202308701

(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 202308701 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111116237 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *C07D491/22 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/29 中國大陸 202110475315.1

(71)申請人：大陸商上海匯連生物醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HUILIAN BIO-PHARM CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：張惠 ZHANG, HUI (CN) ；孟 遜 MENG, XUN (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：29 共 138 頁

(54)名稱

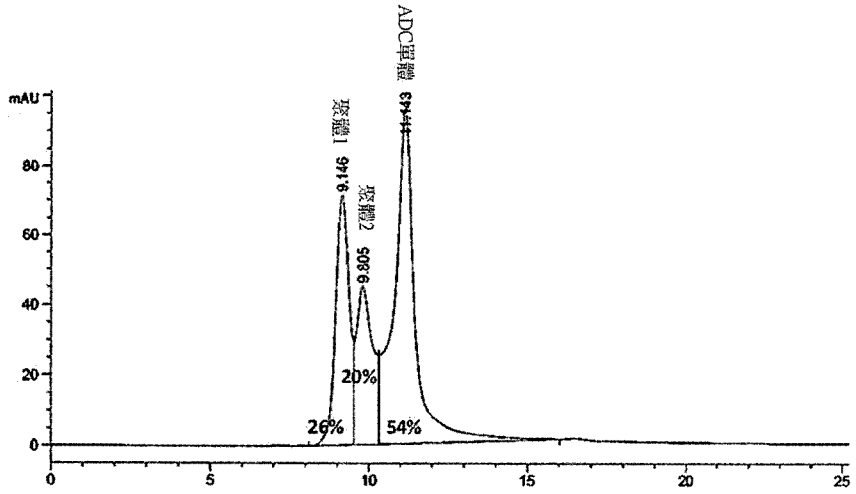
抗體偶聯藥物的製備方法及應用

(57)摘要

本揭露關於一種抗體偶聯藥物的製備方法及應用。具體關於一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，以及該化合物及相關的抗體偶聯藥物的製備方法和在製備治療癌症的藥物中的用途。

The present disclosure relates to a preparation method and application of an antibody conjugated drug. Specifically with respect to a compound, or a tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, or mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, pro-drugs or solvates, as well as preparation methods of the compounds and related antibody conjugated drugs, and use in the preparation of drugs for treating cancer.

指定代表圖：



【圖1】

202308701

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗體偶聯藥物的製備方法及應用

【英文發明名稱】 PREPARATION METHOD AND APPLICATION OF ANTIBODY CONJUGATED DRUG

【中文】

本揭露關於一種抗體偶聯藥物的製備方法及應用。具體關於一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，以及該化合物及相關的抗體偶聯藥物的製備方法和在製備治療癌症的藥物中的用途。

【英文】

The present disclosure relates to a preparation method and application of an antibody conjugated drug. Specifically with respect to a compound, or a tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, or mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, pro-drugs or solvates, as well as preparation methods of the compounds and related antibody conjugated drugs, and use in the preparation of drugs for treating cancer.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗體偶聯藥物的製備方法及應用

【英文發明名稱】 PREPARATION METHOD AND APPLICATION OF ANTIBODY CONJUGATED DRUG

【技術領域】

【0001】 本揭露關於生物醫藥領域，具體的關於一種抗體偶聯藥物的製備方法及應用。

【先前技術】

【0002】 作為新型的靶向治療藥物，抗體藥物偶聯物（Antibody Drug Conjugate, ADC）藉由適當的載體將藥物靶向輸送到疾患部位。然而，受制於抗體及高活性細胞毒性藥物技術的制約，有限數量的抗體藥物偶聯物獲得批准上市，抗體藥物偶聯物在腫瘤治療領域的應用急需快速發展。

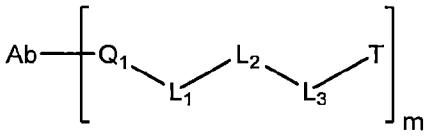
【0003】 細胞毒物對 ADC 藥物發揮作用是必不可少的，喜樹鹼類藥物應用前景巨大，上市 ADC 藥物 Trodelvy 和 Enhertu 即為分別採用喜樹鹼類藥物 SN38 和 DX-8951f 作為彈頭分子。然而藉由喜樹鹼類藥物最終製備得到的 ADC 都極大改變了單抗的屬性，穩定性和半衰期都有較大程度衰減。雖然在 DESTINY-Breast03 臨床研究中，Enhertu 確認的客觀緩解率（ORR）達到 79.7%，然而根據 DS8201-A-J101 臨床研究顯示對於 HER2 低表達乳腺癌，Enhertu 確認的客觀緩解率（ORR）為 37.0%，治療有效率明顯低於高表達或中表達的乳腺癌。此外，ADC 藥物在毒副作用上出現了新的症狀，如藥物 Enhertu 出現了肺炎和間

質性肺病等副作用。WO 2020233174 A1 公開了一類含有纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）-PAB 連接子的喜樹鹼類化合物，然而該分子無法與抗體偶聯後獲得質量合格的 ADC 分子（合格的 ADC 產品中聚體含量需要小於 5%）。因此，本領域迫切需要提供更為合適的基於喜樹鹼類藥物（如依沙替康、貝洛替康等）的抗體偶聯藥物，實現高效、簡單、實用的化學製備與偶聯，並且改善現有抗體偶聯藥物的藥學性質、代謝性質、藥效及安全性等，如提高 ADC 分子穩定性、提高治療窗口等。

【發明內容】

【0004】 本揭露提供了一種抗體偶聯藥物、其中間體、製備方法及應用。本揭露的抗體偶聯藥物，可以實現細胞毒性藥物在 ADC 領域的廣泛應用，治療腫瘤疾病。本揭露的主要技術效果在於：提供的新型連接子，可藉由特定的化學方法將疏水性極強的抗腫瘤藥物，如拓撲異構酶抑制劑依沙替康、貝洛替康等與抗體進行偶聯，所獲得的偶聯物具有高親水性和穩定性，相較於傳統的 ADC 連接子，本揭露提供的連接子在較高載藥量時抗體偶聯物不易產生聚體；相較於同類 ADC 藥物，本揭露釋放後的毒素分子為拓撲異構酶抑制劑依沙替康、貝洛替康原型分子，藉由測試表明該藥物分子較同類 ADC 藥物所釋放的藥物衍生物具有更好的生物活性、安全性以及其它藥物相關性質。因此，本揭露可以提高藥物體內半衰期以及藥物在腫瘤組織的濃度，從而提到藥物的抗腫瘤活性和/或提高整體藥物治療窗口。

【0005】 一方面，本揭露提供了一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中所述化合物包含式（C-Trop-2）所示的結構：



（C-Trop-2）

其中，Q_1 包含連接體，

L_1 包含-L_{1a}-C(=O)-，

其中，L_{1a} 選自以下組：視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基、視需要取代的亞(伸)烯基、視需要取代的亞(伸)炔基、視需要取代的亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)脂雜環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

L_2 包含視需要取代的多肽殘基，

L_3 包含視需要取代的間隔基團，

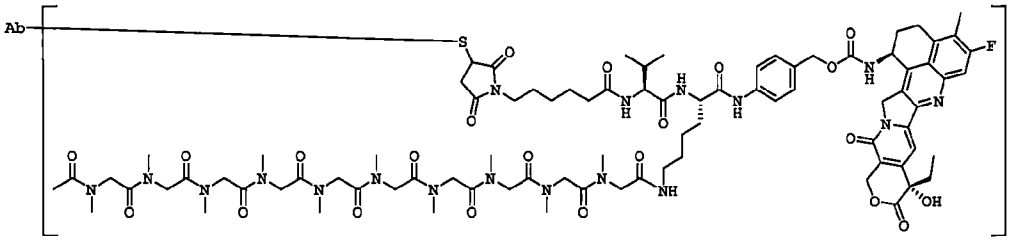
其中，L_2 和/或 L_3 包含視需要取代的聚肌胺酸殘基，

T 包含藥物單元，

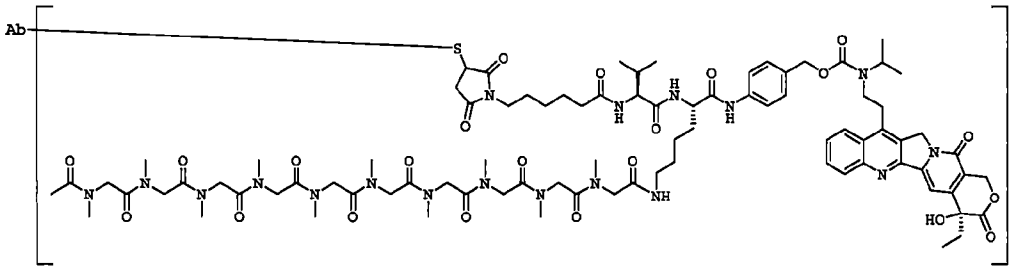
Ab 為能夠結合 Trop-2 的配體，m 為 1-8 的數。

【0006】 另一方面，本揭露提供了一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

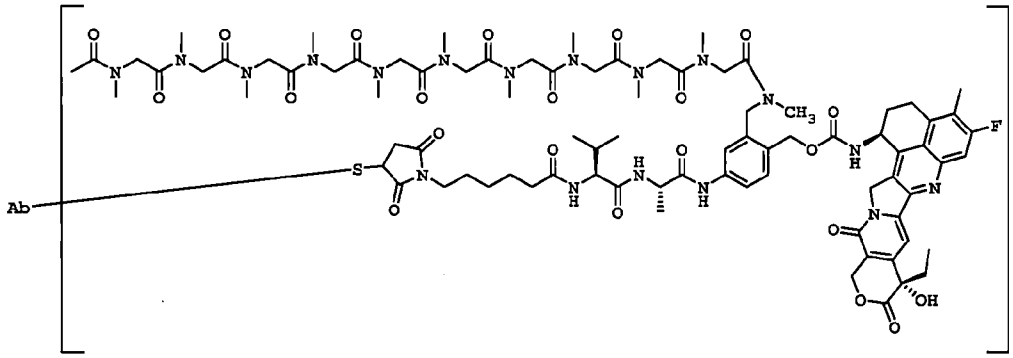
其中，所述化合物包含選自以下組的結構：



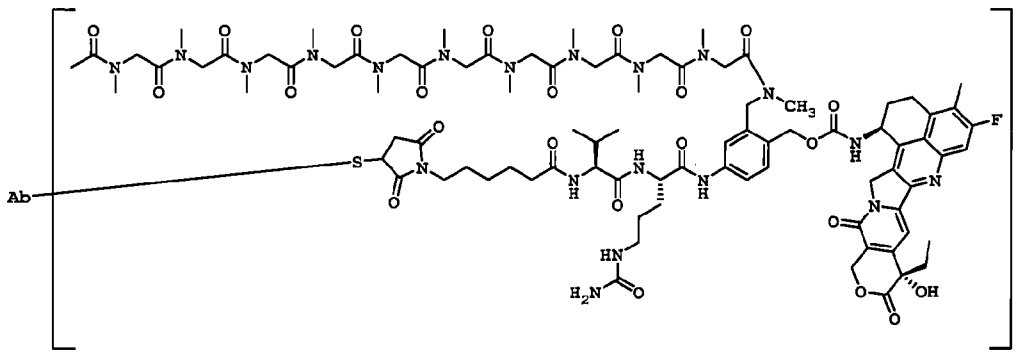
(C-Trop-2-1)，



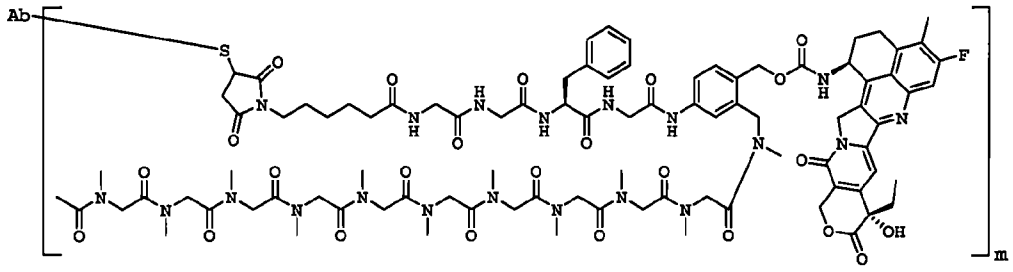
(C-Trop-2-2)，



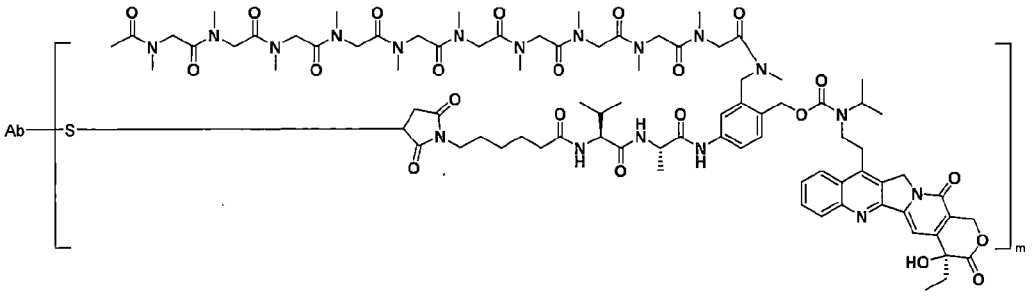
(C-Trop-2-3)，



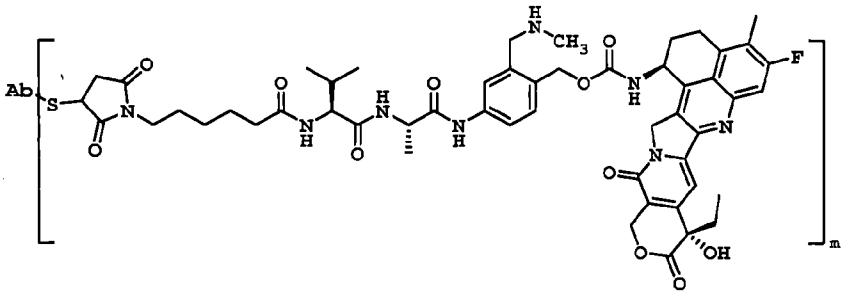
(C-Trop-2-4)，



(C-Trop-2-5)，

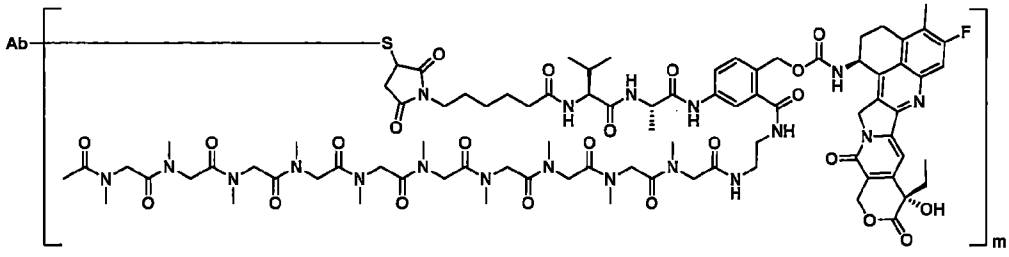


(C-Trop-2-6)，



(C-Trop-2-7)，

和



(C-Trop-2-8)，

Ab 為能夠結合 Trop-2 的配體，m 為 1-8 的數。

【0007】另一方面，本揭露提供了一種醫藥組成物，其含有本揭露任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，以及視需要地藥學上可接受的載體。

【0008】另一方面，本揭露提供了含有本揭露任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，和/或本揭露所述的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的用途。

【0009】另一方面，本揭露提供了一種抗體-藥物偶聯物，所述的抗體-藥物偶聯物藉由本揭露的化合物與抗體進行偶聯形成的。

【0010】在一種實施方式中，本揭露的偶聯物共價連接有一個或多個藥物組分。

【0011】在一種實施方式中，本揭露的抗體和藥物是藉由共價方式(例如，可以藉由分別共價連接於連接子上)進行偶聯。

【0012】另一方面，本揭露提供一種抗體-藥物偶聯物的製備方法，藉由該抗體或抗體片斷鉸鏈區的二硫鏈還原生成一對半胱胺酸殘基，並藉由該半胱胺酸殘基中巰基與本揭露中化合物的連接基團，例如馬來醯亞胺基發生取代反應，進而將本揭露的化合物連接於該抗體或抗體片段的半胱胺酸巰基上，獲得抗體-藥物偶聯物，藥物抗體偶聯率 DAR(例如本揭露中的 m)根據反應條件進行控制，例如常見為 2~8 之間。

【0013】另一方面，本揭露中 m 表示細胞毒性藥物分子與 Ab 的莫耳比(又稱 DAR，即藥物抗體偶聯比率)，m 可為整數或小數，可以理解為是：單個單株抗體分子與細胞毒性藥物偶聯後得到的抗體偶聯藥物中的藥物分子與單株抗體分子的莫耳比的平均值，一般可以採用疏水層析(Hydrophobic-Interaction Chromatography，HIC)、反相高效液相色譜(Reverse phase HPLC, RP-HPLC)、聚丙烯醯胺-SDS 凝膠電泳(SDS PAGE，electrophoresis)、液相質譜(liquid chromatograph-mass spectrometer，LC-MS)、紫外/可見光譜法（UV/Vis）等方式測定得到。

【0014】另一方面，本揭露提供一種製備本揭露的化合物的方法，其包含以下步驟：

【0015】 使帶有胺基保護基團 N1 的胺基酸活性酯與胺基酸接觸，獲得中間體 M1；在縮合劑如 EEDQ(2-乙氧基-1-乙氧碳醯基-1,2-二氫喹啉)存在下，使該中間體 M1 與取代/非取代對胺基苄醇接觸，獲得中間體 M2；脫除該中間體 M2 的該 N1，獲得中間體 M3；使該中間體 M3 與含有馬亞醯亞胺基團的化合物接觸，獲得中間體 M4；使該中間體 M4 與雙(4-硝基苯基)碳酸酯接觸，獲得中間體 M5；使該中間體 M5 與藥物單元接觸。

【0016】 在一種實施方式中，該 N1 包含芴基甲氧基羰基。

【0017】 在一種實施方式中，當製備該 L_2 被包含聚肌胺酸殘基的結構取代的該化合物時，使包含胺基保護基團 N2 的中間體與三氟乙酸接觸後，再與乙醯化的多聚肌胺酸接觸。

【0018】 在一種實施方式中，該 N2 包含第三丁氧羰基。

【0019】 另一方面，本揭露提供一種製備本揭露的化合物的方法，其包含以下步驟：在適於在配體和化合物之間形成鍵的條件下，使該配體與本揭露的化合物接觸。

【0020】 在一種實施方式中，該配體與本揭露的化合物在緩衝液與有機溶劑混合液中接觸。

【0021】 在一種實施方式中，該配體與本揭露的化合物在約 0 至約 37℃下接觸。

【0022】 在一種實施方式中，在使該配體與本揭露的化合物接觸之前包含以下步驟：將該配體與還原試劑在緩衝液中反應，得到經還原後的該配體。

【0023】 在一種實施方式中，在得到經還原後的該配體之後，且在使該配體與本揭露的化合物接觸之前包含以下步驟：去除該還原試劑。

【0024】 在一種實施方式中，該去除該還原試劑包含將反應產物進行過脫鹽管柱和/或超濾。

【0025】 在一種實施方式中，該還原試劑選自以下組：三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)、beta-巰基乙醇、beta-巰基乙胺鹽酸鹽和二硫蘇糖醇(DTT)。

【0026】 在一種實施方式中，該緩衝液選自以下組：磷酸二氫鉀-氫氧化鈉(KH_2PO_4-NaOH)/氯化鈉(NaCl)/二乙基三胺五乙酸(DTPA)緩衝液、磷酸氫二鈉-檸檬酸/氯化鈉(NaCl)/二乙基三胺五乙酸(DTPA)、硼酸-硼砂/氯化鈉(NaCl)/二乙基三胺五乙酸(DTPA)、組胺酸-氫氧化鈉/氯化鈉(NaCl)/二乙基三胺五乙酸(DTPA)和 PBS/二乙基三胺五乙酸(DTPA)。

【0027】 在一種實施方式中，該有機溶劑選自以下組：乙腈(ACN)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)和二甲基亞碸(DMSO)。

【0028】 在一種實施方式中，該有機溶劑在該緩衝液與有機溶劑混合液中的體積占比不超過 30%。

【0029】 本揭露發現本揭露中的抗體-藥物偶聯物，與傳統抗體-藥物偶聯物相比，由於依沙替康、貝洛替康類藥物疏水性過大，而聚肌胺酸的引入可以大大增加偶聯物的親水性，從而從整體上使得所獲得抗體-藥物偶聯物更加穩定性，不易聚合。此外，本揭露提供了胺基甲酸酯，且能在酶切後發生快速的 1,6-消除從而釋放藥物，具有更好的體外與體內的穩定性與生物活性。基於上述發現，完成了本揭露。

【0030】 所屬技術領域具有通常知識者能夠從下文的詳細描述中容易地洞察到本揭露的其它方面和優勢。下文的詳細描述中僅顯示和描述了本揭露的示例性實施方式。如所屬技術領域具有通常知識者將認識到的，本揭露的內容使

得所屬技術領域具有通常知識者能夠對所公開的具體實施方式進行改動而不脫離本揭露所涉及發明的精神和範圍。相應地，本揭露的圖式和說明書中的描述僅僅是示例性的，而非為限制性的。

【圖式簡單說明】

【0031】 本揭露所涉及的發明的具體特徵如所附申請專利範圍所顯示。藉由參考下文中詳細描述的示例性實施方式和圖式能夠更好地理解本揭露所涉及發明的特點和優勢。對圖式簡要說明如下：

圖 1 顯示的是本揭露抗體偶聯物 1 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 2 顯示的是本揭露抗體偶聯物 2 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 3 顯示的是本揭露抗體偶聯物 2 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 4 顯示的是本揭露抗體偶聯物 3 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 5 顯示的是本揭露抗體偶聯物 4 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 6 顯示的是本揭露抗體偶聯物 4 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 7 顯示的是本揭露抗體偶聯物 5 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 8 顯示的是本揭露抗體偶聯物 5 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 9 顯示的是本揭露抗體偶聯物 6 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 10 顯示的是本揭露抗體偶聯物 6 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 11 顯示的是本揭露抗體偶聯物 7 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 12 顯示的是本揭露抗體偶聯物 7 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 13 顯示的是本揭露抗體偶聯物 8 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 14 顯示的是本揭露抗體偶聯物 8 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 15 顯示的是本揭露抗體偶聯物 9 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 16 顯示的是本揭露抗體偶聯物 9 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 17 顯示的是本揭露抗體偶聯物 10 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 18 顯示的是本揭露抗體偶聯物 10 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 19 顯示的是本揭露抗體偶聯物 11 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 20 顯示的是本揭露抗體偶聯物 11 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 21 顯示的是本揭露抗體偶聯物 12 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 22 顯示的是本揭露抗體偶聯物 12 的疏水作用高效液相色譜圖（HIC-HPLC）；

圖 23 顯示的是本揭露部分抗體偶聯物的加速穩定性實驗濃度變化圖；

圖 24 顯示的是本揭露部分抗體偶聯物的加速穩定性實驗聚體增加變化圖；

圖 25 顯示的是本揭露抗體偶聯物 13 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 26 顯示的是本揭露抗體偶聯物 14 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 27 顯示的是本揭露抗體偶聯物 15 的尺寸排阻層析（SEC-HPLC）色譜圖；

圖 28 顯示的是本揭露部分抗體偶聯物在人肺鱗癌細胞 NCI-H2170 體內藥效結果對比圖；

圖 29 顯示的是本揭露部分抗體偶聯物在人肺鱗癌細胞 NCI-H2170 體內藥效實驗中小鼠體重變化圖。

【實施方式】

【0032】 以下由特定的具體實施例說明本揭露發明的實施方式，熟悉此技術的人士可由本說明書所公開的內容容易地瞭解本揭露發明的其他優點及效果。

【0033】 術語定義

在本揭露中，術語“配體”通常指能識別和結合目標細胞相關的抗原或受體的大分子化合物。配體的作用可以是將藥物呈遞給與配體結合的目標細胞群，這些配體包括但不限於蛋白類激素、凝集素、生長因子、抗體或其他能與細胞、受體和/或抗原結合的分子。在本揭露中，配體可以表示為 Ab，配體抗原藉由配體上的雜原子與連接單元形成連接鍵，可以為抗體或其抗原結合片段，該抗體可以選自嵌合抗體、人源化抗體、全人抗體或鼠源抗體；該抗體可以是單株抗體。例如該抗體可以是，靶向選自以下組的靶點的抗體或其抗原結合片段：HER2。

【0034】 在本揭露中，術語“烷基”通常是指烷除去氫原子所衍生的殘基。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的。術語“烷基”通常指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，其具有從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去氫原子所衍生的殘基，其可以為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，例

如含有 1 至 12 個碳原子，例如含有 1 至 6 個碳原子的鏈烷基。烷基的非限制性實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丙基、丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基可以獨立地視需要選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基和側氧基中的一個或多個取代基所取代，例如可以是氫、氕、氘、氚、鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、-SH、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-CO_2H$、$-C(O)C(O)H$、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、$-OC(O)H$、$-N(H)SO_2H$ 或 C_{1-6} 脂肪族基團。

【0035】 在本揭露中，術語“亞(伸)烷基”通常指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，其具有 2 個從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基，其可以為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，例如，術語“亞甲基”可以是指 1 個碳原子的基團除去兩個氫原子所衍生的殘基。亞甲基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的；例如含有 1 至 12 個碳原子，例如含有 1 至 6 個碳原子的亞烷基。亞(伸)烷基的非限制性實例包括但不限於亞甲基($-CH_2-$)、1,1-亞乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-伸乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亞丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-伸丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-伸丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-伸丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)和 1,5-伸丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。亞(伸)烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基可以獨立地視需要選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基和側氧基中的一

個或多個取代基所取代，例如可以是氫、氘、氚、氟、鹵素、-NO_2、-CN、-OH、-SH、-NH_2、-C(O)H、-CO2H、-C(O)C(O)H、-$C(O)CH_2C(O)H$、-S(O)H、-$S(O)_2H$、-$C(O)NH_2$、-SO_2NH_2、-OC(O)H、-$N(H)SO_2H$ 或 C_{1-6} 脂肪族基團。亞甲基或亞烷基可以是取代的或非取代的。

【0036】 在本揭露中，術語“烯基”通常是指含有一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。烯基的示例性實例包括烯丙基、高烯丙基、乙烯基、巴豆基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。具有一個以上雙鍵的 C_{2-6} 鏈烯基的示例性實例包括丁二烯基、戊二烯基、己二烯基和己三烯基以及它們的支化形式。不飽和鍵(雙鍵)的位置可以是在碳鏈的任何一個位置。烯基可以是取代的或非取代的。

【0037】 在本揭露中，術語“亞(伸)烯基”通常是指具有從烯烴的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，可以是亞(伸)烯丙基、亞(伸)乙烯基、亞(伸)丁烯基、亞(伸)戊烯基和亞(伸)己烯基等。亞(伸)烯基可以是取代的或非取代的。

【0038】 在本揭露中，術語“炔基”通常是指不飽和直鏈或支鏈炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的。

【0039】 在本揭露中，術語“亞(伸)炔基”通常是指具有從炔烴的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，可以是亞(伸)乙炔基、亞(伸)丙炔基、亞(伸)炔丙基、亞(伸)丁炔基等。亞(伸)炔基可以是取代的或非取代的。

【0040】 在本揭露中，術語“芳基”通常是指具有芳環上除去一個氫原子所衍生的殘基。術語“芳環”可以指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)，可以為 6 至 10 員，例如苯和萘。該芳環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環

為芳基環。芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以為一個或多個以下基團，其獨立地選自以下組：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、甲矽基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、和雜環烷硫基。芳基可以是取代的或非取代的。

【0041】 在本揭露中，術語“亞(伸)芳基”通常是指具有從芳環的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，可以是亞(伸)苯基和亞(伸)萘基。亞(伸)芳基可以是取代的或非取代的。

【0042】 在本揭露中，術語“雜芳基”通常是指具有從雜芳環的碳原子上除去一個氫原子所衍生的殘基。術語“雜芳環”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子可以選自以下組：氧、硫和氮。雜芳基可以為 5 至 10 員，可以為 5 員或 6 員，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環。雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以為一個或多個以下基團，其獨立地選自以下組：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、甲矽基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、和雜環烷硫基。雜芳基可以是取代的或非取代的。

【0043】 在本揭露中，術語“亞(伸)雜芳基”通常是指具有從雜芳環的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，可以是亞(伸)呋喃基、亞(伸)噻吩基、亞(伸)吡啶基、亞(伸)吡咯基、亞(伸)嘧啶基、亞(伸)吡嗪基、亞(伸)咪唑基、亞(伸)四唑基等。亞(伸)雜芳基可以是取代的或非取代的。

【0044】 在本揭露中，術語“脂環基”通常是指具有從脂肪環的相同碳原子或多個不同的碳原子上除去氫原子所衍生的殘基。術語“環烷”通常指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴，碳環包含 3 至 20 個碳原子，可以包含 3 至 12 個碳原子，可以包含 3 至 10 個碳原子，可以包含 3 至 8 個碳原子。脂環基的非限制性實例包括環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環戊烯基、環己烷基、環己烯基、環己二烯基、環庚烷基、環庚三烯基、環辛烷基等；多環碳環可以包括螺環、稠環和橋環的碳環。脂環基可以是取代的或非取代的。在本揭露中，術語“碳環基”通常是指具有碳環的碳原子上除去一個氫原子所衍生的殘基。術語“碳環”通常指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴，碳環包含 3 至 20 個碳原子，可以包含 3 至 12 個碳原子，可以包含 3 至 10 個碳原子，可以包含 3 至 8 個碳原子。單環碳環的非限制性實例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、環己二烯、環庚烷、環庚三烯、環辛烷等；多環碳環可以包括螺環、稠環和橋環的碳環。碳環基可以是取代的或非取代的。在某些情形下，脂環和碳環可以相互替代使用。

【0045】 在本揭露中，術語“部分不飽和的”通常是指環狀結構中環分子間至少含一個雙鍵或三鍵。術語“部分不飽和”涵蓋帶有多處不飽和的環狀結構，但並非意在包括本揭露所定義的芳環或雜芳環。術語"不飽和的"表示部分具有一個或多個不飽和度。

【0046】 在本揭露中，術語“亞(伸)脂環基”通常是指具有從脂環的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，可以是亞(伸)環丙烷基、亞(伸)環丁烷基、亞(伸)環戊烷基、亞(伸)環戊烯基、亞(伸)環己烷基、亞(伸)環己烯基、亞(伸)

環己二烯基、亞(伸)環庚烷基、亞(伸)環庚三烯基、亞(伸)環辛烷基等；多環碳環可以包括螺環、稠環和橋環的碳環。亞(伸)脂環基可以是取代的或非取代的。

【0047】 在本揭露中，術語“脂雜環基”通常是指穩定的不具有芳香性的 3 員-7 員單環碳環結構，融合的 7 員-10 員雙環雜環結構或橋聯的 6 員-10 員雙環雜環結構，這些環狀結構即可以是飽和的，也可以是部分飽和的，除碳原子外，這些環狀結構中還含有一個或多個雜原子，其中雜原子可以選自以下組：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 個上述定義的雜原子。當用來表示脂雜環環狀結構上的原子時，術語“氮”可以包括發生過取代反應的氮。例如，脂雜環基可以包含“雜環烷基”，雜環烷基可以指穩定的不具有芳香性的 3 員-7 員單環烷結構，融合的 7 員-10 員雙環雜環結構或橋聯的 6 員-10 員雙環雜環結構，除碳原子外，這些環狀結構中還含有一個或多個雜原子，其中雜原子可以選自以下組：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 個上述定義的雜原子。雜環烷基可以是取代的或非取代的。脂雜環基可以是取代的或非取代的。

