



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101969970 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 15

(21) 申请号 200880111297. 1

A61K 31/7064 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 08

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/979, 594 2007. 10. 12 US

61/027, 668 2008. 02. 11 US

61/040, 641 2008. 03. 28 US

Koon HB. Anti-CD30 antibody-based therapy. 《current opinion in oncology》. 2000, 第 12 卷 (第 6 期), 588-593.

Craig A S. CD30 Antigen, a Marker for Hodgkin's Lymphoma, Is a Receptor Whose Ligand Defines an Emerging Family of Cytokines with Homology to TNF. 《cell》. 1993, 第 73 卷 1349-1360.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 04. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/079224 2008. 10. 08

审查员 孙谦

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/048967 EN 2009. 04. 16

(73) 专利权人 西雅图基因公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 E·奥夫拉佐格鲁 E·西弗斯

H·格伯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陶家蓉 张静

(51) Int. Cl.

A61K 38/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书59页

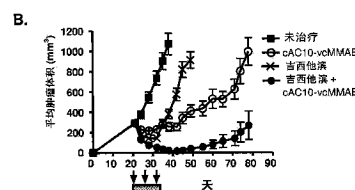
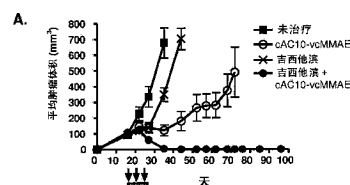
序列表14页 附图8页

(54) 发明名称

用抗体-药物偶联物联合治疗

(57) 摘要

本发明提供治疗霍奇金淋巴瘤的方法, 所述方法包括给予需要的对象化疗方案和抗体-药物偶联化合物。



1. 包含偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体的抗体-药物偶联化合物与吉西他滨的联合用于制备治疗对象的霍奇金淋巴瘤的药物中的应用,所述耳他汀化合物是单甲基耳他汀 E 或甲基缬氨酸-缬氨酸-多拉异亮氨酸-多拉脯氨酸-苯丙氨酸。

2. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,在治疗周期中递送所述抗体-药物偶联化合物,其中所述治疗周期中的总剂量为 0.1mg/kg-3.2mg/kg 对象体重。

3. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,在治疗周期中递送所述抗体-药物偶联化合物,其中所述治疗周期中的总剂量为 0.6mg/kg-3.2mg/kg 对象体重。

4. 如权利要求 2-3 中任一项所述的应用,其特征在于,所述抗体-药物偶联化合物在所述治疗周期中分多个剂量递送。

5. 如权利要求 2-3 中任一项所述的应用,其特征在于,所述抗体-药物偶联化合物在所述治疗周期中以一个剂量递送。

6. 如权利要求 2-3 中任一项所述的应用,其特征在于,所述治疗周期是三周。

7. 如权利要求 2-3 中任一项所述的应用,其特征在于,所述治疗周期是四周。

8. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,给予所述抗体-药物偶联化合物的剂量范围是每剂 0.4mg/kg-1mg/kg 对象体重。

9. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,给予吉西他滨的剂量范围是每剂 500mg/m²-1500mg/m²。

10. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,在三周或四周治疗周期中给予所述抗体-药物偶联化合物和吉西他滨,在该治疗周期中不给予其它抗癌剂。

11. 如权利要求 1 所述的应用,其主要由以下步骤组成:给予需要的对象吉西他滨和抗体-药物偶联化合物,其中所述抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体,给予所述抗体-药物偶联化合物和吉西他滨能在霍奇金淋巴瘤患者的治疗中提供协同作用。

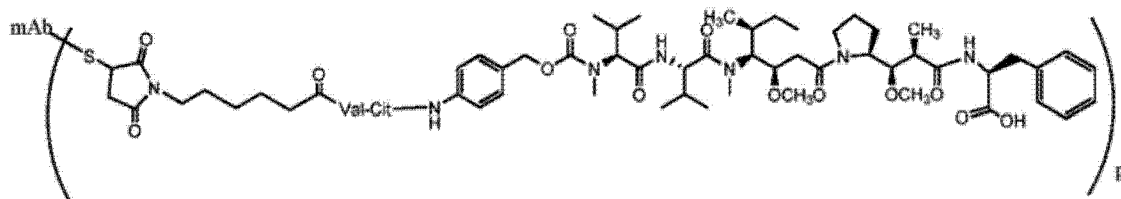
12. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述对象患有晚期霍奇金淋巴瘤。

13. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述对象患有复发性或难治性霍奇金淋巴瘤。

14. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,在两个或更多个三周或四周的治疗周期中给予所述抗体-药物偶联化合物。

15. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述耳他汀药物通过在胞内条件下可切割的接头偶联于抗-CD30 抗体,在胞内环境中切割所述接头能从抗体上释放耳他汀化合物。

16. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述抗体-药物偶联化合物具有以下结构:

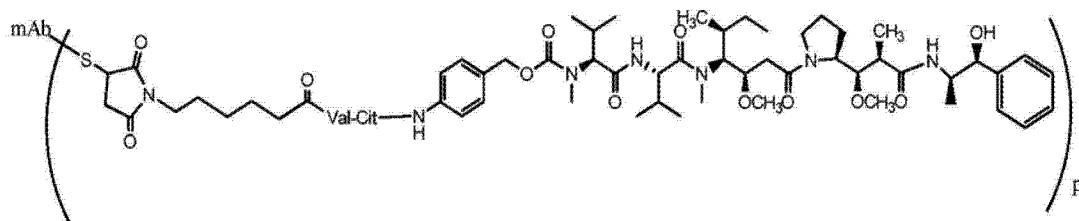


其中 mAb-s- 代表抗 CD30 抗体, p 是 1-20。

17. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述耳他汀药物通过在胞内条件下不可切

割的接头偶联于所述抗 -CD30 抗体并且通过抗体降解释放所述药物。

18. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述抗体-药物偶联化合物具有以下结构:



其中 mAb-s- 代表抗 CD30 抗体, p 是 1-20。

19. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述抗 -CD30 抗体是嵌合 AC10 抗体,或能与嵌合 AC10 抗体竞争结合。

20. 如权利要求 19 所述的应用,其特征在于,所述抗 -CD30 抗体是嵌合 AC10 抗体。

用抗体 - 药物偶联物联合治疗

[0001] 继续申请

[0002] 本申请要求 2007 年 12 月 10 日提交的美国临时专利申请号 60/979,594 ;2008 年 11 月 2 日提交的美国临时专利申请号 60/027,668 ;和 2008 年 3 月 28 日提交的美国临时专利申请号 61,040,641 的优先权 ;通过引用将其全文内容纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及霍奇金淋巴瘤的治疗方法等,所述方法包括将化疗方案和抗体 - 药物偶联化合物给予需要的对象。

背景技术

[0004] 霍奇金淋巴瘤 (HL) 是淋巴组织肿瘤,在组织病理学上定义为存在恶性霍奇金 - 里 - 施 (HRS) 细胞。HRS 细胞上表达的特征性表面抗原是 CD30。在美国和加拿大,估计每年诊断出 8,000 例新 HL 病例。在过去半个世纪,联合化疗和放疗在 HL 中应用的进展已导致持续缓解率接近 70%。然而,这些多药剂方案在患者中产生显著的发病风险,包括继发性恶性肿瘤、心脏病和不育。而且,约 30% HL 患者变成用最初治疗难治的患者或者复发。拯救化疗方案和自体干细胞移植 (ASCT) 是这些患者的第二选择,但它们均与显著的发病率和长期疾病控制有限有关。ASCT 后复发或不适合进行拯救治疗的患者预后非常差。目前,对这些患者而言缺少良好耐受的有效治疗选择。

[0005] 在 ASCT 之前和之后评估单用或与其它化疗联用的吉西他滨。在未曾接受移植的情况下,用吉西他滨治疗的复发或难治性 HL 患者的反应率为 39% (Santoro 等, J Clin Oncol 2000;18(13):2615-9)。在大部分患者已接受过自体或同种异体移植的复发 / 难治情况下,吉西他滨反应率降低 (22%),且该方案的血液毒性使得剂量必须降低至 1000mg/m² (Venkatesh 等, Clin Lymphoma 2004;5(2):110-5)。在复发 / 难治性 HL 中,使用吉西他滨、长春瑞滨和 peg 化脂质体多柔比星 (GVD) 的联合方案显示出大有希望的功效。在 ASCT 前和 ASCT 后患者的联合分析中,观察到总体反应率为 70%,然而 ASCT 前群体中观察到剂量限制性粘膜炎毒性,在 ASCT 后群体中观察到发热性嗜中性白血球减少症 (Bartlett 等, CALGB 59804 Ann Oncol, 2007;18(6):1071-9)。未曾接受移植和 ASCT 后的患者中,分别只有 32% 和 26% 能够接受全剂量方案的所有剂量。在对标准化疗无反应或复发的患者中,唯一有可能治愈的治疗是高剂量化疗与干细胞移植联用。这种治疗也与较高的发病率和死亡率相关,5 年存活率小于 50%。因此,HL 患者的医疗需求仍未得到满足。本发明解决了这种和其它需求。

[0006] 附图简要说明

[0007] 图 1A :在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与 ABVD 联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (9-10 只 / 组) 不接受治疗,或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip) 和 / 或 ABVD :阿霉素 (1mg/kg, q4dx3, i. v.)、博来霉素 (7.5u/kg, q4dx3, i. p.)、长春碱 (0.015mg/

kg, q4dx3, i. p.) 和达卡巴嗪 (20mg/kg, q3dx4, i. p.)。

[0008] 图 1B: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与 ABVD 联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (9-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 300mm³ 时接受 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip) 和 / 或 ABVD: 阿霉素 (0.75mg/kg, q4dx3, i. v.)、博来霉素 (6u/kg, q4dx3, i. p.)、长春碱 (0.01mg/kg, q4dx3, i. p.) 和达卡巴嗪 (15mg/kg, q3dx4, i. p.)。

[0009] 图 2A: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与吉西他滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (5-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的吉西他滨 (120mg/kg, q4dx3, ip)、或 cAC10-vcMMAE 和吉西他滨的联合治疗。

[0010] 图 2B: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与吉西他滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (5-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 300mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的吉西他滨 (120mg/kg, q4dx3, ip)、或 cAC10-vcMMAE 和吉西他滨的联合治疗。

[0011] 图 3A: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与 GVD 联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的 GVD、或 cAC10-vcMMAE 和 GVD 的联合治疗。GVD 的治疗方案是吉西他滨 60mg/kg q4dx3 ip、长春瑞滨 2mg/kg q5dx3 ip 和多柔比星 1.5mg/kg q4dx3 iv。

[0012] 图 3B: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与 GVD 联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的 GVD、或 cAC10-vcMMAE 和 GVD 的联合治疗。GVD 的治疗方案是吉西他滨 60mg/kg q4dx3 ip、长春瑞滨 2mg/kg q5dx3 ip 和多柔比星 1.5mg/kg q4dx3 iv。

[0013] 图 4A: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与长春瑞滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的长春瑞滨 (4mg/kg q5dx3)、或 cAC10-vcMMAE 和长春瑞滨的联合治疗。

[0014] 图 4B: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与长春瑞滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的长春瑞滨 (4mg/kg q5dx3)、或 cAC10-vcMMAE 和长春瑞滨的联合治疗。

[0015] 图 5A: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与多柔比星联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的多柔比星 (3mg/kg q4dx3)、或 cAC10-vcMMAE 和多柔比星的联合治疗。

[0016] 图 5B: 在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与多柔比星联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (8-10 只 / 组) 不接受治疗, 或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、

单用的多柔比星 (1.5mg/kg q4dx3)、或 cAC10-vcMMAE 和多柔比星的联合治疗。

[0017] 图 6:在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与长春碱联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (7-10 只 / 组) 不接受治疗,或在肿瘤平均大小约为 300mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的长春碱 (0/1mg/kgq4dx3)、或 cAC10-vcMMAE 和长春碱的联合治疗。

[0018] 图 7:在 SCID 小鼠中, cAC10-vcMMAE 单用或与吉西他滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (6-8 只 / 组) 不接受治疗,或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-vcMMAE (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的吉西他滨 (120mg/kg, q4dx3, ip)、或 cAC10-vcMMAE 和吉西他滨的联合治疗。

[0019] 图 8:在 SCID 小鼠中, cAC10-mcMMAF 单用或与吉西他滨联用对皮下 L540cy HL 肿瘤的抗肿瘤活性。将 L540cy HL 细胞植入 SCID 小鼠右胁处。各组小鼠 (10 只 / 组) 不接受治疗,或在肿瘤平均大小约为 100mm³ 时接受单用的 cAC10-mcMMAF (1mg/kg, q4dx3, ip)、单用的吉西他滨 (120mg/kg, q4dx3, ip)、或 cAC10-mcMMAF 和吉西他滨的联合治疗。

[0020] 图 9:用于 cAC10-vcMMAE 的改变的剂量方案。将 cAC10-vcMMAE 的总量保持在 3mg/kg, 将该剂量分成多种方案。

[0021] 示例性实施方式的详述

[0022] 总体介绍

[0023] 本发明提供治疗霍奇金淋巴瘤的方法等。本发明者发现,用两种不同类型的抗癌化合物、抗体-药物偶联化合物和化疗药联合治疗可提高对 HL 患者的疗效。具体说,本发明者发现,在治疗 HL 时,吉西他滨或 ABVD 方案和偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体的联合治疗能提供协同疗效。在本发明之前,可能未曾预见到化疗药和偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体在治疗 HL 时会产生协同作用。

[0024] 为了清楚说明而非限制,将发明详述分成以下小章节。

发明内容

[0025] 本发明基于以下发现,在治疗 HL 时,吉西他滨或 ABVD 方案和偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体的联合治疗能提供协同疗效。

[0026] 在一个实施方式中,提供在对象中治疗霍奇金淋巴瘤的方法。所述方法包括给予需要的对象吉西他滨和抗体-药物偶联化合物。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0027] 在另一实施方式中,治疗对象的霍奇金淋巴瘤的方法主要包括给予需要的对象吉西他滨和抗体-药物偶联化合物。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0028] 通常在一个治疗周期中递送该抗体-药物偶联化合物。该治疗周期可能是任何合适的时间长度。在一个方面,治疗周期是三或四周。

[0029] 本发明还提供抗体-药物偶联化合物在制备药物中的应用,该药物与吉西他滨联合给药用于治疗对象的霍奇金淋巴瘤。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶

联化合物和吉西他滨能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0030] 在一个实施方式中,本发明方法包括给予需要的对象包括多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案(ABVD)以及抗体-药物偶联化合物。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶联化合物和包括多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0031] 在另一实施方式中,治疗对象的霍奇金淋巴瘤的方法主要包括给予需要的对象包括多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案和抗体-药物偶联化合物。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶联化合物和包括多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0032] 通常在一个治疗周期中递送该抗体-药物偶联化合物。该治疗周期可能是任何合适的时间长度。在一个方面,治疗周期是三或四周。

[0033] 本发明还提供抗体-药物偶联化合物在制备药物中的应用,该药物与包括多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案联合给药用于治疗对象的霍奇金淋巴瘤。在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,给予抗体-药物偶联化合物和该化疗方案能提供协同作用。该抗体-药物偶联化合物是偶联于耳他汀化合物的抗-CD30 抗体。

[0034] 定义和缩写

[0035] 除非另有限定,在此使用的所有技术和科学术语均与本文所述方法和组合物所属领域普通技术人员的通常理解一致。本文所用的以下术语和短语具有属于它们自身的涵义,除非另有说明。

[0036] 本文所用术语“抑制”指发生可检测的下降,或完全阻止。

[0037] 本文所用过渡性术语“主要由...构成”将权利要求的范围限制在具体描述的活性物质或步骤和不显著影响所述活性物质特性的额外的活性物质和步骤。

[0038] 本文所用术语“药剂”指元素、化合物或分子实体,包括例如,药物化合物、治疗化合物或药理学化合物。药剂可以是天然或合成的,或者是它们的组合。“治疗性抗癌剂”是单用或与另一物质联用时对癌细胞有治疗(如有益)效果的药剂。通常,用于本文所述方法和组合物的治疗性抗癌剂是对靶细胞具有细胞毒和/或细胞抑制作用的药剂。

[0039] 提供药剂对细胞的作用时,“细胞毒作用”指杀伤细胞。“细胞抑制作用”指抑制细胞增殖。“细胞毒试剂”指对细胞有细胞毒作用或细胞抑制作用,从而消耗细胞群中的细胞或抑制其生长的药剂。

[0040] 提到抗-CD30-抗体-药物偶联物对 CD30 表达细胞的作用时,术语“消耗”指减少或消除 CD30 表达细胞。

[0041] 术语“特异性结合”指抗-CD30 抗体以高度选择性方式与相应靶点 CD30 相互作用,但不与各种其它抗原相互作用。通常,抗-CD30 抗体的结合亲和力为至少约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$,优选 10^{-8}M - 10^{-9}M 、 10^{-10}M 、 10^{-11}M 或 10^{-12}M 。

[0042] 本文所用术语“抗体”指(a)免疫球蛋白多肽和免疫球蛋白多肽的免疫活性部分,即,含有免疫特异性结合特定抗原(如 CD30)的抗原结合位点的免疫球蛋白家族多肽或其片段,或(b)免疫特异性结合抗原(如 CD30)的这类免疫球蛋白多肽的保守取代衍生物

或其片段。抗体的描述通常参见例如, Harlow & Lane,《抗体:实验室手册》(Antibodies: A Laboratory Manual)(冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 1988)。本文所用术语“抗体”包括通过共价连接异源分子如连接异源多肽,或通过通常情况下与该抗体不相关的糖基化、乙酰基化或磷酸化等方法修饰的抗体。

[0043] 术语“单克隆抗体”指衍生自单个细胞克隆,包括任何真核或原核细胞克隆或噬菌体克隆的抗体,但不限制其产生方法。因此,本文所用术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。

[0044] 在提到两个或多个核酸或多肽序列时,术语“相同性”或“相同性百分数”指比较和比对最大对应性时两个或多个序列或子序列相同或有一定百分数的核苷酸或氨基酸残基相同。为了测定相同性百分数,出于最优比较目的比对序列(如可将缺口引入第一个氨基酸或核酸序列的序列中)以便与第二个氨基酸或核酸序列进行最优比对)。然后比较相应氨基酸位置或核苷酸位置上的氨基酸残基或核苷酸。当第一个序列中某个位置上的氨基酸或核苷酸残基与第二个序列中对应位置上的氨基酸或核苷酸残基相同时,则这两个分子在这个位置上相同。两个序列的相同性百分数与两个序列共有的相同位置的数量有关(即相同性% = 相同的位置数 / 位置总数(如重叠位置) × 100%)。在某些实施方式中,这两个序列长度相等。

[0045] 提到两个核酸或多肽时,术语“基本相同”指两个或多个序列或子序列具有至少 70% 或至少 75% 相同性;更通常具有至少 80% 或至少 85% 相同性;更通常具有至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同性(用所述方法之一测定)。

[0046] 提到两个或多个多肽序列时,“相似性”或“相似性百分数”指通过下文所述方法之一进行测定以比较和比对最大对应性时,两个或多个序列或子序列中特定百分数的氨基酸残基相同或被保守性取代。例如,在与第一序列所含氨基酸数相同的氨基酸上进行比较时,或对使用本领域已知计算机相似程序对齐的多肽进行比对(见下)时,如果第一氨基酸序列与第二氨基酸序列至少 50%、60%、70%、75%、80%、90% 或 95% 相同,或保守取代,则可认为第一氨基酸序列与第二氨基酸序列相似。

[0047] 提到多肽序列时,术语“基本相似”或“显著相似性”表明某多肽区域具有与参比序列具有至少 70%,通常至少 80%,更通常至少 85%,更通常至少 90% 或至少 95% 序列相似性的序列。例如,如果两条多肽的区别是一个或多个保守取代,那么该多肽与第二多肽基本相似。

[0048] 可采用数学算法确定两个序列的相同性百分数或相似性百分数。用于比较两个序列的数学算法的优选非限制性例子是 Karlin 和 Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:2264-2268 的算法,该算法在 Karlin 和 Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:5873-5877 进行了改良。将这类算法结合到 Altschul 等, 1990, J. Mol. Biol., 215:403-410 的 NBLAST 和 XBLAST 程序中。可利用 NBLAST 程序进行 BLAST 核苷酸搜索(评分 = 100, 字长 = 12),以获得与编码感兴趣蛋白质的核酸同源的核苷酸序列。可利用 XBLAST 程序进行 BLAST 蛋白质搜索(评分 = 50, 字长 = 3),以获得与感兴趣蛋白质同源的氨基酸序列。为了进行缺口比对(出于比较目的),可如 Altschul 等, 1997, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 所述利用缺口 BLAST。或者,可利用 PSI-Blast 进行迭代搜索,用来检测分子之间的远近关系(Id.)。利用 BLAST、缺口 BLAST 和 PSI-Blast 程序时,可使用各程序(如

XBLAST 和 NBLAST) 的默认参数。(参见例如,互联网地址:www.ncbi.nlm.nih.gov。)用于比较序列的数学算法的另一个优选的非限制性例子是 Myers 和 Miller, CABIOS(1989) 的算法。将这类算法整合到 ALIGN 程序(版本 2.0),它是 GCG 序列比对软件包的一部分。利用 ALIGN 程序比较氨基酸序列时,可采用 PAM120 权重残基表、缺口长度罚分 12、缺口罚分 4。本领域已知其它序列分析算法,包括如 Torellis 和 Robotti,1994,Comput. Appl. Biosci., 10:3-5 所述的 ADVANCE 和 ADAM;以及 Pearson 和 Lipman,1988,Proc. Natl. Acad. Sci, 85:2444-8 所述的 FASTA。在 FASTA 内,ktup 是设定灵敏度和搜索速度的控制选项。如果 ktup = 2,则通过观察成对的比对残基发现所比较的两个序列的相似区域;如果 ktup = 1,则检查单个比对的氨基酸。对蛋白质序列而言,ktup 可设定为 2 或 1,对 DNA 序列而言,可设定为 1-6。如果 keup 未指定,在其默认设置是 2(蛋白质)和 6(DNA)。有关 FASTA 参数的进一步描述参见例如,bioweb.pasteur.fr/docs/man/man/fasta.1.html#sect2,通过引用将其内容纳入本文。

[0049] 或者,可利用 CLUSTAL W 算法进行蛋白质序列比对,如 Higgins 等,1996,Methods Enzymol. 266:383-402 所述。

[0050] 本文所用术语“治疗”指通过疾病的临床或诊断症状的减轻或消除来证明的对象 HL 进展的减缓、阻止或逆转。治疗可包括例如,降低症状严重程度、症状数量或复发频率,例如,肿瘤生长抑制、肿瘤生长阻滞或已有肿瘤的消退。

[0051] 本文所用术语“抗癌剂”指能减缓、阻止或逆转对象的癌症进展的任何药剂。例如,抗癌剂是抑制肿瘤生长、阻滞肿瘤生长和/或引起已有肿瘤消退的药剂。不认为给予癌症患者以治疗癌症相关症状,如炎症、体重降低和全身不适的消炎剂或其它药剂是抗癌剂。

[0052] 本文所用术语“药学上可接受的”是指经合理医疗判断范围判断适用于接触人体和动物组织而不会产生与合理的效益/风险比相适应的过度毒性、刺激性、变态反应或其他问题或并发症的化合物、材料、组合物和/或剂型。术语“药学相容成分”指与抗体-药物偶联化合物共同给予的药学上可接受的稀释剂、辅料、赋形剂或运载体。

[0053] 提到联合治疗时,本文所用术语“治疗有效量”指联合给药时联合作用引发所需的生物学或医学反应,即,抑制或改善霍奇金淋巴瘤的一种或多种临床或诊断症状的联合给药量。例如,提到联合治疗时,本文所用术语“治疗有效量”是在治疗周期中的同一天或不同天一起给药(依次或同时)时,产生治疗有效和协同性的联合作用的抗体-药物偶联化合物用量和化疗药物用量。而且,本领域技术人员应认识到,在用治疗有效量联合治疗的情况下(如上述实例),单独的抗体-药物偶联化合物用量和/或化疗药用量可能是或不是治疗有效的。

[0054] 缩写“MMAE”指单甲基耳他汀 E。

[0055] 缩写“MMAF”指甲基缬氨酸-缬氨酸-多拉异亮氨酸-多拉脯氨酸-苯丙氨酸(d ovaline-valine-dolaisoleunine-dolaproine-phenylalanine)。

[0056] 缩写“fk”和“phe-lys”指二肽苯丙氨酸-赖氨酸。

[0057] 缩写“vc”和“val-cit”指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0058] 术语“化合物”涉及和包括化学化合物本身以及化合物的各种形式(无论是否明确说明,除非文中明确排除),包括化合物的无定形和结晶形式,包括多晶型,这些形式可以是混合物的一部分或者是分离状态;化合物的游离酸和游离碱形式,它们通常是本文提供

的结构所显示的形式；化合物的异构体，指光学异构体和互变异构体，其中光学异构体包括对映异构体和非对映异构体，手性异构体和非手性异构体，光学异构体包括分离的光学异构体以及光学异构体混合物，包括外消旋和非外消旋混合物；其中异构体可以是与一种或多种其它异构体分离或混合的形式；同位素化合物，包括含氘和含氟化合物，并包括含放射性同位素，包括能有效治疗和诊断的放射性同位素的化合物；化合物多聚体，包括二聚体、三聚体等形式；化合物的盐，优选药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱加成盐，包括具有有机抗衡离子和无机抗衡离子的盐，包括两性离子形式，如果化合物与两种或多种抗衡离子相关联，那么这两种或多种抗衡离子可以相同或不同；和化合物溶剂合物，包括半溶剂合物、单溶剂合物、二溶剂合物等，包括有机溶剂合物和无机溶剂合物，所述无机溶剂合物包括水合物；如果化合物与两种或多种溶剂分子相关联，那么这两种或多种溶剂分子可以相同或不同。在某些情况下，本文提到本发明化合物时包括明确提及一种或多种上述形式，如盐和 / 或溶剂合物，然而，这种提法只是为了强调，不应排除其它上述形式。

[0059] 本文所用术语“药学上可接受的盐”指所公开化合物的衍生物，其中通过制备其酸或碱盐修饰母体化合物。药学上可接受的盐的例子包括但不限于：碱性残基（如胺）的无机酸或有机酸盐，或者酸性残基（如羧酸）的碱金属盐或有机盐，等等。药学上可接受的盐包括由（例如）无毒无机酸或有机酸形成的常规的母体化合物的无毒盐或季铵盐。例如，这种常规无毒盐包括衍生自无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些盐；由有机酸，例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、延胡索酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等制备的盐。通过本领域已知方法制备这些生理上可接受的盐，例如，将游离胺碱溶解于过量酸的水性醇溶液中，或用碱金属碱如氢氧化物或胺中和游离羧酸。

[0060] 除非另有说明，术语“烷基”指具有约 1-20 个碳原子（以及其间的碳原子范围和碳原子具体数目的所有组合和再组合），优选约 1-8 个碳原子的饱和的直链或支链烃。烷基的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和 3,3-二甲基-2-丁基。

[0061] 单独出现或作为另一基团一部分的烷基可任选地被一个或多个基团，优选 1-3 个基团（以及选自卤素的任何额外取代基）取代，这些基团包括但不限于：- 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂ 和 -CN，其中 R' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 -芳基，其中所述 -O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、-芳基、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、和 -C₂-C₈ 炔基可以进一步被一个或多个基团任选取代，这些基团包括但不限于：-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、- 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、-芳基、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂

和 -CN, 其中 R' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 - 芳基。

[0062] 除非另有说明, 术语“烯基”和“炔基”指具有约 2-20 个碳原子 (以及其间的碳原子范围和碳原子具体数目的所有组合和再组合), 优选约 2-8 个碳原子的直链或支链碳链。烯基链的链中具有至少一个双键, 炔基链的链中具有至少一个三键。烯基的例子包括但不限于: 乙烯或乙烯基、烯丙基、-1- 丁烯基、-2- 丁烯基、- 异丁烯基、-1- 戊烯基、-2- 戊烯基、-3- 甲基 -1- 丁烯基、-2- 甲基 -2- 丁烯基和 -2,3- 二甲基 -2- 丁烯基。炔基的例子包括但不限于: 乙炔基、炔丙基、乙炔基、丙炔基、-1- 丁炔基、-2- 丁炔基、-1- 戊炔基、-2- 戊炔基、和 -3- 甲基 -1- 丁炔基。

[0063] 单独出现或作为另一基团一部分的烯基和炔基可任选地被一个或多个基团, 优选 1-3 个基团 (以及选自卤素的任何额外取代基) 取代, 这些基团包括但不限于: - 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂ 和 -CN, 其中 R' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 - 芳基, 其中所述 -O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基和 -C₂-C₈ 炔基可以进一步被一个或多个取代基任选取代, 这些取代基包括但不限于: -C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、- 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂ 和 -CN, 其中 R'' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 - 芳基。

