求項96】 一種包含如請求項82至93中任一項所述之抗體或如請求項94或請求項95所述之共軛物與醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

【請求項97】 一種分離之核酸，其編碼如請求項82至93中任一項所述之抗體。

【請求項98】 一種包含如請求項97所述之核酸的載體。

【請求項99】 一種分離之宿主細胞，其包含如請求項97所述之核酸或如請求項98所述之載體。

【請求項100】 一種分離之宿主細胞，其表現如請求項82至93中任一項所述之抗體。

【請求項101】 一種產生結合Nectin-4之抗體的方法，其包含在適合表現該抗體之條件下培養如請求項99或請求項100所述之宿主細胞。

【請求項102】 如請求項101所述之方法，其進一步包含分離該抗體。

【請求項103】 一種治療表現Nectin-4之癌症的方法，其包含投予具有表現Nectin-4之癌症的受試者一有效量之如請求項1至32中任一項所述之共軛物、如請求項33或請求項34所述之醫藥組成物、如請求項82至93中任一項所述之抗體、如請求項94或請求項95所述之共軛物、或如請求項96所述之醫藥組成物。

【發明圖式】

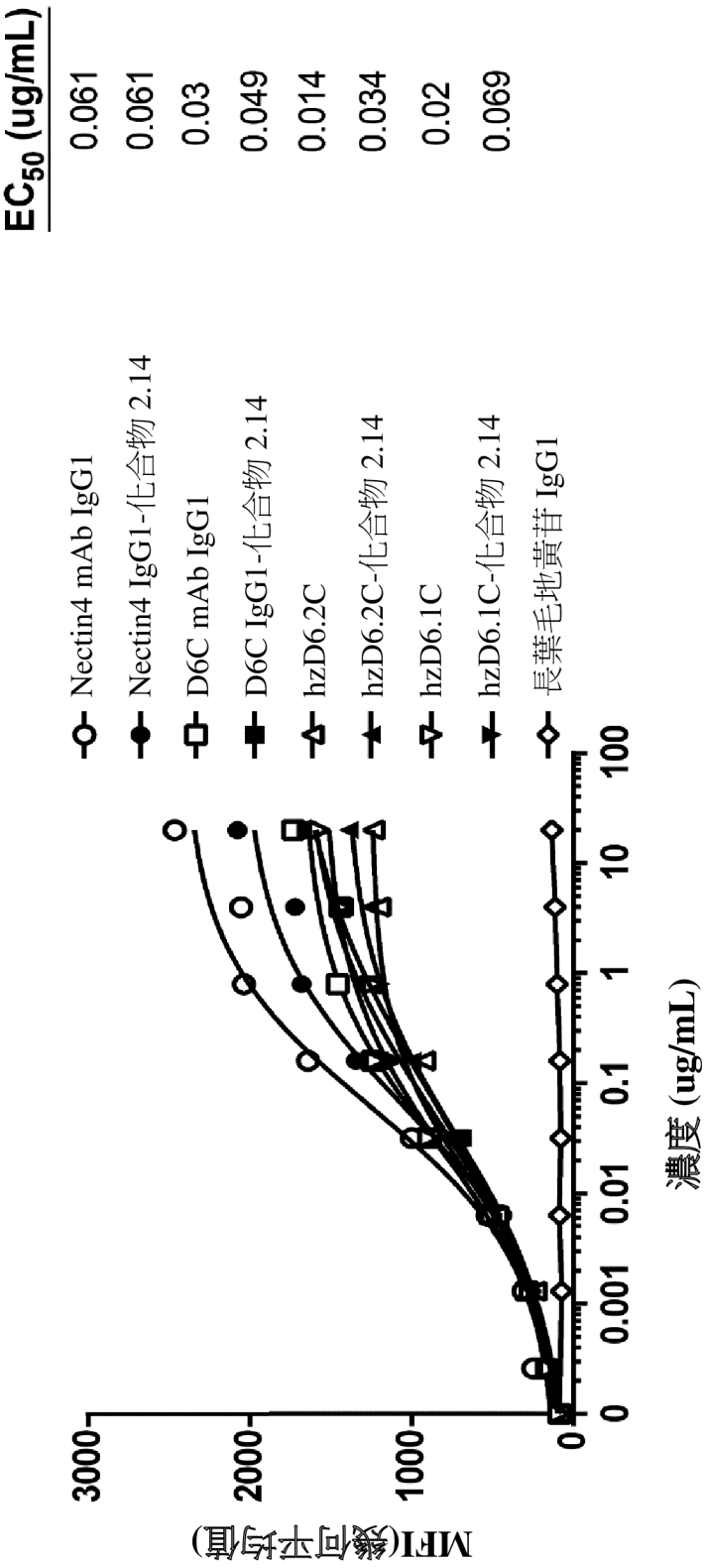

EC50 (ug/mL)
0.061
0.061
0.03
0.049
0.014
0.034
0.02
0.069
Nectin4 mAb IgG1
Nectin4 IgG1-化合物 2.14
D6C mAb IgG1
D6C IgG1-化合物 2.14
hzD6.2C
hzD6.2C-化合物 2.14
hzD6.1C
hzD6.1C-化合物 2.14
長葉毛地黃苷 IgG1
MFI(幾何平均值)
3000
2000
1000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度 (ug/mL)

