202400266

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400266 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112118323 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61P3/00 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61K47/65 (2017.01) *C07D491/22 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/18 中國大陸 2022105402443

(71)申請人：大陸商成都百利多特生物藥業有限責任公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸

(72)發明人：朱義 (CN) ；萬維李 (CN) ；卓識 (CN) ；朱貴莉 (CN) ；于天姿 (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：20 共 233 頁

(54)名稱

配體藥物偶聯物及其應用

(57)摘要

本發明涉及配體藥物偶聯物及其應用，具體提供了式 I 所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物。

指定代表圖：

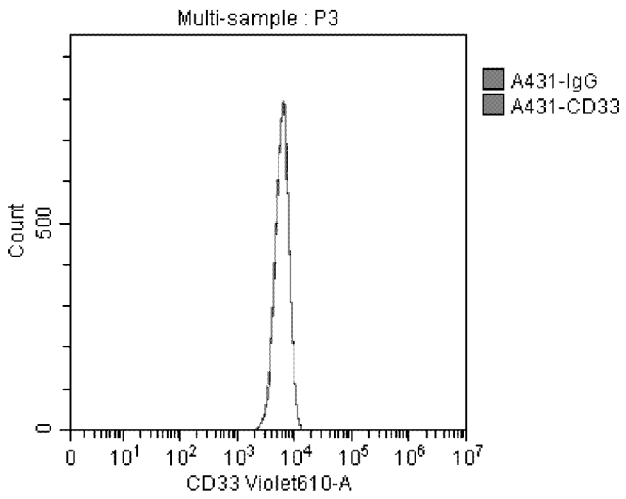
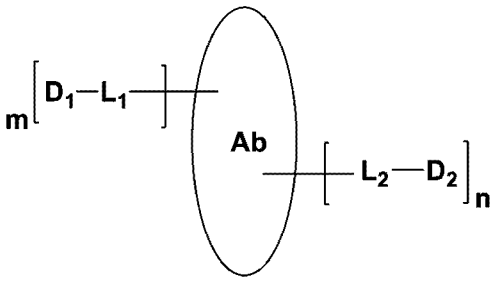


圖 1

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

【中文發明名稱】　配體藥物偶聯物及其應用

【中文】

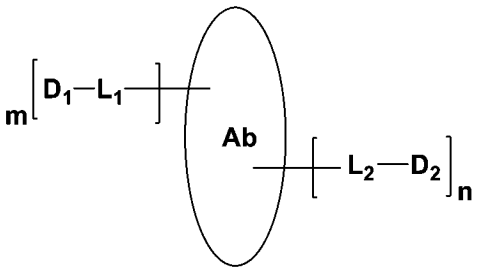
本發明涉及配體藥物偶聯物及其應用，具體提供了式 I 所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物。

【指定代表圖】　圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式 I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　配體藥物偶聯物及其應用

【技術領域】

【0001】　本發明涉及醫藥技術領域，具體涉及配體藥物偶聯物及其應用。

【先前技術】

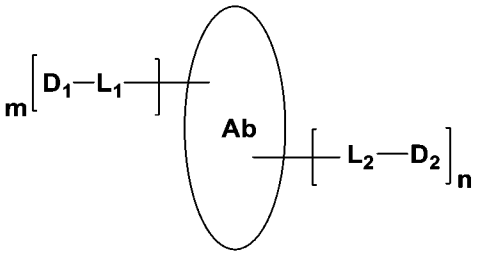
【0002】　抗體藥物偶聯物(Antibody-drug Conjugate, ADC)是一種新型療法的大分子，兼具小分子藥物強大的毒殺力和抗體高度特異的標靶性，它可以借助抗體的特異性，將藥物精確投放到腫瘤部位或/和腫瘤細胞內，避免對體內正常細胞的毒殺，從而減少治療過程中的不良反應。ADC由三部分組成，分別是抗體(antibody)、毒素(drug)與連接子(linker)。當ADC的抗體部分特異性結合到腫瘤細胞表面的特異性抗原時，腫瘤細胞的細胞膜將會向內凹陷，形成內體囊泡(endosome)將ADC吞入，這個過程又稱為內化(internalization)；ADC的抗體部分或linker在細胞內會被一些酶降解，從而將毒素釋放出來，釋放出的毒素便開始發揮毒殺腫瘤細胞的作用。在ADC藥物開發過程中，“linker+毒素”(payload)是一種重要的中間原料，由linker和細胞毒性分子(drug)組成，現階段

payload中毒素分子主要包括微管蛋白抑制劑與拓撲異構酶抑制劑。

【發明內容】

【0003】 為了改進配體藥物偶聯物(如抗體藥物偶聯物ADC)的治療效果，提高治療範圍，本發明提供了一種式I所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物。該配體藥物偶聯物偶聯兩種不同毒素，分別為具有低毒性及低毒殺活性的修復抑制劑和高毒殺活性的損傷劑；配體(如抗體)同時偶聯低毒性修復抑制劑和高毒性損傷劑，所得雙毒ADC藥物相比於配體(如抗體)偶聯單一毒素的ADC具有更高的毒殺活性。本申請的配體藥物偶聯物(如雙毒ADC)在細胞位準上具有顯著更強的抑瘤作用。

【0004】 為此，在本發明的第一方面，本發明提供了式I所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



式I

其中：

Ab為標靶部分，選自抗體、抗體片段、標靶蛋白或Fc-融合蛋白；

D_1為第一藥物，所述第一藥物與L_1相連接；

D_2為第二藥物，所述第二藥物選自DNA損傷修復抑制劑，所述第二藥物與L_2相連接；

L_1為第一連接單元，所述第一連接單元連接所述第一藥物與所述標靶部分；

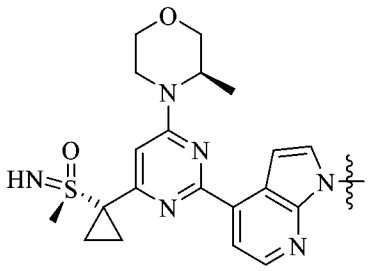
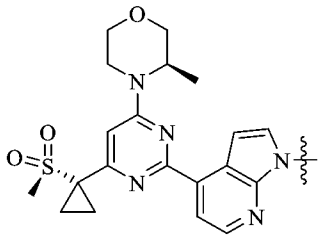
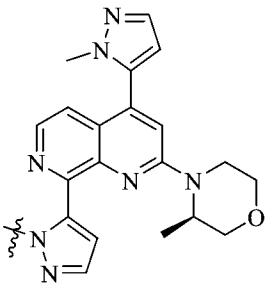
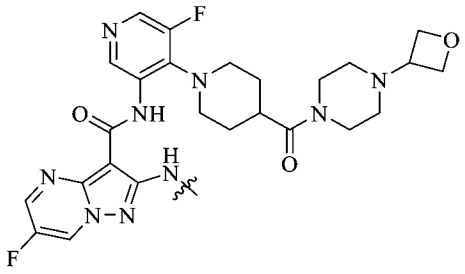
L_2為第二連接單元，所述第二連接單元連接所述第二藥物與所述標靶部分；

m選自0-20的整數(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20)；

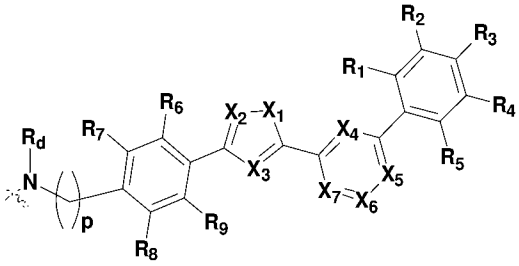
n選自1-20的整數(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20)。

【0005】 在一些實施方案中，所述第二藥物選自ATR抑制劑、ATM抑制劑、PARP抑制劑、WEE1抑制劑、CHK1抑制劑、DNA-PK抑制劑。

【0006】 在一些實施方案中，所述ATR抑制劑選自


、

、

、


或式A所示的化合物或其氘代物：



式A

其中，

X_1選自O、S、NH、CH_2；

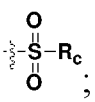
X_2、X_3各自獨立地選自N、CH；

X_4、X_5、X_6各自獨立地選自N、CH；

X_7選自N、$C(R_0)$;

R_0選自氫、C1-C6烷基、R_bR_aN-；

R_a、R_b各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、；

R_c選自氫、C1-C6烷基；

R_6、R_7、R_8、R_9各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

R_d選自氫、C1-C6烷基；

p選自1、2、3、4、5、6。

【0007】 在一些實施方案中，X_1選自O、S。

【0008】 在一些實施方案中，X_1為O。

【0009】 在一些實施方案中，X_2為N，X_3為CH。

【0010】 在一些實施方案中，X_4、X_6為N，X_5為CH。

【0011】 在一些實施方案中，X_7為C(R_0)。

【0012】 在一些實施方案中，R_0為R_bR_aN-。

【0013】 在一些實施方案中，R_a、R_b均為氫。

【0014】 在一些實施方案中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、。

【0015】 在一些實施方案中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5中，任意一個為，其餘為氫。

【0016】 在一些實施方案中，R_3為，R_1、R_2、R_4、R_5為氫。

【0017】 在一些實施方案中，R_c選自C1-C6烷基。

【0018】 在一些實施方案中，R_c為異丙基。

【0019】 在一些實施方案中，R_6、R_7、R_8、R_9為氫。

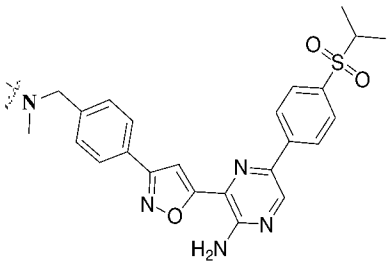
【0020】 在一些實施方案中，R_d選自C1-C6烷基。

【0021】 在一些實施方案中，R_d為甲基。

【0022】 在一些實施方案中，p選自1、2、3。

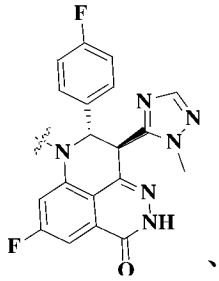
【0023】 在一些實施方案中，p為1。

【0024】 在一些實施方案中，式A所示的化合物為

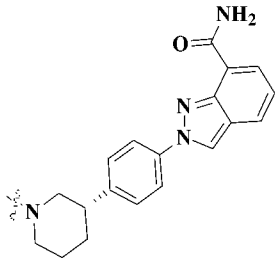


。

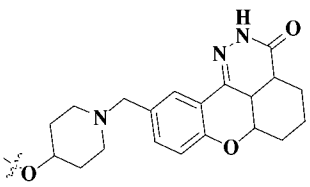
【0025】 在一些實施方案中，所述PARP抑制劑選自



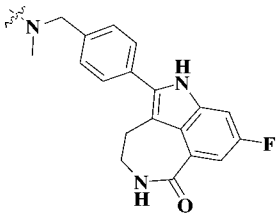
、



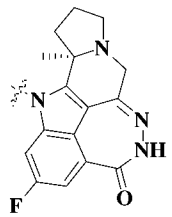
、



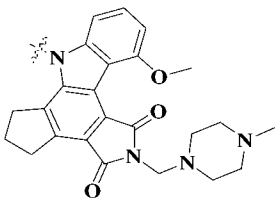
、



、

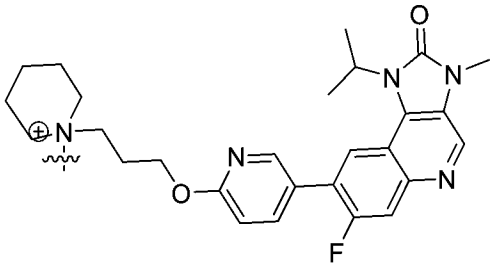
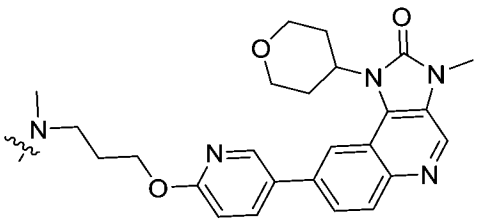
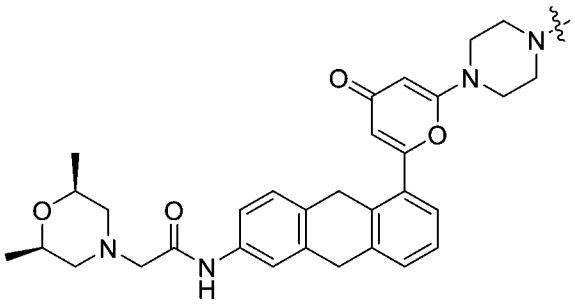
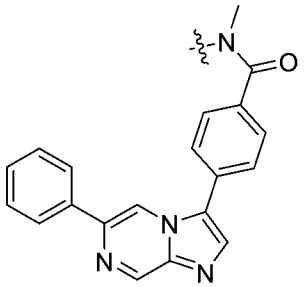


、

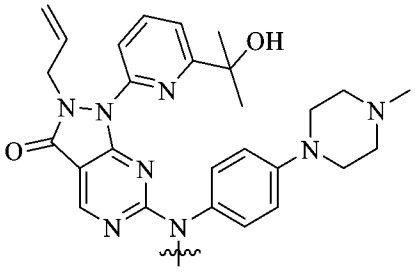


。

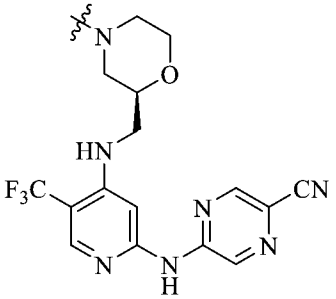
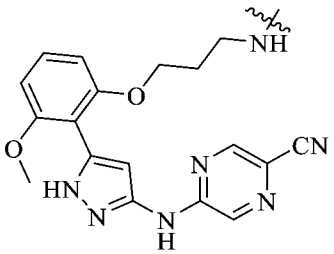
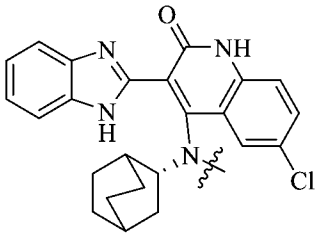
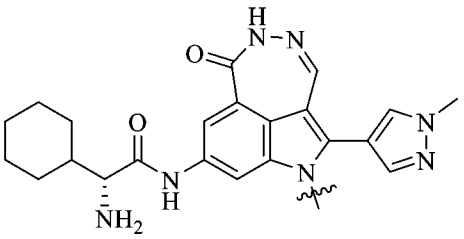
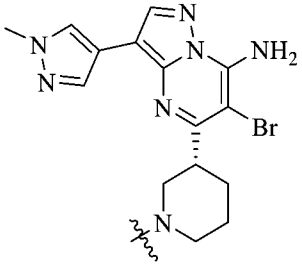
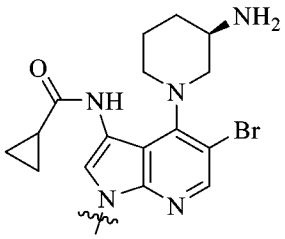
【0026】 在一些實施方案中，所述ATM抑制劑選自

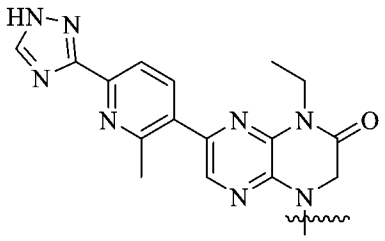
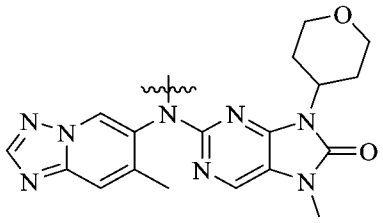
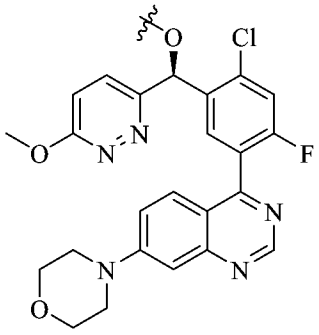
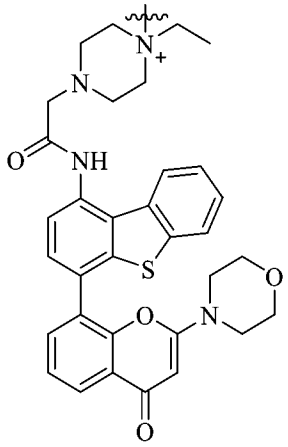
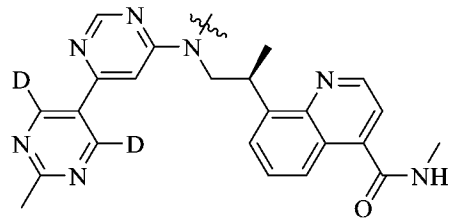

、

、

、

。

【0027】 在一些實施方案中，所述WEE1抑制劑選自


。

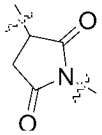
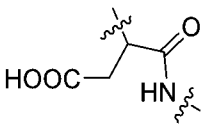
【0028】 在一些實施方案中，所述CHK1抑制劑選自


、

、

、

、

、

。

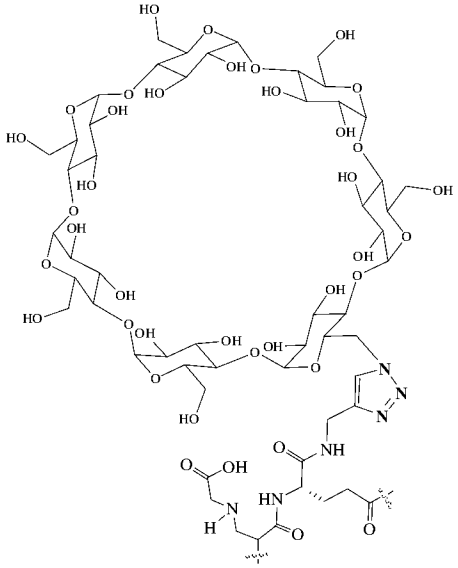
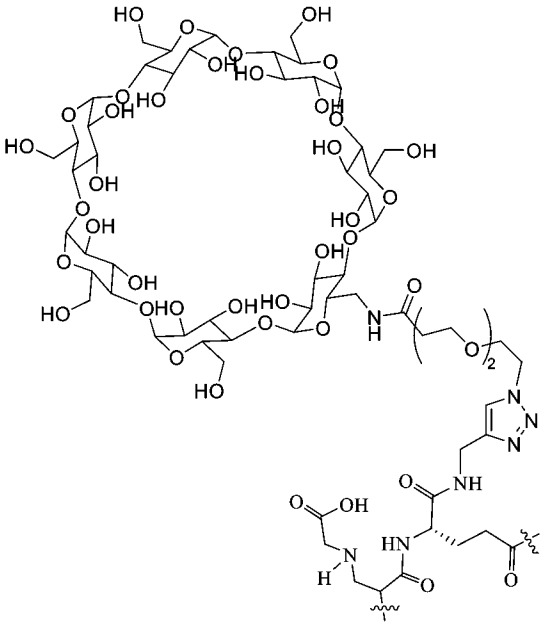
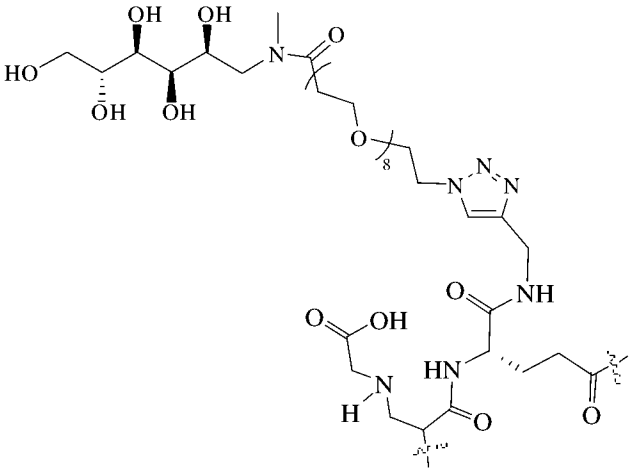
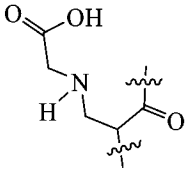
【0029】 在一些實施方案中，所述DNA-PK1抑制劑選自、、、、。

【0030】 在一些實施方案中，所述第二連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元。

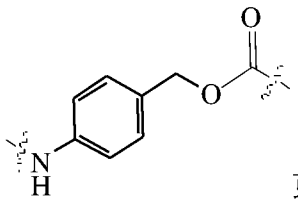
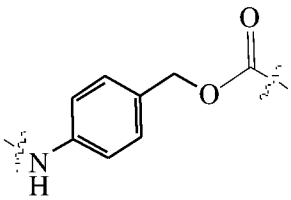
【0031】 在一些實施方案中，L_2為L_{21}-L_{22}-L_{23}-L_{24}，且L_{24}與D_2相連接，L_{21}與Ab相連接(優選地，L_{21}透過巯基偶聯至Ab上)，

L_{21}選自、，且N端與L_{22}相連接，

L_{22}選自：

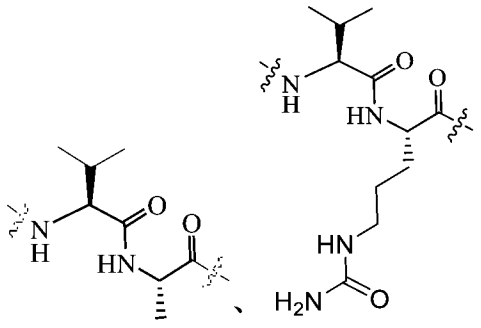

、

、

、

，且羰基端與L_{23}相連接；

L_{23}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接；

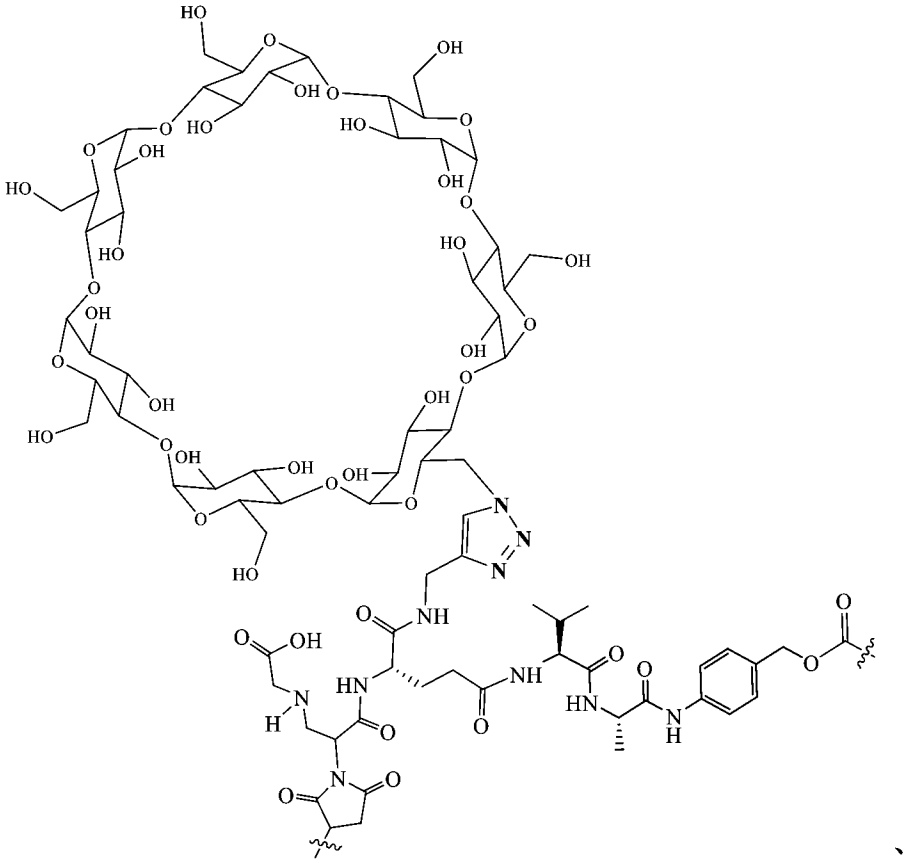
L_{24}為或直接鍵，且L_{24}為時，羰基端與D_2相連接。

【0032】 在一些實施方案中，L_{23}為由2-4個(優選2個)胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、瓜胺酸。

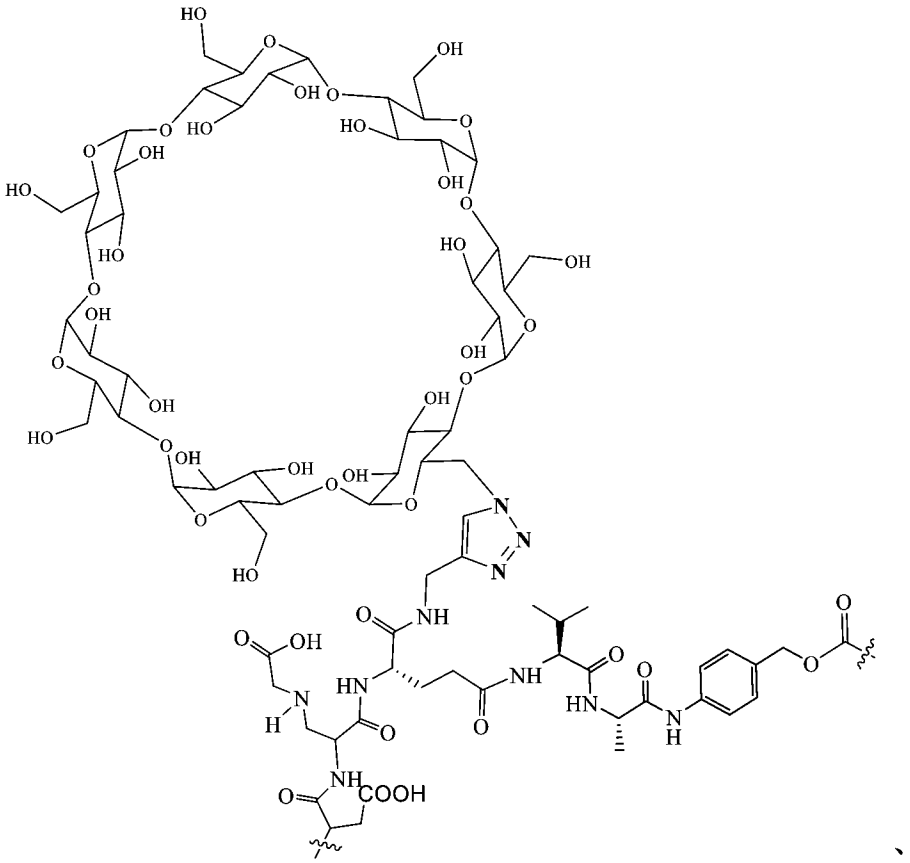
【0033】 在一些實施方案中，L_{23}選自纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且羰基端與L_{24}相連接。

【0034】 在一些實施方案中，L_{23}選自  ，且羰基端與L_{24}相連接。

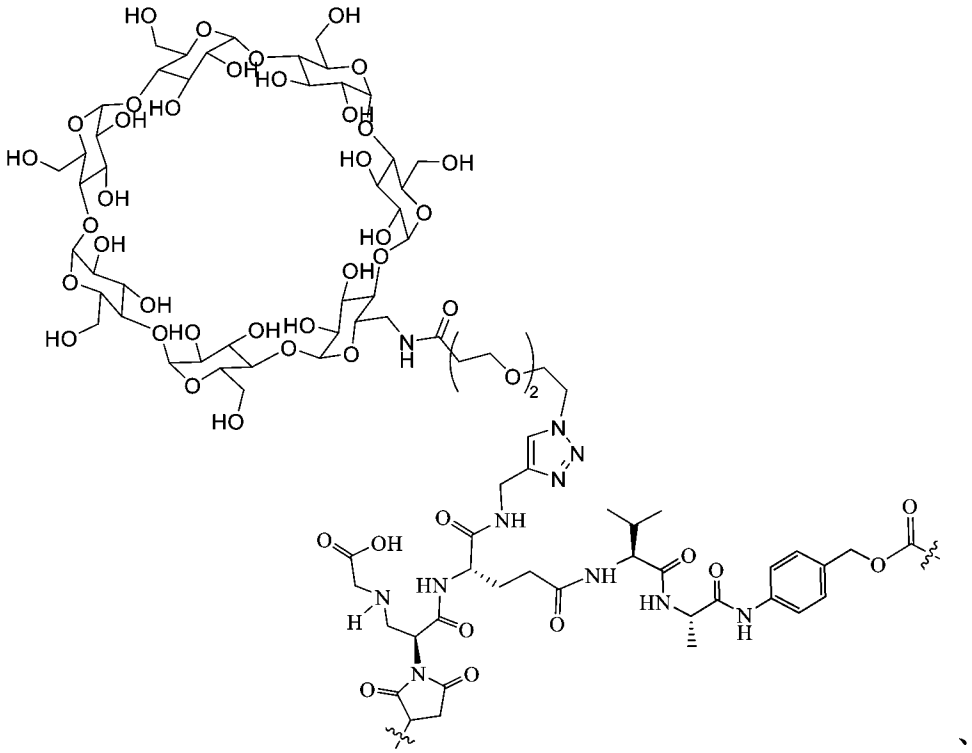
【0035】 在一些實施方案中，L_2選自：



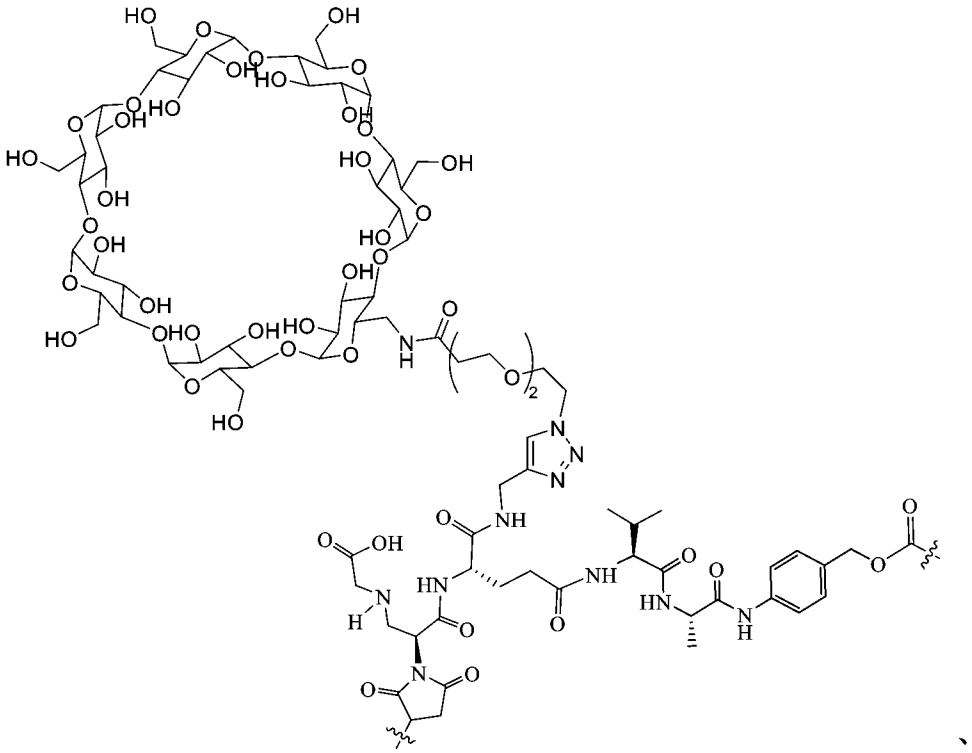
、



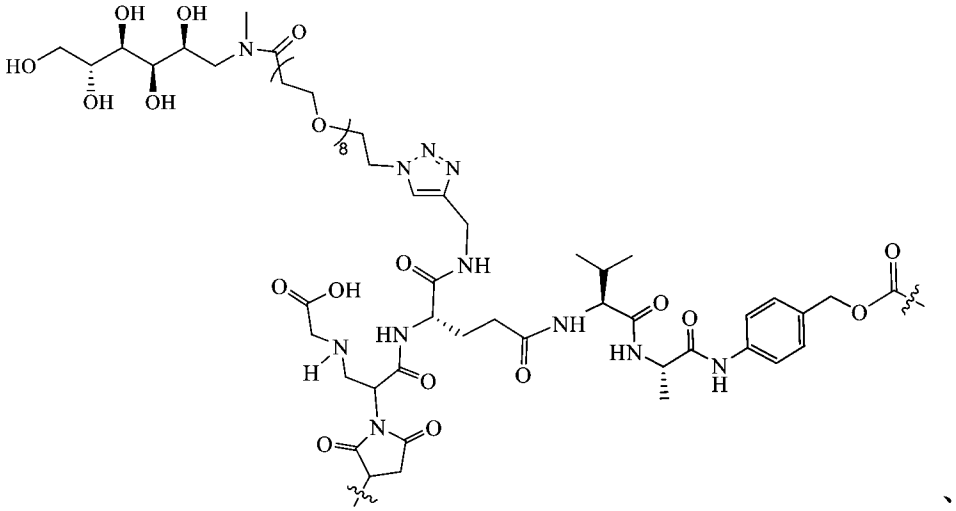
、

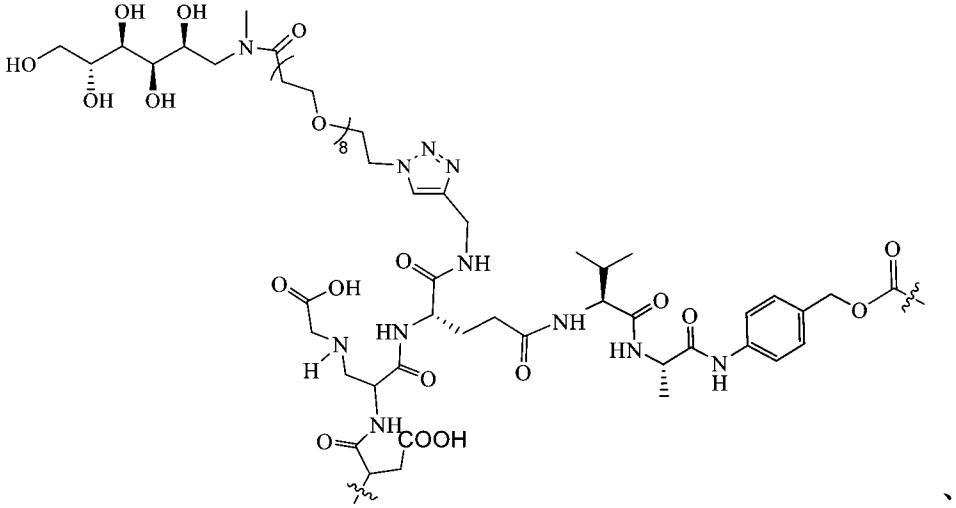


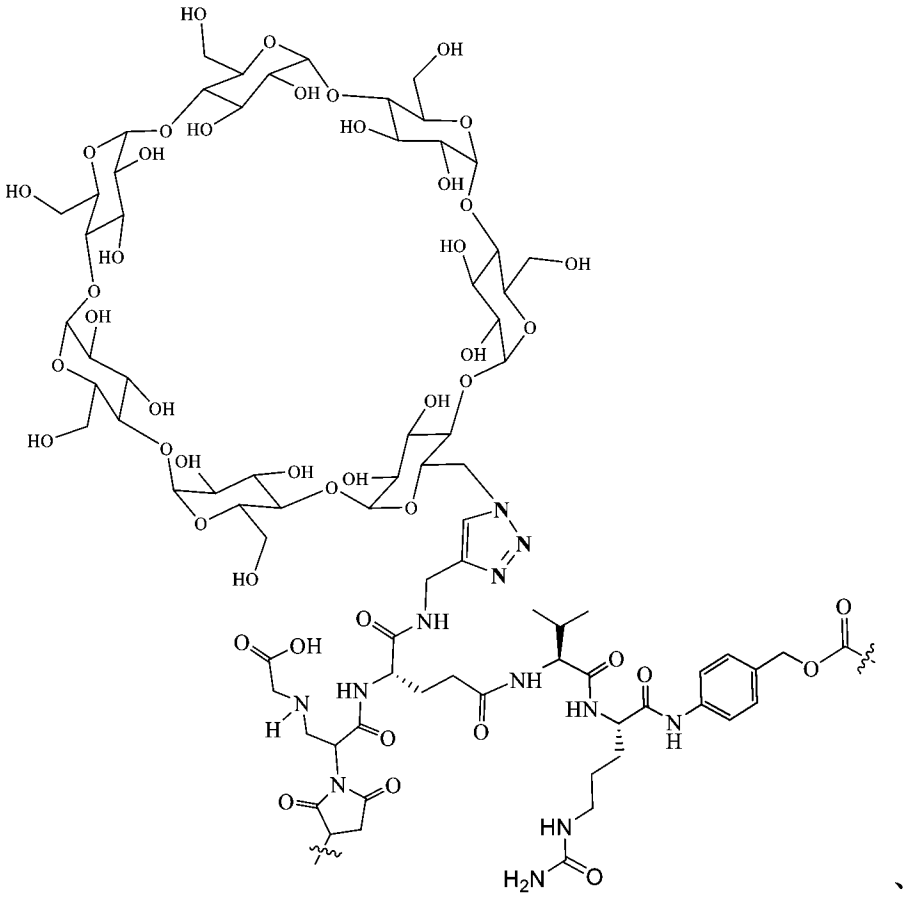
、



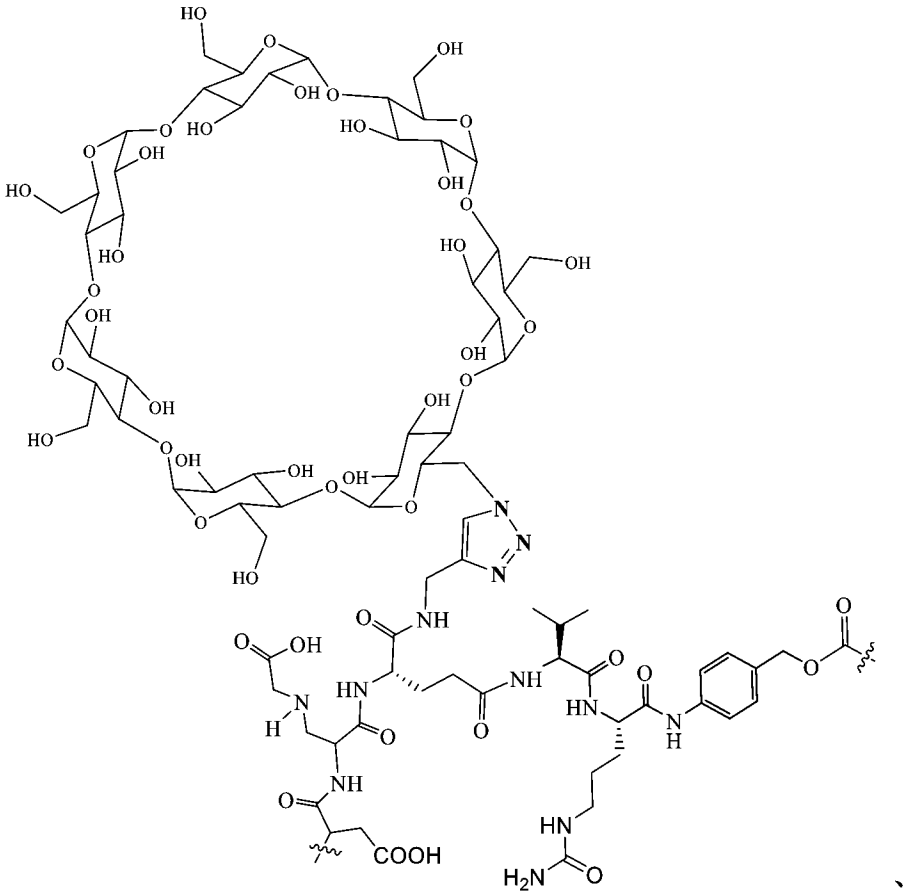
、



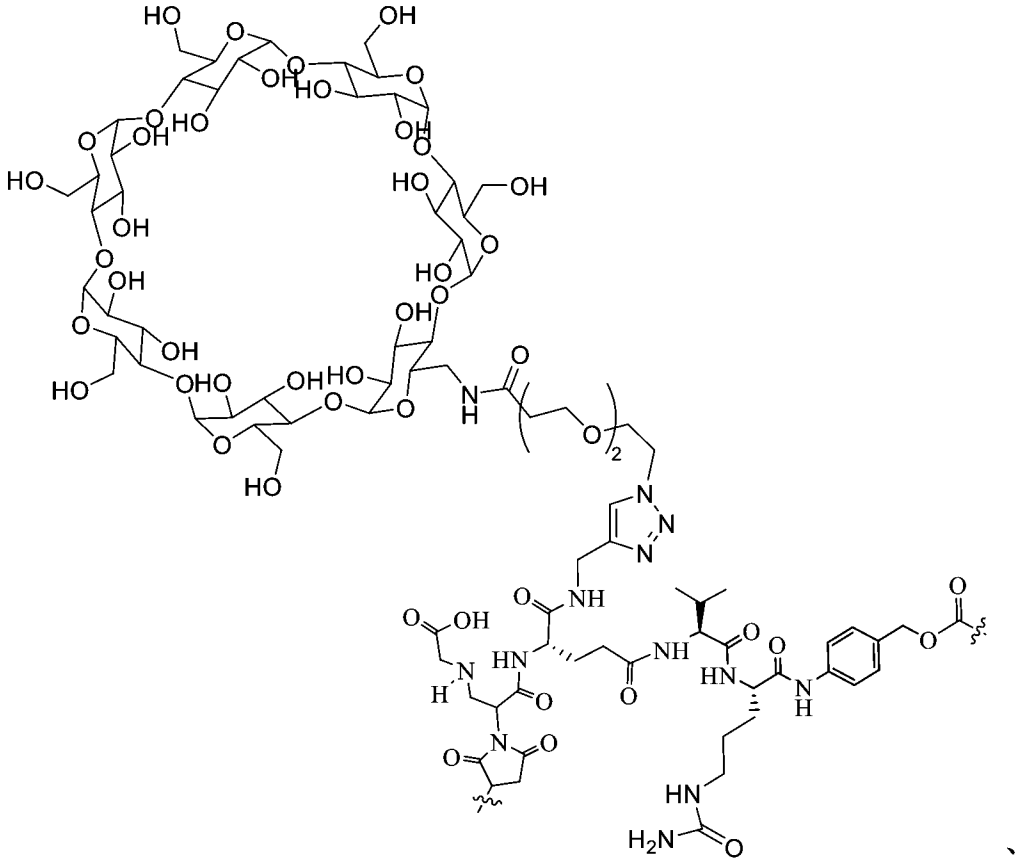


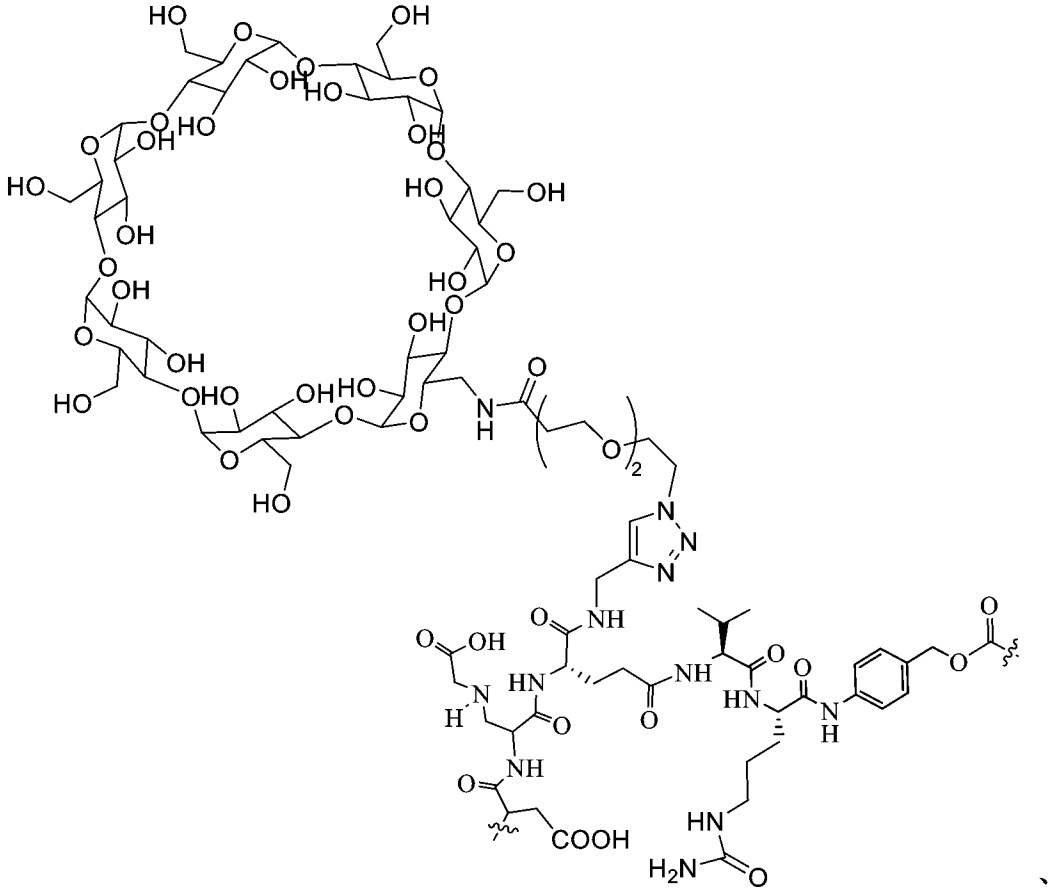


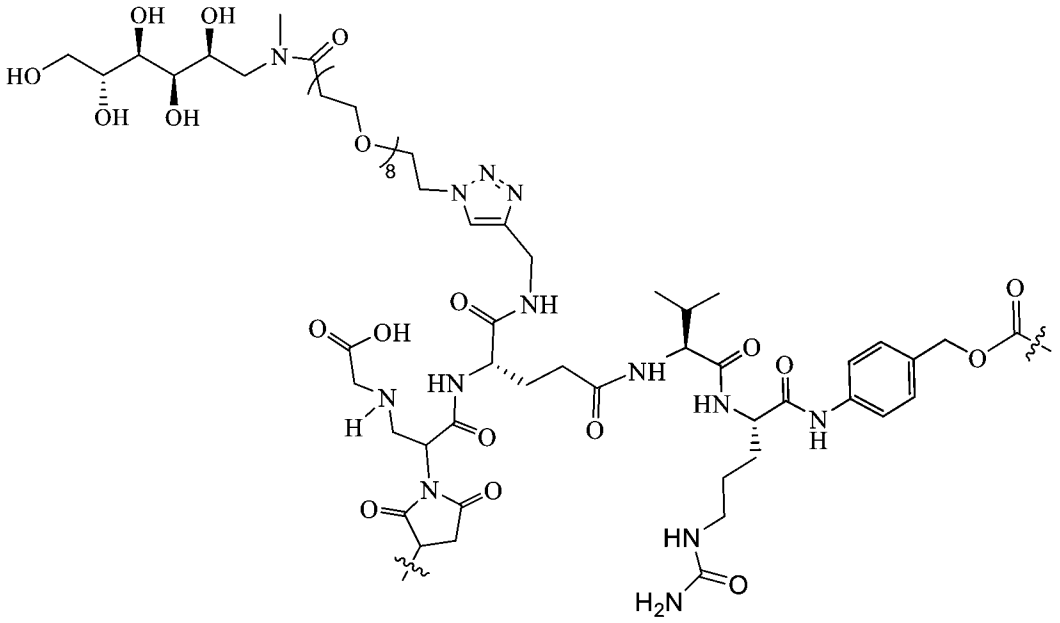
、



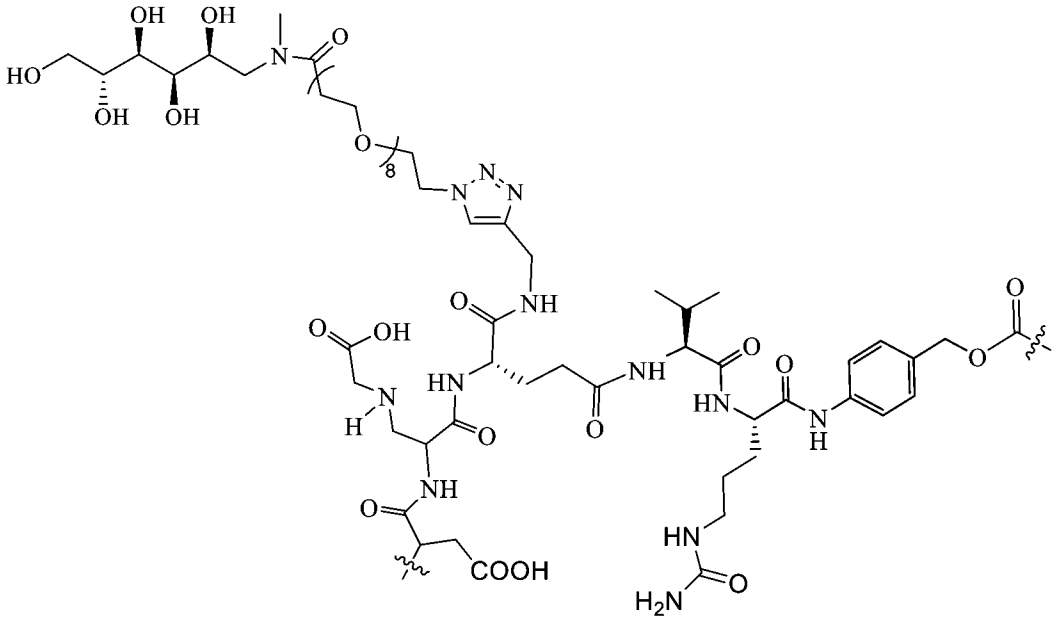
、



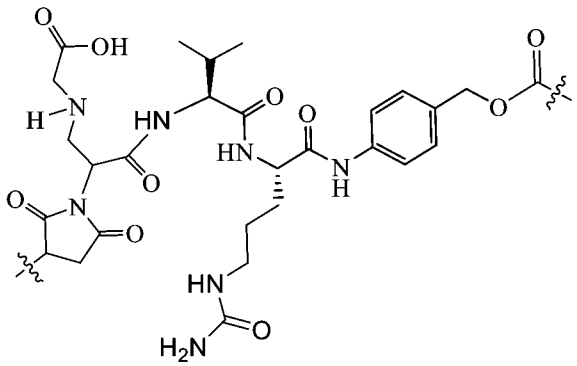




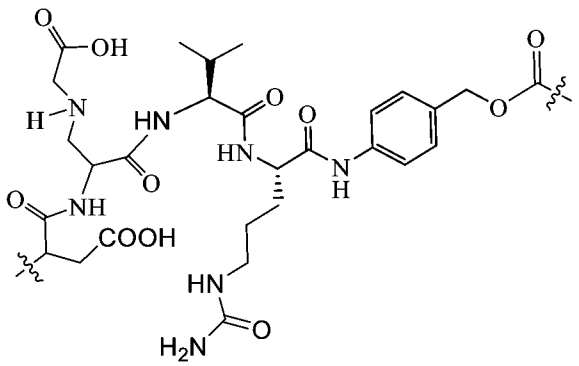
、



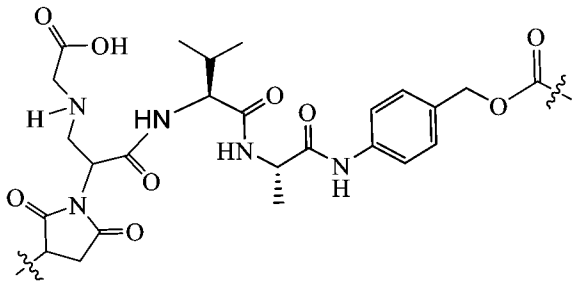
、



、



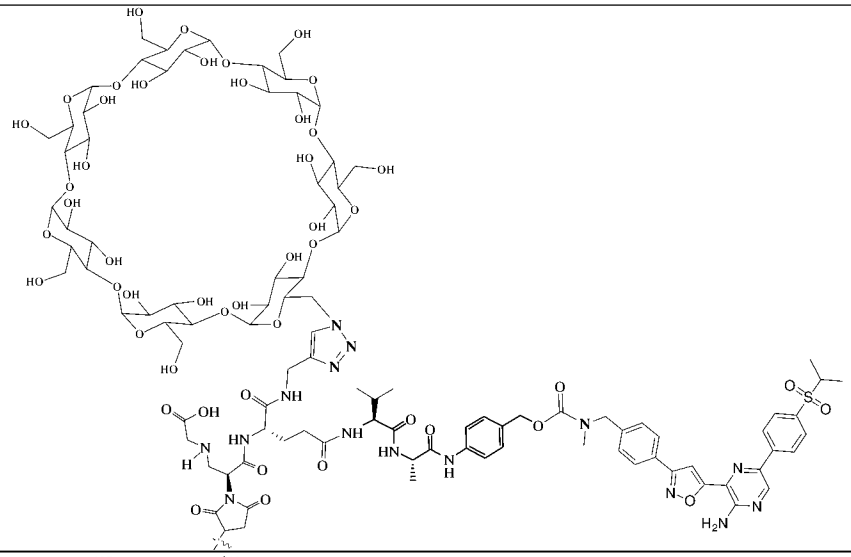
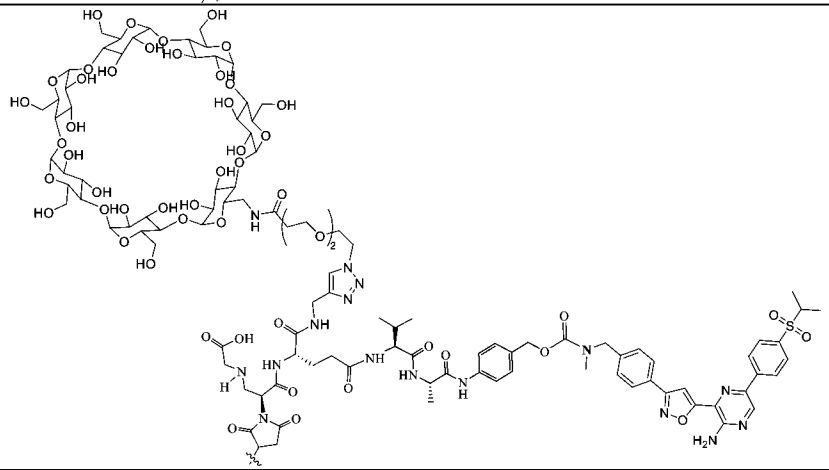
、

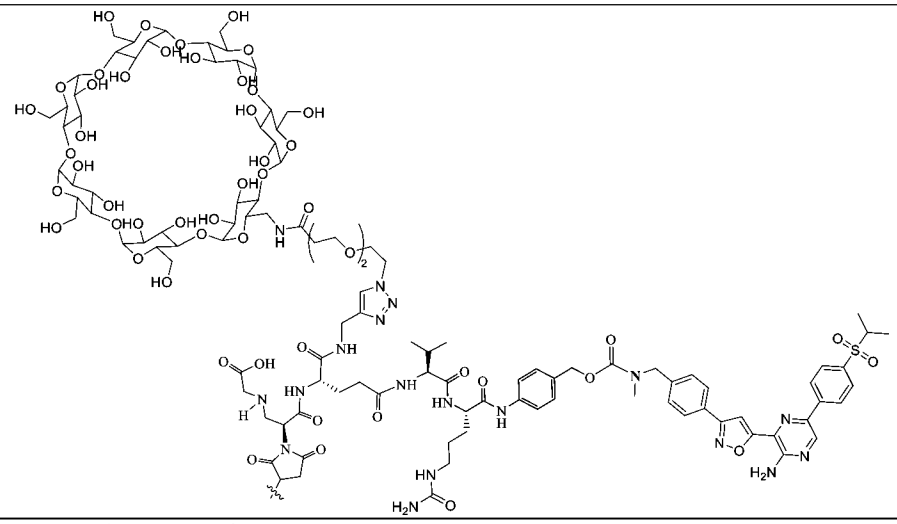
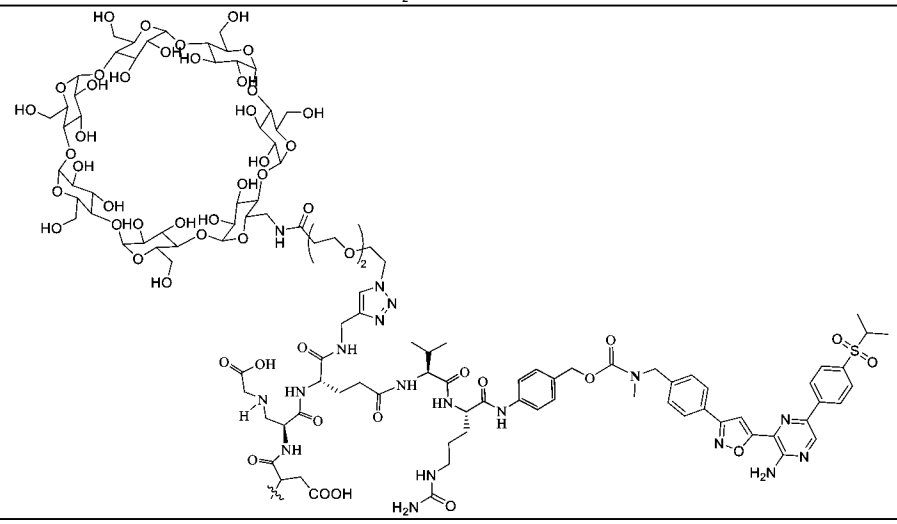
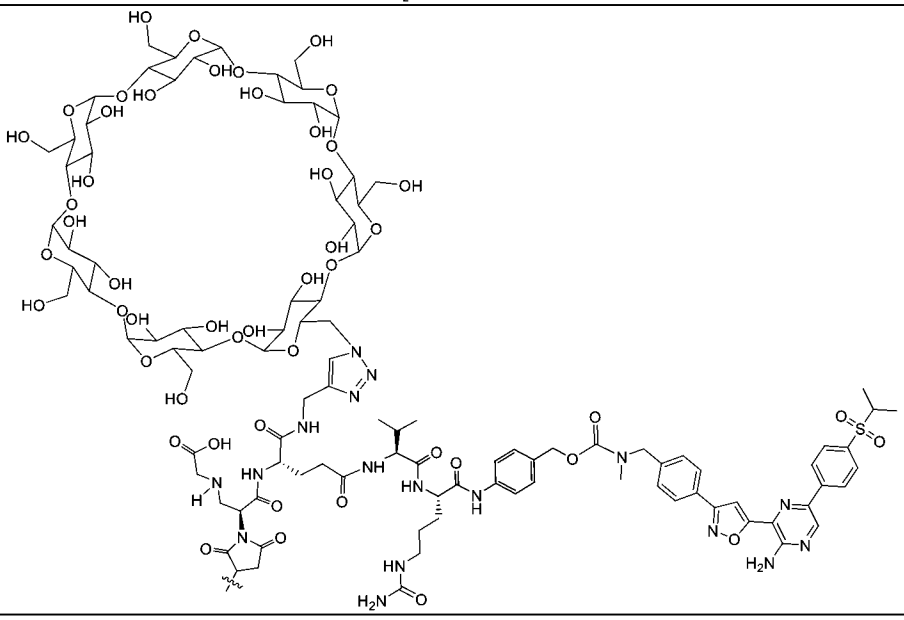


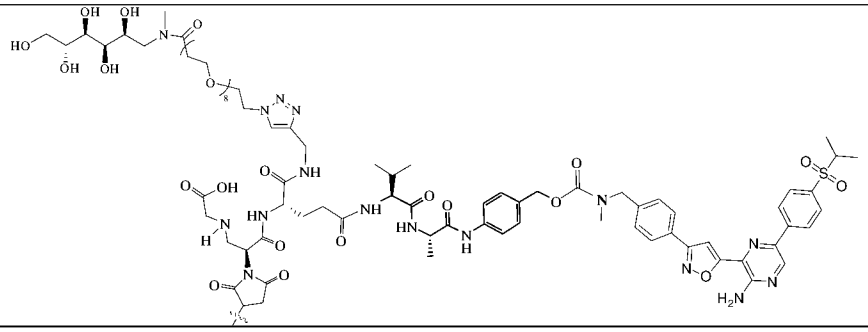
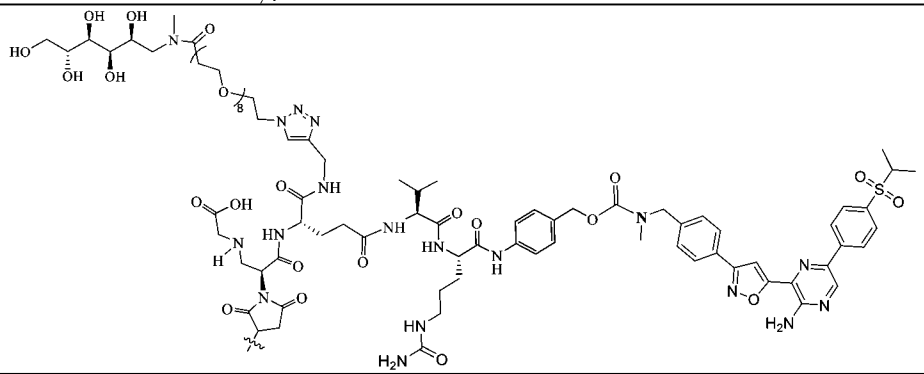
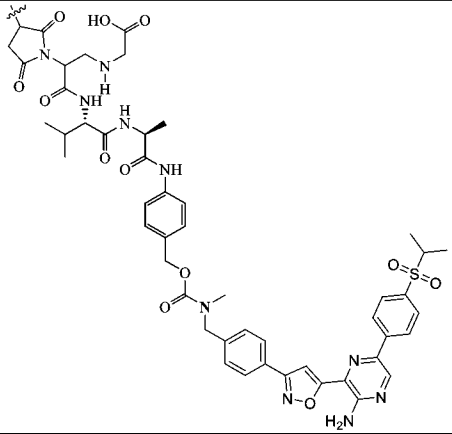
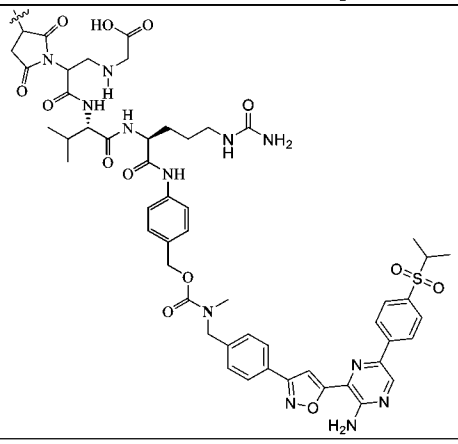
，

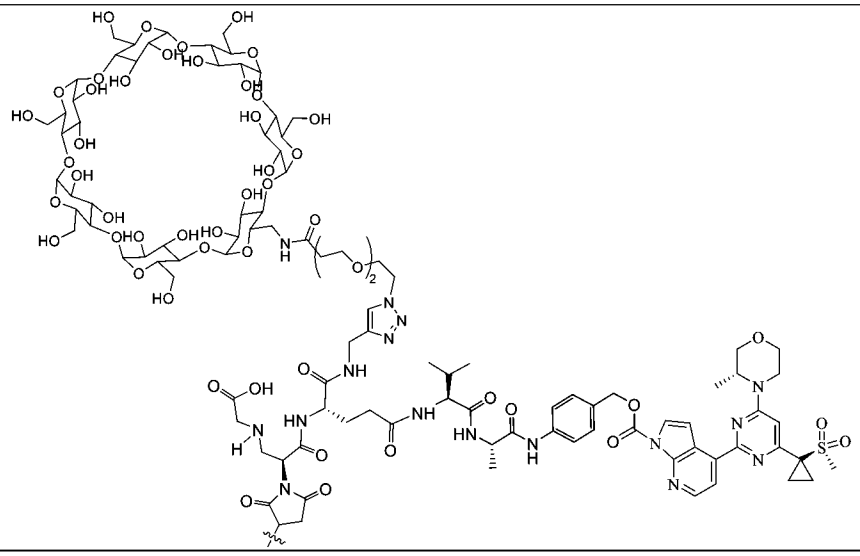
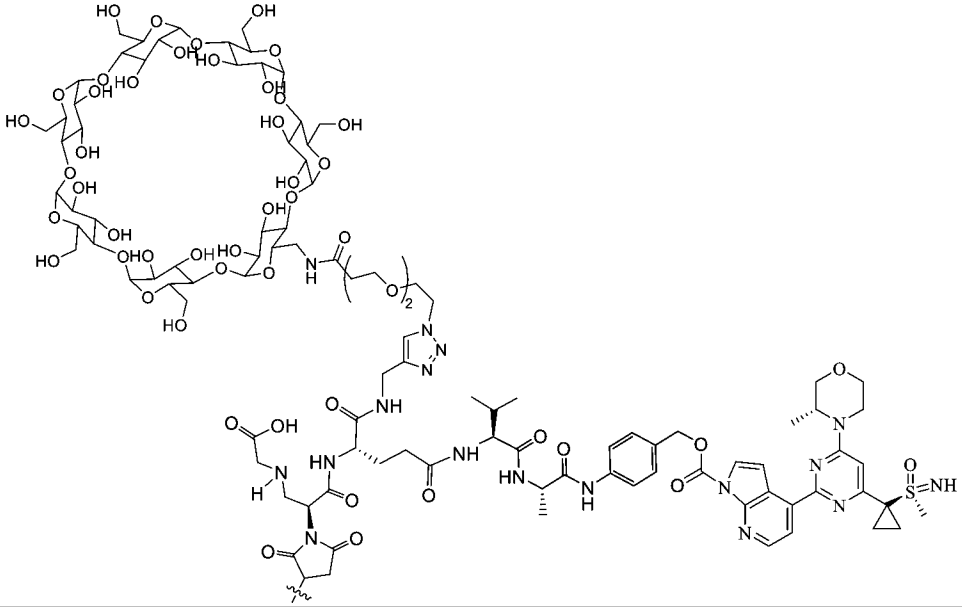
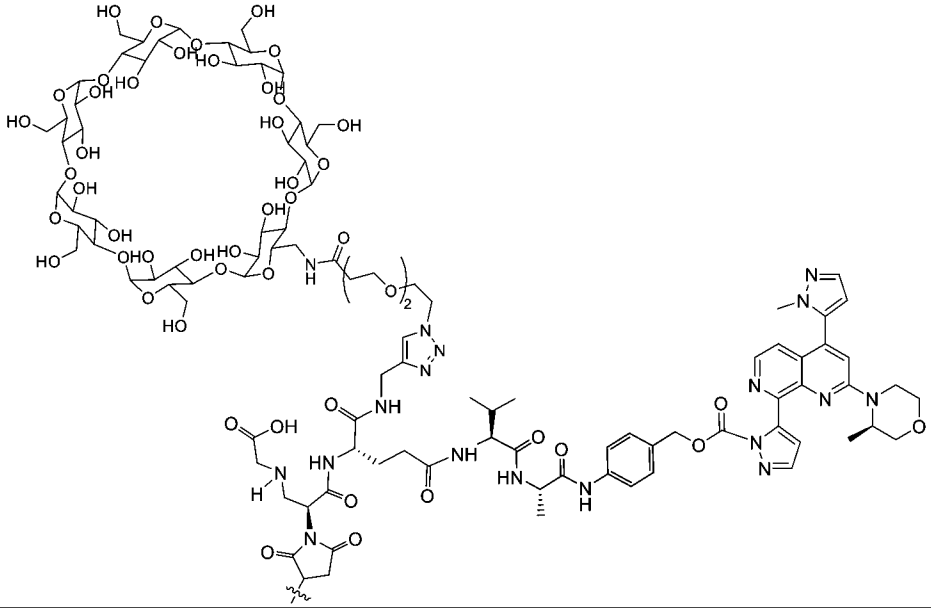
且羰基端與D_2相連接。

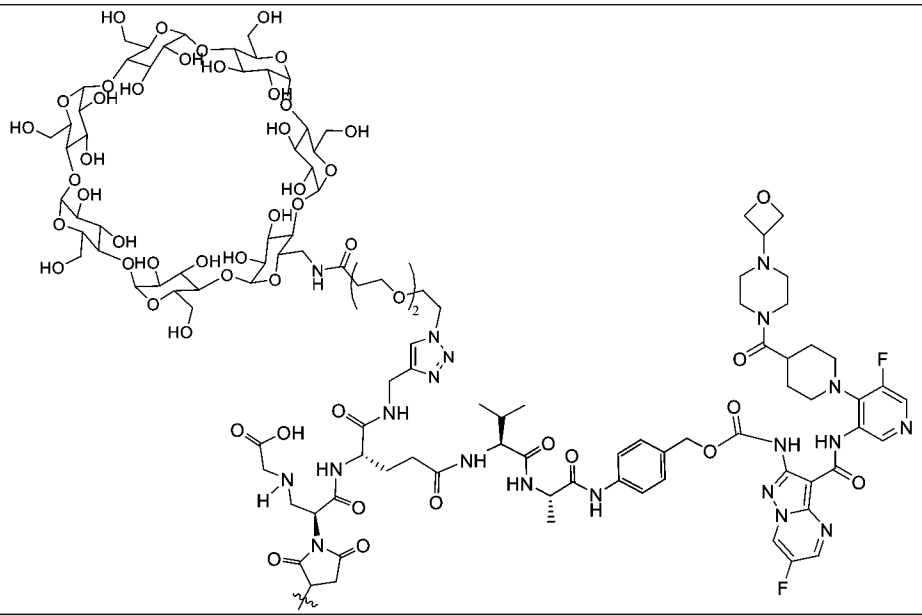
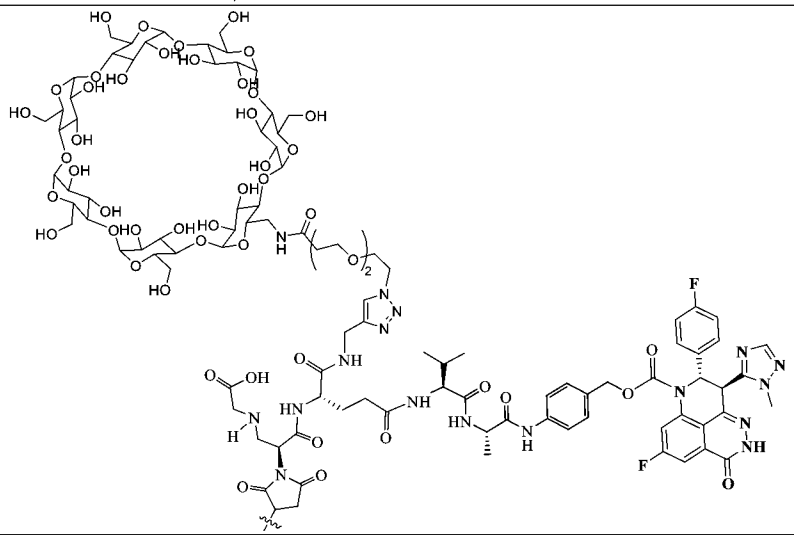
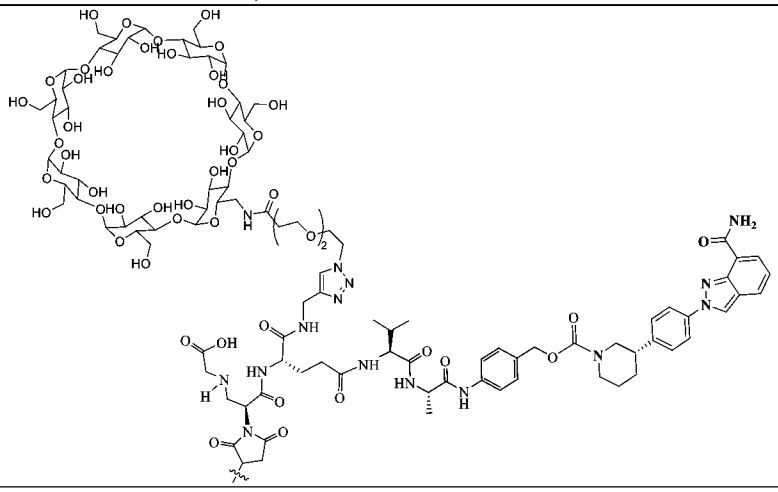
【0036】 在一些實施方案中，其中，D_2-L_2-選自：

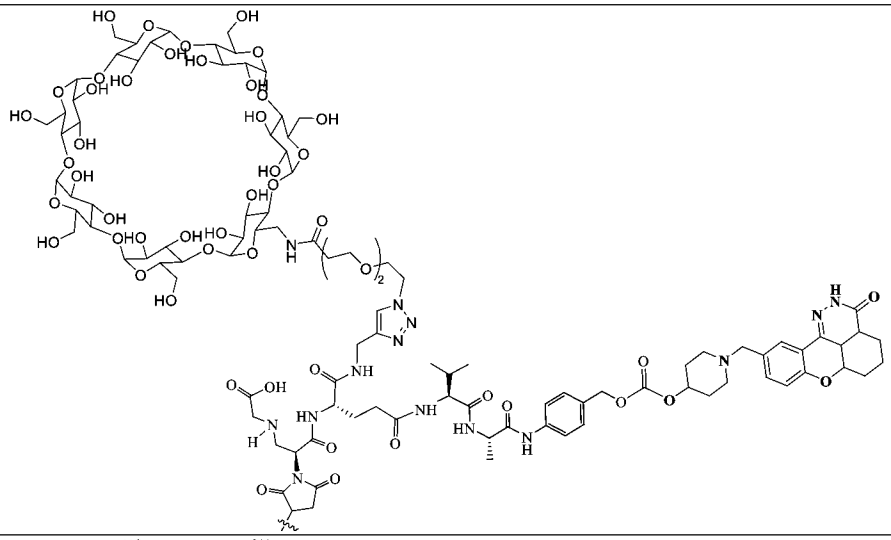
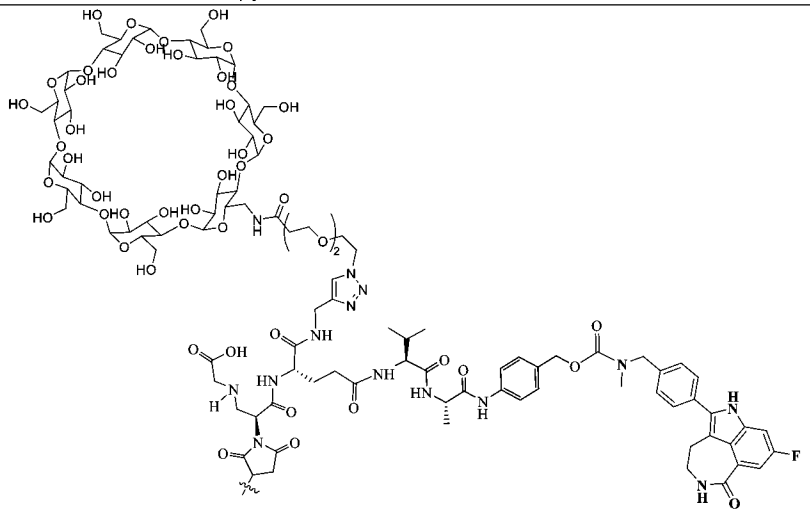
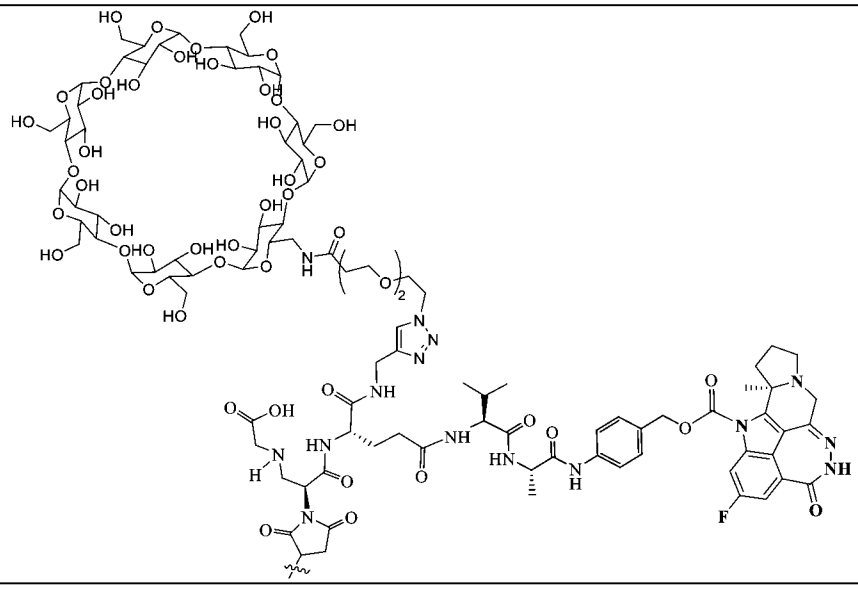
R01	
R01-1	

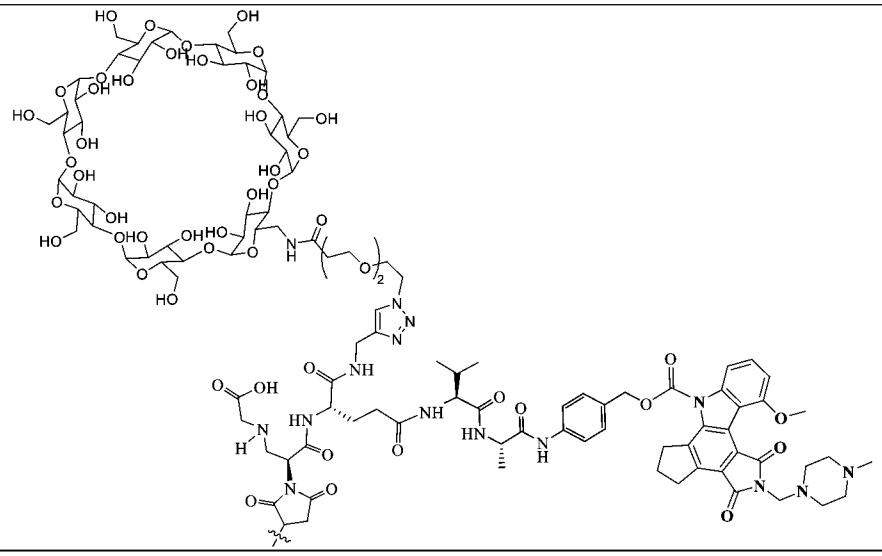
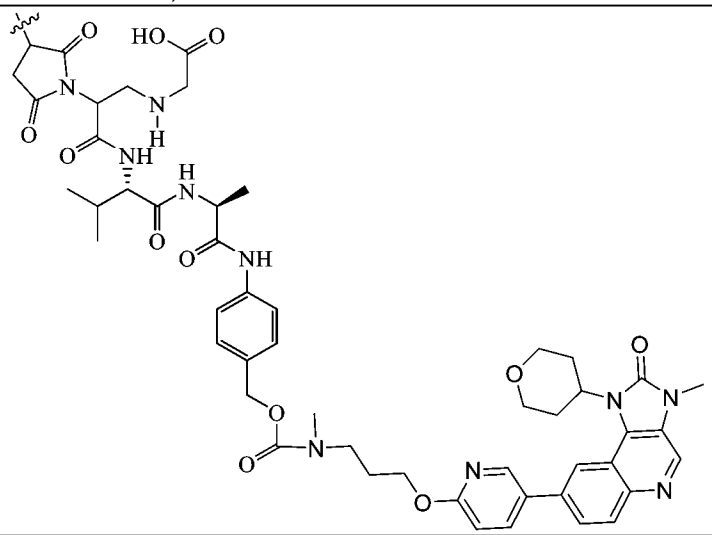
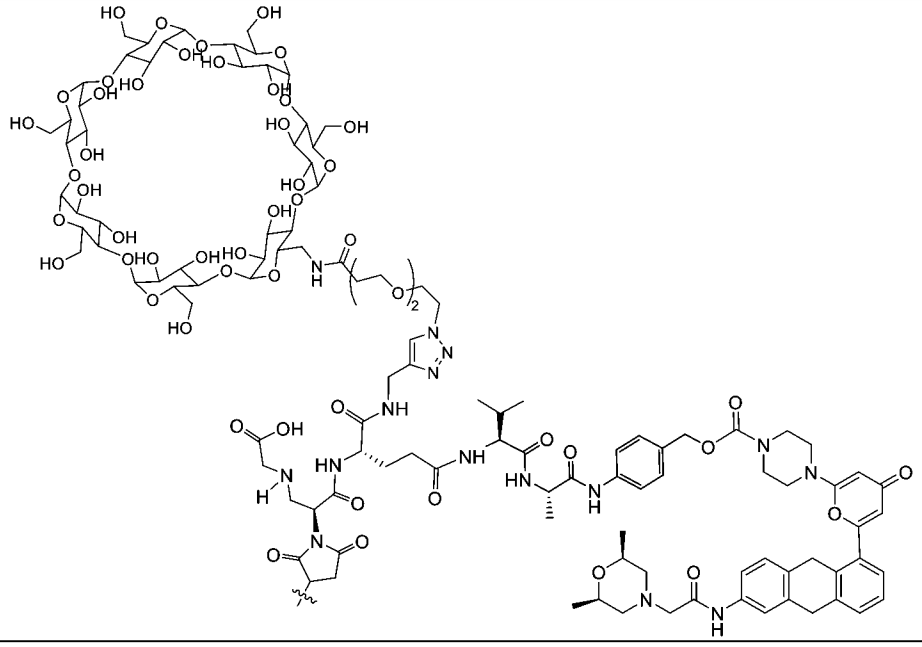
R01-2	
R01-3	
R01-4	

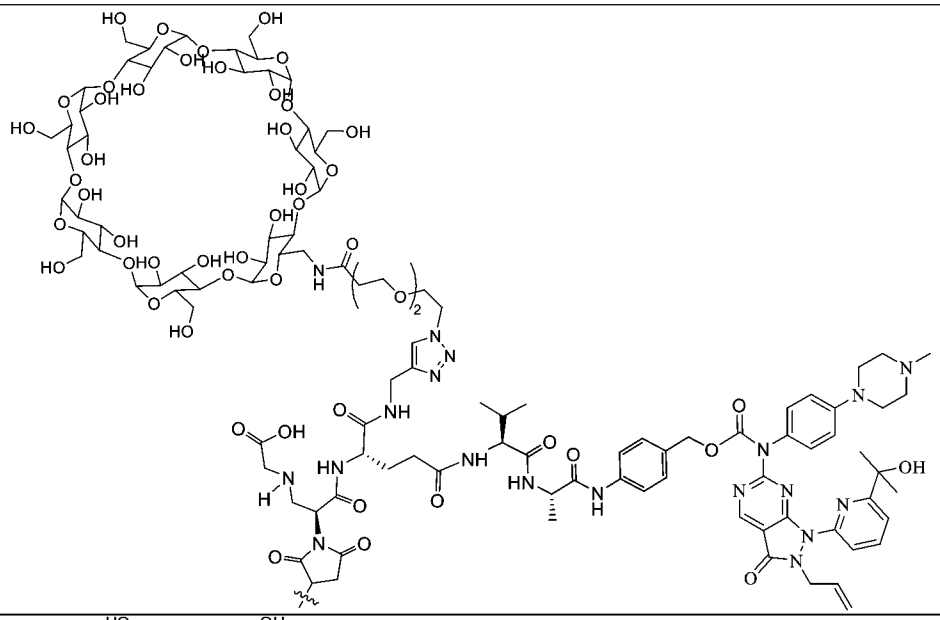
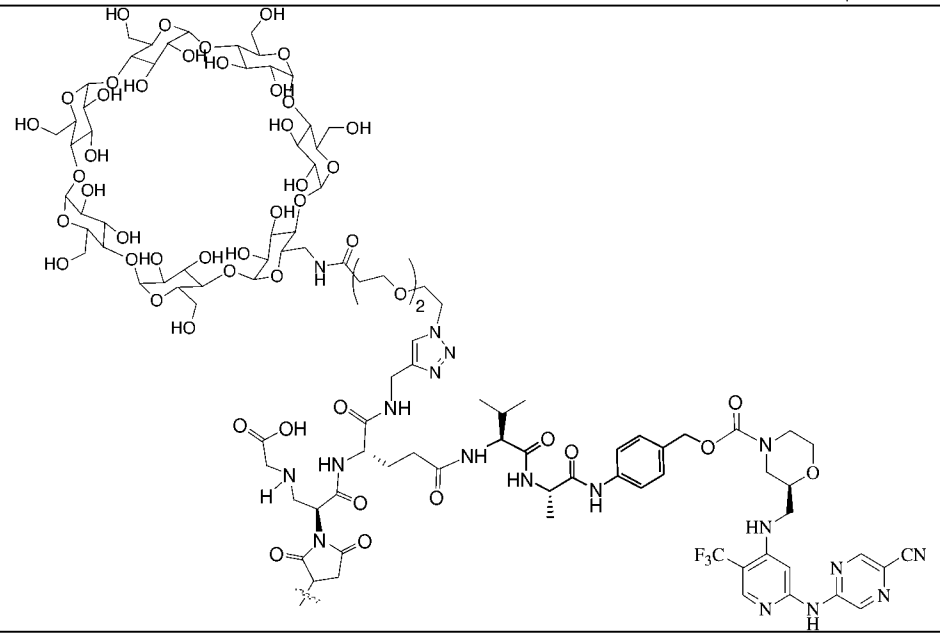
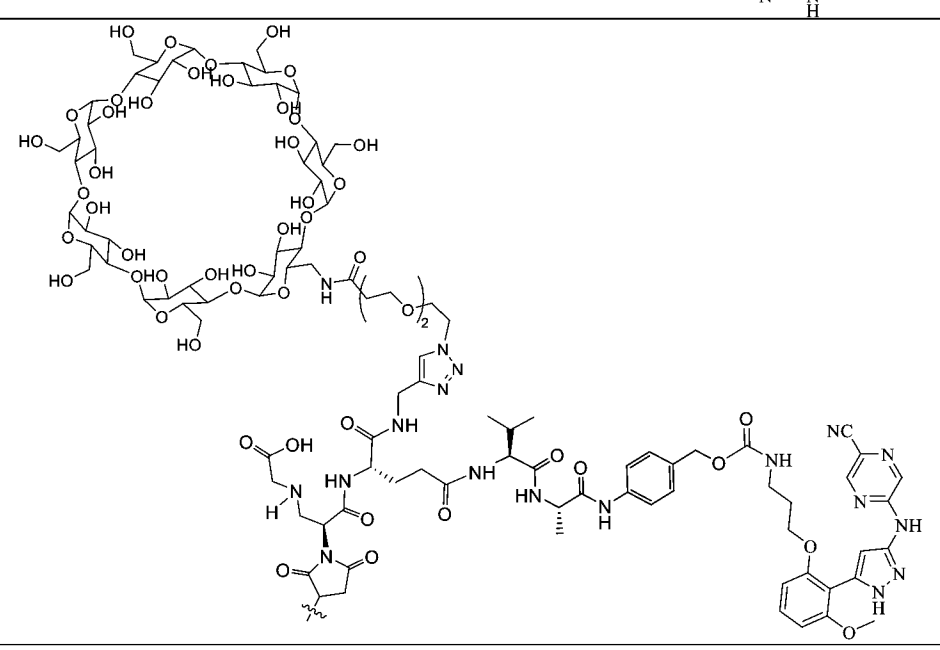
R02	
R02-1	
R03	
R03-1	

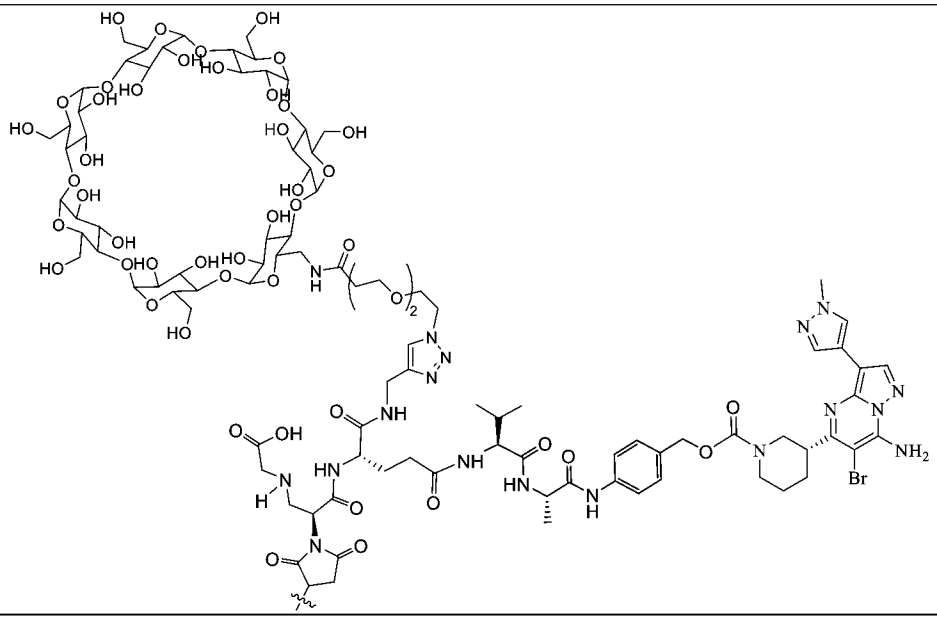
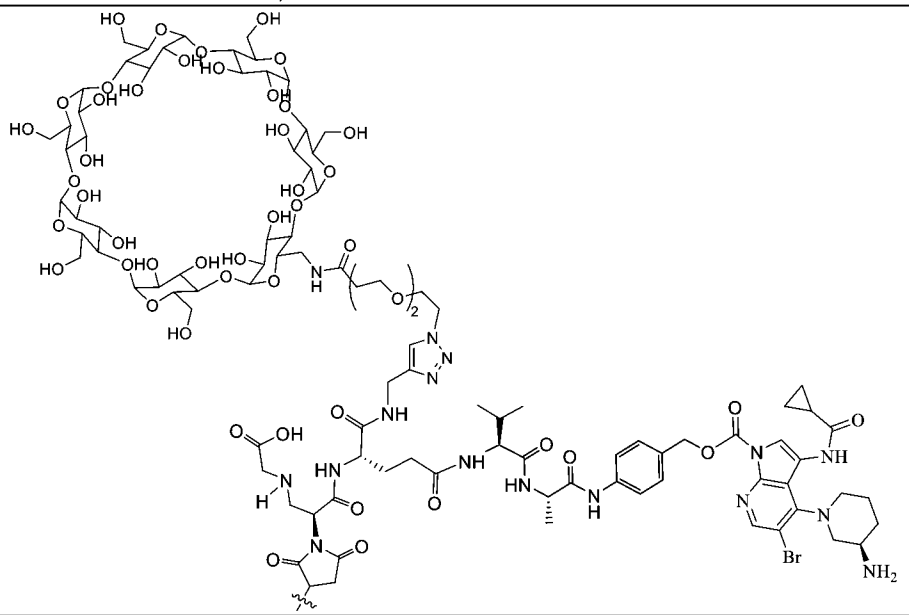
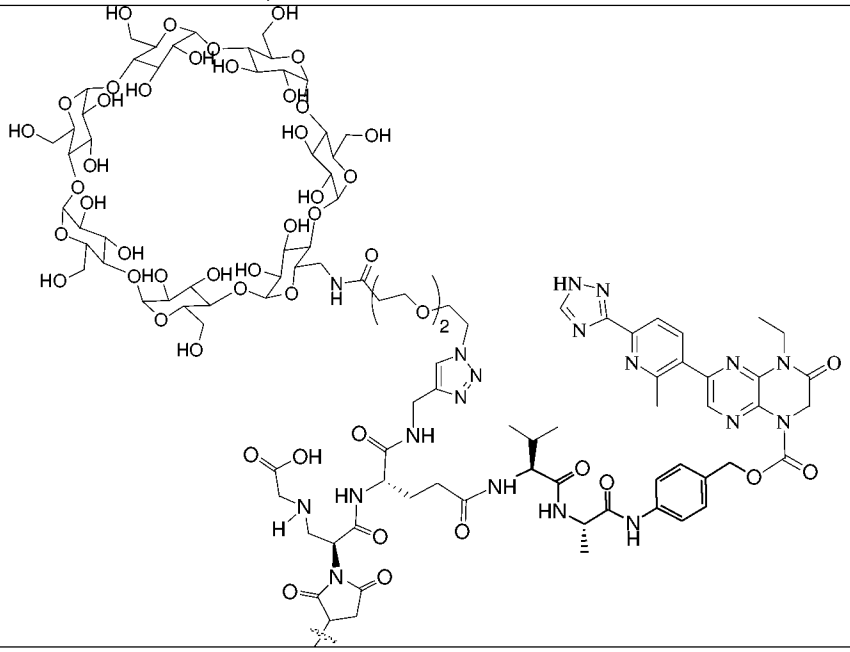
AT01	
AT02	
AT03	

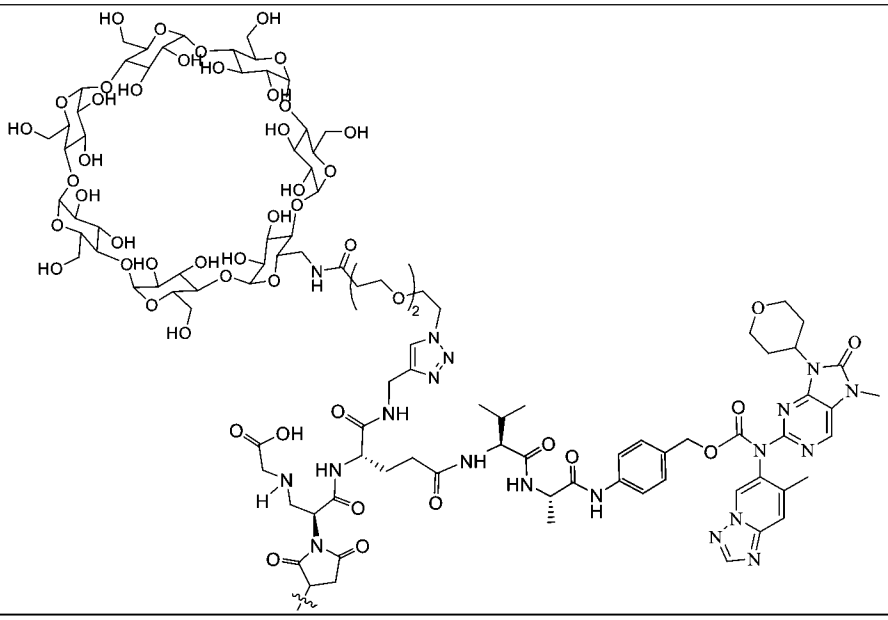
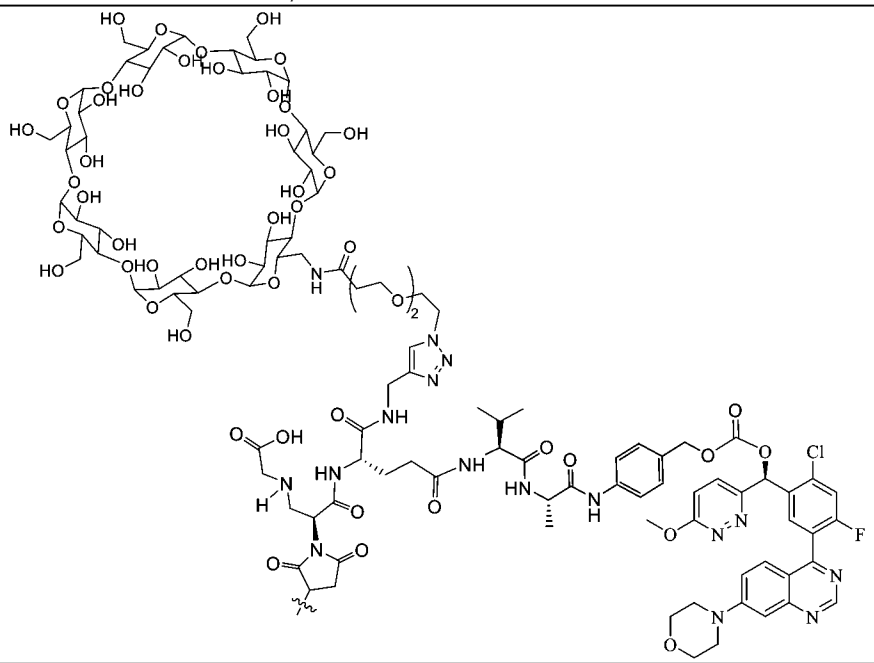
AT04	
TA01	
VE01	

E01	
RU01	
PA01	

CEP01	
TM01	
TM02	

WE01	
CH01	
CH02	

CH03	
CH04	
DP01	

DP02	
DP03	

。

【0037】 在一些實施方案中，所述第一藥物非限制性地選自微管蛋白結合劑、DNA損傷劑、酶抑制劑、免疫調控劑、胜肽或核苷酸。

【0038】 在一些實施方案中，所述第一藥物選自：

【0039】 a)烷基化劑，PBD及其衍生物，氯苯那普，氯普那嗪，環磷醯胺，達卡巴嗪，雌二醇氮芥，異環磷醯胺，氮芥，鹽酸二甲氧

胺，氧化二氮芥，鹽酸氨氯地平，麥考酚酸，衛矛醇，哌泊溴烷，新氮芥，苯芥膽留醇，松龍苯芥，噻替哌，曲磷胺對，尿嘧啶；CC-1065；多卡黴素;苯并二氮卓二聚體；亞硝基脲；烷基磺酸鹽；三氮烯；含鉑化合物；吖丙啶類，如苯并二氫吡喃酮，卡洛酮，美妥替派和烏雷多巴；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺，三亞乙基三胺，三乙基磷醯胺，三亞乙基硫代磷醯胺和三羥甲基甲基胺及其衍生物和氘代物；

【0040】 b)植物生物鹼，長春花生物鹼；類紫杉醇及其類似物；美登素生物鹼及其類似物；cryptophycin；埃博黴素，軟珊瑚醇，迪莫利德，草苔蟲內酯，海兔毒素，奧瑞他汀類，tubulysin，cephalostatin，pancratistatin，sarcodictyin，海綿抑制素，Monomethyl auristatin E(MMAE)、 Monomethyl auristatin F(MMAF)、美登木素生物鹼(例如Maytansine DM1、Maytansine DM4)，鵝膏毒肽及其衍生物和氘代物；

【0041】 c) DNA拓撲異構酶抑制劑，依託泊苷替尼，9-胺基喜樹鹼，喜樹鹼，克立那托，道諾黴素，依託泊苷，磷酸依託泊苷，伊立替康，米托蒽醌，諾消靈，視黃酸，替尼泊苷，拓撲替康，9-硝基喜樹鹼，SN38，絲裂黴素及其衍生物和氘代物；

【0042】 d)抗代謝物，抗葉酸劑，DHFR抑制劑；MP脫氫酶抑制劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；嘧啶類似物，尿嘧啶類似物；胞啼啶類似物；嘌呤類似物；葉酸補充劑;

【0043】 e)激素療法劑，受體拮抗劑，抗雌激素，LHRH興奮劑；抗雄激素藥；維甲類化合物，維生素D3類似物；光動力療法劑；細胞激素，含TNF的人蛋白及其衍生物和氘代物；

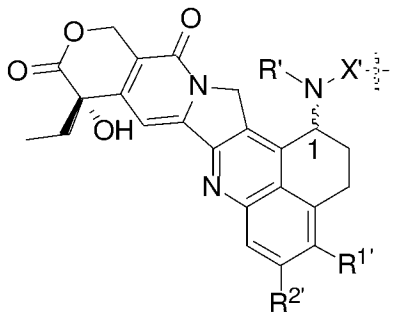
【0044】 f)激酶抑制劑，BIBW2992，伊馬替尼，吉非替尼，哌加他尼，索拉非尼，達沙替尼，舒尼替尼，厄洛替尼，尼洛替尼，拉帕替尼，阿西替尼，帕唑帕尼，凡德他尼，E7080，mubritinib，普納替尼，bafetinib，bosutinib，卡博替尼，維莫德吉，iniparib，魯索利替尼，CYT387，阿西替尼，tivozanib，索拉非尼，貝伐單抗，西妥昔單抗，曲妥珠單抗，雷珠單抗，帕尼單抗，伊斯平斯及其衍生物和氘代物;

【0045】 g)抗生素，稀二炔類抗生素，aclacinomysins，放線菌素，安麴黴素，重氮絲胺酸，博來黴素，卡諾黴素，卡拉黴素，洋紅黴素，嗜癌素，阿黴素，嗎啉代阿黴素，2-吡咯啉阿黴素和脫氧柔紅黴素，表柔比星，阿柔比星，伊達比星，馬可黴素，黴素，黴酚酸，洛匹黴素，培洛黴素，嘌呤黴素，三鐵阿黴素，鏈脲黴素，鏈脲佐菌素，殺結核菌素，烏苯美司，淨司他丁，佐柔比星，PNU-159682及其衍生物和氘代物;

【0046】 h)聚酮化合物，特別是bullatacin和bullatacinone；吉西他濱，環氧酶素，硼替佐米，沙利度胺，來那度胺，pomalidomide，tosedostat，zybrestat，PLX4032，STA-9090，Stimuvax，allovectin-7，Xegeva，Provenge，Yervoy，異戊二稀化抑制劑，多巴胺能神經毒素，放線菌素，博萊黴素，蒽環類抗生素，阿黴素，伊達比星，表柔比星，啦柔比星，佐柔比星，米托蒽醌，MDR抑制劑，Ca^{2+} ATP酶抑制劑，組蛋白去乙醯酶抑制劑;塞來昔布，格列酮類，表沒食子兒茶素沒食子酸酯，雙硫侖，Salinosporamide A ；抗腎上腺藥物，如氨魯米特，米托坦，曲洛司坦，醋葡醛內酯，醛磷醯胺，胺基乙醯丙酸，安吖啶，阿拉伯糖苷，bestrAbuci，比生群，edatraxate，defofamine，美可辛，地吖醌，依氟鳥胺酸，elfornithine，依利醋銨，乙基葡糖酸，硝酸鎵，胞嘧啶，羥基脲，伊班膦酸鹽，香菇多糖，氯尼達明，米托胍腙，米托蒽醌，莫哌達醇，二胺硝吖啶，噴司他丁，蛋氨氮芥，吡柔比星，鬼臼酸，2-乙肼，甲基苄肼；PSK®；哌嗪二酮丙烷；根黴素；西佐；螺環鍺；細格孢氮雜酸;三亞胺醌；三氯三乙胺；單端孢黴烯，聚氨酯，siRNA和反義藥物及其衍生物和氘代物。

【0047】 在一些實施方案中，所述第一藥物D1選自喜樹鹼結構類化合物或其氘代物。

【0048】 在一些實施方案中，所述喜樹鹼結構類化合物具有式B所示結構，



式B

其中：

與N原子相連的1號掌性碳原子具有R構型或者S構型的絕對掌性；

R'選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基或雜芳基；

$R^{1'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

$R^{2'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

X'選 自-C(O)-$(CR^{3'}R^{4'})$t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-、-C(O)-$(CR^{3'}R^{4'})$t-$CR^{a'}R^{b'}$-NH-或-C(O)-$(CR^{3'}R^{4'})$t-$CR^{a'}R^{b'}$-S-，優選地，羰基端與N原子相連;

$R^{a'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

$R^{b'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

或者，$R^{a'}$、$R^{b'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

$R^{3'}$、$R^{4'}$相同或者不同，且各自獨立地選自氫、氘、鹵素、烷基、鹵代烷基、氘代烷基、烷氧基、羥基、胺基、氰基、硝基、羥烷基、環烷基或雜環基；

或者，$R^{3'}$、$R^{4'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

與X'相連的右側的波浪線與L_1相連；

t選自0-4的整數(例如0、1、2、3或4)。

【0049】 在一些實施方案中，R'選自氫、C1-C6烷基。

【0050】 在一些實施方案中，R'為氫。

【0051】 在一些實施方案中，$R^{1'}$選自氫、C1-C6烷基。

【0052】 在一些實施方案中，$R^{1'}$選自C1-C6烷基。

【0053】 在一些實施方案中，$R^{1'}$為甲基。

【0054】 在一些實施方案中，$R^{2'}$選自鹵素。

【0055】 在一些實施方案中，$R^{2'}$為氟。

【0056】 在一些實施方案中，X'選自-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連。

【0057】 在一些實施方案中，X'選自-C(O)-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連。

【0058】 在一些實施方案中，$R^{a'}$選自氫、C1-C6烷基。

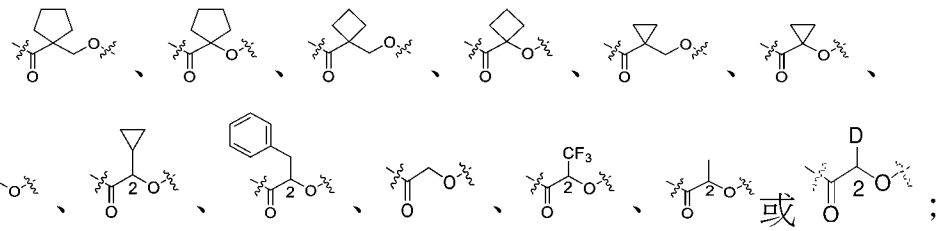
【0059】 在一些實施方案中，$R^{a'}$為氫。

【0060】 在一些實施方案中，$R^{b'}$選自氫、氘、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6鹵代烷基。

【0061】 在一些實施方案中，$R^{b'}$選自氫、氘、甲基、環丙基、三氟甲基。

【0062】 在一些實施方案中，t為0。

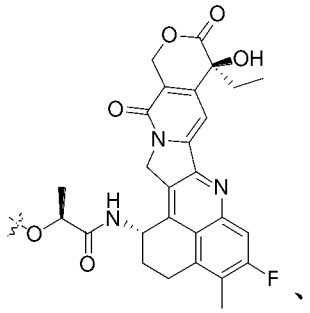
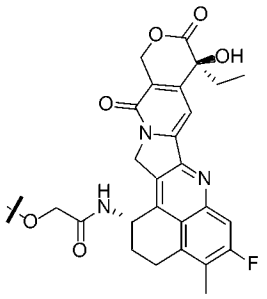
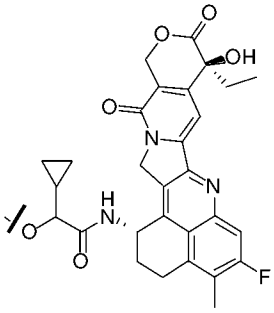
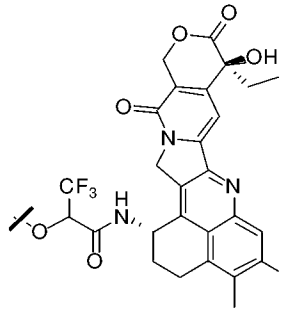
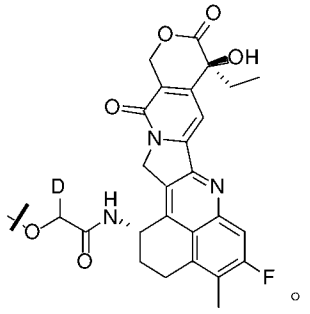
【0063】 在一些實施方案中，X'非限制性地選自以下結構：

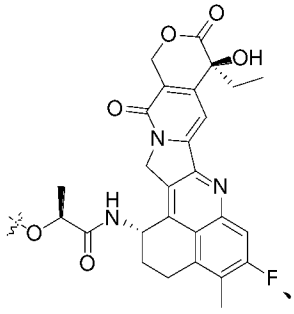


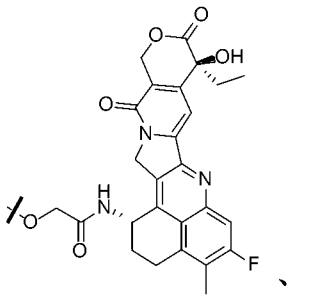
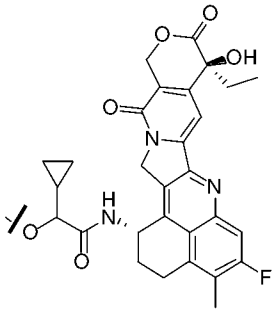
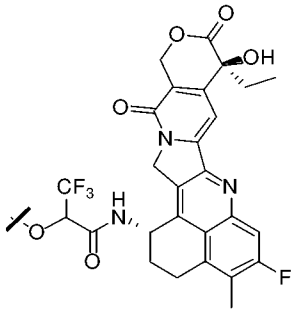
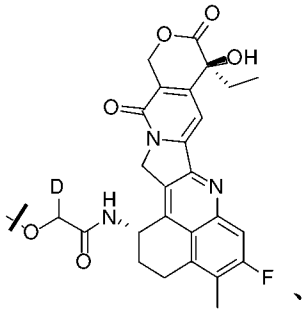
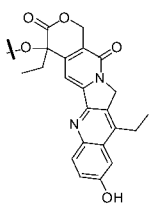
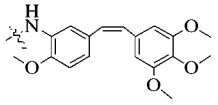
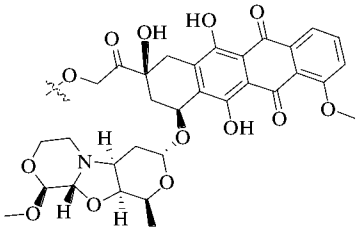
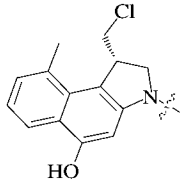
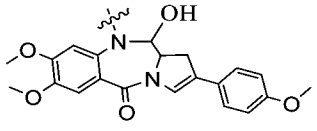
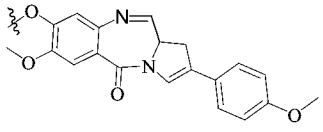
其中：

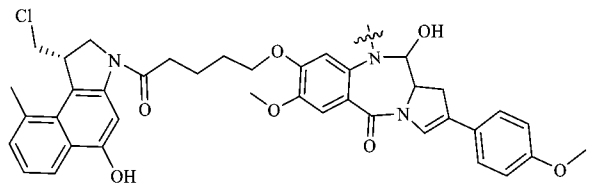
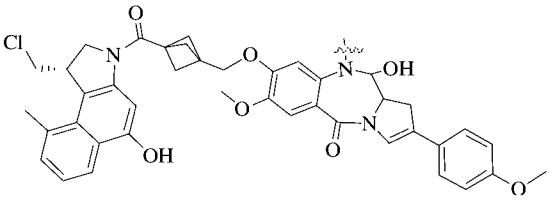
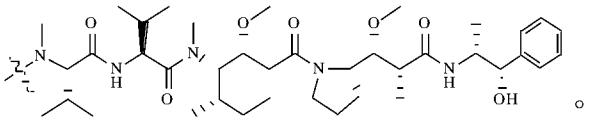
2號掌性碳原子具有R構型或S構型的絕對掌性；

左側波浪線與式B所示化合物的N相連，右側波浪線與L_1相連。

【0064】 在一些實施方案中，式B所示化合物選自、、、、。

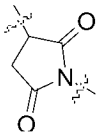
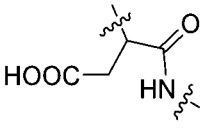
、