[0064] 除非另有说明, 术语“亚烷基”指具有约 1-20 个碳原子 (以及其间的碳原子范围和碳原子具体数目的所有组合和再组合), 优选约 1-8 个碳原子, 并具有通过除去母体烷的同一个或两个不同碳原子上的两个氢原子产生的两个单价游离基中心的饱和的支链或直链烃基。典型的亚烷基包括但不限于: 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚 1,4- 环己基等。单独出现或作为另一基团一部分的亚烷基可任选地被一个或多个基团, 优选 1-3 个基团 (以及选自卤素的任何额外取代基) 取代, 这些基团包括但不限于: - 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂ 和 -CN, 其中 R' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 - 芳基, 其中所述 -O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、和 -C₂-C₈ 炔基可以进一步被一个或多个取代基任选取代, 这些取代基包括但不限于: -C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、- 卤素、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₂-C₈ 烯基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、- 芳基、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂ 和 -CN, 其中 R'' 各自独立地选自 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基或 - 芳基。

[0065] 除非另有说明, 术语“亚烯基”指含有至少一个碳 - 碳双键的任选取代的亚烷基。示范性亚烯基包括例如, 亚乙烯基 (-CH = CH-) 和亚丙烯基 (-CH = CHCH₂-)。

[0066] 除非另有说明, 术语“亚炔基”指含有至少一个碳 - 碳三键的任选取代的亚

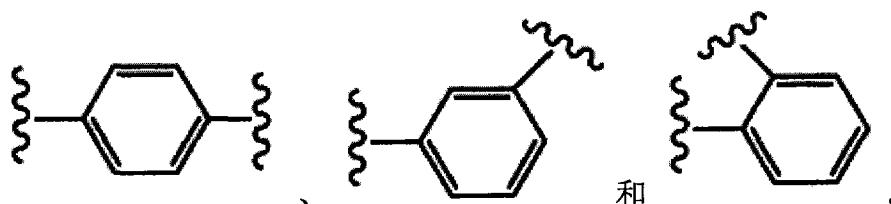
烷基。示范性亚炔基包括例如,亚乙炔基 ($-\text{C} \equiv \text{C}-$)、炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-$) 和 4-戊炔 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}-$)。

[0067] 除非另有说明,术语“芳基”指通过除去母体芳环系统的一个碳原子上的一个氢原子获得的 6-20 个碳原子 (以及其间的碳原子范围和碳原子具体数目的所有组合和再组合) 的单价芳族烃基。示范性结构中,某些芳基用“Ar”表示。典型的芳基包括但不限于:衍生自苯、取代的苯、苯基、萘、蒽、联苯基等的基团。

[0068] 单独出现或作为另一基团一部分的芳基可任选地被一个或多个基团,优选 1-5 个基团,或甚至是 1-2 个基团取代,这些基团包括但不限于:-卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 烯基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 炔基})$ 、-芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}')$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 和 $-\text{CN}$, 其中 R' 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基或 -芳基,其中所述 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 烯基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 炔基})$ 、和 -芳基可以进一步被一个或多个基团任选取代,这些基团包括但不限于: $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、-卤素、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 烯基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 炔基})$ 、-芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}'')$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{CN}$, 其中 R'' 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基或 -芳基。

[0069] 除非另有说明,术语“亚芳基”指任选取代的二价芳基 (即通过除去母体芳环系统的同一个或两个不同碳原子上的两个氢原子获得),它可以是邻位、间位或对位构型,如以下结构所示 (以苯基作为示范性芳基):

[0070]



[0071] 典型的“ $-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 亚烷基})$ 芳基”、“ $-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 亚烯基})$ 芳基”和“ $-(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 亚炔基})$ 芳基”包括但不限于:苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苄基乙-1-基等。

[0072] 除非另有说明,术语“杂环”指具有 3-14 个环原子 (也称为环成员) 的单环、双环或多环系统,其中至少一个环中的至少一个环原子是选自 N、O、P 或 S 的杂原子 (包括其间的碳原子和杂原子的范围和具体数目的所有组合和再组合)。杂环可具有独立选自 N、O、P 或 S 的 1-4 个环杂原子。杂环中的一个或多个 N、C 或 S 原子可以被氧化。单环杂环优选具有 3-7 个环原子 (如 2-6 个碳原子和 1-3 个独立选自 N、O、P 或 S 的杂原子),双环杂环优选具有 5-10 个环成员 (如 4-9 个碳原子和 1-3 个独立选自 N、O、P 或 S 的杂原子)。包含杂原子的环可以是芳环或非芳环。除非另有说明,杂环在可产生稳定结构的任何杂原子或碳原子连接于其侧链基团。

[0073] 杂环的描述参见 Paquette, “现代杂环化学原理” (Principles of Modern Heterocyclic Chemistry) (W. A. Benjamin, 纽约, 1968), 特别是第 1、3、4、6、7 和 9 章;

“杂环化合物的化学：专题论文集”(The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs) (约翰韦利森公司 (John Wiley & Sons), 纽约, 1950 至今), 具体是第 13、14、16、19 和 28 卷; 和 J. Am. Chem. Soc. 82 :5566 (1960)。

[0074] 除非另有说明, 术语“亚杂环基 (heterocyclo)”指任选取代的上述二价杂环基团 (即通过除去母体杂环系统的同一个或两个不同碳原子上的两个氢原子获得)。

[0075] “杂环”基团的例子包括例如但不限于, 吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基 (哌啶基)、噻唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫萘基、吲哚基、假吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、双四氢呋喃基、四氢吡喃基、双四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛因基、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻蒎基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、二苯并氧硫杂环己二烯基 (phenoxathinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、4H-咪唑基、咪唑基、 β -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噻嗪基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基和靛红酰基 (isatinoyl)。优选的“杂环”基团包括但不限于: 苯并呋喃基、苯并苯硫基、吲哚基、苯并吡唑基、香豆酰基 (coumarinyl)、异喹啉基、吡咯基、苯硫基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基和四唑基。

[0076] 单独出现或作为另一基团一部分的杂环基团可任选地被一个或多个基团, 优选 1-2 个基团取代, 这些基团包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、- 卤素、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、- 芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$, 其中 R' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 - 芳基, 其中所述 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基和 - 芳基可以进一步被一个或多个基团任选取代, 这些基团包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、- 卤素、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、- 芳基、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 和 $-CN$, 其中 R'' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或芳基。

[0077] 例如但不限于, 碳-键合杂环可以在以下位置发生键合: 吡啶的 2、3、4、5 或 6 位; 哒嗪的 3、4、5 或 6 位; 嘧啶的 2、4、5 或 6 位; 吡嗪的 2、3、5 或 6 位; 呋喃、四氢呋喃、噻吩、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位; 噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位; 异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位; 吡丙啶的 2 或 3 位; 氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位; 喹啉的位; 或异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位。更一般地, 碳键合杂环包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基。

[0078] 例如但不限于,氮键合杂环可以在吡丙啉、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶或 1H-吡啶的 1 位;异吡啶或异二氢吡啶的 2 位;吗啉的 4 位;和咪唑或 β -咪唑的 9 位键合。更一般地,氮键合杂环包括 1-吡丙啉基、1-吡丁啉基 (1-azetedy1)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和 1-哌啶基。

[0079] 除非另有说明,术语“碳环”指具有 3-14 个环原子(以及其间的碳原子范围和碳原子具体数目的所有组合和再组合)且所有环原子都是碳原子的饱和或不饱和的非芳族单环、双环或多环系统。单环碳环优选具有 3-6 个环原子,更优选具有 5 或 6 个环原子。双环碳环优选具有 7-12 个环原子,如排列为双环 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系统,或具有 9 或 10 个环原子,排列为双环 [5,6] 或 [6,6] 系统。术语“碳环”包括例如,融合于芳环的单环碳环(如,融合于苯环的单环碳环)。碳环优选具有 3-8 个碳环原子。

[0080] 单独出现或作为另一基团一部分的碳环基团可任选地被一个或多个基团,优选 1-2 个基团(以及选自卤素的任何额外取代基)取代,这些基团包括但不限于:-卤素、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_8$ 烯基)、 $-O-(C_2-C_8$ 炔基)、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ 、其中 R' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 -芳基,其中所述 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_8$ 烯基)、 $-O-(C_2-C_8$ 炔基)和 -芳基可以进一步被一个或多个取代基任选取代,这些取代基包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、-卤素、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_8$ 烯基)、 $-O-(C_2-C_8$ 炔基)、-芳基、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 和 $-CN$,其中 R'' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 -芳基。

[0081] 单环碳环取代基的例子包括-环丙基、-环丁基、-环戊基、-1-环戊-1-烯基、-1-环戊-2-烯基、-1-环戊-3-烯基、环己基、-1-环己-1-烯基、-1-环己-2-烯基、-1-环己-3-烯基、-环庚基、-环辛基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基和-环辛二烯基。

[0082] 单独使用或作为另一基团一部分的术语“亚碳环基(carbocyclo)”指任选取代的上述二价碳环基团(即通过除去母体碳环系统的同一个或两个不同碳原子上的两个氢原子获得)。

[0083] 当任何变量在任何组分或任何式子中出现一次以上时,它每次出现时的定义相互独立。只有当取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,才允许这种组合。

[0084] 除非文中另有说明,连字号(-)指侧链分子的连接点。因此,术语“ $-(C_1-C_8$ 亚烷基)芳基”或“ $-C_1-C_8$ 亚烷基(芳基)”指本文定义的 C_1-C_8 亚烷基,其中亚烷基在该亚烷基的任何碳原子上连接于侧链分子且连接于该亚烷基碳原子的一个氢原子被本文定义的芳基取代。

[0085] 当某特定基团被“取代”时,该基团可具有一个或多个取代基,优选 1-5 个取代基,更优选 1-3 个取代基,最优选 1-2 个取代基,取代基独立地选自取代基列表。然而,该基团通常可具有任何数量的选自卤素的取代基。如此表示被取代的基团。

[0086] 根据发明人意图,特定分子位置上的任何取代基或变量的定义应独立于它在该分子其他位置上的定义。应理解,本领域普通技术人员可选择本发明化合物上的取代基和取代方式,以提供化学性质稳定并容易用本领域已知技术和本文所述方法合成的化合物。

[0087] 本文所用的保护基指选择性阻断(暂时或永久)多官能化合物中的一个反应性位点的基团。本发明所用的合适的羟基保护基是药理学上可接受的,在给予对象后可能需要或不需要从母体化合物上切除而使该化合物具有活性。在体内,切割通过正常代谢过程进行。羟基保护基是本领域众所周知的,参见《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts (约翰韦利森出版社 (John Wiley & Sons), 第 3 版), 通过引用全文纳入本文用于所有目的, 这类保护基包括例如, 醚(如, 烷基醚和甲硅烷基醚, 包括例如, 二烷基甲硅烷基醚、三烷基甲硅烷基醚、二烷基烷氧基甲硅烷基醚)、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯和磷酸酯保护基。羟基保护剂的例子包括但不限于: 甲醚; 甲氧基甲醚、甲硫基甲醚、(苯基二甲基甲硅烷基) 甲氧基甲醚、苄氧基甲醚、对-甲氧基苄氧基甲醚、对-硝基苄氧基甲醚、邻-硝基苄氧基甲醚、(4-甲氧基苯氧基) 甲醚、愈创木酚甲醚、叔丁氧基甲醚、4-戊烯氧基甲醚、甲硅烷氧基甲醚、2-甲氧基乙氧基甲醚、2,2,2-三氯乙氧基甲醚、双(2-氯乙氧基) 甲醚、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲醚、薄荷氧基甲醚 (menthoxyethyl ether)、四氢吡喃基醚、1-甲氧基环己醚、4-甲氧基四氢噻喃基醚、4-甲氧基四氢噻喃基醚 S, S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基醚、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氢呋喃基醚、四氢噻吩基醚; 取代的乙醚如 1-乙氧基乙醚、1-(2-氯乙氧基) 乙醚、1-[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 乙醚、1-甲基-1-甲氧基乙醚、1-甲基-1-苄氧基乙醚、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙醚、1-甲基-1-苯氧基乙醚、2-三甲基甲硅烷基醚、叔丁醚、烯丙醚、炔丙醚、对-氯苯基醚、对-甲氧基苯基醚、苄基醚、对-甲氧基苄基醚、3,4-二甲氧基苄基醚三甲基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基醚、三丙基甲硅烷基醚、二甲基异丙基甲硅烷基醚、二乙基异丙基甲硅烷基醚、二甲基己基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、二苯基甲基甲硅烷基醚、苯甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯基乙酸酯、苯甲酸酯、甲基碳酸烷基酯、9-苄基甲基碳酸烷基酯、乙基碳酸烷基酯、2,2,2-三氯乙基碳酸烷基酯、1,1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基碳酸酯、烷基磺酸酯、甲磺酸酯、苄磺酸酯、甲苯磺酸酯、亚甲基缩醛 (methylene acetal)、亚乙基缩醛 (ethylidene acetal) 和叔丁基亚甲基缩酮 (t-butylmethylidene ketal)。优选的保护基由下式代表: $-R^a$ 、 $-\text{Si}(R^a)(R^a)(R^a)$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(R^a)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OR}^a$, 式中 R^a 是 C_1 - C_{20} 烷基、 C_2 - C_{20} 烯基、 C_2 - C_{20} 炔基、 $-\text{C}_1$ - C_{20} 亚烷基(碳环)、 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚烯基(碳环)、 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚炔基(碳环)、 $-\text{C}_6$ - C_{10} 芳基、 $-\text{C}_1$ - C_{20} 亚烷基(芳基)、 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚烯基(芳基)、 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚炔基(芳基)、 $-\text{C}_1$ - C_{20} 亚烷基(杂环)、 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚烯基(杂环)或 $-\text{C}_2$ - C_{20} 亚炔基(杂环), 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基任选被独立选自 A1 的一个或多个基团取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团任选被独立选自 A2 的一个或多个基团取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基任选被独立选自 A3 的一个或多个基团取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团任选被独立选自 A4 的一个或多个基团取代。A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。

[0088] 抗体-药物偶联物

[0089] 本文所述方法包括在联合治疗中使用抗体-药物偶联化合物,以治疗 HL。本发明所用的抗体-药物偶联化合物包括连接于药物部分的抗-CD30 抗体,即特异性结合 CD30 的抗体。药物部分是已证明能干扰微管动力学以及核和细胞分裂并具有抗癌活性的耳他汀类型的药物。本发明耳他汀能结合微管蛋白,并且对 HL 细胞系,如 L540cy 细胞系有细胞毒或细胞抑制作用。在本发明的一些实施方式中,耳他汀药物通过在胞内条件下可切割的接头偶联于抗-CD30 抗体,在胞内环境中切割接头能从抗体上释放耳他汀化合物。在其它实施方式中,接头单元不可切割,通过降解抗体释放药物。

[0090] 有许多不同实验可用来确定到底是耳他汀还是所得的抗体-药物偶联物对 HL 细胞系产生细胞抑制或细胞毒性作用。在测定耳他汀或是所得的抗体-药物偶联物对 HL 细胞系产生细胞抑制或细胞毒性作用的一个例子中,采用胸苷掺入实验。例如,在 96 孔板中,以 5,000 个细胞/孔的密度培养 HL 细胞 72 小时,在这 72 小时的最后 8 小时中加入 $0.5 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -胸苷,在存在和不存在耳他汀或抗体药物偶联物的情况下测定 ^3H -胸苷向培养细胞中的掺入情况。与不加入耳他汀或抗体-药物偶联物的相同条件下培养相同细胞系的细胞相比,如果培养细胞的 ^3H -胸苷掺入降低,则说明耳他汀或所得的抗体-药物偶联物对 HL 细胞系具有细胞抑制或细胞毒作用。

[0091] 为了测定细胞毒性,可测定坏死或凋亡(程序性细胞死亡)。坏死通常伴随着质膜通透性增加;细胞溶胀和质膜破裂。凋亡的特征通常是膜出泡、胞质浓缩和内源性核酸内切酶的激活。对 HL 细胞的这些作用的测定表明,耳他汀或抗体-药物偶联物可用于治疗或预防 HL。

[0092] 在另一实例中,为了测定耳他汀或是所得的抗体-药物偶联物对 HL 细胞系具有细胞抑制或细胞毒作用,通过测定细胞对染料如中性红、台盼蓝或 ALAMAR™ 蓝的摄入测定细胞活力(参见例如,Page 等,1993, *Intl. J. of Oncology* 3:473-476)。在这种实验中,在含有染料的培养基中培育细胞,洗涤细胞,用分光光度法测定剩余染料,反映出细胞的染料摄入量。也可利用蛋白质-结合染料磺基罗丹明 B(SRB) 测定细胞毒性(Skehan 等,1990, *J. Nat'l Cancer Inst.* 82:1107-12)。优选的抗体药物偶联物包括对霍奇金淋巴瘤细胞系,如 L540cy 细胞系的 IC_{50} 值(定义为杀死 50% 细胞的 mAb 浓度)低于 1000ng/ml、优选低于 500ng/ml、更优选低于 100ng/ml、最优选低于 50 或低于 10ng/ml 的抗体药物偶联物。

[0093] 本领域已知测定化合物是否结合微管蛋白的方法。参见例如 Muller 等, *Anal. Chem* 2006, 78, 4390-4397; Hamel 等, *Molecular Pharmacology*, 1995 47:965-976; 和 Hamel 等, *The Journal of Biological Chemistry*, 1990 265:28, 17141-17149。出于本发明目的,可测定化合物对微管蛋白的相对亲和力。本发明的优选耳他汀结合微管蛋白的亲和力范围从 MMAE 与微管蛋白的结合亲和力的 1/10(较弱亲和),至 MMAE 与微管蛋白结合亲和力的 10 倍、20 倍或 100 倍(较强亲和)。

[0094] 吉西他滨

[0095] 本发明的一些方法包括给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨以便治疗霍奇金淋巴瘤。

[0096] 吉西他滨, 4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2-酮目前由礼来公司(Eli Lilly and Company)以商标 GEMZAR™ 销售。吉

西他滨作为阿糖胞苷类似物,是一种嘧啶抗代谢剂,发现它对 HL 具有广谱活性。

[0097] 本发明包括用抗体-药物偶联化合物、吉西他滨和任选的一种或多种其它药剂如抗癌剂,包括化疗药进行联合治疗。例如,长春瑞滨、地塞米松、顺铂和多柔比星中一种或多种,包括 peg 化脂质体多柔比星可作为联合治疗(如 GVD 方案)的一部分给予。然而,在一些实施方式中,吉西他滨是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的唯一一种化疗药。例如,在一些实施方式中,在一个或多个治疗周期中,吉西他滨是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的唯一一种化疗药。在一些实施方式中,吉西他滨是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的唯一一种抗癌剂。在某些实施方式中,联合治疗中特别排除多柔比星,更具体是 peg 化脂质体多柔比星。在一些实施方式中,联合治疗中排除长春瑞滨和多柔比星,或长春瑞滨和 peg 化脂质体多柔比星。

[0098] 多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪治疗

[0099] 本发明方法包括给予抗体-药物偶联化合物和多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案作为联合治疗,以治疗霍奇金淋巴瘤。目前来看,多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪在称为 ABVD 的化疗方案中一起给药。

[0100] 目前认为,ABVD 化疗方案是 HL 一线治疗的标准方案。ABVD 化疗方案通常是,四周治疗周期,每两周给予患者一次。通常,在四周间隔的第 1 天和第 15 天,用 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 多柔比星、 $10\text{U}/\text{m}^2$ 博来霉素、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 长春碱和 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 达卡巴嗪治疗患者。

[0101] 本发明包括抗体-药物偶联化合物、多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪(如 ABVD 方案)以及任选的一种或多种其它药剂,如抗癌剂,包括化疗药的联合治疗。然而,在某些实施方式中,多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的仅有的化疗药。例如,在一些实施方式中,在一个或多个治疗周期中,ABVD 方案是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的唯一一种化疗方案。在一些实施方式中,ABVD 方案是作为抗体-药物偶联化合物联合治疗一部分给予的唯一一种抗癌方案。在某些实施方式中,联合治疗中特别排除多柔比星,化疗药包括博来霉素、长春碱和达卡巴嗪。

[0102] 协同作用

[0103] 在本发明的优选实施方式中,在治疗患者的霍奇金淋巴瘤时,采用抗体-药物偶联化合物和化疗药的治疗能提供协同作用。用于描述联用药剂功效时,本文所用术语“协同”或“协同作用”指联用的测定功效大于单用药剂的功效之和。因此,本发明包括在给药和剂量方案相同的情况下,用抗体-药物偶联化合物和化疗药治疗的对象的治疗后果显著优于仅用抗体-药物偶联化合物或仅用化疗药治疗的对象实施方式。本发明包括在给药和剂量方案相同的情况下,对象的治疗后果优于单用抗体-药物偶联化合物治疗和单用化疗方案治疗的效果之和的实施方式。

[0104] 本领域已知测定这类协同作用的方法。在一个实例中,由供体动物收集同系(相同基因系(gene line))肿瘤、分解、计数、然后注射回同系(相同品系)宿主小鼠。通常在一些后续的时间点,通过腹膜内、静脉内或口服途径给予抗癌联合方案,测定肿瘤生长速率和/或存活率,与未治疗对照和只接触一种治疗的对照作比较。通常测定动物前胁处生长的肿瘤的生长速率,其中将瘤宽的垂直直径转化为总肿瘤质量或体积的估计值。然后,将达到预定质量的时间(如,瘤重增至三倍的时间或瘤重增至四倍的时间)与对照动物中实现

相同肿瘤生长所需的时间作比较。如果进行联合治疗的动物达到预定质量的时间大于用疗法“A”治疗的动物和用疗法“B”治疗的动物（即单独治疗的动物）达到预定质量的时间之和，则称该联合治疗提供协同作用。在另一个例子中，进行联合治疗的动物达到预定质量的时间可能不大于用疗法“A”治疗的动物和用疗法“B”治疗的动物达到预定质量的时间之和；然而，另一种测定的联合治疗效果大于单独药剂效果之和也足以将该联合治疗鉴定/确定为协同性联合治疗。例如，如果进行联合治疗的动物的持续反应数量大于各个治疗臂的持续反应数量之和，那么该联合治疗提供协同作用。持续反应（DR）定义为动物体内不存在可触知的肿瘤。

[0105] 给药

[0106] 在治疗患者的 HL 时，给予抗体-药物偶联物和吉西他滨或抗体-药物偶联物和 ABVD 方案以使它们提供协同作用。给药可通过任何合适方式进行，只要给药提供所需的疗效，即协同作用。在优选实施方式中，抗体-药物偶联化合物和吉西他滨或抗体-药物偶联化合物和 ABVD 方案在相同治疗周期，如一个治疗周期，如三周或四周期间给药，将抗体-药物偶联化合物和具体的化疗药物给予对象。在本发明的一些实施方式中，调节给予抗体-药物偶联化合物的时间以使其敏化癌细胞，以便用吉西他滨或 ABVD 方案治疗，即依次给药，例如，刚好在给予化疗治疗之前，如在化疗治疗之前 2 小时内给予抗体-药物偶联化合物。

[0107] 给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的剂量也取决于给药频率。本发明考虑在治疗周期中抗体-药物偶联化合物递送一次，或分多次递送。

[0108] 本发明包括抗体-药物偶联化合物的给药剂量范围是 0.1mg/kg-2.7mg/kg 对象体重/剂量、0.2mg/kg-1.8mg/kg 对象体重/剂量、0.2mg/kg-1.2mg/kg 对象体重/剂量、0.4mg/kg-1mg/kg 对象体重/剂量、1.0mg/kg-1.5mg/kg 对象体重/剂量和 0.5mg/kg-1mg/kg 对象体重/剂量的实施方式。本发明也包括其它范围，只要它们能产生所需结果。

[0109] 本发明包括在一个治疗周期，如 3 或 4 周时间内给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物总剂量为，例如，0.1mg/kg-5mg/kg、0.1mg/kg-4mg/kg、0.1mg/kg-3.2mg/kg 或 0.1mg/kg-2.7mg/kg 对象体重的治疗方案。在一些实施方式中，在一个治疗周期，如 3 或 4 周时间内，给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的总剂量为，例如约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-4mg/kg、约 0.6mg/kg-3.2mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg 或约 1.5mg/kg-3mg/kg。在一些实施方式中，在该治疗周期，如 3 或 4 周时间内剂量为约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg、约 1.5mg/kg、约 1.6mg/kg、约 1.7mg/kg、约 1.8mg/kg、约 1.9mg/kg、约 2mg/kg、约 2.1mg/kg、约 2.2mg/kg、约 2.3mg/kg、约 2.4mg/kg、约 2.5mg/kg、约 2.6mg/kg、约 2.7mg/kg、约 2.8mg/kg、约 2.9mg/kg、约 3mg/kg、约 3.1mg/kg、约 3.2mg/kg、约 3.3mg/kg、约 3.4mg/kg、约 3.5mg/kg、约 3.6mg/kg、约 3.7mg/kg 或约 3.8mg/kg 对象体重。本发明考虑到在一个或多个治疗周期，例如 1、2、3、4、5、6 或更多个治疗周期内给予药物。在一些实施方式中，一个或多个治疗周期之间有间歇期。例如，在一些实施方式中，在第二和第三个治疗周期之间有间歇期，但第一和第二个治疗周期之间没有。在另一实施方式中，在第一和第二个治疗周期之间有间歇期，但第二和第三个治疗周期之间没有。剂量方案包括例如，抗体药物偶联化合物在治疗时间表上给予一次，例如在 21 天周期的第 1 天，在一个治疗周期中给予两次，如 28 天周期的

第 1 天和第 15 天,在一个治疗周期中给予三次,例如在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天。本发明包括其它剂量方案。

[0110] 本发明包括抗体-药物偶联化合物在一个治疗周期,如 3 或 4 周时间内给予一次的治疗方案。例如,在一些实施方式中,在 3 或 4 周治疗周期的第三周,如 3 或 4 周治疗周期的第 21 天给予抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,抗体-药物偶联物在 3 或 4 周治疗周期的第 1 天给予,或者在 3 或 4 周治疗周期的任意其他时间给予。在一些这类实施方式中,在该治疗周期,如 3 或 4 周时间内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的剂量通常是,例如,0.1mg/kg-5mg/kg 对象体重。更通常的情况是,在该治疗周期,如 3 或 4 周时间内,剂量为 0.1mg/kg-4mg/kg、0.1mg/kg-3.2mg/kg、0.1mg/kg-2.7mg/kg、1mg/kg-2.7mg/kg、1.5mg/kg-2.7mg/kg 或 1.5mg/kg-2mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在一个治疗周期,如 3 或 4 周时间内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的总剂量为,例如约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-4mg/kg、约 0.6mg/kg-3.2mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg 或约 1.5mg/kg-3mg/kg。在一些实施方式中,在该治疗周期内,剂量为约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg、约 1.5mg/kg、约 1.6mg/kg、约 1.7mg/kg、约 1.8mg/kg、约 1.9mg/kg、约 2mg/kg、约 2.1mg/kg、约 2.2mg/kg、约 2.3mg/kg、约 2.4mg/kg、约 2.5mg/kg、约 2.6mg/kg、约 2.7mg/kg、约 2.8mg/kg、约 2.9mg/kg、约 3mg/kg、约 3.1mg/kg、约 3.2mg/kg、约 3.3mg/kg、约 3.4mg/kg、约 3.5mg/kg、约 3.6mg/kg、约 3.7mg/kg 或约 3.8mg/kg 对象体重。

[0111] 在其它实施方式中,在一个治疗周期内抗体-药物偶联化合物给予一次以上。例如,在一些实施方式中,在三或四周治疗周期中,连续三周每周给予一次抗体-药物偶联化合物。例如,在一些实施方式中,在每个 28 周治疗周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给予抗体-药物偶联化合物。在一些这类实施方式中,在该治疗周期内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的剂量可以是例如 0.1mg/kg-5mg/kg、0.1mg/kg-4mg/kg、0.1mg/kg-3.2mg/kg、or 0.1mg/kg-2.7mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在该治疗周期内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的总剂量为,例如约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-4mg/kg、约 0.6mg/kg-3.2mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg 或约 1.5mg/kg-3mg/kg。在一些实施方式中,在该治疗周期内剂量为约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg、约 1.5mg/kg、约 1.6mg/kg、约 1.7mg/kg、约 1.8mg/kg、约 1.9mg/kg、约 2mg/kg、约 2.1mg/kg、约 2.2mg/kg、约 2.3mg/kg、约 2.4mg/kg、约 2.5mg/kg、约 2.6mg/kg、约 2.7mg/kg、约 2.8mg/kg、约 2.9mg/kg、约 3mg/kg、约 3.1mg/kg、约 3.2mg/kg、约 3.3mg/kg、约 3.4mg/kg、约 3.5mg/kg、约 3.6mg/kg、约 3.7mg/kg、约 3.8mg/kg、约 3.9mg/kg 或约 4.0mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在每个 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天,剂量通常为 0.1-5mg/kg 对象体重、0.1mg/kg-3.2mg/kg 对象体重,更通常为 0.1mg/kg-2.7mg/kg、0.2mg/kg-1.8mg/kg、0.2mg/kg-1.2mg/kg、0.2mg/kg-1mg/kg、0.4mg/kg-1mg/kg 或 0.4mg/kg-0.8mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在每个 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天,剂量为约 0.2mg/kg、约 0.3mg/kg、约 0.4mg/kg、约 0.5mg/kg、约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg 或约 1.5mg/kg 对象体重。