圖 1A

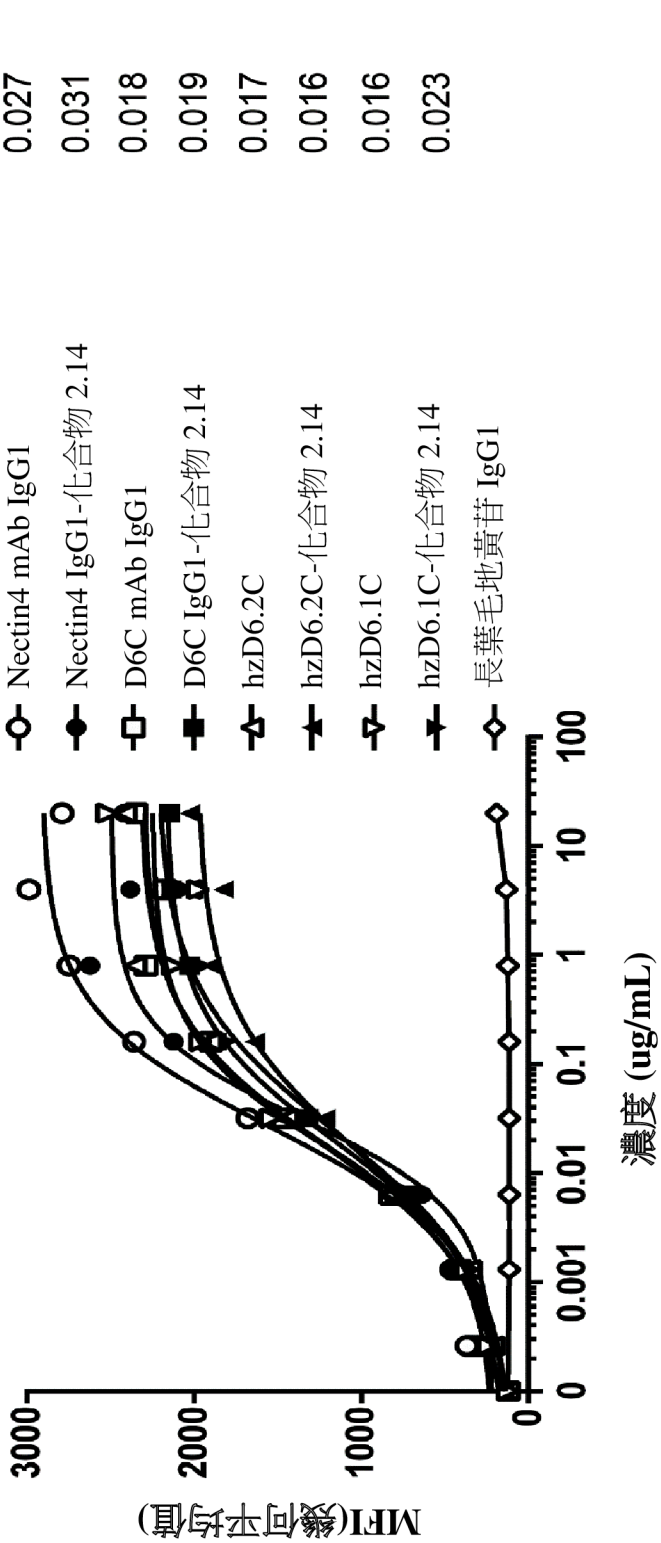

EC50 (ug/mL)
0.027
0.031
0.018
0.019
0.017
0.016
0.016
0.023
Nectin4 mAb IgG1
Nectin4 IgG1-化合物 2.14
D6C mAb IgG1
D6C IgG1-化合物 2.14
hzD6.2C
hzD6.2C-化合物 2.14
hzD6.1C
hzD6.1C-化合物 2.14
長葉毛地黃苷 IgG1
MFI(幾何平均值)
3000
2000
1000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度 (ug/mL)

圖 1B

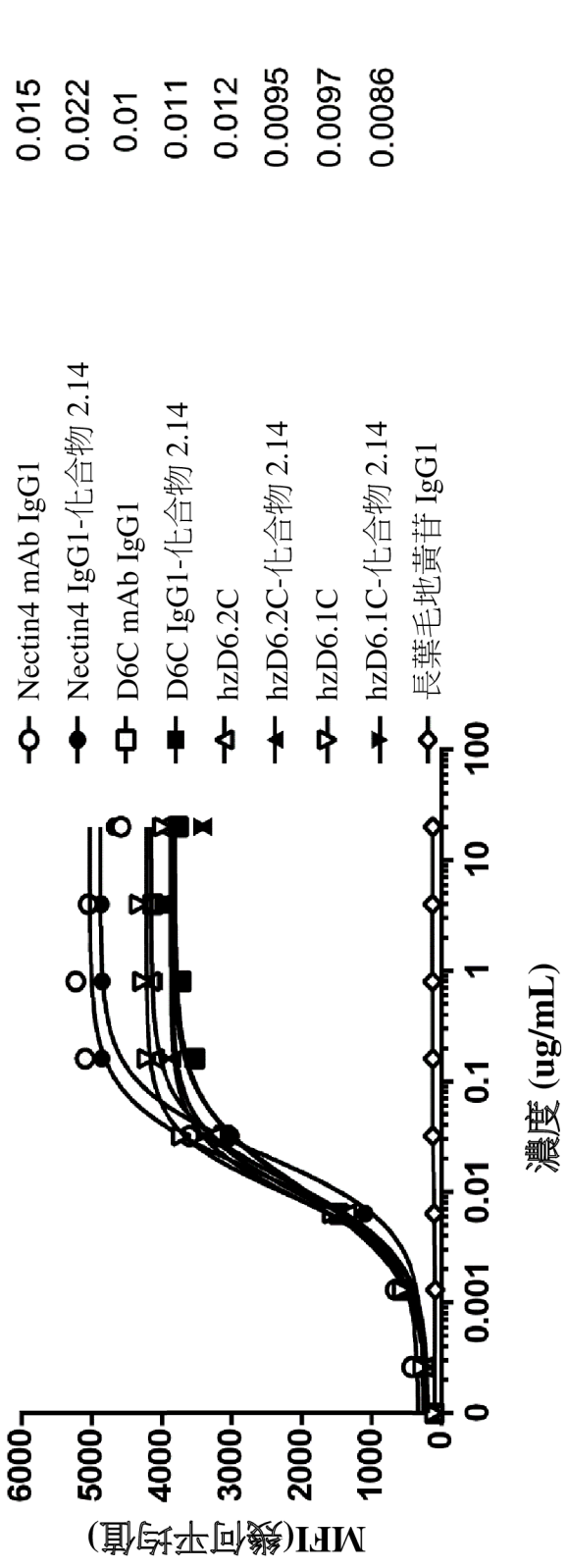

EC50 (ug/mL)
Nectin4 mAb IgG1 0.015
Nectin4 IgG1-化合物 2.14 0.022
D6C mAb IgG1 0.01
D6C IgG1-化合物 2.14 0.011
hzD6.2C 0.012
hzD6.2C-化合物 2.14 0.0095
hzD6.1C 0.0097
hzD6.1C-化合物 2.14 0.0086
長葉毛地黃苷 IgG1
MFI(幾何平均值)
濃度 (ug/mL)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100