【0065】 在一些實施方案中，所述第一藥物選自、、、、、、、、、、

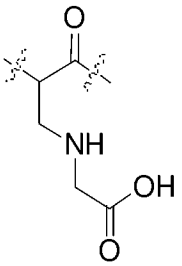
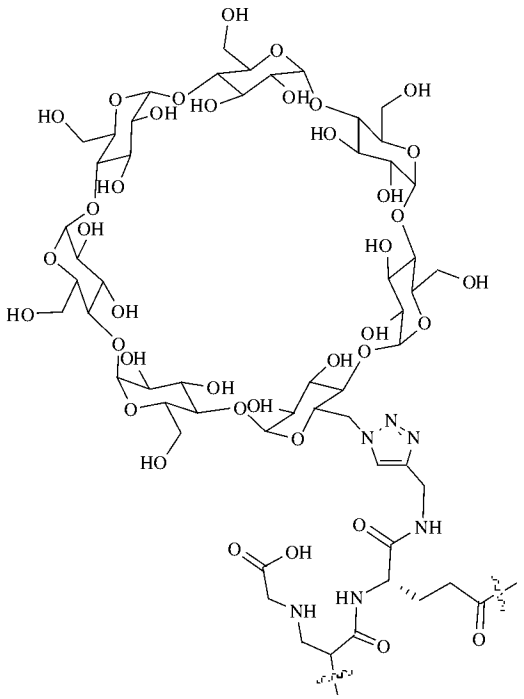

、

、

。

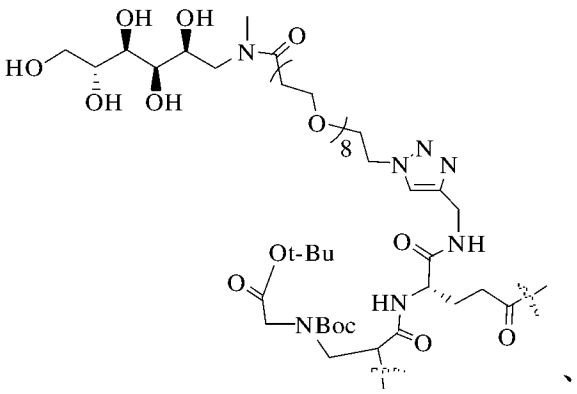
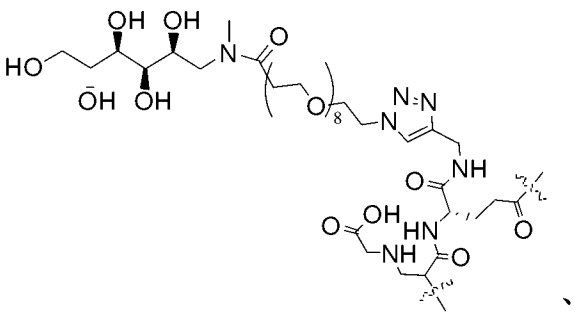
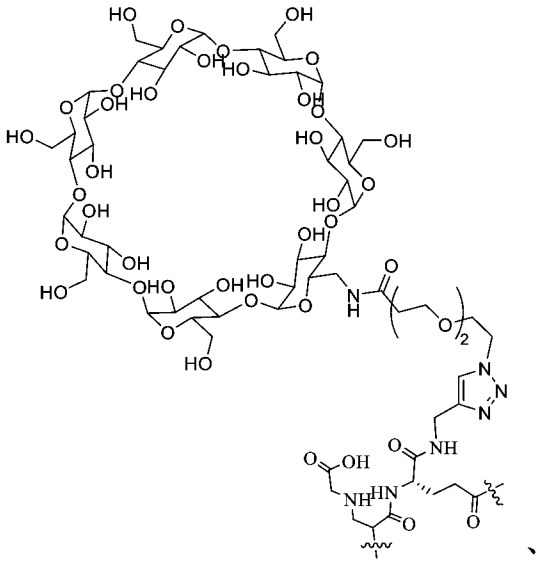
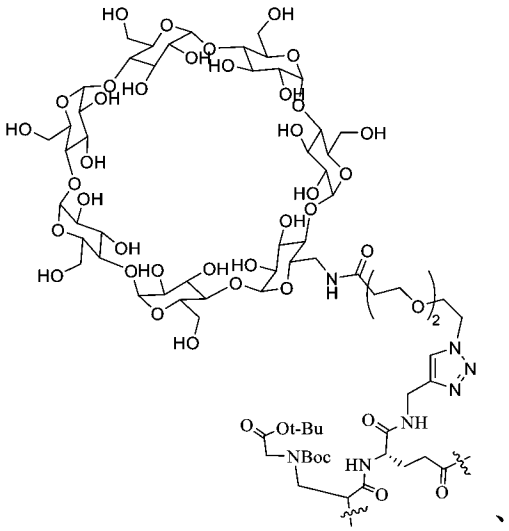
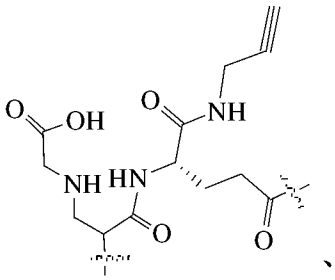
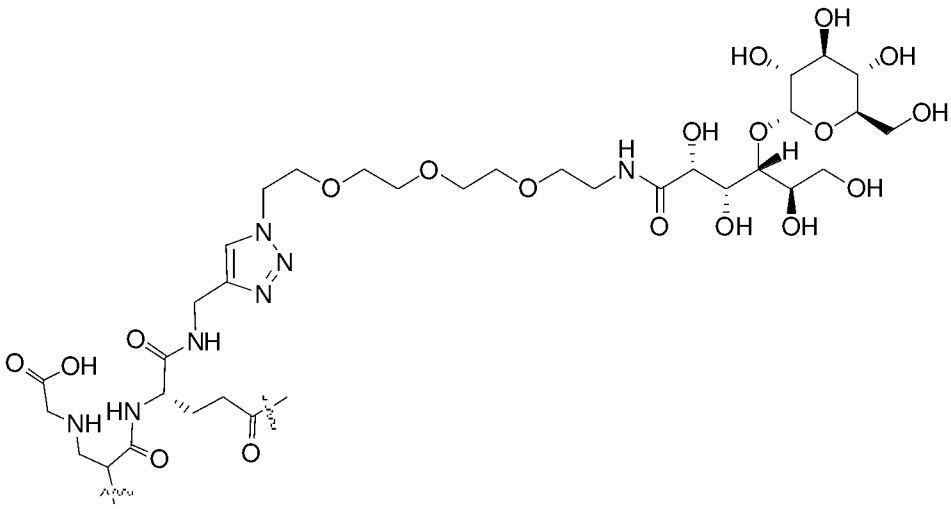
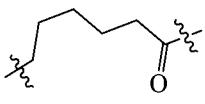
【0066】 在一些實施方案中，所述第一連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元。

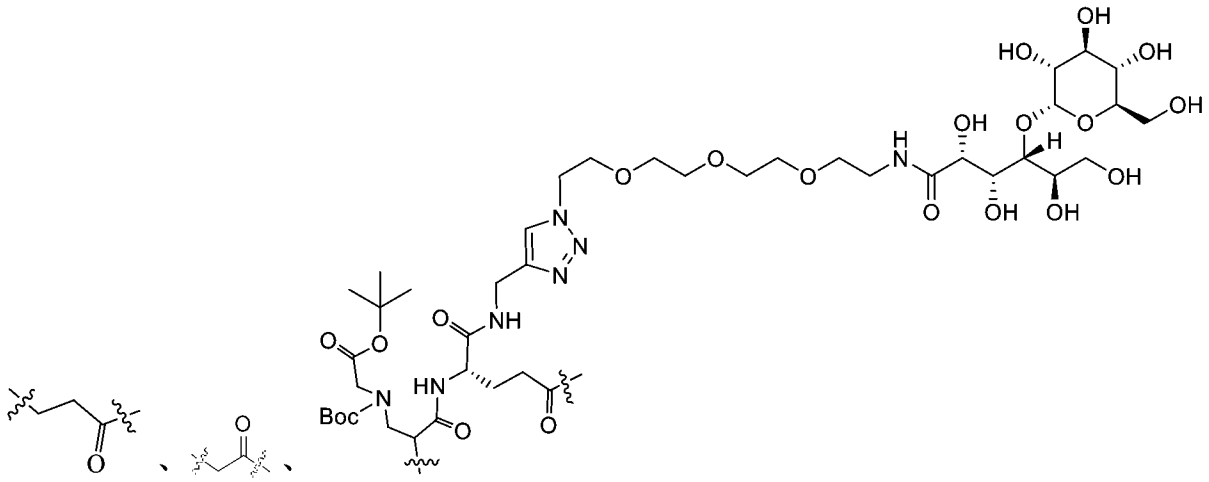
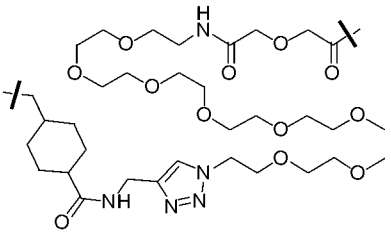
【0067】 在一些實施方案中，L_1為L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}，且L_{14}與D_1相連接，L_{11}與Ab相連接(優選地，L_{11}透過巰基偶聯至Ab上)，

L_{11}選自 、，且N端與L_{12}相連接，

L_{12}選自：


、

、


、

、

、

、

、

、

、



，且羰基端與L_{13}或L_{14}相連接；

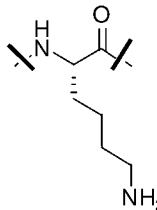
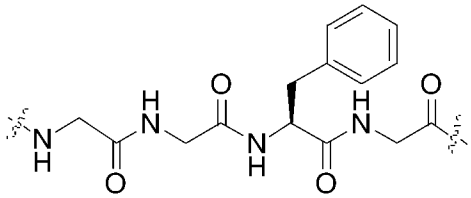
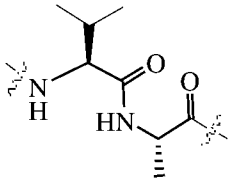
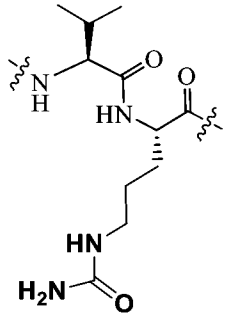
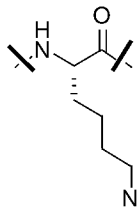
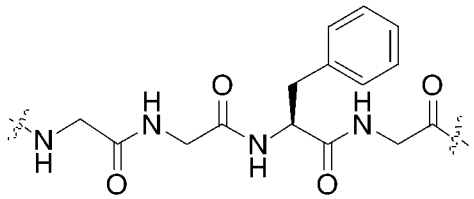
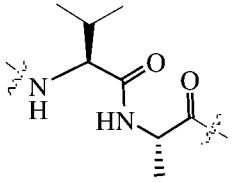
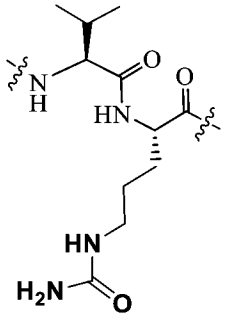
L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接；

L_{14}選自，且胺基端與L_{13}或L_{12}相連接，羰基端或碳端與D_1相連接。

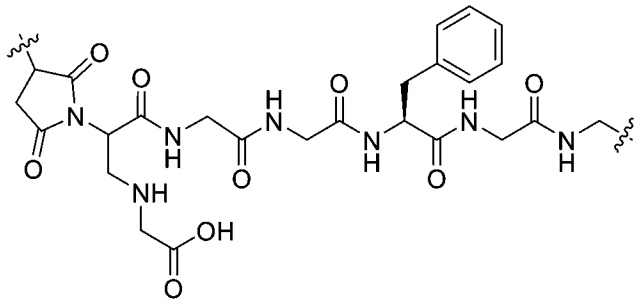
【0068】 在一些實施方案中，L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、

絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、瓜胺酸、離胺酸。

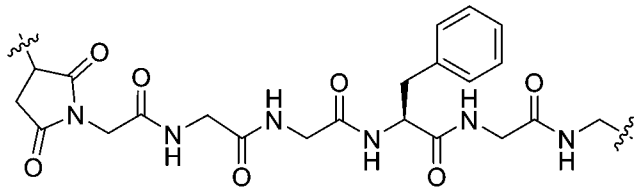
【0069】 在一些實施方案中，L_{13}選自直接鍵、離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且L_{13}選自離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)時，羰基端與L_{14}相連接。

【0070】 在一些實施方案中，L_{13}選自直接鍵、、、、，且L_{13}選自、、、時，羰基端與L_{14}相連接。

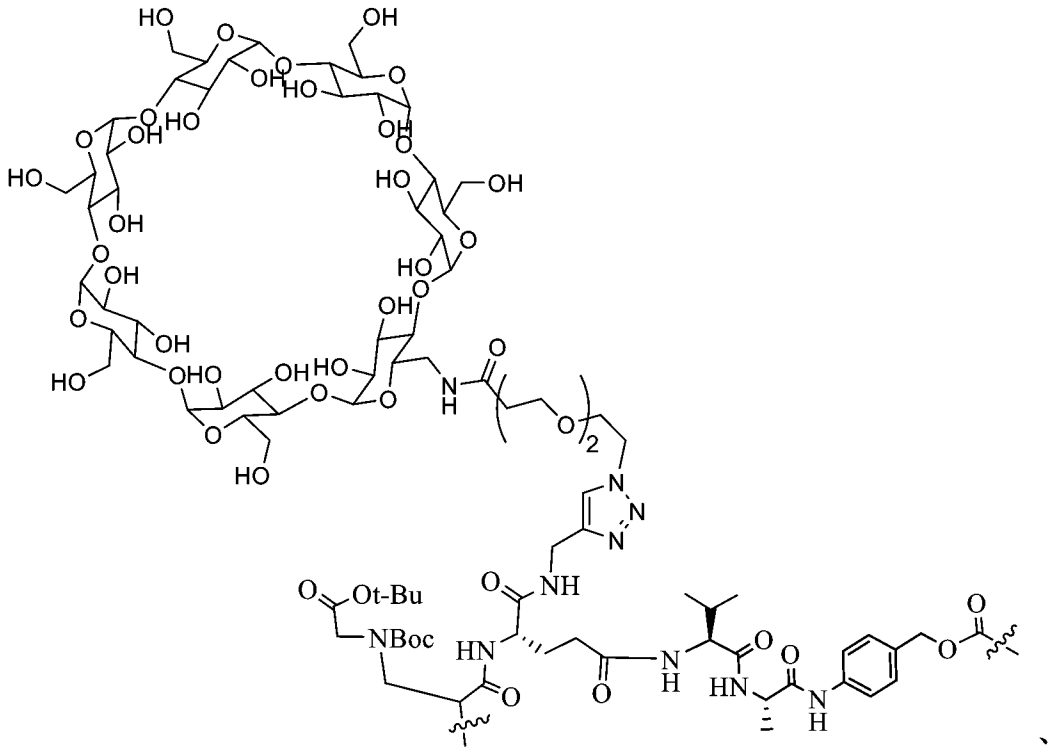
【0071】 在一些實施方案中，L_1選自：



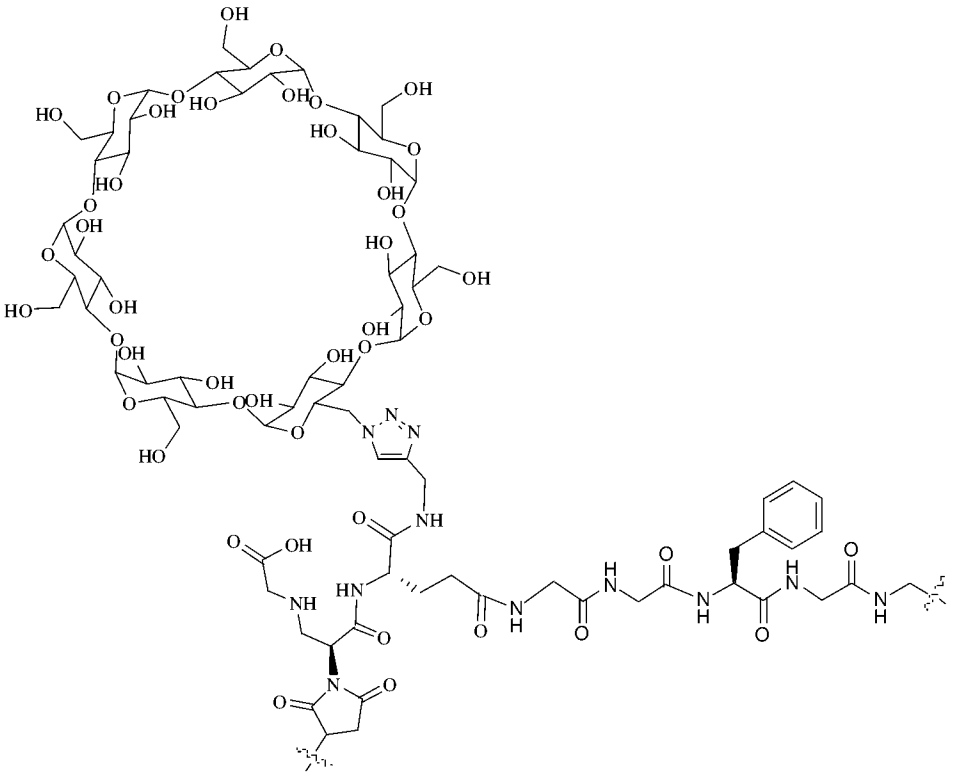
、

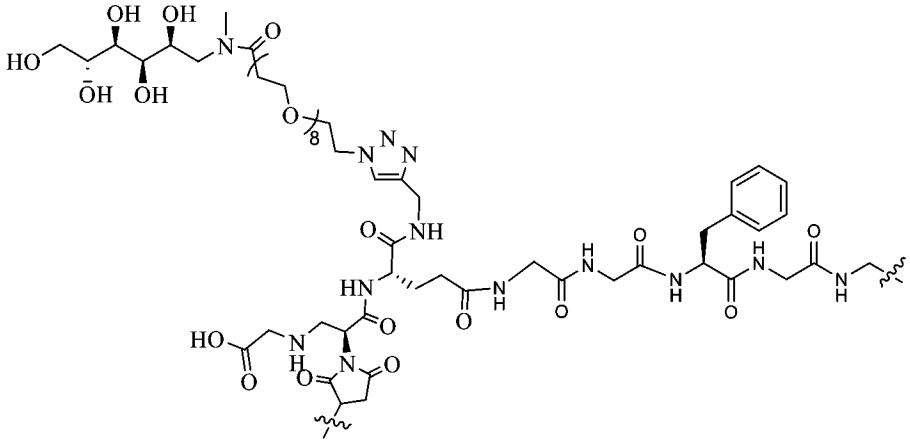


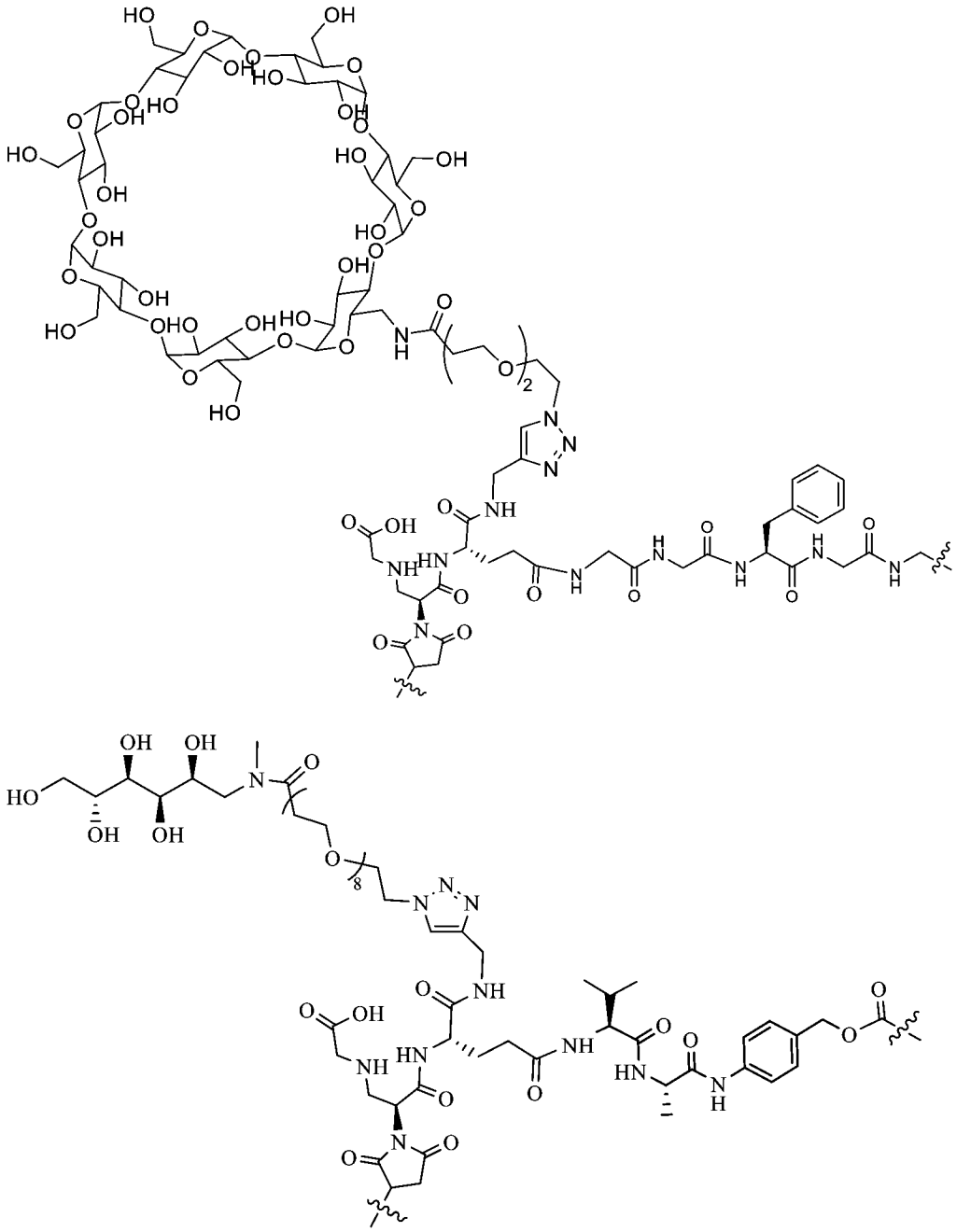
、

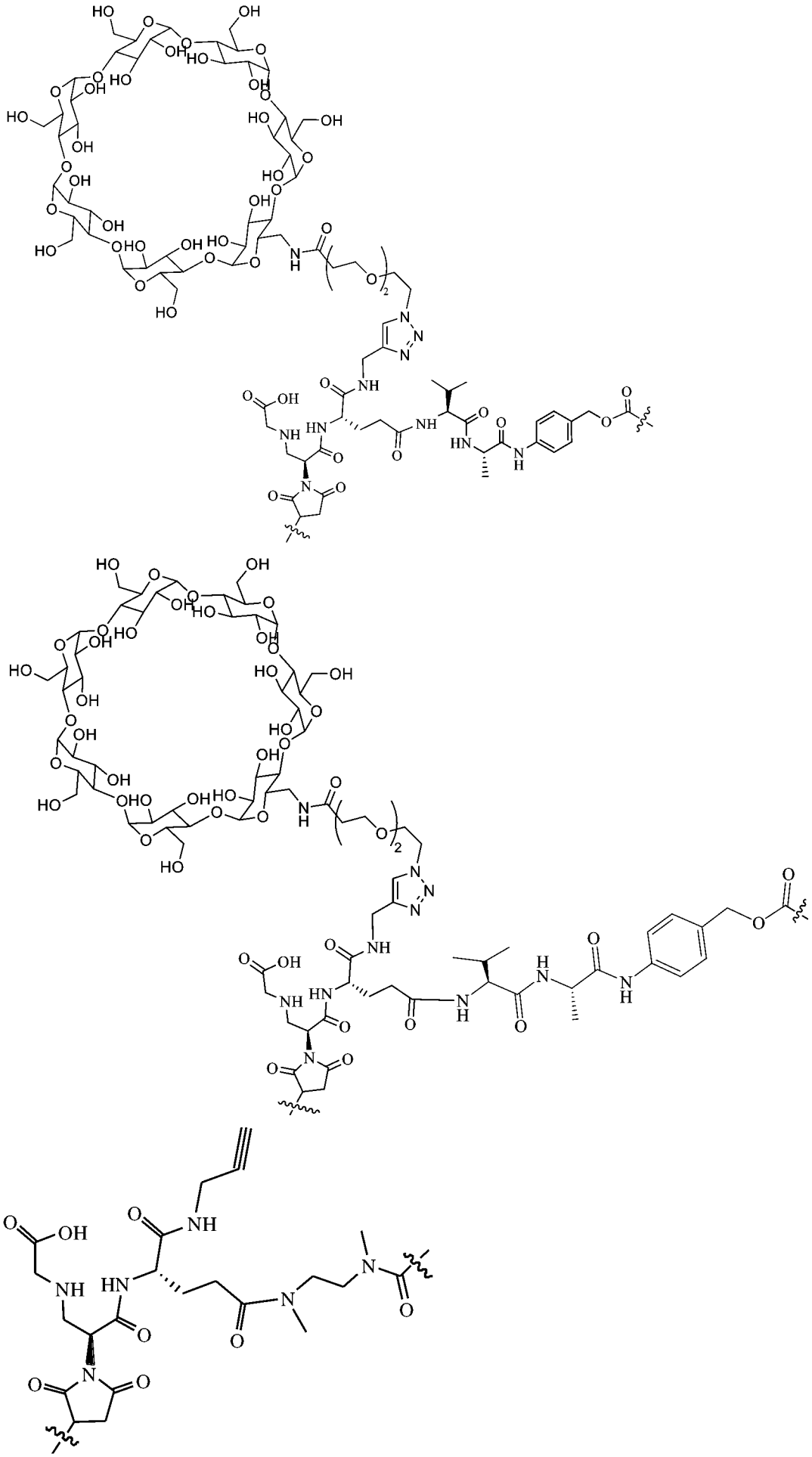


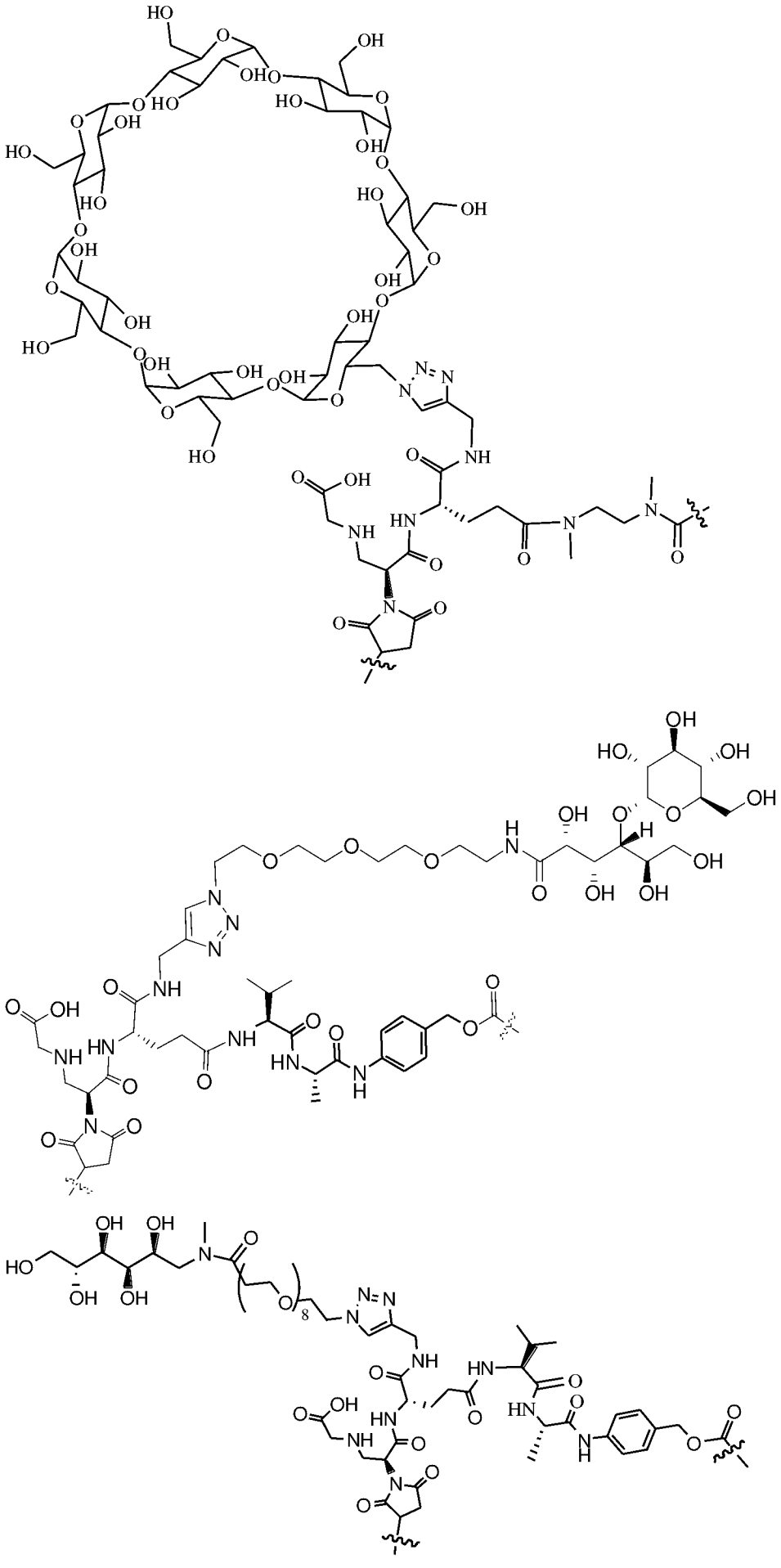
、

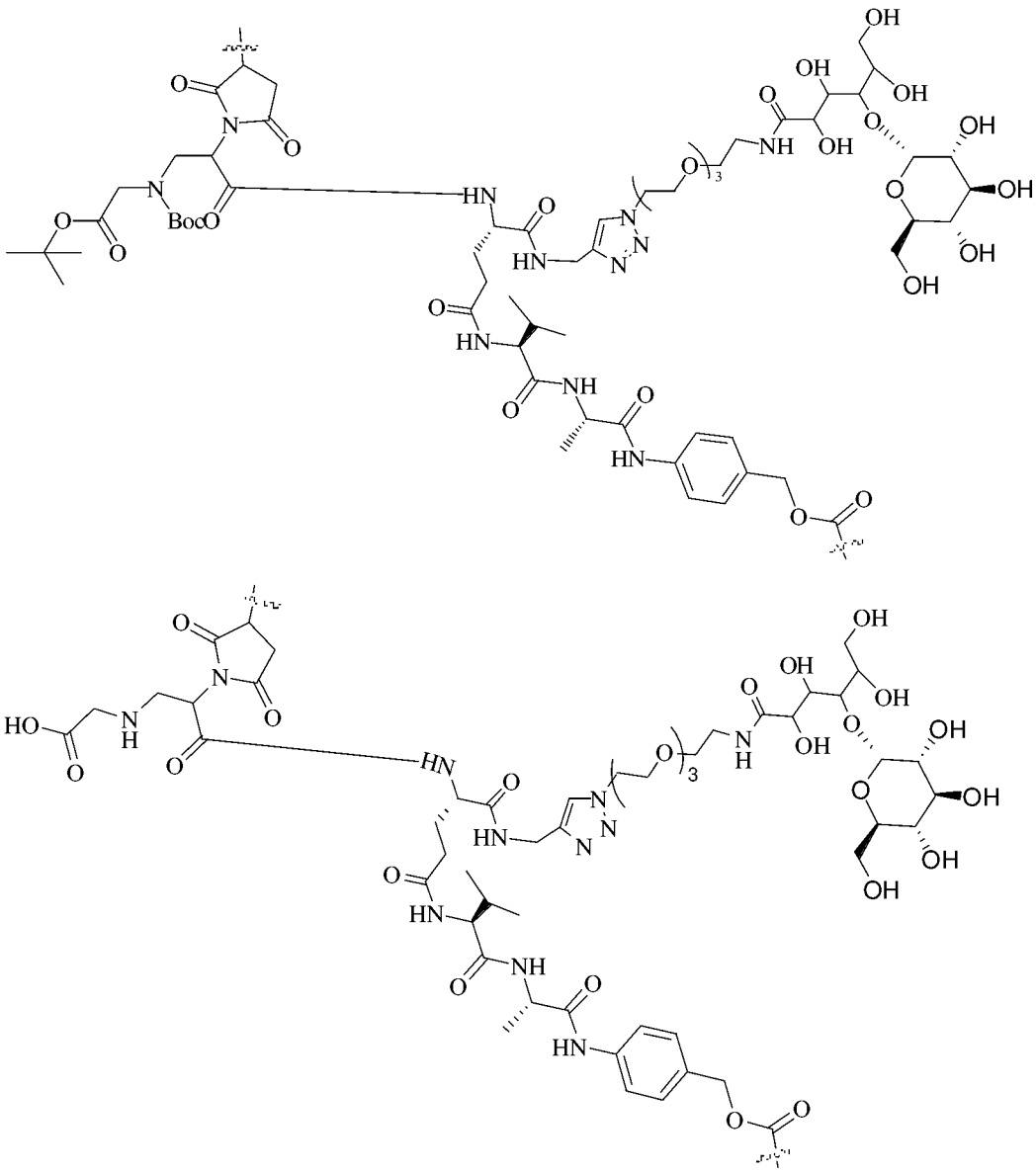


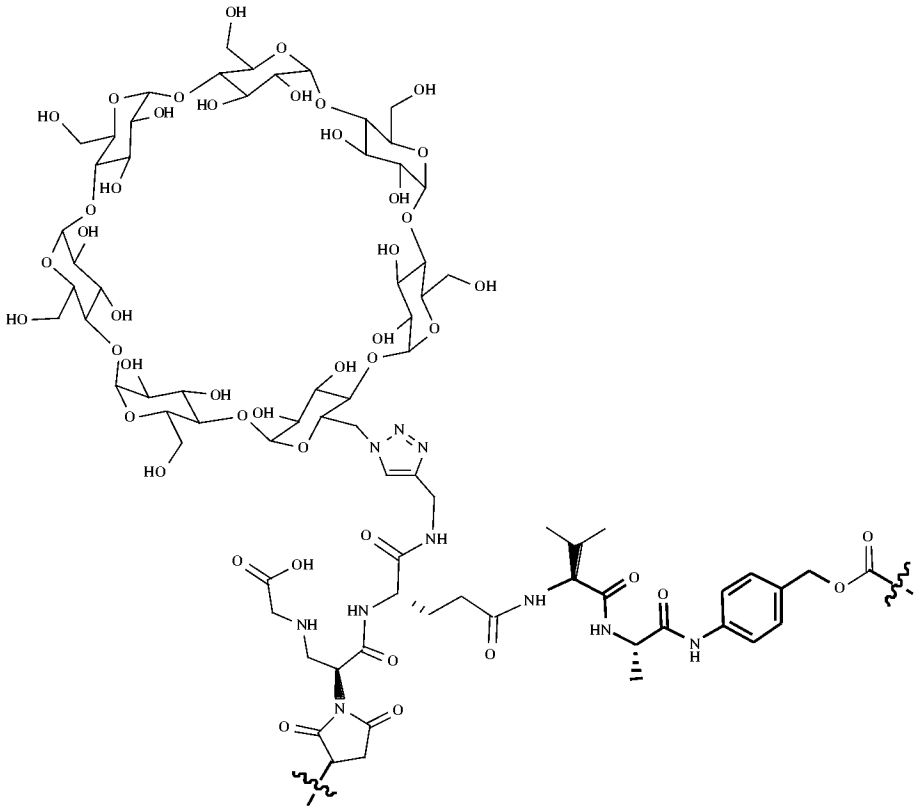


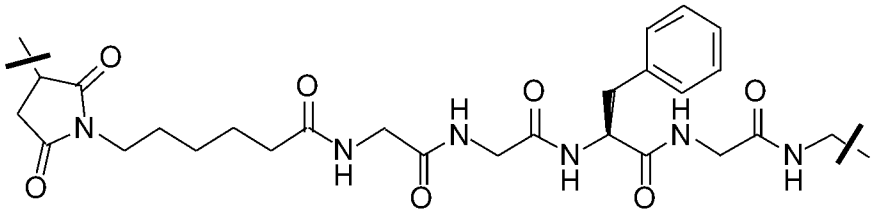


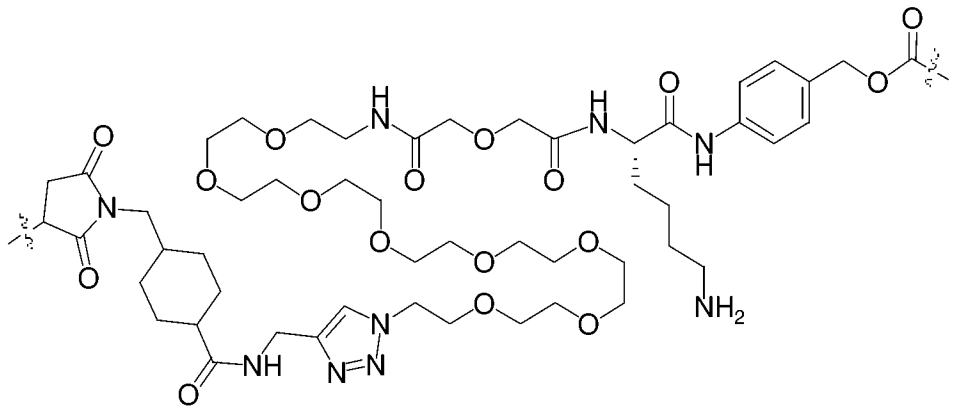


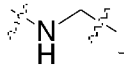




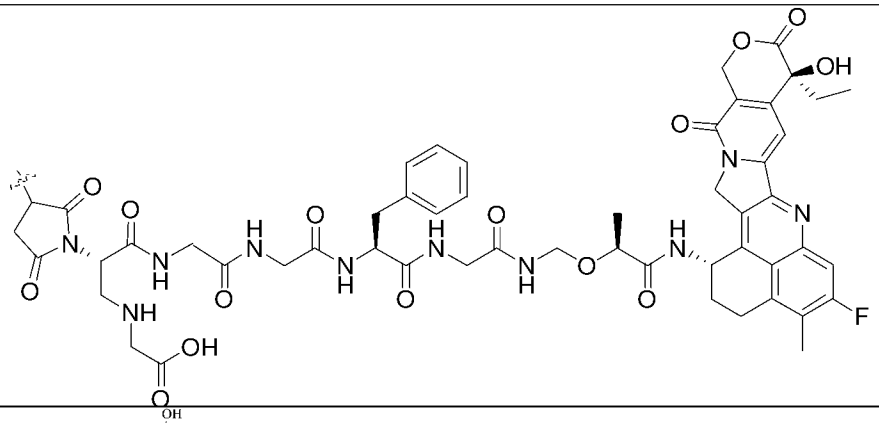
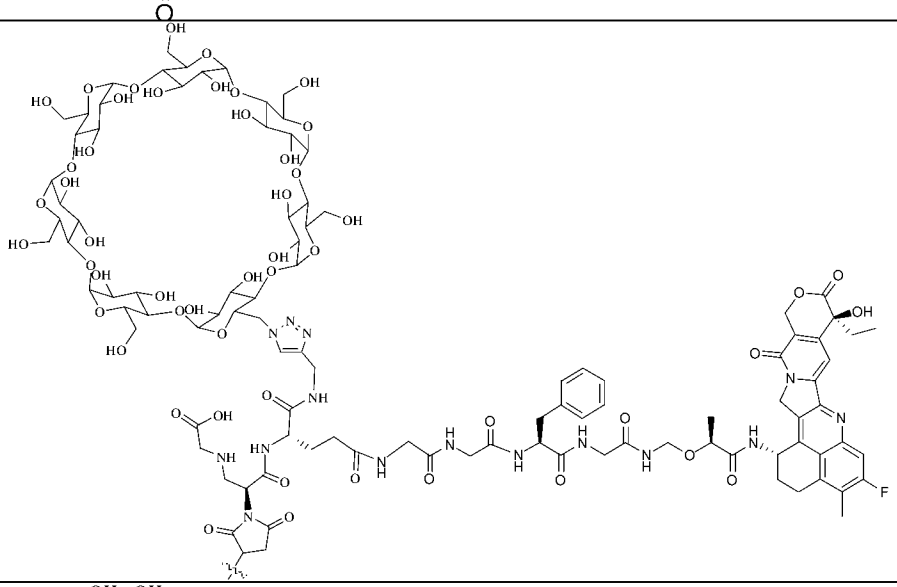
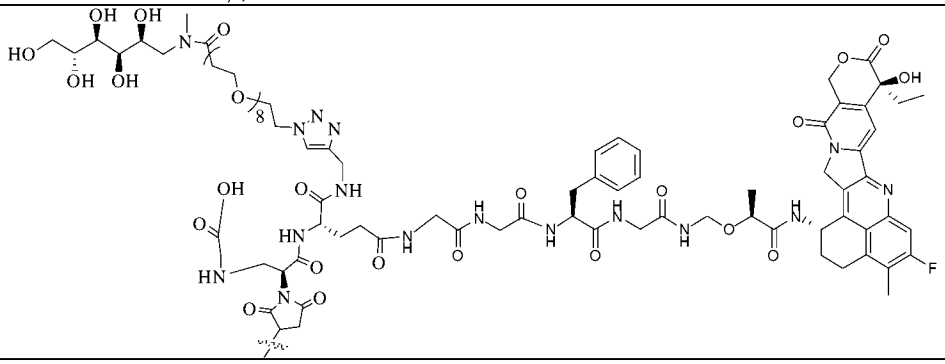
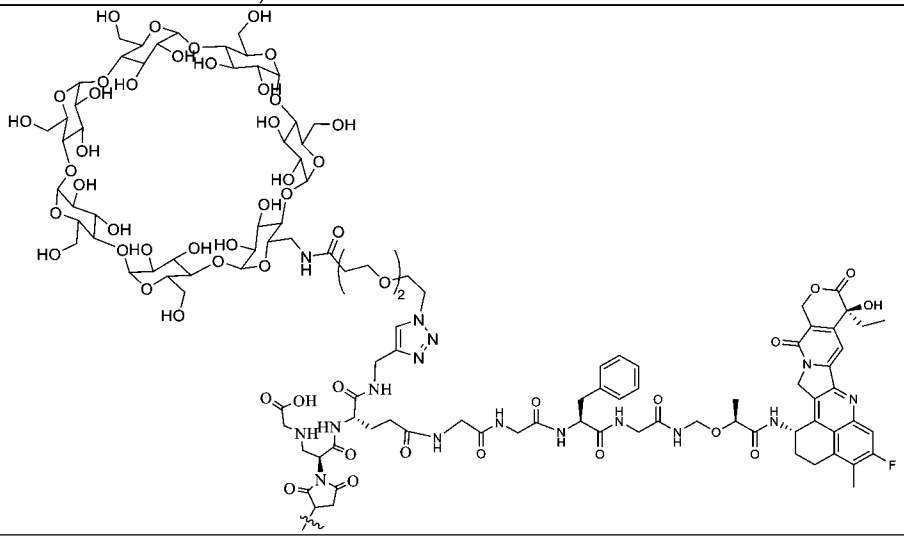


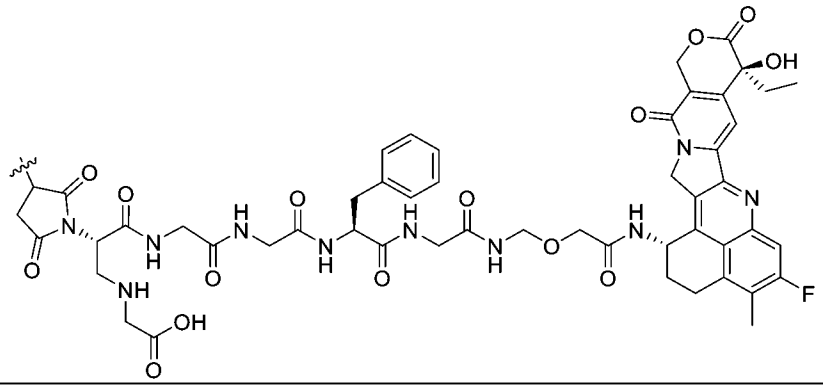
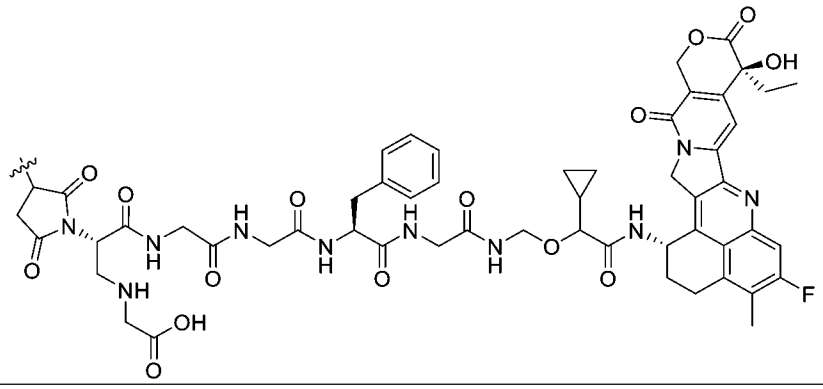
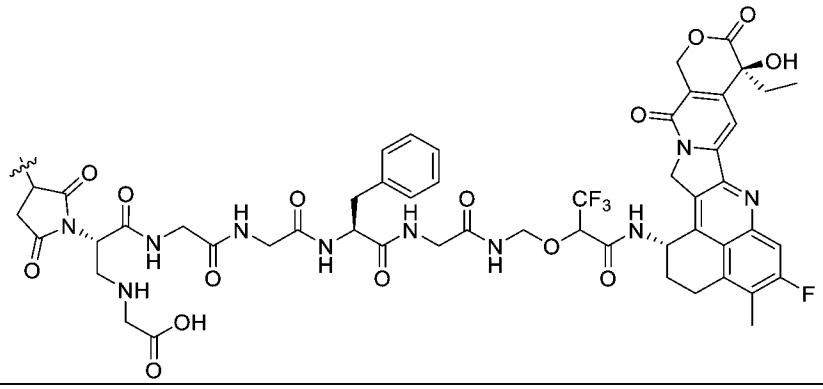
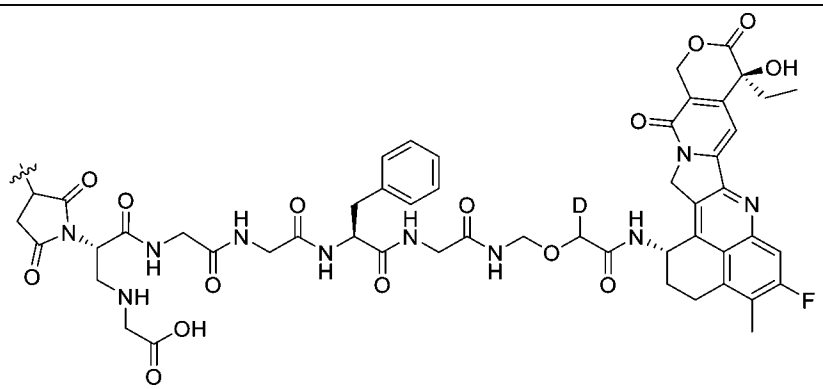
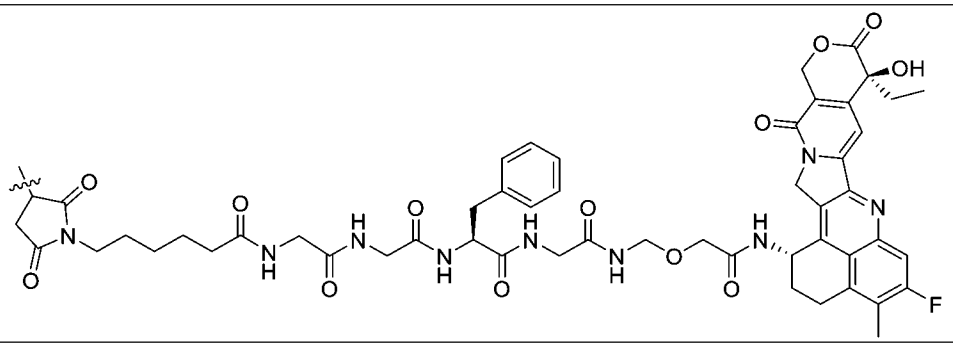


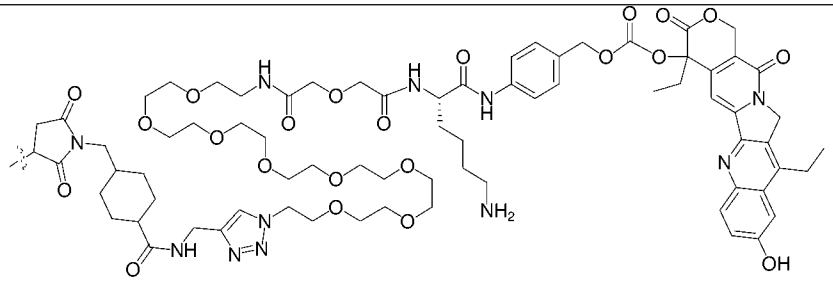
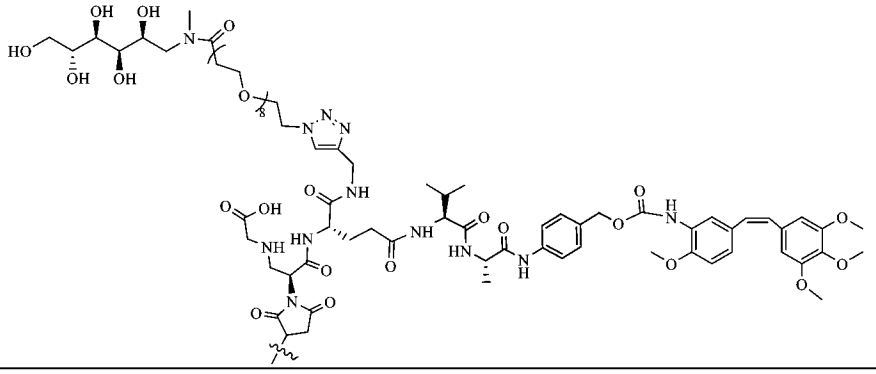
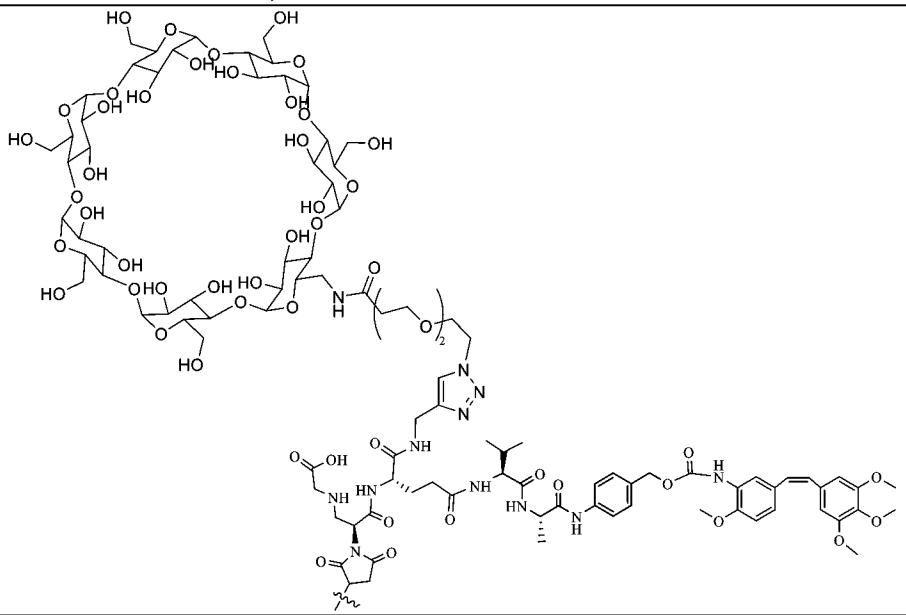
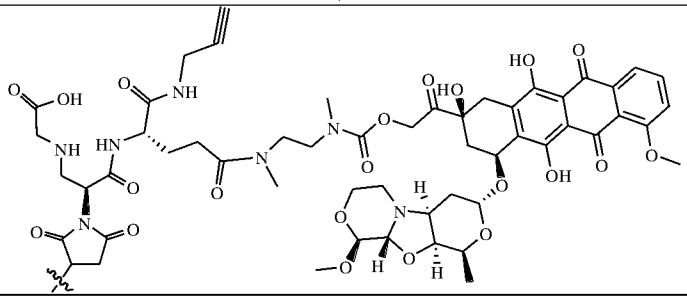


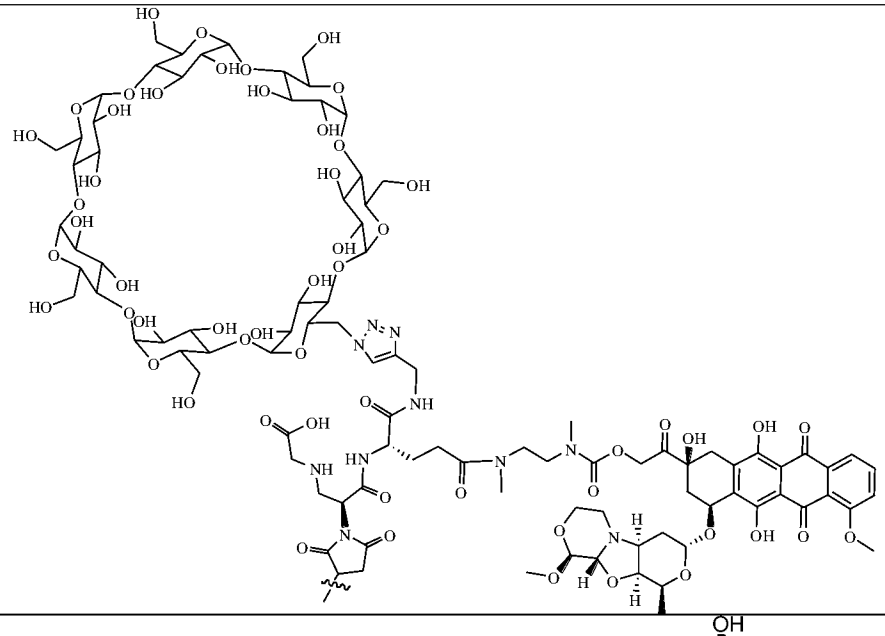
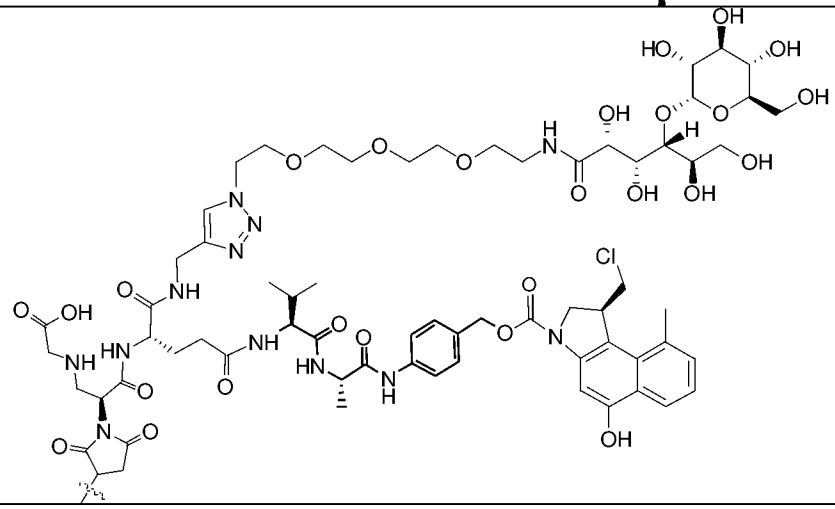
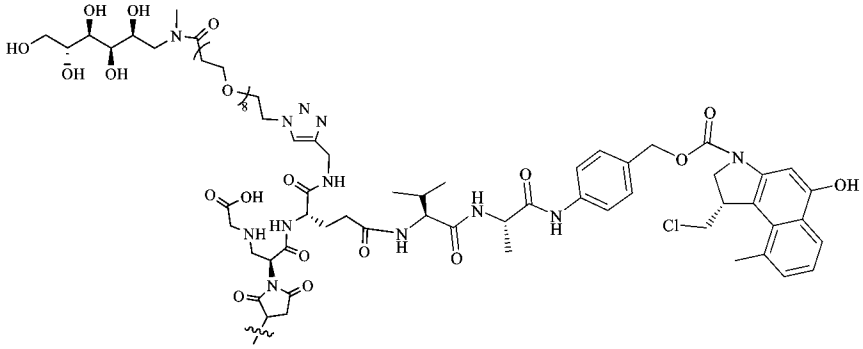
且羰基端或含一端的碳端與D_1相連接。

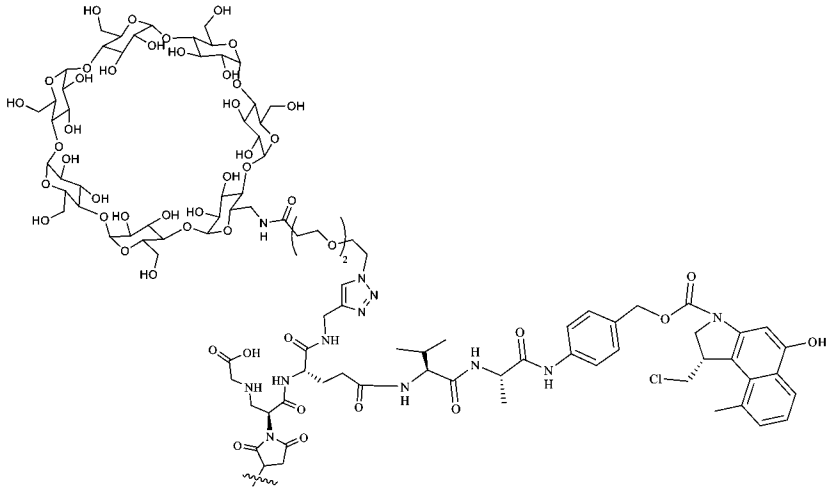
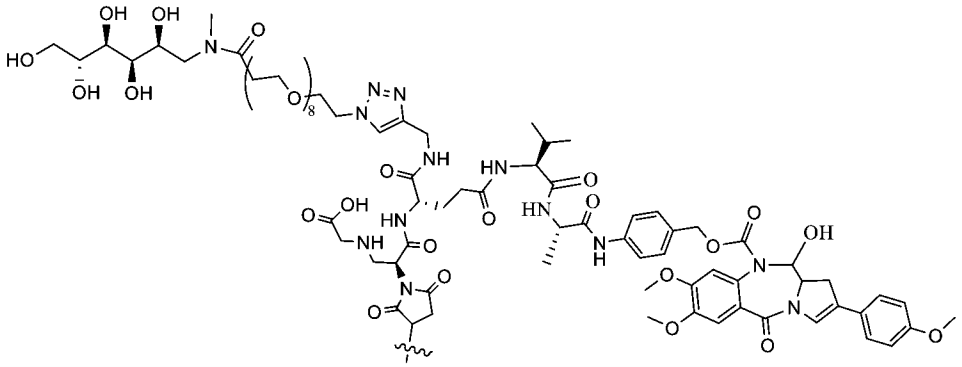
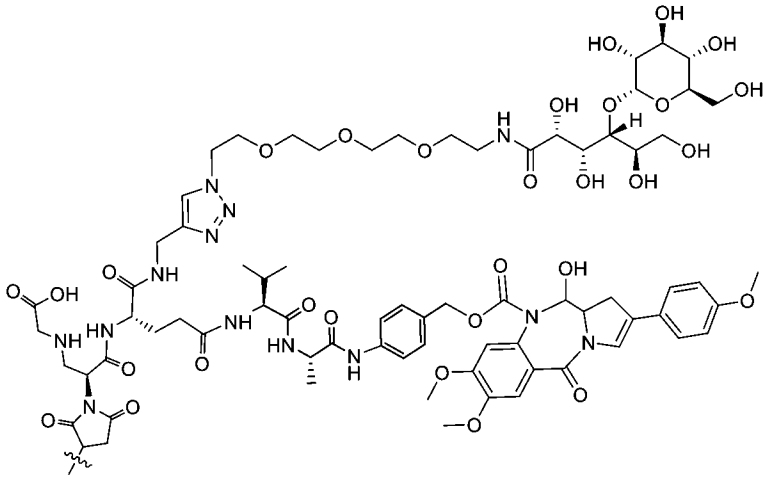
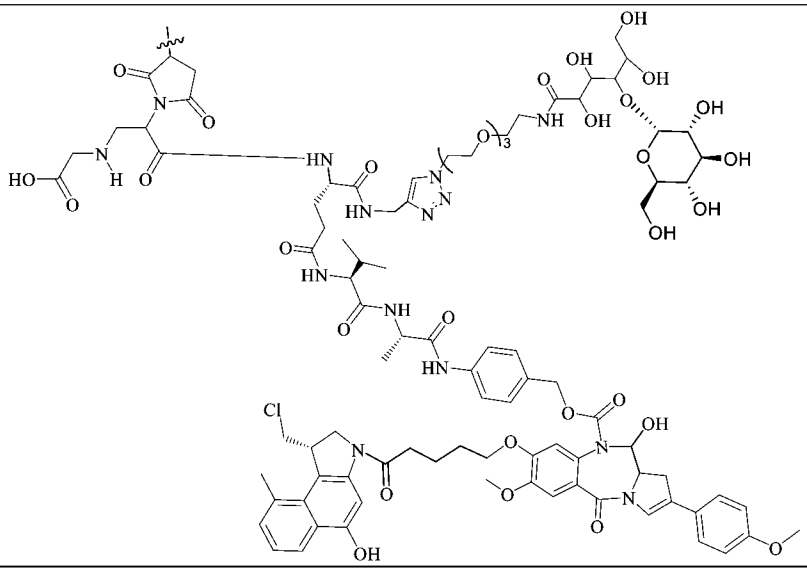
【0072】 在一些實施方案中，D_1-L_1-選自：

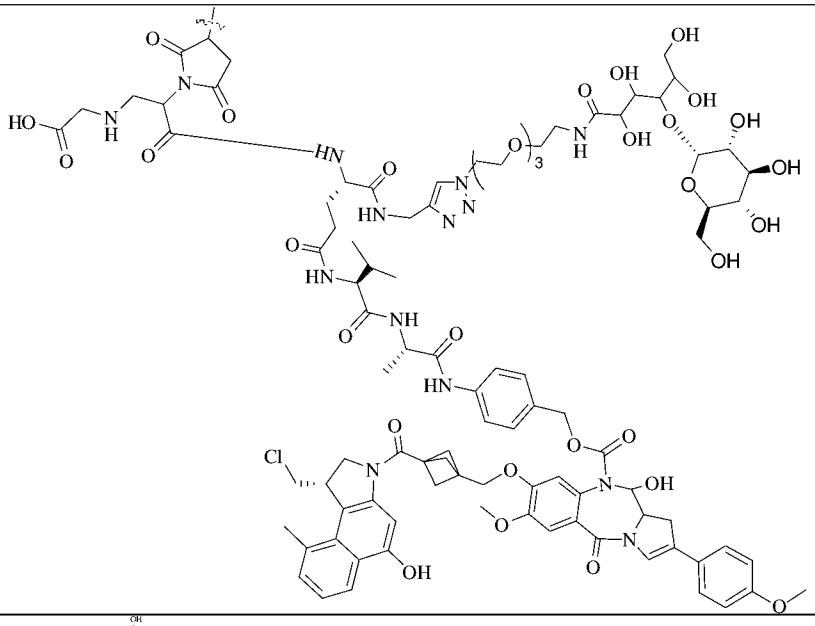
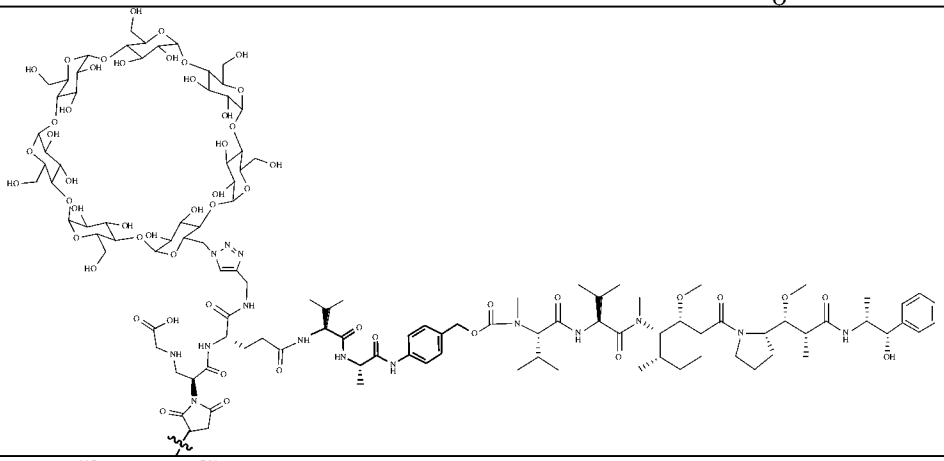
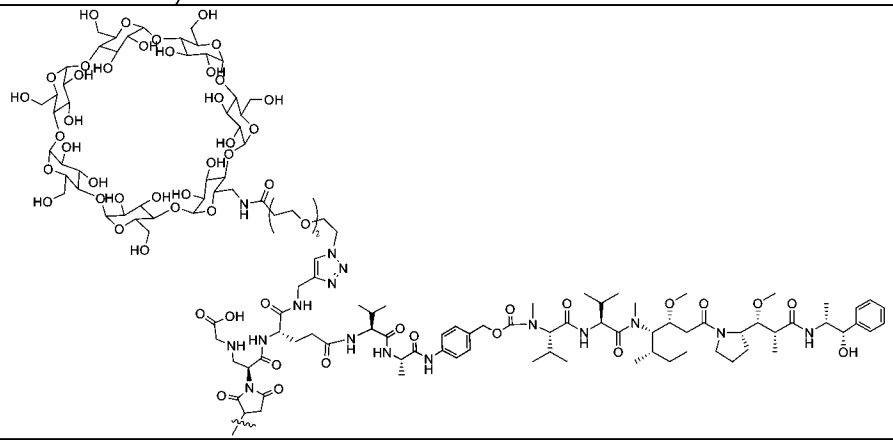
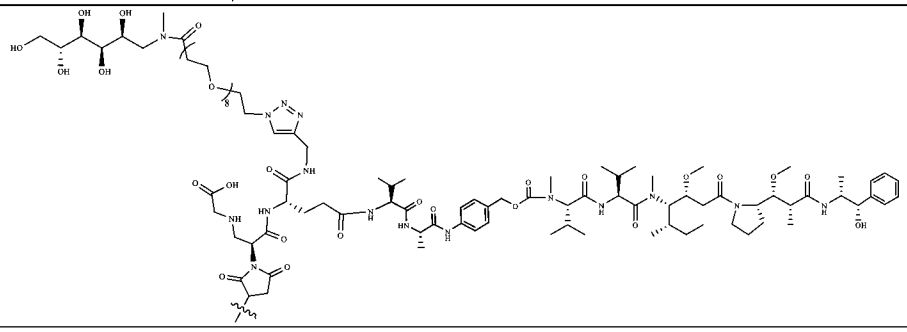
Ex01	
Ex02	
Ex03	
Ex04	

Ex05	
Ex06	
Ex07	
Ex08	
Ex09	

SN01	
PB01	
PB02	
PNU01	

PNU02	
CBI01	
CBI02	

CBI03	
PBD01	
PBD02	
PBD-CBI01	

PBD-CBI02	
M01	
M02	
M03	

。

【0073】 在一些實施方案中，m選自1-10的整數。

【0074】 在一些實施方案中，m選自2-8的整數。

【0075】 在一些實施方案中，m選自2、4、8。

【0076】 在一些實施方案中，n選自1-10的整數。

【0077】 在一些實施方案中，n選自2-8的整數。

【0078】 在一些實施方案中，n選自2、4、8。

【0079】 在一些實施方案中，Ab為選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、全人源抗體、抗體片段、雙特異性抗體及多特異性抗體。

【0080】 在一些實施方案中，Ab透過其半胱胺酸巯基(-SH)與連接單元形成連接鍵。

【0081】 在一些實施方案中，Ab為抗體，所述抗體為單株抗體，其選自：抗EGFRvIII抗體、抗DLL-3抗體、抗PSMA抗體、抗CD70抗體、抗MUC16抗體、抗ENPP3抗體、抗TDGF1抗體、抗ETBR抗體、抗MSLN抗體、抗TIM-1抗體、抗LRRC15抗體、抗LIV-1抗體、抗CanAg/AFP抗體、抗cladin 18.2抗體、抗Mesothelin抗體、抗HER2(ErbB2)抗體、抗EGFR抗體、抗c-MET抗體、抗SLITRK6抗體、抗KIT/CD117抗體、抗STEAP1抗體、抗SLAMF7/CS1抗體、抗NaPi2B/SLC34A2抗體、抗GPNMB抗體、抗HER3(ErbB3)抗體、抗MUC1/CD227抗體、抗AXL抗體、抗CD166抗體、抗B7-

H3(CD276)抗體、抗PTK7/CCK4抗體、抗PRLR抗體、抗EFNA4抗體、抗5T4抗體、抗NOTCH3抗體、抗Nectin 4抗體、抗TROP-2抗體、抗CD142抗體、抗CA6抗體、抗GPR20抗體、抗CD174抗體、抗CD71抗體、抗EphA2抗體、抗LYPD3抗體、抗FGFR2抗體、抗FGFR3抗體、抗FRα抗體、抗CEACAMs抗體、抗GCC抗體、抗Integrin Av抗體、抗CAIX抗體、抗P-cadherin抗體、抗GD3抗體、抗Cadherin 6抗體、抗LAMP1抗體、抗FLT3抗體、抗BCMA抗體、抗CD79b抗體、抗CD19抗體、抗CD33抗體、抗CD56抗體、抗CD74抗體、抗CD22抗體、抗CD30抗體、抗CD37抗體、抗CD47抗體、抗CD138抗體、抗CD352抗體、抗CD25抗體或抗CD123抗體。

【0082】 在一些實施方案中，Ab為抗體，選自抗CD33抗體ANTI-CD33、抗Trop2抗體ANTI-Trop2-1、抗Trop2抗體ANTI-Trop2-2、抗HER2抗體Trastuzumab(Tras)、抗HER2抗體Tras-016，相關序列如下：

【0083】 抗CD33抗體ANTI-CD33的序列

>輕鏈-LC

DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLLMYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE

SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVCTKSFNRGEC(SEQ ID NO:1)

>重鏈-HC

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAP
GQSLEWIGYIYPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYM
ELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID
NO:2)

【0084】 抗Trop2抗體ANTI-Trop2-1的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPG
KVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA
TYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC(SEQ ID NO:3)

>重鏈-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQA
PEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAY
MELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SE
Q ID NO:4)

【0085】 抗Trop2抗體ANTI-Trop2-2的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPG
KVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA
TYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTK
SFNRGEC(SEQ ID NO:5)

>重鏈-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQA
PEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAY
MELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SE
Q ID NO:6)

【0086】 抗HER2抗體Trastuzumab(Tras)的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG
KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC(SEQ ID NO:7)

>重鏈-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ

MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(
SEQ ID NO:8)

【0087】 抗HER2抗體Tras-016的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG
KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCT
KSFNRGEC(SEQ ID NO:9)

>重鏈-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ
MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(
SEQ ID NO:10)

【0088】 在一些實施方案中，D_1-L_1-和D_2-L_2-均透過巰基偶聯至Ab上。

【0089】 在一些實施方案中，所述巰基的來源選自：所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基、定點突變所述標靶部分上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巰基。

【0090】 在一些實施方案中，D_1-L_1-和D_2-L_2-分別透過不同來源的巰基偶聯至Ab上。

【0091】 在一些實施方案中，D_1-L_1-和D_2-L_2-中，任意一個透過所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基偶聯至Ab上，另一個透過定點突變所述標靶部分上的部分原

有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巯基、或向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巯基、或向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巯基偶聯至Ab上。

【0092】 在一些實施方案中，所述配體藥物偶聯物選自：

Ab-R01(2)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(2)、

Ab-R01(4)-Ex01(4)、

Ab-R01(4)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(4)、

Ab-R01(2)-Ex02(8)、

Ab-R01(8)-Ex02(2)、

Ab-R01(4)-Ex02(4)、

Ab-R01(2)-Ex03(8)、

Ab-R01(8)-Ex03(2)、

Ab-R01(4)-Ex03(4)、

Ab-R01(2)-Ex04(8)、

Ab-R01(8)-Ex04(2)、

Ab-R01(4)-Ex04(4)、

Ab-R01(2)-Ex05(8)、

Ab-R01(8)-Ex05(2)、

Ab-R01(4)-Ex05(4)、

Ab-R01(2)-Ex06(8)、

Ab-R01(8)-Ex06(2)、

Ab-R01(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(2)-Ex02(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex02(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex02(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex03(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex03(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex03(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex04(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex04(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex04(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex05(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex05(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex05(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex06(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex06(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-PB01(8)、

Ab-R01-1(2)-PB02(8)、

Ab-R01-1(8)-PNU01(2)、

Ab-R01-1(8)-PNU02(2)、

Ab-R01-1(2)- CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI02(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI03(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD02(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI02(8)、

Ab-R01-1(8)-M01(2)、

Ab-R01-1(8)-M02(2)、

Ab-R01-1(8)-M03(2)、

Ab-AT01(2)-Ex01(8)、

Ab-AT02(2)-Ex01(8)、

Ab-AT03(2)-Ex01(8)、

Ab-AT04(2)-Ex01(8)、

Ab-TA01(2)-Ex01(8)、

Ab-VE01(2)-Ex01(8)、

Ab-E01(2)-Ex01(8)、

Ab-RU01(2)-Ex01(8)、

Ab-PA01(2)-Ex01(8)、

Ab-CEP01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM02(2)-Ex01(8)、

Ab-WE01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH02(2)-Ex01(8)、

Ab-CH03(2)-Ex01(8)、

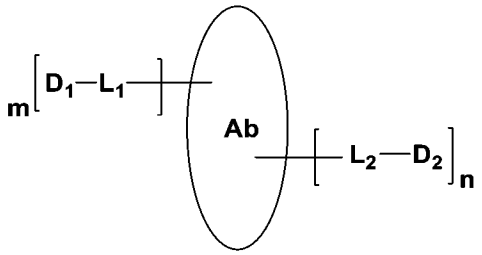
Ab-CH04(2)-Ex01(8)、

Ab-DP01(2)-Ex01(8)、

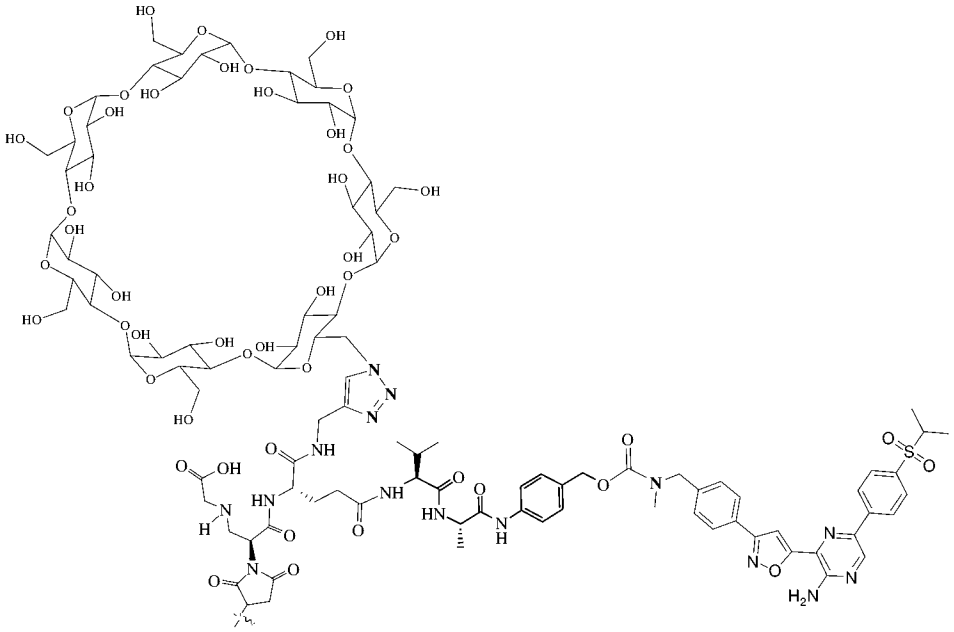
Ab-DP02(2)-Ex01(8)、

Ab-DP03(2)-Ex01(8)。

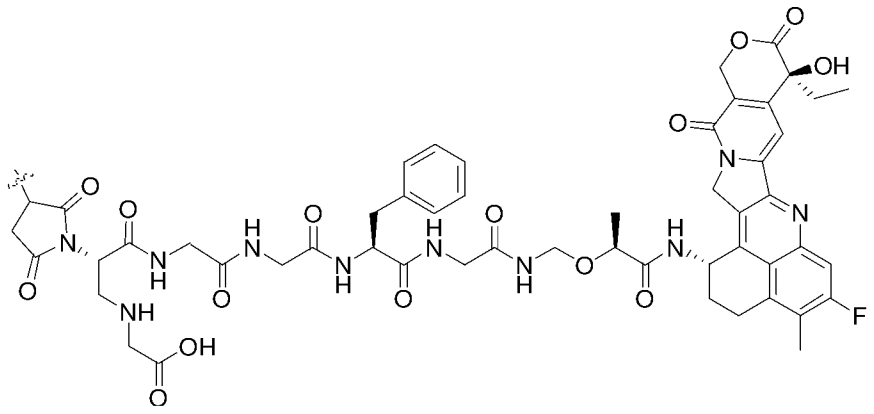
【0093】 對於以上配體藥物偶聯物的結構式的含義，例如Ab-R01(2)-Ex01(8)，其表示，式I所示的配體藥物偶聯物



中 ，D_2-L_2-為R01即

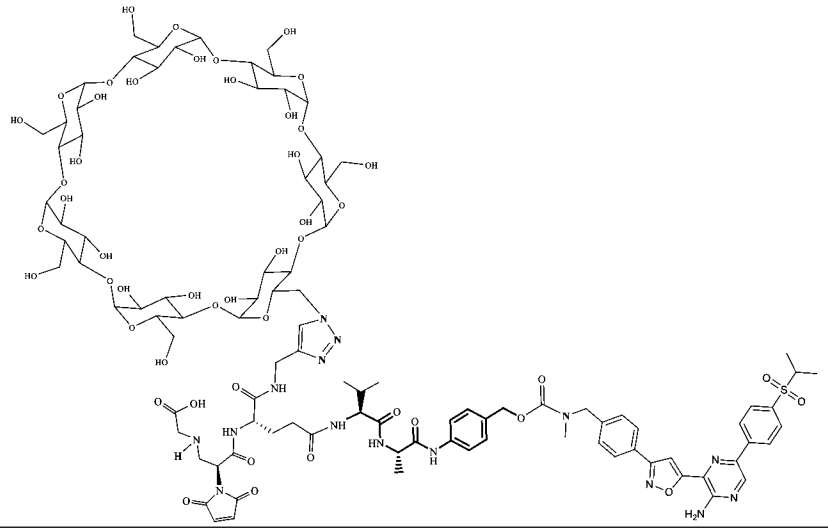
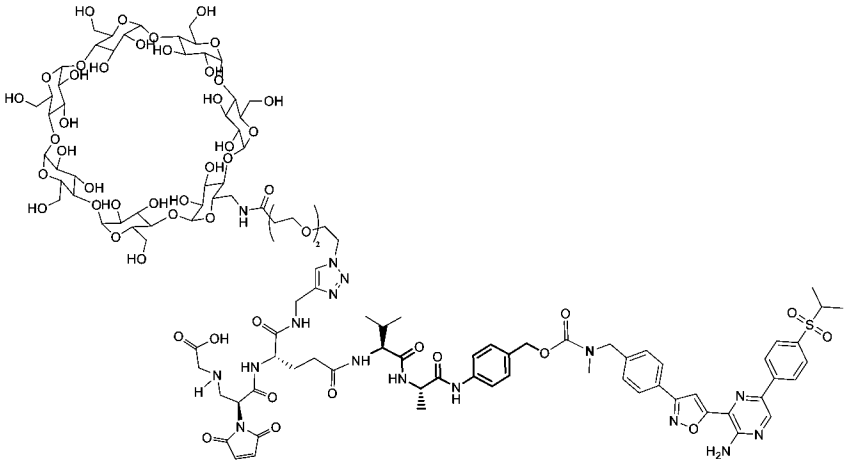
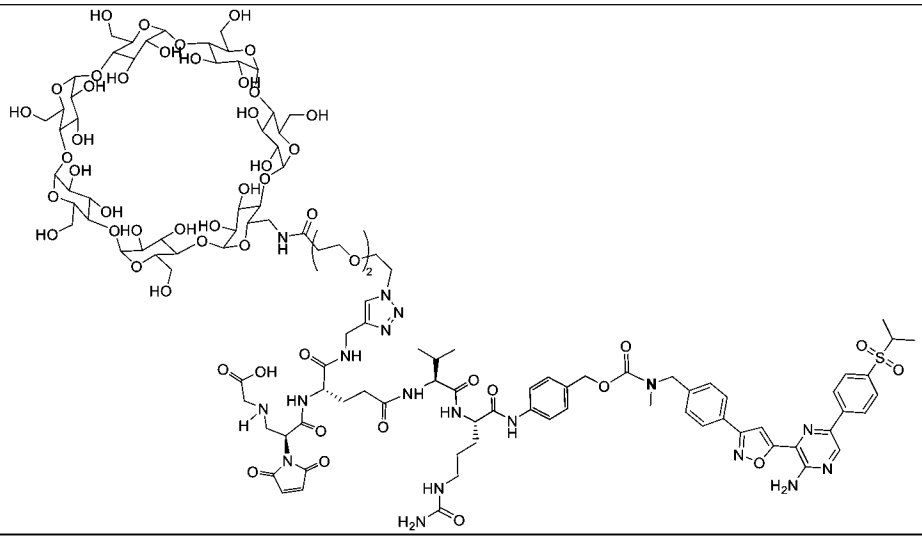


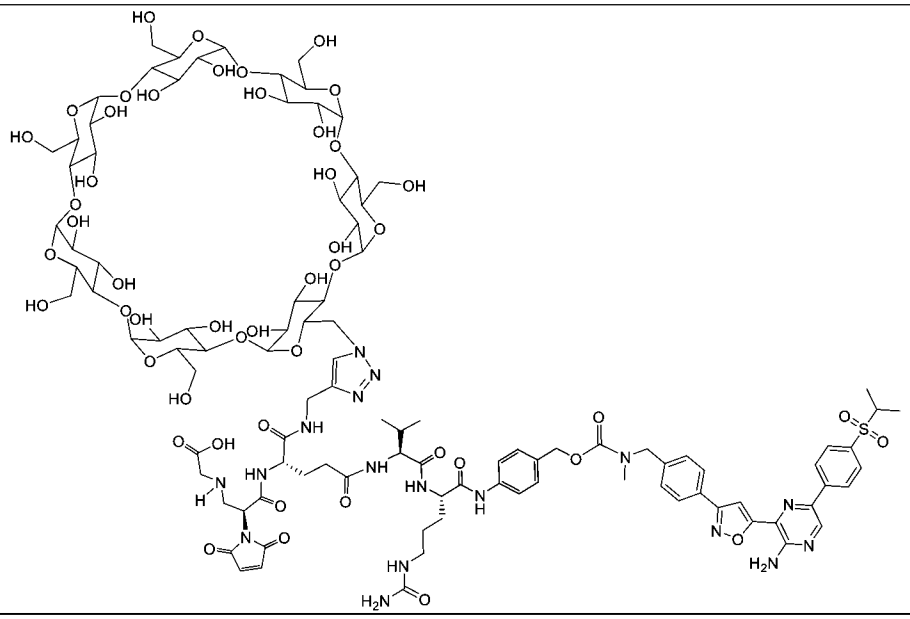
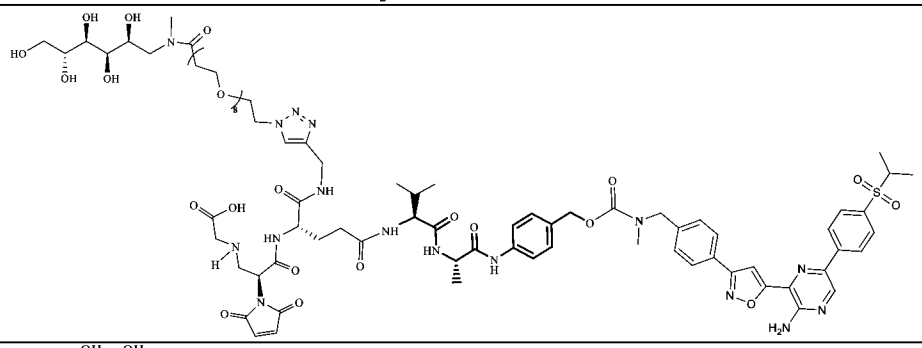
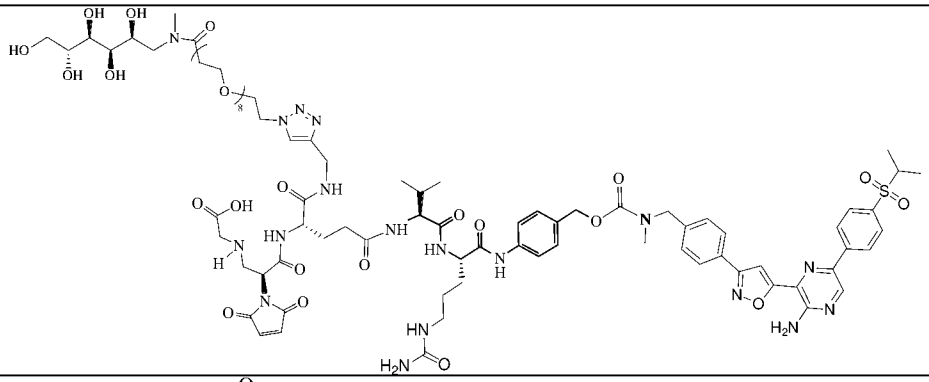
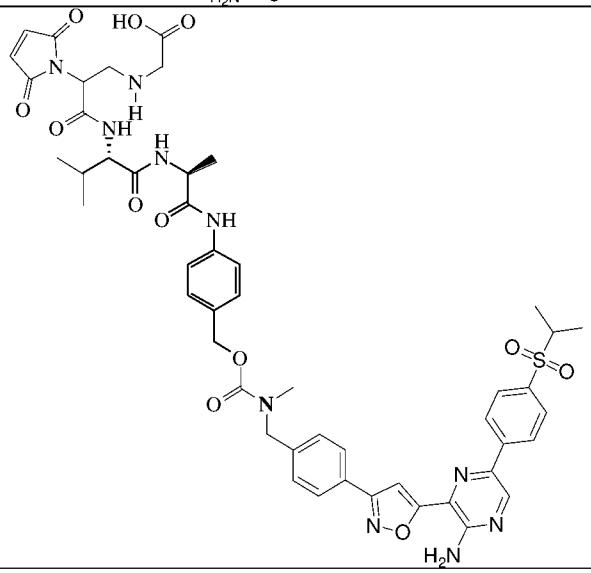
，D_1-L_1-為Ex01

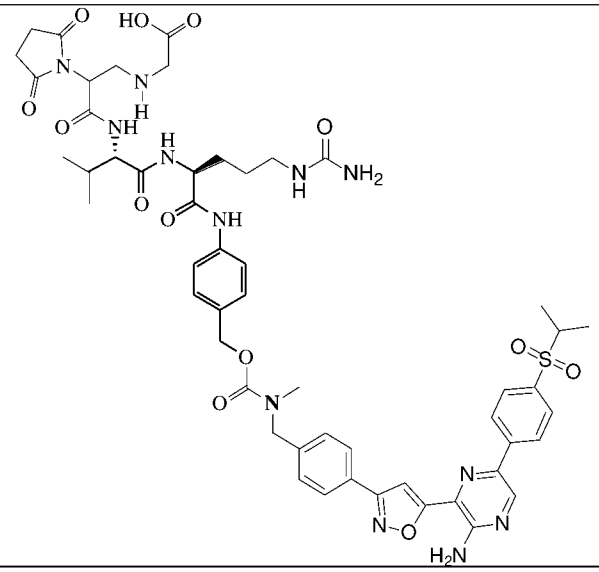
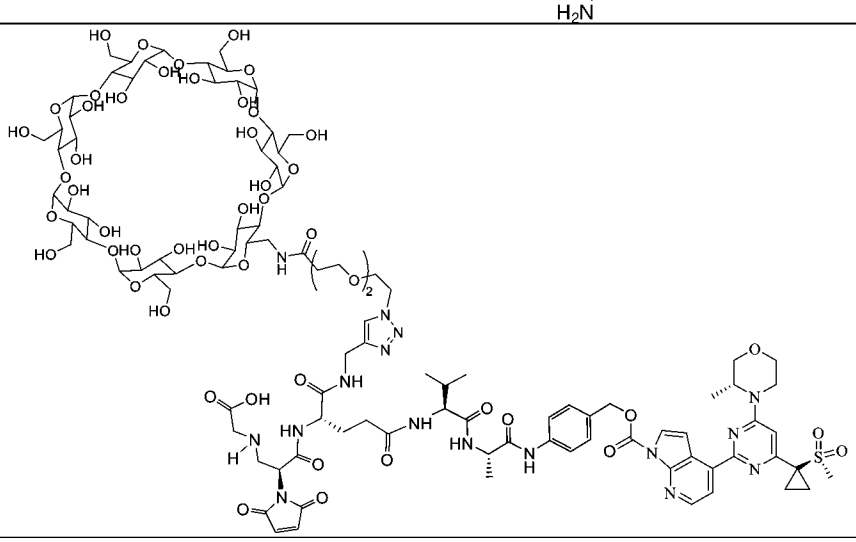
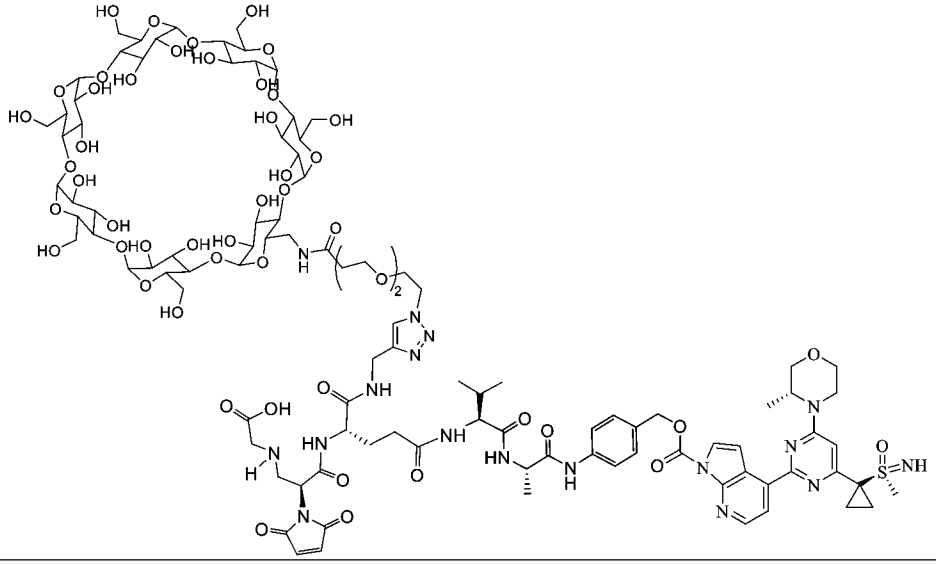


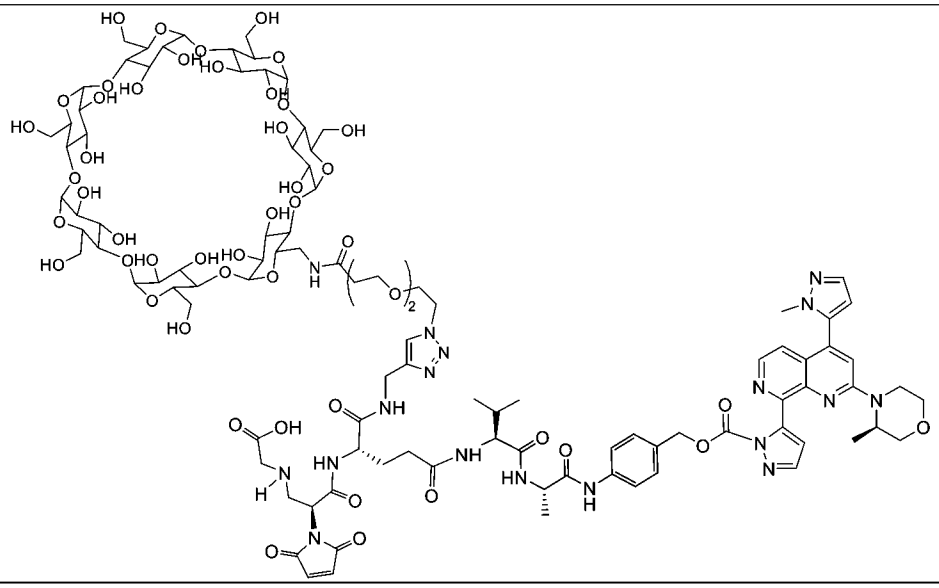
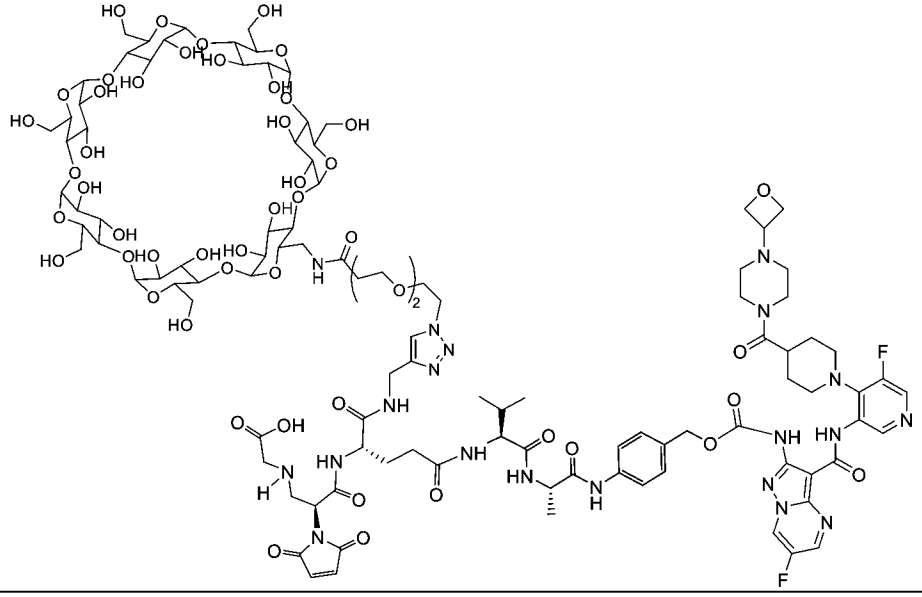
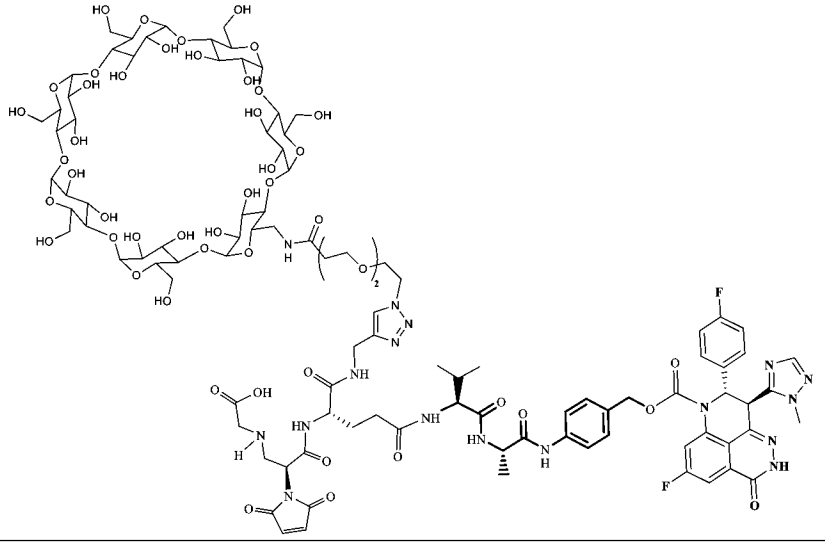
即 ，且偶聯至Ab上的D_1-L_1-的數量為8即m為8，偶聯至Ab上D_2-L_2-的數量為2即n為2。其餘配體藥物偶聯物的結構式的含義參照前述內容進行理解即可。

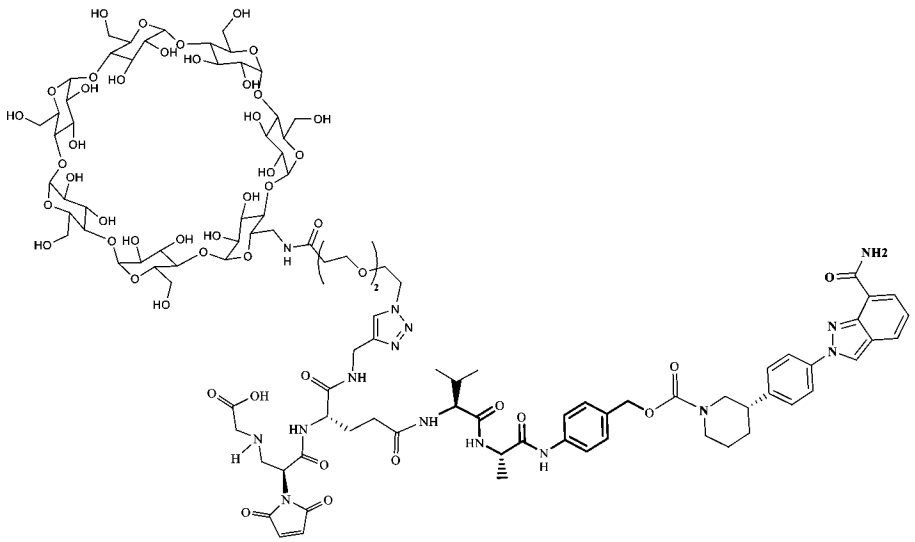
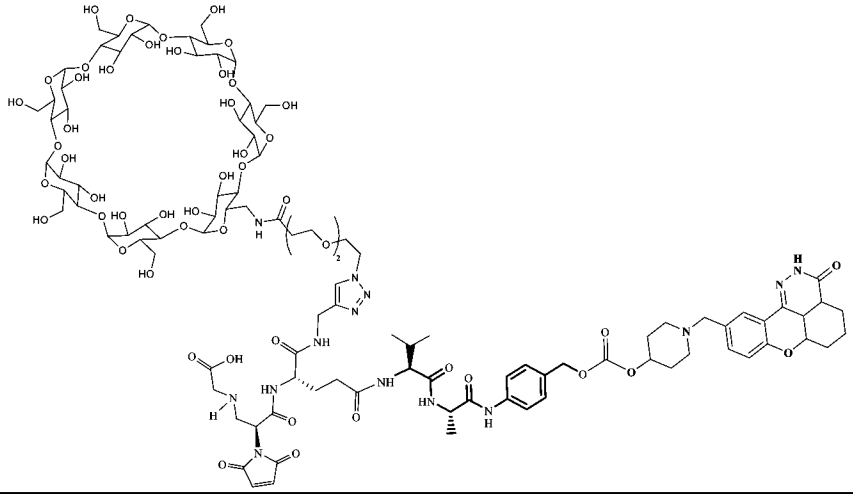
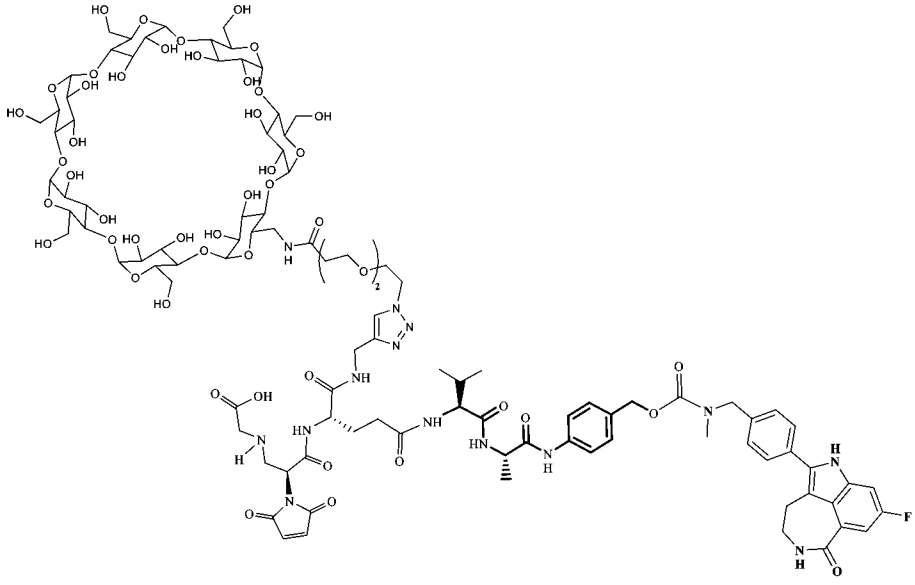
【0094】 在本發明的第二方面，本發明提供了藥物-連接單元偶聯物，或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述藥物-連接單元偶聯物選自以下：

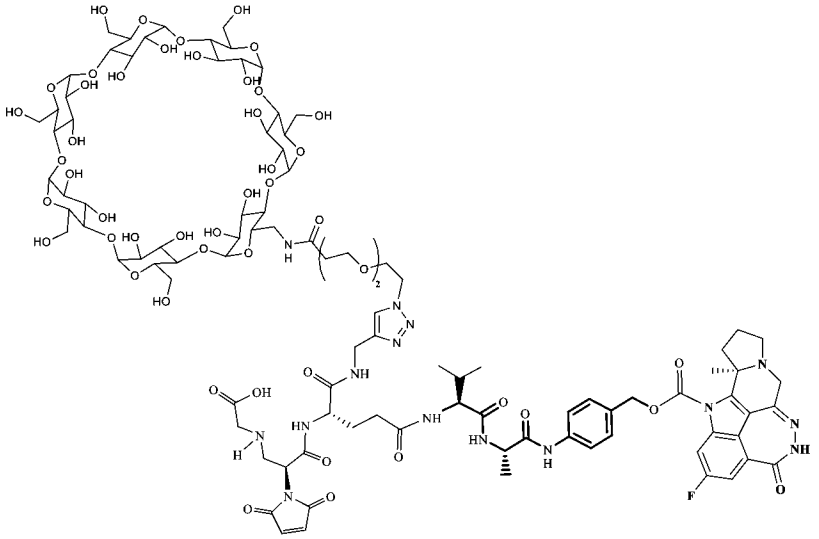
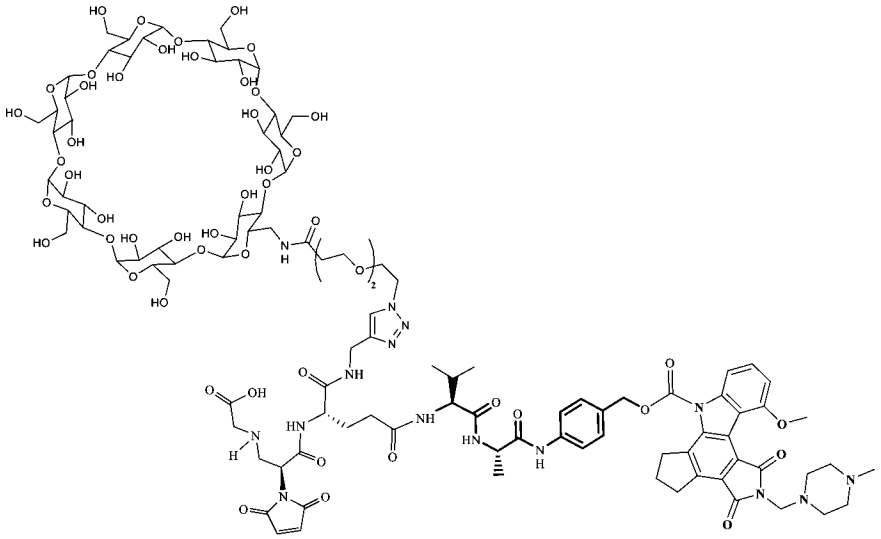
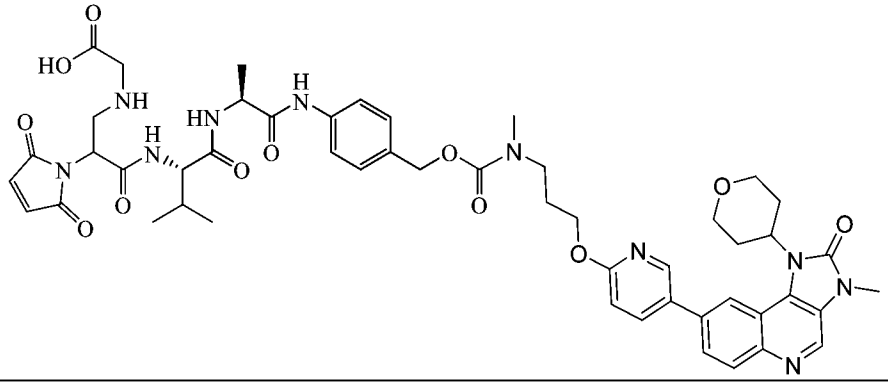
R01’	
R01-1’	
R01-2’	

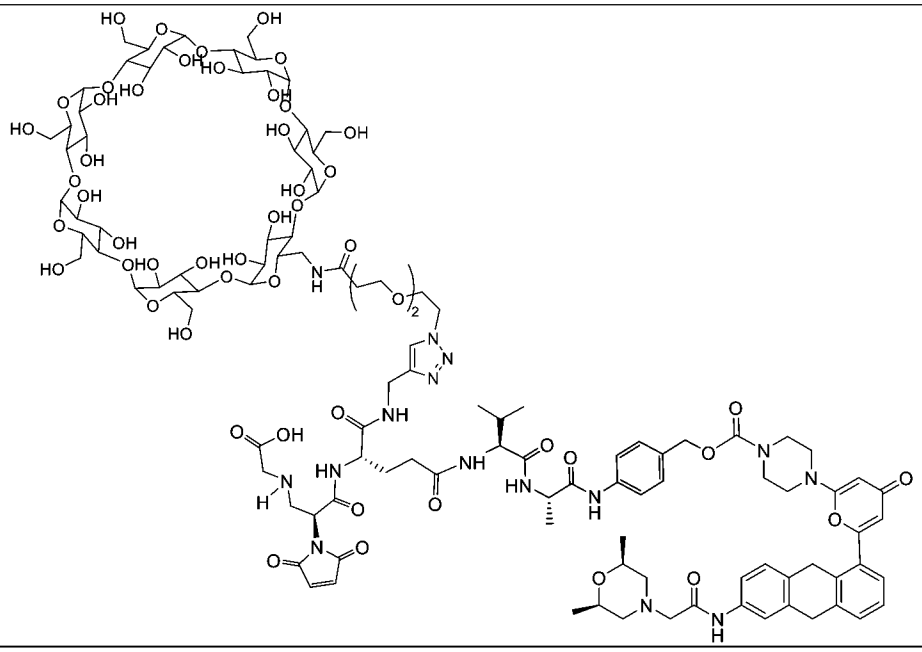
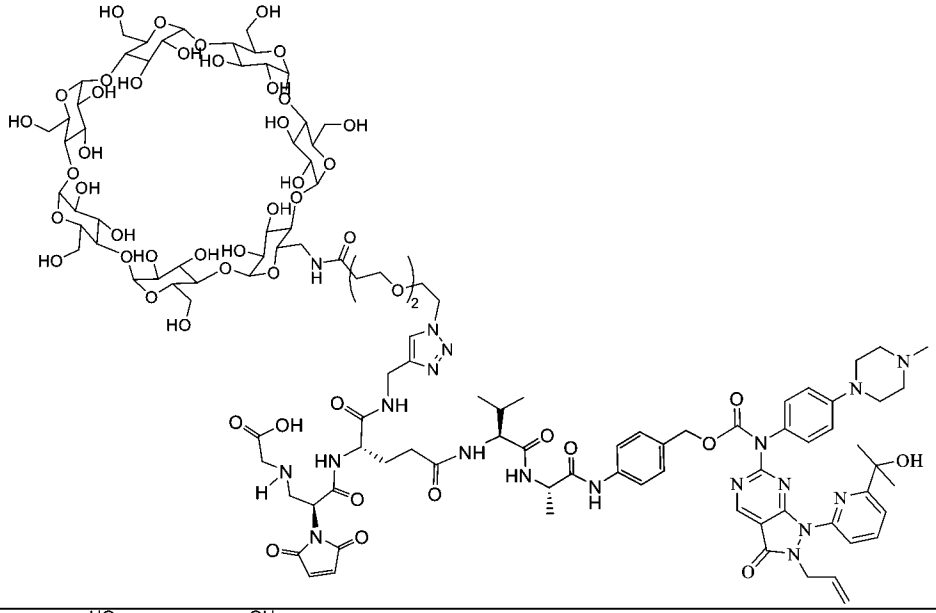
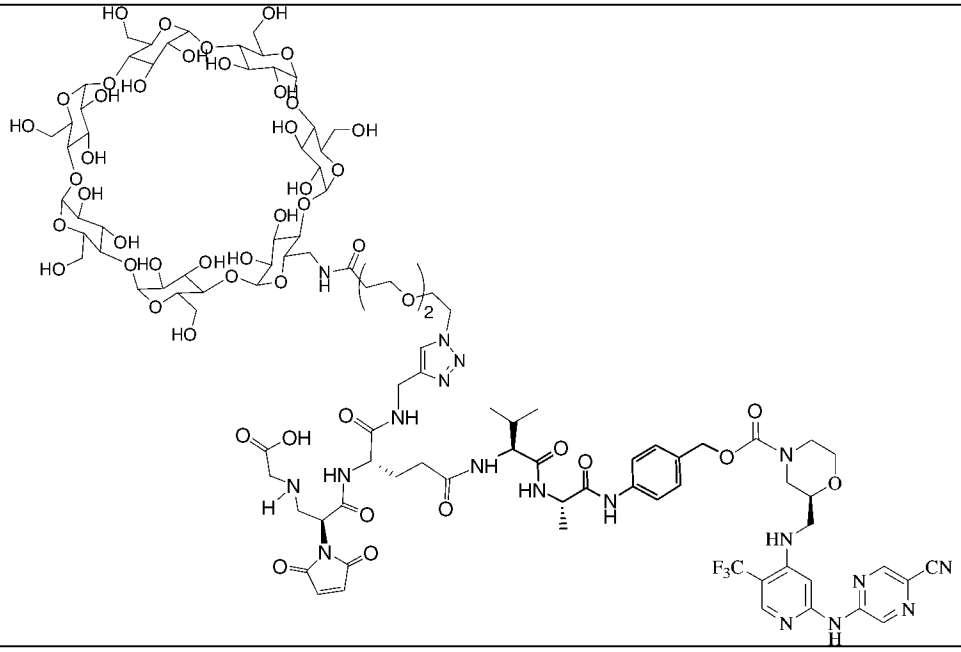
R01-4’	
R02’	
R02-1’	
R03’	

