

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年6月8日 (08.06.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/098691 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 7/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/135216

(22) 国际申请日: 2022年11月30日 (30.11.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111452890.6 2021年12月1日 (01.12.2021) CN

(71) 申请人: 上海生物制品研究所有限责任公司 (SHANGHAI INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai 200051 (CN)。

(72) 发明人: 瞿爱东 (QU, Aidong); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。梁红远 (LIANG, Hongyuan); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。沈文妍 (SHEN, Wenyan); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。祝婧焯 (ZHU, Jingye); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。邱建华 (QIU, Jianhua); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。周旭 (ZHOU, Xu); 中国上海市长宁区安顺路350号, Shanghai (CN)。

(74) 代理人: 上海巛石知识产权代理事务所 (普通合伙) (SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.); 中国上海市浦东新区盛夏路608号2号103室/游琦YOUQI, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

(54) Title: ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 抗体药物偶联物及其用途

(57) Abstract: A linker, comprising an amino acid unit (RL). The RL comprises -Val-Ala-Q-Gly-Phe-Gly-, wherein Q is a bond, a single amino acid or a dipeptide. By optimizing a polypeptide sequence, the purpose of more effectively releasing small molecule drugs in tumor cells by ADC drugs is achieved. In addition, the present invention further relates to a linker drug containing the above-mentioned linker, a conjugate, and the use of the linker drug and the conjugate.

(57) 摘要: 一种连接子, 其包括氨基酸单元 (RL), 所述RL包括: -Val-Ala-Q-Gly-Phe-Gly-, 其中Q为键, 单个氨基酸或二肽, 通过多肽序列优化, 达到ADC药物在肿瘤细胞内更有效释放小分子药物的目的。此外还涉及了包含前述连接子的连接子药物、偶联物及它们的用途。



WO 2023/098691 A1

抗体药物偶联物及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种连接子及包含其的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)。

背景技术

在癌症治疗方法中，许多细胞毒性药物分子因为无法选择性地毒杀癌细胞而无法用于癌症治疗。因此，已发展出抗体药物偶联物(ADC)作为新型的癌症治疗药物。ADC一般是由抗体、连接子、和药物三个部分所组成，其中抗体以连接子和药物连接。抗体药物复合物的作用机制是先通过抗体对于相应抗原的高度辨识能力来识别肿瘤细胞上专一或过度表现的抗原而与之结合，形成的结合物以内吞的方式进入肿瘤细胞时，连接的细胞毒性药物分子也同时被带入肿瘤细胞。在肿瘤细胞中，抗体被分解或是连接子断裂使得细胞毒性药物分子释放，进而杀死目标肿瘤细胞，达到选择性的毒杀作用。

ADC 中使用的连接子需要满足几个要求：当在人血浆中循环时，连接子需要稳定以防止药物的早期释放；在内化到肿瘤细胞中时，可切割的连接子在一定条件下可被切割以释放药物，而对于不可切割的连接子，药物部分以包含药物、连接子、和衍生自蛋白酶降解配体的氨基酸残基的活性形式释放。

由于可裂解的抗体偶联药物的主要作用机制是利用抗体靶向特定细胞表面抗原，结合后由内吞作用进入细胞内质网系统，通过内体 (Endosome) 或溶酶体中的蛋白酶类切割后释放小分子药物，达到靶向杀伤肿瘤细胞的目的。对实体瘤而言，由于肿瘤的异质性，有部分肿瘤不表达或低表达靶向抗原，因而有穿透膜活性的小分子被释放后，能连带杀伤旁边的肿瘤细胞，被称为旁观者效应。

在 Endosome 或溶酶体内一系列蛋白酶，其中组织蛋白酶 B 为重要成分之一。该蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶水解酶家族。与 papain (胰乳蛋白酶) 同源，最适 PH 值为酸性。由于该酶参与溶解细胞外基质，进而影响肿瘤的浸润转移，被发现在多种肿瘤细胞，如胃癌、肺癌、肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌中有较高表达。因而 ADC 药物进入肿瘤细胞中可被胞内大量的组织蛋白酶 B 快速裂解，快速释放小分子杀伤细胞。

非最佳特性可能导致 ADC 效能的降低、偶联物免疫学特异性的不足以及由于药物从偶联物的非特异性释放所致的毒性的增加。因此，存在对可用于靶向疗法的新连接子技术和偶联物的需要。

发明内容

本申请提供了一种连接子，其包含自降解间隔子即氨基酸单元，所述氨基酸单元包含 Cathepsin B 偏好的底物成分 GFG，以及在 GFG 片段 N 端增加 VA 序列，增强与 Cathepsin B 的裂解活性区域结合，同时考虑多肽长度影响酶对底物的活性，可在 VA 与 GF 间分别加了一个 S 及二个 S，形成三个多肽序列即 VAGFG、VASGFG、VASSGFG，通过多肽序列优化，达到 ADC 药物在肿瘤细胞内更有效释放小分子药物的目的。

本申请还提供了包含前述连接子的连接子药物、偶联物及它们的用途。

一方面，本申请提供一种连接子，所述连接子包括氨基酸单元 (RL)，所述 RL 包括：-Val-Ala-Q-Gly-Phe-Gly-，其中 Q 为键、单个氨基酸或二肽。

在某些实施方式中，其中 RL 可被酶裂解。

在某些实施方式中，其中 RL 可被组织蛋白酶 B (Cathepsin B) 裂解。

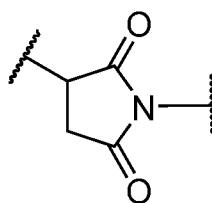
在某些实施方式中，其中所述 Q 为键。

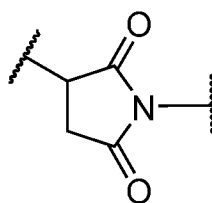
在某些实施方式中，其中所述 Q 为-Ser-或-Ser-Ser-。

在某些实施方式中，其中 RL 包括-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。

在某些实施方式中，所述连接子选自以下结构：-Z-A-S*-RL-和-Z-A-S*-RL-Y-；其中，所述 Z 为延伸子单元，所述 A 为键或接头单元；所述 S*为键或分配剂；Y 为间隔子单元。

在某些实施方式中，其中所述 Z 包含以下结构：-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-，-CH₂-C(=O)-NH-或-C(=O)-；



其中，所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：，其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置。

在某些实施方式中，其中所述 A 选自以下结构：

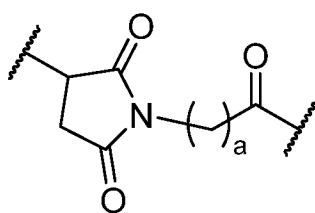
-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-、-C₃-C₈ 碳环基-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-、-亚芳基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₃-C₈ 杂环基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 碳环基-C(=O)-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C₁-

C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 杂环基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-NH-、-C₃-C₈ 碳环基-NH-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-NH-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₃-C₈ 杂环基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-NH-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-S-、-C₃-C₈ 碳环基-S-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-S-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₃-C₈ 杂环基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-S-或-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-;

其中, 所述 A 任选地被碱性单元(BU)所取代, 所述碱性单元为-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^a或-(CH₂)_xNR^a₂; 其中 x 为 1-4 的任意整数; 并且每个 R^a 独立地选自 C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基, 或者两个 R^a 基团与它们所附连的氮组合形成 4-至 6-元杂环烷基环、或者氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基基团。

在某些实施方式中, 其中所述 A 选自以下结构: 为-(C₁-C₁₀)亚烷基-C(=O)-, 其中 A 的所述亚烷基部分任选地被所述碱性单元(BU)所取代。

在某些实施方式中, 其中所述连接子可以包含以下结构:



, 其中 a 为 1 至 8 中的任意整数。

在某些实施方式中, 其中所述 a 为 2 至 5 中的任意整数。

在某些实施方式中, 其中所述 Y 包含-NH-(CH₂)^{n¹}-La-Lb-Lc-所示的结构, 其中所述 La 表示-C(=O)-NH-、-NR¹-(CH₂)^{n²}-、-O-或单键, R¹ 表示 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 亚烷基-羧基、或 C₁-C₆ 亚烷基-羟基;

所述 Lb 表示-CR²-(R³)-或单键, 其中 R² 及 R³ 各自独立地表示 H、-NH₂、C₁-C₆ 亚烷基、C₁-C₆ 亚烷基-氨基、C₁-C₆ 亚烷基-羧基、或 C₁-C₆ 亚烷基-羟基, 且 R² 和 R³ 不同时为-NH₂;

n¹ 表示 0~6 的整数;

Lc 表示-CH₂-或-C(=O)-。

在某些实施方式中，其中所述 Y 包含 $\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{O}-(\text{CH}_2)^{n^2}-\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 n^1 或 n^2 各自独立地为 0 至 5 的任意整数。

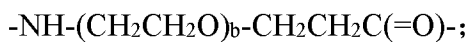
在某些实施方式中，其中所述 Y 包含 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、或 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 。

在某些实施方式中，其中所述 S* 为键，且所述连接子为 $-\text{Z}-\text{A}-\text{RL}$ -或 $-\text{Z}-\text{A}-\text{RL}-\text{Y}$ -。

在某些实施方式中，其中所述 S* 为分配剂，且所述连接子为 $-\text{Z}-\text{A}-\text{S}^*-\text{RL}$ -或 $-\text{Z}-\text{A}-\text{S}^*-\text{RL}-\text{Y}$ -。

在某些实施方式中，其中所述 S* 包含 PEG 单元。

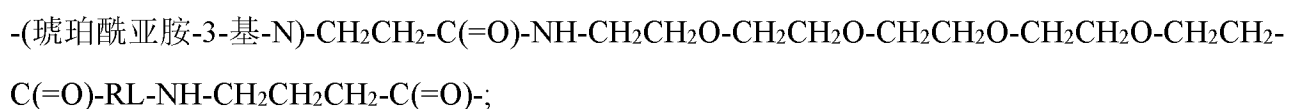
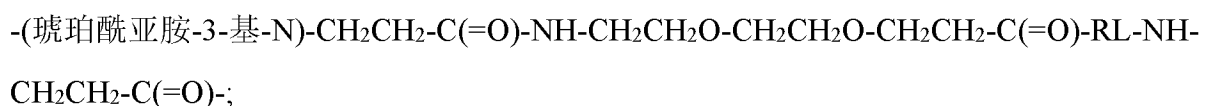
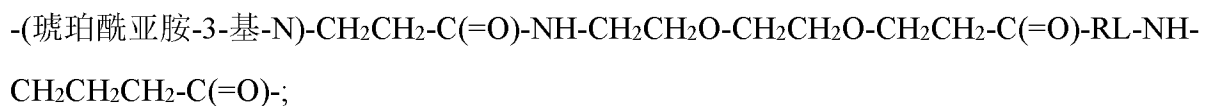
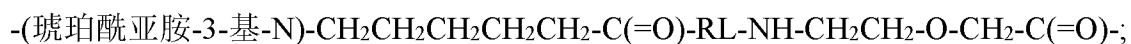
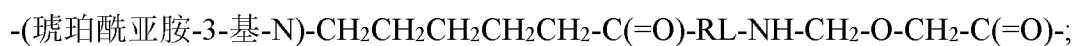
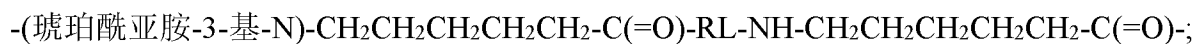
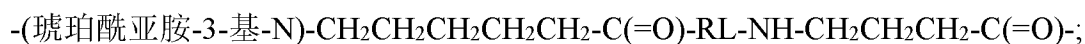
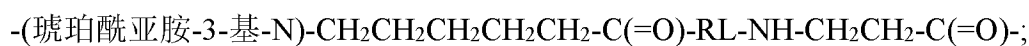
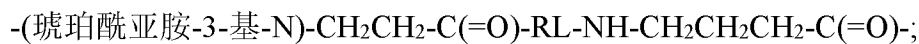
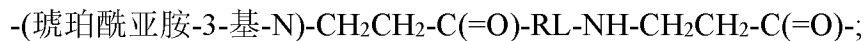
在某些实施方式中，所述 S* 具有下式：



其中所述 S* 左侧与 A 连接，右侧与 RL 连接，并且 b 为 2 至 20 的任意整数。

在某些实施方式中，其中所述 b 为 2、4、8 或 12。

在某些实施方式中，所述连接子选自以下结构：

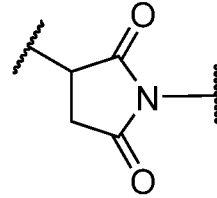


C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-;

-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;

-C(=O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;

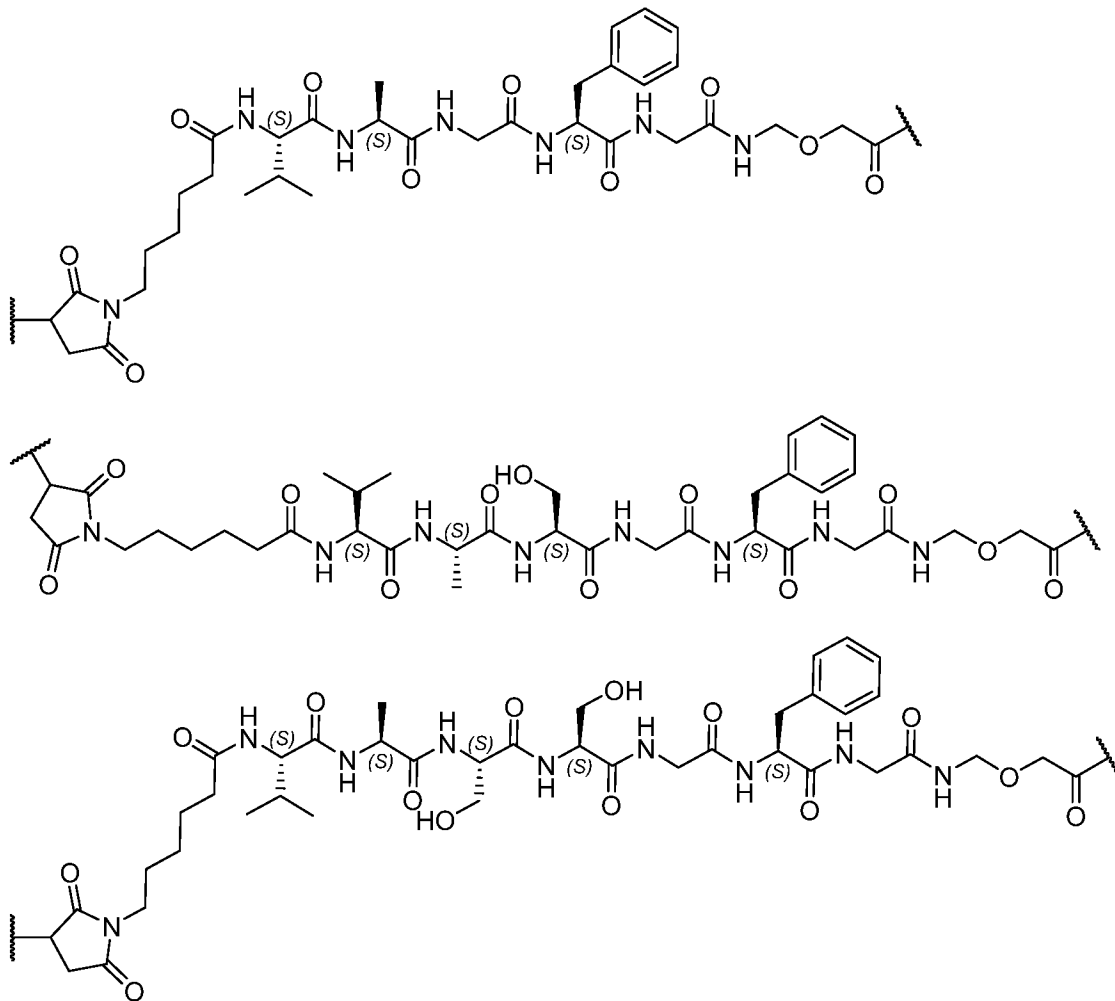
其中，



所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构： ，其中该结构的3位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在1位的N原子上的波浪线表示与A的附连位置；

所述-RL-表示以下结构： -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、 -Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。

在某些实施方式中，所述连接子药物选自以下结构：



另一方面，本申请提供一种连接子药物，其包含本申请所述的连接子。

在某些实施方式中，所述连接子药物选自以下结构： Z'-A-S*-RL-D 和 Z'-A-S*-RL-Y-

D; 其中, 所述 Z' 为延伸子单元前体, 所述 A 为键或接头单元; 所述 S* 为键或分配剂; Y 为间隔子单元; D 为药物单元。

在某些实施方式中, 其中所述延伸子单元前体 Z' 选自(马来酰亚胺-N-基)-、(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-、M-CH₂-C(=O)-NH-和 HS-(CH₂)₁₋₅-C(=O)-, 其中 M 为卤素。

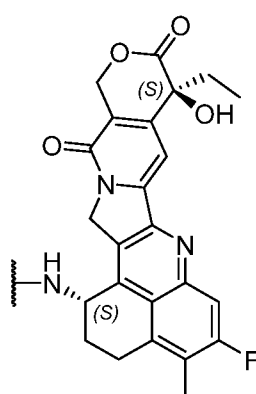
在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括: 瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、澳瑞他汀(auristatins)、浆果赤霉素(baccatins)、加利车霉素(calicheamicins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱、(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多卡霉素(duocarmycins)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、多卡霉素(duocarmycins)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、美登木素生物碱(maytansinoids)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodi-azepines; PBDs)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、SN-38、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、长春花生物碱(vincaalkaloids)、或其衍生物。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括喜树碱或其衍生物。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元具有以下结构:



Dxd

其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团。

在某些实施方式中, 其中所述连接子药物单元具有以下结构:

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

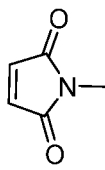
HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-

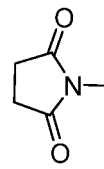
Dxd:

HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd; 和

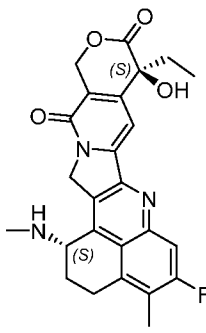
HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

其中,

所述(马来酰亚胺-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是附接位置的基团;

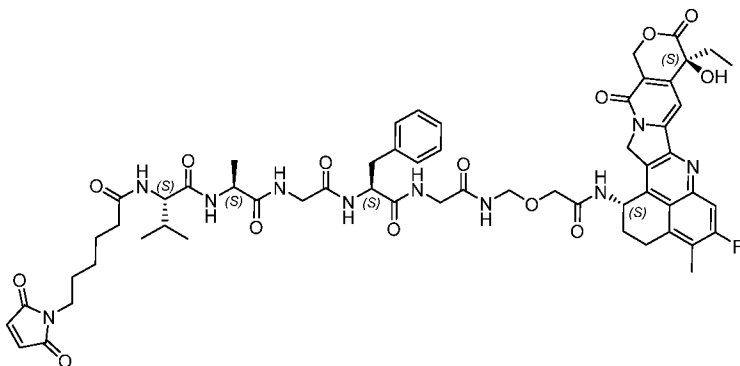
所述(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是附接位置的基团;

所述-RL-表示以下结构: -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG);

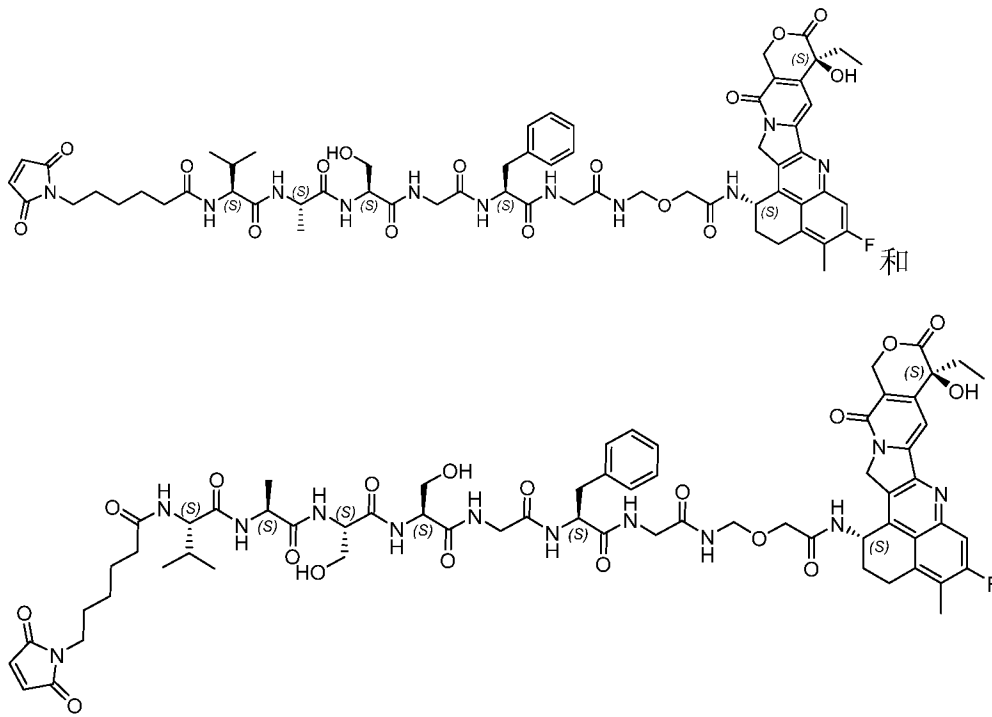
所述 Dxd 具有以下结构:  , 其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团;

所述 M 表示卤原子。

在某些实施方式中, 其中所述连接子药物单元选自以下结构:



;



另一方面，本申请提供一种偶联物，其包含本申请所述的连接子。

在某些实施方式中，所述的偶联物包含配体。

在某些实施方式中，其中所述配体靶向细胞表面受体或肿瘤相关抗原。

在某些实施方式中，其中所述细胞表面受体或肿瘤相关抗原包括：HER2、HER3、claudin18.2、叶酸受体 α (FR α)、BCMA、PSMA、TROP-2、CD19、CD20、CD22、CD30、CD79b、EGFR、c-Met 或 CEACAM5。

在某些实施方式中，其中所述配体包括抗体或其抗原结合片段。

在某些实施方式中，所述抗体包括单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体、完整抗体、抗体片段、人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

在某些实施方式中，其中所述抗原结合片段包括 Fab，Fab'，Fv 片段，F(ab')₂，scFv，di-scFv 和/或 dAb。

在某些实施方式中，其中所述抗体为单克隆抗体。

在某些实施方式中，其中所述抗体为人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

在某些实施方式中，所述的偶联物包括配体药物偶联物，并具有以下结构：C-(L-D)_m，其中，所述 C 表示配体单元，L 表示连接子，D 表示药物单元，m 表示 1 至 10 中的任意数。

在某些实施方式中，所述配体药物偶联物为抗体药物偶联物 (ADC)，并具有以下结构：Ab-(L-D)_m，其中，所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，L 表示连接子，D 表示药物单

元, m 表示 1 至 10 中的任意数。

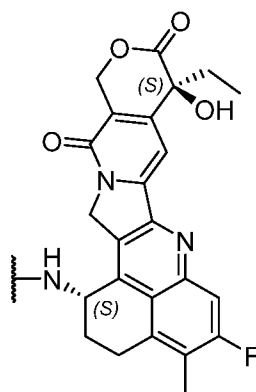
在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括: 瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、澳瑞他汀(auristatins)、浆果赤霉素(baccatins)、加利车霉素(calicheamicins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱、(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多卡霉素(duocarmycins)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、多卡霉素(duocarmycins)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、美登木素生物碱(maytansinoids)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodi-azepines; PBDs)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、SN-38、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、长春花生物碱(vincaalkaloids)、或其衍生物。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元包括喜树碱或其衍生物。

在某些实施方式中, 其中所述药物单元具有以下结构:



Dxd

其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团。

在某些实施方式中, 其中所述抗体药物偶联物选自以下结构:

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-

- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

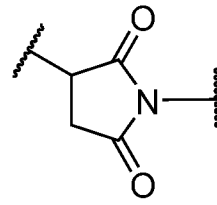
Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

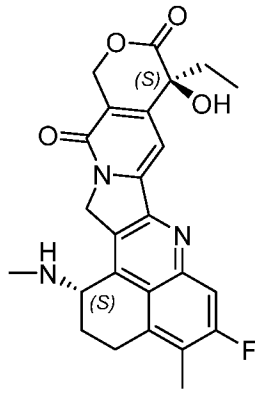
Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;



所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：
 其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置；

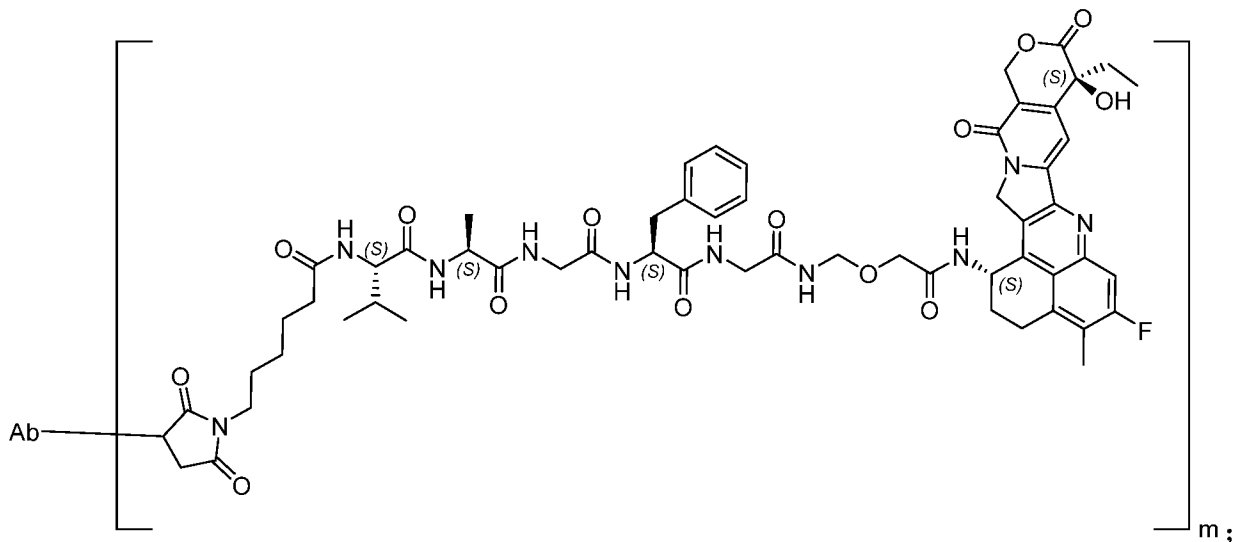
所述-RL-表示以下结构：-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)；

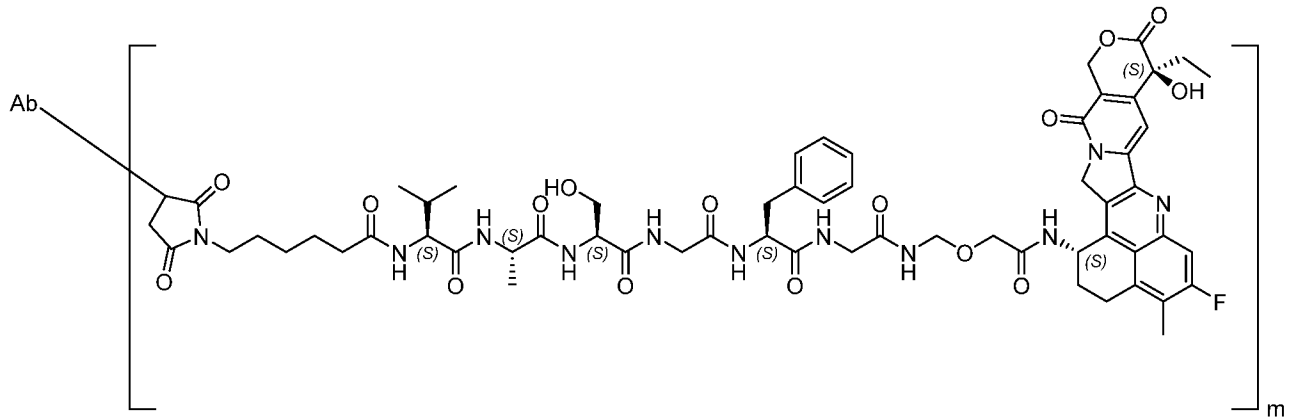


所述 Dxd 具有以下结构：
 其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团；

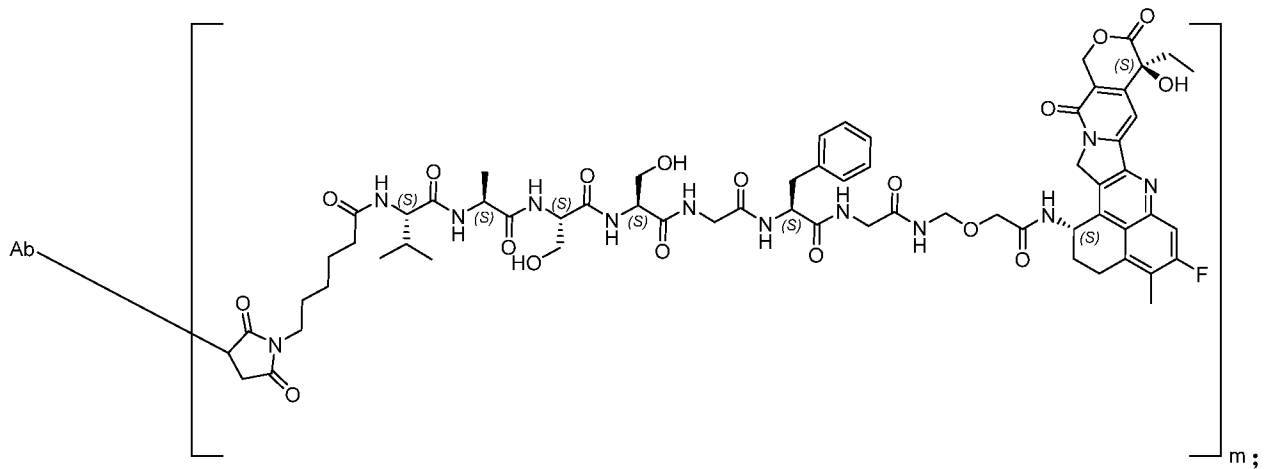
所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，m 表示 1 至 10 的任意数。

