



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I777502 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 11 日

(21) 申請案號：110113994

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 19 日

(51) Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2013/12/19 美國

61/918,539

(71) 申請人：美商西雅圖遺傳學公司 (美國) SEATTLE GENETICS, INC. (US)  
美國(72) 發明人：寇拉寇斯基 羅伯特 KOLAKOWSKI, ROBERT (US)；傑佛瑞 史考特 JEFFREY,  
SCOTT (US)；布魯克 派翠克 BURKE, PATRICK (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

CN 103025165A

US 2008/0280937A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 202 頁

(54) 名稱

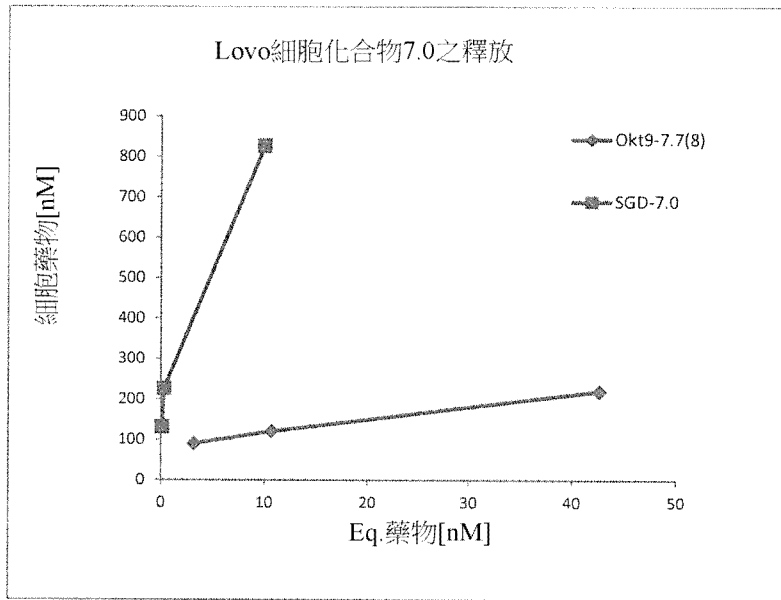
與標的-藥物結合物併用之亞甲基胺基甲酸酯連接物

(57) 摘要

本發明提供包含亞甲基胺基甲酸酯單元之配位體-藥物結合物及藥物-連接物化合物。

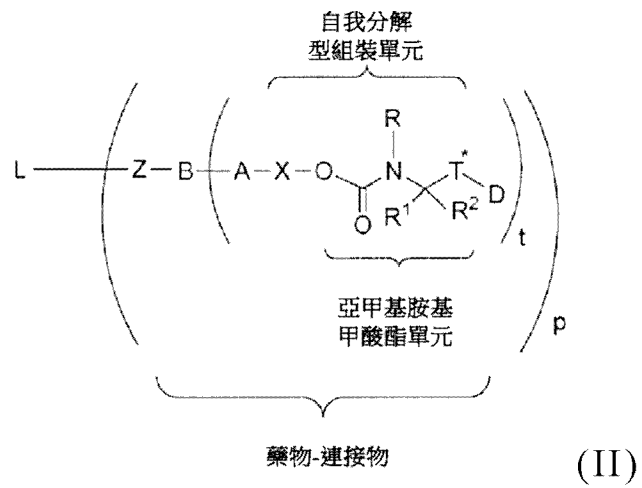
The present invention provides Ligand-Drug Conjugates and Drug-Linker Compounds comprising a methylene carbamate unit.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





I777502

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

與標的-藥物結合物併用之亞甲基胺基甲酸酯連接物

## 【英文發明名稱】

METHYLENE CARBAMATE LINKERS FOR USE WITH TARGETED-DRUG CONJUGATES

## 【中文】

本發明提供包含亞甲基胺基甲酸酯單元之配位體-藥物結合物及藥物-連接物化合物。

## 【英文】

The present invention provides Ligand-Drug Conjugates and Drug-Linker Compounds comprising a methylene carbamate unit.

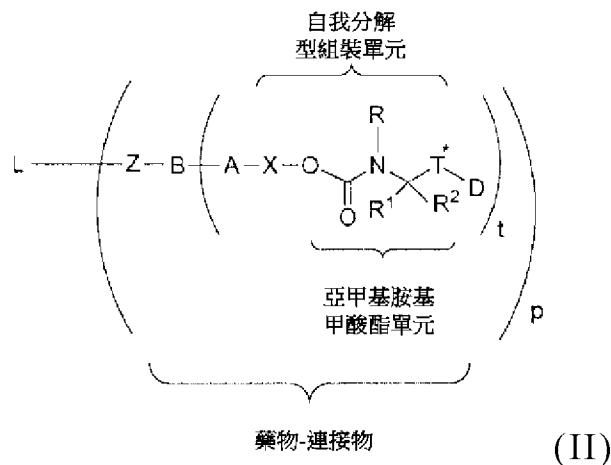
## 【指定代表圖】

圖3

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

與標的-藥物結合物併用之亞甲基胺基甲酸酯連接物

### 【英文發明名稱】

METHYLENE CARBAMATE LINKERS FOR USE WITH  
TARGETED-DRUG CONJUGATES

### 【技術領域】

### 【先前技術】

已有大量關注圍繞使用單株抗體(mAb)進行細胞毒性劑向腫瘤細胞之靶向遞送。儘管已評估多個不同藥物類別之經由抗體之遞送，但僅幾個藥物類別已經證明具有保證臨床發展之作為抗體藥物結合物之充分活性(同時具有適合的毒性概況)。一個此類類別為奧瑞他汀(auristatin)，其與天然產物海兔毒素10 (dolastatin 10)相關。代表性奧瑞他汀包括MMAE (N-甲基纈胺酸-纈胺酸-多拉索因(dolaisoleuine)-多拉普因(dolaproine)-降麻黃鹼)及MMAF (N-甲基纈胺酸-纈胺酸-多拉索因-多拉普因-苯丙胺酸)。

藉由通常經由連接物將細胞毒性劑連接至抗體來設計抗體藥物結合物(ADC)涉及對多種因素之考慮，包括藥物上之用於連接至連接物的結合柄及以條件性穩定方式將藥物連接至抗體的連接物技術之存在。認為其缺少適當結合柄的某些藥物類別已被視為不適合用作ADC。儘管可能修飾此類藥物以使其包括結合柄，但此類修改可負面地干擾藥物之活性概況。

包含酯及碳酸鹽之連接物已通常用於結合含醇藥物且產生具有可變穩定性概況之ADC。不穩定性導致結合物之效能、免疫特異性降



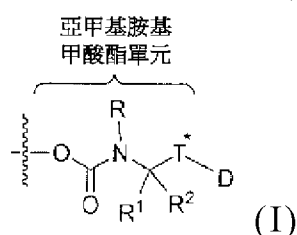
低，且歸因於藥物自結合物之非特異性釋放導致毒性增加。儘管已顯示某些酚系醇可經由醚鍵直接連接至自我分解型間隔子單元對胺基苯甲基醇，但該等連接物策略不太可能對所有含醇藥物有效，包括含脂族醇藥物(參見例如，Toki等人 *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1866-1872)。對此之一個原因可歸因於含脂族醇藥物之較高pKa。

因此，需要可用於連接迄今為止咸信為大體上不適用於用作ADC及配位體藥物結合物(LDC)之藥物的新連接物技術，包括需要將酚系及含脂族醇藥物連接至除抗體以外的其他靶向配位體之較多用的方法。本發明解決了彼等及其他需要。

### 【發明內容】

本發明尤其提供配位體-藥物結合物，其中該配位體-藥物結合物係由具有用於將藥物結合至靶向配位體之亞甲基胺基甲酸酯單元之自我分解型組裝單元構成，製備及使用該等配位體-藥物結合物之方法及其中間物。本發明之配位體-藥物結合物在循環中穩定，又能夠在釋放於腫瘤細胞附近或腫瘤細胞內時造成細胞死亡。

在一個原理實施例中，配位體藥物結合物(LDC)或其組合物係由配位體單元、藥物單元及將配位體單元連接至藥物單元之連接物單元構成，其中連接物單元係由具有亞甲基胺基甲酸酯單元及可活化自我分解型部分之自我分解型組裝單元構成，其中可活化自我分解型部分之活化導致游離藥物自來自自我分解之LDC之釋放，且其中亞甲基胺基甲酸酯單元係共價連接至藥物單元及可活化自我分解型部分，其中共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元係由式I之結構表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

波浪線指示亞甲基胺基甲酸酯單元至可活化自我分解型部分(X)之共價連接；

D為藥物單元，其具有已併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基(例如，羥基、巰基、醯胺或胺官能基)，

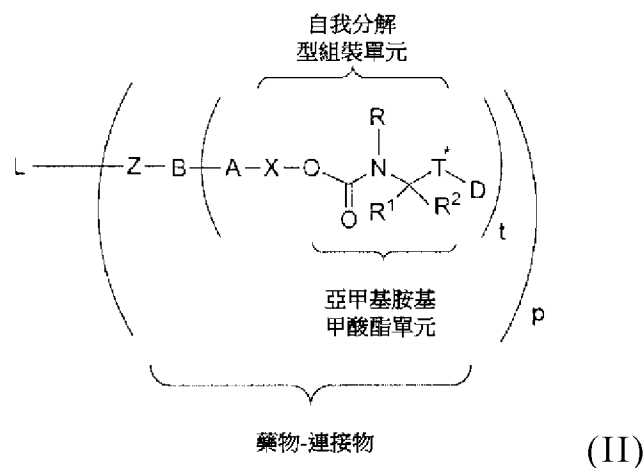
T\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之雜原子(例如，氧、硫、視情況經取代之氮)；

X為可活化自我分解型部分；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，

或R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分且R<sup>2</sup>為氫。

在一些彼等實施例中，具有式I之亞甲基胺基甲酸酯單元之配位體藥物結合物或其組合物係由式II之結構表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

L為配位體單元；

Z為延伸子單元；

B為視情況存在之分支單元，且當t為2、3或4時存在且當t為1時不存在；

A為視情況存在之連接物單元；

X為可活化自我分解型部分；

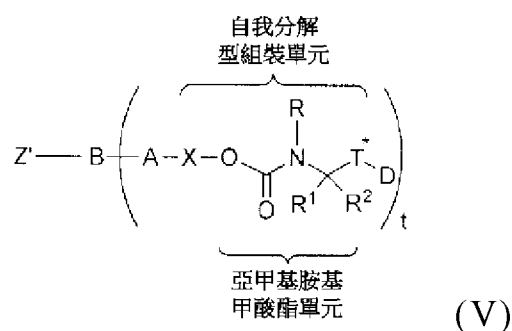
下標t在1至4範圍內；

下標p為在1至16範圍內之整數(對於個別LDC)或數值(對於LDC組合物中之LDC群體)；且

且D、T\*、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如在式I中所定義。

其他原理實施例為適用作用於製備配位體-藥物結合物之中間物之藥物-連接物化合物，其中藥物-連接物化合物係由藥物單元及連接物單元構成，其中連接物單元係由能夠形成至配位體單元之共價鍵之延伸子單元前驅體(Z')、具有亞甲基胺基甲酸酯單元及可活化自我分解型部分之自我分解型組裝單元構成，其中在併有藥物-連接物化合物之LDC中之可活化自我分解型部分之活化導致游離藥物藉由自我分解自LDC釋放，且其中亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至藥物單元及可活化自我分解型部分。

在一些彼等實施例中，具有式I之亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物-連接物化合物具有式V之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Z'為延伸子單元(Z)之延伸子單元前驅體且由提供配位體單元至Z之共價連接的官能基構成；

且B、A、X、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T\*、D及下標t如對於式(II)所定義。

【圖式簡單說明】

圖1說明平均藥物負荷為4之ADC組合物在大鼠及小鼠血漿中之離體穩定性，其中組合物之ADC係由合併來自奧瑞他汀E之羥基官能基之氧雜原子的亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元(MAC單元)構成。

圖2說明含四氫喹啉游離藥物BMN-673在藉由葡糖醛酸酶之自我分解型活化之後自N-乙醯基半胱胺酸(NAC)藥物結合物之有效釋放，其中彼化合物之環狀苯胺氮併入結合物之自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中。

圖3說明游離藥物來自藉由配位體藥物結合物之標的遞送之細胞內累積，該配位體藥物結合物具有連接至來自PARP抑制劑BMN-673之藥物單元之變異MAC單元。

#### 【實施方式】

#### 對相關申請案之交叉引用

本非臨時申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張申請於2013年12月19日的申請中之美國申請案第61/918,539號之優先權，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

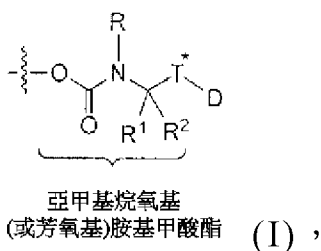
#### 綜述

本發明係部分基於以下發現：將具有自我分解型組裝單元之藥物-連接物部分，其中該自我分解型組裝單元包含可活化自我分解型部分(X)及合併來自藥物(例如，具有芳族或脂族醇之藥物)之羥基官能基之氧雜原子的亞甲基烷氧基(或芳氧基)胺基甲酸酯單元(在本文中亦稱為MAC單元)，連接至配位體單元准許經由該藥物之羥基官能基合成條件性穩定的配位體-藥物結合物(LDC)。所得LDC能夠在活化時釋放游離藥物，其再生羥基官能基。

其他實施例係部分基於以下發現：MAC單元可經調適以提供其他亞甲基胺基甲酸酯單元用於與具有除羥基之外的官能基之藥物一起

使用，該等藥物包括含有巯基、醯胺或胺官能基之藥物。因此，本文所提供之例示性自我分解型組裝單元包含亞甲基胺基甲酸酯單元，其直接連接至來自具有不同脫離基能力之藥物官能基之雜原子。在一些態樣中，官能基為來自藥物之羥基(包括一級、二級及三級脂族醇及芳族醇之羥基)、巯基(包括烷基巯基及芳基巯基)、醯胺(包括甲醯胺、磺醯胺及磷醯胺)或胺(包括環狀或脂環一級脂族胺、二級脂族胺及三級脂族胺，或一級或二級芳基胺)以使得連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之雜原子(T\*)為氧、硫或氮雜原子(其視情況經取代，例如當官能基為二級醯胺、三級胺、環狀脂族胺或N取代芳基胺時)。在彼等情況下，自我分解型組裝單元之條件性活化釋放H-T\*-D，或在三級胺之情況下釋放T\*-D。MAC單元為一種類型之亞甲基胺基甲酸酯單元，其中用於含羥基藥物之共價連接的官能基雜原子為來自藥物之羥基官能基之氧原子。

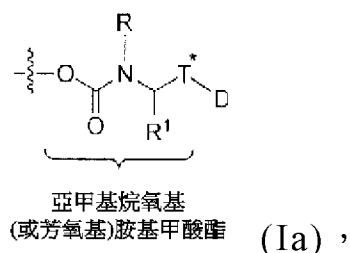
在一些實施例中，共價連接至LDC或藥物-連接物化合物之自我分解型組裝單元中之藥物單元的亞甲基胺基甲酸酯單元具有如下呈現之式I：



其中波浪線指示至自我分解型組裝單元之可活化自我分解型部分(X)之共價連接；D為藥物單元，其具有已併入LDC或藥物-連接物化合物之藥物-連接物部分中之官能基；T\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之氧、硫或視情況經取代之氮雜原子；R及R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3-8</sub>雜芳基，或R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之

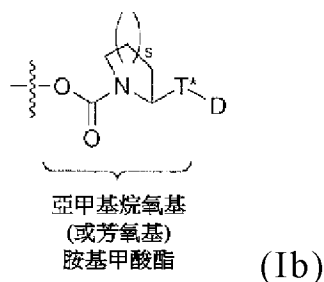
氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且 $R^2$ 為氫。

例示性實施例包括其中 $R^2$ 為氫之如式(Ia)中所闡述之彼等實施例



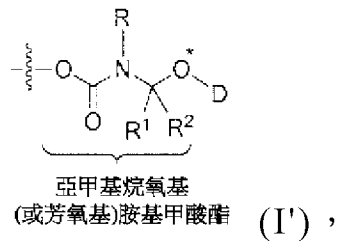
且波浪線、 $T^*$ 、 $D$ 、 $R$ 及 $R^1$ 如對於式I所定義。 $R$ 及 $R^1$ 較佳為氫、視情況經取代之 $C_{1-6}$ 烷基或視情況經取代之 $C_{6-14}$ 芳基(更佳為氫、視情況經取代之 $C_{1-4}$ 烷基或視情況經取代之苯基，最佳為氫或視情況經取代之 $C_{1-4}$ 烷基)。在式Ia之一些實施例中， $R$ 及 $R^1$ 為氫。在式Ia之其他實施例中， $R$ 及 $R^1$ 中之一者為PEG單元或鹼性單元且另一者為氫或未經取代之 $C_{1-4}$ 烷基。

例示性實施例包括其中 $R^1$ 及 $R^2$ 連同其所連接之氮及碳原子構成如以下式(Ib)中所闡述之雜環基之彼等實施例：



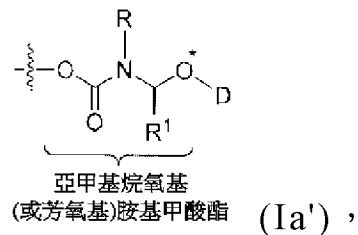
其中 $T^*$ 及 $D$ 及波浪線係如對於式I所定義，且 $s$ 為0、1、2或3(較佳為0、1或2；更佳為1或2)。

在一些態樣中，亞甲基胺基甲酸酯單元為MAC單元。在該等實施例中， $D$ 為具有羥基官能基之藥物單元，且共價連接至LDC或藥物-連接物化合物之自我分解型組裝單元中之藥物單元之MAC單元具有如下呈現之式I'：



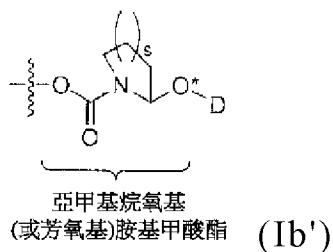
其中波浪線、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如對於式I所定義，D為藥物單元，其具有已併入LDC或藥物-連接物化合物之藥物-連接物部分中之羥基官能基，且O\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之氧雜原子。在式I'之一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元且另一者為氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在式I'之其他實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者為PEG單元且另一者為氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

例示性實施例包括其中R<sup>2</sup>為氫之如式(Ia')中所闡述之彼等實施例



其中波浪線、R及R<sup>1</sup>如對於式I所定義，D為藥物單元，其具有已併入LDC或藥物-連接物化合物之藥物-連接物部分中之羥基官能基，且O\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之氧雜原子。R及R<sup>1</sup>較佳獨立地選為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基(更佳為氫、視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基或視情況經取代之苯基，最佳為氫或視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基)。在式Ia'之一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為氫。在式Ia'之其他實施例中，R及R<sup>1</sup>中之一者為PEG單元或鹼性單元且另一者為氫或未經取代之C<sub>1-4</sub>烷基。

例示性實施例包括其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成如下式(Ib')中所闡述之雜環基之彼等實施例：



其中波浪線係如對於式I所定義，D為藥物單元，其具有已併入LDC或藥物-連接物化合物之藥物-連接物部分中之羥基官能基，O\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基之氧雜原子，且下標s為0、1、2或3(較佳為0、1或2；更佳為1或2)。

MAC單元為自我分解型組裝單元之末端。自我分解型組裝單元之主要功能為在起始自我分解型組裝單元內的自我分解型部分之自我分解之選擇性(亦即條件性)活化事件之後釋放游離藥物(例如，H-O\*-D)自我分解型組裝單元經設計以具有除MAC單元以外之自我分解型間隔子單元(Y)，其為可活化自我分解型部分(X)之自我分解型部分，及活化單元(W)，其條件性被作用以起始自我分解型間隔子單元內之自我分解反應序列。自我分解之活化係藉由導致Y之快速分裂以釋放游離藥物(例如，游離含醇藥物)之分裂事件。併入本發明之LDC中之藥物可含有多個官能基，儘管在彼等情況下藥物單元至MAC單元之連接係經由來自官能基中之僅一者之雜原子進行。舉例而言，在含醇藥物之情況下，該藥物可含有一個以上醇部分(亦即一個以上羥基官能基)，儘管在彼等情況下藥物單元至MAC單元之連接係經由來自該等羥基官能基中之僅一者之氧雜原子進行。

對於具有胺作為官能基(其氮變為亞甲基胺基甲酸酯單元之一部分)的藥物單元之實施例，應理解，T\*如N\*表示來自含一級胺化合物或包含-伸(雜)芳基-NH<sub>2</sub>或-伸(雜)芳基-NH-部分之含(雜)芳基胺藥物(亦即，具有一級、二級或環狀芳族胺官能基之藥物)之-NH-部分，其中(雜)芳基或伸(雜)芳基包括視情況經取代之苯基或伸苯基或5員或6



員雜芳基或伸雜芳基。因此，T\*如N\*稱為視情況經取代之氮。同樣地，當藥物單元具有醯胺作為官能基(其氮變為亞甲基胺基甲酸酯單元之一部分)，T\*如N\*表示來自含一級醯胺藥物(亦即，具有NH<sub>2</sub>C(=O)-之官能基)、二級醯胺(亦即，具有NH(R<sup>N</sup>)C(=O)-之官能基)之部分-NH(C=O)- (其中R<sup>N</sup>包括烷基、芳基、C連接雜芳基、烷基(芳基)磺醯基及烷基(芳基)磷醯基)時，T\*如N\*亦稱為視情況經取代之氮。對於具有雜碳環(heterocarbocycle/heterocarbocyclo)內之彼氮之含二級胺游離藥物，包括含芳族胺藥物，其中其芳基或伸芳基經伸烷基部分結合至芳基或伸芳基因此形成稠環系統之-NH-伸烷基-取代，應進一步理解T\*-D表示環胺結構。

## 定義

除非另外說明，否則如本文所用之以下術語及短語意欲具有以下意義。當本文中使用的商標名時，除非上下文另外指示，否則商標名包括商標名產品之產品調配物、通用藥物及一或多種活性醫藥成分。

如本文所用，術語「抗體」在本文中係以最廣泛意義使用且特定言之涵蓋完整單株抗體、多株抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及展現所要生物活性之抗體片段。抗體之天然形式為四聚體且由相同之兩對免疫球蛋白鏈組成，各對具有一個輕鏈及一個重鏈。在各對中，輕鏈可變區及重鏈可變區(VL及VH)一起主要負責結合至抗原。輕鏈及重鏈可變域由間雜有三個亦稱為「互補決定區」或「CDR」之高變區之構架區組成。恆定區可藉由免疫系統識別且與免疫系統相互作用。(參見例如，Janeway等人，2001, *Immunol. Biology*, 第5版, Garland Publishing, New York)。抗體可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。抗體可衍生自任何適合物種。在一些實施例中，抗體源自人類或鼠類。舉例而言，抗體可為人類抗體、人類

化抗體或嵌合抗體。

如本文所用，術語「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群體獲得之抗體，亦即構成該群體之個別抗體除可能少量存在之可能的天然存在之突變外為相同的。單株抗體針對單一抗原位點具高度特異性。修飾語「單株」指示抗體之特性為獲自實質上均質的抗體群體，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。

「完整抗體」為按抗體類別之需要包含抗原結合可變區以及輕鏈恆定域(C<sub>L</sub>)及重鏈恆定域(C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>、C<sub>H3</sub>及C<sub>H4</sub>)之抗體。恆定域可為天然序列恆定域(例如人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變異體。

「抗體片段」包含完整抗體之一部分，包含其抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括與標的抗原(例如癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)免疫特異性結合之Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>及Fv片段、雙功能抗體、三官能抗體、四功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子、scFv、scFv-Fc、由一或多個抗體片段(一或多個由Fab表現基因庫產生之片段)形成之多特異性抗體片段或以上中之任一者之抗原決定基-結合片段。

「抗原」為與抗體特異性結合之實體。

術語「特異性結合」及「特異性地結合」意謂抗體或抗體衍生物將以高選擇性方式與標的抗原之其對應抗原決定基結合且不與眾多其他抗原結合。通常，抗體或抗體衍生物以至少約 $1 \times 10^{-7}$  M，且較佳 $10^{-8}$  M至 $10^{-9}$  M、 $10^{-10}$  M、 $10^{-11}$  M或 $10^{-12}$  M之親和力結合，且以至少兩倍高於其結合至除預定抗原或緊密相關抗原之外的非特異性抗原(例如，BSA、酪蛋白)的親和力之親和力結合至預定抗原。

術語「抑制(inhibit或inhibition of)」意謂降低可量測量或完全阻止。

術語「治療有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症的結合物之量。在癌症之情況下，結合物之治療有效量可減小癌細胞之數目；減小腫瘤大小；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)癌細胞浸潤入周邊器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕一或多種與癌症相關的症狀。為達到藥物可抑制所存在之癌細胞生長及/或殺死所存在之癌細胞的程度，藥物可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療法，可例如藉由評估疾病進展時間(TTP)及/或測定反應率(RR)來量測功效。

術語「實質性」或「實質上」係指群體、混合物或樣品之大部分，亦即>50%，較佳為群體之超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

術語「細胞毒活性」係指藥物或配位體-藥物結合物或配位體-藥物結合物之細胞內代謝物之殺死細胞的作用。細胞毒活性可表示為IC<sub>50</sub>值，其為一半細胞存活之每單位體積濃度(莫耳或質量)。

術語「細胞生長抑制活性」係指藥物或配位體-藥物結合物或配位體-藥物結合物之細胞內代謝物之抗增生作用。

如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指具有細胞毒活性且導致細胞破壞之物質。該術語意欲包括化學治療劑，及毒素，諸如小分子毒素或源自細菌、真菌、植物或動物之酶促活性毒素，包括其合成類似物及衍生物。

如本文所用，術語「細胞生長抑制劑」係指抑制細胞功能之物質，該細胞功能包括細胞生長或增殖。細胞生長抑制劑包括抑制劑，諸如蛋白質抑制劑，例如，酶抑制劑。細胞生長抑制劑具有細胞生長抑制活性。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物之通常以不受調控細胞生長為特徵之生理病況或病症。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。

本文中之「自體免疫疾病」為由個體之自身組織或蛋白質產生且針對個體之自身組織或蛋白質之疾病或病症。

「患者」之實例包括(但不限於)人類、大鼠、小鼠、天竺鼠、非人類靈長類動物、豬、山羊、牛、馬、狗、貓、鳥及家禽。通常，患者為大鼠、小鼠、狗、人類或非人類靈長類動物，較通常為人類。

除非上下文另外指示，否則術語「治療(treat或treatment)」係指治療性治療及預防性，其中目的為抑制或減緩(減輕)非所要生理變化或病症，諸如癌症之進展或擴散。出於本發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病程度減輕、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進展延緩或減緩、疾病病況改善或減輕及病徵緩解(部分或完全)，該等結果為可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意謂若不接受治療則相比於預期存活期延長存活期。需要治療之彼等患者包括已患有病況或病症之彼等患者以及易於患上病況或病症之彼等患者。

在癌症之情況下，術語「治療」包括以下各者中之任一者或所有：殺死腫瘤細胞；抑制腫瘤細胞、癌細胞或腫瘤之生長；抑制腫瘤細胞或癌細胞之複製；減輕總腫瘤負荷或減少癌細胞之數目；及改善與疾病相關之一或多種症狀。

在自體免疫疾病之情況下，術語「治療」包括以下各者中之任一者或所有：抑制與自體免疫疾病病況相關之細胞(包括(但不限於)產生自體免疫抗體之細胞)的複製、減輕自體免疫抗體負荷及改善自體免疫疾病之一或多種症狀。