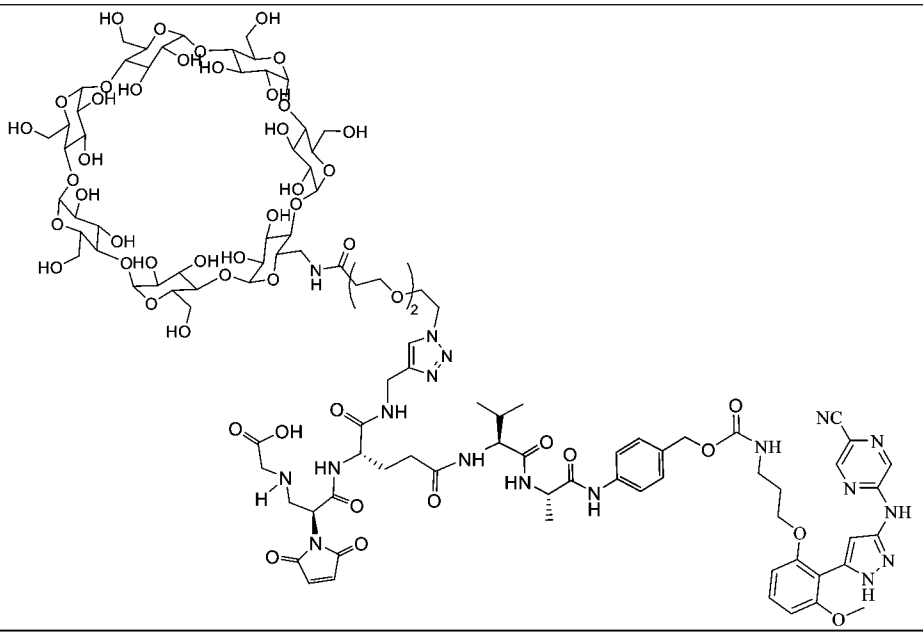
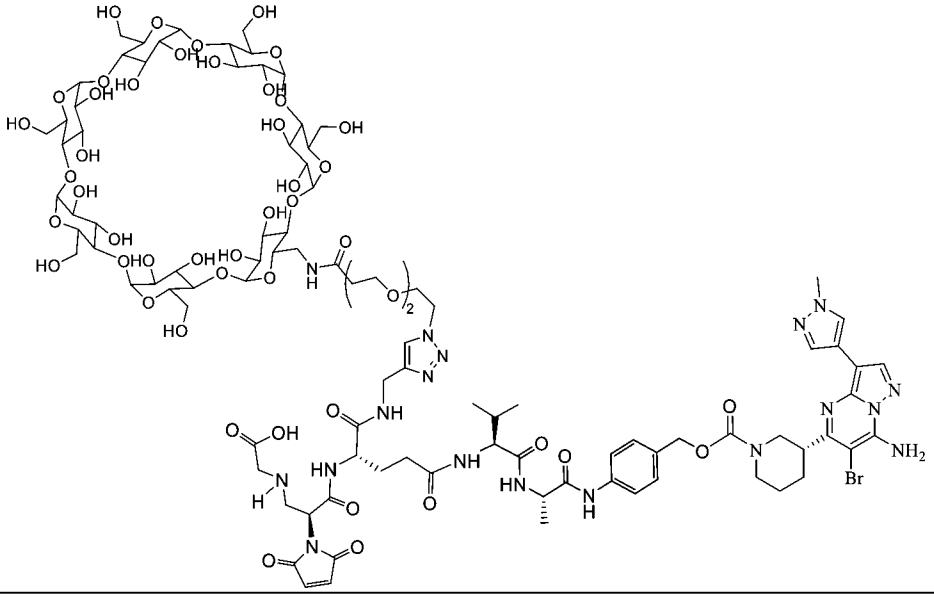
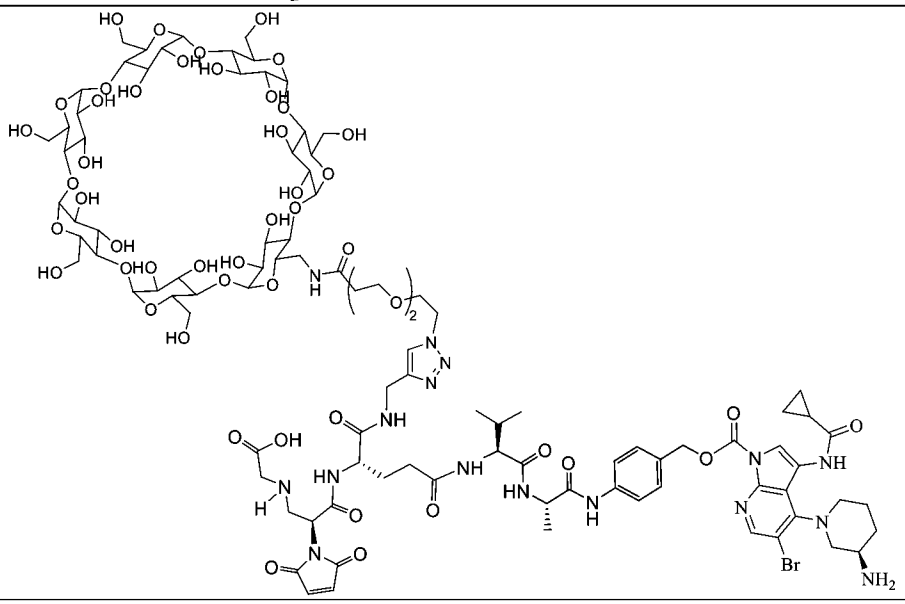
R03-1’	
AT01’	
AT02’	

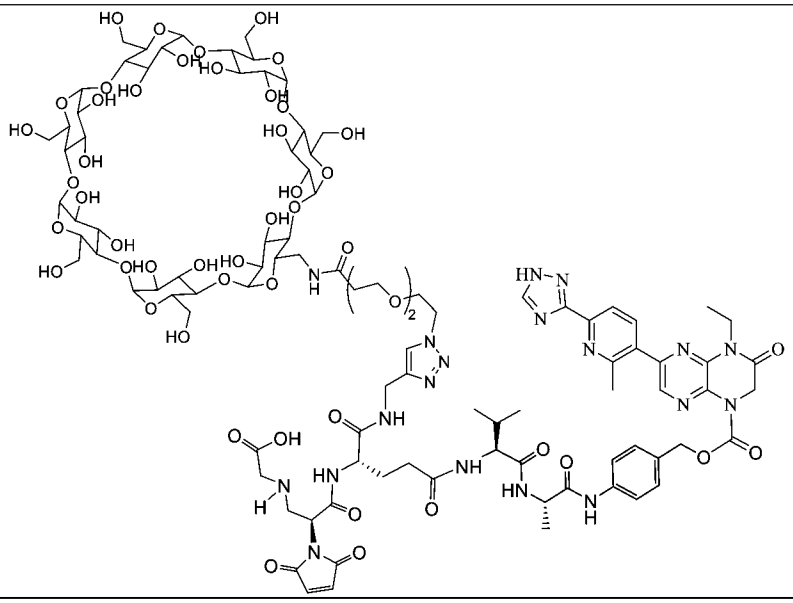
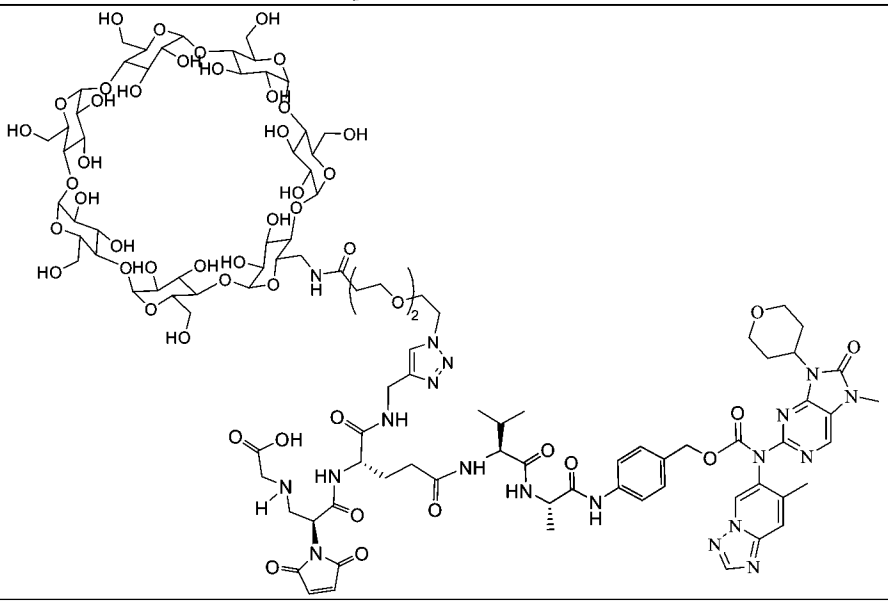
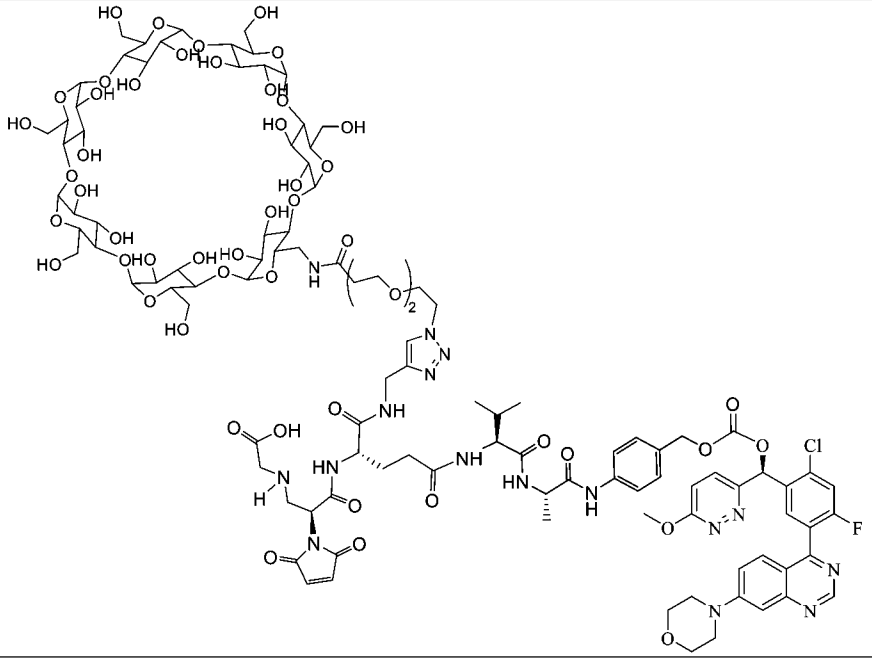
AT03’	
AT04’	
TA01’	

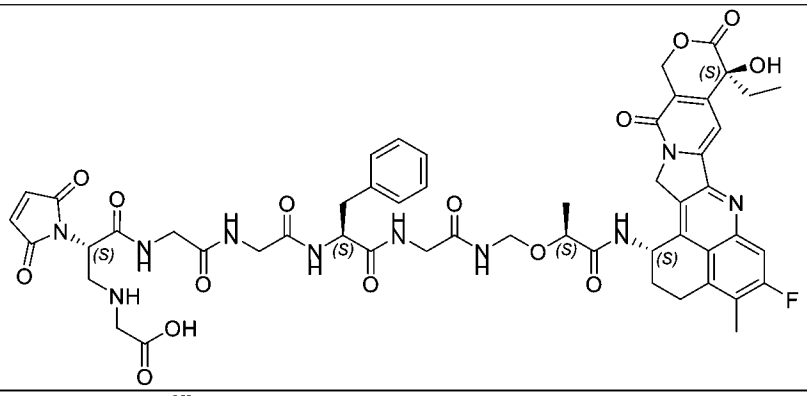
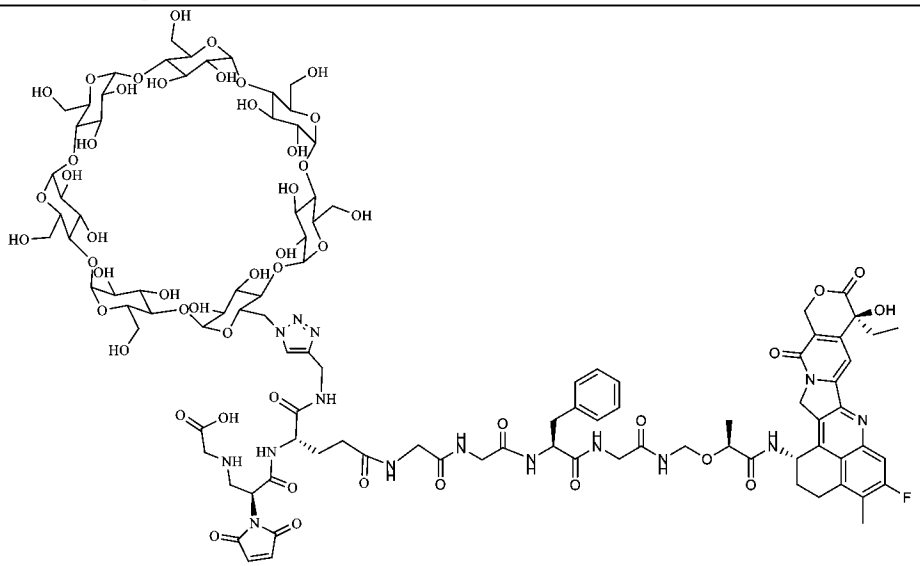
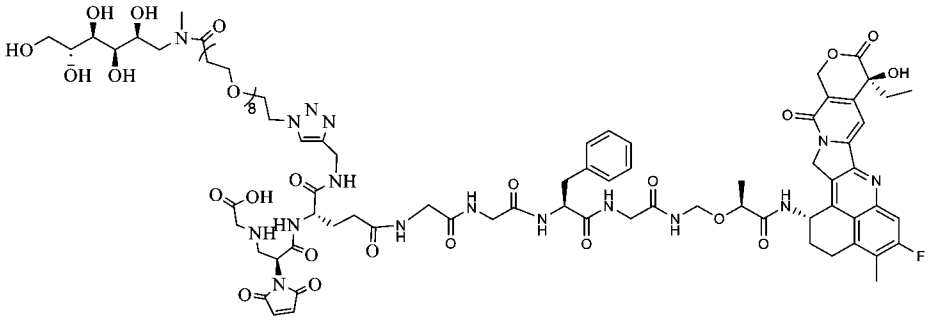
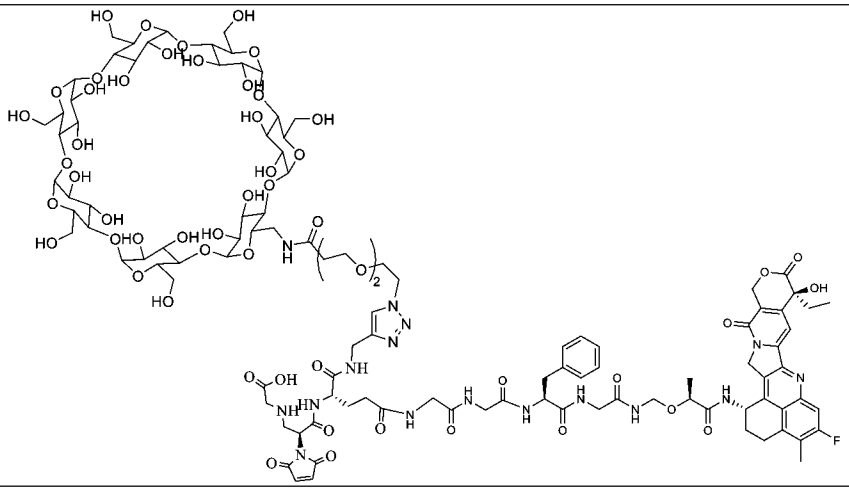
VE01’	
E01’	
RU01’	

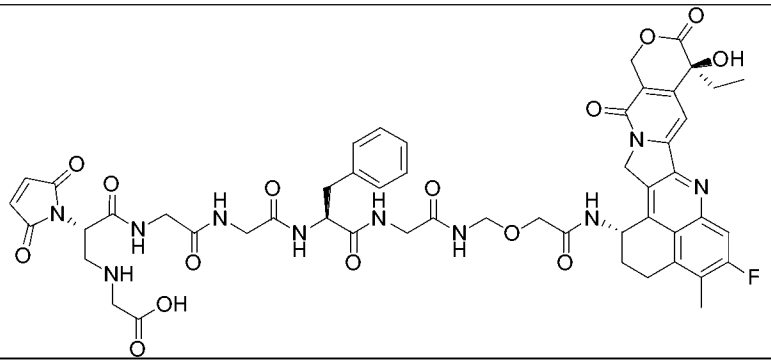
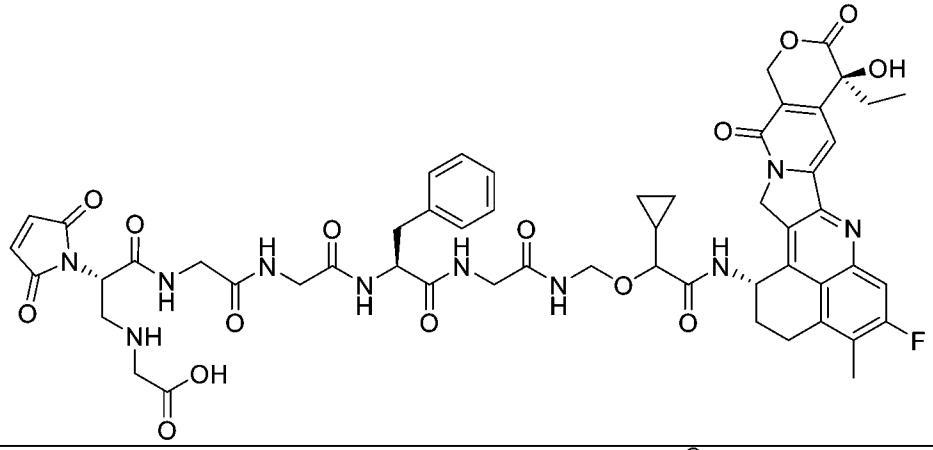
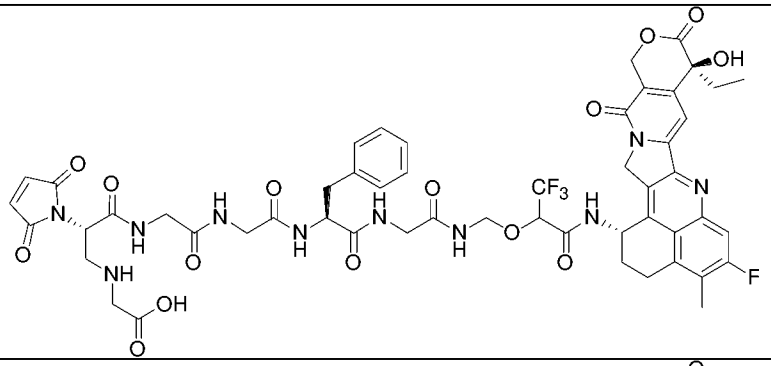
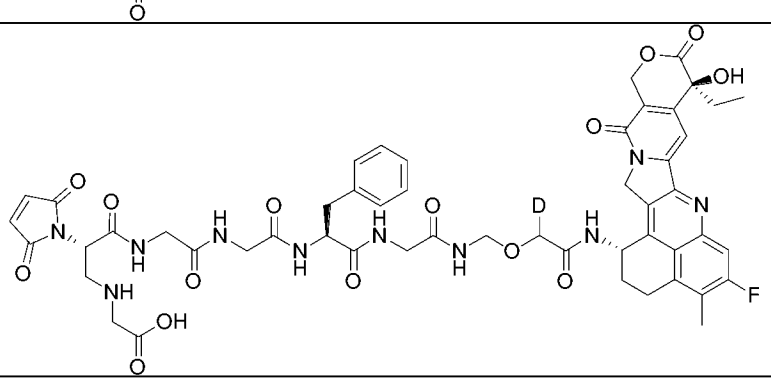
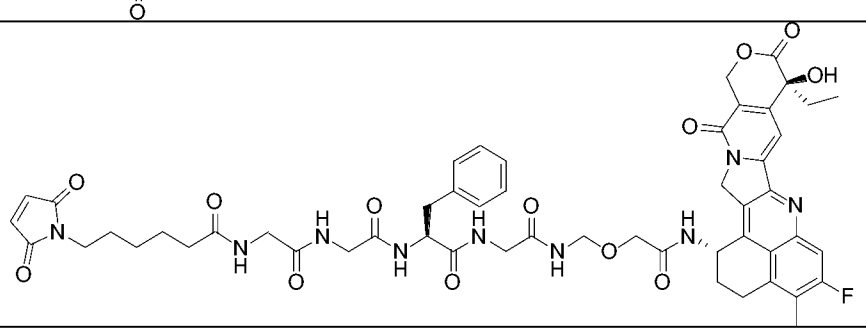
PA01’	
CEP01’	
TM01’	

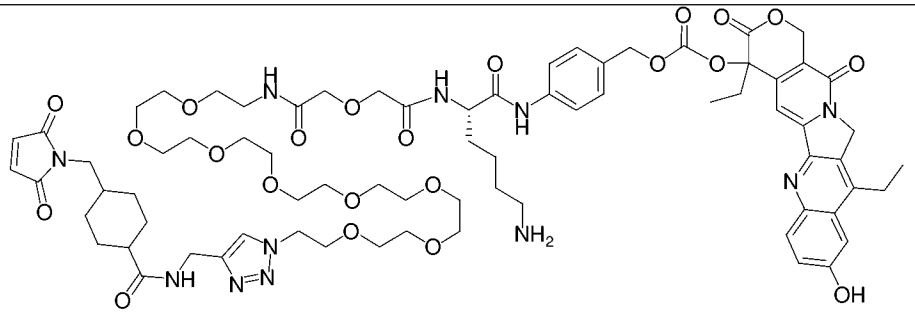
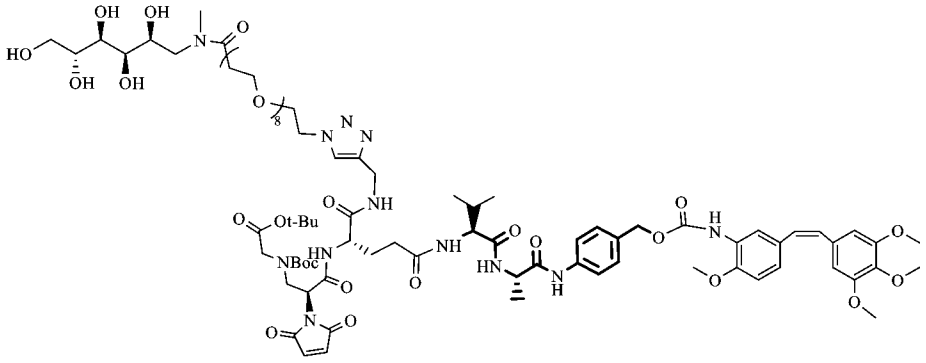
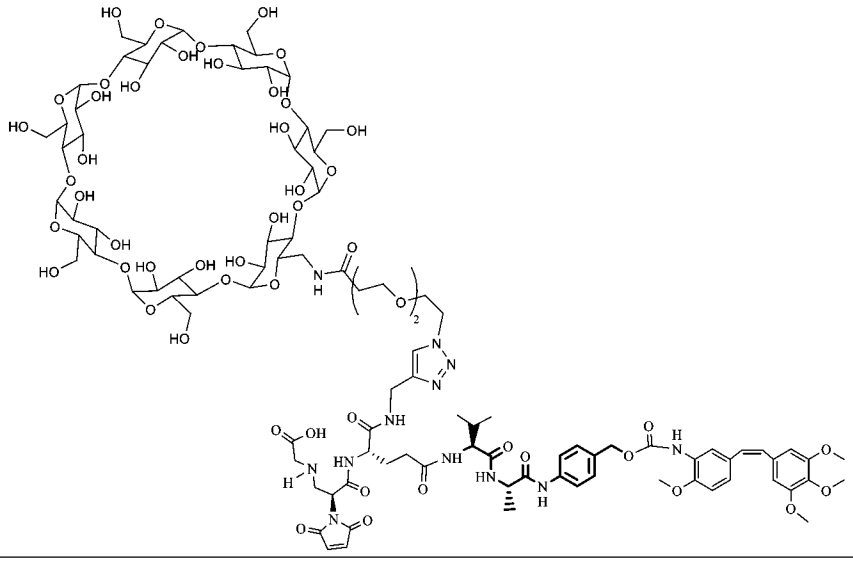
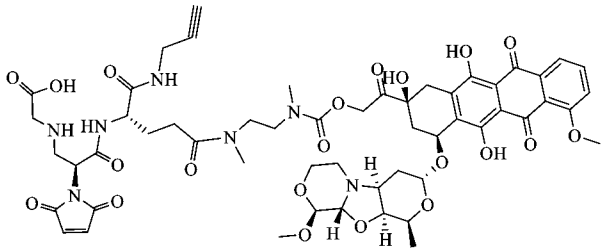
TM02’	
WE01’	
CH01’	

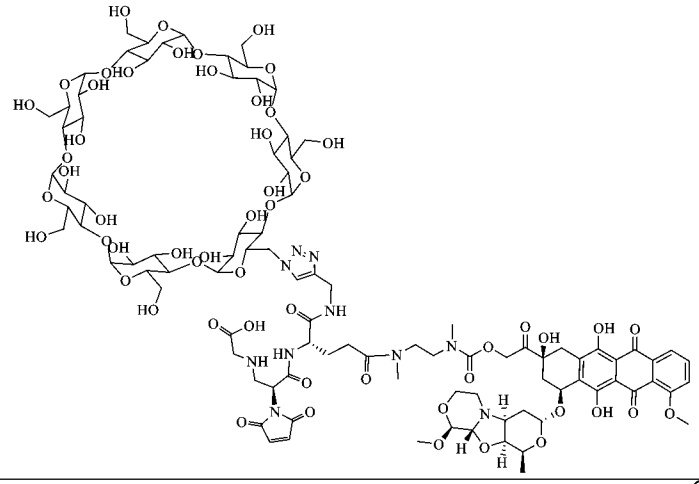
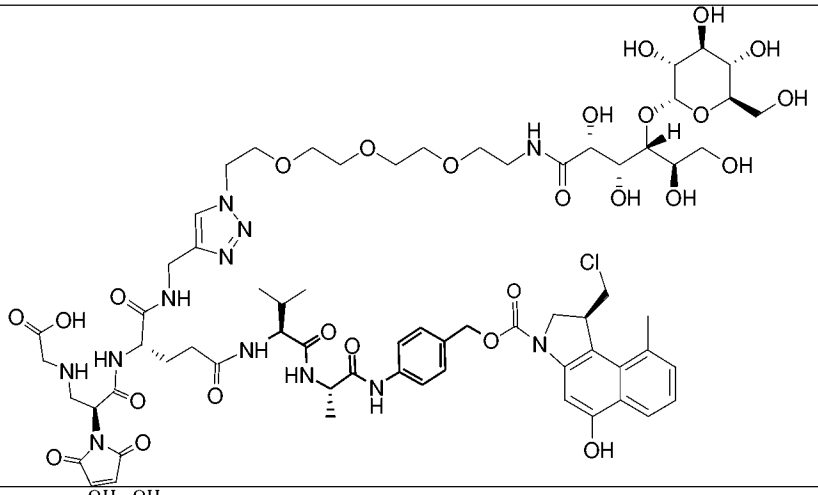
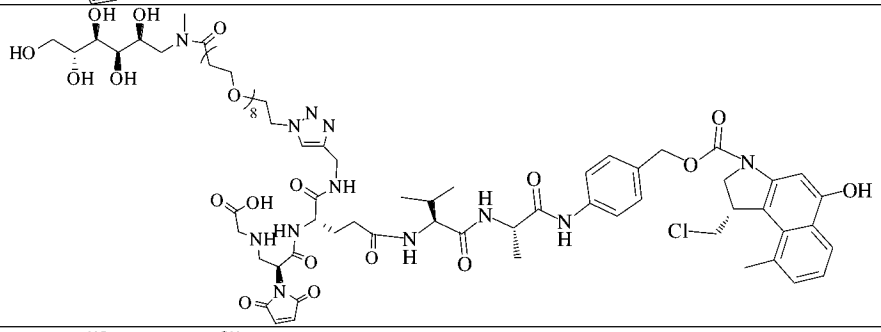
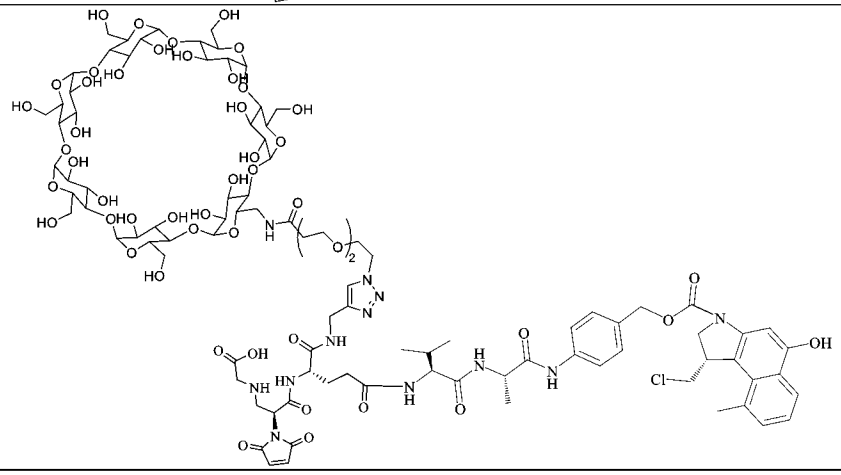
CH02’	
CH03’	
CH04’	

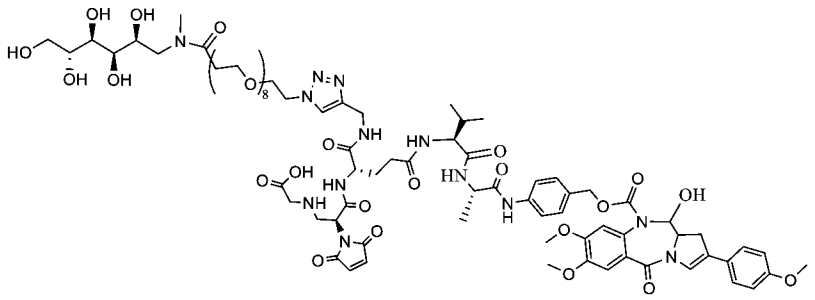
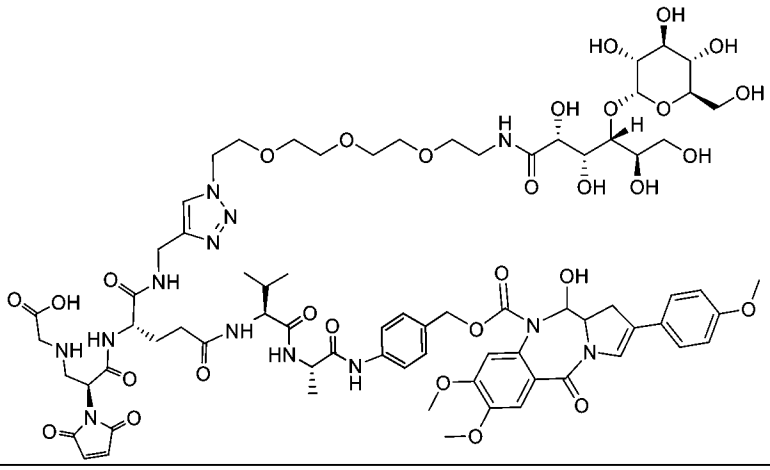
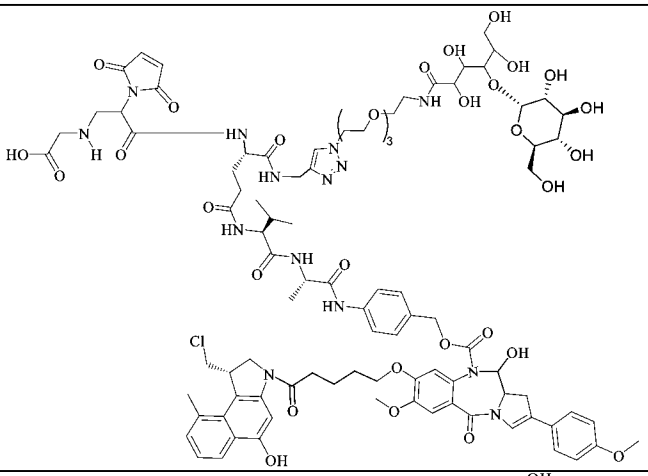
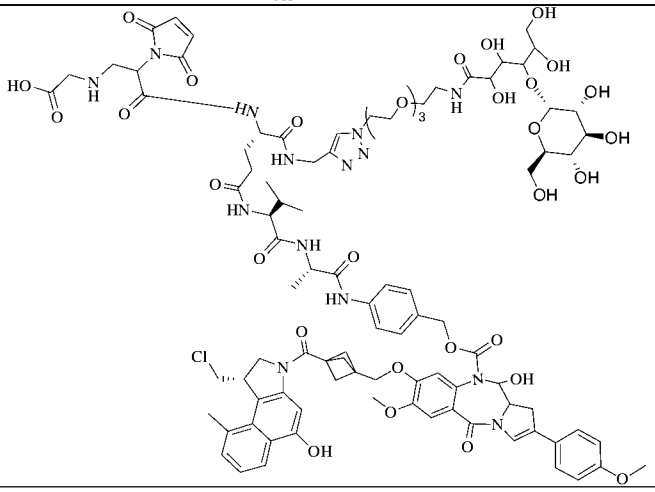
DP01’	
DP02’	
DP03’	

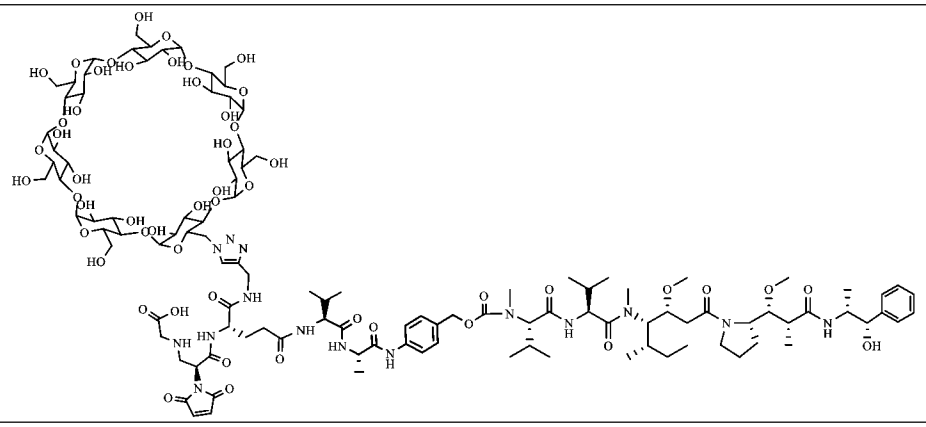
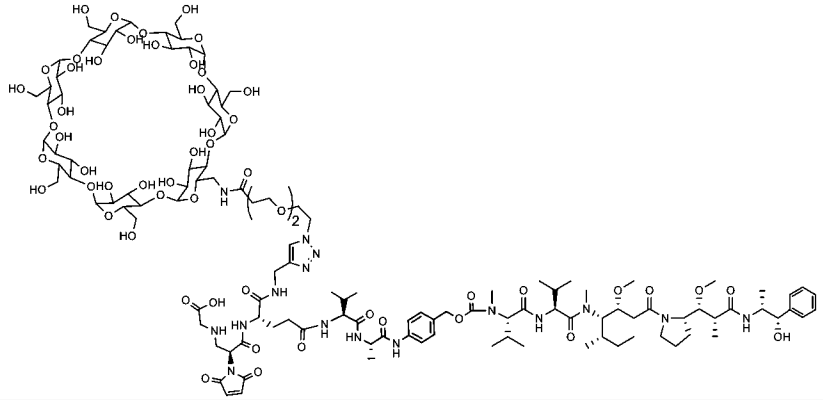
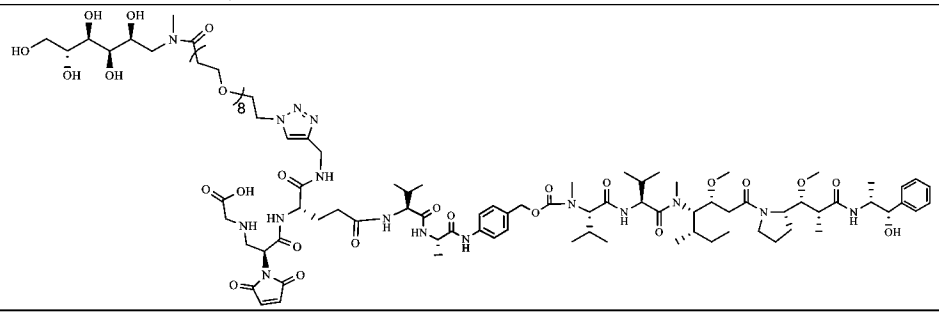
Ex01’	
Ex02’	
Ex03’	
Ex04’	

Ex05’	
Ex06’	
Ex07’	
Ex08’	
Ex09’	

SN01’	
PB01’	
PB02’	
PNU01’	

PNU02’	
CBI01’	
CBI02’	
CBI03’	

PBD01’	
PBD02’	
PBD-CBI01’	
PBD-CBI02’	

M01’	
M02’	
M03’	

。

【0095】 在本發明的第三方面，本發明提供了藥物組成物，其包含前述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，以及任選的一種或多種藥用輔料。

【0096】 在本發明的第四方面，本發明提供了前述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學

上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物組成物在製備治療和/或預防疾病的藥物中的用途，所述疾病為癌症。

【0097】 在一些實施方案中，所述癌症選自皮膚癌、淋巴瘤、食道癌(例如食道腺癌和食道鱗狀細胞癌)、腦瘤、肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、頭頸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌、固態腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、中樞神經系統腫瘤(例如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤或肉瘤)、黑色素瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、骨癌、尿道癌、唾液腺癌、白血病(例如急性骨髓性白血病)、等固態腫瘤及血液瘤。

【0098】 在一些實施方案中，所述癌症選自肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌。

【0099】 在本發明的第五方面，本發明提供了前述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合

物，或者前述的藥物組成物，其用於治療和/或預防疾病，所述疾病為癌症。

【0100】 在一些實施方案中，所述癌症選自皮膚癌、淋巴瘤、食道癌(例如食道腺癌和食道鱗狀細胞癌)、腦瘤、肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、頭頸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌、固態腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、中樞神經系統腫瘤(例如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤或肉瘤)、黑色素瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、骨癌、尿道癌、唾液腺癌、白血病(例如急性骨髓性白血病)、等固態腫瘤及血液瘤。

【0101】 在一些實施方案中，所述癌症選自肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌。

【0102】 在本發明的第六方面，本發明提供了預防和/或治療疾病的方法，所述疾病為癌症，所述方法包括：給予有需要的個體預防和/或治療有效量的前述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者前述的藥物組成物。

【0103】 在一些實施方案中，所述癌症選自皮膚癌、淋巴瘤、食道癌(例如食道腺癌和食道鱗狀細胞癌)、腦瘤、肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、頭頸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌、固態腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、中樞神經系統腫瘤(例如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤或肉瘤)、黑色素瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、骨癌、尿道癌、唾液腺癌、白血病(例如急性骨髓性白血病)、等固態腫瘤及血液瘤。

【0104】 在一些實施方案中，所述癌症選自肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌。

術語定義

【0105】 在本發明中，除非另有說明，否則本文中使用的科學和技術名詞具有本領域技術人員所通常理解的含義。並且，本文中所用的細胞培養、分子遺傳學、核酸化學、免疫學實驗室操作步驟均為相應領域內廣泛使用的常規步驟。同時，為了更好地理解本發明，下面提供相關術語的定義和解釋。

【0106】 本發明中，術語“藥學上可接受的鹽”的例子是由形成藥學上可以接受的陰離子的有機酸形成的有機酸加合鹽，包括但不

限於甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、α-酮戊二酸鹽、α-甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸鹽；優選地，所述烷基磺酸鹽為甲基磺酸鹽或乙基磺酸鹽；所述芳基磺酸鹽為苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。也可形成合適的無機鹽，包括但不限於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽等。

【0107】 藥學上可接受的鹽可使用本領域熟知的標準程序獲得，例如，透過將足量的鹼性化合物和提供藥學上可以接受的陰離子的合適的酸反應。

【0108】 本發明中，術語“前驅藥”是指可以在生物學條件(體外或體內)下水解、氧化或進行其他反應以提供本發明的化合物的衍生物。前驅藥僅在生物學條件下經過該反應成為活性化合物，或者它們在它們不反應的形式中不具有或僅具有較低活性。通常可以使用公知的方法製備前驅藥，例如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編, 第5版)中描述的那些方法。

【0109】 本發明所述的化合物中的立體異構物，當以化學名稱特別指定為(*R*)-或(*S*)-異構物時，應分別理解為主要構型為(*R*)-異構物或(*S*)-異構物。任何不對稱碳原子可以存在於(*R*)-、(*S*)-或(*R*、*S*)-構型中，優選以(*R*)-或(*S*)-構型存在。

【0110】 本發明中，“溶劑化物”或“溶劑合物”可以互換使用，指的是以與某種溶劑分子的組合存在的化合物。該組合可以包括化學計量的量的某種溶劑，例如一水合物或二水合物，或者可以包括任意量的水；又如，甲醇或乙醇可以形成“醇化物”，其也可以為化學計量的或非化學計量的。在本文中使用的術語“溶劑合物”指的是固體形式，即，在溶劑的溶液中的化合物雖然其可以為溶劑化的，但是它不是如本文中使用的術語的溶劑合物。

【0111】 本發明中，“氘代物”指的是某個化合物中的一個或多個氫原子被氘原子替代而得到的物質。

【0112】 本發明中，所述藥用輔料是指生產藥品和調配處方時，使用的賦形劑和附加劑，是指除活性成分外，在安全性方面已進行了合理的評估，並且包含在藥物製劑中的物質。藥用輔料除了賦型、充當載劑、提高穩定性外，還具有增溶、助溶、緩控釋等重要功能，是可能會影響到藥品的質量、安全性和有效性的重要成分。根據其來源可分為天然物、半合成物和全合成物。根據其作用與用途可分為：溶劑、推進劑、增溶劑、助溶劑、乳化劑、著色劑、黏合劑、崩解劑、填充劑、潤滑劑、濕潤劑、滲透壓調節劑、穩定劑、助流劑、矯味劑、防腐劑、助懸劑、包衣材料、芳香劑、抗黏著劑、抗氧劑、螯合劑、滲透促進劑、pH調節劑、緩衝劑、增塑劑、表面活性劑、發泡劑、消泡劑、增稠劑、包合劑、保濕劑、吸收劑、稀釋劑、絮凝

劑與反絮凝劑、助濾劑、釋放阻滯劑等；根據其給藥途徑可分為口服、注射、黏膜、經皮或局部給藥、經鼻或口腔吸入給藥和眼部給藥等。同一藥用輔料可用於不同給藥途徑的藥物製劑，且有不同的作用和用途。

【0113】 本發明中，所述藥物組成物可根據給藥途徑製成各種適宜的劑型。例如片劑、膠囊劑、顆粒劑、口服溶液劑、口服混懸劑、口服乳劑、散劑、酊劑、糖漿劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、乳膏劑、糊劑、眼用製劑、丸劑、植入劑、氣霧劑、粉霧劑、噴霧劑等。其中，所述的藥物組成物或適宜的劑型可以含有0.01 mg至1000 mg的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或偶聯物，適宜含有0.1 mg至800 mg，優選含有0.5-500 mg，優選含有0.5至350 mg，特別優選1-250 mg。

【0114】 所述藥物組成物可以注射劑形式用藥，包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。其中，可使用的載劑和溶劑包括水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。另外，滅菌的非揮發油也可用作溶劑或懸浮介質，如單甘油酯或二甘油酯。

【0115】 本發明中，術語“治療”一般是指獲得需要的藥理和/或生理效應。該效應根據完全或部分地預防疾病或其症狀，可以是預防性的；和/或根據部分或完全穩定或治癒疾病和/或由於疾病產生的副作用，可以是治療性的。本文使用的“治療”涵蓋了對患者疾病

的任何治療，包括：(a)預防易感染疾病或症狀但還沒診斷出患病的患者所發生的疾病或症狀；(b)抑制疾病的症狀，即阻止其發展；或(c)緩解疾病的症狀，即，導致疾病或症狀退化。

【0116】 本發明中，術語“個體”包括人或非人動物。示例性人個體包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人個體(稱為患者)或正常個體。本發明中術語“非人動物”包括所有脊椎動物，例如非哺乳動物(例如鳥類、兩棲動物、爬行動物)和哺乳動物，例如非人靈長類、家畜和/或馴化動物(例如綿羊、犬、貓、奶牛、豬等)。

【0117】 本發明中，術語“有效量”指被給藥後會在一定程度上緩解所治療病症的一種或多種症狀的化合物的量。

【0118】 本發明中，術語“標靶部分”是指偶聯物中能夠與細胞表面的標靶(或標靶的部分)特異性結合的部分。透過標靶部分與標靶的相互作用，偶聯物可以被遞送至特定的細胞群。優選地，標靶部分為抗體。

【0119】 本發明中，術語“抗體”取其最廣義的解釋，包括完整的單株抗體、多株抗體以及由至少兩個完整抗體形成的多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，只要它們具有所需的生物學活性。在本發明中，“抗體”和“免疫球蛋白”可以互換使用。

【0120】 本發明中，術語“單株抗體”指抗體來自一群基本均一的抗體，即構成該集群的各抗體完全相同，除了可能存在的少量天

然突變。單株抗體具有針對抗原的一個決定簇(表位)的高特異性，而與其相對的多株抗體則包含針對不同決定簇(表位)的不同抗體。除了特異性之外，單株抗體的優點還在於合成時可以不受其他抗體的污染。此處修飾語“單株”表示該抗體的特徵在於來自一個基本均一的抗體群，而不應理解成需由特殊方法製得。

【0121】 本發明的部分實施方案中，單株抗體還特別包括嵌合抗體，即重鏈和/或輕鏈的一部分與某種、某類或某亞類抗體相同或同源，其餘部分則與另一種、另一類或另一亞類抗體相同或同源，只要它們具有所需的生物學活性(參見例如US 4,816,567；和Morrison等人，1984，PNAS，81: 6851-6855)。可用於本發明的嵌合抗體包括靈長類化(primatized)抗體，其包含來自非人靈長類(例如古猴、猩猩等)的可變區抗原結合序列和人恆定區序列。

【0122】 本發明中，術語“抗體片段”是指抗體的一部分，優選是抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括Fab、Fab′、$F(ab')_2$、Fd、Fv、dAb和互補決定區片段，二抗體(diabody)，線性抗體和單鏈抗體分子。

【0123】 本發明中，術語“雙特異性抗體”亦稱為“雙功能抗體偶聯物”，是指由第一抗體(片段)和第二抗體(片段)透過偶聯臂所形成的偶聯物，該偶聯物保留了各自抗體的活性，故具有雙功能和雙特異性。

【0124】 本發明中，術語“多特異性抗體”包括例如三特異性抗體和四特異性抗體，前者是具有三種不同抗原結合特異性的抗體，而後者是具有四種不同抗原結合特異性的抗體。

【0125】 本發明中，術語“完整抗體”指包含抗原結合可變區和輕鏈恆定區(CL)、重鏈恆定區(CH1、CH2和CH3)的抗體。恆定區可以是天然序列(例如人天然恆定區序列)或其胺基酸序列變體。完整抗體優選是具有一種或多種效應功能的完整抗體。

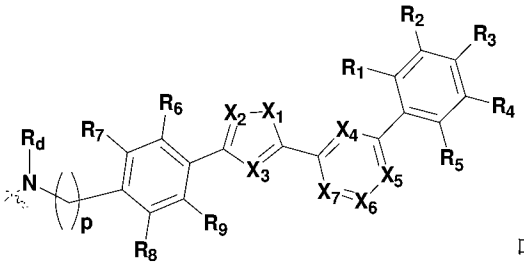
【0126】 本發明中，非人(例如鼠)抗體的“人源化”形式指包含最少量非人免疫球蛋白序列的嵌合抗體。大多數人源化抗體是人接受者免疫球蛋白的超變區殘基被置換成具有所需特異性、親和力和功能的非人(例如小鼠、大鼠、兔或非人靈長類)超變區殘基(供者抗體)。在一些實施方案中，人免疫球蛋白的框架區(FR)殘基也被置換成非人殘基。而且，人源化抗體還可以包含受者抗體或供者抗體中沒有的殘基。這些修飾是為了進一步優化抗體的性能。人源化抗體一般包含至少一個，通常是兩個可變區，其中所有或幾乎所有超變環(hypervanable loops)與非人免疫球蛋白的相對應，而FR則完全或幾乎完全是人免疫球蛋白的序列。人源化抗體還可以包含免疫球蛋白恆定區(Fc，通常是人免疫球蛋白Fc)的至少一部分。有關細節參見例如Jones等人，1986，Nature，321: 522-525；Riechmann

等人，1988，Nature，332: 323-329；和Presta，1992，Curr Op Struct Bwl 2: 593-596。

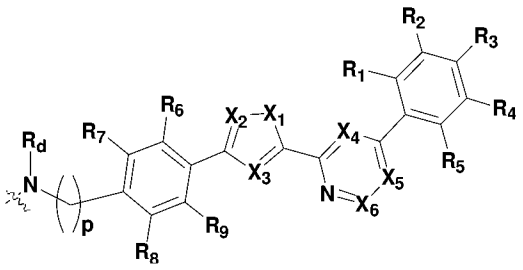
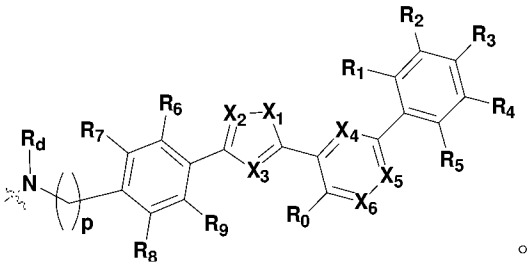
【0127】 本發明所用的單株抗體可以由許多方法生產。例如，用於本發明的單株抗體可以透過雜交瘤方法，使用許多物種(包括小鼠、倉鼠、大鼠和人的細胞)獲得(參見例如Kohler等人，1975，Nature，256: 495)，或者透過重組DNA技術製得(參見例如US 4,816,567)，或者從噬菌體抗體庫中分離得到(參見例如Clackson等人，1991，Nature，352: 624-628；和Marks等人，1991，Journal of Molecular Biology，222: 581-597)。ANTI-CD33ANTI-CD33ANTI-CD33

【0128】 本發明中，除非以其他方式明確指出，在本文中通篇採用的描述方式“各...獨立地選自”和“...各自獨立地選自”可以互換，均應做廣義理解，其既可以是指在不同基團中，相同或不同的符號之間所表達的具體選項之間互相不影響，也可以表示在相同的基團中，相同或不同的符號之間所表達的具體選項之間互相不影響。

【0129】 本發明中，式A所示的結構式



中，X_7選自N、C(R_0)，其表示，式A所示

的結構式為或。其餘類似的定義可以參照前述內容進行理解。

【0130】 本發明中，術語“直接鍵”表示其兩側的基團直接相連，例如，L_1為L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}，若L_{13}為直接鍵，則L_1為L_{11}-L_{12}-L_{14}，即L_{12}與L_{14}直接相連。其餘類似的定義可參照前述內容進行理解。

【0131】 在本發明的各部分，本發明化合物的取代基按照基團種類或範圍揭示。特別指出，本發明包括這些基團種類和範圍的各個成員的每一個獨立的次級組合。例如，術語“C1-C6烷基”特別指獨立公開的甲基、乙基、C3烷基、C4烷基、C5烷基和C6烷基。

【0132】 本發明中，術語“烷基”是指包括具有指定碳原子數的支鏈和直鏈飽和脂肪族烴基。例如，術語“C1-C6烷基”表示直鏈或支鏈的含有1-6個碳原子的烷基，包括例如 “C1-C3烷基”或 “C1-C4烷基”，甲基，乙基等，具體實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基。

【0133】 本發明中，術語“C1-C4烷基”表示直鏈或支鏈的含有1-4個碳原子的烷基，包括例如 “C1-C3烷基”，甲基，乙基等，具體實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基。

【0134】 本發明中，術語“氘代烷基”指的是烷基中的一個或多個氫原子被氘原子替代後得到的基團。其中，烷基可以是C1-C6烷基、C1-C4烷基或C1-C3烷基。烷基、C1-C6烷基、C1-C4烷基或C1-C3烷基的定義如上所述。

【0135】 本發明中，術語“鹵代烷基”指的是烷基中的一個或多個氫原子被鹵素替代後得到的基團。例如，可以是“C1-C6鹵代烷基”，其指的是C1-C6烷基(例如C1-C4烷基、C1-C3烷基等)中的一個或多個氫原子被鹵素(優選氟、氯)替代後得到的基團，例如，單氟甲基、二氟乙基、三氟甲基等。烷基、C1-C6烷基、C1-C4烷基或C1-C3烷基的定義如上所述。

【0136】 本發明中，術語“羥烷基”指的是烷基中的一個或多個氫原子被羥基替代後得到的基團。例如，可以是“C1-C6羥烷基”，其指的是C1-C6烷基(例如C1-C4烷基、C1-C3烷基等)中的一個或多個氫原子被羥基替代後得到的基團，例如，羥甲基、2-羥基乙基等。烷基、C1-C6烷基、C1-C4烷基或C1-C3烷基的定義如上所述。

【0137】 本發明中，術語“烷氧基”指的是任意上述烷基(例如C1-C6烷基、C1-C4烷基、C1-C3烷基等)，其透過氧原子(-O-)連接到分子的其餘部分。

【0138】 本發明中，術語“環烷基”是指具有飽和碳環的單環系統的烴基，例如可以為C3-C6環烷基，具體可以為環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0139】 鹵素指的是氟、氯、溴或碘。

【0140】 本發明中，術語“芳基”是指被取代的和未被取代的芳香族6-員單環基團、10-員二環基團和10-員以上三環基團，且所有環中均不含有雜原子，均為環碳原子。具體地，芳基可以是苯基或萘基。

【0141】 本發明中，術語“雜芳基”是指在至少一個環中具有至少一個雜原子(N、O或S)的被取代的和未被取代的芳香族5-員或6-員單環基團、8-員、9-員或10-員二環基團和11-員至14-員三環基團，該含雜原子環任選還具有1個、2個或3個選自N、O或S的雜原子。其中，在至少一個環中具有至少一個雜原子(N、O或S)的被取代的和未被取代的芳香族8-員、9-員或10-員二環基團和11-員至14-員三環基團即為“稠合雜芳基”。為二環或三環的雜芳基，需要二環或三環整體結構形成芳香系統。雜芳基可在任一環的任一可用氮或碳

原子上連接。且本領域技術人員可以理解，稠合環中每兩個環之間共用兩個相鄰的原子(優選碳原子)。

【0142】 示例性單環雜芳基包括但不限於：吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、三嗪基、三氮唑基等。

【0143】 示例性二環雜芳基包括但不限於：吲哚基、5-氮雜吲哚基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氮雜吲哚基、6-氮雜吲哚基、7-氮雜吲哚基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[2 ,3-c]噠嗪基、噻吩并[2 ,3-d]咪唑基、噻吩并[2 ,3-d]咪唑基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、吲嗪基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并嘧啶基、呋喃并吡啶基、異吲哚基等。

【0144】 本發明中，術語“雜環”、“雜環的”或“雜環基”可互換使用並且是指被取代的和未被取代的3-員至7-員(優選4-7員、更優選5-6員)單環基團、7-員至11-員二環基團和10-員至15-員三環基團，其中可以包含一個或多個雙鍵，但不構成芳香環；其中至少一個環具有至少一個雜原子(N、O或S)。完成二環和三環基團的稠合環可僅含有碳原子且可為飽和或部分飽和，不構成芳香環。雜環基團可在任何可用氮或碳原子上連接。

【0145】 示例性單環雜環基包括氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、異噁唑啉基、噻唑烷基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮雜環庚三烯基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氫吡喃基、嗎啉基、1,3-二氧雜環戊烷基等。

【0146】 其中，“飽和雜環”指的是上述定義的雜環中不含有不飽和鍵，如不含有雙鍵，例如，“含氮飽和雜環基”可以是或。

【0147】 本發明中，術語“被取代的”或“取代的”或“取代”可以互換使用，是指指定原子或基團上的任一或多個氫被指定基團的選擇替代，條件為不超過指定原子的正常價態。其中，取代基可以是一個或多個，每個取代基各自獨立地選自氘、鹵素、烷基、環烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、雜環基，其中，鹵素、烷基、環烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、雜環基如上文所定義。

【0148】 從所有上述描述中，對本領域技術人員顯而易見的是，其名稱是複合名稱的任意基團，例如“環烷基烷基”，應該指的是常規地從左向右從其衍生的部分例如從被“環烷基”取代的“烷基”來建構，其中環烷基、烷基如上文所定義。

有益效果

【0149】 1、在本發明的ADC藥物中，利用毒素損傷癌細胞的同時抑制癌細胞損傷修復從而導致癌細胞死亡的合成致死概念，比聯

合用藥使用細胞損傷修復抑制劑用量更少，進一步減少可能的正常細胞損傷。

【0150】 2、本發明的具有損傷修復抑制劑的ADC中，可以使中等毒性的毒素藥物增加敏感性(或可增加中等毒性類藥物的利用度或者給藥方式)。

【0151】 3、本發明的具有損傷修復抑制劑的ADC中，使用毒素藥物為高毒化合物時，可以擴大範圍。

【圖式簡單說明】

【0152】

圖1表示A431細胞表面CD33標的表現情況；

圖2表示HEL92.1.7細胞表面標的CD33表現情況；

圖3表示CMK細胞表面標的CD33表現情況；

圖4表示U937細胞表面標的CD33表現情況；

圖5表示HL-60細胞表面標的CD33表現情況；

圖6、圖7、圖8、圖9、圖10分別表示4個AML細胞系與A431作為CD33標靶細胞的毒殺實驗結果；

圖11表示N87細胞表面標的Trop2表現情況；

圖12表示A431+SW620異質瘤細胞表面標的Trop2表現情況；

圖13、圖14分別表示2個不同Trop2標的表現的細胞毒殺實驗結果；

圖15、圖16、圖17、圖18分別表示4個不同HER2標的表現的細胞毒殺實驗結果；

圖19、圖20分別表示抗CD33的抗體藥物偶聯物(單毒ADC、雙毒ADC)與重組人CD33蛋白的結合情況。

【實施方式】

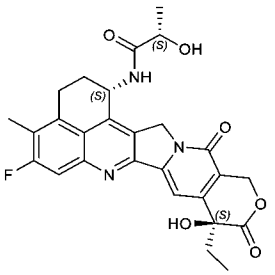
具體實施方式

【0153】 以下透過具體實施方式的描述對本發明作進一步說明，但這並非是對本發明的限制。本領域技術人員根據本發明的教導，可以做出各種修改或改進，而不脫離本發明的基本思想和範圍。所用試劑或儀器未註明生產廠商者，均為可以透過市購獲得的常規產品。

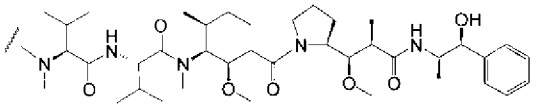
【0154】 本申請揭示了一種標靶蛋白同時偶聯DNA損傷修復抑制劑和其他藥物的抗體藥物偶聯物。具體而言，在一些實施方案中，本申請將DNA損傷抑制劑和其他藥物之一偶聯到標靶蛋白原有的鏈間二硫鍵半胱胺酸(Cys)殘基上；並將剩下的另一種藥物以定點偶聯的方式連接到該標靶蛋白的半胱胺酸(Cys)殘基上，定點偶聯的機制為定點突變標靶蛋白上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸或定點插入半胱胺酸或一段含半胱胺酸的多肽。

【0155】 本發明中，部分藥物的縮寫及其結構式對應關係如下所示：

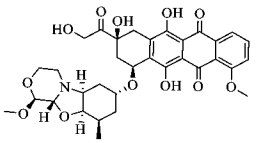
XD-01：



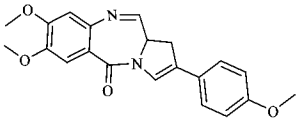
MMAE：



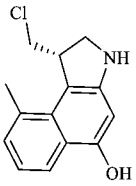
PNU159682：



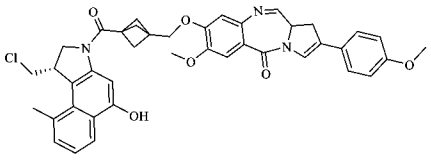
PBD：



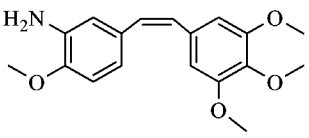
CBI：



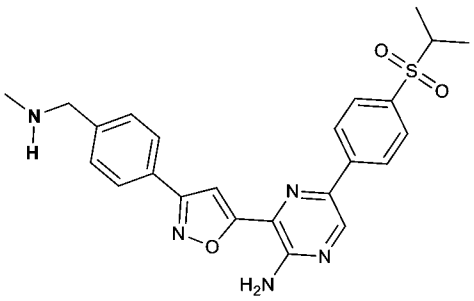
PBD-CBI:



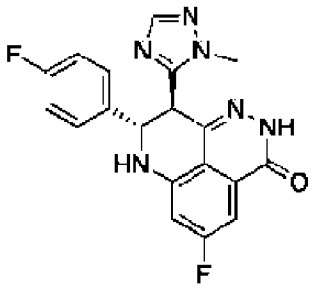
AMCA4:



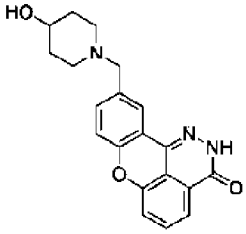
VE-822：



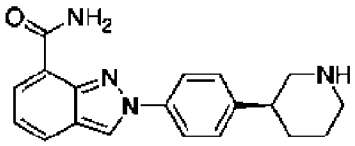
Talazoparib:



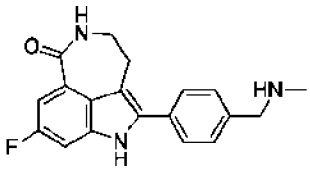
E7016:



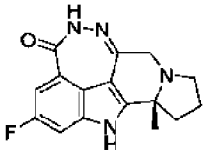
niraparib:



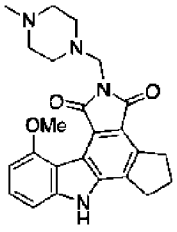
Rucaparib:



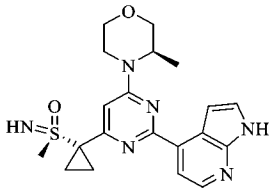
BGB-290:



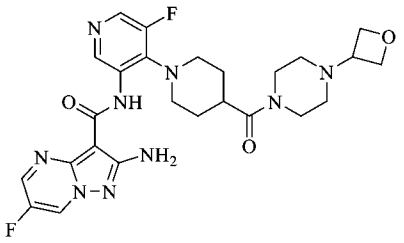
CEP-9722:



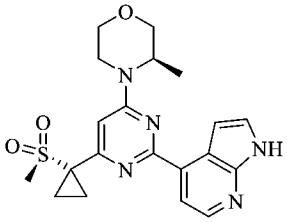
Ceralasertib (AZD6738)：



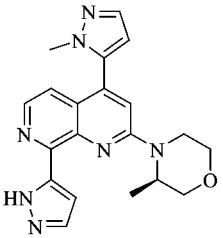
VX-803(M4344):



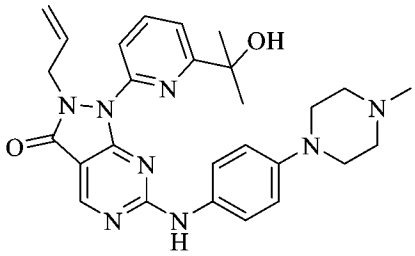
AZ20:



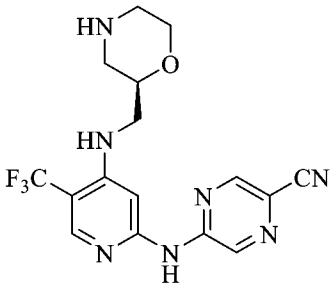
Elimusertib(BAY-1895344):



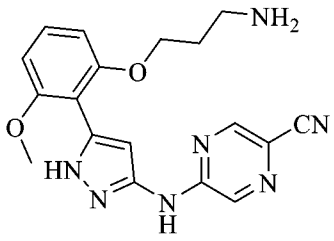
Adavosertib(MK-1775，AZD1775):



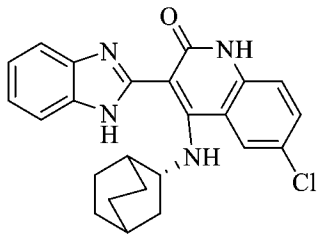
SRA737(CCT245737，PNT-737)：



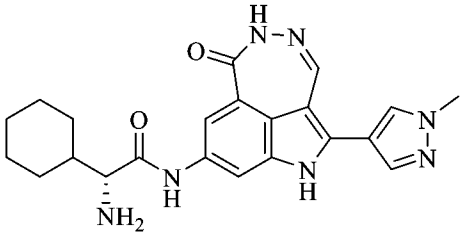
Prexasertib (LY2606368，ACR368)：



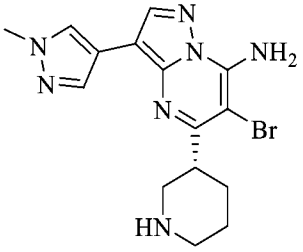
CHIR-124：



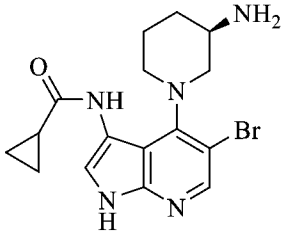
PF-477736(PF-736)：



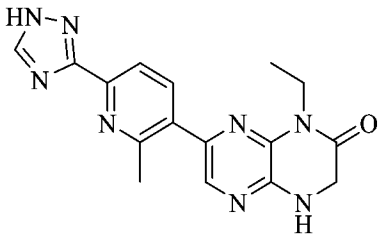
MK-8776(SCH 900776)：



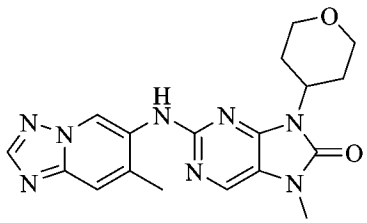
GDC-0575(ARRY-575，RG7741)：



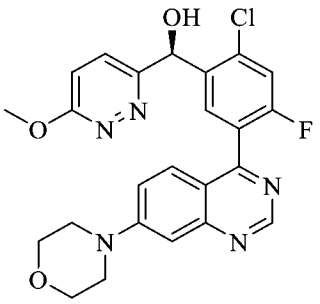
CC-115：



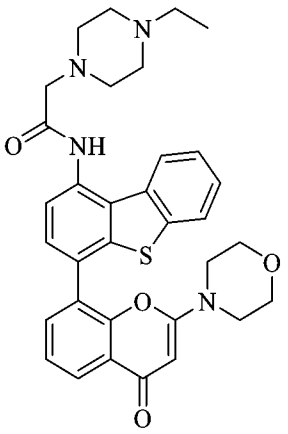
AZD7648：



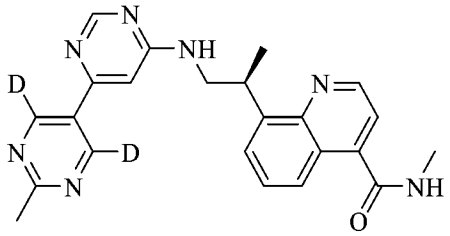
Nedisertib(M3814, Peposertib):



KU-0060648:



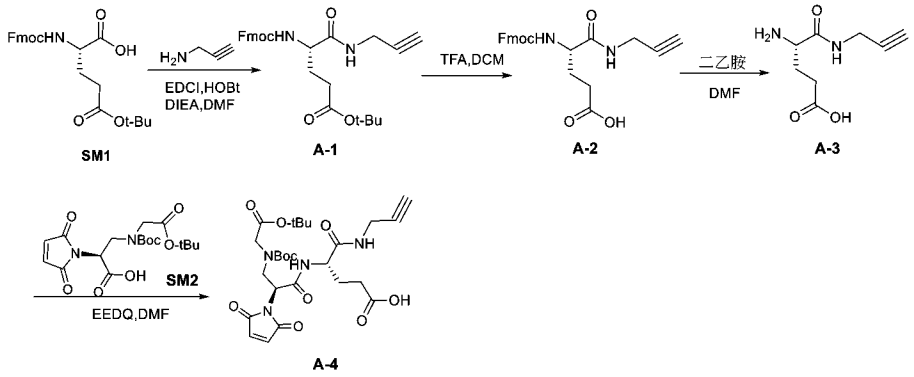
VX-984(M9831)：



【0156】 下面結合具體實施例對本發明進行進一步的解釋說明。如無特別說明，反應原料均可以市購獲得。

實施例1

【0157】 **化合物A-4的合成：**



第一步：化合物**A-1**的合成

【0158】 在2 L單口瓶中加入Fmoc-L-麩胺酸-5-叔丁酯(**SM1**，200 g,470 mmol)，炔丙胺(28.5 g, 517 mmol)，400 mL DMF，溶解澄清，冰水浴降至0℃左右，加入EDCI (108.2 g, 564 mmol)，HOBt (76.2 g,564 mmol)及DIEA (117 mL,705 mmol)，升至室溫反應2 h，TLC監測反應終點。反應結束後，將反應液倒入2 L水中，加入乙酸乙酯萃取三次(500 mL*3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，再用無水硫酸鈉乾燥。過濾出去硫酸鈉，濾液濃縮得粗產物。粗產物經過石油醚/乙酸乙酯(2/1)精製，得到化合物**A-1**(100.9g)，產率48%，LCMS：$[M+H]^+$=463.2。

第二步：化合物**A-2**的合成

【0159】 於1 L單口瓶中，加入**A-1** (100.0 g), 500 mL二氯甲烷溶解，再加入200 mL三氟乙酸，室溫反應2 h，TLC監測反應終點。反應結束後，濃縮除去DCM及部分三氟乙酸，得粗產物。向粗產物中加入甲叔醚，析出白色固體，過濾，乾燥，得化合物**A-2**(77.5g)，產率87%，LCMS：$[M-H]^-$=405.1。

第三步：化合物**A-3**的合成

【0160】 於2 L單口瓶中，加入**A-2** (77.0g)，150 mL DMF溶解，再加入38 mL二乙胺，室溫反應2 h，TLC監測反應終點。反應

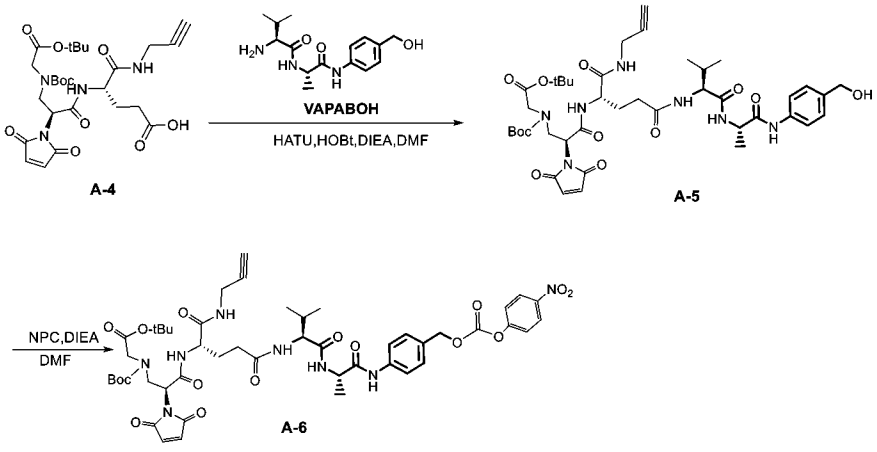
結束後，向反應液中加入800 mL甲叔醚，析出白色固體，過濾，乾燥，得化合物**A-3** (33.7g)，產率96.6%，LCMS：[M-H]⁻=183.1。

第四步：化合物**A-4**的合成

【0161】 於100 mL單口瓶中，加入化合物**A-3** (10.02 g, 54.4 mmol)，化合物**SM2** (14.48 g, 36.3 mmol)[參照專利CN108452321的合成方法]，100 mL DMF溶解，再加入EEDQ (13.5 g, 54.8 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過製備液相純化，得產品製備液，製備液凍乾，得化合物**A-4** (9.94 g)，產率48%，LCMS：[M-H]⁻=563.2。

實施例2

【0162】 **化合物A-6的合成：**



第一步：化合物**A-5**的合成

【0163】 於250mL單口瓶中，加入化合物**A-4** (6.38g, 11.3 mmol)，化合物VAPAB-OH (3.98 g, 13.56 mmol)，50 mL DMF溶解，再加入EDCI (2.6 g, 13.56 mmol)，HOBt (1.83 g, 13.56

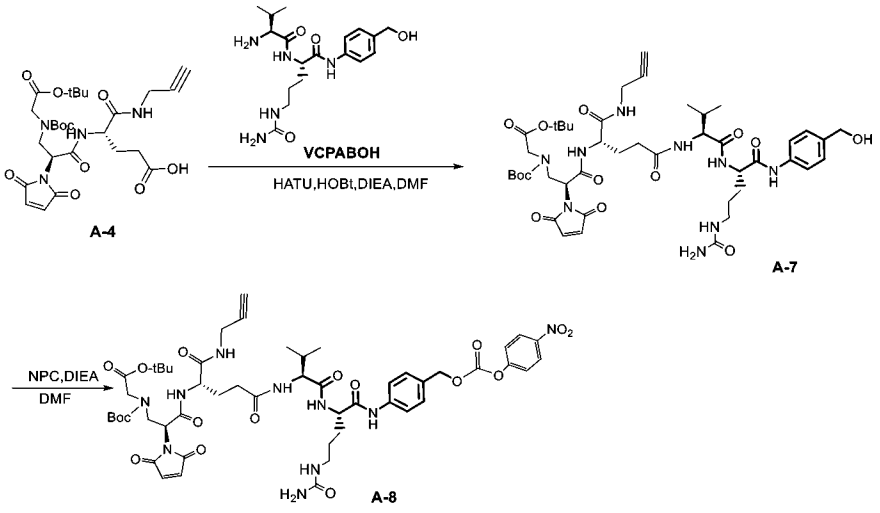
mmol)及DIEA (2.8 mL, 16.96 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過製備液相純化，得產品製備液，製備液凍乾，得白色固體化合物**A-5** (5.07 g)，產率53%，LCMS：$[M+H]^+$=840.4。

第二步：化合物**A-6**的合成

【0164】 於100 mL單口瓶中，加入化合物**A-5** (3.94 g, 4.7 mmol)，化合物二(對硝基苯)碳酸酯(NPC，8.56 g, 28.14 mmol)，40 mL DMF溶解，再加入DIEA (2.32 mL, 14.07 mmol)，室溫反應1.5 h，TLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過管柱層析純化，得化合物**A-6** (3.9 g)，產率83%，LCMS：$[M+H]^+$=1005.4。

實施例3

【0165】 **化合物A-8的合成：**



第一步：化合物**A-7**的合成

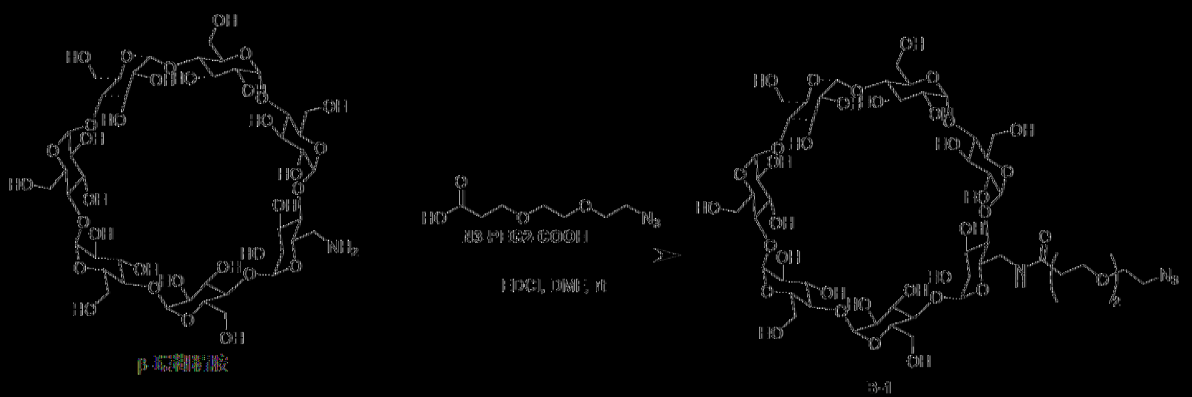
[0166] 於50 mL單口瓶中，加入化合物A-4 (2.5 g，4.4 mmol)，化合物VCPAB-OH (2.0 g，5.28 mmol)，25 mL DMF溶解，再加入EDCI(1.01 g，5.28 mmol)，HOBt (0.72 g，5.28 mmol)及DIEA (1.1 mL，6.6 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過製備液相純化，得產品製備液，製備液凍乾，得白色固體化合物A-7 (1.96 g)，產率48%，LCMS：[M+H]+ =926.4。

第二步：化合物A-8的合成

[0167] 於50 mL單口瓶中，加入化合物A-7 (1.85 g，2.0 mmol)，化合物二(對硝基苯)碳酸酯(NPC，3.65 g，12.0 mmol)，15 mL DMF溶解，再加入DIEA (1.05 mL，6.0 mmol)，室溫反應1.5 h，TLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過管柱層析純化，得化合物A-8(1.77g)，產率81%，LCMS：[M+H]+ =1091.5。

實施例4

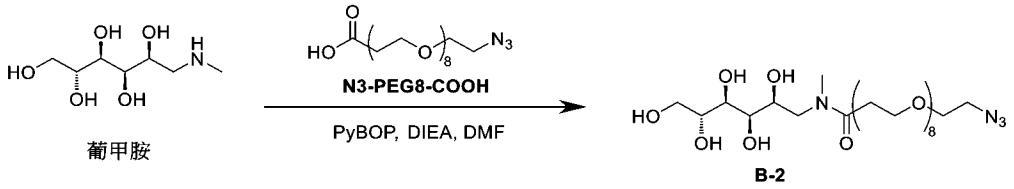
[0168] 化合物B-1的合成：



【0169】 於25 mL單口瓶中，加入**β-環糊精胺**(單(6-胺基-6-去氧)-β-環糊精，購買，2.0 g, 1.76 mmol)，化合物**N3-PEG2-COOH**(購買，428.8 mg, 2.11 mmol)，7mL DMF溶解，再加入EDCI (405 mg, 2.11 mmol)，室溫反應2 h系統由渾濁變澄清，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過製備液相純化，得產品製備液，製備液凍乾，得白色固體化合物**B-1** (1.68 g)，產率72%，LCMS：$[M+H]^+$=1319.5。

實施例5

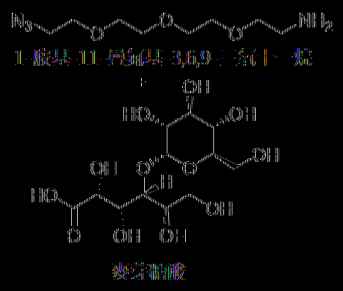
【0170】 **化合物B-2的合成：**



【0171】 於100 mL單口瓶中，加入**葡甲胺**(3.0 g, 6.4 mmol)，化合物**N3-PEG8-COOH** (購買，1.5g, 7.68 mmol)，24 mL DMF溶解，再加入PyBOP (4.0 g, 7.68 mmol)，DIEA (1.58 mL, 9.6 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應，待無明顯進展，結束反應，反應液經過製備液相純化，得產品製備液，製備液凍乾，得淺黃色油狀物**B-2** (3.27 g)，產率32%，LCMS：$[M+H]^+$=645.3。

實施例6

【0172】 **化合物B-3的合成：**

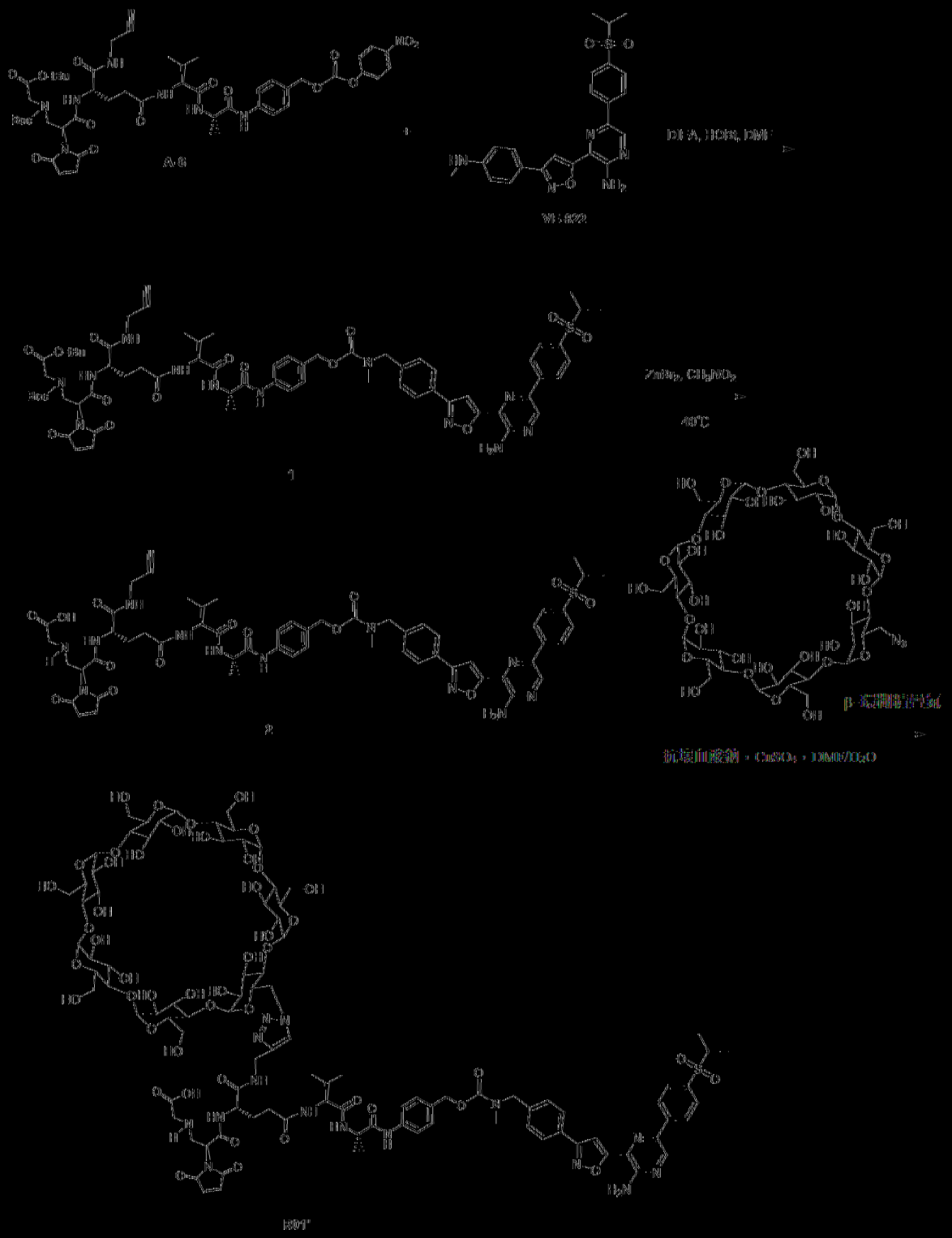




[0173] 室溫下，將麥芽糖酸(7.0 g, 19.5 mmol)溶解於70 mL無水甲醇中，氮氣置換系統內氣氛三次，加入4Å分子篩後加熱回流過夜，冷卻至室溫條件，加入1-胺基-11-疊氮基-3, 6, 9-三氧十一烷，維持室溫攪拌24 h，直接將反應液減壓濃縮，所得粗產品溶解於5 mL甲醇中，隨後依次加入30 mL氯仿及100 mL四氫呋喃，攪拌後靜置，得到白色固體，過濾，濾餅用四氫呋喃淋洗兩次，將所得到的白色固體溶解於30 mL水中，凍乾得到5.6 g白色固體化合物B-3；LC-MS m/z (M+H)+:559.3.

實施例7

[0174] 化合物R01'的合成：



第一步：化合物1的合成

[0175] 於25 mL單口瓶中，加入化合物VE-822 (840.5 mg, 1.81 mmol)，A-6 (1.9231 g, 1.90 mmol)，HOBt (369.0 mg，

2.72 mmol)，10mL DMF溶解，再加入DIEA (300 μL, 1.81 mmol)，室溫反應1 h，TLC監測反應。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到黃色固體化合物**1** (1.9270 g)，產率80%，LCMS：$[M+H]^+$=1329.6。

第二步：化合物**2**的合成

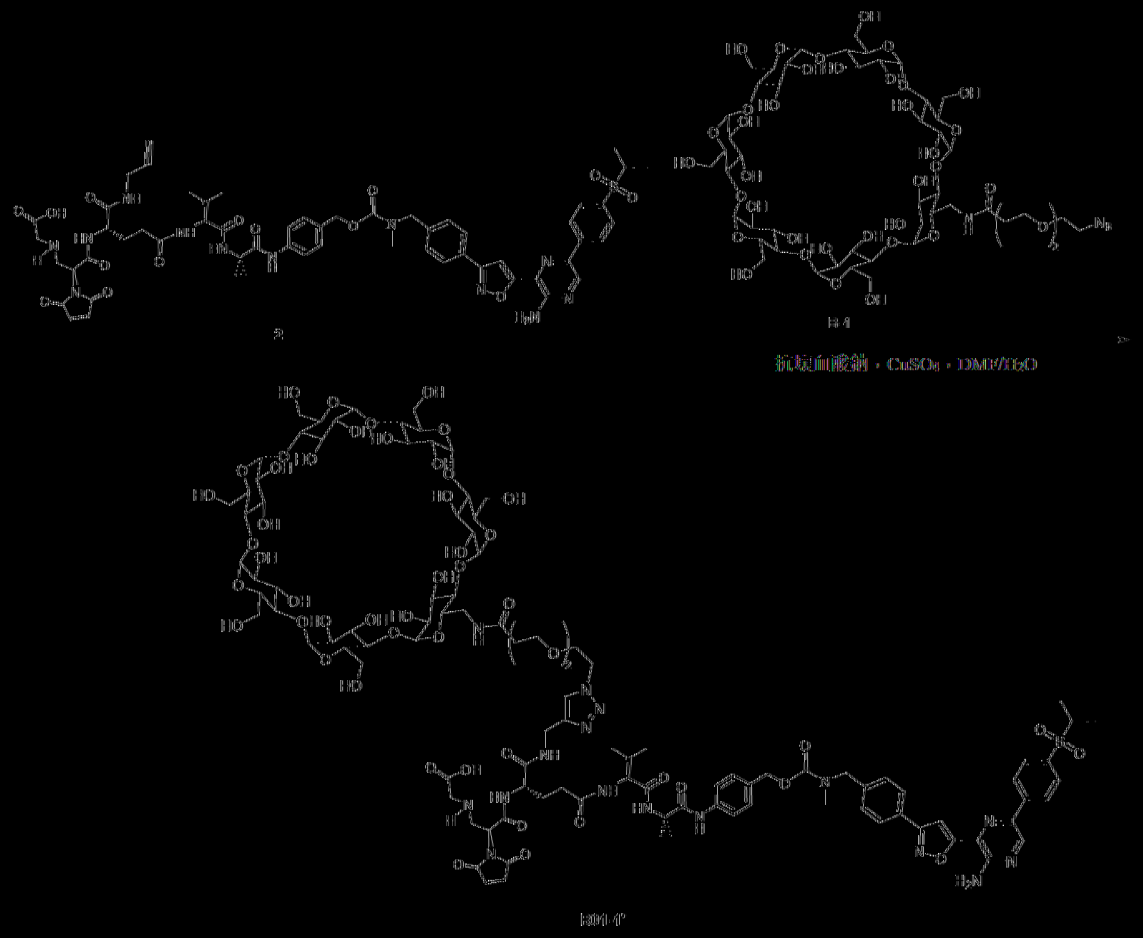
【0176】 於100 mL單口瓶中，加入化合物**1** (604.2 mg, 0.45 mmol)，溴化鋅(2017.6 mg, 9.09 mmol)，18 mL CH_3NO_2，成為均勻的黃色渾濁液，40℃反應0.5 h，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，HPLC監測反應終點。濃縮物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**2** (225.6 mg)，產率42%，LCMS：$[M+H]^+$= 1173.4。

第三步：化合物**R01'**的合成

【0177】 於10 mL PE管中，加入化合物**2** (27.73mg, 0.02 mmol)，β-環糊精疊氮(購買，33.0 mg, 0.026 mmol)，2 mL DMF及0.2 mL水溶解，再加入$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (38.07 mg, 0.075 mmol)，抗壞血酸鈉(21.99 mg, 0.075 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**R01'** (46.11 mg)，產率83.6%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$=1167.4。

實施例8

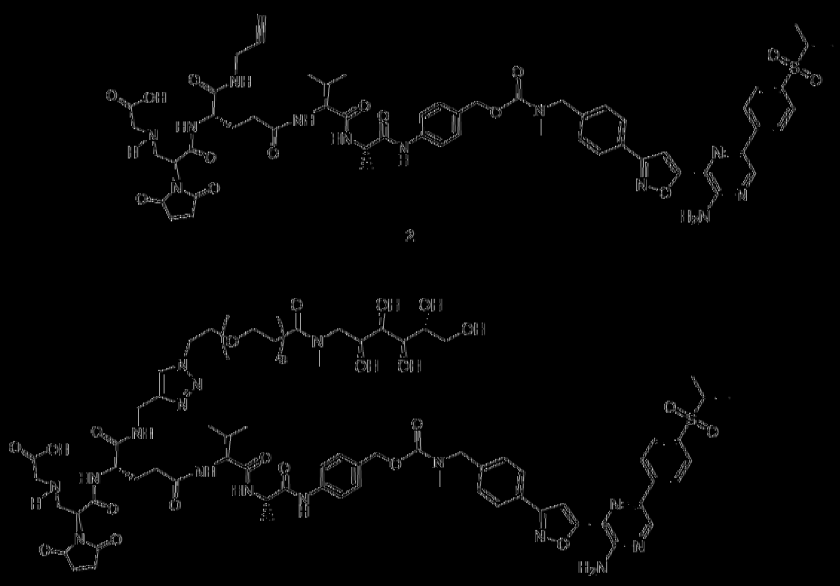
[0178] 化合物R01-1'的合成：

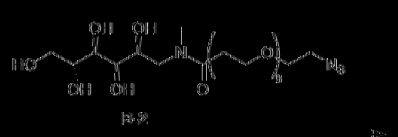


[0179] 於50 mL圓底燒瓶中，加入化合物2 (379.8 mg, 0.32 mmol)，B-1 (480.65 mg, 0.364 mmol)，4 mL DMF及0.4 mL水溶解，再加入$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (262.8 mg, 1.1 mmol)，抗壞血酸鈉(206.1 mg, 1.04 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物R01-1' (386.4 mg)，產率48%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$ =1247.0。

實施例9

[0180] 化合物R02'的合成：



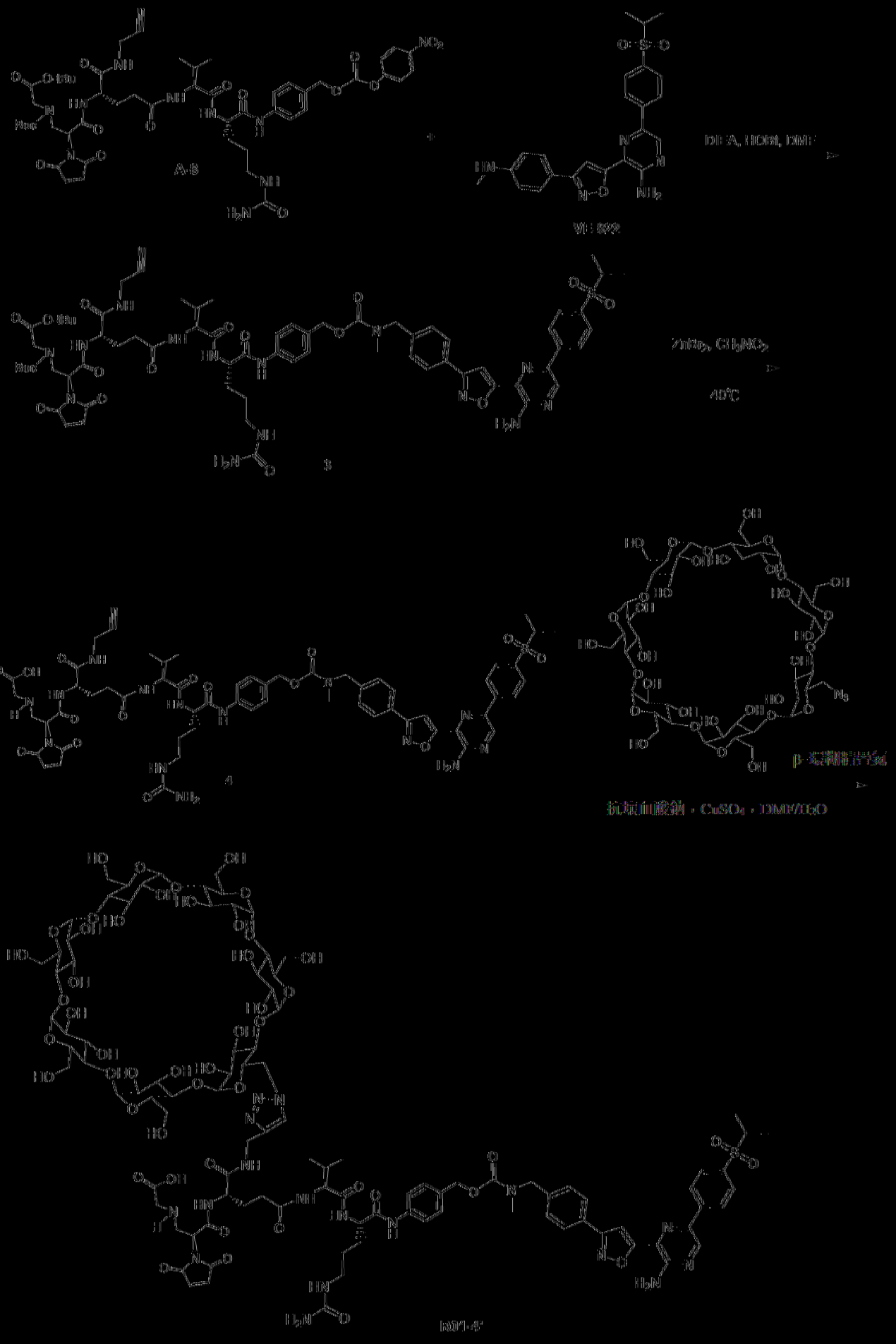


抗壞血酸鈉，$CuSO_4$，DMF/H_2O

[0181] 於50 mL圓底燒瓶中，加入化合物2 (105.2 mg, 0.09 mmol)，B-2 (72.3 mg, 0.112 mmol)，4 mL DMF及0.8 mL水溶解，再加入$CuSO_4·5H_2O$ (69.9 mg, 0.28 mmol)，抗壞血酸鈉(59.46 mg, 0.30 mmol)，室溫反應0.5 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物R02’ (120.8 mg)，產率74%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$=909.4。

實施例10

[0182] 化合物R01-4’的合成：


A-8
DIEA, HOBt, DMF
VH-002
ZnBr2, CH3NO2
40°C
3
抗壞血酸鈉，CuSO4，DMF/H2O
β-葡聚糖苷酶
4
RDT-4

第一步：化合物**3**的合成

【0183】 於10 mL PE管中，加入化合物**VE-822** (28.77 mg, 0.062 mmol)，**A-8** (70.77 g, 0.065 mmol), HOBt (13.62 mg，0.10 mmol)，1 mL DMF溶解，再加入DIEA (10 μL, 0.062 mmol)，室溫反應1 h，TLC監測反應。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到黃色固體化合物**3** (75.44 mg)，產率86%，LCMS：$[M+H]^+$=1415.6。

第二步：化合物**4**的合成

【0184】 於25 mL圓底燒瓶中，加入化合物**3** (75.0 mg, 0.053 mmol)，溴化鋅(238.95 mg, 1.07 mmol)，7.5 mL CH_3NO_2，40℃反應0.5 h，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，HPLC監測反應終點。濃縮物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**4** (18.82 mg)，產率28%，LCMS：$[M+H]^+$= 1259.5。

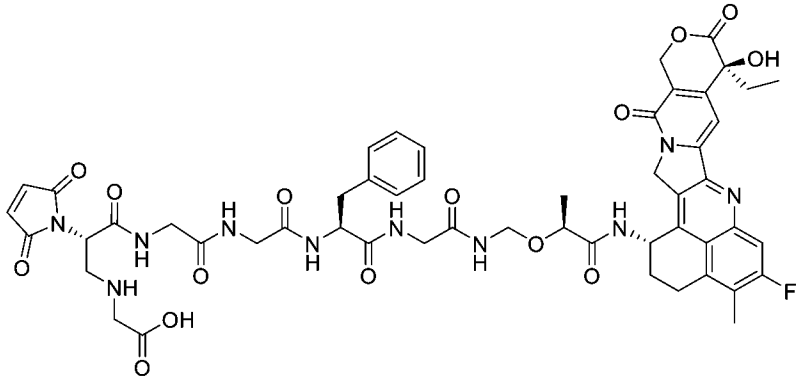
第三步：化合物**R01-4'**的合成

【0185】 於10 mL PE管中，加入化合物**4** (18.5 mg, 0.015 mmol)，β-環糊精疊氮(19.5 mg, 0.017 mmol)，1 mL DMF及0.1 mL水溶解，再加入$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (5.12 mg, 0.02 mmol)，抗壞血酸鈉(4.02 mg, 0.02 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製

備液凍乾，得到化合物**R01-4'**（21.6 mg），產率60%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$=1210.3。

實施例11

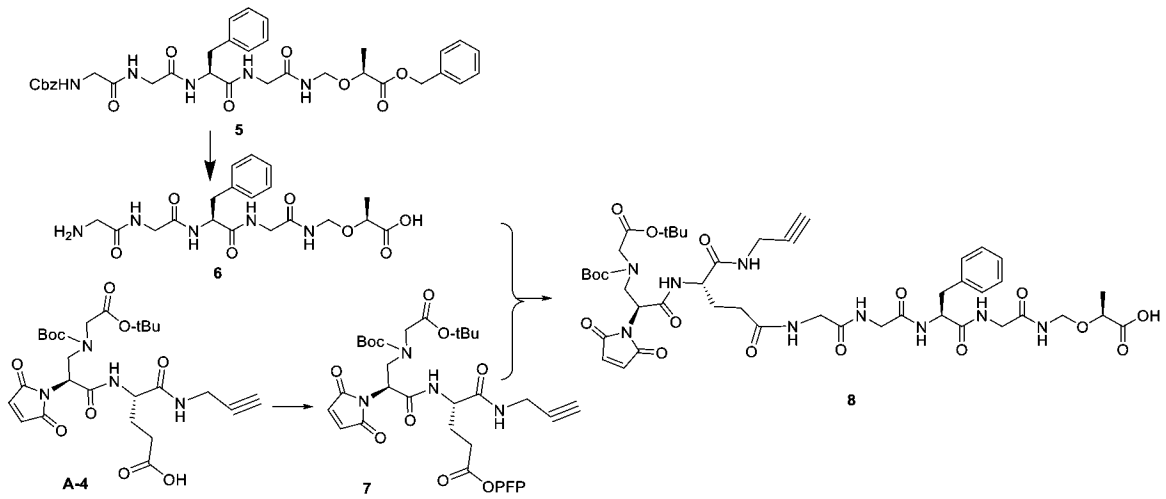
【0186】 化合物**Ex01'**的合成：

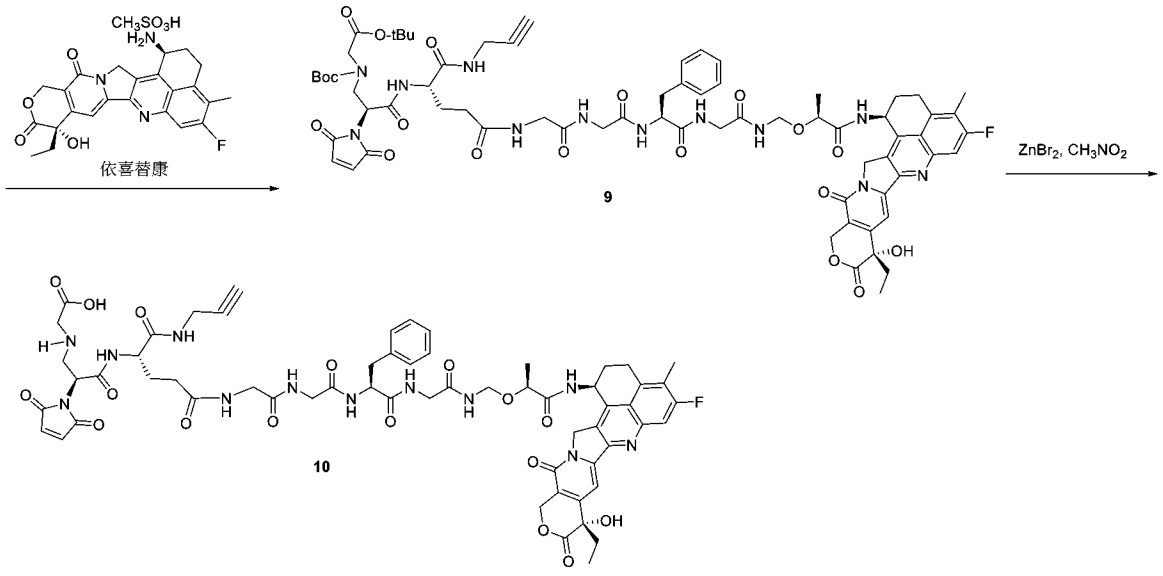


【0187】 參照我公司專利CN113827736A合成化合物**Ex01'**。

實施例12

【0188】 化合物**10**的合成：





第一步：化合物**6**的合成

【0189】 於50 mL單口瓶中加入化合物**5** (1.0 g, 1.51 mmol, 參考專利WO2020063676A1)，15 mL DMF溶解澄清，加入5%Pd/C (1.0 g)，室溫氫化反應2 h，HPLC監測反應終點。過濾，濾液備用，記為濾液1；

第二步：化合物**7**的合成

【0190】 另取50 mL單口瓶中加入化合物**A-4** (0.85 g, 1.51 mmol)，15 mL DMF溶解澄清，冰水浴下加入DCC (1.55 g, 7.56 mmol)，五氟苯酚(0.31 g, 1.66 mmol)，升至室溫反應2 h，TLC監測反應終點。反應完畢，過濾，得濾液，記為濾液2；

第三步：化合物**8**的合成

【0191】 在冰水浴下，將濾液1加至濾液2中，升至室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應完畢，反應液經過高效液相製備純化，得

產品製備液，製備液凍乾，得到805 mg白色固體化合物**8**，產率54%，LC-MS m/z $(M+H)^+$:985.2。

第四步：化合物**9**的合成

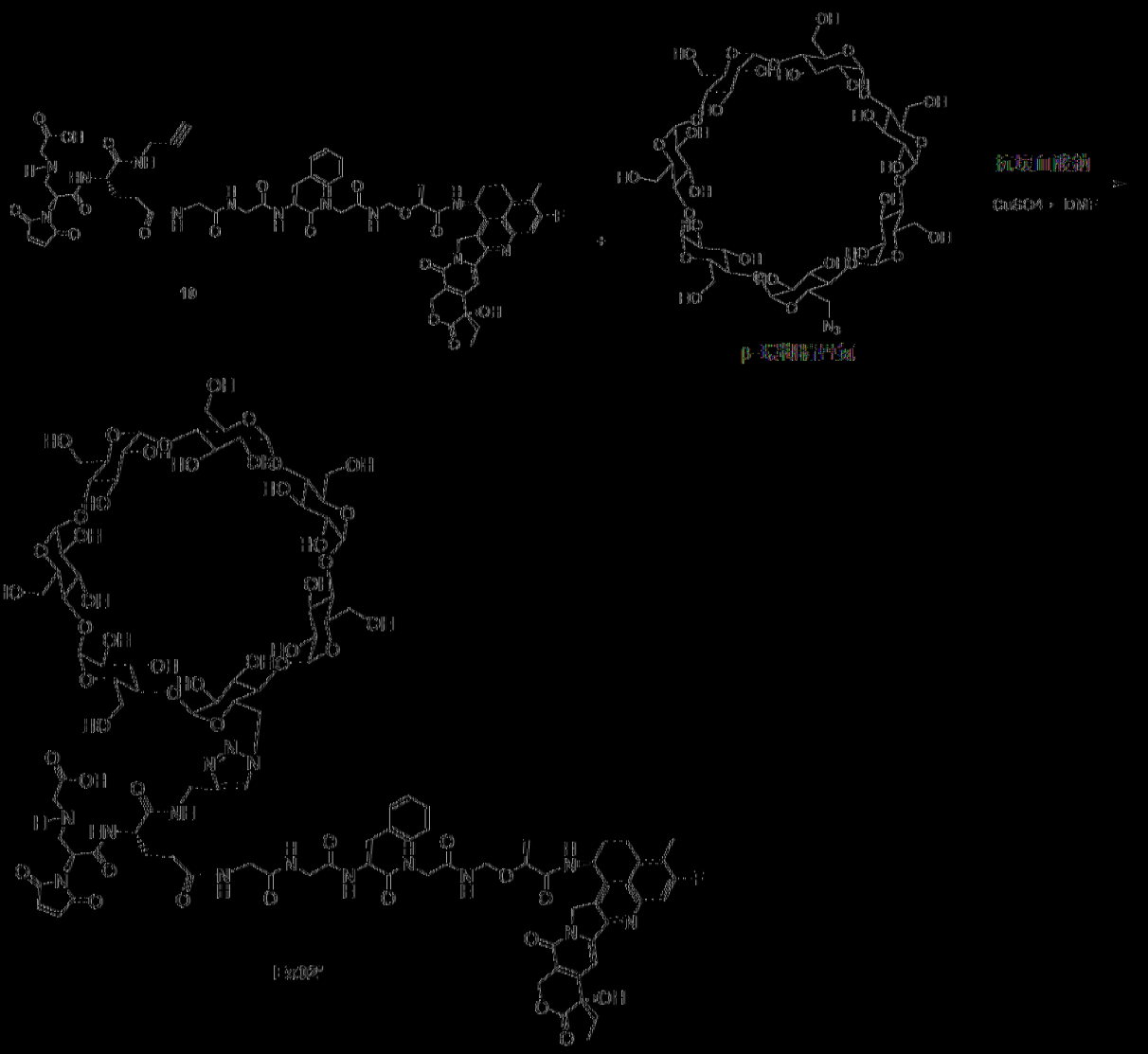
【0192】 於50 mL單口瓶中加入化合物8 (500 mg, 0.51 mmol)，10 mL DMF溶解澄清，冰水浴下依次加入PyBOP (396 mg, 0.76 mmol)，HOBt (103 mg, 0.76 mmol)，依喜替康·甲磺酸鹽(270 mg, 0.51 mmol)，再加入DIEA (252 μL, 1.52 mmol)，升至室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應完畢，反應液經過高效液相製備純化，得產品製備液，製備液凍乾，得到500 mg白色固體化合物9，產率70%，LC-MS m/z $(M+H)^+$:1402.2。

第五步：化合物10的合成

【0193】 於100 mL圓底燒瓶中，加入化合物9 (450.1 mg, 0.32 mmol)，溴化鋅(1448.2 mg, 6.42 mmol)，30 mL CH_3NO_2，45℃反應0.5 h，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，HPLC監測反應終點。濃縮物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物10 (203.9 mg)，產率51%，LCMS：$[M+H]^+$= 1245.6。

實施例13

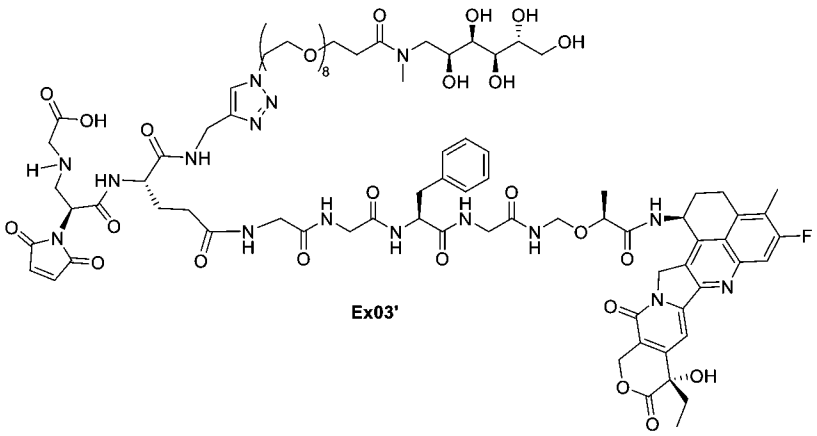
【0194】 化合物**Ex02'**的合成：



[0195] 於10 mL PE管中加入化合物10（100.1 mg，0.081 mmol）、β-環糊精疊氮（100.5 mg，0.087 mmol），再加入2 mL DMF溶解澄清，0.2 mL純化水溶解，再加入$CuSO_4·5H_2O$（20.1 mg，0.081 mmol），抗壞血酸鈉（16.0 mg，0.081 mmol），室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物Ex02’（91.6 mg），產率47%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$：1203.0。