在某些实施方式中，其中所述抗体药物偶联物选自以下结构：





和



其中，所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，m 为 1 至 10 的任意数。

在某些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段包括：抗 HER2 抗体、抗 HER3 抗体、抗 claudin18.2 抗体、抗 FR α 抗体或其抗原结合片段。

另一方面，本申请提供一种药物组合物，其包含本申请所述的偶联物以及任选地药学上可接受的载体。

另一方面，本申请提供本申请所述的偶联物或本申请所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或病症。

在某些实施方式中，其中所述疾病或病症包括肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述疾病或病症包括实体瘤和血液瘤。

在某些实施方式中，其中所述实体瘤包括：胃癌、胃癌腹膜转移、肝癌、白血病、肾脏、肿瘤、肺癌、小肠癌、骨癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌、大肠癌、宫颈癌、卵巢癌、淋巴癌、鼻咽癌、肾上腺肿瘤、膀胱肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、脑胶质瘤、子宫内膜癌、或其组合。

在某些实施方式中，其中所述血液瘤包括：急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤

(MM)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴白血病(ALL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金淋巴瘤、或其组合。

另一方面，本申请提供一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法，其包括给予所述受试者有效量的本申请所述的偶联物。

在某些实施方式中，其中所述疾病或病症包括肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述疾病或病症包括实体瘤和血液瘤。

在某些实施方式中，其中所述实体瘤包括：胃癌、胃癌腹膜转移、肝癌、白血病、肾脏、肿瘤、肺癌、小肠癌、骨癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌、大肠癌、宫颈癌、卵巢癌、淋巴癌、鼻咽癌、肾上腺肿瘤、膀胱肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、脑胶质瘤、子宫内膜癌、或其组合。

在某些实施方式中，其中所述血液瘤包括：急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴白血病(ALL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金淋巴瘤、或其组合。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1A 显示的是本申请实施例 1 所述 HER3-ADC04 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1B 显示的是本申请实施例 1 所述 HER3-ADC07 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1C 显示的是本申请实施例 1 所述 HER3-ADC08 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1D 显示的是本申请实施例 1 所述 HER3-ADC09 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1E 显示的是本申请实施例 1 所述 Claudin18.2-ADC08 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1F 显示的是本申请实施例 1 所述 Claudin18.2-ADC09 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1G 显示的是本申请实施例 1 所述 FR α -ADC08 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 1H 显示的是本申请实施例 1 所述 FR α -ADC09 的 HIC-HPLC 色谱图。

图 2A 显示的是本申请所述 HER3-ADC04 对人结肠癌细胞 SW620 体外杀伤作用；

图 2B 显示的是本申请所述不同连接子-Dxd 药物对人结肠癌细胞 SW620 体外杀伤作用；

图 3 显示的是本申请所述含不同连接子的 anti-HER3 ADC 对人结肠癌细胞 SW620 体外杀伤作用

图 4 显示的是本申请所述含不同连接子的 anti-HER3 ADC 对非靶细胞 CHO-K1 体外杀伤作用；

图 5 显示的是本申请所述 anti-HER3 ADC 在血浆孵育后对 SW620 靶细胞的体外杀伤作用；

图 6 显示的是本申请所述 anti-HER3 ADC 对 SW620 移植肿瘤模型的治疗作用；

图 7 显示的是本申请所述 SW620 移植肿瘤模型在 anti-HER3 ADC 治疗过程中小鼠体重变化；

图 8 显示的是本申请所述 anti-Claudin18.2 ADC 对人胃癌细胞 NUGC4 的体外杀伤作用；

图 9 显示的是本申请所述 anti-Claudin18.2 ADC 对重组过表达 Claudin18.2 分子的人胃癌细胞 NUGC4 的体外杀伤作用；

图 10 显示的是本申请所述 anti-Claudin18.2 ADC 对重组过表达 Claudin18.2 分子的 HEK293 细胞的体外杀伤作用；

图 11 显示的是本申请所述 anti-Claudin18.2 ADC 在血浆孵育后对过表达 Claudin18.2 分子的 HEK293 细胞的体外杀伤作用；

图 12 显示的是本申请所述 anti-claudin18.2 ADC 对 NUGC4 胃癌肿瘤移植模型的生长抑制作用；

图 13 显示的是本申请所述 anti-FR α ADC 对人卵巢癌细胞 OVCAR3 的体外杀伤作用；

图 14 显示的是本申请所述 anti-FR α ADC 在血浆孵育后对 anti-FR α ADC 的体外杀伤作用；

图 15 显示的是本申请所述 anti-FR α ADC 对 OVCAR3 小鼠皮下移植肿瘤模型的生长抑制作用。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“抗体药物偶联物（抗体-药物偶联物）”、“抗体药物缀合物（抗体-药物缀合物）”和“ADC”可互换使用，通常是指连接至一种或多种抗体或抗原结合片段的一种或多种治疗性化合物(例如 Dxd)且其由以下通式定义： $Ab-(L-D)_m$ ，其中 Ab=抗体或抗原结合片段，L=连接子，D=药物单元，且 m=每个抗体或抗原结合片段的药物部分的数目，可以为 1 至 10 中的任意数。在一些实施例中，连接子 L 可包括介于抗体或抗原结合片段与药物单元之间的可裂解部分。示例性可裂解接头描述且例示于本文中。

在本申请中，术语“抗体”通常是在最广泛的意义上加以使用，并且具体地涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)、和抗体片段，只要它们显示所期望的生物活性(Milleretal(2003)Jour.ofImmunology170:4854-4861)。抗体可以是鼠、人、人源化、嵌合抗体，或源于其它物种。非限制性的，“抗体”典型地可以包含通过二硫键互相连接的至少两条重链(HC)和两条轻链(LC)的蛋白，或其抗原结合片段。每条重链包含重链可变区(VH)和重链恒定区。在某些天然存在的 IgG、IgD 和 IgA 抗体中，重链恒定区包含三个结构域，CH1、CH2 和 CH3。在某些天然存在的抗体中，各轻链包含轻链可变区(VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域 CL。VH 和 VL 区可进一步细分为超变性的区域，称为互补决定区(CDR)，其与称为框架区(FR)的较保守的区域交替。各 VH 和 VL 包含三个 CDR 和四个框架区(FR)，从氨基端至羧基端按以下顺序排列：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3 和 FR4。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个 FR 区(HFR1，HFR2，HFR3，HFR4，LFR1，LFR2，LFR3，LFR4)，大部分采用 β -折叠构型，通过三个 CDRs 连接，形成环连接，并且在一些情况下形成 β -折叠结构的一部分。每条链中的 CDRs 通过 FR 区紧密靠近在一起，并与来自另一条链的 CDR 一起形成抗体的抗原结合位点。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子，包括免疫系统的各种细胞(例如，效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)结合。

在本申请中，术语“抗原结合片段”或“抗体的功能片段”(在本文中也被称作“靶向部分”或“抗原结合部分”)通常是指抗体分子的一部分，其包含负责抗体与抗原之间的特异性结合的氨基酸。抗原中由抗体特异性地识别和结合的部分是称作如上文所述的“表位”。抗原结合片段可典型地包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)；然而，其并非必须包含两者。抗体的抗原结合片段的实例包括：(1)Fab 片段，具有 VL、VH、恒定轻链(CL)和 CH1 结构域的单价片段；(2) $F(ab')_2$ 片段，具有由铰链区的二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段；(3)具有两个 VH 和 CH1 结构域的 Fd 片段；(4)具有抗体单臂的 VL 和 VH 结构域的 Fv

片段, (5)dAb 片段(Ward 等人,“Binding Activities of a Repertoire of Single Immunoglobulin Variable Domains Secreted From Escherichia coli,” Nature 341:544-546(1989), 其以引用的方式整体并入本申请), 其具有 VH 结构域; (6)分离的互补决定区(CDR); (7)单链 Fv(scFv), 例如源于 scFV-文库。尽管 Fv 片段的两个结构域 VL 和 VH 是由独立基因编码, 但其可通过合成连接子使用重组方法接合, 合成连接子使得其被制备为其中 VL 和 VH 区配对以形成单价分子的单一蛋白链(称为单链 Fv(scFv))(可参见例如 Huston 等人,“Protein Engineering of Antibody Binding Sites: Recovery of Specific Activity in an Anti-Digoxin Single-Chain Fv Analogue Produced in Escherichia coli,” Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883(1988)); 和(8)VHH, “VHH”涉及来自骆驼科(骆驼、单峰骆驼、美洲驼、羊驼等)重链抗体的可变抗原结合结构域(参见 Nguyen V.K.等人, 2000, The EMBO Journal, 19, 921-930; Muyldermans S., 2001, J Biotechnol., 74, 277-302 以及综述 Vanlandschoot P.等人, 2011, Antiviral Research 92, 389-407)。这些抗体片段使用所属领域的技术人员已知的常规技术获得, 且能够以与完整抗体相同的方式评估所述片段的功能。

在本申请中, 术语“可变”通常是指这样的事实, 即抗体的可变结构域的序列的某些部分变化强烈, 它形成各种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而, 变异性并非均匀地分布在抗体的整个可变区中。它集中在轻链和重链可变区中的三个区段, 被称为互补决定区(CDR)或高变区(HVR)。可变域中更高度保守的部分被称为框架(FR)。在本领域中, 可以通过多种方法来定义抗体的 CDR, 例如基于序列可变性的 Kabat 定义规则(参见, Kabat 等人, 免疫学的蛋白质序列, 第五版, 美国国立卫生研究院, 贝塞斯达, 马里兰州(1991))、基于结构环区域位置的 Chothia 定义规则(参见, A1-Lazikani 等人, JMol Biol 273:927-48,1997)和基于 IMGT 本体论(IMGT-ONTOLOGY)的概念和 IMGT Scientific 图表规则的 KABAT 定义规则。

在本申请中, 术语“单克隆抗体”通常是指从一群基本上同质的抗体获得的抗体, 即集群中的个别抗体是相同的, 除了可能存在的少量的自然突变。单克隆抗体通常针对单个抗原位点具有高度特异性。而且, 与常规多克隆抗体制剂(通常具有针对不同决定簇的不同抗体)不同, 各单克隆抗体是针对抗原上的单个决定簇。除了它们的特异性之外, 单克隆抗体的优点在于它们可以通过杂交瘤培养合成, 不受其他免疫球蛋白污染。修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体获得的抗体的特征, 并且不被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如, 本申请使用的单克隆抗体可以在杂交瘤细胞中制备, 或者可以通过重组 DNA 方法制备。

在本申请中，术语“嵌合抗体”通常是指其中可变区源自一个物种，而恒定区源自另一个物种的抗体。通常，可变区源自实验动物诸如啮齿动物的抗体（“亲本抗体”），且恒定区源自人类抗体，使得所得嵌合抗体与亲本（例如小鼠来源）抗体相比，在人类个体中引发不良免疫反应的可能性降低。

在本申请中，术语“人源化抗体”通常是指非人抗体（例如小鼠抗体）的 CDR 区以外的部分或全部有的氨基酸被源自人免疫球蛋白的相应的氨基酸置换的抗体。在 CDR 区中，氨基酸的添加、缺失、插入、置换或修饰也可以是允许的，只要它们仍保留抗体结合特定抗原的能力。人源化抗体可任选地包含人类免疫球蛋白恒定区的至少一部分。“人源化抗体”保留类似于原始抗体的抗原特异性。非人（例如鼠）抗体的“人源化”形式可以最低限度地包含衍生自非人免疫球蛋白的序列的嵌合抗体。在某些情形中，可以将人免疫球蛋白（受体抗体）中的 CDR 区残基用具有所期望性质、亲和力和/或能力的非人物种（供体抗体）（诸如小鼠，大鼠，家兔或非人灵长类动物）的 CDR 区残基替换。在某些情形中，可以将人免疫球蛋白的 FR 区残基用相应的非人残基替换。此外，人源化抗体可包含在受体抗体中或在供体抗体中没有的氨基酸修饰。进行这些修饰可以是为了进一步改进抗体的性能，诸如结合亲和力。

在本申请中，术语“全人源抗体”或“人抗体”通常是指将人类编码抗体的基因转移至基因工程改造的抗体基因缺失动物中，使动物表达的抗体。抗体所有部分（包括抗体的可变区和恒定区）均由人类来源的基因所编码。全人源抗体可以大大减少异源抗体对人体造成的免疫副反应。本领域获得全人源抗体的方法可以有噬菌体展示技术、转基因小鼠技术、核糖体展示技术和 RNA-多肽技术等。

在本申请中，术语“特异性结合”在提及结合分子(例如抗体)与其结合配偶体(例如抗原)的相互作用时，通常是指该相互作用取决于结合配偶体上特定结构(例如抗原决定簇或表位)的存在。换言之，即使在结合配偶体存在于其他分子或有机体的混合物中时，抗体仍会优先结合或识别结合配偶体。结合可通过共价或非共价相互作用或二者的组合介导。换言之，术语“特异性结合”通常是指免疫特异性结合抗原决定簇或表位且不免疫特异性结合其他抗原决定簇或表位。免疫特异性结合抗原的结合分子可以较低亲和力结合其他肽或多肽，如通过(例如)放射免疫分析(RIA)、酶联免疫吸附分析(ELISA)、BIACORE或本领域中已知的其他分析所测定。免疫特异性结合抗原的结合分子或其片段可与带有相同表位的相关抗原交叉反应。在某些情形中，免疫特异性结合抗原的结合分子或其片段不与其他抗原交叉反应。

在本申请中，术语“连接子”、“接头”、“linker”或“L”通常是指能够将化合物

(通常药物单元)共价接合至另一部分(诸如抗体或抗原结合片段)的任何化学部分。接头可能在使化合物或抗体保持活性的条件下易于发生或实质上抵抗酸诱导的裂解、肽酶诱导的裂解、基于光的裂解、酯酶诱导的裂解和/或二硫键裂解。

在本申请中,术语“药物单元”或“D”通常是指具有期望的生物学活性和反应性官能团的任何化合物,其可用于将药物并入本申请的偶联物。于一些实施例中,药物单元表示用于癌症治疗的细胞毒性药物;具有所需生物活性的蛋白质或多肽,例如毒素像是相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白A、假单胞菌外毒素、和白喉毒素;其它合适的蛋白质,包括肿瘤坏死因子、 α -干扰素、 β -干扰素、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、组织纤溶酶原激活剂、和生物反应调节剂,例如:淋巴因子、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、或其他生长因子。

在本申请中,术语“细胞毒性剂”通常是指抑制或防止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如, At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 以及Lu的放射性同位素);化学治疗剂或药物(例如, 氨甲蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春花碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、道诺霉素或其他插入剂;生长抑制剂;酶和其片段,诸如核苷酸分解酶;抗生素;毒素,诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及下文所公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。

在本申请中,术语“药学上可接受的形式”通常是指所公开的化合物的形式,包括但不限于其药学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体、前药和同位素标记衍生物。在一个实施方式中,“药学上可接受的形式”包括但不限于其药学上可接受的盐、酯、前药和同位素标记衍生物。在一些实施方式中,“药学上可接受的形式”包括但不限于其药学上可接受的异构体和立体异构体、前药和同位素标记衍生物。

本申请的连接子、连接子药物及偶联物可包含其药学上可接受的任何形式,如药学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体、前药或同位素标记衍生物。上述药学上可接受的形式也在本申请的范围内。

在本申请中,术语“药学上可接受的盐”通常是指化合物(例如,药物、连接子药物或偶联物)的药学上可接受的有机或无机盐。在一些方面,化合物可含至少一个氨基基团,并因此可与氨基基团形成酸加成盐。示例性的盐包括但不限于硫酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸

盐、异烟酸酯、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即, 1,1'-亚甲基双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。药学上可接受的盐可能涉及另一分子如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子的引入。抗衡离子可以是任何将稳定母体化合物上的电荷的有机或无机部分。此外, 药学上可接受的盐可在其结构中具有不止一个带电荷的原子。其中多个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可具有多个抗衡离子。因此, 药学上可接受的盐可具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

在本申请中, 术语“衍生物”通常是指通过一种或多种化学反应由母化合物制成的化学化合物或分子。

在本申请中, 术语“前药”通常是指生物活性较低或无活性的化合物, 其经由化学或生物过程(即, 化学反应或酶促生物转化)在体内转化为生物活性更高的化合物。

在本申请中, 术语“同位素标记化合物”或“同位素标记衍生物”通常是指其中一个或多个原子被具有的原子质量或质量数不同于自然界通常发现的原子质量或质量数的原子所替代的目前公开的化合物, 包括各自如本文所述的药物盐和前药。可引入到目前公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素, 如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

在本申请中, 术语“药学上可接受的载体”通常是指不干扰活性成分生物学活性的有效性的一种或多种无毒物质。这类制剂通常可含有盐、缓冲剂、防腐剂、相容性载体、佐剂和任选的其它治疗剂。这类药学上可接受的制剂通常也可包含适合给予人的相容性固体或液体填料、稀释剂或包囊材料。非限制性的, 药学上可接受的载体可包括液体, 例如水、盐水、甘油和乙醇。这些载体中也可存在辅助物质, 例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲物质等。

在本申请中, 术语“烷基”或“烷基基团”通常是指完全饱和的直链、分支链或环烃链。在某些实施例中, 烷基可含有 1-8 个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基”)。在某些实施例中, 烷基可含有 1-6 个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”)。在某些实施例中, 烷基含有 1-3 个碳原子。在又其他实施例中, 烷基含有 2-3 个碳原子, 且在又其他实施例中, 烷基含有 1-2 个碳原子。

在本申请中, 术语“烷基烷氧基”意谓经烷氧基取代的烷基。

在本申请中, 术语“烷氧基”是指经由氧(“烷氧基”)原子连接至主碳链的如先前所定义的烷基。

在本申请中, 术语“烷基羟基”意谓经羟基取代的烷基。

在本申请中，术语“羟基(hydroxy 或 hydroxyl)”是指-OH。

在本申请中，术语“碳环”或“碳环基”包括芳族基团(例如芳基)及非芳族基团(例如烷基)两者。在某些实施例中，碳环基团含有 3-10 个碳原子(“3 至 10 元碳环”)。在某些实施例中，碳环基团含有 3-8 个碳原子(“3 至 8 元碳环”)。在某些实施例中，碳环基团含有 3-6 个碳原子(“3 至 6 元碳环”)。在某些实施例中，碳环基团含有 3-5 个碳原子(“3 至 5 元碳环”)。

在本申请中，术语“卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷基。

在本申请中，术语“卤素”是指任何卤素基团，例如-F、-Cl、-Br 或-I。

在本申请中，术语“杂环(heterocycle 或 heterocyclyl 或 heterocyclic)”、“杂环基”意谓在环中含有至少一个杂原子的单环杂环、双环杂环或三环杂环。术语“杂环(heterocycle 或 heterocyclyl 或 heterocyclic)”、“杂环基”涵盖杂芳基。“杂芳基”是指具有一个或多个闭合环且在这类环中的至少一个中具有一个或多个杂原子(氧、氮或硫)的环状部分，其中这类环中的至少一个为芳族环，且其中该环或这类环可独立地经稠合和/或桥连。实例包括不限于苯基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基及吡嗪基。

在本申请中，术语“PEG 单元”通常为由重复的乙烯-氧基亚单元(PEG 或 PEG 亚单元)组成的有机部分并可以是多分散的、单分散的或离散的(即，具有离散数目的乙烯-氧基亚单元)。多分散 PEG 为大小和分子量的非均匀混合物，而单分散 PEG 通常是从非均匀混合物纯化的并因此具有单一的链长和分子量。本申请的 PEG 单元可以包含一个或多个聚乙二醇链，每个聚乙二醇链由一个或多个彼此共价附连的乙烯氧基亚单元组成。聚乙二醇链可例如以线形、支化或星形构型连接在一起。

在本申请中，术语“取代的”无论前面是否有术语“任选”通常表示指定部分的一个或多个氢经合适取代基置换。除非另外指示，否则“任选取代的”基团可在该基团的各可取代位置处具有合适取代基，且当任何给定结构中的超过一个位置可经超过一个选自指定群组的取代基取代时，在各位置处的取代基可相同或不同。依据本披露预想的取代基组合较佳为引起形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。

本领域普通技术人员应理解，“取代”或“经取代”或“不存在”包括以下隐含限制条件：该取代或不存在根据经取代原子及取代基的准许价数，且取代或不存在产生稳定化合物，例如该稳定化合物不自发地经历诸如通过重排、环化、消除等进行的转型。出于本披露的目的，诸如氮的杂原子可具有氢取代基和/或满足杂原子价数的本文所描述的有机化合物的任何容许取代基。

在本申请中，术语“预防和/或治疗”不仅包括预防和/或治疗疾病，还通常包括预防疾病的发作，减缓或逆转疾病的进展，预防或减缓与疾病相关的一种或多种症状的发作，减少和/或减轻与疾病相关的一种或多种症状，降低疾病和/或与其相关的任何症状的严重程度和/或持续时间和/或预防疾病和/或与其相关的任何症状的严重程度的进一步增加，预防、减少或逆转由疾病引起的任何生理损伤，以及通常对正在治疗的患者有益的任何药理学作用。本申请的组合物形成可行的治疗剂不需要实现完全治愈或根除疾病的任何症状或表现。如在相关领域中所认识到的，用作治疗剂的药物可降低给定疾病状态的严重程度，但不需要消除疾病的每种表现才能被认为是有用治疗剂。类似地，预防性施用的治疗构成可行的预防剂不需要完全有效地预防病症的发作。简单地在受试者中减少疾病的影响(例如，通过减少其症状的数量或严重程度，或通过提高另一种治疗的有效性，或通过产生另一种有益效果)，或减少疾病发生或恶化的可能性就足够了。

在本申请中，术语“施用”通常是指通过本领域已知的任意途径，将蛋白(包括免疫球蛋白)递送给有此需要的人或动物。药用载体和制剂或组合物也是本领域众所周知的。给药途径可以包括：静脉内的、肌肉内的、真皮内的、皮下的、透皮的、粘膜的、瘤内的或粘膜的。

在本申请中，术语“接触”通常是指两种两个或更多个不同类型的物质以任何顺序、任何方式以及任何时长接触在一起。当应用于细胞时，术语“接触”通常指借以将本申请的抗体或其抗原结合片段、药物、连接子药物、偶联物和/或药物组合物递送到靶细胞或与靶细胞直接靠近放置的方法，该递送可以是体外的或体内的并且可以涉及使用重组载体系统。“接触”可以发生在体内(in vivo)、间接体内(ex vivo)或体外(in vitro)。

在本申请中，术语“有效量”或“有效剂量”通常是指足以实现或至少部分实现所需效果的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”通常是当单独使用或与另一种治疗剂组合使用时促进疾病消退(这通过疾病症状严重程度的降低、疾病无症状期的频度和持续时间的增加、或者由于罹患疾病而引起的损害或残疾的预防来证明)的任何药物量。药物的“预防有效量”或“预防有效剂量”通常是指当单独或与另一种治疗剂组合给有疾病发展或疾病复发的风险的受试者施用抑制疾病的发展或复发的药物量。可以使用本领域技术人员已知的多种方法对治疗剂或预防剂促进疾病消退或抑制疾病发展或复发的能力进行评估，比如在处于临床试验期间的人类受试者中、在动物模型系统中预测对人类的功效、或者通过在体外测定中测定药剂的活性。

在本申请中，术语“肿瘤”通常是指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”，“癌”，“细胞增

殖性病征”，“增殖性病征”和“肿瘤”在本文中提及时并不互相排斥。在本申请中，肿瘤可以是实体瘤或非实体瘤。

在本申请中，术语“受试者”通常是指需要诊断、预后、改善、预防和/或治疗疾病的人或非人动物（包括哺乳动物），诸如人、非人灵长类动物(猿、长臂猿、大猩猩、黑猩猩、猩猩、猕猴)、家畜(狗和猫)、农场动物(家禽如鸡和鸭、马、牛、山羊、绵羊、猪)和实验动物(小鼠、大鼠、兔、豚鼠)。人受试者包括胎儿、新生儿、婴儿、青少年和成人受试者。受试者可以包括动物疾病模型。

在本申请中，术语“包括”、“包含”、“具有”、“可以”、“含有”及其变体通常旨在是开放式过渡性短语、术语或词语，其不排除额外行为或结构的可能性。术语“由……组成”通常表示不能存在别的组分(或同样地，特征、整数、步骤、等)。除非上下文另有明确规定，单数形式如英文的“a”，“an”，“the”，中文的“一个”、“一种”和“所述/该”一般包括所指代事物的复数形式。

在本申请中，术语“约”通常意指大约(approximately)、在……的附近(in the region of)、粗略地(roughly)、或左右(around)。当术语“约”当用于指涉数值范围时，截值或特定数值用于指示所载明的数值可与该列举数值有多达 10% 的差异。因此，术语“约”可用于涵盖自特定值 ±10% 或更少的变异、±5% 或更少的变异、±1% 或更少的变异、±0.5% 或更少的变异、或 ±0.1% 或更少的变异。

发明详述

连接子 (linker)

本申请提供了一种新颖的连接子(conjugating linker)结构，其包括氨基酸单元 (RL)，所述 RL 包括：-Val-Ala-Q-Gly-Phe-Gly-，其中 Q 为键，单个氨基酸或二肽。

在某些实施方式中，其中 RL 可被酶裂解。

在某些实施方式中，其中 RL 可被组织蛋白酶 B (Cathepsin B) 裂解。

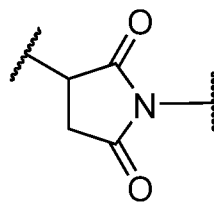
在某些实施方式中，其中所述 Q 为键。

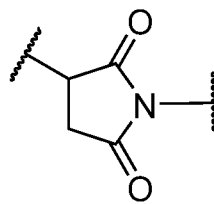
在某些实施方式中，其中所述 Q 为-Ser-或-Ser-Ser-。

在某些实施方式中，其中 RL 包括-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。

在某些实施方式中，所述连接子选自以下结构：-Z-A-S*-RL-和-Z-A-S*-RL-Y-；其中，所述 Z 为延伸子单元，所述 A 为键或接头单元；所述 S*为键或分配剂；Y 为间隔子单元。

在某些实施方式中，其中所述 Z 包含以下结构：-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-，-CH₂-C(=O)-NH-或-C(=O)-；



其中，所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：，其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置。

在某些实施方式中，其中所述 A 选自以下结构：

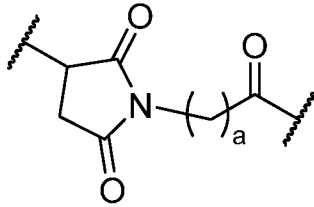
-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-、-C₃-C₈ 碳环基-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-、-亚芳基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₃-C₈ 杂环基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 碳环基-C(=O)-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 杂环基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-NH-、-C₃-C₈ 碳环基-NH-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-NH-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₃-C₈ 杂环基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-NH-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-S-、-C₃-C₈ 碳环基-S-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-S-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-、-C₃-C₈ 杂环基-S-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-S-或-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-S-；

