(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119119176 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202411268191.X

(22)申请日 2020.04.10

(30)优先权数据
62/839,440 2019.04.26 US
62/875,169 2019.07.17 US
62/978,159 2020.02.18 US

(62)分案原申请数据
202080031665.2 2020.04.10

(71)申请人 伊缪诺金公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R·查里 W·C·威迪森 李为
D·P·普莱内特

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平

(51)Int.Cl.
C07K 5/083(2006.01)
C07D 491/22(2006.01)
A61K 31/4741(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
C07K 5/103(2006.01)
C07K 5/062(2006.01)
C07K 5/10(2006.01)
C07K 5/08(2006.01)
C07K 5/06(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)

权利要求书18页 说明书154页
序列表（电子公布） 附图15页

(54)发明名称

喜树碱衍生物

(57)摘要

本文公开了新型细胞毒性化合物,以及包含这些细胞毒性化合物和细胞结合剂的细胞毒性缀合物。更具体来说,本公开涉及其新型喜树碱衍生物、其中间体、其缀合物和其药学上可接受的盐,其可用作药剂,特别是可用作抗增殖剂(抗癌剂)。

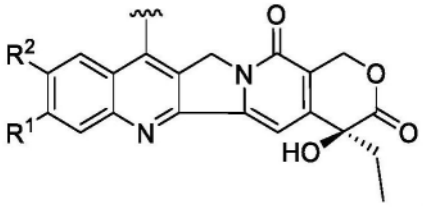
CN 119119176 A

1.一种式I化合物或其药学上可接受的盐，

Z—L^1—D(式I)

其中：

D是由以下结构式表示：



；

R^1是-F、-CH_3或-CF_3；

R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环；

R^3是H或C_1-C_6烷基；

R^4是C_1-C_6烷基；

L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z的位点；

X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-；

X^1'是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

L^2是亚苯基；

每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

Z是-H或-X^2；

X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$；

每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代；并且

每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

条件是如果R^1是F，则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z的位点；并且Z是-X^2；并且

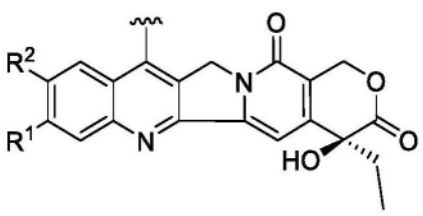
条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe，则-L^1-Z不能是-NH_2。

2.一种式I化合物或其药学上可接受的盐，

Z—L^1—D(式I)

其中：

D是由以下结构式表示：



；

R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-S(O)$_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

R^3是H或C_1-C_6烷基;

R^4是C_1-C_6烷基;

L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

X^1'是-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

L^2是亚苯基;

每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

Z是-H或-X^2;

X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-S(O)$_2R^6$、-SSR^6或-N(R^6)$_2$;

每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-N(R^7)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;

条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2;并且

条件是如果R^1是F并且R^2是-Me,则-L^1-Z不能是-CH_2OH。

3.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

(i)R^1是-H或-F;或

(ii)R^1是-F。

4.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

(i)R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-S(O)$_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-S(O_2)Et、甲基或乙基;

(ii)R^2是-F;

(iii)R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基;或

(iv)R^2是甲基。

5.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

(i)R^1是-F并且R^2是-F;

(ii)R^1是甲基并且R^2是-F;或

(iii)R^1是-F并且R^2是-甲基。

6.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

(i)-L^1-Z是-H;

(ii)-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H或-(C_1-C_6亚烷基)-X^2;

(iii)-L^1-Z是甲基、乙基、丙基或丁基;

(iv)-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_4亚烷基)-N(R^6)$_2$;

(v)-L^1-Z是-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_3OH$、-$(CH_2)_4OH$、-CH_2OMe、-$(CH_2)_2OMe$、-$(CH_2)_3OMe$、-$(CH_2)_4OMe$、-CH_2SH、-$(CH_2)_2SH$、-$(CH_2)_3SH$、-$(CH_2)_4SH$、-CH_2SMe、-$(CH_2)_2SMe$、-$(CH_2)_3SMe$、-$(CH_2)_4SMe$、-CH_2NH_2、-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$、-$(CH_2)_4NH_2$;

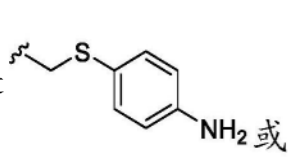
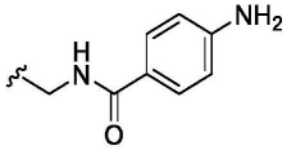
(vi)-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6;

(vii)-L^1-Z是-$CH_2NHC(=O)CH_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OMe$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SMe$、-CH_2SCH_2OH、-$CH_2S(CH_2)_2OH$、-$CH_2S(CH_2)_3OH$、-$CH_2S(CH_2)_4OH$、-$CH_2S(CH_2)_5OH$、-CH_2SCH_2OMe、-$CH_2S(CH_2)_2OMe$、-$CH_2S(CH_2)_3OMe$、-$CH_2S(CH_2)_4OMe$、-$CH_2S(CH_2)_5OMe$、-CH_2SCH_2SH、-$CH_2S(CH_2)_2SH$、-$CH_2S(CH_2)_3SH$、-$CH_2S(CH_2)_4SH$、-$CH_2S(CH_2)_5SH$、-CH_2SCH_2SMe、-$CH_2S(CH_2)_2SMe$、-$CH_2S(CH_2)_3SMe$、-$CH_2S(CH_2)_4SMe$或-$CH_2S(CH_2)_5SMe$;

(viii)-L^1-Z是-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-X^2;

(ix)-L^1-Z是-OCH_2OH、-$O(CH_2)_2OH$、-$O(CH_2)_3OH$、-$O(CH_2)_4OH$、-SCH_2OH、-$S(CH_2)_2OH$、-$S(CH_2)_3OH$、-$S(CH_2)_4OH$、-$S(O)CH_2OH$、-$S(O)(CH_2)_2OH$、-$S(O)(CH_2)_3OH$、-$S(O)(CH_2)_4OH$、-$S(O)_2CH_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_3OH$、-$S(O)_2(CH_2)_4OH$、-OCH_2SMe、-$O(CH_2)_2SMe$、-$O(CH_2)_3SMe$、-$O(CH_2)_4SMe$、-SCH_2SMe、-$S(CH_2)_2SMe$、-$S(CH_2)_3SMe$、-$S(CH_2)_4SMe$、-$S(O)CH_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_3SMe$、-$S(O)(CH_2)_4SMe$、-$S(O)_2CH_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_3SMe$或-$S(O)_2(CH_2)_4SMe$;

(x)-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-X^2;或

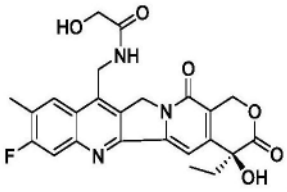
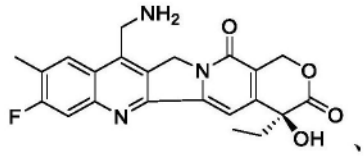
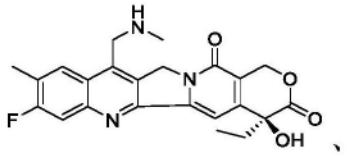
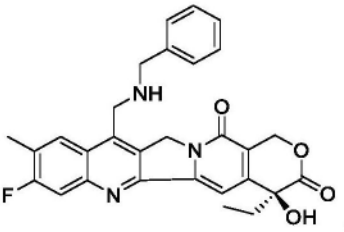
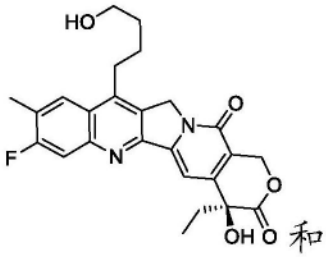
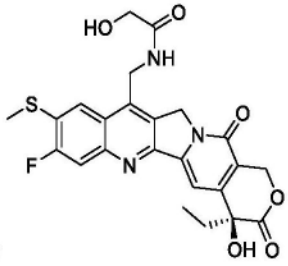
(xi)-L^1-Z是或。

7.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

8.如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中每个R^6独立地是-H、甲基或苄基。

9.如权利要求1所述的化合物,其中:

(i)所述化合物是选自以下的化合物中的任一者:

、、、、和；或

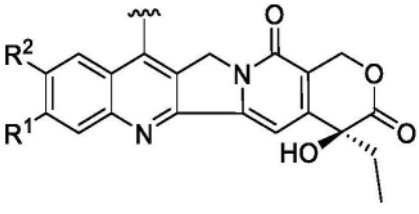
(ii)所述化合物是选自表1B的化合物中的任一者。

10.一种式II化合物或其药学上可接受的盐，

E—A—Z'—L^1—D(式II)

其中：

D是由以下结构式表示：

；

R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3；

R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环；条件是R^1和R^2不能同时是-H；

R^3是H或C_1-C_6烷基；

R^4是C_1-C_6烷基；

L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z'的位点；

X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-；

X^1'是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

L^2是亚苯基；

每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*；其中*是共价连接至A的位点；

每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代；并且

每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

A是包含2至10个氨基酸的肽；其中A任选地被一个或多个多元醇取代；并且

E是-C(=O)-L^3-X^3；

L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*；其中*是共价连

接至X^3的位点；

Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-；

X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-；

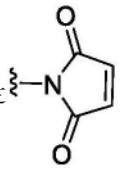
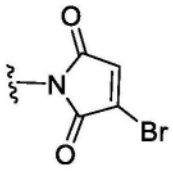
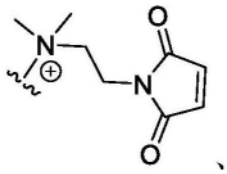
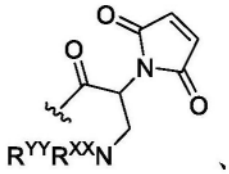
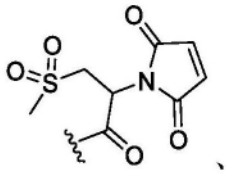
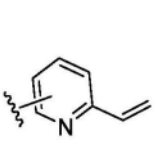
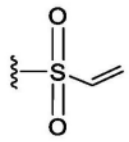
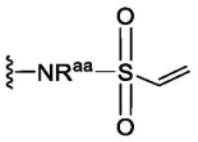
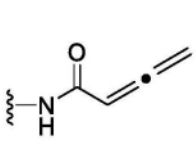
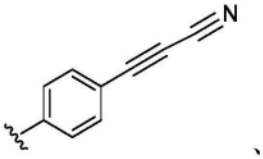
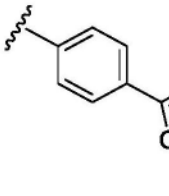
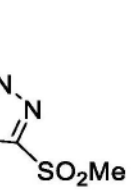
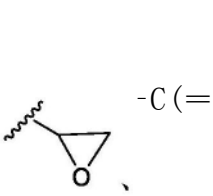
Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-；

n、m、o和p各自独立地是1-10；

每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代；

每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

X^3是、、、、、、、、、、、、、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}；

每个W'独立地是-H、-$N(R^{gg})_2$、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、C_1-C_{10}炔基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或-$(CH_2CH_2O)_q$-R^{ff}；

q是1至24；

每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{ee}和R^{ff}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基；

每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基；

R^{gg}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基；并且

R^9和R^{10}各自独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

11.如权利要求10所述的化合物，其中：

(i)R^1是-H或-F；或

(ii)R^1是-F。

12.如权利要求10所述的化合物，其中：

(i)R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基；

(ii)R^2是-F；

(iii)R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基；或

(iv)R^2是甲基。

13.如权利要求10所述的化合物，其中：

(i)R^1是-F并且R^2是-F;

(ii)R^1是甲基并且R^2是-F;或

(iii)R^1是-F并且R^2是-甲基。

14.如权利要求10所述的化合物,其中:

(i)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(ii)-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-;

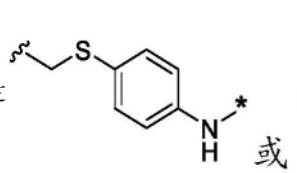
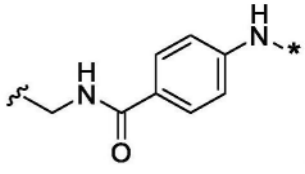
(iii)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(iv)-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*,其中*是共价连接至A的位点;

(v)-L^1-Z'-*是-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(vi)-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2S-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-S(O)CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*,其中*是共价连接至A的位点;

(vii)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*,其中*是共价连接至A的位点;或

(viii)-L^1-Z'-*是或,其中*是共价连接至A的位点。

15.如权利要求10所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

16.如权利要求10所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

17.如权利要求10所述的化合物,其中:

(i)A是包含2至8个氨基酸的肽;或

(ii)A是包含2至4个氨基酸的肽。

18.如权利要求17所述的化合物,其中:

(i)所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸;

(ii)所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸;或

(iii)所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

19.如权利要求10所述的化合物,其中A是-(AA^1)-$(AA^2)_{a1}$-*,其中*是共价连接至E的位点;AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

20.如权利要求19所述的化合物,其中:

(i)-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*;

(ii)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*;

(iii)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

-Ala-Ala-*、

-Ala-Val-*、

-Val-Ala-*

-Gln-Leu-*、

-Leu-Gln-*

-Ala-Ala-Ala-*、

-Ala-Ala-Ala-Ala-*、

-Gly-Ala-Gly-Gly-*、

-Gly-Gly-Ala-Gly-*、

-Gly-Val-Gly-Gly-*、

-Gly-Gly-Val-Gly-*、

-Gly-Phe-Gly-Gly-*或

-Gly-Gly-Phe-Gly-*;

(iv)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-Ala-*、-L-Val-D-Ala-*

-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、

-Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、

-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、

-Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、

-Gly-Gly-D-Val-Gly-*、

-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或

-Gly-Gly-L-Phe-Gly-*;或

(v)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

-L-Ala-L-Ala-*、

-L-Ala-D-Ala-LAla-*、

-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或

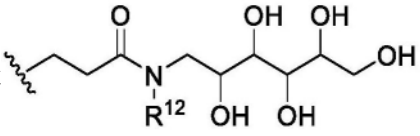
-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

21.如权利要求10所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

22.如权利要求10所述的化合物,其中E是被一个或多个多元醇取代。

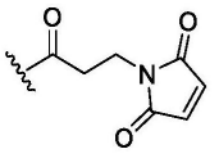
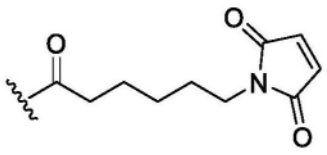
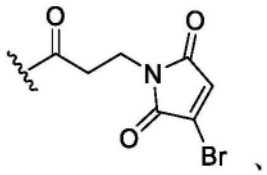
23.如权利要求10所述的化合物,其中:

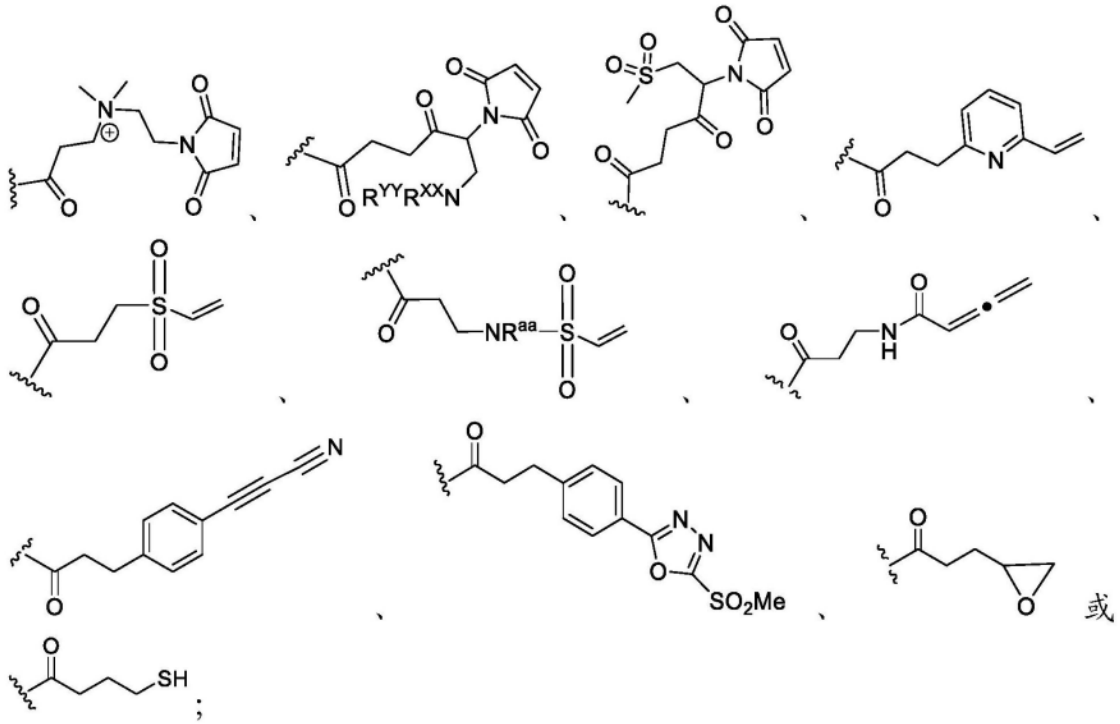
(i)多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3,X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-,Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代,并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;或

(ii)多元醇是 其中R^{12}是H或甲基。;

24.如权利要求10所述的化合物,其中:

(i)E是-$C(=O)$-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

(ii)E是、、、

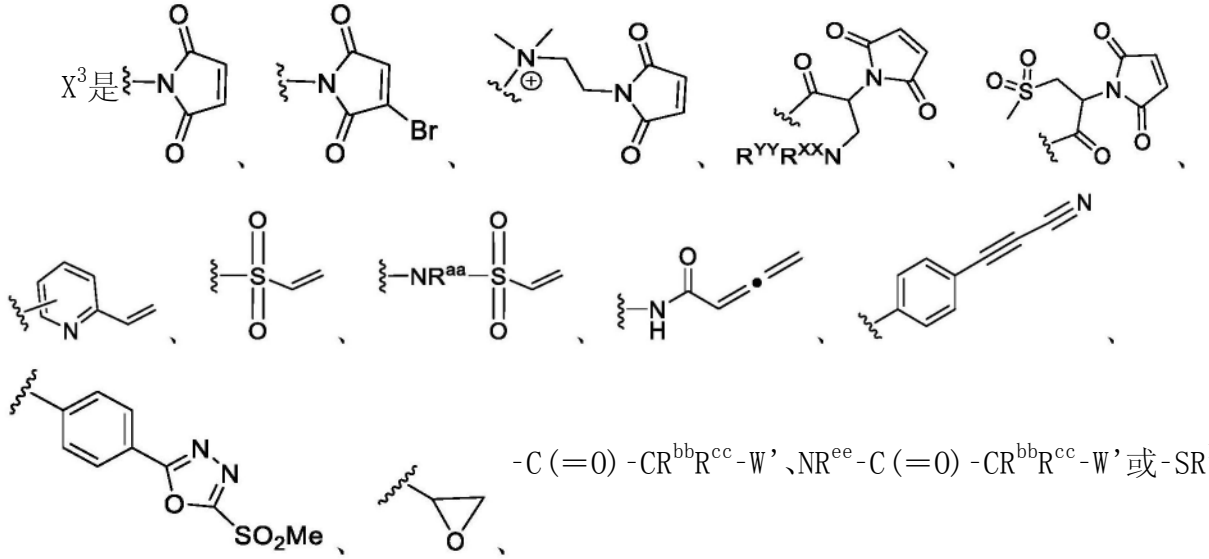


;

(iii)E是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且



、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10};

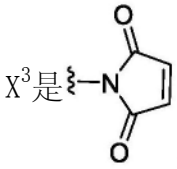
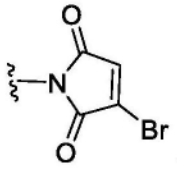
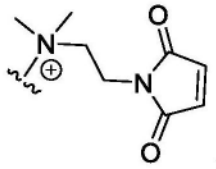
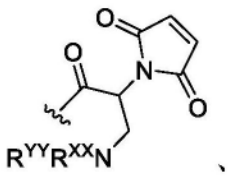
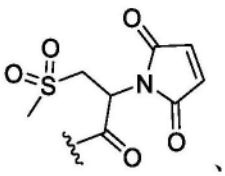
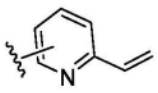
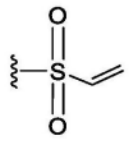
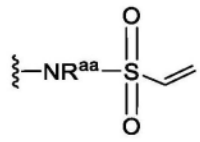
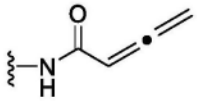
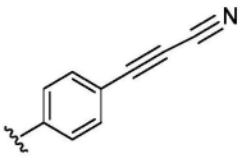
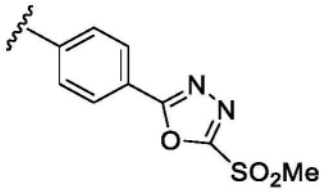
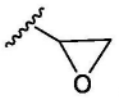
或

(iv)E是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^3;

Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

X^4是-NHC(=O)-;

n是2;m是2至6;

X^3是、、、、、、、、、、、、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

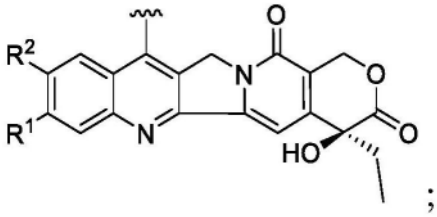
25.如权利要求10所述的化合物,其中所述化合物是选自表2的化合物中的任一者。

26.一种式III化合物或其药学上可接受的盐,

CBA—E'—A—Z'—L^1—D(式III)

其中:

D是由以下结构式表示:

;

R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

R^3是H或C_1-C_6烷基;

R^4是C_1-C_6烷基;

L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、X^1'-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

X^1'是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

L^2是亚苯基;

每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;

E'是-C(=O)-L^3-X^6-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^6的位点;

Y^1不存在、是-(CR^aR^bO)$_n$-或-($CR^aR^bCR^a'R^b'O$)$_m$-;

X^4是-NR^9C(=O)-或-C(=O)NR^9-;

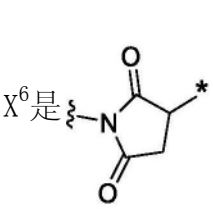
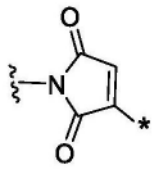
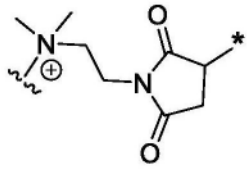
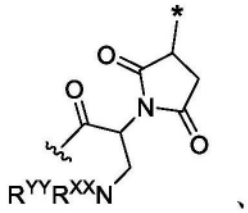
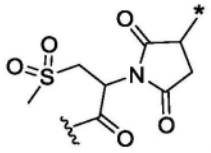
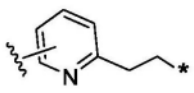
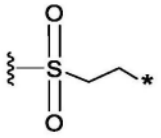
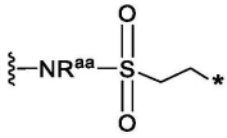
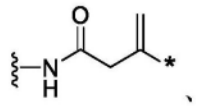
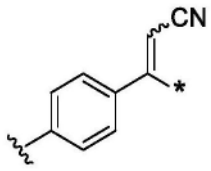
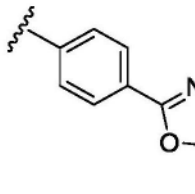
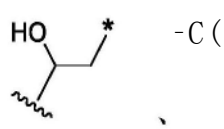
Y^2不存在、是-(CR^cR^dO)$_o$-或-($CR^cR^dCR^c'R^d'O$)$_p$-;

n、m、o和p各自独立地是1-10;

每个R^a、R^b、R^a'、R^b'、R^c、R^d、R^c'和R^d'独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

X^6是、、、、、、、、、、、、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{ee}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

R^9独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

CBA是细胞结合剂。

27.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)R^1是-H或-F;或

(ii)R^1是-F。

28.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-S(O)$_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-S(O_2)Et、甲基或乙基;

(ii)R^2是-F;

(iii)R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基;或

(iv)R^2是甲基。

29.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)R^1是-F并且R^2是-F;

(ii)R^1是甲基并且R^2是-F;或

(iii)R^1是-F并且R^2是-甲基。

30.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(ii)-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-,其中*是共价连接至A的位点;

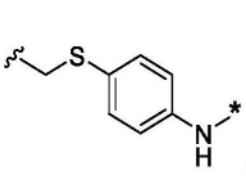
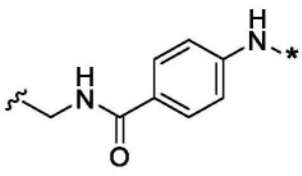
(iii)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(iv)-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*;

(v)-L^1-Z'-*是-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-X^1'-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点;

(vi)-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2O-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2S-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-S(O)CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*;

(vii)-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*,其中*是共价连接至A的位点;或

(viii)-L^1-Z'-*是或,其中*是共价连接至A的

位点。

31.如权利要求26所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

32.如权利要求26所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

33.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)A是包含2至8个氨基酸的肽;或

(ii)A是包含2至4个氨基酸的肽。

34.如权利要求33所述的化合物,其中:

(i)所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸;

(ii)所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸;或

(iii)所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

35.如权利要求26所述的化合物,其中A是-(AA^1)-$(AA^2)_{a1}$-*,其中*是连接至E'的点,AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

36.如权利要求35所述的化合物,其中:

(i)-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*;

(ii)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*;

(iii)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

-Ala-Ala-*、

-Ala-Val-*、

-Val-Ala-*

-Gln-Leu-*、

-Leu-Gln-*

-Ala-Ala-Ala-*、-Ala-Ala-Ala-Ala-*、-Gly-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Ala-Gly-*、-Gly-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Val-Gly-*、-Gly-Phe-Gly-Gly-*或

-Gly-Gly-Phe-Gly-*;(iv)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-

Ala-*、-L-Val-D-Ala-*

-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Val-Gly-*、-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Val-Gly-*、-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或-Gly-Gly-L-Phe-Gly-*;或(v)-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

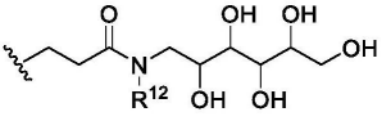
-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

37.如权利要求26所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

38.如权利要求26所述的化合物,其中E'被一个或多个多元醇取代。

39.如权利要求26所述的化合物,其中:

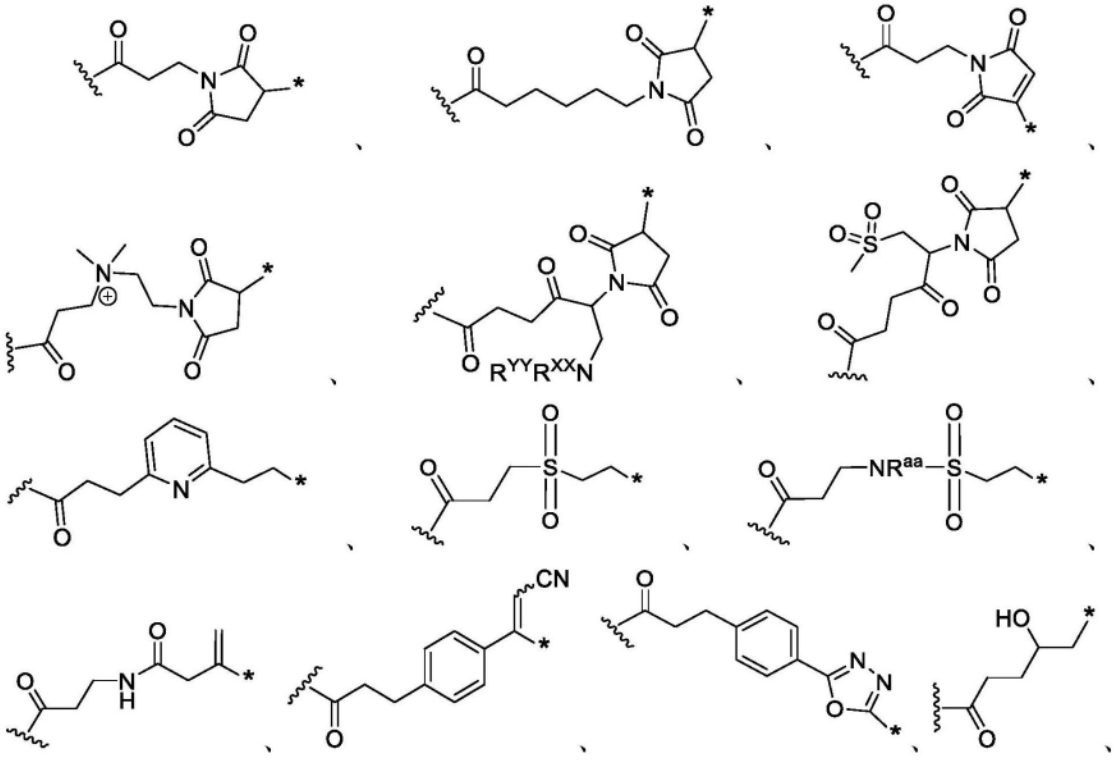
(i)多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3,X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-,Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代,并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;或

(ii)多元醇是 其中R^{12}是H或甲基。

40.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)E'是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*;

(ii)E'是



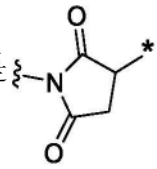
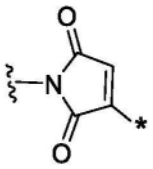
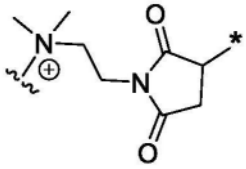
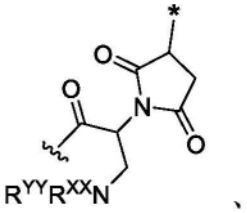
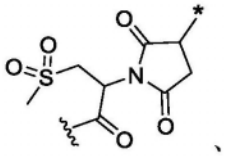
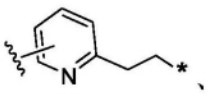
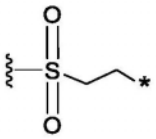
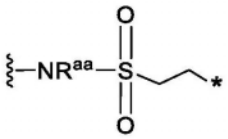
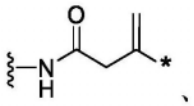
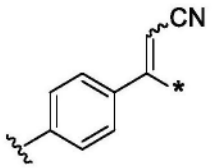
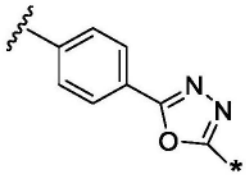
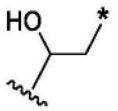
-$C(=O)CH_2CH_2$-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-$C(=O)CH_2CH_2$-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共

价连接至CBA的位点;

(iii)E'是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*;

Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

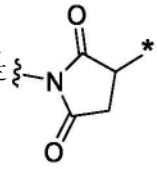
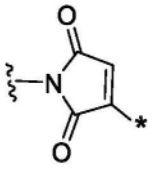
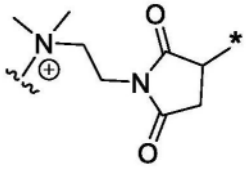
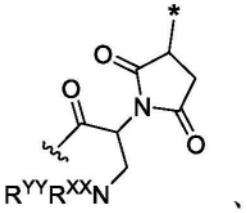
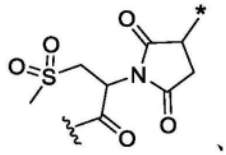
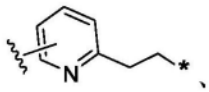
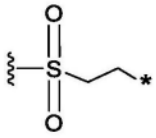
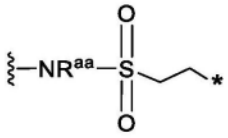
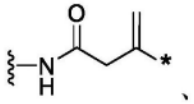
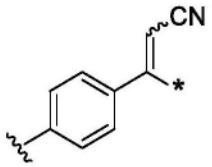
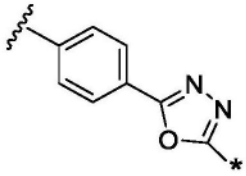
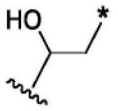
X^6是             -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;或

(iv)E'是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^6-*;

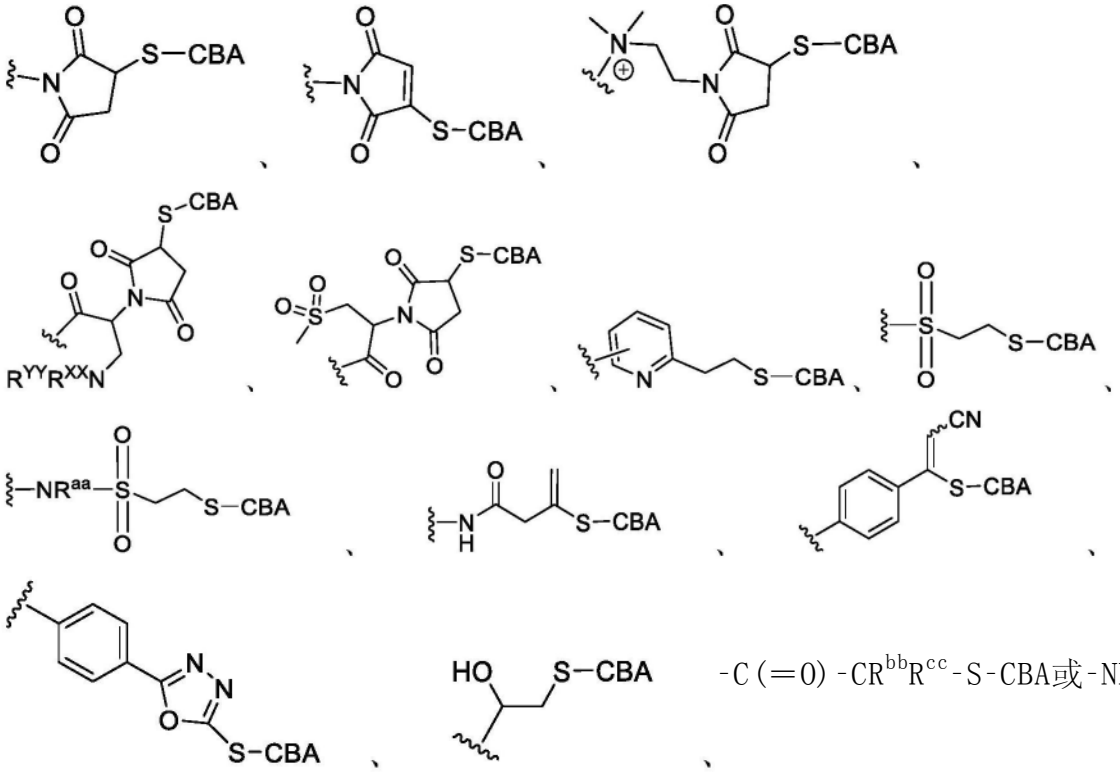
Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

X^4是-NHC(=O)-;

n是2;m是2至6;

X^6是             -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

41.如权利要求26所述的化合物,其中所述CBA包含与E'共价连接的-SH基团以提供



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA。

42.如权利要求26所述的化合物,其中CBA是抗体并且—E'—A—Z'—L^1—D是药物-接头结构,其中:

(i)每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内;

(ii)每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内;

(iii)每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在6至8的范围内;或

(iv)每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目是8。

43.如权利要求26所述的化合物,其中:

(i)所述CBA是抗体、单链抗体、特异性地结合于靶细胞的抗体片段、单克隆抗体、单链单克隆抗体或特异性地结合于靶细胞的单克隆抗体片段、嵌合抗体、特异性地结合于靶细胞的嵌合抗体片段、结构域抗体、特异性地结合于靶细胞的结构域抗体片段、probody、纳米抗体、hexabody、淋巴因子、激素、维生素、生长因子、集落刺激因子或营养物转运分子;

(ii)所述CBA结合于选自以下的靶细胞:肿瘤细胞、病毒感染细胞、微生物感染细胞、寄生虫感染细胞、自身免疫细胞、活化细胞、髓样细胞、活化T细胞、B细胞或黑素细胞;表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素、EFNA4、EGFR、EGFRviii、ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、

MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OX001L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞;或

(iii)所述细胞结合剂是抗叶酸盐受体抗体或其抗体片段、抗EGFR抗体或其抗体片段、抗CD33抗体或其抗体片段、抗CD19抗体或其抗体片段、抗Muc1抗体或其抗体片段、抗CD37抗体或其抗体片段、或抗EpCAM抗体或其抗体片段。

44.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

45.如权利要求44所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的用途,任选地,其中:

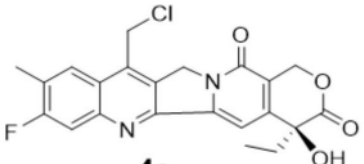
(i)所述癌症是淋巴瘤或白血病;

(ii)所述癌症是急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞白血病(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤;

(iii)所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌;或

(iv)所述癌症是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

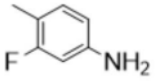
46.一种制备式4a化合物:



4a

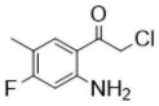
的方法,其包含以下步骤

(1)将式1a化合物:



1a

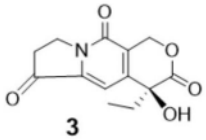
与氯乙腈反应以形成式2a化合物:



2a

；和

(2)将式2a化合物与式3化合物：



3

反应以形成式4a化合物。

喜树碱衍生物

[0001] 本申请是申请号为202080031665.2、申请日为2020年4月10日、名称为“喜树碱衍生物”的专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2019年4月26日提交的美国临时专利申请62/839,440、2019年7月17日提交的美国临时专利申请62/875,169和2020年2月18日提交的美国临时专利申请62/978,159的权益和优先权。前述申请中的每一者均通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表已以ASCII格式以电子方式提交并且由此通过引用整体并入。所述ASCII副本创建于2020年3月27日,命名为000219-0002-WO1_-_Sequence_Listing.txt并且大小为61,926字节。

技术领域

[0005] 本文公开了新型化合物,和其缀合物。更具体来说,本公开涉及新型喜树碱衍生物、其中间体、代谢物和缀合物和其药学上可接受的盐,其可用作药剂,特别是可用作抗增殖剂(抗癌剂)。

背景技术

[0006] 细胞结合剂-药物缀合物(包括抗体-药物缀合物(ADC))作为在多种异常细胞生长或增殖性疾病(例如癌症)中具有功效的一类强效药剂出现。细胞结合剂-药物缀合物(例如ADC)通常由三种不同要素构成:细胞结合剂(例如抗体);接头;和细胞毒性部分。

[0007] 喜树碱(CPT)是从原产于中国的树木喜树(Camptotheca acuminata/Camptotheca/Happy tree)的树皮和树干分离的五环生物碱。喜树碱抑制引起细胞死亡的拓扑异构酶I。由于喜树碱的细胞毒性机制和广谱抗肿瘤活性,已针对开发喜树碱的临床类似物进行了大量努力。然而,在生理学条件下的不良溶解性和无活性已限制了合适喜树碱类似物的临床开发。喜树碱和大多数其衍生物不可溶于水性缓冲液中。此外,呈活性内酯形式和无活性水解羧酸盐形式的喜树碱处于平衡状态,由此限制其治疗功效。

[0008] 需要具有增加的溶解性、效能、内酯稳定性和生物可用性的治疗有效喜树碱衍生物。

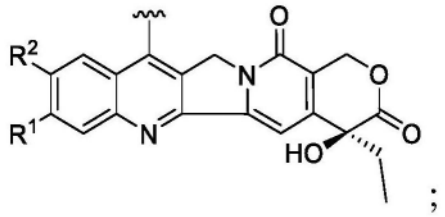
发明内容

[0009] 在一个方面,本发明提供了式I化合物或其药学上可接受的盐:

[0010] $Z—L^1—D$(式I)

[0011] 其中:

[0012] D是由以下结构式表示:

[0013] 

[0014] R^1是-F、-CH_3或-CF_3；

[0015] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环；

[0016] R^3是H或C_1-C_6烷基；

[0017] R^4是C_1-C_6烷基；

[0018] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z的位点；

[0019] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-；

[0020] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

[0021] L^2是亚苯基；

[0022] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[0023] Z是-H或-X^2；

[0024] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$；

[0025] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[0026] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代；并且

[0027] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[0028] 条件是如果R^1是F，则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z的位点；并且Z是-X^2；并且

[0029] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe，则-L^1-Z不能是-NH_2。

[0030] 在一些实施方案中，式I化合物具有进一步限制条件，即如果R^1是F并且R^2是-Me，则-L_1-Z不能是-CH_2OH。

[0031] 在一些实施方案中，R^1是-H或-F。在一些实施方案中，R^1是-F。在一些实施方案中，R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中，R^2是-F。在一些实施方案中，R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中，R^2是甲基。在一些实施方案中，R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中，R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中，R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0032] 在一些实施方案中，-L^1-Z是-H。在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H或-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H。在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中，-L^1-Z是甲基、乙基、丙基或丁基。

[0033] 在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_4亚烷基)-$N(R^6)_2$。在一些实施方案中，-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6。在一些实施方案中，-L^1-Z

是-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-$N(R^6)_2$。

[0034] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_3OH$、-$(CH_2)_4OH$、-CH_2OMe、-$(CH_2)_2OMe$、-$(CH_2)_3OMe$、-$(CH_2)_4OMe$、-CH_2SH、-$(CH_2)_2SH$、-$(CH_2)_3SH$、-$(CH_2)_4SH$、-CH_2SMe、-$(CH_2)_2SMe$、-$(CH_2)_3SMe$、-$(CH_2)_4SMe$、-CH_2NH_2、-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$或-$(CH_2)_4NH_2$。

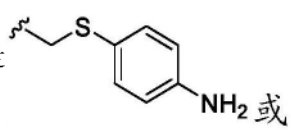
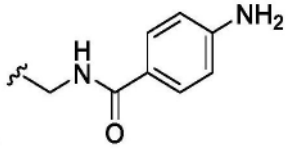
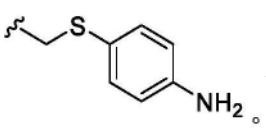
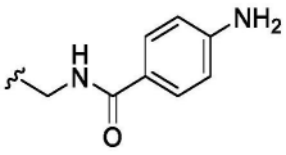
[0035] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。

[0036] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-$CH_2NHC(=O)CH_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OMe$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SMe$、-CH_2SCH_2OH、-$CH_2S(CH_2)_2OH$、-$CH_2S(CH_2)_3OH$、-$CH_2S(CH_2)_4OH$、-$CH_2S(CH_2)_5OH$、-CH_2SCH_2OMe、-$CH_2S(CH_2)_2OMe$、-$CH_2S(CH_2)_3OMe$、-$CH_2S(CH_2)_4OMe$、-$CH_2S(CH_2)_5OMe$、-CH_2SCH_2SH、-$CH_2S(CH_2)_2SH$、-$CH_2S(CH_2)_3SH$、-$CH_2S(CH_2)_4SH$、-$CH_2S(CH_2)_5SH$、-CH_2SCH_2SMe、-$CH_2S(CH_2)_2SMe$、-$CH_2S(CH_2)_3SMe$、-$CH_2S(CH_2)_4SMe$或-$CH_2S(CH_2)_5SMe$。

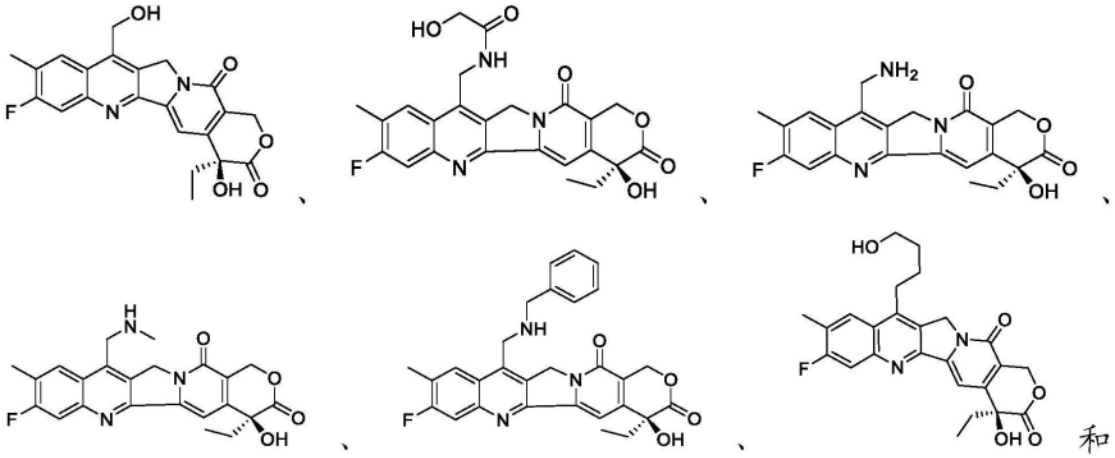
[0037] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^5是甲基。在一些实施方案中,每个R^5是苄基。

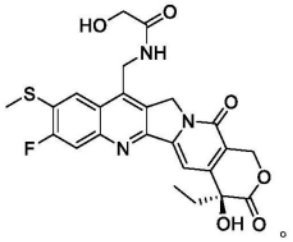
[0038] 在一些实施方案中,每个R^6独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^6独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^6是甲基。在一些实施方案中,每个R^6是苄基。

[0039] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是-OCH_2OH、-$O(CH_2)_2OH$、-$O(CH_2)_3OH$、-$O(CH_2)_4OH$、-SCH_2OH、-$S(CH_2)_2OH$、-$S(CH_2)_3OH$、-$S(CH_2)_4OH$、-$S(O)CH_2OH$、-$S(O)(CH_2)_2OH$、-$S(O)(CH_2)_3OH$、-$S(O)(CH_2)_4OH$、-$S(O)_2CH_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_3OH$、-$S(O)_2(CH_2)_4OH$、-OCH_2SMe、-$O(CH_2)_2SMe$、-$O(CH_2)_3SMe$、-$O(CH_2)_4SMe$、-SCH_2SMe、-$S(CH_2)_2SMe$、-$S(CH_2)_3SMe$、-$S(CH_2)_4SMe$、-$S(O)CH_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_3SMe$、-$S(O)(CH_2)_4SMe$、-$S(O)_2CH_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_3SMe$或-$S(O)_2(CH_2)_4SMe$。

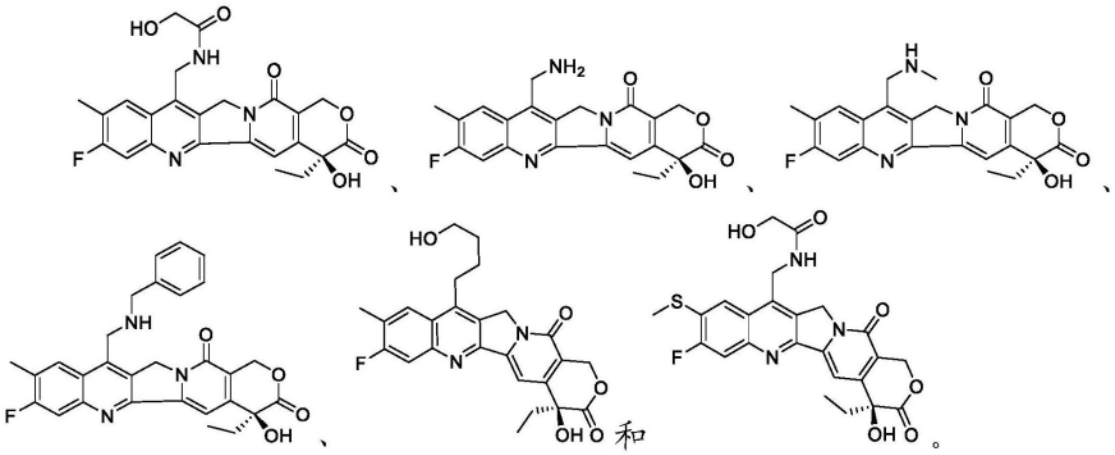
[0040] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是或。在一些实施方案中,-L^1-Z是。在一些实施方案中,-L^1-Z是。

[0041] 在一些实施方案中,所述化合物是选自以下的化合物中的任一者:

[0042] 

[0043] 

[0044] 在一些实施方案中,所述化合物是选自以下的化合物中的任一者:

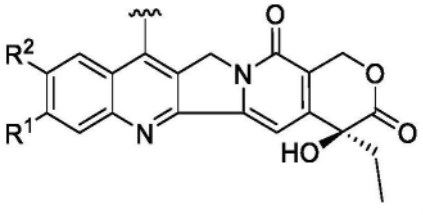
[0045] 

[0046] 在一些实施方案中,所述化合物是选自表1B的化合物中的任一者。在另一方面,本发明提供了式II化合物或其药学上可接受的盐:

[0047] E—A—Z'—L^1—D(式II)

[0048] 其中:

[0049] D是由以下结构式表示:

[0050] 

[0051] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[0052] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与

其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[0053] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0054] R^4是C_1-C_6烷基;

[0055] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[0056] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0057] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0058] L^2是亚苯基;

[0059] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0060] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[0061] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0062] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0063] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0064] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;并且

[0065] E是-C(=O)-L^3-X^3;

[0066] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^3的位点;

[0067] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0068] X^4是-NR^9C(=O)-或-C(=O)NR^9-;

[0069] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或--$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

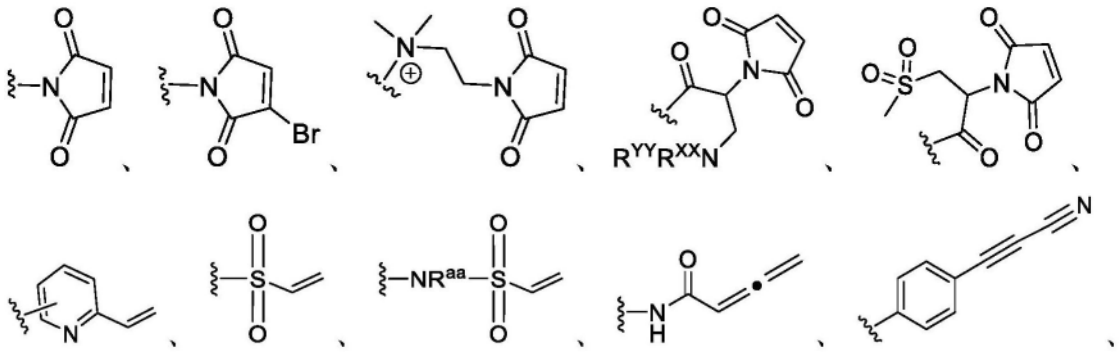
[0070] n、m、o和p各自独立地是1-10;

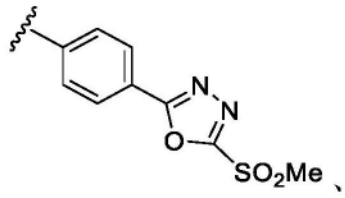
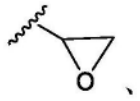
[0071] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0072] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[0073] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0074] X^3是



[0075]  、 、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10};

[0076] 每个W'独立地是-H、-$N(R^{gg})_2$、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、C_1-C_{10}炔基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或-$(CH_2CH_2O)_q$-R^{ff};

[0077] q是1至24;

[0078] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{ee}和R^{ff}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0079] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[0080] R^{gg}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基;并且

[0081] R^9和R^{10}各自独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[0082] 在一些实施方案中,R^1是-H或-F。在一些实施方案中,R^1是-F。在一些实施方案中,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中,R^2是-F。在一些实施方案中,R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0083] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0084] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-*。

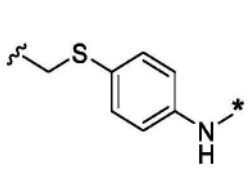
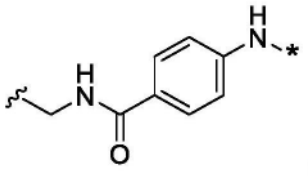
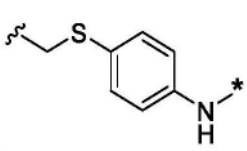
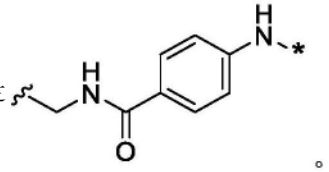
[0085] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。

[0086] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NH C(=O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*。

[0087] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^5是甲基。在一些实施方案中,每个R^5是苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^8是甲基。在一些实施方案中,每个R^8是苄基。

[0088] 在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-O-CH_2-NR^8-*$、$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-S-CH_2-NR^8-*$或$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-NR^8-*$。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-O-CH_2-NR^8-*$。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-S-CH_2-NR^8-*$。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-NR^8-*$。

[0089] 在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-OCH_2O-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_2O-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_3O-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_4O-CH_2-NH-*$、$-SCH_2O-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_2O-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_3O-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_4O-CH_2-NH-*$、$-S(O)CH_2O-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_2O-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_3O-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_4O-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2CH_2O-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_2O-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_3O-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_4O-CH_2-NH-*$、$-OCH_2S-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_2S-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_3S-CH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_4S-CH_2-NH-*$、$-SCH_2S-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_2S-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_3S-CH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_4S-CH_2-NH-*$、$-S(O)CH_2S-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_2S-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_3S-CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_4S-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2CH_2S-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_2S-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_3S-CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_4S-CH_2-NH-*$、$-OCH_2-NH-*$、$-O(CH_2)_2-NH-*$、$-O(CH_2)_3-NH-*$、$-O(CH_2)_4S-NH-*$、$-SCH_2-NH-*$、$-S(CH_2)_2-NH-*$、$-S(CH_2)_3-NH-*$、$-S(CH_2)_4-NH-*$、$-S(O)CH_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_2-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_3-NH-*$、$-S(O)(CH_2)_4-NH-*$、$-S(O)_2CH_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_2-NH-*$、$-S(O)_2(CH_2)_3-NH-*$或$-S(O)_2(CH_2)_4-NH-*$。

[0090] 在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是$-(C_1-C_6$亚烷基$)-X^1-L^2-Z'-*$。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是或。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是。在一些实施方案中,$-L^1-Z'-*$是。

[0091] 在本文中公开$-L^1-Z'-*$的多个实施方案中,*是共价连接至A的位点。

[0092] 在一些实施方案中,A是包含2至8个氨基酸的肽。在一些实施方案中,A是包含2至4个氨基酸的肽。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的每个氨基酸都是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[0093] 在一些实施方案中,A是$-(AA^1)-(AA^2)_{a1}-*$,其中*是共价连接至E的位点;AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[0094] 在一些实施方案中,$-AA^1-(AA^2)_{a1}-*$是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Ly s-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-

Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N^9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N^9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N^9-硝基-Arg-*、-N^9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Ar g-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Th r-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[0095] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

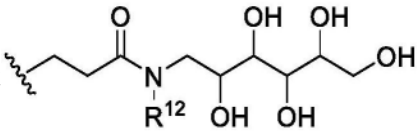
[0096] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-Ala-Ala-*、-Ala-Val-*、-Val-Al a-*、-Gln-Leu-*、-Leu-Gln-*、-Ala-Ala-Ala-*、-Ala-Ala-Ala-Ala-*、-Gly-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Ala-Gly-*、-Gly-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Val-Gly-*、-Gly-Phe-Gly-Gly-*或-Gly-Gly-Phe-Gly-*。

[0097] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-Ala-*、-L-Val-D-Ala-*、-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Al a-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-L-Val-Gl y-*、-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Val-Gly-*、-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或Gl y-Gly-L-Phe-Gly-*。

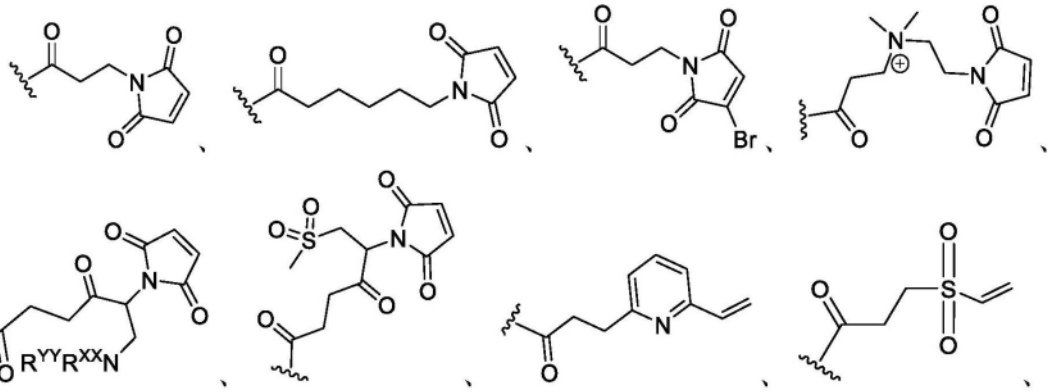
[0098] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-LAla-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[0099] 在本文中公开-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*的多个实施方案中,*是共价连接至E的位点。

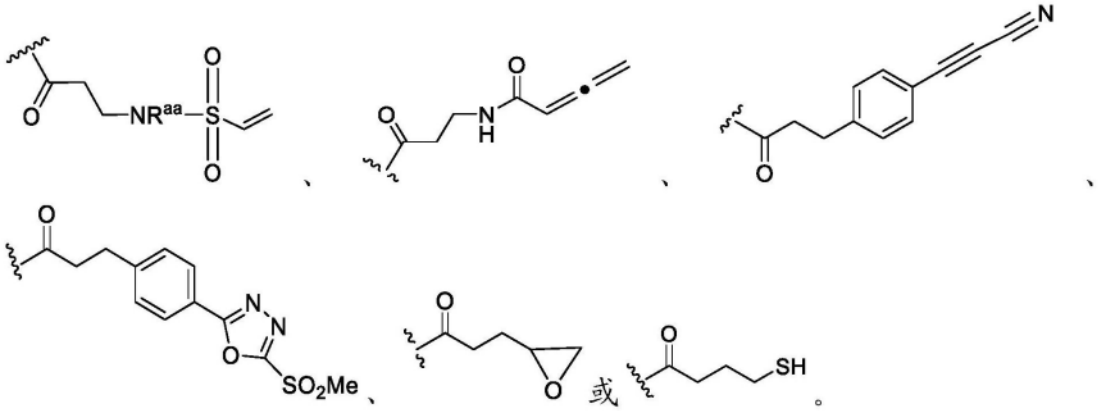
[0100] 在一些实施方案中,A被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中,E被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中,多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;其中:X^5是-NR^{12}C(=O)-或-C(=O)NR^{12}-;Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[0101] 在一些实施方案中,其中多元醇是其中R^{12}是H或甲基。

[0102] 在一些实施方案中,E是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3。在一些实施方案中,E是



[0103]

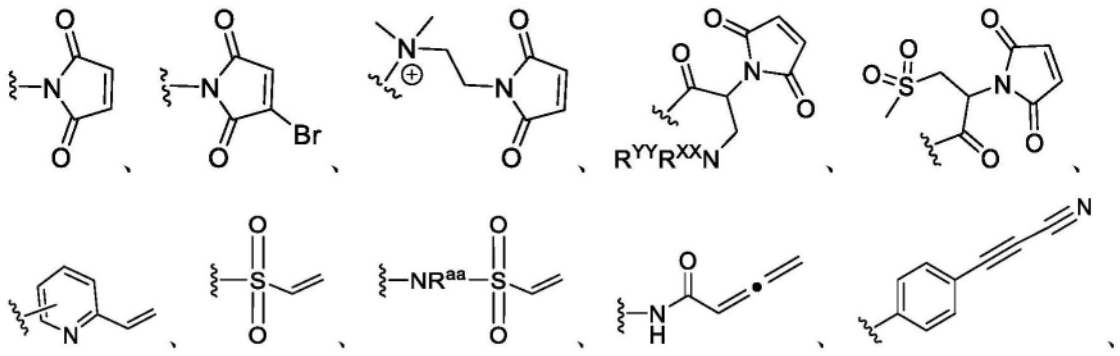


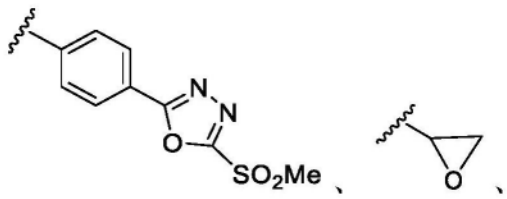
[0104] 在一些实施方案中,E是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

[0105] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0106] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[0107] X^3是



[0108]  -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

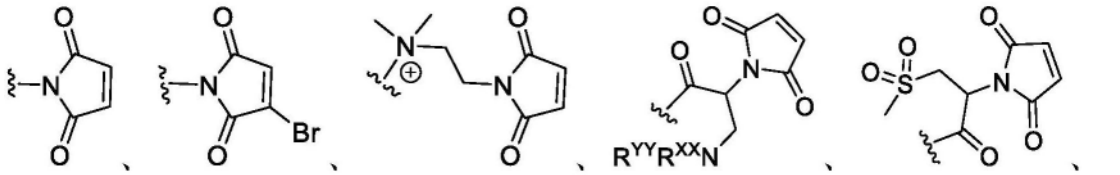
[0109] 在一些实施方案中,E是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^3;

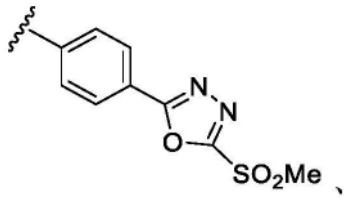
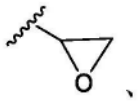
[0110] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[0111] X^4是-NHC(=O)-;

[0112] n是2;m是2至6;

[0113] X^3是



[0114] 、、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

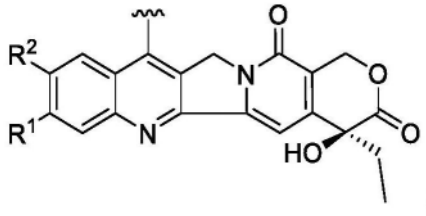
[0115] 在一些实施方案中,所述化合物是选自表2的化合物中的任一者。

[0116] 在另一方面,本发明提供了式III化合物或其药学上可接受的盐:

[0117] CBA—E'—A—Z'—L^1—D(式III)

[0118] 其中:

[0119] D是由以下结构式表示:

[0120] ;

[0121] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[0122] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[0123] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0124] R^4是C_1-C_6烷基;

[0125] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[0126] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0127] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0128] L^2是亚苯基;

[0129] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0130] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[0131] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0132] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、

C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0133] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0134] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;

[0135] E'是-C(=O)-L^3-X^6-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[0136] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^6的位点;

[0137] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0138] X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-;

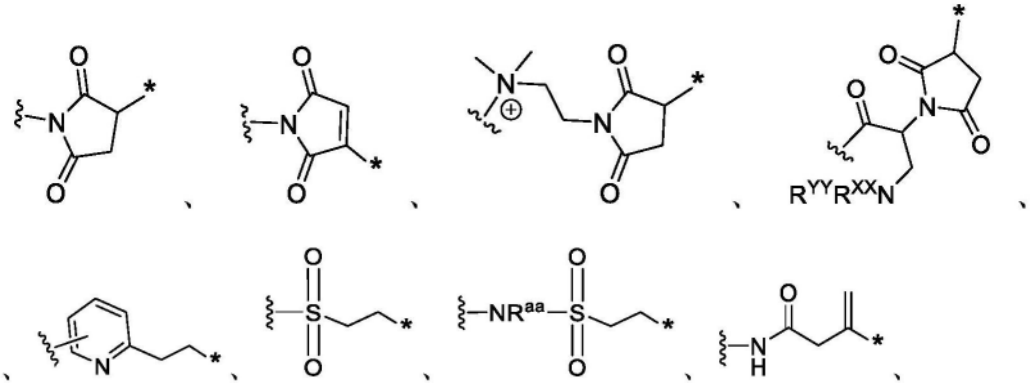
[0139] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

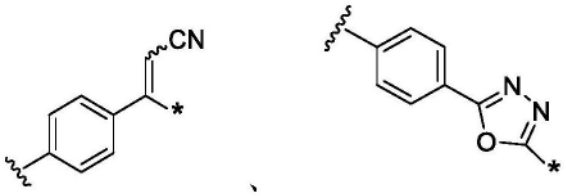
[0140] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[0141] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0142] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[0143] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0144] X^6是 

[0145]  -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*

或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[0146] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{ee}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0147] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[0148] R^9独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

[0149] CBA是细胞结合剂。

[0150] 在一些实施方案中,R^1是-H或-F。在一些实施方案中,R^1是-F。在一些实施方案中,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中,R^2是-F。在一些实施方案中,R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0151] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-

CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0152] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-。

[0153] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。

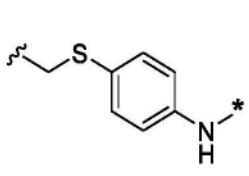
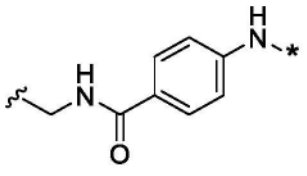
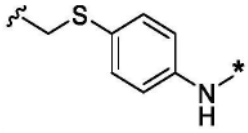
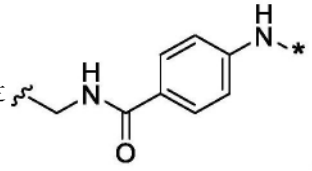
[0154] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$CH_2NHC(=O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*。

[0155] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^5是甲基。在一些实施方案中,每个R^5是苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^8是甲基。在一些实施方案中,每个R^8是苄基。

[0156] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0157] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)CH_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-S

$(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*。

[0158] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是 或。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是。

[0159] 在本文中公开-L^1-Z'-*的多个实施方案中,*是共价连接至A的位点。

[0160] 在一些实施方案中,A是包含2至8个氨基酸的肽。在一些实施方案中,A是包含2至4个氨基酸的肽。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的每个氨基酸都是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[0161] 在一些实施方案中,A是-(AA^1)-(AA^2)$_{a1}$-*,其中*是与E'的连接点,AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[0162] 在一些实施方案中,-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Ly s-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N^9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N^9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N^9-硝基-Arg-*、-N^9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Ar g-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Th r-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[0163] 在一些实施方案中,-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[0164] 在一些实施方案中,-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:-Ala-Ala-*、-Ala-Val-*、-Val-Al a-*-Gln-Leu-*、-Leu-Gln-*、-Ala-Ala-Ala-*、-Ala-Ala-Ala-Ala-*、-Gly-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Ala-Gly-*、-Gly-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Val-Gly-*、-Gly-Phe-Gly-Gly-*或-Gly-Gly-Phe-Gly-*。

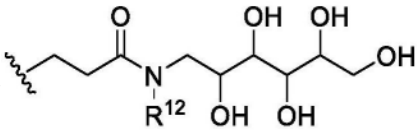
[0165] 在一些实施方案中,-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-

Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-Ala-*、-L-Val-D-Ala-*、-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Al a-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-L-Val-Gl y-*、-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Val-Gly-*、-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或Gl y-Gly-L-Phe-Gly-*。

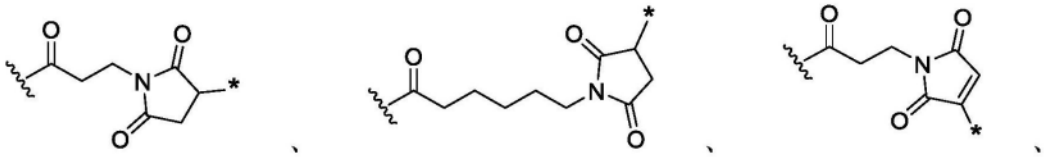
[0166] 在一些实施方案中，$-AA^1-(AA^2)_{a1}-*$是：-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[0167] 在本文中公开$-AA^1-(AA^2)_{a1}-*$的多个实施方案中，*是共价连接至E'的位点。

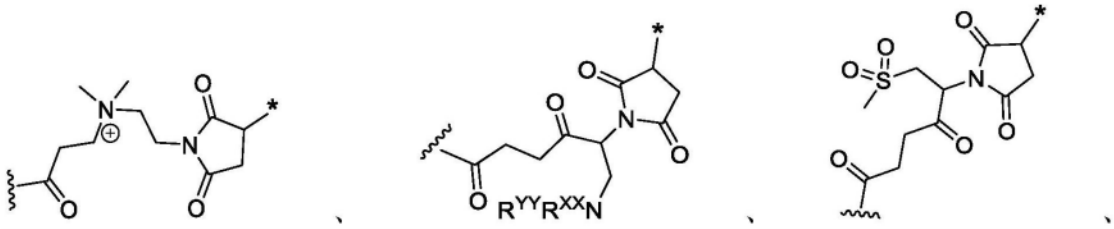
[0168] 在一些实施方案中，A被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中，E'被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中，多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3；其中：X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-；Y^3是-C_1-C_{10}烷基，其中Y^3被0-10个OH基团取代；并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[0169] 在一些实施方案中，多元醇是 其中R^{12}是H或甲基。

