

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年10月19日 (19.10.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/198079 A1**

(51) 国际专利分类号:

A61K 47/60 (2017.01) C07K 16/00 (2006.01)  
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 47/65 (2017.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/087691

(22) 国际申请日: 2023年4月11日 (11.04.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202210382003.0 2022年4月12日 (12.04.2022) CN

(71) 申请人: 百奥泰生物制药股份有限公司 (BIO-THERA SOLUTIONS, LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。

(72) 发明人: 汤伟佳 (TANG, Weijia); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。宋述强 (SONG, Shuqiang); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。梅星星 (MEI, Xingxing); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。巢传琦 (CHAO, Chuanqi); 中国

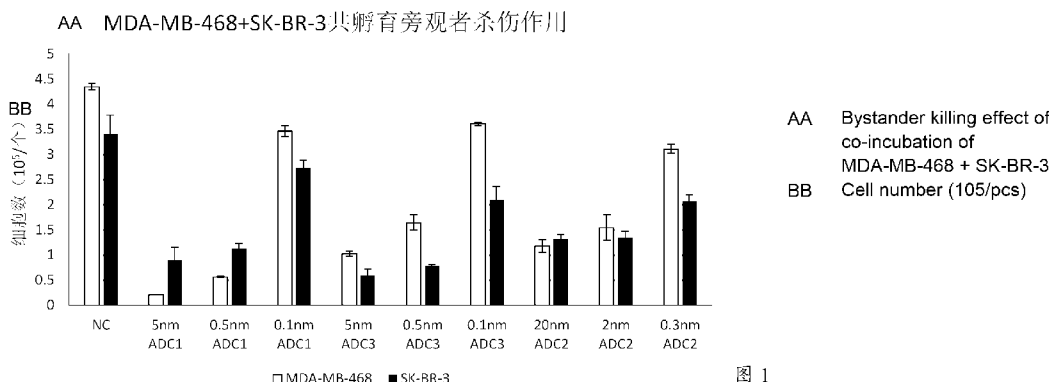
广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。俞金泉 (YU, Jin-Chen); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。李胜峰 (LI, Shengfeng); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城开源大道11号A6栋第五层, Guangdong 510530 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL,

(54) Title: METHOD FOR TREATING HER2-POSITIVE SOLID TUMOR

(54) 发明名称: 治疗HER2阳性实体瘤的方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for treating a HER2-positive solid tumor. The method comprises: administering to a patient with a HER2-positive solid tumor an effective amount of an antibody-drug conjugate or administering to a patient with a HER2-positive solid tumor an effective amount of an antibody-drug conjugate and another HER2-targeted antibody.

(57) 摘要: 本发明公开了治疗HER2阳性实体瘤的方法, 其包括向具有HER2阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物或者向具有HER2阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物和另一种靶向HER2的抗体。

WO 2023/198079 A1

NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**本国际公布:**

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

治疗 HER2 阳性实体瘤的方法

技术领域

5 本发明涉及药物治疗方法领域，具体涉及抗体药物偶联物在用于治疗 HER2 阳性实体瘤的方法。

背景技术

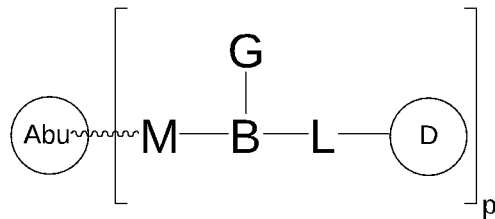
10 靶向治疗癌症、免疫缺陷和感染性疾病等是目前精准医疗关注的核心。多年来许多文献报道了利用细胞表面受体结合分子作为药物输送工具与细胞毒素分子形成偶联物(共轭体)，进行靶向输送细胞毒素分子进攻各类致病细胞(Allen, T.M. and Cullis, P.R., 2004 Science, 303(5665), 1818-22, Hu, Q.Y., et al.(2016), Chem Soc Rev 45(6):1691-1719.)。

15 抗体药物偶联物由三部分组成：抗体，细胞毒素分子和连接二者之间的连接体(Thomas, A., et al. (2016), Lancet Oncol 17(6):e254-e262)。三者之间各具有独特的功能：抗体需要对肿瘤细胞特异性结合，细胞毒素分子需要对肿瘤细胞足够的活性和广谱性，连接体需要独特的功能性，在血液循环中稳定，到达肿瘤细胞后有效释放细胞毒素分子 (Chari, R.V. (2008), Acc Chem Res 41(1):98-107)，三者合理构建才能取得良好的临床效果(Singh, S.K., et al. (2015), Pharm Res 32(11): 3541-3571; Hamilton, G.S. (2015), Biologicals 43(5):318-332)。

20 发明内容

本发明提供了治疗 HER2 阳性实体瘤的方法，其包括向具有 HER2 阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物；或抗体药物偶联物在制备用于治疗 HER2 阳性实体瘤的药物组合物中的用途；或抗体药物偶联物在治疗 HER2 阳性实体瘤中的用途；其中，所述抗体药物偶联物具有如式 I 所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂

25 合物：



其中，

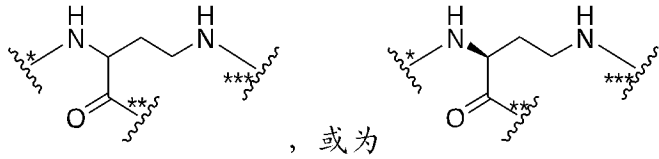
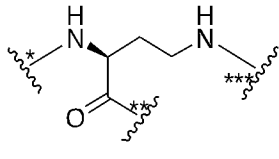
Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元；

D 为药物；

30 M 为 ，其中\*连接 Abu，\*\*连接 B，R 选自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CHR<sup>m</sup>)<sub>r</sub>-、C3-C8 碳环基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、亚芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-亚芳基-、-亚芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C3-C8 碳环基)-、-(C3-C8 碳环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、C3-C8 杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C3-C8 杂环基)-、-(C3-

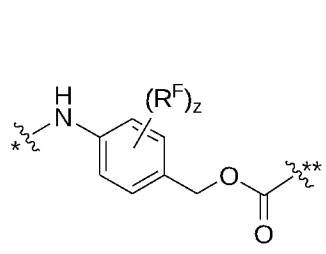
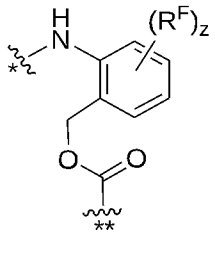
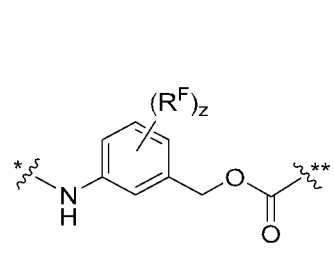
C8 杂环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-和-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-; 其中各 R<sup>m</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各 r 独立为 1、2、

5 3、4、5、6、7、8、9 或 10;

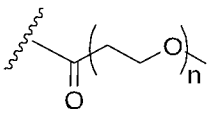
B 为  , 或为  ; 其中\*连接 M, \*\*连接 L, \*\*\*连接 G;

L 为-(AA)<sub>i</sub>-(FF)<sub>r</sub>, 其中, AA 为氨基酸或多肽, i 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20;

10

FF 为  ,  或  , 其中

R<sup>F</sup> 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、-NO<sub>2</sub> 或卤素; z 为 0、1、2、3 或 4, 其中\*连接 AA, \*\*连接 D;

G 为  , 其中 n 为 1-24;

15 p 为 1-10.

在一个或多个实施方式中, 所述药物为抗癌药物、细胞毒性药物、细胞分化因子、干细胞营养因子、类固醇类药物、治疗自身免疫疾病的药物、抗炎症药物或治疗传染性疾病的药物。

20 在一个或多个实施方式中, 所述药物为微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂或 DNA 拓扑异构酶抑制剂。

在一个或多个实施方式中, 所述微管蛋白抑制剂选自海兔毒素(dolastatin)、奥瑞他汀类(auristatin)、及美登素类(maytansine)。

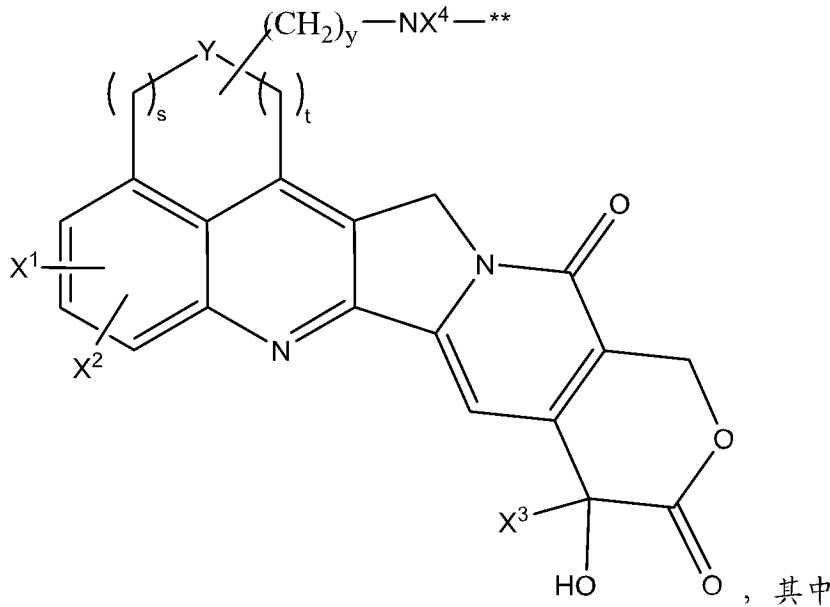
在一个或多个实施方式中, 所述药物为奥瑞他汀类(auristatin), 选自一甲基奥瑞他汀 E(MMAE)、一甲基奥瑞他汀 F(MMAF)或奥瑞他汀(AF)。

25 在一个或多个实施方式中, 所述药物为 DNA 损伤剂, 例如卡奇霉素(calicheamicin)类、倍癌霉素(duocarmycin)类、安曲霉素类衍生物 PBD(pyrrolobenzodiazepine, 吡咯并苯并二氮杂)。

在一个或多个实施方式中，所述药物为 DNA 拓扑异构酶抑制剂或其盐，例如伊立替康、伊立替康盐酸盐、依喜替康衍生物，喜树碱、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氯-10-羟基喜树碱、喜树碱类衍生物 SN-38、22-羟基早莲木碱、拓扑替康、勒托替康、贝洛替康、依喜替康、硅基高喜树碱(homosilatecan)、6,8-二溴-2-甲基-3-[2-(D-吡喃木糖基氨基)苯基]-4(3H)-喹唑啉酮、2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(苯基甲基)-(2E)-2-丙烯酰胺、2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-羟基苯基丙基)-(E)-2-丙烯酰胺、12-β-D-吡喃葡萄糖基-12,13-二氢-2,10-二羟基-6-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡嗪-5,7(6H)-二酮、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺二盐酸盐、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺。

在一个或多个实施方式中，所述 DNA 拓扑异构酶抑制剂为喜树碱、10-羟基喜树碱、拓扑替康、贝洛替康、伊立替康、22-羟基早莲木碱或依喜替康。

在一个或多个实施方式中，药物为



X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为：

H,

羟基,

C1-C6 烷基,

被一个或多个羟基、卤素、硝基或氰基取代的 C1-C6 烷基,

C2-C6 烯基,

C2-C6 炔基,

C1-C6 烷氧基,

C1-C6 氨基烷氧基,

卤素,

硝基,

氰基,

巯基,

烷巯基,

氨基, 被氨基保护基取代的氨基, 在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基,

在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基氨基,

5 连接至杂环的 C1-C6 烷基, 所述杂环任选被一个或多个 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、氨基、卤素、硝基或氰基取代,

连接至杂环的 C1-C6 烷基氨基, 所述杂环任选被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基取代, 所述氨基任选被氨基保护基、卤素、硝基、氰基或保护基取代,

氨基取代的杂环基, 其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或一个或多个 C1-C6 烷基取代,

10 杂环氨基, 其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或 C1-C6 烷基取代, 任选被氨基甲酰基保护基或 C1-C6 烷基取代的氨基甲酰基,

吗啉-1-基, 或

哌啶-1-基;

X<sup>3</sup> 为 C1-C6 烷基;

15 X<sup>4</sup> 为 H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CHR<sup>n</sup>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、C3-C8 碳环基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、亚芳基-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-亚芳基-CH<sub>3</sub>、-亚芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C3-C8 碳环基)-CH<sub>3</sub>、-(C3-C8 碳环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、C3-C8 杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C3-C8 杂环基)-CH<sub>3</sub>、-(C3-C8 杂环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 或 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>; 其中各 R<sup>n</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各 q 独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

\*\*与 L 连接;

y 为 0、1 或 2;

25 Y 为 O、S 或 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地为 H 或 C1-C6 烷基;

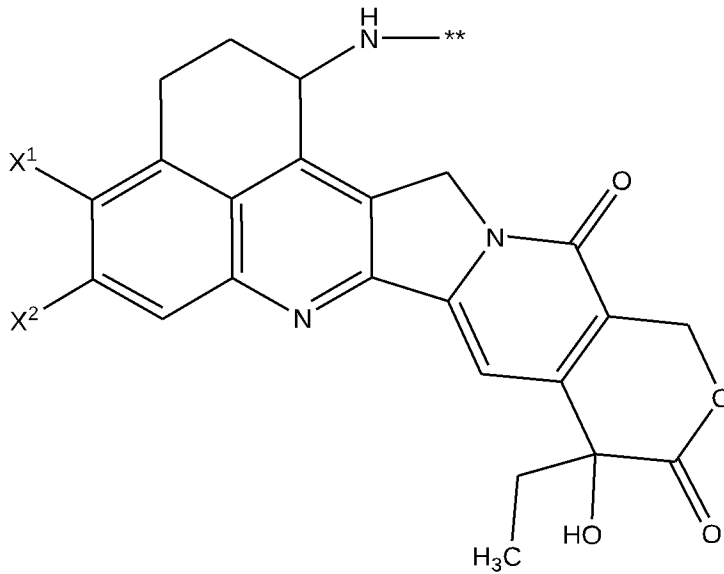
s 和 t 各自独立为 0、1 或 2, 但不同时为 0。

在一个或多个实施方式中, X<sup>4</sup> 为 H 或 C1-C6 烷基。

在一个或多个实施方式中, 所述杂环为氮杂环丁烷、乙醛嗪 (niverazine)、吗啉、吡咯烷、哌啶、咪唑、噻唑、噁唑或吡啶。

30 在一个或多个实施方式中, 所述氨基保护基为甲酰基、乙酰基、三苯甲基、叔丁氧基羰基、苄基或对甲氧基苄氧基羰基。

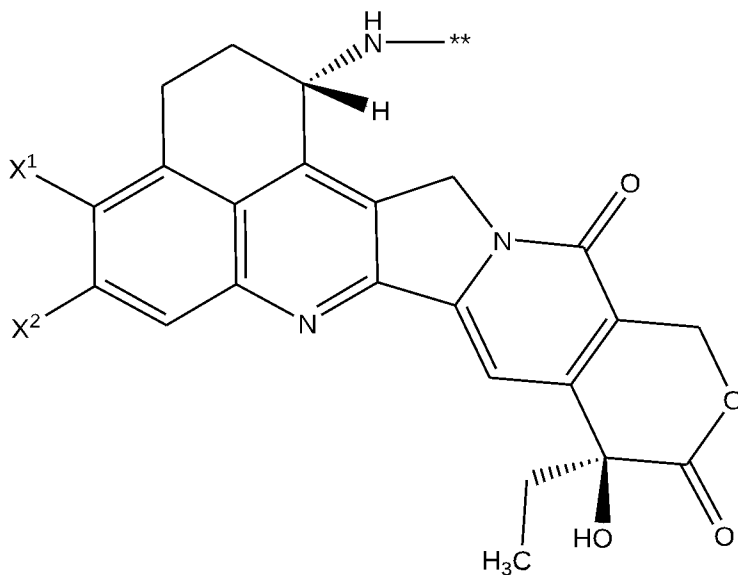
在一个或多个实施方式中, 药物为



，其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为

C1-C6 烷基、卤素或 -OH；\*\*与 L 连接。

在一个或多个实施方式中，药物为



，其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地

5 为 C1-C6 烷基、卤素或 -OH；\*\*与 L 连接。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自为 -CH<sub>3</sub>。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为 F、Cl、Br 或 I。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自为 F。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为 -CH<sub>3</sub>、F 或 -OH。

10 在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为 F 或 -CH<sub>3</sub>。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup> 为 -CH<sub>3</sub> 及 X<sup>2</sup> 为 F。

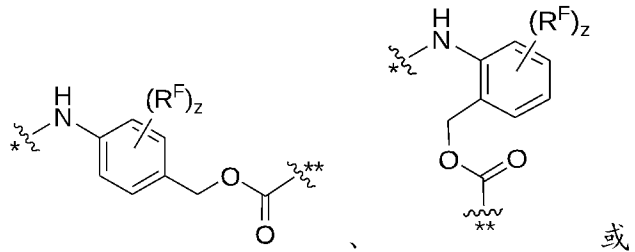
在一个或多个实施方式中，R 为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-，r 为 1 或 5。

在一个或多个实施方式中，R 为 -(CH<sub>2</sub>)-

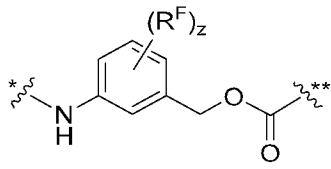
15 在一个或多个实施方式中，AA 选自以下的氨基酸或肽序列：Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-Phe-

Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、β-Ala-Leu-Ala-Leu 和 Gly-Phe-Leu-Gly。

在一个或多个实施方式中，AA 为 Val-Cit，i 为 1。



在一个或多个实施方式中，FF 为



5 其中  $R^F$  为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $-NO_2$  或卤素；其中

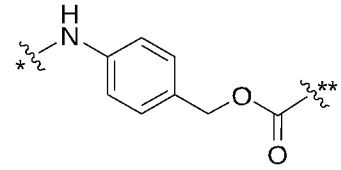
\*连接 AA，\*\*连接 D。

在一个或多个实施方式中，卤素为 F，z 为 0、1、2、3 或 4。

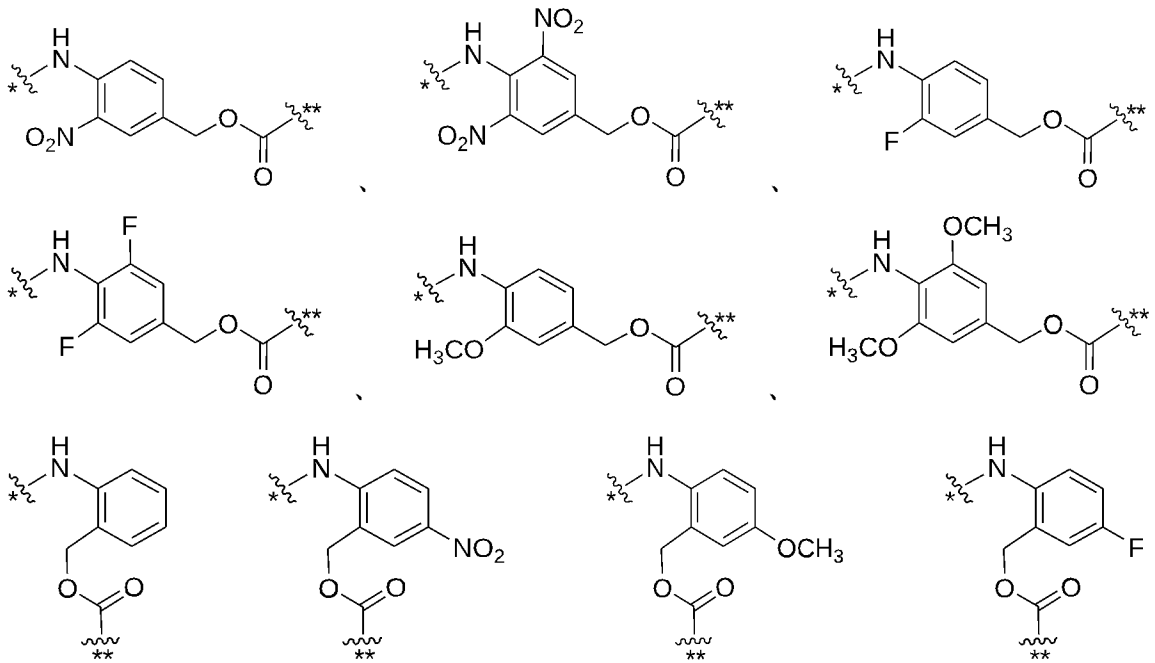
在一个或多个实施方式中， $R^F$  为  $-CH_3$ 、F、 $-NO_2$  或  $-OCH_3$ 。

在一个或多个实施方式中，z 为 0。

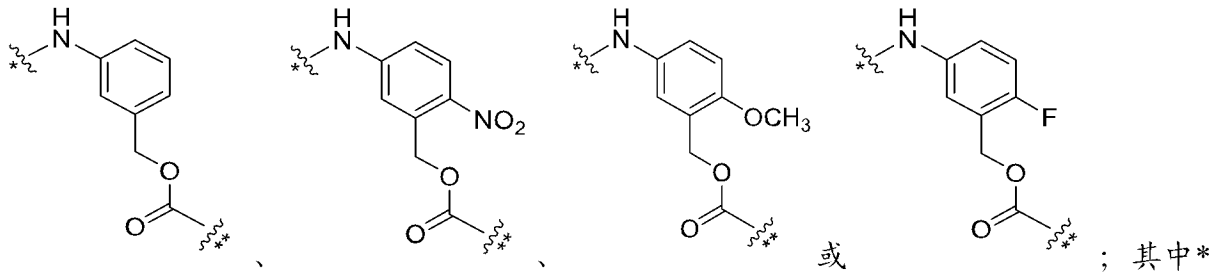
10 在一个或多个实施方式中，z 为 1 或 2。



在一个或多个实施方式中，FF 为

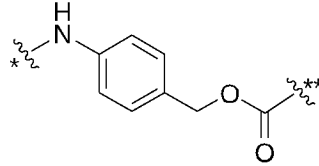






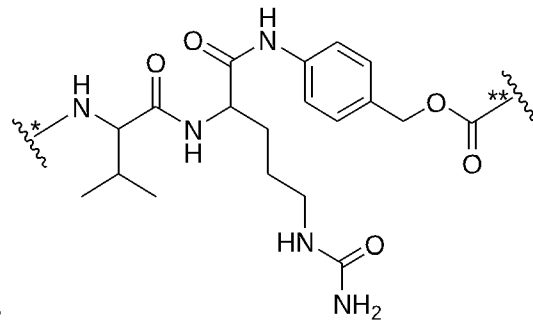
连接 AA, \*\*连接 D。

在一个或多个实施方式中, f 为 1。

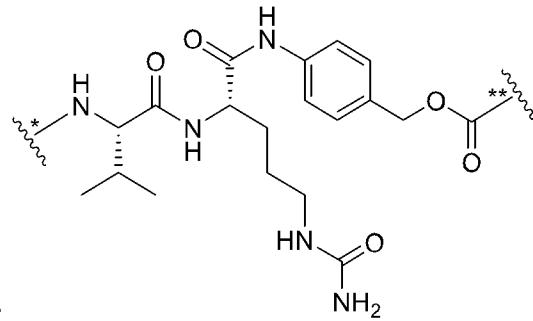


在一个或多个实施方式中, FF 为 , f 为 1; 其中\*连接 AA,

5 \*\*连接 D。



在一个或多个实施方式中, L 为 , 其中\*连接 B, \*\*连接 D。



在一个或多个实施方式中, L 为 , 其中\*连接 B, \*\*连接 D。

10 在一个或多个实施方式中, G 为  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$ , n 为 4-12。

在一个或多个实施方式中, n 为 4-8。

在一个或多个实施方式中, n 为 4。

在一个或多个实施方式中, n 为 8。

在一个或多个实施方式中, p 为 2-8。

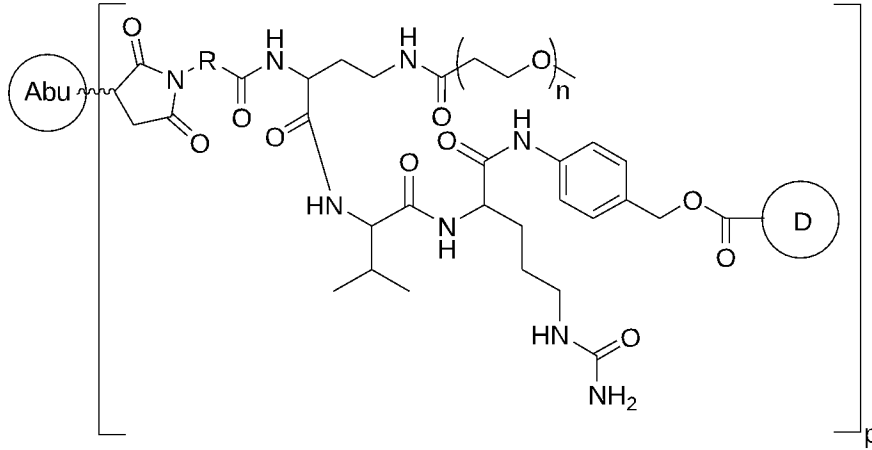
15 在一个或多个实施方式中, p 为 4-8。

在一个或多个实施方式中，p 为 6-8。

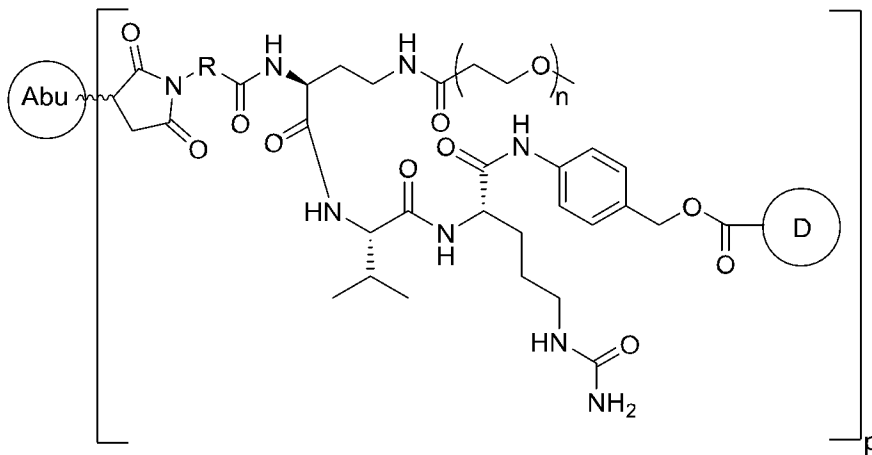
在一个或多个实施方式中，p 为 7-8。

在一个或多个实施方式中，所述 Abu 为曲妥珠单抗。

5 在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物具有式 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10 或 I-11 的所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物：

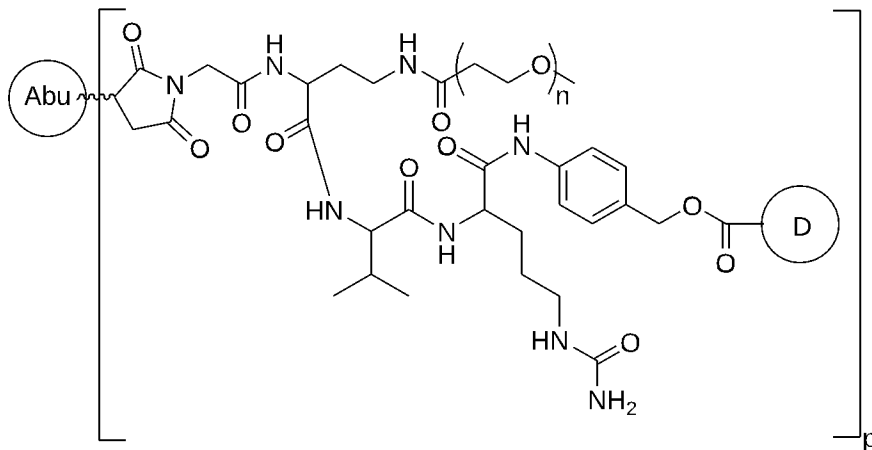


式 I-1

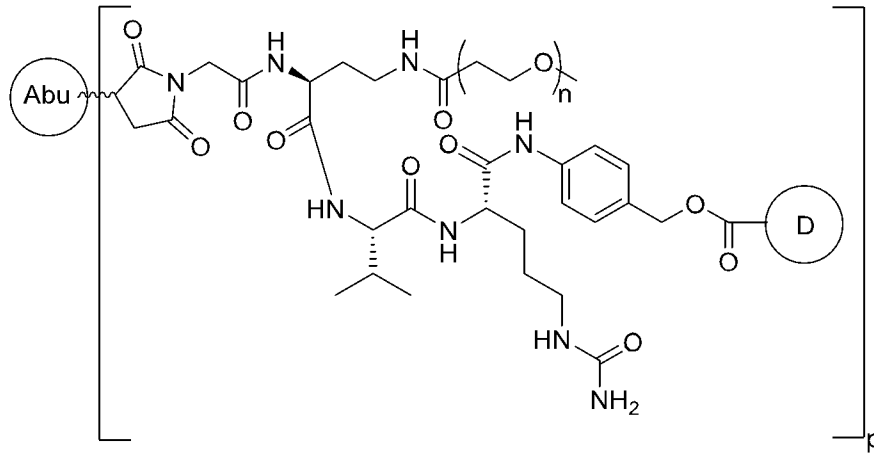


式 I-2

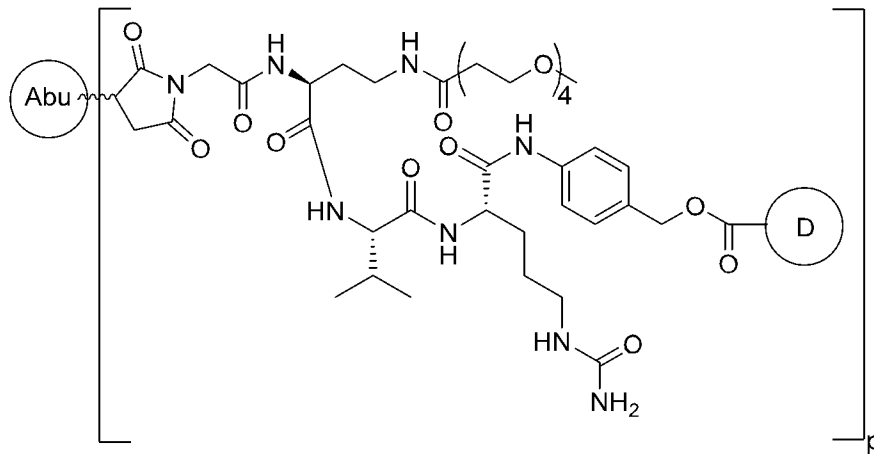
10



式 I-3

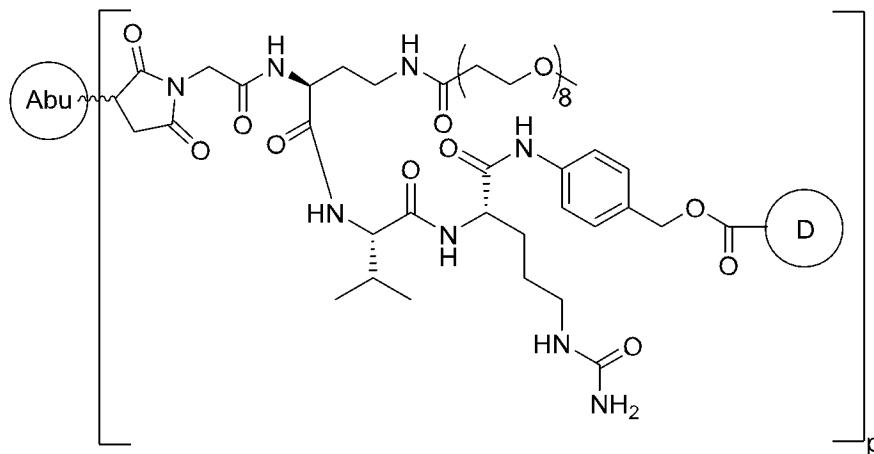


式 I-4

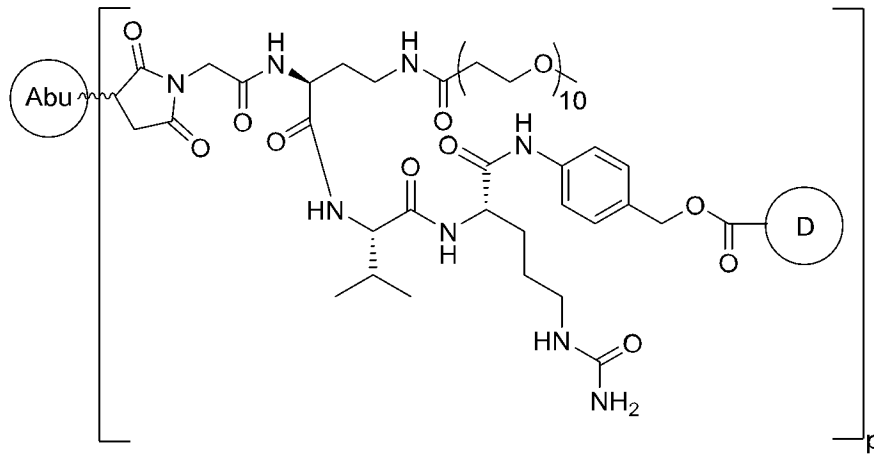


5

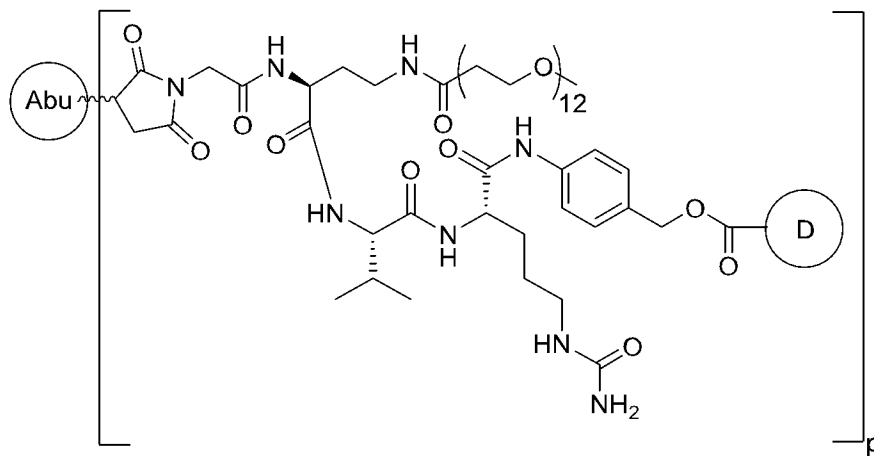
式 I-5



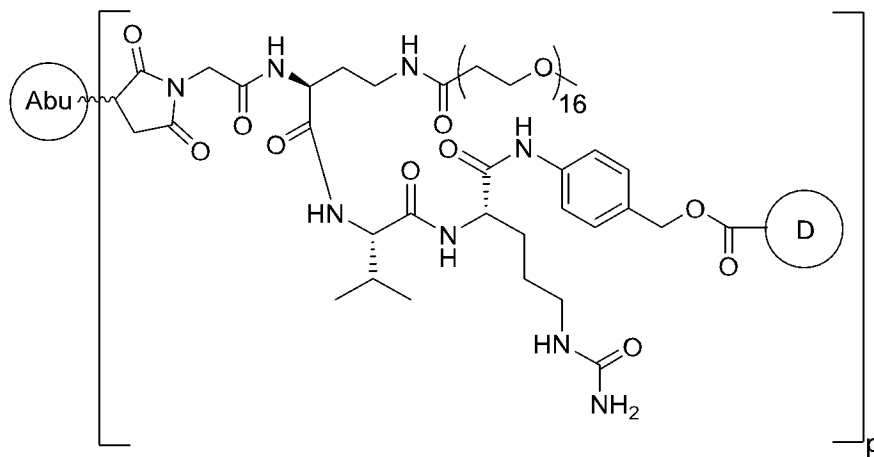
式 I-6



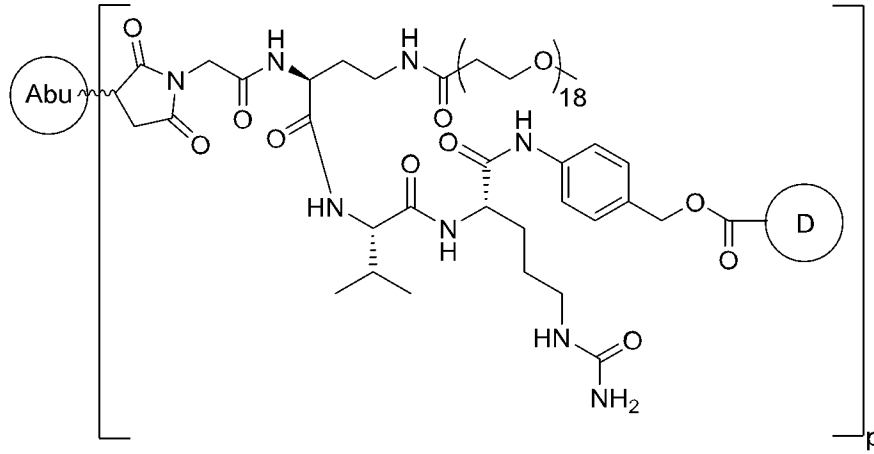
式 I-7



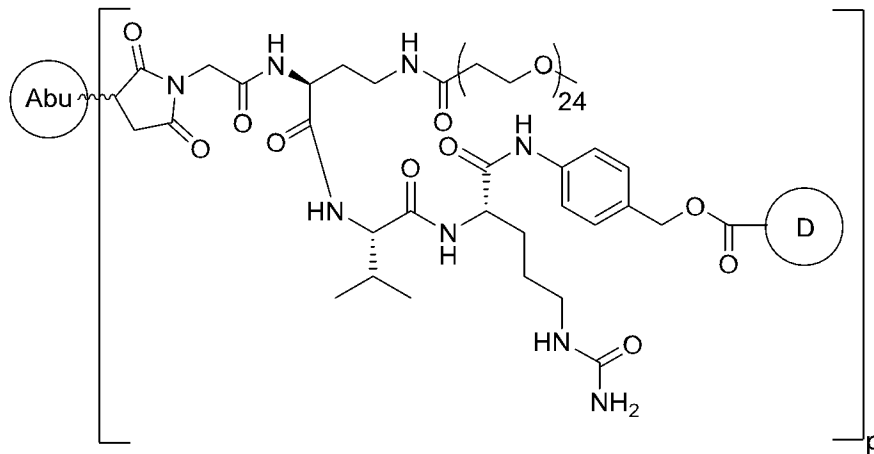
式 I-8



式 I-9



式 I-10



式 I-11;