【0048】 在本揭露中，術語“亞脂雜環基”通常是指具有從脂雜環的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。亞脂雜環基可以是取代的或非取代的。

【0049】 在本揭露中，術語“視需要”或“視需要地”通常是指隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明可以包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0050】 在本揭露中，術語“取代的”通常是指基團中的一個或多個氫原子，例如為最多 5 個，例如為 1～3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域具有通常知識者能夠在不

付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0051】 在本揭露中，如所屬技術領域具有通常知識者可知的，“烷基”、“烯基”、“環烷基”等之類的術語可以在名稱前加一個標識表示在特定情況下基團中存在的原子數，例如，C_1-C_4烷基，C_3-C_7環烷氧基，C_1-C_4烷基羰基胺基等，“C”後所跟下標數字表示在基團中存在的碳原子數。例如，C_3烷基是指具有三個碳原子的烷基（例如，正丙基，異丙基）；C_{1-10}中，基團的成員可具有落入1-10範圍內的任何數目的碳原子。

【0052】 基團中的一個或多個氫原子，例如為最多5個，例如為1～3個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0053】 在本揭露中，術語“化合物”通常指具有兩種或兩種以上不同元素的物質。例如，本揭露的化合物可以是有機化合物，例如本揭露的化合物可以是分子量500以下的化合物，可以是分子量1000以下的化合物，也可以是分子量1000以上的化合物，也可以是10000以上、100000以上的化合物。在本揭露中，化合物還可以是指藉由化學鍵相連的化合物，例如可以是一個或多個分子量1000 以下的分子藉由化學鍵與生物大分子相連的化合物，該生物大分子可以是高聚糖、蛋白、核酸、多肽等。例如本揭露的化合物可以包括蛋白質與一個或多個分子量1000以下的分子相連的化合物，可以是包括蛋白質與一個或多個分子

量 10000 以下的分子相連的化合物，可以是包括蛋白質與一個或多個分子量100000 以下的分子相連的化合物。

【0054】 在本揭露中，術語“包含”通常是指包括明確指定的特徵，但不排除其他要素。術語“以上”、“以下”通常是指包含本數的情況。

【0055】 在本揭露中，術語“約”通常是指在指定數值以上或以下 0.5%-10%的範圍內變動，例如在指定數值以上或以下 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或 10%的範圍內變動。

【0056】 在本揭露中，本揭露的化合物包含化合物的其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、和/或非對映異構體。在本揭露中，術語“非對映異構體”通常是指具有兩個或更多個手性中心並且其分子不是彼此的鏡像的立體異構體。非對映異構體可以具有不同的物理性質，例如、熔點、沸點、波譜性質和反應性。在本揭露中，術語“互變異構體”或“互變異構形式”可互換使用，通常是指可藉由低能壘(low energy barrier)互相轉化的不同能量的結構異構體。例如，質子互變異構體(protontautomer)(也稱為質子移變互變異構體(prototropic tautomer))包括藉由質子遷移進行的互相轉化，諸如酮-烯醇異構化和亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體(valence tautomer)包括藉由一些成鍵電子的重組進行的互相轉化。在本揭露中，術語“內消旋體”通常是指分子內含有不對稱性的原子，但具有對稱因素而使分子內總旋光度為零。術語"外消旋體"或"外消旋混合物"是指由等莫耳量的兩種對映異構體物質構成的組成物。

【0057】 在本揭露中，本揭露的化合物的某些原子可能以一種以上的同位素形式出現。例如，氫可能以氕（^{1}H）、氘（^{2}H）和氚（^{3}H）的形式存在，碳可

能以三種不同的同位素（^{12}C、^{13}C和^{14}C）自然存在。可併入本揭露化合物中的同位素示例還包括但不限於^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{129}I、^{131}I、^{123}I、^{124}I、^{125}I，或者類似的同位素。因此，相對於這些同位素的自然豐度，本揭露的化合物可富集在一種或多種這些同位素中。如所屬技術領域具有通常知識者所知，此類同位素富集化合物可用於多種用途。例如，用重同位素如氘（^{2}H）替代可能會提供某些治療優勢，這可以是由於更高的代謝穩定性。例如，氘（^{2}H）的自然豐度約為0.015%。因此，自然界中大約每6500個氫原子，就有一個氘原子。因此，本揭露的含氘化合物在一個或多個位置（視情況而定）的氘豐度大於0.015%。除非另有指明，否則本揭露所述的結構還可以包括僅在是否存在一個或多個同位素富集原子方面存在差別的化合物。舉例而言，除了氫原子被氘或氚所取代，或碳原子被碳13或碳14所取代之外，其餘部分均與本揭露結構一致的化合物均在本揭露的範圍之內。

【0058】在本揭露中，術語“醫藥組成物”通常是指含有一種或多種本揭露所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物可以是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。常規的醫藥組成物的製備可以見本領域常用技術。

【0059】在本揭露中，術語“藥學上可接受的鹽”或“可藥用的鹽”通常是指本揭露化合物或配體-藥物偶聯物的鹽，或本揭露中所述的化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時可以具有安全性和/或有效性，且可以具有應有的生物活性，本揭露抗體-抗體藥物偶聯化合物可以與酸形成鹽，藥學上可接受的鹽的非限制性實例包括：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、檸檬酸鹽、乙

酸鹽、琥珀酸鹽、抗壞血酸鹽、草酸鹽、硝酸鹽、梨酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、水楊酸鹽、檸檬酸氫鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、或對甲苯磺酸鹽。

【0060】 在本揭露中，術語“偶聯物”通常是指本揭露的化合物藉由一個或多個化學反應而製備的化合物，或者藉由諸如橋接(bridge)，間隔物(spacer)，或連接部分等的一個或多個連接結構彼此連接。

【0061】 在本揭露中，術語“藥學上可接受的載體”通常是指給予治療劑，例如抗體或多肽、基因和其它治療劑的載體。該術語指本身不誘導對接受組成物的個體有害的抗體產生並且可以給予而不產生過度毒性的任何藥物載體。例如，藥學上可接受的載體（carrier）可以與基因工程中用於包含目標基因的核酸載體（vector）相區分。合適的載體可以是大的、代謝緩慢的大分子，例如蛋白質、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、多聚胺基酸、胺基酸共聚物、脂質聚集物和滅活的病毒顆粒。所屬技術領域具有通常知識者熟知這些載體。治療組成物中藥學上可接受的載體可包括液體，例如水、鹽水、甘油和乙醇。這些載體中也可存在輔助物質，例如潤濕劑或乳化劑、pH 緩衝物質等。

【0062】 在本揭露中，術語“Trop2”、“TROP2”通常是指單程跨膜 I 型細胞膜蛋白。在本揭露中，術語“Trop2”還可涵蓋 Trop 2 的同源物、變體和同工型，包括剪接同工型。術語“Trop”還包括具有 Trop 2 同源物、變體和同工型中的一個或多個序列的蛋白，以及該序列的片段，只要是該變體蛋白（包括同工型）。Trop2 可以是人 Trop2。例如，Uniprot 登錄號 P09758 提供了 Trop2 和序列的描述。

【0063】 在本揭露中，術語“HER2”通常是指人表皮生長因子受體 2(HER2)。例如，術語“HER2”指來自任何人來源的任何天然 HER2。該術語還涵

蓋“全長”和未加工的 HER2 以及源自細胞中加工的任何形式的 HER2(例如成熟蛋白)。該術語還涵蓋 HER2 的天然發生變體和同等型，例如剪接變體或等位變體。例如，Uniprot 登錄號 P04626 提供了 HER2 和序列的描述。

【0064】 在本揭露中，術語“Nectin-4”通常是指黏附分子 4。例如，術語“Nectin-4”指來自任何人來源的任何天然 Nectin-4。該術語還涵蓋“全長”和未加工的 Nectin-4 以及源自細胞中加工的任何形式的 Nectin-4 (例如成熟蛋白)。該術語還涵蓋 Nectin-4 的天然發生變體和同等型，例如剪接變體或等位變體。例如，Uniprot 登錄號 Q96NY8 提供了 Nectin-4 和序列的描述。

【0065】 在本揭露中，術語“嵌合抗體(chimeric antibody)” 通常是指鼠源性抗體的可變區與人抗體的恆定區融合而成的抗體，可以減輕鼠源性抗體誘發的免疫應答反應。建立嵌合抗體，可以建立分泌鼠源性特異性單抗的融合瘤，然後從鼠融合瘤細胞中選殖可變區基因，可以根據需要選殖人抗體的恆定區基因，將鼠可變區基因與人恆定區基因連接成嵌合基因後插入表達載體中，可以在真核系統或原核系統中表達嵌合抗體分子。

【0066】 在本揭露中，術語“人源化抗體(humanized antibody)”，也稱為 CDR 移植抗體(CDR-grafted antibody)，通常是指將鼠的 CDR 序列移植到人的抗體可變區框架，即不同類型的人種系抗體框架序列中產生的抗體。可以克服嵌合抗體由於攜帶大量鼠蛋白成分，從而誘導的異源性反應。此類構架序列可以從包括種系抗體基因序列的公共 DNA 數據庫或公開的參考文獻獲得。如人重鏈和輕鏈可變區基因的種系 DNA 序列可以在“VBase”人種系序列數據庫。

【0067】 在本揭露中，術語“全人源抗體”、“全人抗體”或“完全人源抗體”，也稱“全人源單株抗體”，其抗體的可變區和恆定區可以都是人源的，去除免疫原

性和毒副作用。單株抗體的發展經歷了四個階段，分別為：鼠源性單株抗體、嵌合性單株抗體、人源化單株抗體和全人源單株抗體。本揭露所述抗體或配體可以為全人源單株抗體。全人抗體製備的相關技術可以為：人融合瘤技術、EBV 轉化 B 淋巴細胞技術、噬菌體顯示技術(phage display)、轉基因小鼠抗體製備技術(transgenic mouse)和單個 B 細胞抗體製備技術等。

【0068】 在本揭露中，術語“CDR”通常是指抗體的可變結構域內主要促成抗原結合的 6 個高變區之一。該 6 個 CDR 的最常用的定義之一由 Kabat E.A.等人，Chothia 等人和 MacCallum 等人提供。如本揭露中使用的，CDR 的 Kabat 定義可以應用於輕鏈可變結構域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR L1、CDR L2、CDR L3 或 L1、L2、L3)，以及重鏈可變結構域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR H1、CDR H2、CDR H3 或 H1、H2、H3)。

【0069】 在本揭露中，術語“能夠與巰基偶聯的基團”通常是指該化合物 A 具有巰基，該化合物 B 具有能夠與巰基偶聯的基團，化合物 B 藉由能夠與巰基偶聯的基團與化合物 A 的巰基反應，可以以此實現化合物 A 與化合物 B 的連接。

【0070】 在本揭露中，術語“連接體”通常是指一端與一個基團連接而另一端與另一個基團相連的化學結構片段或鍵，也可以連接其他連接體後再與藥物和/或配體相連。該直接或間接連接配體可以是指該基團藉由共價鍵直接連接配體，也可以是藉由連接體連接配體。例如，連接體可以是本揭露所述的 Q_1 所示的結構。例如，可以使用包含酸不穩定接頭結構(例如腙)、蛋白酶敏感(例如肽酶敏感) 接頭結構、光不穩定接頭結構、二甲基接頭結構、或含二硫化物接頭結構的化學結構片段或鍵作為連接體。

【0071】 在本揭露中，術語“連接基團”通常是指具有與另一個基團相連的能力的基團。例如，具有連接基團的化合物，可以藉由該連接基團與另一個基團的偶聯反應，實現該化合物與另一個基團的連接。例如，馬來醯亞胺基團可以作為連接基團。

【0072】 在本揭露中，術語“藥物單元”通常是指直接或間接綴合抗體或抗原結合片段以形成免疫綴合物的化學部分。例如，“藥物單元”包括但不限於文中描述的抗腫瘤活性的化合物。例如藥物單元包括拓撲異構酶抑制劑。

【0073】 在本揭露中，術語“抗腫瘤活性的化合物”通常是指具有使腫瘤細胞的增殖速率、存活力或轉移活性的降低的能力的化合物。例如，抗腫瘤活性可以由治療期間出現的異常細胞的生長速率減少或腫瘤尺寸穩定或縮減顯示的，或與在無治療情況下對照相比因治療所致的存活期更長顯示的。抗腫瘤活性可使用公認的體外或體內腫瘤模型評估，例如異種移植模型。

【0074】 在本發明的部分實施方案中，偶聯物中的生物活性分子為具體有抗腫瘤活性的化合物，具體例如：放射性同位素，例如 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}或 Lu 的放射性同位素；金屬配合物，例如金屬鉑配合物（如奧沙利鉑）或金屬金配合物；糖肽類抗生素，例如博來黴素或平陽黴素；拓撲異構酶抑制劑；干擾 DNA 合成的藥物，例如甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他濱、巯嘌呤、噴司他丁、氟達拉濱、克拉屈濱或奈拉濱等；作用於結構蛋白的藥物，例如微管蛋白抑制劑（諸如長春花生物鹼類、長春新鹼、長春鹼、紫杉醇類、美登素類、澳瑞他汀類、微管蛋白(Tubulysin) B 或艾瑞布林等）；腫瘤信號通路抑制劑，例如絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、酪胺酸

激酶抑制劑、天冬胺酸激酶抑制劑或組胺酸激酶抑制劑等；蛋白酶體抑制劑；表觀遺傳相關靶點抑制劑；腫瘤新生血管生成抑制劑；細胞週期蛋白抑制劑；

【0075】 在本揭露中，術語“拓撲異構酶抑制劑”通常是指包括拓撲異構酶 I 抑制劑和拓撲異構酶 II 抑制劑的化合物或其衍生物。拓撲異構酶 I 抑制劑的實例包括但不限於喜樹鹼及其類似物；拓撲異構酶 II 抑制劑(諸如放線菌素 D、阿黴素、多柔比星、多卡米星、柔紅黴素、米托蒽醌、鬼臼毒素或依託泊苷等)。拓撲異構酶（topoisomerase）可以是指藉由切斷 DNA 的一條或兩條鏈中的磷酸二酯鍵，然後重新纏繞和封口來更正 DNA 連環數的酶。

【0076】 在本揭露中，術語“喜樹鹼類似物”通常是指與喜樹鹼結構類似或衍生自喜樹鹼的化合物。例如，喜樹鹼的結構可以在 CAS 登錄號 7689-03-4 中記載。例如，喜樹鹼類似物可以是指伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）。術語“非喜樹鹼類拓撲異構酶 I 抑制劑”通常是指吲哚哢唑類、茚并異喹啉酮類、苯并菲啶類以及二苯并萘啶酮類具有拓撲異構酶 I 抑制活性的雜環分子，主要指 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6)。

【0077】 在本揭露中，術語與某靶點“表達相關”的疾病通常是指該疾病的發生和/或進展與該靶點的表達水平有關聯。例如，相對於來自組織或器官的正常細胞的表達水平，來自疾病區如患者的特定組織或器官內的細胞中某個靶點的表達水平提高，即高表達的。或者例如，相對於來自組織或器官的正常細胞的表達水平，來自疾病區如患者的特定組織或器官內的細胞中某個靶點的表達水平降低，即低表達的。或者例如，來自疾病區如患者的特定組織或器官內的細胞表達某個靶點，即陽性的。或者例如，來自疾病區如患者的特定組織或器官內的

細胞不表達某個靶點，即陰性的。例如，靶點表達的特徵可以由本領域已知的標準測定確定。

【0078】 在本揭露中，術語“有效量”通常是指治療劑治療、緩解或預防目標疾病或狀況的量，或是表現出可檢測的治療或預防效果的量。對於某一對象的精確有效量取決於該對象的體型和健康狀況、病症的性質和程度、以及選擇給予的治療劑和/或治療劑的組合。因此，預先指定準確的有效量是沒用的。然而，對於某給定的狀況而言，可以用常規實驗來確定該有效量，臨床醫師是能夠判斷出來的。

【0079】 除非特別說明，本揭露中，所有出現的化合物均意在包括所有可能的光學異構體，如單一手性的化合物，或各種不同手性化合物的混合物(即外消旋體)。本揭露的所有化合物之中，各手性碳原子可以視需要地為 R 構型或 S 構型，或 R 構型和 S 構型的混合物。

【0080】 如本文所用，術語“本揭露化合物”指本揭露的化合物。該術語還包括本揭露化合物的各種晶型形式、藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物。

【0081】 當本文中使用商品名時，該商品名意在包括商品名產品製劑、其相應的仿製藥，以及商品名產品的活性藥物組分。

【0082】 如本文所用，“抗體”以其最廣泛的含義使用並且特別覆蓋單株抗體、多株抗體、二聚體、多聚體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)和抗體片段，只要它們表現出所需的生物活性。抗體可以為鼠、人、人源化、嵌合的抗體或來源於其它物種。抗體為由能夠識別和結合特異性抗原的免疫系統產生的蛋白質。靶抗原一般具有由多種抗體的 CDRs 識別的大量結合位點，也稱作表位。特異性結合不同表位的各抗體具有不同的結構。因此，一種抗原可以具有一種以上相應

的抗體。抗體包括全-長免疫球蛋白分子或全-長免疫球蛋白分子的免疫活性部分，即含有特異性結合所關注靶標的抗原或其部分的分子，這類靶標包括，但不限於癌細胞或產生與自身免疫性疾病相關的自身免疫抗體的細胞。本揭露描述的免疫球蛋白可以具有免疫球蛋白分子的任意類型(例如 IgG、IgE、IgM、IgD 和 IgA)、類別(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)或亞類。免疫球蛋白可以來源於任意的物種。然而，在一個方面中，免疫球蛋白來源於人、鼠或兔。"抗體片段"可以包含全長抗體的一部分，一般為其抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括：Fab、Fab'、F(ab')2 和 Fv 片段；雙抗體；線性抗體；微抗體(minibody)；Fab 表達文庫製備的片段；抗-獨特型(抗-Id)抗體；CDR(互補決定區)；和以免疫特異性方式結合癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原的上述任意的表位-結合片段；單鏈抗體分子；和由抗體片段形成的多特異性抗體。本揭露中組成抗體藥物偶聯物的抗體可以保持其原有野生狀態時的抗原結合能力。因此，本揭露中的抗體可以，例如可以專一性地，與抗原結合。涉及的抗原包括，例如，腫瘤相關抗原(TAA)，細胞表面受體蛋白和其他細胞表面分子，細胞存活調節因子，細胞增殖調節因子，與組織生長與分化相關的分子(如已知或預知的具有功能性的)，淋巴因子，細胞因子，參與細胞循環調節的分子，參與血管生成的分子，以及與血管生成有關的分子(如已知抗體結合的抗原可以是上述分類中一個或一個子集，而其它的子集則包含其它的具有特殊性質的分子/抗原(與目標抗原相比)。應用在抗體藥物偶聯物中的抗體包括，但不局限於，針對細胞表面受體和腫瘤相關抗原的抗體。這樣的腫瘤相關抗原是業內所熟知的，可以藉由業內熟知的抗體製備方法和信息來製備。這些目標物能夠特異性地表達在一種或多種

癌症細胞表面，而在一種或多種非癌細胞表面表達很少或不表達。通常，相對於非癌細胞表面而言，這樣的腫瘤相關多肽在癌細胞表面可以更加過度表達。

【0083】 在本揭露中，術語“恩諾單抗”通常是指一種靶向 Nectin-4 的抗體。例如，恩諾單抗（Enfortumab）可以記載在 WO2017042210A1 中。在本揭露中，恩諾單抗可以是指任何一種包含恩諾單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，恩諾單抗可以是指任何一種包含恩諾單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

【0084】 在本揭露中，術語“帕妥珠單抗”通常是指一種靶向 HER2 的抗體。例如，帕妥珠單抗（Pertuzumab）可以記載在 WO2014172371A2 中。在本揭露中，帕妥珠單抗可以是指任何一種包含帕妥珠單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，帕妥珠單抗可以是指任何一種包含帕妥珠單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

【0085】 在本揭露中，術語“曲妥珠單抗”通常是指一種靶向 HER2 的抗體。例如，曲妥珠單抗（Trastuzumab）可以記載在 US20060275305A1 中。在本揭露中，曲妥珠單抗可以是指任何一種包含曲妥珠單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，曲妥珠單抗可以是指任何一種包含曲妥珠單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

【0086】 在本揭露中，術語“賽妥珠單抗”通常是指一種靶向 TROP2 的抗體。例如，賽妥珠單抗（Sacituzumab，hRS7）可以記載在 WO2003074566 中。在本揭露中，賽妥珠單抗可以是指任何一種包含賽妥珠單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，賽妥珠單

抗可以是指任何一種包含賽妥珠單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

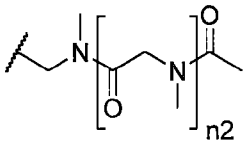
【0087】在本揭露中，術語“帕曲妥單抗(Patritumab)”通常是指一種靶向HER3的抗體。例如，帕曲妥單抗可以記載在CN102174105B中。在本揭露中，帕曲妥單抗可以是指任何一種包含帕曲妥單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，帕曲妥單抗可以是指任何一種包含帕曲妥單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

【0088】在本揭露中，術語“抗體 H01L02”通常是指一種靶向 CDH6 的抗體。例如，單株抗體 H01L02 可以記載在 WO2018212136、US20200171163A1 中。例如，H01L02 單抗可以是藥物 DS6000 所採用的單抗。在本揭露中，H01L02 單抗可以是指任何一種包含 H01L02 單抗的重鏈可變區 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3 的抗體或抗原結合片段。在本揭露中，H01L02 單抗可以是指任何一種包含 H01L02 單抗的重鏈可變區和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段。

【0089】在本揭露中，術語“多肽殘基”通常是指包含一個或多個胺基酸殘基連接而成的殘基。例如，多肽殘基中的一個或多個胺基酸可以是視需要取代的。例如，本揭露的多肽殘基可以選自以下組：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）、谷胺酸-纈胺酸-丙胺酸（Glu- Val-Ala）、谷胺酸-纈胺酸-瓜胺酸（Glu-Val-Cit）、纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys）、丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸（Ala-Ala-Ala）、丙胺酸-丙胺酸-天冬醯胺（Ala-Ala-Asn）和甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸（Gly-Gly-Phe-Gly）。

【0090】 在本揭露中，術語“聚乙二醇基”通常是指包含一個或多個乙二醇殘基連接而成的殘基。例如，聚乙二醇基可以包含-$(CH_2CH_2O)_p$-，其中 p 為至少為 1 的數。例如本揭露中的聚乙二醇基可以是視需要取代的。

【0091】 在本揭露中，術語“甘醇基”通常是指聚乙二醇基。例如本揭露中的甘醇基可以是視需要取代的。例如，甘醇基之前的數字可以表示甘醇基的乙二醇單元的數量，例如二甘醇基可以是指兩個乙二醇聚合的殘基。

【0092】 在本揭露中，術語“聚肌胺酸殘基”通常是指包含一個或多個肌胺酸殘基連接而成的殘基。例如，聚肌胺酸殘基可以包含-$(COCH_2N(CH_3))_q$-，其中 q 為至少為 1 的數。例如本揭露中的聚肌胺酸殘基可以是視需要取代的。例如，包含聚肌胺酸殘基的結構可以是 ，其中 n2 為 4 至 18 的數。

【0093】 在本揭露中，術語“十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳”通常是指一種物質分析表徵技術。例如十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳（SDS-PAGE）可以檢測物質分子量的大小。

【0094】 在本揭露中，術語“疏水層析”通常是指一種基於的是物質疏水差異的分析技術。

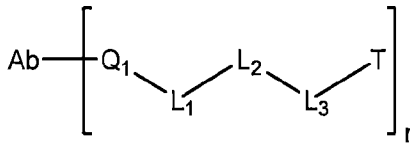
【0095】 在本揭露中，術語“液相質譜”通常是指一種鑑定物質組分的分析方法。例如液相質譜可以藉由液相色譜-質譜聯用分析待測物質的分子量。

【0096】 在本揭露中，術語“腫瘤”通常是指任何新的病理性的組織增生。對於本揭露來說，血管生成是腫瘤特徵的一部分。腫瘤可能是良性的，也可能是惡性的。術語“腫瘤”一般用於指良性或惡性的腫瘤，而術語“癌”一般用於指惡性腫瘤，可以是轉移癌，也可以是非轉移癌。可用本揭露的方法診斷的腫瘤選自以

下組：乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、膠質母細胞瘤、腎細胞癌、胃腸道腫瘤、胰腺癌、前列腺癌、直結腸、胃癌、神經膠質瘤和間皮瘤。用於研究時，可藉由所屬技術領域具有通常知識者熟知的方法從易於獲得的資源中將這些組織分離出來。

[發明詳述]

【0097】一方面，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2）所示的結構：



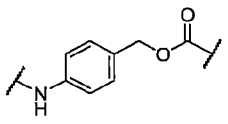
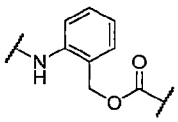
（C-Trop-2）

其中，Q_1可以包含連接體，

L_1可以包含-L_{1a}-C(=O)-，

其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基、視需要取代的亞(伸)烯基、視需要取代的亞(伸)炔基、視需要取代的亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)脂雜環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

L_2可以包含視需要取代的多肽殘基，

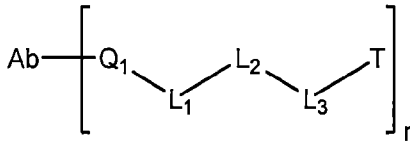
L_3 可以包含視需要取代的間隔基團，例如，本揭露的間隔基團可以是具有自降解能力。例如本揭露的間隔基團可以包含視需要取代的，或視需要取代的。

【0098】其中，L_2 和/或 L_3 可以包含視需要取代的聚肌胺酸殘基，

T 可以包含藥物單元，

Ab 可以為能夠結合 Trop-2 的配體，m 可以為 1-8 的數。

【0099】另一方面，本揭露還提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2-M）所示的結構：



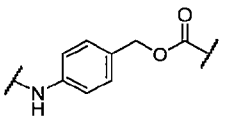
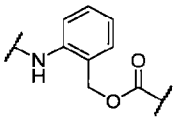
（C-Trop-2-M）

其中，Q_1 可以包含連接體，

L_1 可以包含-L_{1a}-C(=O)-，

其中，L_{1a} 可以選自以下組：視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基、視需要取代的亞(伸)烯基、視需要取代的亞(伸)炔基、視需要取代的亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)脂雜環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

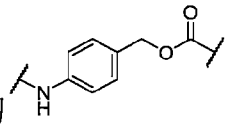
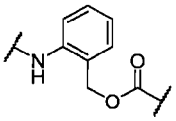
L_2 可以包含視需要取代的多肽殘基，

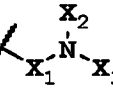
L_3 可以包含視需要取代的間隔基團，例如，本揭露的間隔基團可以是具有自降解能力。例如本揭露的間隔基團可以包含視需要取代的，或視需要取代的。

【0100】 其中，L_2 和/或 L_3 可以包含視需要取代的結構單元-X，

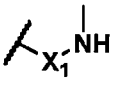
T 可以包含藥物單元，

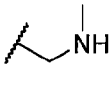
Ab 可以為能夠結合 Trop-2 的配體，m 可以為 1-8 的數。

【0101】 例如，其中，L_3 選自以下組：視需要取代的，和視需要取代的。

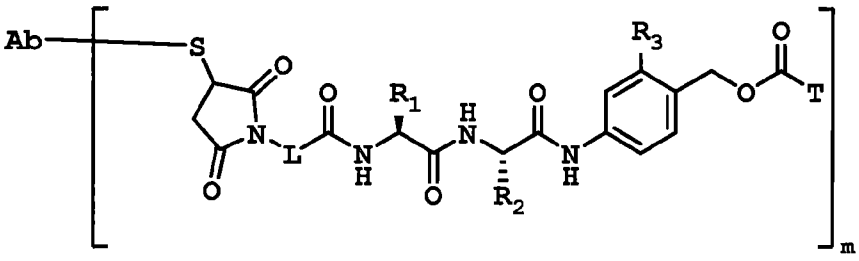
【0102】 例如，其中，L_3 的苯環可以被視需要取代的結構單元-X 取代。例如，該結構單元-X 可以選自以下組：視需要取代的，其中 X_1 選自以下組：羰基、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2 選自以下組：氫、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3 選自以下組：氫、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8 烷

基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

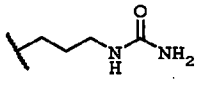
【0103】 例如，其中，L_3的苯環可以被視需要取代的結構單元-X 取代。例如，該結構單元-X 可以包含視需要取代的，其中 X_1 選自以下組：C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子，該C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

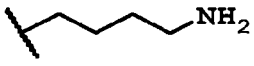
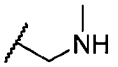
【0104】 例如，其中，結構單元-X 為視需要取代的。

【0105】 例如，本揭露提供一種化合物，或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2-M2）所示的結構：

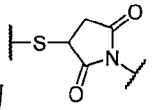
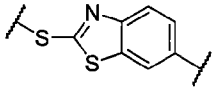
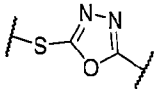
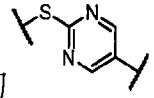


（C-Trop-2-M2），

其中，L 可以含視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基和視需要取代的亞(伸)脂環基；R_1 可以為視需要取代的異丙基或視需要取代的苄基；R_2 可以為視需要取代的甲基、視需要取代的或視需要取代的

；R_3可以為氫或R_5；其中，R_5可以為視需要取代的，T可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS登錄號256411-32-2）和/或Genz-644282(CAS登錄號529488-28-6）。

【0106】 例如，其中，Q_1可以包含與巯基偶聯後的連接體。

【0107】 例如，其中，Q_1可以選自以下組：視需要取代的、視需要取代的、視需要取代的、和視需要取代的。

【0108】 例如，其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的 C_1-C_7的亞(伸)烷基、視需要取代的二甘醇基至八甘醇基、視需要取代的 C_3-C_6亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基。

【0109】 例如，其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的亞甲基、視需要取代的亞(伸)乙基、視需要取代的亞(伸)丙基、視需要取代的亞(伸)丁基、視需要取代的亞(伸)戊基、視需要取代的二甘醇基、視需要取代的四甘醇基、視需要取代的六甘醇基、視需要取代的八甘醇基和視需要取代的亞(伸)環己基。

【0110】 例如，其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的亞甲基、視需要取代的亞(伸)乙基、視需要取代的亞(伸)丙基、視需要取代的亞(伸)丁基、和視需要取代的亞(伸)戊基。

【0111】 例如，其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的二甘醇基、視需要取代的三甘醇基、視需要取代的四甘醇基、視需要取代的五甘醇基、視需要取代的六甘醇基、視需要取代的七甘醇基、和視需要取代的八甘醇基。

【0112】 例如，其中，L_{1a}可以選自以下組：視需要取代的亞(伸)環丙基、視需要取代的亞(伸)環丁基和視需要取代的亞(伸)環己基。

【0113】 例如，其中，L_2可以包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：苯丙胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、色胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、酪胺酸、丙胺酸、蘇胺酸、組胺酸、絲胺酸、穀胺醯胺、精胺酸、賴胺酸、天冬醯胺、谷胺酸、脯胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸和甘胺酸。

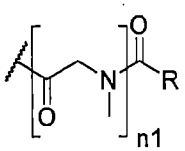
【0114】 例如，其中，L_2可以包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：甘胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺和賴胺酸。