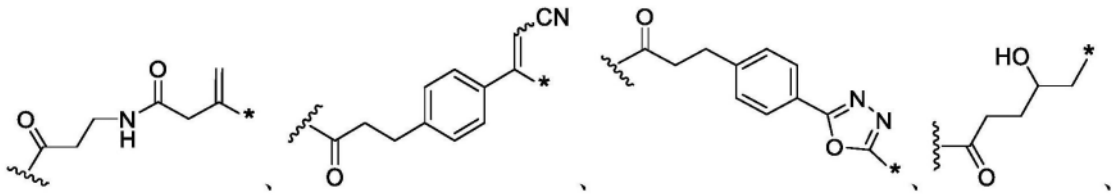
[0170] 在一些实施方案中，E'是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*。在一些实施方案中，E'是



[0171]



[0172]

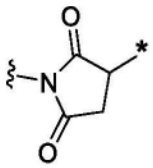
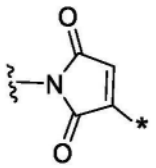
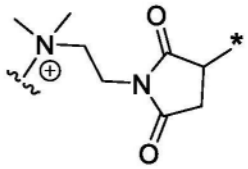
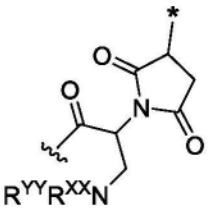
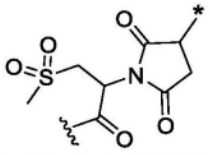
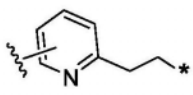
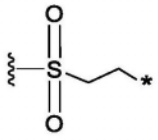
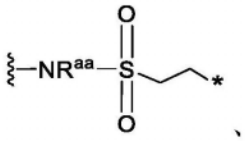
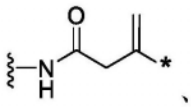


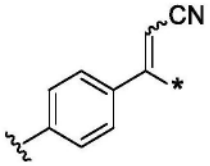
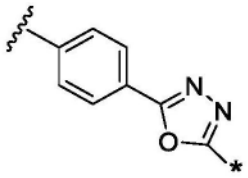
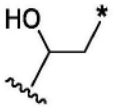
[0173] -C(=O)CH_2CH_2-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-C(=O)CH_2CH_2-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*；其中*是共价连接至CBA的位点。

[0174] 在一些实施方案中，E'是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*；

[0175] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-；

[0176] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[0177] X^6是         

[0178]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*

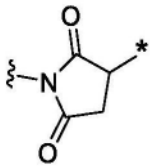
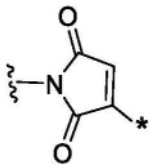
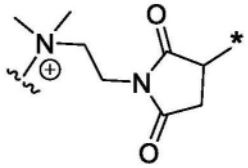
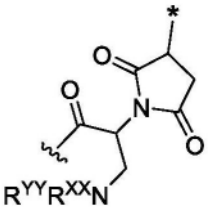
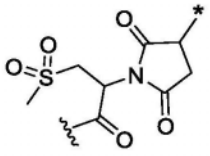
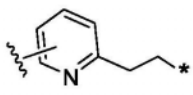
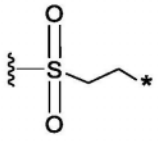
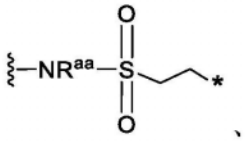
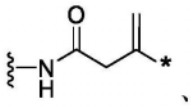
或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

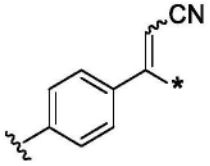
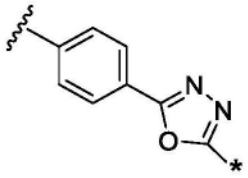
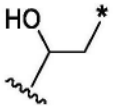
[0179] 在一些实施方案中,E'是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^6-*;

[0180] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[0181] X^4是-NHC(=O)-;

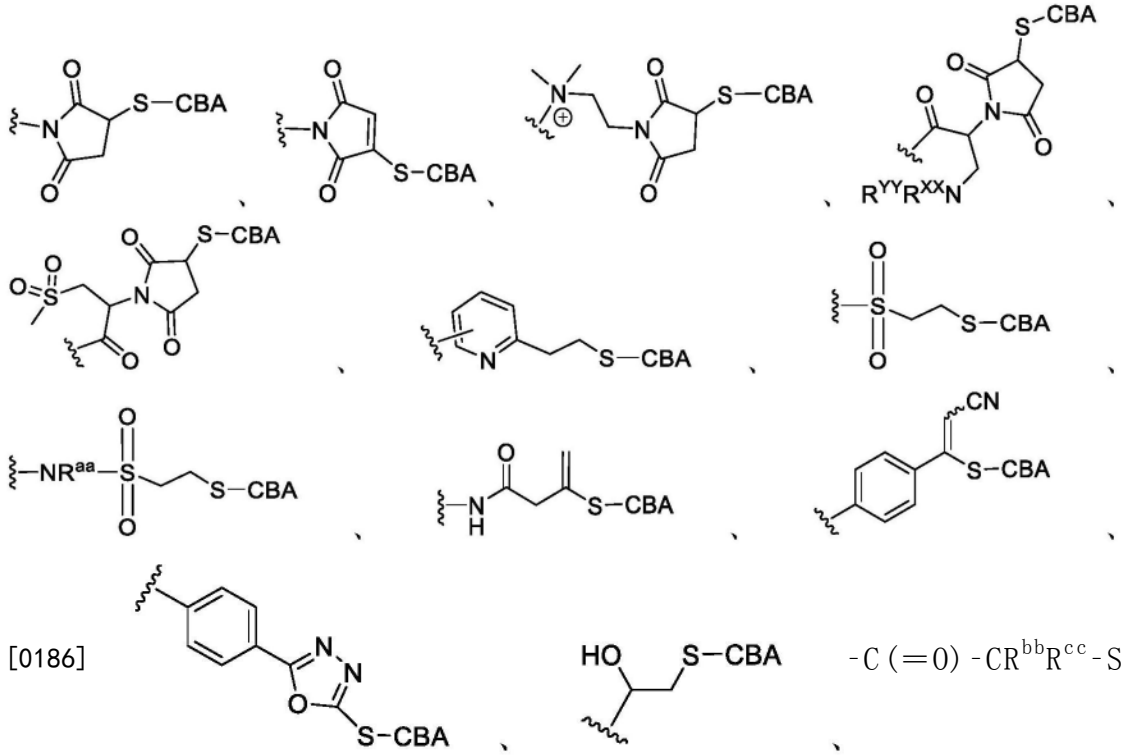
[0182] n是2;m是2至6;

[0183] X^6是         

[0184]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*

或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[0185] 在一些实施方案中,所述CBA包含与E'共价连接的-SH基团以提供



[0186]   -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA。

[0187] 在一些实施方案中,所述CBA是抗体并且—E'—A—Z'—L^1—D是药物-接头结构,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。

[0188] 在一些实施方案中,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。在一些实施方案中,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在6至8的范围内。在一些实施方案中,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目是8。

[0189] 在一些实施方案中,所述CBA是抗体、单链抗体、特异性地结合于靶细胞的抗体片段、单克隆抗体、单链单克隆抗体或特异性地结合于靶细胞的单克隆抗体片段、嵌合抗体、特异性地结合于靶细胞的嵌合抗体片段、结构域抗体、特异性地结合于靶细胞的结构域抗体片段、probody、纳米抗体、hexabody、淋巴因子、激素、维生素、生长因子、集落刺激因子或营养物转运分子。

[0190] 在一些实施方案中,所述CBA结合于选自以下的靶细胞:肿瘤细胞、病毒感染细胞、微生物感染细胞、寄生虫感染细胞、自身免疫细胞、活化细胞、髓样细胞、活化T细胞、B细胞或黑素细胞;表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素(Dysadherin)、EFNA4、EGFR、EGFRviii、ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OX001L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷

脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞。

[0191] 在一些实施方案中,所述细胞结合剂是抗叶酸盐受体抗体或其抗体片段、抗EGFR抗体或其抗体片段、抗CD33抗体或其抗体片段、抗EpCAM抗体或其抗体片段、抗CD19抗体或其抗体片段、抗Muc1抗体或其抗体片段、或抗CD37抗体或其抗体片段。

[0192] 本发明还包括一种组合物(例如药物组合物),其包含本文所述的本发明的细胞毒性化合物或缀合物和载体(药学上可接受的载体)。本发明化合物、缀合物或组合物适用于抑制哺乳动物(例如人类)的异常细胞生长或治疗其增殖性病症(例如癌症)、自身免疫病症、破坏性骨病症、感染性疾病、病毒性疾病、纤维化疾病、神经退行性病症、胰腺炎或肾脏疾病。

[0193] 本发明化合物、缀合物或组合物适用于治疗有需要的受试者的癌症。在一些实施方案中,所述癌症是淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中,所述癌症是急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)、套细胞白血病(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。在一些实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。在一些实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0194] 本发明还包括本发明的细胞毒性化合物、缀合物或组合物用于制造用于抑制哺乳动物(例如人类)的异常细胞生长或治疗其增殖性病症(例如癌症)、自身免疫病症、破坏性骨病症、感染性疾病、病毒性疾病、纤维化疾病、神经退行性病症、胰腺炎或肾脏疾病的药剂的用途。

[0195] 本发明化合物、缀合物或组合物适用于制造用于治疗有需要的受试者的癌症的药剂。在一些实施方案中,所述癌症是淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中,所述癌症是急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞白血病(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤。在一些实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。在一些实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞

肺癌。

附图说明

[0196] 图1描绘了喜树碱构建块的合成的第一部分。

[0197] 图2描绘了喜树碱构建块的合成的第二部分。

[0198] 图3描绘了侧链的合成的第一部分。

[0199] 图4描绘了侧链的合成的第二部分。

[0200] 图5描绘了喜树碱构建块偶联至侧链的第一部分。

[0201] 图6描绘了喜树碱构建块偶联至侧链的第二部分。

[0202] 图7描绘了喜树碱构建块偶联至侧链的第三部分。

[0203] 图8描绘了额外喜树碱代谢物的合成。

[0204] 图9描绘了喜树碱构建块与侧链的偶联。

[0205] 图10描绘了额外喜树碱化合物的合成。

[0206] 图11描绘了用于比较的化合物,其包括带有经由抗体的还原链间二硫化物连接的999部分的ADC的通用Ab-999结构。

[0207] 图12描绘了带有硫化物的化合物8c和其亚砜34a和砜34b的细胞毒性。

[0208] 图13描绘了小鼠中ML66-999的药代动力学。顶部图描绘在小鼠中施用后2min、1天和3天时间点处,mAb组分(平均值)和有效载荷组分的浓度(μg/mL)对时间的图。底部图描绘在小鼠中施用后2min、1天和3天时间点处,ADC的mAb组分(平均值)和保持生物活性(汇集样品)的浓度(μg/mL)对时间的图。

[0209] 图14描绘了小鼠中ML66-22a的药代动力学。顶部图描绘在小鼠中施用后2min、1天和3天时间点处,mAb组分(平均值)和有效载荷组分的浓度(μg/mL)对时间的图。底部图描绘在小鼠中施用后2min、1天和3天时间点处,ADC的mAb组分(平均值)和保持生物活性(汇集样品)的浓度(μg/mL)对时间的图。

[0210] 图15描绘了ADC针对Ag+和Ag-细胞的体外细胞毒性。含有在向小鼠中施用ML66-999后2min、1天或3天时服用的ADC的制剂(标准)或血清(汇集)中的ADC标准。

[0211] 图16描绘了ADC针对Ag+和Ag-细胞的体外细胞毒性。含有在向小鼠中施用ML66-22a后2min、1天或3天时服用的ADC的制剂(标准)或血清(汇集)中的ADC标准。

[0212] 图17描绘了HSC-2异种移植物模型中ADC的功效。给药是基于有效载荷(75μg/kg和250μg/kg基于抗体为约3mg/kg和约10mg/kg)。

[0213] 图18描绘了FaDu异种移植物模型中ADC的功效。给药是基于有效载荷(75μg/kg和250μg/kg基于抗体为约3mg/kg和约10mg/kg)。

[0214] 图19描绘了小鼠对ML66-999、ML66-22a和ML66-28a ADC的耐受性。

[0215] 图20描绘了H1703小鼠异种移植物模型中ADC的抗肿瘤活性。给药是基于有效载荷(75μg/kg和250μg/kg基于抗体为约3mg/kg和约10mg/kg)。

[0216] 图21描绘了在5000μg/kg有效载荷剂量(基于Ab组分为约200mg/kg)下非交叉反应性ADC的小鼠耐受性。Ab_F=人源化抗叶酸盐受体抗体。

具体实施方式

[0217] 为了可完全地理解本文所述的发明,阐述以下具体实施方式。虽然本发明将结合所列举的实施方案来描述,但应理解其不旨在将本发明局限于那些实施方案。相反,本发明旨在涵盖可包括于如权利要求所限定的本发明范围内的所有替代物、修改和等同物。本领域技术人员应认识到与本文所述的那些相似或等同的多种方法和材料,其可能用于本发明的实践。

[0218] 术语“本文中”是指整个申请。

[0219] 除非本文中另外定义,否则本申请所用的科学和技术术语应具有本发明所属领域的一般技术人员通常所理解的含义。一般来说,与本文所述的化合物、组合物和方法结合使用的命名法是本领域中众所周知并且通常使用的那些。

[0220] 应理解,除非明确地否认或不适当,否则本文所述的任何实施方案,包括在本发明的不同方面和本说明书的不同部分下描述的那些(包括仅在实施例中描述的实施方案)均可与本发明的一个或多个其他实施方案组合。实施方案的组合不限于经由多个从属权利要求所要求保护的那些特定组合。

[0221] 本文所用的化学术语是根据本领域中的常规用法使用,如通过“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”,Parker S.编,McGraw-Hill,San Francisco,C.A.(1985)所示例。

[0222] 本申请中所提及的所有上述和任何其他出版物、专利和公开专利申请均特定地通过引用并入本文。已通过引用并入本文的任何材料中的任何信息仅通过引用并入,达到不会在所述信息与本文所阐述的其他陈述和附图之间存在冲突的程度。如果存在所述冲突,则这种通过引用并入的材料中的任何这种冲突信息均未特定地通过引用并入本文,并且将以本说明书(包括其具体定义)为准。

[0223] 在整个本说明书中,措词“包含(comprise)”或例如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”的变化形式应理解为暗示包括所陈述的整数(或分量)或整数(或分量)组,但不排除任何其他整数(或分量)或整数(或分量)组。

[0224] 在整个本说明书中,在组合物被描述为具有、包括或包含(或其变化形式)特定组分的情况下,预期组合物还可基本上由所述的组分组成,或由所述的组分组成。类似地,在方法或工艺被描述为具有、包括或包含具体工艺步骤的情况下,所述工艺也可基本上由所述的工艺步骤组成,或由所述的工艺步骤组成。此外,应理解步骤的次序或关于执行某些动作的次序并不重要,只要本文所述的组合物和方法保持可操作即可。此外,两个或更多个步骤或动作可同时进行。

[0225] 术语“包括”用于表示“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0226] 如本文所用,“约”或“大约”是指在如本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受的误差范围内,这将部分地取决于所述值是如何测量或测定的,即测量系统的限制。

[0227] 除非本文中另外指示或清楚地与本文相抵触,否则术语“一个”和“一种”和“所述”和相似指示物在描述要素的情况下(尤其在以下权利要求书的情况下)的使用旨在解释为涵盖单数和复数。

[0228] 除非本文中另外清楚指示,否则如本文所用,术语“或”应理解为是指“和/或”。

[0229] 除非本文中另外指示,否则本文中阐述的值范围仅旨在充当个别地提及属于所述

范围的每个单独值的简写方法,并且每个单独值并入本说明书中,就如同其个别地在本文中叙述一般。除非本文中另外指示或另外清楚地与本文相抵触,否则本文所述的所有方法可以任何合适次序执行。除非另外规定,否则使用的任何和所有实施例,或本文所提供的示例性语言(例如,“诸如”)仅旨在更好地说明所述实施方案并且不对权利要求的范围构成限制。本说明书中的语言不应解释为指示任何未要求保护的要素是必需的。

[0230] 定义

[0231] 如本文所用,术语“烷基”或“直链或支链烷基”是指饱和直链或支链单价烃基。在优选实施方案中,直链或支链烷基具有三十个或更少的碳原子(例如,关于直链烷基为C_1-C_{30}并且关于支链烷基为C_3-C_{30}),并且更优选地二十个或更少的碳原子。甚至更优选地,直链或支链烷基具有十个或更少的碳原子(即,关于直链烷基为C_1-C_{10}并且关于支链烷基为C_3-C_{10})。在其他实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(即,关于直链烷基为C_1-C_6并且关于支链烷基为C_3-C_6)。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、-$CH_2CH(CH_3)_2$、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基)、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等。此外,如整个本说明书、实施例和权利要求书中所用的术语“烷基”旨在包括“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”,其中后者是指具有置换烃骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。如本文所用,(C_x-C_{xx})烷基或$C_{x\text{-}xx}$烷基是指具有x-xx数目的碳原子的直链或支链烷基。

[0232] 如本文所用,术语“亚烷基”是指饱和直链或支链二价烃基。在优选实施方案中,直链或支链亚烷基具有三十个或更少的碳原子(例如,关于直链亚烷基为C_1-C_{30}并且关于支链亚烷基为C_3-C_{30}),并且更优选地二十个或更少的碳原子。甚至更优选地,直链或支链亚烷基具有十个或更少的碳原子(即,关于直链亚烷基为C_1-C_{10}并且关于支链亚烷基为C_3-C_{10})。在其他实施方案中,直链或支链亚烷基具有六个或更少的碳原子(即,关于直链亚烷基为C_1-C_6并且关于支链亚烷基为C_3-C_6)。如本文所用,(C_x-C_{xx})亚烷基或$C_{x\text{-}xx}$亚烷基是指具有x-xx数目的碳原子的直链或支链亚烷基。

[0233] 术语“烯基”或“直链或支链烯基”是指具有两个至二十个碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即,碳碳双键)的直链或支链单价烃基,其中烯基包括具有“顺式”和“反式”取向或替代地“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)等。优选地,烯基具有两个至十个碳原子。更优选地,烷基具有两个至四个碳原子。

[0234] 术语“炔基”或“直链或支链炔基”是指具有两个至二十个碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即,碳碳三键)的直链或支链单价烃基。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、己炔基等。优选地,炔基具有两个至十个碳原子。更优选地,炔基具有两个至四个碳原子。

[0235] 术语“环状烷基”和“环烷基”可互换使用。如本文所用,所述术语是指饱和碳环的基团。在优选实施方案中,环烷基在其环结构中具有3至10个碳原子,并且更优选地在环结构中具有5至7个碳原子。在一些实施方案中,所述两个环可共同具有两个或更多个原子,例如所述环为“稠环”。合适的环烷基包括但不限于环庚基、环己基、环戊基、环丁基和环丙基。在一些实施方案中,环烷基是单环基团。在一些实施方案中,环烷基是二环基团。在一些实

施方案中,环烷基是三环基团。

[0236] 术语“环烷基烷基”是指被环烷基取代的上述烷基。

[0237] 术语“环状烯基”是指在环结构中具有至少一个双键的碳环基团。

[0238] 术语“环状炔基”是指在环结构中具有至少一个三键的碳环基团。

[0239] 如本文所用,术语“芳基”或“芳环”包括被取代或未被取代的单环芳族基团,其中所述环的每个原子都是碳。优选地,所述环是5至7元环,更优选地6元环。芳基包括但不限于苯基、苯酚、苯胺等。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的“多环基”、“多环”和“多环状”环系,其中两个或更多个原子是两个邻接环所共有,例如所述环是“稠环”,其中所述环中的至少一者是芳族,例如其他环可为环烷基、环烯基、环炔基或芳环。在一些优选实施方案中,多环具有2-3个环。在某些优选的实施方案中,多环系统具有两个环,其中两个环都是芳族。多环的每个环均可被取代或未被取代。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个碳原子,优选地5至7个。例如,芳基包括但不限于苯基、甲苯基、蒽基、芴基、茚基、甘菊环基和萘基,以及苯并稠合碳环部分,例如5,6,7,8-四氢萘基等。在一些实施方案中,芳基是单环芳族基团。在一些实施方案中,芳基是双环芳族基团。在一些实施方案中,芳基是三环芳族基团。

[0240] 术语“杂烷基”是指烷基,其中所述烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如O、S、N(例如-NH、-N(烷基)-)或其组合。杂烷基在所述杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面,杂烷基是C_1-C_{30}杂烷基。C_1-C_{30}杂烷基是指具有1至30个碳原子和1至15个杂原子的烷基。C_1-C_{30}杂烷基的实例包括但不限于醚(例如-CH_2-O-CH_3、-$(CH_2)_2$-O-CH_3、-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_2$-O-CH3、-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3CH_3$、CH_2-O-CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-$(CH_2)_3$-O-CH_3)、聚乙二醇(PEG)衍生物(例如-[$(CH_2)_2O$]$_{10}CH_2CH_3$)、硫醚(例如-CH_2-S-CH_3、-$(CH_2)_2$-S-CH_3、-$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、-($(CH_2)_2S$)$_{10}CH_2CH_3$)、-CH_2-S-S-CH_2、-$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_3CH_3$、CH_2-S-CH_2-S-CH_3、-CH_2-S-$(CH_2)_3$-S-CH_3)、胺(例如-CH_2-NH-CH_3、-$(CH_2)_2$-N(alkyl)-CH_3、-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_2CH_3$、-$(CH_2)_2$-N(alkyl)-$(CH_2)_3CH_3$、CH_2-NH-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-NH-$(CH_2)_3$-NH-CH_3)或其组合。本公开还涵盖C_1-C_{30}杂烷基,其中1至15个杂原子之一占据所述烷基的末端位置,例如在所述部分的末端位置中产生醇(即,OH)、硫醇(即,SH)或胺(例如-NH_2)。

[0241] 术语“杂烯基”是指如本文所定义的烯基,其中一个或多个碳原子已由例如O、S、N(例如-NH、-N(烷基)-)的杂原子代替。杂烯基在所述杂烯基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面,杂烯基是C_1-C_{30}杂烯基。C_1-C_{30}杂烯基是指具有1至30个碳原子和1至15个杂原子(例如1至10个杂原子或1至5个杂原子)的烯基。本公开还涵盖C_1-C_{30}杂烯基,其中1至15个杂原子之一占据所述烯基的末端位置,例如在所述部分的末端位置中产生醇(即,OH)、硫醇(即,SH)、胺(例如-NH_2)或亚胺(-C=N)。

[0242] 术语“杂炔基”是指如本文所定义的烯基,其中一个或多个碳原子已由例如O、S、N(例如-NH、-N(烷基)-)的杂原子代替。杂炔基在所述杂炔基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面,杂炔基是C_1-C_{30}杂炔基。C_1-C_{30}杂炔基是指具有1至30个碳原子和1至15个杂原子(例如1至10个杂原子或1至5个杂原子)的炔基。本公开还涵盖C_1-C_{30}杂炔基,其中1至15个杂原子之一占据所述炔基的末端位置,例如在所述部分的末端位置中产生醇(即,OH)、硫醇(即,SH)、胺(例如-NH_2)或腈(-C≡N)。

[0243] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”和“杂环(heterocyclic

ring)”是指3元至18元环、优选地3元至10元环、更优选地3元至7元环的被取代或未被取代的非芳环结构,其环结构包括至少一个杂原子,优选地一至四个杂原子,更优选地一或两个杂原子。在某些实施方案中,所述环结构可具有两个环。在一些实施方案中,所述两个环可共同具有两个或更多个原子,例如所述环是“稠环”。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。杂环描述于Paquette,Leo A.;“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968),特别是第1、3、4、6、7和9章;“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;以及J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。杂环的实例包括但不限于四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、噻噁烷、高哌嗪、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、高哌啶、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、氧氮杂卓、二氮杂卓、硫氮杂卓、2-吡咯啉、3-吡咯啉、吲哚啉、2H-吡喃、4H-吡喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、吡唑啉、二噻烷、二硫戊环、二氢吡喃、二氢噻吩、二氢呋喃、吡唑烷基咪唑啉、咪唑烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷和氮杂双环[2.2.2]己烷。螺部分也包括于此定义的范围内。其中环原子被氧代基(=O)部分取代的杂环基团的实例是嘧啶酮和1,1-二氧代-硫代吗啉。

[0244] 如本文所用,术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳环(heteroaromatic ring)”是指被取代或未被取代的芳族单环结构,优选地6元至18元环,优选地5元至7元环,更优选地5元至6元环,其环结构包括至少一个杂原子(例如O、N或S),优选地一至四个或一至三个杂原子,更优选地一或两个杂原子。当两个或更多个杂原子存在于杂芳基环中时,它们可为相同或不同的。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环的“多环基”、“多环”和“多环状”环系,其中两个或更多个环原子是两个邻接环所共有,例如所述环是“稠环”,其中所述环中的至少一者是杂芳族,例如其他环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳族和/或杂环基。在一些优选的实施方案中,多环杂芳基具有2-3个环。在某些实施方案中,优选的多环杂芳基具有两个环,其中两个环都是芳族。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选地在环中含有5至7个原子。例如,杂芳基包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、喹啉、嘧啶、吲嗪、吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、嘌啉、酞嗪、喹唑啉、咔唑、吩噁嗪、喹啉、嘌呤等。在一些实施方案中,杂芳基是单环芳族基团。在一些实施方案中,杂芳基是双环芳族基团。在一些实施方案中,杂芳基是三环芳族基团。

[0245] 在可能的情况下,杂环或杂芳基可为碳(碳连接)或氮(氮连接)连接的。举例来说而非限制,碳键结的杂环或杂芳基键结在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。

[0246] 举例来说而非限制,氮键结的杂环或杂芳基键结在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位,异吲哚或异吲哚啉的2位,吗啉的4位和咔唑或O-咔啉的9位。

[0247] 存在于杂芳基或杂环基中的杂原子包括被氧化形式,例如NO、SO和SO_2。

[0248] 在一些实施方案中,杂芳环是5至18元环。

[0249] 术语“卤基”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。在一些实施方案中,所述卤素是氟。在一些实施方案中,所述卤素是氯。在一些实施方案中,所述卤素是溴。在一些实施方案中,所述卤素是碘。如本文所用,术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其被一个或多个如本文所定义的卤基取代。所述卤代烷基可为单卤代烷基、二卤代烷基或多卤代烷基。单卤代烷基可具有一个氟、氯、溴或碘取代基。二卤代烷基或多卤代烷基可被两个或更多个相同卤原子或不同卤基的组合取代。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基(diflosoropropyl)、二氯乙基和二氯丙基。

[0250] 本文所用的术语“烷氧基”是指烷基-O-,其中烷基定义于上文中。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0251] 上文所述的烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、环状烷基、环状烯基、环状炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基可任选地被一个或多个(例如2、3、4、5、6个或更多个)取代基取代。

[0252] 除非明确陈述为“未被取代”,否则本文中对化学部分的提及应理解为还包括被取代变体。例如,对“烷基”或部分的提及暗含包括被取代和未被取代的变体。化学部分上的取代基的实例包括但不限于卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、烷硫基、酰氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、胍基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳基或杂芳基部分。

[0253] “任选的”或“任选地”是指后续描述的情形可能或可能不发生,使得本申请包括其中所述情形发生的情况和其中所述情形不发生的情况。例如,短语“任选地被取代的”是指非氢取代基可能或可能不存在于给定原子上,并且因此本申请包括其中存在非氢取代基的结构和其中不存在非氢取代基的结构。

[0254] 术语“被取代”是指具有代替一个或多个碳、氮、氧或硫原子上的氢的取代基的部分。应理解,“取代”或“被取代”包括暗含限制条件,即所述取代与被取代原子和取代基的允许价态一致,并且所述取代产生稳定化合物,例如所述化合物不会自发地经历例如通过重排、环化、消除等导致的转化。如本文所用,术语“被取代”预期包括有机化合物的所有可允许取代基。在一个广泛方面,可允许取代基包括有机化合物的无环和环状、分支和未分支、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。可允许取代基可为用于适当有机化合物的一者或多者并且相同或不同。出于本发明的目的,例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的满足杂原子价态的任何可允许取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、烷硫基、酰氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、胍基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。为了说明,单氟烷基是被一个氟取代基取代的烷基,并且二氟烷基是被两个氟取代基取代的烷基。应认识到,如果取代基上存在超过一个取代,则每个非氢取代基可为相同或不同的(除非另外规定)。

[0255] 如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一者或多者取代,则所述碳上

的一个或多个氢(在存在一些的程度上)可独立地和/或合起来被独立选择的任选的取代基代替。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一者或多者取代,则所述氮上的一个或多个氢(在存在一些的程度上)可各自被独立选择的任选的取代基代替。一种示例性取代基可被描绘为-NR'R",其中R'和R"与其所连接的氮原子一起可形成杂环。由R'和R"与其所连接的氮原子一起形成的杂环可部分地或完全地饱和。在一些实施方案中,所述杂环由3至7个原子组成。在其他实施方案中,所述杂环选自吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、吡啶基和噻唑基。

[0256] 本说明书可互换地使用术语"取代基"、"基团(radical)"和"基团(group)"。

[0257] 如果取代基的基团共同地被描述为任选地被取代基列表中的一者或多者取代,则所述基团可包括:(1)无法取代的取代基,(2)可取代的取代基,其未被任选的取代基取代,和/或(3)可取代的取代基,其被任选的取代基中的一者或多者取代。

[0258] 如果取代基被描述为任选地被多达特定数目的非氢取代基取代,则该取代基可(1)未被取代;或(2)被该特定数目的非氢取代基或被所述取代基上的多达最大数目的可取代位置(取较小者)取代。因此,例如,如果取代基被描述为任选地被多达3个非氢取代基取代的杂芳基,则具有少于3个可取代位置的任何杂芳基均将任选地被多达仅与所述杂芳基具有的可取代位置同样多的非氢取代基取代。在非限制性实例中,此类取代基可选自具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基、芳基、杂芳基、杂环基、卤素、胍盐[-NH(C=NH)NH_2]、-OR^{100}、$NR^{101}R^{102}$、-NO_2、-$NR^{101}COR^{102}$、-SR^{100}、由-SOR^{101}表示的亚砜、由-SO_2R^{101}表示的砜、磺酸酯基-SO_3M、硫酸酯基-OSO_3M、由-$SO_2NR^{101}R^{102}$表示的磺酰胺、氰基、叠氮基、-COR^{101}、-$OCOR^{101}$、-$OCONR^{101}R^{102}$和聚乙二醇单元(-OCH_2CH_2)$_nR^{101}$,其中M是H或阳离子(例如Na^+或K^+);R^{101}、R^{102}和R^{103}各自独立地选自H,具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元(-OCH_2CH_2)$_n$-R^{104}(其中n是整数1至24),具有6至10个碳原子的芳基,具有3至10个碳原子的杂环和具有5至10个碳原子的杂芳基;并且R^{104}是H或具有1至4个碳原子的直链或支链烷基,其中所述基团中由R^{100}、R^{101}、R^{102}、R^{103}和R^{104}表示的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基任选地被独立地选自卤素、-OH、-CN、-NO_2和具有1至4个碳原子的未被取代的直链或支链烷基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6个或更多个)取代基取代。优选地,用于上文所述的任选地被取代的烷基、烯基、炔基、环状烷基、环状烯基、环状炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基的取代基包括卤素、-CN、-$NR^{102}R^{103}$、-CF_3、-OR^{101}、芳基、杂芳基、杂环基、-SR^{101}、-SOR^{101}、-SO_2R^{101}和-SO_3M。

[0259] 关于由如前一段落中所指示的-SOR^{101}表示的亚砜,涵盖两种光学异构体(在亚砜基团的硫原子处的R和S构型)。

[0260] 基团中的碳原子数目在本文中可由前缀"C_{x-xx}"或"C_x-C_{xx}"指定,其中x和xx是整数。例如,"C_{1-4}烷基"或"C1-C4烷基"是具有1至4个碳原子的烷基。

[0261] 术语"化合物"或"细胞毒性化合物"、"细胞毒性二聚体"和"细胞毒性二聚体化合物"可互换使用。它们旨在包括如下化合物,其结构或式子或任何衍生物已公开于本发明中或者其结构或式子或任何衍生物已通过引用并入。该术语还包括本发明中公开的所有式子的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、盐(例如,药学上可接受的盐)和前药以及前药盐。该术语还包括前述任一者的任何溶剂化物、水合物和多晶型物。在本申请中描述的本发明的某些方面,具体叙述"立体异构体"、"几何异构体"、"互变异

构体”、“溶剂化物”、“代谢物”、“盐”“前药”、“前药盐”、“缀合物”、“缀合物盐”、“溶剂化物”、“水合物”或“多晶型物”不应解释为在其中使用术语“化合物”而未叙述这些其他形式的本发明的其他方面旨在省略这些形式。

[0262] 如本文所用,术语“缀合物”是指连接至细胞结合剂的本文所述化合物或其衍生物。

[0263] 术语“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠特性的分子,而术语“非手性”是指在其镜像配偶体上可重叠的分子。

[0264] 术语“立体异构体”是指如下化合物,其具有相同化学组成和连接性,但其原子在空间中的不同取向无法通过绕单键旋转而互变。

[0265] 术语“非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可根据高分辨率分析程序如结晶、电泳和色谱法来分离。

[0266] 术语“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,其彼此是不可重叠镜像。

[0267] 本文所使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及Eliel,E.和Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds,”John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明化合物可含有非对称或手性中心,并且因此以不同立体异构体形式存在。预期本发明化合物的所有立体异构体形式构成本发明的一部分,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和位阻异构体,以及其混合物,例如外消旋混合物。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有使平面-偏振光的平面旋转的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示所述分子绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指示所述化合物使平面-偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示所述化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。关于给定化学结构,这些立体异构体是相同的,只是其彼此为镜像。特定立体异构体也可称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可在化学反应或过程中不具有立体选择或立体特异性的情况下存在。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,其缺乏光学活性。

[0268] 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒相互转变的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移实现的相互转变,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键结电子的重组实现的相互转变。

[0269] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟碱酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐“甲磺酸盐”、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))、碱金属(例如,钠和钾)盐、碱土金属(例如,镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可涉及包括另一种分子,例如乙酸盐离子、丁二酸盐离子或其他抗衡离子。

所述抗衡离子可为使亲本化合物上的电荷稳定化的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐可在其结构中具有超过一个带电原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0270] 如果本发明化合物为碱,则所需药学上可接受的盐可通过本领域中可获得的任何合适方法制备,例如用例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸等的无机酸,或用例如乙酸、顺丁烯二酸、丁二酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖酸(例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、α羟基酸(例如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如对甲苯磺酸或乙烷磺酸)等的有机酸处理游离碱。

[0271] 如果本发明化合物为酸,则所需药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备,例如用例如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等的无机或有机碱处理游离酸。合适盐的说明性实例包括但不限于源于例如甘氨酸和精氨酸的氨基酸、氨水、伯胺、仲胺和叔胺和例如哌啶、吗啉和哌嗪的环状胺的有机盐,以及源于钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0272] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指如下化合物,其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂,例如水、异丙醇、丙酮、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺二氯甲烷、2-丙醇等。所述化合物的溶剂化物或水合物容易通过向所述化合物中添加至少一摩尔当量的羟基溶剂(例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇或水)以产生亚胺部分的溶剂化或水合来制备。

[0273] 短语“药学上可接受”指示所述物质或组合物必须在化学上和/或在毒物学上与构成制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0274] 术语“离去基团”是指在取代或置换期间离去的带电或不带电部分的基团。所述离去基团是本领域中众所周知的并且包括但不限于卤素、酯、烷氧基、羟基、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、腈、叠氮化物、氨基甲酸酯、二硫化物、硫酯、硫醚和重氮化合物。

[0275] 术语“反应性酯”是指具有可容易置换的离去基团的酯,所述离去基团可容易与胺基团反应以形成酰胺键。反应性酯的实例包括但不限于N-羟基丁二酰亚胺酯、N-羟基磺基丁二酰亚胺酯、硝基苯基(例如,2或4-硝基苯基)酯、二硝基苯基(例如,2,4-二硝基苯基)酯、磺基-四氟苯基(例如,4磺基-2,3,5,6-四氟苯基)酯或五氟苯基酯。

[0276] 术语“反应性基团”是指可与位于另一分子(例如细胞结合剂或细胞毒性化合物)上的部分反应以形成共价键的基团。反应性基团包括但不限于胺反应性基团和硫醇反应性基团。

[0277] 术语“胺反应性基团”是指可与胺基团反应以形成共价键的基团。示例性胺反应性基团包括但不限于反应性酯基、酰基卤、磺酰基卤化物、酰亚胺酯或反应性硫酯基。在某些实施方案中,所述胺反应性基团是反应性酯基。在一个实施方案中,所述胺反应性基团是N-羟基丁二酰亚胺酯或N-羟基磺基-丁二酰亚胺酯。

[0278] 术语“硫醇反应性基团”是指可与硫醇(-SH)基团反应以形成共价键的基团。示例性硫醇反应性基团包括但不限于顺丁烯二酰亚胺、卤基乙酰基、卤基乙酰胺、乙烯基砜、乙烯基磺酰胺或乙烯基吡啶。在一个实施方案中,所述硫醇反应性基团是顺丁烯二酰亚胺。

[0279] 术语“双官能交联剂”、“双官能接头”或“交联剂”是指具有两个反应性基团的修饰剂;所述反应性基团之一能够与细胞结合剂反应,而另一者与细胞毒性化合物反应以使所述两个部分连接在一起。所述双官能交联剂是本领域中众所周知的(参见例如Isalm和Dent Bioconjugation第5章,第218-363页,Groves Dictionaries Inc.New York,1999)。例如,使得能够经由硫醚键连接的双官能交联剂包括N-丁二酰亚胺基-4-(N-顺丁烯二酰亚胺基甲基)-环已烷-1-甲酸酯(SMCC)以引入顺丁烯二酰亚胺基,或N-丁二酰亚胺基-4-(碘乙酰基)-氨基苯甲酸酯(SIAB)以引入碘乙酰基。在细胞结合剂上引入顺丁烯二酰亚胺基或卤基乙酰基的其他双官能交联剂是本领域中众所周知的(参见美国专利申请2008/0050310、20050169933,可获自Pierce Biotechnology Inc.P.O.Box117,Rockland,IL 61105,USA)并且包括但不限于双顺丁烯二酰亚胺基聚乙二醇(BMPEO)、$BM(PEO)_2$、$BM(PEO)_3$、N-(β-顺丁烯二酰亚胺基丙氧基)丁二酰亚胺酯(BMPS)、γ-顺丁烯二酰亚胺基丁酸N-丁二酰亚胺酯(GMBS)、ε-顺丁烯二酰亚胺基已酸N-羟基丁二酰亚胺酯(EMCS)、5-顺丁烯二酰亚胺基戊酸NHS、HBVS、N-丁二酰亚胺基-4-(N-顺丁烯二酰亚胺基甲基)-环已烷-1-羧基-(6-酰氨基已酸酯)(其为SMCC的“长链”类似物(LC-SMCC))、间顺丁烯二酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基丁二酰亚胺酯(MBS)、4-(4-N-顺丁烯二酰亚胺基苯基)-丁酸酰肼或HCl盐(MPBH)、N-丁二酰亚胺基3-(溴乙酰氨基)丙酸酯(SBAP)、N-丁二酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、κ-顺丁烯二酰亚胺基十一酸N-丁二酰亚胺酯(KMUA)、N-丁二酰亚胺基4-(对顺丁烯二酰亚胺基苯基)-丁酸酯(SMPB)、丁二酰亚胺基-6-(β-顺丁烯二酰亚胺基丙酰氨基)已酸酯(SMPH)、丁二酰亚胺基-(4-乙烯基磺酰基)苯甲酸酯(SVSB)、二硫代双顺丁烯二酰亚胺基乙烷(DTME)、1,4-双顺丁烯二酰亚胺基丁烷(BMB)、1,4双顺丁烯二酰亚胺基-2,3-二羟基丁烷(BMDB)、双顺丁烯二酰亚胺基已烷(BMH)、双顺丁烯二酰亚胺基乙烷(BMOE)、磺基丁二酰亚胺基4-(N-顺丁烯二酰亚胺基-甲基)环已烷-1-甲酸酯(磺基-SMCC)、磺基丁二酰亚胺基(4-碘-乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-SIAB)、间顺丁烯二酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基磺基丁二酰亚胺酯(磺基-MBS)、N-(γ-顺丁烯二酰亚胺基丁酰基氧基)磺基丁二酰亚胺酯(磺基-GMBS)、N-(ε-顺丁烯二酰亚胺基已酰基氧基)磺基丁二酰亚胺酯(磺基-EMCS)、N-(κ-顺丁烯二酰亚胺基十一酰基氧基)磺基丁二酰亚胺酯(磺基-KMUS)和磺基丁二酰亚胺基4-(对顺丁烯二酰亚胺基苯基)丁酸酯(磺基-SMPB)。

[0280] 异双官能交联剂是具有两个不同反应性基团的双官能交联剂。含有胺反应性N-羟基丁二酰亚胺基(NHS基团)和羰基反应性肼基两者的异双官能交联剂也可用于使本文所述的细胞毒性化合物与细胞结合剂(例如,抗体)连接。此类市售异双官能交联剂的实例包括丁二酰亚胺基6-肼基烟碱酰胺丙酮腙(SANH)、丁二酰亚胺基4-肼基对苯二甲酸酯盐酸盐(SHTH)和丁二酰亚胺基肼烟碱酸酯盐酸盐(SHNH)。带有酸不稳定键的缀合物也可使用本发明的带有肼的苯二氮杂卓衍生物来制备。可使用的双官能交联剂的实例包括丁二酰亚胺基-对甲酰基苯甲酸酯(SFB)和丁二酰亚胺基-对甲酰基苯氧基乙酸酯(SFPA)。

[0281] 使得能够经由二硫键使细胞结合剂与细胞毒性化合物连接的双官能交联剂是本领域中已知的并且包括N-丁二酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SPP)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB)以引入二硫代吡啶基。可用于引入二硫基的其他双官能交联剂是本领域中已知的并且公开于美国专利6,

913,748、6,716,821和美国专利公开20090274713和20100129314中,其均通过引用并入本文。或者,还可使用引入硫醇基的交联剂,例如2-亚氨基硫杂戊环、高半胱氨酸硫内酯或S-乙酰基丁二酸酐。

[0282] 如本文所定义,术语“接头”、“接头部分”或“连接基团”是指使例如细胞结合剂和细胞毒性化合物的两个基团连接在一起的部分。通常,所述接头在连接其所连接的两个基团的条件下基本上呈惰性。双官能交联剂可包含两个反应性基团,在接头部分的每个末端处一个基团,以致一个反应性基团可首先与细胞毒性化合物反应以提供带有所述接头部分和第二反应性基团的化合物,所述第二反应性基团然后可与细胞结合剂反应。或者,所述双官能交联剂的一个末端可首先与细胞结合剂反应以提供带有接头部分和第二反应性基团的细胞结合剂,其然后可与细胞毒性化合物反应。所述连接部分可含有允许在特定位点处释放所述细胞毒性部分的化学键。合适的化学键是本领域中众所周知的并且包括二硫键、硫醚键、酸不稳定键、光不稳定键、肽酶不稳定键和酯酶不稳定键(参见例如美国专利5,208,020;5,475,092;6,441,163;6,716,821;6,913,748;7,276,497;7,276,499;7,368,565;7,388,026和7,414,073)。优选是二硫键、硫醚和肽酶不稳定键。可用于本发明的其他接头包括不可切割接头,例如详细描述于美国公开第20050169933号中的那些,或描述于US2009/0274713、US2010/01293140和WO 2009/134976中的带电接头或亲水性接头,所述公开中每一者均明确地通过引用并入本文,所述公开中每一者均明确地通过引用并入本文。

[0283] 术语“自消解接头”是指当远程位点被活化时将允许细胞毒性化合物的释放的接头。在某些实施方案中,所述接头包含对氨基苄基单元。在一些这样的实施方案中,对氨基苄基醇经由酰胺键连接至氨基酸单元,并且在苄基醇与药物之间产生氨基甲酸酯、甲基氨基甲酸酯或碳酸酯(Hamann等人(2005)Expert Opin.Ther.Patents(2005)15:1087-1103)。在一些实施方案中,所述接头包含对氨基苯甲氧基羰基(PAB)。自消解接头的其他实例包括但不限于在电子上类似于PAB基团的芳族化合物,例如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物(美国专利第7,375,078号;Hay等人(1999)Bioorg.Med.Chem.Lett.9:2237)和邻氨基苄基缩醛或对氨基苄基缩醛。在一些实施方案中,可使用在酰胺键水解时经受环化的间隔子,例如被取代和未被取代的4-氨基丁酸酰胺(Rodrigues等人(1995)Chemistry Biology 2:223)、被适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环系(Storm等人(1972)J.Amer.Chem.Soc.94:5815)和2-氨基苯基丙酸酰胺(Amsberry等人(1990)J.Org.Chem.55:5867)。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接是可适用于ADC的自消解接头的另一实例(Kingsbury等人(1984)J.Med.Chem.27:1447)。

[0284] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸或非天然存在的氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸由NH_2-C(R^{aa}'R^{aa})-C(=O)OH表示,其中R^{aa}和R^{aa}'各自独立地是H,任选地被取代的具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,芳基,杂芳基或杂环基,或者R^{aa}和N末端氮原子可合起来形成杂环(例如,如在脯氨酸中)。术语“氨基酸残基”是指当一个氢原子从氨基酸的胺和/或羧基末端去除时的相应残基,例如-NH-C(R^{aa}'R^{aa})-C(=O)-。

[0285] 术语“肽”是指通过肽(酰胺)键连接的氨基酸单体的短链。在一些实施方案中,所述肽含有2至20个氨基酸残基。在其他实施方案中,所述肽含有2至10个或2至8个氨基酸残基。在其他实施方案中,所述肽含有2至5个氨基酸残基。如本文所用,当肽是本文所述的细胞毒性剂或接头中由氨基酸的特定序列表示的一部分时,所述肽可沿两个方向连接至所述

细胞毒性剂或所述接头的剩余部分。

[0286] 术语“阳离子”是指具有正电荷的离子。所述阳离子可为单价(例如,Na^+、K^+等)、二价(例如,Ca^{2+}、Mg^{2+}等)或多价(例如,Al^{3+}等)。优选地,所述阳离子是单价。

[0287] 术语“抗体”是指免疫球蛋白分子,其经由所述免疫球蛋白分子的可变区内的至少一个抗原识别位点识别并且特异性地结合于靶标,例如蛋白质、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质或前述各物的组合。如本文所用,术语“抗体”涵盖完整多克隆抗体、完整单克隆抗体、抗体片段(例如Fab、Fab’、$F(ab')_2$和Fv片段)、单链Fv(scFv)突变体、多特异性抗体(例如双特异性抗体、双互补位抗体等)、多价抗体(例如具有三个、四个或更多个抗原结合位点的三价、四价等抗体)嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、包含抗体的抗原决定部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其他被修饰的免疫球蛋白分子,只要所述抗体展现所需生物活性即可。抗体基于其重链恒定域的身份(分别称为α、δ、ε、γ和μ)可为免疫球蛋白的五种主要类别中的任一者:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,或其亚类(同种型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。免疫球蛋白的不同类别具有不同且众所周知的亚基结构和三维构型。抗体可为裸的或缀合于其他分子,例如毒素、放射性同位素等。如本文所用,“抗体”还包括可活化抗体(例如probody)。可活化是指当可活化抗体呈被抑制、被掩蔽、完整或未切割状态(即,第一构象)时,可活化抗体展现第一水平的与靶标的结合,并且在未抑制、未掩蔽和/或切割状态(即,第二构象)下展现第二水平的与靶标的结合,其中所述第二水平的靶标结合大于所述第一水平的结合。

[0288] 在一些实施方案中,抗体是非天然存在的抗体。在一些实施方案中,抗体从天然组分纯化。在一些实施方案中,抗体是重组产生的。在一些实施方案中,抗体是通过杂交瘤产生的。

[0289] 术语“抗体片段”是指完整抗体的一部分并且是指完整抗体的抗原决定可变区。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab’、$F(ab')_2$和F_v片段、线性抗体、单链抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体(例如双特异性、双互补位)。术语抗体的“抗原结合片段”包括抗体中保持特异性地结合于抗原的能力的一个或多个片段。已显示抗体的抗原结合功能可通过全长抗体的某些片段执行。涵盖于术语抗体的“抗原结合片段”内的结合片段的实例包括(但不限于):(i)Fab片段,即由V_L、V_H、C_L和C_{H1}结构域组成的单价片段(例如,通过木瓜蛋白酶消化的抗体产生三个片段:两个抗原结合Fab片段和一个不结合抗原的Fc片段);(ii)单链Fab(scFab),即由V_L、V_H、C_L和C_{H1}结构域组成的片段,其中C_L和V_H结构域经由接头肽连接;(iii)$F(ab')_2$片段,即包含由铰链区的二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段(例如,通过胃蛋白酶消化的抗体产生两个片段:二价抗原结合$F(ab')_2$片段和不结合抗原的pFc’片段)和其相关F(ab’)单价单元;(iv)F_d片段,其由V_H和C_{H1}结构域组成(即,重链中包括于Fab中的该部分);(v)由抗体单臂的V_L和V_H结构域组成的F_v片段,和相关二硫化物连接的F_v;(vi)dAb(结构域抗体)或sdAb(单结构域抗体)片段(Ward等人,Nature 341:544-546,1989),其由V_H结构域组成;(vii)分离的互补决定区(CDR);(viii)单链可变片段(scFv),即由经由接头肽连接的V_H和V_L结构域组成的片段;和(ix)四价抗体,其可包括多种形式(结构),由此所述抗体包含4个抗原结合位点。

[0290] 术语“单克隆抗体”是指牵涉于单一抗原决定子或表位的高度特异性识别和结合中的均质抗体群体。这与多克隆抗体形成对照,多克隆抗体通常包括针对不同抗原决定子

的不同抗体。术语“单克隆抗体”涵盖完整和全长单克隆抗体,以及抗体片段(例如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、F_v)、单链(scFv)突变体、包含抗体部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其他被修饰的免疫球蛋白分子。此外,“单克隆抗体”是指以多种方式制得的此类抗体,所述方式包括但不限于通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物。

[0291] 术语“人源化抗体”是指非人类(例如鼠类)抗体的形式,所述形式是含有最小非人类(例如鼠类)序列的特异性免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其片段。通常,人源化抗体是其中来自互补决定区(CDR)的残基由来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种(例如小鼠、大鼠、兔、仓鼠)的CDR的残基代替的人类免疫球蛋白(Jones等人,Nature 321:522-525,1986;Riechmann等人,Nature 332:323-327,1988;Verhoeyen等人,Science 239:1534-1536,1988)。

[0292] 在一些情况下,人类免疫球蛋白的F_v框架区(FR)残基用来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种的抗体中的相应残基代替。所述人源化抗体可通过F_v框架区中和/或所代替非人类残基内额外残基的取代进一步修饰以细化和优化抗体特异性、亲和力和/或能力。一般来说,人源化抗体将包含至少一个并且通常两个或三个可变结构域中的基本上全部,所述可变结构域含有全部或基本上全部的对应于非人类免疫球蛋白的CDR区,而全部或基本上全部FR区是人类免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体还可包含免疫球蛋白恒定区或结构域(F_c)(通常,人类免疫球蛋白的恒定区或结构域)的至少一部分。用于产生人源化抗体的方法的实例描述于美国专利5,225,539和5,639,641,Roguska等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91(3):969-973,1994;和Roguska等人,Protein Eng.9(10):895-904,1996(均通过引用并入本文)。在一些实施方案中,“人源化抗体”是表面重塑抗体。在一些实施方案中,“人源化抗体”是CDR移植抗体。

[0293] 术语抗体的“可变区”是指抗体轻链的可变区或抗体重链的可变区,单独或组合。重链和轻链的可变区各自由四个通过三个互补决定区(CDR)(也称为高变区)连接的框架区(FR)组成。每个链中的CDR通过FR紧密地保持在一起并且与来自另一链的CDR一起促进形成抗体的抗原结合位点。存在至少两种用于测定CDR的技术:(1)基于交叉物种序列变异性的方法(即,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda Md.);和(2)基于抗原-抗体复合物的结晶学研究的方法(Al-lazikani等人,J.Molec.Biol.273:927-948,1997)。此外,这两种方法的组合有时在本领域中用于测定CDR。

[0294] 当提及可变结构域中的残基(大约是轻链的残基1-107和重链的残基1-113)时,通常使用Kabat编号系统(例如Kabat等人,Sequences of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。

[0295] 如Kabat中的氨基酸位置编号是指在Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991)(通过引用并入本文)中用于抗体的汇编的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统。使用这种编号系统,实际线性氨基酸序列可含有较少或额外氨基酸,其对应于可变结构域的FR或CDR的缩短或插入其中。例如,重链可变结构域可包括在H2的残基52后面的单一氨基酸插入(根据Kabat的残基52a)和在重链FR残基82后面插入的残基(例如,根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。残基的Kabat编号可针对给定抗体通过

在所述抗体的序列的同源区处与“标准”Kabat编号序列比对来测定。Chothia反而提及结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917,1987)。当使用Kabat编号惯例编号时Chothia CDR-H1环的末端在H32与H34之间变化,取决于所述环的长度。这是因为Kabat编号方案将插入置于H35A和H35B处—如果35A和35B均不存在,则所述环在32处结束;如果仅35A存在,则所述环在33处结束;如果35A和35B均存在,则所述环在34处结束。AbM高变区表示在Kabat CDR与Chothia结构环之间的折衷,并且通过Oxford Molecular的AbM抗体模型化软件使用。

[0296]

环	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 编号)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 编号)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H9S-H102	H95-H102	H95-H102

[0297] EU指数或如Kabat或EU编号方案中的EU指数是指基于Edelman等人,1969,Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85(通过引用并入本文)的人类IgG1 Eu抗体的编号系统。

[0298] 术语“人类抗体”是指由人类产生的抗体,或使用本领域中已知的任何技术制得的具有对应于由人类产生的抗体的氨基酸序列的抗体。在某些实施方案中,所述人类抗体不具有非人类序列。人类抗体的这种定义包括完整或全长抗体,或其抗原结合片段。

[0299] 术语“嵌合抗体”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列是源自两种或更多种物种的抗体。通常,轻链和重链的可变区对应于源自具有所需特异性、亲和力和能力的一种哺乳动物物种(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗体的可变区,而恒定区与源自另一物种(通常是人类)的抗体中的序列同源以避免或减少在该物种(例如人类)中引发免疫反应的概率。在某些实施方案中,嵌合抗体可包括包含至少一种人类重和/或轻链多肽的抗体或其抗原结合片段,例如包含鼠类轻链和人类重链多肽的抗体。

[0300] 术语“表位”或“抗原决定子”在本文中可互换使用并且是指抗原中能够由特定抗体识别并且特异性地结合的所述部分。当所述抗原是多肽时,表位可由连续氨基酸和通过蛋白质的三重折叠并置的非连续氨基酸形成。由连续氨基酸形成的表位在蛋白质变性时通常保持,而通过三重折叠形成的表位在蛋白质变性时通常丧失。表位通常包括呈独特空间构形的至少3个并且更通常地至少5个或8-10个氨基酸。

[0301] “结合亲和力”通常是指在分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的合计强度。除非另外指示,否则如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可由解离常数(K_d)或半最大有效浓度(EC_{50})表示。亲和力可通过本领域中已知的常见方法,包括本文所述的那些来测量。低亲和力抗体一般缓慢地结合抗

原并倾向于快速地解离,而高亲和力抗体一般更快结合抗原并倾向于保持更久结合。本领域中已知多种测量结合亲和力的方法,其中任一者均可用于本发明的目的。本文描述特定说明性实施方案。

[0302] “特异性地结合”一般是指抗体经由其抗原结合结构域结合于表位,并且所述结合使得所述抗原结合结构域与所述表位之间需要一些互补性。根据这种定义,与抗体将结合于随机、无关表位相比,当抗体更快速地经由其抗原结合结构域结合于一个表位时,所述抗体被称为“特异性地结合”于该表位。术语“特异性”在本文中用于限定特定抗体结合于特定表位时的相关亲和力。例如,抗体“A”可被认为与抗体“B”相比对给定表位具有较高特异性,或与抗体“A”对相关表位“D”的特异性相比,抗体“A”可被称为以较高特异性结合于表位“C”。

[0303] 如本文所用,术语“免疫缀合物”、“缀合物”或“ADC”是指连接至细胞结合剂(例如抗体或其抗原结合片段)的化合物或其衍生物。

[0304] 术语“半胱氨酸工程化抗体”包括具有通常未存在于抗体轻链或重链的给定残基处的至少一个Cys的抗体。所述Cys也可称为“工程化Cys”,可使用任何常规分子生物学或重组DNA技术(例如,通过用Cys的编码序列代替在靶标残基处的非Cys残基的编码序列)工程化。例如,如果原始残基是具有编码序列5'-UCU-3'的Ser,则所述编码序列可突变(例如,通过定点突变诱发)为5'-UGU-3',其编码Cys。在某些实施方案中,本发明的Cys工程化抗体在重链中具有工程化Cys。在某些实施方案中,工程化Cys在重链的CH3结构域中或附近。在某些实施方案中,工程化Cys在重链的残基442处(EU/OU编号)。C442残基可经由C442残基的游离硫醇基,例如经由与细胞毒性药物的硫醇反应剂(例如,顺丁烯二酰亚胺基)反应而与所述细胞毒性药物/剂缀合。

[0305] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中的生理学病状,其中细胞群体的特征在于不受调控的细胞生长。“肿瘤”和“赘瘤”是指由于过度细胞生长或增殖而产生的一种或多种细胞,其为良性(非癌性)或恶性(癌性),包括癌前病变。

[0306] 癌症的实例包括子宫内膜癌、肺癌(例如非小细胞肺癌)、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。在某些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌、结肠直肠癌、胃癌或胰腺癌。在某些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌(鳞状细胞、非鳞状细胞、腺癌或大细胞未分化癌)、结肠直肠癌(腺癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质肿瘤、原发性结肠直肠淋巴瘤、平滑肌肉瘤或鳞状细胞癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。在某些实施方案中,癌症是淋巴瘤和白血病。在某些实施方案中,癌症的实例包括AML、CML、ALL(例如B-ALL)、CLL、骨髓增生异常综合征、母细胞性浆细胞样DC赘瘤(BPDCN)白血病、B细胞淋巴瘤(包括非霍奇金淋巴瘤(NHL))、前体B细胞成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤和成熟B细胞赘瘤(例如B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL))、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)(包括低级、中间级和高级FL)、皮肤滤泡中心淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤(MALT类型、淋巴结和脾类型)、毛细胞白血病(HCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、伯基特淋巴瘤、浆细胞瘤、浆细胞骨髓瘤、移植后淋巴增殖性病症、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)和霍奇金白血病(HL)。在某些实施方案

中,所述癌症是BPDCN白血病。在某些实施方案中,所述癌症是ALL。在其他实施方案中,所述癌症是AML。

[0307] 术语“受试者”是指将成为特定治疗的接受者的任何动物(例如哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长类动物、啮齿动物等。通常,术语“受试者”、“患者”和“个体”在本文中关于人类受试者可互换使用。

[0308] 术语“药物组合物”是指呈允许活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对将施用所述组合物的受试者具有不可接受的毒性的额外组分的制剂。此种组合物可为无菌的。

[0309] 如本文所用,“治疗有效量”是足以进行特定陈述目的的化合物或组合物的量。施用一次剂量未必可出现完全治疗作用,而可能仅在施用一系列剂量之后才发生。特定“治疗有效量”将取决于例如受试者的年龄、体重和医学疾患,以及施用方法和选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。“治疗有效量”可关于所陈述的目的凭经验并且以常规方式测定。

[0310] 如本文所用,术语“治疗(treating)”、“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”包括以改进或稳定化受试者的疾患的方式逆转、降低或阻止疾患的症状、临床征象或潜在病理学。如本文所用,并且如本领域中充分理解,“治疗”是一种用于获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。有益或所需结果包括但不限于与疾患相关的一种或多种症状或疾患的预防、减轻、改善或进展减慢、疾病程度的削弱、疾病的稳定化状态、延迟或减慢疾病进展、疾病状态的改善或缓和以及缓解(部分或全部),无论可检测抑或不可检测。“治疗”还可意味着与未接受治疗的情况下的预期生存期相比,延长生存期。

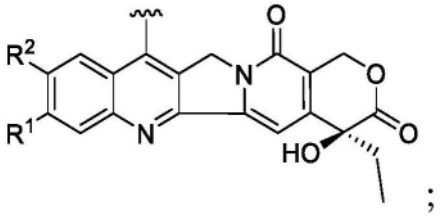
[0311] 化合物

[0312] 在一个方面,本发明提供了式I化合物或其药学上可接受的盐:

[0313] $Z—L^1—D$(式I)

[0314] 其中:

[0315] D是由以下结构式表示:

[0316] 

;

[0317] R^1是-F、$-CH_3$或$-CF_3$;

[0318] R^2是-H、-F、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(O)R^4$、$-S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[0319] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0320] R^4是C_1-C_6烷基;

[0321] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[0322] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、-C(=O)-、$-NR^5$-、$-NR^5C(=O)$-或$-C(=O)NR^5$-;

[0323] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2$-;

[0324] L^2是亚苯基;

[0325] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0326] Z是-H或-X^2;

[0327] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$;

[0328] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0329] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0330] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0331] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;并且

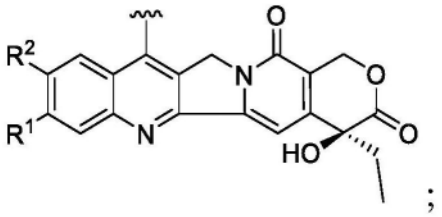
[0332] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2。

[0333] 在一些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其药学上可接受的盐:

[0334] Z—L^1—D(式I)

[0335] 其中:

[0336] D是由以下结构式表示:

[0337] 

;

[0338] R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

[0339] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[0340] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0341] R^4是C_1-C_6烷基;

[0342] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[0343] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0344] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0345] L^2是亚苯基;

[0346] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0347] Z是-H或-X^2;

[0348] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$;

[0349] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0350] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0351] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0352] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;

[0353] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2;并且

[0354] 条件是如果R^1是F并且R^2是-Me,则-L_1-Z不能是-CH_2OH。

[0355] 在一些实施方案中,R^1是F并且-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^2、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-X^2、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-X^2或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-X^2。在一些实施方案中,R^1是F并且-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-S(O)R^6、-(C_1-C_6亚烷基)-$S(O)_2R^6$、-(C_1-C_6亚烷基)-SSR^6或-(C_1-C_6亚烷基)-$N(R^6)_2$。在一些实施方案中,R^1是F并且-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-S(O)R^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-$S(O)_2R^6$、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-SSR^6或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-$N(R^6)_2$。在一些实施方案中,R^1是F并且-L^1-Z是-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-OR^6、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-SR^6、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-S(O)R^6、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-$S(O)_2R^6$、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-SSR^6或-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-$N(R^6)_2$。在一些实施方案中,R^1是F并且-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-OR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-SR^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-S(O)R^6、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-$S(O)_2R^6$、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-SSR^6或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-$N(R^6)_2$。

[0356] 在一些实施方案中,R^1是-H或-F。在一些实施方案中,R^1是-F。在一些实施方案中,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中,R^2是-F。在一些实施方案中,R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0357] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-H。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H或-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是甲基、乙基、丙基或丁基。

[0358] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_4亚烷基)-$N(R^6)_2$。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-$N(R^6)_2$。

[0359] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_3OH$、-$(CH_2)_4OH$、-CH_2OMe、-$(CH_2)_2OMe$、-$(CH_2)_3OMe$、-$(CH_2)_4OMe$、-CH_2SH、-$(CH_2)_2SH$、-$(CH_2)_3SH$、-$(CH_2)_4SH$、-CH_2SMe、-$(CH_2)_2SMe$、-$(CH_2)_3SMe$、-$(CH_2)_4SMe$、-CH_2NH_2、-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$、-$(CH_2)_4NH_2$。

[0360] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6。在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。

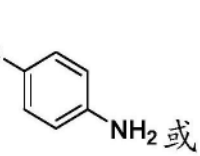
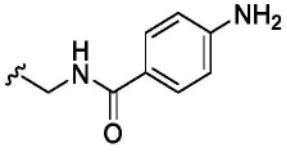
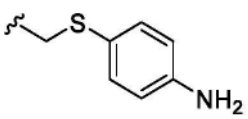
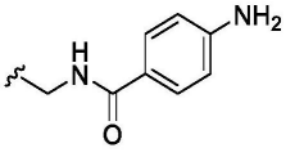
[0361] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-$CH_2NHC(=O)CH_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OMe$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SMe$、-CH_2NHC

(=O)$(CH_2)_3$SMe、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4$SMe、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5$SMe、-CH_2SCH_2OH、-$CH_2S(CH_2)_2OH$、-$CH_2S(CH_2)_3OH$、-$CH_2S(CH_2)_4OH$、-$CH_2S(CH_2)_5OH$、-CH_2SCH_2OMe、-$CH_2S(CH_2)_2OMe$、-$CH_2S(CH_2)_3OMe$、-$CH_2S(CH_2)_4OMe$、-$CH_2S(CH_2)_5OMe$、-CH_2SCH_2SH、-$CH_2S(CH_2)_2SH$、-$CH_2S(CH_2)_3SH$、-$CH_2S(CH_2)_4SH$、-$CH_2S(CH_2)_5SH$、-CH_2SCH_2SMe、-$CH_2S(CH_2)_2SMe$、-$CH_2S(CH_2)_3SMe$、-$CH_2S(CH_2)_4SMe$或-$CH_2S(CH_2)_5SMe$。

[0362] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^5是甲基。在一些实施方案中,每个R^5是苄基。

[0363] 在一些实施方案中,每个R^6独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^6独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^6是甲基。在一些实施方案中,每个R^6是苄基。

[0364] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是-OCH_2OH、-$O(CH_2)_2OH$、-$O(CH_2)_3OH$、-$O(CH_2)_4OH$、-SCH_2OH、-$S(CH_2)_2OH$、-$S(CH_2)_3OH$、-$S(CH_2)_4OH$、-$S(O)CH_2OH$、-$S(O)(CH_2)_2OH$、-$S(O)(CH_2)_3OH$、-$S(O)(CH_2)_4OH$、-$S(O)_2CH_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_3OH$、-$S(O)_2(CH_2)_4OH$、-OCH_2SMe、-$O(CH_2)_2SMe$、-$O(CH_2)_3SMe$、-$O(CH_2)_4SMe$、-SCH_2SMe、-$S(CH_2)_2SMe$、-$S(CH_2)_3SMe$、-$S(CH_2)_4SMe$、-$S(O)CH_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_3SMe$、-$S(O)(CH_2)_4SMe$、-$S(O)_2CH_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_3SMe$或-$S(O)_2(CH_2)_4SMe$。

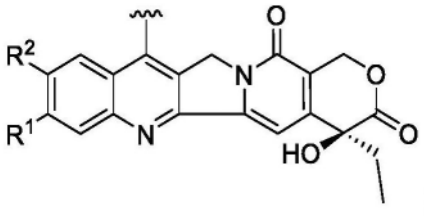
[0365] 在一些实施方案中,-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-X^2。在一些实施方案中,-L^1-Z是或。在一些实施方案中,-L^1-Z是。在一些实施方案中,-L^1-Z是。

[0366] 在另一方面,本发明提供了式II化合物或其药学上可接受的盐:

[0367] E—A—Z'—L^1—D(式II)

[0368] 其中:

[0369] D是由以下结构式表示:

[0370] ;

[0371] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[0372] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[0373] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0374] R^4是C_1-C_6烷基;

[0375] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[0376] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0377] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0378] L^2是亚苯基;

[0379] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0380] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[0381] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0382] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0383] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0384] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;并且

[0385] E是-C(=O)-L^3-X^3;

[0386] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^3的位点;

[0387] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0388] X^4是-NR^9C(=O)-或-C(=O)NR^9-;