[0112] 在其它实施方式中,在四周治疗周期中,抗体-药物偶联化合物每两周给药一次。

例如,在一些实施方式中,在每个 28 周治疗周期的第 1 天和第 15 天给予抗体-药物偶联化合物。在一些这类实施方式中,在该治疗周期内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的剂量可以是例如 0.1mg/kg-5mg/kg、0.1mg/kg-4mg/kg、0.1mg/kg-3.2mg/kg、or 0.1mg/kg-2.7mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在该治疗周期内,给予 HL 患者的抗体-药物偶联化合物的总剂量为,例如约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-4mg/kg、约 0.6mg/kg-3.2mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg 或约 1.5mg/kg-3mg/kg。在一些实施方式中,在一个治疗周期内剂量为约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg、约 1.5mg/kg、约 1.6mg/kg、约 1.7mg/kg、约 1.8mg/kg、约 1.9mg/kg、约 2mg/kg、约 2.1mg/kg、约 2.2mg/kg、约 2.3mg/kg、约 2.4mg/kg、约 2.5mg/kg、约 2.6mg/kg、约 2.7mg/kg、约 2.8mg/kg、约 2.9mg/kg、约 3mg/kg、约 3.1mg/kg、约 3.2mg/kg、约 3.3mg/kg、约 3.4mg/kg、约 3.5mg/kg、约 3.6mg/kg、约 3.7mg/kg 或约 3.8mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在每个 28 天周期的第 1 天和第 15 天,抗体-药物偶联化合物的剂量通常为 0.1mg/kg-5mg/kg 对象体重、0.1mg/kg-3.2mg/kg 对象体重,更通常为 0.1mg/kg-2.7mg/kg,更通常为 0.2mg/kg-1.8mg/kg、0.2mg/kg-1.2mg/kg、0.2mg/kg-1.5mg/kg、1mg/kg-1.5mg/kg 或 0.5-1.2mg/kg 对象体重。在一些实施方式中,在每个 28 天周期的第 1 天和第 15 天,剂量为约 0.5mg/kg、约 0.6mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.8mg/kg、约 0.9mg/kg、约 1.0mg/kg、约 1.1mg/kg、约 1.2mg/kg、约 1.3mg/kg、约 1.4mg/kg、约 1.5mg/kg、约 1.6mg/kg、约 1.7mg/kg 或约 1.8mg/kg 对象体重。

[0113] 本领域技术人员应理解,能提供所需疗效的抗体-药物偶联化合物的其它给药剂量或频率也适用于本发明。

[0114] 可以在相同日期或不同日期给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨,只要给药能提供所需疗效。本发明包括例如,在四周治疗周期中连续三周每周给予,如在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给予吉西他滨的实施方式。本发明包括例如,在四周治疗周期中给予两次,例如在 28 天周期的第 1 天和第 15 天给予吉西他滨的实施方式。本发明包括例如,在三周治疗周期中给予两次,例如在 21 天周期的第 1 天和第 8 天、或第 1 天和第 15 天给予吉西他滨的实施方式。在本发明的一些实施方式中,在相同日期,例如四周周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天,或在四周周期的第 1 天和第 15 天给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨。在本发明的一些实施方式中,在相同和/或不同日期给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨,在 21 天周期的第 1 天给予抗体药物偶联物,在 21 天周期的第 1 天和第 8 天或第 1 天和第 15 天给予吉西他滨。在一些实施方式中,在相同日期给予抗体-药物偶联化合物和吉西他滨,在抗体-药物偶联物给药完成后给予吉西他滨,如,在抗体药物偶联物给药后 2 小时内,如抗体-药物偶联物给药后 30 分钟给予吉西他滨。本发明也包括其它治疗方案,只要它们能产生所需结果。

[0115] 在一些实施方式中,以本领域治疗 HL 目前所用的剂量水平,或低于或高于本领域治疗 HL 目前所用的剂量水平的水平给予吉西他滨,只要这种剂量提供所需疗效。本发明实施方式包括例如,吉西他滨给药方案接近 MTD(最大耐受剂量)的实施方式。本发明实施方式包括每次给予吉西他滨的给药剂量范围为约 100mg/m²-约 2000mg/m²,约 500mg/m²-约 1500mg/m²,约 500mg/m²-约 1250mg/m² 或约 750mg/m²-约 1250mg/m² 的实施方式。在特别优选的实施方式中,吉西他滨的给药剂量范围为每次给予约 750mg/m² 至 1250mg/m²,或每次给

予约 1000mg/m² 至 1250mg/m²。例如,在一些实施方式中,在 28 天治疗周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天,给予吉西他滨,剂量范围为 750mg/m²- 约 1250mg/m²,或约 1000mg/m²-1250mg/m²。在一些实施方式中,在 28 天治疗周期的第 1 天和第 15 天,给予吉西他滨,剂量范围为 750mg/m²- 约 1250mg/m²,或约 1000mg/m²-1250mg/m²。在一些实施方式中,在 28 天治疗周期的第 1 天和第 8 天、或第 1 天和第 15 天,给予吉西他滨,剂量范围为 750mg/m²- 约 1250mg/m²,或约 1000mg/m²-1250mg/m²。本发明考虑到在一个或多个治疗周期,例如 1、2、3、4、5、6 或更多个治疗周期内给予吉西他滨。本发明实施方式包括 IV 输注吉西他滨 30 分钟的实施方式。在某些实施方式中,在每个 28 天治疗周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天,通过 30 分钟 IV 输注递送约 1000mg/m²。应理解,本文所述用吉西他滨进行治疗的任何剂量范围可与本文所述用抗体-药物偶联化合物进行治疗的任何剂量范围组合,只要这种给药能提供所需疗效,即协同作用。

[0116] 在本发明一些特别优选的实施例,在 21 或 28 天治疗周期中,以任意治疗方案给予协同量的治疗剂包括给予总量为约 0.5mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg、约 0.8mg/kg-2.7mg/kg、约 1mg/kg-5mg/kg、约 1mg/kg-4mg/kg、约 1mg/kg-3.5mg/kg、约 1.5mg/kg-3.5mg/kg,或约 1.8mg/kg-2.5mg/kg 的抗体-药物偶联化合物,并根据本领域已知标准剂量方案联合给予吉西他滨,例如该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 800mg/m²-1500mg/m²,优选该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 1000mg/m²-1250mg/m²(例如,在 21 或 28 天治疗周期中给予 1-3 次)。

[0117] 在本发明的一些特别优选的实施例,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期(如 21 或 28 天治疗周期)中给予一次抗体-药物偶联化合物,剂量为约 0.5-2.7mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg、约 0.6mg/kg-2mg/kg、约 0.6mg/kg-1mg/kg、约 0.8mg/kg-2.7mg/kg、约 0.8mg/kg-2.0mg/kg、约 1mg/kg-2.7mg/kg、约 1.5mg/kg-2.7mg/kg、或更优选约 1.0mg/kg-2mg/kg 或约 1.5mg/kg-2mg/kg 对象体重,并根据本领域已知标准剂量方案联合给予吉西他滨,例如该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 800mg/m²-1500mg/m²,优选该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 1000mg/m²-1250mg/m²(例如,在 21 或 28 天治疗周期中给予 1-3 次)。例如,在一个实施方式中,给予协同量的治疗剂包括在三周治疗周期给予一次(如,21 天治疗周期的第 1 天)抗体-药物偶联化合物,剂量范围为约 0.5mg/kg-2.7mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg、约 0.8mg/kg-2.0mg/kg、约 1.5mg/kg-2.7mg/kg 或约 1.5mg/kg-2mg/kg 对象体重,并在 21 天治疗周期的第 1 天和第 8 天或第 1 天和第 15 天联合给予吉西他滨,剂量范围为约 800mg/m²-1500mg/m²,优选约 1000mg/m²-1250mg/m²。

[0118] 在本发明的一些特别优选的实施例,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期中给予三次(如,21 或 28 天治疗周期)抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围为约 0.4mg/kg-2mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg,并根据本领域已知标准剂量方案联合给予吉西他滨,如,例如在治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 800mg/m²-1500mg/m²,优选该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 1000mg/m²-1250mg/m²(例如,在该治疗周期中给予 1-3 次)。例如,在一个实施方式中,给予协同量的治疗剂包括在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给予抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围是约 0.4mg/kg-2mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg 对象体重、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg 对象体重,并在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天联合给予

吉西他滨,每次给予的剂量范围是约 800mg/m²-1250mg/m²,优选约 1000mg/m²-1250mg/m²。

[0119] 在本发明的一些特别优选的实施例中,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期中给予 2 次(如,21 或 28 天治疗周期)抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围为约 0.4mg/kg-2.0mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg,并根据本领域已知标准剂量方案联合给予吉西他滨,如,例如在治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 800mg/m²-1500mg/m²,优选该治疗周期中每次给予吉西他滨时给予约 1000mg/m²-1250mg/m²(例如,在该治疗周期中给予 1-3 次)。例如,给予协同量的治疗剂包括在 28 天周期的第 1 天和第 15 天给予抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围是约 0.4mg/kg-2mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg 对象体重、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg 对象体重,并在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天联合给予吉西他滨,每次给予的剂量范围是约 800mg/m²-1250mg/m²,优选约 1000mg/m²-1250mg/m²。

[0120] 在治疗包括给予抗体-药物偶联化合物和包含博来霉素、长春碱和达卡巴嗪或多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪(ABVD)的治疗方案的本发明实施方式中,可以在相同或不同日期给予抗体-药物偶联化合物和化疗方案,只要给药能提供所需疗效。本发明包括例如,化疗方案在四周周期的第 1 天和第 15 天给予的实施方式。在某些实施方式中,化疗方案和抗体-药物偶联化合物均在四周周期的第 1 天和第 15 天给予。在其它实施方式中,化疗方案在四周周期的第 1 天和第 15 天给予,抗体-药物偶联化合物在四周周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给予或在三周或四周周期的第 1 天给予。本发明方法也包括其它给药方案。在治疗霍奇金淋巴瘤的化疗方案中给予药物博来霉素、长春碱和达卡巴嗪或多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪的方法是已知的。通常在 28 天周期的第 1 天和第 15 天给药,多柔比星的给药剂量为 25mg/m²,博来霉素的给药剂量为 10U/m²,长春碱的给药剂量为 6mg/m²,达卡巴嗪的给药剂量为 375mg/m²。本发明实施方式包括以本领域治疗 HL 目前所用的剂量水平给药的实施方式。本发明实施方式包括以高于或低于本领域治疗 HL 目前所用的剂量水平的水平给药的实施方式,只要这种给药能提供所需疗效。在某些情况下,在与其它治疗剂联用时可降低剂量水平。本发明实施方式包括例如,ABVD 给药方案接近 MTD(最大耐受剂量)的实施方式。在某些实施方式中,给予多柔比星的剂量范围是每次给予 0-35mg/m²、10-30mg/m² 或 10-25mg/m²,如在 28 天治疗周期的第 1 天和第 15 天给予;给予博来霉素的剂量范围是每次给予 2-15U/m²、5-15U/m² 或 5-10U/m²,如在 28 天治疗周期的第 1 天和第 15 天给予;给予长春碱的剂量范围是每次给予 1-8mg/m²、2-6mg/m² 或 3-6mg/m²,如在 28 天治疗周期的第 1 天和第 15 天给予;给予达卡巴嗪的剂量范围是每次给予 100-450mg/m²、150-375mg/m²、200-375mg/m² 或 300-375mg/m²,如在 28 天治疗周期的第 1 天和第 15 天给予,只要这种给药能提供所需疗效。本发明考虑到在一个或多个治疗周期,例如 1、2、3、4、5、6 或更多个治疗周期内给予 ABVD 方案。应理解,本文所述用多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪进行治疗的任何剂量范围可与本文所述用抗体-药物偶联物化合物进行治疗的任何剂量范围组合,只要这种给药能提供所需疗效。

[0121] 在本发明的一些特别优选的实施例中,给予协同量的治疗剂包括在 21 或 28 天治疗周期中以任意给药方案给予总量为约 0.5mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-5mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg、约 0.8mg/kg-2.7mg/kg、约 1mg/kg-5mg/kg、约 1mg/kg-4mg/kg、约 1mg/kg-3.5mg/kg、约 1.5mg/kg-3.5mg/kg 或甚至约 1.8mg/kg-2.5mg/kg 的抗体-药物偶联化合

物,并以本领域已知的标准给药方案联合给予 ABVD。

[0122] 在本发明的一些特别优选的实施例中,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期(如 21 或 28 天治疗周期)中给予一次抗体-药物偶联化合物,剂量范围是约 0.5-2.7mg/kg、约 0.6mg/kg-2.7mg/kg、约 0.6mg/kg-2mg/kg、约 0.6mg/kg-1mg/kg、约 0.8mg/kg-2.7mg/kg、约 0.8mg/kg-2.0mg/kg、约 1mg/kg-2.7mg/kg、约 1.5mg/kg-2.7mg/kg、或甚至更优选约 1.0mg/kg-2mg/kg 或约 1.5mg/kg-2mg/kg 对象体重,并按照本领域已知的标准给药方案联合给予 ABVD。

[0123] 在本发明的一些特别优选的实施例中,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期(如 21 或 28 天治疗周期)中给予三次抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围是约 0.4mg/kg-2mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg,并按照本领域已知的标准给药方案联合给予 ABVD。

[0124] 在本发明的一些特别优选的实施例中,给予协同量的治疗剂包括在治疗周期(如 21 或 28 天治疗周期)中给予两次抗体-药物偶联化合物,每次给予的剂量范围是约 0.4mg/kg-2.0mg/kg、约 0.4mg/kg-1.8mg/kg、约 0.4mg/kg-1mg/kg、约 0.4mg/kg-1.5mg/kg,并按照本领域已知的标准给药方案联合给予 ABVD。

[0125] 药物组合物

[0126] 已知各种递送系统可用于给予抗体-药物偶联化合物和化疗药。引入方法包括但不限于:皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内和皮下途径。给药可通过例如输注或推注进行。在某些优选实施方式中,通过输注给予化疗药和抗体-药物偶联化合物。

[0127] 可以包含一种或多种药学相容性成分的药物组合物的形式给予抗体-药物偶联化合物和化疗药。例如,药物组合物通常包含一种或多种药物载体(例如无菌液体,如水和油,包括来自石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等)。静脉内给予该药物组合物时,水是更常见的载体。盐水溶液和右旋糖水溶液和甘油溶液也可用作液体载体,特别适用于注射液。合适的药物赋形剂是本领域众所周知的。如果需要,组合物也可含有少量润湿剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。E. W. Martin 的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)描述了合适药物载体的例子。制剂对应于给药方式。

[0128] 在典型实施方式中,按照常规方法将该药物组合物配制成适合静脉内给予人类的药物组合物。静脉内给予的组合物通常是无菌等渗水性缓冲液配制的溶液。如果需要,药物也可含有增溶剂和局部麻醉剂,例如利多卡因来减轻注射部位的疼痛。通常,各成分单独提供或混合在一起以单位剂型的形式提供,例如在标明活性物质含量的密封容器如安瓿或药囊中的冻干粉末或无水浓缩物。通过输注给予该药物时,可用(例如)含有无菌药物级水或盐水的输液瓶分配该药物。通过注射给予该药物时,可提供例如一安瓿的无菌注射用水或盐水,以便在给药前与药物成分混合。

[0129] 对象

[0130] 本发明方法包括将联合治疗给予对象,以治疗霍奇金淋巴瘤。

[0131] 用本发明方法治疗的对象是被诊断患有霍奇金淋巴瘤或怀疑患有霍奇金淋巴瘤的对象。诊断可通过本领域已知方法,包括例如淋巴结活检进行。诊断霍奇金淋巴瘤后,如果需要,可使用一种已知的分类方案对对象进行疾病分期。Cotswolds 分期方案是这种分类

方案之一。简要说, I 期的特征可以是累及一个淋巴结区域或淋巴结结构; II 期的特征可以是累及膈同侧的两个或多个淋巴结区域或淋巴结结构; III 期的特征可以是累及膈两侧的淋巴结区域或淋巴结结构; 和 IV 期的特征可以是扩散或弥散性累及超过标记 E 的一个或多个节外器官或组织, 累及或不累及淋巴结。标记 E 指可能包括在适合相同解剖学程度的淋巴结疾病的照射范围内的节外毗连延伸。I 或 II 期对象具有良好或不良预后, 这取决于是否存在某些临床特征。出于本发明目的, 早期疾病患者分类为 I 期或 II 期, 而晚期疾病患者分类为 III 期或 IV 期。可使用本发明方法治疗分类为上述四个疾病分期的任意分期的对象, 包括患有晚期疾病的对象。

[0132] 本发明方法包括治疗新诊断且未曾接受 HL 治疗的对象。

[0133] 也可使用本发明方法治疗患有难治性和 / 或复发性霍奇金淋巴瘤的对象。

[0134] 患有难治性霍奇金淋巴瘤的对象是对 HL 治疗无反应的对象, 即该对象在治疗时继续发生疾病进展。

[0135] 患有复发性霍奇金淋巴瘤的对象是在某一点上曾对 HL 治疗起反应, 但在反应后疾病复发或进一步进展的对象。

[0136] 本发明方法也包括治疗曾用霍奇金淋巴瘤一线化疗方案治疗的对象或曾用一线化疗方案和 / 或拯救化疗方案治疗的对象。霍奇金淋巴瘤的一线化疗方案包括例如, ABVD 方案 (Bonadonna 和 Santoro, Cancer Treat Rev 1982 ;9 :21-35)、BEACOPP 方案 (Diehl 等, N Engl J Med 2003 ;348 :2386-2395)、递增型 BEACOPP 方案 (Diehl 等, N Engl J Med 2003 ;348 :2386-2395)、MOPP 方案 (Devita 等, Ann Intern Med 1970 ;73 :881-895) 和 Stanford V 方案 (Horning 等, J Clin Oncol 2000 ;18 :972-980)。拯救化疗方案包括例如, ESHAP 方案 (Aparicio 等, Ann Oncol 1999 ;10 :593-595)、改良的 Stanford V 方案 (Aviles 等, Med Oncol 2001 ;18 :261-267)、GDP 方案 (Baetz 等, Ann Oncol 2003 ;14 :1762-1767)、Mini-Beam 方案 (Colwill 等, J Clin Oncol 1995 ;13 :396-402, Fernandez-Jimenez 等, Haematologica 1999 ;84 :1007-1011)、MIME 方案 (Enblad 等, Eur J Haematol 1998 ;60 :166-171)、MINE 方案 (Ferme 等, Ann Oncol 1995 ;6 :543-549)、IEE 方案 (Jackson 等, Leuk Lymphoma 2000 ;37 :561-570)、DHAP 方案 (Josting 等, Ann Oncol 2002 ;13 :1628-1635)、ICE 方案 (Moskowitz 等, Semin Oncol 2004 ;31 (增刊) :54-59)、IIVP 方案 (Oyan 等, Biol Blood Marrow Transplant 2005 ;11 :688-697)、IVE 方案 (Proctor 等, Eur J Haematol 2001 ;64 (增刊) :28-32)、VIP 方案 (Ribrag 等, Bone Marrow Transplant 1998 ;21 :969-974)、ASHAP 方案 (Rodriguez 等, Blood 1999 ;93 :3632-3636)、Dexa-BEAM 方案 (Schmitz 等, Lancet 2002 ;359 :2065-2071)、CEP 方案 (Szanto 等, Oncology 1991 ;48 :456-458)、CN30P 方案 (Walewski 等, Med Oncol. 2000 ;17 :195-202) 和 MVC 方案 (Wiernik 等, Cancer J Sci Am 1998 ;4 :254-260)。

[0137] 本发明方法也包括治疗曾接受干细胞移植的对象。

[0138] 抗 -CD30 抗体

[0139] 适用于本发明组合物和方法的抗 -CD30 抗体包括任何特异性结合 CD30 抗原的抗体。抗 -CD30 抗体优选为单克隆抗体, 可包括例如, 嵌合抗体 (如, 具有人恒定区和小鼠可变区)、人源化抗体或人抗体; 单链抗体; 等等。免疫球蛋白分子可以是任何类型 (如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、类 (如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2) 或小类的免疫球

蛋白分子。

[0140] 在某些实施方式中,抗体是结合抗原的抗体片段,例如 Fab、F(ab')、F(ab')₂、Fd 链、单链 Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的 Fv(sdFv)、包含 V_L 或 V_H 结构域的片段,或 Fab 表达文库产生的片段,或任何上述抗体的 CD30- 结合片段。结合抗原的抗体片段,包括单链抗体,可包含单独的可变区,或还包含以下区域的整体或一部分:绞链区、CH1、CH2、CH3 和 CL 结构域。另外,抗原结合片段可包含可变区与绞链区、CH1、CH2、CH3 和 CL 结构域的任意组合。通常,抗体是人、啮齿动物(如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、羊驼、马或鸡抗体。本文所用的“人”抗体包括具有人免疫球蛋白氨基酸序列的抗体,包括由人免疫球蛋白文库、人 B 细胞或者一种或多种人免疫球蛋白的转基因动物分离的抗体(参见例如美国专利 5,939,598 和 6,111,166)。

[0141] 该抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更多特异性的抗体(参见例如, PCT 公开 W0 93/17715;W0 92/08802;W0 91/00360;和 W092/05793;Tutt 等,1991, J Immunol 147:60-69;美国专利 4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;和 5,601,819; Kostelny 等,1992, J Immunol 148:1547-1553)。

[0142] 示范性抗-CD30 抗体包括但不限于:人源化或嵌合 AC10 或 HeFi-1 抗体。因此,示范性抗-CD30 抗体包含鼠 HeFi-1 (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:24;SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30 或 SEQ ID NO:32) 或鼠 AC10 (SEQ ID NO:4;SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:8;SEQ ID NO:12;SEQ ID NO:14;或 SEQ ID NO:16) 的一个或多个 CDR。在一些实施方式中,抗-CD30 抗体包含鼠 HeFi-1 (SEQ ID NO:18 或 SEQ ID NO:26) 或鼠 AC10 (SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:10) 的一个/一个或多个可变区。下表说明 AC10 或 HeFi-1 的区域和相应的 SEQ ID NO:

[0143] 表 1

[0144]

分子	核苷酸或氨基酸	SEQ ID NO
AC10 重链可变区	核苷酸	1
AC10 重链可变区	氨基酸	2
AC10 重链-CDR1(H1)	核苷酸	3
AC 10 重链-CDR1(H1)	氨基酸	4
AC 10 重链-CDR2(H2)	核苷酸	5
AC 10 重链-CDR2(H2)	氨基酸	6
AC 10 重链-CDR3(H3)	核苷酸	7
AC 10 重链-CDR3(H3)	氨基酸	8
AC 10 轻链可变区	核苷酸	9
AC 10 轻链可变区	氨基酸	10
AC 10 轻链-CDR1(L1)	核苷酸	11
AC 10 轻链-CDR1(L1)	氨基酸	12
AC 10 轻链-CDR2(L2)	核苷酸	13
AC 10 轻链-CDR2(L2)	氨基酸	14
AC 10 轻链-CDR3(L3)	核苷酸	15
AC 10 轻链-CDR3(L3)	氨基酸	16
HeFi-1 重链可变区	核苷酸	17
HeFi-1 重链可变区	氨基酸	18
HeFi-1 重链-CDR1(H1)	核苷酸	19
HeFi-1 重链-CDR1(H1)	氨基酸	20
HeFi-1 重链-CDR2(H2)	核苷酸	21
HeFi-1 重链-CDR2(H2)	氨基酸	22
HeFi-1 重链-CDR3(H3)	核苷酸	23
HeFi-1 重链-CDR3(H3)	氨基酸	24
HeFi-1 轻链可变区	核苷酸	25
HeFi-1 轻链可变区	氨基酸	26
HeFi-1 轻链-CDR1(L1)	核苷酸	27
HeFi-1 轻链-CDR1(L1)	氨基酸	28
HeFi-1 轻链-CDR2(L2)	核苷酸	29
HeFi-1 轻链-CDR2(L2)	氨基酸	30
HeFi-1 轻链-CDR3(L3)	核苷酸	31
HeFi-1 轻链-CDR3(L3)	氨基酸	32
人 γ I 恒定区	氨基酸	33
人 κ 恒定区	氨基酸	34

[0145] 示范性抗-CD30 抗体包括 AC10 和 HeFi-1 的功能性衍生物或类似物。本文所用术语“功能性”表明 AC10 和 HeFi-1 的功能性衍生物或类似物能够结合 CD30。

[0146] 在一些实施方式中, 抗-CD30 抗体不仅免疫学特异性结合 CD30, 而且可对 HL 的恶性细胞产生细胞抑制和 / 或细胞毒作用, 其中所述细胞抑制和 / 或细胞毒作用是补体依赖性的, 可以在没有 (i) 偶联于细胞抑制剂或细胞毒剂和 (ii) 效应细胞的情况下实现。

[0147] 可根据所包含的具体 CDR 描述和说明抗-CD30 抗体。在一些实施方式中,抗体包含 AC10 和 / 或 HeFi-1 的 CDR。在一些实施方式中,该抗体是 AC10 或 HeFi-1 的嵌合或人源化形式。本发明包括含有重链或轻链可变区的抗体,所述可变区包含 (a) 一组三个 CDR,其中该组 CDR 来自鼠单克隆抗体 AC10 或 HeFi-1,和 (b) 一组四个构架区,其中该组构架区与鼠单克隆抗体 AC10 或 HeFi-1 的构架区组不同,所述抗体免疫学特异性结合 CD30。

[0148] 在一个具体实施方式中,本发明包括包含重链可变区的抗体,所述可变区包含 (a) 一组三个 CDR,其中该组 CDR 包含 SEQ ID NO :4、6 或 8 或包含与 SEQ ID NO :4、6 或 8 所列氨基酸序列基本相同的氨基酸序列;和 (b) 一组四个构架区,其中该组构架区与鼠单克隆抗体 AC10 的构架区组不同,所述抗体免疫学特异性结合 CD30。

[0149] 在一个具体实施方式中,本发明包括包含重链可变区的抗体,所述可变区包含 (a) 一组三个 CDR,其中该组 CDR 包含 SEQ ID NO :20、22 或 24 或包含与 SEQ ID NO :20、22 或 24 所列氨基酸序列基本相同的氨基酸序列;和 (b) 一组四个构架区,其中该组构架区与鼠单克隆抗体 HeFi-1 的构架区组不同,所述抗体免疫学特异性结合 CD30。

[0150] 在一个具体实施方式中,本发明包括包含轻链可变区的抗体,所述可变区包含 (a) 一组三个 CDR,其中该组 CDR 包含 SEQ ID NO :12、14 或 16 或包含与 SEQ ID NO :12、14 或 16 所列氨基酸序列基本相同的氨基酸序列;和 (b) 一组四个构架区,其中该组构架区与鼠单克隆抗体 AC10 的构架区组不同,所述抗体免疫学特异性结合 CD30。

[0151] 在一个具体实施方式中,本发明包括包含轻链可变区的抗体,所述可变区包含 (a) 一组三个 CDR,其中该组 CDR 包含 SEQ ID NO :28、30 或 32 或包含与 SEQ ID NO :28、30 或 32 所列氨基酸序列基本相同的氨基酸序列;和 (b) 一组四个构架区,其中该组构架区与鼠单克隆抗体 HeFi-1 的构架区组不同,所述抗体免疫学特异性结合 CD30。

[0152] 本发明包括嵌合 AC10 抗体包含 SEQ ID NO :2 所列重链可变区、SEQ ID NO :10 所列轻链可变区、SEQ ID NO :33 所列人 γ I 恒定区或 SEQ ID NO :33 的氨基酸 1-329 和 SEQ ID NO :34 所列人 κ 恒定区的实施方式。