實施例14

【0196】 化合物**Ex03'**的合成

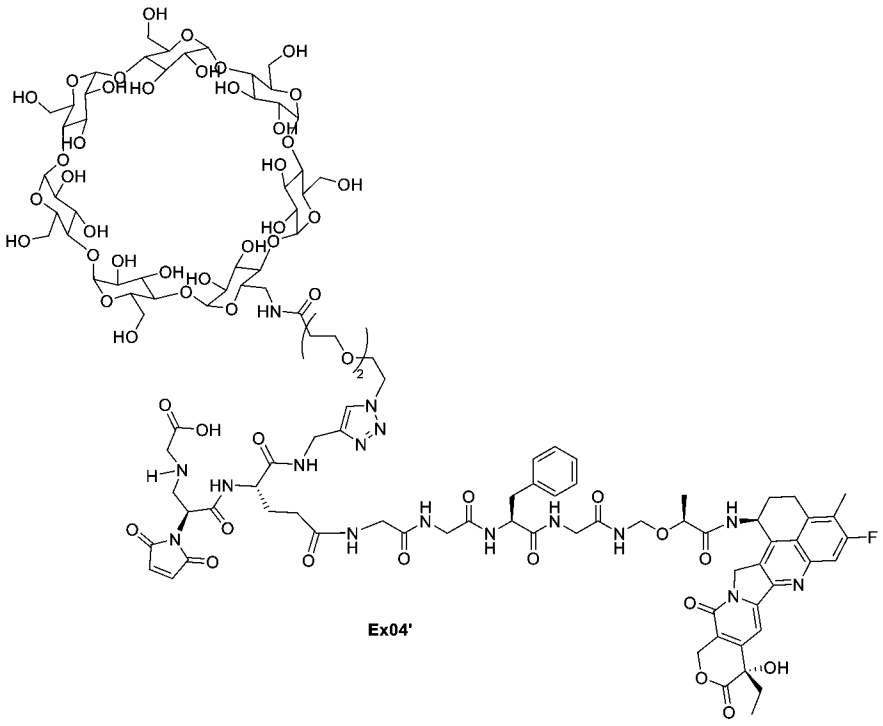


Ex03'

【0197】 參照實施例9的合成路線，以化合物**10**和化合物**B-2**得到化合物**Ex03'** (57.8 mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$:1023.9。

實施例15

【0198】 化合物**Ex04'**的合成

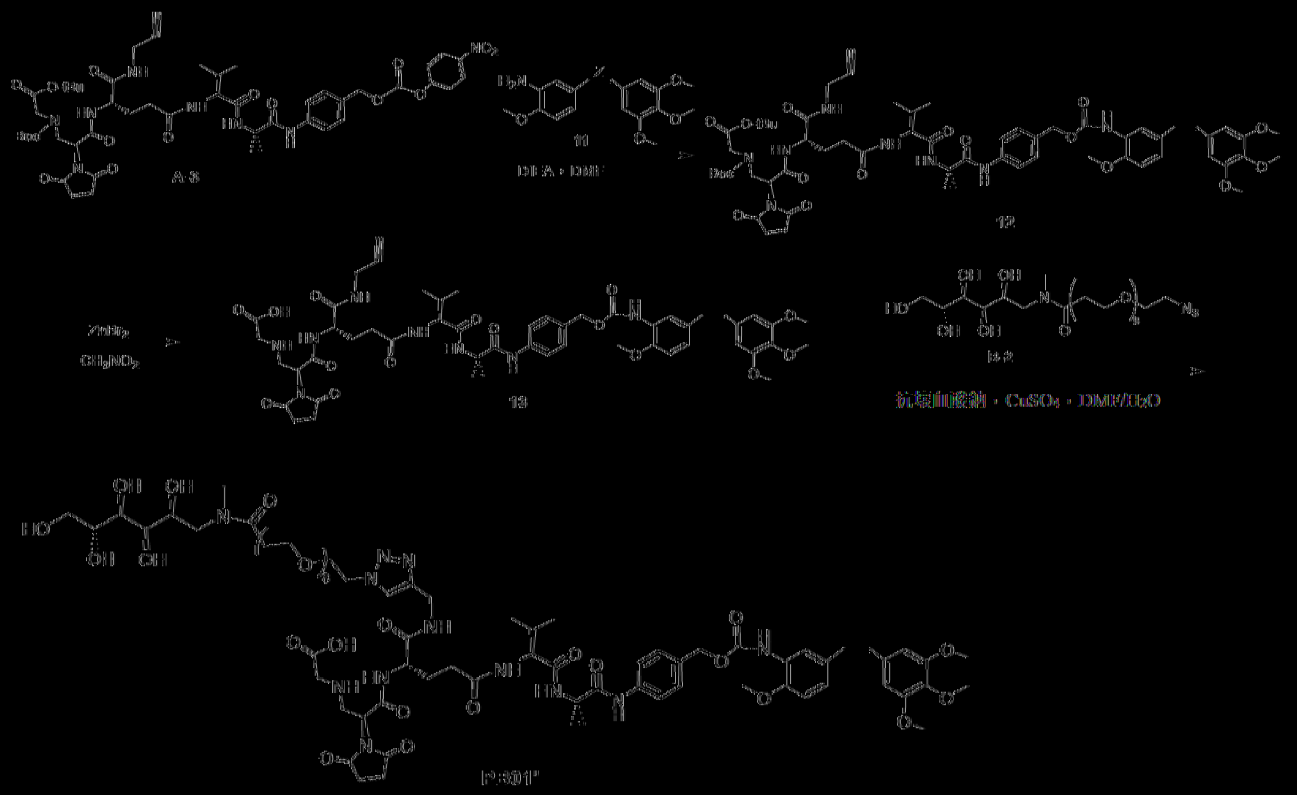


Ex04'

【0199】 參照實施例8的合成路線，以化合物**10**和化合物**B-1**合成化合物**Ex04 '**(125.2 mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$:1282.8。

實施例16

[0200] 化合物PBO1'的合成：



第一步：化合物12的合成

[0201] 於25 mL單口瓶中，加入化合物A-6 (100 mg, 0.099 mmol)，化合物11 (購買，31.3 mg, 0.099 mmol), 5 mL DMF溶解，再加入DIEA (32.8 μL, 0.199 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物12 (75.8 mg)，產率64.5%，LCMS：[M+H]+=1181.5。

第二步：化合物13的合成

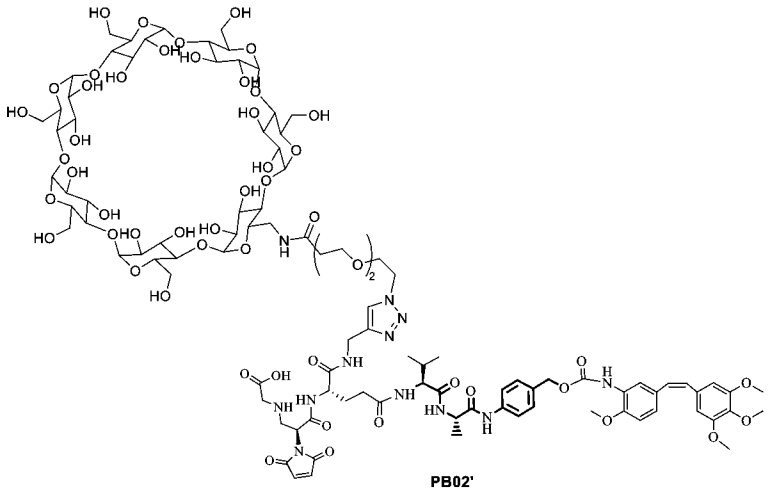
【0202】 於25 mL單口瓶中，加入化合物**12** (75 mg, 0.063 mmol)，溴化鋅(285.7 mg, 1.27 mmol)，10 mL CH_3NO_2溶解，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，得殘餘物。殘餘物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**13** (49.6 mg)，產率76.3%，LCMS：$[M+H]^+$= 1025.4。

第三步：化合物**PB01'**的合成

【0203】 於25 mL單口瓶中，加入化合物**13** (25 mg, 0.024 mmol)，化合物**B-2** (15.8 mg, 0.024 mmol)，2mL DMF及1 mL水溶解，再加入$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (6.7 mg, 0.026 mmol)，抗壞血酸鈉(5.3 mg, 0.026 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**PB01'** (33.1 mg)，產率82.5%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$ m/z =835.5。

實施例17

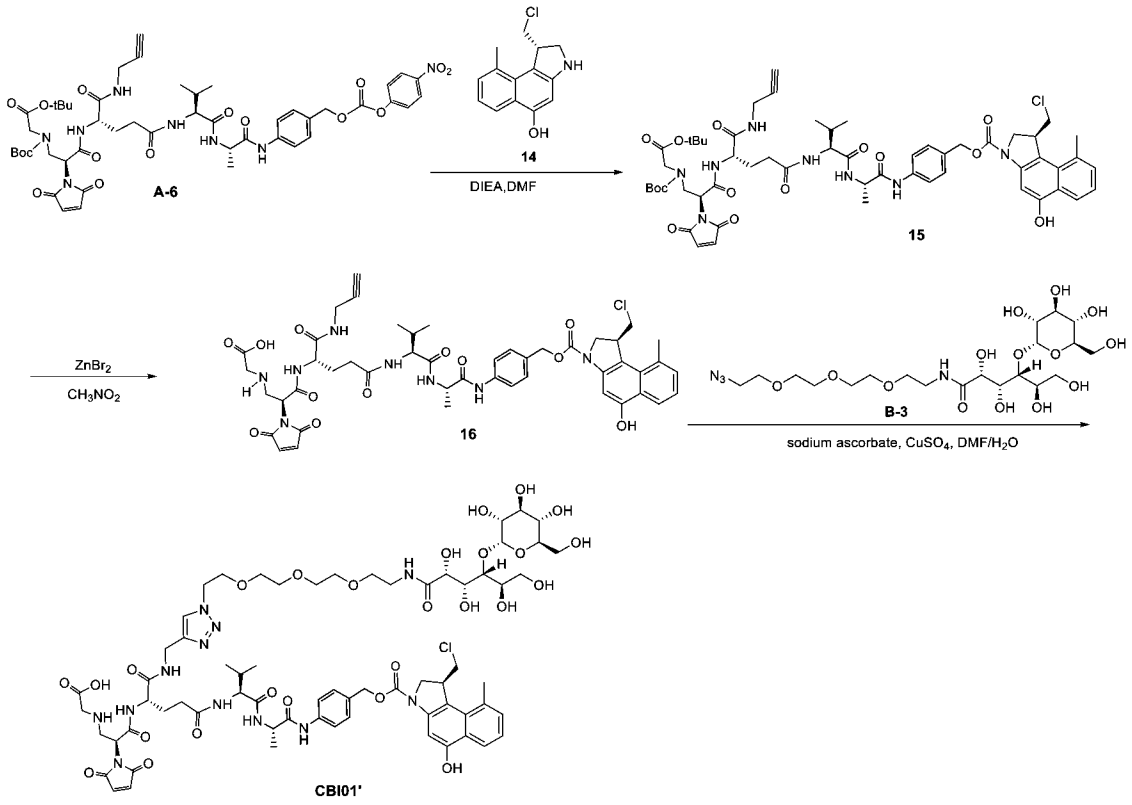
【0204】 化合物**PB02'**的合成：



【0205】 參照實施例8的合成路線，以化合物**13**和化合物**B-1**合成化合物**PB02'**(43.6 mg)，產率77.5%，LC-MS：$[M+2H]^{2+}$ m/z =1173.1。

實施例18

【0206】 化合物**CBI01'**的合成：



第一步：化合物**15**的合成

【0207】 於25 mL單口瓶中，加入化合物**A-6** (231.6 mg, 0.23 mmol)，化合物**14** (購買，50.0 mg, 0.22 mmol), 10 mL DMF溶解，再加入DIEA (42 μL, 0.25 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**15** (190.9 mg)，產率78%，LCMS：$[M+H]^+$=1113.5。

第二步：化合物**16**的合成

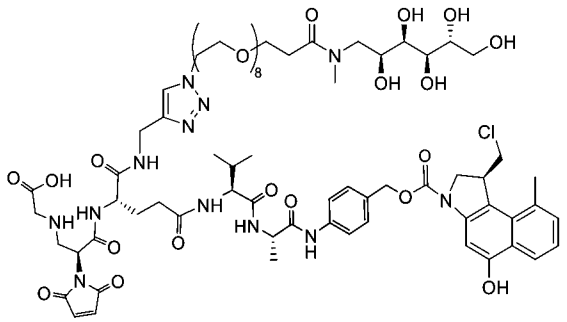
【0208】 於50 mL單口瓶中，加入化合物**15** (180.5 mg, 0.163 mmol)，溴化鋅(740.8 mg, 3.28 mmol)，10 mL CH_3NO_2溶解，室溫反應0.5 h，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，得殘餘物。殘餘物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**16** (73.8 mg)，產率48%，LCMS：$[M+H]^+$= 957.2。

第三步：化合物**CBI01'**的合成

【0209】 於25 mL單口瓶中，加入化合物**16** (30.5 mg, 0.032 mmol)，化合物**B-3** (18.0 mg, 0.035 mmol)，2 mL DMF及0.5 mL水溶解，再加入$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (8.0 mg, 0.032 mmol)，抗壞血酸鈉(6.4 mg, 0.032 mmol)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**CBI01'** (29.5 mg)，產率62.5%，LC-MS：$[M+H]^+$ m/z =1515.6。

實施例19

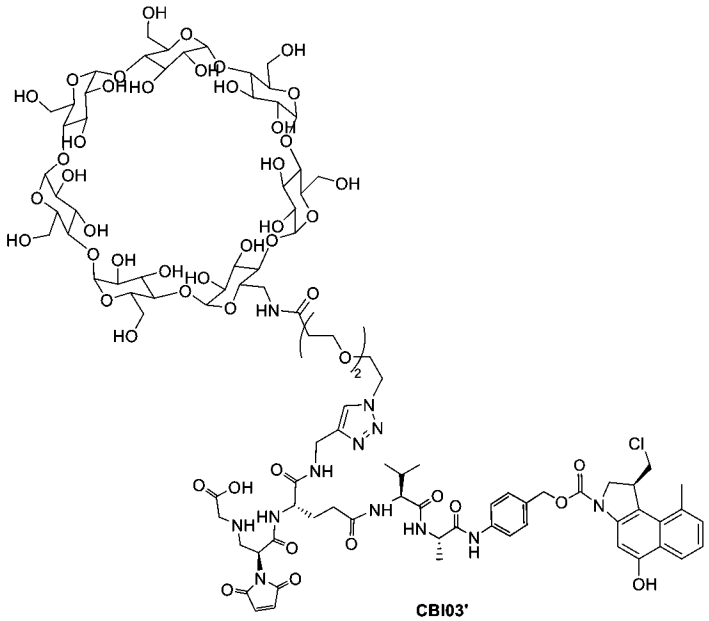
【0210】 化合物**CBI02'**的合成



【0211】 參照實施例9的合成路線，以化合物**16**和化合物**B-2**得到化合物**CBI02'** (17.6 mg)；LC-MS m/z$(M+2H)^{2+}$:801.4。

實施例20

【0212】 化合物**CBI03'**的合成

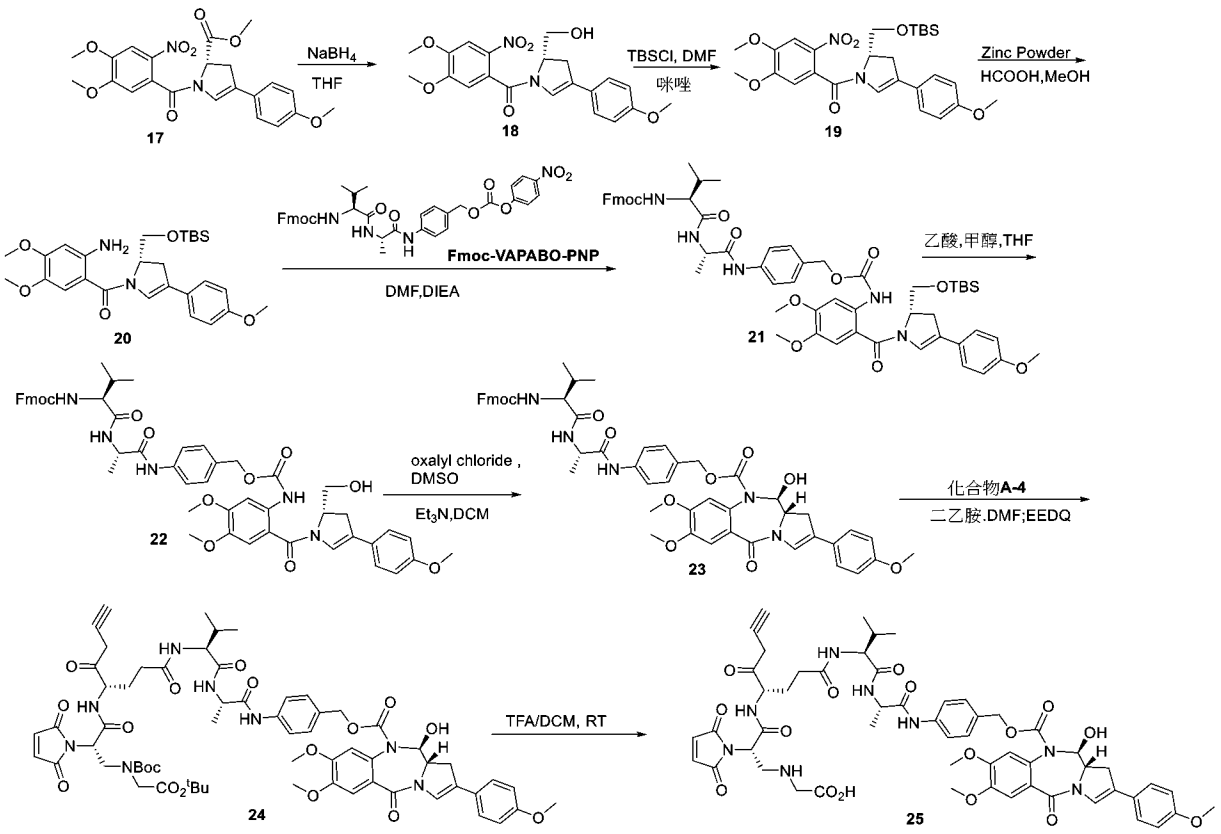


CBI03'

【0213】 參照實施例8的合成路線，以化合物**16**和化合物**B-1**合成化合物**CBI03 '**(12.5mg)；LC-MS m/z$(M+2H)^{2+}$:1138.9。

實施例21

【0214】 化合物**25**的合成：



第一步：化合物**18**的合成

【0215】 參照專利CN102933236A中“化合物**26**”的合成得到化合物**18**，在250 mL三口瓶中，加入化合物**17** (3 g, 6.7 mmol)，50 mL無水THF，氮氣保護下，冰水浴維持在0 ℃，加入硼氫化鈉固體(384 mg, 10.2 mmol)，在0 ℃下反應30 min，升至室溫反應2 h，TLC監測反應終點。反應結束後，將反應液至於冰水中，緩慢加入50 mL水淬滅反應，再加入1N稀HCl直至不冒氣泡為止，加入乙酸乙酯萃取(60 mL*3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產物。粗產物經過管柱層析純

化(DCM/MeOH=20:1-5:1)，得到化合物**18** (2.08g,黃色固體)，產率74.3%，LC-MS：$[M+H]^+$=415.1。

第二步：化合物**19**的合成

【0216】 在100 mL單口瓶中加入化合物**18** (2 g, 4.8 mmol)，TBSCl (1.32 g, 8.8 mmol)，咪唑(1.2 g, 17.6 mmol)，15 mL無水DMF溶解，室溫下反應3 h，TLC監測反應終點。反應結束後將反應倒入30 mL水中，用DCM萃取(25 mL*3)，合併有機相，用水和鹽水洗滌、無水硫酸鈉乾燥並且減壓蒸發，得到粗產物。粗產物通過管柱層析(PE/EA=5:1-1:2)，得到化合物**19** (2.28 g,黃色固體)，產率89.3%，LC-MS：$[M+H]^+$=529.2。

第三步：化合物**20**的合成

【0217】 在100 mL單口瓶中加入化合物**19** (2.2 g, 4.16 mmol)，5%甲酸/甲醇溶液30 mL，冰浴冷卻至5 ℃以下，攪拌下緩慢加入鋅粉(5.44 g, 83.2 mmol)，再升至室溫反應1 h，TLC監測反應終點。反應結束後趁熱過濾，濾餅用少量甲醇洗滌，濾液以飽和碳酸氫鈉溶液調pH至7，然後於45 ℃下減壓濃縮，除去溶劑，得到棕黃色油狀物，加入60 mL DCM，分出有機層，用飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，於45℃下減壓濃縮，得到粗產物。粗產物經過管柱層析純化(PE：EA=1:1-1:3)，得到化合物**20** (1.87 g，淡黃色固體)，產率90.1%，LC-MS：$[M+H]^+$=500.2。

第四步：化合物**21**的合成

【0218】 在50 mL單口瓶中加入化合物**20** (1.8 g, 3.6 mmol)，Fmoc-VA-PABO-PNP (購買，2.45 g, 3.6 mmol),15 mL DMF溶解澄清，再加入DIEA (893 μL, 5.4 mmol),室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，再凍乾，得到化合物**21** (2.94 g，淡黃色固體)，產率78.3%，LC-MS：$[M+H]^+$=1040.5。

第五步：化合物**22**的合成

【0219】 在50 mL單口瓶中加入化合物**21** (2.9 g, 2.78 mmol)，8 mL THF和8 mL水溶解，再加入20 mL冰乙酸，室溫反應，HPLC監測反應終點。反應結束後，將反應液緩慢地滴入400 mL飽和碳酸氫鈉溶液中，用乙酸乙酯萃取(100 mL*3)，合併有機相，用水和鹽水洗滌、無水硫酸鈉乾燥並且減壓蒸發，得到粗產物。粗產物通過管柱層析(DCM/MeOH=10:1-5:1)，得到化合物**22** (1.94 g,淡黃色固體)，產率75%，LC-MS：$[M+H]^+$=926.3。

第六步：化合物**23**的合成

【0220】 於100 mL三口瓶中加入化合物**22** (1.9 g, 2.0 mmol)，40 mL無水DCM溶解，氮氣保護下，加入Dess-Martin高碘試劑(0.93 g, 2.2 mmol)，室溫反應4 h，TLC監測反應終點。反應結束後，過濾，濾液經過飽和碳酸氫鈉溶液、水、飽和氯化鈉溶液

洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗產物。粗產物經過高效液相純化，得產品製備液，凍乾得化合物**23** (1.61 g,類白色固體)，產率85%，LC-MS：$[M+H]^+$=924.4。

第七步：化合物**24**的合成

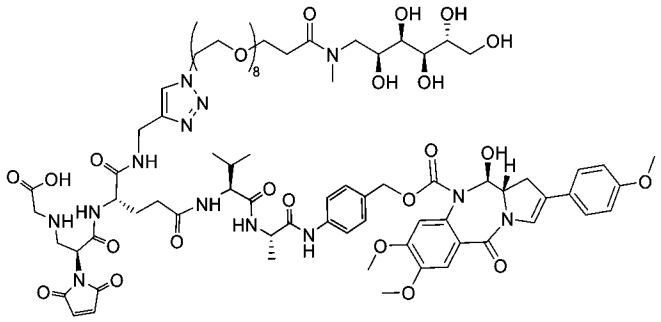
【0221】 於50 mL單口瓶中加入化合物**23** (1.5 g,1.62 mmol)，15 mLDMF溶解澄清，再加入3 mL二乙胺，室溫反應1 h，TLC監測反應終點。反應結束後，將反應液倒入100 mL甲叔醚中，析出固體，過濾，得到脫保護產品。將脫保護產品溶於15 mL DMF中，加入化合物**A-4** (0.92 g,1.62 mmol)，EEDQ (0.48 g,1.94 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，凍乾得到化合物**24** (1.30 g,類白色固體)，產率64.2%，LC-MS：$[M+H]^+$=1248.5。

第八步：化合物**25**的合成

【0222】 於50 mL單口瓶中加入化合物**24** (500 mg, 0.4 mmol)，5 mLDCM溶解，再加入三氟乙酸(5 mL)，室溫反應1 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，45℃減壓濃縮除去溶劑，得殘餘物。殘餘物經過高效液相製備純化，得產品製備液，凍乾得化合物**25**(294 mg)，產率67.4%，LC-MS：$[M+H]^+$=1092.4。

實施例22

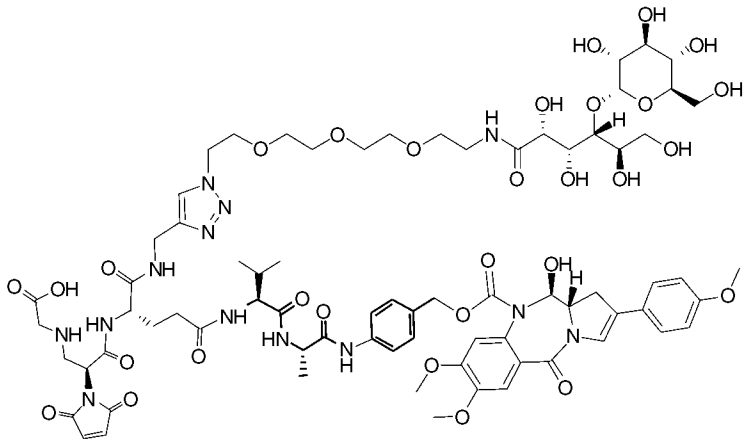
【0223】 化合物**PBD01'**的合成



【0224】 參照實施例9的合成路線，以化合物**25**和化合物**B-2**得到化合物**PBD01'** (45.2 mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$:869.0。

實施例23

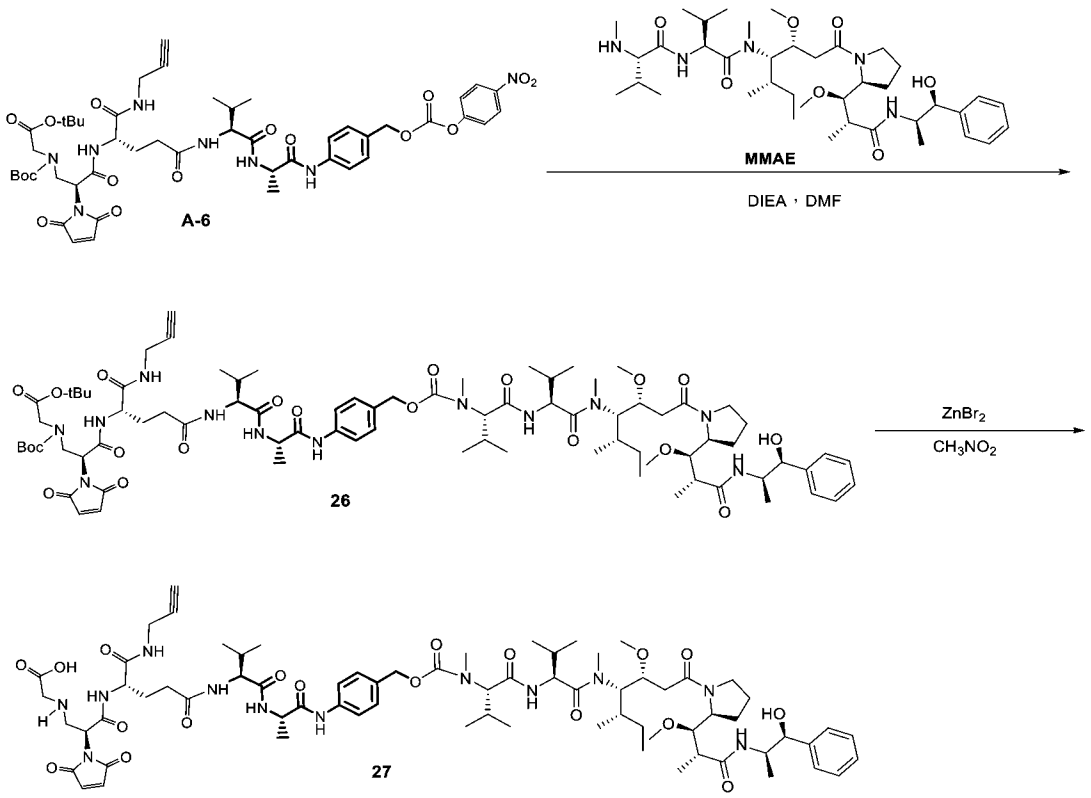
【0225】 化合物**PBD02'**的合成



【0226】 參照實施例18的合成路線，以化合物**25**和化合物**B-3**得到化合物**PBD02'**(31.6mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$: 825.8。

實施例24

【0227】 化合物**27**的合成：



第一步：化合物**26**的合成

【0228】 於50 mL單口瓶中，加入化合物**A-6** (2.0012 g, 1.99 mmol)，化合物**MMAE**(購買，1.36 g, 1.90 mmol), 20 mL DMF溶解，再加入DIEA (0.48 mL, 2.80 mmol)，室溫反應2 h，HPLC監測反應終點。反應結束後，反應液經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**26** (2.21g)，產率73.5%，LCMS：$[M+H]^+$=1584.0。

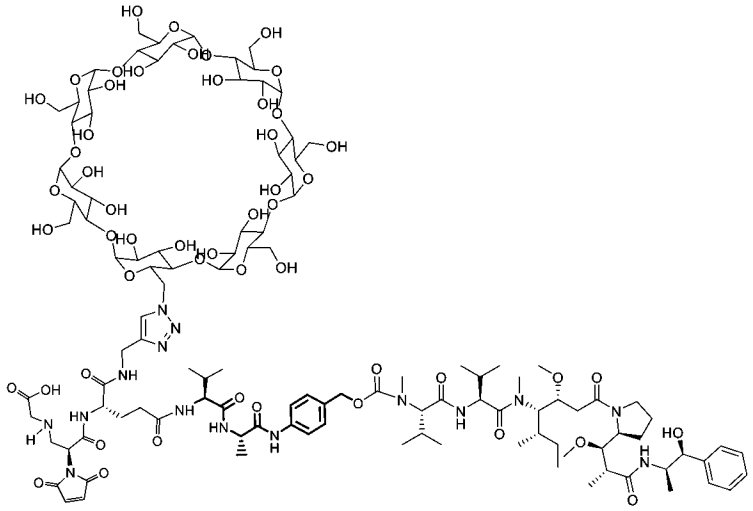
第二步：化合物**27**的合成

【0229】 於100 mL單口瓶中，加入化合物**26** (2.0 g, 1.26 mmol)，溴化鋅(5.69 g, 25.25 mmol)，40 mL CH_3NO_2溶解，40℃油浴反應0.5 h，水泵減壓45℃濃縮除去溶劑，得殘餘物。殘餘

物經過高效液相製備純化，得到產品製備液，製備液凍乾，得到化合物**27** (773.5 mg)，產率43%，LCMS：$[M+H]^+$=1427.8。

實施例25

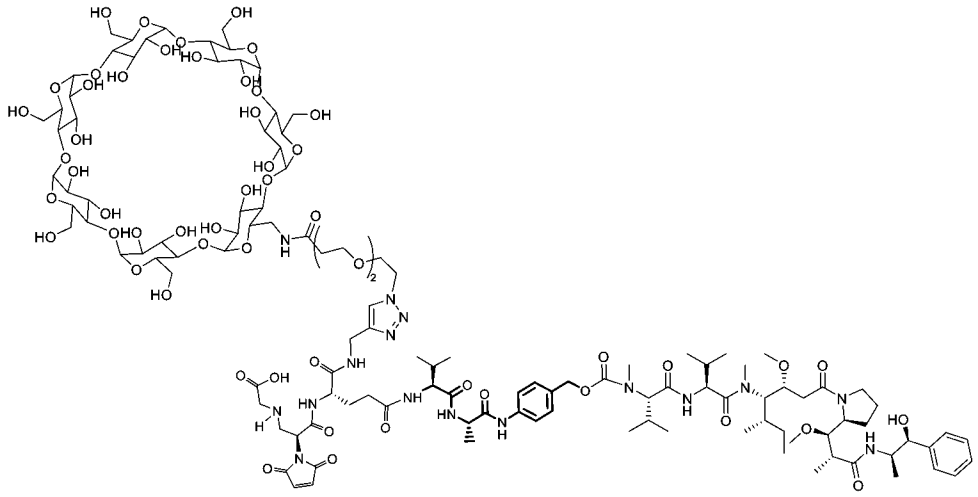
【0230】 化合物**M01'**的合成：



【0231】 參照實施例13的合成路線，以化合物**27**和β-環糊精疊氮為原料合成化合物**M01'** (85.5 mg)；LC-MS m/z$(M+2H)^{2+}$:1294.5。

實施例26

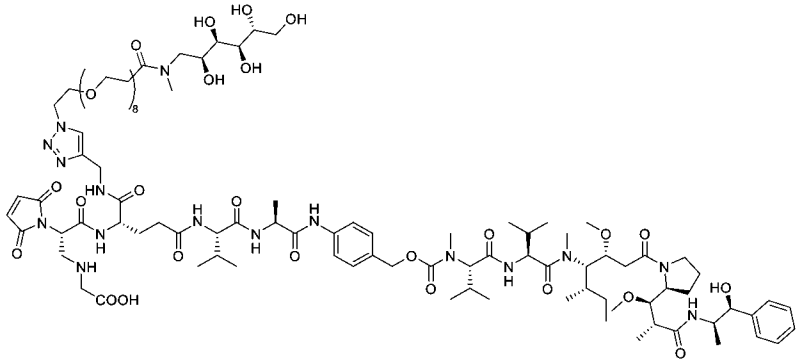
【0232】 化合物**M02'**的合成：



【0233】 參照實施例8的合成路線，以化合物**27**和化合物**B-1**得到化合物**M02'** (293.2 mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$: 1374.0。

實施例27

【0234】 化合物**M03'**的合成：



【0235】 參照實施例9的合成路線，以化合物**27**和化合物**B-2**得到化合物**M03'** (98.2 mg)；LC-MS m/z(M+2H)$^{2+}$: 1037.1。

實施例28

【0236】 **使用抗體序列：**

【0237】 抗CD33抗體ANTI-CD33的序列

>輕鏈-LC

DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQ
KPGKAPKLLMYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVCTKSFNRGEC

>重鏈-HC

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAP
GQSLEWIGYIYPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYM
ELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【0238】 抗Trop2抗體ANTI-Trop2-1的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPG
KVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA
TYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

>重鏈-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQA
PEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAY
MELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSAS

TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G

【0239】 抗Trop2抗體ANTI-Trop2-2的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPG
KVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA
TYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTK
SFNRGEC

>重鏈-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQA
PEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAY
MELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G

【0240】 抗HER2抗體Trastuzumab(Tras)的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKP
GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

>重鏈-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL
QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG

VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

【0241】 抗HER2抗體Tras-016的序列

>輕鏈-LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKP
GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVC
TKSFNRGEC

>重鏈-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL
QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

實施例29

單毒ADC (DAR=8)的製備(通常方法)

【0242】 透過偶聯抗體A與L1-D1或L2-D2製備抗體-藥物偶聯物樣品：

【0243】 在經過細胞表現並透過Protein A親和層析與分子篩層析純化之後，抗體A被置換於20 mM NaAc-HAc，pH6.0的緩衝液中，濃縮或者稀釋抗體A至蛋白濃度為5 mg/mL。使用N,N-二甲基乙醯胺(DMA)將L1-D1或L2-D2溶解至10 mg/mL備用。

【0244】 為了打開抗體A的鏈間二硫鍵，先按照分子比加入15至25倍的三(2-羧乙基)膦(TCEP)，並在室溫下反應2 h。按照分子比加入15-25倍的L1-D1或L2-D2溶液，在室溫下反應2 h。反應結束後，使用30 KDa超濾濃縮管換液，將未偶聯上的L1-D1或L2-D2去除，即得到抗體A-D1(DAR=8)或抗體A-D2(8)樣品。

實施例30

單毒ADC(DAR=10)和雙毒ADC(DAR=2+8)的製備(通常方法)

【0245】 透過偶聯抗體B與L1-D1、L2-D2製備抗體B-D2(2)-D1(8)、抗體B-D1(2)-D2(8)、抗體B-D1(10)或抗體B-D2(10)偶聯物樣品：

【0246】 在經過細胞表現並透過Protein A親和層析與分子篩層析純化之後，抗體B被置換於20 mM NaAc-HAc，pH6.0的緩衝液中，濃縮或者稀釋抗體B至蛋白濃度為5 mg/mL。使用DMA分別將L1-D1和L2-D2溶解至10 mg/mL備用。

【0247】 首先按照分子比加入15-25倍的TCEP，在室溫下反應2-4 h，從而將抗體B鏈間二硫鍵和抗體上引入的半胱胺酸側鏈還原成巰基，反應結束後，使用30 KDa超濾濃縮管換液，將反應液裡的雜質去除，即得到抗體B還原樣品。

【0248】 按照分子比在抗體B還原樣品溶液裡加入15-25倍的脫氫抗壞血酸(dHA)溶液，在室溫下反應2-4 h，使抗體上被打開的巰基氧化成鏈間二硫鍵，接著加入5-15倍的L2-D2或L1-D1溶液與抗體上引入的二硫鍵在室溫下反應2 h。反應結束後使用30 KDa超濾濃縮管換液，將未偶聯上的L2-D2或者L1-D1去除，即得到抗體B-D2(2)或抗體B-D1(2)偶聯物樣品。

【0249】 按照分子比在抗體B-D2(2)或抗體B-D1(2)中加入15-25倍的TCEP，在室溫下反應2 h，從而打開抗體B-D2(2)或抗體B-D1(2)上抗體的鏈間二硫鍵，再加入15-25倍的L1-D1或L2-D2

溶液與抗體鏈間二硫鍵在室溫下反應2 h。反應結束後，使用30 KDa超濾濃縮管換液，將未反應的L1-D1或L2-D2去除，即得到抗體B-D2(2)-D1(8)、抗體B-D1(2)-D2(8)、抗體B-D1(10)或抗體B-D2(10)偶聯物。

【0250】 參照上述方法，用抗體ANTI-CD33、ANTI-Trop2-1、ANTI-Trop2-2、Tras、Tras-016分別製備合成下列ADC：

樣品名稱	DAR
ANTI-CD33-Ex01	10
ANTI-CD33-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)
ANTI-CD33-Ex01-R01-1	2 (Ex01)+8 (R01-1)
ANTI-Trop2-1-Ex01	8
ANTI-Trop2-2-Ex01	10
ANTI-Trop2-2-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)
ANTI-Trop2-2-R02-Ex01	2 (R02)+8 (Ex01)
Tras-Ex01	8
Tras-016-Ex01	10
Tras-016-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)
Tras-016-R02-Ex01	2 (R02)+8 (Ex01)

測試例1：以CD33、Trop2、HER2為標的的雙毒ADC細胞毒殺實驗

1、設備，耗材與試劑

【0251】 試劑

類別	名稱	生產商	貨號
MTS 檢測	CellTiter 96® One Solution Reagen	Promega	G3581
	0.25%Trypsin-EDTA (1×)	Gibco	25200
	0.4% Trypan Blue	Gibco	15250

【0252】 設備

儀器名稱	型號
細胞離心機	EQ4044
HWS-24 電熱恆溫水浴鍋	EQ4032
Airstream I 級 A2 型生物安全櫃	EQ4007/EQ4008
CO_2 培養箱	EQ4025
倒立顯微鏡	EQ4055
Count Star 自動細胞計數儀	EQ4027
西門子冰箱	EQ4020
細胞培養箱	INS-Q-070
酵素標示讀取儀	EQ4092

【0253】 細胞

類型	細胞系
人急性早幼粒細胞白血病細胞	HL-60
人組織細胞淋巴瘤	U937
人急性巨核細胞白血病細胞	CMK
人紅白細胞白血病細胞	HEL92.1.7
人皮膚鱗癌細胞	A431
人胃癌細胞	N87
人結直腸腺癌細胞	SW620
人肺腺癌細胞	H1975
人乳腺癌細胞	MDA-MB-453
人乳腺腺癌細胞	SK-BR-3
人乳腺癌細胞	MDA-MB-468

2、樣品資訊

樣品名稱	DAR	保存條件	樣品描述
ANTI-CD33 mAb	/	4℃	抗 CD33 的裸抗
ANTI-CD33-Ex01	10	4℃	以 CD33 為標的的單抗偶聯單毒素 ADC
ANTI-CD33-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)	4℃	以 CD33 為標的的單抗偶聯雙毒素 ADC
ANTI-Trop2-1 mAb	/	4℃	抗 Trop2 的裸抗
ANTI-Trop2-2 mAb	/	4℃	抗 Trop2 的裸抗
ANTI-Trop2-1-Ex01	8	4℃	以 Trop2 為標的的單抗偶聯單毒素 ADC
ANTI-Trop2-2-Ex01	10	4℃	以 Trop2 為標的的單抗偶聯單毒素 ADC
ANTI-Trop2-2-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)	4℃	以 Trop2 為標的的單抗偶聯雙毒素 ADC
ANTI-Trop2-2-R02-Ex01	2 (R02)+8 (Ex01)	4℃	以 Trop2 為標的的單抗偶聯雙毒素 ADC
Trastuzumab	/	4℃	抗 HER2 的裸抗
Tras-Ex01	8	4℃	以 HER2 為標的的單抗偶聯單毒素 ADC
Tras-016-Ex01	10	4℃	以 HER2 為標的的單抗偶聯單毒素 ADC
Tras-016-R01-1-Ex01	2 (R01-1)+8 (Ex01)	4℃	以 HER2 為標的的單抗偶聯雙毒素 ADC
Tras-016-R02-Ex01	2 (R02)+8 (Ex01)	4℃	以 HER2 為標的的單抗偶聯雙毒素 ADC

3、原理與方法

3.1．MTS法細胞毒殺實驗原理

【0254】 細胞位準藥效測試，首先在96孔盤中按照一定密度進行細胞平盤培養，待細胞貼壁後(通常需要至少4小時)，向各個孔盤中加入系列倍比稀釋的藥物，作用一定的時間，對細胞進行毒殺。待藥物作用時間結束後，加入一定量的MTS 37℃，5%CO_2下反應1-4小時，利用MTS試劑顯色反應後，使用酵素標示讀取儀檢測OD 490nm吸光值，分析計算獲得細胞毒殺的IC50。

【0255】 其 中 MTS[3-(4,5-diethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxy-methoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-etrazolium,inner salt] 為新一代四氮唑藍鹽化合物，其被還原形成的Formazan產物水溶性和穩定性更高，顯色更快。它與MTT的應用原理相同，即被活細胞線粒體中的多種脫氫酶還原成各自有色的甲瓚產物，其顏色深淺與某些敏感細胞系的活細胞數在一定範圍內高度相關。

3.2. 方法

3.2.1.樣品製備

【0256】 加藥前，根據各個受試樣品的濃度，用預熱的1%FBS的培養基按照起始濃度為5.0μM配製藥物(5×母液濃度)，然後10倍梯度濃度稀釋，共計8各檢測點，放置待用，配製過程中每一個濃度都要用振盪器混勻，一次2~3sec，間隔1sec，再振盪，重複2~3次。

【0257】 抗體及抗體偶聯藥物的終濃度為0 (Vehicle)、0.6 pM、4.25 pM、29.75 pM、0.21 nM、1.46 nM、10.20 nM、71.43 nM、500 nM；

3.2.2.實驗過程

1) 細胞復甦:培養基於37°C水浴鍋預熱後，取9 mL於離心管中備用；從液氮中取出細胞，即刻在37°C條件下快速晃動使其充分融解，隨後轉移至預先備好的離心管中，室溫 1000 rpm離心3

min；棄上清液，用 1 mL 完全培養基重新懸浮沉澱，該過程要輕柔，避免吹出氣泡，以減輕對細胞的損傷；將細胞轉移至培養瓶中，在 37 °C，5 % CO_2和相對濕度為 95 %的細胞培養箱中培養細胞，復甦24 h 後觀察細胞狀態，並及時更換新鮮培養基，進行繼代培養和細胞計數。

2) 細胞平盤培養：所有用於體外藥效的細胞系復甦後，均需進行3代次繼代培養。根據驗證過的細胞平盤培養密度，將用含有1% FBS的細胞培養基稀釋細胞懸液，輕柔加入96孔盤中，80 μL/孔，最後向邊緣未加入細胞懸液的96孔盤中加入200 μL滅菌PBS或滅菌ddH_2O進行封邊，放置在CO_2培養箱中過夜培養。

3) 按照每種待測分子每個濃度3個複孔原則，依次按照20 μL/孔將5倍的預期濃度的藥物加入到孔盤中(如：B2至B10、C2至C10、D2至D10或者E2至E10、F2至F10、G2至G10)，初始孔藥物濃度為1000nM，一塊96孔盤可以加入兩種待測藥物。一般B11，C11，D11三個孔為含有細胞，僅補填20 μL 1%FBS的培養基作為陰性對照。E11，F11，G11為不含有細胞，僅含有100 μL 1%FBS的檢測培養基的空白對照。

4) 通常，ADC藥物處理時間為5天，期間在加藥後的24 h、48 h和72 h用倒立顯微鏡觀察藥物作用的情況。

5）從-20℃取出CellTiter 96® One Solution Reagen MTS試劑，常溫避光解凍後，充分渦旋混勻後，在生物安全櫃中，沿孔側壁按每100 μL細胞培養體積加入20 μL CellTiter 96® One Solution Reagen MTS試劑，不同細胞培養體積等比例加入MTS試劑，輕輕拍動盤面，使MTS溶液混合均勻後，放於細胞培養箱中避光靜置培育2 h-4 h。

6）反應結束後，取出96孔盤，於酵素標示讀取儀中檢測OD490 nm吸光值，並進行數據記錄、整理、儲存。

7）按照以下公式進行數據處理及分析，計算各個不同藥物濃度下的細胞存活率。

$$\text{細胞存活率：}=\frac{OD490nm(\text{藥物})-OD490nm(\text{空白對照})}{OD490nm(\text{陰性對照})-OD490nm(\text{空白對照})}\times 100\%$$

OD490nm(藥物)：小分子藥物處理細胞後的OD490讀值；

OD490nm(陰性對照)：含0.1%DMSO的完全培養基處理細胞後的OD490 nm讀值；

OD490nm(空白對照)：含0.1%DMSO的完全培養基的OD490 nm讀值。

8）採用Graphpad Prism 9.0數據處理軟件四參數邏輯擬合模塊進行處理曲線擬合，獲得IC50。

4、結果與分析

4.1. CD33細胞毒殺實驗：

【0258】 分別以CD33高表現急性骨髓性白血病細胞系HEL92.1.7，CD33中表現急性骨髓性白血病細胞系CMK、U937和HL-60，以及不表現CD33的皮膚鱗癌細胞A431為標靶細胞，首先透過流式分析確定標靶細胞CD33表現位準，隨後利用MTS法評價CD33雙毒ADC的細胞毒殺活性。見圖1-10及表1和表2。

表1 受試細胞CD 33表現情況

細胞系名稱	CD33 Ratio	CD33 Status
HEL92.1.7	20.88	高表現
CMK	15.65	中表現
U937	8.79	
HL-60	8.42	
A431	0.98	陰性

表2 受試物在細胞水平上的IC50

受試藥品 IC_{50}(nM)			
細胞	ANTI-CD33 mAb	ANTI-CD33-Ex01(10)	ANTI-CD33-R01-1(2)-Ex01(8)
HEL92.1.7	＞500	10.089	2.136
CMK	＞500	11.462	2.525
U937	＞500	31.642	6.627
HL-60	＞500	5.387	2.22
A431	＞500	87.217	14.671

結論：

【0259】 本實驗條件下，在4個AML細胞系和1個上皮鱗癌細胞模型的毒殺實驗中，

1、 CD33的裸抗ANTI-CD33-mAb對多株AML細胞無顯著毒殺活性；

2、 在CD33高表現、中表現及CD33陰性細胞系中，抗CD33抗體同時偶聯了低毒性的修復抑制劑和高毒性的損傷劑所得的雙毒ADC：ANTI-CD33-R01-1(2)-Ex01(8)對多株AML腫瘤細胞的體外敏感性顯著優於只偶聯了高毒性損傷劑所得的單毒素ADC ：ANTI-CD33-Ex01(10)。

4.2. Trop2細胞毒殺實驗：

【0260】 分別以Trop2高表現細胞系N87，以及異質瘤癌細胞A431+SW620為標靶細胞，首先透過流式分析確定標靶細胞Trop2表現位準，隨後利用MTS法評價Trop2雙毒ADC的細胞毒殺活性。見圖11-14及表3和表4。

表3 受試細胞Trop2表現情況

細胞系名稱	Trop2 Ratio	Trop2 Status
N87	298.50	高表現
A431+SW620	0.92	陰性

表4 受試物在細胞位準上的IC50

細胞	受試藥品 IC_{50}(nM)					
	ANTI-Trop2-1 mAb	ANTI-Trop2-2 mAb	ANTI-Trop2-1-Ex01(8)	ANTI-Trop2-2-Ex01(10)	ANTI-Trop2-2-R01-1(2)-Ex01(8)	ANTI-Trop2-2-R02(2)-Ex01(8)
N87	＞500	＞500	336.49	64.10	24.99	26.55
A431+SW620	＞500	＞500	＞500	635.30	185.36	161.17

結論：

【0261】 本實驗條件下，在2個細胞模型的毒殺實驗中，

1、 Trop2的裸抗ANTI-Trop2-1-mAb和ANTI-Trop2-2-mAb對2個細胞系無顯著毒殺活性；

2、 在Trop2高表現的細胞系中及陰性細胞系中，抗Trop2抗體在偶聯高毒殺活性損傷劑的同時偶聯了低毒性低活性修復抑制劑所得的雙毒ADC：ANTI-Trop2-2-R01-1(2)-Ex01(8)和ANTI-Trop2-2-R02(2)-Ex01(8)對腫瘤細胞的體外敏感性顯著優於只偶聯高毒殺活性損傷劑的單毒素ADC： ANTI-Trop2-1-Ex01(8)，且顯著優於單毒ADC：ANTI-Trop2-2-Ex01(10)。

4.3. HER2細胞毒殺實驗：

【0262】 分別以不同程度HER2表現的細胞系SK-BR-3、H1975、MDA-MB-453和MDA-MB-468為標靶細胞，首先透過流式分析確定標靶細胞HER2表現位準，隨後利用MTS法評價HER2雙毒ADC的細胞毒殺活性。見圖15-18及表5和表6。

表5　受試細胞HER2表現情況

細胞系名稱	HER2 抗原數 (HER2/Cell)	HER2 Status
SK-BR-3	822,659	高表現
MDA-MB-453	158,428	中表現
H1975	6,697	低表現
MDA-MB-468	Undetectable	陰性

表6　受試物在細胞位準上的IC50

	IC50 (nM)			
細胞	Tras-Ex01(DAR8)	Tras-016-Ex01(DAR10)	Tras-016-R01-1(2)-Ex01(8)	Tras-016-R02(2)-Ex01(8)
SK-BR-3	>500	>500	343.44	178.42
MDA-MB-453	>500	>500	119.76	123.88
H1975	365.85	162.92	36.46	21.72
MDA-MB-468	99.20	22.06	5.11	3.92

結論：

【0263】　本實驗條件下，在4個細胞模型的毒殺實驗中，

1、 抗HER2抗體偶聯高毒殺活性的損傷劑所得的單毒ADC：Tras-Ex01(DAR8)和Tras-016-Ex01(DAR10)對腫瘤細胞的毒殺活性有顯著差異，DAR為10時活性明顯高於8時；

2、 在HER2不同表現的細胞系中，抗HER2抗體在偶聯高毒殺活性損傷劑的同時偶聯了低毒性低活性修復抑制劑所得的雙毒ADC：Tras-016-R01-1(2)-Ex01(8)和Tras-016-R02(2)-

Ex01(8)對腫瘤細胞的體外敏感性顯著優於只偶聯高毒殺活性損傷劑的單毒素ADC Tras-Ex01(DAR8)，且活性顯著優於單毒ADC Tras-016-Ex01(DAR10)。

測試例2：ELISA檢測抗CD33的抗體藥物偶聯物與重組人CD33蛋白的結合：

【0264】 抗體和抗原的結合能力可用ELISA來初步判斷。這裡我們將重組人CD33蛋白固定在酶條上，加入一系列濃度梯度的CD33抗體進行檢測。

1.塗佈：用1×PBS稀釋CD33至0.5 μg/mL，每孔100 μL，4℃塗佈過夜。

2.洗盤：用洗盤緩衝液(1×PBS+0.05%Tween20)洗盤3次，每孔200 μL，每次靜置1 min。

3.封阻：第3次拍乾洗盤液後，加入封阻緩衝液(1×PBS+0.05%Tween20+1% BSA)，每孔200 μL，37℃封阻1小時。

4.洗盤：洗盤緩衝液洗盤3次，每孔200 μL，每次靜置1 min。

5.一抗加入樣品：用樣品稀釋液(1×PBS+0.05% Tween20+1% BSA)將抗體藥物偶聯物(同測試例1)從2 μg/mL 3倍梯度稀釋；用洗盤緩衝液洗盤3次，每孔200 μL，每次靜置1 min。

6.二抗加入樣品：用分析緩衝液(1×PBS+0.05%Tween20+1% BSA)將Solarbio兔抗人1:10000稀釋至每孔100 μL，37℃靜置1小時。

7.洗盤：洗盤緩衝液洗盤3次，每孔200 μL，每次靜置1min。

8.讀取數值：加入TMB顯色液(每孔50 μL)，顯色 7 min後加入的2M H_2SO_4 (每孔50 μL)終止。酵素標示讀取儀450 nm讀盤。

【0265】 實驗結果如圖19、20所示。

【0266】 結論：抗CD33的抗體藥物偶聯物單毒ADC：ANTI-CD33-Ex01(10)，雙毒ADC：ANTI-CD33-R01-1(2)-Ex01(8)、ANTI-CD33-Ex01(2)-R01-1(8)與重組人CD33蛋白的結合能力相比於裸抗ANTI-CD33與重組人CD33蛋白的結合能力基本一致，無顯著差異。

測試例3 抗CD33的抗體及抗體藥物偶聯物血漿穩定性測試

【0267】 配置ANTI-CD-33裸抗和ADC (ANTI-CD33-R01-1(2)-Ex01(8))與去IgG的人血漿混合液，使裸抗和ADC的終濃度為0.6 mg/ml，放置於37℃恆溫箱中的水浴盒中培育，培育時間設置為0天，3天，7天，同時設置未培育未提取對照和未培育提取對照。培育後的樣品使用SEC-HPLC方法測定。結果如表7所示。

表7. 血漿穩定性數據

名稱			ANTI-CD33 裸抗	ANTI-CD33-R01-1(2)-Ex01(8)
血漿穩定性 SEC	血漿未培育提取	聚集%	5.82	7.88
		單體%	94.19	92.13
		降解%	0.00	0.00
	血漿培育 0 天	聚集%	8.48	9.11
		單體%	91.52	90.89
		降解%	0.00	0.00
	血漿培育 3 天	聚集%	14.65	11.04
		單體%	85.35	88.96
		降解%	0.00	0.00
	血漿培育 7 天	聚集%	15.18	19.00
		單體%	84.82	81.00
		降解%	0.00	0.00

【0268】 結論：本發明揭示的ADC血漿穩定性較好，具有低降解率，低聚集率的特點，具有單體率高的優異性質。

【0269】 儘管本發明的具體實施方式已經得到詳細的描述，但本領域技術人員將理解：根據已經揭示的所有教導，可以對細節進行各種修改和變動，並且這些改變均在本發明的保護範圍之內。本發明的全部範圍由所附申請專利範圍及其任何等同物來提供。