[0389] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

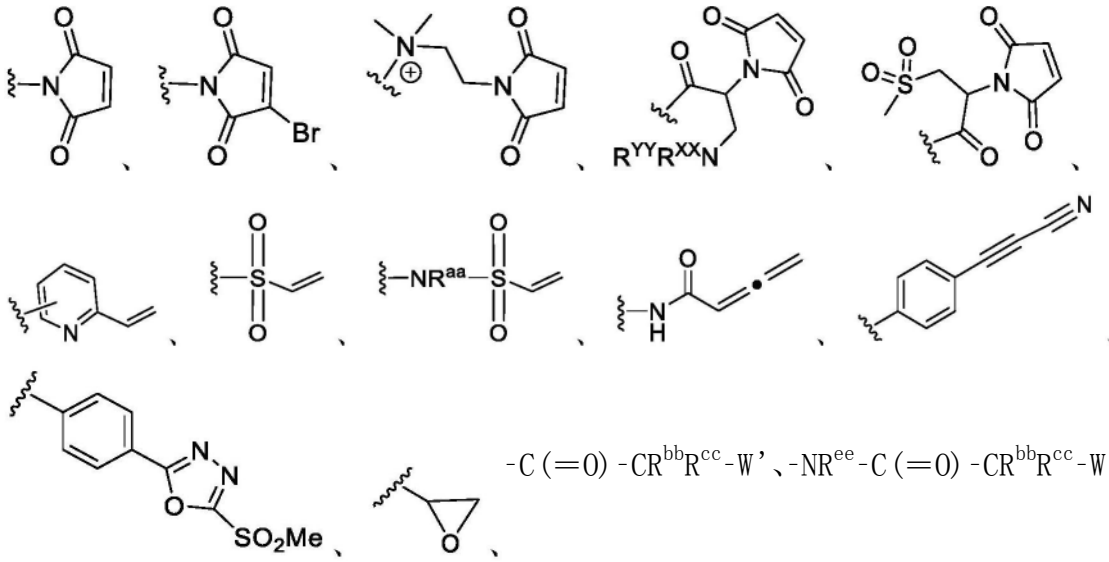
[0390] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[0391] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0392] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[0393] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0394] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10};

[0395] 每个W'独立地是-H、-$N(R^{gg})_2$、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、C_1-C_{10}炔基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或-$(CH_2CH_2O)_q$-R^{ff};

[0396] q是1至24;

[0397] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{ee}和R^{ff}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0398] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[0399] R^{gg}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基;并且

[0400] R^9和R^{10}各自独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[0401] 在一些实施方案中,R^1是-H或-F。在一些实施方案中,R^1是-F。在一些实施方案中,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中,R^2是-F。在一些实施方案中,R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0402] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0403] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$O-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$S-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$NH-*、-$(CH_2)_3$NH-*或-$(CH_2)_4$NH-*。

[0404] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。

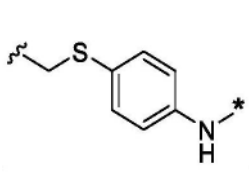
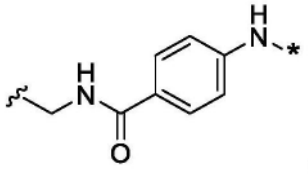
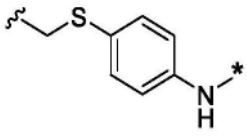
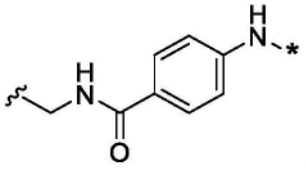
[0405] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5$S-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_5$O-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_2$S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_3$S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_4$S-CH_2-NH-*或-CH_2S$(CH_2)_5$S-CH_2-NH-*。

[0406] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^5是甲基。在一些实施方案中,每个R^5是苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中,每个R^8独立地是-H。在一些实施方案中,每个R^8是甲基。在一些实施方案中,每个R^8是苄基。

[0407] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在

一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0408] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2O-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2S-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-S(O)CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*。

[0409] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是 或  。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是 。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是 。

[0410] 在本文中公开-L^1-Z'-*的多个实施方案中,*是共价连接至A的位点。

[0411] 在一些实施方案中,A是包含2至8个氨基酸的肽。在一些实施方案中,A是包含2至4个氨基酸的肽。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的每个氨基酸都是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[0412] 在一些实施方案中,A是-(AA^1)-$(AA^2)_{a1}$-*,其中*是共价连接至E的位点;AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[0413] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Ly s-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N^9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N^9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N^9-硝基-Arg-*、-N^9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Ar g-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-

Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[0414] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

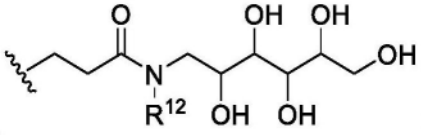
[0415] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-Ala-Ala-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Gln-Leu-*、-Leu-Gln-*、-Ala-Ala-Ala-*、-Ala-Ala-Ala-Ala-*、-Gly-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Ala-Gly-*、-Gly-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Val-Gly-*、-Gly-Phe-Gly-Gly-*或-Gly-Gly-Phe-Gly-*。

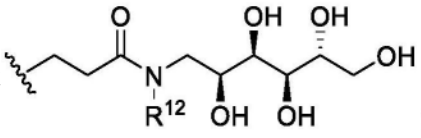
[0416] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-Ala-*、-L-Val-D-Ala-*、-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-L-Val-Gly-*、-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Val-Gly-*、-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或Gly-Gly-L-Phe-Gly-*。

[0417] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-LAla-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

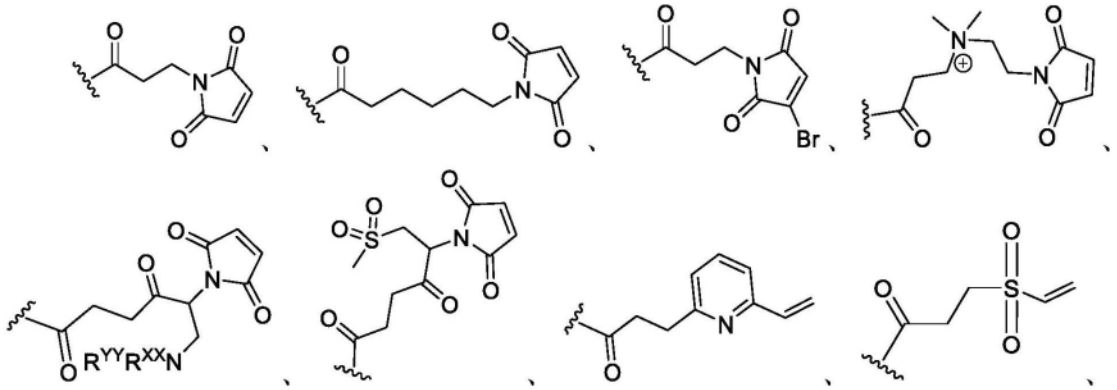
[0418] 在本文中公开-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*的多个实施方案中,*是共价连接至E的位点。

[0419] 在一些实施方案中,A被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中,E被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中,多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;其中:X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-;Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

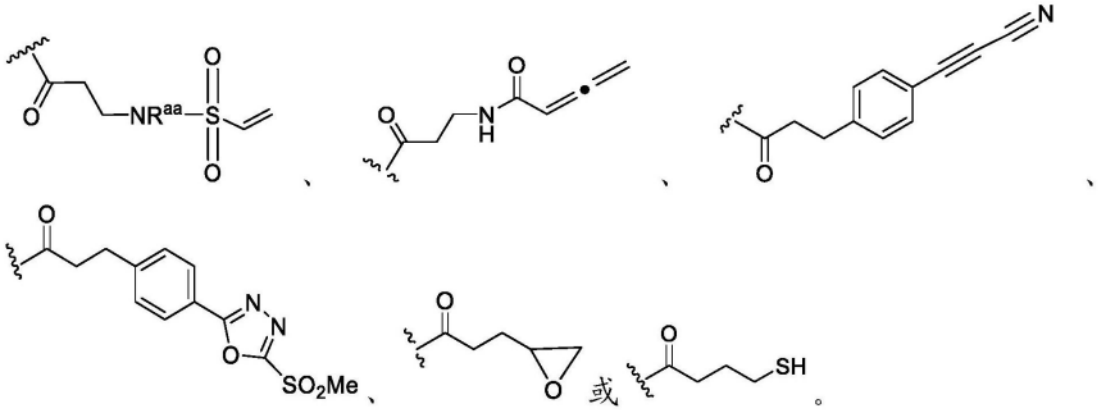
[0420] 在一些实施方案中,其中多元醇是其中R^{12}是H或甲基。

[0421] 在一些实施方案中,其中多元醇是其中R^{12}是H或甲基。

[0422] 在一些实施方案中,E是-$C(=O)$-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3。在一些实施方案中,E是



[0423]

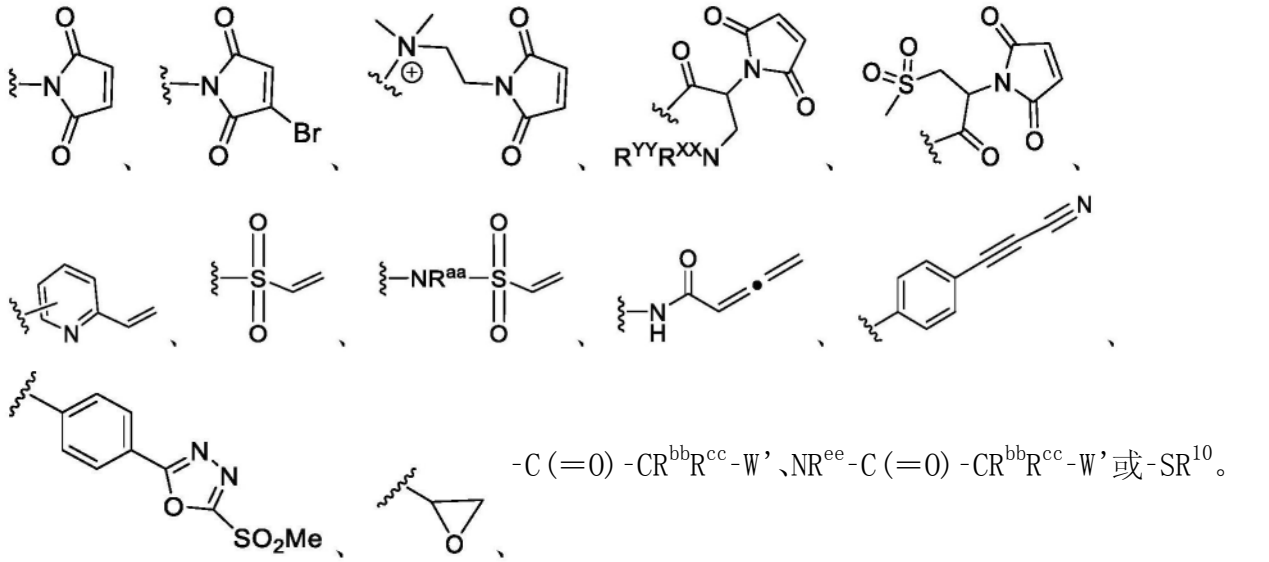


[0424] 在一些实施方案中,E是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

[0425] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0426] X^4是-NR^9C(=O)-;并且

[0427] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

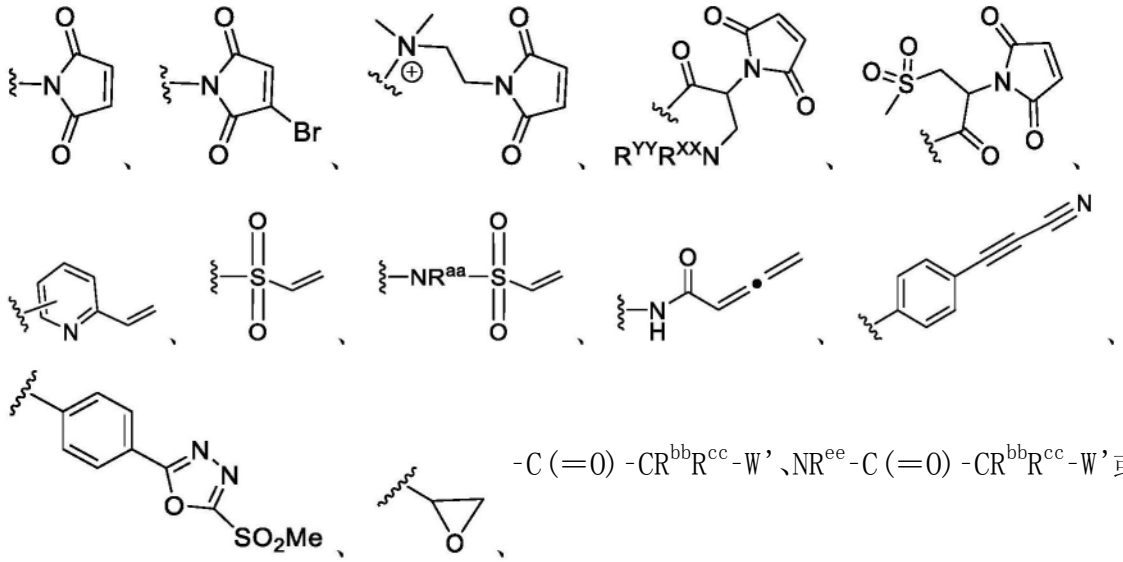
[0428] 在一些实施方案中,E是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^3;

[0429] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[0430] X^4是-NHC(=O)-;

[0431] n是2;m是2至6;

[0432] X^3是



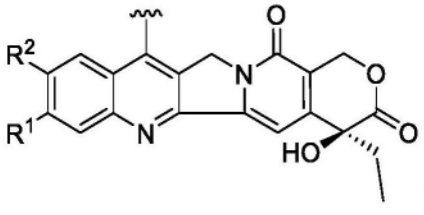
-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

[0433] 在另一方面,本发明提供了式III化合物或其药学上可接受的盐:

[0434] CBA—E'—A—Z'—L^1—D(式III)

[0435] 其中:

[0436] D是由以下结构式表示:

[0437] ;

[0438] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[0439] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[0440] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0441] R^4是C_1-C_6烷基;

[0442] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[0443] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0444] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0445] L^2是亚苯基;

[0446] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0447] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[0448] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0449] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[0450] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0451] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;

[0452] E'是-C(=O)-L^3-X^6-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[0453] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^6的位点;

[0454] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0455] X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-;

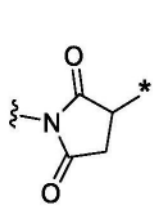
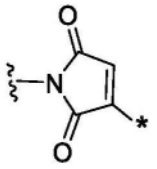
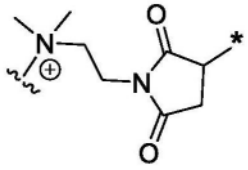
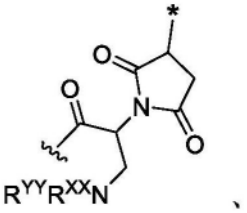
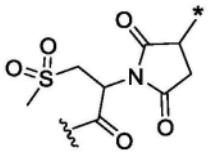
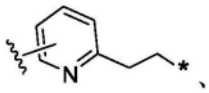
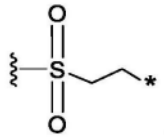
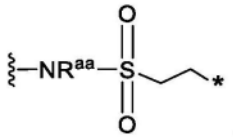
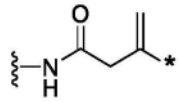
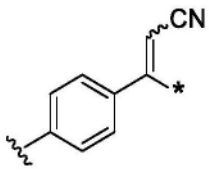
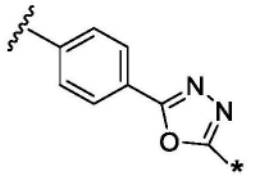
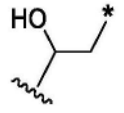
[0456] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

[0457] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[0458] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0459] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[0460] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0461] X^6是 、、、、、、、、、、、、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[0462] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{ee}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0463] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[0464] R^9独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

[0465] CBA是细胞结合剂。

[0466] 在一些实施方案中,R^1是-H或-F。在一些实施方案中,R^1是-F。在一些实施方案中,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。在一些实施方案中,R^2是-F。在一些实施方案中,R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^2是-F。在一些实施方案中,R^1是-F并且R^2是-甲基。

[0467] 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0468] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-。

[0469] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*。

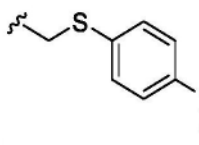
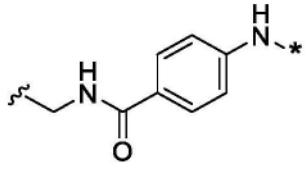
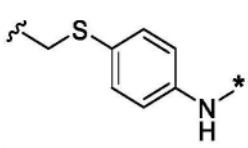
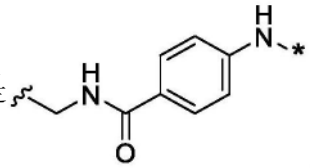
[0470] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-$CH_2NHC(=O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*。

[0471] 在一些实施方案中，每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中，每个R^5独立地是-H。在一些实施方案中，每个R^5是甲基。在一些实施方案中，每个R^5是苄基。在一些实施方案中，每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。在一些实施方案中，每个R^8独立地是-H。在一些实施方案中，每个R^8是甲基。在一些实施方案中，每个R^8是苄基。

[0472] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*。在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*。

[0473] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)CH_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*。

[0474] 在一些实施方案中，-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*。在一些实施方案中，-

L^1-Z'-*是 或 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是 在一些实施方案中,-L^1-Z'-*是。

[0475] 在本文中公开-L^1-Z'-*的多个实施方案中,*是共价连接至A的位点。

[0476] 在一些实施方案中,A是包含2至8个氨基酸的肽。在一些实施方案中,A是包含2至4个氨基酸的肽。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的每个氨基酸都是L氨基酸。在一些实施方案中,所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[0477] 在一些实施方案中,A是-(AA^1)-$(AA^2)_{a1}$-*,其中*是与E'的连接点,AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[0478] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Ly s-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N^9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N^9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N^9-硝基-Arg-*、-N^9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Ar g-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Th r-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[0479] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[0480] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-Ala-Ala-*、-Ala-Val-*、-Val-Al a-*-Gln-Leu-*、-Leu-Gln-*、-Ala-Ala-Ala-*、-Ala-Ala-Ala-Ala-*、-Gly-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Ala-Gly-*、-Gly-Val-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-Val-Gly-*、-Gly-Phe-Gly-Gly-*或-Gly-Gly-Phe-Gly-*。

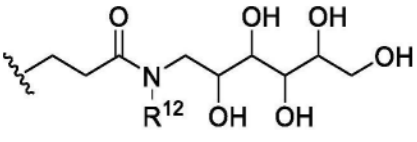
[0481] 在一些实施方案中,-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Ala-D-Val-*、-L-Val-L-Ala-*、-L-Val-D-Ala-*、-L-Gln-L-Leu-*、-L-Gln-D-Leu-*、-L-Leu-L-Gln-*、-L-Leu-D-Gln-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-

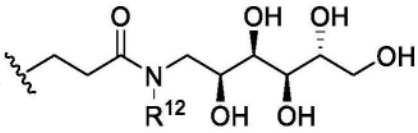
L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、-Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、-Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、-Gly-D-Al a-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、-Gly-L-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-L-Val-Gl y-*、-Gly-D-Val-Gly-Gly-*、Gly-Gly-D-Val-Gly-*、-Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或Gl y-Gly-L-Phe-Gly-*。

[0482] 在一些实施方案中，-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是：-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或-L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

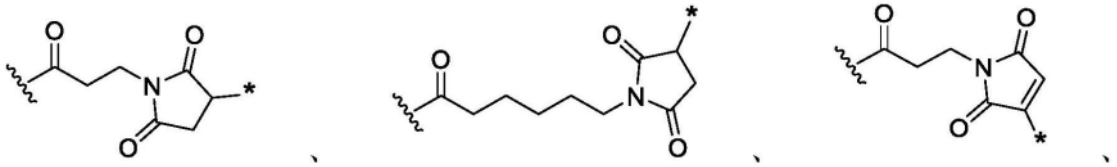
[0483] 在本文中公开-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*的多个实施方案中，*是共价连接至E'的位点。

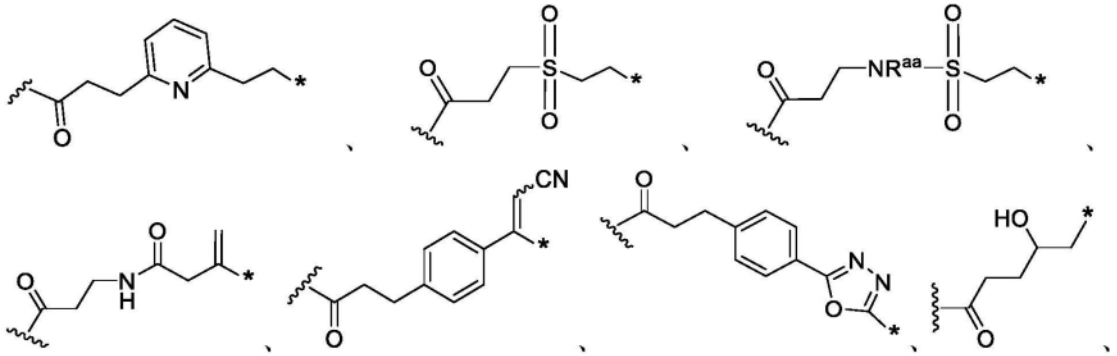
[0484] 在一些实施方案中，A被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中，E'被一个或多个多元醇取代。在一些实施方案中，多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3；其中：X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-；Y^3是-C_1-C_{10}烷基，其中Y^3被0-10个OH基团取代；并且R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[0485] 在一些实施方案中，多元醇是  其中R^{12}是H或甲基。

[0486] 在一些实施方案中，其中多元醇是  其中R^{12}是H或甲基。

[0487] 在一些实施方案中，E'是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*。在一些实施方案中，E'是

[0488] 

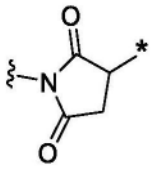
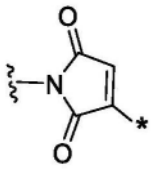
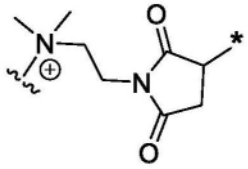
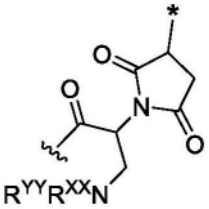
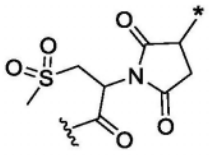
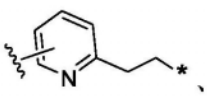
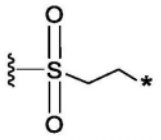
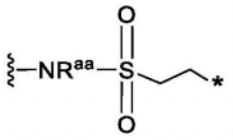
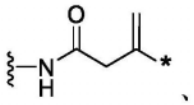
[0489] 

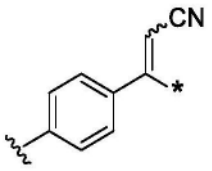
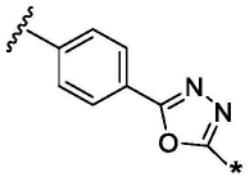
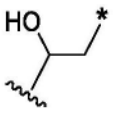
[0490] -$C(=O)CH_2CH_2$-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-$C(=O)CH_2CH_2$-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*；其中*是共价连接至CBA的位点。在一些实施方案中，R^{YY}、R^{XX}、R^{aa}、R^{bb}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基。

[0491] 在一些实施方案中,E'是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*;

[0492] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[0493] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[0494] X^6是         

[0495]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*

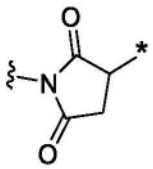
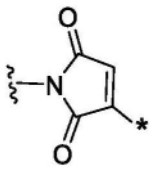
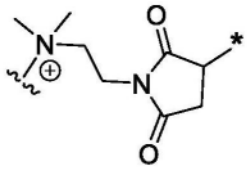
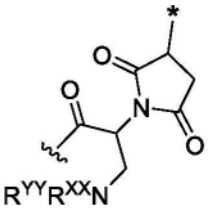
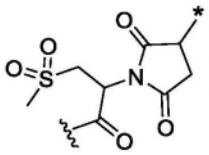
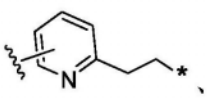
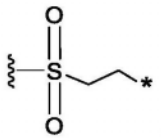
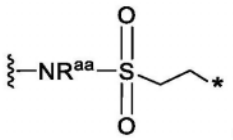
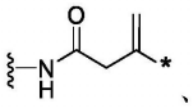
或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

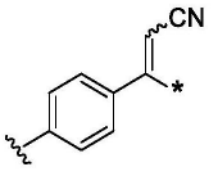
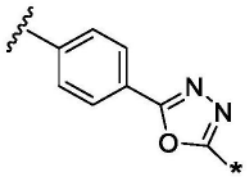
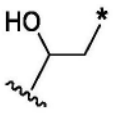
[0496] 在一些实施方案中,E'是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^6-*;

[0497] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[0498] X^4是-NHC(=O)-;

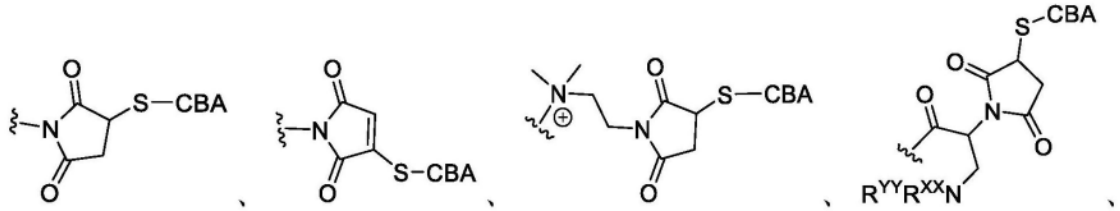
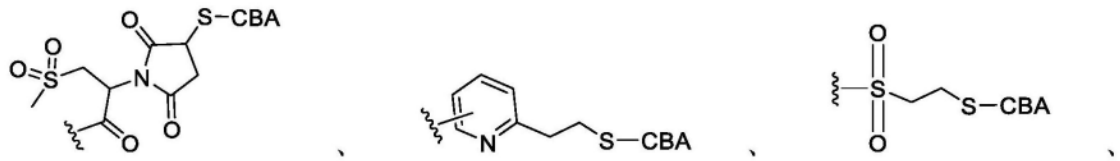
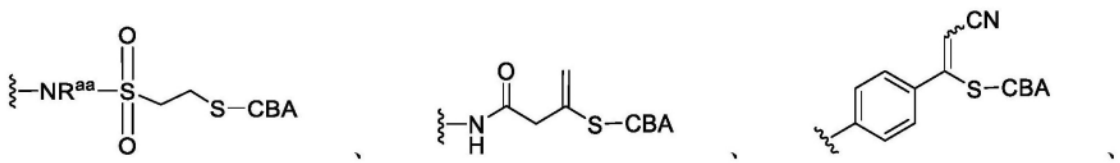
[0499] n是2;m是2至6;

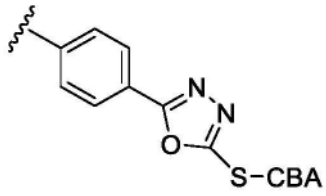
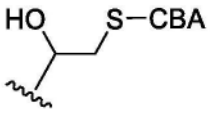
[0500] X^6是         

[0501]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*

或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[0502] 在一些实施方案中,所述CBA包含与E'共价连接的-SH基团以提供

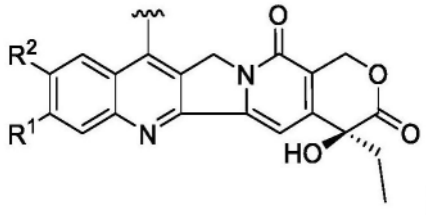
[0503] 

-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA。

[0504] 在另一方面,本发明提供了式IV化合物或其药学上可接受的盐:

[0505] E—A—Z'—L^1—D(式IV)

[0506] 其中:

[0507] D是由以下结构式表示:

[0508] 
;

[0509] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[0510] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[0511] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[0512] R^4是C_1-C_6烷基;

[0513] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[0514] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[0515] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[0516] L^2是亚苯基;

[0517] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0518] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[0519] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[0520] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代；

[0521] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

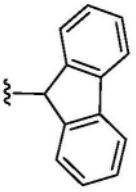
[0522] A是包含2至10个氨基酸的肽；其中A任选地被一个或多个多元醇取代；

[0523] E是-C(=O)O-L^3-X^3；

[0524] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-；

[0525] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^9、-SR^9、-$N(R^9)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代；

[0526] 每个R^9独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；并且

[0527] X^3是。

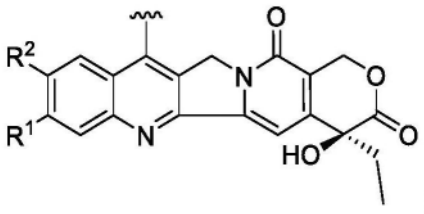
[0528] 在一些实施方案中，E是-C(=O)O-L^3-X^3并且L^3是-(C_1亚烷基)-。在一些实施方案中，L^3是-CH_2-。

[0529] 在另一方面，本发明提供了式V化合物或其药学上可接受的盐：

[0530] A—Z'—L^1—D(式V)

[0531] 其中：

[0532] D是由以下结构式表示：

[0533] ；

[0534] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3；

[0535] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环；条件是R^1和R^2不能同时是-H；

[0536] R^3是H或C_1-C_6烷基；

[0537] R^4是C_1-C_6烷基；

[0538] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z'的位点；

[0539] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-；

[0540] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

[0541] L^2是亚苯基；

[0542] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[0543] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*；其中*是共价连接至A的位点；

[0544] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[0545] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;

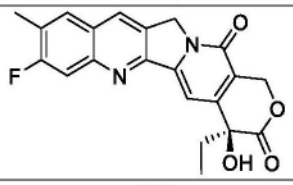
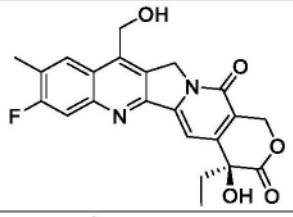
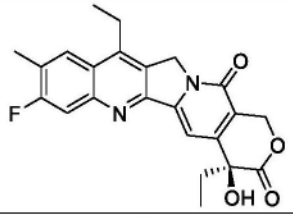
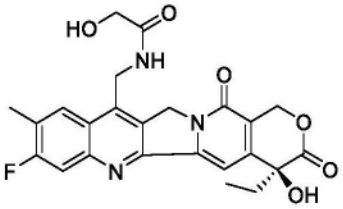
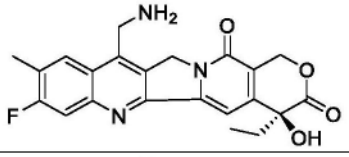
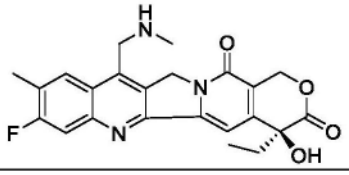
[0546] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

[0547] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代。

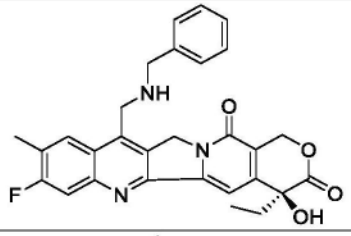
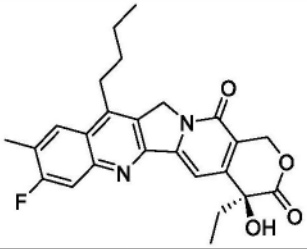
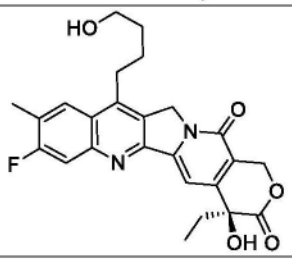
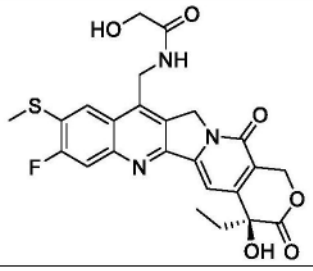
[0548] 在一些实施方案中,所述化合物是式I化合物并且是来自下表的以下化合物中的任一者:

[0549] 表1A.

[0550]

化合物编号	结构
a	
b	
c	
7a	
6a	
d	

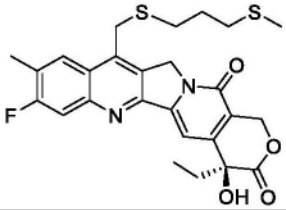
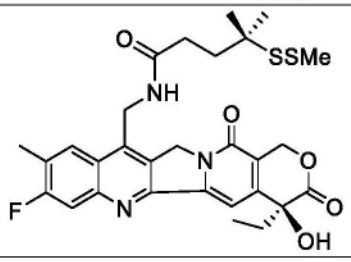
[0551]

化合物编号	结构
6c	
e	
8a	
7b	

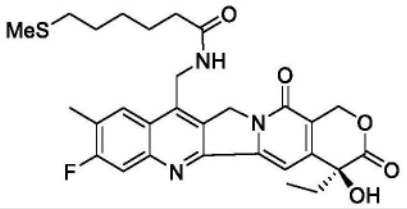
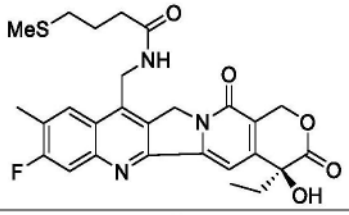
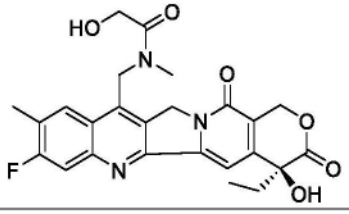
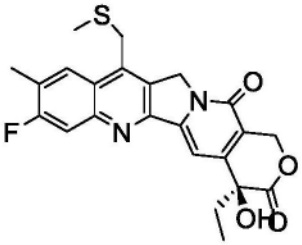
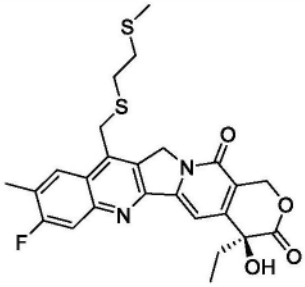
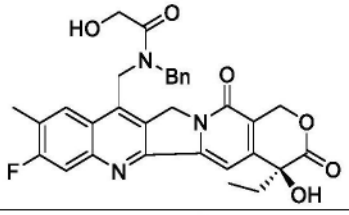
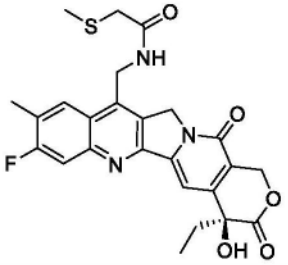
[0552] 在一些实施方案中,所述化合物是式I化合物并且是来自下表的以下任一者的化合物:

[0553] 表1B

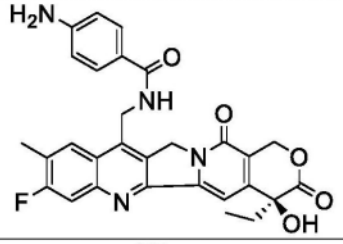
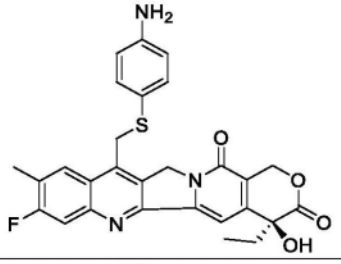
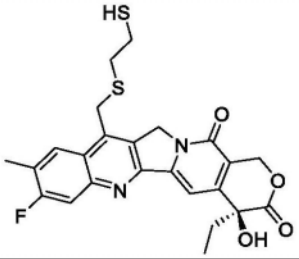
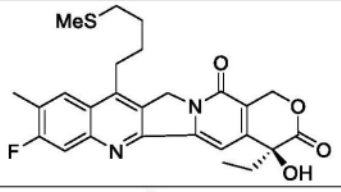
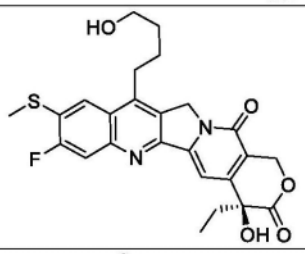
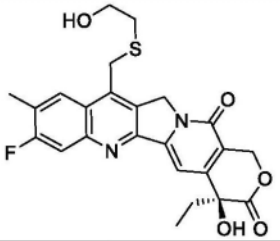
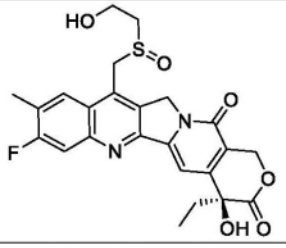
[0554]

化合物编号	结构
f	
g	

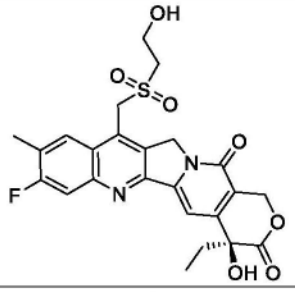
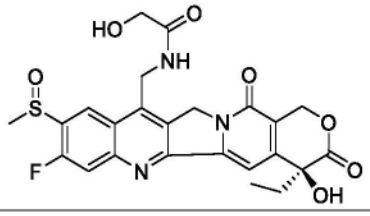
[0555]

化合物编号	结构
35a	
h	
i	
j	
8p	
7c	
k	

[0556]

化合物编号	结构
l	
m	
8e	
33a	
8b	
8c	
34a	

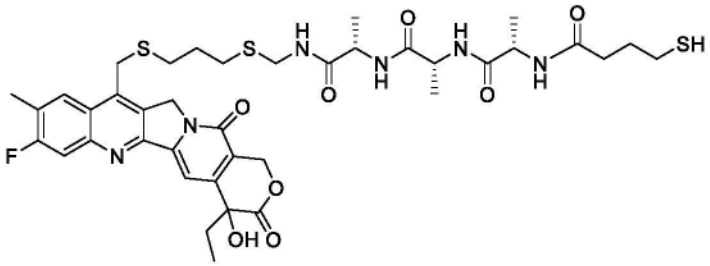
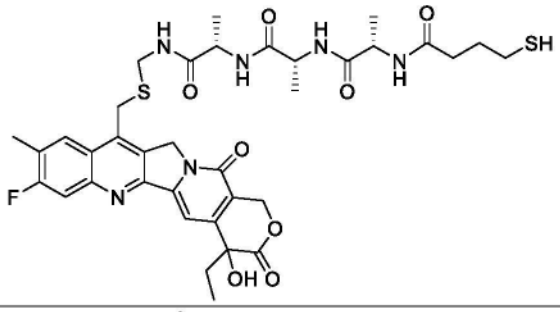
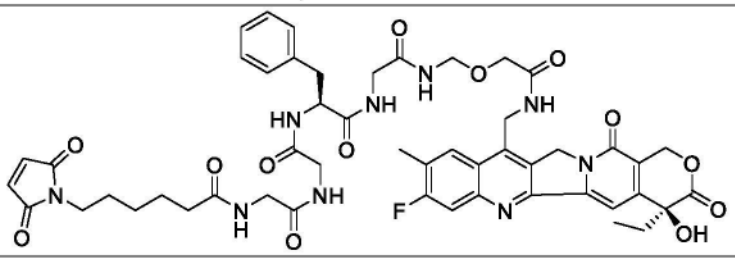
[0557]

化合物编号	结构
34b	
n	

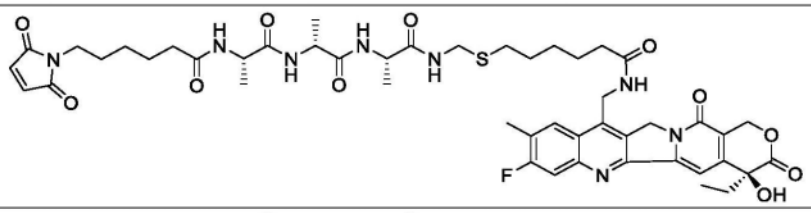
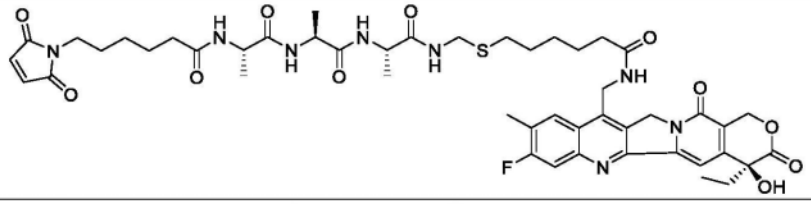
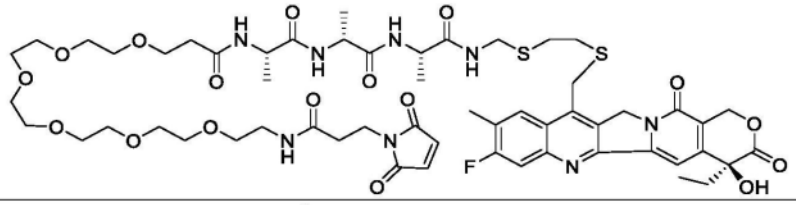
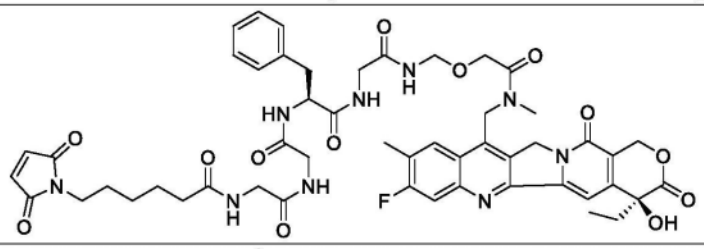
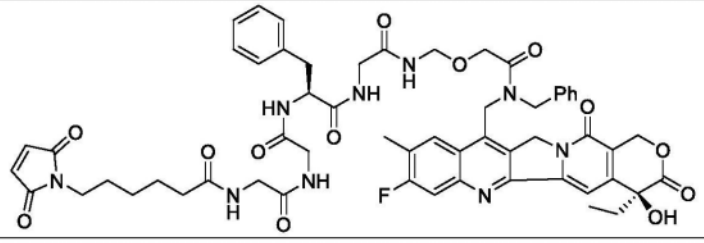
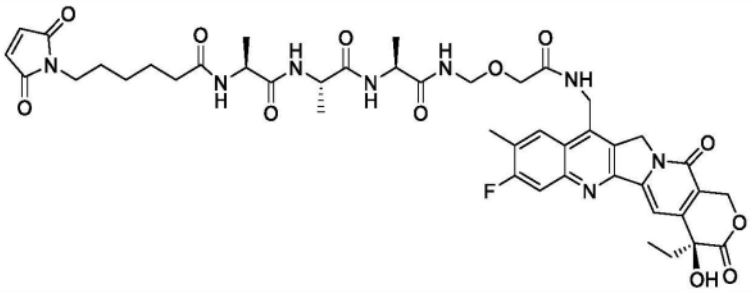
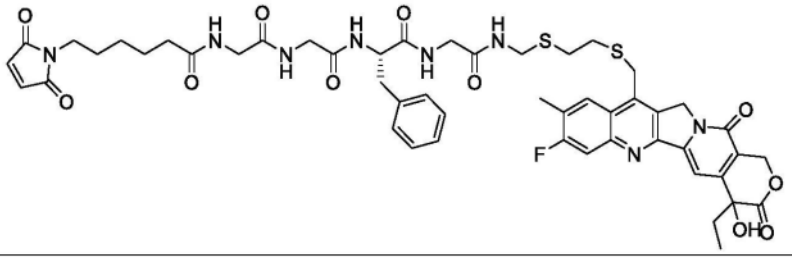
[0558] 在一些实施方案中,所述化合物是式II化合物并且是来自下表的以下任一者的化合物:

[0559] 表2

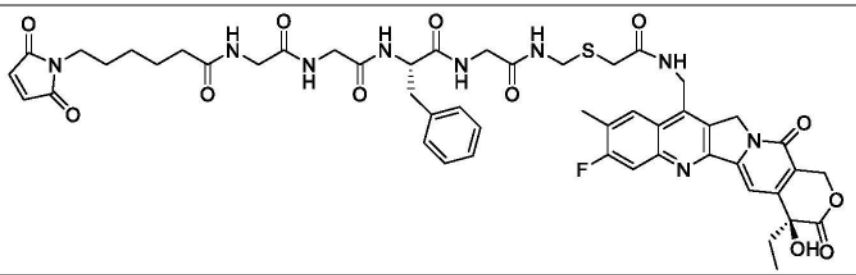
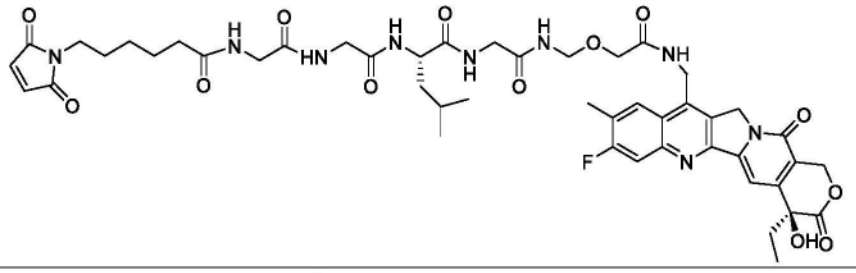
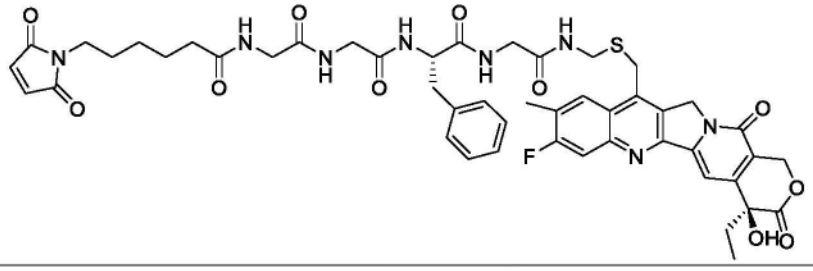
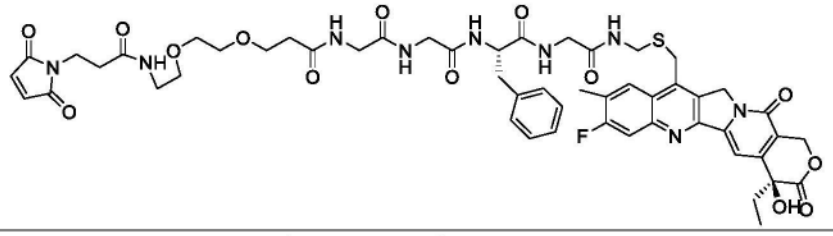
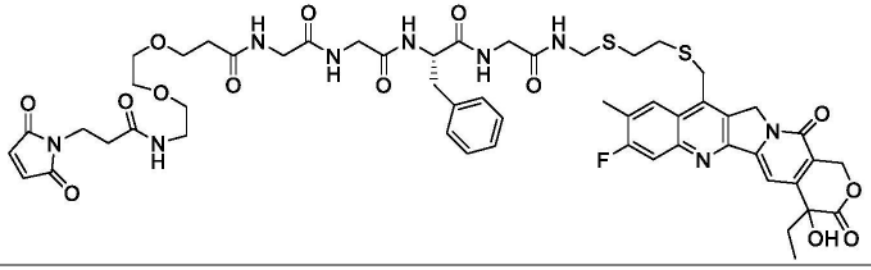
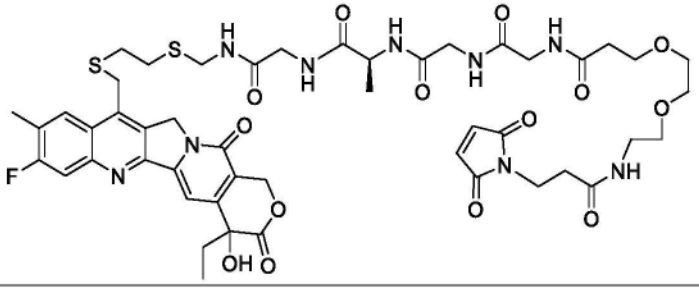
[0560]

化合物编号	结构
O	
P	
Q	

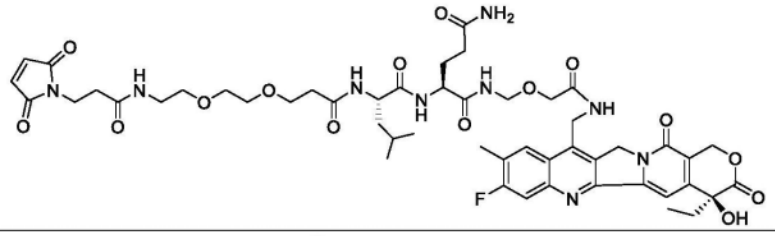
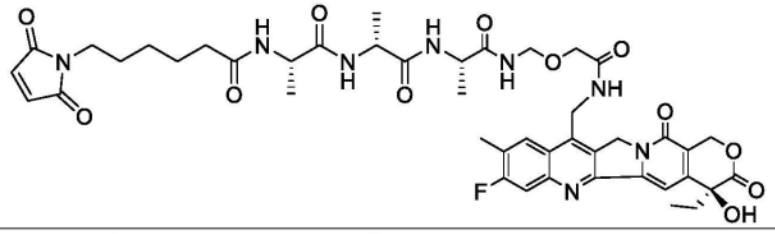
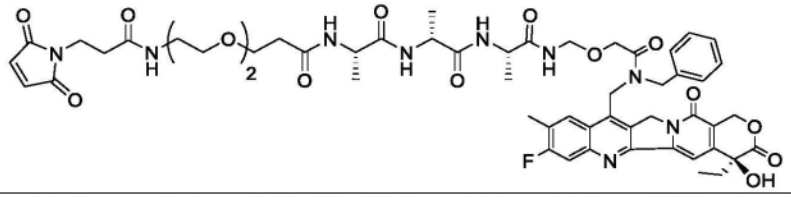
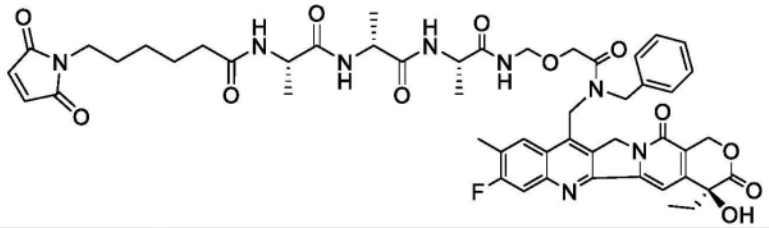
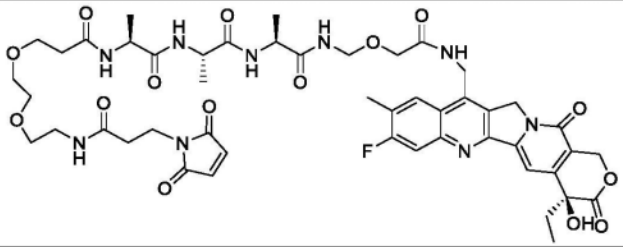
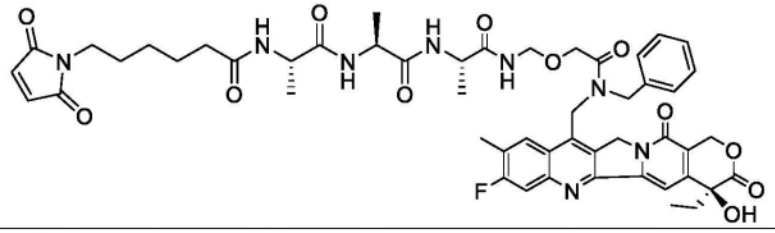
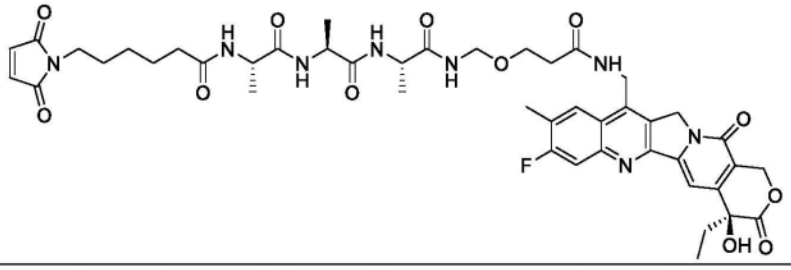
[0561]

化合物编号	结构
25b	
25a	
R	
S	
T	
22a	
U	

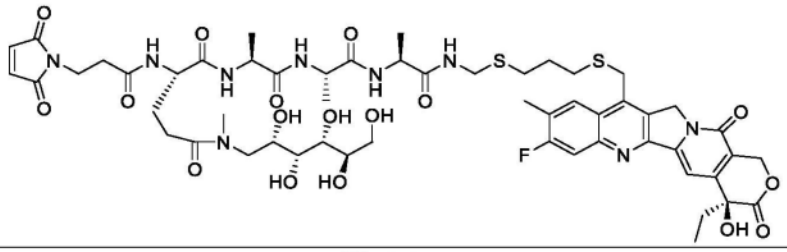
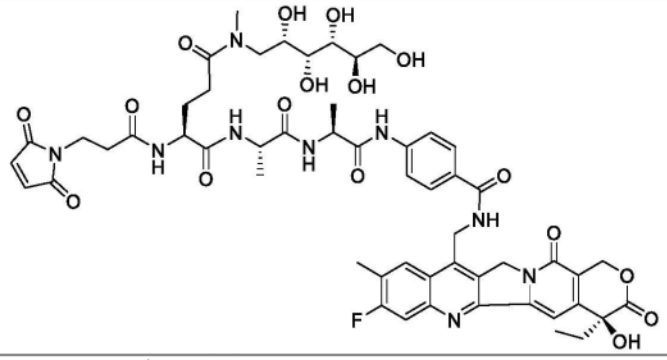
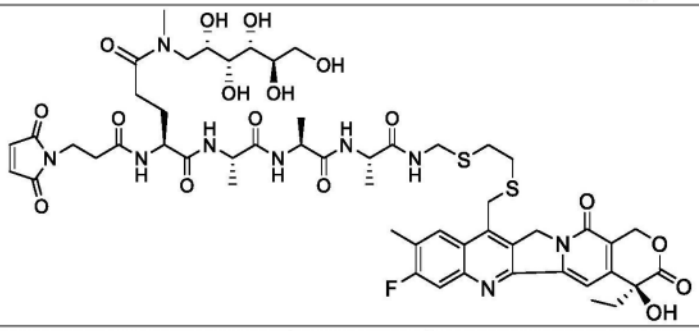
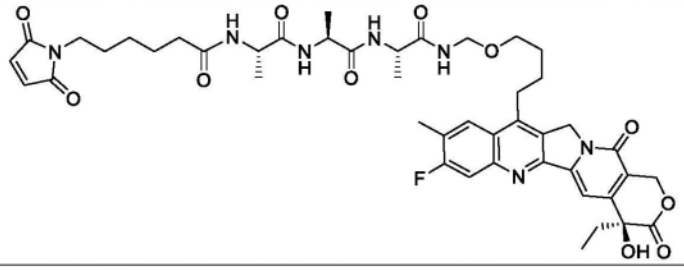
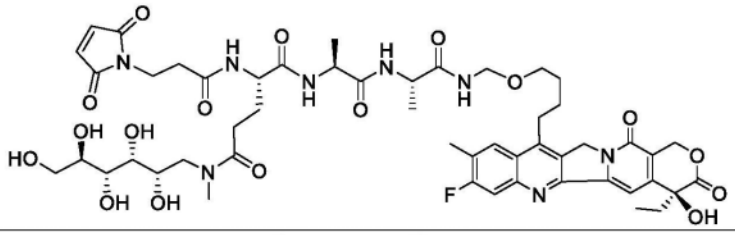
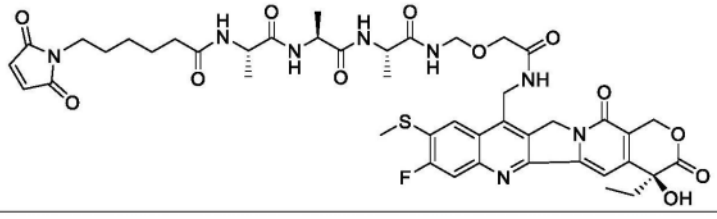
[0562]

化合物编号	结构
V	
W	
X	
Y	
Z	
Aa	

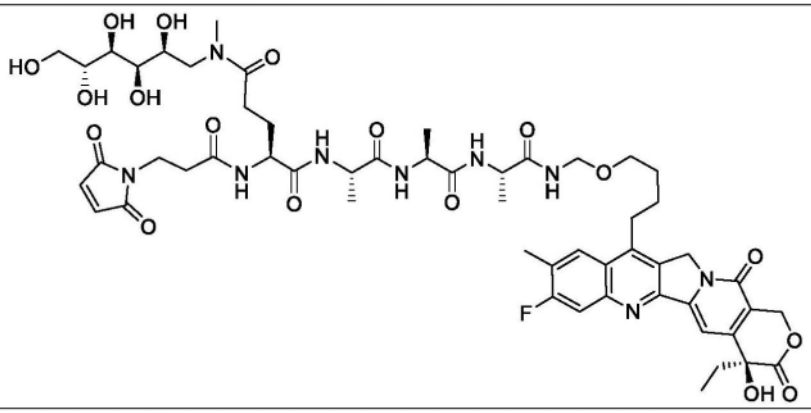
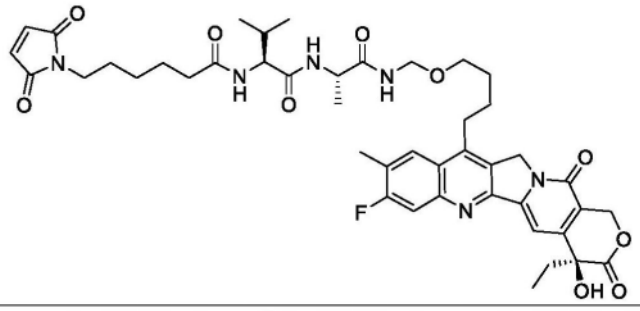
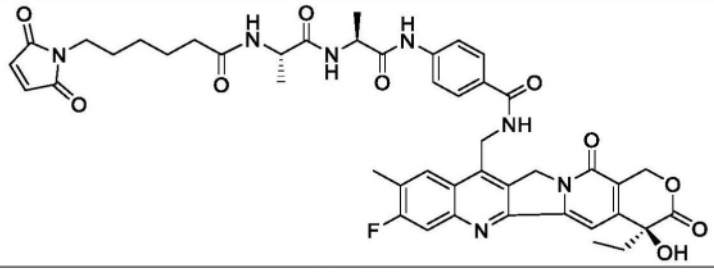
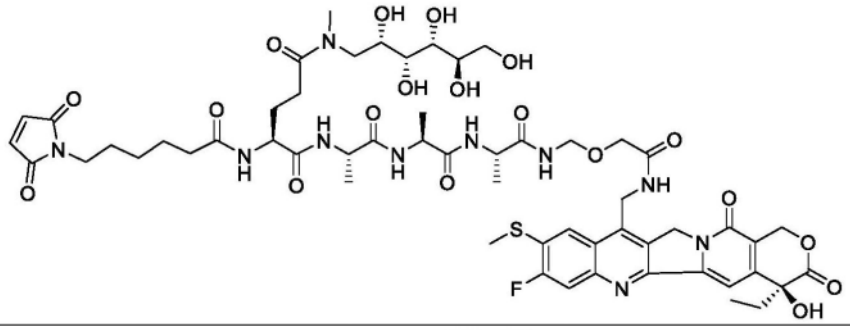
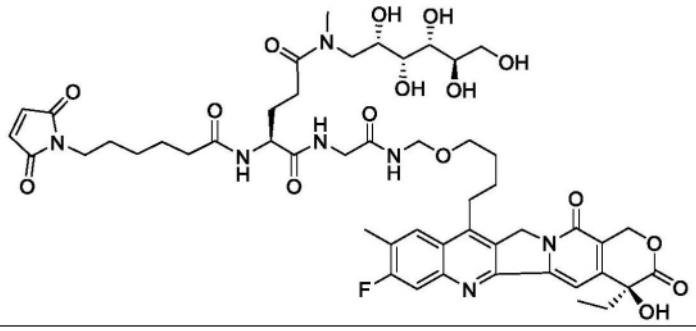
[0563]

化合物编号	结构
22e	
22c	
Ab	
22d	
Ac	
22b	
Ad	

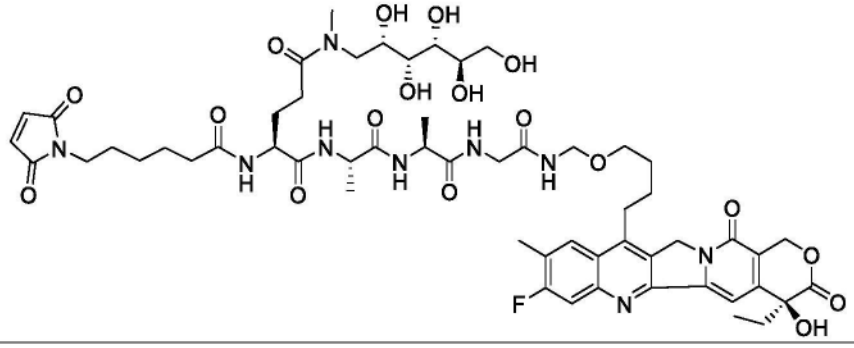
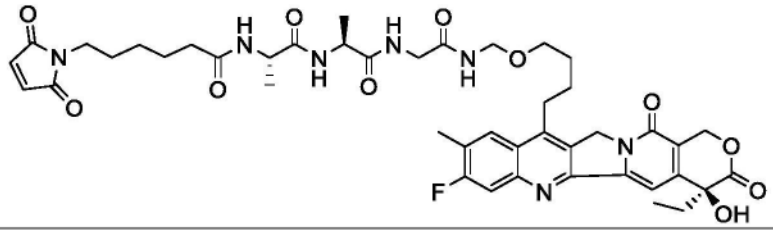
[0564]

化合物编号	结构
32a	
Ae	
32b	
28a	
28c	
Af	

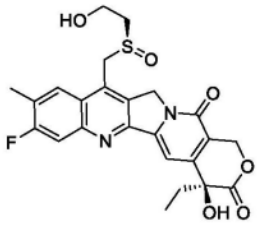
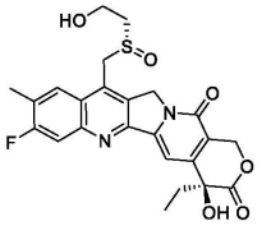
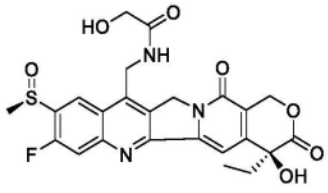
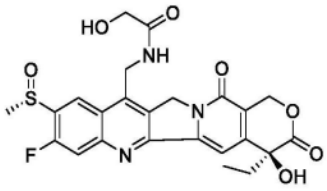
[0565]

化合物编号	结构
28b	
Ag	
Ah	
Ai	
Aj	

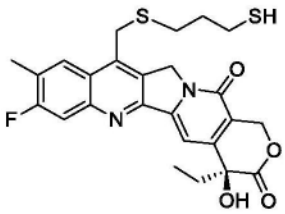
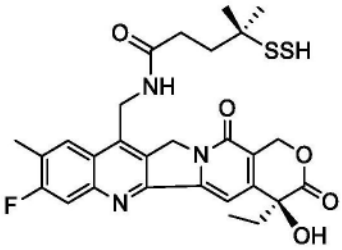
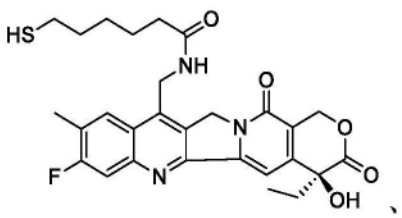
[0566]

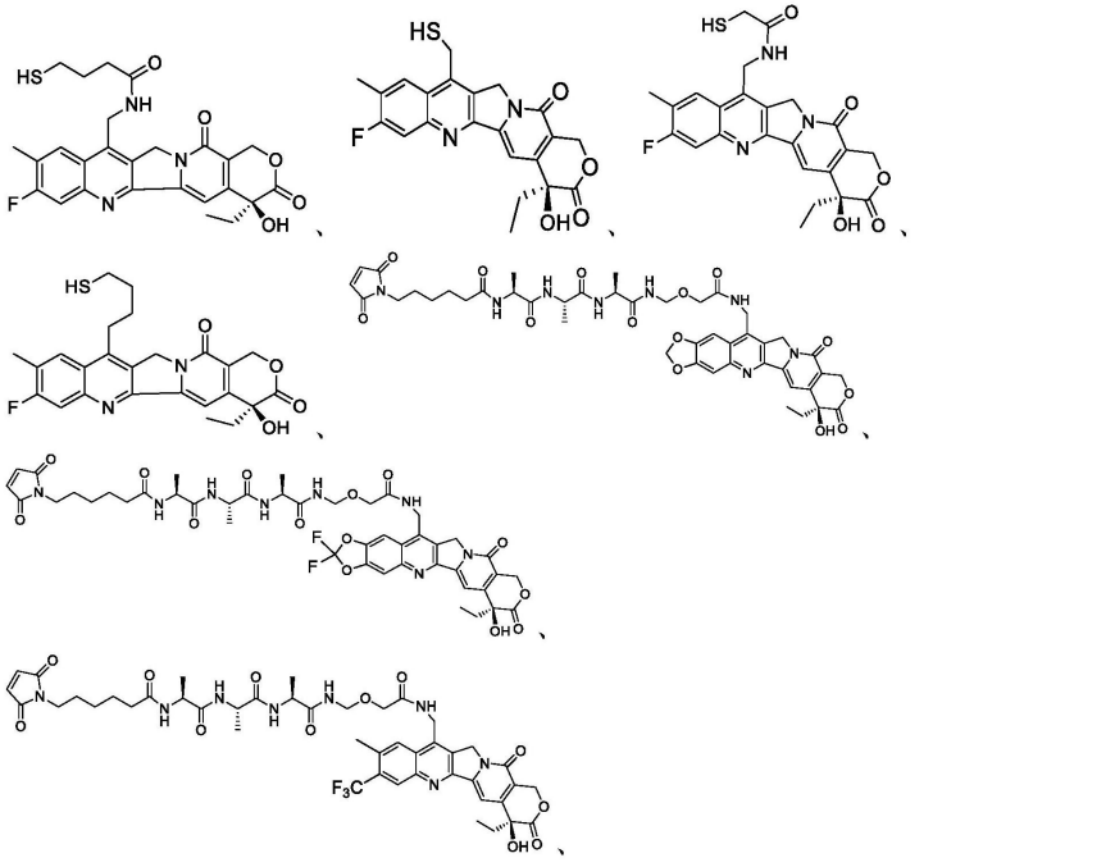
化合物编号	结构
Ak	
Al	

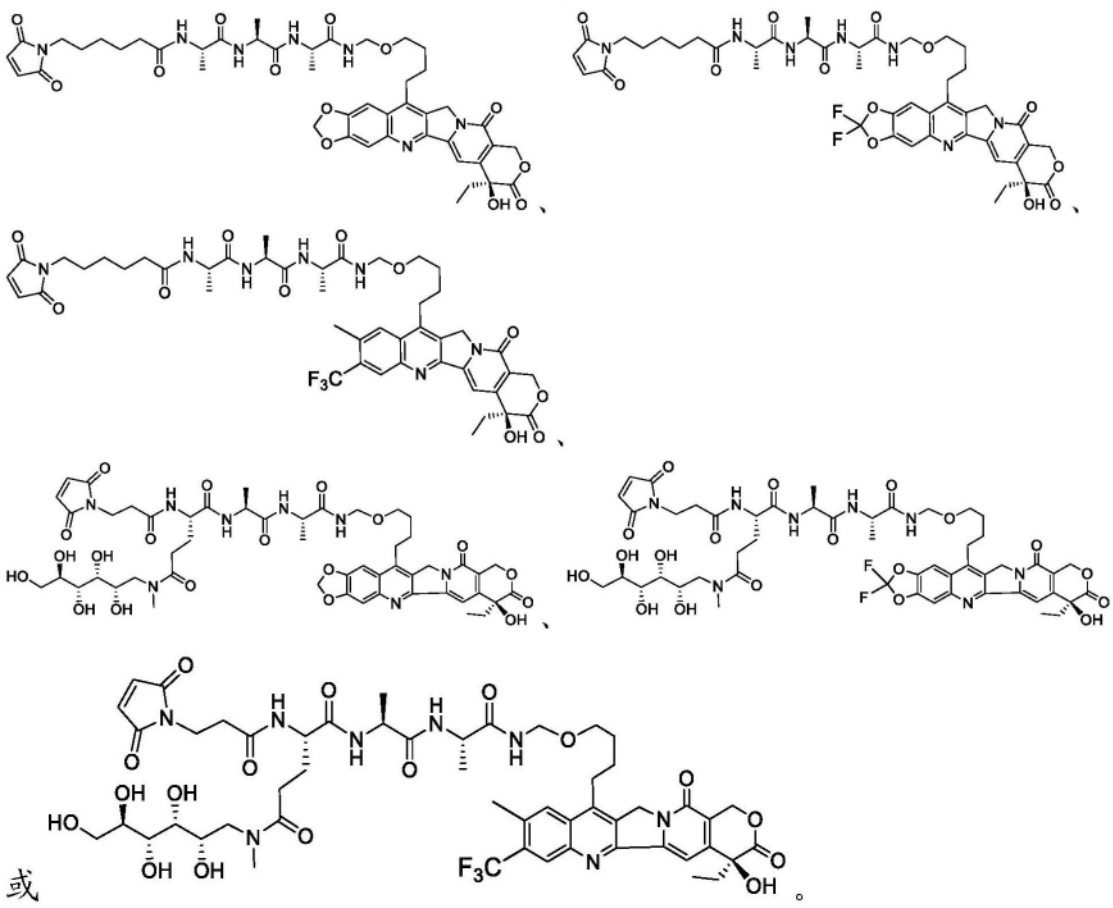
[0567] 在一些实施方案中,其中所述化合物包含亚砜并且所述亚砜是呈R或S构型。在一些实施方案中,所述化合物是以下任一者:

[0568] 、、或。

[0569] 在一些实施方案中,所述化合物是以下任一者:

[0570] 、、、

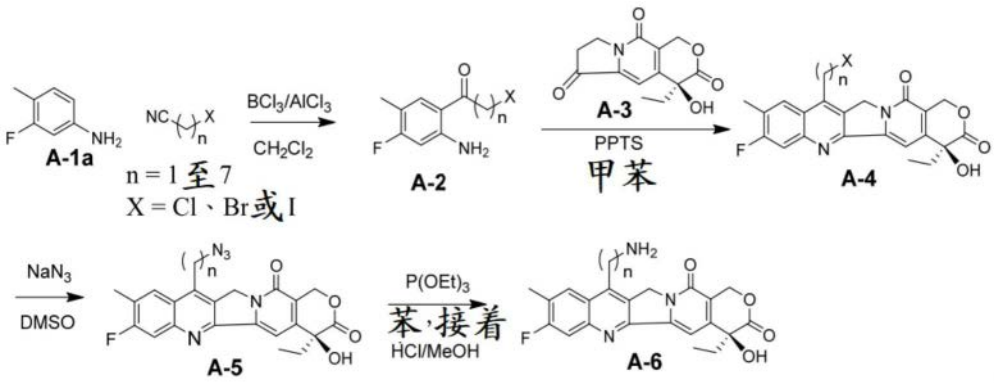
[0571] 

[0572] 

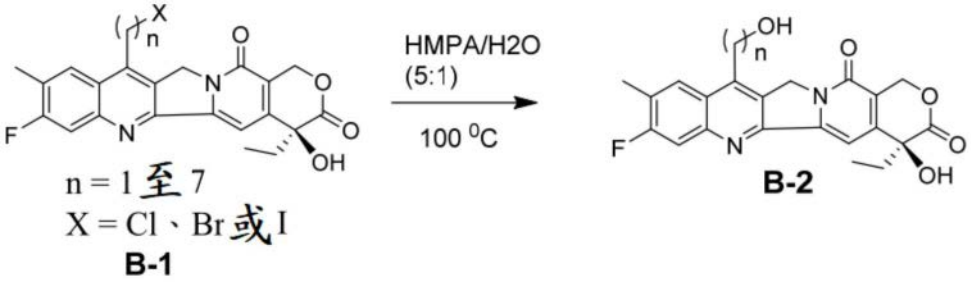
或。

[0573] 化合物的合成本文所述的化合物是通过描述于以下方案中的一般合成路线来制

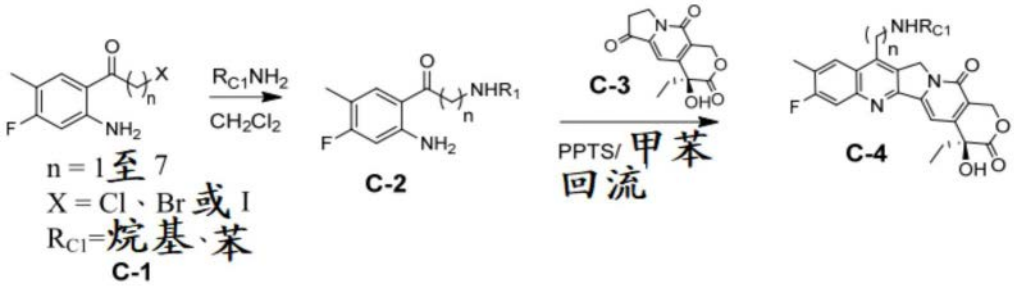
备。在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案1中所概述来制备。方案1.用于制备RNH_2化合物(A-6)的一般合成方案

[0574] 

[0575] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案2中所概述来制备。方案2.用于制备ROH化合物(B-2)的一般合成方案

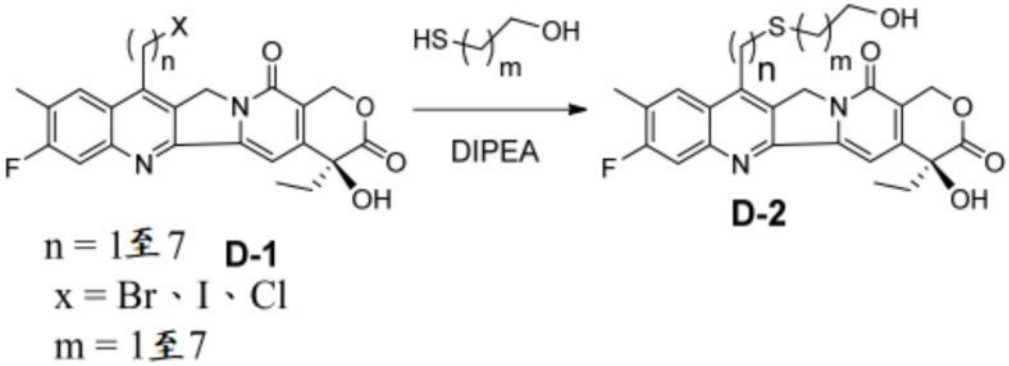
[0576] 

[0577] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案3中所概述来制备。方案3.用于制备$RNHR_{C1}$化合物(C-4)的一般合成方案

[0578] 

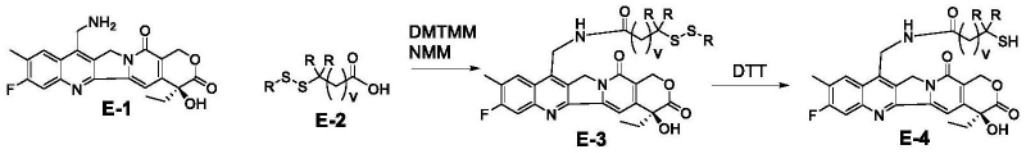
[0579] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案4中所概述来制备。

[0580] 方案4.用于制备$RS(CH_2)_nOH$化合物(D-2)的一般合成方案

[0581] 

[0582] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案5中所概述来制备。

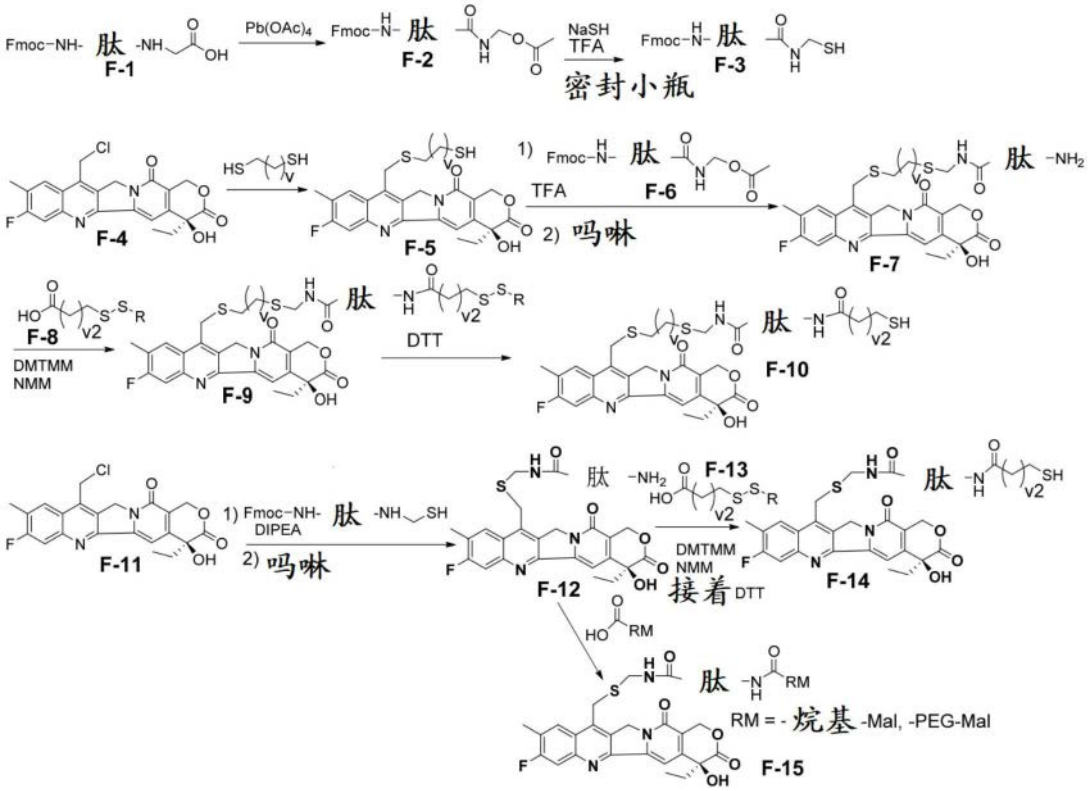
[0583] 方案5.用于制备带有硫醇的喜树碱衍生物(E-4)的一般方法

[0584] 

[0585] 在一些实施方案中,v是1至4。在一些实施方案中,R是烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R是甲基、乙基、苯基或吡啶基。

[0586] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案6中所概述来制备。

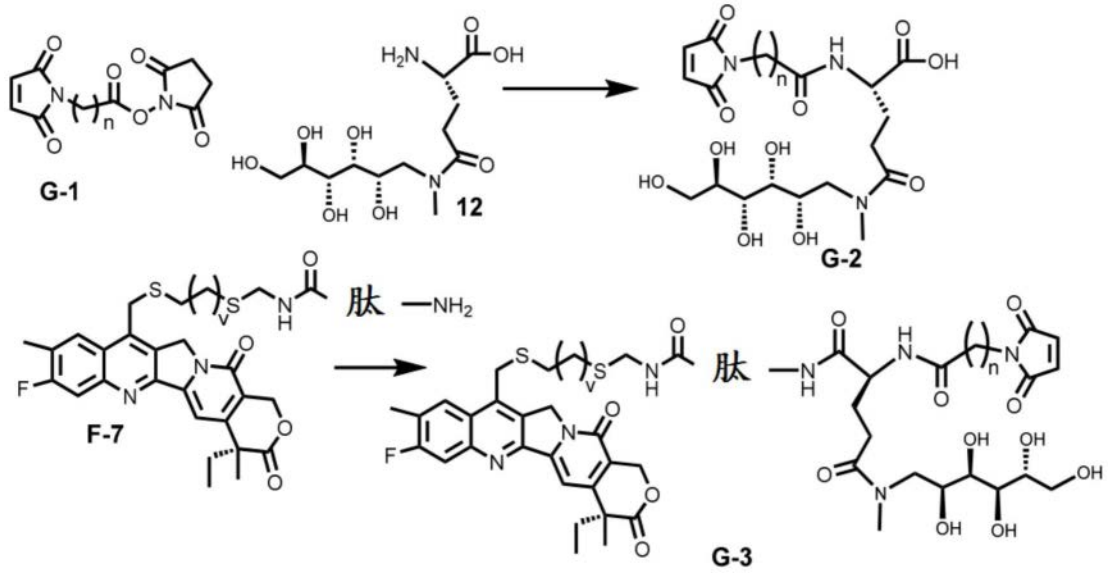
[0587] 方案6.用于制备可进一步经衍生化以并入硫醇或顺丁烯二酰亚胺的硫代缩胺-肽键的一般方法

[0588] 

[0589] 在一些实施方案中,v是1至4。在一些实施方案中,v2是1至4。在一些实施方案中,R是烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R是甲基、乙基、苯基或吡啶基。

[0590] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是如方案7中所概述来制备。

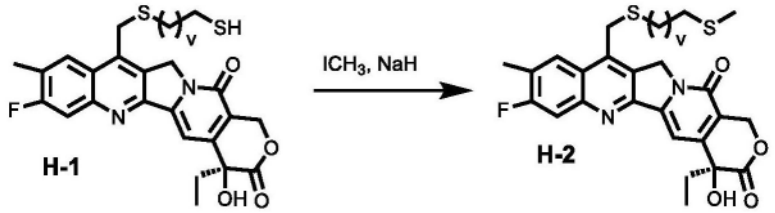
[0591] 方案7.

[0592] 

[0593] 在一些实施方案中,n是1至10。在一些实施方案中,n是1至5。在一些实施方案中,v是1至10。在一些实施方案中,v是1至5。

[0594] 在一些实施方案中,此处所述的化合物是如方案8中所概述来制备。

[0595] 方案8.

[0596] 

[0597] 在一些实施方案中,v是1至10。在一些实施方案中,v是1至5。

[0598] 细胞结合剂

[0599] 本发明的免疫缀合物中的细胞结合剂可为目前已知或变成已知的任何种类,包括结合于细胞或细胞组分(例如受体、蛋白质、DNA、RNA等)的肽和非肽。一般来说,这些细胞结合剂可为抗体(例如多克隆抗体和单克隆抗体,尤其单克隆抗体)或其片段、淋巴因子、激素、生长因子、维生素(例如叶酸盐等,其可结合于其细胞表面受体,例如叶酸受体)、营养物转运分子(例如转铁蛋白)、probody、纳米抗体或任何其他细胞结合分子或物质。

[0600] 在某些实施方案中,细胞结合剂是抗体、单链抗体、特异性地结合于靶细胞的抗体片段、单克隆抗体、单链单克隆抗体、特异性地结合于靶细胞的单克隆抗体片段(或"抗原结合部分"或"抗原结合片段")、嵌合抗体、特异性地结合于靶细胞的嵌合抗体片段(或"抗原结合部分"或"抗原结合片段")、结构域抗体(例如,sdAb)或特异性地结合于靶细胞的结构域抗体片段。

[0601] 在某些实施方案中,细胞结合剂是人源化抗体、人源化单链抗体或人源化抗体片段(或"抗原结合部分"或"抗原结合片段")。

[0602] 在某些实施方案中,细胞结合剂是表面重塑抗体、表面重塑单链抗体或表面重塑抗体片段(或"抗原结合部分"或"抗原结合片段")。

[0603] 在某些实施方案中,细胞结合剂是抗体或其抗原结合部分(包括抗体衍生物),CBA可结合于靶细胞上的配体,例如细胞-表面配体,包括细胞-表面受体。

[0604] 在某些实施方案中,细胞结合剂(CBA)结合于选自肿瘤细胞、病毒感染细胞、微生物感染细胞、寄生虫感染细胞、自身免疫细胞、活化细胞、髓样细胞、活化T细胞、B细胞或黑素细胞的靶细胞。在一些实施方案中,所述CBA结合于表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素、EFNA4、EGFR、EGFRviii、ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OXO01L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞。

[0605] 在某些实施方案中,所述细胞结合剂是半胱氨酸工程化抗体或其抗原结合片段,其特异性地结合于表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素、EFNA4、EGFR、EGFRviii、ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OXO01L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞。

[0606] 在某些实施方案中,所述CBA是选自由以下组成的组的抗体:抗CD37抗体(例如,如USPN 8,765,917中所公开,其内容通过引用整体并入本文)、抗CD19抗体(例如,如USPN 9,555,126中所公开的huB4抗体,其内容通过引用整体并入本文)和抗EGFR抗体(例如,如USPN 9,238,690 8,790,649和9,125,896中所公开的huML66抗体,其内容通过引用整体并入本文)。

[0607] 在某些实施方案中,所述CBA是抗CD123抗体或其抗原结合片段,其可包含:a)至少一个轻链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有氨基酸序列RASQDINSYLS(SEQ ID NO:1),CDR_L2具有氨基酸序列RVNRLVD(SEQ

ID NO:2),并且CDR_L3具有氨基酸序列LQYDAFPYT(SEQ ID NO:3);和b)至少一个重链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有氨基酸序列SSIMH(SEQ ID NO:4),CDR_H2具有氨基酸序列YIKPYNDGTKYNEKFKG(SEQ ID NO:5),并且CDR_H3具有氨基酸序列EGGNDYYDTMDY(SEQ ID NO:6)。

[0608] 在某些实施方案中,抗CD123抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(V_H),其具有氨基酸序列

[0609] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT**SSIMH**WVRQAPGQGLE

[0610] WIG**YIKPYNDGTKYNEKFKG**RATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

[0611] AR**EGGNDYYDTMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0612] 和轻链可变区(V_L),其具有氨基酸序列

[0613] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDINSYLS**WFQQKPGKAPKTLI
Y**RVNRLVD**GVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQPEDFATYYC**LQYDAFPYT**FG

[0614] QGTKVEIKR (SEQ ID NO:9),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0615] 在某些实施方案中,抗CD123抗体具有重链全长序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT**SSIMH**WVRQAPGQGLE
WIG**YIKPYNDGTKYNEKFKG**RATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
AR**EGGNDYYDTMDY**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLCLS

[0616] PG (SEQ ID NO:8),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0617] 和轻链全长序列

[0618] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDINSYLS**WFQQKPGKAPKTLI
Y**RVNRLVD**GVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQPEDFATYYC**LQYDAFPYT**FG
QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

[0619] LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:10),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0620] 在某些实施方案中,抗CD123抗体或其抗原结合片段是作为如下文进一步描述的可活化抗体或可活化抗体结合抗体片段提供。在某些其他实施方案中,所述抗CD123可活化抗体或可活化CD123抗体结合抗体片段可缀合于式I化合物。

[0621] 在某些实施方案中,所述CBA是如美国专利第7,342,110号和第7,557,189号中所述的抗CD123抗体或其抗原结合片段,所述美国专利通过引用并入本文。

[0622] 在某些实施方案中,抗CD33抗体或其抗原结合片段可包含:a)至少一个轻链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有氨基酸序列KSSQSVFFSSSQKNYLA(SEQ ID NO:11),CDR_L2具有氨基酸序列WASTRES(SEQ ID NO:12),并且CDR_L3具有氨基酸序列HQYLSSRT(SEQ ID NO:13);和b)至少一个重链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有氨基酸序列SYYIH(SEQ ID NO:14),CDR_H2具有氨基酸序列VIYPGNDDISYNQKFQG(SEQ ID NO:15),并且CDR_H3具有氨基酸序列EVRLRYFDV(SEQ ID NO:16)。

[0623] 在某些实施方案中,抗CD33抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(V_H),其具有氨基序列

[0624] QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFT**SYYIH**WIKQTPGQGLE
WVG**VIYPGNDDISYNQKFQG**KATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYC

[0625] AR**EVRLRYFDV**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:17),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0626] 和轻链可变区(V_L),其具有氨基酸序列

[0627] EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSC**KSSQSVFFSSSQKNYLA**WYQQIPGQ
SPRLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAIYYC**HQYLSS**

[0628] **RT**FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:19),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0629] 在某些实施方案中,抗CD33抗体具有重链全长序列

[0630] QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFT**SYYIH**WIKQTPGQGLE
WVG**VIYPGNDDISYNQKFQG**KATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYC
AR**EVRLRYFDV**WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

[0631] DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0632] (SEQ ID NO:18),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0633] 和轻链全长序列

[0634] EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSC**KSSQSVFFSSSQKNYLA**WYQQIPGQ
SPRLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAIYYC**HQYLSS**
RTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0635] HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:20),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0636] 在某些实施方案中,所述抗CD33抗体是huMy9-6抗体。

[0637] 在某些实施方案中,抗CD33抗体或其抗原结合片段是作为如下文进一步描述的可活化抗体或可活化抗体结合抗体片段提供。在某些其他实施方案中,所述抗CD33可活化抗体或可活化CD33抗体结合抗体片段可缀合于式I化合物。

[0638] 在某些实施方案中,所述CBA是如WO2018/119196和美国临时申请第62/690052号和第62/691342号(其各自通过引用并入本文)中所述的抗ADAM9抗体或其抗原结合片段。

[0639] 在某些实施方案中,抗ADAM9抗体或其抗原结合片段是特异性地结合于人类ADAM9和食蟹猴ADAM9的人源化抗ADAM9抗体或其抗原结合片段。

[0640] 在某些实施方案中,人源化抗ADAM9抗体或其ADAM9结合片段被优化以具有对食蟹猴ADAM9的结合亲和力的至少100倍增强并且与嵌合或鼠类亲本抗体相比,保持对人类ADAM9的高亲和力结合。

[0641] 在某些实施方案中,抗ADAM9抗体或其抗原结合片段(例如,人源化抗ADAM9抗体或其抗原结合片段)包含:a)至少一个轻链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有氨基酸序列KASQSVDYSGDSYMN(SEQ ID NO:21),CDR_L2具有氨基酸序列AASDLES(SEQ ID NO:22),并且CDR_L3具有氨基酸序列QQSHEDPFT(SEQ ID NO:23);和b)至少一个重链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有氨基酸序列SYWMH(SEQ ID NO:24),CDR_H2具有氨基酸序列EIIPIFGHTNYNEKFKS(SEQ ID NO:25),并且CDR_H3具有氨基酸序列GGYYYYPRQGFLDY(SEQ ID NO:26)。

[0642] 在某些实施方案中,抗ADAM9抗体或其抗原结合片段(例如,人源化抗ADAM9抗体或其抗原结合片段)包含重链可变区(V_H),其具有氨基序列

EVQLVESGGG LVKPGGSLRLSCAASGFTFS **SYWMH**WVRQA PGKG LEWVG**E IIPIFGHTNY NEKFKS**RFTI SLDNSKNTLY LQMGSLRAED T

[0643] AVYYCAR**GG YYYY*PRQGFL* DY**WGQGTTVT VSS (SEQ ID NO:27),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0644] 和轻链可变区(V_L),其具有氨基酸序列

[0645] DIVMTQSPDSLAVSLGERATISC**KASQSVDYSGDSYMN**WYQQKPGQP PKLLIY**AASDLES** GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFATYYC**QQSHE**

[0646] **DPFT**FGQGTKLEI K (SEQ ID NO:28),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0647] 在某些实施方案中,抗ADAM9抗体具有重链全长序列

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS **SYWMH**WVRQA PGK GLEWVG**E IIPIFGHTNY NEKFKS**RFTI SLDNSKNTLY LQMGSLRAED

[0648] TAVYYCARGG YYYYPRQGFL DYWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAP SSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSS GLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLYIT REPEVTCVVV DVSHEDPEV K FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGK EYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTV DK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLCLS PG (SEQ ID NO:2 9),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0649] 和轻链全长序列

[0650] DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYSGDSYMNWYQQKPGQP PKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQSHEDPF TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:30),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0651]

[0652]

[0653] 在某些实施方案中,抗ADAM9抗体或其抗原结合片段是作为如下文进一步描述的可活化抗体或可活化抗体结合抗体片段提供。在某些其他实施方案中,所述抗ADAM9可活化抗体或可活化ADAM9抗体结合抗体片段可缀合于式I化合物。

[0654] 在某些实施方案中,所述CBA是抗叶酸盐受体抗体(即,FOLR1或FRα)(例如,如美国专利8,709,432、美国专利第8,557,966号和WO2011106528中所述,其均通过引用并入本文)。

[0655] 在某些实施方案中,抗FRα抗体或其抗原结合片段可包含:a)至少一个轻链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有氨基酸序列KASQSVSFAGTSLMH(SEQ ID NO:31),CDR_L2具有氨基酸序列RASNLEA(SEQ ID NO:32),并且CDR_L3具有氨基酸序列QQSREYPYT(SEQ ID NO:33);和b)至少一个重链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有氨基酸序列GYFMN(SEQ ID NO:34)或GYTFTGYFMN(SEQ ID NO:37),CDR_H2具有氨基酸序列RIHPYDGDTFYNQKFQG(SEQ ID NO:35)或RIHPYDGDTF(SEQ ID NO:38),并且CDR_H3具有氨基酸序列YDGSRAMDY(SEQ ID NO:36)。在某些实施方案中,抗FRα抗体或其抗原结合片段包含a)轻链可变区,其包含具有以SEQ ID NO:31所示的氨基序列的CDR_L1、具有以SEQ ID NO:32所示的氨基序列的CDR_L2和具有以SEQ ID NO:33所示的氨基序列的CDR_L3;和b)重链可变区,其包含具有以SEQ ID NO:34所示的氨基序列的CDR_H1、具有以SEQ ID NO:35所示的氨基序列的CDR_H2和具有以SEQ ID NO:36所示的氨基序列的CDR_H3。在某些实施方案中,抗FRα抗体或其抗原结合片段包含a)轻链可变区,其包含具有以SEQ ID NO:31所示的氨基序列的CDR_L1、具有以SEQ ID NO:32所示的氨基序列的CDR_L2和具有以SEQ ID NO:33所示的氨基序列的CDR_L3;和b)重链可变区,其包含具有以SEQ ID NO:37所示的氨基序列的CDR_H1、具有以SEQ

ID NO:38所示的氨基序列的CDR_H2和具有以SEQ ID NO:36所示的氨基序列的CDR_H3。

[0656] 在某些实施方案中,抗FRα抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(V_H),其具有氨基序列

[0657] QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKAS**GYTFTGYFMN**WVKQSPGQSLEWIG**RIHPYDGDTFYNQKFQG**KATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYC

[0658] TR**YDGSRAMDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:39),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0659] 和轻链可变区(V_L),其具有氨基酸序列

[0660] DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISC**KASQSVSFAGTSLMH**WYHQKPGQQPRLLIY**RASNLEA**GVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYC**QQSREYPYT**FGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:40), 或

[0661] DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISC**KASQSVSFAGTSLMH**WYHQKPGQQPRLLIY**RASNLEA**GVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYC**QQSREYPYT**FGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:41),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0662] 在某些实施方案中,抗FRα抗体具有重链全长序列

[0663] QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKAS**GYTFTGYFMN**WVKQSPGQSLEWIG**RIHPYDGDTFYNQKFQG**KATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTR**YDGSRAMDY**WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0664] (SEQ ID NO:42),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0665] 和轻链全长序列

[0666] DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISC**KASQSVSFAGTSLMH**WYHQKPGQQPRLLIY**RASNLEA**GVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYC**QQSREYPYT**FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:43), 或

[0667] DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISC**KASQSVSFAGTSLMH**WYHQKPGQQP RLLIY**RASNLEA**GVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYC**QQSREYP YT**FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0668] HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:44);其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0669] 在某些实施方案中,所述抗FRα抗体是huMov19或M9346A抗体。

[0670] 在某些实施方案中,抗FRα抗体或其抗原结合片段是作为如下文进一步描述的可活化抗体或可活化抗体结合抗体片段提供。在某些其他实施方案中,所述抗FRα可活化抗体或可活化FRα抗体结合抗体片段可缀合于式I化合物。

[0671] 在某些实施方案中,所述CBA是抗EpCAM抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,抗EpCAM抗体或其抗原结合片段可包含:a)至少一个轻链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有氨基酸序列RSSRSLLHSDGFTYLY(SEQ ID NO:45),CDR_L2具有氨基酸序列QTSNLAS(SEQ ID NO:46),并且CDR_L3具有氨基酸序列AQNLELPNT(SEQ ID NO:47);和b)至少一个重链可变区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有氨基酸序列NYYIH(SEQ ID NO:48),CDR_H2具有氨基酸序列WIYPGNVYIQYNEKFKG(SEQ ID NO:49),并且CDR_H3具有氨基酸序列DGPWFAY(SEQ ID NO:50)。

[0672] 在某些实施方案中,抗EpCAM抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(V_H),其具有氨基酸序列

[0673] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**NYYIH**WVRQAPGQRLE YIG**WIYPGNVYIQYNEKFKG**RATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC

[0674] AR**DGPWFAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:**52**),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0675] 和轻链可变区(V_L),其具有氨基酸序列

[0676] DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISC**RSSRSLLHSDGFTYLY**WFLQKPGQSP QLLIY**QTSNLAS**GVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**AQNLELP**

[0677] **NT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:**51**),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0678] 在某些实施方案中,抗EpCAM抗体具有重链全长序列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**NYYIH**WVRQAPGQRLE YIG**WIYPGNVYIQYNEKFKG**RATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC

ARDGPWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

[0679] LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLCLSPG (SEQ

[0680] ID NO:54),其中CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3加双下划线;

[0681] 和轻链全长序列

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLLHSDGFTYLYWFLQKPGQSP

[0682] QLLIYQTSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELP
NTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0683] HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:53),其中CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3加双下划线。

[0684] 在某些实施方案中,所述CBA是抗EpCAM抗体或其抗原结合片段,其可包含:a)至少一个轻链可变(VL)区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_L1、CDR_L2和CDR_L3,其中CDR_L1具有选自SEQ ID NO:78、45、79、80和82的氨基酸序列;CDR_L2具有氨基酸序列SEQ ID NO:46;并且CDR_L3具有选自SEQ ID NO:47、81、83、84、85、86和87的氨基酸序列,和b)至少一个重链可变(VH)区或其片段,其分别包含三个连续互补决定区(CDR)CDR_H1、CDR_H2和CDR_H3,其中CDR_H1具有选自SEQ ID NO:48、57、58、60、61、62、68、69、70、77和88的氨基酸序列;CDR_H2具有选自SEQ ID NO:49、56、59、63和64的氨基酸序列;并且CDR_H3具有选自SEQ ID NO:55、65、66、67、71、72、73、74、75和76的氨基酸序列。

[0685] 在某些实施方案中,抗EpCAM抗体或其抗原结合片段是作为如下文进一步描述的可活化抗体或可活化抗体结合抗体片段提供。在某些其他实施方案中,所述抗EpCAM可活化抗体或可活化EpCAM抗体结合抗体片段可缀合于式I化合物。

[0686] 所述抗EpCAM抗体或抗原结合片段的CDR中的变体概述于以下表3-6中。

[0687] 表3.huEpCAM-23 4.2(CDR和可变结构域)

huEpCAM23_VLGv4	RSSRSLLHSDGFTYLY **(SEQ ID NO:45)**	QTSNLAS **(SEQID NO:46)**	AQNLELPNT **(SEQ ID NO:47)**

huEpCAM 23_VHGv2	NYYIH **(SEQ ID NO:48)**	WIYPGNVYIQYNEKFKG **(SEQ ID NO:49)**	DGPWFAY **(SEQ ID NO:50)**

[0688]

VL huEpCAM23_VLGv4	DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLLHSDGFTYLYWFLQKPGQSPQLLIYQTSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPNTFGQGTKLEIK **(SEQ ID NO:51)**
VH huEpCAM23_VHGv2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQRLEYIGWIYPGNVYIQYNEKFKGRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPWFAYWGQGTLVTVSS **(SEQ ID NO:52)**

[0689] 表4.huEpCAM-23(全长序列)的人源化变体

huEpCAM23_VLGv4	DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLLHSDGFTYLYWFLQKPGQSPQLLIYQTSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPNTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC **(SEQ ID NO:53)**
huEpCAM 23_VHGv2-C442	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQRLEYIGWIYPGNVYIQYNEKFKGRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLCLSPG **(SEQ ID NO:54)**

[0690]

[0691] 表5.EpCAM23变体重链CDR序列

[0692]

	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
鼠类和嵌合			
muEpcam23	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
chEpcam23	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
人源化变体			
huEpCAM23_VHGv1	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYSQKFQG (SEQ ID NO:56)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23_VHGv2	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23_VHGv3	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23_VHGv4	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYSQKFQG (SEQ ID NO:56)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
亲和力变体			
huEpCAM23HCGv2a	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2b	SYYI (SEQ ID NO:57)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2c	NYNIH (SEQ ID NO:58)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2d	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGDVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:59)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2e	NYFIH (SEQ ID NO:60)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2f	NYSIH (SEQ ID NO:61)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2g	NYWIH (SEQ ID NO:62)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2h	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WFYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:63)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23H	NYYIH	WIYPGNVYIQYNEKFKG	DGPWFAY

[0693]

	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
CGv2i/2o	(SEQ ID NO:48)	(SEQ ID NO:49)	(SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2j	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WINPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:64)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2k	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	EGPWFAY (SEQ ID NO:65)
huEpCAM23HCGv2l	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPYFAY (SEQ ID NO:66)
huEpCAM23HCGv2m/huEpCam23HG2-1565-A 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGAWFAY (SEQ ID NO:67)
huEpCAM23HCGv2n	NYYMH (SEQ ID NO:68)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2p	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2q	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2r	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCAM23HCGv2s	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCam23HG2-1361-H 重链	NYHIH (SEQ ID NO:69)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCam23HG2-1361-D 重链	NYDIH (SEQ ID NO:70)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCam23HG2-1565-Y 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGYWFAY (SEQ ID NO:71)
huEpCam23HG2-1565-S 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGSWFAY (SEQ ID NO:72)
huEpCam23HG2-1565-F 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGFWFAY (SEQ ID NO:73)
huEpCam23HG	NYYIH	WIYPGNVYIQYNEKFKG	DGGWFAY

[0694]

	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
2-1565-G 重链	(SEQ ID NO:48)	(SEQ ID NO:49)	(SEQ ID NO:74)
huEpCam23HG2-1565-T 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGTWFAY (SEQ ID NO:75)
huEpCam23HG2-1565-V 重链	NYYIH (SEQ ID NO:48)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGVWFAY (SEQ ID NO:76)
huEpCam23HG2-1361-I 重链	NYIIH (SEQ ID NO:77)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)
huEpCam23HG2-1361-L 重链	NYLIH (SEQ ID NO:88)	WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID NO:49)	DGPWFAY (SEQ ID NO:55)

[0695] 表6.EpCAM23变体轻链CDR序列

[0696]

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
鼠类和嵌合			
muEpcam23	RSSKSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:78)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
chEpcam23	RSSKSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:78)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
人源化变体			
huEpCAM23_VLGv1	RSSRSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM23_VLGv2	RSSKSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:78)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM23_VLGv3	RSSKSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:78)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM23_VLGv4	RSSRSLLHSDGFTYLY (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
亲和力变体			
huEpCAM23LCGv4a	RSSRSLLHSNGFTYLY (SEQ ID NO:79)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM23LCGv4b	RSSRSLLHSDGITYLY (SEQ ID NO:80)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM23LCGv4c	RSSRSLLHSDGFTYLY	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPWT (SEQ ID NO:81)

[0697]

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
	(SEQ ID NO:45)		
huEpCAM 23LCGv4e	RSSRSLLHSDGFTYL S (SEQ ID NO:82)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM 23LCGv4f	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQNLELPNT (SEQ ID NO:47)
huEpCAM 23LCGv4g	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	QQNLELPNT (SEQ ID NO:83)
huEpCAM 23LCGv4h	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	LQNLELPNT (SEQ ID NO:84)
huEpCAM 23LCGv4 i	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQYLELPNT (SEQ ID NO:85)
huEpCAM 23LCGv4 j	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQGLELPNT (SEQ ID NO:86)
huEpCAM 23LCGv4k	RSSRSLLHSDGFTYL Y (SEQ ID NO:45)	QTSNLAS (SEQ ID NO:46)	AQSLELPNT (SEQ ID NO:87)

[0698] 在某些实施方案中,本文所述的抗体是鼠类、非人类哺乳动物、嵌合、人源化或人类抗体。例如,所述人源化抗体可为CDR移植抗体或表面重塑抗体。在某些实施方案中,所述抗体是全长抗体。在某些实施方案中,其抗原结合片段是Fab、Fab'、$F(ab')_2$、F_d、单链Fab(scFab)、单链Fv或scFv、二硫化物连接的F_v、V-NAR域、IgNar、内体、IgGΔCH_2、微型抗体、$F(ab')_3$、四功能抗体、三功能抗体、双功能抗体、双体、单结构域抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb_2、$(scFv)_2$或scFv-Fc。

[0699] 在某些实施方案中,所述细胞结合剂是替代蛋白质骨架,例如靶向生长抑素受体的肽(参见Barbieri F,Bajetto A,Pattarozzi A,Gatti M,Wurth R,Thellung S等人,Peptide receptor targeting in cancer:the somatostatin paradigm.Int J Pept 2013;2013:926295)、抑制剂胱氨酸结(也称为ICK或Knottin;参见Knottins:disulfide-bonded therapeutic and diagnostic peptides.Drug Discov Today Technol 2012;9(1):e1-e70;Moore SJ,Cochran JR.Engineering knottins as novel binding agents.Methods Enzymol 2012;503:223-51)、双体(参见Labrijn AF,Meesters JI,Priem P,de Jong RN,van den Bremer ET,van Kampen MD等人,Controlled Fab-arm exchange for the generation of stable bispecific IgG1.Nat Protoc 2014;9(10):2450-63)、hexabody(参见de Jong RN,Beurskens FJ,Verploegen S,Strumane K,van Kampen MD,Voorhorst M等人,A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface.PLoS Biol2016;14(1):e1002344);单链Fab(scFab)片段(参见Koerber JT,Hornsby MJ,Wells JA.An improved single-chain Fab platform for efficient

display and recombinant expression.J Mol Biol 2015;427(2):576-86;Hust M,Jostock T,Menzel C,Voedisch B,Mohr A,Brenneis M等人,Single chain Fab(scFab)fragment.BMC Biotechnol 2007;7:14)、通过药物亲和力反应性靶标稳定性(DARTS)鉴定的靶标(参见Pai MY,Lomenick B,Hwang H,Schiestl R,McBride W,Loo JA等人,Drug affinity responsive target stability(DARTS)for small-molecule target identification.Methods in molecular biology2015;1263:287-98)、Centyrin(基于纤维连接蛋白III型(FN3)重复序列的共有序列的蛋白质骨架;参见通过引用并入本文的美国专利公开2010/0255056、2010/0216708和2011/0274623)、锚蛋白重复蛋白(例如经设计的锚蛋白重复蛋白,称为DARPin;参见美国专利公开第2004/0132028号、第2009/0082274号、第2011/0118146号和第2011/0224100号,通过引用并入本文,并且还参见C.Zahnd等人,Cancer Res.(2010)70:1595-1605;Zahnd等人,J.Biol.Chem.(2006)281(46):35167-35175;和Binz,H.K.,Amstutz,P.和Pluckthun,A.,Nature Biotechnology(2005)23:1257-1268,通过引用并入本文)、锚蛋白样重复蛋白或合成肽(参见例如美国专利公开第2007/0238667号;美国专利第7,101,675号;WO 2007/147213;和WO 2007/062466,通过引用并入本文)、纤连蛋白(纤维连接蛋白域骨架蛋白;参见美国专利公开第2007/0082365号;第2008/0139791号,通过引用并入本文)、Knottin(富含二硫化物小蛋白,其特征在于通过二硫化物结的二硫化物)、二环肽(也称为二环;参见Heinis C,Rutherford T,Freund S,Winter G.Phage-encoded combinatorial chemical libraries based on bicyclic peptides.Nat Chem Biol 2009;5(7):502-7;Teufel DP,Bennett G,Harrison H,van Rietschoten K,Pavan S,Stace C等人,Stable and Long-Lasting,Novel Bicyclic Peptide Plasma Kallikrein Inhibitors for the Treatment of Diabetic Macular Edema.J Med Chem 2018;61(7):2823-36)、Avibody(包括双功能抗体、三功能抗体和四功能抗体;参见美国公开第2008/0152586号和第2012/0171115号)、双重受体再靶向(DART)分子(P.A.Moore等人,Blood,2011;117(17):4542-4551;Veri MC等人,Arthritis Rheum,2010年3月30日;62(7):1933-43;Johnson S等人,J Mol Biol,2010年4月9日;399(3):436-49)和细胞渗透超电荷蛋白(Methods in Enzymol.502,293-319(2012))。

[0700] 可活化CBA

[0701] 在额外实施方案中,所提供的CBA是可活化抗体或可活化抗原结合抗体片段(统称为AA)。在一些实施方案中,所述可活化抗体或可活化抗原结合抗体片段包含特异性地结合于靶细胞(或“靶标”)上的配体的抗体或抗原结合抗体片段(例如,本文所述的抗体或抗原结合抗体片段),所述靶细胞(或“靶标”)偶联至掩蔽部分(MM),以致MM的偶联降低所述抗体或抗原结合抗体片段结合所述靶标的能力。在一些实施方案中,所述MM经由包括蛋白酶的底物的序列进行偶联,所述蛋白酶例如在患病组织中具活性的蛋白酶和/或与所述靶标共定位于受试者中的治疗部位处的蛋白酶。所述可活化抗体优选地在循环中稳定,在疗法和/或诊断的预期位点处但不在正常(例如,健康)组织或者治疗和/或诊断未靶向的其他组织中被活化,并且当被活化时,展现至少可相当于相应、未经修饰抗体的与靶标的结合。在一些实施方案中,所述AA是描述于WO 2009/025846、WO 2010/081173、WO 2015/048329、WO 2015/116933和WO 2016/118629中的那些,所述文献各自通过引用整体并入。

[0702] 在一些实施方案中,所述可活化抗体或抗体片段包含:

[0703] (a)偶联至所述抗体或抗体片段(统称为“AB”)的可切割部分(CM),其中所述CM是充当蛋白酶底物的多肽;和

[0704] (b)偶联至所述抗体或抗体片段的掩蔽部分(MM),其中当所述可活化抗体处于未切割状态时,所述MM抑制所述抗体或抗体片段与配体的结合,

[0705] 其中处于未切割状态的可活化抗体从N末端至C末端具有如下结构排列:(MM)-(CM)-(AB)或(AB)-(CM)-(MM)。

[0706] 在一些实施方案中,所述掩蔽部分(或“掩蔽”)是如下氨基酸序列,其偶联或以其他方式连接于所述抗体并且定位于可活化抗体构建体内,以致所述掩蔽部分降低所述抗体特异性地结合所述靶标的能力。合适的掩蔽部分使用多种已知技术中的任一者来鉴定。例如,肽掩蔽部分使用描述于WO 2009/025846中的方法来鉴定,所述文献的内容通过引用整体并入本文。

[0707] 用MM修饰的AB针对靶标的K_d可比未用MM修饰的AB或亲本AB针对靶标的K_d大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更多倍,或在5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000,000、100-10,000,000、100-100,000,000、100-1,000,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间。相反,用MM修饰的AB针对靶标的结合亲和力可比未用MM修饰的AB或亲本AB针对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更多倍,或在5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间。

[0708] MM针对AB的解离常数(K_d)一般大于AB针对靶标的K_d。MM针对AB的K_d可比AB针对靶标的K_d大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。相反,MM针对AB的结合亲和力一般低于AB针对靶标的结合亲和力。MM针对AB的结合亲和力可比AB针对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。

[0709] 与未用MM修饰的AB与靶标的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合相比,当AB用MM修饰并且在靶标存在下时,AB与其靶标的特异性结合可减少或受抑制。当如WO 2010/081173所述在体内或在靶标位移体外免疫吸附剂测定中测量时,当与未用MM修饰的AB与靶标的结合或亲本AB与靶标的结合相比时,AB在用MM修饰时结合靶标的能力可降低至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150、180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间。

[0710] MM可抑制AB与靶标的结合。MM可结合AB的抗原结合结构域并抑制AB与其靶标的结合。MM可在空间上抑制AB与靶标的结合。MM可别位抑制AB与其靶标的结合。在这些实施方案中,当如WO 2010/081173所述在体内或在靶标位移体外免疫吸附剂测定中测量时,与未用

MM修饰的AB、亲本AB或未偶联至MM的AB与靶标的结合相比,当AB用MM修饰或偶联至MM并且在靶标存在下时,AB与靶标不结合或基本上不结合,或存在AB与靶标的仅.001%、.01%、.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%结合,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150、180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间。

[0711] 当AB偶联至MM或由MM修饰时,所述MM可'掩蔽'或减少或抑制AB与其靶标的特异性结合。当AB偶联至MM或由MM修饰时,所述偶联或修饰可实现结构变化,所述结构变化降低或抑制AB特异性地结合其靶标的能力。

[0712] 偶联至MM或用MM修饰的AB可由以下各式表示(以从氨基(N)末端区至羧基(C)末端区的次序):

[0713] (MM)-(AB)

[0714] (AB)-(MM)

[0715] (MM)-L-(AB)

[0716] (AB)-L-(MM)

[0717] 其中MM是掩蔽部分,Ab是抗体或靶标结合抗原片段,并且L是接头。在多个实施方案中,可需要将一个或多个接头(例如柔性接头)插入至所述组合物中以便提供柔性。

[0718] 在某些实施方案中,所述MM不是Ab的天然结合配偶体。在一些实施方案中,所述MM不含或基本上不含与Ab的任何天然结合配偶体的同源性。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%相似。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%相同。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅25%相同。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅50%相同。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅20%相同。在一些实施方案中,所述MM与Ab的任何天然结合配偶体仅10%相同。

[0719] 本文所提供的可活化抗体还可包括可切割部分(CM)。此类AA展现与AB的靶标的可活化/可转换结合。AA一般包括抗体或抗体片段(AB),其通过掩蔽部分(MM)和可修饰或可切割部分(CM)修饰或偶联至掩蔽部分(MM)和可修饰或可切割部分(CM)。在一些实施方案中,所述CM含有充当目标蛋白酶底物的氨基酸序列。在其他实施方案中,所述CM提供可通过还原切割的半胱氨酸-半胱氨酸二硫键。在其他实施方案中,所述CM提供可通过光解活化的光解底物。

[0720] 在一些实施方案中,所述可切割部分(或"底物")包括作为蛋白酶、通常细胞外蛋白酶的底物的氨基酸序列。合适的底物使用多种已知技术中的任一者来鉴定。例如,肽底物使用描述于美国专利第7,666,817号和第8,563,269号;和WO 2014/026136中的方法来鉴定,所述文献中每一者的内容均通过引用整体并入本文。(还参见Boulware等人,Biotechnol Bioeng.106(3):339-346(2010))。任选地,所述CM包含能够形成二硫键的半胱氨酸-半胱氨酸对,所述二硫键可通过还原剂的作用被切割。所述CM被定位以使得当所述CM在靶标存在下通过切割剂切割(例如,CM的蛋白酶底物通过蛋白酶切割和/或半胱氨酸-半胱氨酸二硫键经由通过暴露于还原剂实现的还原受到破坏),从而引起切割状态时,Ab结合

所述靶标,并且在未切割状态中,在靶标存在下,Ab与靶标的结合受到MM抑制。应注意,CM的氨基酸序列可与MM重叠或包括于MM内,以使得当可活化抗体呈未切割构象时,CM的全部或一部分促进Ab的“掩蔽”。

[0721] 在一些实施方案中,CM可基于与可活化抗体的所需靶标共定位于组织中的蛋白酶进行选择。已知其中共定位目标靶标与蛋白酶的多种不同条件,其中所述蛋白酶的底物是本领域中已知的。例如,靶标组织可为癌组织,特别是实体肿瘤的癌组织。文献中已多次报告,具有已知底物的蛋白酶在多种癌症(例如实体肿瘤)中具有增加的水平。参见例如La Rocca等人,(2004)British J.of Cancer 90(7):1414-1421。

[0722] 示例性底物可包括但不限于可通过以下酶中的一者或多者切割的底物:MMP-I、MMP-2、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-14、血纤维蛋白溶酶、PSA、PSMA、组织蛋白酶D、组织蛋白酶K、组织蛋白酶S、ADAM10、ADAM12、ADAMTS、半胱天冬酶-1、半胱天冬酶-2、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-4、半胱天冬酶-5、半胱天冬酶-6、半胱天冬酶-7、半胱天冬酶-8、半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-10、半胱天冬酶-11、半胱天冬酶-12、半胱天冬酶-13、半胱天冬酶-14和TACE。

[0723] 在一些实施方案中,所述CM是多达15个氨基酸长的多肽。

[0724] 在一些实施方案中,所述CM是如下多肽,其包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的第二可切割部分(CM2)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM1底物序列和CM2底物序列中的每一者均独立地是多达15个氨基酸长的多肽。

[0725] 在一些实施方案中,所述CM是豆荚蛋白、血纤维蛋白溶酶、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、组织蛋白酶、半胱天冬酶、人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、β-分泌酶、uPA或PSA的底物。

[0726] 用MM和CM修饰的Ab针对靶标的K_d可比未用MM和CM修饰的Ab或亲本Ab针对靶标的K_d大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更多倍,或在5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间。相反,用MM和CM修饰的Ab针对靶标的结合亲和力可比未用MM和CM修饰的Ab或亲本Ab针对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更多倍,或在5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间。

[0727] 与未用MM和CM修饰的Ab或亲本Ab与靶标的特异性结合相比,当Ab用MM和CM修饰并且在靶标存在下但不在修饰剂(例如酶、蛋白酶、还原剂、光)存在下时,Ab与其靶标的特异性结合可减少或受抑制。当如WO201008117(通过引用整体并入本文)所述在体内或在靶标位移体外免疫吸附剂测定中测量时,当与亲本Ab与其靶标的结合或未用MM和CM修饰的Ab与

其靶标的结合相比时,Ab在用MM和CM修饰时结合靶标的能力可减少至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150、180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间。

[0728] 如本文所用,术语切割状态是指在CM的蛋白酶修饰和/或CM的半胱氨酸-半胱氨酸二硫键的还原和/或光活化之后AA的状态。如本文所用,术语未切割状态是指在CM的蛋白酶切割不存在下和/或在CM的半胱氨酸-半胱氨酸二硫键的还原不存在下和/或在光不存在下AA的状态。如上文所论述,术语AA在本文中用于指呈其未切割(原生)状态以及呈其切割状态的AA。一般技术人员应显而易见,在一些实施方案中,切割的AA可归因于CM的蛋白酶切割导致至少MM的释放(例如,其中MM未通过共价键(例如半胱氨酸残基之间的二硫键)接合于AA)而缺乏MM。

[0729] 可活化或可转换是指AA当呈被抑制、被掩蔽或未切割状态(即,第一构象)时展现第一水平的与靶标的结合,并且在未抑制、未掩蔽和/或切割状态(即,第二构象)下展现第二水平的与靶标的结合,其中所述第二水平的靶标结合大于所述第一水平的结合。一般来说,靶标对AA的Ab的接近在能够切割CM的切割剂存在下大于这种切割剂不存在下。因此,当AA呈未切割状态时,Ab被抑制以免于靶标结合并且可被掩蔽以免于靶标结合(即,第一构象使得Ab无法结合靶标),并且在切割状态下,AB关于靶标结合未受抑制或未被掩蔽。

[0730] AA的CM和AB可经选择,使得AB表示用于目标靶标的结合部分,并且CM表示与靶标共定位于受试者中的治疗部位处的蛋白酶的底物。或者或另外,所述CM是半胱氨酸-半胱氨酸二硫键,其可由于该二硫键的还原而被切割。AA含有蛋白酶可切割CM或半胱氨酸-半胱氨酸二硫键中的至少一者,并且在一些实施方案中包括两个种类的CM。AA可替代地或进一步包括可通过光源活化的光不稳定底物。本文所公开的AA发现特定用途,其中例如与非治疗部位的组织中(例如健康组织中)相比,能够切割CM中的位点的蛋白酶以相对较高水平存在于治疗部位的含靶标组织(例如患病组织;例如用于治疗性治疗或诊断性治疗)中。本文所公开的AA还发现特定用途,其中例如与非治疗非诊断部位的组织中相比,能够还原CM中的位点的还原剂以相对较高水平存在于治疗或诊断部位的含靶标组织中。本文所公开的AA还发现特定用途,其中例如能够光解CM中的位点的光源(例如,借助于激光)被引入至治疗或诊断部位的含靶标组织。

[0731] 在一些实施方案中,AA可提供减少的毒性和/或不良副作用,如果Ab并未被掩蔽或以其他方式被抑制以免于结合其靶标,则所述减少的毒性和/或不良副作用可能由非治疗部位处的Ab结合以其他方式引起。在AA含有可通过促进二硫键还原的还原剂切割的CM的情况下,此类AA的AB可被选择以研究在目标靶标存在于所需治疗部位处的情况下Ab的活化,其特征在于升高的还原剂水平,以使得所述环境具有高于例如非治疗部位的环境的还原潜力。

[0732] 一般来说,AA可通过选择目标Ab并构建AA的剩余部分而进行设计,使得当构象受约束时,MM提供Ab的掩蔽或Ab与其靶标的结合的减少。结构设计准则应考虑提供这种功能特征。

[0733] 提供与未抑制构象相对,在受抑制构象中展现针对靶标结合的所需动态范围的可转换表型的AA。动态范围一般是指(a)在第一条件集合下参数的最大检测水平与(b)在第二

条件集合下该参数的最小检测值的比率。例如,在AA的情况下,动态范围是指(a)在能够切割AA的CM的蛋白酶存在下与AA结合的靶蛋白的最大检测水平与(b)在所述蛋白酶不存在下与AA结合的靶蛋白的最小检测水平的比率。AA的动态范围可被计算为AA切割剂(例如酶)治疗的平衡解离常数与所述AA切割剂治疗的平衡解离常数的比率。AA的动态范围越大,AA的可转换表型越好。具有相对较高动态范围值(例如大于1)的AA展现更合需要的转换表型,以使得与切割剂不存在下相比,AA的靶蛋白结合在能够切割AA的CM的切割剂(例如酶)存在下以较大程度发生(例如,主要地发生)。

[0734] AA可以多种结构构型提供。关于AA的示例性式子提供于下文。特定地预期,AB、MM和CM的N末端至C末端次序可在AA内逆转。还特定地预期,CM和MM的氨基酸序列可重叠,例如使得CM包含于MM内。

[0735] 例如,AA可由下式表示(以从氨基(N)末端区至羧基(C)末端区的次序):

[0736] (MM)-(CM)-(AB)

[0737] (AB)-(CM)-(MM),其中MM是掩蔽部分,CM是可切割部分,并且AB是抗体或其片段。应注意,尽管MM和CM被指示为上式中的不同组分,在本文所公开的所有示例性实施方案(包括各式)中,预期MM和CM的氨基酸序列可能重叠,例如使得CM完全地或部分地包含于MM内。另外,以上各式提供可定位于AA要素的N末端或C末端的额外氨基酸序列。

[0738] 在某些实施方案中,可需要将一个或多个接头(例如柔性接头)插入至AA构建体中以便在MM-CM连接点、CM-AB连接点或两者中的一者或多者处提供柔性。例如,AB、MM和/或CM可未含充足数目的残基(例如GIy、Ser、Asp、Asn,尤其GIy和Ser,特别地GIy)来提供所需柔性。因而,此类AA构建体的可转换表型可受益于为了提供柔性接头而引入的一个或多个氨基酸。另外,如下文所述,在AA作为构象受约束的构建体提供的情况下,柔性接头可操作性地插入以促进未切割AA中的环状结构的形成和维持。

[0739] 例如,在某些实施方案中,AA包含以下各式之一(其中下式表示呈N端至C端方向或C端至N端方向的氨基酸序列):

[0740] (MM)-L_1-(CM)-(AB)

[0741] (MM)-(CM)-L_1-(AB)

[0742] (MM)-L_1-(CM)-L_2-(AB)

[0743] 环[L_1-(MM)-L_2-(CM)-L_3-(AB)]

[0744] 其中MM、CM和AB是如上文所定义;其中L_1、L_2和L_3各自独立地且任选地存在或不存在,是包括至少1个柔性氨基酸(例如Gly)的相同或不同柔性接头;并且其中在环存在的情况下,AA归因于在AA中的一对半胱氨酸之间存在二硫键而呈环状结构的形式。另外,以上各式提供可定位于AA要素的N末端或C末端的额外氨基酸序列。应理解,在式环[L_1-(MM)-L_2-(CM)-L_3-(AB)]中,负责二硫键的半胱氨酸可定位于AA中以允许一个或两个尾,由此当AA处于二硫化物键结的结构(并且因此构象受约束的状态)中时产生套索或ω结构。所述尾的氨基酸序列可提供额外AA特征,例如结合于靶标受体以促进AA的定位,从而增加AA的血清半衰期,和诸如此类。靶标部分(例如,针对存在于靶标组织中的细胞的受体的配体)和血清半衰期延长部分(例如结合血清蛋白的多肽,例如免疫球蛋白(例如IgG)或血清白蛋白(例如人类血清白蛋白(HSA)))。

[0745] 适用于本文所述的AA的接头一般是提供经修饰AB或AA的柔性以促进对AB与靶标

的结合的抑制的接头。此类接头一般称为柔性接头。合适的接头可容易地选择并且可具有任何合适的不同长度,例如1个氨基酸(例如GIy)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可为1、2、3、4、5、6或7个氨基酸。

[0746] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物$(G)_n$、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$和$(GGGS)_n$,其中n是至少1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域中已知的其他柔性接头。甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物相对地未结构化,并且因此可能能够充当组分之间的中性栓系。甘氨酸接近甚至比丙氨酸显著更多的phi-psi空间,并且与具有较长侧链的残基相比更不受限制(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性柔性接头包括但不限于Gly-Gly-Ser-Gly、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly、GIy-Ser-Gly-Ser-Gly、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly、Gly-Ser-Ser-Ser-Gly等。一般技术人员应认识到,AA的设计可包括全部或部分地具柔性的接头,以使得所述接头可包括柔性接头以及赋予较少柔性结构以提供所需AA结构的一个或多个部分。

[0747] 除了上文所述的要素以外,经修饰AB和AA还可含有额外要素,例如AA的氨基酸序列N末端或C末端。例如,AA可包括靶向部分以促进递送至目标细胞或组织。此外,AA可在骨架蛋白的情况下提供以促进细胞表面上AA的展示。

[0748] 在一些实施方案中,所述可活化抗体还包括信号肽。在一些实施方案中,所述信号肽经由间隔子结合于所述可活化抗体。在一些实施方案中,所述间隔子在信号肽不存在下缀合于所述可活化抗体。在一些实施方案中,所述间隔子直接地接合于所述可活化抗体的MM。在一些实施方案中,在从N末端至C末端具有间隔子-MM-CM-AB的结构排列中,所述间隔子直接地接合于所述可活化抗体的MM。

[0749] 合适的间隔子和间隔子技术是本领域中已知的并且可常规地用于在所提供的可活化抗体的一些实施方案中并入间隔子。参见例如WO 2016/179285(例如在第52-53页),其内容通过引用整体并入本文。

[0750] 在一些实施方案中,所述可活化抗体暴露于蛋白酶并通过蛋白酶切割,以使得在活化或切割状态中,所述可活化抗体包括如下轻链序列,所述序列在所述蛋白酶已切割CM之后包括LP2和/或CM序列的至少一部分。

[0751] 所述CM由至少一种蛋白酶以约$0.001-1500\times10^4M^{-1}S^{-1}$或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250或$1500\times10^4M^{-1}S^{-1}$的速率特异性地切割。在一些实施方案中,所述CM以约$100,000M^{-1}S^{-1}$的速率特异性地切割。在一些实施方案中,所述CM以约1×10^2至约$1\times10^6M^{-1}S^{-1}$(即,约1×10^2至约$1\times10^6M^{-1}S^{-1}$)的速率特异性地切割。关于通过酶实现的特异性切割,在所述酶与CM之间实现接触。当包含偶联至MM和CM的Ab(例如抗体或EpCAM结合抗体片段)的可活化抗体是在靶标和充分酶活性存在下时,所述CM可被切割。充分酶活性可指所述酶与所述CM进行接触并实现切割的能力。可容易地设想,酶可处于所述CM附近,但由于所述酶的其他细胞因子或蛋白质修饰而无法切割。

[0752] 细胞结合剂-药物缀合物的产生

[0753] 为了使本文所述的细胞毒性化合物或其衍生物中的任一者连接至细胞结合剂,所

述细胞毒性化合物可包含具有键结至其的反应性基团的连接部分。这些化合物可直接连接至细胞结合剂。用于使具有键结至其的反应性基团的细胞毒性化合物与细胞结合剂连接以产生细胞结合剂-细胞毒性剂缀合物的代表性工艺描述于实施例中。

[0754] 在一些实施方案中,双官能交联剂可首先与所述细胞毒性化合物反应以提供带有具有键结至其的一个反应性基团的连接部分的化合物(即,药物-接头化合物),其然后可与细胞结合剂反应。或者,所述双官能交联试剂的一个末端可首先与细胞结合剂反应以提供带有具有键结至其的一个反应性基团的连接部分的细胞结合剂,其然后可与细胞毒性化合物反应。所述连接部分可含有允许在特定位点处释放所述细胞毒性部分的化学键。合适的化学键是本领域中众所周知的并且包括二硫键、硫醚键、酸不稳定键、光不稳定键、肽酶不稳定键和酯酶不稳定键(参见例如美国专利5,208,020;5,475,092;6,441,163;6,716,821;6,913,748;7,276,497;7,276,499;7,368,565;7,388,026和7,414,073)。优选是二硫键、硫醚和肽酶不稳定键。可用于本发明的其他接头包括不可切割接头,例如详细描述于美国公开第2005/0169933号中的那些,或描述于US2009/0274713、US2010/01293140和WO 2009/134976中的带电接头或亲水性接头,所述公开中每一者均明确地通过引用并入本文,所述公开中每一者均明确地通过引用并入本文。

[0755] 在一些实施方案中,细胞结合剂(例如,抗体)于水性缓冲液中的溶液可用摩尔过量的双官能交联剂如N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SPP)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB)温育以引入二硫代吡啶基。被修饰的细胞结合剂(例如,被修饰抗体)然后与本文所述的含硫醇细胞毒性化合物反应,以产生本发明的二硫键连接的细胞结合剂-细胞毒性剂缀合物。

[0756] 在另一个实施方案中,本文所述的含硫醇细胞毒性化合物可与双官能交联剂如N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SPP)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-丁二酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB)反应以形成细胞毒性剂-接头化合物,其然后可与细胞结合剂反应以产生本发明的二硫键连接的细胞结合剂-细胞毒性剂缀合物。所述细胞毒性剂-接头化合物可当场制备而无需纯化,接着与细胞结合剂反应。或者,所述细胞毒性剂-接头化合物可在与细胞结合剂反应之前被纯化。

[0757] 所述细胞结合剂-细胞毒性剂缀合物可使用本领域中已知的任何纯化方法,例如描述于美国专利第7,811,572号和美国公开第2006/0182750号(均通过引用并入本文)中的那些来纯化。例如,所述细胞结合剂-细胞毒性剂缀合物可使用切向流过滤、吸附色谱、吸附过滤、选择性沉淀、非吸收过滤或其组合来纯化。优选地,切向流过滤(TFF,也称为交叉流过滤、超滤和透滤)和/或吸附色谱树脂用于所述缀合物的纯化。

[0758] 每个抗体分子结合的细胞毒性分子的数目可以分光光度法通过测量在280nm和330nm下的吸光度的比率来测定。在一些实施方案中,平均1-10个细胞毒性化合物/抗体分子可通过上述方法连接。在一些实施方案中,每个抗体分子连接的细胞毒性化合物的平均数目(DAR)是2-12。在一些实施方案中,所述DAR值是2-10。在一些实施方案中,所述DAR值是2-8。在一些实施方案中,所述DAR值是2.5-4.0。在一些实施方案中,所述DAR值是4-8。在一些实施方案中,所述DAR值是5-8。在一些实施方案中,所述DAR值是6-8。在一些实施方案中,

所述DAR值是6.5-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.1-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.2-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.3-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.4-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.5-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.6-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.7-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.8-8。在一些实施方案中,所述DAR值是7.9-8。在一些实施方案中,包含本发明缀合物的组合物(例如药物组合物)具有在2与12之间、在2与10之间、更具体来说在6与8之间的DAR值。在一些实施方案中,每个抗体分子连接的细胞毒性化合物的平均数目(DAR)是7-8,并且更具体来说是8。

[0759] 在一些实施方案中,当所述抗体经由半胱氨酸硫醇基连接至细胞毒性剂时,所述缀合物具有每个抗体分子1个细胞毒性化合物。在一些实施方案中,所述缀合物具有每个抗体分子1或2个细胞毒性化合物。在一些实施方案中,所述缀合物具有每个抗体分子2个细胞毒性化合物。在一些实施方案中,每个抗体分子连接的细胞毒性化合物的平均数目(DAR)是1.5-2.5,更具体来说是1.8-2.2。在一些实施方案中,包含本发明缀合物的组合物(例如药物组合物)具有在1.0与2.5之间、在1.5与2.5之间、更具体来说在1.8与2.2之间或在1.9与2.1之间的DAR值。

[0760] 用于制备本发明的细胞结合剂-药物缀合物的代表性工艺描述于8,765,740和美国申请公开第2012/0238731号中。这些参考文献的完整教导通过引用并入本文。

[0761] 组合物

[0762] 本发明包括包含本文所述的化合物中的任一者、其衍生物或其缀合物(和/或其溶剂化物、水合物和/或盐)和载体(药学上可接受的载体)的组合物(例如,药物组合物)。

[0763] 本文所述的药物组合物可以多种方式施用以用于局部或全身性治疗。施用可为表面(例如至粘膜,包括阴道和直肠递送),例如透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和散剂;肺(例如通过散剂或气雾剂的吸入或吹入,包括通过喷雾器;气管内、鼻内、表皮和透皮);口服;或肠胃外,包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内(例如鞘内或室内)施用。在一些特定实施方案中,所述施用是静脉内。本文所述的药物组合物也可体外或离体使用。

[0764] 合适的药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂是众所周知的并且由本领域技术人员根据临床情况确定。合适的载体、稀释剂和/或赋形剂的实例包括:(1)Dulbecco磷酸盐缓冲盐水,约pH 7.4,含有或不含约1mg/mL至25mg/mL人类血清白蛋白,(2)0.9%生理食盐水(0.9%w/v NaCl),和(3)5%(w/v)右旋糖;并且还可含有例如色胺的抗氧化剂和例如Tween 20的稳定剂。

[0765] 使用方法

[0766] 本发明组合物适用于抑制哺乳动物(例如人类)的异常细胞生长或治疗其增殖性病症。

[0767] 本发明包括一种抑制哺乳动物(例如人类)的异常细胞生长或治疗其增殖性病症、自身免疫病症、破坏性骨病症、感染性疾病、病毒性疾病、纤维化疾病、神经退行性病症、胰腺炎或肾脏疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的细胞毒性化合物、其衍生物或其缀合物(和/或其溶剂化物和盐)或其组合物。

[0768] 在某些实施方案中,哺乳动物的增殖性病症是癌症,包括血液科癌症、白血病或淋

巴瘤。在某些实施方案中,所述增殖性病症是淋巴器官癌症,或血液学恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症是淋巴瘤或白血病。

[0769] 例如,所述癌症可选自由以下组成的组:急性髓系白血病(AML,包括CD33低AML、P-糖蛋白阳性AML、复发性AML或难治性AML)、慢性粒细胞白血病(CML)(包括CML的母细胞危象和与CML相关的Abelson致癌基因(Bcr-ABL易位))、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)(包括但不限于急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL))、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(包括Richter综合征或Richter CLL转化)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病(优选地具有标记CD11c表达)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)(包括套细胞白血病(MCL)和小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤)。

[0770] 在一些实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。在一些实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在其他实施方案中,本发明化合物可适用于治疗非小细胞肺癌(鳞状细胞、非鳞状细胞、腺癌或大细胞未分化癌)、结肠直肠癌(腺癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质肿瘤、原发性结肠直肠淋巴瘤、平滑肌肉瘤或鳞状细胞癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0771] 由此大致描述的本发明将参考以下实施例更容易地理解,所述实施例作为例证提供并且不旨在限制本发明。

[0772] 实施例

[0773] 以下缩写用于以下术语:

[0774] DAR 药物:抗体比率;

[0775] DIPEA 二异丙基乙胺;

[0776] DMF 二甲基甲酰胺;

[0777] DMSO 二甲亚砜;

[0778] DMTMM 氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基-吗啉;

[0779] EDTA 乙二胺四乙酸;

[0780] EPPS 3-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]丙烷磺酸;

[0781] Fmoc 9-芴基甲氧羰基;

[0782] HMPA 六甲基磷酰胺;

[0783] i.v. 静脉内;