其中，所述 A 任选地被碱性单元(BU)所取代，所述碱性单元为-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^a或-(CH₂)_xNR^{a2}；其中 x 为 1-4 的任意整数；并且每个 R^a 独立地选自 C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基，或者两个 R^a 基团与它们所附连的氮组合形成 4-至 6-元杂环烷基环、或者氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基基团。

在某些实施方式中，其中所述 A 选自以下结构：为-(C₁-C₅)亚烷基-C(=O)-，其中 A 的所述亚烷基部分任选地被所述碱性单元(BU)所取代。

例如，所述 Z 包含可以是-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-，所述 A 可以是-(C₁-C₁₀)亚烷基-C(=

O)-, 所述 Z-A 可以包含以下结构:



, 其中 a 为 1 至 8 中的任意整数。例如, 其中所述 a 可以为 2 至 5 中的任意整数。

又例如, Z-A-可以具有以下结构:

- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- CH₂C(=O)NH-CH₂-C(=O)-、
- CH₂C(=O)NH-CH₂CH₂-C(=O)-
- CH₂C(=O)NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- CH₂C(=O)NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- CH₂C(=O)NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- C(=O)-cyc.Hex(1,4)-CH₂-(N-ly-3-diminiccuS)-
- C(=O)-Aryl-CH₂-(N-ly-3-diminiccuS)-
- C(=O)-cyc.Het-CH₂-(N-ly-3-diminiccuS)-
- C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-
- C(=O)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- C(=O)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
- C(=O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-等,

(Aryl 表示 2 价的芳香族烃基, cyc.Het 表示 2 价的环状杂环基)。

在某些实施方式中, 其中所述 Y 包含-NH-(CH₂)ⁿ-La-Lb-Lc-所示的结构, 其中所述 La 表示-C(=O)-NH-、-NR¹-(CH₂)ⁿ-、-O-或单键, R¹ 表示 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 亚烷基-羧基、或 C₁-C₆ 亚烷基-羟基;

所述 Lb 表示-CR²-(R³)-或单键, 其中 R² 及 R³ 各自独立地表示 H、-NH₂、C₁-C₆ 亚烷基-羧基、C₁-C₆ 亚烷基-氨基、C₁-C₆ 亚烷基-羧基、或 C₁-C₆ 亚烷基-羟基, 且 R² 和 R³ 不同时为-

NH₂;

n¹ 表示 0~6 的整数;

Lc 表示 -CH₂- 或 -C(=O)-。

在某些实施方式中, 其中所述 Y 包含 NH-(CH₂)^{n¹}-O-(CH₂)^{n²}-C(=O)-, 其中 n¹ 或 n² 各自独立地为 0 至 5 的任意整数。间隔子可以是促进 RL 与药物单元的附连的官能团, 或者其可提供附加的结构组分以进一步促进药物单元从缀合物的其余部分的释放(例如, 自消解对氨基苄基(PAB)组分)。

在某些实施方式中, 其中所述 Y 包含 -NH-CH₂-C(=O)-、-NH-CH₂CH₂-C(=O)-、-NH-(CH₂)₃-C(=O)-、-NH-(CH₂)₄-C(=O)-、-NH-(CH₂)₅-C(=O)-、-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、或 -NH-(CH₂)₂-O-CH₂-C(=O)-。

例如, Y 可以包含以下结构:

-NH-CH₂-

-NH-CH(-Me)-

-NH-C(-Me)₂-

-NH-CH₂-CHMe-

-NH-CH(-CH₂OH)-

-NH-CH(-CH₂COOH)-

-NH-CH(-CH₂CH₂COOH)-

-NH-CH(-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)-

-NH-CH₂CH₂-

-NH-CH₂-O-CH₂-

-NH-CH₂CH₂-O-

-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-

-NH-CH₂CH₂C(-Me)₂-

-NH-CH₂CH₂NH-

-NH-CH₂CH₂NH-CH₂-

-NH-CH₂CH₂NMe-CH₂-

-NH-CH₂CH₂NH-CH₂CH₂-

-NH-CH₂CH₂NMe-CH₂CH₂-

-NH-CH₂CH₂N(-CH₂COOH)-CH₂-

-NH-CH₂CH₂N(-CH₂CH₂OH)-CH₂-
 -NH-CH₂CH₂N(-CH₂CH₂OH)-CH₂CH₂-
 -NH-CH₂CH₂CH₂C(=O)-NHCH(-CH₂OH)-
 -NH-CH₂CH₂CH₂C(=O)-NHCH(-CH₂COOH)-
 -NH-CH₂CH₂CH₂C(=O)-NHCH(-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)-
 -NH-CH₂CH₂CH₂-
 -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-
 -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-
 -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)-等。

在某些实施方式中，其中所述 S*为键，且所述连接子为-Z-A-RL-或-Z-A-RL-Y-。

在某些实施方式中，其中所述 S*为分配剂，且所述连接子为-Z-A-S*-RL-或-Z-A-S*-RL-Y-。分配剂部分可用于例如掩盖药物单元或其他连接单元组分的疏水性。

示例性的分配剂可以包括聚乙二醇(PEG)单元、环糊精单元、聚酰胺、亲水性肽、多糖和树状聚合物。当连接子中包含聚乙二醇(PEG)单元、环糊精单元、聚酰胺、亲水性肽、多糖或树状聚合物时，这些基团可能以“串联(in line)”组分或者以侧链或支化组分存在。

在某些实施方式中，其中所述 S*包含 PEG 单元。

在某些实施方式中，所述 S*具有下式：

-NH-(CH₂CH₂O)_b-CH₂CH₂C(=O)-；
 -NH-(CH₂CH₂O)_b-CH₂CH₂C(=O)NH-(CH₂CH₂O)-CH₂CH₂C(=O)-；或
 -NH-(CH₂CH₂O)_b-CH₂CH₂NH-(CH₂CH₂O)-CH₂CH₂C(=O)-；

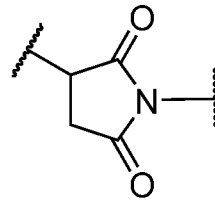
其中所述 S*左侧与 A 连接，右侧与 RL 连接，并且 b 为 2 至 20 的任意整数。例如，所述 b 可以为 2、4、8 或 12。在一些实施方式中，下标 b 为 2。在一些实施方式中，下标 b 为 4。在一些实施方式中，下标 b 为 8。在一些实施方式中，下标 b 为 12。

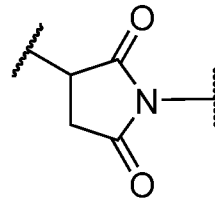
例如，所述连接子可以选自以下结构：

-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-；
 -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-；
 -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-；
 -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-；
 -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-；
 -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-；

- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-;
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-;
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;
- (琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-;
- CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;
- C(=O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-;

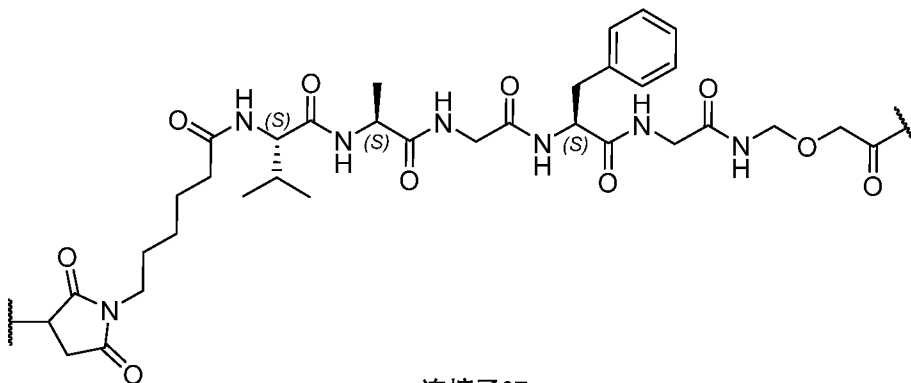
其中，



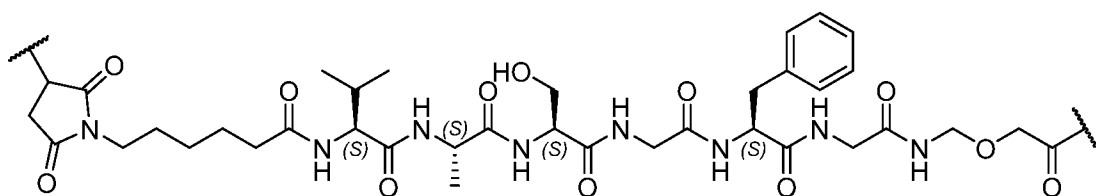
所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：，其中该结构的3位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在1位的N原子上的波浪线表示与A的附连位置；

所述-RL-表示以下结构：-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。

又例如，所述连接子可以具有以下结构：

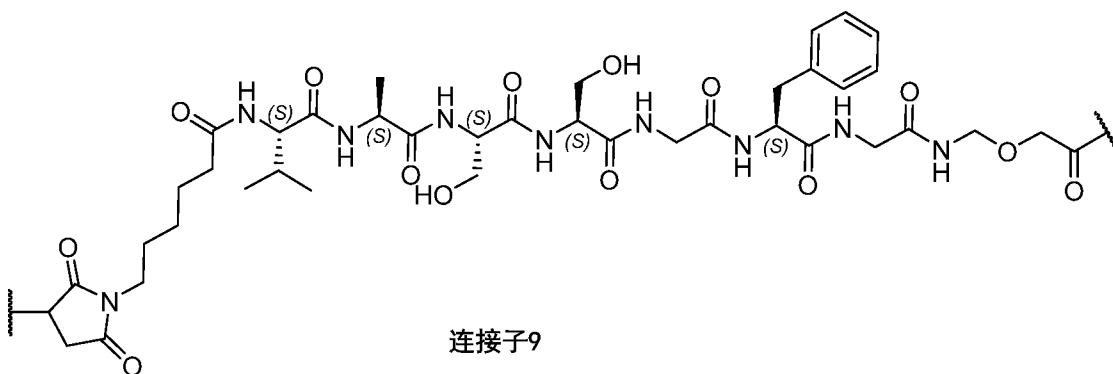


连接子07



连接子8

或



连接子9

连接子药物 (linker-payload)

另一方面，本申请提供一种连接子药物，其包含本申请所述的连接子。

在某些实施方式中，所述连接子药物选自以下结构： $Z'-A-S^*-RL-D$ 和 $Z'-A-S^*-RL-Y-D$ ；其中，所述 Z' 为延伸子单元前体，所述 A 为键或接头单元；所述 S^* 为键或分配剂； Y 为间隔子单元； D 为药物单元。

在某些实施方式中，其中所述延伸子单元前体 Z' 选自(马来酰亚胺-N-基)-、(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-、 $M-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $HS-(CH_2)_{1-5}-C(=O)-$ ，其中 M 为卤素。

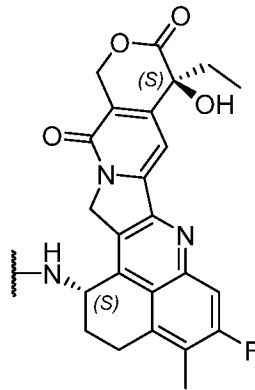
在某些实施方式中，其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

在某些实施方式中，其中所述药物单元包括：瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、澳瑞他汀(auristatins)、浆果赤霉素(baccatins)、加利车霉素(calicheamicins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱、(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多卡霉素(duocarmycins)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、多卡霉素(duocarmycins)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、美登木素生物碱(maytansinoids)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodi-azepines; PBDs)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、SN-38、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、长春花生物碱(vincaalkaloids)、或其衍生物。

在某些实施方式中，其中所述药物单元包括 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。

在某些实施方式中，其中所述药物单元包括喜树碱或其衍生物。

在某些实施方式中，其中所述药物单元具有以下结构：



Dxd

其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团。

在某些实施方式中，其中所述连接子药物单元具有以下结构：

- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;
- (吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

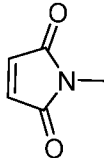
M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

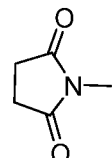
HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

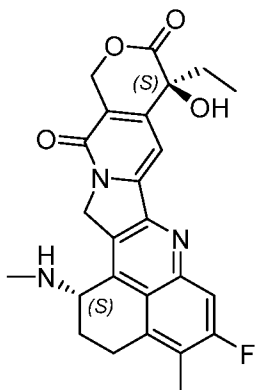
$\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$; 和
 $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-RL-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-Dxd}$;

其中，

所述(马来酰亚胺-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是附接位置的基团;

所述(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是附接位置的基团;

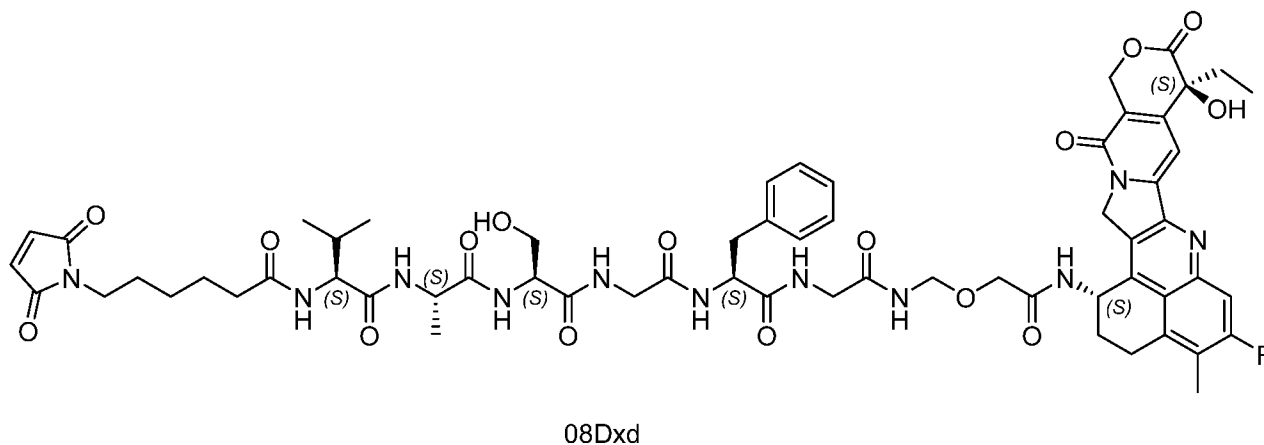
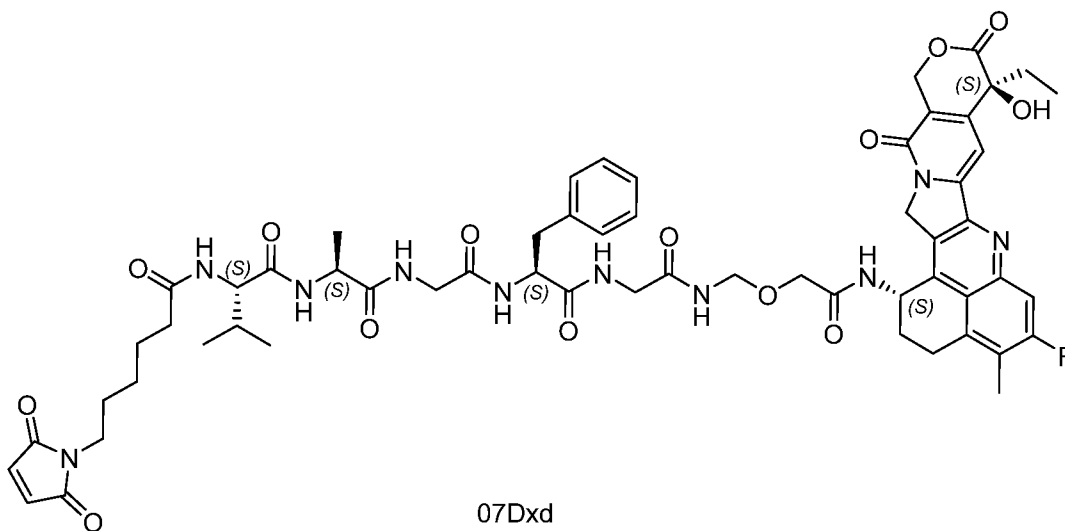
所述-RL-表示以下结构: -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG);



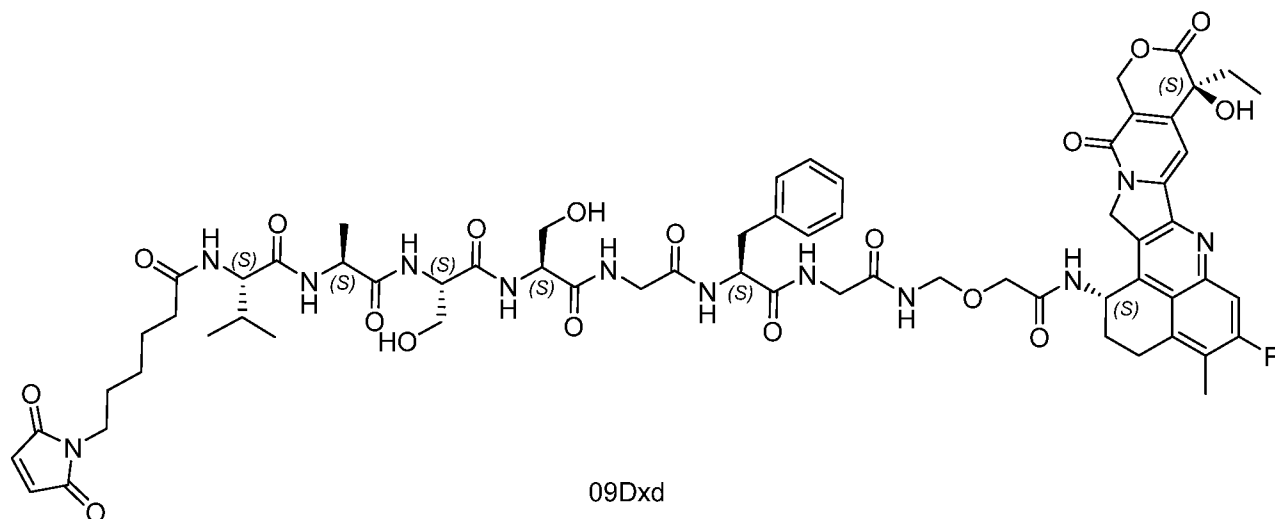
所述 Dxd 具有以下结构：
基团；

所述 M 表示卤原子。

在某些实施方式中，其中所述连接子药物单元选自以下结构：



和



配体单元

在本申请的一些实施方式中，存在配体单元。配体单元(C)是与靶部分特异性结合的靶向剂。在一些实施方式中，配体单元特异性地并选择性地与细胞组分(细胞结合剂)或感兴趣的其它靶分子结合。配体单元的作用是将药物单元(如 Dxd)靶向并呈递给因其靶组分或分子的存在而与该配体单元相互作用并允许游离药物随后在靶细胞内(即，细胞内)或附近(即，细胞外)释放的特定靶细胞群体。配体单元 C 包括但不限于蛋白质、多肽和肽。

合适的配体单元包括例如抗体，例如全长抗体及其抗原结合片段、干扰素、淋巴因子、激素、生长因子和集落刺激因子、维生素、营养转运分子(如但不限于转铁蛋白)或任何其他细胞结合分子或物质。在一些实施方式中，配体单元(C)为抗体或非抗体蛋白靶向剂。

在一些实施方式中，配体单元与包含可释放肽连接子的 L(连接子单元)键合。如上所述，本文描述的偶联物中还可存在其他连接组分以用于在药物单元与配体单元之间提供额外的空间(例如，延伸子单元和任选地接头单元 A)或提供组合物属性以增加溶解度(例如，分配剂 S*)。在这些实施方式中的一些中，配体单元经由配体单元的杂原子与连接子单元的 Z 键合。可能存在于配体单元上用于该键合的杂原子包括硫(在一个实施方式中，来自靶向配体的巯基基团)、氧(在一个实施方式中，来自靶向配体的羧基或羟基基团)和氮，其任选被取代(在一个实施方式中，来自靶向配体的伯或仲胺官能团，或在另一个实施方式中，来自任选被取代的酰胺氮)。这些杂原子可以配体的天然状态(例如，在天然存在的抗体中)存在于靶向配体上，或者可经由化学修饰或生物工程引入到靶向配体中。

在一个实施方式中，配体单元具有巯基官能团，使得配体单元经由巯基官能团的硫原子与连接子单元键合。

在另一个实施方式中，配体单元具有一个或多个赖氨酸残基，其能够与喜树碱-连接子化合物中间体的延伸子单元前体的活化酯(这样的酯包括但不限于 N-羟基琥珀酰亚胺、五氟苯基和对硝基苯基酯)反应并因此提供由配体单元的氮原子和连接子单元的延伸子单元的 C=O 基团组成的酰胺键。

在一些方面，配体单元能够通过与其延伸子单元前体(Z')上的反应性官能团相互作用而在延伸子单元(Z)与对应于靶向配体的配体单元之间形成共价键。具有与靶向配体相互作用的能力的 Z'的官能团将取决于配体单元的性质。在一些实施方式中，反应性基团为马来酰亚胺，其在附连以形成配体单元之前存在于延伸子单元上(即，延伸子单元前体的马来酰亚胺部分)。配体单元与延伸子单元的共价附连通过配体单元的巯基官能团与 Z'的马来酰亚胺官能团相互作用形成硫取代的琥珀酰亚胺而实现。巯基官能团可以配体单元的天然状态(例如，在天然存在的残基中)存在于配体单元上，或者可经由化学修饰或通过生物工程引入到配体单元中。

在又一个实施方式中，配体单元为抗体，并且巯基基团通过抗体的链间二硫化物的还原生成。相应地，在一些实施方式中，连接子单元与来自经还原的链间二硫化物的半胱氨酸残基缀合。

在又一个实施方式中，配体单元为抗体，并且巯基官能团以化学方式引入到抗体中，例如，通过半胱氨酸残基的引入。相应地，在一些实施方式中，连接子单元(具有或不具有附连的药物单元)通过配体单元的引入的半胱氨酸残基与配体单元缀合。

在一些实施方式中，所述配体靶向细胞表面受体或肿瘤相关抗原。

在一些实施方式中，所述细胞表面受体或肿瘤相关抗原可以包括 HER2、HER3、claudin18.2、叶酸受体 α (FR α)、BCMA、PSMA、TROP-2、CD19、CD20、CD22、CD30、CD79b、EGFR、c-Met 或 CEACAM5。

抗体药物偶联物 (ADC)

另一方面，本申请提供一种抗体药物偶联物 (ADC)，具有以下结构：Ab-(L-D)_m，其中，所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，L 表示连接子，D 表示药物单元，m 表示 1 至 10 中的任意数。

在某些实施方式中，所述抗体包括单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体、完整抗体、抗体片段、人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

在某些实施方式中，其中所述抗原结合片段包括 Fab，Fab'，Fv 片段，F(ab')₂，scFv，di-scFv 和/或 dAb。

在某些实施方式中，其中所述抗体为单克隆抗体。

在某些实施方式中，其中所述抗体为人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

在某些实施方式中，其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

例如，药物单元可以是微管干扰药物，例如澳瑞他汀，像是单甲基澳瑞他汀E(monomethyl auristatin E; MMAE)、单甲基澳瑞他汀F(monomethyl auristatin F; MMAF)、和澳瑞他汀F(auristatin F; AF)。又例如，药物单元可以是微管破坏药物，例如美登木素生物碱，像是DM1、DM3、和DM4。又例如，药物单元可以是DNA损伤剂，像是加利车霉素(calicheamicins)、多卡霉素(duocarmycins)、SN-38、和吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines; PBDs)。又例如，药物单元可以是瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、浆果赤霉素(baccatins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、或长春花生物碱(vinca alkaloids)。

在某些实施方式中，所述药物单元为拓扑异构酶- I 抑制剂，如喜树碱衍生物DXd。

在某些实施方式中，其中所述抗体药物偶联物选自以下结构：

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-

CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-

Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-

Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

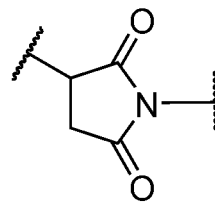
Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m; 和

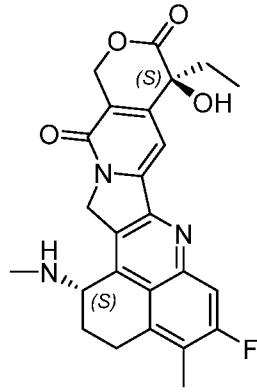
Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd]_m;

其中,



所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构: , 其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置, 在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置;

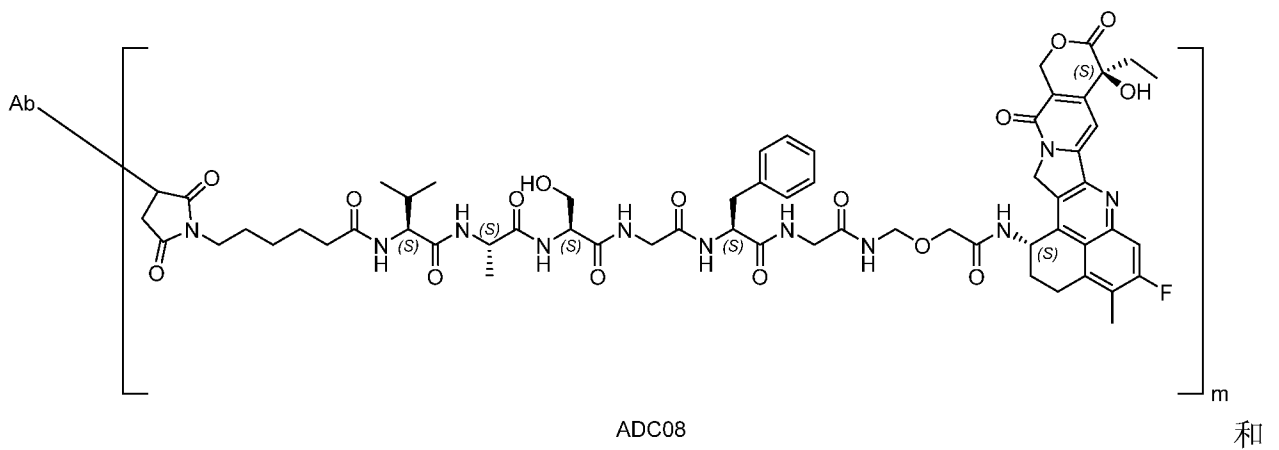
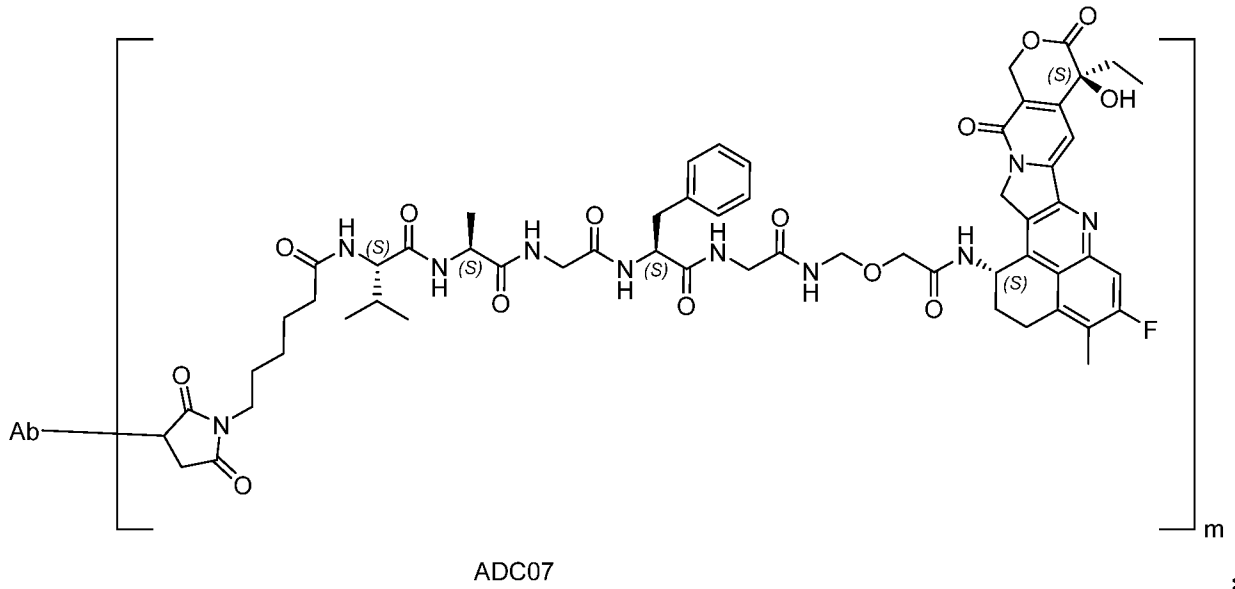
所述-RL-表示以下结构: -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG);