- 5 其中
- Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元;
- R 选自:  $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CHR^m)_r-$ 、C3-C8 碳环基、 $-O-(CH_2)_r-$ 、亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -(C3-C8 碳环基)-、 $-(C3-C8 碳环基)-(CH_2)_r-$ 、C3-C8 杂环基、 $-(CH_2)_r$ -(C3-C8 杂环基)-、 $-(C3-C8 杂环基)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 和 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ ; 其中各  $R^m$  独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各  $r$  独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10; 或 R 为  $-(CH_2)_r-$ , 或  $r$  为 1 或 5;
- 10 D 为药物;
- n 为 1-24 的整数; 或 n 为 4-12;
- p 为 1-10, 例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。
- 15 在一个或多个实施方式中, 药物为抗癌药物、细胞毒性药物、细胞分化因子、干细胞营养因子、类固醇类药物、治疗自身免疫疾病的药物、抗炎药物或治疗传染性疾病的药物。
- 20

在一个或多个实施方式中，药物为微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂或 DNA 拓扑异构酶抑制剂。

在一个或多个实施方式中，所述微管蛋白抑制剂选自海兔毒素(dolastatin)、奥瑞他汀(auristatin)类、及美登素(maytansine)类。

5 在一个或多个实施方式中，药物为奥瑞他汀(auristatin)类，例如 MMAE、MMAF 或 AF。

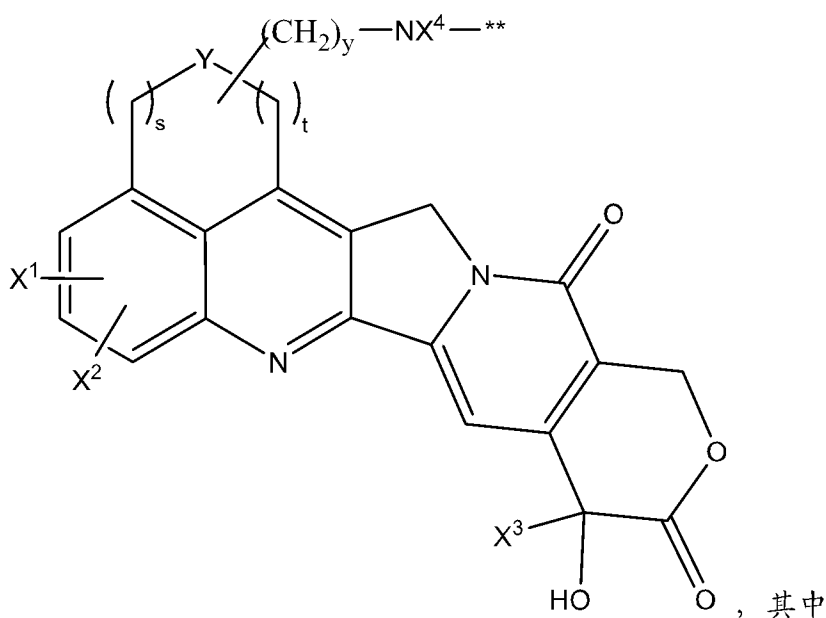
在一个或多个实施方式中，药物为 DNA 损伤剂，例如卡奇霉素(calicheamicin)类、倍癌霉素(duocarmycin)类、安曲霉素类衍生物 PBD(pyrrolobenzodiazepine, 吡咯并苯并二氮杂)。

10 在一个或多个实施方式中，药物为 DNA 拓扑异构酶抑制剂或其盐，例如伊立替康、伊立替康盐酸盐、喜树碱、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氯-10-羟基喜树碱、喜树碱类衍生物 SN-38、22-羟基早莲木碱、拓扑替康、勒托替康、贝洛替康、依喜替康、硅基高喜树碱(homosilatecan)、6,8-二溴-2-甲基-3-[2-(D-吡喃木糖基氨基)苯基]-4(3H)-喹唑啉酮、2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(苯基甲基)-(2E)-2-丙烯酰胺、  
15 2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-羟基苯基丙基)-(E)-2-丙烯酰胺、12-β-D-吡喃葡萄糖基-12,13-二氢-2,10-二羟基-6-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡啶-5,7(6H)-二酮、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺二盐酸盐、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺。

20 在一个或多个实施方式中，所述 DNA 拓扑异构酶抑制剂为喜树碱、10-羟基喜树碱、拓扑替康、贝洛替康、伊立替康、22-羟基早莲木碱或依喜替康。

在一个或多个实施方式中，药物为 Tubulysin 类、紫杉类药物衍生物、leptomycine 衍生物、CC-1065 及其类似物、Amatoxin 类、剪接体抑制剂、苯(并)二卓氮(PBD)二聚体类、阿霉素、甲氨蝶呤，长春新碱，长春碱，柔红霉素，丝裂霉素 C，马法兰，或苯丁酸氮芥衍生物。

25 在一个或多个实施方式中，药物为



X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为：

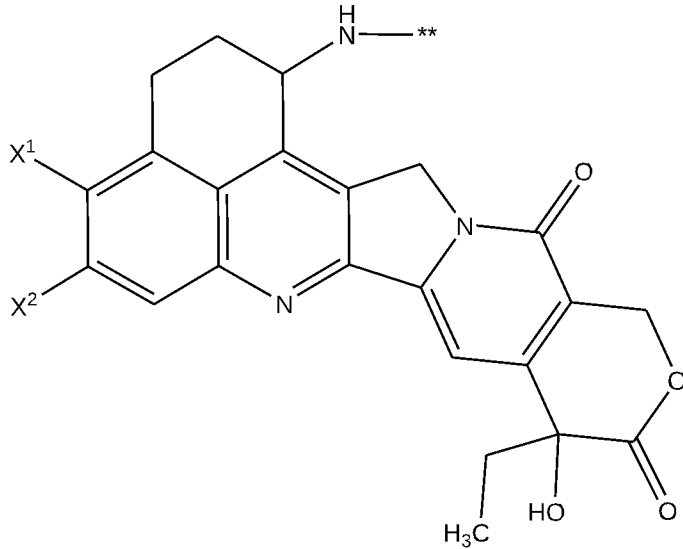
H,

- 羟基,  
 C1-C6 烷基,  
 被一个或多个羟基、卤素、硝基或氰基取代的 C1-C6 烷基,  
 C2-C6 烯基,  
 5 C2-C6 炔基,  
 C1-C6 烷氧基,  
 C1-C6 氨基烷氧基,  
 卤素,  
 硝基,  
 10 氰基,  
 巯基,  
 烷硫基,  
 氨基, 被氨基保护基取代的氨基, 在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基,  
 15 在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基氨基,  
 连接至杂环的 C1-C6 烷基, 所述杂环任选被一个或多个 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、氨基、卤素、硝基或氰基取代,  
 连接至杂环的 C1-C6 烷基氨基, 所述杂环任选被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基取代, 所述氨基任选被氨基保护基、卤素、硝基、氰基或保护基取代,  
 20 氨基取代的杂环基, 其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或一个或多个 C1-C6 烷基取代,  
 杂环氨基, 其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或 C1-C6 烷基取代, 任选被氨基甲酰基保护基或 C1-C6 烷基取代的氨基甲酰基,  
 吗啉-1-基, 或  
 25 哌啶-1-基;  
 $X^3$  为 C1-C6 烷基;  
 $X^4$  为 H、 $-(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CHR^n)_q-CH_3$ 、C3-C8 碳环基、 $-O-(CH_2)_q-CH_3$ 、亚芳基- $CH_3$ 、 $-(CH_2)_q$ -亚芳基- $CH_3$ 、-亚芳基- $(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_q-(C3-C8$  碳环基)- $CH_3$ 、 $-(C3-C8$  碳环基)- $(CH_2)_q-CH_3$ 、C3-C8 杂环基、 $-(CH_2)_q-(C3-C8$  杂环基)- $CH_3$ 、 $-(C3-C8$  杂环基)- $(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、或 $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2)_q-CH_3$ ; 其中各  $R^n$  独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各  $q$  独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;  
 35 \*\*为连接点;  
 $y$  为 0、1 或 2;  
 $Y$  为 O、S 或  $CR^1R^2$ , 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为 H 或 C1-C6 烷基;  
 $s$  和  $t$  各自独立为 0、1 或 2, 但不同时为 0。  
 在一个或多个实施方式中,  $X^4$  为 H 或 C1-C6 烷基。

在一个或多个实施方式中，所述杂环为氮杂环丁烷、乙醛嗪、吗啉、吡咯烷、哌啶、咪唑、噻唑、噁唑或吡啶。

在一个或多个实施方式中，所述氨基保护基为甲酰基、乙酰基、三苯甲基、叔丁氧基羰基、苄基或对甲氧基苄氧基羰基。

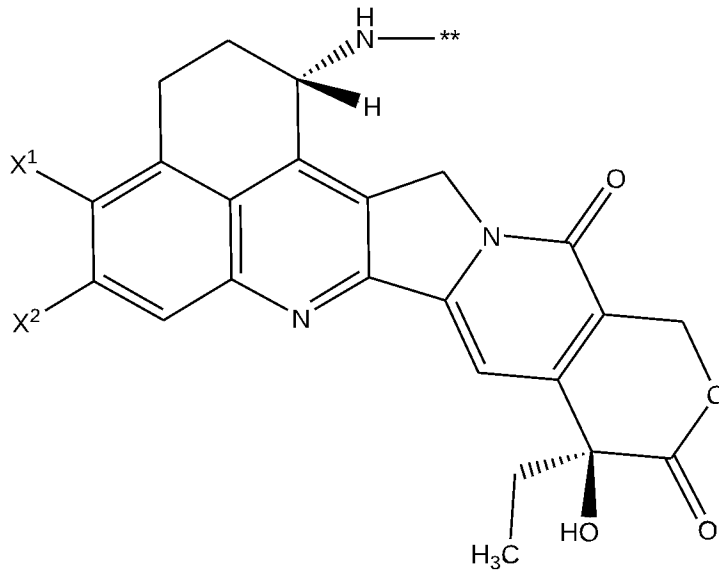
5 在一个或多个实施方式中，药物为



，其中 X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自独立地为 C1-

C6 烷基、卤素或-OH；\*\*为连接点。

在一个或多个实施方式中，药物为



，其中 X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自独立地为

10 C1-C6 烷基、卤素或-OH；\*\*为连接点。

在一个或多个实施方式中，所述 C1-C6 烷基为-CH<sub>3</sub>。

在一个或多个实施方式中，所述卤素为 F。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自独立地为-CH<sub>3</sub>、F 或-OH。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自为-CH<sub>3</sub>。

15 在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自独立地为 F、Cl、Br 或 I。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>和 X<sup>2</sup>各自为 F。



在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>各自独立地为F或-CH<sub>3</sub>。

在一个或多个实施方式中，X<sup>1</sup>为-CH<sub>3</sub>及X<sup>2</sup>为F。

在一个或多个实施方式中，R为-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>，或r为1或5。

在一个或多个实施方式中，R为-(CH<sub>2</sub>)-

5 在一个或多个实施方式中，n为4-8。

在一个或多个实施方式中，n为4。

在一个或多个实施方式中，n为8。

在一个或多个实施方式中，p为2-8。

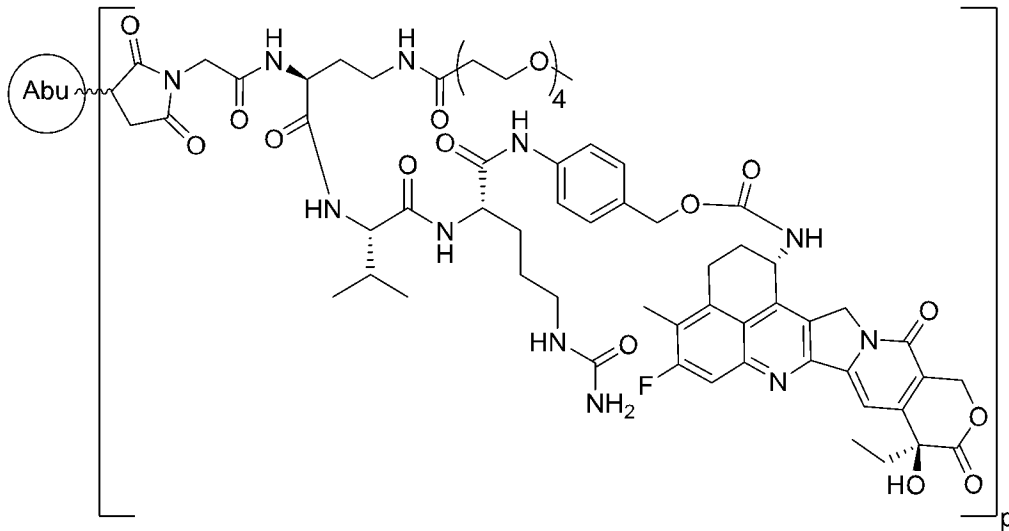
在一个或多个实施方式中，p为4-8。

10 在一个或多个实施方式中，p为6-8。

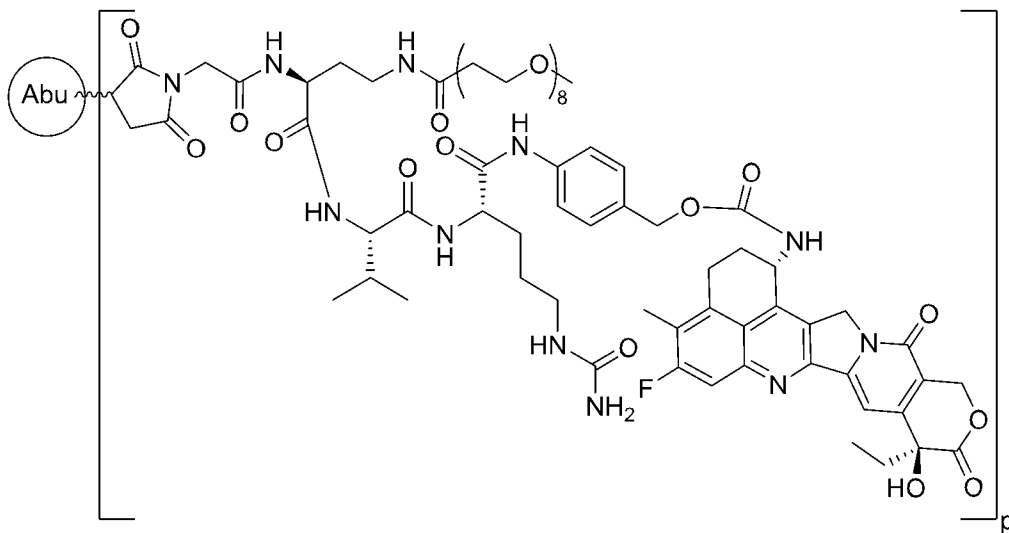
在一个或多个实施方式中，p为7-8。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物具有式 I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24、或 I-25 所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物：