[0784] NMM N-甲基吗啉;

[0785] PPTS 对甲苯磺酸吡锭;

[0786] SEC 尺寸排阻色谱;

[0787] SEM 平均值的标准误差;

[0788] TCEP 3,3',3”-膦三基三丙酸盐酸盐;

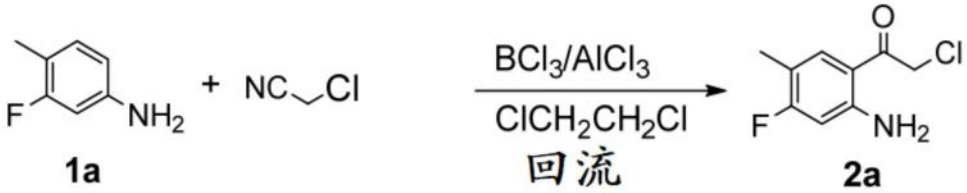
[0789] TEA 三乙胺;和

[0790] TFA 三氟乙酸。

[0791] 图1和图2描绘了喜树碱构建块的合成。图3、图4和图5描绘了侧链的合成。图6和图7描绘了喜树碱构建块与侧链的偶联。图8描绘了额外喜树碱代谢物的合成。图9描绘了喜树碱构建块与侧链的偶联。图10描绘了额外喜树碱化合物的合成。

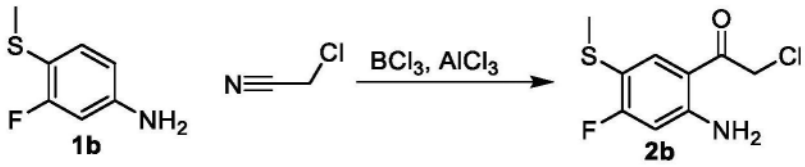
[0792] 图11描绘了用于比较的化合物,其包括带有经由抗体的还原链间二硫化物连接的999部分的ADC的通用Ab-999结构。化合物998和999是如美国专利2016/0297890A1和其中参考文献所述进行制备。

[0793] 实施例1.合成化合物2a-2e

[0794] 

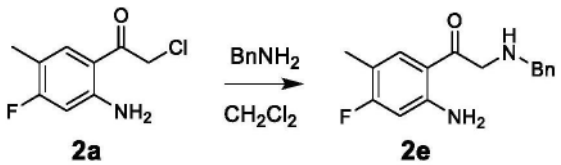
1a 2a

[0795] 2a:向含有无水1,2-二氯乙烷(80mL)的烧瓶中添加含1M三氯化硼的二氯甲烷(16mL,16mmol),然后用冰水浴冷却至0℃。以多份添加1a(2.5g,20mmol),然后在0℃下搅拌持续10min,然后添加氯乙腈(2.7mL,23.5mmol),接着添加氯化铝(3.5g,26mmol)。移出冰浴并且反应溶液逐渐地升温至室温。在室温下搅拌持续10min之后,反应混合物在回流下加热持续39h。反应溶液冷却至室温并缓慢地添加冷水(40mL),接着添加5% HCl水溶液。30min之后,其用二氯甲烷(80mL)稀释。有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压汽提并且残余物通过反相HPLC(200gC18柱,80mL/min,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续5min,然后在22min内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5min)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物2a(1.52g,产率38%)。MS(ESI):$(M+H)^+$计算值202.0,实验值202.2。

[0796] 

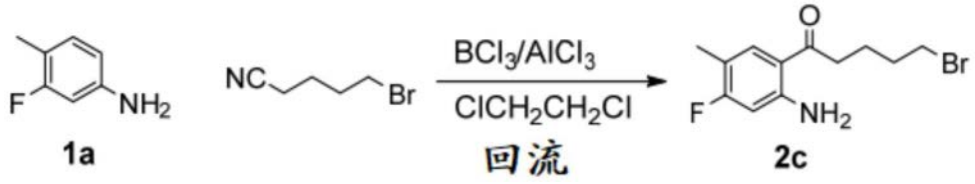
1b 2b

[0797] 2b:将$AlCl_3$(1.0g,7.7mmol)和甲苯(3.4mL)添加至配备有磁力搅拌的100mL烧瓶中。1b(1.0g,6.4mmol)于甲苯(3.85mL)中的溶液在氮气气氛下添加至所述烧瓶中,接着添加含1M BCl_3的甲苯(3.85mL,7.6mmol)。经大约2min滴加2-氯乙腈(1.7mL,26.6mmol),然后对所述烧瓶配备回流冷凝器并在114℃油浴中加热持续3h。移出加热浴并在4min后将温度计置于所述烧瓶中。在冷却至50℃之后,将反应混合物倒入去离子水(50mL)中,然后用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。分离有机层,经无水Na_2SO_4干燥,然后通过在真空下旋转蒸发来去除溶剂。将残余物溶于最小体积的乙酸乙酯中,然后在用92:8的己烷:乙酸乙酯洗脱的80g二氧化硅柱上纯化。将含有纯的所需产物的洗脱份合并并通过在真空下旋转蒸发来去除溶剂,得到0.69g呈黄色固体状的所需产物2b(46%产率)。MS(M+H)+233.8;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.79(d,J=7.9Hz,1H),6.40(d,J=11.0Hz,1H),4.62(s,3H),2.39(s,3H),1.54(s,4H)。

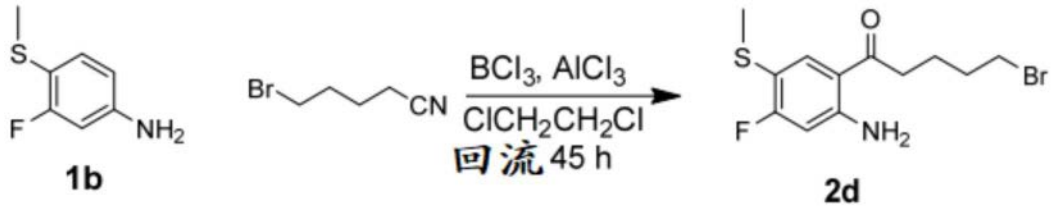
[0798] 

2a 2e

[0799] 2e:向化合物2a(155mg,0.77mmol)于无水二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加苯甲胺(0.68mL,6.2mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续6小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(12g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在16分钟内0-10% MeOH)纯化,得到156mg 2e(74%产率)。MS(ESI):m/z 273.4$(M+H)^+$。

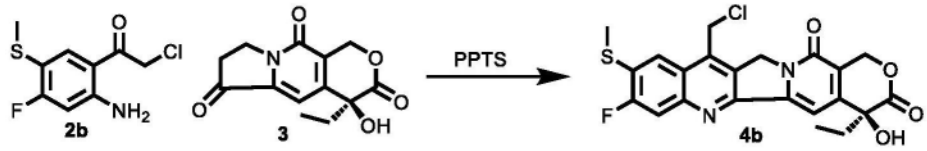
[0800] 

[0801] 2c:向含有无水1,2-二氯乙烷(50mL)的烧瓶中添加含1M三氯化硼的二氯甲烷(9.95mL,9.95mmol),然后用冰水浴冷却至0℃。以多份添加1a(1.56g,12.4mmol),然后在0℃下搅拌持续10分钟,添加5-溴戊腈(1.72mL,14.9mmol),接着添加氯化铝(2.16g,16.2mmol)。移出冰浴并且反应溶液逐渐地升温至室温。在室温下搅拌持续10分钟之后,反应混合物在回流下加热持续39.5小时。将反应溶液冷却至室温并缓慢地添加冷水(25mL),接着添加5%HCl水溶液。30分钟之后,其用二氯甲烷(50mL)稀释。有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压汽提并且残余物通过反相HPLC(100g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续5分钟,然后在15分钟内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物2c(1.42g,产率40%)。MS(ESI):m/z 289.2$(M+H)^+$。

[0802] 

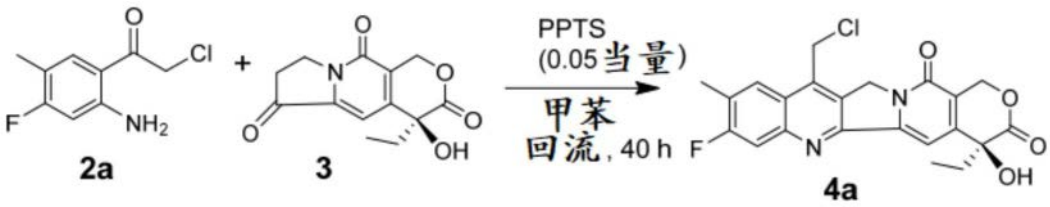
[0803] 2d:向含有无水1,2-二氯乙烷(40mL)的干燥烧瓶中添加三氯化硼(4.73mL,4.73mmol,1M于CH_2Cl_2中)并用冰水浴冷却至0℃。以多份添加化合物1b(0.93g,5.92mmol)并且在0℃下搅拌持续10分钟之后,添加5-溴戊腈(0.819mL,7.1mmol),接着添加氯化铝(1.025g,7.69mmol)。移出冰浴并且反应溶液逐渐地升温至室温。在室温下搅拌持续10分钟之后,反应混合物在回流下加热持续45小时。将反应溶液冷却至室温并且缓慢地添加冷水(25mL),接着添加5mL 5% HCl水溶液。30分钟之后,其用二氯甲烷(50mL)稀释。有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压汽提并且残余物通过反相HPLC(100g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在15分钟内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物2d(0.776g,产率41%)。MS(ESI):m/z 321.0$(M+H)^+$。

[0804] 实施例2.关于化合物4a-4d的一般程序

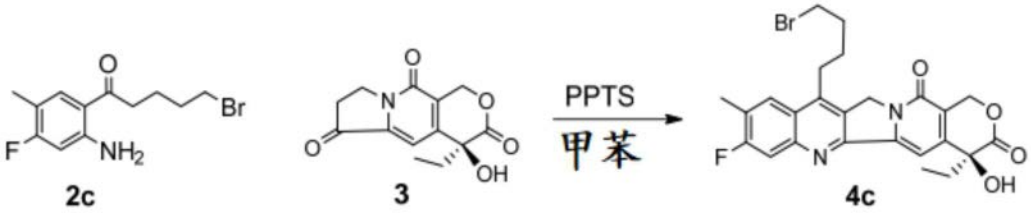
[0805] 

[0806] 4b:将化合物3(777mg,2.95mmol)、2b(690mg,2.95mmol)和PPTS(37mg,0.15mmol)悬浮于含有无水甲苯(10mL)的配备有回流冷凝器的50mL烧瓶中。所述反应在氩气气氛下在磁力搅拌下加热至回流过夜,然后使其冷却至室温。将所述混合物真空过滤并且固体用甲

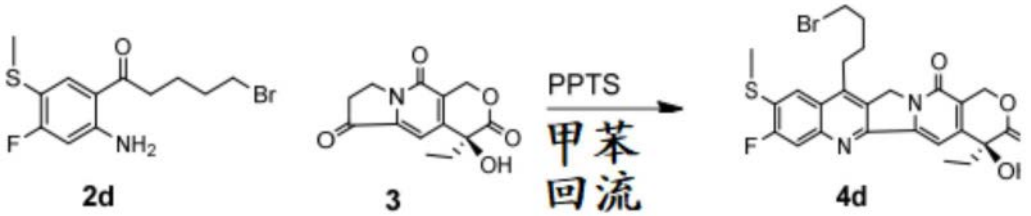
苯(5mL)洗涤,得到1.08g呈棕色固体状的所需产物4b(79%产率)。MS(M+H)+461,MS(M-H)459。

[0807] 

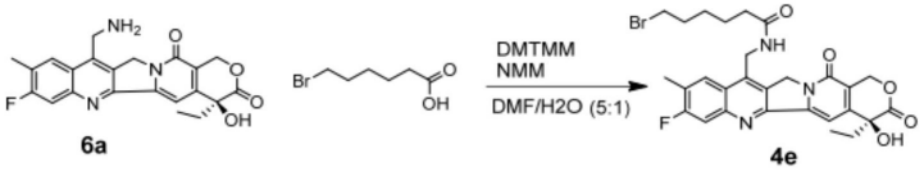
[0808] 4a:通过一般程序制备,将化合物2a(3.15g,15.64mmol)和化合物3(3.92g,14.89mmol)于含有PPTS(187mg,0.75mmol)的甲苯(200mL)中的溶液回流持续40小时,得到4a(4.74g),74%产率。MS(ESI):m/z 429.2.431.0(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.37(d,J=8.3,1.2Hz,1H),8.10-7.90(m,1H),7.33(d,J=2.1Hz,1H),6.55(d,J=4.8Hz,1H),5.85-5.20(m,6H),2.61-2.45(m,3H),1.98-1.76(m,2H),0.89(t,J=7.3Hz,3H)。HRMS(M+H)$^+$计算值429.1017,实验值429.1023。

[0809] 

[0810] 4c:遵循一般程序,将化合物2c(1.695g,5.88mmol)和化合物3(1.548g,5.88mmol)于含有PPTS(0.074g,0.294mmol)的甲苯(50mL)中的溶液回流持续21.5小时。蒸发溶剂并且将残余物溶于最小体积的含10%甲醇的CH_2Cl_2中,然后通过硅胶色谱(40g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,经20min0-10% MeOH)纯化,在硅胶色谱(40g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,20分钟内0-10% MeOH)之后得到4c(2.56g),84%产率。MS(ESI):m/z 515.2和517.1(M+H)$^+$,513.1和515.1(M-H)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.39-8.17(m,1H),7.89(d,J=10.9Hz,1H),7.31(s,1H),6.52(d,J=6.2Hz,1H),5.44(s,2H),5.31(s,2H),3.65(t,J=6.7Hz,2H),3.28-3.09(m,2H),2.51(t,J=1.8Hz,3H),2.15-1.95(m,2H),1.95-1.71(m,4H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(M+H)$^+$计算值515.0981,实验值515.0992。

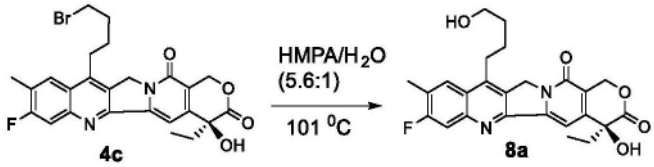
[0811] 

[0812] 4d:遵循一般程序,将化合物2d(776mg,2.42mmol)和化合物3(670mg,2.54mmol)于含有PPTS(30mg,0.12mmol)的甲苯(20mL)中的溶液回流持续24小时,在硅胶色谱(40g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,23分钟内0-10% MeOH)之后得到4d(1.02g),77%产率。MS(ESI):m/z 547.0和548.9(M+H)$^+$,544.8和546.8(M-H)$^-$。

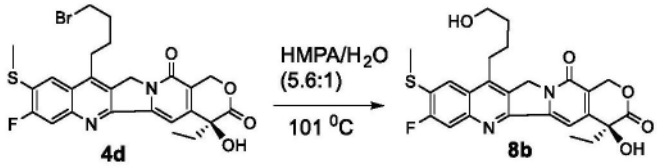
[0813] 

[0814] 4e:向6a(10mg,0.024mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加NMM(3μL,0.027mmol)和6-溴己酸(7.2mg,0.037mmol)并且所述溶液用冰浴冷却至0℃并添加含DMTMM(13.5mg,0.049mmol)的去离子水。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续3小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-10% MeOH)纯化,得到15mg 4e(产率98%)。MS(ESI):m/z 586.1$(M+H)^+$,588.0$(M+H)^+$。

[0815] 实施例3.合成化合物8a-8e和8p

[0816] 

[0817] 8a:将化合物4c(860mg,1,67mmol)于HMPA(5mL)和去离子水(0.9mL)中的溶液在101℃下加热持续18小时。将反应混合物冷却至室温并且将所述溶液装载于C18筒上并通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25%CH_3CN持续3分钟,然后在15分钟内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到呈固体状的8a,其受杂质污染。其进一步通过硅胶色谱(CH_2Cl_2/MeOH,0-20% MeOH)纯化,得到392mg呈灰白色固体状的8a(51%产率)。MS(ESI):m/z 453.2$(M+H)^+$,451.1$(M-H)^-$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.00(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.52-7.33(m,2H),5.53(d,J=16.1Hz,1H),5.33(d,J=16.1Hz,1H),5.18-4.96(m,2H),3.66(q,J=7.2,6.7Hz,2H),3.24-3.06(m,2H),2.45(dd,J=20.1,2.7Hz,3H),1.94(tdd,J=7.1,6.0,2.0Hz,2H),1.88-1.66(m,4H),1.00(td,J=7.4,2.5Hz,3H)。^{13}C NMR(101MHz,甲醇-d_4)δ173.32,163.68,161.19,157.56,151.44,151.09,148.68,148.56,146.06,144.46,128.10,127.89,127.22,125.66,125.60,124.26,118.92,111.91,111.69,97.96,72.74,65.28,60.97,49.40,32.15,30.80,29.00,25.96,14.09,14.06,6.75;HRMS$(M+H)^+$计算值453.1826,实验值453.1832。

[0818] 

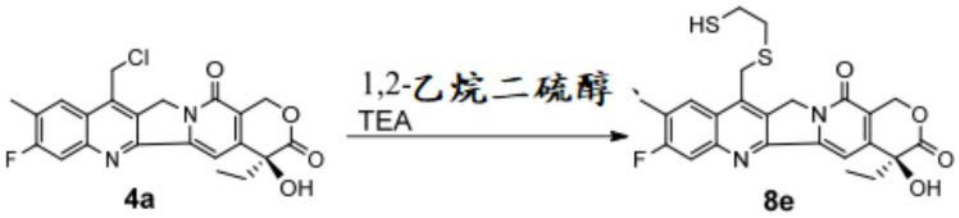
[0819] 8b:使用8a程序从4d制备。产率(48%产率)。MS(ESI):m/z(M+H)+485.7。

[0820] 

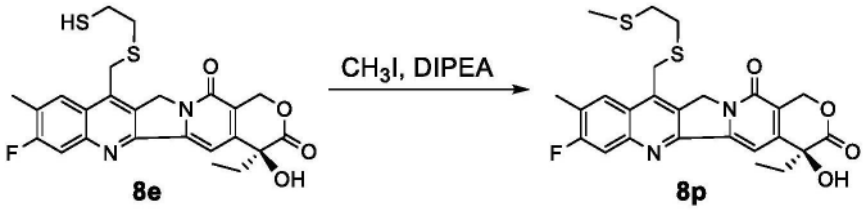
[0821] 8c:将化合物4a(100mg,0.23mmol)溶解于无水DMF(2mL)中,向其中添加2-巯基乙醇(0.2mL,2.8mmol),接着添加TEA(0.13mL,0.94mmol)并且磁力搅拌持续20min。将反应混合物注入250g中压C18柱上,所述柱用95:5的含0.2%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱用95:5的含0.2%甲酸的去离子水:乙腈以50mL/min洗脱持续5min,然后用5min时5%乙腈至35min时95%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到85mg 8c(78%产率)。MS(ESI):m/z 471.4$(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.25(d,J=

8.2Hz,1H),7.78(d,J＝10.8Hz,1H),7.27(s,1H),6.52(s,1H),5.42(s,2H),5.22(s,2H),4.87(t,J＝5.4Hz,1H),4.47-4.28(m,2H),3.56(q,J＝6.3Hz,2H),3.33(s,2H),2.62(t,J＝6.6Hz,2H),2.48-2.44(m,3H),1.87(七重峰,J＝7.1,Hz,2H),0.88(t,J＝7.3Hz,3H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6)δ172.44,163.07,160.58,156.69,152.16,149.97,148.66,148.53,145.48,140.06,128.18,128.16,127.28,127.07,126.61,126.54,123.59,119.09,112.56,112.35,96.77,72.36,65.26,60.83,49.69,34.38,30.31,28.78,15.24,15.20,7.75。HRMS(M+H)$^+$计算值471.1390,实验值471.1393。

[0822] 8d:类似于8c,通过1,3-丙烷二硫醇与4a的反应制备(60％产率)。MS(ESI):m/z 501.7(M+H)$^+$

[0823] 

[0824] 8e:类似于8c,通过1,2-乙烷二硫醇与4a的反应制备(47％产率)。MS(ESI):(M+H)$^+$计算值487.1,实验值487.3。

[0825] 

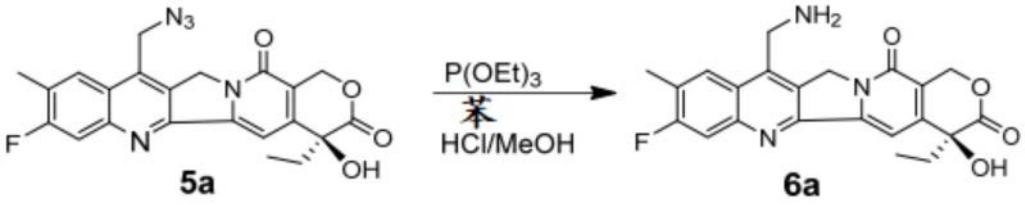
[0826] 8p:将化合物8e(28mg,0.057mmol)溶解于无水THF(1mL)中,在磁力搅拌下向其中添加含60％ NaH乳液的矿物油(5mg,2.1mmol)。2min之后,添加碘乙烷(20μL,0.32mmol)。20min之后,在真空下蒸发溶剂并且将残余物溶于无水DMF(1mL)中,然后通过中压C18色谱纯化。柱100gC18,50mL/min,含0.2％甲酸的去离子水,从0-5min具有5％乙腈,然后从5min-28min具有5％-95％的线性梯度。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到15mg呈黄色固体状的8p(54％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.40 -8.27(m,1H),7.89(d,J＝10.8Hz,1H),7.31(s,1H),6.52(s,1H),5.43(s,2H),5.39(s,1H),5.32(s,1H),4.57-4.39(m,2H),2.84-2.69(m,3H),2.44(m,1H),2.07(m,1H),2.02(s,3H),1.87(m,2H),1.23(s,1H),0.87(t,J＝7.3Hz,3H)。HRMS(M+H)$^+$计算值501.1318;实验值501.1322。

[0827] 实施例4.合成化合物5a

[0828] 

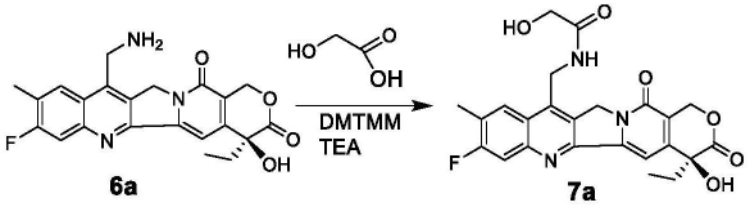
[0829] 5a:将4a(2g,4.66mmol)和叠氮化钠(0.455g,7.0mmol)于25mL无水DMSO中的溶液在室温下搅拌持续6h,接着用去离子水(200mL)稀释。产物沉淀并通过真空过滤收集,然后在真空下干燥,得到2.03g 5a(100％产率)。MS(ESI):(M+H)$^+$计算值435.1,实验值436.2,MS(ESI):(M-H)$^-$计算值433.1,实验值434.2。

[0830] 实施例5.合成化合物6a

[0831] 

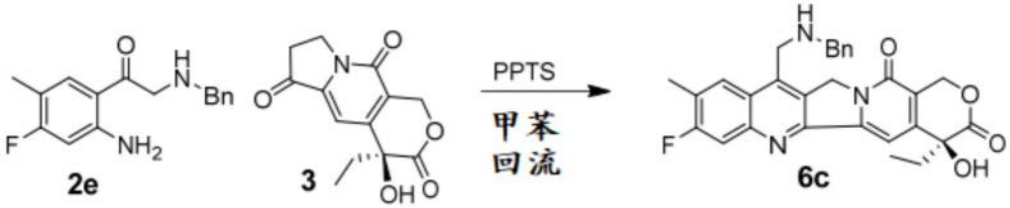
[0832] 6a:向5a(2.03g,4.66mmol)于无水苯(60mL)中的溶液中添加亚磷酸三乙酯(1.94g,11.66mmol)并且所述溶液用氩气冲洗,然后在回流下加热持续4小时。将反应冷却至室温并且添加3M甲醇HCl(30mL)并在回流下加热(80℃浴)持续38h。使反应冷却至室温,然后真空过滤,得到呈灰白色固体状的6a(1.016g)。浓缩滤液并且残余物通过硅胶色谱(12g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在16分钟内0-20% MeOH)纯化,得到额外6a(0.079g)。获得1.09g的组合6a(57%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.62(s,3H),8.43(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=10.7Hz,1H),7.35(s,1H),5.59(s,2H),5.45(s,2H),4.70(d,J=6.0Hz,2H),2.55(s,3H),1.88(七重峰,J=7.1Hz,2H),0.88(t,J=7.3Hz,3H)。MS(ESI):m/z计算值410.2,实验值410.4$(M+H)^+$;408.1$(M-H)^-$。

[0833] 实施例6.合成化合物7a

[0834] 

[0835] 7a:向6a(7.5mg,0.018mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加三乙胺(2.6μL,0.018mml)和乙醇酸(1.5mg,0.020mmol)。溶液用冰浴冷却至0℃并且添加含DMTMM(10.1mg,0.037mmol)的去离子水(0.1mL)。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续2小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-20% MeOH)纯化,得到所需产物7a(8mg,产率93%)。MS(ESI):m/z 468.2$(M+H)^+$,466.1$(M-H)^-$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ0.88(t,J=7.3Hz,3H),1.79-1.98(m,3H),2.55(s,0H),3.84(d,J=5.6Hz,3H),4.85(d,J=6.0Hz,2H),5.44(s,3H),5.51(s,2H),5.58(t,J=5.7Hz,1H),6.53(s,1H),7.32(s,1H),7.90(d,J=10.8Hz,1H),8.48(d,J=1.2,8.3Hz,1H),8.76(t,J=6.0Hz,1H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6)δ172.95,172.89,157.23,152.85,150.44,149.07,145.85,140.12,129.27,127.97,124.28,119.63,97.23,72.83,65.74,61.91,54.06,50.54,49.58,44.06,37.34,30.72,15.74,8.22。HRMS$(M+H)^+$计算值468.1571,实验值468.1593。

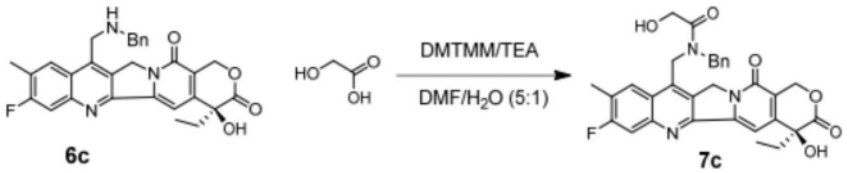
[0836] 实施例7.合成化合物6c

[0837] 

[0838] 6c:将化合物2e(129mg,0.47mmol)、化合物3(125mg,0.47mmol)和PPTS(131mg,0.52mmol)于无水甲苯(10mL)中的搅拌溶液短暂地置于真空下,然后在回流下加热持续20

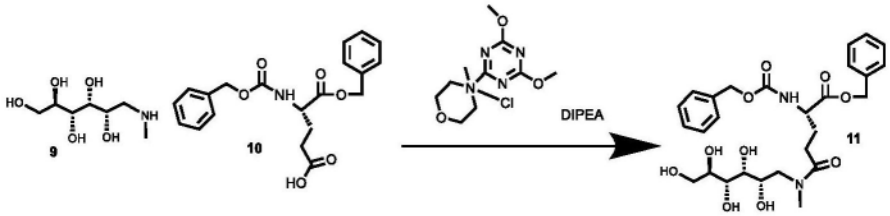
小时。将反应溶液冷却至室温并汽提并且残余物通过硅胶色谱(12g柱,CH_2Cl_2/MeOH,在16分钟内0-20% MeOH)纯化,得到196mg呈黑色固体状的不纯产物。其进一步通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,在15分钟内20%-60% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到6c(31mg,产率13%)。MS(ESI):m/z 500.4$(M+H)^+$,498.3$(M-H)^-$。

[0839] 实施例8.合成化合物7c

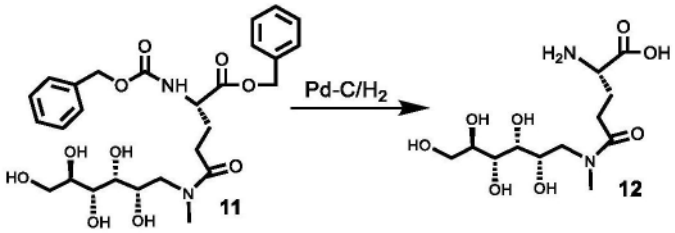
[0840] 

[0841] 7c:向6c(8.5mg,0.017mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加三乙胺(2.4μL,0.017mml)和乙醇酸(1.9mg,0.026mmol)。溶液用冰浴冷却至0℃并且添加含DMTMM(9.4mg,0.034mmol)的去离子水(0.1mL)。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续3小时。将反应溶液减压汽提(35℃浴)并且残余物通过半制备型HPLC(C18柱,CH_3CN/H_2O,在23分钟内25%-65%CH_3CN)纯化,得到2.5mg 7c(26%产率)。MS(ESI):m/z 558.5$(M+H)^+$,556.3$(M-H)^-$。

[0842] 实施例9.合成侧链

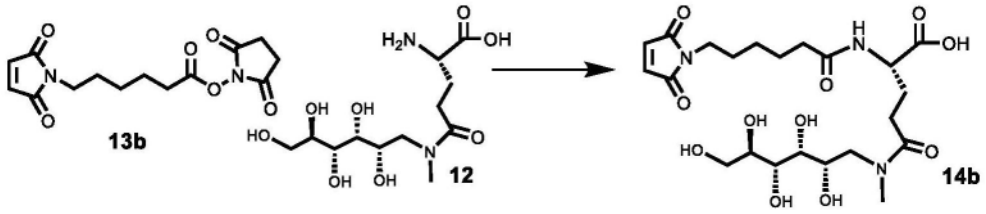
[0843] 

[0844] 11:N-甲基-D-葡糖胺9(3.94g,20.19mmol)和Z-L-Glu-OBn 10(5g,13.46mmol)称取至200mL烧瓶中,向其中添加DMF(50mL)并磁力搅拌。然后添加DIPEA(2.351mL,13.46mmol),接着添加DMTMM(5.22g,18.85mmol)于DMF(30mL)和去离子水(10mL)中的悬浮液。2h之后,将反应物的三分之一装载至450g C18筒上,所述筒用95:5的去离子水:乙腈预平衡。所述柱用95:5的去离子水:乙腈以100mL/min洗脱持续5min,然后用经38min 5%乙腈-95%乙腈的线性梯度洗脱。再重复色谱法两次并且将含有纯的所需产物的洗脱份合并。通过在真空下旋转蒸发来去除溶剂。添加甲醇(100mL)并蒸发2次,得到5g呈粘稠无色油状物的所需产物11(68%产率)。MS(ESI):MS$(M+H)^+$计算值549.2,实验值549.3,MS(ESI):$(M-H)^-$计算值547.2,实验值547.2。

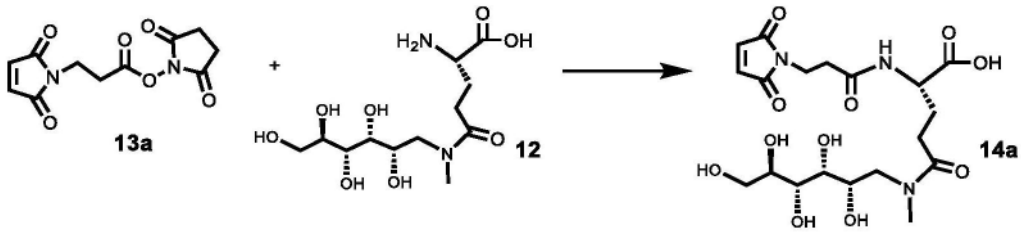
[0845] 

[0846] 12:将化合物11(5g,9.1mmol)悬浮于250mL PARR摇动器烧瓶中的95:5的甲醇:去离子水(100mL)中,向其中添加10% Pd-C(0.13g,1.222mmol)并且在30PSI H_2下氢化持续45min,周期性地添加H_2以重建压力。溶液经由硅藻土助滤剂进行真空过滤。澄清的无色滤液通过在真空下旋转蒸发浓缩,然后留在真空下过夜,得到2.8g呈白色固体状的所需产物

12(94%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.09-3.98(m,1H),3.84(dt,J=6.1,3.1Hz,1H),3.79(d,J=6.0Hz,1H),3.75(ddd,J=7.5,4.2,2.3Hz,1H),3.72-3.59(m,3H),3.56-3.51(m,1H),3.48(dd,J=15.0,3.6Hz,1H),3.13(s,2H),2.97(s,1H),2.78-2.49(m,2H),2.22-2.06(m,2H)。MS(ESI):MS(M-H)$^-$计算值323.1,实验值323.4。

[0847] 

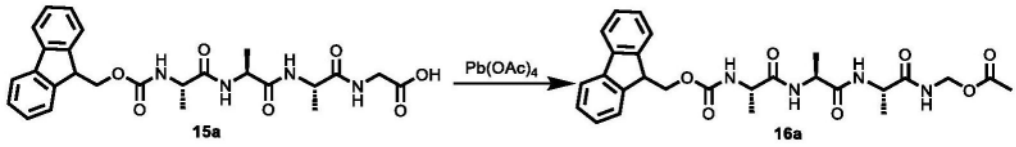
[0848] 14b:将化合物13b(1.4,4.5mmol)添加至12(1.4g,4.3mmol)于DMF(10mL)和DIPEA(1.1mL,6.3mmol)中的磁力搅拌溶液中。搅拌持续15min之后,将反应物注入中压350g C18柱上,所述柱用98:2的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱用2%乙腈以100mL/min洗脱持续5min,然后用5min时2%乙腈至35min时60%乙腈的线性梯度洗脱,在214和306nm下检测。将含有纯产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到1.3g呈白色固体状的所需产物14b(58%产率)。MS(M+H)+518.5,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.03(dd,J=15.3,7.7Hz,1H),6.99(s,3H),4.79(d,J=65.9Hz,1H),4.33(d,J=30.0Hz,1H),4.22-4.07(m,1H),3.75(p,J=4.2Hz,1H),3.57(ddt,J=11.4,6.7,3.6Hz,1H),3.52-3.39(m,2H),3.39-3.30(m,3H),3.30-3.19(m,1H),2.97(s,2H),2.80(s,2H),2.45-2.21(m,1H),2.08(h,J=3.4Hz,2H),2.01-1.85(m,1H),1.76(qd,J=8.5,3.9Hz,1H),1.59-1.39(m,3H),1.30-1.08(m,2H)。

[0849] 

[0850] 14a:将化合物13a(1.4,5.3mmol)添加至12(1.8g,5.5mmol)于DMF(10mL)和DIPEA(1.1mL,mmol)中的磁力搅拌溶液中。搅拌持续15min之后,将反应物注入中压350g C18柱上,所述柱用98:2的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱用2%乙腈以100mL/min洗脱持续5min,然后用5min时2%乙腈至35min时60%乙腈的线性梯度洗脱,在214和306nm下检测。将含有纯产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到1.4g呈白色固体状的14a(55%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.33(dd,J=9.2,7.7Hz,1H),7.08(d,J=1.1Hz,2H),4.24(qd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.86(dt,J=8.2,4.0Hz,1H),3.76-3.63(m,4H),3.62-3.43(m,4H),3.41-3.29(m,1H),3.08(s,2H),2.91(s,2H),2.61(q,J=1.8Hz,1H),2.40(dd,J=10.0,6.4Hz,1H),2.02(tdd,J=12.6,10.3,9.1,5.8Hz,1H),1.93-1.76(m,1H)。MS(ESI):MS(M+H)$^+$计算值476.2,实验值476.4。

[0851] 经Fmoc保护的肽15a、15b、15c和15d通过固相合成使用标准程序来制备。

[0852] 实施例10.用于将Fmoc-肽-Gly-OH转化为Fmoc-肽-$NHCH_2OAc$的方法(化合物16a-16d)

[0853] 

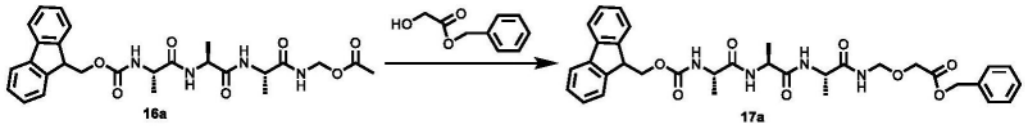
[0854] 16a:将化合物15a(2.5g,4.9mmol)溶解于无水DMF(40mL)中并且在100mL烧瓶中磁力搅拌,添加乙酸铜(II)(0.334g,1.84mmol)、乙酸(0.64mL,11.1mmol)和四乙酸铅(2.5g,5.6mmol)。所述烧瓶在60℃油浴中加热持续15min。移出油浴并且使反应冷却至室温。所述混合物的大约1/2在350g中压C18柱上纯化,所述柱用90:10的含0.3%甲酸的去离子水:乙腈平衡。所述柱用10%乙腈以100mL/min洗脱持续5min,然后用5min时10%乙腈至38min时95%乙腈的线性梯度洗脱。对反应混合物的另外1/2重复此程序并且将含有所需产物16a的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到1.2g白色半固体(62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.86(t,J=6.9Hz,1H),7.97(dd,J=16.1,7.4Hz,2H),7.89(dt,J=7.6,0.9Hz,2H),7.72(t,J=7.1Hz,2H),7.53(d,J=7.5Hz,1H),7.42(td,J=7.5,1.2Hz,2H),7.33(td,J=7.5,1.2Hz,2H),5.13-5.01(m,2H),4.30-4.17(m,4H),4.06(t,J=7.3Hz,1H),3.32(s,1H),1.99(s,3H),1.27-1.13(m,9H)。MS(ESI):MS(M+Na)$^{+}$计算值547.2,实验值547.5。

[0855] 16b从Fmoc-Ala-Ala-Gly-OH 15b制备,55%产率。MS(M+Na)+476.7。

[0856] 16c由Fmoc-Leu-Gln-Gly-OH 15c制备,46%产率。MS(M+Na)+575.6。

[0857] 16d由Fmoc-Ala-D-Ala-Ala-Gly-OH 15d制备,52%产率。MS(M+Na)+547.3。

[0858] 实施例11.用于使苄基-2-羟基乙酸酯与Fmoc-肽-$NHCH_2OAc$反应的方法(化合物17a-17d)

[0859] 

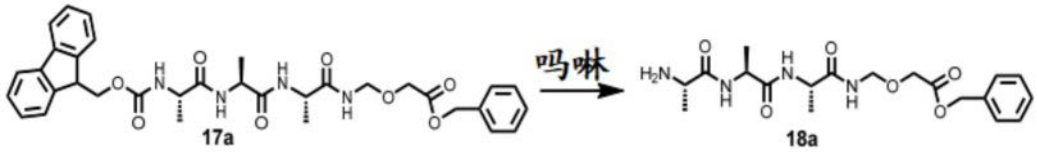
[0860] 17a:将化合物16a(142mg,0.27mmol)和苄基-2-羟基乙酸酯(226mg,1.36mmol)悬浮于20% TFA于二氯甲烷(7mL)中的溶液中并在室温下磁力搅拌持续30min。溶剂在真空下旋转蒸发并且将残余物溶于最小体积的DMF中,然后在200g C18中压柱上纯化,所述柱用90:10的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用10%乙腈以60mL/min洗脱持续5min,接着用5min时10%乙腈至38min时95%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到102mg白色固体17a(59%产率)。MS(ESI):MS(M+Na)$^{+}$计算值653.3,实验值653.5。

[0861] 17b由16b制备,61%产率。MS(M+Na)+582.7。

[0862] 17c由16c制备,52%产率。MS(M+H)+659.5。

[0863] 17d由16d制备,56%产率。MS(M+Na)+653.4。

[0864] 实施例12.Fmoc-肽-$NHCH_2OCH_2COOBn$转化为H-肽-$NHCH_2OCH_2COOBn$(化合物18a-18d)

[0865] 

[0866] 18a:将化合物17a(100mg,0.16mmol)溶解于DMF(4mL)中,向其中添加吗啉(0.6mL,

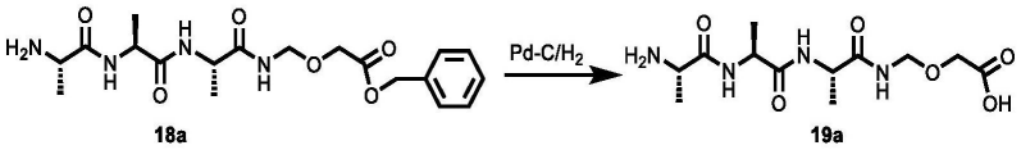
6.9mmol)并磁力搅拌。1h之后,反应混合物在200g C18中压柱上纯化,所述柱用95:5的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用5%乙腈以60mL/min洗脱持续5min,接着用5min时5%乙腈至38min时70%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到50mg白色固体18a(76%产率)。MS(ESI):MS(M+H)$^+$计算值409.2,实验值409.6。

[0867] 18b由17b制备,80%产率。MS(M+H)+338.3。

[0868] 18c由17c制备,61%产率。MS(M+H)+437.6。

[0869] 18d由17d制备,61%产率。MS(M+H)+409.6。

[0870] 实施例13.H-肽-$NHCH_2OCH_2COOBn$转化为H-肽-$NHCH_2OCH_2COOH$(化合物19a-19d)

[0871] 

18a 19a

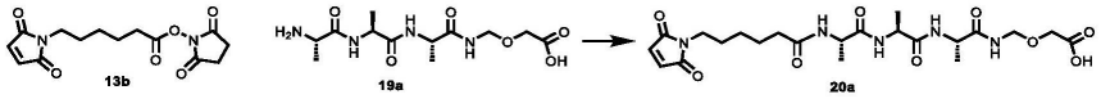
[0872] 19a:在100mL PARR摇动器烧瓶中,将H-Ala-Ala-Ala-$NHCH_2OCH_2COOBn$ 18a(50mg,0.12mmol)溶解于5:95去离子水:甲醇(50mL)中,向其中添加10%钯/碳(0.1g)并且反应在PARR摇动器中在30PSI H2下氢化持续1h。溶液经由硅藻土助滤剂真空过滤并且溶剂通过在真空下旋转蒸发而从滤液去除,得到35mg呈粘稠油状物的所需产物19a(91%产率)。MS(ESI):MS(M+H)$^+$计算值319.2,实验值319.3。

[0873] 19b由18b制备,92%产率。MS(M+H)+248.3。

[0874] 19c由18c制备,83%产率。MS(M+H)+347.4。

[0875] 19d由18d制备,81%产率。MS(M+H)+319.5。

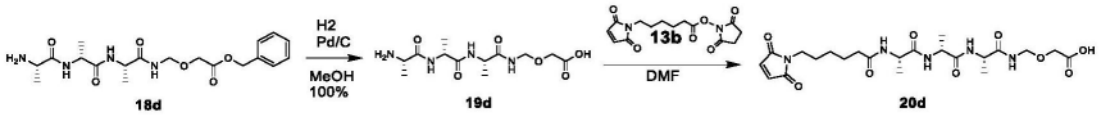
[0876] 实施例14.用于制备Mal-$(CH_2)_5$-CO-肽$NHCH_2OCH_2COOH$化合物的方法(化合物20a-20d)

[0877] 
13b 19a 20a

[0878] 20a:将Mal-$(CH_2)_5$-COONHS13b(46mg,0.15mmol)溶解于无水DMF(2mL)中,向其中添加DIPEA(0.1mL,0.31mmol)和H-Ala-Ala-Ala-$NHCH_2OCH_2COOH$ 19a(30mg,0.093mmol)。将反应磁力搅拌持续15min,然后在50g C18中压柱上纯化,所述柱用95:5的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用5%乙腈以40mL/min洗脱持续5min,接着用5min时5%乙腈至38min时90%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到30mg白色固体20a(63%产率)。MS(ESI):MS(M-H)$^-$计算值510.2,实验值510.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.16(s,1H),8.64-8.48(m,1H),7.97(dd,J=7.3,3.2Hz,2H),7.89(d,J=7.5Hz,1H),7.00(s,2H),4.3-4.7(m,4H),4.21(dt,J=10.3,7.2Hz,4H),3.55(t,J=6.4Hz,2H),3.37(t,J=7.1Hz,2H),2.41(t,J=6.4Hz,2H),2.08(t,J=7.4Hz,2H),1.47(p,J=7.2Hz,4H),1.27-1.10(m,6H)。

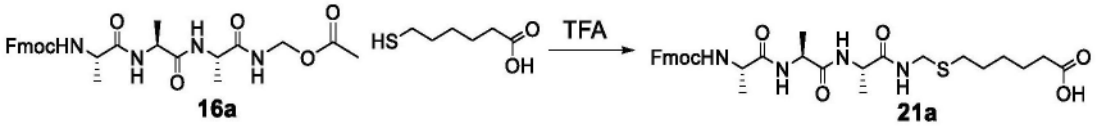
[0879] 20b由19b制备,83%产率。MS(M+H)+441.4。

[0880] 20c由19c制备,83%产率。MS(M-H)-655.4。

[0881] 

[0882] 20d:向化合物18d(99.7mg,0.24mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加Pd(10%/碳,26mg,0.024mmol)并且反应烧瓶用氢气吹扫。其在室温下用氢气球氢化持续3小时并且然后过滤。将滤液汽提,得到呈白色固体状的化合物19d(78mg,产率100%)。取出41.9mg(0.13mmol)并溶解于无水DMF(0.5mL)中并且添加6-顺丁烯二酰亚胺基己酸N-羟基丁二酰亚胺酯13b(40.6mg,0.13mmol)。所获得的无色澄清溶液在室温下搅拌持续24小时。将其减压汽提并且残余物通过反相HPLC(C18柱并用CH_3CN/H_2O洗脱,在15分钟内10-50% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到化合物20d(30.8mg,产率45%)。MS(ESI):m/z 512.4(M+H)$^+$,510.4(M-H)$^-$。

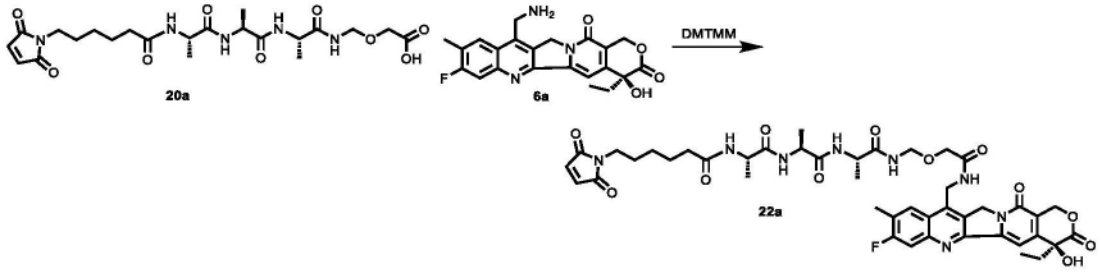
[0883] 实施例15.合成化合物21a和21b

[0884] 

[0885] 21a:将化合物16a(300mg,0.57mmol)和6-巯基己酸(254mg,1.7mmol)悬浮于20%TFA于二氯甲烷(10mL)中的溶液中并且在室温下磁力搅拌持续30min。溶剂在真空下旋转蒸发并且将残余物溶于最小体积的DMF中,然后在200g C18中压柱上纯化,所述柱用95:5的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用10%乙腈以60mL/min洗脱持续5min,接着用5min时5%乙腈至38min时95%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到202mg白色固体21a(58%产率)。MS(M+Na)+613.9。

[0886] 21b类似于21a由16d和6-巯基己酸制备,60%产率。MS(M+H)+613.7。

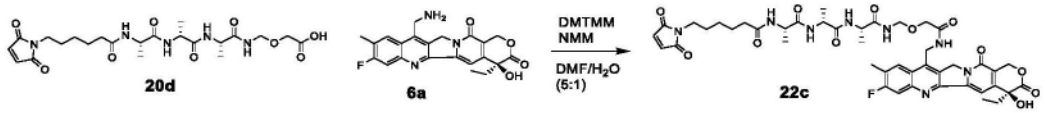
[0887] 实施例16.合成化合物22a

[0888] 

[0889] 22a:将含化合物6a(20mg,0.049mmol)和DMTMM(18mg,0.065mmol)的85:15DMF:去离子水(0.8mL)在依序添加20a(35mg,0.068mmol)和TEA(0.04mL,0.28mmol)时磁力搅拌。1h之后,将反应混合物装载于50g中压二氧化硅柱上,所述柱用二氯甲烷平衡并且使用经40min 0%-100%含20%甲醇的二氯甲烷的线性梯度用二氯甲烷以30mL/min运行。将含有纯产物的洗脱份合并并通过在真空下旋转蒸发来去除溶剂,得到16mg棕色固体22a(36%产率)。MS(M+Na)+925.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ0.88(t,J=7.3Hz,3H),1.11-1.23(m,15H),1.46(p,J=7.3Hz,5H),1.79-1.95(m,2H),2.07(t,J=7.4Hz,2H),3.04-3.16(m,2H),3.88(s,2H),4.18(dd,J=7.1,11.0Hz,2H),4.50-4.65(m,2H),4.86(d,J=5.9Hz,2H),5.44(s,2H),5.49(s,2H),6.53(s,1H),7.00(s,2H),7.32(s,1H),7.91(d,J=10.0Hz,1H),7.97(d,J=7.0Hz,2H),8.43(d,J=8.3Hz,1H),8.65(t,J=6.6Hz,1H),8.73(t,J=5.9Hz,1H)。

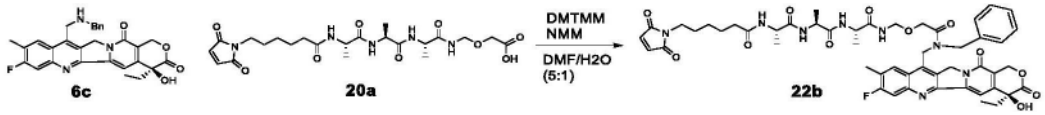
^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6)δ180.20,173.96,172.96,172.89,172.56,172.36,171.54,170.03,163.99,157.27,156.21,152.90,150.48,145.85,139.87,134.92,129.28,128.06,124.24,119.65,97.28,72.84,70.18,67.29,65.74,50.53,48.81,48.68,48.60,46.26,41.01,37.44,35.26,30.71,28.24,26.23,25.09,18.33,18.24,18.18,15.77,15.74,9.12,8.21。HRMS(M+H)$^+$计算值903.3688,实验值903.3676。

[0890] 实施例17.合成化合物22c

[0891] 

[0892] 22c:向6a(8mg,0.02mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加NMM(2.2μL,0.02mmol)和化合物20d(10mg,0.02mmol)。溶液用冰浴冷却至0℃并且添加含DMTMM(10.8mg,0.04mmol)的去离子水(0.1mL)。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续3小时。将反应溶液减压汽提(35℃浴)并且残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在12分钟内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化。将产物洗脱份合并并冻干,得到白色固体。其进一步通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-20% MeOH)纯化,得到所需产物22c(9.8mg,产率55%)。MS(ESI):m/z 903.9(M+H)$^+$,901.9(M-H)$^-$,947.9(M+HCOOH-H)$^-$。

[0893] 实施例18.合成化合物22b

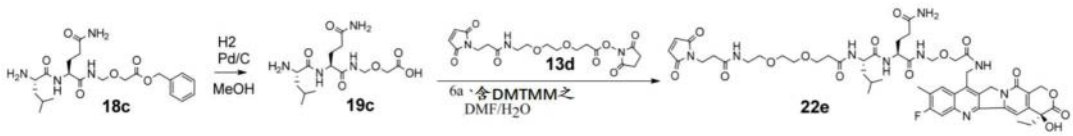
[0894] 

[0895] 22b:向6c(10.7mg,0.022mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加NMM(2.4μL,0.022mmol)和化合物20a(11mg,0.022mmol)。溶液用冰浴冷却至0℃并且添加含DMTMM(11.9mg,0.043mmol)的去离子水(0.1mL)。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续3小时。将反应溶液减压汽提(35℃浴)并且残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在12分钟内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续5分钟)纯化,得到所需产物22b(4mg,产率18%)。MS(ESI):m/z 1015.9(M+Na)$^+$,991.9(M-H)$^-$,1037.9(M+HCOOH-H)$^-$。

[0896] 实施例19.合成化合物22d

[0897] 22d:类似于22c,通过6c与20d的反应制备(22%产率)。MS(ESI):m/z1015.8(M+Na)$^+$

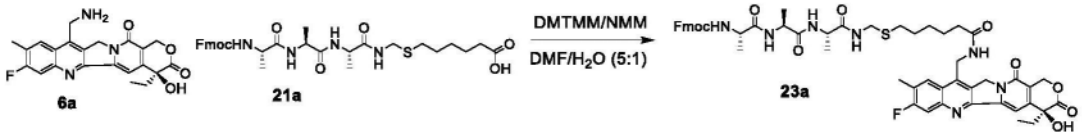
[0898] 实施例20.合成化合物22e

[0899] 

[0900] 22e:向化合物18c(15.2mg,0.035mmol)于甲醇(2mL)中的溶液中添加Pd(10%/碳,3.7mg,0.0035mmol)并且反应烧瓶用氢气吹扫。其在室温下用氢气球氢化持续3小时并且然后过滤。将滤液汽提,得到呈无色泡沫状的化合物19c。将其溶解于无水DMF(0.3mL)中并添加13d(15.9mg,0.03mmol)。所获得的无色澄清溶液在室温下搅拌持续15小时。其用DMF

(0.2mL)稀释,接着添加6a(15.3mg,0.037mmol)和NMM(4.1μL,0.037mmol)。然后添加含DMTMM(20.7mg,0.075mmol)的去离子水(0.1mL)并且将反应溶液在室温下搅拌持续1.5小时。将反应混合物减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(CH_2Cl_2/MeOH,0-20% MeOH)纯化,得到所需22e(10mg,产率26%)。MS(ESI):m/z 1049.1$(M+H)^+$,1093.2$(M+HCOOH-H)^-$。

[0901] 实施例21.合成化合物23a

[0902] 

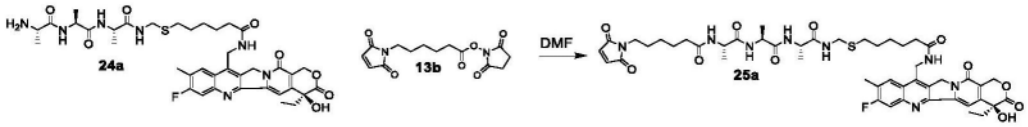
[0903] 23a:向6a(32mg,0.078mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加NMM(8.6μL,0.078mmol)和经Fmoc保护的L-Ala-L-Ala-L-Ala三肽接头21a(53mg,0.078mmol),接着添加含DMTMM(43mg,0.156mmol)的去离子水(0.16mL)。反应混合物在室温下搅拌持续2小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-20% MeOH)纯化,得到所需化合物23a(78mg,产率99%)。MS(ESI):m/z 1004.5$(M+H)^+$,1026.6$(M+Na)^+$,1048.4$(M+HCOOH-H)^-$。

[0904] 实施例22.合成化合物24a

[0905] 

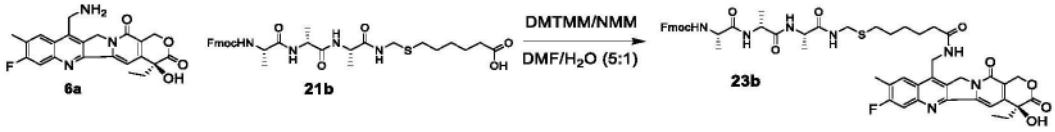
[0906] 24a:向化合物23a(78mg,0.078mmol)于无水DMF(1mL)中的溶液中添加吗啉(0.24mL,2.7mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续2小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,用CH_2Cl_2/MeOH洗脱,在9分钟内0-20% MeOH,然后20% MeOH持续11分钟)纯化,得到所需化合物24a(39.6mg,产率65%)。MS(ESI):m/z 782.4$(M+H)^+$,780.0$(M-H)^-$。

[0907] 实施例23.合成化合物25a

[0908] 

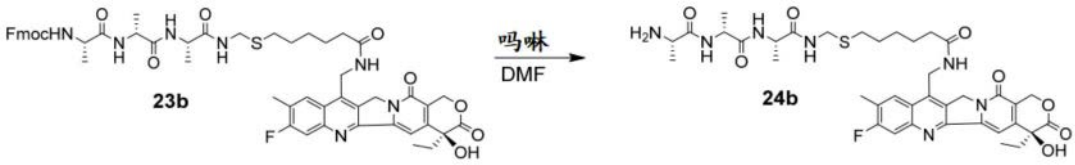
[0909] 25a:向化合物24a(20mg,0.026mmol)于无水DMF(0.3mL)中的溶液中添加13b(9.6mg,0.031mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续4小时。反应溶液用DMSO稀释并通过反相半制备型HPLC(C18柱,用CH_3CN/H_2O洗脱,在23分钟内25%-55% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续7分钟)纯化。将含有25a的洗脱份合并并冻干,得到呈白色固体状的25a。其进一步通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-20%MeOH)纯化,得到所需25a(7.7mg,产率30%)。MS(ESI):m/z 975.8$(M+H)^+$,997.8$(M+Na)^+$,773.7$(M-H)^-$,1019.7$(M+HCOOH-H)^-$。

[0910] 实施例24.合成化合物23b

[0911] 

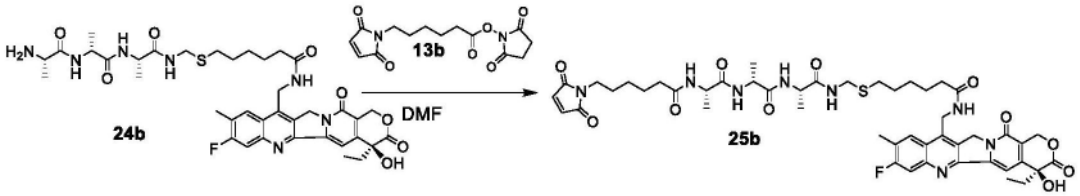
[0912] 23b:向6a(31mg,0.076mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加NMM(8.3μL,0.076mml)和21b(46.4mg,0.076mmol)。溶液用冰浴冷却至0℃并添加含DMTMM(48mg,0.16mmol)的去离子水(0.16mL)。移出冰浴并且将反应混合物在室温下搅拌持续2.5小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,CH_2Cl_2/MeOH,在15分钟内0-20% MeOH)纯化,得到所需产物化合物23b(31mg,产率40%)。MS(ESI):m/z 1004.6(M+H)$^+$,1048.7(M+HCOOH-H)$^-$。

[0913] 实施例25.合成化合物24b

[0914] 

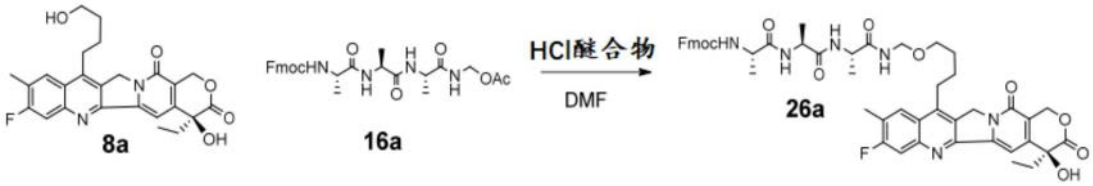
[0915] 24b:向23b(31mg,0.031mmol)于无水DMF(0.4mL)中的溶液中添加吗啉(95μL,1.08mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续2.5小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g二氧化硅柱,用CH_2Cl_2/MeOH洗脱,在15分钟内0-20% MeOH,然后20% MeOH持续5分钟)纯化,得到产物化合物24b(18mg,产率75%)。MS(ESI):m/z 782.5(M+H)$^+$,780.2(M-H)$^-$,826.4(M+HCOOH-H)$^-$。

[0916] 实施例26.合成化合物25b

[0917] 

[0918] 25b:向24b(12.3mg,0.016mmol)于无水DMF(0.3mL)中的溶液中添加5-顺丁烯二酰亚胺基己酸N-羟基丁二酰亚胺酯13b(7.3mg,0.024mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续4小时。将反应溶液减压汽提并且残余物通过硅胶色谱(4g柱,CH2C12/MeOH,在15分钟内0-20% MeOH)纯化,得到3.2mg 25b和另外6.5mg不纯产物。所述不纯产物进一步通过半制备型反相HPLC(C18柱,用CH_3CN/H_2O洗脱,在23分钟内25%-55% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续7分钟)纯化,得到2.8mg 25b。分离总计6mg 25b(39%产率)。MS(ESI):m/z 975.6(M+H)$^+$,997.6(M+Na)$^+$,973.7(M-H)$^-$,1019.6(M+HCOOH-H)$^-$。

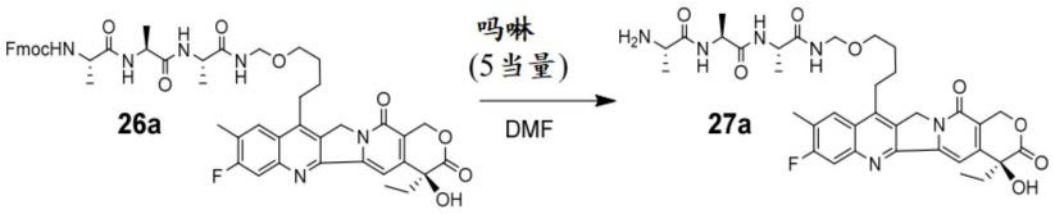
[0919] 实施例27.合成化合物26a

[0920] 

[0921] 26a:向8a(58mg,0.106mmol)和化合物16a(55.8mg,0.106mmol)于无水DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加HCl醚合物(2M HCl乙醚溶液,64μL,0.128mmol)。在室温下搅拌22小时之后,将反应溶液减压汽提(35℃加热浴)。残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在12分钟内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3分钟)纯化,得到呈白色固体状的化合物26a(47mg,产率48%)。MS(ESI):m/z计算值917.4,实验值917.6

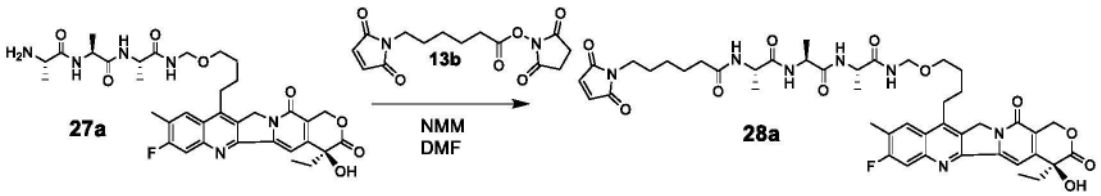
$(M+H)^+$,961.5(M+HCOOH-H)$^-$。未反应的8a也被回收(12mg)。

[0922] 实施例28.合成化合物27a

[0923] 

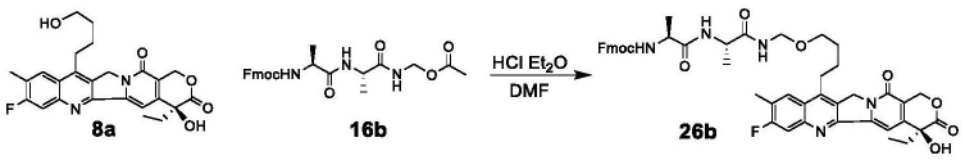
[0924] 27a:向化合物26a(57mg,0.062mmol)于无水DMF(0.8mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(27μL,0.31mmol)。在室温下搅拌持续6小时之后,将反应溶液减压汽提。残余物通过反相HPLC(30g C18柱并用CH_3CN/H_2O洗脱,20% CH_3CN持续3分钟,然后在15分钟内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3分钟)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物27a(35.9mg,产率83%)。MS(ESI):m/z 695.5$(M+H)^+$,739.3$(M+HCOOH-H)^-$。

[0925] 实施例29.合成化合物28a

[0926] 

[0927] 28a:向化合物27a(18mg,0.026mmol)于无水DMF(0.3mL)中的溶液中添加5-顺丁烯二酰亚胺基已酸N-羟基丁二酰亚胺酯13b(12mg,0.039mmol)和NMM(3.1μL,0.028mmol)。在室温下搅拌持续4小时之后,将反应溶液减压汽提。残余物通过反相HPLC(30g C18柱,用CH_3CN/H_2O洗脱,18分钟运行,20% CH_3CN持续3分钟,然后在12分钟内20%-90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3分钟)纯化,得到呈白色固体状的产物28a(11.9mg,产率51%)。MS(ESI):m/z 888.5$(M+H)^+$,932.5$(M+HCOOH-H)^-$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(t,J=6.7Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.90(t,J=7.5Hz,2H),7.78(dd,J=15.2,9.1Hz,2H),7.22(s,1H),6.92(s,2H),6.45(s,1H),5.36(s,2H),5.17(s,2H),4.54-4.38(m,2H),4.15-4.09(m,2H),3.38-3.33(m,1H),3.32-3.21(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.50-2.42(m,3H),1.99(t,J=7.4Hz,2H),1.79(h,J=7.0Hz,2H),1.67-1.55(m,6H),1.38(p,J=7.4Hz,5H),1.15-1.04(m,12H),0.81(t,J=7.4Hz,3H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ174.54,173.86,171.34,171.26,170.84,170.79,170.47,170.15,161.42,158.95,155.71,155.16,150.43,148.38,146.97,146.80,144.22,142.23,129.03,126.25,125.69,125.48,124.98,124.50,122.77,122.48,117.29,111.01,110.78,95.09,70.75,70.67,67.55,65.17,63.64,48.03,46.55,33.20,28.68,27.46,26.96,25.04,24.55,24.05,23.06,22.84,16.39,16.14,13.54,6.13,5.98;HRMS$(M+H)^+$计算值888.3943,实验值888.3966。

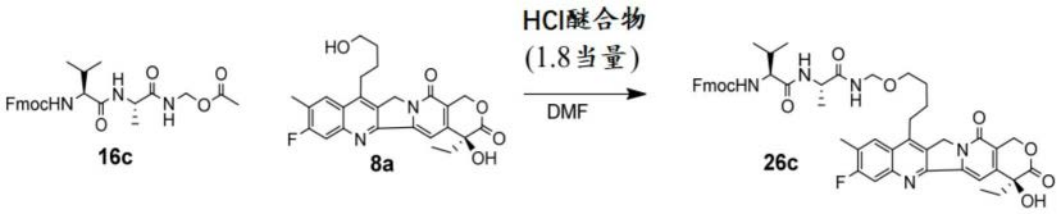
[0928] 实施例30.合成化合物26b

[0929] 

[0930] 26b:向8a(73mg,0.14mmol)和化合物16b(64mg,0.14mmol)于无水DMF(1.2mL)中的

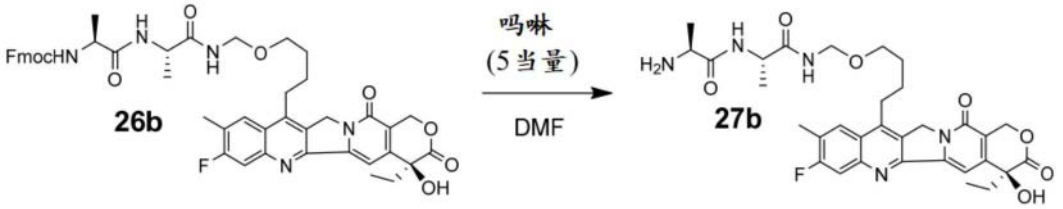
搅拌溶液中添加HCl醚合物(2M HCl乙醚溶液,0.14mL,0.28mmol)。在室温下搅拌6h之后,将反应溶液减压汽提(35℃加热浴)。残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在12min内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3min)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物26b(60mg,产率50%)。MS(ESI):m/z 846.4$(M+H)^+$,890.3$(M+HCOOH-H)^-$。

[0931] 实施例31.合成化合物26c

[0932] 

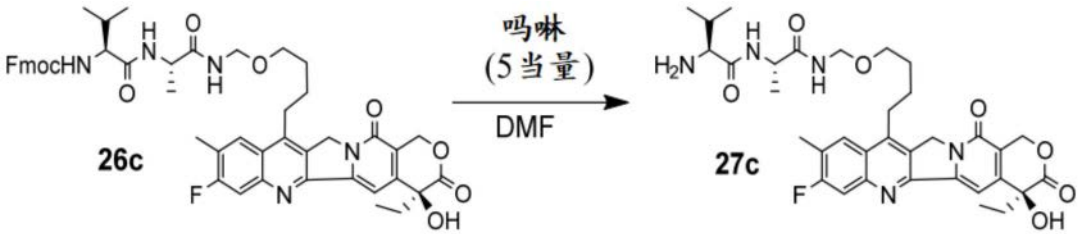
[0933] 26c:向8a(36mg,0.08mmol)和16c(40.2mg,0.084mmol)于无水DMF(0.6mL)中的搅拌溶液中添加HCl醚合物(2M HCl乙醚溶液,72μL,0.43mmol)。在室温下搅拌15h之后,将反应溶液减压汽提(35℃加热浴)。残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,25% CH_3CN持续3分钟,然后在12min内达到95% CH_3CN,然后95% CH_3CN持续3min)纯化,得到呈白色固体状的化合物26c(41.9mg,产率60%)。MS(ESI):m/z 874.4$(M+H)^+$,918.5$(M+HCOOH-H)^-$。未反应的8a也被回收(12mg)。