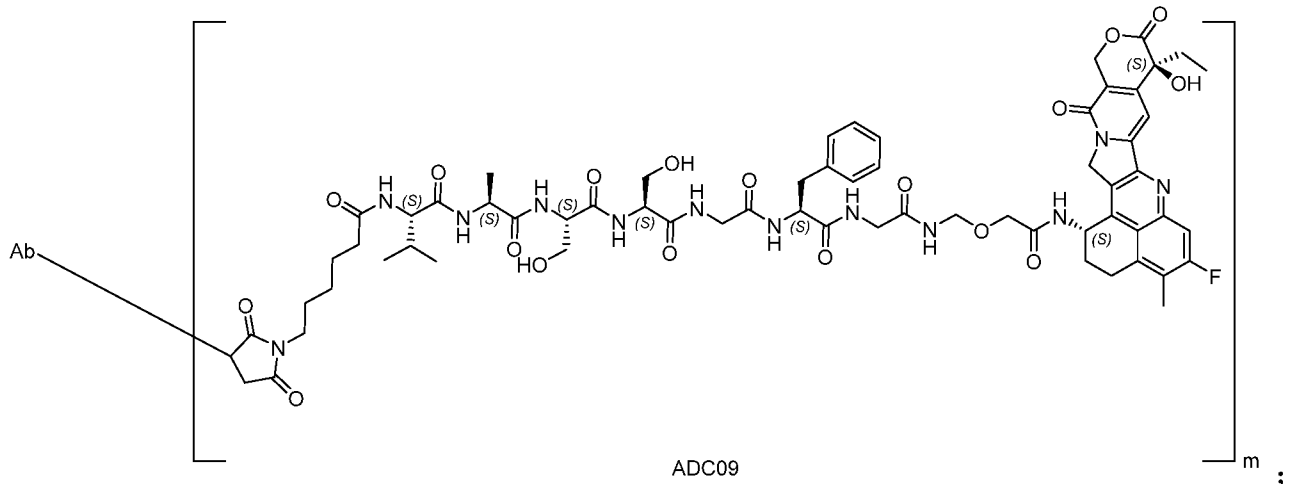
所述 Dxd 具有以下结构：，其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团；

所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，m 表示 1 至 10 的任意数。

在某些实施方式中，其中所述抗体药物偶联物选自以下结构：



和



其中, 所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段, m 为 1 至 10 的任意数。

在某些实施方式中, 所述抗体或其抗原结合片段包括: 抗 HER2 抗体、抗 HER3 抗体、抗 claudin18.2 抗体、抗 FR α 抗体或其抗原结合片段。

本披露的抗体药物缀合物(ADC)化合物包括具有抗癌活性的 ADC 化合物。具体地, ADC 化合物包括结合(即通过接头共价连接)至药物单元(如细胞毒性剂)的抗体或抗原结合片段(包括其抗原结合片段), 例如其中细胞毒性剂在不结合至抗体或抗原结合片段时具有细胞毒性或细胞生长抑制作用。

本申请的 ADC 化合物可将有效剂量的细胞毒性剂或细胞生长抑制剂选择性递送至癌细胞或肿瘤组织。已发现, 所披露的 ADC 针对表达各别靶标抗原(例如 HER2、HER3、claudin18.2、叶酸受体 α (FR α)、CD138、EPHA2、MSLN、FOLH1、CDH6、CEACAM5、CFC1B、ENPP3、FOLR1、HAVCR1、KIT、MET、MUC16、SLC39A6、SLC44A4 或 STEAP1)的细胞具有强效细胞毒性和/或细胞生长抑制活性。在一些实施例中, ADC 的细胞毒性和/或细胞生长抑制活性视细胞中的靶标抗原表达而定。在一些实施例中, 所披露的 ADC 特别有效地杀灭表达靶标抗原的癌细胞, 同时将脱靶杀灭减至最少。在一些实施例中, 所披露的 ADC 不对不表达靶标抗原的癌细胞展现细胞毒性和/或细胞生长抑制作用。

可应用本发明的抗 HER3 抗体-药物偶联物的癌的种类的实例包括肺癌、肾癌(kidney cancer)、尿路上皮癌、结直肠癌(colorectal cancer)、前列腺癌、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、转移性乳腺癌(metastatic breast cancer)、管腔乳腺癌(luminal breast cancer)、黑素瘤、肝癌、膀胱癌、胃癌(gastric(stomach)cancer)、胃肠道间质瘤、宫颈癌、头颈癌、食道癌、表皮样癌(epidermoid)、腹膜癌、成体多形性成胶质细胞瘤(adult glioblastoma multiforme)、肝癌(hepatic cancer)、肝细胞癌、结肠癌、直肠癌、结肠和直肠癌(colon and rectal cancer)、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾脏癌(renal cancer)、外阴癌、甲状腺癌、肝恶性肿瘤(hepatic

carcinoma)、肛门癌、阴茎癌。使用本发明的抗 HER3 抗体-药物偶联物的治疗可靶向在治疗对象的癌细胞中表达抗体-药物偶联物的抗体可识别的 HER3 蛋白质的癌细胞。在本说明书中，“表达 HER3 蛋白的癌”是指，包含在其表面上具有 HER3 蛋白的细胞的癌或向血液中分泌 HER3 蛋白的癌。

可应用本发明的抗 claudin18.2 抗体-药物偶联物的癌的种类的实例包括胃肠道癌、胰腺癌、食道癌、非小细胞肺癌、肝癌、卵巢癌、肺癌、胆囊癌或头颈癌。

可应用本发明的抗 FR α 抗体-药物偶联物的癌的种类的实例包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌或肾癌。

可应用本发明的抗 HER2 抗体-药物偶联物的癌的种类的实例包括但不限于乳癌、胃癌、膀胱癌、尿道上皮细胞癌、食道癌、肺癌(例如肺腺癌)、子宫癌(例如子宫浆液性子宫内膜癌)、唾腺管癌、子宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌(English 等人(2013)Mol Diagn Ther.[分子诊断与疗法]17:85-99)。

在本申请中，抗体可以靶向细胞表面受体或肿瘤相关抗原。此外，抗体可以包括全长抗体或与受体、抗原、或其他目标细胞相关的部分结合、反应性相关、或复合的抗体片段。抗体可以是任何蛋白质、类蛋白质分子、或多肽，其与寻求治疗性修饰的细胞群的一部分结合、复合、或反应。在一些实施方式中，所述抗体可为嵌合抗体或其功能活性片段、人源化抗体或其功能活性片段、人抗体或其功能活性片段。

在一些实施方式中，抗体也可为功能性活性片段、抗体的衍生物或类似物，其中该抗体可免疫特异性地结合至目标抗原(例如：癌症抗原、病毒抗原、微生物抗原、或其他可结合至细胞或基质的抗原)。在此，“功能性活性”代表所述片段、衍生物或类似物可辨认相同的抗原，辨认衍生自抗原的片段、衍生物或类似物的抗体。其他有用的抗体包括抗体的片段，例如但不限于：F(ab')₂ 片段、Fab 片段、Fab'、Fv 片段及抗体的重链及轻链二聚体、或 Fv 片段或单链抗体(scFv)。于其他实施例中，抗体可为抗体的融合蛋白、或其功能性活性片段。

本申请的抗体可包括但不限于对抗下述抗原的抗体(在括号中指出示例性癌症)：CA125(卵巢癌)、CA15-3(癌；carcinomas)、CA19-9(癌)、L6(癌)、Lewis Y(癌)、Lewis X(癌)、 α -胎儿蛋白(癌)、CA 242(大肠直肠癌)、胎盘碱性磷酸酶(癌)、前列腺癌特异性膜抗原(前列腺癌)、前列腺酸性磷酸酶(前列腺癌)、表皮生长因子(癌)、MAGE-1(癌)、MAGE-2(癌)、MAGE-3(癌)、MAGE-4(癌)、抗输铁蛋白受体(癌)、p97(黑色素瘤)、MUC1-KLH(乳癌)、CEA(大肠直肠癌)、gp100(黑色素瘤)、MART1(黑色素瘤)、前列腺特异性抗体(PSA)(前列腺癌)、IL-2 受体(T-细胞白血病和淋巴瘤)、CD20(非霍奇金氏淋巴瘤)、CD52(白血病)、CD33(白血病)、CD22(淋

巴瘤)、人绒毛膜促性腺激素(癌)、CD38(多发性骨髓瘤)、CD40(淋巴瘤)、黏蛋白(癌)、P21(癌)、MPG(黑色素瘤)、及 Neu 癌基因产物(癌)。

本申请的抗体也可包括经修饰或未经修饰(亦即,通过任何分子的共价连接)的类似物和衍生物,只要这样的共价连接允许抗体保留其抗原结合免疫特异性。例如但不限于:抗体的类似物和衍生物,包括经过进一步修饰,例如:糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过习知的保护/阻隔基衍生化、蛋白酶切割、连接至细胞抗体单元或其他蛋白质等。可利用习知技术实现任何大量的化学修饰,包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素存在下的代谢合成等。此外,类似物或衍生物可包括一种或多种非天然氨基酸。在一些实施方式中,抗体可在与 Fc 受体作用的氨基酸残基中具有修饰(例如:取代、删除、或增加)。

在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包括:抗 HER2 抗体、抗 claudin18.2 抗体、抗 FR α 抗体、抗 HER3 抗体、或其抗原结合片段。

在一个实施例中,其中所述抗体为抗 HER3 抗体,其中所述抗 HER3 抗体包含 VH,其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列,所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列,且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中,其中所述抗 HER3 抗体包含 VH,其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中,其中所述抗 HER3 抗体包含抗体重链恒定区。例如,其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG 的恒定区。又例如,其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG1, IgG2, IgG3 或 IgG4 的恒定区。

在某些实施方式中,其中所述抗 HER3 抗体包含抗体重链,所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 17 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中,其中所述抗 HER3 抗体包含 VL,其中所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3,所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列,所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列,所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中,其中所述抗 HER3 抗体包含 VH 和 VL,其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3;其中所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列,所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列,所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列,所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列,

所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 HER3 抗体包含 VL, 其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 HER3 抗体包含 VH 和 VL, 其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列, 所述 VL 包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 HER3 抗体包含抗体轻链恒定区。例如, 其中所述抗体轻链恒定区可以包括人 Ig κ 恒定区或人 Ig λ 恒定区。

在某些实施方式中, 其中所述抗 HER3 抗体包含抗体轻链, 所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 18 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 HER3 抗体包含抗体重链和抗体轻链, 所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 17 所述的氨基酸序列, 且所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 18 所述的氨基酸序列。

在一个实施例中, 其中所述抗体为抗 Claudin18.2 抗体, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VH, 其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3, 所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列, 所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列, 且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VH, 其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含抗体重链恒定区。例如, 其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG 的恒定区。又例如, 其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG1, IgG2, IgG3 或 IgG4 的恒定区。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含抗体重链, 所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 34 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VL, 其中所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3, 所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VH 和 VL, 其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3, 所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3; 其中所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列, 所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序

列, 所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VL, 其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含 VH 和 VL, 其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列, 所述 VL 包含 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含抗体轻链恒定区。例如, 其中所述抗体轻链恒定区可以包括人 Ig κ 恒定区或人 Ig λ 恒定区。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含抗体轻链, 所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 35 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 Claudin18.2 抗体包含抗体重链和抗体轻链, 所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 34 所述的氨基酸序列, 且所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 35 所述的氨基酸序列。

在一个实施例中, 其中所述抗体为抗 FR α 抗体, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VH, 其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3, 所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列, 所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列, 且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VH, 其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含抗体重链恒定区。例如, 其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG 的恒定区。又例如, 其中所述抗体重链恒定区可以包括源自人 IgG1, IgG2, IgG3 或 IgG4 的恒定区。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含抗体重链, 所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 51 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VL, 其中所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3, 所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VH 和 VL, 其中所述 VH 包含 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3, 所述 VL 包含 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3; 其中所述 HCDR1 包含 SEQ

ID NO: 36 所示的氨基酸序列, 所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列, 所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列, 所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VL, 其中所述 VL 包含 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含 VH 和 VL, 其中所述 VH 包含 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列, 所述 VL 包含 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含抗体轻链恒定区。例如, 其中所述抗体轻链恒定区可以包括人 Ig κ 恒定区或人 Ig λ 恒定区。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含抗体轻链, 所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 52 所述的氨基酸序列。

在某些实施方式中, 其中所述抗 FR α 抗体包含抗体重链和抗体轻链, 所述抗体重链包括 SEQ ID NO: 51 所述的氨基酸序列, 且所述抗体轻链包括 SEQ ID NO: 52 所述的氨基酸序列。

组合物

另一方面, 本申请提供一种药物组合物, 其包含本申请所述的偶联物以及任选地药学上可接受的载体。

术语“载体”一般是指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂或赋形剂。这样的药物载体可以是液体, 如水和油, 包括石油、动物、植物或合成来源的那些, 如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油。载体可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体氧化硅、尿素。另外, 可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方式中, 当向患者施用, 化合物或组合物和药学上可接受的载体是无菌的。

本申请的偶联物可呈允许将化合物(药物单元)施用给患者以治疗与配体单元结合的抗原的表达相关的病症的任何形式。例如, 偶联物可呈液体或固体的形式。示例性的施用途径是肠胃外。肠胃外施用包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输注技术。在一个方面, 组合物肠胃外施用。在一个方面, 组合物静脉内施用。可通过任何方便的途径进行施用, 例如通过输注或推注。

在药物组合物的制备中使用的材料在使用的量上可以是无毒的。对于本领域普通技术人员显而易见的是, 药物组合物中一种或多种活性成分的最佳剂量将取决于多种因素。相关因素包括但不限于动物的类型(例如, 人)、化合物的特定形式、施用的方式和所采用的组合物。

组合物可例如呈液体形式。液体可用于通过注射递送。在用于通过注射施用的组合物中，还可包含表面活性剂、防腐剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。当组合物静脉内施用时，水是示例性的载体。盐水溶液以及右旋糖和甘油水溶液也可用作液体载体，特别是对于可注射溶液。合适的药物载体还包括赋形剂如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇。如果需要，本发明的组合物还可含少量的湿润剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。

可配制药物组合物以使得在向患者施用组合物后化合物是可生物利用的。组合物可呈一个或多个剂量单位的形式。对于静脉内施用，组合物可包含约 0.01 至约 100mg 偶联物每 kg 受试者体重。取决于所使用的药物，剂量可甚至更低，例如 1.0 μ g/kg 至 5.0mg/kg、4.0mg/kg、3.0mg/kg、2.0mg/kg 或 1.0mg/kg、或 1.0 μ g/kg 至 500.0 μ g/kg 受试者体重。

通常，施用给患者的偶联物的剂量通常为约 0.01mg/kg 至约 100mg/kg 受试者体重或者 1.0 μ g/kg 至 5.0mg/kg 受试者体重。在一些实施方式中，施用给患者的剂量在约 0.01mg/kg 至约 15mg/kg 受试者体重之间。在一些实施方式中，施用给患者的剂量在约 0.1mg/kg 至约 15mg/kg 受试者体重之间。在一些实施方式中，施用给患者的剂量在约 0.1mg/kg 至约 20mg/kg 受试者体重之间。在一些实施方式中，施用的剂量在约 0.1mg/kg 至约 5mg/kg 或约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 受试者体重之间。

用途

另一方面，本申请提供本申请所述的偶联物或本申请所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或病症。

另一方面，本申请提供一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法，其包括给予所述受试者有效量的本申请所述的偶联物。

在某些实施方式中，其中所述疾病或病症包括肿瘤。

可用本申请 ADC 治疗的癌症包括但不限于造血系统癌症，如例如淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)以及白血病和实体瘤。造血系统癌症的实例包括滤泡性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。实体瘤的实例包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、咽喉癌、鳞状细胞

癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆斯氏瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、皮肤癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括 HER3 表达异常的肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括高表达 HER3 的肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括 claudin18.2 表达异常的肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括高表达 claudin18.2 的肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括 FR α 表达异常的肿瘤。

在某些实施方式中，其中所述肿瘤包括高表达 FR α 的肿瘤。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的连接子、连接子药物、偶联物、制备方法和用途等，而不用来限制本申请发明的范围。

实施例

实施例 1

1.1 ADC 的构建方法

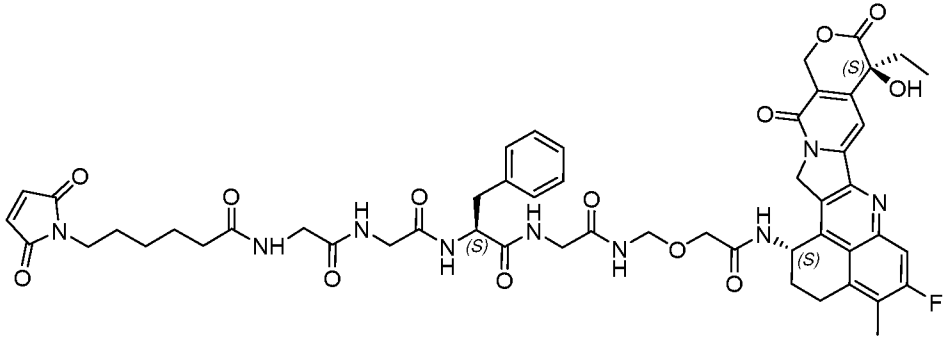
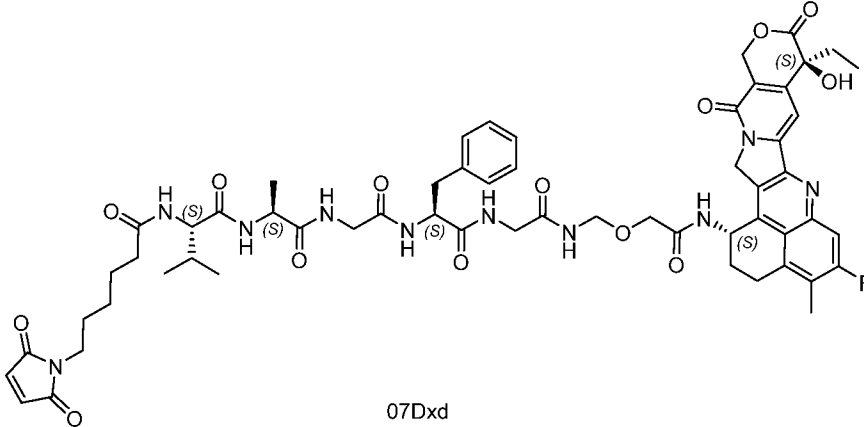
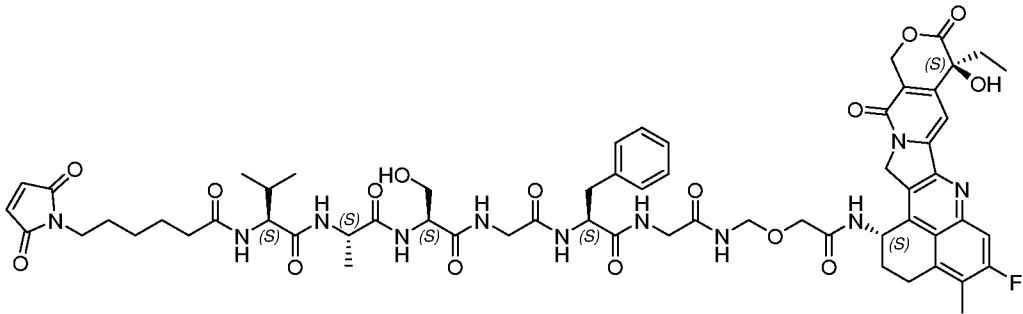
使用换液装置（脱盐柱，超滤管等）将抗 HER3 抗体、抗 Claudin18.2 抗体、抗叶酸受体 FR α 抗体置换至目标 buffer（柠檬酸缓冲液或盐酸组氨酸缓冲液，pH6.0-6.5）中并测量抗体浓度。保持抗体浓度在 5-20 mg/mL，与还原剂 0.04-0.4 mM TCEP 混合孵育，在 10-37°C 下，维持 1-5 小时，以使抗体链间二硫键完全打开。随后使用磷酸将还原后抗体溶液 pH 调至 6.0，温度将至室温。用 DMSO 溶解连接子-小分子药物，计算其浓度。按照合适的药物分子/抗体分子比例（摩尔比>10），将连接子-药物溶液（04-Dxd、07-Dxd、08-Dxd、09-Dxd，其中 04-Dxd 中氨基酸单元替换为 GGFG）与完全还原后的抗体溶液混合，保持 DMSO 比例不超过 10% (v/v)，维持 0.5-2 小时，反应结束。ADC 粗产品溶液过滤后，使用纯化装置（脱盐柱，超滤管，切向流系统等）进行纯化，去除溶液中的有机小分子杂质和多余的 DMSO，然后将 ADC 产品置换至保存缓冲液中。

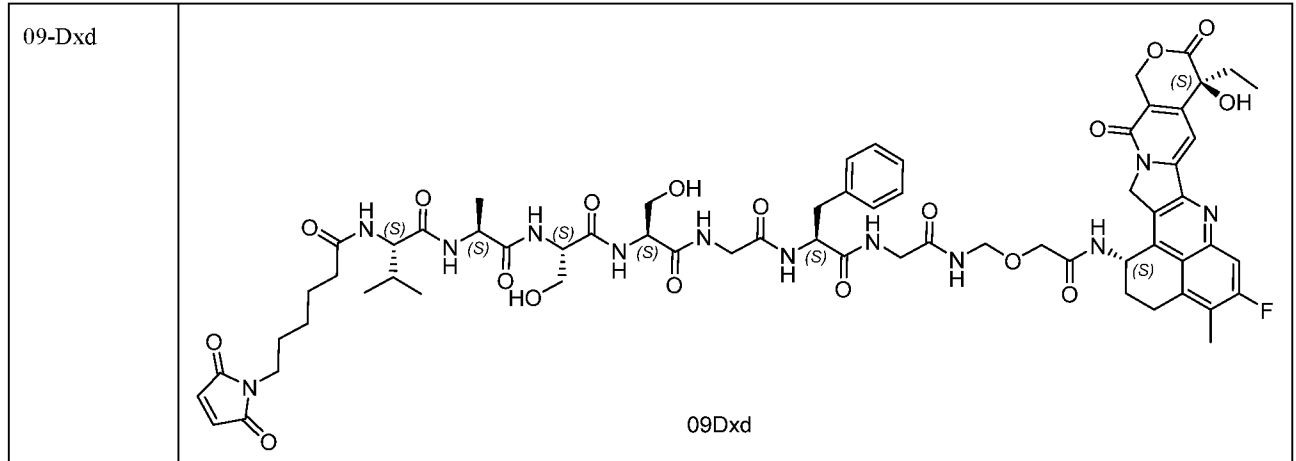
表 1 抗体轻链及重链序列

TYPE	NAMA	SEQUENCE ID NO.
抗 HER3 抗体	RS-HT-002	HC: SEQ ID NO: 17

		LC: SEQ ID NO: 18
抗 Claudin18.2 抗体	hu782	HC: SEQ ID NO: 34 LC: SEQ ID NO: 35
抗叶酸受体 FR α 抗体	M9346A	HC: SEQ ID NO: 51 LC: SEQ ID NO: 52

表 2 连接子药物结构

连接子-药物	结构
04-Dxd	 <p>The structure shows a linker chain starting with a succinimide ring, followed by a hexyl chain, a primary amide, a secondary amide, a benzamide, and a final amide linked to a complex heterocyclic drug moiety. The drug moiety includes a benzimidazole system with a fluorine atom and a hydroxyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p> <p>04Dxd</p>
07-Dxd	 <p>The structure is similar to 04-Dxd but features a different linker chain with a secondary amide and a methyl group. The drug moiety is identical to 04-Dxd. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p> <p>07Dxd</p>
08-Dxd	 <p>The structure is similar to 04-Dxd but features a different linker chain with a secondary amide, a methyl group, and a hydroxyl group. The drug moiety is identical to 04-Dxd. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p> <p>08Dxd</p>



1.2 ADC 产物 DAR 检测

使用 HIC-HPLC 方法检测，在 pH 7.0 流动相条件下进行上样洗脱，检测指定波长下的吸收峰面积，具体测试方法表 3，ADC 产物 DAR 在 7-8 之间。

表 3: HIC-HPLC 检测方法

Column:	HIC 疏水作用层析柱
Flow Rate:	0.5-1 ml/min
Stop Time:	15-30 min
Injection Amount:	10-20 ug
Mobile Phases:	Mobile Phase A: Phosphate buffer+高浓度硫酸铵 pH=7.0±0.2 Mobile Phase B: Phosphate buffer + 15-25% v/v 异丙醇, pH=7.0±0.2

1.3 HIC-HPLC DAR 值检测结果

	HER3-ADC				Claudin18.2-ADC		FR α -ADC	
	HER3-ADC04	HER3-ADC07	HER3-ADC08	HER3-ADC09	Claudin18.2-ADC08	Claudin18.2-ADC09	FR α -ADC08	FR α -ADC09
DAR	8.05	7.97	7.93	7.97	7.67	7.42	8.00	8.00

实施例 2

2.1 HER3 ADC 体外活性评价

将处于对数生长期的人结肠癌肿瘤细胞 SW620 用胰酶消化后，用对应的培养基重悬，调整密度为 2×10^4 /ml，按照 100 μ l/孔进行 96 孔微孔板铺板，使得每孔细胞个数为 2×10^3 个，其余每孔加 200 μ l 培养基。37 $^{\circ}$ C、5%CO $_2$ 培养 48h 后，将细胞培养板中的上清吸出，用培养基将连接子-小分子药物 (04-Dxd、07-Dxd、08-Dxd、09-Dxd)、HER3 ADC 药物 (HER3-ADC04、HER3-ADC07、HER3-ADC08、HER3-ADC09)，单抗对照进行稀释，按照起始浓度为 400nM 开始 2 倍梯度稀释，共 9 个浓度梯度；加入稀释好的样品，100 μ l/孔。继续培养 4、6 天进行

显色，将细胞板取出，在室温下平衡 15-20 min，加入 100 μ l 的 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability 分析液（购自 promega），200rpm 振荡器震荡 2min，避光 18min 后，用 M5 酶标仪进行读数。

结果处理：杀伤率= $\frac{\text{培养基对照孔荧光读数}-\text{给药孔荧光读数}}{\text{培养基对照孔荧光读数}}\times 100\%$ ，然后以浓度的对数为横坐标，杀伤率为纵坐标进行四参数拟合作图。

结果：图 2A 显示 HER3 单抗偶联 Dxd 后相比裸抗（RS-HT-002）对 SW620 靶细胞具有明显的杀伤作用。

图 2B 显示不同连接子-Dxd 对人结肠癌细胞 SW620 均具有杀伤作用，07-Dxd、08-Dxd、09-Dxd 杀伤作用明显优于 04-Dxd。

图 3 显示含不同连接子的 anti-HER3 ADC 对人结肠癌细胞 SW620 均具有杀伤作用，HER3-ADC07、HER3-ADC08、HER3-ADC09 杀伤作用明显优于 HER3-ADC04。

图 4 显示含不同连接子的 anti-HER3 ADC 对非靶细胞 CHO-K1 均无明显杀伤作用。

2.2 HER3 ADC 血浆稳定性评价

为了检测 ADC 药物在体内的稳定性，本研究在体外采用人血浆孵育模拟体内环境，进行检测。具体地，将 HER3 ADC 加入 10%人血浆使得抗体终浓度为 1mg/ml，37 $^{\circ}$ C 孵育 3 天、7 天，然后进行细胞杀伤检测。将对数生长期 SW620 靶细胞消化后按照一定的密度进行铺板，37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养 48h 后加入梯度稀释的血浆孵育过的 ADC，同时以同样血浆稀释的未孵育 ADC 作为对照进行实验。

结果：图 5 显示 HER3-ADC08、HER3-ADC09 在血浆中孵育 3 天或者 7 天后，细胞杀伤活性未发现明显变化。

2.3 HER3 ADC 体内活性评价

选用雌性 SPF 级 BALB/c 裸小鼠，4~6 周龄，适应性饲养 3-4 天后准备肿瘤。将对数生长期人结肠癌 SW620 细胞，消化后用无血清 1640 培养基洗 2 次后，稀释到 2.5 $\times 10^7$ /ml，小鼠右腋窝皮下接种 0.2ml 共 5 $\times 10^6$ 个细胞/只。接种 1 周后肿瘤长至 150 ± 50 mm³ 时进行随机区组设计分组，每组 5 只。空白模型组为 PBS 对照，ADC 药物给药剂量为 2、6、10mg/kg，小分子对照组按照 10mg/kg ADC 药物同等摩尔量给药，给药频率一周一次，其中 6、10mg/kg 剂量组共给药四次，2mg/kg 组共给药八次，腹腔注射给药，每周测量肿瘤 2 次，每次给药前记录肿瘤体积和小鼠体重数据。