[0153] 此外,也可根据其一级结构描述或说明抗体。本发明也包括与鼠 AC10 或 HeFi-1 的可变区具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、最优选至少 98% 相同性(用本领域已知和本文所述方法计算)的抗-CD30 抗体。也可根据与 CD30 的结合亲和力描述或说明本发明抗体。优选的结合亲和力包括解离常数或 K_d 小于 $5 \times 10^{-6}M$ 、 $10^{-6}M$ 、 $5 \times 10^{-7}M$ 、 $10^{-7}M$ 、 $5 \times 10^{-8}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $5 \times 10^{-9}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $5 \times 10^{-10}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $5 \times 10^{-11}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $5 \times 10^{-12}M$ 、 $10^{-12}M$ 、 $5 \times 10^{-13}M$ 、 $10^{-13}M$ 、 $5 \times 10^{-14}M$ 、 $10^{-14}M$ 、 $5 \times 10^{-15}M$ 或 $10^{-15}M$ 。

[0154] 可通过,例如 CD30 抗原的亲合色谱纯化该抗体。在某些实施方式中,该抗体的纯度为至少 50%、至少 60%、至少 70% 或至少 80%。在其它实施方式中,该抗体的纯度为 85% 以上、90% 以上、95% 以上或 99% 以上。

[0155] 该抗体还包括,例如,通过连接任何类型的分子,使该连接不阻止抗体与 CD30 结合,从而进行修饰的抗体。例如但不限于,术语“抗体”包括通过(例如)糖基化、去糖基化、乙酰化、peg 化、磷酸化、酰胺化、用已知保护基 / 封端基团衍生化、连接于细胞配体或其它蛋白质等方式进行修饰的抗体。通过已知技术可进行多种化学修饰,包括但不限于:特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。

[0156] 本发明抗体可通过本领域已知的任何合适方法产生。可通过本领域熟知的各种方

法产生 CD30 的多克隆抗体。例如,可将 CD30 给予各种宿主动物,包括但不限于兔、小鼠、大鼠等,以诱导产生含有该蛋白特异性多克隆抗体的血清。可根据宿主种类,使用各种佐剂提高免疫应答。

[0157] 可采用本领域已知的各种技术制备单克隆抗体,这些技术包括使用杂交瘤、重组技术和噬菌体展示技术,或它们的组合。例如,可采用杂交瘤技术产生单克隆抗体,该技术是本领域已知的,参见例如 Harlow 等, *Antibodies :A Laboratory Manual* (抗体:实验室手册), (Cold Spring Harbor Laboratory Press(冷泉港实验室出版社),第2版,1988); Hammerling 等,刊于 *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* (单克隆抗体和 T 细胞杂交瘤) 563-681 (艾思威尔出版社 (Elsevier), 纽约,1981), 其全文通过引用纳入本文)。

[0158] 用杂交瘤技术产生和筛选特定抗体的方法是常规方法,并且为本领域所熟知。在一个非限制性实例中,可用 CD30 或表达 CD30、或其片段或衍生物的细胞免疫小鼠。一旦检测到免疫应答,如在小鼠血清中检测到 CD30 特异性抗体,则收集小鼠脾脏并分离脾细胞。然后,通过熟知技术将脾细胞融合于任何合适的杂交瘤细胞,例如购自马里兰州罗克韦尔的美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, Rockville, MD, ATCC) 的细胞系 SP20 的细胞。选择杂交瘤,通过有限稀释克隆。然后,用本领域已知方法测定杂交瘤克隆中分泌能够结合 CD30 的抗体的细胞。可通过用阳性杂交瘤克隆注射小鼠产生通常含有大量抗体的腹水。

[0159] 因此,本发明提供产生单克隆抗体的方法以及该方法产生的抗体,所述方法包括培养分泌抗体的杂交瘤细胞,其中优选通过将本发明抗原免疫小鼠中分离的脾细胞与骨髓瘤细胞融合产生杂交瘤,然后筛选融合得到的杂交瘤选择分泌能够结合 CD30 的抗体的杂交瘤克隆。

[0160] 可通过已知技术产生识别特定表位的抗体片段。例如,可利用诸如木瓜蛋白酶 (产生 Fab 片段) 或胃蛋白酶 (产生 F(ab')₂ 片段) 等酶对免疫球蛋白分子进行蛋白酶水解切割,产生 Fab 和 F(ab')₂ 片段。F(ab')₂ 片段含有可变区、轻链恒定区和重链的 CH1 结构域。

[0161] 也可利用本领域已知的各种噬菌体展示法产生抗体。在噬菌体展示法中,功能性抗体结构域展示在携带编码它们的核酸序列的噬菌体颗粒表面上。在具体实施方式中,可利用这类噬菌体展示由抗体库或组合抗体文库表达的抗原结合域 (如人或鼠)。具体说,由动物 cDNA 文库 (如人或鼠淋巴组织的 cDNA 文库) 扩增编码 V_H 和 V_L 结构域的 DNA 序列。通过 PCR 将编码 V_H 和 V_L 结构域的 DNA 与 scFv 接头重组,并克隆到噬菌粒载体 (如 p CANTAB 6 或 pComb 3HSS) 中。将该载体电穿孔到大肠杆菌中,用辅助噬菌体感染该大肠杆菌。这些方法所用的噬菌体通常是丝状噬菌体,其包括具有与噬菌体基因 III 或基因 VIII 蛋白重组融合的 Fab、Fv 或二硫键稳定的 Fv 抗体 (dsFv) 结构域的噬菌体表达的 fd 和 M13 结合域。可以利用抗原,如标记抗原或者结合或捕获在固体表面或珠上的抗原来选择或鉴定表达结合 CD30 或 AC10 或 HeFi-1 可变区的抗原结合域的噬菌体。可用于制备本发明抗体的噬菌体展示法的例子包括 Brinkman 等, 1995, *J. Immunol. Methods* 182 :41-50; Ames 等, 1995, *J. Immunol. Methods* 184 :177-186; Kettleborough 等, 1994, *Eur. J. Immunol.* 24 :952-958; Persic 等, 1997, *Gene* 187 :9-18; Burton 等, 1994, *Advances in Immunology*, 191-280; PCT

申请号 PCT/GB91/01134 ;PCT 公开 WO 90/02809 ;WO 91/10737 ;WO92/01047 ;WO 92/18619 ;WO 93/11236 ;WO 95/15982 ;WO 95/20401 ;和美国专利 5,698,426 ;5,223,409 ;5,403,484 ;5,580,717 ;5,427,908 ;5,750,753 ;5,821,047 ;5,571,698 ;5,427,908 ;5,516,637 ;5,780,225 ;5,658,727 ;5,733,743 和 5,969,108 所述的方法,上述文献全文通过引用纳入本文。

[0162] 如上述参考文献所述,噬菌体选择后,可分离噬菌体的抗体编码区,并用于产生完整抗体,包括人抗体或任何其它所需的抗原结合片段,并在任何所需宿主,包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌中表达,如下所述。例如,也可采用通过本领域已知方法,例如 PCT 公开号 WO 92/22324 ;Mullinax 等,1992, *BioTechniques* 12(6) :864-869 ;Sawai 等,1995, *AJRI* 34 :26-34 ;和 Better 等,1988, *Science* 240 :1041-1043 所公开的方法,采用重组产生 Fab、Fab' 和 F(ab')₂ 片段的技术(所述文献通过引用以全文纳入本文)。

[0163] 可用于产生单链 Fv 和抗体的技术的例子包括美国专利 4,946,778 和 5,258,498 ;Huston 等,1991, *Methods in Enzymology* 203 :46-88 ;Shu 等,1993, *PNAS* 90 :7995-7999 ;和 Skerra 等,1988, *Science* 240 :1038-1040 所述的技术。在某些应用,包括抗体在人体内和体外增殖或细胞毒实验中的应用中,优选使用嵌合、人源化或人抗体。嵌合抗体是抗体的不同部分衍生自不同动物种类的分子,如具有衍生自鼠单克隆抗体的可变区和人免疫球蛋白恒定区的抗体。制备嵌合抗体的方法是本领域已知的。参见例如 Morrison, *Science*, 1985, 229 :1202 ;Oi 等,1986, *BioTechniques* 4 :214 ;Gillies 等,1989, *J. Immunol. Methods* 125 :191-202 ;美国专利号 5,807,715 ;4,816,567 ;和 4,816,397,通过引用全文纳入本文。人源化抗体是来自结合所需抗原的非人物种抗体的抗体分子,其具有来自非人物种的一个或多个 CDR 以及来自人免疫球蛋白分子的构架区和恒定区。人构架区中的构架残基常常被 CDR 供体抗体的相应残基取代,以改变、优选改进抗原结合。通过本领域熟知方法鉴定这些构架区取代,例如通过对 CDR 和构架区残基相互作用建模来鉴定对抗原结合至关重要的构架区残基,并进行序列比较以鉴定特定位置上的不寻常构架区残基。(参见例如, Queen 等,美国专利号 5,585,089 ;Reichmann 等,1988, *Nature*, 332 :323,其全文通过引用纳入本文)。可以用本领域已知的各种技术使抗体人源化,包括例如 CDR 移植 (EP 239,400 ;PCT 公开 WO 91/09967 ;美国专利 5,225,539 ;5,530,101 和 5,585,089), 镶面 (veneering) 或表面再造 (resurfacing) (EP 592,106 ;EP 519,596 ;Padlan, *Molecular Immunology*, 1991, 28(4/5) :489-498 ;Studnicka 等,1994, *Protein Engineering* 7(6) :805-814 ;Roguska 等,1994, *PNAS* 91 :969-973) 和链改组 (美国专利 5,565,332)。

[0164] 人类患者治疗应用中特别优选完全人抗体。可通过本领域已知的各种方法制备人抗体,这些方法包括利用人免疫球蛋白序列产生的抗体文库的上述噬菌体展示法。也参见美国专利 4,444,887 和 4,716,111 ;以及 PCT 公开 W098/46645、W098/50433、W098/24893、W098/16654、W096/34096、W096/33735 和 W091/10741 ;各自通过引用全文纳入本文。

[0165] 也可利用表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠产生人抗体。这种产生人抗体的技术的概述参见 Lonberg 和 Huszar, 1995, *Int. Rev. Immunol.* 13 :65-93。这种产生人抗体和人单克隆抗体的技术的详细讨论和产生这类抗体的实验方案参见例如 PCT 公开号 WO 98/24893 ;WO 92/01047 ;WO 96/34096 ;W096/33735 ;欧洲专利号 0 598 877 ;美国专利号 5,413,923 ;5,625,126 ;5,633,425 ;5,569,825 ;5,661,016 ;5,545,806 ;5,814,318 ;

5,885,793 ;5,916,771 ;和 5,939,598,通过引用全文纳入本文。此外,诸如加州千橡的安进公司 (Amgen, Thousand Oaks, CA) 和新泽西州普林斯顿的麦得莱克斯公司 (Medarex, Princeton, NJ) 等公司能够利用类似于上述技术的技术提供所选抗原的人抗体。

[0166] 可以利用称作“指导选择”的技术产生识别所选表位的完全人抗体。在这种方法中,用所选的非人单克隆抗体,如小鼠抗体指导选择识别相同表位的完全人抗体。(Jespersen等,1994, *Bio/technology* 12 :899-903)。

[0167] 本发明所用抗体包括嵌合和人源化 AC10 以及嵌合和人源化 HeFi-1。本发明所用抗体包括通过本领域已知用于测定竞争性结合的任何方法的测定,竞争性抑制鼠 AC10 或 HeFi-1 与 CD30 结合的抗体。例如,该抗体可将 AC10 或 HeFi-1 与 CD30 的结合抑制至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或甚至至少 95%。竞争性结合实验的一个例子是放射性免疫实验,包括在含量递增的未标记 CD30 存在下用感兴趣抗体培育标记 CD30 (如 ^3H 或 ^{125}I) 并检测结合于标记 CD30 的抗体。然后,可通过 Scatchard 作图分析的数据确定抗体与 CD30 的亲合力和结合解离速率。也可利用放射性免疫实验测定与第二抗体 (如 AC10 或 HeFi-1) 的竞争。在这种情况下,在含量递增的未标记第二抗体存在下,将 CD30 与偶联于标记化合物 (如 ^3H 或 ^{125}I) 的感兴趣抗体一起培育。本发明所用抗体也包括除嵌合或人源化 AC10 或 HeFi-1 以外的特异性结合 CD30 的抗体。

[0168] 出于说明而非限制的目的,详细描述了一种在体内检测蛋白质相互作用的方法,即双杂交系统。此类系统的一个例子参见 (Chien 等,1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 : 9578-9582),可由加利福尼亚州帕洛阿尔托的克隆泰克公司 (Clontech, Palo Alto, CA) 购得。

[0169] 一旦鉴定到 CD30 结合蛋白后,如果需要,可通过将 HL 细胞系培养物,如 L428、L450、HLLM2 或 KM-H2 与该蛋白相接触测定它对 HL 细胞引发细胞抑制或细胞毒作用的能力 (单用或与二聚化或多聚化结构域聚合或融合时)。最优选的培养条件为约 0.33cm^2 培养面积上培养约 5,000 个细胞,接触时间约为 72 小时。然后,在这 72 小时的最后 8 小时使该培养物接触 $0.5\text{ }\mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -胸苷,测定掺入培养细胞的 ^3H -胸苷。与不加入该蛋白的相同条件下培养相同细胞系的细胞相比,如果培养细胞的 ^3H -胸苷掺入降低,则说明该蛋白对 HL 细胞系具有细胞抑制或细胞毒作用。本领域技术人员已知许多其它细胞毒实验。任一这类实验均可用于本发明方法。

[0170] 可通过任何本领域已知的合成蛋白质的方法,例如重组表达技术产生本发明方法所用的抗-CD30 抗体。结合 CD30 和消耗或抑制 CD30 表达细胞增殖的抗体或其衍生物的重组表达可包括构建含有该抗体或其衍生物的编码核酸的表达载体。一旦获得编码这类蛋白的核酸,可利用本领域熟知技术通过重组 DNA 技术产生用于产生该蛋白分子的载体。可使用重组核酸方法、核酸合成、细胞培养、转基因掺入和重组蛋白表达的标准技术,例如 Sambrook 和 Russell,《分子克隆:实验室手册》(*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*) (冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press), 纽约冷泉港,第 3 版,2001); Sambrook 等,《分子克隆:实验室手册》(冷泉港实验室出版社,纽约冷泉港,第 2 版,1989);《分子生物学简明实验方案》(*Short Protocols in Molecular Biology*) (Ausubel 等,约翰韦利森公司 (John Wiley & Sons), 纽约,第 4 版,1999); 以及 Glick 和 Pasternak,《分子生物学技术:重组 DNA 原理和应用》(*Molecular Biotechnology: Principles and*

Applications of Recombinant DNA) (ASM 出版社 (ASM Press), 华盛顿特区, 第 2 版, 1998) 所述的技术。

[0171] 例如, 就抗 -CD30 抗体的重组表达而言, 表达载体可编码操作性连接于启动子的重链或轻链, 或重链或轻链可变区。表达载体可包括例如, 编码抗体分子恒定区的核苷酸序列 (参见例如, PCT 公开 W0 86/05807 ; PCT 公开 W089/01036 ; 和美国专利号 5, 122, 464), 可将抗体可变区克隆到这类载体中以便表达完整的重链或轻链。通过常规技术将该表达载体转移到宿主细胞中, 然后通过常规技术培养该转染细胞, 产生抗 CD30 抗体。在典型实施方式中, 为了表达双链抗体, 可以在宿主细胞中共同表达编码重链和轻链的载体, 以表达整个免疫球蛋白分子。

[0172] 可利用各种原核和真核宿主 - 表达载体系统表达抗 -CD30 抗体或其衍生物。通常, 特别是对完整的重组抗 -CD30 抗体分子而言, 用真核细胞表达重组蛋白。例如, 哺乳动物细胞如中华仓鼠卵巢细胞 (CHO) 与某载体如来自人巨细胞病毒的主要中间体早期基因启动子元件联用, 是产生抗 CD-30 抗体的有效表达系统 (参见例如 Foecking 等, 1986, Gene 45 :101 ; Cockett 等, 1990, Bio/Technology 8 :2)。也可利用 CHEF 系统表达抗 -CD30 抗体。(参见例如, 美国专利号 5, 888, 809)。

[0173] 其它宿主 - 表达系统包括例如, 细菌细胞中基于质粒的表达系统 (参见例如, Ruther 等, 1983, EMBO 1, 2 :1791 ; Inouye 和 Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13 : 3101-3109 ; Van Heeke 和 Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24 :5503-5509) ; 昆虫系统, 如在草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 细胞中使用苜蓿银纹夜蛾 (*Autographa californica*) 核多面体病病毒 (AcNPV) 表达载体 ; 和哺乳动物细胞中基于病毒的表达系统, 如基于腺病毒的系统 (参见例如, Logan 和 Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 :355-359 ; Bittner 等, 1987, Methods in Enzymol. 153 :51-544)。

[0174] 此外, 可选择调节插入序列表达、或以所需的特定方式修饰和加工该基因产物的宿主细胞系。可选择合适的细胞系或宿主系统, 以保证对所表达的外来蛋白进行正确的修饰和加工 (如糖基化、磷酸化和切割)。为此, 可采用具有能适当地加工初始转录物和基因产物的细胞机器的真核宿主细胞。这类哺乳动物宿主细胞包括例如, CHO (如 DG44 和 CHO-S)、VERO、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、3T3 和 W138。

[0175] 通常使用稳定表达系统长期高产率地产生重组抗 -CD30 抗体。例如, 可通过如下方法工程改造稳定表达抗 -CD30 抗体或其衍生物的细胞系 : 用合适的表达控制元件 (如启动子、增强子、序列、转录终止子、聚腺苷酸化位点) 和选择性标记物控制的 DNA 转化宿主细胞, 然后用选择性培养基培养转化的细胞。选择性标记对选择产生抗性, 使得细胞能够将该 DNA 稳定整合到其染色体中, 生长形成细胞灶, 进而可克隆并扩增成细胞系。可使用许多选择系统, 包括例如, 单纯疱疹病毒胸苷激酶、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶和腺嘌呤磷酸核糖基转移酶基因, 它们分别可用于 tk⁻、hgp⁻ 或 apr⁻ 细胞。另外, 抗代谢剂抗性可用作选择以下基因的基础 : dhfr, 其产生甲氨蝶呤抗性 ; gpt, 其产生霉酚酸抗性 ; neo, 其产生氨基糖苷 G-418 抗性 ; 和 hyg⁻, 其产生潮霉素抗性。通常应用重组 DNA 技术领域公知的方法以选择所需的重组克隆, 这些方法参见例如 : 《新编分子生物学实验指南》(Current Protocols in Molecular Biology), (Ausubel 等编, 约翰韦利森公司, NY, 1993) ; Kriegler, 《基因转移和表达, 实验室手册》(Gene Transfer and Expression, A Laboratory

Manual), (斯托克顿出版社 (Stockton Press), NY, 1990); 和《新编人类基因组实验指南》(Current Protocols in Human Genetics) (Dracopoli 等编, 约翰韦利森公司, NY, 1994, 第 12 和 13 章); 和 Colberre-Garapin 等, 1981, J. Mol. Biol., 150 :1。

[0176] 一旦产生了抗-CD30 抗体 (如通过动物、化学合成或重组表达) 后, 可通过任何蛋白质纯化方法进行纯化, 包括例如层析法 (如, 离子交换或亲和层析 (如用于纯化具有完整 Fc 区的抗体的蛋白 A 层析)、离心、差异溶解度或任何其它蛋白质纯化标准技术。抗-CD30 抗体可以例如, 融合于标记物序列如肽, 以利于通过亲和层析纯化。合适的标记物氨基酸序列包括例如, 六-组氨酸肽, 如 pQE 载体提供的标签 (加州查茨沃斯市伊顿大街 9259 号的凯杰公司 (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311) 和对应于衍生自流感血凝素蛋白的表位的“HA”标签 (Wilson 等, 1984, Cell 37 :767) 以及“flag”标签。

[0177] 抗体-药物偶联物单元

[0178] 本文所述方法包括使用 (a) 特异性结合 CD30 和 (b) 偶联于耳他汀化合物的抗体。抗体-药物偶联化合物包含共价连接于至少一个药物单元的抗-CD30 抗体, 其中所述药物单元是耳他汀化合物。药物单元可直接连接或通过接头单元 (-LU-) 连接。

[0179] 在一些实施方式中, 抗体-药物偶联化合物具有下式:

[0180] $L-(LU-D)_p(I)$

[0181] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物; 式中:

[0182] L 是抗体单元, 即抗-CD30 抗体 (包括抗-CD30 抗体片段), 和

[0183] (LU-D) 是接头单元-药物单元部分, 其中:

[0184] LU- 是接头单元, 和

[0185] -D 是对靶细胞具有细胞抑制或细胞毒活性的耳他汀化合物; 和

[0186] p 是 1 至约 20 的整数。

[0187] 在一些实施方式中, p 的范围是 1-约 10、1-约 9、1-约 8、1-约 7、1-约 6、1-约 5、1-约 4、1-约 3 或 1-约 2。在一些实施方式中, p 的范围是 2-约 10、2-约 9、2-约 8、2-约 7、2-约 6、2-约 5、2-约 4 或 2-3。在其它实施方式中, p 是 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施方式中, p 是 2 或 4。

[0188] 在一些实施方式中, 抗体-药物偶联化合物具有下式:

[0189] $L-(A_a-W_w-Y_y-D)_p(II)$

[0190] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物;

[0191] 式中:

[0192] L 是抗体单元, 即抗-CD30 抗体 (包括抗-CD30 抗体片段), 和

[0193] $-A_a-W_w-Y_y-$ 是接头单元 (LU), 其中:

[0194] -A- 是拉伸单元,

[0195] a 是 0 或 1,

[0196] -W- 各自独立地是氨基酸单元,

[0197] w 是 0-12 的整数,

[0198] -Y- 是自牺牲的 (self-immolative) 间隔单元,

[0199] y 是 0、1 或 2;

[0200] -D 是对靶细胞具有细胞抑制或细胞毒活性的耳他汀化合物; 和

[0201] p 是 1 至约 20 的整数。

[0202] 在一些实施方式中, a 是 0 或 1, w 是 0 或 1, y 是 0、1 或 2。在一些实施方式中, 如果 w 是 1-12, 则 y 是 1 或 2。在一些实施方式中, w 是 2-12 且 y 是 1 或 2。在一些实施方式中, w 是 0, y 是 0, 且 a 是 1。在一些实施方式中, a 是 0 或 1, w 是 0 或 1, 且 y 是 0 或 1。在一些实施方式中, p 的范围是 1-约 10、1-约 9、1-约 8、1-约 7、1-约 6、1-约 5、1-约 4、1-约 3 或 1-2。在一些实施方式中, p 的范围是 2-约 8、2-约 7、2-约 6、2-约 5、2-约 4 或 2-3。在其它实施方式中, p 是 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施方式中, p 是 2 或 4。

[0203] p 代表药物载量, 即分子中每个抗体对应的药物分子的平均数量。药物载量的范围可以是每个抗体 1-20 个药物 (D)。可通过常规手段如质谱、ELISA 实验和 HPLC 鉴定偶联反应制备物中每个抗体对应的平均药物数量。也可根据 p 确定抗体-药物偶联物的定量分布。在某些情况下, 可通过诸如反相 HPLC 或电泳等方式将某一确定 p 值的均一抗体-药物偶联物与其它药物载量的抗体-药物偶联物分离, 并进行纯化和鉴定。在示范性实施方式中, p 是 2-8。

[0204] 本文更详细地描述了这些单元。

[0205] 接头单元

[0206] 通常, 抗体-药物偶联化合物在耳他汀化合物和抗-CD30 抗体之间包含接头区。“接头单元”(LU) 是可用于连接药物单元和抗体单元以形成抗体-药物偶联化合物的双功能化合物。在一些实施方式中, 接头在胞内条件下可切割, 在胞内条件下切割接头后从抗体释放耳他汀化合物。

[0207] 例如, 在一些实施方式中, 接头可由胞内环境中(如, 溶酶体或内体或胞膜窖(caveolea)内)存在的切割剂切割。接头可以是, 例如被胞内肽酶或蛋白酶, 包括但不限于溶酶体或内体蛋白酶切割的肽酰接头。通常, 肽酰接头的长度是至少两个氨基酸或至少三个氨基酸。切割剂可包括组织蛋白酶 B 和 D 以及纤溶酶, 已知它们均可水解二肽药物衍生物, 导致在靶细胞内释放活性药物(参见例如, Dubowchik 和 Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123)。最常见的是, 可由 CD30 表达细胞内存在的酶切割的肽酰接头。例如, 可使用可由硫醇依赖性蛋白酶组织蛋白酶-B 切割的肽酰接头(如 Phe-Leu 或 Gly-Phe-Leu-Gly 接头), 所述蛋白酶在癌组织中高表达。其它这类接头参见例如, 美国专利号 6, 214, 345。在特定实施方式中, 可由胞内蛋白酶切割的肽酰接头是 Val-Cit 接头或 Phe-Lys 接头(参见例如, 美国专利 6, 214, 345, 其描述了具有 val-cit 接头的多柔比星的合成)。使用胞内蛋白水解释放治疗剂的一个优点是偶联时该物质毒性较低且偶联物的血清稳定性通常较高。

[0208] 在其它实施方式中, 可切割接头具有 pH 敏感性, 即对某些 pH 值下的水解敏感。通常, pH 敏感性接头在酸性条件下可水解。例如, 可使用在溶酶体中可水解的酸不稳定性接头(如脲、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺式-乌头酰胺(cis-aconitic amide)、原酸酯、缩醛、缩酮等)。(参见例如, 美国专利号 5, 122, 368 ;5, 824, 805 ;5, 622, 929 ;Dubowchik 和 Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123 ;Neville 等, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661。)这类接头在中性 pH 条件下, 例如在血液中相对稳定, 但在 5.5 或 5.0 的低 pH 条件(接近溶酶体的 pH) 下不稳定。在某些实施方式中, 可水解接头是硫醚接头(如通过酰脲键连接于治疗剂的硫醚(参见例如, 美国专利号 5, 622, 929))。

[0209] 在其它实施方式中,该接头在还原条件下可切割(如二硫键接头)。本领域已知众多的二硫键接头,包括例如,可用 SATA(N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫)丁酸酯)和 SMPT(N-琥珀酰亚胺基-氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基-二硫)甲苯)、SPDB 和 SMPT 形成的接头。(参见例如 Thorpe 等,1987, Cancer Res. 47: 5924-5931; Wawrzynczak 等,刊于《免疫偶联物:放射成像和癌症治疗中的抗体偶联物》(Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer)(C. W. Vogel 编,牛津大学出版社,1987;也参见美国专利号 4,880,935。)

[0210] 在其它具体实施方式中,接头是丙二酸接头(Johnson 等,1995, Anticancer Res. 15:1387-93)、马来酰亚胺苯甲酰接头(Lau 等,1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)或 3'-N-酰胺类似物(Lau 等,1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)。

[0211] 在其它实施方式中,接头单元不可切割,通过降解抗体释放药物。(参见美国公开号 20050238649,通过引用全文纳入本文用于所有目的)。

[0212] 通常,接头对胞外环境基本不敏感。提到接头时,本文所用术语“对胞外环境基本不敏感”指抗体-药物偶联化合物出现在胞外环境中(如血浆中)时,抗体-药物偶联化合物样品中不超过约 20%,通常不超过约 15%,更通常不超过约 10%,更通常不超过约 5%、不超过约 3%或不超过约 1%的接头被切割。可通过以下方法测定接头是否对胞外环境基本不敏感,例如,将抗体-药物偶联化合物与血浆一起培育一段时间(如 2、4、8、16 或 24 小时),然后定量测定血浆中出现的游离药物。

[0213] 在其它非互斥实施方式中,接头促进细胞内化。在某些实施方式中,偶联于治疗剂时接头促进细胞内化(即,在本文所述的抗体-药物偶联化合物的接头-治疗剂部分的情况下)。在其它实施方式中,接头偶联于其他汀化合物和抗 CD30 抗体时促进细胞内化。

[0214] 可用于本发明组合物和的各种接头参见例如,WO 2004-010957、美国公开号 20060074008、美国公开号 20050238649 和美国公开号 20060024317(通过引用将全文纳入本文用于所有目的)。

[0215] 在一些实施方式中,接头单元具有下式:

[0216] $-A_a-W_w-Y_y-$

[0217] 式中: $-A-$ 是拉伸单元,

[0218] a 是 0 或 1,

[0219] $-W-$ 各自独立地是氨基酸单元,

[0220] w 是 0-12 的整数,

[0221] $-Y-$ 是自牺牲的(self-immolative)间隔单元,和

[0222] y 是 0、1 或 2。

[0223] 在一些实施方式中, a 是 0 或 1, w 是 0 或 1, y 是 0、1 或 2。在一些实施方式中,如果 w 是 1-12,则 y 是 1 或 2。在一些实施方式中, w 是 2-12 且 y 是 1 或 2。在一些实施方式中, a 是 0 或 1, w 是 0 或 1,且 y 是 0 或 1。在一些实施方式中, p 的范围是 1-约 10、1-约 9、1-约 8、1-约 7、1-约 6、1-约 5、1-约 4、1-约 3 或 1-2。在一些实施方式中, p 的范围是 2-约 8、2-约 7、2-约 6、2-约 5、2-约 4 或 2-3。在其它实施方式中, p 是 1、2、3、4、5 或 6。