[0934] 实施例32.合成化合物27b

[0935] 

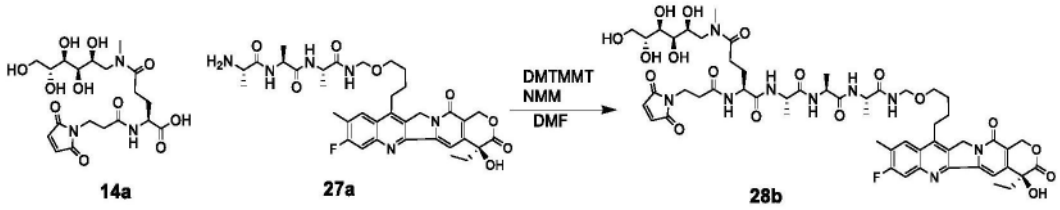
[0936] 27b:向化合物26b(60mg,0.071mmol)于无水DMF(0.4mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(31μL,0.36mmol)。在室温下搅拌持续3.5小时之后,将反应溶液减压汽提。残余物通过反相HPLC(15.5g C18柱并用CH_3CN/H_2O洗脱,10% CH_3CN持续3分钟,然后在9分钟内达到90% CH_3CN,然后90%CH_3CN持续3分钟)纯化,得到呈灰白色固体状的化合物27b(36.7mg,产率83%)。MS(ESI):m/z 624.5$(M+H)^+$,668.3$(M+HCOOH-H)^-$。

[0937] 实施例33.合成化合物27c

[0938] 

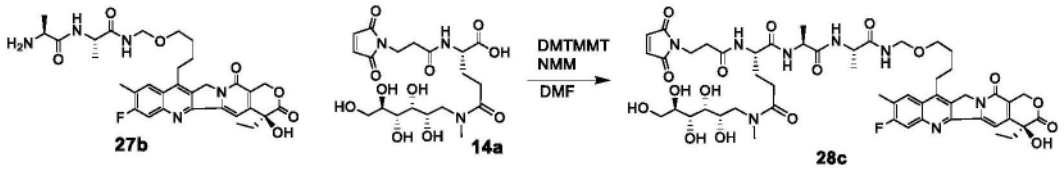
[0939] 27c:向化合物26c(41.9mg,0.048mmol)于无水DMF(0.4mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(21μL,0.24mmol)。在室温下搅拌持续5h之后,将反应溶液减压汽提。残余物通过反相HPLC(30g C18柱并用CH_3CN/H_2O洗脱,20%CH_3CN持续3min,然后在12min内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续5min)纯化,得到呈白色固体状的化合物27c(25.5mg,产率82%)。MS(ESI):m/z 652.5$(M+H)^+$,650.2$(M-H)^-$.696.2$(M+HCOOH-H)^-$。

[0940] 实施例34.合成化合物28b

[0941] 

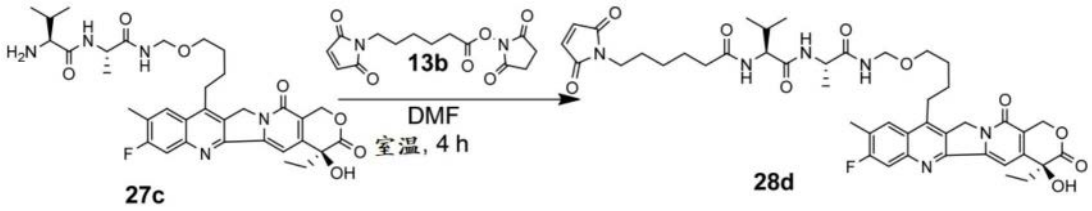
[0942] 28b:在室温下向化合物27a(18mg,0.026mmol)和14a(18.5mg,0.039mmol)于无水DMF(0.2mL)中的搅拌溶液中添加DMTMM(17mg,0.052mmol)和NMM(2.9μL,0.026mmol)。在室温下搅拌持续19h之后,将反应溶液减压汽提(浴温35℃)并且残余物通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,20% CH_3CN持续3分钟,然后在12min内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3min)纯化。将含有产物的洗脱份合并并冻干,得到呈白色固体状的28b(2.3mg,7%产率)。MS(ESI):m/z 1152.5$(M+H)^+$,1150.0$(M-H)^-$,1196.5$(M+HCOOH-H)^-$。

[0943] 实施例35.合成化合物28c

[0944] 

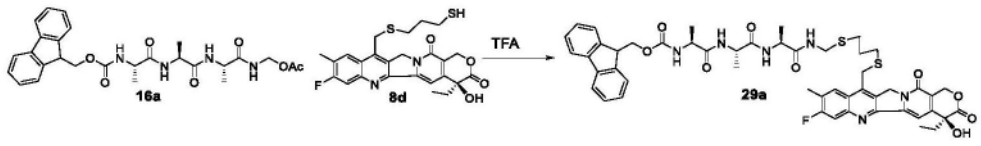
[0945] 28c:在室温下向27b(36.7mg,0.059mmol)和14a(42mg,0.088mmol)于无水DMF(0.6mL)中的搅拌溶液中添加DMTMM(39mg,0.12mmol)和NMM(3.2μL,0.029mmol)。在室温下搅拌持续5h之后,将反应溶液直接地装载于C18筒上并通过反相HPLC(30g C18柱,CH_3CN/H_2O,20% CH3CN持续3分钟,然后在12min内达到90% CH_3CN,然后90% CH_3CN持续3min)纯化。将含有产物的洗脱份合并并冻干,得到呈白色固体状的28c(9.9mg,产率15%)。MS(ESI):m/z 1081.5$(M+H)^+$,1079.2$(M-H)^-$,1025.5$(M+HCOOH-H)^-$。

[0946] 实施例36.合成化合物28d

[0947] 

[0948] 28d:向27c(10.5mg,0.016mmol)于无水DMF(0.2mL)中的溶液中添加5-顺丁烯二酰亚胺基己酸N-羟基丁二酰亚胺酯13b(6mg,0.019mmol)和NMM(2.1μL,0.019mmol)。在室温下搅拌持续4h之后,将反应溶液减压汽提。残余物通过反相HPLC(30g C18柱,用CH_3CN/H_2O洗脱,18分钟运行,20% CH_3CN持续3分钟,然后在12分钟内20%-90% CH_3CN,然后90%CH_3CN持续3分钟)纯化,得到呈白色固体状的产物28d(8.7mg,产率63%)。MS(ESI):m/z 845.4$(M+H)^+$,989.4$(M+HCOOH-H)^-$。

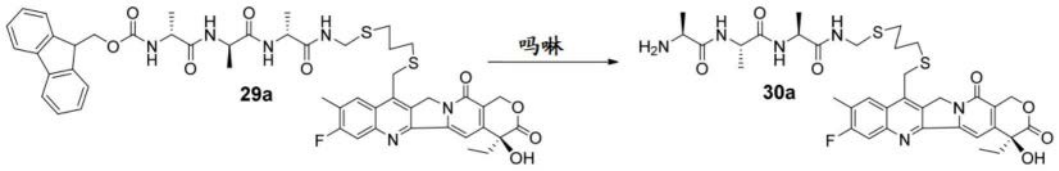
[0949] 实施例37.合成化合物29a

[0950] 

[0951] 29a:将化合物16a(30mg,0.057mmol)和8d(50mg,0.1mmol)悬浮于20% TFA于二氯

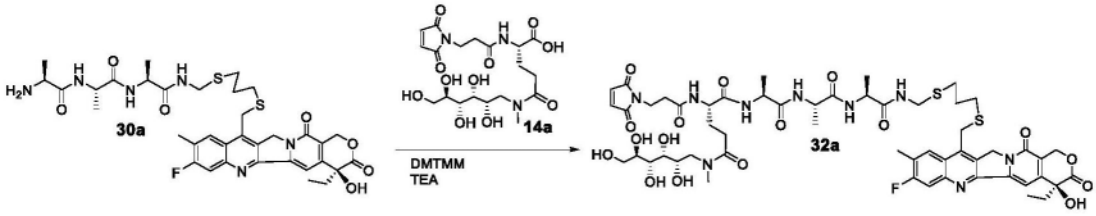
甲烷(10mL)中的溶液中并在室温下磁力搅拌持续30min。溶剂在真空下旋转蒸发并且将残余物溶于最小体积的DMF中,然后在100gC18中压柱上纯化,所述柱用90:10的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用10%乙腈以30mL/min洗脱持续5min,接着用5min时10%乙腈至38min时95%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到31mg白色固体29a(56%产率)。MS(M+Na)+987.5。

[0952] 实施例38.合成化合物30a

[0953] 

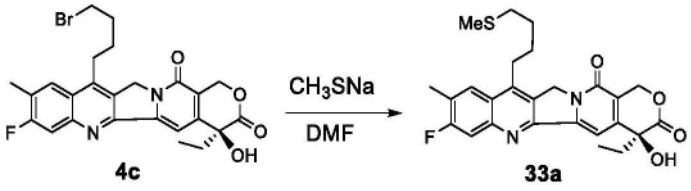
[0954] 30a:将化合物29a(28mg,0.029mmol)溶解于无水DMF(0.8mL)中并在添加吗啉(0.2mL)时磁力搅拌。1h之后,将反应混合物直接地装载于100gC18筒上,25:75CH_3CN/H_2O,以50mL/min运行,25% CH_3CN持续3分钟,然后用从3-23min达到90% CH_3CN的线性梯度。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到18mg(83%产率)呈黄色固体状的30a。MS(M+H)+743.5。

[0955] 实施例39.合成化合物32a

[0956] 

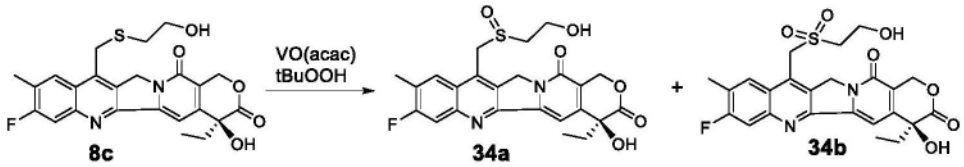
[0957] 32a:将化合物30a(16mg,0.02mmol)溶解于84:16DMF:去离子水(0.5mL)中,快速地向其中添加DMTMM(15mg,0.054mmol)、TEA(0.02mL,0.14mmol)和14a(20mg,0.042mmol)并磁力搅拌。35min之后,将反应混合物装载于用二氯甲烷预平衡的100g二氧化硅筒上,然后用经30min0%-100%40:60甲醇:二氯甲烷的线性梯度以35mL/min运行。将含有所需产物的洗脱份合并并且溶剂在真空下蒸发,得到7mg(29%产率)呈粘稠油状物的32a。MS(M+Na)+1223.0。

[0958] 实施例40.合成化合物33a

[0959] 

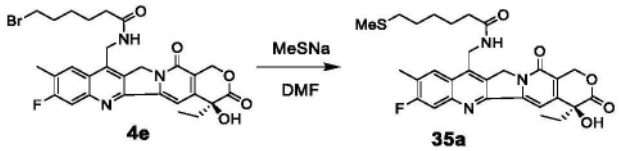
[0960] 33a:向4c(11mg,0.021mmol)于无水DMF(0.2mL)中的溶液中添加甲硫醇钠(3.6mg,0.052mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续18小时。将反应溶液直接地装载于30g C18筒上,25:75CH_3CN/H_2O,以20mL/min运行,25% CH_3CN持续3分钟,然后用从3-12min达到90% CH_3CN的线性梯度。将含有所需产物的洗脱份合并并且在真空下蒸发,得到呈白色固体状的化合物33a(3.1mg,产率30%)。MS(ESI):m/z 483.4$(M+H)^+$,481.3$(M-H)^-$。

[0961] 实施例41.合成化合物34a和化合物34b

[0962] 

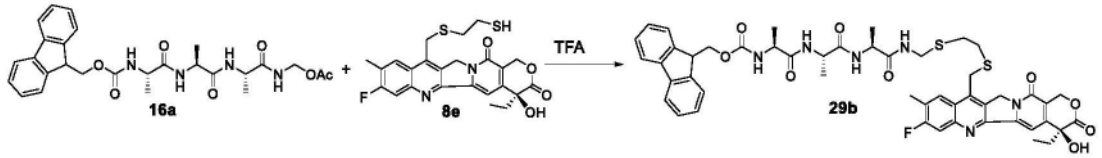
[0963] 34a和34b:将化合物8c(30mg,0.064mmol)在DMF(1mL)中磁力搅拌,向其中添加乙酰丙酮氧钒(3mg,0.008mmol)和5M叔丁基过氧化氢于癸烷中的溶液(0.05mL,0.25mmol)。5min之后,将溶液直接地装载于30g C18筒上,25:75CH_3CN/H_2O,以20mL/min运行,25% CH_3CN持续3分钟,然后用从3-12min达到90% CH_3CN的线性梯度。分别地组合含有纯34a的洗脱份与含有纯34b的洗脱份并且两者分别被冷冻并冻干,得到6mg 34a(19%产率)和15mg 34b(47%产率),两者都呈黄色固体状。34a MS(M+H)+487.4,34b MS(M+H)+503.6。

[0964] 实施例42.合成化合物35a

[0965] 

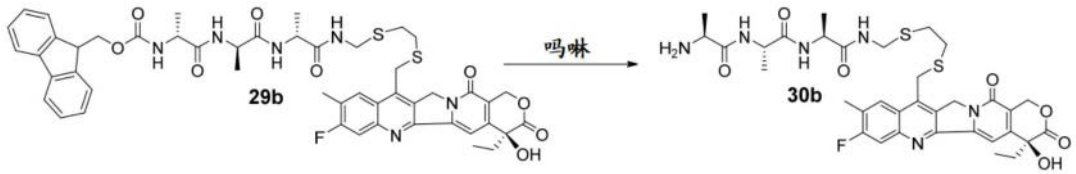
[0966] 35a:向化合物4e(17mg,0.025mmol)于无水DMF(0.3mL)中的溶液中添加甲硫醇钠(7mg,0.1mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌持续24小时。反应溶液用DMSO稀释并注入用于纯化的半制备型HPLC(C18柱,CH_3CN/H_2O,在23分钟内25%-65% CH_3CN)上,得到所需产物35a(2.7mg,产率19%)。MS(ESI):m/z 554.4$(M+H)^+$,552.5$(M-H)^-$。

[0967] 实施例43.合成化合物29b

[0968] 

[0969] 29b:将化合物16a(30mg,0.057mmol)和8e(50mg,0.1mmol)悬浮于20% TFA于二氯甲烷(10mL)中的溶液中并且在室温下磁力搅拌持续30min。溶剂在真空下旋转蒸发并且将残余物溶于最小体积的DMF中,然后在100gC18中压柱上纯化,所述柱用90:10的含0.1%甲酸的去离子水:乙腈预平衡。所述柱然后用10%乙腈以30mL/min洗脱持续5min,接着用5min时10%乙腈至38min时95%乙腈的线性梯度洗脱。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到31mg白色固体29b(56%产率)。MS(ESI):MS$(M+Na)^+$计算值973.3,实验值973.7。

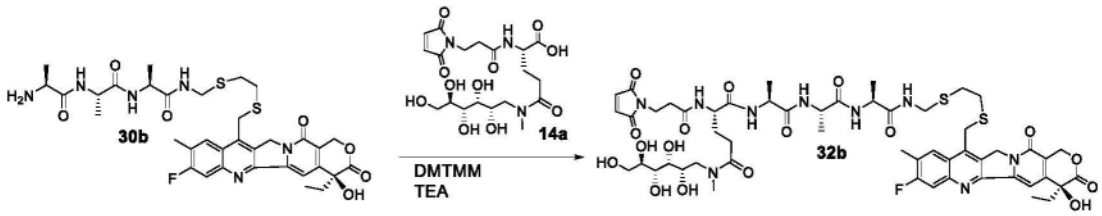
[0970] 实施例44.合成化合物30b

[0971] 

[0972] 30b:将化合物29b(28mg,0.029mmol)溶解于无水DMF(0.8mL)中并在添加吗啉(0.2mL,2.32mmol)时磁力搅拌。1h之后,将反应混合物直接地装载于100g C18筒上,25:75CH_3CN/H_2O,以50mL/min运行,25% CH_3CN持续3min,然后用从3-23min达到90% CH_3CN的线性梯度。将含有所需产物的洗脱份合并,冷冻并冻干,得到18mg(83%产率)呈黄色固体状的30b。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.52(t,J=6.3Hz,1H),8.31(d,J=8.3Hz,1H),8.11(d,J

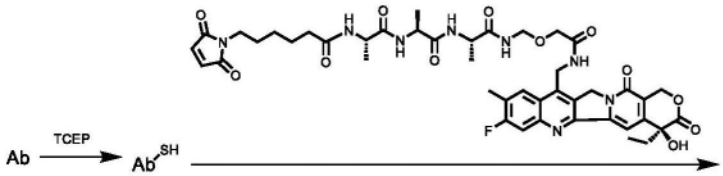
＝7.4Hz,2H),7.87(t,J＝9.1Hz,2H),7.69(d,J＝7.5Hz,1H),7.37(t,J＝7.4Hz,1H),7.31(t,J＝3.7Hz,2H),5.43(s,2H),5.31(s,2H),4.47(d,J＝2.6Hz,2H),4.32-4.09(m,4H),3.69(t,J＝4.6Hz,2H),3.36(q,J＝6.9Hz,1H),2.84(s,4H),2.61-2.54(m,3H),2.46-2.42(m,4H),1.94-1.75(m,2H),1.17(dd,J＝7.2,3.4Hz,6H),1.12(d,J＝6.8Hz,3H),0.87(t,J＝7.3Hz,3H)。MS(ESI):MS(M+H)$^+$计算值729.3,实验值729.4。

[0973] 实施例45.合成化合物32b

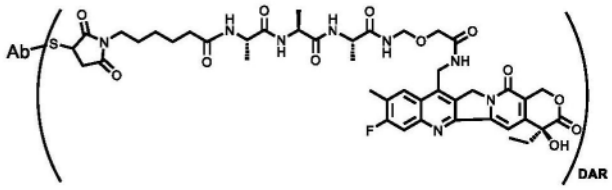
[0974] 

[0975] 32b:将化合物30b(16mg,0.02mmol)溶解于84:16DMF:去离子水(0.5mL)中,快速地向其中添加DMTMM(15mg,0.054mmol)、TEA(0.02mL,0.14mmol)和14a(20mg,0.042mmol)并磁力搅拌。35min之后,将反应混合物装载于用二氯甲烷预平衡的100g二氧化硅筒上,然后用经30min0%-100%40:60甲醇:二氯甲烷的线性梯度以35mL/min运行。将含有所需产物的洗脱份合并并且溶剂在真空下蒸发,得到7mg呈粘稠油状物的32b(29%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.86-7.83(m,1H),7.71(s,1H),7.69(d,J＝1.1Hz,1H),7.66(d,J＝8.2Hz,1H),7.51-7.47(m,2H),7.28(t,J＝1.0Hz,1H),6.61(s,2H),5.59-5.53(m,1H),5.40(dd,J＝3.3,1.1Hz,2H),5.29-5.26(m,2H),4.72(s,2H),4.52-4.46(m,1H),4.38(s,1H),4.35(dd,J＝3.5,1.8Hz,2H),4.28-4.22(m,2H),4.21-4.13(m,2H),3.74(t,J＝6.5Hz,2H),3.70(ddd,J＝11.9,5.7,4.8Hz,1H),3.60-3.51(m,2H),3.44(dd,J＝11.9,4.9Hz,1H),3.3(宽s,8H),3.20(dd,J＝4.7,3.7Hz,2H),2.91(s,3H),2.89(s,3H),2.56(td,J＝6.4,1.7Hz,2H),2.31(s,3),2.37-2.21(m,2H),2.07-1.82(m,3H),1.72(dq,J＝13.7,8.1Hz,1H),1.53(d,J＝5.5Hz,6H),1.45(d,J＝5.9Hz,3H),0.86(t,J＝8.0Hz,3H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6)δ174.75,174.58,172.85,172.75,172.45,171.62,171.37,169.30,163.44,160.52,157.18,149.96,148.73,147.39,147.32,142.26,132.98,131.74,127.54,127.38,127.24.126.88,124.90,124.84,124.34,122.88,118.32,116.83,116.67,97.97,74.87,73.80,72.41,72.34,69.44,65.10,62.94,53.02,50.02,49.92,49.62,48.46,45.53,42.38,40.85,35.32,35.13,34.00,32.31,32.24,30.20,26.63,20.49,17.81,17.71,17.61,7.68。HRMS(M+H)$^+$计算值1186.4237,实验值1186.4220。

[0976] 实施例46.用于制备缀合物的一般方法



[0977]



ML-66-22a Ab = huML66

[0978] 产生人源化IgG1抗体,例如抗表皮生长因子(ML66)、抗叶酸盐受体α(FRα)和结合于Kunitz大豆胰蛋白酶抑制剂(KTI)的嵌合抗体。抗体与带有顺丁烯二酰亚胺的有效载荷的缀合如关于ML66-22a的制备所述执行。所得缀合物将在本文中被指定为靶标结合剂-有效载荷,例如缀合于22a的ML66是ML66-22a

[0979] 实施例47.合成ML66-22a

[0980] ML66-22a:5mg/ml的ML66在37℃下在50mM EPPS pH7.4、5mM EDTA中用7.0当量TCEP处理持续1-1.5h。所述混合物然后冷却至室温。抗体与有效载荷之间的缀合反应是在2mg/ml下通过在含有20% DMSO的缓冲液(50mM EPPS,pH7.4)中添加溶解于DMSO中的15-20当量22a,并且在室温下在管式旋转器上旋转持续1.5-2.5h来执行。反应混合物立即使用NAP脱盐柱(Illustra Sephadex G-25,GE Healthcare)纯化至配制缓冲液(10mM乙酸盐、9%蔗糖、0.01% Tween-20,pH 5.0)中。所得缀合物的药物:抗体比率(DAR)是7.5,并且通过尺寸排阻色谱测得99%单体。

[0981] 对于链间高DAR缀合物进行生物物理评价,包括测定缀合物浓度、产率、DAR(药物:抗体比率)、游离药物、单体百分比和DAR分布。缀合物浓度被测定为具有4.5mg/ml的最终蛋白质浓度(经由UV-Vis使用消光系数$\varepsilon_{280}=205520M^{-1}cm^{-1}$),DAR 7.5(经由UV-Vis使用关于22a的消光系数$\varepsilon_{280}=10764M^{-1}cm^{-1}$,$\varepsilon_{370}=20982M^{-1}cm^{-1}$),99%单体(经由尺寸排阻UPLC蛋白质BEH SEC柱),<1%游离药物(经由HiSEP HPLC柱),并且主要是每个抗体所连接的均质8个药物(经由Q-ToF质谱法,和Butyl-NPR HIC色谱法)。这种特定链间缀合物ML66-22a的产率是75%。

[0982] UPLC蛋白质BEH SEC方法:在配备有Acquity UPLC蛋白质BEH SEC柱(200 Å,1.7um,4.6mm×150mm,部件#186005225)的Waters Acquity UPLC H级系统上进行单体百分比分析。流动相为400mM高氯酸钠、50mM磷酸钠、5% IPA,pH7.0,流动速率0.30mL/min,运行时间20min。

[0983] HiSep HPLC方法:在配备有Supelco分析型HiSep柱(25cm×4.6mm,5um,目录#58919)的Agilent HPLC系统上执行游离药物百分比分析。流动相由0.1M铵,pH 7.0(溶剂A)和乙腈(溶剂B)组成。所述方法用溶剂A,使用0-25min从25%溶剂B开始至40%溶剂B的线性梯度以0.70mL/min运行。

[0984] 实施例48.体外细胞毒性测定

[0985] 如先前所述(Kovtun YV等人,Antibody-maytansinoid conjugates designed to

bypass multidrug resistance.Cancer Res 2010;70(6):2528-37),使用基于水溶性双偶氮盐(WST-8)的细胞活力测定(Dojindo,Molecular Technologies,Inc.)在平底96孔板(Costar)中评估细胞毒性效能。简言之,适当培养基中的人类肿瘤细胞(1,000-5,000个细胞/孔,取决于细胞系)在37℃、6% CO_2下用缀合物在过量的对应未缀合抗体存在或不存在下或用代谢物温育持续5天。从背景校正的WST-8吸光度测定细胞活力。

[0986] 该研究的结果概述于以下各表中。图12描绘了带有硫化物的化合物8c和其亚砜34a和砜34b的细胞毒性。

[0987] 表7A.非缀合化合物的体外细胞毒性(IC_{50}值)

[0988]

	细胞系(化合物摩尔浓度)					
化合物	Namalwa	KB	N-Luc	SUDHL-1	HSC-2	MDA-MB-468
998	3.E-10		4.E-10	2.E-10	1.E-09	9.E-10
4a	3.E-09				4.E-09	
4b	1.E-09				3.E-09	
7a	9.E-10		1.E-09	5.E-10	4.E-09	3.E-09
7b			2.E-09		7.E-09	
7c			7.E-10	2.E-10	1.E-09	1.E-09
8a	2.E-10	6.E-10	9.E-10		6.E-10	2.E-09
33a	7.E-10				2.E-09	
34a		7.E-09			9.E-09	7.E-09
34b		2.E-09			3.E-09	3.E-09
35a				6.E-10	7.E-09	

[0989] 表7B.非缀合化合物的体外细胞毒性(IC_{50}值)

[0990]

	细胞系(化合物摩尔浓度)	
化合物	N-Luc	HSC-2
998	6E-10	1E-09
7a	9E-10	2E-9
8a	2E-10	5E-10
8c	2E-10	4E-10
8p	2E-10	6E-10

[0991] N-Luc指示用荧光素酶基因稳定转染的Namalwa细胞

[0992] 实施例49.旁观者细胞杀伤测定

[0993] Cell Titer Glo和One Glo试剂购自Promega。ADC诱导旁观者杀伤的能力通过两种测定之一来确定。两种测定在U型底96孔板(Costar)中执行以使混合的抗原阴性(Ag-)和抗原阳性(Ag+)细胞保持彼此紧密邻近。

[0994] 适当培养基中的Namalwa-荧光素酶(N-Luc)Ag-细胞(1000个细胞/孔)在37℃、6% CO_2下在U型底96孔板的孔中用指定数目的MDA-MB-468Ag+细胞和ADC(1.1nM)温育持续5天。用于所述测定中的缀合物的浓度足够高以致杀死所有Ag+细胞,但不能杀死Ag-细胞,除非Ag+细胞还存在。在第5天,通过Cell Titer Glo测定根据制造商的方案测定细胞活力;使用Victor3板式读取器读取发光信号。下表显示如前一实施例中所获得的体外细胞毒性和本

文所述的化合物的旁观者杀伤。

[0995] 表8.ADC的体外细胞毒性和旁观者杀伤

[0996]

ADC	DAR	细胞系(ADC 浓度)			旁观者
		HSC-2	N-Luc	MDA-MB-468	MDA+N-Luc
ML66-999	7.5	7.0E-11	1E-7	7E-10	2E-9
ML66-22a	7.5	7.0E-11	1E-7	4E-10	4E-9
ML66-22c	7.8		1.0E-7	2.0E-9	6.0E-8
ML66-22d	7.1		2.0E-7	4.0E-8	9.0E-9
ML66-22e	6.9		3.0E-7	4.0E-10	2.0E-9
ML66-25a	6.9	1.0E-8			
ML66-25b	7.3	>4E-7			
ML66-28a	6.6		5E-7	7E-10	5E-10
ML66-28c	5.9		7.0E-8		
ML66-28b	6.9		2.0E-8	7.0E-10	5.0E-10
ML66-28d	6.6		>2E-7	7.0E-10	4.0E-10
ML66-32a	6.5		3.0E-8	3E-9	2.0E-9
ML66-32b			6E-7	1E-9	6E-10

[0997] N-Luc指示用荧光素酶基因稳定转染的Namalwa细胞

[0998] 实施例50.用于测定异种移植物模型中的体内功效的方法

[0999] 从Charles River Laboratories接收6周龄雌性CB.17SCID小鼠。所有体内程序均严格地根据NIH实验动物照护和使用指南执行。ADC的体内功效在给定肿瘤异种移植物模型中进行评价。雌性SCID小鼠在右侧腹中皮下接种呈1:1比率的无血清培养基中的所需细胞类型。所述动物然后随机地分布于各组中,每组6或8只小鼠。对照小鼠用磷酸盐缓冲盐水(媒介物)治疗。通过用媒介物稀释储备样品来制得所需浓度的ADC。异种移植物生长至大约100mm^3,然后小鼠通过尾静脉静脉内(i.v.)注射(200μL/小鼠)施用ADC或媒介物。所有给药都是基于所述缀合物的抗体组分的重量。每周两次使用测径规测量三维肿瘤大小,其中肿瘤体积以使用式子V=1/2(长度×宽度×高度)计算的mm^{3}表示。此外每周两次测量体重。来自这些研究的数据使用如先前所述的标准化方法(Bissery MC等人,Experimental antitumor activity of taxotere(RP 56976,NSC 628503),a taxol analogue.Cancer Res1991;51(18):4845-52)来解释。

[1000] 实施例51.小鼠对ML66-999、ML66-22a和ML-28a ADC的耐受性

[1001] 在雌性CD-1小鼠中通过在注射ADC之后执行每天体重测量和临床观察持续2周来评价ADC的耐受性。10mg/kg前剂量的裸ML66抗体经静脉内施用至32只7周龄雌性CD-1小鼠中,因为其显示减轻通过大于20mg/kg的剂量的单独ML66所引起的急性输注反应。在裸抗体的此注射之后,一只小鼠死亡。两小时后,每组七至八只小鼠的三组用1500μg/kg有效载荷ML66-999(58mg/kg抗体)、ML66-22a(59mg/kg抗体)或ML66-28a(69mg/kg抗体)的静脉内推注给药。最大耐受剂量(MTD)被定义为动物未死亡或归因于>20%体重损失或痛苦迹象或病态(弓背、活动过少、不能进食或饮水或疼痛/痛苦迹象)而需要实施安乐死时的最高剂量。基于这些准则,所有三种ADC均在1500μg/kg有效载荷剂量下充分耐受。图19描绘了小鼠对ML66-999、ML66-22a和ML66-28a ADC的耐受性。

[1002] 实施例52.用于测定小鼠的ADC药代动力学(PK)参数的方法

[1003] 十一只7周龄雌性CD-1小鼠的三组各自用10mg/kg裸抗体或ADC的单一静脉内推注给药。在每个ADC的注射之后2分钟时从3只小鼠、24小时时从3只小鼠并且72小时时从5只小鼠收集末端血样。血液被处理成血清并使用亲和力捕捉用抗人类Fc珠粒纯化所述ADC。所述样品通过抗人类Fc ELISA分析以测定抗体组分的浓度(无论有效载荷负载如何)。样品还通过尺寸排阻色谱(SEC)和质谱分析(MS)进行分析。通过完整MS方法来测量在所有时间点处来自经捕捉ADC的接头-有效载荷的部分损失。ADC浓度是基于抗体浓度和药物:抗体比率(DAR)来计算。

[1004] 图13和表9显示了ML66-999在小鼠中的药代动力学。图14和表10显示了ML66-999在小鼠中的药代动力学。表11概述ADC或裸抗体与表达相应抗原的细胞系的结合。图15和图16显示了ML66-999和ML66-22a针对Ag+和Ag-细胞的体外细胞毒性。在细胞毒性测定中用Ag+或Ag-细胞测定血浆样品中的ADC随时间的部分保持生物活性。所述ADC在每个时间点均保持其针对Ag+细胞的活性的大部分,同时与Ag-细胞相比活性仍低超过200倍,指示细胞毒性是归因于完整ADC,任何所释放的有效载荷几乎不具有贡献。

[1005] 表9.

[1006]

ML-66-999	总 Ab 浓度 (μg/mL) 通过 ELISA	ADC 浓度(μg/mL) 通过质谱法	DAR 通过质谱
ADC 标准	NA	NA	7.68
0.033 h (2 min)	240	238	7.62
24 h	85	84	7.62
72 h	57	50	6.72

[1007] 表10.

[1008]

ML-66-22a	总 Ab 浓度 (μg/mL) 通过 ELISA	ADC 浓度(μg/mL) 通过质谱法	DAR 通过质谱法
ADC 标准	NA	NA	6.98
0.033h(2 min)	169	168	6.92
24 h	80	74	6.50
72 h	54	43	5.60

[1009] 表11.ADC或裸抗体与表达相应抗原的细胞系的结合

[1010]

		细胞系(结合 EC50，M)	
名称	DAR	NCI-H2110	PC-9
裸 ML66		2E-9	
ML66-999	7.4	3E-9	
ML66-22a	7.5	3E-9	
ML66-22c	7.8	7E-10	
ML66-22d	7.1	2E-9	
ML66-22e	6.9	2E-9	
ML66-25a	6.9	5E-9	
ML66-25b	7.2	3E-9	
ML66-28a	6.6	1E-9	
ML66-28b	6.9		1E-9
ML66-28c	5.9		2E-9
ML66-28d	6.6		1E-9

[1011]

ML66-32a	7.5	1E-09	

[1012] 实施例53.抗EGFR抗体药物缀合物在携带HSC-2人类头颈部鳞状细胞癌异种移植物的裸小鼠中的抗肿瘤活性

[1013] 在携带HSC-2细胞的雌性裸小鼠(人类头颈部鳞状细胞癌异种移植物模型)中评估1、3和10mg/kg ML66-999和ML66-22a的抗肿瘤活性。

[1014] 小鼠通过在右后侧腹上的区域中进行皮下注射而接种0.1ml 50％Matrigel/50％无血清培养基中的1×10^7个HSC-2细胞。获得雌性无胸腺$Foxn1^{nu}$小鼠(6周龄)。接收后,在研究起始之前观察所述动物持续9天。动物显示在到达后或在治疗之前无疾病或生病迹象。

[1015] 四十八只小鼠根据肿瘤体积被随机分组至8组中(每组6只小鼠)。肿瘤体积在68.48至118.26(93.42±11.25,平均值±SD)mm^3范围内。将小鼠测量,随机分组,并且基于植入后第4天(11/12/18)的肿瘤体积给药。小鼠的体重在19.46至25.77(22.98±1.50,平均值±SD)克范围内。每个组中的小鼠通过穿孔方法鉴定。通过使用配备有27号、1/2英寸针的1.0ml注射器经静脉内进行测试剂和媒介物的施用。抗体药物缀合物测试剂以1、3或10mg/kg qdx1给药,其中基于有效载荷的75μg/kg或250μg/kg与基于抗体浓度的大约3或10mg/kg相关。所述组包括:用媒介物(PBS,200μL)给药的对照组,用非靶向KTI-999以10mg/kg给药的对照组,基于抗体浓度以1、3和10mg/kg给药的ML66-999,以及基于抗体浓度以1、3和10mg/kg给药的ML66-22a。

[1016] 每周两次使用测径规测量三维肿瘤大小。肿瘤体积使用式子体积＝长度×宽度×高度×1/2以mm^3表示。当肿瘤体积减少50％或更高时,小鼠被视为具有部分衰退(PR)并且当无法检测到可触知肿瘤时,小鼠被视为具有完全肿瘤衰退(CR)。肿瘤体积通过StudyLog软件来测定。

[1017] 肿瘤生长抑制(％T/C)是在预定时间(例如当对照肿瘤的中值TV达到最大肿瘤体积约1000mm^3时所处的时间,此时对小鼠实施安乐死)治疗组(T)的中值肿瘤体积(TV)与对照组(C)的中值TV的比率。％T/C是在接种后第22天计算,此时对照组的中值TV达到1038mm^3。根据NCI标准,T/C≤42％是抗肿瘤活性的最低水平并且T/C<10％被视为高抗肿瘤活性水平。

[1018] 每周两次测量所有小鼠的体重(BW),作为药物毒性的粗略指数,并且通过StudyLog软件来测定。小鼠的体重如下表示为相比于治疗前体重的体重变化百分比:BW变化%=[(BW后/BW前)-1]×100,其中BW后是治疗之后的重量并且BW前是治疗之前的开始体重。体重损失百分比(BWL)表示为治疗后体重的平均变化。如果肿瘤体积大于1000mm^3,肿瘤坏死,小鼠损失其初始体重的>20%,或小鼠在所述研究期间的任何时间垂死,则对动物实施安乐死。

[1019] 图17和表12描绘了HSC-2异种移植物模型中ADC的功效。ML66-999和ML66-22a缀合物具有相似的抗肿瘤活性。以10mg/kg给药的ML66-KTI具有T/C值70%(无活性),无肿瘤衰退。这证明ML66缀合物的活性是EGFR靶向的,因为对照ADC无活性。以1mg/kg给药的ML66-999具有T/C值49%(无活性),无肿瘤衰退。以3mg/kg给药的ML66-999具有T/C值7%(高度活性),其中6只小鼠中的4只部分肿瘤衰退并且1只完全衰退。以10mg/kg给药的ML66-999具有T/C值3%(高度活性),其中6只小鼠中的6只部分肿瘤衰退并且2只完全衰退。以1mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值39%(活性),其中6只小鼠中的1只部分肿瘤衰退并且无完全衰退。以3mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值5%(高度活性),其中6只小鼠中的3只部分肿瘤衰退并且1只完全衰退。以10mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值2%(高度活性),其中6只小鼠中的6只部分肿瘤衰退并且5只完全衰退。关于所述缀合物中的任一者,在任何所指示的剂量下均未观察到显著体重损失,表明所述缀合物被充分耐受。该研究的结果表明,ML66-999和ML66-22a缀合物均证明剂量依赖性抗肿瘤活性并且在HSC-2头颈部鳞状细胞癌肿瘤异种移植物模型中有效。

[1020] 表12.

[1021]

ADC (DAR)	ADC 剂量		HSC-2		
	μg/kg 有效载荷	mg/kg Ab	T/C (第 22 天)	PR	CR
KTI-999 (7.6)	259	10	70%	0/6	0/6
ML66-999 (7.5)	254	10	3%	6/6	2/6
ML66-999 (7.5)	76	3	7%	4/6	1/6
ML66-999(7.5)		1	49%	0/6	0/6
ML66-22a (7.5)	258	10	2%	6/6	5/6
ML-66-22a (7.5)	77	3	5%	3/6	1/6

[1022]

ML66-22a (7.5)		1	39%	1/6	0/6

[1023] 实施例54.缀合物在携带非小细胞肺癌(NSCLC)异种移植物的裸小鼠中的抗肿瘤活性

[1024] 测定所述缀合物在携带非小细胞肺癌(NSCLC)异种移植物的裸小鼠中的抗肿瘤活性,其方式类似于如实施例53关于HSC-2细胞所述的方式。

[1025] 从Charles River Laboratories接收6周龄雌性无胸腺裸小鼠(Foxn1^{nu})。所有体内程序均严格地根据NIH实验动物照护和使用指南执行。所述ADC的抗肿瘤活性在非小细胞肺癌(NSCLC)鳞状H1703肿瘤异种移植物模型中进行评价。雌性裸小鼠在右侧腹中皮下接种呈1:1比率的无血清培养基:Matrigel中的所需细胞类型(5×10^{6}个细胞/小鼠)。每周两次使用测径规测量三维肿瘤体积(TV),其中肿瘤体积以使用式子TV=1/2(长度×宽度×高度)计算的mm^{3}表示。异种移植物生长至约100mm^{3}并且小鼠基于其在细胞接种后第16天的TV

(具有116.0+/-18.5mm^3[平均值+/-SD]TV)随机地分布于各组中,每组6只小鼠。储备ADC用缀合物稀释缓冲液稀释并且小鼠根据受试者体重给药。小鼠接受媒介物(磷酸盐缓冲盐水(PBS),200μL/小鼠)或ADC的单一静脉内(IV)推注,基于有效载荷为75μg/kg或250μg/kg(基于抗体浓度为大约3或10mg/kg),剂量体积为5mL/kg。肿瘤生长抑制(T/C)是在预定时间(例如当对照肿瘤的中值TV达到最大肿瘤体积约1000mm^{3}时所处的时间,此时对所述小鼠实施安乐死)治疗组(T)的中值肿瘤体积(TV)与对照组(C)的中值TV的比率。根据NCI标准,T/C≤42%是抗肿瘤活性的最低水平并且T/C<10%被视为高抗肿瘤活性水平。当TV减少50%或更高时,小鼠被视为具有部分衰退(PR)并且当无法检测到可触知肿瘤时,小鼠被视为具有完全衰退(CR)。针对两种功效研究的T/C、PR和CR列于下表中。此外每周两次测量体重,作为药物毒性的粗略指数。

[1026] 图20和表14描绘了H1703异种移植物模型中ADC的功效。结果表明,ML66-999和ML66-22a缀合物均证明剂量依赖性抗肿瘤活性并且在H1703肿瘤异种移植物模型中有效。

[1027] 表14.H1703功效研究结果

[1028]

ADC (DAR)	ADC 剂量		H1703		

[1029]

	μg/kg 有效载荷	mg/kg Ab	T/C (第 43 天)	PR	CR
KTI-999 (7.6)	250	9.9	58	0/6	0/6
ML66-999 (7.6)	250	9.7	13	3/6	1/6
ML66-999 (7.6)	75	2.9	86	0/6	0/6
ML66-22a (7.5)	250	9.8	9	3/6	0/6
ML66-22a (7.5)	75	2.9	69	0/6	0/6
ML66-22b (6.4)	250	11.4	3	6/6	0/6
ML66-22b (6.4)	75	3.4	7	4/6	2/6

[1030] 实施例55.抗EGFR抗体药物缀合物在携带FaDu人类头颈部鳞状细胞癌异种移植物的裸小鼠中的抗肿瘤活性

[1031] 在携带FaDu细胞的雌性裸小鼠(人类头颈部鳞状细胞癌异种移植物模型)中评价1、3和10mg/kg ML66-999和ML66-22a的抗肿瘤活性。

[1032] 小鼠通过在右后侧腹上的区域中进行皮下注射而接种0.1ml 50%Matrigel/50%无血清培养基中的1×10^{7}个FaDu细胞。获得雌性无胸腺Foxn1^{nu}小鼠(6周龄)。接收后,在研究起始之前观察所述动物持续7天。动物显示在到达后或在治疗之前无疾病或生病迹象。

[1033] 六十四只小鼠根据肿瘤体积被随机分组至8组中(每组8只小鼠)。肿瘤体积在74.07至128.73(104.66±15.70,平均值±SD)mm^{3}范围内。将小鼠测量,随机分组,并且基于植入后第6天(11/19/18)的肿瘤体积给药。小鼠的体重在20.48至25.77(23.55±1.25,平均值±SD)克范围内。每个组中的小鼠通过穿孔方法鉴定。通过使用配备有27号、1/2英寸针的1.0ml注射器经静脉内进行测试剂和媒介物的施用。抗体药物缀合物测试剂以1、3或10mg/kg qdx1给药。所述组包括:用媒介物(PBS,200μL)给药的对照组,用非靶向KTI-999以10mg/kg给药的对照组,以1、3和10mg/kg给药的ML66-999,以及以1、3和10mg/kg给药的ML66-22a。

[1034] 每周两次使用测径规测量三维肿瘤大小。肿瘤体积使用式子体积=长度×宽度×高度×1/2以mm^{3}表示。当肿瘤体积减少50%或更高时,小鼠被视为具有部分衰退(PR)并且当无法检测到可触知肿瘤时,小鼠被视为具有完全肿瘤衰退(CR)。肿瘤体积通过StudyLog

软件来测定。

[1035] 肿瘤生长抑制(%T/C)是在预定时间(例如当对照肿瘤的中值TV达到最大肿瘤体积约1000mm^{3}时所处的时间,此时对小鼠实施安乐死)治疗组(T)的中值肿瘤体积(TV)与对照组(C)的中值TV的比率。%T/C是在接种后第21天计算,此时对照组的中值TV达到749mm^3。根据NCI标准,T/C≤42%是抗肿瘤活性的最低水平并且T/C<10%被视为高抗肿瘤活性水平。

[1036] 每周两次测量所有小鼠的体重(BW),作为药物毒性的粗略指数,并且通过StudyLog软件来测定。小鼠的体重如下表示为相比于治疗前体重的体重变化百分比:BW变化%=[(BW后/BW前)-1]×100,其中BW后是治疗之后的重量并且BW前是治疗之前的开始体重。体重损失百分比(BWL)表示为治疗后体重的平均变化。如果肿瘤体积大于1000mm^3,肿瘤坏死,小鼠损失其初始体重的>20%,或小鼠在所述研究期间的任何时间垂死,则对动物实施安乐死。

[1037] 图18和表13描绘了FaDu异种移植物模型中ADC的功效。ML66-999和ML66-22a缀合物具有相似的抗肿瘤活性。以10mg/kg给药的ML66-KTI具有T/C值20%(活性),其中8只小鼠中的2只部分肿瘤衰退并且2只完全衰退。这证明这种模型中的一些抗肿瘤活性是非靶向的。以1mg/kg给药的ML66-999具有T/C值12%(活性),其中8只小鼠中的4只部分肿瘤衰退并且2只完全衰退。以3mg/kg给药的ML66-999具有T/C值2%(高度活性),其中8只小鼠中的8只部分肿瘤衰退并且4只完全衰退。以10mg/kg给药的ML66-999具有T/C值0%(高度活性),其中8只小鼠中的8只部分肿瘤衰退并且8只完全衰退。以1mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值13%(活性),其中8只小鼠中的4只部分肿瘤衰退并且3只完全衰退。以3mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值0%(高度活性),其中8只小鼠中的8只部分肿瘤衰退并且8只完全衰退。以10mg/kg给药的ML66-22a具有T/C值0%(高度活性),其中8只小鼠中的8只部分肿瘤衰退并且8只完全衰退。关于所述缀合物中的任一者,在任何所指示的剂量下均未观察到显著体重损失,表明所述缀合物被充分耐受。该研究的结果表明,ML66-999和ML66-22a缀合物均证明剂量依赖性抗肿瘤活性并且在FaDu头颈部鳞状细胞癌肿瘤异种移植物模型中有效。

[1038] 表13.

[1039]

ADC,剂量 (mg/kg)	T/C 第 21 天	PR	CR
KTI-999 (10)	20%	2/8	2/8
ML66-999 (10)	0%	8/8	8/8
ML66-999 (3)	2%	8/8	4/8
ML66-999 (1)	12%	4/8	2/8
ML66-22a (10)	0%	8/8	8/8
ML66-22a (3)	0%	8/8	8/8
ML66-22a (1)	13%	4/8	3/8

[1040] 实施例56.Ab_F-999和Ab_F-22a ADC的小鼠耐受性

[1041] 在雌性CD-1小鼠中通过在注射ADC之后执行每天体重测量和临床观察持续2周来

评价非交叉反应性ADC的耐受性。每组三只小鼠的三组基于有效载荷Ab_F-22a(基于抗体为184mg/kg)或Ab_F-999(198mg/kg抗体)用5000μg/kg的IV推注给药。最大耐受剂量(MTD)被定义为动物未死亡或归因于>20％体重损失或痛苦迹象或病态(弓背、活动过少、不能进食或饮水或疼痛/痛苦迹象)而需要实施安乐死时的最高剂量。GraphPad用于每个组中体重的统计学分析(使用Tukey多重比较检验的双因素ANOVA显示Ab_F-999组显著不同于媒介物和Ab_F-22a组,$p<0.05$)。图21描绘这些结果。

[1042] 虽然已说明并描述了某些实施方案,但应理解可在不脱离如以下权利要求所限定的其更宽泛方面的技术的情况下根据本领域的普通技术在其中进行改变和修改。

[1043] 本文中说明性描述的实施方案可合适地在本文中未特定公开的任何一种或多种要素、一种或多种限制不存在下实践。

[1044] 本公开不限于本申请中描述的特定实施方案。可以在不脱离其精神和范围的情况下进行许多修改和变化,这对于本领域技术人员来说是显而易见的。根据前述描述,除了本文列举的那些之外,本公开范围内的功能等效的方法和组合物对于本领域技术人员将是显而易见的。此类修改和变化旨在落入所附权利要求的范围内。本公开仅受所附权利要求的条款以及这些权利要求所赋予的等效物的全部范围的限制。应理解,本公开不限于特定的方法、试剂、化合物或组合物,它们当然可变化。还应理解,本文中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在进行限制。

[1045] 另外,在本公开的特征或方面涉及马库什组进行描述的情况下,本领域技术人员将认识到本公开还由此关于马库什组的任何个别成员或成员的子组进行描述。

[1046] 如本领域技术人员应理解,关于任何和所有目的,特别地就提供书面描述而言,本文所公开的所有范围也涵盖任何和所有可能的子范围和其子范围的组合。任何所列出的范围均可容易被认为充分地描述所述范围并且使得同一范围能够分解成至少相等的二等分、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文所论述的每个范围可容易分解成下三分之一、中间三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还应理解,例如“高达”、“至少”、“大于”、“小于”等的所有语言包括所阐述的数字并且是指可随后如上文所论述分解成子范围的范围。最后,如本领域技术人员应理解,范围包括每个个别成员。

[1047] 本说明书中所提及的所有出版物、专利申请、颁予的专利和其他文件都通过引用并入本文,其并入程度就如同每个单独的出版物、专利申请、颁予的专利或其他文件都具体地且单独地指示为通过引用整体并入一般。通过引用并入的文本中所含的定义在其与本公开中的定义相抵触的情况下被排除在外。

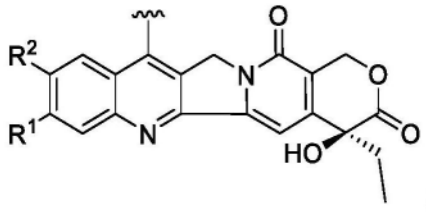
[1048] 本公开的实施方案:

[1049] 1.一种式I化合物或其药学上可接受的盐,

[1050] $Z—L^1—D$(式I)

[1051] 其中:

[1052] D是由以下结构式表示:

[1053] ;

[1054] R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

[1055] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[1056] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1057] R^4是C_1-C_6烷基;

[1058] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[1059] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1060] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1061] L^2是亚苯基;

[1062] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1063] Z是-H或-X^2;

[1064] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$;

[1065] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1066] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1067] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1068] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;并且

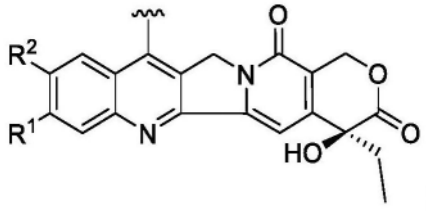
[1069] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2。

[1070] 2.一种式I化合物或其药学上可接受的盐,

[1071] Z—L^1—D(式I)

[1072] 其中:

[1073] D是由以下结构式表示:

[1074] ;

[1075] R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

[1076] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[1077] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1078] R^4是C_1-C_6烷基;

[1079] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[1080] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1081] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1082] L^2是亚苯基;

[1083] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1084] Z是-H或-X^2;

[1085] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$;

[1086] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1087] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1088] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1089] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;

[1090] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2;并且

[1091] 条件是如果R^1是F并且R^2是-Me,则-L^1-Z不能是-CH_2OH。

[1092] 3.如实施方案1或实施方案2所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1093] 4.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中R^1是-F。

[1094] 5.如实施方案1-4中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。

[1095] 6.如实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1096] 7.如实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1097] 8.如实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1098] 9.如实施方案1或实施方案2所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1099] 10.如实施方案1或实施方案2所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1100] 11.如实施方案1或实施方案2所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1101] 12.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-H。

[1102] 13.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H或-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。

[1103] 14.如实施方案13所述的化合物,其中-L^1-Z是甲基、乙基、丙基或丁基。

[1104] 15.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_4亚烷基)-$N(R^6)_2$。

[1105] 16.如实施方案15所述的化合物,其中-L^1-Z是-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_3OH$、-$(CH_2)_4OH$、-CH_2OMe、-$(CH_2)_2OMe$、-$(CH_2)_3OMe$、-$(CH_2)_4OMe$、-CH_2SH、-$(CH_2)_2SH$、-$(CH_2)_3SH$、-$(CH_2)_4SH$、-CH_2SMe、-$(CH_2)_2SMe$、-$(CH_2)_3SMe$、-$(CH_2)_4SMe$、-CH_2NH_2、-$(CH_2)_2NH_2$、-$(CH_2)_3NH_2$、-$(CH_2)_4NH_2$,

[1106] 17.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_5亚烷

基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。

[1107] 18.如实施方案17所述的化合物,其中-L^1-Z是-$CH_2NHC(=O)CH_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4OMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5OMe$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SH$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SH$、-$CH_2NHC(=O)CH_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SMe$、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SMe$、-CH_2SCH_2OH、-$CH_2S(CH_2)_2OH$、-$CH_2S(CH_2)_3OH$、-$CH_2S(CH_2)_4OH$、-$CH_2S(CH_2)_5OH$、-CH_2SCH_2OMe、-$CH_2S(CH_2)_2OMe$、-$CH_2S(CH_2)_3OMe$、-$CH_2S(CH_2)_4OMe$、-$CH_2S(CH_2)_5OMe$、-CH_2SCH_2SH、-$CH_2S(CH_2)_2SH$、-$CH_2S(CH_2)_3SH$、-$CH_2S(CH_2)_4SH$、-$CH_2S(CH_2)_5SH$、-CH_2SCH_2SMe、-$CH_2S(CH_2)_2SMe$、-$CH_2S(CH_2)_3SMe$、-$CH_2S(CH_2)_4SMe$或-$CH_2S(CH_2)_5SMe$。

[1108] 19.如实施方案17或实施方案18所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

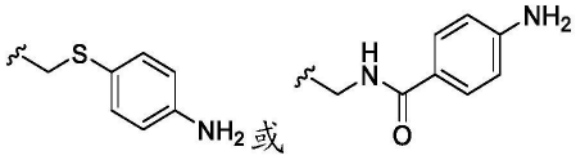
[1109] 20.如实施方案15-18中任一项所述的化合物,其中每个R^6独立地是-H、甲基或苄基。

[1110] 21.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-X^2。

[1111] 22.如实施方案21所述的化合物,其中-L^1-Z是-OCH_2OH、-$O(CH_2)_2OH$、-$O(CH_2)_3OH$、-$O(CH_2)_4OH$、-SCH_2OH、-$S(CH_2)_2OH$、-$S(CH_2)_3OH$、-$S(CH_2)_4OH$、-$S(O)CH_2OH$、-$S(O)(CH_2)_2OH$、-$S(O)(CH_2)_3OH$、-$S(O)(CH_2)_4OH$、-$S(O)_2CH_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_2OH$、-$S(O)_2(CH_2)_3OH$、-$S(O)_2(CH_2)_4OH$、-OCH_2SMe、-$O(CH_2)_2SMe$、-$O(CH_2)_3SMe$、-$O(CH_2)_4SMe$、-SCH_2SMe、-$S(CH_2)_2SMe$、-$S(CH_2)_3SMe$、-$S(CH_2)_4SMe$、-$S(O)CH_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_2SMe$、-$S(O)(CH_2)_3SMe$、-$S(O)(CH_2)_4SMe$、-$S(O)_2CH_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_2SMe$、-$S(O)_2(CH_2)_3SMe$或-$S(O)_2(CH_2)_4SMe$。

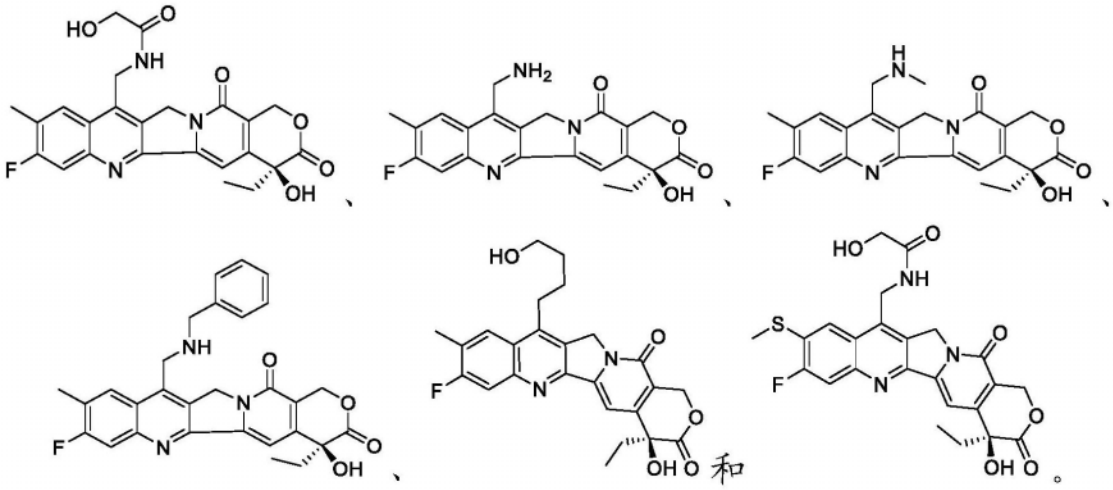
[1112] 23.如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-X^2。

[1113] 24.如实施方案23所述的化合物,其中-L^1-Z是

[1114] 

。

[1115] 25.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是选自以下的化合物中的任一者:

[1116] 

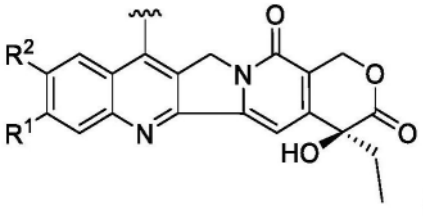
[1117] 26.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是选自表1B的化合物中的任一者。

[1118] 27.一种式II化合物或其药学上可接受的盐,

[1119] E—A—Z'—L^1—D(式II)

[1120] 其中:

[1121] D是由以下结构式表示:

[1122] ;

[1123] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[1124] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[1125] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1126] R^4是C_1-C_6烷基;

[1127] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[1128] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1129] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1130] L^2是亚苯基;

[1131] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1132] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[1133] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1134] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1135] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1136] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;并且

[1137] E是-C(=O)-L^3-X^3;

[1138] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^3的位点;

[1139] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1140] X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-;

[1141] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

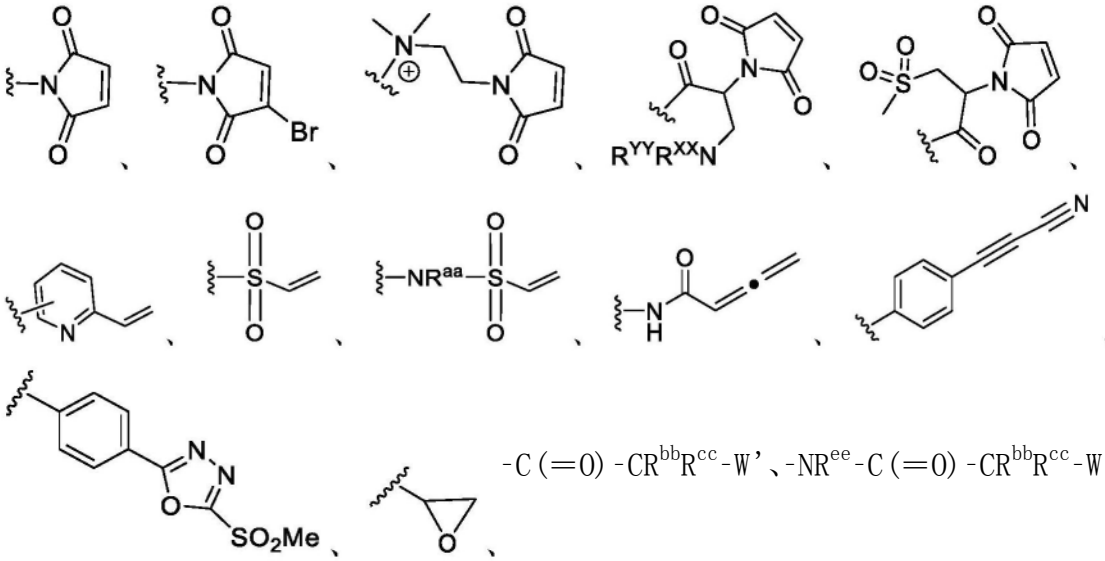
[1142] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[1143] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1144] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[1145] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1146] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10};

[1147] 每个W'独立地是-H、-$N(R^{gg})_2$、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、C_1-C_{10}炔基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或-$(CH_2CH_2O)_q$-R^{ff};

[1148] q是1至24;

[1149] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{ee}和R^{ff}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1150] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[1151] R^{gg}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基;并且

[1152] R^9和R^{10}各自独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1153] 28.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1154] 29.如实施方案27或实施方案28所述的化合物,其中R^1是-F。

[1155] 30.如实施方案27-29中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。

[1156] 31.如实施方案27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1157] 32.如实施方案27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1158] 33.如实施方案27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1159] 34.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1160] 35.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1161] 36.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1162] 37.如实施方案27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1163] 38.如实施方案37所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-。

[1164] 39.如实施方案27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-$NR^5C(=O)$-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1165] 40.如实施方案39所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$CH_2NHC(=O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*。

[1166] 41.如实施方案39或实施方案40所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

[1167] 42.如实施方案37-41中任一项所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

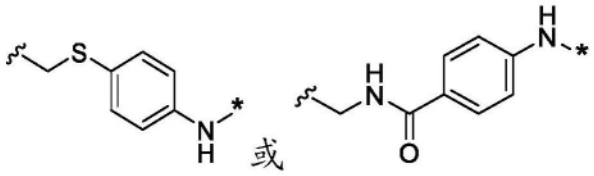
[1168] 43.如实施方案27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1169] 44.如实施方案43所述的化合物,其中-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-

NH-*、-O(CH$_2$)$_3$-NH-*、-O(CH$_2$)$_4$S-NH-*、-SCH$_2$-NH-*、-S(CH$_2$)$_2$-NH-*、-S(CH$_2$)$_3$-NH-*、-S(CH$_2$)$_4$-NH-*、-S(O)CH$_2$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_2$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_3$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_4$-NH-*、-S(O)$_2$CH$_2$-NH-*、-S(O)$_2$(CH$_2$)$_2$-NH-*、-S(O)$_2$(CH$_2$)$_3$-NH-*或-S(O)$_2$(CH$_2$)$_4$-NH-*。

[1170] 45.如实施方案27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C$_1$-C$_6$亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1171] 46.如实施方案45所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是

[1172]  其中*是共价连接至A的位点。

[1173] 47.如实施方案27-46中任一项所述的化合物,其中A是包含2至8个氨基酸的肽。

[1174] 48.如实施方案27-47中任一项所述的化合物,其中A是包含2至4个氨基酸的肽。

[1175] 49.如实施方案27-48中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。

[1176] 50.如实施方案27-49中任一项所述的化合物,其中所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸。

[1177] 51.如实施方案27-48中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[1178] 52.如实施方案27-46中任一项所述的化合物,其中A是-(AA^1)-(AA^2)$_{a1}$-*,其中*是共价连接至E的位点;AA^{1}和AA^{2}各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[1179] 53.如实施方案52所述的化合物,其中-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[1180] 54.如实施方案52所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[1181] 55.如实施方案52所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:

[1182] -Ala-Ala-*、

[1183] -Ala-Val-*、

[1184] -Val-Ala-*

[1185] -Gln-Leu-*、

[1186] -Leu-Gln-*

[1187] -Ala-Ala-Ala-*、

[1188] -Ala-Ala-Ala-Ala-*、

[1189] -Gly-Ala-Gly-Gly-*、

[1190] -Gly-Gly-Ala-Gly-*、

[1191] -Gly-Val-Gly-Gly-*、

[1192] -Gly-Gly-Val-Gly-*、

[1193] -Gly-Phe-Gly-Gly-*或

[1194] -Gly-Gly-Phe-Gly-*。

[1195] 56.如实施方案52所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

[1196] -L-Ala-L-Ala-*、

[1197] -L-Ala-D-Ala-*、

[1198] -L-Ala-L-Val-*、

[1199] -L-Ala-D-Val-*、

[1200] -L-Val-L-Ala-*、

[1201] -L-Val-D-Ala-*

[1202] -L-Gln-L-Leu-*、

[1203] -L-Gln-D-Leu-*、

[1204] -L-Leu-L-Gln-*、

[1205] -L-Leu-D-Gln-*、

[1206] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1207] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1208] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1209] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1210] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1211] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1212] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1213] -Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、

[1214] -Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、

[1215] -Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、

[1216] -Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、

[1217] -Gly-L-Val-Gly-Gly-*、

[1218] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1219] -Gly-D-Val-Gly-Gly-*、

[1220] -Gly-Gly-D-Val-Gly-*、

[1221] -Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或

[1222] -Gly-Gly-L-Phe-Gly-*。

[1223] 57.如实施方案52所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

[1224] -L-Ala-L-Ala-*、

[1225] -L-Ala-D-Ala-LAla-*、

[1226] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或

[1227] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[1228] 58.如实施方案27-57中任一项所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

[1229] 59.如实施方案27-58中任一项所述的化合物,其中E被一个或多个多元醇取代。

[1230] 60.如实施方案27-59中任一项所述的化合物,其中多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;

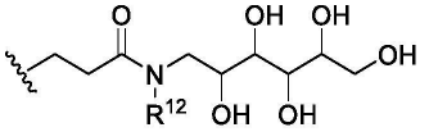
[1231] 其中:

[1232] X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-;

[1233] Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且

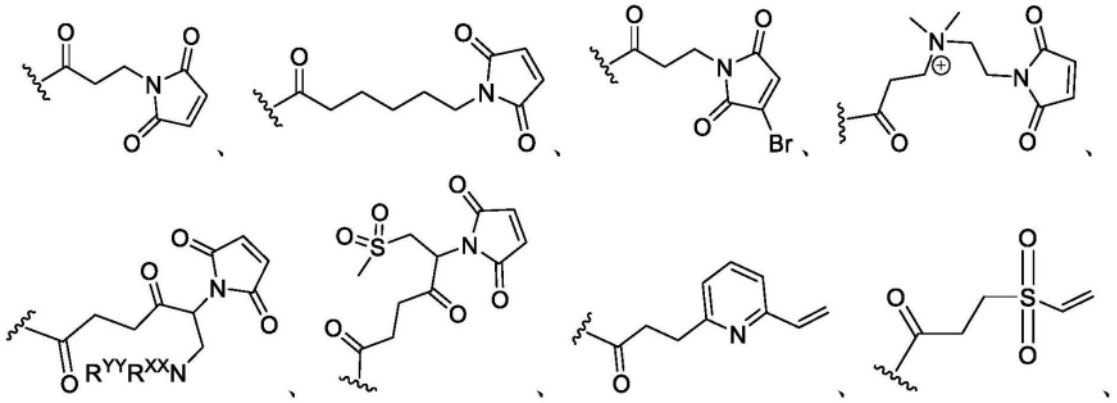
[1234] R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1235] 61.如实施方案60所述的化合物,其中多元醇是

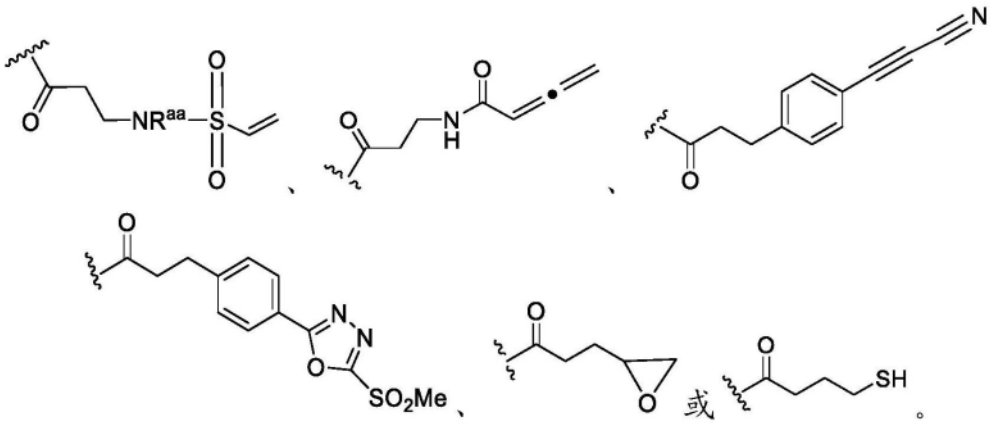
[1236]  其中R^{12}是H或甲基。

[1237] 62.如实施方案27-61中任一项所述的化合物,其中E是-$C(=O)$-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3。