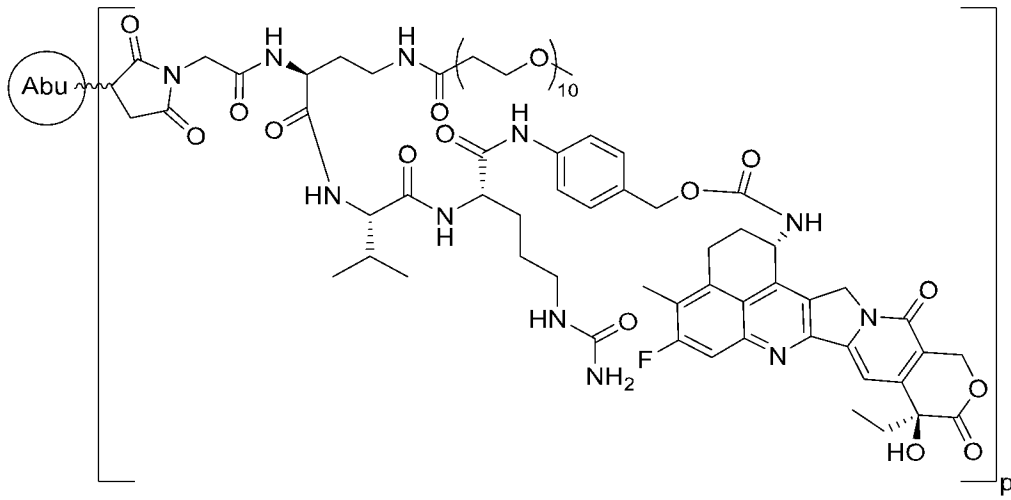
15



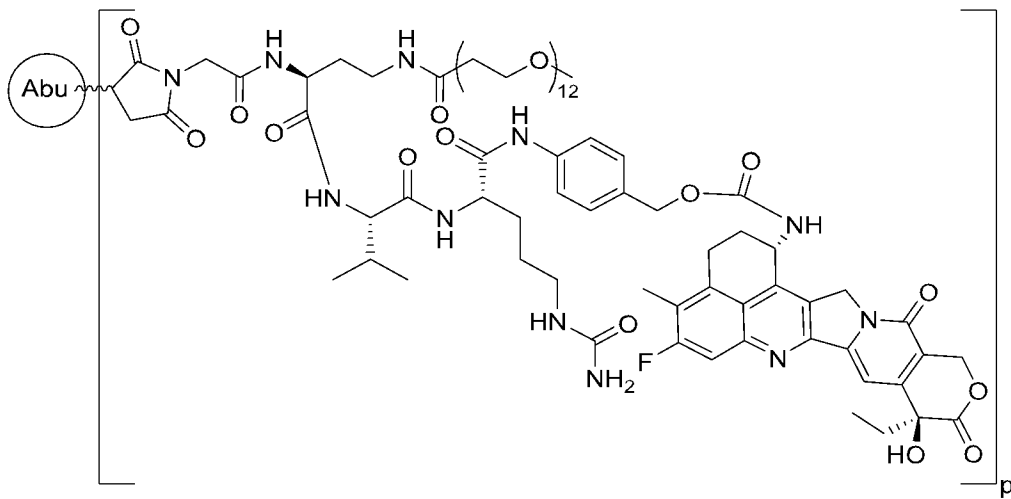
式 I-12



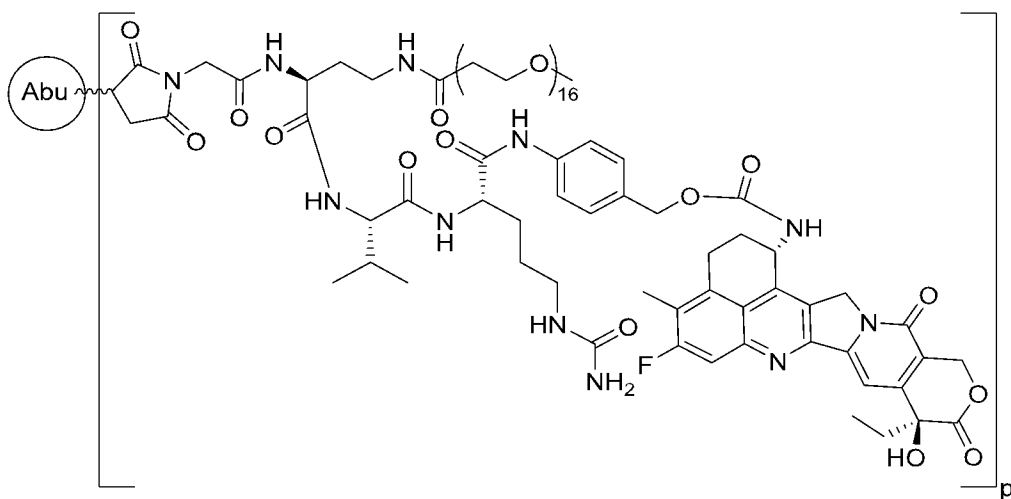
式 I-13



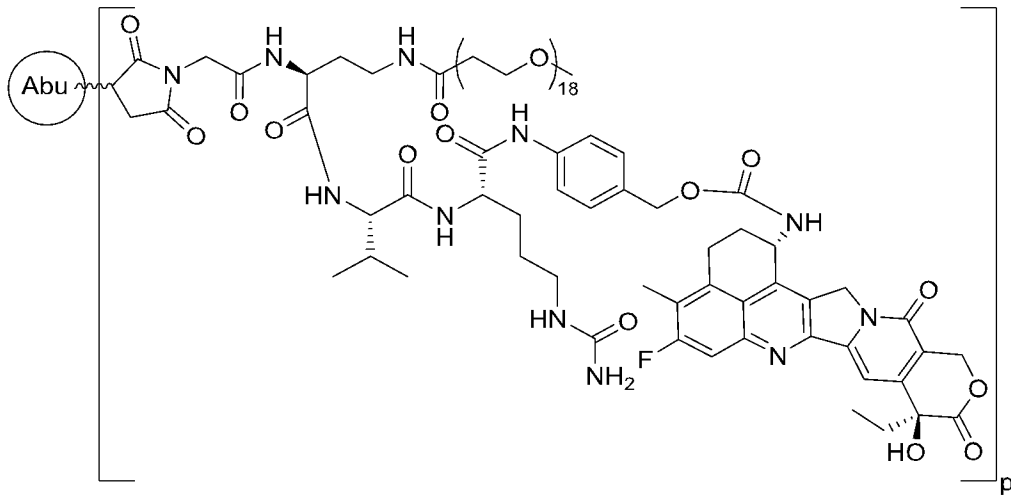
式 I-14



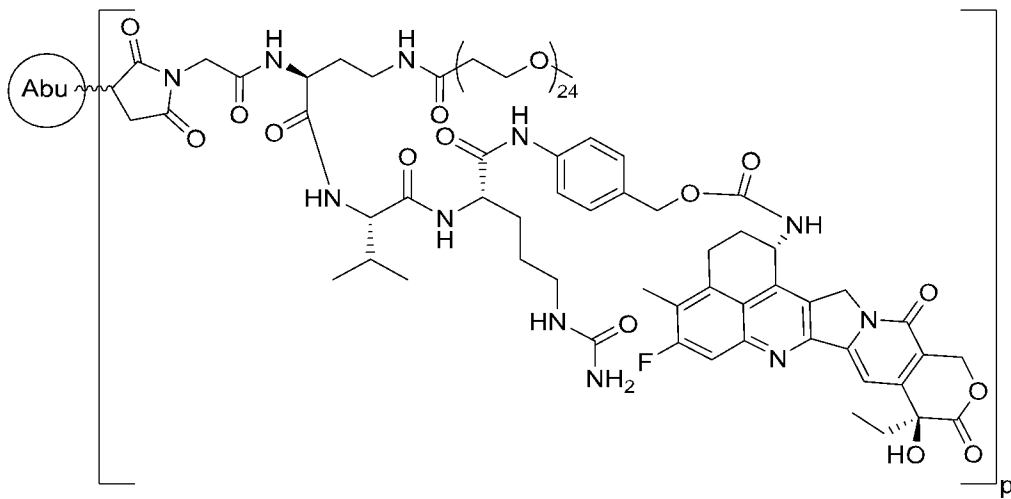
式 I-15



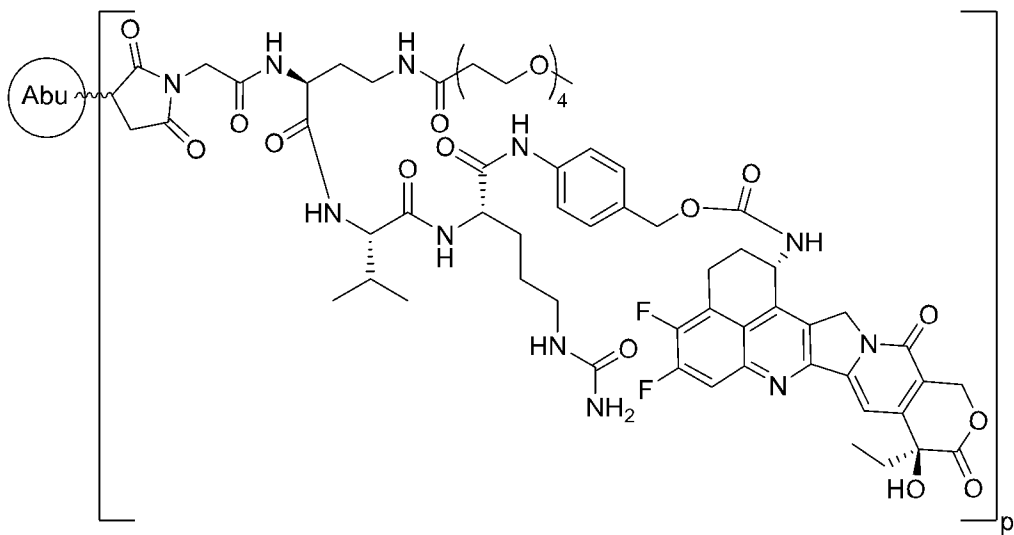
式 I-16



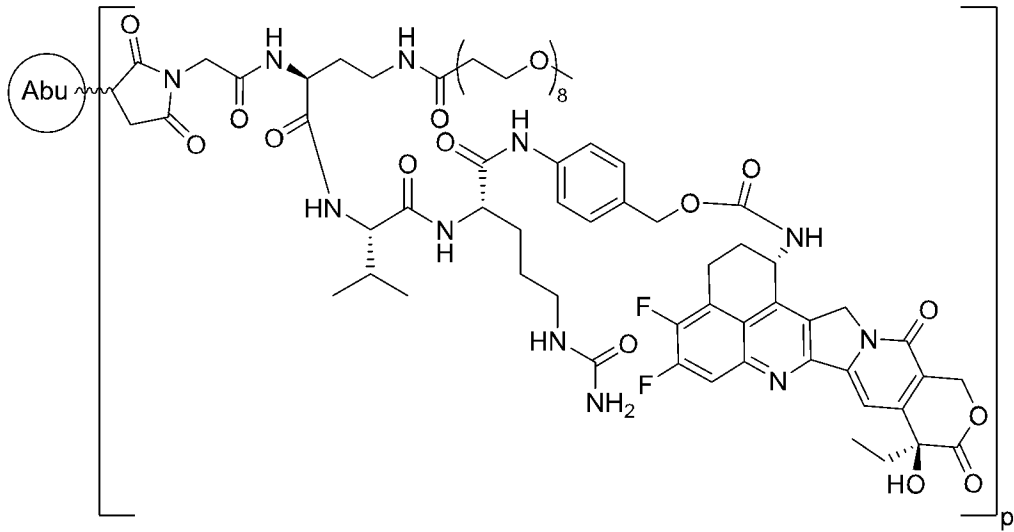
式 I-17



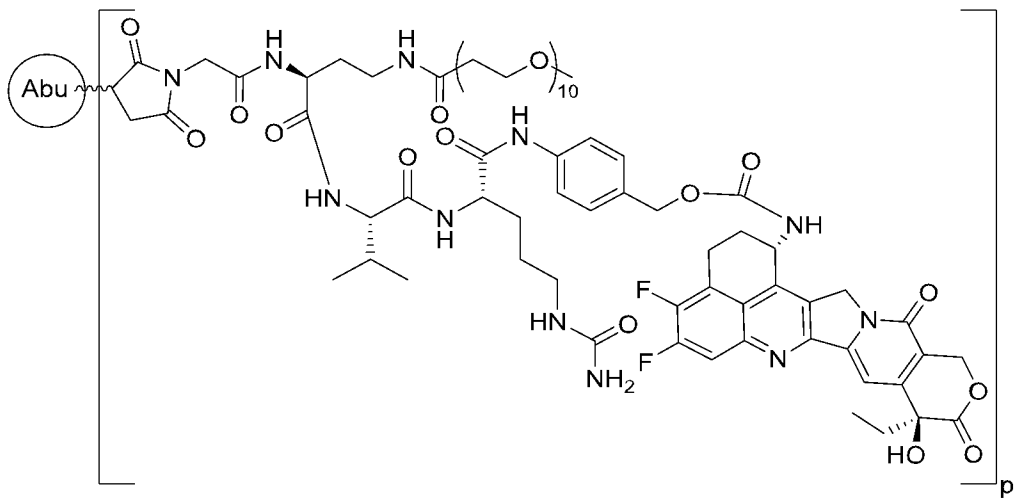
式 I-18



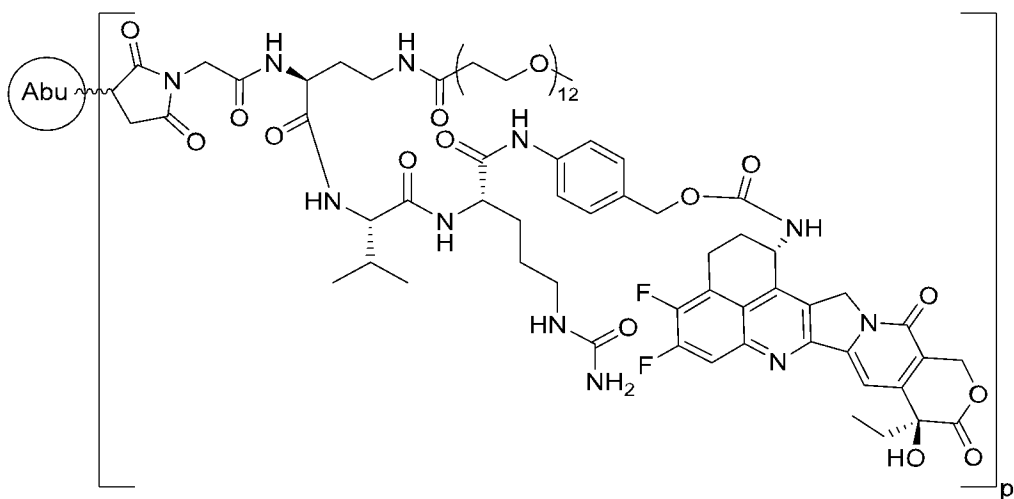
式 I-19



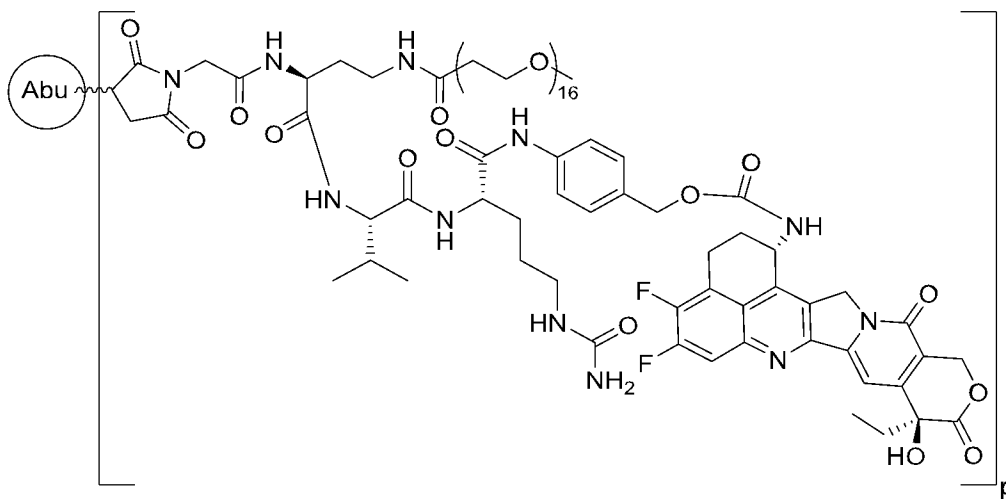
式 I-20



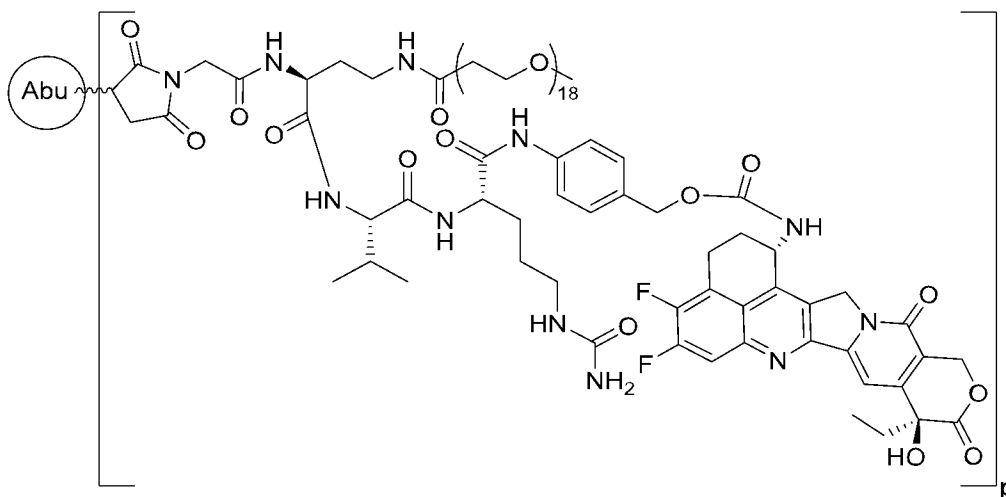
式 I-21



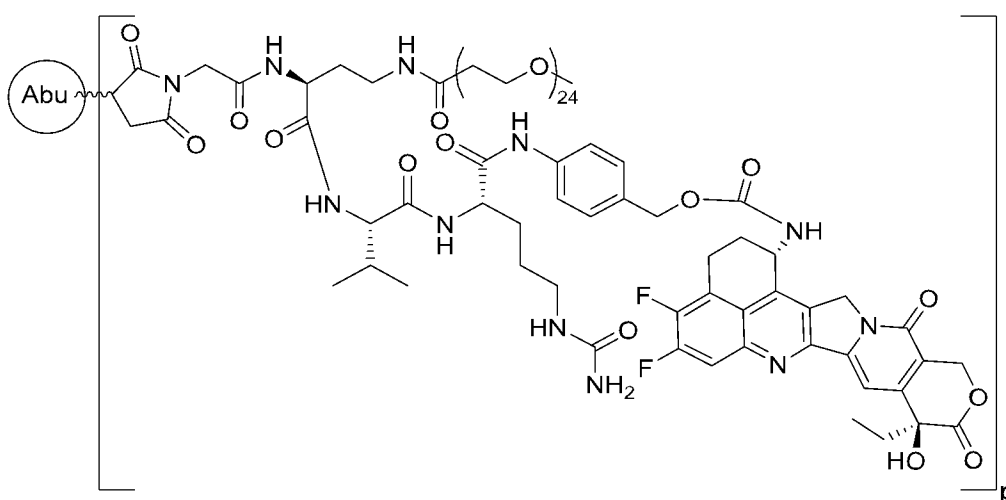
式 I-22



式 I-23



式 I-24



式 I-25

其中

Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元;

p 为 1-10, 例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

在一个或多个实施方式中，p 为 2-8。

在一个或多个实施方式中，p 为 4-8。

在一个或多个实施方式中，p 为 6-8。

在一个或多个实施方式中，p 为 7-8。

- 5 在一个或多个实施方式中，Abu 为曲妥珠单抗（trastuzumab，如赫赛汀®、Herceptin Hylecta 或其生物类似药，例如汉曲优®，Herzuma®，Kanjinti®，Ogivri®，Ontruzant®，Trazimera®）。

本发明所述的抗体药物偶联物在 WO2022/253284 中公开。

- 10 在一个或多个实施方式中，所述有效量是指活性化合物或药剂的量，其导致研究人员、兽医、医生或其他临床医生正寻求的组织、系统、动物、个体以及人的生物或药用响应，这包含治疗一种疾病，例如 HER2 阳性实体瘤。

- 15 HER2 阳性实体瘤的实例包括但不限于卵巢癌、子宫癌、子宫内膜癌、输卵管癌、乳腺癌、子宫颈癌、胃癌、结直肠癌、鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)，肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌)，腹膜癌，肝细胞癌，胃癌(包括胃肠癌)，胰腺癌，成胶质细胞瘤，宫颈癌，肝癌，膀胱癌，尿道癌，肝癌，乳腺癌，结肠癌，直肠癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肛门癌，阴茎癌。

- 20 在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

- 25 在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、或约 700 mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

- 30 在一个或多个实施方式中，一个治疗周期为至少 1 周、至少 2 周、至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周或至少 7 周。在一个或多个实施方式中，一个治疗周期为 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次，或约每 2 周、约每 3 周、约每 4 周、约每 5 周、约每 6 周、约每 7 周给药 1 次。

- 35 在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、200-
- 40

1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

5 在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1mg/kg、约1.2mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg、约4.8mg/kg、约6.0mg/kg、约7.2mg/kg、约8.4mg/kg、或约10mg/kg，或这些数值  
10 中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每2周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、  
15 约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体  
20 药物偶联物，每次给药剂量为约1mg/kg、约1.2mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg、约4.8mg/kg、约6.0mg/kg、约7.2mg/kg、约8.4mg/kg、或约10mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、  
25 200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每3周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体  
30 药物偶联物，每次给药剂量为约1mg/kg、约1.2mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg、约4.8mg/kg、约6.0mg/kg、约7.2mg/kg、约8.4mg/kg、或约10mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、  
35 200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg或这些数值中的任何两个值  
40 之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、  
5 约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、  
10 200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、  
约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、或约 700 mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 6 周给药一次所述抗体药物偶联物，  
15 每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 6 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、  
约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，  
20 约每 6 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每 6 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、  
200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每 6 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、  
约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

25 在一个或多个实施方式中，患者接受一个治疗周期治疗。在一个或多个实施方式中，患者接受多个（例如 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、15 个或 17 个，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值）治疗周期治疗。在一个或多个实施方式中，患者接受治疗直至病症得到缓解而不再需要治疗。

30 在一个或多个实施方式中，本发明提供的治疗 HER2 阳性实体瘤的方法中，抗体药物偶联物可以通过任何方便的途径施用，例如通过输注或推注，通过上皮或皮肤粘膜（例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等）吸收。因此，所述药物组合物可以静脉给药、皮下给药、口服给药、直肠给药、肠胃外给药、脑内给药、阴道内给药、腹腔内给药、  
35 外敷（如通过粉末，软膏，滴剂或透皮贴剂）、口腔给药或通过口服或鼻腔喷雾给药。  
在一个或多个实施方式中，所述给药途径为静脉输注或皮下注射。

在一个或多个实施方式中，可以将抗体药物偶联物配制成含有如上所述一次给药量的抗体药物偶联物的药物组合物，并以适合于所选给药途径的形式向患者给药，例如肠胃外、静脉内（i.v.）、肌肉内、局部或皮下（s.c.）。在一个或多个实施方式中，所述给药途径为静脉输注或皮下注射。



在一个或多个实施方式中，本发明提供的治疗HER2阳性实体瘤的方法或用途中，抗体药物偶联物与一种或多种其它疗法组合联用。合适的其它疗法包括现有的用于特定应用（如癌症）的药物（第二药物）和/或手术疗法。例如，所述抗体药物偶联物与一种或多种其它化疗或抗肿瘤试剂联用。或者，其它化疗剂是放射疗法。在一个或多个实施方式中，所述化疗剂是细胞死亡诱导剂。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物和其它试剂被制备为单个治疗组合物，并同时给予所述抗体药物偶联物和其它试剂。或者，所述抗体药物偶联物和其它试剂彼此独立，例如分别制备为独立的治疗组合物，并同时给予所述抗体药物偶联物和其它试剂，或在治疗方案期间在不同时间给予所述抗体药物偶联物和其它试剂。例如，在给予其它试剂前给予所述抗体药物偶联物，在给予其它试剂后给予所述抗体药物偶联物，或在以交替的方案给予所述抗体药物偶联物和其它试剂。本文中，以单个剂量或多个剂量给予所述抗体药物偶联物和其它试剂。

在一个或多个实施方式中，本发明提供的治疗HER2阳性实体瘤的方法中，抗体药物偶联物和其它药剂可以通过任何方便的途径施用，例如通过输注或推注，通过上皮或皮肤粘膜（例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等）吸收，并且可以与其他生物活性剂共同施用。因此，所述药物组合物可以静脉给药、皮下给药、口服给药、直肠给药、肠胃外给药、脑内给药、阴道内给药、腹腔内给药、外敷（如通过粉末，软膏，滴剂或透皮贴剂）、口腔给药或通过口服或鼻腔喷雾给药。在一个或多个实施方式中，所述给药途径为静脉输注或皮下注射。

在一个或多个实施方式中，可以将抗体药物偶联物和/或其它联合使用的药剂配制成药物组合物，并以适合于所选给药途径的形式向患者给药，给药途径例如肠胃外、静脉内（i.v.）、肌肉内、局部或皮下（s.c.）。在一个或多个实施方式中，所述给药途径为静脉输注或皮下注射。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物的每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、或约 700 mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，一个治疗周期为至少 1 周、至少 2 周、至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周或至少 7 周。在一个或多个实施方式中，一个治疗周期为 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次，或约每 2 周、约每 3 周、约每 4 周、约每 5 周、约每 6 周、约每 7 周给药 1 次。

在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量

为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg 或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg 或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或 400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg 或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每 4 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 4 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每 4 周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约 1 mg/kg、约 1.2 mg/kg、约 2.4 mg/kg、约 3.6 mg/kg、约 4.8 mg/kg、约 6.0 mg/kg、约 7.2 mg/kg、约 8.4 mg/kg、或约 10 mg/kg，或这些数值

中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每4周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1mg/kg、约1.2mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg、约4.8mg/kg、约6.0mg/kg、约7.2mg/kg、约8.4mg/kg、或约10mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每5周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、或约700mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-30mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1-10mg/kg。在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约1mg/kg、约1.2mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg、约4.8mg/kg、约6.0mg/kg、约7.2mg/kg、约8.4mg/kg、或约10mg/kg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50-3000mg。在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约100-2000mg、200-1000mg、300-800mg、或400-700mg。在一个或多个实施方式中，约每6周给药一次所述抗体药物偶联物，每次给药剂量为约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。

在一个或多个实施方式中，患者接受一个治疗周期治疗。在一个或多个实施方式中，患者接受多个（例如2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、15个或17个，或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值）治疗周期治疗。在一个或多个实施方式中，患者接受治疗直至病症得到缓解而不再需要治疗。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过注射给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过皮下（s.c.）注射、腹腔（i.p.）注射、肠胃外注射、动脉内注射或静脉内（i.v.）注射等方式给药。在一个或多个

个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是输液方式进行给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是推注方式进行给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过静脉注射给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过静脉输注给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过皮下注射给药。抗体药物偶联物的给药量将取决于药物的性质、细胞表面触发药物的内在化、运输和释放的程度，以及所治疗的疾病和患者的状况（如年龄、性别、体重等）。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物或第二药物是通过静脉内（i.v.）输液方式（即静脉输注）进行给药。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物的静脉内输液持续时间为约 30 分钟、约 35 分钟、约 40 分钟、约 45 分钟、约 50 分钟、约 55 分钟、约 60 分钟、约 65 分钟、约 70 分钟、约 75 分钟、约 80 分钟、约 85 分钟、约 90 分钟、约 95 分钟、约 100 分钟、约 105 分钟、约 110 分钟、约 105 分钟、约 120 分钟，或这些数值中任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物、包含所述抗体药物偶联物的药物组合物的首次静脉输注时间为 90（±5）分钟。

在一个或多个实施方式中，所述第二药物为抗体。在一个或多个实施方式中，所述第二药物为靶向 HER2 的抗体。在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体为与 HER-2 受体胞外结构域 II 区结合的抗体，其阻断 HER-2 与其他 EGFR 受体家族的异源二聚化作用。在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体的重链可变区包含 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2、SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3，所述靶向 HER2 抗体的轻链可变区包含 SEQ ID NO:4 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:5 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR3。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:7 所示的序列，与 SEQ ID NO:7 所示序列具有至少 80% 同一性的序列，或与 SEQ ID NO:7 所示序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列；和/或所述抗体的轻链可变区包含 SEQ ID NO:8 所示的序列，与 SEQ ID NO:8 所示序列具有至少 80% 同一性的序列，或与 SEQ ID NO:8 所示序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体的重链包含如 SEQ ID NO:9 所示的序列，与 SEQ ID NO:9 所示序列具有至少 80% 同一性的序列，或与 SEQ ID NO:9 所示序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列；和/或所述抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的序列，与 SEQ ID NO:10 序列具有至少 80% 同一性的序列，或与 SEQ ID NO:10 序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体的重链包含如 SEQ ID NO:9 所示的序列，所述抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的序列。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体的岩藻糖基化水平为 0%-5%，且所述抗体包含不低于 60% 的 G0。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体 G0-GN 糖型含量为 3%-7%，G1 糖型的含量为 6%-12%，G1' 糖型的含量为 6%-12%，G2 糖型的含量不高于 3%。在一个或多个实施方式中，所述第二药物为 BAT0303F。在一个或多个实施方式中，所述第二药物为帕妥珠单抗（Pertuzumab，如帕捷特®或其生物类似药，或其相应 ADCC 效应增强单抗或部分或全部去岩藻糖基化单抗）。

在一个或多个实施方式中，所述靶向 HER2 的抗体为 ADCC（抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应）增强的抗体。

在一个或多个实施方式中，所述抗体药物偶联物与所述第二药物以任意顺序先后施用于所述患者，或者同时施用于所述患者。

在一个或多个实施方式中，所述第二药物的每次给药剂量为约 1-15mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的每次给药剂量为约 3-15mg/kg。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的每次给药剂量为约 1 mg/kg，约 3 mg/kg，约 6 mg/kg，约 10 mg/kg，或约 15 mg/kg 或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的每次给药剂量为约 50 mg，约 100 mg，约 200 mg，约 300 mg，约 400 mg，约 500 mg，约 600 mg，约 700 mg，约 800 mg，约 900 mg，或约 1000 mg 或这些数值中的任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，约每周给药一次。在一个或多个实施方式中，约每 2 周给药 1 次。在一个或多个实施方式中，约每 3 周给药 1 次。在一个或多个实施方式中，约每 4 周给药 1 次。在一个或多个实施方式中，约每 5 周给药 1 次。在一个或多个实施方式中，约每 6 周给药 1 次。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的每次给药剂量为约 50-1000mg。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的首次给药的剂量为约 840 mg，之后给药的剂量均为约 420 mg，约每 3 周给药 1 次。

在一个或多个实施方式中，所述第二药物的静脉内输液持续时间为约 30 分钟、约 35 分钟、约 40 分钟、约 45 分钟、约 50 分钟、约 55 分钟、约 60 分钟，或这些数值中任何两个值之间的范围（包括端点）或其中任何值。在一个或多个实施方式中，所述第二药物的首次静脉输注时间为 60 分钟。

## 附图说明

图 1 显示了 ADC1 至 ADC3 的旁观者效应；

图 2 显示了 ADC1 至 ADC3 抑制肿瘤生长的作用。

## 具体实施方式

“约”指相关技术领域技术人员容易知道的相应数值的常规误差范围。在一些实施方式中，本文中提出“约”指所描述的数值及其 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 的范围。

“治疗”是指治疗性治疗和预防性或防治性措施，其目的是预防、减缓、改善或停止不良的生理改变或紊乱，例如疾病的进程，包括但不限于以下无论是可检测还是不可检测的结果，症状的缓解、疾病程度的减小、疾病状态的稳定（即不恶化）、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态的改善、缓和、减轻或消失（无论是部分还是全部）、延长与不接受治疗时预期的生存期限等。需要治疗的患者包括已经患有病症或

紊乱的患者，容易患有病症或紊乱的患者，或者需要预防该病症或紊乱的患者，可以或预期从施用本发明公开的抗体或药物组合物用于检测、诊断过程和/或治疗中受益的患者。

术语“HER2 阳性实体瘤”包含具有高于正常的 HER2 水平的癌细胞。HER2 阳性的实例包括但不限于 HER2 阳性乳腺癌和 HER2 阳性胃癌。任选地，HER2 阳性实体瘤具有 2+或 3+的免疫组织化学 (IHC) 得分和/或  $\geq 2.0$  的原位杂交 (ISH) 扩增比率。

如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指药物，例如抗体或 ADC 的量，该量足以降低或改善病症（例如癌症）或其一种或多种症状的严重程度和/或持续时间；预防病症进展；引起病症消退；预防与病症相关的一种或多种症状复发、发展、发作或进展；检测病症；或增强或改善另一疗法（例如预防剂或治疗剂）的预防或治疗效果的量。例如，抗体的有效量可以抑制肿瘤生长（例如，抑制肿瘤体积的增加）；减少肿瘤生长（例如，减小肿瘤体积）；减少癌细胞的数量；和/或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。例如，有效量可以改善无进展生存 (PFS)、改善总体存活 (OS) 或降低复发的可能性。

术语“患者”和“受试者”可互换使用，是指需要诊断、预后或治疗的任何哺乳动物，包括但不限于人类、狗、猫、豚鼠、兔子、大鼠、小鼠、马、牛等，特别是患有 HER2 阳性实体瘤的一种或多种病症的动物。在一个或多个实施方式中，患者是人。

“患者群体”指癌症患者组。可以使用此类群体证明药物，诸如本发明的抗体药物偶联物及其与第二药物联合施用的统计学上显著的效力和/或安全性。

“存活”指患者保持存活，包括无疾病存活 (DFS)、无进展存活 (PFS) 和总生存期 (OS)。可以通过 Kaplan-Meier 法评估存活，并使用分层时序检验计算存活的任何差异。

“无疾病存活”指患者自治疗启动或自初始诊断起存活且癌症没有复发的时间。DFS 分析中使用的事件可以包括局部、区域性和远端癌症复发，继发性癌症发生，以及在在没有在先事件的患者中死于任何原因。

“延长存活”意味着相对于未治疗的患者或相对于对照治疗方案增加治疗的患者中的 PFS、DFS 和/或 OS。

“化学疗法”是可用于治疗癌症的化学治疗剂的使用。

“ $IC_{50}$ ”表示 50%抑制浓度，即对指定的生物过程抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

本文所用术语“给药”是指施用一种物质以实现治疗目的（例如，治疗肿瘤）。

本文所用术语“治疗肿瘤的药物”是指具有抑制肿瘤在人体中发展或累进的功能特性的试剂，尤其是恶性（癌性）病变，诸如癌、肉瘤、淋巴瘤或白血病。抑制转移在很多情况下是抗肿瘤药的特性。

**MTD 定义：**MTD（最大耐受剂量）被定义为某一剂量组在 DLT 评估期内观察到  $\leq 1/6$  的受试者中探索到的 DLT 的最高剂量水平。

本文所用 PK（药代动力学）参数定义如下：

单次给药 PK 参数： $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 $CL$ 、 $V_d$ 、 $K_e$ 、 $MRT$ 、 $AUC(0-\tau)$ 、 $AUC(0-\infty)$ ；

Cmax	峰浓度。根据血药浓度-时间实测数据直接获得。
Tmax	达峰时间。根据血药浓度-时间实测数据直接获得。
t1/2	终末端消除半衰期。 $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$
CL	表观清除率。 $CL = D_{po} / AUC_{0-\infty}$
Vd	表观分布容积。 $V_d = D_{po} / AUC_{0-\infty} / \lambda_z$
Ke ( $\lambda_z$ )	消除速率常数，使用线性回归方法计算的半对数药时曲线终末段的斜率。
MRT <sub>0-t</sub>	平均滞留时间，计算公式： $AUMC_{0-t} / AUC_{0-t}$ ，其中 $AUMC_{0-t}$ 的计算公式： $AUMC(i, i+1) = (t_{i+1} - t_i)(t_{i+1} * C_{i+1} - t_i * C_i) / 2$ ，AUMC 为所有 $AUMC(i, i+1)$ 之和
MRT <sub>0-∞</sub>	计算公式： $AUMC_{0-\infty} / AUC_{0-\infty}$ ，其中 $AUMC_{0-\infty} = AUMC_{0-t} + T_{last} *  C_{last} / \lambda_z +  C_{last} / (\lambda_z * \lambda_z)$
AUC <sub>0-t</sub>	从零时到可检测最低血药浓度的时间内曲线下面积。通过线性梯形法则计算： $AUC(i, i+1) = (T_{i+1} - T_i)(C_i + C_{i+1}) / 2$ ，AUC <sub>0-t</sub> 为所有 $AUC(i, i+1)$ 之和。
AUC <sub>0-∞</sub>	从零外推至无穷远时间的曲线下面积。 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z (C_t$ 为最后一个可测定的血药浓度)。
AUC_%Extrap	从最后一个点开始到理论外推无穷远的 AUC 占 AUC <sub>0-∞</sub> 的比例

多次给药 PK 参数：Cmax, ss、Cavg,ss、Cmin, ss、AUC(0-τ)ss、AUC(0-∞)ss、Tmax,ss、T1/2,ss、CL、Vss、Ke、MRT、蓄积指数 (Rac)、波动指数 DF:

Cmax, ss	稳态下峰浓度。根据稳态下给药间隔内血药浓度-时间实测数据直接获得。
Cmin, ss	稳态下最小浓度。根据稳态下给药间隔内血药浓度-时间实测数据直接获得。
Cavg,ss	稳态下给药间隔内的平均血药浓度。 $C_{av} = AUC_{0-\tau} / \tau$ ，τ 为给药间隔
AUC(0-t)ss	稳态下从零时到可检测最低血药浓度的时间内曲线下面积。通过线性梯形法则计算： $AUC(i, i+1), ss = (T_{i+1} - T_i)(C_i + C_{i+1}) / 2$ ，AUC <sub>0-t, ss</sub> 为所有 $AUC(i, i+1), ss$ 之和。
AUC(0-∞)ss	稳态下从零外推至无穷远时间的曲线下面积。 $AUC_{0-\infty, ss} = AUC_{0-t, ss} + C_t / \lambda_z (C_t$ 为稳态下最后一个可测定的血药浓度)。
Tmax,ss	达峰时间。根据血药浓度-时间实测数据直接获得。
t1/2,ss	终末端消除半衰期。 $t_{1/2, ss} = \ln 2 / \lambda_z$
CLss	稳态下表观清除率。 $CL_{ss} = D_{po} / AUC_{ss}$ 。
Vd	稳态下的分布容积， $V_d = D_{po} / AUC_{0-\infty, ss} / \lambda_z$
Ke ( $\lambda_z$ )	消除速率常数，使用线性回归方法计算的半对数药时曲线终末段的斜率。
MRT <sub>0-∞, ss</sub>	计算公式： $AUMC_{0-\infty, ss} / AUC_{0-\infty, ss}$ ，其中 $AUMC_{0-\infty, ss} = AUMC_{0-t, ss}$

	$t, ss + T_{last} *  C_{last}  / \lambda_z +  C_{last}  / (\lambda_z * \lambda_z)$
Rac	蓄积比率。 $Rac = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \tau}}$
DF	波动度。 $DF = (C_{max,ss} - C_{min,ss}) / C_{avg,ss}$
AUC_%Extrap	从最后一个点开始到理论外推无穷远的 AUC 占 AUC <sub>0-∞</sub> 的比例

ORR (客观缓解率): 指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例, 包含了 CR (完全缓解) 和 PR (部分缓解) 的病例。

缓解持续时间 (DOR): DOR 定义为肿瘤第一次评估为客观缓解至第一次评估为 PD (疾病进展) 或 PD 前任何原因死亡的时间, 反映 ORR 的持续时间。

疾病控制率 (DCR): 肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的病人的比例, 包含 CR、PR 和 SD (疾病稳定) 的病例。

无进展生存期 (PFS): 为从首次给药至出现肿瘤客观进展或全因死亡的时间 (以先发生者为准)。

10 总生存期 (OS): 从首次给药之日起至出现任何原因所致死亡的时间。

术语“抗体药物偶联物”或“ADC”可互换使用, 是指与一个或多个化学药物连接的结合蛋白(如抗体或其抗原结合单元), 其可以任选地为治疗剂或细胞毒性剂。在优选的实施例中, ADC 包括抗体, 药物(例如细胞毒性药物)和能够使药物与抗体附接或偶联的接头。可包含在 ADC 中的药物的非限制性实例是有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生  
15 素、免疫调节剂、用于基因治疗的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢物、含硼剂、化学保护剂、激素、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂(例如, TEC-家族激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂)和放射增敏剂。

术语“药物抗体偶联比”或“DAR”是指 ADC 的与一个抗体附接的药物(例如, 依喜替康)的数量。ADC 的 DAR 可以在 1 到 10 的范围内, 但是取决于抗体上的连接位点的数量, 更高的负载(例如 20)也是可能的。提及负载到单个抗体上的药物的数量时, 或可替代地, 提及一组 ADC 的平均或均值 DAR 时, 可以使用术语 DAR。在一些实施方式中, 其值选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。当考虑小分子药物的平均结合个数时, 即抗体的药物平均结合数, 或称为平均药物抗体偶联比, 其值选自约 0  
25 至约 10, 或约 2 至约 8。在一些实施方式中, 药物抗体偶联比为约 3 至约 6。在另一些实施方式中, 药物抗体偶联比为约 6 至约 8, 或约 7 至约 8。DAR 值在本文可用 p 表示。ADC 的 DAR 值可利用紫外可见吸收光谱法 (UV-Vis)、高效液相色谱-疏水色谱 (HPLC-HIC)、高效液相色谱-反相色谱 (RP-HPLC)、液相色谱质谱联用 (LC-MS) 等测定。这些技术在 Ouyang, J. Methods Mol Biol, 2013, 1045: p. 275-83 中有记载。

30 各种取代基如下定义。在一些情况下, 取代基(例如, 烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基烷氧基、氨基烷基、氨基烷基氨基、烷基氨基、杂环基、杂环氨基、和芳基)中碳原子的数量由前缀“Cx-Cy”或“Cx-y”指示, 其中 x 是碳原子的最小值并且 y 是碳原



子的最大值。因此,例如,“C1-C6 烷基”是指含有从 1 至 6 个碳原子的烷基。如果取代基被描述为“被……取代的”,则碳或氮上的氢原子被非氢基团取代。例如,被取代的烷基取代基是烷基取代基,其中烷基上的至少一个氢原子被非氢基团取代。用于说明,单氟烷基是被一个氟基取代的烷基,并且二氟烷基是被两个氟基取代的烷基。应该认识到,如果在取代基上存在一个以上的取代,则每个取代可以是相同的或不同的(除非另有说明)。如果取代基被描述为“任选被……取代”,则取代基可以是(1)未被取代的或(2)被取代的。可能的取代基包括但不限于羟基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 氨基烷氧基、卤素、硝基、氰基、巯基、烷硫基、氨基、C1-C6 氨基烷基、C1-C6 氨基烷基氨基、连接至杂环的 C1-C6 烷基、连接至杂环的 C1-C6 烷基氨基、杂环基、氨基取代的杂环基、杂环氨基、氨基甲酰基、吗啉-1-基、吡啶-1-基、 $-(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CHR^n)_q-CH_3$ 、C3-C8 碳环基、 $-O-(CH_2)_q-CH_3$ 、亚芳基- $CH_3$ 、 $-(CH_2)_q$ -亚芳基- $CH_3$ 、-亚芳基- $(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_q$ -(C3-C8 碳环基)- $CH_3$ 、-(C3-C8 碳环基)- $(CH_2)_q-CH_3$ 、C3-C8 杂环基、 $-(CH_2)_q$ -(C3-C8 杂环基)- $CH_3$ 、-(C3-C8 杂环基)- $(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2CH_2O)_q-CH_2-CH_3$ 、或  $-(CH_2CH_2O)_qC(O)NR^n(CH_2)_q-CH_3$ ; 其中各  $R^n$  独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各  $q$  独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

“烷基”指饱和脂肪族烃基基团,该术语包括直链和支链烷基。例如,C1-C20 烷基,如 C1-C6 烷基。C1-C20 烷基指具有 1 至 20 个碳原子的烷基,例如具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子、10 个碳原子、11 个碳原子、12 个碳原子、13 个碳原子、14 个碳原子、15 个碳原子、16 个碳原子、17 个碳原子、18 个碳原子、19 个碳原子或 20 个碳原子的烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基等。所述烷基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代,所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基等。

术语“烯基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和支链、直链或环状烷基,双键通过从母体烯烃的单个碳原子上除去一个氢原子而得到。典型的烯基包括但不限于乙烯基; 丙烯基(如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基); 环丙-2-烯-1-基; 丁烯基(如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基等等)。

术语“炔基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和支链、直链或环状烷基,三键通过从母体炔烃的单个碳原子上除去一个氢原子而得到。典型的炔基包括但不限于乙炔基; 丙炔基(如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等); 丁炔基(如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等等)。

“碳环基”是指仅仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳香族的单环或多环的烃自由基,

其可包括稠合或桥接环系统，具有3至15个碳原子，例如具有3至10个（例如3、4、5、6、7、8、9或10个）碳原子，并且其是饱和的或不饱和的并且通过单键与分子的剩余部分连接。单环自由基包括，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环自由基包括，例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。当具体说明时，

5 碳环基可被独立地选自下列中的一种或多种取代基任选取代：烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基。

“芳基”指具有完全共轭的 $\pi$ 电子体系的全碳单环或全碳稠合环，通常具有5-14个碳原子，例如，6个、10个、12个、14个碳原子。芳基可以是非取代的，或被一个或多个取代基所取代，所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羧基、芳基、芳烷基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基。非取代的芳基实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

10

“杂环基”是指稳定的3元至18元芳香性或非芳香性环取代基，其由2至8个（例如2、3、4、5、6、7或8个）碳原子和选自氮、氧和硫中的1至6个（1、2、3、4、5或6个）杂原子组成。除非另外具体说明，杂环基可以是单环、双环、三环或四环环系统，其可以包括稠合或桥接环系统；且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子任选地被季铵化；且杂环基可以部分或完全饱和。此类杂环基的实例包括但不限于，二氧戊环基、二噁英基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、哌咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-亚噻二唑-5(4H)-基、四氢咪喃基、三氧杂环己基、三噻烷基、三嗪烷基(triazinanyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。当在说明书中具体说明时，杂环基可以被选自下列中的一个或多个取代基任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代(thioxo)、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基。

15

20

25

“烷氧基”是指式-O-(烷基)，其中烷基为本文定义的烷基。烷氧基的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。烷氧基可为取代的或未取代的。

30

“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)。

“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

“氰基”是指-CN。

“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

“羟基”是指-OH。

“羧基”是指-COOH。

“巯基”是指-SH。

“羰基”是指 C=O。

5 “立体异构体”指具有相同原子连接顺序，但原子在空间排列不相同的异构体化合物。立体异构体可具有一个或多个立体中心并且每个中心可以以 R 或 S 存在，立体异构体也可以是顺反异构体。本文提供的化合物立体异构体包括其所有非对映异构、对映异构和顺反异构形式的任何一个或它们的适当混合物。

