201919693

(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 201919693 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107123170 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/22 (2006.01)*
A61K47/64 (2017.01) *A61K47/68 (2017.01)*
A61K51/04 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
C01B33/00 (2006.01) *C07C305/24 (2006.01)*
C07H15/203 (2006.01) *C07K16/32 (2006.01)*

(30)優先權：2017/07/04 南韓 10-2017-0084805
2017/12/11 美國 62/597,226

(71)申請人：韓商英特希爾股份有限公司 (南韓) INTOCELL, INC. (KR)
南韓

(72)發明人：朴泰教 PARK, TAEKYO (KR) ；禹成昊 WOO, SUNGHO (KR) ；金璇暎 KIM, SUNYOUNG (KR) ；朴秀浩 PARK, SUHO (KR) ；趙鍾雲 CHO, JONGUN (KR) ；丁頭煥 JUNG, DOOHWAN (KR) ；徐東勳 SEO, DONGHOON (KR) ；李在鎬 LEE, JAEHO (KR) ；李相光 LEE, SANGKWANG (KR) ；朴沃龜 PARK, OKKU (KR) ；徐範碩 SEO, BEOMSEOK (KR) ；尹尚鉉 YUN,SANGHYEON (KR) ；李享俶 LEE,HYANGSOOK (KR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：13 共 367 頁

(54)名稱

包含可裂解連接子之化合物及其用途

COMPOUNDS COMPRISING CLEAVABLE LINKER AND USES THEREOF

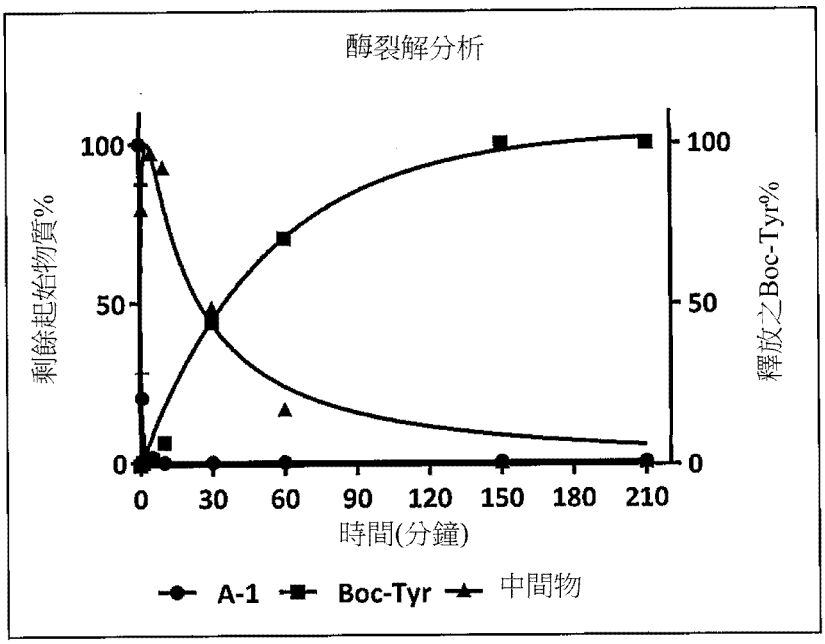
(57)摘要

本發明提供一種包含可裂解連接子之化合物、其用途、及一種用於製備該化合物之中間化合物，及更特別地，本發明之包含可裂解連接子之化合物可包含具有特定功能或活性之活化劑(例如藥物、毒素、配體、用於偵測之探針等)、能夠選擇性釋放該活化劑之 SO_2 官能基，及藉由外部刺激觸發化學反應、物理化學反應及/或生物反應之官能基，且可進一步包含對所欲靶受體具有結合特異性之配體(例如寡肽、多肽、抗體等)。

Provided are a compound including a cleavable linker, a use thereof, and an intermediate compound for preparing the same, and more particularly, the compound including a cleavable linker of the present invention may include an active agent (for example, a drug, a toxin, a ligand, a probe for detection,etc.) having a specific function or activity, a SO_2functional group which is capable of selectively releasing the active agent, and a functional group which triggers a chemical reaction, a physicochemical reaction and/or a biological reaction by external stimulation, and may further include a ligand (for example, oligopeptide, polypeptide, antibody,etc.) having binding specificity for a desired target receptor.

指定代表圖：

TW 201919693 A



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含可裂解連接子之化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS COMPRISING CLEAVABLE LINKER AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 抗體-藥物共軛物(ADC)正以對許多癌症具有效力之一類強效抗腫瘤藥崛起。ADC通常由三個不同特徵組成：細胞結合劑或靶向部分；連接子；及細胞毒性劑。ADC之連接子組分為開發具有所需靶特異性(即，在腫瘤細胞中具有高活性，但在健康細胞中具有低活性)之靶向抗癌藥中的重要特徵。

【0002】 因此，有需要可用於製備ADC之經改良連接子。

【發明內容】

【0003】 本文中提供式 (I')共軛物：

$$(D\text{-}L)_n\text{-}(CB)_{cb}$$

(I')

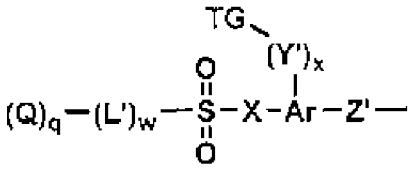
或其醫藥上可接受的鹽，

其中：

CB為靶向部分；

cb及n各獨立地為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

各D-L獨立地為具有式 (I")結構之基團：



(I”)

Q為經由雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑；

Z’為連接基；

L’為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、-$C(R^b)_2$-或-$N(R^c)$-，較佳-O-；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-(L’)$_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5員環或6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環；

限制條件為當w為0時，q為1。

【0004】 本發明亦關於包含式(I’)化合物及載劑(例如醫藥上可接受

之載劑)之組合物(例如醫藥組合物)。

【0005】 在一個態樣中，本發明提供式(I')共軛物及包含該等共軛物之組合物，例如，在療法、成像中用作感測器、用作分子開關、用作分子機器、及/或用作奈米機器。

【0006】 在另一個態樣中，本發明進一步提供用於遞送活化劑至細胞之方法中之式(I')共軛物及其醫藥組合物，其中靶向部分係經選擇以結合至與靶細胞有關之分子。特別地，本發明化合物、共軛物及組合物可用於抑制異常細胞生長或治療哺乳動物(例如人類)之增生性病症，諸如，在靶細胞為癌細胞及靶向部分係經選擇以結合至與癌細胞有關之分子(且與健康細胞無關，或至少優先與腫瘤細胞相關聯而與健康細胞無關)之情況下。

【0007】 本發明之式(I')共軛物及其醫藥組合物可用於治療諸如以下之病症：癌症、類風濕性關節炎、多發性硬化症、移植物抗宿主疾病(GVHD)、移植排斥、狼瘡、肌炎、感染、免疫缺陷(諸如AIDS)及哺乳動物(例如人類)發炎疾病。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖1顯示化合物A-1之酶裂解分析之結果。

圖2顯示化合物A-2之酶裂解分析之結果。

圖3顯示化合物A-3之酶裂解分析之結果。

圖4顯示化合物A-4之酶裂解分析之結果。

圖5顯示化合物B-1之酶裂解分析之結果。

圖6顯示化合物B-3之酶裂解分析之結果。

圖7顯示化合物B-2之酶裂解分析(pH 7.4)之結果。

圖8顯示化合物B-2之酶裂解分析(pH 5.0)之結果。

圖9顯示化合物B-4之酶裂解分析之結果。

圖10顯示化合物C-3之酶裂解分析之結果。

圖11顯示化合物A-1之穩定性分析之結果。

圖12顯示化合物D-1-AB之活體外分析之結果。

圖13顯示化合物D-1-AB、D-2-AB、D-8-AB及D-16-AB之活體內測試之結果。

【實施方式】

【0009】

相關申請案

本申請案主張2017年12月11日申請之美國臨時專利申請案第62/597,226號及2017年7月4日申請之韓國專利申請案第10-2017-0084805號之權利。此等申請案各自的內容之全文以引用之方式併入本文中。

【0010】 本發明係關於包含可裂解連接子之化合物及共軛物及其用途。本文中所揭示的代表性化合物及共軛物包含具有所欲功能或活性之活化劑(例如，化學因子、生物因子、激素、寡核苷酸、藥物、毒素、配體、用於偵測之探針等)、在預定條件下進行化學反應(例如物理化學反應及/或生物反應)以釋放親核性雜原子之官能基、及SO_2官能基(其定位在親核性雜原子近端以致在分子內環化反應中其可與親核性雜原子反應釋放活化劑)。在一些實施例中，本文中所揭示的化合物及共軛物進一步包含對所欲靶受體或與靶細胞有關之其他分子具有結合特異性之靶向部分(例如，寡肽、多肽、抗體等)。

【0011】

定義

術語「烷基」之含義係相關技術中所明瞭。例如，單獨或作為較大部分(諸如「烷氧基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「雜環烷基」及類似物)的一部分使用之「烷基」可係指完全飽和之直鏈或分支鏈烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支鏈烷基為具有1至約20個碳原子，較佳1至約10個碳原子之非環狀基團。直鏈及分支鏈烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基及正辛基。C_1–C_6直鏈或分支鏈烷基亦稱為「低碳數烷基」基團。具有兩個開放價數之烷基有時以前綴「伸」提及，諸如伸烷基。示例性伸烷基包括亞甲基、伸乙基、伸丙基及類似。

【0012】 此外，術語「烷基」(或「低碳數烷基」)可包括「未經取代之烷基」及「經取代之烷基」，其中後者係指烴主鏈之一或多個碳上的氫經取代基置換之烷基部分。此等取代基(若未另行指明)可包括(例如)鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或乙醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習技術者應明瞭在烴鏈上取代的部分若適宜可本身經取代。例如，經取代之烷基之取代基可包括烷基、胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯及亞膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺基醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯)及甲矽烷基、及醚、烷基硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯及酯)、-CF_3、-CN及類似物之經取代及未經取代之形

式。下文描述示例性之經取代之烷基。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷基硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、-CF_3、-CN及類似物取代。

【0013】 術語「C_x–C_y」連同化學部分(諸如(例如)醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)使用時可包括鏈中包含x至y個碳之基團，其中「x」及「y」為選自1至約20之整數，且其中x為值小於y之整數，且x及y不為相同值。例如，術語「C_x–C_y-烷基」係指經取代或未經取代之飽和烴基，包括鏈中包含x至y個碳之直鏈烷基或分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。術語「C_2–C_y-烯基」及「C_2–C_y-炔基」係指長度及可能之取代類似於上述烷基，但各包含至少一個雙鍵或三鍵之經取代或未經取代之不飽和脂族基團。在用於雜烷基時，「C_x–C_y」指示鏈中包含x至y個碳及雜原子之基團。在用於碳環結構(諸如芳基及環烷基)時，「C_x–C_y」指示環包含x至y個碳原子於環中。

【0014】 術語「烷氧基」之含義係相關技術中所明瞭，且(例如)可係指與氧連接之烷基，較佳低碳數烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及類似物。

【0015】 術語「鹵」、「鹵基」及「鹵素」在全文中可互換使用，且係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0016】 術語「環烷基」之含義係相關技術中所明瞭，且(例如)可係指完全飽和之經取代或未經取代之環狀烴。環烷基包括單環及雙環。通常，除非另外定義，否則單環環烷基具有3至約10個碳原子，更通常係3至8個碳原子。雙環環烷基之第二環可選自飽和環、不飽和環及芳族環。環烷基包括兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子之雙環分子。

術語「稠合環烷基」係指各環與另一環共用兩個相鄰原子之雙環環烷基。稠合雙環環烷基之第二環可選自飽和環、不飽和環及芳族環。「環烯基」基團為包含一或多個雙鍵之環狀烴。

【0017】 術語「芳基」之含義係相關技術中所明瞭，且(例如)可係指環的各原子為碳之經取代或未經取代之單環芳族基團。較佳地，該環為5員環至7員環，更佳係6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個碳為兩個鄰接環(其中該等環中至少一個環為芳族環，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環烷基、芳基、雜芳基及/或雜環基)所共用的兩個或更多個環狀環之多環狀環系統。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺及類似物。

【0018】 術語「雜環基」及「雜環」之含義係相關技術中所明瞭，且(例如)可係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳3員環至10員環，更佳係3員環至7員環，其環結構包含至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一或兩個雜原子。此等雜環亦包括具有兩個或更多個碳為兩個鄰接環(其中該等環中至少一個環為雜環，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環烷基、芳基、雜芳基及/或雜環基)所共用的兩個或更多個環狀環之多環狀環系統。雜環基基團包括(例如)哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、內酯、內醯胺及類似物。

【0019】 術語「雜芳基」之含義係相關技術中所明瞭，且(例如)可係指經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳5員環至7員環，更佳係5員環至6員環，其環結構包含至少一個雜原子，較佳一至三個雜原子，更佳一或兩個雜原子。術語「雜芳基」亦包括具有兩個或更多個碳為兩個鄰接環(其中該等環中至少一個環為雜芳族環，例如，其他環狀環可為環烷

基、環烯基、環烷基、芳基、雜芳基及/或雜環基)所共用的兩個或更多個環狀環之多環狀環系統。雜芳基基團包括(例如)吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、噠嗪及嘧啶、及類似物。

【0020】 術語「經取代」係指部分之一或多個碳或雜原子上的氫經取代基置換之部分。熟習此項技術者應明瞭「取代」或「經...取代」包括以下所包含的限制條件：此取代係根據經取代之原子及取代基之允許的價數，及該取代得到(例如)不自發地諸如藉由重排、環化、消除等而經歷轉化之穩定化合物。如本文中所使用，術語「經取代」包含有機化合物之所有允許的取代基。

【0021】 在一些實施例中，允許的取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及無分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。適宜有機化合物之允許的取代基可係一或多個且相同或不同的。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或本文中所述化合物之滿足雜原子價數之任何允許的取代基。取代基可包括本文中所述之任何取代基，諸如(例如)鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、烷基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應明瞭取代基若適宜可本身經取代。除非明確陳述為「未經取代」，否則提及本文中之化學部分時應理解為包括經取代之變體。例如，提及「芳基」基團或部分時包括經取代及未經取代之變體。

【0022】 術語所投與之「個體」包括(例如)人類(即，任何年齡組之

雄性或雌性，例如，兒童個體(例如，嬰兒、兒童、青少年)或成年個體(例如，年輕成年、中年成年或老年成年))及/或其他靈長類動物(例如，石蟹獼猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業上相關之哺乳動物，諸如牛、豬、馬、羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥，包括商業上相關之鳥，諸如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。較佳之個體為人類。

【0023】 如本文中所使用，「預防」病症或病況之治療劑可(例如)係指在統計學樣品中相對未經處理之對照樣品降低經處理之樣品中病症或病況之發生率，或相對未經處理之對照樣品，延遲病症或病況之一或多種症狀之發作或減小病症或病況之一或多種症狀之嚴重度之化合物。

【0024】 術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性或治療性」治療係相關技術認可的且包括對宿主投與一或多種該等標的組合物。若在非所欲病況(例如，宿主動物之疾病或其他非所欲狀況)之臨床表現之前投與組合物，則治療係預防性(即，組合物保護宿主免於發展出非所欲病況)，然而，若在非所欲病況之表現之後投與組合物，則治療係治療性(即，組合物係意欲消除、改善或穩定現有非所欲病況或其副作用)。

【0025】 在某些實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物可單獨地使用或與另一類型之治療性化合物或藥劑聯合投與。如本文中所使用，片語「聯合投與」係指投與兩種或更多種不同治療性化合物以致第二化合物經投與同時先前投與的治療性化合物在身體中仍有效(例如，個體中兩種化合物係同時有效的，此包括兩種化合物之協同效應)之任何形式。例如，不同治療性化合物及共軛物可呈相同調配物或呈個別調配物同時或依序投與。在某些實施例中，不同治療性化合物及共軛物可在彼此的一小

時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受此治療之個體可自不同治療性化合物及共軛物之組合效應獲益。

【0026】 在本申請案中術語「異常細胞生長」及「增生性病症」可互換使用。如本文中所使用，除非另外說明，否則「異常細胞生長」係指獨立於正常調節機制(例如，損失接觸抑制)之細胞生長。此包括(例如)以下之異常生長：(1)藉由表現突變酪胺酸激酶或過度表現受體酪胺酸激酶增生之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)異常酪胺酸激酶活化發生之其他增生性疾病之良性及惡性細胞；(3)藉由受體酪胺酸激酶增生之任何腫瘤；(4)藉由異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化增生之任何腫瘤；及(5)異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化發生之其他增生性疾病之良性或惡性細胞。

【0027】 術語「癌症」及「癌」係指或描述哺乳動物的一般以不受調節的細胞生長為特徵之生理病症。「腫瘤」包括一或多個癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤、及白血病或淋巴惡性病。此等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、肛門癌、陰莖癌、急性白血病，以及頭/腦及頸癌症。

【0028】

本發明之化合物及共軛物

本發明提供式(I')共軛物：

$$(D\text{-}L)_n\text{-}(CB)_{cb}$$

(I')

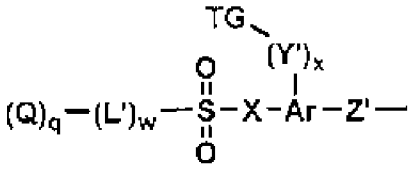
或其醫藥上可接受的鹽，

其中：

CB為靶向部分；

cb及n各獨立地為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

各D-L獨立地為具有式(I")結構之基團：



(I")

各Q獨立地為經由雜原子(較佳O或N)連接至L'之活化劑；

Z'為連接基；

L'為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且經選擇以致介於L'與SO_2間的鍵裂解增進介於L'與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、$-C(R^b)_2$-或$-N(R^c)$-，較佳-O-；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y'為$-(CR^b{}_2)_yN(R^a)$-、$-(CR^b{}_2)_yO$-或$-(CR^b{}_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y'經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以

置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環，

限制條件為當w為0時，q為1。

【0029】 各活化劑可為如下文更詳細描述之任何適宜活化劑。雖然許多傳統共軛法需要具有特定官能基(諸如胺基或羥基基團)以形成穩定鍵聯，本文中之揭示內容提供使用官能基(諸如苯酚及三級胺)形成連接以在本文中所揭示之共軛物中形成穩定鍵聯，同時仍允許在活化觸發基團之預定條件下釋放之策略。

【0030】 許多適宜觸發基團係相關技術中已知，且下文論述示例性觸發基團及活化其等之條件，諸如下文針對Y所描述之部分。一些觸發基團包括N、O或S原子(然而，呈非親核性形式)。例如，NO_2基團為在還原條件下還原成可與SO_2反應之NH_2或NHOH基團之觸發基團，及乙酸酯基團為在水解條件下水解成可與SO_2反應之羥基之觸發基團。其他觸發基團不包含N、O或S原子，但在活化時轉化成親核性N、O或S原子。例如，二羥基硼酸酯基團為在氧化條件(諸如過氧化物)下轉化成可與SO_2反應之羥基之觸發基團。較佳地，觸發基團經選擇以致活化觸發基團的條件選擇性地進行而不裂解或降解共軛物之其他部分(諸如觸發部分)。一旦產生親核性N、O或S原子，該原子分子內攻擊SO_2部分以形成環而逐出部分$(Q)_q$-$(L')_w$-H，其中H係結合至Q或L'之先前連接至SO_2部分之雜原子。

【0031】 在w為0之實施例中，q為1且Q經由雜原子直接連接至SO_2。因此，活化觸發基團產生親核性雜原子，其分子內攻擊SO_2部分以形成環而逐出活化劑Q-H，其中H係結合至前面連接至SO_2之雜原子。

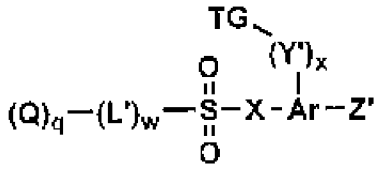
【0032】 在w為1之實施例中，L’可經選擇以允許Q以多次出現連接，其可係相同或不同的。因此，Q的各例經由間隔部分間接連接至SO_2。在此等實施例中，活化觸發基團產生親核性雜原子，其分子內攻擊SO_2部分以形成環而逐出部分$(Q)_q$-L’-H，其中H係結合至L’中前面連接至SO_2之雜原子。在此等實施例中，釋放的雜原子觸發分子內反應而逐出活化劑Q(諸如，若Q具有三級胺，其經連接至L’為四級銨)或Q-H。例如，雜原子可與由Q-H之羥基形成之酯部分進行分子內環化反應，形成環及逐出活化劑Q-H。或者，雜原子可進行分子內互變異構而逐出活化劑Q或Q-H。

【0033】 Ar可係任何適宜環，包括雙環或其他多環之環，因此進行分子內環化之部分保持親密接近以有利於在活化觸發基團後之反應。芳族及雜芳族環之平面特徵係較佳，因為此等環上之取代基之剛性幾何形狀確保反應性基團之有利佈置，然而，其他類型之環(諸如環烯基或雜環烯基)可增強類似之幾何形式。五員環或六員環、及/或環中雜原子之數量及同一性、及/或其他環上之取代基(例如，供電子或拉電子取代基)可經選擇以根據環的所得鍵角來調節環化速率。類似地，當需要減小分子內環化之速率時，環烷基及雜環基環之更大撓性的構形可係有用的。

【0034】 Z’可為連接Ar至一或多個CB基團之任何適宜連接基。通常，連接基應具有足夠親水性以增進共軛物之水溶解度及非所欲聚集，諸如藉由包含諸如聚乙二醇部分、肽序列、帶電荷部分(諸如縮水化合物、

胺、含氮環等)等之部分以平衡可包含的任何烷基鏈之疏水性特徵。因為其通常有利於以模塊化方式製備共軛物，故Z'可包含連接單元(由一個反應性部分共軛至另一個反應性部分產生之官能基)。下文更詳細地論述代表性連接單元(例如，結合變量Z)，及常用的連接基包括醯胺、三唑、肟、胺基甲酸酯等。代表性Z'基團包括如下文詳細論述之$L^{1'}$-Z基團。在一些實施例中，連接至各CB之所有D-L基團係相同的，然而，在其他實施例中，各CB可連接至兩個或更多個不同D-L基團。例如，一些D-L基團可具有在第一條件下活化之觸發基團，然而，其他D-L基團可具有在第二條件下活化之觸發基團，因此，例如，一種活化劑可在第一條件下選擇性地釋放，但第二活化劑可在第二條件下選擇性地釋放。

【0035】 本發明亦提供可在形成式(I')(如式(I")中所述)之基團D-L中充當中間物或試劑之化合物。因此，在一些實施例中，本文中提供式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

各Q獨立地為經由雜原子(較佳O或N)連接至L'之活化劑；

Z'係不存在或為連接基；

L'為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且經選擇以致介於L'與SO_2間的鍵裂解增進介於L'與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、$-CR^a_2$-或-NR'-，較佳-O-；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

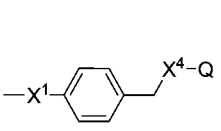
各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

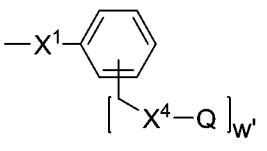
兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環。

【0036】在式(I’)及(Ia)之某些實施例中，-Y’為-$(CH_2)_yNR$”-、-$(CH_2)_yO$-或-$(CH_2)_yS$-，其係經定位以致在y為1時N、O或S原子連接至TG；R”為氫或C_1–C_6-烷基；及y為具有0或1之值之整數。在一些此等實施例中，TG為β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷，或β-半乳糖苷及β-葡萄糖醛酸苷之組合。

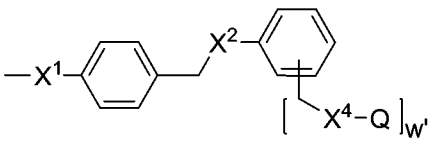
【0037】在式(I’)及(Ia)之一些實施例中，$(L')_w$連接各Q至-SO_2-；且各Q為經雜原子(較佳O或N)連接至L’基團中的一個基團且形成-O-、-OC(O)-、-OC(O)O-或-OC(O)NH-鍵聯(包含Q之雜原子)之活化劑。

【0038】在其他實施例中，$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：

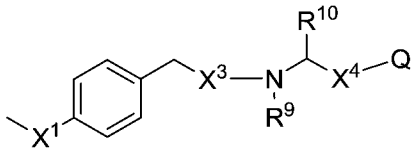




；



；及



；

其中：

Q為經雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑，

X^4係不存在的或形成-O-、-OC(O)-、-OC(O)O-或-OC(O)NH-鍵聯(包含Q之雜原子)；

X^1為-O-或-NR^a-；

X^2為-O-、-OC(O)-、-OC(O)O-或-OC(O)NH-；

X^3為-OC(=O)-；

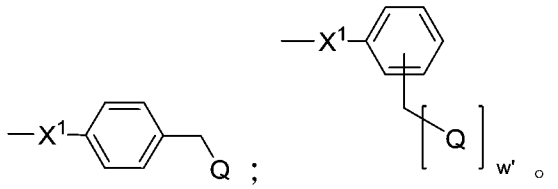
w’為具有1、2、3、4或5之值之整數；

R^9及R^{10}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、芳基及雜芳基係未經取代或經一或多個例如選自烷基、-$(CH_2)_uNH_2$、-$(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$及-$(CH_2)_uSO_2R^{u3}$之取代基取代；

R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基；及

u為具有1至約10之值之整數。

【0039】 在一些此等實施例中，$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：



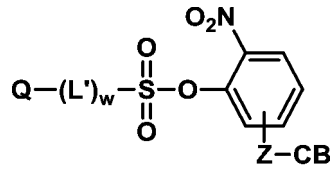
；

。

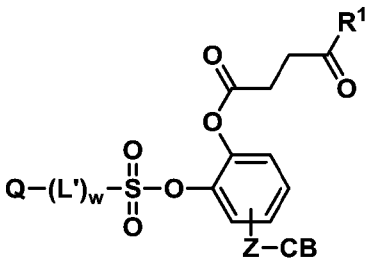
【0040】 此外，本發明提供中間物以製備根據式(I’)之共軛物或根據式(Ia)之化合物，其中彼等式中之$(Q)_q$-$(L')_w$係經離去基團(諸如鹵素(較佳氟))置換以允許$(Q)_q$-$(L')_w$連接。

【0041】 在某些此等實施例中，Z’包括可用於連接化合物至觸發基團(諸如CB)(例如，以製備式(I’)化合物，如上文詳細論述)、至固體表面

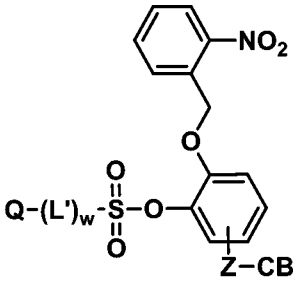
(例如，以形成固體負載型陣列或感測器顆粒)、或至所述任何其他分子或擔體之反應性基團(例如，前驅基團，如下文參考Z詳細論述)。在某些較佳實施例中，式(I')化合物係選自：



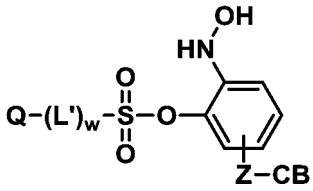
；



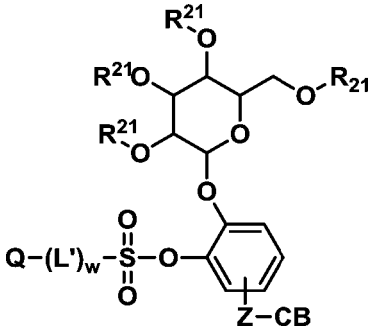
；



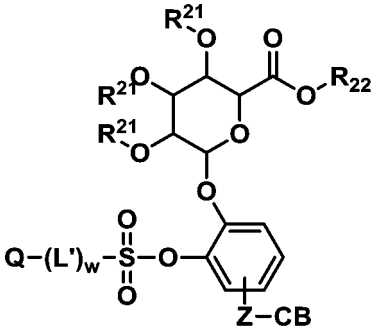
；



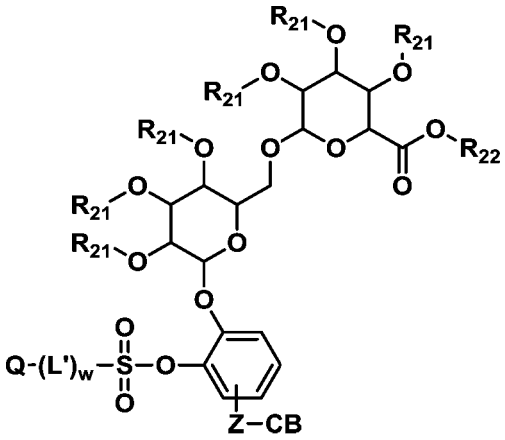
；



；



；及

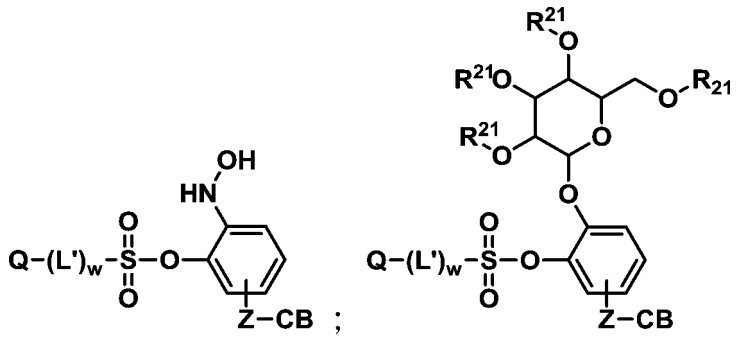


其中：

R^1為C_1-C_6烷基；及

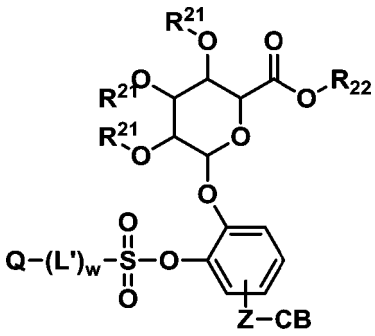
R^{21}及R^{22}各獨立地為氫或C_1–C_6-烷基。

【0042】 在其他實施例中，式(I')化合物係選自：

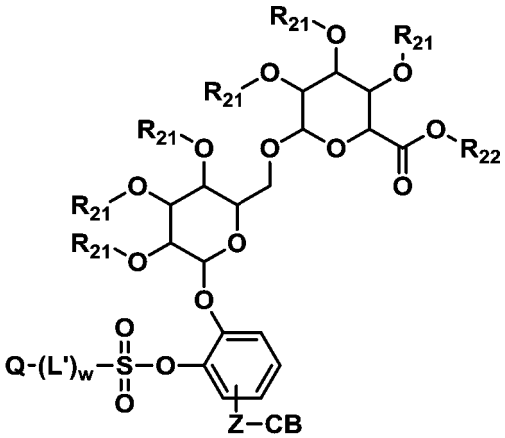


；

；

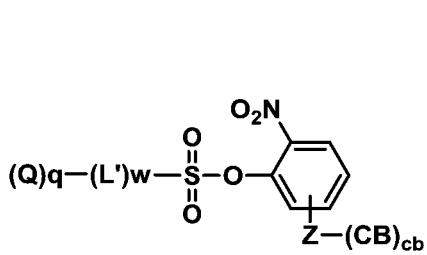


；

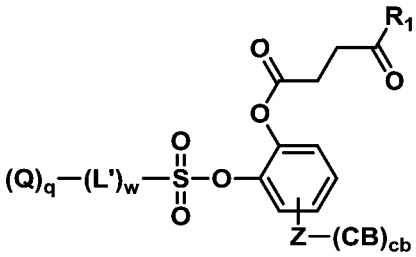


及 。

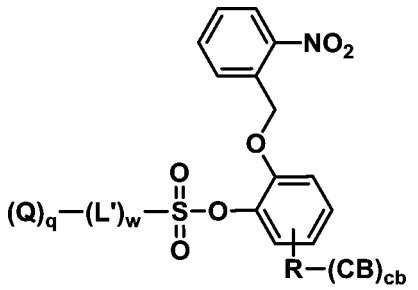
【0043】 又在其他實施例中，式(I')化合物係選自：



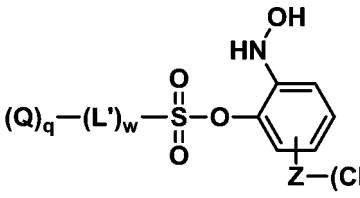
；



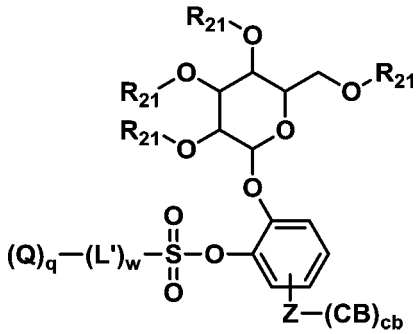
；



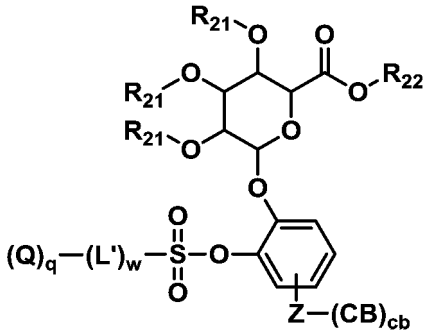
；



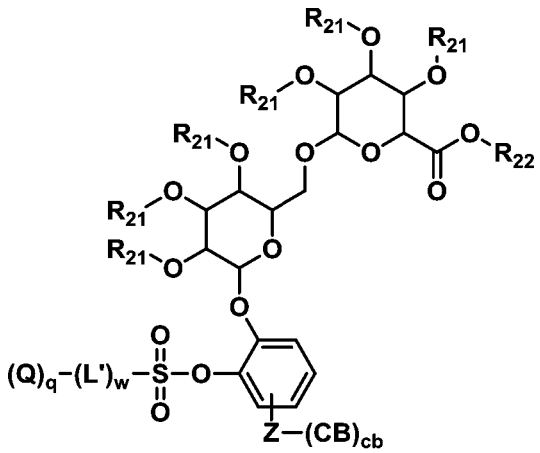
；



；

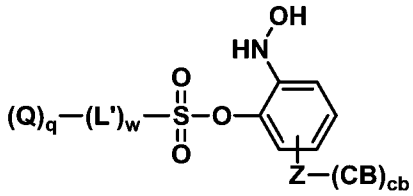


；及

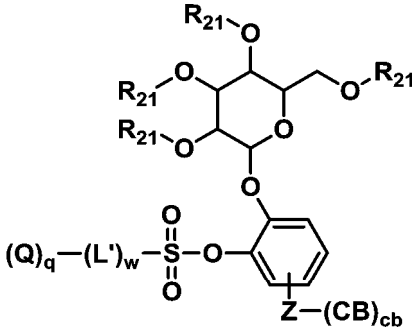


。

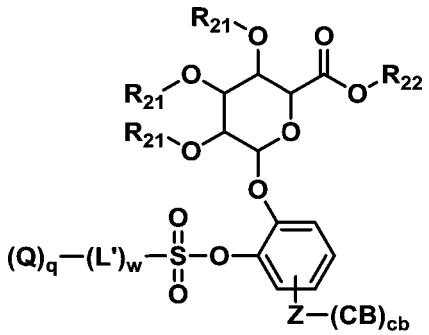
【0044】在其他實施例中，式(I')化合物係選自：



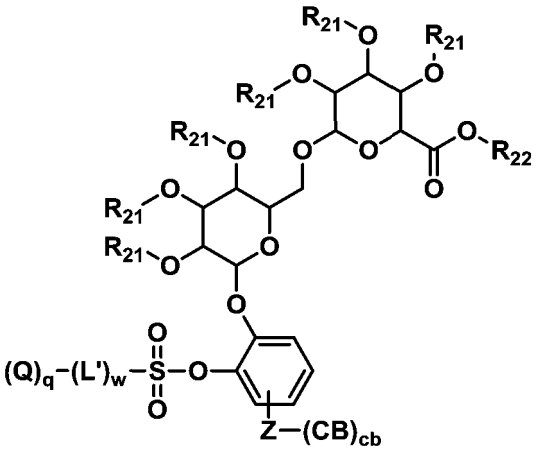
；



；

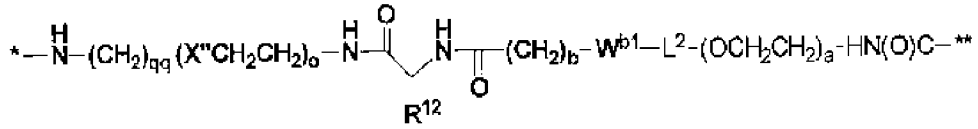


；及

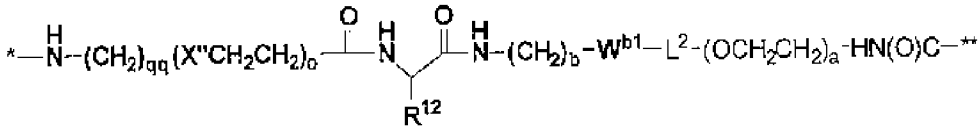


。

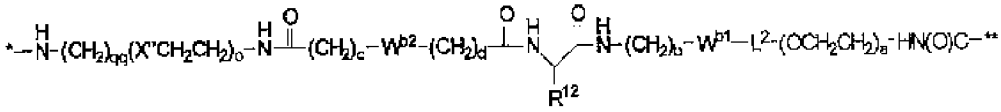
【0045】在某些較佳實施例中，Z為具有式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)或(N)之結構之連接基：



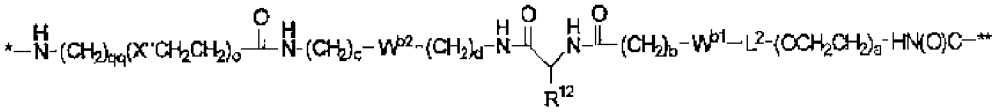
(F)



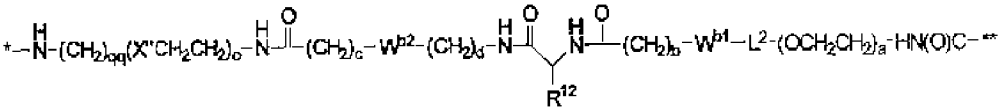
(G)



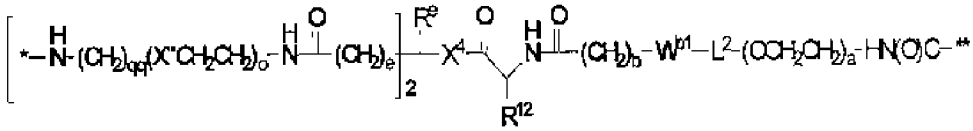
(H)



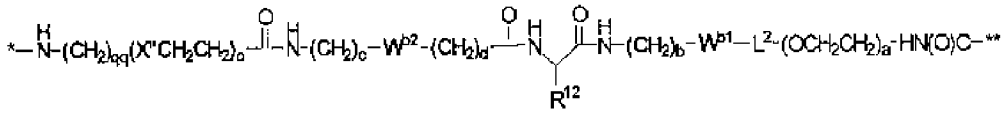
(J)



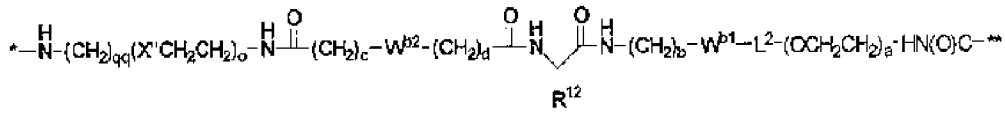
(K)



(L)



(M)



(N)

其中：

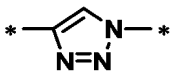
*為對CB的連接點；

**為對Ar的連接點；

R^e為烷基；

X’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

X^4為–NHC(O)-$(CH_2)_g$-NH-或–C(O)NH-$(CH_2)_h$-NH-；

W^{b1}及W^{b2}各獨立地為-C(O)NH-、-NHC(O)-、  或  ；

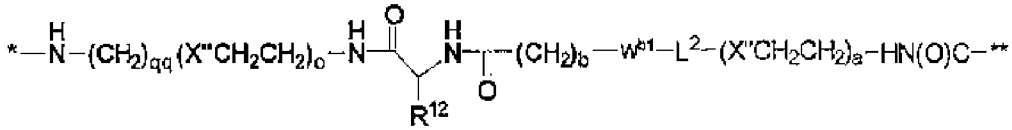
L^2為視需要存在的間隔部分，且可進一步經一或多個取代基(諸如C_1-C_6烷基、C_5-C_{14}芳基及C_3-C_8雜芳基)取代，其中烷基、芳基及雜芳基可進一步(例如)經一或多個選自由C_1-C_{10}烷基、-$(CH_2)_u$$NH_2$、-$(CH_2)_u$$NR^{u1}R^{u2}$、-$(CH_2)_u$$CO_2H$、-$(CH_2)_u$$CO_2R^{u1}$及-$(CH_2)_u$$SO_2R^{u3}$組成之群之取代基取代，其中$R^{u1}$、$R^{u2}$及$R^{u3}$各獨立地為氫、$C_1$-$C_{15}$烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基或$C_3$-$C_{10}$雜芳基；且u為具有1至約10之值之整數；

R^{12}為氫、C_1-C_8烷基或胺基酸部分，諸如天然胺基酸部分；

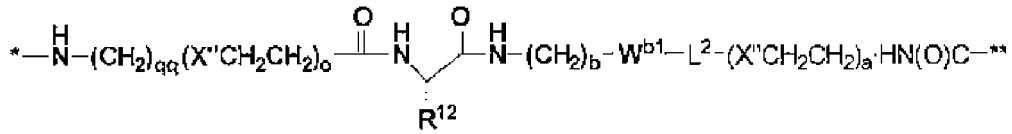
b、c、d、e、g、h、o及qq各獨立地為具有1至約10之值之整數；及

s’為具有1至約10之值之整數。

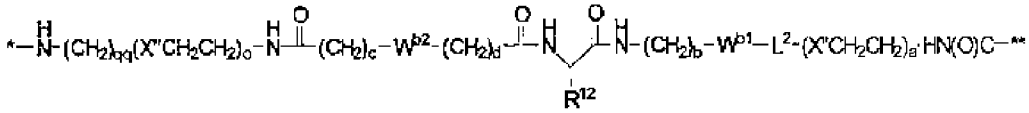
【0046】在其他實施例中，Z為具有式(F’)、(G’)、(H’)、(J’)、(K’)、(L’)、(M’)或(N’)之結構之連接基：



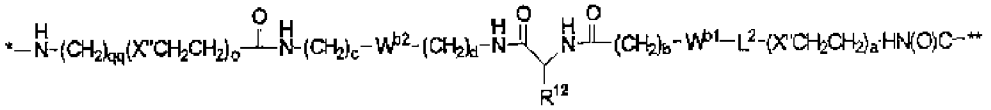
(F’)



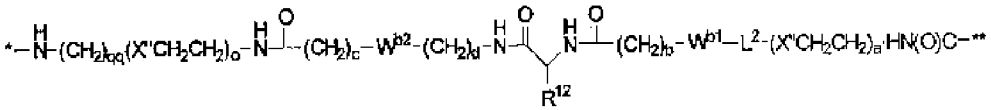
(G’)



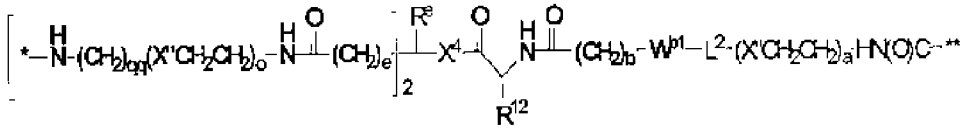
(H’)



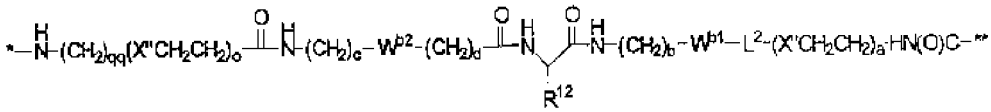
(J')



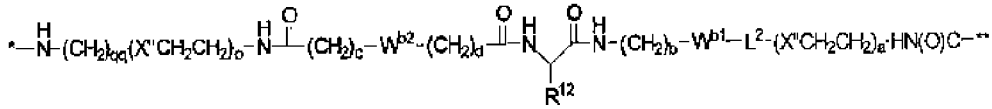
(K')



(L')

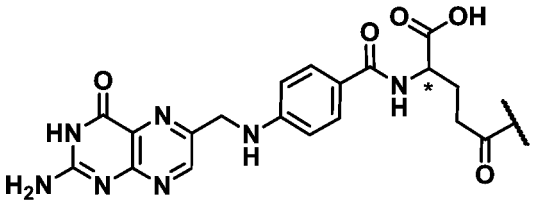
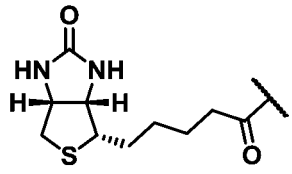
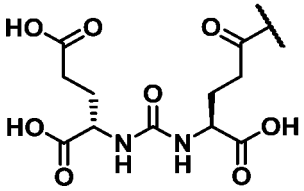


(M')

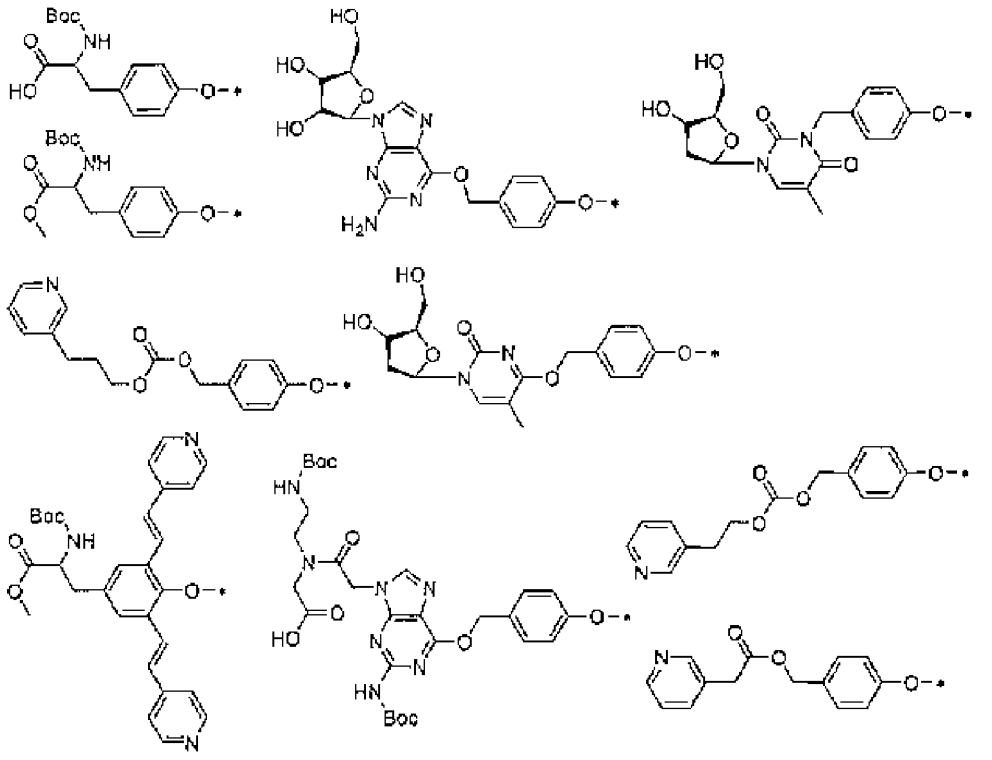


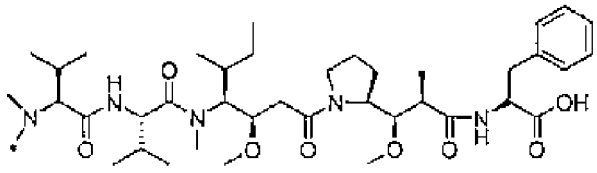
(N')

【0047】 在某些較佳實施例中，CB係選自：

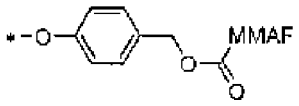

、

及

。

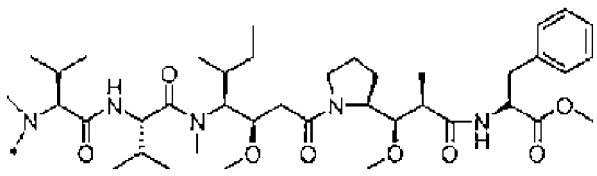
【0048】 在某些較佳實施例中，$(Q)_q$-$(L')_w$係選自：



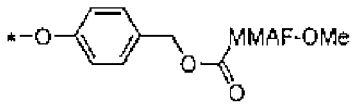


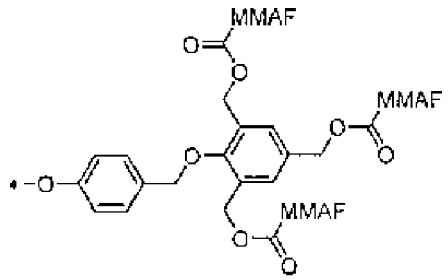
(MMAF)



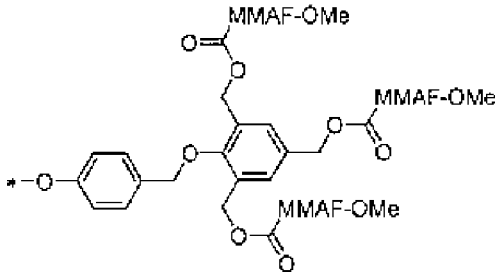


(MMAF-OMe)

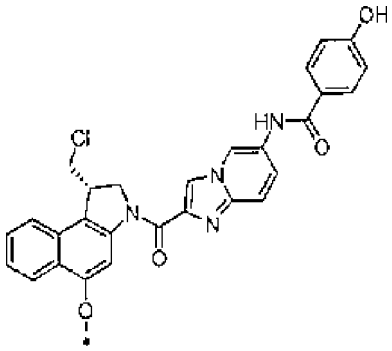


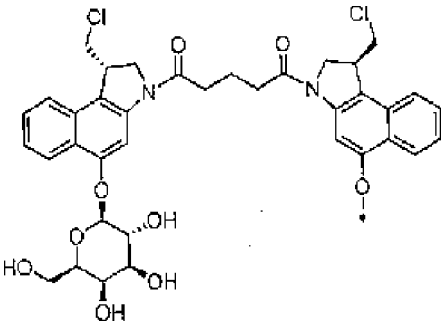


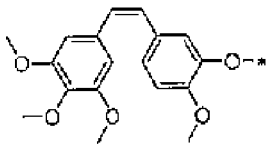
$(MMAF)_3$



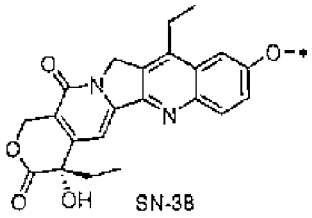
$(MMAF\text{-}OMe)_3$



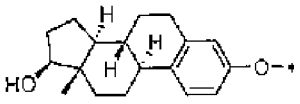




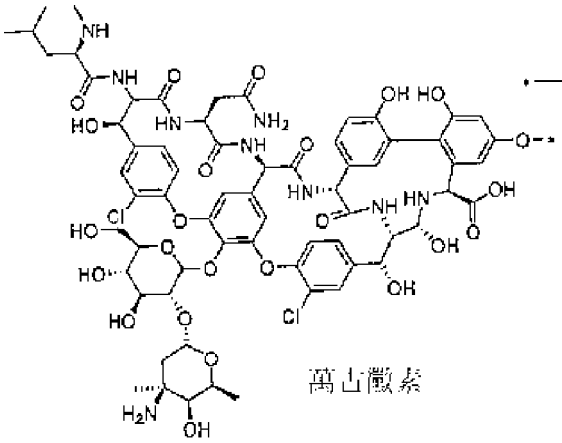
考布他汀
A-4(CA-4)



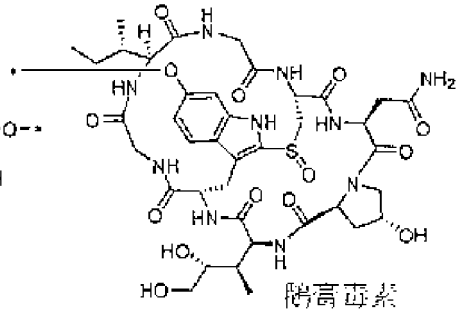
SN-38



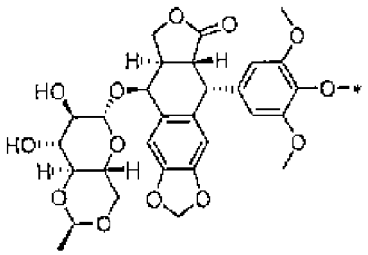
雌二醇

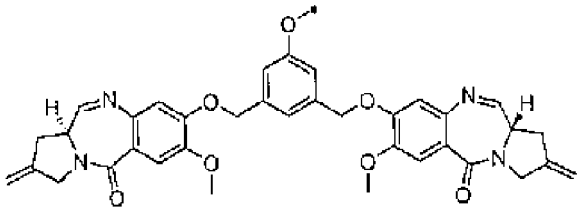


萬古黴素

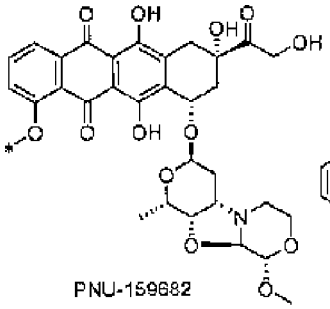


腐高毒素

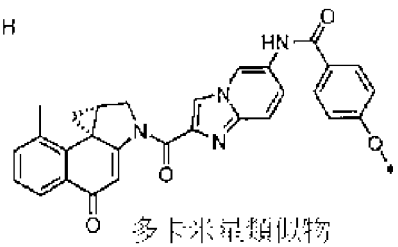




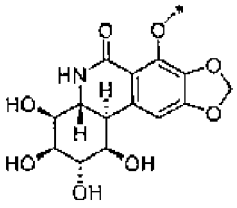
PBD二聚物衍生物



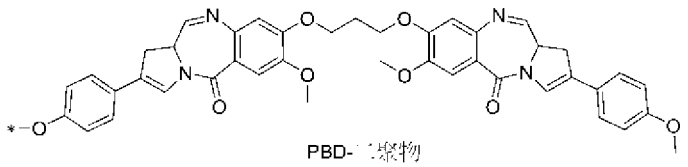
PNU-159682



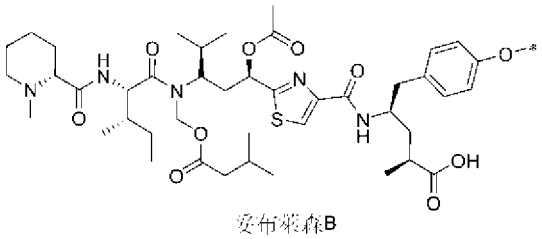
多卡米星類似物



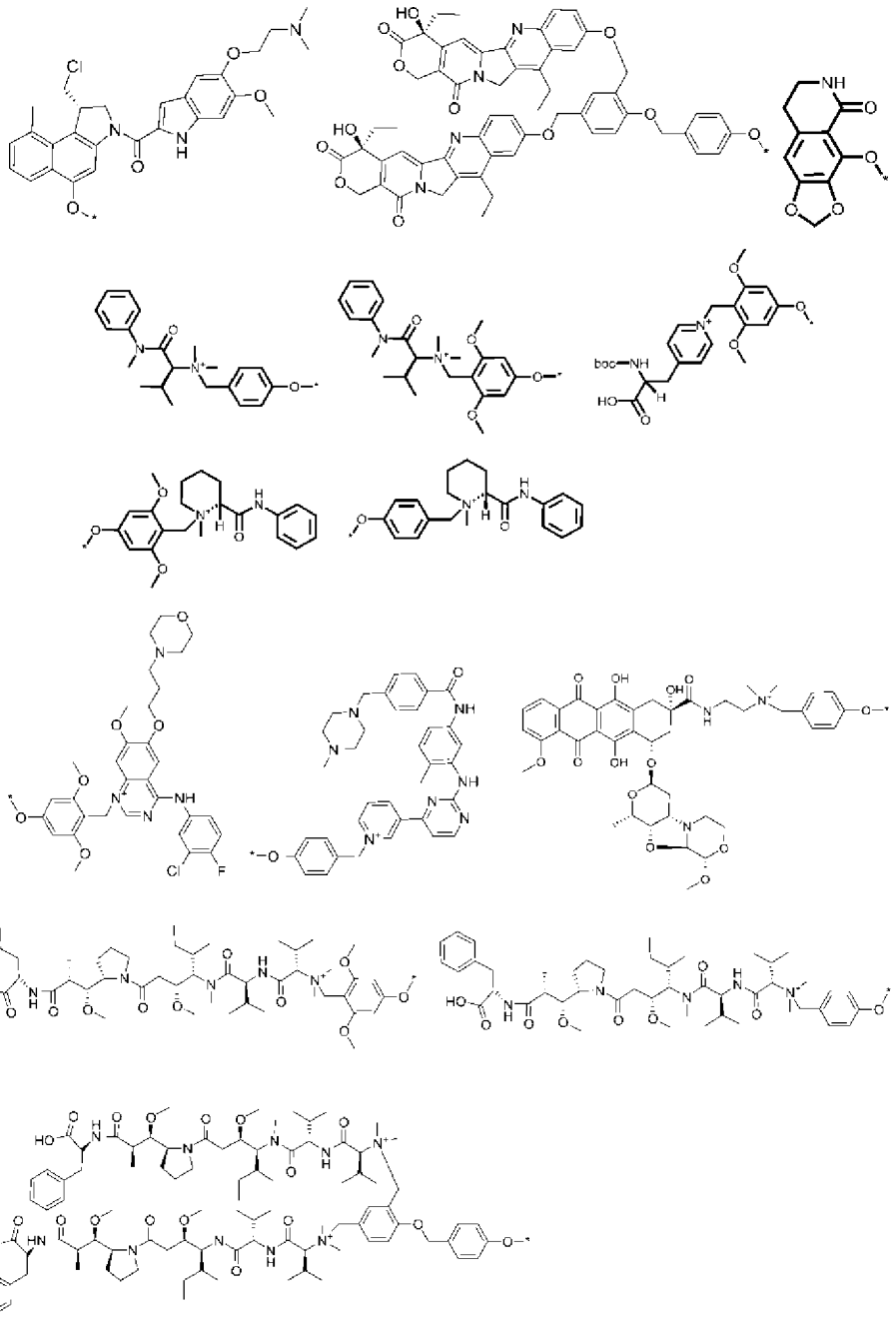
水泉蕈酸



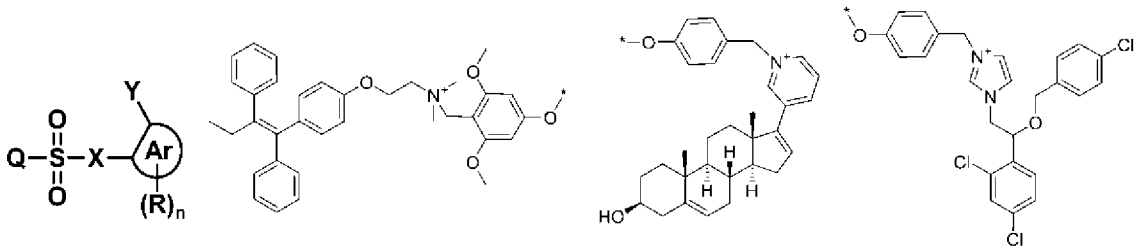
PBD-二聚物



安布萊森B



【0049】本文中亦提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X為-O-、-CH_2-或-NR'-；

R'為氫、C_1–C_6-烷基、C_6–C_{14}-芳基或C_2–C_{20}-雜芳基；

Ar為C_5–C_{20}-芳族環、C_2–C_{20}-雜芳族環、C_2–C_{30}-稠環或C_5–C_{20}-芳族環-C_2–C_{20}-雜芳族環；

R為Ar或-$L^{1'}$-Z-$(CB)_{cb}$上的取代基，較佳-$L^{1'}$-Z-$(CB)_{cb}$；

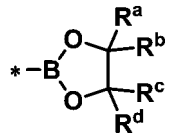
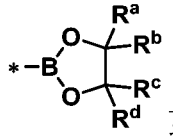
$L^{1'}$為進一步包含至少一個肽鍵、胺基鍵、醚鍵、三唑鍵、四唑鍵、糖鍵、磺醯胺鍵、膦酸酯鍵、磺基鍵或樹枝狀聚合物結構之C_1–C_{200}-伸烷基或C_1–C_{200}伸烯基；

Z為連接CB及$L^{1'}$或反應性基團(例如，可連接至CB)之連接單元；

CB為靶向部分，諸如具有其結合至受體之性質之配體；

cb為具有0、1或2之值之整數；

n為具有1、2、3或4之值之整數；

Y為-NO_2、-$OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、-$O(CH_2)_r$-Ar^1-NO_2、-NHOH、-$NHNH_2$、-BR^2R^3、  或-Y'-TG，Y較佳-NO_2、-$OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、-$O(CH_2)_r$-Ar^1-NO_2、-$NHNH_2$、-BR^2R^3、  或-Y'-TG；

R^1為C_1-C_6烷基；

r為具有1、2、3、4或5之值之整數；

Ar^1為C_6–C_{20}伸芳基；

R^2及R^3各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_1–C_6-烷氧基或羥基；

R^a、R^b、R^c及R^d各獨立地為氫或C_1–C_6烷基；

Y’為-$(CH_2)_x$NR”-、-$(CH_2)_x$O-或-$(CH_2)_x$S-；

R”為氫或C_1-C_6烷基；

x為具有0或1之值之整數；

TG為觸發基團；

Q為-Q^1或-L’-$(Q^1)_w$；

L’為在一端具有-O-或-NR”’-且在另一端具有-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-、-OC(O)NR”’-或-OC(O)NR^4CH_2O-之C_7–C_{30}-烴間隔基，其中-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-或-OC(O)NR””-可進一步包含於C_7-C_{30}烴間隔基中，該C_7-C_{30}烴間隔基係進一步經一或多個取代基(諸如C_1-C_6烷基、C_5-C_{14}芳基及C_3-C_8雜芳基)取代，其中該烷基、芳基及雜芳基可進一步(例如)經一或多個選自由C_1-C_{10}烷基、-$(CH_2)_u$$NH_2$、-$(CH_2)_u$$NR^{u1}R^{u2}$、-$(CH_2)_u$$CO_2H$、-$(CH_2)_u$$CO_2R^{u1}$及-$(CH_2)_u$$SO_2R^{u3}$組成之群之取代基取代，其中$R^{u1}$、$R^{u2}$及$R^{u3}$各獨立地為氫、$C_1$-$C_{15}$烷基、$C_6$-$C_{20}$芳基或$C_3$-$C_{10}$雜芳基；及u為具有1至約10之值之整數；

Q^1為包含-OH、-NH-、-NR_5R_6、-SH、-SO_2NH_2或-COOH之至少一個官能基之活化劑；

R^4為氫、C_1–C_6-烷基、C_5–C_{14}-芳基或C_3–C_8-雜芳基，其中烷基、芳基或雜芳基係經取得或未經取代；

R^5及R^6各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_3–C_9-環烷基或C_5–C_{10}-雜芳基，其中雜芳基係經取代或未經取代；

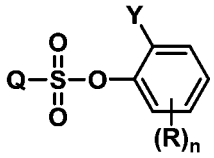
R’’’及R’’’’各獨立地為氫或C_1–C_6-烷基；及

w為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【0050】 在一些實施例針，式(I)化合物包含藉由外部刺激能夠引起分子內環化之官能基(例如Y)。在某些實施例中，該官能基係在相對X的鄰位位置引入。

【0051】 在一些實施例中，R’為C_1–C_6-烷基、C_6–C_{14}-芳基或C_2–C_{20}-雜芳基。

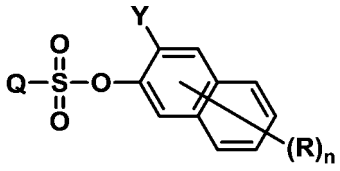
【0052】 在一些實施例中，Ar為C_5–C_{20}-芳族環、C_2–C_{20}-雜芳族環、C_2–C_{30}-稠環或C_5–C_{20}-芳族環-C_2–C_{20}-雜芳族環。例如，Ar可為苯環、萘環、吡啶環或喹諾酮環。較佳地，Ar為苯環或萘環。在一些實施例中，式(I)化合物為具有根據式(II)之結構之化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 在其他實施例中，式(I)化合物為具有根據式(III)之結構之化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽。

【0054】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中R係選自氫、鹵素(鹵)、醛、縮醛、縮酮、-R*、-OR*、-SR*、-NR*R**、-C(鹵)$_3$、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO_2、-N_3、-NC、-C(O)R*、-OC(O)R*、-OS(O)R*、-$S(O)_2$R*、-$S(O)_2$OR*、-OS(O)OR*、-$OS(O)_2$OR*、-S(O)NR*R**、-$S(O)_2$NR*R**、-S(O)R*、-OP(O)$(OR^*)_2$、-P(O)$(OR^*)_2$、-OP$(OR^*)_2$、-OP(OR*)N$(R^{**})_2$、-OP(O)(OR*)N$(R^{**})_2$、-PR*、-$P(O)_2$、-P(O)R*、-C(O)鹵　　、-C(S)R*、-CO_2R*、-C(S)OR*、-C(O)SR*、-C(S)SR*、-C(O)NR*R**、-C(S)NR*R**、-C(=NR*)NR*R**、-NR*C(O)R**、-NR*$S(O)_2$OR**、-NR*S(O)R**、-NR*C(O)NR**、-SS-R*或-R*SSR**，其中：R*及R**各獨立地為氫、C_1-C_{18}烷基、C_6-C_{20}芳基、C_3-C_{15}雜環或C_3-C_{20}雜芳基。

【0055】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中R為氫或*-(L^a-A_1-L^b-L^c-Z)$_m$-CB；其中：

L^a為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

A^1為–C(O)NR*-、-NR*C(O)-、-NR*-、-O-、-PO_3-、-OPO_3-、-SO-、-SO_2-或-SO_3-；

L^b為-$(CH_2CH_2O)_a$-或-$(CH_2)_a$-；

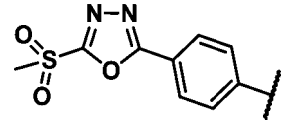
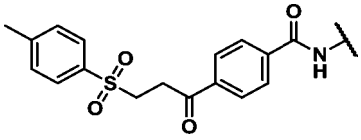
R*為氫、C_1–C_{18}-烷基、C_6–C_{20}-芳基、C_3–C_{15}-雜環或C_3-C_{20}雜芳基；

a為具有1至約20之值之整數；

L^c為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

n為具有1或2之值之整數；及

Z為連接CB及L^c之連接基；或

Z為選自以下之前驅物：異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R-SO_3^-$)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物($-N_3$)、胺基($-NH_2$)、磺酸($-SO_3H$)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)；

CB為觸發部分，諸如可結合至受體之配體；及

m為具有0、1或2之值之整數。

【0056】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中R為氫或*-L^a-A_1-L^b-L^c-Z；其中：

L^a為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

A^1為-C(O)NR*-、-NR*C(O)-、-NR*-、-O-、-PO_3-、-PO_4-、-SO-、-SO_2-或-SO_3-；

L^b為-$(CH_2CH_2O)_a$-或-$(CH_2)_a$-；

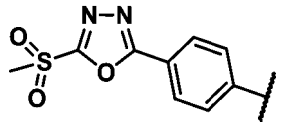
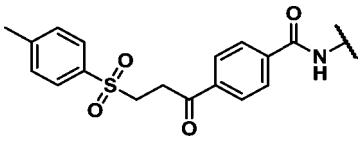
R*為氫、C_1–C_{18}-烷基、C_6–C_{20}-芳基、C_3–C_{15}-雜環或C_3–C_{20}-雜芳基；

a為具有1至約20之值之整數；

L^c為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

n為具有1或2之值之整數；及

Z為選自以下之前驅物：異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化

物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯基、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)。

【0057】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中R為*(-L^a-A_1-L^b-L^c-Z)$_m$-CB；其中：

L^a為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

A^1為-C(O)NR*-、-NR*C(O)-、-NR*-、-O-、-PO_3-、-PO_4-、-SO-、-SO_2-或-SO_3-；

L^b為-$(CH_2CH_2O)_a$-或-$(CH_2)_a$-；

R*為氫、C_1–C_{18}-烷基、C_6–C_{20}-芳基、C_3–C_{15}-雜環或C_3–C_{20}-雜芳基；

a為具有1至約20之值之整數；

L^c為單鍵或C_1–C_{20}-伸烷基；

n為具有1或2之值之整數；

Z為連接CB及L^c之連接單元；

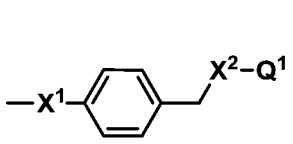
CB為靶向部分，諸如具有其結合至受體之性質之配體；及

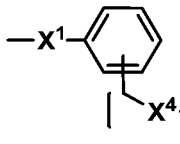
m為具有1至2之值之整數。

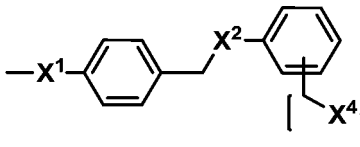
【0058】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中L'為進一步包含-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-或-OC(O)NR''''-之

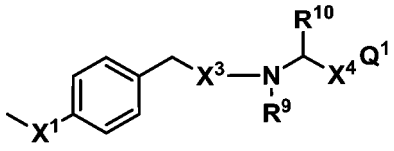
C_7–C_{30}烴間隔基。

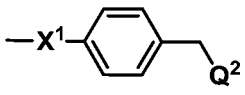
【0059】在一些實施例中，該化合物為式(I)、(II)或(III)之化合物，其中Q為選自以下之-L'-$(Q^1)_w$：



；


；


；


；及


其中：

Q^1為包含選自-OH、-NR^5R^6、-SH及-COOH之至少一個官能基之活化劑；

Q^2為包含-NR^5R^6之活化劑；

X^1為-O-或-NR'''-；

X^2及X^4各獨立地係不存在的或係選自-O-、-OC(O)-、-OC(O)O-及-OC(O)NH-；

X^3為-OC(=O)-；

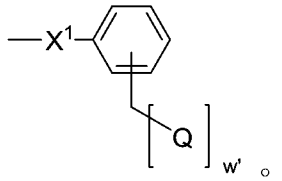
R^5及R^6係與上文所定義相同；

R^9及R^{10}各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_6-C_{14}芳基或C_3-C_9雜芳基，R_9及R_{10}之烷基、芳基或雜芳基可進一步經一或多個選自由C_1-C_{10}烷基、-$(CH_2)_uNH_2$、-$(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$及-$(CH_2)_uSO_2R^{u3}$組成之群之取代基取代，及R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、C_1-C_{15}烷基、C_6-C_{20}芳基或C_3-C_{10}雜芳基；且u為具有1至約10之值之整數；

R'''為氫或C_1–C_6-烷基；及

w為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【0060】 在某些實施例中，-L'-$(Q^1)_w$係選自



。

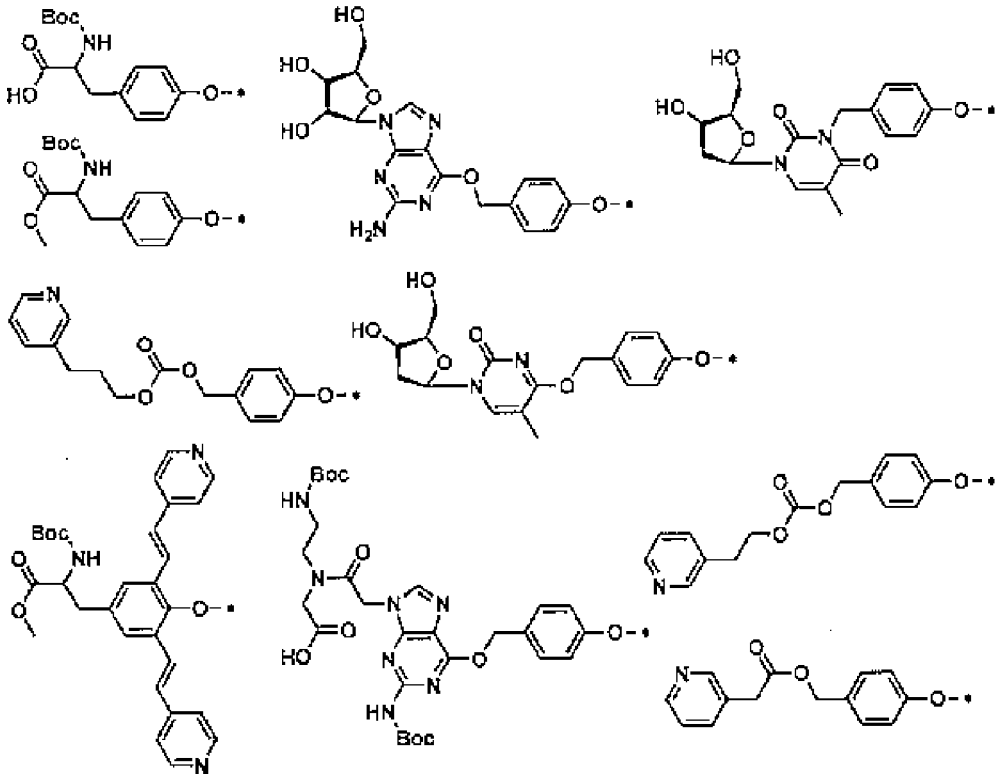
【0061】 Q、Q^1或Q^2之選自-OH、$-NR^5R^6$、-SH及–COOH之該至少一個官能基充當活化劑對L'的連接點。官能基可作為酯、硫酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、醯胺、磺醯胺、磺酸酯、硫酸酯或其他適宜鍵聯之部分存在；亦即，-OH、$-NR^5R^6$、-SH及–COOH部分不以本身形式存在，而活化劑為共軛物之部分。

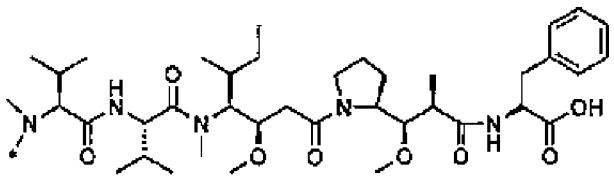
【0062】 在一些實施例中，Q^2為包含$-NR^5R^6$之活化劑，其中該活化劑可以四級胺結構結合，例如活化劑中的$-NR^5R^6$部分可與L'形成四級胺鍵聯。

【0063】 在式(I")、(Ia)、(I)、(II)及(III)之一些實施例中，R^4為經取代之烷基、芳基或雜芳基。在一些此等實施例中，R^4係經一或多個選自C_1–C_{10}烷基、$-(CH_2)_uNH_2$、$-(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$、$-(CH_2)_uCO_2H$、$-(CH_2)_uCO_2R^{u1}$及$-(CH_2)_uSO_2R^{u3}$之取代基取代，其中R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、C_1–C_{15}-烷基、C_6–C_{20}-芳基或C_3–C_{10}-雜芳基；且u為具有1至約10之值之整數。

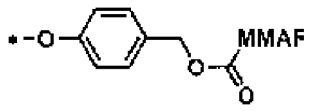
【0064】 在式(I")、(Ia)、(I)、(II)及(III)之一些實施例中，R^5及/或R^6為經$-NR^7R^8$取代之雜芳基，其中R^7及R^8各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_3–C_9-環烷基或C_5–C_{14}-芳基。

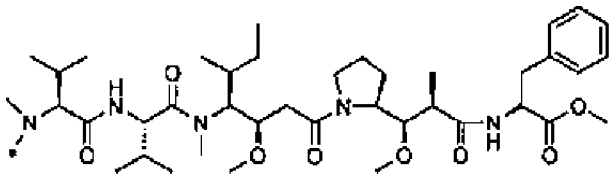
【0065】 在式(I")、(Ia)、(I)、(II)及(III)之一些實施例中，Q或-$(L')_w$-$(Q)_q$係選自：



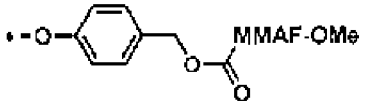


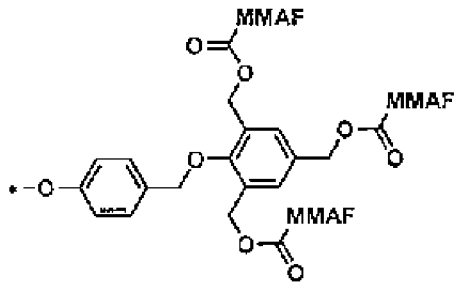
(MMAF)



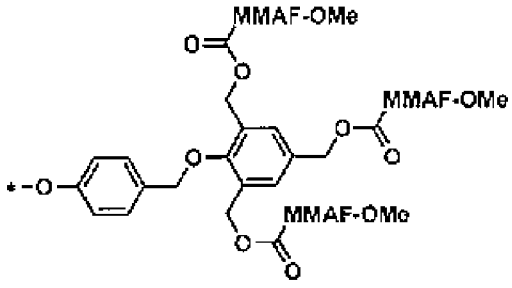


(MMAF-OMe)

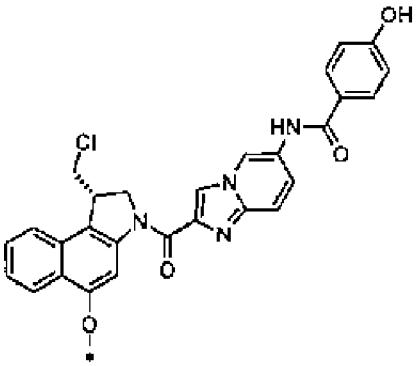


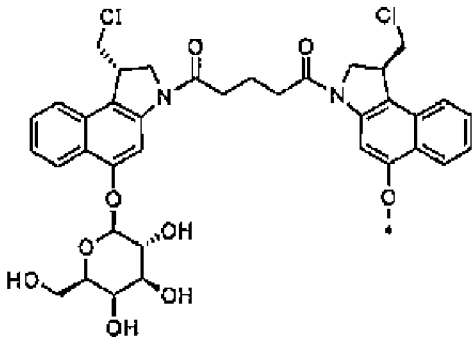


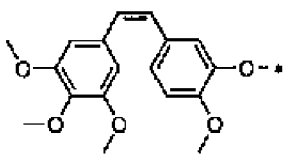
$(MMAF)_3$



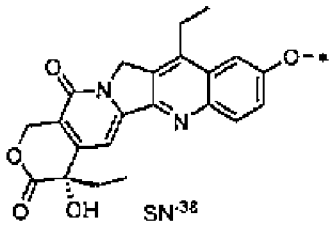
$(MMAF\text{-}OMe)_3$



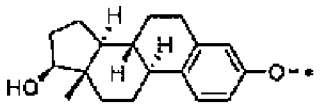




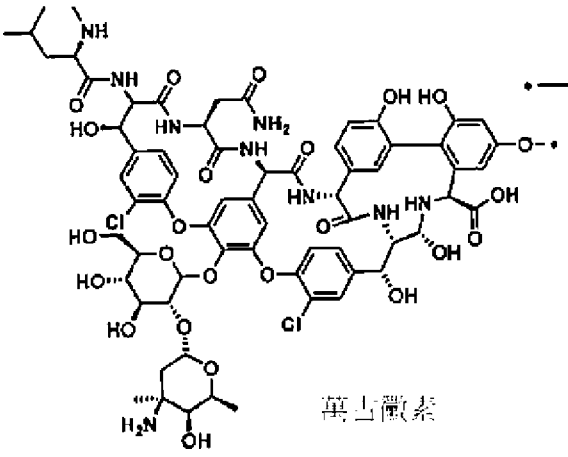
卡布他汀
A-4(CA-4)



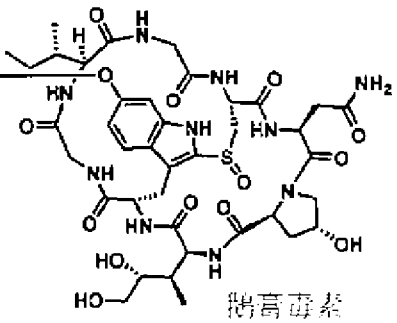
SN-38



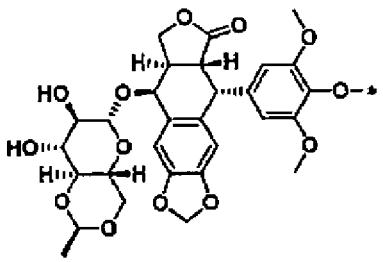
雌二醇

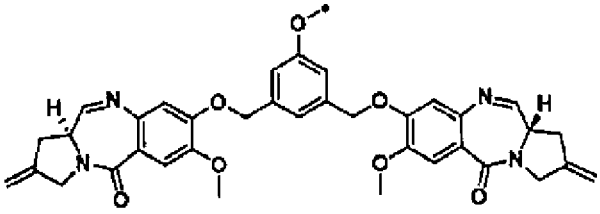


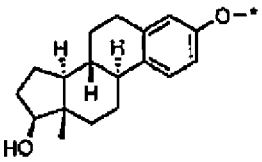
萬古黴素

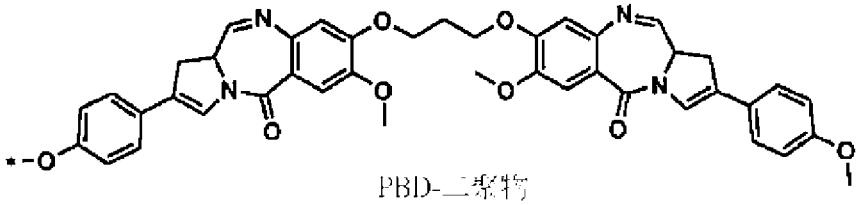


鵝膏毒素

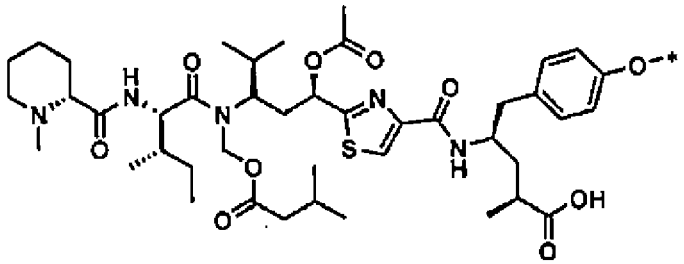








PBD-二聚物



鵝膏毒素B

【0066】在某些實施例中，本文中提供式(I)、(II)或(III)之化合物，其中：

Y為$-NO_2$、$-OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、$-O(CH_2)_r-Ar^1-NO_2$、-NHOH、$-BR^2R^3$或-Y'-TG，較佳地，Y為$-NO_2$、$-OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、$-O(CH_2)_r-$

Ar^1-NO_2、-BR^2R^3或-Y'-TG；

R^1為C_1-C_6烷基；

r為具有1、2、3、4或5之值之整數；

Ar^1為伸苯基、伸聯苯基或伸萘基；

R^2及R^3各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_1–C_6-烷氧基或羥基；

Y'為-$(CH_2)_x$NR"-、-$(CH_2)_x$O-或-$(CH_2)_x$S-；

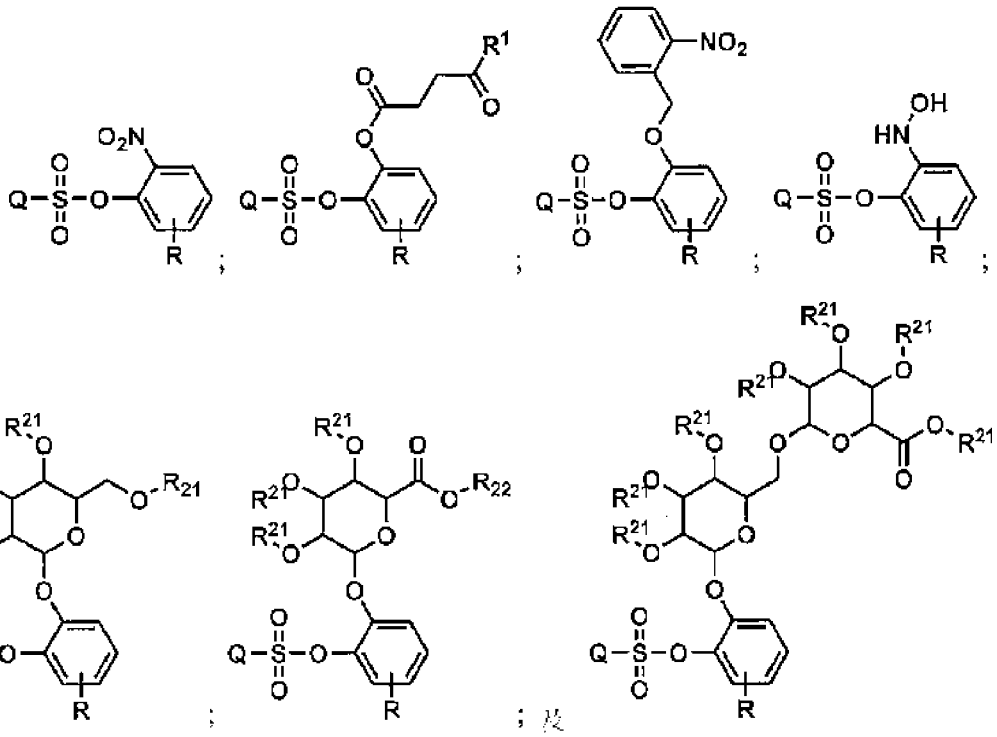
R"為氫或C_1–C_6-烷基；

x為具有0或1之值之整數；

R"為氫或C_1–C_6-烷基；及

TG為觸發基團，諸如β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷或β-半乳糖苷及β-葡萄糖醛酸苷之組合。

【0067】 在某些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物係選自：

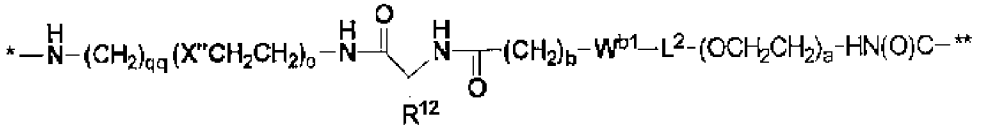


其中：

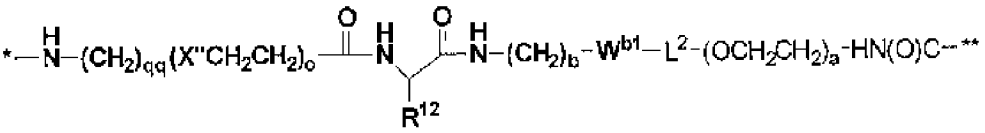
R^1為C_1-C_6烷基；

R^{21}及R^{22}各獨立地為氫或乙醯基；

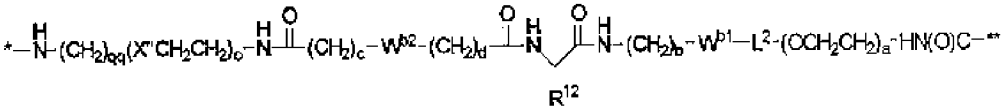
R為氫、*-L^a-A_1-L^b-L^c-Z或具有式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)或(N)之結構之基團：



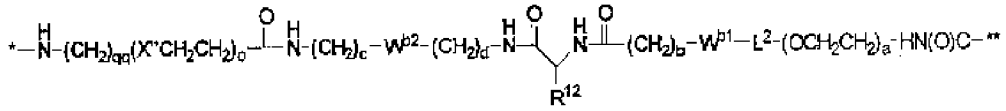
(F)



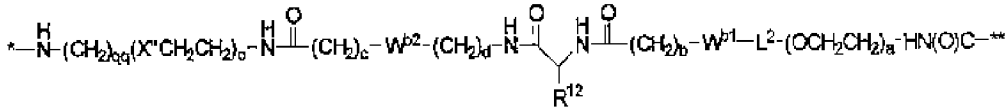
(G)



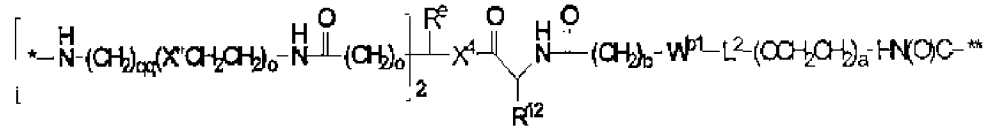
(H)



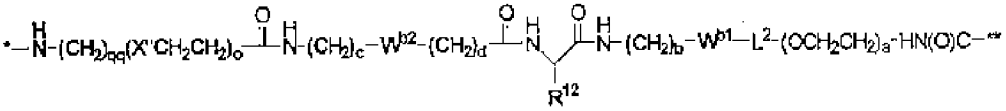
(J)



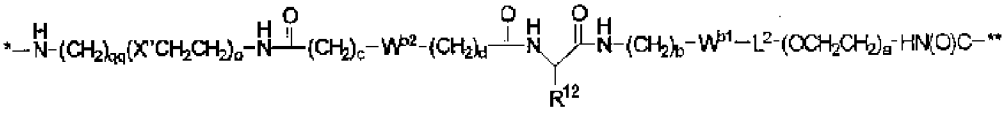
(K)



(L)



(M)



(N)

L^a為單鍵或C_1-C_{20}伸烷基；

A^1為–C(O)NH-、-NHC(O)-、-NH-、-O-、-PO_3-、-PO_4-、-SO-、-SO_2-或-SO_3-；

L^b為-$(CH_2CH_2O)_a$-或-$(CH_2)_a$-；

a為具有1至約20之值之整數；

L^c為C_1-C_{20}伸烷基；

X’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

W^{b1}及W^{b2}各獨立地為-C(O)NH-、-NHC(O)-、  或  ；

R^{12}為氫、C_1-C_8烷基、胺基酸部分、-$(CH_2)_s$COR^{13}或-$(CH_2)_p$N$R^{14}R^{15}$；

R^{13}為OH或–NH$(CH_2)_{s'}(X''CH_2CH_2)_{s''}Z$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-$(C(O)(CH_2)_{s'}(X''CH_2CH_2)_{s''}Z)_m$-CB；

X’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

R^e為C_1–C_8-烷基或-$(L^{1'}$-$Z)_m$-CB；

X^4為–NHC(O)-$(CH_2)_g$-NH-或–C(O)NH-$(CH_2)_h$-NH-；

b、c、d、e、g、h、o及q各獨立地為具有1至約10之值之整數；

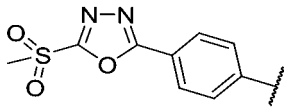
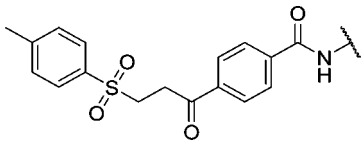
p為具有1至約10之值之整數；

s及s’’各獨立地為具有0至約10之值之整數；

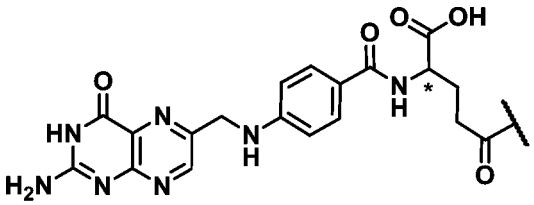
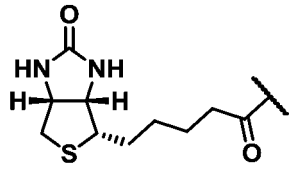
s’為具有1至約10之值之整數；

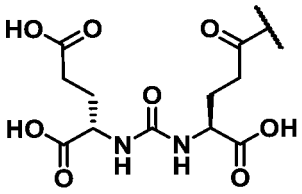
m為具有0或1之值之整數；

Z為異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-

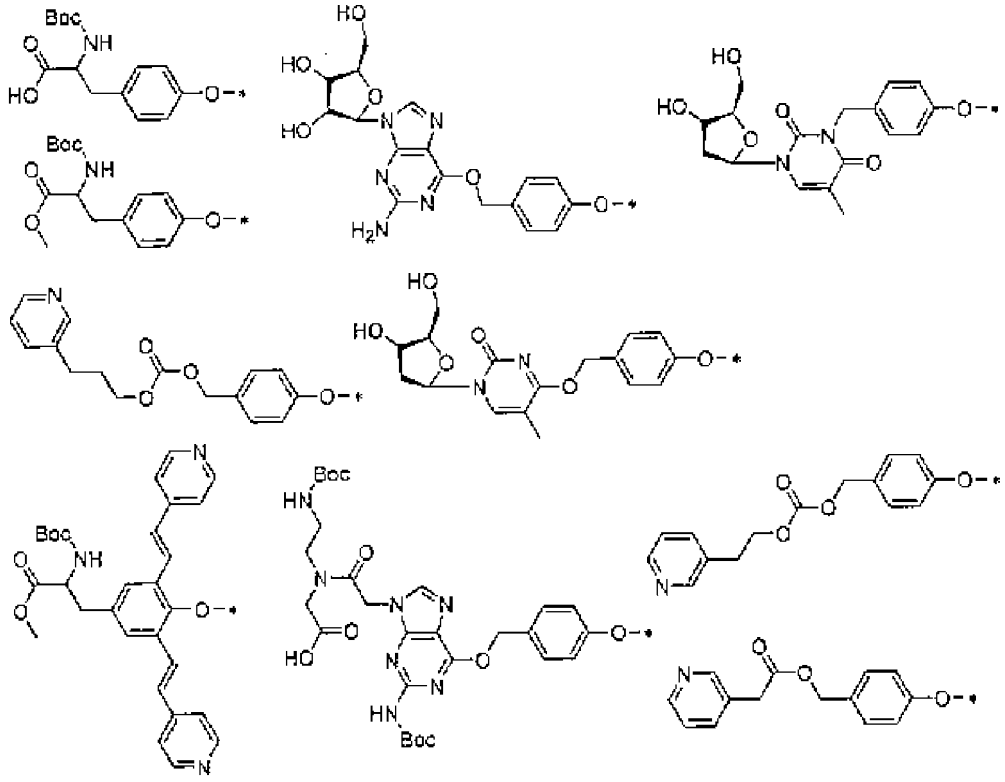
)、醛、磺酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8–C_{10}-環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1-C_{10}烷基)或二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)；