如本文所用，短語「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物(例如藥物、藥物-連接物或配位體-藥物結合物)之醫藥學上可接受之有機或無

機鹽。在一些態樣中，化合物可含有至少一個胺基，且因此酸加成鹽可以該胺基形成。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、三氟乙酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乙二酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結構中可具有一個以上帶電原子。多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽的一部分的情況可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

連接物單元為在配位體藥物結合物中將藥物單元連接至配位體單元之雙官能部分。本發明之連接物單元具有若干組分(例如，具有視情況存在之鹼性單元、視情況存在之分支單元、視情況存在之連接物單元之延伸子單元及自我分解型組裝單元)。

如本文所用，「鹼性單元」為分別由丁二醯亞胺或順丁烯二醯亞胺系統組成的延伸子單元(Z)或延伸子單元前驅體(Z')之有機部分，或為R之情況，其為亞甲基胺基甲酸酯單元之胺基甲酸酯氮上之取代基，或為R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>之情況，其為亞甲基胺基甲酸酯單元之亞甲基碳之取代基。當為延伸子單元之一部分時，鹼性單元能夠催化水分子至Z之丁二醯亞胺羰基-氮鍵中之一者之加成，且可在連接至彼延伸子單元之配位體單元可容許的受控條件下起始。出於彼目的，鹼性單元(BU)

之鹼性官能基及其在Z中關於其丁二醯亞胺環系統之相對位置係根據其氫結合至彼環系統之羰基之能力而經選擇以有效增加其親電子性且因此其對水侵蝕之敏感性。或者，選擇彼等變量以使得親核性係藉由氫結合至BU之鹼性官能基而增加之水分子係關於Z之丁二醯亞胺環系統之羰基。通常，經由任一機制起作用之此類鹼性單元係由1至6個將其鹼性胺基官能基連接至延伸子單元之剩餘部分之相鄰碳原子構成。為了藉由氫結合增加Z中之丁二醯亞胺羰基之親電子性，需要BU具有一級或二級胺官能基，而以所描述之方式增加水親核性可以一級、二級或三級胺作為BU之鹼性官能基進行。為了使鹼性胺官能基具有所需接近度以協助藉由任一機制之Z之丁二醯亞胺之水解，BU之含胺碳鏈通常連接至視情況經取代烷基部分之結合至對應延伸子單元前驅體Z'之順丁烯二醯亞胺氮之 $\alpha$ 碳。

當為延伸子單元前驅體之一部分時，鹼性單元之鹼性胺官能基通常以鹽形式受保護或受適合的保護基保護以避免順丁烯二醯亞胺部分之過早水解或由鹼性胺官能基之親核氮直接連接至順丁烯二醯亞胺部分環系統之羰基上。出於彼目的之適合的保護基為酸不穩定保護基，諸如烷氧基羰基。當為亞甲基胺基甲酸酯單元之一部分時，鹼性單元中之將胺基甲酸酯氮連接至鹼性官能基(及/或將亞甲基胺基甲酸酯單元之亞甲基碳連接至鹼性官能基)之通常由2至6個相鄰碳原子組成的部分係經選擇以具有至具有彼鹼性單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之T\*-D部分之所需接近性，以降低彼部分歸因於自發性溶劑分解而以H-T\*-D形式過早損失的傾向。鹼性單元之例示但非限制性實例為 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^{op}$ 或 $-(CH_2)_xN(R^{op})_2$ ，其中x為在1至4範圍內之整數，且R<sup>op</sup>在此等實例中為C<sub>1-6</sub>烷基。

如本文所用，「PEG單元」為有機部分，其由重複伸乙基-氧基子單元組成且可為多分散、單分散或離散的(亦即具有離散數目之伸乙

基-氧基子單元)。多分散PEG為各尺寸及分子量之異質混合物，而單分散PEG通常係自異質混合物純化且因此提供單鏈長及分子量。較佳PEG單元為離散PEG，即以逐步方式且不經由聚合方法合成之化合物。離散PEG提供具有經定義及指定鏈長之單一分子。

本文所提供之PEG單元包含一個或多個聚乙二醇鏈，其各由一或多個彼此共價連接之伸乙基氧基子單元構成。聚乙二醇鏈可例如以直線、分支或星型組態連接在一起。通常，在併入配位體藥物結合物中之前，聚乙二醇鏈中之至少一者係在一端處衍生，其中烷基部分經親電子基團取代以用於與其亞甲基胺基甲酸酯單元之胺基甲酸酯氮共價連接(亦即，表示R之情況)。在其他情況下，PEG單元為R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>之情況，其為亞甲基胺基甲酸酯單元之亞甲基碳之取代基。通常，各聚乙二醇鏈中之不與共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之胺基甲酸酯氮或亞甲基碳有關的末端伸乙基氧基子單元經PEG封端單元修飾，該封端單元通常為視情況經取代之烷基，諸如 -CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H。較佳PEG單元具有單個聚乙二醇鏈，其具有8至24個串聯共價連接且在一端處以PEG封端單元封端之 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- 子單元。

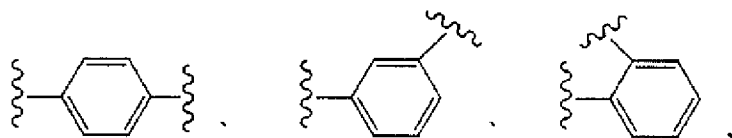
除非另外指示，否則術語「烷基」本身或作為另一術語之一部分係指具有所示數目之碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴(例如「-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基」或「-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>」烷基分別係指具有1至8個或1至10個碳原子之烷基)。當未指定碳原子數目時，烷基具有1至8個碳原子。代表性直鏈「-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基」基團包括(但不限於)-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基及-正辛基；而分支鏈-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括(但不限於)-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基及-2-甲基丁基；不飽和-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括(但不限於)-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-

丁烯基、-1-己基、2-己基、-3-己基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基及-3-甲基-1-丁炔基。有時，烷基未經取代。烷基可經一或多個基團取代。在其他態樣中，烷基將為飽和的。

除非另外指示，否則「伸烷基」本身或作為另一術語之一部分係指具有所述數目之碳原子(通常1-10個碳原子)且具有藉由自母體烷烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到的兩個單價基團中心之經取代或未經取代之飽和、分支鏈或直鏈或環烴基團。典型伸烷基包括(但不限於)：亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,2-乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,3-丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)及其類似基團。在較佳態樣中，伸烷基為分支鏈或直鏈烴(亦即其不為環烴)。

除非另外指示，否則「芳基」本身或作為另一術語之一部分意謂具有所述數目之碳原子(通常6-20個碳原子)之經取代或未經取代之單價碳環芳族烴基團，其係藉由自母體芳環系統之單個碳原子移除一個氫原子而衍生。一些芳基係以如「Ar」之例示性結構表示。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯、經取代之苯、萘、蒽、聯苯基及其類似物之基團。例示性芳基為苯基。

除非另外指示，否則「伸芳基」本身或作為另一術語之一部分為如上文所定義之芳基，其具有兩個共價鍵(亦即，其為二價的)且可呈如以下結構中所示之鄰位、間位或對位定向，以苯基作為例示性基團：



除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環」本身或作為另一術語之一部分係指單價經取代或未經取代之芳族或非芳族單環或雙環系統，其具



有3至8個碳原子(亦稱為環成員)及一至四個獨立地選自N、O、P或S之雜原子環成員，且係藉由自母體環系統之環原子移除一個氫原子而衍生。可將雜環中之一或多個N、C或S原子氧化。包括雜原子之環可為芳族環或非芳族環。所有原子或環原子與芳香性有關之雜環稱為雜芳基且以其他方式稱為雜碳環。除非另外指出，否則雜環在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與其側基連接。因而，雜芳基可經由其芳環系統之芳族碳結合，其稱為C連接雜芳基，或經由其芳環系統中之非雙重結合N原子(亦即，非=N-)結合，其稱為N連接雜芳基。因此，含氮雜環可為C連接或N連接且包括吡咯部分，諸如吡咯-1-基(N連接)及吡咯-3-基(C連接)，及咪唑部分，諸如咪唑-1-基及咪唑-3-基(兩者均為N連接)，及咪唑-2-基、咪唑-4-基及咪唑-5-基部分(其均為C連接)。

除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基」為芳族C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環，其中下標指示雜環之環狀環系統之碳總數或雜芳基之芳環系統之芳族碳總數且不暗示環系統之大小或環稠合之存在或不存在。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環之代表性實例包括(但不限於)吡咯啉基、氮雜環丁基、哌啉基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩、吲哚基、苯并吡啶基、吡咯基、噻吩基(噻吩)、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、異噻唑基及異噁唑基。當明確給出時，雜環或雜芳基之環系統之大小係藉由環中之原子總數指示。舉例而言，指定為5員或6員雜芳基指示雜芳基之雜芳環系統中之芳族原子總數(亦即，5或6)，但不暗示在彼環系統中之芳族雜原子或芳族碳之數目。稠合雜芳基係由上下文照此明確陳述或暗示，且通常藉由稠合在一起以構成稠合雜芳環系統之各芳環中之芳族原子數目指示。舉例而言，5,6-員雜芳基為稠合至芳族6員環之芳族5員環，其中該等環中之一者或兩者具有一或多個芳族雜原子或其中該兩個環之間共用一個

雜原子。

稠合至芳基或雜芳基以使得其仍為非芳族且經由與稠環系統之非芳族部分連接而為較大結構之一部分的雜環為其中雜環經與芳基或雜芳基環稠合取代之視情況經取代的雜環之一實例。同樣地，稠合至雜環或碳環之經由與稠環系統之芳族部分連接而為較大結構之一部分的芳基或雜芳基為其中芳基或雜環經與雜環或碳環環稠合取代之視情況經取代的芳基或雜環之一實例。

除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基」本身或作為另一術語之一部分係指如上文所定義之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環，其中雜環之氫原子中之一者經一鍵置換(亦即，其為二價的)。除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>伸雜芳基」本身或作為另一術語之一部分係指如上文所定義之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，其中雜芳基之氫原子中之一者經一鍵置換(亦即，其為二價的)。

除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環」本身或作為另一術語之一部分為藉由自母體環系統之環原子移除一個氫原子而衍生之3員、4員、5員、6員、7員或8員單價經取代或未經取代之飽和或不飽和非芳族單環或雙環碳環。代表性-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、1,3-環己二烯基、1,4-環己二烯基、環庚基、1,3-環庚二烯基、1,3,5-環庚三烯基、環辛基及環辛二烯基。

除非另外指示，否則「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基」本身或作為另一術語之一部分係指如上文所定義之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基，其中碳環基之氫原子中之另一者經一鍵置換(亦即，其為二價的)。

除非另外指示，否則術語「雜烷基」本身或與另一術語組合(除非另外陳述，否則)意謂完全飽和或含有1至3不飽和度之由所述數目碳原子及一至十個、較佳一至三個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子組成之穩定直鏈或分支鏈烴或其組合，且其中氮及硫原子可視情

況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。一或多個雜原子O、N及S可位於雜烷基之任何內部位置處或烷基與分子之其餘部分連接之位置處。雜原子Si可位於雜烷基之任何位置處，包括烷基與分子之其餘部分連接之位置。實例包括  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多兩個雜原子可為連續的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。通常， $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 雜烷基或亞雜烷基具有1至4個碳原子及1或2個雜原子，且 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ 雜烷基或亞雜烷基具有1至3個碳原子及1或2個雜原子。在一些態樣中，雜烷基或伸雜烷基為飽和的。

除非另外指示，否則術語「伸雜烷基」本身或與另一術語組合意謂如藉由 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 所例示之衍生自雜烷基(如上文所論述)之二價基團。對於伸雜烷基，雜原子亦可佔據任一或兩個鏈末端。再此外，對於伸烷基及伸雜烷基連接基團，未暗示連接基團之定向。

除非另外指示，否則「胺基烷基」本身或與另一術語組合意謂雜烷基，其中如本文所定義之烷基部分經胺基、烷基胺基、二烷基胺基或環烷基胺基取代。例示性非限制性胺基烷基為 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 且進一步包括分支鏈種類，諸如(R)-或(S)-組態中之 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。或者，胺基烷基為如本文所定義之烷基部分、基團或取代基，其中除基團碳之外的 $\text{sp}^3$ 碳已經胺基或烷基胺基部分置換，其中其 $\text{sp}^3$ 氮置換烷基之 $\text{sp}^3$ 碳，其條件為至少一個 $\text{sp}^3$ 碳保留。當將胺基烷基部分指代為較大結構或另一部分之取代基時，胺基烷基係經由胺基烷基之烷基部分之碳基團共價連接至該結構或部分。

除非另外指示，否則「烷基胺基」及「環烷基胺基」本身或與另一術語組合意謂烷基或環烷基，如本文所描述，其中烷基或環烷基之基團碳已經氮基團置換，其條件為至少一個 $sp^3$ 碳保留。在烷基胺基係在其氮處經另一烷基部分取代之彼等情況下，所得經取代基團有時稱為二烷基胺基部分、基團或取代基，其中取代氮之烷基部分獨立地經選擇。例示性及非限制性胺基、烷基胺基及二烷基胺基取代基包括具有 $-N(R^{op})_2$ 結構之彼等取代基，其中此等實例中之 $R^{op}$ 係獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基，通常選自氫或甲基，而在包括於雜環烷基中之環烷基胺中，兩個 $R^{op}$ 與其所連接之氮一起定義雜環。當兩個 $R^{op}$ 均為氫或烷基時，該部分有時分別描述為一級胺基及三級胺基。當一個 $R^{op}$ 為氫且另一個為烷基時，該部分有時描述為二級胺基。一級及二級烷基胺基部分作為針對含羰基親電子中心之親核試劑反應性較大，而三級胺較為鹼性。

「經取代烷基」及「經取代芳基」分別意謂烷基及芳基，其中一或多個氫原子(通常為一個)各自獨立地經取代基置換。典型取代基包括(但不限於)鹼性單元、PEG單元、 $-X$ 、 $-R^{op}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-SR^{op}$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $=NR^{op}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{op}C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NR^{op}$ 、 $-S(=O)R^{op}$ 、 $-OP(=O)(OR^{op})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{op})_2$ 、 $-PO_3^{-}$ 、 $PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=S)R^{op}$ 、 $-CO_2R^{op}$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR^{op}$ 、 $-C(=O)SR^{op}$ 、 $-C(=S)SR^{op}$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-C(=S)N(R^{op})_2$ 及 $-C(=NR)N(R^{op})_2$ ，其中各 $X$ 係獨立地選自由以下鹵素組成之群： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $-I$ ；且其中各 $R^{op}$ 係獨立地選自由以下各者組成之群： $-H$ 、 $-C_{1-20}$ 烷基、 $-C_6-C_{20}$ 芳基、 $-C_3-C_{14}$ 雜環、保護基及前藥部分。

較通常地，取代基係選自由以下各者組成之群：鹼性單元、PEG單元、 $-X$ 、 $-R^{op}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-SR^{op}$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $=NR^{op}$ 、 $-$

$\text{NR}^{\text{op}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{op}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 及 $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ ，其中各X係獨立地選自由-F及-Cl組成之群，或選自由以下各者組成之群：鹼性單元、PEG單元、-X、 $-\text{R}^{\text{op}}$ 、-OH、 $-\text{OR}^{\text{op}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$ 、 $-\text{NR}^{\text{op}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{op}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、保護基及前藥部分，其中各X為-F；且其中各 $\text{R}^{\text{op}}$ 係獨立地選自由以下各者組成之群：氫、 $-\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、 $-\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 芳基、 $-\text{C}_3\text{-C}_{14}$ 雜環、保護基及前藥部分。在一些態樣中，烷基取代基係選自由 $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$ 及 $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 組成之群，其中 $\text{R}^{\text{op}}$ 係如上文所定義，其可在 $\text{R}^{\text{op}}$ 係獨立地選自由氫及 $-\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基組成之群時提供鹼性單元。在其他態樣中，烷基係經一系列伸乙基氧基部分取代以定義PEG單元。如上文所描述之伸烷基、碳環、碳環基、伸芳基、雜烷基、伸雜烷基、雜環、雜環基、雜芳基及伸雜芳基亦可類似地經取代。

如此處所用，「保護基」意謂阻礙或降低其所連接之原子或官能基參與非所需反應之能力的部分。原子或官能基之典型保護基在Greene (1999), 「Protective groups in organic synthesis, 第3版」, Wiley Interscience中給出。雜原子之諸如氧、硫及氮之保護基有時用於最小化或避免其與親電子化合物之非所需反應。其他情況下，保護基係用於減小或消除無保護雜原子之親核性及/或鹼度。受保護氧之非限制性實例係藉由 $-\text{OR}^{\text{PR}}$ 給出，其中 $\text{R}^{\text{PR}}$ 為羥基之保護基，其中羥基通常以酯(例如，乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)之形式受保護。羥基之其他保護基避免干擾有機金屬試劑或其他高鹼性試劑之親核性，其中羥基通常以醚之形式受保護，包括烷基或雜環烷基醚(例如，甲基或四氫吡喃基醚)、烷氧基甲基醚(例如，甲氧基甲基或乙氧基甲基醚)、

視情況經取代之芳基醚，及矽烷基醚(例如，三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基矽烷基(SEM))。氮保護基包括如在 $-NHR^{PR}$ 或 $-N(R^{PR})_2$ 中之用於一級或二級胺之彼等者，其中 $R^{PR}$ 中之至少一者為氮原子保護基或兩個 $R^{PR}$ 一起構成保護基。

保護基在滿足以下條件時為適合的保護：能夠在實現分子中之別處之所要化學轉化所需的反應條件下及在需要時純化新形成分子期間，預防或避免非所需副反應或保護基之過早損失，且可在不有害影響新形成分子之結構或立體化學完整性之條件下經移除。借助於實例而非限制，適合的保護基可包括先前對於保護官能基所描述之彼等保護基。適合的保護基有時為用於肽偶合反應之保護基。

「芳族醇」本身或作為較大結構之一部分係指經經基官能基-OH取代之芳環系統。因此，芳族醇係指如本文所描述之任何芳基、雜芳基、伸芳基及伸雜芳基部分，其具有結合至其芳環系統之芳族碳之經基官能基。芳族醇可為較大部分之一部分，如當其芳環系統為此部分之取代基時，或可藉由環稠合嵌入該較大部分中，且可視情況經如本文所描述之包括一或多個其他經基取代基之部分取代。酚系醇為具有酚基團作為芳環之芳族醇。

「脂族醇」本身或作為較大結構之一部分係指具有結合至經基官能基-OH之非芳族碳之部分。含經基碳可未經取代(亦即，甲基醇)或可具有一個、兩個或三個視情況存在之經取代分支鏈或非分支鏈烷基取代基以在線性或環狀結構內定義一級醇，或二級或三級脂族醇。當為較大結構之一部分時，醇可藉由經由含經基碳、經由如本文所描述之烷基或其他部分之碳結合至此含經基碳或經由此烷基或其他部分之取代基而為此結構之取代基。脂族醇設想為非芳族環狀結構(亦即

碳環及雜碳環，其視情況經取代)，其中羥基官能基結合至其環狀環系統之非芳族碳。

如本文所用，「芳烷基」或「雜芳基烷基」意謂其中芳基部分結合至烷基部分(亦即芳基-烷基-)之取代基、部分或基團，其中烷基及芳基如上文所描述，例如 $C_6H_5-CH_2-$ 或 $C_6H_5-CH(CH_3)CH_2-$ 。芳烷基或雜芳基烷基經由其烷基部分之 $sp^3$ 碳與較大結構或部分相關。

如本文所用，「拉電子基團」意謂以電感方式及/或經由共振(以兩者中之較顯性者(亦即，官能基或原子可以電感方式拉離電子但可整體上經由共振而供給電子))將電子密度拉離其所結合的原子且傾向於穩定陰離子或富電子部分之官能基或陰電性原子。電子拉離作用通常以電感方式傳輸(儘管以減弱形式)至連接至已由拉電子基團(EWG)變為缺電子之結合原子之其他原子，由此影響較遠端反應性中心之親電子性。例示性拉電子基團包括(但不限於) $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR^{op}$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2OR^{op}$ 、 $-S(=O)_2NHR^{op}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{op})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{op})_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)NHR^{op}$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{op})_3^+$ ，其中 $X$ 為 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 或 $-I$ ，且 $R^{op}$ 在一些態樣中在每次出現時獨立地選自由以下各者組成之群：氫及 $C_{1-6}$ 烷基，及如本文所描述之某些O-連接部分，諸如醯氧基。

視取代而定，例示性EWG亦可包括芳基(例如苯基)及某些雜芳基(例如吡啶)。因此，術語「拉電子基團」亦包括進一步經拉電子基團取代之芳基或雜芳基。通常，芳基或雜芳基上之拉電子基團為 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 及 $-X$ ，其中 $X$ 獨立地選自鹵素，通常選自 $-F$ 或 $-Cl$ 。視其取代基而定，烷基部分亦可為拉電子基團。

如本文所用，「供電子基團」意謂以電感方式及/或經由共振(以兩者中之較顯性者(亦即，官能基或原子可經由共振供給電子但可整

體上以電感方式拉離電子))增加其所結合之原子之電子密度且傾向於穩定陽離子或缺電子系統的官能基或正電性原子。電子供給作用通常經由共振傳輸至連接至已由供電子基團(EWG)變為富電子之結合原子之其他原子，由此影響較遠端反應性中心之親核性。例示性供電子基團包括(但不限於)胺及如本文所描述之某些O-連接取代基，諸如-OH及醚。視其取代基而定，芳基或雜芳基部分亦可為供電子基團。未經取代之烷基部分通常為供給電子的。

如本文所用，「O-連接部分」意謂經由該O-連接部分之氧原子直接連接至較大結構或部分之部分。O-連接部分可為單價部分，包括諸如以下之部分：羥基(亦即-OH)；乙醯氧基(亦即-OC(=O)CH<sub>3</sub>)；醯氧基(亦即-OC(=O)R)，其中R為氫或烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基或雜環(視情況經取代)；及芳氧基(芳基-O-)；苯氧基(Ph-O-)及雜芳氧基(雜芳基-O) (視情況經取代)；或矽烷氧基(亦即R<sub>3</sub>SiO-)，其中R獨立地為烷基、芳基或雜芳基(視情況經取代)；醚(亦即-OR)，其中R如對於矽烷氧基所定義；及-OR<sup>PR</sup>，其中R<sup>PR</sup>為如先前所定義之保護基。單價O-連接部分可視所結合氧雜原子之電負性及其單對電子之可用性而定為電子供給或電子拉離的。舉例而言，當-OH或醚之氧原子為碳原子之取代基時，其為電子供給部分，而類似經取代之醯氧基為電子拉離部分。O-連接部分亦可為二價(亦即=O)或縮酮部分，例如-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-，其中X及Y獨立地為S及O，且n為2至3，以與X及Y所連接之碳形成螺環系統。

「脫離基能力」係關於含醇、巰基、胺或醯胺藥物在自我分解型事件之後在釋放游離藥物之結合物內自配位體藥物結合物釋放的能力，且其在無需受益於其藥物單元所連接之亞甲基胺基甲酸酯單元的情況下可變(亦即，藥物單元直接連接至自我分解型部分且不具有介入之亞甲基胺基甲酸酯單元)。良好離去基通常為弱鹼基，且自該等



結合物排出之官能基之酸性愈大，結合物鹼基愈弱。因此，含醇、巯基、胺或醯胺游離藥物自藥物單元之脫離基能力將與自不具有亞甲基胺基甲酸酯單元之益處的結合物(亦即，其中藥物單元直接連接至自我分解型部分之結合物)排出之官能基之 $pK_a$ 相關。因此，彼官能基之較低 $pK_a$ 將增加其脫離基能力。儘管其他因素可有助於游離藥物自不具有亞甲基胺基甲酸酯單元之益處的結合物之釋放，但具有 $pK_a$ 值較低的官能基之游離藥物將通常為較佳脫離基且因此與 $pK_a$ 值較高者相比可更有效地自此類結合物釋放。然而， $pK_a$ 值太低之官能基可歸因於自發水解而導致藥物單元之不可接受的過早損失。對於具有亞甲基胺基甲酸酯單元之益處的結合物，具有允許游離藥物之有效釋放而不遭受不可接受的藥物單元損失之 $pK_a$ 值的常用官能基(亦即胺基甲酸)在自我分解之後產生。

如本文所用，「丁二醯亞胺部分」係指由丁二醯亞胺環系統組成之有機部分，其存在於一種類型之延伸子單元(Z)中，該延伸子單元通常進一步由結合至彼環系統之醯亞胺氮之含伸烷基部分組成。丁二醯亞胺部分通常由配位體單元之硫氫基至延伸子單元前驅體(Z')之順丁烯二醯亞胺環系統之邁克爾(Michael)加成產生。因此，丁二醯亞胺部分係由硫基取代丁二醯亞胺環系統組成，且當存在於LDC中時，其醯亞胺氮經LDC之連接物單元之剩餘部分取代且視情況經存在於Z'之順丁烯二醯亞胺環系統上之一或多個取代基取代。

如本文所用，「酸性-醯胺部分」係指丁二酸，其具有由丁二醯亞胺部分之硫基取代丁二醯亞胺環系統產生之醯胺取代基，該丁二醯亞胺部分已藉由水解經受其羰基-氮鍵中之一者之分裂。產生丁二酸-醯胺部分之水解經由消除抗體-硫基取代基提供較不可能遭受其所結合之配位體單元之過早損失之連接物單元。預期硫基取代丁二醯亞胺部分之丁二醯亞胺環系統之水解可提供酸性-醯胺部分之區位化學異構

體，該等異構體係歸因於丁二醯亞胺環系統之兩個羰基碳之反應性之差異，其可至少部分歸因於存在於延伸子單元前驅體之順丁烯二醯亞胺環系統中之任何取代基且歸因於由靶向配位體引入之硫基取代基。

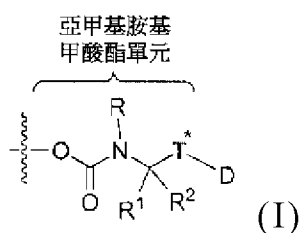
## 實施例

下文描述本發明之多個實施例，該等實施例不意欲以任何方式限制本發明，且隨後為對構成結合物之組分之更詳細的討論。熟習此項技術者應理解，所鑑別之結合物中之每一者及其所選實施例中之任一者意欲包括各組分及連接物之全部範疇。

## 配位體-藥物結合物

在一組實施例中，本文提供配位體-藥物結合物(LDC)及其包含此等LDC群體之組合物(亦即LDC組合物)。

在一個態樣中，配位體-藥物結合物包含配位體單元、藥物單元及將配位體單元連接至藥物單元之連接物單元，其中該連接物單元係由配位體單元連接至藥物單元所經由之自我分解型組裝單元構成。藥物單元係直接連接至自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元，其中共價連接至配位體-藥物結合物中之藥物單元的亞甲基胺基甲酸酯單元具有式I之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

D為藥物單元，其具有已併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基(例如，羥基、巰基、醯胺或胺官能基)；

T\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之雜原子(例

如，氧、硫、視情況經取代之氮)；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基；

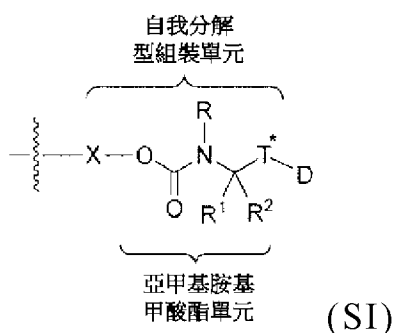
或

R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且R<sup>2</sup>為氫；且

波浪線指示式I結構至自我分解型組裝單元之剩餘部分之共價連接(亦即，在LDC內之連接)，且其中自我分解型組裝單元在自我分解型組裝單元之活化之後釋放游離藥物(亦即D-T\*H)。