圖 1C

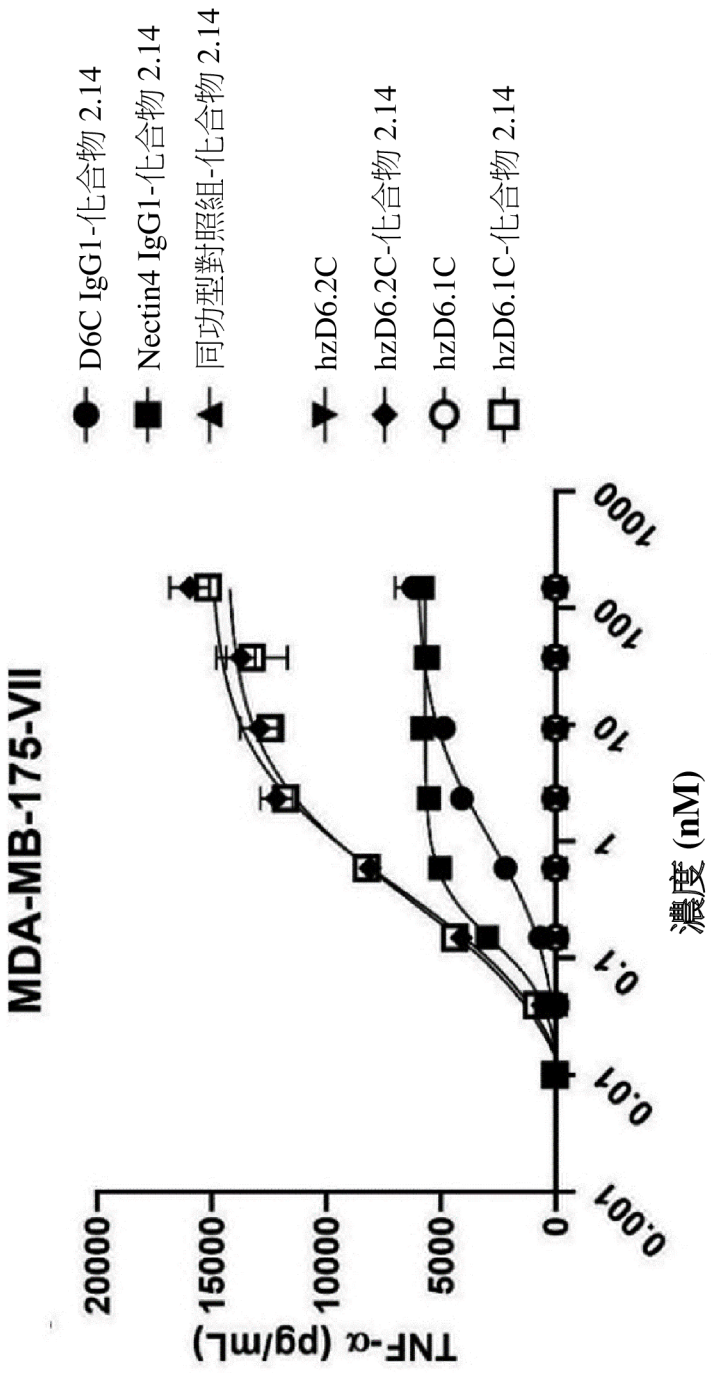

MDA-MB-175-VII
TNF-α (pg/mL)
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度 (nM)
D6C IgG1-化合物 2.14
Nectin4 IgG1-化合物 2.14
同功型對照組-化合物 2.14
hzD6.2C
hzD6.2C-化合物 2.14
hzD6.1C
hzD6.1C-化合物 2.14

圖 2A

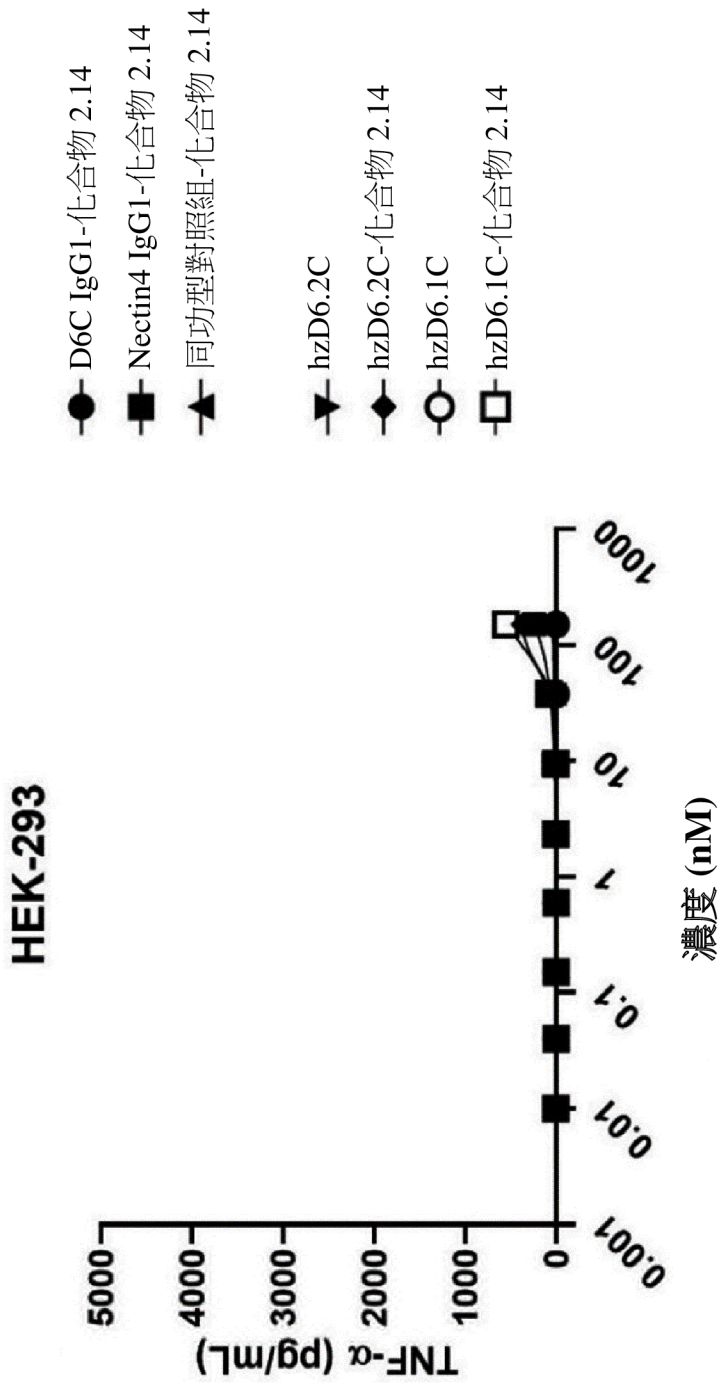

D6C IgG1-化合物 2.14
Nectin4 IgG1-化合物 2.14
同功型對照組-化合物 2.14
hzD6.2C
hzD6.2C-化合物 2.14
hzD6.1C
hzD6.1C-化合物 2.14
HEK-293
TNF-α (pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度 (nM)