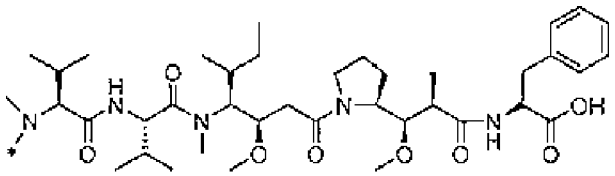
CB為選自以下之配體：

 、  及

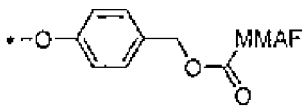
 ；及

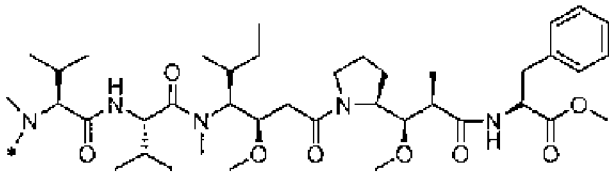
Q係選自：



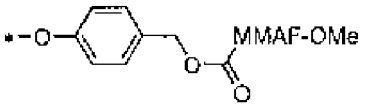


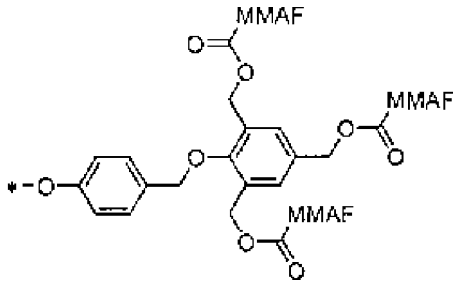
(MMAF)



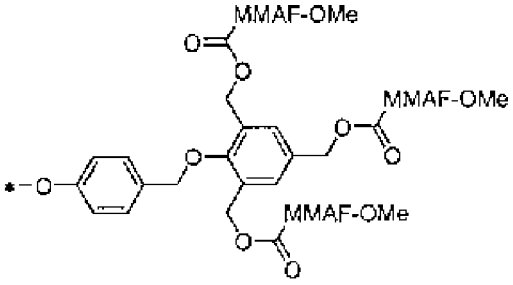


(MMAF-OMe)

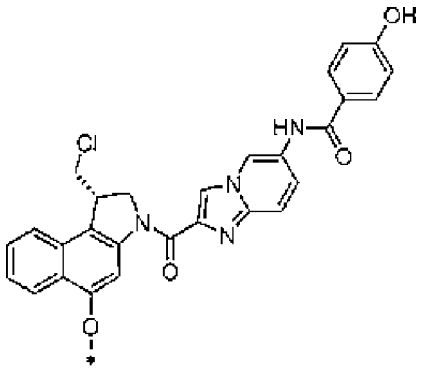


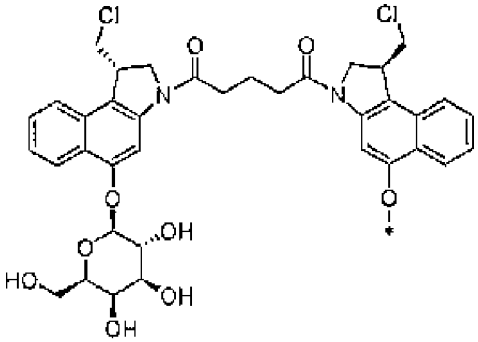


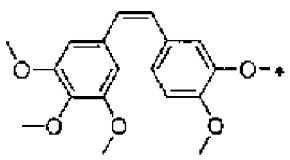
$(MMAF)_3$



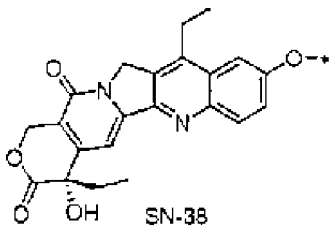
$(MMAF\text{-}OMe)_3$



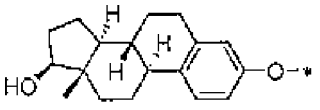


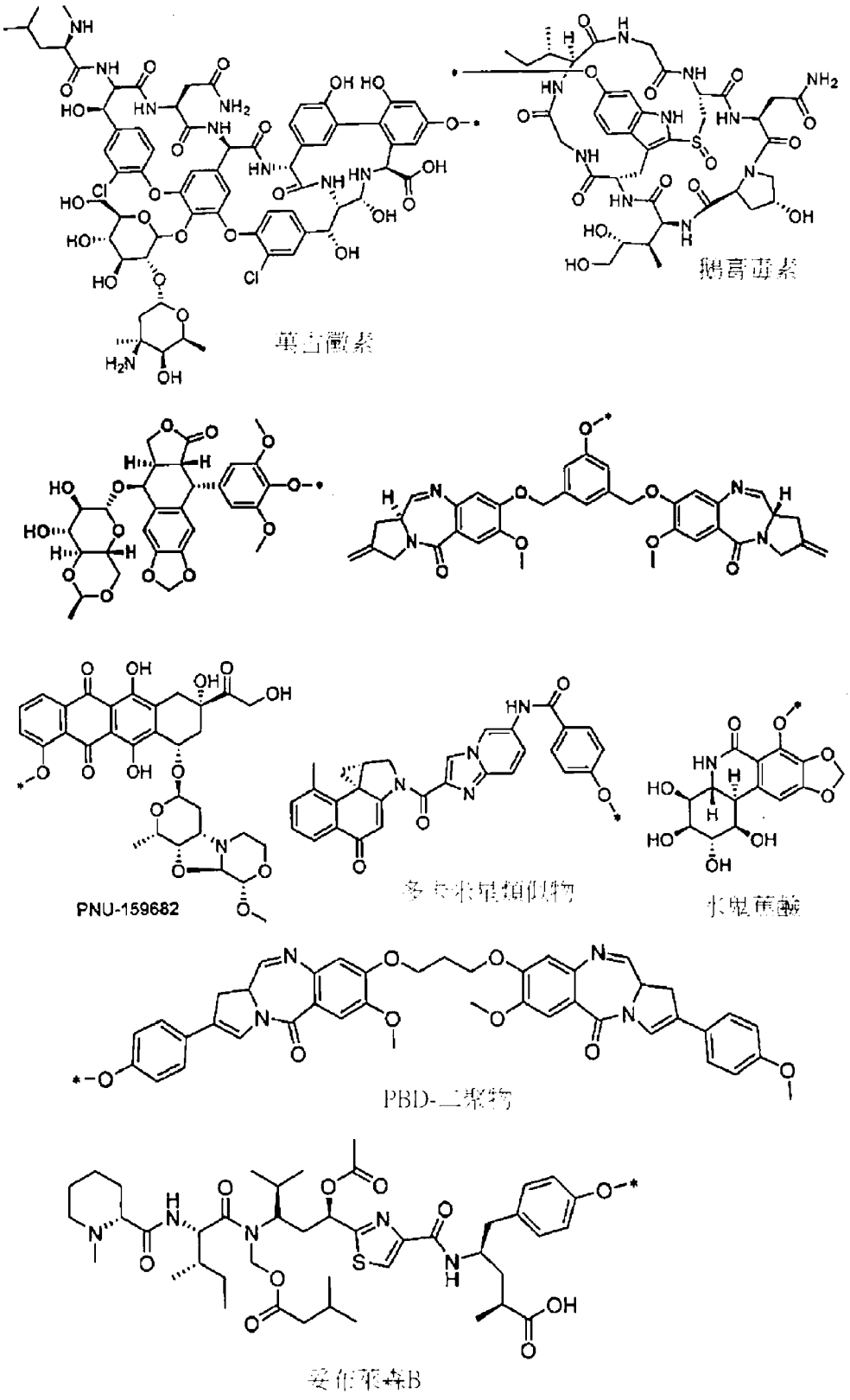


卡布他汀
A-4(CA-4)



SN-38





【0068】

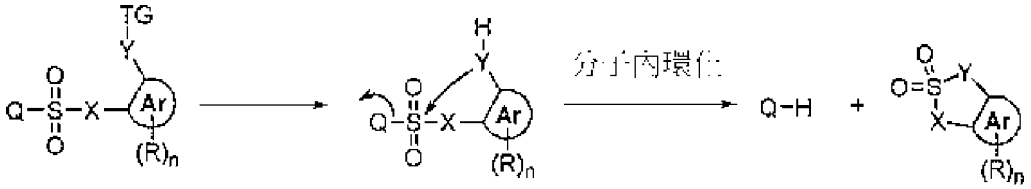
活化劑之釋放

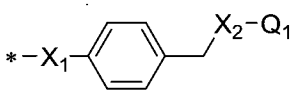
如上文所述，在某些實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物可在活化觸發基團之化學反應後藉由分子間環化反應解離一或多種活化劑(以Q、Q^1、Q^2表示)。在某些實施例中，該化學反應為物理化學反應及/或生物化學反應。

【0069】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物包含在Ar上相對X的相鄰原子(例如O)處引入的親核性官能基(Y或Y')。通常，該親核性官能基被觸發基團(TG)掩蔽(如下文進一步詳細論述)。在活化後，觸發基團釋放親核性官能基以在分子內環化反應中與附近的SO_2部分反應，最終釋放一或多種活化劑(Q、Q^1或Q^2)。在一些此等實施例中，一或多種活化劑係在化學反應、物理化學反應及/或生物化學反應(參見(例如)反應流程圖1)後藉由分子內環化反應釋放，或活化劑係在分子間環化反應(參見(例如)反應流程圖2)後藉由1,6-消除或1,4-消除釋放。

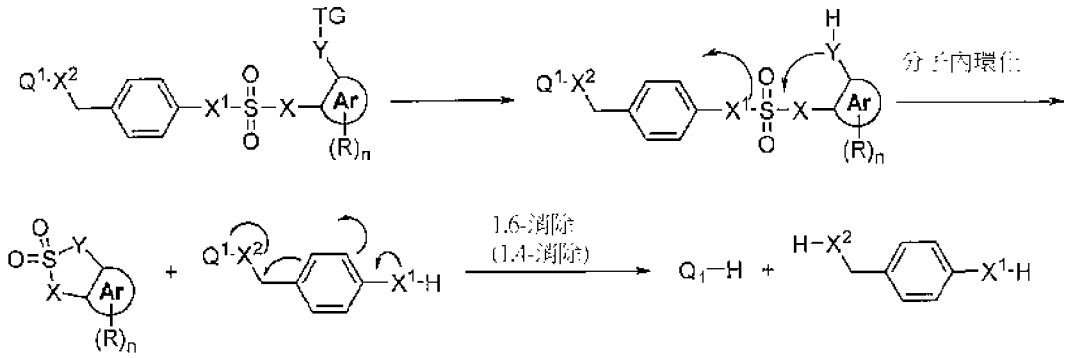
【0070】 作為一個實例，Y為-Y'-TG情況下之機制顯示於反應流程圖1中：

反應流程圖1：



【0071】 Q為  情況下之機制顯示於反應流程圖2中：

反應流程圖2：



【0072】 在一些實施例中，釋放時Q^1為包含選自-OH、-NH-、-SH及–COOH之至少一種官能基之活化劑。根據此等實施例，如本文中進一步描述，Q^1經-OH、-NH-、-SH及–COOH(例如)藉由選自酯、醯胺、硫酯、胺基甲酸酯、脲、肟、腙等之官能基共軛至如本文中所述之化合物。在一些此等實施例中，改用Q^2替代Q^1，且Q^2為含胺基藥物。在其他實施例中，Q^2為可與銨單元結合之活化劑。又在其他實施例中，Q^2可在Q^2釋放之釋放後以其具有胺基之初始形式解離，其中該活化劑可為藥物、毒素、親和配體、用於偵測之探針或其組合。

【0073】 在一些實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物係化學及生理學穩定的。在一些此等實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物以其中活化劑在血液中少量解離之狀態到達所欲靶細胞，藉此選擇性釋放藥物。

【0074】

觸發基團(TG)

在一些實施例中，本發明之共軛物包含觸發基團(TG)。TG為可藉由化學反應(諸如生物反應)裂解(較佳選擇性裂解)之基團。一般而言，觸發基團用於掩蔽Y或Y'基團之親和性，藉此對本文中所揭示之化合物及共軛物提供穩定性(例如，在共軛物到達靶位置或進行預定觸發條件前藉由防止自我犧牲或分子內環化)。在活化後，觸發基團釋放親核性Y或Y'基團

且允許自我犧牲或分子內環化發生(如上文所述)。

【0075】 在一些實施例中，該TG包含由TEV、胰蛋白酶、凝血酶、組織蛋白酶B、組織蛋白酶D、組織蛋白酶K、凋亡蛋白酶1、基質金屬蛋白酶(MMP)及類似物識別之序列(諸如肽序列)或部分，其可藉由酶(例如，氧化還原酶、轉移酶、水解酶、裂解酶、異構酶、連接酶等)水解及/或可包括選自磷酸二酯、磷脂、酯、β-半乳糖、β-葡萄糖、岩藻糖、寡糖及類似物之部分。

【0076】 在一些實施例中，該TG包含可在親核試劑條件下裂解之反應性化學部分或官能基(例如，甲矽烷基醚、2-N-醯基硝基苯磺醯胺、不飽和乙烯基硫、在活化後的磺醯胺、丙二醛-吲哚衍生物、乙醯丙醯基酯(levulinoyl ester)、腙或醯基腙)。

【0077】 在一些實施例中，該TG可包含可在鹼性試劑條件下裂解之反應性化學部分或官能基(例如，2-氰基乙酯、乙二醇二琥珀酸酯、2-磺醯基乙酯、烷基硫酯或硫基苯酯)。

【0078】 在一些實施例中，該TG可包含可藉由光輻射裂解之反應性化學部分或官能基(例如，2-硝基苄基衍生物、苯甲醯甲酯、8-喹啉基苯磺酸酯、香豆素、磷酸三酯、雙-芳基腙或雙滿二硫基丙酸衍生物)。

【0079】 在一些實施例中，該TG可包含可藉由還原劑條件裂解之反應性化學部分或官能基(例如，羥基胺、二硫化物、乙醯丙酸酯、硝基或4-硝基苄基衍生物)。

【0080】 在一些實施例中，該TG可包含可使用酸性條件裂解之反應性化學部分或官能基(例如，醣類、胺基甲酸第三丁酯類似物、二烷基或二芳基二烷氧基矽烷、原酸酯、縮醛、烏頭基(aconityl)、腙、β-硫基丙

酸酯、磷醯胺酯、亞胺、三苯甲基、乙烯基醚、聚縮酮及2-(二苯基膦基)苯甲酸烷酯衍生物；烷基酯、8-羥基喹啉酯及吡啶甲酸酯)。

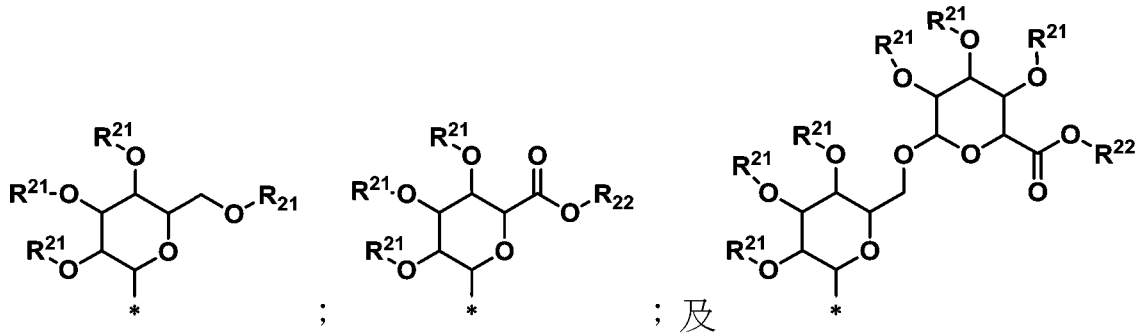
【0081】 在一些實施例中，該TG可包含可在氧化條件下裂解之反應性化學部分或官能基(例如，二羥基硼酸酯、鄰二醇、對甲氧基苄基衍生物或硒化合物)。

【0082】 在某些較佳實施例中，該TG包含可在酸性或酶條件下裂解之醣。在某些較佳實施例中，該觸發基團為-NO_2，其可在還原條件下裂解。在某些較佳實施例中，該觸發基團為二羥基硼酸酯，其可在氧化條件下裂解。在某些較佳實施例中，該觸發基團為酯，其可在酸性、鹼性或酶條件下裂解。在某些較佳實施例中，該觸發基團為腙，其可在親核性條件下或在酸性條件下裂解。在某些較佳實施例中，該觸發基團為羥基胺，其可在還原條件下裂解。

【0083】

醣觸發基團

在一些實施例中，本文中揭示之化合物及共軛物包含醣觸發基團，例如，選自以下之觸發基團：



；及

其中各R^{21}獨立地為氫或係經選自以使O-R^{21}為羥基保護基(例如乙醯基)；及R^{22}為氫或低碳數烷基(例如C_1–C_6-烷基)。在某些實施例中，該羥基保護基可用於有機合成中，包括(但不限於)：甲基醚、甲氧基甲基醚、

甲基硫基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、雙(2-氯乙氧基)甲基醚、四氫吡喃基醚、四氫硫哌喃基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、4-甲氧基四氫硫基吡喃基醚、四氫呋喃基醚、1-乙氧基乙醚、1-甲基-1-甲氧基乙醚、2-(苯基氫硒基)乙醚、第三丁基醚、烯丙基醚、苄基醚、鄰-硝基苄基醚、三苯基甲基醚、α-萘基二苯基甲基醚、對-甲氧基苯基二苯基甲基醚、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基醚、三甲基甲矽烷基醚、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二苯基矽烷基醚、三苄基甲矽烷基醚、三異丙基甲矽烷基醚、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、苯氧基乙酸酯、異丁酸酯、特戊酸酯、金剛烷酸酯、苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸甲酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯、碳酸烯丙酯、碳酸對-硝基苯酯、碳酸苄酯、碳酸對-硝基苄酯、S-苄基硫基碳酸酯、N-苯基胺基甲酸酯、硝酸酯、2,4-二硝基苯基次磺酸酯等，但不限於此。

【0084】

作為觸發基團之保護基

在一些實施例中，TG為可藉由化學反應、物理化學反應及/或生物反應裂解之基團。在某些實施例中，TG為保護基。在一些此等實施例中，該保護基為胺基保護基、醇保護基或硫醇保護基。

【0085】

胺保護基

在某些實施例中，該胺保護基為可用於有機合成中之一般保護基，包括(但不限於)：胺基甲酸間-硝基苯酯、胺基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、胺基甲酸鄰-硝基苄酯、胺基甲酸苯基(鄰-硝基苯基)甲酯、胺基甲酸烷酯、胺基甲酸9-芴基甲酯、胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯、胺基甲酸2-三甲基甲矽

烷基乙酯(Teoc)、胺基甲酸第三丁酯(Boc)、胺基甲酸乙烯酯(Voc)、胺基甲酸烯丙酯(Alloc)、胺基甲酸1-異丙基烯丙酯(Ipaoc)、胺基甲酸8-喹啉酯、胺基甲酸N-羥基哌啶酯、胺基甲酸苄酯、胺基甲酸對-甲氧基苄酯、胺基甲酸對-硝基苄酯、胺基甲酸二苯基甲酯、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、苯基乙醯胺、苯甲醯胺、N-苯二甲醯亞胺、N-2,3-二苯基馬來醯亞胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1二甲基硫基甲胺、N-苯亞甲胺、苯亞磺醯胺、鄰-硝基苯亞磺醯胺、三苯基甲基亞磺醯胺、鄰-甲苯磺醯胺、甲烷磺醯胺等，但不限於此。

【0086】

醇保護基

在某些實施例中，該醇保護基為可用於有機合成中之一般保護基，包括(但不限於)：甲基醚、甲氧基甲基醚(MOM醚)、苄氧基甲基醚(BOM醚)、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基醚(SEM醚)、苯基硫基甲基醚(PTM醚)、2,2-二氯-1,1-二氟乙基醚、對-溴苯甲醯甲基醚、氯丙基甲基醚、異丙基醚、環己基醚、4-甲氧基苄基、2,6-二氯苄基醚、4-(二甲基胺基羰基)苄基醚、9-蒽基甲基醚、4-吡啶甲基醚、甲基硫基甲基醚(MTM醚)、2-甲氧基乙氧基甲基醚(MEM醚)、雙(2-氯乙氧基)甲基醚、四氫吡喃基醚(THP醚)、四氫硫基吡喃基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、4-甲氧基四氫硫基吡喃基醚、四氫呋喃基醚、1-乙氧基乙基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(苯基氫硒基)乙基醚)、第三丁基醚、烯丙基醚、苄基醚、鄰-硝基苄基醚、三苯基甲基醚、α-萘基二苯基甲基醚、對-甲氧基苯基二苯基甲基醚、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基醚、三甲基甲矽烷基醚(TMS醚)、異丙基二甲基甲矽烷基醚、第三丁基二甲基甲矽烷基醚(TBDMS醚)、第三丁基

二苯基甲矽烷基醚、三苄基甲矽烷基醚、三異丙基甲矽烷基醚、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、苯氧基乙酸酯、異丁酸酯、特戊酸酯、金剛烷酸酯、苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸甲酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯、碳酸烯丙酯、碳酸對-硝基苯酯、碳酸苄酯、碳酸對-硝基苄酯、硫基碳酸S-苄酯、N-苯基胺基甲酸酯、硝酸酯、2,4-二硝基苯基次磺酸酯、二甲基氧膦酯(DMP酯)、二甲基硫基氧膦酯(MPT酯)、甲磺酸芳酯、甲苯磺酸芳酯等，但不限於此。

【0087】

硫醇保護基

在某些實施例中，硫醇保護基可用於有機合成中，包括(但不限於)：S-苄基硫醚、S-對-甲氧基苄基硫醚、S-鄰-或對-羥基或乙醯氧基苄基硫醚、S-對-硝基苄基硫醚、S-4-吡啶甲基硫醚、S-2-吡啶甲基N-氧化物硫醚、S-9-蒽基甲基硫醚、S-9-芴基甲基硫醚、S-甲氧基甲基單硫基縮醛、A-乙醯基衍生物、S-苯甲醯基衍生物、S-(N-乙基胺基甲酸酯)、S-(N-甲氧基甲基胺基甲酸酯)等，但不限於此。

【0088】

連接基

在一些實施例中，本文中所揭示之化合物及共軛物包含經共價鍵連接各CB及Ar之連接基。典型連接基為穩定、不可水解之部分，諸如(例如)C_{10}–C_{100}直鏈或分支鏈、飽和或不飽和伸烷基。在某些實施例中，該連接單元滿足至少兩個、且更佳至少三個、四個以下標準：

(i)伸烷基部分中之至少一個-CH_2-係經選自-NH-、-C(=O)、-O-、-S-及-P-之一或多個雜原子取代(即，經雜原子置換)；

(ii)至少一個伸雜芳基包含於伸烷基部分中；

(iii)至少一個胺基酸部分、糖鍵、肽鍵或醯胺鍵包含於伸烷基部分中；及

(iv)伸烷基可進一步經一或多個選自由C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{20}芳基C_1-C_8烷基、-$(CH_2)_sCOOH$及-$(CH_2)_pNH_2$組成之群之取代基取代，其中s為具有0至10之值之整數，及p為具有1至約10之值之整數。

【0089】 在某些實施例中，連接單元包含下列中之至少兩者、且更佳至少三者：

(i) 至少一個選自-NH-、-C(=O)、-O-、-S-及-P-之雜原子；

(ii)至少一個伸雜芳基；

(iii)至少一個胺基酸部分、糖鍵、肽鍵或醯胺鍵；及

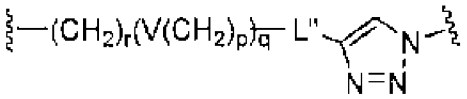
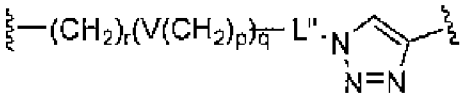
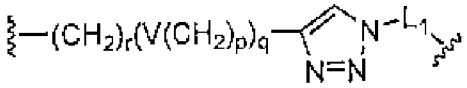
(iv)伸烷基可進一步經一或多個選自由C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{20}芳基C_1-C_8烷基、-$(CH_2)_sCOOH$及-$(CH_2)_pNH_2$組成之群之取代基取代，其中s為具有0至10之值之整數，及p為具有1至約10之值之整數。

【0090】 在其他實施例中，連接CB及Ar之連接基包含藉由點擊化學反應產生之官能基。

【0091】 在替代實施例中，連接單元包含可參與點擊化學反應之反應性官能基。

【0092】 點擊化學反應為可在溫和條件下進行且對通常在生物分子中不常見的官能基(例如，疊氮基、乙炔基等)極具選擇性之反應。因此，該反應可在複合觸發基團、觸發部分之存在等下進行。此外，點擊化學具有高反應特異性。例如，疊氮基與乙炔基間的點擊化學反應選擇性地進行而不干擾分子中存在之其他官能基。例如，疊氮化物-乙炔點擊化學可以

高產率提供三唑部分。

【0093】 因此，在一些實施例中，連接各CB及Ar之連接基包含  L" 、  或  ，V可為單鍵、-O-、-S-、-NR^{21}-、-$C(O)NR^{22}$-、-$NR^{23}C(O)$-、-$NR^{24}SO_2$-或-SO_2NR^{25}-，R^{21}至R^{25}可各獨立地為氫、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{20})芳基或(C_1-C_6)烷基(C_3-C_{20})雜芳基，r可為具有1至約10之值之整數，p可為具有0至約10之值之整數，q可為具有1至約10之值之整數，及L”可為單鍵。

【0094】 在其他實施例中，連接各CB及Ar之連接單元為由式(A)表示之連接基：

$$**\text{-}L^{c}\text{-}W^{b1}\text{-}(CH_2)_b\text{-}W^{a3}\text{-}(P^1)_a\text{-}Y^2\text{-}W^{a2}\text{-}Y^1\text{-}W^{a1}\text{-}*$$

(A)

其中：

*為對CB的連接點；

**為對Ar的連接點；

W^{a1}、W^{a2}及W^{a3}各獨立地為-NH-、-C(=O)-或$(-CH_2-)_b$；

W^{b1}為醯胺鍵或伸三唑基；

P^1為連接W^{a3}及Y^2之連接子，且為胺基酸部分、肽鍵或醯胺鍵；

L^c為伸烷基；

Y^2為單鍵、-W^{a4}-$(CH_2)_c$-W^{b2}-$(CH_2)_d$-W^{a5}-或–W^{a6}-$(CH_2)_e$-CR^eR^f-X-；

R^e為C_1-C_8烷基或CB-W_{a7}-Y_3-W_{c1}-$(CH_2)_f$-；

R^f為B-W^{a7}-Y^3-W^{c1}-$(CH_2)_f$-；

X為-NHC(=O)-$(CH_2)_g$-W^{a8}-或-C(=O)NH-$(CH_2)_h$-W^{a9}-；

W^{a4}、W^{a5}、W^{a6}、W^{a7}、W^{a8}及W^{a9}各獨立地為-NH-、-C(=O)-或-CH_2-；

W^{b2}為醯胺鍵或伸三唑基；

W^{c1}為-NHC(=O)-或-C(=O)NH-；

Y^3為-$(CH_2)_i$-$(X'CH_2CH_2)_j$-$(CH_2)_k$-；

X'為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

CB係與上文所定義相同；

B、c、d、e、f、g、h、i及j各獨立地為具有1至約10之值之整數；

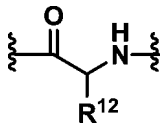
k及y各獨立地為具有0至約10之值之整數；

Y^1為-$(CH_2)_q$-$(CH_2CH_2X")_o$-或-$(CH_2)_q$-$(X"CH_2CH_2)_o$-；

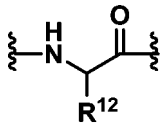
X"為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；及

o及q為具有1至約10之值之整數。

【0095】 在一些實施例中，P^1包含至少一個由式(B)或(C)表示之單元：



(B)



(C)

其中：

R^{12}為氫、C_1–C_8-烷基、胺基酸側鏈，諸如天然胺基酸側鏈(例如，H、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、S-甲基硫醚、苄基、吲哚、吡咯啶、吡咯啉、羥甲基、酪胺醯基、酪胺醯基、咪唑、甘胺醯基、麩胺醯基、胺甲醯基丁酸、羧醯胺、天冬胺酸、1-羥基乙基及2-羥基乙基)、-$(CH_2)_sCOR^{13}$或-$(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$；

R^{13}為OH或-$NH(CH_2)_{s'}(X"CH_2CH_2)_{s"}Z$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或–$(C(O)(CH_2)_{s'}(X"CH_2CH_2)_{s"}Z)_m$-CB；

X’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

Z及CB係與上文所定義相同；

p為具有1至約10之值之整數；

s及s”為具有0至約10之值之整數；

s’為具有1至約10之值之整數；及

m為具有0或1之值之整數。

【0096】 在式(B)或(C)之一些實施例中：

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、-$(CH_2)_sC(O)R^{13}$或-$(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$；

p為具有1至約10之值之整數；

s為具有0至約10之值之整數；

R^{13}為OH或–$NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s"}Z''$-$(CB)_m$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-$C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s"}Z''$-$(CB)_m$；

s’’為具有0至約10之值之整數；

s’為具有1至約10之值之整數；

m為具有0或1之值之整數；

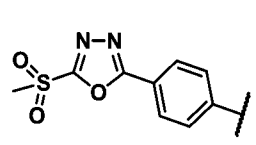
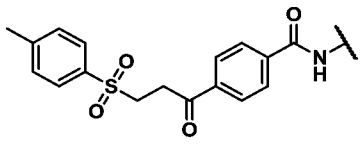
X’’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；及

Z’’為連接CB至R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接基；或Z’’為包含反應性基團之連接基。

在式(B)或(C)之一些此等實施例中：

R^{13}為OH或–$NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；

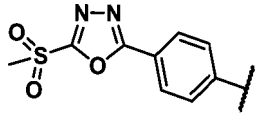
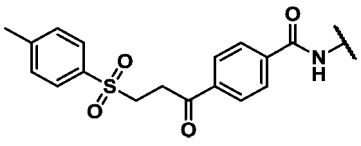
R^{14}及R^{15}各彼此獨立地為氫或-$C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；及

Z’’為選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-$P(=O)(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-$C(O)C\equiv C\text{-}R^a$，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-$OP(=O)(OH)_2$)之連接單元之反應性前驅物。

【0097】 在式(B)或(C)之其他此等實施例中：

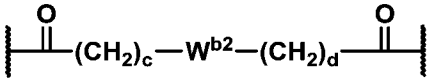
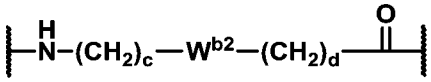
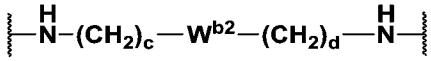
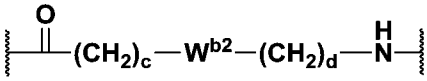
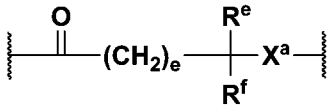
R^{13}為OH或–$NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''CB$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-$C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''CB$；及

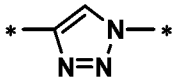
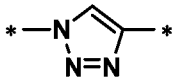
Z’’為連接CB至由選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-$P(=O)(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-$C(O)C\equiv C\text{-}R^a$，其中R^a為

C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之前驅物形成之R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接單元。

【0098】 在一些實施例中，Y^2為單鍵或係選自：


；

；

；

；及


其中：

W^{b2}為–C(O)NH-、-NHC(O)-、  或  ；

R^e為C_1–C_8-烷基或–$(L^{1'}$-Z-$)_m$CB；

R^f為B-$W_{b2'}$-$(CH_2)_i$-(X''$CH_2CH_2)_j$-NH-C(=O)-$(CH_2)_f$-；

X^a為-NHC(=O)-$(CH_2)_g$-NH-或–C(O)NH-$(CH_2)_h$-NH-；

$W^{b2'}$為-C(O)NH-或-NHC(=O)-；

c、d、e、f、g、h、i及j各獨立地為具有1至約10之值之整數；

X''為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；及

$L^{1'}$、Z、m及B係與上文所定義相同。

【0099】 在某些實施例中，連接各CB及Ar之連接單元為包含彼此間經共價鍵連接之$(CH_2)_b$、L^c、$(P^1)_a$、W^{a1}、W^{a2}、W^{a3}、Y^1及Y^2基團之連接基，其中

W^{a1}、W^{a2}及W^{a3}各獨立地為-NH-、-C(O)-或-CH_2-；

W^{b1}為醯胺鍵或伸三唑基；

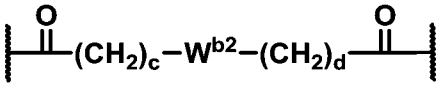
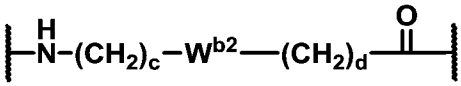
P^1為醯胺鍵、胺基酸殘基或肽；

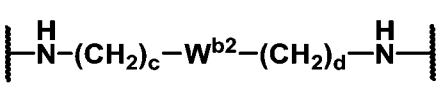
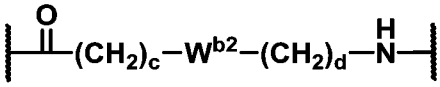
L^c為伸烷基；

Y^1為-$(CH_2)_q$-$(CH_2CH_2X")_o$-或-$(CH_2)_q$-$(X"CH_2CH_2X")_o$-；

X"為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

Y^2為單鍵或選自以下之基團：

 ；  ；

 ；及 

W^{b2}為醯胺鍵或伸三唑基；

a為0至10；

b、c及d各獨立地為具有1至約10之值之整數；及

o及q各獨立地為具有1至約10之值之整數。

【0100】 在一些實施例中，R^{12}為天然胺基酸側鏈。在其他實施例中，R^{12}為非天然胺基酸側鏈。

【0101】 在一些實施例中，連接各CB及Ar之連接單元為由式(A)表示之連接基：

$$**\text{-}L^c\text{-}W^{b1}\text{-}(CH_2)_b\text{-}W^{a3}\text{-}(P^1)_a\text{-}Y^2\text{-}W^{a2}\text{-}Y^1\text{-}W^{a1}\text{-}*$$

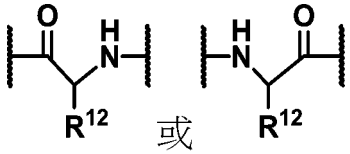
(A)

其中：

*為對CB的連接點；及

**為對Ar的連接點。

【0102】 在一些此等實施例中，P^1為



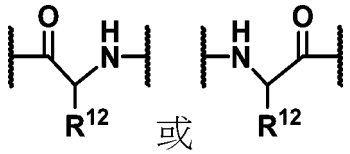
其中：

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、-$(CH_2)_s$COOH或–$(CH_2)_p$$NH_2$；

p為具有1至約10之值之整數；及

s及s”各獨立地為具有0至約10之值之整數。

【0103】 在一些實施例中P^1為



其中：

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、$-(CH_2)_sC(O)R^{13}$或$-(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$；

p為具有1至約10之值之整數；

s為具有0至約10之值之整數；

R^{13}為OH或$–NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或$-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

s’’為具有0至約10之值之整數；

s’為具有1至約10之值之整數；

m為具有0或1之值之整數；

X’’’為-O-、-S-、-NH-或$-CH_2-$；及

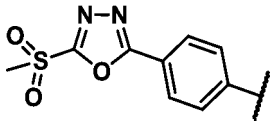
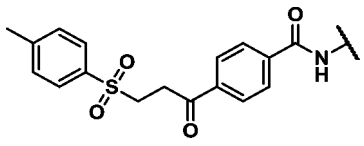
Z’’為連接CB至R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接基；或Z’’為包含反應性基團之連接基。

【0104】 在P^1之一些此等實施例中：

R^{13}為OH或$–NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或$-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；及

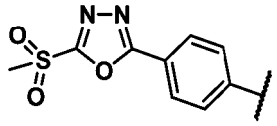
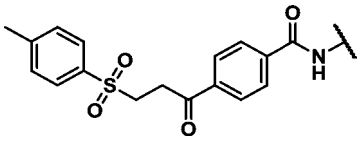
Z’’為選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺((-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-

)、醛、磺酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之連接單元之反應性前驅物。

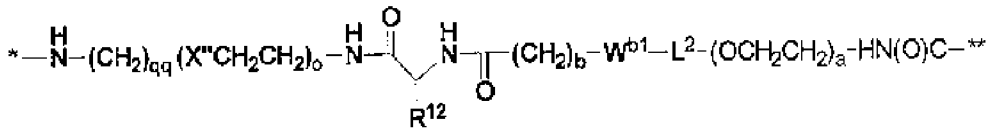
【0105】在P^1之其他此等實施例中：

R^{13}為OH或–$NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''CB$；

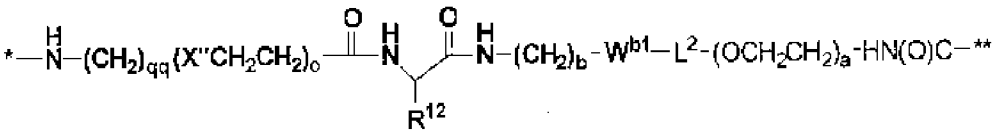
R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-$C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''CB$；及

Z''為連接CB至由選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之前驅物形成之R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接單元。

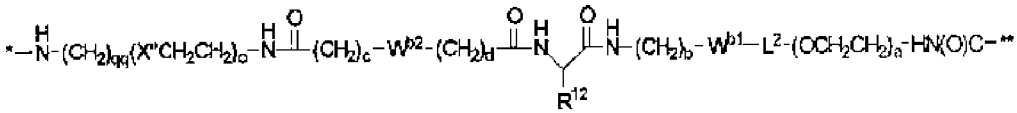
【0106】在替代實施例中，連接CB及Ar之連接單元為由式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)或(N)表示之連接基：



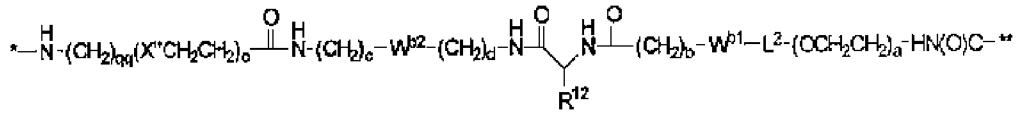
(F)



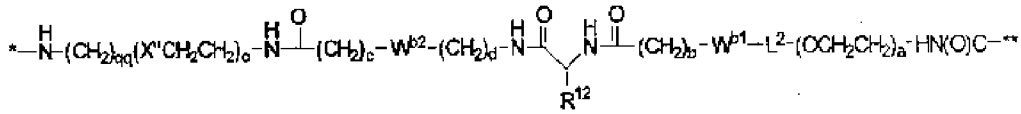
(G)



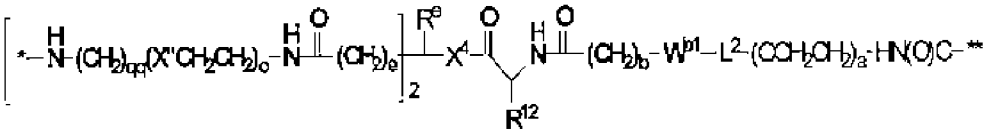
(H)



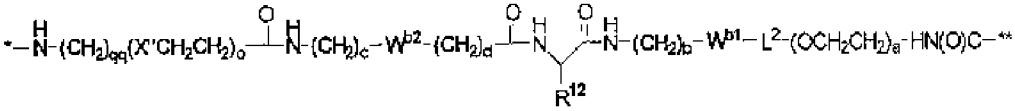
(J)



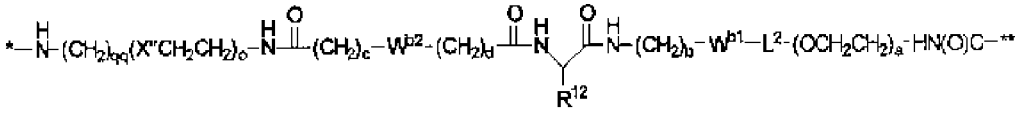
(K)



(L)



(M)



(N)

其中：

R^e為烷基；

X^4為–NHC(O)-$(CH_2)_g$-NH-或–C(O)NH-$(CH_2)_h$-NH-；

e、g及h各獨立地為具有1至約10之值之整數；及

s’為具有1至約10之值之整數。

在式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)或(M)之一些實施例中：

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、$-(CH_2)_sC(O)R^{13}$或$-(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$；

p為具有1至約10之值之整數；

s為具有0至約10之值之整數；

R^{13}為OH或$–NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或$-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

s’’為具有0至約10之值之整數；

s’為具有1至約10之值之整數；

m為具有0或1之值之整數；

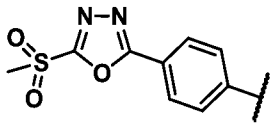
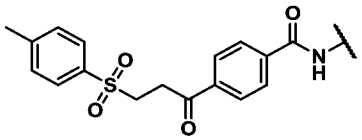
X’’’為-O-、-S-、-NH-或$-CH_2-$；及

Z’’為將CB連接至R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接基；或Z’’為包含反應性基團之連接基。

【0107】 在式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)或(M)之一些此等實施例中：

R^{13}為OH或$–NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或$-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''$；及

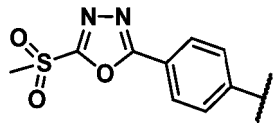
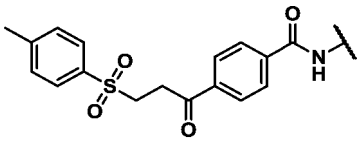
Z’’為選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R-SO_3^-$)、  、  、膦酸(-$P(=O)(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、$-NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物($-N_3$)、胺基($-NH_2$)、磺酸($-SO_3H$)、

炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之連接單元之反應性前驅物。

【0108】在式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)或(M)之一些此等實施例中：

R^{13}為OH或–NH$(CH_2)_{s'}$(X'''$CH_2CH_2)_{s''}$Z''CB；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-C(O)$(CH_2)_{s'}$(X'''$CH_2CH_2)_{s''}$Z''CB；及

Z''為連接CB至由選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1–C_{10}-烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之前驅物形成之R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接單元。

【0109】

靶向部分

本發明之化合物及共軛物可進一步包含配體或靶向部分CB。在一些實施例中，該配體或靶向部分為可與至少一種其他分子藉由(例如)非共價結合(諸如氫結合、金屬配位、疏水力、凡得瓦力(van der Waals forces)、π-π相互作用、鹵素結合、靜電及/或電磁效應)進行特異性相互作用之任何分子識別元件。在某些實施例中，CB係選自奈米顆粒、免疫球蛋白、核酸、蛋白質、寡肽、多肽、抗體、抗原多肽之片段、重複抗體

(repebody)及類似物。

【0110】 本發明之化合物及共軛物可包含一或多個靶向部分。亦即，變量cb可具有選自1、2、3、4、5、1至10或1至20之整數值。

【0111】 在一些實施例中，CB包含經共價鍵(例如肽鍵)共軛之兩個或更多個經獨立選擇之天然胺基酸或非天然胺基酸，及該肽可包含經肽鍵共軛之2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個或更多個天然胺基酸或非天然胺基酸。在一些實施例中，該配體包含更短之胺基酸序列(例如，天然蛋白質或合成多肽片段之序列)及全長蛋白質(例如，經預改造之蛋白質)。

【0112】 在一些實施例中，CB係選自結合至受體之抗體、激素、藥物、抗體類似物(例如非-IgG)、蛋白質、寡肽、多肽等。在某些實施例中，在特定器官、組織或細胞中CB選擇性地靶向藥物。在其他實施例中，CB特異性結合至相較於正常細胞過度表現於癌細胞中之受體，且可歸類為單株抗體(mAb)或抗體片段及低分子非抗體。較佳地，CB係選自肽、腫瘤細胞特異性肽、腫瘤細胞特異性適體、腫瘤細胞特異性碳水化合物、腫瘤細胞特異性單株抗體、多株抗體及在庫篩分中識別之抗體片段。

【0113】 示例性配體或靶向部分包括(但不限於)肉鹼、肌醇、硫辛酸、吡哆醛、抗壞血酸、菸鹼酸、泛酸、葉酸、核黃素、硫胺素、生物素、維生素B_{12}、其他水溶性維生素(維生素B)、脂溶性維生素(維生素A、D、E、K)、RGD (Arg-Gly-Asp)、NGR(Asn-Gly-Arg)、運鐵蛋白、VIP(血管活性腸肽)受體、APRPG(Ala-Pro-Arg-Pro-Gly)肽、TRX-20 (硫氧化還原蛋白-20)、整合素、核仁素、胺肽酶N (CD13)、內毒素、血管上

皮生長因子受體、低密度脂蛋白受體、運鐵蛋白受體、生長抑素受體、蛙皮素(bombesin)、神經肽Y、促黃體生成激素釋放激素受體、葉酸受體、上皮生長因子受體、轉化生長因子、纖維母細胞生長因子、去唾液酸醣蛋白受體、半乳糖凝集素-3受體、E-選擇素受體、透明質酸受體、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、膽囊收縮素A受體、膽囊收縮素B受體、盤狀結構(discoidin)域受體、黏蛋白受體、類壓片受體、纖溶酶原受體、緩激肽受體、胰島素受體、胰島素樣生長因子受體、血管收縮素AT1受體、血管收縮素AT2受體、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子受體(GM-CSF受體)、半乳糖胺受體、ε-2受體、δ-樣3 (DLL-3)、胺肽酶P、黑素運鐵蛋白、瘦素、破傷風毒素Tet1、破傷風毒素G23、RVG (狂犬病病毒醣蛋白)肽、HER2(人類上皮生長因子受體2)、GPNMB (醣蛋白非轉移性b)、Ley、CA6、CanAng、SLC44A4 (溶質載體家族44成員4)、CEACAM5 (癌胚抗原相關細胞黏附分子5)、黏連蛋白-4 (Nectin-4)、碳酸酐酶9、TNNB2、5T4、CD30、CD37、CD74、CD70、PMEL17、EphA2 (EphrinA2受體)、Trop-2、SC-16、組織因子、ENPP-3 (AGS-16)、SLITRK6 (SLIT及NTRK樣家族成員6)、CD27、Lewis Y抗原、LIV1、GPR161 (G蛋白質偶合受體161)、PBR (外周型苯二氮卓受體)、MERTK (Mer受體酪胺酸激酶)受體、CD71、LLT1 (凝集素樣轉錄本1或CLED2D)、介白素-22受體、ε1受體、過氧化物酶體增殖劑活化受體、DLL3、C4.4a、cKIT、EphrinA、CTLA4 (細胞毒性T-淋巴細胞相關蛋白質4)、FGFR2b (纖維母細胞生長因子受體2b)、N-乙醯膽鹼受體、促性腺激素釋放激素受體、促胃酸激素釋放肽受體、骨骼形態發生蛋白受體型1B (BMPR1B)、E16(LAT1、SLC7A5)、STEAP1 (前列腺之六次跨膜上皮抗原)、0772P

(CA125、MUC16)、MPF (MSLN、間皮素)、Napi3b (SLC34A2)、Sema5b (訊號素5b)、ETBR(內皮素型B受體)、MSG783(RNF124)、STEAP2 (前列腺2之六次跨膜上皮抗原)、TrpM4 (瞬時受體電位陽離子5通道，亞家族M，成員4)、CRIPTO (畸形癌源生長因子)、CD21、CD79b、FcRH2 (IFGP4)、HER2 (ErbB2)、NCA (CEACM6)、MDP (DPEP1)、IL20R-α (IN20Ra)、短蛋白聚糖(Brevican)(BCAN)、EphB2R、ASLG659(B7h)、CD276、PSCA (前列腺幹細胞抗原前驅物)、GEDA、BAFF-R(BR3)、CD22 (BL-CAM)、CD79a、CXCR5、HLA-DOB、P2X5、CD72、LY64、FcRH1、IRTA2、TENB2、SSTR2、SSTR5、SSTR1、SSTR3、SSTR4、ITGAV (整合素，α 5)、ITGB6 (整合素，β 6)、MET、MUC1、EGFRvIII、CD33、CD19、IL2RA (介白素2受體α)、AXL、BCMA、CTA (癌睪丸抗原)、CD174、CLEC14A、GPR78、CD25、CD32、LGR5 (GPR49)、CD133 (凸素)、ASG5、ENPP3 (外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3)、PRR4 (富含脯胺酸之蛋白質4)、GCC (鳥苷酸環化酶2C)、Liv-1 (SLC39A6)、CD56、CanAg、TIM-1、RG-1、B7-H4、PTK7、CD138、緊密連接蛋白(Claudin)、Her3 (ErbB3)、RON (MST1R)、CD20、TNC (肌腱蛋白C)、FAP、DKK-1、CD52、CS1(SLAMF7)、膜聯蛋白A1、V-CAM、gp100、MART-1、MAGE-1 (黑色素瘤抗原編碼基因-1)、MAGE-3 (黑色素瘤相關抗原3)、BAGE、GAGE-1、MUM-1(多發性骨髓瘤癌基因1)、CDK4、TRP-1 (gp75)、TAG-72 (腫瘤相關醣蛋白-72)、神經節苷酯GD2、GD3、GM2、GM3、VEP8、VEP9、My1、VIM-D5、D156-22、OX40、RNAK、PD-L1、TNFR1、TNFR2等。

【0114】

標靶

在一些實施例中，分子識別元件之標靶尤其與一或多種特定細胞或組織類型相關聯。在一些實施例中，標靶尤其與一或多種特定疾病狀態相關聯。在一些實施例中，標靶尤其與一或多種特定發育階段相關聯。例如，細胞類型特異性標識物通常以在該細胞類型中比在參考細胞群體中大至少2倍的程度表現。在一些實施例中，該細胞類型特異性標識物係以比其在參考群體中之平均表現大至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或至少1,000倍的程度存在。細胞類型特異性標識物之偵測或測定可使得將所述細胞類型與許多、大多數或所有其他類型之細胞區分開來成為可能。在一些實施例中，標靶可包含蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸(如本文中所述)。

【0115】 在一些實施例中，物質在其特異性結合至靶向部分(諸如核酸靶向部分)的情況下被視作係「靶向的」。在一些實施例中，靶向部分(諸如核酸靶向部分)在嚴苛條件下特異性結合至標靶。

【0116】 在某些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含特異性結合至與器官、組織、細胞、細胞外基質組分及/或細胞內隔間有關之一或多個標靶(例如抗原)之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含特異性結合至與特定器官或器官系統有關之標靶之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含特異性結合至一或多種細胞內標靶(例如，細胞器、細胞內蛋白質)之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物物及化合物包含特異性結合至與生病器

官、組織、細胞、細胞外基質組分及/或細胞內隔間有關之標靶之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含特異性結合至與特定細胞類型(例如，內皮細胞、癌細胞、惡性細胞、前列腺癌細胞等)有關之標靶之靶向部分。

【0117】 在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含結合至對一或多種特定組織類型(例如，肝臟組織對前列腺組織)具特異性之標靶之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含結合至對一或多種特定細胞類型(例如，T細胞對B細胞)具特異性之標靶之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含結合至對一或多種特定疾病狀態(例如，腫瘤細胞對健康細胞)具特異性之標靶之靶向部分。在一些實施例中，本文中所述之共軛物及化合物包含結合至對一或多種特定發育階段(例如，幹細胞對分化細胞)具特異性之標靶之靶向部分。

【0118】 在一些實施例中，標靶可為僅僅或主要與一種或幾種細胞類型、與一種或幾種疾病、及/或與一種或幾種發育階段有關之標識物。細胞類型特異性標識物通常以在該細胞類型中比在參考細胞群體(該群體可(例如)由含約相等量的來自複數種(例如5–10種或更多種)不同組織或器官之細胞之混合物所組成)中大至少2倍的程度表現。在一些實施例中，該細胞類型特異性標識物以比其在參考群體中之平均表現大至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍的程度存在。細胞類型特異性標識物之偵測或測定可使得將所述細胞類型與許多、大多數或所有其他類型之細胞區分開來成為可能。

【0119】 在一些實施例中，標靶包含蛋白質、碳水化合物、脂質及/

或核酸。在一些實施例中，標靶包含蛋白質及/或其特徵部分，諸如腫瘤標識物、整合素、細胞表面受體、跨膜蛋白、細胞內蛋白、離子通道、膜轉運體蛋白、酶、抗體、嵌合蛋白、醣蛋白等。在一些實施例中，標靶包含碳水化合物及/或其特徵部分，諸如醣蛋白、糖類(例如，單醣、二醣、多醣)、醣外被(glycocalyx)(即，在大多數真核細胞外表面上的富含碳水化合物之外周區)等。在一些實施例中，標靶包含脂質及/或其特徵部分，諸如油類、脂肪酸、甘油酯、激素、類固醇(例如，膽固醇、膽汁酸)、維生素(例如，維生素E)、磷脂、神經鞘脂質、脂蛋白等。在一些實施例中，標靶包含核酸及/或其特徵部分，諸如DNA核酸；RNA核酸；經修飾之DNA核酸；經修飾之RNA核酸；包含DNA、RNA、經修飾之DNA及經修飾之RNA之任何組合之核酸。

【0120】 技術中已知許多標識物。典型標識物包括細胞表面蛋白，例如受體。示例性受體包括(但不限於)運鐵蛋白受體；LDL受體；生長因子受體，諸如上皮生長因子受體家族成員(例如，EGFR、Her2、Her3、Her4)或血管內皮生長因子受體、細胞介素受體、細胞黏附分子、整合素、選擇素及CD分子。標識物可為僅僅或以較高量存在於惡性細胞(例如腫瘤抗原)上之分子。

【0121】

奈米顆粒

在一些實施例中，靶向部分包含顆粒(例如靶顆粒)，較佳奈米顆粒，視情況，黏附至可特異性或優先結合至標靶之靶向分子之靶向奈米顆粒。在一些實施例中，靶向顆粒獨立地導引本發明之化合物(諸如藉由富集於腫瘤細胞或組織中)且其中未黏附額外靶向分子。

【0122】 本文中以「奈米顆粒」意指具有直徑小於1000 nm之任何顆粒。在一些實施例中，治療劑及/或靶向分子可與(例如)在聚合基質中之顆粒本體締合。在一些實施例中，靶向分子可與聚合基質之表面共價締合。在一些實施例中，共價締合藉由連接子介導。在一些實施例中，治療劑可與聚合基質表面締合、囊封於聚合基質中、由聚合基質包覆、及/或分散在聚合基質中。參見，例如，美國專利第8,246,968號，該案以其全文引用的方式併入本文中。

【0123】 一般而言，本發明之奈米顆粒包含任何類型之顆粒。任何顆粒可根據本發明進行使用。在一些實施例中，顆粒係生物可降解且生物相容的。一般而言，生物相容性物質對細胞無毒。在一些實施例中，物質在將其添加至細胞時導致低於細胞死亡之某一臨限值的情況下被視作係生物相容的。在一些實施例中，物質在將其添加至細胞時不引起不利效應的情況下被視作係生物相容的。一般而言，生物可降解物質為在生理條件下在治療相關時間(例如，週、月或年)內發生分解之物質。在一些實施例中，生物可降解物質為可藉由細胞機制分解之物質。在一些實施例中，生物可降解物質為可藉由化學方法分解之物質。在一些實施例中，顆粒為生物相容且生物可降解之物質。在一些實施例中，顆粒為生物相容但不可生物降解之物質。在一些實施例中，顆粒為可生物降解但生物不相容之物質。

【0124】 通常希望使用在就尺寸、形狀及/或組成方面相對均勻以致各顆粒具有相似性質之顆粒群體。例如，顆粒之至少80%、至少90%或至少95%可具有落在平均粒徑或最大尺寸之5%、10%或20%範圍內之粒徑或最大尺寸。在一些實施例中，顆粒群體可就尺寸、形狀及/或組成而言異

源。多種不同顆粒可根據本發明使用。在一些實施例中，顆粒為球形或球體。在一些實施例中，顆粒為扁平狀或或板狀。在一些實施例中，顆粒為立方體或長方體。在一些實施例中，顆粒為橢圓形或橢圓。在一些實施例中，顆粒為圓柱體、錐形體或棱錐體。

【0125】 在一些實施例中，顆粒為微粒(例如微球體)。一般而言，「微粒」係指粒徑小於1000 μm之任何顆粒。在一些實施例中，顆粒為微微顆粒(picoparticle)(例如微微球體(picosphere)。一般而言，「微微顆粒」係指粒徑小於1 nm之任何顆粒。在一些實施例中，顆粒為脂質體。在一些實施例中，顆粒為膠束。

【0126】 顆粒可為實心或空心且可包含一或多個層(例如奈米殼、奈米環)。在一些實施例中，每個層相對其他層具有獨特組成及獨特性質。例如，顆粒可具有核/殼結構，其中核為一個層及殼為第二層。顆粒可包含複數個不同層。在一些實施例中，一個層可實質上交聯，第二層實質上不交聯等等。在一些實施例中，一個、幾個或所有不同層可包含待遞送的一或多種治療劑或診斷劑。在一些實施例中，一個層包含待遞送的藥劑，第二層不含待遞送的藥劑等等。在一些實施例中，各個層包含待遞送的不同藥劑或藥劑組。

【0127】 在一些實施例中，顆粒為多孔，此意指顆粒包含通常相比顆粒尺寸而言極小的孔或通道。例如，顆粒可為多孔二氧化矽顆粒(例如中孔二氧化矽奈米顆粒)或可具有中孔二氧化矽塗層(Lin等人，2005，J. Am. Chem. Soc，17:4570)。顆粒可具有直徑在約1 nm至約50 nm範圍內(例如直徑在約1與20 nm之間)之孔。顆粒體積之約10%至95%可由孔或通

道內的孔隙組成。

【0128】 顆粒可具有塗層。使用生物相容性塗層可係有利的，例如，在顆粒包含對細胞有毒之材料的情況下。適宜的塗層材料包括(但不限於)天然蛋白質(諸如牛血清蛋白(BSA))、生物相容性親水性聚合物(諸如聚乙二醇(PEG)或PEG衍生物)、磷脂-(PEG)、二氧化矽、脂質、聚合物、碳水化合物(諸如葡聚糖)、可與非發明奈米顆粒有關之其他奈米顆粒等。塗層可以多種方法(諸如藉由浸漬、使用逐層技術、藉由自組裝、共軛等)施覆或組裝。自組裝係指高級結構取決於高級結構之組分(例如分子)之自然引力彼此間自發組裝之過程。該過程通常藉由分子隨機運動且基於尺寸、形狀、組成或化學性質形成鍵而發生。

【0129】 聚合物之實例包括聚伸烷基(例如聚乙烯)、聚碳酸酯(例如，聚(1,3-二噁烷-2-酮))、聚酸酐(例如聚(癸二酸酐))、聚羥基酸(例如聚(3-羥基烷酸酯))、聚富馬酸酯、聚己內酯、聚醯胺(例如聚己內醯胺)、聚縮醛、聚醚、聚酯(例如聚乳酸交酯、聚乙交酯)、聚(原酸酯)、聚乙烯醇、聚胺基甲酸酯、聚磷腈、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚脲、聚苯乙烯及聚胺。在一些實施例中，根據本發明之聚合物包括經過美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)(FDA)依21 C.F.R. §177.2600批准用於人類之聚合物，包括(但不限於)聚酯(例如，聚乳酸、聚乙醇酸、聚(乳酸-共聚-乙醇酸)、聚己內酯、聚戊內酯、聚(1,3-二噁烷-2-酮))；聚酸酐(例如聚(癸二酸酐))；聚醚(例如聚乙二醇)；聚胺基甲酸酯；聚甲基丙烯酸酯；聚丙烯酸酯；及聚氰基丙烯酸酯。

【0130】 在一些實施例中，顆粒可為非聚合顆粒(例如，金屬顆粒、

量子點、陶瓷顆粒、包含無機材料之聚合物、衍生自骨骼之材料、骨骼替代物、病毒顆粒等)。在一些實施例中，待遞送的治療劑或診斷劑可締合此非聚合顆粒之表面。在一些實施例中，非聚合顆粒為非聚合組分之聚集物，諸如金屬原子(例如金原子)之聚集物。在一些實施例中，待遞送的治療劑或診斷劑可締合非聚合組分之聚集物之表面，及/或囊封在非聚合組分之聚集物中，由非聚合組分之聚集物包覆，及/或分散在非聚合組分之聚集物中。

【0131】 顆粒(例如，奈米顆粒、微粒)可使用技術中已知的任何方法來製造。例如，顆粒調配物可藉由諸如奈米沉澱、流動聚集流體通道、噴霧乾燥、單及雙乳液溶劑蒸發、溶劑萃取、相分離、研磨、微乳化程序、微製造、奈米製造、犧牲層、簡單及複雜凝聚及其他適宜方法之方法形成。或者或另外，已描述單分散半導體、導電性、磁性、有機及其他奈米顆粒之水性及有機溶劑合成(Pellegrino等人，2005，Small，1:48；Murray等人，2000，Ann. Rev. Mat. Sci.，30:545；及Trindade等人，2001，Chem.Mat.，13:3843)。

【0132】 用於製造用於遞送囊封藥之微粒之方法描述於文獻(參見，例如，Doubrow編，「Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy」，CRC Press，Boca Raton，1992；Mathiowitz等人，1987，J. Control. Release，5:13；Mathiowitz等人，1987，Reactive Polymers，δ:275；及Mathiowitz等人，1988，J. Appl. Polymer Sci.，35:755)中。

【0133】

核酸靶向部分

在一些實施例中，靶向部分包含核酸靶向部分。

【0134】 一般而言，核酸靶向部分為結合至與器官、組織、細胞、細胞外基質組分及/或細胞內隔間有關之組分(標靶)之任何多核苷酸。

【0135】 在一些實施例中，核酸靶向部分為適體。適體通常為結合至與特定器官、組織、細胞、細胞外基質組分及/或細胞內隔間有關之特異性靶結構之多核苷酸。一般而言，適體之靶向功能係基於適體之三維結構。在一些實施例中，通常，適體結合至標靶係由適體及標靶之二維及/或三維結構間相互作用介導。在一些實施例中，適體對標靶之結合不是純粹基於適體之一級序列，而是取決於適體及/或標靶之三維結構。在一些實施例中，適體經由互補Watson-Crick鹼基配對(其間雜破壞鹼基配對之結構(例如髮夾環))結合至其標靶。

【0136】 在一些實施例中，核酸靶向部分為鏡像適配體(PCT公開案WO 98/08856、WO 02/100442及WO 06/117217)。一般而言，鏡像適配體為可特異性結合至標靶(即鏡像適體)之合成、鏡像核酸。鏡像適配體以使得其等不受環外-及環內-核酸酶影響之結構特徵為特徵。

【0137】 熟習此項技術者當知曉能夠特異性結合至標靶之任何核酸靶向部分(例如適體或鏡像適配體)可根據本發明進行使用。在一些實施例中，意欲根據本發明使用之核酸靶向部分可靶向與疾病、病症及/或病況有關之標識物。在一些實施例中，意欲根據本發明使用之核酸靶向部分可靶向與癌症有關之標靶。在一些實施例中，意欲根據本發明使用之核酸靶向部分可靶向腫瘤標識物。可使用根據本發明之核酸靶向部分靶向任何類型之癌症及/或任何腫瘤標識物。舉幾個實例而言，核酸靶向部分可靶向與前列腺癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌、胰臟癌、子宮內膜癌、

卵巢癌、骨癌、食道癌、肝癌、胃癌、腦腫瘤、皮膚黑色素瘤及/或白血病有關之標識物。

【0138】本發明之核酸(包括意欲遞送之核酸靶向部分及/或功能性RNA，例如RNAi誘發性實體、核酶、tRNA等，更詳細地述於下文中)可根據任何可採行的技術(包括(但不限於)化學合成、酶合成、長前驅物之酶或化學裂解等)來製備。

【0139】合成RNA之方法係技術中已知(參見，例如，Gait, M. J.(編) Oligonucleotide synthesis: a practical approach，Oxford [Oxfordshire]，Washington, D.C.：IRL Press，1984； 及Herdewijn, P.(編) Oligonucleotide synthesis: methods and applications, Methods in molecular biology，v. 288(Clifton, NJ.)Totowa, N.J.：Humana Press，2005)。

【0140】形成核酸靶向部分之核酸可包含天然生成之核苷、經修飾之核苷、在一或多個核苷間插有烴連接子(例如伸烷基)或聚醚連接子(例如PEG連接子)之天然生成之核苷、在一或多個核苷間插有烴或PEG連接子之經修飾之核苷或其組合。在一些實施例中，核酸靶向部分之核苷或經修飾之核苷可由烴連接子或聚醚連接子置換，限制條件為核酸靶向部分之結合親和力及選擇性實質上不會因取代而減小(例如，核酸靶向部分對標靶之解離常數不應大於約1×10^{-3} M)。

【0141】熟習此項技術者應瞭解根據本發明之核酸可包含在天然生成之核酸中發現的該類型之核苷整體，或可代以包含一或多個核苷酸類似物或具有在其他方面不同於天然生成之核酸之結構。美國專利第6,403,779號；第6,399,754號；第6,225,460號；第6,127,533號；第

6,031,086號；第6,005,087號；第5,977,089號；及其中的參考文獻揭示可使用的多種特異性核苷酸類似物及修飾。參見，Crooke, S.(編) Antisense Drug Technology:Principles, Strategies, and Applications(第1版)，Marcel Dekker；ISBN:0824705661；第1版(2001)及其中的參考文獻。例如，2'-修飾包括鹵基、烷氧基及烯丙基氧基基團。在一些實施例中，2'-OH基經選自H、OR、R、鹵基、SH、SR、NH_2、NHR、NR_2或CN之基團置換，其中R為C_1-C_6烷基、烯基或炔基，且鹵基為F、CI、Br或I。經修飾之鍵聯之實例包括硫代磷酸酯及5'-N-亞磷醯胺鍵聯。

【0142】包含多種不同核苷酸類似物、經修飾之主鏈或非天然生成之核苷間鍵聯之核酸可根據本發明進行使用。本發明之核酸可包含天然核苷(即，腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷及去氧胞苷)或經修飾之核苷。經修飾之核苷之實例包括經鹼基修飾之核苷(例如，阿糖胞苷(aracytidine)、肌苷、異鳥苷、水粉蕈素(nebularine)、擬尿核苷(pseudouridine)、2,6-二胺基嘌呤、2-胺基嘌呤、2-硫基胸苷、3-去氮-5-氮雜胞苷、2'-去氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吲哚、4-硫基尿苷、4-硫基胸苷、2-胺基腺苷、2-硫基胸苷、2-硫基尿苷、5-溴胞苷、5-碘尿苷、肌苷、6-氮雜尿苷、6-氯嘌呤、7-去氮腺苷、7-去氮雜鳥苷、8-氮雜腺苷、8-疊氮基腺苷、苯并咪唑、Ml-甲基腺苷、吡咯并嘧啶、2-胺基-6-氯嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-甲基胞苷、7-去氮雜腺苷、7-去氮雜鳥苷、8-側氧基腺苷、8-側氧基鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤及2-硫基胞苷)、經化學或生物修飾之鹼(例如甲基化鹼)、經修飾之糖(例如2'-氟核糖、2'-胺基核糖、2'-疊氮基核糖、2'-O-甲基核糖、L-對映異構核苷阿拉伯糖及己醣)、經修

飾之磷酸酯基(例如硫代磷酸酯及5’-N-亞磷醯胺鍵聯)及其組合。可輕易地取得用於化學合成核酸之天然及經修飾之核苷單體。在一些情形中，包含此等修飾之核酸相對僅由天然生成之核苷酸組成之核酸展示改良之性質。在一些實施例中，利用本文所述之核酸修飾以減少及/或防止被核酸酶消化(例如，外切核酸酶、內切核酸酶等)。例如，核酸之結構可藉由在一個或兩個股的3’端包含核苷酸類似物以減少消解而穩定。

【0143】 經修飾之核酸不需要沿著分子之整體長度均勻修飾。不同核苷酸修飾及/或主鏈結構可存在於核酸中的不同位置。熟習此項技術者當明瞭核苷酸類似物或其他修飾可位於核酸中的任何位置以致於實質上不影響核酸之功能。舉一個實例而言，修飾可位於核酸靶向部分中的任何位置以致於實質上不影響核酸靶向部分特異性結合至標靶之穩定性。經修飾之區域可在一個或兩個股的5’-端及/或3’-端。例如，已利用在兩個股中任一股的5’及/或3’端的約1-5個殘基為核苷酸類似物及/或具有主鏈修飾之經修飾之核酸靶向部分。該修飾可係5’或3’端修飾。一或兩個核酸股可包含至少50%未經修飾之核苷酸、至少80%未經修飾之核苷酸、至少90%未經修飾之核苷酸或100%未經修飾之核苷酸。

【0144】 根據本發明之核酸可(例如)包含對糖、核苷或核苷間鍵聯的修飾，諸如彼等述於美國專利申請公開案2003/0175950、2004/0192626、2004/0092470、2005/0020525及2005/0032733中者。本發明涵蓋具有本文所述之任何一或多種修飾之任何核酸之用途。例如，已報導多種末端共軛物(例如脂質，諸如膽固醇、石膽酸、月桂酸(aluric acid)或長烷基分支鏈)改良細胞吸收。類似物及修飾可使用例如使用技術中已知的任何適宜分析進行測試，例如，以選擇彼等獲得治療劑或診斷劑

之改良遞送、核酸靶向部分對標靶之改良特異性結合等者。在一些實施例中，根據本發明之核酸可包含一或多個非自然核苷鍵聯。在一些實施例中，在核酸靶向部分的3'-端、5'-端或3'-及5'-端的一或多個內部核苷酸經倒置以得到鍵聯，諸如3'-3'鍵聯或5'-5'鍵聯。

【0145】 在一些實施例中，根據本發明之核酸不為合成的，而是已單離自其天然環境之天然生成之實體。

【0146】 可使用任何方法以設計新穎核酸靶向部分(參見，例如，美國專利第6,716,583號；第6,465,189號；第6,482,594號；第6,458,543號；第6,458,539號；第6,376,190號；第6,344,318號；第6,242,246號；第6,184,364號；第6,001,577號；第5,958,691號；第5,874,218號；第5,853,984號；第5,843,732號；第5,843,653號；第5,817,785號；第5,789,163號；第5,763,177號；第5,696,249號；第5,660,985號；第5,595,877號；第5,567,588號及第5,270,163號；及美國專利申請公開案2005/0069910、2004/0072234、2004/0043923、2003/0087301、2003/0054360及2002/0064780)。

【0147】 可設計及/或識別結合至蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸之核酸靶向部分。在一些實施例中，核酸靶向部分可經設計及/或識別以用於結合至蛋白質及/或其特徵性部分(諸如腫瘤標識物、整合素、細胞表面受體、跨膜蛋白、細胞間蛋白、離子通道、膜轉運體蛋白、酶、抗體、嵌合蛋白等)之本發明複合物中。在一些實施例中，核酸靶向部分可經設計及/或識別以用於結合至碳水化合物及/或其特徵性部分(諸如醣蛋白、糖類(例如，單醣、二醣及多醣)、醣外被(glycocalyx)(即，大多數真核細胞之外表面上的富含碳水化合物之外週區)等)之本發明複合物中。在

一些實施例中，核酸靶向部分可經設計及/或識別以用於結合至脂質及/或其特徵性部分(諸如油類、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、甘油酯、激素、類固醇(例如，膽固醇、膽汁酸)、維生素(例如維生素E)、磷脂、神經鞘脂類、脂蛋白等)之本發明複合物中。在一些實施例中，核酸靶向部分可經設計及/或識別以用於結合至核酸及/或其特徵性部分(諸如DNA核酸；RNA核酸；經修飾之DNA核酸；經修飾之RNA核酸；及包含DNA、RNA、經修飾之DNA及經修飾之RNA之任何組合之核酸；等)之本發明複合物中。

【0148】 核酸靶向部分(例如，適體或鏡像適配體)可經設計及/或使用任何可採行的方法進行識別。在一些實施例中，核酸靶向部分係經設計及/或藉由識別來自核酸之候選混合物之核酸靶向部分進行識別。

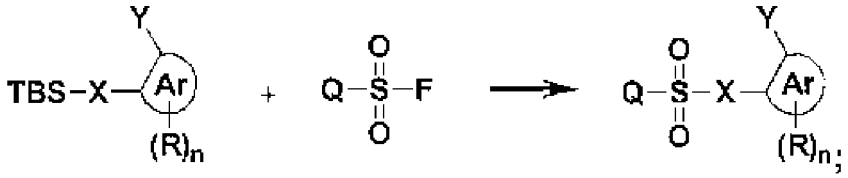
【0149】

本發明之化合物之製備方法

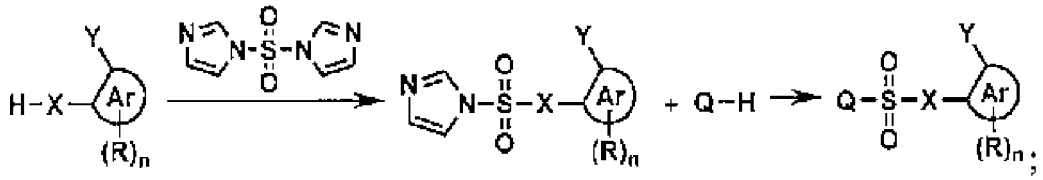
本文揭示之化合物及共軛物可經由簡單的製備方法製備(參見，例如，實例1–78)。此等製備方法可實現簡單純化。

【0150】 因此，本文亦提供用於製備本發明化合物之方法。例如，本發明之化合物可如反應流程圖3、4、5、6或7中任一反應流程圖中所示製備：

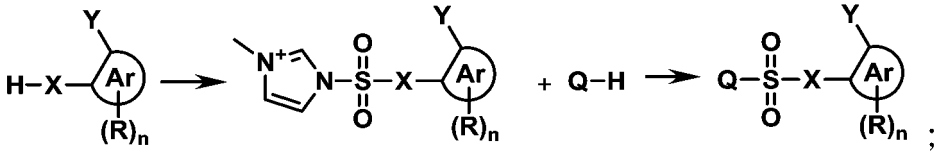
反應流程圖3：



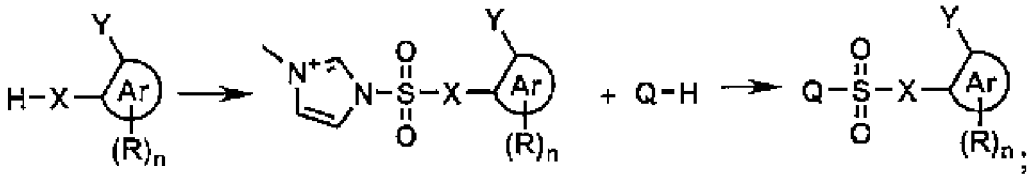
反應流程圖4：



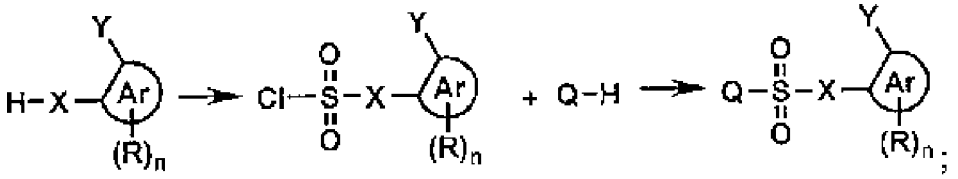
反應流程圖5：



反應流程圖6：

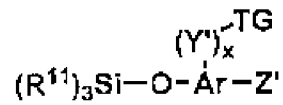


反應流程圖7：



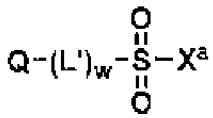
其中X、Y、Ar、R及n係與上文所定義相同。

【0151】 本文亦提供用於製備化合物之方法，其包括使式(IIc)化合物：

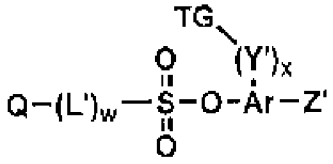


(IIc)

或其醫藥上可接受的鹽與磺醯鹵反應：



以提供式(Iaa)化合物：



(Iaa)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^a為鹵素(較佳氟)，各R^{11}獨立地表示烷基、芳基、芳烷基或烷氧基取代基，且剩餘基團可根據本文所提供的任何定義進行選擇。

【0152】 例如，在某些此等實施例中，

Q為經雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑；

Z’係不存在的或為包含至少一個反應性基團之連接基，諸如與Z相連之上述前驅物；

L’為經選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且係經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

Ar為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為$-(CR^b_2)_yN(R^a)-$、$-(CR^b_2)_yO-$或$-(CR^b_2)_yS-$，以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

O及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時導致形成N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q-(L')_w$且形成包含$X-SO_2$及Ar之插入原子之5至6員環；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

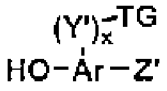
兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環。

【0153】 連接基之反應性基團可為能夠參與1,3-偶極環加成反應、雜-Diels-Alder反應、親核取代反應、非醛醇型羰基反應、對碳-碳多鍵之加成、氧化反應、點擊反應或任何其他分子間偶合反應之部分。較佳地，反應性基團經選擇以與在生物分子中不常見的反應搭配物參與選擇性反應，諸如1,3-偶極環加成、雜-Diels-Alder、肟/腙縮合或點擊反應。

【0154】 在某些較佳實施例中，連接基可包含炔或疊氮基(其反應形成三唑)、炔及腈氧化物(其反應形成異噁唑)或羰基(例如醛或酮)或肼或羥基胺(其反應形成肟或腙)。

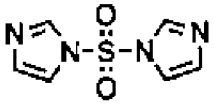
【0155】 在其他實施例中，本文提供用於製備化合物之方法，其包括：

(a)使式(IIa)化合物：

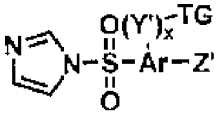


(IIa)

或其醫藥上可接受之鹽與1,1'-磺醯基雙(1H-咪唑)反應：



以提供式(IIbb)化合物：



(IIbb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中變量可根據本文所提供的任何定義進行選擇。

【0156】 例如，在某些此等實施例中，

Z'係不存在的或為包含以上更詳細描述之反應性基團之連接基；

Ar為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

-SO_2-及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時導致形成N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

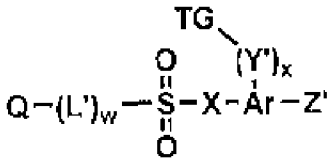
w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環。

【0157】 式(IIbb)化合物可然後進一步與式(Ia’)化合物Q-$(L')_w$-H或其醫藥上可接受之鹽反應，提供化合物(Ia)：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中變量可根據本文所提供的任何定義進行選擇。

【0158】 例如，在某些實施例中，

X為O；

Q為經雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑；

L’為經選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之連接基，且經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；及

w為0或1。

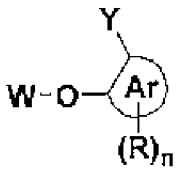
【0159】 在一些實施例中，該等方法使用式(IIa)、(IIb)或(IIc)之中間化合物以提供式(Iaa)化合物，其中Ar、TG、Y’、Z’及R^a係如以上針對式(I’)共軛物或式(Ia)化合物所述。

【0160】 本發明進一步提供上文所述之化合物，其等可用於該等方法中。

【0161】

中間化合物

在一些實施例中，本文所揭示之化合物及共軛物可藉由利用具有根據式(IV)之結構之中間化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽之方法來製備，其中：

W為氫、$-SiR^{16}R^{17}R^{18}$或$-SO_2-G$；

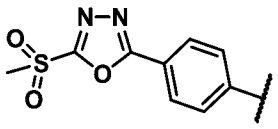
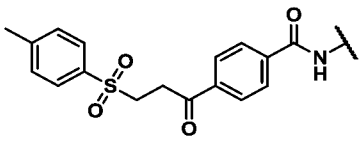
R^{16}、R^{17}及R^{18}各獨立地為C_1–C_6-烷基；

G為鹵素(較佳氟)、咪唑或N-甲基咪唑鎓(imidazolium)；

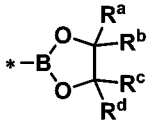
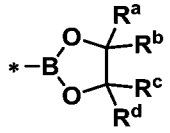
R為取代基或$-L^{1'}-Z$；

$L^{1'}$為視需要包含肽鍵、胺基鍵、醚鍵、三唑鍵、四唑鍵、糖鍵、磺醯胺鍵、膦酸酯鍵、磺基鍵或樹枝狀聚合物結構中之至少一者之C_1–C_{200}-伸烷基；

Z為選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-$NHC(O)CH_2$-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-

)、醛、磺酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環烷基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a，其中R^a為C_1-C_{10}烷基)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之前驅物；

n為具有1至4之值之整數；

Y為-NO_2、-OC(O)$(CH_2)_r$C(O)R_1、-O$(CH_2)_r$-Ar_1-NO_2、-NHOH、-$NHNH_2$、-BR_2R_3、  或-Y'-TG，諸如-NO_2、-OC(O)$(CH_2)_r$C(O)R_1、-O$(CH_2)_r$-Ar_1-NO_2、-$NHNH_2$、-BR_2R_3、  或-Y'-TG；

R^1為C_1-C_6烷基；

r為1至5的整數；

Ar^1為C_6–C_{20}-伸芳基；

R^2及R^3各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_1–C_6-烷氧基或羥基；

R^a、R^b、R^c及R^d各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

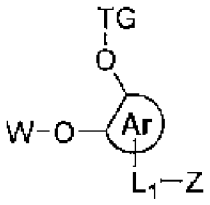
Y'為-$(CH_2)_x$NR"-、-$(CH_2)_x$O-或-$(CH_2)_x$S-；

R"為氫或C_1-C_6烷基；

x為0或1的整數；及

TG為觸發基團。

【0162】在一些實施例中，本文所揭示之化合物及共軛物可藉由利用具有根據式(V)之結構之中間化合物之方法來製備：



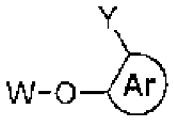
(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

W、$L^{1'}$及Z係與針對式(IV)所定義相同；及

TG為觸發基團，諸如β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷或β-半乳糖苷及β-葡萄糖醛酸苷之組合。

【0163】 在其他實施例中，本文所揭示之化合物及共軛物可藉由利用具有根據式(VI)之結構之中間化合物：



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽來製備，其中：

W係與針對式(IV)所定義相同；

Y為$-NO_2$、$-OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、$-O(CH_2)_r-Ar^1-NO_2$、-NHOH、$-NHNH_2$、$-BR^2R^3$或-O-TG；

R^1為C_1–C_6-烷基，諸如NO_2、$-OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、$-O(CH_2)_r-Ar^1-NO_2$、-NHOH、$-NHNH_2$、$-BR^2R^3$或-O-TG；

R^1為C_1–C_6-烷基；

r為1至5的整數；

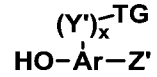
Ar^1為伸苯基、伸聯苯基或伸萘基；

R^2及R^3各獨立地為氫、C_1–C_6-烷基、C_1–C_6-烷氧基或羥基；

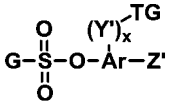
R^a、R^b、R^c及R^d各獨立地為氫或C_1–C_6-烷基；及

TG為觸發基團，β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷，或β-半乳糖苷及β-葡萄糖醛酸苷之組合。

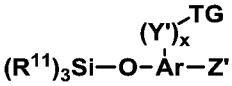
【0164】 本文亦提供式(IIa)、(IIb)或(IIc)之中間化合物：



(IIa)



(IIb)



(IIc)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

G為鹵素、咪唑或N-甲基咪唑鎓；

各R^{11}獨立地為C_1–C_6-烷基；

Ar為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

TG為觸發基團，其經活化時導致形成N、O或S原子，N、O或S原子能夠形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5-6員環；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

O及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

Z’係不存在的或為包含(例如)反應性或結合單元之連接單元；及

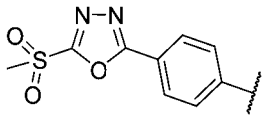
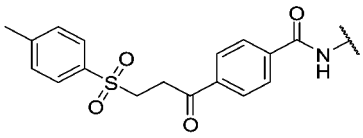
各R^a獨立地為氫或烷基；或

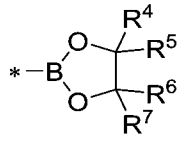
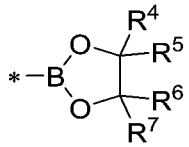
兩個R^a與其所連接的碳原子共同形成三員環。

【0165】 在一些實施例中，該中間化合物為式(IIa)、(IIb)或(IIc)之

化合物，其中Ar、TG、Y’、Z’及R^a係如以上針對式(I’)共軛物或式(Ia)化合物所定義。

【0166】 在較佳實施例中，該中間化合物為式(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中Ar為芳基(例如，苯基或萘基)。

【0167】 在一些實施例中，本文提供中間化合物，其為式(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中Z’為包含一或多個選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、醌酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a)及二氫磷酸酯(-OP(=O)$(OH)_2$之基團之連接基。

【0168】 在其他實施例中，該中間化合物為式(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中x為0。在一些此等實施例中，TG為-NO_2、-OC(O)$(CH_2)_r$C(O)R^1、-NHOH、-$NHNH_2$、-BR^2R^3、  ，諸如-NO_2、-OC(O)$(CH_2)_r$C(O)R^1、-$NHNH_2$、-BR^2R^3、  ，其中：

R^1為C_1-C_6烷基；

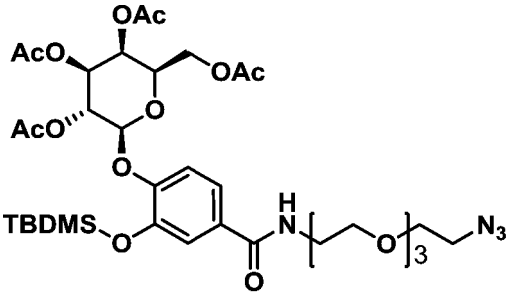
R^2及R^3各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或羥基；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；及

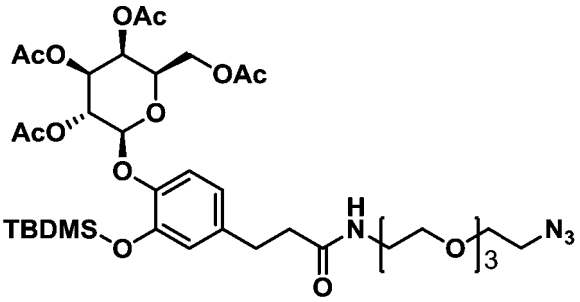
r為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【0169】 在替代實施例中，該中間化合物為式(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中TG為觸發基團，包含β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷，或β-半乳糖苷及β-葡萄糖醛酸苷之組合。

【0170】 在特定實施例中，該中間化合物為：

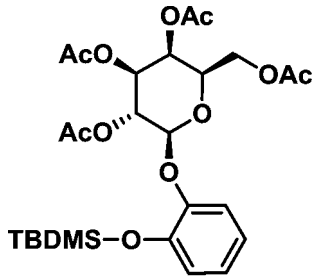


或

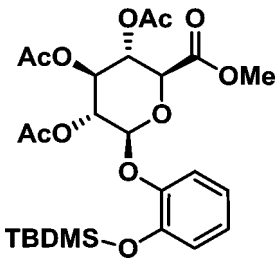


或其醫藥上可接受之鹽。

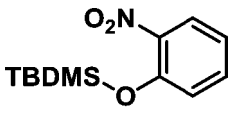
【0171】 在某些其他實施例中，該中間化合物為：



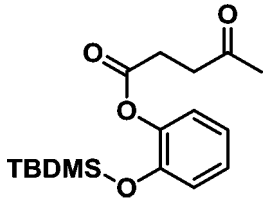
；



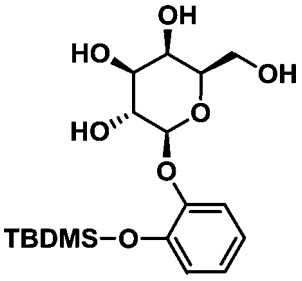
；



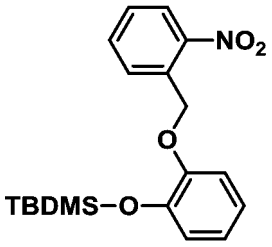
；



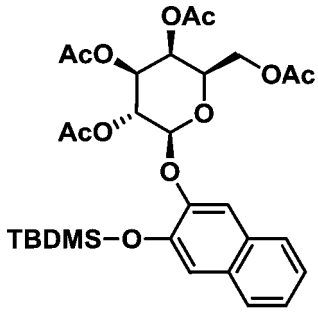
；



；



；或



或其醫藥上可接受之鹽。

【0172】

抗體-藥物共軛物(ADC)

在一些實施例中，CB為抗體，及Q為藥物。據此，本文所揭示之化合物及共軛物可用於將抗體共軛至藥物部分以形成抗體-藥物共軛物(ADC)。抗體-藥物共軛物(ADC)因ADC選擇性遞送一或多個藥物部分至標靶組織(諸如與腫瘤有關之抗原)之能力可增加在治療疾病(例如癌症)中之治療效力。因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療用途(例如癌症之治療)之ADC。

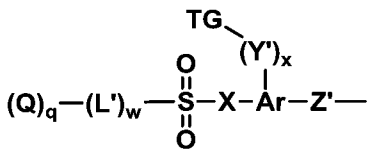
【0173】 本發明之ADC包含連接至一或多個藥物部分之抗體。ADC之特異性由抗體之特異性定義。在一個實施例中，抗體係連接至一或多種細胞毒性藥物，其經內部遞送至癌細胞。

【0174】 下文提供可用於本發明之ADC中之藥物之實例。術語「藥物」、「藥劑」及「藥物部分」在本文中可互換使用。術語「連接」及「共軛」在本文中亦可互換使用且指示抗體及部分係共價連接。

【0175】 在一些實施例中，該ADC具有下式(式VII)：

$$(D\text{-}L)_n\text{-}Ab \quad (VII)$$

其中Ab為抗體及(D-L)為連接子-藥物部分。連接子-藥物部分由連接子L及藥物部分D組成。該藥物部分可具有(例如)針對靶細胞之細胞生長抑制活性、細胞毒性活性或其他治療活性。n為具有1至約20 (較佳1至約10)之值之整數。較佳地，D-L係具有式(I'')之結構：



(I")

Q為經雜原子(較佳O或N)連接至L'之活化劑；

Z’為連接基；

L’為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、-$C(R^b)_2$-或-$N(R^c)$-，較佳-O-；

Ar為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時導致形成N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5-6員環；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環。

【0176】 在一些實施例中，n具有在1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2範圍內之值，或為具有1之值之整數。當cb為1且n為1時，ADC之藥物抗體比(DAR)與存在於(D-L)中之藥物之數量相當。當cb不為1時，ADC之藥物抗體比(DAR)與存在於(D-L)中之藥物之數量對存在於共軛物中之抗體之數量之比率相當。

【0177】

用於共軛之例示性藥物

本發明之ADC提供靶向療法，其可(例如)由於該一或多種活化劑或

藥物被遞送至特定細胞而減小通常就抗癌療法而言所看到的副反應。

【0178】例如，該藥物可選自由以下組成之群：厄洛替尼(erlotinib)(TARCEVA；Genentech/OSI Pharm.)；硼替佐米(bortezomib)(VELCADE；MilleniumPharm.)；氟維司群(fulvestrant)(FASLODEX；AstraZeneca)；sutent (SU11248；Pfizer)；來曲唑(letrozole)(FEMARA；Novartis)；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC；Novartis)；PTK787/ZK 222584(Novartis)；奧沙利鉑(oxaliplatin)(樂沙定(Eloxatin)；Sanofi)；5-氟尿嘧啶(5-FU)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE；Wyeth)；拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB，GSK572016；GlaxoSmithKline)；洛那法尼(lonafarnib)(SCH 66336)；索拉非尼(sorafenib)(BAY43-9006；Bayer Labs.)；吉非替尼(gefitinib)(IRESSA；Astrazeneca)；AG1478、AG1571 (SU 5271；Sugen)；烷基化劑(例如噻替哌(thiotepa)或CYTOXAN®環磷醯胺)；磺酸烷酯(例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)或哌泊舒凡(piposulfan))；氮丙啶(aziridine)(例如苯唑達帕(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美托達帕(meturedopa)或烏瑞替哌(uredopa))；伸乙亞胺、甲蜜胺、六甲蜜胺、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫磷醯胺、三羥甲基三聚氰胺；乙醯素(例如布拉它辛(bullatacin)或布拉它辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼，包括合成類似物拓樸替康(topotecan)；苔蘚抑素(bryostatin)；卡裏斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)或其比折來新(bizelesin)合成類似物)；克利特非辛(cryptophycin)(例如克利特非辛1或克利特非辛8)；多拉

司他汀(dolastatin)；多卡米星(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；一伊璐黴素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；肉質網囊素(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustard)(例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、膽磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、氧化二氯甲基二乙胺鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)或尿嘧啶氮芥(uracil mustard))；亞硝基脲(nitrosourea)(例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)或雷莫司汀(ranimnustine))；抗生素(例如選自卡奇黴素(calicheamycin) γ1 I及卡奇黴素ωI 1之卡奇黴素(calicheamicin)或作為烯二炔抗生素之達內黴素(dynemicin)(包括達內黴素A))；雙膦酸酯(例如氯膦酸酯)；埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌素發色團(neocarzinostatin chromophore)或有關的發色團烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安拉黴素(antramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素(carninomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、紅黴素(detorubucin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正亮胺酸、ADRLIMYCIN®多柔比星(doxorubicin)(例如嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星(doxorubucin)、多柔比星或去氧多柔比星(deoxydoxorubicin)脂質體)、表柔比星(epirubicin)、依索比星

(esorubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素C、霉酚酸、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、波福黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黴素(streptomigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)或佐柔比星(zorubicin))；抗代謝產物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU))；葉酸類似物(例如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)或曲美沙特(trimetrexate))；嘌呤類似物(例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)或硫鳥嘌呤)；嘧啶類似物(例如安西他濱(ancitabine)、阿札胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)或氟尿苷(floxuridine))；雄激素(例如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈膜斯酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)或睾內酯(testolactone))；抗腎上腺藥(例如胺麩精(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)或曲洛司坦(trilostane))；葉酸補充劑(例如亞葉酸)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯他布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地佛法明(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)(例如美登素

(maytansine)或安絲菌素(ansamitocin)；新月毒素(trichothecene)(例如T-2毒素、韋拉卡瑞A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)或蛇形菌素(anguidine))；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；萘托厄蒽(nitraerine)；噴托他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺鍺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙基胺；新月毒素(trichothecene)(尤其係T-2毒素、韋拉卡瑞A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)或蛇形菌素(anguidine))；胺基甲酸酯(urethane)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加塞特辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替哌(thiotepa)；類紫杉醇(例如TAXOL®太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N. J.)、ABRAXANE™(無氫化蓖麻油)、太平洋紫杉醇之白蛋白改造奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners，Schaumber，I11.)或TAXOTERE®多西紫杉醇(docetaxel)((Rhone-Poulenc Rorer，Antony，France)))；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫基鳥嘌呤；巯基嘌呤；鉑類似物(例如順鉑或卡鉑)；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide)、異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌；長春鹼(vincristine)；NAVELBINE®長春瑞濱(vinorelbine)；諾消靈(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙

(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視色素(例如視黃酸)；卡培他濱(capecitabine)；及其醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物、其酸或其衍生物。

【0179】

有絲分裂抑制劑

在一些實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至一或多種有絲分裂抑制劑以形成用於治療癌症之ADC。如本文所使用，術語「有絲分裂抑制劑」係指阻斷有絲分裂或細胞分裂(對癌細胞特別重要之生物過程)之細胞毒性劑及/或治療劑。有絲分裂抑制劑通常係藉由影響微管聚合或微管解聚合來破壞微管，致使阻止細胞分裂。因此，在某些實施例中，抗體係共軛至會藉由抑制微管蛋白聚合來破壞微管形成之一或多種抑制劑。在一個實施例中，用於本發明之ADC中之有絲分裂抑制劑為Taxol®(太平洋紫杉醇)、Taxotere®(多西紫杉醇)或Ixempra®(伊沙匹隆(ixabepilone))。下文提供可用於本文所揭示之ADC中之有絲分裂抑制劑之實例。該類有絲分裂抑制劑中包括上文所述之奧瑞司他汀(auristatin)。

【0180】

奧瑞司他汀

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種奧瑞司他汀。奧瑞司他汀代表一群的多拉司他汀(dolastatin)類似物，其通常業已證明具有抗癌活性(藉由干擾微管動力學及GTP水解，藉此抑制細胞分裂)。例如，奧瑞司他汀E (美國專利第5,635,483號)為海洋天然產物多拉司他汀10之合成類似物(一種藉由結合至微管蛋白上與抗癌藥物長春鹼相同之位點抑制微管

蛋白聚合之化合物)(G. R. Pettit，Prog. Chem. Org. Nat. Prod，70：1-79 (1997))。多拉司他汀10、奧瑞司他汀PE及奧瑞司他汀E為具有四個胺基酸(其中的三個胺基酸為多拉司他汀類化合物所獨有)之線性肽。有絲分裂抑制劑之奧瑞司他汀子類之示例性實施例包括(但不限於)單甲基奧瑞司他汀D (MMAD或奧瑞司他汀D衍生物)、單甲基奧瑞司他汀E (MMAE或奧瑞司他汀E衍生物)、單甲基奧瑞司他汀F (MMAF或奧瑞司他汀F衍生物)、奧瑞司他汀F苯二胺(AFP)、奧瑞司他汀EB (AEB)、奧瑞司他汀EFP (AEFP)及5-苯甲醯基戊酸-AE酯(AEVB)。奧瑞司他汀衍生物之合成及結構描述於美國專利申請公開案第2003-0083263號、第2005-0238649號及第2005-0009751號；國際專利公開案第WO 04/010957號、國際專利公開案第WO 02/088172號及美國專利6,323,315號；第6,239,104號；第6,034,065號；第5,780,588號；第5,665,860號；第5,663,149號；第5,635,483號；第5,599,902號；第5,554,725號；第5,530,097號；第5,521,284號；第5,504,191號；第5,410,024號；第5,138,036號；第5,076,973號；第4,986,988號；第4,978,744號；第4,879,278號；第4,816,444號；及第4,486,414號，該等案件之各者係以引用的方式併入本文中。

【0181】

多拉司他汀

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種多拉司他汀以形成ADC。多拉司他汀為單離自印度洋海兔截尾海兔(Dolabella auricularia)之短肽化合物(參見Pettit等人，J. Am. Chem. Soc.，1976，98，4677)。多拉司他汀之實例包括多拉司他汀10及多拉司他汀15。多拉司他汀15為

衍生自截尾海兔之七個亞單元之縮肽且為結構上與抗微管蛋白劑多拉司他汀10(自相同生物體獲得之五個亞單元之肽)有關之有效抗有絲分裂劑。因此，在一個實施例中，本發明之ADC包含抗體、本文所述之連接子及至少一種多拉司他汀。上文所述之奧瑞司他汀為多拉司他汀10之合成衍生物。

【0182】

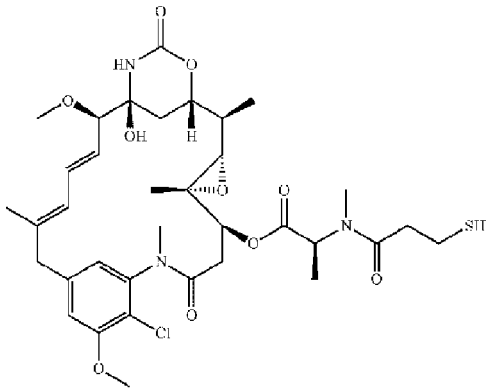
類美登素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種類美登素以形成ADC。類美登素為最初單離自高級植物家族成員衛矛科(Celastraceae)、鼠李科(Rhamnaceae)及大戟科(Euphorbiaceae)、及蘚類的某些物種之有效抗腫瘤劑(Kupchan等人，J. Am. Chem. Soc. 94:1354-1356 [1972]；Wani等人，J. Chem. Soc. Chem. Commun 390:[1973]；Powell等人，J. Nat. Prod. 46:660-666 [1983]；Sakai等人，J. Nat. Prod. 51:845-850 [1988]；及Suwanborirux等人，Experientia 46:117-120 [1990])。證據顯示類美登素藉由抑制微管蛋白質微管蛋白之聚合，藉此阻止形成微管來抑制有絲分裂(參見，例如，美國專利第6,441,163號及Remillard等人，Science，189，1002-1005(1975))。已顯示類美登素在活體外使用細胞培養模型及在活體內使用實驗室動物系統抑制腫瘤細胞生長。此外，類美登素之細胞毒性比習知化療劑(諸如(例如)甲胺喋呤、道諾黴素及長春鹼)大1,000-倍(參見，例如，美國專利第5,208,020號)。

【0183】 類美登素包括美登素、美登醇、美登醇之C-3酯及其他美登醇類似物及衍生物(參見，例如，美國專利第5,208,020號及第6,441,163號，該等案件之各者以引用的方式併入本文中)。美登醇之C-3酯可係天然

生成的或合成衍生的。此外，天然生成及合成C-3美登醇酯可歸類為與簡單羧酸之C-3酯或與N-甲基-L-丙胺酸之衍生物之C-3酯，後者比前者更具細胞毒性。合成之類美登素類似物述於(例如) Kupchan等人，J. Med.Chem.，21，31-37(1978)中。

【0184】 用於本發明之ADC中之適宜類美登素可單離自天然來源、係合成性產生或半合成性產生。此外，類美登素可以任何適宜方式修飾，只要最終共軛分子中保持足夠細胞毒性即可。以下提供示例性類美登素莫登素(Mertansine)(DM1)之結構。



莫登素(DM1)

【0185】 類美登素之代表性實例包括(但不限於) DM1 (N2'-去乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素；亦稱莫登素(藥物類美登素1)；ImmunoGen, Inc.；亦可參見Chari等人(1992) Cancer Res 52:127)、DM2、DM3 (N2'-去乙醯基-N2'-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素)、DM4 (4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素)及美登醇(合成類美登素類似物)。類美登素之其他實例描述於美國專利第8,142,784號中，該案以引用的方式併入本文中。

【0186】 安絲菌素為已單離自多種細菌來源之一組類美登素抗生素。此等化合物具有有效抗腫瘤活性。代表性實例包括(但不限於)安絲菌

素P1、安絲菌素P2、安絲菌素P3及安絲菌素P4。

【0187】

植物生物鹼

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種植物生物鹼，例如，紫杉烷(taxane)或長春花生物鹼(vinca alkaloid)。植物生物鹼為由某些類型之植物製成之衍生之化學療法治療。長春花生物鹼由長春花(catharanthus rosea)製成，而紫杉烷由太平洋紫杉樹紅豆杉(Pacific Yew tree taxus)的樹皮製成。長春花生物鹼及紫杉烷二者亦均稱為抗微管劑，且更詳細地述於下文中。

【0188】

紫杉烷

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種紫杉烷。如本文所使用，術語「紫杉烷」係指具有微管作用機制且具有包含紫杉烷環結構之結構及為細胞生長抑制活性所需要的立體特異性側鏈之一類抗腫瘤藥劑。術語「紫杉烷」亦包括多種已知衍生物，包括親水性衍生物及疏水性衍生物。紫杉烷衍生物包括(但不限於)述於國際專利申請案第WO 99/18113號中之半乳糖及甘露糖衍生物；述於WO 99/14209中之哌嗪基(piperazino)及其他衍生物；述於WO 99/09021、WO 98/22451及美國專利第5,869,680號中之紫杉烷衍生物；述於WO 98/28288中之6-硫基衍生物；述於美國專利第5,821,263號中之亞磺醯胺衍生物；及述於美國專利第5,415,869號中之紫杉醇衍生物，該等案件之各者以引用的方式併入本文中。紫杉烷化合物先前亦已述於美國專利第5,641,803號、第5,665,671號、第5,380,751號、第5,728,687號、第5,415,869號、第5,407,683號、

第5,399,363號、第5,424,073號、第5,157,049號、第5,773,464號、第5,821,263號、第5,840,929號、第4,814,470號、第5,438,072號、第5,403,858號、第4,960,790號、第5,433,364號、第4,942,184號、第5,362,831號、第5,705,503號及第5,278,324中，該等案件均以引用的方式明確併入本文中。紫杉烷之其他實例包括(但不限於)多西紫杉醇(Taxotere®；Sanofi Aventis)、太平洋紫杉醇(Abraxane®或Taxol®；Abraxis Oncology)及奈米顆粒太平洋紫杉醇(ABI-007/Abraxene®；Abraxis Bioscience)。

【0189】在一個實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種多西紫杉醇。在一個實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種太平洋紫杉醇。

【0190】

長春花生物鹼

在一個實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種長春花生物鹼。長春花生物鹼為藉由作用於微管蛋白而抑制癌細胞分裂之能力且阻止微管形成作用之一類細胞週期特定藥物。可用於本發明之ADC中之長春花生物鹼之實例包括(但不限於)硫酸長春鹼、長春鹼、長春花鹼及長春瑞濱。

【0191】

抗腫瘤抗生素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至用於治療癌症之一或多種抗腫瘤抗生素。如本文所使用，術語「抗腫瘤抗生素」意指藉由干擾DNA阻斷細胞生長且從微生物製成之抗腫瘤藥物。通常，抗腫瘤抗生素破壞

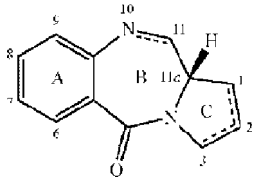
DNA股或減慢或阻止DNA合成。可包含於本文所揭示之ADC中之抗腫瘤抗生素之實例包括(但不限於)放線菌素(例如吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮呯)、蒽環黴素、卡奇黴素及多卡米星，其等更詳細地述於下文中。

【0192】

放線菌素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種放線菌素。放線菌素為單離自鏈黴菌屬細菌之抗腫瘤抗生素之一子類。代表性實例放線菌素包括(但不限於)放線菌素D (可美淨(Cosmegen)[亦稱為放線菌素、放線菌素D、放線菌素IV、放線菌素C1]，Lundbeck, Inc.)、安曲黴素(anthramycin)、契卡黴素A (chicamycin A)、DC-81、甲基氨茴黴素(mazethramycin)、新絲拉黴素A (neothramycin A)、新絲拉黴素B、普樂黴素(porothramycin)、普拉卡素B (prothracarcin B)、SG2285、西班米星(sibanomicin)、西伯利亞美素(sibiromycin)及富山黴素(tomaymycin)。在一個實施例中，D為吡咯并苯并二氮呯(PBD)。PBD之實例包括(但不限於)安曲黴素、契卡黴素A、DC-81、甲基氨茴黴素、新絲拉黴素A、新絲拉黴素B、普樂黴素、普拉卡素B、SG2000 (SJG-136)、SG2202 (ZC-207)、SG2285 (ZC-423)、西班米星、西伯利亞美素及富山黴素。因此，在一個實施例中，D為放線菌素(例如放線菌素D)或PBD(例如吡咯并苯并二氮呯(PBD)二聚物)。

【0193】 PBD之結構可參見(例如)美國專利申請公開案第2013/0028917號及第2013/0028919號、及WO 2011/130598 A1，該等案件之各者以其全文引用的方式併入本文中。下文提供PBD之一般結構。



【0194】 PBD在取代基之數量、類型及位置方面、在其芳族A環及吡咯并C環方面、及在C環之飽和度方面不同。在B-環中，一般而言在為負責將DNA烷基化之親電子中心的N10-C11位置存在亞胺(N=C)、甲醇胺(carbinolamine)(NH—CH(OH))或甲醇胺甲基醚(NH—CH(OMe))。所有已知天然產物在當從C環向A環看時其等以右手扭轉提供之對掌性C11α位置均具有(S)-組態。可經由本文所揭示之連接子共軛至抗體之PBD之其他實例可參見(例如)美國專利申請公開案第2013/0028917 A1號及第2013/0028919 A1號、美國專利第7,741,319 B2號、及WO 2011/130598 A1及WO 2006/111759 A1，該等案件之各者以其全文引用的方式併入本文中。

【0195】

蒽環黴素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種蒽環黴素。蒽環黴素為單離自鏈黴菌屬細菌之抗腫瘤抗生素之一子類。代表性實例包括(但不限於)道諾黴素(柔紅黴素(Cerubidine)，Bedford Laboratories)、多柔比星(阿霉素，Bedford Laboratories；亦稱為多柔比星鹽酸鹽、羥基道諾黴素及Rubex)、表柔比星(表阿霉素(Ellence)，Pfizer)及伊達比星(idarubicin)(埃得黴素(Idamycin)；Pfizer Inc.)。因此，在一個實施例中，D為蒽環黴素，例如，多柔比星。

【0196】

卡奇黴素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種卡奇黴素。卡奇黴素為衍生自土壤生物棘孢小單孢菌(Micromonospora echinospora)之烯二炔抗生素家族。卡奇黴素結合DNA之小溝且引起雙股DNA破裂，導致相對其他化療劑細胞死亡增加100倍(Damle等人(2003) Curr Opin Pharmacol 3:386)。已描述在本發明中可用作藥物共軛物之卡奇黴素之製法，參見美國專利第5,712,374號；第5,714,586號；第5,739,116號；第5,767,285號；第5,770,701號；第5,770,710號；第5,773,001號及第5,877,296號。可使用的卡奇黴素之結構類似物包括(但不限於) γ1 I、α2 I、α3 I、N-乙醯基-γ1 I、PSAG及θI 1 (Hinman等人，Cancer Research 53:3336-3342 (1993)，Lode等人，Cancer Research 58:2925-2928 (1998)及前述美國專利第5,712,374號；第5,714,586號；第5,739,116號；第5,767,285號；第5,770,701號；第5,770,710號；第5,773,001號及第5,877,296號)。因此，在一個實施例中，D為卡奇黴素。

【0197】

多卡米星

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種多卡米星。多卡米星為單離自鏈黴菌屬細菌之抗腫瘤抗生素之一子類。(參見Nagamura及Saito (1998) Chemistry of Heterocyclic Compounds，第34卷，第12號)。多卡米星結合至DNA之小溝且在N3位置(Boger (1993) Pure and Appl Chem 65(6):1123；及Boger及Johnson (1995) PNAS USA 92:3642)將核苷鹼基腺嘌呤烷基化。多卡米星之合成類似物包括(但不限於)阿多來新、比折來新及卡折來新。因此，在一個實施例中，D為多卡米星。

【0198】

其他抗腫瘤抗生素

除了前述外，可用於本發明之ADC中之其他抗腫瘤抗生素包括博來黴素(Blenoxane，Bristol-Myers Squibb)、絲裂黴素及普卡黴素(plicamycin)(亦稱為光輝黴素(mithramycin))。

【0199】

免疫調節劑

在一些實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種免疫調節劑。如本文所使用，術語「免疫調節劑」係指可刺激或改質免疫反應之藥劑。在一個實施例中，免疫調節劑為增進個體免疫反應之免疫刺激劑。在一些實施例中，免疫調節劑為免疫抑制劑，其防止或減小個體免疫反應。免疫調節劑可調節骨髓細胞(單核細胞、巨噬細胞、樹突細胞、巨核細胞及粒細胞)或淋巴細胞(T細胞、B細胞及天然殺手(NK)細胞)及其任何其他分化細胞。代表性實例包括(但不限於)卡介苗(bacillus calmette-guerin)(BCG)及左美索(levamisole)(Ergamisol)。可用於本發明之ADC中之免疫調節劑之其他實例包括(但不限於)癌症疫苗、細胞介素及免疫調節基因療法。

【0200】

癌症疫苗

本發明之連接子可用於將抗體共軛至癌症疫苗。如本文使用，術語「癌症疫苗」係指引起腫瘤特異性免疫反應之組合物(例如，腫瘤抗原及細胞介素)。該反應係藉由投與癌症疫苗或在本發明的情況中藉由投與包含抗體及癌症疫苗之ADC由個體自身免疫系統引起。在較佳實施例中，免疫反應可根除身體中腫瘤細胞(例如，一級或轉移性腫瘤細胞)。癌症疫

苗的使用一般涉及投與(例如)存在於特定癌細胞之表面上或存在於顯示促進癌症形成之特定感染劑之表面上之特定抗原或抗原組。在一些實施例中，癌症疫苗的使用係出於預防目的，然而，在其他實施例中，該用途係出於治療目的。可用於本文揭示之ADC中之癌症疫苗之非限制性實例包括重組二價人類乳頭瘤病毒(HPV)疫苗16型及18型疫苗(Cervarix，GlaxoSmithKline)、重組四價人類乳頭瘤病毒(HPV) 6型、11型、16型及18型疫苗(Gardasil，Merck & Company)及西普魯塞-T(sipuleucel-T)(Provenge，Dendreon)。因此，在一個實施例中，D為癌症疫苗，其為免疫刺激劑或為免疫抑制劑。

【0201】

細胞介素

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種細胞介素。術語「細胞介素」一般係指由一個細胞群體釋放之蛋白質，該等蛋白質係以細胞間媒介體方式作用於其他細胞。細胞介素在腫瘤位點直接刺激免疫效應細胞及基質細胞且藉由細胞毒性效應細胞增進腫瘤細胞識別(Lee及Margolin (2011) Cancers 3:3856)。許多動物腫瘤模型研究已證實細胞介素具有寬泛抗腫瘤活性且此已轉化成用於癌症療法之許多基於細胞介素之方法(Lee及Margoli，同前述)。近幾年已看到多種細胞介素(包括GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18及IL-21)進入用於罹患晚期癌症之患者之臨床試驗(Lee及Margoli，同前述)。

【0202】 可用於本發明之ADC中之細胞介素之實例包括(但不限於)副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；前鬆弛素；醣蛋白激素，諸如濾泡刺激激素(FSH)、甲狀腺刺激激素(TSH)及促黃體生成

激素(LH)；肝細胞生長因子；纖維母細胞生長因子；催乳激素；胎盤催乳激素；腫瘤壞死因子；米勒氏(mullerian)-抑制物質；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF；血小板生長因子；轉化生長因子(TGF)；胰島素樣生長因子-I及-II；紅血球生成素(EPO)；骨誘導因子；干擾素(諸如干擾素α、β及γ)、群落刺激因子(CSF)；粒細胞-巨噬細胞-CSF (GM-CSF)；及粒細胞-CSF(G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-la、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12； 腫瘤壞死因子；及其他多肽因子，包括LIF及kit配體(KL)。如本文所使用，術語細胞介素包括來自天然來源或來自天然序列細胞介素之重組細胞培養物及生物活性等效物之蛋白質。因此，在一個實施例中，D為細胞介素。

【0203】

菌落刺激因子(CSF)

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種菌落刺激因子(CSF)。菌落刺激因子(CSF)為有助於骨髓製造紅血球細胞之生長因子。因為一些癌症治療(例如化學療法)可影響白血球細胞(其有助於對抗感染)，群落刺激因子可經引入以幫助支撐白血球細胞含量且增強免疫系統。亦可在骨髓移植後使用群落刺激因子以有助於新骨髓開始產生白血球細胞。可用於本文所揭示之ADC中之CSF之代表性實例包括(但不限於)紅血球生成素(依泊汀(Epoetin))、非格司亭(filgrastim)(Neopogen(亦稱為粒細胞群落刺激因子(G-CSF)；Amgen, Inc.)、沙格司亭(sargramostim)(leukine(粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子及GM-CSF)；Genzyme Corporation)，促巨核細胞生成素及奧普瑞介白素Oprelvekin(重組IL-11；Pfizer, Inc.)。因此，在

一個實施例中，D為CSF。

【0204】

基因療法

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種核酸(直接地或經由載體間接地)以用於基因療法。基因療法一般係指將遺傳物質引入至細胞中，其中遺傳物質經設計以靶向疾病。因基因療法屬於免疫調節劑，使用基因療法以刺激個體的抑制癌細胞增殖或殺死癌細胞之天生能力。在一個實施例中，本發明之ADC包含編碼用於替代與癌症有關之突變或其他功能不良(例如截短)基因之功能性、治療性基因之核酸。在其他實施例中，本發明之ADC包含編碼或以其他方式提供用於產生治療性蛋白質以治療癌症之核酸。編碼治療性基因之核酸可直接共軛至抗體，或替代地，可藉由載體共軛至抗體。可用於遞送用於基因療法之核酸之載體之實例包括(但不限於)病毒載體或脂質體。

【0205】

烷基化劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至一或多種烷基化劑。烷基化劑為將烷基連接至DNA之一類抗腫瘤化合物。可用於本發明之ADC中之烷基化劑之實例包括(但不限於)磺酸烷酯、伸乙亞胺、甲胺衍生物、環氧化物、氮芥、亞硝基脲(nitrosoureas)、三嗪及肼。

【0206】

磺酸烷酯

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種磺酸烷酯。磺酸烷酯為具有以下通式之烷基化劑之一子類：$R—SO_2—O—R^1$，其中R及R^1通常

為烷基或芳基基團。磺酸烷酯之一個代表性實例為白消安(Myleran®，GlaxoSmithKline；Busulfex IV®，PDL BioPharma, Inc.)。

【0207】

氮芥

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種氮芥。該子類之抗癌化合物之代表性實例包括(但不限於)苯丁酸氮芥(Leukeran®，GlaxoSmithKline)、環磷醯胺(Cytoxan®，Bristol-Myers Squibb；Neosar，Pfizer, Inc.)、雌氮芥(雌氮芥磷酸鈉或Estracyt®，Pfizer, Inc.)、異環磷醯胺(Ifex®，Bristol-Myers Squibb)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)(Mustargen®，Lundbeck Inc.)及美法侖(Alkeran®或L-Pam®或苯丙胺酸芥；GlaxoSmithKline)。

【0208】

亞硝基脲

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種亞硝基脲。亞硝基脲為脂溶性之烷基化劑之一子類。代表性實例包括(但不限於)卡莫司汀(BCNU[亦稱為BiCNU、N,N-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲或1,3-雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲]，Bristol-Myers Squibb)、福莫司汀(亦稱為Muphoran®)、洛莫司汀(CCNU或1-(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲，Bristol-Myers Squibb)、尼莫司汀(亦稱為ACNU)及鏈脲黴素(Zanosar®，Teva Pharmaceuticals)。

三嗪及肼

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種三嗪或肼。三嗪及肼為含氮烷基化劑之一子類。在一些實施例中，此等化合物自發地分解或可

經代謝以產生烷基重氮鎓中間物，其促使烷基轉移至核酸、肽及/或多肽，藉此引起突變、致癌或細胞毒性效應。代表性實例包括(但不限於)達卡巴嗪(DTIC-Dome，Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.)、丙卡巴肼(Mutalane®，Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.)及替莫唑胺(Temodar®，Schering Plough)。

【0209】

其他烷基化劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種伸乙亞胺、甲胺衍生物或環氧化物。伸乙亞胺為通常包含至少一個氮丙啶環之烷基化劑之一子類。環氧化物表示特徵係僅具有三個環原子之環狀醚之烷基化劑之一子類。

【0210】 伸乙亞胺之代表性實例包括(但不限於)塞替哌(thiopeta)(Thioplex，Amgen)、地吖醌(diaziquone)(亦稱為氮丙啶基苯并醌(AZQ))及絲裂黴素C。絲裂黴素C為包含氮丙啶環之天然產物且顯示經由使DNA交聯引起細胞毒性(Dorr R T等人Cancer Res.1985；45:3510；Kennedy K A等人 Cancer Res.1985；45:3541)。甲胺衍生物及其類似物之代表性實例包括(但不限於)六甲蜜胺(altretamine)(Hexalen，MGI Pharma, Inc.)，其亦稱為六甲胺及六甲氰胺(hexastat)。此類抗癌化合物之環氧化物之代表性實例包括(但不限於)雙脫水半乳糖醇。雙脫水半乳糖醇(1,2:5,6-雙脫水衛矛醇)化學上與氮丙啶有關且一般促使烷基經由上述類似機制轉移。二溴衛矛醇經水解成雙脫水半乳糖醇且因此為環氧化物之前藥(Sellei C等人Cancer Chemother Rep.1969；53:377)。

【0211】

抗血管生成劑

在一些實施例中，本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種抗血管生成劑。抗血管生成劑抑制新血管生長。抗血管生成劑以多種方式發揮其效應。在一些實施例中，此等藥劑干擾生長因子到達其標靶之能力。例如，血管內皮生長因子(VEGF)為涉及藉由結合至細胞表面上的特定受體啟動血管生成之主要蛋白質之一。因此，某些抗血管生成劑防止VEGF與其同源受體相互作用，防止VEGF啟動血管生成。在其他實施例中，此等藥劑干擾細胞內訊號傳遞級聯。例如，一旦細胞表面上的特定受體已被觸發，立刻啟動其他化學訊號之級聯以促進血管生長。因此，已知促使有助於例如細胞增殖之細胞內訊號傳遞級聯之某些酶(例如一些酪胺酸激酶)為癌症治療之標靶。在其他實施例中，此等藥劑干擾細胞內訊號傳遞級聯。然而，在其他實施例中，此等藥劑使得活化並促進細胞生長之特異性標靶失效或直接干擾血管細胞生長。已在具有許多直接及間接抑制效應之超過300種物質中發現血管生成抑制性質。

【0212】 可用於本發明之ADC中之抗血管生成劑之代表性實例包括(但不限於)血管抑制素、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG 1478、IMC-C225 (艾比特思(Erbitux))、ZD1839(Iressa)、OSI-774、厄洛替尼(tarceva)、血管抑制素、抑制蛋白、內皮抑素、BAY 12-9566及w/氟尿嘧啶或多柔比星、癌抑素、羧基醯胺基三唑且與太平洋紫杉醇、EMD121974、S-24、維他辛(vitaxin)、二甲基呫吨酮乙酸、IM862、介白素-12、介白素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、安奇羅然(angiozyme)(核酶(ribozyme))、IMC-1C11、尼華司他(Neovastat)、瑪利

司他(marimstat)、普馬司他(prinomastat)、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416一起、與太平洋紫杉醇一起、與吉西他濱及順鉑一起、及與伊立諾替康(irinotecan)及順鉑一起及與輻射、替可加蘭(tecogalan)、替莫唑胺(temozolomide)及PEG干擾素α2b、四硫鉬酸鹽、TNP-470、撒利多胺(thalidomide)、CC-5013一起及與多西紫杉醇(taxotere)、腫瘤抑素(tumstatin)、2-甲氧基雌二醇、VEGF捕捉劑、mTOR抑制劑(地弗莫司(deforolimus)、依維莫司(everolimus)(阿非尼特(Afinitor)，Novartis醫藥公司)一起、及替西羅莫司(temsirolimus)(駝瑞塞爾(Torisel)，Pfizer, Inc.))、酪胺酸激酶抑制劑(例如，厄洛替尼(Tarceva，Genentech, Inc.)、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec，Novartis醫藥公司)、吉非替尼(Iressa，AstraZeneca Pharmaceuticals)、達沙替尼(dasatinib)(Sprycel，Brystol-Myers Squibb)、蘇尼替尼(sunitinib)(Sutent，Pfizer, Inc.)、尼勒替尼(nilotinib)(Tasigna，Novartis醫藥公司)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb，GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(sorafenib)(Nexavar，Bayer and Onyx)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

【0213】

抗代謝物

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種抗代謝物。抗代謝物為極類似於細胞內正常物質之化學療法治療類型。當細胞併入抗代謝物至細胞代謝中時，結果對細胞有負面影響，例如，細胞無法分裂。抗代謝物根據其等所干擾的物質分類。可用於本發明之ADC中之抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸拮抗劑(例如甲胺喋呤)、嘧啶拮抗劑(例如5-氟尿嘧

啶、氟脲苷(Foxuridine)、阿糖胞苷、卡培他濱及Gemcitabine)、嘌呤拮抗劑(例如6-巰基嘌呤及6-硫代烏嘌呤)及腺苷去胺酶抑制劑(例如，克拉屈濱(Cladribine)、氟達拉濱、奈拉濱(Nelarabine)及噴托他丁)，如下文更詳細地描述。

【0214】

抗葉酸藥

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種抗葉酸藥。抗葉酸藥為結構類似於葉酸鹽之抗代謝物之一子類。代表性實例包括(但不限於)甲胺喋呤、4-胺基葉酸(亦稱為胺基喋呤及4-胺基蝶酸)、洛美曲索(lometrexol)(LMTX)、培美曲塞(pemetrexed)(Alimpta，Eli Lilly and Company)及曲美沙特(Neutrexin，Ben Venue Laboratories, Inc.)。

【0215】

嘌呤拮抗劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種嘌呤拮抗劑。嘌呤類似物為結構類似於稱為嘌呤之化合物組之抗代謝物之一子類。嘌呤拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)硫唑嘌呤(Azasan，柳屬；依木蘭(Imuran)，GlaxoSmithKline)、克拉屈濱(Leustatin[亦稱為2-CdA]，Janssen Biotech, Inc.)、巰基嘌呤(Purinethol[亦稱為6-巰基乙醇]，GlaxoSmithKline)、氟達拉濱(Fludara，Genzyme Corporation)、噴托他丁(Nipent，亦稱為2′-去氧助间霉素(deoxycoformycin)(DCF))、6-硫代烏嘌呤(Lanvis[亦稱為硫代烏嘌呤]，GlaxoSmithKline)。

【0216】

嘧啶拮抗劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種嘧啶拮抗劑。嘧啶拮抗劑為結構類似於稱為嘌呤之化合物組之抗代謝物之一子類。嘧啶拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)阿札胞苷(Vidaza，Celgene Corporation)、卡培他濱(Xeloda，Roche Laboratories)、阿糖胞苷(亦稱為胞嘧啶阿拉伯糖苷及阿拉伯糖胞嘧啶，Bedford Laboratories)、地西他濱(decitabine)(Dacogen，Eisai Pharmaceuticals)、5-氟尿嘧啶(Adrucil，Teva Pharmaceuticals；Efudex，Valeant Pharmaceuticals, Inc)、5-氟-2′-去氧尿苷5′-磷酸酯(FdUMP)、5-氟尿苷三磷酸酯及吉西他濱(Gemzar，Eli Lilly and Company)。

【0217】

含硼劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種含硼劑。含硼劑包括干擾細胞增殖之一類癌症治療性化合物。含硼劑之代表性實例包括(但不限於)硼非辛(borophycin)及硼替佐米(Velcade，Millenium Pharmaceuticals)。

【0218】

化學保護劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種化學保護劑(chemoprotective agent)。化學保護藥物為有助於保護身體抗化學療法之特定毒性效應之一類化合物。化學保護劑可與多種化學療法一起投與以保護健康細胞不受化學療法藥物之毒性效應影響，然而同時允許癌細胞經所投與的化學治療劑治療。代表性化學保護劑包括(但不限於)阿米福汀(amifostine)(Ethyol，Medimmune, Inc.)，其係用於減小與累積劑量之順

鉑有關之腎毒性；右雷佐生(dexrazoxane)(Totect，Apricus Pharma; Zinecard)，用於治療因投與蒽環黴素(Totect)引起之外滲及用於治療因投與抗腫瘤抗生素多柔比星(Zinecard)引起之心臟相關併發症；及美司那(mesna)(Mesnex，Bristol-Myers Squibb)，其係用於在用異環磷醯胺(ifocfamide)進行化學療法治療期間預防出血性膀胱炎。

【0219】

激素劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種激素劑。激素劑(包括合成激素)為干擾內分泌系統之內源產生的激素之產生及活性之化合物。在一些實施例中，此等化合物干擾細胞生長或產生細胞毒性效應。非限制性實例包括雄激素、雌激素、醋酸甲羥孕酮(Provera，Pfizer, Inc.)及黃體酮。

【0220】

抗激素劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種抗激素劑。「抗激素」劑為抑制某些內源性激素的產生及/或阻礙某些內源性激素之功能之藥劑。在一個實施例中，抗激素劑干擾選自包括雄激素、雌激素、孕酮及促性腺素釋放激素之群之激素之活性，藉此干擾各種癌細胞之生長。抗激素劑之代表性實例包括(但不限於)氨魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex，AstraZeneca Pharmaceuticals)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex，AstraZeneca Pharmaceuticals)、醋酸環丙孕酮(Cyprostat，Bayer PLC)、地加瑞克(degarelix)(Firmagon，Ferring Pharmaceuticals)、依西美坦(exemestane)(Aromasin，Pfizer Inc.)、氟他

胺(flutamide)(Drogenil，Schering-Plough Ltd)、氟維司群(Faslodex，AstraZeneca Pharmaceuticals)、戈舍瑞林(goserelin)(Zolodex，AstraZeneca Pharmaceuticals)、來曲唑(letrozole)(Femara，Novartis Pharmaceuticals Corporation)、亮丙瑞林(leuprolide)(Prostap)、醋酸亮丙瑞林(lupron)、醋酸甲羥孕酮(Provera，Pfizer Inc.)、醋酸甲地孕酮(Megace，Bristol-Myers Squibb Company)、他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex，AstraZeneca Pharmaceuticals)及曲普瑞林(triptorelin)(Decapetyl，Ferring)。

【0221】

皮質類固醇

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種皮質類固醇。皮質類固醇可用於本發明之ADC中以減少發炎。皮質類固醇之實例包括(但不限於)糖皮質激素，例如，強的松(prednisone)(Deltasone，Pharmacia & Upjohn Company，Pfizer, Inc.的一個分公司)。

【0222】

光活性治療劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種光活性治療劑。光活性治療劑包括可用於在暴露至特定波長之電磁輻射後殺死所治療的細胞之化合物。治療相關化合物吸收在穿透組織之波長下之電磁輻射。在較佳實施例中，該化合物呈能夠產生光化學效應之在充分活化後對細胞或組織有毒之非毒性形式投與。在其他較佳實施例中，此等化合物保留在癌性組織中且容易從正常組織除去。非限制性實例包括各種發色團(chromagens)及染料。

【0223】

寡核苷酸

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種寡核苷酸。寡核苷酸由藉由干擾遺傳資訊之處理起作用之短核酸鏈所組成。在一些實施例中，用於ADC中之寡核苷酸為未經修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子，然而在其他實施例中，此等治療性寡核苷酸為經化學修飾之單股及/或雙股DNA或RNA分子。在一個實施例中，用於ADC中之寡核苷酸相對短(19-25個核苷酸)且與存在於細胞中之總核酸標靶池中的獨特核酸序列雜交。一些重要寡核苷酸技術包括反義寡核苷酸(包括RNA干擾(RNAi))、適體、CpG寡核苷酸及核酶。

【0224】

反義寡核苷酸

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種反義寡核苷酸。反義寡核苷酸經設計藉由Watson-Crick雜交結合至RNA。在一些實施例中，反義寡核苷酸與編碼共軛抗體之區域、域、部分或片段之核苷酸互補。在一些實施例中，反義寡核苷酸包含約5至約100個核苷酸、約10至約50個核苷酸、約12至約35個及約18至約25個核苷酸。

【0225】 有多種機制可在寡核苷酸結合至靶RNA時用於抑制RNA之功能(Crooke ST. (1999). Biochim. Biophys. Acta，1489，30-42)。最佳特徵化反義機制致使藉由內源性細胞核酸酶(諸如RNA酶H或與RNA干擾機制有關之核酸酶)裂解靶向RNA。然而，藉由非催化機制(諸如剪接或轉譯攔阻(translation arrest)之調節)抑制靶基因之表現之寡核苷酸亦可為具基因功能之有效且具選擇性之調節劑。

【0226】最近已受到諸多關注的另一RNA酶依賴性反義機制為RNAi (Fire等 人(1998).Nature，391，806-811；Zamore PD. (2002). Science，296，1265-1269)。RNA干擾(RNAi)為雙股RNA以序列特異性方式抑制基因表現之轉錄後過程。在一些實施例中，RNAi效應係藉由引入相對較長的雙股RNA (dsRNA)來達成，然而在較佳實施例中，該RNAi效應係藉由引入較短的雙股RNA(例如小干擾RNA (siRNA)及/或微小RNA (miRNA))來達成。又在另一個實施例中，RNAi亦可藉由引入產生與靶基因互補之dsRNA之質體來達成。在前述各實施例中，雙股RNA經設計以干擾特定靶序列於細胞中之基因表現。一般而言，該機制涉及將dsRNA轉化成短RNA，其導引核糖核酸酶至同源mRNA標靶(所述，Ruvkun，Science 2294:797 (2001))，此接著降解對應內源性mRNA，藉此導致基因表現之調節。值得注意地，已報告dsRNA具有抗增殖性質，此使得其亦可設想治療性應用(Aubel等人，Proc. Natl. Acad. Sci.，USA 88:906 (1991))。例如，已顯示合成dsRNA抑制小鼠腫瘤生長(Levy等人 Proc. Nat. Acad. Sci. USA，62:357-361 (1969))，在治療白血病小鼠中具活性(Zeleznick等人，Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:126-128 (1969))，且抑制小鼠皮膚中化學引起之腫瘤發生(Gelboin等人，Science 167:205-207 (1970))。因此，在較佳實施例中，本發明提供一種反義寡核苷酸於用於治療乳癌之ADC中之用途。在其他實施例中，本發明提供用於啟動反義寡核苷酸治療之組合物及方法，其中dsRNA干擾EGFR在mRNA層級下之靶細胞表現。如上文所述之dsRNA係指天然生成之RNA、部分純化之RNA、重組產生之RNA、合成RNA及藉由包含非標準核苷酸、非核苷酸物質、核苷酸類似物(例如鎖核酸(locked nucleic acid)(LNA))、去氧核

糖核苷酸及其任何組合而不同於天然生成之RNA之經改變RNA。本發明之RNA僅需要足夠類似於天然RNA以致其具有調節本文所述基於反義寡核苷酸之調節之能力。

【0227】

適體

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種適體。適體為已基於其結合其他分子之能力選自任意池之核酸分子。與抗體一樣，適體可以非尋常親和性及特異性結合靶分子。在許多實施例中，適體假設為複雜、序列依賴性、三維形狀，此允許其等與靶蛋白相互作用，得到類似於抗體-抗原相互作用之緊結合的複合物，藉此干擾該蛋白質之功能。適體緊緊且特異性結合其靶蛋白之特定能力顯示其等作為靶向分子療法之潛力。

【0228】

CpG寡核苷酸

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種CpG寡核苷酸。已知細菌及病毒DNA為人類中先天及特異性免疫力(specific immunity)之強活化劑。此等免疫學特徵與在細菌DNA中發現的未甲基化CpG二核苷酸基元有關。由於此等基元在人類中罕見的事實，人類免疫系統已發展出識別此等基元為早期感染適應症且於隨後啟動免疫反應之能力。因此，可開發包含該CpG基元之寡核苷酸以啟動抗腫瘤免疫反應。

【0229】

核酶

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種核酶。核酶為長度在約40至155個核苷酸範圍內之催化RNA分子。核酶識別且切割特異性RNA

分子之能力使得其等成為治療劑之潛在候選者。一代表性實例包括安奇羅然(angiozyme)。

【0230】

放射性核素劑(放射性同位素)

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種放射性核素劑。放射性核素劑包括特徵係能夠發生放射性衰變之不穩定核之藥劑。成功放射性核素治療之基礎取決於足夠濃度之放射性核素及癌細胞對放射性核素之長時間滯留。考慮的其他因素包括放射性核素半衰期、所發射粒子之能量及所發射粒子可行進的最大範圍。在較佳實施例中，治療劑為選自由111In、177Lu、212Bi、213Bi、211At、62Cu、64Cu、67Cu、90Y、125I、131I、32P、33P、47Sc、111Ag、67Ga、142Pr、153Sm、161Tb、166Dy、166Ho、186Re、188Re、189Re、212Pb、223Ra、225Ac、59Fe、75Se、77As、89Sr、99Mo、105Rh、109Pd、143Pr、149Pm、169Er、194Ir、198Au、199Au及211Pb組成之放射性核素。亦較佳為隨著Auger發射粒子顯著衰變之放射性核素。例如，Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、1-125、Ho-161、Os-189m及Ir-192。有用的β-粒子發射核素之衰變能較佳為Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-21 1、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213及Fm-255。有用的α-粒子發射放射性核素之衰變能較佳為2,000-10,000 keV，更佳3,000-8,000 keV，及最佳4,000-7,000 keV。有用的其他潛在放射性同位素包括11C、13N、150、75Br、198Au、95Ru、97Ru、103Ru、105Ru、107Hg、203Hg、121mTe、122mTe、125mTe、165Tm、167Tm、168Tm、197Pt、109Pd、105Rh、

142Pr、143Pr、161Tb、166Ho、199Au、57Co、58Co、51Cr、59Fe、75Se、201Tl、225Ac、76Br、169Yb及類似物。

【0231】

放射敏化劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種放射敏化劑。如本文所使用，術語「放射敏化劑」定義為以治療有效量投與動物以增加意欲放射敏化之細胞對電磁輻射之敏感性及/或增進可利用電磁輻射治療之疾病之治療之分子(較佳低分子量分子)。放射敏化劑為使得癌細胞對放射療法更敏感且同時通常對正常細胞具有小得多的效應之藥劑。因此，放射敏化劑可組合放射標記抗體或ADC使用。相較於僅用放射標記抗體或抗體片段治療，放射敏化劑的添加可獲得增強之效力。放射敏化劑描述於D. M. Goldberg(編)，Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies，CRC Press (1995)中。放射敏化劑之實例包括吉西他濱、5-氟尿嘧啶、紫杉烷及順鉑。

【0232】 放射敏化劑可藉由X-射線之電磁輻射活化。X-射線活化之放射敏化劑之代表性實例包括(但不限於)以下：甲硝噠唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲基米索硝唑、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他硝唑(etanidazole)、尼莫拉唑(nimorazole)、絲裂黴素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、菸鹼醯胺(nicotinamide)、5-溴去氧尿苷(BUdR)、5-碘去氧尿苷(IUdR)、溴去氧胞苷、氟去氧尿苷(FUdR)、羥基脲、順鉑及治療有效類似物及其衍生物。或者，放射敏化劑可使用光動力療法(PDT)活化。光動力放射敏化劑之代表性實例包括(但不限於)血卟啉衍生物、光敏素、苯并卟啉衍生物、NPe6、錫本卟啉(tin

etioporphyrin)(SnET2)、葉綠素a (pheoborbide a)、細菌葉綠素a、萘酞菁、酞菁、酞菁鋅及其治療有效類似物及衍生物。

【0233】

拓撲異構酶抑制劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種拓樸異構酶抑制劑。拓樸異構酶抑制劑為經設計以干擾拓樸異構酶(拓樸異構酶I及II)之作用之化學治療劑，拓樸異構酶為藉由在正常細胞週期期間催化接著破壞並再接合DNA股之磷酸二酯主鏈控制來DNA結構變化之酶。DNA拓樸異構酶I抑制劑之代表性實例包括(但不限於)喜樹鹼及其衍生物伊立諾替康(CPT-11，Camptosar，Pfizer, Inc.)及拓樸替康(Hycamtin，GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)。DNA拓樸異構酶II抑制劑之代表性實例包括(但不限於)安吖啶、道諾黴素、多柔比星(doxorubicin)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、艾力替新(ellipticines)、表柔比星、依託泊苷、雷佐生及替尼泊苷。

【0234】

酪胺酸激酶抑制劑

本發明之連接子可用於將抗體共軛至至少一種酪胺酸激酶抑制劑。酪胺酸激酶為細胞內作用於磷酸酯基與胺基酸酪胺酸之連接之酶。藉由阻斷蛋白酪胺酸激酶發揮作用之能力，腫瘤生長可被抑制。可用於本發明之ADC中之酪胺酸激酶之實例包括(但不限於)阿西替尼(Axitinib)、博舒替尼(Bosutinib)、塞地蘭尼(Cediranib)、達沙替尼(Dasatinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、伊馬替尼(Imatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、樂替尼(Lestaurtinib)、尼勒替尼(Nilotinib)、司馬沙尼

(Semaxanib)、蘇尼替尼(Sunitinib)及凡德他尼(Vandetanib)。

【0235】

其他藥物

可用於本發明之ADC中之其他藥劑之實例包括(但不限於)相思豆毒素(abrin)(例如相思豆毒素A鏈)、α毒素、油桐(Aleurites fordii)蛋白、毒傘毒素(amatoxin)、巴豆毒蛋白(crotin)、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、香石竹毒蛋白(dianthin protein)、白喉毒素(diptheria toxin)(例如白喉A鏈及白喉毒素之非結合活性片段)、去氧核糖核酸酶(DNA酶)、白樹毒素(gelonin)、線菌毒素(mitogellin)、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、苦瓜(momordica charantia)抑制劑、新黴素、豹蛙酶(onconase)、酚黴素(phenomycin)、美洲商陸(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、美洲商陸抗病毒蛋白、假單胞菌內毒素、假單胞菌外毒素(例如外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)))、局限曲黴素(restrictocin)、蓖麻蛋白A鏈、核糖核酸酶(RNA酶)、肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制劑、皂草毒蛋白(saporin)、α-帚曲菌素(sarcin)、金葡菌腸毒素(Staphylcoccal enterotoxin)-A、破傷風毒素、順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)(Eloxatin，Sanofi Aventis)、蛋白酶體抑制劑(例如PS-341[硼替佐米(bortezomib)或維卡德(Velcade)])、HDAC抑制劑(伏立諾他(vorinostat)(Zolinza，Merck & Company, Inc.))、貝林司他(belinostat)、恩替司他(entinostat)、莫賽替諾司他(mocetinostat)及帕比司他(panobinostat))、COX-2抑制劑、經取代之尿素、熱休克蛋白抑制劑(例如格爾德黴素(Geldanamycin)及其許多類似物)、腎上腺皮質抑制劑及黴菌毒素(tricothecenes)。(參見，例如，WO 93/21232)。其他藥劑亦包

括天冬醯胺酸酶(asparaginase)(Espar，Lundbeck Inc.)、羥基脲、左美索、米托坦(Lysodren，Bristol-Myers Squibb)及維甲酸(tretinoin)(Renova，Valeant Pharmaceuticals Inc.)。

【0236】 應注意可用於本發明之ADC中之前述藥物部分群組並不排斥，因為藥物之某些實例可在超過一個類別中發現，例如，安絲菌素既為有絲分裂抑制劑又為抗腫瘤抗生素。

【0237】 本發明之化合物涵蓋以上藥物部分之所有立體異構體，即，在D之對掌性碳處之R及S組態之任何組合。

【0238】 「可偵測部分」或「標識物」係指可藉由分光光譜、光化學、生物化學、免疫化學、放射性或化學方式偵測之組合物。例如，有用的標記包括^{32}P、^{35}S、螢光染料、電子-緻密試劑、酶(例如，一般用於ELISA中之酶)、生物素-鏈黴親和素、毛地黃毒苷(dioxigenin)、半抗原(hapten)、及可獲得抗血清或單株抗體之蛋白質、或具有與標靶互補之序列之核酸分子。可偵測部分通常產生可測量之訊號，例如，放射性訊號、色訊號或螢光訊號，其無法定量在樣品中結合之可偵測部分的量。訊號之定量可藉由(例如)閃爍計數、密度計、流式細胞分析、ELISA、或藉由循環或於隨後消解之肽(可分析一或多個肽)之質譜分析之直接分析來達成。熟習此項技術者熟悉針對於所關注的標記化合物之技術及偵測方法。此等技術及方法係此項技術中熟知。

【0239】 用於偵測之探針係指(i)能夠提供可偵測之訊號之物質，(ii)能夠與第一探針或第二探針相互作用以改變藉由第一探針或第二探針提供的可偵測之訊號 (諸如螢光共振能量轉移(FRET))之物質，(iii)能夠穩定與抗原或配體之相互作用或增加結合親和性之物質，(iv)能夠藉由物理

參數(諸如電荷、疏水性等)影響電遷移率或細胞侵襲作用之物質，或(v)能夠調整配體親和性、抗原-抗體結合或離子錯合物形成之物質。

【0240】

抗體

ADC之抗體可為結合(通常但不一定特異性地結合)表現於所關注靶細胞之表面上之抗原之任何抗體。抗原不需要(但在一些實施例中)能夠將與其結合之ADC內化至細胞中。所關注的靶細胞可包括期望誘發細胞凋亡之細胞。靶抗原可為表現於所關注的靶細胞上之任何蛋白質、醣蛋白、多醣、脂蛋白等，但將通常為獨特地表現於靶細胞上但不表現於正常或健康細胞上或相較於正常或健康細胞而言過度表現於靶細胞上使得ADC選擇性靶向所關注的特異性細胞(諸如(例如)腫瘤細胞)之蛋白質。如熟習此項技術者所瞭解，所選擇的特異性抗原及因此抗體將取決於所關注的所欲靶細胞之同一性。在特定實施例中，ADC之抗體為適於投與人類之抗體。

【0241】 抗體(Ab)及免疫球蛋白(Ig)為具有相同結構特徵之醣蛋白。雖然抗體展示對特異性標靶之結合特異性，但免疫球蛋白包括抗體及缺少靶特異性之其他抗體樣分子。天然抗體及免疫球蛋白通常為由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈所組成之約150,000道爾頓之異源四聚醣蛋白。各重鏈在一端具有可變域(VH)，接著係許多個恆定域。各輕鏈在一端具有可變域(VL)且在其另一端具有恆定域。

【0242】 提及「VH」係指抗體之免疫球蛋白重鏈之可變區，其包含Fv、scFv或Fab之重鏈。提及「VL」係指免疫球蛋白輕鏈之可變區，其包含Fv、scFv、dsFv或Fab之輕鏈。

【0243】 本文中術語「抗體」係在最寬廣意義上使用且係指特異性結合至特定抗原或與特定抗原免疫反應之免疫球蛋白分子，及包括抗體之多株、單株、經基因改造及以其他方式修飾之形式，包括(但不限於)鼠類、嵌合抗體、人類化抗體、異質共軛抗體(例如，雙特異性抗體、雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體)及抗體之抗原結合片段(包括(例如)Fab'、F(ab')2、Fab、Fv、rIgG及scFv片段)。術語「scFv」係指傳統抗體之重鏈及輕鏈之可變域已經接合形成一條鏈之單鏈Fv抗體。

【0244】 抗體可為鼠類、人類、人類化、嵌合抗體或衍生自其他物種。抗體為由免疫系統產生之能夠識別且結合至特異性抗原之蛋白質。(Janeway, C.、Travers, P.、Walport, M.、Shlomchik (2001) Immuno Biology，第5版，Garland Publishing，New York)。靶抗原一般具有藉由多種抗體上的CDR識別之許多結合位點(亦稱為抗原決定基)。特異性結合至不同抗原決定基之各抗體具有不同結構。因此，一個抗原可具有超過一種對應抗體。抗體包含全長免疫球蛋白分子或全長免疫球蛋白分子之免疫活性部分，即，包含免疫特異性結合所關注標靶之抗原或其部分之抗原結合位點之分子，此等標靶包括(但不限於)癌細胞或產生與自體免疫疾病有關之自體免疫抗體之細胞。本文所揭示之免疫球蛋白可係任何類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、免疫球蛋白分子之類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。免疫球蛋白可衍生自任何物種。然而，在一個態樣中，免疫球蛋白係源自人類、鼠類或兔子。

【0245】 術語「抗體片段」係指全長抗體之部分，一般而言係靶結合或可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab′、F(ab′)2及Fv片段。「Fv」片段為包含完全靶識別及結合位點之最小抗體片段。該區域由一個重鏈及

一個輕鏈可變域以緊密、非共價連接之二聚物(VH-VL二聚物)組成。在該組態中，各可變域之三個CDR相互作用以界定VH-VL二聚物之表面上的靶結合位點。通常，六個CDR對抗體賦予靶結合特異性。然而，在一些情況中，甚至單一可變域(或包含對標靶具特異性之僅三個CDR之Fv的一半)可具有識別並結合標靶之能力。「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之單一多肽鏈中之VH及VL域。一般而言，Fv多肽進一步包含介於VH域與VL域之間的使得scFv形成靶結合所欲結構之多肽連接子。「單域抗體」係由展示對標靶具有足夠親和性之單一VH或VL域組成。在一個特定實施例中，單域抗體為駱駝類抗體(參見，例如，Riechmann，1999，Journal of Immunological Methods 231:25-38)。

【0246】 Fab片段包含輕鏈之恆定域及重鏈之第一恆定域(CH1)。Fab′片段與Fab片段之不同之處在於重鏈CH1域之羧基端新增若干殘基，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。F(ab′)片段係藉由裂解F(ab′)2胃蛋白酶消解產物之鉸鏈半胱胺酸處之雙硫鍵而產生。抗體片段之其他化學偶聯係熟習此項技術者已知。

【0247】 輕鏈及重鏈可變域均具有互補決定區(CDR)，亦稱為超變區。可變域之較高保守部分被稱為框架(FR)。如此項技術中已知，描述抗體之超變區之胺基酸位置/邊界可根據此項技術中已知的情形及各種定義改變。可變域中的一些位置可被視為混合超變位置，因為此等位置依一組標準可視為在超變區中，然而依另一組不同標準被視為在超變區外。一或多個此等位置亦可在經延伸之超變區中發現。各鏈中之CDR係藉由FR區緊密相鄰地固定在一起，而與其他鏈之CDR有助於形成抗體之靶結合位點(參見Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest

(National Institute of Health，Bethesda，Md.1987)。如本文所使用，免疫球蛋白胺基酸殘基之編號係根據Kabat等人之免疫球蛋白胺基酸殘基編號系統進行，除非另有指示。

【0248】 在某些實施例中，本發明之ADC之抗體為單株抗體。術語「單株抗體」(mAb)係指衍生自單一複本或純系(包括(例如)任何真核、原核或噬菌體純系)(而非產生其之方法)之抗體。較佳地，本發明之單株抗體存在於均質或實質上均質群體中。單株抗體包括能夠特異性結合至蛋白質之完整抗體及抗體片段(諸如(例如)Fab及F(ab')2片段)。Fab及F(ab')2片段不含完整抗體之Fc片段，更容易從動物循環清除，且可具有相較於完整抗體更小之非特異性組織結合(Wahl等人，1983，J. Nucl. Med 24:316)。併與本發明使用之單株抗體可使用此項技術中已知的多種技術，包括使用融合瘤、重組體及噬菌體展示技術、或其組合來製備。本發明之抗體包括嵌合、靈長類化、人類化或人類抗體。

【0249】 雖然在大多數實例中，抗體僅由基因編碼胺基酸組成，在一些實施例中，可在特定位置併入非編碼胺基酸。可併入抗體中以用於控制化學計量及連接位置之非編碼胺基酸之實例及用於製造此等修飾抗體之方法述於Tian等人，2014，Proc Nat'l Acad Sci USA 111(5):1766-1771及Axup等人，2012，Proc Nat'l Acad Sci USA 109(40):16101-16106中，該等案件之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0250】 在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體為嵌合抗體。如本文所使用，術語「嵌合」抗體係指具有衍生自非人類免疫球蛋白(諸如大鼠或小鼠抗體)之可變序列及通常選自人類免疫球蛋白模板之人類免疫球蛋白恆定區之抗體。用於產生嵌合抗體之方法係此項技術中已知。參

見，例如，Morrison，1985，Science 229(4719):1202-7；Oi等人，1986，BioTechniques 4:214-221；Gillies等人，1985，J. Immunol. Methods 125:191-202；美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；及第4,816397號，該等案件以其全文引用的方式併入本文中。

【0251】在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體為人類化抗體。非人類(例如，鼠類)抗體之人類化形式為嵌合免疫球蛋白、其免疫球蛋白鏈或片段(諸如Fv、Fab、Fab'、F(ab')2或抗體之其他靶結合子域)，其包含源自非人類免疫球蛋白之最小序列。一般而言，人類化抗體包含實質上所有至少一個(及通常兩個)可變域，其中所有或實質上所有CDR區相當於非人類免疫球蛋白之CDR區，而所有或實質上所有FR區為人類免疫球蛋白序列之FR區。人類化抗體亦可包含通常來自人類免疫球蛋白一致序列之免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。抗體人類化之方法係此項技術中已知。參見，例如，Riechmann等人，1988，Nature 332:323-7；美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,761號；第5,693,762號；及美國專利第6,180,370號至Queen等人；EP239400；PCT公開案WO 91/09967；美國專利第5,225,539號；EP592106；EP519596；Padlan，1991，Mol.Immunol.，28:489-498；Studnicka等人，1994，Prot.Eng. 7:805-814；Roguska等人，1994，Proc.Natl.Acad Sci.USA 91:969-973；及美國專利第5,565,332號，該等案件均以其全文引用的方式併入本文中。

【0252】在某些實施例中，本文所揭示之ADC之抗體為人類抗體。完全「人類」抗體可係人類抗體之治療性治療所需要的。如本文所使用，「人類抗體」包括具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列之抗體且包括自人類

免疫球蛋白庫分離或自針對一或多種人類免疫球蛋白為轉基因且不表現內源性免疫球蛋白之動物分離的抗體。人類抗體可藉由此項技術中已知的多種方法(包括噬菌體展示方法，使用衍生自人類免疫球蛋白序列之抗體庫)來製備。參見美國專利第4,444,887號、第4,716,111號、第6,114,598號、第6,207,418號、第6,235,883號、第7,227,002號、第8,809,151號及美國公開申請案第2013/189218號，該等案件之內容以其全文引用的方式併入本文中。人類抗體亦可使用無法表現功能性內源性免疫球蛋白，但可表現人類免疫球蛋白基因之轉基因小鼠產生。參見，例如，美國專利第5,413,923號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,569,825號；第5,661,016號；第5,545,806號；第5,814,318號；第5,885,793號；第5,916,771號；第5,939,598號；第7,723,270號；第8,809,051號及美國公開申請案第2013/117871號，該等案件以其全文引用的方式併入本文中。此外，公司諸如Medarex (Princeton，N.J.)、Astellas Pharma (Deerfield，Ill.)及Regeneron (Tarrytown，N.Y.)可參與使用類似於上述技術之技術以提供直接抗所選擇的抗原之人類抗體。識別所選抗原決定基之完全人類抗體可使用稱為「導向選擇」之技術產生。在該方法中，使用所選非人類單株抗體(例如小鼠抗體)以導向選擇識別相同抗原決定基之完全人類抗體(Jespers等人，1988，Biotechnology 12:899-903)。

【0253】在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體為靈長類化抗體。術語「靈長類化抗體」係指包含猴可變區及人類恆定區之抗體。用於產生靈長類化抗體之方法係此項技術中已知。參見，例如，美國專利第5,658,570號；第5,681,722號；及第5,693,780號，該等案件以其全文引用的方式併入本文中。

【0254】 在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體為雙特異性抗體或雙重可變域抗體(DVD)。雙特異性及DVD抗體為對至少兩種不同抗原具結合特異性之單株(通常人類或人類化)抗體。DVD述於(例如)美國專利第7,612,181中，該案之揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0255】 在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體為衍生抗體。例如，但非限制地，衍生抗體通常藉由醣化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護基/阻斷基衍生化、水解蛋白酶裂解、對細胞配體或其他蛋白質之鍵聯等修飾。任何多種化學修飾可藉由已知技術，包括(但不限於)特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、衣黴素(tunicamycin)之代謝合成等進行。另外，該衍生物可包含一或多種非天然胺基酸，例如，使用ambrx技術(參見，例如，Wolfson，2006，Chem.Biol.13(10):1011-2)。

【0256】 在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體具有經修飾以相對對應野生型序列而言改變至少一種恆定區介導之生物效應功能之序列。例如，在一些實施例中，該抗體可經修飾以相對未經修飾之抗體而言減小至少一種恆定區介導之生物效應功能，例如，減小之對Fc受體(FcR)之結合。FcR結合可藉由使抗體之免疫球蛋白恆定區片段中對FcR相互作用而言必要的特定區域突變而減小(參見，例如，Canfield及Morrison，1991，J. Exp. Med 173:1483-1491；Lund等人，1991，J. Immunol. 147:2657-2662)。

【0257】 在某些實施例中，本文所述之ADC之抗體經修飾以相對未經修飾之抗體而言獲得或改良至少一種恆定區介導之生物效應功能，例如，以增進FcγR相互作用(參見，例如，US 2006/0134709)。例如，具有

以比對應野生型恆定區更大的親和性結合FcγRIIA、FcγRIIB及/或FcγRIIIA之恆定區之抗體可根據本文所述之方法產生。

【0258】 在某些特定實施例中，本文所述之ADC之抗體為結合腫瘤細胞之抗體，諸如抗細胞表面受體或腫瘤相關抗原(TAA)之抗體。為嘗試發現用於癌症診斷及治療之有效細胞標靶，研究者已企圖識別相較表現於一或多個正常非癌細胞上，特異性表現於一或多種特定類型之癌細胞之表面上之跨膜或其他腫瘤相關多肽。通常，此等腫瘤相關多肽相較表現於非癌細胞之表面上更大量地表現於癌細胞之表面上。此等細胞表面受體及腫瘤相關抗原係此項技術中已知，且可使用此項技術中熟知的方法及資訊製備以用於產生抗體。

【0259】

示例性細胞表面受體及TAA

本文所述之ADC之抗體可靶向的細胞表面受體及TAA之實例包括(但不限於)列於下表1中之各種受體及TAA。為方便起見，關於此等抗原(該等抗原均為此項技術已知)之資訊列於以下且包括名稱、替代名稱、Genbank寄存編號及主要引用，遵循國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)(NCBI)之核酸及蛋白質序列識別轉化。對應於所列細胞表面受體及TAA之核酸及蛋白質序列可在公共數據庫(諸如GenBank)中取得。

表1.

4-1BB
5AC
5T4
α-胎兒蛋白

血管生成素2
ASLG659
TCL1
BMPR1B
短蛋白聚糖(BCAN、BEHAB)
C2-42抗原
C5
CA-125
CA-125(人造)
CA-IX(碳酸酐酶9)
CCR4
CD140a
CD152
CD19
CD20
CD200
CD21 (C3DR) 1)
CD22(B-細胞受體CD22-B同功異型物)
CD221
CD23(gE受體)
CD28
CD30 (TNFRSF8)
CD33
CD37
CD38(環狀ADP核糖水解酶)
CD4
CD40
CD44 v6
CD51
CD52

CD56
CD70
CD72(Lyb-2、B-細胞分化抗原CD72)
CD74
CD79a(CD79A、CD79α、與免疫球蛋白有關之α型)Genbank登錄號NP_001774.10)
CD79b(CD79B、CD79β、B29)
CD80
CEA
CEA相關抗原
ch4D5
CLDN18.2
CRIPTO (CR、CR1、CRGF、TDGF1畸形癌源生長因子)
CTLA-4
CXCR5
DLL4
DR5
E16(LAT1、SLC7A5) EGFL7
EGFR
EpCAM
EphB2R (DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)
上皮蛋白
ERBB3
ETBR(內皮素B型受體)
FCRH1(Fc受體樣蛋白1)
FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1、SPAP1B、SPAP1C、含SH2域之磷酸酶錨定蛋白)
纖維連接蛋白額外域-B
葉酸受體1
Frizzled受體

GD2
[0260]
GD3神經節苷酯
GEDA
GPNMB
HER1
HER2 (ErbB2)
HER2/neu
HER3
HGF
HLA-DOB
HLA-DR
人類散射因子受體激酶
IGF-1受體
IgG4
IL-13
IL20Rα(IL20Ra、ZCYTOR7)
IL-6
ILGF2
ILFR1R
整合素α
整合素α5β1
整合素αvβ3
IRTA2(免疫球蛋白超家族受體移位相關2型，基因染色體1q21)
Lewis-Y抗原
LY64 (RP105)
MCP-1
MDP (DPEP1)
MPF(MSLN、SMR、間皮素、巨核細胞強化因子)
MS4A1

MSG783(RNF124、假定蛋白FLJ20315)
MUC1
黏蛋白CanAg
Napi3 (NAPI-3B、NPTIIb、SLC34A2、II型鈉依賴性磷酸鹽轉運體3b)
NCA (CEACAM6)
P2X5 (嘌呤受體P2X配體閘控離子通道5)
PD-1
PDCD1
PDGF-R α
前列腺特異性膜抗原
PSCA(前列腺幹細胞抗原前驅物)
PSCA hlg
RANKL
RON
SDC1
Sema 5b
SLAMF7 (CS-1)
STEAP1
STEAP2(HGNC_8639、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前列腺癌相關基因1)
TAG-72
TEM1
肌腱蛋白C
TENB2，(TMEFF2、血栓調節蛋白(tomoregulin)、TPEF、HPP1、TR)
TGF-β
TRAIL-E2
TRAIL-R1
TRAIL-R2
TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、瞬時受體電位陽離子通道亞家族M，成員4)
TA CTAA16.88

TWEAK-R
TYRP1(醣蛋白75)
VEGF
VEGF-A
EGFR-1
VEGFR-2
波形蛋白(Vimentin)

【0260】

示例性抗體

欲與本發明之ADC一起使用的示例性抗體包括(但不限於) 3F8 (GD2)、阿巴伏單抗(Abagovomab)(CA-125 (人造))、阿德木單抗(Adecatumumab)(EpCAM)、阿夫土珠單抗(Afutuzumab) (CD20)、聚乙二醇化阿珠單抗(Alacizumab pegol) (VEGFR2)、ALD518 (IL-6)、阿倫朱單抗(Alemtuzumnab) (CD52)、噴替酸阿妥莫單抗(Altumomab pentetate) (CEA)、阿麥妥昔單抗(Amatuximab) (間皮素)、阿納托莫單抗(Anatumomnab mafenatox) (TAG-72)、阿泊珠單抗(Apolizumab) (HLA-DR)、阿西莫單抗(Arcitumomab) (CEA)、巴維昔單抗(Bavituximab) (磷脂醯絲胺酸)、貝妥莫單抗(Bectumomab) (CD22)、貝利木單抗(Belimumab) (BAFF)、貝索單抗(Besilesomab) (CEA相關抗原)、貝伐單抗(Bevacizumab) (VEGF-A)、比伐珠單抗莫登素(Bivatuzumab mertansine) (CD44 v6)、布林木單抗(Blinatumomab) (CD19)、布妥昔單抗(Brentuximab vedotin) ((CD30 (TNFRSF8))、莫坎妥珠單抗莫登素(Cantuzumab mertansine) (Mucin CanAg)、莫坎妥珠單抗拉登素(Cantuzumab ravtansine) (MUC1)、卡羅單抗噴地肽(Capromab pendetide) (前列腺癌細胞)、卡魯單抗(Carlumab) (MCP-1)、卡妥索單抗

(Catumaxomab) (EpCAM，CD3)、CC49 (Tag-72)、cBR96-DOX ADC (Lewis-Y抗原)、西妥昔單抗(Cetuximab) (EGFR)、西他土珠單抗(Citatuzumab bogatox) (EpCAM)、西土木單抗(Cixutumumab) (IGF-1受體)、加吉西他濱(Clivatuzumab tetraxetan)(MUC1)、考那木單抗(Conatumumab) (TRAIL-E2)、達西珠單抗(Dacetuzumab) (CD40)、達洛珠單抗(Dalotuzumab) (胰島素樣生長因子1受體)、迪拉姆單抗(Deratumumab) ((CD38 (環狀ADP核糖水解酶))、登西珠單抗(Demcizumab) (DLL4)、德奴單抗(Denosumab) (RANKL)、地莫單抗(Detumomab) (B-淋巴瘤細胞)、卓西單抗(Drozitumab) (DR5)、德昔單抗(Dusigitumab) (ILGF2)、依美昔單抗(Ecromeximab) (D3神經節苷脂)、艾庫組單抗(Eculizumab) (C5)、依決洛單抗(Edrecolomab) (EpCAM)、埃羅妥珠單抗(Elotuzumab) (SLAMF7)、伊斯利莫(Elsilimomab) (IL-6)、埃文單抗(Enavatuzumab) (TWEAK受體)、伊諾單抗(Enoticumab) (DLL4)、埃斯托西單抗(Ensituximab) (5AC)、西依匹莫單抗(Epitumomab cituxetan) (上皮蛋白(Episialin))、依帕珠單抗(Epratuzumab) (CD22)、厄馬索單抗(Ertumaxomab) ((HER2/neu，CD3))、他尼珠單抗(Etancizumab) (整合素αvβ3)、法拉圖組單抗(Farletuzumab)(葉酸鹽受體1)、FBTA05 (CD20)、菲拉妥珠單抗(Ficlatuzumab) (HGF)、氟吉妥單抗(Figitumumab) (IGF-1受體)、弗蘭伏單抗(Flanvotumab) ((TYRP1 (醣蛋白75))、夫蘇木單抗(Fresolimumab) (TGF-1)、加利昔單抗(Galiximab) (CD80)、戈尼土單抗(Ganitumab) (IGF-I)、吉妥珠單抗奧唑米星(Gemtuzumab ozogamicin) (CD33)、吉仁土希單抗(Girentuximab) ((碳酸酐酶9 (CA-IX))、格雷帕珠單抗維多汀

(Glembatumumab vedotin) (GPNMB)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan) (CD20)、伊克單抗(Icrucumab) (VEGFR-1)、伊戈伏單抗(Igovomab) (CA-125)、IMAB362 (CLDN18.2)、英戈土珠單抗(Imgatuzumab) (EGFR)、拉-英達西單抗(Indatuximab ravtansine)(SDC1)、英妥木單抗(Intetumumab) (CD51)、英妥珠單抗奧唑米星(Inotuzumab ozogamicin) (CD22)、易普利單抗(Ipilimumab) (CD152)、伊妥木單抗(Iratumumab) ((CD30 (TNFRSF8))、拉貝珠單抗(Labetuzumab) (CEA)、蘭勃利單抗(Lambrolizumab) (PDCD1)、來沙木單抗(Lexatumumab) (TRAIL-R2)、林妥珠單抗(Lintuzumab) (CD33)、洛妥珠單抗莫登素(Lorvotuzumab mertansine) (CD56)、魯卡木單抗(Lucatumumab) (CD40)、魯昔單抗(Lumiliximab) ((CD23 (IgE受體))、麥妥木單抗(Mapatumumab) (TRAIL-R1)、馬格土希單抗(Margetuximab) (ch4DS)、馬茲替尼(Matuzumab) (EGFR)、米拉圖珠單抗(Milatuzumab) (CD74)、米妥莫單抗(Mitumomab) (GD3神經節苷脂)、莫戈莫利單抗(Mogamulizumab) (CCR4)、阿斯利康(Moxetumomab pasudotox) (CD22)、他那可單抗(Nacolomab tafenatox) (C2-42抗原)、那妥莫單抗酯(Naptumomab estafenatox) (5T4)、納瑞特單抗(Narnatumab) (RON)、那他株單抗(Natalizumab) (整合素α4)、奈西木單抗(Necitumumab) (EGFR)、耐西維單抗(Nesvacumab) (血管生成素2)、尼托珠單抗(Nimotuzumab) (EGFR)、納武單抗(Nivolumab) (IgG4)、奧卡土珠單抗(Ocaratuzumab) (CD20)、奧法妥木單抗(Ofatumumab) (CD20)、奧拉木單抗(Olaratumab) (PDGF-R α)、昂拉妥珠單抗(Onartuzumab) (人類散射因子受體激酶)、歐土希珠單抗(Ontuxizumab) (TEM1)、莫奧珠單抗

(Oportuzumab monato) (EpCAM)、奧戈伏單抗(Oregovomab) (CA-125)、奧特樂土珠單抗(Otlertuzumab) (CD37)、帕尼單抗(Panitumumab) (EGFR)、帕尼庫單抗(Pankomab) (MUC1之腫瘤特異性醣化)、帕薩土珠單抗(Parsatuzumab) (EGFL7)、帕圖單抗(Patritumab) (HER3)、帕妥莫單抗(Pemtumomab) (MUC1)、帕妥珠單抗(Pertuzumab) (HER2/neu)、彼地利株單抗(Pidilizumab) (PD-1)、平尼土珠單抗(Pinatuzumab vedotin) (CD22)、普立木單抗(Pritumumab) (波形蛋白(Vimentin))、雷庫圖單抗(Racotumomab) (N-羥乙醯神經胺酸)、雷德圖單抗(Radretumab) (纖連蛋白額外域-B)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab) (VEGFR2)、利妥木單抗(Rilotumumab) (HGF)、利妥昔單抗(Rituximab) (CD20)、羅巴木單抗(Robatumumab) (IGF-1受體)、沙瑪立珠單抗(Samalizumab) (CD200)、沙妥莫單抗(Satumomab pendetide) (TAG-72)、司瑞斑圖單抗(Seribantumab) (ERBB3)、西羅珠單抗(Sibrotuzumab) (FAP)、SGN-CD19A (CD19)、SGN-CD33A (CD33)、西圖珠單抗(Siltuximab) (IL-6)、蘇力圖單抗(Solitomab) (EpCAM)、松普希珠單抗(Sonepcizumab) (神經鞘胺醇-1-磷酸鹽)、他巴單抗(Tabalumb) (BAFF)、他珠單抗(Tacatuzumab tetraxetan) (α-胎蛋白)、帕他莫單抗(Taplitumomab paptox) (CD19)、替妥木單抗(Tenatumomab) (肌腱蛋白C)、替普單抗(Teprotumumab) (CD221)、TGN1412 (CD28)、替西木單抗(Ticilimumab) (CTLA-4)、替加珠單抗(Tigatuzumab) (TRAIL-R2)、TNX-650 (IL-13)、托維圖單抗(Tovetumab) (CD40a)、曲妥珠單抗(Trastuzumab) (HER2/neu)、TRBS07 (GD2)、曲美目單抗(Tremelimumab) (CTLA-4)、西莫白介素單抗(Tucotuzumab

celmoleukin) (EpCAM)、烏波利土西單抗(Ublituximab) (MS4A)、烏瑞魯單抗(Urelumab) (4-1BB)、凡德他尼(Vandetanib) (VEGF)、伐提克圖單抗(Vantictumab) (Frizzled受體)、伏洛昔單抗(Volociximab) (整合素α5β1)、伏妥土珠單抗(Vorsetuzumab mafodotin) (CD70)、伏妥昔單抗(Votumumab) (腫瘤抗原CTAA16.88)、扎蘆木單抗(Zalutumumab) (EGFR)、扎木單抗(Zanolimumab) (CD4)及扎土希單抗(Zatuximab) (HER1)。

【0261】

製造抗體之方法

ADC之抗體可藉由在宿主細胞中重組表現免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因來製備。例如，為重組表現抗體，利用帶有編碼抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的一或多種重組表現載體轉染宿主細胞使得該等輕鏈及重鏈在宿主細胞中表現且視情況分泌至培養宿主細胞的培養基中，可自該培養基回收抗體。使用標準重組DNA方法以獲得抗體重鏈及輕鏈基因，將此等基因併入至重組表現載體中且將該等載體引入至宿主細胞，諸如彼等述於Molecular Cloning；A Laboratory Manual，第二版(Sambrook，Fritsch及Maniatis(編)，Cold Spring Harbor，N. Y.，1989)、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M.等人編，Greene Publishing Associates，1989)及美國專利第4,816,397號中之宿主細胞。

【0262】 在一個實施例中，Fc變體抗體類似於其野生型等效物，但其Fc域改變。為產生編碼此等Fc變體抗體之核酸，編碼野生型抗體之Fc域(稱為「野生型Fc域」)或Fc域之一部分之DNA片段可經合成且用作突變

模板以利用例行突變技術產生本文所述之抗體；或者，編碼抗體之DNA片段可直接合成。

【0263】 一旦獲得編碼野生型Fc域之DNA片段，此等DNA片段可藉由標準重組DNA技術進一步操縱(例如)以將恆定區基因轉化成全長抗體鏈基因。在此等操縱中，CH-編碼DNA片段係以操作方式連接至編碼另一蛋白質(諸如抗體可變區或可撓性連接子)之另一DNA片段。如此內文中所使用，術語「以操作方式連接」意指兩個DNA片段經接合使得由該等兩個DNA片段編碼的胺基酸序列保留於同框。

【0264】 為表現Fc變體抗體，將如上述獲得的編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA插入至表現載體中使得該等基因以操作方式連接至轉錄及轉譯控制序列。在此種情形中，術語「以操作方式連接」意指抗體基因經拼接至載體中使得載體中之轉錄及轉譯控制序列提供其等之調節抗體基因之轉錄及轉譯之所欲功能。表現載體及表現控制序列經選擇為與所使用的表現宿主細胞相容。變體抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因可插入不同載體中，或更通常地，兩種基因插入相同表現載體中。

【0265】 抗體基因係藉由標準方法(例如，抗體基因片段及載體上互補限制位點之拼接、或平端拼接(blunt end ligation)(若不存在限制位點))插入至表現載體中。在插入變體Fc域序列之前，表現載體可已攜帶抗體可變區序列。另外或替代地，重組表現載體可編碼促進抗體鏈自宿主細胞分泌之訊號肽。抗體鏈基因可經選殖至載體中使得該訊號肽同框連接至抗體鏈基因之胺基端。訊號肽可為免疫球蛋白訊號肽或異源訊號肽(即，來自非免疫球蛋白蛋白之訊號肽)。

【0266】 除了抗體鏈基因外，重組表現載體帶有控制抗體鏈基因在

宿主細胞中之表現之調節序列。術語「調節序列」意欲包括控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯之增進子、增強子或其他表現控制元件(例如，聚腺苷酸化訊號)。此等調節序列述於(例如)Goeddel，Gene Expression Technology:Methods in Enzymology 185 (Academic Press，San Diego，Calif.，1990)中。熟習此項技術者應瞭解表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可取決於諸如意欲轉形之宿主細胞之選擇、所欲蛋白質之表現程度等因子。哺乳動物宿主細胞表現之適宜調節序列包括導引蛋白質於哺乳動物細胞中之高程度表現之病毒元件，諸如衍生自巨大細胞病毒(CMV)(諸如CMV增進子/增強子)、猿猴病毒40(SV40)(諸如SV40增進子/增強子)、腺病毒(例如，腺病毒主要晚期增進子(AdMLP))及多瘤病毒之增進子及/或增強子。關於進一步描述病毒調節元素及其序列，參見(例如)美國專利第5,168,062號(Stinski)，美國專利第4,510,245號(Bell等人)及美國專利第4,968,615號(Schaffner等人)。

【0267】 除了抗體鏈基因及調節序列外，重組表現載體可帶有額外序列，諸如調節載體於宿主細胞中之複製之序列(例如複製起點)及可選擇標識基因。可選擇標識基因促進已引入至載體中之宿主細胞之選擇(參見，例如，美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號，Axel等人)。例如，通常地，可選擇標識基因賦予已引入載體之宿主細胞對藥物(諸如G418、嘌呤黴素、殺稻瘟菌素(blasticidin)、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤)之抗性。適宜可選擇標識基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(利用甲胺喋呤選擇/擴增用於DHFR−宿主細胞中)及neo基因(用於G418選擇)。為輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之不同形式意欲涵蓋通

常用於將外源DNA引入至原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如，電穿孔、脂質轉染、磷酸鈣沉澱、DEAE-葡聚糖轉染及類似技術。

【0268】 可於原核或真核宿主細胞中表現抗體。在某些實施例中，抗體之表現係在真核細胞(例如哺乳動物宿主細胞)中進行，以最佳分泌經恰當摺疊且具免疫活性之抗體。用於表現重組抗體之示例性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括DHFR− CHO細胞，述於Urlaub及Chasin，1980，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220中，與DHFR可選擇標識物一起使用，例如，如Kaufman及Sharp，1982，Mol. Biol. 159:601-621中所述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞、293細胞及SP2/0細胞。當編碼抗體基因之重組表現載體經引入至哺乳動物宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞一段足夠允許抗體於宿主細胞中表現或分泌抗體至宿主細胞生長的培養基中的時間來產生抗體。抗體可自培養基利用標準蛋白質純化方法加以回收。宿主細胞亦可用於產生完整抗體之部分，諸如Fab片段或scFv分子。

【0269】 在一些實施例中，ADC之抗體可為雙功能抗體。此等抗體(其中一條重鏈及一條輕鏈對一種抗原具特異性且另一重鏈及輕鏈對第二抗原具特異性)可藉由依標準化學交聯方法使抗體交聯至第二抗體而產生。雙功能抗體亦可藉由表現經改造以編碼雙功能抗體之核酸製造。

【0270】 在某些實施例中，雙重特異性抗體(即，使用相同位點結合一種抗原及第二無關抗原之抗體)可藉由使輕鏈及/或重鏈CDR中的胺基酸殘基突變來產生。示例性第二抗原包括促發炎細胞介素(諸如，例如，淋巴細胞毒素、干擾素-γ或介白素-1)。雙重特異性抗體可(例如)藉由使抗原結合位點之周邊中之胺基酸殘基突變而產生(參見，例如，Bostrom等人，

2009，Science 323:1610-1614)。雙重功能抗體可藉由表現經改造以編碼雙重特異性抗體之核酸製造。

【0271】亦可藉由化學合成(例如，藉由述於Solid Phase Peptide Synthesis，第2版，1984 The Pierce Chemical Co.，Rockford，Ill.中之方法)產生抗體。亦可使用無細胞平臺產生抗體(參見，例如，Chu等人，Biochemia第2號，2001 (Roche Molecular Biologicals))。

【0272】用於重組表現Fc融合蛋白之方法述於Flanagan等人，Methods in Molecular Biology，第378卷：Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols中。

【0273】一旦已藉由重組表現產生抗體，該抗體可藉由此項技術中已知的用於純化免疫球蛋白分子之任何方法(例如，藉由層析(例如，離子交換、親和力(尤其係在蛋白質A或蛋白質G選擇後對抗原之親和力)及尺寸分級管柱層析)、離心、差速溶解，或藉由用於蛋白質之純化之任何其他標準技術)純化。

【0274】一經分離抗體，抗體可視需要加以進一步純化，例如，藉由高效液相層析(參見，例如，Fisher，Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology (Work及Burdon編，Elsevier，1980))或藉由凝膠過濾層析在Superdex™ 75管柱(Pharmacia Biotech AB，Uppsala，Sweden)上純化。

【0275】

成像化合物及感測器

在某些實施例中，本文提供所揭示化合物在成像組合物中及用作感測器之用途。

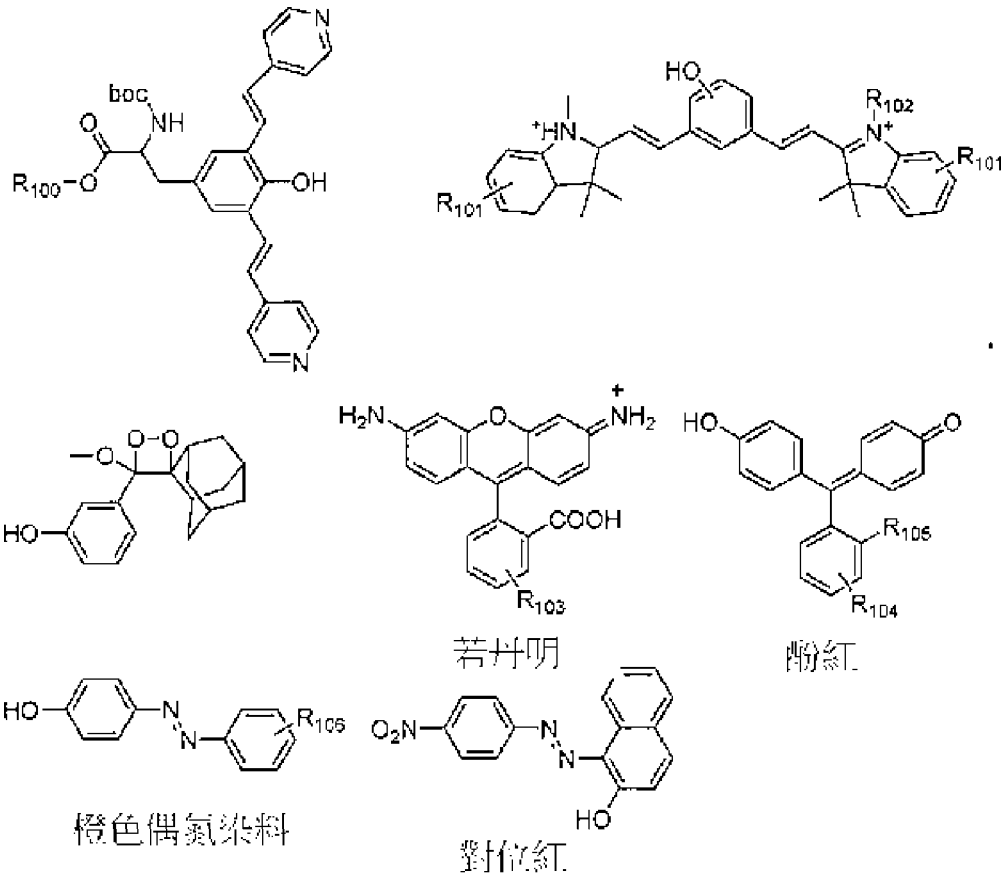
【0276】 感測器可為生物感測器、化學感測器或分子開關。生物感測器可藉由使特異性材料(例如，癌細胞、病毒、各種化學品等)與具有選擇特異性之生物受體(經設計可吸收且與生物材料(諸如DNA、RNA、抗體、酶蛋白質、細胞、生物膜、激素受體等)反應之部分)反應，且使用訊號傳導物(使用各種方法將特異性材料與生物受體間的反應轉化成電訊號之裝置)進行測量來識別特異性材料之存在或量，及可用於醫學、環境、製程工業、軍事(化學戰爭)、研究、食物等(參見，例如，Biosensors and Bioelectronics，2016，32-45；Pol. J. Environ. Stud. 2015，19-25；Analytica Chimica Acta 568 (2006) 200–210；Biosensors and Bioelectronics 2017，217–231；ACS Appl.Mater.Interfaces 2015，7，20190−20199；Journal of Coastal Life Medicine 2016；4(3):200-202；Artificial Cells，Blood Substitutes、及Biotechnology，39:281–288；Journal of Controlled Release 159 (2012) 154–163)。

【0277】 化學感測器在許多領域諸如臨床診斷、醫學研究、化學材料測量、環境測量等中藉由使用電性質(諸如電流、電阻、電位差等)及光學性質(諸如顏色、螢光等)之方法快速且準確地監測特異性材料，且包括氣體感測器(氫、氧、一氧化碳)、離子感測器(陽離子、陰離子、氣體敏感性離子)、成分感測器(蒸氣相、液相、發光成分)、濕度感測器(相對濕度、絕對濕度、縮合)、塵/灰感測器(浮塵、臟塵、灰、濁物)等(參見，例如 ，Chem. Soc. Rev.，2015，44，3358；Journal of the Korean Chemical Society，2010，451-459；Chem. Sci.，2015，6，1150–1158；KR 10-1549347；J. Phys. Chem. B 2016，120，7053−7061；ACS Appl. Mater. Interfaces 2015，7，704−712；J. Am. Chem. Soc.