在式I之一些實施例中，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如上文所定義。在式I之一些實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約9至約36之間的pKa。在式SI之其他實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約12至約36之間或約15至約36之間的pKa。

通常，亞甲基胺基甲酸酯單元係連接至可活化自我分解型部分X，如由式(SI)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

波浪線指示在LDC內之式SI結構之共價連接；

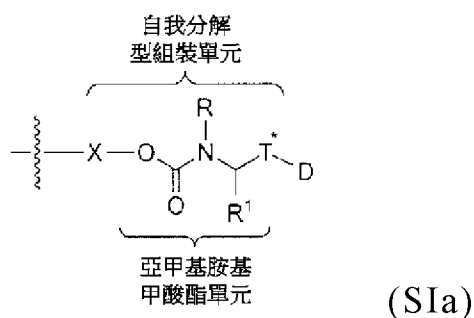
R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T\*及D如對於式I所定義；

X為可活化自我分解型部分；且其中所指示之自我分解型組裝單

元在X之活化之後釋放游離藥物(亦即D-T\*H)。

在式SI之一些實施例中，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如對於式I所定義。在式I之一些實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約9至約36之間的pKa。在式SI之其他實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約12至約36之間或約15至約36之間的pKa。

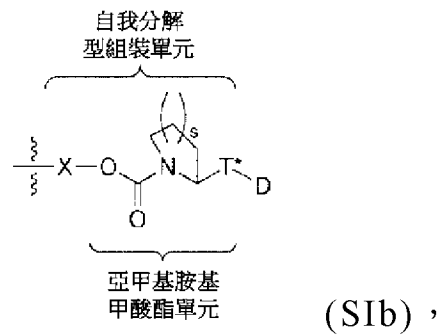
例示性實施例包括其中R<sup>2</sup>為氫之如以下式SIa中所闡述之彼等實施例：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中波浪線、X、R、R<sup>1</sup>、T\*及D如對於式SI所定義。R及R<sup>1</sup>較佳為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基(更佳為氫、視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基或視情況經取代之苯基，最佳為氫或視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基)。

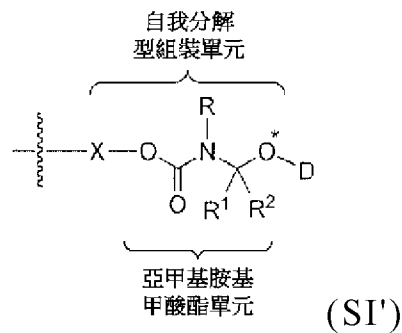
在式SIa之一些較佳實施例中，R為未經取代之C<sub>1-4</sub>烷基。在其他較佳實施例中，R及R<sup>1</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元，且另一者為氫或未經取代之C<sub>1-4</sub>烷基。在其他較佳實施例中，R為氫、鹼性單元或PEG單元，且R<sup>1</sup>為氫。

例示性實施例包括其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成雜環基之如以下式(SIb)中所闡述之彼等實施例：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中波浪線、X、R、R<sup>2</sup>、T\*及D如對於式SI所定義，且下標s為0、1、2或3。在式SIb之一些實施例中，下標s為0、1或2；較佳地，s為1或2。

在一些實施例中，亞甲基胺基甲酸酯單元為MAC單元。在彼等實施例中，D為藥物單元，其具有已併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之羥基官能基。在該等實施例中，共價連接至藥物單元之自我分解型組裝單元係由式SI'表示：

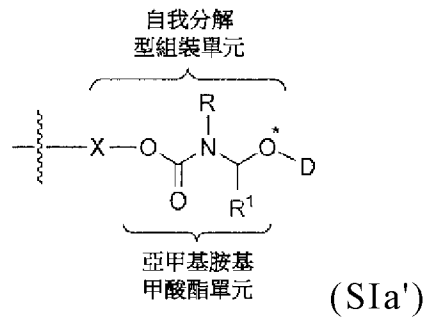


或其醫藥學上可接受之鹽；其中

波浪線、X、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如對於式SI所定義，D為藥物單元，其在羥基官能基併入所指示的亞甲基胺基甲酸酯單元中之前具有羥基官能基，且O\*為來自該羥基官能基之氧原子；且其中所指示的自我分解型組裝單元在X之活化之後釋放游離藥物(亦即D-O\*H)。

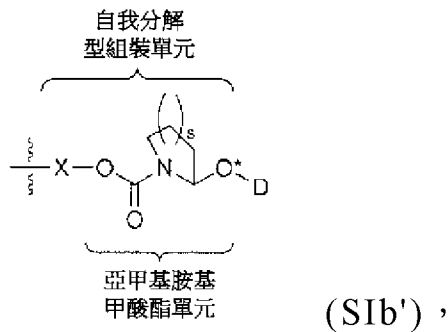
在式SI'之一些實施例中，經釋放之D-O\*H就其羥基官能基而言具有在約10至約19之間的pKa。在式I之其他實施例中，經釋放之D-O\*H就其羥基官能基而言具有在約12至約19之間或15至約19之間的pKa。

例示性實施例包括其中R<sup>2</sup>為氫之如以下式SIa'中所闡述之彼等實施例：



其中波浪線、X、R、R<sup>1</sup>、O\*及D如對於式SI'所定義。R及R<sup>1</sup>較佳為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基(更佳為氫、視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基或視情況經取代之苯基，最佳為氫或視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基)。在式SIa'之一些實施例中，R及R<sup>1</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且另一者為氫或未經取代之C<sub>1-4</sub>烷基。在其他實施例中，R為氫、鹼性單元或PEG單元，且R<sup>1</sup>為氫。

例示性實施例包括其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成如下式(SIb')中所闡述之雜環基之彼等實施例：



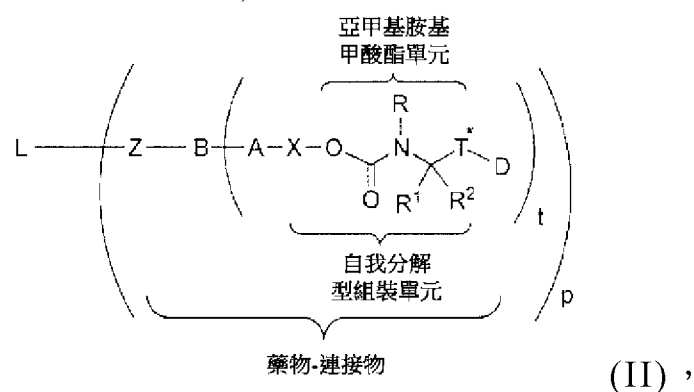
其中波浪線、X、R<sup>2</sup>、O\*及D如對於式SI'所定義，且下標s為0、1、2或3。較佳地，下標s為0、1或2(更佳地，s為1或2)。

在一個態樣中，配位體-藥物結合物包含配位體單元、藥物單元及將配位體單元連接至藥物單元之連接物單元，其中該連接物單元由自我分解型組裝單元及延伸子單元構成。藥物經併入LDC之藥物-連接物部分中，該併入係藉由經由彼官能基之氧、硫或視情況經取代之氮雜原子將該藥物之羥基、巰基、胺或醯胺官能基併入該自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中。該自我分解型組裝單元隨後經由延伸子單元與配位體單元連接。

在一些實施例中，在藥物-連接物部分內可存在1至4個自我分解型組裝單元用於與配位體單元連接之各位點(由下標t表示)及每一配位體單元1至16個藥物-連接物部分(由下標p表示)。在存在兩個或兩個以上連接至配位體單元上之各連接位點之自我分解型組裝單元的彼等實施例中，存在分支單元以允許所需分支。

在一些態樣中，額外連接物單元(A)將延伸子單元(Z)或分支單元(B) (視B之存在或不存在而定)共價連接至自我分解型組裝單元。

在一些實施例中，配位體-藥物結合物或其由此等LDC之群體構成之組合物(亦即LDC組合物)係由以下式II表示：



或醫藥學上可接受之鹽；其中

D為藥物單元，其具有已併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之官能基(例如，羥基、巰基、醯胺或胺官能基)；

T\*為來自併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基之雜原子(例如，氧、硫、視情況經取代之氮)；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或

R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啶基或高哌啶基部分且R<sup>2</sup>為氫；

X為可活化自我分解型部分；

L為配位體單元；

Z為延伸子單元；

B為視情況存在之分支單元，其在t為2、3或4時存在且在t為1時不存在；

A為視情況存在之連接物單元；

下標s為1或2；

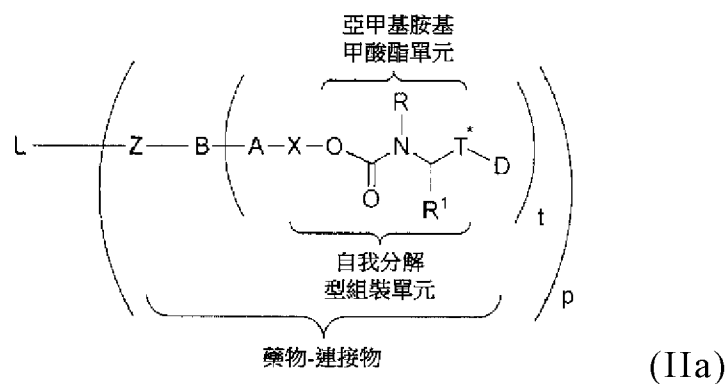
下標t在1至4範圍內；且

下標p為在1至16範圍內之整數(對於個別LDC)或數值(對於LDC群體)；且其中所指示的自我分解型組裝單元在X之活化之後釋放游離藥物(亦即D-T\*H)。

在式I之一些實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約9至約36之間的pKa。在式SI之其他實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約12至約36之間或約15至約36之間的pKa。

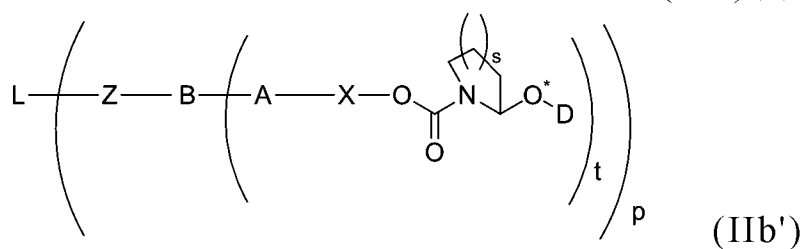
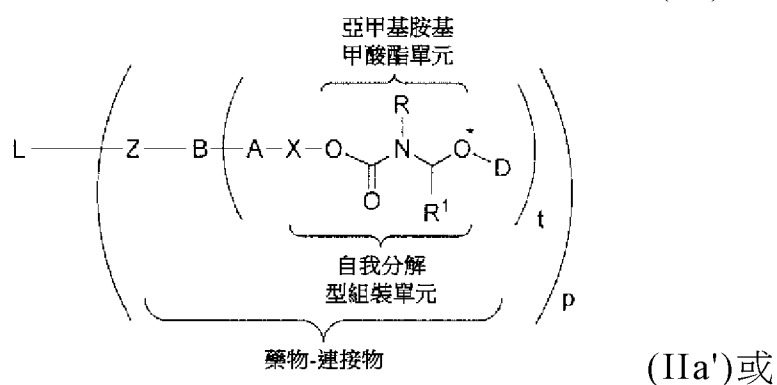
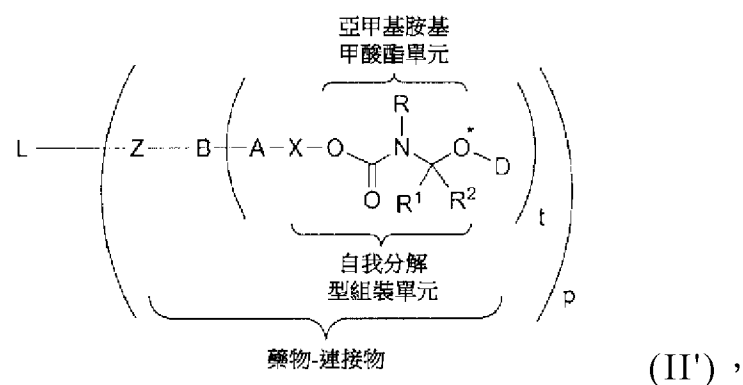
在式II之一些實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如所定義。在式II之一些實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如所定義。

例示性實施例包括其中R<sup>2</sup>為氫之如式IIa中所闡述之彼等實施例，或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之氮原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基之如式IIb中所闡述之彼等實施例：









或醫藥學上可接受之鹽；其中

D為在羥基官能基併入所指示的亞甲基烷氧基(芳氧基)胺基甲酸酯單元(MAC單元)中之前具有羥基官能基之藥物單元，來自該D之氧雜原子係以O\*表示；

R為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或

R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分且R<sup>2</sup>為氫；

X為可活化自我分解型部分；

L為配位體單元；

Z為延伸子單元；

B為視情況存在之分支單元，其在 $t$ 為2、3或4時存在且在 $t$ 為1時不存在；

A為視情況存在之連接物單元；

下標 $s$ 為1或2；

下標 $t$ 在1至4範圍內；

下標 $s$ 為0、1、2或3，且

下標 $p$ 為在1至16範圍內之整數(對於個別LDC)或數值(對於LDC群體)；且其中所指示的自我分解型組裝單元在X之活化之後釋放游離藥物(亦即 $D-O^*H$ )。

在式II'、式IIa'或式IIb'之一些實施例中，經釋放之 $D-O^*H$ 就其羥基官能基而言具有在約10至約19之間的 $pK_a$ 。在式II'、式IIa'或式IIb'之其他實施例中，經釋放之 $D-O^*H$ 就其羥基官能基而言具有在約12至約19之間或15至約19之間的 $pK_a$ 。

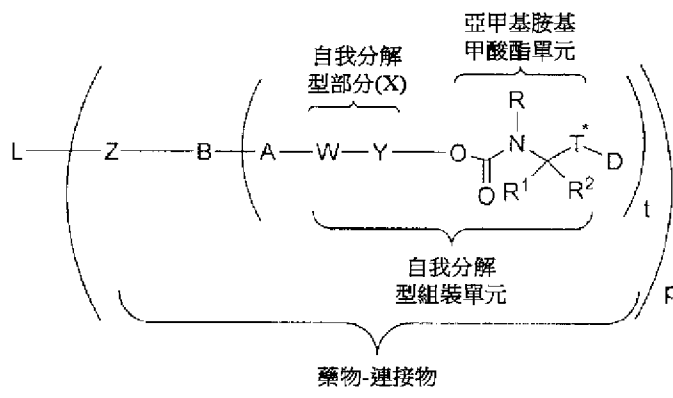
在式II'之一些實施例中，R、 $R^1$ 及 $R^2$ 中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如所定義。在式II'之其他較佳實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且 $R^1$ 及 $R^2$ 如所定義。

在式IIa'之一些實施例中，R及 $R^1$ 為氫、視情況經取代之 $C_1-C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_{6-14}$ 芳基(較佳為氫、視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基或視情況經取代之苯基，更佳為氫或視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基)。在式IIb'之一些實施例中，下標 $s$ 較佳為0、1或2；更佳為1或2。

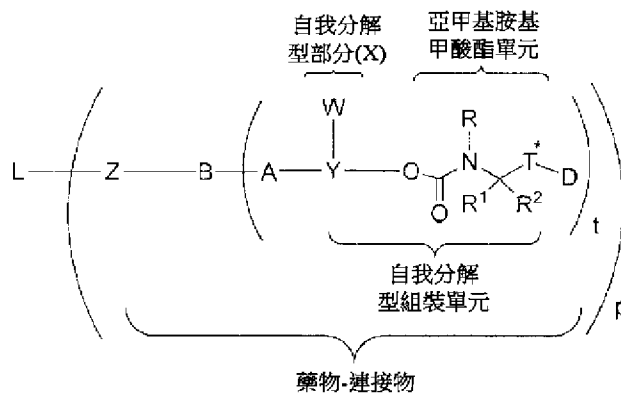
在式IIa'之一些較佳實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且 $R^1$ 為氫或未經取代之 $C_1-C_4$ 烷基，或R為氫或未經取代之 $C_1-C_4$ 烷基且 $R^1$ 為鹼性單元或PEG單元。

在式II'或式IIa'之其他較佳實施例中，R及 $R^1$ 連同其所連接之氮及碳原子構成吡咯啉基或哌啉基部分。

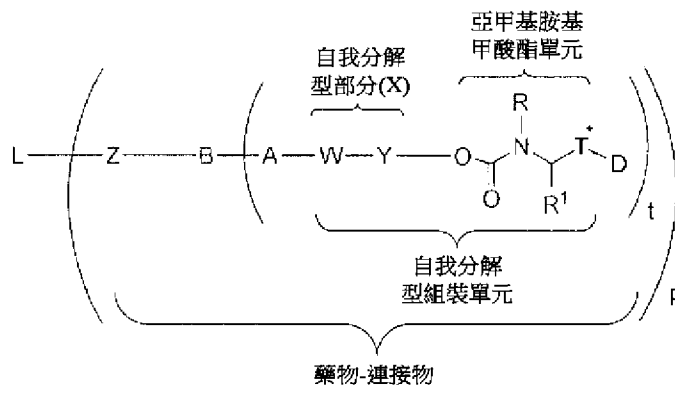




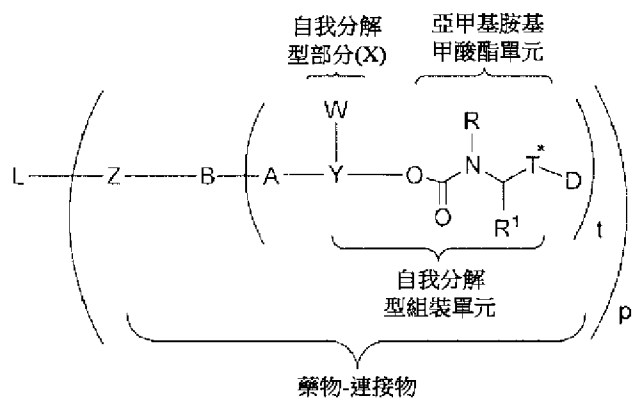
III(i)



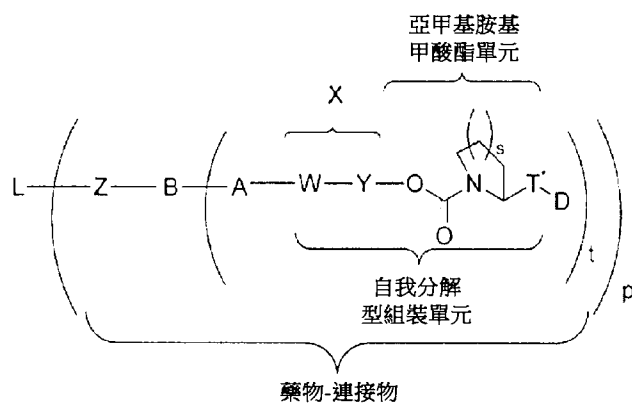
III(ii)



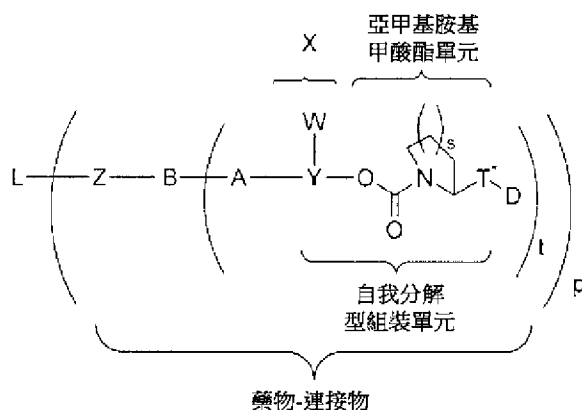
(IIIa(i))



(IIIa(ii))



(IIIb(i))



(IIIb(ii))

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

W為活化單元；

Y為自我分解型間隔子單元；且

L、Z、B、A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T\*、D及下標t、s及p如對於式II、式IIa及式IIb所定義。

在式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)或式IIIb(ii)之一些實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約9至約36之間的pKa。在式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)或式IIIb(ii)之其他實施例中，經釋放之D-T\*H就其T\*H官能基而言具有在約12至約36之間或約15至約36之間的pKa。

在式III(i)或式III(ii)之一些實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如所定義。在式III(i)或式III(ii)之其他較佳實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如所定義。在式III(i)或式III(ii)之其他較佳實施例中，R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子構

成吡咯啶基或哌啶基部分且 $R^2$ 為氫。

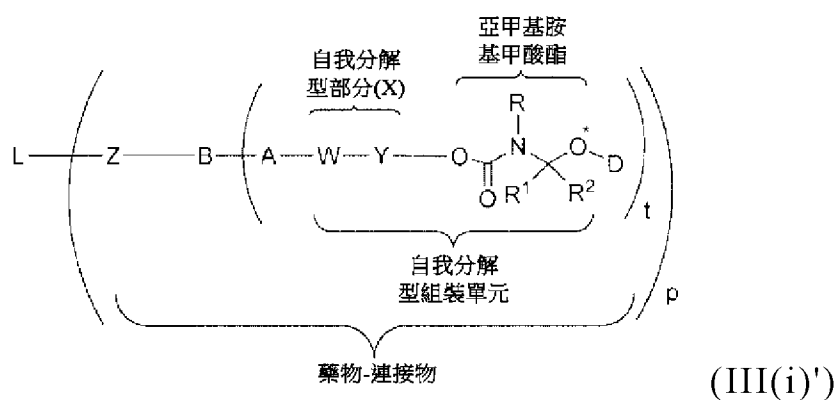
在式IIIa(i)及式IIIa(ii)之一些實施例中， $R$ 及 $R^1$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_6$ - $14$ 芳基(較佳為氫、視情況經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或視情況經取代之苯基，更佳為氫或視情況經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基)。在式IIIb(i)及式IIIb(ii)之一些實施例中，較佳地，下標 $s$ 為0、1或2，較佳為1或2。

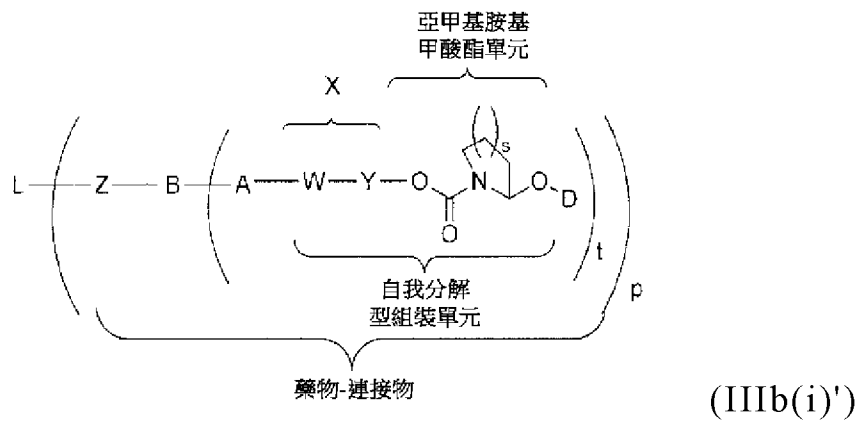
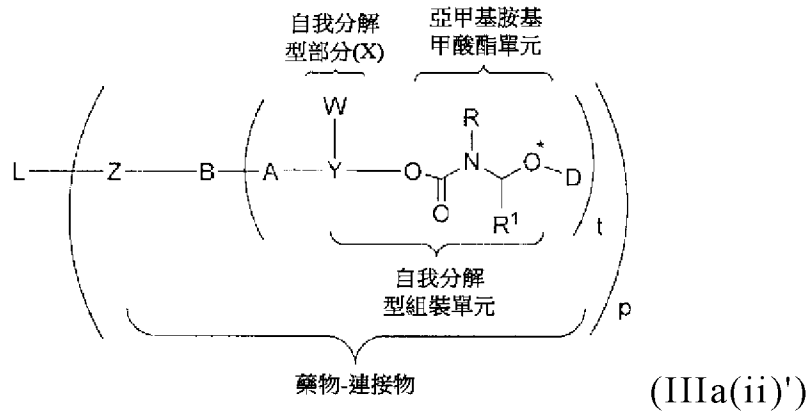
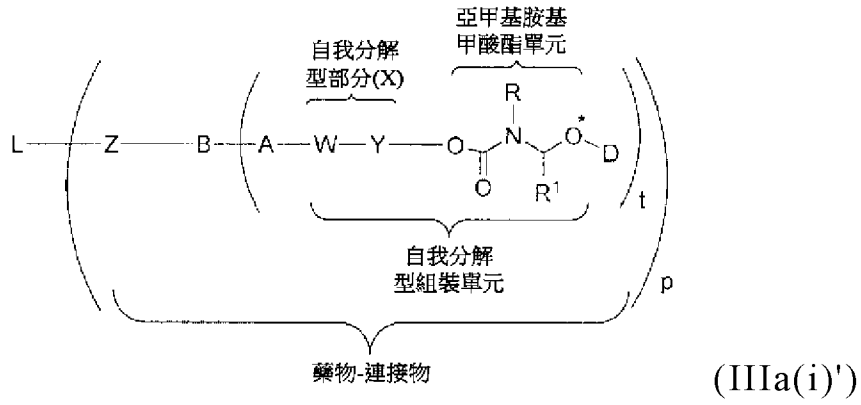
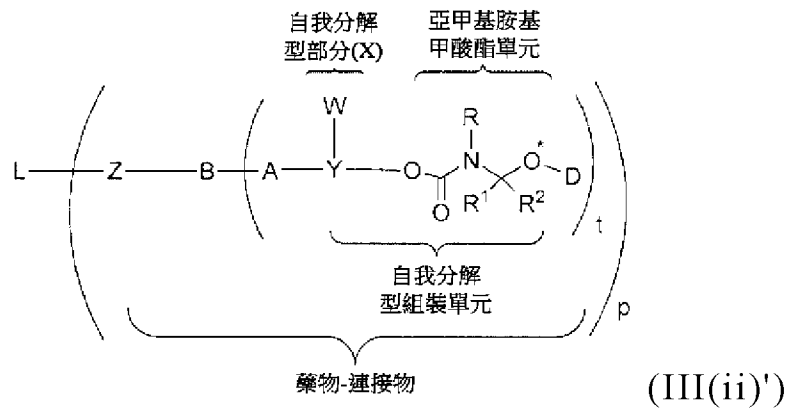
在式IIIa(i)或式IIIa(ii)之一些較佳實施例中， $R$ 為鹼性單元或PEG單元且 $R^1$ 為氫或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基，或 $R$ 為氫或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基且 $R^2$ 為鹼性單元或PEG單元。

在式IIIa(i)或式IIIa(ii)之其他較佳實施例中， $R$ 及 $R^1$ 連同其所連接之氮及碳原子構成吡咯啶基或哌啶基部分。

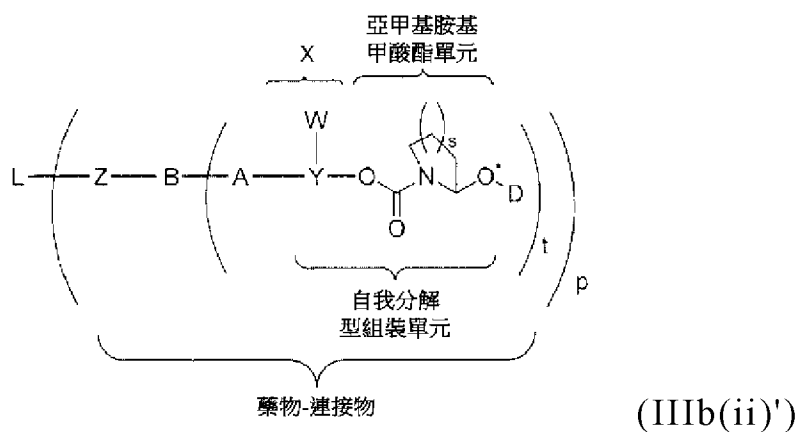
在式IIIa(i)或式IIIa(ii)之其他較佳實施例中， $R$ 為氫或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基且 $R^1$ 為氫。在式IIIa(i)或式IIIa(ii)之其他較佳實施例中， $R$ 為鹼性單元或PEG單元且 $R^1$ 為氫。