【0115】 例如，其中，L_2可以包含視需要取代的選自以下組的多肽殘基：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）、谷胺酸-纈胺酸-丙胺酸（Glu- Val-Ala）、谷胺酸-纈胺酸-瓜胺酸（Glu-Val-Cit）、纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys）、丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸（Ala-Ala-Ala）、丙胺酸-丙胺酸-天冬醯胺（Ala-Ala-Asn）和甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸（Gly-Gly-Phe-Gly）。

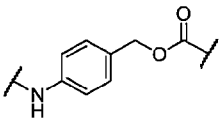
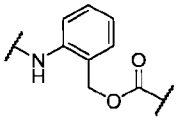
【0116】 例如，其中，L_2可以包含視需要取代的選自以下組的多肽殘基：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）和纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys）。

【0117】 例如，其中，當L_2包含賴胺酸殘基時，該賴胺酸殘基可以被包含聚肌胺酸殘基的結構R_1取代。

【0118】 例如，L_2包含的任意的 H 可以被R_1取代。

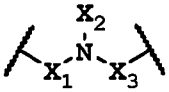
【0119】 例如，其中，該 R_1 可以為視需要取代的  ，其中 n1 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 環烷基、和 C_1-C_6 烷氧基。

【0120】 例如，其中，n1 可以為 4 至 18、8 至 18、4 至 12 或 8 至 12。例如，其中，n1 可以為 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

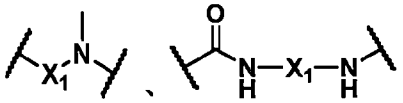
【0121】 例如，其中，L_3 選自以下組：視需要取代的  ，和視需要取代的  。

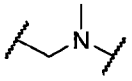
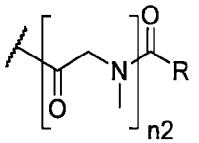
【0122】 例如，其中，L_3 的苯環可以被包含聚肌胺酸殘基的結構 R_2 取代。

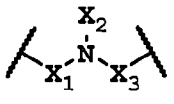
【0123】 例如，L_3 的苯環包含的任意的 H 可以被 R_2 取代。

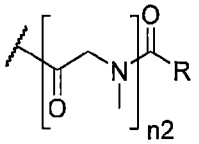
【0124】 例如，其中，L_3 的苯環與視需要取代的聚肌胺酸殘基藉由結構單元-X-連接，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的  ，其中 X_1 選自以下組：羰基、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2 選自以下組：氫、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3 為共價鍵或選自以下組：氫、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_6 環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該

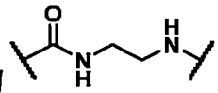
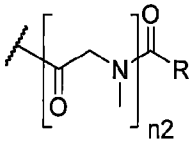
C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

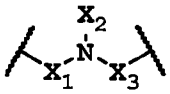
【0125】 例如，L_3的苯環與視需要取代的聚肌胺酸殘基藉由結構單元-X-連接，結構單元-X-選自，但不局限於：，其中 X_1選自以下組：C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子，該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

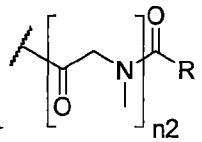
【0126】 例如，其中，結構單元-X-為視需要取代的，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【0127】 例如，其中，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的，其中 X_1選自以下組：羰基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3為共價鍵或

選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【0128】 例如，其中，結構單元-X-為視需要取代的  ，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【0129】 例如，其中，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的  ，其中 X_1 選自以下組：羰基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2 選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3 為共價鍵或選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的

直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

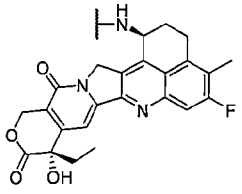
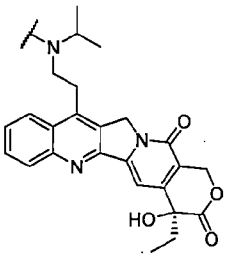
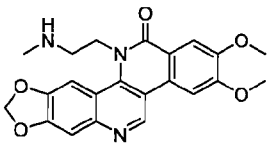
【0130】 例如，其中，n2 可以為 4 至 18、8 至 18、4 至 12 或 8 至 12。例如，其中，n2 可以為 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

【0131】 例如，其中，T 可以包含具有抗腫瘤活性的化合物。

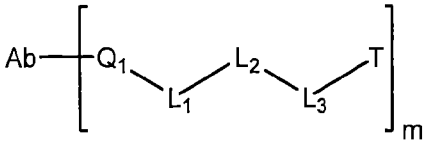
【0132】 例如，其中，T 可以包含拓撲異構酶抑制劑。

【0133】 例如，其中，T 可以包含喜樹鹼類及非喜樹鹼類拓撲異構酶 I 抑制劑。

【0134】 例如，其中，T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6)。

【0135】 例如，其中，T 可以選自以下組的結構：，和。

【0136】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2）所示的結構：

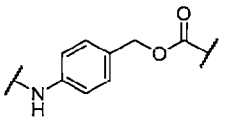
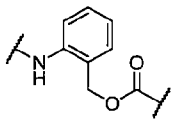


（C-Trop-2）

其中，Q_1 可以包含與巰基偶聯後的連接體，

L_1 可以包含-L_{1a}-C(=O)-，其中，L_{1a} 可以選自以下組：視需要取代的 C_1-C_7 的亞(伸)烷基、視需要取代的二甘醇基至八甘醇基、視需要取代的 C_3-C_6 亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

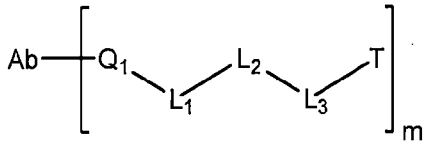
L_2 可以包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：甘胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺和賴胺酸，

L_3 可以包含視需要取代的，，

其中，L_2 可以包含聚肌胺酸殘基，

T 可以包含拓撲異構酶抑制劑。

【0137】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2）所示的結構：

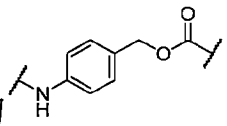
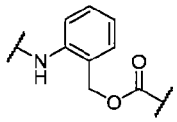


（C-Trop-2）

其中，Q_1 可以包含與巰基偶聯後的連接體，

L_1 可以包含-L_{1a}-C(=O)-，其中，L_{1a} 可以選自以下組：視需要取代的 C_1-C_7 的亞(伸)烷基、視需要取代的二甘醇基至八甘醇基、視需要取代的 C_3-C_6 亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

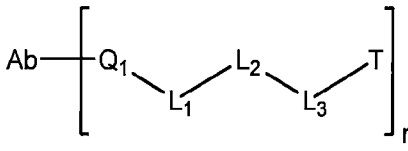
L_2 可以包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：甘胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺和賴胺酸，

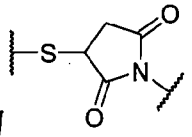
L_3 可以包含視需要取代的，，

其中，L_3 可以包含聚肌胺酸殘基，

T 可以包含拓撲異構酶抑制劑。

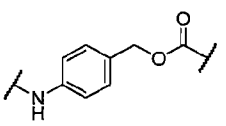
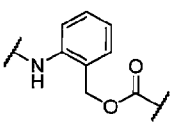
【0138】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2）所示的結構：

（C-Trop-2）

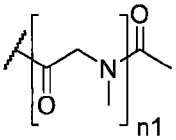
其中，Q_1 可以包含視需要取代的，

L_1 可以包含-L_{1a}-C(=O)-，其中，L_{1a} 可以包含視需要取代的 C_1-C_7 的亞烷基；

L_2 可以包含選自以下組的結構：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）和纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys），

L_3 可以包含視需要取代的，，

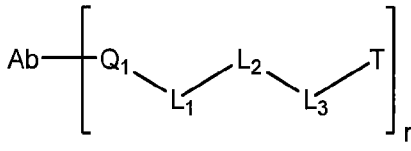
其中，L_2 可以包含賴胺酸殘基，且該賴胺酸殘基可以被視需要取代的



取代，其中 n1 為 4 至 18 的數，

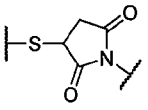
T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6）。

【0139】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C-Trop-2）所示的結構：

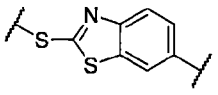


（C-Trop-2）

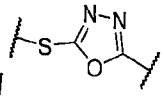
其中，Q_1 可以選自以下組：視需要取代的



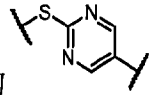
、視需要取代的



、視需要取代的



、和視需要取代的

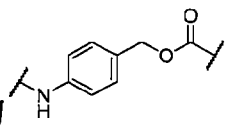


，

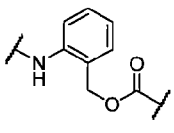
L_1 可以包含-L_{1a}-C(=O)-，其中，L_{1a} 可以包含視需要取代的 C_1-C_7 的亞烷基；

L_2 可以包含選自以下組的結構：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）和纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys），

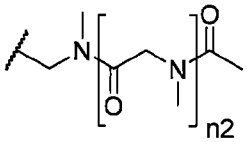
L_3 可以包含視需要取代的



，



，

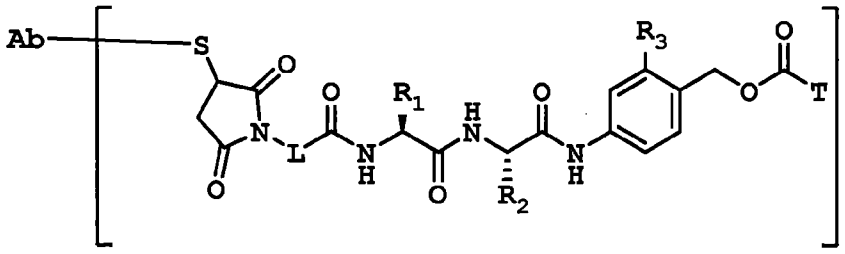


其中，L_3 可以被視需要取代的

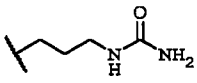
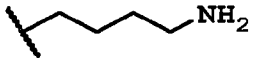
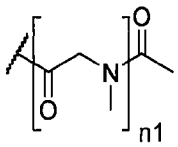
取代，其中 n2 為 4 至 18 的數，

T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6）。

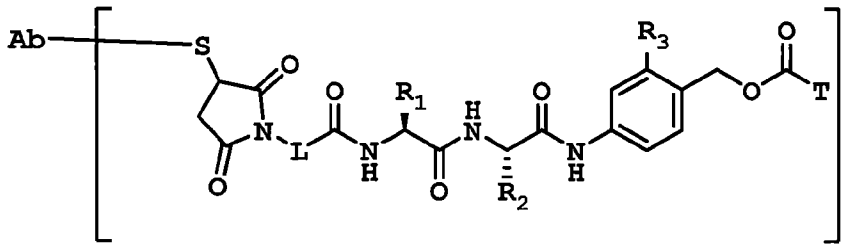
【0140】 例如，本揭露提供一種化合物，或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C2-Trop-2）所示的結構：



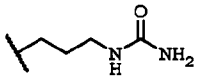
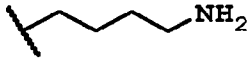
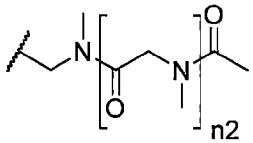
（C2-Trop-2），

【0141】 其中，L 可以含視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基和視需要取代的亞(伸)脂環基；R_1 可以為視需要取代的異丙基或視需要取代的苄基；R_2 可以為視需要取代的甲基、視需要取代的  或視需要取代的  ；R_3 可以為氫或視需要取代的甲基；其中，R_2 可以被視需要取代的  取代，其中 n1 為 4 至 18 的數，T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6）。

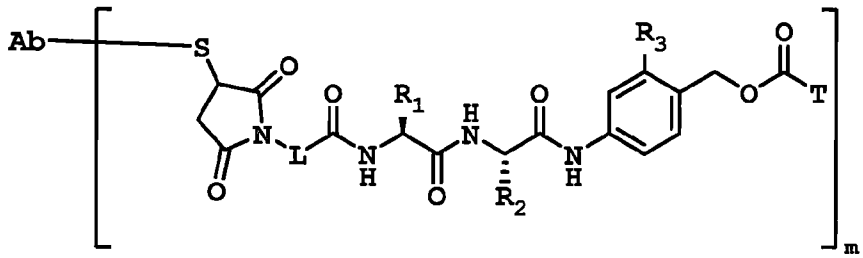
【0142】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C2-Trop-2）所示的結構：



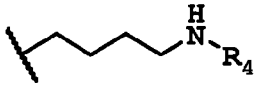
（C2-Trop-2），

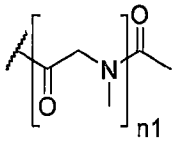
【0143】 其中，L 可以含視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基和視需要取代的亞(伸)脂環基；R_1 可以為視需要取代的異丙基或視需要取代的苄基；R_2 可以為視需要取代的甲基、視需要取代的或視需要取代的；R_3 可以為氫或視需要取代的甲基；其中，R_2 可以被視需要取代的取代，其中 n2 為 4 至 18 的數，T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6)。

【0144】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C2-Trop-2）所示的結構：

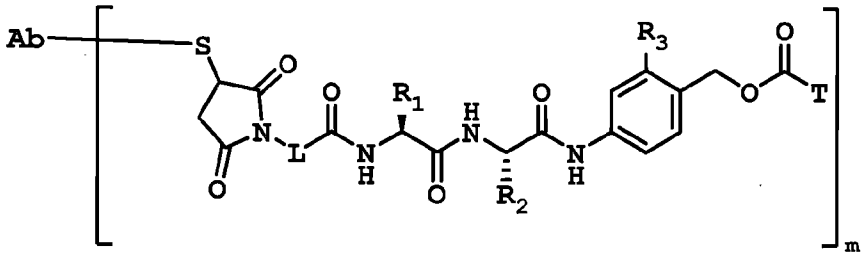


（C2-Trop-2），

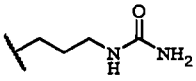
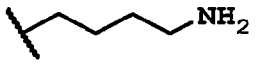
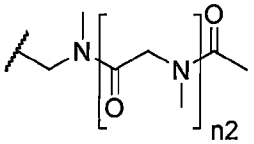
【0145】 其中，L 可以含視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基和視需要取代的亞(伸)脂環基；R_1 可以為視需要取代的異丙基或視需要取代的苄基；R_2 可以為視需要取代的；R_3 可以為氫或視需要取代的甲

基；其中，R_4 可以為視需要取代的  ，其中 n1 為 4 至 18 的數，T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6)。

【0146】 例如，本揭露提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物可以包含式（C2-Trop-2）所示的結構：



（C2-Trop-2），

【0147】 其中，L 可以含視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基和視需要取代的亞(伸)脂環基；R_1 可以為視需要取代的異丙基或視需要取代的苄基；R_2 可以為視需要取代的甲基、視需要取代的  或視需要取代的  ；R_3 可以為氫或 R_5；其中，R_5 可以為視需要取代的  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，T 可以包含伊沙替康（Exatecan，CAS 登錄號 171335-80-1）和/或貝洛替康（Belotecan，CAS 登錄號 256411-32-2）和/或 Genz-644282(CAS 登錄號 529488-28-6)。

【0148】 例如，其中該 Ab 可以包含抗 Trop-2 抗體或其抗原結合片段。

【0149】 例如，其中該抗體可以選自以下組：鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體和全人源抗體。

【0150】 例如，其中該抗體可以包含單株抗體。

【0151】 例如，其中該抗體可以包含雙特異性抗體。

【0152】 例如，其中該抗原結合片段可以選自以下組：Fab、Fab'、Fv 片段、$F(ab')_2$、$F(ab)_2$、scFv、di-scFv、VHH 和 dAb。

【0153】 例如，其中該 Ab 的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0154】 例如，其中該 Ab 的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL。

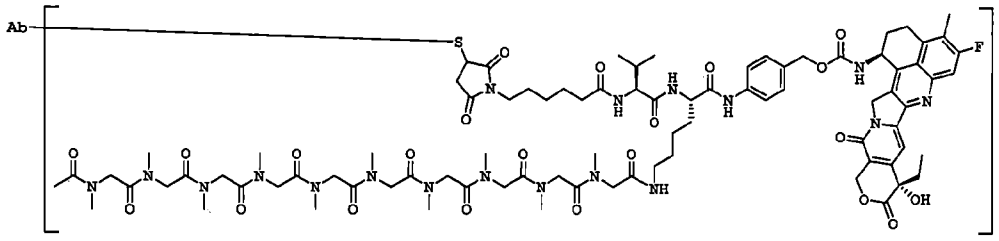
【0155】 例如，其中該 Ab 的重鏈和輕鏈分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈和輕鏈。

【0156】 例如，其中該 Ab 可以包含賽妥珠單抗（Sacituzumab，hRS7）。

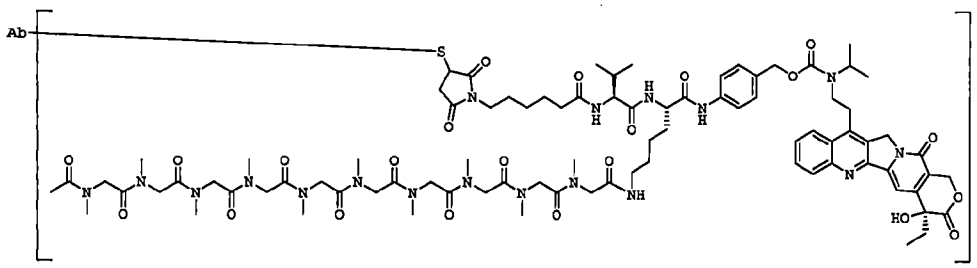
【0157】 例如，其中該 m 可以藉由選自以下組的方法測定：疏水層析、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳和液相質譜。例如，m 作為單個單株抗體分子與細胞毒性藥物偶聯後得到的抗體偶聯藥物中的藥物分子與單株抗體分子的莫耳比的平均值，m 可以為 1-8 的整數或小數，例如，m 可以為約 1 至約 2、約 1 至約 3、約 1 至約 4、約 1 至約 5、約 1 至約 6、約 1 至約 7 或約 1 至約 8；例如，m 可以為約 2 至約 8、約 3 至約 8、約 4 至約 8、約 5 至約 8、約 6 至約 8、約 7 至約 8，或約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7 或約 8。

【0158】 另一方面，本揭露還提供一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

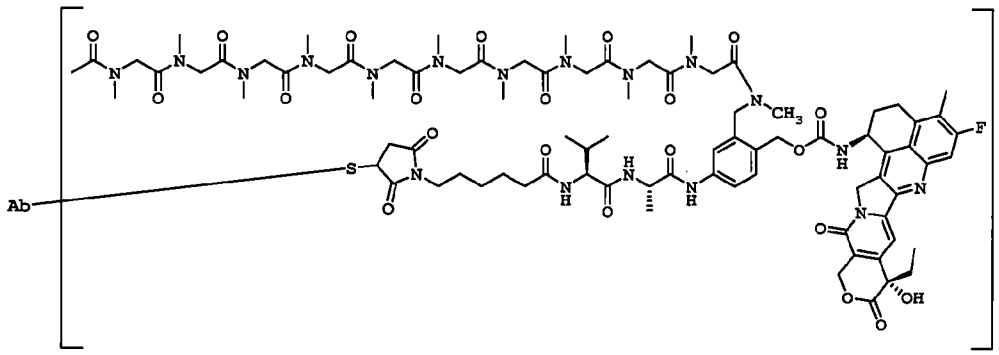
【0159】其中，該化合物包含選自以下組的結構：



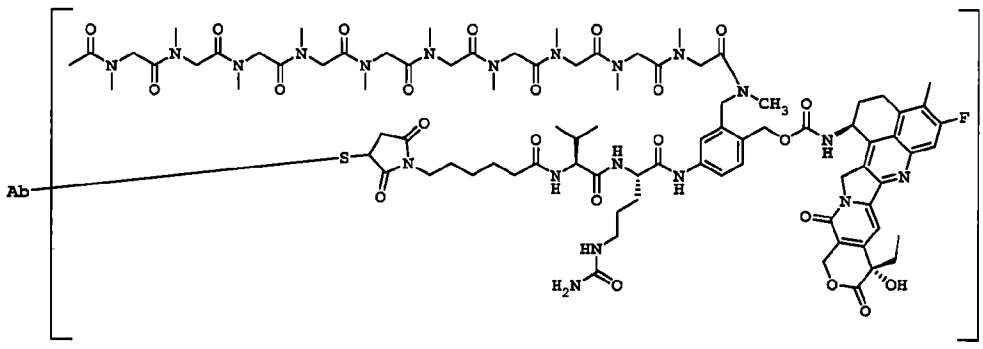
m（C-Trop-2-1），



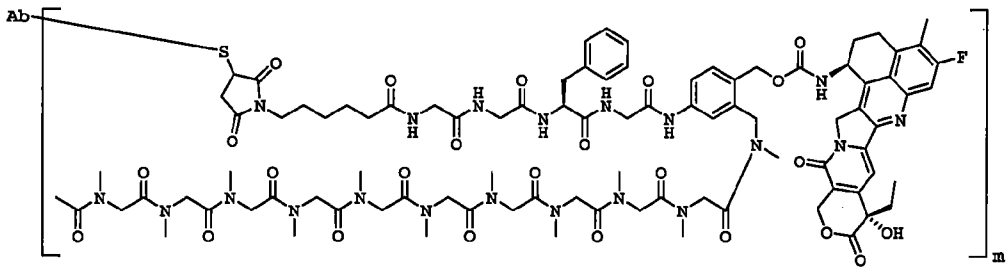
m（C-Trop-2-2），



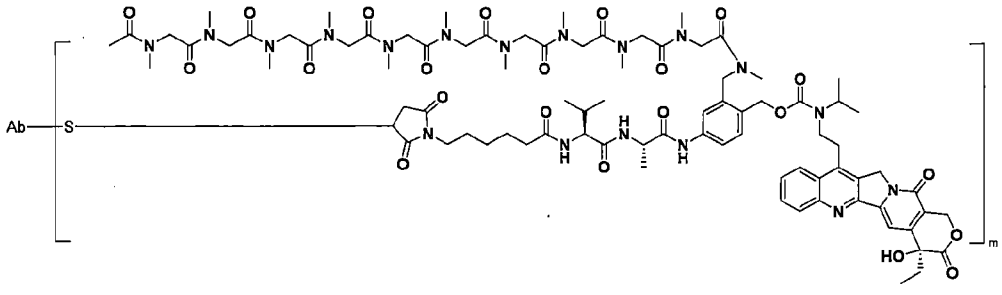
m（C-Trop-2-3），



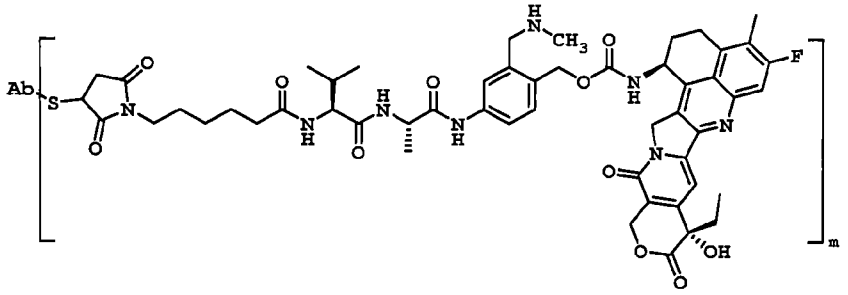
m（C-Trop-2-4），



m（C-Trop-2-5），

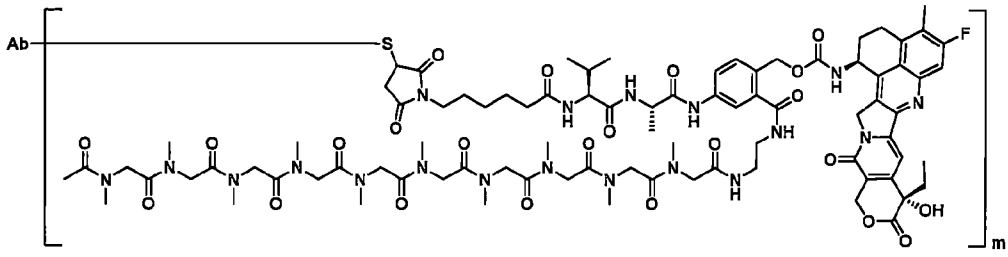


（C-Trop-2-6），



（C-Trop-2-7），

和



（C-Trop-2-8），

Ab 為能夠結合 Trop-2 的配體，m 為 1-8 的數。

【0160】本揭露所述配體可以是蛋白類激素、凝集素、生長因子、抗體或其他能與細胞、受體和/或抗原結合的分子。例如，本揭露的配體可以是抗 Trop-2 抗體或其抗原結合片段。

【0161】在本揭露中，該配體包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR。本揭露所述 CDR 可以是根據 Kabat 定義的；也可以是根據 Chothia 定義的，各種方式定義的 CDR 序列均包含在本揭露的保護範圍之內。

【0162】例如，本揭露的抗原結合蛋白可以是包含重鏈可變區的 CDR1-3 和輕鏈可變區的 CDR1-3，其中重鏈可變區的 CDR1-3 和輕鏈可變區的 CDR1-3

可以分別為賽妥珠單抗（Sacituzumab）的重鏈可變區的 CDR1-3 和輕鏈可變區 CDR1-3。例如，本揭露的抗原結合蛋白可以具有結合 TROP2 的結合能力。

【0163】 例如，本揭露的抗原結合蛋白可以是包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中重鏈可變區和輕鏈可變區可以分別為賽妥珠單抗（Sacituzumab）的重鏈可變區的和輕鏈可變區。例如，本揭露的抗原結合蛋白可以具有結合 TROP2 的結合能力。

【0164】 例如，本揭露的抗原結合蛋白可以是包含重鏈和輕鏈，其中重鏈和輕鏈可以分別為賽妥珠單抗（Sacituzumab）的重鏈的和輕鏈。

【0165】 例如，賽妥珠單抗（Sacituzumab）的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：1 所示，賽妥珠單抗（Sacituzumab）的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：2 所示。

【0166】 作為驗證本揭露化合物顯著的優勢，例如本揭露的配體可以為：例如，賽妥珠單抗（Sacituzumab）的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：1 所示，賽妥珠單抗（Sacituzumab）的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：2 所示。例如，曲妥珠單抗（Trastuzumab）的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：3 所示，曲妥珠單抗（Trastuzumab）的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：4 所示。例如，帕妥珠單抗（Pertuzumab）的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：5 所示，帕妥珠單抗（Pertuzumab）的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：6 所示。例如，恩諾單抗（Enfortumab）的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：7 所示，恩諾單抗（Enfortumab）的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：8 所示。例如，帕曲妥單抗(Patritumab)的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：9 所示，帕曲妥單抗(Patritumab)的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：10 所示。例如，抗體 H01L02

的重鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：11 所示，抗體 H01L02 的輕鏈胺基酸序列可以如 SEQ ID NO：12 所示。

【0167】 本揭露的抗體可以利用該領域廣為周知的技術製備，例如融合瘤方法、重組 DNA 技術、噬菌體展示技術、合成技術或該等技術的組合、或該領域已知的其它技術。變體可以是指抗體的胺基酸序列突變體，以及天然多肽的共價衍生物，條件是保留了與天然多肽相當的生物活性。胺基酸序列突變體與天然胺基酸序列的差異一般在於天然胺基酸序列中的一個活多個胺基酸被取代或在多肽序列中缺失和/或插入一個或多個胺基酸。缺失突變體包括天然多肽的片段和 N 端和/或 C 端截短突變體。通常胺基酸序列突變體與天然序列相比至少具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%以上的同源性。

【0168】 由於本揭露提供的抗體-藥物偶聯物可以靶向瞄準特殊的細胞群體，與細胞表面特異蛋白(抗原)結合，從而藉由結合物內吞或藥物滲入使得藥物以活性形式釋放到細胞內，因此，本揭露的抗體-藥物偶聯物可以用於治療目標疾病，本揭露的抗體-藥物偶聯物可以以治療有效量，藉由合適的途徑給予受試者(例如人)。需要治療的受試者可以是有風險，或懷疑患有與特定抗原的活性或表達量有關病症的患者。這樣的患者可以藉由常規體檢來鑑定。

【0169】 當用本揭露的抗體-藥物偶聯物治療時，可以藉由本領域常規的方法進行遞送。例如，它可以藉由使用脂質體，水凝膠，環糊精，生物可降解的納米膠囊，或生物黏附性微球被引入到細胞中。或者，該核酸或載體可在本地藉由直接注射或藉由使用輸注泵遞送。其它方法可以包括藉由使用綴合物和生物可降解的聚合物的使用各種運輸和載體系統。

【0170】 一方面，本揭露提供一種醫藥組成物，其可以含有本揭露中任一項所述的化合物，或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，以及可以包含視需要地藥學上可接受的載體。

【0171】 申請所述的醫藥組成物除活性化合物外，可以含有一種或多種輔料，該輔料可以選自以下組的成分：填充劑(稀釋劑)、黏合劑、潤濕劑、崩解劑和賦形劑等。根據給藥方法的不同，組成物可以含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

【0172】 含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑。可以按照本領域任何已知製備藥用組成物的方法製備口服組成物，該組成物可以含有黏合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或藥學上可接受的潤濕劑等，該組成物還可以含有一種或多種選自以下組的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑。

【0173】 水懸浮液可以含有活性物質和用於混合的適宜製備的水懸浮液的賦形劑。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑，例如一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。油混懸液可以藉由使活性成分懸浮於植物油中配製而成。油懸浮液可以含有增稠劑。還可以加入上述的甜味劑和矯味劑。

【0174】 醫藥組成物還可以是用於製備水混懸液的可分散粉末和顆粒提供活性成分，藉由加入水混合分散劑、濕潤劑、懸浮劑或防腐劑中的一種或多種。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。藉由加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些組成物。本揭露的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。

【0175】 醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳。例如將活性成分溶於大豆油和卵磷脂的混合物中。然後可以將油溶液加入水和甘油的混合物中處理形成微乳。可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，可以按可保持本揭露化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恆定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。例如，該裝置可以是靜脈注射泵。

【0176】 醫藥組成物可以是用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述本揭露所述適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。或者，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。

【0177】 可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本揭露化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。此類物質包括可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

【0178】 如所屬技術領域具有通常知識者所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、本揭露所述化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽、和/或化合物或其互變異構體、內消旋體、外

消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

【0179】本揭露的醫藥組成物可以含有安全有效量的本揭露的抗體-藥物偶聯物以及藥學上可接受的載體。這類載體可以包括(但並不限於)：鹽水、緩衝液、葡萄糖、水、甘油、乙醇、及其組合。通常藥物製劑應與給藥方式相匹配，本揭露的醫藥組成物可以被製成溶液劑形式，例如用生理鹽水或含有葡萄糖和其他輔劑的水溶液藉由常規方法進行製備。該醫藥組成物可以在無菌條件下製造。活性成分的給藥量可以是治療有效量。

【0180】本揭露所述的抗體-藥物偶聯物的有效量可以隨給藥的模式和待治療的疾病的嚴重程度等而變化。有效量的選擇可以由所屬技術領域具有通常知識者根據各種因素來確定(例如藉由臨床試驗)。該因素可以包括但不限於：該雙功能抗體偶聯物的藥物代謝動力學參數例如生物利用率、代謝、半衰期等；患者所要治療的疾病的嚴重程度、患者的體重、患者的免疫狀況、給藥的途徑等。通常，當本揭露的抗體-藥物偶聯物每天以合適的劑量給予，可以得到令人滿意的效果。例如，由治療狀況的迫切要求，可以每天給予若干次分開的劑量，或將劑量按比例地減少。