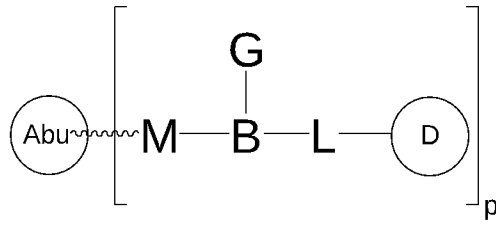
10 药学上可接受的盐包括化合物与该技术领域众所周知的各种各样的有机和无机抗衡离子产生的药学上可接受的盐，仅仅示例性盐包括，当分子含有酸性官能团时，有机或无机盐如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、异丙胺、三甲胺、二乙胺基、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲葡糖胺、可可碱、嘌呤、吡啶、吡啶、N-乙基、吡啶、多胺树脂及四烷基铵盐等；以及当分子含有碱性官能团时，有机或无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、15 马来酸盐和草酸盐。酸的其它非限制例子包括硫酸、硝酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸水杨酸等。这些盐通常可以通过常规方法通过使例如适当的酸或碱与该化合物反应来制备。溶剂合物包括水合物。

20 本文中的其它化学术语根据本领域的常规用法使用，如 The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(《麦格劳-希尔化学术语词典》)(Parker,S.编，格劳-希尔公司(McGraw-Hill)，旧金山(1985))。

本文中引用的所有出版物，和专利全部内容通过参考并入本文用于所有目的。

25 本发明的抗体药物偶联物是将结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元与药物偶联形成 HER2 抗体药物偶联物 (HER2-ADC)。由于抗体药物偶联物 (ADC) 能够选择性地  
30 将一种或多种药物递送至靶组织 (例如，表达 HER2 的肿瘤)，抗体药物偶联物 (ADC) 可以增加抗体在治疗疾病 (例如癌症) 中的治疗功效。在一个或多个实施方式中，本发明的 HER2-ADC 具有包括但不限于与 HER2 (例如人 HER2) 体外结合、与表达 HER2 的细胞结合、高亲和力、强的内化能力、以及减少或抑制癌细胞或肿瘤生长的特性。

在一个或多个实施方式中，HER2-ADC 为如式 I 所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。



式 I

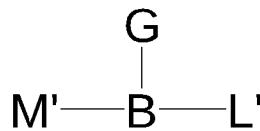
其中 Abu、M、B、G、L、D、p 如本文所定义。

在一个或多个实施方式中，Abu 为曲妥珠单抗。

5 在一个或多个实施方式中，本发明所述抗体偶联药物具有明显的旁观者效应。

本发明还提供了中间体及抗体药物偶联物的制备方法。本发明的中间体及抗体药物偶联物可以通过已知制剂和方法制备。在一个或多个实施方式中，制备方法如下所述。

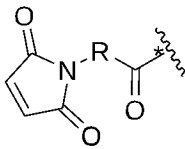
如式 II 所示的化合物的制备方法

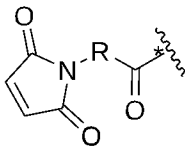


10

式 II

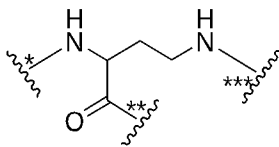
其中



M' 为 ，其中 \* 连接 B，R 选自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CHR<sup>m</sup>)<sub>r</sub>-、C3-C8 碳环基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、亚芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-亚芳基-、-亚芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C3-C8 碳环基)-、-(C3-C8 碳环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、C3-C8 杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C3-C8 杂环基)-、-(C3-C8 杂环基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-和-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>m</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-；其中各 R<sup>m</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基；并且各 r 独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

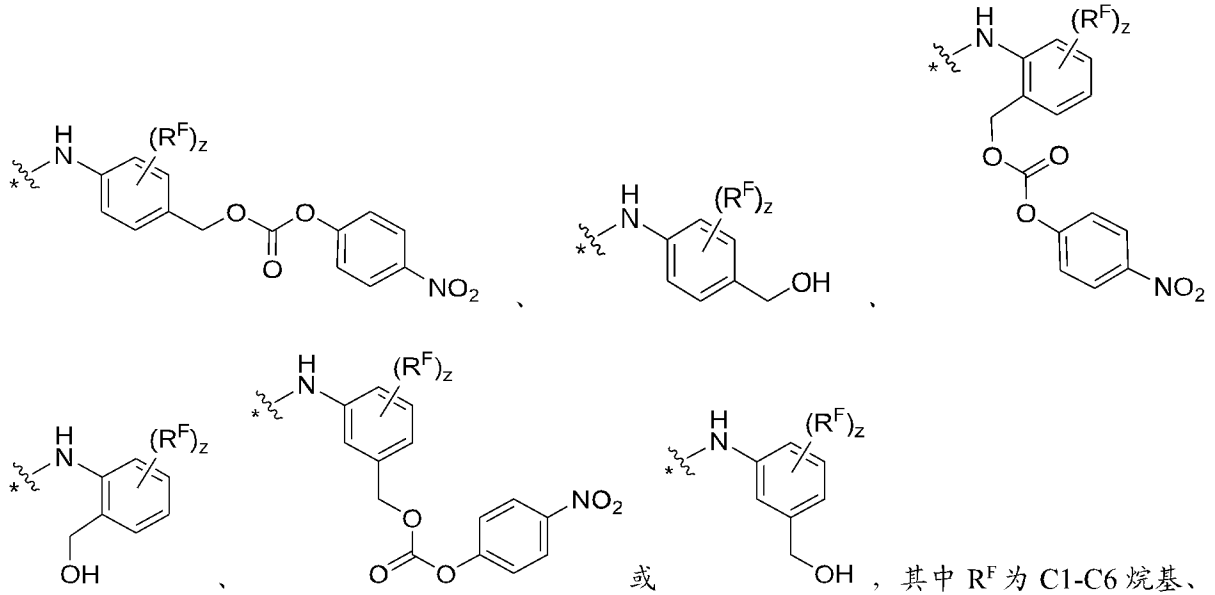
20

B 为



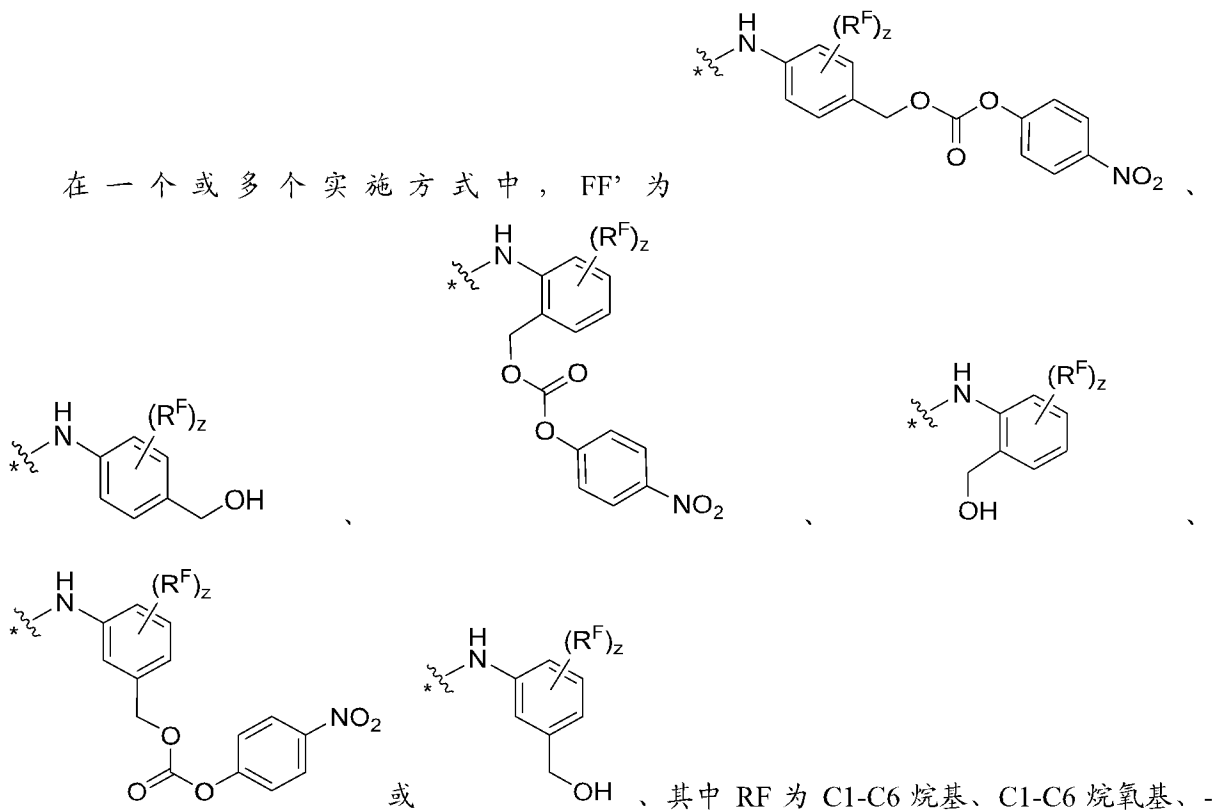
；其中 \* 连接 M'，\*\* 连接 L'，\*\*\* 连接 G；

L' 为  $-(AA)_i-(FF')_f$ ，其中，AA、i、f 如式 I 中所述；FF' 为



5 G 如式 I 中所述。

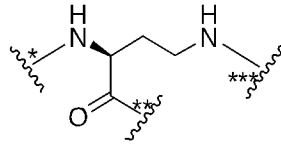
在一个或多个实施方式中，FF' 为



10 在一个或多个实施方式中， $R^F$  为 F。

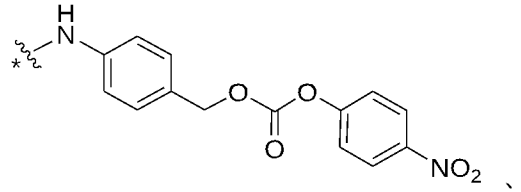
在一个或多个实施方式中，z 为 0。

在一个或多个实施方式中，z 为 1 或 2。

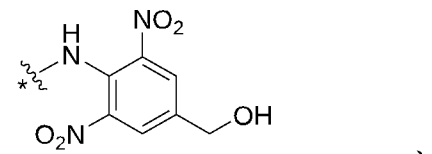
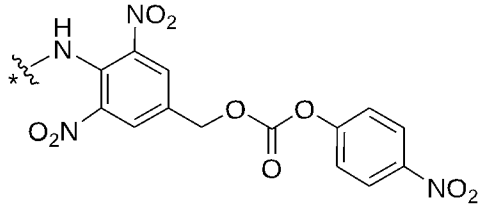
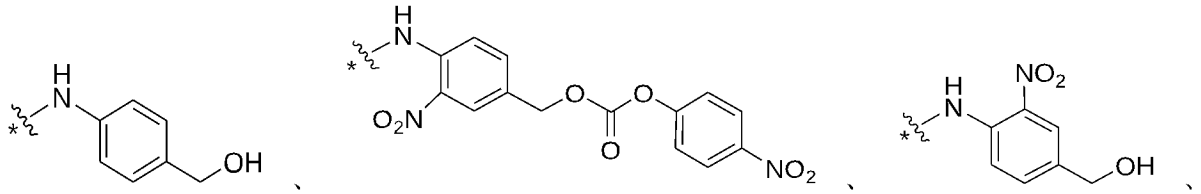


在一个或多个实施方式中，B为  
接G。

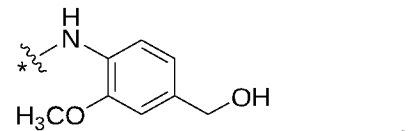
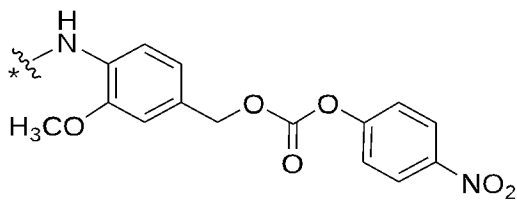
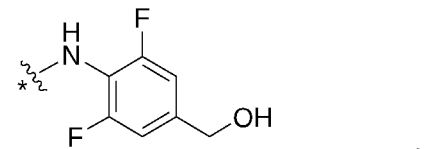
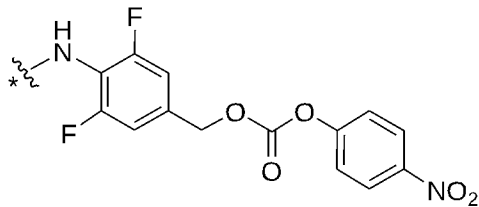
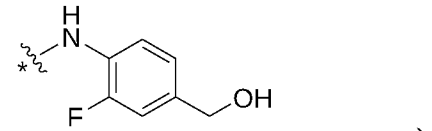
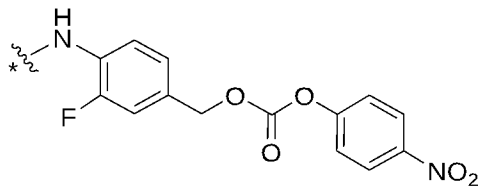
；其中\*连接M'，\*\*连接L'，\*\*\*连

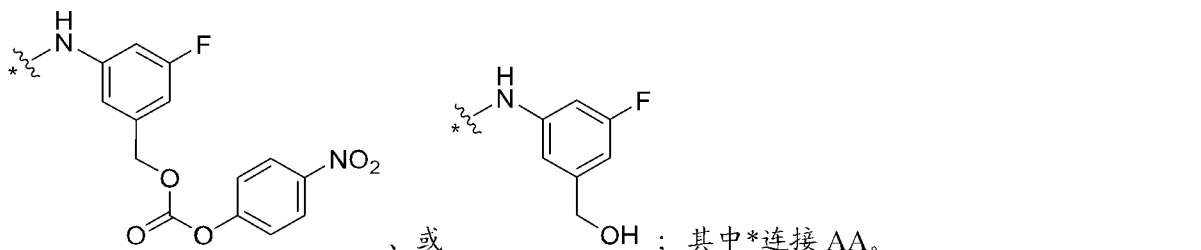
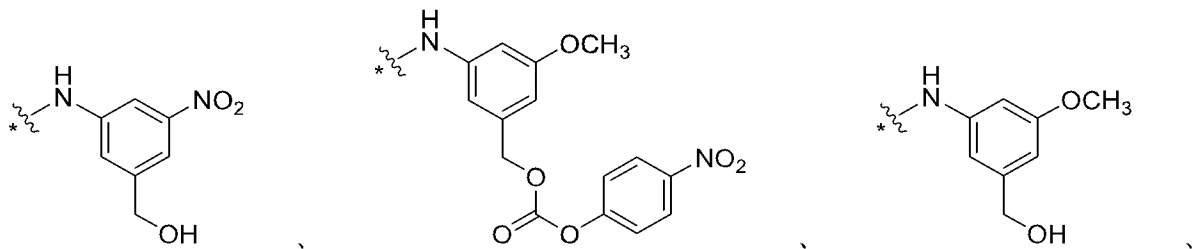
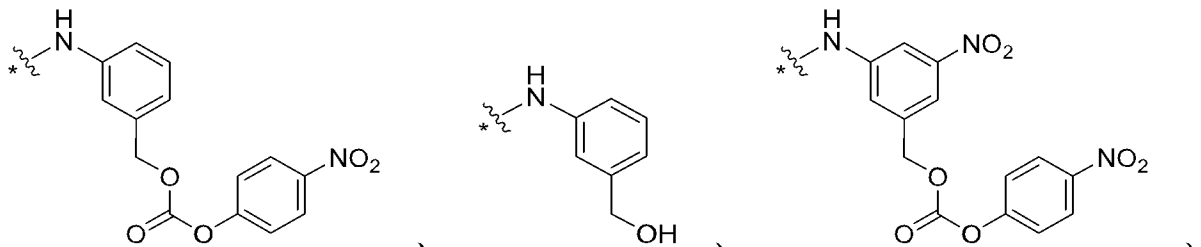
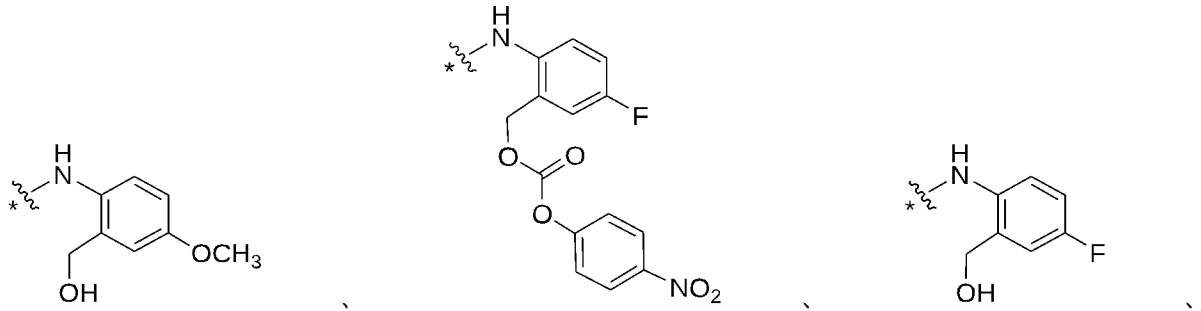
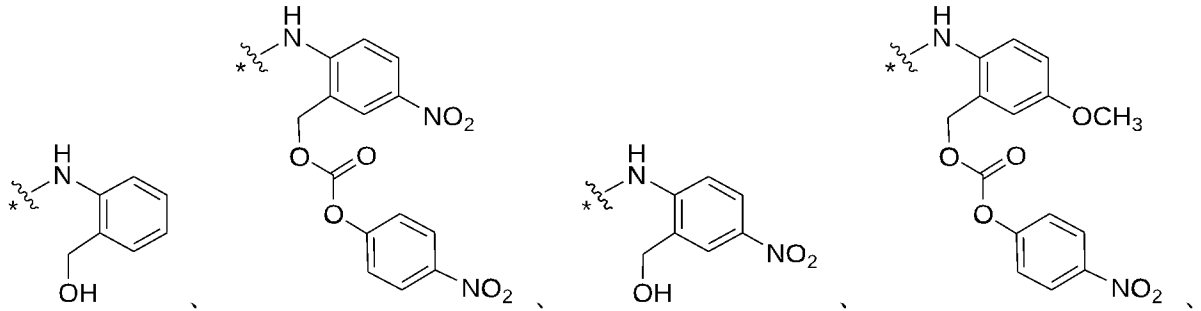
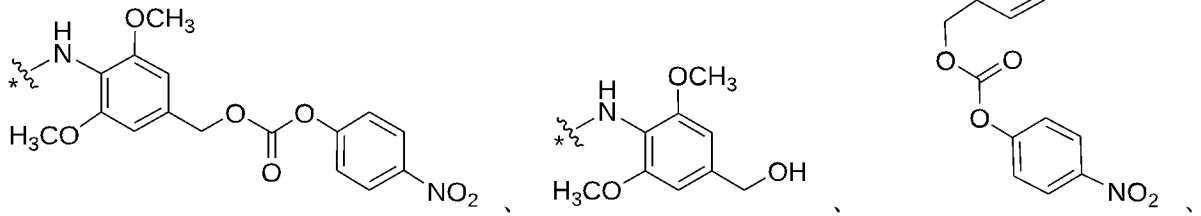


在一个或多个实施方式中，FF'为



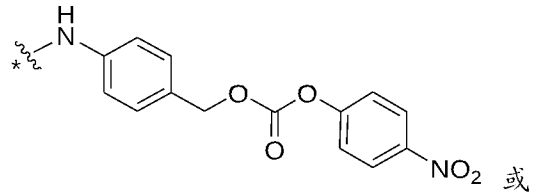
5



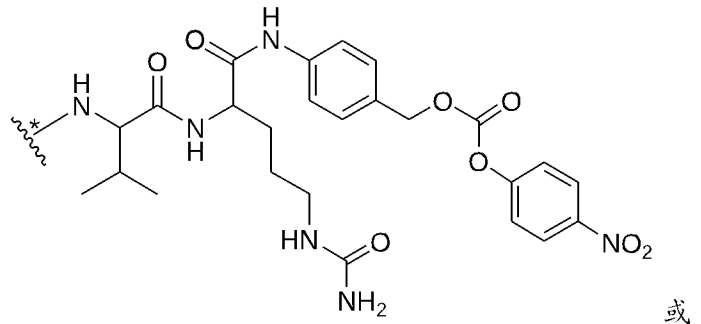
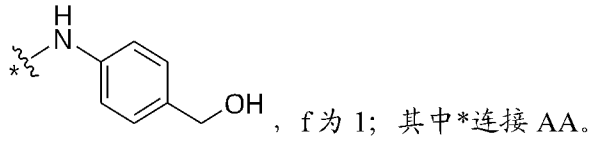


5

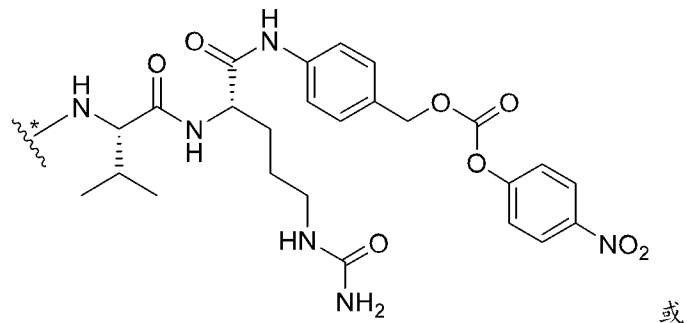
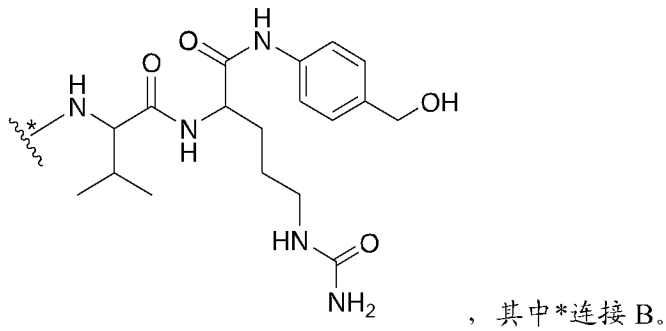
、或 ; 其中\*连接 AA。



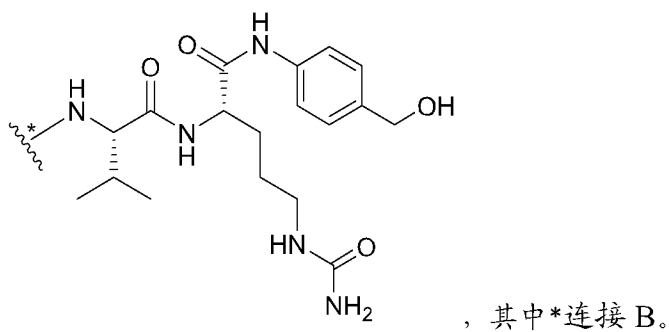
在一个或多个实施方式中，FF' 为



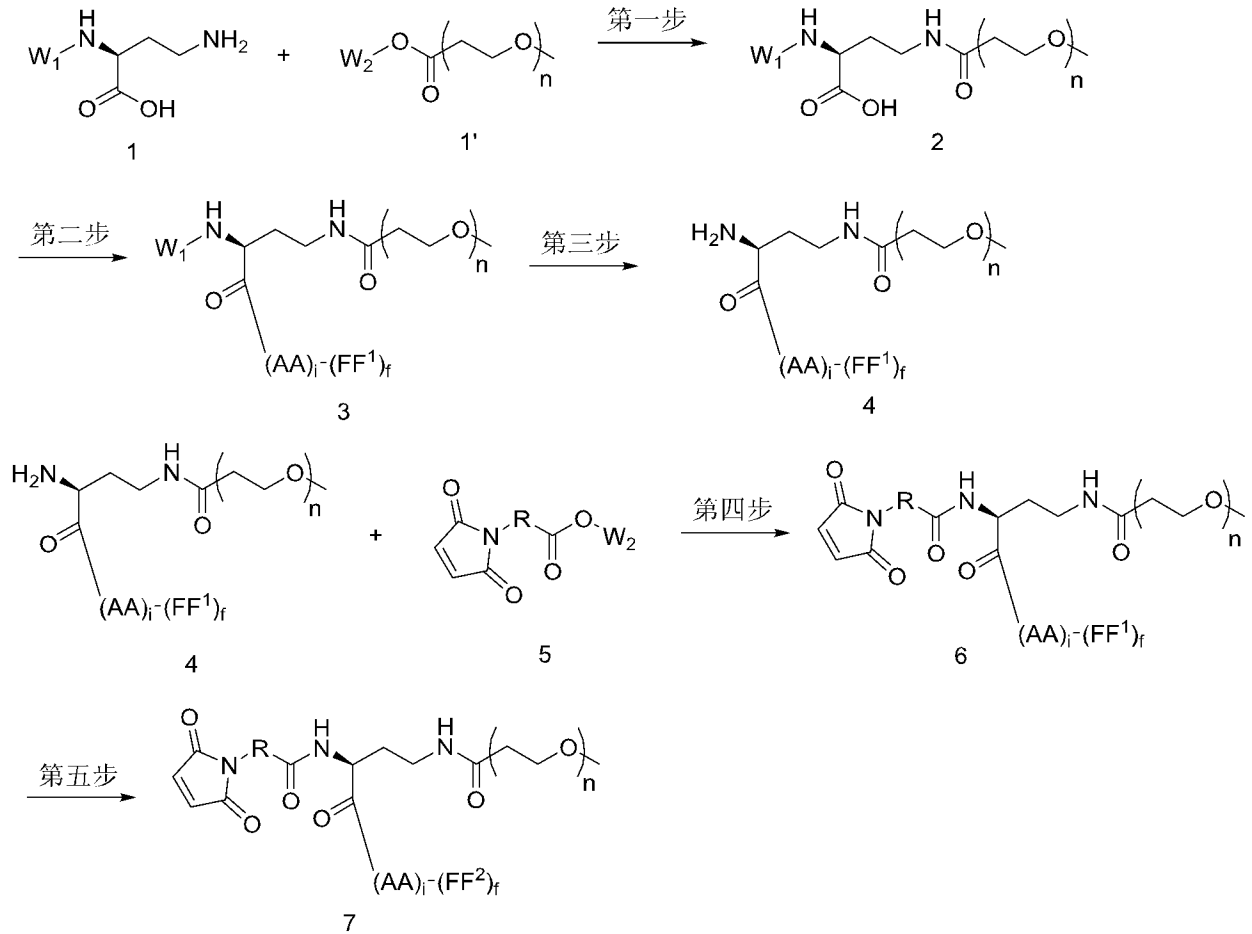
在一个或多个实施方式中，L' 为



5 在一个或多个实施方式中，L' 为







第一步：通式 1 化合物和通式 1' 化合物在碱性条件下反应得到通式 2 化合物；

第二步：通式 2 化合物和通式  $(AA)_i-(FF^1)_f$  在缩合剂存在下、在碱性条件下反应得到通式 3 化合物；

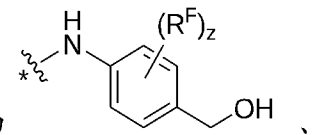
5 第三步：去除通式 3 化合物氨基保护基  $W_1$  得到通式 4 化合物；

第四步：通式 4 化合物和通式 5 化合物在碱性条件下反应得到通式 6 化合物；

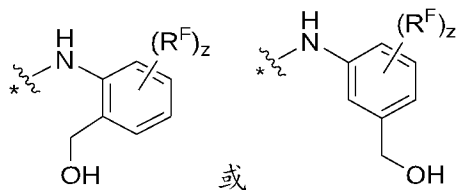
第五步：通式 6 化合物和二(对硝基苯)碳酸酯在碱性条件下反应得到通式 7 化合物。

其中

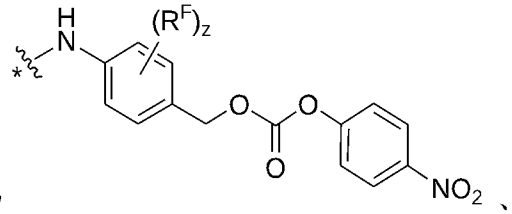
$W_1$  为氨基保护基，例如为 9-芴甲氧羰基； $W_2$  为羧酸活性酯，例如为琥珀酰亚胺酯。



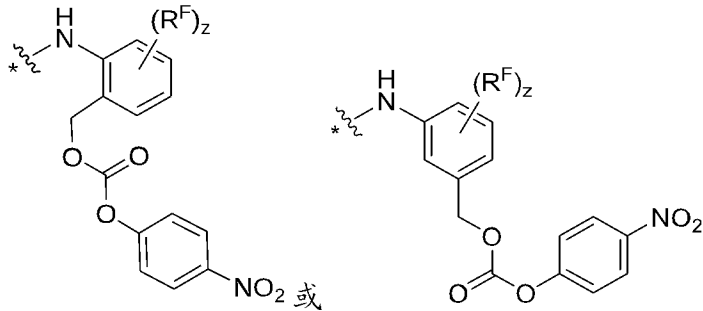
10 其中， $n$ 、 $AA$ 、 $R$ 、 $i$ 、 $f$  如本文上式 II 所述， $FF^1$  为



或  $FF^1$  为  $(R^F)_z$ ，其中  $R^F$  为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $-NO_2$  或卤



素; z 为 0、1、2、3 或 4; 其中\*连接 AA; FF<sup>2</sup> 为



, 其中 R<sup>F</sup> 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷

氧基、-NO<sub>2</sub> 或卤素; z 为 0、1、2、3 或 4; 其中\*连接 AA;

在一个或多个实施方式中, R<sup>F</sup> 为 F。

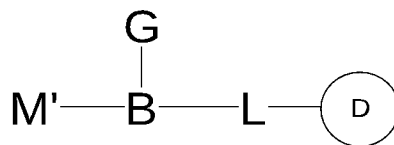
5 在一个或多个实施方式中, z 为 0。

在一个或多个实施方式中, z 为 1 或 2。

上述碱性条件可以用试剂来提供, 该试剂包括有机碱和无机碱类, 所述有机碱类包括但不限于三乙胺、二乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、六氢吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾, 所述无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

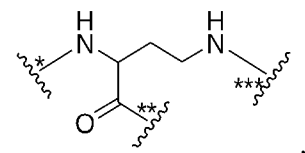
上述缩合剂可以选自 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐、1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷。

如式 III 所示的中间体的制备方法

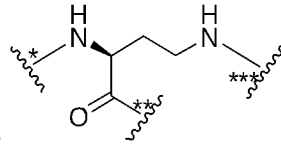


式 III

20

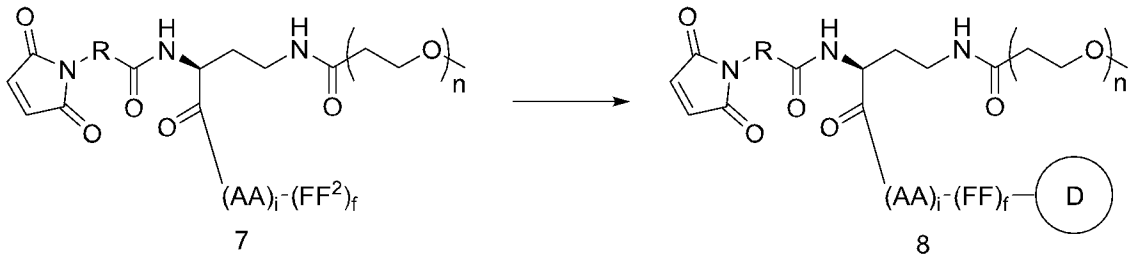


其中, G、L、D 如式 I 中所述, M' 如式 II 中所述, B 为其中\*连接 M', \*\*连接 L, \*\*\*连接 G。



在一个或多个实施方式中，B 为  
接 G。

，其中\*连接 M'，\*\*连接 L，\*\*\*连

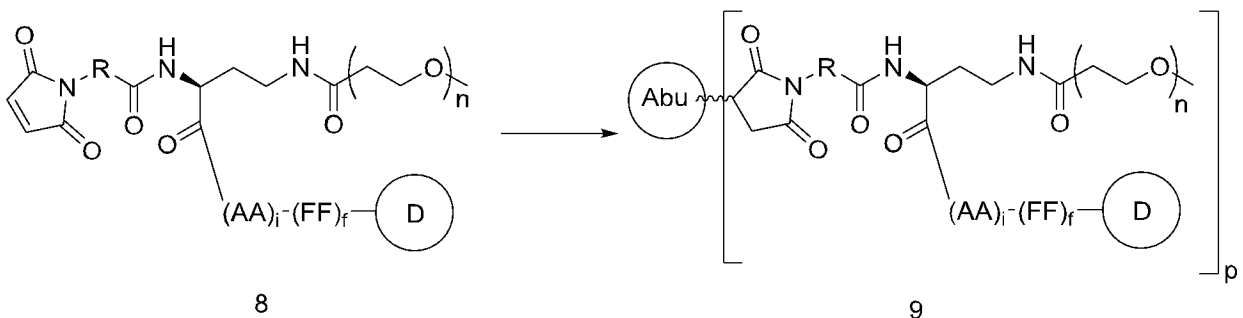
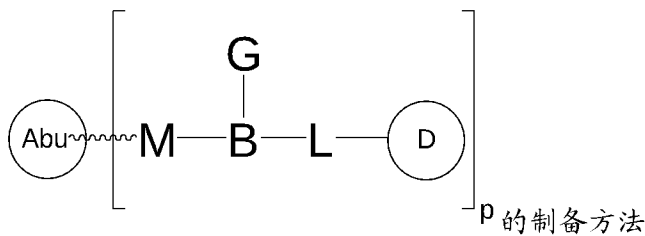


其中，n、AA、R、i、f、FF<sup>2</sup>、FF、D 如本文所述。

5 通式 7 化合物和 D 在缩合剂存在下、在碱性条件下反应得到通式 8 化合物。

上述碱性条件可以用试剂来提供，该试剂包括有机碱和无机碱类，所述有机碱类包括但不限于三乙胺、二乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、六氢吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾，所述无机碱类包括但不  
10 限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

上述缩合剂可以选自 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉盐、1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、  
15 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷。