式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)或式IIIb(ii)中之亞甲基胺基甲酸酯單元可為如由以下式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'所示的亞甲基烷氧基(芳氧基)胺基甲酸酯單元(MAC單元)：









或其醫藥學上可接受之鹽；其中

D為在羥基官能基併入所指示的亞甲基烷氧基(芳氧基)胺基甲酸酯單元(MAC單元)中之前具有羥基官能基之藥物單元，來自該D之氧雜原子係以O\*表示；

L、Z、B、A、Y、W、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及下標t、p及s如對於式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)或式IIIb(ii)所定義。

在式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'之一些實施例中，經釋放之D-O\*H就其羥基官能基而言具有在約10至約19之間的pKa。在式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'之其他實施例中，經釋放之D-O\*H就其羥基官能基而言具有在約12至約19之間或15至約19之間的pKa。

在式III(i)'或式III(ii)'之一些實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之一者為鹼性單元或PEG單元且其他者如所定義。在式III(i)'或式III(ii)'之其他較佳實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如所定義。

在式IIIa(i)'及式IIIa(ii)'之一些實施例中，R及R<sup>1</sup>為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基(更佳為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或視情況經取代之苯基，最佳為氫或視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。在式IIIb(i)'及式IIIb(ii)'之一些實施例中，R<sup>2</sup>較佳為氫且下標s為0、1或2(較佳為1或2)。

在式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'之一些較佳實施例中，R為鹼性單元或

PEG單元且R<sup>1</sup>為氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，或R為氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基且R<sup>2</sup>為鹼性單元或PEG單元。

在式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'之其他較佳實施例中，R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子定義吡咯啉基或哌啉基部分。

在式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'之其他較佳實施例中，R為氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基且R<sup>1</sup>為氫。在式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'之其他較佳實施例中，R為鹼性單元或PEG單元且R<sup>1</sup>為氫。

本文中所提及之羥基官能基可為芳族醇或脂族醇之羥基官能基。脂族醇可為一級、二級或三級脂族醇。醇較佳為脂族醇，更佳為一級或二級脂族醇。

在具有式I、式SI、式II、式Ia、式SIa、式IIa、式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)或式IIIa(ii)或由其構成之一些較佳配位體藥物結合物中，R<sup>1</sup>為氫。

在本文所描述之許多實施例中，R可為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(包括定義鹼性單元或PEG單元之取代基)、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基。R不必經取代但當經取代時，R較佳經取代以便定義鹼性單元或PEG單元。本文中考慮R為視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基，更佳為視情況經取代之C<sub>1-4</sub>烷基之彼等實施例。烷基可未經取代或經取代。在經取代之一些態樣中，其較佳經鹼性胺基官能基取代以定義鹼性單元。在經取代之其他態樣中，烷基較佳經一系列伸乙基-氧基取代以定義PEG單元。鹼性單元中之代表性鹼性胺基官能基包括胺及C連接或N連接之可視情況經取代之含氮3員、4員、5員或6員雜環。代表性胺包括-N(R<sup>op</sup>)<sub>2</sub>及-N(R<sup>op</sup>)，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>4a</sup>係獨立地選自氫、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基或-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環，較佳為H或C<sub>1-6</sub>烷基，更佳為氫或甲基。本發明人已出人意料地發現，鹼性官能基在R烷基取代基上之加成(亦即，R為鹼性單元)可向所得LDC賦予

附加穩定性。

在具有式I、式Ia、式SI、式SIa、式II、式IIa、式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式I'、式Ia'、式SI'、式SIa'、式II'、式IIa'、式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'或由其構成之配位體藥物結合物中，R可為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基。亦考慮彼等配位體藥物結合物，其中R如本文所定義，但排除視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基，排除視情況經取代之C連接雜芳基，或排除視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基及視情況經取代之C連接雜芳基。亦考慮彼等配位體藥物結合物，其中R如本文所定義，但排除視情況經取代之苯基。亦考慮彼等配位體藥物結合物，其中R如本文所定義，但排除拉電子基團(亦即，R為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，其條件為R不為拉電子基團)。亦考慮彼等配位體藥物結合物，其中R如本文所定義，但R之視情況存在的取代基不為拉電子基團。亦考慮R未經取代之彼等配位體藥物結合物。亦考慮彼等配位體藥物結合物，其中R及R<sup>1</sup>連同其所連接之氮及碳原子構成吡咯啉基或哌啉基部分。其中R如此段中所定義之此等配位體藥物結合物可與配位體藥物結合物上之另一取代基之各種可能性中之任一者(例如，L、Z、B、A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T\*、D及下標s、p及t)組合包括在內。

在具有式I、式Ib、式SI、式SIb、式II、式IIb、式III(i)、式III(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式I'、式Ib'、式SI'、式SIb'、式II'、式IIb'、式III(i)'、式III(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'或由其構成之配位體藥物結合物中，R<sup>2</sup>可為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基。亦考慮其中R<sup>2</sup>僅為氫之彼等配位體藥物結合物。其中R<sup>2</sup>僅為氫之此等配位體藥物結合

物可與配位體藥物結合物上之另一取代基之各種可能性中之任一者(例如，L、Z、B、A、X、R、R<sup>1</sup>、T\*、D及下標s、p及t)組合包括在內。

具有式II、式IIa、式IIb、式II'、式IIa'、式IIb'、式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'之配位體藥物結合物包括彼等配位體藥物結合物，其中：

- 1) t在1至4範圍內，p為在1至16範圍內之整數或數值，且存在1至36個連接至各配位體單元之藥物單元，
- 2) t為1且分支單元B不存在，
- 3) t為2至4且分支單元B存在，
- 4) t為2，且分支單元B存在，
- 5) p為在1至12或2至12範圍內之整數或數值，且在此段之1至4中所闡述之實施例中之任一者中，p為在1至12或2至12範圍內之整數或數值，
- 6) p為在1至10或2至10範圍內之整數或數值，且在此段之1至4中所闡述之實施例中之任一者中，p為在1至10或2至10範圍內之整數或數值，
- 7) p為在1至8或2至10範圍內之整數或數值，且在此段之1至4中所闡述之實施例中之任一者中，p為在1至8或2至10範圍內之整數或數值，

且具有式II、式IIa、式II'、式IIa'、式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'或式IIIa(ii)'之LDC進一步包括彼等LDC，其中

- 8) R為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3-8</sub>雜芳基，且在此段之1至7中所闡述之

實施例中之任一者中，R為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3-8</sub>雜芳基，

9) R為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為氫、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基，

10) R為氫、甲基、乙基或丙基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為氫、甲基、乙基或丙基，

11) R為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或異丁基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或異丁基，

12) R為氫或甲基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為氫或甲基，

13) R如本文所定義但排除拉電子基團，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R排除拉電子基團，

14) R如本文所定義但可存在於R上之視情況存在之取代基排除拉電子基團，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，可存在於R上之視情況存在之取代基排除拉電子基團，

15) R為視情況經胺取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，或為C連接或N連接的含氮3員、4員、5員或6員雜環，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為視情況經胺取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，或C連接或N連接的含氮3員、4員、5員或6員雜環，

16) R為視情況經-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>4a</sup>)取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>4a</sup>係獨立地選自氫、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基或-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環，較佳選自H或C<sub>1-6</sub>烷基，更佳選自氫或甲基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為視情況經-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>4a</sup>)取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>4a</sup>係獨立地選自氫、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳

基或-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環，較佳選自H或C<sub>1-6</sub>烷基，更佳選自氫或甲基，

17) R為視情況經鹼性單元取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為視情況經鹼性單元取代之C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基，

18) R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

19) R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為未經取代之胺基烷基(較佳為未經取代之二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為未經取代之胺基烷基(較佳為未經取代之二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

20) R之烷基為飽和的，且在此段之1至17中所闡述之實施例中之任一者中，R之烷基為飽和的，

21) R為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>4a</sup>)，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>4a</sup>係獨立地選自氫或甲基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，R為-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>4a</sup>)，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>4a</sup>係獨立地選自氫或甲基，

22) R<sup>1</sup>為氫、甲基、乙基或丙基，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中，R<sup>1</sup>為氫、甲基、乙基或丙基，

23) R<sup>1</sup>為氫或甲基，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中，R<sup>1</sup>為氫或甲基，

24) R<sup>1</sup>為氫，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者

中， $R^1$ 為氫，

25)  $R^1$ 為視情況經胺取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，或為C連接或N連接的含氮3員、4員、5員或6員雜環，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 為視情況經胺取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，或C連接或N連接的含氮3員、4員、5員或6員雜環，

26)  $R^1$ 為視情況經 $-N(R^{3a})(R^{4a})$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，其中 $R^{3a}$ 及 $R^{4a}$ 係獨立地選自氫、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_6-C_{14}$ 芳基或 $-C_3-C_8$ 雜環，較佳選自H或 $C_{1-6}$ 烷基，更佳選自氫或甲基，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R$ 為視情況經 $-N(R^{3a})(R^{4a})$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，其中 $R^{3a}$ 及 $R^{4a}$ 係獨立地選自氫、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_6-C_{14}$ 芳基或 $-C_3-C_8$ 雜環，較佳選自H或 $C_{1-6}$ 烷基，更佳選自氫或甲基，

27)  $R^1$ 為視情況經鹼性單元取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 為視情況經鹼性單元取代之 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷基，

28)  $R^1$ 為視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基，其中該視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 為視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基，其中該視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

29)  $R^1$ 為視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基，其中該視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基為未經取代之胺基烷基(較佳為未經取代之二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 為視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基，其中該視情況經取代之 $C_1-C_4$ 烷基為未經取代之胺基烷基(較佳為未經取代之二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

30)  $R^1$ 之烷基為飽和的，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 之烷基為飽和的，

31)  $R^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{4a})$ ，其中 $\text{R}^{3a}$ 及 $\text{R}^{4a}$ 係獨立地選自氫或甲基，且在此段之1至21中所闡述之實施例中之任一者中， $R^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{4a})$ ，其中 $\text{R}^{3a}$ 及 $\text{R}^{4a}$ 係獨立地選自氫或甲基，

32)  $R$ 及 $R^1$ 中之一者為PEG單元或鹼性單元且另一者為氫或未經取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中， $R$ 及 $R^1$ 中之一者為PEG單元或鹼性單元且另一者為氫或未經取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基，

33)  $R^2$ 為氫，且在此段之1至32中所闡述之實施例中之任一者中， $R^2$ 為氫

具有式II、式IIa、式IIb、式II'、式IIa'、式IIb'、式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'之LDC包括彼等LDC，其中：

34) A存在，且在此段之1至33中所闡述之實施例中之任一者中，A存在，

35) A不存在，且在此段之1至33中所闡述之實施例中之任一者中，A不存在，

36) 配位體單元為抗體，且在此段之1至35中所闡述之實施例中之任一者中，配位體單元為抗體，

37) W由1至不超過12個胺基酸構成，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，W由1至不超過12個胺基酸殘基構成，

38) W為糖或醣苷結合碳水化合物，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，W為糖或醣苷結合碳水化合物，

39) 可活化自我分解型部分(X)之活化係藉由W內之酶分裂或在



W與自我分解型間隔子單元(Y)之間的肽鍵之酶促分裂達成，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，可活化自我分解型部分之活化係藉由W內之酶分裂或在W與自我分解型間隔子單元(Y)之間的肽鍵之酶促分裂達成，

40) 可活化自我分解型部分之活化係藉由二硫鍵還原(亦即，W係由包含自我分解型間隔子單元之硫原子取代基之可還原二硫官能基構成)，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，其中可活化自我分解型部分之活化係藉由二硫鍵還原(亦即，W係由包含自我分解型間隔子單元之硫原子取代基之可還原二硫官能基構成)，

41) 活化單元為糖或醣苷-結合碳水化合物且在其LDC內之配位體單元之連接係經由自我分解型間隔子單元(Y)，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，活化單元為糖或醣苷-結合碳水化合物且在其LDC內之配位體單元之連接係經由Y，

42) 活化單元係由1至不超過12個胺基酸殘基構成且配位體單元之連接係經由活化單元，且在此段之1至36中所闡述之實施例中之任一者中，其中活化單元係由1至不超過12個胺基酸殘基構成且配位體單元之連接係經由活化單元，

43) T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含脂族醇藥物之官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含脂族醇藥物之官能基之雜原子，

44) T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含芳族醇藥物之官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含芳族醇藥

物之官能基之雜原子，

45) T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含芳族醇藥物之官能基之雜原子，其中該芳族醇不為酚系醇，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自含芳族醇藥物之官能基之雜原子，其中該芳族醇不為酚系醇，

46) D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該羥基官能基為芳族羥基官能基，且R為視情況經取代之飽和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該羥基官能基為芳族羥基官能基，且R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和烷基，

47) D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該羥基官能基為芳族羥基官能基，且R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，且R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

48) D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該

羥基官能基為脂族羥基官能基，且R為視情況經取代之飽和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該羥基官能基為藥物之脂族羥基官能基，且R為視情況經取代之飽和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，

49) D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於羥基官能基之彼T\*或O\*，其中該羥基官能基為藥物之脂族羥基官能基，且R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，且在此段之1至7中所闡述之實施例中之任一者中，D為共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物單元，其具有氧雜原子作為T\*或O\*對應於藥物之羥基官能基之彼T\*或O\*，且R為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中該視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基為視情況經取代之胺基烷基(較佳為二甲基胺基烷基；更佳為二甲胺基乙基)，

50) T\*為共價連接至藥物單元之MAC單元之氧雜原子，其對應於來自含脂族醇或含芳族醇藥物之羥基官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*為共價連接至藥物單元之MAC單元之氧雜原子，其對應於來自含脂族醇或含芳族醇藥物之羥基官能基之雜原子，且其中由共價連接至藥物單元之MAC單元構成的自我分解型SI組裝單元能夠釋放含脂族醇或芳族醇藥物，

51) T\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之硫雜原子，其對應於來自含巰基藥物之硫氫官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之硫雜原子，其對應於來自含巰基藥物之硫氫官能基之雜原子，且其中由共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯

單元構成的自我分解型SI組裝單元能夠釋放含巰基藥物，

52) T\*為共價連接至藥物單元的亞甲基胺基甲酸酯單元之視情況經取代之氮雜原子，其對應於含胺或含甲醯胺藥物之醯胺或胺官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氮雜原子，其對應於含胺或含甲醯胺藥物之胺或醯胺官能基之雜原子，且其中由共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元構成之自我分解型SI組裝單元能夠釋放含醯胺或含胺藥物，

53) T\*為將亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至藥物單元之視情況經取代之氮雜原子，其對應於藥物之一級或二級胺官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*為將亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至藥物單元之視情況經取代之氮雜原子，其對應於藥物之一級或二級胺官能基之雜原子，且其中由共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元構成之自我分解型SI組裝單元能夠釋放含一級胺或含二級胺藥物，

54) T\*為將亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至藥物單元之視情況經取代之氮雜原子，其對應於藥物之一級或二級醯胺官能基之雜原子，且在此段之1至42中所闡述之實施例中之任一者中，T\*為將亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至藥物單元之視情況經取代之氮雜原子，其對應於具有先前之一級或二級醯胺官能基之藥物之雜原子，且其中由共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元構成之SI組裝單元能夠釋放含一級醯胺或含二級醯胺藥物，

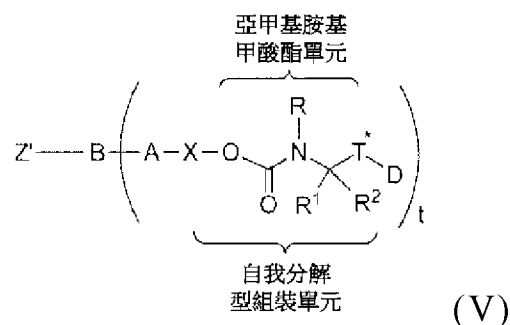
55) T\*或O\*為共價連接至藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之氧雜原子，其對應於來自藥物依維莫司(everolimus)、他克莫司(tacrolimus)或西羅莫司(sirolimus)之官能基之雜原子。

## 藥物-連接物化合物

在一些態樣中，當設計配位體-藥物結合物時，將需要在結合至靶向配位體之前合成完全藥物-連接物。在該等實施例中，藥物-連接物化合物充當中間化合物。藥物-連接物化合物中之延伸子單元尚未共價連接至配位體單元且因此具有用於結合至靶向配位體之官能基(亦即，延伸子單元前驅體Z')。在一個態樣中，藥物-連接物化合物包含配位體單元、藥物單元及包含配位體單元連接至藥物單元所經由之自我分解型組裝單元之連接物單元。除SI組裝單元以外，連接物單元亦包含延伸子單元前驅體(Z')，其包含用於結合至配位體單元之官能基且能夠(直接或間接)將自我分解型組裝單元連接至配位體單元。分支單元通常存在於需要將一種以上藥物結合至配位體單元之各連接位點之實施例中。當需要在延伸子單元與自我分解型組裝單元之間添加較大距離時，通常存在連接物單元。在一個態樣中，藥物-連接物化合物具有亞甲基胺基甲酸酯單元，該亞甲基胺基甲酸酯單元共價連接至具有如本文先前所定義之式I、式Ia、式Ib、式SI、式SIa、式SIb、式I'、式Ia'、式Ib'、式SI'、式SIa'或式SIb'之結構的藥物單元。

在一個態樣中，藥物-連接物化合物係由藥物單元及連接物單元構成，其中彼單元係由直接連接至延伸子單元前驅體(Z')或經由連接至藥物-連接物化合物之連接物單元(亦即A及/或B)之一或多個介入組分間接連接至Z'的自我分解型組裝單元之可活化自我分解型部分(X)構成，其中Z'係由能夠形成至靶向配位體之共價鍵的官能基及直接連接至SI組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元的藥物單元構成。在一些實施例中，在各連接物單元或藥物-連接物部分中在至配位體單元之各連接位點處存在1至4個SI組裝單元。在藥物-連接物化合物之連接物單元中歸因於連接物單元中之分支而存在兩個或兩個以上SI組裝單元之實施例中，存在分支單元B(或其前驅體B'(當分支單元變為直接連接至配位體單元時))以允許達成該分支。在彼等實施例中，例示性藥

物-連接物化合物係由下式V表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

其中

D為藥物單元，其具有已併入所指示之亞甲基胺基甲酸酯單元中之羥基、巰基、胺或醯胺官能基；

T\*為氧、硫或視情況經取代之氮雜原子，其來自併入所指示之亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或

R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且R<sup>2</sup>為氫；

X為可活化自我分解型部分；

Z'為延伸子單元(Z)之延伸子單元前驅體且由提供配位體單元至Z之共價連接的官能基構成；

B為視情況存在之分支單元，其在t為2、3或4時存在且在t為1時不存在；

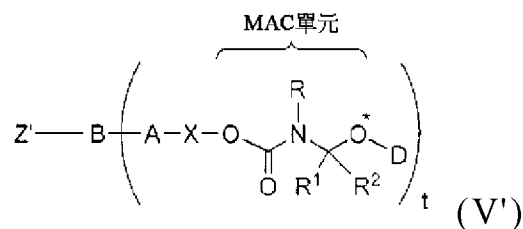
A為視情況存在之連接物單元；且

下標t在1至4範圍內。

在其他實施例中，在式V之藥物-連接物化合物中之式SI之自我分解型組裝單元經式SIa或式SIb之彼自我分解型組裝單元置換以分別定

義式Va及式Vb藥物-連接物化合物。式V、式Va或式Vb中之R、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>之較佳組合及子組合如對於式II、式IIa或式IIb所給出。

在一些態樣中，藥物-連接物化合物具有如下式V'之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

D為在羥基官能基併入所指示的亞甲基烷氧基(芳氧基)胺基甲酸酯單元(MAC單元)中之前具有羥基官能基之藥物單元，來自該D之氧原子係以O\*表示；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或

R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且R<sup>2</sup>為氫；

X為可活化自我分解型部分；

Z'為延伸子單元(Z)之延伸子單元前驅體且由提供配位體單元至Z之共價連接的官能基構成；

B為視情況存在之分支單元，其在t為2、3或4時存在且在t為1時不存在；

A為視情況存在之連接物單元；且

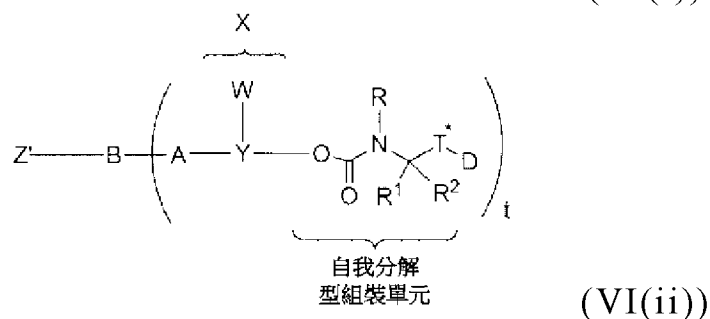
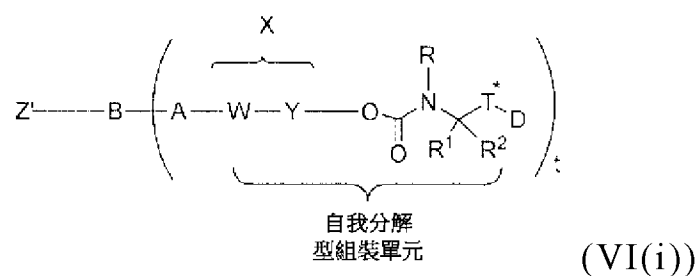
下標t在1至4範圍內。

在其他實施例中，在式V'之藥物-連接物化合物中之式SI'之自我分解型組裝單元經式SIa'或式SIb'之彼自我分解型組裝單元置換以分別定義式Va'及式Vb'藥物-連接物化合物。式V'、式Va'或式Vb'中之

R、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>之較佳組合及子組合如對於式II'、式IIa'或式IIb'所給出。

關於提供式V'、式Va'或式Vb'之藥物-連接物化合物之藥物單元所提及之羥基官能基為芳族醇或脂族醇之羥基官能基。脂族醇可為一級、二級或三級脂族醇。醇較佳為脂族醇，更佳為一級或二級脂族醇。

自我分解型組裝單元係由可活化自我分解型部分(X)及亞甲基胺基甲酸酯單元構成。在一些實施例中，可活化部分係由活化單元(W)及自我分解型間隔子單元(Y)構成。活化單元起始間隔子單元內之自我分解型反應序列，該反應序列導致游離藥物自藥物連接物化合物釋放。活化單元或自我分解型間隔子單元任一者可形成至藥物-連接物化合物之剩餘部分(亦即，至A、B或Z'，視存在或不存在A及/或B而定)的共價連接之位點。在一些實施例中，藥物-連接物化合物係由連接至藥物單元之自我分解型組裝單元構成且由式VI(i)或式VI(ii)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A為視情況存在之連接物單元；

W為活化單元；



Y為自我分解型間隔子單元；

Z'為延伸子單元(Z)之延伸子單元前驅體且由提供配位體單元至Z之共價連接的官能基構成；

B為視情況存在之分支單元，其在t為2、3或4時存在且在t為1時不存在；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且R<sup>2</sup>為氫；

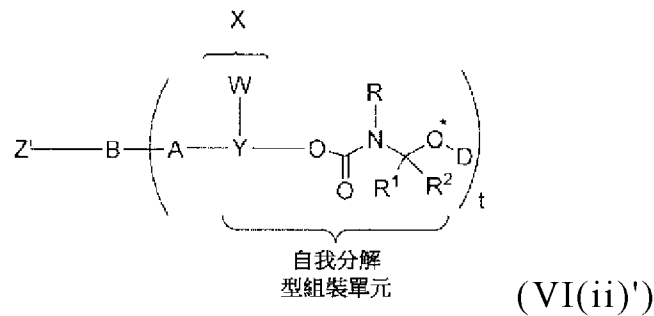
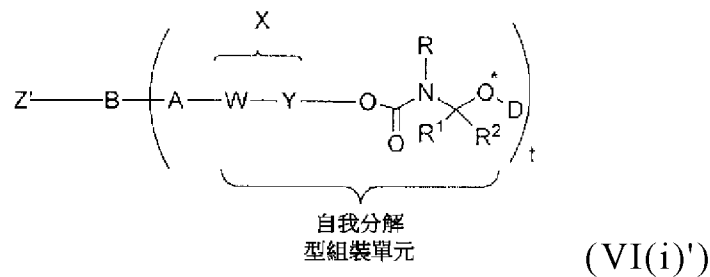
D為藥物單元，其在羥基、巰基、胺或醯胺官能基併入所指示的亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元中之前具有羥基、巰基、胺或醯胺官能基；

T\*為氧、硫或視情況經取代之氮雜原子，其來自併入所指示之亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基；且

下標t在1至4範圍內。

式VI(i)及式VI(ii)具有來自式Ia之亞甲基胺基甲酸酯單元。在藥物-連接物化合物之其他實施例中，彼亞甲基胺基甲酸酯單元結構經式Ia之結構置換以分別定義式VIa(i)及式VIa(ii)之藥物連接物化合物。在藥物-連接物化合物之其他實施例中，彼亞甲基胺基甲酸酯單元結構經式Ib之結構置換以分別定義式VIb(i)及式VIb(ii)之藥物連接物化合物。在式VI(i)、式VI(ii)、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)或式VIb(ii)中之R、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>之較佳組合及子組合如對於式III(i)、式III(ii)、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)或式IIIb(ii)所給出。

在一些實施例中，藥物-連接物化合物係由連接至藥物單元之自我分解型組裝單元構成且由式VI(i)'或式VI(ii)'表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

A為視情況存在之連接物單元；

W為活化單元；

Y為自我分解型間隔子單元；

Z'為延伸子單元(Z)之前驅體且由提供配位體單元至Z之共價連接的官能基構成；

B為視情況存在之分支單元，其在t為2至4時存在且在t為1時不存在；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>芳基或視情況經取代之C連接C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜芳基，或R與R<sup>1</sup>兩者連同其所連接之氮及碳原子構成氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或高哌啉基部分(較佳為吡咯啉基或哌啉基部分)且R<sup>2</sup>為氫；

D為在羥基官能基併入所指示的亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元之前具有羥基官能基之藥物單元；

T\*為氧雜原子，其來自併入所指示之亞甲基烷氧基(芳氧基)胺基甲酸酯單元(MAC單元)中之該官能基；且

下標t為在1至4範圍內之整數。

式VI(i)'及式VI(ii)'具有式I'之MAC結構。在其他態樣中，來自式III(i)'或式III(ii)' LDC中之式I'之MAC單元經來自式Ia'之MAC單元置換，其提供分別指定為式VIa(i)'及式VIa(ii)'藥物連接物化合物之藥物-連接物化合物。在其他態樣中，來自式VI(i)'或式VI(ii)'中之式I'之MAC單元經來自式I'之MAC單元置換，其提供分別指定為式III(i)'及式III(ii)'藥物連接物化合物之藥物-連接物化合物。在式VI(i)'、式VI(ii)'、式VIa(i)'、式VIa(ii)'、式VIb(i)'或式VIb(ii)'中之R、R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>之較佳組合及子組合如對於式III(i)'、式III(ii)'、式IIIa(i)'、式IIIa(ii)'、式IIIb(i)'或式IIIb(ii)'所給出。