圖 2B

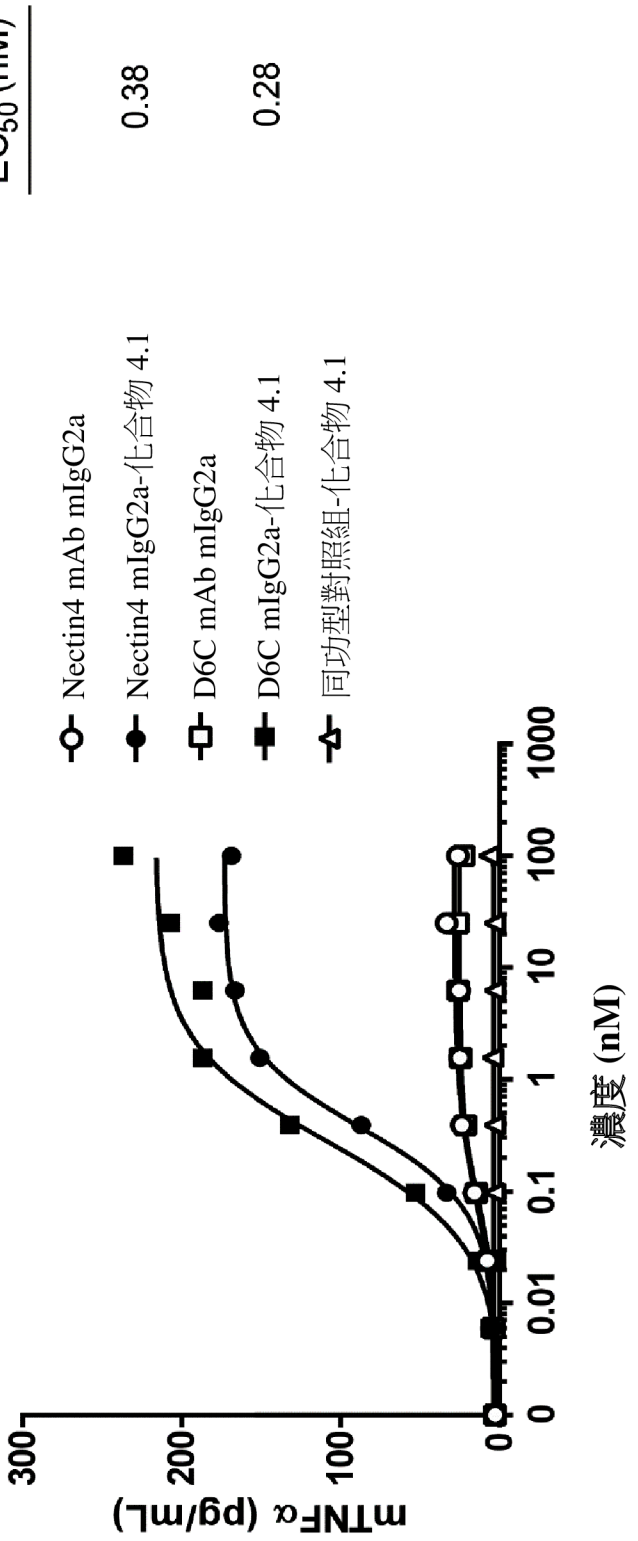

EC50 (nM)
Nectin4 mAb mIgG2a
0.38
Nectin4 mIgG2a-化合物 4.1
D6C mAb mIgG2a
0.28
D6C mIgG2a-化合物 4.1
同功型對照組-化合物 4.1
mTNFα (pg/mL)
300
200
100
0
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度 (nM)

圖 3A

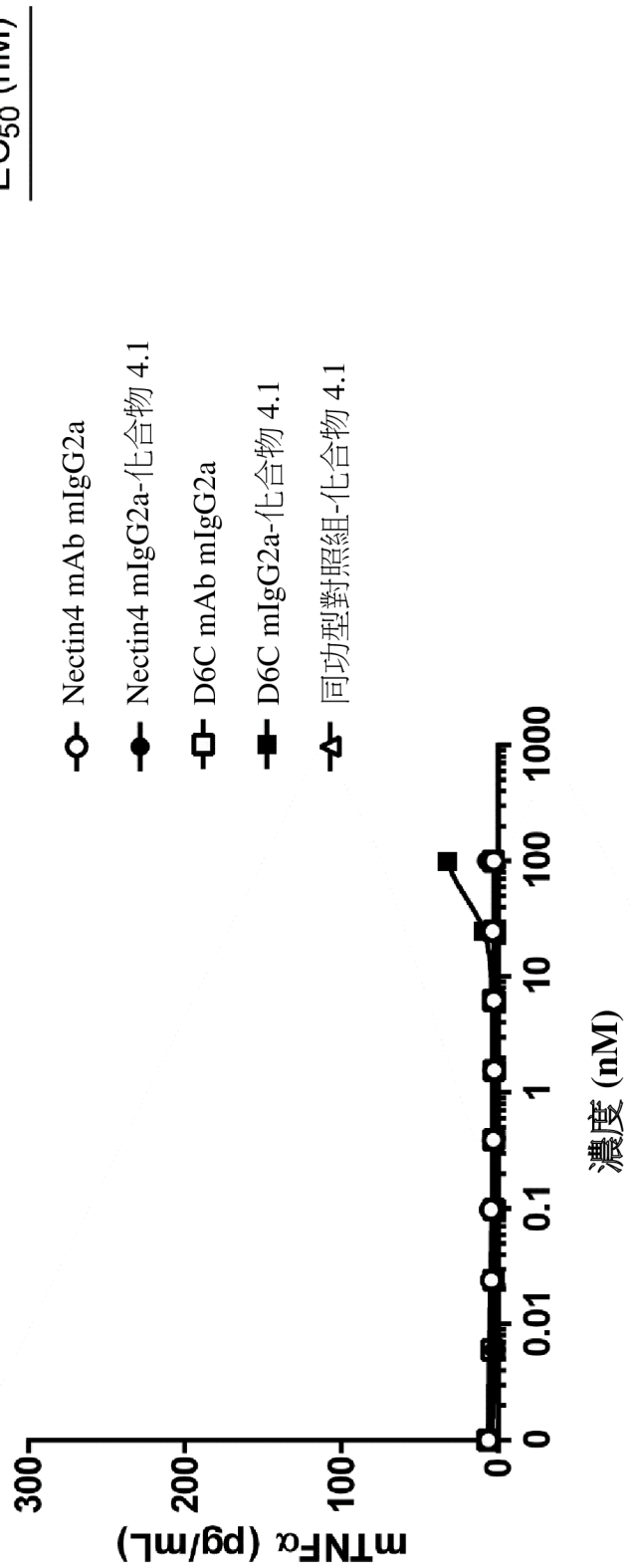

EC50 (nM)
Nectin4 mAb mIgG2a
Nectin4 mIgG2a-化合物 4.1
D6C mAb mIgG2a
D6C mIgG2a-化合物 4.1
同功型對照組-化合物 4.1
mTNFα (pg/mL)
300
200
100
0
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度 (nM)