20 其中，n、AA、R、i、f、FF、D、Abu 如本文所述。

通式 8 化合物和 Abu 在弱酸性条件下偶联得到通式 9 化合物。

上述弱酸性条件可以用试剂来提供，该试剂包括有机酸和无机酸类，所述有机酸类包括但不限于乙酸、苯甲酸、酒石酸、草酸、苹果酸、柠檬酸、抗坏血酸、柠檬酸、枸橼酸、水杨酸、咖啡酸、山梨酸、奎宁酸、齐墩果酸、丁二酸、绿原酸、甲酸、丙酸，所述无机酸类包括但不限于碳酸、亚硝酸、乙酸、次氯酸、氢氟酸，亚硫酸、氢硫酸、硅酸、偏硅酸、磷酸、偏磷酸、碳酸氢钠、亚硫酸氢钠。

在一个或多个实施方式中，本发明 ADC 可以结合其它治疗或预防方案，包括一种或多种本发明 ADC 以及一种或多种其它治疗剂或方法一起使用或组合使用。对于组合治疗，ADC 可以与其它治疗剂可同时或分开施用。当分开施用时，可以在施用另一种其它治疗剂之前或之后施用本发明 ADC。

在一个或多个实施方式中，在向患者施用本发明的 ADC 时，还可以向患者联合施用靶向 HER2 的抗体，例如帕妥珠单抗 (Pertuzumab, 如帕捷特®或其生物类似药，或其相应 ADCC 效应增强单抗或部分或全部去岩藻糖基化单抗)。

## 15 实施例

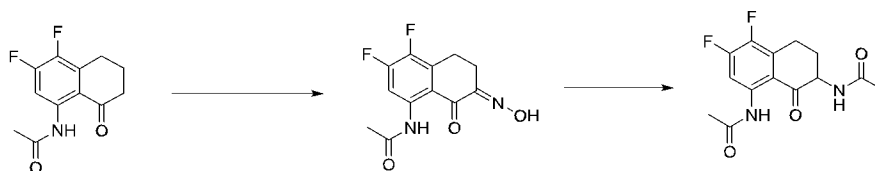
下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径或已知方法得到。

### 实施例 1: 抗体制备

以下抗体按常规方法进行制备，在进行载体构建后，瞬时转染真核细胞如 HEK293 细胞 (Life Technologies Cat. No. 11625019)，或者稳转 CHO 细胞，挑选稳定细胞株，纯化表达。Trastuzumab 抗体的制备和纯化：参照 Wood et al., J Immunol. 145:3011 (1990) 等的方法，特异性结合 HER2 胞外区的单克隆抗体抗 HER2 抗体在 CHO 细胞产生。含抗体基因的表达载体 OptiCHO™ Antibody Express System (Invitrogen) 分别用常规的分子生物学方法构建，CHO 细胞作为宿主细胞。

### 25 实施例 2: 化合物 (1S,9S)-1-氨基-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H 苯并[de]喹啉并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮盐酸盐(D-1)的合成步骤

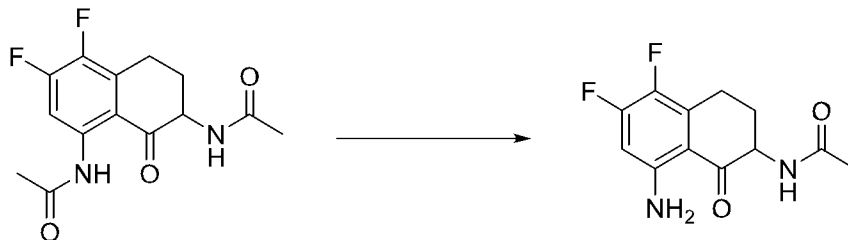
#### 1. N,N'-(3,4-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1,7-二基)二乙酰胺的合成



氮气氛围中，将叔丁醇钾四氢吡喃溶液 (42 mL, 1 M) 加入干燥反应瓶中搅拌，降温至 0-5°C。将溶于四氢吡喃 (25 mL) 的 N-(3,4-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基) 乙酰胺 (CAS 号: 143655-49-6, 5 g, 21 mmol)，缓慢滴加到反应瓶中，随后滴加亚硝酸叔丁酯 (4.32 g, 2 eq) (控温 0-5°C)，升温至 15-20°C 搅拌 2h。反应完全后，降温至 0-5°C，滴加醋酸 (25 mL)、醋酸酐 (25 mL) (控温不超过 10°C)，滴完搅拌 20 min。保持 5-10°C 根据 N-(3,4-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基) 乙酰胺的量加锌粉 (8 eq)，20-25°C 搅拌 1 h。过滤，乙酸乙酯 (50 mL) 漂洗固体，降温至 0-5°C，滴加

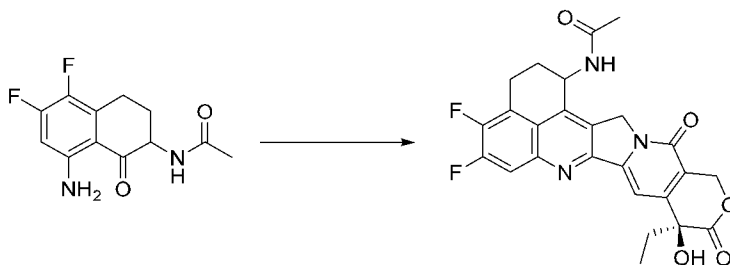
15%NaCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) 洗三次, 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 水溶液洗涤。加入乙酸乙酯 (10 mL), 40°C 搅拌 30 min, 缓慢降至 0-5°C 搅拌 2 h。过滤, 固体用乙酸乙酯/石油醚 (1/2, 10 mL) 洗涤。真空干燥得灰色粉末 (2.1 g, 33.7%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=297。

5 2. N-(8-氨基-5,6-二氟-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺的合成



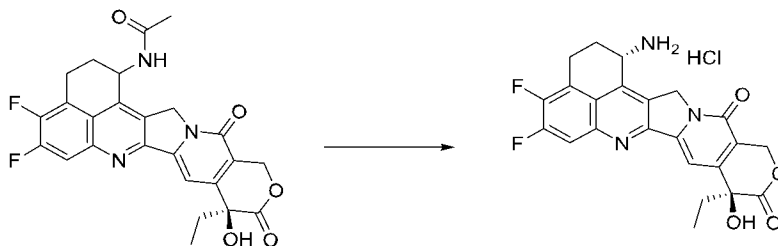
10 将 N,N'-(3,4-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1,7-二基)二乙酰胺 (500 mg, 1.68 mmol) 加入 2 M 盐酸乙醇溶液 (5 mL), 50°C 搅拌 4 h, 检测反应完全后, 加水 (7.5 mL), 降温至 0-5°C, 滴加三乙胺 (1.03 g) 搅拌 3 h。过滤, 分别用 40% 冷乙醇水溶液 (3 mL), 水 (3 mL) 洗涤。真空干燥得灰色粉末 (320 mg, 74.6%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=255。

3. N-((9S)-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-10,13-二氧-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H 苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-1-基)乙酰胺的合成



15 氮气氛围下将 N-(8-氨基-5,6-二氟-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺 (1.1 g, 1 eq)、(S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-哌喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮 (1.15 g, 1 eq) 及甲苯 (50 mL) 加入到反应瓶, 升温至回流, 搅拌 1 h 后加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (100 mg), 继续搅拌回流 20h。降至室温搅拌 1 h。过滤, 固体分别用丙酮 (10 mL), 冷乙醇 (5 mL) 洗涤。真空干燥得灰褐色粉末 (1.1 g, 53%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=482。

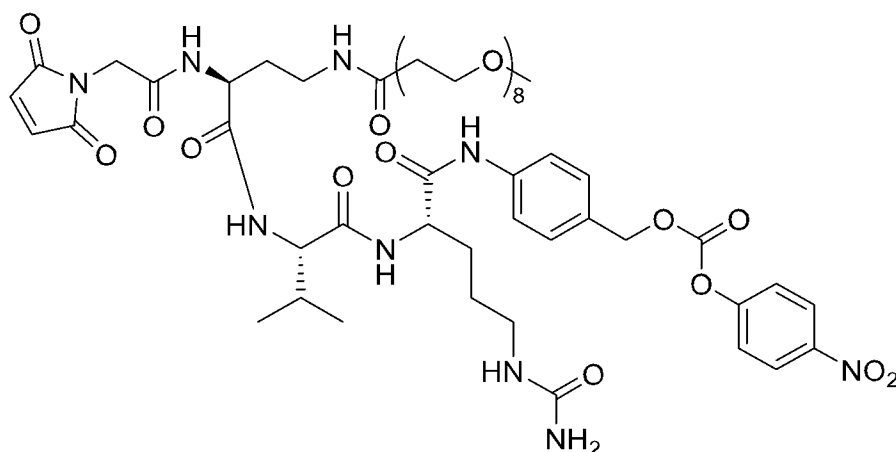
20 4. (1S,9S)-1-氨基-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H 苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮盐酸盐的合成



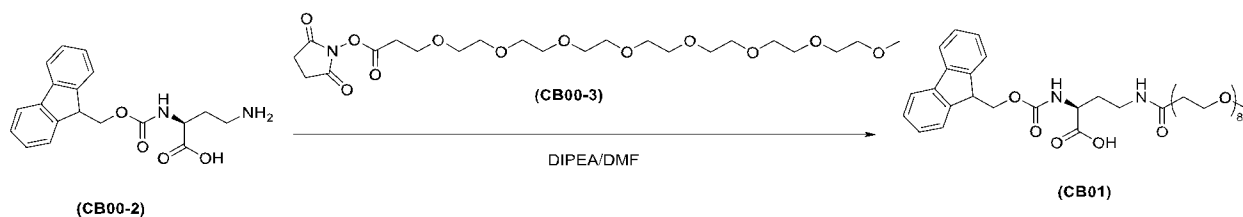
25 将 N-((9S)-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-10,13-二氧-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H 苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-1-基)乙酰胺 (1.1 g, 2.28 mmol)、6M 盐酸水溶液 (44 mL) 加入到反应瓶, 氮气氛围下回流搅拌 4 h。浓缩除去溶剂, HPLC 纯化得到白

色粉末 (200 mg, 18%)。LC-MS:  $[M+H]^+=440$ 。

5 实施例 3: 4-((30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧-36-(3-脲丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧-27,32,35-三氮杂三十七烷-37-氨基)苯甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯(CB07)的合成步骤



1) (S)-30-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-26-氧-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27-氮杂-三十一烷-31-酸(CB01)的合成。

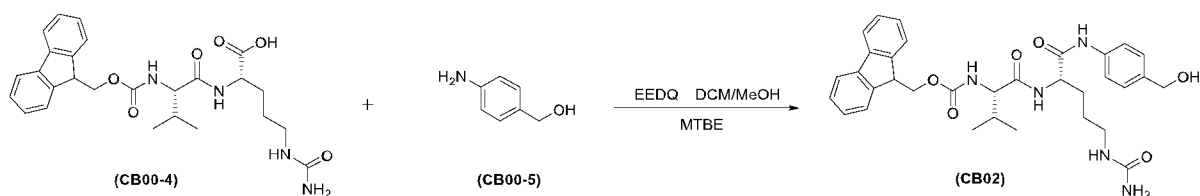


10

0-5°C 氮气保护下, 将 8.14 g N2-芴甲氧羰基-L-2,4-二氨基丁酸(CB00-2)用 40 mL 二甲基甲酰胺(DMF)溶解, 加入 10 g 4,7,10,13,16,19,22,25-八氧杂二十六烷酸-N-琥珀酰亚胺酯(CB00-3)和 10 mL DMF, 保持 0-5°C 滴加 6.5 mL DIPEA, 加完 1 h 后室温下搅拌反应 4 h, 反应完成后减压除去 DMF, 硅胶柱层析 (二氯甲烷和甲醇体积比 20:1 作为洗脱溶剂) 得到淡黄色油状液体 14.2 g CB01。

15

2) [(S)-1-[[[S)-1-[[4-(羟甲基)苯基]氨基]-1-氧代-5-脲基戊烷-2-基]氨基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(CB02)的合成。



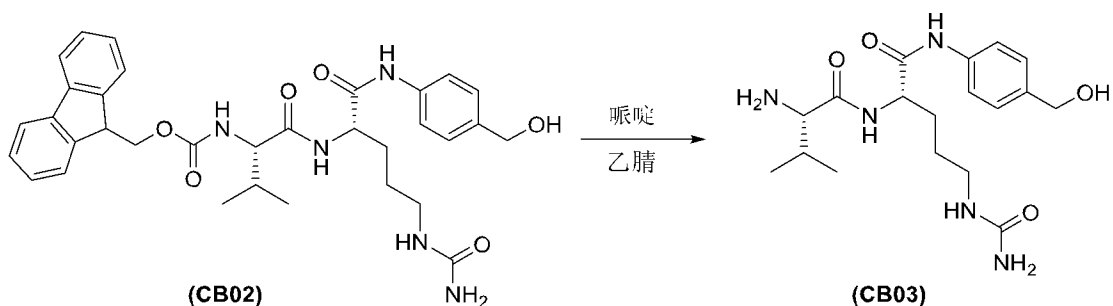
20

室温氮气保护下, 11 g (S)-2-((S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰氨基)-5-脲基戊酸(CB00-4)和 5.5 g 对氨基苯甲醇(CB00-5)用 400 mL 二氯甲烷和 200 mL 甲醇溶解, 机械搅拌下, 分批加入 17 g 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ),

避光下反应 15 h。反应完成后减压除去溶剂得到糊状固体，硅胶柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比 20:1 作为洗脱溶剂）得到灰白色固体 11.9 g。

3) (S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-N-(4-(羟基甲基)苯基)-5-脲基戊酰胺(CB03)的合成。

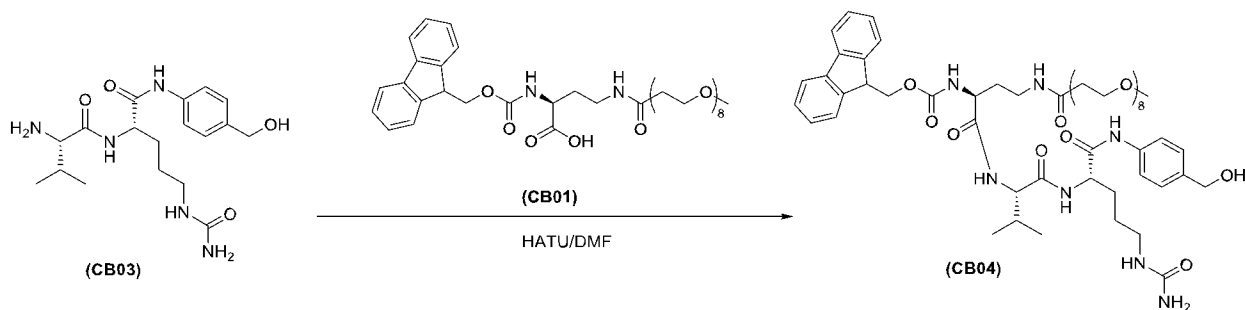
5



室温氮气保护下，11.9 g [(S)-1-[[[S]-1-[[4-(羟基甲基)苯基]氨基]-1-氧代-5-脲基戊烷-2-基]氨基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(CB02)中加入 300 mL 乙腈，搅拌下滴加 18 mL 哌啶，滴加完毕后室温下反应 2 h。反应完成后减压蒸馏除去溶剂和哌啶，硅胶柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比 20:1 作为洗脱溶剂）得到白色固体 7.5 g CB03。

10

4) (9H-芴-9-基)甲基((30S,33S,36S)-41-氨基-36-((4-(羟基甲基)苯基)氨基甲酰基)-33-异丙基-26,31,34,41-四氧-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27,32,35,40-四氮杂-30-基)氨基甲酸酯(CB04)的合成。



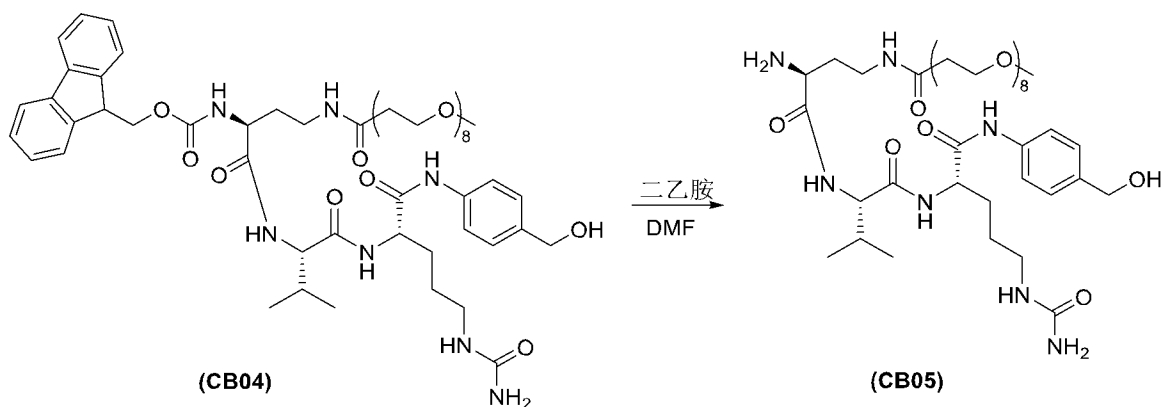
15

0°C 氮气氛围下，将 14.2 g (S)-30-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-26-氧-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27-氮杂-三十一烷-31-酸(CB01)溶解于 100 mL DMF 中，分批加入 11 g N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(HATU)，搅拌反应 30 min 后，加入 7.5 g 的(S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-N-(4-(羟基甲基)苯基)-5-脲基戊酰胺(CB03)，保持 0°C 下反应 2.5 h。反应完成后减压蒸馏除去溶剂，硅胶柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比 10:1 作为洗脱溶剂）得到固体 9.66 g CB04。

20

5) N-((S)-3-氨基-4(((S)-1-(((S)-1-((4-(羟基甲基)苯基)胺基)-1-氧代-5-脲基戊烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)胺基)-4-氧基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十六烷-26-酰胺(CB05)的合成。

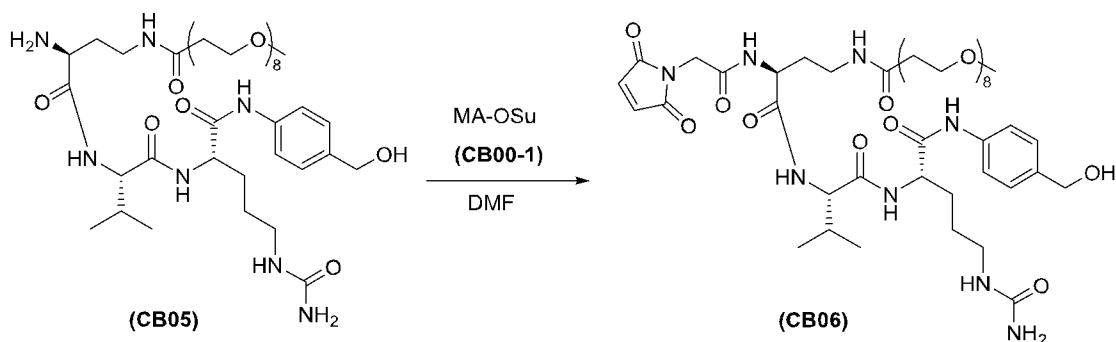
25



5 室温氮气保护下，9.66 g 的(9H-芴-9-基)甲基((30S,33S,36S)-41-氨基-36-((4-(羟甲基)苯基)氨基甲酸酯)-33-异丙基-26,31,34,41-四氧-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27,32,35,40-四氮杂-30-基)氨基甲酸酯(CB04)溶解于 50 mL DMF，加入 12 mL 二乙胺，搅拌反应 1.5 h。反应完成后减压蒸馏除去溶剂，硅胶柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比 7.5:1 作为洗脱溶剂）得到淡黄色固体 7.7 g CB05。

6) N-((S)-3-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(羟甲基)苯基)氨基)-1-氧-5-脲基戊烷-2-基)氨基)-3-甲基-1-丁酮-2-基)氨基)-4-氧代)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十六烷-26-酰胺(CB06)的合成。

10

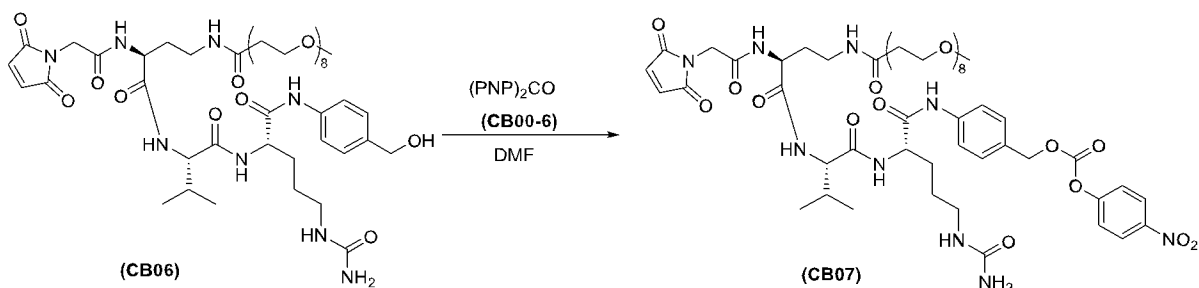


15 7.7 g N-((S)-3-氨基-4-(((S)-1-(((S)-1-((4-(羟甲基)苯基)氨基)-1-氧代-5-脲基戊烷-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基)-4-氧基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十六烷-26-酰胺(CB05)溶于 40 mL DMF 中，0-5°C 氮气氛围下，分批加入马来酰亚胺基乙酸琥珀酰亚胺酯(CB00-1)，保持 0-5°C 下反应 4 h。反应完成后减压蒸馏除去溶剂，硅胶柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比 10:1 作为洗脱溶剂）得到淡黄色固体 9.5 g CB06。

7) 4-((30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧-36-(3-脲丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧-27,32,35-三氮杂三十七烷-37-氨基)苯甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(CB07)的合成。

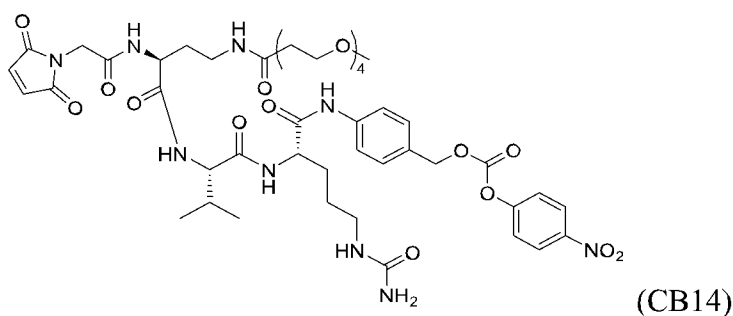
20





9.5 g N-((3S)-3-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-4-(((S)-1-(((S)-1-(4-(羟甲基)苯基)胺基)-1-氧-5-脲基戊烷-2-基)胺基)-3-甲基-1-丁酮-2-基)胺基)-4-氧代)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十六烷-26-酰胺(CB06)溶于 50 mL DMF 中, 0°C 氮气氛围下, 加入 14.0 g 二(对硝基苯)碳酸酯((PNP)<sub>2</sub>CO), 溶解后再加入 8.2 mL N,N-二异丙基乙胺(DIPEA), 保持 0°C 反应 4 h。反应完成后减压蒸馏除去溶剂, 硅胶柱层析(二氯甲烷和甲醇体积比 8:1 作为洗脱溶剂)得到白色固体 2.6 g CB07。

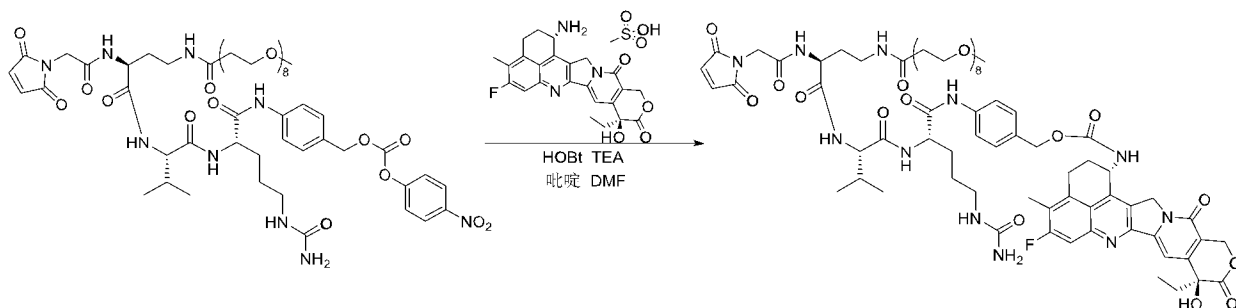
**实施例 4:** 4-((18S,21S,24S)-18-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰胺基)-21-异丙基-14,19,22-三氧-24-(3-脲丙基)-2,5,8,11-四氧-15,20,23-三氮杂二十五烷-25-胺基)苯甲基(4-硝基苯基)碳酸酯 (CB14) 的合成



CB14 的制备参考实施例 5 中 CB07 的合成, 将 4,7,10,13,16,19,22,25-八氧杂二十六烷酸-N-琥珀酰亚胺酯替换为 4,7,10,13-四氧杂十四烷酸-N-琥珀酰亚胺酯。最终得到白色固体 CB14。

#### 实施例 5: 中间体 (CB07-Exatecan) 的合成

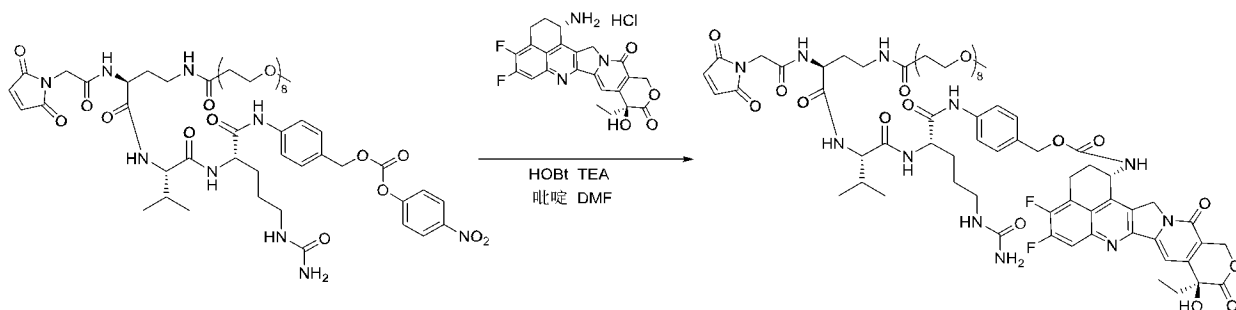
4-(30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧杂-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧杂-36-(3-脲丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27,32,35-三氮杂庚三氨基乌头-37-基)苯甲酰基 (1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-10,13-二氧-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃[3',4':6,7]吡啶啉并[1,2-b]喹啉-1-氨基甲酸酯的合成。



5 将 4-(30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧代-36-(3-脲基丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧-27,32,35-三氮杂三十七烷-37-胺基)苯甲基(4-硝基碳酸酯)(2.6 g, 2.21 mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(23 mL)加入反应瓶 R1, 氮气保护下搅拌降温至 0-5°C。同时取(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮甲磺酸盐(依喜替康甲磺酸盐, 0.98 g, 1.84 mmol, Advanced ChemBlocks 公司)与 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)加入到另一个反应瓶 R2, 0-5°C 滴加三乙胺(230 mg, 2.27 mmol), 搅拌至全溶后。将反应瓶 R2 中溶液滴加到反应瓶 R1 中, 然后用 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)洗涤反应瓶 R2 后, 洗涤液加入到反应瓶 R1 中。再称取 1-羟基苯并三唑(497 mg, 3.68 mmol)、吡啶(1.45 g, 18.4 mmol)加入到反应瓶 R1。0-5°C 搅拌 10 min, 升至室温搅拌 5.5 h 反应完全后, 35°C 减压浓缩除去溶剂。用制备型高效液相色谱(pre-HPLC)纯化, 冻干, 得到白色粉末(1.6 g, 59%)。LC-MS: [1/2M+H]<sup>+</sup>=737。

#### 15 实施例 6: 中间体 (CB07-D-1) 的合成

4-(30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧杂-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧杂-36-(3-脲丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-27,32,35-三氮杂庚三氨基乌头-37-基)苯甲酰基 (1S,9S)-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-10,13-二氧-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-1-氨基甲酸酯的合成。

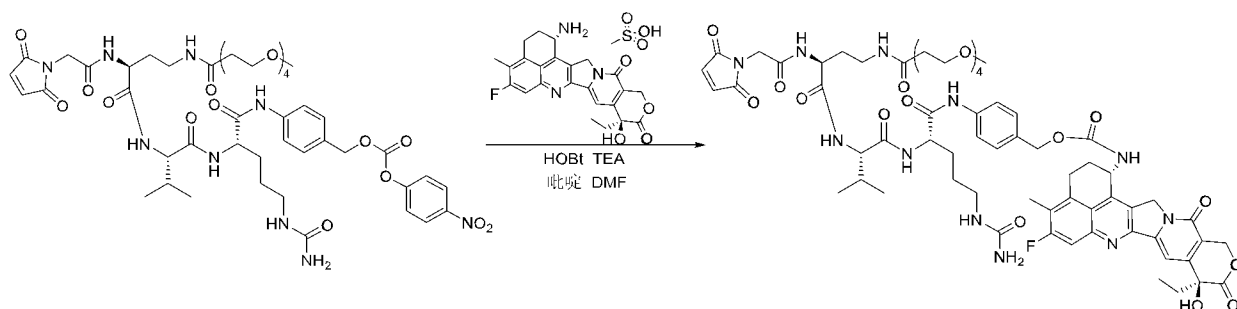


20 将 4-(30S,33S,36S)-30-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-33-异丙基-26,31,34-三氧代-36-(3-脲基丙基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧-27,32,35-三氮杂三十七烷-37-胺基)苯甲基(4-硝基碳酸酯) (220 mg, 0.189 mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)加入反应瓶 R1, 氮气保护下搅拌降温至 0-5°C。同时取(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-4,5-二氟-9-羟基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H 苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮甲磺酸盐 (D-1) (90 mg, 0.189 mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)加入到另一个反应瓶 R2, 0-5°C 滴加三乙胺 3 滴, 搅拌至全溶后。将反应瓶 R2 中溶液滴加到反应瓶 R1 中, 再称取 1-羟基苯并三唑(60 mg, 0.44 mmol)、吡啶(0.5 mL)加入到反应瓶 R1。0-5°C 搅

拌 10 min, 升至室温搅拌 3 h 反应完全后, 减压浓缩除去溶剂。用制备型高效液相色谱 (prep-HPLC) 纯化, 冻干, 得到白色粉末 (55 mg, 20%)。LC-MS:  $[1/2M+H]^+ = 739$ 。

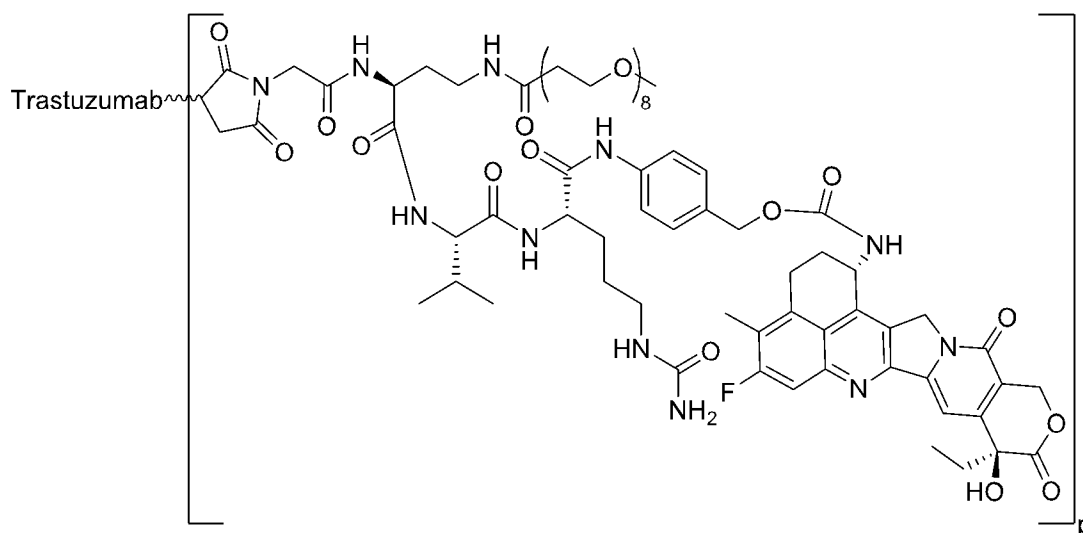
### 实施例 7: 中间体 (CB14-Exatecan) 的合成

- 5 4-(18S,21S,24S)-18-(2-(2,5-二氧六环-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-21-异丙基-14,19,22-三氧代-24-(3-脲基丙基)-2,5,8,11-四氧-15,20,23-三氮杂二十五烷-25-胺基)-(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-10,13-二氧-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-1-氨基甲酸酯的合成。



- 10 类似地, 将 4-((18S,21S,24S)-18-(2-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰氨基)-21-异丙基-14,19,22-三氧-24-(3-脲基丙基)-2,5,8,11-四氧-15,20,23-三氮杂二十五烷-25-胺基)苯甲基(4-硝基苯基)碳酸酯 (190 mg, 0.19 mmol) 与 N,N-二甲基甲酰胺 (23 mL) 加入反应瓶 R1, 氮气保护下搅拌降温至 0-5°C。同时取 (1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-1,2,3,9,12,15-六氢-10H,13H-苯并[3',4':6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮甲磺酸盐 (依喜替康甲磺酸盐; 101 mg, 0.19 mmol; Advanced ChemBlocks 公司) 与 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 加入到另一个反应瓶 R2, 0-5°C 滴加三乙胺 (3 滴), 搅拌至全溶后。将反应瓶 R2 中溶液滴加到反应瓶 R1 中, 然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 洗涤反应瓶 R2 后, 洗涤液加入到反应瓶 R1 中。再称取 1-羟基苯并三唑 (60 mg, 0.44 mmol)、吡啶 (0.5 mL) 加入到反应瓶 R1。0-5°C 搅拌 10 min, 升至室温搅拌 5.5 h 反应完全后, 35°C 减压浓缩除去溶剂。用制备型高效液相色谱 (prep-HPLC) 纯化, 冻干, 得到白色粉末。
- 15
- 20