【0181】本揭露化合物可以單獨給藥，或者可以與其他藥學上可接受的治療劑聯合給藥。使用醫藥組成物時，可以是將安全有效量的本揭露化合物適用於需要治療的哺乳動物(如人)，其中施用時劑量可以為藥學上認為的有效給藥劑量，具體劑量還可以考慮給藥途徑、病人健康狀況等因素。

【0182】本揭露提供一種本揭露的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的

鹽、前藥或溶劑合物，和/或本揭露的醫藥組成物在製備可以用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的用途。例如，該腫瘤可以選自與以下組靶點表達相關的腫瘤：HER2。例如，該與該靶點表達相關的腫瘤包含該靶點高表達的腫瘤和/或該靶點陽性的腫瘤。例如，該腫瘤包含實體腫瘤和/或血液腫瘤。例如，該腫瘤選自以下組：乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、膠質母細胞瘤、腎細胞癌、胃腸道腫瘤、胰腺癌、前列腺癌、直結腸、胃癌、神經膠質瘤和間皮瘤。

【0183】本揭露提供一種本揭露的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，和/或本揭露的醫藥組成物，其可以用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的用途。例如，該腫瘤可以選自與以下組靶點表達相關的腫瘤：HER2。例如，該與該靶點表達相關的腫瘤包含該靶點高表達的腫瘤和/或該靶點陽性的腫瘤。例如，該腫瘤包含實體腫瘤和/或血液腫瘤。例如，該腫瘤選自以下組：乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、膠質母細胞瘤、腎細胞癌、胃腸道腫瘤、胰腺癌、前列腺癌、直結腸、胃癌、神經膠質瘤和間皮瘤。

【0184】本揭露提供一種預防和/或治療腫瘤的方法，可以包括向受試者施用本揭露的化合物，或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，和/或本揭露的醫藥組成物。例如，該腫瘤可以選自與以下組靶點表達相關的腫瘤：

HER2。例如，該與該靶點表達相關的腫瘤包含該靶點高表達的腫瘤和/或該靶點陽性的腫瘤。例如，該腫瘤包含實體腫瘤和/或血液腫瘤。例如，該腫瘤選自以下組：乳腺癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、膠質母細胞瘤、腎細胞癌、胃腸道腫瘤、胰腺癌、前列腺癌、直結腸、胃癌、神經膠質瘤和間皮瘤。

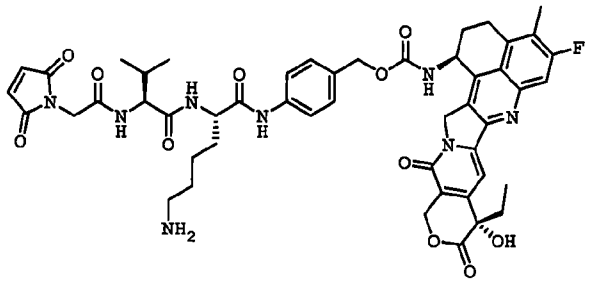
【0185】不欲被任何理論所限，下文中的實施例僅僅是為了闡釋本揭露的化合物、製備方法和用途等，而不用於限制本揭露發明的範圍。

[實施例]

【0186】實施例 1 化合物的合成與製備

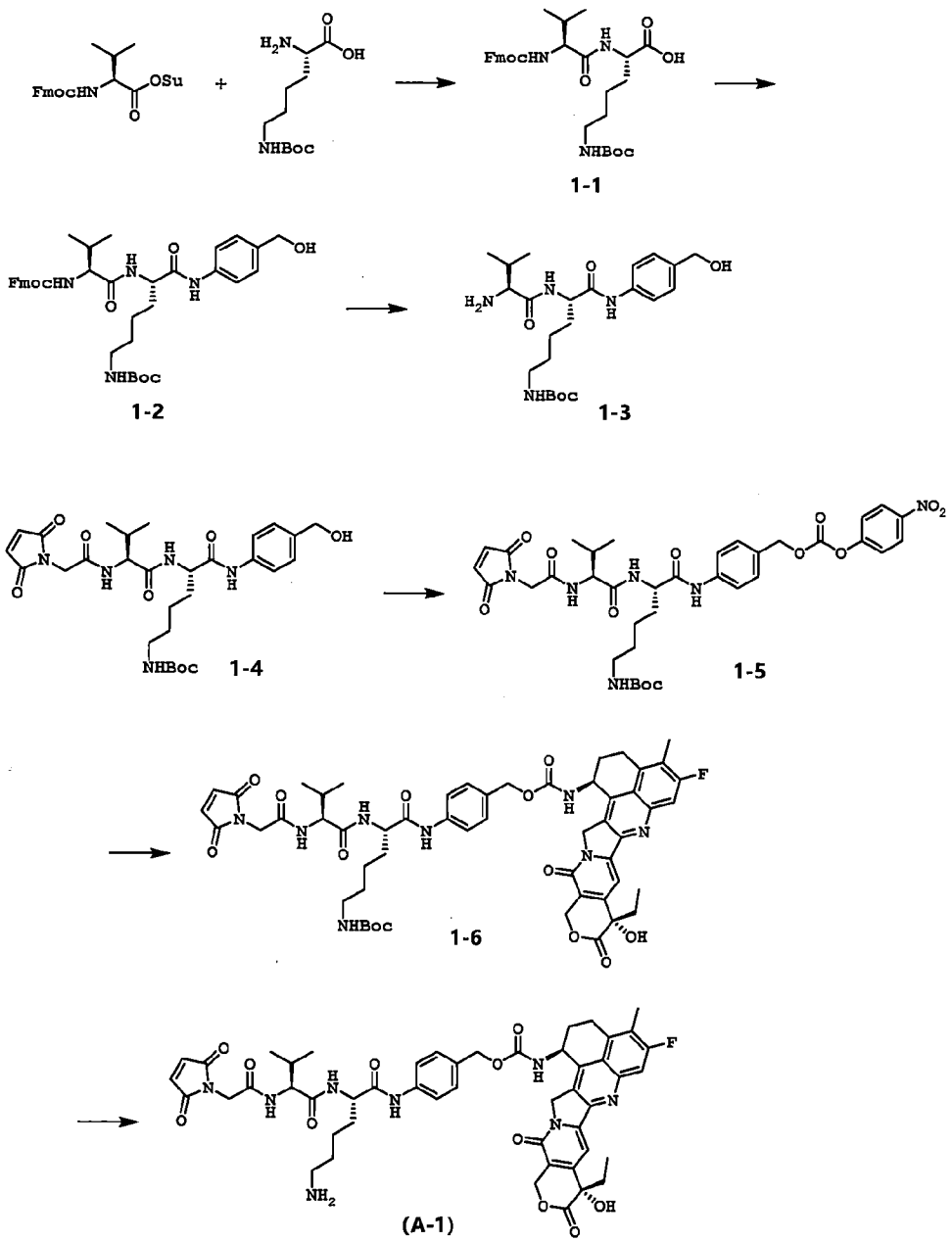
本揭露所述的原料為市售產品，或者藉由本領域已知的方法製備或根據本文該方法製備。其中，Fmoc 是 9-芴基甲氧基羰基保護基(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)，Boc 是第三丁氧基羰基保護基(tert-butoxycarbonyl)，TBDMS/TBS 是第三丁基二甲基矽基保護基(tert-butyldimethylsilyl)。

【0187】化合物（A-1）的合成



（A-1）

【0188】合成路線：



【0189】 **步驟 1：中間體 1-1 的合成**

Fmoc-Val-OSu (100 g, 229 mmol) 溶解於 500 毫升四氫呋喃中，分別加入 Nε-(第三丁氧基羰基)-L-賴胺酸 (59.3 g, 241 mmol) 與碳酸氫鈉（20.21 g, 241 mmol) 在 500 毫升的水溶液。反應液室溫攪拌 48 小時，檢測反應結束。反應液用 1N 稀鹽酸調節 pH 至 6 左右，並加入 500 毫升乙酸乙酯萃取，分離有機相後再經水和飽和鹽水各洗一次後，無水硫酸鈉乾燥，蒸乾。剩餘物經甲基第三丁基醚再結晶

後得產物 1-1（107 克，收率 82%）為白色固體。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 567.29，實測值: 568.26 (M+H)。

【0190】 步驟 2：中間體 1-2 的合成

將中間體 1-1 (60 g, 106 mmol)溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，900 毫升）的混合溶劑中。室溫下加入對胺基苄醇（19.52 g, 159 mmol），後再加入 EEDQ (39.2 g, 159 mmol)。反應液室溫攪拌 24 小時，反應液減壓蒸乾，加入乙醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 1-2（51 克，收率 72%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 672.35，實測值: 673.37 (M+H)。

【0191】 步驟 3：中間體 1-3 的合成

將中間體 1-2 (50 g, 74.3 mmol)溶解於 370 毫升 DMF 中。室溫下加入二乙胺 (78 ml, 743 mmol)。反應液室溫攪拌 2 小時，反應液減壓蒸乾，加入乙酸乙酸、乙醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 1-3（31.5 克，收率 94%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 450.28，實測值: 451.32 (M+H)。

【0192】 步驟 4：中間體 1-4 的合成

將中間體 1-3 (5 g, 11.10 mmol) 溶解於 100 毫升 DMF 中，室溫入加入馬來醯亞胺基乙酸琥珀醯亞胺(2.80 g, 11.10 mmol)，反應液室溫攪拌過夜，反應液減壓蒸乾，加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 1-4，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 587.30，實測值: 588.31 (M+H)。

【0193】 步驟 5：中間體 1-5 的合成

將中間體 1-4 (2 g, 3.40 mmol) 溶解於 40 毫升 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (1.189 ml, 6.81 mmol) 與雙(4-硝基苯基)碳酸酯(1.553 g, 5.10 mmol)。氬氣

下室溫攪拌過夜，加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 1-5，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 752.30，實測值: 753.31 (M+H)。

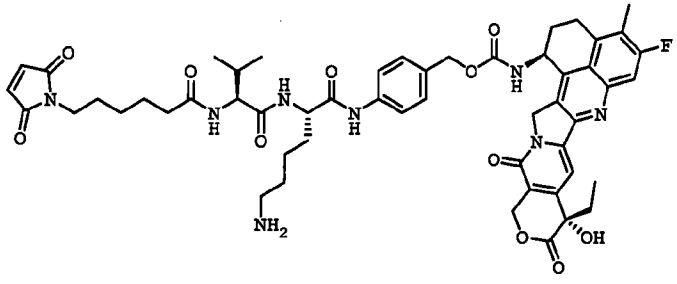
【0194】 步驟 6：中間體 1-6 的合成

將中間體 1-5(142 mg, 0.188 mmol) 溶解於 400 μL 無水 DMF 中，加入 100μL 無水吡啶，後再加入依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元，100 mg, 0.188 mmol）與 HOBt(25.4 mg, 0.188 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液經反相 HPLC 製備純化得中間體 1-6（80 mg, 收率 40%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1048.43，實測值: 1045.45 (M+H)。

【0195】 步驟 7：化合物（A-1）的合成

將中間體 1-6(100 mg, 0.095 mmol) 溶解於 1 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 500 μL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物， 後經反相 HPLC 製備純化得終產物化合物（A-1）（70 mg, 收率 77%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1048.43，實測值: 1045.45 (M+H)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 948.38，實測值: 949.37 (M+H)。

【0196】 化合物（A-2）的合成

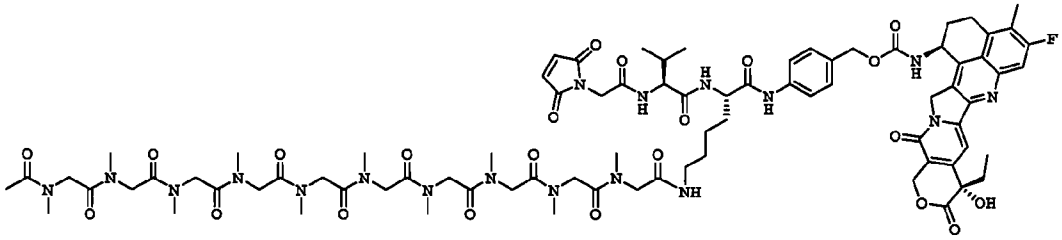


（A-2），

化合物（A-2）的合成與化合物（A-1）的合成步驟相同，只是將其中步驟 4 中的原料馬來醯亞胺基乙酸琥珀醯亞胺酯替換為 6-(馬來醯亞胺基)己酸琥珀醯亞

胺酯，經過數步反應得產物（A-2）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1004.44，實測值: 1005.45 (M+H)。

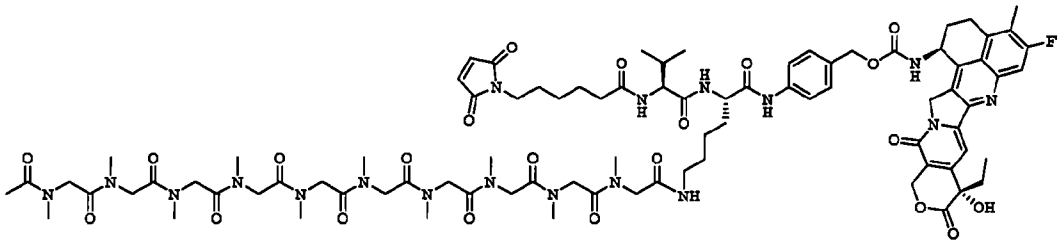
【0197】 化合物（A-3）的合成



（A-3），

將化合物（A-1）（100 mg, 0.105 mmol）溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH，97 mg, 0.126 mmol），HATU (48 mg, 0.126 mmol)和 DIPEA(37 μL, 0.211 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物， 後經反相 HPLC 製備純化得終產物化合物(A-3)(87 mg, 收率 49%)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1700.76，實測值: 1701.78 (M+H)。

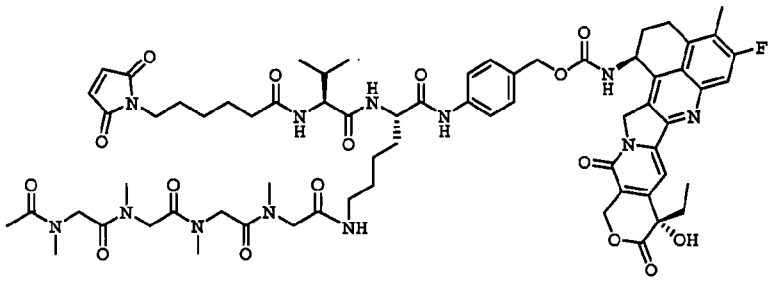
【0198】 化合物（A-4）的合成



（A-4），

將化合物(A-2)(100 mg, 0.099 mmol)溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH，92 mg, 119 mmol），HATU (45mg, 119 mmol) 和 DIPEA(35 μL, 0.199 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物， 後經反相 HPLC 製備純化得終產物化合物（A-4）（95 mg, 收率 54%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1756.83，實測值: 1757.85 (M+H)。

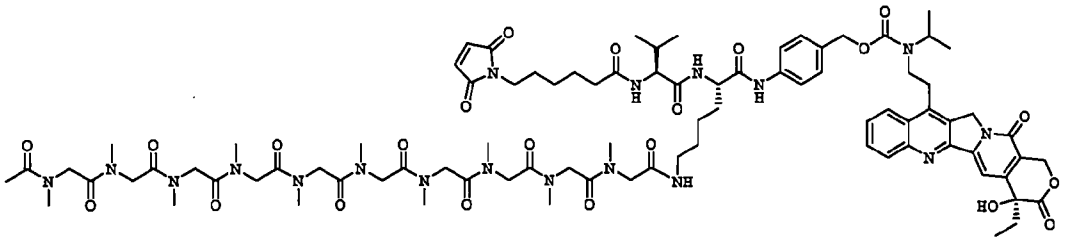
【0199】 化合物（A-5）的合成



（A-5）

化合物（A-5）的合成與化合物（A-4）的合成步驟相同，只是將最後一個步驟中的乙醯化-10聚肌胺酸(Ac-Sar10-COOH)替換為乙醯化-4聚肌胺酸(Ac-Sar4-COOH)，經過數步反應得產物（A-5）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1330.60，實測值: 1331.61 (M+H)。

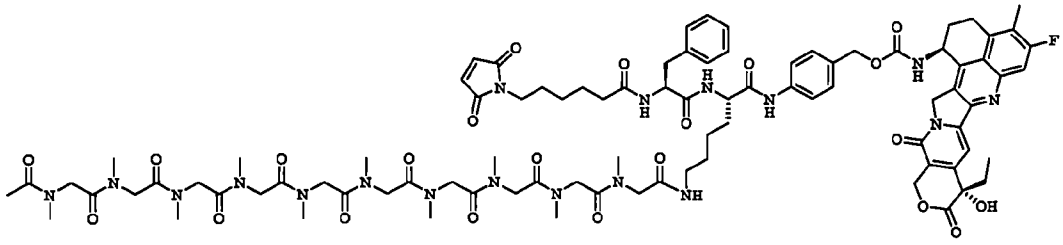
【0200】化合物（A-6）的合成



（A-6），

化合物（A-6）的合成與化合物（A-4）的合成步驟相同，只是將步驟 6 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為貝洛替康鹽酸鹽（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-6）為白色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1754.87，實測值: 1755.88 (M+H)。

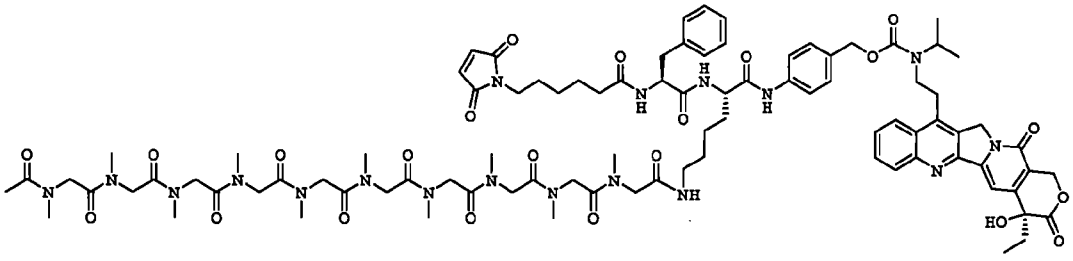
【0201】化合物（A-7）的合成



（A-7），

化合物（A-7）的合成與化合物（A-4）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的 Fmoc-Val-OSu 替換為 Fmoc-Phe-OSu，經過數步反應得產物（A-7）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1804.83，實測值: 1805.85 (M+H)。

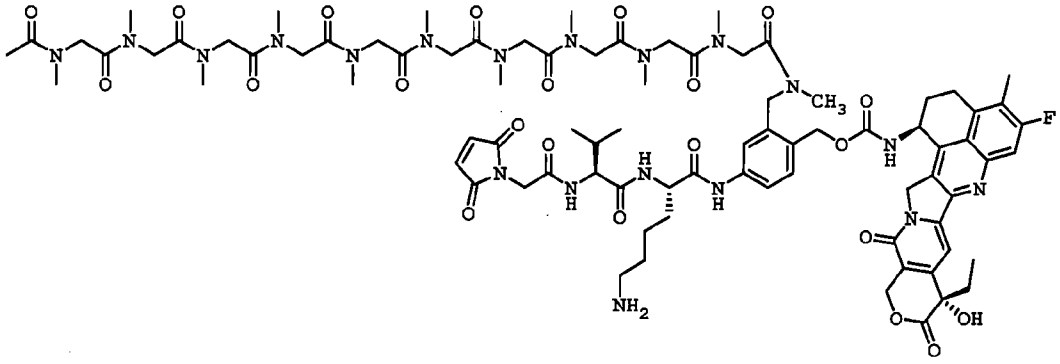
【0202】 化合物（A-8）的合成



（A-8），

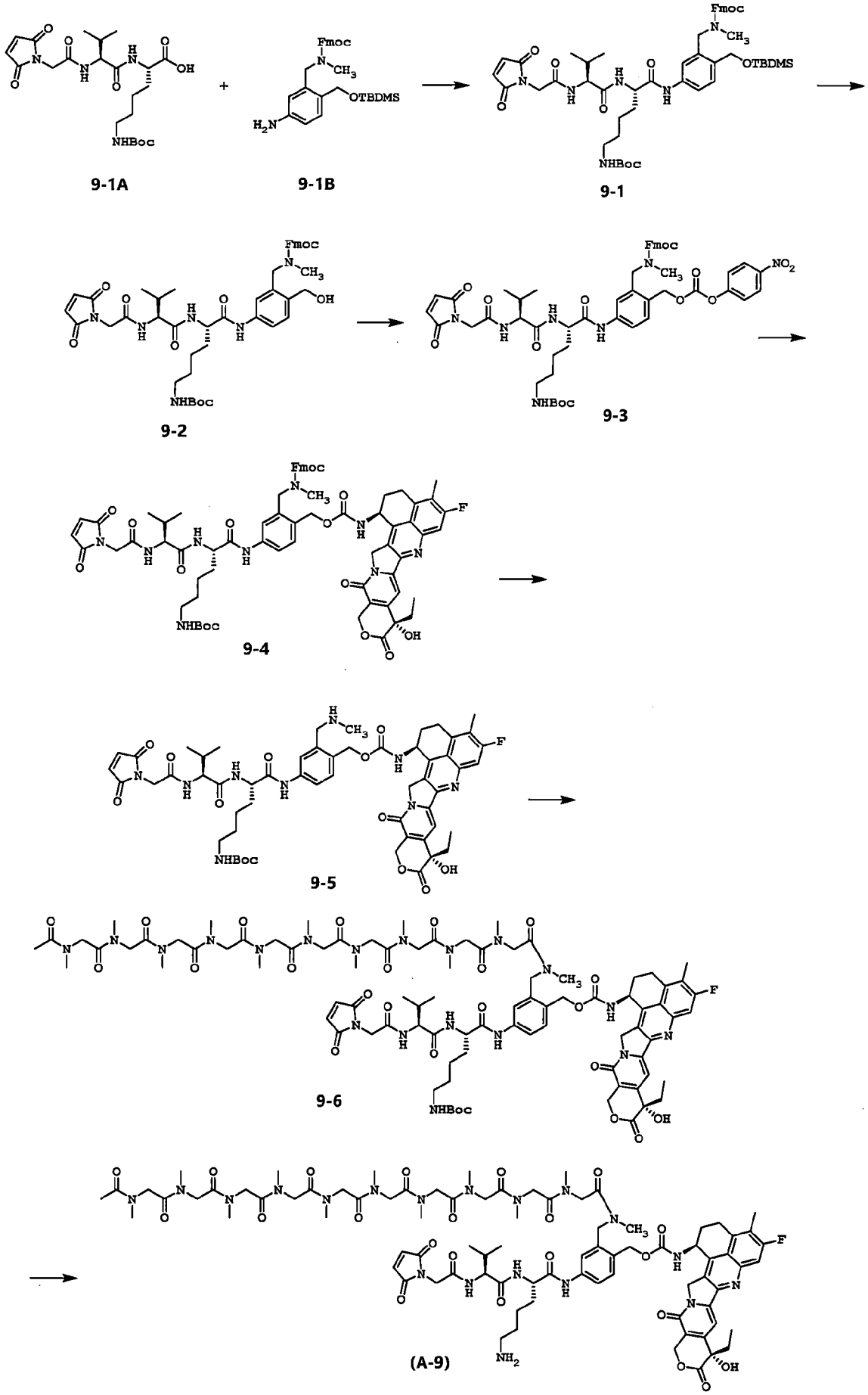
化合物（A-8）的合成與化合物（A-7）的合成步驟相同，只是將步驟 6 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為貝洛替康鹽酸鹽（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-8）為白色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1802.87，實測值: 1803.86 (M+H)。

【0203】 化合物（A-9）的合成



（A-9）

【0204】 合成路線：


9-1A
9-1B
9-1
9-2
9-3
9-4
9-5
9-6
(A-9)

【0205】 步驟 1：中間體 9-1 的合成

將中間體 9-1A (1.3 g, 2.69 mmol)與 9-1B(1.35 g, 2.69 mmol)溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，90 毫升）的混合溶劑中。室溫下加入對 EEDQ (800 mg, 3.23 mmol)。反應液室溫攪拌 24 小時，反應液減壓蒸乾，經管柱層析獲得 9-1（1.8 g，收率 69%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 966.49，實測值: 967.50 (M+H)。

【0206】 步驟 2：中間體 9-2 的合成

將中間體 9-1(900 mg, 0.93mmol)溶解於 20 毫升無水四氫呋喃中，氬氣氛下冰浴冷卻，加入氫氟酸吡啶複合物（1.8g, 18.61 mmol），反應液在 0 度下攪拌 2 小時，加入水萃滅反應，二氯甲烷萃取，分離出有機層，無水硫酸鈉乾燥，經管柱層析獲得中間體 9-2（610 mg，收率 77%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 852.41，實測值: 853.43 (M+H)。

【0207】 步驟 3：中間體 9-3 的合成

將中間體 9-2 (600 mg, 0.703 mmol) 溶解於 4 毫升無水 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (0.84 ml, 1.05 mmol) 與雙(4-硝基苯基)碳酸酯(321 mg, 1.05 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，減壓蒸去溶劑，後加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 9-3，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1017.41，實測值: 1018.38 (M+H)。

【0208】 步驟 4：中間體 9-4 的合成

將中間體 9-3 (300 mg, 0.295 mmol) 溶解於 400 μL 無水 DMF 中，加入 100μL 無水吡啶，後再加入依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元，157 mg, 0.295 mmol）與 HOBt(40 mg, 0. 295 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液經反相 HPLC 製備

純化得中間體 9-4（160 mg, 收率 41%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1313.54，實測值: 1314.51 (M+H)。

【0209】 步驟 5：中間體 9-5 的合成

將中間體 9-4 (150 mg, 0.114 mmol)溶解於 1 毫升 DMF 中。室溫下加入二乙胺（120 μL, 1.14 mmol）。反應液室溫攪拌 2 小時，反應液減壓蒸乾獲得中間體 9-5，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1091.48，實測值: 1092.51 (M+H)。

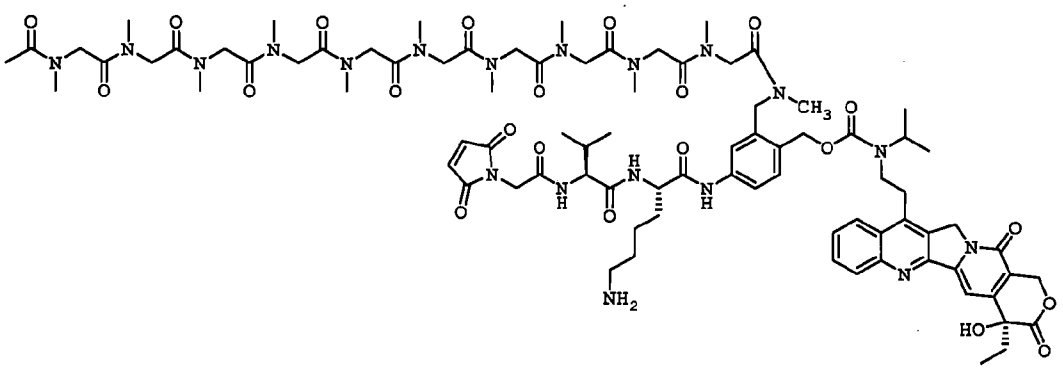
【0210】 步驟 6：中間體 9-6 的合成

將化合物 9-5（120 mg, 0.110 mmol）溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH，102 mg, 0.132 mmol），HATU (50 mg, 0.132 mmol)和 DIPEA(38 μL, 0.22 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物，後經反相 HPLC 製備純化得中間體化合物 9-6（105 mg, 收率 52%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1843.86，實測值: 1844.84 (M+H)。

【0211】 步驟 7：化合物（A-9）的合成

將中間體 9-6（100 mg, 0.054 mmol）溶解於 1 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 500 μL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物，後經反相 HPLC 製備純化得終產物化合物（A-9）（57 mg, 收率 60%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1048.43，實測值: 1045.45 (M+H)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1743.81，實測值: 1744.85 (M+H)。

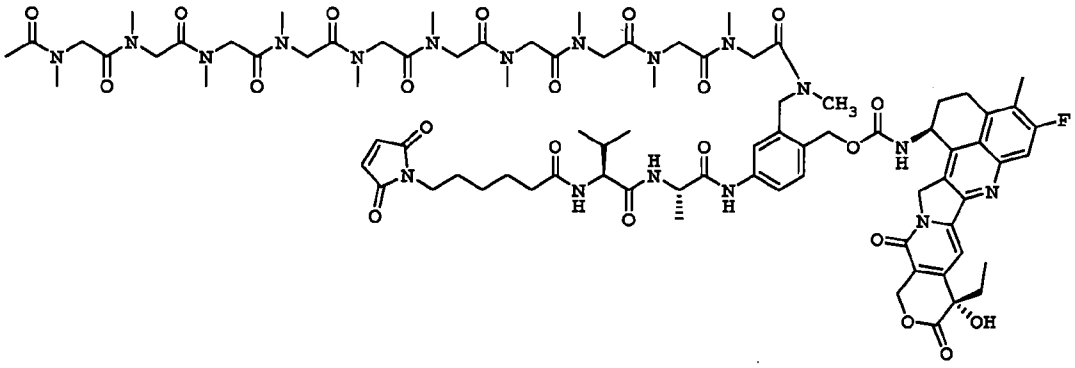
【0212】 化合物（A-10）的合成



（A-10），

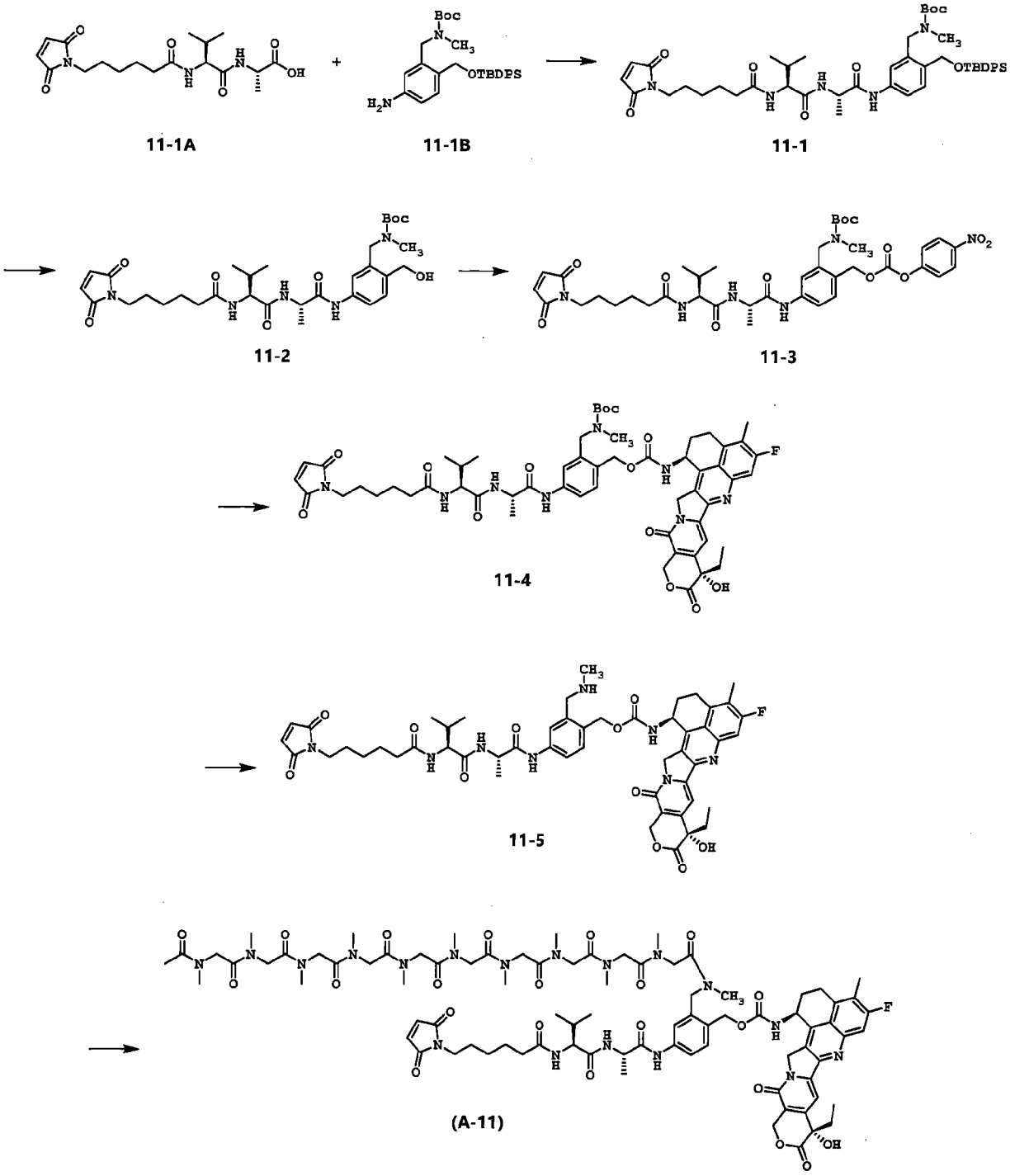
【0213】化合物（A-10）的合成與化合物（A-9）的合成步驟相同，只是將步驟 4 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為貝洛替康鹽酸鹽（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-10）為白色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1741.85，實測值: 1742.83 (M+H)。