圖 3B

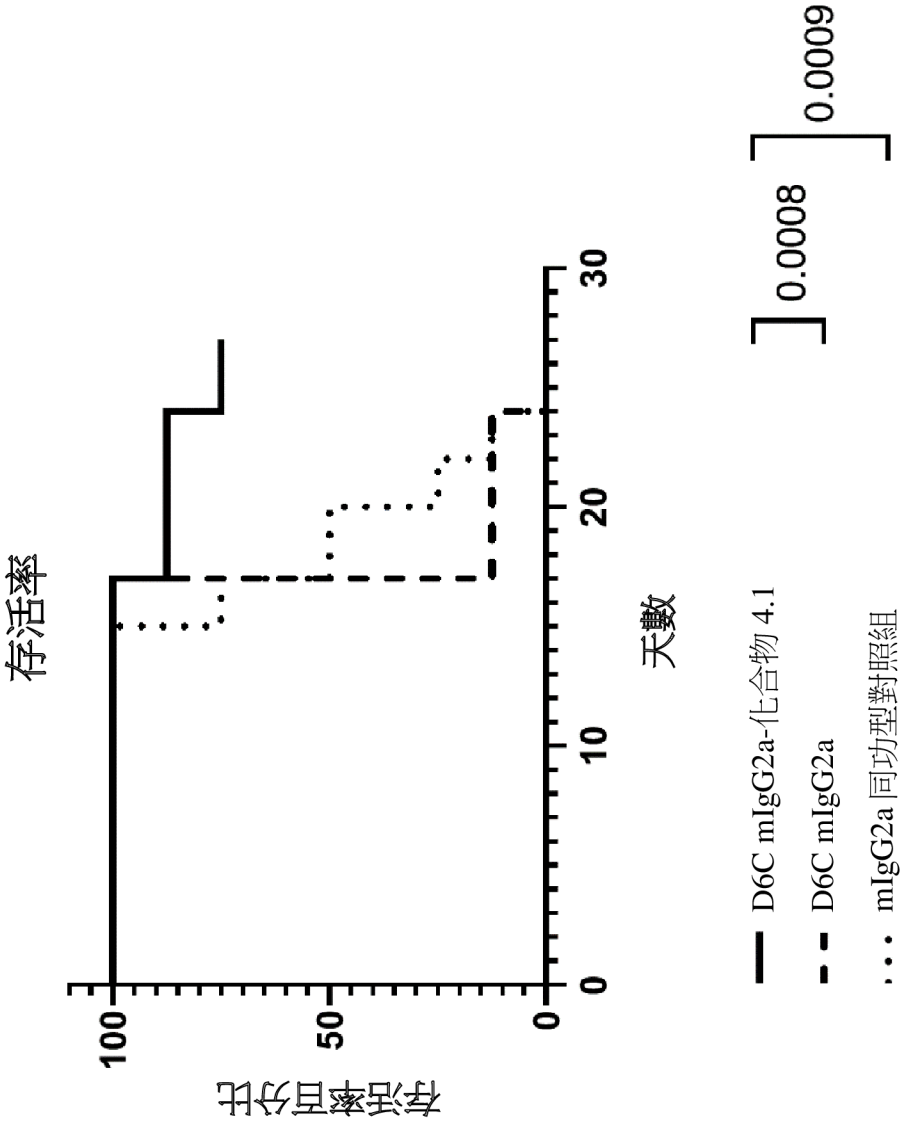

存活率
存活率百分比
100
50
0
0
10
20
30
天數
D6C mIgG2a-化合物 4.1
D6C mIgG2a
mIgG2a 同功型對照組
0.0008
0.0009

圖 4

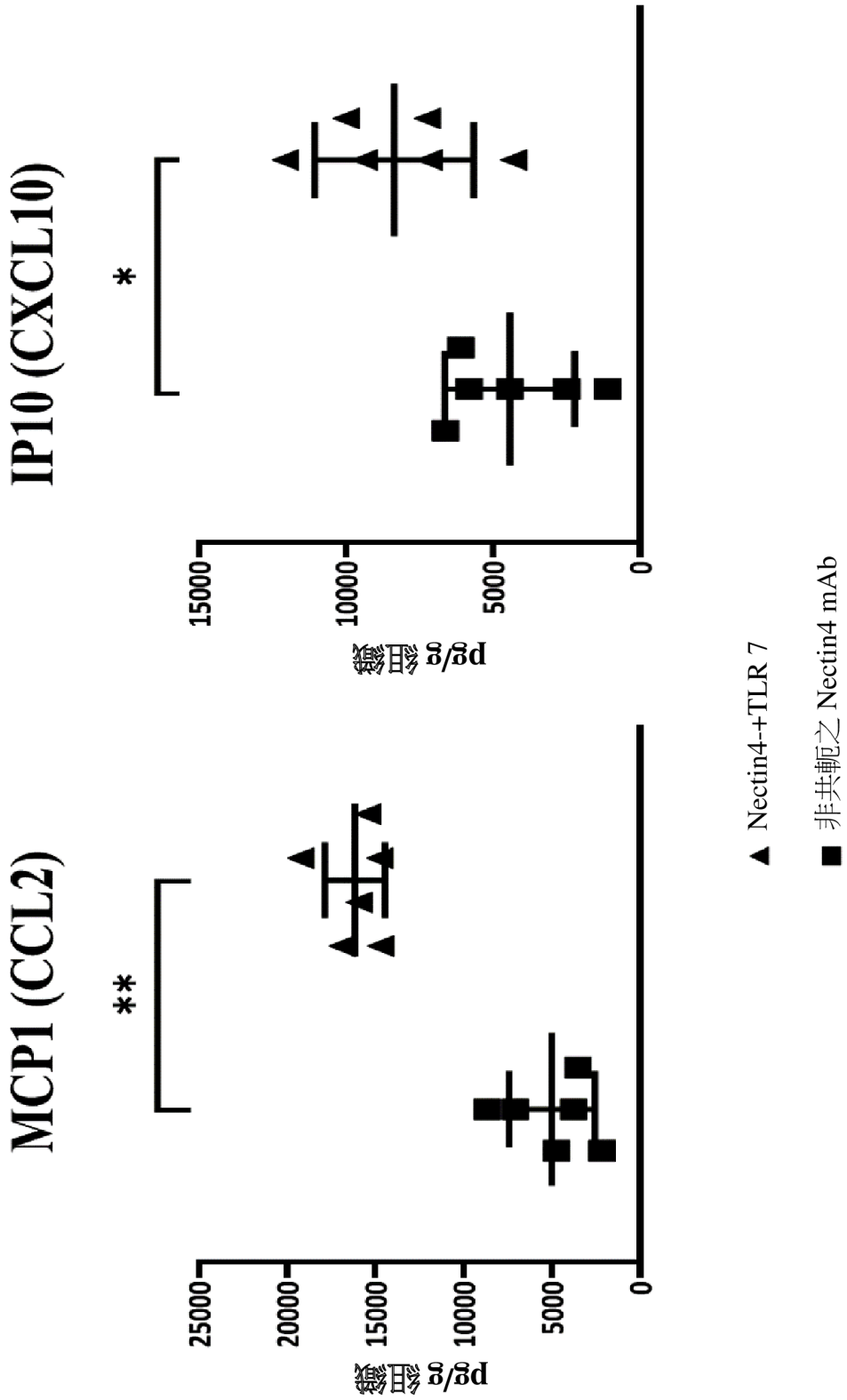

MCP1 (CCL2)
IP10 (CXCL10)
pg/g 組織
25000
20000
15000
10000
5000
0
**
*
▲ Nectin4-+TLR 7
■ 非共軛之 Nectin4 mAb