### 实施例 8: ADC1 的合成

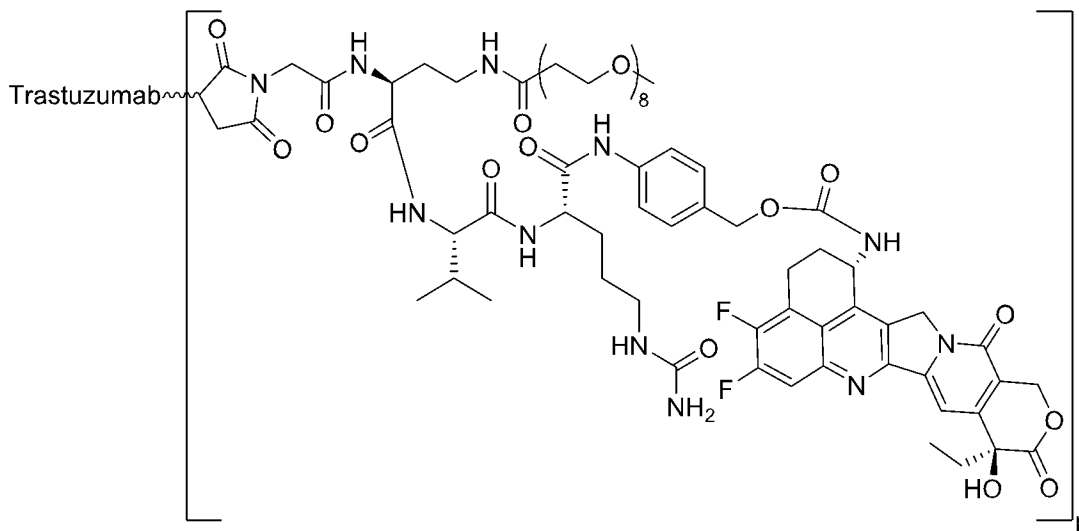


向 Trastuzumab 加入 4.5 摩尔当量 TCEP (tris(2-carboxyethyl)phosphine), 然后用 1M Tris base 将体系 pH 调至 8。25°C 孵育 1.5 小时还原。用 10mM 琥珀酸超滤换液去除 TCEP。巯基抗体值通过测定吸光度确定, 通过巯基与 DTNB (5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸), Aldrich 公司) 的反应物, 然后测定 412nm 处的吸收值来确定巯基的浓度。

5 偶联反应时, 加入 12 摩尔当量的 CB07-Exatecan, 25°C 搅拌 1 小时后, 加入 0.1M 乙酰半胱氨酸至终浓度为 2mM, 继续搅拌 15 分钟中止反应。反应混合物用 0.22 微米的滤器过滤后, 用 10mM 琥珀酸经 Sephadex G-25 树脂洗脱交换。

最终获得 ADC1 的浓度为 7.5mg/mL, 通过反相色谱测得的 DAR 即 p 为 8。

### 实施例 9: ADC2 的合成



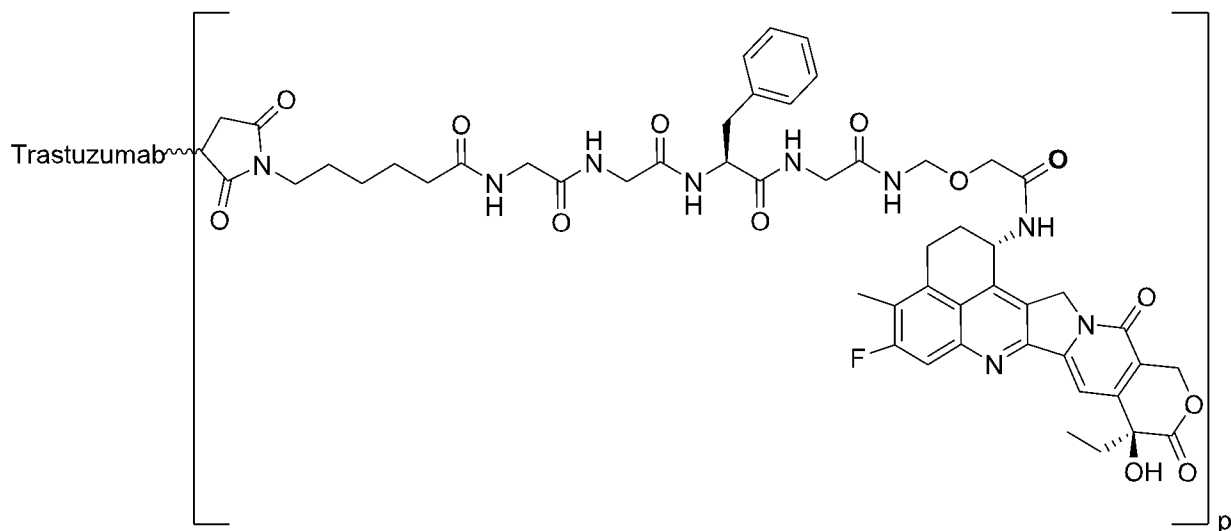
10

向 Trastuzumab 中加入 4.5 摩尔当量 TCEP, 然后用 1M Tris base 将体系 pH 调至 8。25°C 孵育 1.5 小时还原。用 10mM 琥珀酸超滤换液去除 TCEP。巯基抗体值通过测定吸光度确定, 通过巯基与 DTNB (5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸), Aldrich 公司) 的反应物, 然后测定 412nm 处的吸收值来确定巯基的浓度。

15 偶联反应时, 加入 12 摩尔当量的 CB07-D-1, 25°C 搅拌 2 小时后, 加入 0.1M 乙酰半胱氨酸至终浓度为 2mM, 继续搅拌 15 分钟中止反应。反应混合物用 0.22 微米的滤器过滤后, 用 10mM 琥珀酸经 Sephadex G-25 树脂洗脱交换。

ADC2 浓度为 3.61mg/mL, DAR 即 p 通过反相色谱测定为 7.4。

### 20 实施例 10: ADC3 的合成



向 Trastuzumab 中加入 4.5 摩尔当量 TCEP，然后用 1M Tris base 将体系 pH 调至 8。25℃ 孵育 1.5 小时还原。用 10mM 琥珀酸超滤换液去除 TCEP。巯基抗体值通过测定吸光度确定，通过巯基与 DTNB (5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)，Aldrich 公司) 的反应物，  
5 然后测定 412nm 处的吸收值来确定巯基的浓度。

偶联反应时，加入 12 摩尔当量的 Deutecan (MCE, Cat.#HY-13631E)，25℃ 搅拌 2 小时后，加入 0.1M 乙酰半胱氨酸至终浓度为 2mM，继续搅拌 15 分钟中止反应。反应混合物用 0.22 微米的滤器过滤后，用 10mM 琥珀酸经 Sephadex G-25 树脂洗脱交换。

ADC3 浓度为 4.19 g/L，DAR 即 p 通过 RP-HPLC 测定为 7.6。

10

### 实施例 11: ADC1 的体外生物学活性

我们使用 HER2 阳性乳腺癌肿瘤细胞系 NCI-N87、MDA-MB-453、SK-BR-3、BT474 和 HER2 阴性细胞系 MDA-MB-468 (购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心) 评价了 ADC1 抗体对肿瘤细胞的生长抑制。简言之，细胞生长至对数生长期后，胰蛋白酶消化，使细胞剥离，  
15 然后悬浮于 100μL 完全培养基，4000-8000 个细胞接种于 96 孔板进行培养，37℃ 贴壁生长 3-5h 或者过夜，然后加入 100μL 含有不同浓度的 ADC1 的培养基，120 小时后，除去培养皿中的培养基，用细胞计数试剂盒-8 (CCK-8，日本同仁化学) 试剂进行相对细胞增殖分析。结果表明，ADC1 对 HER2 阳性的细胞均有生长抑制作用，对阴性细胞 MDA-MB-468 生长抑制作用 EC50 > 10000ng/mL。

20

表 1

细胞系	EC <sub>50</sub> (ng/mL) ADC1
NCI-N87	82
MDA-MB-453	36
SK-BR-3	43
BT474	62
MDA-MB-468	> 10000

### 实施例 12: ADC1 和 ADC2 的旁观者效应

将 HER2 阳性细胞 SK-BR-3 和 HER2 阴性细胞 MDA-MB-468 按照密度(7.5 万/孔: 20 万/孔)的比例接种至 6 孔板中, 培养 3-5h 后, 加入终浓度为 0.1nM、0.5nM 和 5nM 的 ADC1 和对照药物 ADC3, 加入 0.3nM、2nM 和 20nM 的 ADC2, 37°C 继续培养 120h 后, 用胰酶消化细胞, 终止后 PBS 洗一遍, 对细胞进行计数, 随后 4°C 使用标记 FITC 的抗 HER2 抗体 (与 Trastuzumab 结合表位不同) 标记细胞 30min-1h, 流式细胞仪检测不同细胞的比例, 计算出不同处理后培养皿中的各个细胞比例, 由图 1 可知。ADC1、ADC2 和 ADC3 均可见旁观者效应, 其中 ADC1 旁观者效应强于 ADC2 和对照药物 ADC3。

10 实施例 13: 药物 ADC1, ADC2, ADC3 在人卵巢癌 SK-OV-3 细胞株皮下异种移植雌性 BALB/c 裸小鼠动物模型中的药效学研究

测试药物: ADC1 (5mg/kg)  
ADC2 (5mg/kg)  
ADC3 (5mg/kg)

15 配制方法: 均用 PBS 稀释

试验动物: BALB/c nude, 每组 6 只 (江苏集萃药康生物技术有限公司)。

20 试验方法: SK-OV-3 细胞培养在含 10% 胎牛血清的 McCoy's 5a 培养液中。收集指数生长期的 SK-OV-3 细胞, PBS 重悬至适合浓度用于小鼠皮下肿瘤接种。实验小鼠于右侧背部皮下前肩胛骨处接种  $1 \times 10^7$  SK-OV-3 细胞, 细胞重悬在 1: 1 的 PBS 与基质胶中 (0.1 mL/只) 定期观察肿瘤生长情况, 待肿瘤生长至平均体积 129.98 mm<sup>3</sup> 时根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。分组当天设定为第 0 天, 给药开始于第 0 天。采用静脉注射给药, 单次给药, 每周测量 2 次瘤体积和体重, 记录数据。

试验结果: 肿瘤体积变化见表 2 和图 2, 试验结果显示, ADC1 和 ADC2 单次给药药效显著强于对照药物 ADC3。实验期间各组小鼠无明显异常或体重降低。

25 表 2

实验组	平均肿瘤体积 (第 0 天) <sup>a</sup>	平均肿瘤体积 (第 13 天) <sup>a</sup>	TGI (%) <sup>b</sup>	P 值 (相较于对照组) <sup>c</sup>
溶媒, 0 mg/kg	130.12±10.29	2224.22±358.85	-	-
ADC3, 5 mg/kg	129.89±8.09	903.31±227.77	63.07	3.14e-01 <sup>ns</sup>
ADC2, 5 mg/kg	129.99±9.92	160.77±93.32	98.53	2.05e-05 <sup>***</sup>
ADC1, 5 mg/kg	129.89±7.59	8.53±5.96	105.80	7.92e-09 <sup>***</sup>

注: a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示;

b.  $TGI\% = [1 - (Ti - T0) / (Ci - C0)] \times 100$  其中 T0 及 C0 分别是给药组及溶媒对照组分组当天(第 0 天)的平均肿瘤体积, Ti 及 Ci 分别是给药组及溶媒对照组第 28 天时的平均肿瘤体积;

c. \*P<0.05, \*\*P<0.01 及 \*\*\*P<0.001 与溶媒对照组肿瘤体积相比。

30

实施例 14: ADC1 的临床前研究

**临床前药代动力学研究:**

食蟹猴单次静脉输注给予 ADC1, 其药代动力学研究表明, 各试验组 ADC1、总抗体的药代动力学参数未观察到明显性别差异 (P>0.05)。

低、中和高剂量组给药剂量比为 1: 3: 10。各组动物对应的 ADC 血清平均 C<sub>max</sub> (药峰浓度), AUC<sub>last</sub> 及 AUC<sub>INF\_obs</sub> 之比分别为 1: 3.10: 10.16, 1: 4.42: 16.04 及 1: 4.41: 16.01。各组动物对应的总抗血清平均 C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub> 及 AUC<sub>INF\_obs</sub> 之比分别为 1: 3.14: 10.52, 1: 4.46: 16.97 及 1: 4.43: 16.86。各组动物对应的小分子血浆平均 C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub> 之比分别为 1: 2.34: 8.09, 1: 3.62: 18.90。结果显示, ADC1 以 1、3 及 10 mg/kg 剂量静脉输注给予食蟹猴后, 动物体内 ADC 及总抗体的血药浓度随剂量增加而增加, 小分子代谢产物 Exatecan 在食蟹猴体内的系统暴露 (C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-t</sub>) 随剂量增加而增加。

采用幂函数 (Power) 模型对组 1~3 的 ADC、总抗、小分子药物暴露水平参数 (C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及 AUC<sub>INF\_obs</sub>) 与剂量关系进行拟合。根据线性拟合的斜率 (参数 β) 及其 90% 置信区间结果表明, 在 1~10 mg/kg 剂量范围内, 血清中 ADC 和总抗以及血浆中小分子的 C<sub>max</sub> 的增长均与剂量的增长成正比例, AUC<sub>last</sub> 和 AUC<sub>inf</sub> 的增加高于剂量的增加。

**溶血试验:** ADC1 体外溶血试验采用新西兰白兔红细胞进行, 试验结果显示: 供试品注射用 ADC1 在浓度为 5 mg/mL 时, 不会导致兔红细胞溶血或红细胞凝聚, 可注射使用。

**免疫原性研究:** 食蟹猴单次静脉注射 1、3 和 10 mg/kg 的 ADC1 后, 低剂量 (1 mg/kg)、高剂量 (10 mg/kg) 静脉给药组中有抗药性抗体(ADA)产生, 个体阳性率分别为 16.7% (1/6)、0% (0/6)、33.3% (2/6)。

**实施例 15: HER2-ADC 的临床研究**

本研究是注射用 ADC1 在 HER2 阳性实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学 (PK) 特征和初步临床有效性的多中心、开放的 I 期临床研究; 探索最大耐受剂量 (MTD) 或最大给药剂量 (MAD), 为后续临床试验提供推荐剂量。

**主要目的:** 评估 ADC1 在 HER2 阳性实体瘤患者的安全性与耐受性, 探索最大耐受剂量 (MTD), 为后续临床试验提供推荐剂量。

**次要目的:** 评价 ADC1 在 HER2 阳性实体瘤患者中单次给药和多次给药的药代动力学 (PK) 特征; 免疫原性; 抗肿瘤疗效。

ADC1 的临床研究分为两个阶段, 第一阶段拟采用 “3+3” 的剂量递增规则来探索研究药物的安全性与耐受性, 设置 7 个剂量组, 分别为 A (1.2 mg/kg)、B (2.4 mg/kg)、C (3.6 mg/kg)、D (4.8 mg/kg)、E (6.0 mg/kg)、F (7.2 mg/kg)、G (8.4 mg/kg); 第二阶段根据前一阶段的初步安全性和有效性结果, 选择适当的剂量、给药方案及瘤种进行扩展研究, 以进一步探索 ADC1 的安全性和临床有效性, 为后续临床研究提供依据。

“3+3” 规则的剂量递增模式如下所示:

出现 DLT (剂量限制性毒性) 人数/当前剂量组人数	剂量增减决策
-----------------------------	--------

0/3	3 例新受试者接受下一个高剂量组试验
1/3	当前剂量组追加入组 3 例新受试者
1/3+ 0/3 (即 1/6)	3 例新受试者接受下一个高剂量组试验
≥ 2/3 或 ≥ 2/6	表明此剂量已超过 MTD (最大耐受剂量), 应停止剂量递增。若前一剂量组已有 6 人, 则用前一较低剂量组作为 MTD。若前一剂量组仅有 3 人, 则在前一剂量组追加 3 人。在追加 3 人后, 若前一剂量组共有 ≥ 2 个 DLT, 则 MTD 继续下调

在按“3+3”剂量递增规则进行耐受性探索时, 在下一个剂量组队列入组前, 前一剂量组所有受试者必须完成为 DLT 观察。在每一个剂量组内, 第一名入组的受试者和第二名入组的受试者给药之间要保证至少 24 小时的时间间隔, 若耐受性良好, 则后续不需要 24 小时间隔。

**给药方案:** 基于方案规定的各个剂量组按 mg/kg 给药模式进行给药, 静脉输注, 首次给药建议输注时长为 90 (±5) 分钟, 如果首次给药没有发生输液反应, 则后续给药最快可以在 30~120 分钟内给药完毕, 由研究者结合临床实际情况决定。每 3 周为一个周期给药一次 (Q3W), 在每个周期的第 1 天给药, 直至出现: 疾病进展/死亡, 或不可耐受的毒性, 或撤回知情同意等其它原因主动退出, 或失访, 或研究者评估决定终止治疗, 或接受新的抗肿瘤治疗, 或研究结束, 以先出现者为准。

受试者在筛选时测量的体重将用于计算给药剂量, 如果受试者体重变化幅度超出基线体重的 ±10%, 则重新计算药量。

**耐受性与安全性评价:**

耐受性评价指标: 剂量限制性毒性 (DLT) 事件及其发生率。

安全性评价指标: 生命体征与体格检查、实验室检查 (血常规、血生化、肌钙蛋白、凝血功能、尿常规、妊娠试验)、ECOG 评分、心电图、心脏彩超/放射性核素血管造影、不良事件 (包括 SAE、TEAE、ADR 等)。评估不良事件的性质、频率、严重程度和发生时间等; 评估临床实验室检查结果在治疗前、治疗期间、治疗后的变化。

**药代动力学评价:**

在治疗期间的规定时间点需要收集血样, 研究药代动力学特征。观测方案规定时间点的 ADC1、抗 HER2 总抗体与 Exatecan 的药物血清浓度。

通过实际给药剂量、实际采样时间和非房室模型计算下述 PK 参数 (药代动力学)。对于发生意外和/或严重 AE 的患者, 应额外采集 PK (药代动力学) 血样。PK 涉及的参数有: 单次给药时, 参数包括 Cmax、Tmax、T1/2、CL、Vd、Ke、MRT、AUC(0-τ)、AUC(0-∞); 多次给药时, 参数包括 Cmax, ss、Cavg,ss、Cmin, ss、AUC(0-τ),ss、AUC(0-∞),ss、Tmax,ss、T1/2,ss、CL、Vss、Ke、MRT、蓄积指数 (Rac)、波动指数 DF。

**免疫原性评价指标涉及:** 抗药抗体 (ADA) 的样品阳性率和个体阳性率, ADA 阳性样品的滴度, ADA 阳性的样本将继续检测是否为中和抗体 (nab)



免疫原性评价的样本将在前 6 次给药时的每次给药前采集以及后续每 12 周的频率采集。另外，免疫原性评价的样本将在末次给药后 28 天的安全性随访中再采集一次。将评估抗药抗体和中和抗体对 PK（药代动力学）、疗效/安全性(如适用)的影响。如果受试者出现如输液反应等不良事件，应在（毒性）事件开始时、（毒性）反应消退时以及反应后约  $30 \pm 7$  天再取样进行免疫原性分析。每个时间点计划采集 5mL 血样，检测血清中抗药抗体和/或中和抗体。

研究注射用 ADC1 的免疫原性，免疫原性评估数据将按剂量组进行总结，包括于任意时间点出现至少一次 ADA/NAb 检测结果阳性的受试者数据；ADA/NAb 检测阳性的频率；ADA/NAb 水平自基线增加的频率。

#### 10 临床有效性评价：

评估方法：抗肿瘤疗效评估分为肿瘤影像学评估（CT/MRI）、体格检查与生存评估。在整个试验过程中，主要采用 RECIST 1.1 评估标准评估抗肿瘤疗效。

15 抗肿瘤疗效指标包括：根据 RECIST 评价标准、以 CT/MRI 为主要评价手段进行影像学疗效评估的客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）及总生存期（OS）。

DLT 定义：不良事件（AE）将基于 CTCAE v5.0 进行评估。剂量限制性毒性（DLT）定义为在 DLT 观察期发生并被认为至少可能与研究药物相关的 AE。在首次给药后，如果因 AE 导致第二周期给药延迟，则 DLT 观察期需相应延长。本研究 DLT 的定义具体如下：

- 5 级毒性。

- 肝脏毒性 DLT 的定义：

- 4 级 AST（谷草转氨酶）或 ALT（谷丙转氨酶）升高；

25 肝细胞癌或伴肝转移的受试者，如基线时 AST 或 ALT  $\leq 3$  倍 ULN（正常值上限），DLT 评价期 AST 或 ALT 升高  $> 5$  倍 ULN 并持续  $> 7$  天；

肝细胞癌或伴肝转移的受试者，如基线时 AST 或 ALT  $> 3$  倍 ULN，DLT 评价期 AST 或 ALT 升高  $> 8$  倍 ULN 并持续  $> 7$  天；

未出现肝转移的受试者，AST 或 ALT 升高  $> 5$  倍 ULN 并持续  $> 7$  天；

AST 或 ALT  $> 5$  倍正常范围上限（ULN），伴  $\geq 2$  级血胆红素升高。

- 30 • 血液学毒性 DLT 的定义：

- 4 级中性粒细胞减少并持续  $> 7$  天；

- $\geq 3$  级中性粒细胞减少伴发热（单次体温  $> 38.3$  或持续体温  $\geq 38^\circ\text{C}$  超过 1 个小时）；

- 4 级贫血；

- 4 级血小板减少；

35  $\geq 3$  级血小板减少并持续  $> 7$  天；

- $\geq 3$  级血小板减少并伴出血。

- 非肝脏毒性、非血液学毒性 DLT 的定义：

- 其他  $\geq 3$  级非肝脏毒性、非血液学毒性。

40 在 DLT（剂量限制性毒性）判定中，一些明显且无可争议的由于疾病进展或 DLT 以外的原因而导致的 AE 则不应计入 DLT。在 DLT 观察期内，由于非 DLT 原因(如与基础

疾病、疾病进展、伴随用药或伴随疾病明显相关的不良事件、脱落)而在 DLT 评估窗口之内终止研究的受试者将被视为 DLT 不可评估。受试者在 DLT 评估期接受了 < 80% 的原计划研究用药量将被视为 DLT 不可评估。若受试者在 DLT 评估期接受的对症支持治疗干扰了 DLT 的判断,使其变得难以解释,则被视为 DLT 不可评估(但不包括 DLT 定义中所描述的对症支持治疗)。

DLT 不可评估者将由另一名相同剂量水平的患者替换。若受试者是主动退出研究,须尽快、按要求完成末次访视。被替补的受试者在统计时纳入 SS 集(安全数据集),但在计算 DLT 事件发生比例时不计入该组别总人数中。经申办方与研究者一致同意后,允许对部分受试者进行重复筛选,需重新分配筛选号。

②以下 AE 不视为 DLT:

3 级恶心、呕吐、腹泻、厌食、疲劳经标准支持治疗得以控制并在 3 天内缓解至 ≤ 2 级;

3 级或以上皮疹经常规治疗后在 ≤ 7 天内能缓解的;

未出现临床相关症状或体征的实验室检查异常,包括 ALP 升高、尿酸升高、血淀粉酶升高、脂肪酶升高或淋巴细胞减少至 3 或 4 级,基线时出现的 1 级低钠血症升级为 3 级但持续 < 72 小时;

出现 3 级输液反应经处理后 6 小时内能缓解者。

**实施例 16: HER2-ADC 与靶向 HER2 的抗体的联合用药**

BAT0303F 是一种 ADCC 效应增强的抗 HER2 抗体,用于靶向病患的细胞或组织,增强药物的抗肿瘤疗效。BAT0303F 的岩藻糖基化水平为 0-5%。

抗体 BAT0303F 的制备和纯化:采用常规的分子生物学方法,构建抗体 BAT0303F 的表达载体(氨基酸序列如表 3 所示)。BAT0303F 在敲除了 α-(1,6)-岩藻糖转移酶基因 FUT8 的 CHO 细胞中表达。CHO 的 α-(1,6)-岩藻糖转移酶基因 FUT8 的敲除方法可参考专利 WO2019029713A。细胞培养液上清经 Protein A、阴离子、阳离子层析等步骤得到纯化后的抗体。

表 3 抗体 BAT0303F 的氨基酸序列

名称	序号	氨基酸序列
HCDR1	SEQ ID NO:1	GFTFTDYT
HCDR2	SEQ ID NO:2	VNPNSGGSIYNQRFK
HCDR3	SEQ ID NO:3	LGPSFYFDY
LCDR1	SEQ ID NO:4	KASQDV SIGVA
LCDR2	SEQ ID NO:5	ASYRYTG
LCDR3	SEQ ID NO:6	QYYIYPYTF
VH	SEQ ID NO:7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQ APGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNT

		LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSS
VL	SEQ ID NO:8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSTRFSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKVEIKR
重链全长	SEQ ID NO:9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMHWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
轻链全长	SEQ ID NO:10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSTRFSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

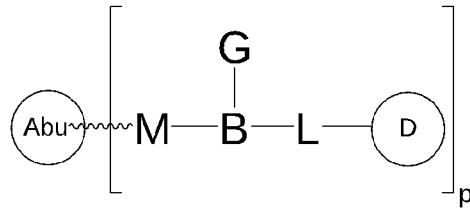
表 4 抗体 BAT0303F 部分糖型百分含量

抗体样本	G0F-GN	G0-GN	G0	G0F	Man5	G1	G1'	G1F	G1F'	G2	G2F
BAT0303F	ND	5.35	72.56	ND	2.27	8.94	8.94	ND	ND	0.76	ND

注：表中 ND 表示未检测到。

# 权利要求书

1. 一种治疗 HER2 阳性实体瘤的方法，所述方法包括向具有 HER2 阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物；其中，所述抗体药物偶联物具有如式 I 所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物：



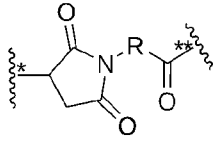
5

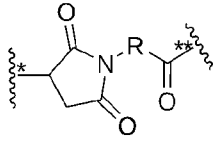
式 I

其中，

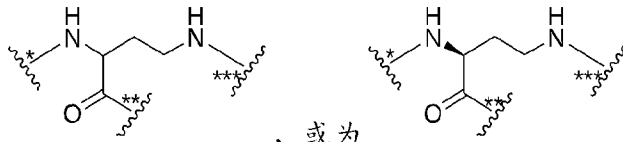
Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元；

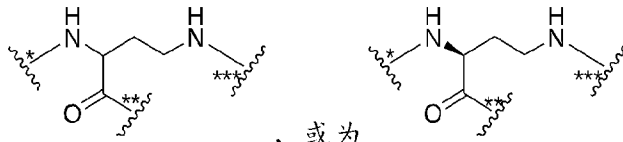
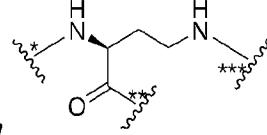
D 为药物；



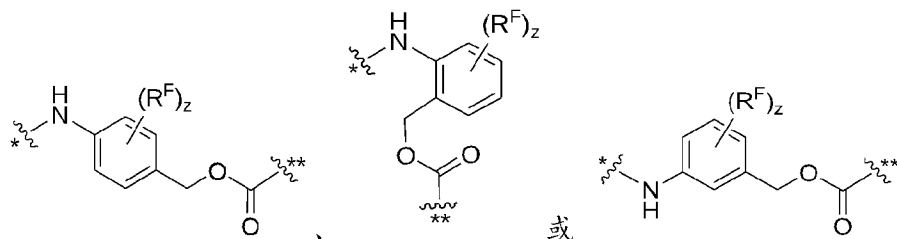
M 为 ，其中\*连接 Abu，\*\*连接 B，R 选自： $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CHR^m)_r-$ 、

10  $-(C_3-C_8 \text{ 碳环基})-$ 、 $-O-(CH_2)_r-$ 、亚芳基、 $-(CH_2)_r-$ 亚芳基-、-亚芳基- $(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-(C_3-C_8 \text{ 碳环基})-$ 、 $-(C_3-C_8 \text{ 碳环基})-(CH_2)_r-$ 、C3-C8 杂环基、 $-(CH_2)_r-(C_3-C_8 \text{ 杂环基})-$ 、 $-(C_3-C_8 \text{ 杂环基})-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 和 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ ；其中  
15 各  $R^m$  独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基；并且各 r 独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；或 R 为 $-(CH_2)_r-$ ，或 r 为 1 或 5；



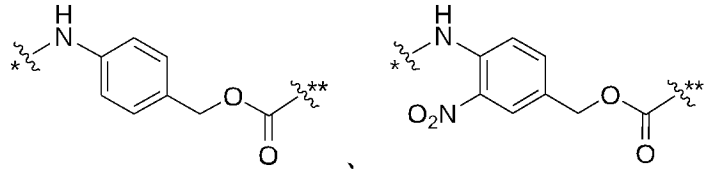
B 为 ，或为 ；其中\*连接 M，\*\*连接 L，\*\*\*连接 G；

20 L 为 $-(AA)_i-(FF)_r-$ ，其中，AA 为氨基酸或多肽，i 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20；或 AA 选自以下氨基酸或肽序列：Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Leu、Ala-Leu-Ala-Leu、 $\beta$ -Ala-Leu-Ala-Leu 和 Gly-Phe-Leu-Gly；或 AA 为 Val-Cit、

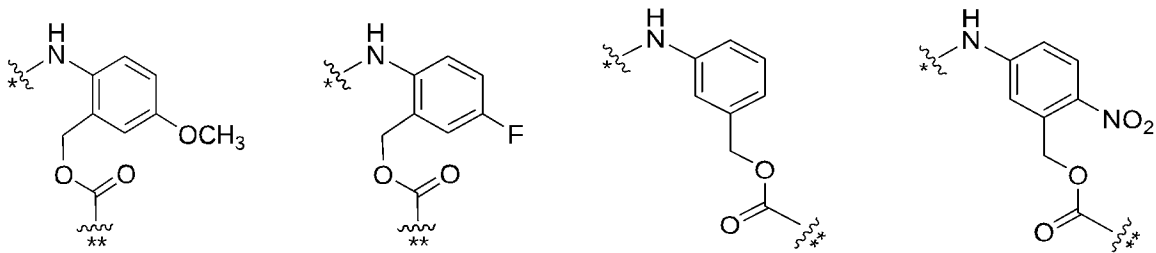
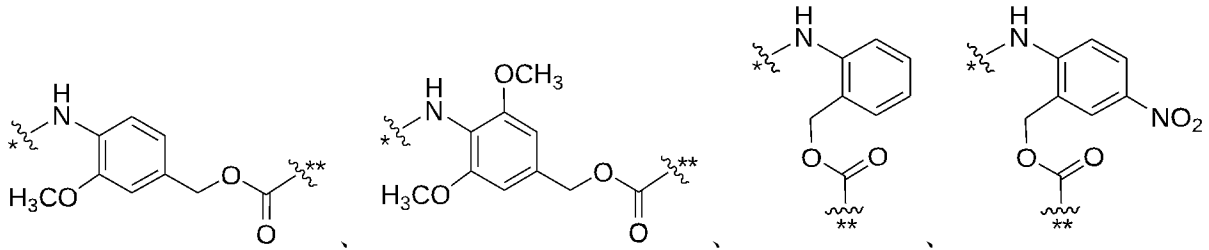
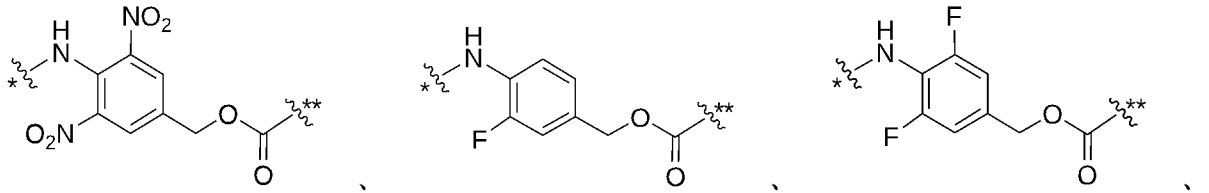


i 为 1；FF 为 ，或 ，其

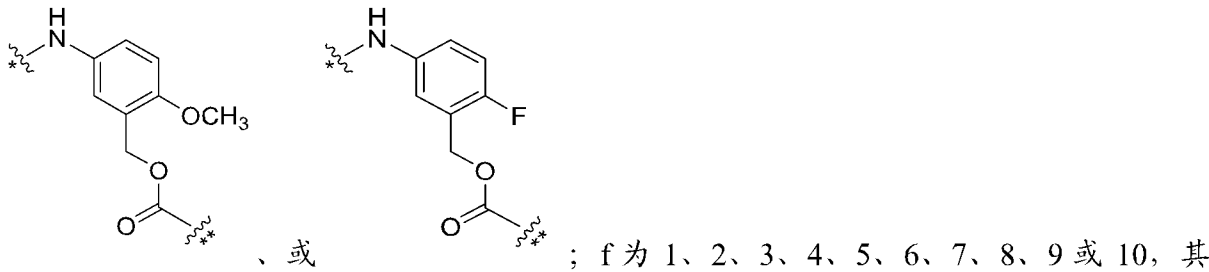
中 R<sup>F</sup> 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、-NO<sub>2</sub> 或卤素；z 为 0、1、2、3 或 4，其中\*连接