如所指示，藥物-連接物化合物可充當本發明之LDC之中間化合物。因此，對於LDC所闡述之實施例中之任一者亦適用於本發明之藥物-連接物化合物。換言之，用於B、A、X、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、T\*、D、O\*及下標s及t之定義中之任一者及其組合適用於本發明之藥物-連接物化合物且經考慮用於本發明之藥物-連接物化合物。

## 組分基團

### 配位體單元：

在本發明之一些實施例中，配位體單元存在於(例如)配位體藥物結合物中。配位體單元(L-)為與標的部分特異性結合之靶向劑。在一組實施例中，配位體單元特異性且選擇性地與細胞組分(細胞結合劑)或與其他所關注之標的分子結合。配位體單元用以將配位體藥物結合物之藥物單元靶向及呈現至該配位體單元歸因於其靶向組分或分子之存在而與之相互作用的特定標的細胞群體，且允許游離藥物在標的細胞內(亦即，細胞內)或在標的細胞附近(亦即，細胞外)之後續釋放。配位體包括(但不限於)蛋白質、多肽及肽。適合的配位體單元包括例如抗體(例如全長抗體及其抗原結合片段)、干擾素、淋巴因子、激素、生長因子及菌落刺激因子、維生素、養分運送分子(諸如但不限

於運鐵蛋白)或任何其他細胞結合分子或物質。在一些實施例中，配位體單元來自抗體或非抗體蛋白質靶向劑。

在一組實施例中，配位體單元結合至延伸子單元(Z)。在一些彼等實施例中，配位體單元係經由配位體單元之雜原子結合至連接物單元之Z。可存在於配位體單元上之用於彼結合之雜原子包括硫(在一個實施例中，其來自靶向配位體之硫氫基)、氧(在一個實施例中，其來自靶向配位體之羧基或羥基)及視情況經取代之氮(在一個實施例中，其來自靶向配位體之一級或二級胺官能基或在另一實施例中，其來自視情況經取代之醯胺氮)。彼等雜原子可在配位體之天然狀態下(例如呈天然存在的抗體形式)存在於靶向配位體上，或可經由化學修飾或生物工程改造引入靶向配位體中。

在一個實施例中，配位體單元具有硫氫基官能基，使得配位體單元經由該硫氫基官能基之硫原子結合至連接物單元。

在另一實施例中，配位體單元具有一或多個能夠與藥物-連接物化合物中間物之延伸子單元前驅體之活化酯(該等酯包括(但不限於)*N*-羥基丁二醯亞胺酯、五氟苯基酯及對硝基苯基酯)反應的離胺酸殘基，且因此提供由配位體單元之氮原子及連接物單元之延伸子單元之C=O基團組成之醯胺鍵。

在又一態樣中，配位體單元具有一或多個能夠經化學修飾以引入一或多個硫氫基之離胺酸殘基。在彼等實施例中，配位體單元係經由硫氫基官能基之硫原子結合至連接物單元。可用於以彼方式修飾離胺酸之試劑包括(但不限於)*S*-乙醯基硫代乙酸*N*-丁二醯亞胺基酯(SATA)及2-亞胺基硫雜環戊烷鹽酸鹽(卓氏(Traut's)試劑)。

在另一實施例中，配位體單元具有一或多個能夠經修飾以提供一或多個硫氫基官能基之碳水化合物基團。配位體藥物結合物中之經化學修飾的配位體單元係經由硫氫基官能基之硫原子結合至連接物單

元組分(例如，延伸子單元)。

在又一實施例中，配位體單元具有一或多個能夠經氧化以提供醛(-CHO)官能基之碳水化合物基團(參見例如，Laguzza等人，1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55)。在彼實施例中，對應之醛與延伸子單元前驅體上之反應性位點相互作用，以在延伸子單元與配位體單元之間形成鍵結。在延伸子單元前驅體上之能夠與靶向配位體上之含反應性羰基之官能基相互作用之反應性位點包括(但不限於)肼及脛胺。其他用於修飾蛋白質以用於附接連接物單元或藥物-連接物化合物之方案已在Coligan等人，*Current Protocols in Protein Science*，第2卷，John Wiley & Sons (2002) (其以引用的方式併入本文中)中描述。

在一些態樣中，配位體單元能夠藉由與延伸子單元前驅體(Z')上之反應性官能基相互作用形成鍵來形成在延伸子單元(Z)與對應於靶向配位體之配位體單元之間的共價鍵。Z'之具有與靶向配位體相互作用之彼能力的官能基將視配位體單元之性質而定。在一些實施例中，反應性基團為在其經連接以形成配位體單元之前存在於延伸子單元上之順丁烯二醯亞胺。(亦即，延伸子單元前驅體之順丁烯二醯亞胺部分)。配位體單元與延伸子單元之共價連接係經由配位體單元之與Z'之順丁烯二醯亞胺官能基相互作用以形成硫基取代丁二醯亞胺之硫氫基官能基實現。硫氫基官能基可在配位體之天然狀態下(例如呈天然存在的殘基形式)存在於配位體單元上，或可經由化學修飾或藉由生物工程改造引入配位體中。

在再一實施例中，配位體單元來自抗體，且硫氫基係藉由還原抗體之鏈間二硫鍵產生。因此，在一些實施例中，連接物單元與來自一或多個經還原鏈間二硫鍵之半胱胺酸殘基結合。

在又一實施例中，配位體單元來自抗體，且硫氫基官能基係以化學方式引入抗體中，例如藉由引入半胱胺酸殘基。因此，在一些實

施例中，連接物單元係經由配位體單元之經引入的半胱胺酸殘基結合至藥物單元。

對於生物結合物已觀察到藥物結合之位點可影響多個參數，包括結合容易性、藥物-連接物穩定性、對所得生物結合物之生物物理學特性的影響及活體外細胞毒性。關於藥物-連接物穩定性，藥物-連接物部分至配位體單元之結合位點可影響結合藥物-連接物部分經歷消除反應以導致游離藥物過早釋放，及藥物連接物部分自LDC之配位體轉移至存在於LDC之環境中之替代性反應性巰基之能力，該巰基例如存在於血漿中之白蛋白、游離半胱胺酸、麩胱甘肽中之反應性巰基。用於在靶向配位體上之結合的位點包括例如經還原之鏈間二硫鍵以及在工程改造位點處之選定半胱胺酸殘基。在一些實施例中，與使用來自經還原二硫鍵之巰基殘基的結合方法相比，如本文所描述之用以形成配位體-藥物結合物之結合方法使用在對消除反應較不敏感的基因工程改造位點(例如，根據如Kabat中所闡述之EU指數之位置239)處之巰基殘基。在其他實施例中，如本文所描述之用以形成配位體-藥物結合物之結合方法使用在對消除反應較敏感位點處之巰基殘基(例如，由鏈間二硫鍵還原產生)。

當配位體藥物結合物係由非免疫反應性蛋白質、多肽或肽構成時，其配位體單元係來自於非免疫反應性蛋白質、多肽或肽，其包括(但不限於)運鐵蛋白、表皮生長因子(「EGF」)、鈴蟾素、胃泌素、胃泌素釋放肽、血小板衍生生長因子、IL-2、IL-6、轉型生長因子(「TGF」，諸如TGF- $\alpha$ 及TGF- $\beta$ )、牛痘生長因子(「VGF」)、胰島素及胰島素樣生長因子I及II、生長抑素、凝集素及來自低密度脂蛋白之缺輔基蛋白，而非來自抗體。

尤其較佳的配位體單元來自抗體。實際上，在本文所描述之實施例中之任一者中，配位體單元可來自抗體。適用的多株抗體為衍生

自經免疫動物之血清的抗體分子之異質群體。適用的單株抗體為針對特定抗原決定子(例如癌細胞抗原、病毒抗原、微生物抗原、蛋白質、肽、碳水化合物、化學物質、核酸或其片段)之抗體的均質群體。針對所關注抗原之單株抗體(mAb)可藉由使用藉由培養物中之連續細胞株而提供抗體分子之產生的此項技術中已知的任何技術來製備。

適用的單株抗體包括(但不限於)人類單株抗體、人類化單株抗體或嵌合人類-小鼠(或其他物種)單株抗體。抗體包括全長抗體及其抗原結合片段。可藉由此項技術中已知的大量技術中之任一者來製備人類單株抗體(例如Teng等人, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 7308-7312; Kozbor等人, 1983, *Immunology Today* 4: 72-79; 及Olsson等人, 1982, *Meth Enzymol* 92: 3-16)。

抗體可為與標的細胞(例如癌細胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)免疫特異性結合之抗體或與腫瘤細胞或基質結合之其他抗體之功能活性片段、衍生物或類似物。就此而言,「功能活性」意謂片段、衍生物或類似物能夠免疫特異性結合至標的細胞。為了判定哪些CDR序列結合抗原,含有CDR序列之合成肽可與抗原一起藉由此項技術中已知的任何結合分析方法(例如, BIA核心分析)用於結合分析(參見例如, Kabat等人, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E等人, 1980, *J. Immunology* 125(3):961-969)。

其他適用的抗體包括抗體片段, 諸如(但不限於) F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab片段、Fv、單鏈抗體、雙功能抗體、三官能抗體、四功能抗體、scFv、scFv-FV或具有與抗體相同的特異性之任何其他分子。

另外,可使用標準重組DNA技術製備之包含人類與非人類部分兩者之重組抗體(諸如嵌合及人類化單株抗體)為適用抗體。嵌合抗體

為不同部分係衍生自不同動物物種之分子，諸如具有衍生自鼠類單株之可變區及人類免疫球蛋白恆定區之彼等分子。(參見例如，美國專利第4,816,567號；及美國專利第4,816,397號，其以全文引用的方式併入本文中。)人類化抗體為來自非人類物種之抗體分子，其具有一或多個來自非人類物種之互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之構架區。(參見例如，美國專利第5,585,089號，其以全文引用的方式併入本文中。)該等嵌合及人類化單株抗體可藉由此項技術中已知的重組DNA技術例如使用在以下各者中描述的方法產生：國際公開案第WO 87/02671號；歐洲專利公開案第0 184 187號；歐洲專利公開案第0 171 496號；歐洲專利公開案第0 173 494號；國際公開案第WO 86/01533號；美國專利第4,816,567號；歐洲專利公開案第012 023號；Berter等人，1988, *Science* 240:1041-1043；Liu等人，1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443；Liu等人，1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526；Sun等人，1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218；Nishimura等人，1987, *Cancer. Res.* 47:999-1005；Wood等人，1985, *Nature* 314:446-449；及Shaw等人，1988, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559；Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207；Oi等人，1986, *BioTechniques* 4:214；美國專利第5,225,539號；Jones等人，1986, *Nature* 321:552-525；Verhoeyan等人，1988, *Science* 239:1534；及Beidler等人，1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060；以上中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

在一些情況下(例如，當針對非人類或嵌合抗體之免疫原性可發生時)，完全人類抗體較為合乎需要且可使用不能表現內源性免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因但可表現人類重鏈及輕鏈基因之轉殖基因小鼠產生。

抗體包括類似物及衍生物，其任一者經修飾，亦即藉由共價連



接任何類型之分子經修飾，只要該等共價連接准許抗體保留其抗原結合免疫特異性即可。舉例而言(但不以限制方式)，抗體之衍生物及類似物包括已例如藉由糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、用已知保護/阻斷基團衍生化、蛋白質裂解、與細胞抗體單元或其他蛋白質連接等而進一步經修飾的彼等衍生物及類似物。大量化學修飾中之任一者可藉由已知技術進行，該等技術包括(但不限於)特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、在衣黴素存在下之代謝合成等。另外，類似物或衍生物可含有一或多種非天然胺基酸。

抗體可在與Fc受體相互作用之胺基酸殘基中具有修飾(例如取代、缺失或添加)。特定言之，抗體可在識別為與抗Fc域與FcRn受體之間的相互作用有關的胺基酸殘基中具有修飾(參見例如，國際公開案第WO 97/34631號，其以全文引用的方式併入本文中)。

針對癌細胞抗原之抗體免疫特異性可以商業方式獲得或可藉由熟習此項技術者已知的任何方法(諸如重組表現技術)產生。編碼對癌細胞抗原具免疫特異性之抗體的核苷酸序列可例如自基因庫(GenBank)資料庫或與其類似之資料庫、文獻出版物或藉由常規選殖及定序獲得。

在一特定實施例中，可使用已知用於治療癌症之抗體。

在另一特定實施例中，根據本發明之組合物及方法使用用於治療自體免疫疾病之抗體。

在某些實施例中，適用的抗體可與表現於活化淋巴細胞上之受體或受體複合物結合。該受體或受體複合物可包含免疫球蛋白基因超家族成員、TNF受體超家族成員、整合素、細胞激素受體、趨化因子受體、主要組織相容蛋白、凝集素或補體控制蛋白。

在一些態樣中，併入配位體藥物結合物中之抗體將特異性結合CD19、CD20、CD30、CD33、CD70、NTBA、 $\alpha$ -v- $\beta$ -6、Liv-1或

Lewis Y抗原。

### 藥物單元(D)：

藥物單元(D)可來自具有羥基、巰基、胺或醯胺官能基之任何細胞毒性、細胞生長抑制或免疫抑制藥物(在本文中亦稱為細胞毒性、細胞生長抑制或免疫抑制劑)，其中該官能基之氧、硫或視情況經取代之氮雜原子能夠併入亞甲基胺基甲酸酯單元中且能夠以游離藥物之官能基的形式自亞甲基胺基甲酸酯單元釋放。在一些態樣中，彼官能基提供在藥物上之可用於與彼連接物單元組分連接的唯一位點。所得藥物-連接物部分為可自在由其配位體單元所靶向之該位點處具有彼部分之LDC釋放活性游離藥物以便發揮細胞毒性、細胞生長抑制或免疫抑制作用之藥物-連接物部分。

「游離藥物」係指藥物，因為其在自藥物-連接物部分釋放後存在。游離藥物不同於結合藥物之處在於，該藥物之用於連接至自我分解型組裝單元之官能基不再與配位體-藥物結合物之組分相關(除先前共用的雜原子之外)。舉例而言，含醇藥物之游離羥基官能基可表示為D-O\*H，而在結合形式中，指定為O\*之氧雜原子併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中。在自我分解型部分之活化及游離藥物之釋放之後，至O\*之共價鍵經氫原子置換以使得指定為O\*之氧雜原子以-O-H形式存在於游離藥物上。在另一實例中，O\*來自含醇藥物之前驅體之游離羥基官能基，該羥基官能基表示為D'-O\*H。在來自彼前驅體之O\*併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中之後，自我分解型組裝單元中之D'-O\*-彼部分隨後轉化為D-O\*-。

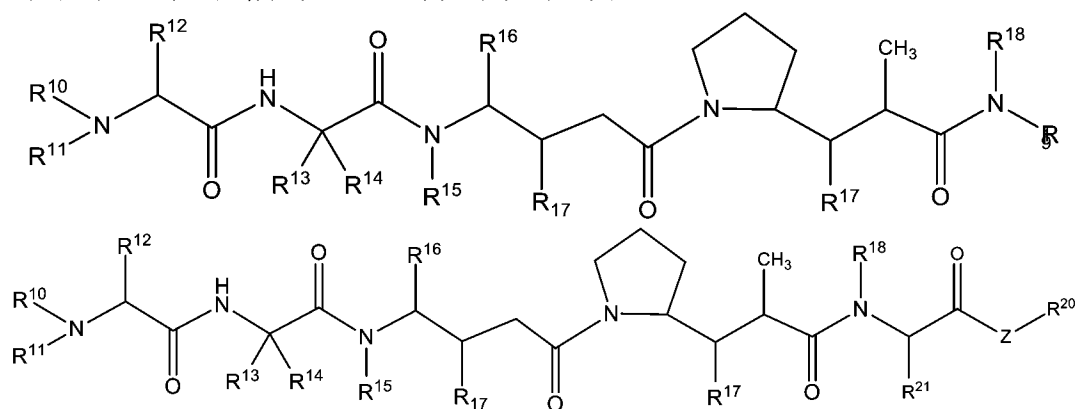
具有羥基、硫氫基、胺或醯胺官能基或可經修飾以在不帶來不可接受之生物活性損失的情況下具有該等官能基之適用於與亞甲基胺基甲酸酯單元連接的適用類別之細胞毒性或免疫抑制劑包括例如抗微管蛋白劑、DNA小溝結合劑、DNA複製抑制劑、烷基化劑、抗生

素、抗葉酸劑、抗代謝物、化學療法增感劑、拓撲異構酶抑制劑、長春花生物鹼(vinca alkaloid)或其類似物。尤其適用的類別之細胞毒性劑之實例包括例如DNA小溝結合劑、DNA烷基化劑及微管蛋白抑制劑。例示性細胞毒性劑包括例如奧瑞他汀、喜樹鹼(camptothecin)、倍癌黴素(duocarmycin)、依托泊苷(etoposide)、美登素(maytansine)及類美登素(maytansinoid)、紫杉烷(taxane)、苯并二氮呋或含有苯并二氮呋之藥物(例如吡咯并[1,4]-苯并二氮呋(PBD)、吲哚啉并苯并二氮呋及噁唑啉并苯并二氮呋)及長春花生物鹼。

在一些實施例中，藥物單元來自抗微管蛋白劑。抗微管蛋白劑之實例包括(但不限於)紫杉烷、長春花生物鹼、美登素及類美登素、海兔毒素及奧瑞他汀。

在某些實施例中，細胞毒性劑來自美登素或類美登素。

在一些實施例中，藥物單元來自奧瑞他汀，具有雜原子併入MAC單元中之羥基官能基之彼等奧瑞他汀較佳。例示性較佳奧瑞他汀包括具有以下結構中之一者的化合物：



其中 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 獨立地為氫或 $C_1$ - $C_8$ 烷基； $R^{12}$ 為氫、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、芳基、 $-X^1$ -芳基、 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 環烷基)、 $C_3$ - $C_8$ 雜環或 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 雜環)； $R^{13}$ 為氫、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、芳基、 $-X^1$ -芳基、 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 環烷基)、 $C_3$ - $C_8$ 雜環及 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 雜環)； $R^{14}$ 為氫或甲基，或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 與其所連接之碳一起構成 $C_3$ - $C_8$ 環烷基； $R^{15}$ 為氫或 $C_1$ - $C_8$ 烷

基； $R^{16}$ 為氫、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、芳基、 $-X^1$ -芳基、 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 環烷基)、 $C_3$ - $C_8$ 雜環及 $-X^1$ -( $C_3$ - $C_8$ 雜環)； $R^{17}$ 獨立地為氫、 $-OH$ 、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基及 $O$ -( $C_1$ - $C_8$ 烷基)； $R^{18}$ 為氫或 $C_1$ - $C_8$ 烷基； $R^{19}$ 為 $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2$ -芳基、 $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2$ -( $C_3$ - $C_8$ 雜環)或 $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2$ -( $C_3$ - $C_8$ 環烷基)，其中 $R^{19A}$ 各自獨立地為氫、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $-OH$ 或 $-O-C_1$ - $C_8$ 烷基，其條件為至少一個 $R^{19A}$ 為 $-OH$ ； $R^{20}$ 為羥基烷基，包括 $-CH(CH_3)-OH$ ； $Z$ 為 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ ，且 $X^1$ 為 $C_1$ - $C_{10}$ 伸烷基。

具有氧雜原子能夠併入MAC單元中之羥基官能基之奧瑞他汀之合成及結構在美國專利申請公開案第2003-0083263號、第2005-0238649號、第2005-0009751號、第2009-0111756號及第2011-0020343號；國際專利公開案第WO 04/010957號、國際專利公開案第WO 02/088172號及美國專利第7,659,241號及第8,343,928號中描述；以上中之每一者以全文引用的方式且出於所有目的併入本文中。釋放自本發明之LDC之例示性含醇奧瑞他汀結合微管蛋白且由於彼結合對所要細胞(亦即標的細胞)發揮細胞毒性或細胞生長抑制作用。

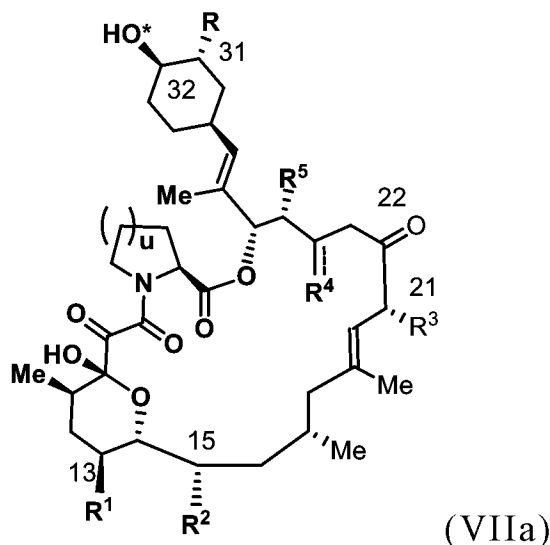
具有雜原子併入MAC單元中之羥基官能基之更佳奧瑞他汀為單甲基奧瑞他汀E及奧瑞他汀T。

在一些實施例中，藥物單元來自苯并二氮呋(包括含苯并二氮呋藥物(例如，吡咯并[1,4]苯并二氮呋(PBD)、吲哚啉并苯并二氮呋及噁唑啉并苯并二氮呋)，其具有或經修飾以具有適用於併入藥物單元中之羥基、胺、醯胺或巯基官能基，該藥物單元經由彼官能基之雜原子共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元。

在其他態樣中，藥物單元為FKBP類之免疫親和素(如Wiederrecht及Etzhorn「Immunophilins」*Perspec. Drug Discov. Des.* (1994) 2(1): 57-84中所描述)，在本文中稱為FKBP免疫親和素，其具有適用於併入藥物單元中之羥基官能基，該藥物單元經由彼官能基之氧雜原子共

價連接至MAC單元。

在一組實施例中，適用於併入共價連接至MAC單元之藥物單元中的免疫親和素以游離藥物形式與FKBP-12結合以抑制T細胞增殖所需的鈣調神經磷酸酶之效應子功能。在一個實施例中，能夠併入MAC單元中且以游離藥物形式與FKBP-12結合以抑制鈣調神經磷酸酶之效應子功能的FKBP免疫親和素具有式VIIa之通式結構

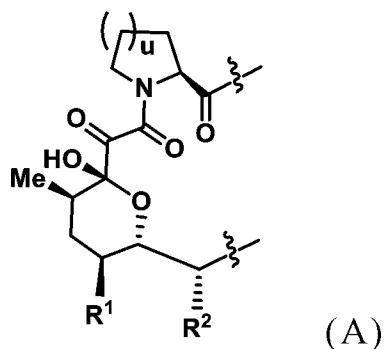


其中u為0或1以定義脯胺醯基或哌啶甲酸部分，其中R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為-OH、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>醚或視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酯(較佳地，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe)；R<sup>3</sup>為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(較佳為甲基、乙基、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；R<sup>4</sup>為側氧基(亦即=O)或α-組態或β-組態中之-OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酯(較佳為=O或α-OH)；且R<sup>5</sup>為氫或視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(較佳為氫或甲基)。

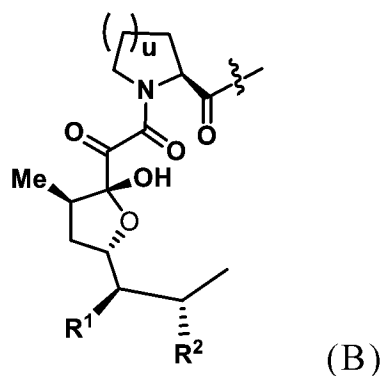
在式VIIa之較佳實施例中，u為2，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為乙基，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基；或u為2，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為甲基，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基；或u為1，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基；或u為2，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為乙基，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為氫；或u為1，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為乙基，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基；或u為2，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-

OMe,  $R^3$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^4$  為  $\alpha\text{-OH}$ , 且  $R^5$  為甲基; 或  $u$  為 2,  $R$  為  $-\text{OMe}$ ,  $R^1$  為  $-\text{OH}$ ,  $R^2$  為甲基,  $R^3$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^4$  為  $\alpha\text{-OH}$ , 且  $R^5$  為甲基。

在其他實施例中, 在式 VIIa 中之部分 A

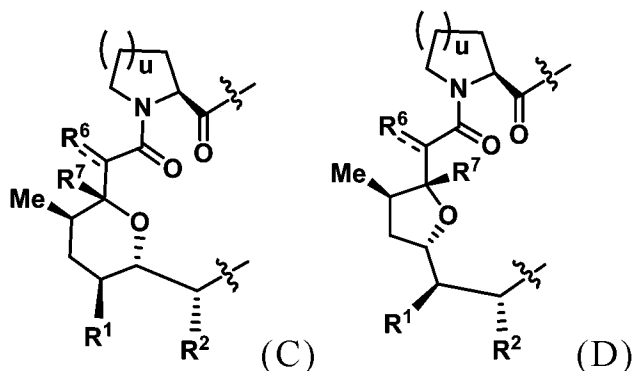


經部分 B 置換



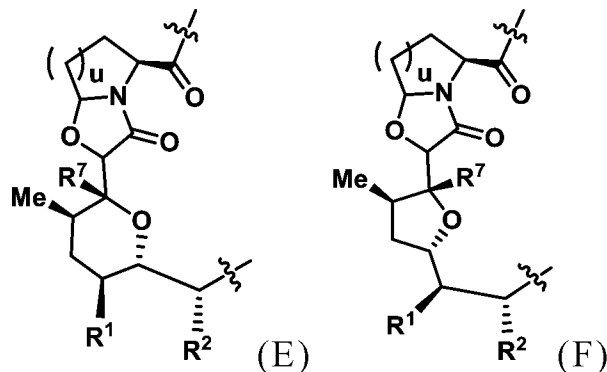
以定義式 VIIb 之 FKBP 免疫親和素, 其中波浪線指示與巨環內酯之剩餘部分之共價連接;  $u$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如對於式 VIIa 所定義。在式 VIIb 之較佳實施例中,  $u$  為 2,  $R$  為  $-\text{OMe}$ ;  $R^1$  為  $-\text{OH}$ ;  $R^2$  為  $-\text{OMe}$ ;  $R^3$  為甲基、乙基或  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  $R^4$  為  $\alpha\text{-OH}$ ; 且  $R^5$  為氫或甲基。

在其他實施例中, 式 VIIa 中之部分 A 經部分 C 或 D 置換



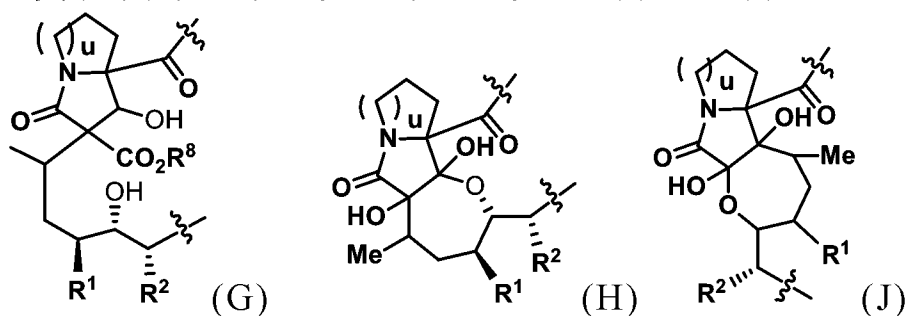
以分別定義式 VIIc 或式 VIId 之 FKBP 免疫親和素，其中  $R^6$  為氫、側氧基(亦即=O)、 $\alpha$ -組態或 $\beta$ -組態中之-OH、環氧化物(亦即-CH<sub>2</sub>O-)、=N( $R^{6'}$ )或=C( $R^{6'}$ )<sub>2</sub>， $R^7$ 為-OH或-N( $R^{6'}$ )<sub>2</sub>，且  $u$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如對於式 VIIa 所定義，其中在每次出現時， $R^{6'}$  係獨立地選自由氫及視情況經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基組成之群。