肿瘤体积计算： $V(\text{mm}^3)=(W^2\times L)/2$ ，W 为肿瘤近中线短直径，L 为肿瘤近中线长直径。当肿瘤体积大于 2000 mm³，体重减轻大于 20%或观察到对重要生理机能的干扰或肿瘤性溃疡

坏死时颈椎脱臼法处死小鼠。

结果：图 6 显示 HER3-ADC07、HER3-ADC08、HER3-ADC09 均能显著抑制 SW620 移植肿瘤的生长。其中 6、10mg/kg 给药组四次给药后小鼠肿瘤均发生完全消退，停止给药三周后有个别小鼠肿瘤开始生长。2mg/kg 给药组均能抑制肿瘤生长，HER3-ADC08 对肿瘤一致作用优于 HER3-ADC07 和 HER3-ADC09。图 7 显示治疗过程中，ADC 治疗组相比 PBS 对照组，小鼠体重变化未发生明显差异。

实施例 3

3.1 Claudin18.2 ADC 体外活性评价

将处于对数生长期的 HEK293-hCLDN18.2、NUGC4、NUGC4-hCLDN18.2 用胰酶消化后，用对应的培养基重悬，调整密度为 2×10^4 /ml，按照 100 μ l/孔进行 96 孔微孔板铺板，使得每孔细胞个数为 2×10^3 个，其余每孔加 200 μ l 培养基。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养 48h 后，将细胞培养板中的上清吸出，用培养基将连接子-小分子药物（08-Dxd、09-Dxd）、ADC 药物（Claudin18.2-ADC08、Claudin18.2-ADC09），单抗对照（hu782）进行稀释，按照起始浓度为 400nM 开始 2 倍梯度稀释，共 9 个浓度梯度；加入稀释好的样品，100 μ l/孔。继续培养 4、6 天进行显色，将细胞板取出，在室温下平衡 15-20 min，加入 100 μ l 的 CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability 分析液（购自 promega），200rpm 振荡器震荡 2min，避光 18min 后，用 M5 酶标仪进行读数。

结果处理：杀伤率 = $\frac{\text{培养基对照孔荧光读数} - \text{给药孔荧光读数}}{\text{培养基对照孔荧光读数}} \times 100\%$ ，然后以浓度的对数为横坐标，杀伤率为纵坐标进行四参数拟合作图。

结果：图 8、图 9、图 10 显示 Claudin18.2-ADC08、Claudin18.2-ADC09 抗体偶联药物对 NUGC4、NUGC4-hCLDN18.2、HEK293-hCLDN18.2 三个 Claudin18.2 阳性靶细胞具有明显的杀伤作用。

3.2 Claudin18.2 ADC 血浆稳定性评价

为了检测 ADC 药物在体内的稳定性，本研究在体外采用人血浆孵育模拟体内环境，进行检测。具体地，将 Claudin18.2-ADC08 加入 10% 人血浆使得抗体终浓度为 1mg/ml，37 $^{\circ}$ C 孵育 3 天、7 天，然后进行细胞杀伤检测。将对数生长期 HEK293-hCLDN18.2 靶细胞消化后按照一定的密度进行铺板，37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养 48h 后加入梯度稀释的血浆孵育 Claudin18.2-ADC08，同时以同样血浆稀释的未孵育 Claudin18.2-ADC08 作为对照进行实验。

结果：图 11 显示 Claudin18.2-ADC08 在血浆中孵育 3 天或者 7 天后，细胞杀伤活性未发现明显变化。

3.3 Claudin18.2 ADC 体内活性评价

选用雌性 SPF 级 BALB/c 裸小鼠，4~6 周龄，适应性饲养 3-4 天后准备肿瘤。将对数生长期 NUGC4 细胞，消化后用无血清 1640 培养基洗 2 次后，稀释到 $2.5 \times 10^7/\text{ml}$ ，小鼠右腋窝皮下接种 0.2ml 共 5×10^6 个细胞/只。接种 1 周后肿瘤长至 $150 \pm 50 \text{ mm}^3$ 时进行随机区组设计分组，每组 5 只。空白模型组为 PBS 对照。小分子对照组按照 10mg/kg ADC 药物同等摩尔量给药，Claudin18.2-ADC08 给药剂量按照 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 三个剂量组给药，给药频率一周一次，共给药四次，停药后继续测量，每周测量 2 次，腹腔注射给药，每次给药前记录肿瘤体积和小鼠体重数据。

肿瘤体积计算： $V(\text{mm}^3) = (W^2 \times L) / 2$ ，W 为肿瘤近中线短直径，L 为肿瘤近中线长直径。当肿瘤体积大于 2000 mm^3 ，体重减轻大于 20% 或观察到对重要生理机能的干扰或肿瘤性溃疡坏死时颈椎脱臼法处死小鼠。

结果：图 12 显示在 NUGC4 小鼠皮下移植肿瘤模型中，Claudin18.2-ADC08 具有抗肿瘤生长活性，具有一定的剂量效应。

实施例 4

4.1 叶酸受体 $\text{FR}\alpha$ ADC 药物体外活性评价

将处于对数生长期的卵巢癌 OVCAR3 细胞用胰酶消化后，用对应的培养基重悬，调整密度为 $2 \times 10^4/\text{ml}$ ，按照 100 μl /孔进行 96 孔微孔板铺板，使得每孔细胞个数为 2×10^3 个，其余每孔加 200 μl 培养基。37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养 48h 后，将细胞培养板中的上清吸出，用培养基将连接子-小分子药物（08-Dxd、09-Dxd）、ADC 药物（ $\text{FR}\alpha$ -ADC08、 $\text{FR}\alpha$ -ADC09），单抗对照（M9346A）进行稀释，按照起始浓度为 400nM 开始 2 倍梯度稀释，共 9 个浓度梯度；加入稀释好的样品，100 μl /孔。继续培养 4、6 天进行显色，将细胞板取出，在室温下平衡 15-20 min，加入 100 μl 的 CellTiter-Glo $^\circledR$ Luminescent Cell Viability 分析液（购自 promega），200rpm 振荡器震荡 2min，避光 18min 后，用 M5 酶标仪进行读数。

结果处理：杀伤率 = $\frac{\text{培养基对照孔荧光读值} - \text{给药孔荧光读值}}{\text{培养基对照孔荧光读值}} \times 100\%$ ，然后以浓度的对数为横坐标，杀伤率为纵坐标进行四参数拟合作图。

结果：图 13 显示 $\text{FR}\alpha$ 抗体偶联物 $\text{FR}\alpha$ -ADC08、 $\text{FR}\alpha$ -ADC09 均对 OVCAR3 细胞具有显著杀伤活性。

4.2 叶酸受体 $\text{FR}\alpha$ ADC 血浆稳定性评价

为了检测 ADC 药物在体内的稳定性，本研究在体外采用人血浆孵育模拟体内环境，进

行检测。具体地，将 FR α -ADC08 加入 50%人血浆使得抗体终浓度为 1mg/ml，37°C 孵育 3 天、7 天，然后进行细胞杀伤检测。将对数生长期 OVCAR3 靶细胞消化后按照一定的密度进行铺板，37°C、5%CO₂ 培养 48h 后加入梯度稀释的血浆孵育 FR α -ADC08，同时以同样血浆稀释的未孵育 FR α -ADC08 作为对照进行实验。

结果：图 14 显示 FR α -ADC08 在血浆中孵育 3 天或者 7 天后，细胞杀伤活性未发现明显变化。

4.3 叶酸受体 FR α ADC 体内活性评价

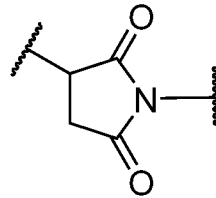
选用雌性 SPF 级 BALB/c 裸小鼠，3~4 周龄，适应性饲养 3-4 天后准备肿瘤。将对数生长期 OVCAR3 细胞，消化后用无血清 1640 培养基洗 2 次后，稀释到 3×10^7 /ml 与等体积基质胶混合，小鼠右腋窝皮下接种 0.2ml 共 3×10^6 个细胞/只。接种 1 周后肿瘤长至 150 ± 50 mm³ 时进行随机区组设计分组，每组 5 只。空白模型组为 PBS 对照。小分子对照组按照 5mg/kg ADC 药物同等摩尔量给药，FR α -ADC08 给药剂量按照 2mg/kg、5mg/kg 两个剂量组给药，给药频率一周一次，每周测量 2 次，腹腔注射给药，每次给药前记录肿瘤体积和小鼠体重数据。

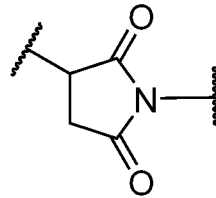
肿瘤体积计算： $V(\text{mm}^3) = (W^2 \times L) / 2$ ，W 为肿瘤近中线短直径，L 为肿瘤近中线长直径。当肿瘤体积大于 2000 mm³，体重减轻大于 20% 或观察到对重要生理机能的干扰或肿瘤性溃疡坏死时颈椎脱臼法处死小鼠。

结果：图 15 显示在 OVCAR3 小鼠皮下移植肿瘤模型中，FR α -ADC08 对肿瘤生长具有抑制作用。

权利要求书

1. 连接子，所述连接子包括氨基酸单元（RL），所述 RL 包括：-Val-Ala-Q-Gly-Phe-Gly-，其中 Q 为键、单个氨基酸或二肽。
2. 根据权利要求 1 所述的连接子，其中 RL 可被酶裂解。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的连接子，其中 RL 可被组织蛋白酶 B（Cathepsin B）裂解。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的连接子，其中所述 Q 为键。
5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的连接子，其中所述 Q 为-Ser-或-Ser-Ser-。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的连接子，其中 RL 包括-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的连接子，所述连接子选自以下结构：-Z-A-S*-RL-和-Z-A-S*-RL-Y-；其中，所述 Z 为延伸子单元，所述 A 为键或接头单元；所述 S*为键或分配剂；Y 为间隔子单元。
8. 根据权利要求 7 所述的连接子，其中所述 Z 包含以下结构：-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-，-CH₂-C(=O)-NH-或-C(=O)-；



其中，所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：，其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置。

9. 根据权利要求 7-8 中任一项所述的连接子，其中所述 A 选自以下结构：

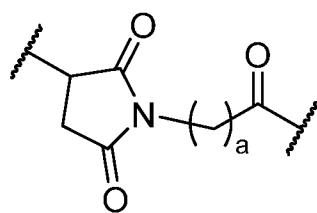
-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-、-C₃-C₈ 碳环基-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-、-亚芳基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₃-C₈ 杂环基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 碳环基-C(=O)-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-C(=O)-、-亚芳基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-C(=O)-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₃-C₈ 杂环基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 杂环基)-C(=O)-、-(C₃-C₈ 杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-C(=O)-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚杂烷基-NH-、-C₃-C₈ 碳环基-NH-、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-NH-、-亚芳基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-亚芳基-NH-、-亚芳基-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀ 亚烷基-(C₃-C₈ 碳环基)-NH-、-(C₃-C₈ 碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基-NH-、-C₃-C₈ 杂环

基-NH-、-C₁-C₁₀亚烷基-(C₃-C₈杂环基)-NH-、-(C₃-C₈杂环基)-C₁-C₁₀亚烷基-NH-、-C₁-C₁₀亚烷基-S-、-C₁-C₁₀亚杂烷基-S-、-C₃-C₈碳环基-S-、-O-(C₁-C₈亚烷基)-S-、-亚芳基-S-、-C₁-C₁₀亚烷基-亚芳基-S-、-亚芳基-C₁-C₁₀亚烷基-S-、-C₁-C₁₀亚烷基-(C₃-C₈碳环基)-S-、-(C₃-C₈碳环基)-C₁-C₁₀亚烷基-S-、-C₃-C₈杂环基-S-、-C₁-C₁₀亚烷基-(C₃-C₈杂环基)-S-或-(C₃-C₈杂环基)-C₁-C₁₀亚烷基-S-;

其中,所述A任选地被碱性单元(BU)所取代,所述碱性单元为-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^a或-(CH₂)_xNR^{a2};其中x为1-4的任意整数;并且每个R^a独立地选自C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基,或者两个R^a基团与它们所附连的氮组合形成4-至6-元杂环烷基环、或者氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基基团。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的连接子,其中所述A选自以下结构:为-(C₁-C₁₀)亚烷基-C(=O)-,其中A的所述亚烷基部分任选地被所述碱性单元(BU)所取代。

11. 根据权利要求7-10中任一项所述的连接子,其中所述连接子包含以下结构:



,其中a为1至8中的任意整数。

12. 根据权利要求11所述的连接子,其中所述a为2至5中的任意整数。

13. 根据权利要求7-12中任一项所述的连接子,其中所述Y包含-NH-(CH₂)^{n¹}-La-Lb-Lc-所示的结构,其中所述La表示-C(=O)-NH-、-NR¹-(CH₂)^{n²}-、-O-或单键,R¹表示H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆亚烷基-羧基、或C₁-C₆亚烷基-羟基;

所述Lb表示-CR²-(R³)-或单键,其中R²及R³各自独立地表示H、-NH₂、C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烷基-氨基、C₁-C₆亚烷基-羧基、或C₁-C₆亚烷基-羟基,且R²和R³不同时为-NH₂;

n¹表示0~6的整数;

Lc表示-CH₂-或-C(=O)-。

14. 根据权利要求7-13中任一项所述的连接子,其中所述Y包含NH-(CH₂)^{n¹}-O-(CH₂)^{n²}-C(=O)-,其中n¹或n²各自独立地为0至5的任意整数。

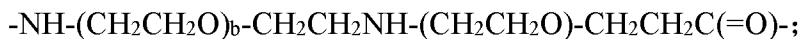
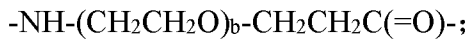
15. 根据权利要求7-14中任一项所述的连接子,其中所述Y包含-NH-CH₂-C(=O)-、-NH-CH₂CH₂-C(=O)-、-NH-(CH₂)₃-C(=O)-、-NH-(CH₂)₄-C(=O)-、-NH-(CH₂)₅-C(=O)-、-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、或-NH-(CH₂)₂-O-CH₂-C(=O)-。

16. 根据权利要求 7-15 中任一项所述的连接子, 其中所述 S*为键, 且所述连接子为-Z-A-RL-或-Z-A-RL-Y-。

17. 根据权利要求 7-15 中任一项所述的连接子, 其中所述 S*为分配剂, 且所述连接子为-Z-A-S*-RL-或-Z-A-S*-RL-Y-。

18. 根据权利要求 17 所述的连接子, 其中所述 S*包含 PEG 单元。

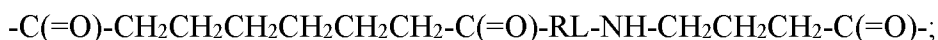
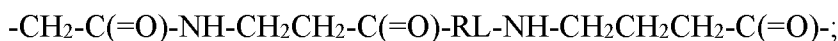
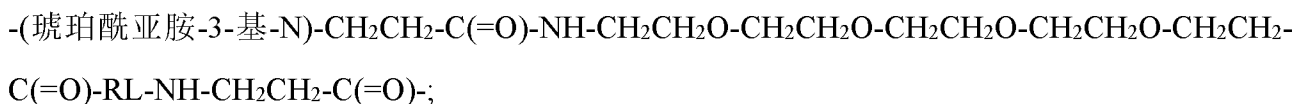
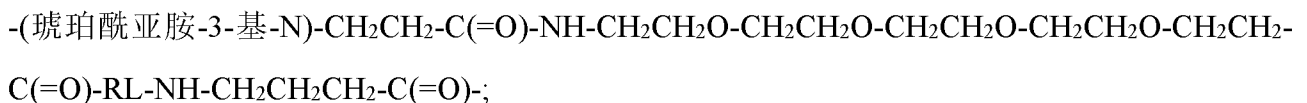
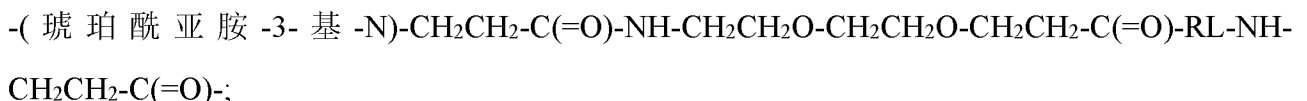
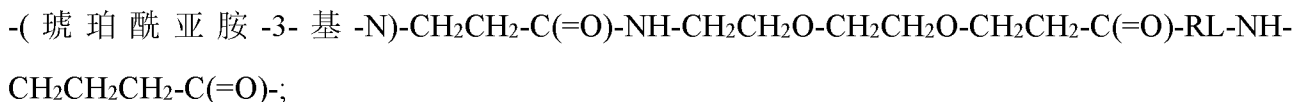
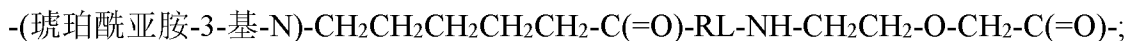
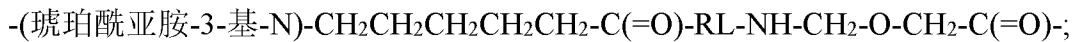
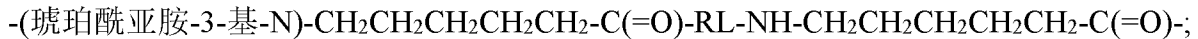
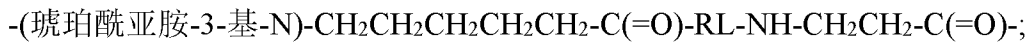
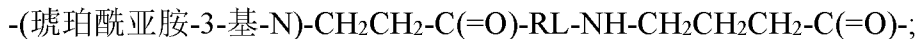
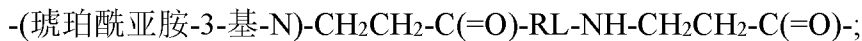
19. 根据权利要求 18 所述的连接子, 所述 S*具有下式:



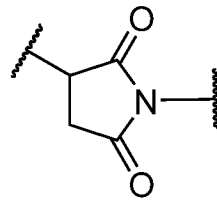
其中所述 S*左侧与 A 连接, 右侧与 RL 连接, 并且 b 为 2 至 20 的任意整数。

20. 根据权利要求 19 所述的连接子, 其中所述 b 为 2、4、8 或 12。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的连接子, 所述连接子选自以下结构:



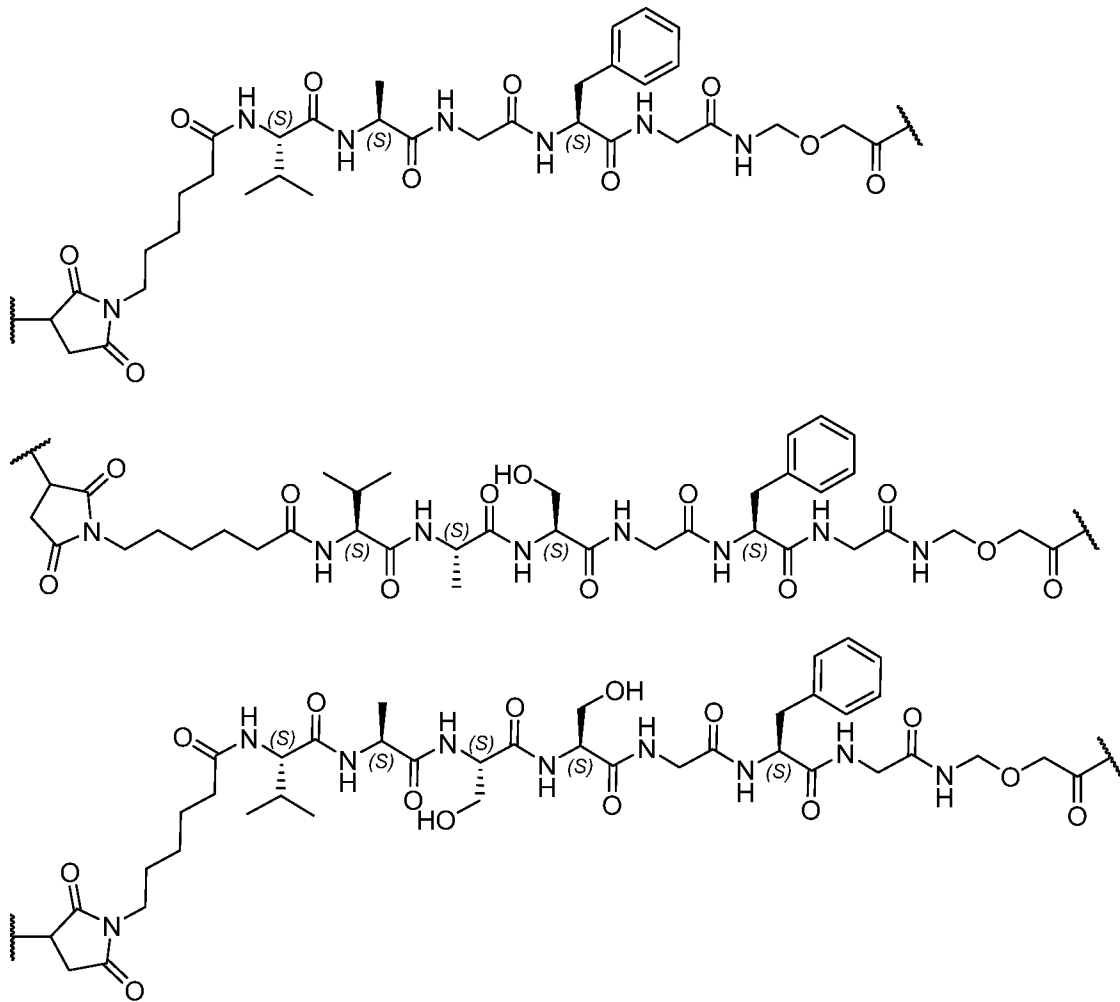
其中,



所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构：
 ，其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置，在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置；

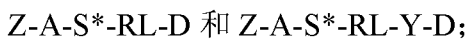
所述-RL-表示以下结构：-Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG)。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的连接子，所述连接子药物选自以下结构：



23. 连接子药物，其包含权利要求 1-22 中任一项所述的连接子。

24. 根据权利要求 23 项所述的连接子药物，所述连接子药物选自以下结构：



其中，所述 Z' 为延伸子单元前体，所述 A 为键或接头单元；所述 S* 为键或分配剂；Y 为间隔子单元；D 为药物单元。

25. 根据权利要求 23-24 中任一项所述的连接子药物，其中所述延伸子单元前体 Z' 选自(马来

酰亚胺-N-基)-、(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-、M-CH₂-C(=O)-NH-和 HS-(CH₂)₁₋₅-C(=O)-, 其中 M 为卤素。

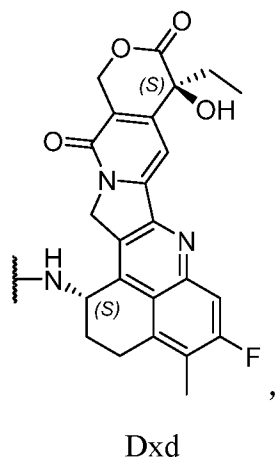
26. 根据权利要求 23-25 中任一项所述的连接子药物, 其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

27. 根据权利要求 23-26 中任一项所述的连接子药物, 其中所述药物单元包括: 瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、澳瑞他汀(auristatins)、浆果赤霉素(baccatins)、加利车霉素(calicheamicins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱、(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多卡霉素(duocarmycins)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、多卡霉素(duocarmycins)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、美登木素生物碱(maytansinoids)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂萘(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodi-azepines; PBDs)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、SN-38、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、长春花生物碱(vincaalkaloids)、或其衍生物。

28. 根据权利要求 23-27 中任一项所述的连接子药物, 其中所述药物单元包括 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。

29. 根据权利要求 23-28 中任一项所述的连接子药物, 其中所述药物单元包括喜树碱或其衍生物。

30. 根据权利要求 23-29 中任一项所述的连接子药物, 其中所述药物单元具有以下结构:



其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团。

31. 根据权利要求 30 所述的连接子药物, 其中所述连接子药物单元具有以下结构:

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(马来酰亚胺-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

M-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

HS-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

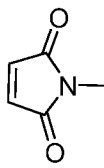
HS-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-D_xd;

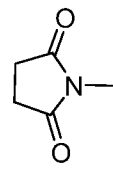
HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd ;

HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd; 和

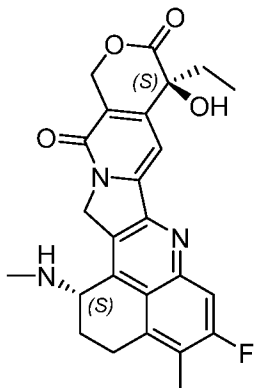
HS-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd;

其中,

所述(马来酰亚胺-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是衔接位置的基团;

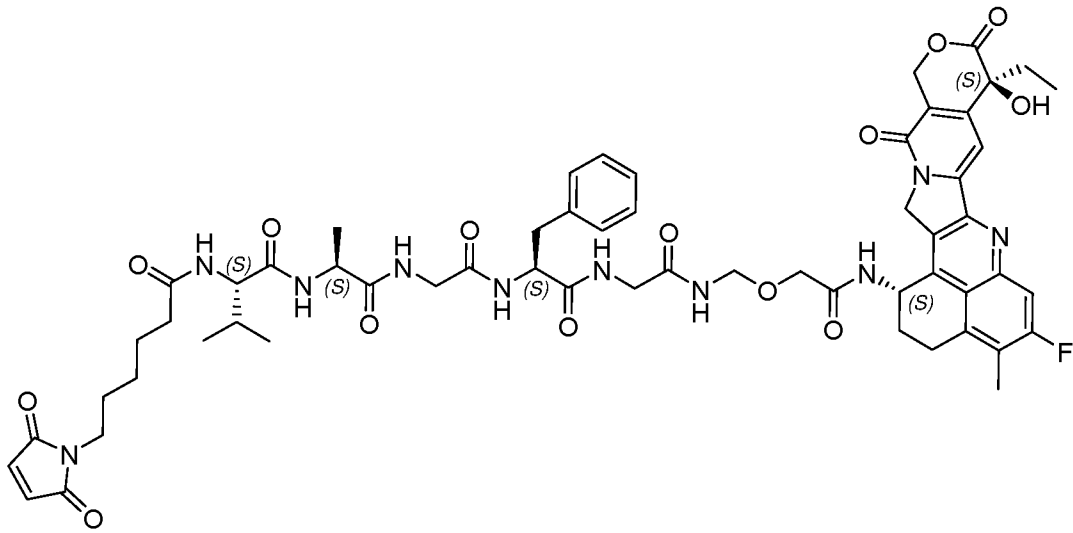
所述(吡咯烷-2,5-二酮-N-基)-具有以下结构:  , 其中氮原子是衔接位置的基团;

所述-RL-表示以下结构: -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG);

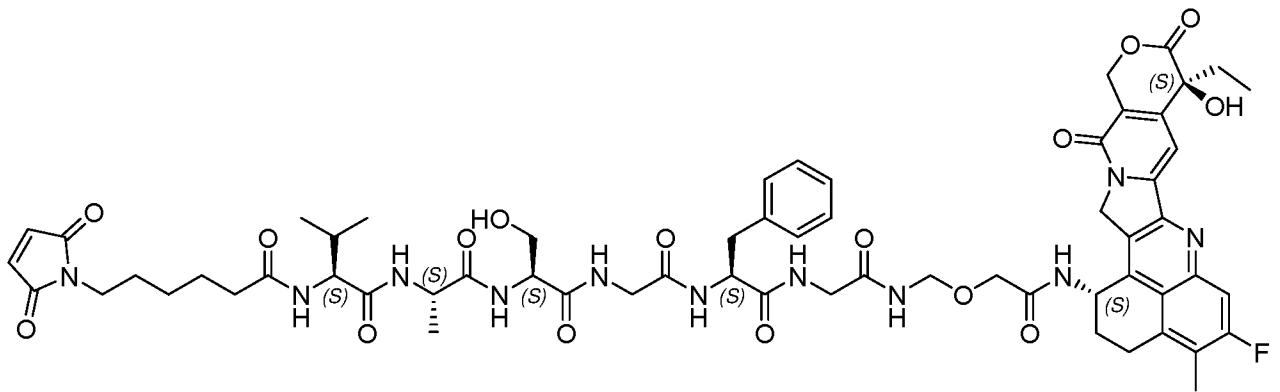
所述-Dxd 具有以下结构:  , 其中 1 位的氨基的氮原子为衔接位置的基团;