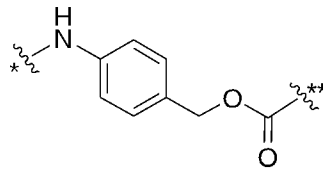
AA，\*\*连接 D；或 FF 为



5

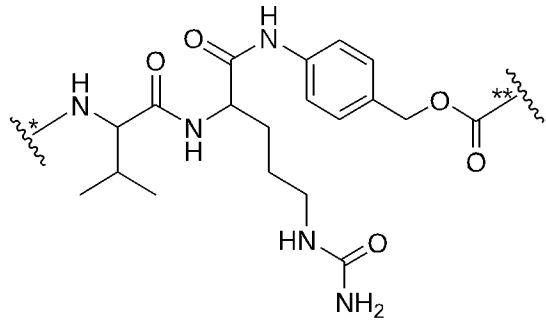


；f 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，其



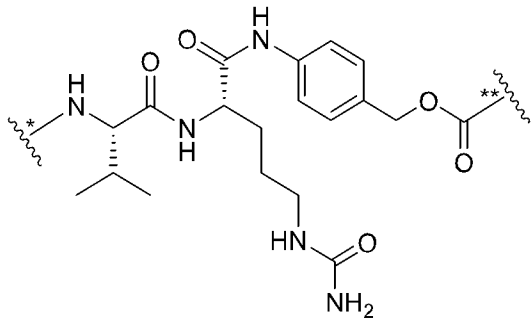
中\*连接 AA，\*\*连接 D；或 FF 为

，f 为 1；其中\*连接 AA，\*\*

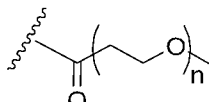


连接 D ; 或 L 为

或



，其中\*连接 B，\*\*连接 D；

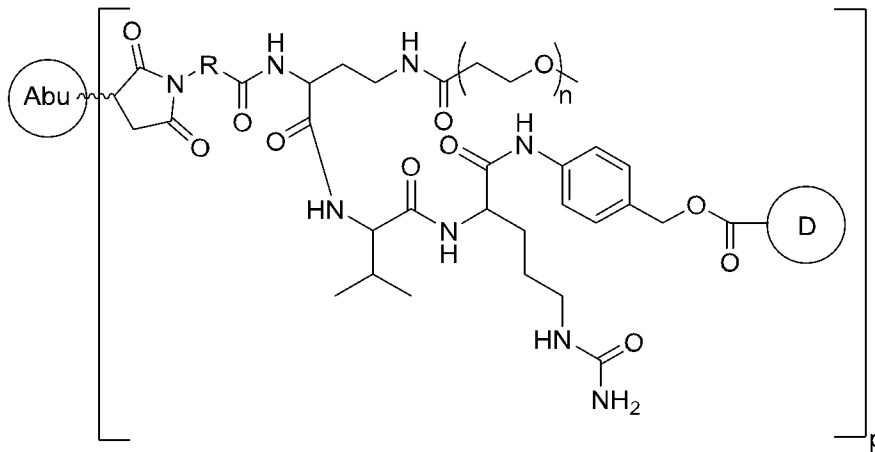
G 为  ，其中 n 为 1-24；或 n 为 4-12；或 n 为 4-8；或 n 为 4 或 8；  
p 为 1-10；或 p 为 2-8；或 p 为 4-8；或 p 为 6-8；或 p 为 7-8。

5

2. 一种治疗 HER2 阳性实体瘤的方法，所述方法包括向具有 HER2 阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物；其中，所述抗体药物偶联物具有式 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10 或 I-11 的所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

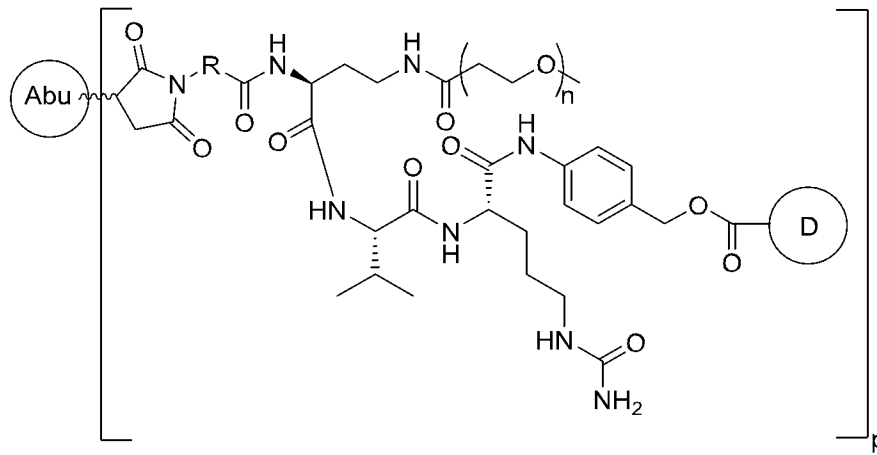
10

所述式 I-1 为：



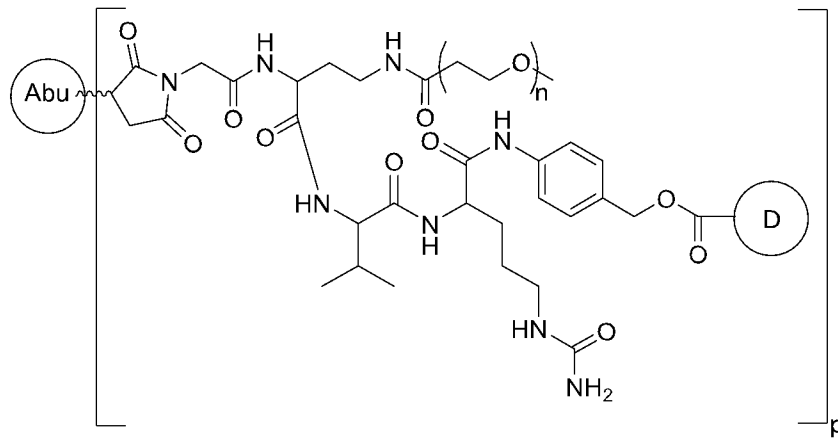
式 I-1

所述式 I-2 为：



式 I-2

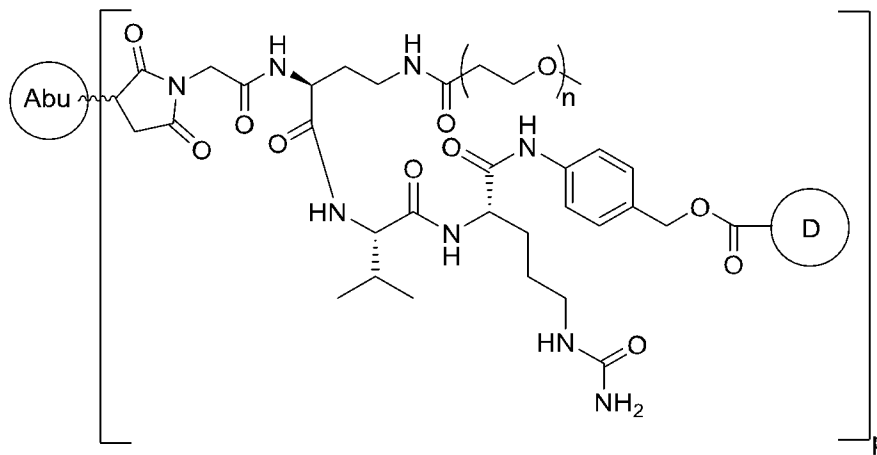
所述式 I-3 为:



式 I-3

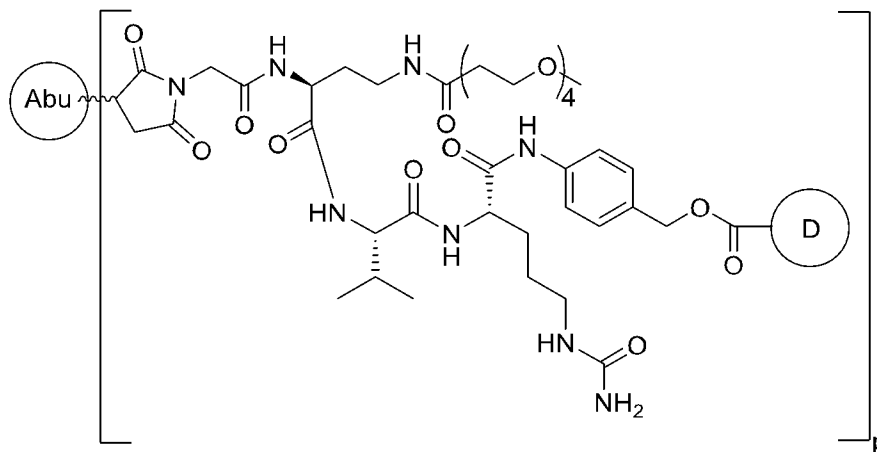
5

所述式 I-4 为:



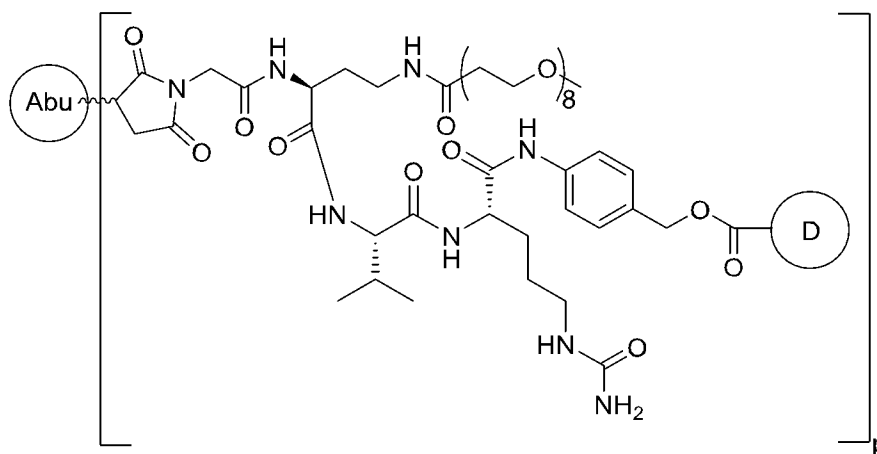
式 I-4

所述式 I-5 为:



式 I-5

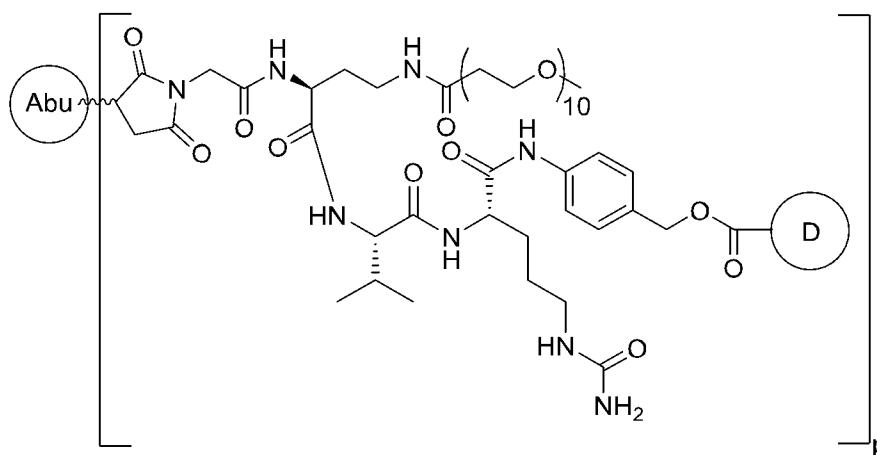
所述式 I-6 为:



式 I-6

5

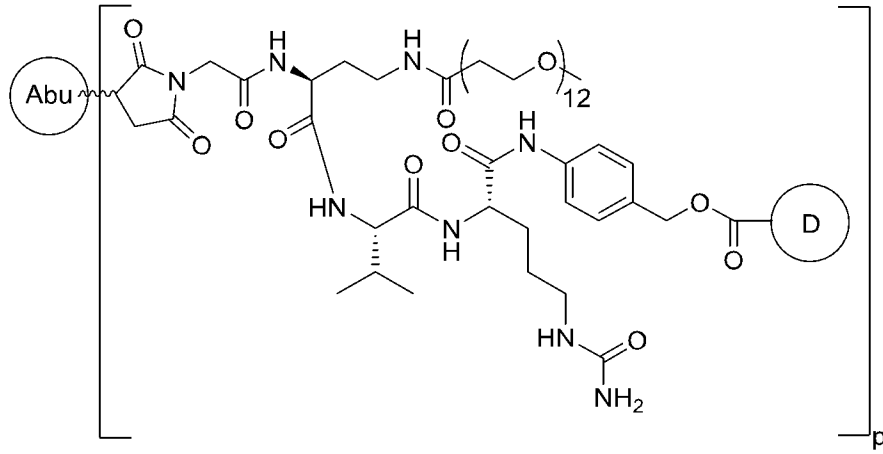
所述式 I-7 为:



式 I-7

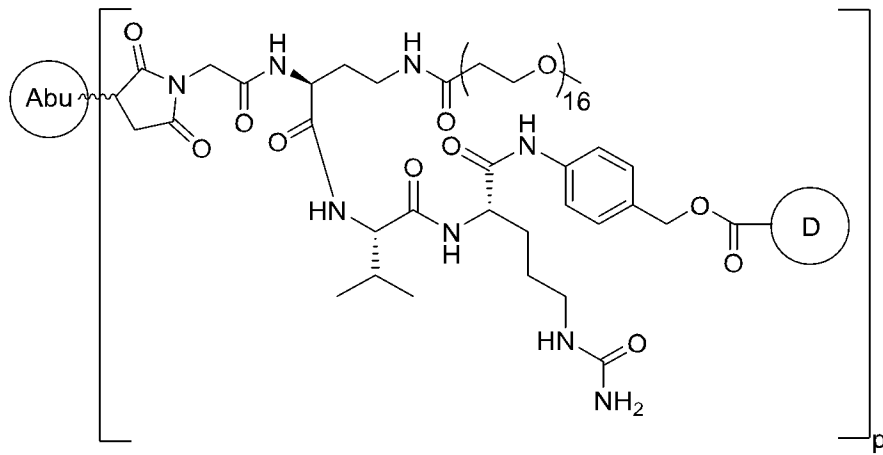
所述式 I-8 为:





式 I-8

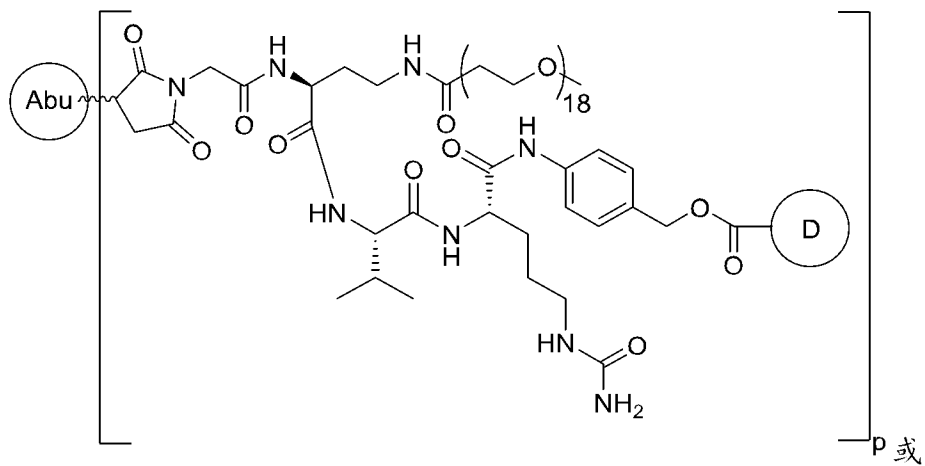
所述式 I-9 为:



式 I-9

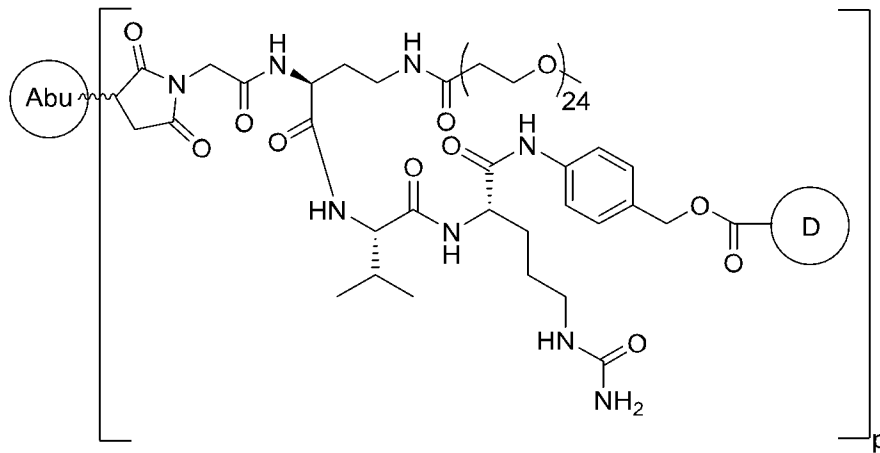
5

所述式 I-10 为:



式 I-10

所述式 I-11 为:



式 I-11

其中

Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元;

- 5 R 选自:  $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CHR^m)_r-$ 、C3-C8 碳环基、 $-O-(CH_2)_r-$ 、亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -亚芳基、 $-(CH_2)_r$ -(C3-C8 碳环基)-、 $-(C3-C8$  碳环基)- $-(CH_2)_r-$ 、C3-C8 杂环基、 $-(CH_2)_r$ -(C3-C8 杂环基)-、 $-(C3-C8$  杂环基)- $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$  和  $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^m(CH_2)_r-$ ; 其中各  $R^m$  独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基; 并且各  $r$  独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10; 或 R 为  $-(CH_2)_r-$ , 或  $r$  为 1 或 5;

D 为药物;

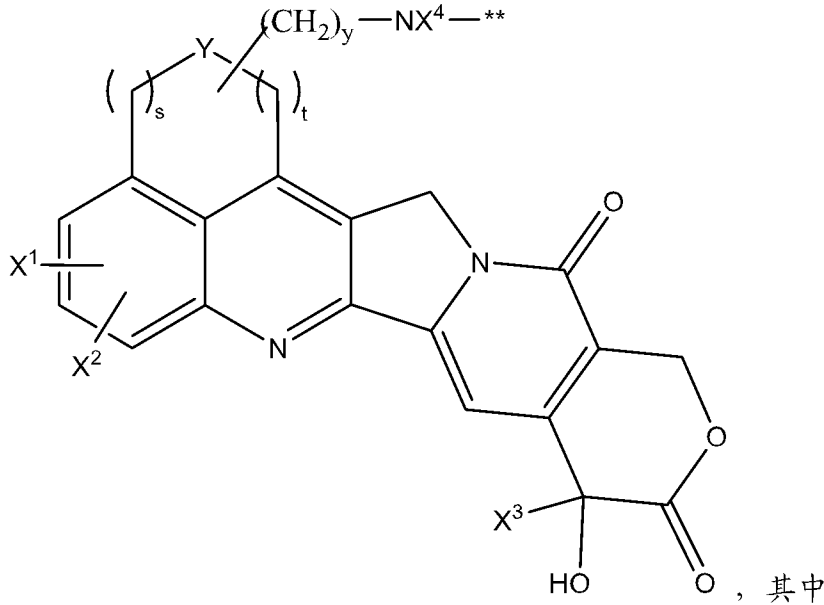
$n$  为 1-24 的整数; 或  $n$  为 4-12; 或  $n$  为 4-8; 或  $n$  为 4 或 8;

- 15  $p$  为 1-10; 或  $p$  为 2-8; 或  $p$  为 4-8; 或  $p$  为 6-8; 或  $p$  为 7-8。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 所述药物为抗癌药物、细胞毒性药物、细胞分化因子、干细胞营养因子、类固醇类药物、治疗自身免疫疾病的药物、抗炎症药物或治疗传染性疾病的药物; 或所述药物为抗癌药物; 或所述药物为微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂或 DNA 拓扑异构酶抑制剂; 或所述微管蛋白抑制剂选自海兔毒素、奥瑞他汀类、及美登素类; 或所述药物为奥瑞他汀类, 选自 MMAE、MMAF 或 AF; 或所述药物为 DNA 损伤剂, 选自卡奇霉素类、倍癌霉素类、安曲霉素类衍生物 PBD; 或所述药物为 DNA 拓扑异构酶抑制剂或其盐, 选自伊立替康、伊立替康盐酸盐、依喜替康衍生物, 喜树碱、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氯-10-羟基喜树碱、喜树碱类衍生物 SN-38、22-羟基早莲木碱、拓扑替康、勒托替康、贝洛替康、依喜替康、硅基高喜树碱、6,8-二溴-2-甲基-3-[2-(D-吡喃木糖基氨基)苯基]-4(3H)-喹唑啉酮、2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(苯基甲基)-(2E)-2-丙烯酰胺、2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)-N-(3-羟基苯基丙基)-(E)-2-丙烯酰胺、12- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基-12,13-二氢-2,10-二羟基-6-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡啶-5,7(6H)-二酮、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺二盐酸盐、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-吡啶甲酰胺; 或所述

DNA 拓扑异构酶抑制剂为喜树碱、10-羟基喜树碱、拓扑替康、贝洛替康、伊立替康、22-羟基早莲木碱或依喜替康；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的方法，其特征在于，所述药物为



X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为：

H，

羟基，

C1-C6 烷基，

10 被一个或多个羟基、卤素、硝基或氰基取代的 C1-C6 烷基，

C2-C6 烯基，

C2-C6 炔基，

C1-C6 烷氧基，

C1-C6 氨基烷氧基，

15 卤素，

硝基，

氰基，

巯基，

烷硫基，

20 氨基，被氨基保护基取代的氨基，在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基，

在氨基部分任选被氨基保护基或 C1-C6 烷基取代的 C1-C6 氨基烷基氨基，

连接至杂环的 C1-C6 烷基，所述杂环任选被一个或多个 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、氨基、卤素、硝基或氰基取代，

25 连接至杂环的 C1-C6 烷基氨基，所述杂环任选被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基取代，

所述氨基任选被氨基保护基、卤素、硝基、氰基或保护基取代，

氨基取代的杂环基，其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或一个或多个 C1-C6 烷基取代，

杂环氨基，其在杂环部分的氮原子或氨基部分任选被保护基或 C1-C6 烷基取代，  
 任选被氨基甲酰基保护基或 C1-C6 烷基取代的氨基甲酰基，

5 吗啉-1-基，或

哌啶-1-基；

X<sup>3</sup> 为 C1-C6 烷基；

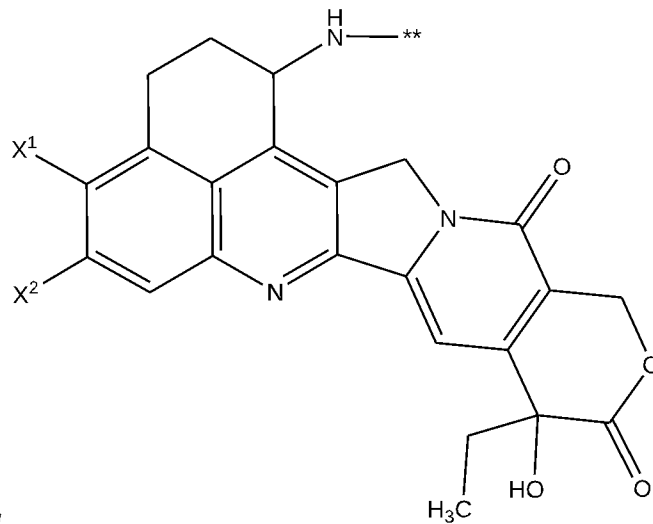
X<sup>4</sup> 为 H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CHR<sup>n</sup>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、C3-C8 碳环基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、亚芳基-CH<sub>3</sub>、  
 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-亚芳基-CH<sub>3</sub>、-亚芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C3-C8 碳环基)-CH<sub>3</sub>、-(C3-C8 碳环基)-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、C3-C8 杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C3-C8 杂环基)-CH<sub>3</sub>、-(C3-C8 杂环基)-(CH<sub>2</sub>)  
 q-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)  
 qC(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)N  
 R<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、或-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>C(O)  
 15 NR<sup>n</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>；其中各 R<sup>n</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 碳环基、苯基或苄基；并且  
 各 q 独立为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；或者，X<sup>4</sup> 为 H 或 C1-C6 烷基；

\*\* 为连接点；

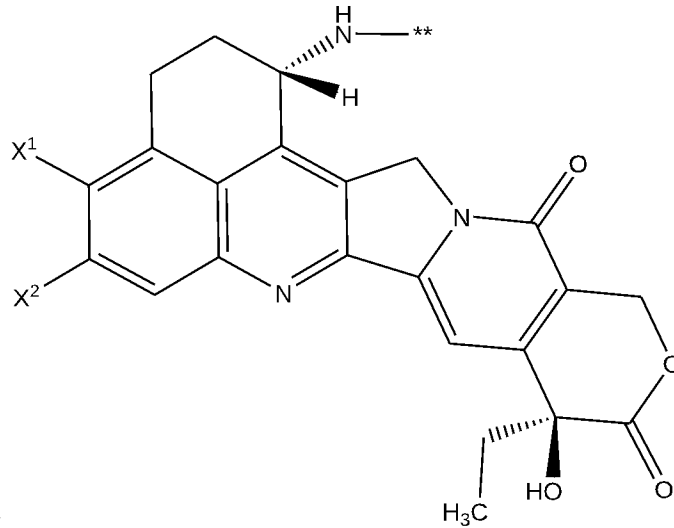
y 为 0、1 或 2；

Y 为 O、S 或 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地为 H 或 C1-C6 烷基；

s 和 t 各自独立为 0、1 或 2，但不同时为 0；

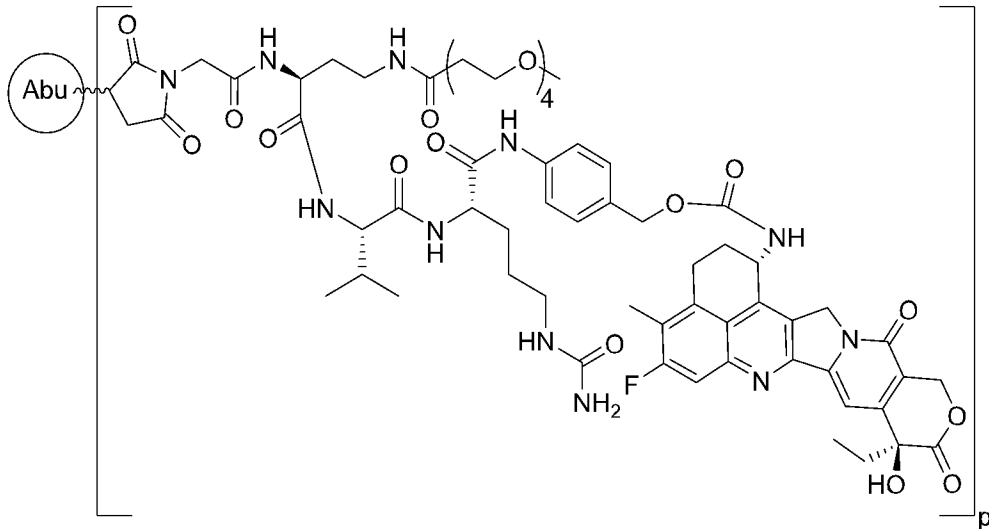


20 或所述药物为 ，其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为 C1-C6 烷基、卤素或-OH；或所述 C1-C6 烷基为-CH<sub>3</sub>；或所述卤素为 F；\*\*为连接点；

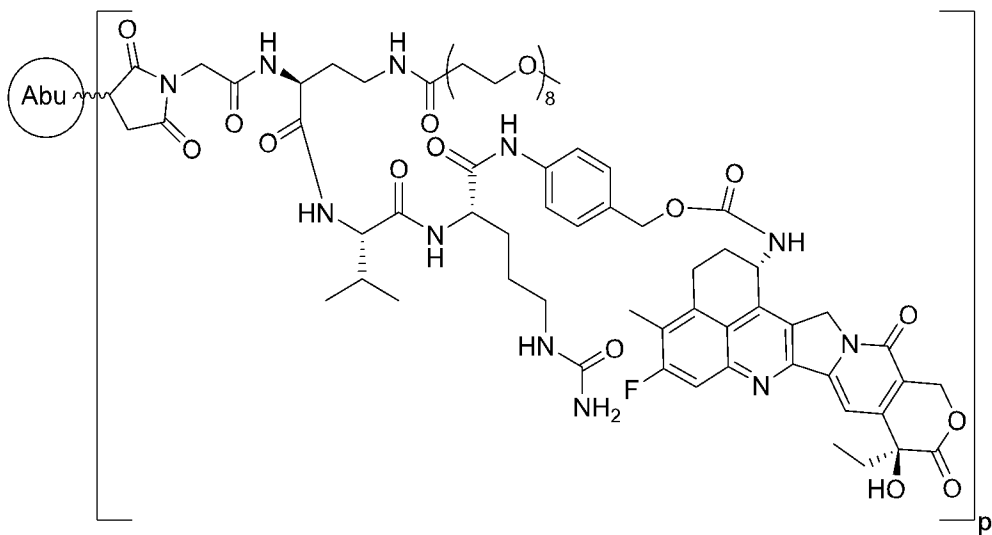


或所述药物为 ，其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立地为 C1-C6 烷基、卤素或 -OH；或所述 C1-C6 烷基为 -CH<sub>3</sub>；或所述卤素为 F；\*\* 为连接点。

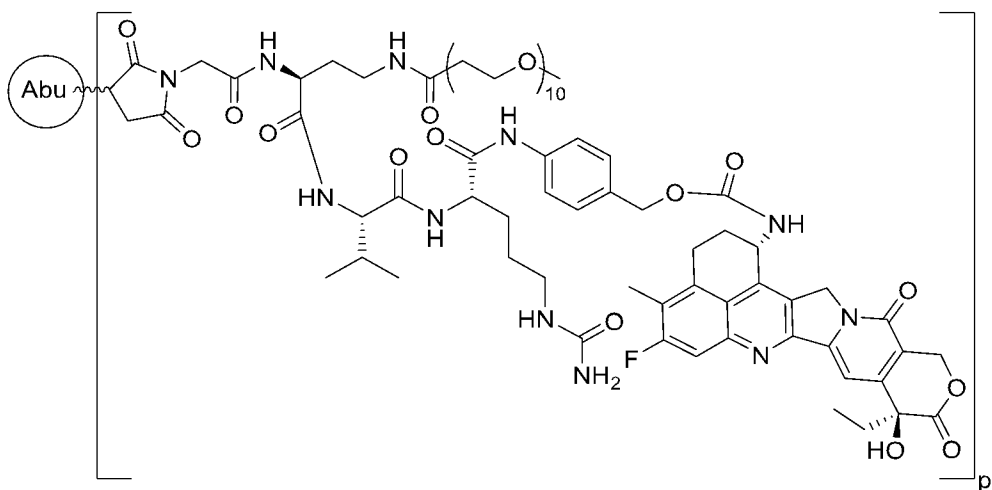
- 5 5. 一种治疗 HER2 阳性实体瘤的方法，所述方法包括向具有 HER2 阳性实体瘤的患者施用有效量的抗体药物偶联物；其中，所述抗体药物偶联物具有如式 I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24 或 I-25 的所示的结构或立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中所述式 I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-22、I-23、I-24 或 I-25 为：