【符號說明】

【0270】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="NP-1613-M-seq11.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
23">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112118323</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-05-17</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>IEC220113-TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>2022105402443</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-18</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商成都百利多特生物藥業有限責任公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Baili-Bio(Chengdu) Pharmaceutical Co.,
Ltd.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">配體藥物偶聯物及其應用</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>10</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLLMYAASNQGSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGGTDYNQ
KFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequenc
e>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQ
KFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQ
KFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
```

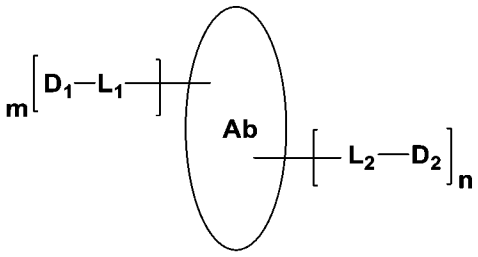
```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
```

EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q10">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 式 I 所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



式I

其中：

Ab為標靶部分，選自抗體、抗體片段、標靶蛋白或Fc-融合蛋白；

D_1為第一藥物，所述第一藥物與L_1相連接；

D_2為第二藥物，所述第二藥物選自DNA損傷修復抑制劑，所述第二藥物與L_2相連接；

L_1為第一連接單元，所述第一連接單元連接所述第一藥物與所述標靶部分；

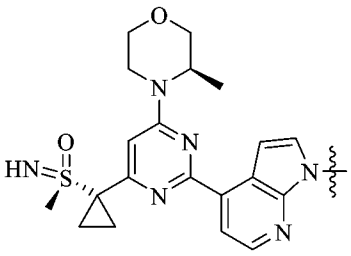
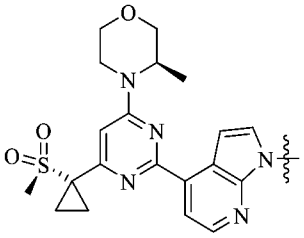
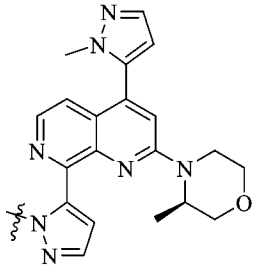
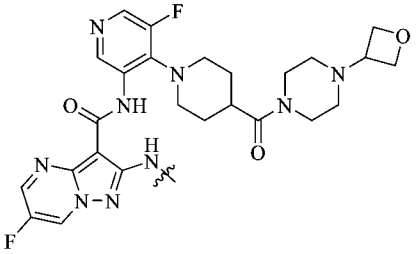
L_2為第二連接單元，所述第二連接單元連接所述第二藥物與所述標靶部分；

m選自0-20的整數；

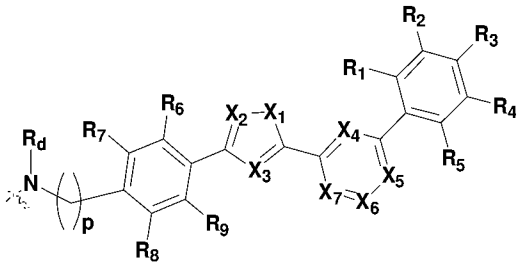
n選自1-20的整數。

【請求項2】 根據請求項1所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第二藥物選自ATR抑制劑、ATM

抑制劑、PARP抑制劑、WEE1抑制劑、CHK1抑制劑、DNA-PK抑制劑；

優選地，所述ATR抑制劑選自、、、

或式A所示的化合物或其氘代物：



式A

其中，

X_1選自O、S、NH、CH_2；

優選地，X_1選自O、S；

更優選地，X_1為O；

X_2、X_3各自獨立地選自N、CH；

優選地，X_2為N，X_3為CH；

X_4、X_5、X_6各自獨立地選自N、CH；

優選地，X_4、X_6為N，X_5為CH；

X_7選自N、C(R_0)；

優選地，X_7為C(R_0)；

R_0選自氫、C1-C6烷基、R_bR_aN-；

優選地，R_0為R_bR_aN-；

R_a、R_b各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_a、R_b均為氫；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、；

優選地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、；

更優選地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5中，任意一個為，其餘為氫；

最優選地，R_3為，R_1、R_2、R_4、R_5為氫；

R_c選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_c選自C1-C6烷基；

更優選地，R_c為異丙基；

R_6、R_7、R_8、R_9各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_6、R_7、R_8、R_9為氫；

R_d選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_d選自C1-C6烷基；

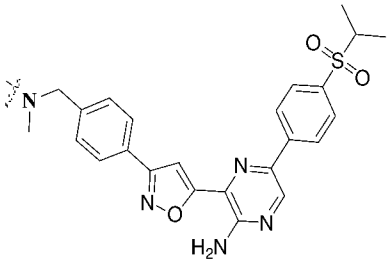
更優選地，R_d為甲基；

p選自1、2、3、4、5、6；

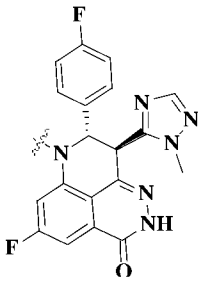
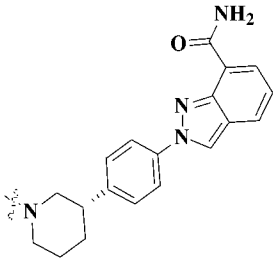
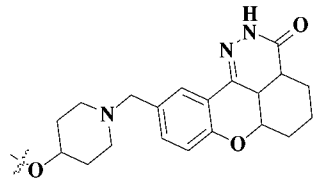
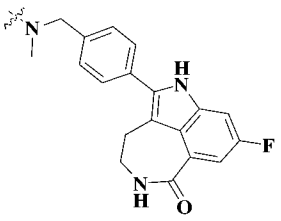
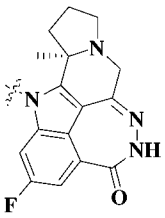
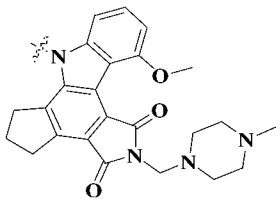
優選地，p選自1、2、3；

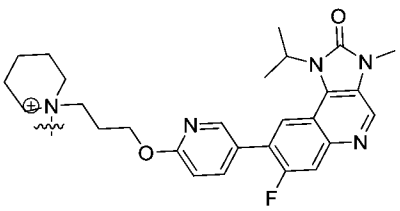
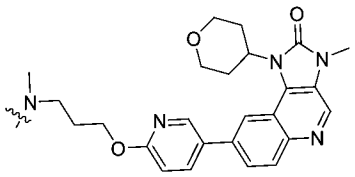
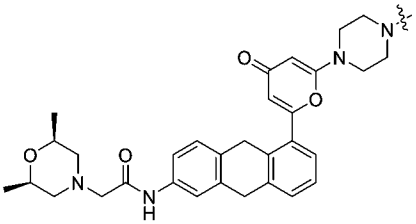
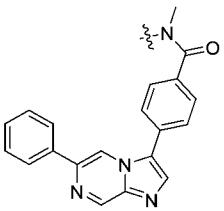
更優選地，p為1；

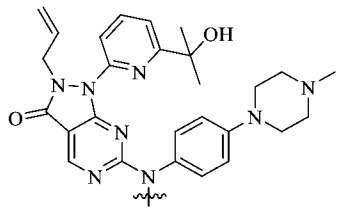
更優選地，式A所示的化合物為



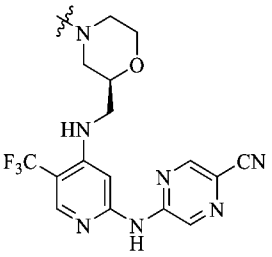
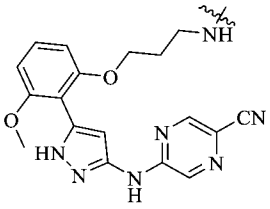
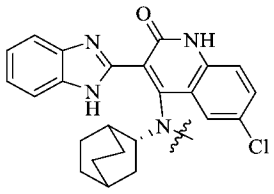
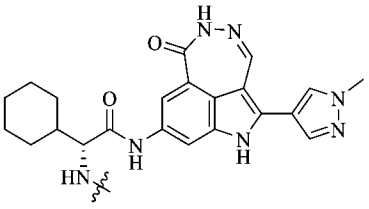
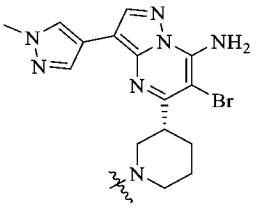
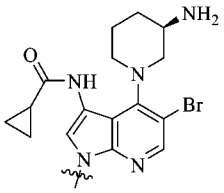
；

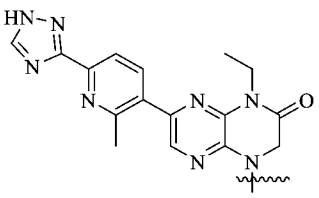
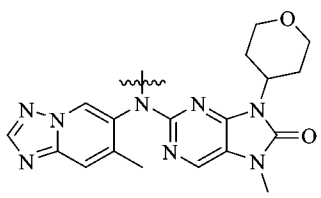
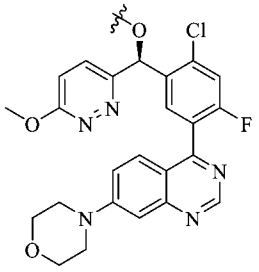
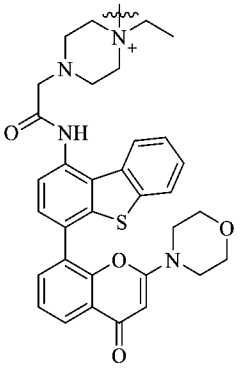
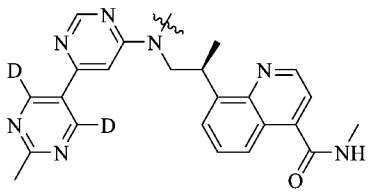
優選地，所述PARP抑制劑選自、、、、、；

優選地，所述ATM抑制劑選自、、、；

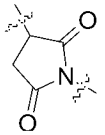
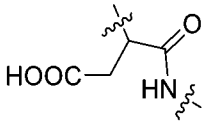


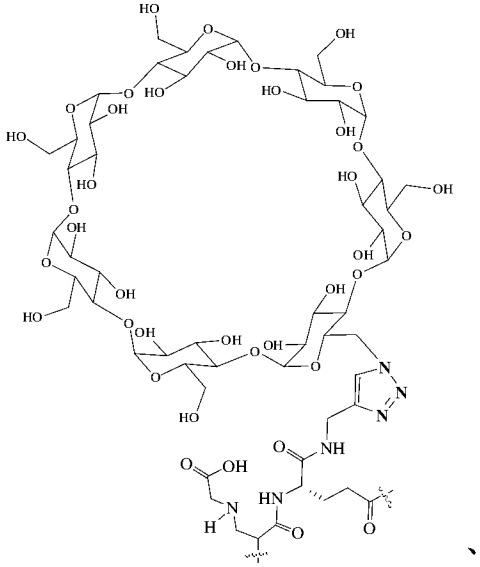
優選地，所述WEE1抑制劑選自；

優選地，所述CHK1抑制劑選自、、、、、；

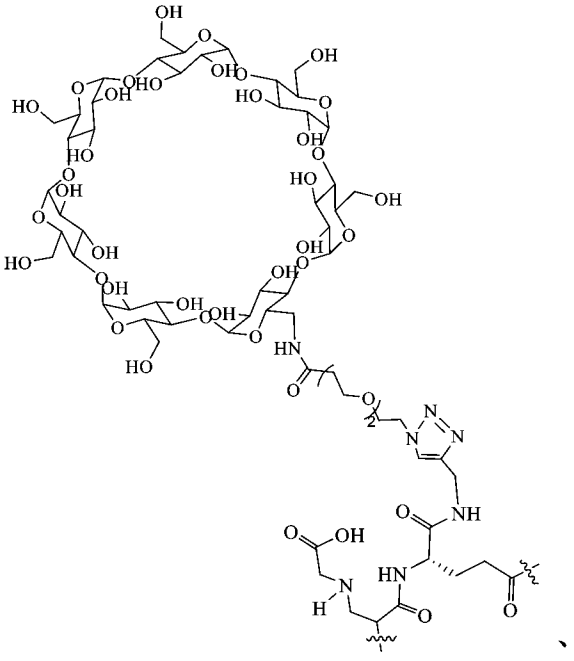
優選地，所述DNA-PK1抑制劑選自、、、、。

【請求項3】 根據請求項1-2任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第二連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元；

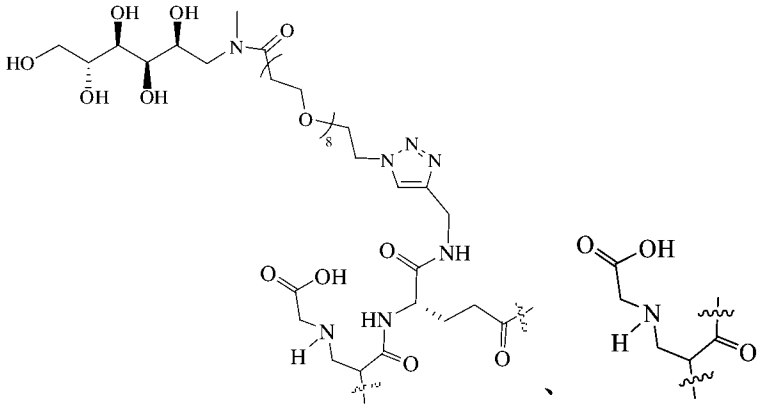
優選地，L_2為L_{21}-L_{22}-L_{23}-L_{24}，且L_{24}與D_2相連接，L_{21}與Ab相連接(優選地，L_{21}透過巯基偶聯至Ab上)，L_{21}選自  、  ，且N端與L_{22}相連接，L_{22}選自：



、



、

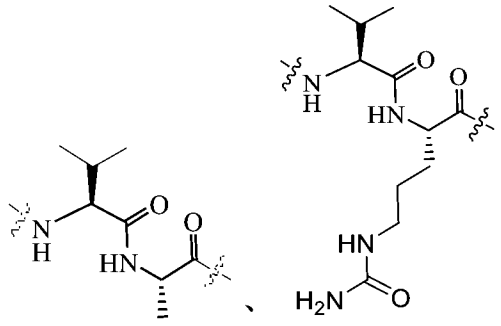


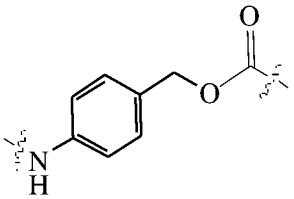
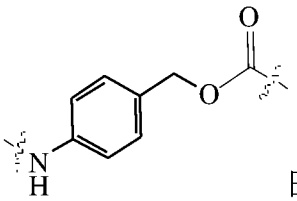
，且羰基端與L_{23}相連接；

L_{23}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接；

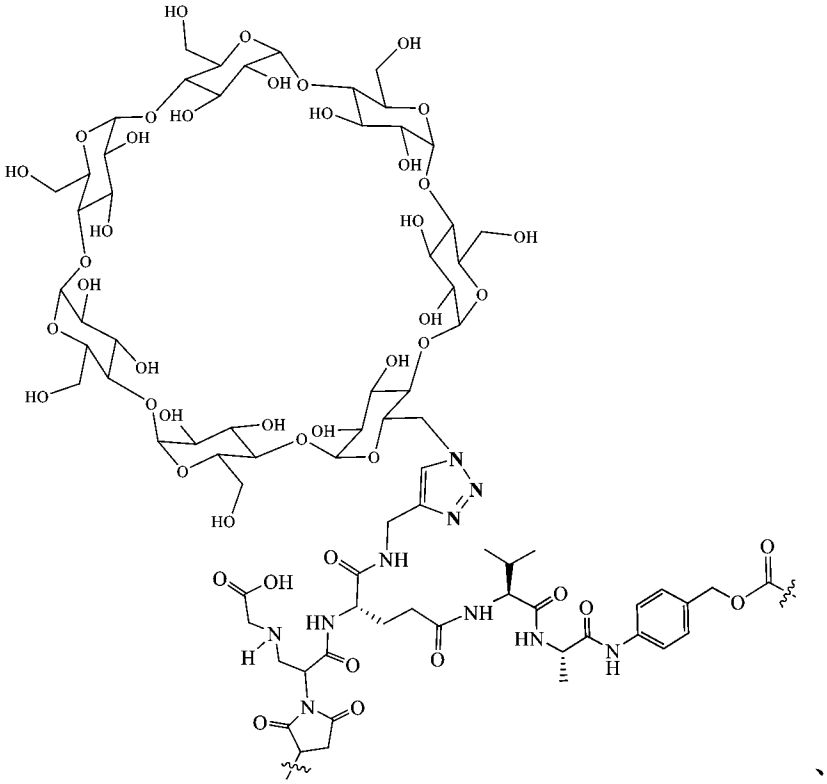
優選地，L_{23}為由2-4個(優選2個)胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、瓜胺酸；

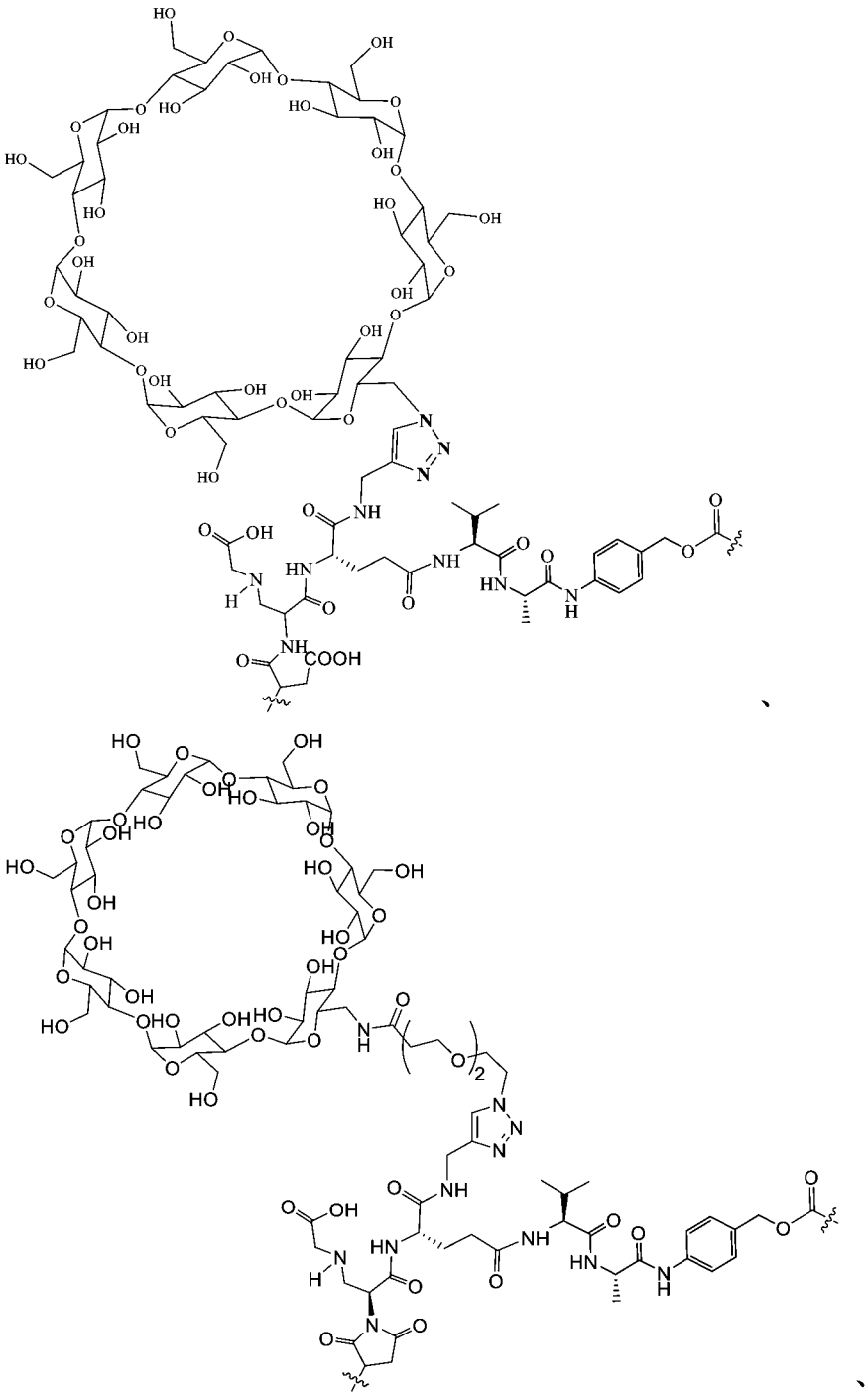
更優選地，L_{23}選自纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且羰基端與L_{24}相連接；

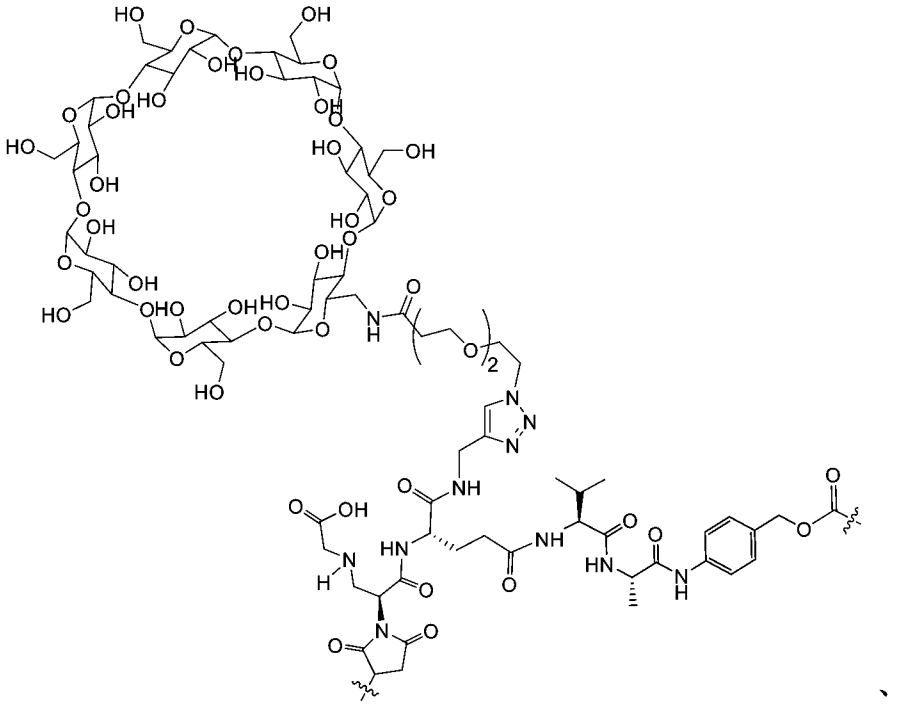
最優選地，L_{23}選自  ，且羰基端與L_{24}相連接；

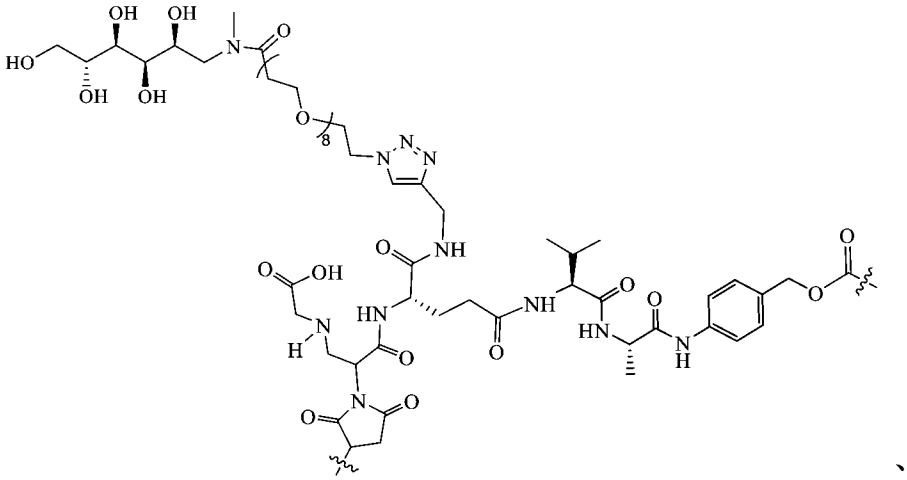
L_{24} 為  或直接鍵，且 L_{24} 為  時，羰基端與D_2相連接；

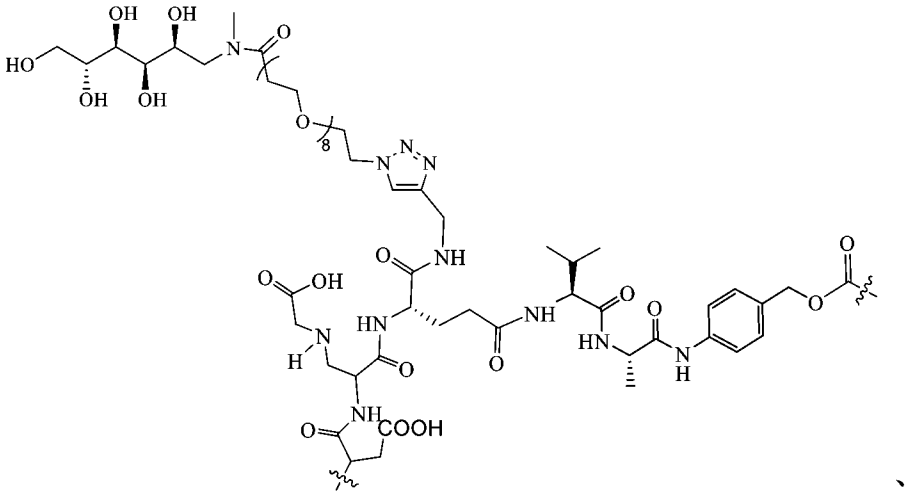
優選地，L_2選自：

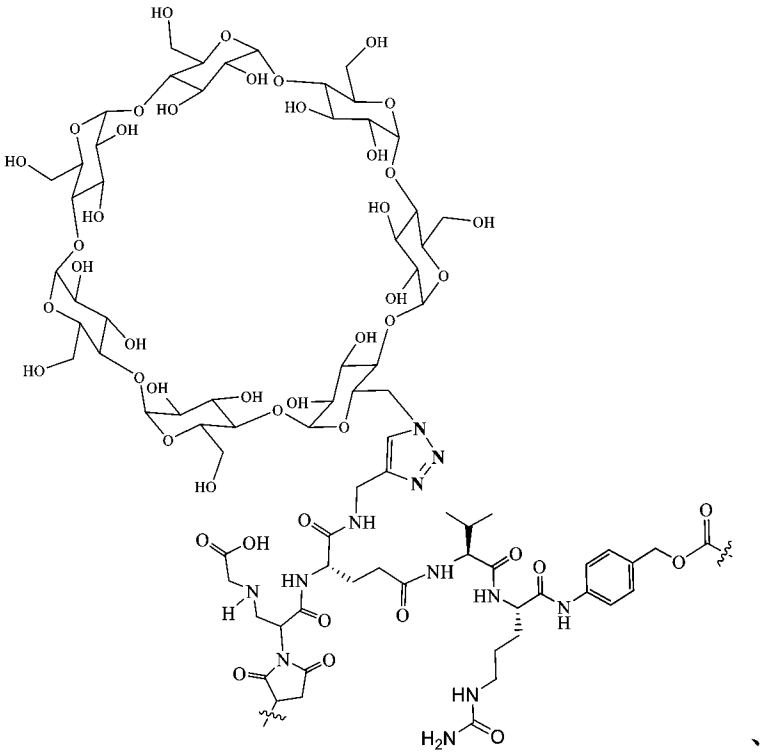




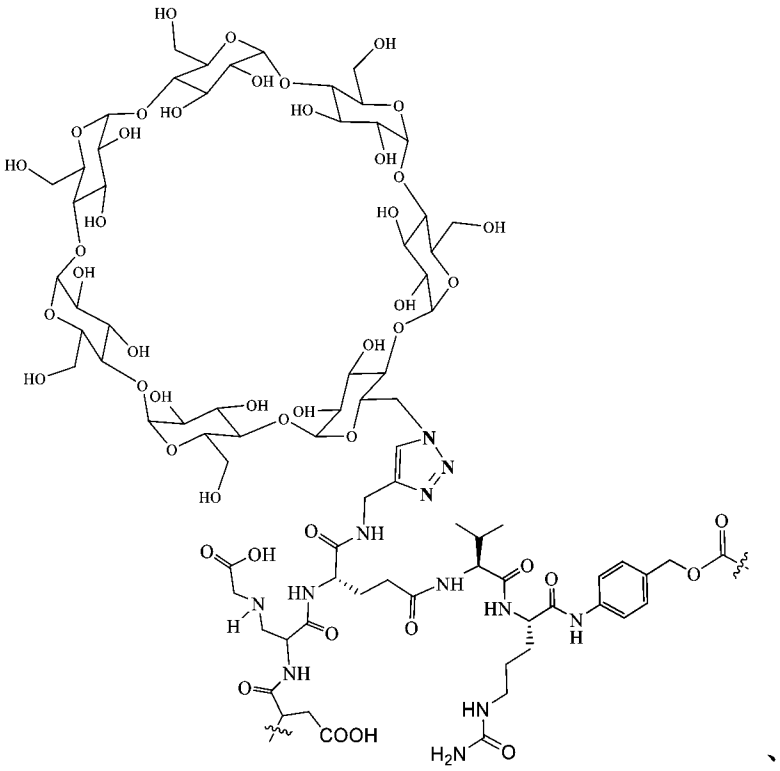




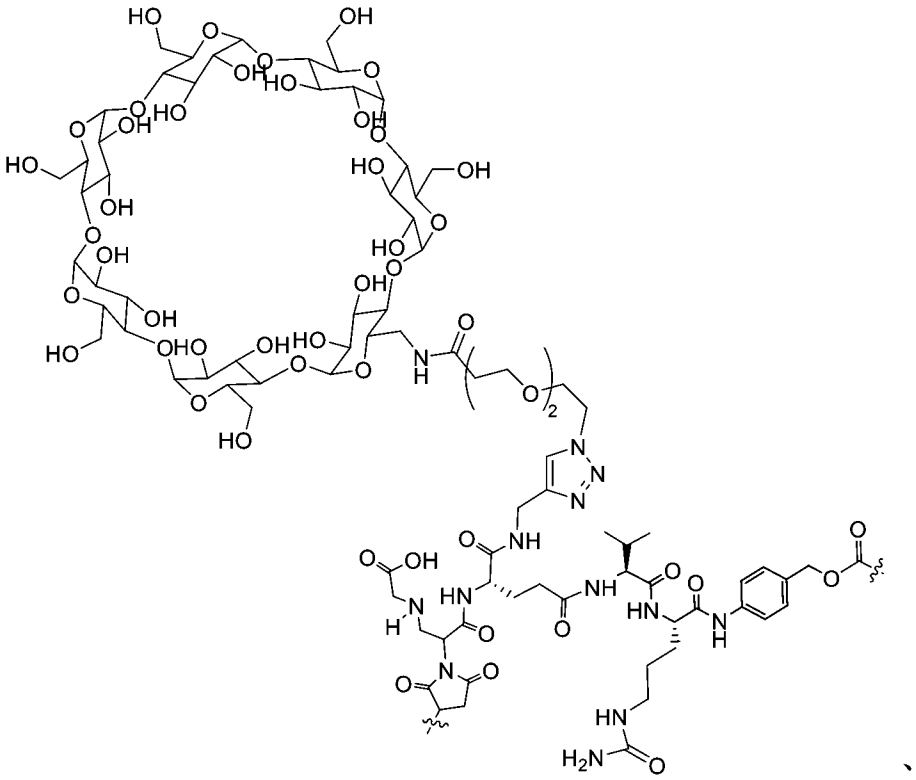


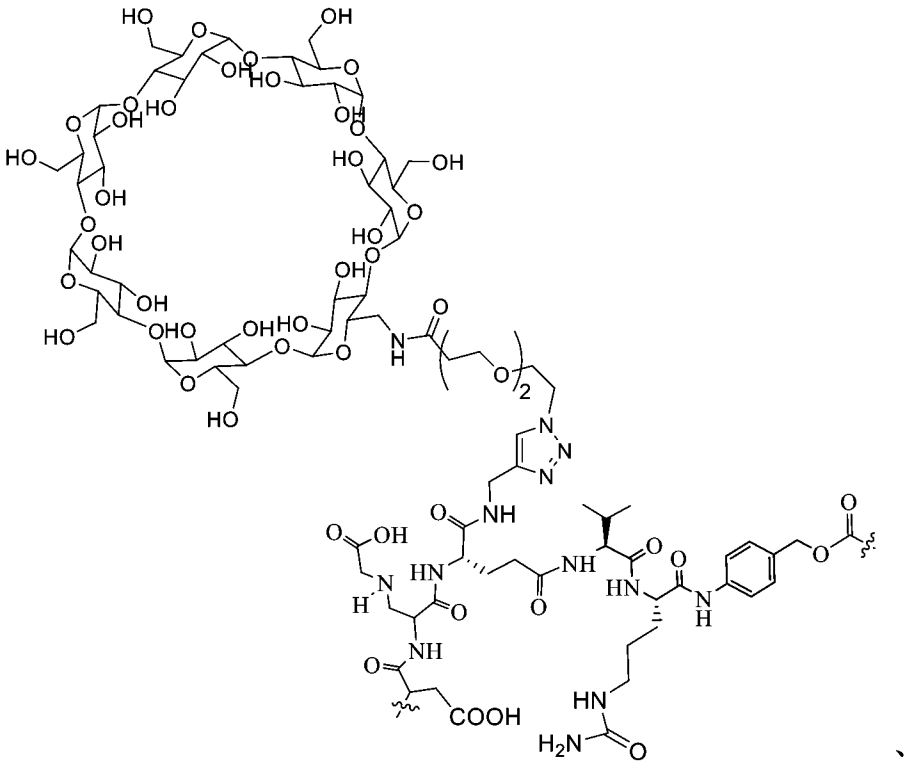


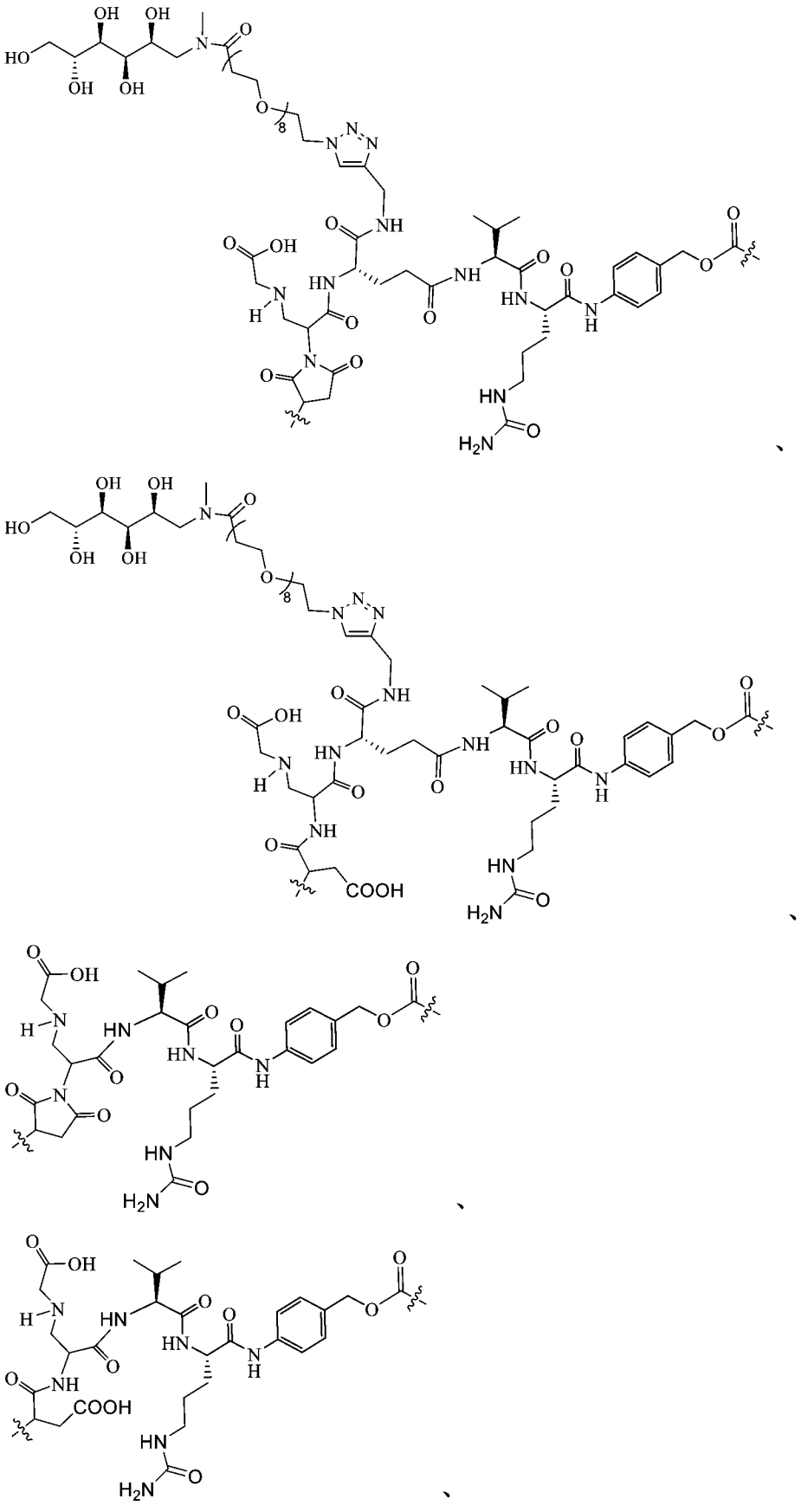
、

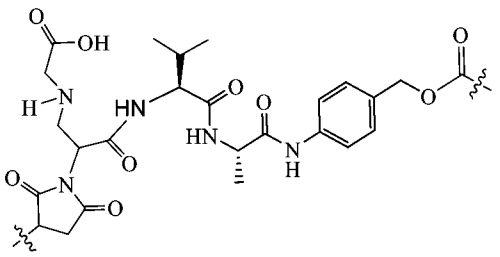


、



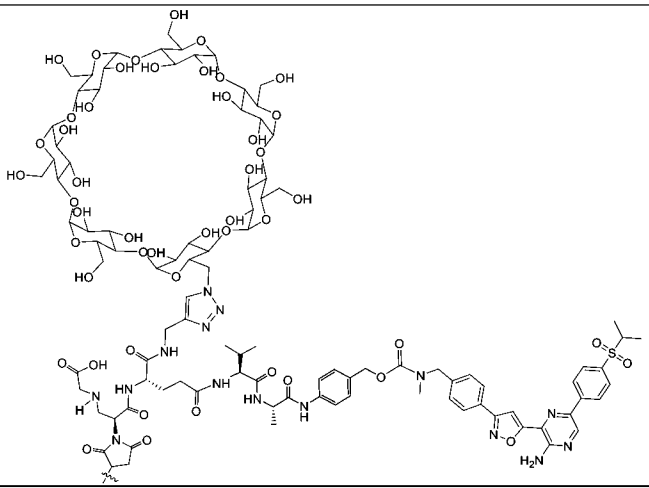
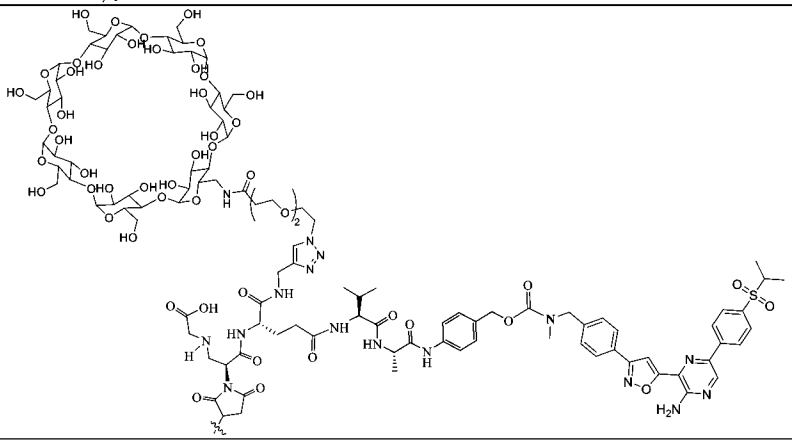


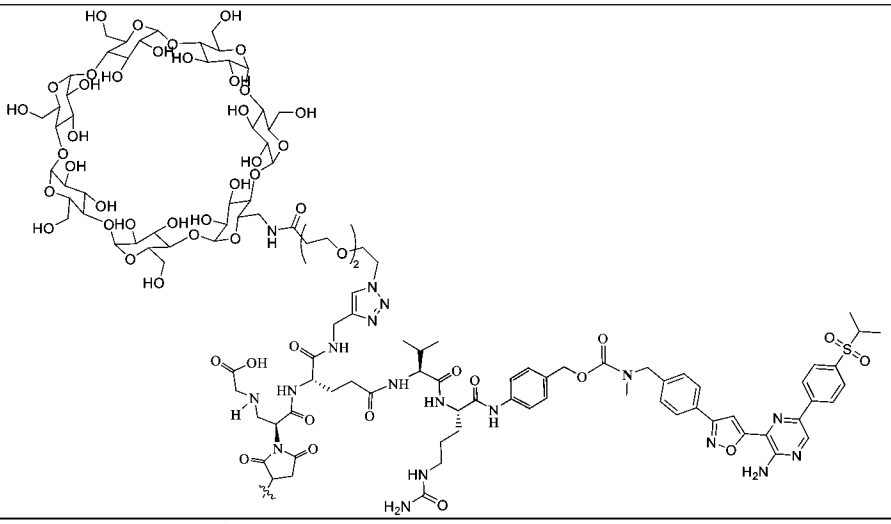
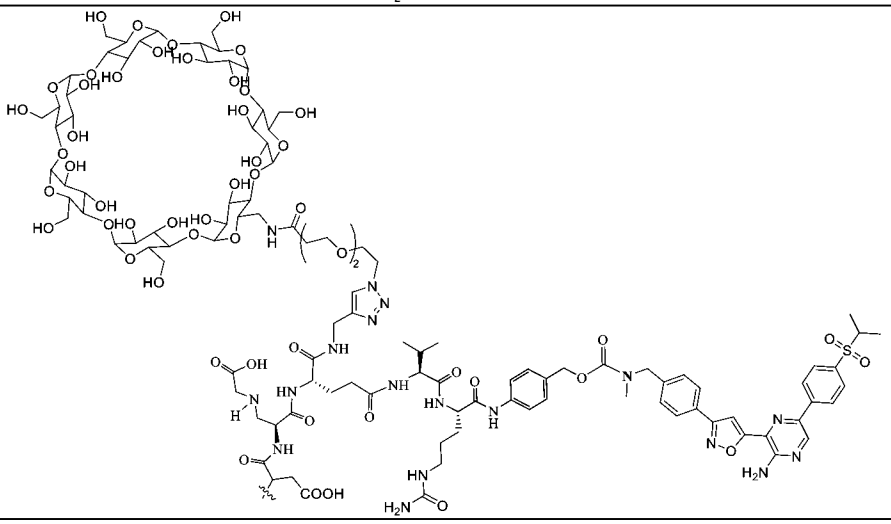
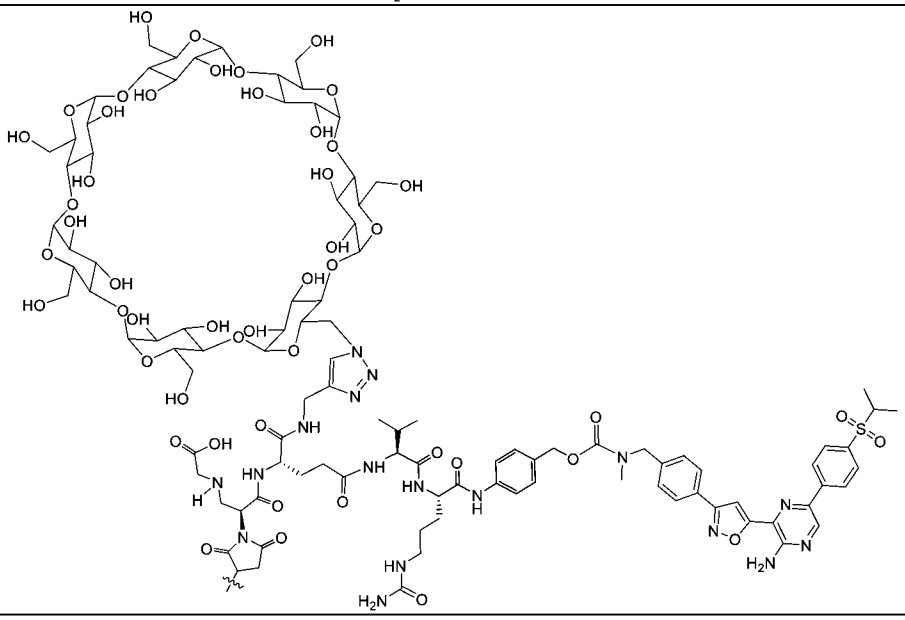


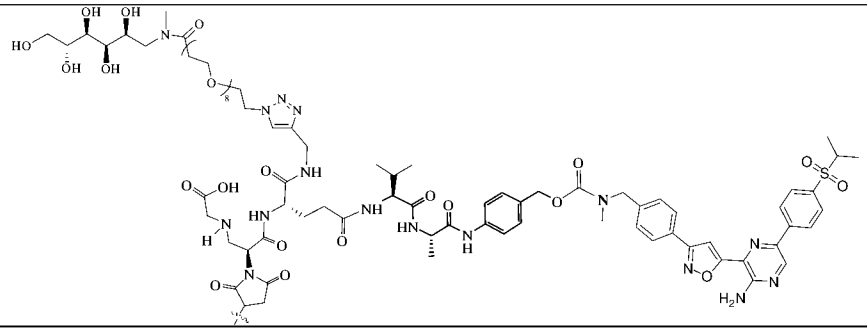
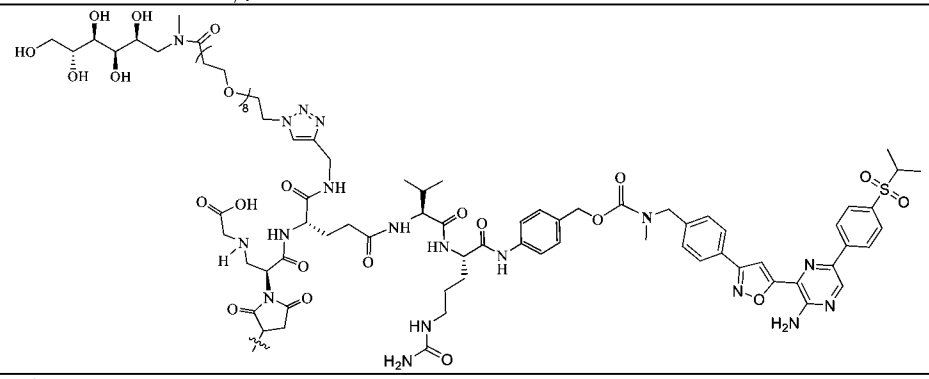
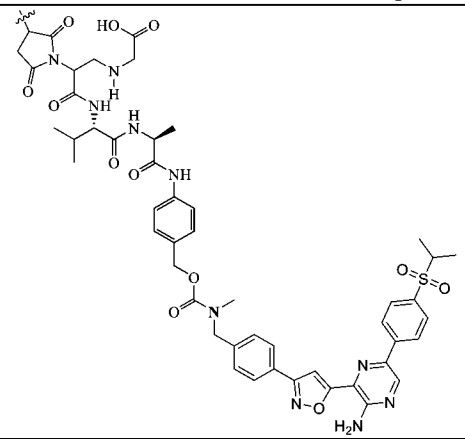
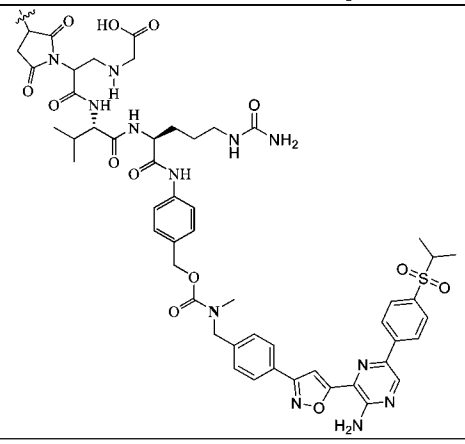


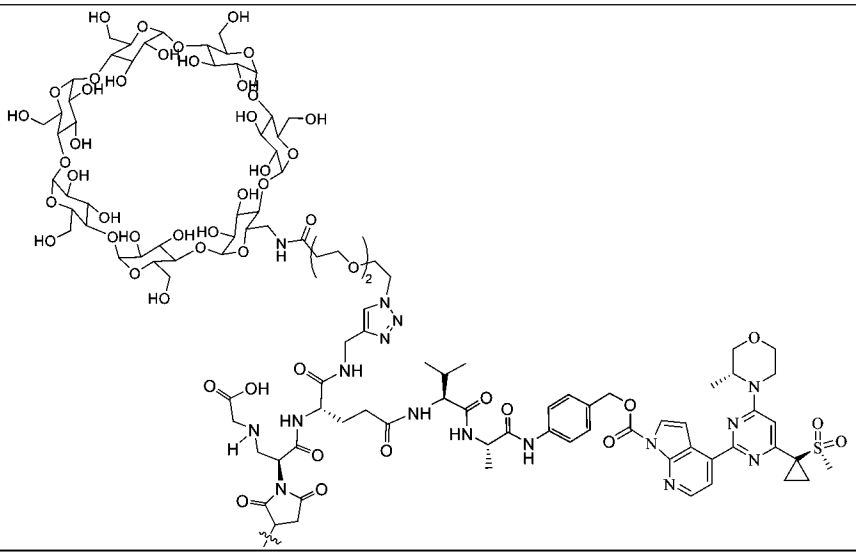
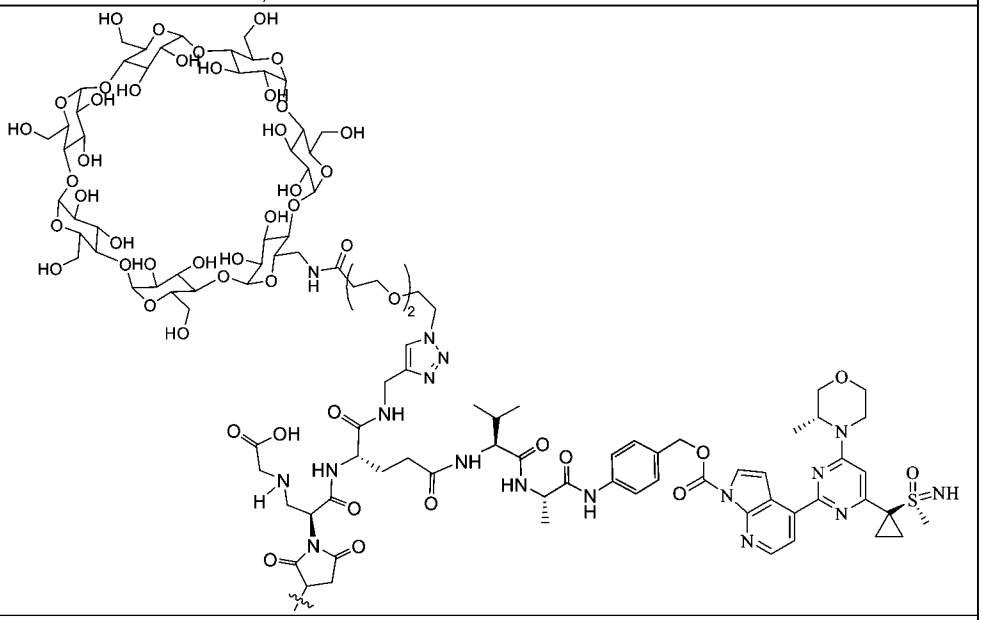
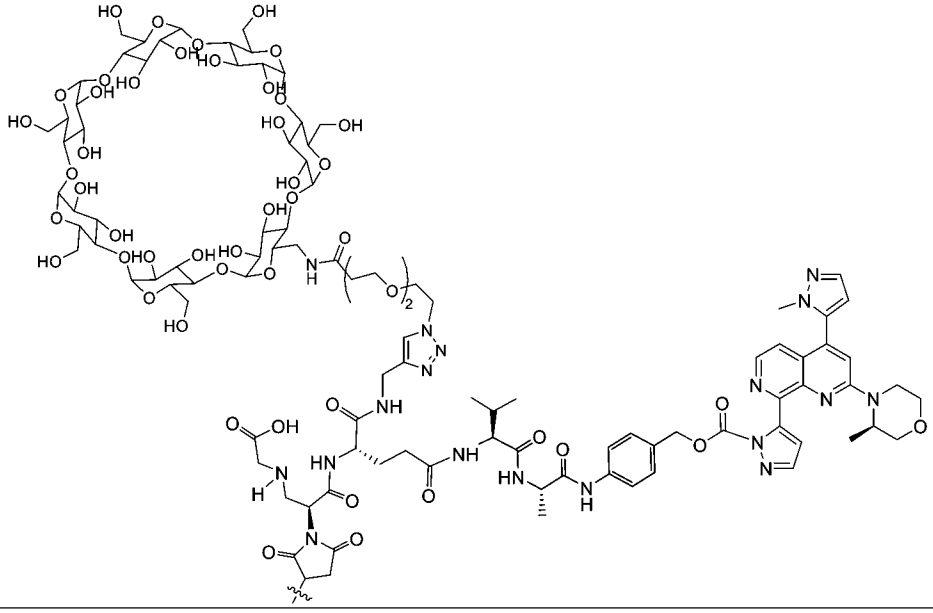
且羰基端與D_2相連接。

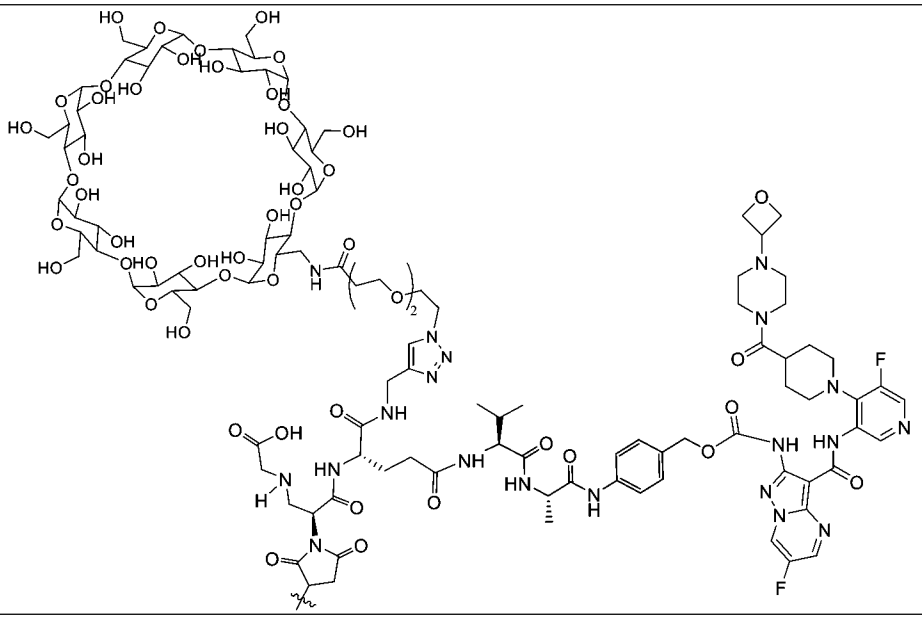
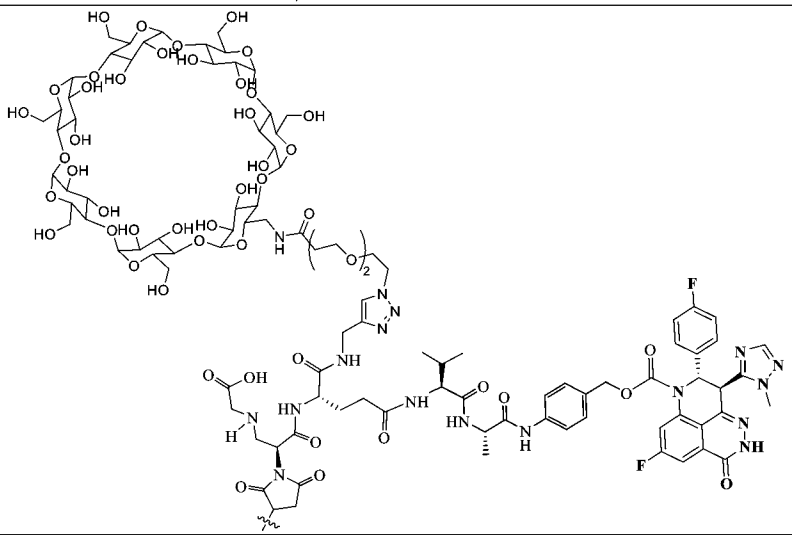
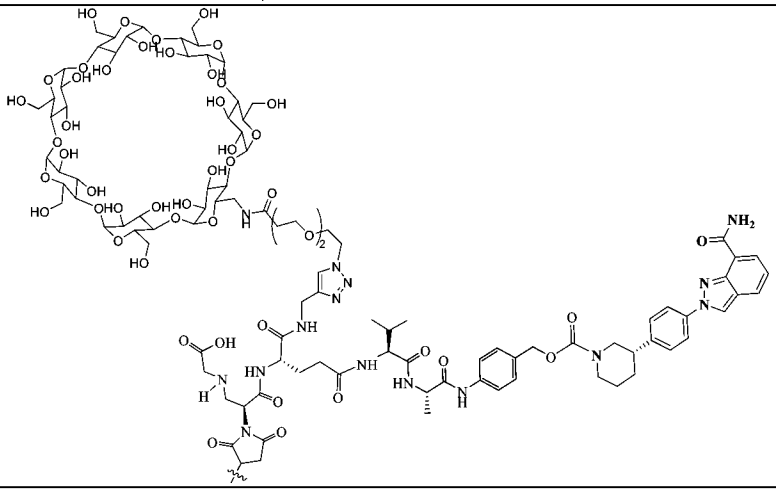
【請求項4】 根據請求項1-3任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_2-L_2-選自：

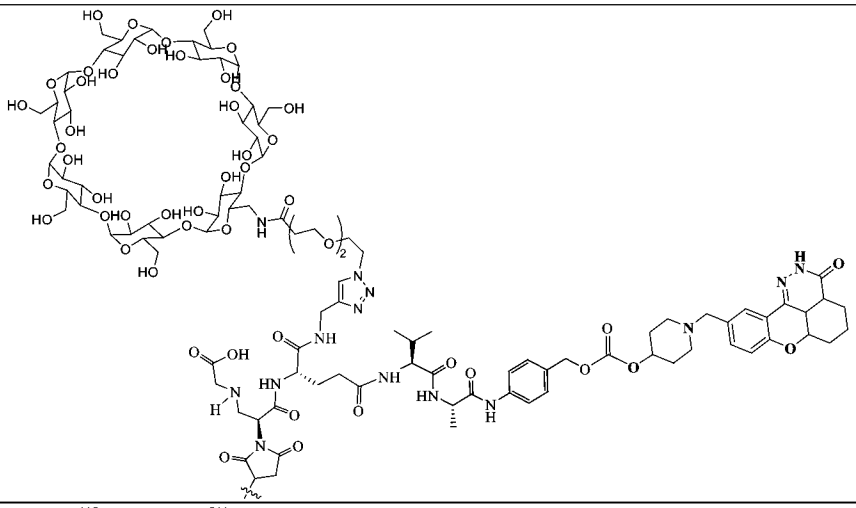
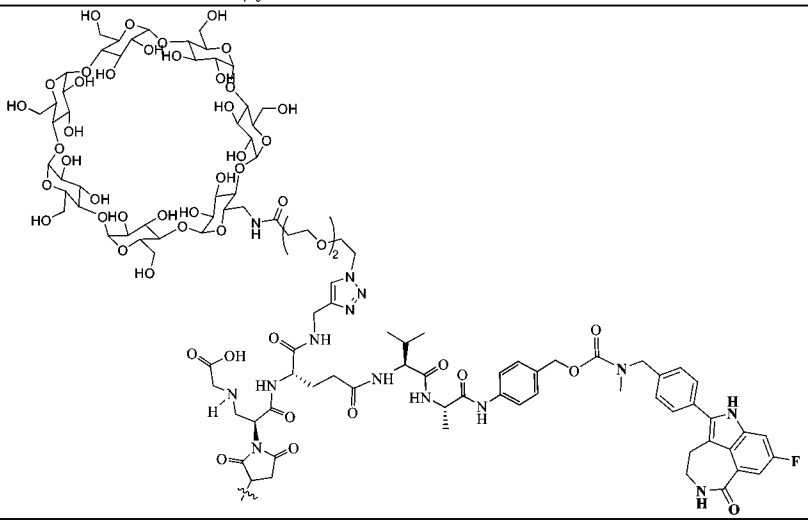
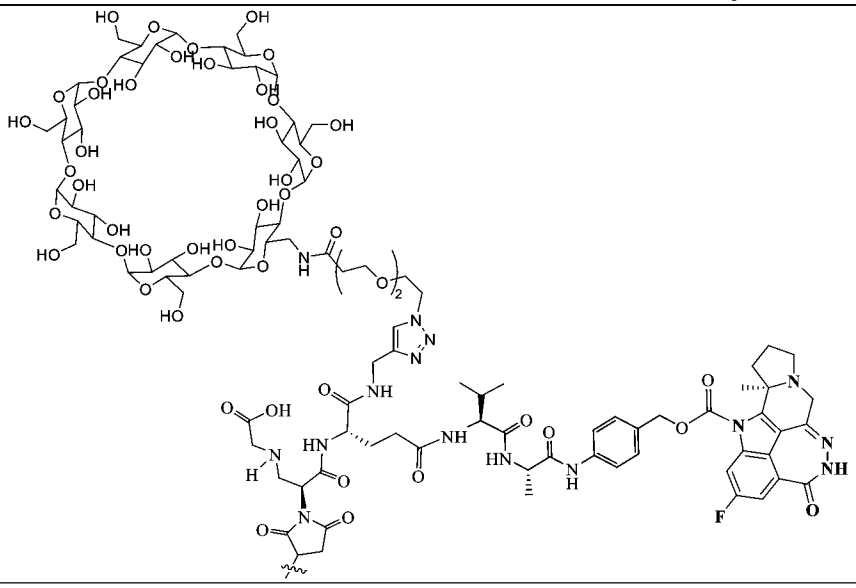
R01	
R01-1	

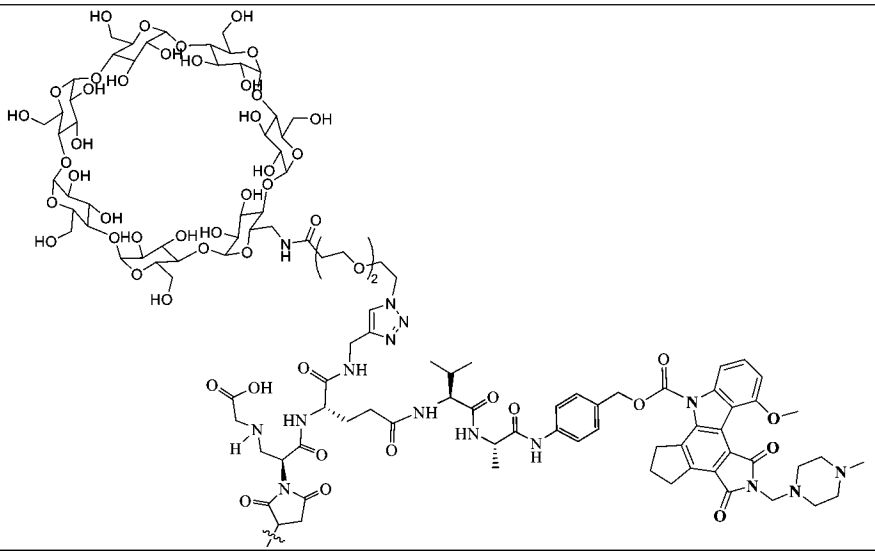
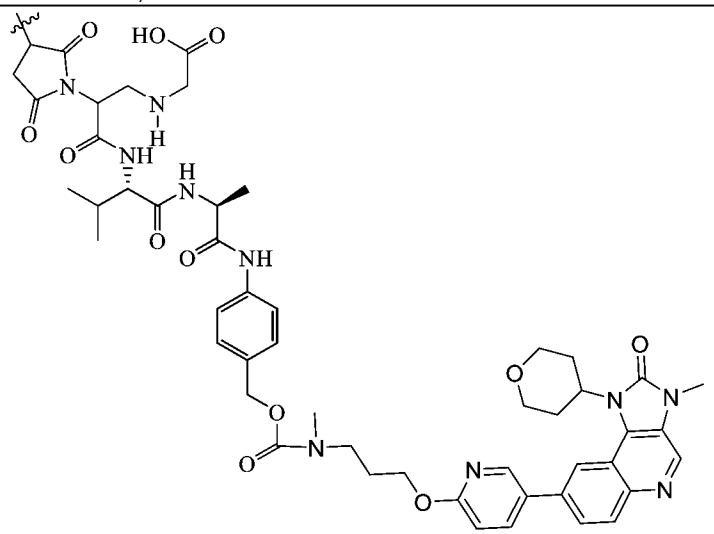
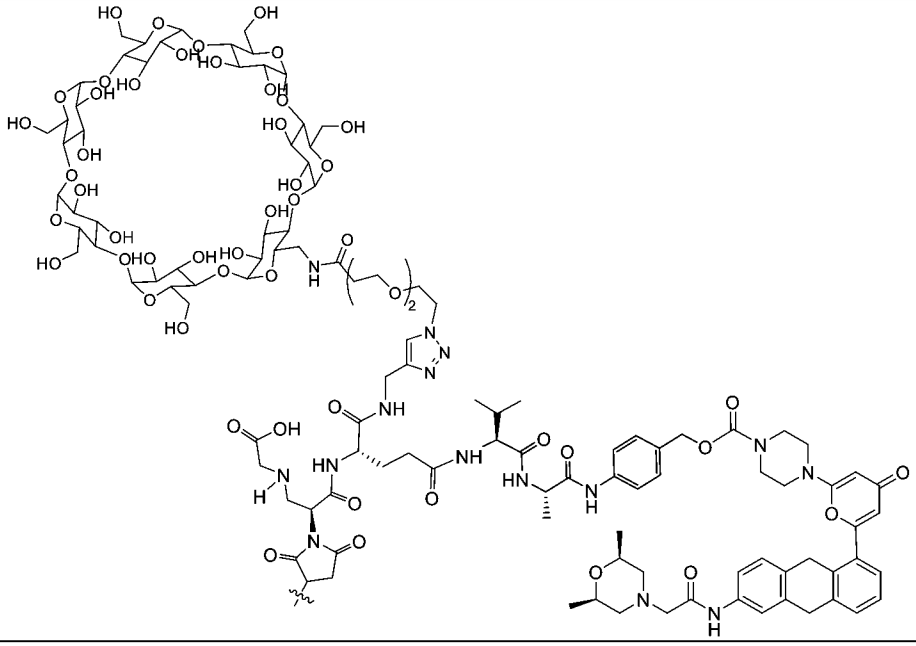
R01-2	
R01-3	
R01-4	

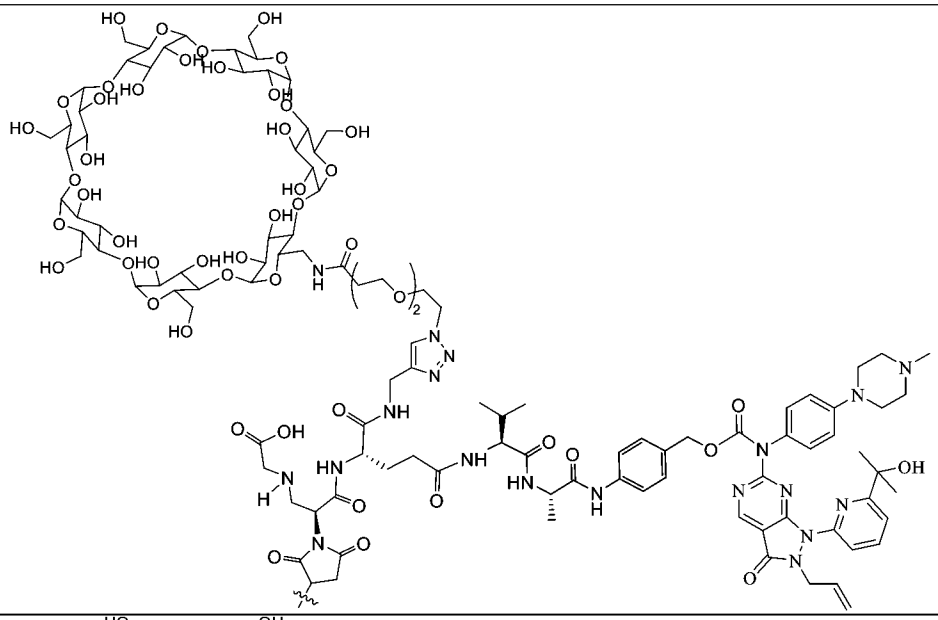
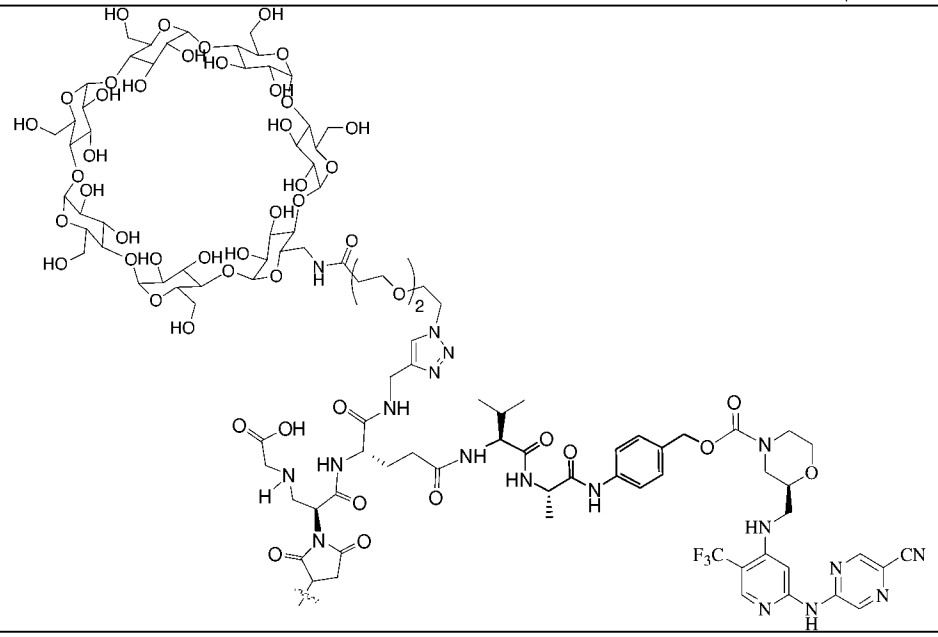
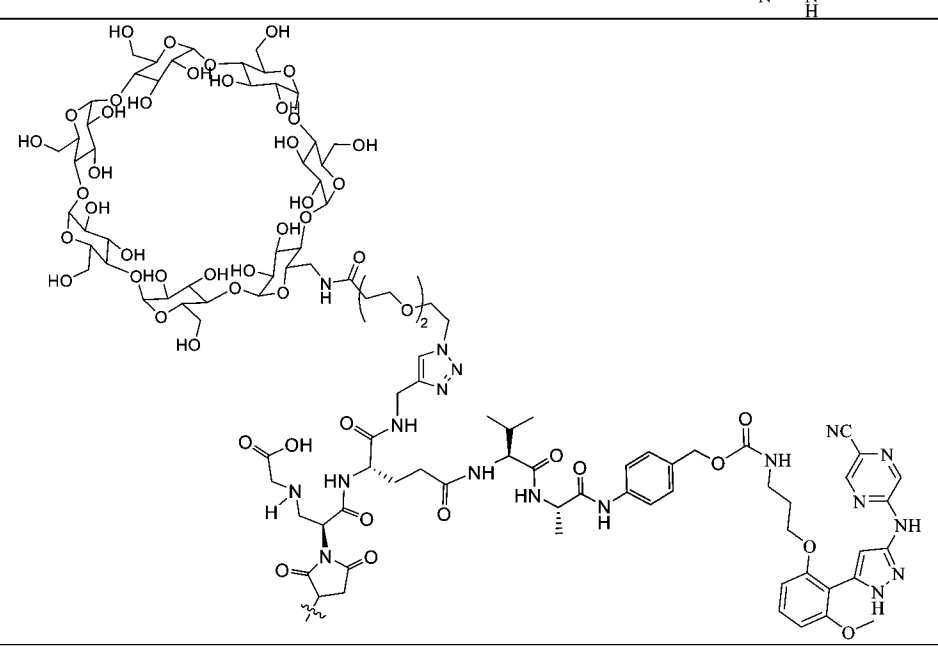
R02	
R02-1	
R03	
R03-1	

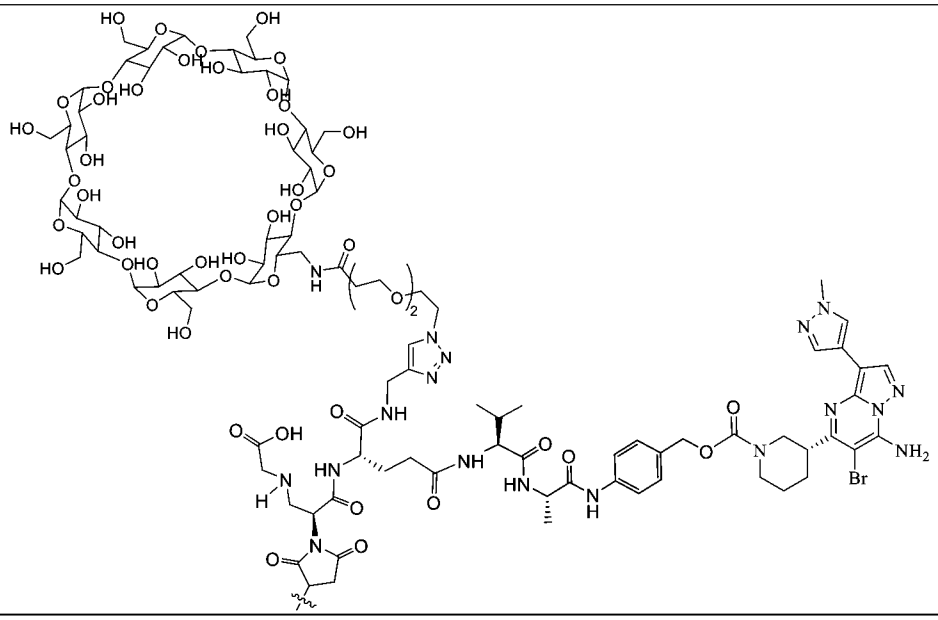
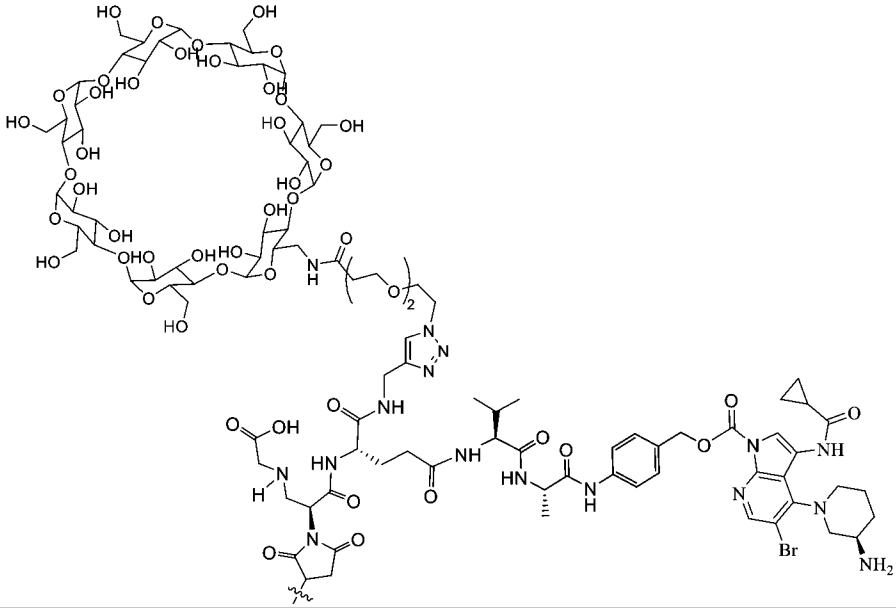
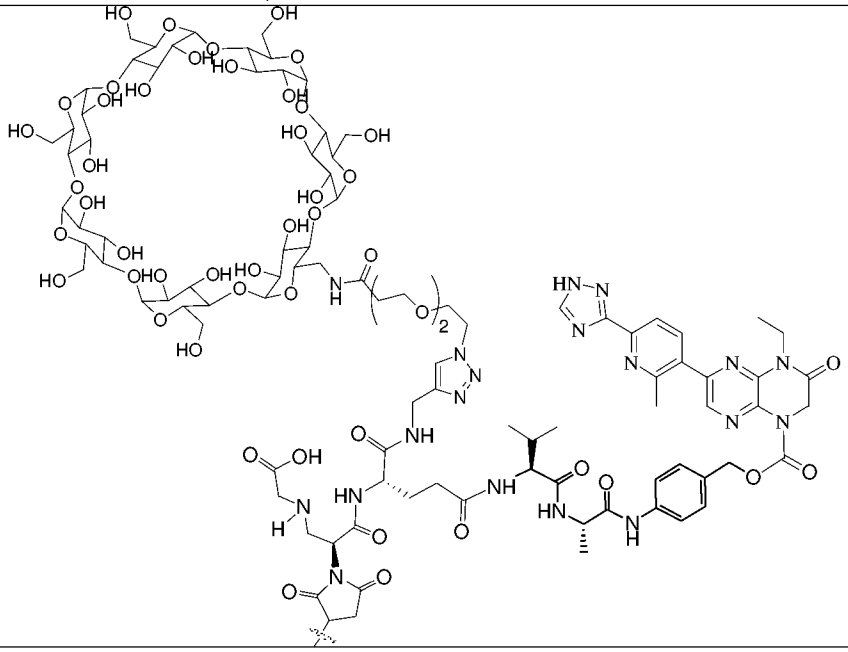
AT01	
AT02	
AT03	

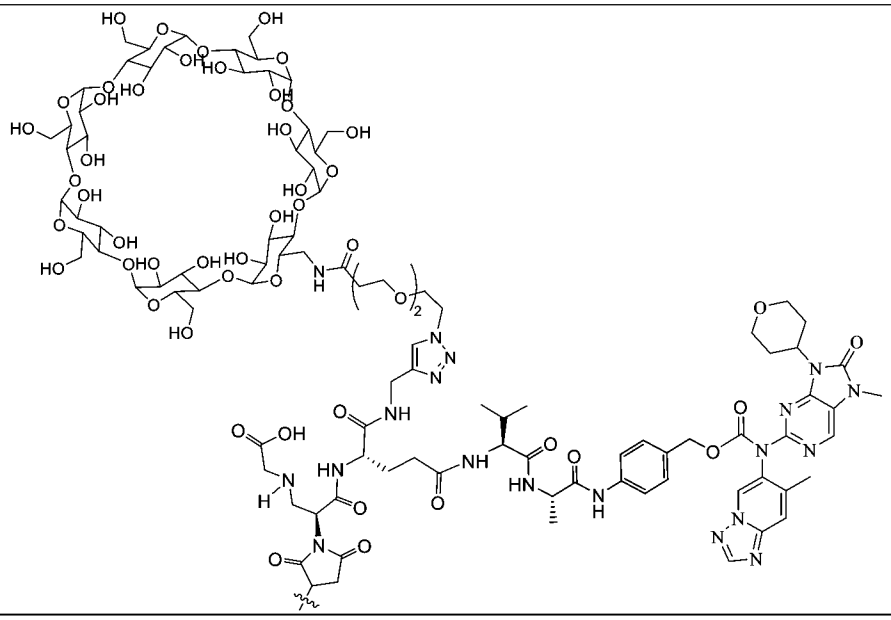
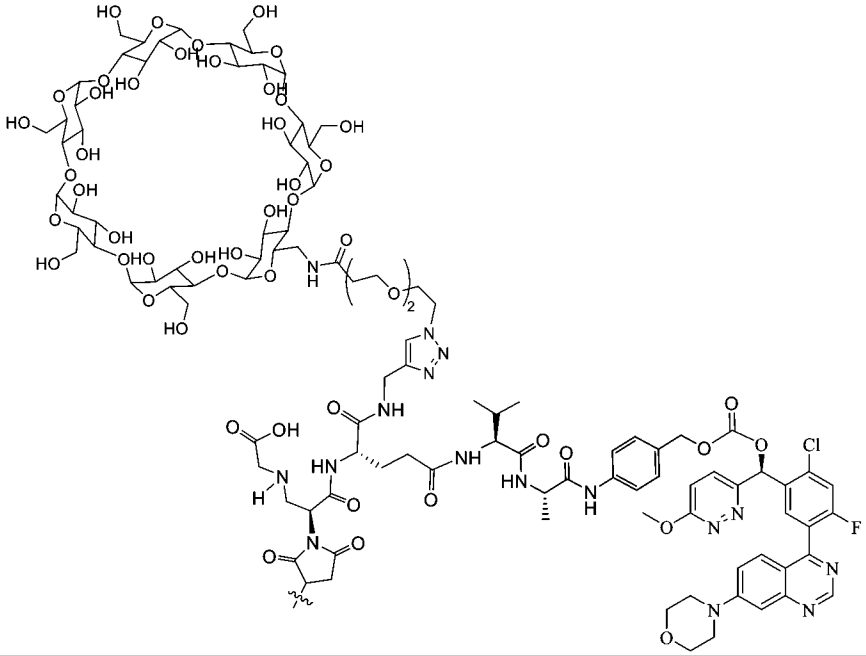
AT04	
TA01	
VE01	

E01	
RU01	
PA01	

CEP01	
TM01	
TM02	

WE01	
CH01	
CH02	

CH03	
CH04	
DP01	

DP02	
DP03	

。

【請求項5】 根據請求項1-4任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第一藥物非限制性地選自微管蛋白結合劑、DNA損傷劑、酶抑制劑、免疫調控劑、胜肽或核苷酸；

優選地，所述第一藥物選自：

a)烷基化劑，PBD及其衍生物，氮苯那普，氯普那嗪，環磷醯胺，達卡巴嗪，雌二醇氮芥，異環磷醯胺，氮芥，鹽酸二甲氧胺，氧化二氮芥，鹽酸氨氯地平，麥考酚酸，衛矛醇，哌泊溴烷，新氮芥，苯芥膽留醇，松龍苯芥，噻替哌，曲磷胺對，尿嘧啶；CC-1065；多卡黴素;苯并二氮卓二聚體；亞硝基脲；烷基磺酸鹽；三氮烯；含鉑化合物；吖丙啶類，如苯并二氫吡喃酮，卡洛酮，美妥替派和烏雷多巴；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺，三亞乙基三胺，三乙基磷醯胺，三亞乙基硫代磷醯胺和三羥甲基甲基胺及其衍生物和氘代物；

b)植物生物鹼，長春花生物鹼；類紫杉醇及其類似物；美登素生物鹼及其類似物；cryptophycin；埃博黴素，軟珊瑚醇，迪莫利德，草苔蟲內酯，海兔毒素，奧瑞他汀類，tubulysin，cephalostatin，pancratistatin，sarcodictyin，海綿抑制素，Monomethyl auristatin E(MMAE)、Monomethyl auristatin F(MMAF)、美登木素生物鹼(例如Maytansine DM1、Maytansine DM4)，鵝膏毒肽及其衍生物和氘代物；

c)DNA拓撲異構酶抑制劑，依託泊苷替尼，9-胺基喜樹鹼，喜樹鹼，克立那托，道諾黴素，依託泊苷，磷酸依託泊苷，伊立替康，米托蒽醌，諾消靈，視黃酸，替尼泊苷，拓撲替康，9-硝基喜樹鹼，SN38，絲裂黴素及其衍生物和氘代物；

d)抗代謝物，抗葉酸劑，DHFR抑制劑；MP脫氫酶抑制劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；嘧啶類似物，尿嘧啶類似物；胞啼啶類似物；噪呤類似物；葉酸補充劑;

e)激素療法劑，受體拮抗劑，抗雌激素，LHRH興奮劑；抗雄激素藥；維甲類化合物，維生素D3類似物；光動力療法劑；細胞激素，含TNF的人蛋白及其衍生物和氚代物；

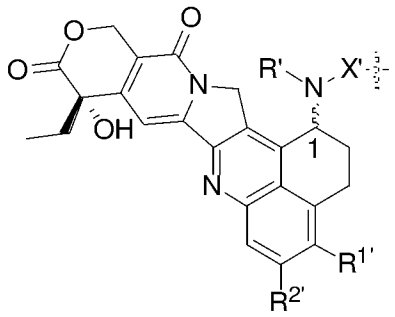
f)激酶抑制劑，BIBW2992，伊馬替尼，吉非替尼，哌加他尼，索拉非尼，達沙替尼，舒尼替尼，厄洛替尼，尼洛替尼，拉帕替尼，阿西替尼，帕唑帕尼，凡德他尼，E7080，mubritinib，普納替尼，bafetinib，bosutinib，卡博替尼，維莫德吉，iniparib，魯索利替尼，CYT387，阿西替尼，tivozanib，索拉非尼，貝伐單抗，西妥昔單抗，曲妥珠單抗，雷珠單抗，帕尼單抗，伊斯平斯及其衍生物和氚代物;

g)抗生素，稀二炔類抗生素，aclacinomysins，放線菌素，安麴黴素，重氮絲胺酸，博來黴素，卡諾黴素，卡拉黴素，洋紅黴素，嗜癌素，阿黴素，嗎啉代阿黴素，2-吡咯啉阿黴素和脫氧柔紅黴素，表柔比星，阿柔比星，伊達比星，馬可黴素，黴素，黴酚酸，洛匹黴素，培洛黴素，嘌呤黴素，三鐵阿黴素，鏈脲黴素，鏈脲佐菌素，殺結核菌素，烏苯美司，淨司他丁，佐柔比星，PNU-159682及其衍生物和氚代物;

h)聚酮化合物，特別是bullatacin和bullatacinone；吉西他濱，環氧酶素，硼替佐米，沙利度胺，來那度胺，pomal idomide，tosedostat，zybrestat，PLX4032，STA-9090，Stimuvax，allovectin-7，Xegeva，Provenge，Yervoy，異戊二稀化抑制劑，多巴胺能神經毒素，放線菌素，博萊黴素，蒽環類抗生素，阿黴素，伊達比星，表柔比星，啦柔比星，佐柔比星，米托蒽醌，MDR抑制劑，Ca^{2+} ATP酶抑制劑，組蛋白去乙醯酶抑制劑;塞來昔布，格列酮類，表沒食子兒茶素沒食子酸酯，雙硫侖，Salinosporamide A；抗腎上腺藥物，如氨魯米特，米托坦，曲洛司坦，醋葡醛內酯，醛磷醯胺，胺基乙醯丙酸，安吖啶，阿拉伯糖苷，bestrAbuci，比生群，edatraxate，defofamine，美可辛，地吖醌，依氟鳥胺酸，elfornithine，依利醋銨，乙基葡糖酸，硝酸鎵，胞嘧啶，羥基脲，伊班膦酸鹽，香菇多糖，氯尼達明，米托胍腙，米托蒽醌，莫哌達醇，二胺硝吖啶，噴司他丁，蛋氨氮芥，吡柔比星，鬼臼酸，2-乙肼，甲基苄肼；PSK®；哌嗪二酮丙烷；根黴素；西佐；螺環鍺；細格孢氮雜酸;三亞胺醌;三氯三乙胺;單端孢黴烯，聚氨酯，siRNA和反義藥物及其衍生物和氘代物；

更優選地，所述第一藥物D1選自喜樹鹼結構類化合物或其氘代物；

優選地，所述喜樹鹼結構類化合物具有式B所示結構，



式B

其中：

與N原子相連的1號掌性碳原子具有R構型或者S構型的絕對掌性；

R'選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，R'選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，R'為氫；

$R^{1'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{1'}$選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，$R^{1'}$選自C1-C6烷基；

最優選地，$R^{1'}$為甲基；

$R^{2'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{2'}$選自鹵素；

更優選地，$R^{2'}$為氟；

X'選自-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-、-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-NH-或-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-S-，優選地，羰基端與N原子相連;

優選地，X'選自-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連；

更優選地，X'選自-C(O)-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連；

$R^{a'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{a'}$選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，$R^{a'}$為氫；

$R^{b'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{b'}$選自氫、氘、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6鹵代烷基；

更優選地，$R^{b'}$選自氫、氘、甲基、環丙基、三氟甲基；

或者，$R^{a'}$、$R^{b'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

$R^{3'}$、$R^{4'}$相同或者不同，且各自獨立地選自氫、氘、鹵素、烷基、鹵代烷基、氘代烷基、烷氧基、羥基、胺基、氰基、硝基、羥烷基、環烷基或雜環基；

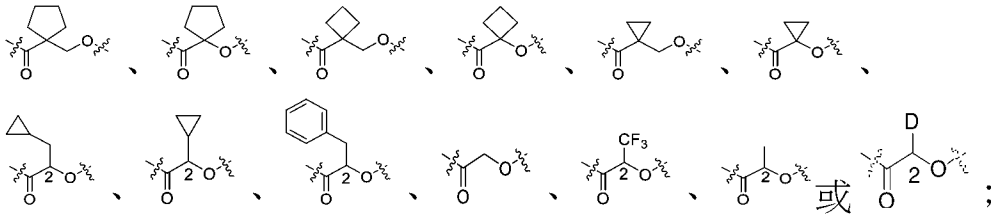
或者，$R^{3'}$、$R^{4'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

與X'相連的右側的波浪線與L_1相連；

t選自0-4的整數；

優選地，t為0；

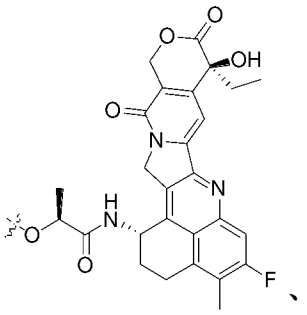
優選地，X'非限制性地選自以下結構：



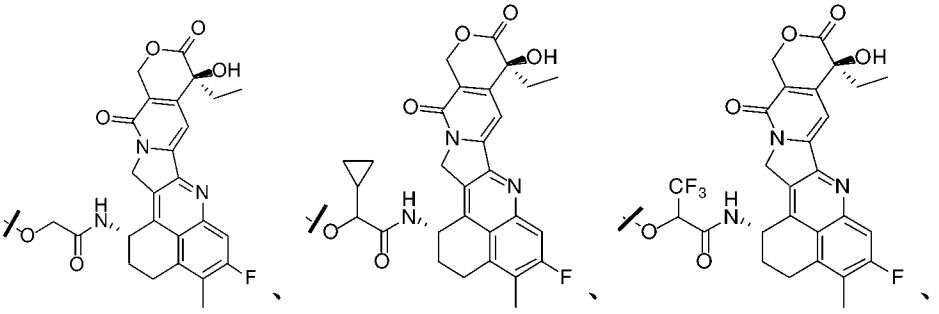
其中：

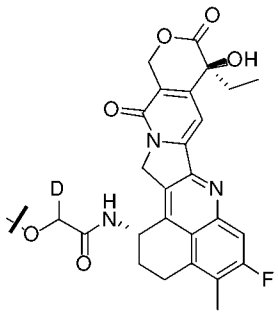
2號掌性碳原子具有R構型或S構型的絕對掌性；

左側波浪線與式B所示化合物的N相連，右側波浪線與L_1相連；

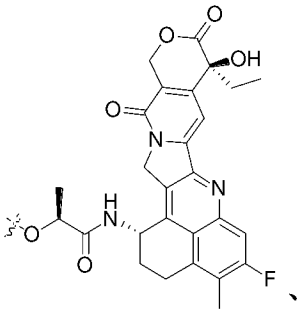


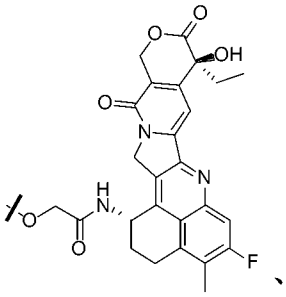
優選地，式B所示化合物選自

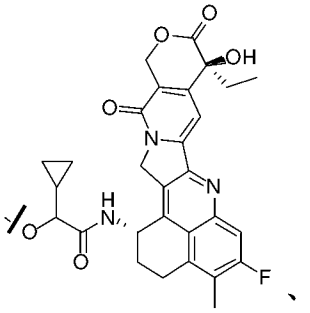


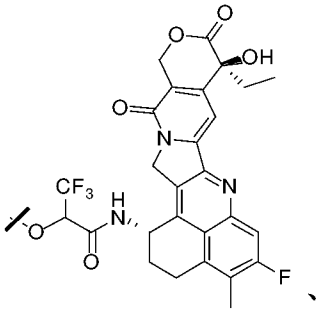

;

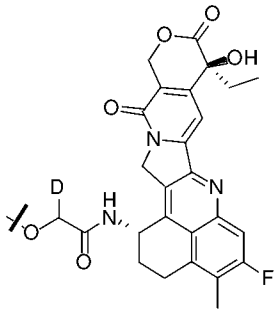
優選地，所述第一藥物選自

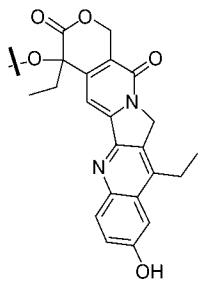

、

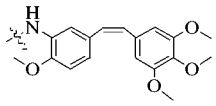

、

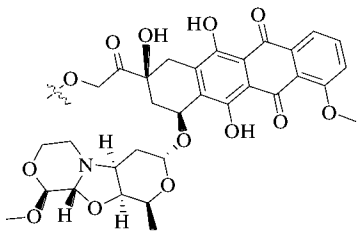

、

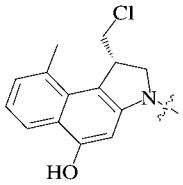

、

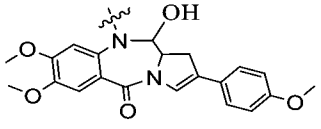

、

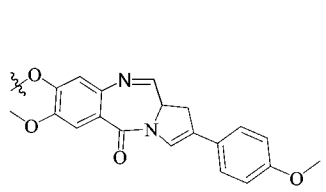

、

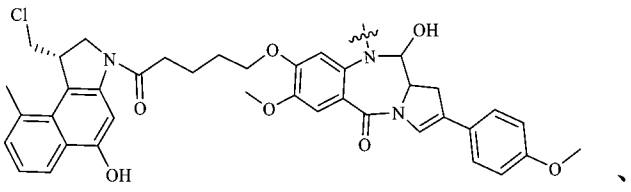

、

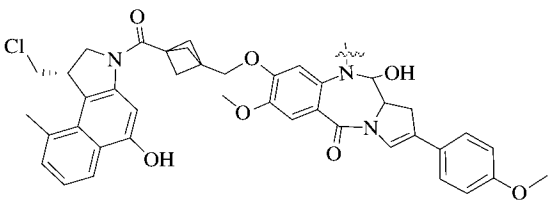

、

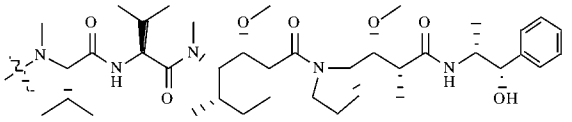

、


、


、

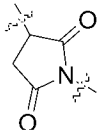
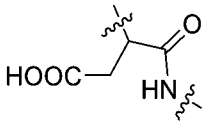

、


、

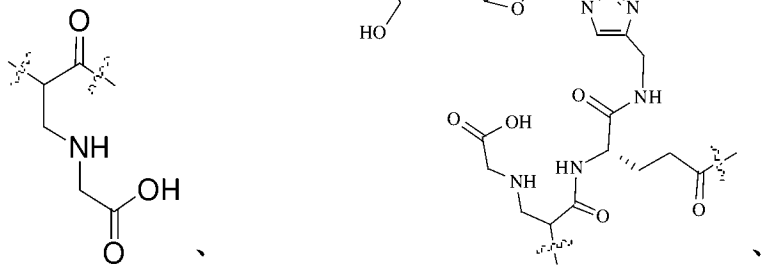


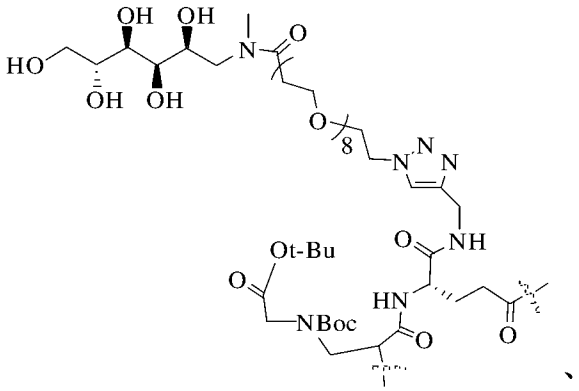