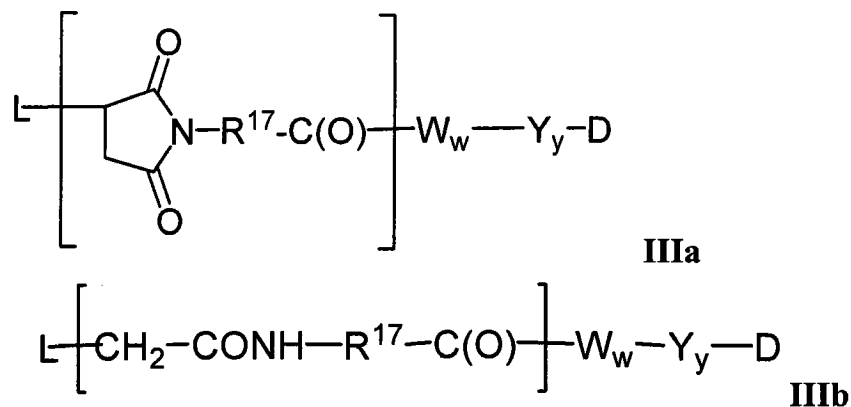
在一些实施方式中, p 是 2 或 4。

[0224] 拉伸单元

[0225] 存在时, 拉伸单元 (A) 能够将抗体单元连接于氨基酸单元 (-W-) (如果存在)、间隔单元 (-Y-) (如果存在); 或连接于药物单元 (-D)。抗 -CD30 抗体上可以存在 (天然存在或通过化学操作加入) 的有用官能团包括但不限于: 巯基、氨基、羟基、糖的异头羟基和羧基。合适的官能团是巯基和氨基。可通过还原抗 CD30 抗体的分子内二硫键产生巯基。或者, 可通过抗 -CD30 抗体赖氨酸部分的氨基与 2-亚氨基四氢噻吩 (兆特试剂 (Traut's reagent)) 或其它巯基生成试剂的反应产生巯基。在某些实施方式中, 抗 -CD30 抗体是重组抗体, 经工程改造携带一个或多个赖氨酸。在某些其它实施方式中, 重组抗 -CD30 抗体经工程改造携带额外的巯基, 如额外的半胱氨酸。

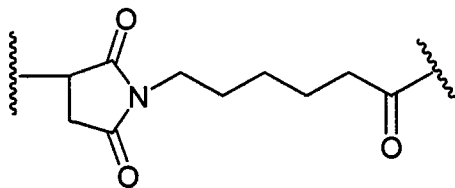
[0226] 在一些实施方式中, 拉伸单元与抗体单元的硫原子成键。硫原子可衍生自抗体的巯基。式 IIIa 和 IIIb 方括号内表示该实施方式的代表性拉伸单元, 其中 L-、-W-、-Y-、-D、w 和 y 的定义如上所述, R₁₇ 选自 -C₁-C₁₀ 亚烷基 -、-C₁-C₁₀ 亚烯基 -、-C₁-C₁₀ 亚炔基 -、- 亚碳环基 -、-O-(C₁-C₈ 亚烷基)-、-O-(C₁-C₈ 亚烯基)-、-O-(C₁-C₈ 亚炔基)-、- 亚芳基 -、-C₁-C₁₀ 亚烷基 - 亚芳基 -、-C₂-C₁₀ 亚烯基 - 亚芳基 -、-C₂-C₁₀ 亚炔基 - 亚芳基 -、- 亚芳基 -C₁-C₁₀ 亚烷基 -、- 亚芳基 -C₂-C₁₀ 亚烯基 -、- 亚芳基 -C₂-C₁₀ 亚炔基 -、-C₁-C₁₀ 亚烷基 -(亚碳环基)-、-C₂-C₁₀ 亚烯基 -(亚碳环基)-、-C₂-C₁₀ 亚炔基 -(亚碳环基)-、-(亚碳环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基 -、-(亚碳环基)-C₂-C₁₀ 亚烯基 -、-(亚碳环基)-C₂-C₁₀ 亚炔基 -、亚杂环基 -、-C₁-C₁₀ 亚烷基 -(亚杂环基)-、-C₂-C₁₀ 亚烯基 -(亚杂环基)-、-C₂-C₁₀ 亚炔基 -(亚杂环基)-、-(亚杂环基)-C₁-C₁₀ 亚烷基 -、-(亚杂环基)-C₂-C₁₀ 亚烯基 -、-(亚杂环基)-C₁-C₁₀ 亚炔基 -、-(CH₂CH₂O)_r- 或 -(CH₂CH₂O)_r-CH₂-, r 是 1-10 的整数, 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、芳基、碳环、亚碳环基、亚杂环基和亚芳基基团是任选取代的。单独出现或作为另一基团一部分的亚烷基、亚烯基、亚炔基, 可用 (例如) 独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代; 单独出现或作为另一基团一部分的亚碳环基基团, 可用 (例如) 独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代; 单独出现或作为另一基团一部分的亚芳基可用 (例如) 独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代; 单独出现或作为另一基团一部分的亚杂环基基团可用 (例如) 独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代。A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。从所有示范性实施方式中应该理解, 即使没有明确说明, 也可将 1-20 个药物部分连接于抗体 (p = 1-20)。

[0227]



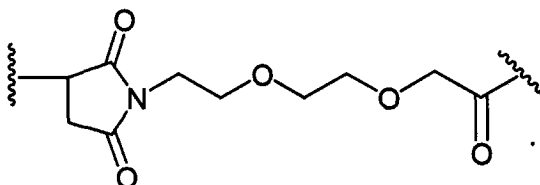
[0228] 说明性拉伸单元是式 IIIa 的拉伸单元, 其中 R¹⁷ 是 -(CH₂)₅-:

[0229]



[0230] 另一种说明性拉伸单元是式 IIIa 的拉伸单元, 其中 R^{17} 是 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$; r 是 2;

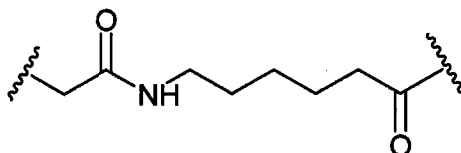
[0231]



[0232] 说明性拉伸单元是式 IIIa 的拉伸单元, 其中 R^{17} 是 - 亚芳基 - 或亚芳基 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基 -。在一些实施方式中, 芳基是未取代的苯基。

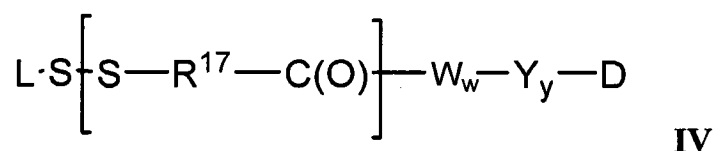
[0233] 另一说明性拉伸单元是式 IIIb 的拉伸单元, 其中 R^{17} 是 $-(CH_2)_5-$;

[0234]



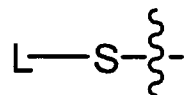
[0235] 在某些实施方式中, 通过抗体单元的硫原子和拉伸单元的硫原子之间的二硫键, 将拉伸单元连接于抗体单元。式 IV 的方括号内表示此实施方式的代表性拉伸单元, 其中 R^{17} 、L-、-W-、-Y-、-D、w 和 y 的定义如上所述。

[0236]



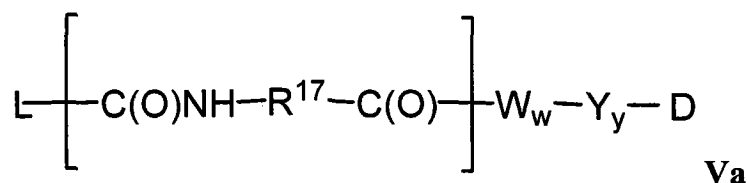
[0237] 通过本申请应该注意到, 下式的 S 部分指抗体单元的硫原子, 除非文中另有说明。

[0238]

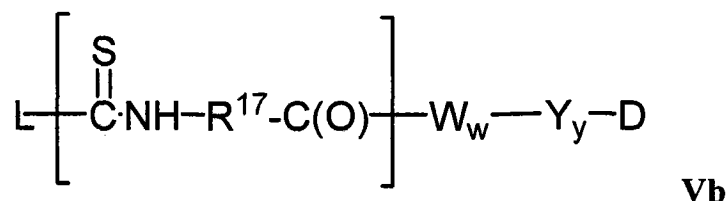


[0239] 在其它实施方式中, 拉伸单元含有可与抗体的伯或仲氨基成键的反应性位点。这些反应性位点的例子包括但不限于: 活性酯如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酰基氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。式 Va 和 Vb 的方括号内表示该实施方式的代表性拉伸单元, 其中 $-R^{17}-$ 、L-、-W-、-Y-、-D、w 和 y 的定义如上所述;

[0240]

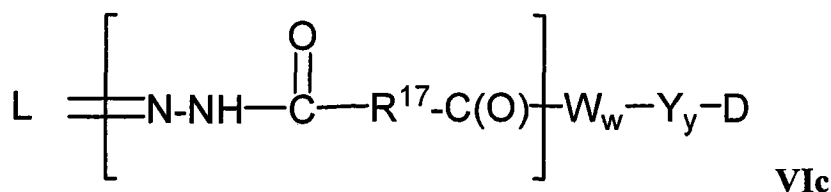
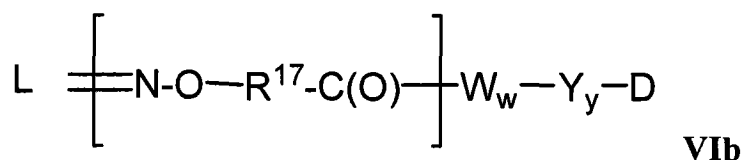
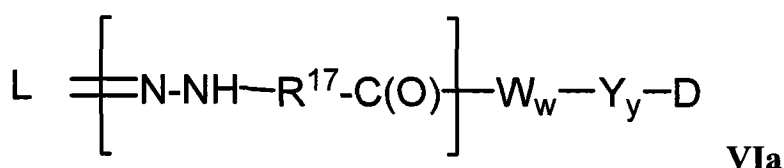


[0241]



[0242] 在一些实施方式中,拉伸单元含有可与抗体上可能出现的修饰糖的(-CHO)基团发生反应的反应性位点。例如,可利用诸如高碘酸钠等试剂温和氧化糖,所得的氧化糖的(-CHO)单元可与含有官能团如酰肼、肟、伯或仲胺、肼、缩氨基硫脲、羧酸肼和芳基酰肼的拉伸单元缩合,如 Kaneko 等,1991,BioconjugateChem. 2:133-41 所述。式 VIa、VIb 和 VIc 的方括号内表示该实施方式的代表性拉伸单元,其中 -R¹⁷、L、-W、-Y、-D、w 和 y 的定义如上所述。

[0243]

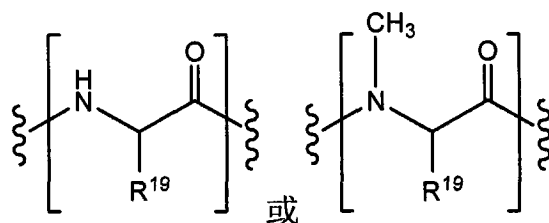


[0244] 氨基酸单元

[0245] 存在时,氨基酸单元(-W-)将拉伸单元连接于间隔单元(如果存在间隔单元),将拉伸单元连接于药物部分(如果不存在间隔单元),将抗体连接于药物单元(如果不存在拉伸单元和间隔单元)。

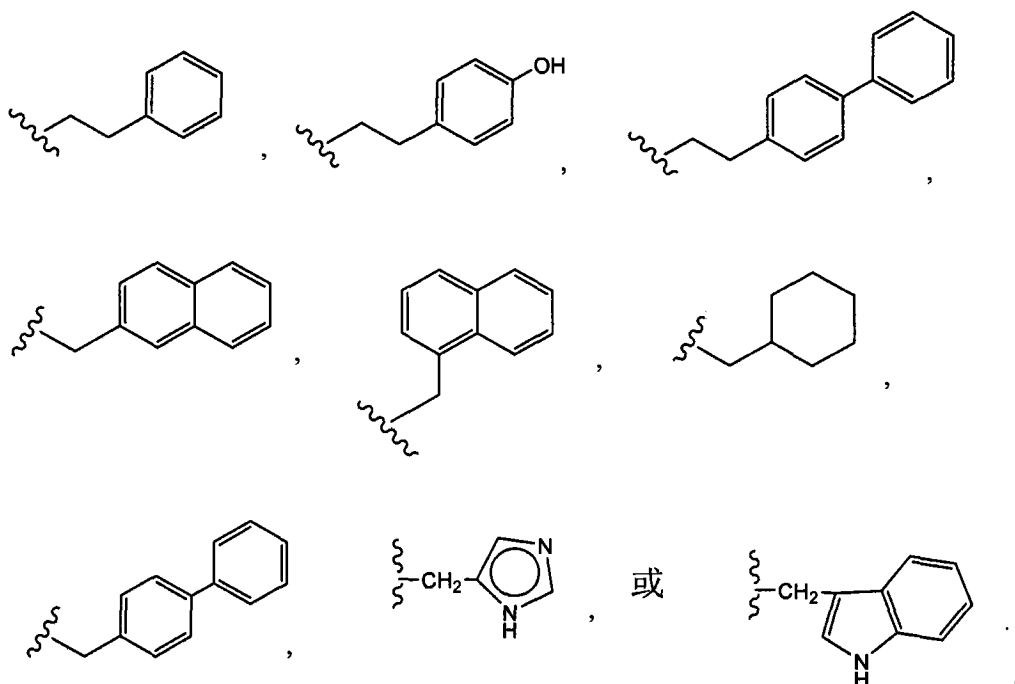
[0246] 存在时, W_w- 是单肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽单元。-W- 单元各自独立地具有下面方括号中的结构式, w 是 0-12 的整数:

[0247]



[0248] 其中 R¹⁹ 是氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、对-羟基苄基、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₃NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCHO、-(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₄NHCOCH₃、-(CH₂)₄NHCHO、-(CH₂)₃NHCONH₂、-(CH₂)₄NHCONH₂、-CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、2-吡啶基甲基、3-吡

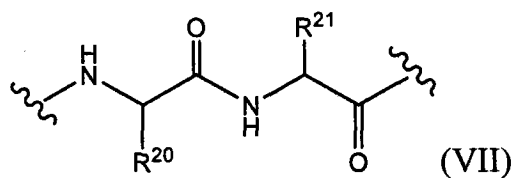
啶基甲基-、4-吡啶基甲基-、苯基、环己基、
[0249]



[0250] 在一些实施方式中,可利用一种或多种酶,包括癌症或肿瘤相关蛋白酶对氨基酸单元进行酶促切割,以释放药物单元 (-D),在一个实施方式中它在释放后体内质子化以提供药物 (D)。

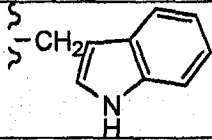
[0251] 在某些实施方式中,氨基酸单元可包含天然氨基酸。在其它实施方式中,氨基酸单元可包含非天然氨基酸。式 (VII)-(IX) 代表说明性 Ww 单元:

[0252]

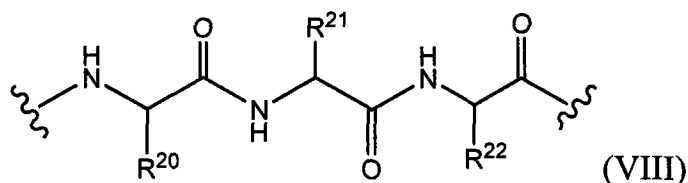


[0253] 其中 R^{20} 和 R^{21} 定义如下:

[0254]

R^{20}	R^{21}
苄基	$(CH_2)_4NH_2$;
甲基	$(CH_2)_4NH_2$;
异丙基	$(CH_2)_4NH_2$;
异丙基	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
苄基	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
异丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
仲丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
苄基	甲基;
苄基	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

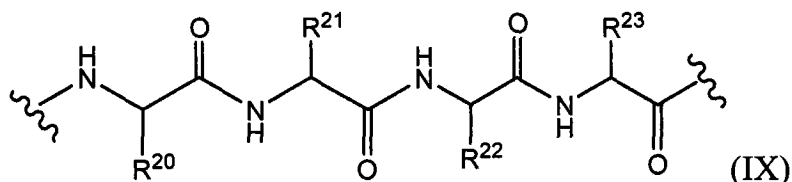
[0255]

[0256] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 定义如下：

[0257]

R^{20}	R^{21}	R^{22}
苄基	苄基	$(CH_2)_4NH_2$;
异丙基	苄基	$(CH_2)_4NH_2$; 和
H	苄基	$(CH_2)_4NH_2$;

[0258]

[0259] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 定义如下：

[0260]

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	苄基	异丁基	H; 和
甲基	异丁基	甲基	异丁基.

[0261] 示范性氨基酸单元包括但不限于式 VII 的单元, 其中: R^{20} 是苄基且 R^{21} 是 $-(CH_2)_4NH_2$; R^{20} 是异丙基且 R^{21} 是 $-(CH_2)_4NH_2$; 或者 R^{20} 是异丙基且 R^{21} 是 $-(CH_2)_3NHCONH_2$ 。另一示范性氨基酸单元是式 VIII 的单元, 其中 R^{20} 是苄基, R^{21} 是苄基且 R^{22} 是 $-(CH_2)_4NH_2$ 。

[0262] 可设计和优化有用的 $-W_w-$ 单元的选择性, 以便被特定酶, 例如肿瘤相关性蛋白酶酶切。在一个实施方式中, $-W_w-$ 单元是组织蛋白酶 B、C 和 D, 或纤溶酶蛋白酶催化切割的单元。

[0263] 在一个实施方式中, $-W_w-$ 是二肽、三肽、四肽或五肽。 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{23} 不是氢

时, R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{23} 连接的碳原子是手性碳。

[0264] R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{23} 连接的各个碳原子独立地是 (S) 或 (R) 构型。

[0265] 在氨基酸单元的一个方面, 氨基酸单元是缬氨酸-瓜氨酸 (即 vc 或 val-cit)。在另一方面, 氨基酸单元是苯丙氨酸-赖氨酸 (即 fk)。在氨基酸单元的另一方面, 氨基酸单元是 N-甲基缬氨酸-瓜氨酸。在另一方面, 氨基酸单元是 5-氨基戊酸、高苯丙氨酸赖氨酸、四异喹啉羧酸赖氨酸、环己基丙氨酸赖氨酸、异哌啶酸 (isonepepotic acid) 赖氨酸、 β -丙氨酸赖氨酸、甘氨酸丝氨酸缬氨酸谷胺酰胺和异哌啶酸。

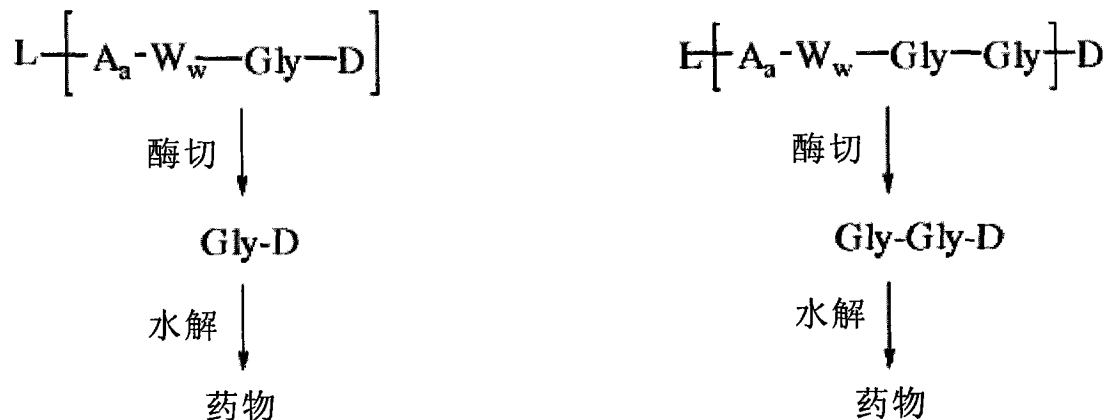
[0266] 间隔单元

[0267] 存在时, 间隔单元 (-Y-) 将氨基酸单元连接于药物单元 (氨基酸单元存在时)。或者, 不存在氨基酸单元时, 间隔单元将拉伸单元连接于药物单元。不存在氨基酸单元和拉伸单元时, 间隔单元也将药物单元连接于抗体单元。

[0268] 间隔单元有两种主要类型: 非自牺牲的或自牺牲的。非自牺牲的间隔单元是对抗体药物偶联物的氨基酸单元进行切割, 特别是酶切后, 一部分或全部间隔单元保持结合于药物部分的间隔单元。非自牺牲的间隔单元的例子包括但不限于 (甘氨酸-甘氨酸) 间隔单元和甘氨酸间隔单元 (均参见方案 1) (见下)。通过酶 (如肿瘤细胞相关性蛋白酶、癌细胞相关性蛋白酶或淋巴细胞相关性蛋白酶) 对含有甘氨酸-甘氨酸间隔单元或甘氨酸间隔单元的偶联物进行酶切时, 从 L-Aa-Ww- 上切下甘氨酸-甘氨酸-药物部分或甘氨酸-药物部分。在一个实施方式中, 在靶细胞内发生独立的水解反应, 切割甘氨酸-药物部分键并释放药物。

[0269] 方案 1

[0270]



[0271] 在一些实施方式中, 非自牺牲的间隔单元 (-Y-) 是 -Gly-。在一些实施方式中, 非自牺牲的间隔单元 (-Y-) 是 -Gly-Gly-。

[0272] 在一个实施方式中, 提供不存在间隔单元的药物-接头偶联物 ($y = 0$), 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0273] 或者, 含有自牺牲的间隔单元的偶联物可释放 -D。本文所用术语“自牺牲的间隔物”指能够将两个间隔的化学部分共价连接成稳定的三联分子的双官能化学部分。如果与第一部分的键被切割, 则自发与第二化学部分分离。

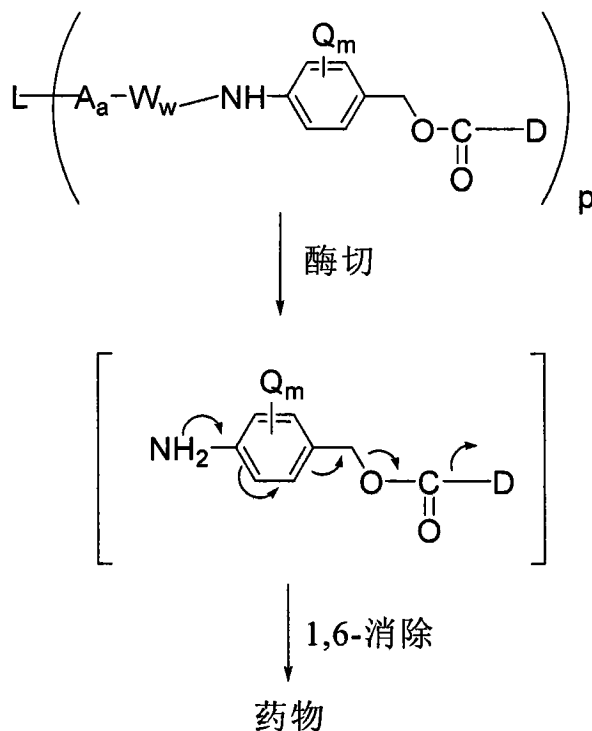
[0274] 在一些实施方式中, $-Y_y-$ 是对 -氨基苯甲醇 (PAB) 单元 (参见方案 2 和 3), 它的亚苯基部分被 Q_m 取代, 其中 Q 是 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_1-C_8$ 烯基、 $-C_1-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8)$ 烷

基)、-O-(C₁-C₈ 烯基)、-O-(C₁-C₈ 炔基)、-卤素、-硝基或-氰基;m 是 0-4 的整数。

[0275] 在一些实施方式中,-Y- 是通过 PAB 基团的氨基氮原子连接于 -W_w- 的 PAB 基团,并通过碳酸酯、氨基甲酸酯或醚基团直接连接于 -D。如果不希望受任何具体理论或机理的限制,方案 2 描述了通过氨基甲酸酯或碳酸酯基团直接连接于 -D 的 PAB 基团的药物释放的可能机理,如 Toki 等,2002, J. Org. Chem. 67 :1866-1872 所述。

[0276] 方案 2

[0277]

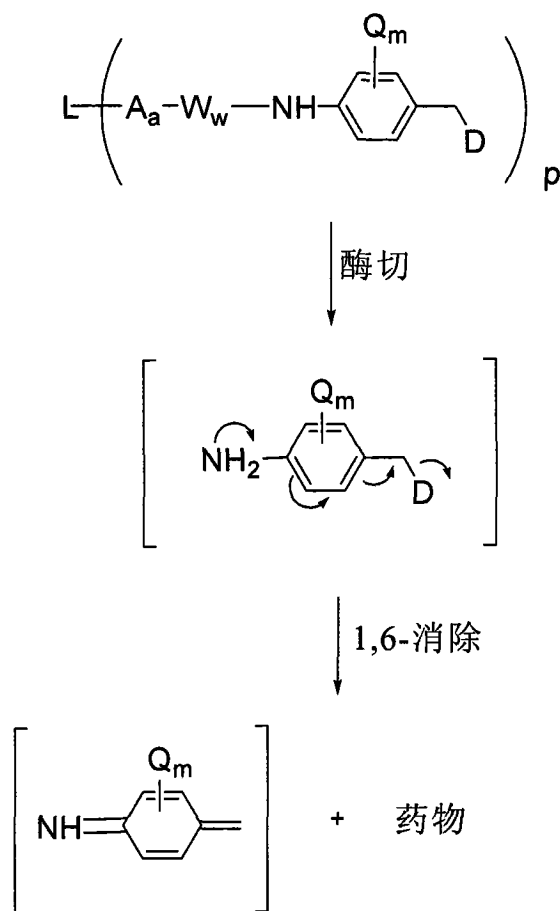


[0278] 在方案 2 中,Q 是 -C₁-C₈ 烷基、-C₁-C₈ 烯基、-C₁-C₈ 炔基、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₁-C₈ 烯基)、-O-(C₁-C₈ 炔基)、-卤素、-硝基或-氰基;m 是 0-4 的整数;p 的范围是 1 至约 20。

[0279] 如果不希望受任何具体理论或机理的限制,方案 3 描述了通过醚或胺连接直接连接于 -D 的 PAB 基团的药物释放的可能机理,其中 D 包含氧或氮基团,构成药物单元的一部分。

[0280] 方案 3

[0281]



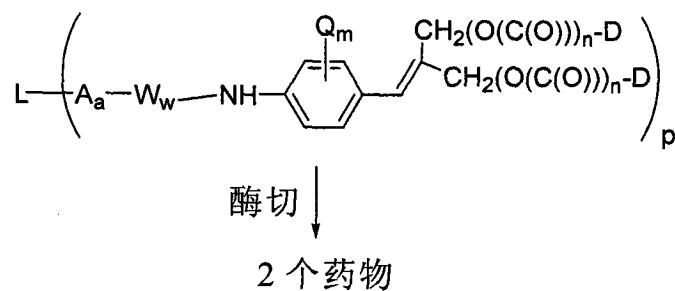
[0282] 在方案 3 中, Q 是 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烯基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 炔基})$ 、- 卤素、- 硝基或 - 氰基; m 是 0-4 的整数; p 的范围是 1 至约 20。

[0283] 自牺牲的间隔物的其它例子包括但不限于: 电学性质类似于 PAB 基团的芳族化合物, 如 2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物 (Hay 等, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 :2237) 和邻或对-氨基苄基缩醛。可以使用酰胺键水解后发生环化的间隔物, 例如取代和未取代的 4-氨基丁酸酰胺 (Rodrigues 等, 1995, Chemistry Biology 2 :223)、合适取代的双环 [2. 2. 1] 和双环 [2. 2. 2] 环系统 (Storm 等, 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94 :5815) 和 2-氨基苯基丙酸酰胺 (Amsberry 等, 1990, J. Org. Chem. 55 :5867)。消除甘氨酸 α -位上取代的含胺药物 (Kingsbury 等, 1984, J. Med. Chem. 27 :1447) 也是自牺牲的间隔物的例子。