【0214】化合物（A-11）的合成



（A-11）

【0215】合成路線：



步驟 1：中間體 11-1 的合成

將中間體 11-1A（Mc-Val-Ala-OH，購自上海皓元化學，2.4 g, 6.29 mmol)與 11-1B(3.18 g, 6.29 mmol)溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，90 毫升）的混合溶劑中。室溫下加入對 EEDQ (1.86 g, 7.55 mmol)。反應液室溫攪拌 24 小時，反應液

減壓蒸乾，經管柱層析獲得 11-1（3.9 g，收率 71%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 867.46，實測值: 868.49 (M+H)。

【0216】 步驟 2：中間體 11-2 的合成

將中間體 11-1（2 g, 2.3 mmol）溶解於 50 毫升無水四氫呋喃中，氬氣氛下冰浴冷卻，加入氫氟酸吡啶複合物（4.6 g, 46 mmol），反應液在 0 度下攪拌 2 小時，加入水萃滅反應，二氯甲烷萃取，分離出有機層，無水硫酸鈉乾燥，經管柱層析獲得中間體 11-2（1.1 g，收率 76%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 629.34，實測值: 630.31 (M+H)。

【0217】 步驟 3：中間體 11-3 的合成

將中間體 11-2 (700 mg, 1.11 mmol) 溶解於 4 毫升無水 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (0.39 ml, 2.23 mmol) 與雙(4-硝基苯基)碳酸酯(406 mg, 1.33 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，減壓蒸去溶劑，後加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 11-3，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 794.35，實測值: 795.41 (M+H)。

【0218】 步驟 4：中間體 11-4 的合成

將中間體 11-3 (300 mg, 0.44 mmol) 溶解於 400 μL 無水 DMF 中，加入 100μL 無水吡啶，後再加入依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元，234 mg, 0.44 mmol）與 HOBt(60 mg, 0.44 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液經反相 HPLC 製備純化得中間體 11-4（230 mg, 收率 48%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1090.48，實測值: 1091.53 (M+H)。

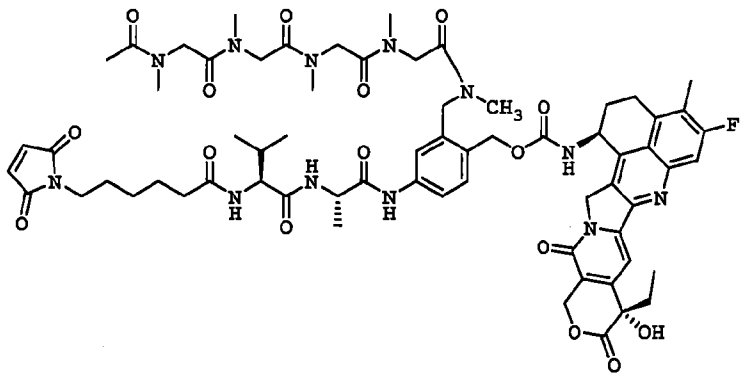
【0219】 步驟 5：中間體 11-5 的合成

將中間體 11-4(200 mg, 0.183 mmol) 溶解於 1 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 300 μL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物得中間體 11-5 的三氟乙酸鹽，未經進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 990.43，實測值: 991.47 (M+H)。

【0220】 步驟 6：化合物（A-11）的合成

將化合物 11-5（120 mg, 0.109 mmol）溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH，84 mg, 0.109 mmol），HATU (50 mg, 0.130 mmol)和 DIPEA(38 μL, 0.22 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物，後經反相 HPLC 製備純化得化合物（A-11）（74 mg, 收率 38%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1742.81，實測值: 1743.85 (M+H)。

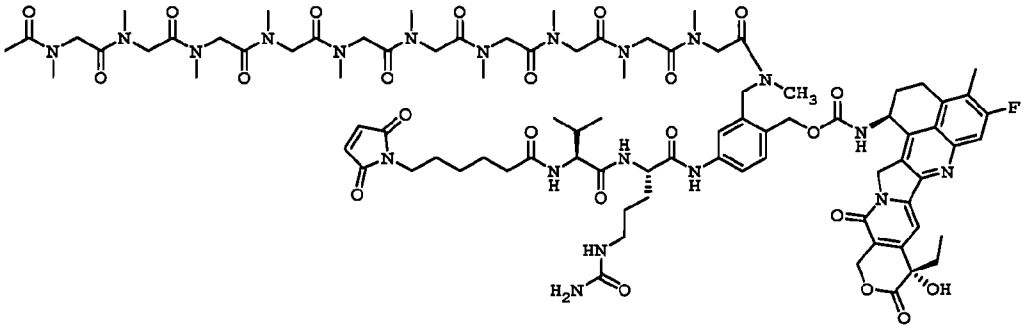
【0221】 化合物（A-12）的合成



（A-12）

【0222】 化合物（A-12）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 6 中的原料化合物 Ac-Sar10-COOH 替換為 Ac-Sar4-COOH，經過數步反應得產物（A-12）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1316.59，實測值: 1317.62 (M+H)。

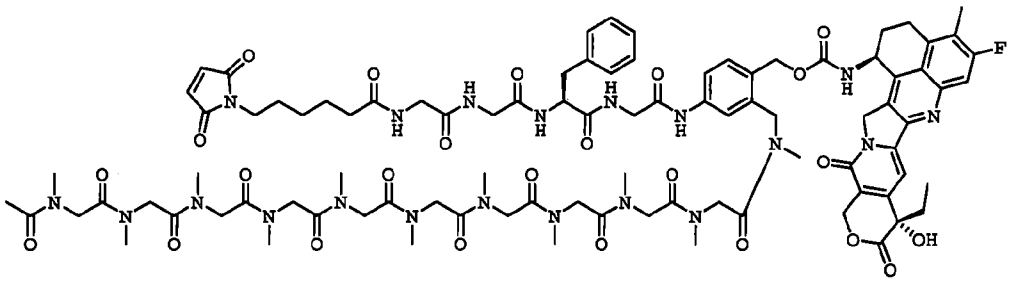
【0223】 化合物（A-13）的合成



（A-13）

【0224】化合物（A-13）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的原料化合物 11-1A 替換為 Mc-Val-Cit-OH（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-13）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1828.86，實測值: 1829.88 (M+H)。

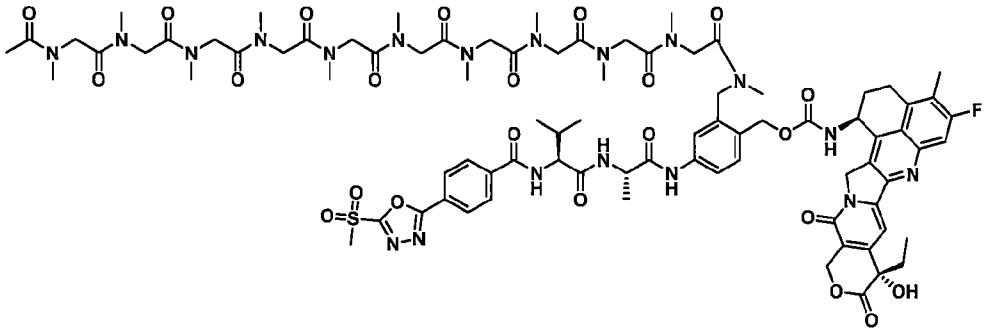
【0225】化合物（A-14）的合成



（A-14）

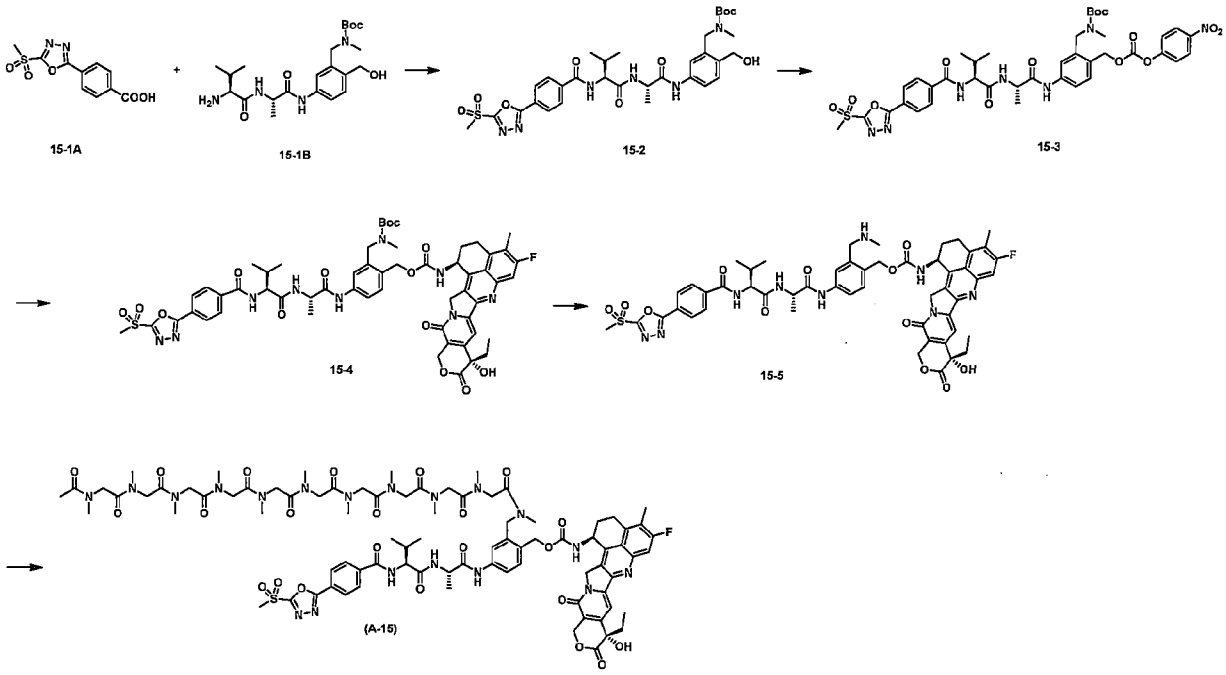
【0226】化合物（A-14）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的原料化合物 11-1A(Mc-VA-OH)替換為 Mc-GGFG-OH（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-13）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1890.84，實測值: 1891.90 (M+H)。

【0227】化合物（A-15）的合成



（A-15）

【0228】 合成路線：



【0229】 步驟 1：中間體 15-2 的合成

將中間體15-1A (2.3 g, 8.57 mmol)與15-1B (3.74 g, 8.57 mmol)溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，90毫升）的混合溶劑中。室溫下加入對EEDQ (4.24 g, 17.15 mmol)。反應液室溫攪拌24小時，反應液減壓蒸乾，經管柱層析獲得中間體15-2 (3.23 g, 4.70 mmol, 54.9 % yield)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 686.27，實測值: 687.21 (M+H)。

【0230】 步驟 2：中間體 15-3 的合成

將中間體 15-2 (2.3 g, 3.35 mmol) 溶解於 40 毫升無水 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (1.170 ml, 6.70 mmol)與雙(4-硝基苯基)碳酸酯 (1.528 g, 5.02 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，減壓蒸去溶劑，後加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 15-3 (2.1 g, 2.465 mmol, 收率 73.6 %)，直接用於下一步反應。

【0231】 步驟 3：中間體 15-4 的合成

將中間體15-3 (400 mg, 0.470 mmol)溶解於4 mL無水DMF中，加入1 mL無水吡啶，後再加入依沙替康游離鹼(購自上海皓元化學) (204 mg, 0.470 mmol)與HOBt (63.4 mg, 0.470 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液蒸乾後，管柱層析純化（DCM:MeOH=30:1）得中間體15-4 (244 mg, 0.213 mmol, 收率45.3 %)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1147.41，實測值: 1148.48 (M+H)。

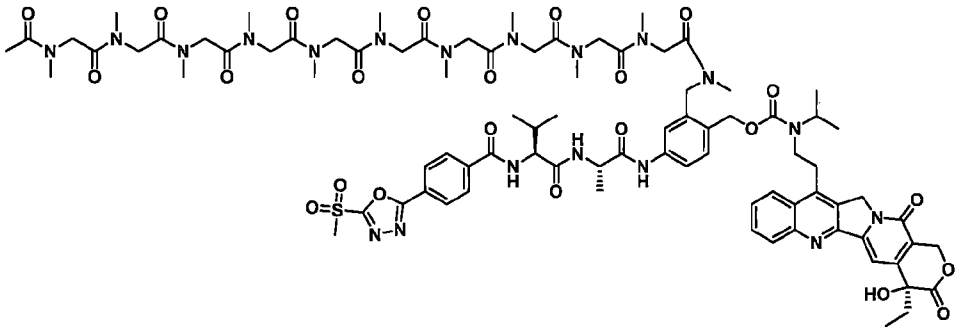
【0232】 步驟 4：中間體 15-5 的合成

將中間體 15-4 (200 mg, 0.183 mmol) 溶解於 1 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 300 μL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物得中間體 15-5 的三氟乙酸鹽，未經進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1047.36，實測值: 1048.40 (M+H)。

【0233】 步驟 5：化合物 A-15 的合成

將中間體化合物 15-5 (150 mg, 0.131 mmol)溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH) (101 mg, 0.131 mmol)，DIPEA (114 μl, 0.654 mmol)和 HATU (74.6 mg, 0.196 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物， 後經反相 HPLC 製備純化得化合物 A-15 (107 mg, 0.059 mmol, 收率 45.4 %)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1799.74，實測值: 1800.77 (M+H)。

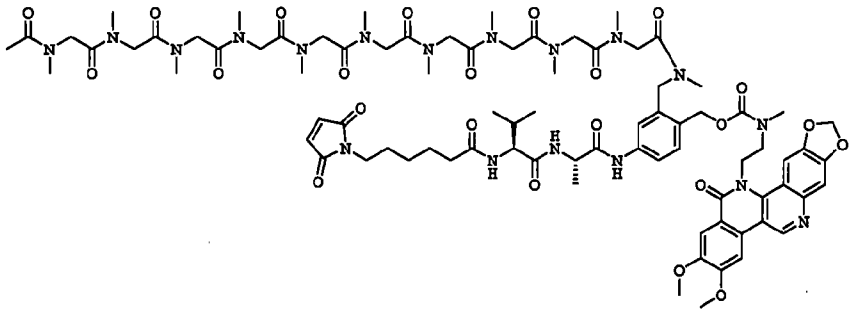
【0234】 **化合物（A-16）的合成**



（A-16）

【0235】 化合物（A-16）的合成與化合物（A-15）的合成步驟相同，只是將步驟 3 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為貝洛替康鹽酸鹽（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-16）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1797.78，實測值: 1798.81 (M+H)。

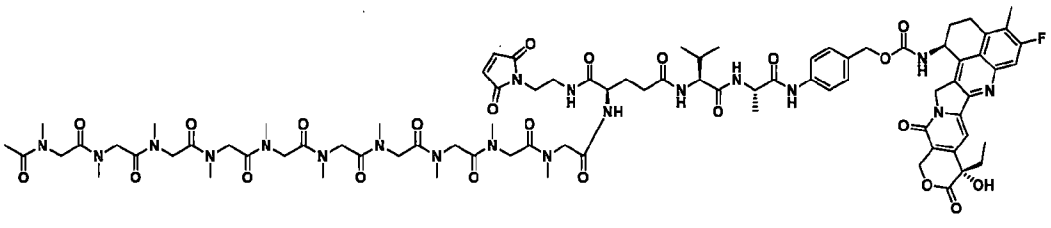
【0236】 **化合物（A-17）的合成**



（A-17）

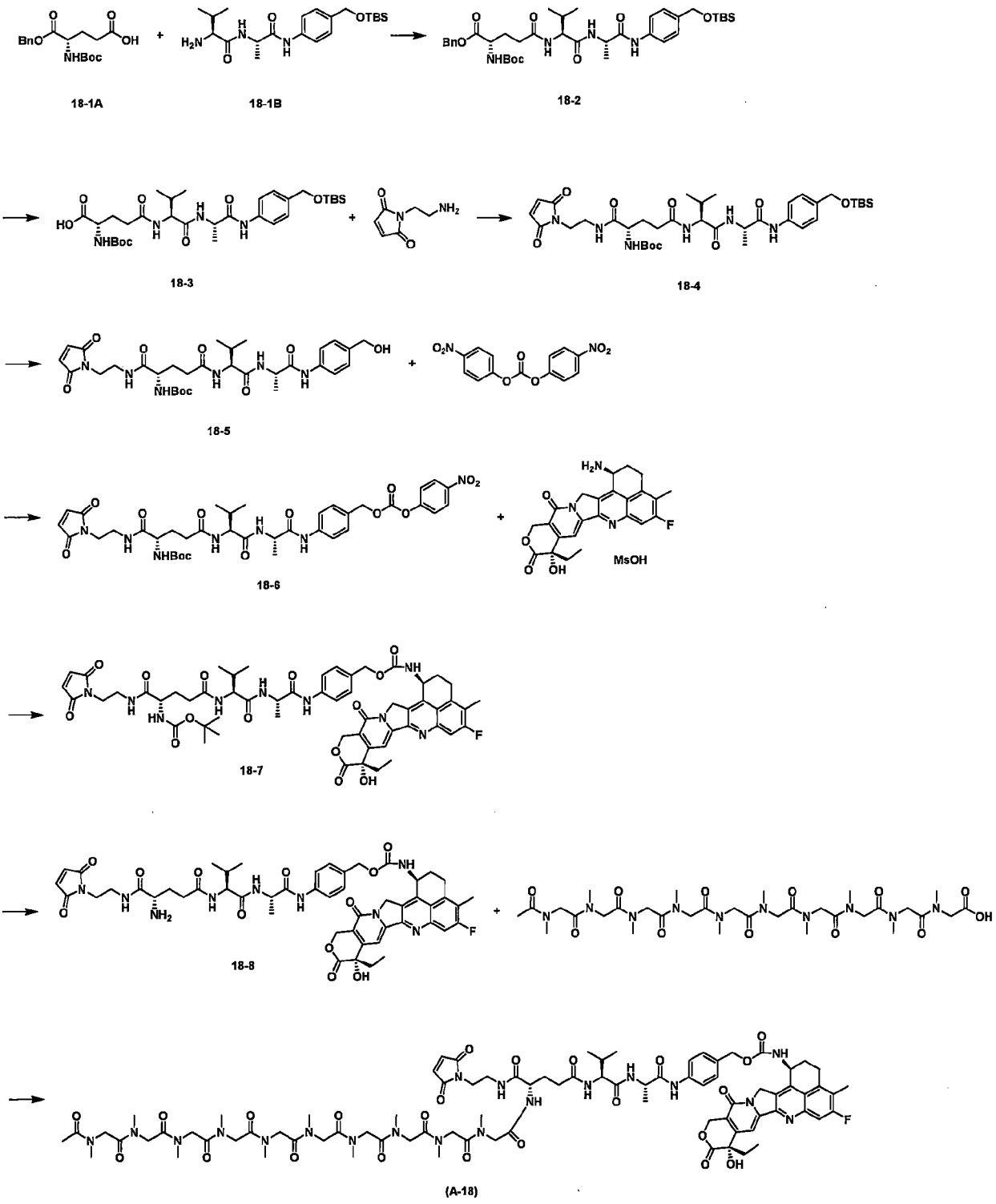
【0237】 化合物（A-17）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 4 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為 Genz-644282（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-17）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1714.80，實測值: 1715.83 (M+H)。

【0238】 **化合物（A-18）的合成**



(A-18)

【0239】合成路線：



【0240】 步驟 1：中間體 18-2 的合成

將中間體18-1A (購自上海畢得醫藥，4.94 g, 14.82 mmol)與15-1B (依據WO2016038383中的方法合成，6.04 g, 14.82 mmol)溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，120毫升）的混合溶劑中。室溫下加入對EEDQ (7.33 g, 29.6 mmol)。反應液室溫攪拌24小時，反應液減壓蒸乾，產物經乙醚攪拌過濾後真空乾燥得中間體18-2 (6.3 g, 59 % yield)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 726.40，實測值: 727.41 (M+H)。

【0241】 步驟 2：中間體 18-3 的合成

將中間體 18-2（3.0 g, 4.13 mmol）溶解於 50 毫升 THF 中，加入 10%Pd-C (800 mg)，常壓氫化 8 小時後，TLC 檢測反應完全，過濾除去鈀碳，反應液蒸乾後直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 636.36，實測值: 637.34 (M+H)。

【0242】 步驟 3：中間體 18-4 的合成

將中間體化合物 18-3 (2.6 g, 4.08 mmol)溶解於 100 毫升無水 DMF 中，分別加入 N-(2-胺基乙基)馬來醯亞胺鹽酸鹽 (721 mg, 4.08 mmol)，DIPEA (1.42 mL, 8.17 mmol)和 HATU (2.0 g, 5.31 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物， 後經管柱層析純化得化合物 18-4 (2.2 g, 71% yield)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 758.40，實測值: 759.42 (M+H)。

【0243】 步驟 4：中間體 18-5 的合成

將中間體 18-4 (1.0 g, 1.32 mmol)溶解於 20 毫升無水四氫呋喃中，氬氣氛下冰浴冷卻，加入氫氟酸吡啶複合物（2.6 g, 26.4 mmol），反應液在 0 度下攪拌 2 小時，加入水萃滅反應，二氯甲烷萃取，分離出有機層，無水硫酸鈉乾燥，經管

柱層析獲得中間體 18-5（570 mg，收率 67%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 644.32，實測值: 645.35 (M+H)。

【0244】 步驟 5：中間體 18-6 的合成

將中間體 18-5 (500 mg, 0.776 mmol) 溶解於 10 毫升無水 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (271 μl, 1.55 mmol)與雙(4-硝基苯基)碳酸酯 (236 mg0.776 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，減壓蒸去溶劑，後加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 18-6 (530 mg, 84 % yield)，直接用於下一步反應。

【0245】 步驟 6：中間體 18-7 的合成

將中間體 18-6 (400 mg, 0.494 mmol) 溶解於 4 mL 無水 DMF 中，加入 1 mL 無水吡啶，後再加入依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元，263 mg, 0.494 mmol）與 HOBt(66.7 mg, 0.494 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液經反相 HPLC 製備純化得中間體 18-7（320 mg, 收率 58%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1105.46，實測值: 1106.48 (M+H)。

【0246】 步驟 7：中間體 18-8 的合成

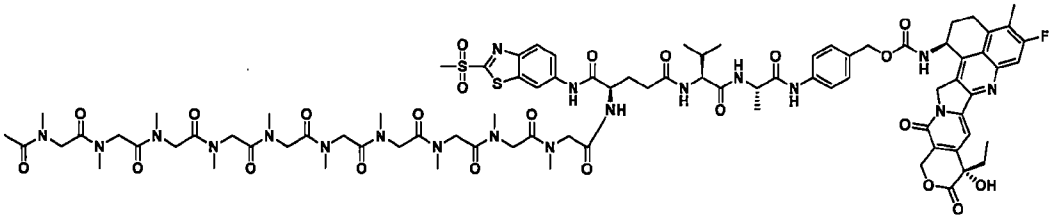
將中間體 15-4 (300 mg, 0.27 mmol) 溶解於 3 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 1 mL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物得中間體 18-8 的三氟乙酸鹽，未經進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1005.40，實測值: 1006.41 (M+H)。

【0247】 步驟 8：化合物 A-18 的合成

將中間體化合物 15-5 (300 mg, 0.268 mmol)溶解於 5 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH) (206 mg, 0.268 mmol)，DIPEA (94

μl, 0.536 mmol)和 HATU (122 mg, 0.321 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物， 後經反相 HPLC 製備純化得化合物 A-18 (170 mg, 36 % yield)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1757.78，實測值: 1758.82 (M+H)。

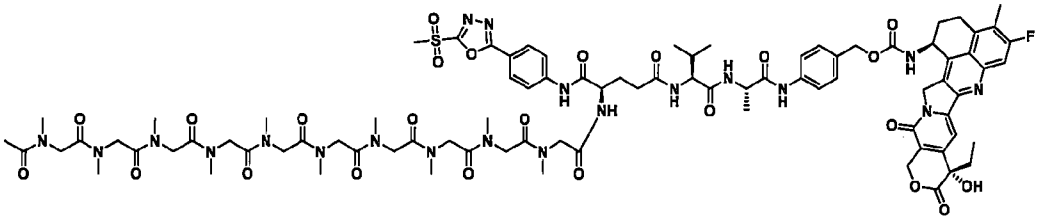
【0248】 **化合物（A-19）的合成**



（A-19）

【0249】 化合物（A-19）的合成與化合物（A-18）的合成步驟相同，只是將步驟 3 中的 N-(2-胺基乙基)馬來醯亞胺鹽酸鹽替換為 2-(甲基磺醯基)苯并[d]噻唑-6-胺，經過數步反應得產物（A-19）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1845.73，實測值: 1846.75 (M+H)。

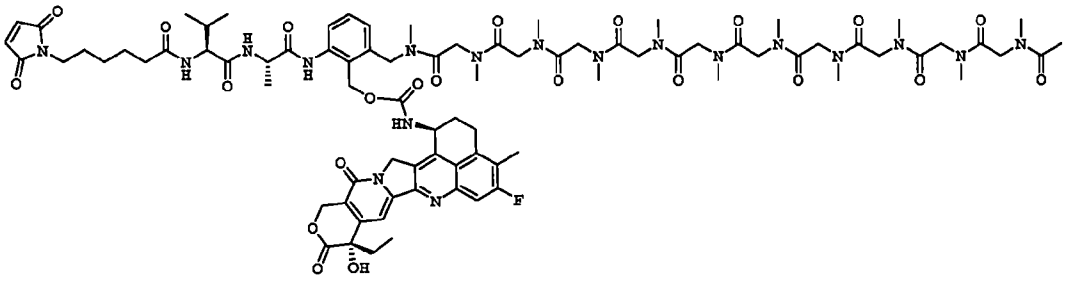
【0250】 **化合物（A-20）的合成**



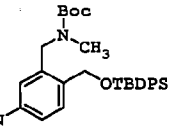
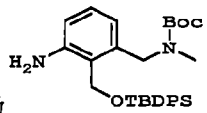
（A-20）

【0251】 化合物（A-20）的合成與化合物（A-18）的合成步驟相同，只是將步驟 3 中的 N-(2-胺基乙基)馬來醯亞胺鹽酸鹽替換為 4-(5-(甲基磺醯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺，經過數步反應得產物（A-20）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1856.76，實測值: 1857.80 (M+H)。

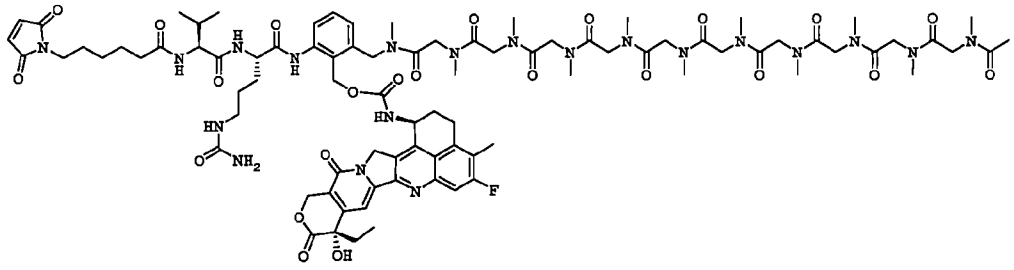
【0252】 **化合物（A-21）的合成**



（A-21）

【0253】化合物（A-21）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的中間體（11-1B）替換為（21-1B），經過數步反應得產物（A-21）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1742.81，實測值: 1743.85 (M+H)。

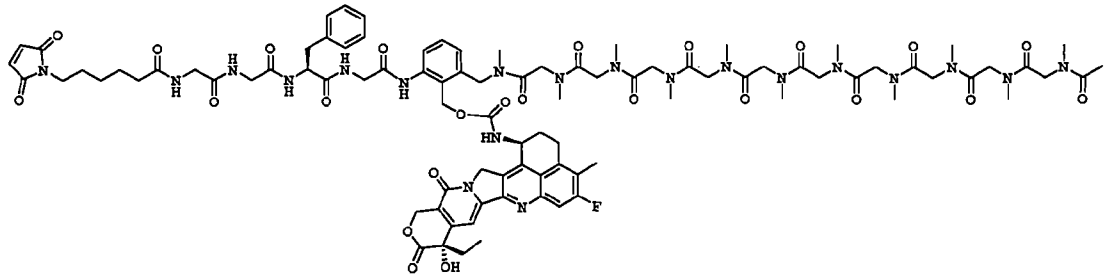
【0254】化合物（A-22）的合成



（A-22）

【0255】化合物（A-22）的合成與化合物（A-21）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的原料化合物 Mc-Val-Ala-OH 替換為 Mc-Val-Cit-OH，經過數步反應得產物（A-22）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1828.86，實測值: 1829.87 (M+H)。