【請求項6】 根據請求項1-5任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第一連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元；

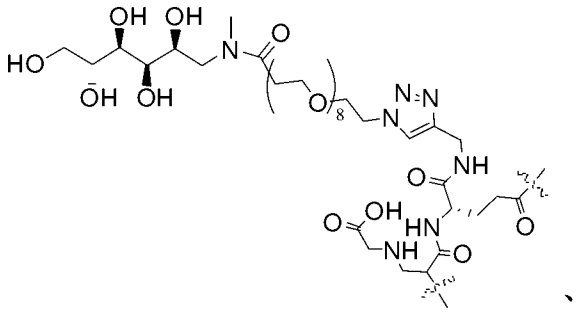
優選地，L_1為L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}，且L_{14}與D_1相連接，L_{11}與Ab相連接(優選地，L_{11}透過巰基偶聯至Ab上)，

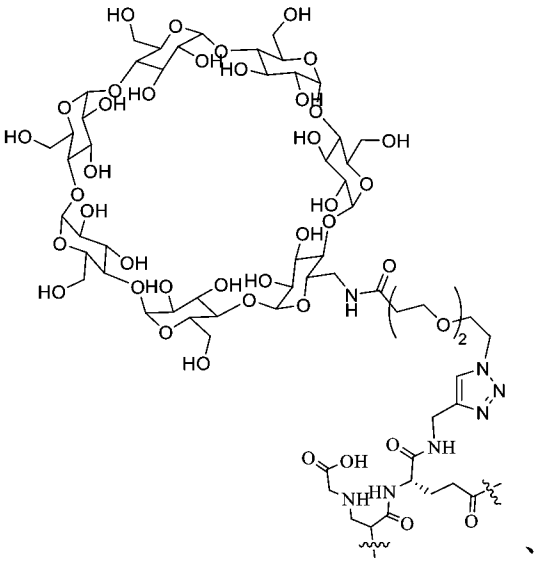
L_{11}選自 、，且N端與L_{12}相連接，

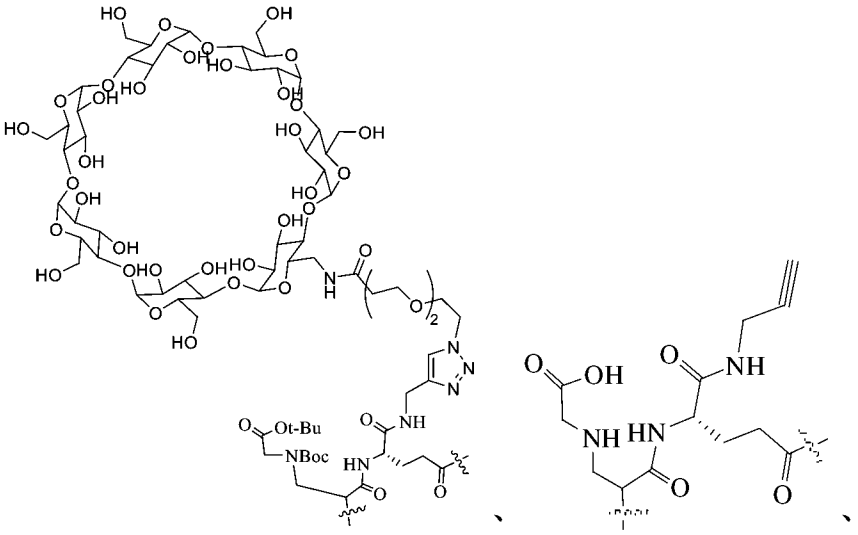
L_{12}選自：

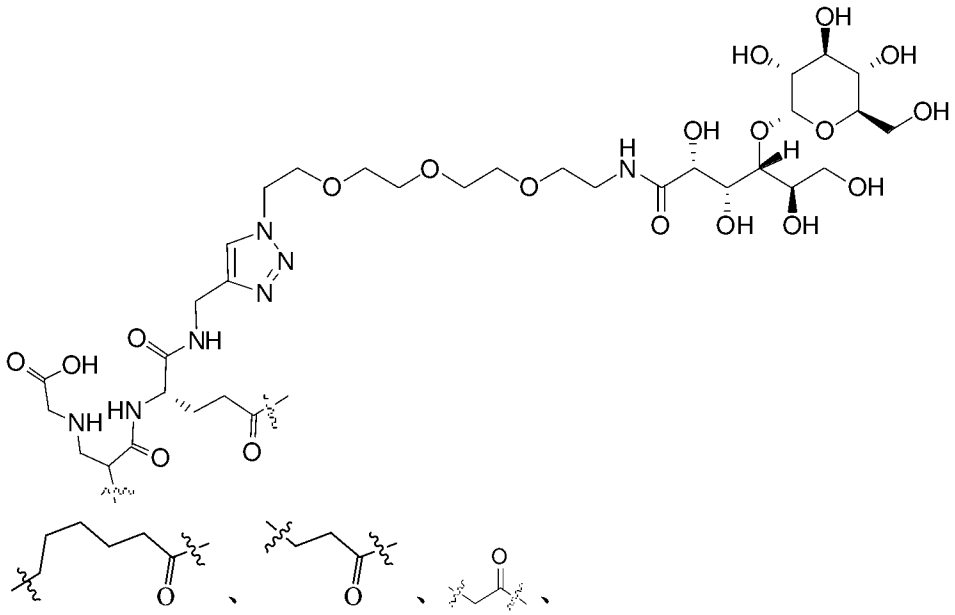


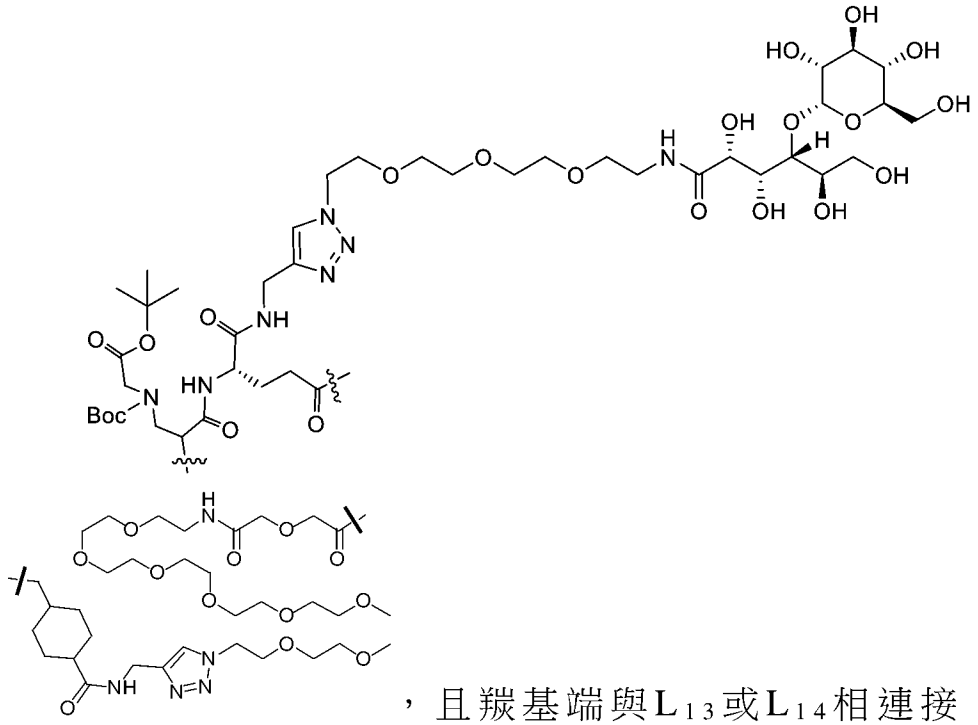









、


、

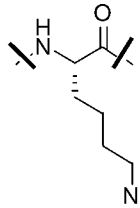
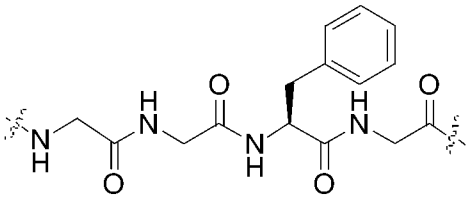
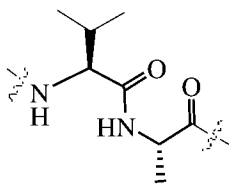
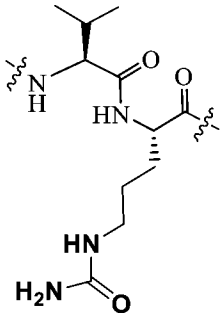
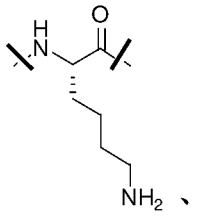
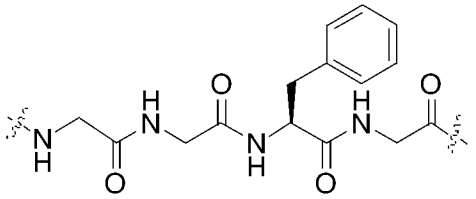
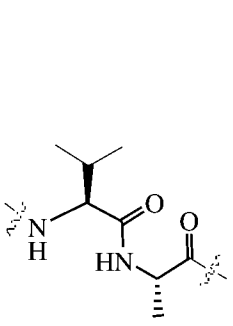
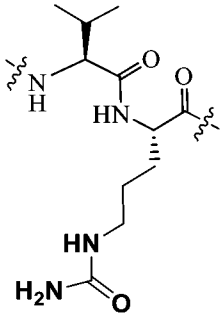
，且羰基端與L_{13}或L_{14}相連接；

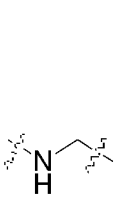
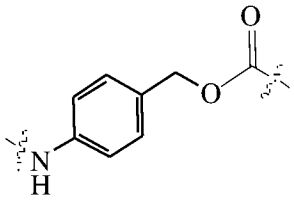
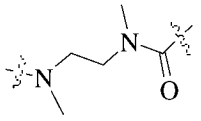
L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接；

優選地，L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、

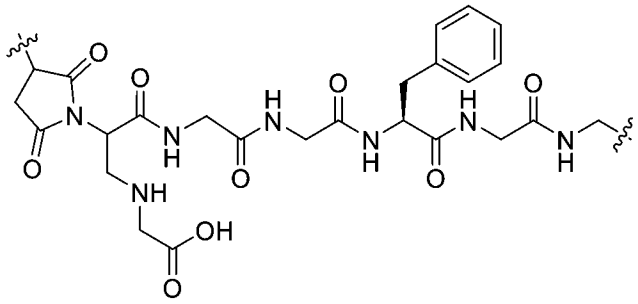
苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、瓜胺酸、離胺酸；

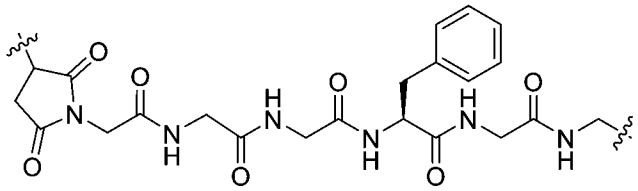
更優選地，L_{13}選自直接鍵、離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且L_{13}選自離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)時，羰基端與L_{14}相連接；

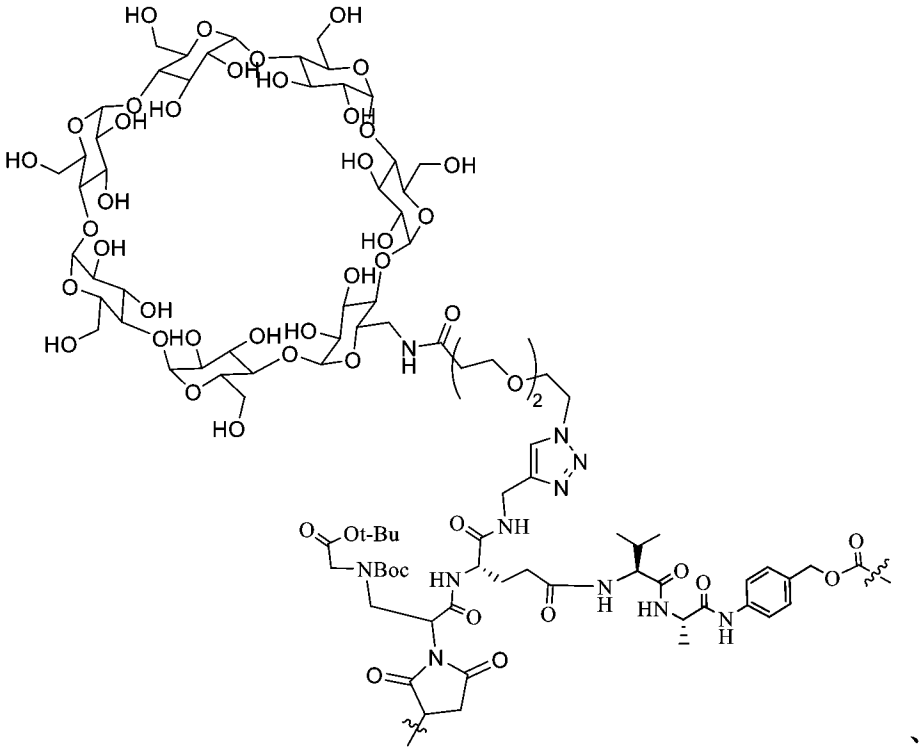
最優選地，L_{13}選自直接鍵、、、、，且L_{13}選自、、、時，羰基端與L_{14}相連接；

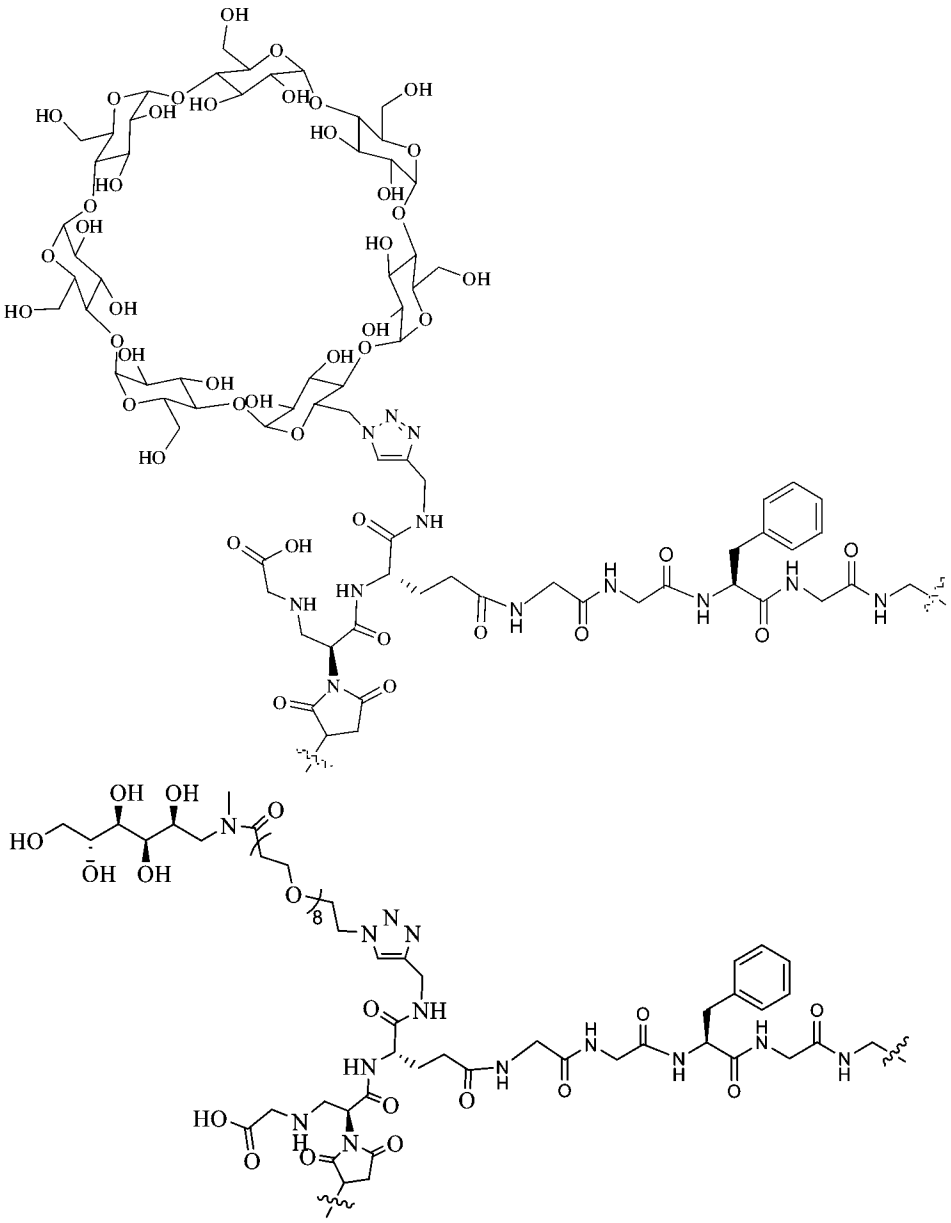
L_{14}選自、、，且胺基端與L_{13}或L_{12}相連接，羰基端或碳端與D_1相連接；

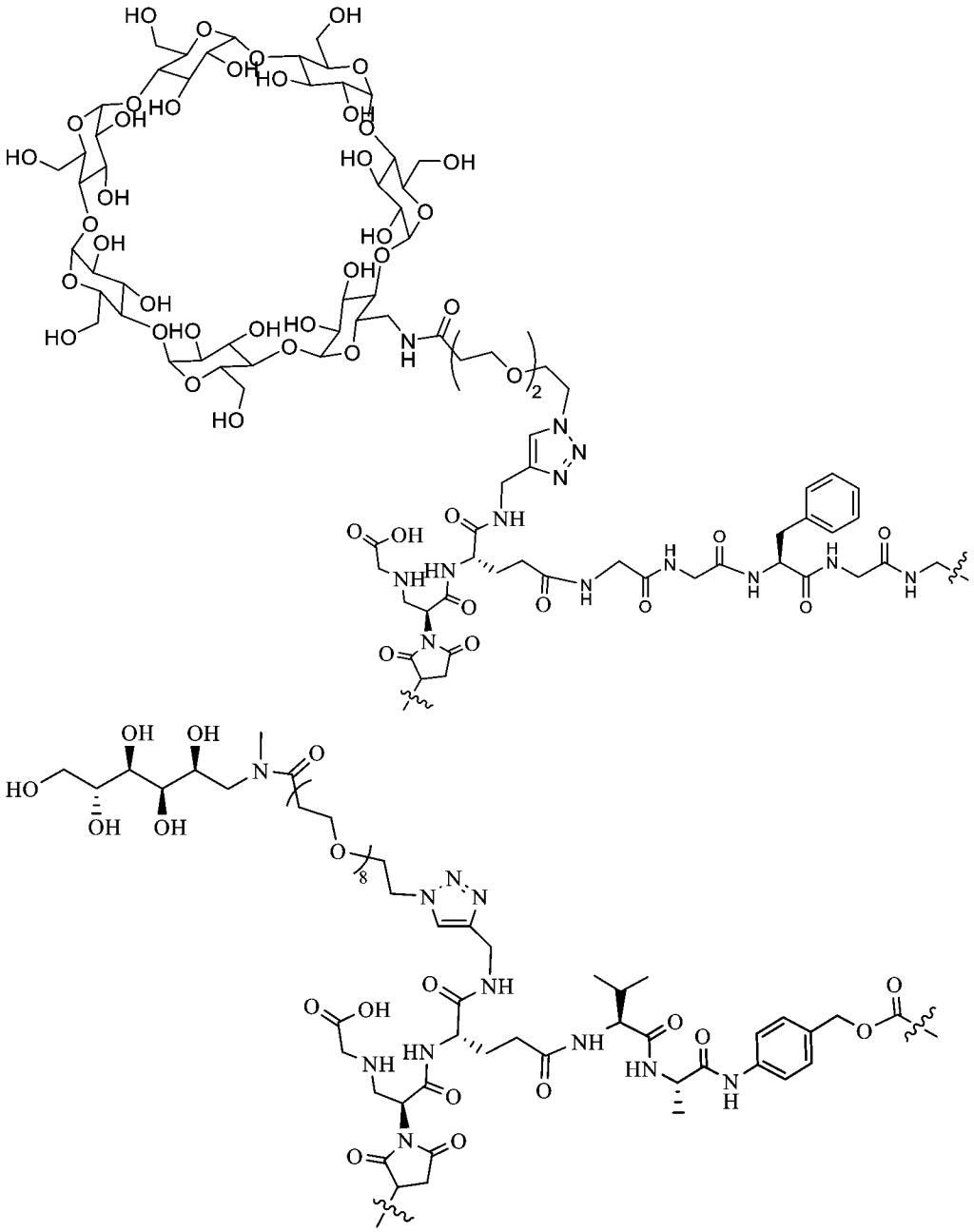
優選地，L_1選自：

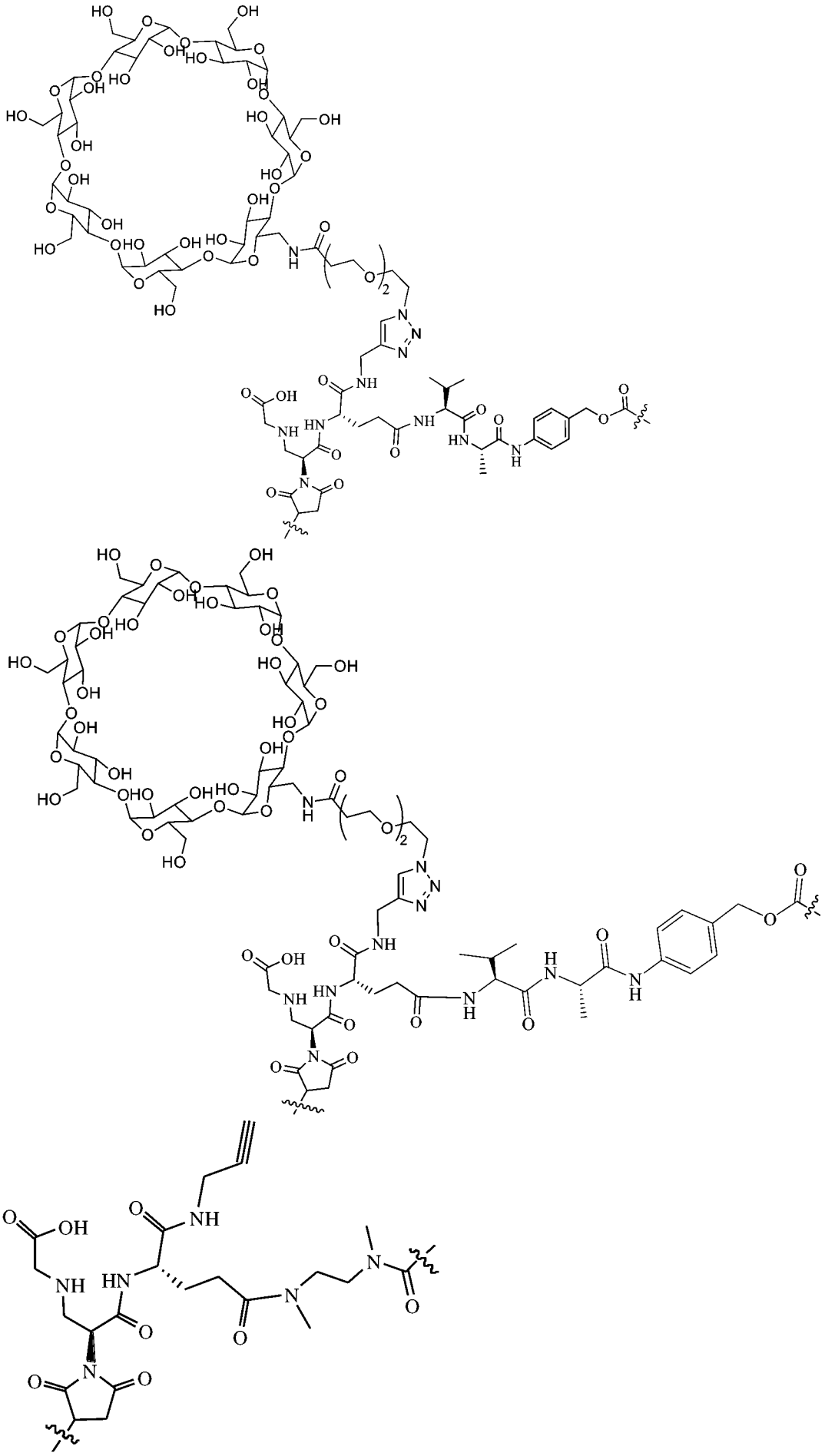
、

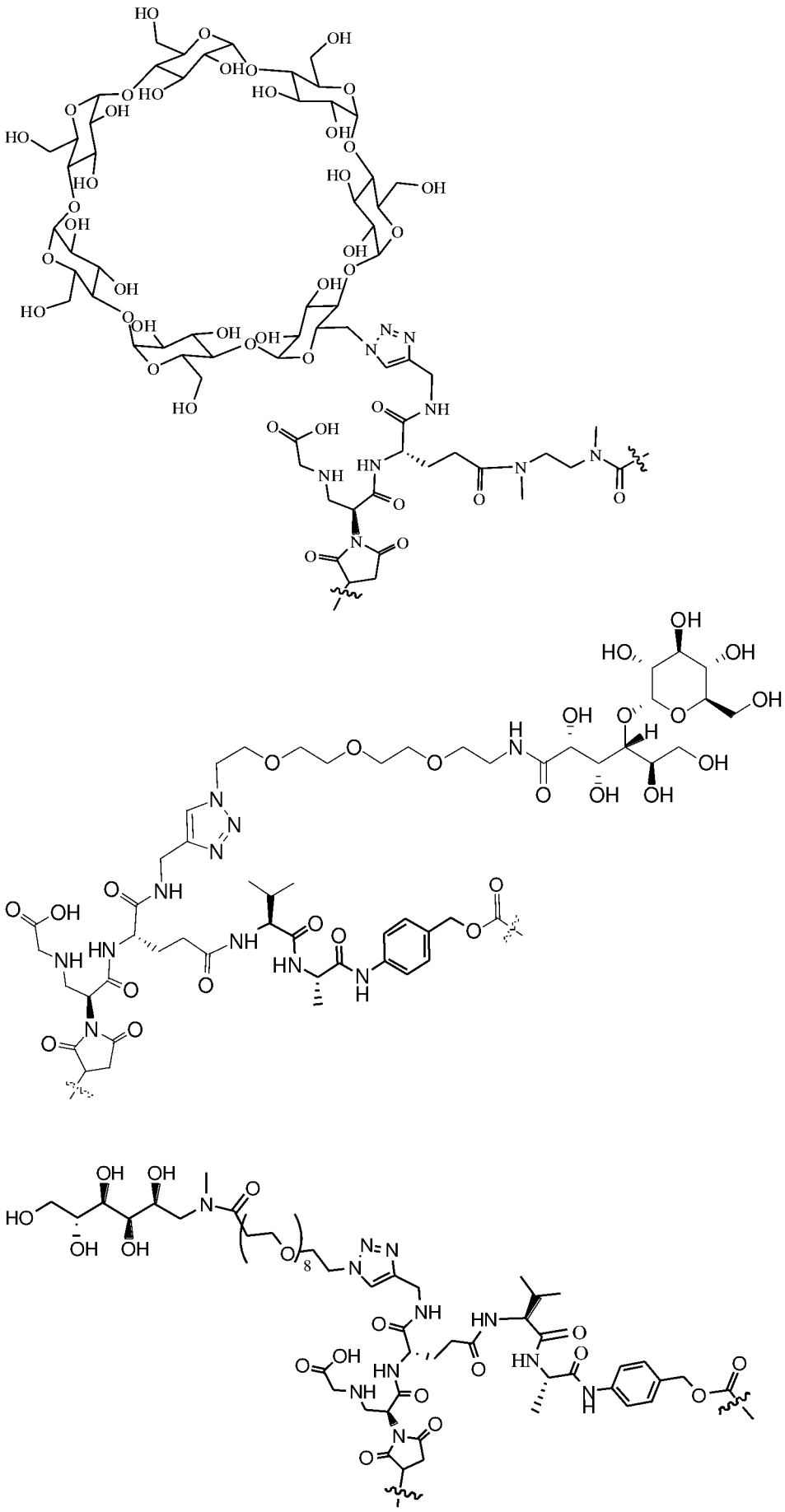
、

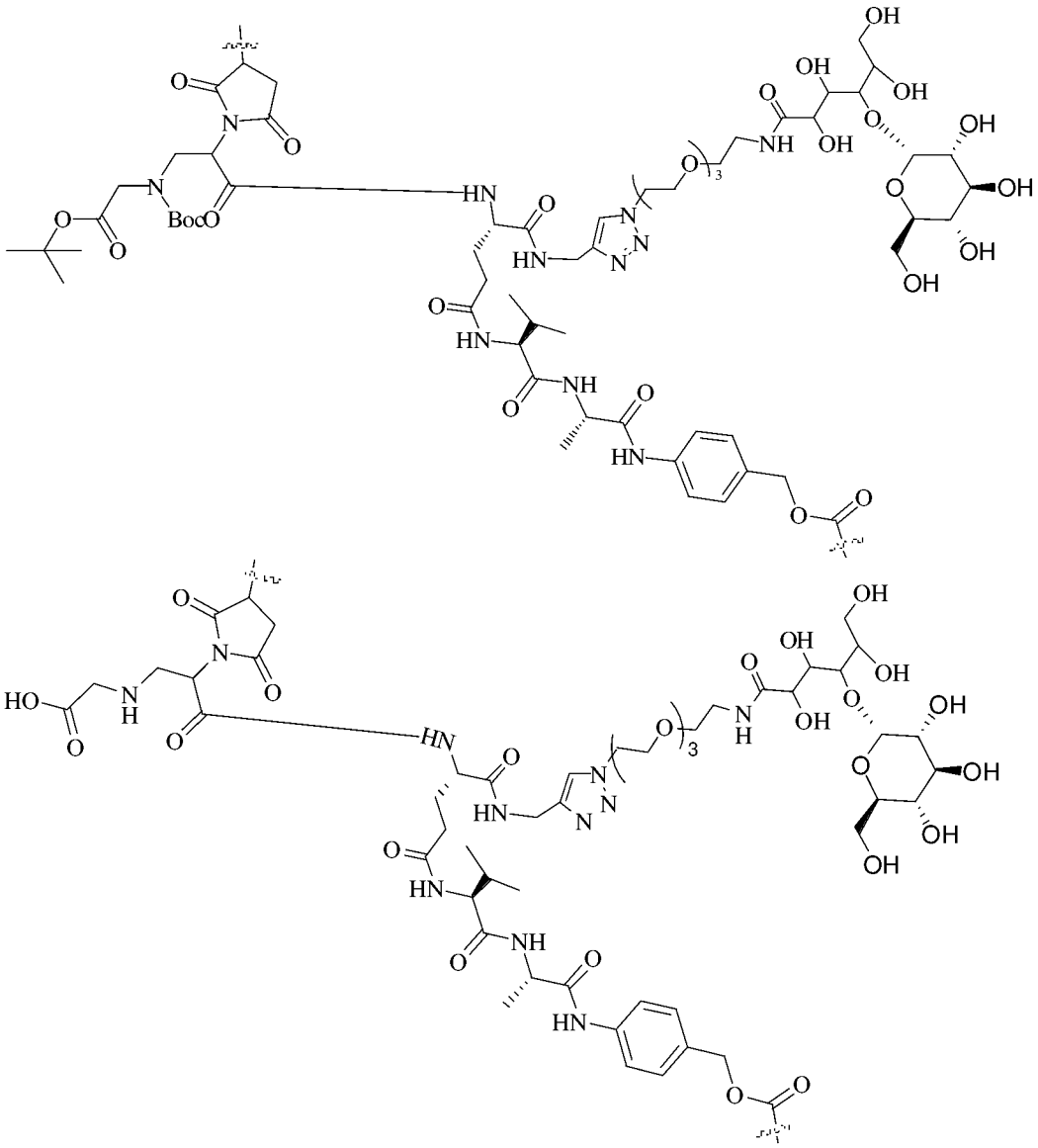
、

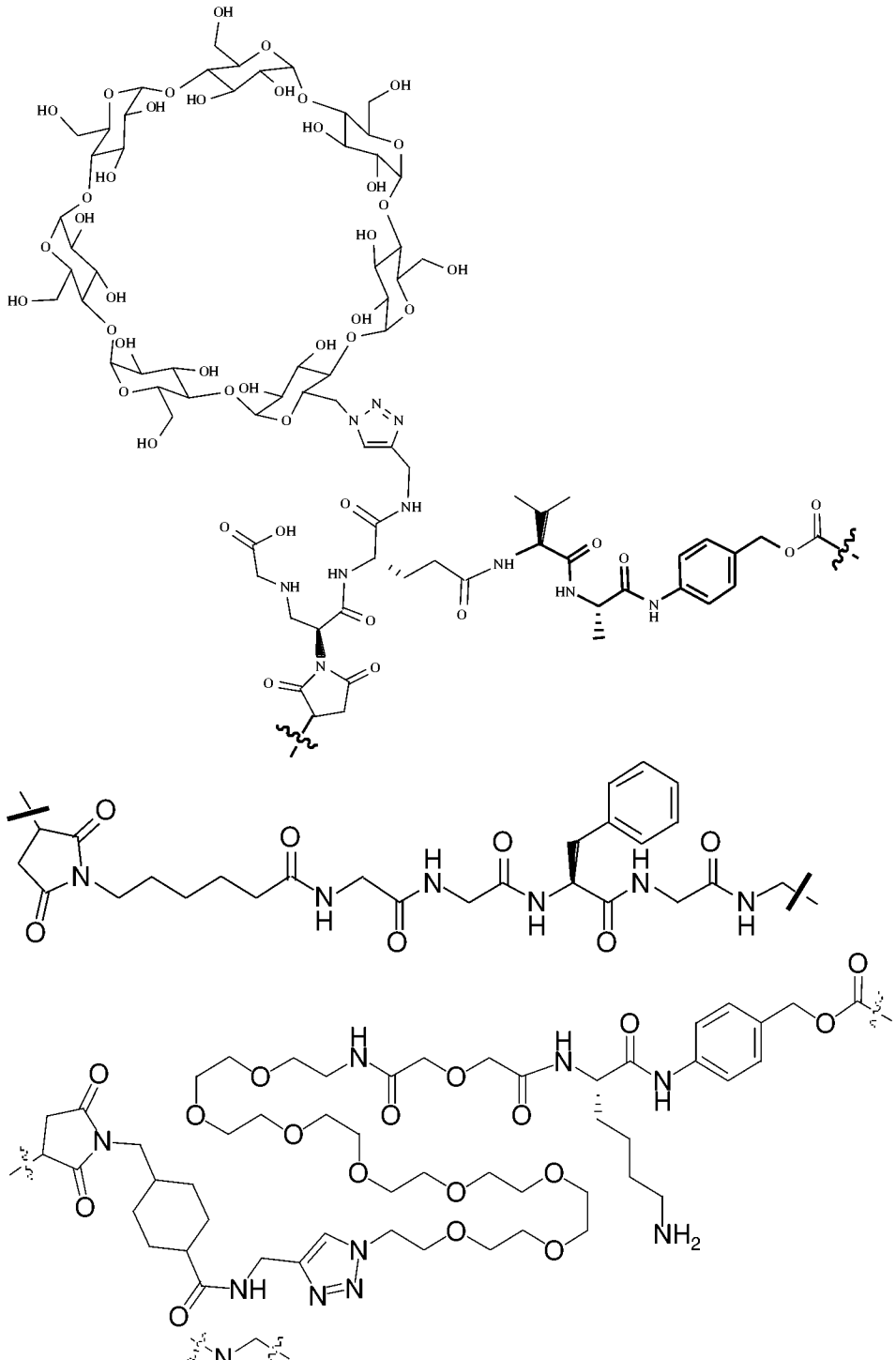






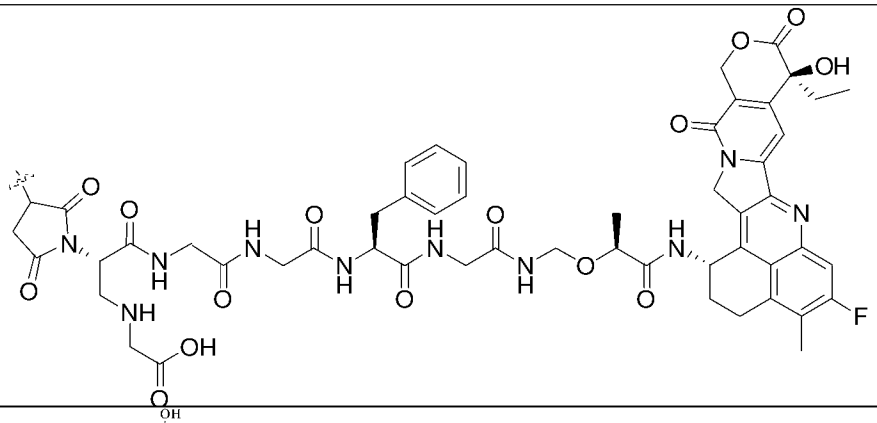
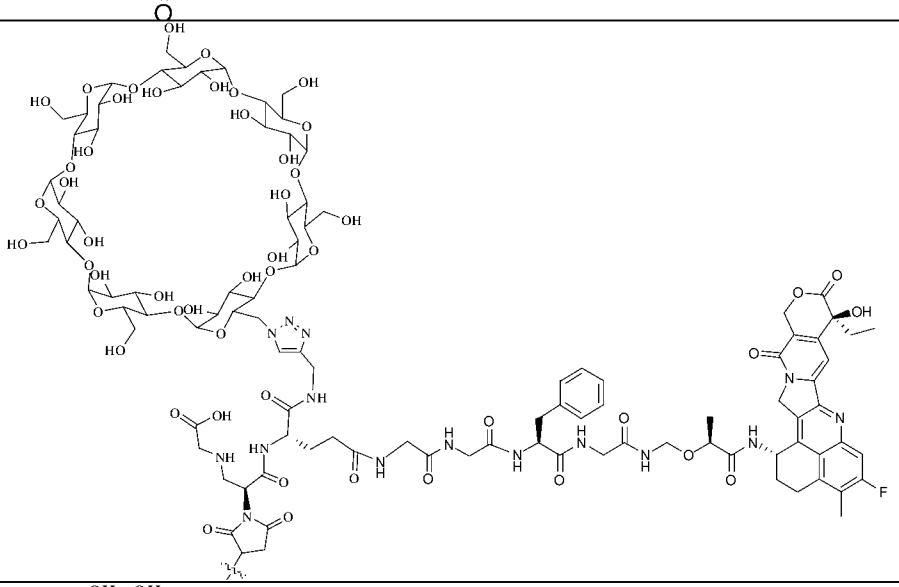
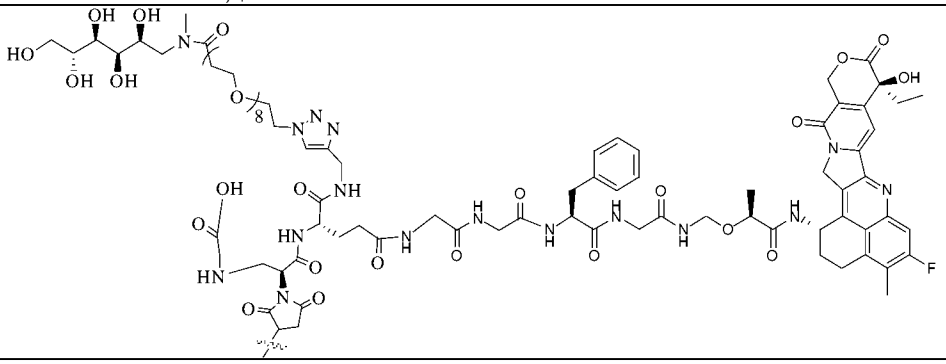
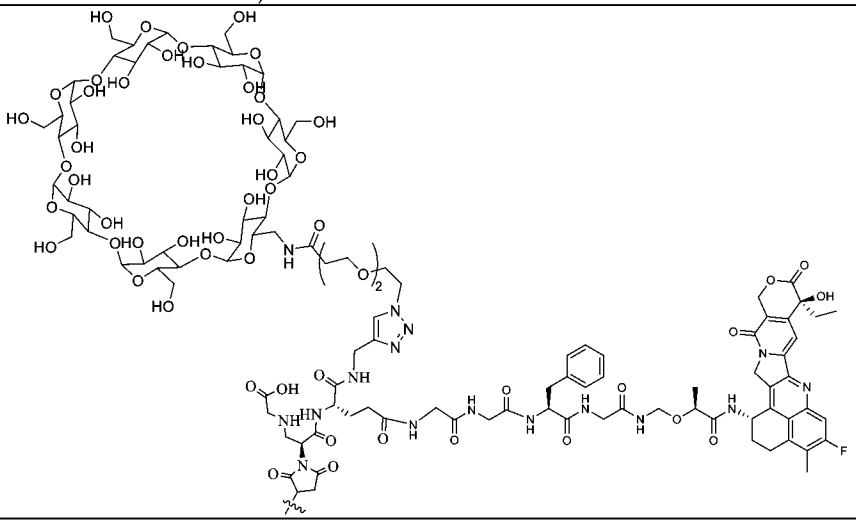


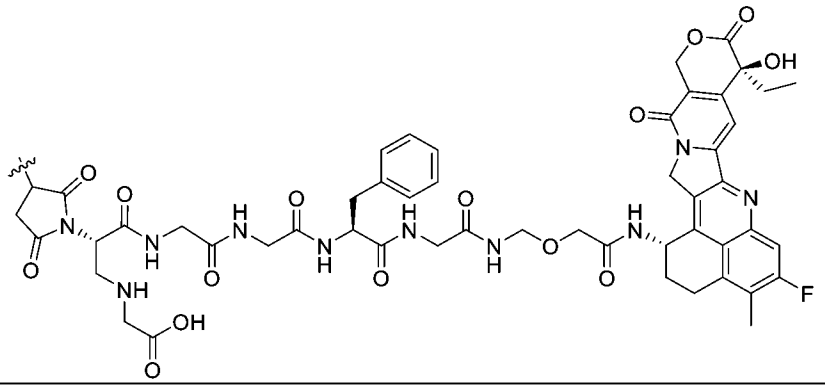
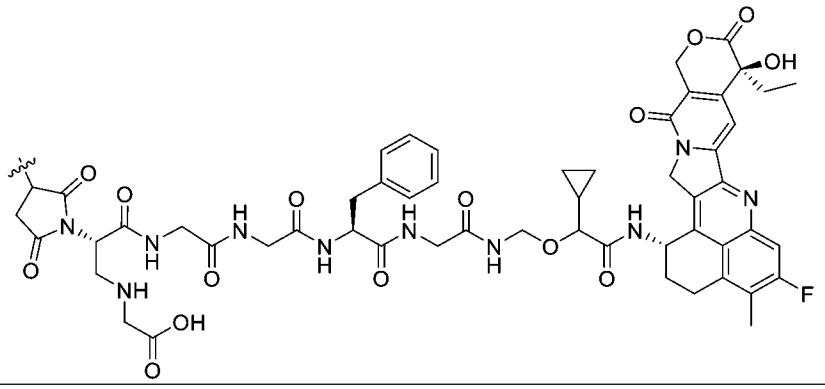
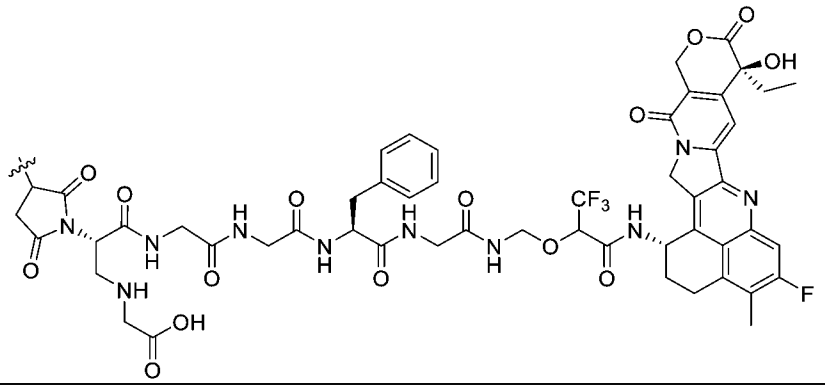
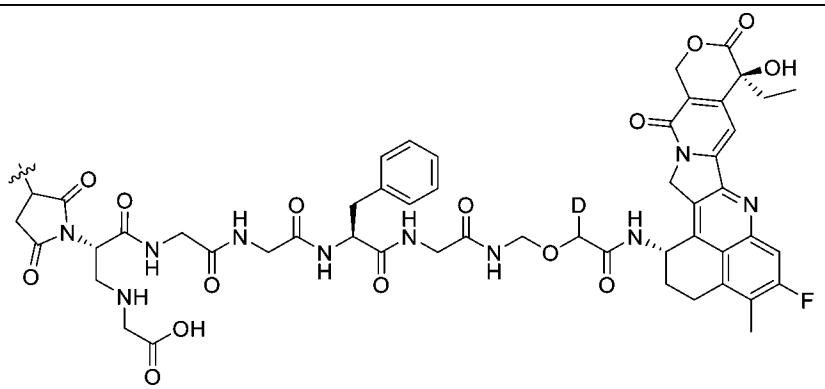
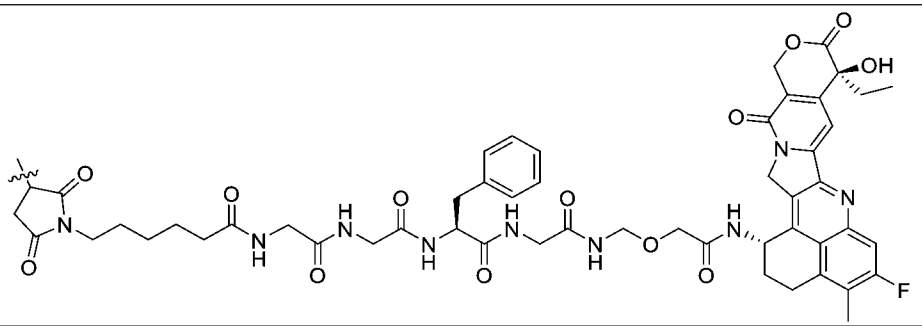


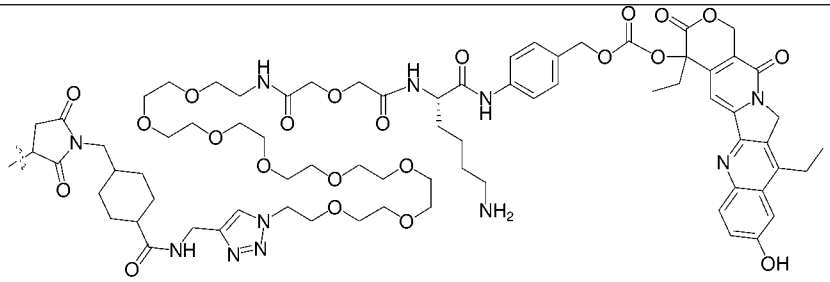
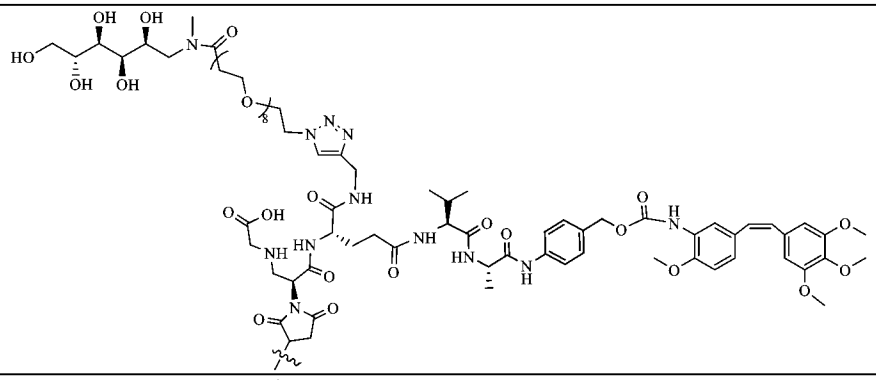
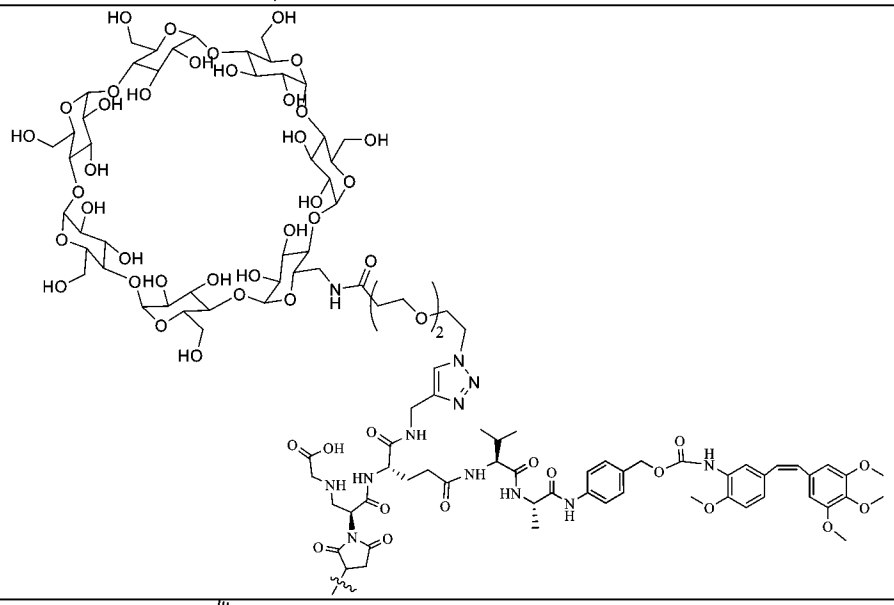
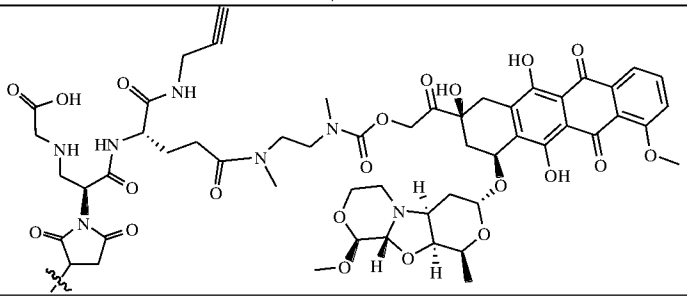


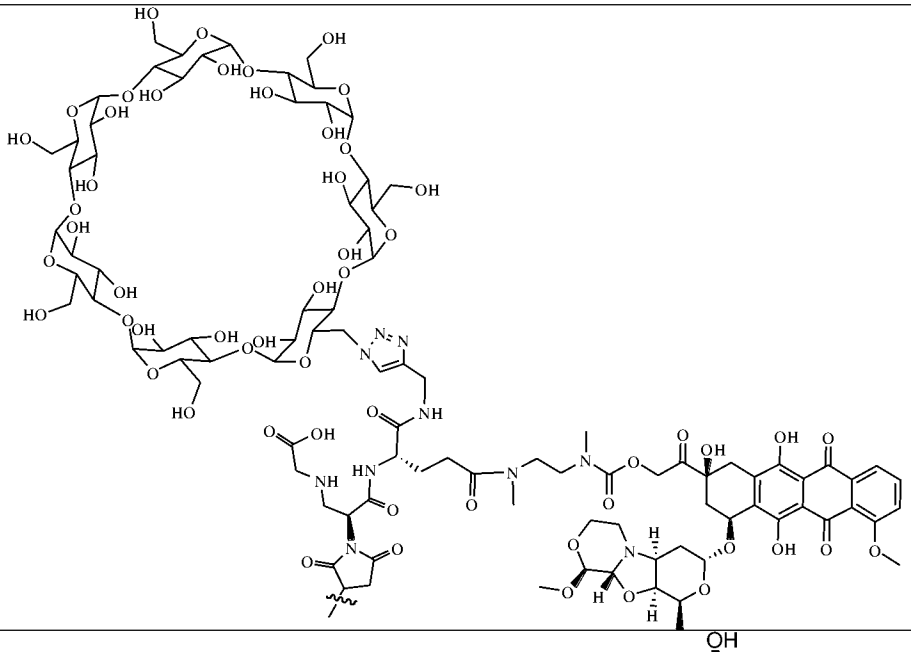
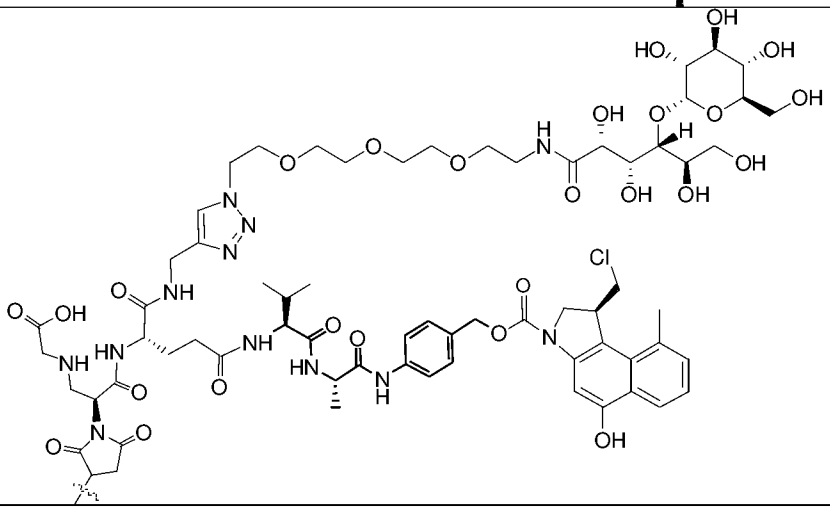
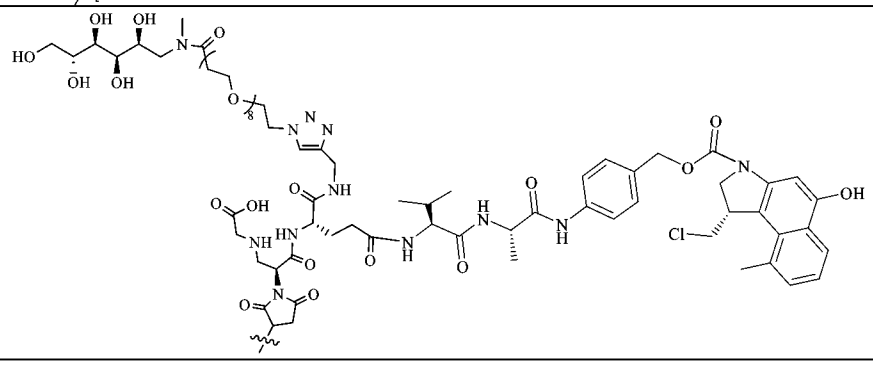
且羰基端或含 一端的碳端與D_1相連接。

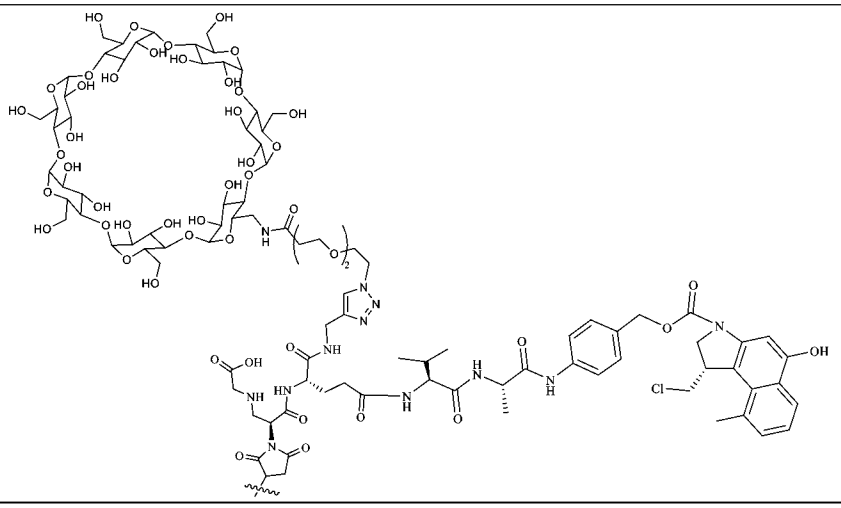
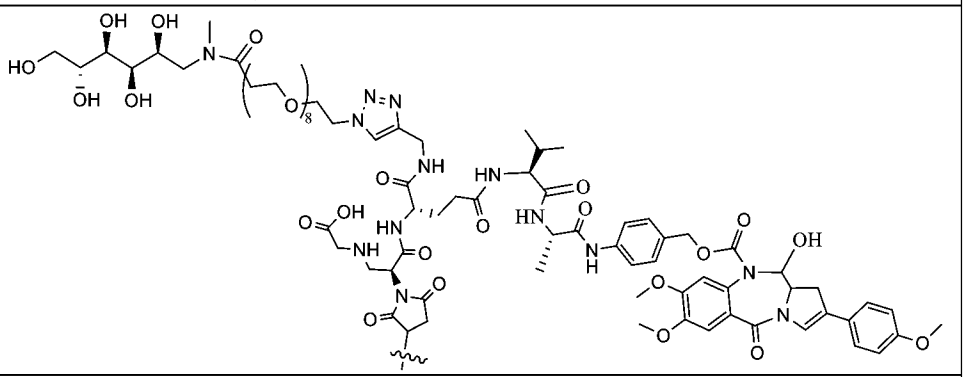
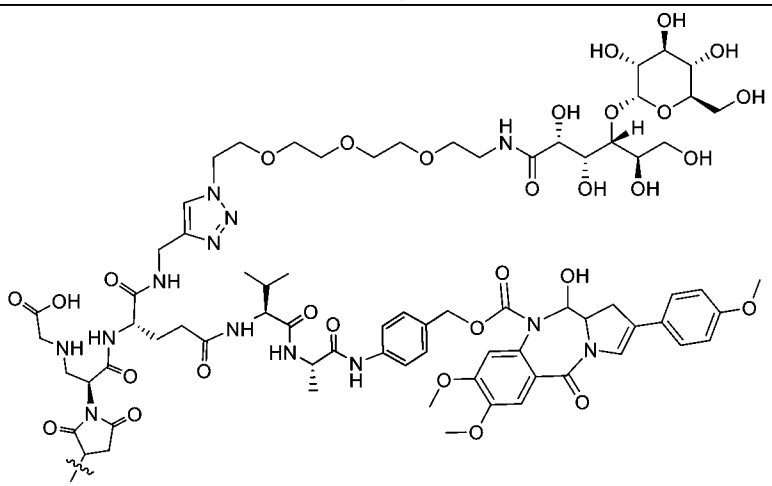
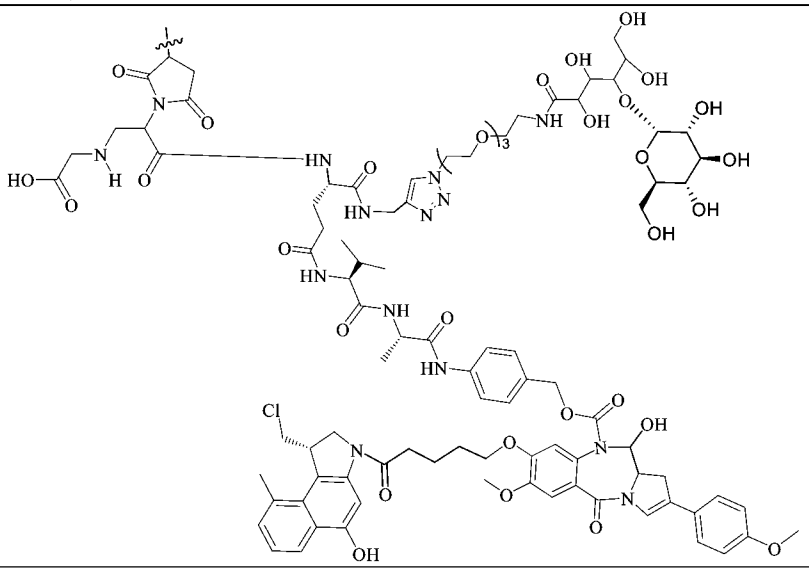
【請求項7】 根據請求項1-6任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_1-L_1-選自：

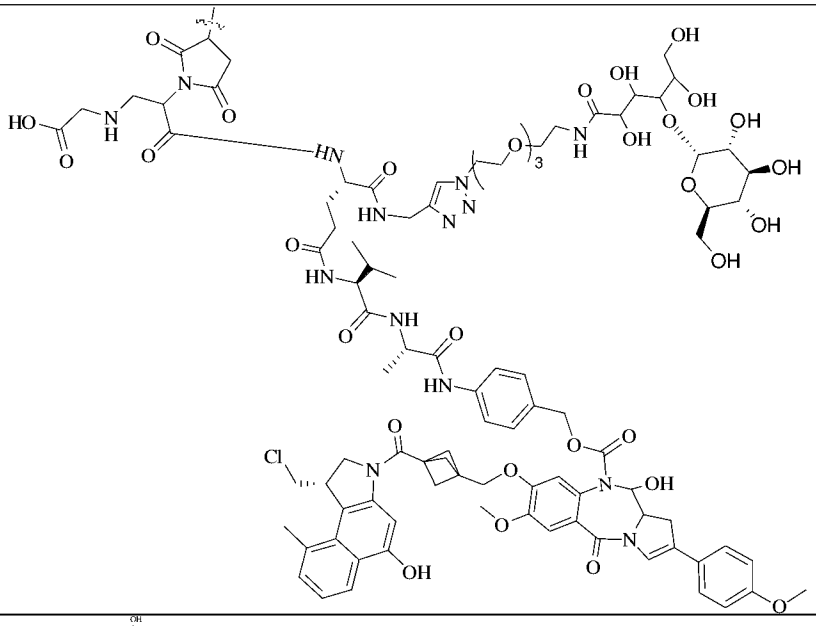
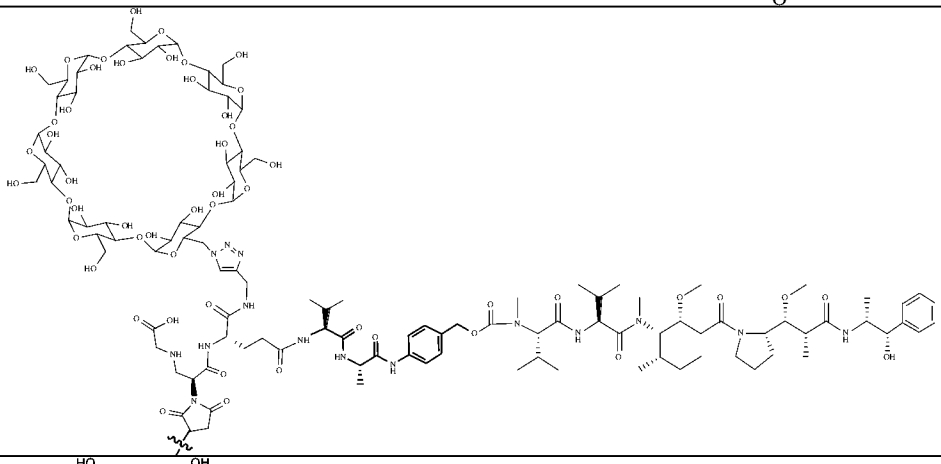
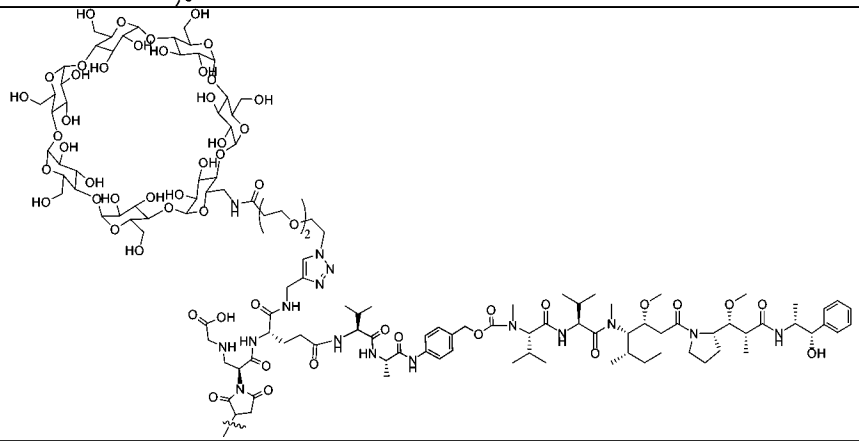
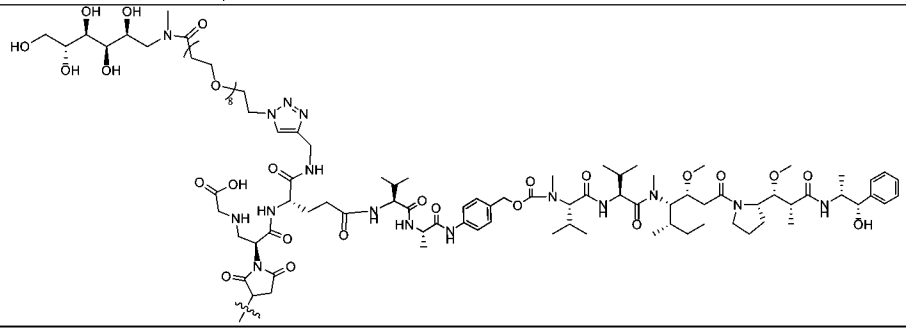
Ex01	
Ex02	
Ex03	
Ex04	

Ex05	
Ex06	
Ex07	
Ex08	
Ex09	

SN01	
PB01	
PB02	
PNU01	

PNU02	
CBI01	
CBI02	

CBI03	
PBD01	
PBD02	
PBD-CBI01	

PBD-CBI02	
M01	
M02	
M03	

。

【請求項8】 根據請求項1-7任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，m選自1-10的整數；

優選地，m選自2-8的整數；

更優選地，m選自2、4、8；

或者，n選自1-10的整數；

或者優選地，n選自2-8的整數；

或者更優選地，n選自2、4、8。

【請求項9】 根據請求項1-8任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，Ab為選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、全人源抗體、抗體片段、雙特異性抗體及多特異性抗體，優選地，Ab透過其半胱胺酸巯基(-SH)與連接單元形成連接鍵；

優選地，Ab為抗體，所述抗體為單株抗體，其選自：抗EGFRvIII抗體、抗DLL-3抗體、抗PSMA抗體、抗CD70抗體、抗MUC16抗體、抗ENPP3抗體、抗TDGF1抗體、抗ETBR抗體、抗MSLN抗體、抗TIM-1抗體、抗LRRC15抗體、抗LIV-1抗體、抗CanAg/AFP抗體、抗 cladin 18.2 抗體、抗 Mesothelin 抗體、抗 HER2(ErbB2）抗體、抗EGFR抗體、抗c-MET抗體、抗SLITRK6抗體、抗KIT/CD117抗體、抗STEAP1抗體、抗SLAMF7/CS1抗體、抗NaPi2B/SLC34A2抗體、抗 GPNMB 抗體、抗 HER3(ErbB3) 抗體、抗

MUC1/CD227抗體、抗AXL抗體、抗CD166抗體、抗B7-H3(CD276)抗體、抗PTK7/CCK4抗體、抗PRLR抗體、抗EFNA4抗體、抗5T4抗體、抗NOTCH3抗體、抗Nectin 4抗體、抗TROP-2抗體、抗CD142抗體、抗CA6抗體、抗GPR20抗體、抗CD174抗體、抗CD71抗體、抗EphA2抗體、抗LYPD3抗體、抗FGFR2抗體、抗FGFR3抗體、抗FRα抗體、抗CEACAMs抗體、抗GCC抗體、抗Integrin Av抗體、抗CAIX抗體、抗P-cadherin抗體、抗GD3抗體、抗Cadherin 6抗體、抗LAMP1抗體、抗FLT3抗體、抗BCMA抗體、抗CD79b抗體、抗CD19抗體、抗CD33抗體、抗CD56抗體、抗CD74抗體、抗CD22抗體、抗CD30抗體、抗CD37抗體、抗CD47抗體、抗CD138抗體、抗CD352抗體、抗CD25抗體或抗CD123抗體。

【請求項10】 根據請求項1-9任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_1-L_1-和D_2-L_2-均透過巰基偶聯至Ab上；

優選地，所述巰基的來源選自：所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基、定點突變所述標靶部分上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巰基；

優選地，D_1-L_1-和D_2-L_2-分別透過不同來源的巰基偶聯至Ab上；

優選地，D_1-L_1-和D_2-L_2-中，任意一個透過所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基偶聯至Ab上，另一個透過定點突變所述標靶部分上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、或向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、或向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巰基偶聯至Ab上。

【請求項11】 根據請求項1-10任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述配體藥物偶聯物選自：

Ab-R01(2)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(2)、

Ab-R01(4)-Ex01(4)、

Ab-R01(4)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(4)、

Ab-R01(2)-Ex02(8)、

Ab-R01(8)-Ex02(2)、

Ab-R01(4)-Ex02(4)、

Ab-R01(2)-Ex03(8)、

Ab-R01(8)-Ex03(2)、

Ab-R01(4)-Ex03(4)、

Ab-R01(2)-Ex04(8)、

Ab-R01(8)-Ex04(2)、

Ab-R01(4)-Ex04(4)、

Ab-R01(2)-Ex05(8)、

Ab-R01(8)-Ex05(2)、

Ab-R01(4)-Ex05(4)、

Ab-R01(2)-Ex06(8)、

Ab-R01(8)-Ex06(2)、

Ab-R01(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(2)-Ex02(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex02(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex02(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex03(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex03(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex03(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex04(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex04(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex04(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex05(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex05(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex05(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex06(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex06(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-PB01(8)、

Ab-R01-1(2)-PB02(8)、

Ab-R01-1(8)-PNU01(2)、

Ab-R01-1(8)-PNU02(2)、

Ab-R01-1(2)- CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI02(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI03(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD02(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI02(8)、

Ab-R01-1(8)-M01(2)、

Ab-R01-1(8)-M02(2)、

Ab-R01-1(8)-M03(2)、

Ab-AT01(2)-Ex01(8)、

Ab-AT02(2)-Ex01(8)、

Ab-AT03(2)-Ex01(8)、

Ab-AT04(2)-Ex01(8)、

Ab-TA01(2)-Ex01(8)、

Ab-VE01(2)-Ex01(8)、

Ab-E01(2)-Ex01(8)、

Ab-RU01(2)-Ex01(8)、

Ab-PA01(2)-Ex01(8)、

Ab-CEP01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM02(2)-Ex01(8)、

Ab-WE01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH02(2)-Ex01(8)、

Ab-CH03(2)-Ex01(8)、

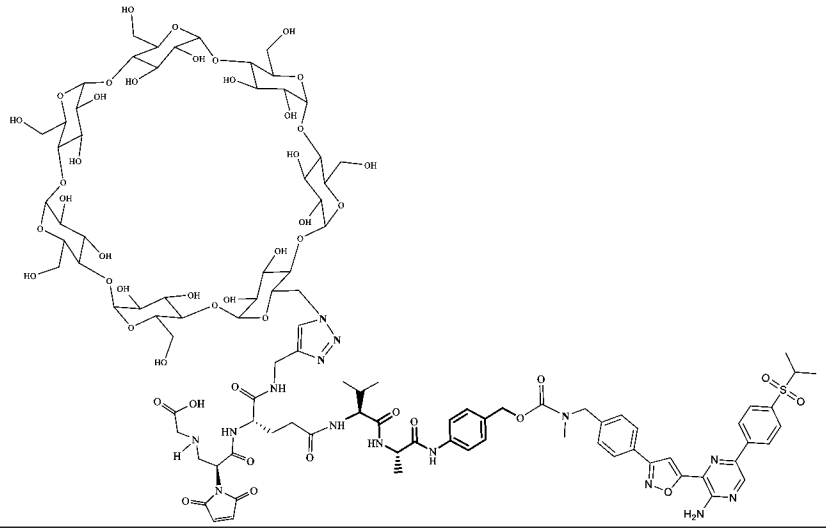
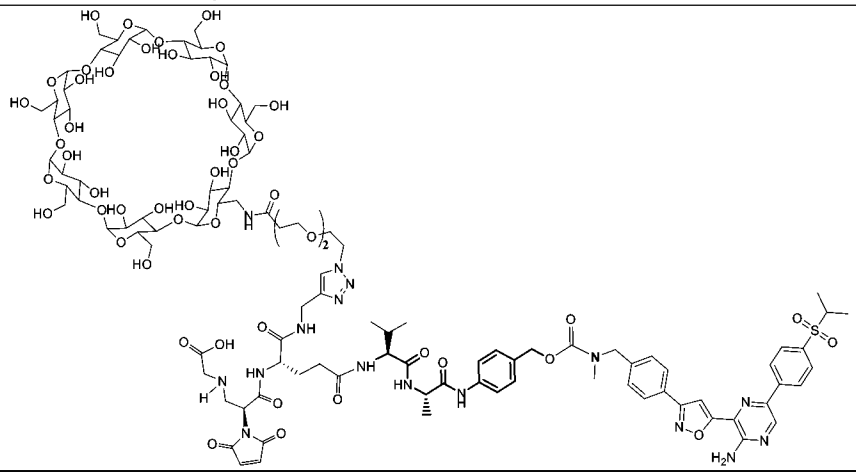
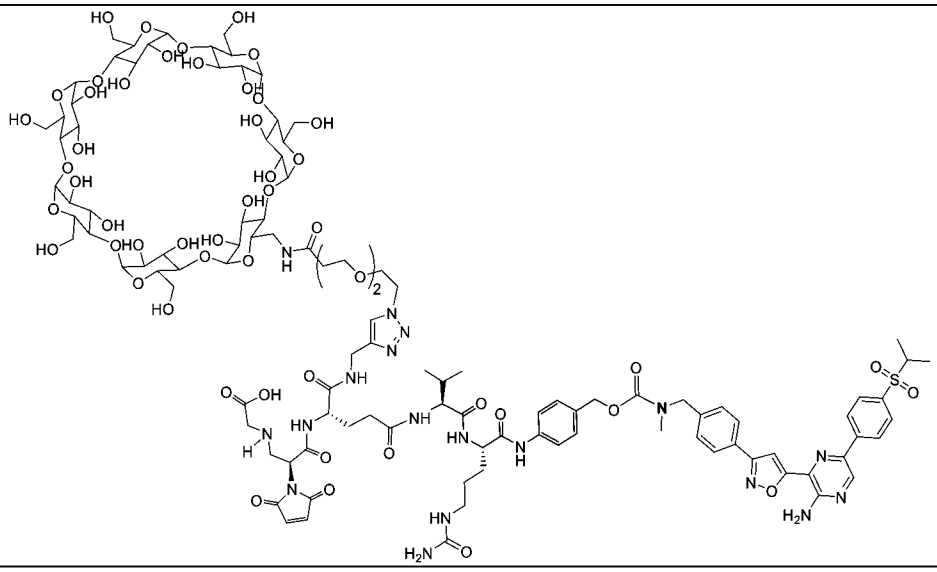
Ab-CH04(2)-Ex01(8)、

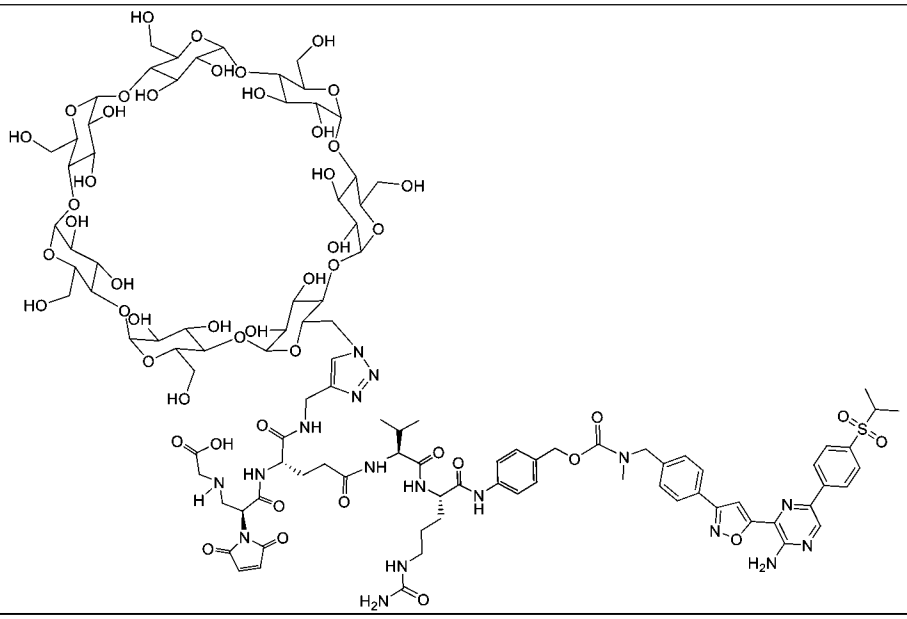
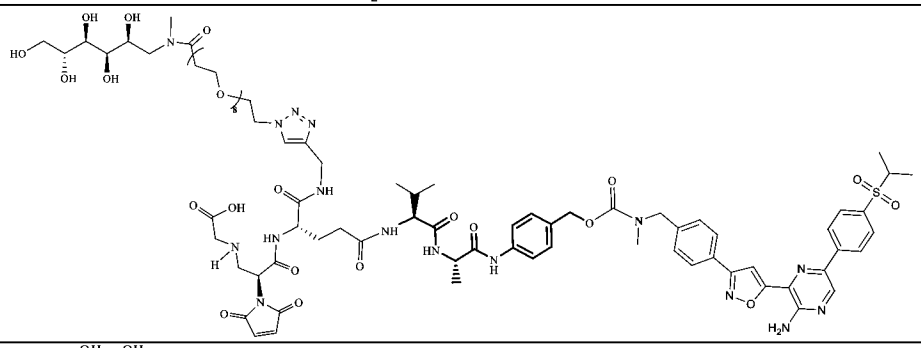
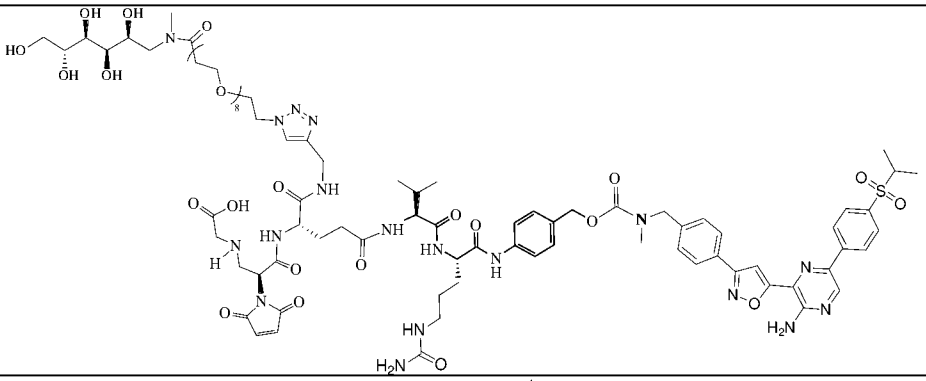
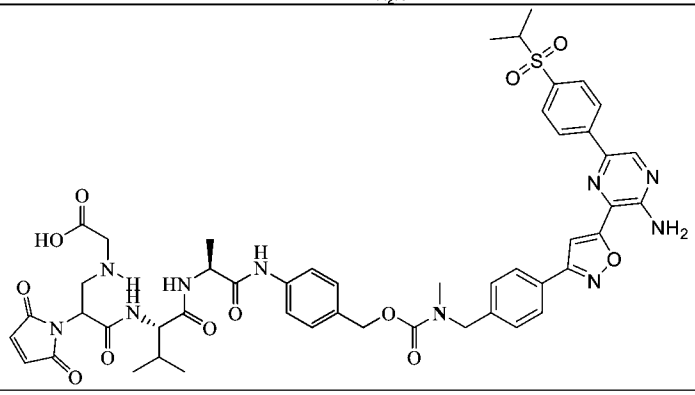
Ab-DP01(2)-Ex01(8)、

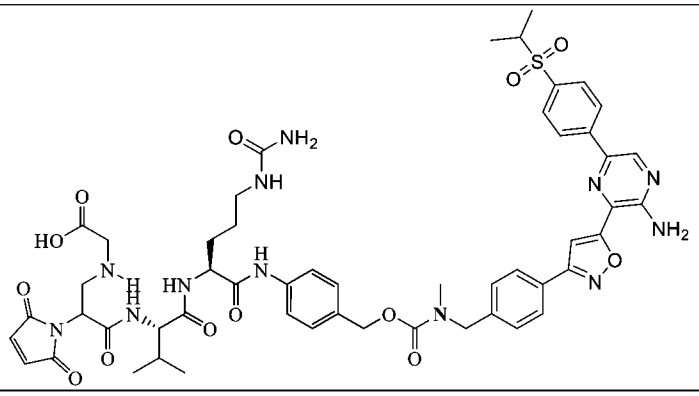
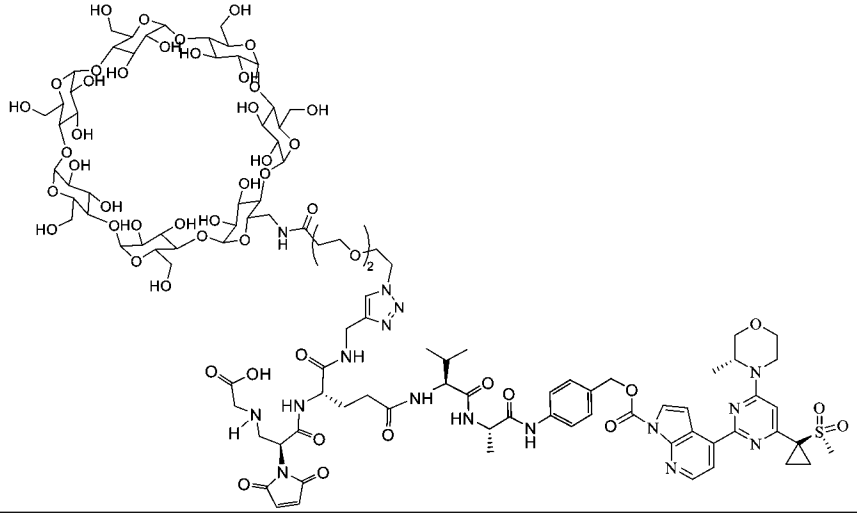
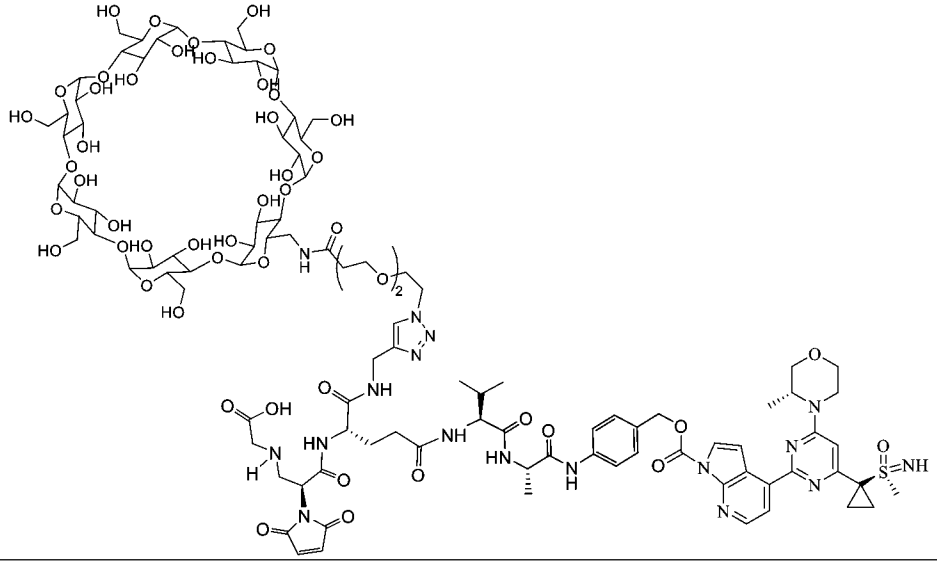
Ab-DP02(2)-Ex01(8)、

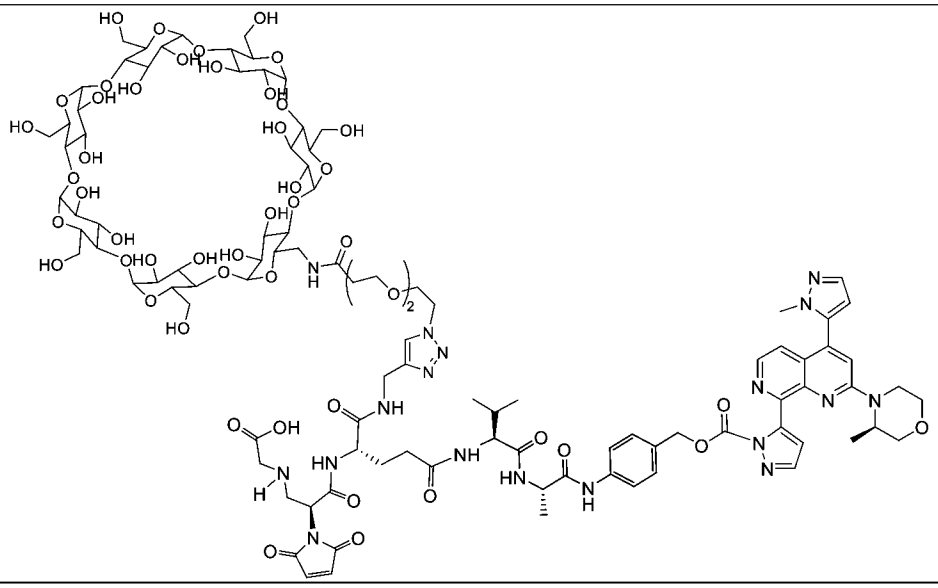
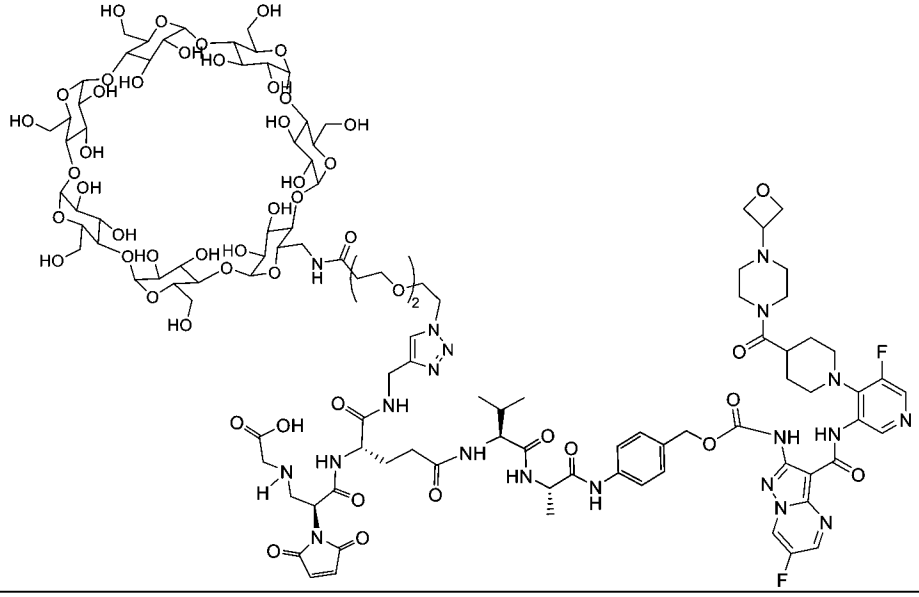
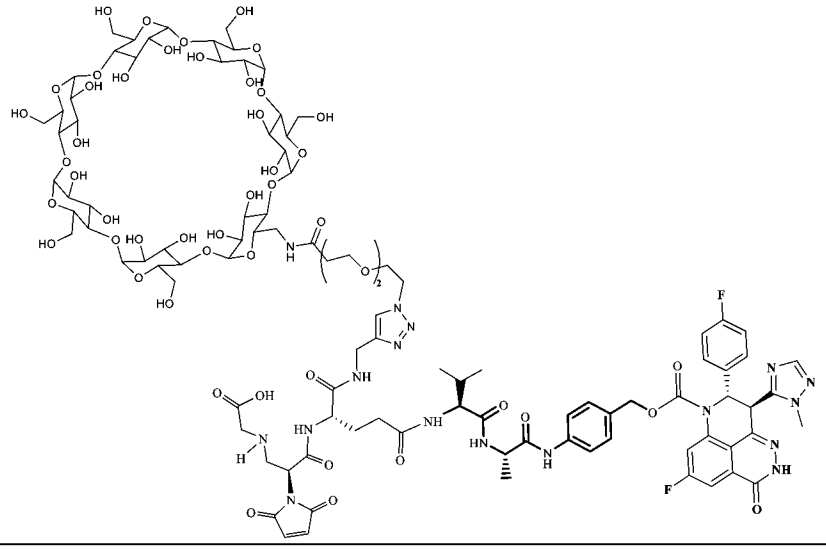
Ab-DP03(2)-Ex01(8)。

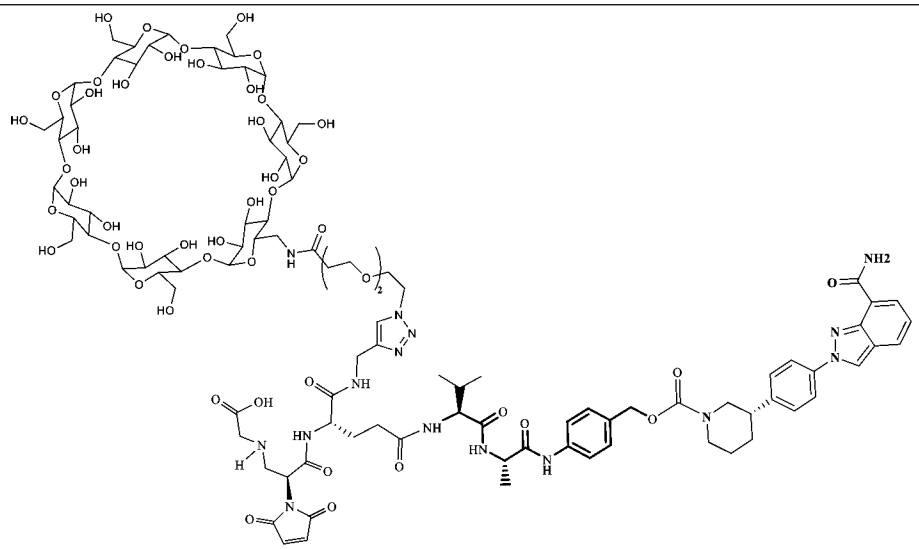
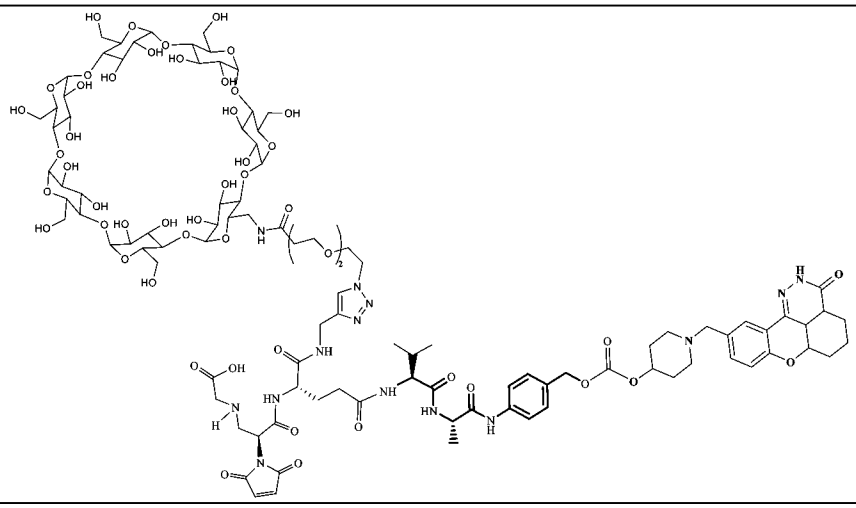
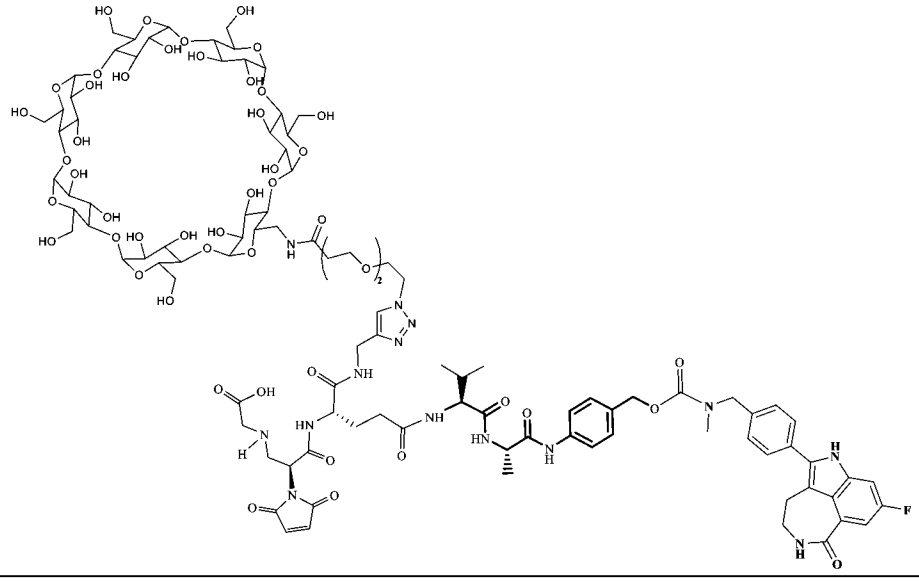
【請求項12】 藥物-連接單元偶聯物，或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述藥物-連接單元偶聯物選自以下：

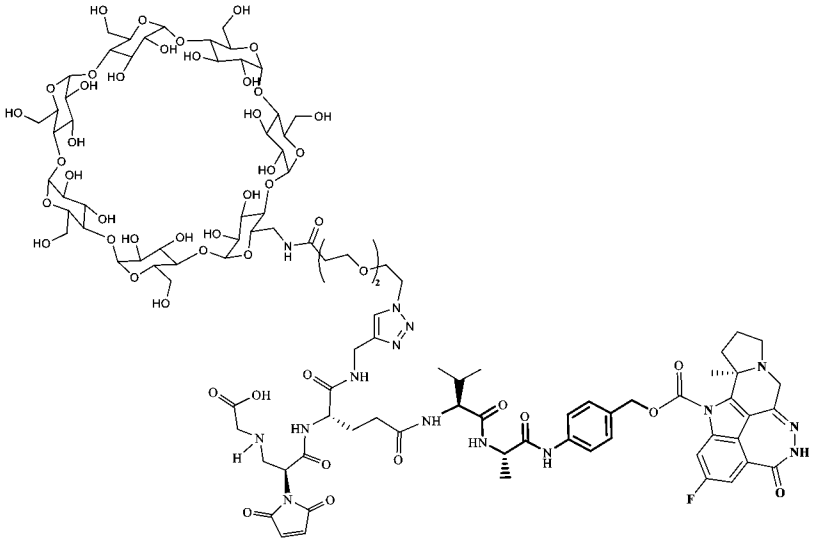
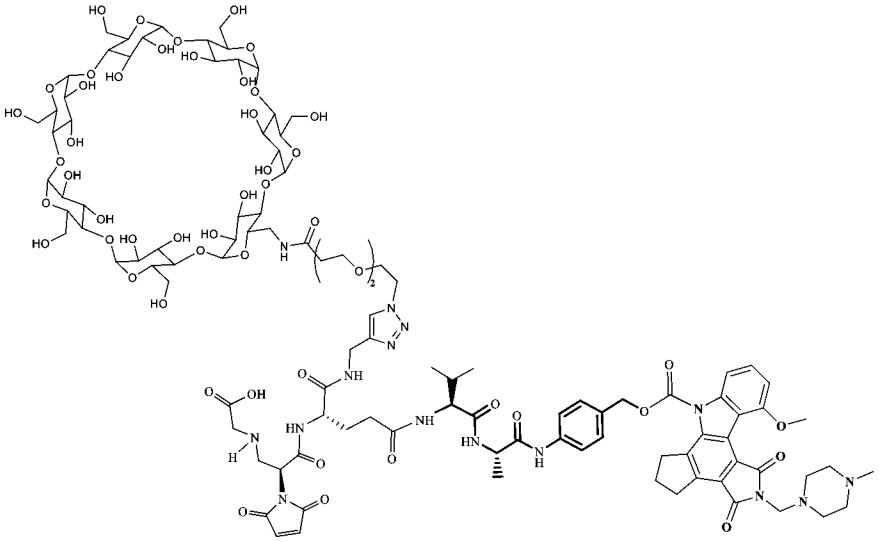
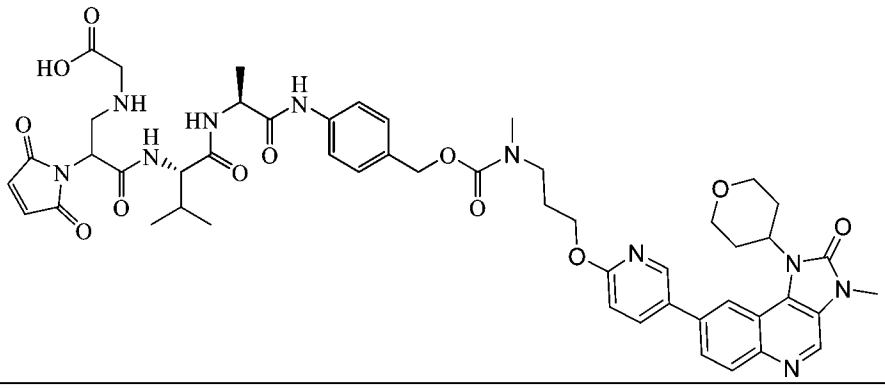
R01’	
R01-1’	
R01-2’	

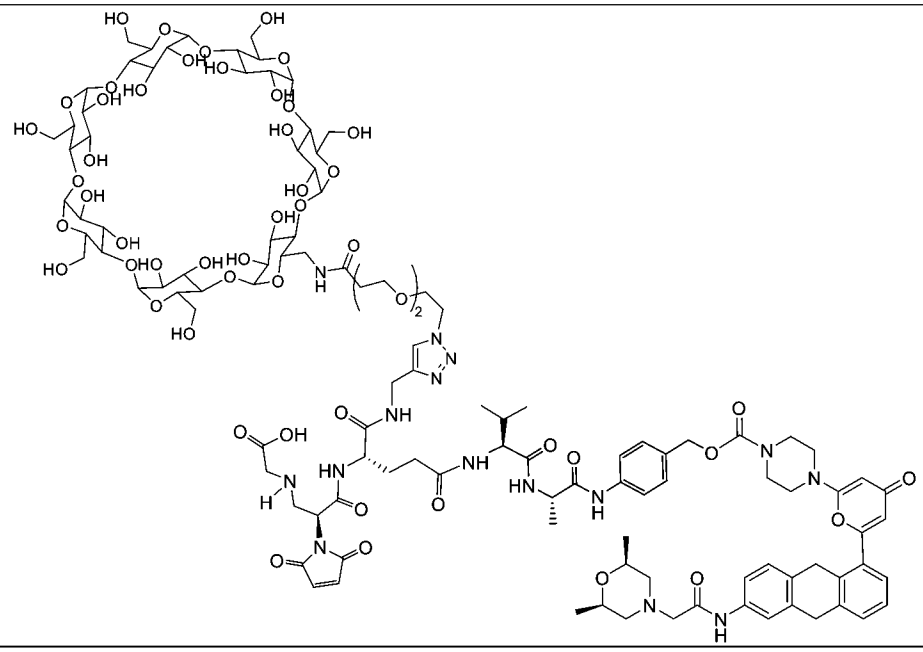
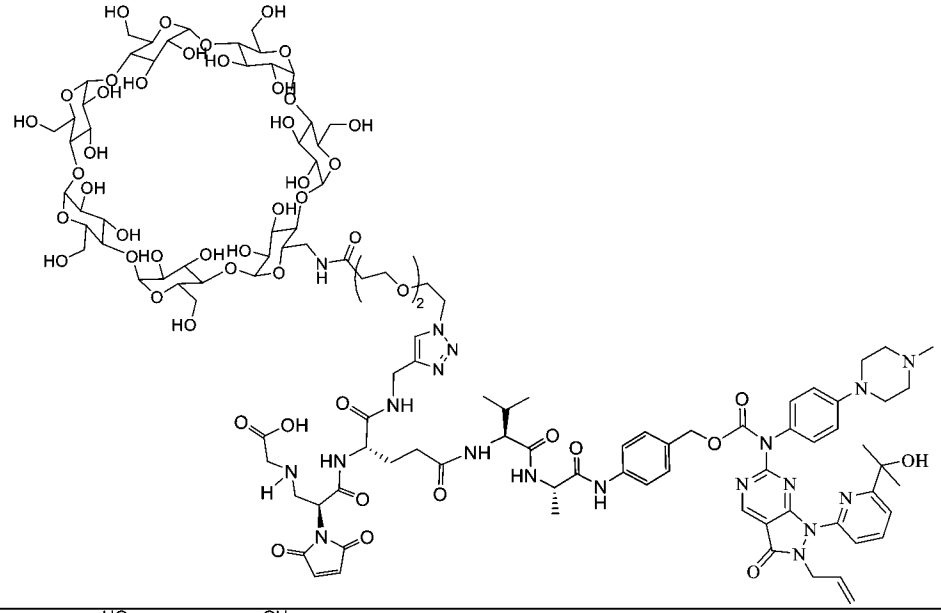
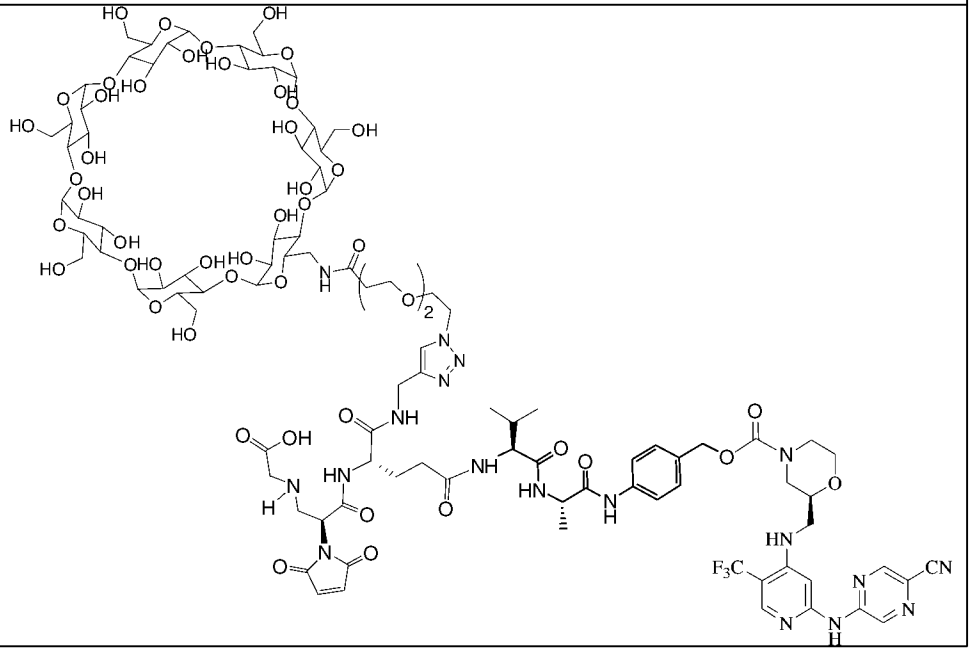
R01-4’	
R02’	
R02-1’	
R03’	

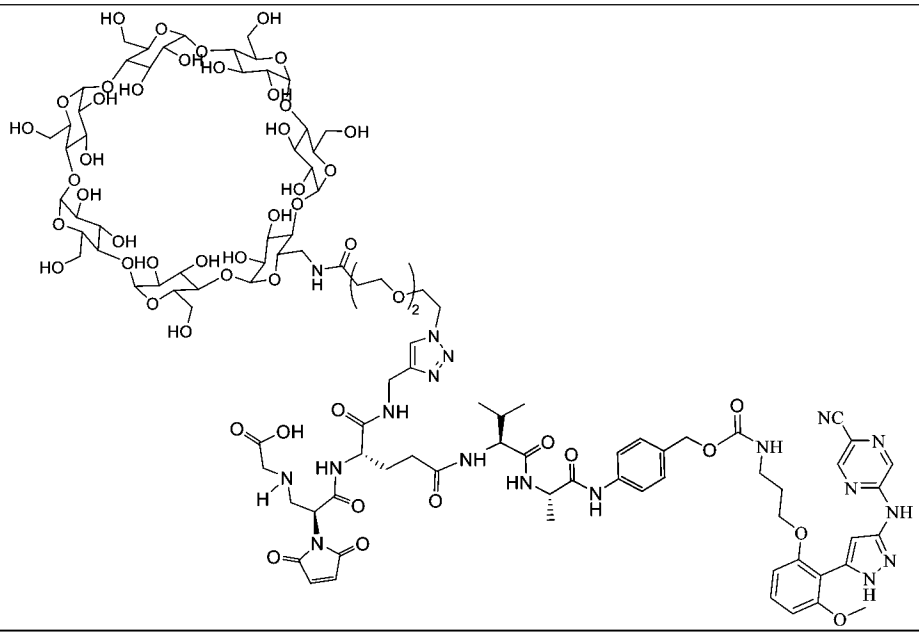
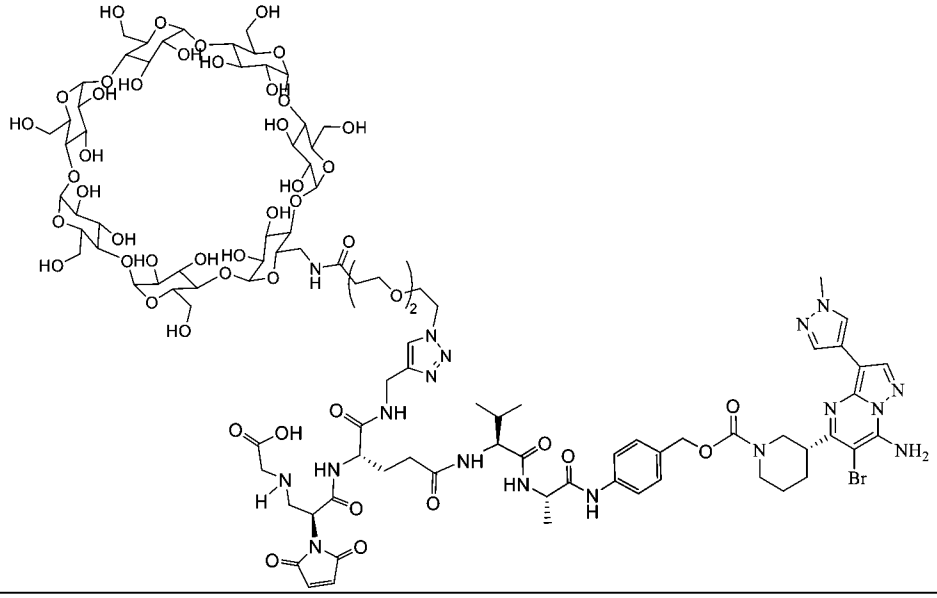
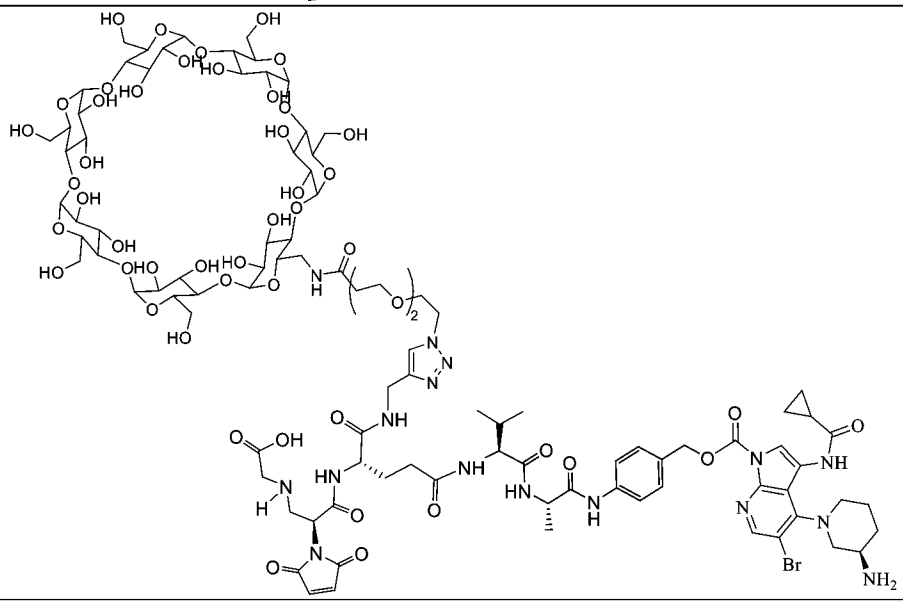
R03-1’	
AT01’	
AT02’	

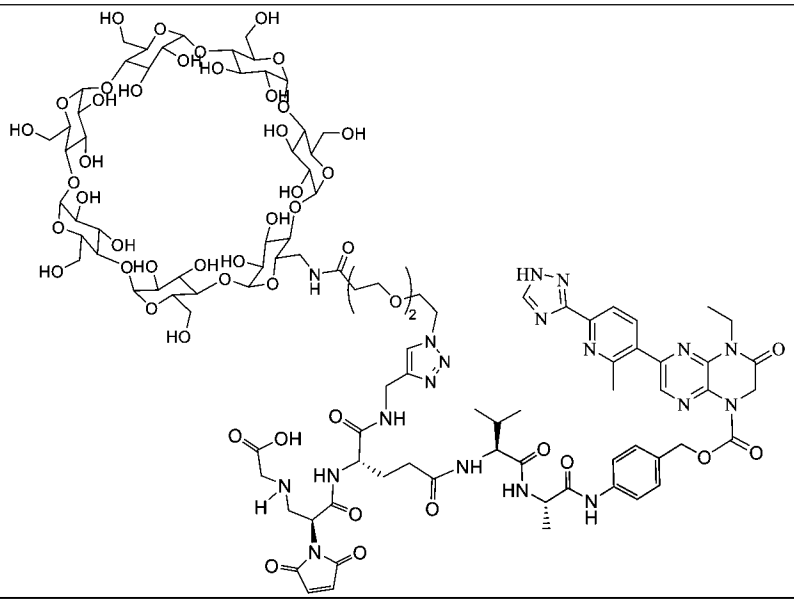
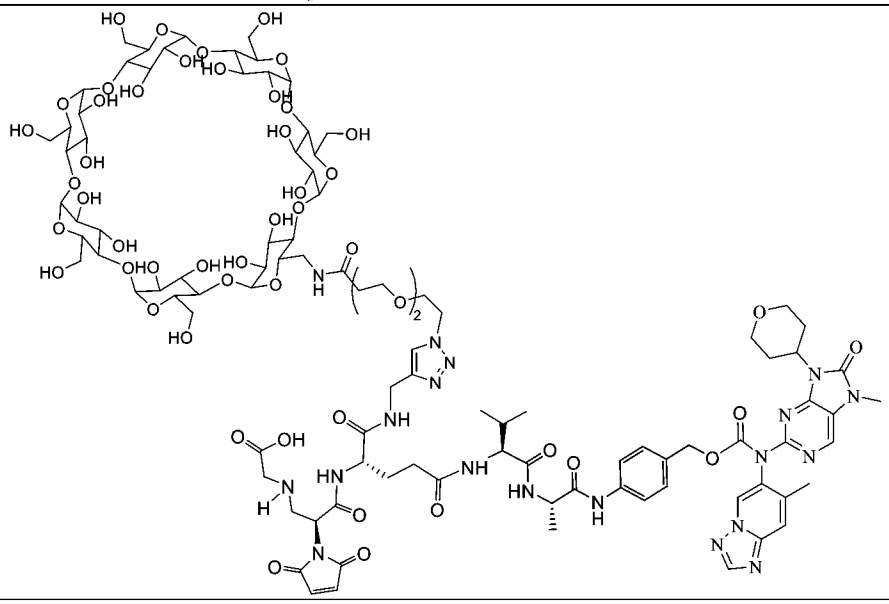
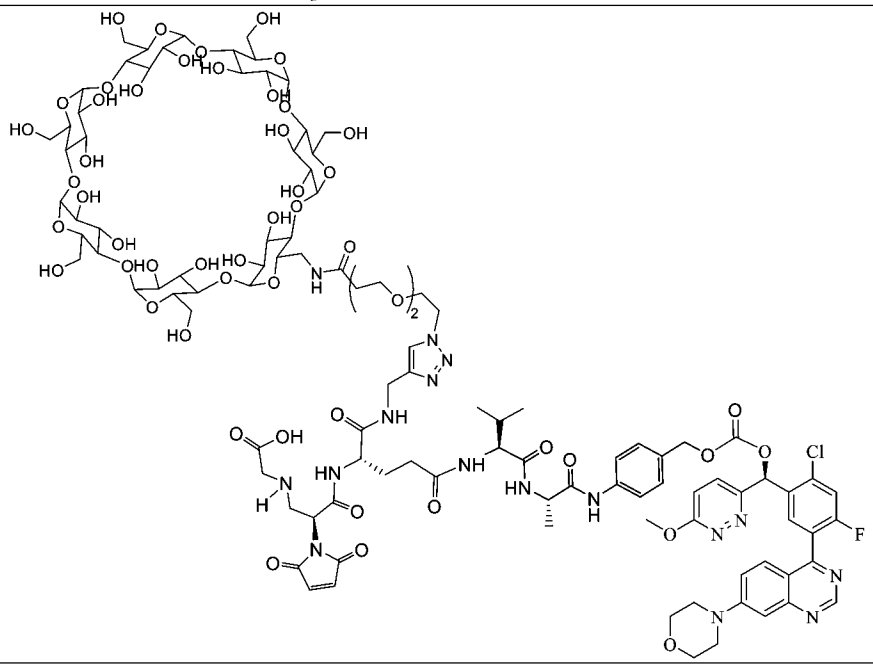
AT03’	
AT04’	
TA01’	

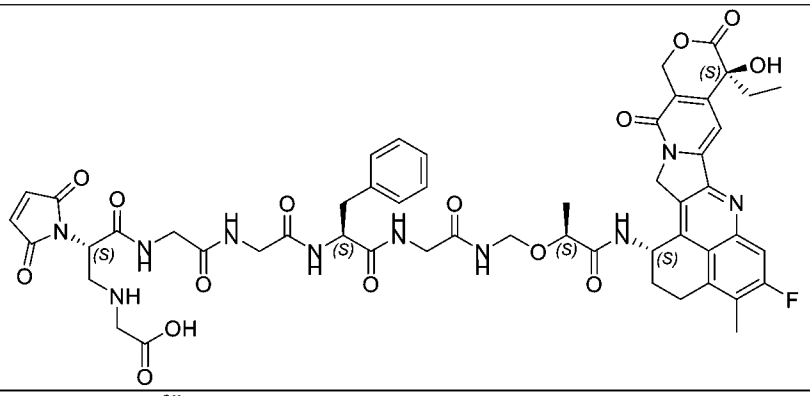
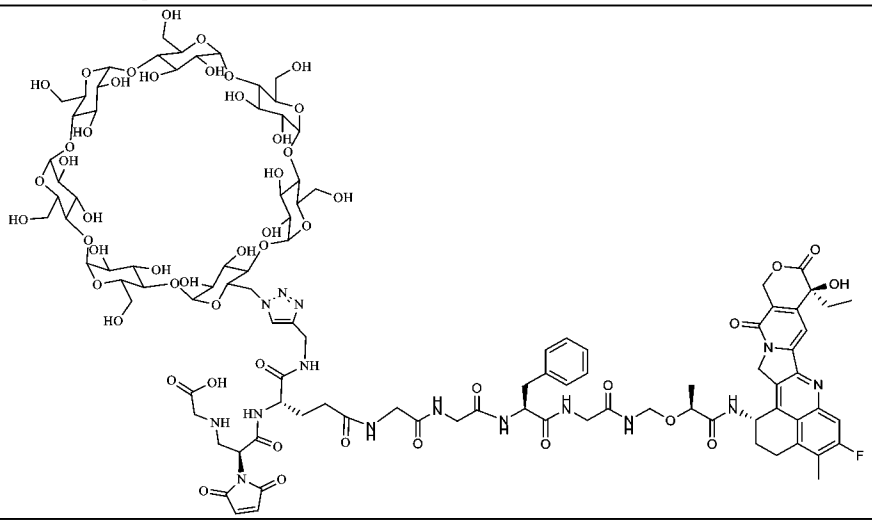
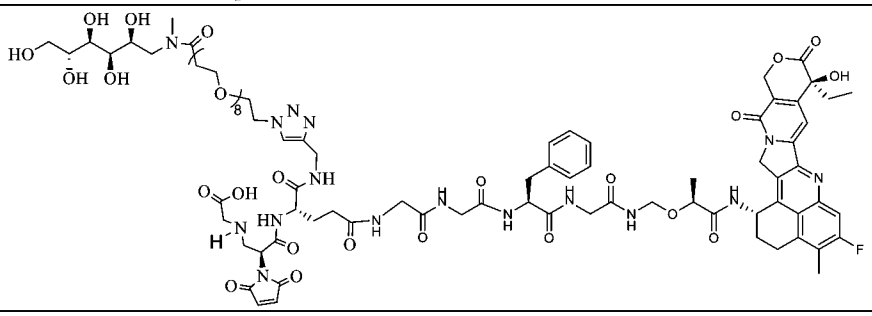
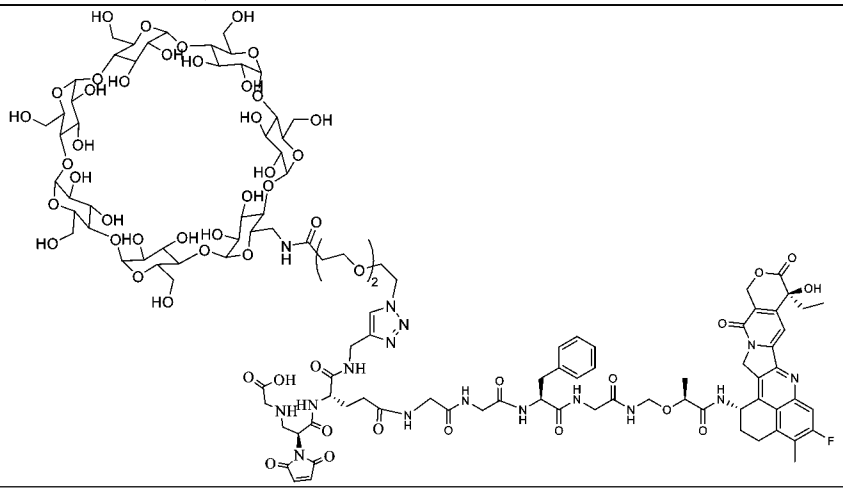
VE01’	
E01’	
RU01’	

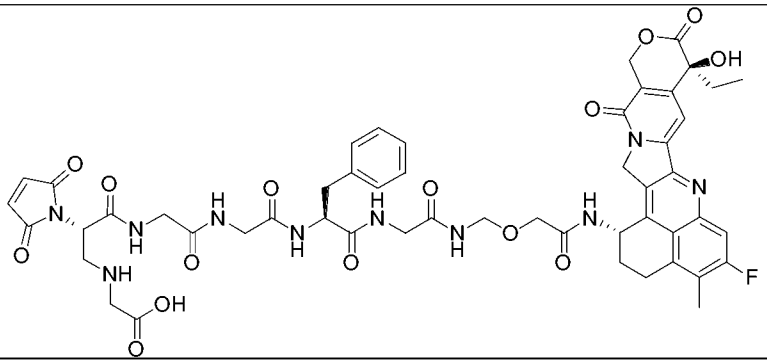
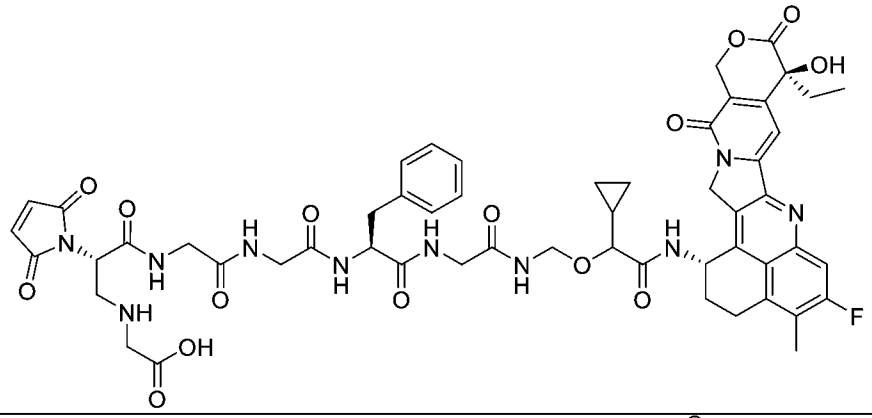
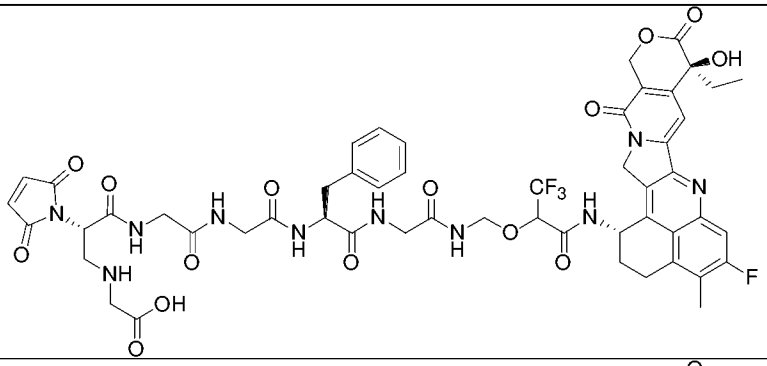
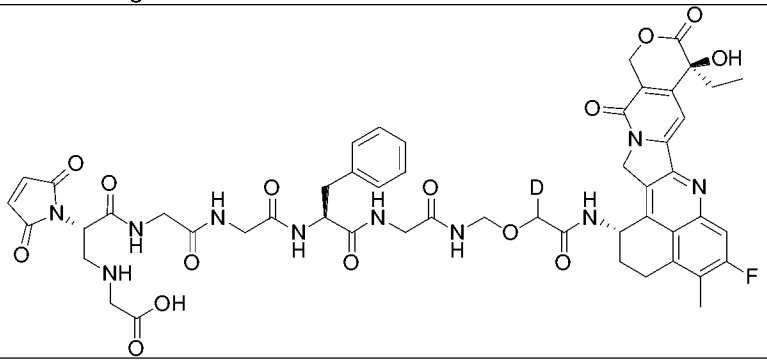
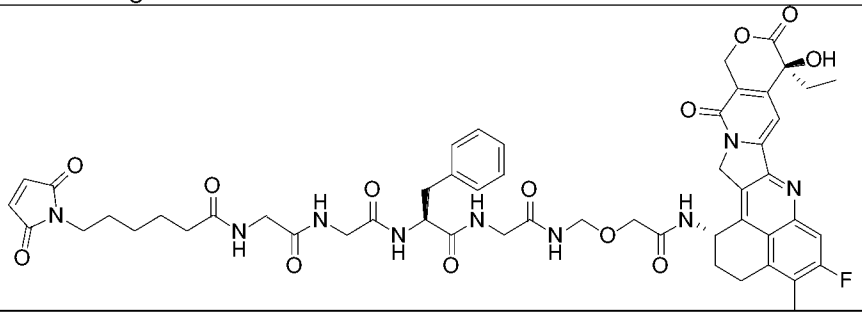
PA01’	
CEP01’	
TM01’	

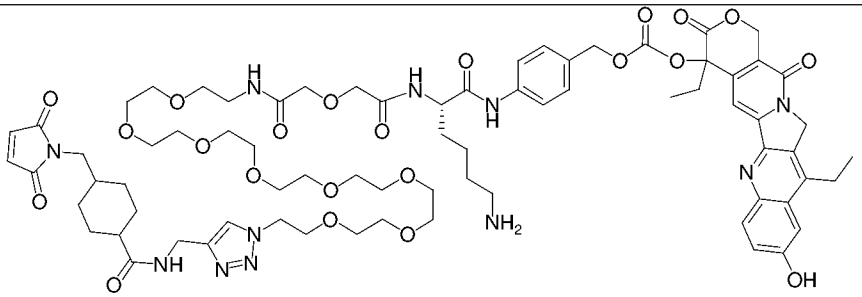
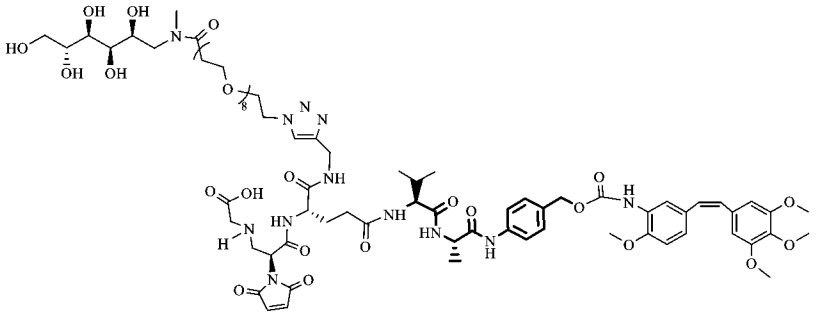
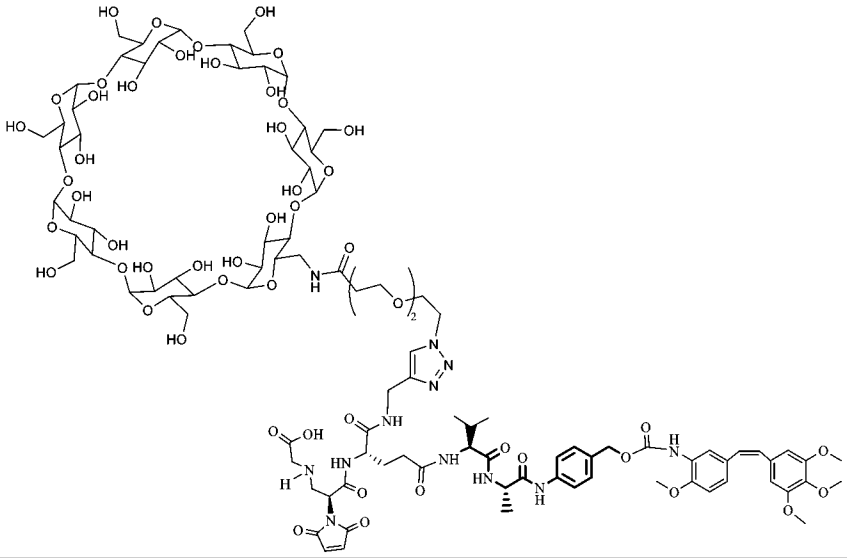
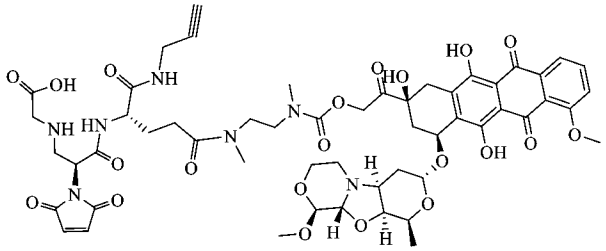
TM02’	
WE01’	
CH01’	

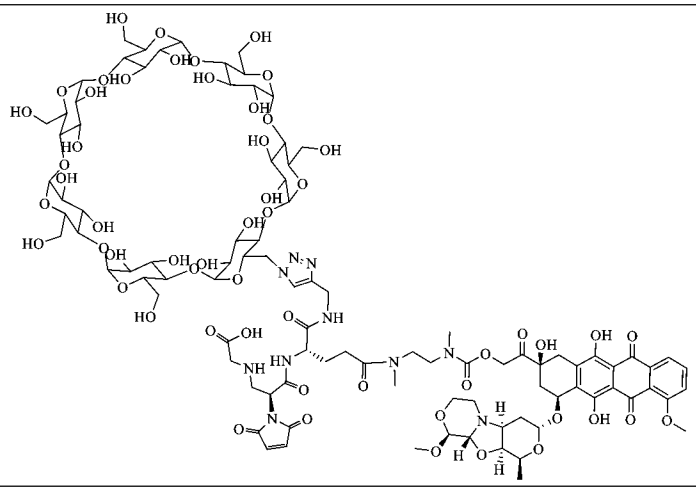
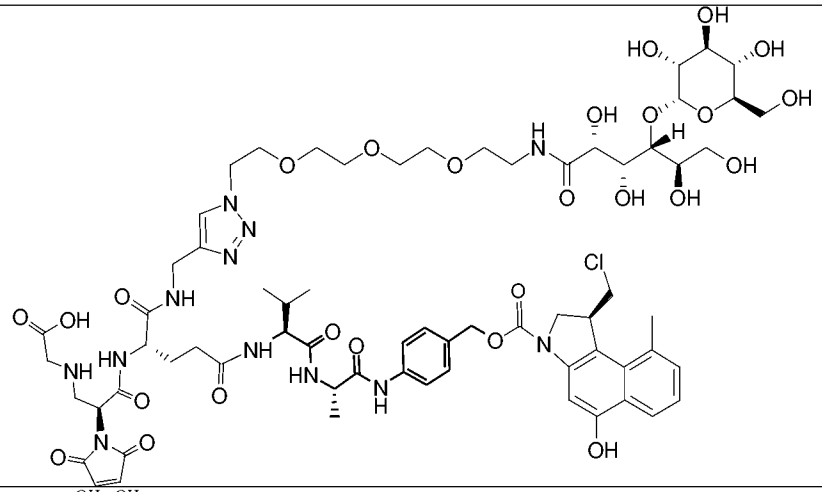
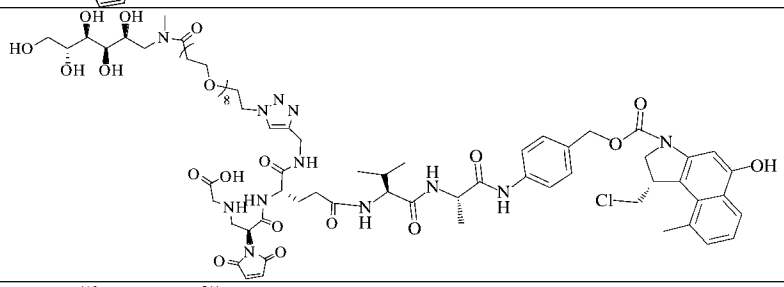
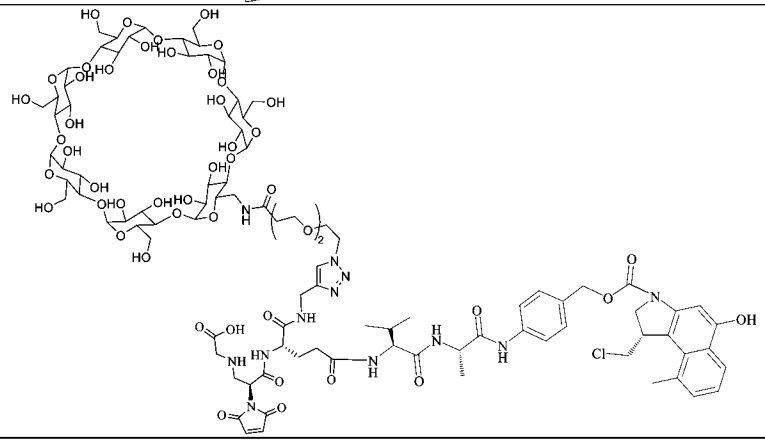
CH02’	
CH03’	
CH04’	

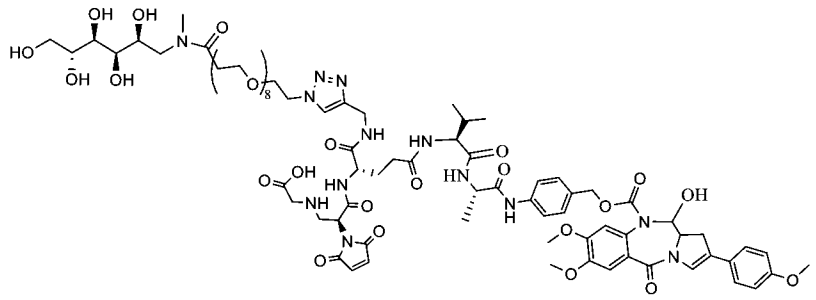
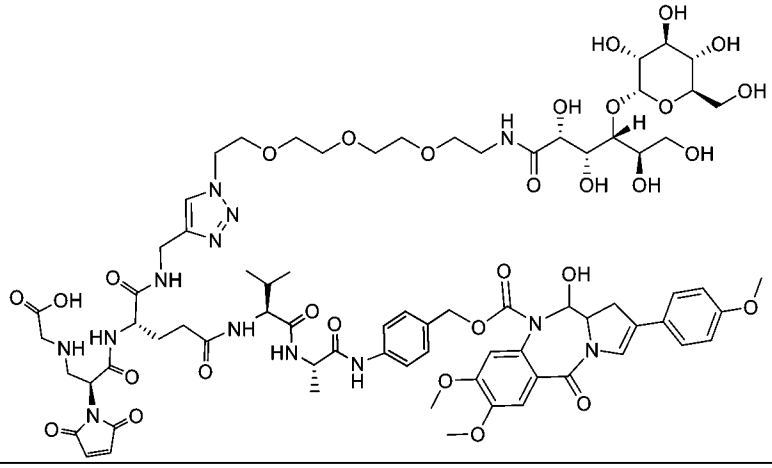
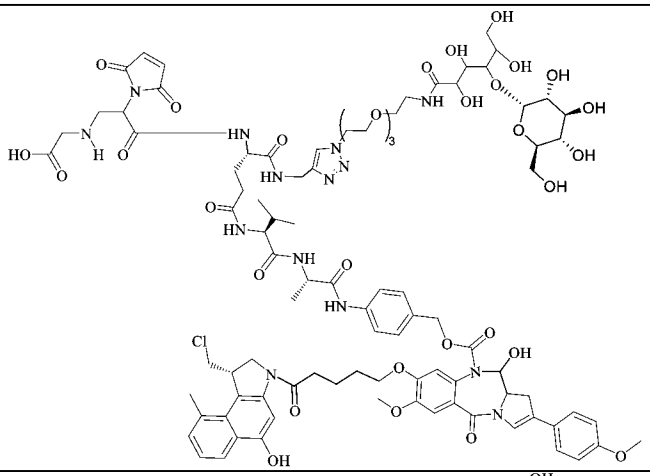
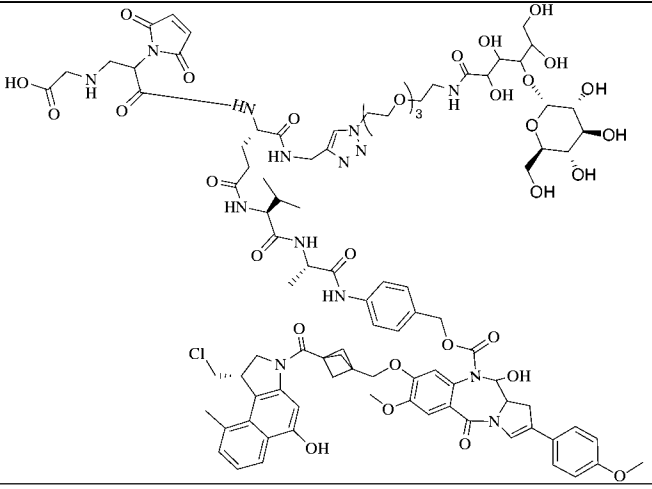
DP01’	
DP02’	
DP03’	

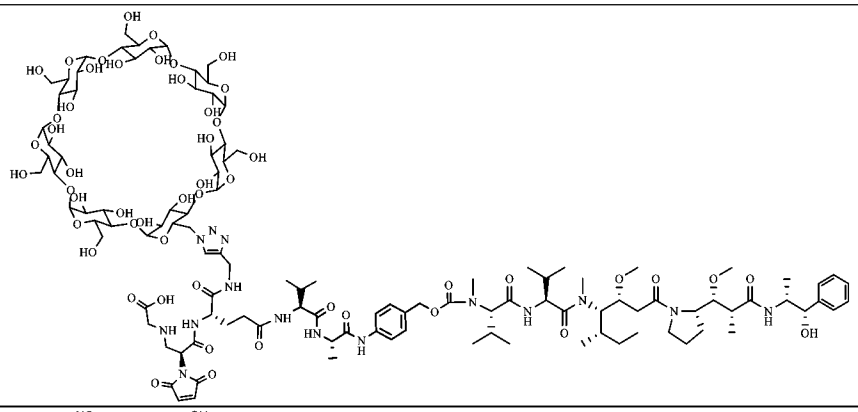
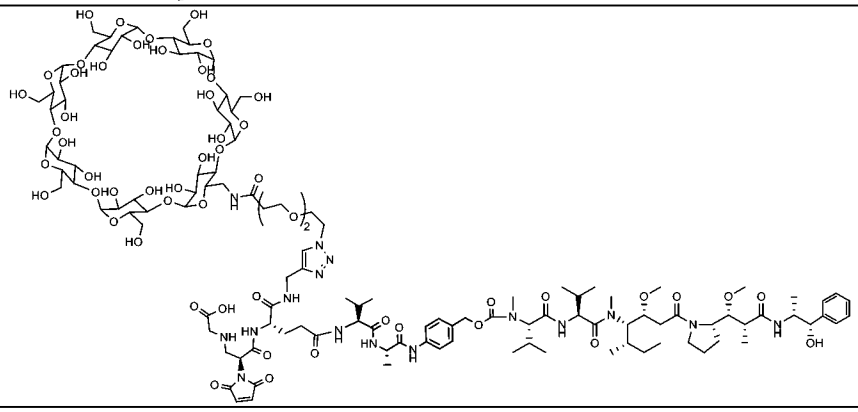
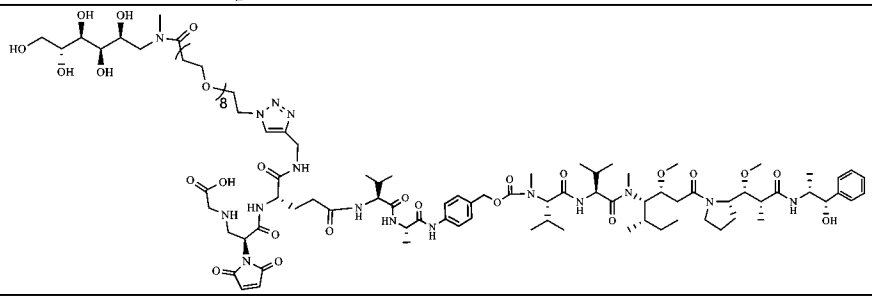
Ex01’	
Ex02’	
Ex03’	
Ex04’	

Ex05’	
Ex06’	
Ex07’	
Ex08’	
Ex09’	

SN01’	
PB01’	
PB02’	
PNU01’	

PNU02’	
CBI01’	
CBI02’	
CBI03’	

PBD01’	
PBD02’	
PBD-CBI01’	
PBD-CBI02’	

M01’	
M02’	
M03’	

。

【請求項13】 藥物組成物，其包含請求項1-11任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項12所述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，以及任選的一種或多種藥用輔料。

【請求項14】 請求項1-11任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項12所述的藥物-連接單元偶

聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項13所述的藥物組成物在製備治療和/或預防疾病的藥物中的用途，所述疾病為癌症；

優選地，所述癌症選自皮膚癌、淋巴瘤、食道癌(例如食道腺癌和食道鱗狀細胞癌)、腦瘤、肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、頭頸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌、固態腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、中樞神經系統腫瘤(例如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤或肉瘤)、黑色素瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、骨癌、尿道癌、唾液腺癌、白血病(例如急性骨髓性白血病)、等固態腫瘤及血液瘤；

更優選地，所述癌症選自肺癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌。

【發明圖式】

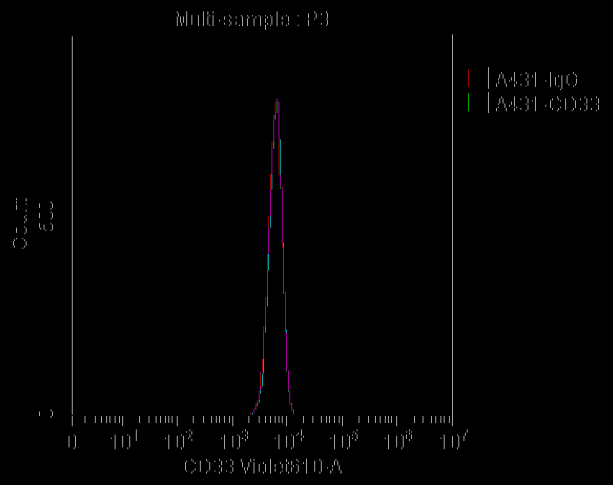

Multi-sample : P3
A431-IgG
A431-CD33
Count
0
10¹
10²
10³
10⁴
10⁵
10⁶
10⁷
CD33 Violet610-A

圖 1

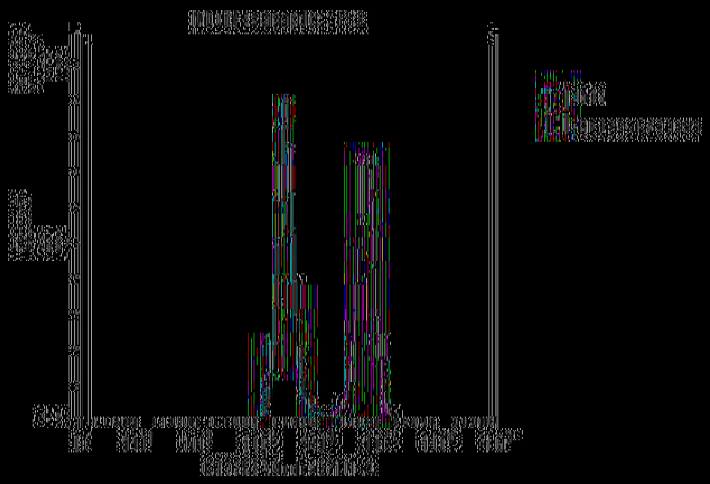


圖 2

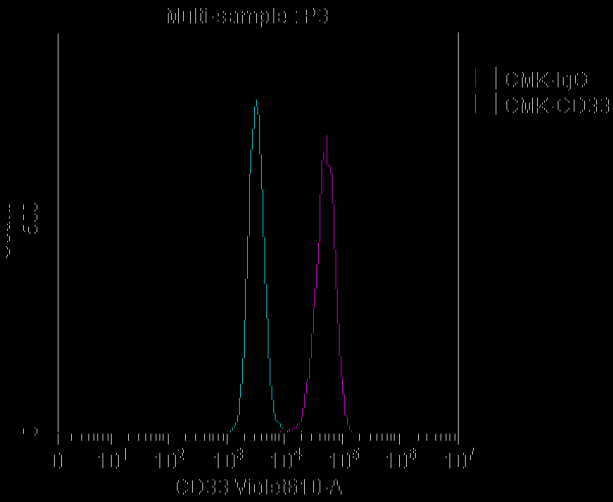

Multi-sample : P3
CMK-IgG
CMK-CD33
Count
0
10¹
10²
10³
10⁴
10⁵
10⁶
10⁷
CD33 Violet610-A

圖 3

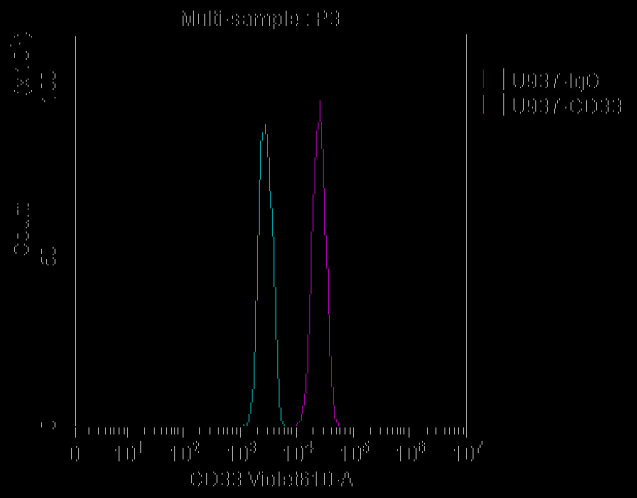

Multi-sample : P3
U937-IgG
U937-CD33
CD33 Violet610-A

圖 4

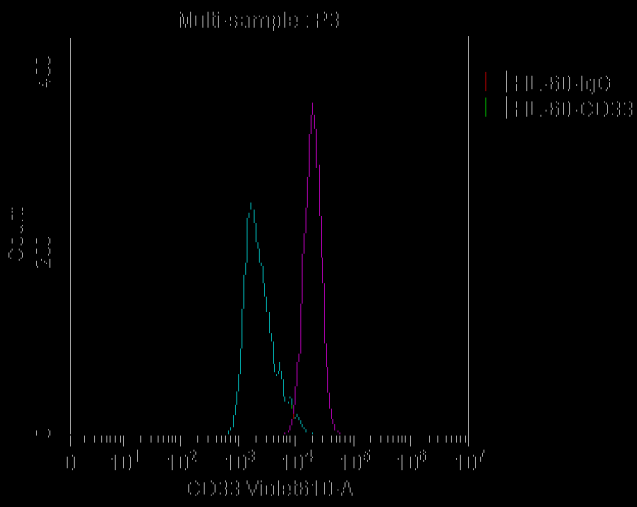

Multi-sample : P3
HL-60-IgG
HL-60-CD33
CD33 Violet610-A

圖 5

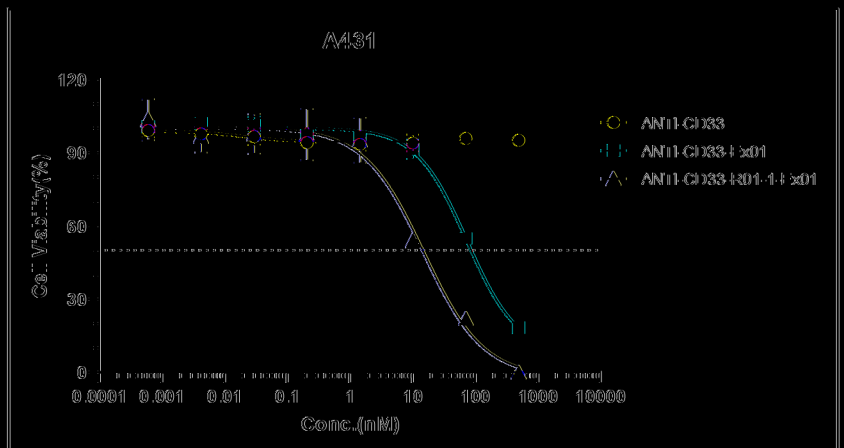

A431
Cell Viability(%)
Conc.(nM)
ANTI-CD33
ANTI-CD33-H01
ANTI-CD33-H01-L1-H01

圖 6

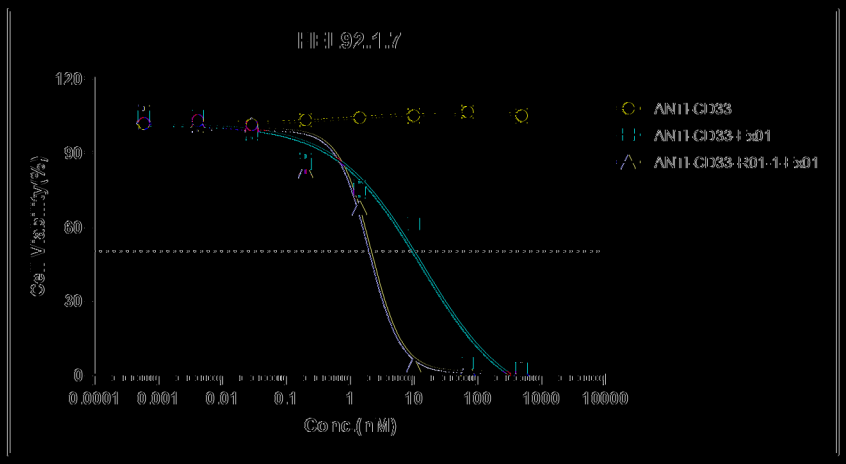

HEL 92.1.7
Cell Viability(%)
Conc.(nM)
ANTI-CD33
ANTI-CD33+5d01
ANTI-CD33-RD1-1+5d01

圖 7

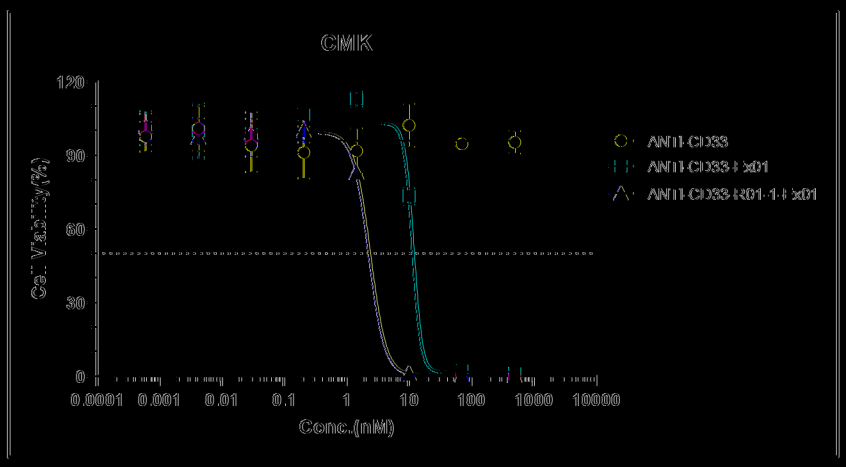