圖 5A

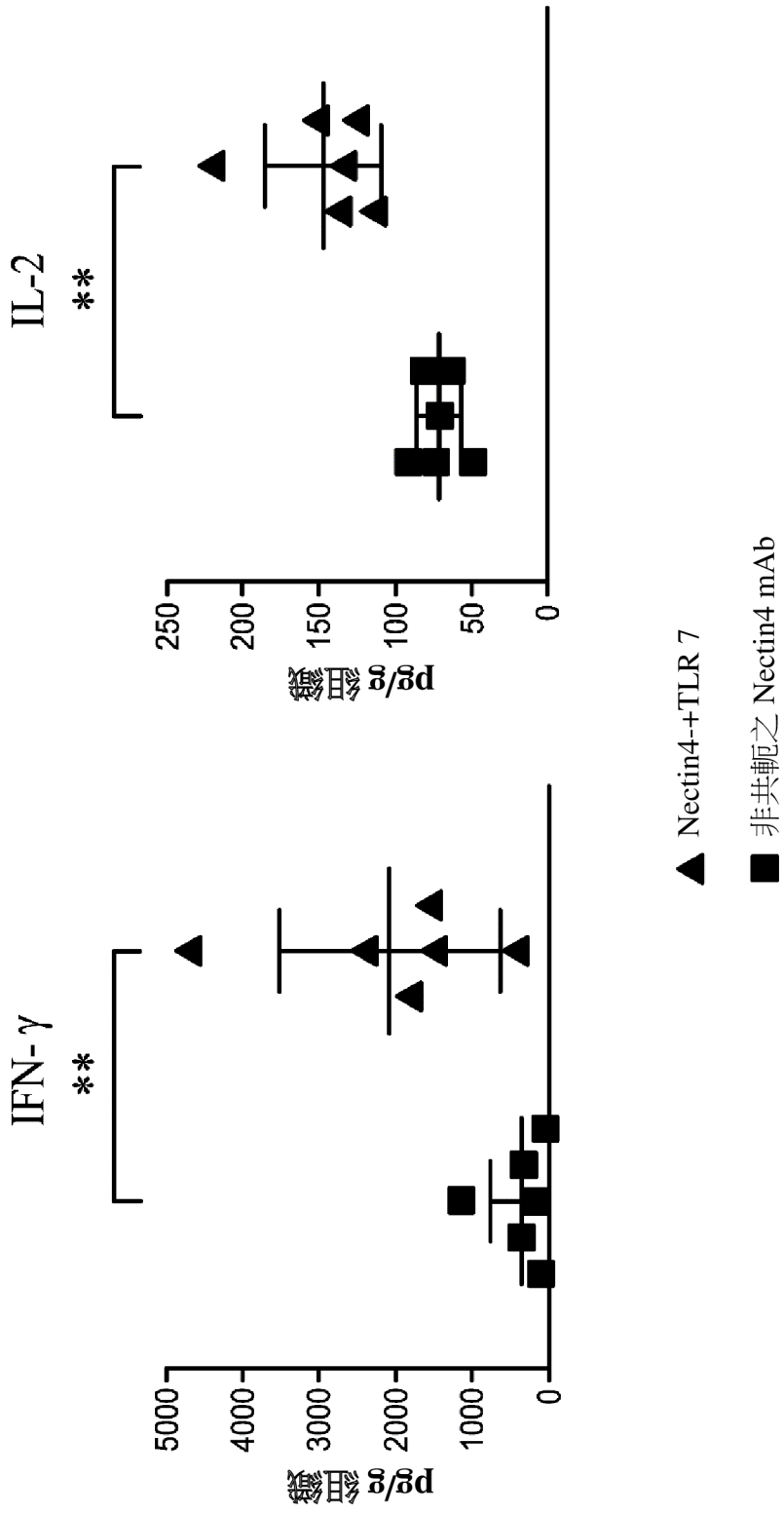

IL-2
**
250
200
150
100
50
0
pg/g 組織
IFN-γ
**
5000
4000
3000
2000
1000
0
pg/g 組織
Nectin4-+TLR 7
非共軛之 Nectin4 mAb