[0284] 在一个实施方式中, 间隔单元是分支的双(羟甲基)-苯乙烯 (BHMS) 单元, 如方案 4 所示, 它可用于掺入和释放多种药物。

[0285] 方案 4

[0286]



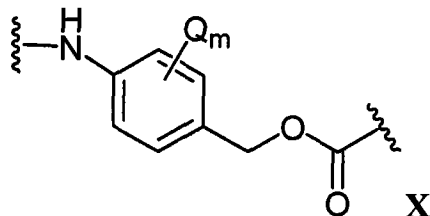
[0287] 在方案 4 中, Q 是 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8$

烯基)、-O-(C₁-C₈ 炔基)、-卤素、-硝基或-氰基;m 是 0-4 的整数;n 是 0 或 1;p 的范围是 1-约 20。

[0288] 在一些实施方式中,-D 部分相同。在又一实施方式中,-D 部分不同。

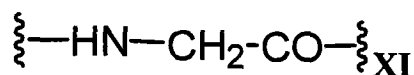
[0289] 在一个方面,间隔单元(-Y_y-)由式(X)-(XII)代表:

[0290]



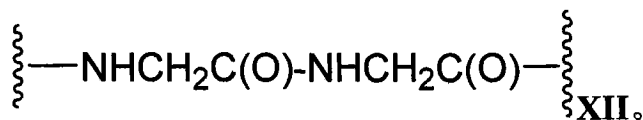
[0291] 其中 Q 是 -C₁-C₈ 烷基、-C₁-C₈ 烯基、-C₁-C₈ 炔基、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-O-(C₁-C₈ 烯基)、-O-(C₁-C₈ 炔基)、-卤素、-硝基或-氰基;m 是 0-4 的整数;

[0292]



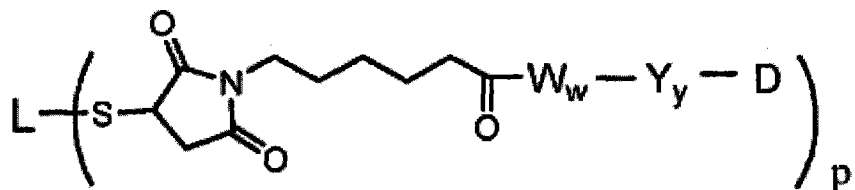
[0293] 和

[0294]



[0295] 包括抗体-药物偶联化合物的式 I 和 II 的实施方式可包括:

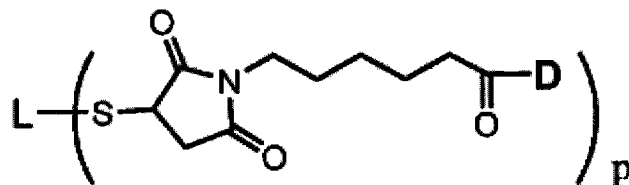
[0296]



[0297] 其中 w 和 y 各自是 0、1 或 2,

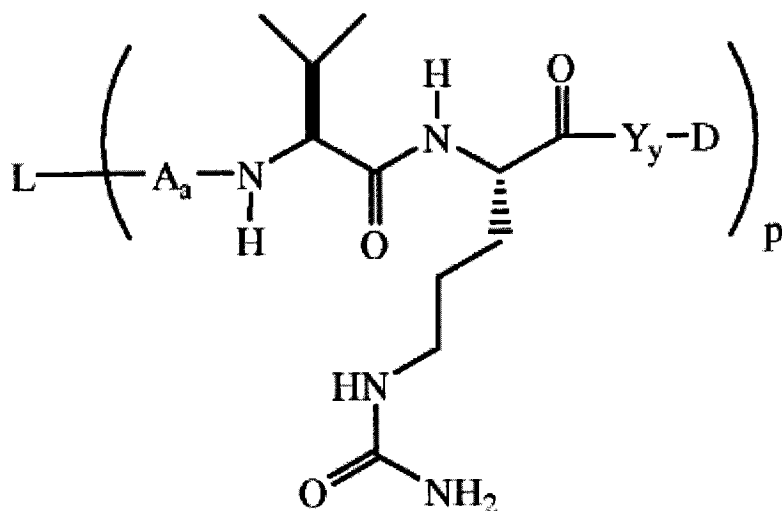
[0298] 和,

[0299]

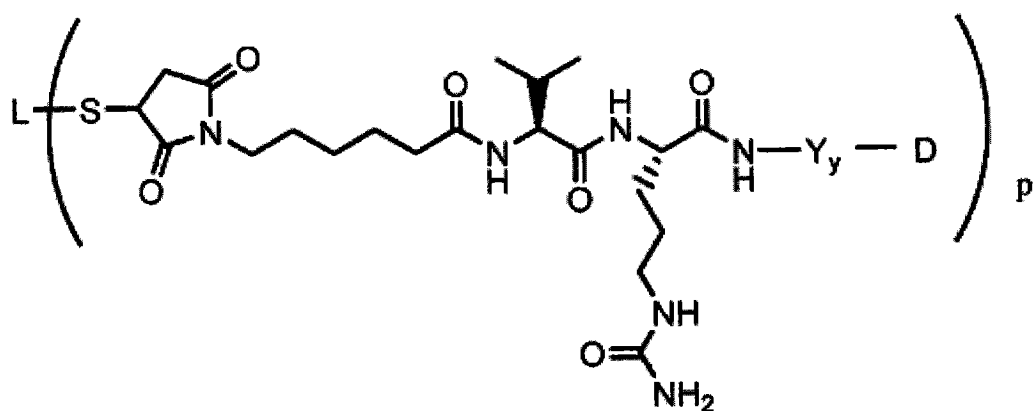


[0300] 其中 w 和 y 各自是 0,

[0301]

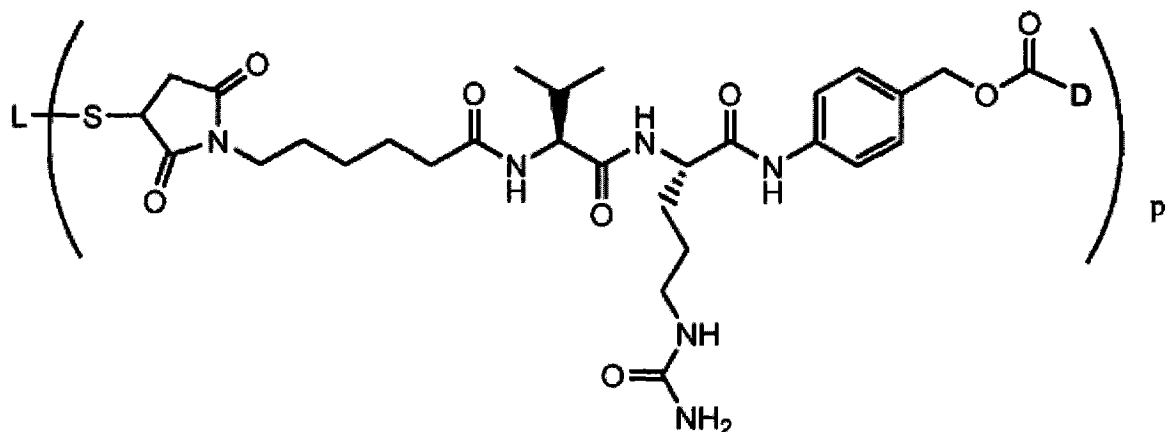


[0302]



和

[0303]



[0304] 药物单元

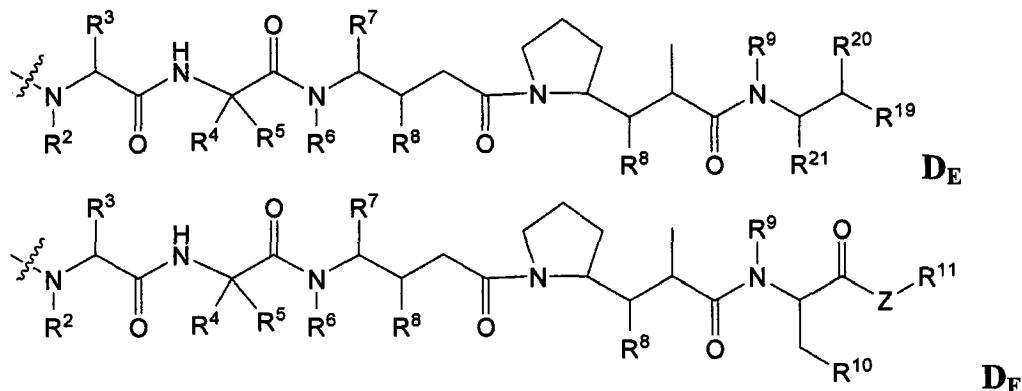
[0305] D是具有可与间隔单元、氨基酸单元、拉伸单元或抗体单元成键的原子的耳他汀药物化合物。在一些实施方式中,药物单元D具有可与间隔单元成键的N末端氮原子。本文所用术语“药物单元”和“药物部分”同义且可互换使用,指耳他汀药物单元或部分。

[0306] 在某些优选实施方式中,耳他汀药物单元是耳他汀 E 或其衍生物。因此,本文所用术语“耳他汀”旨在包括耳他汀衍生物。示范性耳他汀衍生物的合成和结构参见美国专利申请号 2003-0083263、2005-0238649 和 2005-0009751 ;国际专利公开号 WO 04/010957、国际专利公开号 WO 02/088172 和美国专利号 6,323,315 ;6,239,104 ;6,034,065 ;5,780,588 ;

5, 665, 860 ; 5, 663, 149 ; 5, 635, 483 ; 5, 599, 902 ; 5, 554, 725 ; 5, 530, 097 ; 5, 521, 284 ; 5, 504, 191 ; 5, 410, 024 ; 5, 138, 036 ; 5, 076, 973 ; 4, 986, 988 ; 4, 978, 744 ; 4, 879, 278 ; 4, 816, 444 ; 和 4, 486, 414, 通过引用将其全文纳入本文。

[0307] 在一些实施方式中, -D 是式 D_E 或 D_F 的耳他汀:

[0308]



[0309] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物;

[0310] 其中, 在每个位置上独立地给出以下说明:

[0311] 波浪线表示键;

[0312] R² 是 -C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基或 -C₂-C₂₀ 炔基;

[0313] R³ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基、碳环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (碳环)、-芳基、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (芳基)、-杂环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (杂环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (杂环) 或 -C₂-C₂₀ 亚炔基 (杂环);

[0314] R⁴ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基、碳环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (碳环)、-芳基、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (芳基)、-杂环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (杂环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (杂环) 或 -C₂-C₂₀ 亚炔基 (杂环);

[0315] R⁵ 是 -H 或 -C₁-C₈ 烷基;

[0316] 或者 R⁴ 和 R⁵ 一起形成碳环且具有式 -(CR^aR^b)_s-, 其中 R^a 和 R^b 独立地是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基或碳环, 且 s 是 2、3、4、5 或 6,

[0317] R⁶ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基或 -C₂-C₂₀ 炔基;

[0318] R⁷ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基、碳环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (碳环)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (碳环)、-芳基、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (芳基)、-C₂-C₂₀ 亚炔基 (芳基)、-杂环、-C₁-C₂₀ 亚烷基 (杂环)、-C₂-C₂₀ 亚烯基 (杂环) 或 -C₂-C₂₀ 亚炔基 (杂环);

[0319] R⁸ 各自独立地是 -H、-OH、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基、-O-(C₁-C₂₀ 烷基)、-O-(C₂-C₂₀ 烯基)、-O-(C₁-C₂₀ 炔基) 或 -碳环;

[0320] R⁹ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基或 -C₂-C₂₀ 炔基;

[0321] R¹⁹ 是 -芳基、-杂环或 -碳环;

[0322] R²⁰ 是 -H、-C₁-C₂₀ 烷基、-C₂-C₂₀ 烯基、-C₂-C₂₀ 炔基、-碳环、-O-(C₁-C₂₀ 烷基)、-O-(C₂-C₂₀ 烯基)、-O-(C₂-C₂₀ 炔基) 或 OR¹⁸, 其中 R¹⁸ 是 -H、羟基保护基或其中 OR¹⁸ 代

表 = 0 的直接键；

[0323] R^{21} 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基、-芳基、-杂环或-碳环；

[0324] R^{10} 是 -芳基或-杂环；

[0325] Z 是 -O-、-S-、-NH- 或 $-NR^{12}-$ 、其中 R^{12} 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基；

[0326] R^{11} 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、-芳基、-杂环、 $-(R^{13}O)_m-R^{14}$ 或 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$ ；

[0327] m 是 1-1000 的整数；

[0328] R^{13} 是 $-C_2-C_{20}$ 亚烷基、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基；

[0329] R^{14} 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基；

[0330] 每次出现时， R^{15} 独立地是 -H、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 炔基；

[0331] 每次出现时， R^{16} 独立地是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 $-(CH_2)_n-COOH$ ；和

[0332] n 是 0-6 的整数；其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、芳基、碳环和杂环基团是任选取代的。

[0333] 式 D_E 或 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物：

[0334] R^2 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基，各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代；

[0335] R^3 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（ C_6-C_{10} 芳基）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（ C_6-C_{10} 芳基）、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（ C_6-C_{10} 芳基）、-杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（杂环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（杂环）或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（杂环）；其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代；

[0336] R^4 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（单环 C_3-C_6 碳环）、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（ C_6-C_{10} 芳基）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（ C_6-C_{10} 芳基）、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（ C_6-C_{10} 芳基）、-杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基（杂环）、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基（杂环）或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基（杂环）；其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代，单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代；

[0337] R^5 是 -H 或 $-C_1-C_8$ 烷基；

[0338] 或者 R^4 和 R^5 一起形成碳环且具有式 $-(CR^aR^b)_s-$ ，其中 R^a 和 R^b 独立地是 -H、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或碳环，且 s 是 2、3、4、5 或 6；

[0339] R^6 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0340] R^7 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-$ 杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (杂环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (杂环) 或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (杂环); 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0341] R^8 各自独立地是 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-O-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_{20}$ 烯基)、 $-O-(C_1-C_{20}$ 炔基) 或碳环, 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代;

[0342] R^9 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0343] R^{19} 是 $-$ 芳基、 $-$ 杂环或 $-$ 碳环; 其中所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代, 所述芳基被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0344] R^{20} 选自 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-$ 碳环、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_{20}$ 烯基)、 $-O-(C_2-C_{20}$ 炔基) 或 OR^{18} ; 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述碳环被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代;

[0345] R^{18} 是 $-H$ 、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 $=O$ 的直接键;

[0346] R^{21} 选自 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 $-$ 碳环; 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述碳环被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代;

[0347] R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的芳基, 或用独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代的杂环;

[0348] Z 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{12} 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0349] R^{11} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-$ 芳基、 $-$ 杂环、 $-(R^{13}O)_m-R^{14}$ 或 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述芳基被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 所述杂环被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0350] m 是 1-1000 的整数;

[0351] R^{13} 是 $-C_2-C_{20}$ 亚烷基、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0352] R^{14} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0353] 每次出现时, R^{15} 独立地是 $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0354] 每次出现时, R^{16} 独立地是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 $-(CH_2)_n-COOH$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0355] n 是 0-6 的整数;

[0356] A1 是 卤素、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$, 其中 R' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 $- \text{芳基}$, 其中所述 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基和 $-C_2-C_8$ 炔基可进一步被选自下组的一个或多个基团任选取代: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $- \text{卤素}$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 和 $-CN$, 其中 R'' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 $- \text{芳基}$;

[0357] A2 是 卤素、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$, 其中 R' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 $- \text{芳基}$, 所述 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 和 $- \text{芳基}$ 可进一步被独立选自下组的一个或多个取代基任选取代: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $- \text{卤素}$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 和 $-CN$, 其中 R'' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、或 $- \text{芳基}$;

[0358] A3 是 $- \text{卤素}$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$, 其中 R' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 $- \text{芳基}$, 其中所述 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 和 $- \text{芳基}$ 可进一步被独立选自下组的一个或多个取代基任选取代: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $- \text{卤素}$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 炔基})$ 、 $- \text{芳基}$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R'')_2-NHC(O)R''$ 、 $-SR''$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R'')$ 、 $-N(R'')_2$ 和 $-CN$, 其中 R'' 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基或 $- \text{芳基}$;

[0359] A4 是 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $- \text{卤素}$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_8 \text{ 烯基})$

基)、-O-(C₂-C₈ 炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-SR'、-SO₃R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN、其中R'各自独立地选自-H、-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基或-芳基,所述-O-(C₁-C₈烷基)、-O-(C₂-C₈烯基)、-O-(C₂-C₈炔基)、-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基和芳基可进一步被独立选自下组的一个或多个取代基任选取代:-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基、-卤素、-O-(C₁-C₈烷基)、-O-(C₂-C₈烯基)、-O-(C₂-C₈炔基)、-芳基、-C(O)R''、-OC(O)R''、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)N(R'')₂、-NHC(O)R''、-SR''、-SO₃R''、-S(O)₂R''、-S(O)R''、-OH、-N₃、-NH₂、-NH(R'')、-N(R'')₂和-CN,其中R''各自独立地选自-H、-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基、或芳基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0360] 式D_E的耳他汀包括其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、芳基、碳环和杂环基团未发生取代的化合物。

[0361] 式D_E的耳他汀包括其中R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹基团未被取代且R¹⁹、R²⁰和R²¹基团被任选取代(如本文所述)的化合物。

[0362] 式D_E的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0363] R²是用独立选自A1的一个或多个基团任选取代的C₁-C₂₀烷基;

[0364] R³和R⁷独立地选自-H、-C₁-C₂₀烷基、-C₂-C₂₀烯基、-C₂-C₂₀炔基、单环C₃-C₆碳环、-C₁-C₂₀亚烷基(单环C₃-C₆碳环)、-C₂-C₂₀亚烯基(单环C₃-C₆碳环)、-C₂-C₂₀亚炔基(单环C₃-C₆碳环)、-C₆-C₁₀芳基、-C₁-C₂₀亚烷基(C₆-C₁₀芳基)、-C₂-C₂₀亚烯基(C₆-C₁₀芳基)、-C₂-C₂₀亚炔基(C₆-C₁₀芳基)、-杂环、-C₁-C₂₀亚烷基(杂环)、-C₂-C₂₀亚烯基(杂环)或-C₂-C₂₀亚炔基(杂环);其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自A1的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自A2的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自A3的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自A4的一个或多个基团任选取代;

[0365] R⁴是-H、-C₁-C₂₀烷基、-C₂-C₂₀烯基、-C₂-C₂₀炔基、单环C₃-C₆碳环、-C₁-C₂₀亚烷基(单环C₃-C₆碳环)、-C₂-C₂₀亚烯基(单环C₃-C₆碳环)、-C₂-C₂₀亚炔基(单环C₃-C₆碳环)、-C₆-C₁₀芳基、-C₁-C₂₀亚烷基(C₆-C₁₀芳基)、-C₂-C₂₀亚烯基(C₆-C₁₀芳基)、-C₂-C₂₀亚炔基(C₆-C₁₀芳基)、-杂环、-C₁-C₂₀亚烷基(杂环)、-C₂-C₂₀亚烯基(杂环)或-C₂-C₂₀亚炔基(杂环);其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自A1的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自A2的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自A3的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自A4的一个或多个基团任选取代;

[0366] R⁵是-H或-C₁-C₈烷基;

[0367] 或者R⁴和R⁵一起形成碳环且具有式-(CR^aR^b)_s-,其中R^a和R^b独立地选自-H、-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基或碳环,且s选自2、3、4、5或6;

[0368] R⁶是用独立选自A1的一个或多个基团任选取代的-C₁-C₂₀烷基;

[0369] R⁸各自独立地选自-OH、-O-(C₁-C₂₀烷基)、-O-(C₂-C₂₀烯基)或-O-(C₂-C₂₀炔基),

其中所述烷基、烯基和炔基基团被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代。

[0370] R^9 是 - 氢, 或是用独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代的 $-C_1-C_{20}$ 烷基;

[0371] R^{19} 是芳基、杂环或碳环; 其中所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代, 所述芳基被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0372] R^{20} 是 OR^{18} ; 其中 R^{18} 是 -H、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 = O 的直接键;

[0373] R^{21} 选自 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 - 碳环; 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述碳环被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代;

[0374] 且 A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。

[0375] 式 D_E 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0376] R^2 是 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0377] R^3 、 R^4 和 R^7 独立地选自 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (C_6-C_{10} 芳基)、- 杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (杂环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (杂环) 或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (杂环); 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0378] R^5 是 - 氢;

[0379] R^6 是 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0380] R^8 各自独立地选自 -OH、-O- (C_1-C_{20} 烷基)、-O- (C_2-C_{20} 烯基) 或 -O- (C_2-C_{20} 炔基), 其中所述烷基、烯基和炔基基团被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代。

[0381] R^9 是 - 氢或 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0382] R^{19} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的苯基;

[0383] R^{20} 或 OR^{18} ; 其中 R^{18} 是 H、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 = O 的直接键;

[0384] R^{21} 选自 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 - 碳环; 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述碳环被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代; 和

[0385] 且 A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。

[0386] 式 D_E 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0387] R^2 是甲基; 和

[0388] R^3 是 -H、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0389] R^4 是 -H、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_8$

亚烷基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_8$ 亚烯基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_8$ 亚炔基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_1-C_8$ 亚烷基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_8$ 亚烯基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_8$ 亚炔基 (单环 C_3-C_6 碳环);其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代;

[0390] R^5 是 H; R^6 是甲基;

[0391] R^7 是 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基;

[0392] R^8 各自是甲氧基;

[0393] R^9 是 - 氢或 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0394] R^{19} 是苯基;

[0395] R^{20} 是 OR^{18} ;其中 R^{18} 是 -H、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 = O 的直接键;

[0396] R^{21} 是甲基;且 A1、A2 和 A3 的定义如本文所述。

[0397] 式 D_E 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0398] R^2 是甲基; R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基; R^4 是 C_1-C_5 烷基; R^5 是 H; R^6 是甲基; R^7 是异丙基或仲丁基; R^8 是甲氧基; R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基; R^{19} 是苯基; R^{20} 是 OR^{18} ;其中 R^{18} 是氢、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 = O 的直接键;且 R^{21} 是甲基。

[0399] 式 D_E 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0400] R^2 是甲基或 C_1-C_3 烷基; R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基; R^4 是 C_1-C_5 烷基; R^5 是 H; R^6 是 C_1-C_3 烷基; R^7 是 C_1-C_5 烷基; R^8 是 C_1-C_3 烷氧基; R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基; R^{19} 是苯基; R^{20} 是 OR^{18} ;其中 R^{18} 是氢、羟基保护基或其中 OR^{18} 代表 = O 的直接键;且 R^{21} 是 C_1-C_3 烷基。

[0401] 式 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0402] R^2 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基,各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0403] R^3 、 R^4 和 R^7 独立地选自 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (C_6-C_{10} 芳基)、- 杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (杂环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (杂环) 或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (杂环);其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代,单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0404] R^5 是 -H;

[0405] R^6 是 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基,其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0406] R^8 各自独立地选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-O-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-O-(C_2-C_{20}$ 烯基)、 $-O-(C_1-C_{20}$ 炔基) 或碳环, 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代;

[0407] R^9 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0408] R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的苯基;

[0409] Z 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{12} 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0410] R^{11} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-$ 芳基、 $-$ 杂环、 $-(R^{13}O)_m-R^{14}$ 或 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述芳基被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 所述杂环被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0411] m 是 1-1000 的整数;

[0412] R^{13} 是 $-C_2-C_{20}$ 亚烷基、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0413] R^{14} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0414] 每次出现时, R^{15} 独立地是 $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0415] 每次出现时, R^{16} 独立地是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 $-(CH_2)_n-COOH$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0416] n 是 0-6 的整数; 且 A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。

[0417] 式 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0418] R^2 是甲基; 和

[0419] R^3 、 R^4 和 R^7 独立地选自 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、单环 C_3-C_6 碳环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (单环 C_3-C_6 碳环)、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (C_6-C_{10} 芳基)、 $-$ 杂环、 $-C_1-C_{20}$ 亚烷基 (杂环)、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基 (杂环) 或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基 (杂环); 其中单独出现或作为另一基团一部分的所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基和亚炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述碳环基团被独立选自 A2 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述芳基基团被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 单独出现或作为另一基团一部分的所述杂环基团被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0420] R^5 是 $-H$;

[0421] R^6 是甲基;

[0422] R^8 各自是甲氧基;

[0423] R^9 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0424] R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的芳基, 或用独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代的杂环;

[0425] Z 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^{12}-$, 其中 R^{12} 是 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0426] R^{11} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基、 $-$ 芳基、 $-$ 杂环、 $-(R^{13}O)_m-R^{14}$ 或 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代, 所述芳基被独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代, 所述杂环被独立选自 A4 的一个或多个基团任选取代;

[0427] m 是 1-1000 的整数;

[0428] R^{13} 是 $-C_2-C_{20}$ 亚烷基、 $-C_2-C_{20}$ 亚烯基或 $-C_2-C_{20}$ 亚炔基, 各自被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0429] R^{14} 是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0430] 每次出现时, R^{15} 独立地是 $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 烯基或 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0431] 每次出现时, R^{16} 独立地是 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_2-C_{20}$ 烯基、 $-C_2-C_{20}$ 炔基或 $-(CH_2)_n-COOH$, 其中所述烷基、烯基和炔基被独立选自 A1 的一个或多个基团任选取代;

[0432] n 是 0-6 的整数; 且 A1、A2、A3 和 A4 的定义如本文所述。

[0433] 在某些这类实施方式中, R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的苯基。

[0434] 式 D_F 的耳他汀包括 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 基团未被取代且 R^{10} 和 R^{11} 如本文所述的化合物。

[0435] 式 D_F 的耳他汀包括其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、芳基、碳环和杂环基团未发生取代的化合物。

[0436] 式 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0437] R^2 是 C_1-C_3 烷基; R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基; R^4 是 C_1-C_5 烷基; R^5 是 H; R^6 是 C_1-C_3 烷基; R^7 是 C_1-C_5 烷基; R^8 是 C_1-C_3 烷氧基; R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基;

[0438] R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的苯基; Z 是 O、S 或 NH; 且 R^{11} 和 A3 的定义如本文所述。

[0439] 式 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

[0440] R^2 是甲基; R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基; R^4 是 C_1-C_5 烷基; R^5 是 H; R^6 是甲基; R^7 是异丙基或仲丁基; R^8 是甲氧基; R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基;

[0441] R^{10} 是用独立选自 A3 的一个或多个基团任选取代的苯基; Z 是 O、S 或 NH; R^{11} 和 A3 的定义如本文所述。

[0442] 式 D_F 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

物：

[0443] R^2 是甲基； R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基； R^4 是 C_1-C_5 烷基； R^5 是 H； R^6 是甲基； R^7 是异丙基或仲丁基； R^8 是甲氧基； R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基； R^{10} 是苯基；Z 是 O 或 NH， R^{11} 的定义如本文所述，优选是氢。

[0444] 式 DF 的耳他汀包括符合以下定义的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物：

[0445] R^2 是 C_1-C_3 烷基； R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基； R^4 是 C_1-C_5 烷基； R^5 是 H； R^6 是 C_1-C_3 烷基； R^7 是 C_1-C_5 烷基； R^8 是 C_1-C_3 烷氧基； R^9 是氢或 C_1-C_8 烷基；

[0446] R^{10} 是苯基且 Z 是 O 或 NH， R^{11} 的定义如本文所述，优选是氢。

[0447] 式 D_E 或 D_F 的耳他汀包括 R^3 、 R^4 和 R^7 独立地是异丙基或仲丁基且 R^5 是 -H 的化合物。在示范性实施方式中， R^3 和 R^4 各自是异丙基， R^5 是 H， R^7 是仲丁基。其余取代基的定义如本文所述。

[0448] 式 D_E 或 D_F 的耳他汀包括 R^2 和 R^6 各自是甲基且 R^9 是 H 的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0449] 式 D_E 或 D_F 的耳他汀包括每次出现的 R^8 均为 $-OCH_3$ 的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0450] 式 D_E 或 D_F 的耳他汀包括 R^3 和 R^4 各自是异丙基、 R^2 和 R^6 各自是甲基、 R^5 是氢、 R^7 是仲丁基、每次出现的 R^8 是 $-OCH_3$ 且 R^9 是 H 的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0451] 式 D_F 的耳他汀包括其中 Z 是 -O- 或 -NH- 的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0452] 式 D_F 的耳他汀包括其中 R^{10} 是芳基的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0453] 式 D_F 的耳他汀包括其中 R^{10} 是 - 苯基的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0454] 式 D_F 的耳他汀包括其中 Z 是 -O- 且 R^{11} 是氢、甲基或叔丁基的化合物。其余取代基的定义如本文所述。