所述 M 表示卤原子。

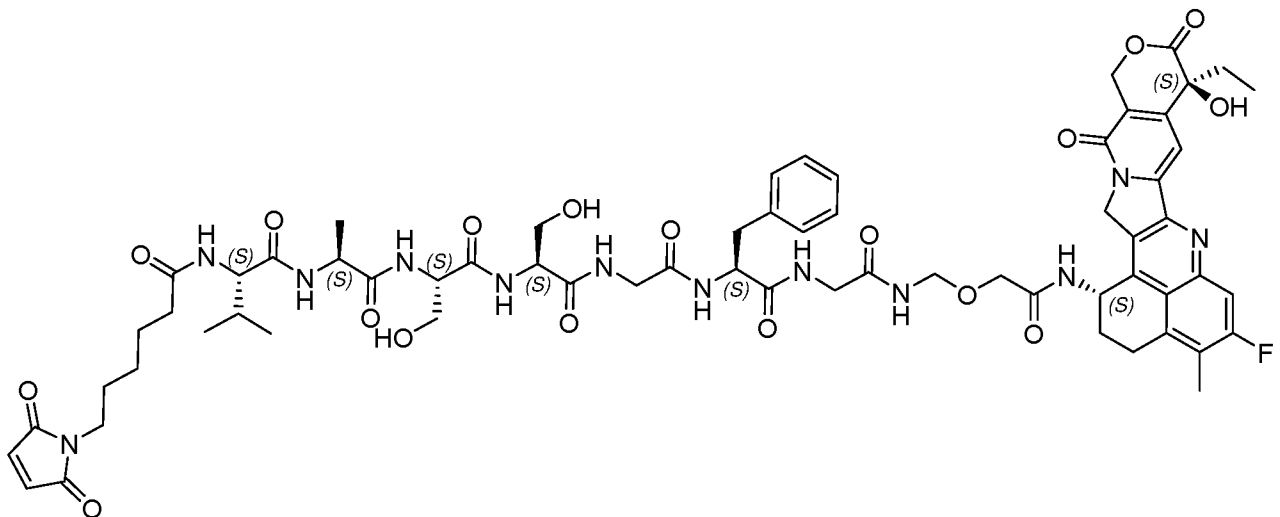
32. 根据权利要求 23-31 中任一项所述的连接子药物, 其中所述连接子药物单元选自以下结构:



;



和



。

33. 偶联物，其包含权利要求 1-22 中任一项所述的连接子。

34. 根据权利要求 33 所述的偶联物，其包含配体。

35. 根据权利要求 34 所述的偶联物，其中所述配体靶向细胞表面受体或肿瘤相关抗原。

36. 根据权利要求 35 所述的偶联物，其中所述细胞表面受体或肿瘤相关抗原包括：HER2、HER3、claudin18.2、叶酸受体 α (FR α)、BCMA、PSMA、TROP-2、CD19、CD20、CD22、

CD30、CD79b、EGFR、c-Met、CEACAM5。

37. 根据权利要求 34-36 中任一项所述的偶联物，其中所述配体包括抗体或其抗原结合片段。

38. 根据权利要求 37 所述的偶联物，所述抗体包括单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体、完整抗体、抗体片段、人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

39. 根据权利要求 37 所述的偶联物，其中所述抗原结合片段包括 Fab, Fab', Fv 片段, F(ab')₂, scFv, di-scFv 和/或 dAb。

40. 根据权利要求 37-39 中任一项所述的偶联物，其中所述抗体为单克隆抗体。

41. 根据权利要求 37-40 中任一项所述的偶联物，其中所述抗体为人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

42. 根据权利要求 33-41 中任一项所述的偶联物，其包括配体药物偶联物，并具有以下结构： $C-(L-D)_m$ ，其中，所述 C 表示配体单元，L 表示连接子，D 表示药物单元，m 表示 1 至 10 中的任意数。

43. 根据权利要求 33-42 中任一项所述的偶联物，所述配体药物偶联物为抗体药物偶联物 (ADC)，并具有以下结构： $Ab-(L-D)_m$ ，其中，所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，L 表示连接子，D 表示药物单元，m 表示 1 至 10 中的任意数。

44. 根据权利要求 42-43 中任一项所述的偶联物，其中所述药物单元包括细胞毒性剂。

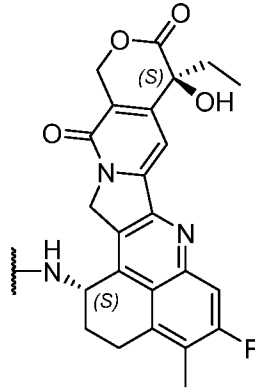
45. 根据权利要求 42-44 中任一项所述的偶联物，其中所述药物单元包括：瓢菌素(amanitins)、蒽环类物(anthracyclines)、澳瑞他汀(auristatins)、浆果赤霉素(baccatins)、加利车霉素(calicheamicins)、喜树碱(camptothecins)、西马多丁(cemadotins)、秋水仙碱、(colchicines)、秋水仙胺(colcimids)、考布他汀(combretastatins)、隐菲辛(cryptophycins)、圆皮海绵内酯(discodermolides)、多卡霉素(duocarmycins)、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、多卡霉素(duocarmycins)、棘霉素(echinomycins)、艾榴塞洛素(eleutherobins)、埃博霉素(epothilones)、雌莫司汀(estramustines)、偏端霉素(lexitropsins)、美登素(maytansines)、美登木素生物碱(maytansinoids)、氨甲蝶呤(methotrexate)、纺锤菌素(netropsins)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂草(pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodi-azepines; PBDs)、嘌呤霉素(puromycins)、根瘤菌素(rhizoxins)、SN-38、紫杉烷(taxanes)、微管蛋白裂解素(tubulysins)、长春花生物碱(vincaalkaloids)、或其衍生物。

46. 根据权利要求 42-45 中任一项所述的偶联物，其中所述药物单元包括 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。

47. 根据权利要求 42-46 中任一项所述的偶联物，其中所述药物单元包括喜树碱或其衍生

物。

48. 根据权利要求 42-47 中任一项所述的偶联物，其中所述药物单元具有以下结构：



Dxd

其中 1 位的氨基的氮原子为衔接位置的基团。

49. 根据权利要求 43-48 中任一项所述的偶联物，其中所述抗体药物偶联物选自以下结构：

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;
- Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-VASSGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

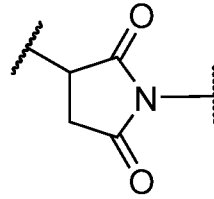
Ab-[-S-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

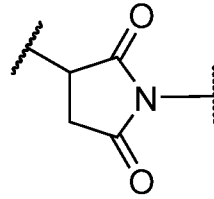
Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m; 和

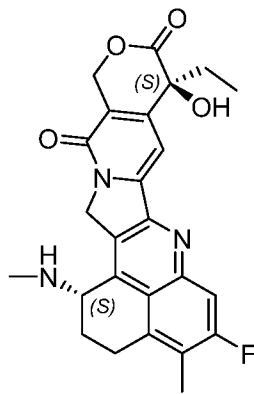
Ab-[-S-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-RL-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-Dxd]_m;

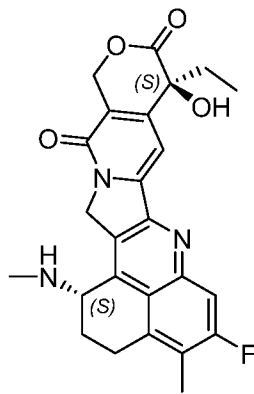
其中,



所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有以下结构: , 其中该结构的 3 位的波浪线表示与配体单元的附接位置, 在 1 位的 N 原子上的波浪线表示与 A 的附连位置;

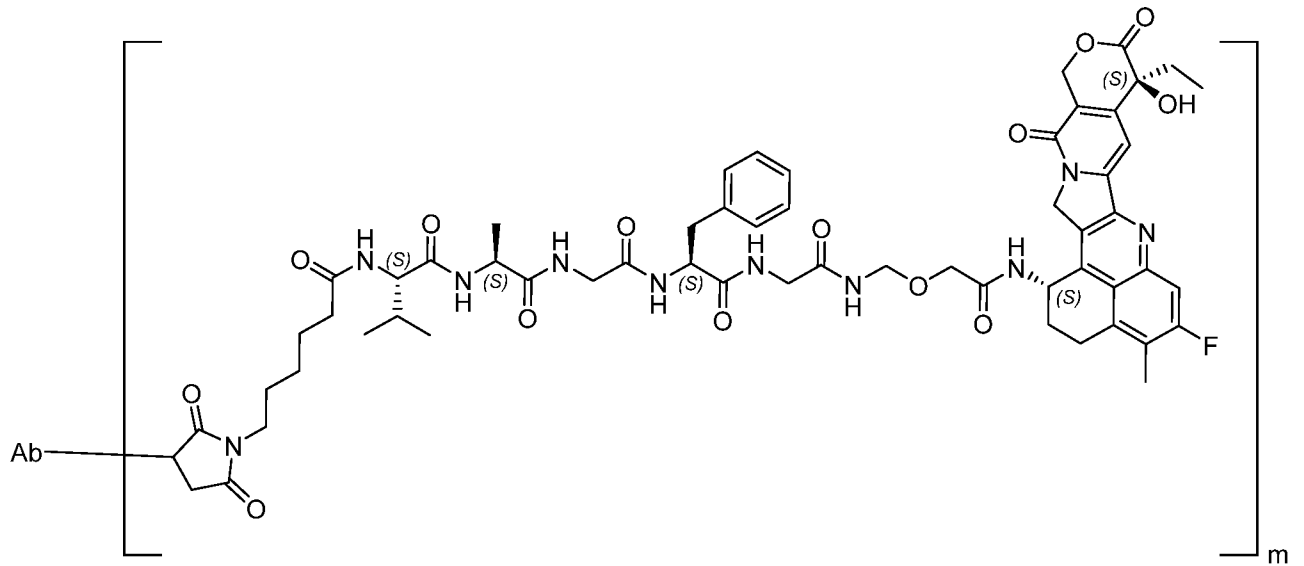
所述-RL-表示以下结构: -Val-Ala-Gly-Phe-Gly-(VAGFG)、-Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASGFG)、或-Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly-(VASSGFG);



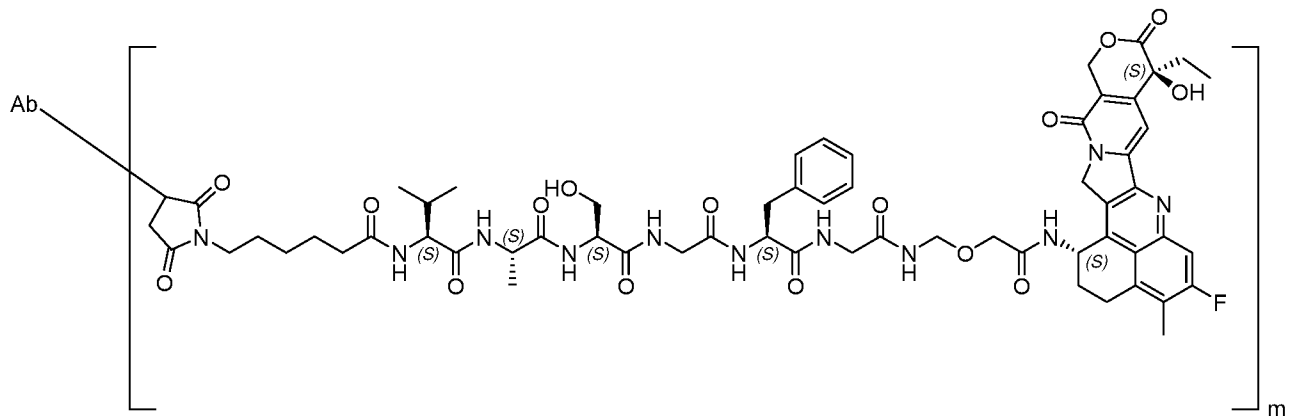
所述-Dxd 具有以下结构: , 其中 1 位的氨基的氮原子为附接位置的基团;

所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段, m 表示 1 至 10 的任意数。

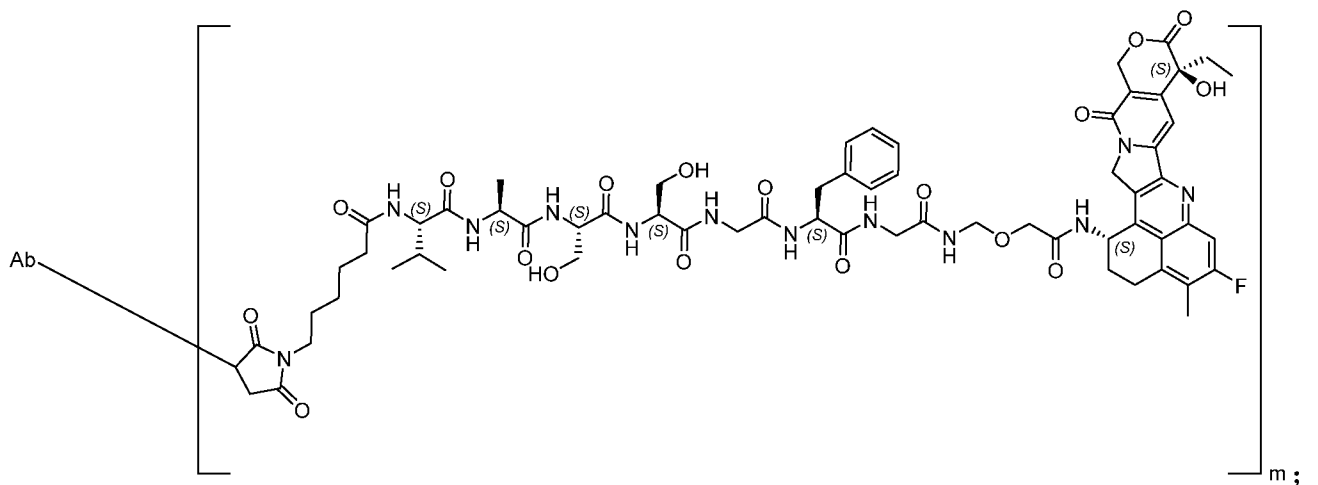
50. 根据权利要求 43-49 中任一项所述的偶联物, 其中所述抗体药物偶联物选自以下结构:



;



和



其中，所述 Ab 表示抗体或其抗原结合片段，m 为 1 至 10 的任意数。

51. 根据权利要求 37-50 中任一项所述的偶联物，所述抗体或其抗原结合片段包括：抗 HER2 抗体、抗 HER3 抗体、抗 claudin18.2 抗体、抗 FR α 抗体或其抗原结合片段。

52. 药物组合物，其包含前述权利要求 33-51 中任一项所述的偶联物以及任选地药学上可接

受的载体。

53. 权利要求 1-22 中任一项的连接子、权利要求 23-32 中任一项的连接子药物、权利要求 33-51 中任一项的偶联物或权利要求 52 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗疾病或病症。

54. 根据权利要求 53 所述的用途，其中所述疾病或病症包括肿瘤。

55. 根据权利要求 54 所述的用途，其中所述疾病或病症包括实体瘤和血液瘤。

56. 治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法，其包括给予所述受试者有效量的权利要求 33-51 中任一项的偶联物。