2011，133，10960–10965；J. Am. Chem. Soc. 2012，134，20412–20420；Org. Lett. 2014，16，1680–1683；J. Org. Chem. 2013，78，702–705；J. Org. Chem. 2015，80，12129–12136；ACS Macro Lett. 2014，3，1191–1195；New J. Chem.，2012，36，386-393；Chem. Commun.，2010，46，6575-6577；2013)。

【0278】 分子開關為可在兩種或更多種穩定狀態間可逆地切換之分子。該等分子可因應環境刺激(諸如化學環境(諸如pH)之變化、光照射(例如，特定波長之光)、溫度、電流、微環境、或配體之存在)而在該等狀態間切換。在一些情況中，狀態間的切換可取決於刺激之組合。合成分子開關之最舊的形式為pH指示劑，其隨pH改變而呈現不同顏色。合成分子開關可應用於分子電腦或反應性藥物遞送系統。分子開關在生物學中亦極其重要，因為許多生物功能以分子開關為基礎，例如，變構調節及視覺。

【0279】 此等生物感測器、化學感測器及分子開關可進一步包含其他光反應性部分，諸如若丹明(rhodamine)、酚紅、橙色偶氮染料、對位紅、非磺化菁、磺化菁、化學發光氟化物感測器(1,2-二氧雜環丁烷衍生物)及D2A染料(NIR螢光染料)。或者，光反應性部分可選自具有類似於以下的功能性基團及結構之化合物：



其中：

R_{100}為H或C_1–C_6-烷基；

R_{101}為H或SO_3H；R_{102}為C_1–C_6-烷基或-$(CH_2)_zCOOH$；

z為3至8的整數；

R_{103}及R_{104}各獨立地為H或C_1-C_6烷基；及

R_{105}及R_{106}各獨立地為氫、COOH或SO_3H。

【0280】其他光反應部分係技術中已知。參見，例如，Org. Lett. 2014，16，1680−1683；J. Am. Chem. Soc. 2011，133，10960–10965；Dye Lasers，第3版(Springer-Verlag，Berlin，1990)；J. Am. Chem. Soc. 2012，134，20412−20420)。

【0281】

治療方法

標靶定向治療

共軛物之靶向部分可由細胞識別，藉此提供所謂的標靶定向治療。

【0282】 在一些實施例中，共軛物包含在用於治療自體免疫疾病之標靶定向治療中使用之活化劑。在一些此等實施例中，活化劑係選自：環孢黴素、環孢黴素A、麥考酚酸莫酯(mycophenylate mofetil)、西羅莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、依那西普(enanercept)、強的松、硫唑嘌呤、甲胺喋呤環磷醯胺、胺基己酸、氯奎寧(chloroquine)、羥基氯奎寧、氫化可的松(hydrocortisone)、地塞米松(dexamethasone)、苯丁酸氮芥、DHEA、達那唑(danazol)、溴隱亭(bromocriptine)、美洛昔康(meloxicam)、英夫利昔單抗(infliximab)等。

【0283】 在一些實施例中，該化合物包含在用於治療感染性疾病之標靶定向治療中使用之活化劑Q。在一些此等實施例中，Q係選自：β-內醯胺系列(青黴素G、青黴素V、氯唑西林(cloxacillin)、二氯唑西林、甲氧西林(methicillin)、萘夫西林(nafcillin)、苯唑青黴素(oxacillin)、胺苄西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、巴卡西林(becampicillin)、阿洛西林(azlocillin)、羧苄青霉素(carbenicillin)、美洛西林(mezlocillin)、哌拉西林(piperacillin)、替卡西林(ticarcillin))、胺基糖苷系列(丁胺卡那黴素(amikacin)、健大黴素(gentamycin)、康黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)、奈替米星(netilmicin)、鏈黴素(streptomycin)、妥布黴素(tobramycin))、大環內酯系列(阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、紅黴素(erythromycin)、林克黴素(lincomycin)、克林達黴素(clindamycin))、四環素系列(地美環素(demeclocycline)、多西環素(doxycyline)、米諾環素(minocycline)、四環素(tetracycline))、喹諾酮

系列(西諾沙星(cinoxacin)、萘啶酮酸(nalidixic acid))、氟喹諾酮系列(環丙沙星(ciprofloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、左旋氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、曲伐沙星(trovafloxicin))、多肽系列(桿菌肽(bacitracin)、黏菌素(colistin)、多黏菌素B)、磺醯胺系列(磺胺異噁唑、磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶、磺胺甲噻唑、磺胺醋醯胺)、其他抗生素(甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim)、磺胺甲基異噁唑(sylfamethazole)、氯黴素(chloramphenicol)、萬古黴素(vancomycin)、甲硝噠唑(metronidazole)、喹奴普丁(quinupristin)、達福普汀(dalfopristin)、立汎黴素(rifampicin)、壯觀黴素(spectinomycin)、硝基呋喃妥英(nitrofurantoin))、一般抗病毒劑(碘去氧尿苷(idoxuradine)、阿糖腺苷(vidarabine)、阿昔洛韋(acyclovir)、法昔洛韋(famcicyclovir)、噴昔洛韋(pencicyclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、甘昔洛韋(gancicyclovir)、膦甲酸鹽(foscarnet)、利巴韋林(ribavirin)、金剛胺(amantadine)、金剛乙胺(rimantadine)、西多福韋(cidofovir)、反義寡核苷酸、免疫球蛋白、干擾素)、HIV感染治療劑(替諾福韋(tenofovir)、安卓西他賓(emtricitabine)、齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、紮西他賓(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋定(delaviridine)、沙喹那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、因地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir))等。

【0284】在一些實施例中，本文所揭示之化合物及共軛物包含用於將活化劑遞送至細胞以治療腫瘤之方法中之活化劑Q，其中靶向部分經選

擇以與靶細胞(即癌細胞)結合。特別地，本發明化合物、共軛物及組合物可用於在哺乳動物(例如人類)中抑制異常細胞生長或治療增生性疾病，諸如在靶細胞為癌細胞及靶向部分經選擇結合至與癌細胞有關(而非與健康細胞有關、或至少優先地與腫瘤細胞而非健康細胞有關)之分子。

【0285】 在一些此等實施例中，該活化劑係選自：細胞毒性劑或免疫調節劑、抗癌劑、抗微管蛋白劑、細胞毒性劑等。較佳地，該細胞毒性劑或免疫調節劑包括抗微管蛋白劑、奧瑞司他汀、DNA小溝黏合劑、DNA轉錄抑制劑、烷基化劑、蒽環黴素、抗生素、抗葉酸劑、抗代謝物、攜鈣素(calmodulin)抑制劑、化學療法敏化劑、多卡米星、依託泊苷、氟化嘧啶、離子載體(ionophore)、萊克菌素(lexitropsin)、類美登素(maytansinoid)、亞硝基脲、順氯氨鉑(platinol)、成孔化合物、嘌呤抗代謝物、嘌呤黴素、放射敏化劑、雷帕黴素、類固醇、紫杉烷、拓樸異構酶抑制劑、長春花生物鹼等；抗癌劑包括甲胺喋呤、紫杉醇、L-天冬醯胺酸酶、巰基嘌呤、硫基鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、順鉑、卡鉑、絲裂黴素、達卡巴嗪、普魯苄肼(proocarbizine)、拓樸替康、氮芥、環磷醯胺(cytoxan)、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、BCNU、伊立諾替康、喜樹鹼、博來黴素、多柔比星、依達比星(idaribicin)、道諾黴素、放線菌素、普卡黴素、米托蒽醌、天冬醯胺酸酶、長春花鹼、長春新鹼、長春瑞濱、太平洋紫杉醇、多西紫杉醇等；抗微管蛋白劑包括紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇、多西紫杉醇)、T67、長春花生物鹼(例如，長春新鹼、長春花鹼、長春地辛、長春瑞濱)、巴卡丁(baccatin)衍生物、紫杉烷衍生物、埃博黴素(epothiolone)(例如，埃坡黴素A、埃坡黴素B)、諾考達唑(nocodazole)、秋水仙素(colchicine)、秋水

米特(colcimid)、雌氮芥、隱藻素(crytophycin)、西馬多丁(cemadotin)、類美登素、康布瑞汀(combrestatin)、盤形德莫利得(discodermolide)、一伊璐黴素(eleutherobin)、奧瑞司他汀衍生物(AFP、MMAF、MMAE)等；細胞毒性劑包括雄激素、安曲黴素(anthramycin)(AMC)、天冬醯胺酸酶、5-氮雜胞苷、硫唑嘌呤、博來黴素、白消安、丁胱亞磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡奇黴素衍生物、喜樹鹼、卡鉑、卡莫司汀(BSNU)、CC-1065、克羅拉辛(chlorambucin)、順鉑、秋水仙素、環磷醯胺、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、細胞鬆弛素B、達卡巴嗪、放線菌素D (放線菌素)、道諾黴素、達卡巴仁(decarbazine)、DM1、DM4、多西紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、雌激素、5-氟去氧尿苷、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、短桿菌肽D、羥基脲、依達比星、異環磷醯胺、伊立諾替康、洛莫司汀(CCNU)、美登素、二氯甲基二乙胺、美法侖、6-巰基嘌呤、甲胺喋呤、光輝黴素、絲裂黴素C、米托蒽醌、硝基咪唑、太平洋紫杉醇、海葵毒素(palytoxin)、普卡黴素、普魯苄肼、根黴素、鏈尿黴素、替尼泊苷、6-硫基鳥嘌呤、硫基TEPA、拓樸替康、長春花鹼、長春新鹼、長春瑞濱、VP-16、VM-26；DNA小溝黏合劑(例如，烯二炔、萊克菌素、CBI化合物)、多卡米星、紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇、多西紫杉醇)、嘌呤黴素、長春花生物鹼、CC-1065、SN-38、拓樸替康、嗎啉基-多柔比星、根黴素、氰基嗎啉基-多柔比星、棘黴素、考布他汀(combretastatin)、紡綞菌素(netropsin)、埃坡黴素A、埃坡黴素B、雌氮芥、克利特非辛、西馬多丁、類美登素、盤形德莫利得、一伊璐黴素、米托蒽醌等。

【0286】

細胞增殖及細胞凋亡

本文所揭示之化合物及共軛物可用於引起細胞中細胞凋亡之方法中。

【0287】 失調性細胞凋亡與多種疾病有關，包括(例如)自體免疫病症(例如，全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病、重症肌無力症或休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome))、慢性發炎病症(例如牛皮癬、哮喘或克羅恩氏病(Crohn's disease))、增生性病症(例如乳癌、肺癌)、病毒感染(例如皰疹、乳頭瘤或HIV)及其他病症(諸如骨關節炎及動脈粥樣硬化)。本文所述之化合物、共軛物及組合物可用於治療或改善任何此等疾病。此等治療一般涉及對罹患疾病之個體投與足以提供療效的量之本文所述之化合物、共軛物或組合物。所投與的化合物、共軛物或組合物之抗體之同一性將取決於所治療的疾病—因此，該抗體應結合表現於抑制將係有益的細胞類型中之細胞表面抗原。所達成的療效亦將取決於所治療的特定疾病。在某些實施例中，本文所揭示之化合物及組合物在呈單藥療法投與時可治療或改善疾病本身或疾病之症狀。在其他實例中，本文所揭示之化合物及組合物可為包括連同抑制劑或本文所揭示之化合物及組合物一起治療或改善所治療的疾病或疾病之症狀之其他藥劑之總治療方案之一部分。熟習此項技術者應明瞭可輔助於本文所揭示之化合物及組合物或與其一起投與之可用於治療或改善特定疾病之藥劑。

【0288】 雖然在任何治療方案中總是期望能夠完全治癒，但提供療效沒有必要要達到治癒。療效可包括阻止或減慢疾病之進展，消退疾病而未治癒，及/或改善或減慢疾病之症狀之進展。相較於統計平均聚有經延長存活期及/或改善之生活品質亦可視為療效。

【0289】 涉及失調性細胞凋亡及全球顯著健康負擔之一種特定類型之疾病為癌症。在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物及組合物可用於治療癌症。該癌症可為(例如)實體腫瘤或血液腫瘤。可用本文所揭示之化合物及組合物治療之癌症包括(但不限於)膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、源自T-細胞或B-細胞之淋巴惡性腫瘤、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌及脾癌。本文所揭示之化合物及組合物可尤其有益於治療癌症，因為該抗體可用於特異性靶向腫瘤細胞，藉此潛在地避免或改善可與全身性投與非共軛抑制劑有關之非所欲副作用及/或毒性。一個實施例係關於一種治療涉及失調性內源性細胞凋亡之疾病之方法，其包括對罹患涉及失調性細胞凋亡之疾病的個體投與可有效提高療效的量之本文所揭示之化合物及組合物，其中本文所揭示之化合物及組合物之配體結合內源性細胞凋亡失調之細胞上的細胞表面受體。一個實施例係關於一種治療癌症之方法，其包括對罹患癌症之個體投與可有效提高療效的量之本文所揭示之化合物及組合物，其中該配體能夠結合表現於癌細胞之表面上之細胞表面受體或腫瘤相關抗原。

【0290】 在致瘤癌症之情況中，除了包括上述效應外，療效亦可具體包括阻止或減慢腫瘤生長之進展，消退腫瘤生長，根除一或多種腫瘤及/或相較於所治療癌症之類型及狀態之統計平均增加患者存活期。在一個實施例中，所治療的癌症為致瘤癌症。

【0291】 本文所揭示之化合物及共軛物可呈單藥療法投與以提供療效，或可輔助於其他化療劑及/或放射療法或與其一起投與。本文所揭示

之化合物及組合物可呈輔助療法使用的化療劑可係靶向(例如，ADC、蛋白激酶抑制劑等)或非靶向(例如，非特異性細胞毒性劑，諸如放射性核苷酸、烷基化劑及插入劑)。本文所揭示之化合物及組合物可輔助投與的非靶向化療劑包括(但不限於)甲胺喋呤、紫杉醇、L-天冬醯胺酸酶、巰基嘌呤、硫基鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、順鉑、卡鉑、絲裂黴素、達卡巴嗪、普魯苄肼、拓樸替康、氮芥、環磷醯胺(Cytoxan)、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、BCNU、伊立諾替康、喜樹鹼、博來黴素、多柔比星、伊達比星、道諾黴素、放線菌素、普卡黴素、米托蒽醌、天冬醯胺酸酶、長春花鹼、長春新鹼、長春瑞濱、太平洋紫杉醇、卡奇黴素及多西紫杉醇。

【0292】 呈單藥療法治療癌症可能無效之本文所揭示之化合物及共軛物可輔助於其他化療劑或放射療法或與其一起投與以提供療效。一個實施例係關於一種方法，其中本文所揭示之化合物或組合物以可有效使腫瘤細胞對標準化學療法及/或放射療法敏化的量投與。因此，在治療癌症之情況中，「療效」包括輔助於化療劑及/或放射療法或與其一起在尚未開始此療法或已經但尚未展現抗性征兆之患者中或在已開始展現抗性征兆之患者中投與本文所揭示之化合物及組合物，此作為使腫瘤對化學及/或放射療法敏化之方法。

【0293】

醫藥組合物及其投與

本文所揭示之化合物及共軛物可用於治療有需要的個體。在某些實施例中，該個體為哺乳動物(諸如人類)或非人類哺乳動物。當投與動物(諸如人類)時，該組合物或化合物較佳呈包含(例如)所揭示化合物及醫藥

上可接受之載劑之醫藥組合物投與。

【0294】 醫藥上可接受之載劑係此項技術中熟知且包括(例如)水溶液(諸如水或生理緩衝鹽水)或其他溶劑或媒劑(諸如二醇、甘油、油類(諸如橄欖油))或可注射有機酯。在較佳實施例中，當此等醫藥組合物用於人類投與時，尤其用於侵入性投藥途徑(即，規避輸送或擴散通過上皮屏障之途徑，諸如注射或植入)時，該水溶液係無熱源，或係實質上無熱源。賦形劑可經選擇(例如)以影響藥劑之延遲釋放或以選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。該醫藥組合物可呈劑量單位形式，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒、復水用親液物(lyophile)、粉末、溶液、糖漿、栓劑、注射液或類似物。該組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如皮膚貼劑)中。該組合物亦可存在於適於局部投與之溶液(諸如軟膏或霜劑)中。

【0295】 醫藥上可接受之載劑可包含用於(例如)穩定、增加溶解度或增加化合物(諸如本發明之化合物)之吸收之生理上可接受之藥劑。此等生理上可接受之藥劑包括(例如)碳水化合物(諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化劑(諸如抗壞血酸或麩胱甘肽)、螯合劑、低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。醫藥上可接受之載劑(包括生理上可接受之藥劑)之選擇取決於(例如)組合物之投藥途徑。醫藥組合物之製劑可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。該醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或可併入其中之其他聚合物基質(例如本發明之化合物)。(例如)包含磷脂或其他脂質之脂質體為製備及投與相對簡單的非毒性、生理上可接受且可代謝之載劑。

【0296】 片語「醫藥上可接受的」在本文中用於指彼等化合物、物

質、組合物及/或劑型在合理的醫學判斷範圍內，符合合理的利益/風險比而適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症。

【0297】 如本文所使用，片語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上係「可接受的」。可用作醫藥上可接受之載劑之物質之一些實例包括：(1)糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素酯；(4)粉狀黃蓍膠；(5) 麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油類，諸如花生油、棉籽油、紅花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱源水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)用於醫藥調配物中之其他非毒性相容性物質。

【0298】 醫藥組合物(製劑)可藉由任何多種投藥途徑投與個體，包括(例如)經口(例如，呈水溶液或非水溶液或懸浮液之浸液(drenches)、錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、大丸劑、粉末、顆粒、施用於舌之糊劑)；經由口腔黏膜(例如經舌下)吸收；經肛門、經直腸或經陰道(例如，呈子宮托、霜劑或泡沫)；非經腸(包括經肌肉內、經靜脈內、經皮下或經鞘內，諸如(例如)無菌溶液或懸浮液)；經鼻；經腹膜內；經皮下；

經皮(例如，呈施用於皮膚之貼劑)；及經局部(例如，呈施用於皮膚之霜劑、軟膏或噴霧、或呈滴眼液)。該化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單溶解或懸浮於無菌水中。適宜投藥途徑及適於該等投與途徑之組合物之詳細內容可參見(例如)美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號、及引述於其中之專利。

【0299】 調配物可便利地呈單位劑型存在及可藉由藥學技術中已知的任何方法製備。可與載劑物質組合以產生出單一劑型之活性成分的量將取決於所治療的宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑材料組合以產生出單一劑型之活性成分的量將一般為產生出治療效應之化合物的量。一般而言，以100%計，該量將在約1%至約99%活性成分，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%活性成分範圍內。

【0300】 製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明之化合物)與載劑及視需要之一或多種配合劑締合之步驟。一般而言，調配物係藉由均勻地且精細地使本發明之化合物與液體載劑或微細固體載劑或二者結合，且然後視需要成型為產物來製備。

【0301】 適於口腔投與之本發明之調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、含片(使用矯味基質，通常係蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、親液物、粉末、顆粒之形式或呈含在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液、或呈水包油型或油包水型液體乳液、或呈酏劑或糖漿、或呈錠片(使用惰性基質，諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)及/或呈漱口水及類似物，其各者包含預定量之本發明之化合物作為活性成分。化合物、共軛物或其組合物亦可呈大丸劑(bolus)、舐劑或糊劑投與。

【0302】 為製備用於口服投與之固體劑型(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖錠(dragees)、粉末、顆粒及類似物)，將活性成分與一或多種醫藥上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：(1)填充劑或增積劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如(例如)羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠(acacia)；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如(例如)十六烷醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土黏土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)錯合劑，諸如經修飾及未經修飾之環糊精；及(11)著色劑。就膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑而言，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。類似類型的固體組合物亦可作為填充劑用於軟及硬填充明膠膠囊中，使用諸如乳糖等賦形劑及高分子量聚乙二醇及類似物。

【0303】 錠劑可藉由壓縮或模壓，視需要利用一或多種配合成分來製造。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，澱粉羥乙酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活化劑或分散劑來製備。模壓錠劑可藉由在適宜機器中模壓經惰性液體稀釋劑潤濕之化合物粉末的混合物而製造。

【0304】 醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖錠、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒)可視需要經刻痕或用包衣及殼(諸如腸衣及藥品調配技術中熟知的其他包衣)製備。其等亦可使用(例如)羥

丙基甲基纖維素(以不同比例提供所欲釋放曲線)、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配以減慢或控制其中的活性成分之釋放。其等可藉由(例如)濾過細菌截留過濾器或藉由併入殺菌劑以呈可在使用前立刻溶解在無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式進行滅菌。此等組合物亦可視需要包含乳濁劑且可係組合物，其等僅在或優先在胃腸道之某一部分中視需要以延遲方式釋放活性成分。可使用的包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可視需要與一或多種上述賦形劑一起呈微膠囊形式。

【0305】 可用於經口投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、復水用親液物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分外，該等液體劑型亦可包含此項技術中常用的惰性稀釋劑(諸如(例如)水或其他溶劑、環糊精及其衍生物)、增溶劑及乳化劑(諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特別地，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨聚糖之脂肪酸酯)、及其混合物。

【0306】 除了惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0307】 懸浮液除了活性化合物外還可包含懸浮劑，諸如(例如)乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨聚糖酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠、及其混合物。

【0308】 用於直腸、陰道或尿道投與之醫藥組合物之調配物可呈栓劑呈現，其可藉由將一或多種活性化合物與一或多種適宜無刺激賦形劑或載劑(包括(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯)混合製備，且其

在室溫下為固態，但在體溫下為液態，及因此，將在直腸或陰道腔中溶化並釋放活性化合物。

【0309】 用於投與口之醫藥組合物之調配物可呈漱口水、或口腔噴霧、或口腔軟膏呈現。

【0310】 或者或替代地，組合物可經調配以經由導管、支架、絲線或其他官腔內裝置遞送。經由此等裝置遞送可尤其用於遞送至膀胱、尿道、輸尿管、直腸或腸。

【0311】 適於陰道投與之調配物亦包括子宮托、衛生止血棉塞(tampons)、霜劑、凝膠、糊劑、泡沫或包含此項技術中已知適宜的此等載劑之噴霧調配物。

【0312】 用於局部或經皮投與之劑型包括粉末、噴霧、軟膏、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。可將活性化合物在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑、及與任何防腐劑、緩衝劑或可能需要的推進劑混合。

【0313】 該等軟膏、糊劑、霜劑及凝膠除了活性化合物外還可包含賦形劑(諸如動物及植物脂肪)、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅、或其混合物。

【0314】 粉末及噴霧除了活性化合物外還可包含賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉、或此等物質之混合物。噴霧可另外包含常用的推進劑(諸如氯氟烴)及揮發性未經取代之烴(諸如丁烷及丙烷)。

【0315】 經皮貼劑具有將本發明之化合物受控遞送至身體之新增的優點。此等劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中而製造。吸

收增進劑亦可用於增加化合物於皮膚上之通量。此等通量的速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中進行控制。

【0316】 眼科調配物、眼膏、粉末、溶液及類似物亦涵蓋在本發明之範疇內。示例性眼科調配物述於美國公開案第2005/0080056號、第2005/0059744號、第2005/0031697號及第2005/004074號；及美國專利第6,583,124號，該等案件之內容以引用的方式併入本文中。若需要，液體眼科調配物具有類似於淚液、房水或玻璃體液之性質之性質或係與此等流體相容。

【0317】 如本文所使用，片語「非經腸投與」意指除經腸及局部投與之外之投與模式(通常藉由注射)，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心臟內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及腦幹內注射及輸注。

【0318】 適於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液、或可在使用前經復水成為無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末(其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、賦予調配物與所欲接受者的血液等滲性之溶質或懸浮劑或增稠劑)的組合。

【0319】 可用於本發明之醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適宜混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射之有機酯(諸如油酸乙酯)。適度流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料；若為分散液則藉由維持所需粒度；及藉由使用表面活化劑維持。

【0320】 此等組合物亦可含有佐劑諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及

分散劑。微生物之作用之預防可藉由包含多種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)確保。亦可期望該等組合物中包含等滲劑，諸如蔗糖、氯化鈉等。此外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包含延緩吸收之試劑諸如單硬脂酸鋁及明膠而實現。

【0321】 在一些情況中，為延長藥物之效應，需要減慢藉由皮下或肌肉內注射之藥物之吸收。此可藉由使用具有極差的水穩定性之結晶或非晶物質之液體懸浮液來達成。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，此繼而可取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收係藉由溶解或懸浮藥物於油性媒劑中來達成。

【0322】 可注射儲積形式係藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成標的化合物之微囊化基質製造。根據藥物對聚合物比及所使用的特定聚合物之性質，藥物之釋放速率可被控制。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲積可注射調配物亦藉由陷留藥物於與身體組織相同之脂質體或微乳液中製備。

【0323】 就在本發明方法中之用途而言，活性化合物可本身或呈包含(例如) 0.1至約99.5%(更佳地，約0.5至約90.0%)活性成分與醫藥上可接受之載劑之組合之醫藥組合物投與。

【0324】 在本發明之一些實施例中，本發明之化合物係與一或多種其他化合物/藥劑聯合投與。

【0325】 在某些此等實施例中，聯合投與係同時的。在某些此等實施例中，本發明之化合物係與一或多種其他化合物共調配。在某些其他此等實施例中，本發明之化合物係分開但與一或多種其他化合物同時投與。在某些此等實施例中，聯合投與係連續的，且本發明之化合物之投與係在

投與一或多種其他化合物之前或之後幾分鐘或幾小時。

【0326】 引入本發明化合物之方法亦可藉由可再充電或生物可降解裝置提供。多種緩慢釋放型聚合物裝置已經開發且在近年來活體內測試藥物之可控釋放，包括蛋白質生物醫藥。多種生物相容性聚合物(包括水凝膠)(包括生物可降解及生物不可降解聚合物)可用於形成在特定靶位點持續釋放化合物之植入物。

【0327】 活性成分於醫藥組合物中之實際劑量程度可經改變以便獲得活性成分之可有效實現特定病患、組合物及投藥模式所欲之治療反應而對病患無毒的量。

【0328】 所選劑量程度將取決於多種因子而改變，包括所使用的特定化合物、共軛物或化合物及/或共軛物之組合或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所使用的特定化合物之排泄率、治療持續時間、與所使用的特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療的病患之年齡、性別、體重、病狀、一般健康及以往病史、及醫學技術中熟知的類似因素。

【0329】 具有此技術中一般技術之醫師或獸醫可輕易地確定或開立所需醫藥組合物之治療有效量。例如，醫師或獸醫可以低於達成所欲治療效應所需的劑量之程度開始醫藥組合物或化合物之投藥且逐漸地增加劑量直到達成所欲效應。「治療有效量」係指化合物之足夠引起所欲治療效應之濃度。一般應明瞭化合物之有效量將根據個體的體重、性別、年齡及醫療歷史改變。影響有效量之其他因素可包括(但不限於)患者病況之嚴重度、所治療的病症、化合物之穩定性及視需要之與本發明之化合物一起投與的另一類型之治療劑。較大總劑量可藉由藥物之多次投與來遞送。熟習

此項技術者已知確定效力及劑量之方法(Isselbacher等人(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版，1814-1882，以引用的方式併入本文中)。

【0330】 一般而言，用於本發明之組合物及方法中之活性化合物之適宜日劑量將為化合物之為可有效產生治療效應之最低劑量之劑量。此有效劑量一般將取決於上述因素。

【0331】 若需要，活性化合物或共軛物之有效日劑量可在一天中呈在適宜時間間隔下分開投與(視需要，呈單位劑型)之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量投與。在本發明之某些實施例中，該活性化合物可每天兩次或三次投與。在較佳實施例中，該活性化合物將每天一次投與。

【0332】 接受此治療之患者為有需要的任何動物，包括靈長類動物(特別地人類)及其他哺乳動物(諸如馬、牛、豬及羊)；及一般而言家禽及寵物。

【0333】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或共軛物可單獨地使用或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所使用，片語「聯合投與」係指使得投與第二化合物或共軛物的同時，先前投與的治療性化合物或共軛物在身體中仍有效(例如，該兩種化合物或共軛物在患者中同時有效，此可包括該兩種化合物或共軛物之協同效應)的兩種或更多種不同治療性化合物或共軛物之任何投與形式。例如，不同治療性化合物或共軛物可呈相同調配物或呈不同調配物同時或依序投與。在某些實施例中，不同治療性化合物或共軛物可在彼此間隔的一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時、一週或更久內投與。因此，接受此治療之個體可從不

同治療性化合物或共軛物之組合效應得到益處。

【0334】 本發明包括使用本文所揭示之化合物或共軛物之醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，本發明所涵蓋的鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明所涵蓋的鹽包括(但不限於) L-精胺酸鹽、苯乙苄胺(benenthamine)鹽、苄星(benzathine)鹽、甜菜鹼鹽、氫氧化鈣鹽、膽鹼鹽、二甲胺乙醇(deanol)鹽、二乙醇胺鹽、二乙胺鹽、2-(二乙基胺基)乙醇鹽、乙醇胺鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡糖胺鹽、海巴明(hydrabamine)鹽、1H-咪唑鹽、鋰鹽、L-離胺酸鹽、鎂鹽、4-(2-羥基乙基)嗎啉鹽、哌嗪鹽、鉀鹽、1-(2-羥基乙基)吡咯啶鹽、鈉鹽、三乙醇胺鹽、緩血酸胺鹽及鋅鹽。在某些實施例中，本發明所涵蓋的鹽包括(但不限於) Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

【0335】 醫藥上可接受之酸加成鹽亦可呈各種溶劑合物(諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及類似物)存在。亦可製備此等溶劑合物之混合物。該溶劑合物之來源可來自結晶之溶劑、內源於製備或結晶之溶劑、或外源於該溶劑。

【0336】 組合物中亦可存在潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

【0337】 醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉等；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚等；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石

酸、磷酸等。

【0338】 現已大體上描述本發明，參考以下實例將更容易理解本發明，所包括的以下實例係僅用於說明本發明之特定態樣及實施例之目的，且無意於限制本發明。

【0339】

示例

合成方案

縮寫

Ac：乙醯基

AcOH：乙酸

EA：乙酸乙酯

DCM：二氯甲烷

m-CPBA：間-氯過氧苯甲酸

TBDMSOTf：第三丁基二甲基甲矽烷基三氟甲磺酸酯

TBDMS：第三丁基二甲基甲矽烷基

DMF：二甲基甲醯胺

EDCI：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

HOBt：1-羥基苯并三唑水合物

ACN：乙腈

TBDMS-Cl：第三丁基二甲基甲矽烷基氯

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

THF：四氫呋喃

DCC：N,N'-二環已基碳化二亞胺

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

NHS：N-羥基琥珀醯亞胺

DIPEA：二異丙基乙胺

TEA：三乙胺

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

Boc：第三丁氧基羰基

LAH：氫化鋰鋁

CDI：1,1’-羰基二咪唑

BEMP：2-第三丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷嗪

TPSCl：三苯基氯矽烷

tfa：三氟乙醯基

PyBop：六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鏻

HBTU：六氟磷酸N,N,N′,N′-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓

TFA：三氟乙酸

DIC：N,N’-二異丙基碳化二亞胺

DMPA：2,2-二甲氧基-2-苯基乙醯苯

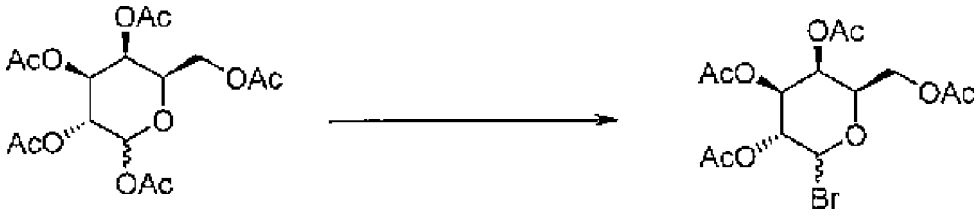
TBAF：氟化四正丁基銨

AgOTf：三氟甲磺酸銀

$(BimC4A)_3$：5,5′,5′′-[2,2′,2′′-氮基參(亞甲基)參(1H-苯并咪唑-2,1-二基)]三戊酸三鉀水合物

【0340】

[實例1]BGal-Br (後文中稱為「Int-TG」)之製法



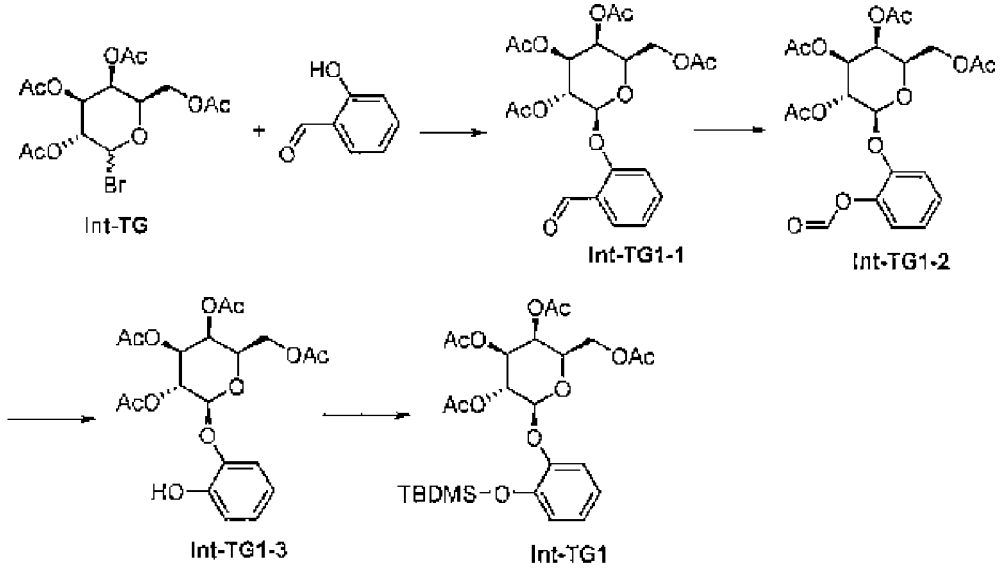
Int-TG

【0341】在0℃及N_2氛圍下將β-D-半乳糖五乙酸酯(Alfa，CAS 4163-60-4，5.0 g，12.81 mmol)溶解於含在AcOH中之33% HBr(20 mL)。讓混合物升至室溫。在室溫下攪拌4小時後，在減壓下濃縮該混合物，及然後添加EA (1000 mL)及飽和碳酸氫鈉(1000 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG(5.2 g，99%)。

【0342】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 12H)。

【0343】

[實例2]化合物Int-TG1之製法



Int-TG　Int-TG1-1　Int-TG1-2　Int-TG1-3　Int-TG1

【0344】

化合物Int-TG1-1之製法

在N_2氛圍下將經乾燥之分子篩(2.5g)及Ag_2O(845 mg，3.65 mmol)添加至水楊醛(Aldrich，CAS 90-02-8，148 mg，1.22 mmol)及化合物Int-TG(0.5 g，1.22 mmol)含在乙腈(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時後，添加蒸餾水(50 mL)及EA(50 mL X 2)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG1-1(441 mg，81%)。

【0345】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H)m 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.03 (s, 3H)。

【0346】

化合物Int-TG1-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將m-CPBA (283 mg，1.149 mmol)添加至化合物Int-TG1-1 (260 mg，0.575 mmol)含在DCM(3 mL)中之溶液。5小時後，在減壓下濃縮該混合物。然後添加EA (50 mL X 2)及碳酸氫鈉水溶液(30 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮以得到化合物Int-TG1-2 (270 mg，全收量產率)。化合物Int-TG1-2無需純化即可直接用於下一反應中。

【0347】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。EI-MS m/z：491(M^++Na)。

【0348】

化合物Int-TG1-3之製法

在0℃及N_2氛圍下將肼-水合物(21 μL，0.427 mmol)添加至化合物Int-TG1-2含在$CHCl_3$ (3 mL)中之溶液。在0℃下攪拌0.5小時後，添加EA (30 mL X 2)及1M HCl水溶液(10 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮以得到化合物Int-TG1-3 (161 mg，86%)。

【0349】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.47 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。EI-MS m/z：463(M^++Na)。

【0350】

化合物Int-TG1之製法

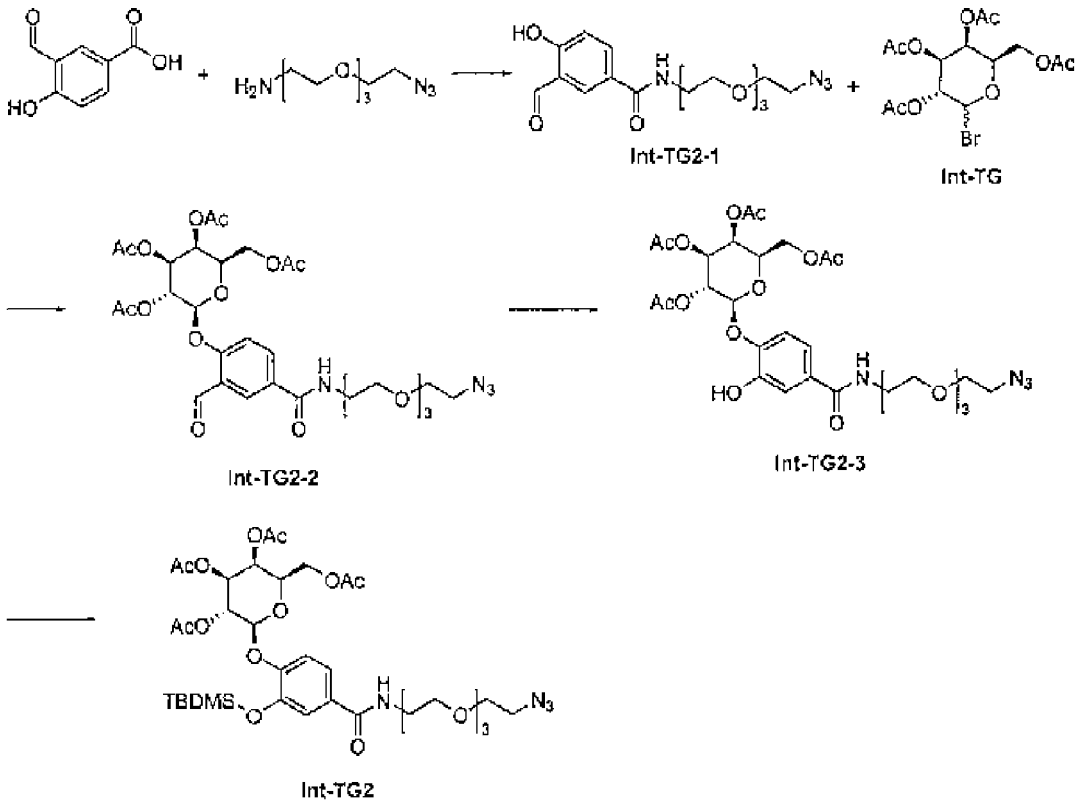
在0℃及N_2氛圍下將Et_3N (102 μL，0.732 mmol)及TBDMS-Otf (126 μL，0.549 mmol)添加至化合物Int-TG1-3 (161 mg，0.366 mmol)含在DCM (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時。然後，添加DCM (30 mL X 2)及1M HCl水溶液(10 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG1(147 mg，91%)。

【0351】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.84 (m, 3H), 5.48-5.43 (m, 2H), 5.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (d,

J = 10.4 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.16 (s, 3H)。EI-MS m/z：555(M^+)。

【0352】

[實例3]化合物Int-TG2之製法



【0353】

化合物Int-TG2-1之製法

在0℃及N_2氛圍下將EDCI (5.19 g，27.09 mmol)、HOBt (4.15 g，27.09 mmol)及Et_3N (10.1 mL，72.24 mmol)添加至3-甲醯基-4-羥基苯甲酸(3 g，18.06 mmol)及11-疊氮基-3,6,9-三氧雜十一烷-1-胺(Aldrich，CAS 134179-38-7，5.98 g，23.48 mmol)含在DMF (20 mL)中之溶液。在室溫及N_2氛圍下攪拌該混合物過夜。用EA (60 mL × 2)及檸檬酸(60 mL)淬滅反應。用碳酸氫鈉水溶液(80 mL)萃取有機層。在無水Na_2SO_4上

乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG2-1(2.56 g，39%)。

【0354】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.26 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 14H), 3.37-3.34 (m, 2H), EI-MS m/z：367(M^+)。

【0355】

化合物Int-TG2-2之製法

在室溫及N_2氛圍下將分子篩(8 g)及Ag_2O (2.68 g，11.55 mmol)添加至化合物Int-TG2-1 (1.41 g，3.85 mmol)及化合物Int-TG (1.74 g，4.24 mmol)含在無水ADC(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物3小時，然後藉由矽藻土過濾。在Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG2-2 (1.88 g，70%)。

【0356】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 5.23-5.21 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 14H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 6H), 2.03 (s, 3H)。EI-MS m/z：697(M^+)。

【0357】

化合物Int-TG2-3之製法

在0℃及N_2氛圍下將m-CPBA (2.4 g，9.70 mmol)添加至化合物Int-TG2-2 (1.69 g，2.42 mmol)含在DCM(15 mL)中之溶液。在0℃下攪拌7小時後，藉由添加飽和碳酸氫鈉(40 mL X 2)淬滅該混合物。分離該混合

物且用鹽水洗有機層，在Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG2-3 (1.25 g，76%)。

【0358】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.01-6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.49-5.44 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.99-4.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 14H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), EI-MS m/z：685(M^+)。

【0359】

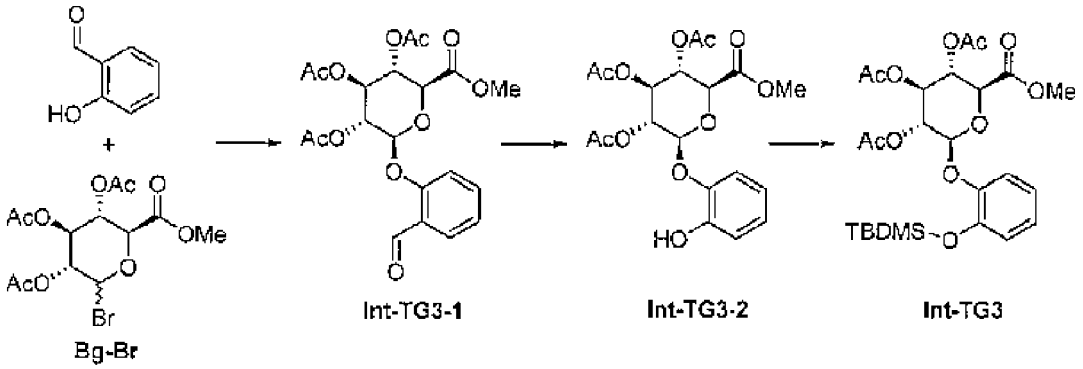
化合物Int-TG2之製法

在0℃及N_2氛圍下將TBDMS-Otf (504 μL，2.19 mmol)及Et_3N (458 μL，3.29 mmol)添加至化合物Int-TG2-3 (750 mg，1.09 mmol)含在DCM (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜，及然後藉由添加檸檬酸(20 ml)淬滅。用鹽水(20 mL)洗有機層，在Na_2SO_4上乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG2(799 mg，91%)。

【0360】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 2H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 15H), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.18 (s, 3H)。EI-MS m/z：799(M^+)。

【0361】

[實例4]化合物Int-TG3之製法



【0362】

化合物Int-TG3-1之製法

在室溫下將經乾燥之分子篩(1.0 g)及Ag_2O (1.42 g，4.92 mmol)添加至水楊醛(Aldrich，200 mg，1.64 mmol)及化合物Bg-Br (813 mg，1.64 mmol)含在乙腈(12 mL)中之溶液。攪拌該混合物過夜且添加蒸餾水(50 mL)及EA (50 mL X 2)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG-3-1 (218 mg，30%)。

【0363】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35(s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39-5.31 (m, 3H), 5.27-5.25 (m, 1H), 5.24-4.19 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 9H)。EI-MS m/z：461(M^++Na)。

【0364】

化合物Int-TG3-2之製法

在0℃氛圍下將m-CPBA (367.1 mg，1.50 mmol)添加至化合物Int-TG3-1 (217.6 mg，0.50 mmol)在DCM(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌該混合物過夜且添加40 mL DCM。用飽和碳酸氫鈉(10 mL)洗有機層且

在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，在減壓下濃縮。

【0365】 再將殘餘物溶解於$CHCl_3$ (5 ml)中。然後，添加肼(36.2 μL，0.74 mmol)。在30分鐘後，添加DCM (20 mL X 2)及水(10 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮，且藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG1-3-2 (195 mg，92%)。

【0366】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.83 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 5.38-5.24 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 9H)。EI-MS m/z：449(M^++Na)。

【0367】

化合物Int-TG3之製法

在0℃ 及N_2氛圍下將Et_3N (190.8 μL，1.37 mmol)及TBDMS-Otf (209.8 μL，0.91 mmol)添加至化合物Int-TG3-2 (194 mg，0.46 mmol)含在DCM(5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌1小時後，添加DCM (30 mL X 2)及水(10 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG3 (188.6 mg，76%)。

【0368】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.38-5.21 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.03 (d, J = 6.8 Hz, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H)。EI-MS m/z：563(M^++Na)。

【0369】

[實例5]化合物Int-TG4之製法



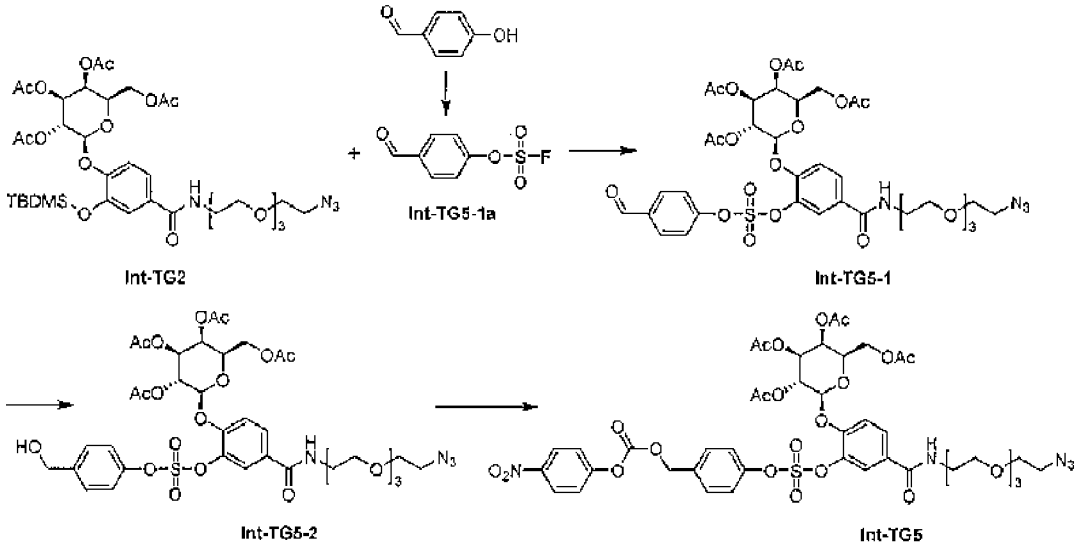
Int-TG4

【0370】 在室溫及N_2氛圍下將TBDMS-Cl (650 mg，4.31 mmol)添加至2-硝基酚(500 mg，3.59 mmol)含在無水吡啶(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜且添加DCM (30 mL X 2)及水(20 mL)。用2N HCl水溶液洗所得到的有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG4(410 mg，94%)。

【0371】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)。

【0372】

[實例6]化合物Int-TG5之製法



Int-TG2　Int-TG5-1a　Int-TG5-1

Int-TG5-2　Int-TG5

【0373】

化合物Int-TG5-1a之製法

在室溫及N_2氛圍下將Et_3N (2.28 mL，16.38 mmol)添加至4-羥基苯甲醛(1 g，8.19 mmol)含在DCM(3 mL)中之溶液。藉由鼓泡引入SO_2F_2氣

體，且在室溫下攪拌該混合物2小時。然後，用DCM (30 mL × 3)及鹽水(30 mL)洗該混合物，在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG5-1a(790 mg，63%)。

【0374】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0375】

化合物Int-TG5-1之製法

將DBU (4 μL，25 μmol)添加至化合物Int-TG2 (100 mg，0.13 mmol)及化合物Int-TG5-1a (26 mg，0.13 mmol)含在無水ACN (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物1小時且用蒸餾水(10 mL)及EA(10 mL X 2)洗。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG5-1 (103 mg，94%)。

EI-MS m/z：869(M^+)。

【0376】

化合物Int-TG5-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將$NaBH_4$ (9 mg，0.24 mmol)添加至化合物Int-TG5-1 (103 mg，0.12 mmol)含在THF(8 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2小時後，添加蒸餾水(10 mL)及EA (10 mL X 2)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮以得到化合物Int-TG5-2 (101 mg，98%)。

EI-MS m/z：871(M^+)。

【0377】

化合物Int-TG5之製法

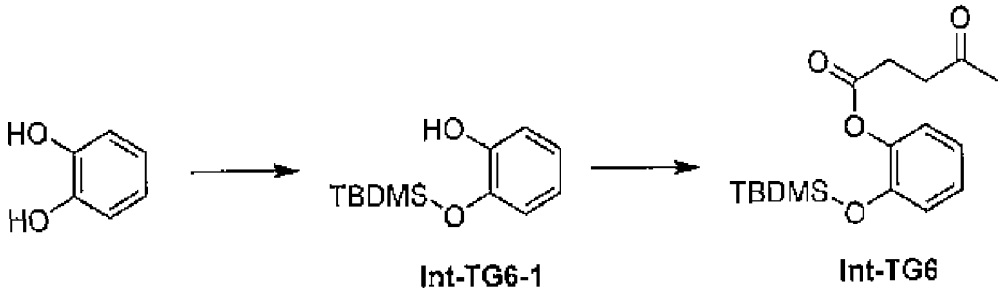
在室溫及氮氣範圍下將雙(4-硝基苯基)碳酸酯(25 mg，81 μmol)及

DIPEA (14 μL，81 μmol)添加至化合物Int-TG5-2 (47 mg，54 μmol)含在DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。然後，添加蒸餾水(10 mL)及EA (10 mL X 2)，在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG5 (53 mg，94%)。

EI-MS m/z：1036(M^+)。

【0378】

[實例7]化合物Int-TG6之製法



Int-TG6-1　　Int-TG6

【0379】

化合物Int-TG6-1之製法

在0℃及N_2氛圍下將TBDMS-Cl (1.64 g，10.88 mmol)及咪唑(1.24 g，18.21 mmol)添加至1,2-二羥基苯(1.0 g，9.08 mmol)含在DMF(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時。添加EA (30 mL X 2)及蒸餾水(20 mL)。再用鹽水水溶液洗所得到的有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG6-1(1.27 g，64%)。

【0380】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 1.02(s, 9H), 0.28(s, 6H)。

【0381】

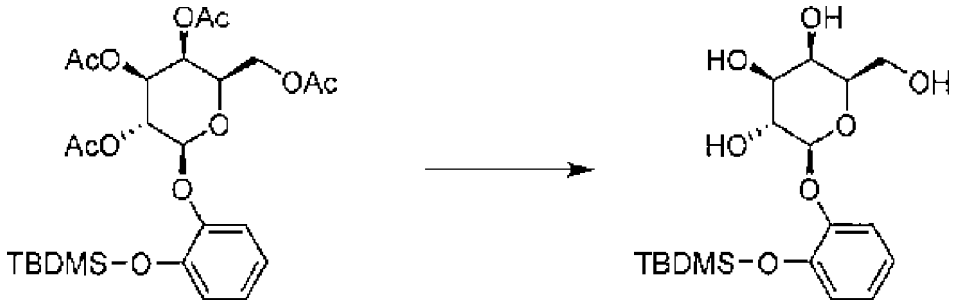
化合物Int-TG6之製法

將DCC (551.7 mg，2.67 mmol)及DMAP (13.07 mg，0.11 mmol)添加至Int-TG6-1 (300 mg，1.34 mmol)及乙醯丙酸(310.5 mg，2.67 mmol)含在1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物3小時。然後添加蒸餾水(50 mL)及EA (50 mL X 2)，且在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG6(380.1 mg，88%)。

【0382】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (td, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H) 6.95-6.88 (m, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

【0383】

[實例8]化合物Int-TG7之製法



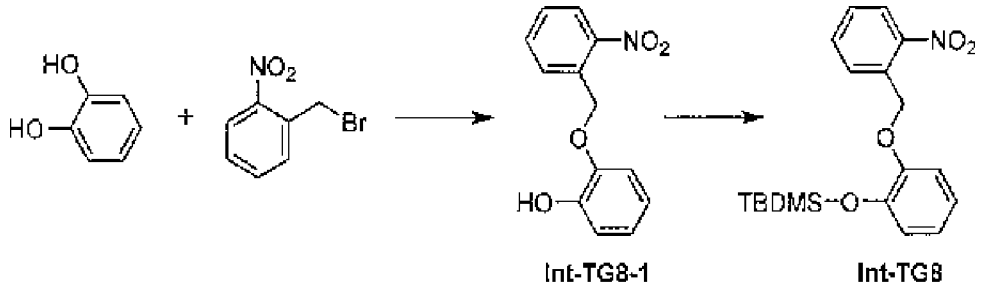
Int-TG1　　Int-TG7

將化合物Int-TG1 (80 mg，0.14 mmol)溶解於無水甲醇(2 mL)中，在0℃下將K_2CO_3(99.7 mg，0.72 mmol)添加至其中。在0℃下攪拌該混合物1小時。用EA (10 mL X 2)稀釋殘餘物，用1NHCl水溶液(2 mL)及水(10 mL)洗有機層。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。使殘餘物進行Prep-TLC以得到化合物Int-TG7 (17.4 mg，31%)。

【0384】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 3H), 4.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48(s, 1H), 1.03(s, 9H), 0.20(d, J = 12.0 Hz, 6H)。EI-MS m/z：409(M^++Na)。

【0385】

[實例9]化合物Int-TG8之製法



化合物Int-TG8-1之製法

將K_2CO_3 (401.6 mg，2.91 mmol)添加至兒茶酚(500 mg，0.4.54 mmol)及2-硝基苄溴(333.5 mg，1.54 mmol)含在丙酮(30 mL)中之溶液。使該混合物回流15小時。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該混合物且用EA (50 mL X 2)及1N NaOH水溶液(20 mL)稀釋。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG8-1 (300.3 mg，79%)。

【0386】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.58 (s, 2H)。

【0387】

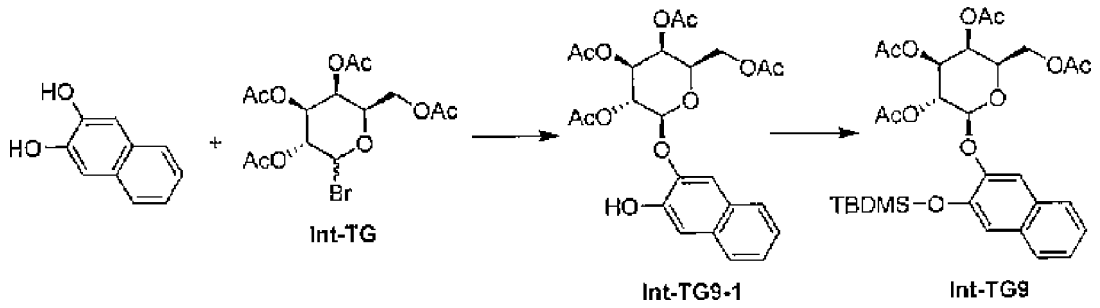
化合物Int-TG8之製法

在0℃ 及N_2氛 圍 下 將Et_3N (342 μL，2.50 mmol)及TBDMS-Otf (421.8 μL，1.83 mmol)添加至化合物Int-TG8-1 (300 mg，1.22 mmol)含在DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物3小時且用DCM (30 mL X 2)及2N HCl水溶液(10 mL)稀釋。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG8(410 mg，94%)。

【0388】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 1.01(s, 9H), 0.18(s, 6H)。

【0389】

[實例10]化合物Int-TG9之製法



【0390】

化合物Int-TG9-1之製法

在室溫及氮氣氛圍下將NaOH (230 mg，5.75 mmol)添加至2,3-二羥基萘(930 mg，5.83 mmol)及化合物Int-TG (1.0 g，2.43 mmol)含在丙酮(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜且在減壓下濃縮。用蒸餾水(20 mL)及EA (30 mL X 2)稀釋該混合物，在無水Na_2SO_4上乾燥有機

層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG9-1(560 mg，47%)。

【0391】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (t, J = 9.2Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.53-5.50 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31-4.11 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 2.05 (s, 3H)。

【0392】

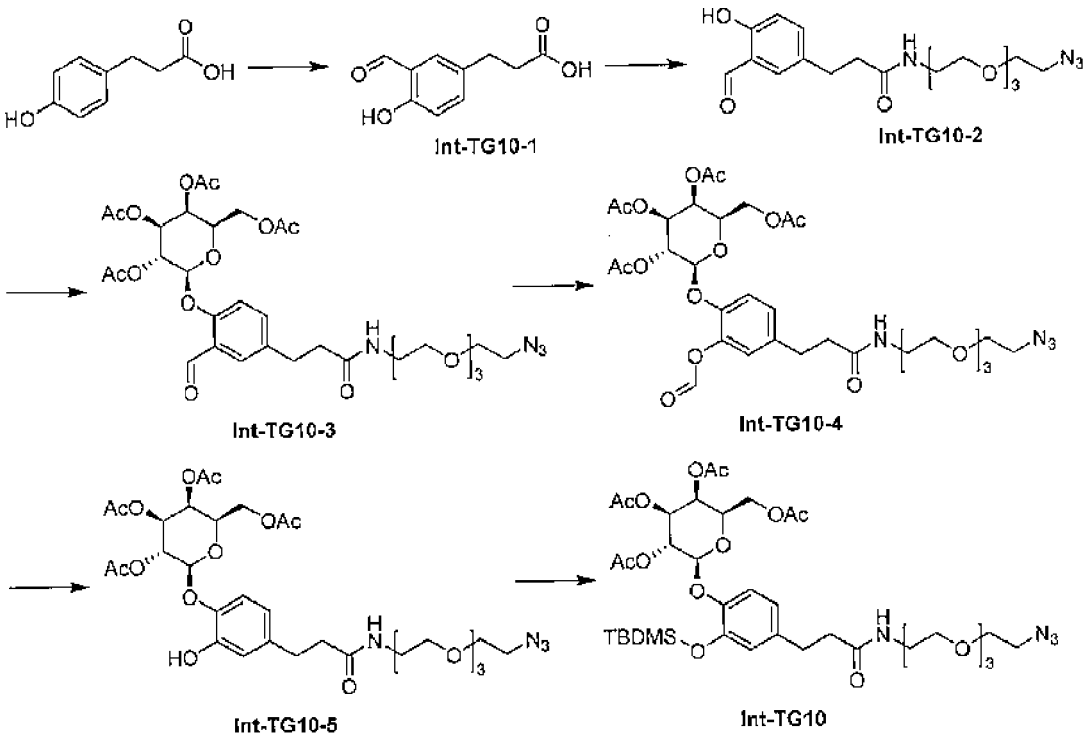
化合物Int-TG9之製法

在0℃ 及N_2氛圍下將TBDMS-OTf (0.12 mL，0.53 mmol)及Et_3N (0.11 mL，0.82 mmol)添加至化合物Int-TG9-1 (200 mg，0.41 mmol)含在DCM(7 mL)中之溶液。在室溫下攪拌過夜後，用DCM(30 mL X 2)稀釋該混合物且用蒸餾水(10 mL)萃取。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG9(230 mg，96%)。

【0393】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.52 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05(s, 3H) 2.02 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.26(s, 3H), 0.22(s, 3H)。

【0394】

[實例11]化合物Int-TG10之製法



化合物Int-TG10-1之製法

將4M NaOH (7.5 mL，30 mmol)添加至3-(4-羥基苯基)丙酸(500 mg，3.01 mmol)含在$CHCl_3$ (10 mL)中之溶液且然後回流6小時。在反應完成後，該混合物用4M HCl酸化且濃縮以移除$CHCl_3$。添加EA (30 mL X 3)、H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)以進行萃取，且在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG10-1 (408 mg，產物：SM=4:6，藉由HPLC測得)。

【0395】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.96 (t, J =7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J =7.4 Hz, 2H)。

【0396】

化合物Int-TG10-2之製法

將NHS (363 mg，3.15 mmol)及EDCI (604 mg，3.15 mmol)添加至化合物Int-TG10-1 (408 mg，2.1 mmol)含在DMF(10 mL)中之溶液且在

室溫下攪拌過夜。然後添加溶解在DMF(3 mL)中之11-疊氮基-3,6,9-三氧雜十一烷-1-胺(636 mg，2.5 mmol)、及DIPEA (3.66mL，21 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在反應完成後，該混合物用4M HCl酸化，用EA(30 mL X 5)稀釋且用H_2O(30 mL)及鹽水(30 mL)洗。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG10-2 (288 mg，50%純度，藉由HPLC測得)。

EI-MS m/z：395(M^+)。

【0397】

化合物Int-TG10-3之製法

在N_2氛圍下將分子篩(1.5 g)添加至化合物Int-TG10-2 (288 mg，0.73 mmol)及化合物Int-TG (303 mg，0.74 mmol)含在ACN(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌10分鐘後，添加Ag_2O (508 mg，2.19 mmol)至其中。在室溫下攪拌該混合物3小時且用H_2O(5 mL)稀釋，接著使用矽藻土過濾。用EA (20 mL X 2)、H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗濾液。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG10-3(195 mg)。

EI-MS m/z：725(M^+)。

【0398】

化合物Int-TG10-4之製法

在0℃及N_2氛圍下將70% m-CPBA (133 mg，0.54 mmol)添加至化合物Int-TG10-3 (195 mg，0.27 mmol)含在DCM (5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌該混合物3小時。然後，進一步添加70% m-CPBA(66 mg，0.27 mmol)至其中，且在0℃下攪拌該混合物過夜。用飽和$NaHCO_3$ (20 mL X

3)淬滅反應且用DCM (20 mL)稀釋。用鹽水(20 mL)洗有機層且在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，在減壓下濃縮。化合物Int-TG10-4無需純化即可直接用於下一反應中(199 mg，粗製)。

EI-MS m/z：741(M^+)。

【0399】

化合物Int-TG10-5之製法

在0℃及N_2氛圍下將$NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (133 mg，0.54 mmol)添加至化合物Int-TG10-4 (199 mg，0.27 mmol)含在$CHCl_3$(4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌30分鐘後，用EA (20 mL)及飽和檸檬酸(20 mL)淬滅該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-TG10-5 (146 mg)。

EI-MS m/z：713(M^+)。

【0400】

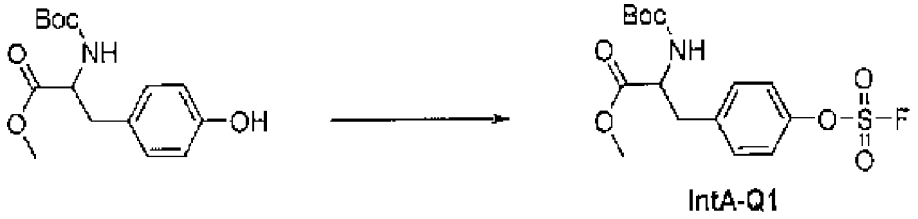
化合物Int-TG10之製法

在0℃及N_2氛圍下將TEA (133 μL，0.62 mmol)及TBDMS-Otf (94 μL，0.41 mmol)添加至化合物Int-TG10-5 (146 mg，0.21 mmol)含在DMF (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌該混合物20分鐘，且在室溫下繼續攪拌3小時。用EA(20 mL)、飽和檸檬酸(20 mL)及鹽水(30 mL)萃取該混合物。在無水Na_2SO_4乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，接著進行製備型TLC以得到化合物Int-TG10 (32 mg，19%)。

EI-MS m/z：827(M^+)。

【0401】

[實例12]化合物IntA-Q1之製法



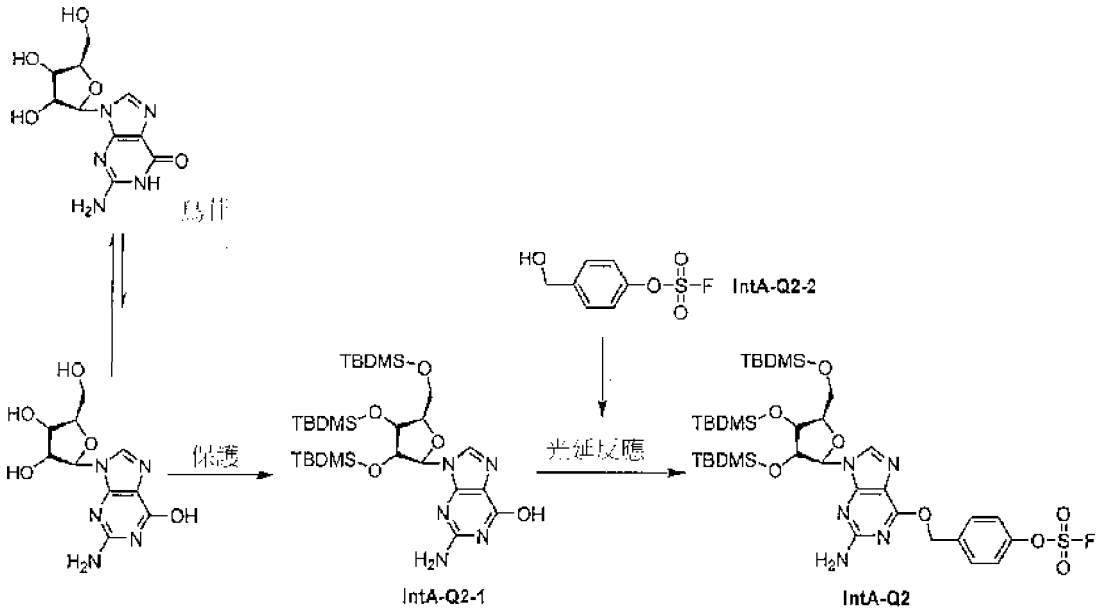
IntA-Q1

在室溫及N_2氛圍下將Et_3N (212 μL，1.52 mmol)添加至Boc-Tyr-Ome (300 mg，1.02 mmol)含在DCM (3 mL)中之溶液。藉由鼓泡引入SO_2F_2氣體，且在室溫於SO_2F_2下攪拌該混合物2小時。用DCM (30 mL × 3)及鹽水(30 mL)萃取該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q1(363 mg，95%)。

【0402】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 4H), 5.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。EI-MS m/z：400(M^++Na)。

【0403】

[實例13]化合物IntA-Q2之製法



化合物IntA-Q2-1之製法

在室溫下將咪唑(1.92 g，28.45 mmol)及TBDMS-Cl (3.193 g，21.18 mmol)添加至鳥苷(1 g，3.53 mmol)含在DMF (30 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜且用EA(100 mL X 3)、H_2O(100 mL)、NH_4Cl(100 mL)及鹽水(100 mL)萃取。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q2-1(1.56 g，70%)。

【0404】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.10-4.09 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。EI-MS m/z：627(M^+)。

【0405】

化合物IntA-Q2-2之製法

在室溫及N_2氛圍下將Et_3N (1.70 mL，12.085 mmol)添加至4-羥基苄

基醇(1.00 g，8.06 mmol)含在DCM (40 mL)及H_2O (40 mL)中之溶液。藉由鼓泡引入SO_2F_2氣體，且在室溫下攪拌該混合物5小時。在反應完成後，在減壓下濃縮該混合物，且藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q2-2(711 mg，43%)。

【0406】^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 4.2 Hz, 1H)。

【0407】

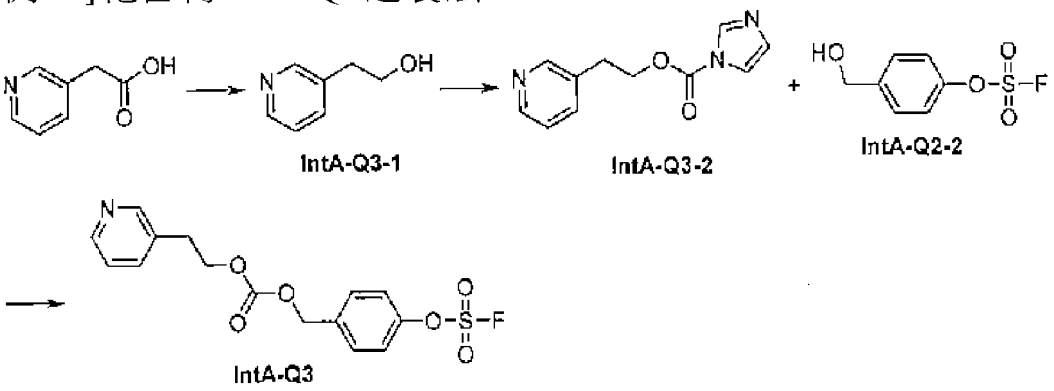
化合物IntA-Q2之製法

在室溫及N_2氛圍下將化合物IntA-Q2-2 (253 mg，1.23 mmol)及PPh_3 (235 mg，0.90 mmol)添加至化合物IntA-Q2-1 (350 mg，0.56 mmol)含在THF (10 mL)中之溶液。在使該混合物冷卻至0℃後，滴加DEAD (0.41 mL，0.9 mmol)且在0℃下攪拌3小時。用EA (30 mL X 3)、H_2O(30 mL)及鹽水(30 mL)萃取該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。殘餘物經分離並立刻藉由製備型HPLC純化，且然後藉由管柱層析純化以得到化合物IntA-Q2(62 mg，14%)。

【0408】^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。EI-MS m/z：815(M^+)。

【0409】

[實例14]化合物IntA-Q3之製法



化合物IntA-Q3之製法

在0℃及N_2氛圍下將LAH (1.1 g，28.8 mmol)添加至3-吡啶基乙酸鹽酸鹽(1.0 g，5.76 mmol)含在THF (20 mL)中之溶液。使該混合物升至室溫且回流24小時。藉由添加甲醇(10 mL)及水(20 mL)淬滅該混合物。使水層進行醚(50 mL X 2)之萃取，且在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-Q3a(396.3 mg，56%)。

【0410】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48-8.45(m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H) 7.25-7.22 (m, 2H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。EI-MS m/z：124(M^++1)。

【0411】

化合物Int-Q3b之製法

在50℃及N_2氛圍下攪拌化合物Int-Q3a (260 mg，2.11 mmol)及CDI (684.6 mg，4.22 mmol)含在DCM (5 mL)中之溶液過夜。在反應完成後，使該混合物冷卻至室溫，接著用DCM (20 mL X 2)及水(10 mL)萃取。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-Q3b (296.5 mg，65%)。

【0412】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.8Hz, 1H)。EI-MS m/z：218(M^++1)。

【0413】

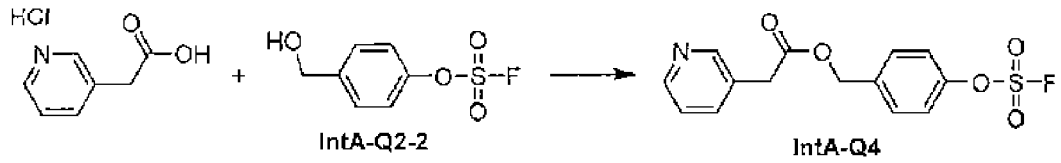
化合物IntA-Q3之製法

在0℃及N_2氛圍下將NaH (2.6 mg，0.07 mmol)添加至化合物Int-Q3b (47.6 mg，0.22 mmol)及化合物IntA-Q2-2 (45.2 mg，0.22 mmol)含在THF (400 μL)中之溶液。在0℃下攪拌30分鐘後，用乙醚(10 mL X 2)及水(5 mL)萃取該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物Int-Q3(296.5 mg，65%)。

【0414】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50-8.49 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 1H)。EI-MS m/z：356(M^++1)。

【0415】

[實例15]化合物IntA-Q4之製法

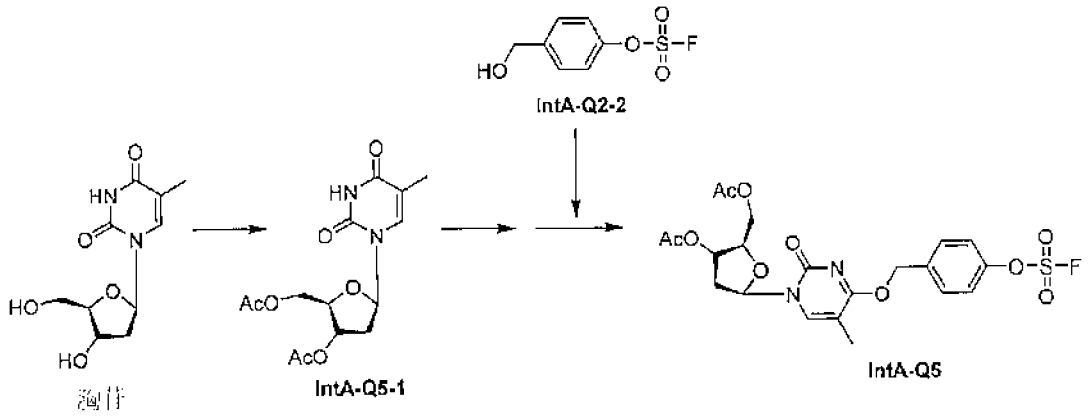


自化合物IntA-Q2-2 (178.2 mg，0.86 mmol)及3-吡啶基乙酸鹽酸鹽(100 mg，0.58 mmol)依實例6中製備Int-TG5-1a之類似方法製備化合物IntA-Q4 (178.2 mg，0.86 mmol)。(161 mg，86%)。

【0416】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.54 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)。EI-MS m/z：326(M^++1)。

【0417】

[實例16]化合物IntA-Q5之製法



化合物IntB-Q5-1之製法

將化合物IntA-Q2-2 (230 mg，1.12 mmol)溶解於醚(10 mL)中，添加溶解於DCM中之1M PBr_3 (446 μl，0.45 mmol)且在0℃下攪拌2小時。在反應完成後，添加醚(50 mL)及碳酸氫鈉水溶液(50 mL)以進行萃取。在無水Na_2SO_4上乾燥有幾層，過濾及在減壓下濃縮以得到化合物IntB-Q5-1 (201 mg，67%)。

【0418】 ^{1}H NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H)。

【0419】

化合物IntA-Q5-1之製法

在氮氣氛圍下將胸苷(100 mg，0.41 mmol)及60% NaH (25 mg，0.62 mmol)溶解於DMF (3 mL)中，且使該混合物冷卻至0℃。在0℃下添加化合物IntB-Q5-1 (167 mg，0.62 mmol)，且在相同溫度下攪拌該混合

物1小時。在反應完成後，添加EA (30 mL × 3)及檸檬酸水溶液(30 mL)以進行萃取，且在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q5-1 (79 mg，45%)。

【0420】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 3H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)。EI-MS m/z：431(M^+)。

【0421】

化合物IntA-Q5-2之製法

在氮氣氛圍下將化合物IntA-Q5-1 (40 mg，0.09 mmol)及化合物Int-TG1 (62 mg，0.11 mmol)溶解於ACN (3 mL)中，且然後添加BEMP (14 μl，0.05 mmol)至其中。在室溫下攪拌該混合物過夜，進一步添加DBU (7 μL，0.05 mmol)至其中，且在相同溫度下攪拌該混合物1小時。在反應完成後，添加EA(20 mL X 3)、檸檬酸水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)以進行萃取，且在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q5-2 (26 mg，33%)。

EI-MS m/z：851(M^+)。

【0422】

化合物IntA-Q5之製法

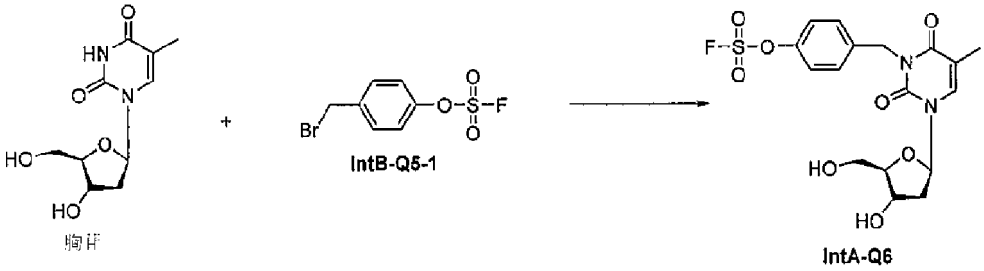
在氮氣氛圍下將化合物IntA-Q5-2 (16 mg，0.02 mmol)溶解於MeOH (2 mL)中且然後冷卻至0℃。在0℃下添加K_2CO_3 (13 mg，0.09 mmol)，且在相同溫度下攪拌該混合物1小時。在反應完成後，使反應溶液進行製

備型HPLC以得到化合物IntA-Q5 (10.3 mg，80%)。

EI-MS m/z：705(M^++Na)。

【0423】

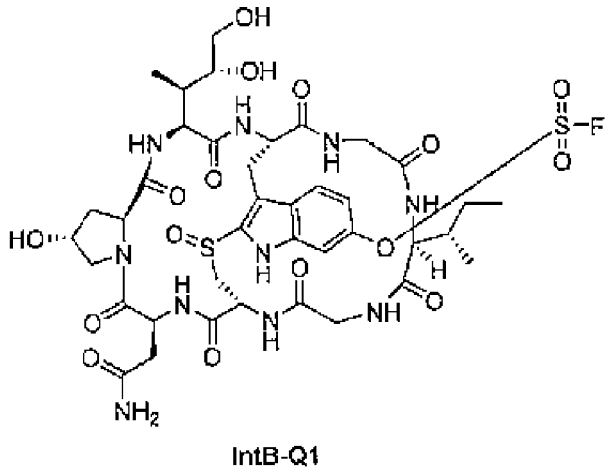
[實例17]化合物IntA-Q6之製法



在N_2氛圍下將60% NaH (25 mg，0.62 mmol)添加至胸苷(100 mg，0.41 mmol)含在DMF(3mL)中之攪拌溶液。使該混合物冷卻至0℃，且添加化合物IntB-Q5-1 (167 mg，0.62 mmol)。攪拌該混合物1小時。在完成反應後，藉由添加EA (30 mL × 3)及飽和檸檬酸(30 mL)淬滅反應。所得到的有機層以得到化合物IntA-Q5-1 (79 mg，45%)。

【0424】

[實例18]化合物IntB-Q1之製法

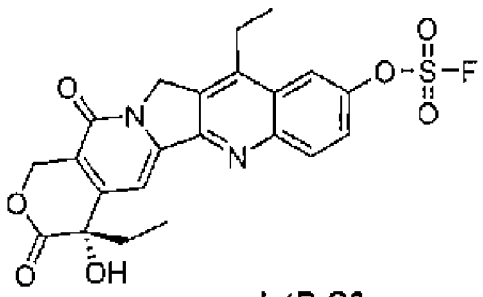


自鵝膏毒素(Amanitin)(20 mg，0.022 mmol)依實例6中製備化合物Int-TG5-1a之類似方法製備IntB-Q1 (19.5 mg，89%)。

EI-MS m/z：1002(M^+)。

【0425】

[實例19]化合物IntB-Q3之製法



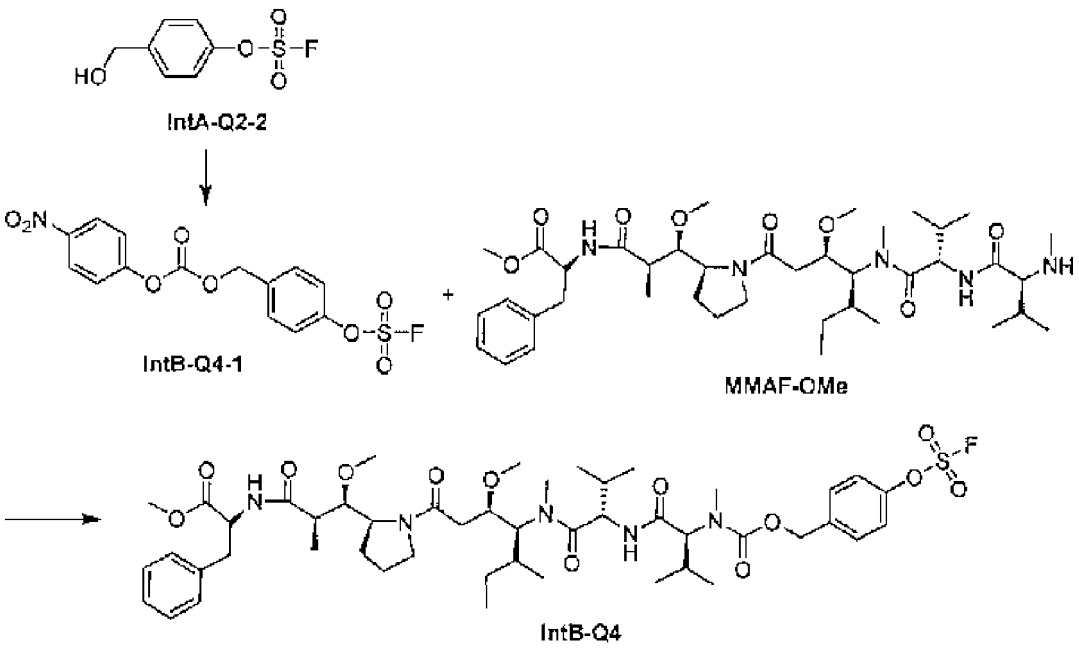
IntB-Q3

自SN-38(300 mg，1.02 mmol)依實例6中製備化合物Int-TG5-1a之類似方法製備IntB-Q3 (19.5 mg，89%)。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q3(340 mg，94%)。

【0426】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。EI-MS m/z：475(M^+)。

【0427】

[實例20]化合物IntB-Q4之製法



化合物IntB-Q4-1之製法

在室溫下將雙(4-硝基苯基)碳酸酯(179 mg，0.59 mmol)及DIPEA (139 μL，0.80 mmol)添加至化合物IntA-Q2-2 (110 mg，0.53 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在攪拌15小時後，用蒸餾水(10 mL)及EA (10 mL X 2)萃取該混合物。用鹽水(10 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q4-1 (184 mg，93%)。

【0428】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 4H), 5.32 (s, 2H)。

【0429】

化合物IntB-Q4之製法

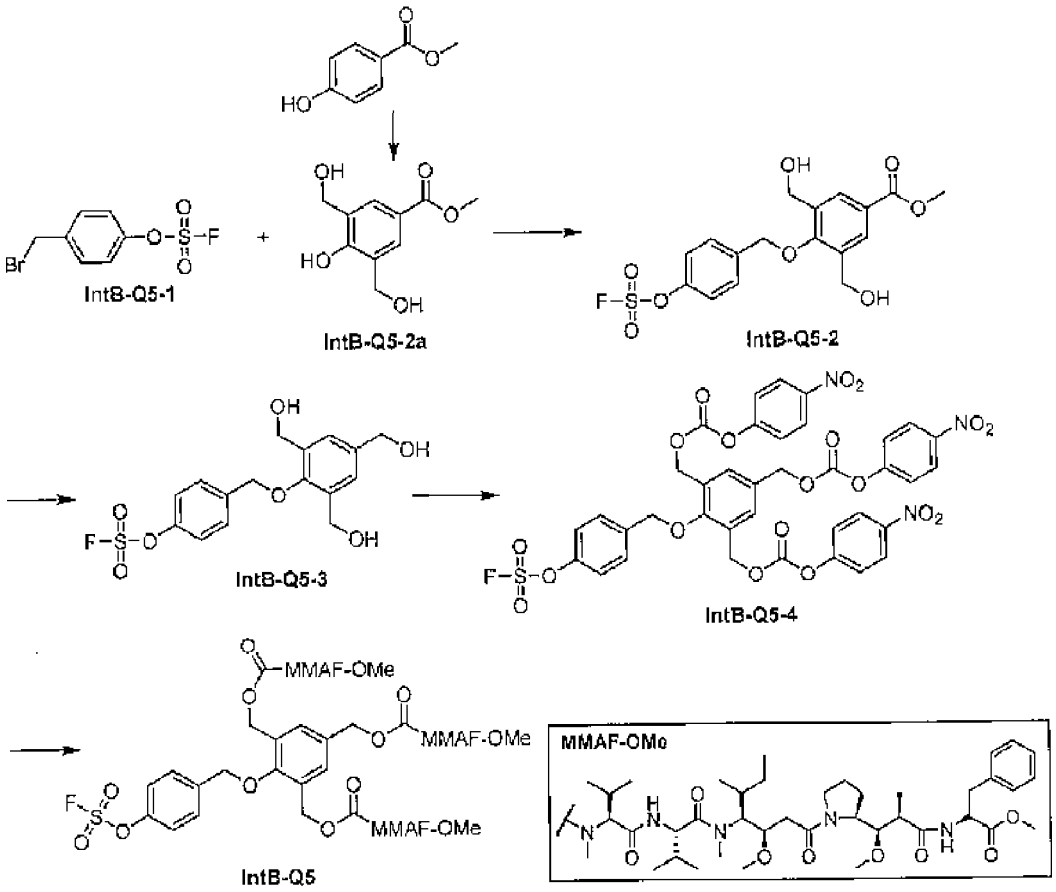
在室溫及氮氣氛圍下將依類似於ChemPharmBull, 1995, 43(10)1706-1718中所述方法之方法製得的化合物IntB-Q4-1 (36 mg，0.097 mmol)及MMAF-Ome (80 mg，0.107 mmol)溶解於DMF (1 mL)中。然後，添加HOBt (3 mg，0.019 mmol)、DIPEA (19 μL，0.107

mmol)及吡啶(330 μL)至其中且攪拌過夜。用1N HCl調整該混合物以具有2至3之pH且然後用蒸餾水(8 mL)及EA(8 mL X 2)稀釋。用鹽水(12 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q4 (62 mg，65%)。

EI-MS m/z：979(M^+)。

【0430】

[實例21]化合物IntB-Q5之製法



化合物IntB-Q5-2a之製法

在室溫及N_2氛圍下將40%甲醛水溶液(20 mL)添加至化合物4-羥基苯甲酸甲酯(3.00 g，19.72 mmol)含在12% NaOH水溶液(20 mL)中之溶液。在50℃下攪拌該混合物3天。在反應完成後，用EA (200 mL)及飽和NH_4Cl (200 mL)萃取該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在

減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q5-2a (2.30 g，55%)。

【0431】 ^{1}H NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.80 (s, 3H)。

【0432】

化合物IntB-Q5-2之製法

在室溫及N_2氛圍下將K_2CO_3(308 mg，2.23 mmol)添加至化合物IntB-Q5-1 (300 mg，1.12 mmol)及化合物IntB-Q5-2a (237 mg，1.12 mmol)含在DMF(10 mL)中之溶液。在攪拌6小時後，該混合物用EA (100 mL)稀釋且用2N HCl水溶液(30 mL)洗。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q5-2 (140 mg，32%)。

【0433】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.91 (s, 3H)。

【0434】

化合物IntB-Q5-3之製法

在室溫下將已溶於THF中之4M $LiBH_4$ (3.8 mL，15.20 mmol)添加至化合物IntB-Q5-2 (68.8 mg，1.12 mmol)含在THF (2 mL)中之溶液。攪拌該混合物19小時並添加EA (50 mL)。用飽和NH_4Cl (50 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q5-3(23 mg，36%)。

【0435】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ 7.59 (d, J = 8.8

Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.65 (s, 4H), 4.56 (s, 2H)。

【0436】

化合物IntB-Q5-4之製法

在0℃及N_2氛圍下將4-硝基苯基氯甲酸酯(536 mg，2.66 mmol)及吡啶(0.20 mL，2.66 mmol)添加至化合物IntB-Q5-3 (33 mg，0.09 mmol)含在THF(4 mL)中之溶液。攪拌該混合物3小時並用EA (50 mL)稀釋。用2N HCl水溶液(50 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q5-4 (57 mg，72%)。

【0437】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 7.68 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 -7.34 (m, 8H), 5.41 (s, 4H), 5.33 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)。

【0438】

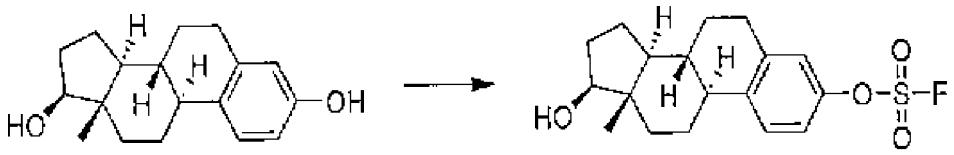
化合物IntB-Q5之製法

在室溫及N_2氛圍下將HOBt (24 mg，0.16 mmol)、吡啶(1.5 mL)及DIPEA (55 μL，0.32 mmol)添加至化合物IntB-Q5-4 (55 mg，0.06 mmol)及MMAF-OMe (142 mg，0.19 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。攪拌該混合物15小時並用EA(100 mL)稀釋。用2N HCl水溶液(50 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，接著進行分離並使用製備型HPLC純化以得到化合物IntB-Q5(92 mg，54%)。

EI-MS m/z：2689(M^+)。

【0439】

[實例22]化合物IntB-Q6之製法



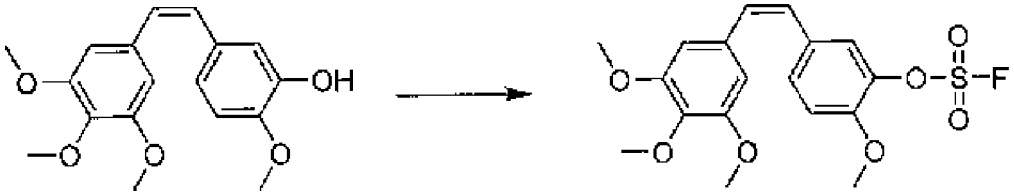
IntB-Q6

在氮氣氛圍下將TEA (230 μL，1.65 mmol)添加至β-雌二醇(300 mg，1.10 mmol)含在DCM (3 mL)、H_2O (2 mL)及DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜同時注入SO_2F_2氣體。在反應完成後，在HPLC上證實產物及起始物質係以比率1：1存在，接著進行製備型HPLC以得到化合物IntB-Q6 (120 mg，31%，得到134 mg起始物質)。

【0440】 ^1H NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 5.01 (brs, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.52 (t, J =8.4 Hz, 1H), 2.32-2.16 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.47-1.07 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。EI-MS m/z：378 (M^++Na)。

【0441】

[實例23]化合物IntB-Q7之製法



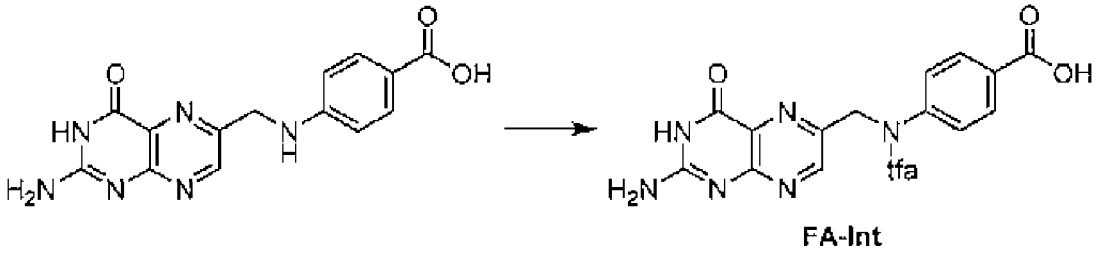
IntB-Q7

在氮氣氛圍下將考布他汀A4 (18 mg，0.057 mmol)溶解於DCM (3 mL)中，添加TEA (88 μL，0.57 mmol)至其中，且在室溫下攪拌該混合物3小時同時注入SO_2F_2氣體。在反應完成後，添加飽和檸檬酸水溶液(6 mL)及DCM (6 mL)以萃取有機層，且在無水Na_2SO_4上乾燥該有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q7(22 mg，97%)。

EI-MS m/z：399(M^+)。

【0442】

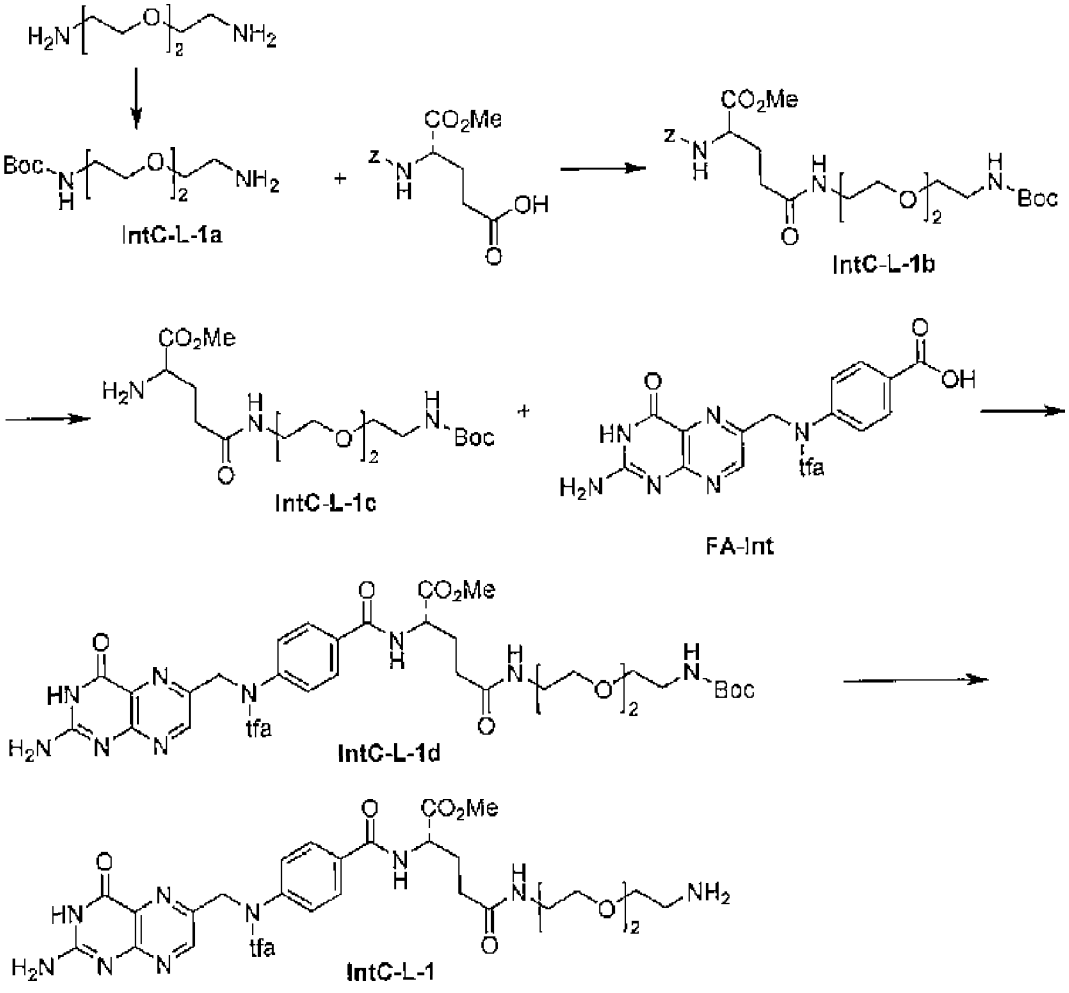
[實例24]化合物FA-Int之製法



藉由依美國專利申請公開案第20070276018號中所述之類似方法進行反應得到化合物FA-Int。

【0443】

[實例25]化合物IntC-L-1之製法



化合物IntCl-L-1a之製法

在N_2氛圍下將已溶於DCM(200 mL)中之Boc_2O (14.7 g，67.47 mmol)添加至2,2-(伸乙基二氧基)雙(乙基胺)(50 g，337.4 mmol)含在DCM (300 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜並用H_2O (500 mL)及鹽水(150 mL X 3)淬滅。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。在濃縮後，化合物IntCl-L-1a無需純化即可直接用於下一反應中(13.01 g，78%)。

【0444】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.20 (s, 1H), 3.62-3.62 (m, 4H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0445】

化合物IntCl-L-1b之製法

在0℃及N_2氛圍下將PyBOP (15.72 g，30.20 mmol)及DIPEA (10.52 mL，60.39 mmol)添加至化合物IntCl-L-1a (6 g，24.16 mmol)及z-L-Glu-Ome (5.94 g，20.13 mmol)含在DMF (30 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時。添加EA (20 mL X 6)、H_2O (20 mL)及鹽水(200 mL)至該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntCl-L-1b(10.6 g，全收量產率)。

【0446】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。EI-MS m/z：526 (M^+)。

【0447】

化合物IntCl-L-1c之製法

在室溫及H_2下將Pd/C (900 mg)添加至化合物IntCl-L-1b (3 g，5.71 mmol)含在MeOH (25 mL)中之溶液。攪拌該混合物3小時並藉由矽藻土過濾，且然後在減壓下濃縮。化合物IntCl-L-1c無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(2.23 g，粗製)。

【0448】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 4H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。EI-MS m/z：392 (M^+)。

【0449】

化合物IntCl-L-1d之製法

在0℃及N_2氛圍下將HBTU (2.36 g，6.23 mmol)及DIPEA (1.36 mL，7.78 mmol)添加至化合物IntCl-L-1c (2.23 g，5.71 mmol)及化合物FA-Int (2.12 g，5.19 mmol)含在DMF(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2.5小時並添加EA (100 mL × 7)及H_2O (100 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntCl-L-1d(4.06 g，全收量產率)。