[0455] 式 D_F 的耳他汀包括当 Z 是 -NH 时， R^{11} 是 $-CH(R^{15})_2$ 的那些化合物，其中 R^{15} 是 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 且 R^{16} 是 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-(CH_2)_n-COOH$ 。其余取代基的定义如本文所述。

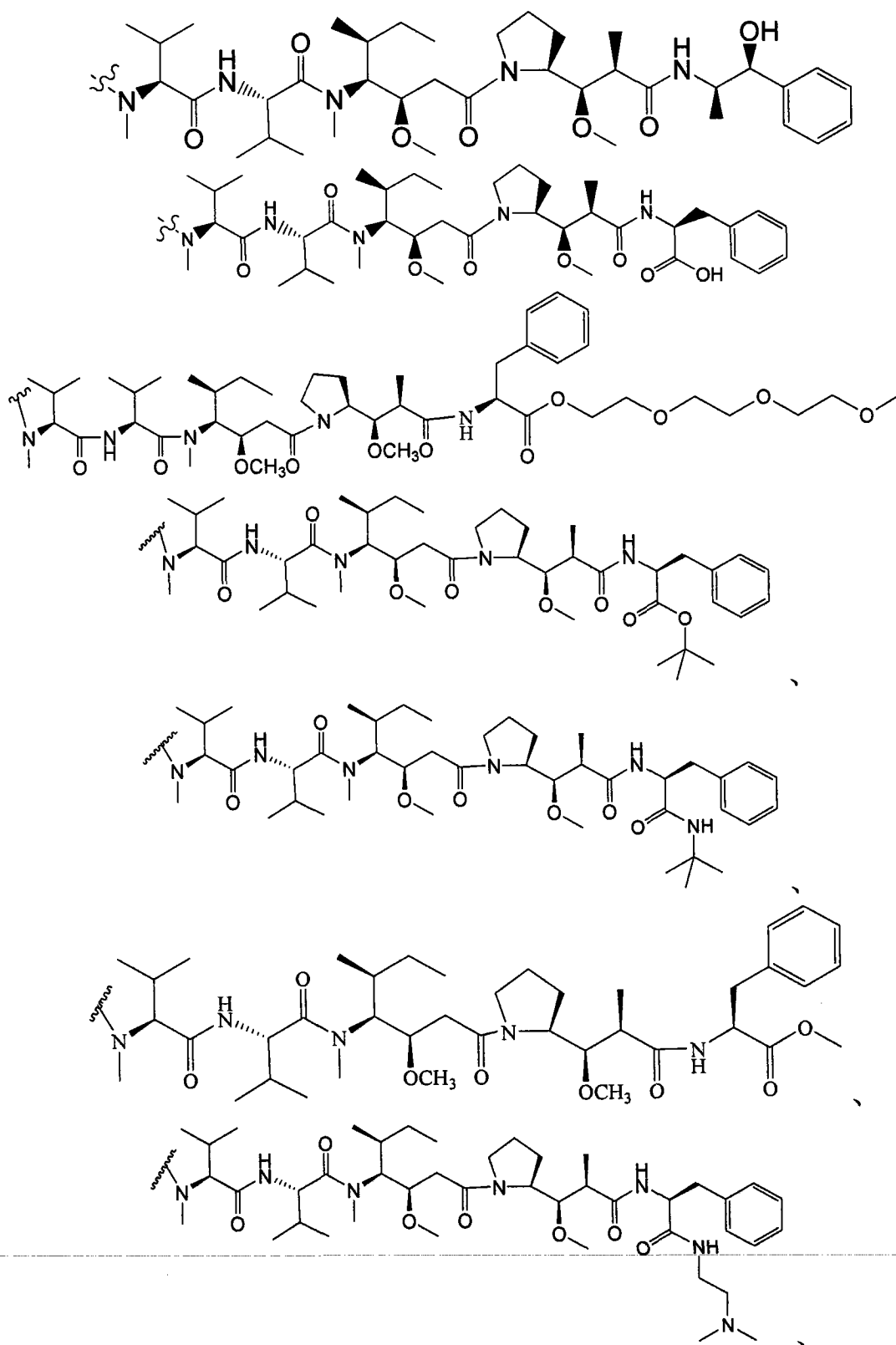
[0456] 式 D_F 的耳他汀包括当 Z 是 -NH 时， R^{11} 是 $-CH(R^{15})_2$ 的那些化合物，其中 R^{15} 是 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 。其余取代基的定义如本文所述。

[0457] 在优选实施方式中，当 D 是式 D_E 的耳他汀时，w 是 1-12，优选 2-12 的整数，y 是 1 或 2，且 a 优选为 1。

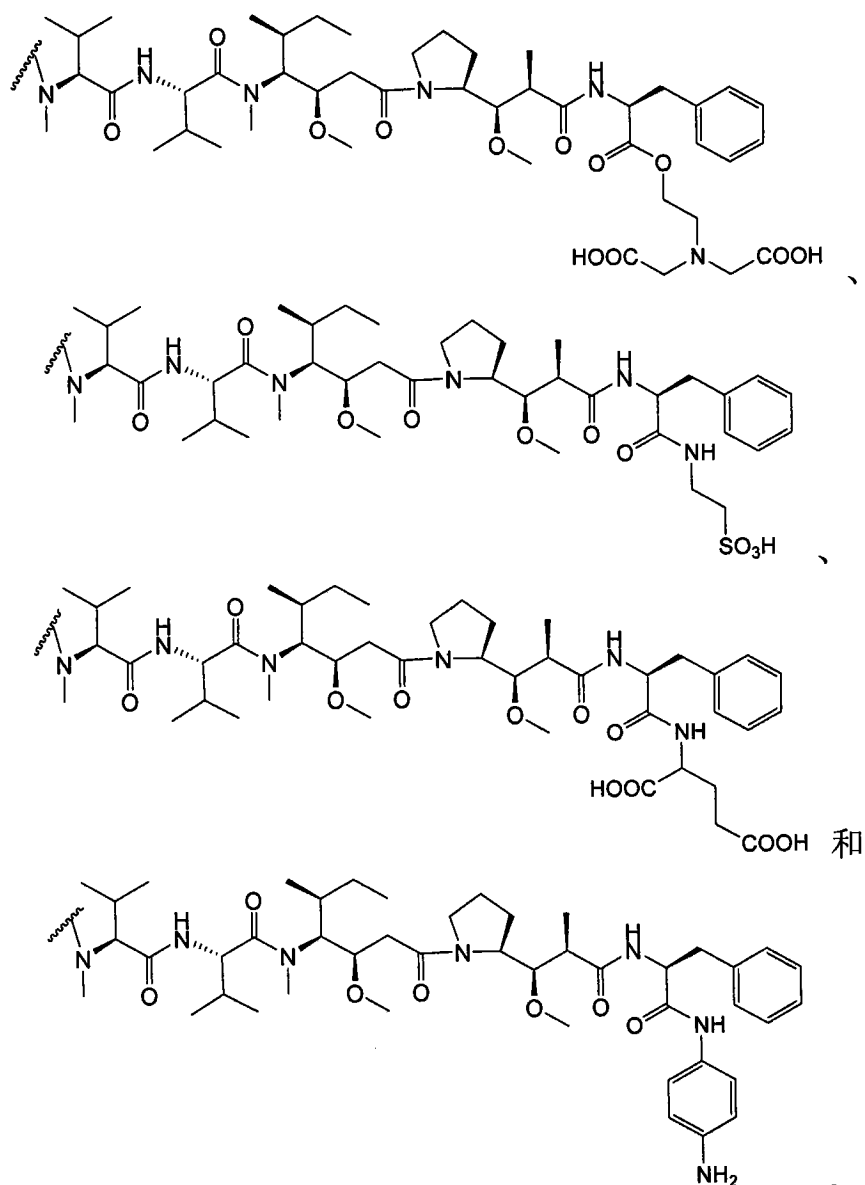
[0458] 在一些实施方式中，当 D 是式 D_F 的耳他汀时，a 是 1 且 w 和 y 是 0。

[0459] 说明性药物单元 (-D) 包括具有以下结构的药物单元或其药学上可接受的盐或溶剂合物：

[0460]



[0461]

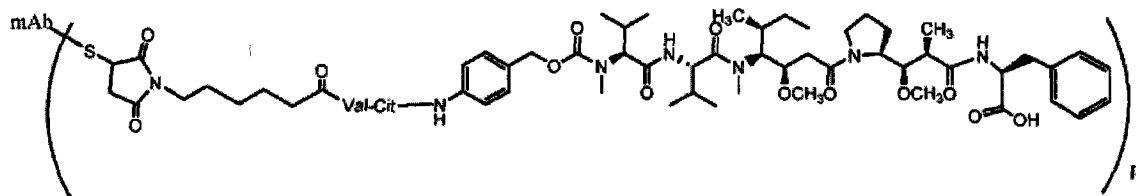
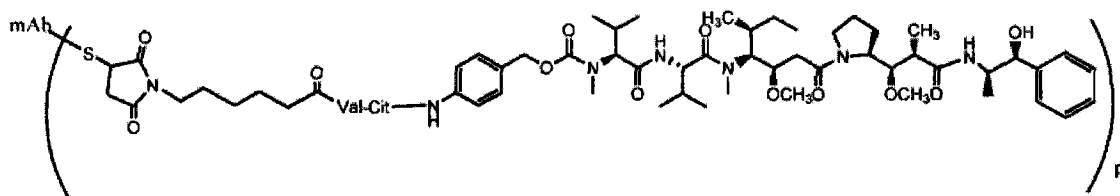


[0462] 在一个方面,可将亲水基团,例如但不限于三乙二醇酯(TEG)通过 R¹¹ 连接于药物单元。如果不受理论限制,亲水基团有助于药物单元的内化且不发生团聚。

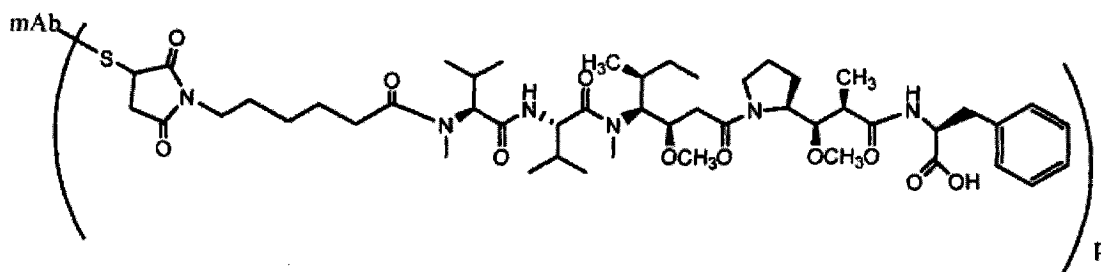
[0463] 在一些实施方式中,药物单元不是 TZT-1027。在一些实施方式中,药物单元不是耳他汀 E、多拉司他汀 10 或耳他汀 PE。

[0464] 示范性抗体-药物偶联化合物具有以下结构,其中“mAb-s-”代表抗-CD30 抗体:

[0465]

**L-MC-vc-PAB-MMAF****L-MC-vc-PAB-MMAE**

或



[0466] L-MC-MMAF

[0467] 其中 Val 是缬氨酸, Cit 是瓜氨酸。

[0468] 抗体单元

[0469] 抗体单元 (L) 具有至少一个可与接头单元或药物单元的官能团成键的官能团。抗体上可以存在 (天然存在、或通过化学操作或工程改造加入) 的有用官能团包括但不限于: 巯基 (-SH)、氨基、羟基、羧基、糖的异头羟基和羧基。在一些实施方式中, 抗体单元官能团是巯基。通常, 巯基是溶剂可及性巯基, 如半胱氨酸残基上的溶剂可及性巯基。可通过还原抗体的分子内或分子间二硫键产生巯基。也可通过抗体赖氨酸部分的氨基与 2-亚氨基四氢噻吩 (兆特试剂 (Traut's reagent)) 或其它巯基生成试剂的反应产生巯基。

[0470] 在一些实施方式中, 通过工程改造, 例如氨基酸取代将一个或多个巯基加入抗体单元。例如, 可将巯基引入抗体单元。在一些实施方式中, 通过用半胱氨酸残基取代丝氨酸或苏氨酸, 和 / 或将半胱氨酸残基加入抗体单元 (工程改造的半胱氨酸残基) 来引入巯基。在一些实施方式中, 半胱氨酸残基是内部半胱氨酸残基, 即不位于抗体部分的 N 末端或 C 末端。

[0471] 为了控制连接于抗体单元的药物或接头单元 - 药物单元的数量, 可通过氨基酸取代清除一个或多个半胱氨酸残基。例如, 可通过用丝氨酸残基取代半胱氨酸减少免疫球蛋白轻链区中溶剂可及性半胱氨酸残基的数量。

[0472] 在一些实施方式中, 抗体单元含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个溶剂可及性半胱氨酸残基。在一些实施方式中, 抗体单元含有 2 或 4 个溶剂可及性半胱氨酸残基。

[0473] 本发明也提供治疗 HL 的药盒。该药盒可包括 (a) 含有抗体-药物偶联物的容器和 (b) 一个或多个含有化疗药的其它容器。如果需要,这类药盒还可包括本领域技术人员所知的一个或多个常规药盒组件,例如含有一种或多种药学上可接受的载体的容器,其它容器等。试剂盒中还可包括作为插入页或标签的印刷说明书,说明所给组分的量、给药指南和/或混合组分的指南。

[0474] 本发明的范围不受本文所述具体实施方式的限制。除本文所述内容以外,本领域技术人员通过阅读上述说明和附图会明白本发明的各种变形。这些改进形式也落在所附权利要求书的范围内。

[0475] 上文引用的所有发表物和专利文献均通过引用全文纳入本文用于所有目的,就好像各篇文献单独列出那样。

[0476] 本以下实施例进一步说明了本发明,这些实施例不应限制本发明的范围。

实施例

[0477] **实施例 1:** 抗体-药物偶联物 cAC10-vcMMAE (cAC10-MC-vc-PAB-MMAE) 与化疗方案联用以治疗 HL

[0478] 在 L540cy 肿瘤模型中研究了联用 cAC10-vcMMAE 治疗与吉西他滨或 ABVD 或其它化疗方案的效果 (Francisco 等, Blood 2003 ;102 :1458-146)。为了确定 ABVD 和吉西他滨的最大耐受剂量 (MTD),每天评估用递增量药物治疗的 SCID 小鼠的体重。在整个治疗期和后续的 2 周恢复期中,评定 MTD 的标准是体重降低 $\geq 20\%$ 或其它发病迹象。将肿瘤增至四倍或增至三倍的时间选作终点时间 (TTE),对指数生长期各实验动物的单独肿瘤生长数据组进行非线性回归分析,以便确定此终点时间。根据治疗开始时的肿瘤体积计算肿瘤增至四倍的时间。未达到终点的动物的 TTE 值被指定为研究的最后一天。 $\% \text{TGD}$ (肿瘤生长延迟) 反映出相对于对照治疗的肿瘤达到 TTE 的延迟,其计算公式如下: $\% \text{TGD} = [(T-C)/C] \times 100$,其中 T 和 C 是治疗组和对照组达到 TTE 的时间中值 (天),开始治疗时作为第 1 天。用 Windows 3.03 软件适用的 Prism (GraphPad) 软件进行统计学分析和图解显示。中值肿瘤生长曲线显示各组肿瘤体积中值与时间的关系。用对数秩检验分析治疗组和对照肿瘤组的 TTE 差异的显著性, $0.01 \leq P \leq 0.05$ 时视为有显著性差异 (*), $P < 0.01$ 时视为高度显著性差异 (**)。根据以前的报道 (证明在 q4d x4 方案中疗效最好),为 cAC10-vcMMAE 选择 1mg/kg, q4dx3 的治疗方案。

[0479] 与对照治疗相比,将 ABVD 或 cAC10-vcMMAE 单独给予 L540cy 荷瘤小鼠会诱导肿瘤消退和显著的肿瘤生长延迟 (图 1A)。然而,肿瘤最终发生进展。用 cAC10-vcMMAE 单一治疗进行治疗的动物中,有 4/9 例产生持续性肿瘤消退,用 ABVD 单一治疗进行治疗的动物中,有 0/9 例产生持续反应。相反,在所有实验动物中联用 cAC10-vcMMAE 和 ABVD 导致持续性肿瘤消退 (9/9 例持续反应) (图 1A),且相对于单独治疗臂,肿瘤生长延迟时间发生统计学显著性延长。相似地,在 300mm^3 肿瘤体积开始治疗时,进行联合治疗的动物中 TGD 显著增加并存在 50% 持续反应 (5/10 动物) (图 1B),而在接受 cAC10-vcMMAE 单一治疗的动物中有 2/10 例持续反应,在接受 ABVD 单一治疗的动物中没有持续反应。应该注意到,下图 (low-bar) 模型比上图 (high-bar) 模型中 ABVD 方案的剂量降低 25%。相对于各个单独治疗臂,联合治疗诱导肿瘤生长发生高度显著的延迟 (表 1)。联合给药组中体重降低或发病

率没有显著性差异,这表明耐受性相当(数据未显示)。

[0480] 表 1

[0481]

治疗	中值 TGD (图 1A) (增至四倍的天数)	中值 TGD (图 1B) (增至三倍的天数)	联合用药与单一药 剂(P-值) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	63	41	p=0.0101 p=0.05
ABVD	38.4	22.5	p<0.0001 p=0.001
ABVD + cAC10-vcMMAE	>80.5*	61.5	

[0482] * 实验终止。此时,所有动物中均发生持续性肿瘤消退。

[0483] 接下来研究联用 cAC10-vcMMAE 与吉西他滨的作用。出于此种目的,将 L540cy 肿瘤植入小鼠,并用 cAC10-vcMMAE 和吉西他滨(单用或联用)治疗小鼠。虽然单臂治疗导致肿瘤生长发生显著延迟并产生一个持续反应病例,但联用 cAC10-vcMMAE 与吉西他滨能增强抗肿瘤反应,并且在所有动物中发现持续反应(5/5,图 2A)。在肿瘤达到显著较大的体积(300mm³,图 2B)时进行给药的情况下,也注意到联合治疗组的效果改善。用 ABVD 或吉西他滨治疗的肿瘤中,肿瘤免疫组化分析未揭示出 CD30 表达水平的显著改变,这排除了药物对靶基因表达的干扰(数据未显示)。类似于 ABVD 实验,用吉西他滨联合治疗导致肿瘤生长发生显著延迟(大于加合作用)(表 2)并导致持续反应。联合给药组中体重降低或发病率没有显著性差异,这表明耐受性相当(数据未显示)。

[0484] 表 2

[0485]

治疗	中值 TGD (图 2A) (增至四倍的天数)	中值 TGD (图 2B) (增至三倍的天数)	联合用药与单一 药剂(P-值) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	34	39.5	p=0.0088 p=0.0375
吉西他滨	5	15.5	p<0.0024 p=0.0154
吉 西 他 滨 + cAC10-vcMMAE	>75	>75	

[0486] 在图 7 和下表 3 所示的第二项研究中,cAC10-vcMMAE 和吉西他滨联合治疗组中观察到 7/8 例持续反应,而在 cAC10-vcMMAE 单臂治疗组中观察到 1/7 例持续反应,在吉西他滨单臂治疗组中观察到 1/6 例持续反应。

[0487] 表 3

[0488]	治疗	中值 TGD (图 7) (增至四倍的天数)	联合用药与单一药 剂(P-值) (A)
	cAC10-vcMMAE	78.01	p=0.0037
	吉西他滨	42	P=0.0021
	吉西他滨 + cAC10-vcMMAE	>100*	

[0489] * 实验终止。此时, 7/8 个动物中发生持续性肿瘤消退。

[0490] 研究联用 cAC10-vcMMAE 与 GVD 的作用。出于此种目的, 将 L540cy 肿瘤植入小鼠, 并用 cAC10-vcMMAE 和 GVD (单用或联用) 治疗小鼠。在所进行的两项单独实验中, 在肿瘤体积为 100mm^3 时开始治疗 (3A 和 3B)。在第一项研究中, 联合治疗组中观察到 6/9 例持续反应, 而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 4/9 例持续反应, 在 GVD 单臂治疗组中观察到 0/9 例持续反应。在第二项研究中, 联合治疗组中观察到 7/7 例持续反应, 而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 0/7 例持续反应, 在 GVD 单臂治疗组中观察到 0/7 例持续反应。

[0491] 表 4

[0492]

治疗	中值 TGD (图 3A) (增至四倍的天数)	中值 TGD (图 3B) (增至四倍的天数)	联合用药与单一药 剂(P-值) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	84.6	54.7	p=0.5089 p=0.0004
GVD	33.2	34.4	p<0.0001 p=0.0005
GVD + cAC10-vcMMAE	>77	>107	

[0493] 研究联用 cAC10-vcMMAE 与长春瑞滨的作用。出于此种目的, 将 L540cy 肿瘤植入小鼠, 并用 cAC10-vcMMAE 和长春瑞滨 (单用或联用) 治疗小鼠。在所进行的两项单独实验中, 在肿瘤体积为 100mm^3 时开始治疗 (4A 和 4B)。在第一项研究中, 联合治疗组中观察到 1/6 例持续反应, 而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 1/6 例持续反应, 在长春瑞滨单臂治疗组中观察到 0/6 例持续反应。在第二项研究中, 联合治疗组中观察到 6/10 例持续反应, 而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 4/10 例持续反应, 在长春瑞滨单臂治疗组中观察到 0/9 例持续反应。

[0494] 表 5

[0495]

治疗	中值 TGD (图 4A) (增至四倍的天数)	中值 TGD (图 4B) (增至四倍的天数)	联合用药与单一药剂 (P-值) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	64	78.8	p=0.4500 p=0.3769
长春瑞滨	28	34.4	p<0.0004 p=0.0001
长春瑞滨 + cAC10-vcMMAE	71	>78	

[0496] 研究联用 cAC10-vcMMAE 与多柔比星的作用。出于此种目的,将 L540cy 肿瘤植入小鼠,并用 cAC10-vcMMAE 和多柔比星(单用或联用)治疗小鼠。在所进行的两项单独实验中,在肿瘤体积为 100mm³ 时开始治疗(5A 和 5B)。在第一项研究中,联合治疗组中观察到 0/4 例持续反应,而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 1/6 例持续反应,在多柔比星单臂治疗组中观察到 0/3 例持续反应。在第二项研究中,联合治疗组中观察到 7/10 例持续反应,而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 4/10 例持续反应,在多柔比星单臂治疗组中观察到 0/9 例持续反应。

[0497] 表 6

[0498]

治疗	中值 TGD (图 5A) (增至四倍的天数)	中值 TGD (图 5B) (增至四倍的天数)	联合用药与单一药剂(P-值) (A) (B)
cAC10-vcMMAE	64	78.8	p=0.0140 p=0.0762
多柔比星	32	27.2	p<0.0067 p=0.0001
多柔比星 + cAC10-vcMMAE	52	> 78	

[0499] 研究联用 cAC10-vcMMAE 与长春碱的作用。出于此种目的,将 L540cy 肿瘤植入小鼠,并用 cAC10-vcMMAE 和长春碱(单用或联用)治疗小鼠。在肿瘤体积为 300mm³ 时开始治疗(6)。联合治疗组中观察到 0/10 例持续反应,而在 cAC10-vcMMAE 单独治疗组中观察到 1/8 例持续反应,在长春碱单臂治疗组中观察到 0/10 例持续反应。

[0500] 表 7

[0501]

治疗	中值 TGD (图 6) (增至三倍的天数)	联合用药与单一药剂(P-值)
cAC10-vcMMAE	45.9	p=0.5970
长春碱	30.93	p<0.0001
长春碱 + cAC10-vcMMAE	55.7	

[0502] 实施例 2:抗体-药物偶联物 cAC10-mcMMAF 与吉西他滨联用以治疗 HL

[0503] 通过与 cAC10-vcMMAE 所用实验相同的方式研究 cAC10-mcMMAF 治疗与吉西他滨联

用的作用。为 cAC10-mcMMAF 选择 1mg/kg, q4dx3 治疗方案。在该实验的第 51 天, 联合治疗组中观察到 9/10 例持续反应, 而在 cAC10-mcMMAF 单独治疗组中观察到 0/10 例持续反应, 在吉西他滨单臂治疗组中观察到 0/10 例持续反应。该实验处于第 51 天且尚未完成。

序列表

<110> 西雅图基因公司 (Seattle Genetics, Inc.)

E. 格拉特 (Gruyters, Ezogelin)

E. 西弗斯 (Sievers, Eric)

H. 格伯 (Gerber, Hans-Peter)

<120> 用抗体 - 药物偶联物联合治疗

<130>0030-00513PC

<150>US 60/979, 594

<151>2007-10-12

<150>US 61/027, 668

<151>2008-02-11

<150>US 61/040, 641

<151>2008-03-28

<160>34

<170>PatentIn 3.5 版

<210>1

<211>351

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>

<221>CDS

<222>(1).. (351)

<400>1

cag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag gtg gtg aag cct ggg gct 48

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc act gac tac 96

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20	25	30	
tat ata acc tgg gtg aag cag aag cct gga cag gga ctt gag tgg att	144		
Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
gga tgg att tat cct gga agc ggt aat act aag tac aat gag aag ttc	192		
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aca tcc tcc agc aca gcc ttc	240		
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe			
65	70	75	80
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gct gtc tat ttc tgt	288		
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
gcg aac tat ggt aac tac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act cag	336		
Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln			
100	105	110	
gtc act gtc tct gca			351
Val Thr Val Ser Ala			

115

<210>2

<211>117

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>2

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala	
1	15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20	30
Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35	45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
50	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe	
65	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys	
85	95
Ala Asn Tyr Gly Ash Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln	

100	105	110
Val Thr Val Ser Ala		
115		
<210>3		
<211>15		
<212>DNA		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400>3		
gactactata taacc		15
<210>4		
<211>5		
<212>PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400>4		
Asp Tyr Tyr Ile Thr		
1 5		
<210>5		
<211>51		
<212>DNA		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400>5		
tggatttatac ctggaagcgg taatactaag tacaatgaga agttcaaggg c		51
<210>6		
<211>17		
<212>PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400>6		
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys		
1 5 10 15		

Gly

<210>7

<211>24

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>7

tatggtaact actggtttgc ttac 24

<210>8

<211>8

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>8

Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210>9

<211>333

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>

<221>CDS

<222>(1)..(333)

<400>9

gac att gtg ctg acc caa tct cca get tct ttg gct gtg tct cta ggg 48

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat ttt gat 96

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp

20 25 30

ggc gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

aaa gtc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc	192
Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat	240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
65 70 75 80	
cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat	288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn	
85 90 95	
gag gat ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa	333
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
100 105 110	

<210>10

<211>111

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>10

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp	
20 25 30	
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
65 70 75 80	
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn	
85 90 95	
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
100 105 110	

<210>11

<211>45

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>11

aaggccagcc aaagtgttga ttttgatggt gatagttata tgaac

45

<210>12

<211>15

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>12

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1

5

10

15

<210>13

<211>21

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>13

gctgcatcca atctagaatc t

21

<210>14

<211>7

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>14

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210>15

<211>27

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>15

cagcaaagta atgaggatcc gtggacg

27

<210>16

<211>9

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>16

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1

5

<210>17

<211>375

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>

<221>CDS

<222>(1).. (375)

<400>17

gag gtg aag ctg gtg gag tct gga gga ggc ttg gta cag cct ggg ggt 48

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

tct ctg aga ctc tcc tgt gca act tct ggg ttc acc ttc agt gat tac 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

tat atg aac tgg gtc cgc cag cct cca gga aag gct ctt gag tgg ttg 144

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35

40

45

ggg ttt att aga aac aaa gct aat ggt tac aca aca gag ttc agt gca 192

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Phe Ser Ala

50

55

60

tct gtg atg ggt cgg ttc acc atc tcc aga gat gat tcc caa agc atc 240

Ser Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile

65

70

75

80

ctc tat ctt cag atg aac acc ctg aga gct gag gac agt gcc act tat 288

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr

85

90

95

tac tgt gca aga gat ccc ccc tat ggt aac ccc cat tat tat gct atg 336
Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 375
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210>18

<211>125

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>18

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Phe Ser Ala
50 55 60
Ser Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210>19

<211>15

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>19

gattactata tgaac 15

<210>20

<211>5

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>20

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210>21

<211>57

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>21

tttattagaa acaaagctaa tggttacaca acagagttca gtgcatctgt gatgggt 57

<210>22

<211>19

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>22

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Phe Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Met Gly

<210>23

<211>42

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>23

gateccccct atggtaacce ccattattat gctatggact ac 42

<210>24

<211>14

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>24

Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210>25

<211>333

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>

<221>CDS

<222>(1)..(333)