圖 5B

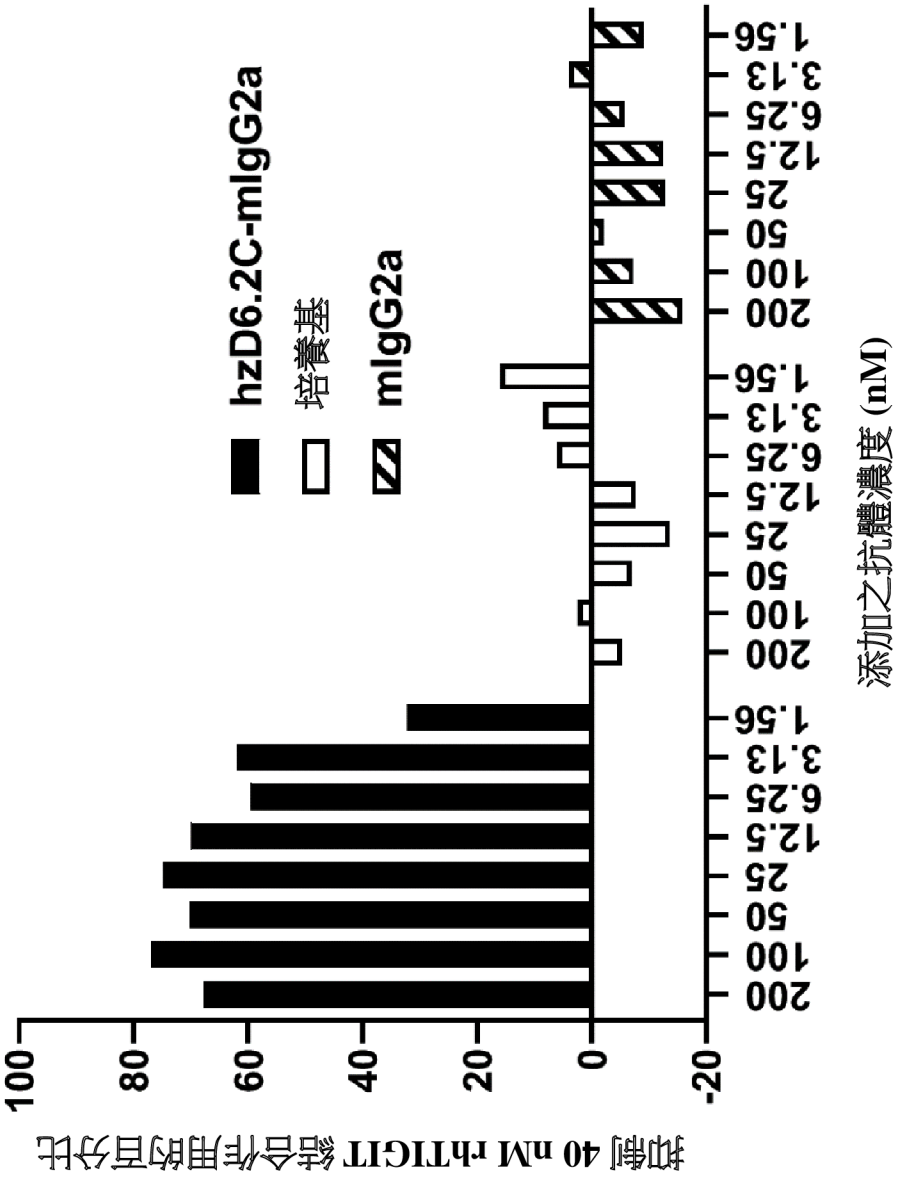

抑制 40 nM rhTIGIT 結合作用的百分比
100
80
60
40
20
0
-20
hzD6.2C-mIgG2a
培養基
mIgG2a
200
100
50
25
12.5
6.25
3.13
1.56
添加之抗體濃度 (nM)

圖 9

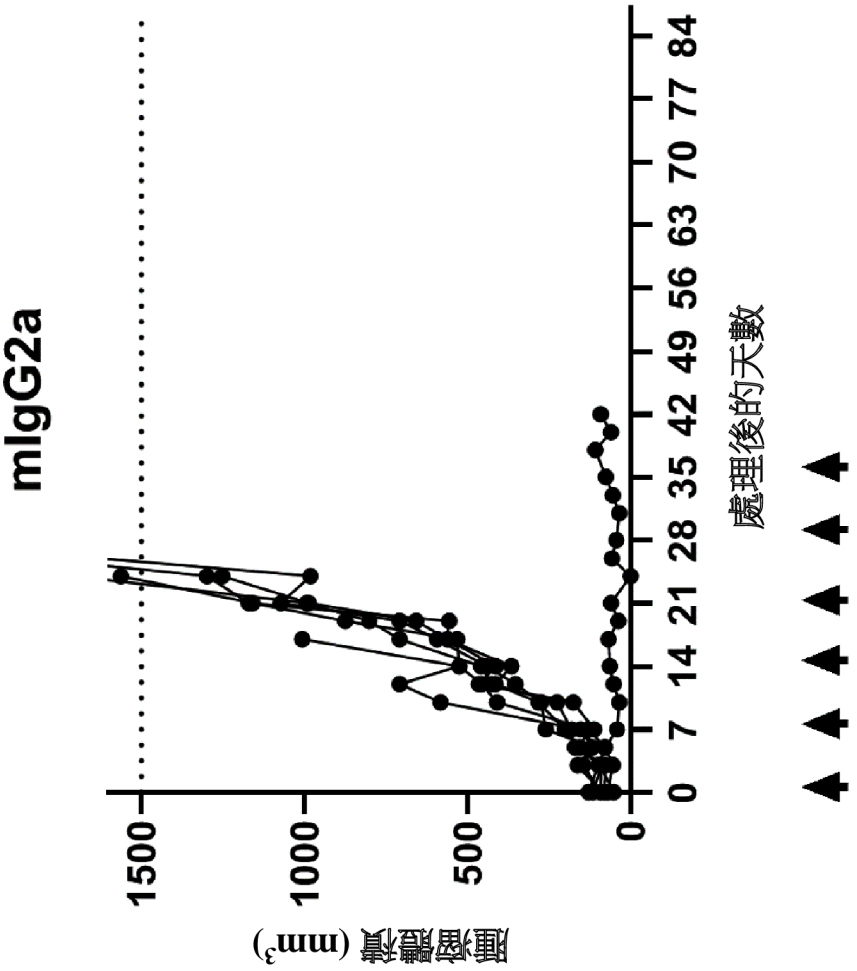

mIgG2a
腫瘤體積 (mm³)
1500
1000
500
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84
處理後的天數

圖 7A

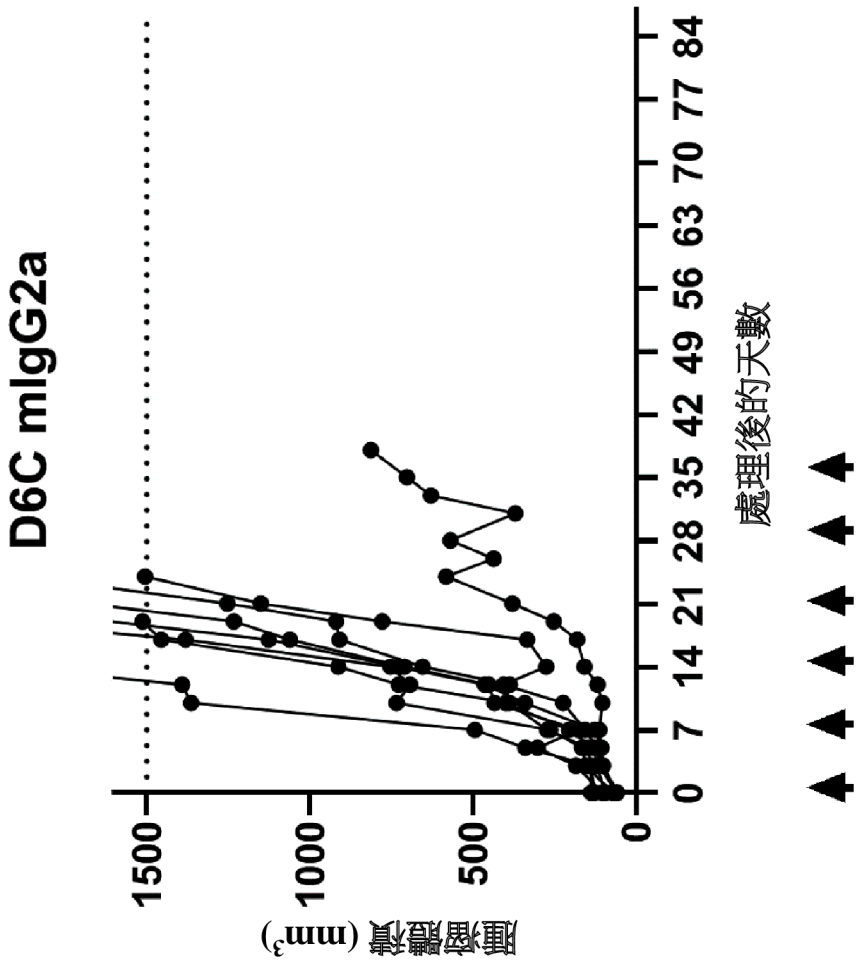

D6C mIgG2a
腫瘤體積 (mm³)
1500
1000
500
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84
處理後的天數