【0450】 ^{1}H NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J =7.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, J =8 Hz, 2H), 7.64 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.76-6.75 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.23 (t, J =7.4 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。EI-MS

m/z：782 (M^+)。

【0451】

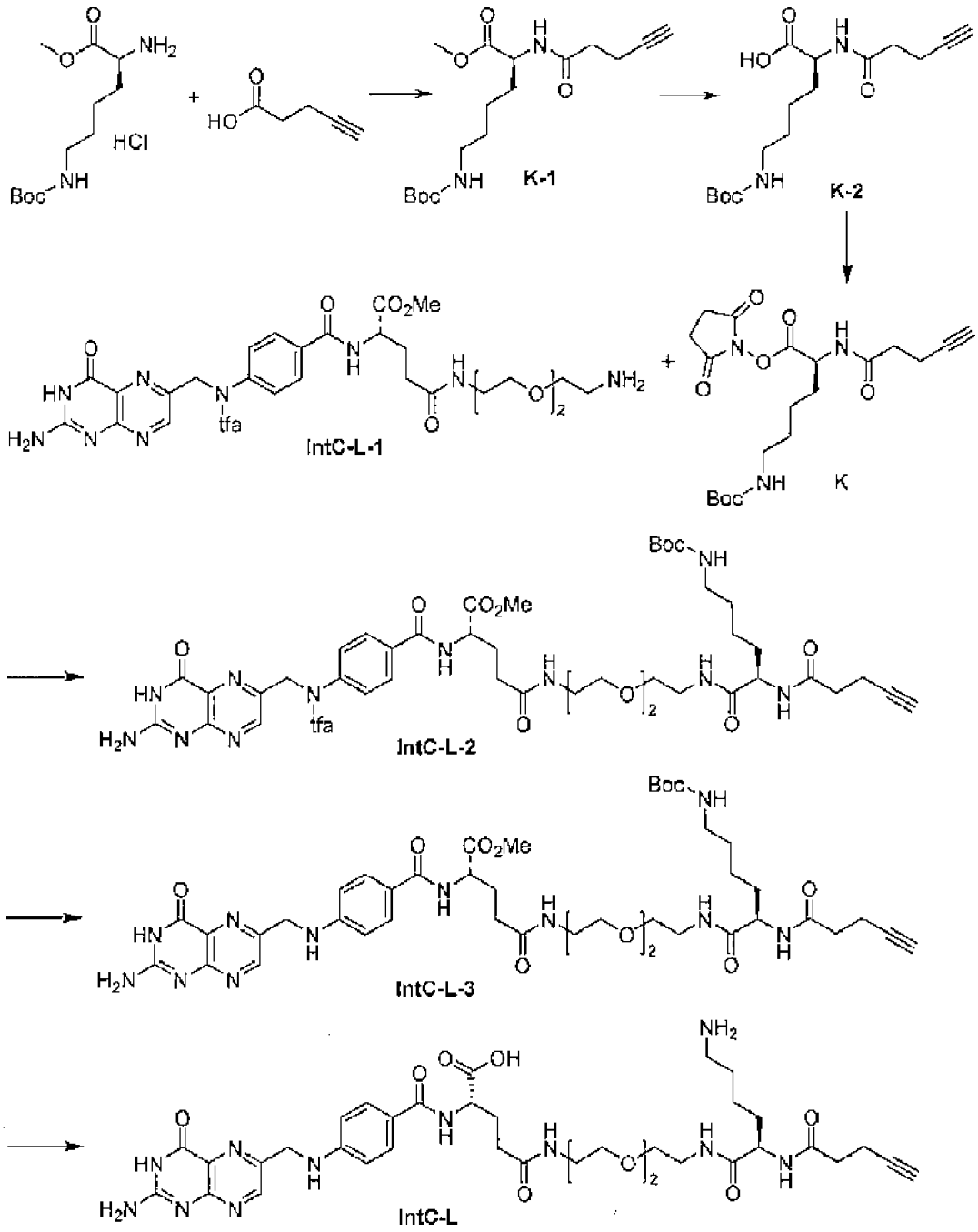
化合物IntCl-L-1之製法

在0℃下將TFA (10 mL)滴加至化合物IntCl-L-1d (4.68 g，5.99 mmol)含在DCM(50 mL)中之溶液。使反應升至室溫並攪拌3小時。在減壓下濃縮該混合物且無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(4.08 g，粗製)。

EI-MS m/z：682 (M^+)。

【0452】

[實例26]化合物IntC-L之製法



化合物K-1之製法

在0℃及N_2氛圍下一次性將PyBop (7.89 g，15.16 mmol)添加至L-Lys(Boc)-OMe (3 g，10.11 mmol)及4-戊炔酸(992 mg，10.11 mmol)含在DMF (30 mL)中之溶液，接著添加DIPEA (5.26 mL，30.32 mmol)。在室溫下攪拌該混合物過夜。將EA (80 mL X 4)及飽和檸檬酸(60 mL)添加至該混合物且用$NaHCO_3$ (120 mL)、鹽水(100 mL)洗有機層，在無水

Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物K-1(3.29 g，95%)。

EI-MS m/z：341 (M^+)。

【0453】

化合物K-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將已溶於H_2O (15 mL)中之$LiOH·H_2O$ (2.03 g，48.32 mmol)添加至化合物K-1 (3.29 g，9.66 mmol)含在MeOH (15 mL)中之溶液。

【0454】 在0℃下攪拌該混合物30分鐘，且使其升至室溫2小時。用飽和檸檬酸水溶液酸化該混合物，並將EA (40 mL X 2)添加至該混合物。用H_2O (30 mL)及鹽水(30 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。化合物K-2無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(3.15 g，粗製)。

EI-MS m/z：327 (M^+)。

【0455】

化合物K之製法

在N_2氛圍下將NHS (1.69 mg，14.7 mmol)及EDCI (2.93 g，15.26 mmol)添加至化合物K-2 (3.69 g，11.31 mmol)含在DMF (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜並濃縮。殘餘物化合物K無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(4.79 g，粗製)。

EI-MS m/z：446 (M^++Na)。

【0456】

化合物IntC-L-2之製法

在N_2氛圍下將DIPEA (5.21 mL，29.93 mmol)添加至化合物IntC-L-1 (4.08 g，5.99 mmol)及化合物K (4.79 g，11.31 mmol)含在DMF (25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。將H_2O (70 mL)及鹽水(60 mL)添加至該混合物且用EA (70 mL X 7)萃取。然後在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntC-L-2(1.12 g，19%)。

EI-MS m/z：991 (M+)。

【0457】

化合物IntC-L-3之製法

在0℃及N_2氛圍下將已溶於H_2O (10 mL)中之$LiOH·H_2O$ (356 mg，8.48 mmol)添加至化合物IntA-L-2 (1.12 g，1.13 mmol)含在MeOH (27 mL)中之溶液。在0℃下攪拌該混合物30分鐘，且升至室溫3小時。用2M HCl酸化該混合物並在減壓下濃縮。殘餘物化合物IntC-L-3無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(996 mg，粗製)。

EI-MS m/z：880 (M^+)。

【0458】

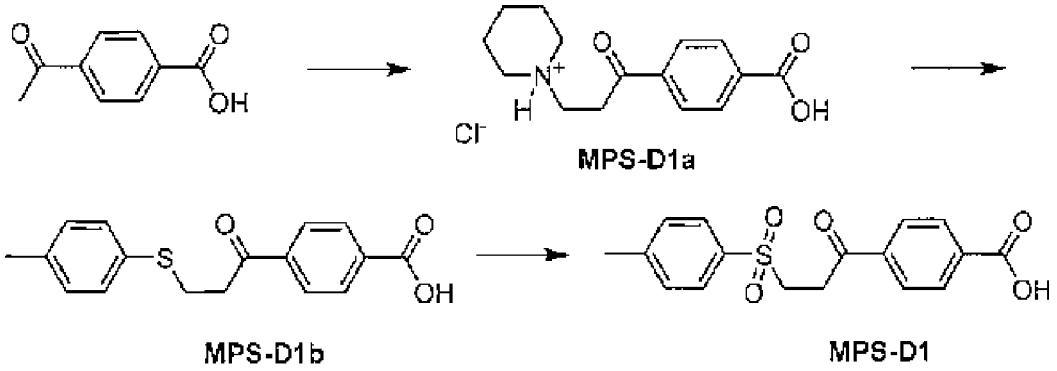
化合物IntC-L之製法

在0℃及N_2氛圍下將TFA (8 mL)添加至化合物IntC-L-3 (996 mg，1.13 mmol)含在DCM (30 mL)中之溶液。在0℃下攪拌1小時後，在減壓下濃縮該混合物。將殘餘物溶解於DMSO (5 mL)中且藉由製備型HPLC純化，此產生化合物IntC-L (409 mg，32%)。

EI-MS m/z：780 (M^+)。

【0459】

[實例27]化合物MPS-D1之製法



化合物MPS-D1a之製法

在室溫及N_2氛圍下將哌啶鹽酸鹽(6.66 g，54.82 mmol)、多聚甲醛(4.95 g，164.5 mmol)及濃HCl (0.6 mL)添加至4-乙醯基苯甲酸(9 g，54.82 mmol)含在EtOH (50 mL)中之溶液。在100℃下攪拌該混合物16小時並冷卻至室溫，滴加丙酮(90 mL)至其中。在0℃下攪拌該混合物1小時。過濾固體並用乙醚(30 mL X 2)洗以得到化合物MPS-D1a (6.11 g，38%)。

【0460】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 4H), 5.73 (s, 1H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (m, 6H), 1.74 (s, 4H)。

【0461】

化合物MPS-D1b之製法

在室溫下將4-甲氧基苯硫酚(2.55 g，20.52 mmol)及哌啶(0.3 mL，3.08 mmol)添加至MPS-D1a (6.11 g，20.52 mmol)含在EtOH (40 mL)及MeOH (26 mL)中之溶液。在100℃下攪拌該混合物16小時且冷卻至0℃且再攪拌1小時。固體經過濾且用醚(30 mL X 2)洗以得到化合物MPS-D1b (5.56 g，90%)。

【0462】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-7.99 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

【0463】

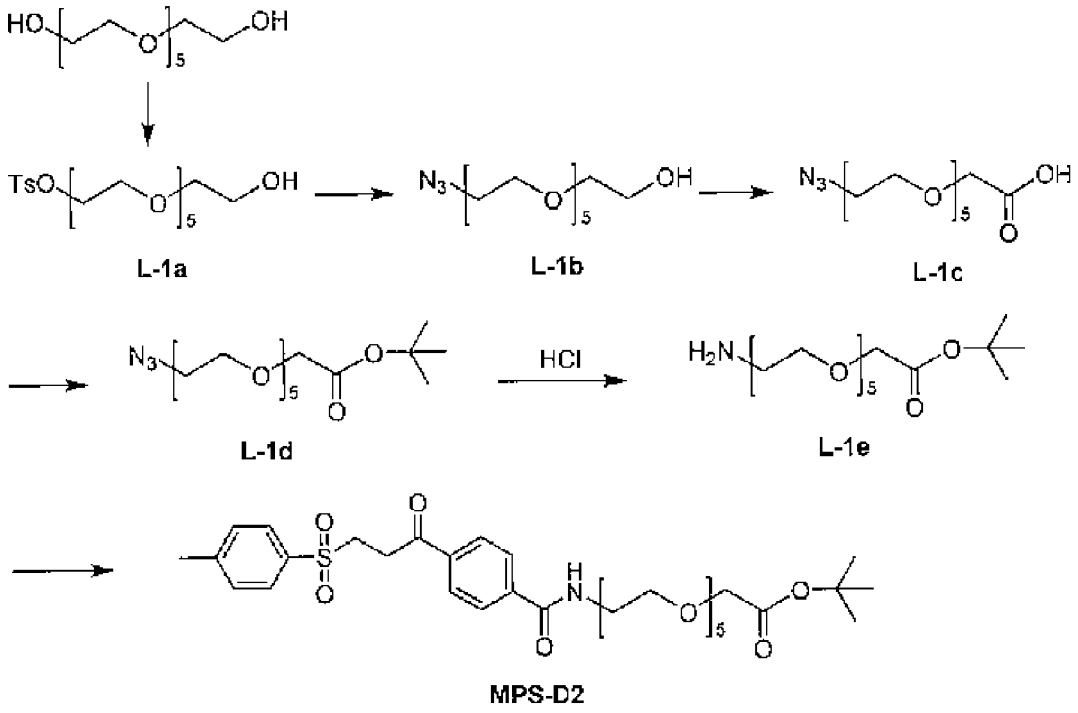
化合物MPS-D1之製法

在0℃及N_2氛圍下將發氧方(oxone)(25.03 g，40.72 mmol)添加至MPS-D1b (5.56 g，18.51 mmol)含在MeOH (90 mL)及蒸餾水(90 mL)中之溶液。在室溫下攪拌14小時後，用蒸餾水(100 mL)及氯仿(150 mL X 3)淬滅該混合物。用鹽水(200 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮以得到化合物MPS-D1 (5.29 g，86%)。

【0464】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-7.99 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)。EI-MS m/z：333 (M^+)。

【0465】

[實例28]化合物MPS-D2之製法



化合物L-1a之製法

在N_2氛圍下將KI (294 mg，1.77 mmol)及Ag_2O (4.92 g，19.48 mmol)添加至己二醇(5.0 g，17.71 mmol)含在無水DCM (178 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。在反應完成後，該混合物藉由矽藻土過濾且用DCM (100 mL)洗。在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物L-1a(5.98 g，73%)。

【0466】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71-3.58 (m, 22H), 2.88 (br, 1H), 2.45 (s, 3H)。

【0467】

化合物L-1b之製法

在N_2氛圍下將NaN_3 (1.34 g，20.55 mmol)添加至化合物L-1a (5.98 g，13.7 mmol)在DMF (30 mL)中之溶液中。在110℃下攪拌該混合物1小時且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物L-1b (4.1 g，

97%)。

【0468】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.60 (m, 22H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.78 (br, 1H)。

【0469】

化合物L-1c之製法

在-5℃及N_2氛圍下將瓊斯試劑溶液(Jone's reagent solution)(5 mL)慢慢地滴加至化合物L-1b (2 g，6.51 mmol)含在丙酮(56 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時且藉由矽藻土過濾，並在減壓下濃縮濾液。用DCM(20 mL × 2)及水(5 mL)稀釋濾液。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物L-1c(1.85 g，89%)。

【0470】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15(s, 2H), 3.76-3.67 (m, 18H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 2H)。

【0471】

化合物L-1d之製法

在N_2氛圍下將t-BuOH (305 μL，3.11 mmol)、DIC (292.5 μL，1.87 mmol)及DMAP (19 mg，0.16 mmol)添加至化合物L-1c (500 mg，1.56 mmol)含在DCM(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物4小時並用DCM (30 mL × 2)稀釋。用水(5 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物L-1d(278.5 mg，47%)。

【0472】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.01 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 18H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0473】

化合物L-1e之製法

在N_2氛圍下將Pd/C (236 mg，0.11 mmol)及4M-HCl (含在1,4-二噁烷中)添加至化合物L-1d (278 mg，0.74 mmol)含在EtOH (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物1小時。藉由矽藻土過濾該混合物以移除Pd/C，並濃縮以得到化合物L-1e(255.3 mg，89.2%)。

【0474】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.55-3.40 (m, 18H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0475】

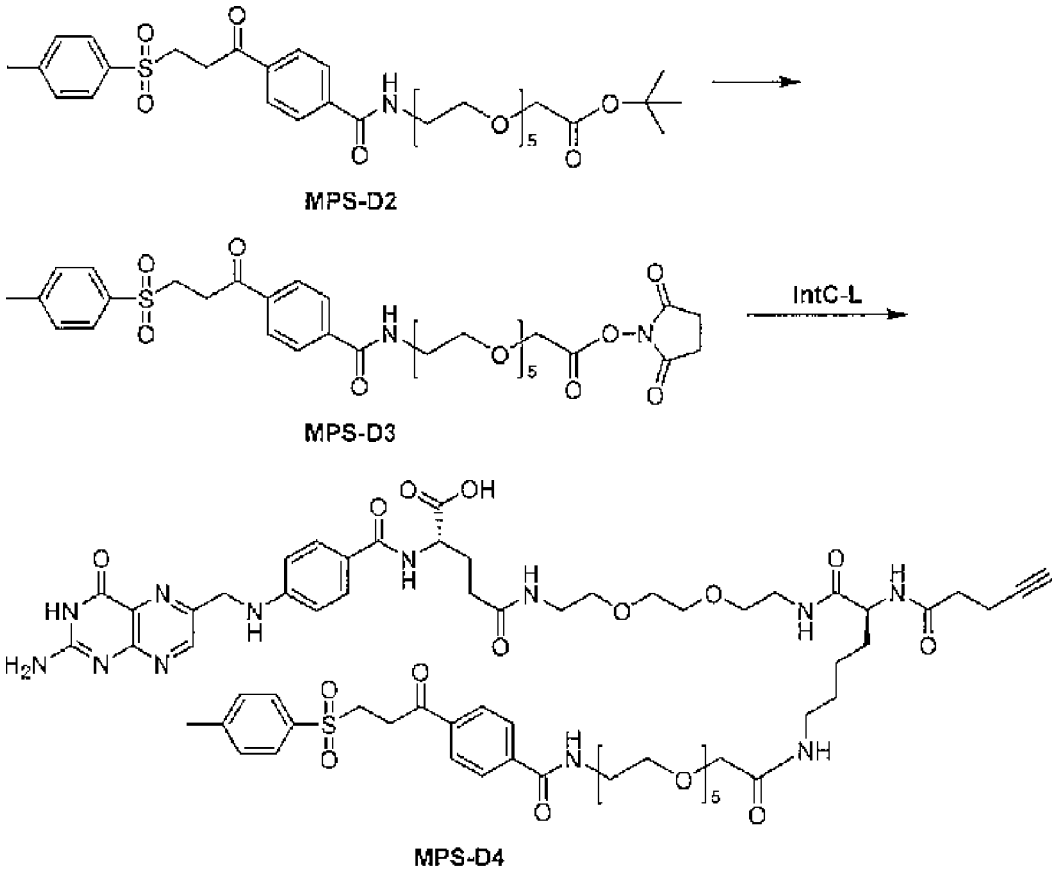
化合物MPS-D2之製法

在氮氣氛圍下將HBTU (300 mg，0.79 mmol)及DIPEA (229.3 μL，1.32 mmol)添加至化合物L-1e (255.3 mg，0.66 mmol)及化合物MPS-D1 (240.6 mg，0.72 mmol)含在DMF (6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時且用EA(20 mL × 2)及水(5 mL)稀釋。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物MPS-D2(306 mg，71%)。

【0476】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 4H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68-3.63 (m, 18H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.46 (s, 3H) 1.46 (s, 9H)。EI-MS m/z：666(M^++1)。

【0477】

[實例29]化合物MPS-D4之製法



化合物MPS-D3之製法

在0℃下將TFA (4 mL)添加至化合物MPS-D2 (120 mg，0.18 mmol)含在DCM(8 mL)中之溶液。歷時2小時在N_2氛圍下使反應升至室溫。在反應完成後，藉由使用甲苯作為共溶劑，在減壓下濃縮該混合物三次，藉此移除TFA。然後，再將該混合物溶解於DMF，並添加NHS (31 mg，0.27 mmol)及EDCI (52 mg，0.27 mmol)至其中。在室溫下攪拌該混合物過夜。在反應完成後，化合物MPS-D3無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(127 mg，粗製)。

EI-MS m/z：707 (M^+)。

【0478】

化合物MPS-D4之製法

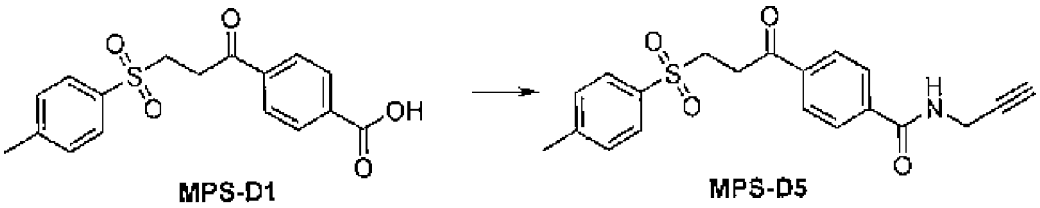
在N_2氛圍下將DIPEA (112 μL，0.64 mmol)添加至化合物IntC-L (60

mg，0.08 mmol)及化合物MPS-D3 (82 mg，0.12 mmol)含在DMF (6 mL)中之溶液。攪拌該混合物30分鐘並溶解於DMSO (3 mL)中且藉由HPLC純化，此產生化合物MPS-D4 (77 mg，73%)。

EI-MS m/z：1373 (M^+)。

【0479】

[實例30]化合物MPS-D5之製法

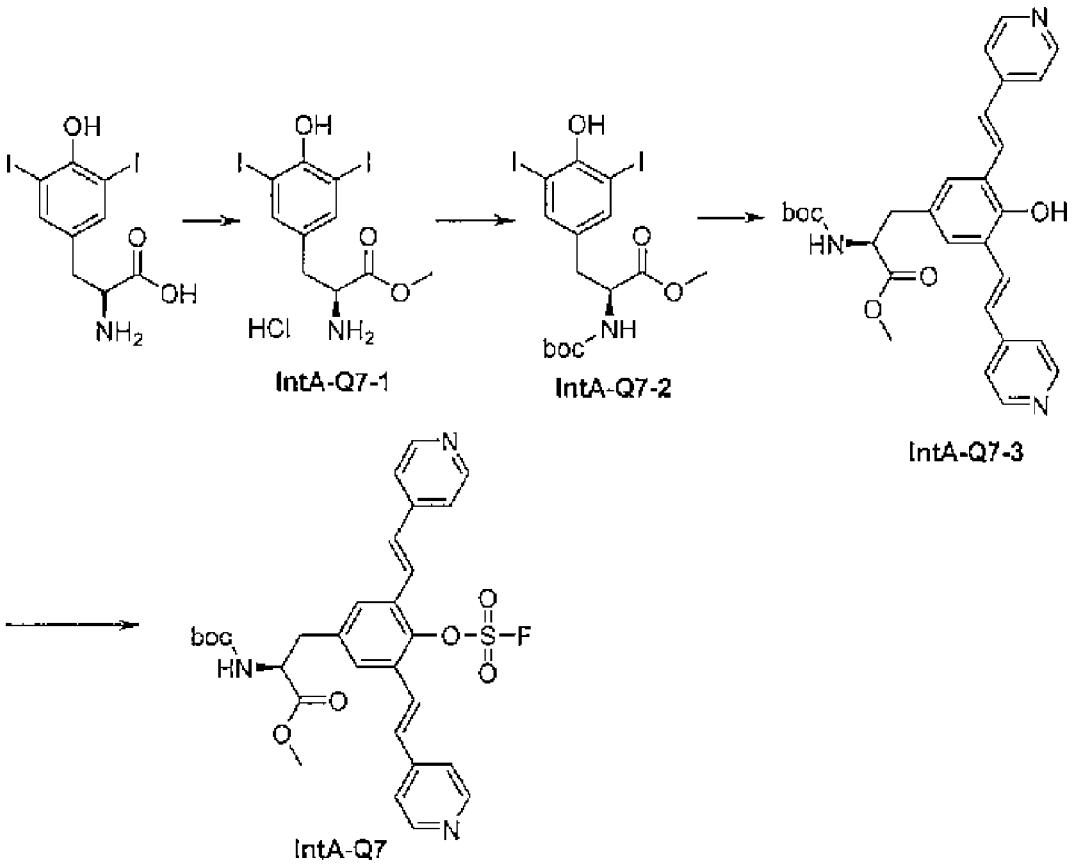


在室溫及N_2氛圍下將炔丙基胺(106 μL，1.65 mmol)添加至化合物MPS-D1 (500 mg，1.50 mmol)含在DMF (8 mL)中之溶液。使反應冷卻至0℃並添加PyBop (1.17 g，2.26 mmol)及DIPEA (524 μL，3.01 mmol)至其中。在室溫下攪拌該混合物2小時且用EA (30 mL × 2)及蒸餾水(20 mL)稀釋。用鹽水(50 mL)萃取並洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物MPS-D5(510 mg，92%)。

【0480】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。

【0481】

[實例31]化合物IntA-Q7之製法



化合物IntA-Q7-1之製法

在0℃及N_2氛圍下將亞硫醯氯(836 μL，11.5 mmol)滴加至3,5-二碘-L-酪胺酸二水合物(3 g，6.39 mmol)含在MeOH (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。在反應完成後，濃縮該混合物以產生化合物IntA-Q7-1 (2.86 g，全收量產率)。

EI-MS m/z：448 (M^+)。

【0482】

化合物IntA-Q7-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將Boc_2O (730 mg，3.36 mmol)及Et_3N (940 μL，6.72 mmol)添加至化合物IntA-Q7-1 (1 g，2.24 mmol)含在ACN (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物15小時並用EA (30 mL × 2)及檸檬酸(30 mL)淬滅。用鹽水(50 mL)萃取並洗有幾層，在無水Na_2SO_4上乾燥，

過濾及在減壓下濃縮以得到化合物IntA-Q7-2 (1.22 g，全收量產率)。

【0483】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0484】

化合物IntA-Q7-3之製法

在室溫及N_2氛圍下將$Pd(OAc)_2$ (23 mg，0.101 mmol)、$P(o\text{-}tol)_3$ (43 mg，0.141 mmol)及DIPEA (1.75 mL)添加至化合物IntA-Q7-2 (1.1 g，2.01 mmol)及4-乙烯基吡啶(650 μL，6.30 mmol)含在DMF(12 mL)中之溶液。在100℃下攪拌該混合物3小時。使該混合物冷卻至室溫，接著進行矽藻土過濾，且然後用EA (20 mL)洗。在減壓下濃縮濾液，且藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q7-3(790 mg，78%)。

EI-MS m/z：502 (M^+)。

【0485】

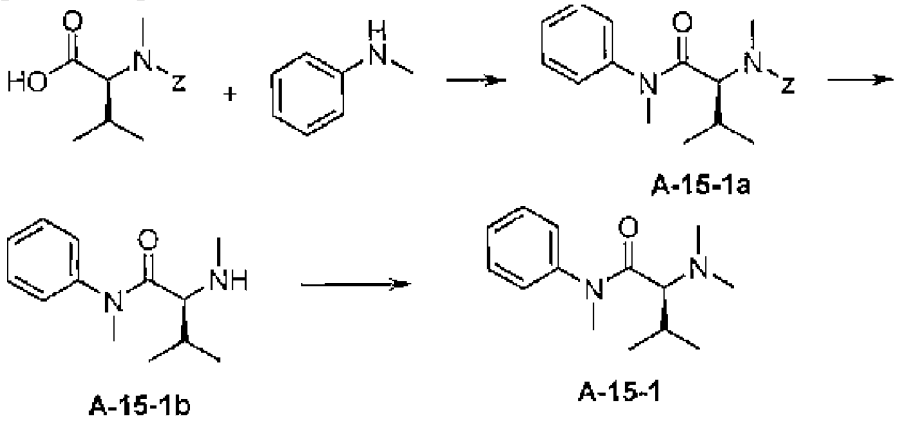
化合物IntA-Q7之製法

在室溫及N_2氛圍下將Et_3N (280 μL，2.0 mmol)添加至化合物IntA-Q7-3 (100 mg，0.2 mmol)含在ACN (6 mL)及DMF (3 mL)中之溶液。經由鼓泡引入SO_2F_2氣體，且在室溫下攪拌該混合物3小時。用飽和$NaHCO_3$ (10 mL X 2)淬滅該混合物，且用EA (20 mL)稀釋。用鹽水(10 mL)萃取有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q7(75 mg，65%)。

EI-MS m/z：584 (M^+)。

【0486】

[實例32]化合物A-15-1之製法



化合物A-15-1a之製法

在室溫及N_2氛圍下將DCC (1.18 g，5.71 mmol)及DMAP (92 mg，0.76 mmol)添加至z-纈胺酸(1.01 g，3.81 mmol)及N-甲基苯胺(412 μL，3.81 mmol)含在DCM (15 mL)中之溶液，接著在室溫下攪拌3小時。藉由矽藻土過濾該混合物且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物A-15-1a(1.05 g，78%)。

EI-MS m/z：584 (M^+)。

【0487】

化合物A-15-1b之製法

在氮氣氛圍下將化合物A-15-1a (1.05 g，2.96 mmol)溶解於MeOH (15 mL)中，添加Pd/C (378 mg，0.18 mmol)。在H_2及室溫下攪拌2小時後，藉由矽藻土過濾該混合物且用MeOH(30 mL)洗。濃縮濾液以得到化合物A-15-1b(560 mg，86.0 %)。

【0488】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0489】

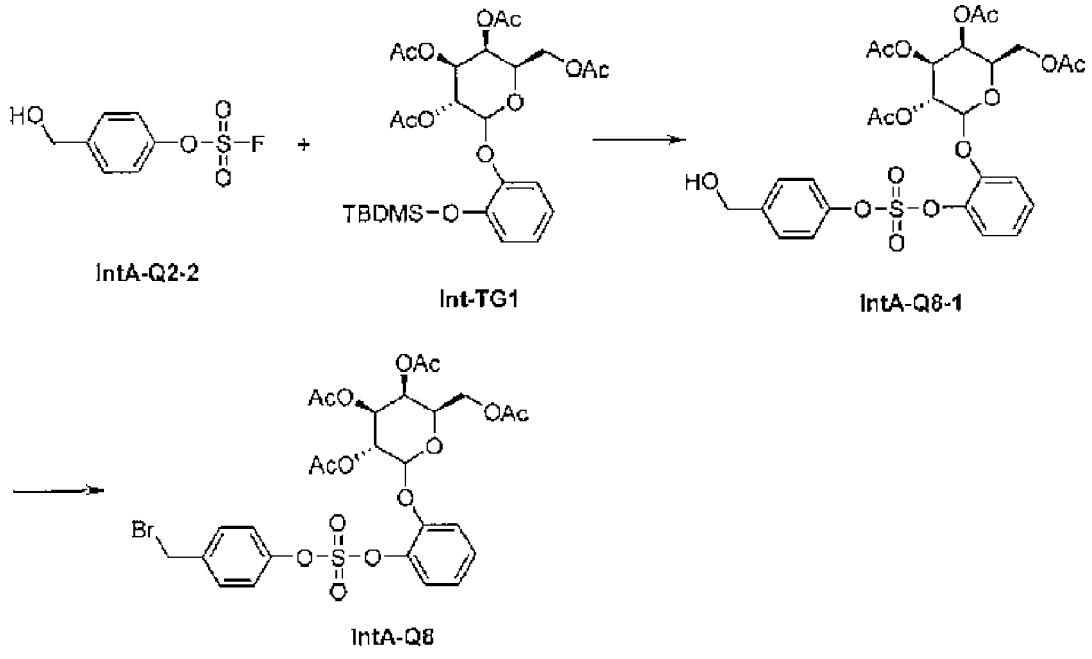
化合物A-15-1之製法

在N_2氛圍下將37%甲醛(223 μL，2.99 mmol)及AcOH (1.14 mL，19.8 mmol)添加至化合物A-15-1b (220 mg，0.99 mmol)含在DMF (8 mL)中之溶液。在室溫下攪拌5分鐘後，添加$NaCNBH_3$ (125 mg，1.98 mmol)。在室溫下攪拌該混合物2小時並用飽和$NaHCO_3$ (15 mL X 2)淬滅。將EA(20 mL X 2)及鹽水(20 mL)添加至該混合物。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾，在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物A-15-1(189 mg，81%)。

EI-MS m/z：235 (M^+)。

【0490】

[實例33]化合物IntA-Q8之製法



化合物IntA-Q8-1之製法

在N_2氛圍下將BEMP (13 μL，44 μmol)滴加至化合物Int-TG1 (實例2，120 mg，0.22 mmol)及IntA-Q2-2 (實例13，50 mg，0.24 mmol)含在

ACN (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時並添加EA (10 mL × 2)及檸檬酸(15 mL)。用鹽水(50 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q8-1(72 mg，54%)。

EI-MS m/z：649 (M^++Na)。

【0491】

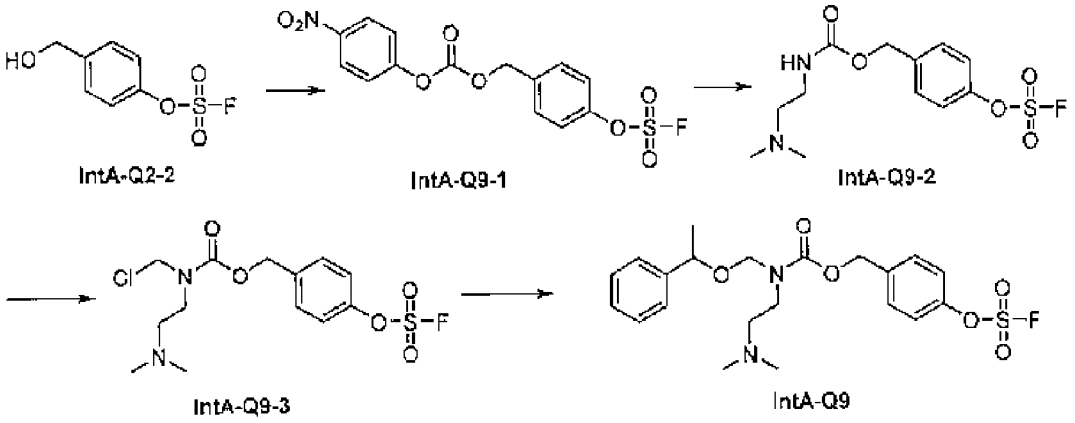
化合物IntA-Q8之製法

在N_2氛圍下將NBS (31 mg，0.18 mmol)及PPh_3 (45 mg，0.18 mmol)添加至化合物IntA-Q8-1 (72 mg，0.12 mmol)含在THF(4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物3小時且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q8(53 mg，67%)。

EI-MS m/z：713 (M^++Na)。

【0492】

[實例34]化合物IntA-Q9之製法



化合物IntA-Q9-1之製法

在室溫及N_2氛圍下將4-硝基苯基氯甲酸酯(664 mg，2.18 mmol)及DIPEA (0.51 mL，2.91 mmol)添加至化合物IntA-Q2-2 (實例13，300 mg，1.45 mmol)含在DMF (5 mL)中之溶液。在攪拌過夜後，添加EA (50

mL)及水(50 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q9-1 (461.3 mg，85%)。

【0493】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 5.33 (s, 2H)。

【0494】

化合物IntA-Q9-2之製法

在室溫及N_2氛圍下將4-N,N-二甲基乙二胺(0.14 mL，1.24 mmol)、HOBT (38 mg，0.25 mmol)及DIPEA (0.22 mL，1.24 mmol)添加至化合物IntA-Q9-1 (461.3 mg，1.24 mmol)含在DMF (10 mL)及吡啶(2 mL)中之溶液。在攪拌3小時後，添加EA (60 mL)及水(60 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥所得到的有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q9-2(337 mg，89%)。

【0495】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.30 (q, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H)。EI-MS m/z：321 (M^+)。

【0496】

化合物IntA-Q9-3之製法

在室溫及N_2氛圍下將多聚甲醛(13.1 mg，0.437 mmol)及TMS-Cl (0.06 mL，0.47 mmol)添加至化合物IntA-Q9-2 (100 mg，0.31 mmol)含在無水DCM (3 mL)中之溶液。在攪拌3小時後，進一步添加各具有10當量含量之多聚甲醛及TMS-Cl至其中，且在50℃下攪拌該混合物30分鐘。

【0497】 粗化合物IntA-Q9-3無需進一步純化即可直接用於下一步

驟中。

EI-MS m/z：365 (M^+)。

【0498】

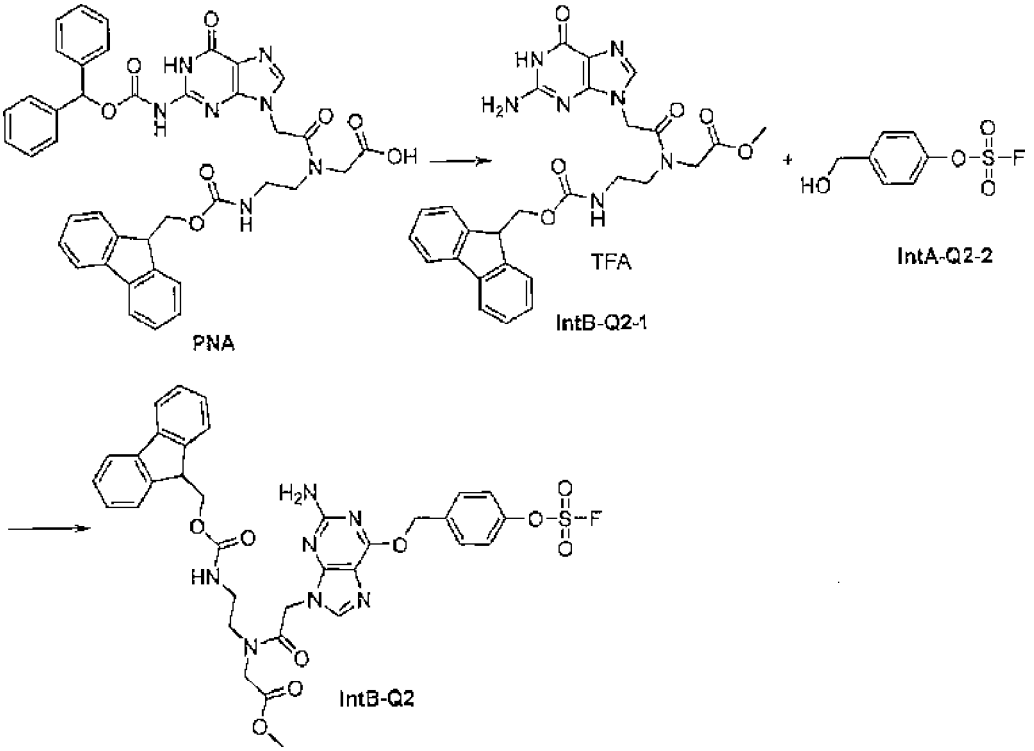
化合物IntA-Q9之製法

在室溫及N_2氛圍下將過量的苯基乙基醇及DIPEA添加至化合物IntA-Q9-3 (20 mg，0.054 mmol)含在無水DCM (1.5 mL)中之溶液。在攪拌2小時後，在減壓下濃縮該混合物。將殘餘物溶解於DMSO (4 mL)中且藉由製備型HPLC純化，此產生化合物IntA-Q9 (11.8 mg，48%)。

EI-MS m/z：455 (M^+)。

【0499】

[實例35]化合物IntB-Q2之製法



化合物IntB-Q2-1之製法

在N_2氛圍下將$SOCl_2$ (112 μL，1.54 mmol)滴加至PNA (380 mg，0.51 mmol)含在MeOH (4 mL)中之溶液。。在40℃下攪拌過夜後，進一

步添加$SOCl_2$ (112 μL，1.54 mmol)至其中，接著在40℃下攪拌3小時。在減壓下濃縮該混合物。將殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC純化，此產生化合物IntB-Q2-1 (233 mg，69%)。

EI-MS m/z：546 (M^+)。

【0500】

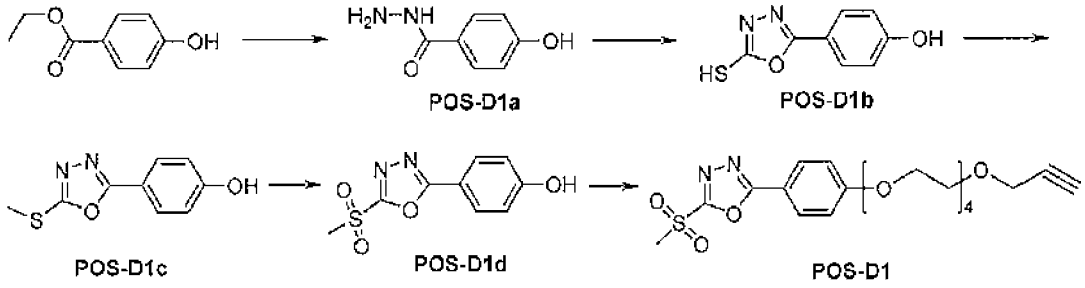
化合物IntB-Q2之製法

在N_2氛圍下將化合物IntA-Q2-2 (實例13，160 mg，0.78 mmol)及PPh_3 (148 mg，0.57 mmol)添加至化合物IntB-Q2-1 (233 mg，0.35 mmol)含在THF (2 mL)中之溶液。使該混合物冷卻至0℃。滴加DEAD並攪拌該混合物3小時且用EA (50 mL X 1)稀釋。用H_2O (50 mL X 2)及鹽水(30 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q2 (118 mg，38%)。

EI-MS m/z：734 (M^+)。

【0501】

[實例36]化合物POS-D1之製法



化合物POS-D1a之製法

在N_2氛圍下將$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (88 mL，1805.4 mmol)添加至4-羥基苯甲酸乙酯(20 g，120.35 mmol)含在EtOH (60 mL)中之溶液。在回流下攪拌該混合物過夜。在反應完成後，使該混合物冷卻至室溫，且在減壓下濃

縮，接著進行EtOH研磨，藉此得到化合物POS-D1a (17.539 g，96%)。

【0502】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H)。EI-MS m/z：431(M^+)。

【0503】

化合物POS-D1b之製法

在N_2氛圍下將CS_2 (45 mL，749.32 mmol)及KOH (6.5 g，115.28 mmol)添加至化合物POS-D1a (17.54 g，115.28 mmol)含在EtOH (200 mL)及DMF (100 mL)中之溶液。在85℃下攪拌18小時後，添加EA (500 mL)及H_2O (500 mL)並用1M HCl酸化。用H_2O (500 mL)及鹽水(500 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。使殘餘物進行醚/HX研磨以得到化合物POS-D1b (20.7 g，93%)。

【0504】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。EI-MS m/z：195 (M^+)。

【0505】

化合物POS-D1c之製法

在0℃將Et_3N (4.3 mL，30.9 mmol)及MeI (1.76 mL，28.33 mmol)滴加至化合物POS-D1b (5 g，25.75 mmol)在THF (100 mL)中之溶液中。在0℃攪拌10分鐘後，使該混合物升至室溫。且然後攪拌該混合物2小時且用EA (100 mL X 2)稀釋。用H_2O (100 mL)及鹽水(100 mL)洗有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮。殘餘物進行醚研磨，得到化合物POS-D1c (5.15 g，96%)。

【0506】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)。EI-MS m/z：209(M^+)。

【0507】

化合物POS-D1d之製法

在0℃及N_2氛圍下將70% m-CPBA (11.4 g，46.11 mmol)添加至化合物POS-D1c (3.2 g，15.37 mmol)在EtOH (150 mL)中之溶液中。在室溫攪拌5小時後，再添加70% m-CPBA (11.4 g，46.11 mmol)。然後，在室溫攪拌該混合物過夜並用H_2O (500 mL)、飽和$NaHCO_3$ (300 mL)淬滅，用EA (500 mL X 2)稀釋。用鹽水(300 mL)洗有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮。殘餘物進行HX/EA = 1 :1 (100 mL)研磨，得到化合物POS-D1d (3.2 mg，89%)。

【0508】^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.69 (4s, 3H)。EI-MS m/z：241 (M^+)。

【0509】

化合物POS-D1之製法

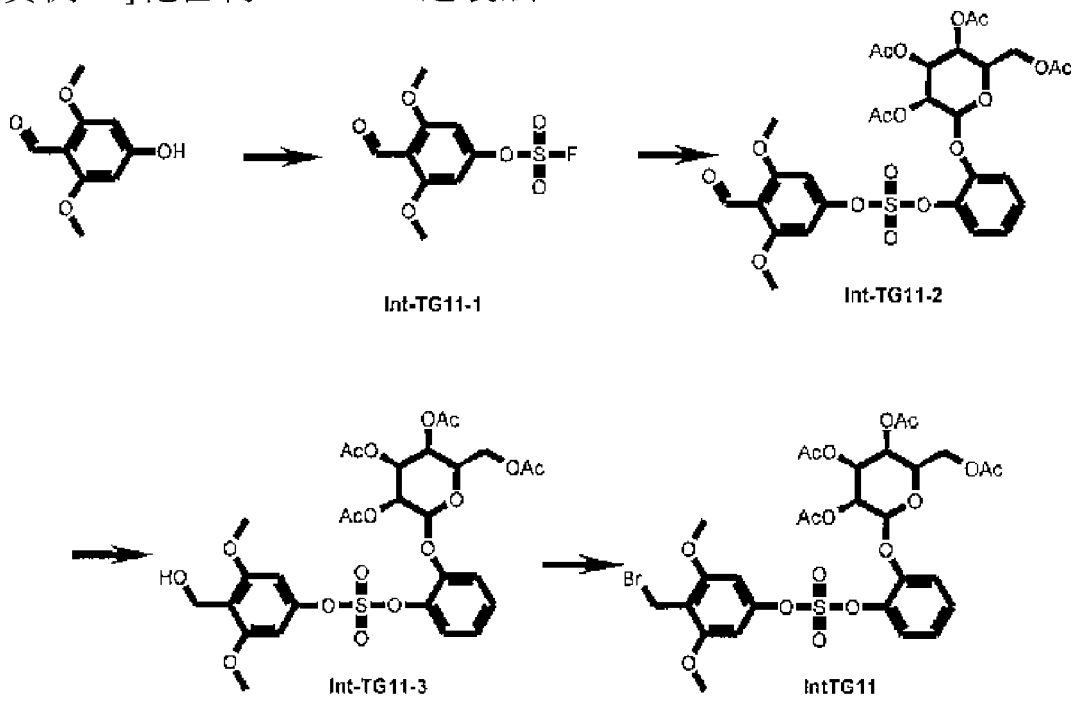
在0℃將NaH (2.6 g，0.065 mmol)滴加至四乙二醇(17.3 ml，0.10 mol)在THF (50 mL)中之溶液中。在0℃攪拌1小時後，添加炔丙基溴(5.95 g，0.05 mol)。在室溫攪拌該混合物過夜並用冰/水淬滅，用EA (100 mL X 2)稀釋。用H_2O (100 mL)及鹽水(100 mL)洗有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮。將660 mg (2.84 mmol)自殘餘物經醚研磨得到的化合物(即3,6,9,12-四氧雜十五-14-炔-1-醇(5.87 g, 51%, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 14H), 3.59-3.61 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H)))及化合物D-4-5 (310 mg，1.29 mmol)溶解於THF (8 mL)及DMF (0.8 mL)中，並添加PPh_3

(667 mg，2.58 mmol)。使該混合物冷卻至0℃。添加2.2M DEAD (1.17 mL，2.58 mmol)至其中，在0℃攪拌該混合物3小時。在反應完成後，添加EA (15 mL × 2)及蒸餾水(15 mL)，並萃取有機層且用鹽水(20 mL)洗。所得有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，得到化合物POS-D1 (205 mg，30%)。

EI-MS m/z：455 (M^+)。

【0510】

[實例37]化合物Int-TG11之製法



由實例6及實例33中所述之類似合成途徑合成Int-TG11-3。

【0511】

化合物Int-TG11-1之製法

產率99%

EI-MS m/z：265 (M+)。1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.91 (s, 6H)。

【0512】

化合物Int-TG11-2之製法

產率99%

EI-MS m/z：685 (M+)。1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.54-5.45 (m, 2H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

【0513】

化合物Int-TG11-3之製法

產率97%。EI-MS m/z：669 (M^+)。

【0514】 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.53-5.44 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 6H), 1.99 (s, 3H)

【0515】

化合物Int-TG11之製法

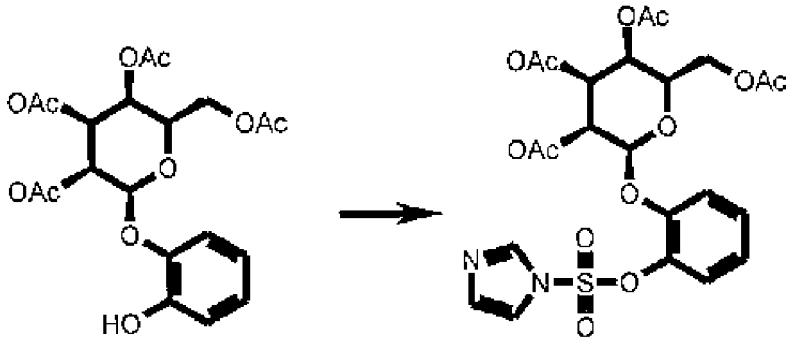
在室溫下將NBS (53 mg，0.299 mmol)及三苯基膦(78 mg，0.299 mmol)添加至化合物Int-TG11-3 (137 mg，0.199 mmol)含在無水THF (5 ml)中之溶液。在攪拌2小時後，在減壓下濃縮該混合物。藉由管柱層析純化殘餘物以產生化合物Int-TG11(129 mg，86%)。

【0516】 EI-MS m/z：750 (M^{+1})。1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.36 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

【0517】

[實例38]化合物Int-TG12之製法



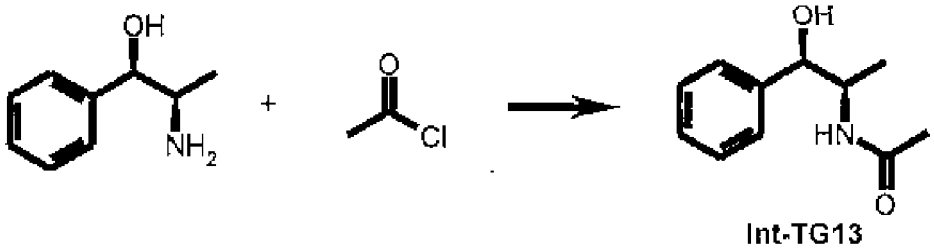
Int-TG1-3　　Int-TG12

將1,1'-磺醯基二咪唑(477 mg，2.4 mmol)及Cs_2CO_3 (196 mg，0.6 mmol)添加至化合物Int-TG1-3 (530 mg，1.2 mmol)含在無水THF (25 ml)中之溶液。在回流下18小時後，用2N HCl (100 mL)淬滅該混合物。用EtOAc (2 x 20 mL)萃取有機層，在無水$MgSO_4$上乾燥，過濾及濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以產生化合物Int-TG12(396 mg，58%)。

【0518】 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.51-5.45 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 3.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【0519】

[實例39]化合物Int-TG13之製法



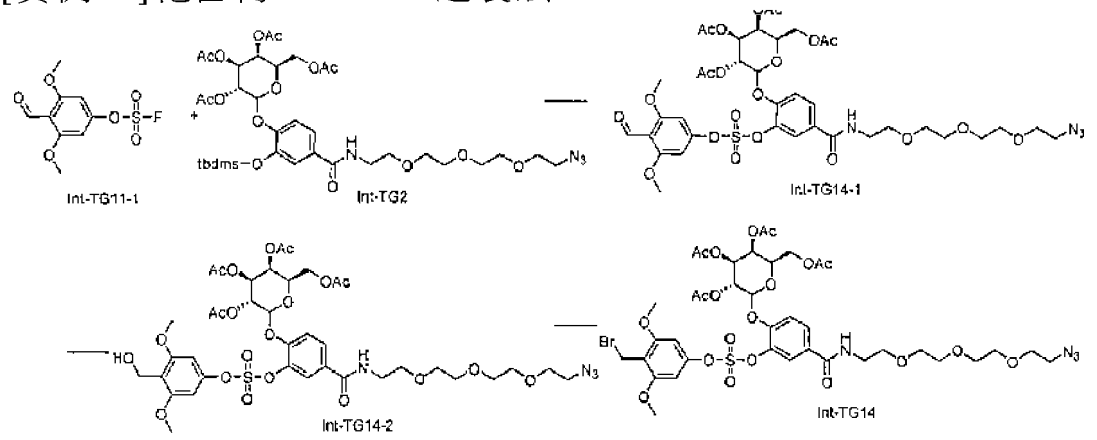
Int-TG13

在0℃及N_2氛圍下將TEA (0.92 mL，6.61 mmol)及乙醯氯(0.47 mL，6.61 mmol)添加至化合物(1R,2S)-(-)-降麻黃鹼(Norephedrine)(1 g，6.61 mmol)含在DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2小時後，用H_2O (7 mL)淬滅混合物。用DCM (2 x 8 mL)萃取有機層，在無水$MgSO_4$上乾燥，過濾及濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以產生化合物Int-TG13 (987 mg，78%)。

【0520】^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

【0521】

[實例40]化合物Int-TG14之製法



化合物Int-TG14係由實例6及實例37中所述之類似合成途徑合成。

【0522】

化合物Int-TG14-1之製法

產率99%；EI-MS m/z：929 (M^{+1})。

【0523】

化合物Int-TG14-2之製法

產率96%；EI-MS m/z：931 (M^{+1})。

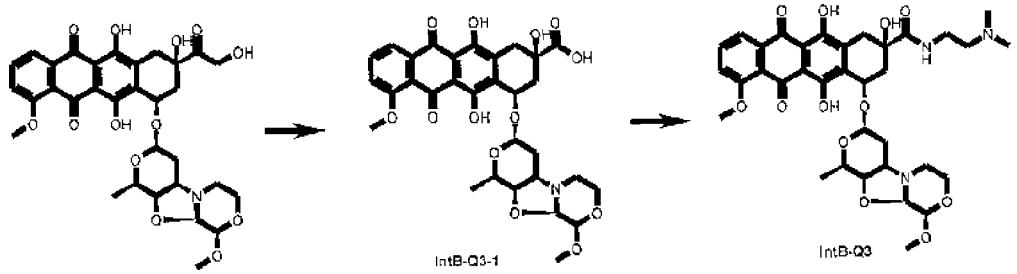
【0524】

化合物Int-TG14之製法

產率75%；EI-MS m/z：750 (M^{+1})。

【0525】

[實例41]化合物IntB-Q3之製法



化合物IntB-Q3-1之製法

在室溫下將$NaIO_4$ (18 mg，0.081 mmol)添加至PNU-1529682 (52 mg，0.081 mmol)含在MeOH (5 ml)/蒸餾水(3 mL)中之溶液。在攪拌2小時後，在減壓下濃縮該混合物，此產生粗化合物IntB-Q3-1(51 mg，99%)。EI-MS m/z：628 (M^{+1})。

【0526】

化合物IntB-Q3之製法

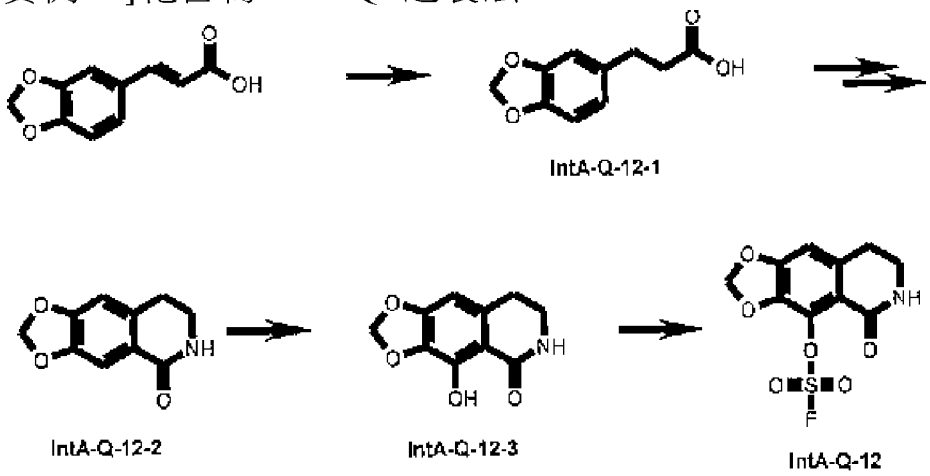
在室溫下將2-(二甲基胺基)乙基胺(6.1 μℓ，0.089 mmol)及TEA (34 μℓ，0.243 mmol)、TBTU (52 mg，0.162 mmol)添加至化合物IntB-Q3-1 (51 mg，0.081 mmol)含在無水DCM (5 mL)中之溶液。在攪拌1小時後，用DCM (2 x 8 mL)稀釋該混合物。用H_2O (8 mL)洗有機層，在無水

Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以產生化合物IntB-Q3(38 mg，67%)。

EI-MS m/z：698 (M^{+1})。

【0527】

[實例42]化合物IntB-Q4之製法



化合物IntA-Q-12-1之製法

在N_2氛圍下將10% Pd/C (500 mg)添加至(3,4-亞甲基二氧基)-肉桂酸(1.5g，7.8 mmol)含在MeOH (200 mL)、乙酸(10 mL)中之溶液。在室溫於H_2氛圍下攪拌該混合物22小時。然後藉由矽藻土過濾該混合物且用MeOH (200 mL)洗。濃縮濾液以得到呈灰白色結晶固體之化合物IntA-Q-12-1 (1.51 g，99%)。

【0528】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 - 6.64 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0529】

化合物IntA-Q-12-2之製法

在室溫及N_2氛圍下將二苯基磷醯疊氮(832 μL，3.86 mmol)滴加至化合物IntA-Q-12-2 (750 mg，3.86 mmol)及TEA (540 μL，3.86 mmol)含

在無水甲苯(15 mL)中之溶液。歷時90 min使該混合物升至90℃。在反應完成後，在減壓下移除大部分溶劑。在N_2氛圍下使殘餘物冷卻至0℃。將$BF_3 \cdot OEt_2$ (2.4 mL，5.79 mmol)滴加至經攪拌之混合物，且然後在室溫下攪拌1小時。用EA (50 mL)稀釋該混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)洗。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q-12-2 (650 mg，88%)。

【0530】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.90(t, J = 6.8 Hz, 2H)。EI-MS m/z：192 (M^{+1})。

【0531】

化合物IntA-Q-12-3之製法

在-78℃及N_2氛圍下將n-BuLi (2.5 M，溶於己烷中，1 mL)滴加至化合物IntA-Q-12-2 (200 mg，1.04 mmol)含在THF (10 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌該淡紫色溶液30分鐘並添加$B(OMe)_3$ (200 μL，1.77 mmol)。使反應升至0℃，然後添加AcOH (154 μL)，接著慢慢地添加35% H_2O_2 (230 μL)。在室溫下攪拌5小時後，用EA (50 mL)稀釋。用飽和NaCl水溶液(100 mL)洗有機層，在$MgSO_4$上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q-12-3(60 mg，27%)。

【0532】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.89 (brs, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。EI-MS m/z：208 (M^{+1})。

【0533】

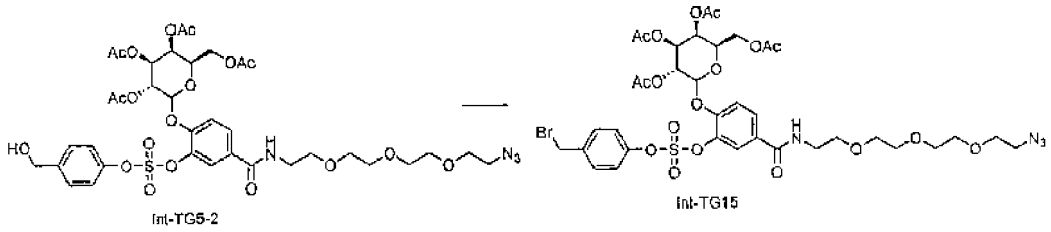
化合物IntA-Q-12-4之製法

在室溫下將1 M-tBuOK (1 M，溶於THF中，220 μL，0.220 mmol)添加至化合物IntA-Q-12-3 (38 mg，0.184 mmol)含在THF (3 mL)中之溶液。在室溫於SO_2F_2下攪拌該混合物1小時，用10% HCl水溶液淬滅直到pH 7，且用EA (50 mL)稀釋。用飽和NaCl水溶液(100 mL)洗有機層，在Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q-12-4(17 mg，32%)。

【0534】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.77 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。EI-MS m/z：290 (M^{+1})

【0535】

[實例43]化合物Int-TG15之製法

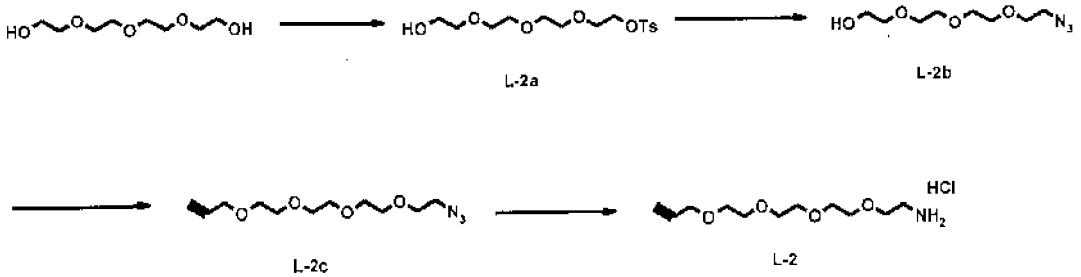


化合物Int-TG15係由實例6及實例37中所述之類似合成途徑合成。

【0536】 產率75%；EI-MS m/z：934 (M^{+1})。

【0537】

[實例44]化合物L-2之製法



化合物L-2係由Journal of Polymer Science，Part A:Polymer Chemistry，2012，50(19)，3986-3995中所述之類似合成途徑合成，該

案以引用的方式併入本文中。

【0538】

化合物L-2a之製法

產率30%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74-3.58 (m, 14H), 2.45 (s, 3H)。

【0539】

化合物L-2b之製法

產率68%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74-3.61 (m, 14H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0540】

化合物L-2c之製法

產率63%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.72-3.67 (m, 14H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。

【0541】

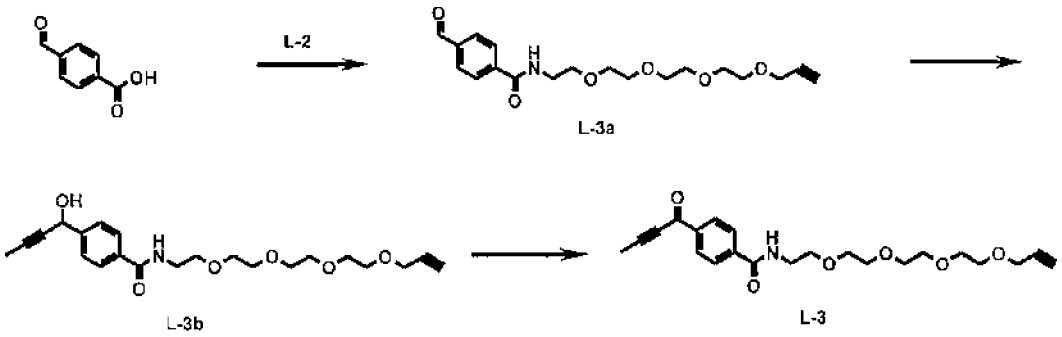
化合物L-2之製法

產率76%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.71-3.61 (m, 12H), 3.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。

【0542】

[實例45]化合物L-3之製法



化合物L-3係由Journal of Organic Chemistry，2002，67，5032-5035中所述之類似合成途徑合成，該案以引用的方式併入本文中。

【0543】

化合物L-3a之製法

產率92%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08 (s, 1H), 7.97(q, J = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 4H), 7.16 (brs, 1H), 4.14(d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 16H), 2.41 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。EI-MS m/z：384 (M^{+1})

【0544】

化合物L-3b之製法

產率69%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60(d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.14(d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.70-3.63 (m, 16H), 2.42 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H)。EI-MS m/z：404 (M^{+1})

【0545】

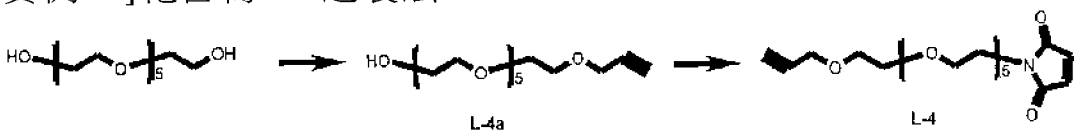
化合物L-3之製法

產率81%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.92(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (brs, 1H), 4.16(s, 2H), 3.70-3.49 (m, 16H), 2.42 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H)。EI-MS m/z：402 (M^{+1})

【0546】

[實例46]化合物L-4之製法



化合物L-4係由Journal of Medicinal Chemistry，52(19)，5816-5825；2009中所述之類似合成途徑合成，該案以引用的方式併入本文中。

【0547】

化合物L-4a之製法

產率55%

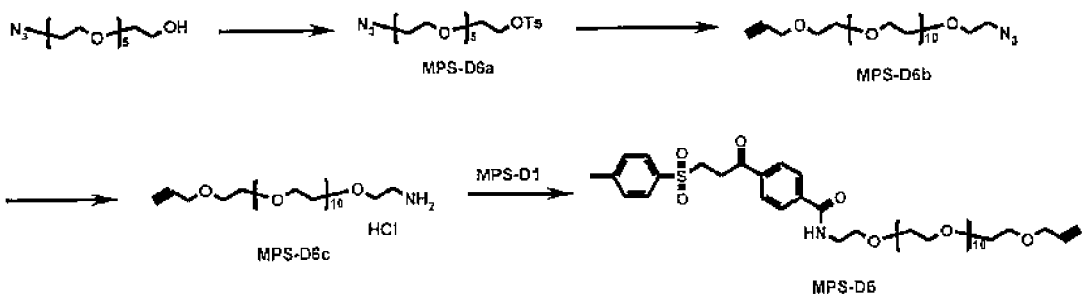
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 24H), 2.79 (brs, 1H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。

【0548】

化合物L-4之製法

EI-MS m/z：400 (M^{+1})

[實例47]化合物MPS-D6之製法



化合物L-5係由實例44及實例45中所述之類似合成途徑合成。

【0549】

MPS-D6a之製法(產率91%)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70-3.61 (m, 20H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。EI-MS m/z：462 (M^{+1})

化合物MPS-D6b之製法

產率93%；EI-MS m/z：610 (M^{+1})

化合物MPS-D6c之製法

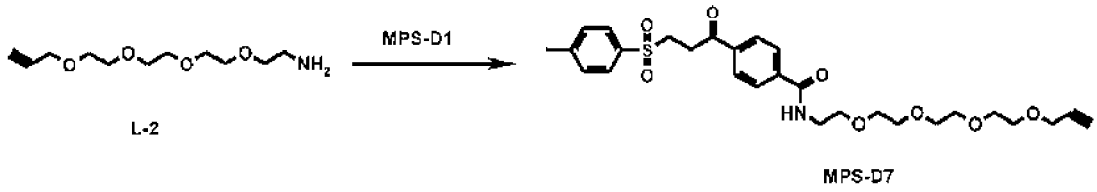
產率54%。EI-MS m/z：584 (M^{+1})

化合物MPS-D6之製法

產率72%；EI-MS m/z：899 (M^{+1})

【0550】

[實例48]化合物MPS-D7之製法



化合物MPS-D7係由實例28中所述之類似合成途徑合成。

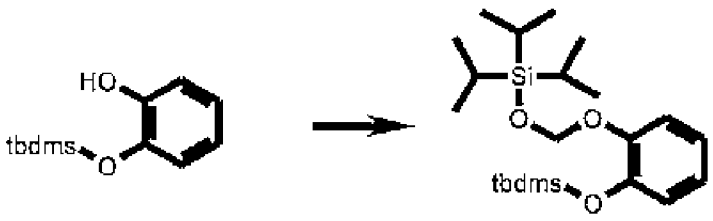
【0551】

產率80%；EI-MS m/z：546 (M^{+1})

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-7.94(m, 4H), 7.83(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.38(d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 3.69-3.65 (m, 14H), 3.58-3.48(m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.46(s, 3H)。

【0552】

[實例49]化合物Int-TG16之製法



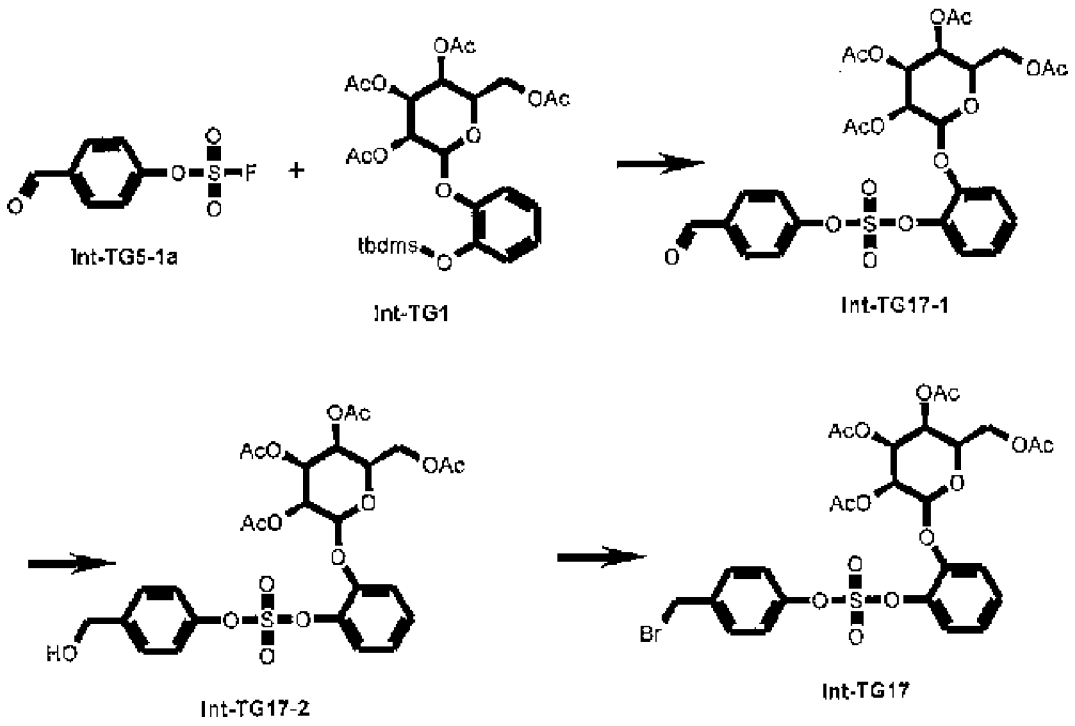
Int-TG6-1　　Int-TG16

在N_2氛圍下將DIPEA (291 μL，1.67 mmol)添加至化合物Int-TG6-1 (300 mg，1.34 mmol)及TOM-Cl (310 μL，1.34 mmol)含在DCM (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2小時後，進一步添加TOM-Cl (310 μL，1.34 mmol)及DIPEA (466 μL，2.67 mmol)至其中。在室溫下攪拌該混合物過夜。在反應完成後，藉由製備型HPLC純化該混合物以得到化合物Int-TG16(165 mg，30%)。

【0553】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.20 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 1.21-1.08 (m, 21H), 1.03(s, 9H), 0.19(s, 6H)。

【0554】

[實例50]化合物Int-TG17之製法



化合物Int-TG17係由實例37中所述之類似合成途徑合成。

【0555】

化合物Int-TG17-1之製法

產率84%；EI-MS m/z：888 (M^{+1})。

【0556】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01(s, 3H)。

【0557】

化合物Int-TG17-2之製法

產率33% EI-MS m/z：649 (M^{+1} Na)。

【0558】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.51-5.44 (m, 2H),

5.08-5.02 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

【0559】

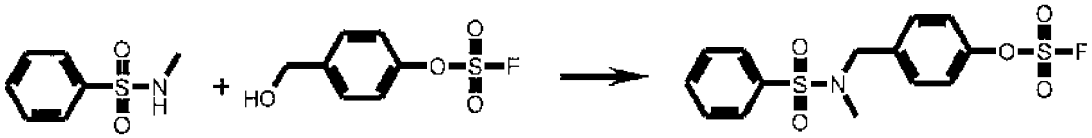
化合物Int-TG17之製法

產率71% EI-MS m/z：713 (M^+ Na)。

【0560】 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

【0561】

[實例51]化合物IntA-Q10之製法



IntA-Q2-2　　IntA-Q10

在N_2氛圍下將化合物IntA-Q2-2 (100 mg，0.48 mmol)及PPh3 (382 mg，1.45 mmol)添加至N-甲基苯磺醯胺(208 mg，1.21 mmol)含在THF (5 mL)中之溶液。然後滴加DEAD (221 μL，1.21 mmol)且在室溫下攪拌該混合物過夜並用EA (50 mL)稀釋。用H_2O (40 mL)及鹽水(40 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntA-Q10(143 mg，82%)。

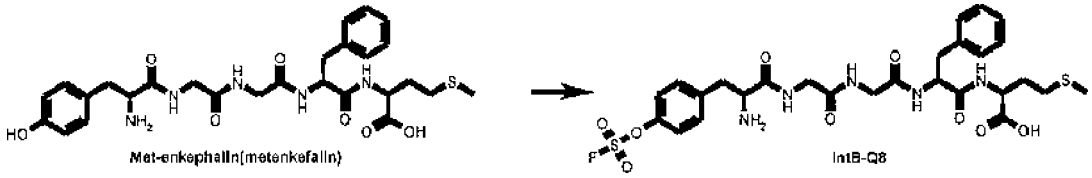
【0562】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d,

J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)。

EI-MS m/z：360 (M^{+1})。

【0563】

[實例52]化合物IntB-Q8之製法

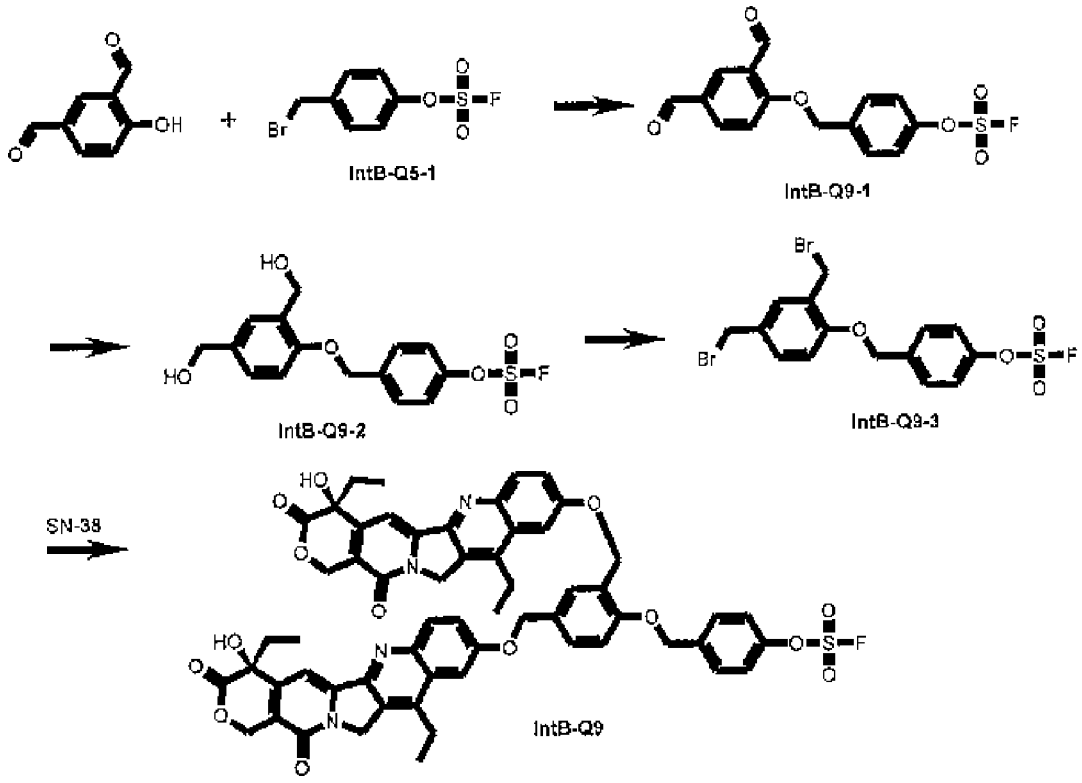


化合物IntB-Q8係由實例12中所述之類似合成途徑合成。

【0564】 產率16%；EI-MS m/z：656 (M^{+1})。

【0565】

[實例53]化合物IntB-Q9之製法



化合物IntB-Q9係由實例37及實例2中所述之類似合成途徑合成。

【0566】

化合物IntB-Q9-1之製法

產率77%

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H)。

【0567】

化合物IntB-Q9-2之製法

產率94%；EI-MS m/z：365 (M^++Na)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67-7.61 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 2H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0568】

化合物IntB-Q9-3之製法

產率82%

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)。

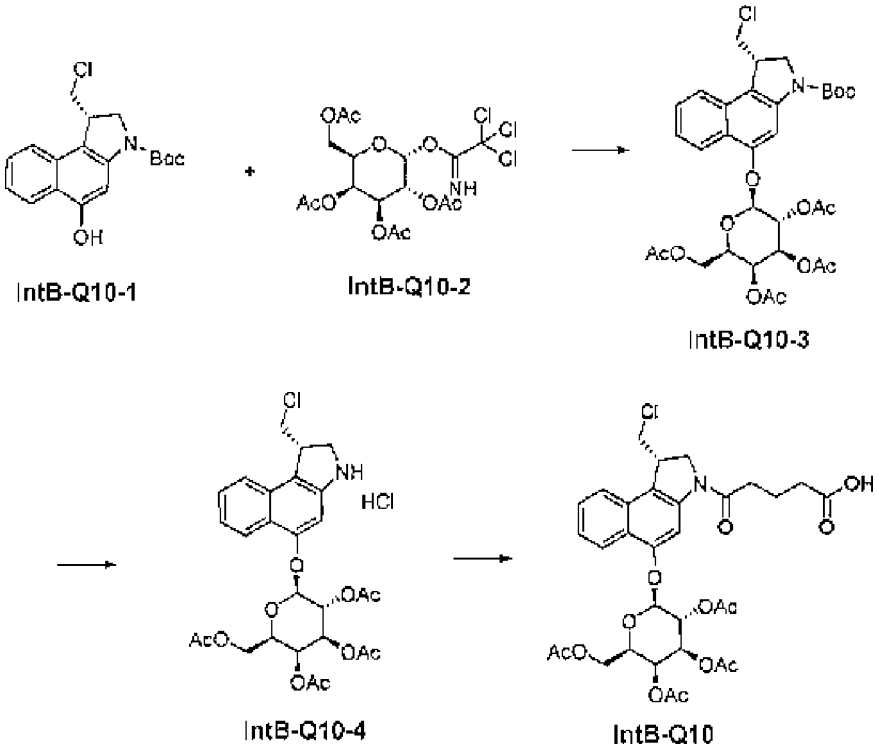
【0569】

化合物IntB-Q9之製法

EI-MS m/z：1092 (M^{+1})。

【0570】

[實例54]化合物IntB-Q10之製法



化合物IntB-Q10-1之製法

化合物IntB-Q10-1係由文獻中所述之類似合成途徑合成 [參見Mol.Pharmaceutics 2015，12，1813-1835]

化合物IntB-Q10-2之製法

化合物IntB-Q10-2係由文獻中所述之類似合成途徑合成 [參見Angew.Chem.Int. Ed.2010，49，7336-7339及WO2015110935A1]

化合物IntB-Q10-3之製法

在0℃及N_2氛圍下將分子篩及$BF_3 \cdot OEt_2$ (14.8 μL，0.12 mmol)添加至化合物IntB-Q10-1 (80 mg，0.239 mmol)及化合物IntB-Q10-2 (118 mg，0.239 mmol)含在DCM(10 mL)中之溶液。在攪拌2小時後，藉由矽藻土過濾該混合物並用DCM(50 mL)洗且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到呈白色泡沫之化合物IntB-Q10-3(105 mg，66%)。

【0571】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H),

5.70 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。EI-MS m/z：564.4 (M^{+1})。

【0572】

化合物IntB-Q10-4之製法

將化合物IntB-Q10-3 (100 mg，0.15 mmol)溶解於DCM (2 mL)中且然後在0℃及N_2氛圍下添加含在1,4-二噁烷(1 mL)中之4N HCl。在攪拌4小時後，在減壓下濃縮反應。

【0573】 在室溫及N_2下攪拌反應混合物4小時。化合物IntB-Q10-3無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(90 mg，99%)。

EI-MS m/z：564.2 (M^{+1})。

【0574】

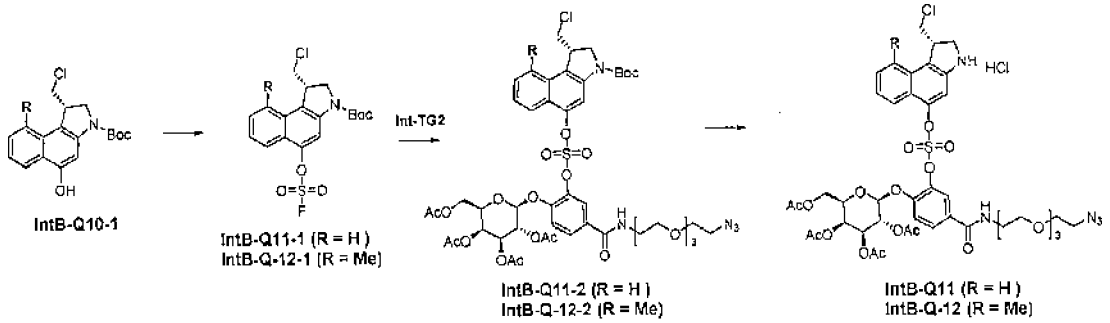
化合物IntB-Q10之製法

在室溫及N_2氛圍下將戊二酸酐(18.8 μL，0.164 mmol)、Et_3N(52 μL，0.373 mmol)及4-DMAP (2 mg，0.015 mmol)添加至化合物IntB-Q10-3 (90 mg，0.149 mmol)含在THF (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2小時且藉由製備型HPLC純化，此得到呈白色固體之化合物IntB-Q10(30 mg，30%)。

EI-MS m/z：678.3 (M^{+1})。

【0575】

[實例55]化合物IntB-Q11及IntB-Q12之製法



化合物IntB-Q11-2及IntB-Q12-2係由實例6及實例6中所述之類似合成途徑合成。

【0576】

化合物IntB-Q11-1之製法

產率98%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (brs, 1H) 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.2, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (brs, 1H), 4.18 (t, J = 8.8, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H)。EI-MS m/z：438.2 (M^{+1}+Na)。

【0577】

化合物IntB-Q11-2之製法

產率79%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (brs, 1H) 7.77 (m, 3H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.30 (brs, 1H), 4.25 – 4.02 (m, 5H), 3.93 (m, 1H), 3.60 (m, 15H), 3.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.56 (s, 9H)。EI-MS m/z：1080.6 (M^{+1})。

【0578】

化合物IntB-Q11之製法

在0℃及N_2氛圍下將化合物IntB-11-2 (50 mg，0.046 mmol)溶解於含在1,4-二噁烷(1 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌4小時後，用DCM (5 mL)稀釋該混合物然後濃縮。化合物IntB-Q11無需進一步純化即可直接用於下一步驟中47 mg，99%)。

EI-MS m/z：980.5 (M^{+1})。

【0579】

化合物IntB-Q12-1之製法

產率46%；EI-MS m/z：452.2 (M^{+1}+Na)。

【0580】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.4 (brs, 1H) 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62 (d, J = 10.4, 1H), 3.30 (t, J = 11.2, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.61 (s, 9H)。

【0581】

化合物IntB-Q12-2之製法

產率71%；EI-MS m/z：1094.4 (M^{+1})。

【0582】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (brs, 1H) 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 – 4.01 (m, 5H), 3.61 (m, 14H), 3.32 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)。

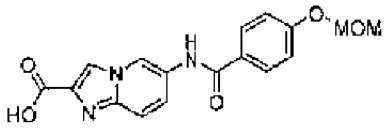
【0583】

化合物IntB-Q12之製法

產率99%；EI-MS m/z：994.5 (M^{+1})。

【0584】

[實例55a]化合物IntB-Q13之製法

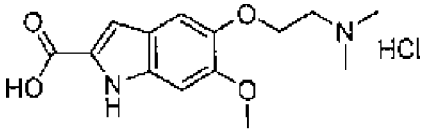


IntB-Q13

化合物IntB-Q13係由Mol.Pharmaceutics 2015，12，1813-1835中所述之類似合成途徑合成，該案以引用的方式併入本文中。

【0585】

[實例56]化合物IntB-Q14之製法

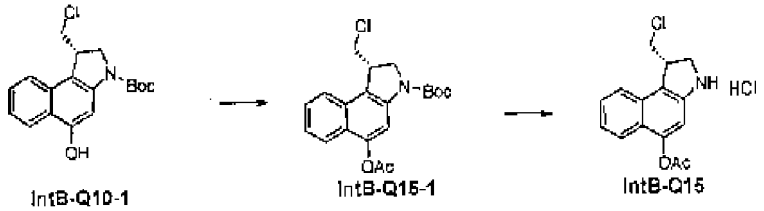


IntB-Q14

化合物IntB-Q14係由文獻WO 2015038426A1中所述之類似合成途徑合成，該案以引用的方式併入本文中。

【0586】

[實例56]化合物IntB-Q15之製法



IntB-Q10-1　IntB-Q15-1　IntB-Q15

化合物IntB-Q15-1之製法

在0℃及N_2氛圍下將乙醯氯(26.8 μL，0.032 mmol)及吡啶(30 μL，0.032 mmol)添加至化合物IntB-Q10-1 (55 mg，0.016 mmol)含在DCM (2

mL)中之溶液。在攪拌30分鐘後，使反應升至室溫並再攪拌1小時。用EA (20 mL)稀釋該混合物且用H_2O (10 mL)洗。得到呈淺黃色泡沫之化合物IntB-Q15-1 (50 mg，80%)。

【0587】 EI-MS m/z：398.2(M^{+1}+Na)。

【0588】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (brs, 1H) 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (m ,1H), 7.38 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.27, (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0589】

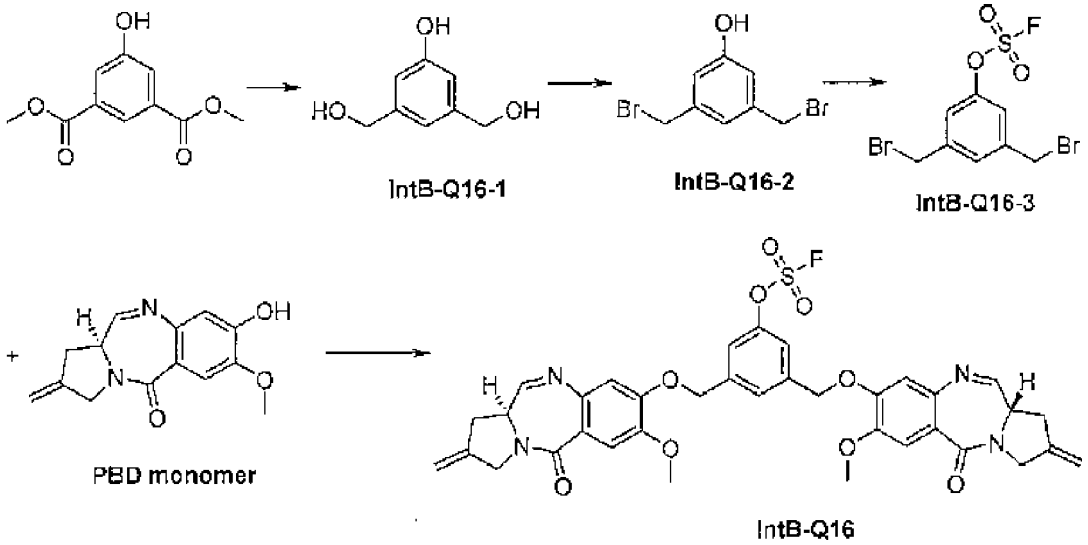
化合物IntB-Q15之製法

化合物IntB-Q15係由實例55中所述之類似合成途徑合成。

【0590】 產率99%；EI-MS m/z：276.2 (M^{+1})。

【0591】

[實例57]化合物IntB-Q16之製法



化合物IntB-Q16-1之製法

在0℃及氮氣氛圍下將LAH (3.6 g，95.15 mmol)添加至5-羥基間苯

二甲酸二甲酯(5.0 g，23.79 mmol)含在THF (300 mL)中之溶液。在室溫下攪拌17小時後，添加15% NaOH水溶液(10 mL)及蒸餾水(30 mL)。在用EA (500 mL)萃取該混合物後，用鹽水(100 mL)洗有機層，在Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q16-1(3.02 g，82%)。

【0592】 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 4H)。

【0593】

化合物IntB-Q16-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將含在AcOH (2.6 mL，14.29 mmol)中之33% HBr添加至化合物IntB-Q16-1 (881.1 mg，5.72 mmol)含在AcOH (15 mL)中之溶液。在使該混合物升至65℃並攪拌8小時後，且在室溫下再攪拌2天。添加DCM (50 mL)及水(30 mL)。用$NaHCO_3$水溶液洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q16-2 (1.1 g，71%)。

【0594】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.41 (s, 4H)。

【0595】

化合物IntB-Q16-3之製法

在室溫及N_2氛圍下將TEA (0.45 mL，3.21 mmol)添加至化合物IntB-Q16-2 (1.0 g，3.57 mmol)含在DCM (35 mL)中之溶液。攪拌該混合物1小時並添加DCM (50 mL)及水(30 mL)。用$NaHCO_3$水溶液洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物

以得到化合物IntB-Q16-3(941.7 mg，73%)。

【0596】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 4.46 (s, 4H)。

【0597】

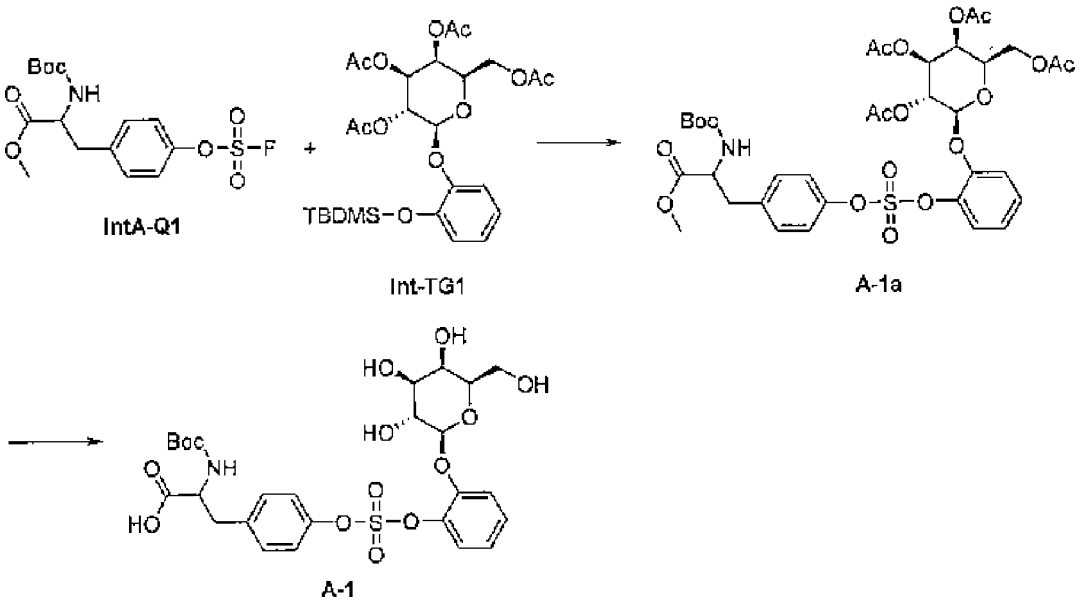
化合物IntB-Q16之製法

在室溫及N_2氛圍下將K_2CO_3 (183.2 mg，1.32 mmol)添加至化合物IntB-Q16-3 (200 mg，0.55 mmol)及依EP 20071813614 A1中所述之類似方法製得的PBD單體(342.3 mg，1.32 mmol)含在DMF(5 mL)中之溶液，在室溫下攪拌該混合物2小時並添加EA (20 mL)及水(5 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物IntB-Q8 (254 mg，64%)。

【0598】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.42 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.27-5.17 (m, 8H), 4.29 (s, 4), 3.97 (s, 6H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16 Hz, 2H)。EI-MS m/z：717 (M^{+1})。

【0599】

[實例58]化合物A-1之製法



化合物A-1a之製法

將DBU (4 μL，0.027 mmol)添加至化合物IntA-Q1 (46 mg，0.135 mmol)及化合物Int-TG1 (75 mg，0.135 mmol)含在乙腈(3 mL)中之溶液。在室溫及N_2下攪拌該混合物12小時。用EA (30 mL X 2)萃取該混合物。用水(30 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物A-1a(105 mg，98%)。

【0600】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 2.4Hz, 8.0Hz, 1H), 5.46 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。EI-MS m/z：798 (M^{+1})。

【0601】

化合物A-1之製法

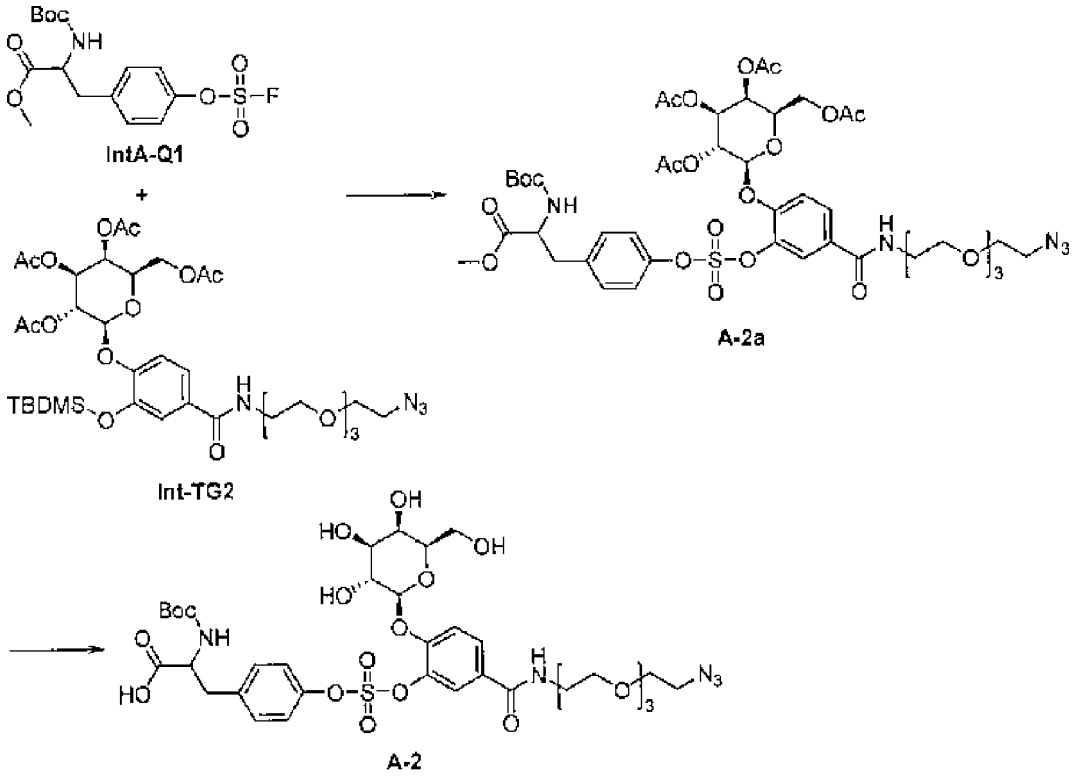
在0℃下將已溶於(1 mL)中之$LiOH·H_2O$ (33 mg，0.79 mmol)滴加至化合物A-1a (100 mg，0.13 mmol)含在THF(4 mL)及甲醇(1 mL)中之溶