CMK
Cell Viability(%)
Conc.(nM)
ANTI-CD33
ANTI-CD33+5d01
ANTI-CD33-RD1-1+5d01

圖 8

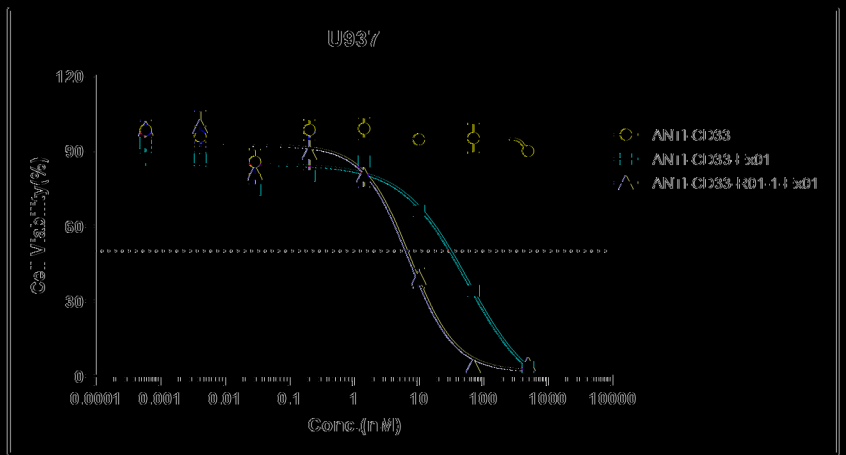

U937
Cell Viability(%)
Conc.(nM)
ANTI-CD33
ANTI-CD33+5d01
ANTI-CD33-RD1-1+5d01

圖 9

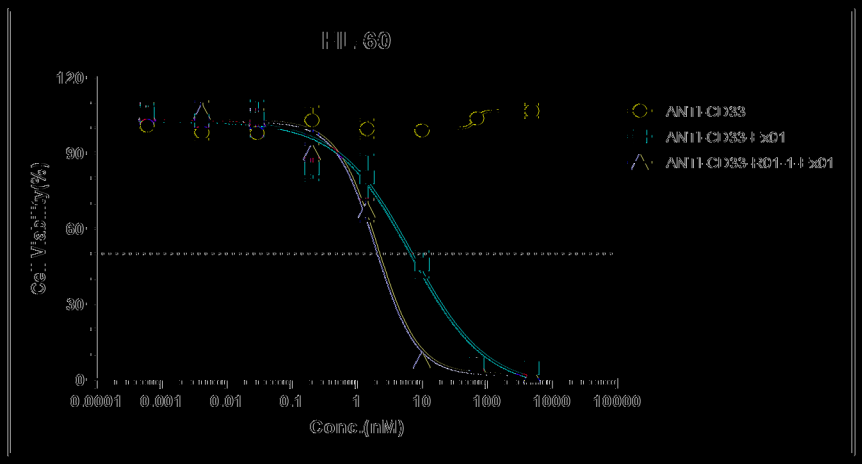

H1.60
Cell Viability(%)
120
90
60
30
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Conc.(nM)
ANTI-CD33
ANTI-CD33 hIgG1
ANTI-CD33-hG1-4-1 hIgG1

圖 10

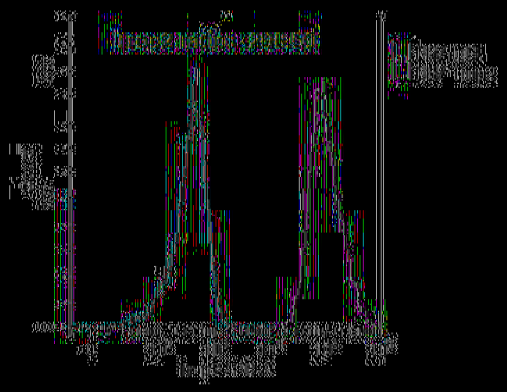


圖 11

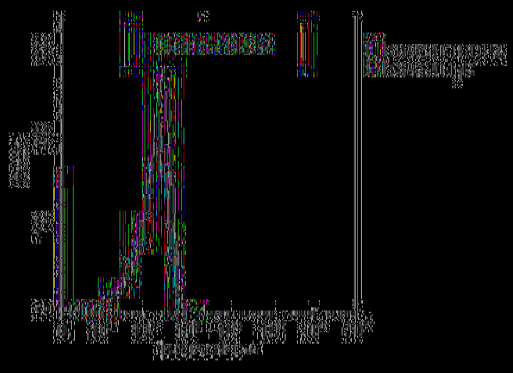


圖 12

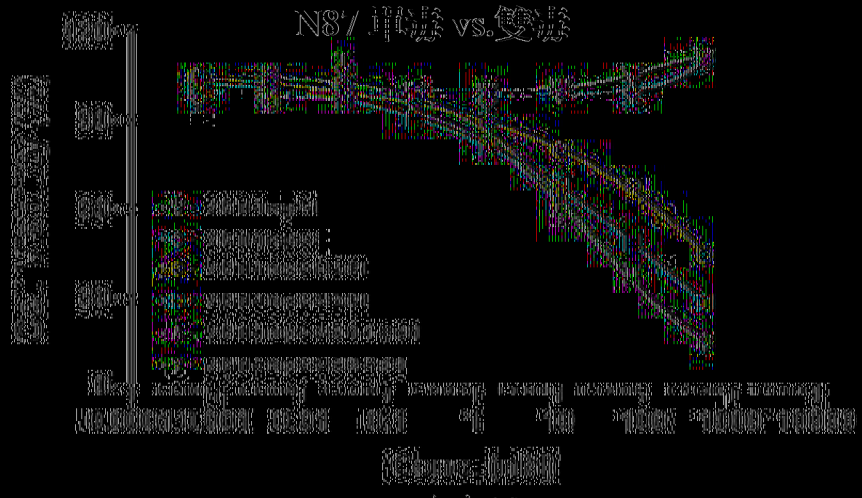

N87 單獨 vs.雙抗
Cell Viability (%)
Conc. (nM)

圖 13


A431:SW620 單獨 vs.雙抗
Cell Viability (%)
Conc. (nM)

圖 14

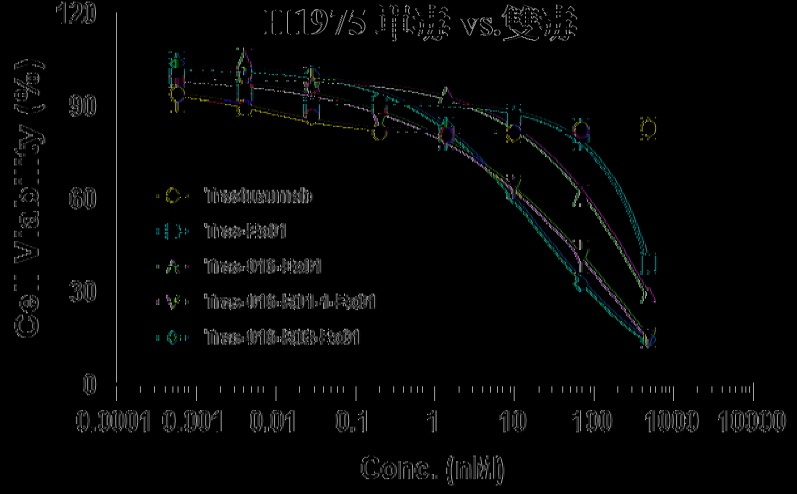

H1975 單獨 vs.雙抗
Cell Viability (%)
120
90
60
30
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Conc. (nM)

圖 15

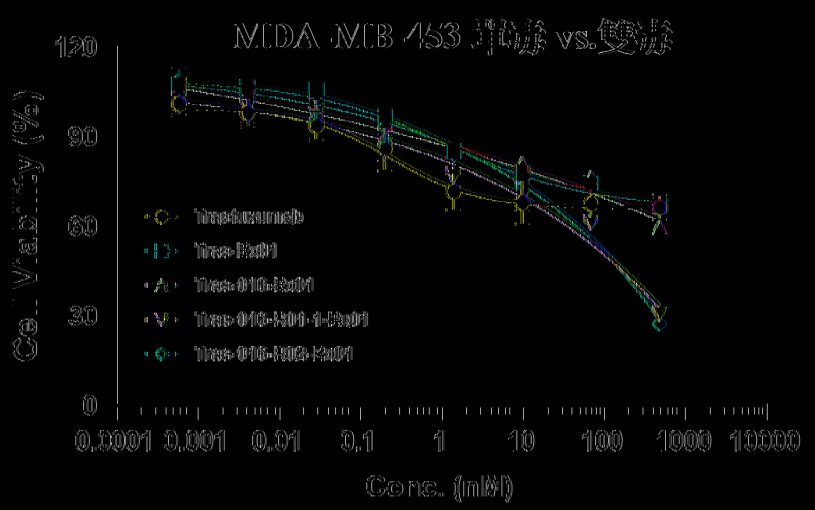

MDA-MB-453 單抗 vs.雙抗
% Viability (%)
120
90
60
30
0
trastuzumab
Trax-Fab1
Trax-016-Fab1
Trax-016-Fab1-1-Fab1
Trax-016-Fab2-Fab1
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Conc. (nM)

圖 16

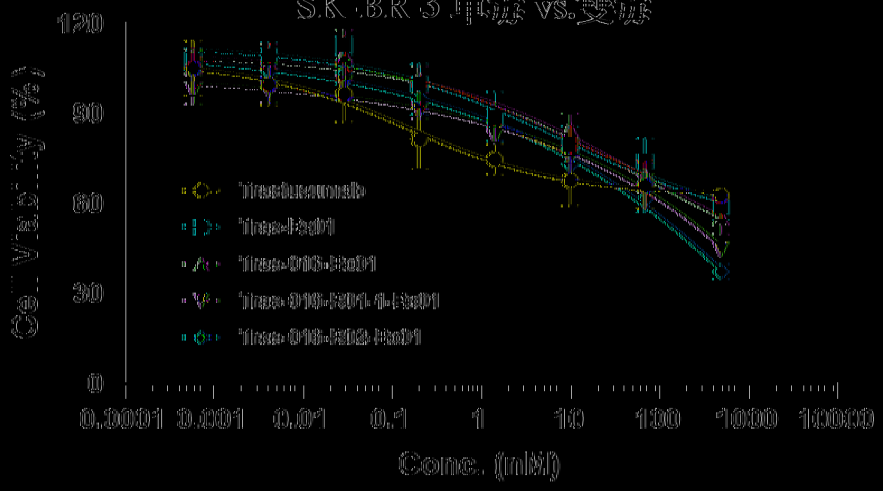

SK-BR-3 單抗 vs.雙抗
% Viability (%)
120
90
60
30
0
trastuzumab
Trax-Fab1
Trax-016-Fab1
Trax-016-Fab1-1-Fab1
Trax-016-Fab2-Fab1
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Conc. (nM)

圖 17

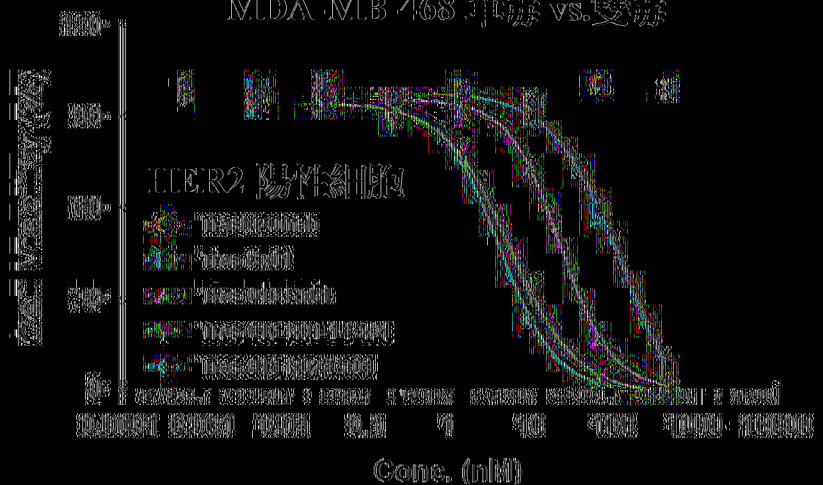

MDA-MB-468 單抗 vs.雙抗
HER2 陽性細胞
Conc. (nM)

圖 18

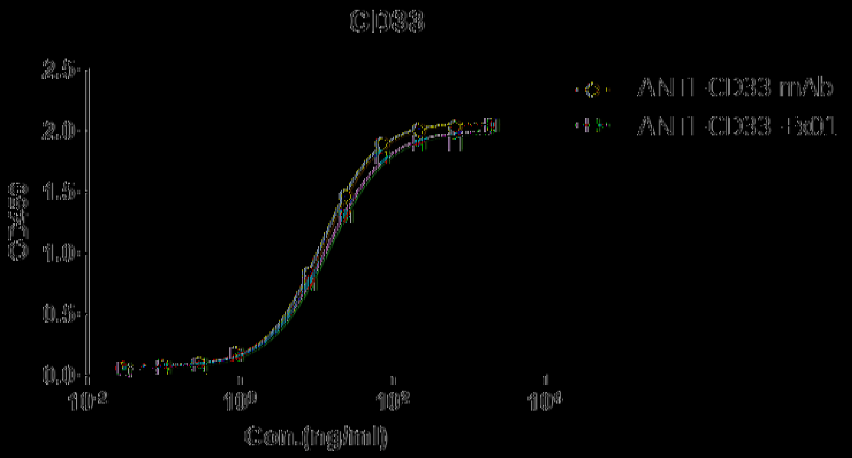

CD33
ANTI-CD33 mAb
ANTI-CD33 Ex01
OD450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-2
100
102
104
Con.(ng/ml)

圖 19

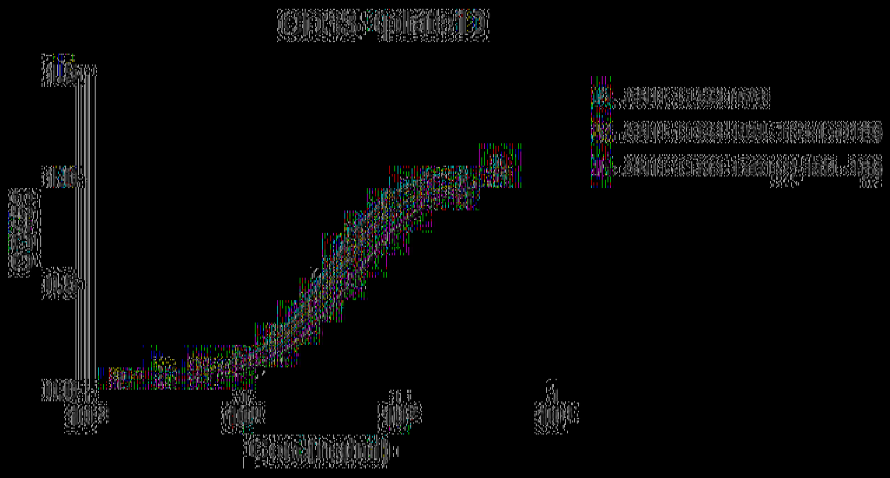
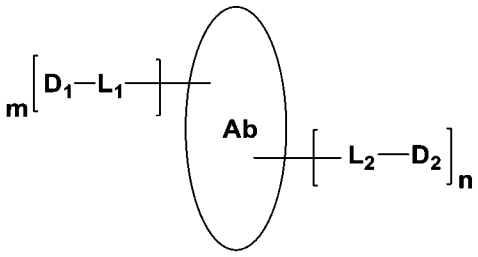


圖 20

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式Ⅰ所示的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



式Ⅰ

其中：

Ab為標靶部分，選自抗體、抗體片段、標靶蛋白或Fc-融合蛋白；

D_1為第一藥物，所述第一藥物與L_1相連接；

D_2為第二藥物，所述第二藥物選自DNA損傷修復抑制劑，所述第二藥物與L_2相連接；

L_1為第一連接單元，所述第一連接單元連接所述第一藥物與所述標靶部分；

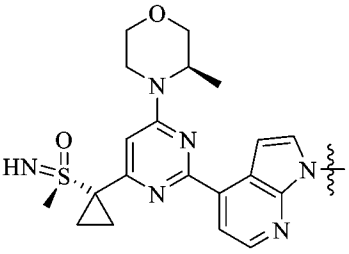
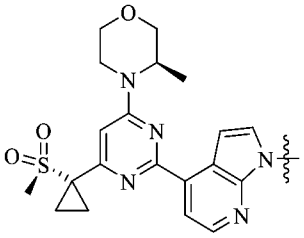
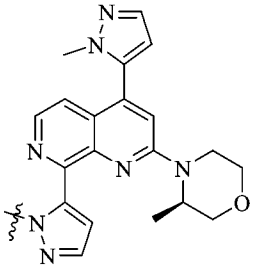
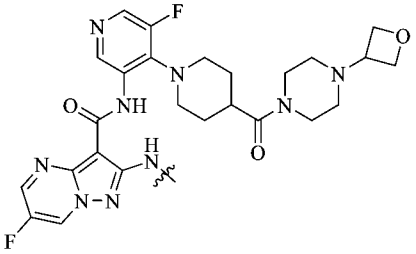
L_2為第二連接單元，所述第二連接單元連接所述第二藥物與所述標靶部分；

m選自0-20的整數；

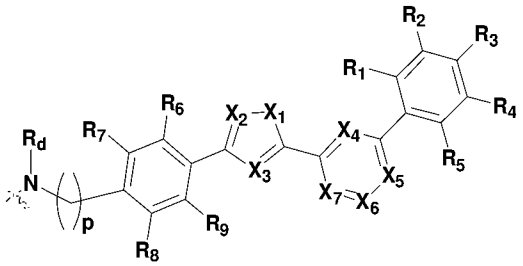
n選自1-20的整數。

【請求項2】 根據請求項1所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第二藥物選自ATR抑制劑、ATM

抑制劑、PARP抑制劑、WEE1抑制劑、CHK1抑制劑、DNA-PK抑制劑；

優選地，所述ATR抑制劑選自、、、

或式A所示的化合物或其氘代物：



式A

其中，

X_1選自O、S、NH、CH_2；

優選地，X_1選自O、S；

更優選地，X_1為O；

X_2、X_3各自獨立地選自N、CH；

優選地，X_2為N，X_3為CH；

X_4、X_5、X_6各自獨立地選自N、CH；

優選地，X_4、X_6為N，X_5為CH；

X_7選自N、C(R_0)；

優選地，X_7為C(R_0)；

R_0選自氫、C1-C6烷基、R_bR_aN-；

優選地，R_0為R_bR_aN-；

R_a、R_b各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_a、R_b均為氫；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、；

優選地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5各自獨立地選自氫、；

更優選地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5中，任意一個為，其餘為氫；

最優選地，R_3為，R_1、R_2、R_4、R_5為氫；

R_c選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_c選自C1-C6烷基；

更優選地，R_c為異丙基；

R_6、R_7、R_8、R_9各自獨立地選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_6、R_7、R_8、R_9為氫；

R_d選自氫、C1-C6烷基；

優選地，R_d選自C1-C6烷基；

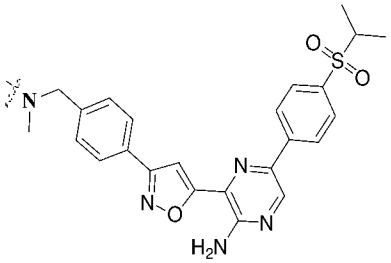
更優選地，R_d為甲基；

p選自1、2、3、4、5、6；

優選地，p選自1、2、3；

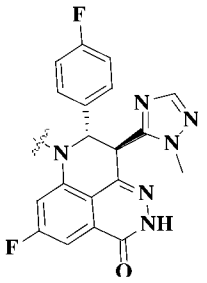
更優選地，p為1；

更優選地，式A所示的化合物為

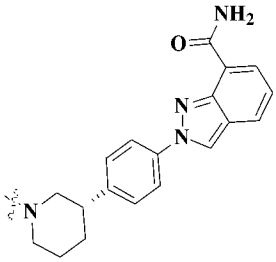


；

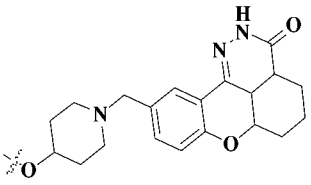
優選地，所述PARP抑制劑選自



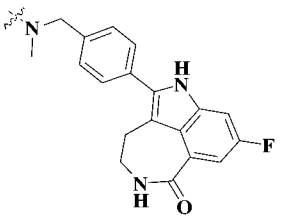
、



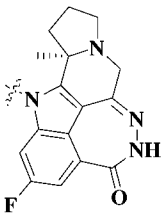
、



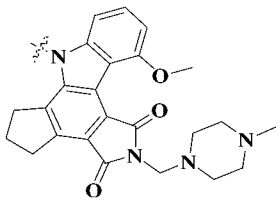
、



、

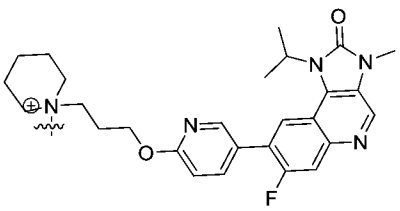


、

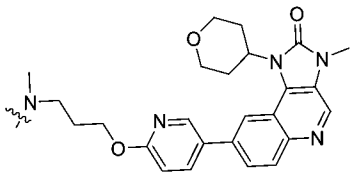


；

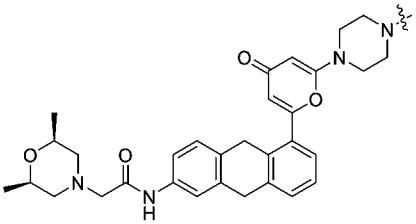
優選地，所述ATM抑制劑選自



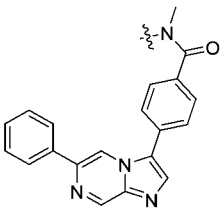
、



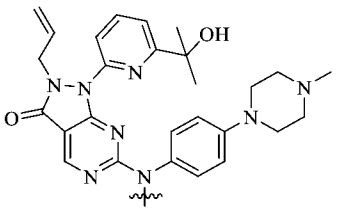
、



、

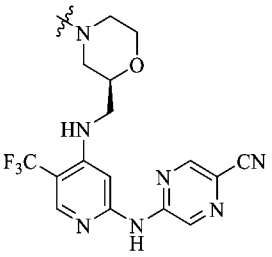
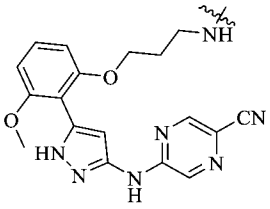
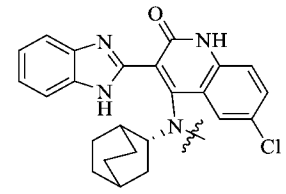
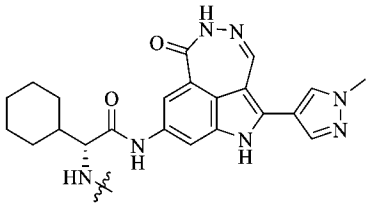
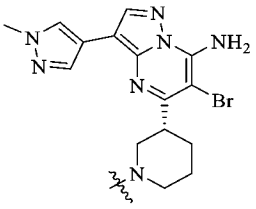
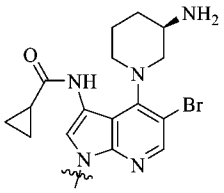


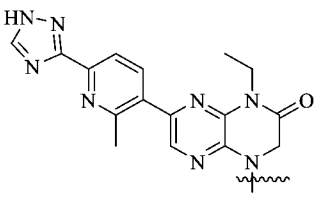
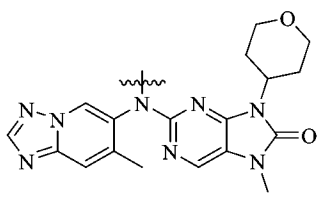
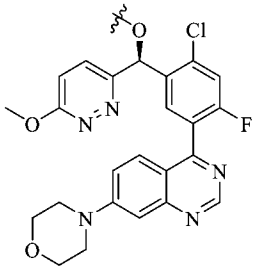
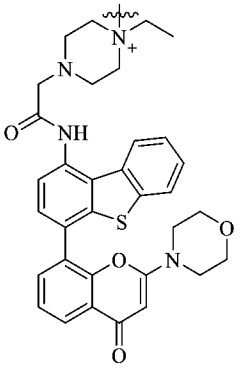
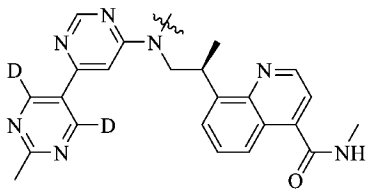
；



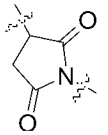
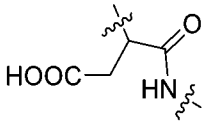
優選地，所述WEE1抑制劑選自

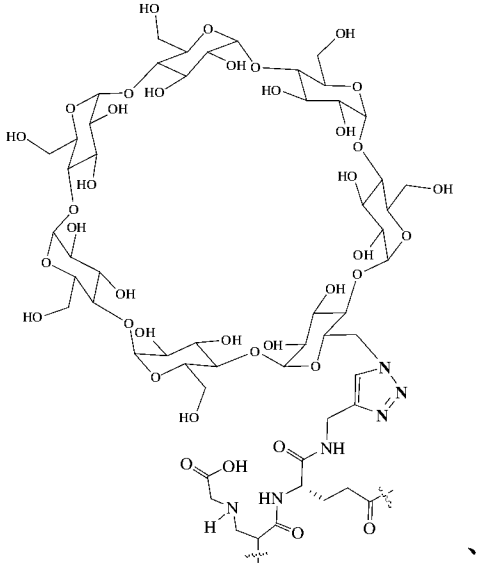
；

優選地，所述CHK1抑制劑選自、、、、、；

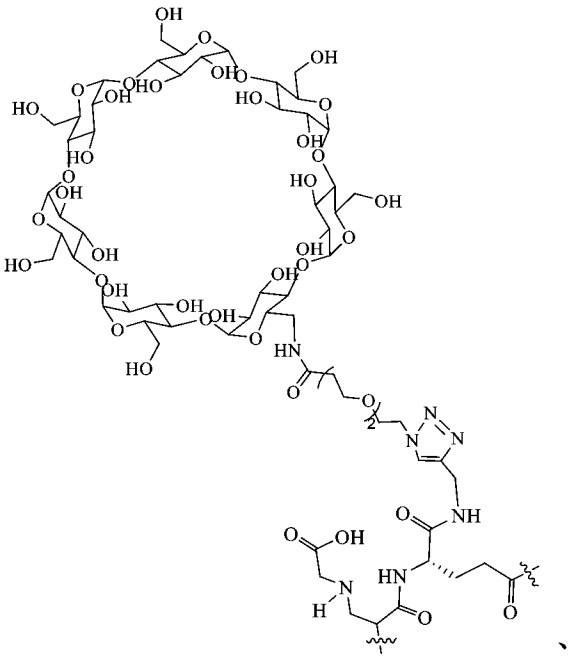
優選地，所述DNA-PK1抑制劑選自、、、、。

【請求項3】 根據請求項1-2任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第二連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元；

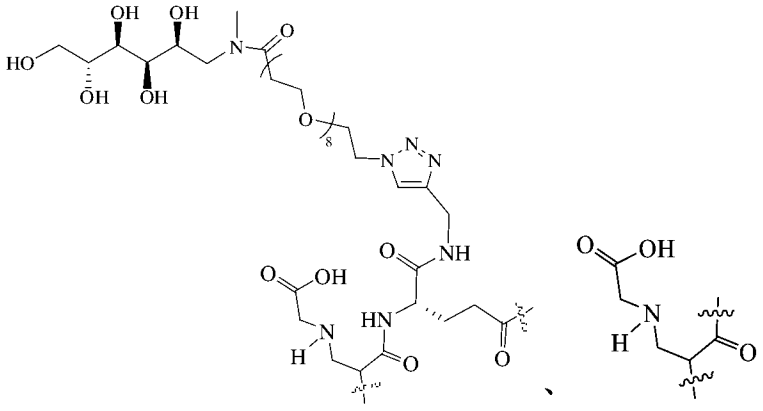
優選地，L_2為L_{21}-L_{22}-L_{23}-L_{24}，且L_{24}與D_2相連接，L_{21}與Ab相連接(優選地，L_{21}透過巯基偶聯至Ab上)，L_{21}選自  、  ，且N端與L_{22}相連接，L_{22}選自：



、



、

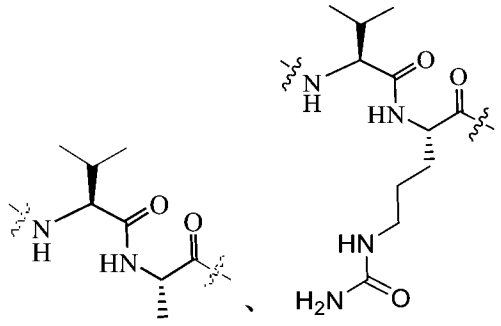


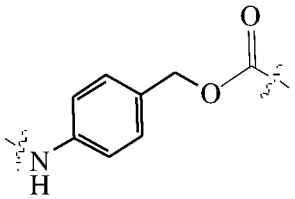
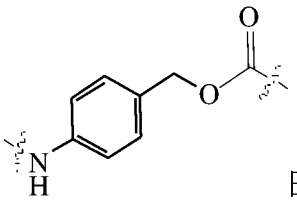
，且羰基端與L_{23}相連接；

L_{23}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接；

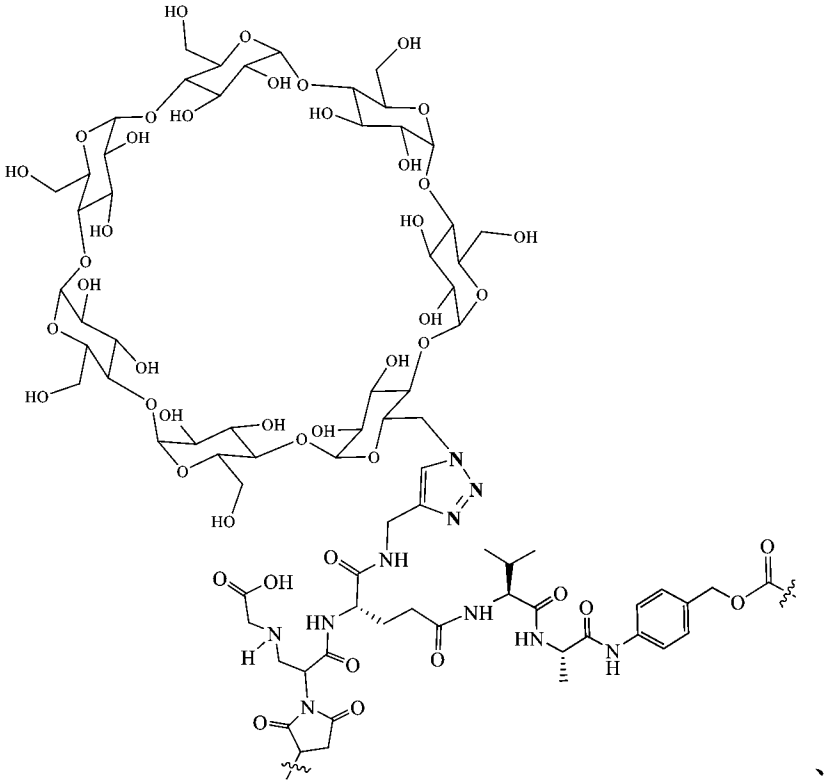
優選地，L_{23}為由2-4個(優選2個)胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且羰基端與L_{24}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、瓜胺酸；

更優選地，L_{23}選自纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且羰基端與L_{24}相連接；

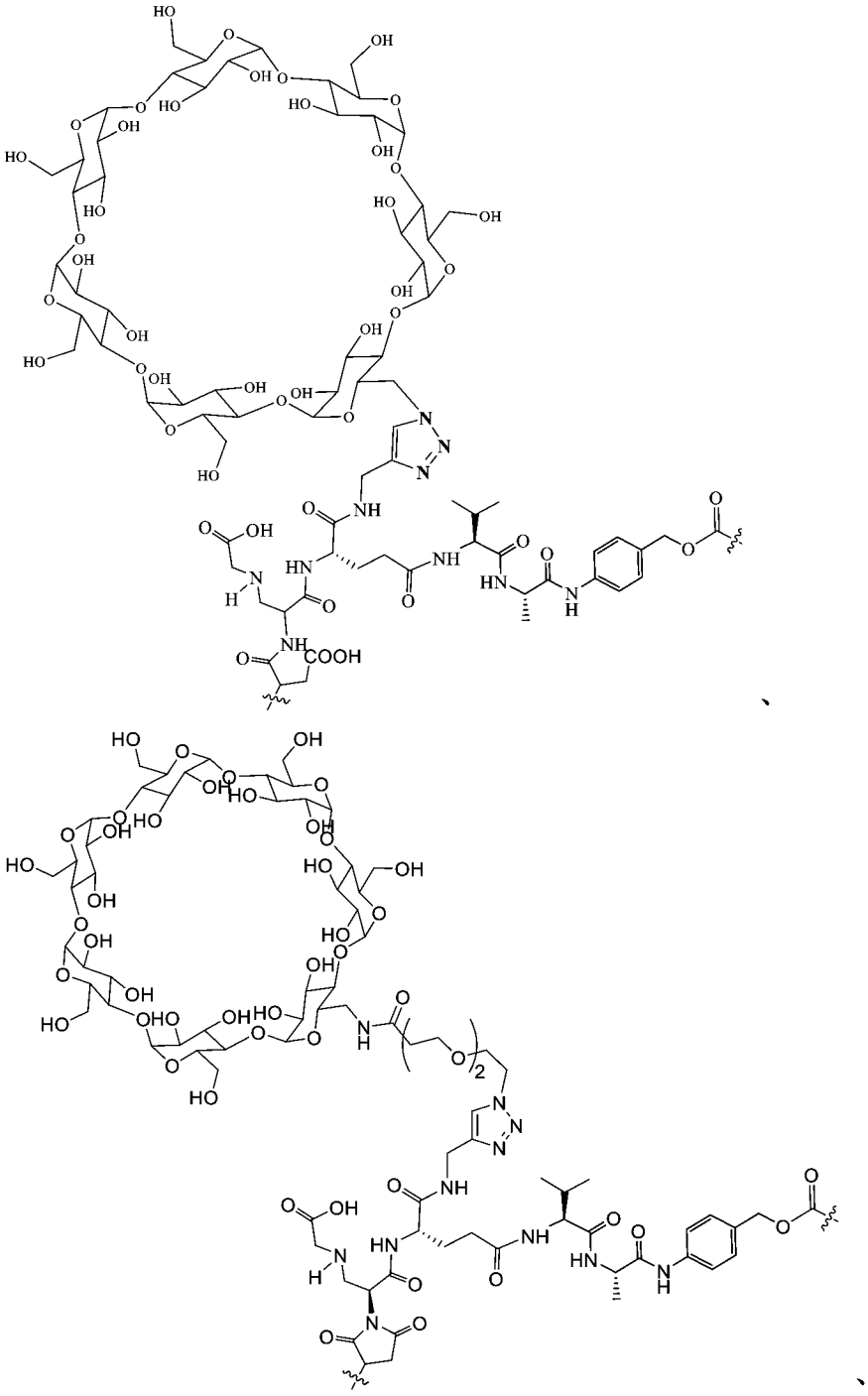
最優選地，L_{23}選自  ，且羰基端與L_{24}相連接；

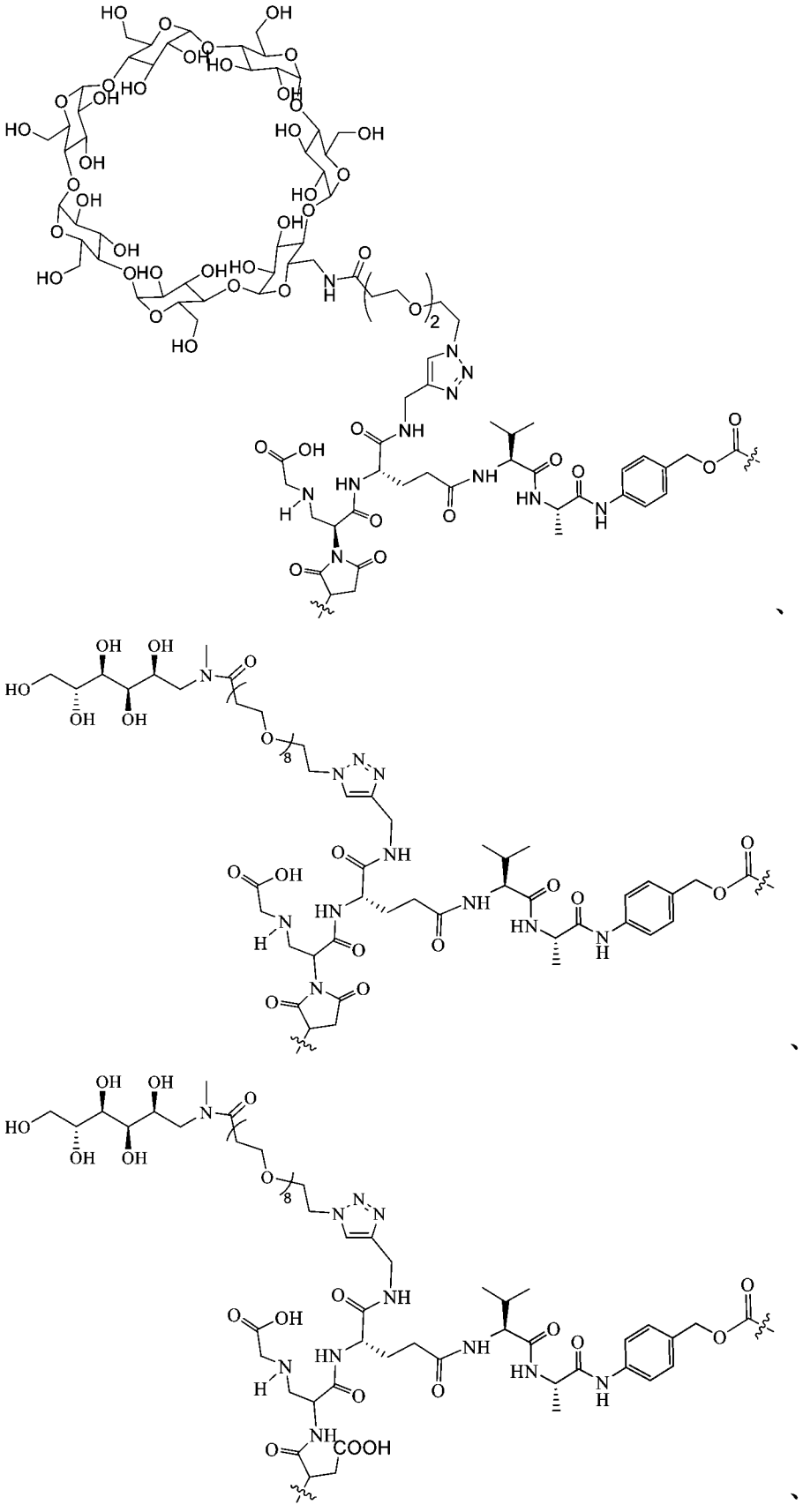
L_{24} 為  或直接鍵，且 L_{24} 為  時，羰基端與D_2相連接；

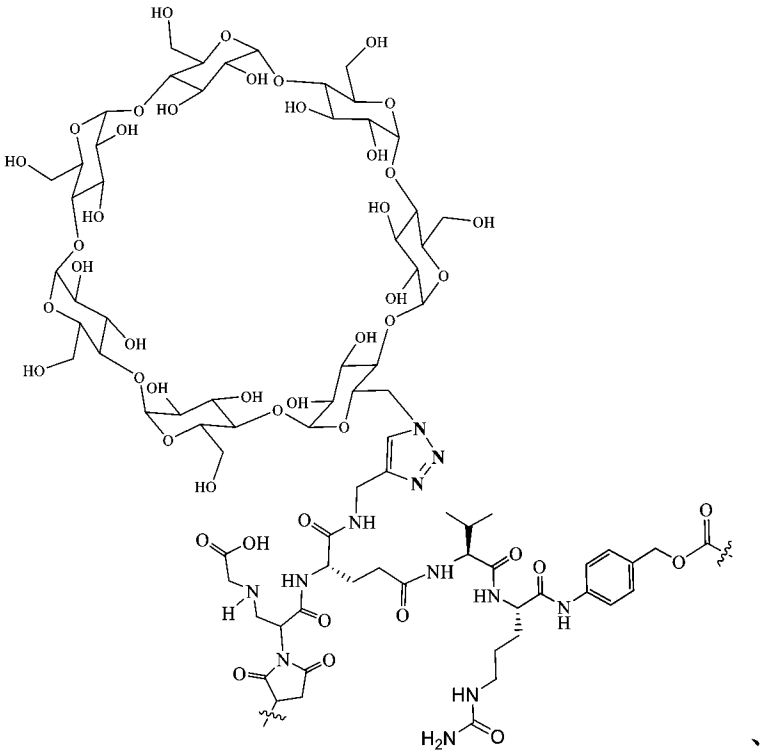
優選地，L_2選自：



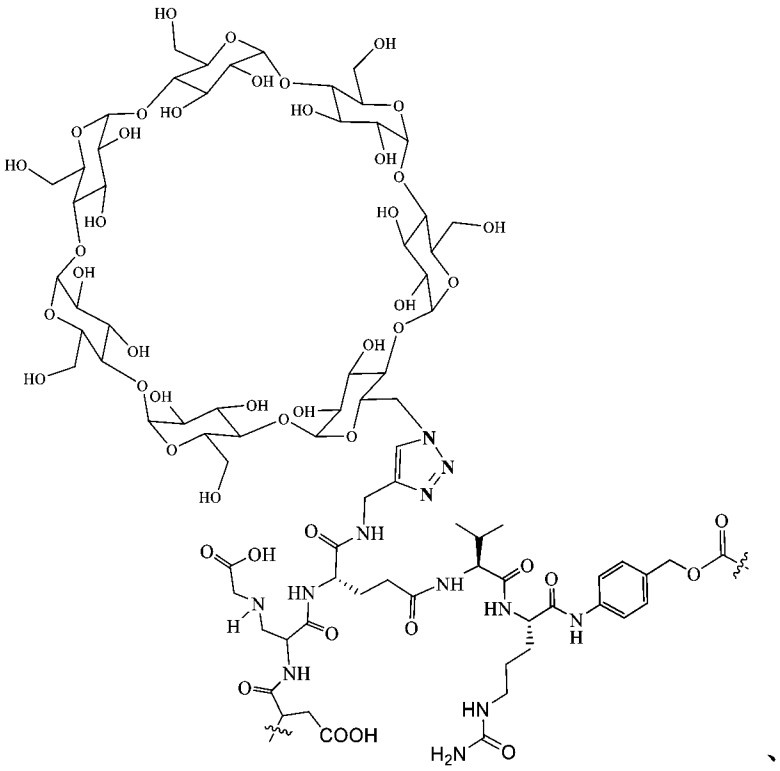
、



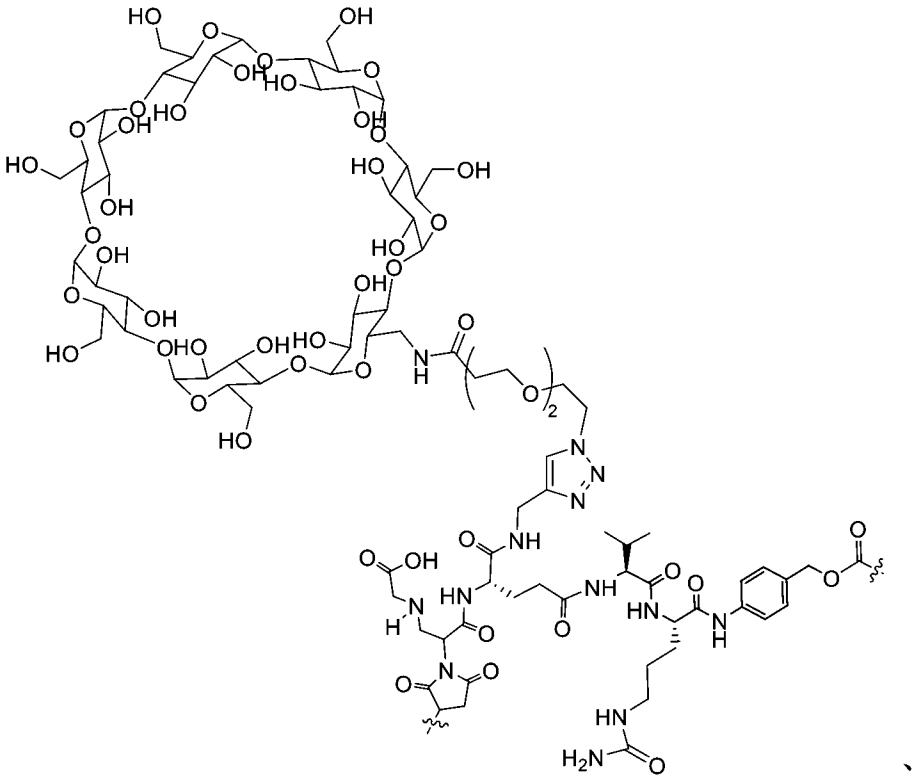




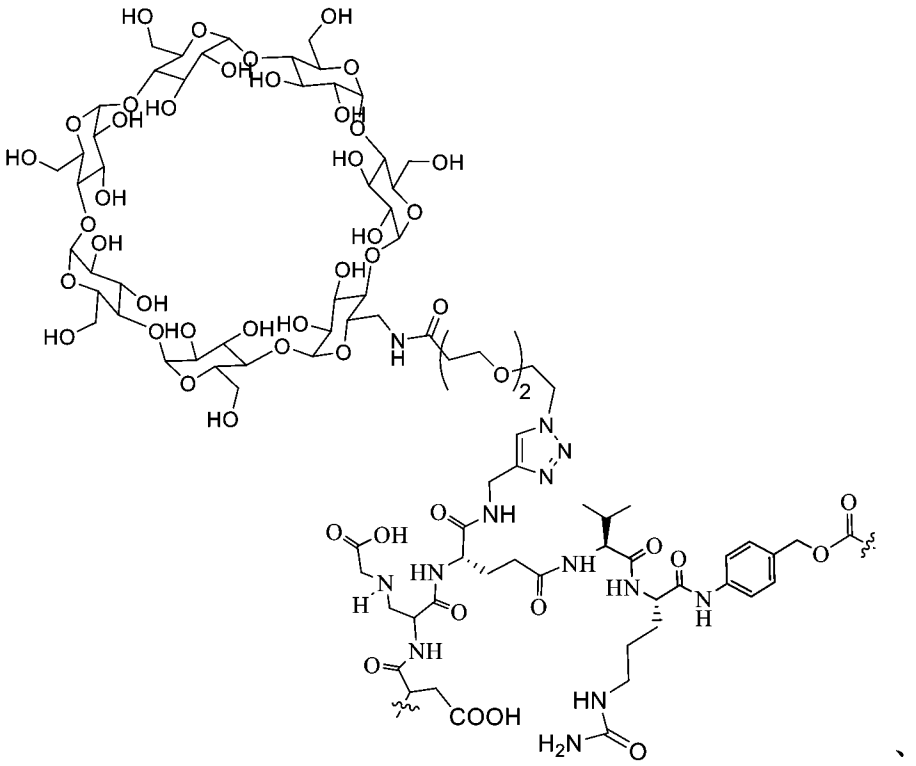
、



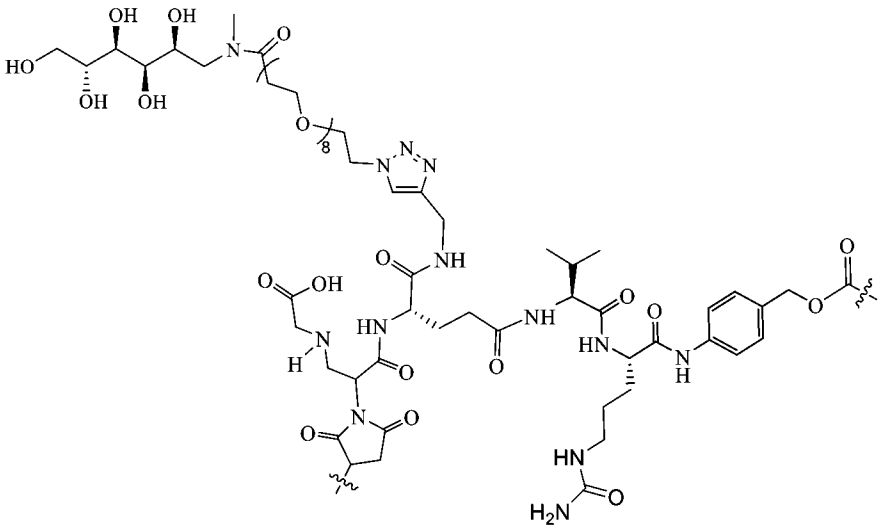
、



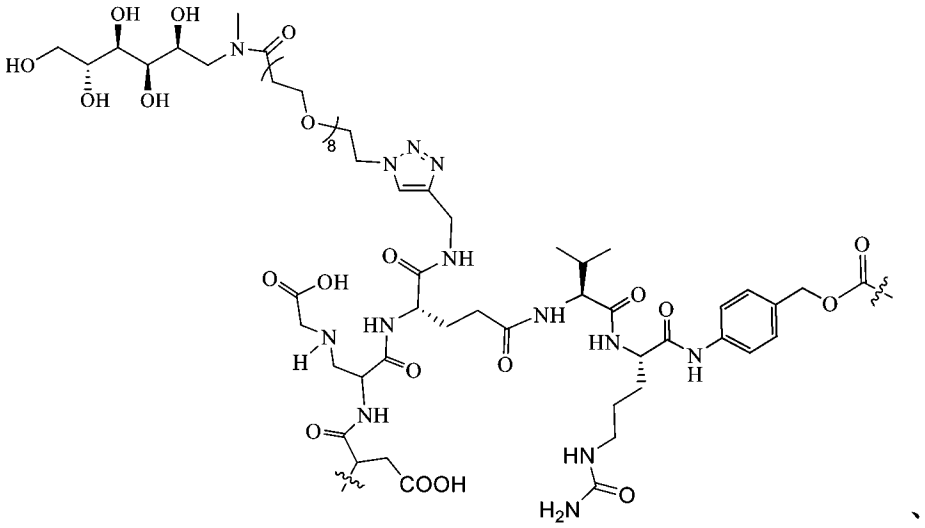
、



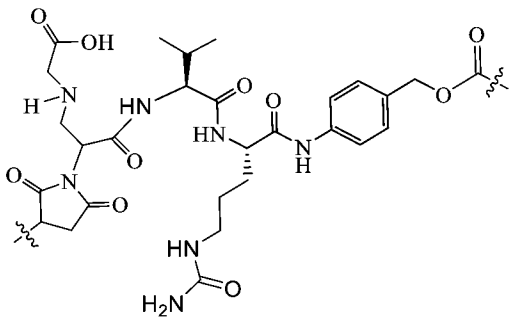
、



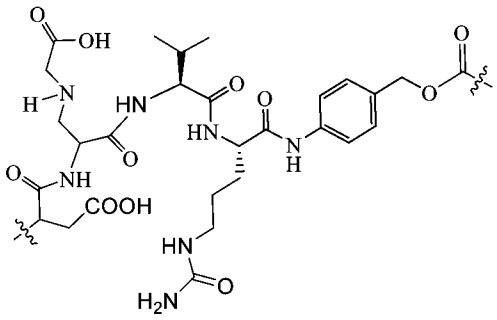
、



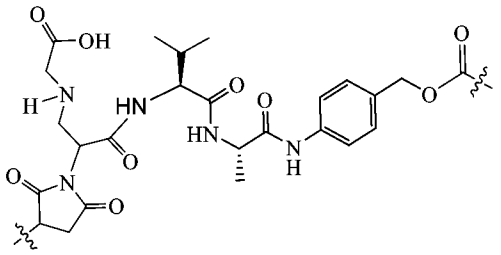
、



、

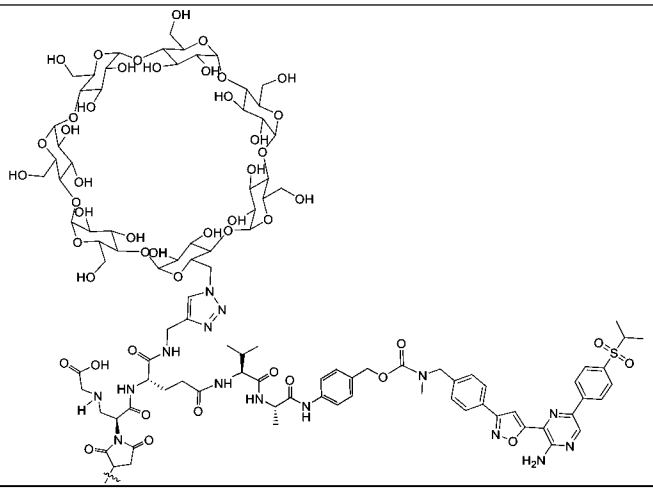
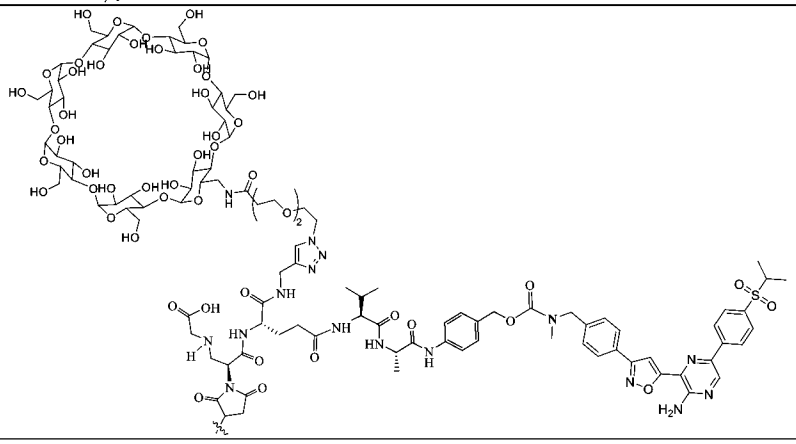


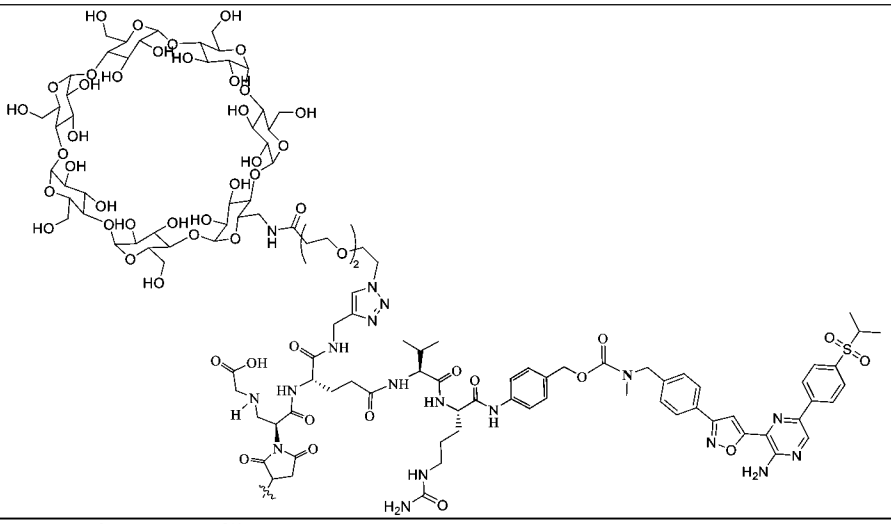
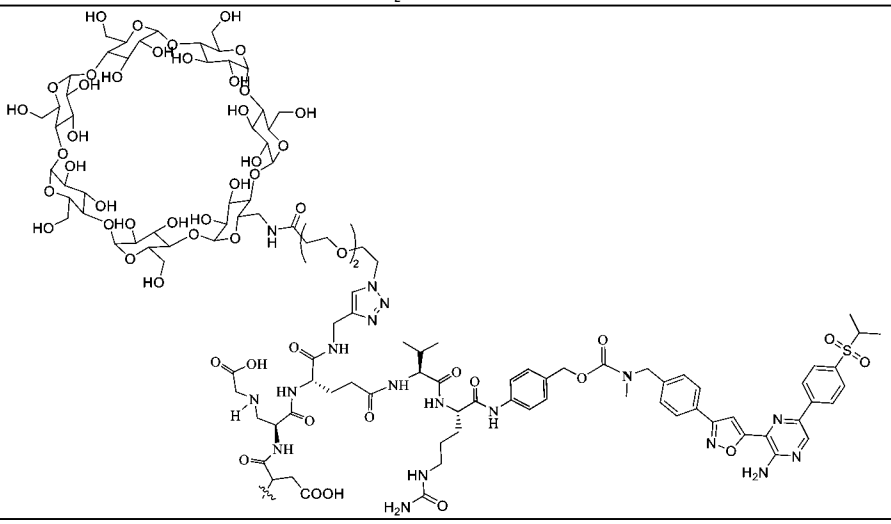
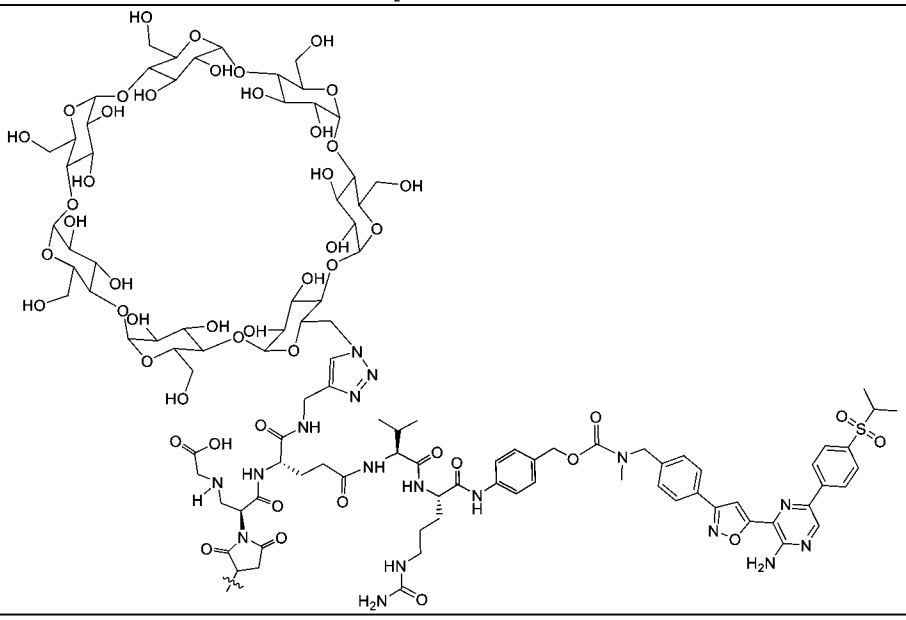
、

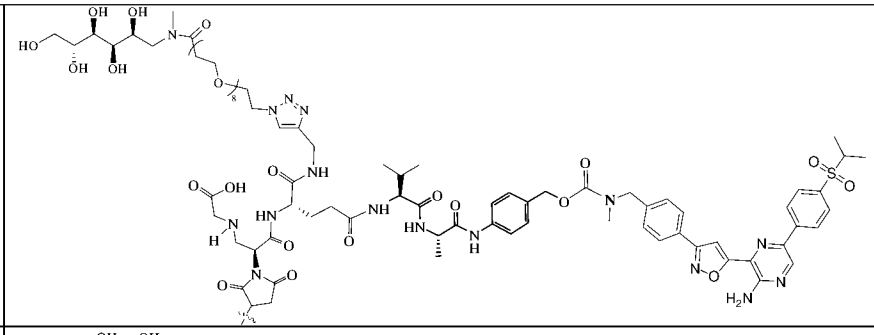
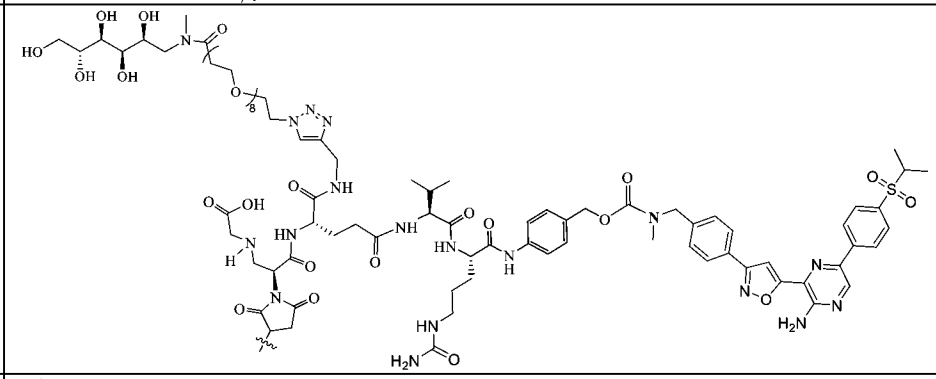
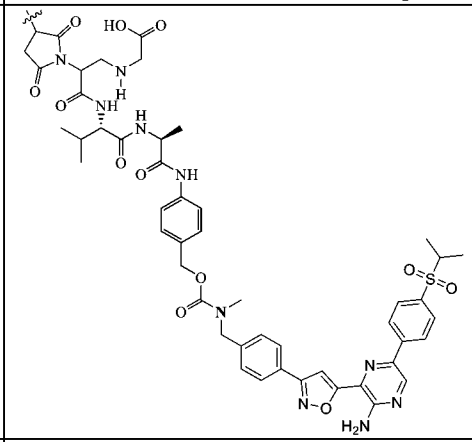
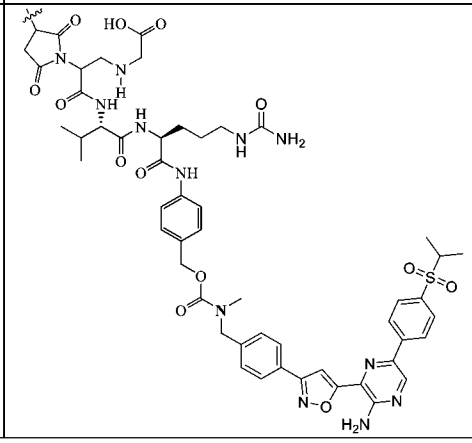


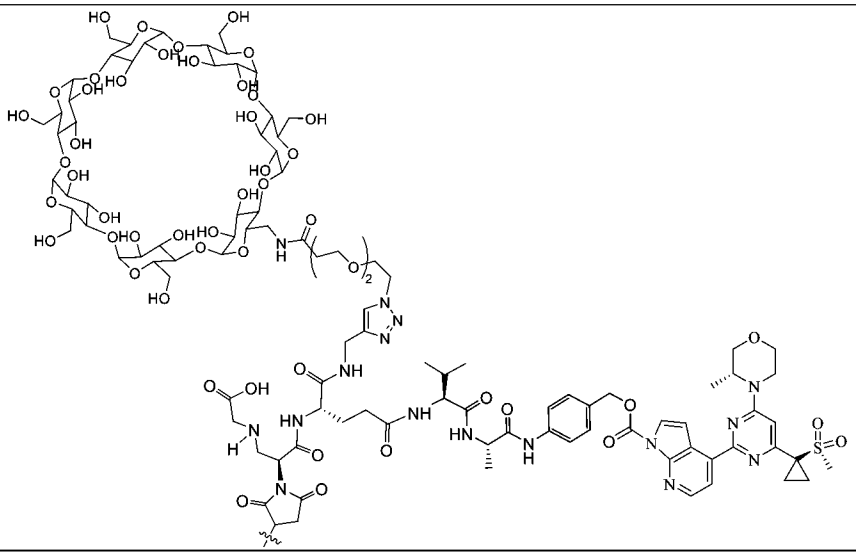
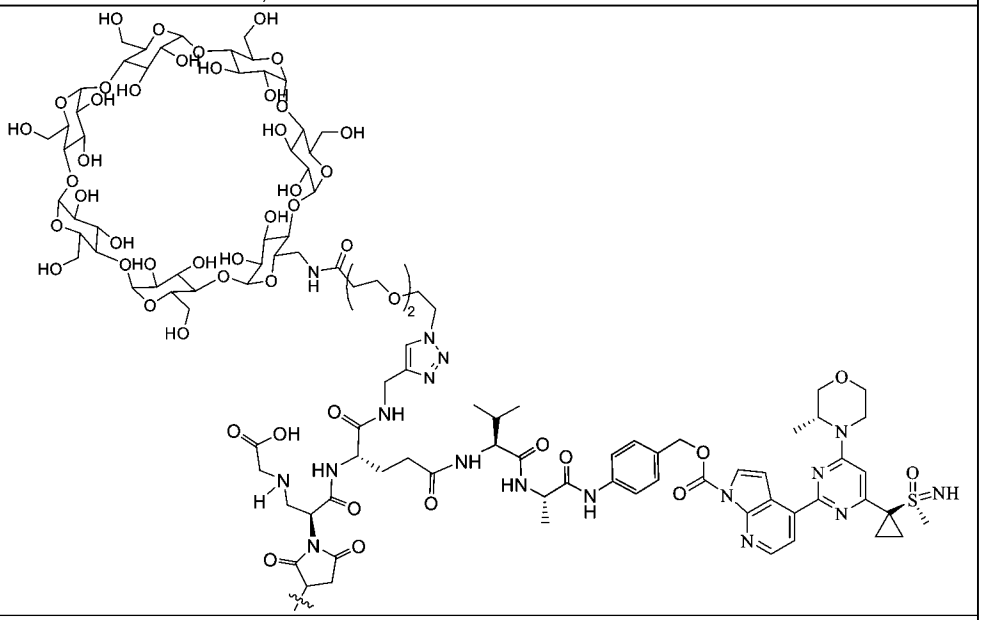
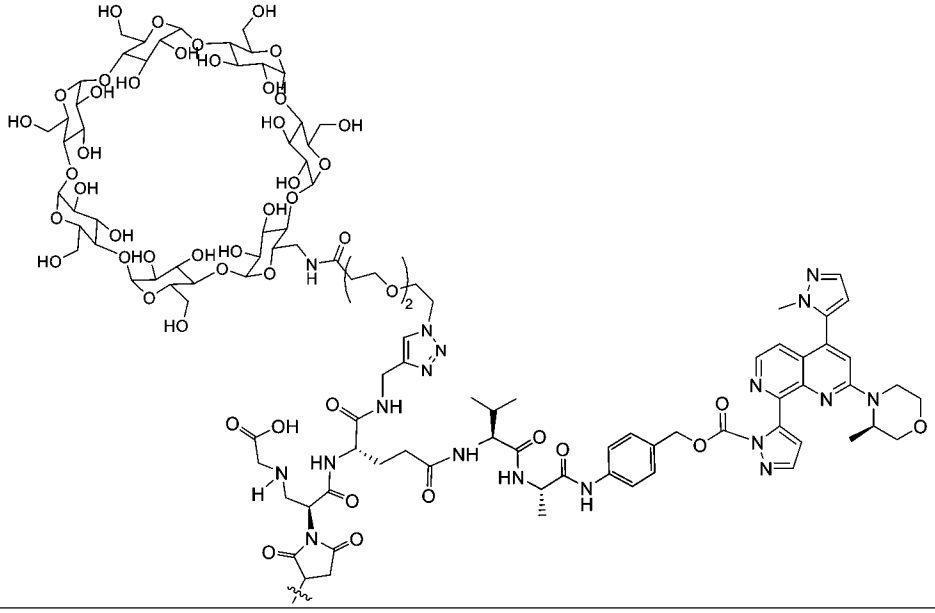
且羰基端與D_2相連接。

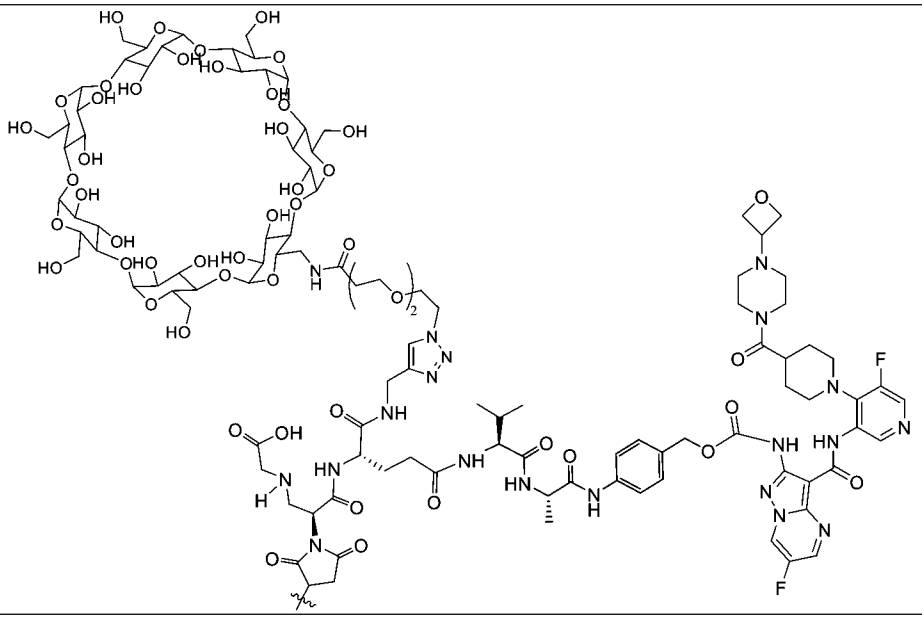
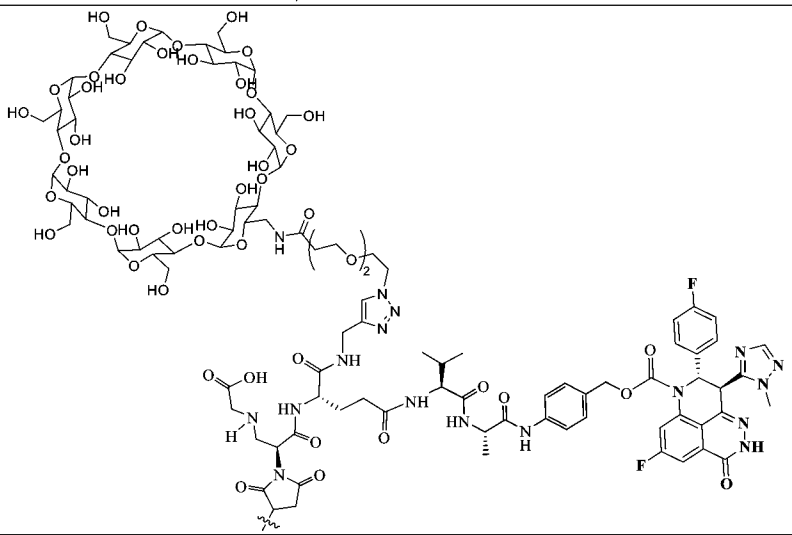
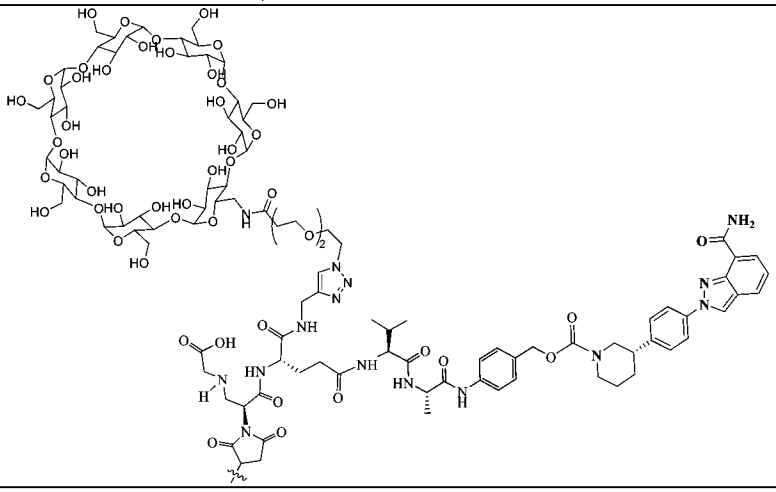
【請求項4】 根據請求項1-3任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_2-L_2-選自：

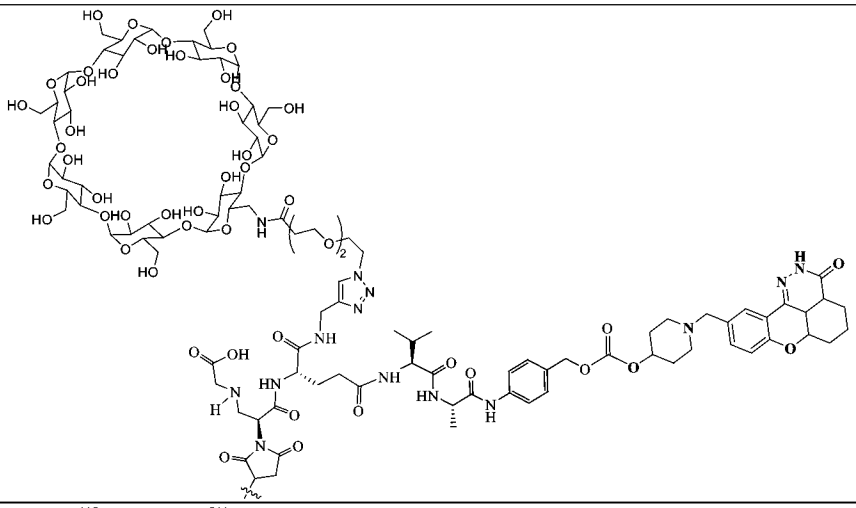
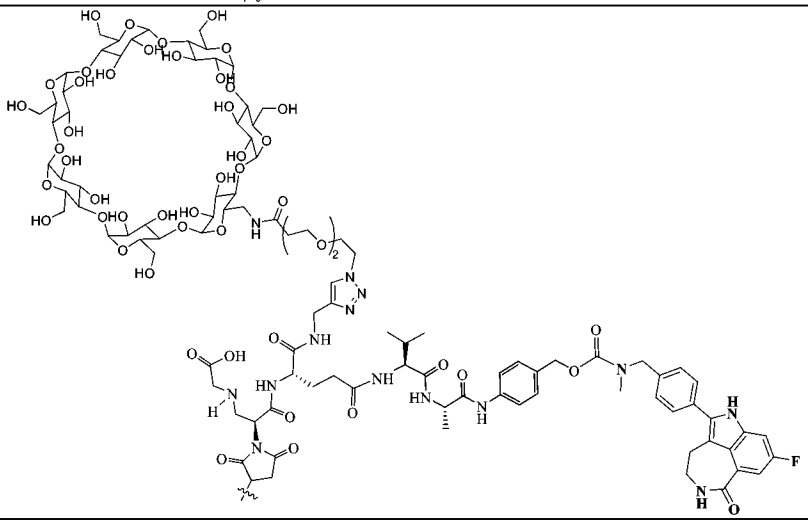
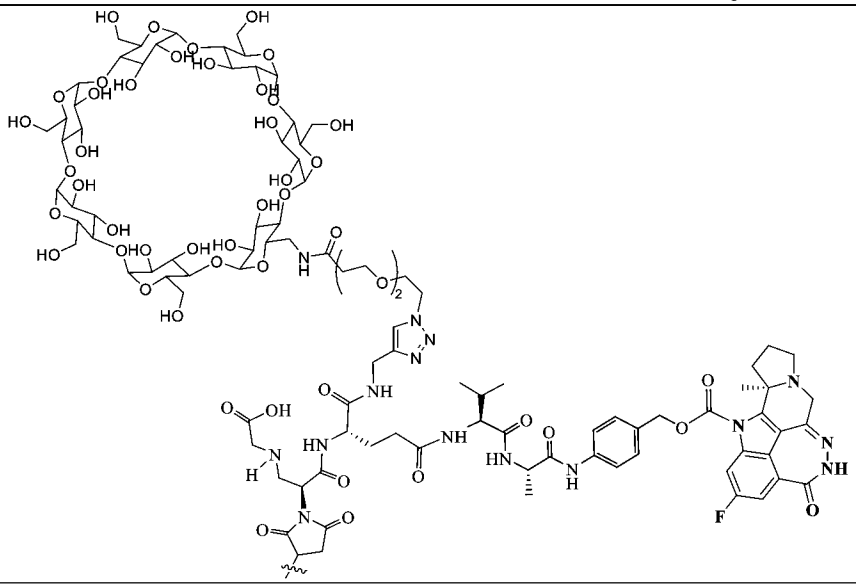
R01	
R01-1	

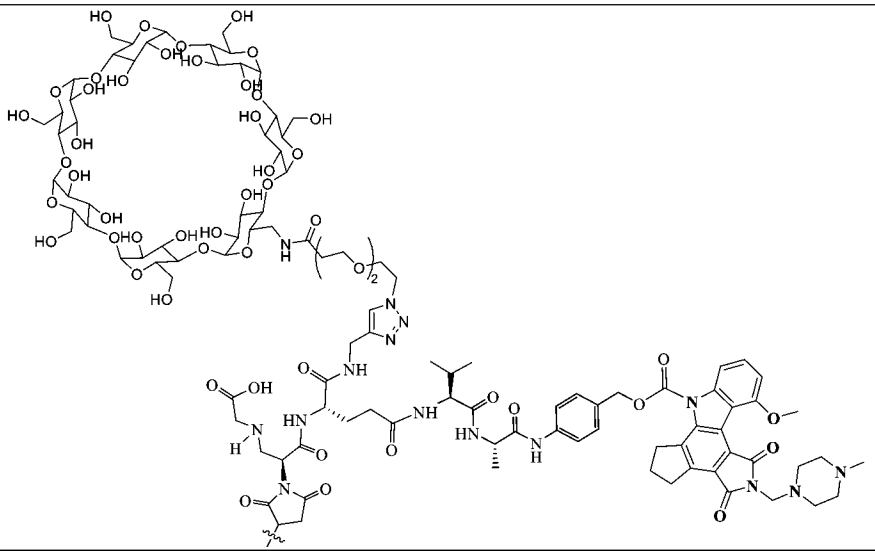
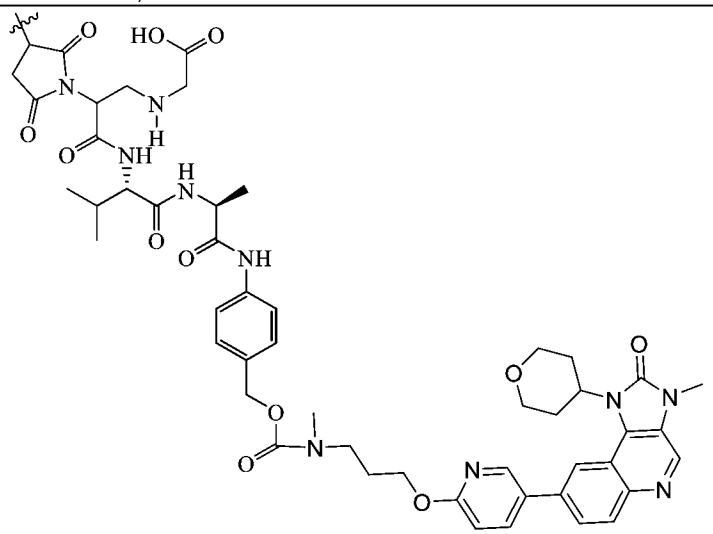
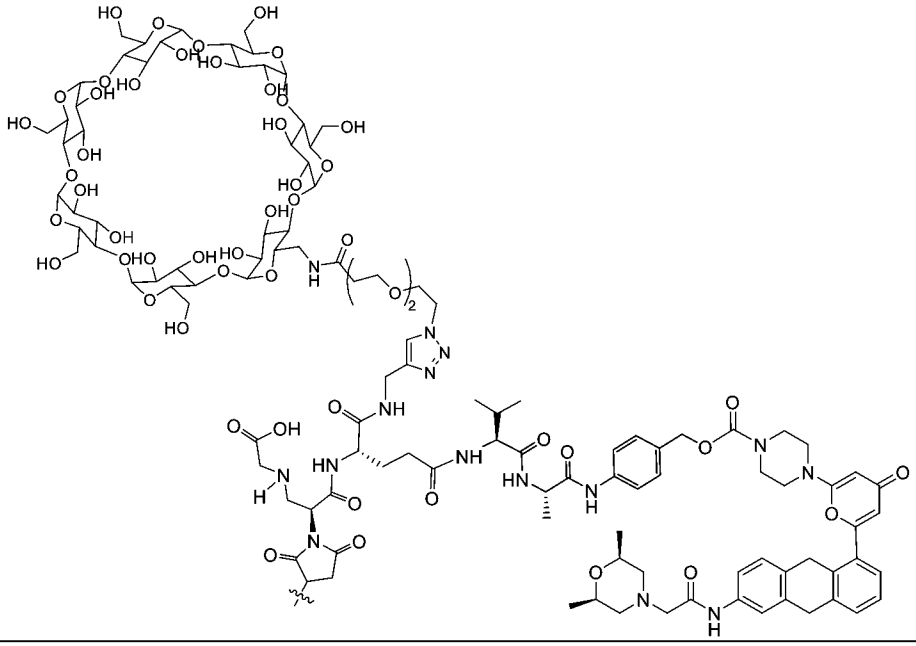
R01-2	
R01-3	
R01-4	

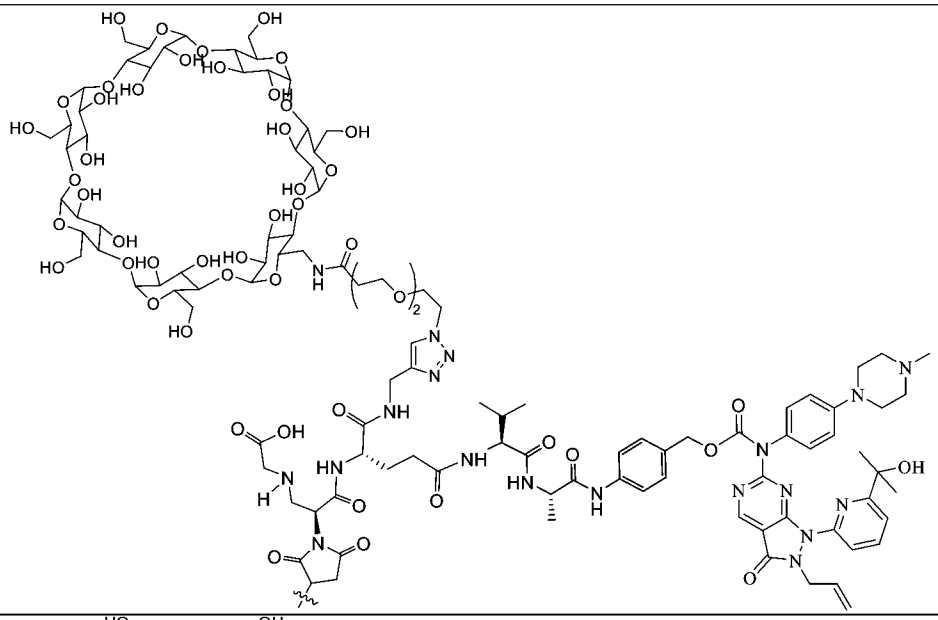
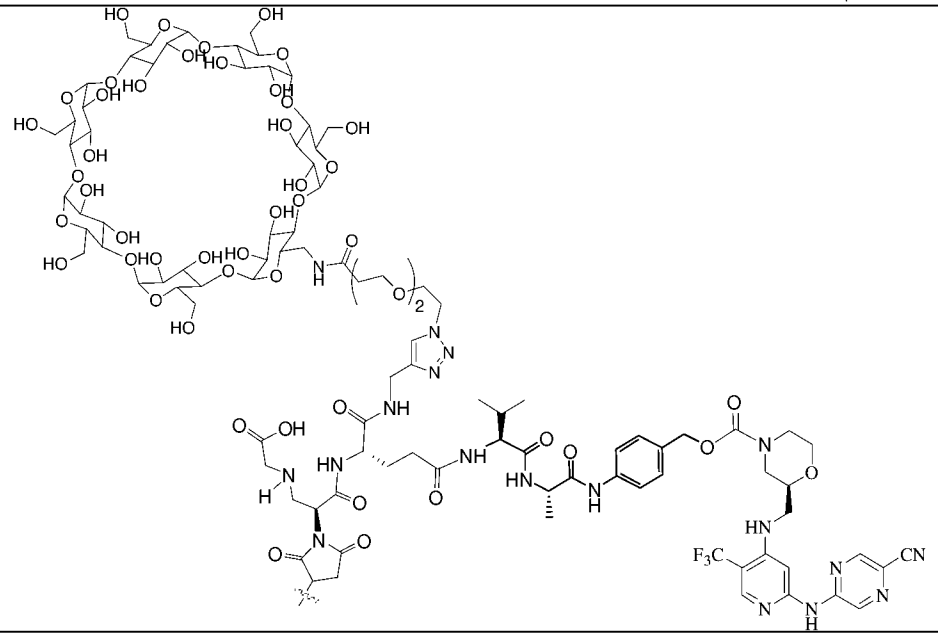
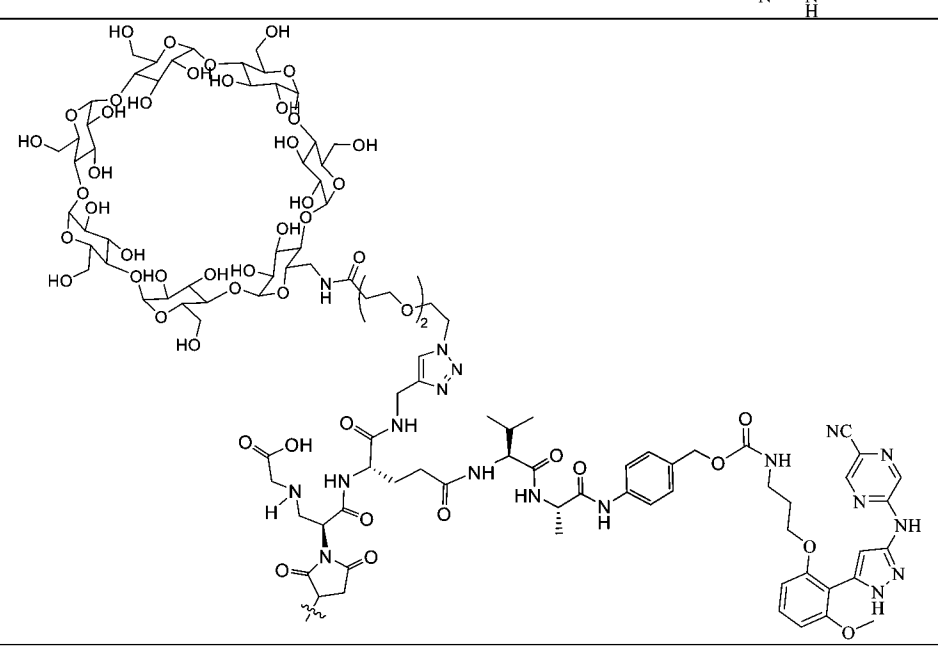
R02	
R02-1	
R03	
R03-1	

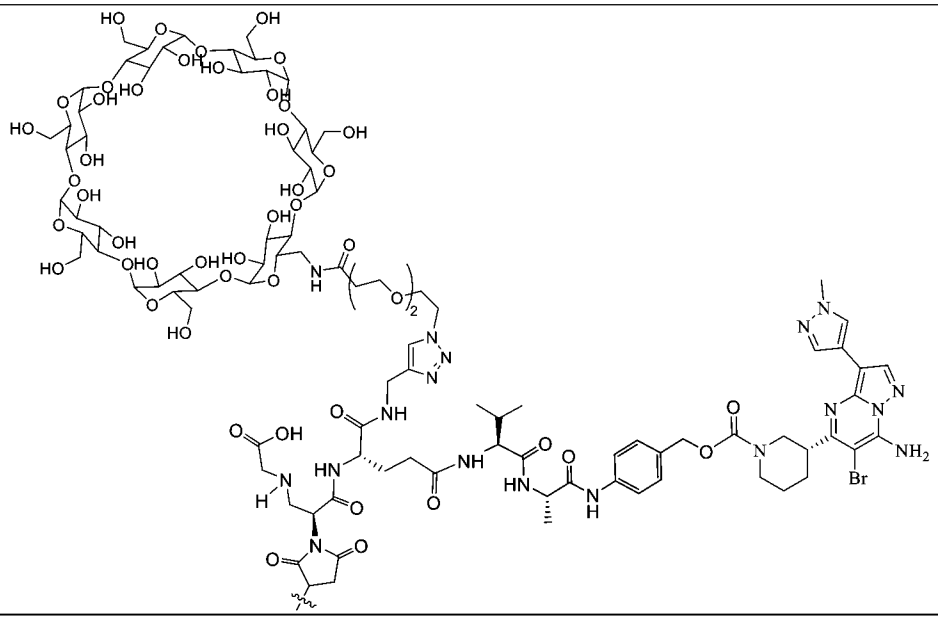
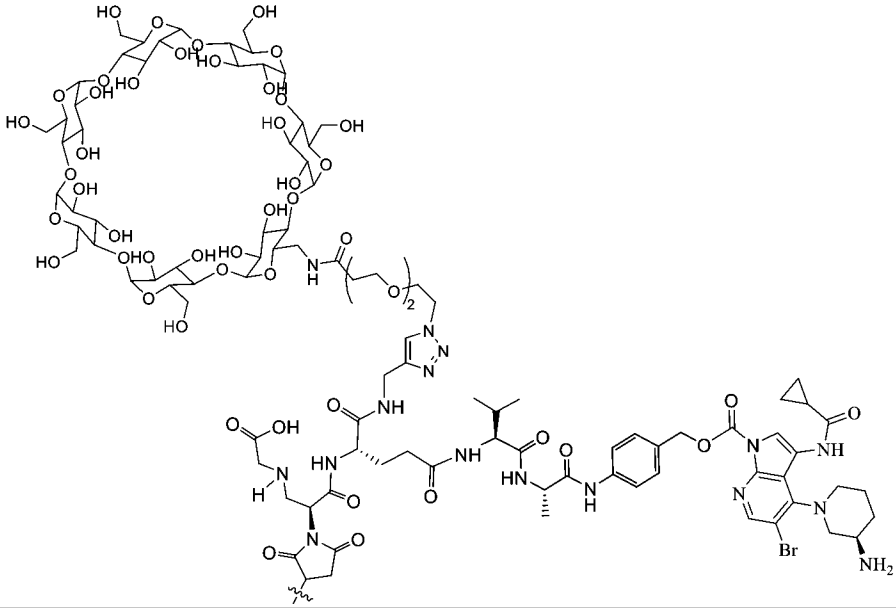
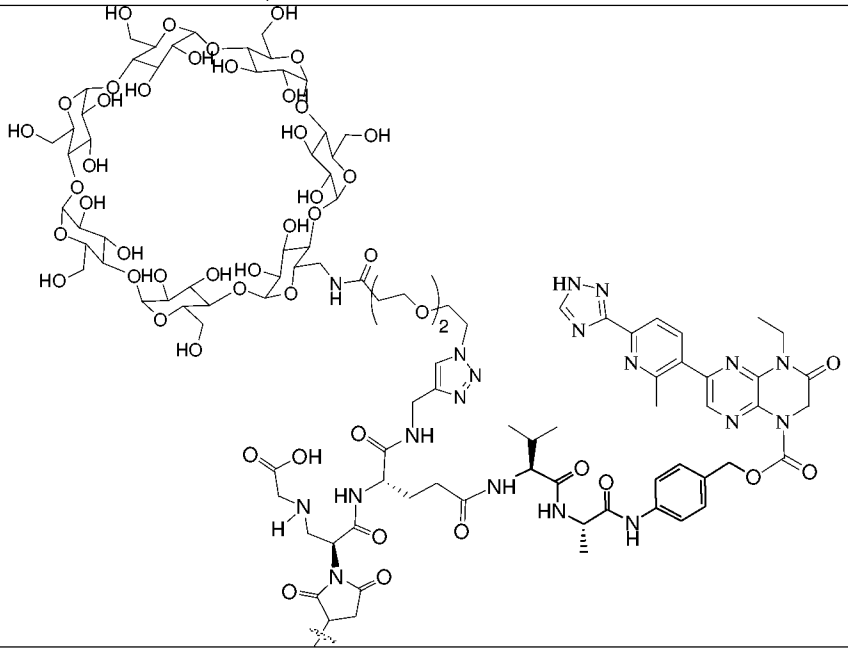
AT01	
AT02	
AT03	

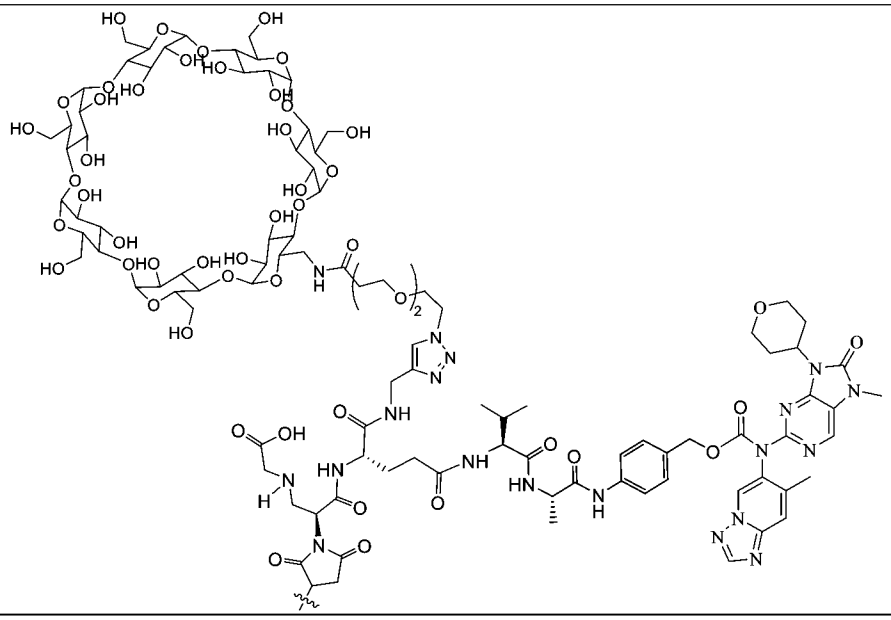
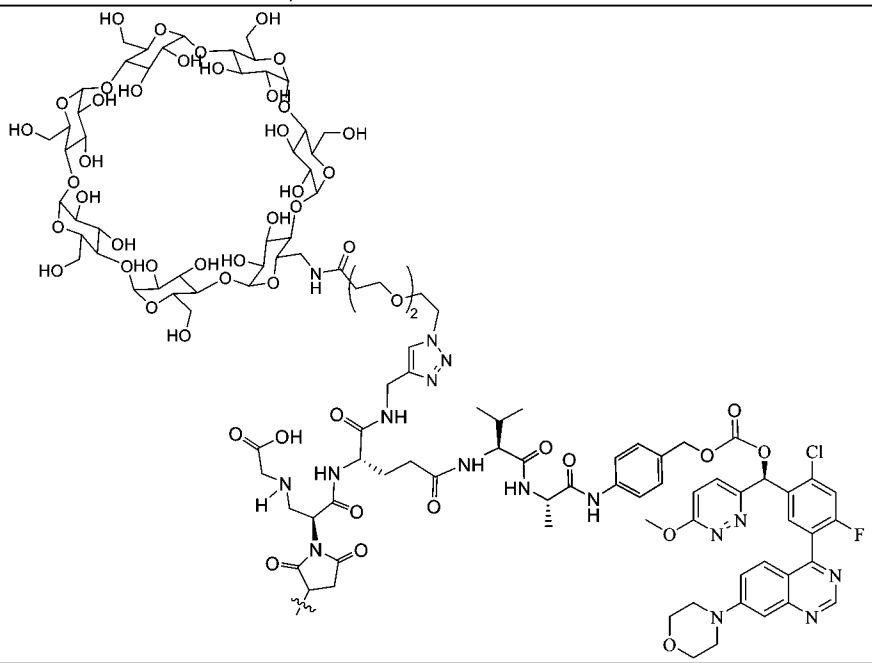
AT04	
TA01	
VE01	

E01	
RU01	
PA01	

CEP01	
TM01	
TM02	

WE01	
CH01	
CH02	

CH03	
CH04	
DP01	

DP02	
DP03	

。

【請求項5】 根據請求項1-4任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第一藥物非限制性地選自微管蛋白結合劑、DNA損傷劑、酶抑制劑、免疫調控劑、胜肽或核苷酸；

優選地，所述第一藥物選自：

a)烷基化劑，PBD及其衍生物，氯苯那普，氯普那嗪，環磷醯胺，達卡巴嗪，雌二醇氮芥，異環磷醯胺，氮芥，鹽酸二甲氧胺，氧化二氮芥，鹽酸氨氯地平，麥考酚酸，衛矛醇，哌泊溴烷，新氮芥，苯芥膽留醇，松龍苯芥，噻替哌，曲磷胺對，尿嘧啶；CC-1065；多卡黴素;苯并二氮卓二聚體；亞硝基脲；烷基磺酸鹽；三氮烯；含鉑化合物；吖丙啶類，如苯并二氫吡喃酮，卡洛酮，美妥替派和烏雷多巴；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺，三亞乙基三胺，三乙基磷醯胺，三亞乙基硫代磷醯胺和三羥甲基甲基胺及其衍生物和氘代物；

b)植物生物鹼，長春花生物鹼；類紫杉醇及其類似物；美登素生物鹼及其類似物；cryptophycin；埃博黴素，軟珊瑚醇，迪莫利德，草苔蟲內酯，海兔毒素，奧瑞他汀類，tubulysin，cephalostatin，pancratistatin，sarcodictyin，海綿抑制素，Monomethyl auristatin E(MMAE)、Monomethyl auristatin F(MMAF)、美登木素生物鹼(例如Maytansine DM1、Maytansine DM4)，鵝膏毒肽及其衍生物和氘代物；

c)DNA拓撲異構酶抑制劑，依託泊苷替尼，9-胺基喜樹鹼，喜樹鹼，克立那托，道諾黴素，依託泊苷，磷酸依託泊苷，伊立替康，米托蒽醌，諾消靈，視黃酸，替尼泊苷，拓撲替康，9-硝基喜樹鹼，SN38，絲裂黴素及其衍生物和氘代物；

d)抗代謝物，抗葉酸劑，DHFR抑制劑；MP脫氫酶抑制劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；嘧啶類似物，尿嘧啶類似物；胞啼啶類似物；噪呤類似物；葉酸補充劑;

e)激素療法劑，受體拮抗劑，抗雌激素，LHRH興奮劑；抗雄激素藥；維甲類化合物，維生素D3類似物；光動力療法劑；細胞激素，含TNF的人蛋白及其衍生物和氘代物；

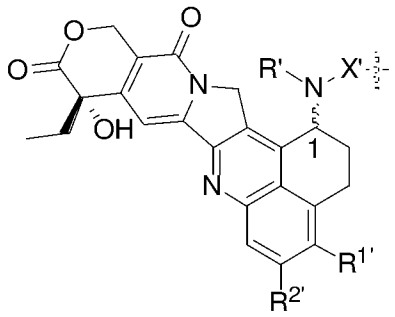
f)激酶抑制劑，BIBW2992，伊馬替尼，吉非替尼，哌加他尼，索拉非尼，達沙替尼，舒尼替尼，厄洛替尼，尼洛替尼，拉帕替尼，阿西替尼，帕唑帕尼，凡德他尼，E7080，mubritinib，普納替尼，bafetinib，bosutinib，卡博替尼，維莫德吉，iniparib，魯索利替尼，CYT387，阿西替尼，tivozanib，索拉非尼，貝伐單抗，西妥昔單抗，曲妥珠單抗，雷珠單抗，帕尼單抗，伊斯平斯及其衍生物和氘代物;

g)抗生素，稀二炔類抗生素，aclacinomysins，放線菌素，安麴黴素，重氮絲胺酸，博來黴素，卡諾黴素，卡拉黴素，洋紅黴素，嗜癌素，阿黴素，嗎啉代阿黴素，2-吡咯啉阿黴素和脫氧柔紅黴素，表柔比星，阿柔比星，伊達比星，馬可黴素，黴素，黴酚酸，洛匹黴素，培洛黴素，嘌呤黴素，三鐵阿黴素，鏈脲黴素，鏈脲佐菌素，殺結核菌素，烏苯美司，淨司他丁，佐柔比星，PNU-159682及其衍生物和氘代物;

h)聚酮化合物，特別是bullatacin和bullatacinone；吉西他濱，環氧酶素，硼替佐米，沙利度胺，來那度胺，pomal idomide，tosedostat，zybrestat，PLX4032，STA-9090，Stimuvax，allovectin-7，Xegeva，Provenge，Yervoy，異戊二稀化抑制劑，多巴胺能神經毒素，放線菌素，博萊黴素，蒽環類抗生素，阿黴素，伊達比星，表柔比星，啦柔比星，佐柔比星，米托蒽醌，MDR抑制劑，Ca^{2+} ATP酶抑制劑，組蛋白去乙醯酶抑制劑;塞來昔布，格列酮類，表沒食子兒茶素沒食子酸酯，雙硫侖，Salinosporamide A；抗腎上腺藥物，如氨魯米特，米托坦，曲洛司坦，醋葡醛內酯，醛磷醯胺，胺基乙醯丙酸，安吖啶，阿拉伯糖苷，bestrAbuci，比生群，edatraxate，defofamine，美可辛，地吖醌，依氟鳥胺酸，elfornithine，依利醋銨，乙基葡糖酸，硝酸鎵，胞嘧啶，羥基脲，伊班膦酸鹽，香菇多糖，氯尼達明，米托胍腙，米托蒽醌，莫哌達醇，二胺硝吖啶，噴司他丁，蛋氨氮芥，吡柔比星，鬼臼酸，2-乙肼，甲基苄肼；PSK®；哌嗪二酮丙烷；根黴素；西佐；螺環鍺；細格孢氮雜酸;三亞胺醌；三氯三乙胺；單端孢黴烯，聚氨酯，siRNA和反義藥物及其衍生物和氘代物；

更優選地，所述第一藥物D1選自喜樹鹼結構類化合物或其氘代物；

優選地，所述喜樹鹼結構類化合物具有式B所示結構，



式B

其中：

與N原子相連的1號掌性碳原子具有R構型或者S構型的絕對掌性；

R'選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，R'選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，R'為氫；

$R^{1'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{1'}$選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，$R^{1'}$選自C1-C6烷基；

最優選地，$R^{1'}$為甲基；

$R^{2'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、取代烷基、氘代烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、羧基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{2'}$選自鹵素；

更優選地，$R^{2'}$為氟；

X'選自-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-、-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-NH-或-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-S-，優選地，羰基端與N原子相連;

優選地，X'選自-C(O)-($CR^{3'}R^{4'}$)t-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連；

更優選地，X'選自-C(O)-$CR^{a'}R^{b'}$-O-，優選地，羰基端與N原子相連；

$R^{a'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{a'}$選自氫、C1-C6烷基；

更優選地，$R^{a'}$為氫；

$R^{b'}$選自氫、氘、鹵素、烷基、氘代烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基烷基、雜環基、芳基、取代芳基或雜芳基；

優選地，$R^{b'}$選自氫、氘、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6鹵代烷基；

更優選地，$R^{b'}$選自氫、氘、甲基、環丙基、三氟甲基；

或者，$R^{a'}$、$R^{b'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

$R^{3'}$、$R^{4'}$相同或者不同，且各自獨立地選自氫、氘、鹵素、烷基、鹵代烷基、氘代烷基、烷氧基、羥基、胺基、氰基、硝基、羥烷基、環烷基或雜環基；

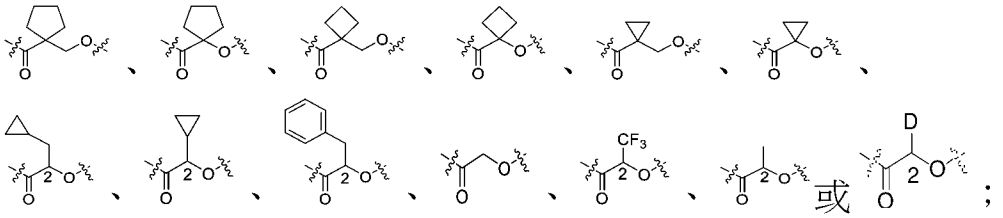
或者，$R^{3'}$、$R^{4'}$及其所連接碳原子構成C3-6環烷基、環烷基烷基或雜環基；

與X'相連的右側的波浪線與L_1相連；

t選自0-4的整數；

優選地，t為0；

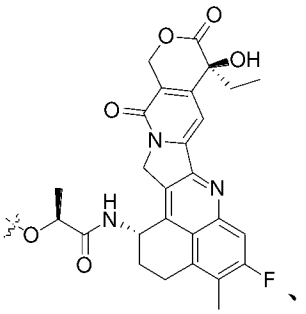
優選地，X'非限制性地選自以下結構：



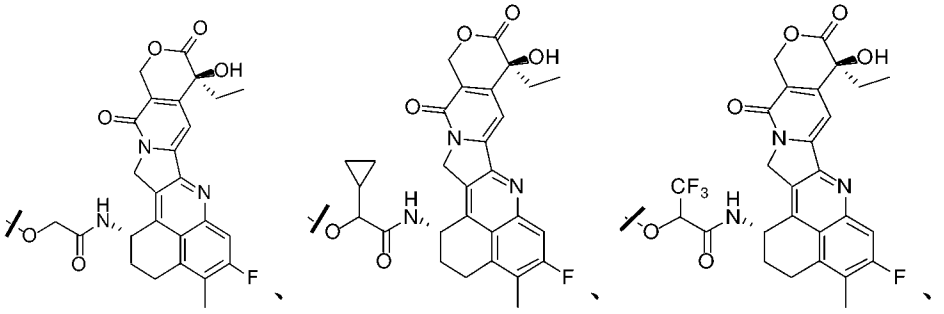
其中：

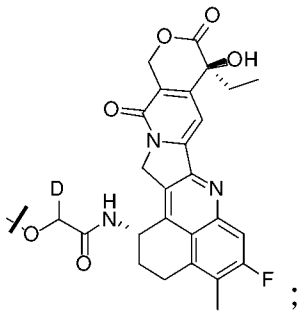
2號掌性碳原子具有R構型或S構型的絕對掌性；

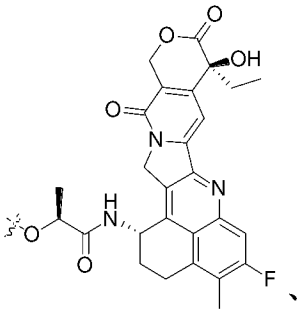
左側波浪線與式B所示化合物的N相連，右側波浪線與L_1相連；



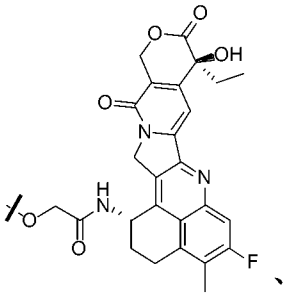
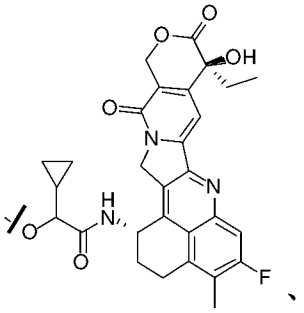
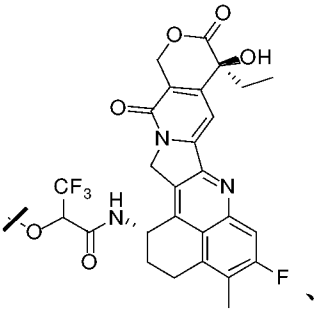
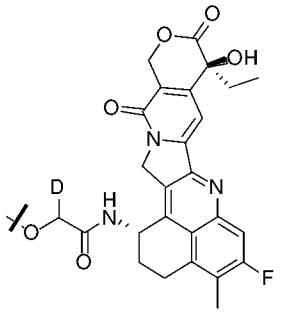