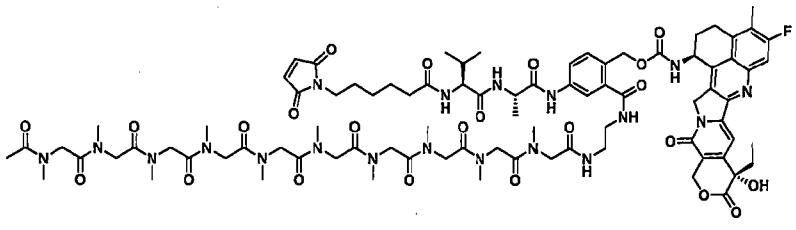
【0256】化合物（A-23）的合成



（A-23）

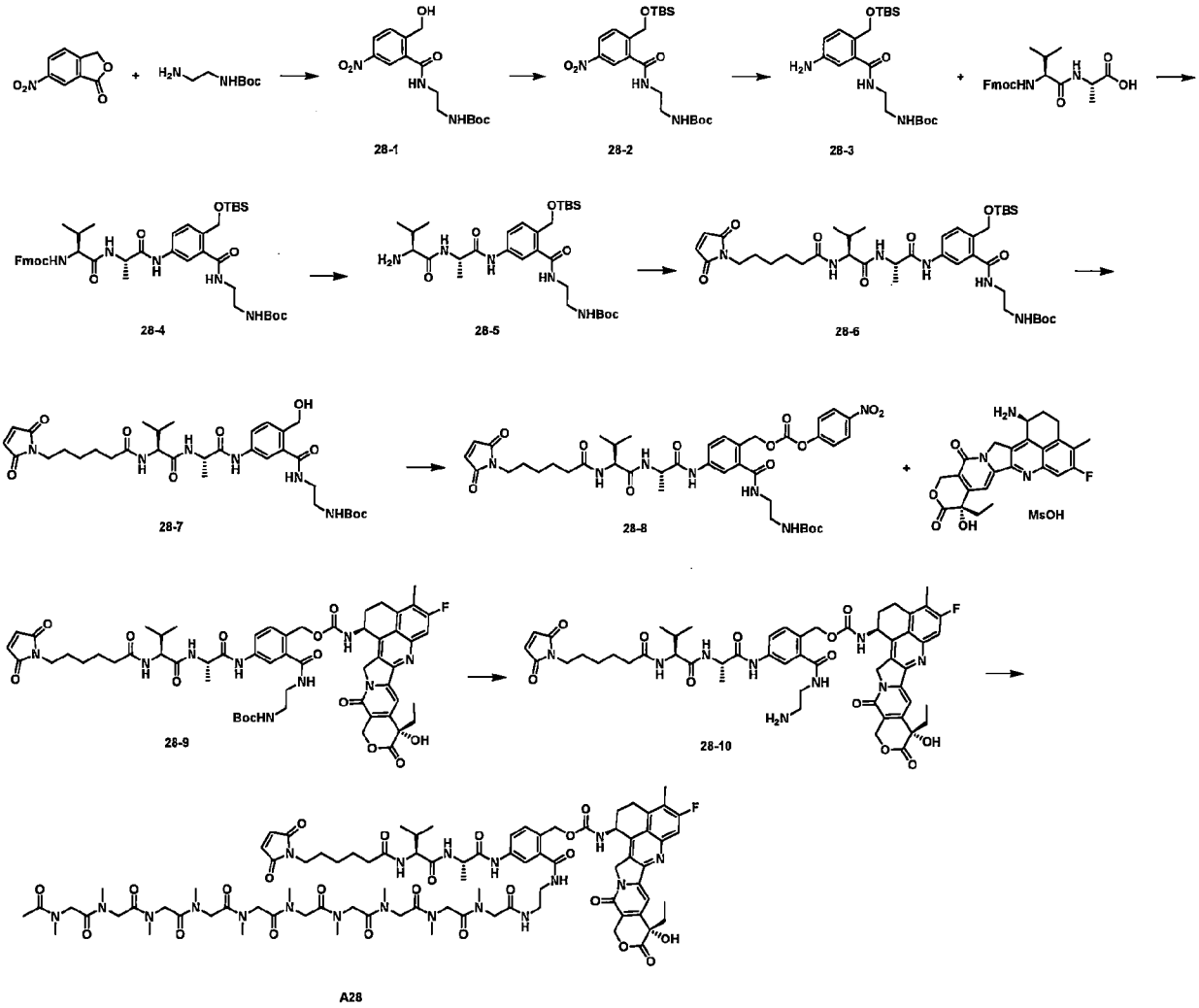
【0257】化合物（A-23）的合成與化合物（A-21）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的原料化合物 Mc-Val-Ala-OH 替換為 Mc-GGFG-OH，經過數步反應得產物（A-23）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1890.84，實測值: 1891.86 (M+H)。

【0258】化合物（A-28）的合成



（A-28）

【0259】合成路線：



【0260】 步驟 1：中間體 28-1 的合成

稱取6-亞硝基苯并呋喃-1(3*H*)-酮 (10 g, 55.8 mmol)與 (2-胺基乙基)胺甲酸第三丁酯 (9.84 g, 61.4 mmol)在100毫升圓底燒瓶中，加熱至90度攪拌過夜。加入甲基第三丁基醚（MTBE）攪拌，過濾，固體用MTBE洗滌多次後，真空乾燥獲得中間體28-1（13.6 g，收率72%)。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 339.14，實測值: 340.17 (M+H)。

【0261】 步驟 2：中間體 28-2 的合成

將中間體 28-1(10 g, 29.5 mmol)與咪唑(8.02 g, 118 mmol)溶解於 300 毫升二氯甲烷中，冰浴冷卻下加入 TBS-Cl (6.66 g, 44.2 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應液加入水淬滅反應，分離有機相後再經水和飽和鹽水各洗一次後，無水硫酸鈉乾燥，蒸乾。粗品管柱層析純化得中間體 28-2（12.3 g，收率 92%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 453.23，實測值: 454.33 (M+H)。

【0262】 步驟 3：中間體 28-3 的合成

將中間體 28-2(6.0 g, 13.23 mmol)溶解於 THF:EtOH(1:1) (500 mL)，氬氣下加入 1 克 10% Pd-C，再加入甲酸銨(8.34 g, 132 mmol)。室溫攪拌過夜，過濾除去鈀碳，蒸乾濾液，加入二氯甲烷與水，分離有機相後再經水和飽和鹽水各洗一次後，無水硫酸鈉乾燥，蒸乾，得中間體 28-3 （5.6 g, 100%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 423.26，實測值: 424.31 (M+H)。

【0263】 步驟 4：中間體 28-4 的合成

將中間體 28-3 (5.5 g, 12.98 mmol)與 Fmoc-Val-Alal-OH (5.33 g, 12.98 mmol) 溶解於二氯甲烷與甲醇（v:v=2:1，300 毫升）的混合溶劑中。室溫下加入 EEDQ (4.82 g, 19.47 mmol)。反應液室溫攪拌 24 小時，反應液減壓蒸乾，加入乙醚攪拌

至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 28-4（6.4 克，收率 60%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 815.43，實測值: 816.48 (M+H)。

【0264】 步驟 5：中間體 28-5 的合成

將中間體 28-4 (6.0 g, 7.35 mmol)溶解於 100 毫升 DMF 中。室溫下加入二乙胺（7.68 ml, 73.5 mmol）。反應液室溫攪拌 2 小時，反應液減壓蒸乾，加入乙酸乙酸、乙醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 28-5（4.3 克，收率 98%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 593.36，實測值: 594.40 (M+H)。

【0265】 步驟 6：中間體 28-6 的合成

將中間體 28-5 (4.0 g, 6.74 mmol) 溶解於 100 毫升 DMF 中，室溫入加入馬來醯亞胺基乙酸琥珀醯亞胺（2.07 g, 6.74 mmol），反應液室溫攪拌過夜，反應液減壓蒸乾，加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 28-6，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 786.43，實測值: 787.45 (M+H)。

【0266】 步驟 7：中間體 28-7 的合成

將中間體 28-6 (3.5 g, 4.45 mmol)溶解於 100 毫升無水四氫呋喃中，氬氣氛下冰浴冷卻，加入氫氟酸吡啶複合物（8.8 g, 89 mmol），反應液在 0 度下攪拌 2 小時，加入水萃滅反應，二氯甲烷萃取，分離出有機層，無水硫酸鈉乾燥，經管柱層析獲得中間體 28-7（1.6 g，收率 53%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 672.35，實測值: 673.37 (M+H)。

【0267】 步驟 8：中間體 28-8 的合成

將中間體 28-7 (1.0 g, 1.49 mmol) 溶解於 20 毫升無水 DMF 中，室溫下分別加入 DIPEA (0.519 ml, 2.97 mmol) 與雙(4-硝基苯基)碳酸酯(678 mg, 2.23 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，減壓蒸去溶劑，後加入甲基第三丁基醚攪拌至固體析出，過濾，固體用乙醚淋洗數次，固體乾燥後獲得中間體 28-8，直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 837.35，實測值: 838.36 (M+H)。

【0268】 步驟 9：中間體 28-9 的合成

將中間體 28-8 (300 mg, 0.358 mmol) 溶解於 4 mL 無水 DMF 中，加入 1 mL 無水吡啶，後再加入依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元，190 mg, 0.358 mmol）與 HOBt(55 mg, 0.358 mmol)。氬氣下室溫攪拌過夜，反應液經反相 HPLC 製備純化得中間體 28-9（234 mg, 收率 58%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1133.49，實測值: 1134.52 (M+H)。

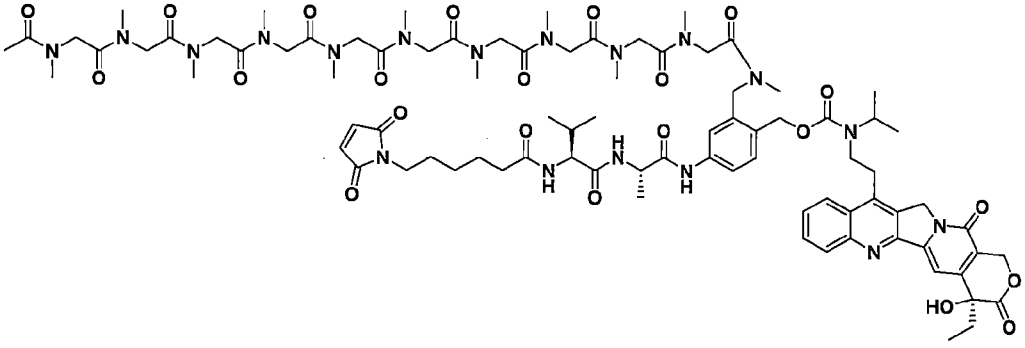
【0269】 步驟 10：中間體 28-10 的合成

將中間體 28-10 (200 mg, 0.176 mmol) 溶解於 1 mL 無水二氯甲烷中，冰浴下加入 300 μL 三氟乙酸後，恢復至室溫攪拌 30 分鐘，減壓除去溶劑得終產物得中間體 28-10 的三氟乙酸鹽，未經進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1033.43，實測值: 1034.45 (M+H)。

【0270】 步驟 11：化合物 A28 的合成

將步驟 10 中所獲得的化合物 28-10 溶解於 1 毫升無水 DMF 中，分別加入乙醯化-10 聚肌胺酸（Ac-Sar10-COOH，136 mg, 0.176 mmol），HATU (87 mg, 0.229 mmol)和 DIPEA(154 μL, 0.88 mmol)後，室溫攪拌過夜，減壓除去溶劑得終產物，後經反相 HPLC 製備純化得化合物（A-11）（135 mg, 收率 43%）。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1785.82，實測值: 1786.85 (M+H)。

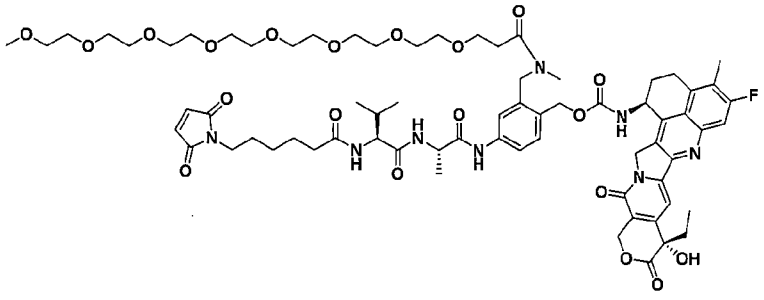
【0271】 **化合物（A-29）的合成**



（A-29）

【0272】 化合物（A-29）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 4 中的依沙替康甲磺酸鹽替換為貝洛替康鹽酸鹽（購自上海皓元化學），經過數步反應得產物（A-29）為白色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1740.85，實測值: 1741.82 (M+H)。

【0273】 **A-11 分子對應的 PEG 衍生物 AP-1 的合成**



（AP-1）

【0274】 化合物（AP-1）的合成與化合物（A-11）的合成步驟相同，只是將步驟 1 中的原料化合物 Ac-Sar10-COOH 替換為 m-PEG8-acid (CAS 1093647-41-6)，經過數步反應得產物（AP-1）為米色無定形粉末。LC-MS(ESI, m/z) 理論值: 1384.64，實測值: 1385.66 (M+H)。

【0275】 **對照品 MC-Val-Cit-PABC-DX8951 的合成**

參照文獻 WO2020233174A1 方法，Mc-Val-Cit-OH（購自上海皓元化學）與雙(4-硝基苯基)碳酸酯反應，獲得活化硝基酯後並進一步與依沙替康甲磺酸鹽（購自上海皓元）反應獲得對照品化合物 MC-Val-Cit-PAB-DX8951。

【0276】 實施例 2ADC 製備的通用方法

將抗體或抗原結合片段，例如將靶向 HER2 的 Trastuzumab 原液（重鏈序列如 SEQ ID NO：3 所示，輕鏈序列如 SEQ ID NO：4 所示）和/或例如靶向 Trop-2 的 hRS7 單抗（Sacituzumab），用 50mM 磷酸二氫鉀-氫氧化鈉(KH_2PO4-NaOH)/150mM 氯化鈉(NaCl)/1mM 二乙基三胺五乙酸(DTPA)，pH 7 反應緩衝液稀釋至 2mg/mL，加入 6.0 倍過量莫耳比的三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)，反應液於 35℃攪動 2.5 小時。

【0277】 將上述反應液冷至 8℃，未經純化加入適量的二甲基乙醯胺(DMA)，再分別加入 6-15 倍過量莫耳比的對照品藥物分子或藥物連接子綴合物 A1~A29 (10 mg/ml 預先溶在 DMA 中)，保證反應體系中 DMA 的體積占比不超過 20%，於 37℃攪動 3 小時進行偶聯。

【0278】 採用脫鹽管柱將偶聯反應混合物用 pH 6.0 的組胺酸-醋酸/蔗糖凝膠過濾純化，根據 UV280 紫外吸收值收集出峰樣品。然後經由 0.15 微米孔徑的過濾裝置除菌，-60℃保存。

【0279】 抗體偶聯物 1（對照 ADC1）的製備

參照上述通用方法將 10 倍過量的對照品 MC-Val-Cit-PAB-DX8951 與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 1，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 1，聚體 1 的比例約為 26%，聚體 2 的比例約為 20%。藉由 UV 分析獲得載藥量（DAR）約為 4~5。

【0280】 抗體偶聯物 2（對照 ADC2）的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量的對照品 Deruxtecan(購自上海皓元化學)與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 2，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 2，聚體的比例約為 2%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 3。

【0281】 抗體偶聯物 3 的製備

參照上述通用方法將 8 倍過量化合物（A-2）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 3，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 4。聚體 1 的比例約為 6.8%，聚體 2 的比例約為 7.7%。藉由 UV 分析獲得載藥量（DAR）約為 6~7。

【0282】 抗體偶聯物 4 的製備

參照上述通用方法將將 12 倍過量化合物（A-4）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得載藥量（DAR）約為 7~8 的抗體偶聯物 4，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 5。聚體 1 的比例約為 0.3%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 6。

【0283】 抗體偶聯物 5 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-11）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 5，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 7，抗體偶聯物 5 單體的純度為 99.41%。藉由疏水作用高效液相色譜(HIC-HPLC)分析獲得載藥量(DAR)約為 7-8，分析圖譜見圖 8。

【0284】 抗體偶聯物 6 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-14）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 6，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 9，抗體偶聯物 6 單體的純度為 99.60%。藉由疏水作用高效液相色譜(HIC-HPLC)分析獲得載藥量(DAR)約為 7-8，分析圖譜見圖 10。

【0285】 抗體偶聯物 7 的製備

參照上述通用方法將 15 倍過量化合物（A-24）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 7，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 11，抗體偶聯物 7 單體的純度為 96.36%。藉由疏水作用高效液相色譜(HIC-HPLC)分析獲得載藥量(DAR)約為 7-8，分析圖譜見圖 12。

【0286】 抗體偶聯物 8（對照 ADC3）的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量的化合物 AP-1 與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 8，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 13，抗體偶聯物 7 單體的純度為 97.92%。藉由疏水作用高效液相色譜(HIC-HPLC)分析獲得載藥量(DAR)約為 7-8，分析圖譜見圖 14。

【0287】 抗體偶聯物 9 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-11）與還原後的 Patritumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 9，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 15，抗體偶聯物 9 單體的純度為 97.92%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 16。

【0288】 抗體偶聯物 10 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-11）與還原後的 H01L02 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 10，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 17，抗體偶聯物 10 單體的純度為 99.10%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 18。

【0289】 抗體偶聯物 11 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-28）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 11，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 19，抗體偶聯物 11 單體的純度為 99.59%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 20。

【0290】 抗體偶聯物 12 的製備

參照上述通用方法將 12 倍過量化合物（A-29）與還原後的 Trastuzumab 單抗偶聯獲得對應的抗體偶聯物 12，藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 21，抗體偶聯物 12 單體的純度為 99.67%。藉由疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析獲得載藥量（DAR）約為 7-8，分析圖譜見圖 22。

【0291】 抗體偶聯物 13 的製備

將靶向 Trop-2 的 hRS7 單抗原液透析換液至 50mM 磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉（NaH_2PO_4-Na_2HPO_4）/50mM 氯化鈉（NaCl），pH7.0 緩衝液中。測量溶液中單抗濃度後用上述緩衝液稀釋抗體至 5mg/mL。將反應管置於冰浴中冷卻降溫 10 分鐘。加入 2.5 倍莫耳比的三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽（TCEP），反應液於 4℃攪拌過夜。在上述未純化的反應液中繼續加入適量的二甲基乙醯胺(DMA)，再分別加

入 6.0 倍過量莫耳比的對照品藥物分子或藥物連接子綴合物 A-11 (10 mM 預先溶在 DMA 中)，保證反應體系中 DMA 的體積占比不超過 10%，於 4℃攪動 2 小時進行偶聯。偶聯結束後，向反應液中加入 4.0 倍莫耳比的半胱胺酸（Cysteine）小分子消耗過量的藥物連接子綴合物 A-11，反應於 4℃攪動 30 分鐘進行淬滅。採用脫鹽管柱將偶聯反應混合物用 pH 5.5 的組胺酸-醋酸/氯化鈉過濾純化，收集濾出樣品。向樣品中加入十分之一體積的活性炭-組胺酸-醋酸/氯化鈉的懸濁液（300mg/mL），室溫攪動 2 小時充分吸收游離藥物小分子。然後經由 0.22 微米孔徑的過濾裝置除菌，-80° C 保存。藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 25，抗體偶聯物 13 單體的純度為 98.95%。

【0292】 抗體-藥物偶聯物中的偶聯藥物濃度可以藉由測量抗體-藥物偶聯物水溶液在 280 nm 和 370 nm 兩種波長下的紫外吸光度來計算，然後進行如下計算。

【0293】 在任何給定波長處的總吸光度等於系統中所有吸收光的化學物質的吸光度之和（吸光可加和性）。因此，基於抗體與藥物偶聯前後抗體與藥物的莫耳吸收係數不發生變化的假設，抗體-藥物偶聯物中抗體濃度與藥物濃度由下式表示。

$$A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = \varepsilon_{D,280} C_D + \varepsilon_{A,280} C_A \quad (1)$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = \varepsilon_{D,370} C_D + \varepsilon_{A,370} C_A \quad (2)$$

【0294】 其中，A_{280} 代表抗體-藥物偶聯物溶液在 280 nm 下的吸光度，A_{370} 代表抗體-藥物偶聯物溶液在 370 nm 下的吸光度。$A_{D,280}$ 代表藥物連接子綴合物在 280 nm 下的吸光度，$A_{D,370}$ 代表藥物連接子綴合物在 370 nm 下的吸光度。$A_{A,280}$ 代表抗體在 280 nm 下的吸光度，$A_{A,370}$ 代表抗體在 370 nm 下的吸光度。

$\varepsilon_{D,280}$代表藥物連接子綴合物在 280 nm 下的莫耳吸收係數，$\varepsilon_{D,370}$代表藥物連接子綴合物在 370 nm 下的莫耳吸收係數，$\varepsilon_{A,280}$代表抗體在 280 nm 下的莫耳吸收係數，$\varepsilon_{A,370}$代表抗體在 370 nm 下的莫耳吸收係數。C_D代表抗體-藥物偶聯物溶液中藥物連接子綴合物的濃度，C_A代表抗體-藥物偶聯物溶液中抗體的濃度。

【0295】 $\varepsilon_{A,280}$ 可以藉由已知的計算方法從抗體的胺基酸序列中估計（Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423），$\varepsilon_{A,370}$一般為零。 藉由藥物連接子綴合物在一定莫耳濃度下溶液的吸光度，根據 Lambert-Beer 定律，得到 $\varepsilon_{D,280}$ 和 $\varepsilon_{D,370}$。藉由酶標儀或紫外分光光度計測出 A_{280}和 A_{370}的數值，並將上述 4 個莫耳吸收係數的值帶入聯立方程（1）和（2）中，可計算出 C_A和 C_D的值。則每個抗體分子中偶聯藥物分子的平均數目 DAR = C_D / C_A。化合物 A-11 的紫外吸光係數為 $\varepsilon_{D,280}$=6480，$\varepsilon_{D,370}$=16483，並用於本例中藥物抗體偶聯比的計算，抗體偶聯物 13 的 DAR 值約為 4.0。

【0296】 抗體偶聯物 14 的製備

將靶向 Trop-2 的 hRS7 單抗原液透析換液至 50mM 磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉（NaH_2PO_4-Na_2HPO_4）/50mM 氯化鈉（NaCl），pH7.0 緩衝液中。測量溶液中單抗濃度後用上述緩衝液稀釋抗體至 5mg/mL。將反應管置於冰浴中冷卻降溫 10 分鐘。加入 2.5 倍莫耳比的三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽（TCEP），反應液於 4℃攪拌過夜。在上述未純化的反應液中繼續加入適量的二甲基乙醯胺(DMA)，再分別加入 6.0 倍過量莫耳比的對照品藥物分子或藥物連接子綴合物 A-14 (10 mM 預先溶在 DMA 中)，保證反應體系中 DMA 的體積占比不超過 10%，於 4℃攪動 2 小時進行偶聯。偶聯結束後，向反應液中加入 4.0 倍莫耳比的半胱胺酸（Cysteine）小分子消耗過量的藥物連接子綴合物 A-14，反應於 4℃攪動 30 分鐘進行淬滅。

採用脫鹽管柱將偶聯反應混合物用 pH 5.5 的組胺酸-醋酸/氯化鈉過濾純化，收集濾出樣品。向樣品中加入十分之一體積的活性炭-組胺酸-醋酸/氯化鈉的懸濁液（300mg/mL），室溫攪動 2 小時充分吸收游離藥物小分子。然後經由 0.22 微米孔徑的過濾裝置除菌，-80℃保存。藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 26，抗體偶聯物 14 單體的純度為 98.20%。化合物 A-14 的紫外吸光係數為 $\varepsilon_{D,280}$=5932，$\varepsilon_{D,370}$=14997，並用於本例中藥物抗體偶聯比的計算，抗體偶聯物 14 的 DAR 值約為 4.2。

【0297】 抗體偶聯物 15 的製備

將靶向 Trop-2 的 hRS7 單抗原液透析換液至 50mM 磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉（NaH_2PO_4-Na_2HPO_4）/50mM 氯化鈉（NaCl），pH7.0 緩衝液中。測量溶液中單抗濃度後用上述緩衝液稀釋抗體至 5mg/mL。將反應管置於冰浴中冷卻降溫 10 分鐘。加入 2.5 倍莫耳比的三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽（TCEP），反應液於 4℃攪拌過夜。在上述未純化的反應液中繼續加入適量的二甲基乙醯胺(DMA)，再分別加入 6.0 倍過量莫耳比的對照品藥物分子或藥物連接子綴合物 A-24 (10 mM 預先溶在 DMA 中)，保證反應體系中 DMA 的體積占比不超過 10%，於 4℃攪動 2 小時進行偶聯。偶聯結束後，向反應液中加入 4.0 倍莫耳比的半胱胺酸（Cysteine）小分子消耗過量的藥物連接子綴合物 A-24，反應於 4℃攪動 30 分鐘進行淬滅。採用脫鹽管柱將偶聯反應混合物用 pH 5.5 的組胺酸-醋酸/氯化鈉過濾純化，收集濾出樣品。向樣品中加入十分之一體積的活性炭-組胺酸-醋酸/氯化鈉的懸濁液（300mg/mL），室溫攪動 2 小時充分吸收游離藥物小分子。然後經由 0.22 微米孔徑的過濾裝置除菌，-80℃保存。藉由尺寸排阻層析（SEC-HPLC）分析聚合體的含量，分析圖譜見圖 27，抗體偶聯物 15 單體的純度為 96.36%。化合物 A-24

的紫外吸光係數為 $\varepsilon_{D,280}$=4723，$\varepsilon_{D,370}$=12467，並用於本例中藥物抗體偶聯比的計算，抗體偶聯物 15 的 DAR 值約為 4.0。

【0298】 本揭露的化合物以及其製備的 ADC 對比對照分子製備的 ADC 分子在更高載藥量的情況下單體純度更高，提示該類 ADC 分子具有更佳的穩定性。此外，疏水作用高效液相色譜（HIC-HPLC）分析結果顯示該本揭露的 ADC 分子較對照分子有更低的保留時間，與裸抗更接近，提示該類 ADC 分子具有更佳的親水性，在體內可能具有更長的半衰期與更強的體內藥效。

【0299】 實施例 3抗體偶聯物穩定性實驗測試

基於喜樹鹼類拓撲異構酶抑制劑的 ADC 藥物如 Sacituzumab govitecan（Trodelvy）與 Trastuzumab Deruxtecan（Enhertu）通常情況下具有較高的藥物抗體荷載比（DAR），由於喜樹鹼類分子具有芳香稠環類結構，具有較強的疏水性性，具得該類 ADC 分子的穩定性必然受到一定影響。本發明所製備的 ADC 在特定位置引入了聚肌胺酸肽鏈，具有更好的"屏障效應"，可能具有較好的穩定性，我們設計了抗體穩定性加速試驗來驗證這一假設。

【0300】 比較的分子包括：

1．曲妥珠單抗

2．抗體偶聯物 2

3．抗體偶聯物 5

4．抗體偶聯物 6

5．抗體偶聯物 7

5．抗體偶聯物 8

【0301】我們將待測分子樣品用製劑緩衝液（20 mM Histidine-acetic acid, 150 mM NaCl, pH 5.5）稀釋至濃度為 5 毫克/毫升，取 50 μL 直接進行測試或放置於 55℃水浴鍋中分別孵育 1 小時、2 小時、5 小時、24 小時、48 小時與 72 小時之後再進行測試（穩定性加速實驗）。分別藉由 UV 法檢測樣品濃度變化，以及在安捷倫 1260 Infinity II 生物惰性液相色譜系統上採用 TSK-GEL SWXL3000 分子排阻色譜管柱對樣品中的正常結構 ADC 分子（主峰）、聚合分子的含量進行定量分析。

【0302】HPLC 的流動相為 200 mM 磷酸鹽緩衝液（pH 7.0）+150 mM KCl+15% IPA，管柱溫 25℃，進樣體積為 7 μL，流速為 0.75 毫升/分鐘，UV 檢測波長 280 nm 和 370 nm。

【0303】樣品濃度變化統計結果如圖 23 所示，我們發現曲妥珠單抗與其對應的抗體偶聯藥物 5、抗體偶聯藥物 6 均具有較好的熱穩定性，0-72 小時過程中濃度變化差異較小，而抗體偶聯藥物 2、抗體偶聯藥物 7 與抗體偶聯藥物 8 的樣品在 24 小時後出現 ADC 濃度快速下降並發生沉澱現象，從而導致樣品濃度快速下降。

【0304】進一步藉由分子排阻色譜對上述加速穩定性實驗樣品中的聚合分子增加比例變化結果進行分析，統計結果如圖 24 所示，與樣品濃度變化趨勢一致，樣品穩定性從高到低排序為曲妥珠單抗≈ 抗體偶聯物 5 > 抗體偶聯物 6 > 抗體偶聯物 7 > 抗體偶聯物 8 ≈ 抗體偶聯物 2。

【0305】上述結果驗證了本發明特定位置的親水性聚肌胺酸肽鏈具有“屏障效應”為抗體藥物偶聯物分子帶來了“意想不到”的穩定性提高的效果。

【0306】 **實施例 4 體外細胞毒活性測試**

選擇人肺鱗癌細胞 NCI-H2170 與 LK-2，人乳腺癌細胞 MDA-MB-231 作為本次實驗體外活性檢測用細胞株，藉由流式細胞技術(FACS)測定上述人腫瘤細胞表面 TROP2 抗原表達量情況（藉由 rMFI 表示），同時觀察抗體偶聯物 13、DS-1062a（對照藥物，參照 US11173213B2 中描述方法進行製備）、hIgG-deruxtecan 偶聯物、hIgG-A-11 偶聯物對細胞殺傷的量效情況。抗體偶聯藥物加樣後終濃度設定 500 nM 為起始濃度，500～0.1 nM 設計系列 9 個濃度(5 倍比稀釋)，觀察 120 小時的殺傷(或抑制)變化，化學發光染色(Luminescent Cell Viability Assay），讀取熒光數據後計算 IC_{50}。

【0307】 如表 1 所示，抗體偶聯物 13、DS-1062a（對照藥物）均能明顯抑制腫瘤細胞增殖，顯著強於陰性對陽藥物 IgG-deruxtecan 偶聯物、IgG A-1 偶聯物，本發明的抗體偶聯物 13 明顯優於臨床藥物 DS-1062a。

【0308】 表 1

Cells	Trop2 表達 (rMFI)	IC_{50}(nM)			
		DS-1062a	抗體偶聯物 13	hIgG-deruxtecan	hIgG- A-11
NCI-H2170	31.12	NA	41.557	NA	NA
LK-2	7.31	NA	346.959	NA	NA
MDA-MB-231	11.81	519.257	91.847	NA	NA

【0309】 綜合以上活性測試結果看，本揭露的化合物製備得的 ADC 均表現良好的體外抗腫瘤活性，特別對於相關抗原低表達的腫瘤細胞本揭露的抗體偶聯物優勢更為明顯。

【0310】 **實施例 5 體內抗腫瘤功效測定**

可以在體內測量本發明的組合的功效，即在齧齒類動物中植入癌細胞的同種異體移植物或異種移植物，並用該組合處理腫瘤。將受試小鼠用藥物或對照處

理，並監測數週或更長時間以測量到達腫瘤倍增的時間、對數細胞殺傷和腫瘤抑制。

【0311】體內抗腫瘤實驗

將作為人肺鱗癌細胞 NCI-H2170（ATCC）懸浮於生理鹽水，將 4×10^7 個細胞向雌性裸鼠的右體側部皮下移植，在第 6 天隨機實施分組。將分組日作為第 0 天，在第 0 天，分別以 5mg/kg 的用量向尾靜脈內給予抗體偶聯物 13，DS-1062a（陽性對照藥物）、hIgG-A-11 偶聯物作為陰性對照組。

【0312】結果示於圖 28，對於人肺鱗癌細胞 NCI-H2170，給予 5mg/kg 的 DS-1062a、抗體偶聯物 13 均顯示出抗腫瘤活性，5mg/kg 單次給藥劑量下，抗體偶聯物 13 的抑瘤活性顯著強於對照藥物 DS-1062a。此外從小鼠體重變化趨勢來看（圖 29），提示抗體偶聯物 13 安全性良好。

【0313】從活性測試結果看，本揭露的化合物製備得的 ADC 均表現出一定的體內抗腫瘤活性，與對照樣品相比可以顯示出顯著更強的抗腫瘤活性。荷瘤小鼠對以上藥物均能很好耐受，沒有體重減輕等症狀發生。

【0314】前述詳細說明是以解釋和舉例的方式提供的，並非要限制所附申請專利範圍的範圍。目前本揭露所列舉的實施方式的多種變化對所屬技術領域具有通常知識者來說是顯而易見的，且保留在所附的申請專利範圍和其等同方案的範圍內。