液。在0℃下攪拌2小時後，用1N鹽酸水溶液(3 mL)淬滅反應。藉由HPLC純化該混合物以得到化合物A-1 (65 mg，85%)。

EI-MS m/z：616 (M^{+1})。

【0602】

[實例59]化合物A-2之製法



化合物A-2a係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

【0603】 產率95%；EI-MS m/z：1043 (M^{+1})。

【0604】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 7.0 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 8.0, 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 13H), 3.34 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

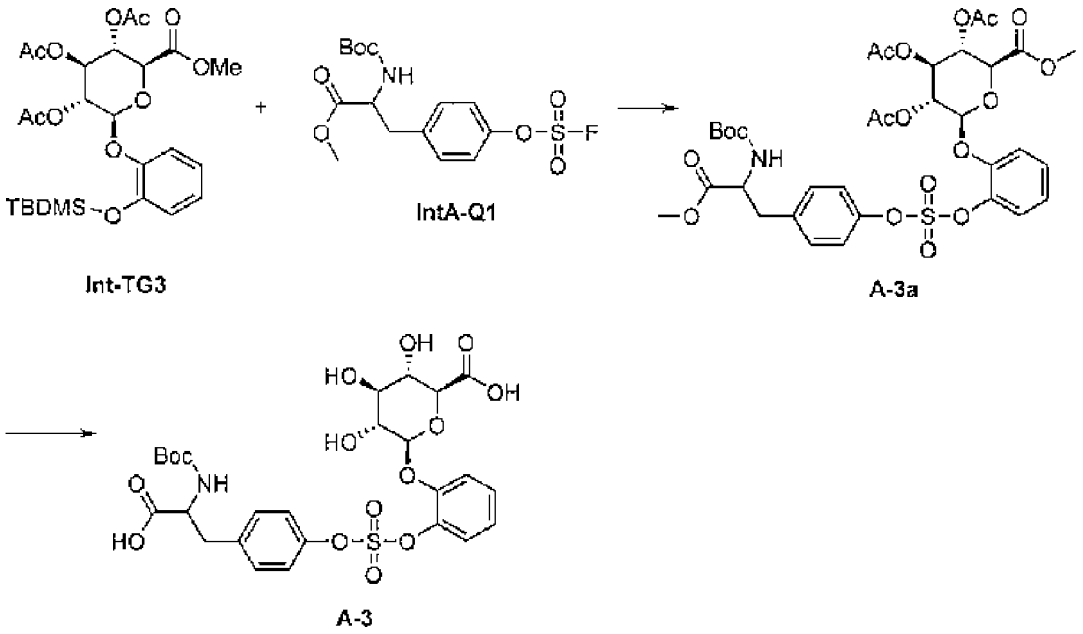
【0605】

化合物A-2之製法

產率53%；EI-MS m/z：860 (M^{+1})。

【0606】

[實例60]化合物A-3之製法



化合物A-3係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

【0607】

化合物A-3a之製法

EI-MS m/z：806 (M^{+1}+Na)。

【0608】

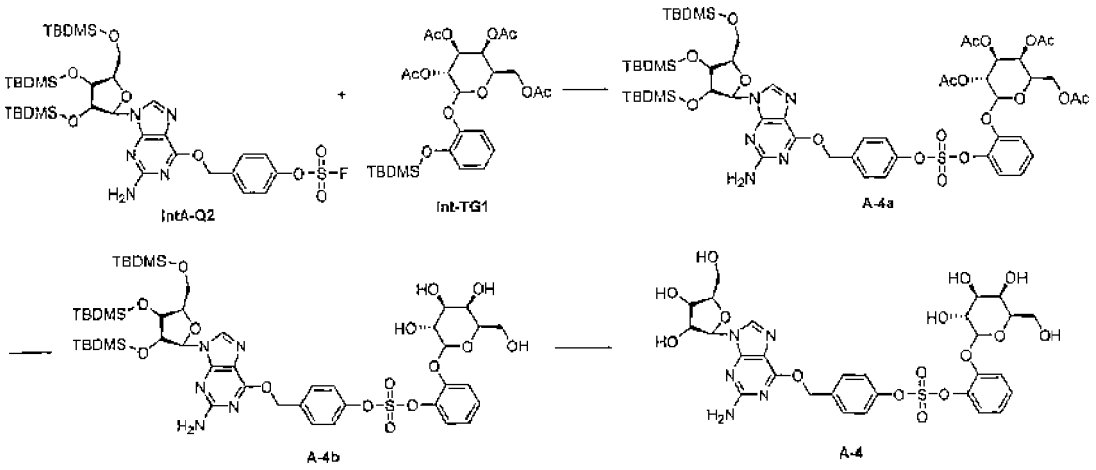
化合物A-3之製法

產率33%；EI-MS m/z：652 (M^{+1}+Na)。

【0609】 ^{1}H NMR (400Hz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 7H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.13 (d, J = 7..2 Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.03 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.27 dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0610】

[實例61]化合物A-4之製法



化合物A-4a之製法

化合物A-4a係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：1235 (M^{+1})。

【0611】

化合物A-4b之製法

在0℃下將K_2CO_3 (14 mg，0.10 mmol)添加至化合物A-4a (41 mg，0.03 mmol)含在MeOH (2.66 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌該混合物2小時。進一步添加K_2CO_3 (9 mg，0.07 mmol)至其中，並在0℃下攪拌該混合物且用EA(20 mL X 2)稀釋。用H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生化合物A-4a (35 mg)，其進一步純化即使用。

EI-MS m/z：1067 (M^{+1})。

【0612】

化合物A-4之製法

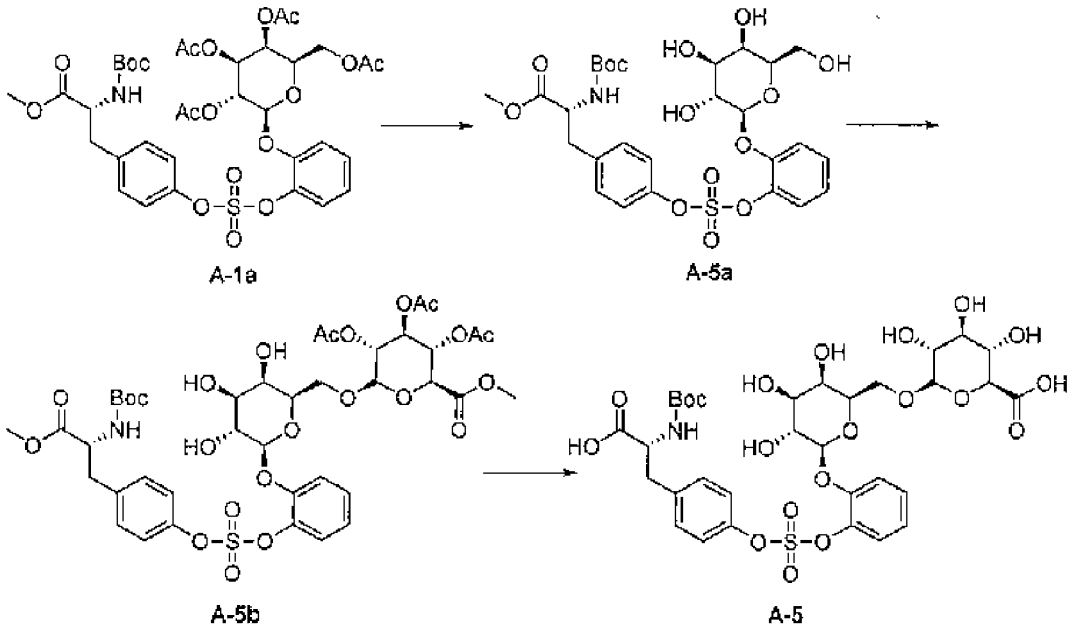
在0℃及N_2氛圍下將AcOH (3 μL，0.05 mmol)及TBAF (48 μL，

0.05 mmol)添加至化合物A-4b (17 mg，0.02 mmol)含在THF (640 μL)中之溶液。在攪拌1.5小時後，再添加TBAF (48 μL，0.05 mmol)且在0℃下攪拌2小時。藉由製備型HPLC純化該混合物，此產生化合物A-4 (3 mg，22%)。

EI-MS m/z：724 (M^{+1})。

【0613】

[實例62]化合物A-5之製法



化合物A-5a之製法

化合物A-5a係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

【0614】 產率88%；EI-MS m/z：630 (M^{+1})。

【0615】

化合物A-5b之製法

在0℃下將AgOTf (204 mg，0.79 mmol)及三甲基吡啶(106 mg，0.87 mmol)添加至化合物A-5a (100 mg，0.16 mmol)及乙醯溴-α-D-葡糖醛酸甲酯(64 mg，0.16 mmol，CAS # 21085-72-3)含在Et_2O (10 mL)中

之溶液。在室溫下攪拌該混合物6小時且用EA (50 mL)稀釋。用2N HCl水溶液(10 mL)洗該混合物，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。殘餘物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-5b (14 mg，9%)。

EI-MS m/z：946 (M^{+1})。

【0616】

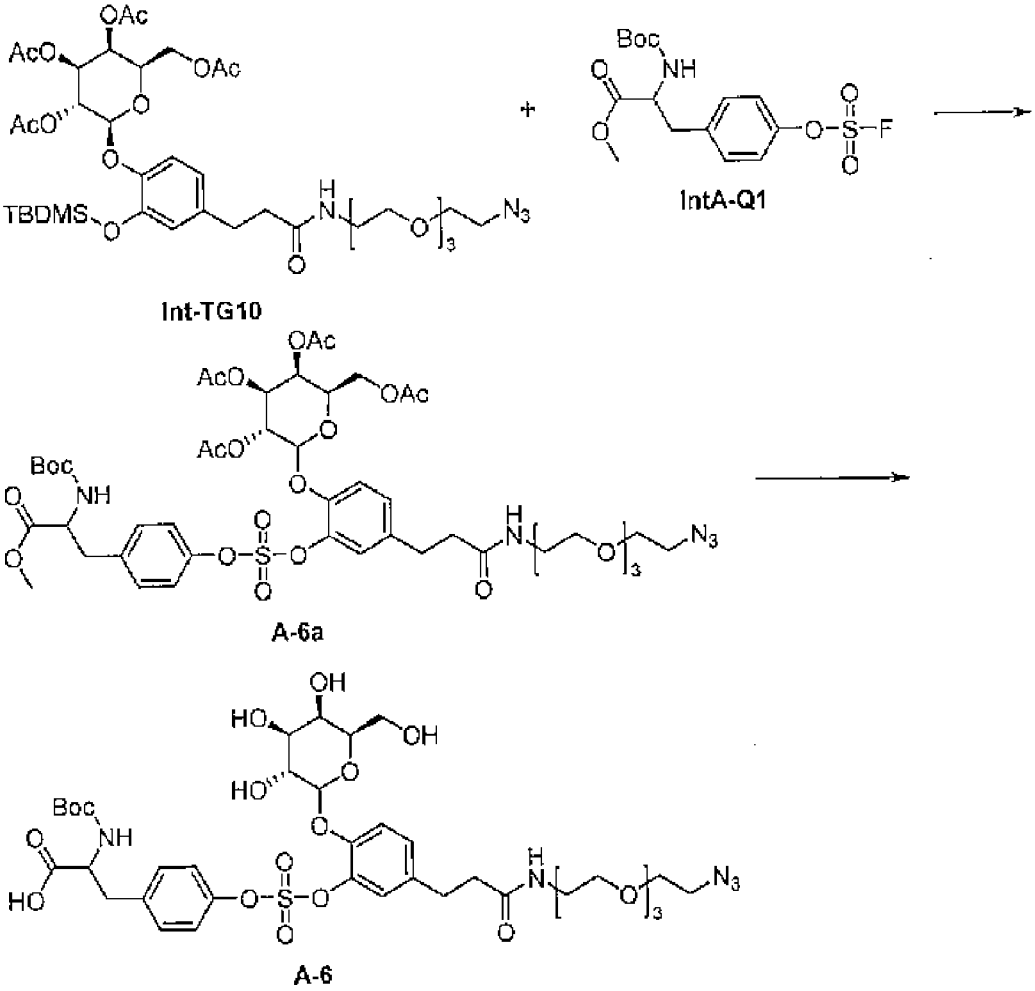
化合物A-5之製法

化合物A-5係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：792 (M^{+1})。

【0617】

[實例63]化合物A-6之製法



化合物A-6係由實例60中所述之類似合成途徑合成。

【0618】

化合物A-6a之製法

產率53%

EI-MS m/z：1071 (M^{+1})。

【0619】

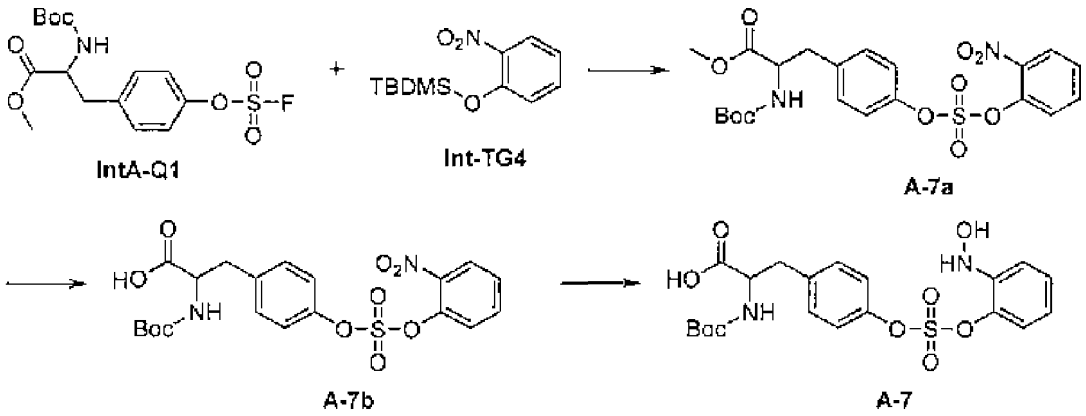
化合物A-6之製法

產率16%

EI-MS m/z：888 (M^{+1})。

【0620】

[實例64]化合物A-7之製法



化合物A-7a之製法

在室溫及N_2氛圍下將BEMP (31 μL，0.11 mmol)添加至化合物Int-TG4 (73.9 mg，0.29 mmol)及化合物IntA-Q1 (100 mg，0.27 mmol)含在無水乙腈(2 mL)中之溶液。在100℃及微波條件下攪拌該混合物5小時。該混合物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-7a (61.2 mg，46%)。

EI-MS m/z：519 (M^{+1}+Na)。

【0621】

化合物A-7b之製法

化合物A-7b係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

【0622】 產率64%；EI-MS m/z：505 (M^{+1}+Na)。

【0623】

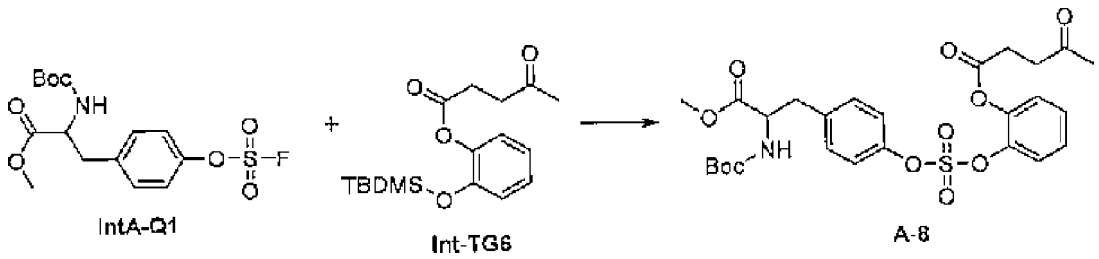
化合物A-7之製法

在室溫及N_2氛圍下將Zn粉(6.4 mg，0.10 mmol)及甲酸銨(8.22 mg，0.13 mmol)滴加至化合物A-7b (39 mg，0.08 mmol)含在甲醇(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物2小時並藉由矽藻土過濾且用MeOH洗然後濃縮。殘餘物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-7。

【0624】 EI-MS m/z：469 (M^{+1})。

【0625】

[實例65]化合物A-8之製法

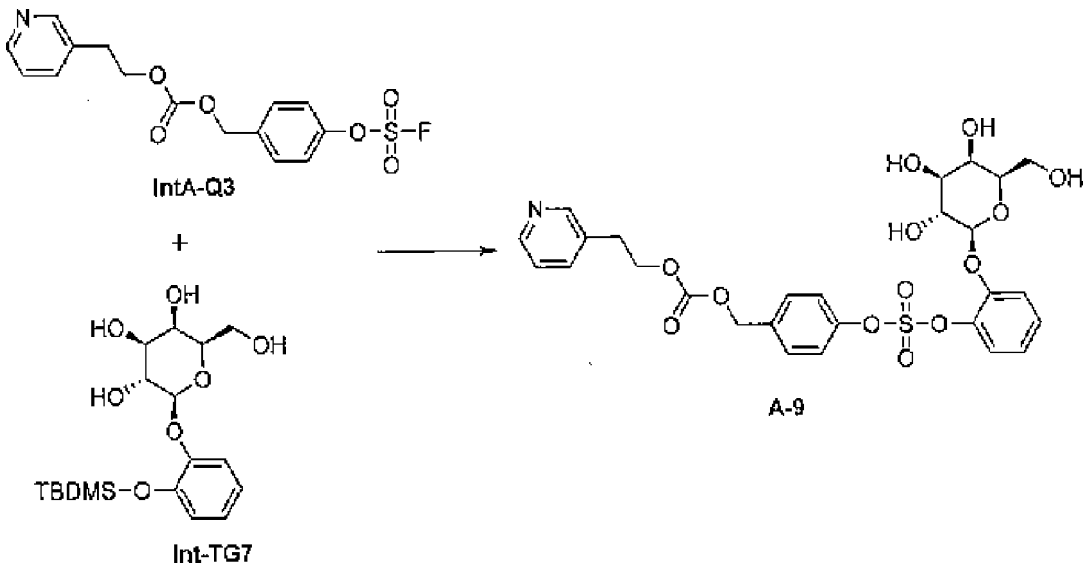


化合物A-8係由實例60中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：588 (M^{+1}+Na)。

【0626】

[實例66]化合物A-9之製法

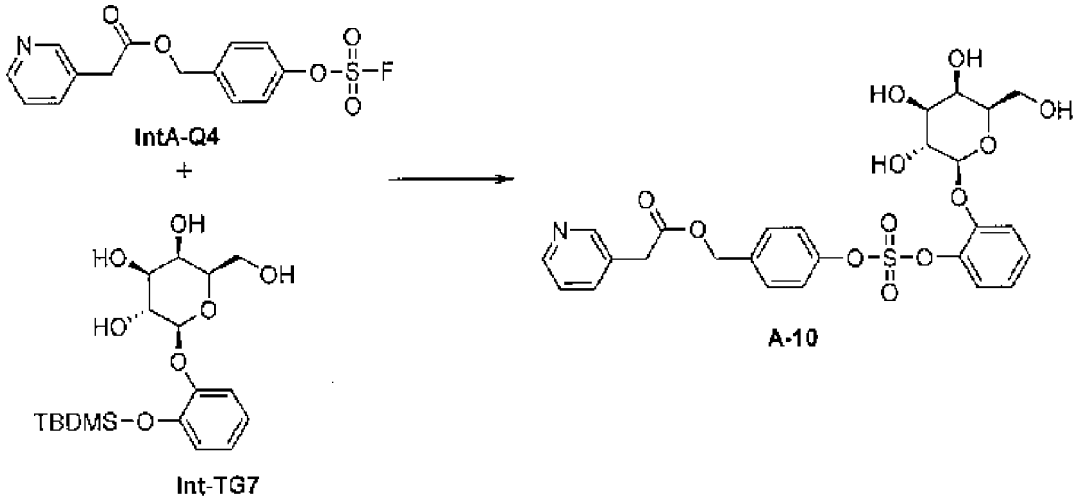


化合物A-9係由實例60中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：608 (M^{+1})。

【0627】

[實例67]化合物A-10之製法



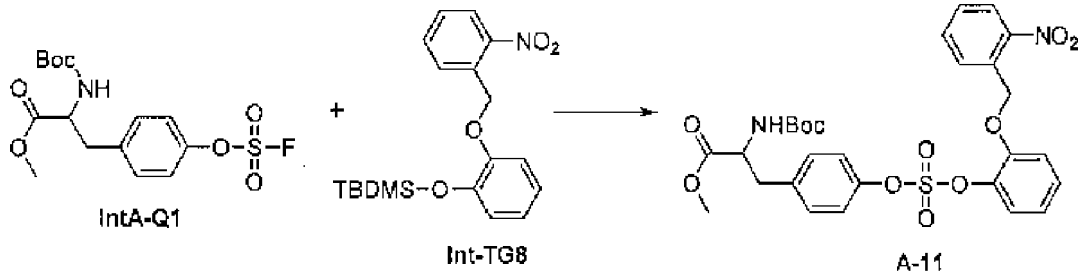
在室溫及N_2氛圍下將BEMP (11.2 μL，0.04 mmol)添加至化合物IntA-Q4 (23 mg，0.07 mmol)及化合物Int-TG7 (30 mg，0.08 mmol)含在無水乙腈(1 mL)中之溶液。

【0628】在室溫下攪拌該混合物過夜，且經分離並藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-10(0.3 mg)。

EI-MS m/z：578 (M^{+1})。

【0629】

[實例68]化合物A-11之製法



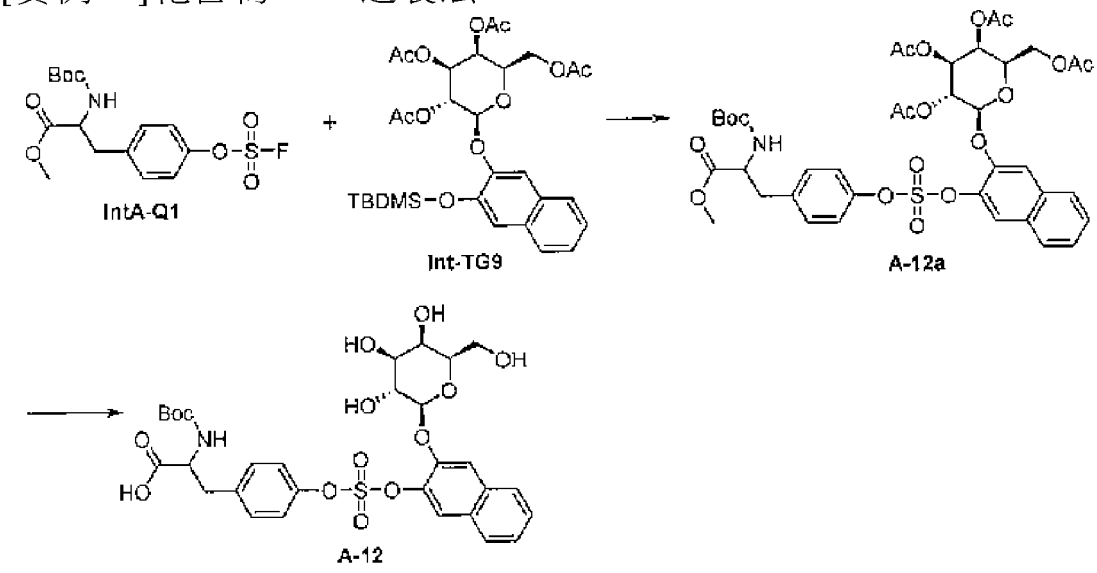
化合物A-11係由實例67中所述之類似合成途徑合成。

【0630】 產率65%；EI-MS m/z：603 (M^{+1})。

【0631】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 4.99(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59(q, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.14(dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.03(dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 1.42(s, 9H)。

【0632】

[實例69]化合物A-12之製法



化合物A-12a之製法

化合物A-12a係由實例67中所述之類似合成途徑合成。

【0633】 產率82%；EI-MS m/z：870 (M^{+1}+Na)。

【0634】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.75 (m, 3H), 7.61(s, 1H), 7.52-7.47(m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.63 (t, J = 2.2Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0635】

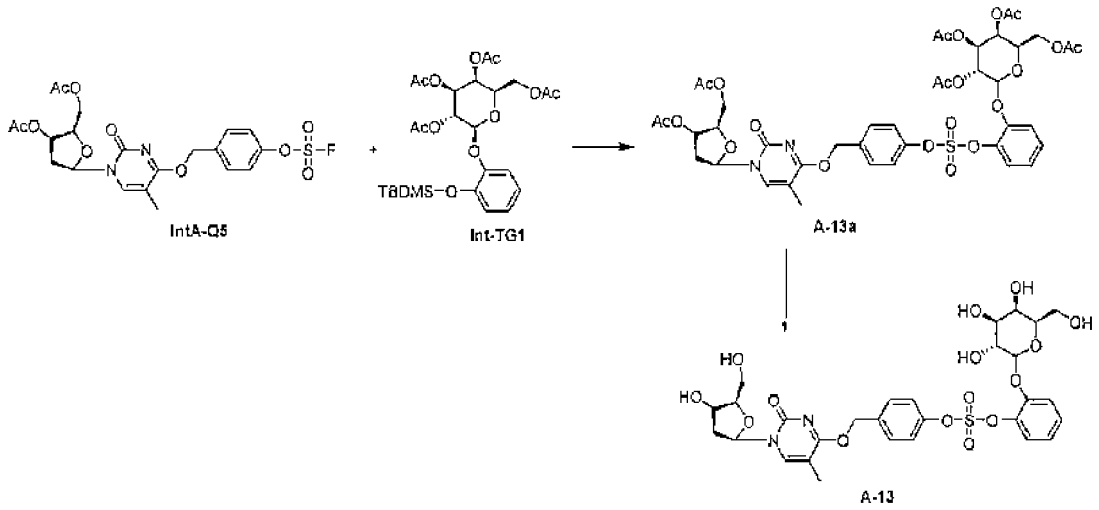
化合物A-12之製法

化合物A-12係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

【0636】 產率93%；EI-MS m/z：688 (M^{+1}+Na)。

【0637】

[實例70]化合物A-13之製法



化合物A-13a之製法

化合物A-13a係由實例67中所述之類似合成途徑合成。

【0638】 產率43%；EI-MS m/z：935(M^{+1})。

【0639】

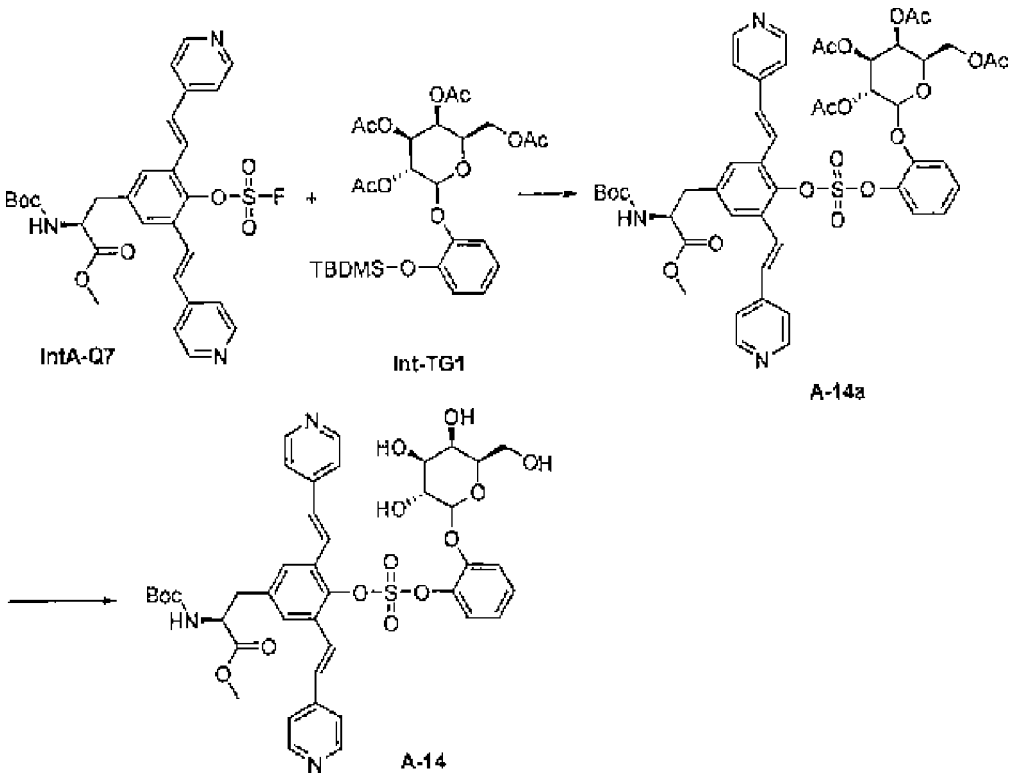
化合物A-13之製法

化合物A-13係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0640】 產率61%；EI-MS m/z：683 (M^{+1})。

【0641】

[實例71]化合物A-14之製法



化合物A-14a之製法

化合物A-14a係由實例66中所述之類似合成途徑合成。

【0642】 定量產率；EI-MS m/z：1004 (M^{+1})。

【0643】

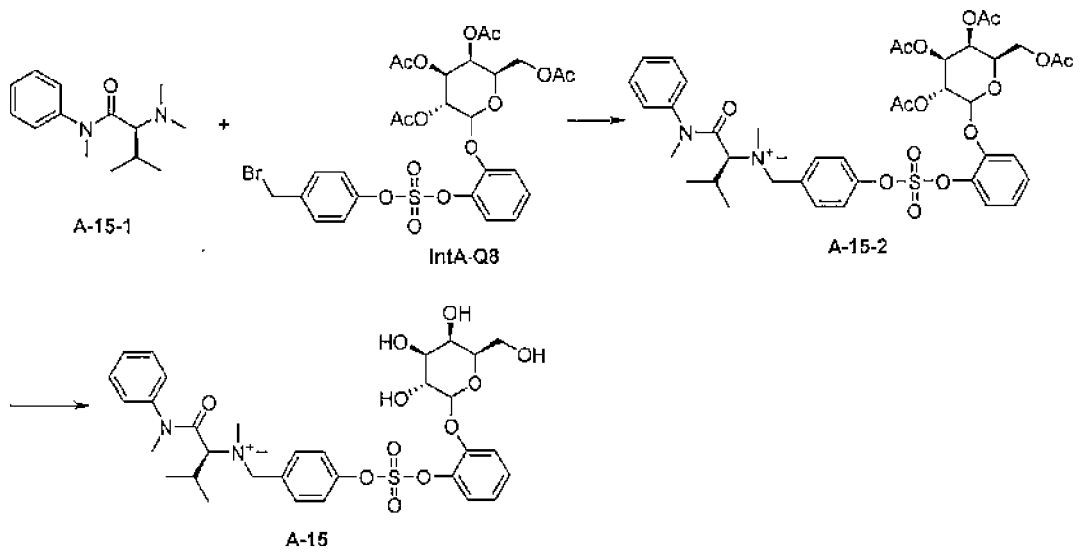
化合物A-14之製法

化合物A-14a係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0644】 產率88%；EI-MS m/z：836(M^{+1})。

【0645】

[實例72]化合物A-15之製法



化合物A-15-2之製法

在N_2氛圍下將DIPEA (27 μL，0.15 mmol)滴加至化合物A-15-1 (53 mg，76.9 μmol)及IntA-Q8 (22 mg，92.3 μmol)含在DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌過夜後，該混合物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-15-2(25.9 mg，40%)。

EI-MS m/z：843(M^{+1})。

【0646】

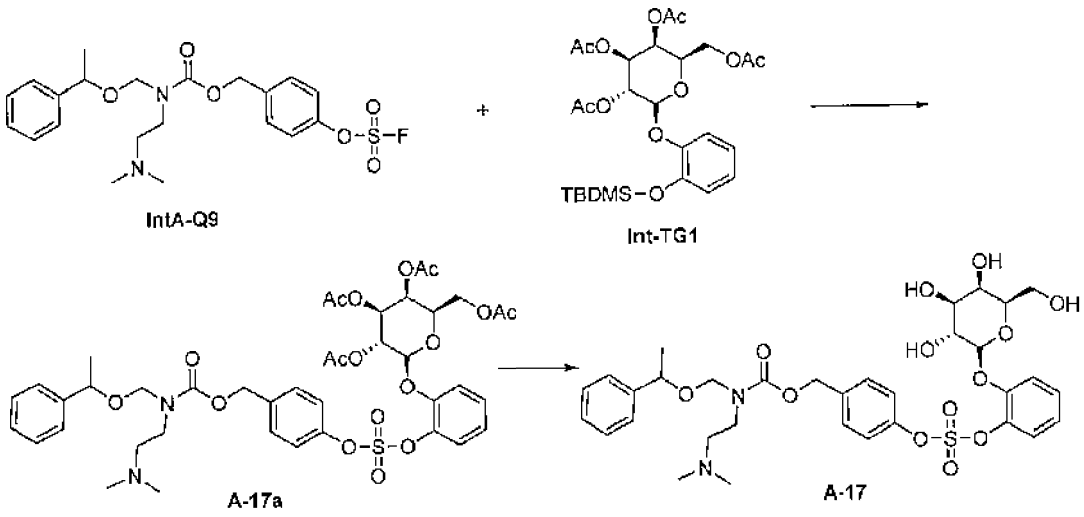
化合物A-15之製法

化合物A-15係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0647】 產率51 %；EI-MS m/z：675(M^{+1})。

【0648】

[實例73]化合物A-17之製法



化合物A-17a之製法

化合物A-17a係由實例60中所述之類似合成途徑合成。

【0649】 產率51%；EI-MS m/z：875 (M^{+1})。

【0650】

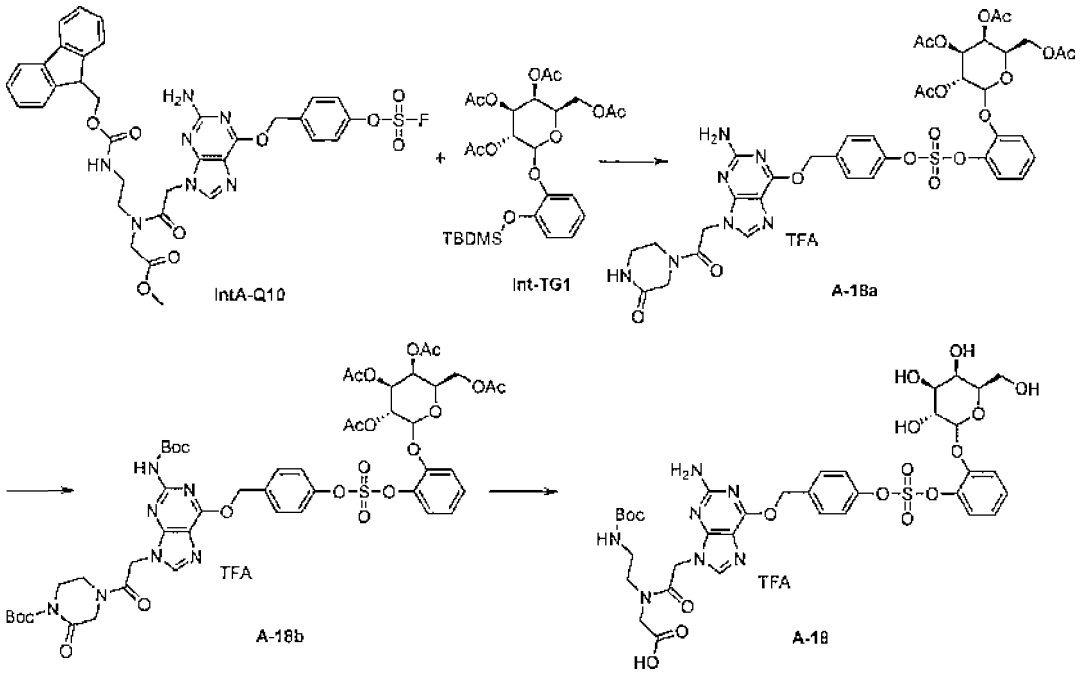
化合物A-17之製法

化合物A-17係由實例71中所述之類似合成途徑合成。

【0651】 產率52.2%；EI-MS m/z：707(M^{+1})。

【0652】

[實例74]化合物A-18之製法



化合物A-18a之製法

在N_2氛圍下將BEMP (23.3 μL，0.08 mmol)添加至化合物IntA-Q10 (118 mg，0.16 mmol)及化合物Int-TG1 (107 mg，0.19 mmol)含在ACN (2 mL)及DMF (0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌2.5分鐘後，進一步添加DBU (12 μL，0.08 mmol)至其中，並在室溫下攪拌該混合物2小時且用EA (30 mL X 2)稀釋。用H_2O (30 mL)及鹽水(20 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。殘餘物經分離且藉由製備型HPLC乾燥以得到化合物A-18a (22.5 mg，14%)。

EI-MS m/z：900 (M^{+1})。

【0653】

化合物A-18b之製法

在N_2氛圍下將Boc_2O (14.5 mg，0.066 mmol)及DMAP (2.7 mg，0.022 mmol)添加至化合物A-18a (22.5 mg，0.022 mmol)含在ACN (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌過夜後，進一步添加Boc_2O (4.8 mg，0.022

mmol)及DMAP (1.4 mg，0.011 mmol)至其中，且在室溫下攪拌該混合物5小時。該混合物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物A-18 (10 mg，37%)。

EI-MS m/z：1101 (M^{+1})。

【0654】

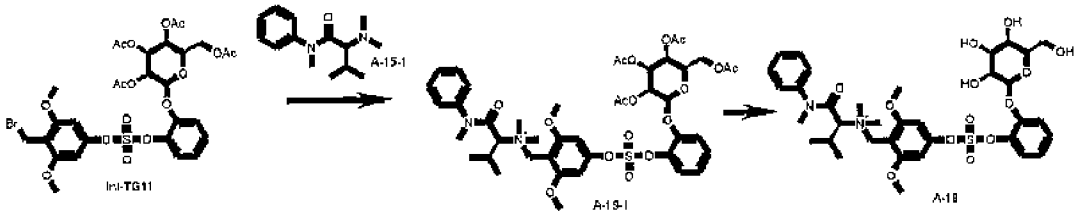
化合物A-18之製法

化合物A-18係由實例58中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：850 (M^{+1})。

【0655】

[實例75]化合物A-19之製法



化合物A-19係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0656】

化合物A-19-1之製法

產率44%；EI-MS m/z：904 (M^{+1})。

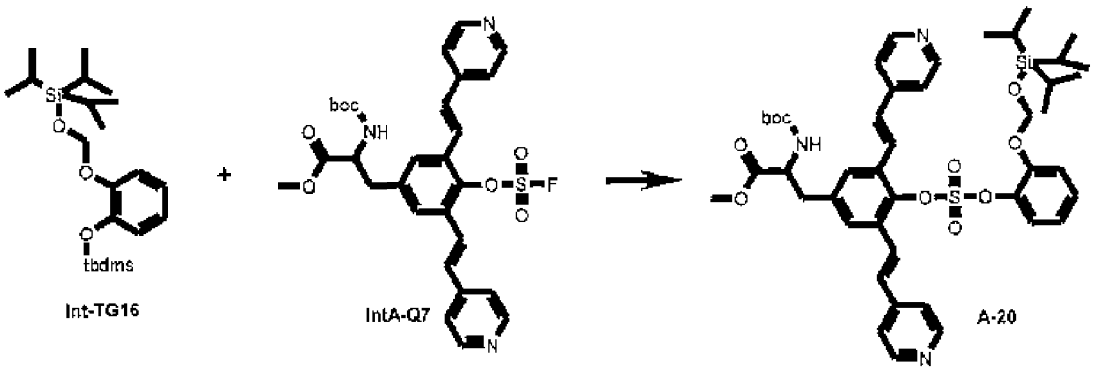
【0657】

化合物A-19之製法

產率70%；EI-MS m/z：736 (M^{+1})。

【0658】

[實例76]化合物A-20之製法

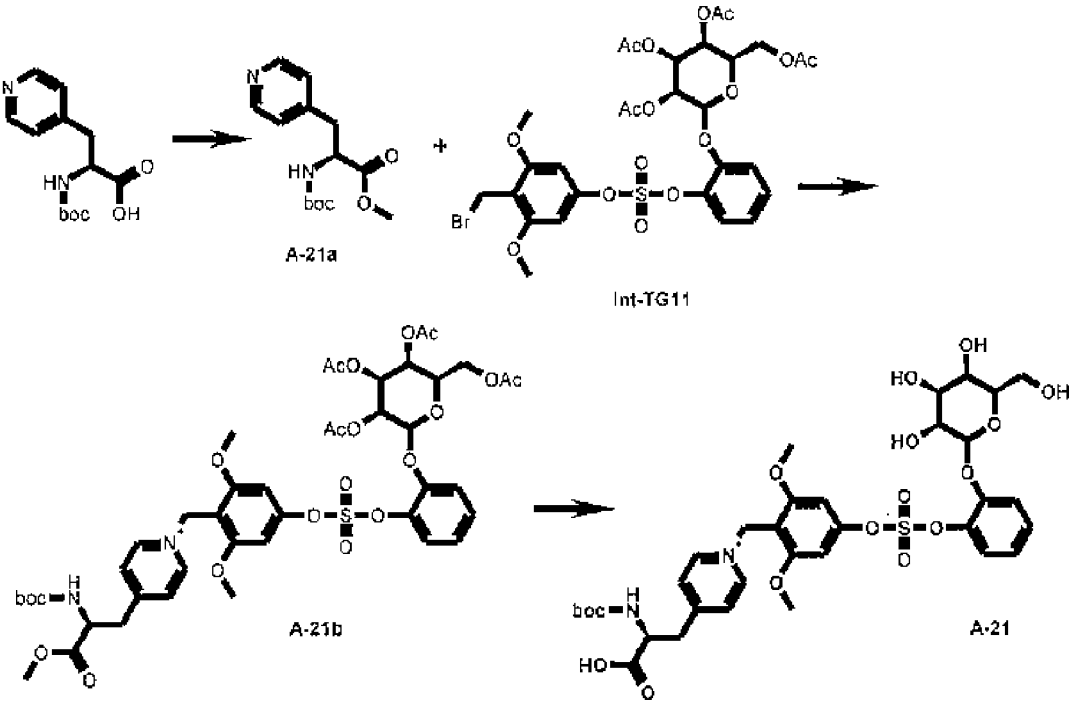


化合物A-20係由實例71中所述之類似合成途徑合成。

【0659】 產率68%；EI-MS m/z：861 (M^{+1})。

【0660】

[實例77]化合物A-21之製法



化合物A-21a之製法

在0℃下將N-Boc-3-(4-吡啶基)-D-丙胺酸(300 mg，0.06 mmol)及DMAP (275 mg，2.25 mmol)溶解於MeOH (5)中。在0℃下添加DCC (465 mg，2.25 mmol)，在0℃下攪拌該混合物2小時。使反應升至室溫並攪拌過夜。用EA (30 mL)稀釋該混合物，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以得到化合物A-21a。

【0661】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.31(s, 9H)。

EI-MS m/z：281 (M^{+1})。

【0662】 化合物A-21係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0663】

化合物A-21b之製法

產率29%；EI-MS m/z：950(M^{+1})

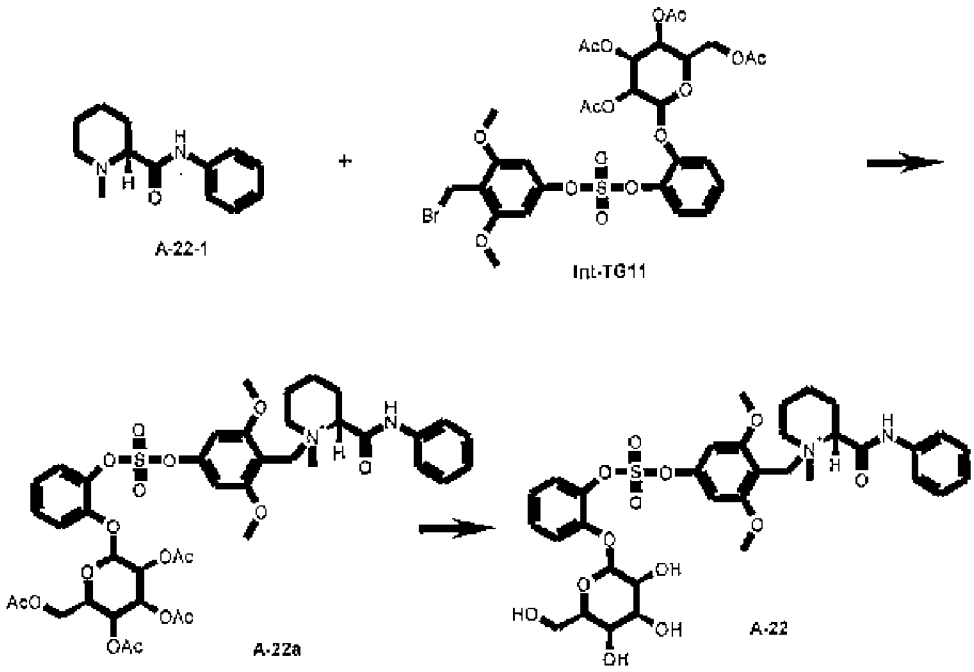
【0664】

化合物A-21之製法

產率47%；EI-MS m/z：768 (M^{+1})。

【0665】

[實例78]化合物A-22之製法



化合物A-22係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0666】

化合物A-22a之製法

產率68% EI-MS m/z：888 (M^{+1})。

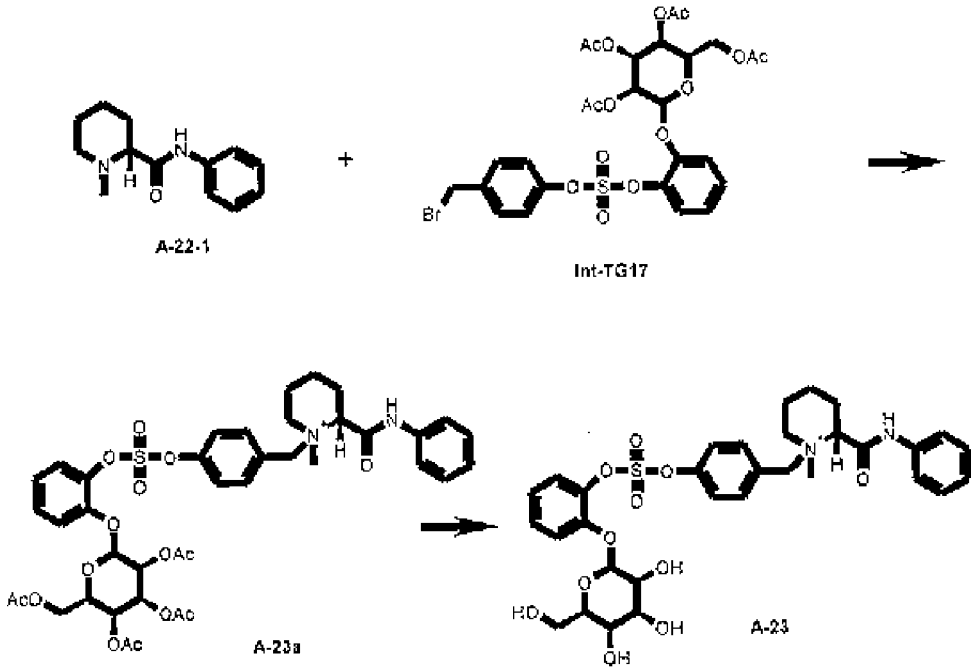
【0667】

化合物A-22之製法

產率56% EI-MS m/z：720 (M^{+1})。

【0668】

[實例79]化合物A-23之製法



化合物A-22係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0669】

化合物A-22a之製法

產率57% EI-MS m/z：828 (M^{+1})。

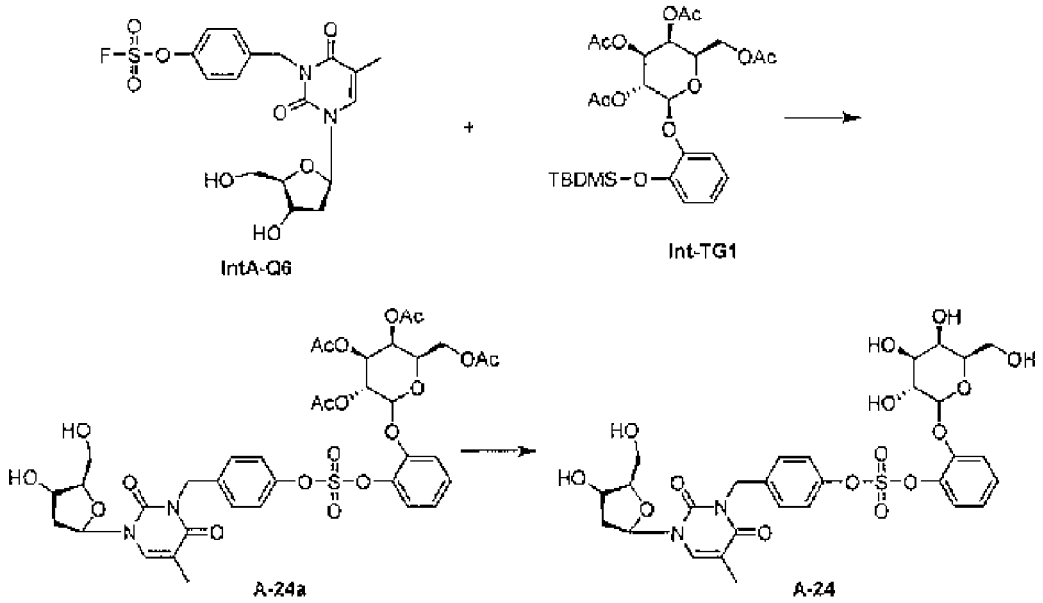
【0670】

化合物A-22之製法

產率72% EI-MS m/z：660(M^{+1})。

【0671】

[實例80]化合物A-24之製法



化合物A-24係由實例69中所述之類似合成途徑合成。

【0672】

化合物A-24a之製法

產率33%；EI-MS m/z：851 (M^{+1})。

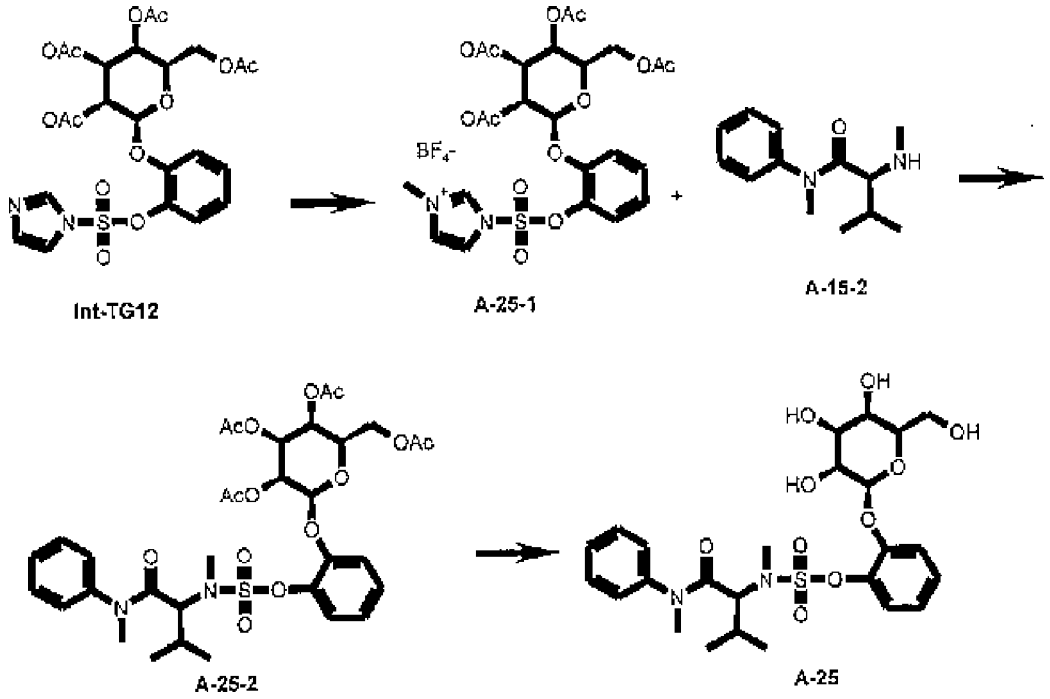
【0673】

化合物IntA-Q5之製法

產率80%；EI-MS m/z：705 (M^{+1}+Na)。

【0674】

[實例81]化合物A-25之製法



化合物A-25-2之製法

在0℃及N_2氛圍下將三氟甲磺酸甲酯(30 μℓ，0.263 mmol)添加至化合物Int-TG12 (100 mg，0.175 mmol)含在DCM (6 ml)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物4小時且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於無水ACN (5 mL)中並在室溫下添加化合物A-15-2 (46 mg，0.21 mmol)。在40℃下加熱該混合物8小時，用2 N HCl水溶液(8 mL)淬滅，且用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。在無水$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾及濃縮。將殘餘物溶解於DMSO (1 mL)中且藉由製備型HPLC純化，此產生化合物A-25-2(43.5 mg，35%)。

EI-MS m/z：723 (M^{+1})。

【0675】

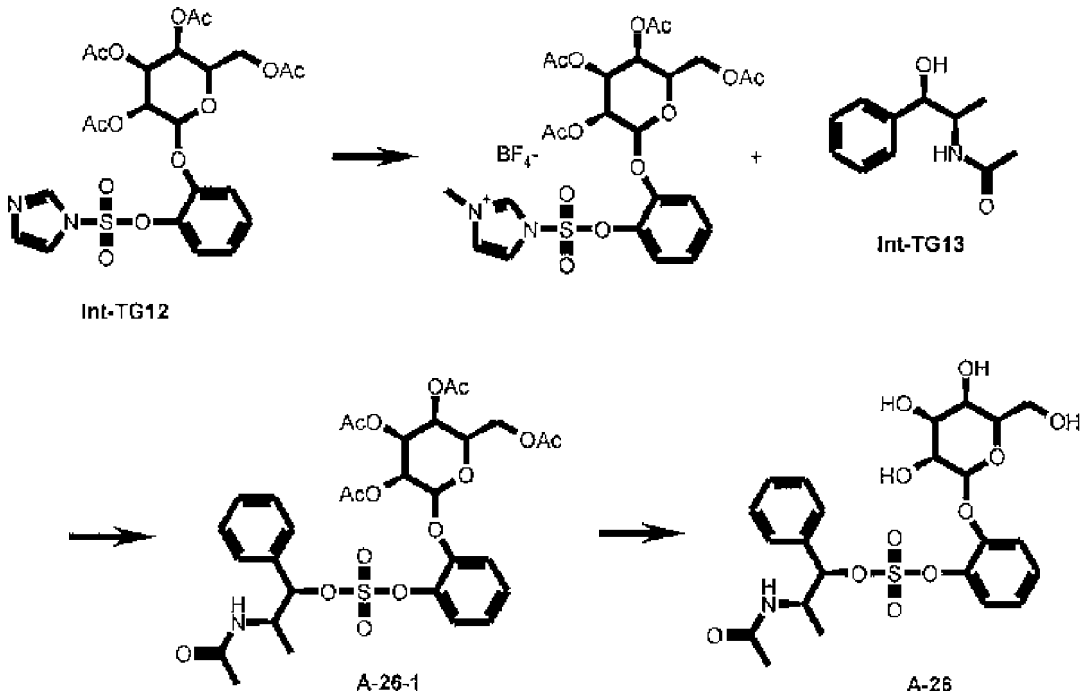
化合物A-25之製法

化合物A-25係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0676】 產率60%；EI-MS m/z：555 (M^{+1})。

【0677】

[實例82]化合物A-26之製法



化合物A-26係由實例81中所述之類似合成途徑合成。

【0678】

化合物A-26-1之製法

產率8%；EI-MS m/z：696 (M^{+1})。

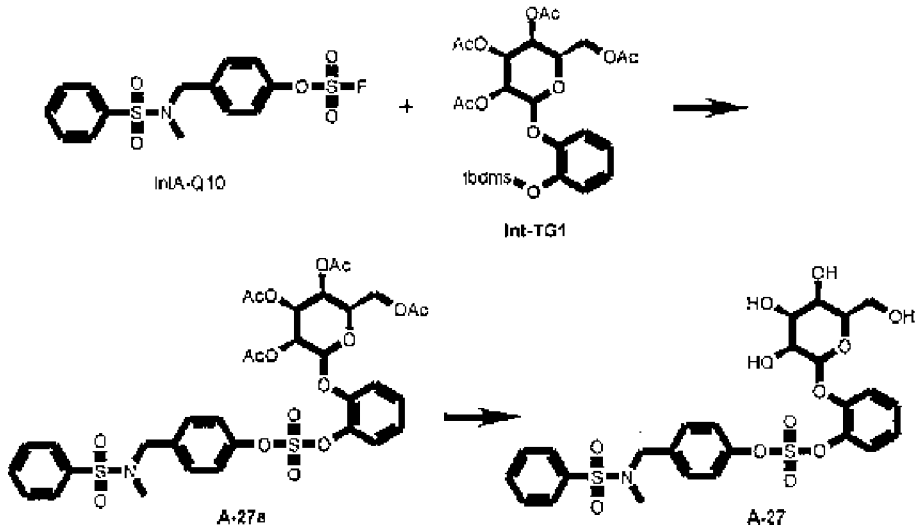
【0679】

化合物A-26之製法

產率32%；EI-MS m/z：528 (M^{+1})。

【0680】

[實例83]化合物A-27之製法



化合物A-27係由實例81中所述之類似合成途徑合成。

【0681】

化合物A-26-1之製法

產率72%；EI-MS m/z：802 (M^{+1}+Na)。

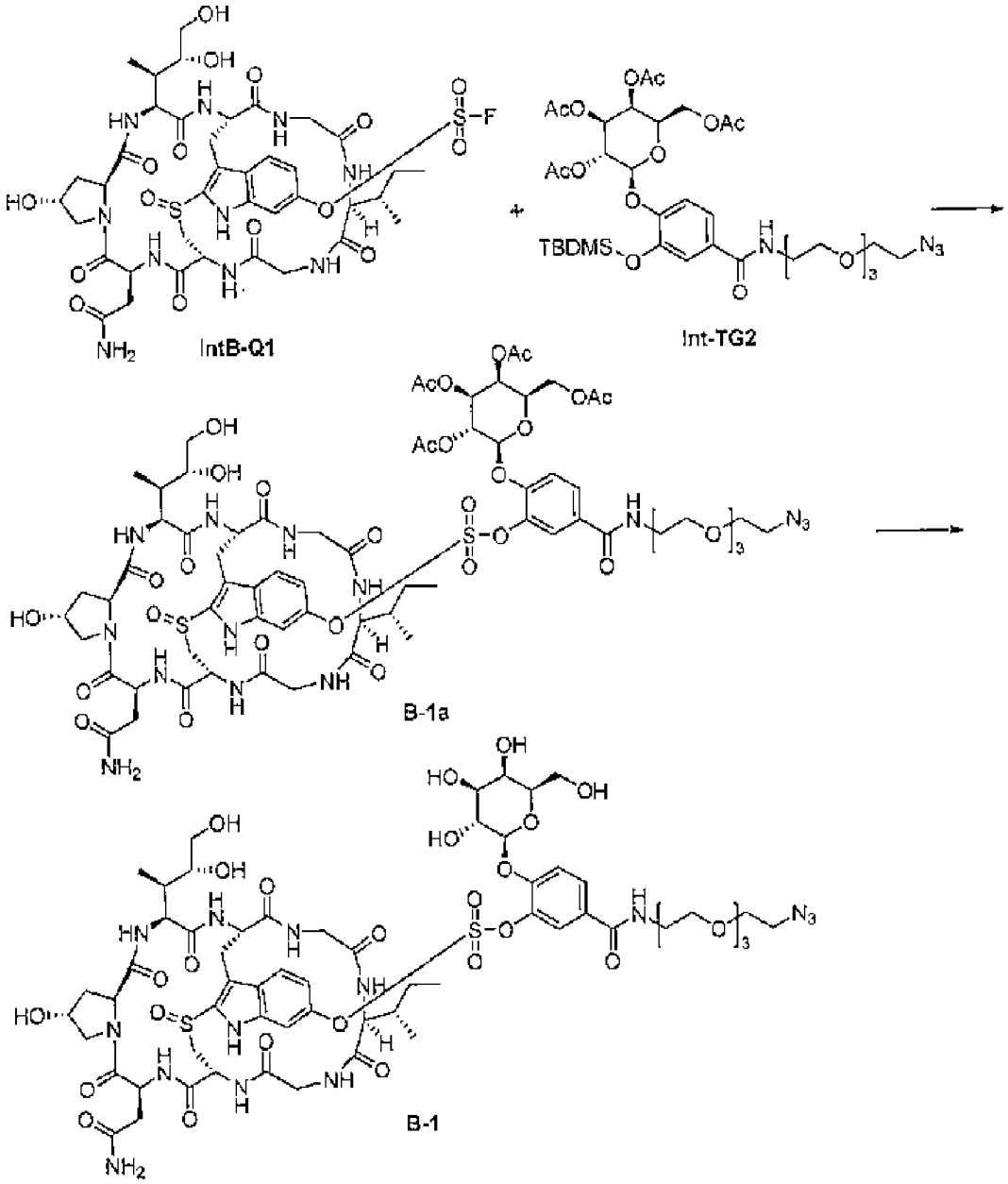
【0682】

化合物A-26之製法

產率79%；EI-MS m/z：634 (M^{+1}+Na)。

【0683】

[實例84]化合物B-1之製法



化合物B-1係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0684】

化合物B-1a之製法

EI-MS m/z：1666 (M^{+1})。

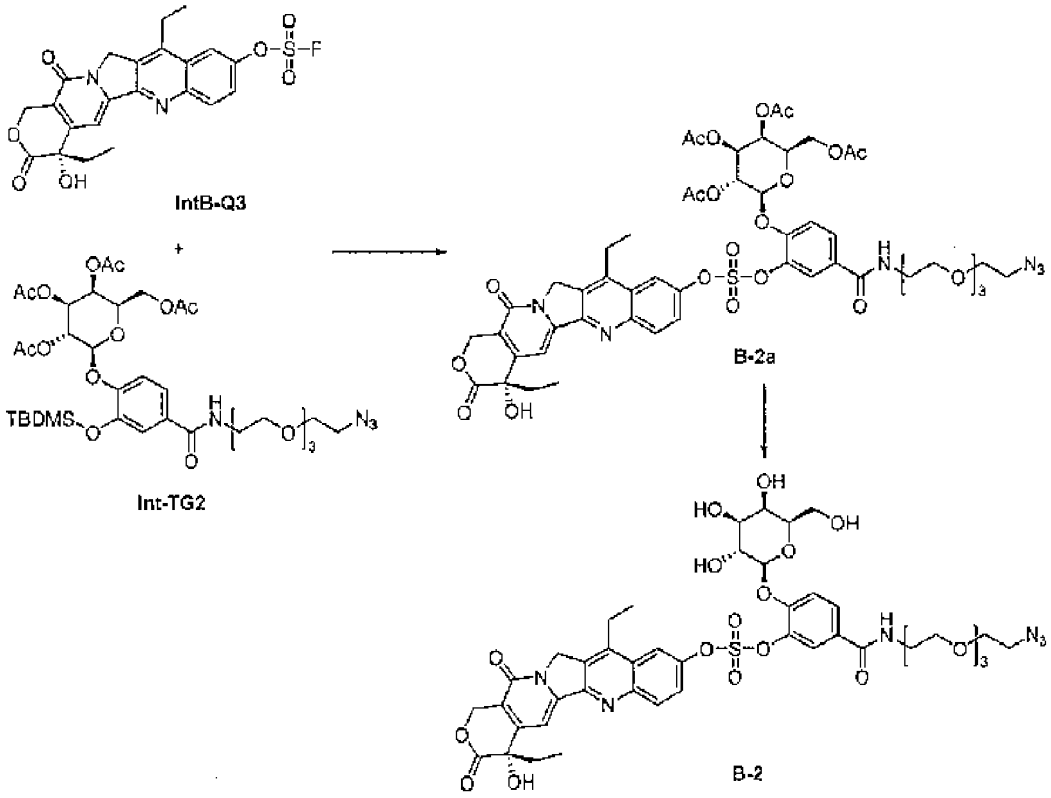
【0685】

化合物B-1之製法

經過2個步驟，產率19%；EI-MS m/z：1498 (M^{+1})。

【0686】

[實例85]化合物B-2之製法



化合物B-2係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0687】

化合物B-2a之製法

產率58%；EI-MS m/z：1140 (M^{+1})。

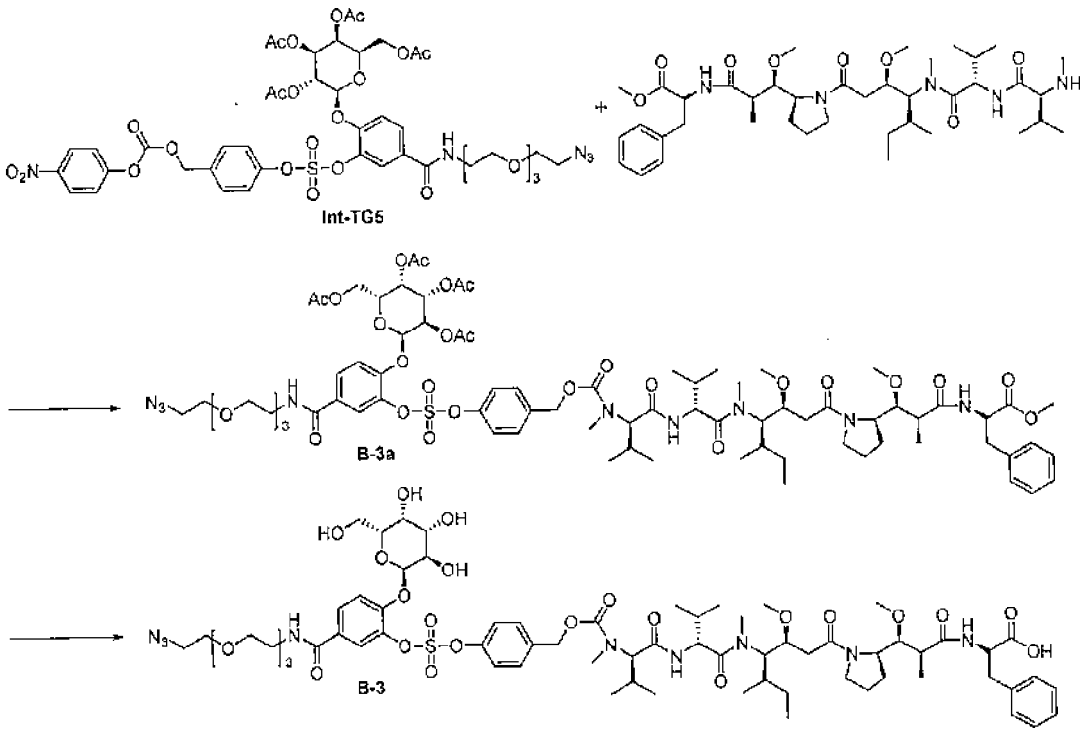
【0688】

化合物B-2之製法

產率76%；EI-MS m/z：971 (M^{+1})。

【0689】

[實例86]化合物B-3之製法



化合物B-3a之製法

在室溫及N_2氛圍下將HOBt (2 mg，0.013 mmol)、DIPEA (12 μL，0.069 mmol)及吡啶(330 μL)添加至化合物Int-TG5 (65 mg，0.063 mmol)及MMAF-Ome (52 mg，0.069 mmol)含在DMF (1 mL)中之溶液。在攪拌過夜後，用1N HCl調整該混合物以具有2至3之pH，用EA (8 mL X 2)萃取。用蒸餾水(8 mL)及鹽水(12 mL)洗有機層，在無水Na_2SO_4上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。使殘餘物進行管柱層析以得到化合物B-3a (73 mg，71%)。

EI-MS m/z：1644 (M^{+1})。

【0690】

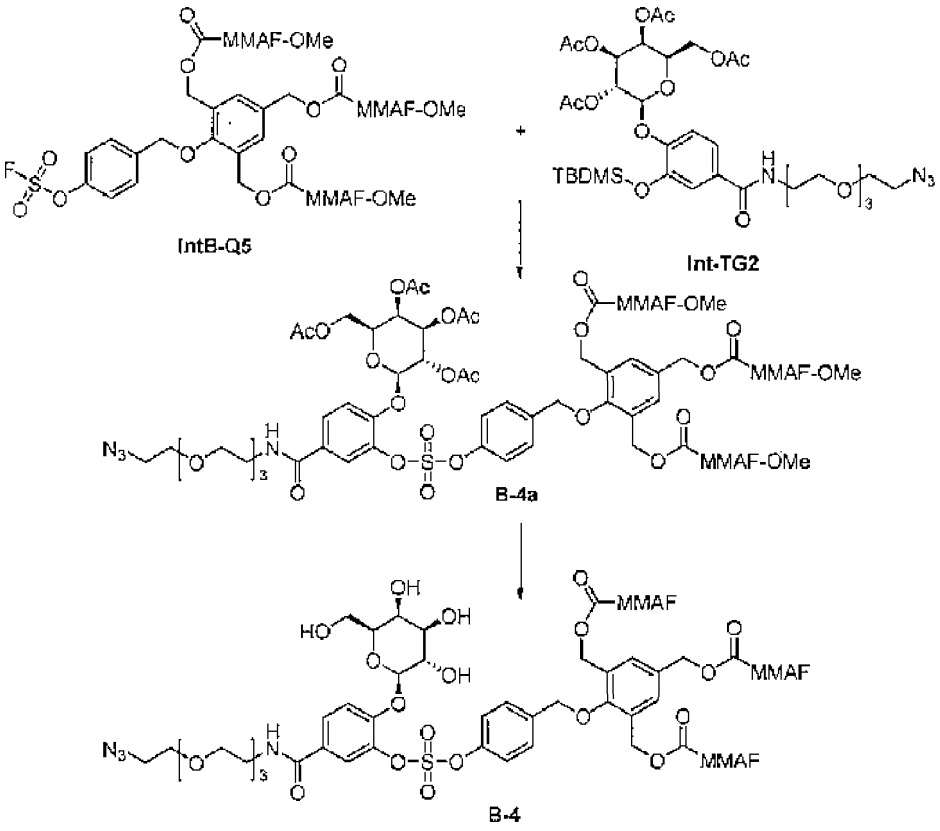
化合物B-3之製法

化合物B-3係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0691】 產率69%；EI-MS m/z：1462 (M^{+1})。

【0692】

[實例87]化合物B-4之製法



化合物B-4係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0693】

化合物B-4a之製法

產率68%；EI-MS m/z：1678 ($M^{+1}/2$)。

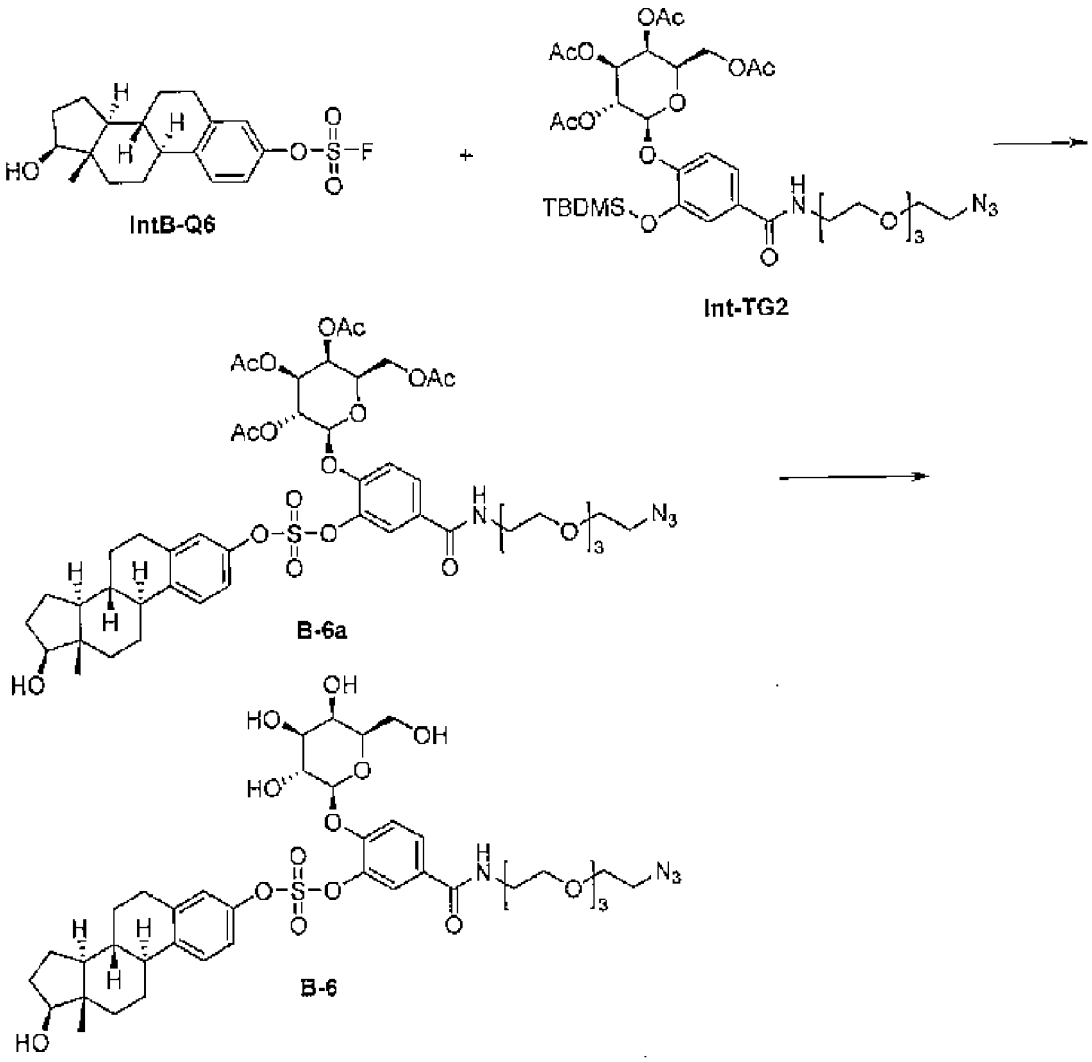
【0694】

化合物B-4之製法

產率91%；EI-MS m/z：1572 ($M^{+1}/2$)。

【0695】

[實例87]化合物B-6之製法



化合物B-6係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0696】

化合物B-6a之製法

產率100%；粗產物；EI-MS m/z：1020 (M^{+1})。

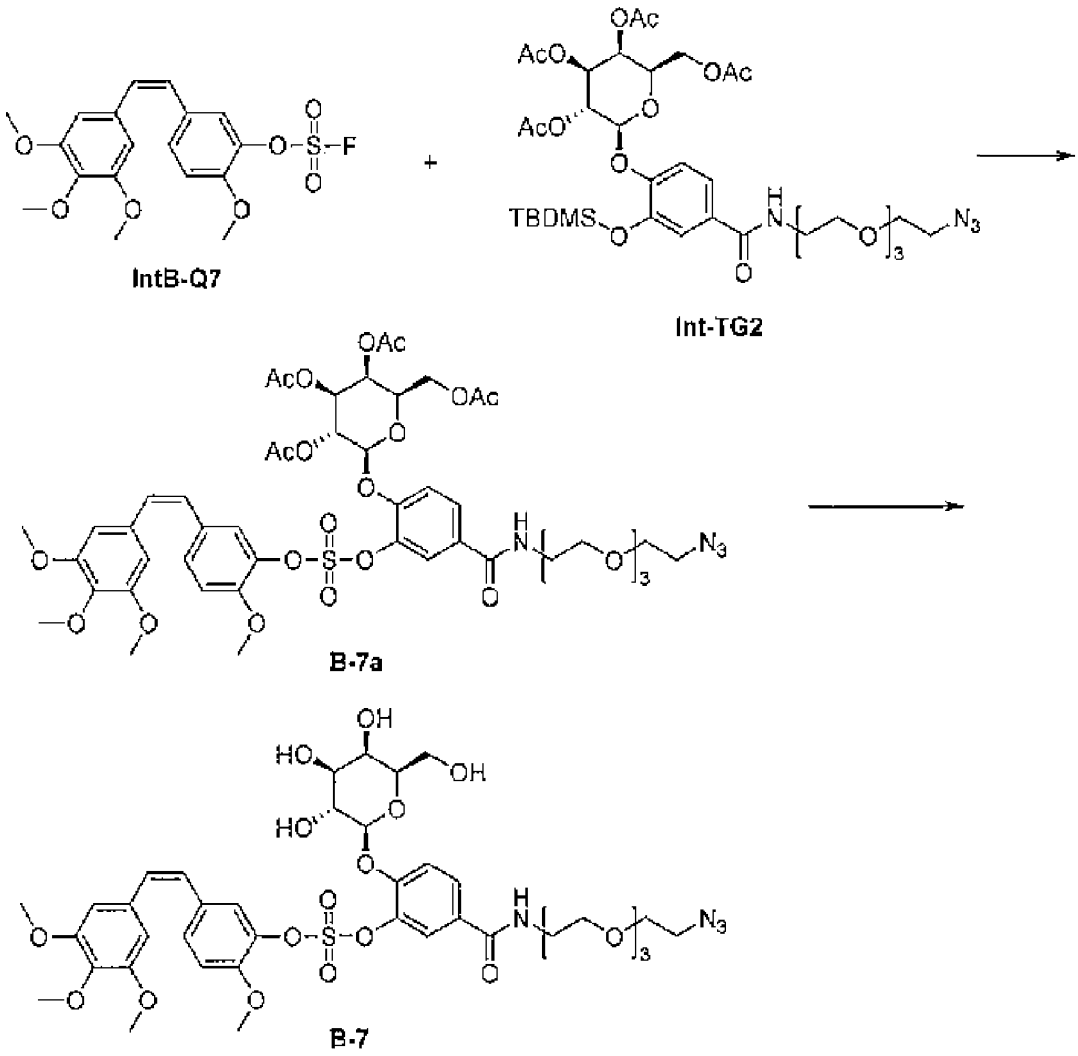
【0697】

化合物B-6之製法

產率17%；

【0698】

[實例87]化合物B-7之製法



化合物B-7係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0699】

化合物B-7a之製法

產率99%；EI-MS m/z：1063 (M^{+1})。

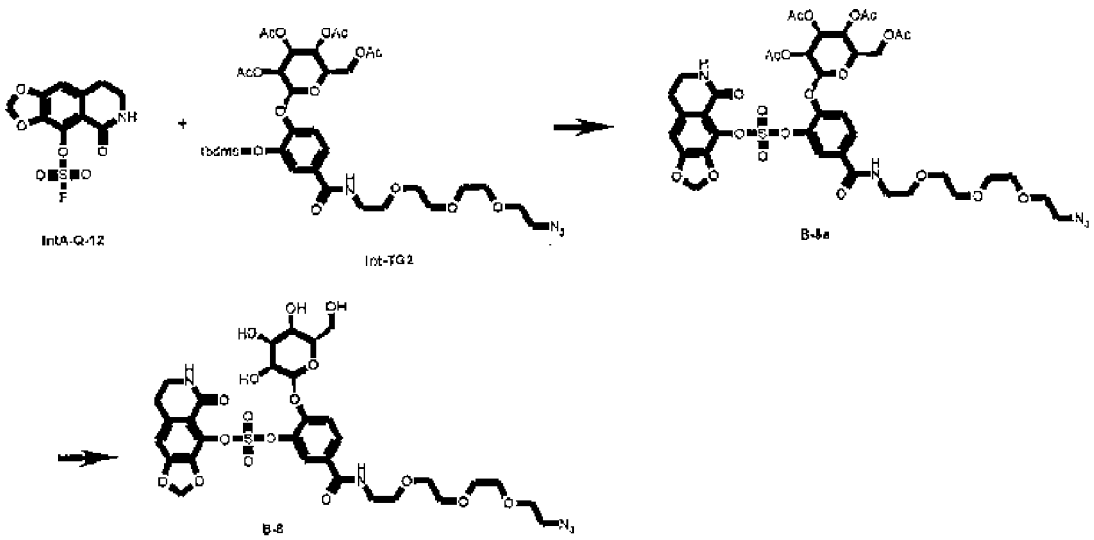
【0700】

化合物B-7之製法

EI-MS m/z：895 (M^{+1})。

【0701】

[實例89]化合物B-8之製法



化合物B-8a之製法

化合物B-8a係由實例67中所述之類似合成途徑合成。

【0702】 產率16%；EI-MS m/z：954(M^{+1})，976(M^{+1}+Na)

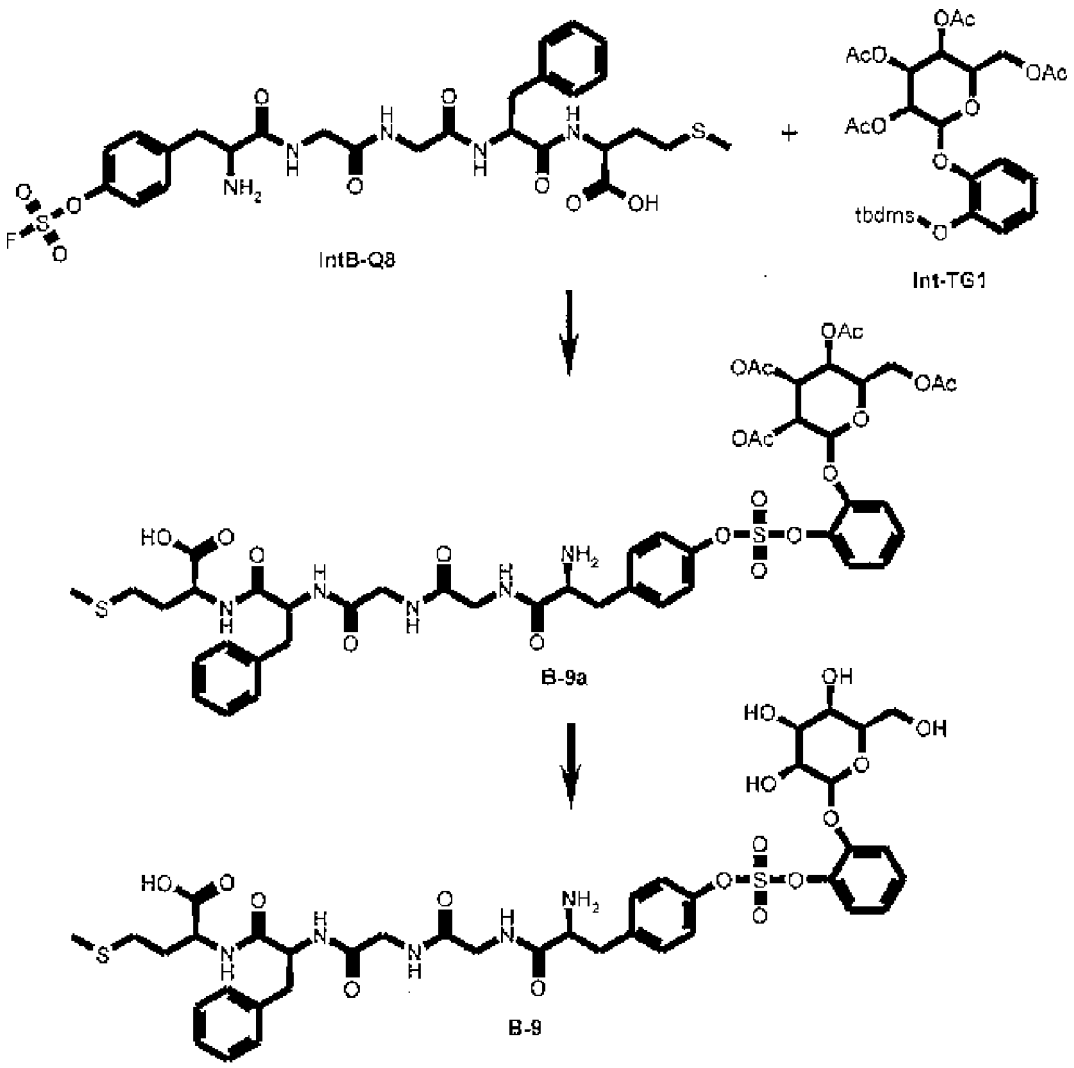
【0703】

化合物B-8之製法

在0℃下將含在MeOH (3 μL，0.012 mmol)中之25%-NaOMe添加至化合物B-8a (3.1 mg，0.0032 mmol)含在甲醇(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1.5小時後，用2M-HCl水溶液中和該混合物且然後藉由製備型HPLC純化以得到呈粉紅色固體之化合物B-8 (1.2 mg，47%)。

【0704】

[實例90]化合物B-9之製法



化合物B-9係由實例67及實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0705】

化合物B-9a之製法

產率50%；EI-MS m/z：1077 (M^{+1})。

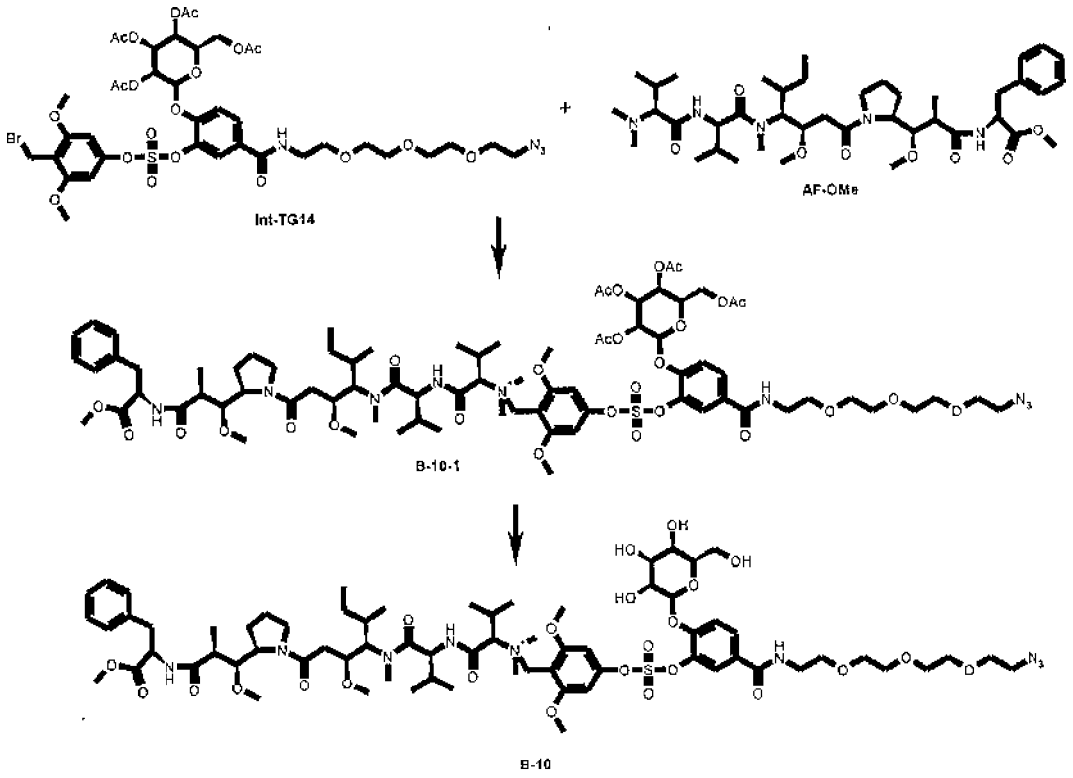
【0706】

化合物B-9之製法

產率32%；EI-MS m/z：908 (M^{+1})。

【0707】

[實例91]化合物B-10之製法



化合物AF-OMe之製法

在室溫下將37%甲醛(36 μℓ，0.483 mmol)及AcOH (184 μℓ，3.22 mmol)添加至化合物MMAF-Ome (120 mg，0.161 mmol)含在DMF (4 mL)中之溶液。在攪拌5分鐘後，將$NaCNBH_3$ (21 mg，0.322 mmol)添加至該混合物，攪拌2小時，且用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)淬滅。添加EtOAc (20 mL)。在無水Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以產生化合物AF-OMe (98 mg，80 %)。EI-MS m/z：761 (M^{+1})。