[1238] 63.如实施方案62所述的化合物,其中E是



[1239]

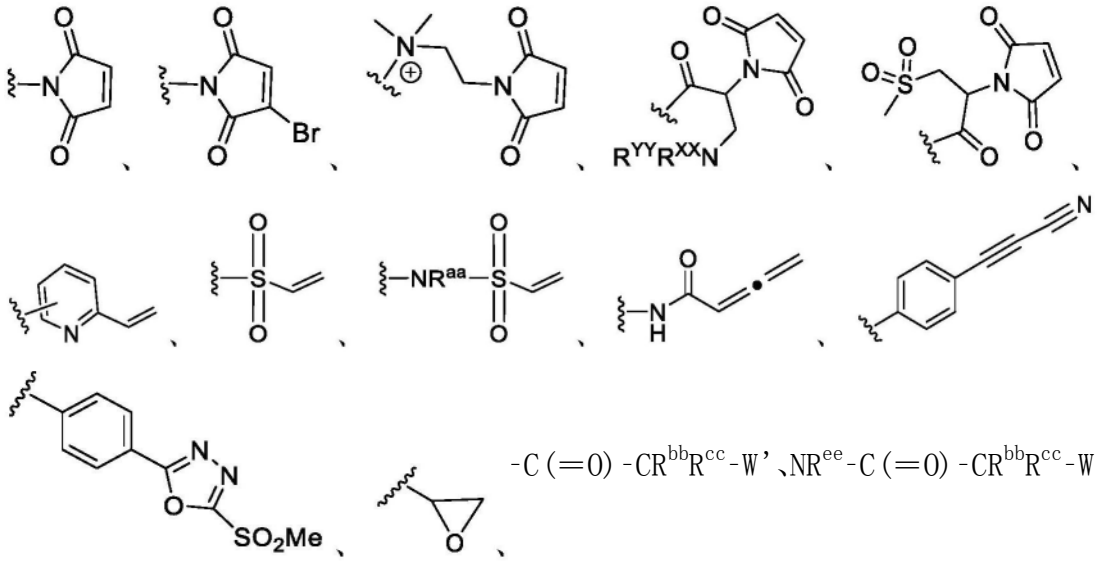


[1240] 64.如实施方案27-61中任一项所述的化合物,其中E是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

[1241] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1242] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[1243] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

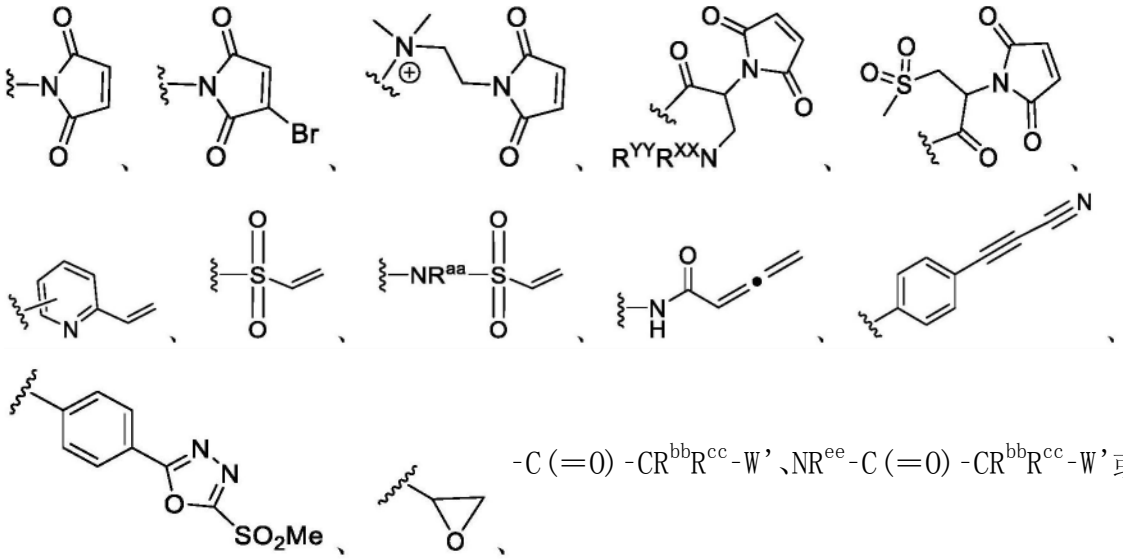
[1244] 65.如实施方案27-61中任一项所述的化合物,其中E是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^3;

[1245] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[1246] X^4是-NHC(=O)-;

[1247] n是2;m是2至6;

[1248] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

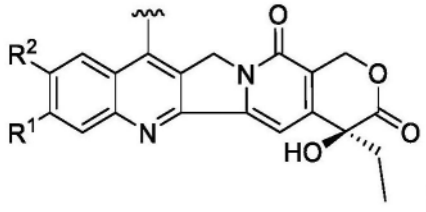
[1249] 66.如实施方案27所述的化合物,其中所述化合物是选自表2的化合物中的任一者。

[1250] 67.一种式III化合物或其药学上可接受的盐,

[1251] CBA—E'—A—Z'—L^1—D(式III)

[1252] 其中:

[1253] D是由以下结构式表示:

[1254] ;

[1255] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[1256] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[1257] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1258] R^4是C_1-C_6烷基;

[1259] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[1260] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1261] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1262] L^2是亚苯基;

[1263] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1264] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[1265] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1266] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1267] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1268] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;

[1269] E'是-C(=O)-L^3-X^6-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[1270] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^6的位点;

[1271] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1272] X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-;

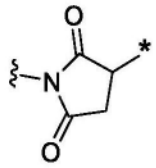
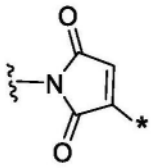
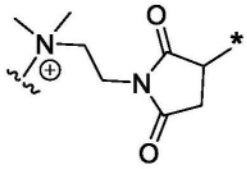
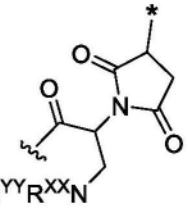
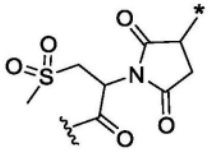
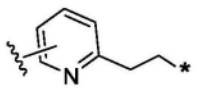
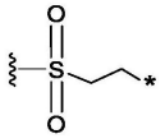
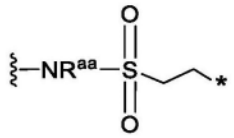
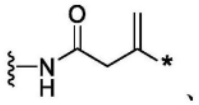
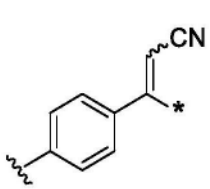
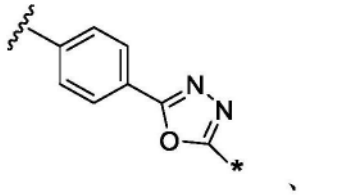
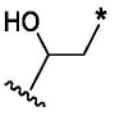
[1273] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

[1274] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[1275] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1276] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[1277] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1278] X^6是  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[1279] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{ee}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1280] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[1281] R^9独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

[1282] CBA是细胞结合剂。

[1283] 68.如实施方案67所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1284] 69.如实施方案67或实施方案68所述的化合物,其中R^1是-F。

[1285] 70.如实施方案67-69中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。

[1286] 71.如实施方案67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1287] 72.如实施方案67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1288] 73.如实施方案67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1289] 74.如实施方案67所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1290] 75.如实施方案67所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1291] 76.如实施方案67所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1292] 77.如实施方案67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1293] 78.如实施方案77所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3O$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4O$-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3S$-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4S$-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2NH$-*、-$(CH_2)_3NH$-*或-$(CH_2)_4NH$-。

[1294] 79.如实施方案67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1295] 80.如实施方案79所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*。

[1296] 81.如实施方案79或实施方案80所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

[1297] 82.如实施方案77-81中任一项所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

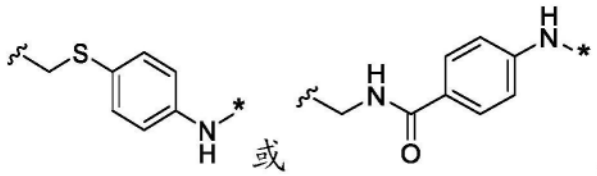
[1298] 83.如实施方案67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,

[1299] 84.如实施方案83所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-S

$(CH_2)_4$-NH-*、-S(O)CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$-NH-*、-S(O)$_2CH_2$-NH-*、-S(O)$_2(CH_2)_2$-NH-*、-S(O)$_2(CH_2)_3$-NH-*或-S(O)$_2(CH_2)_4$-NH-*。

[1300] 85.如实施方案67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*。

[1301] 86.如实施方案85所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是

[1302] 

。

[1303] 87.如实施方案67-86中任一项所述的化合物,其中A是包含2至8个氨基酸的肽。

[1304] 88.如实施方案67-87中任一项所述的化合物,其中A是包含2至4个氨基酸的肽。

[1305] 89.如实施方案67-88中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。

[1306] 90.如实施方案67-89中任一项所述的化合物,其中所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸。

[1307] 91.如实施方案67-88中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[1308] 92.如实施方案67-86中任一项所述的化合物,其中A是-(AA^1)-(AA^2)$_{a1}$-*,其中*是连接至E'的点,AA^1和AA^2各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[1309] 93.如实施方案92所述的化合物,-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[1310] 94.如实施方案92所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[1311] 95.如实施方案92所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:

[1312] -Ala-Ala-*、

[1313] -Ala-Val-*、

[1314] -Val-Ala-*

[1315] -Gln-Leu-*、

[1316] -Leu-Gln-*

[1317] -Ala-Ala-Ala-*、

[1318] -Ala-Ala-Ala-Ala-*、

[1319] -Gly-Ala-Gly-Gly-*、

[1320] -Gly-Gly-Ala-Gly-*、

[1321] -Gly-Val-Gly-Gly-*、

[1322] -Gly-Gly-Val-Gly-*、

[1323] -Gly-Phe-Gly-Gly-*或

[1324] -Gly-Gly-Phe-Gly-*。

[1325] 96.如实施方案92所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

[1326] -L-Ala-L-Ala-*、

[1327] -L-Ala-D-Ala-*、

[1328] -L-Ala-L-Val-*、

[1329] -L-Ala-D-Val-*、

[1330] -L-Val-L-Ala-*、

[1331] -L-Val-D-Ala-*

[1332] -L-Gln-L-Leu-*、

[1333] -L-Gln-D-Leu-*、

[1334] -L-Leu-L-Gln-*、

[1335] -L-Leu-D-Gln-*、

[1336] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1337] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1338] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1339] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1340] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1341] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1342] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1343] -Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、

[1344] -Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、

[1345] -Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、

[1346] -Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、

[1347] -Gly-L-Val-Gly-Gly-*、

[1348] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1349] -Gly-D-Val-Gly-Gly-*、

[1350] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1351] -Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或

[1352] -Gly-Gly-L-Phe-Gly-*。

[1353] 97.如实施方案92所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

[1354] -L-Ala-L-Ala-*、

[1355] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1356] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或

[1357] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[1358] 98.如实施方案67-97中任一项所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

[1359] 99.如实施方案67-98中任一项所述的化合物,其中E'被一个或多个多元醇取代。

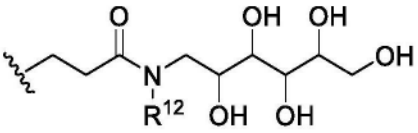
[1360] 100.如实施方案67-99中任一项所述的化合物,其中多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;

[1361] 其中:

[1362] X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-;

[1363] Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且

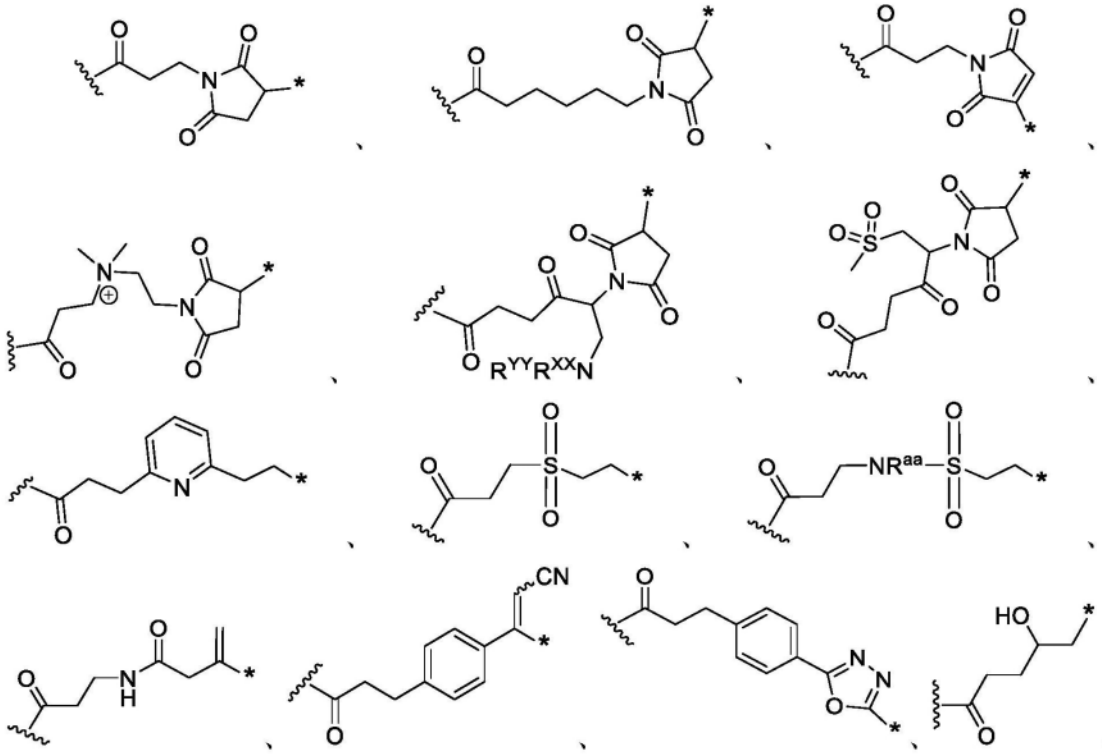
[1364] R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1365] 101.如实施方案100所述的化合物,其中多元醇是 ;

其中R^{12}是H或甲基。

[1366] 102.如实施方案63-93所述的化合物,其中E'是-$C(=O)$-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*。

[1367] 103.如实施方案102所述的化合物,其中E'是

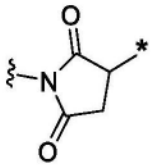
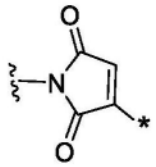
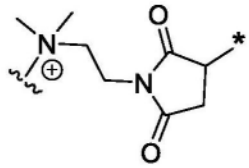
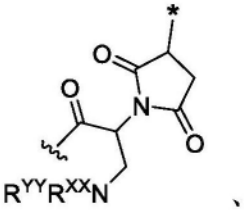
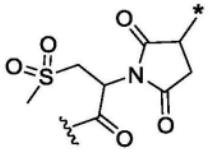
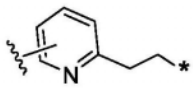
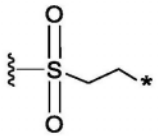
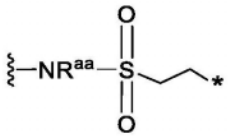
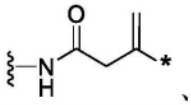
[1368] 

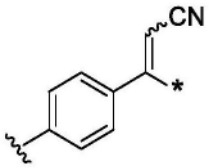
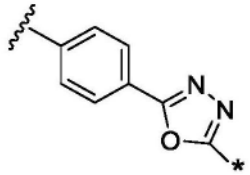
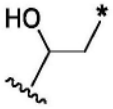
[1369] -$C(=O)CH_2CH_2$-$C(=O)$-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-$C(=O)CH_2CH_2$-NR^{ee}-$C(=O)$-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[1370] 104.如实施方案63-93中任一实施方案所述的化合物,其中E'是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*;

[1371] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1372] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[1373] X^6是         

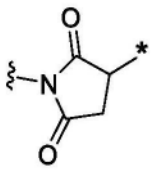
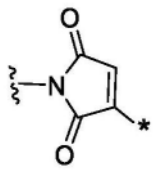
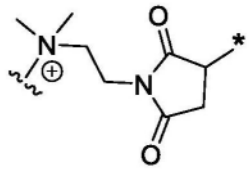
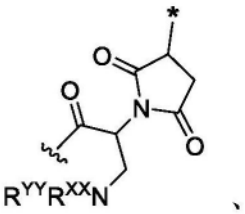
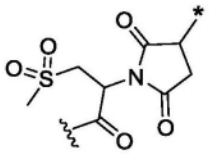
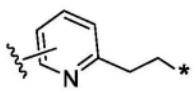
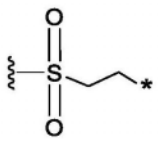
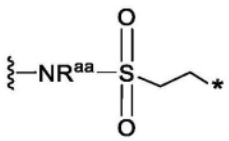
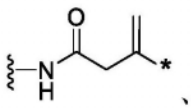
[1374]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

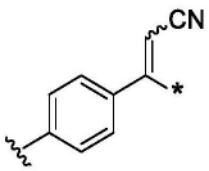
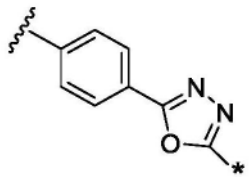
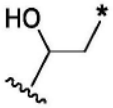
[1375] 105.如实施方案63-93中任一项所述的化合物,其中E'是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^6-*;

[1376] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

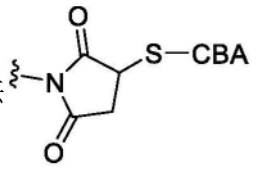
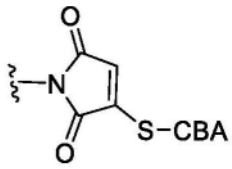
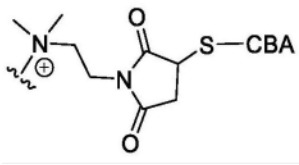
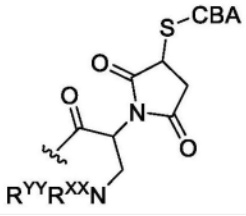
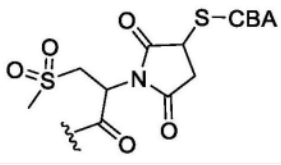
[1377] X^4是-NHC(=O)-;

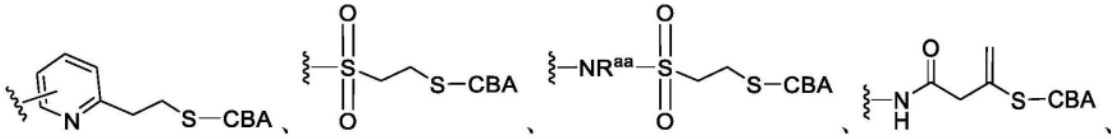
[1378] n是2;m是2至6;

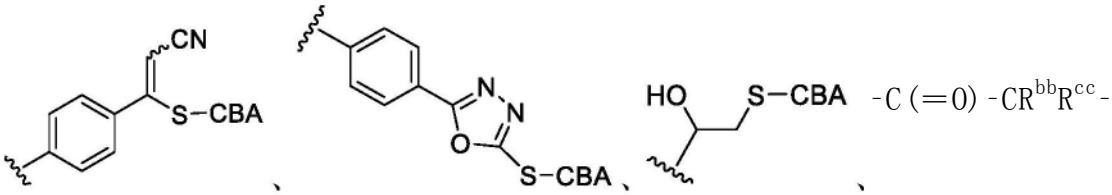
[1379] X^6是         

[1380]    -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[1381] 106.如实施方案63-105中任一项所述的化合物,其中所述CBA包含与E'共价连接

的-SH基团以提供、、、、、

[1382] 

[1383] 

-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA。

[1384] 107.如实施方案67-106中任一项所述的化合物,其中CBA是抗体并且—E'—A—Z'—L^1—D是药物-接头结构,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。

[1385] 108.如实施方案107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。

[1386] 109.如实施方案107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在6至8的范围内。

[1387] 110.如实施方案107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目是8。

[1388] 111.如实施方案67-110中任一项所述的化合物,其中所述CBA是抗体、单链抗体、特异性地结合于靶细胞的抗体片段、单克隆抗体、单链单克隆抗体或特异性地结合于靶细胞的单克隆抗体片段、嵌合抗体、特异性地结合于靶细胞的嵌合抗体片段、结构域抗体、特异性地结合于靶细胞的结构域抗体片段、probody、纳米抗体、hexabody、淋巴因子、激素、维生素、生长因子、集落刺激因子或营养物转运分子。

[1389] 112.如实施方案67-111中任一项所述的化合物,其中所述CBA结合于选自以下的靶细胞:肿瘤细胞、病毒感染细胞、微生物感染细胞、寄生虫感染细胞、自身免疫细胞、活化细胞、髓样细胞、活化T细胞、B细胞或黑素细胞;表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素、EFNA4、EGFR、EGFRviii、

ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OX001L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞。

[1390] 113.如实施方案67-110中任一项所述的化合物,其中所述细胞结合剂是抗叶酸盐受体抗体或其抗体片段、抗EGFR抗体或其抗体片段、抗CD33抗体或其抗体片段、抗CD19抗体或其抗体片段、抗Muc1抗体或其抗体片段、抗CD37抗体或其抗体片段、或抗EpCAM抗体或其抗体片段。

[1391] 114.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1-113中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[1392] 115.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案114所述的药物组合物。

[1393] 116.如实施方案115所述的方法,其中所述癌症是淋巴瘤或白血病。

[1394] 117.如实施方案116所述的方法,其中所述癌症是急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞白血病(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤。

[1395] 118.如实施方案115所述的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。

[1396] 119.如实施方案115所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

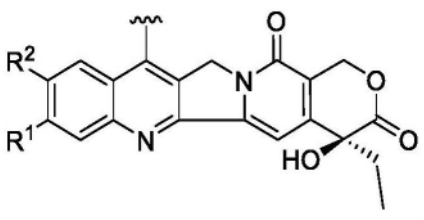
[1397] 其他实施方案阐述于所附权利要求书中。本发明请求保护:

[1398] 1.一种式I化合物或其药学上可接受的盐,

[1399] $Z—L^1—D$(式I)

[1400] 其中:

[1401] D是由以下结构式表示:

[1402] 

;

[1403] R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

[1404] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[1405] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1406] R^4是C_1-C_6烷基;

[1407] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[1408] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1409] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1410] L^2是亚苯基;

[1411] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1412] Z是-H或-X^2;

[1413] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-$S(O)_2R^6$、-SSR^6或-$N(R^6)_2$;

[1414] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1415] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1416] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1417] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;并且

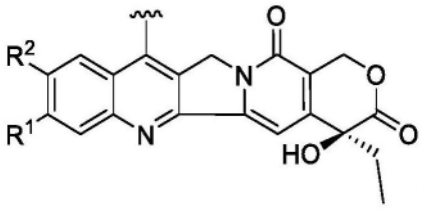
[1418] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2。

[1419] 2.一种式I化合物或其药学上可接受的盐,

[1420] Z—L^1—D(式I)

[1421] 其中:

[1422] D是由以下结构式表示:

[1423] 

;

[1424] R^1是-F、-CH_3或-CF_3;

[1425] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;

[1426] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1427] R^4是C_1-C_6烷基;

[1428] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;

[1429] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1430] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1431] L^2是亚苯基;

[1432] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1433] Z是-H或-X^2;

[1434] X^2是-OR^6、-SR^6、-S(O)R^6、-S(O)$_2R^6$、-SSR^6或-N(R^6)$_2$;

[1435] 每个R^6独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1436] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-N(R^7)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1437] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1438] 条件是如果R^1是F,则L^1是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、-$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z的位点;并且Z是-X^2;

[1439] 条件是如果R^1是F并且R^2是-OMe,则-L^1-Z不能是-NH_2;并且

[1440] 条件是如果R^1是F并且R^2是-Me,则-L^1-Z不能是-CH_2OH。

[1441] 3.如项目1或项目2所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1442] 4.如项目1至3中任一项所述的化合物,其中R^1是-F。

[1443] 5.如项目1至4中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-S(O)$_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-S(O_2)Et、甲基或乙基。

[1444] 6.如项目1至5中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1445] 7.如项目1至5中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1446] 8.如项目1至5中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1447] 9.如项目1或项目2所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1448] 10.如项目1或项目2所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1449] 11.如项目1或项目2所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1450] 12.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-H。

[1451] 13.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_6亚烷基)-H或-(C_1-C_6亚烷基)-X^2。

[1452] 14.如项目13所述的化合物,其中-L^1-Z是甲基、乙基、丙基或丁基。

[1453] 15.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_4亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_4亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_4亚烷基)-N(R^6)$_2$。

[1454] 16.如项目15所述的化合物,其中-L^1-Z是-CH_2OH、-(CH_2)$_2$OH、-(CH_2)$_3$OH、-(CH_2)$_4$OH、-CH_2OMe、-(CH_2)$_2$OMe、-(CH_2)$_3$OMe、-(CH_2)$_4$OMe、-CH_2SH、-(CH_2)$_2$SH、-(CH_2)$_3$SH、-(CH_2)$_4$SH、-CH_2SMe、-(CH_2)$_2$SMe、-(CH_2)$_3$SMe、-(CH_2)$_4$SMe、-CH_2NH_2、-(CH_2)$_2NH_2$、-(CH_2)$_3NH_2$、-(CH_2)$_4NH_2$。

[1455] 17.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-OR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SR^6或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SSR^6。

[1456] 18.如项目17所述的化合物,其中-L^1-Z是-CH_2NHC(=O)CH_2OH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_2$OH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_3$OH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_4$OH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_5$OH、-CH_2NHC(=O)CH_2OMe、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_2$OMe、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_3$OMe、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_4$OMe、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_5$OMe、-CH_2NHC(=O)CH_2SH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_2$SH、-CH_2NHC(=O)(CH_2)$_3$SH、-

$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SH$、$-CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SH$、$-CH_2NHC(=O)CH_2SMe$、$-CH_2NHC(=O)(CH_2)_2SMe$、$-CH_2NHC(=O)(CH_2)_3SMe$、$-CH_2NHC(=O)(CH_2)_4SMe$、$-CH_2NHC(=O)(CH_2)_5SMe$、$-CH_2SCH_2OH$、$-CH_2S(CH_2)_2OH$、$-CH_2S(CH_2)_3OH$、$-CH_2S(CH_2)_4OH$、$-CH_2S(CH_2)_5OH$、$-CH_2SCH_2OMe$、$-CH_2S(CH_2)_2OMe$、$-CH_2S(CH_2)_3OMe$、$-CH_2S(CH_2)_4OMe$、$-CH_2S(CH_2)_5OMe$、$-CH_2SCH_2SH$、$-CH_2S(CH_2)_2SH$、$-CH_2S(CH_2)_3SH$、$-CH_2S(CH_2)_4SH$、$-CH_2S(CH_2)_5SH$、$-CH_2SCH_2SMe$、$-CH_2S(CH_2)_2SMe$、$-CH_2S(CH_2)_3SMe$、$-CH_2S(CH_2)_4SMe$或$-CH_2S(CH_2)_5SMe$。

[1457] 19.如项目17或项目18所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

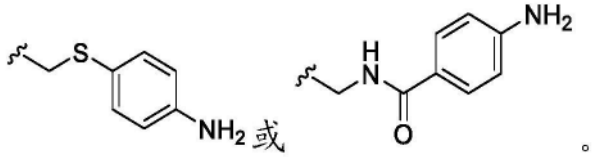
[1458] 20.如项目15至18中任一项所述的化合物,其中每个R^6独立地是-H、甲基或苄基。

[1459] 21.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中$-L^1-Z$是$-X^{1'}-(C_1-C_4$亚烷基$)-X^2$。

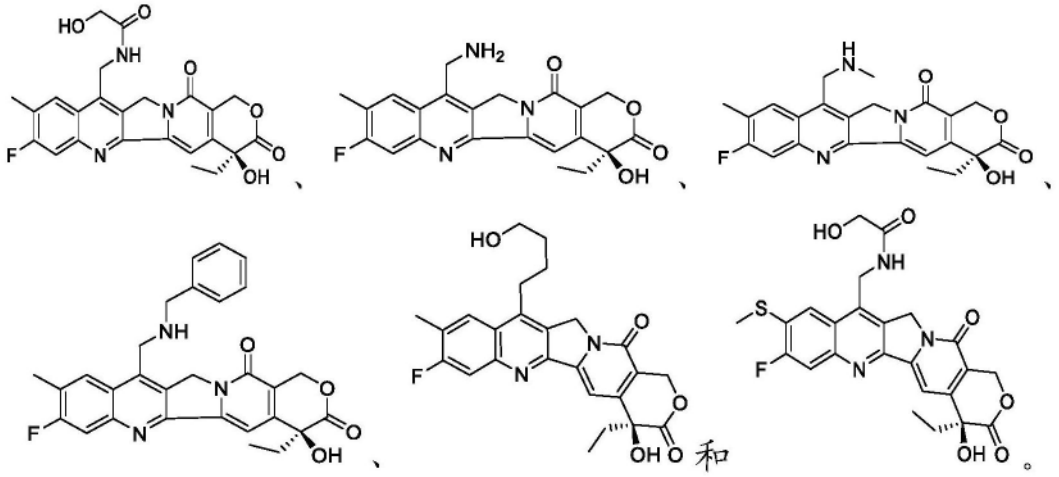
[1460] 22.如项目21所述的化合物,其中$-L^1-Z$是$-OCH_2OH$、$-O(CH_2)_2OH$、$-O(CH_2)_3OH$、$-O(CH_2)_4OH$、$-SCH_2OH$、$-S(CH_2)_2OH$、$-S(CH_2)_3OH$、$-S(CH_2)_4OH$、$-S(O)CH_2OH$、$-S(O)(CH_2)_2OH$、$-S(O)(CH_2)_3OH$、$-S(O)(CH_2)_4OH$、$-S(O)_2CH_2OH$、$-S(O)_2(CH_2)_2OH$、$-S(O)_2(CH_2)_3OH$、$-S(O)_2(CH_2)_4OH$、$-OCH_2SMe$、$-O(CH_2)_2SMe$、$-O(CH_2)_3SMe$、$-O(CH_2)_4SMe$、$-SCH_2SMe$、$-S(CH_2)_2SMe$、$-S(CH_2)_3SMe$、$-S(CH_2)_4SMe$、$-S(O)CH_2SMe$、$-S(O)(CH_2)_2SMe$、$-S(O)(CH_2)_3SMe$、$-S(O)(CH_2)_4SMe$、$-S(O)_2CH_2SMe$、$-S(O)_2(CH_2)_2SMe$、$-S(O)_2(CH_2)_3SMe$或$-S(O)_2(CH_2)_4SMe$。

[1461] 23.如项目1-11中任一项所述的化合物,其中$-L^1-Z$是$-(C_1-C_6$亚烷基$)-X^1-L^2-X^2$。

[1462] 24.如项目23所述的化合物,其中$-L^1-Z$是

[1463] 

[1464] 25.如项目1所述的化合物,其中所述化合物是选自以下的化合物中的任一者:

[1465] 

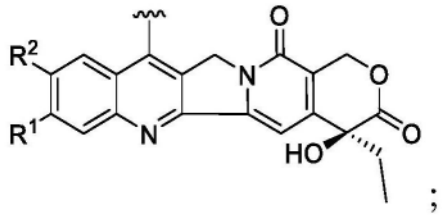
[1466] 26.如项目1所述的化合物,其中所述化合物是选自表1B的化合物中的任一者。

[1467] 27.一种式II化合物或其药学上可接受的盐,

[1468] E—A—Z'—L^1—D(式II)

[1469] 其中:

[1470] D是由以下结构式表示:

[1471] 

[1472] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3；

[1473] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环；条件是R^1和R^2不能同时是-H；

[1474] R^3是H或C_1-C_6烷基；

[1475] R^4是C_1-C_6烷基；

[1476] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*；其中*是共价连接至Z'的位点；

[1477] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-；

[1478] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

[1479] L^2是亚苯基；

[1480] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[1481] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*；其中*是共价连接至A的位点；

[1482] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[1483] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代；并且

[1484] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[1485] A是包含2至10个氨基酸的肽；其中A任选地被一个或多个多元醇取代；并且

[1486] E是-C(=O)-L^3-X^3；

[1487] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*；其中*是共价连接至X^3的位点；

[1488] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-；

[1489] X^4是-NR^9C(=O)-或-C(=O)NR^9-；

[1490] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-；

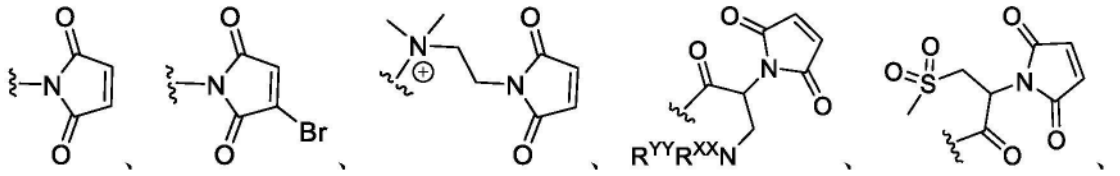
[1491] n、m、o和p各自独立地是1-10；

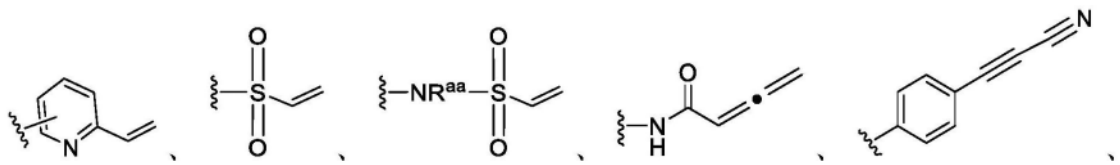
[1492] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

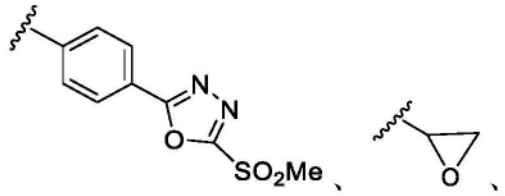
[1493] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代；

[1494] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基；

[1495] X^3





[1496] 

-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10};

[1497] 每个W'独立地是-H、-$N(R^{gg})_2$、C_1-C_{10}烷基、C_1-C_{10}烯基、C_1-C_{10}炔基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或-$(CH_2CH_2O)_q$-R^{ff};

[1498] q是1至24;

[1499] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{ee}和R^{ff}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1500] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[1501] R^{gg}各自独立地是-H或C_1-C_6烷基;并且

[1502] R^9和R^{10}各自独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1503] 28.如项目27所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1504] 29.如项目27或项目28所述的化合物,其中R^1是-F。

[1505] 30.如项目27-29中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-$S(O)_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-$S(O_2)$Et、甲基或乙基。

[1506] 31.如项目27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1507] 32.如项目27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1508] 33.如项目27-30中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1509] 34.如项目27所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1510] 35.如项目27所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1511] 36.如项目27所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1512] 37.如项目27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1513] 38.如项目37所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$O-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$S-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$NH-*、-$(CH_2)_3$NH-*或-$(CH_2)_4$NH-。

[1514] 39.如项目27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-

SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1515] 40.如项目39所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$CH_2NHC(=O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$CH_2NHC(=O)(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_5O$-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$CH_2S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*或-$CH_2S(CH_2)_5S$-CH_2-NH-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1516] 41.如项目39或项目40所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

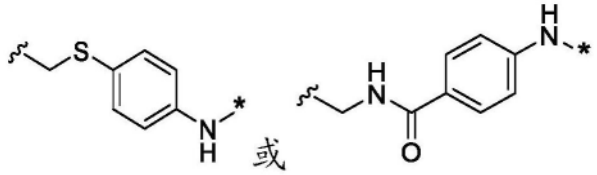
[1517] 42.如项目37-41中任一项所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

[1518] 43.如项目27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1519] 44.如项目43所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3O$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4O$-CH_2-NH-*、-OCH_2S-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-SCH_2S-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2CH_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3S$-CH_2-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_4S$-CH_2-NH-*、-OCH_2-NH-*、-$O(CH_2)_2$-NH-*、-$O(CH_2)_3$-NH-*、-$O(CH_2)_4S$-NH-*、-SCH_2-NH-*、-$S(CH_2)_2$-NH-*、-$S(CH_2)_3$-NH-*、-$S(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)CH_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_3$-NH-*、-$S(O)(CH_2)_4$-NH-*、-$S(O)_2CH_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_2$-NH-*、-$S(O)_2(CH_2)_3$-NH-*或-$S(O)_2(CH_2)_4$-NH-*。

[1521] 45.如项目27-36中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1522] 46.如项目45所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是

[1523] 

,其中*是共价连接至A的位点。

[1524] 47.如项目27-46中任一项所述的化合物,其中A是包含2至8个氨基酸的肽。

[1525] 48.如项目27-47中任一项所述的化合物,其中A是包含2至4个氨基酸的肽。

[1526] 49.如项目27-48中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。

[1527] 50.如项目27-49中任一项所述的化合物,其中所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸。

[1528] 51.如项目27-48中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是D氨

基酸。

[1529] 52.如项目27-46中任一项所述的化合物,其中A是-(AA^1)-(AA^2)$_{a1}$-*,其中*是共价连接至E的位点;AA^{1}和AA^{2}各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[1530] 53.如项目52所述的化合物,其中-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Ci t-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gl y-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[1531] 54.如项目52所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[1532] 55.如项目52所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:

[1533] -Ala-Ala-*、

[1534] -Ala-Val-*、

[1535] -Val-Ala-*

[1536] -Gln-Leu-*、

[1537] -Leu-Gln-*

[1538] -Ala-Ala-Ala-*、

[1539] -Ala-Ala-Ala-Ala-*、

[1540] -Gly-Ala-Gly-Gly-*、

[1541] -Gly-Gly-Ala-Gly-*、

[1542] -Gly-Val-Gly-Gly-*、

[1543] -Gly-Gly-Val-Gly-*、

[1544] -Gly-Phe-Gly-Gly-*或

[1545] -Gly-Gly-Phe-Gly-*。

[1546] 56.如项目52所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:

[1547] -L-Ala-L-Ala-*、

[1548] -L-Ala-D-Ala-*、

[1549] -L-Ala-L-Val-*、

[1550] -L-Ala-D-Val-*、

[1551] -L-Val-L-Ala-*、

[1552] -L-Val-D-Ala-*

[1553] -L-Gln-L-Leu-*、

[1554] -L-Gln-D-Leu-*、

[1555] -L-Leu-L-Gln-*、

[1556] -L-Leu-D-Gln-*、

[1557] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1558] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1559] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1560] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1561] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1562] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1563] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1564] -Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、

[1565] -Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、

[1566] -Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、

[1567] -Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、

[1568] -Gly-L-Val-Gly-Gly-*、

[1569] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1570] -Gly-D-Val-Gly-Gly-*、

[1571] -Gly-Gly-D-Val-Gly-*、

[1572] -Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或

[1573] -Gly-Gly-L-Phe-Gly-*。

[1574] 57.如项目52所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:

[1575] -L-Ala-L-Ala-*、

[1576] -L-Ala-D-Ala-LAla-*、

[1577] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或

[1578] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[1579] 58.如项目27-57中任一项所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

[1580] 59.如项目27-58中任一项所述的化合物,其中E是被一个或多个多元醇取代。

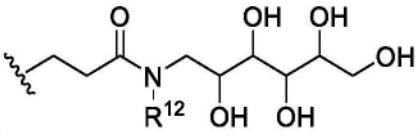
[1581] 60.如项目27-59中任一项所述的化合物,其中多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;

[1582] 其中:

[1583] X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-;

[1584] Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且

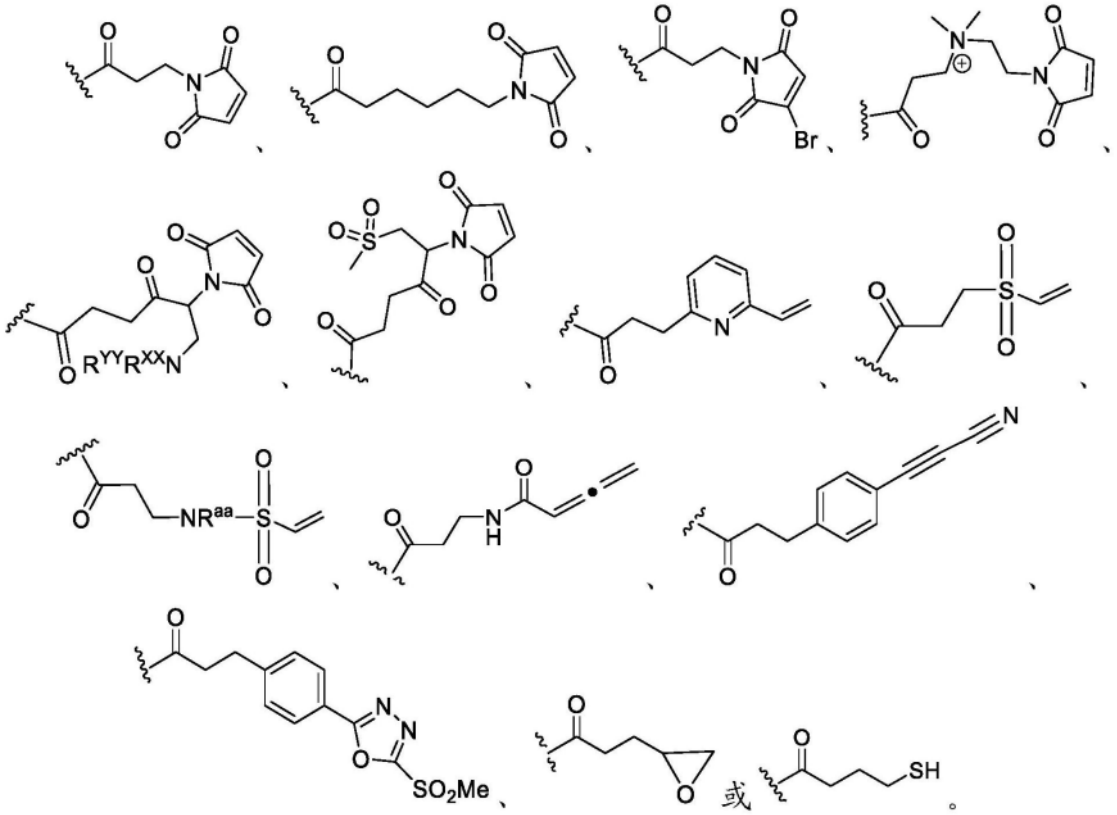
[1585] R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1586] 61.如项目60所述的化合物,其中多元醇是其中;

R^{12}是H或甲基。

[1587] 62.如项目27-61中任一项所述的化合物,其中E是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3。

[1588] 63.如项目62所述的化合物,其中E是

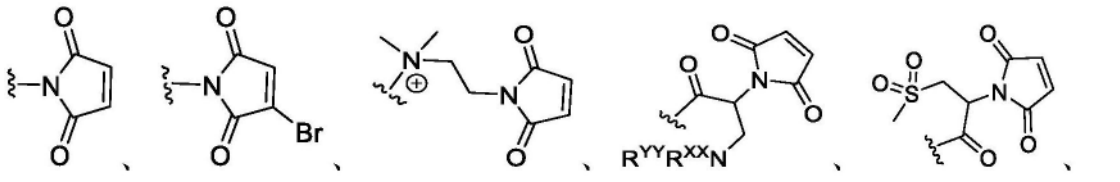
[1589] 

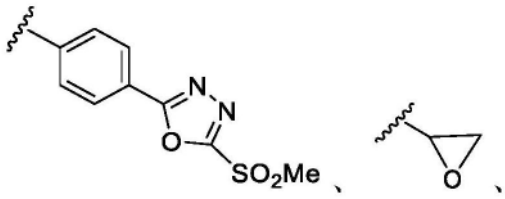
[1590] 64.如项目27-61中任一项所述的化合物,其中E是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^3;

[1591] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1592] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

[1593] X^3是



[1594] 、-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

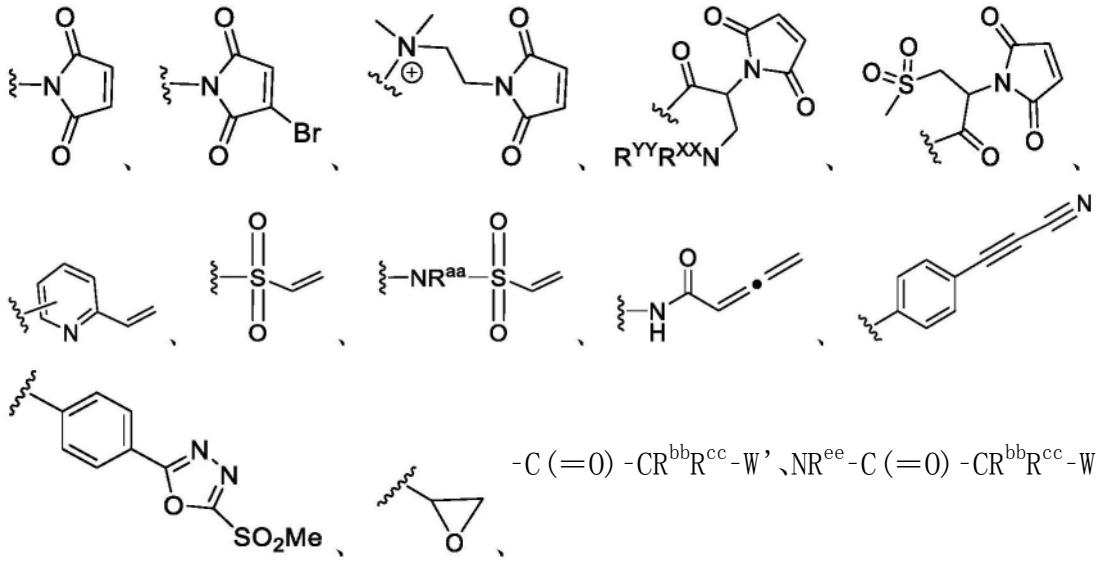
[1595] 65.如项目27-61中任一项所述的化合物,其中E是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^3;

[1596] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[1597] X^4是-NHC(=O)-;

[1598] n是2;m是2至6;

[1599] X^3是



-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'、NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-W'或-SR^{10}。

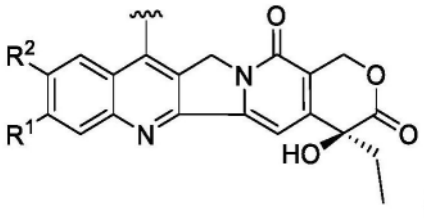
[1600] 66.如项目27所述的化合物,其中所述化合物是选自表2的化合物中的任一者。

[1601] 67.一种式III化合物或其药学上可接受的盐,

[1602] CBA—E'—A—Z'—L^1—D(式III)

[1603] 其中:

[1604] D是由以下结构式表示:

[1605] ;

[1606] R^1是-H、-F、-CH_3或-CF_3;

[1607] R^2是-H、-F、-OR^3、-SR^3、-S(O)R^4、-$S(O)_2R^4$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;或者R^1和R^2与其连接的碳原子合起来形成亚甲基二氧基或二氟亚甲基二氧基环;条件是R^1和R^2不能同时是-H;

[1608] R^3是H或C_1-C_6烷基;

[1609] R^4是C_1-C_6烷基;

[1610] L^1不存在、是-(C_1-C_6亚烷基)-、-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-(C_1-C_6亚烷基)-、$X^{1'}$-(C_1-C_6亚烷基)-*或-(C_1-C_6亚烷基)-X^1-L^2-*;其中*是共价连接至Z'的位点;

[1611] X^1是-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(=O)-、-NR^5-、-NR^5C(=O)-或-C(=O)NR^5-;

[1612] $X^{1'}$是-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;

[1613] L^2是亚苯基;

[1614] 每个R^5独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1615] Z'是-O-CH_2-NR^8-*、-S-CH_2-NR^8-*、-NR^8-*;其中*是共价连接至A的位点;

[1616] 每个R^8独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1617] L^1和L^2各自独立地任选地被1-4个选自卤素、-CN、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基或杂芳基的取代基取代;并且

[1618] 每个R^7独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1619] A是包含2至10个氨基酸的肽;其中A任选地被一个或多个多元醇取代;

[1620] E'是-C(=O)-L^3-X^6-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[1621] L^3是-(C_1-C_{10}亚烷基)-或-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-Y^2-(C_1-C_{10}亚烷基)-*;其中*是共价连接至X^6的位点;

[1622] Y^1不存在、是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1623] X^4是-$NR^9C(=O)$-或-$C(=O)NR^9$-;

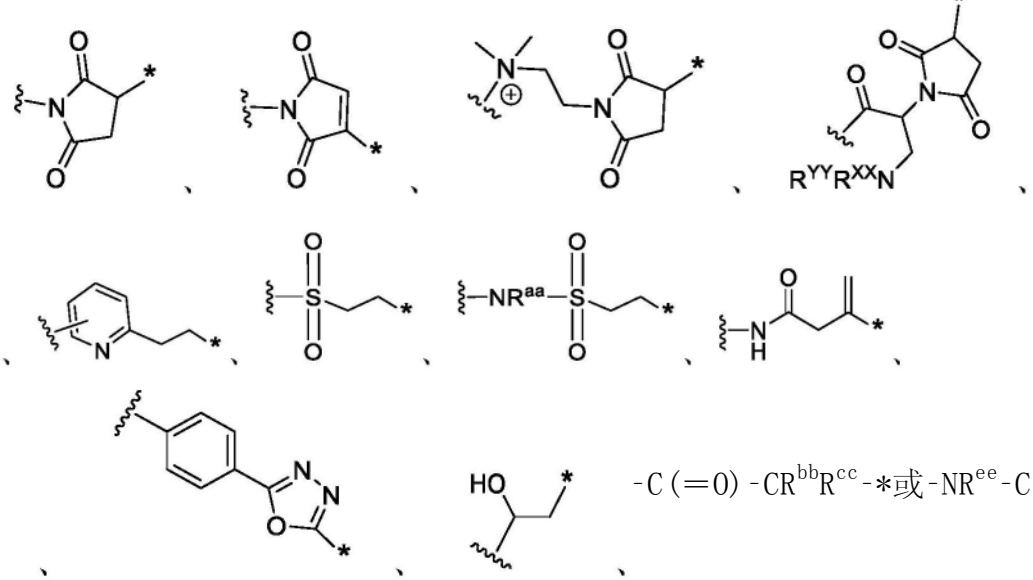
[1624] Y^2不存在、是-$(CR^cR^dO)_o$-或-$(CR^cR^dCR^{c'}R^{d'}O)_p$-;

[1625] n、m、o和p各自独立地是1-10;

[1626] 每个R^a、R^b、$R^{a'}$、$R^{b'}$、R^c、R^d、$R^{c'}$和$R^{d'}$独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1627] 其中L^3任选地被0-4个选自卤素、-CN、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_{10}杂环烷基、芳基、杂芳基和多元醇的取代基取代;

[1628] 每个R^{11}独立地是H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;

[1629] X^6是  -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点;

[1630] 每个R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{ee}独立地是-H或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1631] 每个R^{YY}和R^{XX}独立地是-H或C_1-C_6烷基;

[1632] R^9独立地是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基;并且

[1633] CBA是细胞结合剂。

[1634] 68.如项目67所述的化合物,其中R^1是-H或-F。

[1635] 69.如项目67或项目68所述的化合物,其中R^1是-F。

[1636] 70.如项目67-69中任一项所述的化合物,R^2是-H、-F、-OCF_3、-CF_3、-OMe、-OEt、-SMe、-S(O)Me、-S(O)$_2$Me、-SEt、-S(O)Et、-S(O_2)Et、甲基或乙基。

[1637] 71.如项目67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是-F。

[1638] 72.如项目67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是-OMe、-SMe、-S(O)Me或甲基。

[1639] 73.如项目67-70中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

[1640] 74.如项目67所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-F。

[1641] 75.如项目67所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^2是-F。

[1642] 76.如项目67所述的化合物,其中R^1是-F并且R^2是-甲基。

[1643] 77.如项目67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1644] 78.如项目77所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$O-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$O-CH_2NH-*、-CH_2S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_3$S-CH_2NH-*、-$(CH_2)_4$S-CH_2NH-*、-CH_2NH-*、-$(CH_2)_2$NH-*、-$(CH_2)_3$NH-*或-$(CH_2)_4$NH-。

[1645] 79.如项目67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-NR^5C(=O)-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*、-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-(C_1-C_5亚烷基)-S-(C_1-C_5亚烷基)-SS-CH_2-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1646] 80.如项目79所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-CH_2NHC(=O)CH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5$O-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)CH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_2$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_3$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_4$S-CH_2-NH-*、-CH_2NHC(=O)$(CH_2)_5$S-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_5$O-CH_2-NH-*、-CH_2SCH_2S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_2$S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_3$S-CH_2-NH-*、-CH_2S$(CH_2)_4$S-CH_2-NH-*或-CH_2S$(CH_2)_5$S-CH_2-NH-*。

[1647] 81.如项目79或项目80所述的化合物,其中每个R^5独立地是-H、甲基或苄基。

[1648] 82.如项目77-81中任一项所述的化合物,其中每个R^8独立地是-H、甲基或苄基。

[1649] 83.如项目67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-O-CH_2-NR^8-*、-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-S-CH_2-NR^8-*或-$X^{1'}$-(C_1-C_4亚烷基)-NR^8-*,其中*是共价连接至A的位点。

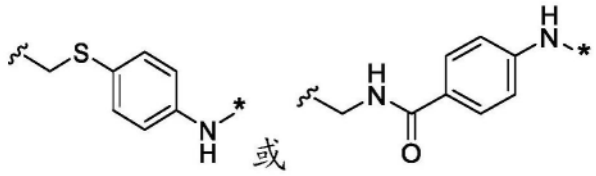
[1650] 84.如项目83所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-OCH_2O-CH_2-NH-*、-O$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-O$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-O$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-SCH_2O-CH_2-NH-*、-S$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-S$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-S$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-S(O)CH_2O-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$O-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$O-CH_2-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$O-CH_2-NH-*、-S(O)$_2$$CH_2$O-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_2$O-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_3$O-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_4$O-$CH_2$-NH-*、-O$CH_2$S-$CH_2$-NH-*、-O$(CH_2)_2$S-$CH_2$-NH-*、-O$(CH_2)_3$S-$CH_2$-NH-*、-O$(CH_2)_4$S-$CH_2$-NH-*、-S$CH_2$S-$CH_2$-NH-*、-S$(CH_2)_2$S-$CH_2$-NH-*、-S$(CH_2)_3$S-$CH_2$-NH-*、-S$(CH_2)_4$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$CH_2$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_2$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_3$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$(CH_2)_4$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$CH_2$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_2$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_3$S-$CH_2$-NH-*、-S(O)$_2$$(CH_2)_4$S-$CH_2$-NH-*、-O$CH_2$-NH-*、-O$(CH_2)_2$

[1651] -NH-*、-O$(CH_2)_3$-NH-*、-O$(CH_2)_4$S-NH-*、-SCH_2-NH-*、-S$(CH_2)_2$-NH-*、-S$(CH_2)_3$-

NH-*、-S(CH$_2$)$_4$-NH-*、-S(O)CH$_2$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_2$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_3$-NH-*、-S(O)(CH$_2$)$_4$-NH-*、-S(O)$_2$CH$_2$-NH-*、-S(O)$_2$(CH$_2$)$_2$-NH-*、-S(O)$_2$(CH$_2$)$_3$-NH-*或-S(O)$_2$(CH$_2$)$_4$-NH-*。

[1652] 85.如项目67-76中任一项所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是-(C$_1$-C$_6$亚烷基)-X^1-L^2-Z'-*,其中*是共价连接至A的位点。

[1653] 86.如项目85所述的化合物,其中-L^1-Z'-*是

[1654]  其中*是共价连接至A的位点。

[1655] 87.如项目67-86中任一项所述的化合物,其中A是包含2至8个氨基酸的肽。

[1656] 88.如项目67-87中任一项所述的化合物,其中A是包含2至4个氨基酸的肽。

[1657] 89.如项目67-88中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是L氨基酸。

[1658] 90.如项目67-89中任一项所述的化合物,其中所述肽中的每个氨基酸是L氨基酸。

[1659] 91.如项目67-88中任一项所述的化合物,其中所述肽中的至少一个氨基酸是D氨基酸。

[1660] 92.如项目67-86中任一项所述的化合物,其中A是-(AA^1)-(AA^2)$_{a1}$-*,其中*是连接至E'的点,AA^{1}和AA^{2}各自独立地是氨基酸残基;并且a1是整数1至9。

[1661] 93.如项目92所述的化合物,-AA1-(AA2)a1-*是-Gly-Gly-Gly-*、-Ala-Val-*、-Val-Ala-*、-Val-Cit-*、-Val-Lys-*、-Lys-Val-*、-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-*、-Lys-Lys-*、-Ala-Lys-*、-Lys-Ala-*、-Phe-Cit-*、-Cit-Phe-*、-Leu-Cit-*、-Cit-Leu-*-Ile-Cit-*、-Phe-Ala-*、-Ala-Phe-*、-Phe-N9-甲苯磺酰基-Arg-*、-N9-甲苯磺酰基-Arg-Phe-*、-Phe-N9-硝基-Arg-*、-N9-硝基-Arg-Phe*、-Phe-Phe-Lys-*、-Lys-Phe-Phe-*、-Gly-Phe-Lys-*、Lys-Phe-Gly-*、-Leu-Ala-Leu-*、-Ile-Ala-Leu-*、-Leu-Ala-Ile-*、-Val-Ala-Val-*、-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Le u-Ala-Leu-Ala-*、-β-Ala-Leu-Ala-Leu-*、-Gly-Phe-Leu-Gly-*、-Gly-Leu-Phe-Gly-*、-Val-Arg-*、-Arg-Val-*、-Arg-Arg-*、-Ala-Ala-*、-Ala-Met-*、-Met-Ala-*、-Thr-Thr-*、-Thr-Met-*、-Met-Thr-*、-Leu-Ala-*、-Ala-Leu-*、-Cit-Val-*、-Gln-Val-*、-Val-Gln-*、-Ser-Val-*、-Val-Ser-*、-Ser-Ala-*、-Ser-Gly-*、-Ala-Ser-*、-Gly-Ser-*、-Leu-Gln-*、-Gln-Leu-*、-Phe-Arg-*、-Arg-Phe-*、-Tyr-Arg-*、-Arg-Tyr-*、-Phe-Gln-*、-Gln-Phe-*、-Val-Thr-*、-Thr-Val-*、-Met-Tyr-*和-Tyr-Met-*。

[1662] 94.如项目92所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是-Val-D-Lys-*、-Val-D-Arg-*、-L-Val-Cit-*、-L-Val-Lys-*、-L-Val-Arg-*、-L-Val-D-Cit-*、-L-Phe-Phe-Lys-*、-L-Val-D-Lys-*、-L-Val-D-Arg-*、-L-Arg-D-Arg-*、-L-Ala-Ala-*、-L-Ala-D-Ala-*、-Ala-D-Ala-*、-Val-D-Cit-*、-L-Ala-L-Ala-*、-L-Ala-L-Val-*、-L-Gln-L-Val-*、-L-Gln-L-Leu-*或-L-Ser-L-Val-*。

[1663] 95.如项目92所述的化合物,其中-AA^1-(AA^2)$_{a1}$-*是:

[1664] -Ala-Ala-*、

[1665] -Ala-Val-*、

[1666] -Val-Ala-*

[1667] -Gln-Leu-*、

[1668] -Leu-Gln-*

[1669] -Ala-Ala-Ala-*、

[1670] -Ala-Ala-Ala-Ala-*、

[1671] -Gly-Ala-Gly-Gly-*、

[1672] -Gly-Gly-Ala-Gly-*、

[1673] -Gly-Val-Gly-Gly-*、

[1674] -Gly-Gly-Val-Gly-*、

[1675] -Gly-Phe-Gly-Gly-*或

[1676] -Gly-Gly-Phe-Gly-*。

[1677] 96.如项目92所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、

[1678] -L-Ala-D-Ala-*、

[1679] -L-Ala-L-Val-*、

[1680] -L-Ala-D-Val-*、

[1681] -L-Val-L-Ala-*、

[1682] -L-Val-D-Ala-*

[1683] -L-Gln-L-Leu-*、

[1684] -L-Gln-D-Leu-*、

[1685] -L-Leu-L-Gln-*、

[1686] -L-Leu-D-Gln-*、

[1687] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1688] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1689] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1690] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1691] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-L-Ala-*、

[1692] -L-Ala-L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1693] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-D-Ala-*、

[1694] -Gly-L-Ala-Gly-Gly-*、

[1695] -Gly-Gly-L-Ala-Gly-*、

[1696] -Gly-D-Ala-Gly-Gly-*、

[1697] -Gly-Gly-D-Ala-Gly-*、

[1698] -Gly-L-Val-Gly-Gly-*、

[1699] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1700] -Gly-D-Val-Gly-Gly-*、

[1701] -Gly-Gly-L-Val-Gly-*、

[1702] -Gly-L-Phe-Gly-Gly-*或

[1703] -Gly-Gly-L-Phe-Gly-*。

[1704] 97.如项目92所述的化合物,其中-AA^1-$(AA^2)_{a1}$-*是:-L-Ala-L-Ala-*、

[1705] -L-Ala-D-Ala-L-Ala-*、

[1706] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-*或

[1707] -L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala-*。

[1708] 98.如项目67-97中任一项所述的化合物,其中A被一个或多个多元醇取代。

[1709] 99.如项目67-98中任一项所述的化合物,其中E'被一个或多个多元醇取代。

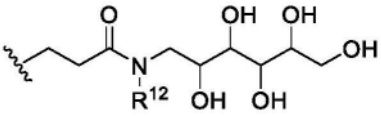
[1710] 100.如项目67-99中任一项所述的化合物,其中多元醇是-(C_1-C_6亚烷基)-X^5-Y^3;

[1711] 其中:

[1712] X^5是-$NR^{12}C(=O)$-或-$C(=O)NR^{12}$-;

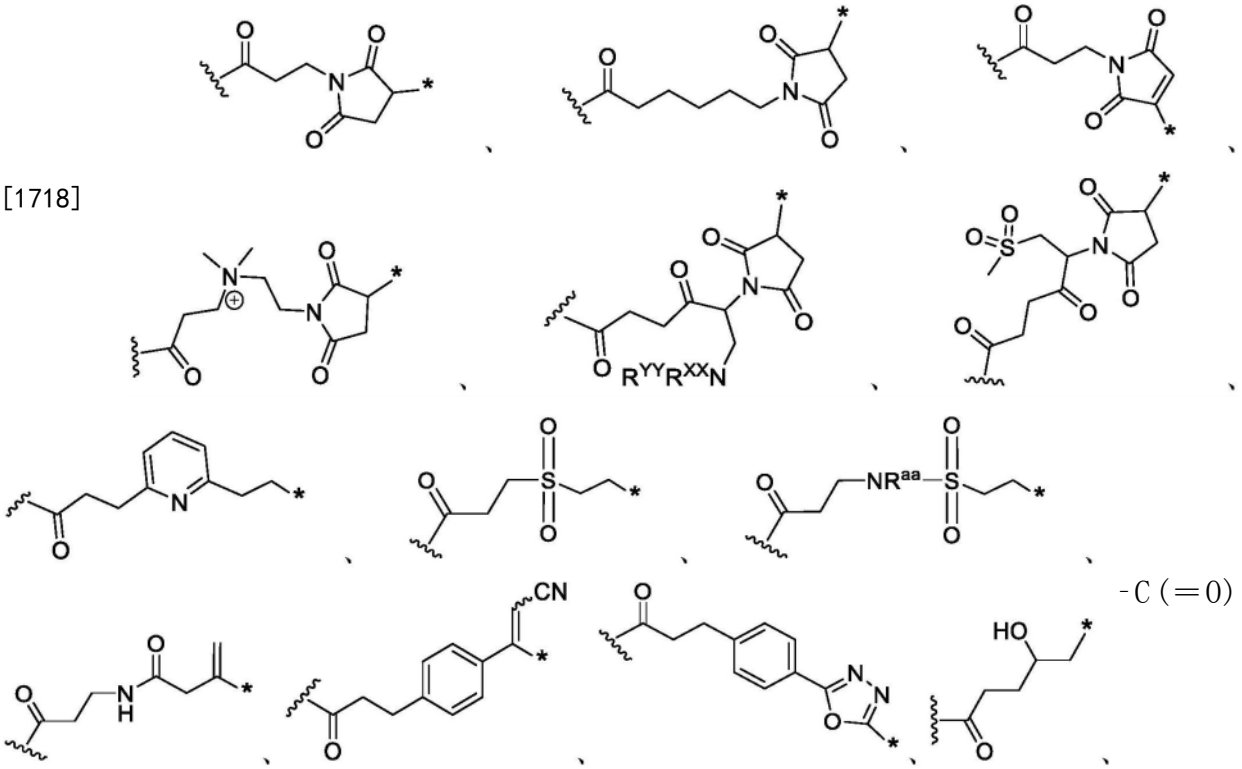
[1713] Y^3是-C_1-C_{10}烷基,其中Y^3被0-10个OH基团取代;并且

[1714] R^{12}是-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_3-C_6环烷基、芳基、杂芳基或苄基。

[1715] 101.如项目100所述的化合物,其中多元醇是 其中R^{12}是H或甲基。

[1716] 102.如项目63-93所述的化合物,其中E'是-C(=O)-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*。

[1717] 103.如项目102所述的化合物,其中E'是

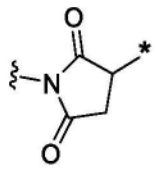
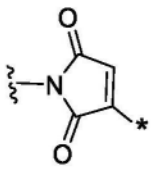
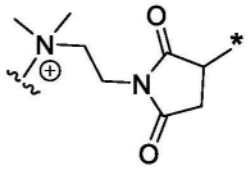
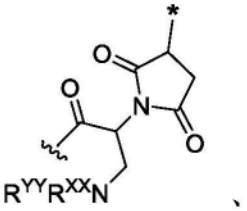
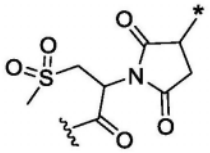
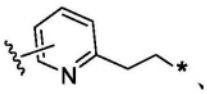
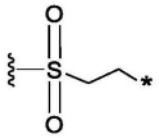
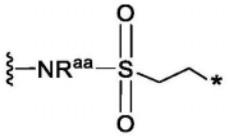
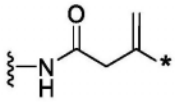
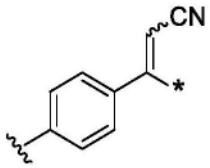
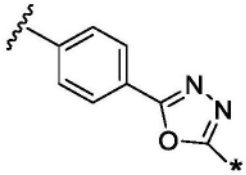
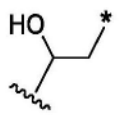
[1718] 

-C(=O)CH_2CH_2-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-C(=O)CH_2CH_2-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[1719] 104.如项目63-93中任一项所述的化合物,其中E'是-C(=O)-Y^1-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^4-(C_1-C_{10}亚烷基)-X^6-*;

[1720] Y^1是-$(CR^aR^bO)_n$-或-$(CR^aR^bCR^{a'}R^{b'}O)_m$-;

[1721] X^4是-$NR^9C(=O)$-;并且

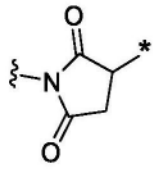
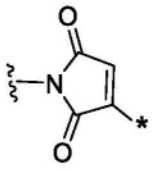
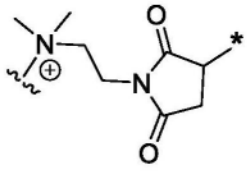
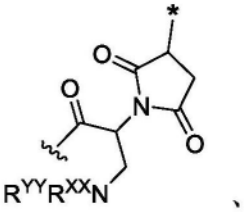
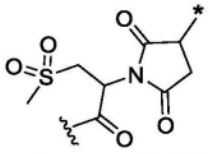
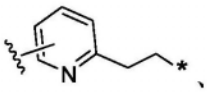
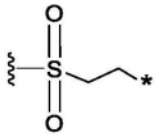
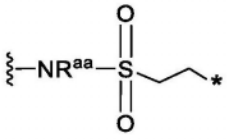
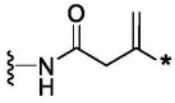
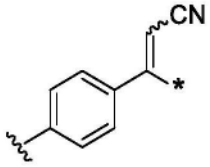
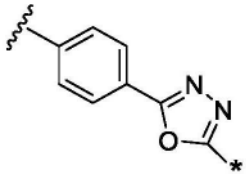
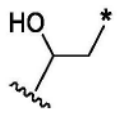
[1722] X^6 是  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