【符號說明】無

【序列表】

<110> 大陸商上海匯連生物醫藥有限公司(Shanghai Huilian Bio-Pharm Co.,Ltd)

<120> 抗體偶聯藥物的製備方法及應用

<130> 0223-PA-004TW

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 賽妥珠單抗(Sacituzumab)重鏈
<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 賽妥珠單抗(Sacituzumab)輕鏈

<400> 2

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ile Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 曲妥珠單抗(Trastuzumab)重鏈
<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 曲妥珠單抗(Trastuzumab)輕鏈

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 5
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 帕妥珠單抗(Pertuzumab)重鏈
<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 帕妥珠單抗(Pertuzumab)輕鏈

<400> 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 7
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 恩諾單抗(Enfortumab)重鏈
<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Ser
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 8
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 恩諾單抗(Enfortumab)輕鏈

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 帕曲妥單抗(Patritumab)重鏈
<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 10

<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 帕曲妥單抗(Patritumab)輕鏈

<400> 10

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 11
<211> 451
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> H01L02 重鏈
<400> 11

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn
            20                  25                  30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Val Tyr Gly Gly Phe Ala Gly Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
```

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly
    450
```

<210> 12
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> H01L02 輕鏈

<400> 12

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Asn Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Ala
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

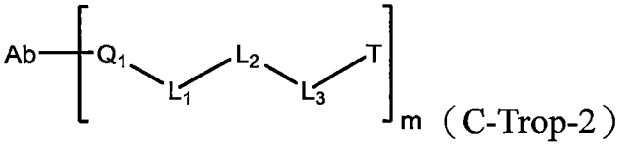
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，其中該化合物包含式（C-Trop-2）所示的結構：



（C-Trop-2）

其中，Q_1包含連接體，

L_1包含-L_{1a}-C(=O)-，

其中，L_{1a}選自以下組：視需要取代的亞(伸)烷基、視需要取代的聚乙二醇基、視需要取代的亞(伸)烯基、視需要取代的亞(伸)炔基、視需要取代的亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)脂雜環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基；

L_2包含視需要取代的多肽殘基，

L_3包含視需要取代的間隔基團，

其中，L_2和/或L_3包含視需要取代的聚肌胺酸殘基，

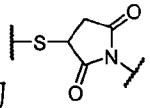
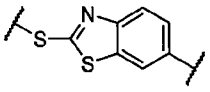
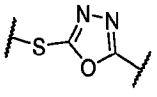
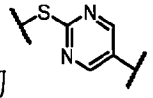
T包含藥物單元，

Ab為能夠結合Trop-2的配體，m為1-8的數。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，Q_1包含與巯基偶聯後的連接體。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，Q_1 選自以下組：視需要取代的 、視需要取代的 、視需要取代的 、和視需要取代的 。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_{1a} 選自以下組：視需要取代的 C_1-C_7 的亞(伸)烷基、視需要取代的二甘醇基至八甘醇基、視需要取代的 C_3-C_6 亞(伸)脂環基、視需要取代的亞(伸)芳基和視需要取代的亞(伸)雜芳基。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_{1a} 選自以下組：視需要取代的亞甲基、視需要取代的亞(伸)乙基、視需要取代的亞(伸)丙基、視需要取代的亞(伸)丁基、視需要取代的亞(伸)戊基、視需要取代的二甘醇基、視需要取代的四甘醇基、視需要取代的六甘醇基、視需要取代的八甘醇基和視需要取代的亞(伸)環己基。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_2 包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：苯丙胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、色胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、酪胺酸、丙胺酸、蘇胺酸、組胺酸、絲胺酸、穀胺醯胺、精胺酸、賴胺酸、天冬醯胺、谷胺酸、脯胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸和甘胺酸。

【請求項7】如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_2 包含視需要取代的選自以下組的胺基酸構成的多肽殘基：甘胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、瓜胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺和賴胺酸。

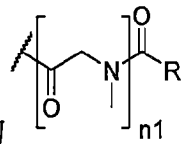
【請求項8】如請求項 1 至 7 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_2 包含視需要取代的選自以下組的多肽殘基：苯丙胺酸-賴胺酸（Phe-Lys）、纈胺酸-丙胺酸（Val-Ala）、纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）、谷胺酸-纈胺酸-丙胺酸（Glu- Val-Ala）、谷胺酸-纈胺酸-瓜胺酸（Glu-Val-Cit）、纈胺酸-賴胺酸（Val-Lys）、丙胺酸-丙胺酸-丙胺酸（Ala-Ala-Ala）、丙胺酸-丙胺酸-天冬醯胺（Ala-Ala-Asn）和甘胺酸-甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸（Gly-Gly-Phe-Gly）。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，當 L_2 包含賴胺酸殘基時，該賴胺酸殘基被包含聚肌胺酸殘基的結構 R_1 取代。

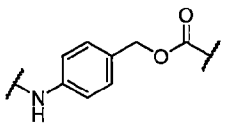
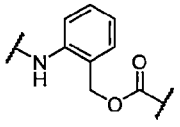
【請求項10】 如請求項 9 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，該 R_1 為視需要取代的 ，其中 n1 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

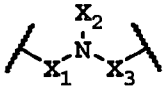
【請求項11】 如請求項 10 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，n1 為 4 至 18。

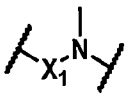
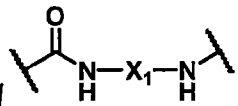
【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，L_3 選自以下組：視需要取代的 ，和視需要取代的 。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

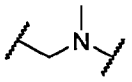
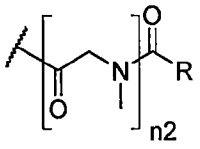
其中，L_3的苯環與視需要取代的聚肌胺酸殘基藉由結構單元-X-連接，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的，其中 X_1選自以下組：羰基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3為共價鍵或選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

【請求項14】如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

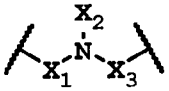
其中，L_3的苯環與視需要取代的聚肌胺酸殘基藉由結構單元-X-連接，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的、和視需要取代的，其中 X_1選自以下組：C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，所述雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子，該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地

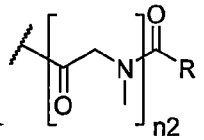
選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代。

【請求項15】 如請求項 13 或 14 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

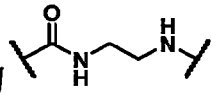
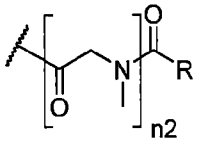
其中，結構單元-X-為視需要取代的，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【請求項16】 如請求項 13 至 15 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

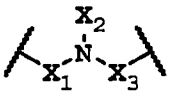
其中，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的，其中 X_1 選自以下組：羰基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2 選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3 為共價鍵或選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包

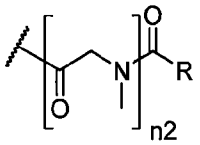
含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【請求項17】 如請求項 13 或 14 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，結構單元-X-為視需要取代的  ，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【請求項18】 如請求項 13、14 和 17 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，結構單元-X-選自以下組：視需要取代的  ，其中 X_1 選自以下組：羰基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_2 選自以下組：氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；其中 X_3 為共價鍵或選自以下組：氫、C_1-

C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基，該雜烷基包含選自 N、O 或者 S 的 1-3 個原子；該 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_6環烷基、包含 1-8 個原子的直鏈雜烷基、和包含 1-8 個原子的直鏈-環狀雜烷基各自獨立地視需要地被選自氘代、鹵素、氰基、硝基、胺基、烷基、羧基、烷氧基或環烷基的一個或者多個取代基取代，該視需要取代的聚肌胺酸殘基包含  ，其中 n2 為 4 至 18 的數，R 選自以下組：C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、和 C_1-C_6烷氧基。

【請求項19】如請求項 15 至 18 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，n2 為 4 至 18。

【請求項20】如請求項 1 至 19 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，T 包含具有抗腫瘤活性的化合物。

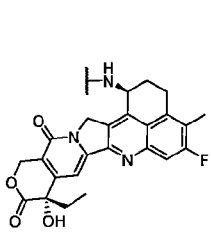
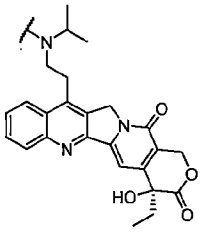
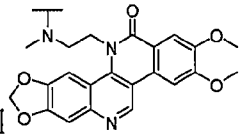
【請求項21】如請求項 1 至 20 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，T 包含拓撲異構酶抑制劑。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，T 包含喜樹鹼類及非喜樹鹼類拓撲異構酶 I 抑制劑。

【請求項23】 如請求項 1 至 22 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中，T 選自以下組的結構：，和。

【請求項24】 如請求項 1 至 23 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 包含抗 Trop-2 抗體或其抗原結合片段。

【請求項25】 如請求項 24 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該抗體選自以下組：鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體和全人源抗體。

【請求項26】 如請求項 24 或 25 所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該抗體包含單株抗體。

【請求項27】 如請求項 24 至 26 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該抗體包含雙特異性抗體。

【請求項28】 如請求項 24 至 27 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該抗原結合片段選自以下組：Fab、Fab′、Fv 片段、$F(ab')_2$、$F(ab)_2$、scFv、di-scFv、VHH 和 dAb。

【請求項29】 如請求項 1 至 28 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【請求項30】 如請求項 1 至 29 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 hRS7 的重鏈 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 和輕鏈 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【請求項31】 如請求項 1 至 30 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL。

【請求項32】 如請求項 1 至 31 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 分別包含 hRS7 的重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL。

【請求項33】 如請求項 1 至 32 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈和輕鏈分別包含抗 Trop-2 抗體的重鏈和輕鏈。

【請求項34】 如請求項 1 至 33 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

其中該 Ab 的重鏈和輕鏈分別包含 hRS7 的重鏈和輕鏈。

【請求項35】 如請求項 1 至 34 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

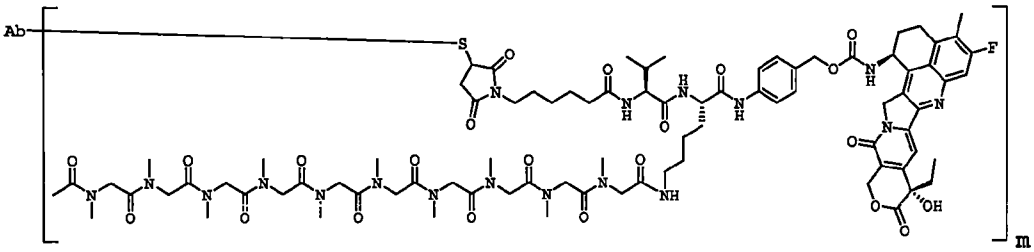
其中該 Ab 包含 hRS7。

【請求項36】 如請求項 1 至 35 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

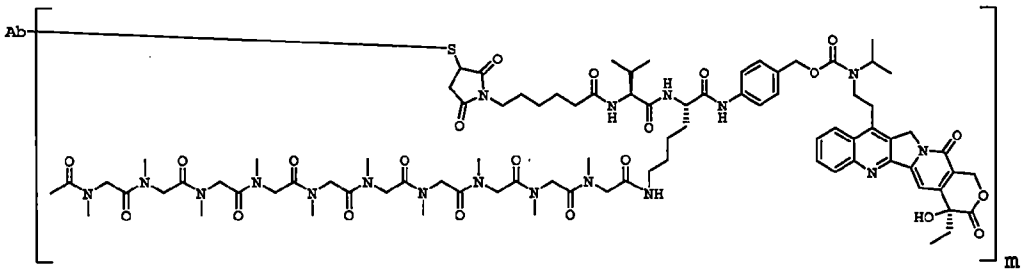
其中該 m 藉由選自以下組的方法測定：疏水層析、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳和液相質譜。

【請求項37】 一種化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，

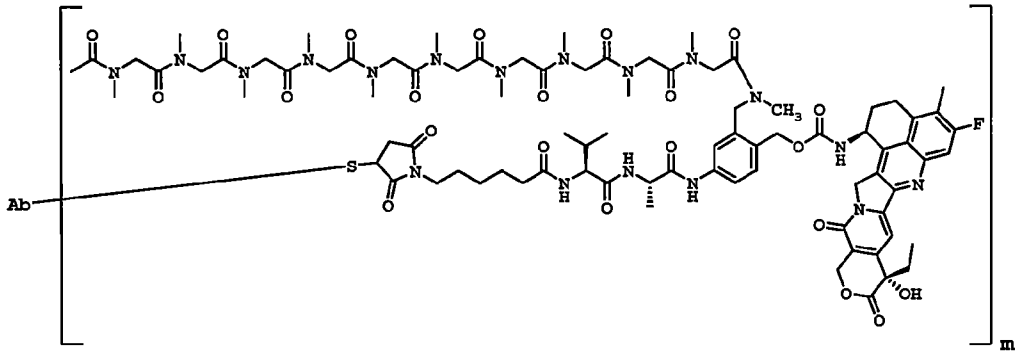
其中，該化合物包含選自以下組的結構：



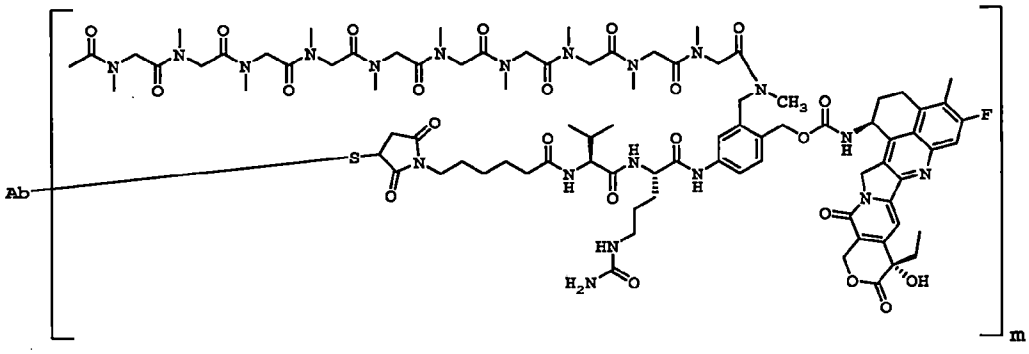
(C-Trop-2-1)，



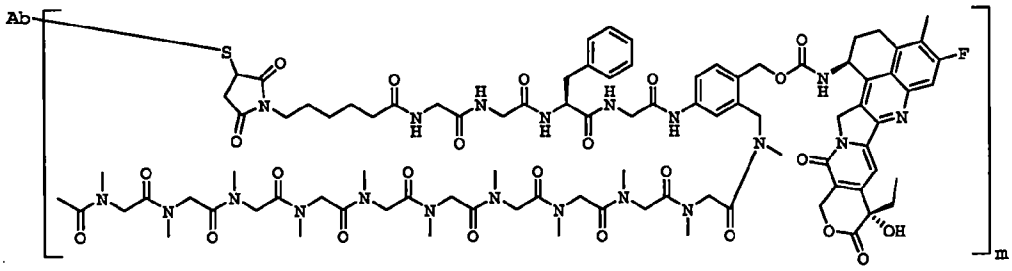
(C-Trop-2-2)，



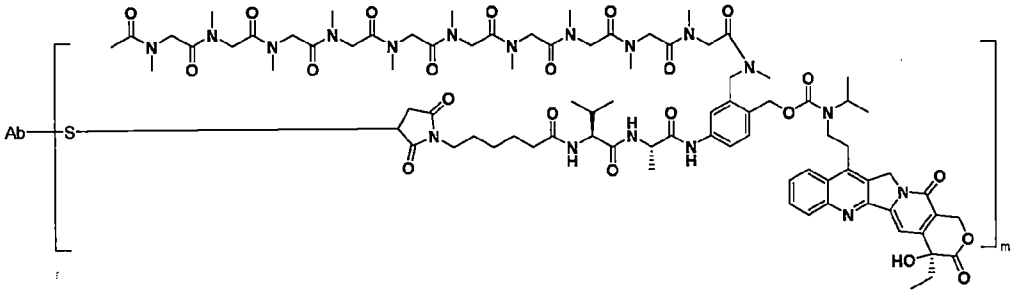
(C-Trop-2-3)，



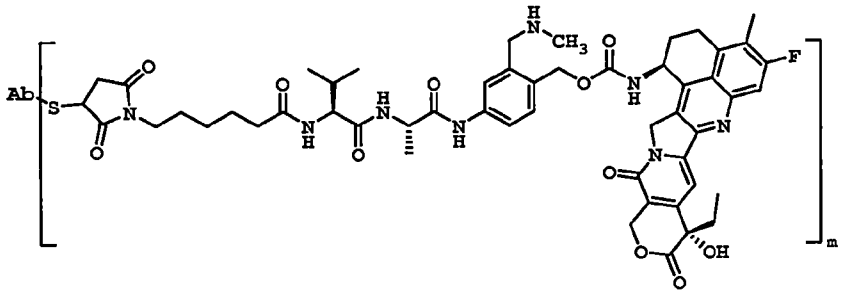
(C-Trop-2-4)，



(C-Trop-2-5)，

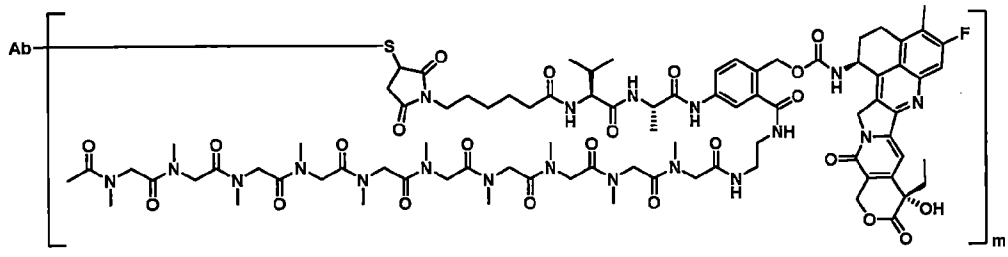


(C-Trop-2-6)，



(C-Trop-2-7)，

和



(C-Trop-2-8)，

Ab 為能夠結合 Trop-2 的配體，m 為 1-8 的數。

【請求項38】 一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 37 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物，以及視需要地藥學上可接受的載體。

【請求項39】 一種含有如請求項 1 至 37 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑合物、和/或如請求項 38 所述的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的用途。

【請求項40】 如請求項 39 所述的用途，其中該腫瘤與 Trop-2 表達相關的腫瘤。

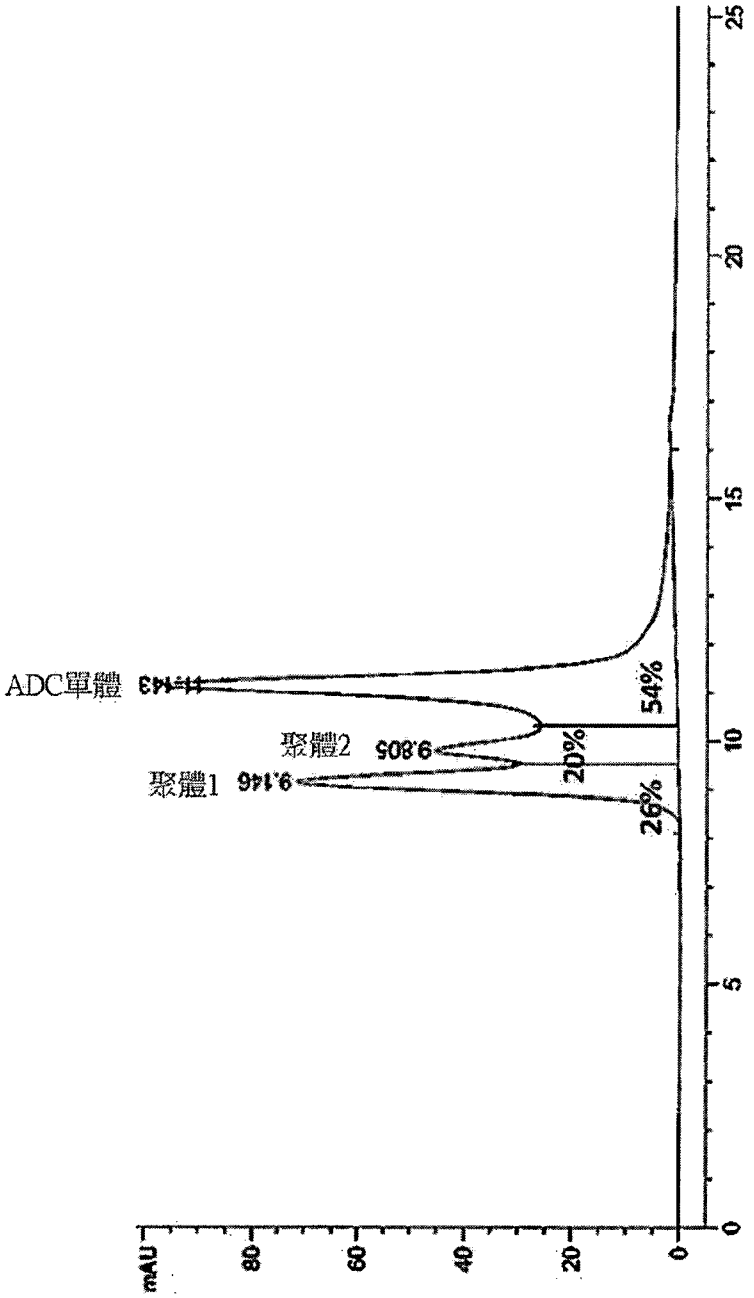
【請求項41】 如請求項 40 所述的用途，其中與該靶點表達相關的腫瘤包含該靶點高表達的腫瘤和/或該靶點陽性的腫瘤。

【請求項42】 如請求項 39 至 41 中任一項所述的用途，其中該腫瘤包含實體腫瘤和/或血液腫瘤。

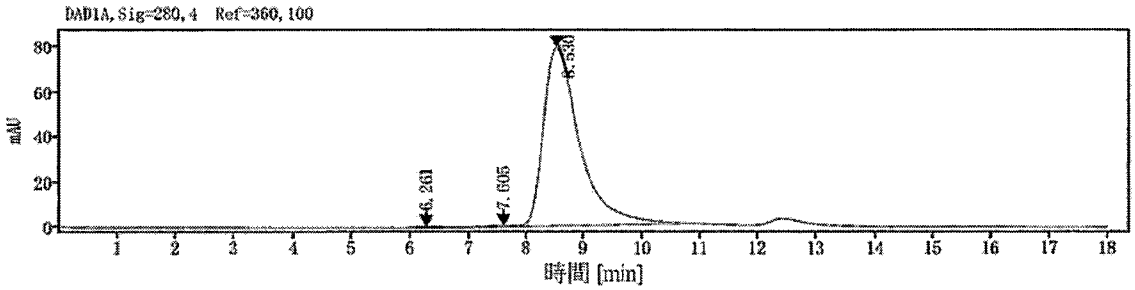
【請求項43】 如請求項 39 至 42 中任一項所述的用途，其中該腫瘤選自以下組：肺癌、尿道癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、胃腸道間質瘤、宮頸癌、食道癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、或肉瘤。肺癌、尿道癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、胃腸道間質瘤、宮頸癌、食道癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、結腸癌、直

腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、和肉瘤。

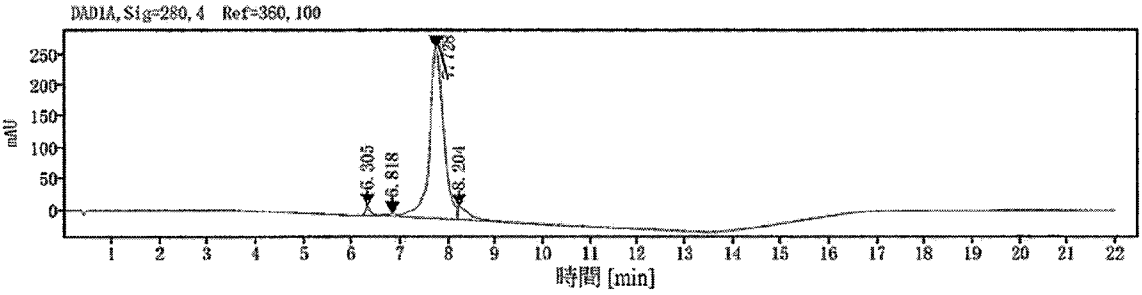
【發明圖式】



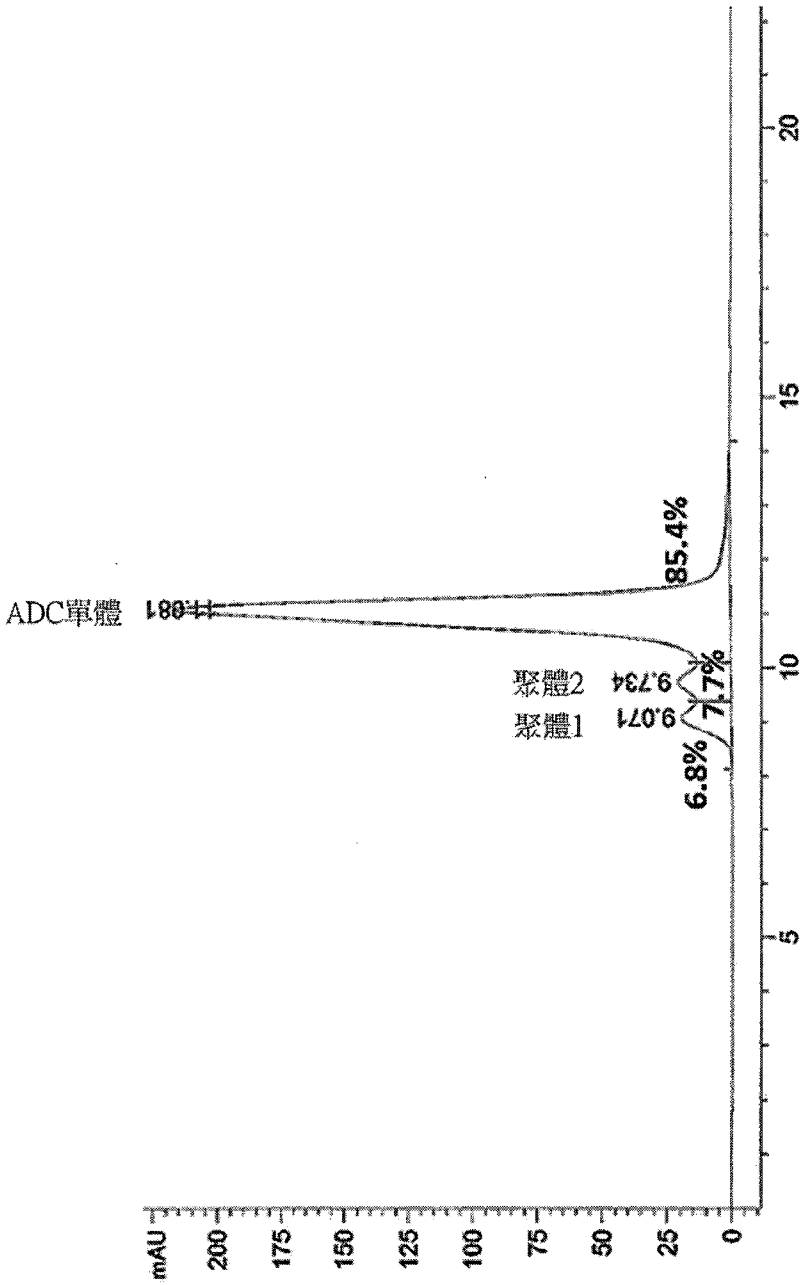
【圖1】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
80
60
40
20
0
6.261
7.605
8.630
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
時間 [min]

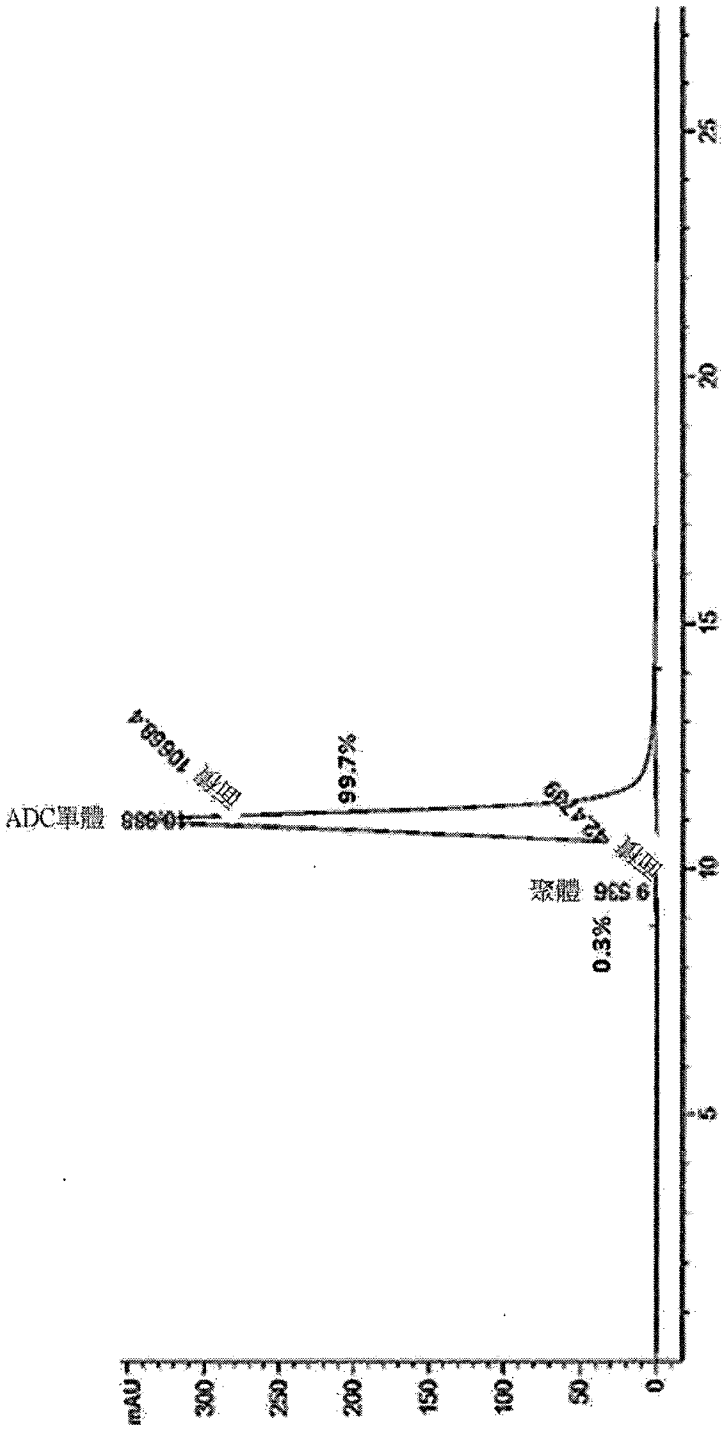
【圖2】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
250
200
150
100
50
0
6.305
6.818
7.728
8.204
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
時間 [min]