在其他實施例中，式 VIIa 中之部分 A 經部分 E 或 F 置換



以分別定義式 VIIe 或式 VIIf 之 FKBP 免疫親和素，其中  $u$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如在式 VIa 中所定義且  $R^7$  如在式 VIc/Vid 中所定義。在式 VIIe 中較佳地， $R$ 、 $R^1$  及  $R^2$  為 -OMe， $R^3$  為甲基、乙基或 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>， $R^4$  為  $\alpha$ -OH， $R^5$  為氫或甲基，且  $R^7$  為 -OH；且在式 VIIf 中較佳地， $u$  為 2， $R$  為 -OMe， $R^1$  為 -OH， $R^2$  為 -OMe， $R^3$  為甲基、乙基或 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>， $R^4$  為  $\alpha$ -OH， $R^5$  為氫或甲基，且  $R^7$  為 -OH。

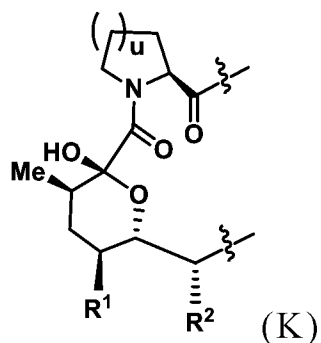
在其他實施例中，在式 VIa 中之式 A 之部分經部分 G、H 或 J 置換



以分別定義式 VIIg、式 VIIh 及式 VIIj 之 FKBP 免疫親和素，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  如在式 VIIa 中所定義；且  $R^8$  為氫或視情況經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。較佳地在彼等式中， $u$  為 2； $R$ 、 $R^1$  及  $R^2$  為 -OMe；

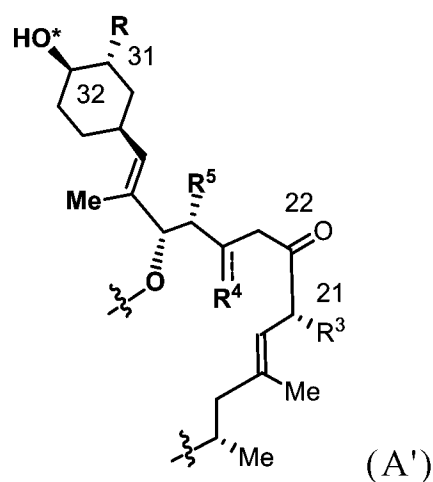
$R^3$ 為甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ； $R^4$ 為 $\alpha\text{-OH}$ ； $R^5$ 為氫或甲基；且 $R^8$ 為甲基或乙基。

在其他實施例中，式VIIa中之部分A經部分K置換



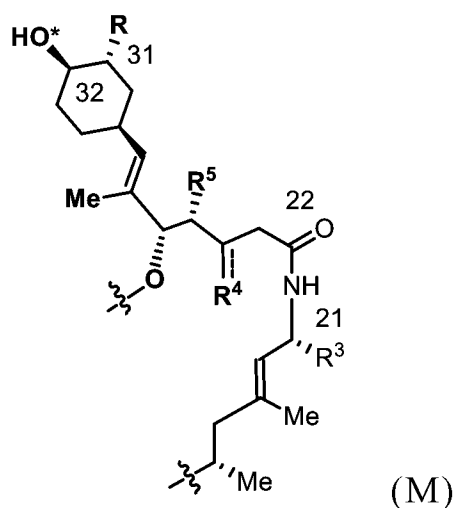
以定義式VIIk之FKBP免疫親和素，其中 $u$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如在式VIIa中所定義。

在其他實施例中，式VIIa、式VIIb、式VIIc、式VIIId、式VIIe、式VIIf、式VIIg、式VIIh、式VIIj或式VIIk中之部分A'



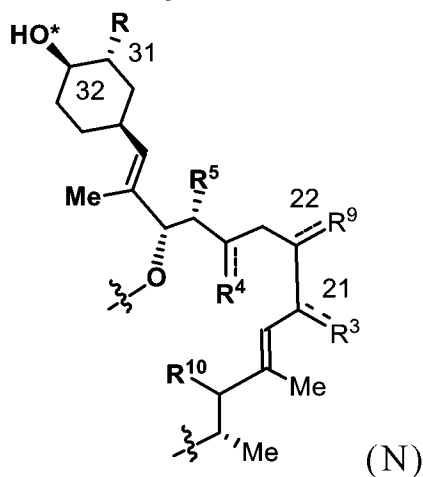
經部分M置換





以分別定義式 VIIm(i)、式 VIIm(ii)、式 VIIm(iii)、式 VIIm(iv)、式 VIIm(v)、式 VIIm(vi)、式 VIIm(vii)、式 VIIm(viii)、式 VIIm(ix)及式 VIIm(x)之FKBP免疫親和素，其中該等可變基團如在其對應母體結構中所定義。較佳用部分M置換A'為對於定義式 VIIm(i)之FKBP免疫親和素之式 VIa，其中R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為甲基、乙基或-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為 $\alpha$ -OH；且R<sup>5</sup>為氫或甲基。

在其他實施例中，式 VIIa、式 VIIb、式 VIIc、式 VIId、式 VIIe、式 VIIf、式 VIIg、式 VIIh、式 VIIj或式 VIIk中之部分A'經部分N置換

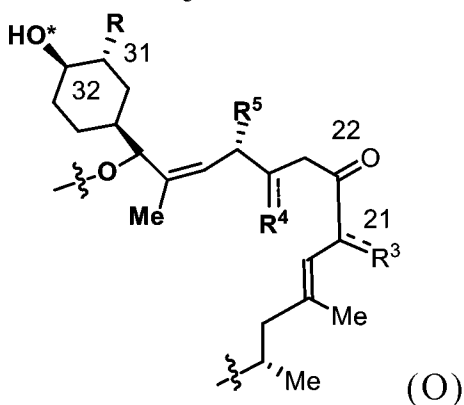


以定義式 VIIn(i)、式 VIIn(ii)、式 VIIn(iii)、式 VIIn(iv)、式 VIIn(v)、式 VIIn(vi)、式 VIIn(vii)、式 VIIn(viii)、式 VIIn(ix)及式 VIIn(x)，其中R<sup>3</sup>為R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup> (亦即C-21係結合至R<sup>3A</sup>及R<sup>3B</sup>)，其中 $\alpha$ -組態中之R<sup>3A</sup>為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(較佳為甲基、乙基、-

CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)且β-組態中之R<sup>3B</sup>為氫或-OH，或α-組態中之R<sup>3A</sup>為-OH且β-組態中之R<sup>3B</sup>為視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(較佳為甲基、乙基、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；R<sup>9</sup>為側氧基或α-組態或β-組態中之-OH；且R<sup>10</sup>為氫或α-組態或β-組態中之氟基，其條件為若R<sup>3B</sup>為氫且R<sup>9</sup>為側氧基，則R<sup>10</sup>不為氫；且剩餘可變基團如在其對應母體結構中所定義。

較佳用部分N置換A'為對於定義式VIIIn(i)之FKBP免疫親和素之式VIa，其中R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3A</sup>為甲基或乙基且R<sup>3B</sup>為氫；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為氫或甲基；R<sup>9</sup>為側氧基；且R<sup>10</sup>為α-組態或β-組態中之氟基或R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3A</sup>為甲基或乙基且R<sup>3B</sup>為-OH或R<sup>3A</sup>為-OH且R<sup>3B</sup>為甲基或乙基；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為氫或甲基；R<sup>9</sup>為側氧基；且R<sup>10</sup>為氫或α-組態或β-組態中之-OH。

在其他實施例中，式VIIa、式VIIb、式VIIc、式VIIId、式VIIe、式VIIIf、式VIIg、式VIIh、式VIIj或式VIIk中之部分A'經部分O置換



以分別定義式VIIo(i)、式VIIo(ii)、式VIIo(iii)、式VIIo(iv)、式VIIo(v)、式VIIo(vi)、式VIIo(vii)、式VIIo(viii)、式VIIo(ix)及式VIIo(x)之FKBP免疫親和素，其中R、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如對於VIIIn-免疫親和素所定義且剩餘可變基團如在其對應母體結構中所定義。

較佳用部分O置換A'為對於定義式VIIo(i)之FKBP免疫親和素之式VIa，其中R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；α-組態中之R<sup>3A</sup>為視情況經取代之C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>烷基(較佳為甲基、乙基、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；β-組態中之R<sup>3B</sup>為氫；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為氫或甲基。

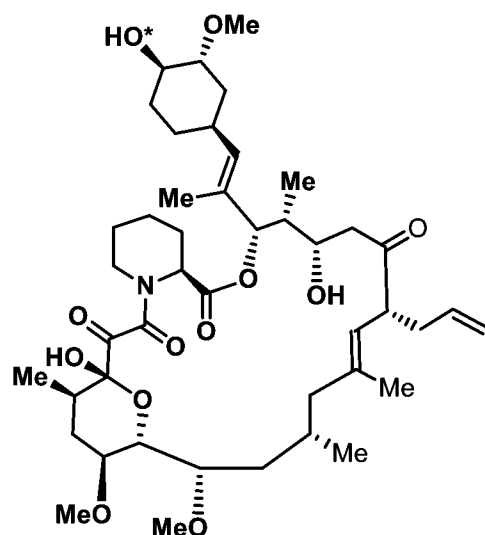
在式VIIa之更佳實施例中，u為2，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe，R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基；或u為2，R為-OMe，R<sup>1</sup>為-OH，R<sup>2</sup>為甲基，R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>，R<sup>4</sup>為α-OH，且R<sup>5</sup>為甲基。在式VIIb之更佳實施例中，u為2；R為-OMe；R<sup>1</sup>為-OH；R<sup>2</sup>為甲基；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；且R<sup>5</sup>為甲基。在式VIIc之更佳實施例中，u為2；R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；R<sup>6</sup>為氫、=CH<sub>2</sub>或α-組態或β-組態中之-OH(較佳為-OH)；且R<sup>7</sup>為-OH。在式VIId之更佳實施例中，u為2；R為-OMe；R<sup>1</sup>為-OH；R<sup>2</sup>為甲基；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；R<sup>6</sup>為氫、=CH<sub>2</sub>或α-組態或β-組態中之-OH(較佳為-OH)；且R<sup>7</sup>為-OH。在式VIIe之更佳實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；且R<sup>7</sup>為-OH。在式VIIf之更佳實施例中，u為2；R為-OMe；R<sup>1</sup>為-OH；R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；且R<sup>7</sup>為-OH。

在VIIg、VIIh或VIIj之更佳實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；且R<sup>8</sup>為甲基。在式VIIk或式VIIm(i)之更佳實施例中，u為2；R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>為α-OH。在式VIIn(i)之更佳實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；R<sup>3</sup>為乙基；R<sup>4</sup>為α-OH；R<sup>5</sup>為甲基；R<sup>9</sup>為側氧基；且R<sup>10</sup>為α-組態或β-組態中之-OH。在式VIIn(i)之更佳實施例中，R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為-OMe；α-組態中之R<sup>3A</sup>為-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；β-組態中之R<sup>3B</sup>為氫；R<sup>4</sup>為α-OH；且R<sup>5</sup>為甲基。

在其他更佳實施例中，式I、式I'、式Ia、式Ia'、式II、式II'、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式IIIc(i)、式IIIc(ii)、式

Va、式Vb、式Vc、式Va'、式Vb'、式Vc'、式VIa、式VIb、式VIc、式VIa'、式VIb'、式VIc'、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)、式VIb(ii)、式VIc(i)、式VIc(ii)、式VIa(i)'、式VIa(ii)'、式VIb(i)'、式VIb(ii)'、式VIc(i)'及式VIc(ii)'中之任一者中之藥物單元係來自式VIIa、式VIIb、式VIIc、式VIIId、式VIIe、式VIIIf、式VIIg、式VIIh、式VIIj、式VIIm(i)、式VIIm(ii)、式VIIm(iii)、式VIIm(iv)、式VIIm(v)、式VIIm(vi)、式VIIm(vii)、式VIIm(viii)、式VIIm(ix)、式VIIm(x)、式VIIIn(i)、式VIIIn(ii)、式VIIIn(iii)、式VIIIn(iv)、式VIIIn(v)、式VIIIn(vi)、式VIIIn(vii)、式VIIIn(viii)、式VIIIn(ix)、式VIIIn(x)、式VIIIo(i)、式VIIIo(ii)、式VIIIo(iii)、式VIIIo(iv)、式VIIIo(v)、式VIIIo(vi)、式VIIIo(vii)、式VIIIo(viii)、式VIIIo(ix)及式VIIIo(x)之FKBP免疫親和素，其中來自此等FKBP免疫親和素中之任一者中之位置C-32處之羥基官能基的氧雜原子係由式I、式I'、式Ia、式Ia'、式II、式II'、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式IIIc(i)、式IIIc(ii)、式Va、式Vb、式Vc、式Va'、式Vb'、式Vc'、式VIa、式VIb、式VIc、式VIa'、式VIb'、式VIc'、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)、式VIb(ii)、式VIc(i)、式VIc(ii)、式VIa(i)'、式VIa(ii)'、式VIb(i)'、式VIb(ii)'、式VIc(i)'及式VIc(ii)'中之O\*或T\*表示。

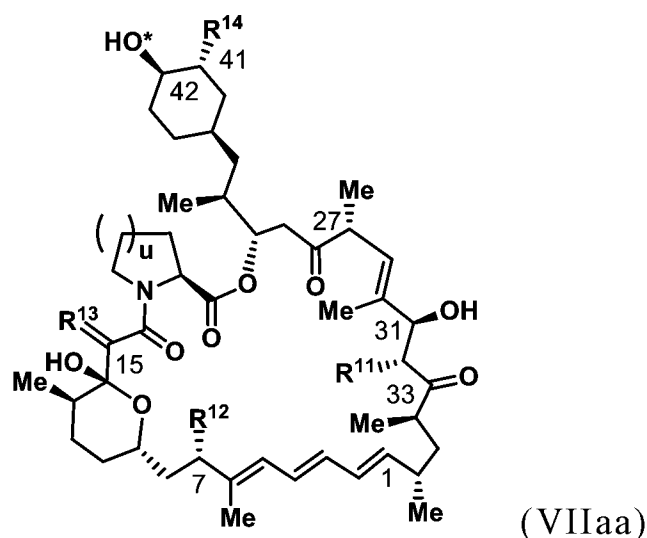
在尤其較佳的實施例中，式I、式I'、式Ia、式Ia'、式II、式II'、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式IIIc(i)、式IIIc(ii)、式Va、式Vb、式Vc、式Va'、式Vb'、式Vc'、式VIa、式VIb、式VIc、式VIa'、式VIb'、式VIc'、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)、式VIb(ii)、式VIc(i)、式VIc(ii)、式VIa(i)'、式VIa(ii)'、式VIb(i)'、式VIb(ii)'、式VIc(i)'及式VIc(ii)'中之任一者中之藥物單元係來自FKBP免疫親和素他克莫司(FK-506)，其結構如下：



其中，所指示之O\*為併入此等式中之任一者中之亞甲基胺基甲酸酯單元中的O\*或T\*雜原子，或來自另一具有羥基官能基(其氧雜原子能夠併入MAC單元中)之鈣調神經磷酸酶效應子功能之巨環內酯抑制劑，或來自另一具有羥基官能基(其氧雜原子能夠併入MAC單元中)之鈣調神經磷酸酶效應子功能之巨環內酯抑制劑。併入MAC單元中之羥基官能基雜原子係藉由O\*指示為他克莫司。

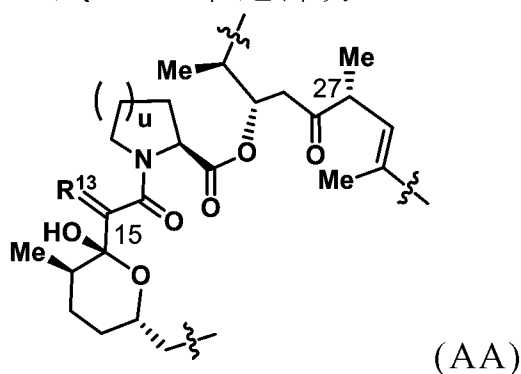
在另一組實施例中，適用於併入藥物單元與MAC單元之共價連接中之免疫親和素以游離藥物形式與FKBP-12結合以抑制增加的蛋白質合成以支持癌細胞增殖及存活所需的雷帕黴素(rapamycin) (mTOR) 之哺乳動物標的之效應子功能。

在一個實施例中，能夠併入MAC單元中且以游離藥物形式與FKBP-12結合以抑制mTOR之效應子功能的FKBP免疫親和素具有式VIIaa之通式結構

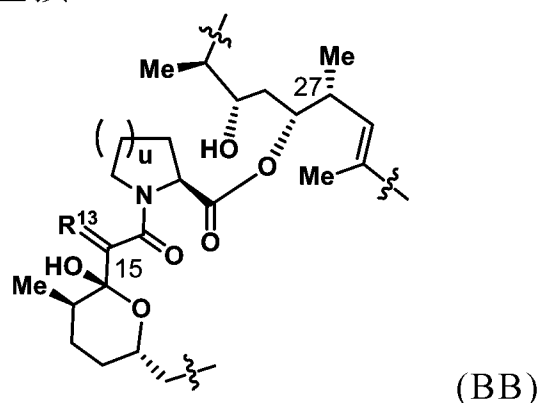


其中  $u$  為 1 或 2 以定義脯胺醯基或哌啶甲酸部分； $R^{14}$  及  $R^{12}$  獨立地為  $-OH$ 、視情況經取代之  $C_1-C_6$  醚或視情況經取代之  $C_1-C_6$  酯(較佳為  $-OH$  或視情況經取代之  $C_1-C_6$  醚；更佳為  $-OH$  或  $-OCH_3$ )； $R^{11}$  為氫、 $-OH$ 、視情況經取代之  $C_1-C_6$  醚或視情況經取代之  $C_1-C_6$  酯(較佳為氫、 $-OH$  或視情況經取代之  $C_1-C_6$  醚；更佳為氫、 $-OH$  或  $-OCH_3$ )；且  $R^{13}$  為  $O$  (亦即，在  $C15$  處定義  $=O$ ) 或  $CH_2$  (亦即在  $C15$  處定義  $=CH_2$ )。

在其他實施例中，式 VIIaa 中之部分 AA

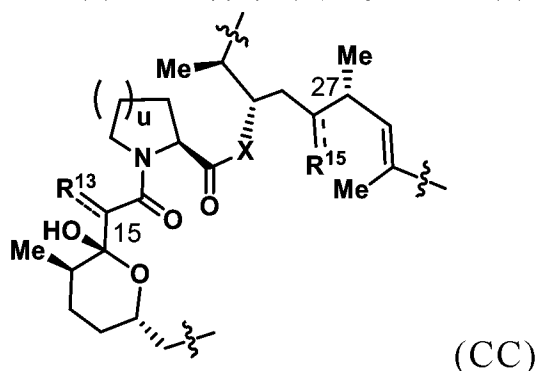


經式 BB 之部分置換



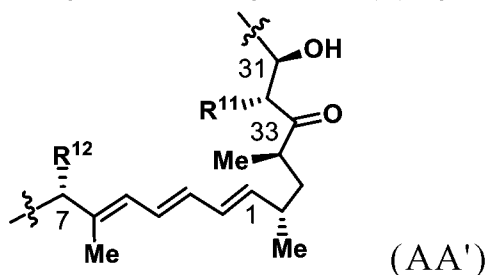
以定義式 VIIbb 之 FKBP 免疫親和素，其中  $u$ 、 $R$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及  $R^{13}$  如對於式 VIIaa 所定義。在式 VIIaa 之較佳實施例中， $u$  為 2； $R$  及  $R^{12}$  獨立地為  $-OH$  或視情況經取代之  $C_1$ - $C_6$  醚(更佳為  $-OH$  或  $-OCH_3$ )； $R^{11}$  為氫、 $-OH$  或視情況經取代之  $C_1$ - $C_6$  醚(更佳為氫、 $-OH$  或  $-OCH_3$ )；且  $R^{13}$  為  $O$  (亦即在 C-15 處定義  $=O$ ) 或  $CH_2$  (亦即在 C-15 處定義  $=CH_2$ ) (更佳地， $R^{13}$  為  $O$ )。

在其他實施例中，部分 AA 係藉由式 CC 之部分置換

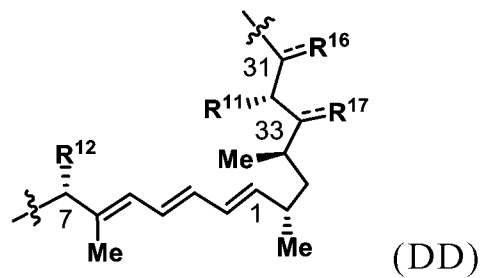


以定義式 VIIcc 之 FKBP 免疫親和素，其中  $u$  為 1 或 2； $X$  為  $O$  或  $-OCH_2CH_2S-$ ； $R^{13}$  為  $O$ 、 $NOR^{13'}$  (亦即在 C15 處定義脞) 或  $NHNHR^{13'}$  (亦即在 C15 處定義脞)，其中  $R^{13'}$  係獨立地選自由氫及視情況經取代之  $C_1$ - $C_4$  烷基組成之群； $R^{13}$  為  $R^{13A}$ 、 $R^{13B}$  (亦即，C-15 結合至  $R^{13A}$  及  $R^{13B}$ )，其中  $\alpha$ -組態中之  $R^{13A}$  為氫且  $\beta$ -組態中之  $R^{13B}$  為  $-OH$ ，或  $\alpha$ -組態中之  $R^{13A}$  為  $-OH$  且  $\beta$ -組態中之  $R^{13B}$  為氫； $R^{15}$  為  $O$  或  $R^{15}$  為  $R^{15A}$ 、 $R^{15B}$  (亦即，C-15 結合至  $R^{15A}$  及  $R^{15B}$ )，其中  $\alpha$ -組態中之  $R^{15A}$  為氫且  $\beta$ -組態中之  $R^{15B}$  為  $-OH$ ，或  $\alpha$ -組態中之  $R^{15A}$  為  $-OH$  且  $\beta$ -組態中之  $R^{15B}$  為氫。

在其他實施例中，式 VIIaa、式 VIIbb 或式 VIIcc 中之部分 AA'

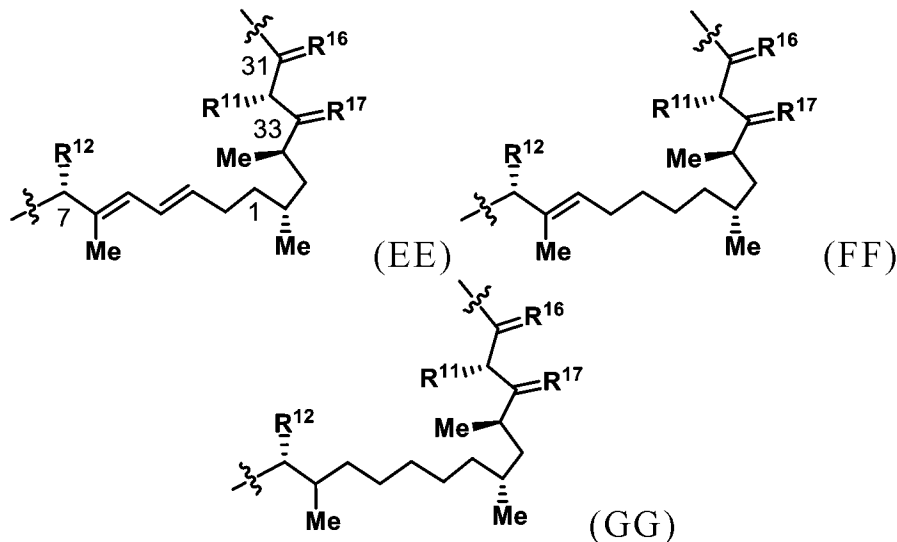


係藉由式 DD 之部分置換



以分別定義式 VIIdd(i)、式 VIIdd(ii)及式 VIIdd(iii)之FKBP免疫親和素，其中 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 如在式 VIIaa中所定義， $R^{16}$ 為O (亦即在C-31處定義=O)或 $R^{16}$ 為 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$  (亦即，C-31結合至 $R^{16A}$ 及 $R^{16B}$ )，其中 $\alpha$ -組態中之 $R^{16A}$ 為氫且 $\beta$ -組態中之 $R^{16B}$ 為-OH或 $\alpha$ -組態中之 $R^{16A}$ 為-OH且 $\beta$ -組態中之 $R^{16B}$ 為氫； $R^{17}$ 為O (亦即在C-33處定義=O)或 $R^{17}$ 為 $R^{17A}$ 、 $R^{17B}$  (亦即，C-33結合至 $R^{17A}$ 及 $R^{17B}$ )，其中 $\alpha$ -組態中之 $R^{17A}$ 為氫且 $\beta$ -組態中之 $R^{17B}$ 為-OH、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 醚(較佳為-OR $^{17B'}$ )或視情況經取代之O-連接胺基甲酸酯(較佳為-O(C=O)NHR $^{17B'}$ )，或 $\alpha$ -組態中之 $R^{17A}$ 為-OH、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 醚(較佳為-OR $^{17A'}$ )或視情況經取代之O-連接胺基甲酸酯(較佳為-O(C=O)NHR $^{17B'}$ )，且 $\beta$ -組態中之 $R^{17B}$ 為氫，其中 $R^{17A'}$ 及 $R^{17B'}$ 獨立地為氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基(較佳為氫、甲基或乙基)，或 $R^{16}$ 及 $R^{17}$ 為N (在C-31及C-32處定義=N)且連同其所連接之C-32及C-32碳定義吡啶雜環基；且剩餘可變基團如在其對應母體結構中所定義。

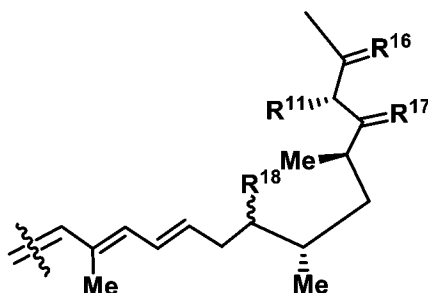
在其他實施例中，式 VIIaa、式 VIIbb或式 VIIcc中之部分AA'經式 EE、式 FF或式 GG之部分置換





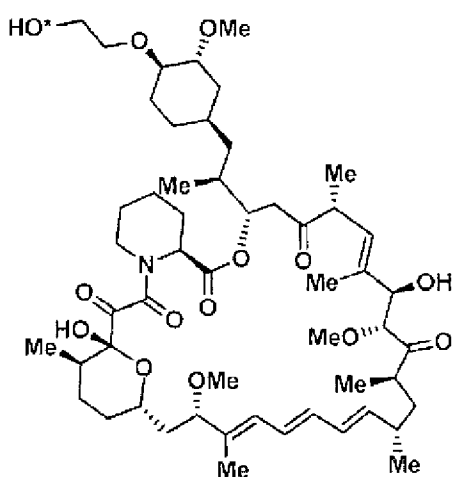
以由式EE分別定義式VIIee(i)、式VIIee(ii)及式VIIee(iii)之FKBP免疫親和素，由式FF分別定義式VIIff(i)、式VIIff(ii)及式VIIff(iii)之FKBP免疫親和素或由式GG定義式VIIff(i)、式VIIff(ii)及式VIIff(iii)之FKBP免疫親和素，其中R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>如在式VIIaa中所定義；R<sup>16</sup>及R<sup>17</sup>如在式DD中所定義且剩餘可變基團如由其各別母體結構所定義。