【0708】 化合物B-10係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0709】

化合物B-10-1之製法

產率27%；EI-MS m/z：1673 (M^{+1})。

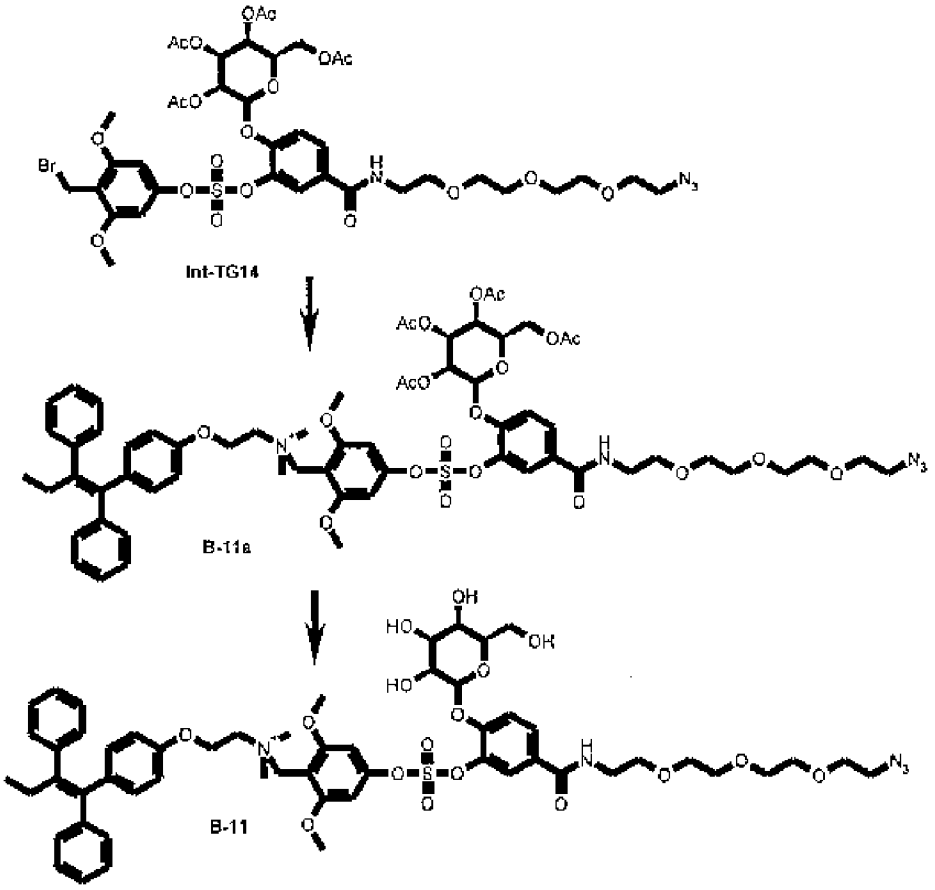
【0710】

化合物B-10之製法

產率81%；EI-MS m/z：1491 (M^{+1})。

【0711】

[實例92]化合物B-11之製法



化合物B-11係由實例91中所述之類似合成途徑合成。

【0712】

化合物B-11a之製法

產率87%；EI-MS m/z：1285 (M^{+1})。

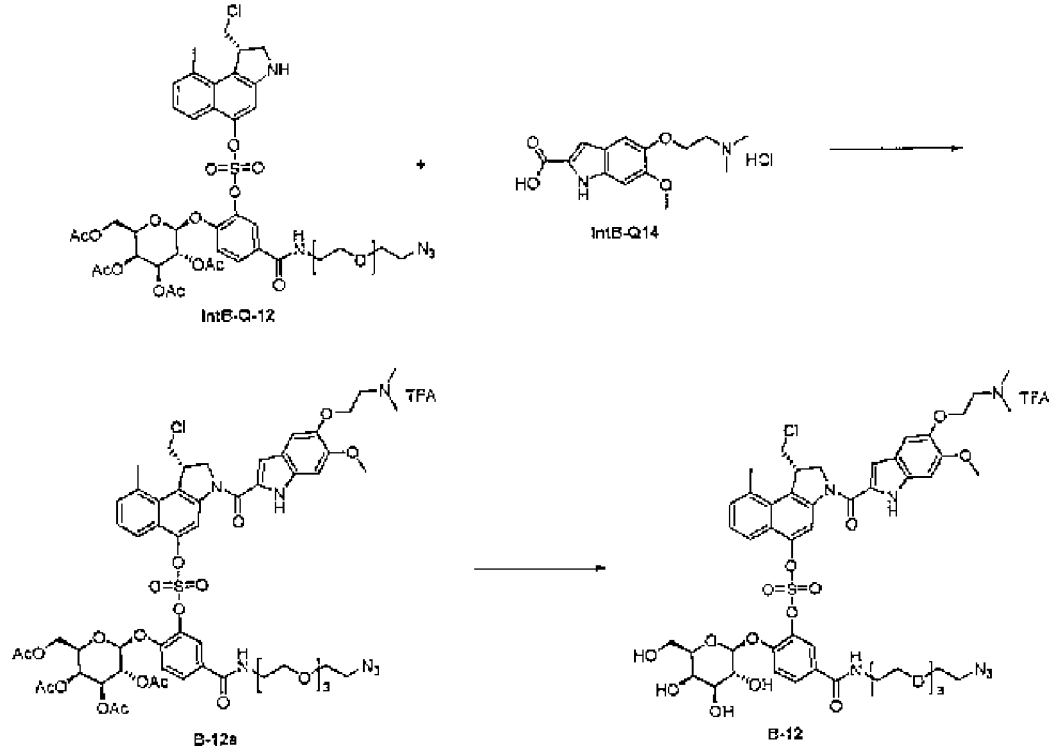
【0713】

化合物B-11之製法

產率53%；EI-MS m/z：1117 (M^{+1})。

【0714】

[實例93]化合物B-12之製法



化合物B-12係由實例30及實例73中所述之類似合成途徑合成。

【0715】

化合物B-12a之製法

產率53%；EI-MS m/z：1254.7 (M^{+1})。

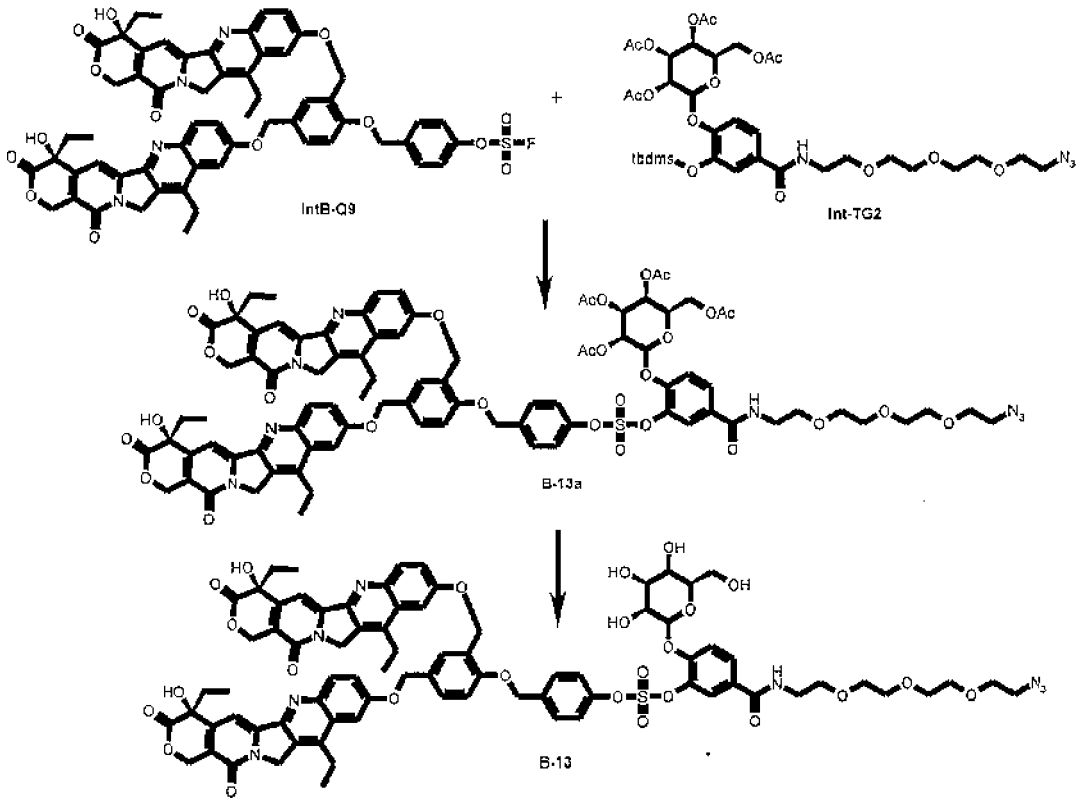
【0716】

化合物B-12之製法

產率58%；EI-MS m/z：1086.6 (M^{+1})。

【0717】

[實例94]化合物B-13之製法



化合物B-13係由實例74中所述之類似合成途徑合成。

【0718】

化合物B-13a之製法

產率9%；EI-MS m/z：878 ($M^{+1}/2$)。

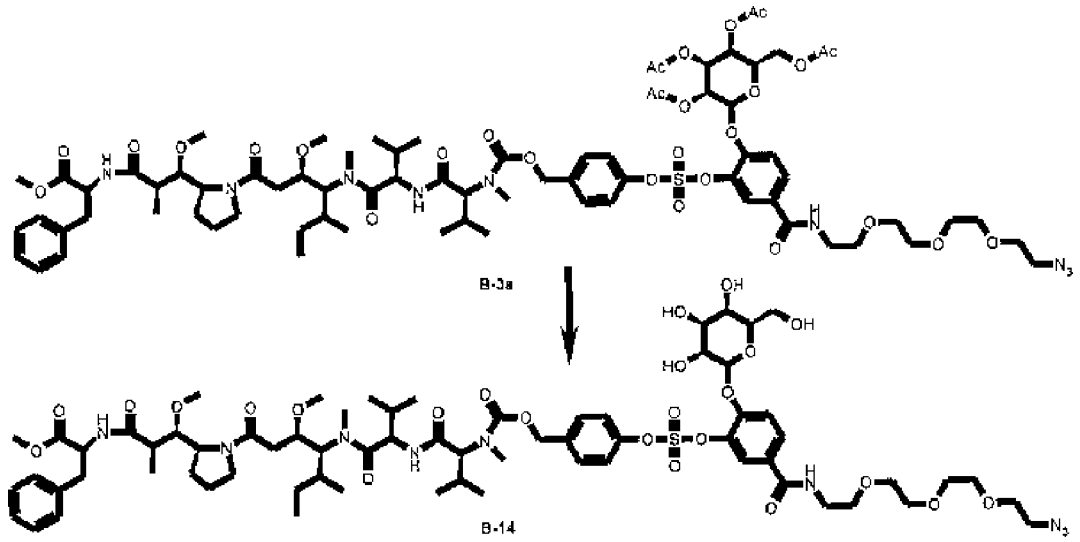
【0719】

化合物B-13之製法

產率33%；EI-MS m/z：1610 (M^{+1})。

【0720】

[實例95]化合物B-14之製法

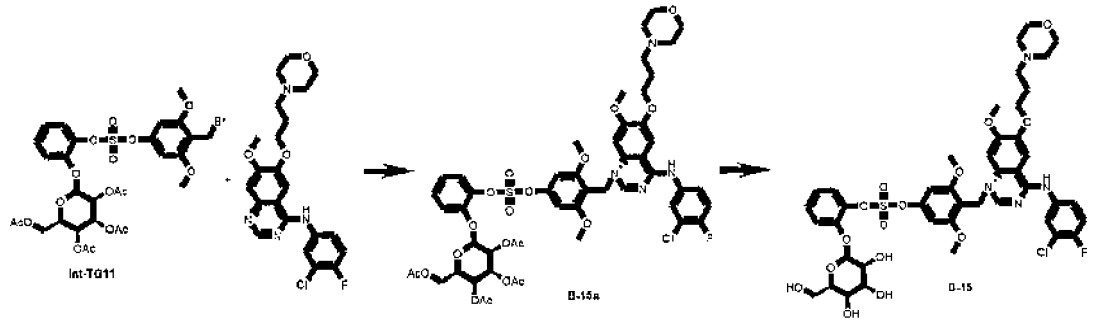


化合物B-14係由實例61中所述之類似合成途徑合成。

【0721】 產率30%；EI-MS m/z：1474 (M^+)。

【0722】

[實例96]化合物B-15之製法



化合物B-15係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0723】

化合物B-15a之製法

產率45%；EI-MS m/z：1116 (M^+)。

【0724】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 7H),

3.96 (s, 6H)

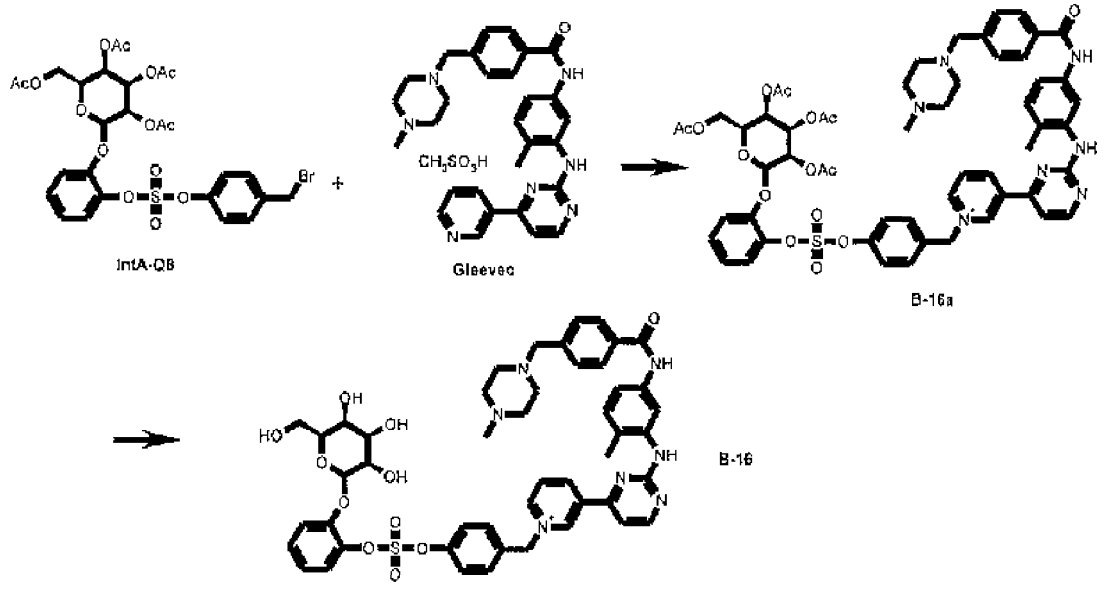
【0725】

化合物B-15之製法

產率70 %；EI-MS m/z：948 (M^{+1})。

【0726】

[實例97]化合物B-16之製法



化合物B-16係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0727】

化合物B-16a之製法

產率99 %；EI-MS m/z：1103 (M^{+1})。

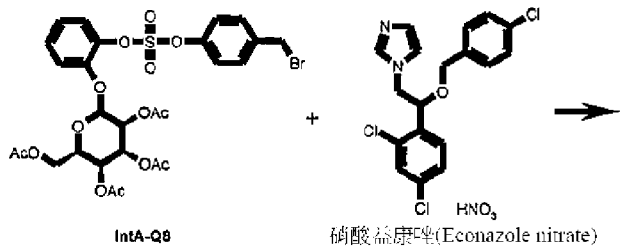
【0728】

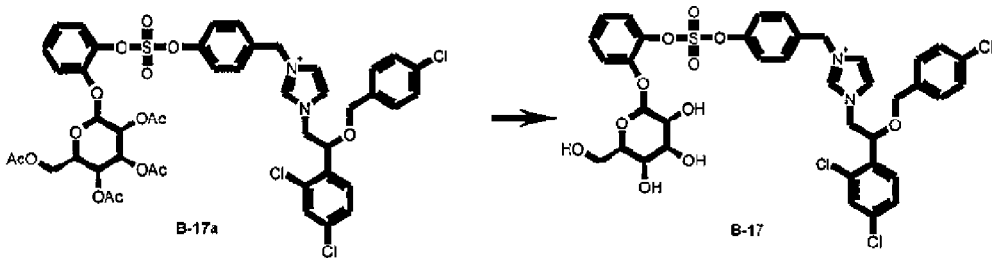
化合物B-16之製法

產率85%；EI-MS m/z：935 (M^{+1})。

【0729】

[實例98]化合物B-17之製法





化合物B-17係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0730】

化合物B-17a之製法

產率55 %；EI-MS m/z：991 (M^{+1})。

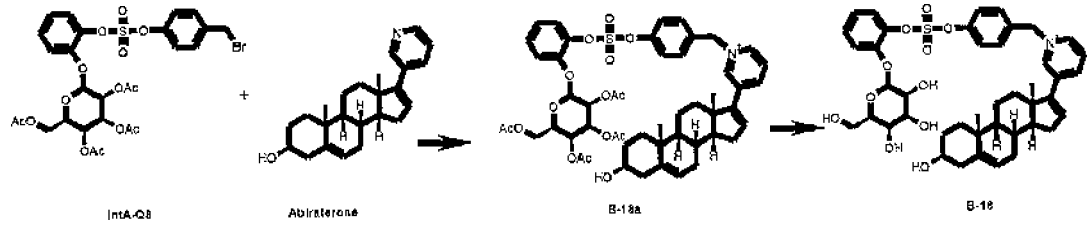
【0731】

化合物B-17之製法

產率60 %；EI-MS m/z：823 (M^{+1})。

【0732】

[實例99]化合物B-18之製法



化合物B-18係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0733】

化合物B-18a之製法

產率72 %；EI-MS m/z：960 (M^{+1})。

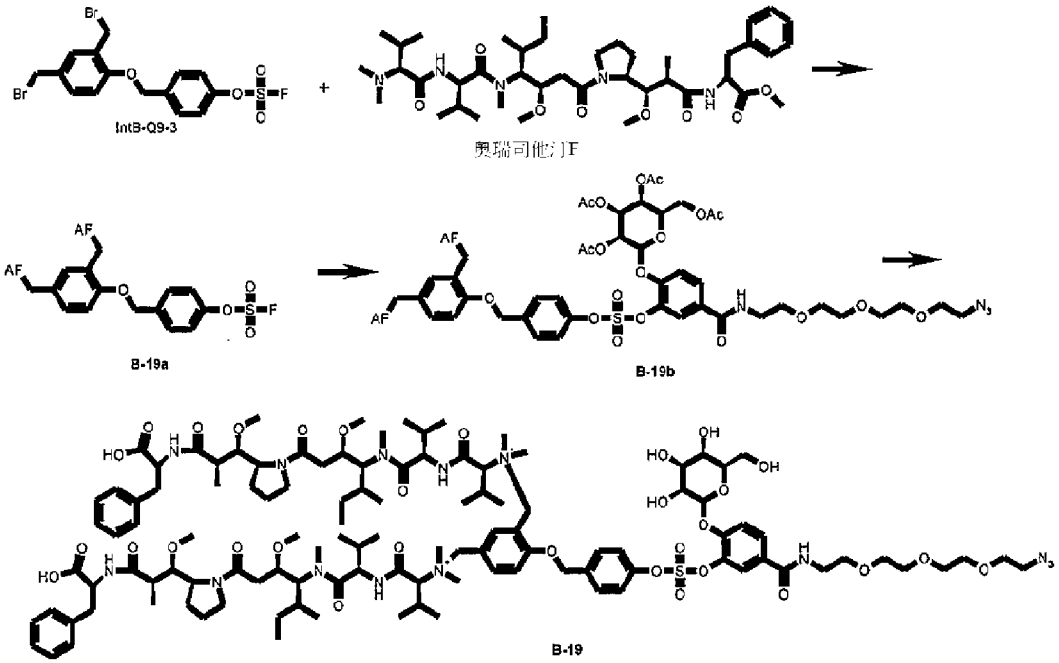
【0734】

化合物B-18之製法

產率54%；EI-MS m/z：791 (M^{+1})。

【0735】

[實例100]化合物B-19之製法



化合物B-19係由實例92及實例70中所述之類似合成途徑合成。

【0736】

化合物B-19a之製法

產率38%；EI-MS m/z：914 ($M^{+1}/2$)。

【0737】

化合物B-19b之製法

產率60 %；EI-MS m/z：831 ($M^{+1}/3$)。

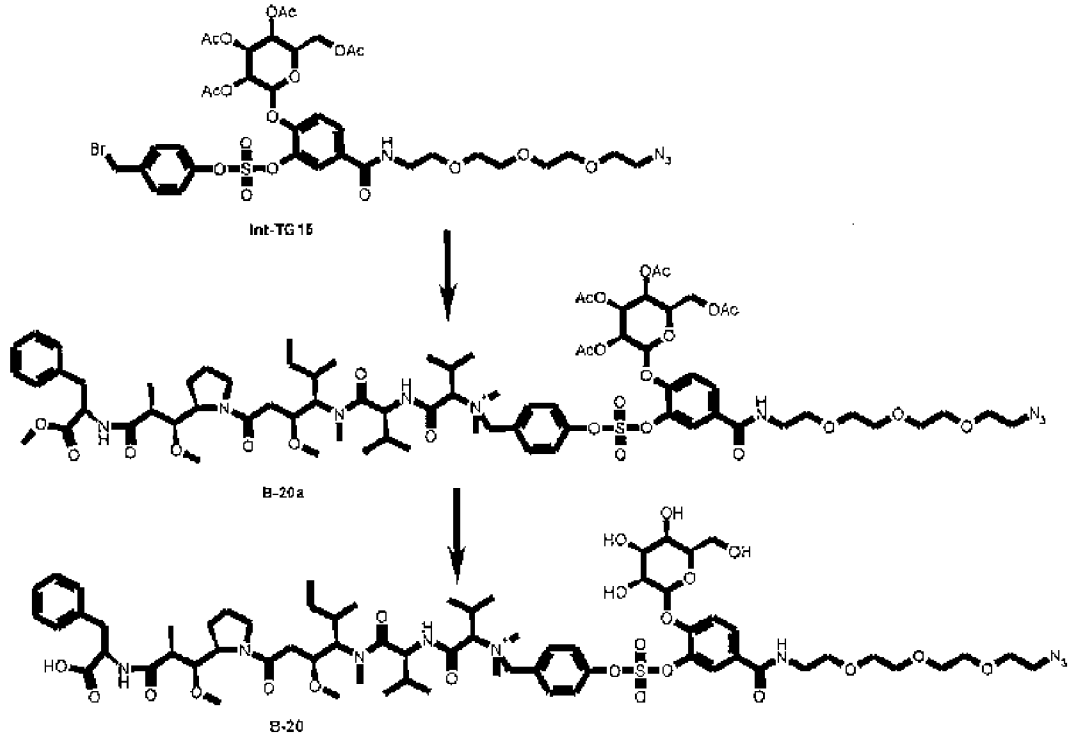
【0738】

化合物B-19之製法

產率17 %；EI-MS m/z：1148 ($M^{+1}/2$)。

【0739】

[實例101]化合物B-20之製法



化合物B-20係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0740】

化合物B-20a之製法

產率14 %；EI-MS m/z：1614 (M^{+1})。

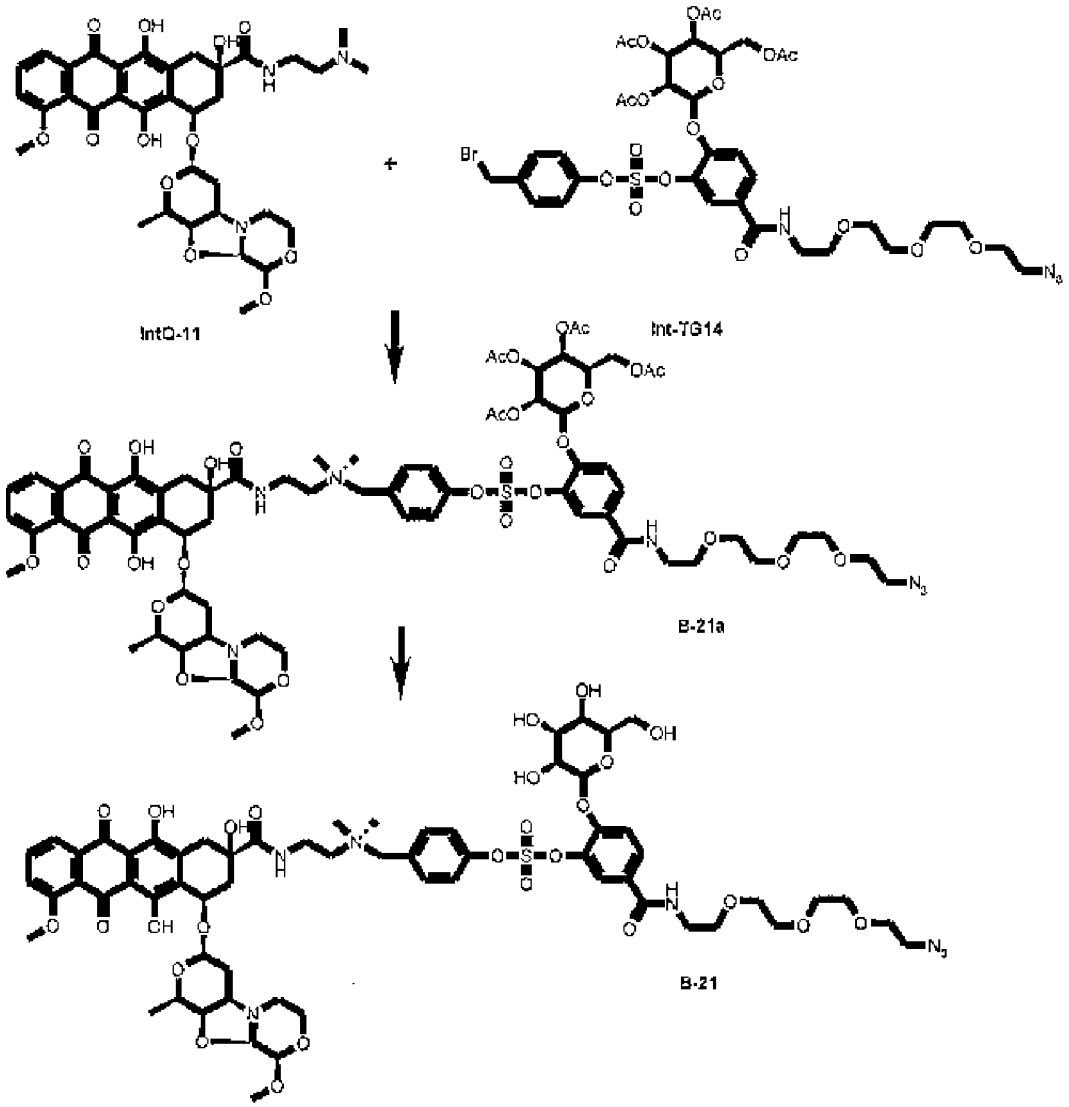
【0741】

化合物B-20之製法

產率37%；EI-MS m/z：1432 (M^{+1})。

【0742】

[實例102]化合物B-21之製法



化合物B-21係由實例72中所述之類似合成途徑合成。

【0743】

化合物B-21a之製法

產率38 EI-MS m/z：1551 (M^{+1})。

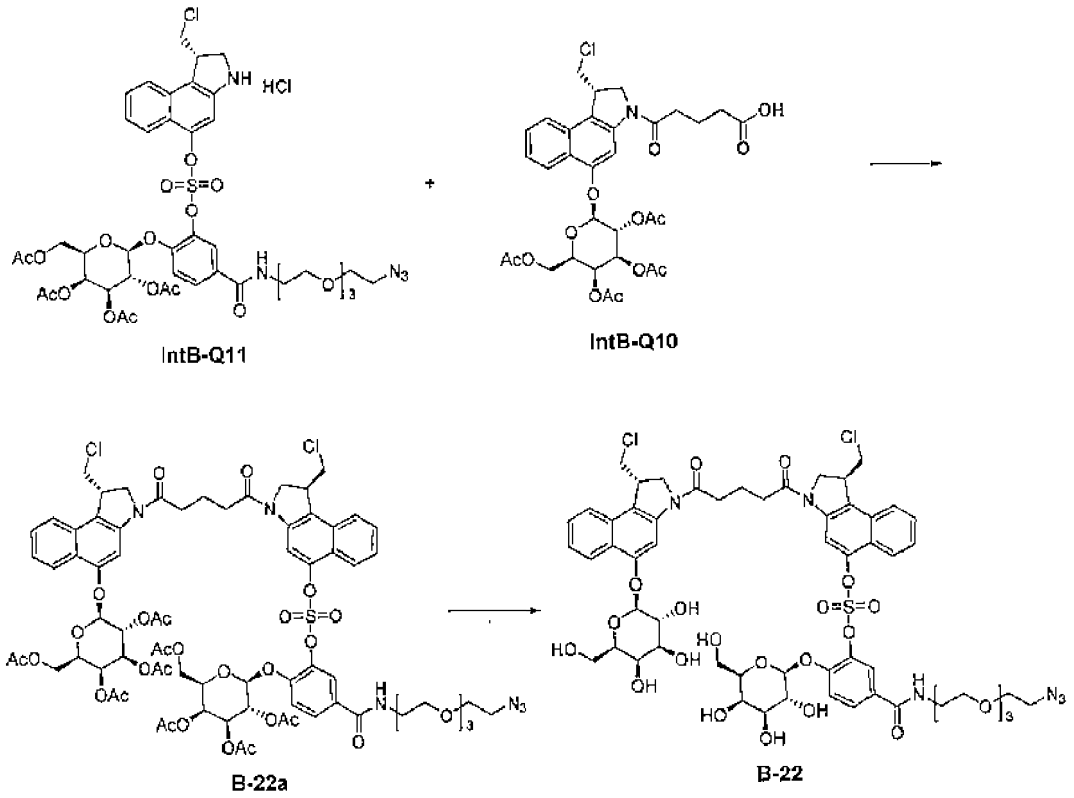
【0744】

化合物B-21之製法

產率54%；EI-MS m/z：1383 (M^{+1})。

【0745】

[實例103]化合物B-22之製法



化合物B-22a之製法

在0℃及N_2氛圍下將EDC·HCl (27.2 mg，0.142 mmol)添加至化合物IntB-10 (30 mg，0.043 mmol)及化合物IntB-Q11 (51 mg，0.05 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在攪拌11小時後，藉由製備型HPLC純化該殘餘物以得到呈淺棕色固體之化合物B-22a (20 mg，28%)。

EI-MS m/z：821.7 ($M^{+1}/2$)。

【0746】

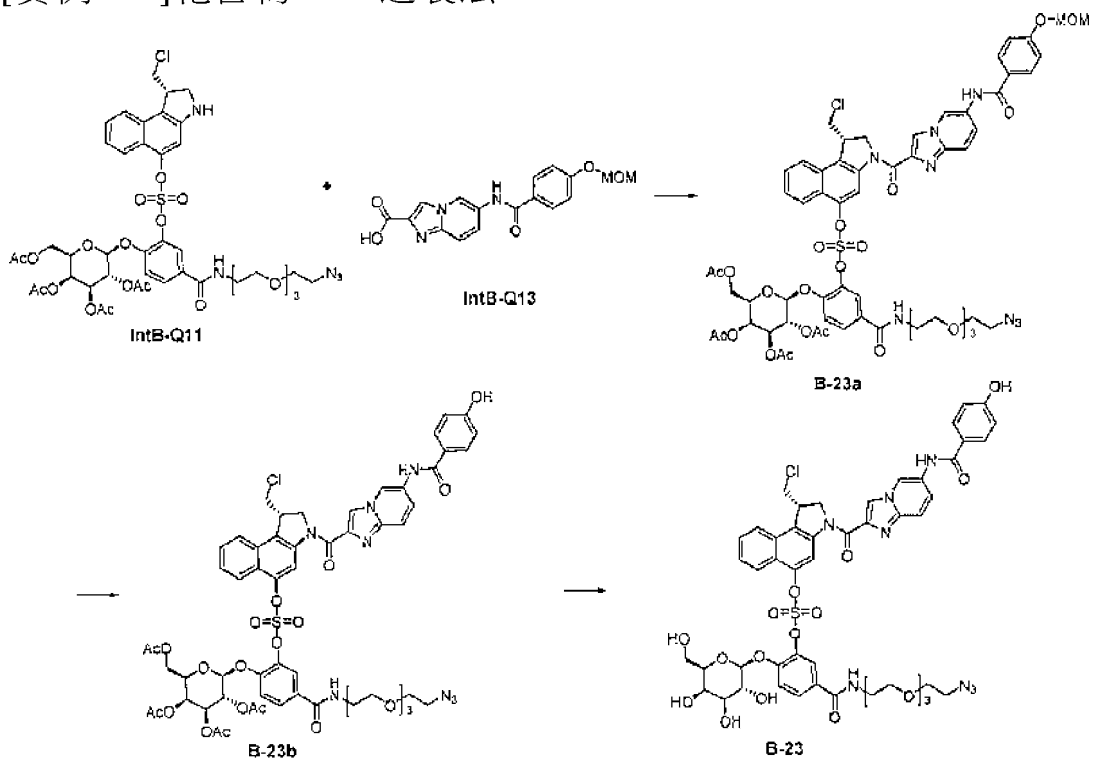
化合物B-22之製法

在0℃及N_2氛圍下將含在MeOH (11 μL，0.048 mmol)中之NaOMe 25%添加至化合物B-22a (10 mg，0.006 mmol)含在MeOH (1.5 mL)中之溶液。在室溫及N_2氛圍下攪拌反應混合物1小時且藉由添加含在ACN溶液中之5% TFA調整至pH 7。藉由製備型HPLC純化該混合物以得到呈淺黃色固體之化合物B-22 (5 mg，63%)。

EI-MS m/z：1305.3 (M^{+1})。

【0747】

[實例104]化合物B-23之製法



化合物B-23係由實例103中所述之類似合成途徑合成。

【0748】

化合物B-23a之製法

產率53%；EI-MS m/z：1303.5 (M^{+1})。

【0749】

化合物B-23b之製法

在室溫及N_2氛圍下將含在1,4-二噁烷(1 mL)中之4N HCl添加至化合物B-23a (30 mg，0.023 mmol)溶液。在攪拌1小時後，用DCM (5 mL)稀釋該混合物然後濃縮。化合物B-23b無需進一步純化即可直接用於下一步驟中(28 mg，97%)。

EI-MS m/z：1259.5 (M^{+1})。

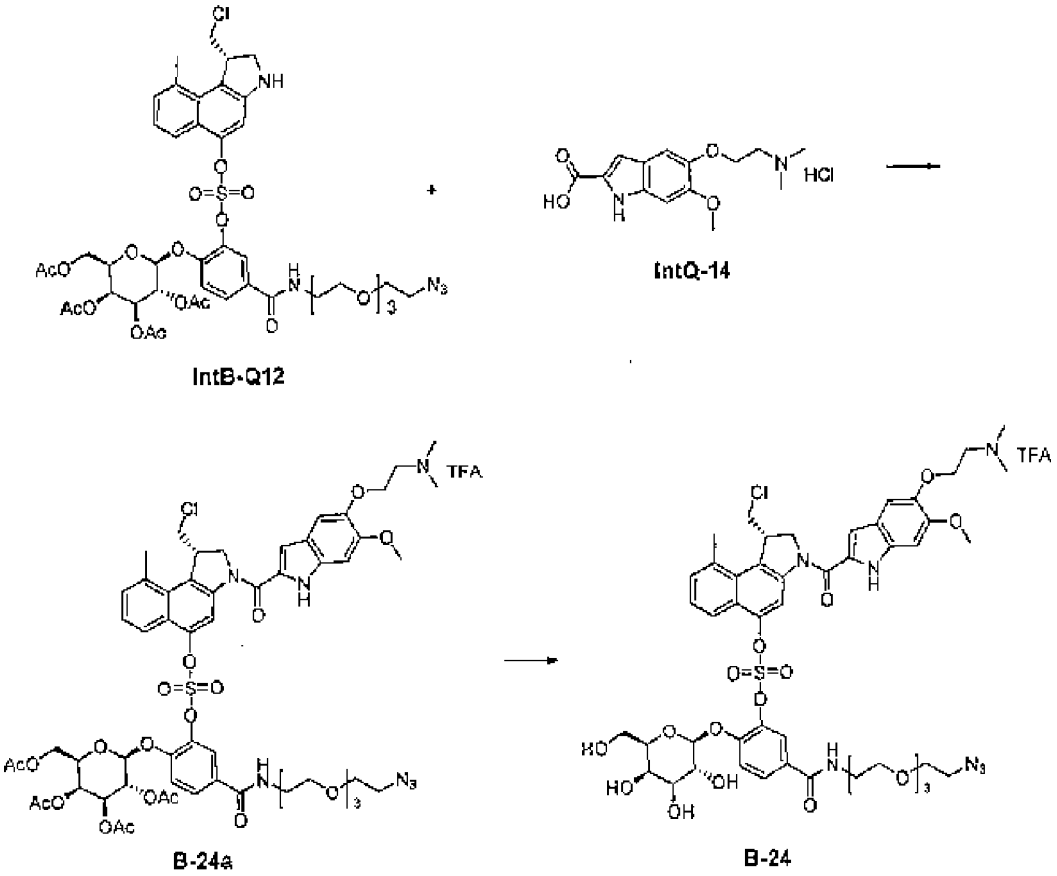
【0750】

化合物B-23之製法

產率68%；EI-MS m/z：1259.5 (M^{+1})。

【0751】

[實例105]化合物B-24之製法



化合物B-24係由實例104中所述之類似合成途徑合成。

【0752】

化合物B-24a之製法

產率53%；EI-MS m/z：1254.7 (M^{+1})。

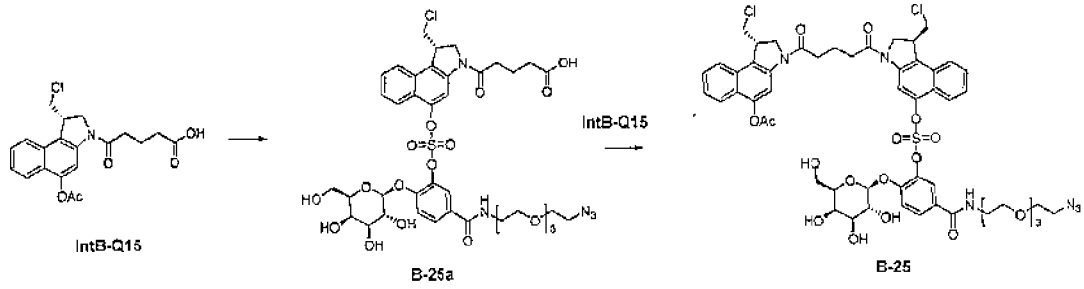
【0753】

化合物B-24之製法

產率58%；EI-MS m/z：1086.6 (M^{+1})。

【0754】

[實例106]化合物B-25之製法



化合物B-25係由實例104中所述之類似合成途徑合成。

【0755】

化合物B-25a之製法

產率33%；EI-MS m/z：1094.5 (M^{+1})。

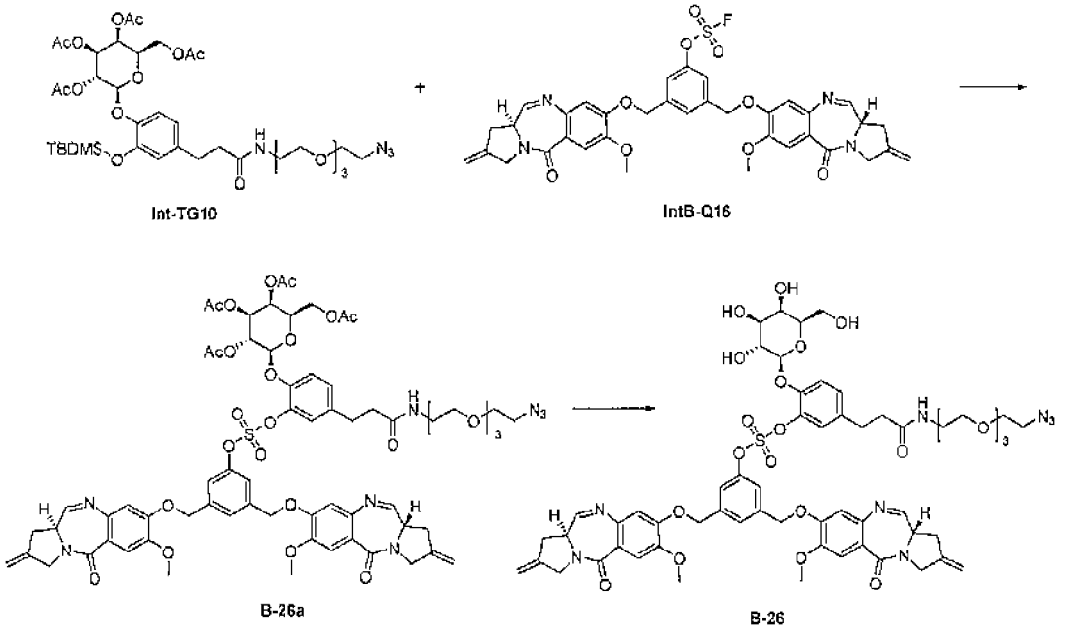
【0756】

化合物B-25之製法

產率36%；EI-MS m/z：926.4 (M^{+1})。

【0757】

[實例107]化合物B-26之製法



化合物B-26係由實例74中所述之類似合成途徑合成。

【0758】

化合物B-26a之製法

產率51 %；EI-MS m/z：1382 (M^{+1})。

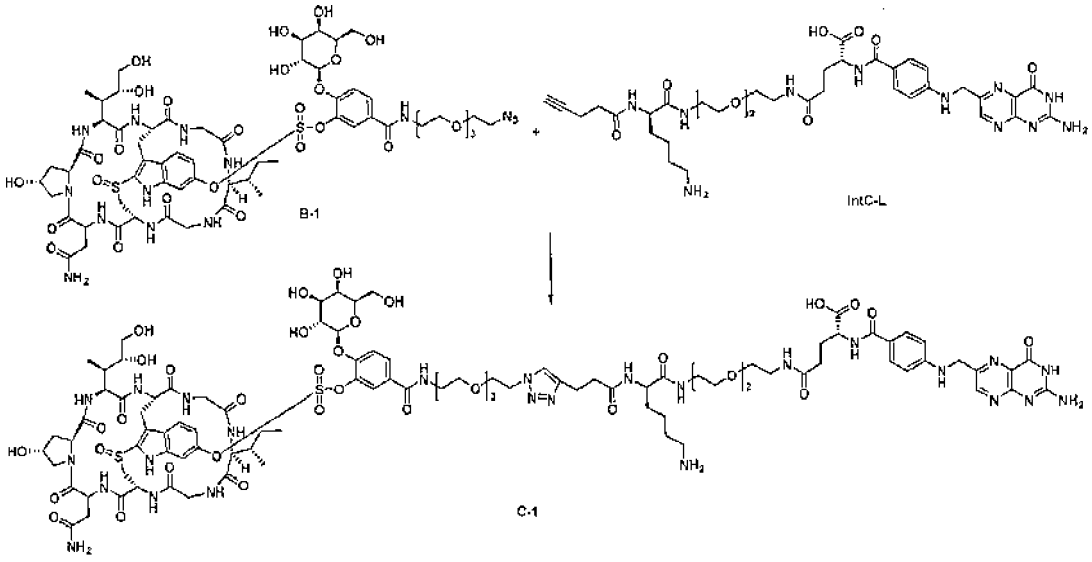
【0759】

化合物B-8之製法

產率56 %；EI-MS m/z：1214 (M^{+1})。

【0760】

[實例108]配體-藥物共軛化合物C-1之製法

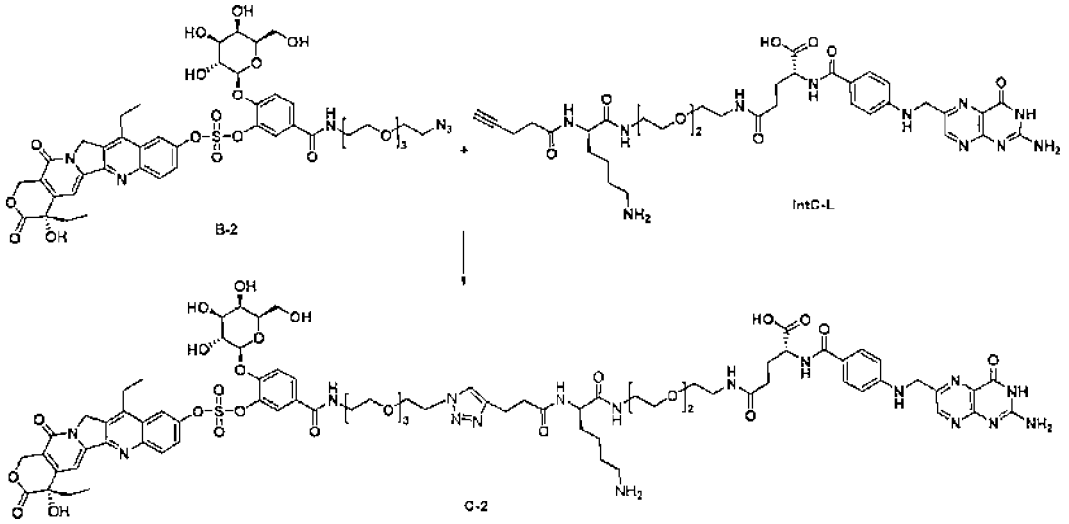


在室溫及N_2氮氣氛圍下將1 M抗壞血酸鈉(11 μL，0.011 mmol)及0.1 M $CuSO_4$ (21 μL，0.0021 mmol)添加至化合物IntC-L (1.8 mg，0.0016 mmol)及化合物B-1 (1.6 mg，0.0011 mmol)在EtOH (2 mL)及蒸餾水(0.5 mL)中之溶液中。在攪拌12小時後，該混合物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物C-1 (1.7 mg，61%)。

EI-MS m/z：2278 (M^{+1})。

【0761】

[實例109]配體-藥物共軛化合物C-2之製法

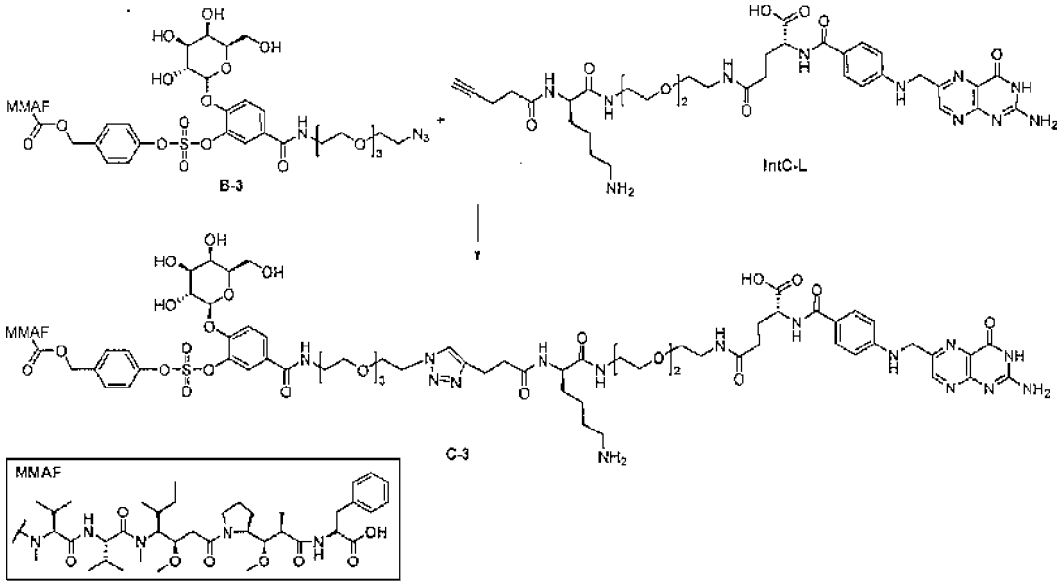


化合物C-2係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0762】 產率54 %；EI-MS m/z：1751 (M^{+1})。

【0763】

[實例110]配體-藥物共軛化合物C-3之製法

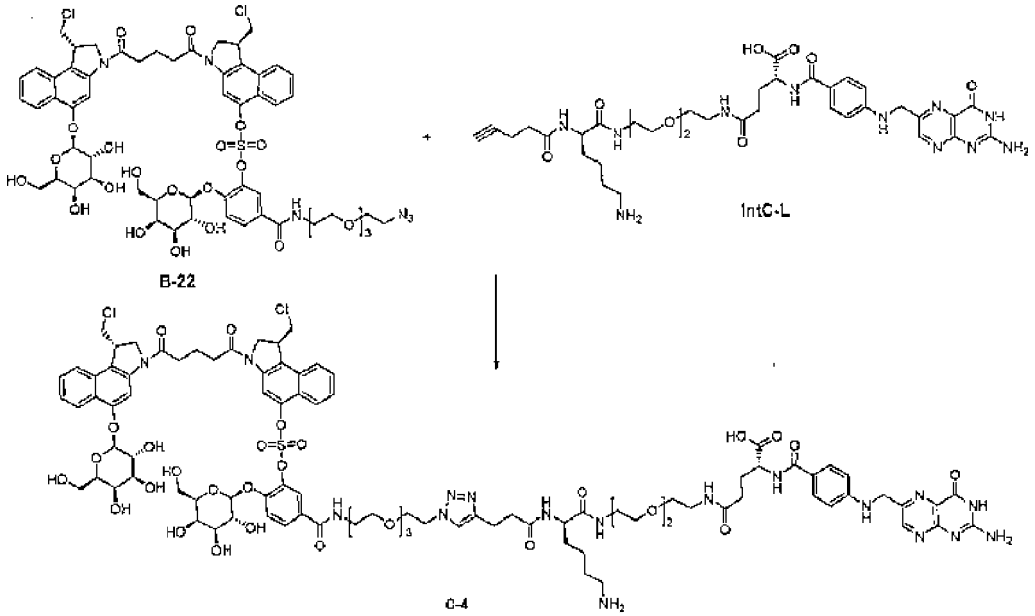


化合物C-3係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0764】 產率24 %；EI-MS m/z：2242 (M^{+1})。

【0765】

[實例111]化合物C-4之製法

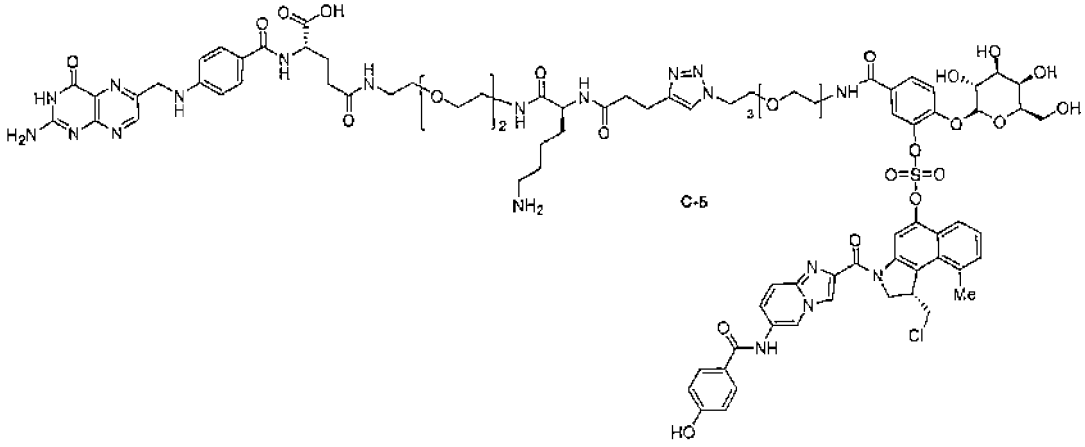


化合物C-4係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：1043.3 ($M^{+1}/2$)。

【0766】

[實例112]化合物C-5之製法

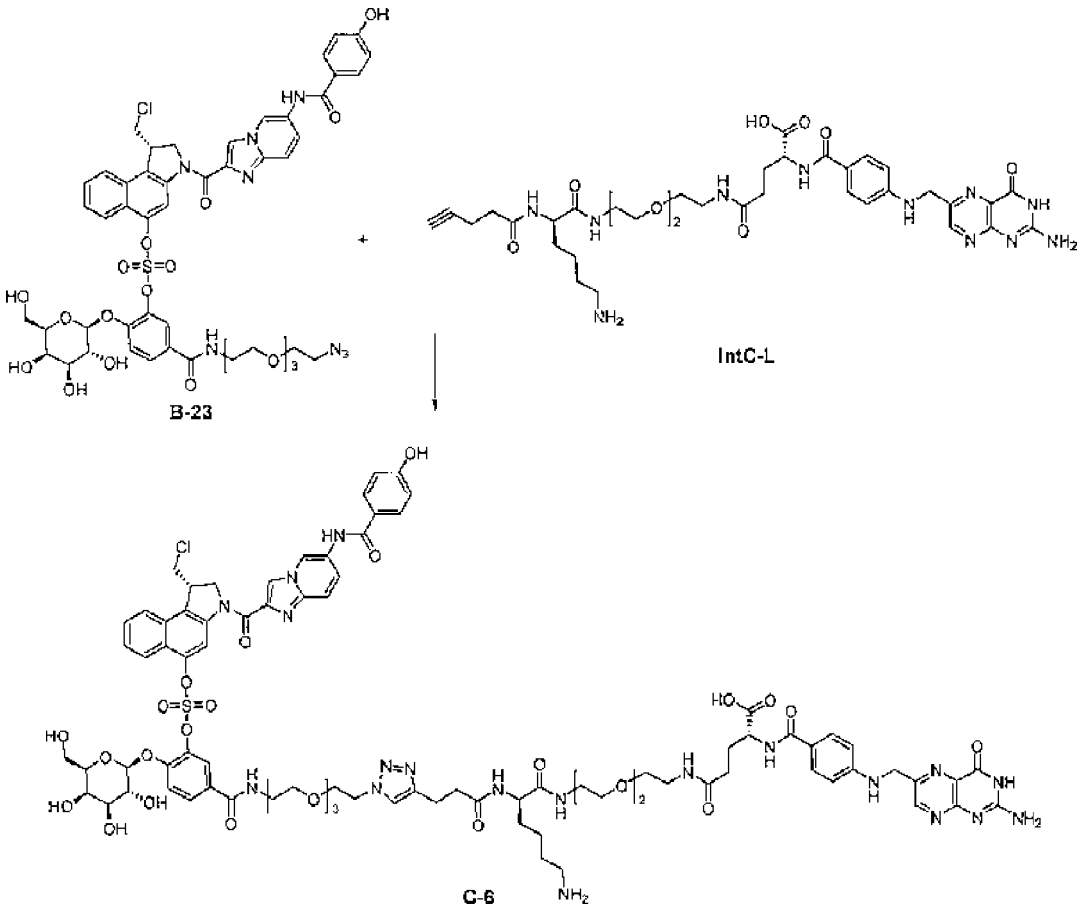


化合物C-6係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：1886.3 (M^{+1})。

【0767】

[實例113]化合物C-6之製法

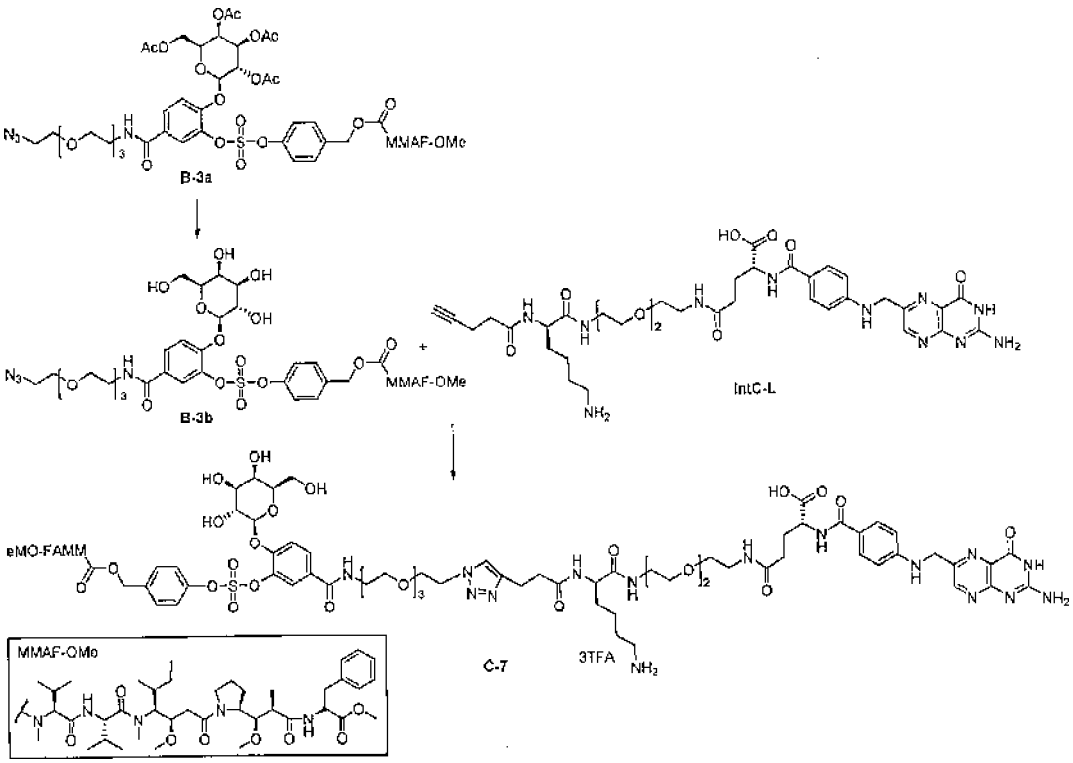


化合物C-6係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：936.7 ($M^{+1}/2$)。

【0768】

[實例114]化合物C-7之製法



化合物C-7係由實例61及實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0769】

化合物B-3b之製法

產率30%；EI-MS m/z：1497 (M^{+1}+Na)。

【0770】

化合物C-7之製法

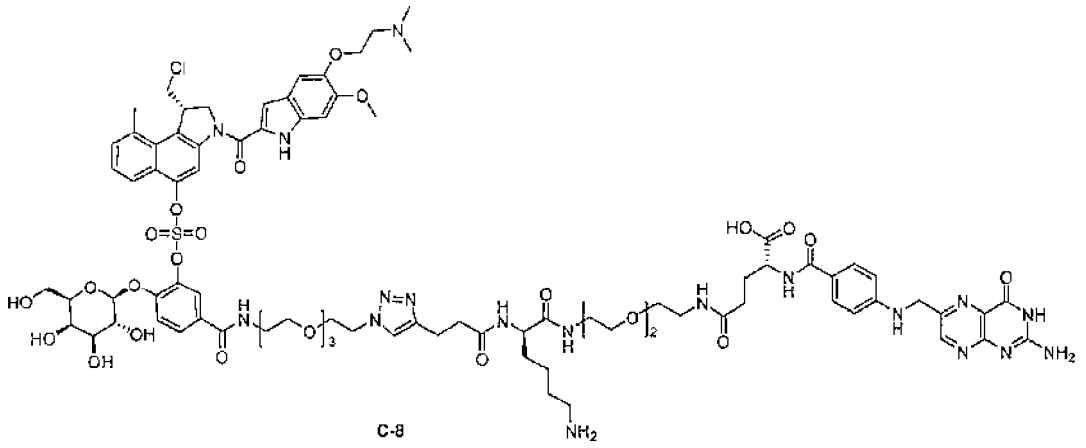
產率8.7%；EI-MS m/z：1128 (M^{+1}/2)。

【0771】

[實例115]化合物C-8之製法

化合物C-8係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

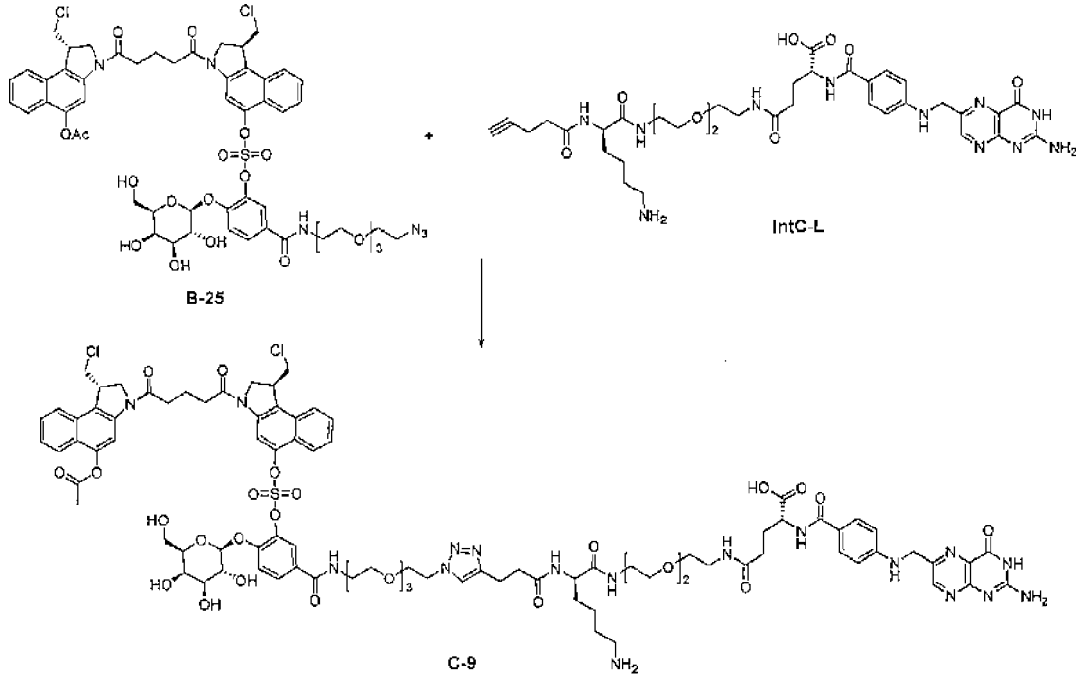
EI-MS m/z：934.0 (M^{+1}/2)。



C-8

【0772】

[實例116]化合物C-9之製法



B-25

IntC-L

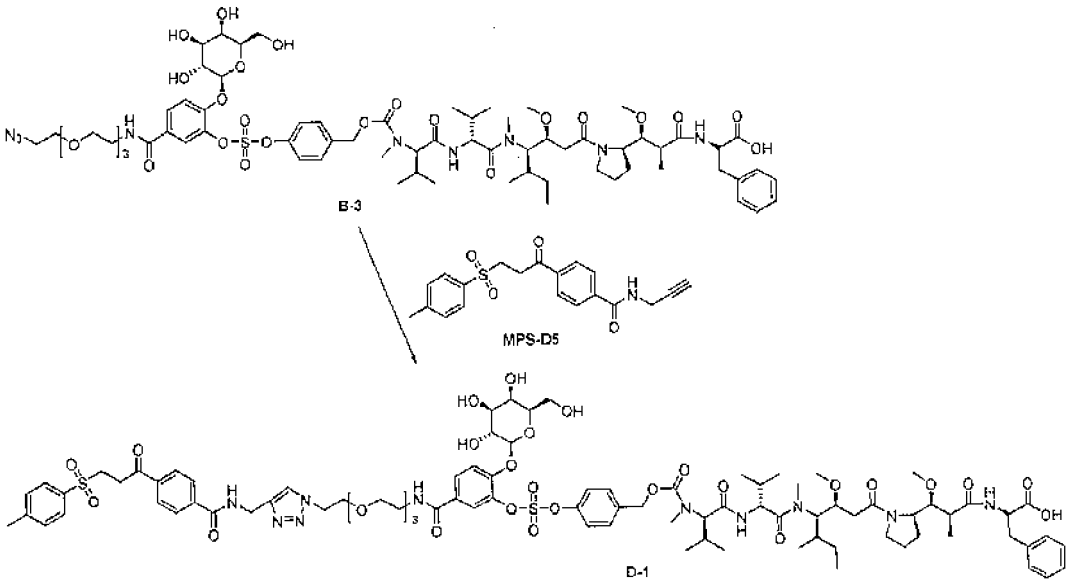
C-9

化合物C-9係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：983.0 (M^{+1})。

【0773】

[實例117]配體-藥物共軛化合物D-1之製法

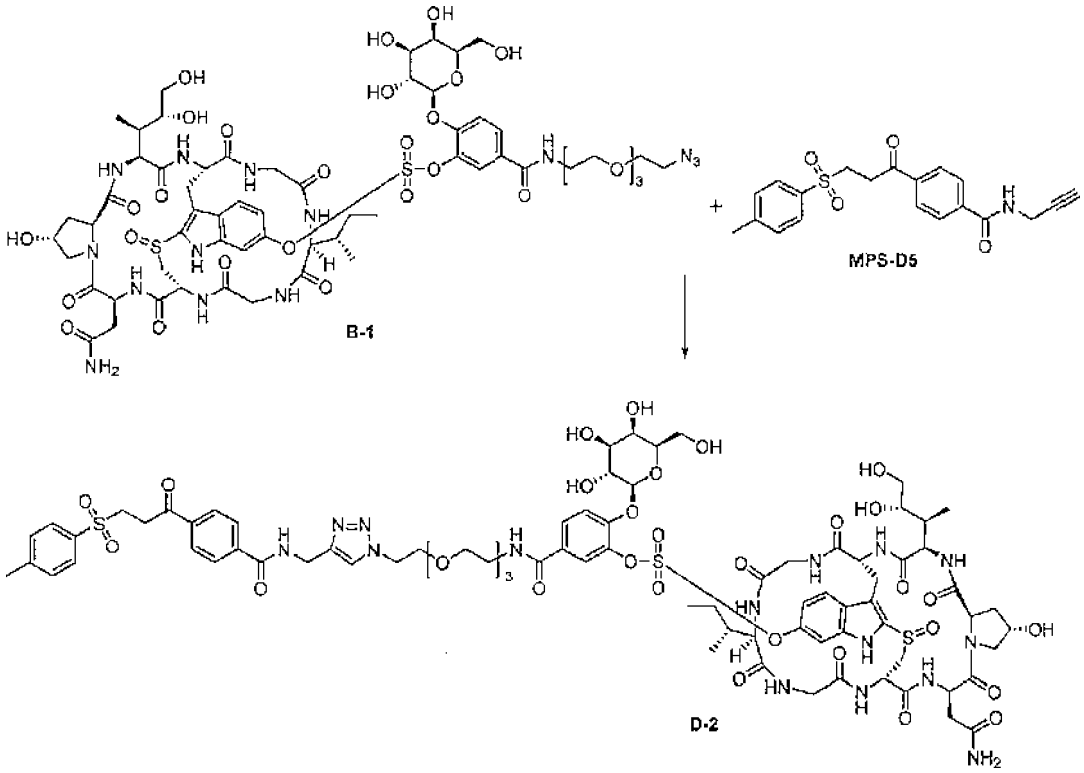


將經製備具有50 mmol濃度之$(BimC_4A)_3$ (1142 μL)添加至化合物B-3 (實例72，10 mg，6.85 μmol)含在DMSO (685 μL + 7671 μL)中之溶液。然後，以685 μL的量添加經製備具有10 mmol濃度之CuBr至其中。攪拌該混合物2分鐘。將化合物MPS-D5 (4.6 mg，12.3 μmol)溶解於DMSO (685 μL)中且添加至其中，接著攪拌10分鐘。在反應完成後，混合溶液經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物D-1 (5.4 mg，43%)。

EI-MS m/z：916 ($M^{+1}/2$)。

【0774】

[實例118]配體-藥物共軛化合物D-2之製法

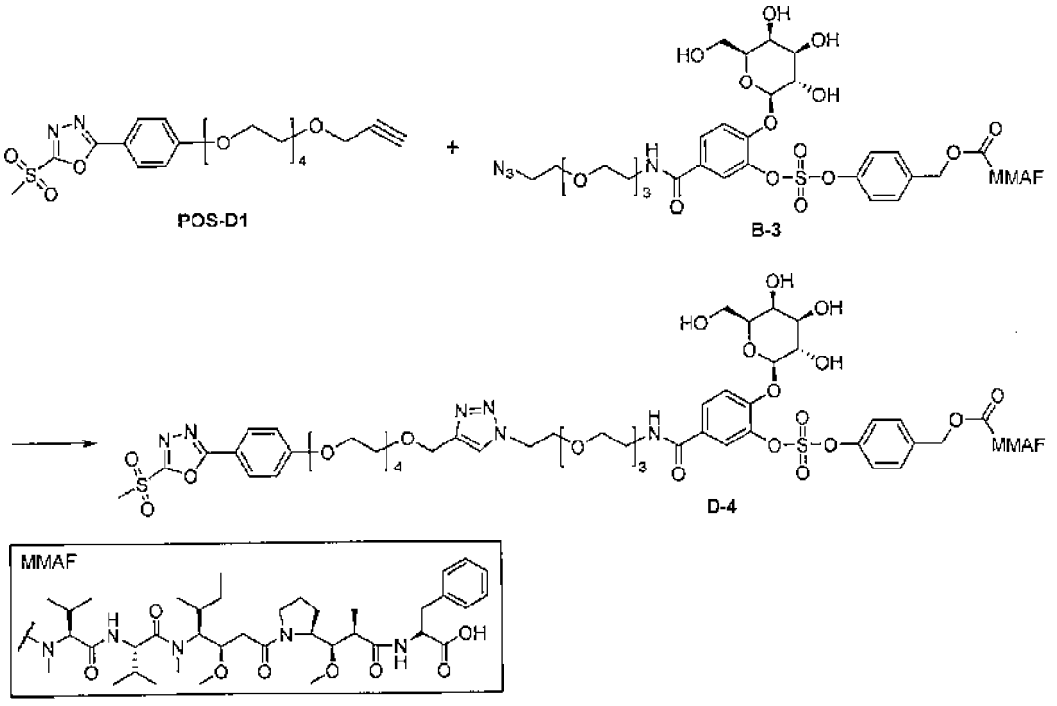


化合物D-2係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0775】 產率35 %；EI-MS m/z：934 ($M^{+1}/2$)。

【0776】

[實例119]化合物D-4之製法

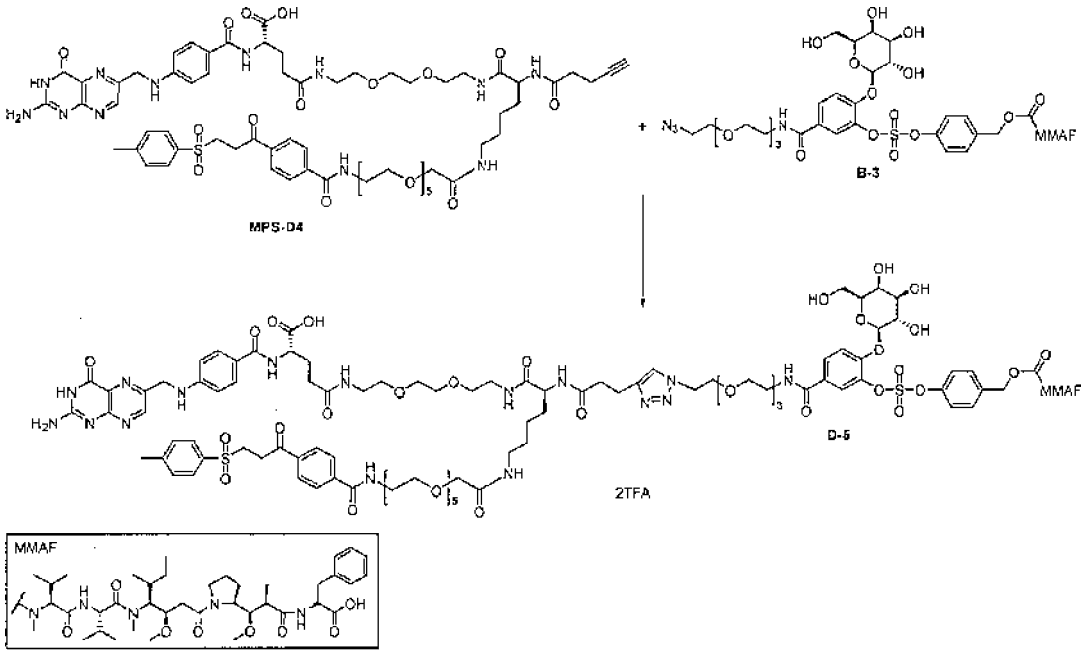


在室溫及N_2氛圍下將$(BimC_4A)_3$ (1142 μL 50 mmol儲備溶液)添加至化合物B-3 (10 mg，6.85 μmol)含在DMSO (685 μL)中之溶液。在添加DMSO (6179 μL)後，添加經製備具有100 mmol濃度之CuBr (685 μL)。然後，攪拌該混合物2分鐘。將化合物POS-D1 (12.4 mg，27.4 μmol)溶解於DMSO (685 μL)中且添加至其中，接著攪拌10分鐘。在反應完成後，混合溶液經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物D-4(0.5 mg，3.8%)。

EI-MS m/z：958 (M^+1/2)。

【0777】

[實例120]化合物D-5之製法

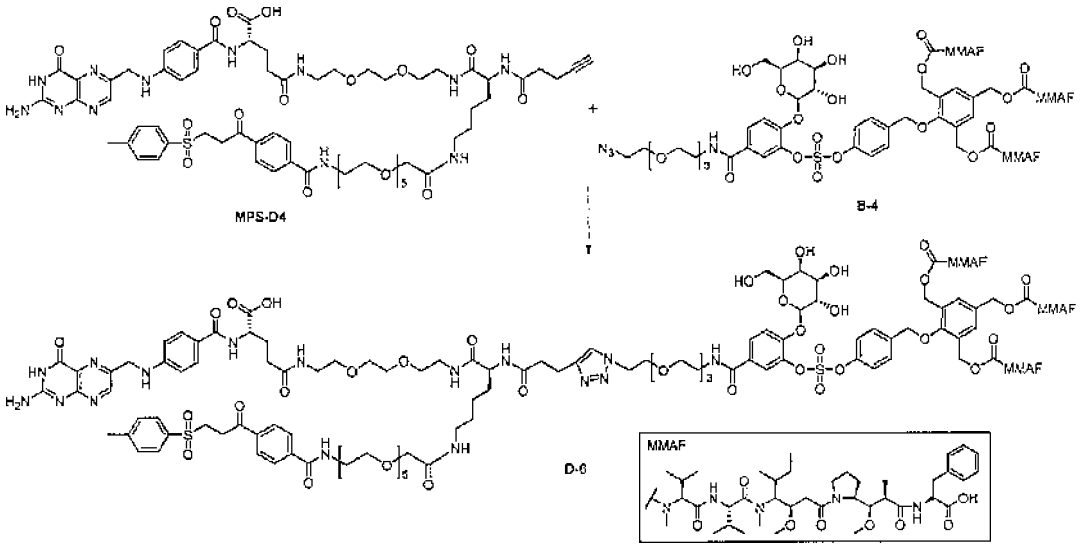


化合物D-5係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0778】 產率53%；EI-MS m/z：1417 (M^{+1}/2)。

【0779】

[實例121]化合物D-6之製法

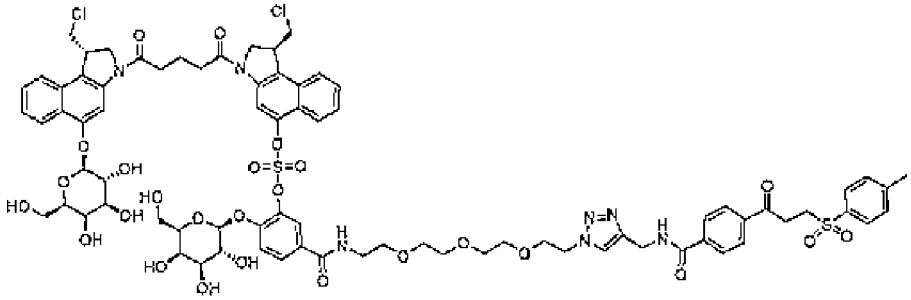


化合物D-6係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0780】產　率42%；EI-MS　m/z：4515(M^+), 2258($M/2^+$), 1505($M/3^+$)。

【0781】

[實例122]化合物D-7之製法

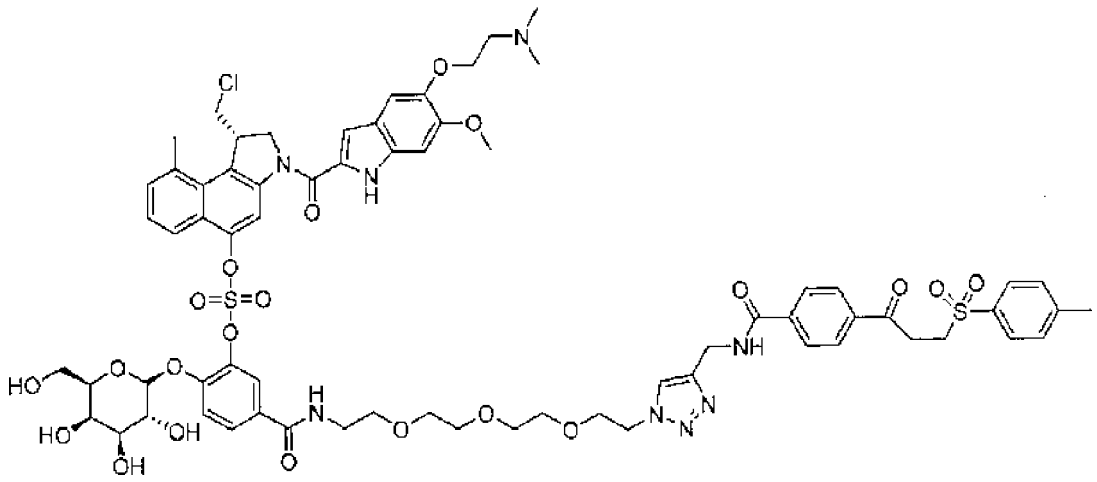


化合物D-7係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：1673.0 (M^+)。

【0782】

[實例123]化合物D-8之製法

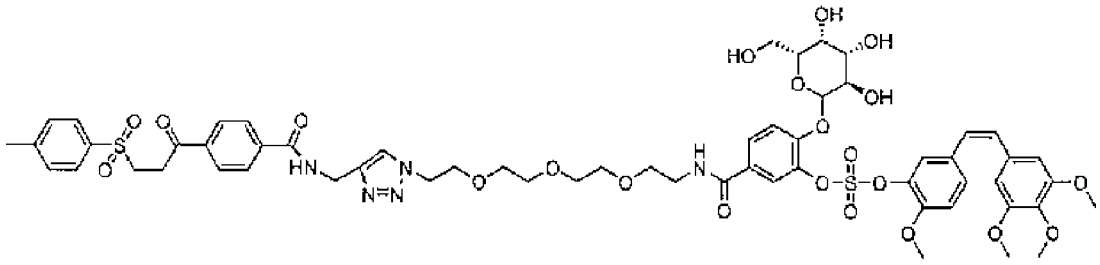


化合物D-8係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

EI-MS m/z：728.8 (M^+/2)。

【0783】

[實例124]化合物D-9之製法

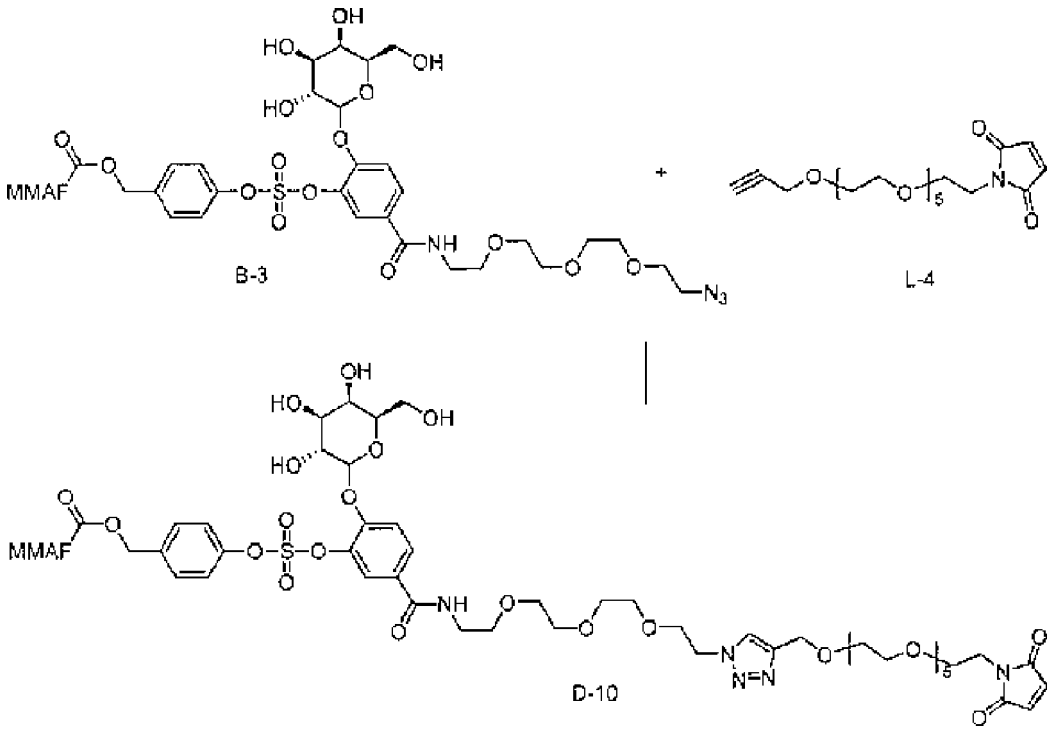


化合物D-9係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0784】 產率50 %；EI-MS m/z：1264 (M^+)。

【0785】

[實例125]化合物D-10之製法

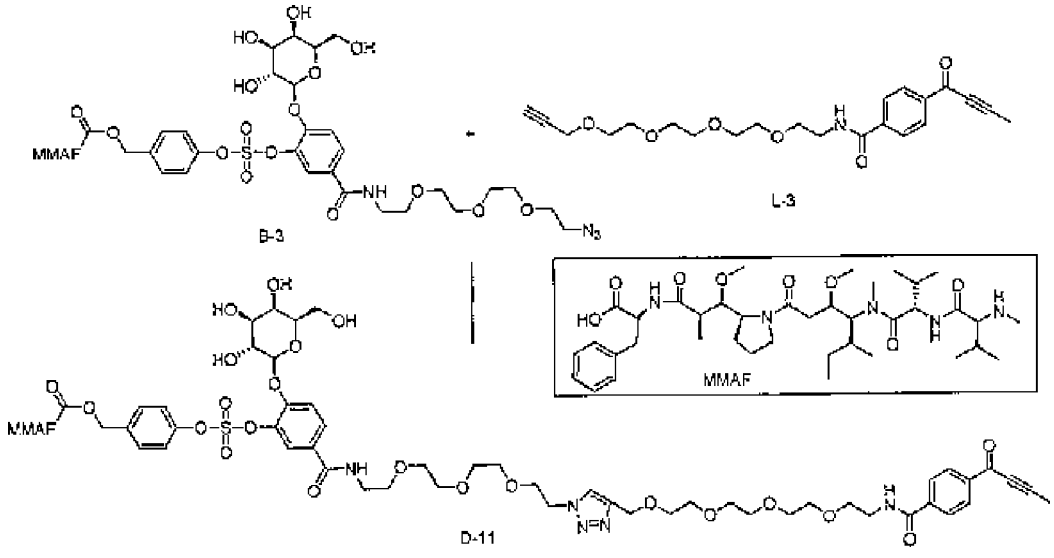


化合物D-10係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0786】 產率17%；EI-MS m/z：1861 (M+)。

【0787】

[實例126]化合物D-11之製法

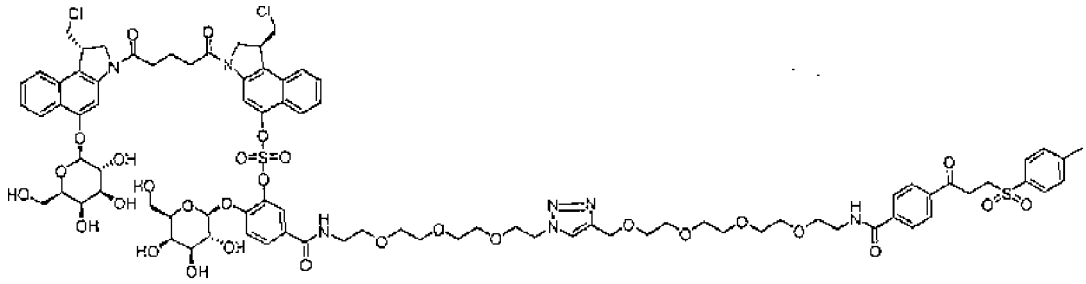


化合物D-11係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0788】 產率25%；EI-MS m/z：1863 (M^+)。

【0789】

[實例127]化合物D-12之製法

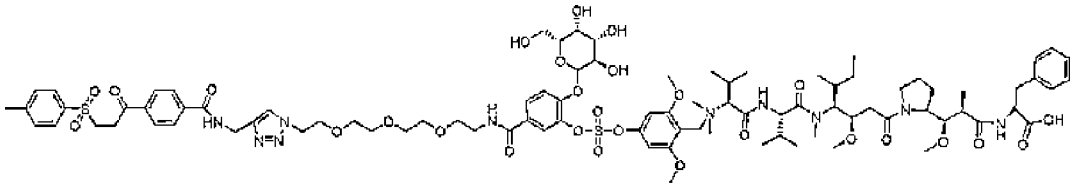


化合物D-12係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0790】 EI-MS m/z：1850.8 (M^+)。

【0791】

[實例128]化合物D-13之製法

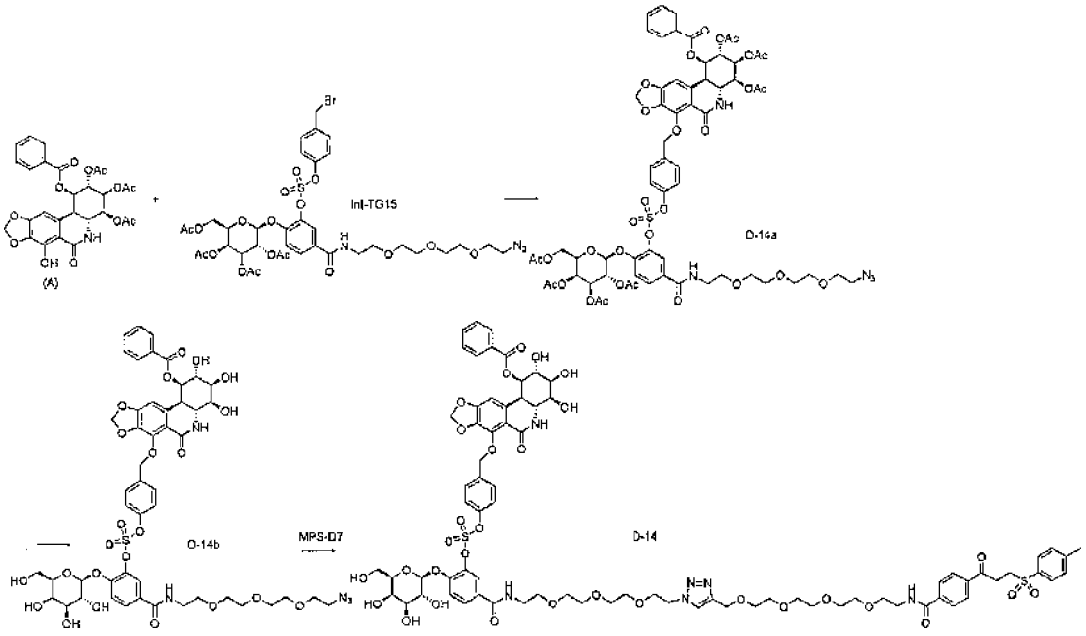


化合物D-13係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0792】 產率18%；EI-MS m/z：930 ($M/2^+$)。

【0793】

[實例129]化合物D-14之製法



化合物(A)之製法

化合物(A)之全合成係依論文(J. Org.Chem.2004，69，112-121，J. Am. Chem.SOC1.995,117，10143-10144)準備。

【0794】

化合物D-14a之製法

在N_2氛圍下將分子篩(100 mg)添加至化合物(A)(10 mg，0.018 mmol)及化合物Int-TG15 (16.8 mg，0.018 mmol)含在ACN (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌10分鐘後，添加Ag2O (12.5 mg，0.054 mmol)。在室溫下攪拌該混合物5小時且藉由矽藻土過濾然後在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到化合物D-14a(18 mg，71%)。

【0795】 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.99 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.36 (J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.50~5.46 (m, 2H), 5.35~5.31 (m, 2H), 5.25~5.22 (m, 2H), 5.15~5.13 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.25~4.08 (m, 4H), 3.65~3.59 (m, 15H), 3.54~3.49 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)。EI-MS m/z：705 (1/2M+), 1408 (M+), 1430(M+Na)。

【0796】

製備化合物D-14b

在0℃下將含在甲醇(20 μL)中之1M-NaOMe添加至化合物D-14a (16 mg，0.011 mmol)含在DCM (4 mL)中之溶液。在0℃下攪拌20分鐘後，用

1M-HCl水溶液(30 μL)淬滅該混合物且然後藉由製備型HPLC純化以得到化合物D-14b (4 mg，32%)。

【0797】 EI-MS m/z：557 (1/2M+), 1114 (M+), 1136 (M++Na)。

【0798】

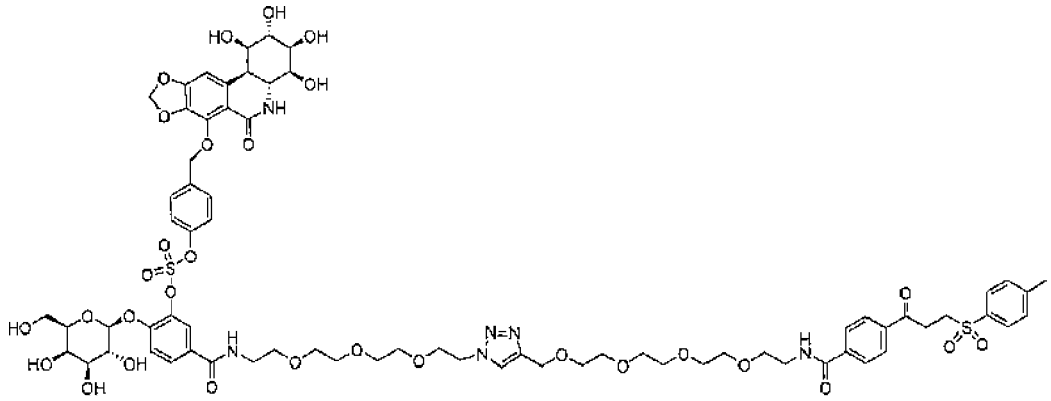
化合物D-14之製法

化合物D-14係由實例56中所述之類似合成途徑合成。

【0799】 產率12 %；EI-MS m/z：830 (M+1/2)。

【0800】

[實例130]化合物D-15之製法

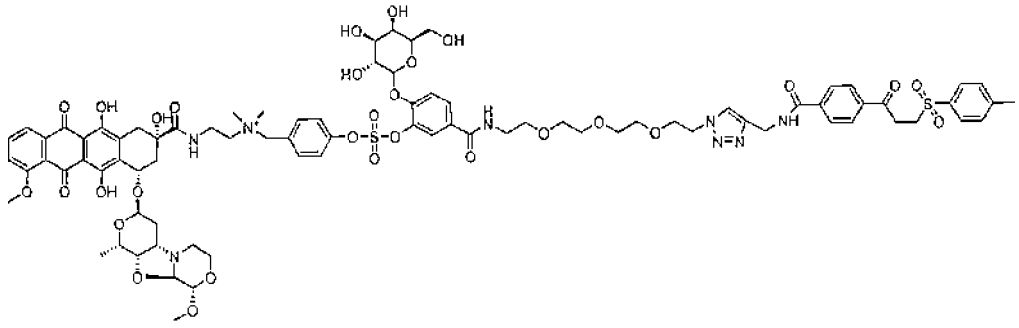


化合物D-15係由實例119中所述之類似合成途徑合成。

【0801】 產率19 %；EI-MS m/z：1556 (M+), 778 (1/2M+)。

【0802】

[實例131]化合物D-16之製法

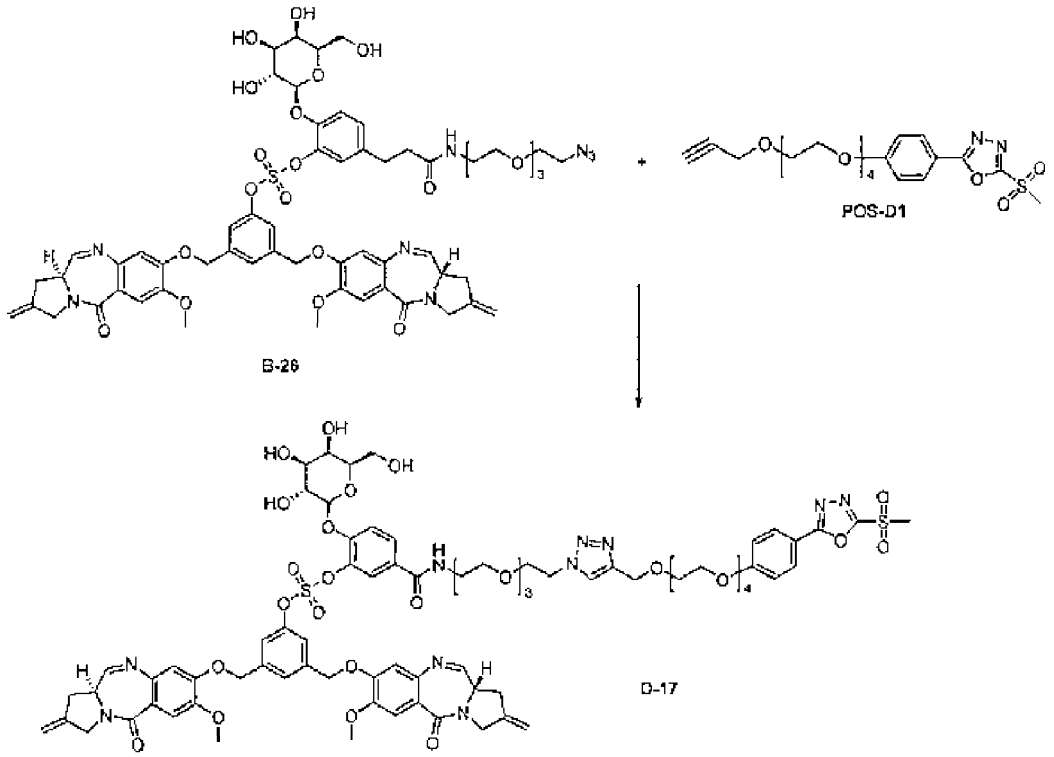


化合物D-16係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0803】 產率13 %；EI-MS m/z：1753 (M^+)。

【0804】

[實例132]化合物D-17之製法

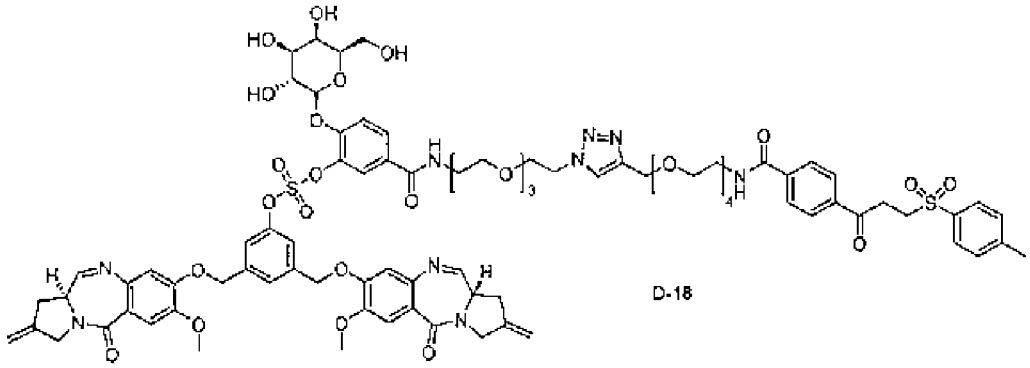


化合物D-17係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0805】 產率12 %；EI-MS m/z：1668 (M^+)。

【0806】

[實例133]化合物D-18之製法

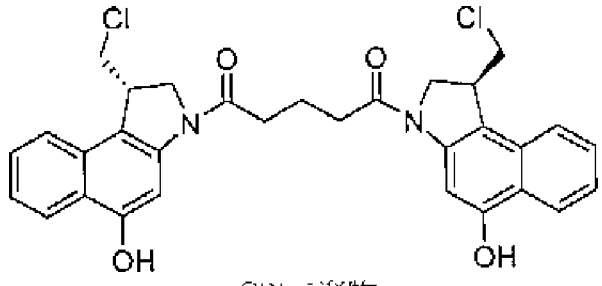


化合物D-18係由實例108中所述之類似合成途徑合成。

【0807】 產率7.4 %；EI-MS m/z：1759 (M^+)。

【0808】

[實例134]化合物CBI二聚物之製法

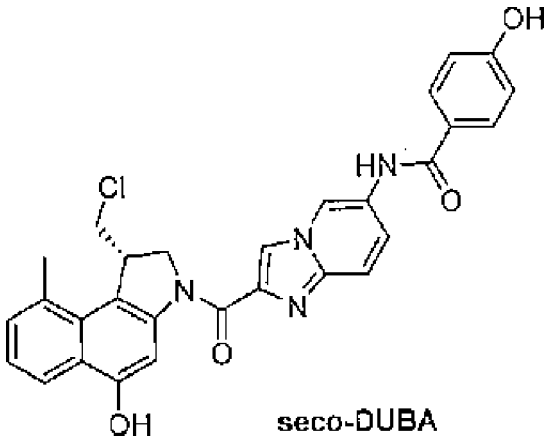


CBI二聚物

CBI二聚物係由WO2015110935A中所述之類似合成方法合成。

【0809】

[實例135]化合物seco-DUBA之製法

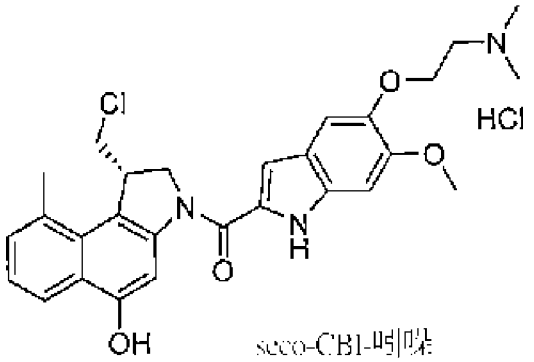


seco-DUBA

seco-DUBA係由文獻中所述之類似合成方法合成 [參見 Mol.Pharmaceutics 2015，12，1813-1835]。

【0810】

[實例136]化合物seco-CBI-吲哚之製法

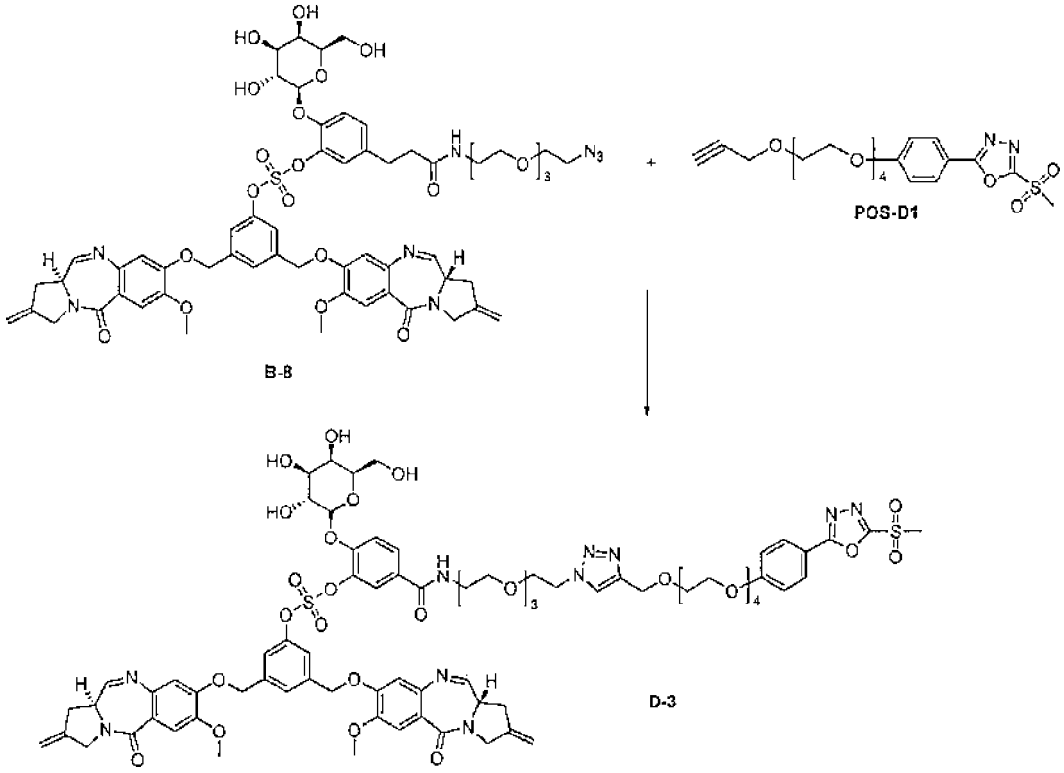


seco-CBI-吲哚

seco-CBI-吲哚係由文獻中所述之類似合成方法合成 [參見 ChemMedChem 2008，3，1946 – 1955]。

【0811】

[實例137]化合物D-3之製法



在室溫及氮氣氛圍下將化合物B-8 (15 mg，0.01 mmol)溶解於DMSO (7 mL)中，且然後將已溶於DMSO (2 mL)中之$(BimC_4A)_3$ (33mg，0.04 mmol)、已溶於DMSO (3 mL)中之CuBr (17 mg，0.12 mmol)及已溶於DMSO (1 mL)中之POS-D1 (製法實例36，7 mg，0.01 mmol)添加至其中，接著攪拌2小時。該混合物經分離且藉由製備型HPLC純化以得到化合物D-3 (2.5 mg，12%)。