57. 根据权利要求 56 所述的方法，其中所述疾病或病症包括肿瘤。

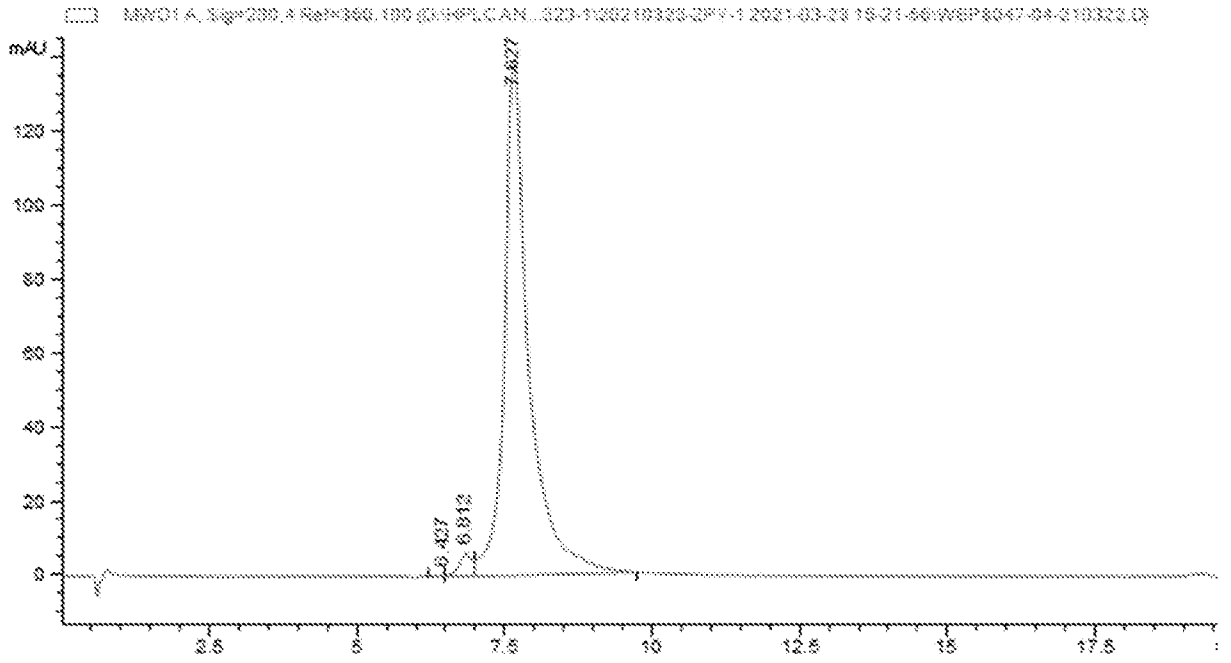


图 1A

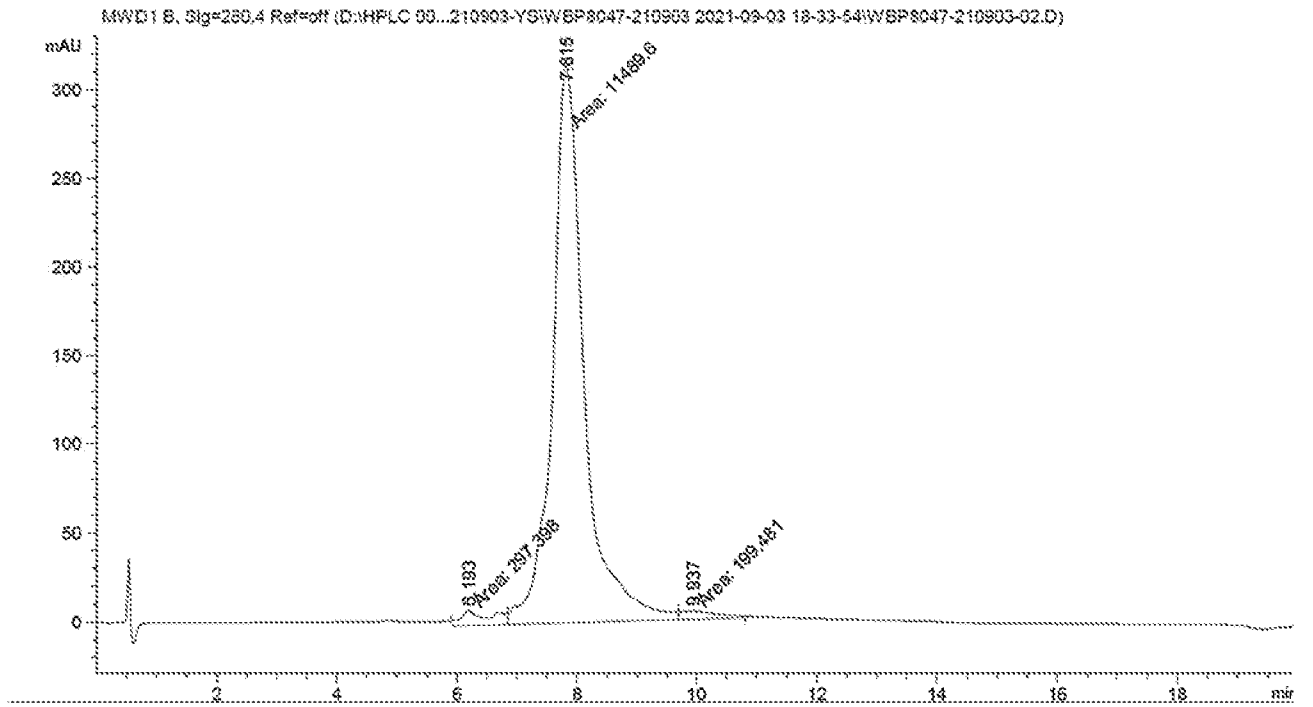


图 1C

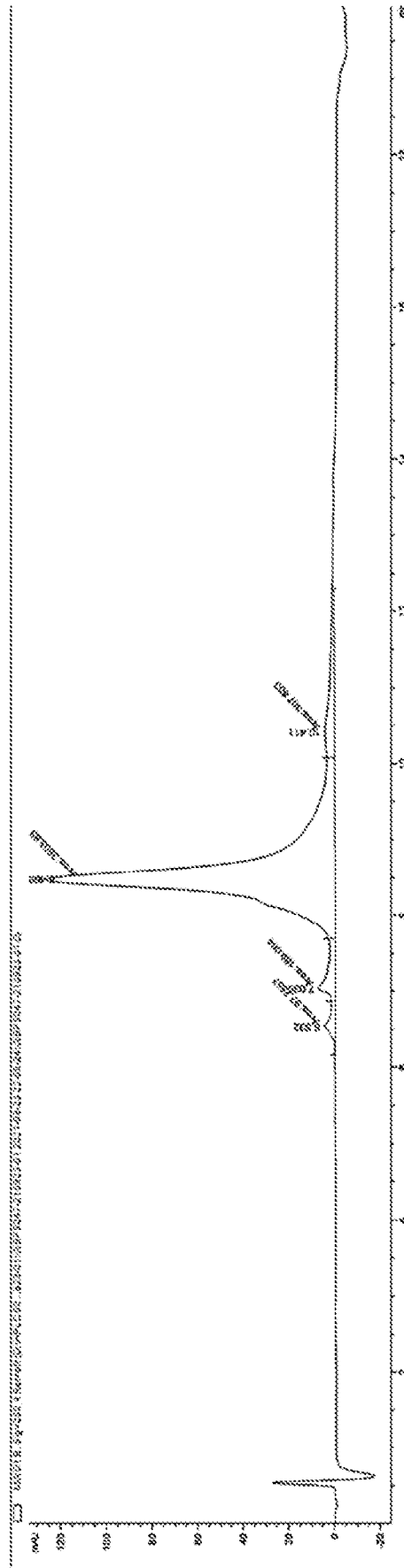


图 1D

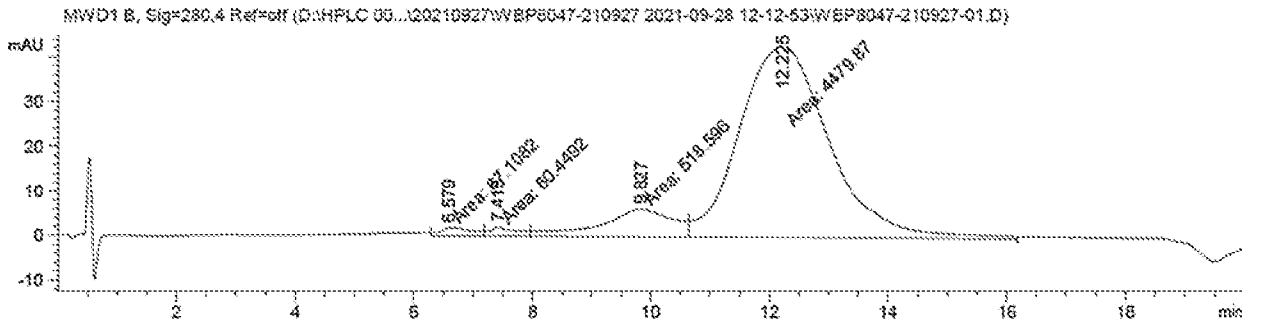


图 1E

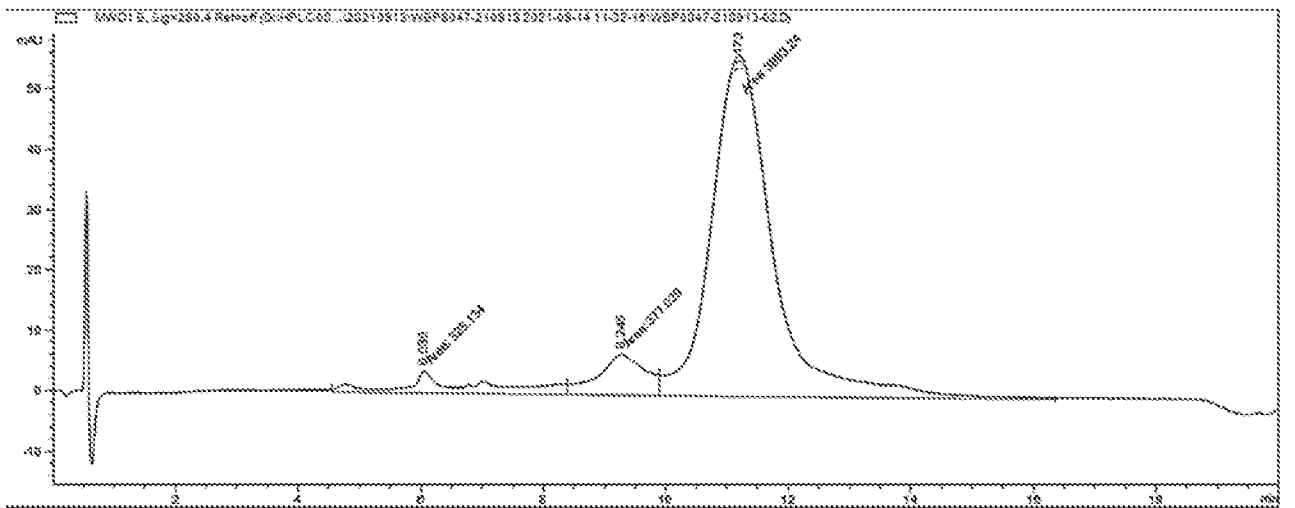


图 1F

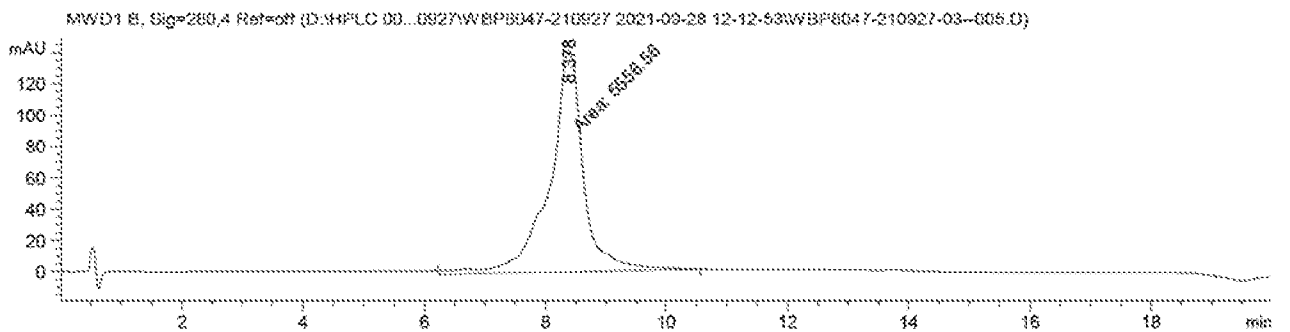


图 1G

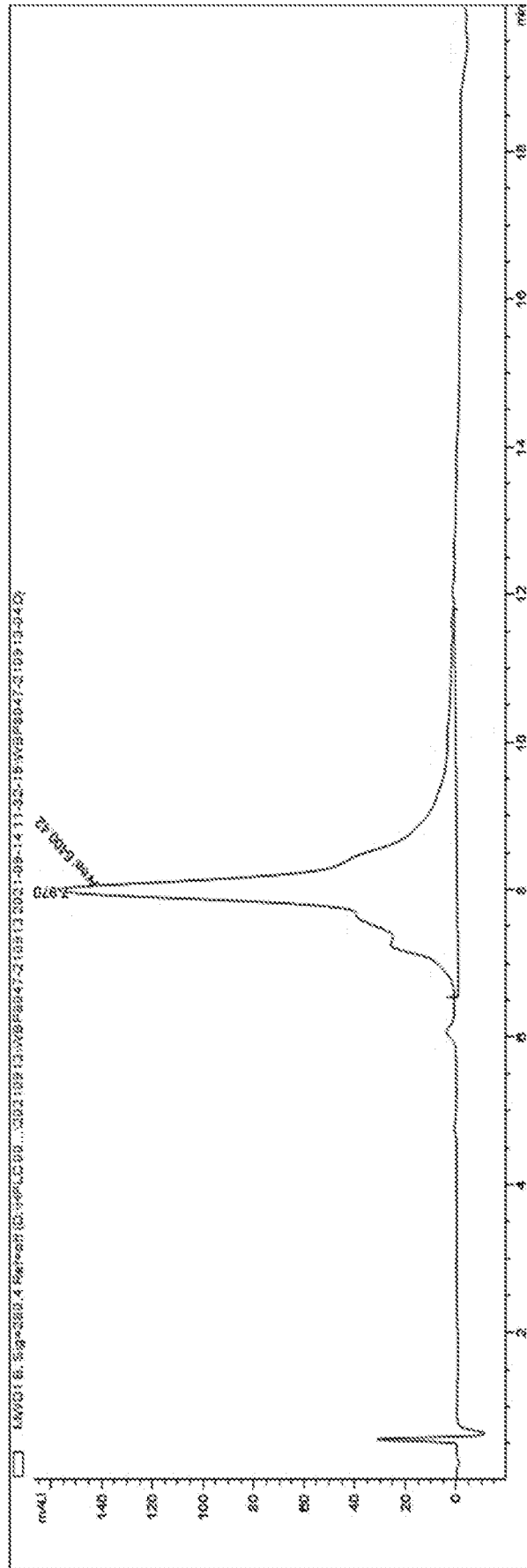


图 1H

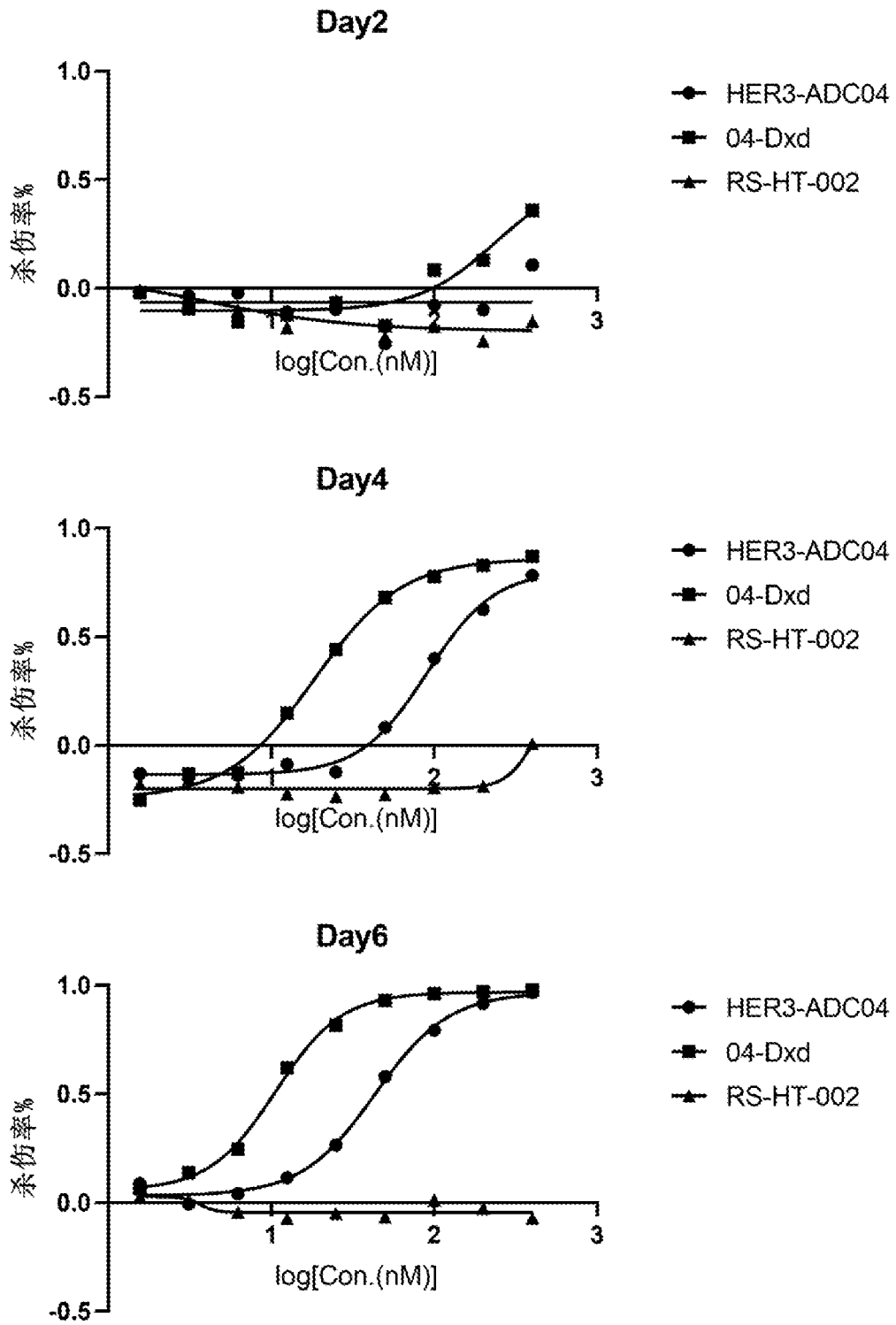


图 2A

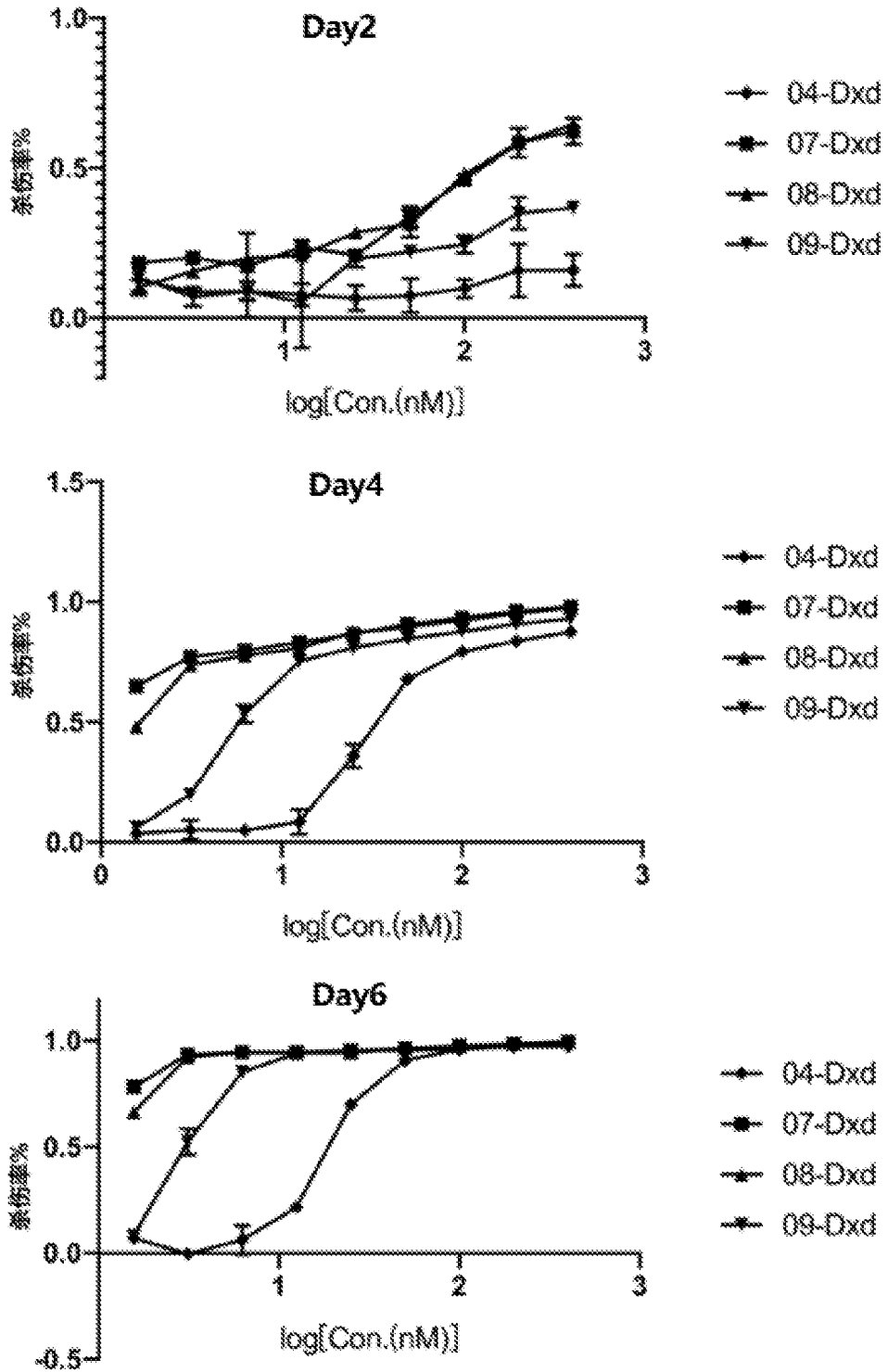


图 2B

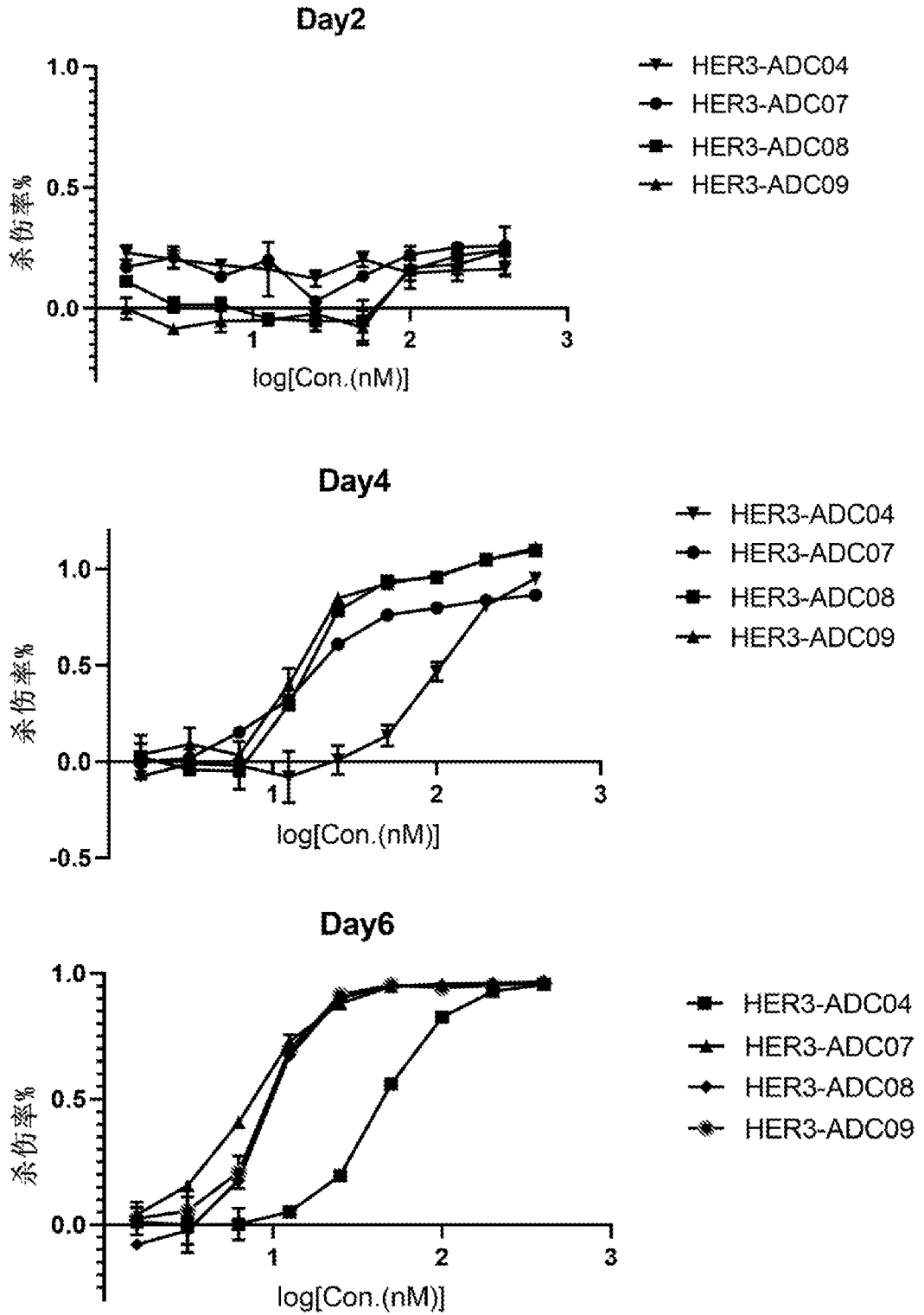


图 3

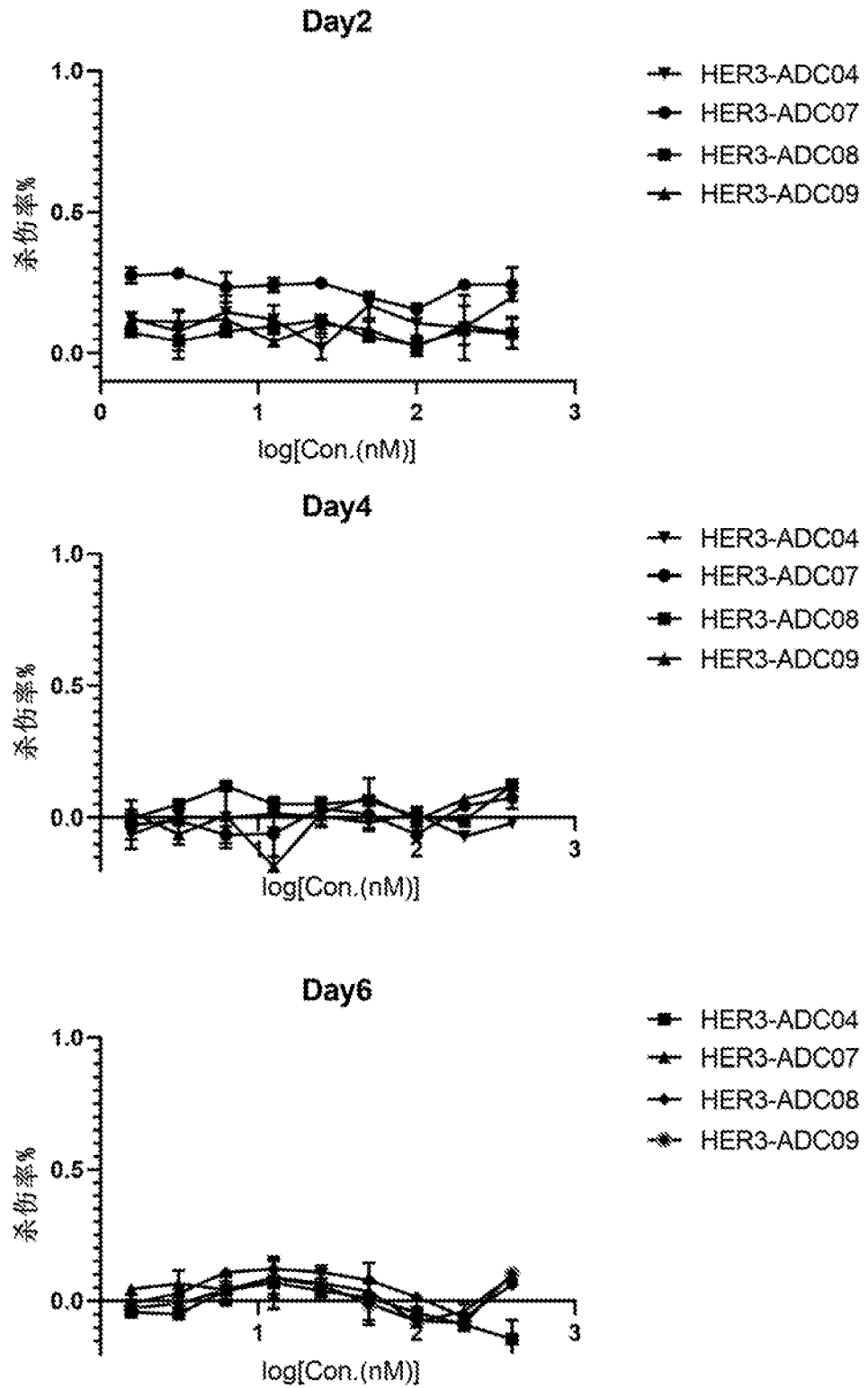


图 4

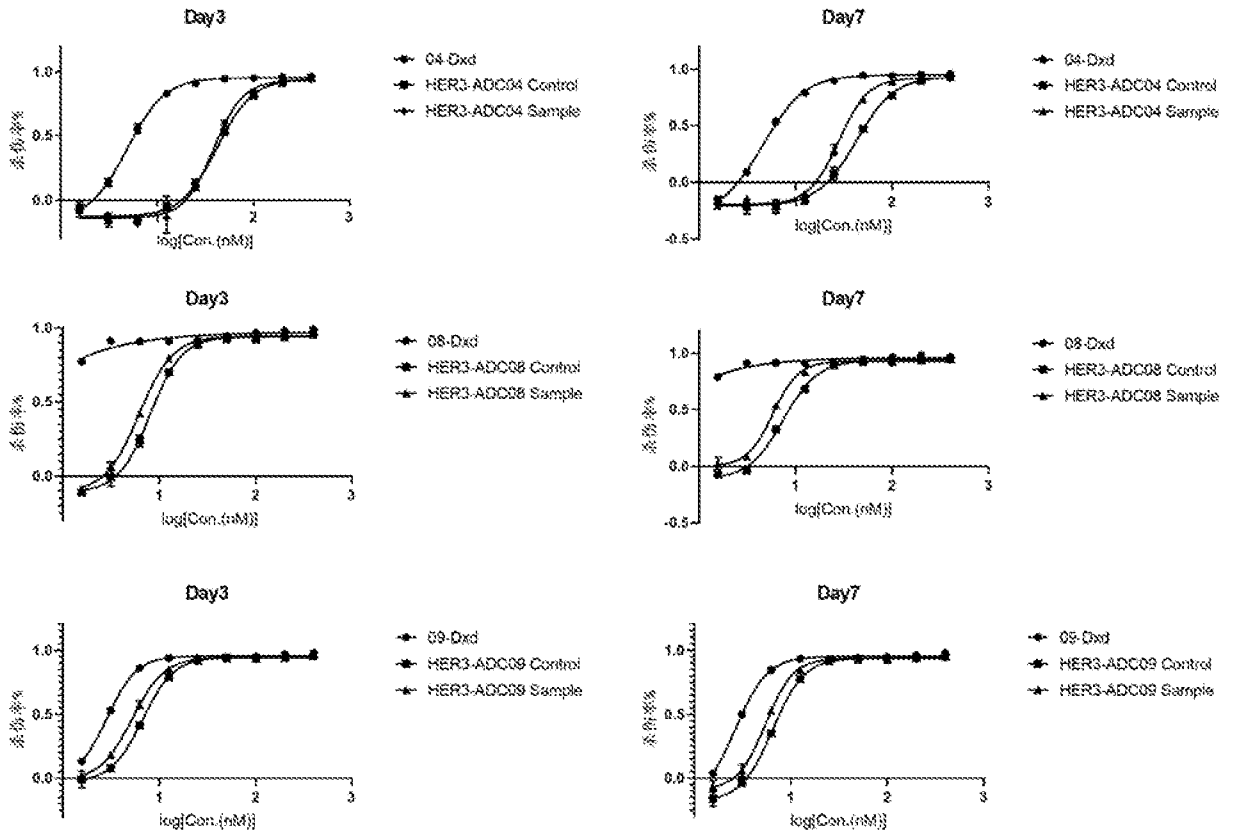


图 5

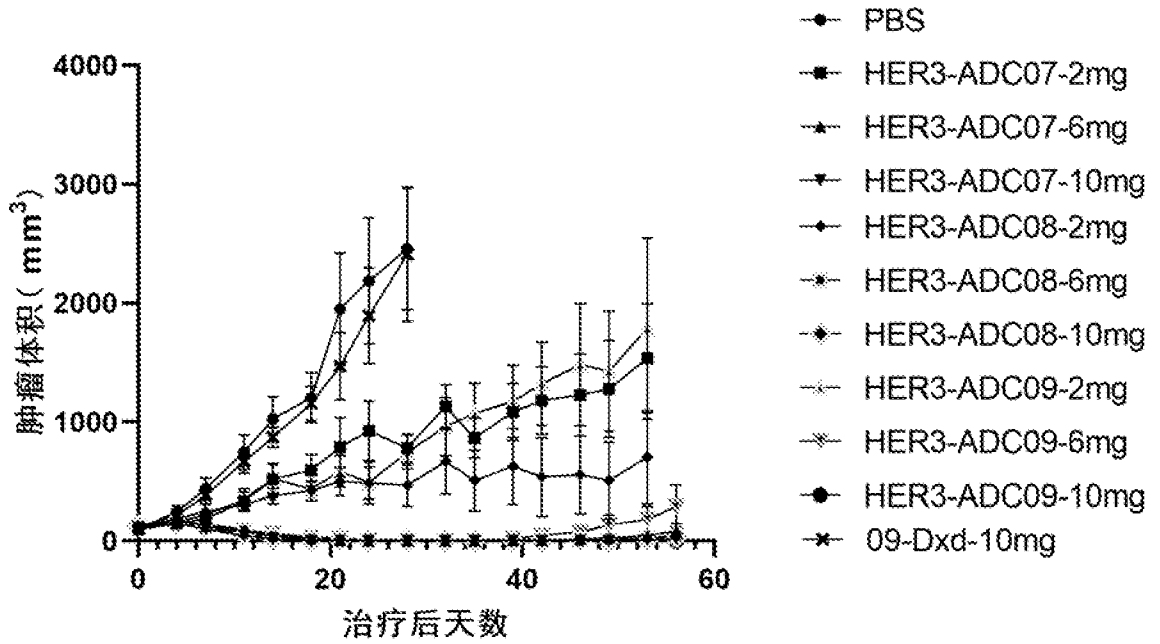


图 6

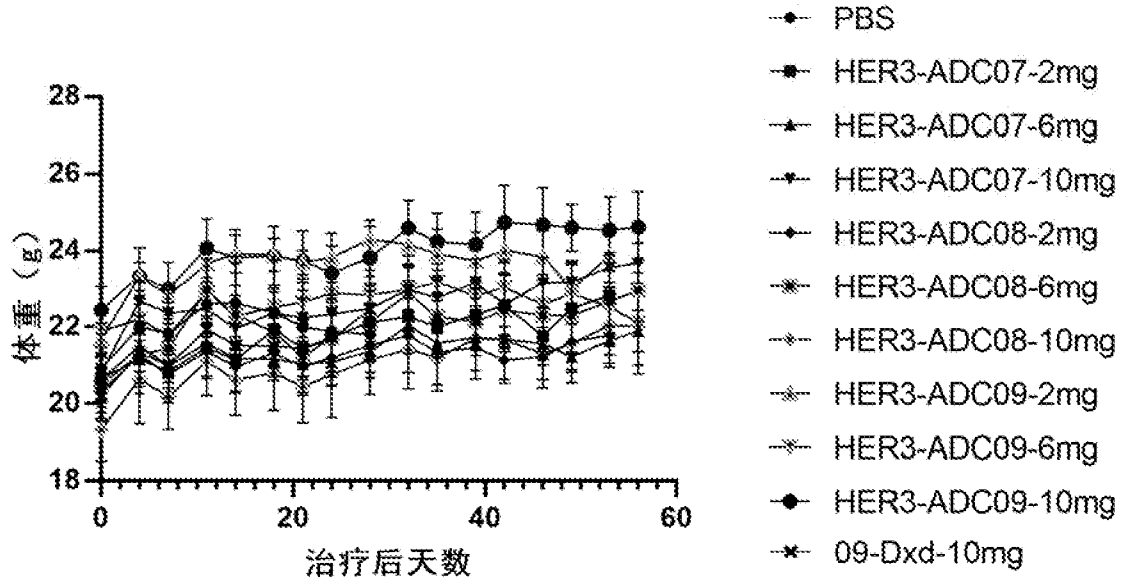


图 7

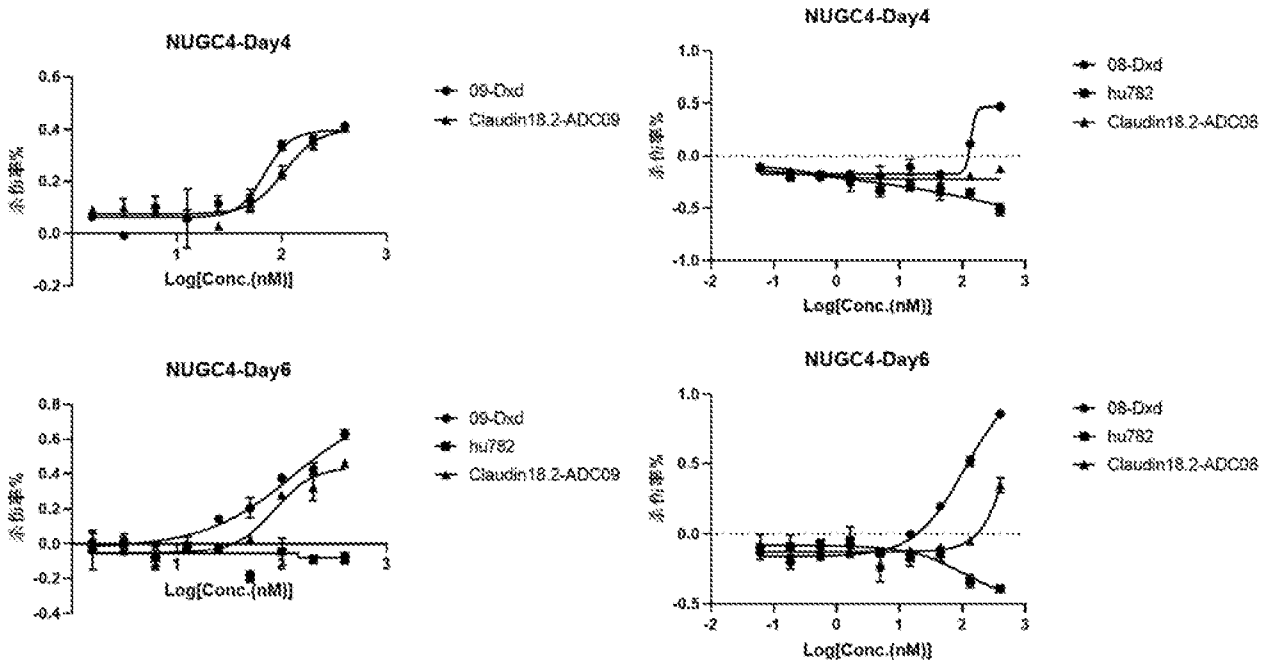


图 8

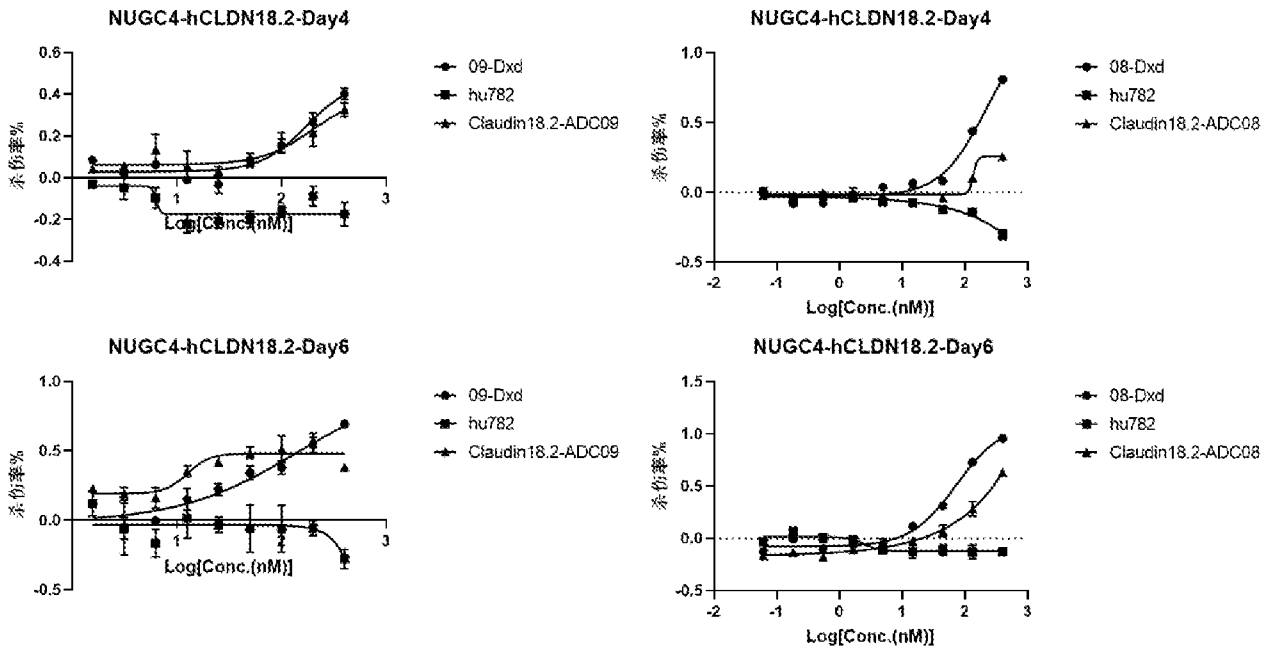


图 9

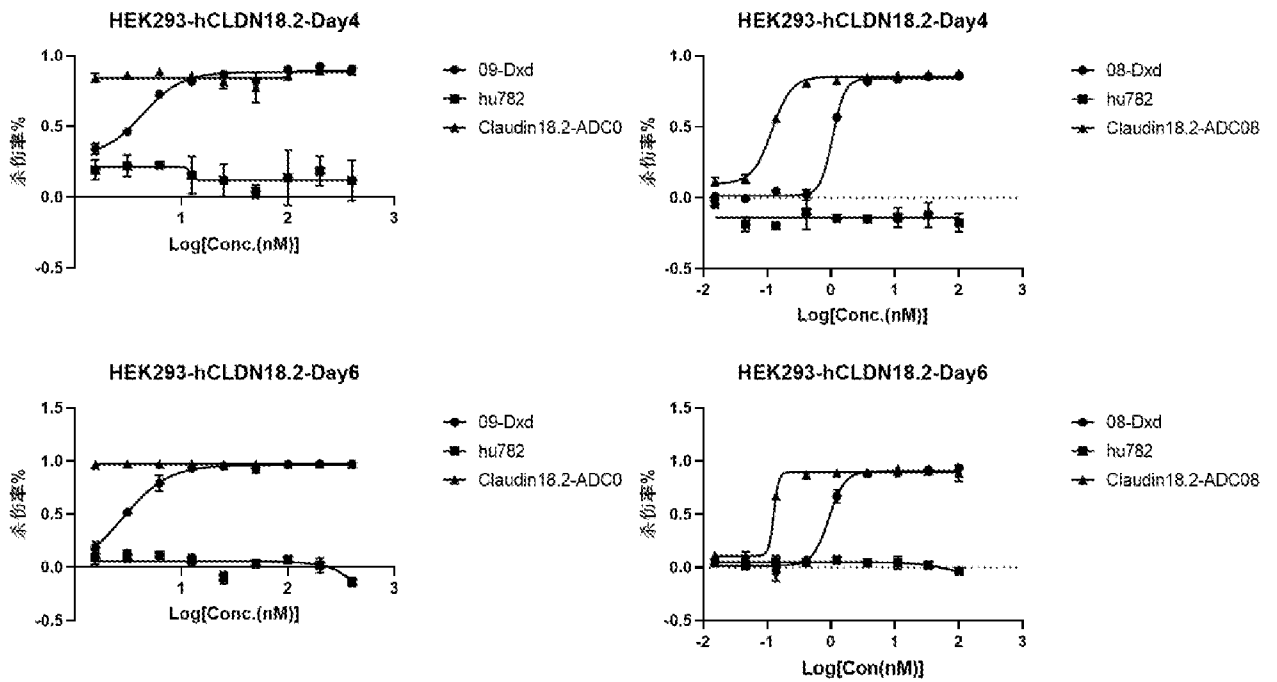


图 10

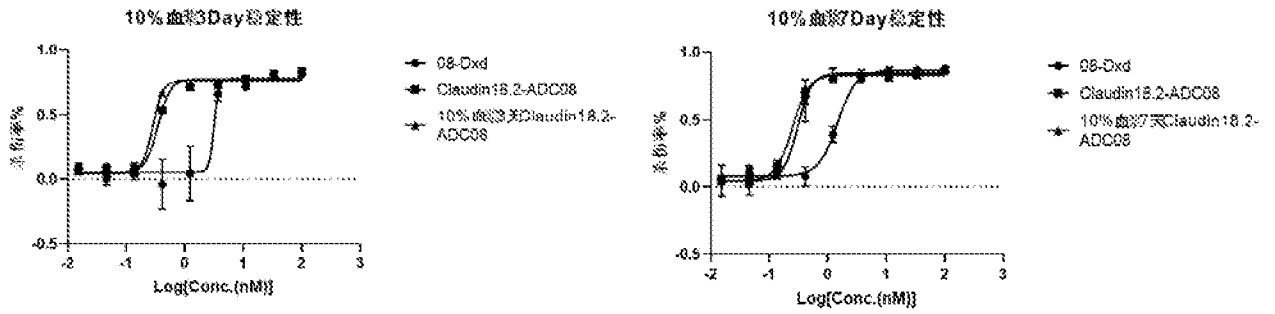


图 11

Claudin18.2-ADC对NUGC4细胞体内杀伤活性评价

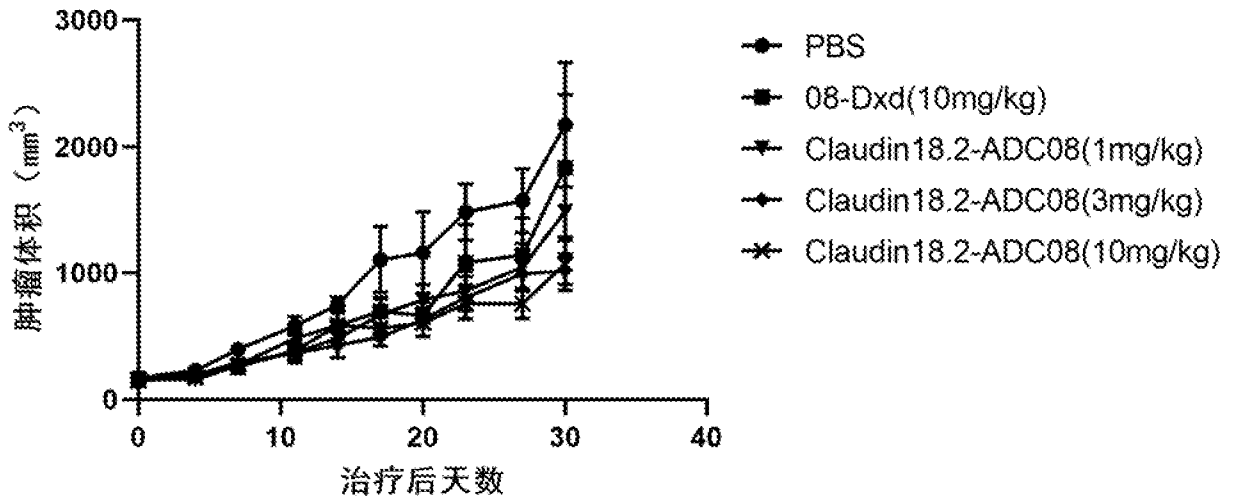


图 12

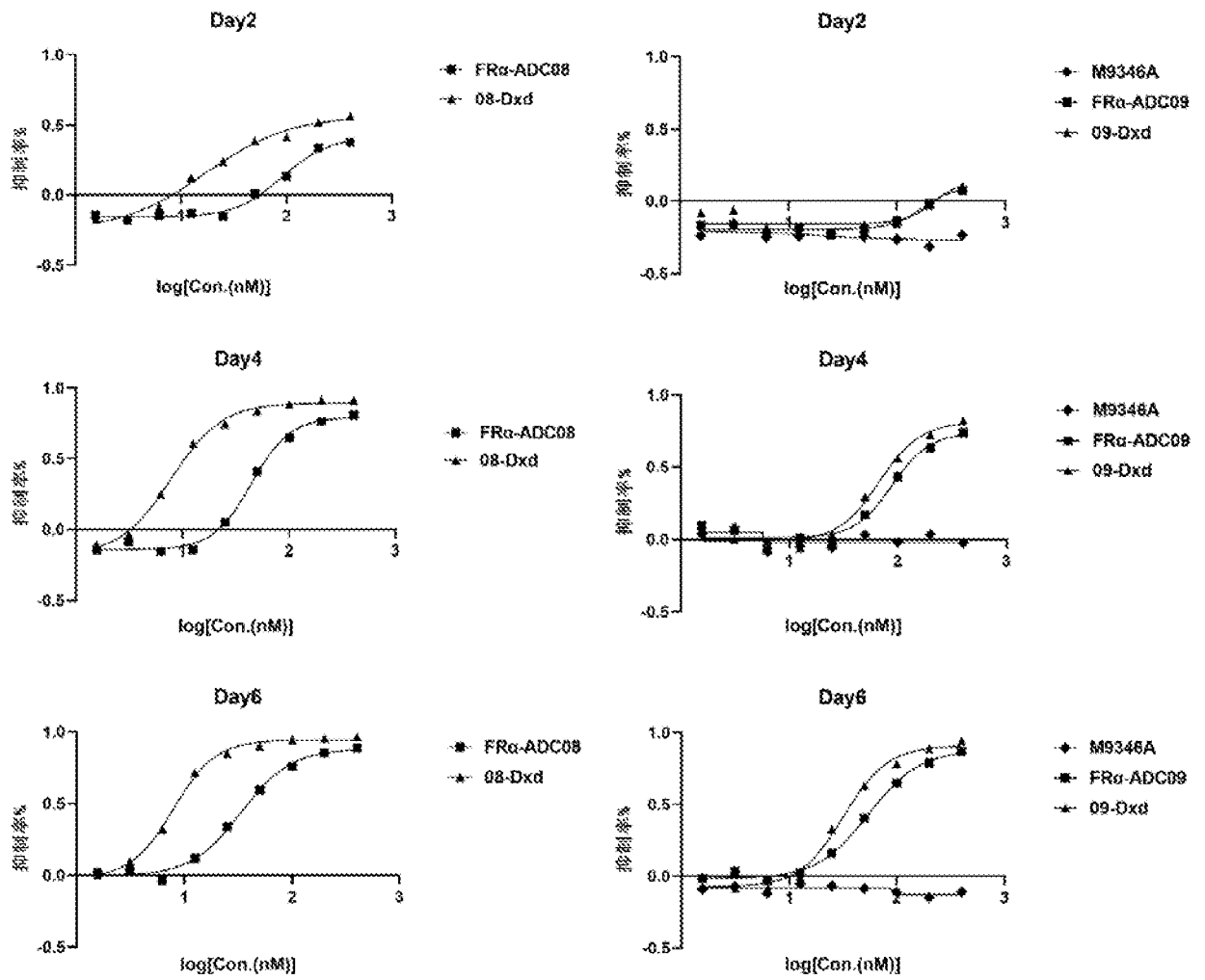


图 13

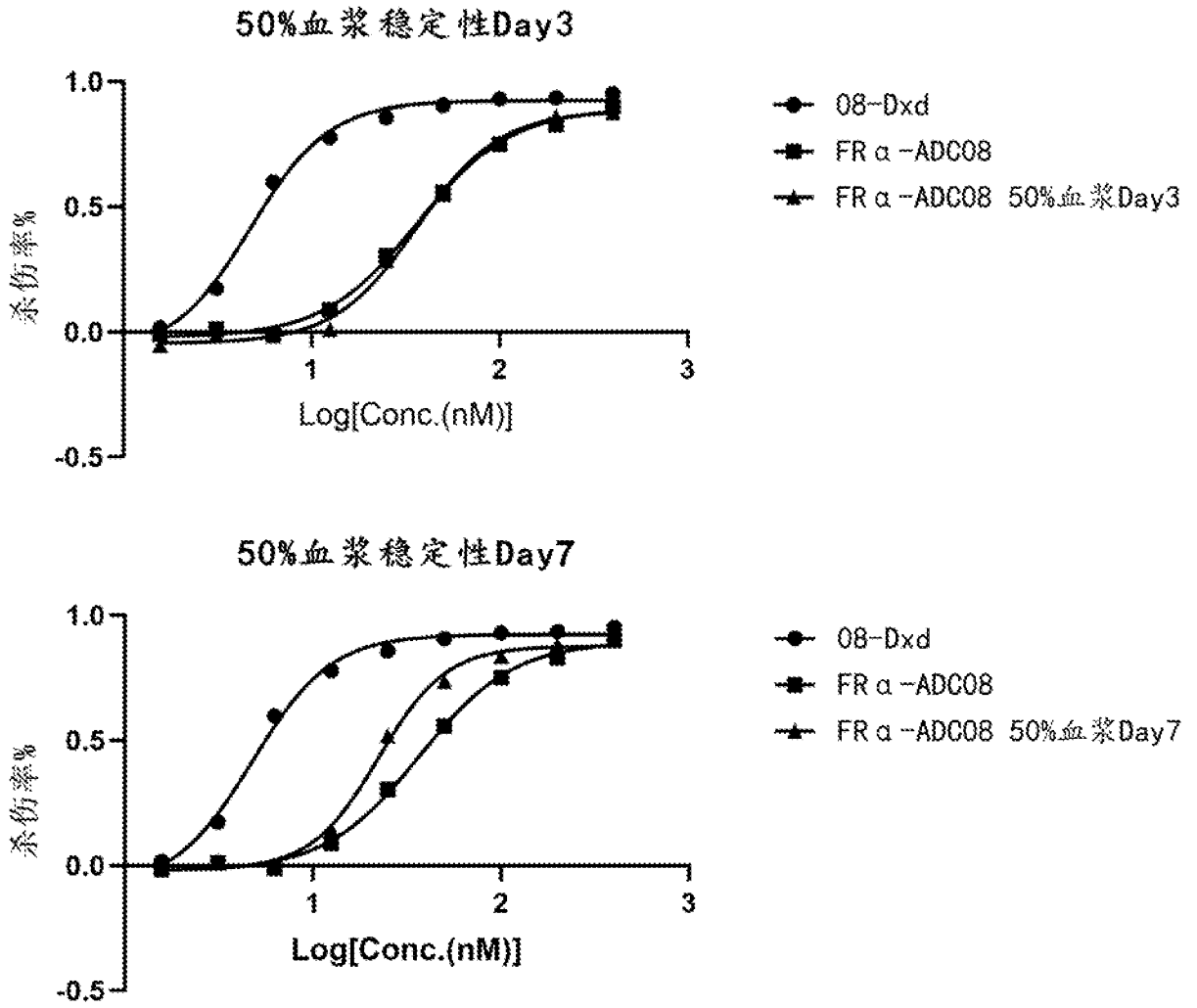


图 14

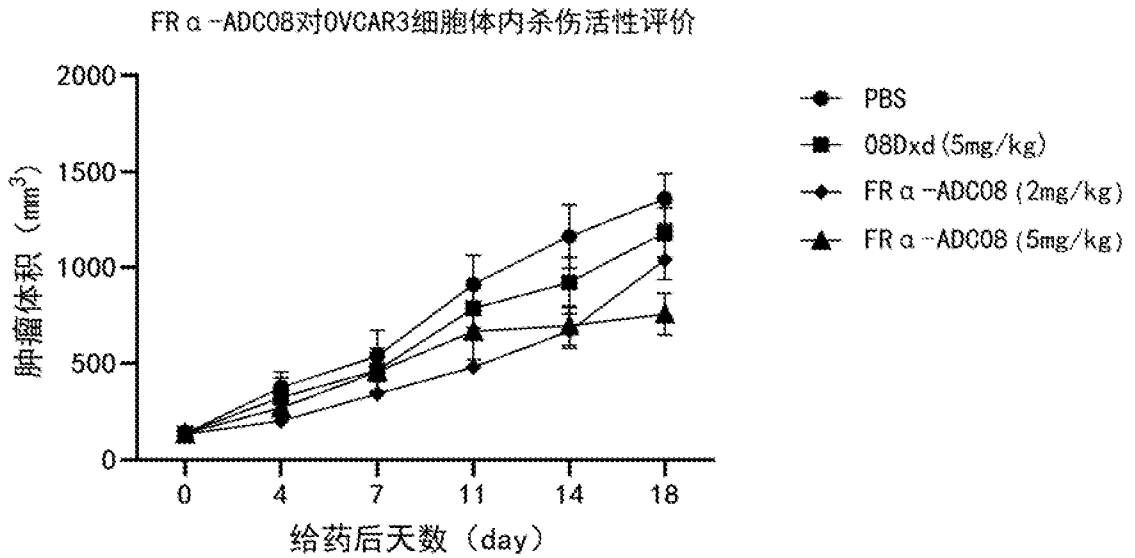


图 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/135216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K7/02(2006.01);A61K47/68(2017.01);A61P35/00(2006.01);		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, Pubmed, STN on web: 上海生物制品研究所有限责任公司, 瞿爱东, Val-Ala-Gly-Phe-Gly, Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly, Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly, VAGFG, VASGFG, VASSGFG, 组织蛋白酶B, cathepsin B, 偶联物, conjugate, peptide linker		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021148003 A1 (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 29 July 2021 (2021-07-29) page 4, paragraphs 1 and 2, page 6, paragraph 5-page 8, last paragraph, pages 14-15, and page 18, last paragraph	1-57
A	CN 112604004 A (INSTITUTE OF MEDICINAL BIOTECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 06 April 2021 (2021-04-06) claims 1-10	1-57
A	WO 2017151979 A1 (EISAI INC. et al.) 08 September 2017 (2017-09-08) entire document	1-57
A	WO 2019096867 A1 (DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A.) 23 May 2019 (2019-05-23) entire document	1-57
A	WO 2019231879 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 05 December 2019 (2019-12-05) entire document	1-57
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 09 February 2023		Date of mailing of the international search report 15 February 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/135216

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TSUCHIKAMA, K. et al. "Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries." <i>Protein Cell.</i> , Vol. 9, No. 1, 31 December 2016 (2016-12-31), page 41, right-hand column, and paragraph 1	1-57
.....		

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **56-57**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 56-57 relate to a method for treating a disease or condition of a subject in need, and belong to a method for treatment of a disease defined in PCT Rule 39.1(iv).; however, a search was still conducted on the basis of a pharmaceutical use thereof.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/135216

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021148003	A1	29 July 2021	AU	2021210079	A1	25 August 2022
				BR	112022014398	A2	13 September 2022
				EP	4094779	A1	30 November 2022
				TW	202140078	A	01 November 2021
				KR	20220130160	A	26 September 2022
				CA	3168654	A1	29 July 2021
<hr/>							
CN	112604004	A	06 April 2021	None			
<hr/>							
WO	2017151979	A1	08 September 2017	UA	125024	C2	29 December 2021
				JP	2020019787	A	06 February 2020
				JP	6870051	B2	12 May 2021
				CA	3013791	A1	08 September 2017
				US	2017252458	A1	07 September 2017
				US	10548986	B2	04 February 2020
				EP	3824909	A1	26 May 2021
				US	2020297860	A1	24 September 2020
				SG	10202007520	WA	29 September 2020
				AR	121302	A2	04 May 2022
				LT	3423105	T	10 September 2021
				IL	261428	A	31 October 2018
				CO	2018008667	A2	31 August 2018
				SG	11201806515	RA	27 September 2018
				KR	20220101204	A	19 July 2022
				BR	112018067379	A2	15 January 2019
				RS	62108	B1	31 August 2021
				HUE	054726	T2	28 September 2021
				KR	20180115330	A	22 October 2018
				KR	102445255	B1	22 September 2022
				TW	201800110	A	01 January 2018
				TWI	772288	B	01 August 2022
				JP	2020128413	A	27 August 2020
				CL	2021000048	A1	28 May 2021
				MD	3423105	T2	31 October 2021
				ES	2880402	T3	24 November 2021
				HRP	20211125	T1	15 October 2021
				PL	3423105	T3	25 October 2021
				JP	2019516664	A	20 June 2019
				JP	6599019	B2	30 October 2019
				EP	3423105	A1	09 January 2019
				EP	3423105	B1	05 May 2021
				IL	292946	A	01 July 2022
				US	2018193478	A1	12 July 2018
				US	10322192	B2	18 June 2019
				AR	107787	A1	06 June 2018
				SI	3423105	T1	31 December 2021
				PE	20181953	A1	17 December 2018
				PH	12018501847	A1	15 May 2019
				AU	2017225982	A1	16 August 2018
				AR	121301	A2	04 May 2022
				MX	2018010562	A	20 February 2019
				DK	3423105	T3	26 July 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/135216

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				KR 20220101203 A	19 July 2022
				KR 102456433 B1	19 October 2022
				CL 2018002456 A1	21 December 2018
				RU 2018134331 A	02 April 2020
				RU 2018134331 A3	14 August 2020
				RU 2754369 C2	01 September 2021
				PT 3423105 T	19 July 2021
				RU 2021125492 A	05 April 2022