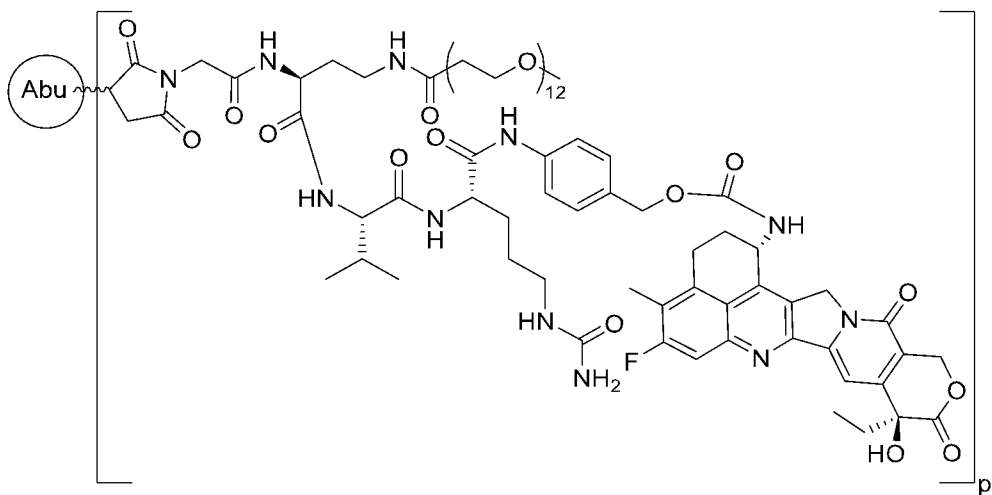
式 I-12



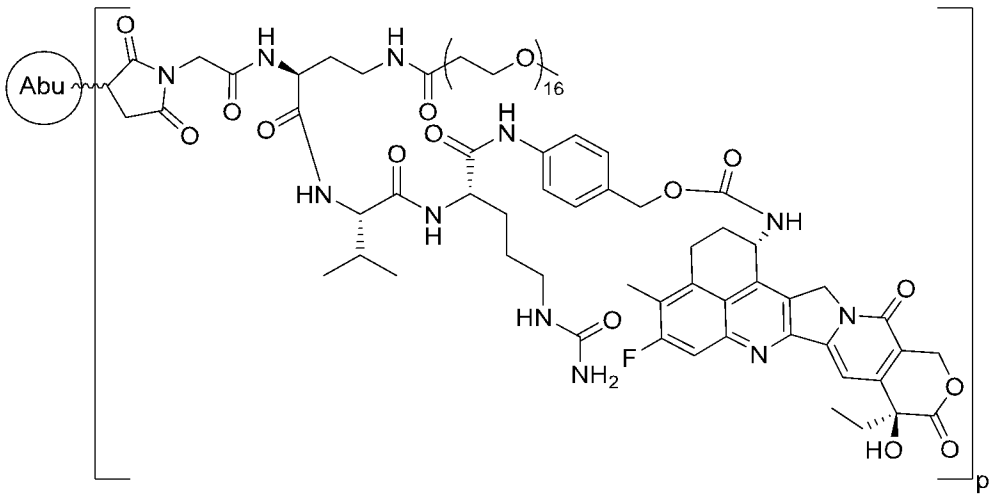
式 I-13



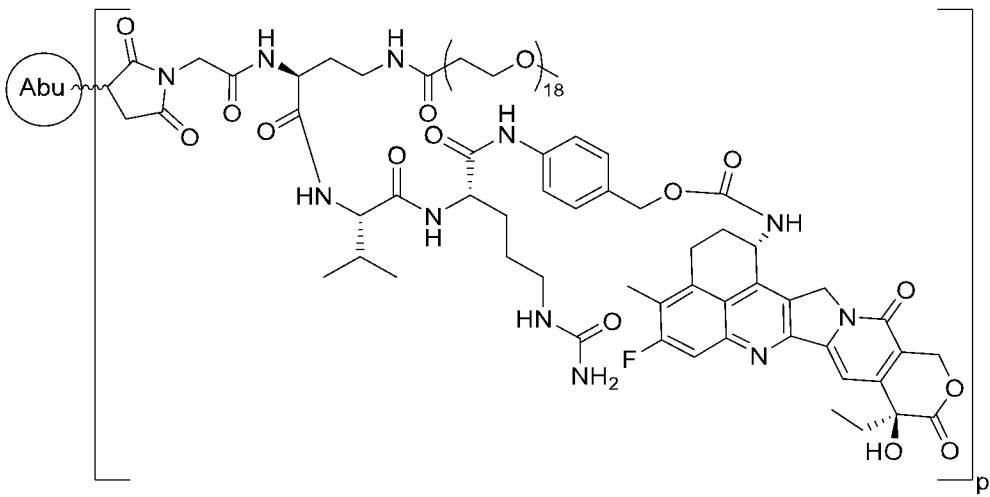
式 I-14



式 I-15

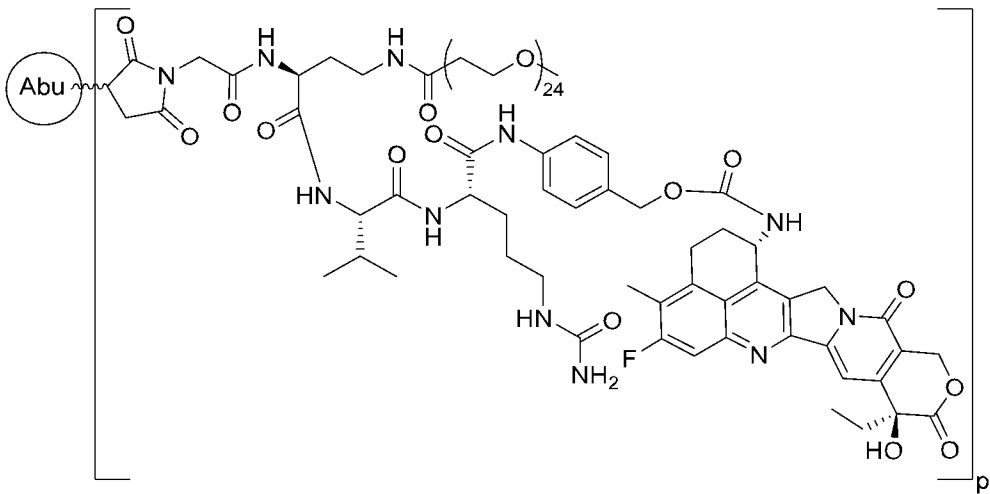


式 I-16

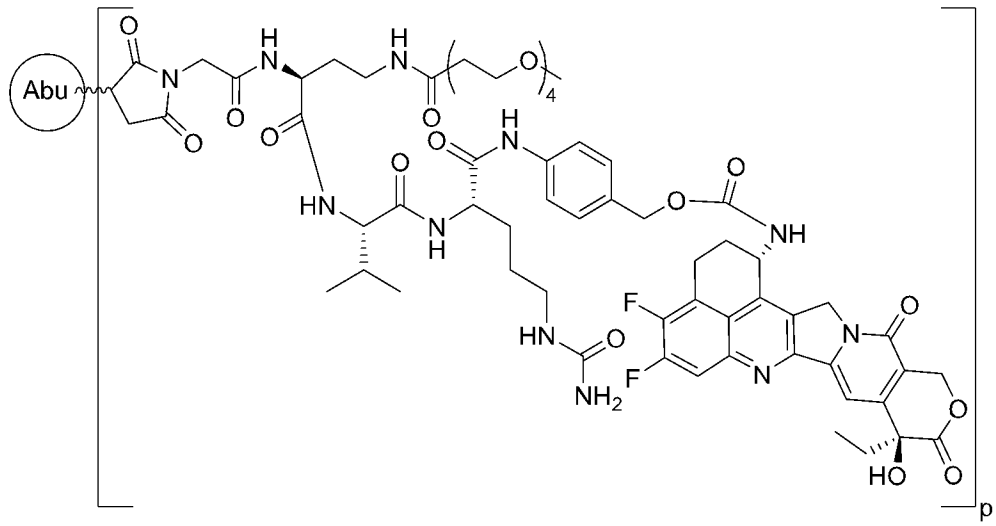


式 I-17

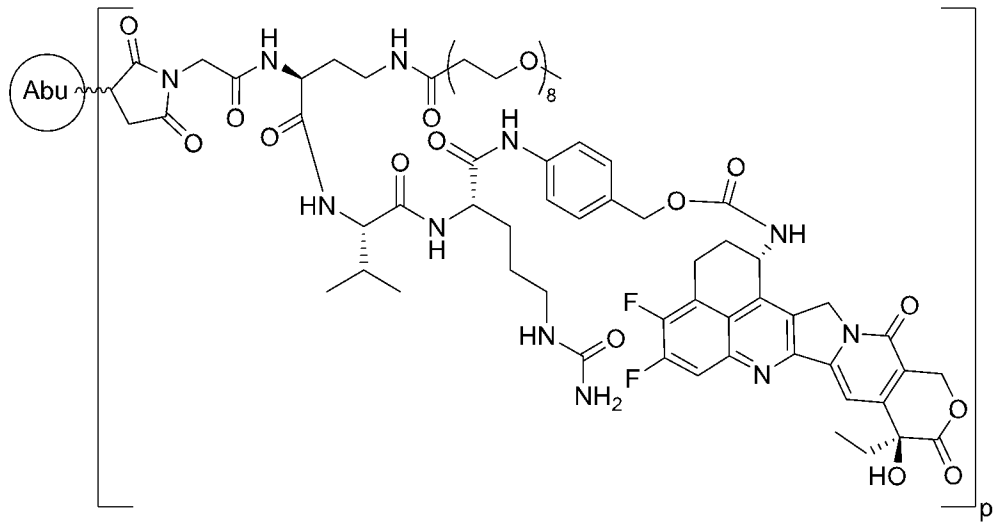
5



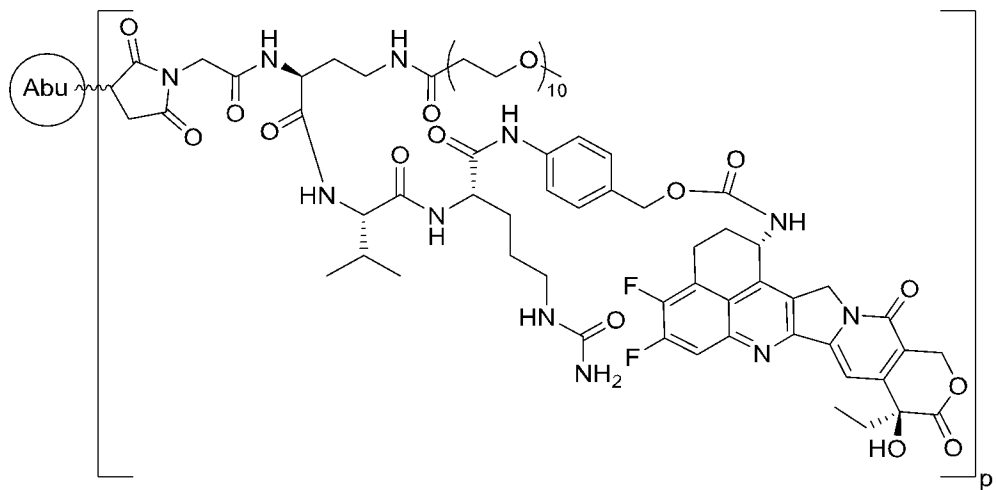
式 I-18



式 I-19

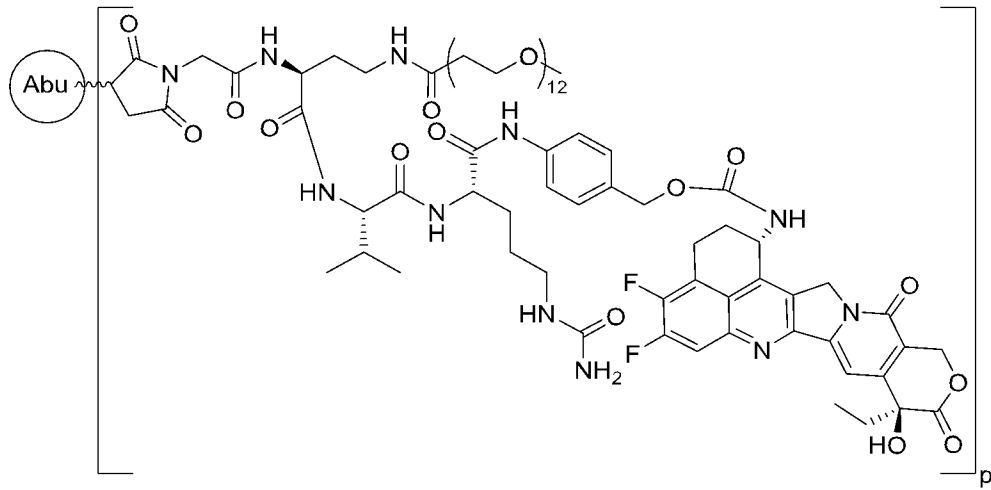


式 I-20

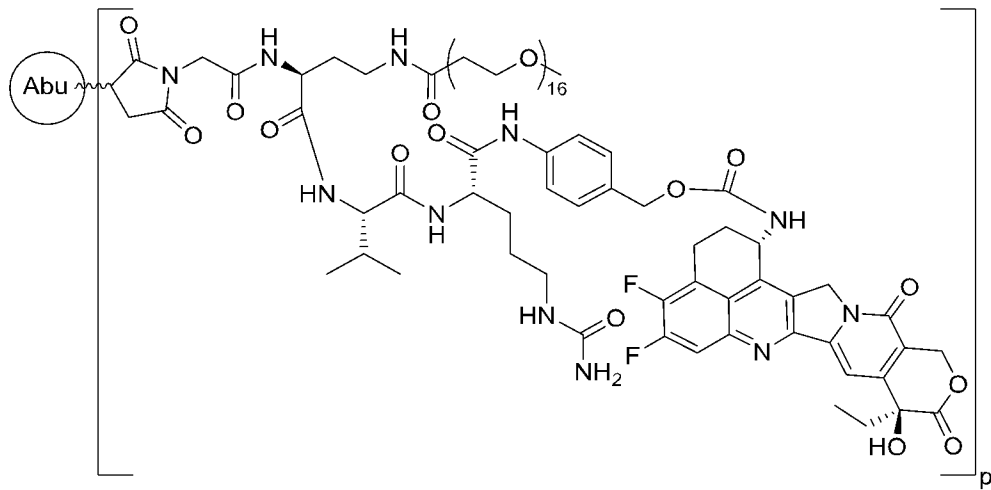


式 I-21

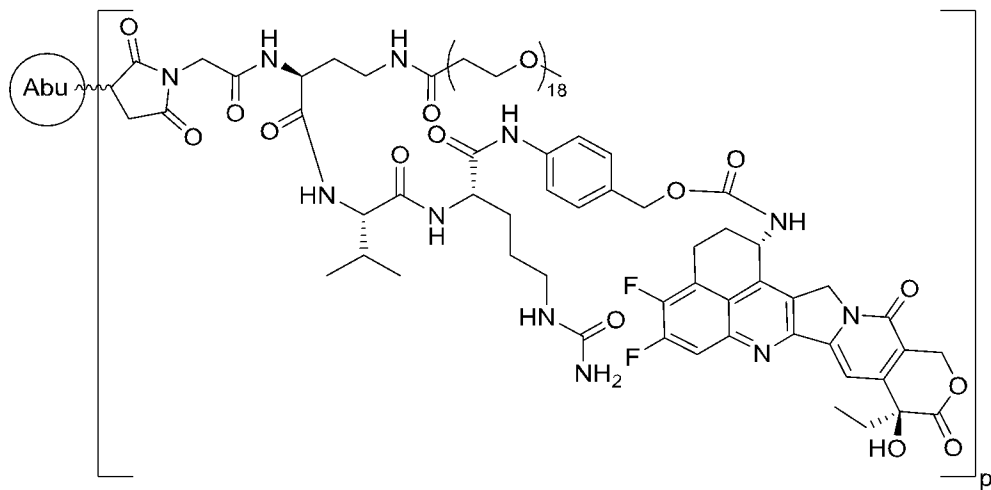




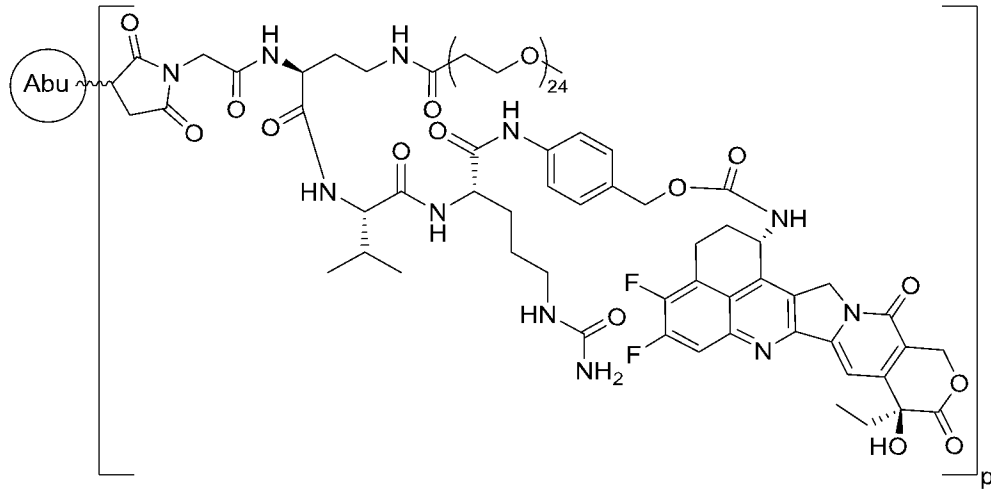
式 I-22



式 I-23



式 I-24



式 I-25

其中

Abu 为结合 HER2 的抗体或其抗原结合单元;

5 p 为 1-10; 或 p 为 2-8; 或 p 为 4-8; 或 p 为 6-8; 或 p 为 7-8。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的方法, 所述 Abu 为曲妥珠单抗。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的方法, 所述抗体药物偶联物的给药周期为每 1、  
10 2、3、4、5、6 或 7 周给药一次, 每次给药剂量为 1-30 mg/kg。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的方法, 所述抗体药物偶联物与第二药物联合施用于所述患者。

15 9. 根据权利要求 8 所述的方法, 所述第二药物为抗体; 例如, 所述第二药物为靶向 HER2 的抗体, 所述靶向 HER2 的抗体的重链可变区包含 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2、SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3, 和/或所述靶向 HER2 的抗体的轻链可变区包含 SEQ ID NO:4 所示的 LCDR1、SEQ ID NO:5 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR3;

20 或所述靶向 HER2 的抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:7 所示的序列, 与 SEQ ID NO:7 所示序列具有至少 80% 同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:7 所示序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列; 和/或

所述靶向 HER2 的抗体的轻链可变区包含 SEQ ID NO:8 所示的序列, 与 SEQ ID NO:8 所示序列具有至少 80% 同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:8 所示序列相比具有一个  
25 或多个保守氨基酸取代的序列;

或所述靶向 HER2 的抗体的重链包含如 SEQ ID NO:9 所示的序列, 与 SEQ ID NO:9 所示序列具有至少 80% 同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:9 所示序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列; 和/或所述靶向 HER2 的抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的序列, 与 SEQ ID NO:10 序列具有至少 80% 同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:10

序列相比具有一个或多个保守氨基酸取代的序列；或者，所述靶向 HER2 的抗体的岩藻糖基化水平为 0%-5%，且所述抗体包含不低于 60%的 G0；

或者，所述靶向 HER2 的抗体为帕妥珠单抗。

- 5           10. 根据权利要求 9 所述的方法，所述靶向 HER2 的抗体 G0-GN 糖型含量为 3%-7%，G1 糖型的含量为 6%-12%，G1'糖型的含量为 6%-12%，G2 糖型的含量不高于 3%；或所述靶向 HER2 的抗体为 ADCC 增强的抗体。

- 10           11. 根据权利要求 8-10 任一项所述的方法，所述抗体药物偶联物与所述第二药物以任意顺序先后施用于所述患者，或者同时施用于所述患者；或者，所述施用方式为注射；或所述施用方式为静脉注射、皮下注射或腹腔注射；或所述施用方式为静脉输注、皮下注射。

- 15           12. 根据权利要求 9-12 任一项所述的方法，所述第二药物的给药周期为每 1、2、3、4、5、6 或 7 周，且每次给药剂量为 1-15 mg/kg；或者，所述第二药物的给药周期为每 2 周或每 3 周，且每次给药剂量为 3-15 mg/kg；或者，所述第二药物的给药周期为每 1、2、3、4、5、6、7 周，且每次给药剂量为 50-1000 mg；或所述第二药物的给药周期为每三周一次，且首次给药的剂量为 840 mg，之后给药的剂量均为 420 mg。

### MDA-MB-468+SK-BR-3共孵育旁观者杀伤作用

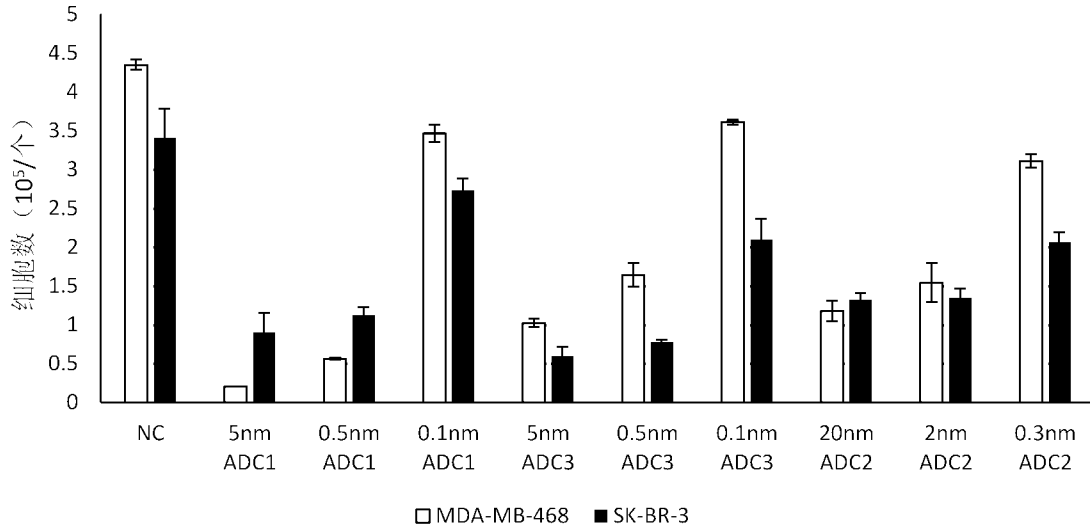


图 1

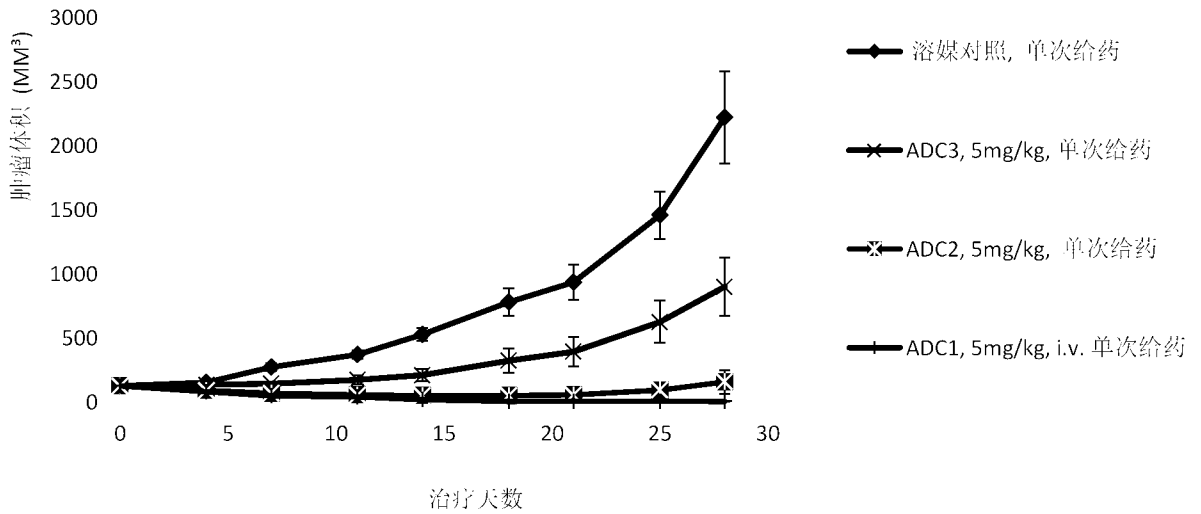


图 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/087691

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K47/60(2017.01)i; A61K47/68(2017.01)i; A61K47/65(2017.01)i; C07K16/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT; DWPI; ENTXTC; PUBMED; ELSEVIER; Patentics; NCBI; Web of Science; STN; 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Search System: 百奥泰, 抗体偶联, 连接子, 喜树碱, 聚乙二醇, structural formula search, 序列检索, sequence search, ADC, antibody drug conjugate, linker, Camptothecin, CPT, PEG

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115429893 A (BIO-THERA SOLUTIONS, LTD.) 06 December 2022 (2022-12-06) claims 1-5	1-12
X	US 2021093733 A1 (OBI PHARMA INC.) 01 April 2021 (2021-04-01) claims 53-61, description, paragraphs [0309]-[0329]	1-12
X	WO 2019243825 A1 (CURADEV PHARMA LTD.) 26 December 2019 (2019-12-26) description, pages 128, 133	1-12
A	CN 108883198 A (EISAI INC.) 23 November 2018 (2018-11-23) description, paragraphs [0007]-[0031]	1-12
A	CN 113853219 A (NOVARTIS AG) 28 December 2021 (2021-12-28) claims 1-48	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2023

Date of mailing of the international search report

20 July 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

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

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

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: **1-12**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
The subject matter of claims 1-12 is: a method for treating HER2-positive solid tumors, which relates to a treatment method, and thus falls within subject matter for which no search is required by the International Searching Authority (PCT Rule 39.1(4)).  
  
With regard to claims 1-12, the reasonably expected amendment is made as follows:  
  
the use of an antibody-drug conjugate in preparation of a drug for treating HER2-positive solid tumors.
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/087691**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	115429893	A	06 December 2022	WO 2022253284 A1	08 December 2022
US	2021093733	A1	01 April 2021	None	
WO	2019243825	A1	26 December 2019	TW 202016081 A	01 May 2020
CN	108883198	A	23 November 2018	JOP 20210074 A1	30 January 2023
				UA 125024 C2	29 December 2021
				TW 202241524 A	01 November 2022
				CA 3013791 A1	08 September 2017
				JP 2020019787 A	06 February 2020
				JP 6870051 B2	12 May 2021
				EP 3824909 A1	26 May 2021
				US 2017252458 A1	07 September 2017
				US 10548986 B2	04 February 2020
				US 2020297860 A1	24 September 2020
				SG 10202007520 WA	29 September 2020
				IL 261428 A	31 October 2018
				LT 3423105 T	10 September 2021
				AR 121302 A2	04 May 2022
				CO 2018008667 A2	31 August 2018
				SG 11201806515 RA	27 September 2018
				BR 112018067379 A2	15 January 2019
				RS 62108 B1	31 August 2021
				KR 20220101204 A	19 July 2022
				KR 20180115330 A	22 October 2018
				KR 102445255 B1	22 September 2022
				HUE 054726 T2	28 September 2021
				CL 2021000048 A1	28 May 2021
				JP 2020128413 A	27 August 2020
				TW 201800110 A	01 January 2018
				TWI 772288 B	01 August 2022
				HRP 20211125 T1	15 October 2021
				JP 2019516664 A	20 June 2019
				JP 6599019 B2	30 October 2019
				ES 2880402 T3	24 November 2021
				JOP 20210073 A1	30 January 2023
				PL 3423105 T3	25 October 2021
				MD 3423105 T2	31 October 2021
				EP 3423105 A1	09 January 2019
				EP 3423105 B1	05 May 2021
				US 2018193478 A1	12 July 2018
				US 10322192 B2	18 June 2019
				IL 292946 A	01 July 2022
				AR 107787 A1	06 June 2018
				WO 2017151979 A1	08 September 2017
				JOP 20170053 B1	17 August 2021
				SI 3423105 T1	31 December 2021
				AU 2017225982 A1	16 August 2018
				PH 12018501847 A1	15 May 2019
				PE 20181953 A1	17 December 2018
				AR 121301 A2	04 May 2022
				DK 3423105 T3	26 July 2021



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/087691**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MX 2018010562 A	20 February 2019
		CL 2018002456 A1	21 December 2018
		KR 20220101203 A	19 July 2022
		KR 102456433 B1	19 October 2022
		RU 2018134331 A	02 April 2020
		RU 2018134331 A3	14 August 2020
		RU 2754369 C2	01 September 2021
		PT 3423105 T	19 July 2021
		JP 2021185176 A	09 December 2021
		JP 7254861 B2	10 April 2023
		MA 45280 A	09 January 2019
		MA 45280 B1	31 August 2021
		CL 2021000049 A1	28 May 2021
		RU 2021125492 A	05 April 2022
CN	113853219 A	28 December 2021	
		IL 287596 A	01 December 2021
		KR 20220010527 A	25 January 2022
		AU 2020279731 A1	06 January 2022
		CA 3140063 A1	26 November 2020
		WO 2020236841 A2	26 November 2020
		WO 2020236841 A3	14 January 2021
		JP 2022533215 A	21 July 2022
		US 2023091510 A1	23 March 2023
		EP 3972650 A2	30 March 2022

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K47/60(2017.01)i; A61K47/68(2017.01)i; A61K47/65(2017.01)i; C07K16/00(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K C07K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTXT;DWPI;ENTXTC;PUBMED;ELSEVIER;Patentics;NCBI; Web of Science;STN;中国专利生物序列检索系统: 百奥泰, 抗体偶联, 连接子, 喜树碱, 聚乙二醇, 结构式检索, 序列检索, ADC, antibody drug conjugate, linker, Camptothecin, CPT, PEG</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 115429893 A (百奥泰生物制药股份有限公司) 2022年12月6日 (2022 - 12 - 06) 权利要求1-5</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2021093733 A1 (OBI PHARMA INC) 2021年4月1日 (2021 - 04 - 01) 权利要求53-61, 说明书第[0309]-[0329]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019243825 A1 (CURADEV PHARMA LTD) 2019年12月26日 (2019 - 12 - 26) 说明书第128、133页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108883198 A (卫材研究发展管理有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 说明书[0007]-[0031]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113853219 A (诺华股份有限公司) 2021年12月28日 (2021 - 12 - 28) 权利要求1-48</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 115429893 A (百奥泰生物制药股份有限公司) 2022年12月6日 (2022 - 12 - 06) 权利要求1-5	1-12	X	US 2021093733 A1 (OBI PHARMA INC) 2021年4月1日 (2021 - 04 - 01) 权利要求53-61, 说明书第[0309]-[0329]段	1-12	X	WO 2019243825 A1 (CURADEV PHARMA LTD) 2019年12月26日 (2019 - 12 - 26) 说明书第128、133页	1-12	A	CN 108883198 A (卫材研究发展管理有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 说明书[0007]-[0031]段	1-12	A	CN 113853219 A (诺华股份有限公司) 2021年12月28日 (2021 - 12 - 28) 权利要求1-48	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 115429893 A (百奥泰生物制药股份有限公司) 2022年12月6日 (2022 - 12 - 06) 权利要求1-5	1-12																		
X	US 2021093733 A1 (OBI PHARMA INC) 2021年4月1日 (2021 - 04 - 01) 权利要求53-61, 说明书第[0309]-[0329]段	1-12																		
X	WO 2019243825 A1 (CURADEV PHARMA LTD) 2019年12月26日 (2019 - 12 - 26) 说明书第128、133页	1-12																		
A	CN 108883198 A (卫材研究发展管理有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 说明书[0007]-[0031]段	1-12																		
A	CN 113853219 A (诺华股份有限公司) 2021年12月28日 (2021 - 12 - 28) 权利要求1-48	1-12																		
国际检索实际完成的日期	2023年6月20日	国际检索报告邮寄日期	2023年7月20日																	
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	陈典 电话号码 (+86) 0512-88996499																	

第1栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

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

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求：  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
  
2.  权利要求： 1-12  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：  
权利要求1-12的主题为：一种治疗 HER2 阳性实体瘤的方法，上述主题由于涉及治疗方法，属于 PCT细则39.1(4) 定义的不要求国际检索单位检索的主题。  
针对上述权利要求1-12的合理预期的修改如下：  
一种抗体药物偶联物用于制备治疗HER2 阳性实体瘤药物的应用，……。
  
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/087691

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	115429893	A	2022年12月6日	WO	2022253284	A1	2022年12月8日
US	2021093733	A1	2021年4月1日	无			
WO	2019243825	A1	2019年12月26日	TW	202016081	A	2020年5月1日
CN	108883198	A	2018年11月23日	JOP	20210074	A1	2023年1月30日
				UA	125024	C2	2021年12月29日
				TW	202241524	A	2022年11月1日
				CA	3013791	A1	2017年9月8日
				JP	2020019787	A	2020年2月6日
				JP	6870051	B2	2021年5月12日
				EP	3824909	A1	2021年5月26日
				US	2017252458	A1	2017年9月7日
				US	10548986	B2	2020年2月4日
				US	2020297860	A1	2020年9月24日
				SG	10202007520	WA	2020年9月29日
				IL	261428	A	2018年10月31日
				LT	3423105	T	2021年9月10日
				AR	121302	A2	2022年5月4日
				CO	2018008667	A2	2018年8月31日
				SG	11201806515	RA	2018年9月27日
				BR	112018067379	A2	2019年1月15日
				RS	62108	B1	2021年8月31日
				KR	20220101204	A	2022年7月19日
				KR	20180115330	A	2018年10月22日
				KR	102445255	B1	2022年9月22日
				HUE	054726	T2	2021年9月28日
				CL	2021000048	A1	2021年5月28日
				JP	2020128413	A	2020年8月27日
				TW	201800110	A	2018年1月1日
				TWI	772288	B	2022年8月1日
				HRP	20211125	T1	2021年10月15日
				JP	2019516664	A	2019年6月20日
				JP	6599019	B2	2019年10月30日
				ES	2880402	T3	2021年11月24日
				JOP	20210073	A1	2023年1月30日
				PL	3423105	T3	2021年10月25日
				MD	3423105	T2	2021年10月31日
				EP	3423105	A1	2019年1月9日
				EP	3423105	B1	2021年5月5日
				US	2018193478	A1	2018年7月12日
				US	10322192	B2	2019年6月18日
				IL	292946	A	2022年7月1日
				AR	107787	A1	2018年6月6日
				WO	2017151979	A1	2017年9月8日
				JOP	20170053	B1	2021年8月17日
				SI	3423105	T1	2021年12月31日
				AU	2017225982	A1	2018年8月16日
				PH	12018501847	A1	2019年5月15日
				PE	20181953	A1	2018年12月17日
				AR	121301	A2	2022年5月4日
				DK	3423105	T3	2021年7月26日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/087691

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				MX	2018010562	A	2019年2月20日
				CL	2018002456	A1	2018年12月21日
				KR	20220101203	A	2022年7月19日
				KR	102456433	B1	2022年10月19日
				RU	2018134331	A	2020年4月2日
				RU	2018134331	A3	2020年8月14日
				RU	2754369	C2	2021年9月1日
				PT	3423105	T	2021年7月19日
				JP	2021185176	A	2021年12月9日
				JP	7254861	B2	2023年4月10日
				MA	45280	A	2019年1月9日
				MA	45280	B1	2021年8月31日
				CL	2021000049	A1	2021年5月28日
				RU	2021125492	A	2022年4月5日
CN	113853219	A	2021年12月28日	IL	287596	A	2021年12月1日
				KR	20220010527	A	2022年1月25日
				AU	2020279731	A1	2022年1月6日
				CA	3140063	A1	2020年11月26日
				WO	2020236841	A2	2020年11月26日
				WO	2020236841	A3	2021年1月14日
				JP	2022533215	A	2022年7月21日
				US	2023091510	A1	2023年3月23日
				EP	3972650	A2	2022年3月30日