【0812】 EI-MS m/z：1668(M^+)。

【0813】

生物及生物化學研究

[實例138]酶裂解分析之動力學研究

方法1)大腸桿菌β-半乳糖苷酶

將本發明之化合物(化合物A-2、A-4、A-5、A-6、A-9、A-10、A-12、A-13、A-14、A-15、A-17、A-18、A-19、A-21、A-22、A-23、B-1、B-2、B-3、B-4、B-6、B-7、B-8、B-9、B-10、B-11、B-14、B-15、B-16、B-19及C-3)溶解於DMSO中並與PBS緩衝溶液混合以製備500 μM儲備溶液(5% DMSO)。將用作標準物質之MPS溶解於PBS緩衝溶液中以製備500 uM 溶液。將406 μL PBS緩衝溶液(pH 7.4)及140 μL本發明化合物(500 μM)及140 μL MPS混合。此後，添加酶溶液(14 μL 1 mg/mL)。相較於人類β-半乳糖苷酶，添加21 μL酶溶液(1 mg/mL)以達到相同莫耳濃度，且將各具有140 μL量之本發明化合物及MPS、及399 μL緩衝溶液(pH 7.4)混合。在37℃下培養所得反應混合物。將大腸桿菌β-半乳糖苷酶(Sigma G4155)用於反應混合物中。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的預定時間將酶反應溶液分成等分試樣，其中各等分試樣為70 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物或MPS及藉由酶反應釋放之物質。

【0814】

方法2)人類β-半乳糖苷酶

將本發明之各化合物A-3、B-2及B-10溶解於DMSO中，且與PBS緩衝溶液混合以製備500 μM儲備溶液(5% DMSO)。用作標準物質之MPS製成具有500 μM濃度之含在PBS緩衝溶液中之溶液。將280 μL PBS緩衝溶液(pH 7.4)及各具有140 μL量之本發明化合物B-2 (500 μM)及MPS彼此混合。然後，添加140 μL 0.1 mg/mL酶溶液至其中，藉此製備總量700 μL之酶反應溶液。在37℃下培養反應混合物。將人類β-半乳糖苷酶(R&D

6464-GH-020)用於反應混合物中。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的預定時間將酶反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為70 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物或MPS及藉由酶反應釋放之SN38。

【0815】

方法3)大腸桿菌β-葡萄糖醛酸苷酶

將本發明之化合物A-1及A-5溶解於DMSO中，且與PBS緩衝溶液混合以製備濃度為500 μM之溶液(5% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為500 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。將406 μL PBS緩衝溶液(pH 7.4)及140 μL本發明化合物(500 μM)及140 μL MPS混合。然後，添加14 μL酶溶液(1 mg/mL)至其中，藉此製備總量為700 μL之酶反應溶液。在37℃下培養該反應混合物。將大腸桿菌β-葡萄糖醛酸苷酶(Sigma G7396)用於反應混合物中。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的預定時間將酶反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為70 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物或MPS及藉由酶反應釋放之物質。

【0816】

方法4)大腸桿菌β-半乳糖苷酶+ β-葡萄糖醛酸苷酶

將本發明之化合物A-5溶解於DMSO中，且與PBS緩衝溶液混合以製備濃度為500 μM之溶液(5% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為500 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。將392 μL PBS緩衝溶液(pH 7.4)及140 μL本發明化合物A-5 (500 μM)及MPS混合。然後，添加14 μL 1 mg/mL β-半乳糖苷酶(Sigma G4155)及14 μL 1 mg/mL β-葡萄糖醛酸苷酶(Sigma G7396)至其中，藉此製備總量為700 μL之酶反應混合物。在37℃

下培養該反應混合物。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的預定時間將酶反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為70 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物或MPS及藉由酶反應釋放之物質。

【0817】

[表1]

本發明之化合物	TG釋放$t_{1/2}$ (min)	Q部分釋放 $t_{1/2}$(min)	實驗方法
A-1	0.43 ± 0.11	36.38 ± 0.39	方法3
A-2	3.71 ± 0.22	123.08 ± 25.96	方法1
A-3	10.71	38.18	方法2
A-4	< 5	15.3	方法1
A-5	< 5	70.87	方法3
	< 5	無反應	方法1
	< 5	139.4	方法4
A-6	4.60 ± 1.72	40.36 ± 8.03	方法1
A-9	<5	37.39	方法1
A-10	<5	15.24	方法1
A-12	<5	14.34	方法1
A-13	<5	8.01	方法1
A-14	N/D	195.2	方法1
A-15	N/D	<5	方法1
A-17	<1	6.7	方法1
A-18	<5	7.4	方法1
A-19	快速	< 5	方法1
A-21	快速	< 5	方法1
A-22	快速	< 5	方法1
A-23	快速	< 5	方法1
B-1	5.92	40.87	方法1
B-2	0.28	1.85	方法1/pH7.4
	5.75	46.85	方法1/pH5.0

	N/D	112.2	方法2/pH7.4
	5.33	39.41	方法2/pH5.0
B-3	<10	40.62	方法1
B-4	20.68	312.9	方法1
B-6	< 5	629.4	方法1
B-7	< 5	50.23	方法1
B-8	N.D	4.3	方法1
B-9	< 5	6.82	方法1
B-10	2.1	6.6	方法1/pH7.4
	8.9	27.9	方法2/pH5.0
B-11	< 5	6.7	方法1
B-14	N.D	433	方法1
B-15	N.D	2.4	方法1
B-16	N.D	9.0	方法1
B-19	快速	14.4	方法1
C-3	< 5	52.03	方法1

(N/D = 在HPLC下未偵測到)

【0818】

[實例139]藉由化學活化之藥物釋放測試

使用還原劑之方法

將依實例65獲得的化合物A-8溶解於DMSO中以得到10 mM之濃度，且與MeOH溶液混合以製備濃度為300 μM之溶液(40% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為300 μM之具有PBS緩衝溶液之溶液。將$NaBH_4$ (還原劑)溶解於MeOH中以具有10 mM之濃度，且添加3.0當量之化合物A-8。然後，在37℃下培養反應混合物。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的第5分鐘、第10分鐘及第30分鐘將還原反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物A-8或MPS及藉由酶反應釋放之BOC-Tyr-OMe。

【0819】

使用光反應之方法

將依實例68獲得的化合物A-11溶解於DMSO中，且與PBS緩衝溶液(pH為7.4)及DMSO溶液混合以製備濃度為300 μM之溶液(50% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為300 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。

【0820】 然後，藉由在300W之光反應器中攪拌啟動反應。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的第5分鐘、第10分鐘、第30分鐘、第180分鐘、第300分鐘、第420分鐘、第24小時及第48小時將反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物A-11或MPS及藉由光反應釋放之BOC-Tyr-OH。

【0821】

在pH 9.2緩衝液下之水解條件(根據pH之測試之實例)

將依實例63及64獲得的化合物A-7及A-8溶解於DMSO中，且與pH為9.2之PBS緩衝溶液混合以製備濃度為300 μM之溶液(40% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為300 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。然後，在37℃下培養反應。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的第5分鐘、第10分鐘、第30分鐘、第60分鐘、第120分鐘及第180分鐘將化合物A-7之pH 9.2反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析pH 9.2緩衝溶液中釋放之本發明之剩餘化合物A-7或MPS及BOC-Tyr-OH。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的第5分鐘、第10分鐘、第30分鐘、第60分鐘、第120分鐘、第180分鐘、第240分鐘及第300分鐘將化合物A-8之pH 9.2反應混合物分成等分試樣，其中各

等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析pH 9.2緩衝溶液中釋放之本發明之剩餘化合物A-8或MPS及BOC-Tyr-OMe。

【0822】

在pH 5.0緩衝液下之水解條件(根據pH之測試之實例)

將依實例65獲得的化合物A-8溶解於DMSO中，且與PBS緩衝溶液(pH為5.0)及DMSO溶液混合以製備濃度為300 μM之溶液(40% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為300 μM之具有PBS緩衝溶液之溶液。然後，在37℃下培養反應混合物。分別在反應前的第0分鐘及在反應後的第20分鐘、第180分鐘、第630分鐘及第1天將化合物A-8之pH 5.0反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析本發明之剩餘化合物A-8或MPS及pH 5.0緩衝溶液中釋放之BOC-Tyr-OMe 。

【0823】

在氟-離子濃度下之去保護

將化合物A-20溶解於DMSO中以製備濃度為100 μM之溶液(90% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為100 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。將1.0、10.0及100當量化合物A-20添加至TBAF含在THF中之溶液(100 mM)。在37℃下培養反應混合物，且分別在反應前的第0分鐘、在反應後的第5小時、第20小時、第44小時、第68小時及第116小時分成等分試樣，其中各等分試樣為80 μL。然後，藉由HPLC定量分析反應中釋放之剩餘化合物A-20或MPS。

【0824】

[表2]

本發明之化合物	Q部分釋放 $t_{1/2}$(min)	實驗方法
A-7	19.27	pH 9.2
A-8	41.68	pH 9.2
	未釋放	pH 5.0
	4.42	還原劑
A-11	52.03	光反應
A-20	2016	F^-離子(1eq)
	672	F^-離子(10eq)
	264	F^-離子(100eq)

【0825】

[實例140]配體-藥物共軛物之活體外分析

收集KB癌細胞並以30,000個細胞/孔之密度接種在24-孔盤之2 mL培養基中，且培養24小時。然後，將實例108中所獲得化合物C-1之連續稀釋液自30 nM處理至0.0096 nM，將實例109中所獲得化合物C-2之連續稀釋自1000 nM處理至0.32 nM，將實例110中所獲得化合物C-3及實例114中所獲得化合物C-7之連續稀釋自25 nM處理至0.0016 nM，及將藥物MMAF-OMe之連續稀釋自10 nM處理至0.0097 nM。將實例112及實例113中所獲得化合物C-5及C-6之連續稀釋自100 nM處理至0.0001 nM，及將藥物seco-DUBA之連續稀釋自100 nM處理至0.001 nM。將實例111及實例116中所獲得化合物C-4及C-9之連續稀釋自1000 nM處理至0.001 nM，及將藥物CBI二聚物之連續稀釋自10 nM處理至0.00001 nM。將實例115中所獲得化合物C-8及藥物CBI-吲哚之連續稀釋自100 nM處理至0.0001 nM。在培養72小時、96小時或144小時後，將已溶於PBS緩衝溶液(5 mg/mL)中之0.2 mL溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT)染料添加至盤之各孔。藉由活細胞中的粒線體氧化還原酶還原MTT

染料所形成的甲臢溶解於DMSO中，且使用在550 nm下之吸光度測定。其結果顯示於下表3中。

【0826】

[表3]配體-藥物共軛物之細胞細胞毒性

本發明之化合物	KB細胞IC_{50}(nM)
C-1	2.31±0.46
C-2	>500
C-3	0.64±0.13
C-4	0.02
C-5	0.45
C-6	0.45
C-7	0.82
C-8	0.12
C-9	0.10
MMAF-OMe	0.35±0.07
Seco-DUBA	0.18
CBI二聚物	0.0007
CBI-吲哚	0.07

【0827】

[實例141]小鼠、大鼠、狗及人類血漿穩定性測試

將實例58中所獲得之化合物A-1及用作標準物質之MPS溶解於DMSO中以得到60 mM之濃度。然而，將人類血漿(Biochemed 752R-SC-PMG)、小鼠血漿(Biochemed 029-APSC-MP)、大鼠血漿(Biochemed 031-APSC-MP)及小獵犬(beagle dog)血漿(Biochemed 013-APSC-MP)各者與該化合物及MPS混合以得到300 μM之最終濃度(最終0.5% DMSO)。在37℃水浴下培養所得血漿混合物。在反應前及在反應後的第1天、第2天、第4天及第7天取得等分試樣，其中各等分試樣為300 μL。為完成反

應，添加兩倍體積的乙腈，接著短暫渦轉，然後離心以用於血漿蛋白質沉澱。收集離心後所獲得的各上清液且藉由HPLC分析。偵測並定量小鼠、大鼠、小獵犬及人類血漿中之化合物A-1多達7天(> 95%)。此研究證實β-半乳糖苷連接子於血漿中之極佳穩定性。

【0828】

[實例142]化學穩定性

將實例58中所獲得的化合物A-1溶解於DMSO中，且與PBS (pH 7.4)緩衝溶液混合以製備濃度為500 μM之溶液(5% DMSO)。將用作標準物質之MPS製成濃度為500 μM之含在PBS緩衝溶液中之溶液。將420 μL緩衝溶液及140 μL化合物A-1溶液及140 μL MPS溶液混合，藉此製備總量為700 μL之反應混合物。在室溫下培養該反應混合物且同時避光。在反應前的第0天及反應後的第1天、第2天、第4天及第7天將該反應混合物分成等分試樣，其中各等分試樣量為70 μL。然後，藉由HPLC分析定量剩餘化合物A-1、MPS及釋放之酪胺酸。HPLC分析證實在7天培養期間存在化合物A-1 (> 95%)，發現該化合物極穩定。

【0829】

[測試實例6]共軛物(白蛋白與抗體)之製法

使用實例117中所獲得之化合物D-1、實例118中所獲得之化合物D-2、實例110中所獲得之化合物D-5及實例111中所獲得之化合物D-6以與曲妥珠單抗(或人類血清白蛋白等)之經改造半胱胺酸之硫醇基進行共軛反應，藉此分別製備呈硫基單抗(thiomab)藥物共軛物(TDC)之D-1-AB、D-2-AB、Albu-D-5及Albu-D-6，參考文獻中呈現之方法[參見Nature Biotechnology，2008，26，925-932，Bioconjugate Chem.，2013，

24，1256-1263，Bioconjugate Chem.，2016，27，1324-1331，Bioconjugate Chem.2014，25，460−469]。LC/MS分析證實硫基單抗之分子量為145,450 Da，及亦存在少量糖基化形式(~146,895 Da)。所製得抗體藥物共軛物D-1-AB之LC/MS分析顯示存在約148,563 Da及約150,038 Da之質量。此等質量偏移與D-1之兩個分子之共軛一致。

【0830】

[實例143]蛋白質-藥物共軛物之活體外分析

將KB、SKBR-3、BT-474、NCI-N87癌細胞以2,000至8,000個細胞/孔之密度接種於96-孔盤之100 μL培養基中，並培養24小時。藉由自600 nM至0.009 nM之1:4連續稀釋處理測試實例6中所獲得之四種化合物，藉由自100 nM至0.0015 nM之1:4連續稀釋處理藥物MMAF-OMe，及藉由自200 nM至0.003 nM之1:4連續稀釋處理抗體藥物共軛物T-DM1。以類似於測試實例3之方法進行實驗以在96小時後定量活細胞，及結果顯示於以下表4及5中。此外，化合物D-1-AB之活體外分析結果顯示於圖12中。

【0831】

[表4]蛋白質-藥物共軛物之細胞細胞毒性

本發明之化合物	KB細胞IC_{50} (nM)
Albu-D-5	1.08
Albu-D-6	0.10*
MMAF-OMe	0.44 (0.16*)

【0832】

[表5]抗體-藥物共軛物之細胞細胞毒性

ADC	DAR	IC_{50}(nM)		
		SKBR-3	BT-474	NCI-N87
D-1-AB	2.0	0.02	0.10	0.21

D-2-AB	1.71	0.01	0.08	0.14
D-4-AB	混合			0.38
D-7-AB	0.83	0.074		
D-8-AB	2.0			0.056
D-9-AB	0.99	>500		
D-12-AB	2.0			0.021
D-13-AB	1.95			0.138
D-14-AB	1.56			6.01
D-15-AB	1.87			~200
D-16-AB	~0.5			0.066
D-18-AB	1.91	0.013		0.015
T-DM1	3.5	0.02	0.18	0.02

(*T-DM1：Roche CAS編號；1018448-65-1)

【0833】

[實例144]活體內效力

本發明之抗體-藥物共軛物之活體內效力係藉由在小鼠中之腫瘤異種移植研究加以量測。在各雄性BALB/c nu/nu之右脇中經皮下注射1 X10^6個NCI-N87細胞含在PBS中之懸浮液。當腫瘤達到約100 mm^3時將小鼠隨機分成研究組。經靜脈內(在治療的第0天進行單次注射)投與T-DM1 (2 mg/kg)、D-1-AB、D-2-AB、D-8-AB及D-18-AB共 軛 物(0.5 mg/kg或2 mg/kg)。所有治療組每組由6至10隻動物組成，且每週兩次使用測徑規測量法監測腫瘤尺寸。腫瘤質量計算為體積 = (寬度 X 寬度 X 長度)/2。共軛物D-1-AB、D-2-AB及D-8-AB在觀察期(即從實驗開始算起的80天)使得腫瘤消退。對照共軛物T-DM1之活性小於本發明之共軛物。

【0834】

以引用的方式併入

本文所述之所有公開案及專利係以其全文引用的方式併入文中，其

程度就好像各公開案或專利特定地且個別地以引用的方式併入。如果發生衝突，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0835】

等效物

雖然已描述本發明之特定實施例，但以上說明係示例性而非限制性。熟習此項技術者回顧本說明書及以下申請專利範圍後將明白本發明之許多變化。應參考申請專利範圍(連同其等效物之全部範疇一起)及說明書(連同此等變化一起)確定本發明之全部範疇。

201919693

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含可裂解連接子之化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS COMPRISING CLEAVABLE LINKER AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種包含可裂解連接子之化合物、其用途、及一種用於製備該化合物之中間化合物，及更特別地，本發明之包含可裂解連接子之化合物可包含具有特定功能或活性之活化劑(例如藥物、毒素、配體、用於偵測之探針等)、能夠選擇性釋放該活化劑之SO_2官能基，及藉由外部刺激觸發化學反應、物理化學反應及/或生物反應之官能基，且可進一步包含對所欲靶受體具有結合特異性之配體(例如寡肽、多肽、抗體等)。

【英文】

Provided are a compound including a cleavable linker, a use thereof, and an intermediate compound for preparing the same, and more particularly, the compound including a cleavable linker of the present invention may include an active agent (for example, a drug, a toxin, a ligand, a probe for detection, *etc.*) having a specific function or activity, a SO_2 functional group which is capable of selectively releasing the active agent, and a functional group which triggers a chemical reaction, a physicochemical reaction and/or a biological reaction by external stimulation, and may further include a ligand (for example, oligopeptide,

polypeptide, antibody, *etc.*) having binding specificity for a desired target receptor.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I')共軛物：

$(D\text{-}L)_n\text{-}(CB)_{cb}$

(I')

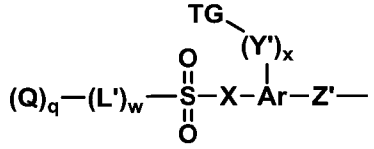
或其醫藥上可接受的鹽，

其中：

CB為靶向部分；

cb及n各獨立地為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

各D-L獨立地為具有式(I")結構之基團：



(I")

各Q獨立地為經由雜原子(較佳O或N)連接至L'之活化劑；

Z'為連接基；

L'為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且係經選擇以致介於L'與SO_2間的鍵裂解增進介於L'與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、$-C(R^b)_2$-或$-N(R^c)$-，較佳-O-；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y'為$-(CR^b_2)_yN(R^a)$-、$-(CR^b_2)_yO$-或$-(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其等所連接的原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環；

限制條件為當w為0時，q為1。

【第2項】

如請求項1之共軛物，其中X為-O-。

【第3項】

如請求項1或2之共軛物，其中Ar為芳基。

【第4項】

如請求項3之共軛物，其中Ar為苯基或萘基。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之共軛物，其中Z’為包含下列中至少兩者之C_{10}–C_{100}直鏈或分支鏈飽和或不飽和伸烷基部分：

(i)至少一個選自-NH-、-C(=O)、-O-、-S-及-P-之雜原子；

(ii)至少一個伸雜芳基；

(iii)至少一個胺基酸部分、糖鍵、肽鍵或醯胺鍵；及

(iv)一或多個選自由C_1-C_{20}烷基、C_6-C_{20}芳基C_1-C_8烷基、-$(CH_2)_s$COOH及-$(CH_2)_pNH_2$組成之群之取代基，s為具有0至10之值之整數，及p為

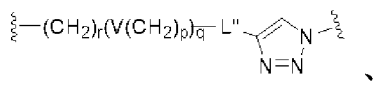
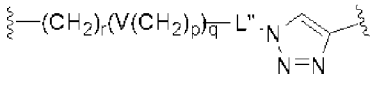
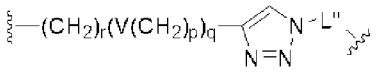
具有1至約10之值之整數。

【第6項】

如請求項1至4中任一項之共軛物，其中Z’包含可經由點擊化學反應產生之官能基，諸如三唑。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之共軛物，其中Z’包括：


、

或


其中：

各V獨立地為單鍵、-O-、-S-、-NR^{21}-、-C(O)NR^{22}-、-NR^{23}C(O)-、-$NR^{24}SO_2$-或-SO_2NR^{25}-；

R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}及R^{25}各獨立地為氫、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{20})芳基或(C_1-C_6)烷基(C_3-C_{20})雜芳基；

r為具有1至約10之值之整數；

p為具有0至約10之值之整數；

q為具有1至約10之值之整數；及

L”為單鍵。

【第8項】

如請求項1至4中任一項之共軛物，其中Z’為連接CB及Ar之連接基，包含彼此間經共價鍵以直鏈連接之$(CH_2)_b$、L^c、$(P^1)_a$、W^{a1}、W^{a2}、W^{a3}、Y^1及Y^2基團，其中

W^{a1}、W^{a2}及W^{a3}各獨立地為-NH-、-C(O)-或-CH_2-；

W^{b1}為醯胺鍵或伸三唑基；

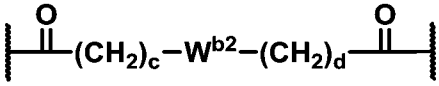
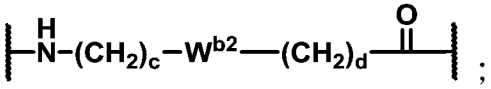
P^1為醯胺鍵、胺基酸殘基或肽；

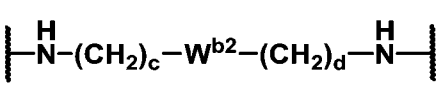
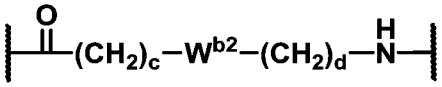
L^c為伸烷基；

Y^1為$-(CH_2)_q-(CH_2CH_2X")_o-$或$-(CH_2)_q-(X"CH_2CH_2X)_o-$；

X”為-O-、-S-、-NH-或$-CH_2-$；

Y^2為單鍵或選自以下之基團：


；

；


；及


W^{b2}為醯胺鍵或伸三唑基；

a為0至10；

b、c及d各獨立地為具有1至約10之值之整數；及

o及q各獨立地為具有1至約10之值之整數。

【第9項】

如請求項8之共軛物，其中Z’為式(A)之連接基：

$**-L^c-W^{b1}-(CH_2)_b-W^{a3}-(P^1)_a-Y^2-W^{a2}-Y^1-W^{a1}-*$

(A)

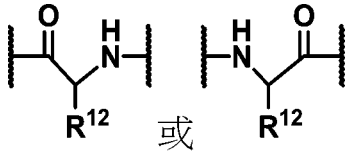
其中：

*為對CB的連接點；及

**為對Ar的連接點。

【第10項】

如請求項8或9之共軛物，其中P^1為



其中：

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、$-(CH_2)_sC(O)R^{13}$或$-(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$；

p為具有1至約10之值之整數；

s為具有0至約10之值之整數；

R^{13}為OH或$-NH(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或$-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''CH_2CH_2)_{s''}Z''-(CB)_m$；

s''為具有0至約10之值之整數；

s'為具有1至約10之值之整數；

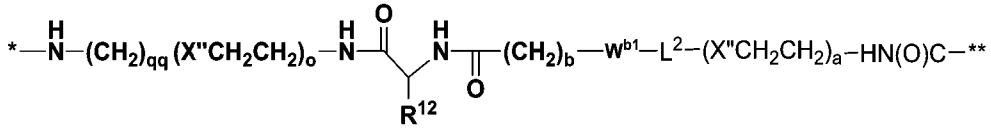
m為具有0或1之值之整數；

X'''為-O-、-S-、-NH-或$-CH_2-$；及

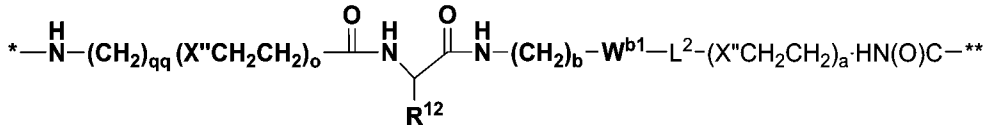
Z''為將CB連接至R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接基；或Z''為包含反應性基團之連接基。

【第11項】

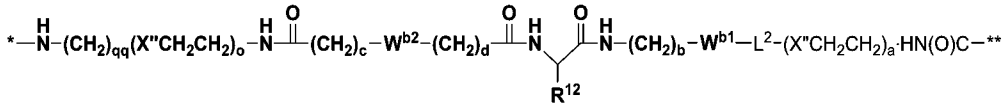
如請求項8至10中任一項之共軛物，其中Z'為式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)或(N)之連接基：



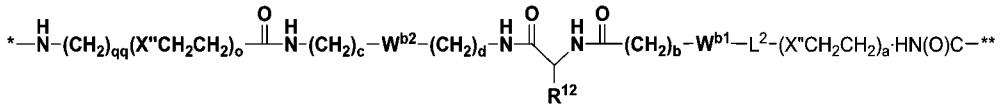
(F')



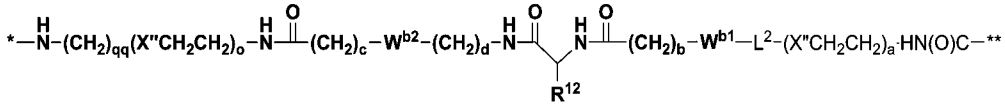
(G')



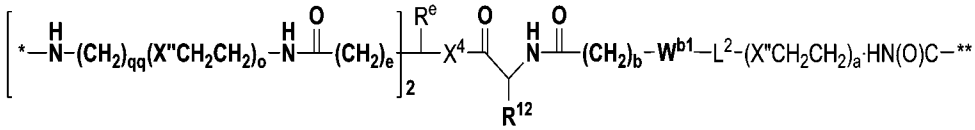
(H')



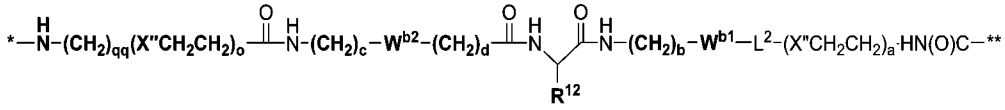
(J')



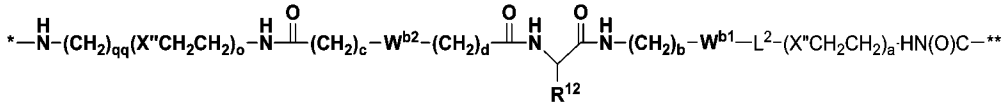
(K')



(L')



(M')



(N')

其中：

R^e為烷基；

X''為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；

X^4為–NHC(O)-$(CH_2)_g$-NH-或–C(O)NH-$(CH_2)_h$-NH-；

W^{b1}及W^{b2}各獨立地為-C(O)NH-、-NHC(O)-、  或  ；

R^{12}為氫、烷基、胺基酸側鏈、-$(CH_2)_s$C(O)R^{13}或-$(CH_2)_p$N$R^{14}R^{15}$；

R^{13}為OH或–NH$(CH_2)_{s'}$(X'''$CH_2CH_2)_{s''}$Z''-$(CB)_m$；

R^{14}及R^{15}各獨立地為氫或-C(O)$(CH_2)_{s'}$(X'''$CH_2CH_2)_{s''}$Z''-$(CB)_m$；

s及s’’各獨立地為具有0至約10之值之整數；

m為具有0或1之值之整數；

X’’’為-O-、-S-、-NH-或-CH_2-；及

Z’’為將CB連接至R^{14}或R^{15}之剩餘部分之連接基；或Z’’為包含反應性基團之連接基；及

b、c、d、e、g、h、o及q各獨立地為具有1至約10之值之整數；及

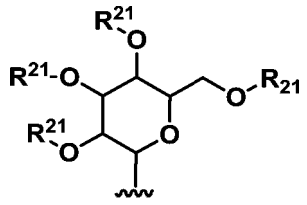
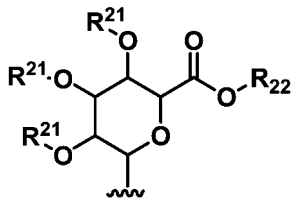
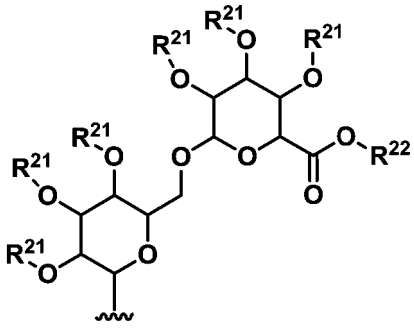
s’為具有1至約10之值之整數。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之共軛物，其中TG為可藉由親核試劑條件、鹼性試劑條件、光輻射、還原劑條件、酸性條件、酶條件或氧化條件裂解之反應性化學部分或官能基。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之共軛物，其中TG係選自：


；

；及


其中：

各R^{21}獨立地為氫或乙醯基；及

R^{22}為氫或低碳數烷基。

【第14項】

如請求項1至11中任一項之共軛物，其中x為0。

【第15項】

如請求項14之共軛物，其中TG係選自-NO_2、-C(O)-$(CH_2)_2$C(O)-烷基及硝基苄基。

【第16項】

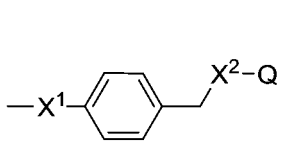
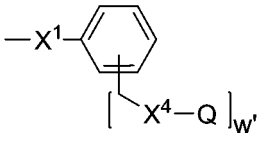
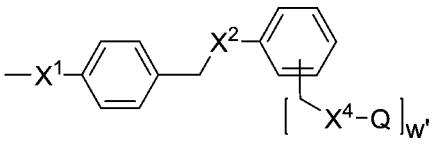
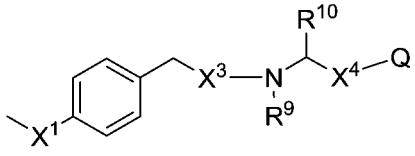
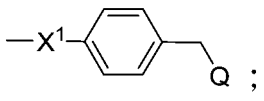
如請求項1至15中任一項之共軛物，其中Q為化學因子、生物因子、激素、寡核苷酸、藥物、毒素、親和配體、用於偵測之探針或其組合。

【第17項】

如請求項16中任一項之共軛物，其中Q為選自細胞介素、免疫調節化合物、抗癌劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、驅蟲劑或其組合之藥物。

【第18項】

如請求項1至12中任一項之共軛物，其中$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：


；

；

；

；及

；

其中：

X^1為-O-或-NR^a-；

X^2及X^4各獨立地係不存在或為-C(O)-或-C(O)O-；

X^3為-OC(=O)-；

w'為具有1、2、3、4或5之值之整數；

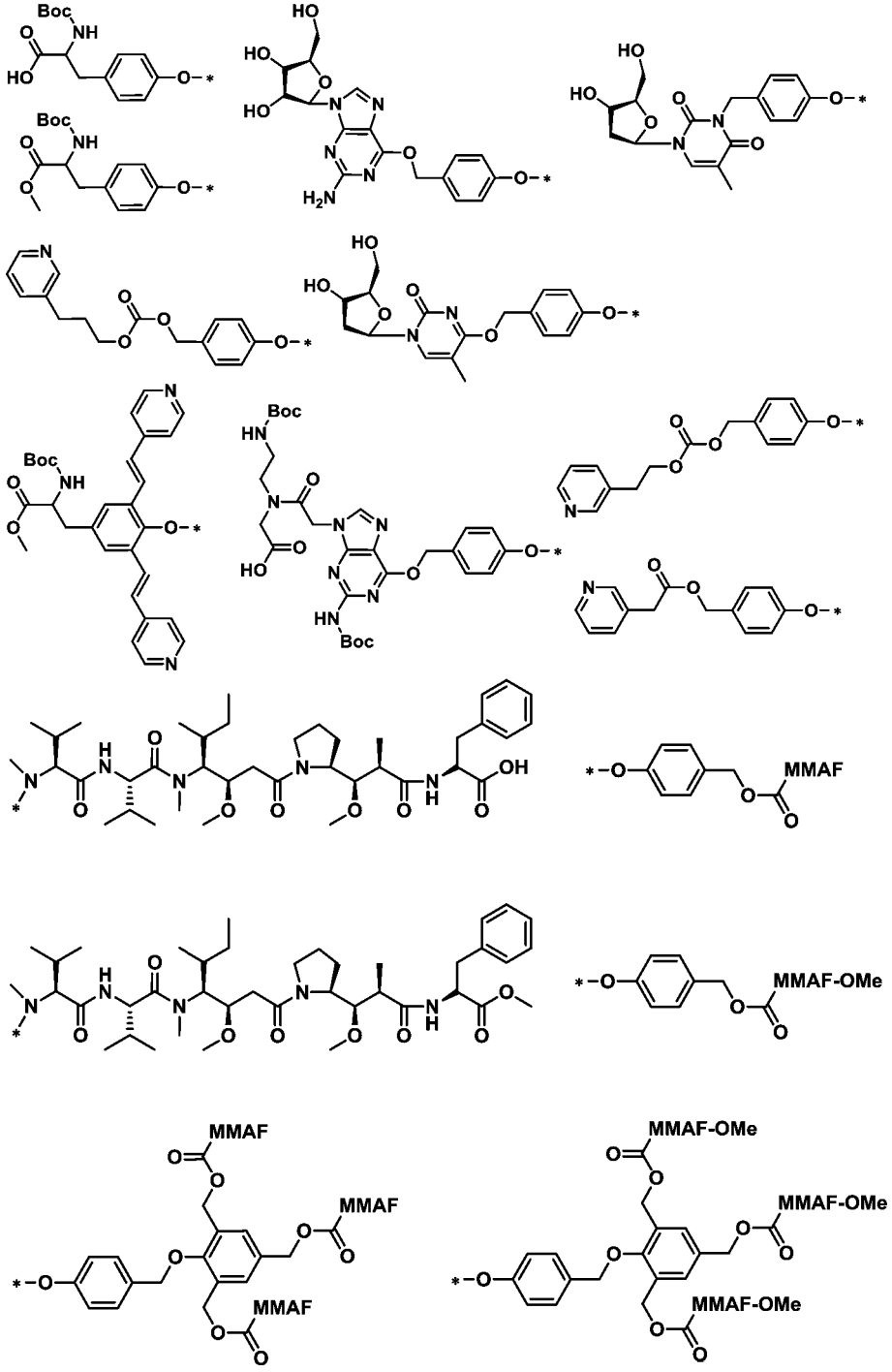
R^9及R^{10}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、芳基及雜芳基係未經取代或經一或多個例如選自烷基、-$(CH_2)_u NH_2$、-$(CH_2)_u NR^{u1}R^{u2}$及-$(CH_2)_u SO_2 R^{u3}$之取代基取代；

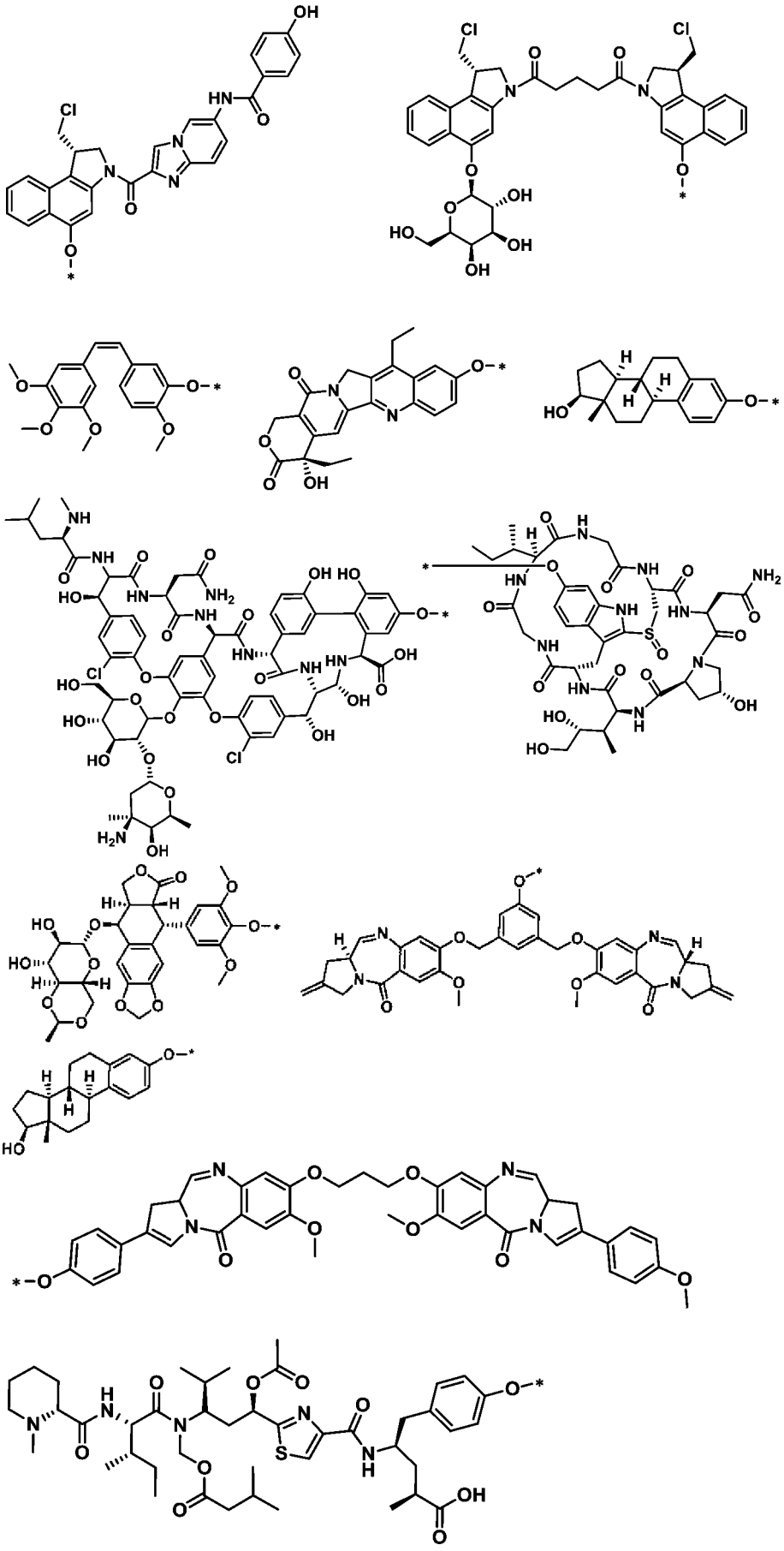
R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基；及

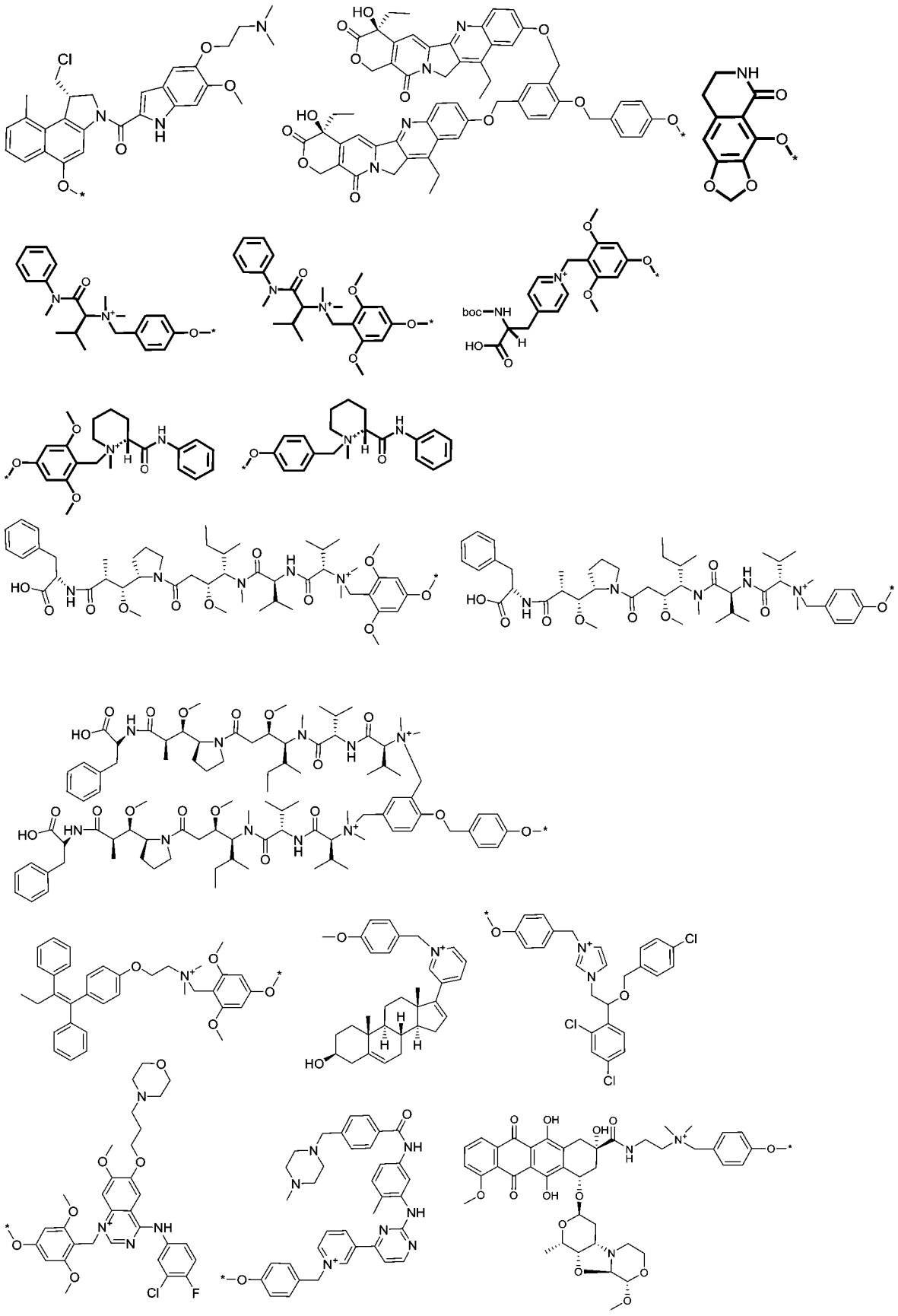
u為具有1至約10之值之整數。

【第19項】

如請求項18之共軛物，其中$(Q)_q$-(L')$_w$-係選自：







其中*表示$(Q)_q$-$(L')_w$對-SO_2-的連接點。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之共軛物，其中該靶向部分為奈米顆粒、免疫球蛋白、核酸、蛋白質、寡肽、多肽、抗體、抗原多肽之片段，或重複抗體(repebody)。

【第21項】

如請求項20之共軛物，其中該靶向部分為選自以下之抗體：完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段、單鏈Fv (scFv)突變體、多特異性抗體、雙特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分之融合蛋白，及包含抗原識別位點之其他經修飾免疫球蛋白分子。

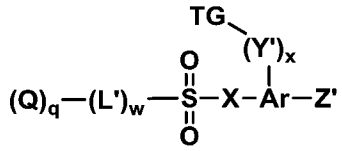
【第22項】

如請求項20之共軛物，其中該抗體係選自莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、阿昔單抗(Abciximab)、利妥昔單抗(Rituximab)、達利珠單抗(Daclizumab)、帕利珠單抗(Palivizumab)、英夫利昔單抗(Infliximab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)(赫賽汀(herceptin))、伊那西普(Etanercept)、巴利昔單抗(Basiliximab)、吉妥珠單抗奧唑米星(Gemtuzumab ozogamicin)、阿來組單抗(Alemtuzumab)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、阿達木單抗(Adalimumab)、阿法賽特(Alefacept)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、依法利株單抗(Efalizumab)、托昔莫單抗-I^{131}(Tositumomob-I^{131})、西妥昔單抗(Cetuximab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、那他株單抗(Natalizumab)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、艾庫組單抗(Eculizumab)、利洛納塞(Rilonacept)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Certolizumab pegol)、羅米司亭(Romiplostim)、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、

LEA-29Y、貝利木單抗(Belimumab)、TACI-Ig、第二代抗CD20、ACZ-885、托珠單抗(Tocilizumab)、阿替珠單抗(Atlizumab)、美泊利單抗(Mepolizumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、Humax CD20、曲美目單抗(Tremelimumab)(CP-675 206)、替西木單抗(Ticilimumab)、MDX-010、IDEC-114、依託珠單抗奧唑米星(Inotuzumab ozogamycin)、HuMax EGFR、阿柏西普(Aflibercept)、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、卡妥索單抗(Catumaxomab)、IGN101、MT-201、普瑞戈夫單抗(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、莫維珠單抗(Motavizumab)、MEDI-524、依芬古單抗(Efumgumab)、奧格單抗(Aurograb)、瑞西巴庫單抗(Raxibacumab)、第三代抗CD20、LY2469298及維妥珠單抗(Veltuzumab)。

【第23項】

一種式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

各Q獨立地為經由雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑；

Z’係不存在或為連接基；

L’為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之連接基，且係經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

X為-O-、-CR^a_2-或-NR’-，較佳-O-；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

X及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q$-$(L')_w$且形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環；

限制條件為當w為0時，q為1。

【第24項】

如請求項23之化合物，其中X為-O-。

【第25項】

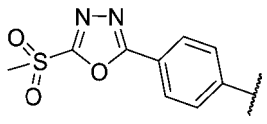
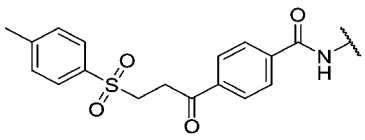
如請求項23或24之化合物，其中Ar為芳基。

【第26項】

如請求項25之化合物，其中Ar為苯基或萘基。

【第27項】

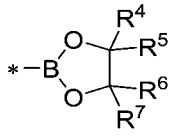
如請求項23至26中任一項之化合物，其中Z’為包含一或多個選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵基)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸

基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之基團之連接基。

【第28項】

如請求項23至27中任一項之化合物，其中x為0。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中TG為-NO_2、-$OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、-$NHNH_2$、-BR^2R^3或  ，其中：

R^1為C_1-C_6烷基；

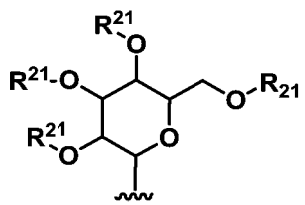
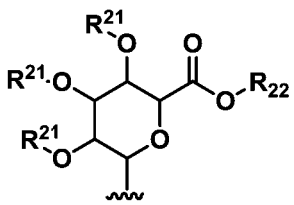
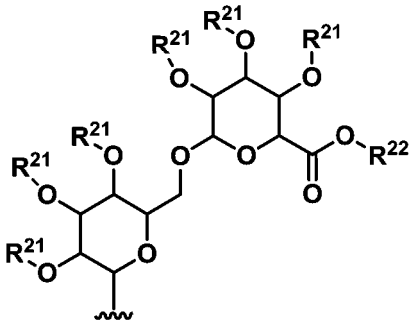
R^2及R^3各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或羥基；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；及

r為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【第30項】

如請求項23至27中任一項之化合物，其中TG係選自：

 ；  ；及 

其中：

各R^{21}獨立地為氫或乙醯基；及

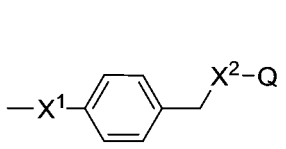
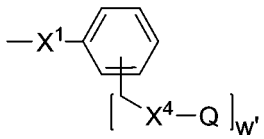
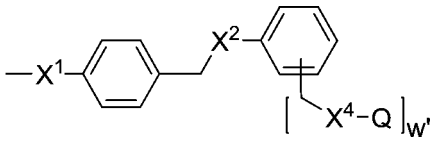
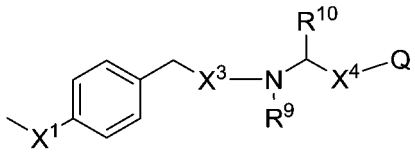
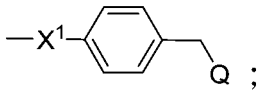
R^{22}為氫或低碳數烷基。

【第31項】

如請求項23至27中任一項之化合物，其中TG係選自-NO_2、-C(O)-$(CH_2)_2$C(O)-烷基及硝基苄基。

【第32項】

如請求項23至31中任一項之化合物，其中$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：


；

；

；

；及

；

其中：

X^1為-O-或-NR^a-；

X^2及X^4各獨立地係不存在或為C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NH-；

X^3為-OC(=O)-；

w'為具有1、2、3、4或5之值之整數；

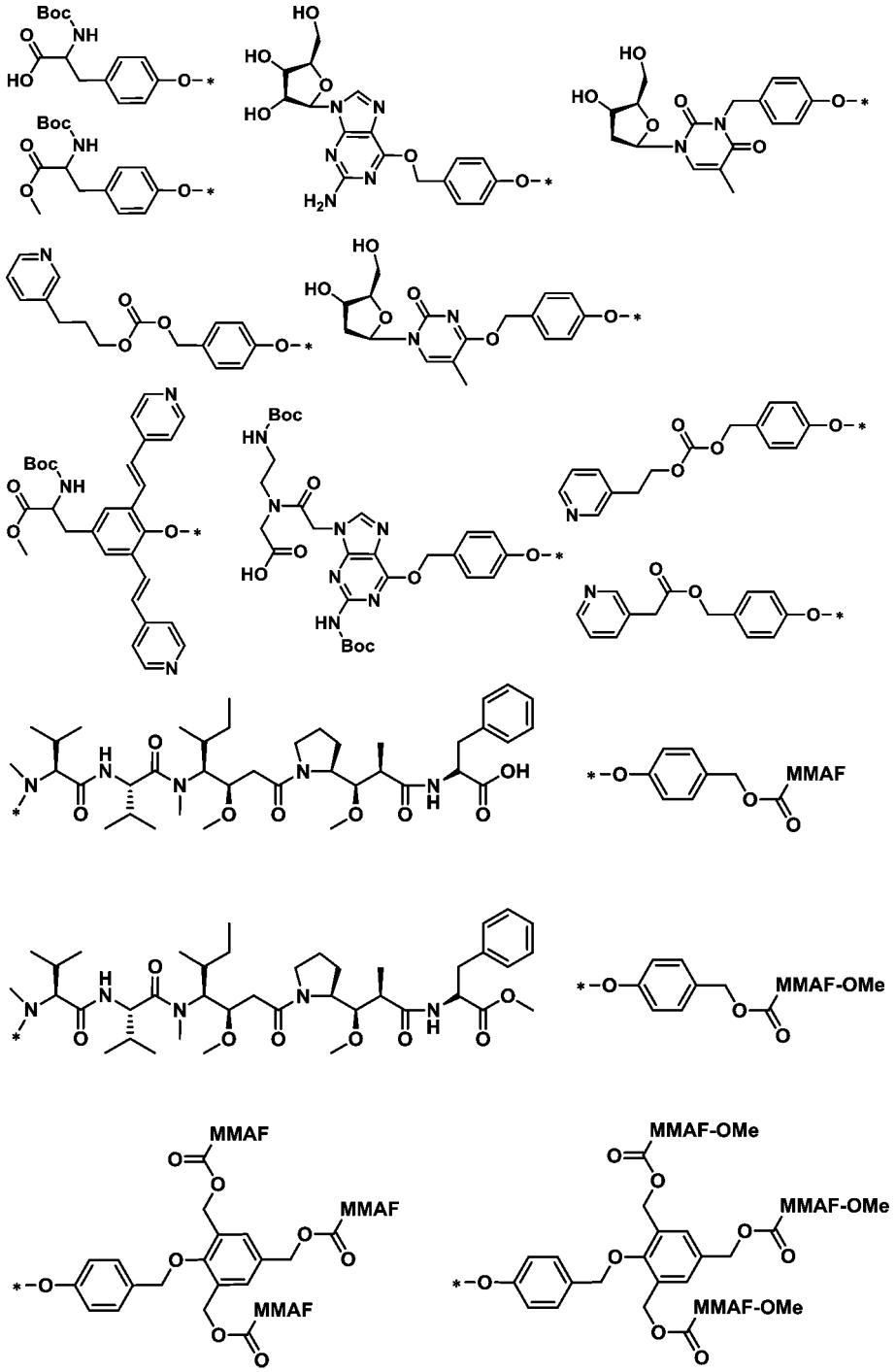
R^9及R^{10}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或多個例如選自烷基、-$(CH_2)_u NH_2$、-$(CH_2)_u NR^{u1}R^{u2}$及-$(CH_2)_u SO_2R^{u3}$之取代基取代；

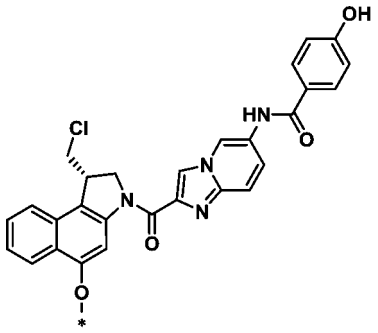
R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基；及

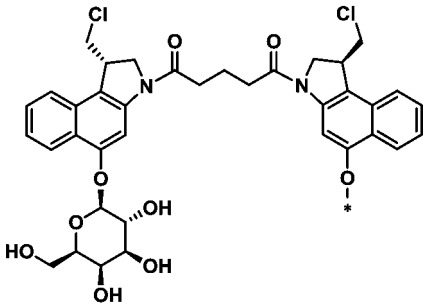
u為具有1至約10之值之整數。

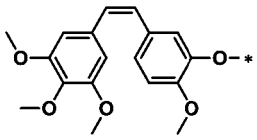
【第33項】

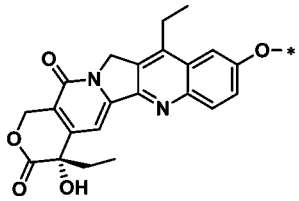
如請求項32之化合物，其中$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：

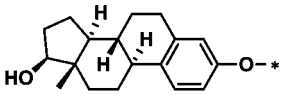

Boc
NH
HO
O
O-*
HO
HO
O
N
N
N
N
H_2N
HO
HO
O
N
O
O
N
O-*
N
O
O
O
O-*
HO
HO
O
N
O
O-*
Boc
NH
O
O
N
HN
Boc
N
O
O
HO
N
N
N
O
HN
Boc
O
O
O-*
N
O
O
N
O-*
MMAF
MMAF-OMe
MMAF
MMAF
MMAF-OMe
MMAF-OMe

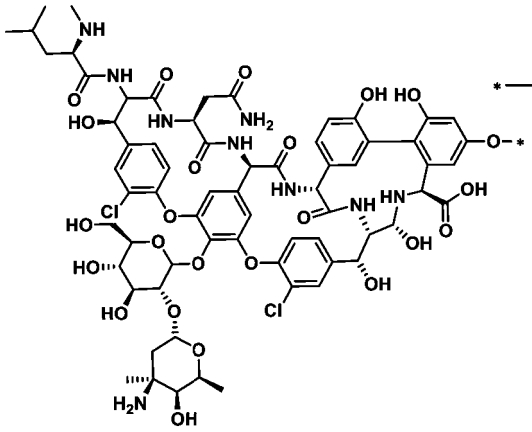


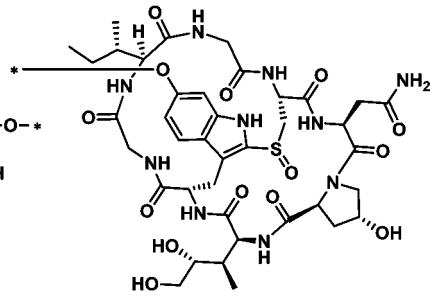


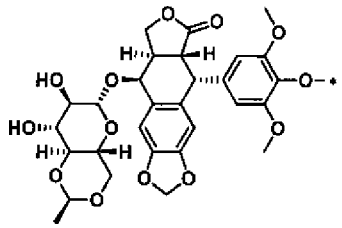


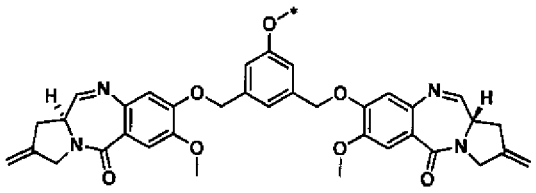


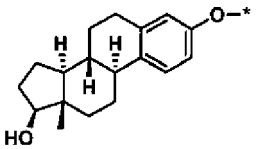


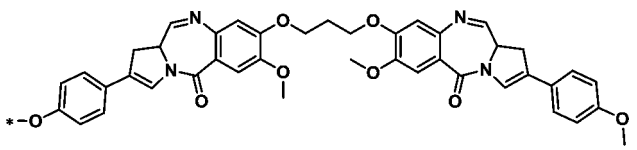


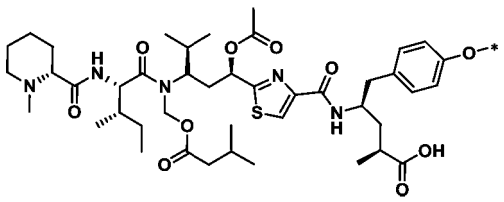


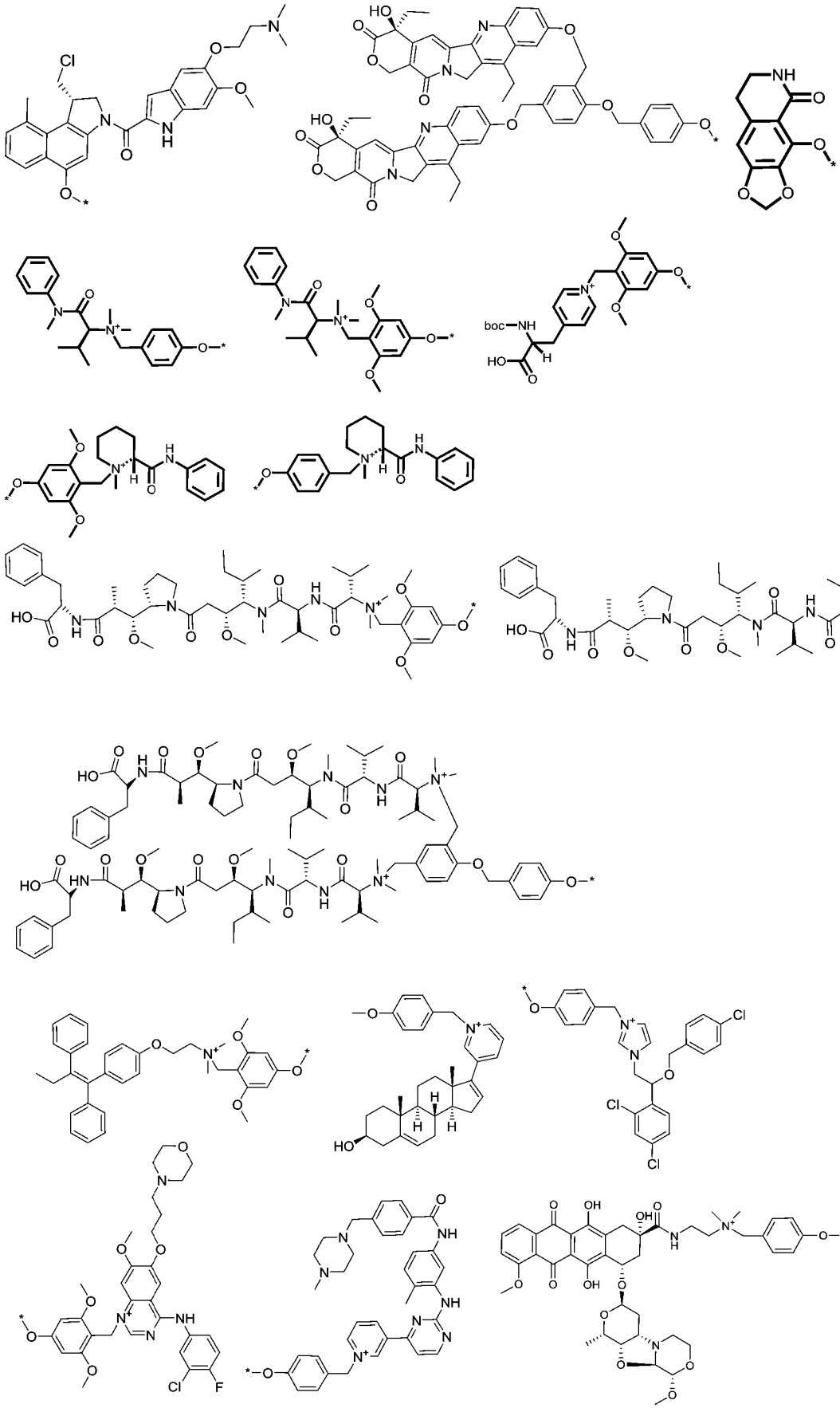












其中*表示$(Q)_q$-$(L')_w$對-SO_2-的連接點。

【第34項】

如請求項23至33中任一項之化合物，其中Q為化學因子、生物因子、激素、寡核苷酸、藥物、毒素、親和配體、用於偵測之探針或其組合。

【第35項】

如請求項34之化合物，其中Q為選自細胞介素、免疫調節化合物、抗癌劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、驅蟲劑或其組合之藥物。

【第36項】

一種製備共軛物之方法，其包括使如請求項23至35中任一項之化合物與靶向部分反應。

【第37項】

如請求項36之方法，其中該靶向部分為奈米顆粒、免疫球蛋白、核酸、蛋白質、寡肽、多肽、抗體、抗原多肽之片段，或重複抗體。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該靶向部分為選自以下之抗體：完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段、單鏈Fv (scFv)突變體、多特異性抗體、雙特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分之融合蛋白，及包含抗原識別位點之其他經修飾免疫球蛋白分子。

【第39項】

如請求項37之方法，其中該抗體係選自莫羅單抗-CD3、阿昔單抗、利妥昔單抗、達利珠單抗、帕利珠單抗、英夫利昔單抗、曲妥珠單抗(赫

賽汀)、伊那西普、巴利昔單抗、吉妥珠單抗奧唑米星、阿來組單抗、替伊莫單抗、阿達木單抗、阿法賽特、奧馬珠單抗、依法利株單抗、托昔莫單抗-I^{131}、西妥昔單抗、貝伐單抗、那他株單抗、蘭尼單抗、帕尼單抗、艾庫組單抗、利洛納塞、聚乙二醇化賽妥珠單抗、羅米司亭、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、貝利木單抗、TACI-Ig、第二代抗CD20、ACZ-885、托珠單抗、阿替珠單抗、美泊利單抗、帕妥珠單抗、Humax CD20、曲美目單抗(CP-675 206)、替西木單抗、MDX-010、IDEC-114、依託珠單抗奧唑米星、HuMax EGFR、阿柏西普、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、卡妥索單抗、IGN101、MT-201、普瑞戈夫單抗、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、莫維珠單抗、MEDI-524、依芬古單抗、奧格單抗、瑞西巴庫單抗、第三代抗CD20、LY2469298及維妥珠單抗。

【第40項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之共軛物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【第41項】

一種成像組合物，其包含如請求項1至22中任一項之共軛物。

【第42項】

一種用於成像之方法，其包括使材料(例如細胞)與如請求項41之成像組合物接觸。

【第43項】

一種感測化合物，其包含如請求項1至22中任一項之共軛物。

【第44項】

一種偵測方法，其包括使材料與如請求項43之感測化合物接觸。

【第45項】

一種分子開關、分子機器或奈米機器，其包含如請求項1至22中任一項之共軛物。

【第46項】

一種用於移動分子裝置之部分之方法，其包括在溶液中混合

(1)如請求項45之分子開關、分子機器或奈米機器；及

(2)活化觸發基團之活化劑。

【第47項】

一種用於遞送活化劑至細胞之方法，其包括使該細胞與如請求項1至22中任一項之共軛物接觸，其中該靶向部分係經選擇以結合至與靶細胞相關聯之分子。

【第48項】

如請求項47之方法，其中該細胞係在有需要的個體中，藉此治療疾病或病症。

【第49項】

如請求項47或48之方法，其中該靶細胞為癌細胞及該靶向部分係經選擇以結合至與癌細胞相關聯(且非與健康細胞相關聯，或至少優先與除健康細胞外之腫瘤細胞相關聯)之分子。

【第50項】

如請求項48或49之方法，其中該疾病或病症為自體免疫疾病、感染性疾病或腫瘤。

【第51項】

一種用於治療增生性疾病之方法，其包括投與如請求項1至22中任一項之共軛物。

【第52項】

如請求項51之方法，其中該增生性疾病係選自自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病、重症肌無力症或休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome))、慢性發炎病症(例如牛皮癬、哮喘或克羅恩氏病(Crohn's disease))、增生性疾病(例如乳癌、肺癌)、病毒感染(例如皰疹、乳頭瘤或HIV)、骨關節炎及動脈粥樣硬化。

【第53項】

如請求項52之方法，其中該增生性疾病為選自癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤、白血病或淋巴惡性病之癌症。

【第54項】

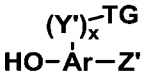
如請求項53之方法，其中該癌症為鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(例如胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、肛門癌、陰莖癌、急性白血病，及頭/腦及頸癌症。

【第55項】

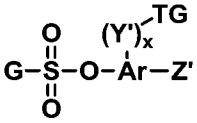
如請求項54之方法，其中該癌症為子宮頸癌。

【第56項】

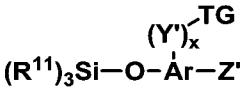
一種式(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物：



(IIa)



(IIb)



(IIc)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

G為鹵素、咪唑或N-甲基咪唑鎓(imidazolium)；

各R^{11}獨立地為C_1–C_6-烷基；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環；

Y’為-$(CR^b_2)_yN(R^a)$-、-$(CR^b_2)_yO$-或-$(CR^b_2)_yS$-，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

O及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

Z’係不存在或為連接基；及

各R^a獨立地為氫或烷基；及

各R^b獨立地為氫或烷基；或

兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，諸如3員環。

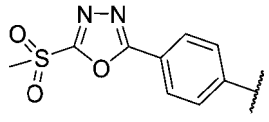
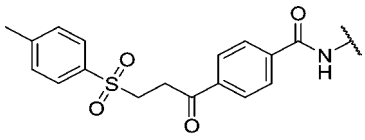
【第57項】

如請求項56之化合物，其中Ar為芳基。

【第58項】

如請求項57之化合物，其中Ar為苯基或萘基。

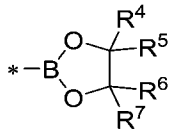
【第59項】

如請求項56至58中任一項之化合物，其中Z'為包含一或多個選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵基)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基($R\text{-}SO_3^-$)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之基團之連接基。

【第60項】

如請求項56至59中任一項之化合物，其中x為0。

【第61項】

如請求項60之化合物，其中TG為-NO_2、-OC(O)$(CH_2)_r$C(O)R^1、-$NHNH_2$、-BR^2R^3、  ，其中：

R^1為C_1-C_6烷基；

R^2及R^3各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或羥基；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；及

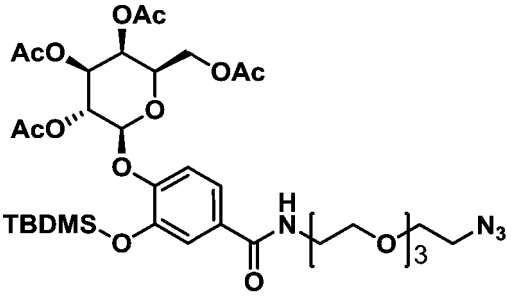
r為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【第62項】

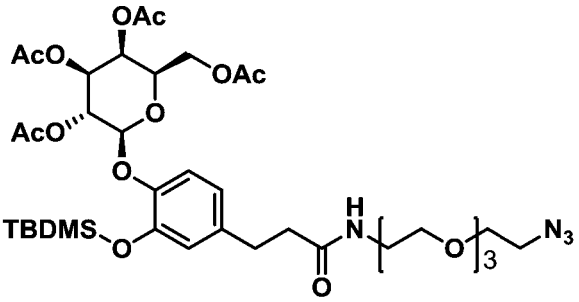
如請求項56至59中任一項之化合物，其中TG為觸發基團，包含β-半乳糖苷、β-葡萄糖醛酸苷，或β-半乳糖苷及β–葡萄糖醛酸苷之組合。

【第63項】

如請求項62之化合物，其中該化合物為：



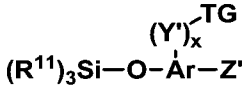
或



或其醫藥上可接受之鹽。

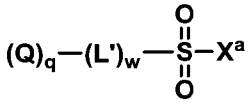
【第64項】

一種用於製備化合物之方法，其包括使式(IIc)化合物：

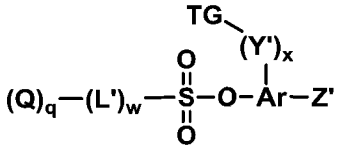


(IIc)

或其醫藥上可接受之鹽與磺醯鹵反應：



得到式(Iaa)化合物：



(Iaa)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^a為鹵素；

各Q獨立地為經由雜原子(較佳O或N)連接至L’之活化劑；

Z係不存在或為連接基；

L’為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之連接基，且係經選擇以致介於L’與SO_2間的鍵裂解增進介於L’與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為$-(CR^b_2)_yN(R^a)-$、$-(CR^b_2)_yO-$或$-(CR^b_2)_yS-$，以致如果y為1時N、O或S原子連接至TG；

O及Y’經定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應以置換$(Q)_q-(L')_w$且形成包含$X-SO_2$及Ar之插入原子之5至6員環；

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w、x及y各獨立地為具有0或1之值之整數；

各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

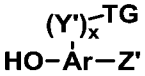
兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環；

限制條件為當w為0時，q為1。

【第65項】

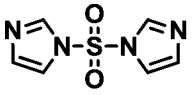
一種用於製備化合物之方法，其包括：

(a)使式(IIa)化合物：

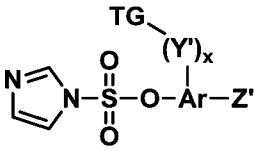


(IIa)

或其醫藥上可接受之鹽與1,1’-磺醯基雙(1H-咪唑)反應：



得到式(IIbb)化合物：



(IIbb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z’係不存在或為連接基；

Ar表示環，諸如芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，較佳芳基或雜芳基；

Y’為$-(CR^b_2)_yN(R^a)-$、$-(CR^b_2)_yO-$或$-(CR^b_2)_yS-$，其係經定位以致如果y為1的情況下N、O或S原子連接至TG；

O及Y’定位在Ar之相鄰原子上；

TG為觸發基團，其經活化時產生N、O或S原子，能夠與SO_2反應形成包含X-SO_2及Ar之插入原子之5至6員環反應；

x為具有0或1之值之整數；

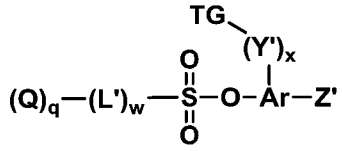
各R^a及R^c獨立地為氫或低碳數烷基；及

各R^b獨立地為氫或低碳數烷基；或

兩個R^b與其所連接的碳原子共同形成3至5員環，較佳3至4員環。

【第66項】

如請求項65之方法，其中式(IIbb)化合物進一步與式(Ia’)化合物、$(Q)_q$-$(L’)_w$-H或其醫藥上可接受之鹽反應，得到化合物(Iaa)：



(Iaa)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X為-O-、-C(R^b)$_2$-或-N(R^c)-，較佳-O-；

各Q獨立地為經雜原子(較佳O或N)連接至L'之活化劑，其中Q係在TG之活化時移位；

L'為經由選自O、S及N之雜原子(較佳O或N)連接至SO_2之間隔部分，且係經選擇以致介於L'與SO_2間的鍵裂解增進介於L'與Q間的鍵裂解而釋放活化劑；及

q為具有1至約20，較佳1至約10之值之整數；

w為具有0或1之值之整數；

限制條件為當w為0時，q為1。

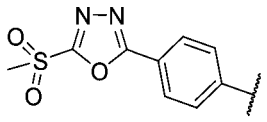
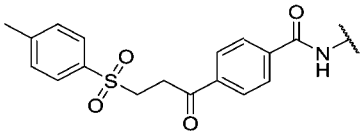
【第67項】

如請求項64至66中任一項之方法，其中Ar為芳基。

【第68項】

如請求項67之方法，其中Ar為苯基或萘基。

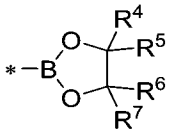
【第69項】

如請求項64至68中任一項之方法，其中Z'為包含一或多個選自異氰化物、異硫氰化物、2-吡啶基二硫化物、鹵乙醯胺(-NHC(O)CH_2-鹵基)、馬來醯亞胺、二烯、烯烴、鹵化物、甲苯磺酸基(TsO^-)、醛、磺酸基(R-SO_3^-)、  、  、膦酸(-P(=O)$(OH)_2$)、酮、C_8-C_{10}環炔基、-OH、-NHOH、-$NHNH_2$、-SH、羧酸(-COOH)、乙炔(-C≡CH)、疊氮化物(-N_3)、胺基(-NH_2)、磺酸(-SO_3H)、炔酮衍生物(-C(O)C≡C-R^a)及二氫磷酸基(-OP(=O)$(OH)_2$)之基團之連接基。

【第70項】

如請求項64至69中任一項之方法，其中x為0。

【第71項】

如請求項70之方法，其中TG為$-NO_2$、$-OC(O)(CH_2)_rC(O)R^1$、-NHOH、$-NHNH_2$、$-BR^2R^3$、  ，其中：

R^1為C_1-C_6烷基；

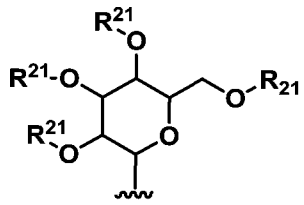
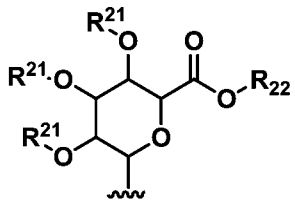
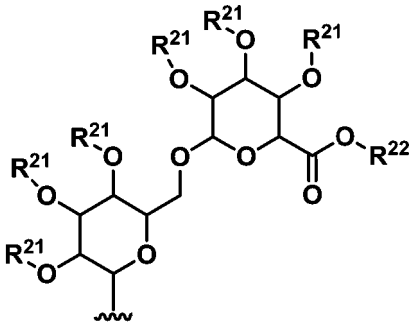
R^2及R^3各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或羥基；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；及

r為具有1、2、3、4或5之值之整數。

【第72項】

如請求項64至69中任一項之方法，其中TG係選自：

 ；  ；及 

其中：

各R^{21}獨立地為氫或乙醯基；及

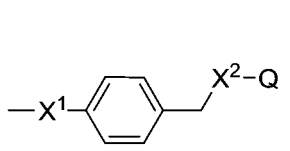
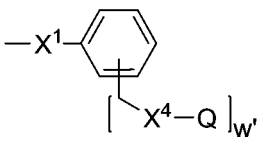
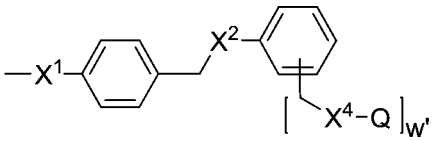
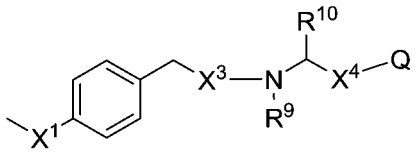
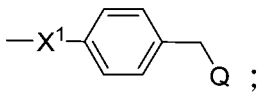
R^{22}為氫或低碳數烷基。

【第73項】

如請求項64至69中任一項之方法，其中TG係選自$-NO_2$、$-C(O)-(CH_2)_2C(O)$-烷基及硝基苄基。

【第74項】

如請求項64及66至73中任一項之方法，其中$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：


；

；

；

；及

；

其中：

X^1為-O-或-NR^a-；

X^2及X^4各獨立地係不存在或為C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NH-；

X^3為-OC(=O)-；

w’為具有1、2、3、4或5之值之整數；

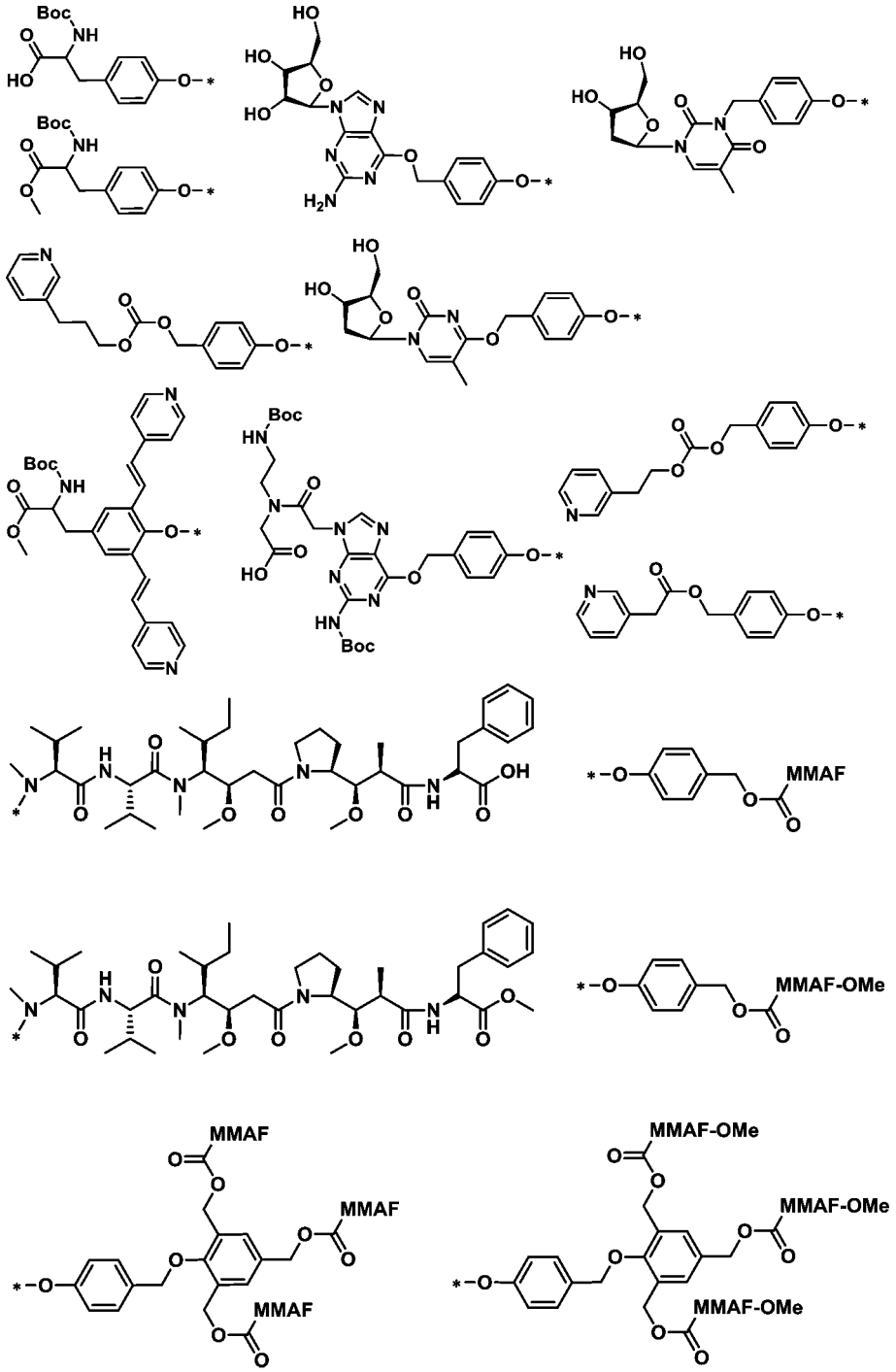
R^9及R^{10}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、芳基及雜芳基視需要經一或多個選自烷基、-$(CH_2)_uNH_2$、-$(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$及-$(CH_2)_uSO_2R^{u3}$之取代基取代；

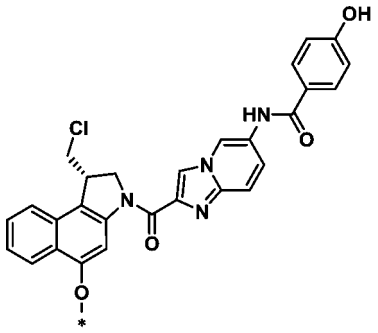
R^{u1}、R^{u2}及R^{u3}各獨立地為氫、烷基、芳基或雜芳基；及

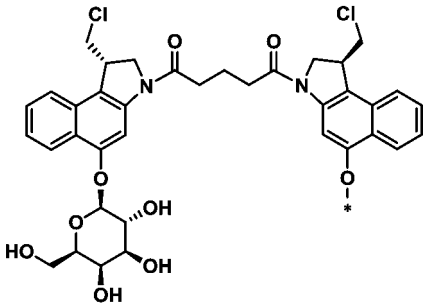
u為具有1至約10之值之整數。

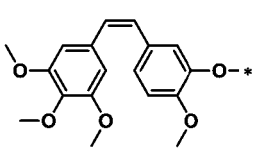
【第75項】

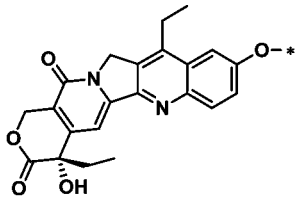
如請求項74之方法，其中$(Q)_q$-$(L')_w$-係選自：

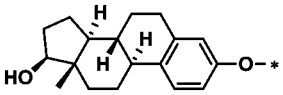

Boc
NH
HO
O
O-*
HO
HO
O
N
N
N
N
H_2N
HO
HO
O
N
O
O
N
O-*
N
O
O
O
O-*
HO
HO
O
N
O
O-*
Boc
NH
O
O
N
Boc
HN
N
O
HO
N
N
N
O
O-*
HN
Boc
O
O
O-*
N
O
O
O-*
N
H
N
O
N
O
O
O
O
O
N
H
O
OH
*-O
MMAF
O
O
MMAF-OMe
MMAF
MMAF
MMAF
MMAF-OMe
MMAF-OMe
MMAF-OMe

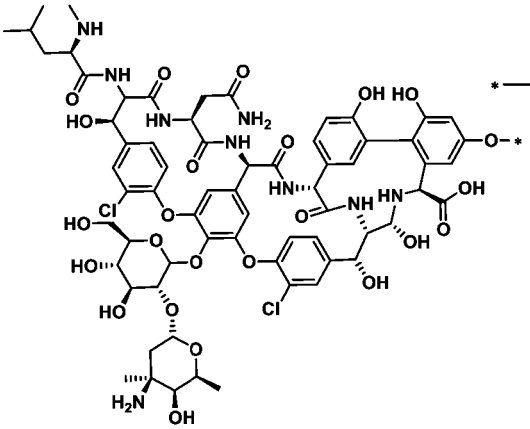


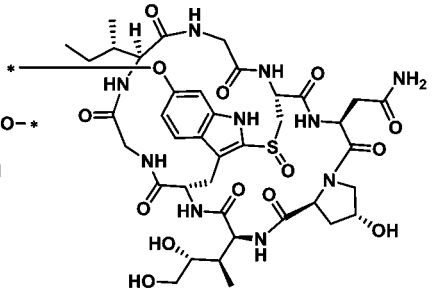


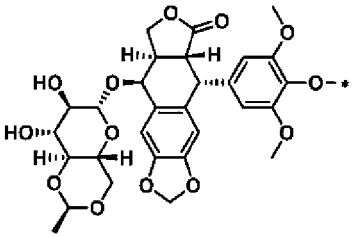


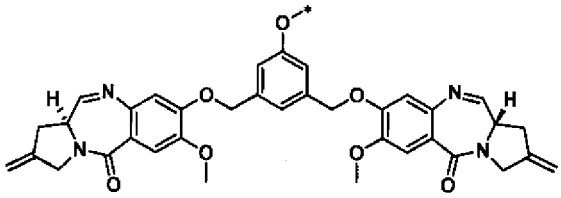


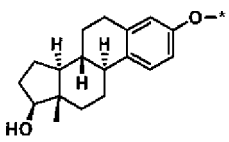


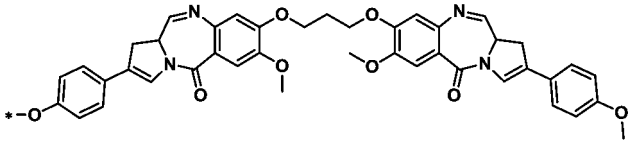


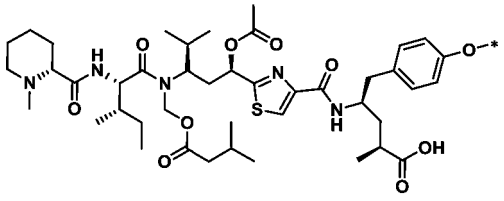


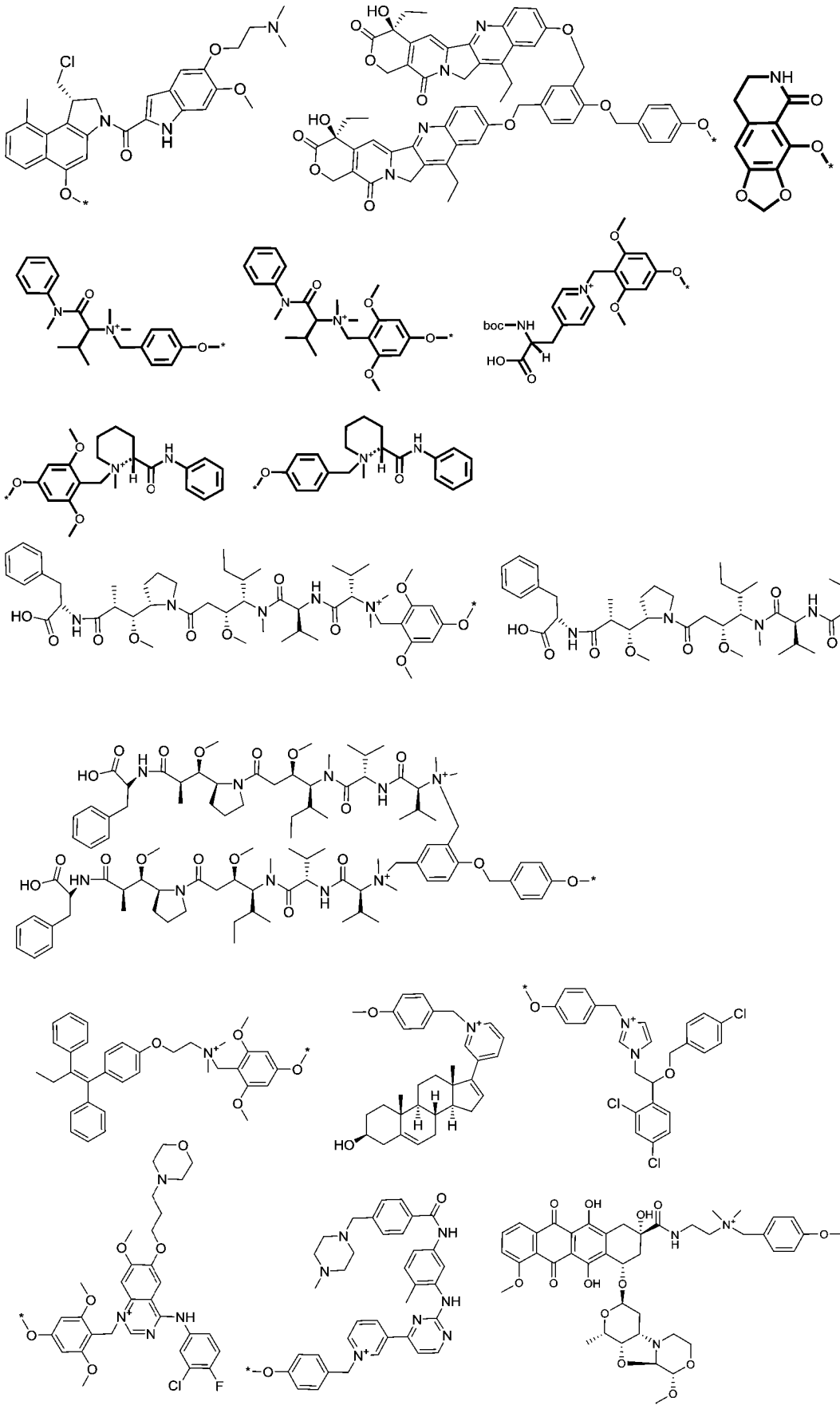












其中*表示$(Q)_q$-$(L')_w$對-SO_2-的連接點。

【第76項】

如請求項64及66至72中任一項之方法，其中Q為化學因子、生物因子、激素、寡核苷酸、藥物、毒素、親和配體、用於偵測之探針或其組合。

【第77項】

如請求項76之方法，其中Q為選自細胞介素、免疫調節化合物、抗癌劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、驅蟲劑或其組合之藥物。

【第78項】

如請求項64及66至71中任一項之方法，其中式(Iaa)化合物進一步與觸發部分反應，得到式(I')共軛物。

【第79項】

如請求項78之方法，其中該靶向部分為奈米顆粒、免疫球蛋白、核酸、蛋白質、寡肽、多肽、抗體、抗原多肽之片段，或重複抗體。

【第80項】

如請求項79之方法，其中該靶向部分為選自以下之抗體：完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段、單鏈Fv (scFv)突變體、多特異性抗體、雙特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分之融合蛋白，及包含抗原識別位點之其他經修飾免疫球蛋白分子。

【第81項】

如請求項79之方法，其中該靶向部分為選自以下之抗體：莫羅單抗-CD3、阿昔單抗、利妥昔單抗、達利珠單抗、帕利珠單抗、英夫利昔單

抗、曲妥珠單抗(赫賽汀)、伊那西普、巴利昔單抗、吉妥珠單抗奧唑米星、阿來組單抗、替伊莫單抗、阿達木單抗、阿法賽特、奧馬珠單抗、依法利株單抗、托昔莫單抗-I^{131}、西妥昔單抗、貝伐單抗、那他株單抗、蘭尼單抗、帕尼單抗、艾庫組單抗、利洛納塞、聚乙二醇化賽妥珠單抗、羅米司亭、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、貝利木單抗、TACI-Ig、第二代抗CD20、ACZ-885、托珠單抗、阿替珠單抗、美泊利單抗、帕妥珠單抗、Humax CD20、曲美目單抗(CP-675 206)、替西木單抗、MDX-010、IDEC-114、依託珠單抗奧唑米星、HuMax EGFR、阿柏西普、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、卡妥索單抗、IGN101、MT-201、普瑞戈夫單抗、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、莫維珠單抗、MEDI-524、依芬古單抗、奧格單抗、瑞西巴庫單抗、第三代抗CD20、LY2469298及維妥珠單抗。