				MA 45280 A	09 January 2019
				MA 45280 B1	31 August 2021
				CL 2021000049 A1	28 May 2021
				JP 2021185176 A	09 December 2021
WO	2019096867	A1	23 May 2019	AU 2018368520 A1	14 May 2020
				US 2022062371 A1	03 March 2022
				SG 11202003995 PA	28 May 2020
				EA 202091203 A1	03 August 2020
				IL 274549 A	30 June 2020
				CA 3082271 A1	23 May 2019
				KR 20200088402 A	22 July 2020
				BR 112020008974 A2	17 November 2020
				EP 3710064 A1	23 September 2020
WO	2019231879	A1	05 December 2019	EA 202092747 A1	16 March 2021
				AU 2019277094 A1	21 January 2021
				IL 278938 A	31 January 2021
				JP 2021525724 A	27 September 2021
				US 2019365915 A1	05 December 2019
				US 10898578 B2	26 January 2021
				KR 20210015923 A	10 February 2021
				SG 11202011739 SA	30 December 2020
				US 2021113706 A1	22 April 2021
				BR 112020024022 A2	23 February 2021
				EP 3801629 A1	14 April 2021
				CA 3101601 A1	05 December 2019

A. 主题的分类 C07K7/02(2006.01)i;A61K47/68(2017.01)i;A61P35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07K, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, Pudmed, STN on web, 上海生物制品研究所有限责任公司, 瞿爱东, Val-Ala-Gly-Phe-Gly, Val-Ala-Ser-Gly-Phe-Gly, Val-Ala-Ser-Ser-Gly-Phe-Gly, VAGFG, VASGFG, VASSGFG, 组织蛋白酶B, cathepsin B, 偶联物, conjugate, peptide linker		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2021148003 A1 (上海森辉医药有限公司 等) 2021年7月29日 (2021 - 07 - 29) 第4页第1、2段, 第6页第5段-第8页倒数第1段、第14-15页, 第18页倒数第1段	1-57
A	CN 112604004 A (中国医学科学院医药生物技术研究所) 2021年4月6日 (2021 - 04 - 06) 权利要求1-10	1-57
A	WO 2017151979 A1 (EISAI INC. 等) 2017年9月8日 (2017 - 09 - 08) 全文	1-57
A	WO 2019096867 A1 (DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S. A.) 2019年5月23日 (2019 - 05 - 23) 全文	1-57
A	WO 2019231879 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2019年12月5日 (2019 - 12 - 05) 全文	1-57
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年2月9日		国际检索报告邮寄日期 2023年2月15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 陈皓 电话号码 (+86) 010-53962068

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	TSUCHIKAMA, K.等. "Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries." Protein Cell., 第9卷, 第1期, 2016年12月31日 (2016 - 12 - 31), 第41页右栏第1段	1-57

第1栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:
 - a. 作为国际申请的一部分提交的;
 - b. 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。
2. 本报告是在没有收到符合WIPO ST. 26标准的序列表的情况下, 考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 在可进行有意义检索的范围内做出的。
3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 56-57
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求56-57涉及一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法，其属于PCT细则39.1(iv)规定的疾病的治疗方法，但仍然基于其制药用途，做出检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/135216

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021148003	A1	2021年7月29日	AU	2021210079	A1	2022年8月25日
				BR	112022014398	A2	2022年9月13日
				EP	4094779	A1	2022年11月30日
				TW	202140078	A	2021年11月1日
				KR	20220130160	A	2022年9月26日
				CA	3168654	A1	2021年7月29日
CN	112604004	A	2021年4月6日	无			
WO	2017151979	A1	2017年9月8日	UA	125024	C2	2021年12月29日
				JP	2020019787	A	2020年2月6日
				JP	6870051	B2	2021年5月12日
				CA	3013791	A1	2017年9月8日
				US	2017252458	A1	2017年9月7日
				US	10548986	B2	2020年2月4日
				EP	3824909	A1	2021年5月26日
				US	2020297860	A1	2020年9月24日
				SG	10202007520	WA	2020年9月29日
				AR	121302	A2	2022年5月4日
				LT	3423105	T	2021年9月10日
				IL	261428	A	2018年10月31日
				CO	2018008667	A2	2018年8月31日
				SG	11201806515	RA	2018年9月27日
				KR	20220101204	A	2022年7月19日
				BR	112018067379	A2	2019年1月15日
				RS	62108	B1	2021年8月31日
				HUE	054726	T2	2021年9月28日
				KR	20180115330	A	2018年10月22日
				KR	102445255	B1	2022年9月22日
				TW	201800110	A	2018年1月1日
				TWI	772288	B	2022年8月1日
				JP	2020128413	A	2020年8月27日
				CL	2021000048	A1	2021年5月28日
				MD	3423105	T2	2021年10月31日
				ES	2880402	T3	2021年11月24日
				HRP	20211125	T1	2021年10月15日
				PL	3423105	T3	2021年10月25日
				JP	2019516664	A	2019年6月20日
				JP	6599019	B2	2019年10月30日
				EP	3423105	A1	2019年1月9日
				EP	3423105	B1	2021年5月5日
				IL	292946	A	2022年7月1日
				US	2018193478	A1	2018年7月12日
				US	10322192	B2	2019年6月18日
				AR	107787	A1	2018年6月6日
				SI	3423105	T1	2021年12月31日
				PE	20181953	A1	2018年12月17日
				PH	12018501847	A1	2019年5月15日
				AU	2017225982	A1	2018年8月16日
				AR	121301	A2	2022年5月4日
				MX	2018010562	A	2019年2月20日
				DK	3423105	T3	2021年7月26日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/135216

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				KR	20220101203	A	2022年7月19日
				KR	102456433	B1	2022年10月19日
				CL	2018002456	A1	2018年12月21日
				RU	2018134331	A	2020年4月2日
				RU	2018134331	A3	2020年8月14日
				RU	2754369	C2	2021年9月1日
				PT	3423105	T	2021年7月19日
				RU	2021125492	A	2022年4月5日
				MA	45280	A	2019年1月9日
				MA	45280	B1	2021年8月31日
				CL	2021000049	A1	2021年5月28日
				JP	2021185176	A	2021年12月9日
WO	2019096867	A1	2019年5月23日	AU	2018368520	A1	2020年5月14日
				US	2022062371	A1	2022年3月3日
				SG	11202003995	PA	2020年5月28日
				EA	202091203	A1	2020年8月3日
				IL	274549	A	2020年6月30日
				CA	3082271	A1	2019年5月23日
				KR	20200088402	A	2020年7月22日
				BR	112020008974	A2	2020年11月17日
				EP	3710064	A1	2020年9月23日
WO	2019231879	A1	2019年12月5日	EA	202092747	A1	2021年3月16日
				AU	2019277094	A1	2021年1月21日
				IL	278938	A	2021年1月31日
				JP	2021525724	A	2021年9月27日
				US	2019365915	A1	2019年12月5日
				US	10898578	B2	2021年1月26日
				KR	20210015923	A	2021年2月10日
				SG	11202011739	SA	2020年12月30日
				US	2021113706	A1	2021年4月22日
				BR	112020024022	A2	2021年2月23日
				EP	3801629	A1	2021年4月14日
				CA	3101601	A1	2019年12月5日