圖 7B

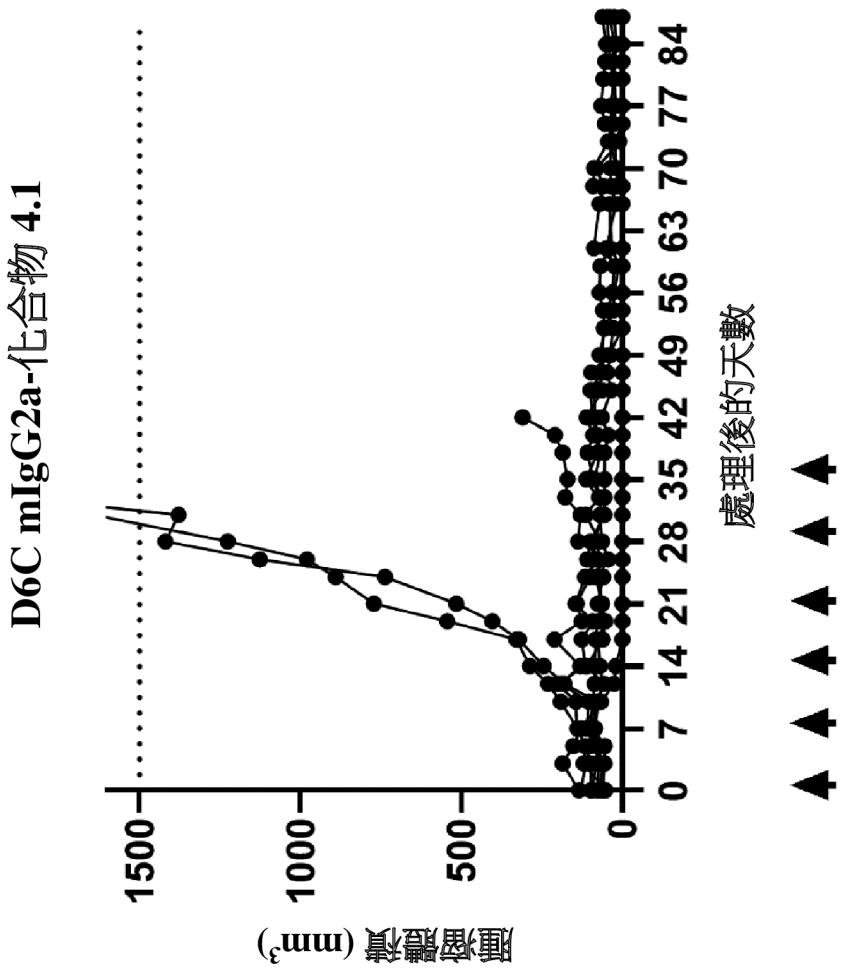

D6C mIgG2a-化合物 4.1
腫瘤體積 (mm³)
1500
1000
500
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84
處理後的天數

圖 7C

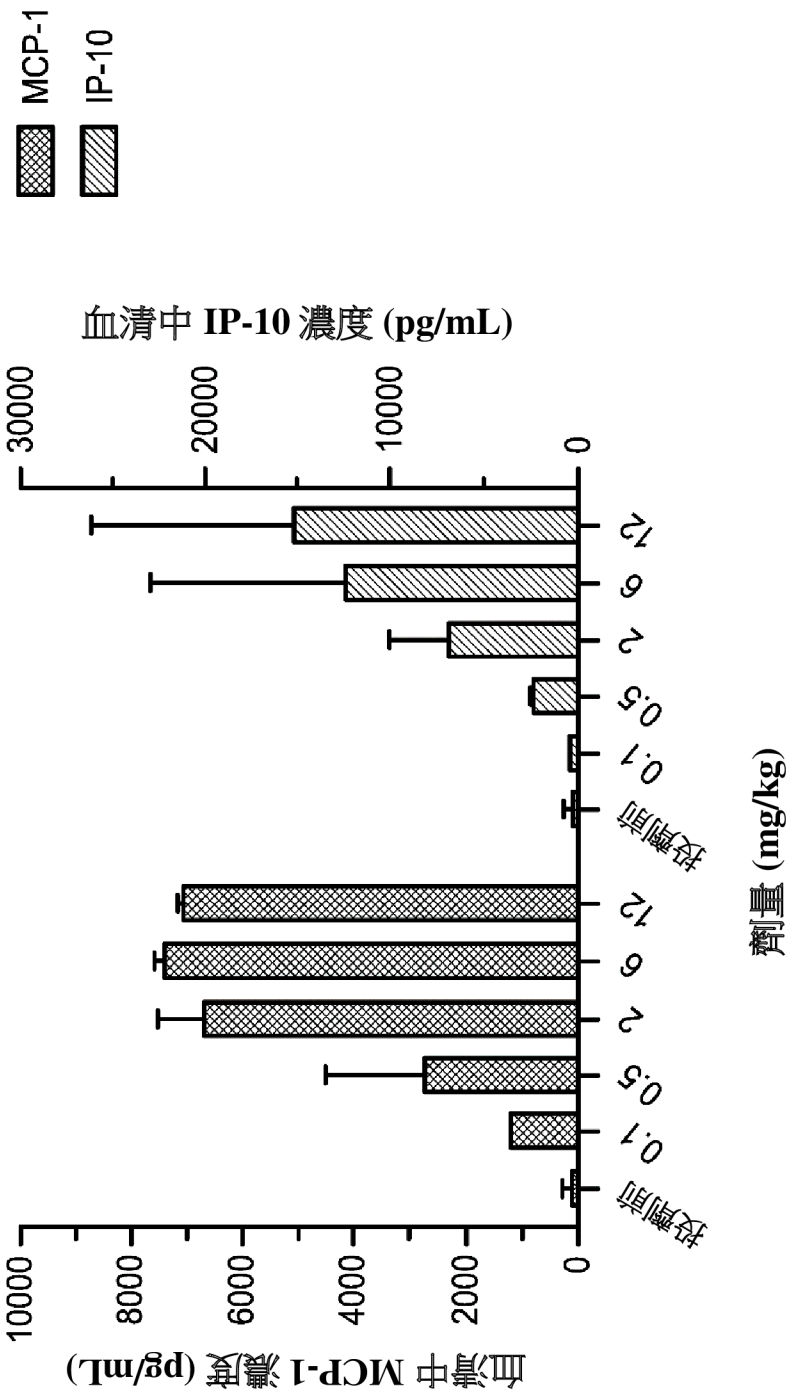

MCP-1
IP-10
血清中 IP-10 濃度 (pg/mL)
30000
20000
10000
0
投劑前
0.1
0.5
2
6
12
劑量 (mg/kg)
血清中 MCP-1 濃度 (pg/mL)
10000
8000
6000
4000
2000
0

圖 8