在其他實施例中，式VIIaa、式VIIbb或式VIIcc中之部分AA'經式HH或式JJ之部分置換

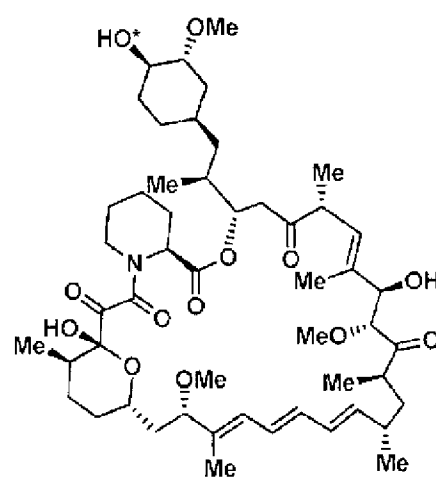


以由式HH分別定義式VIIhh(i)、式VIIhh(ii)及式VIIhh(iii)之FKBP免疫親和素，或由式JJ分別定義式VIIjj(i)、式VIIff(ii)及式VIIff(iii)之FKBP免疫親和素。

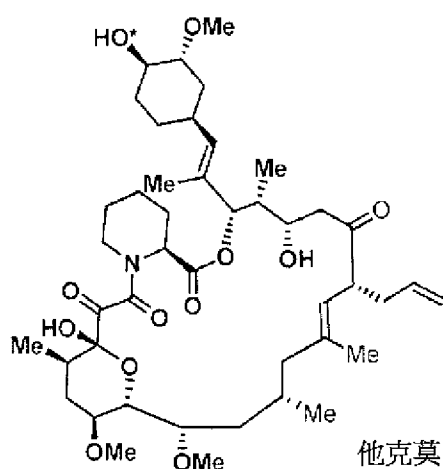
在尤其較佳的實施例中，式I、式I'、式Ia、式Ia'、式II、式II'、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式IIIc(i)、式IIIc(ii)、式Va、式Vb、式Vc、式Va'、式Vb'、式Vc'、式VIa、式VIb、式VIc、式VIa'、式VIb'、式VIc'、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)、式VIb(ii)、式VIc(i)、式VIc(ii)、式VIa(i)'、式VIa(ii)'、式VIb(i)'、式VIb(ii)'、式VIc(i)'及式VIc(ii)'中之任一者中之藥物單元係來自FKBP免疫親和素、依維莫司、西羅莫司(雷帕黴素)或其他具有羥基官能基(其氧雜原子能夠併入MAC單元中)之雷帕黴素(mTOR)之哺乳動物標的之巨環內酯抑制劑。併入MAC單元中之羥基官能基雜原子係由O\*指示為具有以下結構之他克莫司、依維莫司及西羅莫司。



依維莫司

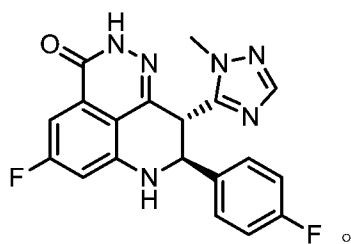


西羅莫司(雷帕黴素)



他克莫司(FK-506)

在其他實施例中，ADC或藥物-連接物化合物之藥物單元表示含四氫喹啉藥物，其經由其胺官能基(亦即其苯胺胺基)併入亞甲基胺基甲酸酯單元中。在本文所揭示之式I、式Ia、式II、式IIIa(i)、式IIIa(ii)、式IIIb(i)、式IIIb(ii)、式IIIc(i)、式IIIc(ii)、式Va、式Vb、式Vc、式VIa、式VIb、式VIc、式VIa(i)、式VIa(ii)、式VIb(i)、式VIb(ii)、式VIc(i)或式VIc(ii)之實施例中之任一者中，T\*表示對應於含四氫喹啉游離藥物之環胺(亦即苯胺)氮且因此由T\*涵蓋為視情況經取代之氮。在彼等實施例中，具有由四氫喹啉部分(其具有能夠併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之苯胺氮)構成的結構之PARP抑制劑為較佳的。在一個此類實施例中，PARP抑制劑具有以下結構：



在一些態樣中，藥物單元為含醇藥物，其中該醇之羥基官能基經由彼官能基之氧原子併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中。在一些該等態樣中，藥物之醇為脂族醇(例如，一級、二級或三級醇)。在其他該等態樣中，藥物為芳族醇。在其他實施例中，藥物包含胺(例如，一級或二級脂族或芳族胺)官能基，其經由該胺之視情況經取代之氮雜原子變為併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中。在其他實施例中，藥物為含巰基藥物，且併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中係經由該含巰基藥物之硫氫基官能基之硫原子。在其他態樣中，藥物包含醯胺官能基，且併入自我分解型組裝單元之亞甲基胺基甲酸酯單元中係經由該醯胺(例如甲醯胺)之視情況經取代之氮雜原子。

存在多種可用於確定配位體-藥物結合物是否對細胞株發揮細胞生長抑制或細胞毒性作用之不同分析。在一個用於確定配位體-藥物結合物是否對細胞株發揮細胞生長抑制或細胞毒性作用之實例中，使用胸苷併入分析。舉例而言，細胞在96孔培養板之每孔5,000個細胞之密度下培養72小時時間段，且在72小時時間段之最後8小時期間曝露於0.5  $\mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ -胸苷，且在存在及不存在配位體-藥物結合物之情況下量測培養物之細胞中之 $^3\text{H}$ -胸苷併入。若培養物之細胞與在相同條件下培養但不與配位體-藥物結合物接觸之相同細胞株之細胞相比具有降低之 $^3\text{H}$ -胸苷併入，則配位體-藥物結合物對細胞株具有細胞生長抑制或細胞毒性作用。

在另一實例中，為確定配位體-藥物結合物是否對細胞株發揮細

胞生長抑制或細胞毒性作用，藉由測定細胞中染料(諸如中性紅、錐蟲藍或ALAMAR™藍)之吸收來量測細胞生存力(參見例如，Page等人，1993, *Intl. J. of Oncology* 3:473-476)。在該分析中，在含有染料之培養基中培育細胞，洗滌細胞，且以分光光度法量測剩餘染料，其反映細胞對染料之吸收。亦可使用蛋白質結合染料磺醯羅丹明B (sulforhodamine B, SRB)來量測細胞毒性(Skehan等人，1990, *J. Nat'l Cancer Inst.* 82:1107-12)。較佳配位體-藥物結合物包括對細胞株具有低於1000 ng/ml、較佳低於500 ng/ml、更佳低於100 ng/ml、甚至最佳低於50或甚至低於10 ng/ml之IC<sub>50</sub>值(其定義為提供50%細胞殺死之mAb濃度)的彼等配位體-藥物結合物。

用於將藥物連接至連接物部分以提供連接物藥物化合物及將該等化合物結合至配位體部分以提供連接物藥物結合物之通用程序此項技術中已知且可與本文所描述之方法組合使用。參見例如，美國專利第8,163,888號、第7,659,241號、第7,498,298號，美國公開案第US20110256157號及國際申請案第WO2011023883號及第WO2005112919號。

### 延伸子單元(Z)或(Z')

延伸子單元(Z)為LDC或藥物-連接物化合物或其他中間物之用以將配位體單元連接至自我分解型組裝單元之組分。在彼方面中，在連接至配位體單元之前的延伸子單元(亦即延伸子單元前驅體Z')具有可與靶向配位體之官能基形成鍵結之官能基。在連接物單元內存在分支的態樣中，與自我分解型組裝單元之連接係經由分支單元B(視情況經由介入連接物單元A)。在需要提供自我分解型組裝單元與延伸子單元之間的較大距離之態樣中，視存在或不存在B而定，自我分解型組裝單元與B或Z之連接可為經由連接物單元(A)。

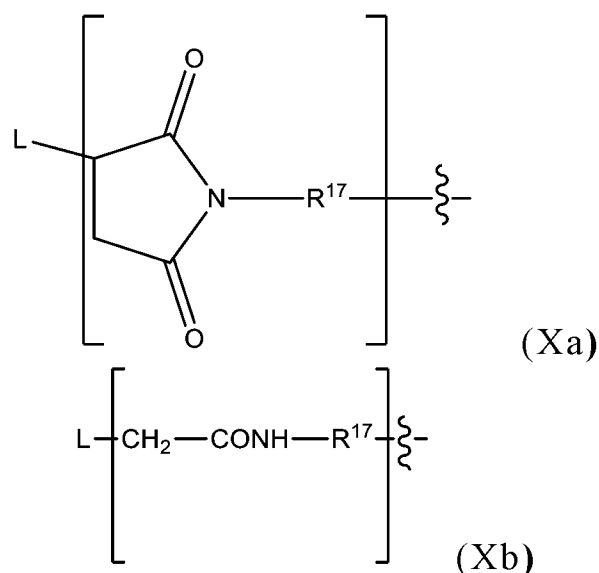
在一些態樣中，延伸子單元前驅體(Z')具有親電子基團，其能夠

與存在於配位體單元(例如抗體)上之反應性親核基團相互作用以提供配位體單元與連接物單元之延伸子單元之間的共價鍵。抗體上之具有彼能力之親核基團包括(但不限於)硫氫基、羥基及胺基官能基。抗體之親核基團之雜原子對延伸子單元前驅體上之親電子基團具反應性且提供配位體單元與連接物單元或藥物-連接物部分之延伸子單元之間的共價鍵。用於彼目的之適用的親電子基團包括(但不限於)順丁烯二醯亞胺、鹵乙醯胺基團及NHS酯。親電子基團提供用於抗體連接之合宜位點以形成LDC或配位體-連接物中間物。

在另一實施例中，延伸子單元前驅體具有反應性位點，其具有對存在於配位體單元(例如抗體)上之親電子基團具反應性之親核基團。抗體上之用於彼目的之適用的親電子基團包括(但不限於)醛及酮羰基基團。延伸子單元前驅體之親核基團之雜原子可與抗體上之親電子基團反應且形成至抗體之共價鍵。延伸子單元前驅體上之用於彼目的之適用的親核基團包括(但不限於)醯肼、羥胺、胺基、肼、縮胺基硫脲(thiosemicarbazone)、肼羧酸根及芳基醯肼。抗體上之親電子基團提供用於抗體連接之合宜位點以形成LDC或配位體-連接物中間物。

在一些實施例中，配位體單元之硫原子結合至延伸子單元之丁二醯亞胺環系統，該丁二醯亞胺環系統係藉由靶向配位體之巰基官能基與對應延伸子單元前驅體之順丁烯二醯亞胺部分之反應形成。在其他實施例中，配位體單元之巰基官能基與 $\alpha$ 鹵乙醯胺部分反應以藉由其鹵素取代基之親核位移提供硫結合延伸子單元。

彼等實施例之代表性延伸子單元包括在以下式Xa及式Xb之方括號內之彼等延伸子單元：



其中若B不存在，則波浪線指示與分支單元(B)或連接物單元(A)之連接，或若A及B不存在，則波浪線指示自我分解型組裝單元(X)，且R<sup>17</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-、-伸芳基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-C(=O)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-NH-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-S-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷

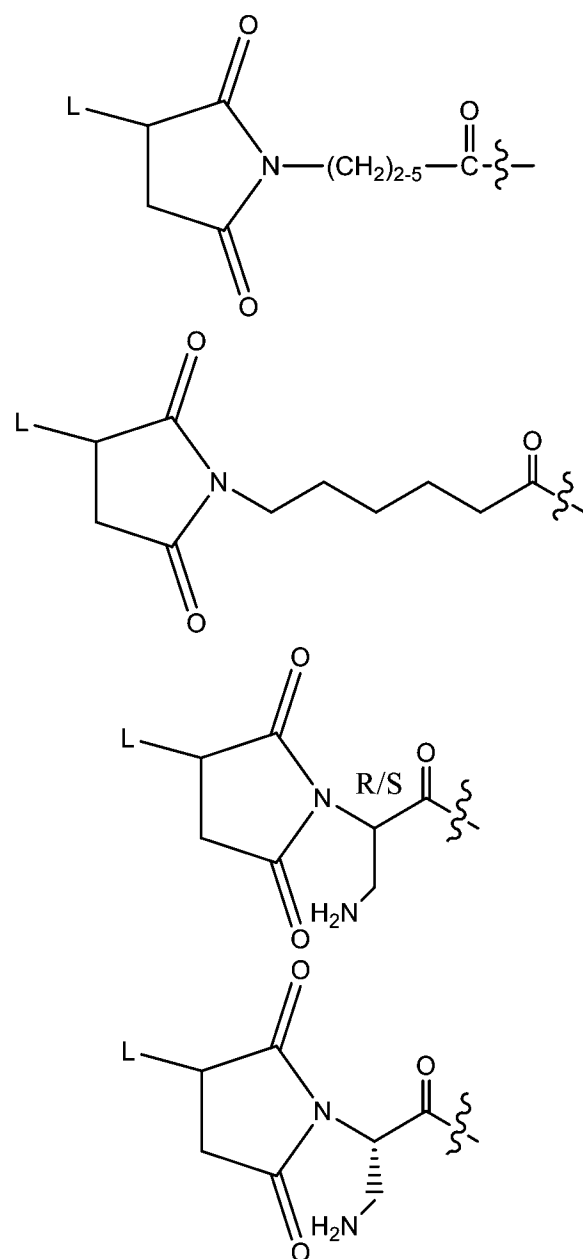
基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-S-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-S-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-。

在一些態樣中，式Xa之R<sup>17</sup>基團視情況經鹼性單元(BU)取代，該鹼性單元諸如胺基烷基部分，例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NHR<sup>a</sup>及-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NR<sup>a</sup><sub>2</sub>，其中x為1至4之整數且R<sup>a</sup>各自獨立地選自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>鹵烷基組成之群，或兩個R<sup>a</sup>基團與其所連接之氮組合以形成氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。

說明性延伸子單元為式Xa或式Xb之彼延伸子單元，其中R<sup>17</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-C(=O)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C(=O)-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-。

另一說明性延伸子單元為式Xa之彼延伸子單元，其中R<sup>17</sup>為-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>伸烷基-C(=O)-，其中伸烷基視情況經鹼性單元(BU)取代，該鹼性單元諸如視情況經取代之胺基烷基，例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NHR<sup>op</sup>及-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>N(R<sup>op</sup>)<sub>2</sub>，其中x為1至4之整數且R<sup>op</sup>各自獨立地選自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>鹵烷基組成之群，或兩個R<sup>op</sup>基團與其所連接之氮組合以形成氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。在合成期間，鹼性單元之鹼性胺基官能基可受保護基保護。

與配位體單元結合之延伸子單元之例示性實施例如下：



其中，鄰接羰基之波浪線指示與式II、式IIa、式IIb、式II'、式IIa'或式IIb'中之自我分解型組裝單元之B、A或X之連接，

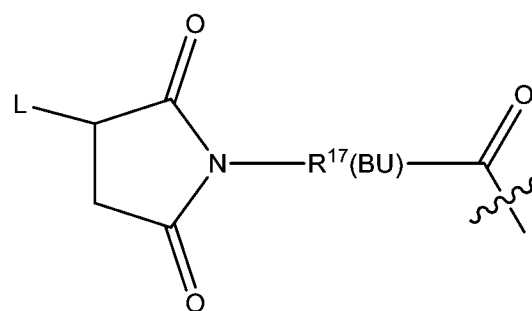
或與式III(i)、式IIa(i)、式IIb(i)、式III(i)、式IIIa(i)'或式IIIb(i)'之B、A或W之連接，

或與式III(ii)、式IIa(ii)、式IIb(ii)、式III(ii)'、式IIIa(ii)'或式IIIb(ii)'之B、A或Y之連接，

視存在或不存在A及/或B而定。

在一些較佳實施例中，延伸子單元(Z)係由丁二醯亞胺部分構成，該丁二醯亞胺部分在結合至L時係由式Xa'之結構表示：





(Xa')

其中鄰接結合至 $R^{17}$ 之羰基的波浪線指示與式II、式IIa、式IIb、式II'、式IIa'或式IIb'中之自我分解型組裝單元之B、A或X之連接，

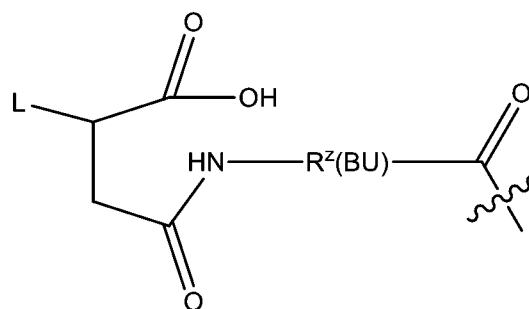
或與式III(i)、式IIa(i)、式IIb(i)、式III(i)、式IIIa(i)'或式IIIb(i)'之B、A或W之連接，

或與式III(ii)、式IIa(ii)、式IIb(ii)、式III(ii)'、式IIIa(ii)'或式IIIb(ii)'之B、A或Y之連接，

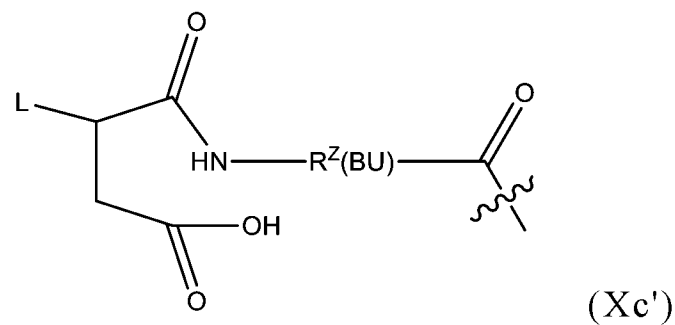
視存在或不存在A及/或B而定，

$R^{17}$ 為 $-C_2-C_5$ 伸烷基 $-C(=O)-$ ，其中伸烷基經鹼性單元(BU)取代，其中BU為 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^{op}$ 或 $-(CH_2)_xN(R^{op})_2$ ，其中x為1至4之整數且 $R^a$ 各自獨立地選自由 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 鹵烷基組成之群，或 $R^{op}$ 連同其所連接之氮兩者定義氮雜環丁基、吡咯啶基或哌啶基。

應理解，配位體取代丁二醯亞胺可以一或多種水解形式存在。以下例示彼等形式用於結合至L之Xa'之水解，其中表示來自彼水解之區位異構體之結構為式Xb'及式Xc'。因此，在其他較佳實施例中，延伸子單元(Z)係由酸性-醯胺部分構成，該部分在結合至L時係由以下表示：



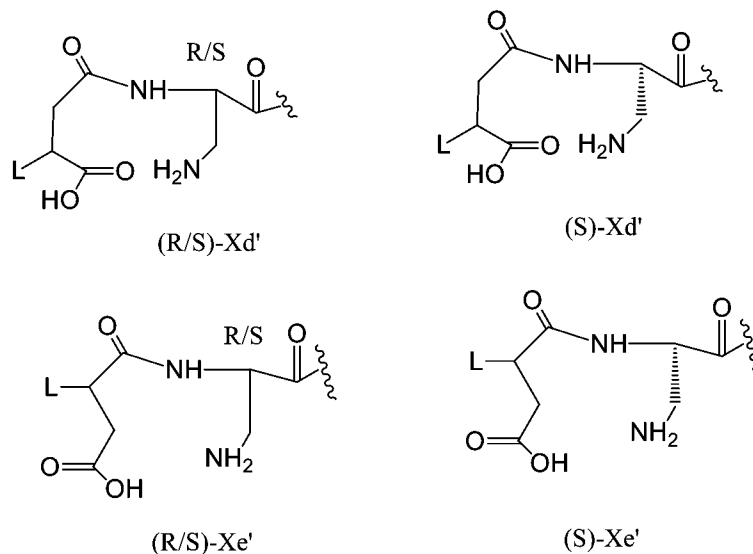
(Xb')



鄰接結合至 $R^{17}$ 之羰基之波浪線如對於Xa'所定義，  
視存在或不存在A及/或B而定；且

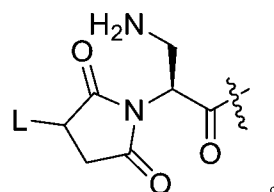
$R^Z$ 為 $-C_2-C_5$ 伸烷基 $-C(=O)-$ ，其中伸烷基經鹼性單元(BU)取代，  
其中BU為 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^{op}$ 或 $-(CH_2)_xN(R^{op})_2$ ，其中x為  
1至4之整數且 $R^{op}$ 各自獨立地選自由 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 鹵烷基組成之群，  
或 $R^{op}$ 連同其所連接之氮兩者定義氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。

在一些實施例中，延伸子單元(Z)係由酸性-醯胺部分構成，該部分  
在結合至L時係由式Xd'或式Xe'之結構表示：

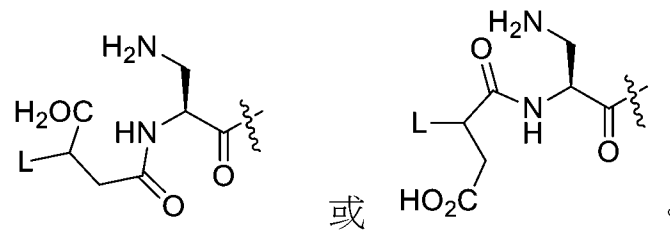


其中鄰接羰基之波浪線如對於Xa'所定義。

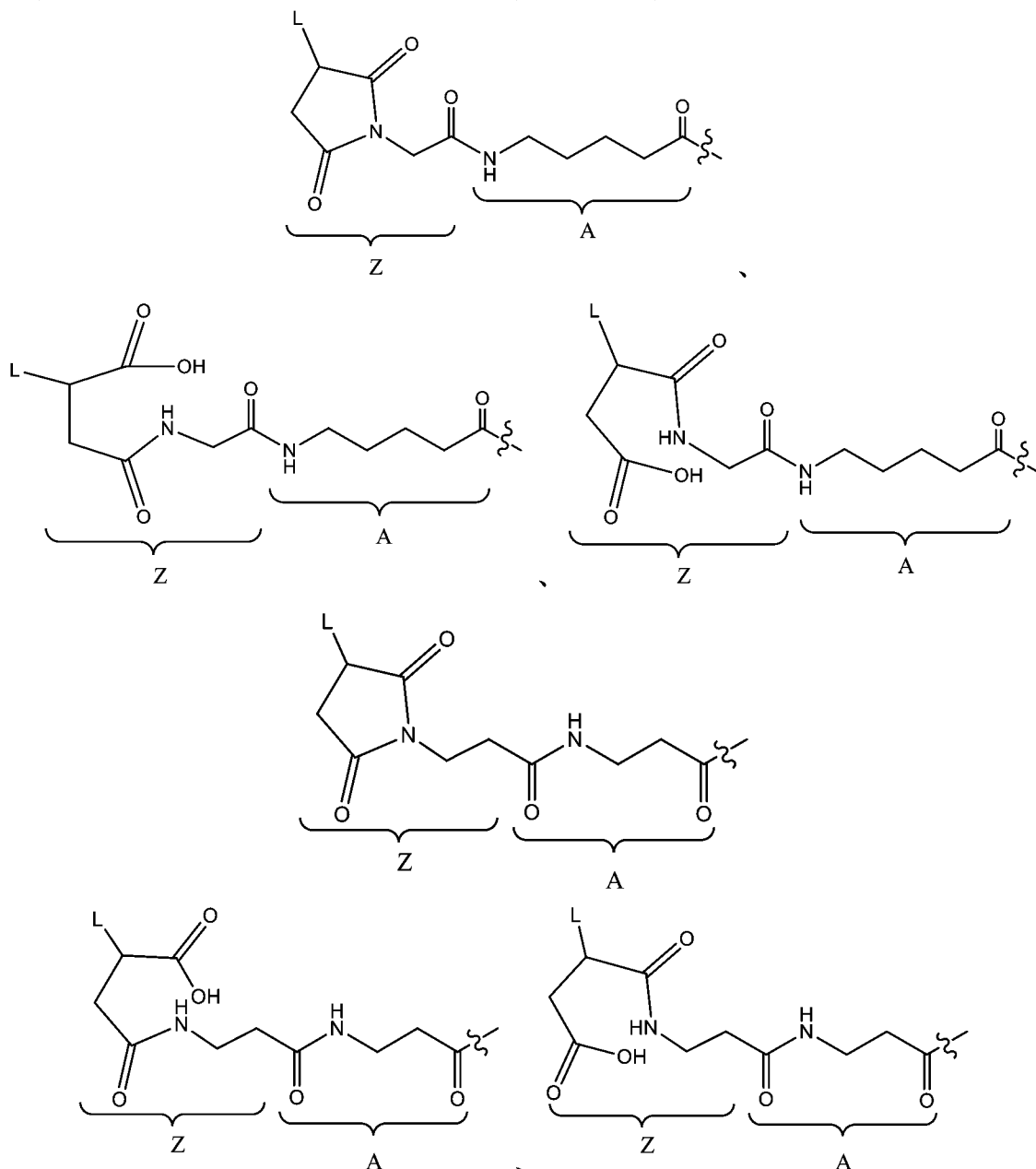
在較佳實施例中，延伸子單元(Z)係由丁二醯亞胺部分構成，該  
部分在結合至L時係由以下之結構表示：

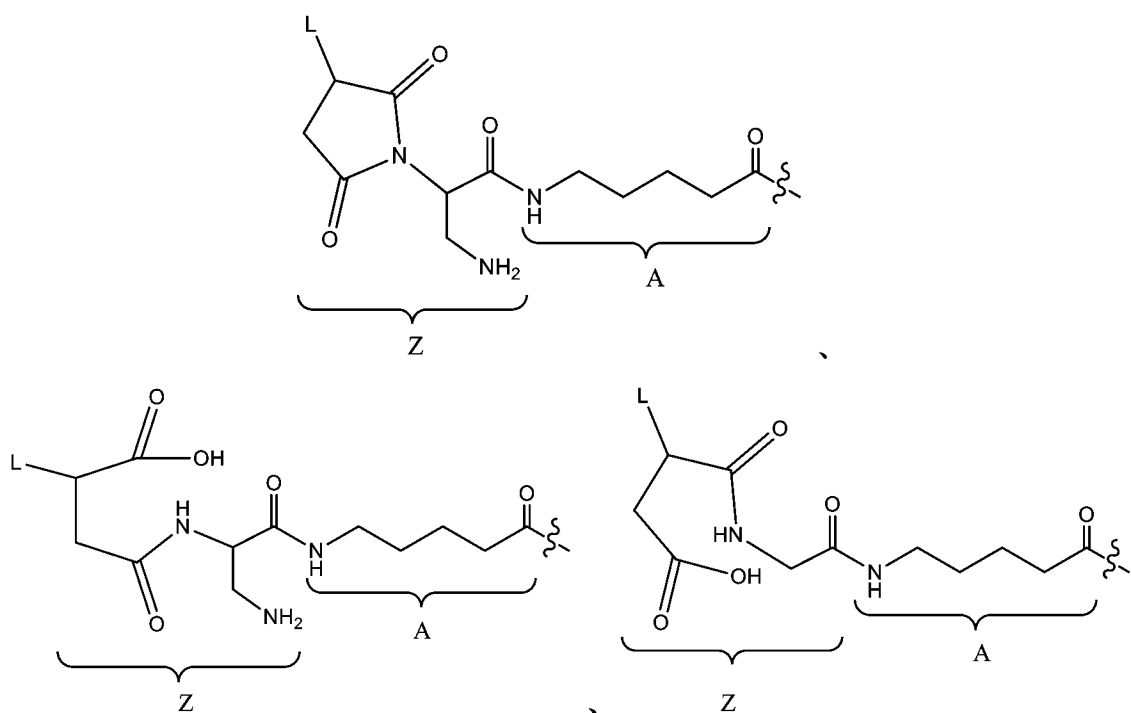


或由酸性-醯胺部分構成，該部分在結合至L時係由以下之結構表示：



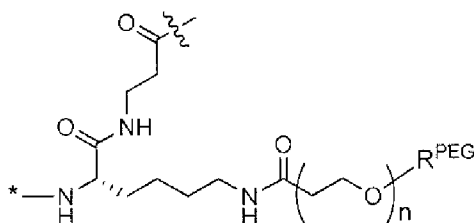
結合至配位體單元(L)及連接物單元(A)之說明性延伸子單元具有以下結構，其由來自Xa、Xa'、Xb'或Xc'之結構構成，其中-R<sup>Z</sup>-或-R<sup>Z</sup>(BU)-為-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-：