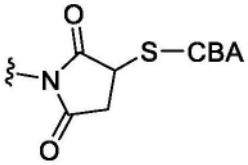
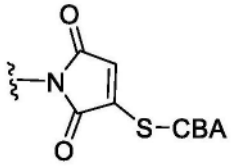
[1723] 105.如项目63-93中任一项所述的化合物,其中E'是-C(=O)-Y^1-$(CH_2)_2$-X^4-$(CH_2)_2$-X^6-*;

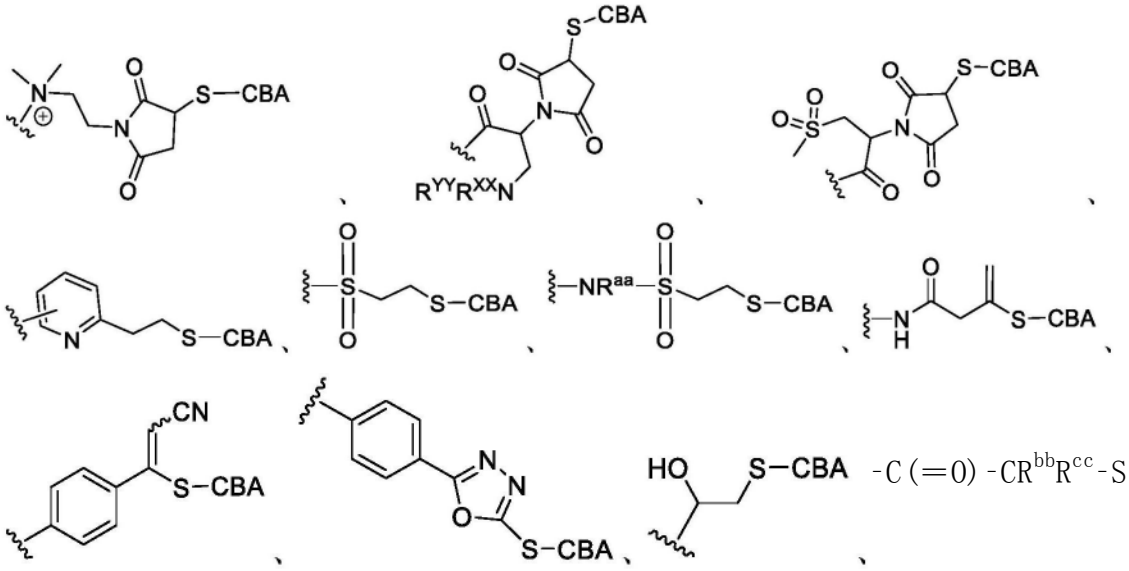
[1724] Y^1是-$(CH_2O)_n$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-;

[1725] X^4是-NHC(=O)-;

[1726] n是2;m是2至6;

[1727] X^6 是  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 -C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*或-NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-*;其中*是共价连接至CBA的位点。

[1728] 106.如项目63-105中任一项所述的化合物,其中所述CBA包含与E'共价连接的-SH基团以提供  、 、



NR^{ee}-C(=O)-$CR^{bb}R^{cc}$-S-CBA。

[1729] 107.如项目67-106中任一项所述的化合物,其中CBA是抗体并且—E'—A—Z'—L^1—D是药物-接头结构,每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。

[1730] 108.如项目107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在2至10的范围内。

[1731] 109.如项目107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目在6至8的范围内。

[1732] 110.如项目107所述的化合物,其中每个抗体所缀合的药物-接头结构的平均数目是8。

[1733] 111.如项目67-110中任一项所述的化合物,其中所述CBA是抗体、单链抗体、特异性地结合于靶细胞的抗体片段、单克隆抗体、单链单克隆抗体或特异性地结合于靶细胞的单克隆抗体片段、嵌合抗体、特异性地结合于靶细胞的嵌合抗体片段、结构域抗体、特异性地结合于靶细胞的结构域抗体片段、probody、纳米抗体、hexabody、淋巴因子、激素、维生素、生长因子、集落刺激因子或营养物转运分子。

[1734] 112.如项目67-111中任一项所述的化合物,其中所述CBA结合于选自以下的靶细胞:肿瘤细胞、病毒感染细胞、微生物感染细胞、寄生虫感染细胞、自身免疫细胞、活化细胞、髓样细胞、活化T细胞、B细胞或黑素细胞;表达5T4、ADAM-9、ALK、AMHRII、ASCT2、Axl、B7-H3、BCMA、C4.4a、CA6、CA9、CanAg、CD123、CD138、CD142、CD166、CD184、CD19、CD20、CD205、CD22、CD248、CD25、CD3、CD30、CD33、CD352、CD37、CD38、CD40L、CD44v6、CD45、CD46、CD48、CD51、CD56、CD7、CD70、CD71、CD74、CD79b、CDH6、CEACAM5、CEACAM6、cKIT、CLDN18.2、CLDN6、CLL-1、c-MET、Cripto、CSP-1、CXCR5、DLK-1、DLL3、DPEP3、抗粘附素、EFNA4、EGFR、EGFRviii、ENPP3、EpCAM、EphA2、EphA3、ETBR、FGFR2、FGFR3、FLT3、FOLR-α、FSH、GCC、GD2、GD3、Globo H、GPC-1、GPC3、gpNMB、HER-2、HER-3、HLA-DR、HSP90、IGF-1R、IL-13R、IL1RAP、IL7R、白细胞介素-4受体(IL4R)、KAAG-1、LAMP-1、Lewis Y抗原、LGALS3BP、LGR5、LH/hCG、LHRH、LIV-1、LRP-1、LRRC15、Ly6E、MAGE、间皮素(MSLN)、MET、MHC I类链相关蛋白A和B(MICA和MICB)、MT1-MMP、MTX3、MTX5、MUC1、MUC16、NaPi2b、Nectin-4、NOTCH3、OAcGD2、OX001L、p-钙粘蛋白、PD-L1、磷脂酰丝氨酸(PS)、多形上皮粘蛋白(PEM)、催乳激素受体(PRLR)、PSMA、PTK7、RNF43、ROR1、

ROR2、SAIL、SLAMF7、SLC44A4、SLITRK6、SSTR2、STEAP-1、STING、STn、TIM-1、TM4SF1、TNF-α、TRA、TROP-2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、粘蛋白-1的肿瘤特异性表位(TA-MUC1)、CD5、TIM-3、UPK2或UPK1b抗原中的任何一者或多者的细胞。

[1735] 113.如项目67-110中任一项所述的化合物,其中所述细胞结合剂是抗叶酸盐受体抗体或其抗体片段、抗EGFR抗体或其抗体片段、抗CD33抗体或其抗体片段、抗CD19抗体或其抗体片段、抗Muc1抗体或其抗体片段、抗CD37抗体或其抗体片段、或抗EpCAM抗体或其抗体片段。

[1736] 114.一种药物组合物,所述药物组合物包含项目1-113中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[1737] 115.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的项目114所述的药物组合物。

[1738] 116.如项目115所述的方法,其中所述癌症是淋巴瘤或白血病。

[1739] 117.如项目116所述的方法,其中所述癌症是急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性B成淋巴细胞性白血病或B细胞急性成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、急性前髓样细胞性白血病(APL)、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)、非典型慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤(BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞白血病(MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特淋巴瘤。

[1740] 118.如项目115所述的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌、肺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、食道癌、乳腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、甲状腺癌、睾丸癌、骨髓癌、黑色素瘤和淋巴癌。

[1741] 119.如项目115所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

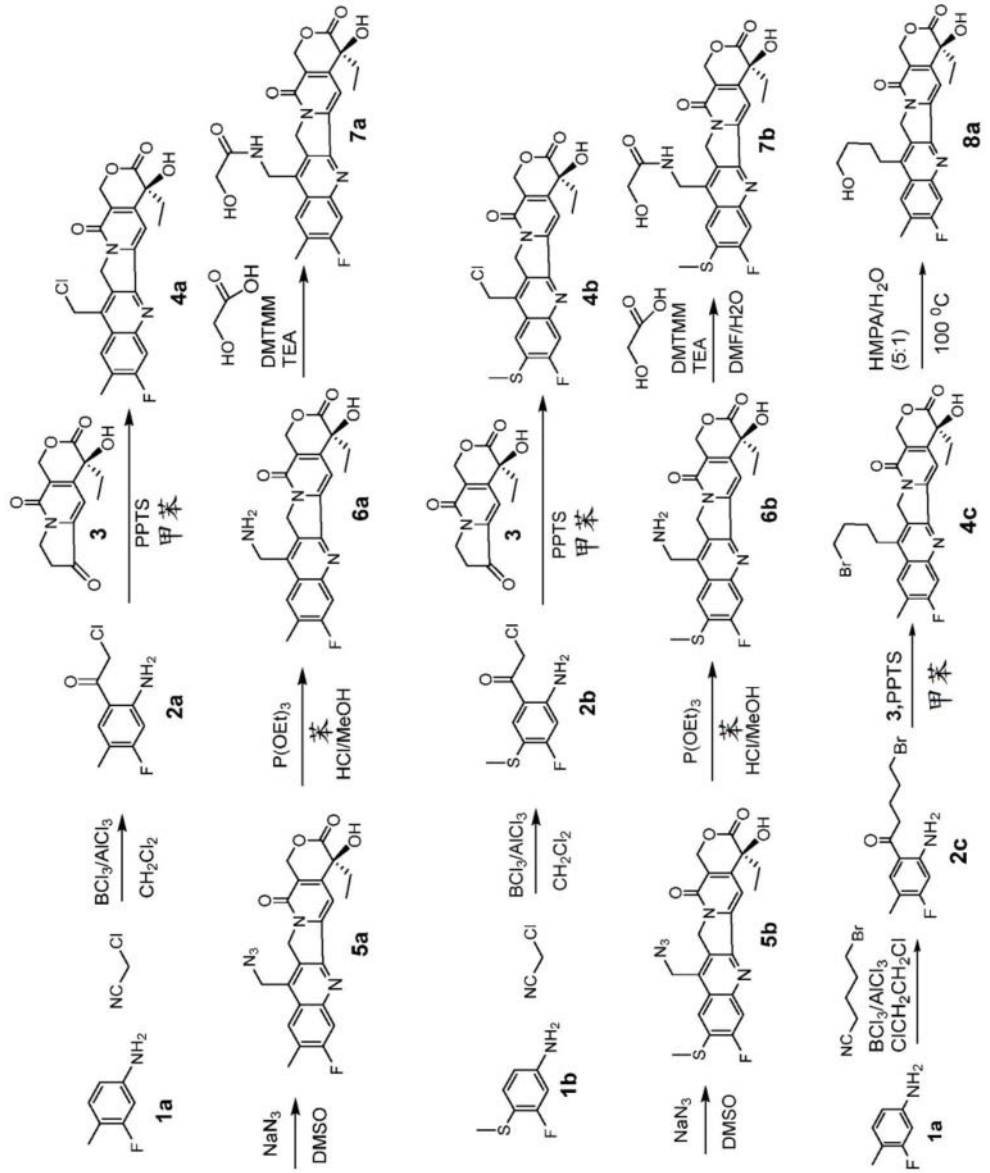

1a
2a
2b
2c
3
4a
4b
4c
5a
5b
6a
6b
7a
7b
8a
1b
BCl3/AlCl3
CH2Cl2
PPTS
甲苯
NaN3
DMSO
P(OEt)3
苯
HCl/MeOH
DMTMM
TEA
DMF/H2O
HMPA/H2O
(5:1)
100 °C
3,PPTS
ClCH2CH2Cl

图1

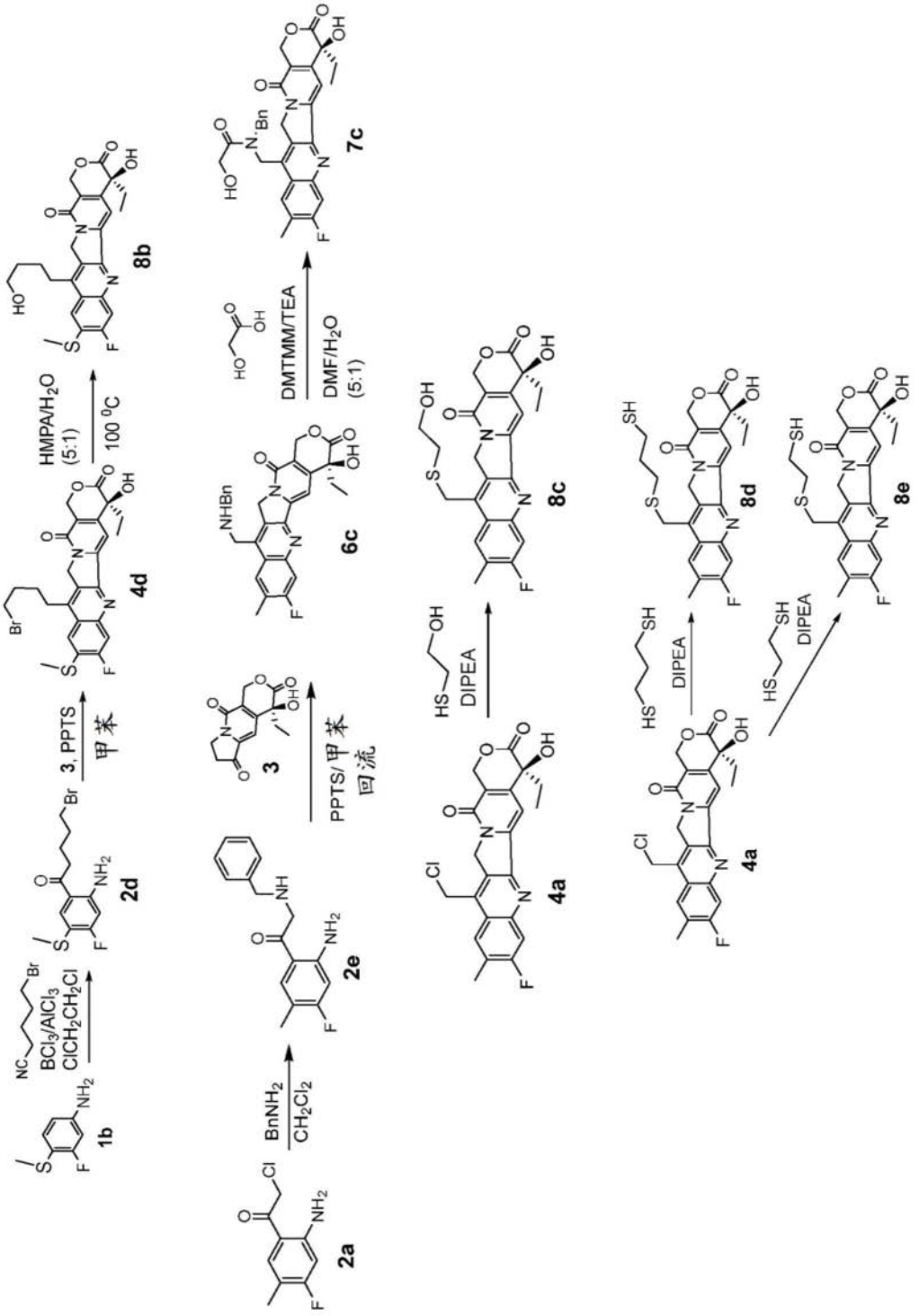


图2

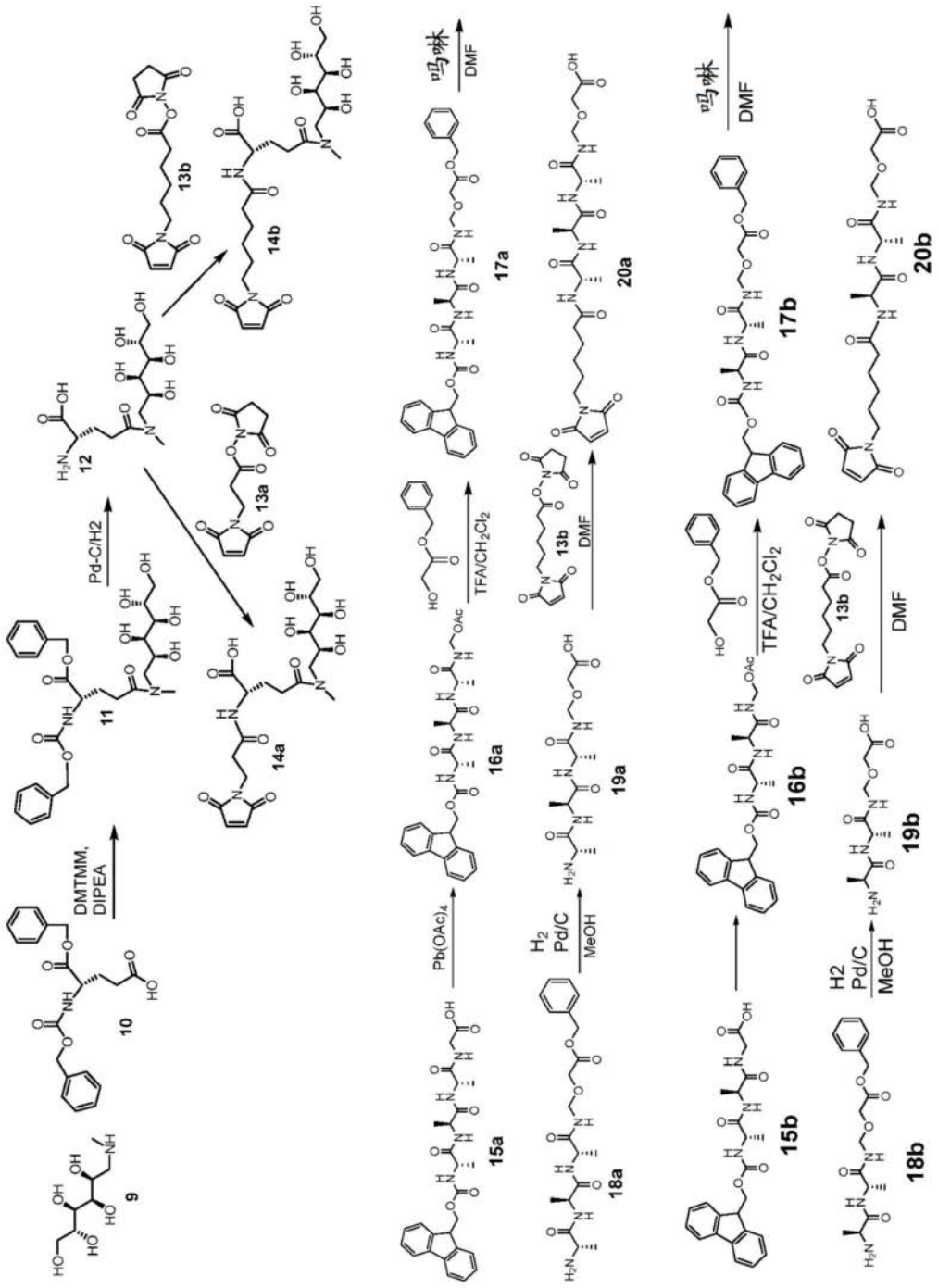

DMTMM, DIPEA
Pd-C/H2
TFA/CH2Cl2
DMF
Pb(OAc)4
H2 Pd/C MeOH
H2 Pd/C MeOH
9
10
11
12
13a
13b
14a
14b
15a
15b
16a
16b
17a
17b
18a
18b
19a
19b
20a
20b

图3

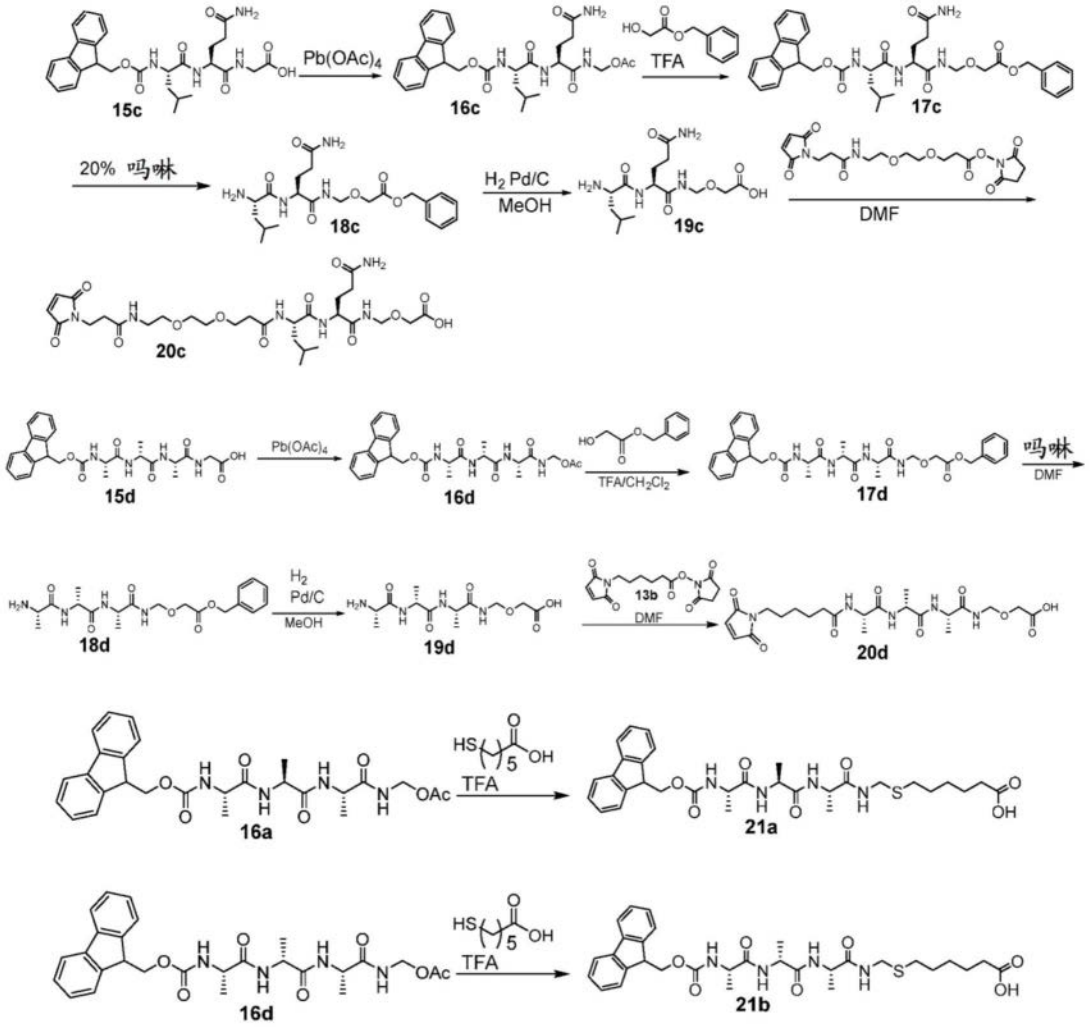

Pb(OAc)4
TFA
15c
16c
17c
20% 吗啉
18c
H2 Pd/C
MeOH
19c
DMF
20c
Pb(OAc)4
TFA/CH2Cl2
15d
16d
17d
吗啉
DMF
H2
Pd/C
MeOH
18d
19d
13b
DMF
20d
TFA
16a
21a
TFA
16d
21b

图4

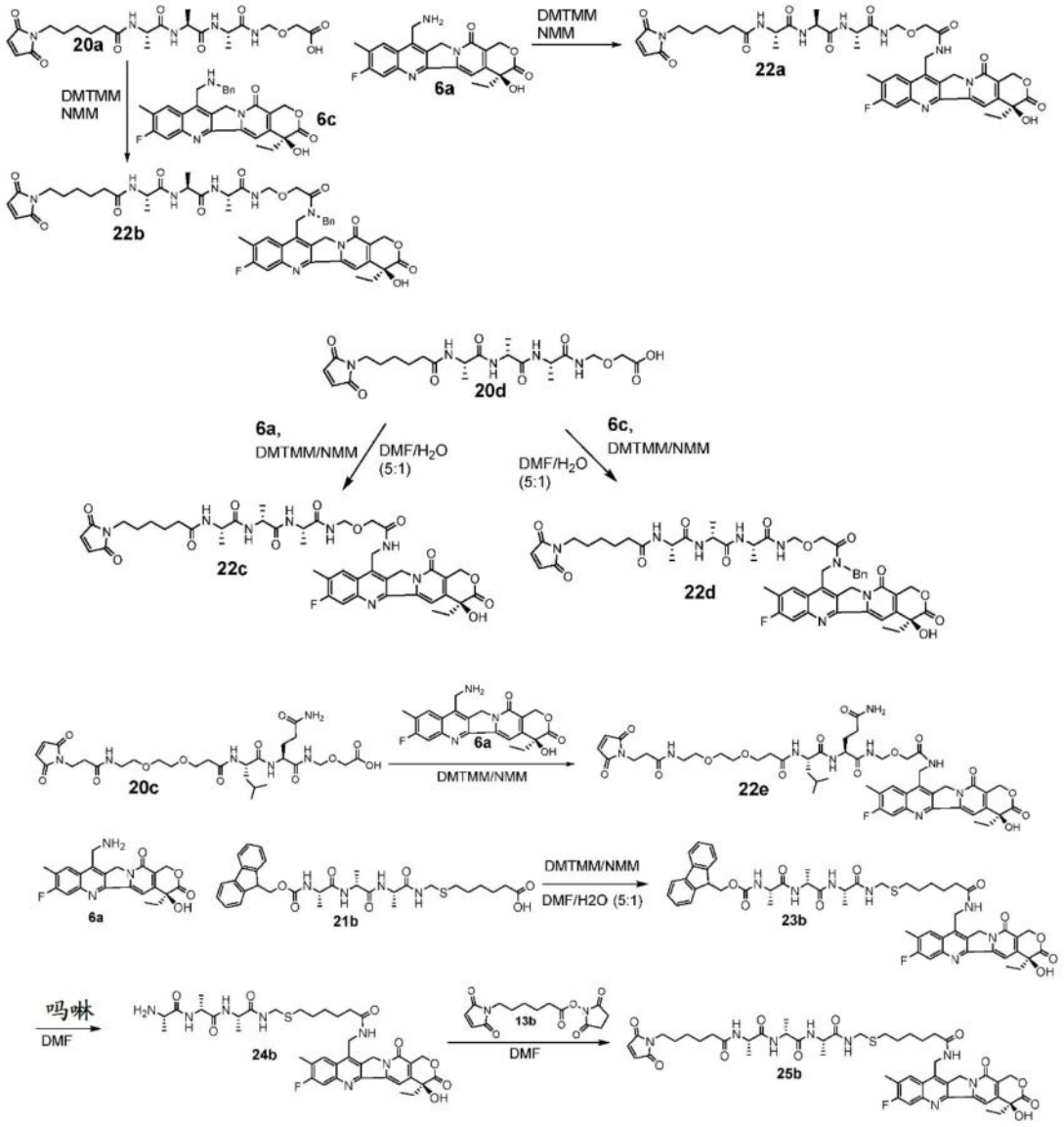

20a
DMTMM
NMM
6a
22a
6c
22b
20d
6a,
DMTMM/NMM
DMF/H2O
(5:1)
6c,
DMTMM/NMM
22c
22d
20c
22e
21b
DMTMM/NMM
DMF/H2O (5:1)
23b
吗啉
DMF
24b
13b
25b

图5

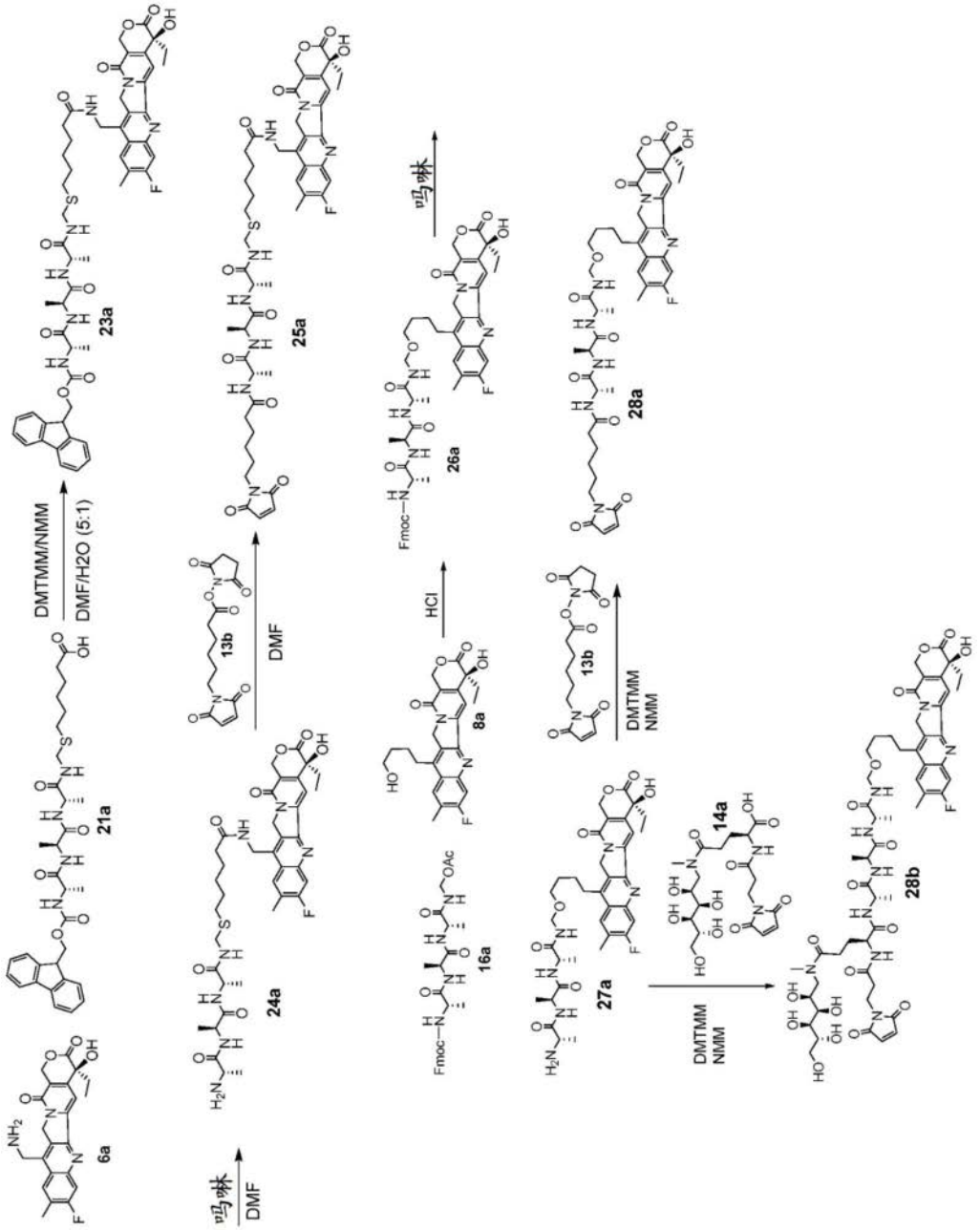

6a
吗啉
DMF
24a
13b
DMF
25a
DMTMM/NMM
DMF/H2O (5:1)
21a
23a
16a
8a
HCl
26a
吗啉
27a
13b
DMTMM
NMM
28a
14a
DMTMM
NMM
28b

图6

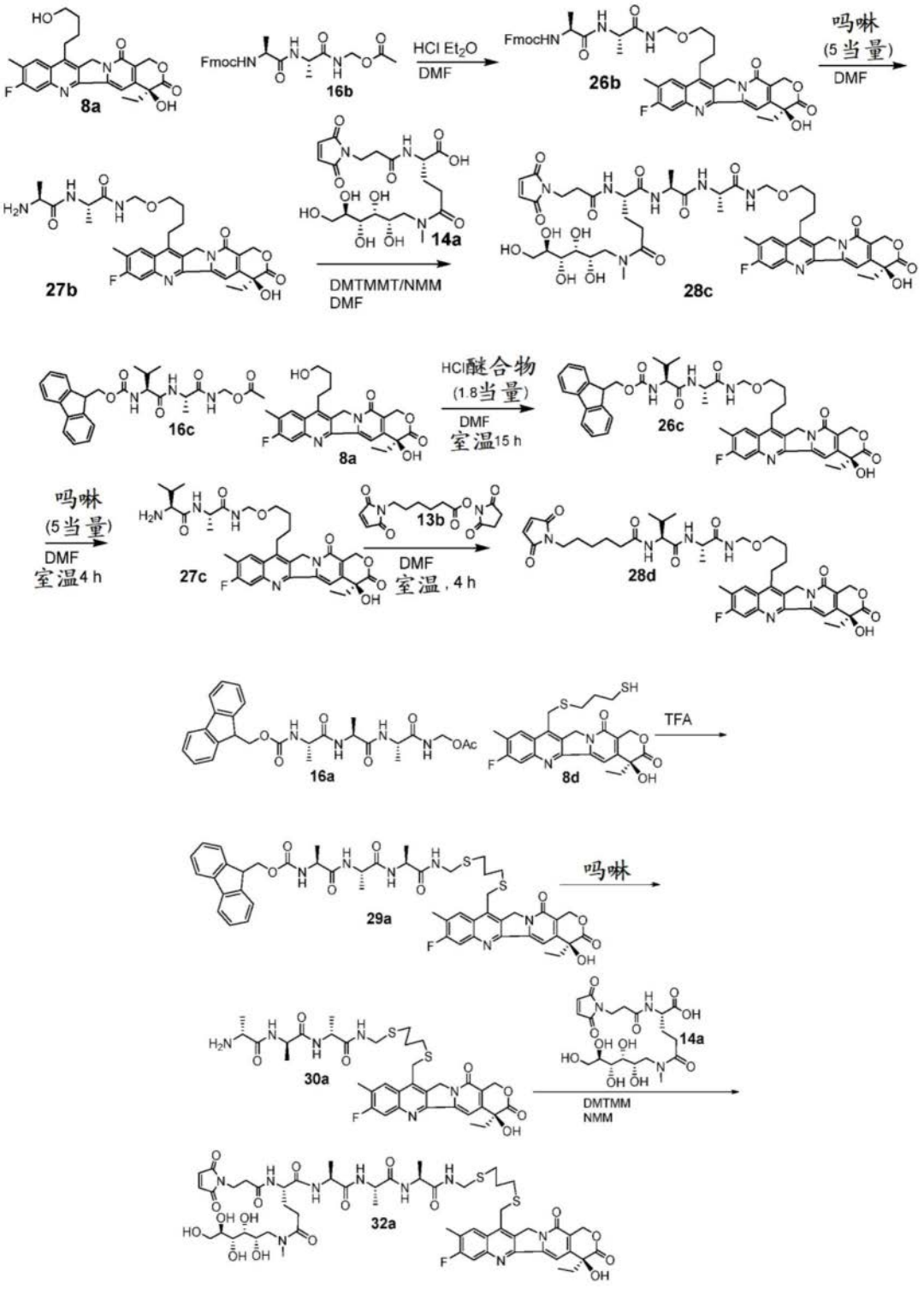

8a
16b
HCl Et2O
DMF
26b
吗啉
(5当量)
DMF
27b
14a
DMTMMT/NMM
DMF
28c
16c
HCl醚合物
(1.8当量)
DMF
室温15 h
26c
吗啉
(5当量)
DMF
室温4 h
27c
13b
DMF
室温，4 h
28d
16a
8d
TFA
29a
吗啉
30a
14a
DMTMM
NMM
32a

图7

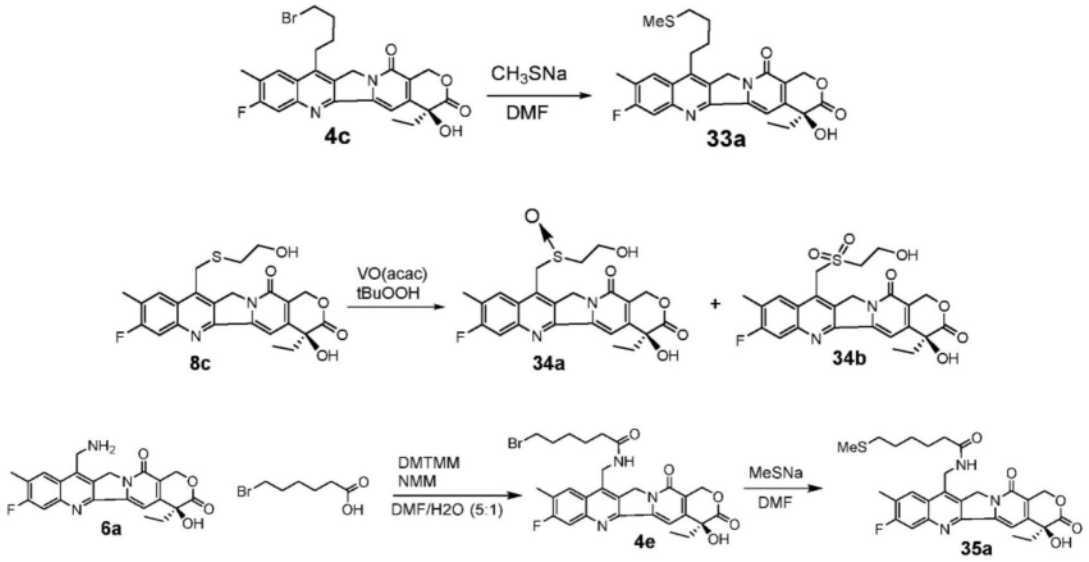

Br
4c
CH3SNa
DMF
MeS
33a
8c
VO(acac)
tBuOOH
34a
34b
6a
DMTMM
NMM
DMF/H2O (5:1)
4e
MeSNa
DMF
35a

图8

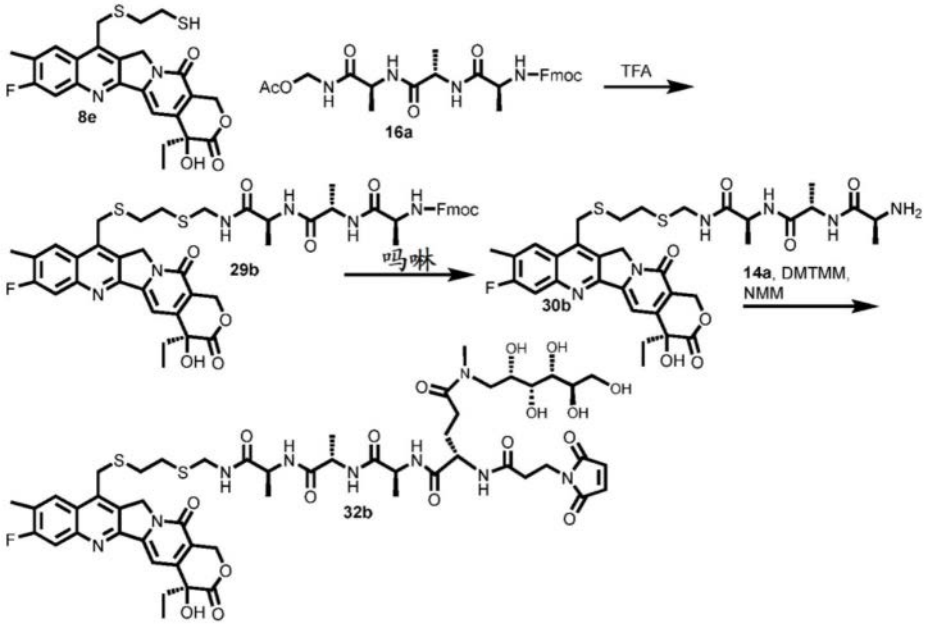

8e
16a
TFA
29b
吗啉
30b
14a, DMTMM,
NMM
32b

图9

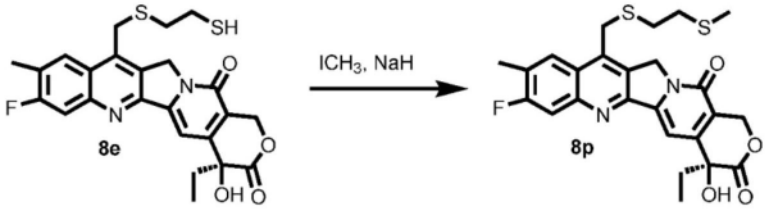

8e
ICH3, NaH
8p

图10

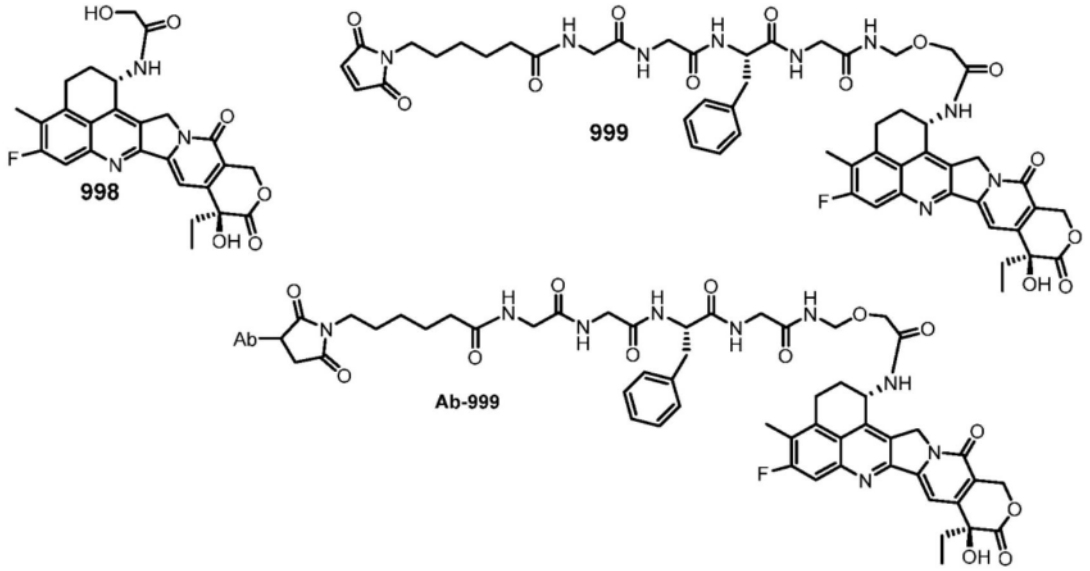

998
999
Ab-999
Ab

图11

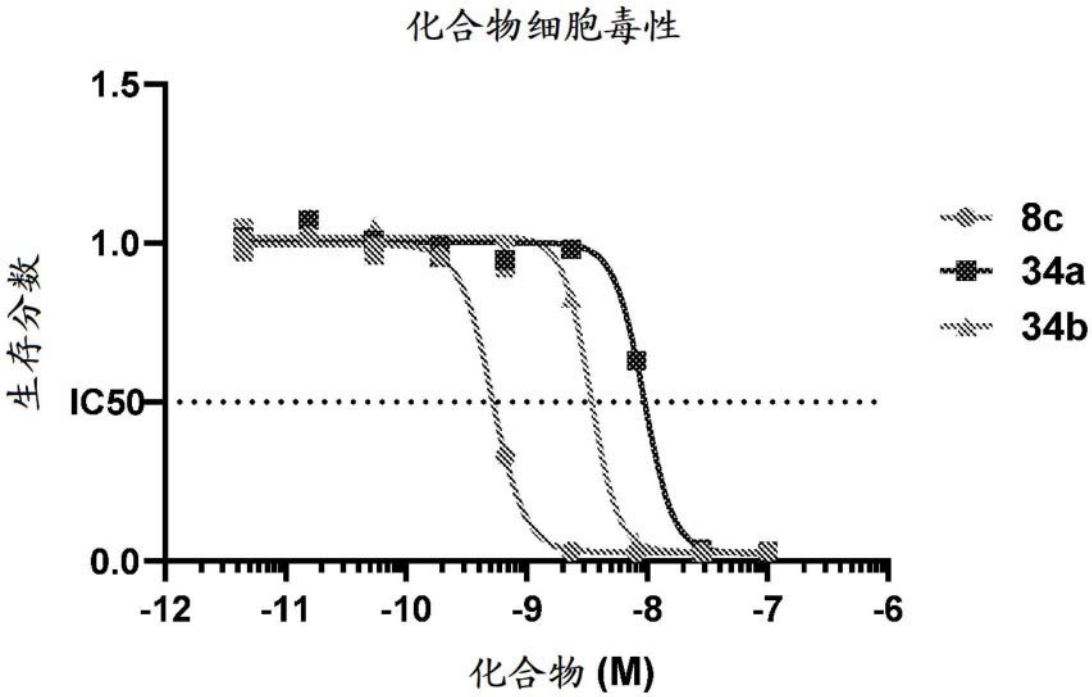

化合物细胞毒性
1.5
1.0
IC50
0.0
生存分数
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
化合物 (M)
8c
34a
34b

图12

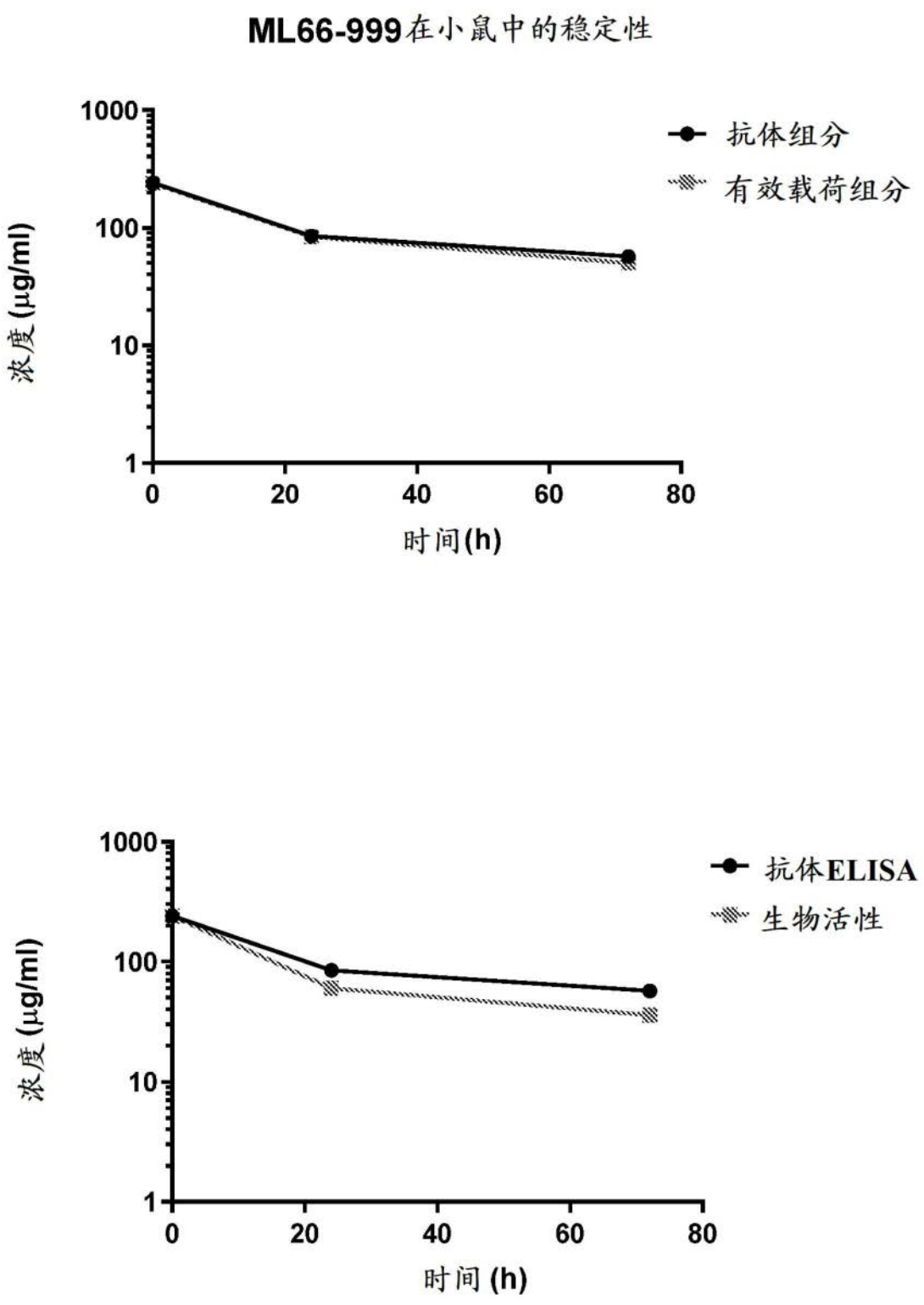

ML66-999在小鼠中的稳定性
浓度 (μg/ml)
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
时间(h)
抗体组分
有效载荷组分
浓度 (μg/ml)
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
时间 (h)
抗体ELISA
生物活性

图13

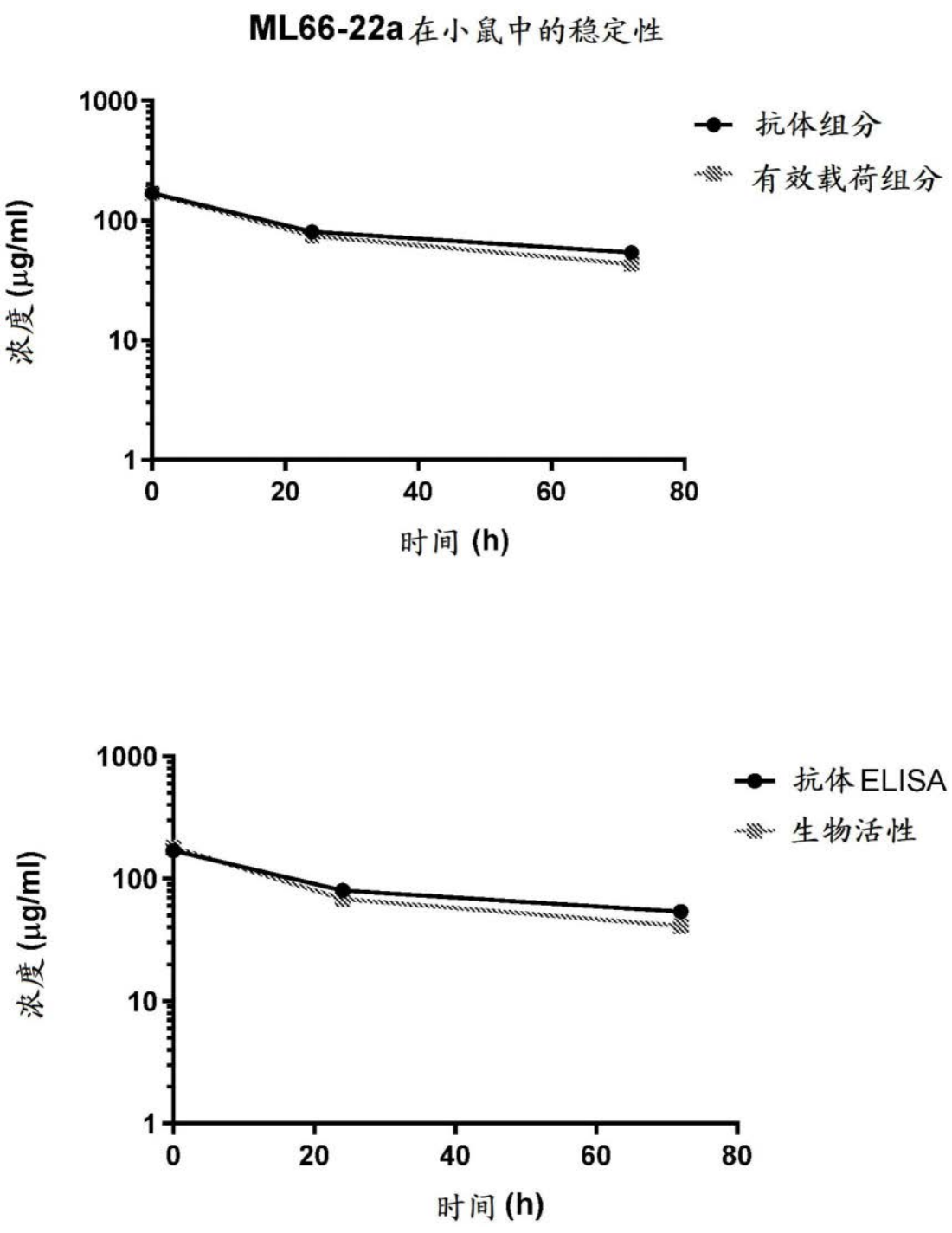

ML66-22a在小鼠中的稳定性
浓度 (μg/ml)
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
时间 (h)
抗体组分
有效载荷组分
浓度 (μg/ml)
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
时间 (h)
抗体 ELISA
生物活性

图14

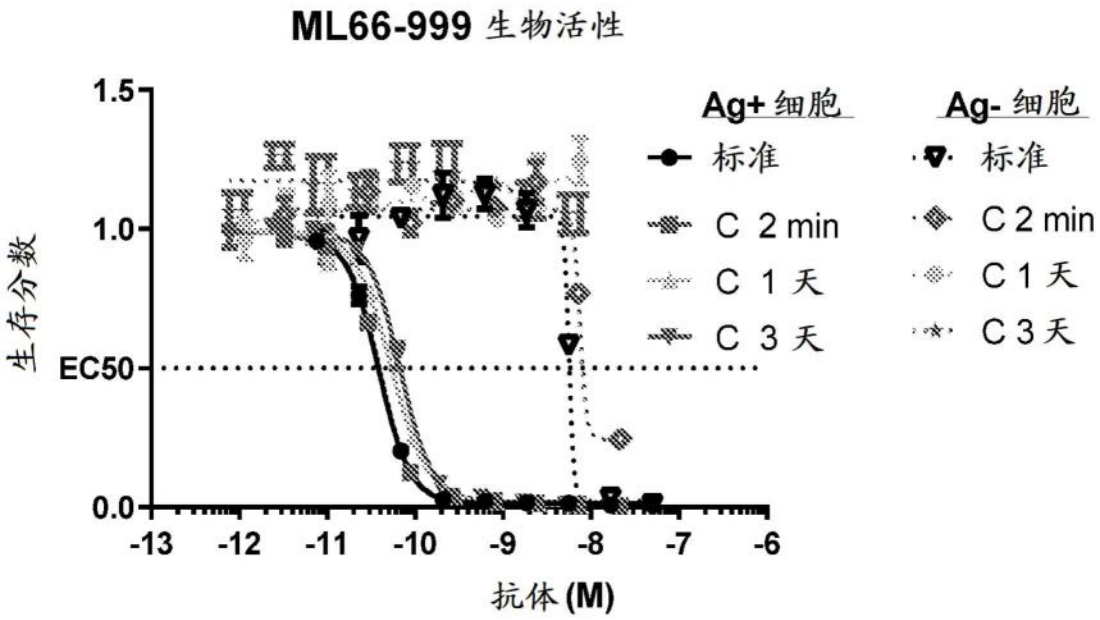

ML66-999 生物活性
Ag+ 细胞
Ag- 细胞
标准
C 2 min
C 1 天
C 3 天
标准
C 2 min
C 1 天
C 3 天
生存分数
1.5
1.0
EC50
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
抗体 (M)

图15

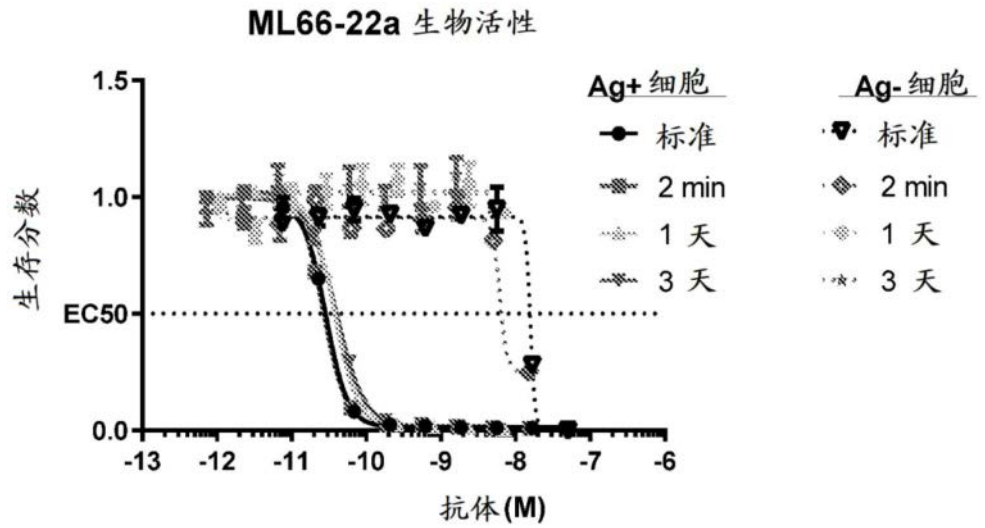

ML66-22a 生物活性
Ag+ 细胞
Ag- 细胞
标准
2 min
1 天
3 天
标准
2 min
1 天
3 天
生存分数
1.5
1.0
EC50
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
抗体 (M)

图16

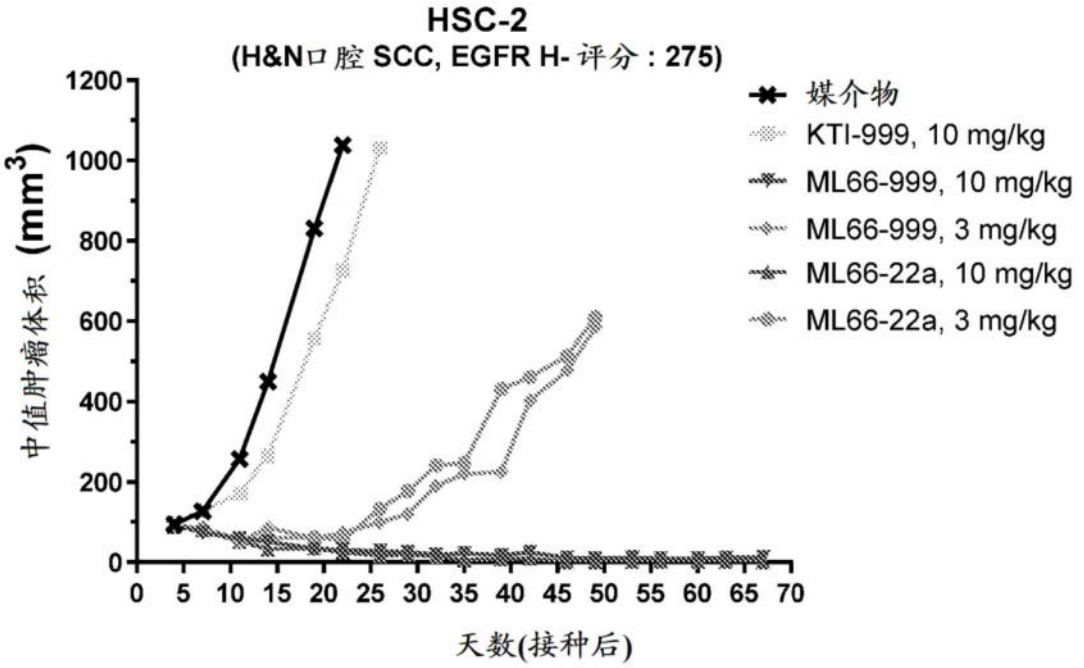

HSC-2
(H&N口腔 SCC, EGFR H-评分：275)
中值肿瘤体积 (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70
天数(接种后)
媒介物
KTI-999, 10 mg/kg
ML66-999, 10 mg/kg
ML66-999, 3 mg/kg
ML66-22a, 10 mg/kg
ML66-22a, 3 mg/kg

图17

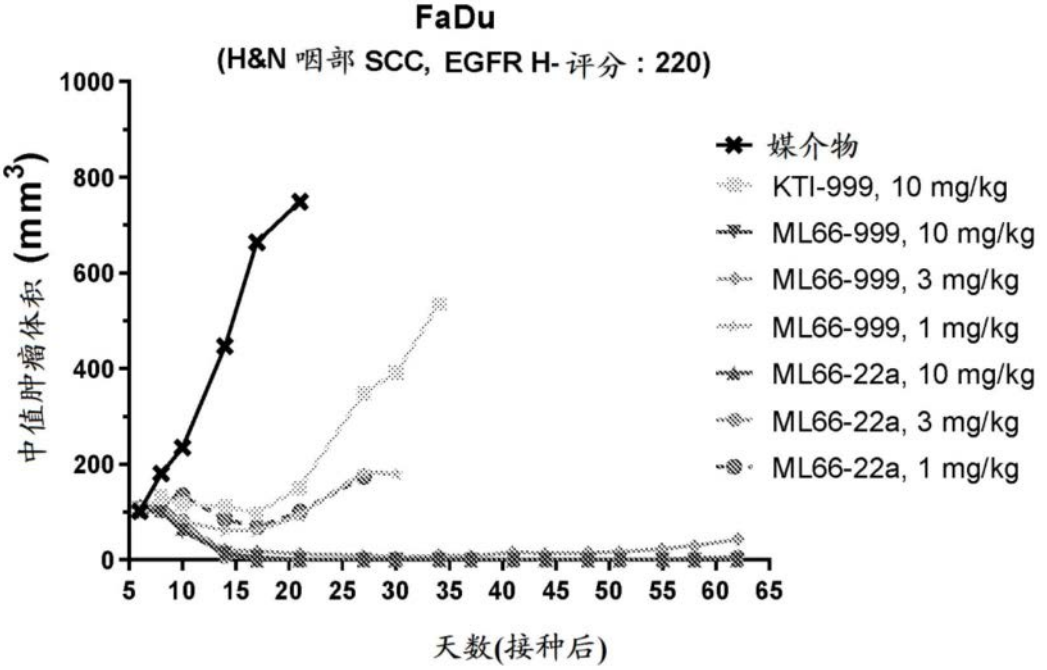

FaDu
(H&N 咽部 SCC, EGFR H-评分：220)
中值肿瘤体积 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
天数(接种后)
媒介物
KTI-999, 10 mg/kg
ML66-999, 10 mg/kg
ML66-999, 3 mg/kg
ML66-999, 1 mg/kg
ML66-22a, 10 mg/kg
ML66-22a, 3 mg/kg
ML66-22a, 1 mg/kg

图18

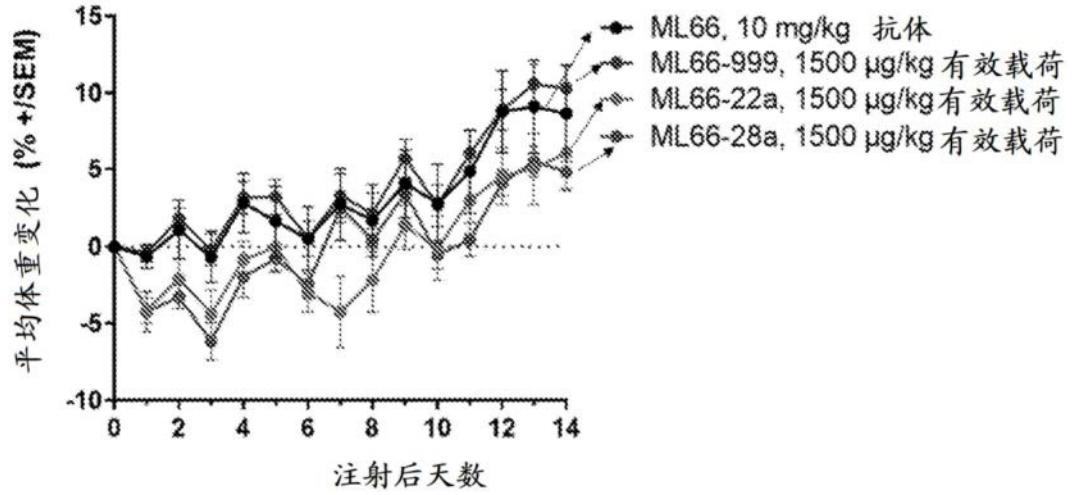

ML66, 10 mg/kg 抗体
ML66-999, 1500 μg/kg 有效载荷
ML66-22a, 1500 μg/kg有效载荷
ML66-28a, 1500 μg/kg 有效载荷
平均体重变化 (% +/SEM)
注射后天数

图19

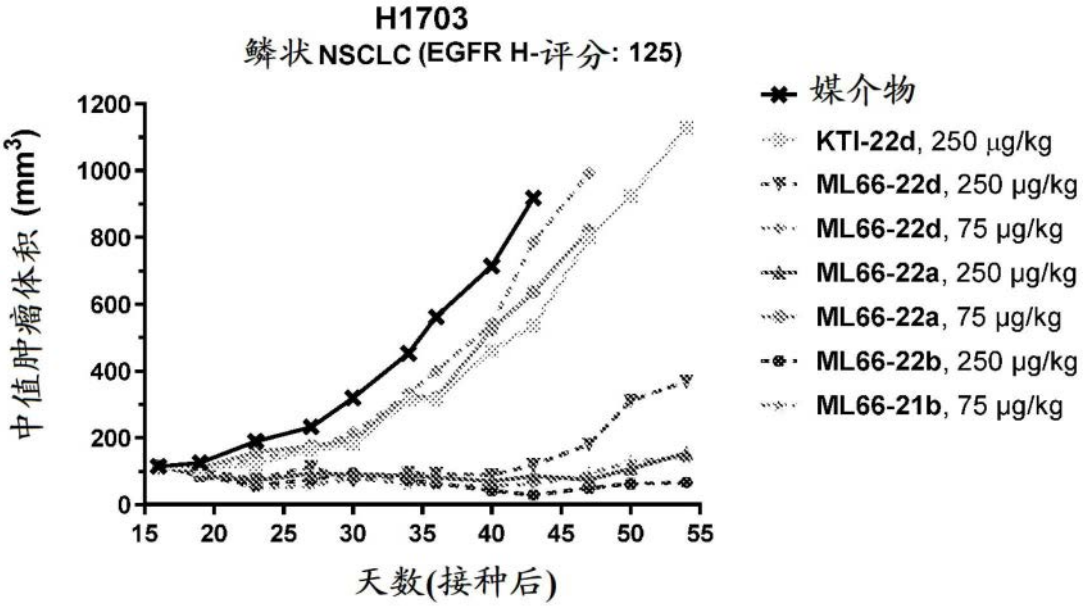

H1703
鳞状 NSCLC (EGFR H-评分: 125)
媒介物
KTI-22d, 250 μg/kg
ML66-22d, 250 μg/kg
ML66-22d, 75 μg/kg
ML66-22a, 250 μg/kg
ML66-22a, 75 μg/kg
ML66-22b, 250 μg/kg
ML66-21b, 75 μg/kg
中值肿瘤体积 (mm3)
天数(接种后)

图20

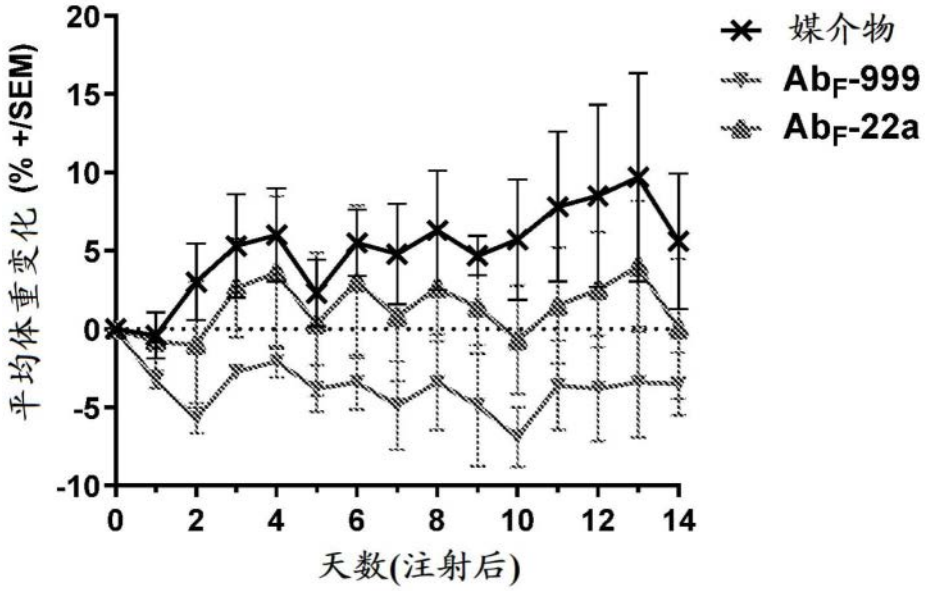

媒介物
AbF-999
AbF-22a
平均体重变化 (% +/SEM)
20
15
10
5
0
-5
-10
0
2
4
6
8
10
12
14
天数(注射后)

图21