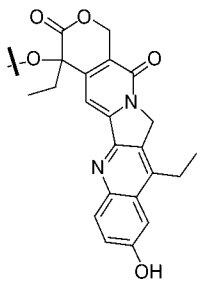
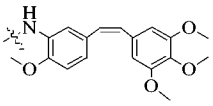
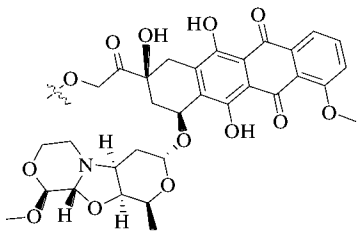
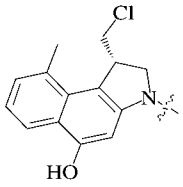
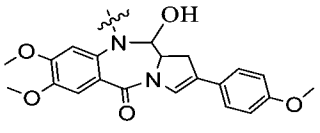
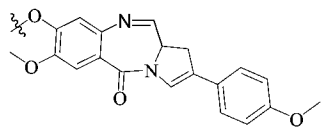
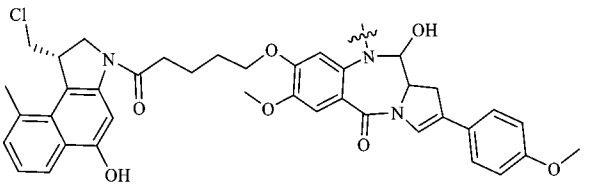
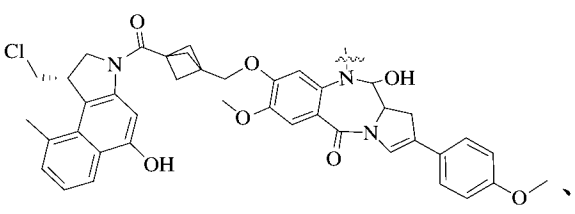
優選地，式B所示化合物選自

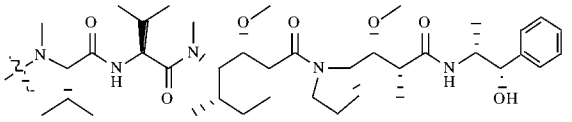



；


、

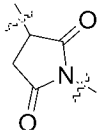
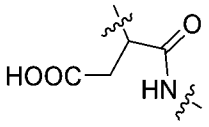
優選地，所述第一藥物選自


、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、

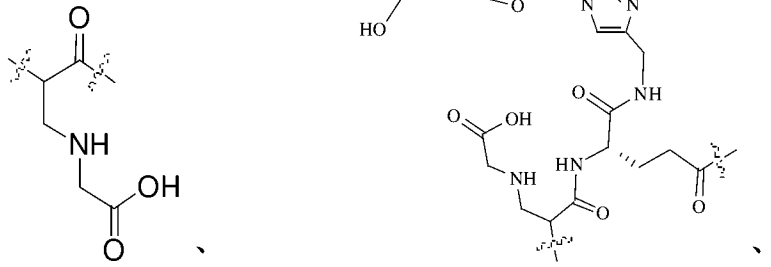


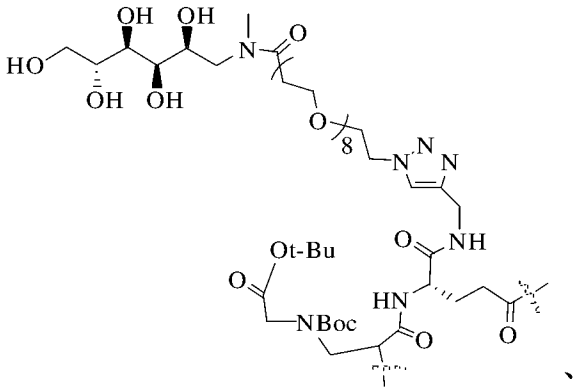
【請求項6】 根據請求項1-5任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述第一連接單元為可斷裂或不可斷裂的連接單元；

優選地，L_1為L_{11}-L_{12}-L_{13}-L_{14}，且L_{14}與D_1相連接，L_{11}與Ab相連接(優選地，L_{11}透過巰基偶聯至Ab上)，

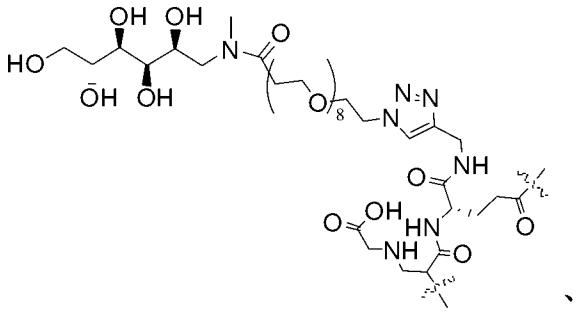
L_{11}選自  、 ，且N端與L_{12}相連接，

L_{12}選自：

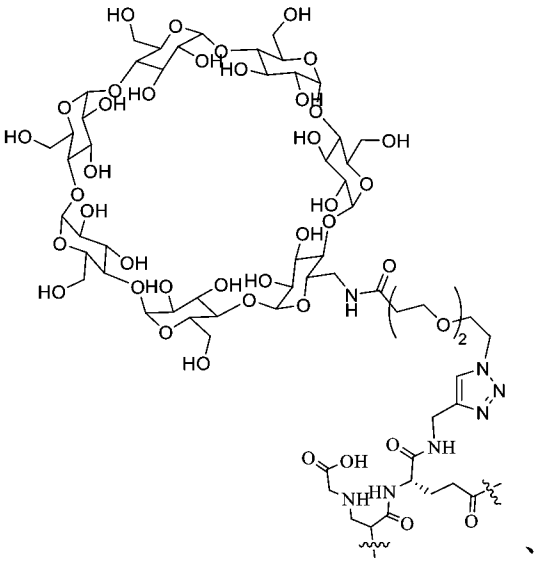




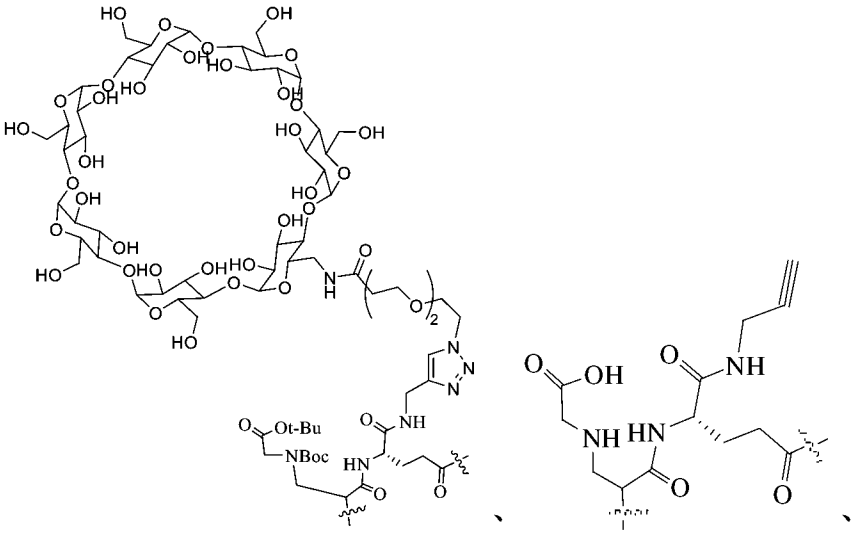
、



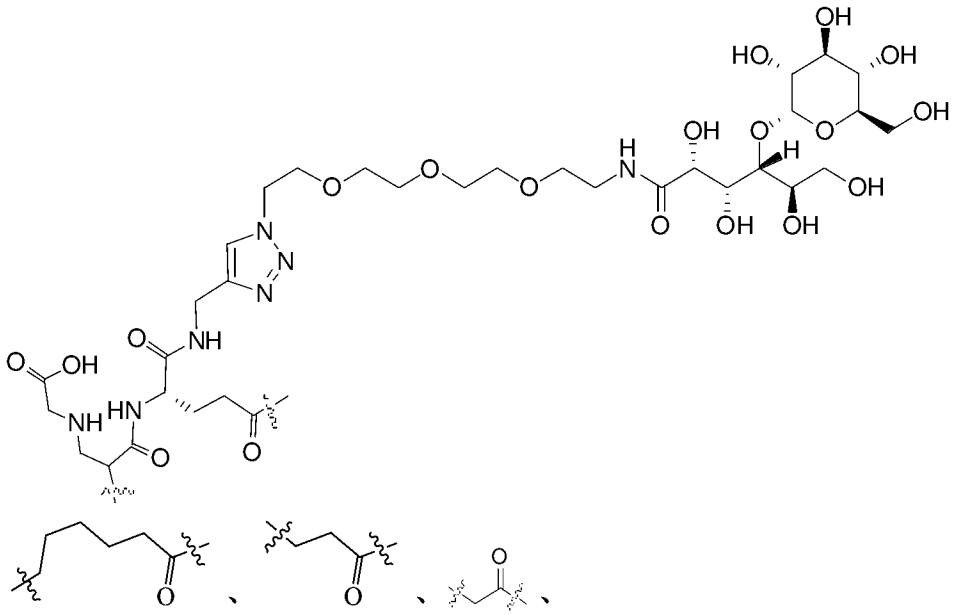
、

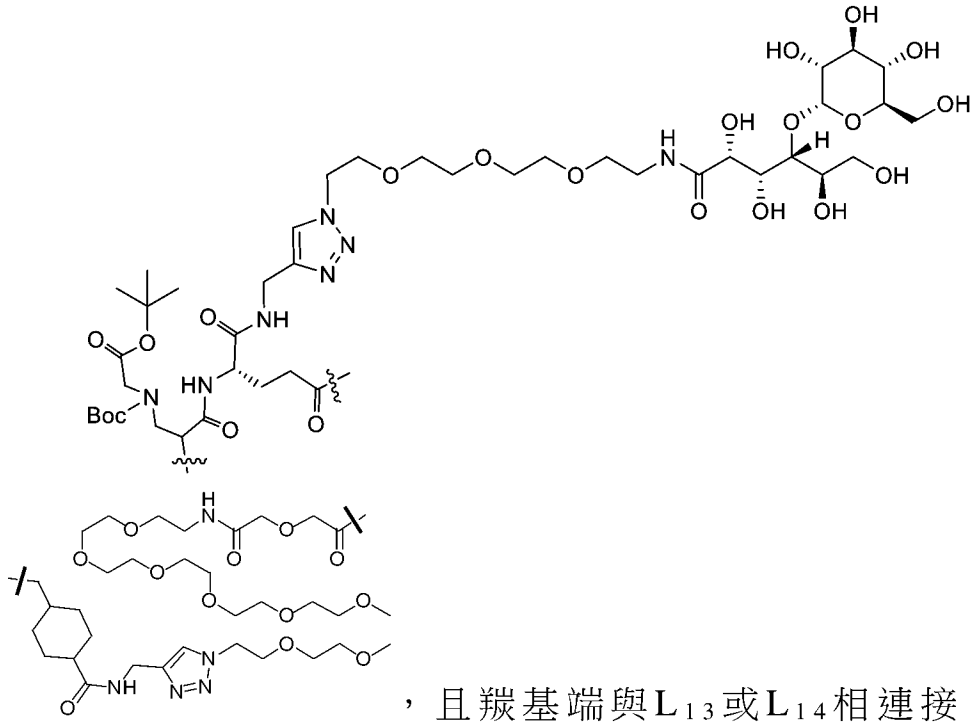


、



、


、


、

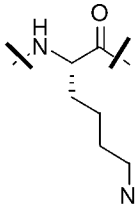
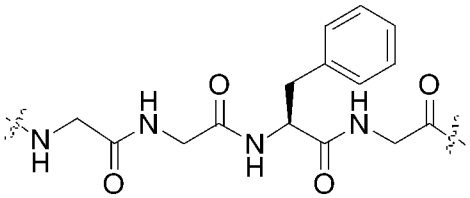
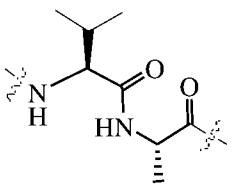
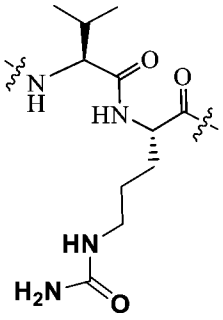
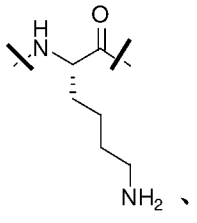
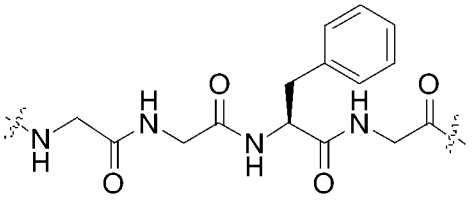
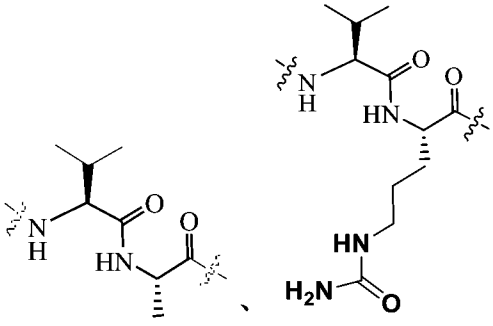
，且羰基端與L_{13}或L_{14}相連接；

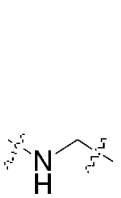
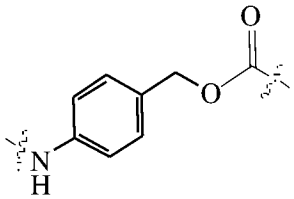
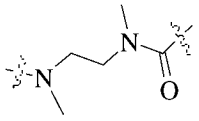
L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基或由2-10個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接；

優選地，L_{13}選自直接鍵、胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基，且L_{13}選自胺基酸殘基、由2-4個胺基酸殘基組成的胜肽殘基時，羰基端與L_{14}相連接，優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、

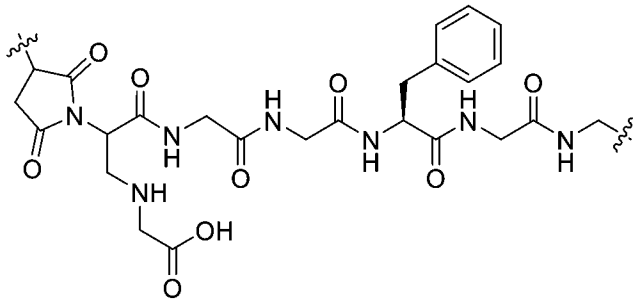
苯丙胺酸、甘胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸，更優選地，所述胺基酸選自纈胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、瓜胺酸、離胺酸；

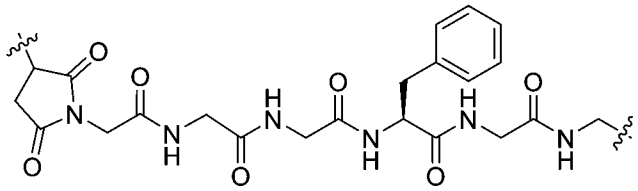
更優選地，L_{13}選自直接鍵、離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)，且L_{13}選自離胺酸、甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸(Gly-Gly-Phe-Gly)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)時，羰基端與L_{14}相連接；

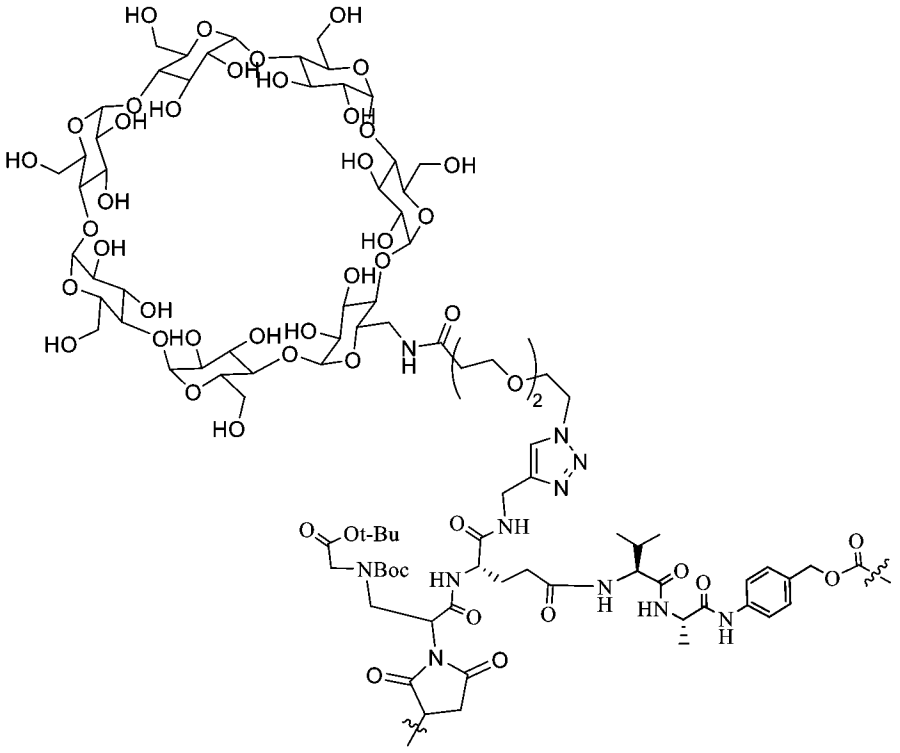
最優選地，L_{13}選自直接鍵、、、、，且L_{13}選自、、、時，羰基端與L_{14}相連接；

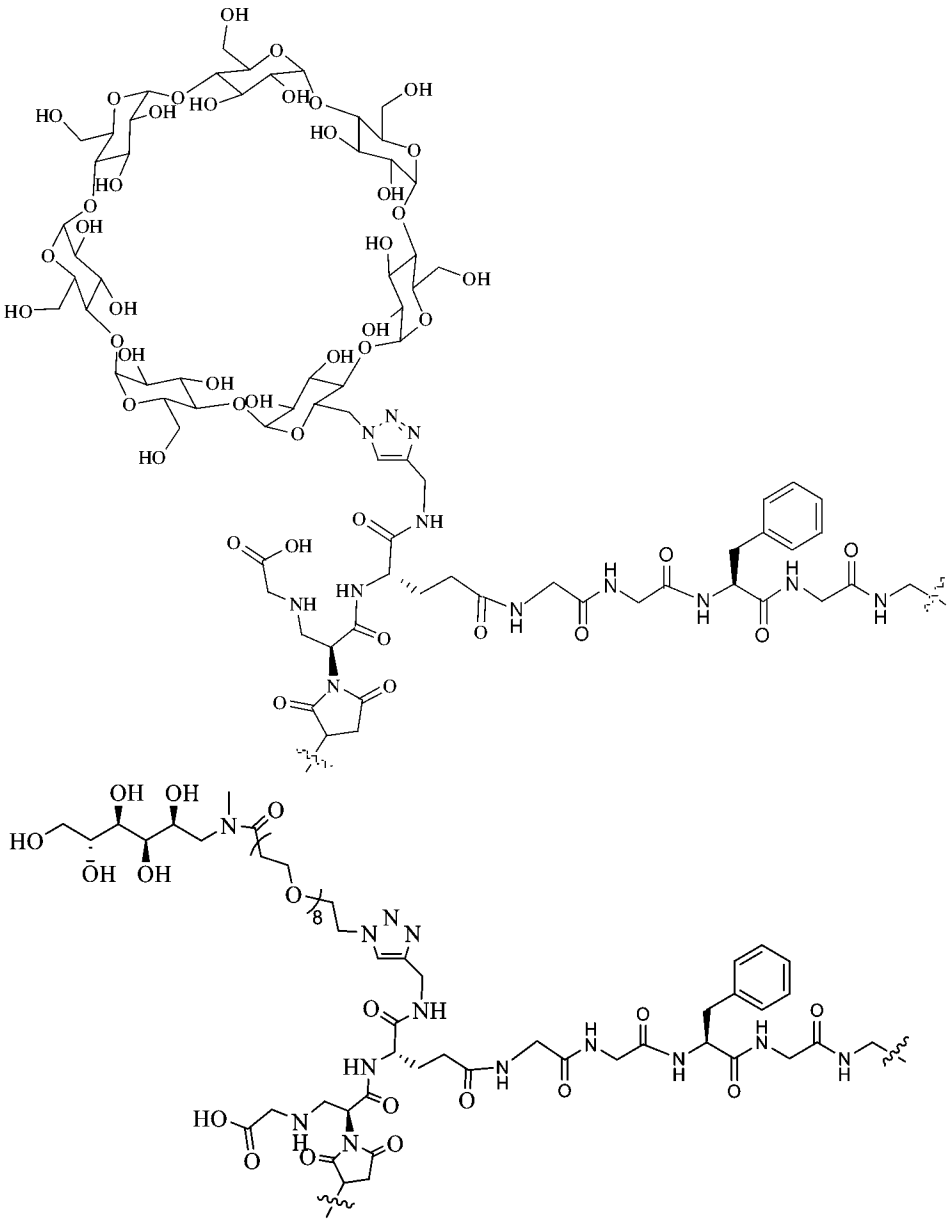
L_{14}選自、、，且胺基端與L_{13}或L_{12}相連接，羰基端或碳端與D_1相連接；

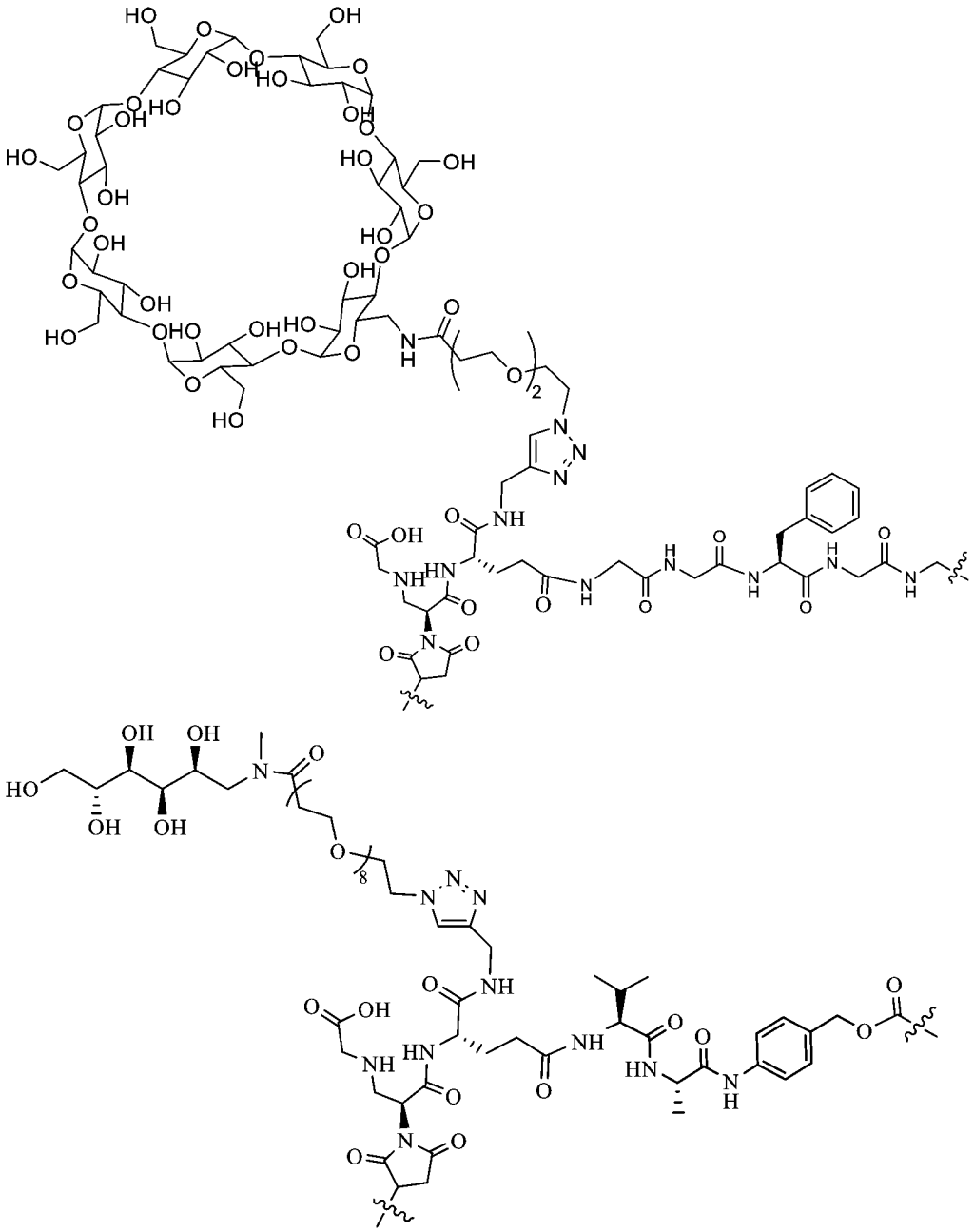
優選地，L_1選自：

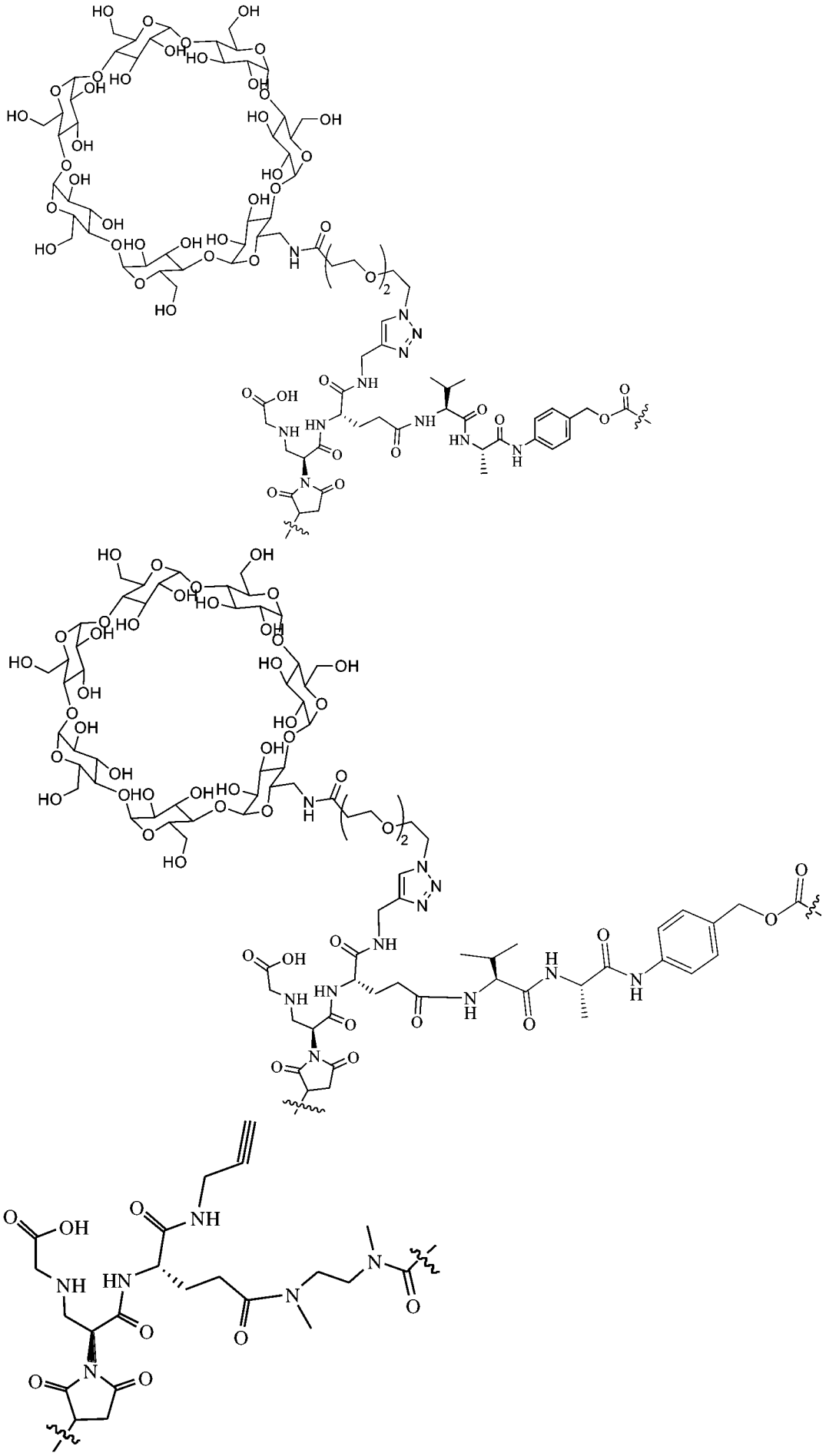
、

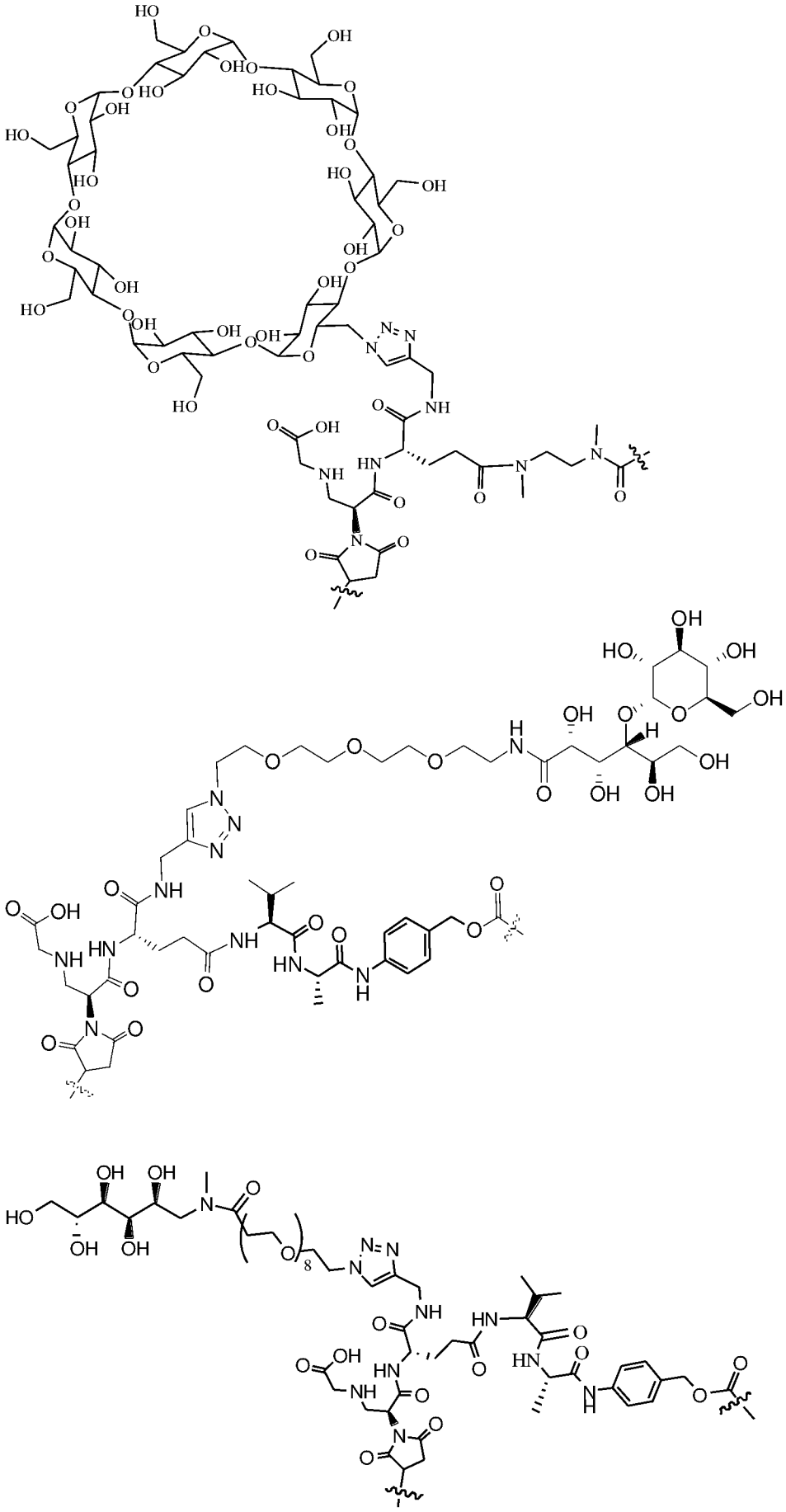
、

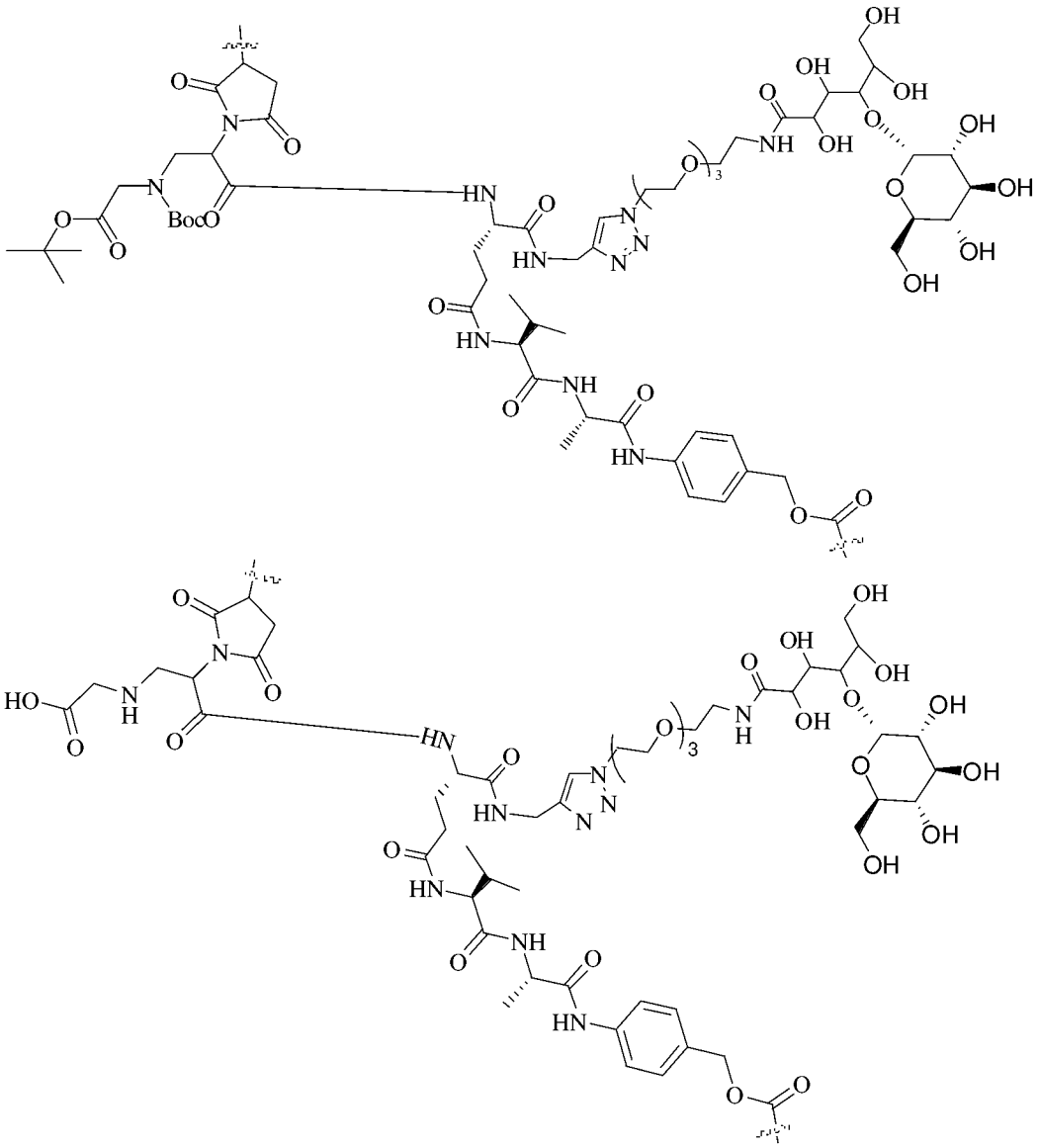
、

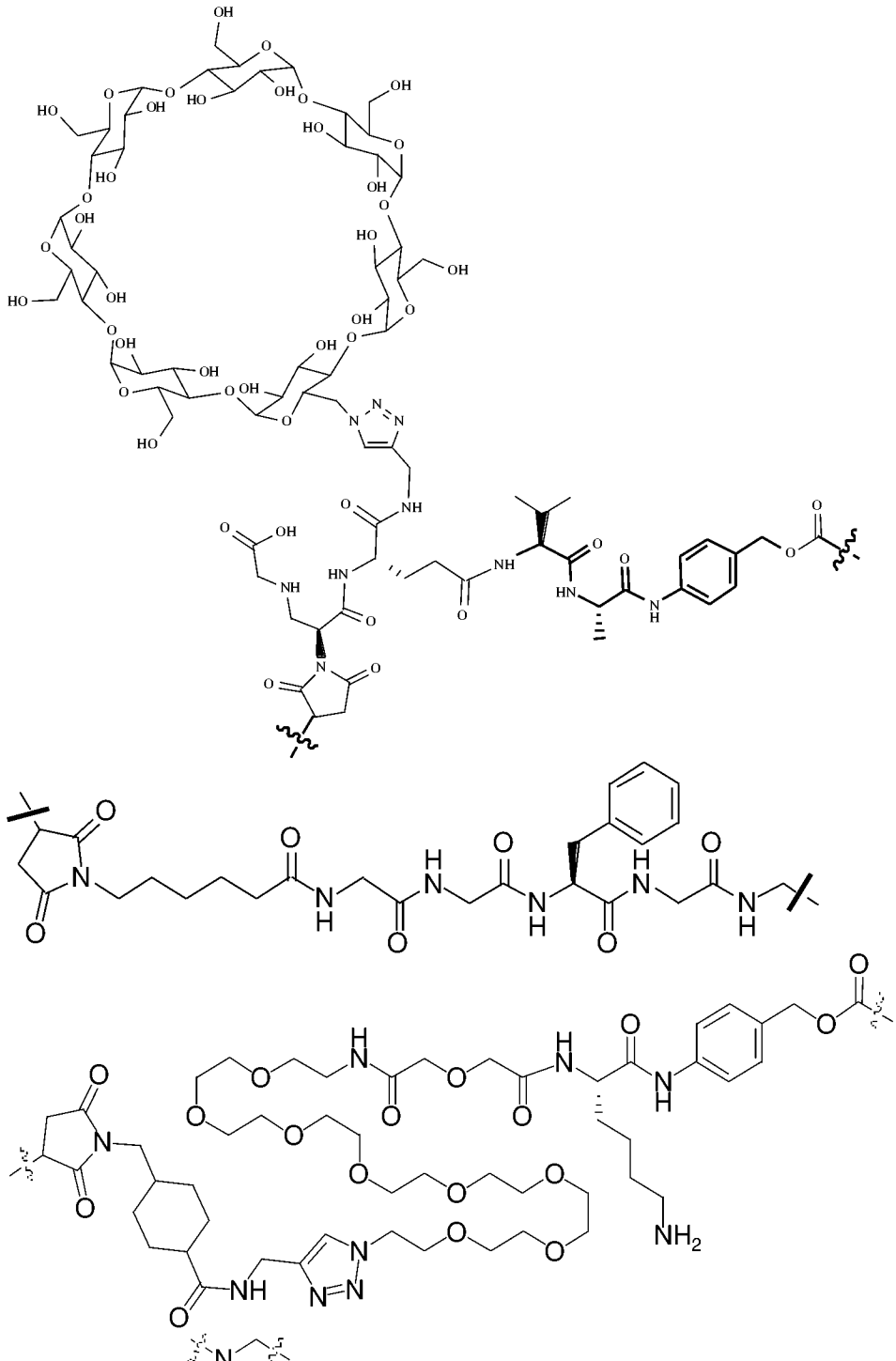






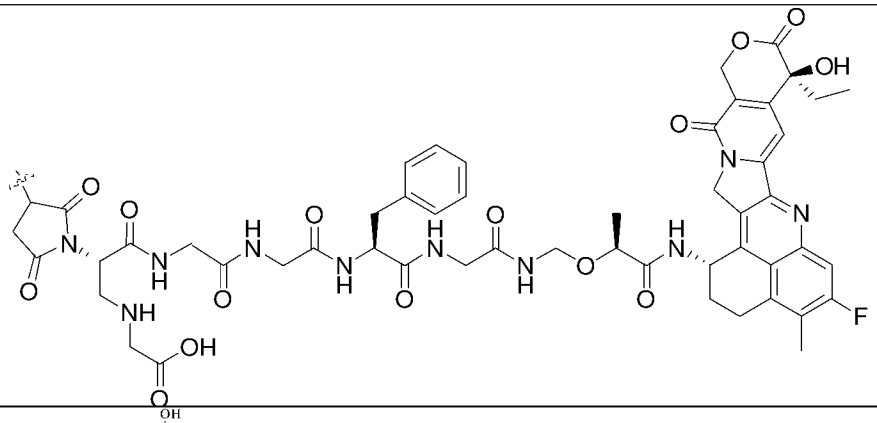
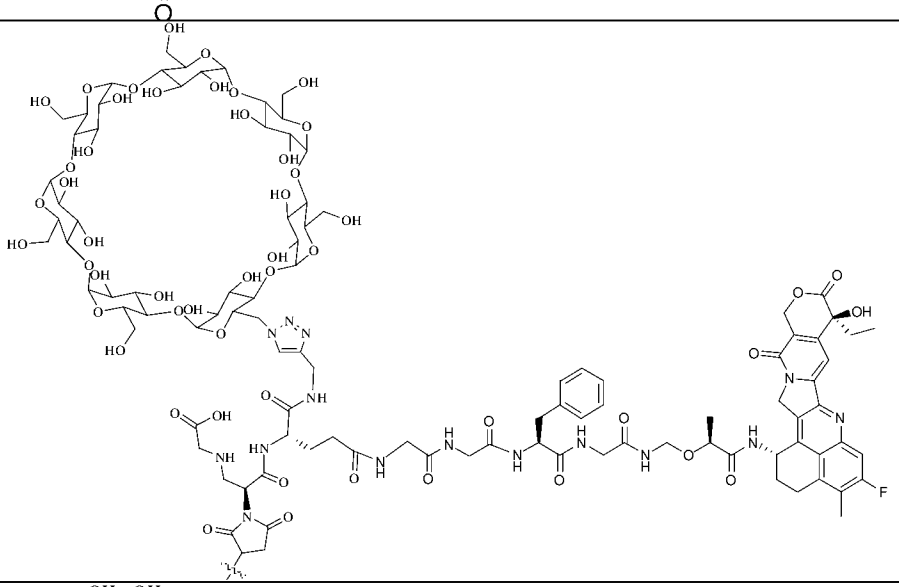
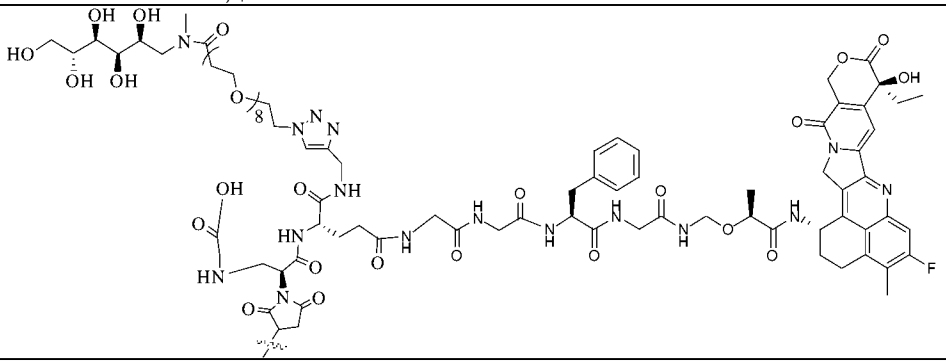
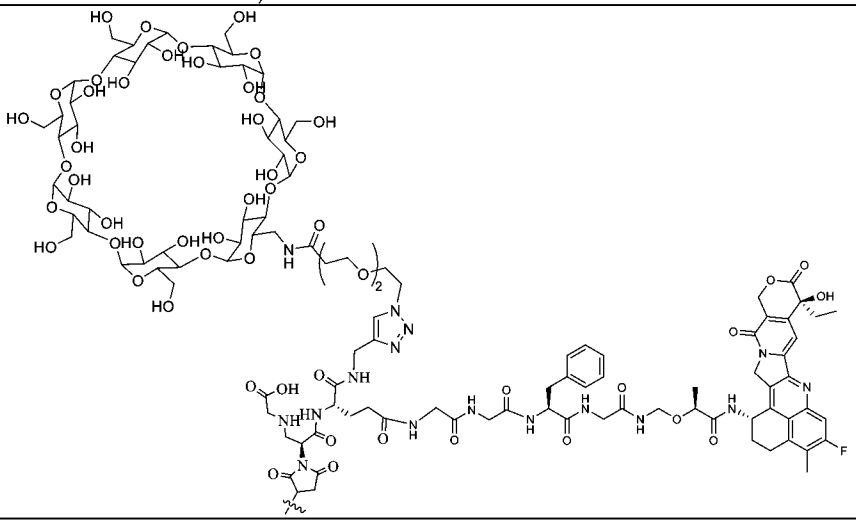


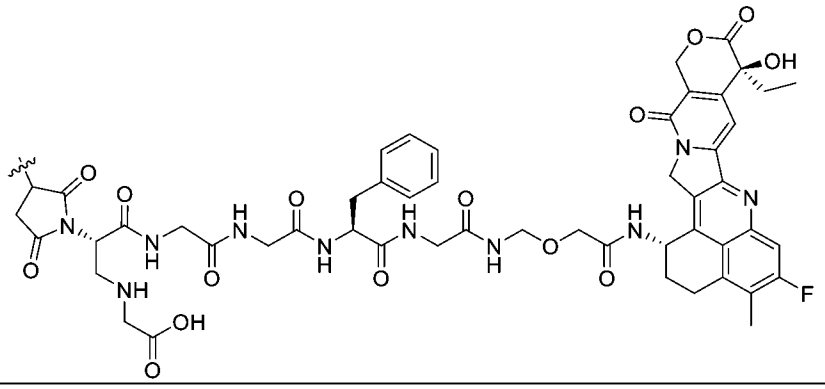
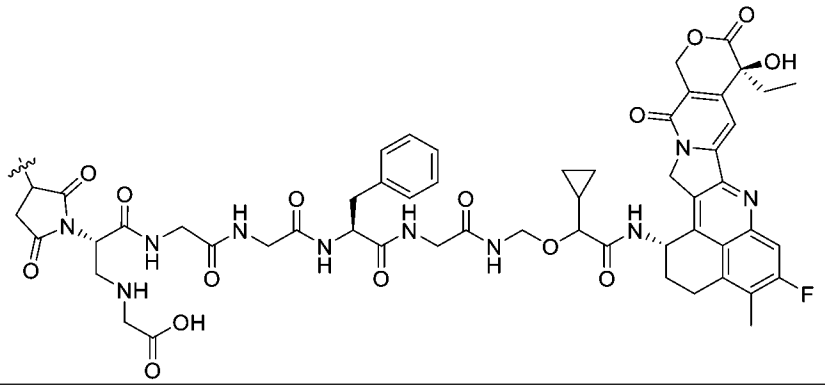
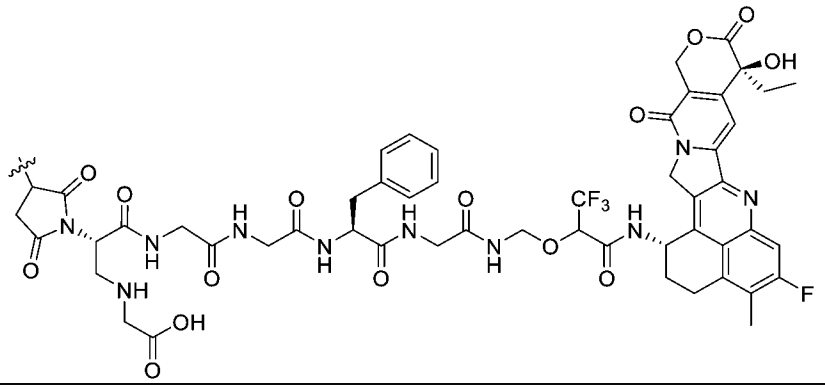
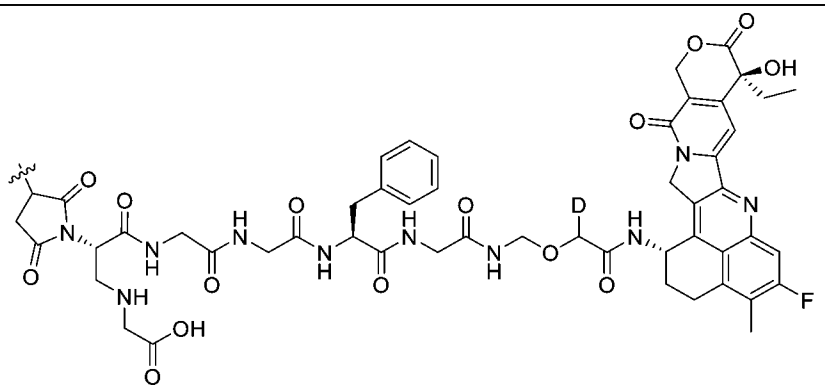
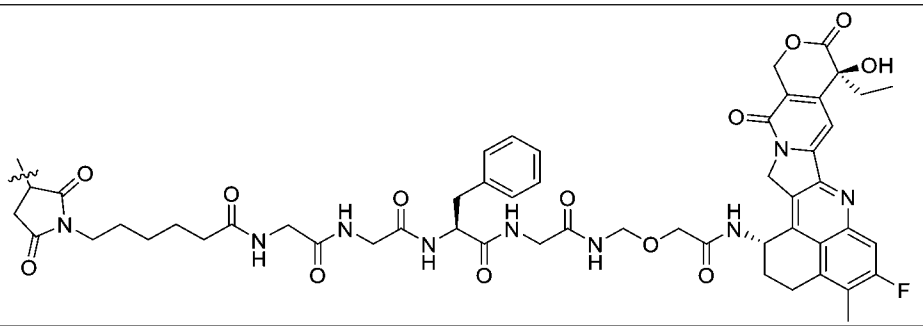


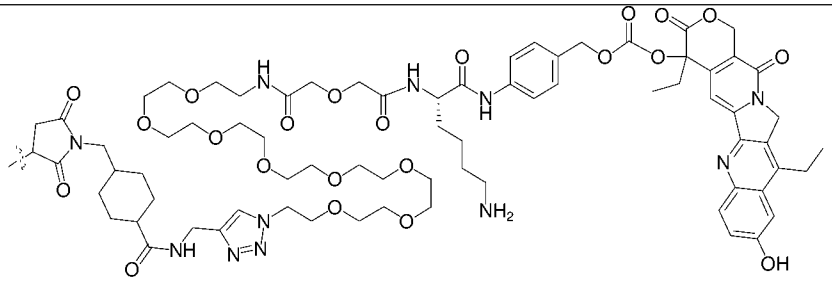
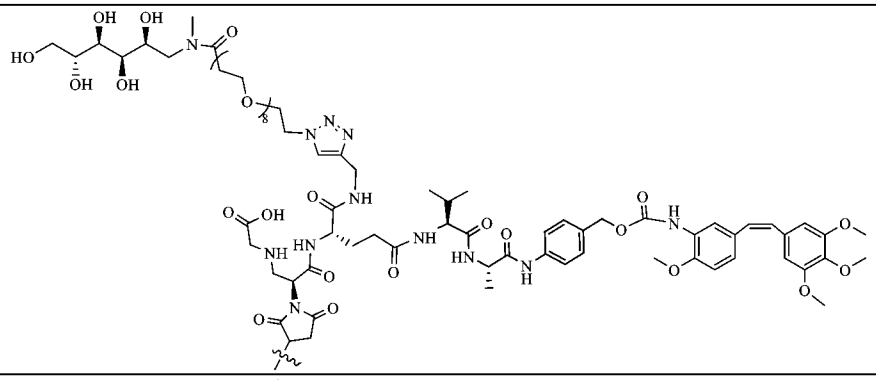
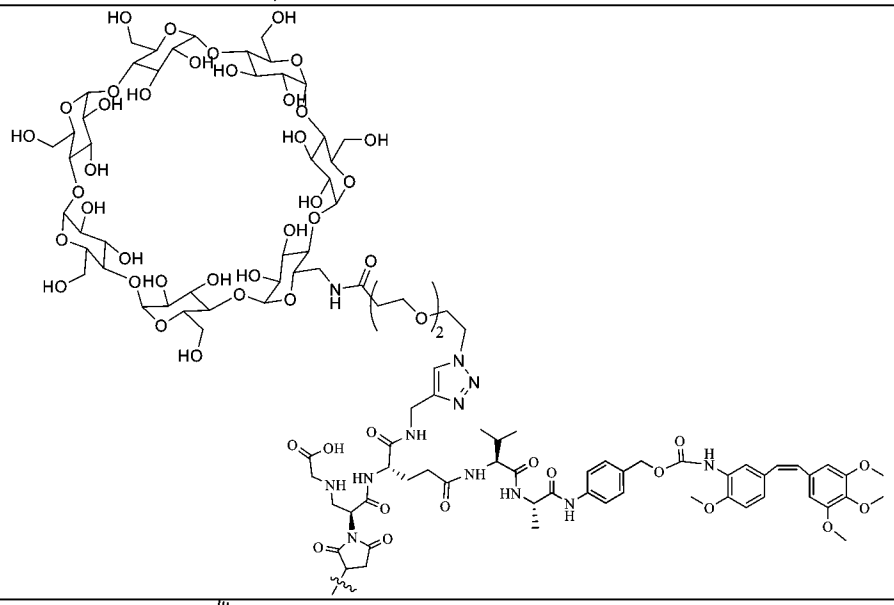
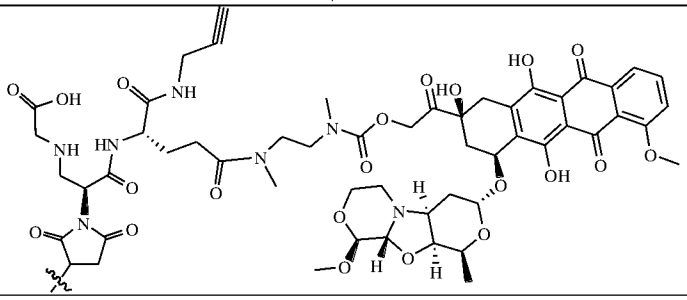


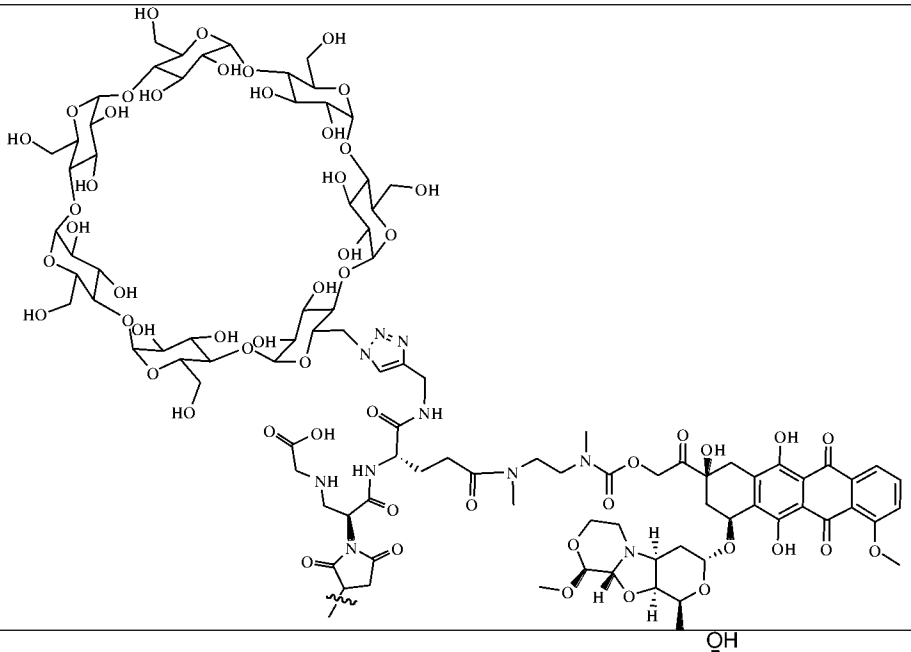
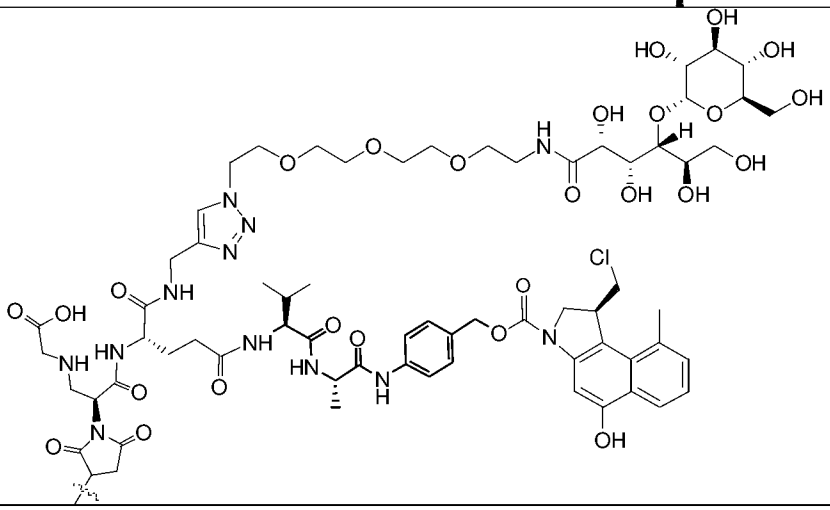
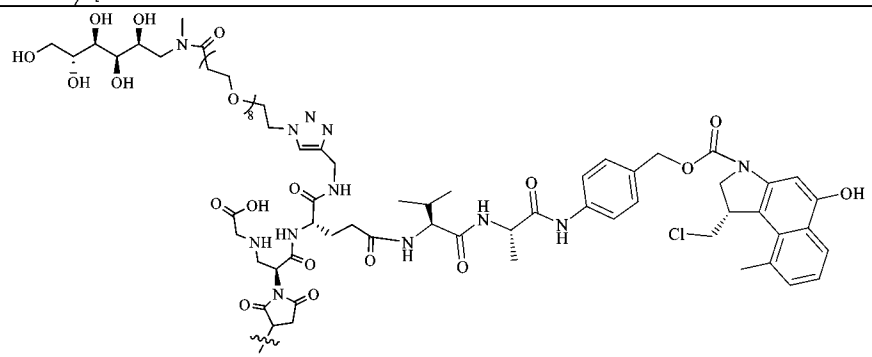
且羰基端或含 一端的碳端與D_1相連接。

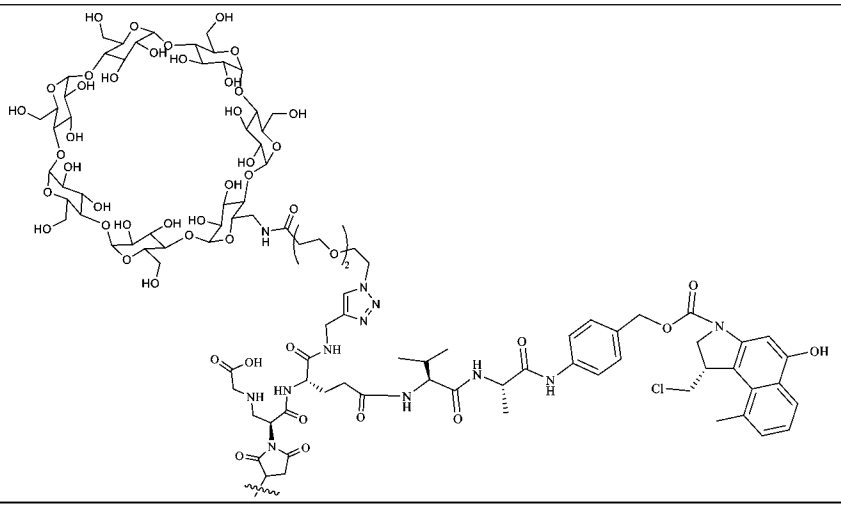
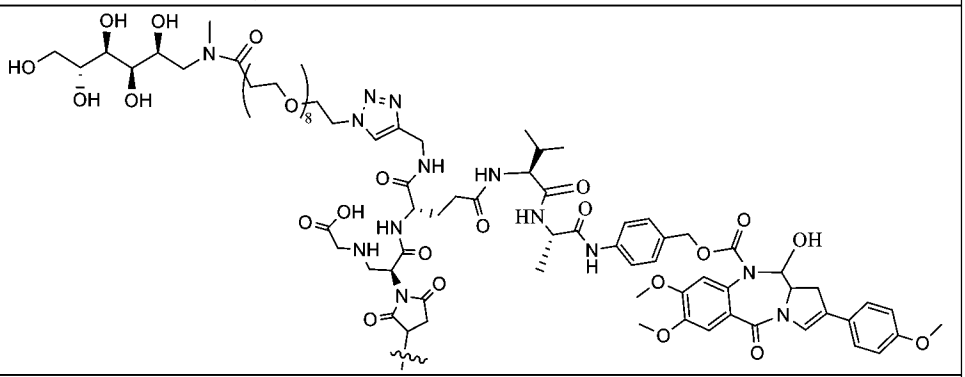
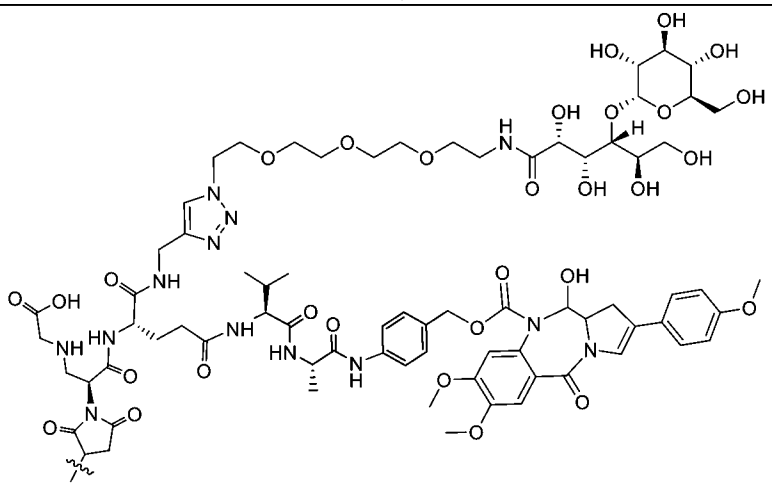
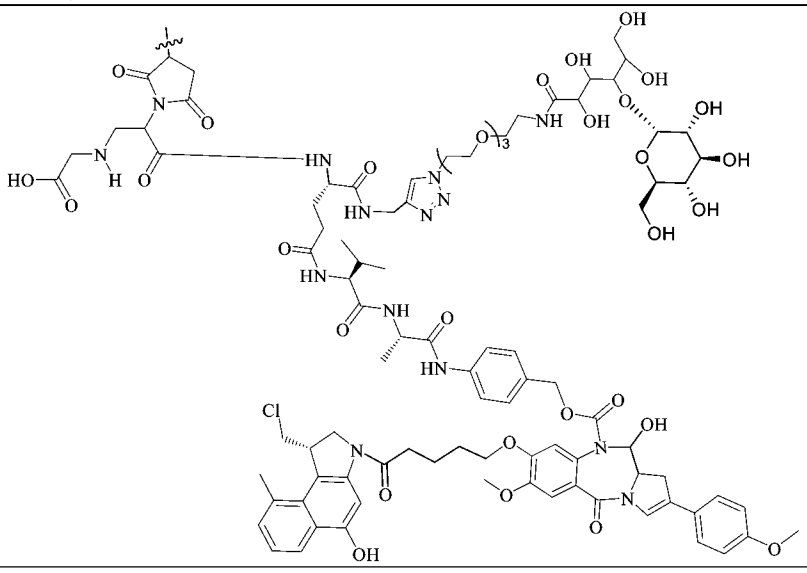
【請求項7】 根據請求項1-6任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_1-L_1-選自：

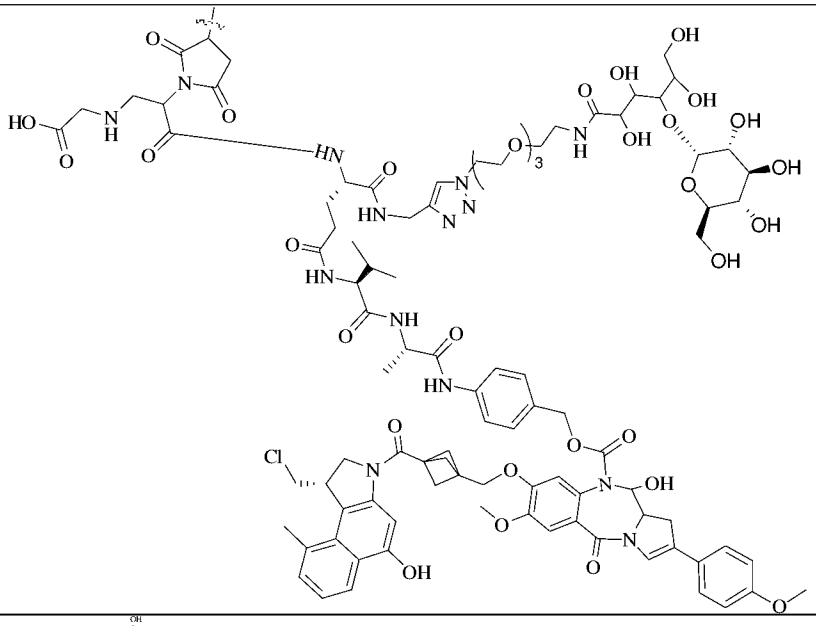
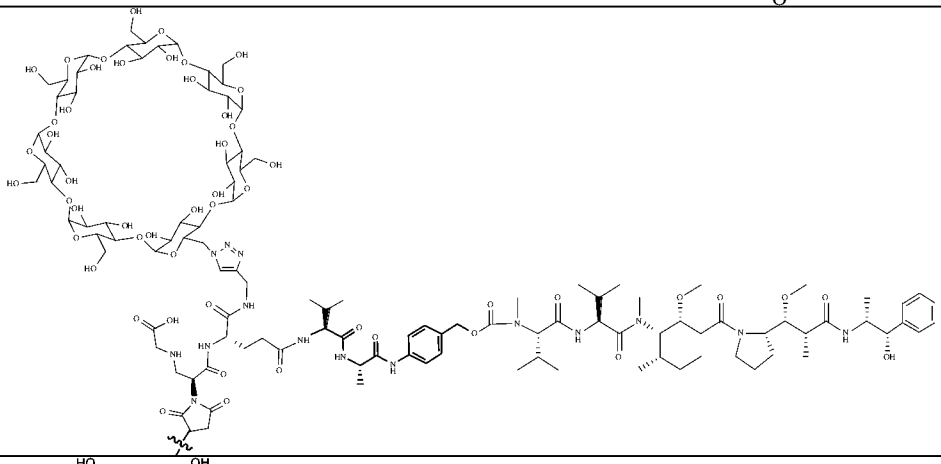
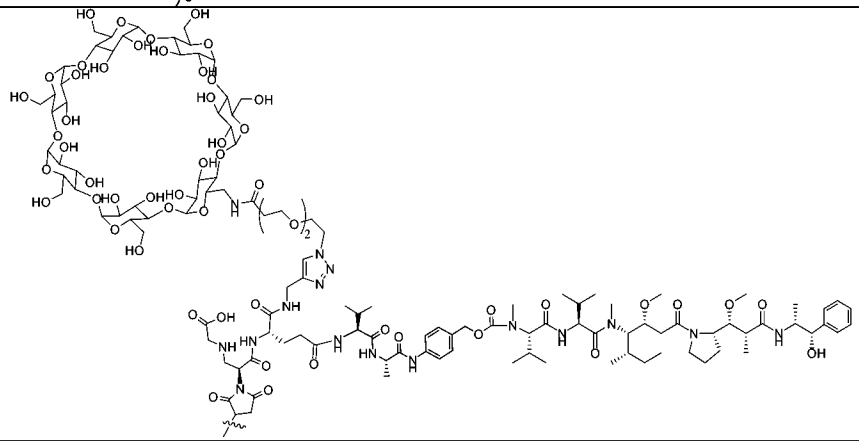
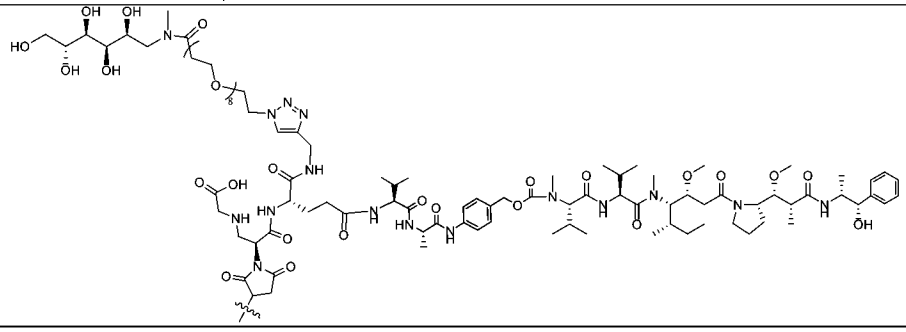
Ex01	
Ex02	
Ex03	
Ex04	

Ex05	
Ex06	
Ex07	
Ex08	
Ex09	

SN01	
PB01	
PB02	
PNU01	

PNU02	
CBI01	
CBI02	

CBI03	
PBD01	
PBD02	
PBD-CBI01	

PBD-CBI02	
M01	
M02	
M03	

。

【請求項8】 根據請求項1-7任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，m選自1-10的整數；

優選地，m選自2-8的整數；

更優選地，m選自2、4、8；

或者，n選自1-10的整數；

或者優選地，n選自2-8的整數；

或者更優選地，n選自2、4、8。

【請求項9】 根據請求項1-8任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，Ab為選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、全人源抗體、抗體片段、雙特異性抗體及多特異性抗體，優選地，Ab透過其半胱胺酸巯基(-SH)與連接單元形成連接鍵；

優選地，Ab為抗體，所述抗體為單株抗體，其選自：抗EGFRvIII抗體、抗DLL-3抗體、抗PSMA抗體、抗CD70抗體、抗MUC16抗體、抗ENPP3抗體、抗TDGF1抗體、抗ETBR抗體、抗MSLN抗體、抗TIM-1抗體、抗LRRC15抗體、抗LIV-1抗體、抗CanAg/AFP抗體、抗 cladin 18.2 抗體、抗 Mesothelin 抗體、抗 HER2(ErbB2）抗體、抗EGFR抗體、抗c-MET抗體、抗SLITRK6抗體、抗KIT/CD117抗體、抗STEAP1抗體、抗SLAMF7/CS1抗體、抗NaPi2B/SLC34A2抗體、抗 GPNMB 抗體、抗 HER3(ErbB3) 抗體、抗

MUC1/CD227抗體、抗AXL抗體、抗CD166抗體、抗B7-H3(CD276)抗體、抗PTK7/CCK4抗體、抗PRLR抗體、抗EFNA4抗體、抗5T4抗體、抗NOTCH3抗體、抗Nectin 4抗體、抗TROP-2抗體、抗CD142抗體、抗CA6抗體、抗GPR20抗體、抗CD174抗體、抗CD71抗體、抗EphA2抗體、抗LYPD3抗體、抗FGFR2抗體、抗FGFR3抗體、抗FRα抗體、抗CEACAMs抗體、抗GCC抗體、抗Integrin Av抗體、抗CAIX抗體、抗P-cadherin抗體、抗GD3抗體、抗Cadherin 6抗體、抗LAMP1抗體、抗FLT3抗體、抗BCMA抗體、抗CD79b抗體、抗CD19抗體、抗CD33抗體、抗CD56抗體、抗CD74抗體、抗CD22抗體、抗CD30抗體、抗CD37抗體、抗CD47抗體、抗CD138抗體、抗CD352抗體、抗CD25抗體或抗CD123抗體。

【請求項10】 根據請求項1-9任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，D_1-L_1-和D_2-L_2-均透過巰基偶聯至Ab上；

優選地，所述巰基的來源選自：所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基、定點突變所述標靶部分上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巰基；

優選地，D_1-L_1-和D_2-L_2-分別透過不同來源的巰基偶聯至Ab上；

優選地，D_1-L_1-和D_2-L_2-中，任意一個透過所述標靶部分原有的鏈間二硫鍵被還原後形成的半胱胺酸殘基上的巰基偶聯至Ab上，另一個透過定點突變所述標靶部分上的部分原有胺基酸成為半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、或向所述標靶部分定點插入半胱胺酸後所述半胱胺酸上的巰基、或向所述標靶部分定點插入含半胱胺酸的多肽後所述半胱胺酸上的巰基偶聯至Ab上。

【請求項11】 根據請求項1-10任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述配體藥物偶聯物選自：

Ab-R01(2)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(2)、

Ab-R01(4)-Ex01(4)、

Ab-R01(4)-Ex01(8)、

Ab-R01(8)-Ex01(4)、

Ab-R01(2)-Ex02(8)、

Ab-R01(8)-Ex02(2)、

Ab-R01(4)-Ex02(4)、

Ab-R01(2)-Ex03(8)、

Ab-R01(8)-Ex03(2)、

Ab-R01(4)-Ex03(4)、

Ab-R01(2)-Ex04(8)、

Ab-R01(8)-Ex04(2)、

Ab-R01(4)-Ex04(4)、

Ab-R01(2)-Ex05(8)、

Ab-R01(8)-Ex05(2)、

Ab-R01(4)-Ex05(4)、

Ab-R01(2)-Ex06(8)、

Ab-R01(8)-Ex06(2)、

Ab-R01(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(8)-Ex01(4)、

Ab-R01-1(4)-Ex01(8)、

Ab-R01-1(2)-Ex02(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex02(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex02(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex03(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex03(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex03(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex04(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex04(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex04(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex05(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex05(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex05(4)、

Ab-R01-1(2)-Ex06(8)、

Ab-R01-1(8)-Ex06(2)、

Ab-R01-1(4)-Ex06(4)、

Ab-R01-1(2)-PB01(8)、

Ab-R01-1(2)-PB02(8)、

Ab-R01-1(8)-PNU01(2)、

Ab-R01-1(8)-PNU02(2)、

Ab-R01-1(2)- CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI02(8)、

Ab-R01-1(2)- CBI03(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD02(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI01(8)、

Ab-R01-1(2)-PBD-CBI02(8)、

Ab-R01-1(8)-M01(2)、

Ab-R01-1(8)-M02(2)、

Ab-R01-1(8)-M03(2)、

Ab-AT01(2)-Ex01(8)、

Ab-AT02(2)-Ex01(8)、

Ab-AT03(2)-Ex01(8)、

Ab-AT04(2)-Ex01(8)、

Ab-TA01(2)-Ex01(8)、

Ab-VE01(2)-Ex01(8)、

Ab-E01(2)-Ex01(8)、

Ab-RU01(2)-Ex01(8)、

Ab-PA01(2)-Ex01(8)、

Ab-CEP01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM01(2)-Ex01(8)、

Ab-TM02(2)-Ex01(8)、

Ab-WE01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH01(2)-Ex01(8)、

Ab-CH02(2)-Ex01(8)、

Ab-CH03(2)-Ex01(8)、

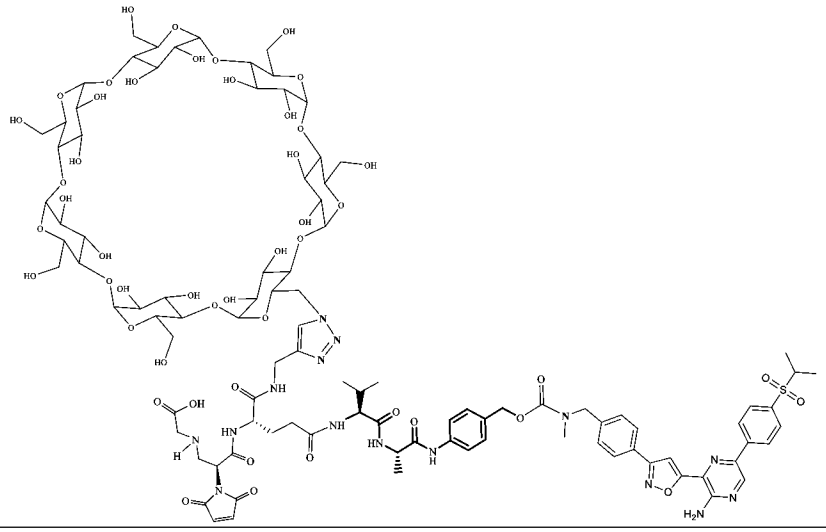
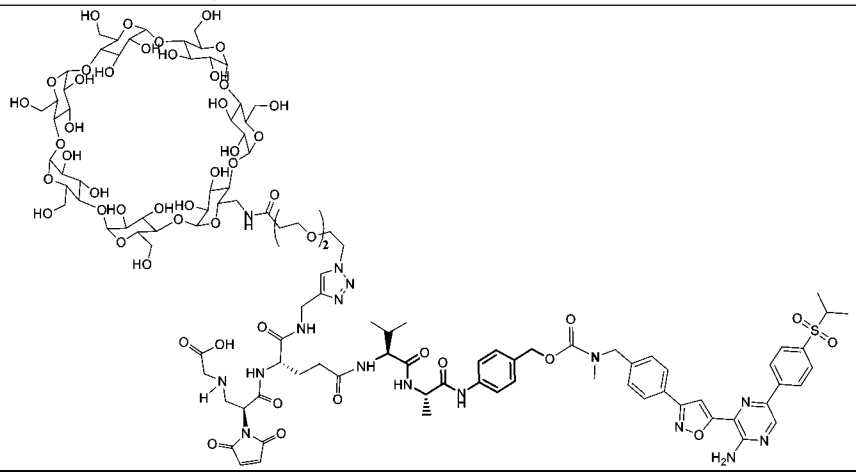
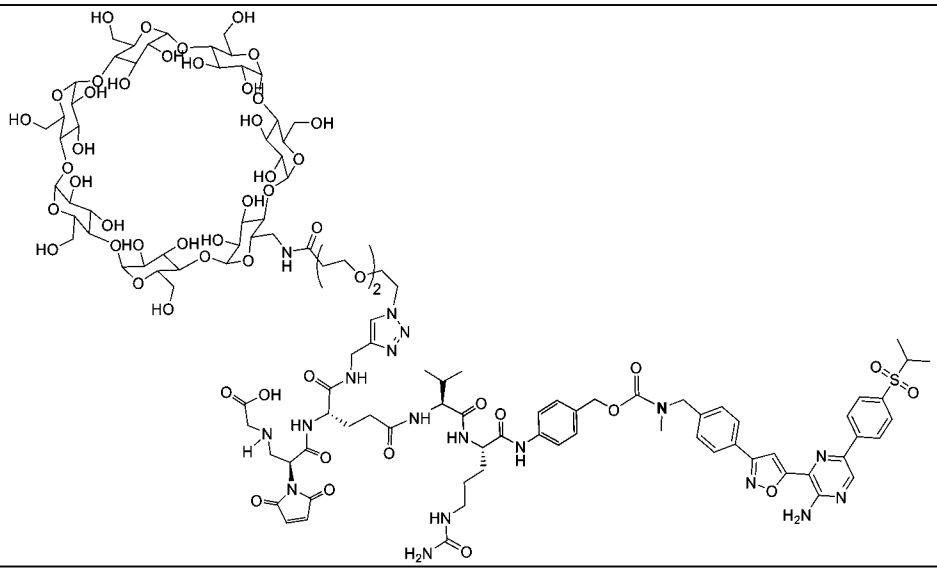
Ab-CH04(2)-Ex01(8)、

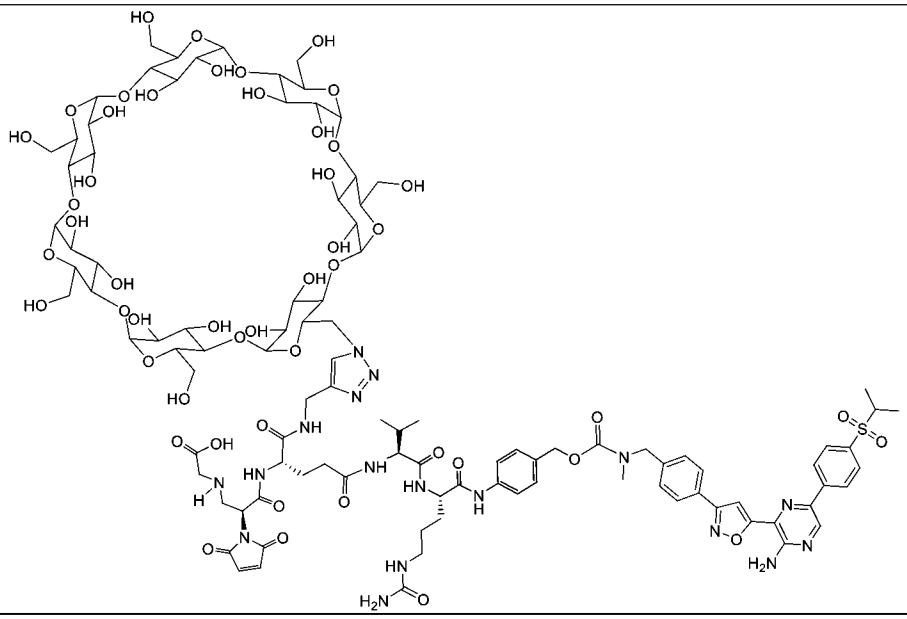
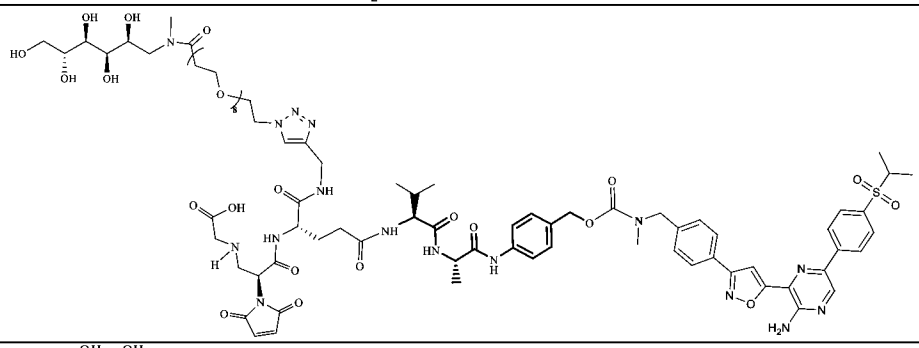
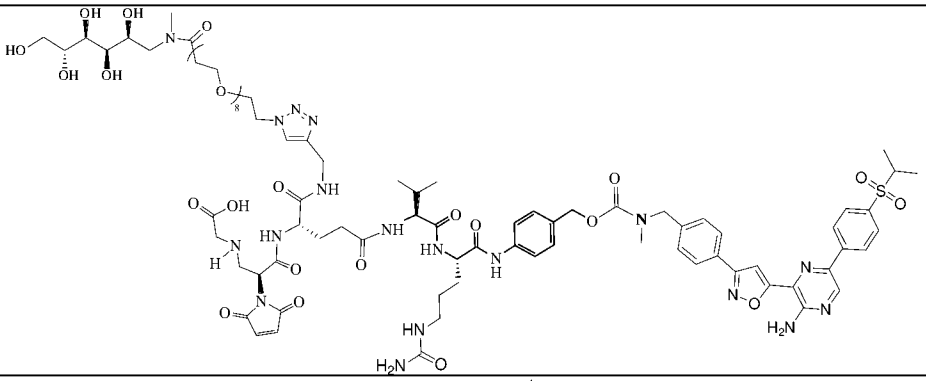
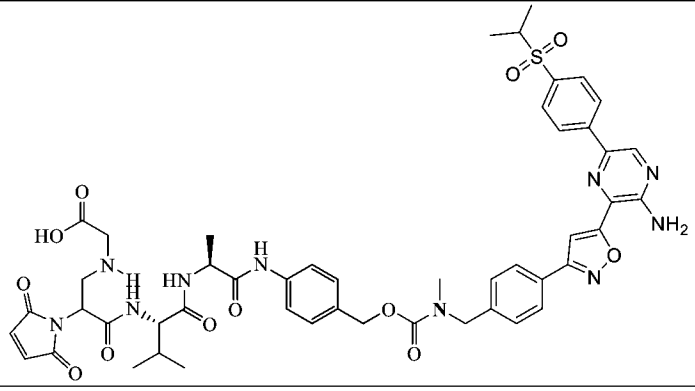
Ab-DP01(2)-Ex01(8)、

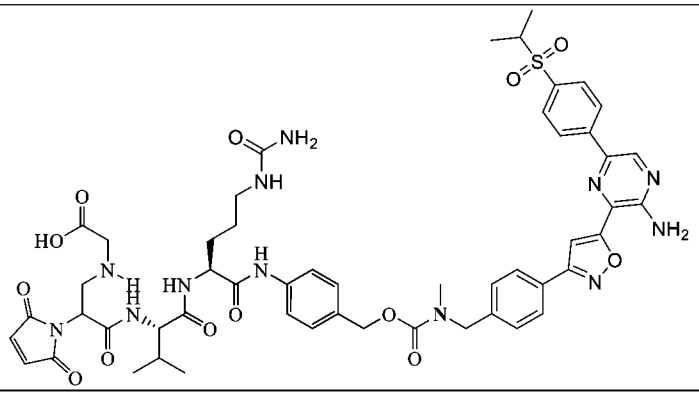
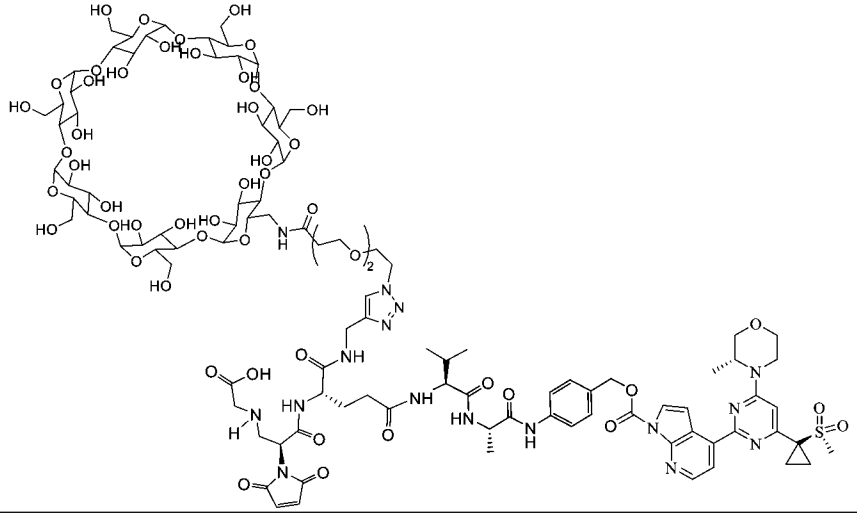
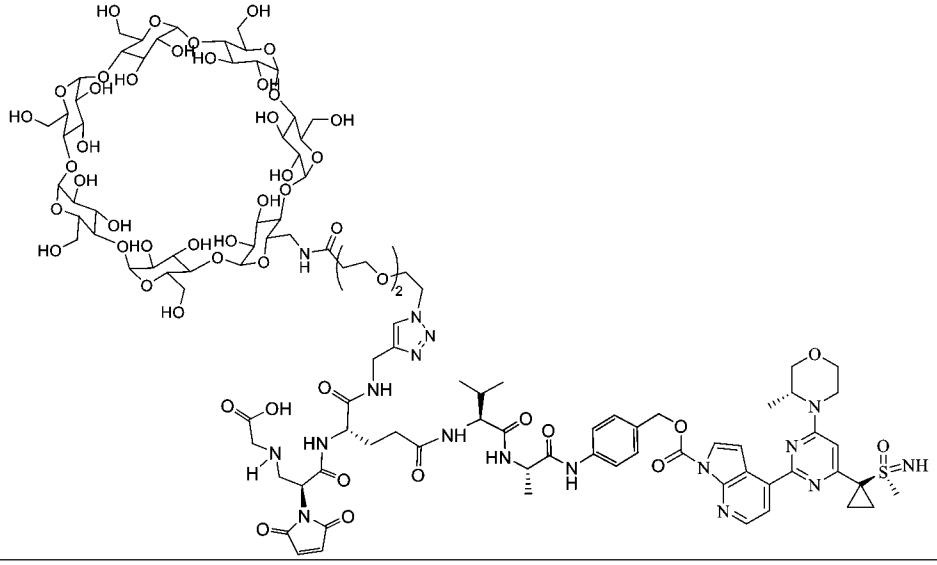
Ab-DP02(2)-Ex01(8)、

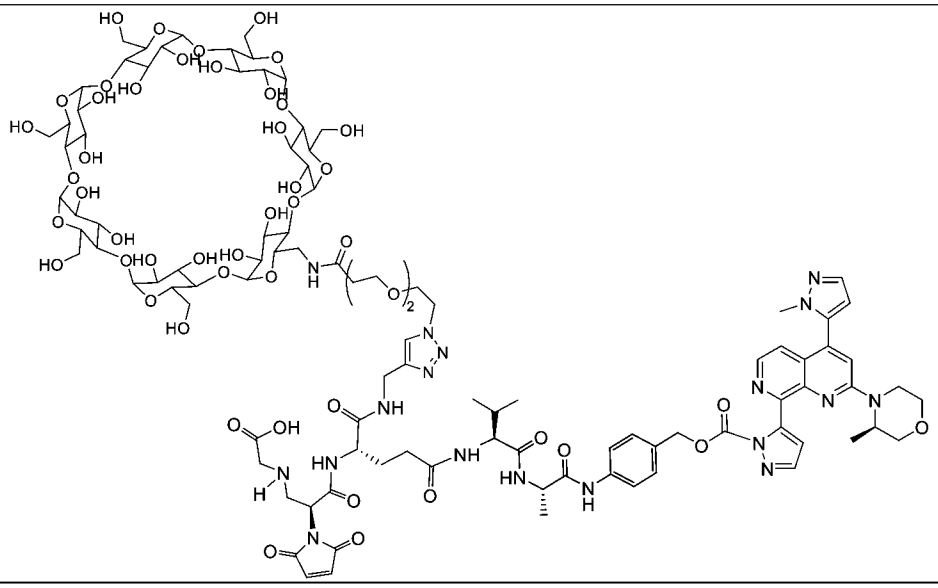
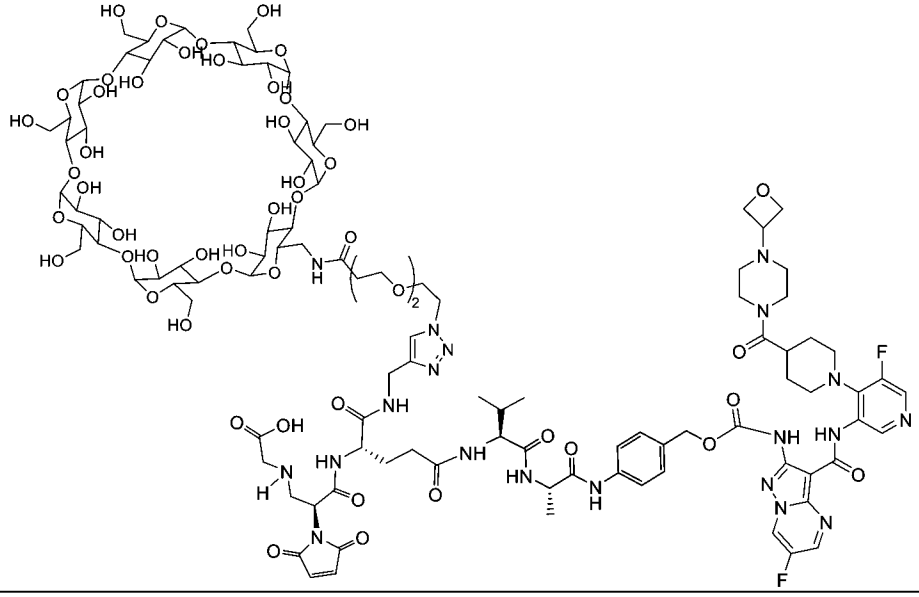
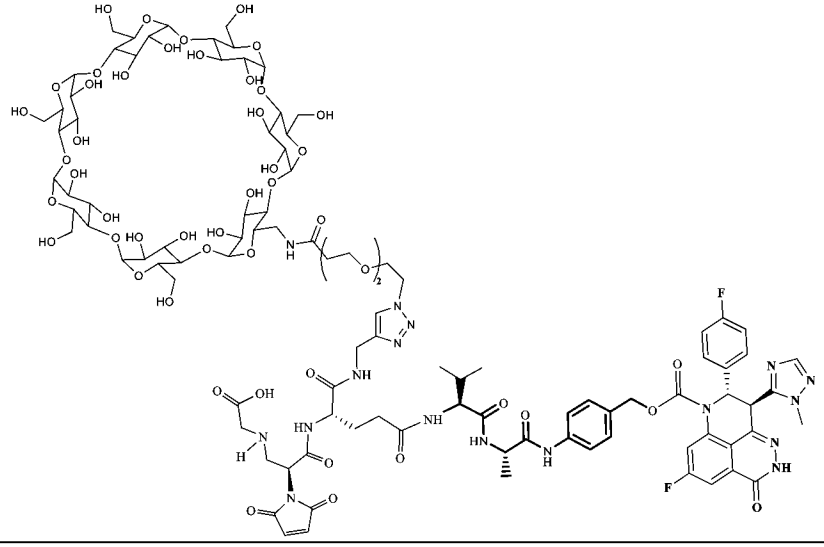
Ab-DP03(2)-Ex01(8)。

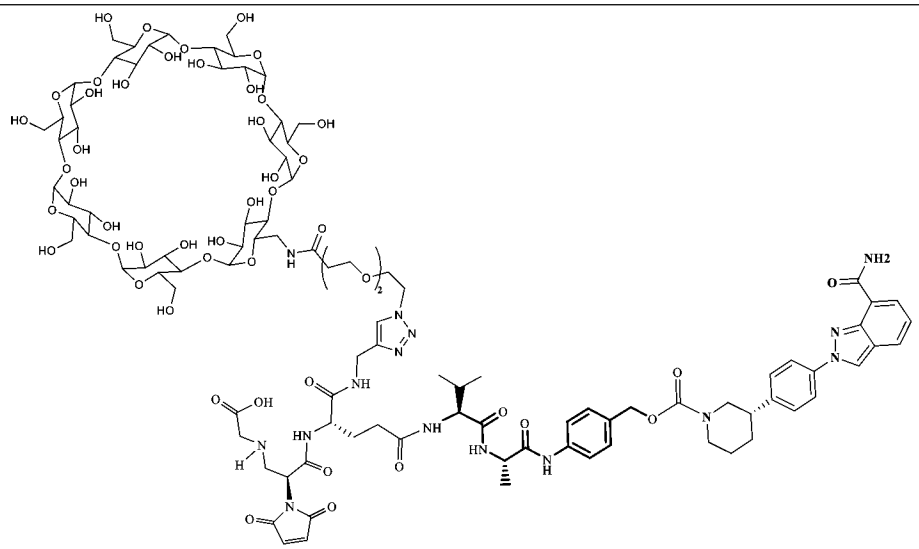
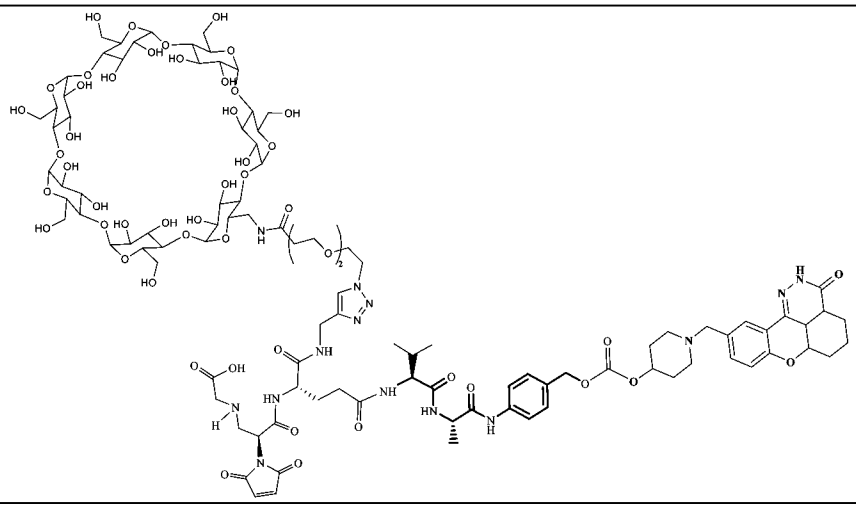
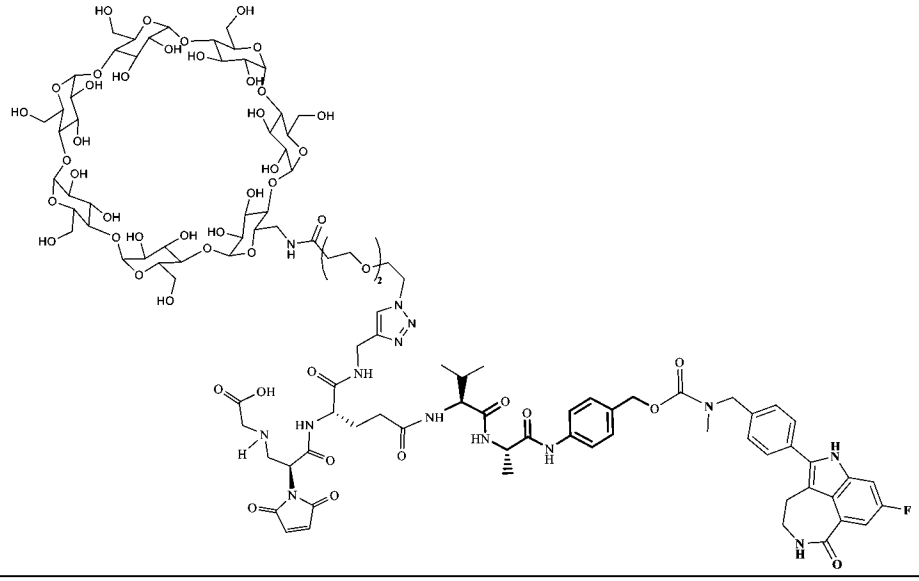
【請求項12】 一種藥物-連接單元偶聯物，或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，其中，所述藥物-連接單元偶聯物選自以下：

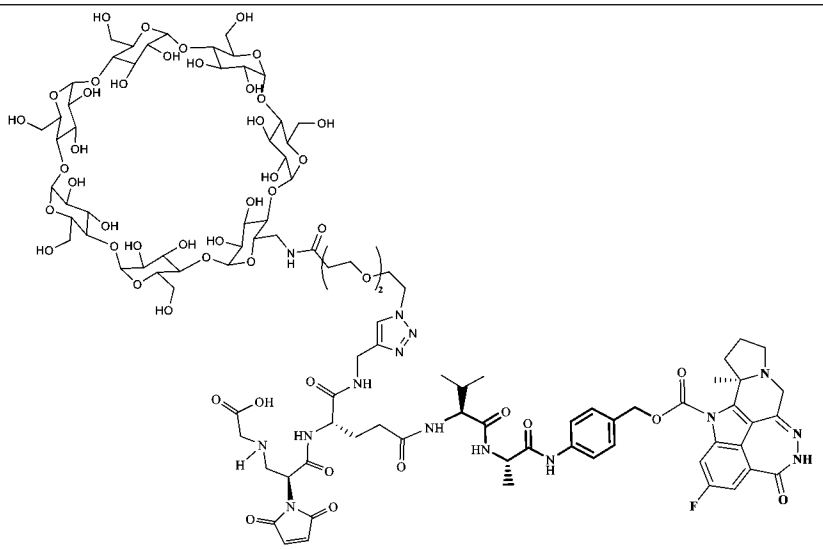
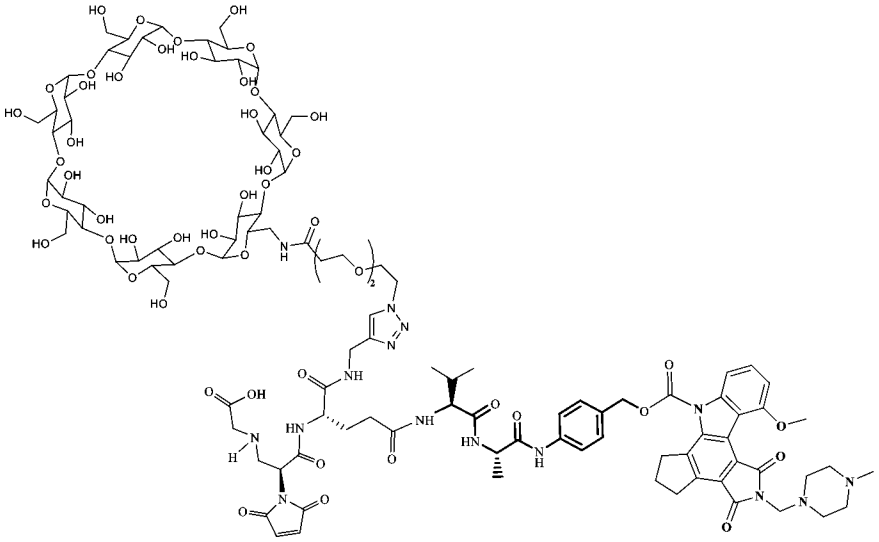
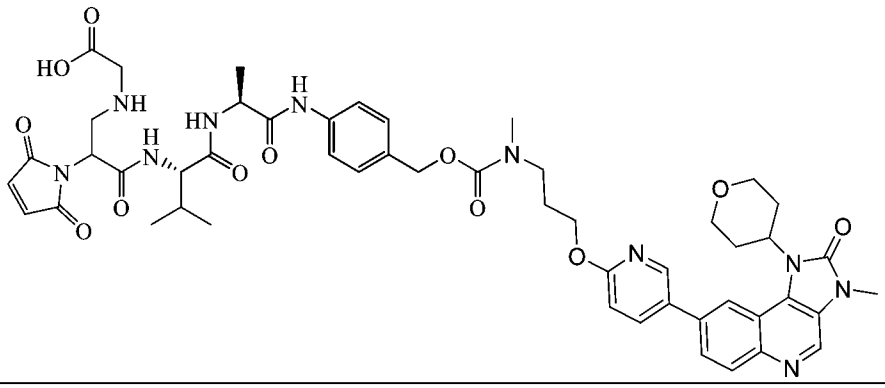
R01’	
R01-1’	
R01-2’	

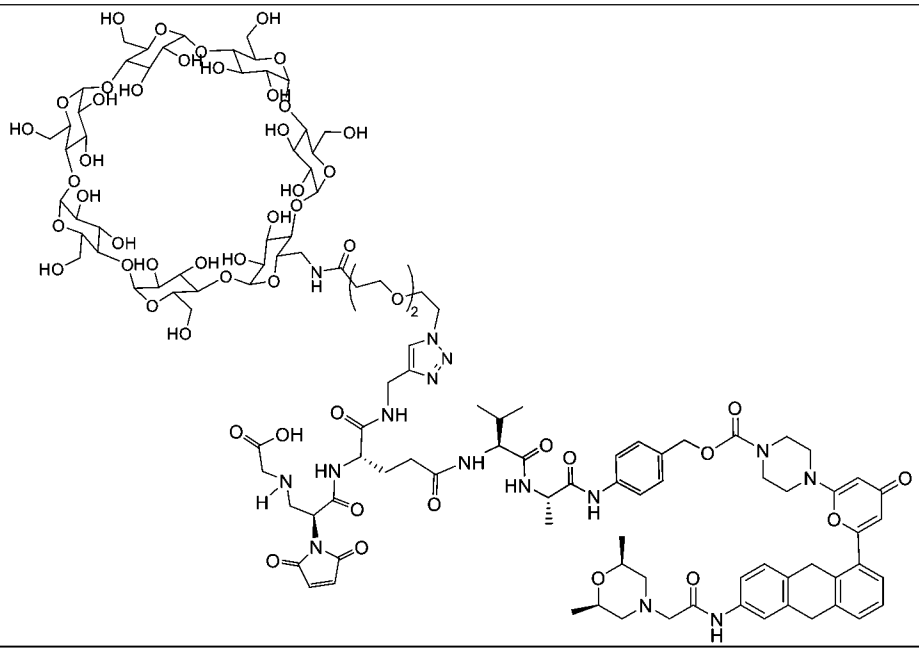
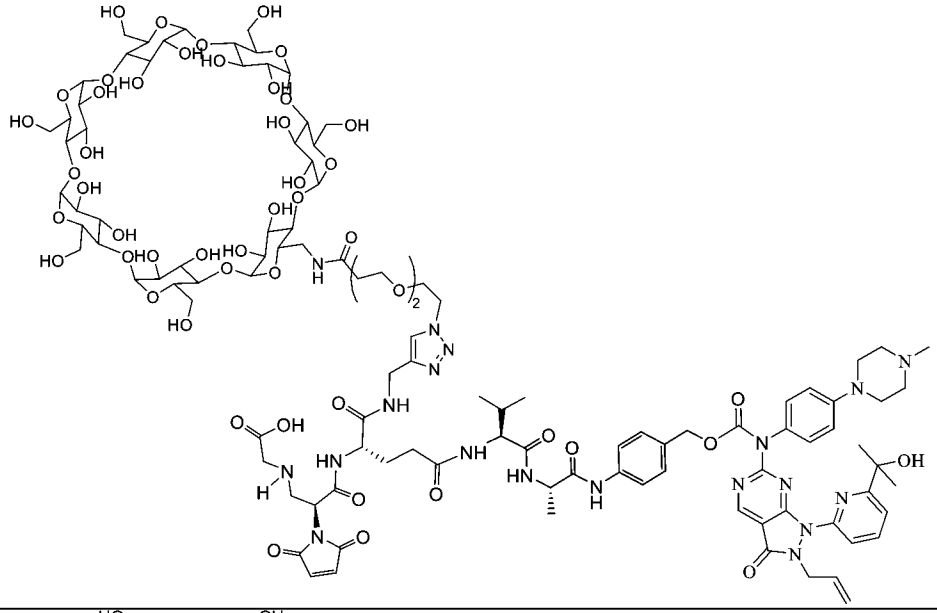
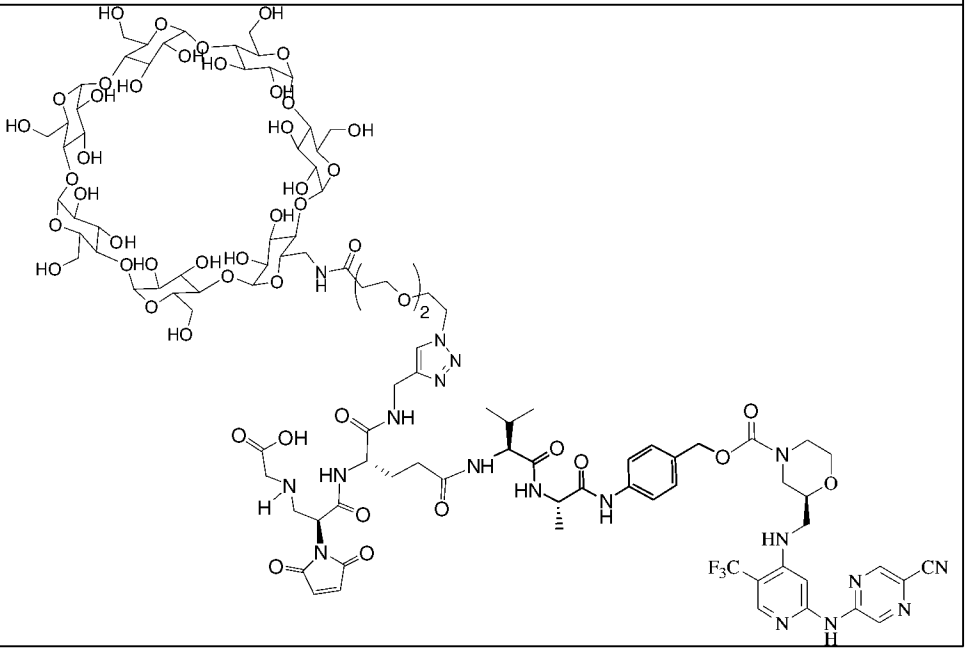
R01-4’	
R02’	
R02-1’	
R03’	

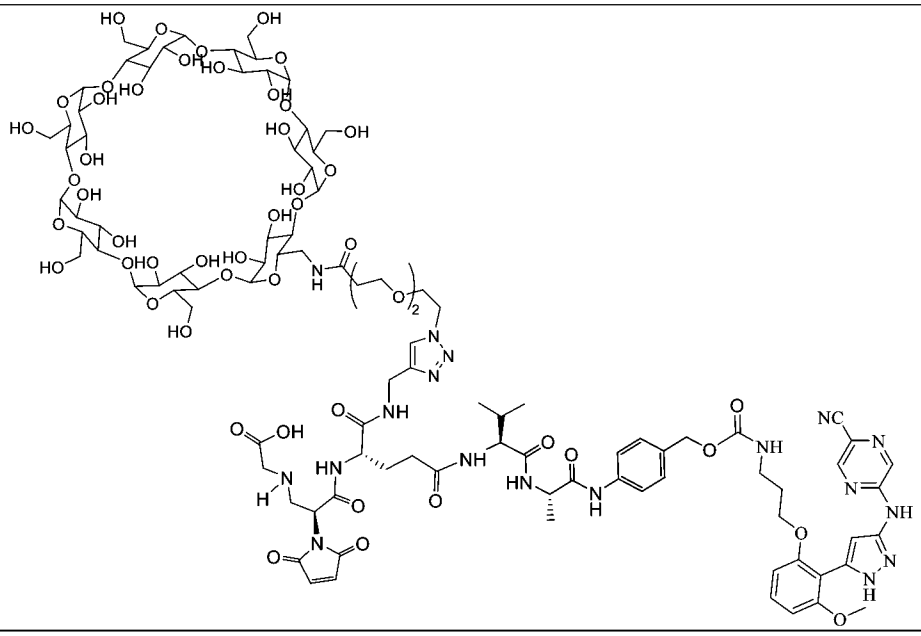
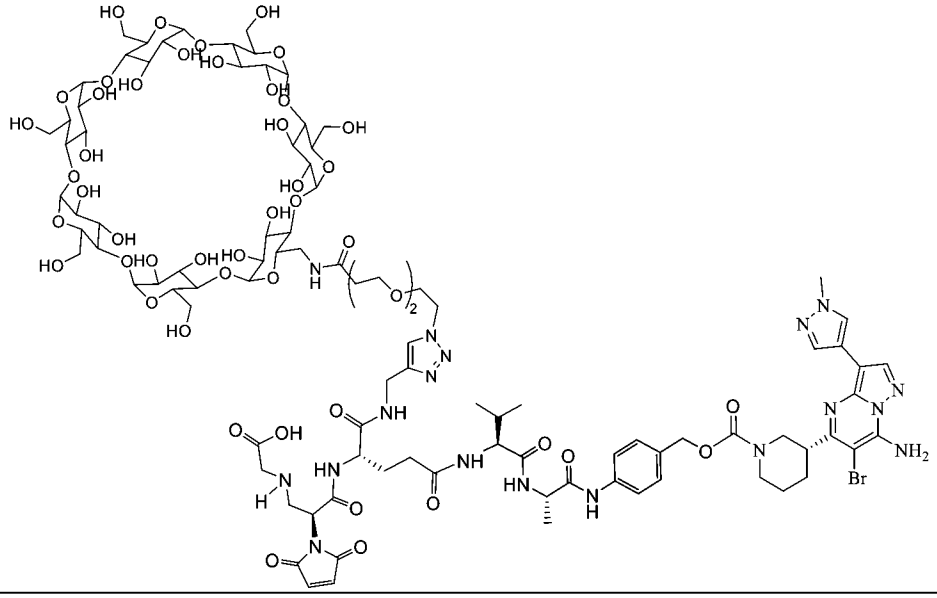
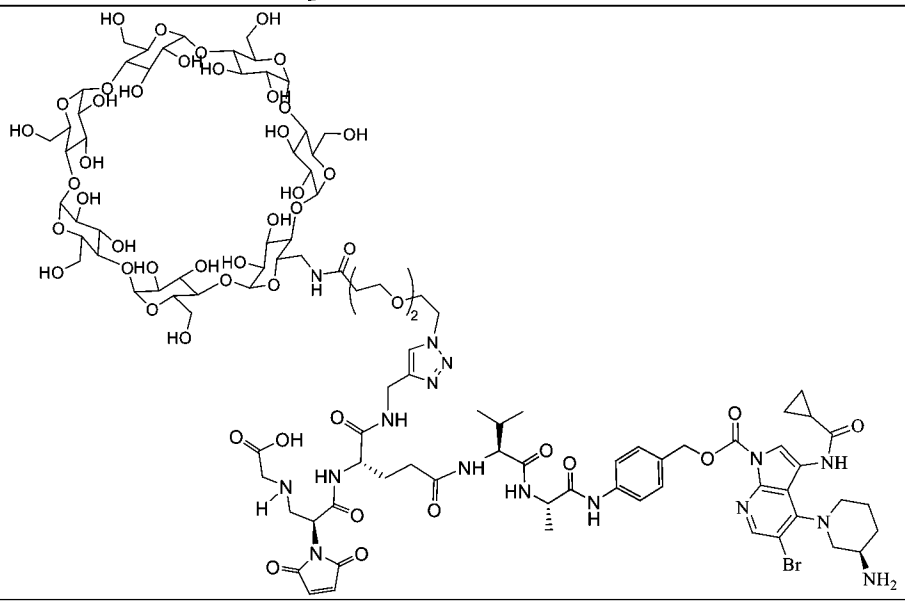
R03-1’	
AT01’	
AT02’	

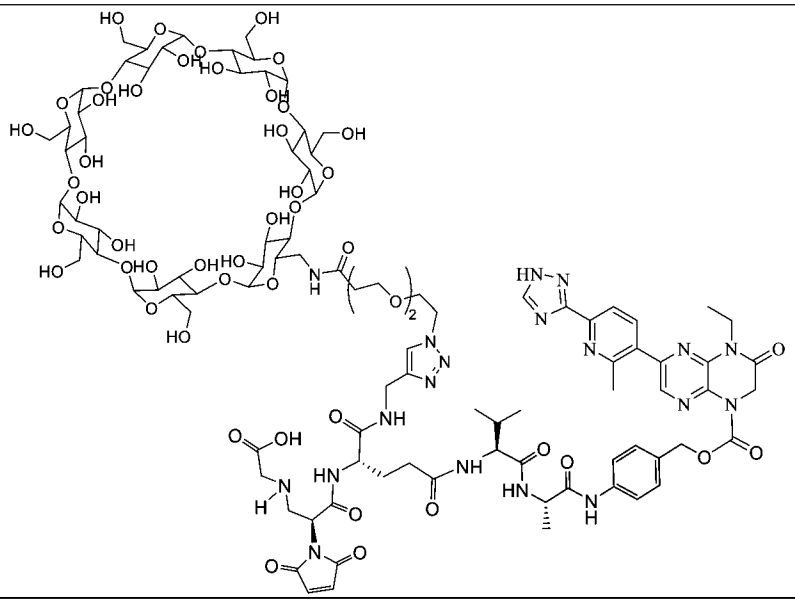
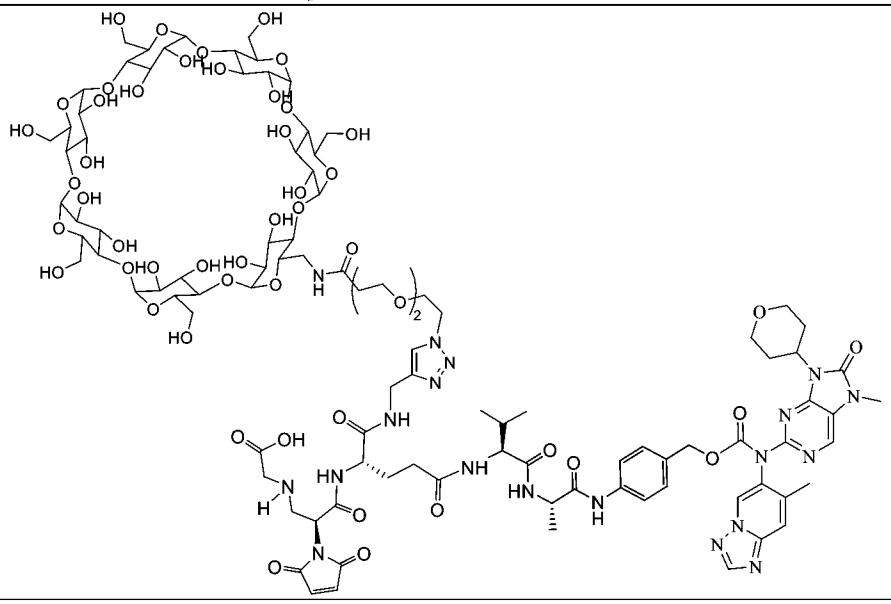
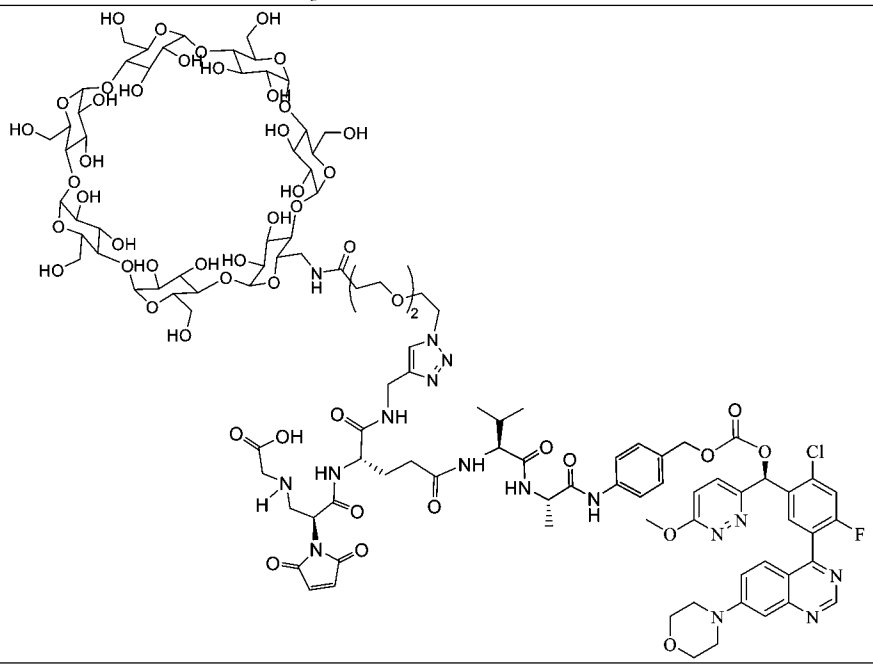
AT03’	
AT04’	
TA01’	

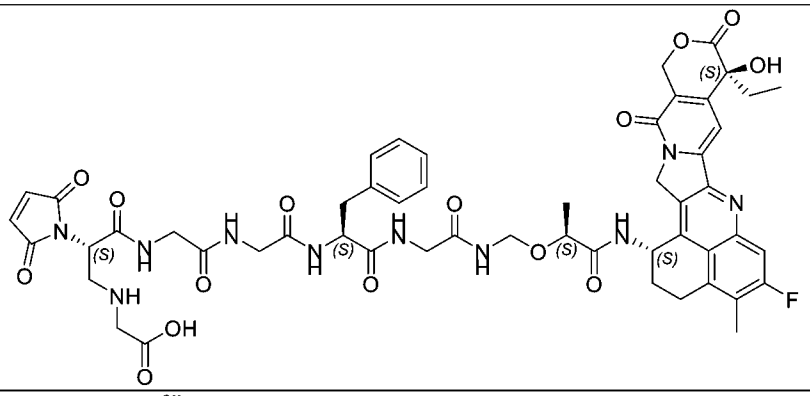
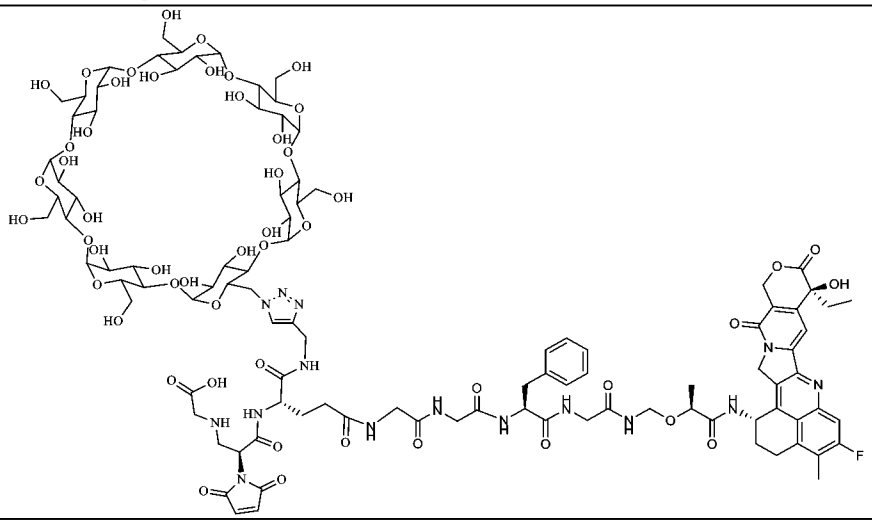
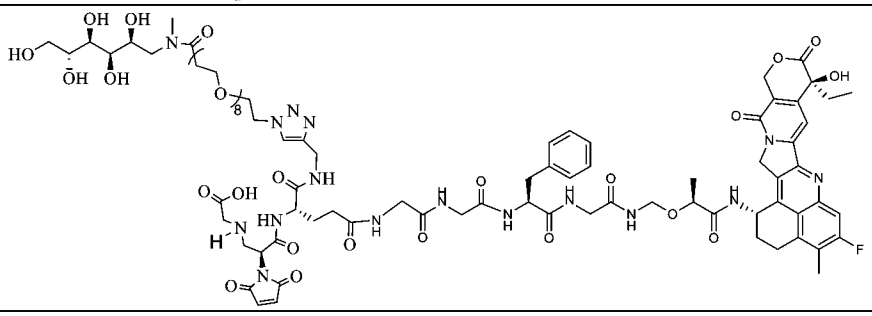
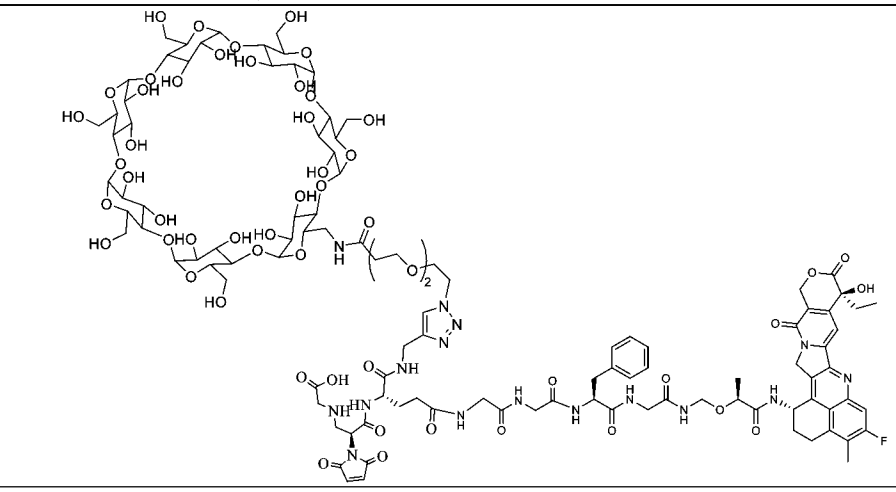
VE01’	
E01’	
RU01’	

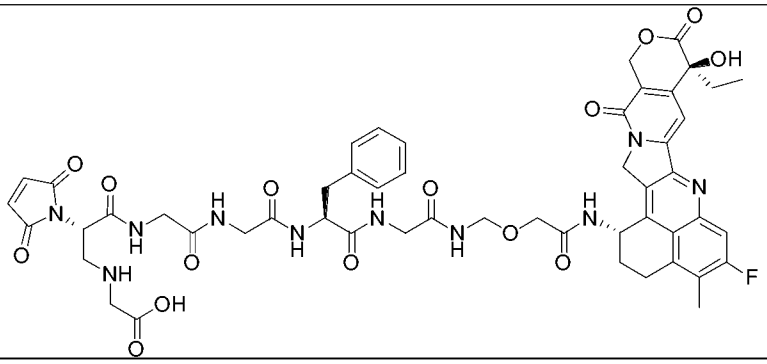
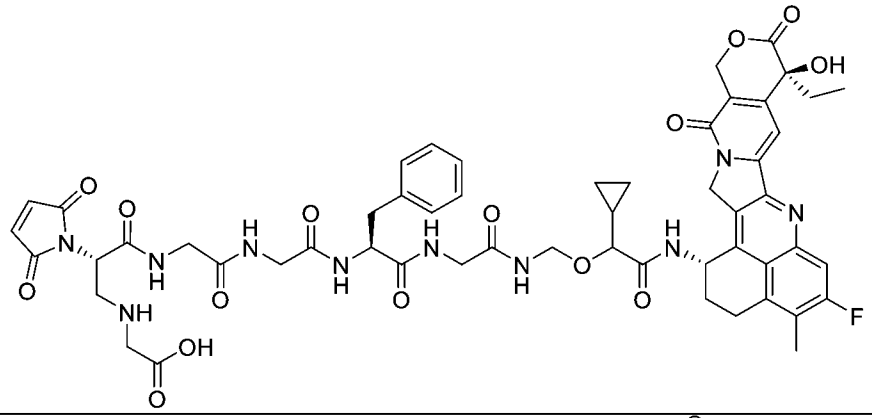
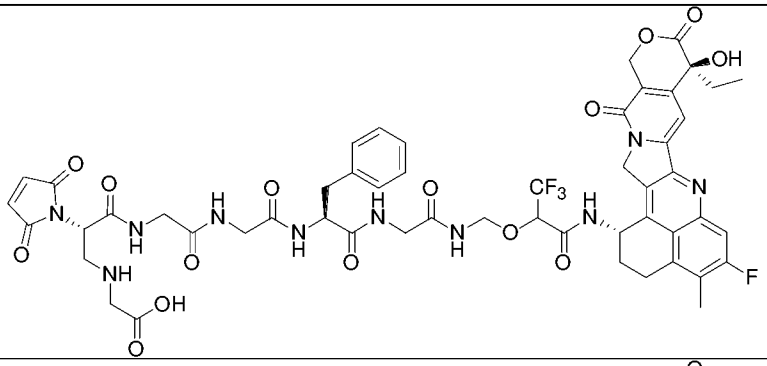
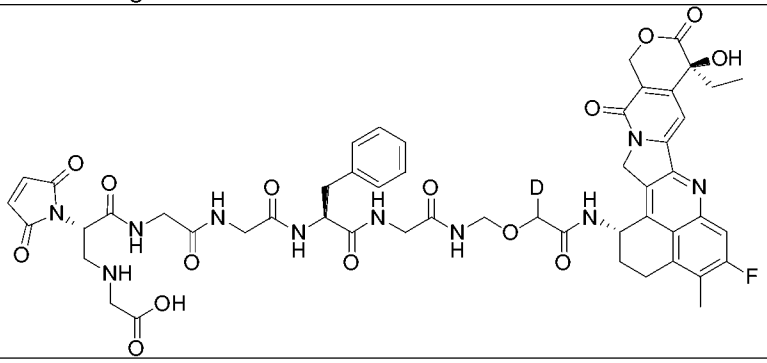
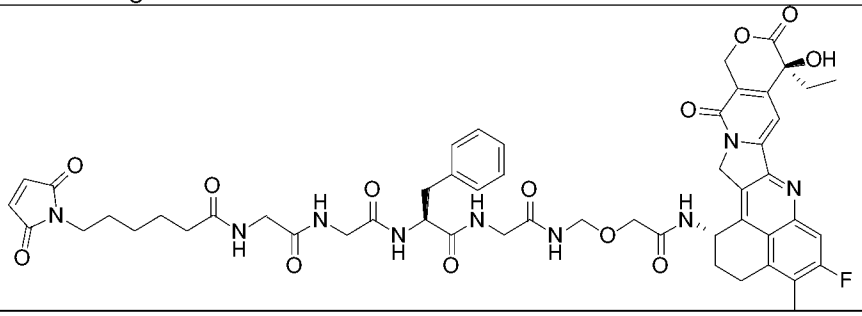
PA01’	
CEP01’	
TM01’	

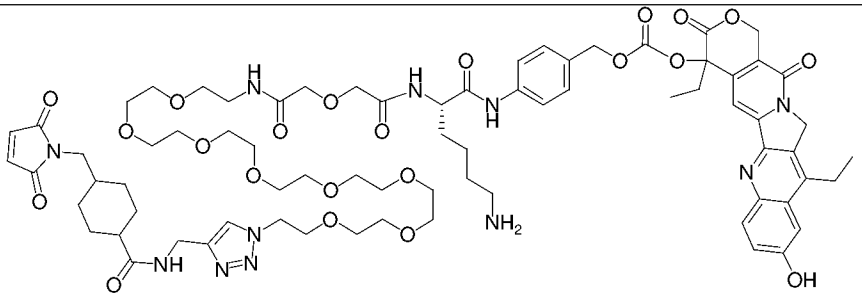
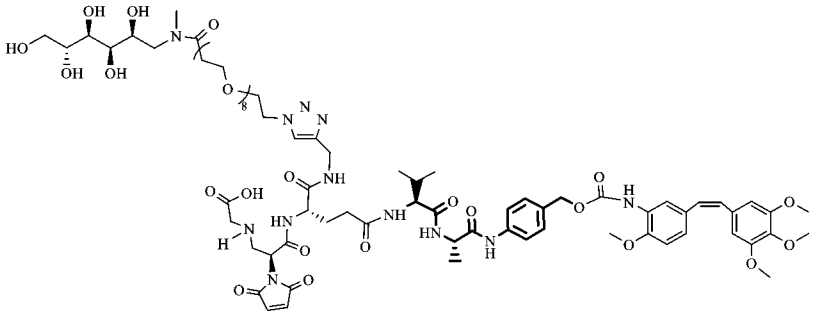
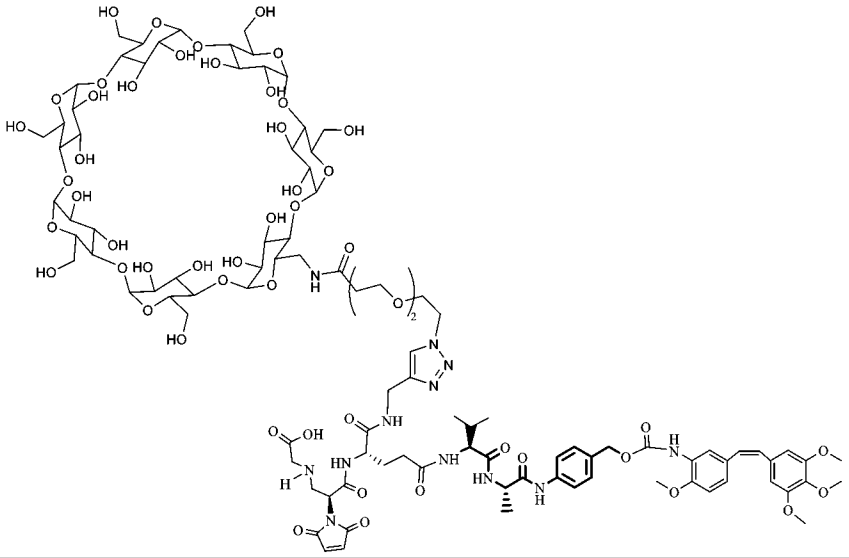
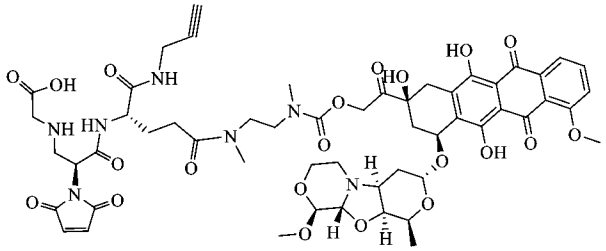
TM02’	
WE01’	
CH01’	

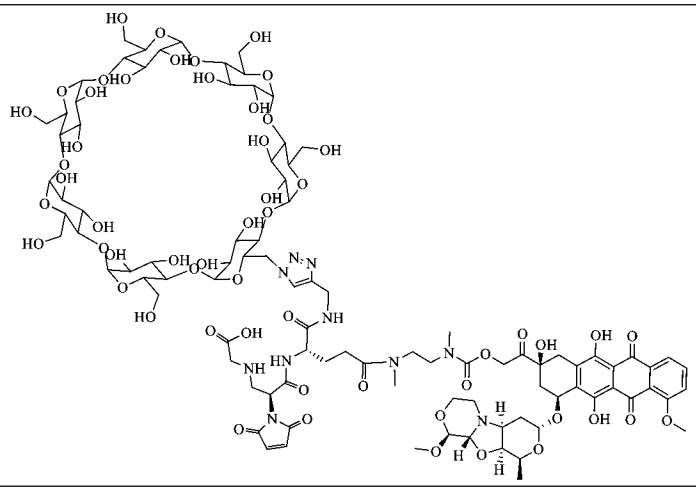
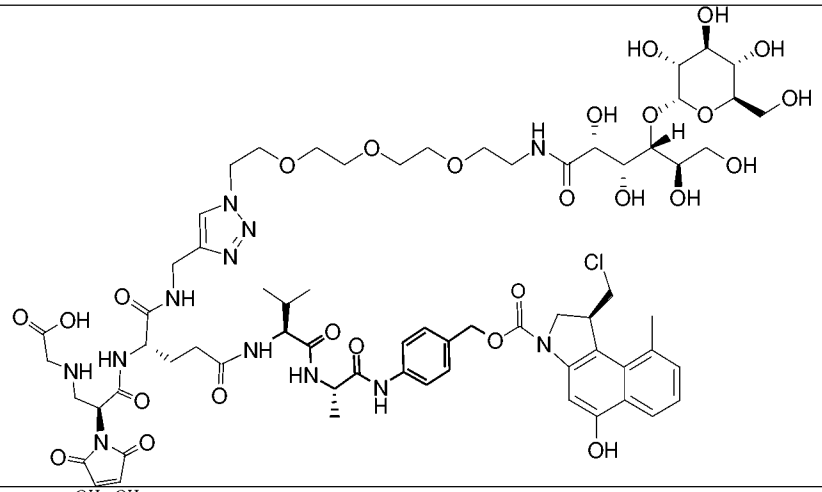
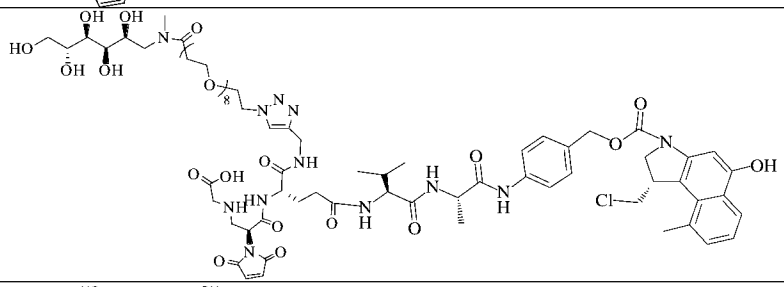
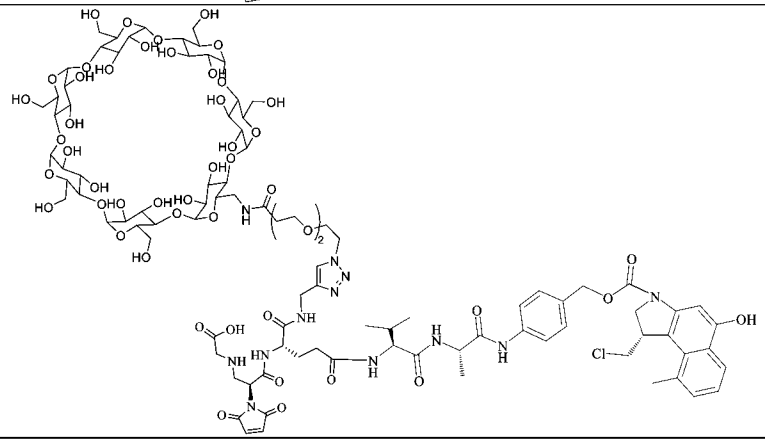
CH02’	
CH03’	
CH04’	

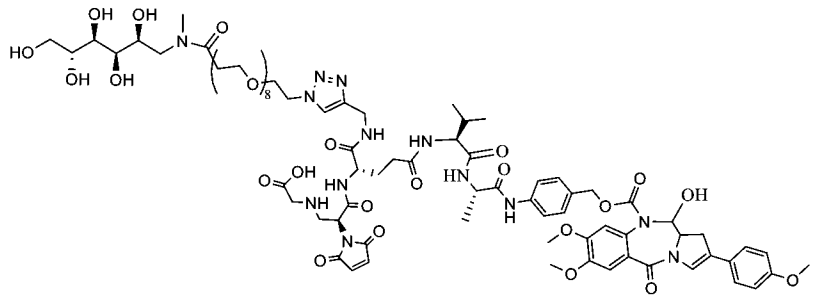
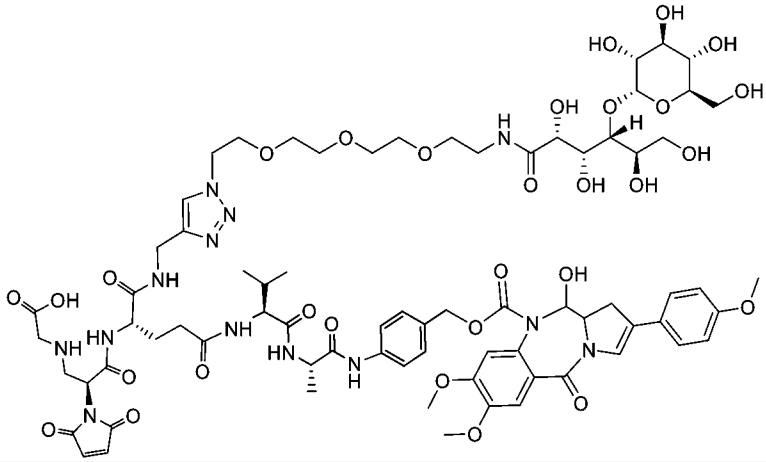
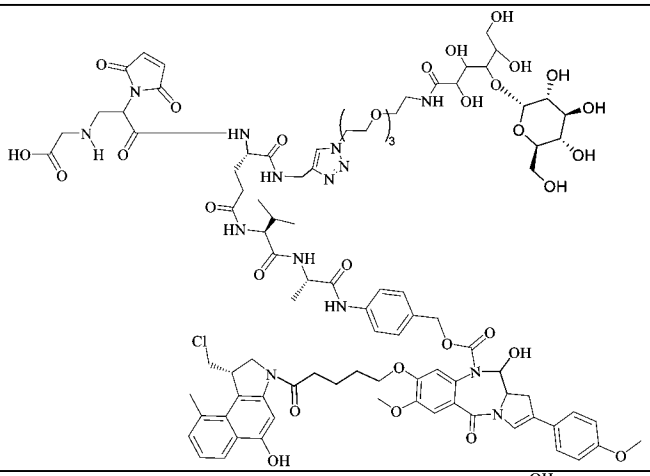
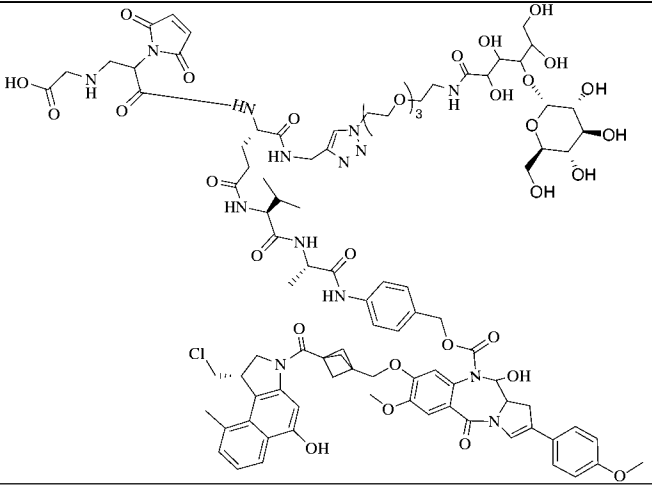
DP01’	
DP02’	
DP03’	

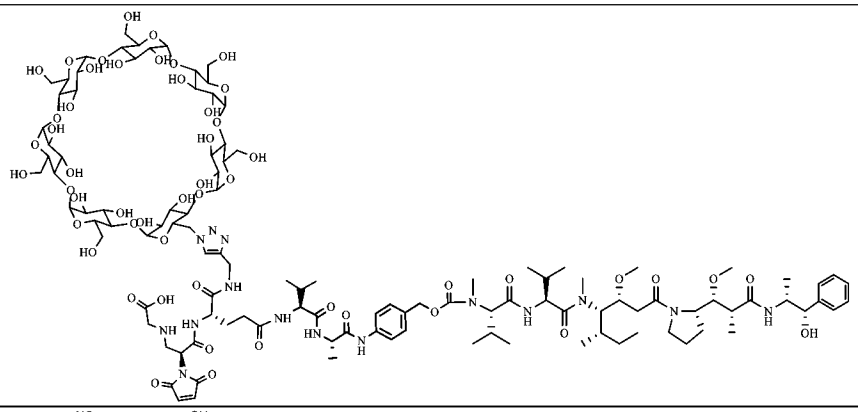
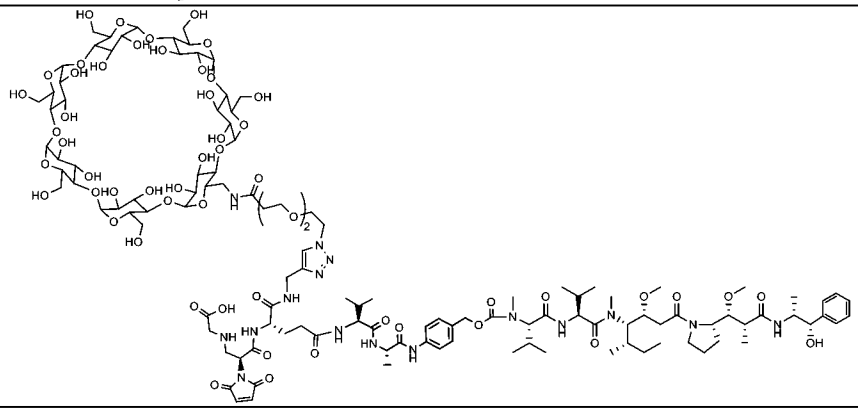
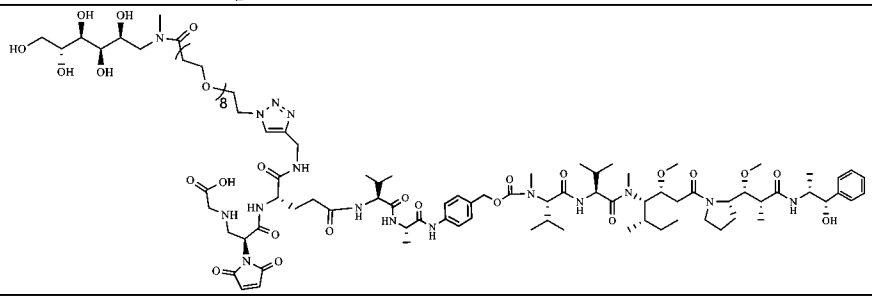
Ex01’	
Ex02’	
Ex03’	
Ex04’	

Ex05’	
Ex06’	
Ex07’	
Ex08’	
Ex09’	

SN01’	
PB01’	
PB02’	
PNU01’	

PNU02’	
CBI01’	
CBI02’	
CBI03’	

PBD01’	
PBD02’	
PBD-CBI01’	
PBD-CBI02’	

M01’	
M02’	
M03’	

。

【請求項13】 一種藥物組成物，其包含請求項1-11任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項12所述的藥物-連接單元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，以及任選的一種或多種藥用輔料。

【請求項14】 一種請求項1-11任一項所述的配體藥物偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項12所述的藥物-連接單

元偶聯物或其立體異構物、其前驅藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，或者請求項13所述的藥物組成物在製備治療和/或預防疾病的藥物中的用途，所述疾病為癌症；

優選地，所述癌症選自皮膚癌、淋巴瘤、食道癌(例如食道腺癌和食道鱗狀細胞癌)、腦瘤、肺癌(例如小細胞性肺癌和非小細胞性肺癌)、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、頭頸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌、固態腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、中樞神經系統腫瘤(例如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤或肉瘤)、黑色素瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、骨癌、尿道癌、唾液腺癌、白血病(例如急性骨髓性白血病)、等固態腫瘤及血液瘤；

更優選地，所述癌症選自肺癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、肝癌、腎癌。