<400>25

gac att gtg ctg acc cag tct cct gct tcc tta gct gtt tct ctg ggg 48

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt gca tct 96

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser

20 25 30

ggc tat aat tat atg cac tgg tac caa cag aaa gca ggg cag cca ccc 144

Gly Tyr Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro

35 40 45

aaa ctc ctc atc cat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192

Lys Leu Leu Ile His Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct tca acc tat tac tgt cag cac agt ggg 288

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Gly

85 90 95

gag ctt cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 333

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210>26

<211>111

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>26

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser
 20 25 30
Gly Tyr Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
Lys Leu Leu Ile His Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Gly
 85 90 95
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210>27

<211>45

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>27

agggccagca aaagtgtcag tgcattctggc tataattata tgcac 45

<210>28

<211>15

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>28

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser Gly Tyr Asn Tyr Met His
1 5 10 15

<210>29

<211>21

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>29

cttgcatcca acctagaatc t

21

<210>30

<211>7

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>30

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210>31

<211>27

<212>DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>31

cagcacagtg gggagcttcc attcacg

27

<210>32

<211>9

<212>PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400>32

Gln His Ser Gly Glu Leu Pro Phe Thr

1

5

<210>33

<211>330

<212>PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400>33

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
225	230	235	240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210>34

<211>106

<212>PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400>34

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

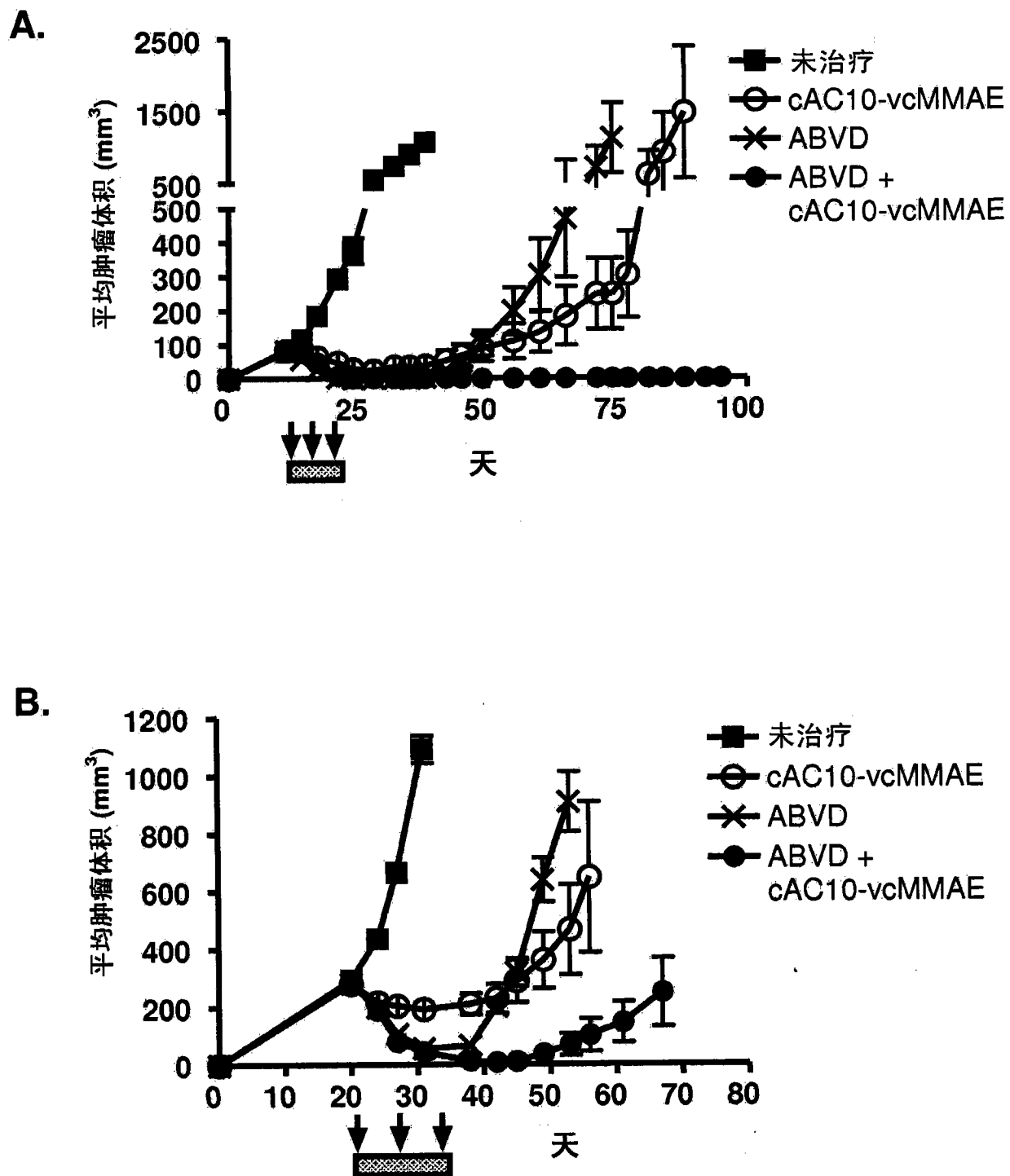


图 1

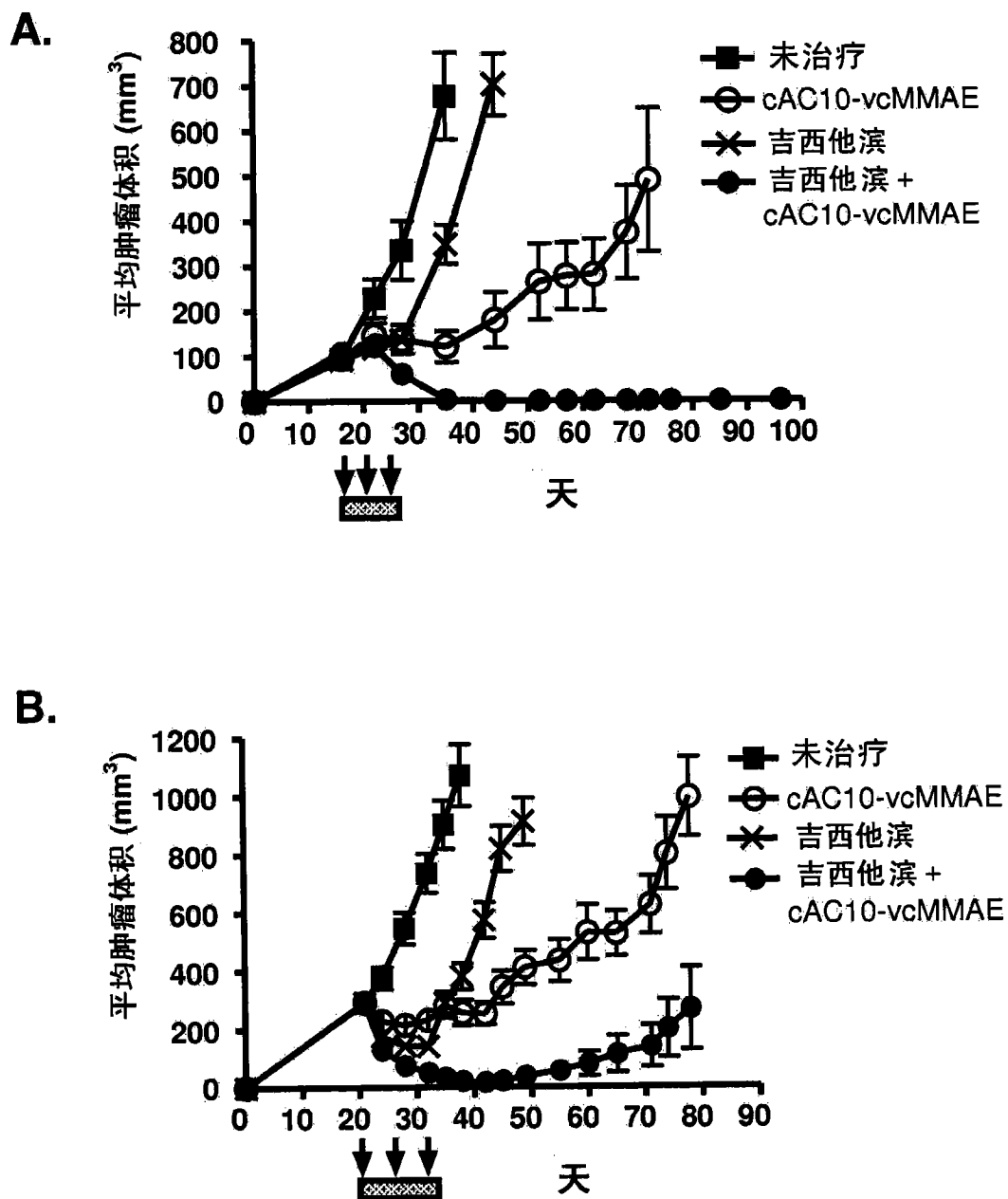


图 2

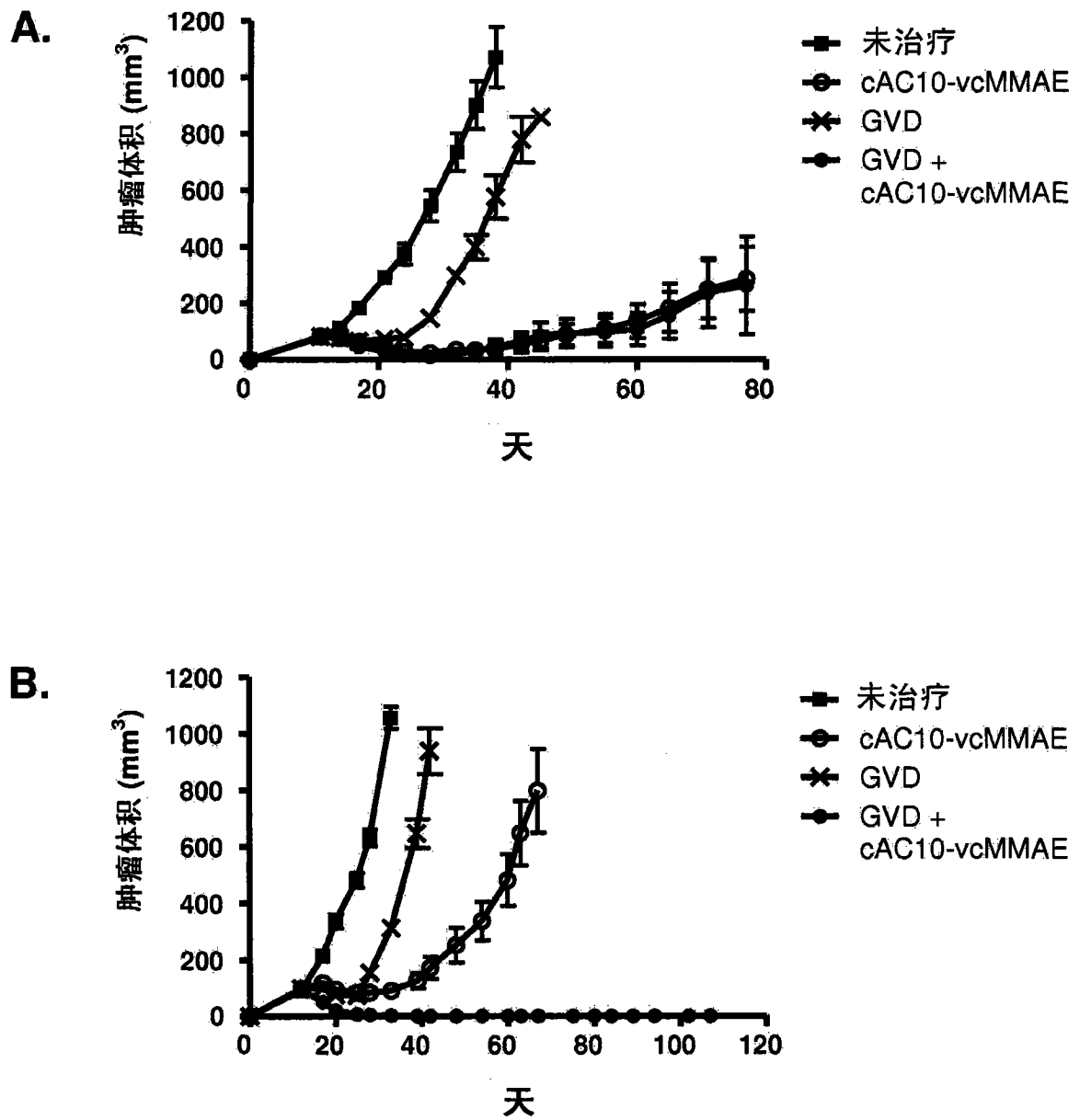


图 3

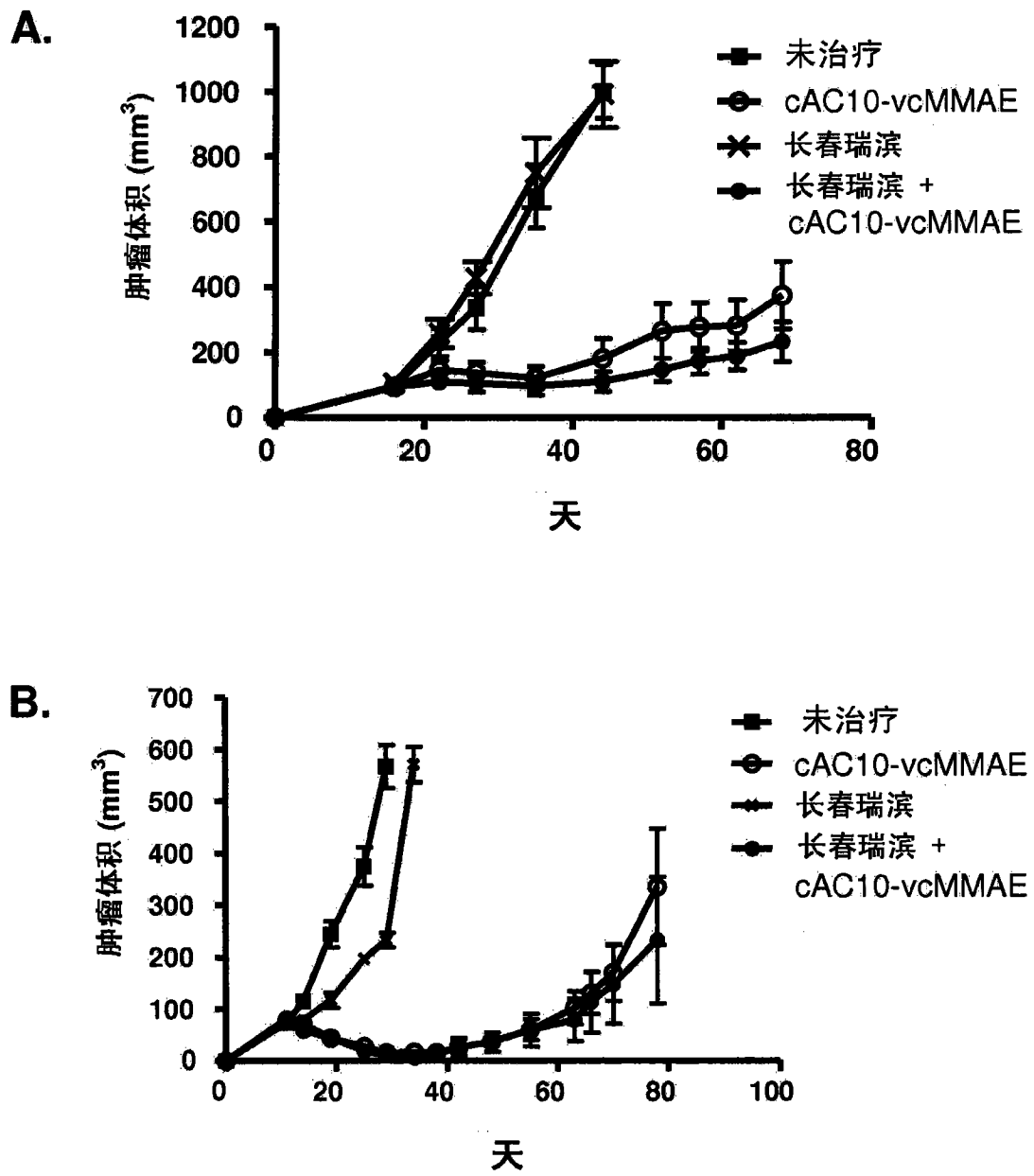


图 4

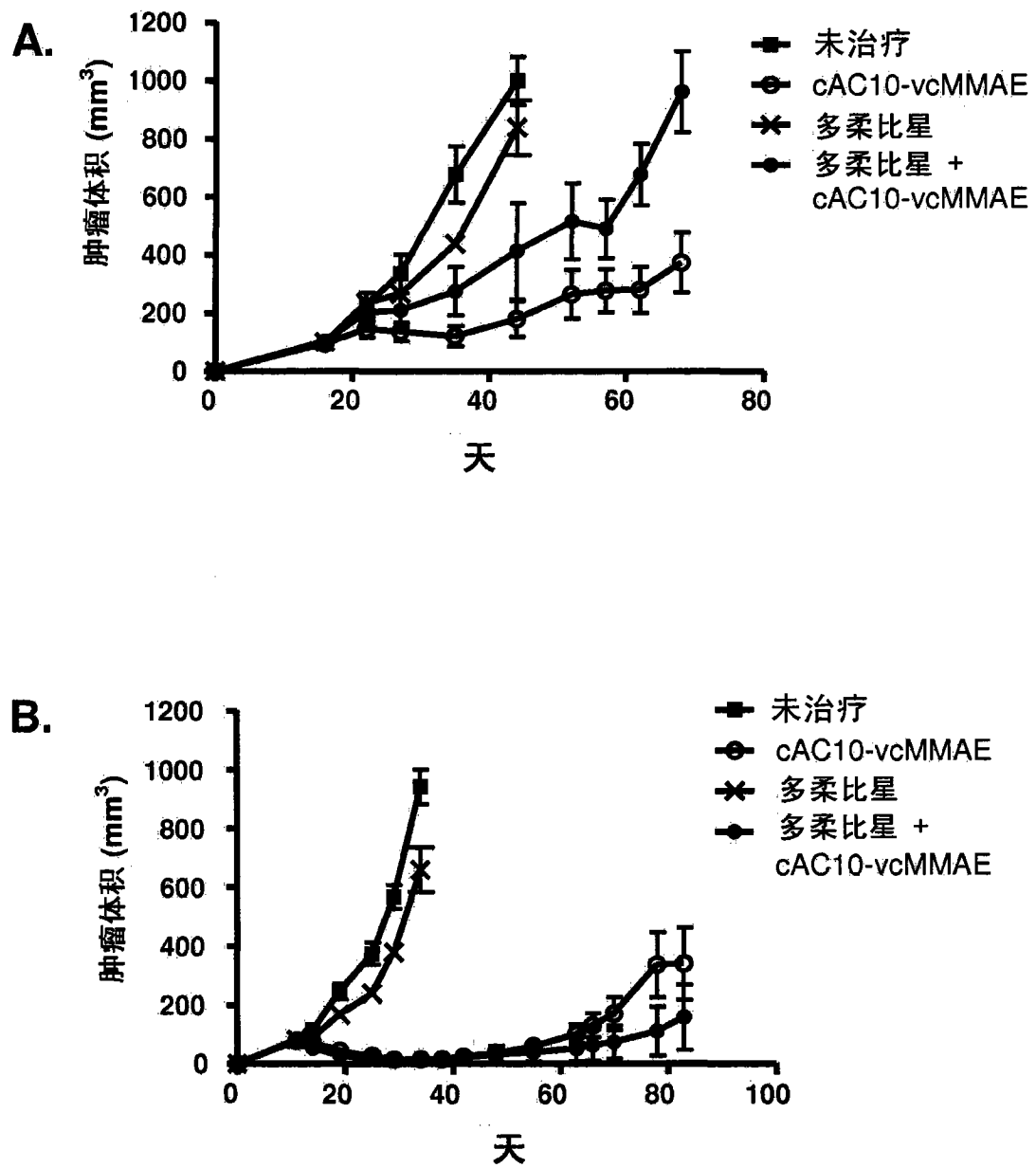


图 5

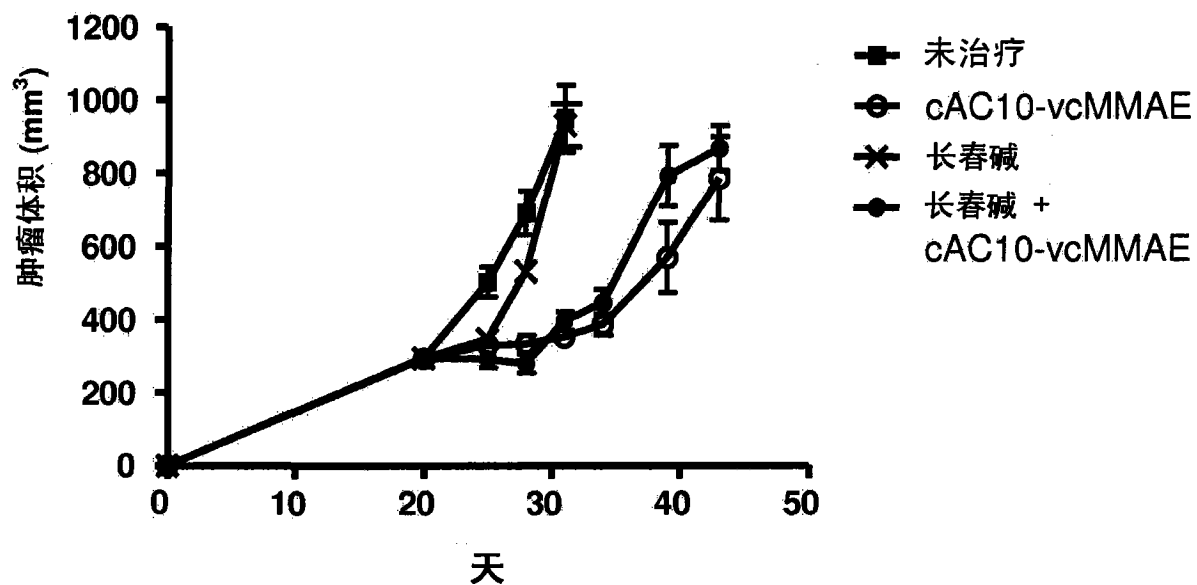


图 6

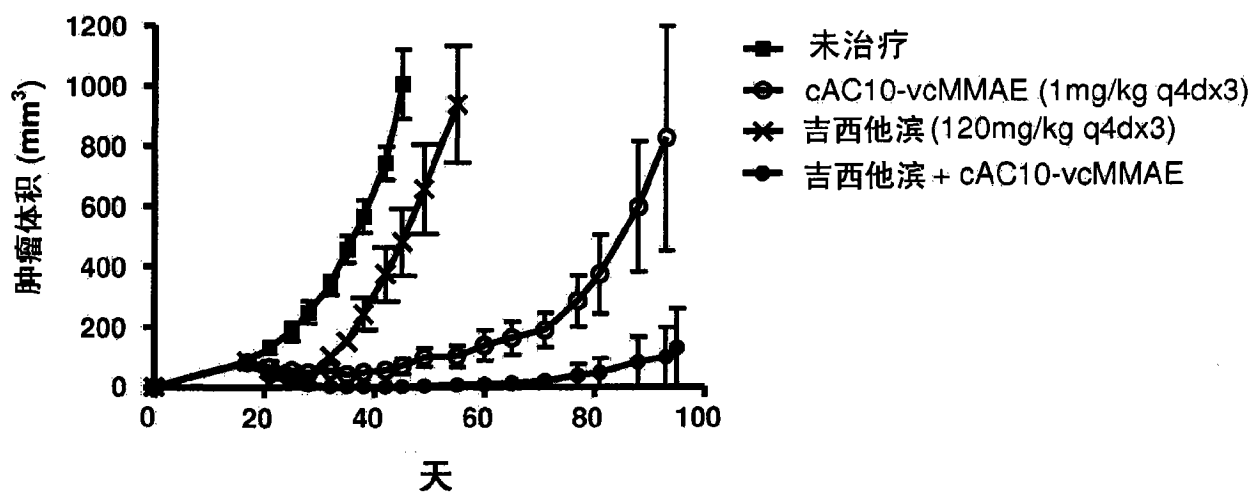


图 7

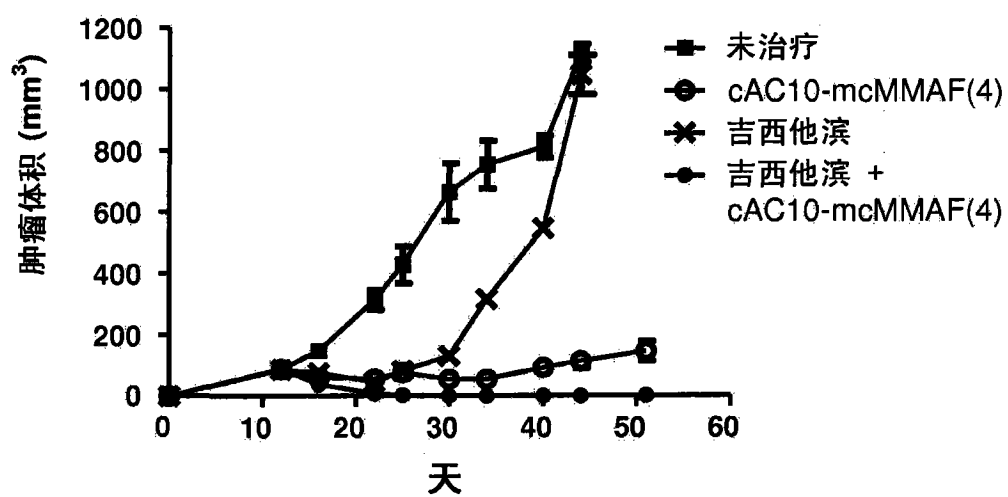


图 8

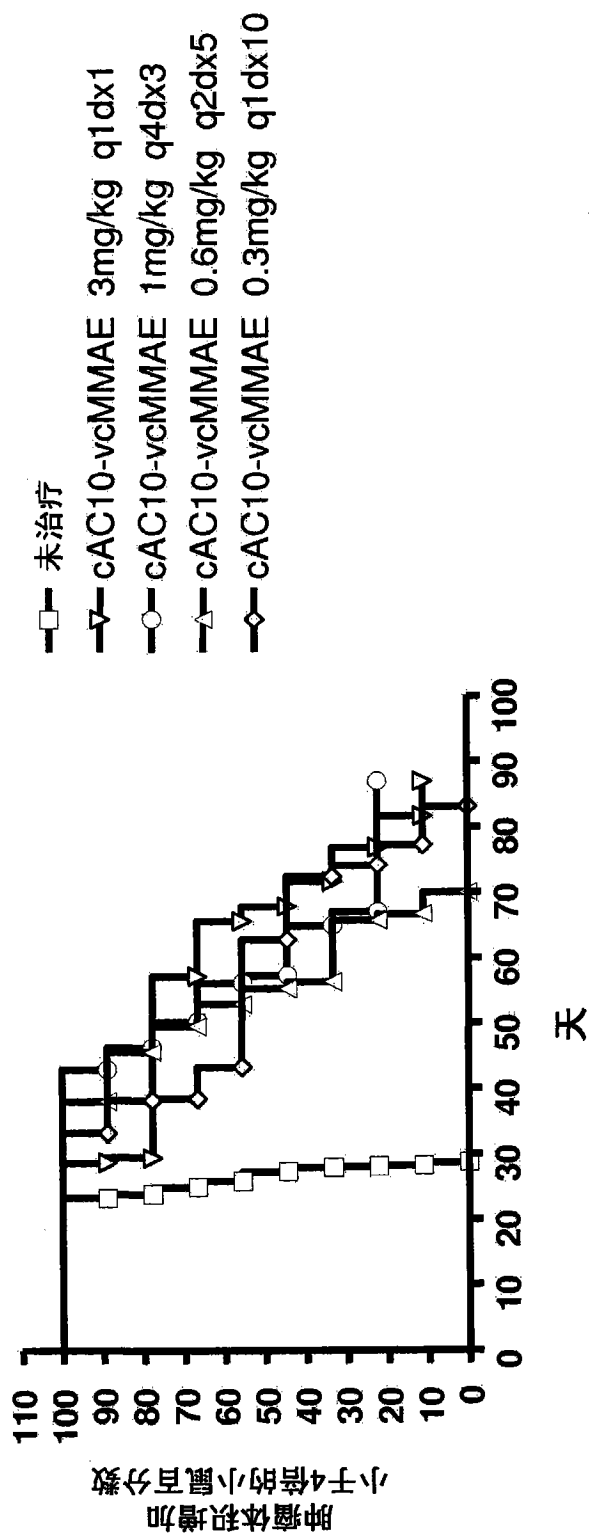


图 9