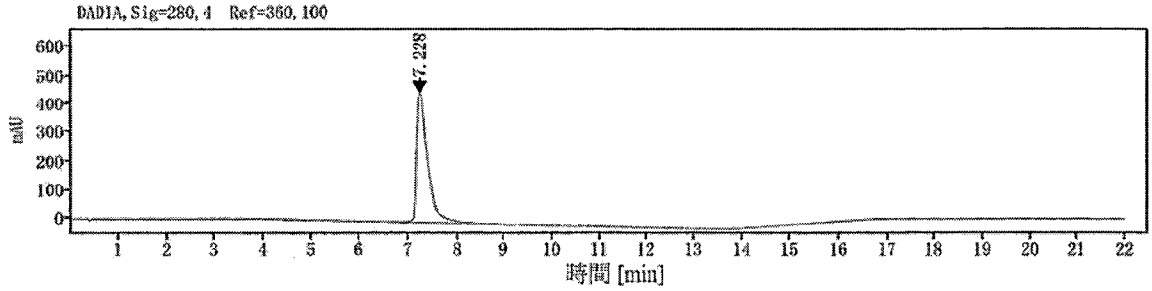
【圖3】


ADC單體
11.081
85.4%
聚體2
9.734
7.7%
聚體1
9.071
6.8%
mAU
200
175
150
125
100
75
50
25
0
5
10
15
20

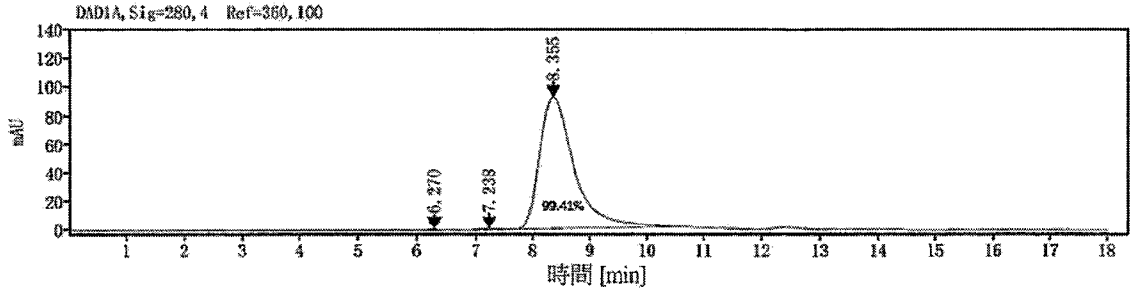
【圖4】


mAU
300
250
200
150
100
50
0
5
10
15
20
25
聚體
9.536
0.3%
單體
42.476
99.7%
單體
ADC單體
10.688
10688.4

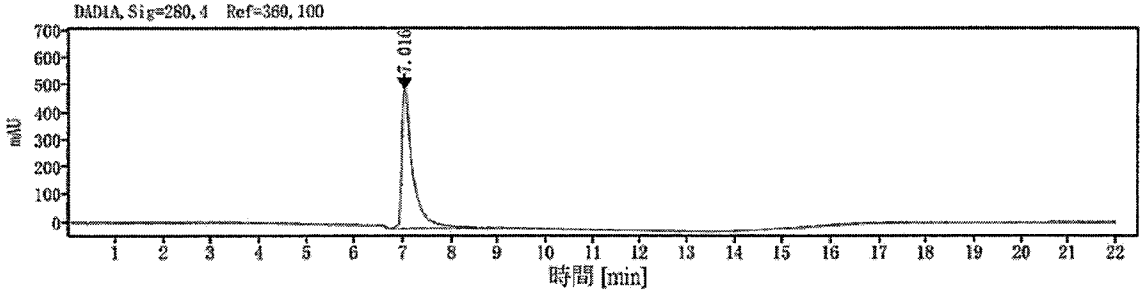
【圖5】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
7.228
時間 [min]

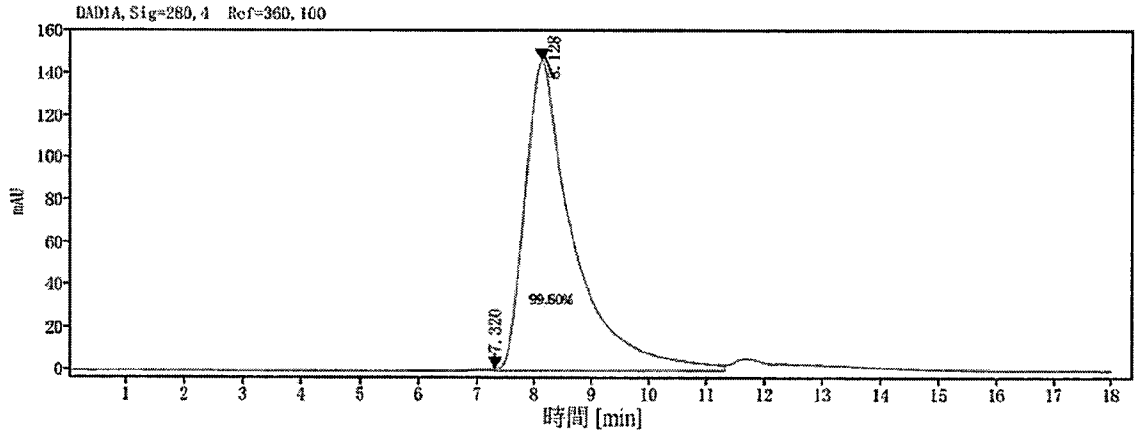
【圖6】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
6.270
7.238
8.355
99.41%
時間 [min]

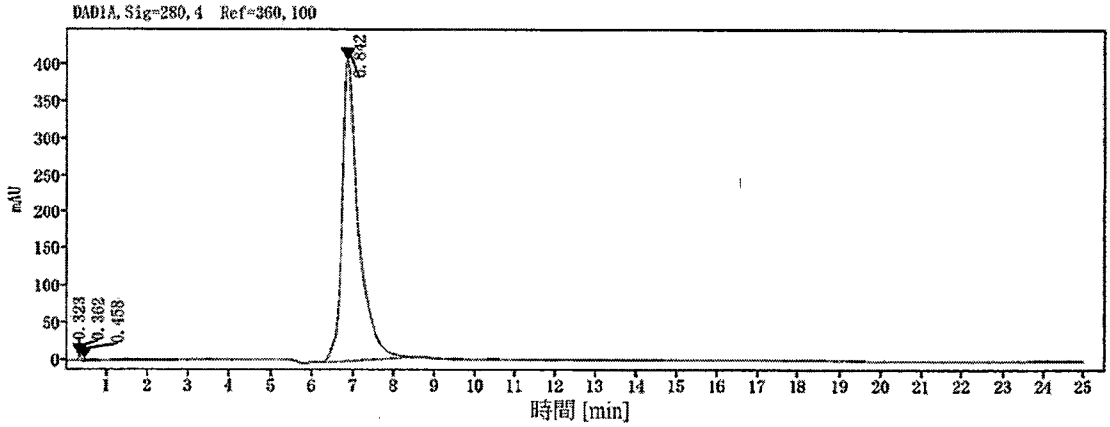
【圖7】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
7.016
時間 [min]

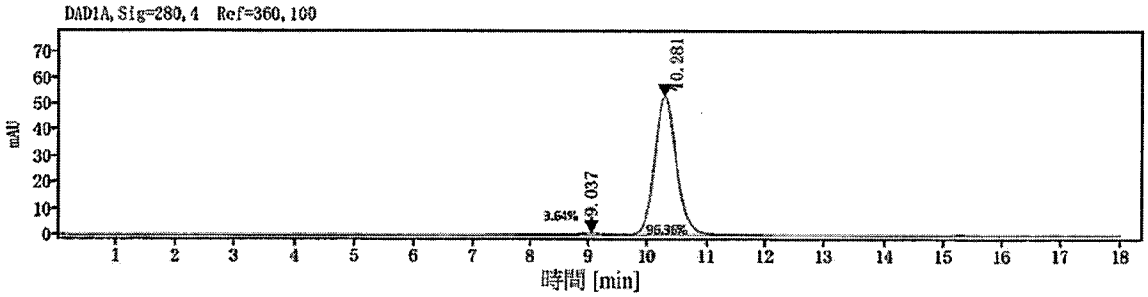
【圖8】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
時間 [min]
7.320
7.728
99.50%

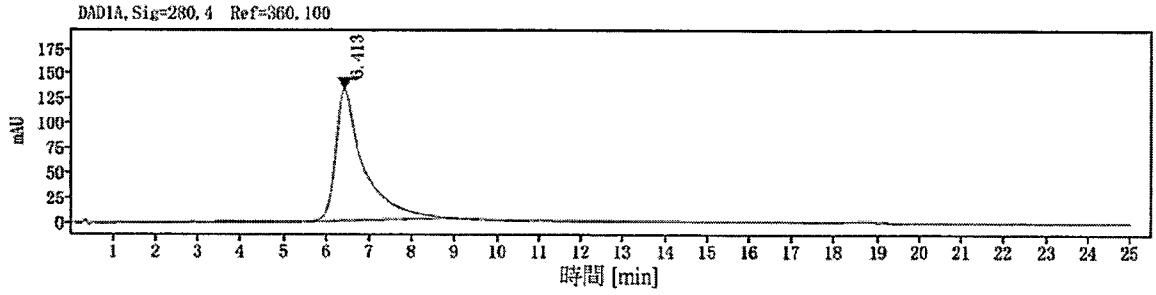
【圖9】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
時間 [min]
0.323
0.362
0.458
6.842

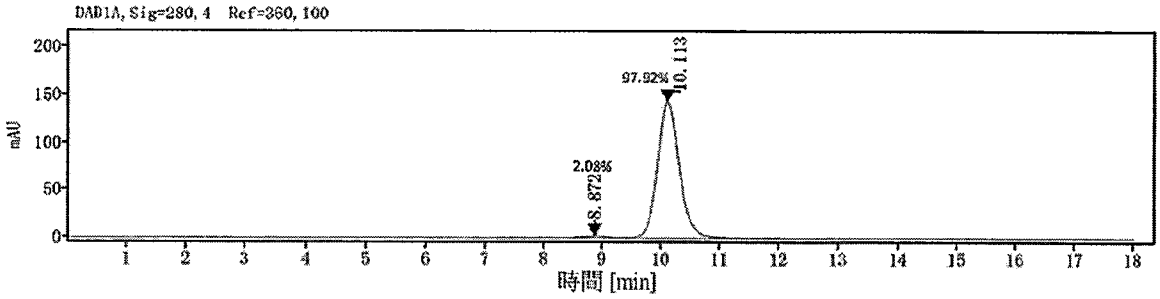
【圖10】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
時間 [min]
8.037
10.281
3.64%
96.36%

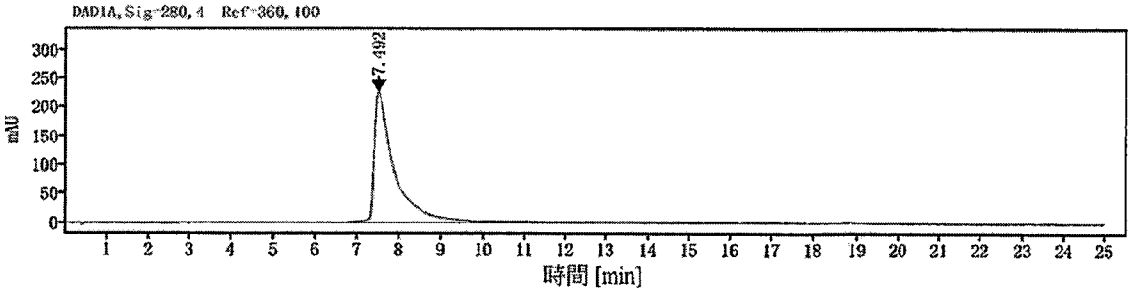
【圖11】



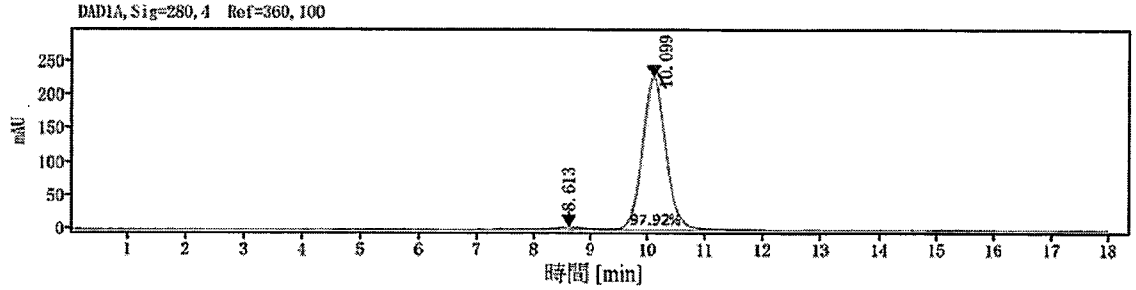
【圖12】



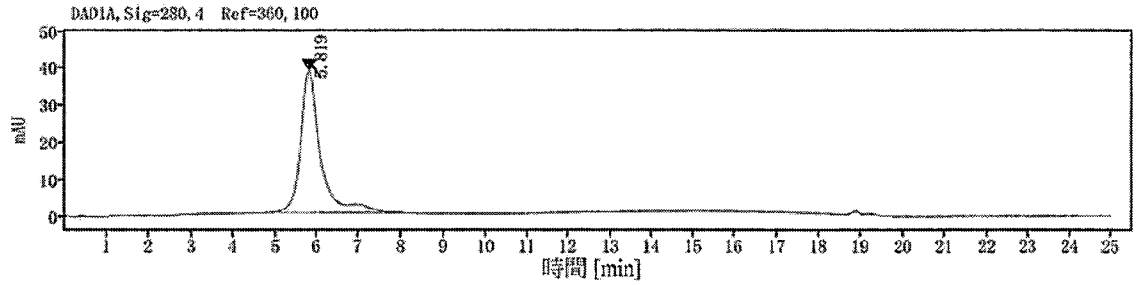
【圖13】



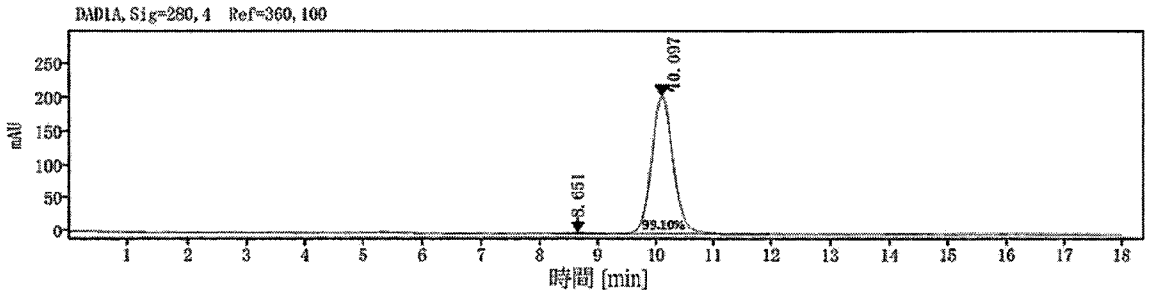
【圖14】



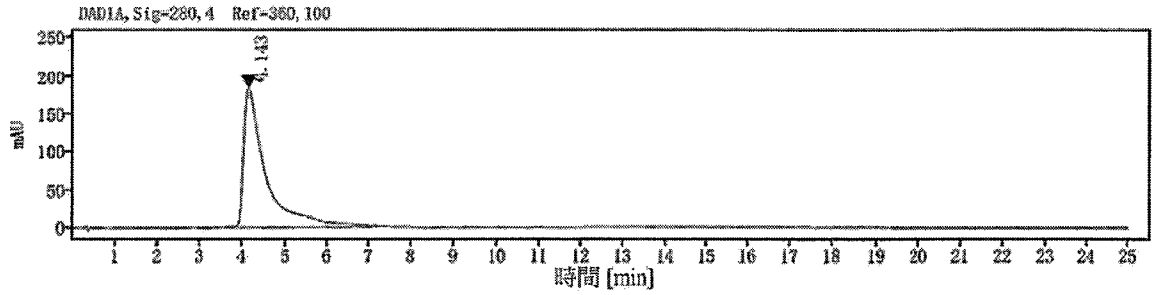
【圖15】



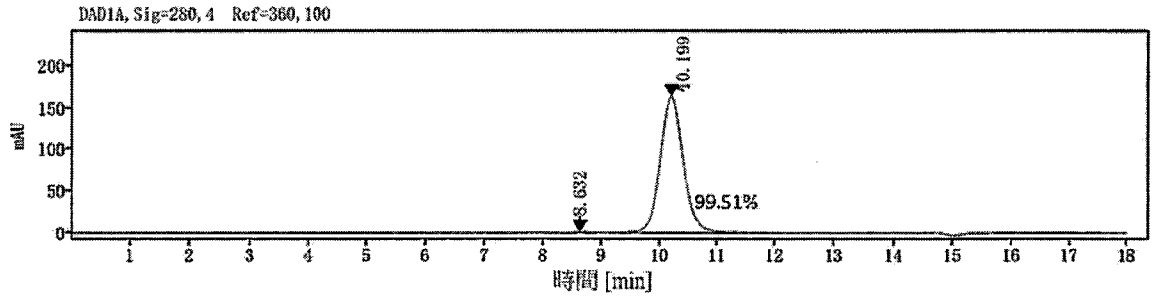
【圖16】



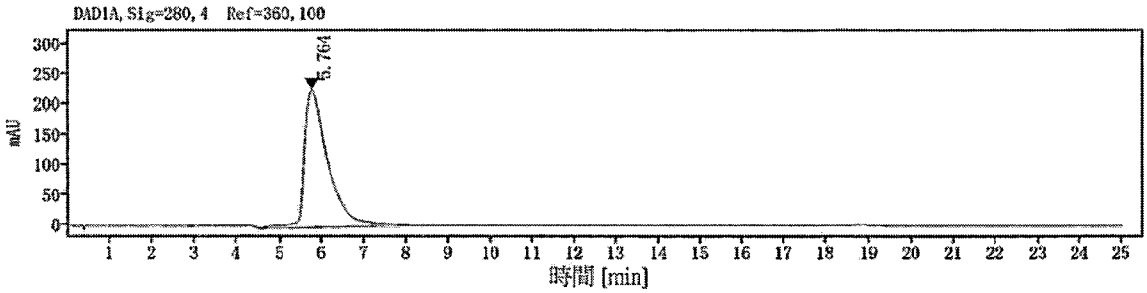
【圖17】



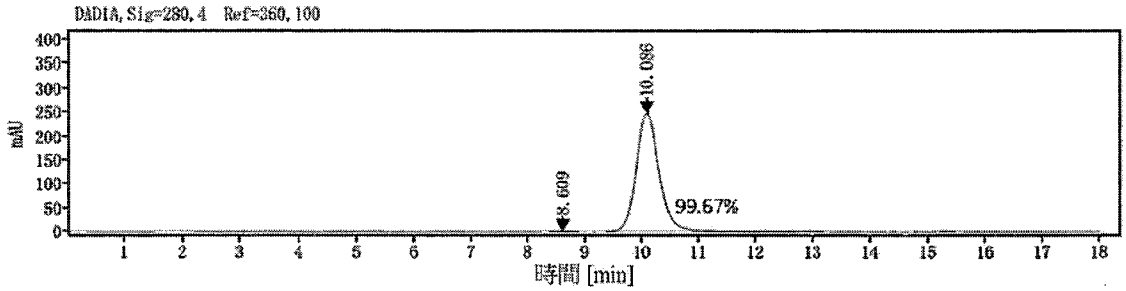
【圖18】



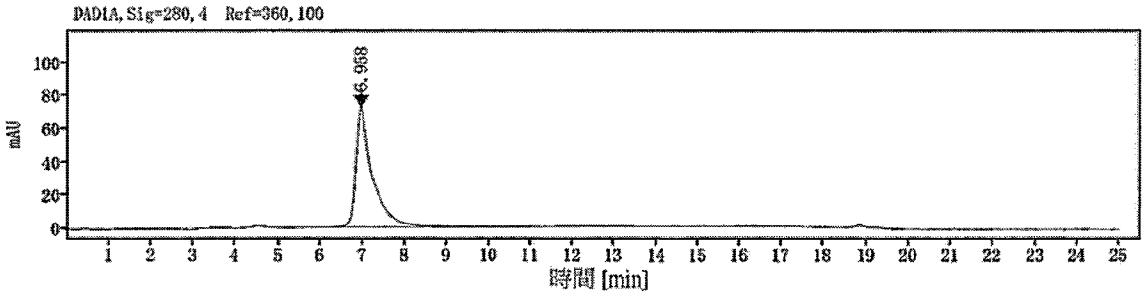
【圖19】


DADIA, Sig=280, 4 Ref=360, 100
5.764
mAU
時間 [min]

【圖20】

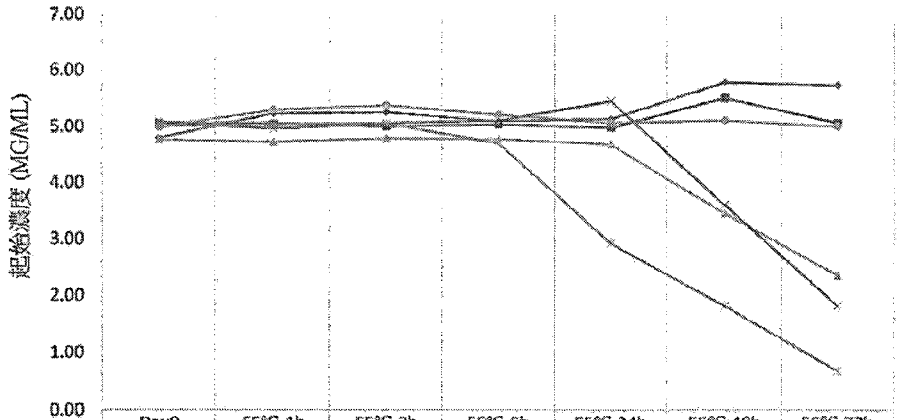

DADIA, Sig=280, 4 Ref=360, 100
10.096
8.609
99.67%
mAU
時間 [min]

【圖21】


DADIA, Sig=280, 4 Ref=360, 100
6.958
mAU
時間 [min]

【圖22】

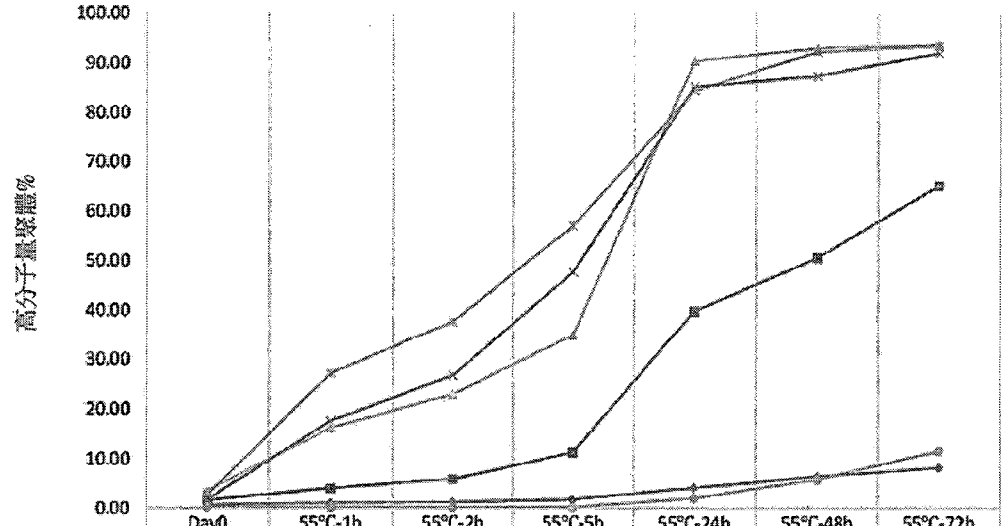
加速穩定性實驗 (55℃) 導致ADC樣品濃度變化



	Day0	55℃-1h	55℃-2h	55℃-5h	55℃-24h	55℃-48h	55℃-72h
抗體偶聯物5	4.79	5.22	5.24	5.09	5.13	5.77	5.72
抗體偶聯物6	5.05	5.04	4.99	5.03	4.97	5.50	5.06
抗體偶聯物7	4.75	4.72	4.78	4.77	4.67	3.45	2.35
抗體偶聯物8	5.06	4.96	5.05	5.09	5.44	3.59	1.82
抗體偶聯物2	5.00	5.02	5.04	4.69	2.92	1.81	0.68
曲妥株單抗	4.98	5.29	5.37	5.21	5.06	5.09	4.99

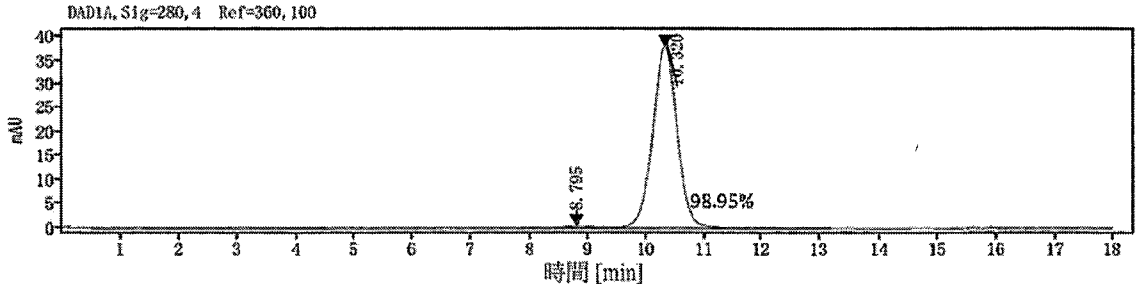
【圖23】

加速穩定性實驗 (55℃) 導致ADC樣品中高分子量聚合分子比例變化

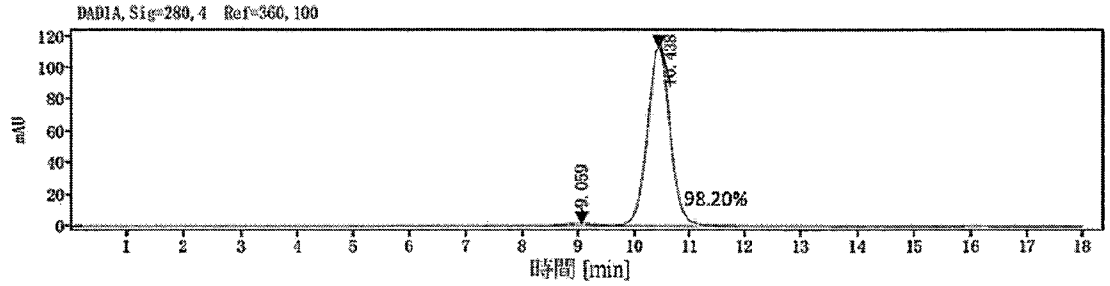


	Day0	55℃-1h	55℃-2h	55℃-5h	55℃-24h	55℃-48h	55℃-72h
抗體偶聯物5	0.68	0.98	1.24	1.71	4.10	6.38	8.22
抗體偶聯物6	1.60	3.98	5.89	11.23	39.80	50.45	64.94
抗體偶聯物7	3.63	16.11	22.80	34.80	90.25	92.87	93.58
抗體偶聯物8	1.79	17.45	26.65	47.67	85.07	87.20	91.83
抗體偶聯物2	2.67	27.02	37.65	57.00	84.22	92.18	93.44
曲妥株單抗	0.23	0.24	0.22	0.21	1.95	5.88	11.48

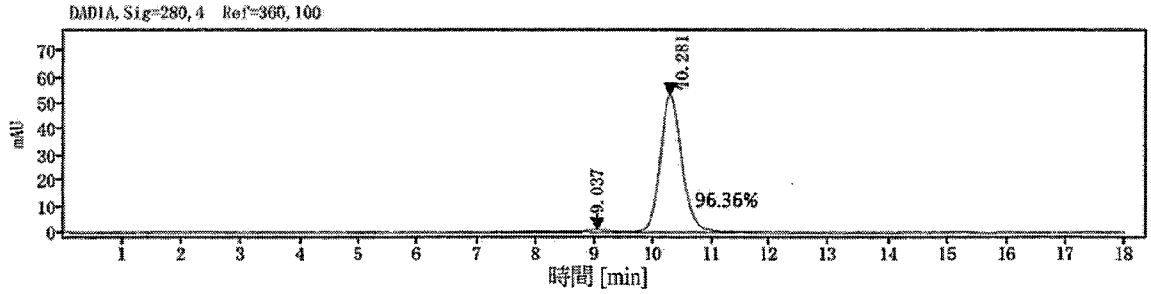
【圖24】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
40
35
30
25
20
15
10
5
0
10.320
8.795
98.95%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
時間 [min]

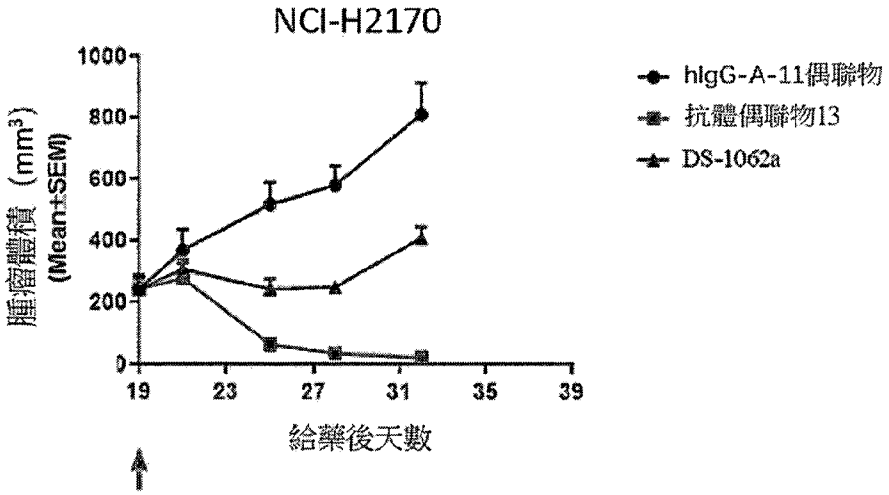
【圖25】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
120
100
80
60
40
20
0
10.438
9.059
98.20%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
時間 [min]

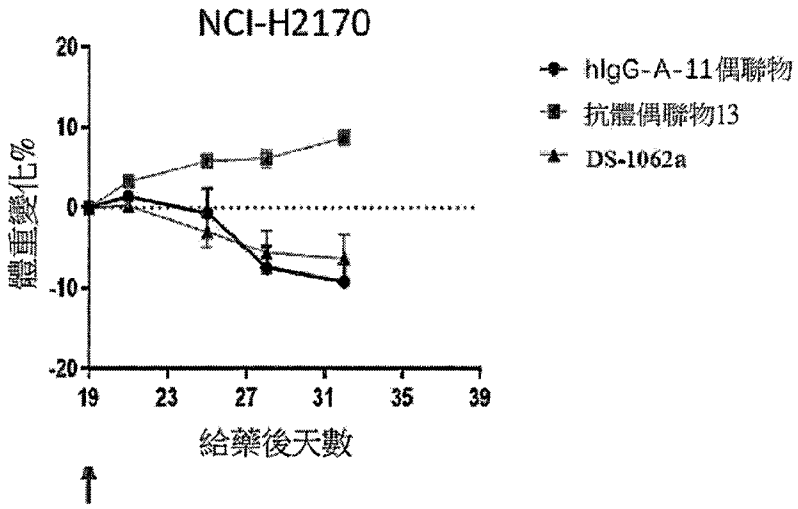
【圖26】


DAD1A, Sig=280, 4 Ref=360, 100
mAU
70
60
50
40
30
20
10
0
10.281
9.037
96.36%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
時間 [min]

【圖27】


NCI-H2170
腫瘤體積（mm³）
(Mean+SEM)
1000
800
600
400
200
0
19
23
27
31
35
39
給藥後天數
hIgG-A-11偶聯物
抗體偶聯物13
DS-1062a

【圖28】


NCI-H2170
體重變化%
20
10
0
-10
-20
19
23
27
31
35
39
給藥後天數
hIgG-A-11偶聯物
抗體偶聯物13
DS-1062a

【圖29】