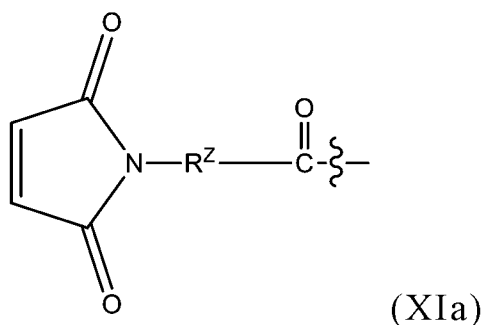
其中鄰接羰基之波浪線如對於Xa'所定義。

其他結合至配位體單元(L)及連接物單元(A)之延伸子單元具有以上結構，其中上述Z-A結構中之A經具有以下結構之連接物單元置換：



其中n在8至24範圍內；R<sup>PEG</sup>為PEG單元封端基團，較佳為-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H，星號(\*)指示與結構上對應於式Xa、式Xa'、式Xb'或式Xc'之延伸子單元之共價連接，且波浪線指示與自我分解型組裝單元之X之共價連接。

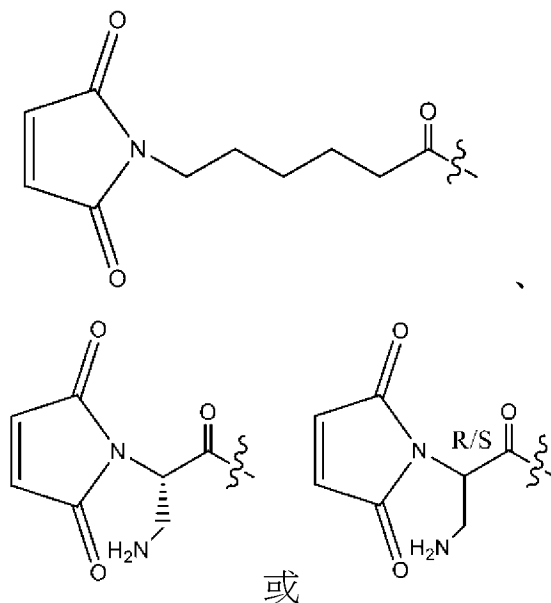
在結合至配位體單元之前的說明性延伸子單元(亦即延伸子單元前驅體)係由順丁烯二醯亞胺部分構成且由包括式XIa之彼結構的結構表示：



其中鄰接羰基之波浪線如對於 Xa' 所定義；且

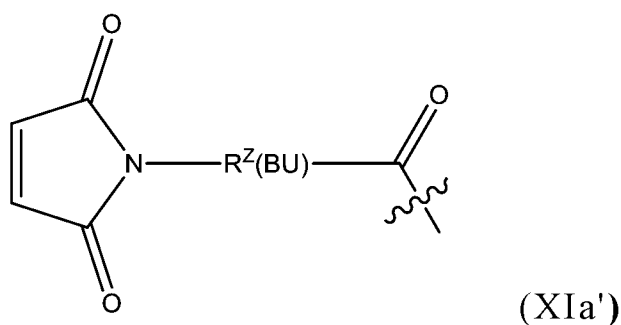
$R^Z$  為  $-(CH_2)_{2-5}-$ ，其視情況經鹼性單元取代，該鹼性單元諸如視情況經取代之胺基烷基，例如  $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^{op}$  及  $-(CH_2)_xN(R^{op})_2$ ，其中  $x$  為 1 至 4 之整數且  $R^{op}$  各自獨立地選自由  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  鹵烷基組成之群，或兩個  $R^{op}$  基團與其所連接之氮組合以形成氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。

在式 XIa 之一些較佳實施例中，延伸子單元前驅體 (Z') 係由以下結構中之一者表示：



其中鄰接羰基之波浪線如對於 Xa' 所定義。

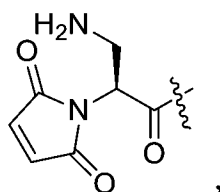
在其他較佳實施例中，延伸子單元前驅體 (Z') 係由順丁烯二醯亞胺部分構成且由式 XIa' 之結構表示：



其中鄰接結合至 $R^{17}$ 之羰基之波浪線如對於Xa'所定義；且

$R^Z$ 為 $-C_2-C_5$ 伸烷基 $-C(=O)-$ ，其中伸烷基經鹼性單元(BU)取代，其中BU為 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^{op}$ 或 $-(CH_2)_xN(R^{op})_2$ ，其中 $x$ 為1至4之整數且 $R^{op}$ 各自獨立地選自由 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 鹵烷基組成之群，或 $R^{op}$ 連同其所連接之氮兩者定義氮雜環丁基、吡咯啉基或哌啉基。

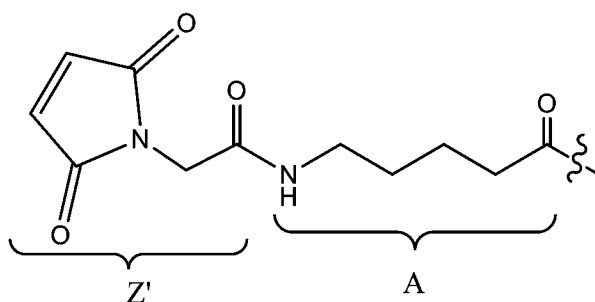
在更佳實施例中，延伸子單元前驅體(Z')係由順丁烯二醯亞胺部分構成且由以下之結構表示：

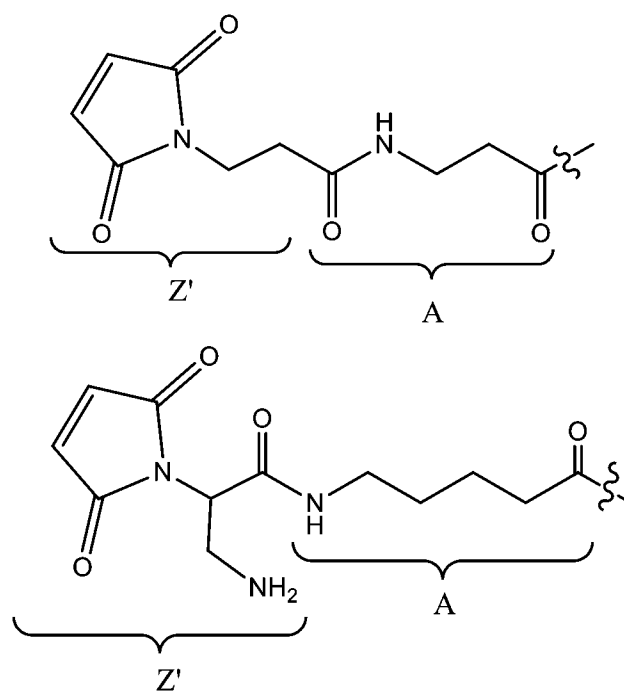


其中鄰接羰基之波浪線如對於Xa'所定義。

在具有BU部分之延伸子單元中，應理解彼部分之胺基官能基在合成期間可受胺基保護基保護，例如酸性不穩定保護基(例如BOC)。

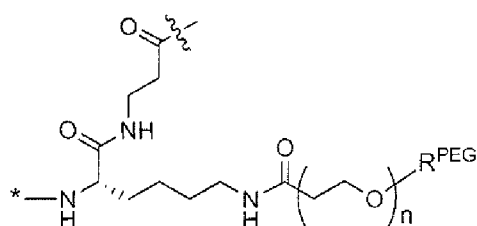
共價連接至連接物單元之由來自XIa或XIa'之結構(其中 $-R^Z-$ 或 $-R^Z(BU)-$ 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_2NH_2)-$ )構成之說明性延伸子單元前驅體具有以下結構：





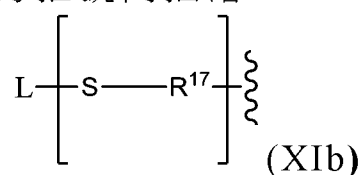
其中鄰接羰基之波浪線如對於 Xa' 所定義。

其他結合連接物單元(A)之延伸子單元具有以上結構，其中上述 Z'-A 結構中之 A 經具有以下結構之連接物單元置換：



其中  $n$  在 8 至 24 範圍內； $R^{\text{PEG}}$  為 PEG 單元封端基團，較佳為  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ，星號(\*)指示與結構上對應於式 XIa 或式 XIa' 之延伸子單元前驅體之共價連接，且波浪線指示與自我分解型組裝單元之 X 之共價連接。

在另一實施例中，延伸子單元係經由配位體單元之硫原子與延伸子單元之硫原子之間的二硫鍵連接至配位體單元。此實施例之代表性延伸子單元在式 XIb 之方括號內描繪：



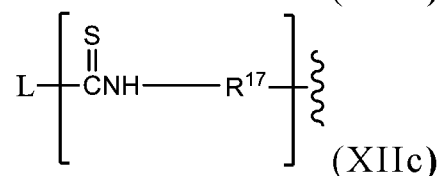
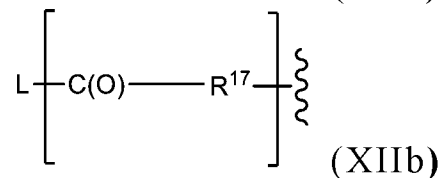
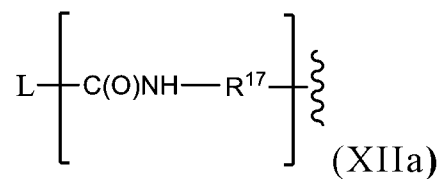
其中若 B 不存在，則波浪線指示與分支單元(B)、連接物單元(A)

之連接，或若A及B不存在，則波浪線指示與自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之連接(如本文所定義)，且R<sup>17</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-、-伸芳基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-C(=O)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-NH-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-S-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-S-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-S-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-。

在又一實施例中，延伸子單元前驅體之反應性基團含有可與配位體單元之一級或二級胺基形成鍵結之反應性位點。此等反應性位點之實例包括(但不限於)活化酯，諸如丁二醯亞胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酸氯化物、磺醯氯、異氰酸酯及異硫氰酸酯。此實施例之代表性延伸子單元在式XIIa、式XIIb及式XIIc之方括



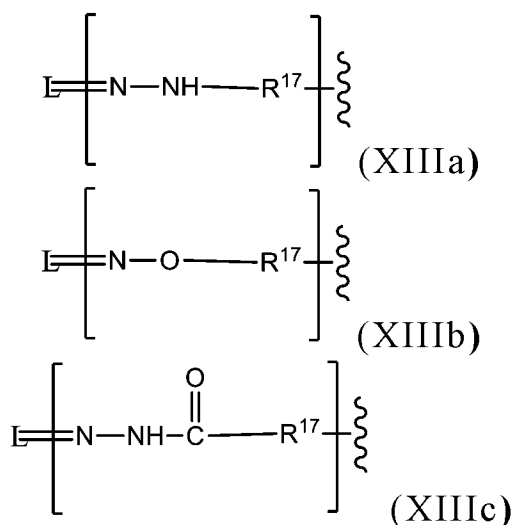
號內描繪：



其中波浪線指示與分支單元(B)、連接物單元(A)或自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之連接，且R<sup>17</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-、-伸芳基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-C(=O)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-C(=O)-、-伸芳基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-NH-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-S-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸

烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-S-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-S-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-S-。

在又一態樣中，延伸子單元前驅體之反應性基團含有反應性親核試劑，其能夠與存在於配位體上或引入至配位體中之親電子試劑反應。舉例而言，靶向配位體上之碳水化合物部分可使用諸如過碘酸鈉之試劑適度氧化，且所得之氧化碳水化合物之親電子官能基(-CHO)可用含有反應性親核試劑之延伸子單元前驅體縮合，該反應性親核試劑諸如醯肼、脞、一級或二級胺、肼、縮胺基硫脲、肼羧酸根或芳基醯肼，諸如由Kaneko, T.等人 (1991) *Bioconjugate Chem.* 2:133-41所描述之彼等者。此實施例之代表性延伸子單元在式XIIIa、式XIIIb及式XIIIc之方括號內描繪：



其中波浪線指示與分支單元或自我分解型組裝單元或連接物單元之連接，如本文所定義，且R<sup>17</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-、-伸芳基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-C(=O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-C(=O)-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)-C(=O)-、-伸芳基-

C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-伸芳基-C(=O)-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-C(=O)-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-C(=O)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-C(=O)-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸雜烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基-NH-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基)-NH-、-伸芳基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-伸芳基-NH-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-NH-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-NH-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-NH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸雜烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基-S-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基)-S-、-伸芳基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-伸芳基-S-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-S-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-S-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基-S-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-S-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 伸烷基-S-。

在本發明之一些態樣中，延伸子單元之質量不超過約1000道爾頓、不超過約500道爾頓、不超過約200道爾頓，為約30、50或100道爾頓至約1000道爾頓、約30、50或100道爾頓至約500道爾頓或約30、50或100道爾頓至約200道爾頓。

### 視情況存在之分支單元(B)：

在以下情況下，在配位體-藥物結合物中包括分支單元(B)：連接物單元中需要有多個自我分解型組裝單元，且因此需要有多個藥物單元用於連接至LDC之配位體單元之各藥物-連接物部分，且最終需要使LDC中之藥物單元之數目增加超出其配位體單元中之連接位點之數目。分支單元提供B與延伸子單元(Z)或其前驅體(Z')及兩個、三個或四個自我分解型(SI)組裝單元之間的共價鍵，視情況各自經由獨立經選擇之介入連接物單元A。熟習此項技術者將瞭解，分支單元以一定方式設計以允許連接物單元內之所需分支。舉例而言，為了充當用於

兩個藥物單元(亦即 $t$ 為2)之分支單元，分支單元在結合物內具有至少一個第一、第二及第三連接位點(亦即，至Z之第一連接位點，及用於連接至各A或X之第二及第三連接位點，視存在或不存在各A而定)。換言之，分支單元必須為至少三官能的。

在本發明中考慮下標 $t$ 為3或4之彼等LDC及藥物-連接物化合物。在該等態樣中，分支單元將在結合物內具有四個或五個共價連接位點。在一些態樣中，分支單元由一或多個(例如，1至10個，較佳為1至5個，例如1、2、3、4或5個)天然或非天然胺基酸、胺基醇、胺基醛或多元胺殘基或其組合構成，其共同提供用於分支的所需官能基。在一些實施例中，分支單元係由三官能殘基構成且可具有雙功能性之側接殘基以提供第一及第二連接位點。在具有分支以在單個連接物單元中容納3個或4個藥物單元之實施例中，分支單元通常由2個或3個三官能分支殘基構成，且可進一步由雙功能性之側接及/或介入殘基構成。

應瞭解，當提及天然或非天然胺基酸、胺基醇、胺基醛或多元胺存在於配位體藥物結合物或其中間物(諸如藥物連接物化合物)中時(無論其是否為分支單元或LDC之其他組分或其藥物-連接物中間物之一部分)，胺基酸、胺基醇、胺基醛或多元胺將以殘基形式存在。舉例而言，在分支單元為兩個胺基酸之實施例中，該兩個胺基酸將以之間存在一肽鍵的殘基形式存在。

在分支單元係由胺基醇構成之實施例中，胺基醇將以殘基之形式存在，其中例如其胺基係經由彼其他殘基/組分之含羰基官能基結合至LDC或其藥物-連接物中間物之分支單元或另一組分之另一殘基，而其羥基係以醚之形式結合至LDC或其藥物-連接物中間物之分支單元或另一組分之又一殘基，或經由該殘基之含羰基官能基結合。

在分支單元係由胺基醛構成之實施例中，胺基醛將以殘基之形

式存在，其中例如，其胺基係經由彼其他殘基/組分之含羰基官能基結合至LDC或其中間物之分支單元或另一組分之另一殘基，而其醛官能基經轉化為亞胺基官能基或經由其後續還原以在結合至結合物之分支單元或另一組分之又一殘基之胺基時提供氮-碳鍵。胺基醛係藉由將其羧酸官能基還原成醛(亦即-CHO)官能基衍生自天然或非天然胺基酸。

為具有第三官能基以充當分支單元中之三官能分支殘基，分支單元內之胺基酸或其他含胺酸殘基可具有官能化側鏈或可經官能化側鏈取代以提供此類分支殘基所需的必需之三個連接點。舉例而言，絲胺酸具有三個官能基，亦即酸、胺基及羥基官能基，且其可出於充當分支單元之目的視為經合併之胺基酸及胺基醇殘基。酪胺酸亦含有羥基，在此情況下在其酚側鏈中，且亦可出於其以三官能分支殘基形式併入分支單元中之目的視為類似於絲胺酸。

在另一實例中，當分支單元之三官能分支殘基為半胱胺酸時，其胺基及羧酸基團將以殘基形式以先前對於含胺基酸或胺酸討論之方式存在以提供分支殘基之三個必需連接點中之兩者，同時其巰基在以二硫鍵形式結合至連接物單元之-X-D或-A-X-D部分時將以殘基形式存在，或例如在半胱胺酸巰基官能基與連接物單元前驅體之含順丁烯二醯亞胺部分反應時以硫-碳鍵形式存在。在一些情況下，殘基巰基在結合至分支單元之另一殘基或連接物單元之另一組分時呈其氧化形式(亦即-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-)。在又一實例中，離胺酸之 $\alpha$ 胺基及羧酸基團將以殘基形式存在以提供分支單元之分支殘基所需之三個必需連接點中之兩者，而其呈其殘基形式之 $\epsilon$ 胺基提供第三連接點。組胺酸亦可視為具有兩個胺基之胺基酸，其中第二胺基為含咪唑側鏈之NH。

在另一實例中，當分支單元之三官能分支殘基為天冬胺酸或麩胺酸時，胺基酸之呈其殘基形式之 $\alpha$ 胺基及C端羧酸基團提供分支單

元之分支殘基所需之三個必需連接點中之兩者，而其呈其殘基形式之 $\beta$ 或 $\gamma$ 羧酸基團提供第三連接點。在天然存在之胺基酸為分支單元之殘基，但不天然含有官能化胺基酸側鏈，但又需要作為分支單元內之三官能分支殘基的彼等情況下，應理解，該胺基酸結構在呈殘基形式時經修飾以具有除其胺基及羧酸官能基以外之額外官能基以便提供必需的第三連接點。舉例而言，具有脂族側鏈之胺基酸可在彼側鏈之碳處經羥基、胺基、醛、巰基、羧酸基團或其他官能基或經此等官能基中之任一者取代之其他部分(例如芳基或芳基烷基)取代以提供具有三個必需連接點之非天然胺基酸。如上文對於引入官能基之胺基酸及殘基形式所描述，該等非天然胺基酸併入分支單元中。

類似地，當胺基醛或胺基醇以三官能分支殘基形式併入分支單元中時，彼胺基醛或胺基醇將具有第三官能基以連同其胺基及醛官能基提供必需之三個連接點。在彼等情況下，胺基醛或胺基醇可在結構上對應於具有功能化側鏈之天然胺基酸或具有引入如上文所描述天然胺基酸之側鏈中之官能基之非天然胺基酸，其中將天然或非天然胺基酸之羧酸還原成羥基或醛官能基。

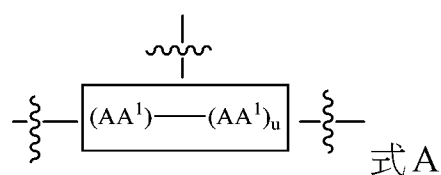
以三官能分支殘基形式併入分支單元中之胺基酸可為 $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 胺基酸或其他含胺酸化合物，且若其含有天然或非天然胺基酸側鏈所結合之對掌性碳，則可呈其D-或L-異構體形式。當分支單元係由一種以上天然或非天然胺基酸、胺基醇、胺基醛或多元胺殘基；胺基酸、胺基醇、胺基醛、多元胺殘基或其組合組成時，其中彼等殘基中之至少一者為三官能分支殘基，此等殘基係經由共價鍵連接在一起以形成分支單元。

視具體情況而定，該胺基酸、胺基醇或胺基醛可為非天然的且可經修飾以具有用於連接至結合物或中間化合物之組分之官能化側鏈(如上文對於分支單元之分支殘基所描述)。例示性官能化胺基酸、胺

基醇或胺基醛包括例如疊氮基或炔基官能化胺基酸、胺基醇或胺基醛(例如使用點擊化學修飾而具有用於連接之疊氮基或炔基之胺基酸、胺基醇或胺基醛)。使存在於胺基酸上之官能基，例如胺部分、羧酸部分及側鏈部分(例如胺基部分、羥基、另一羧酸、巰基、疊氮基或炔基)單獨活化及反應之方法在此項技術中熟知。

分支單元可包含1個或多個(通常為1至5個或1至4個或1至3個或1或2個)胺基酸、視情況經取代之 $C_{1-20}$ 伸雜烷基(較佳為視情況經取代之 $C_{1-12}$ 伸雜烷基)、視情況經取代之 $C_{3-8}$ 雜環基、視情況經取代之 $C_{6-14}$ 伸芳基、視情況經取代 $C_3-C_8$ 碳環基或其組合。在一些實施例中，分支單元包含不超過2個或不超過一個視情況經取代之 $C_{1-20}$ 伸雜烷基、視情況經取代之 $C_{3-8}$ 雜環基、視情況經取代之 $C_{6-14}$ 伸芳基或視情況經取代之 $C_3-C_8$ 碳環基。視情況存在之取代基包括(=O)、-X、-R、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub>、=NR、-CX<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-NRC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NR<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、-SO<sub>3</sub>H、-S(=O)<sub>2</sub>R、-OS(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>NR、-S(=O)R、-OP(=O)(OR)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub><sup>=</sup>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-AsO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(=S)R、-CO<sub>2</sub>R、-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>、-C(=S)OR、-C(=O)SR、-C(=S)SR、-C(=O)NR<sub>2</sub>、-C(=S)NR<sub>2</sub>，或-C(=NR)NR<sub>2</sub>，其中X各自獨立地為鹵素：-F、-Cl、-Br或-I；且R各自獨立地為氫或-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、-C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基或-C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>雜環，其視情況經取代，或保護基或前藥部分。較佳視情況存在之取代基為(=O)、-X、-R、-OR、-SR及-NR<sub>2</sub>。應理解，充當分支殘基之該等部分將經官能基取代以提供必需連接位點。

分支單元或分支單元之分支殘基可為直鏈或分支鏈，且可由式A表示：



其中

AA<sup>1</sup>為分支單元之子單元，其獨立地選自胺基酸、視情況經取代之C<sub>1-20</sub>伸雜烷基(較佳為視情況經取代之C<sub>1-12</sub>伸雜烷基)、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>雜環基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>伸芳基或視情況經取代之C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>碳環基；

且下標u係獨立地選自0至4；且波浪線指示在配位體-藥物結合物或其藥物-連接物中間物內之共價連接位點。視情況經取代之伸雜烷基、雜環、伸芳基或碳環基將具有用於分支單元之子單元之間的及在具有彼分支單元之配位體-藥物結合物或其藥物-連接物中間物內之連接的官能基。

在一些實施例中，AA<sup>1</sup>之至少一種情況為胺基酸。下標u可為0、1、2、3或4。在一些實施例中，AA<sup>1</sup>為胺基酸且u為0。在一些實施例中，分支單元係由不超過2個視情況經取代之C<sub>1-20</sub>伸雜烷基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>雜環基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>伸芳基或視情況經取代之C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>碳環基構成。在一些態樣中，其中分支單元具有式A，分支單元包含不超過1個視情況經取代之C<sub>1-20</sub>伸雜烷基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>雜環基、視情況經取代之C<sub>6-14</sub>伸芳基或視情況經取代之C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>碳環基。

分支單元或其胺基酸子單元可為α、β或γ胺基酸且可為天然或非天然。胺基酸可為D-或L-異構體。在分支單元內或與LDC或其藥物-連接物中間物之其他組分之連接可例如經由胺基、羧基或其他官能基。使官能基單獨活化及反應之方法在此項技術中熟知。

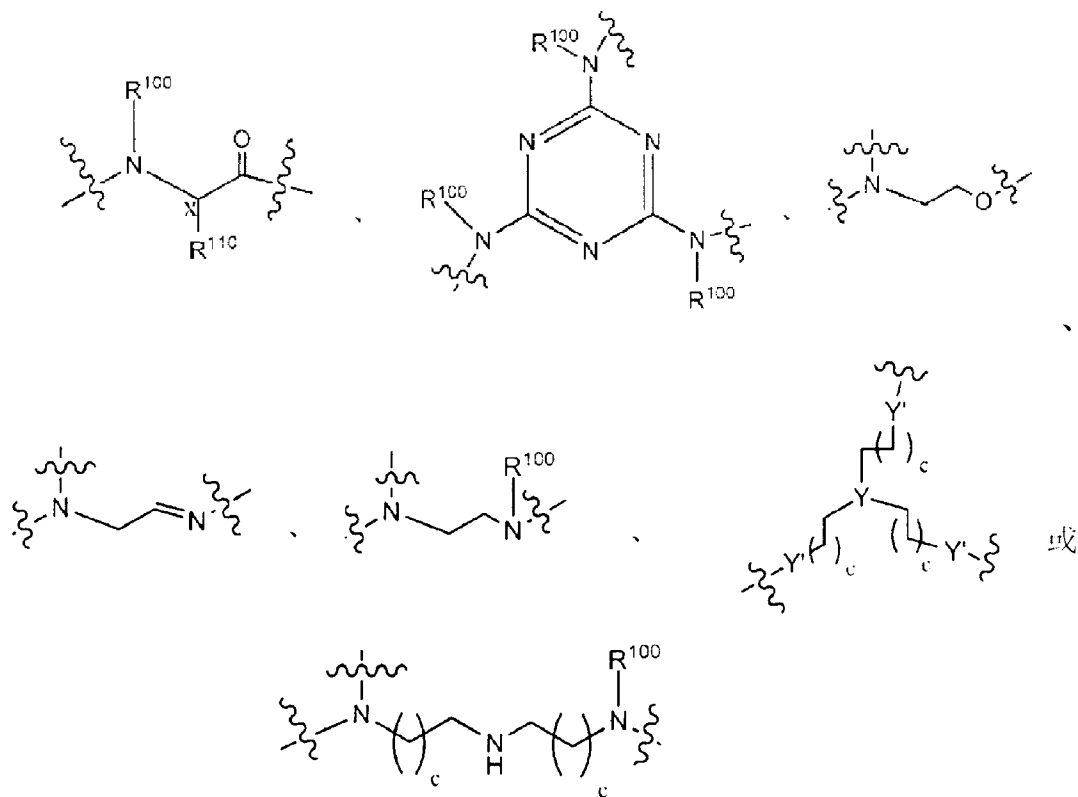
分支單元或其胺基酸子單元可獨立地選自含巯基胺基酸之D-或L-異構體。含巯基胺基酸可為例如半胱胺酸、高半胱胺酸或青黴胺。



分支或其胺基酸子單元可獨立地選自由以下胺基酸之L-或D-異構體組成之群：丙胺酸(包括β-丙胺酸)、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、半胱胺酸、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、色胺酸、脯胺酸、鳥胺酸、青黴胺、B-丙胺酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、雜環基-羧酸、瓜胺酸、他汀(statine)、二胺基烷酸及其衍生物。

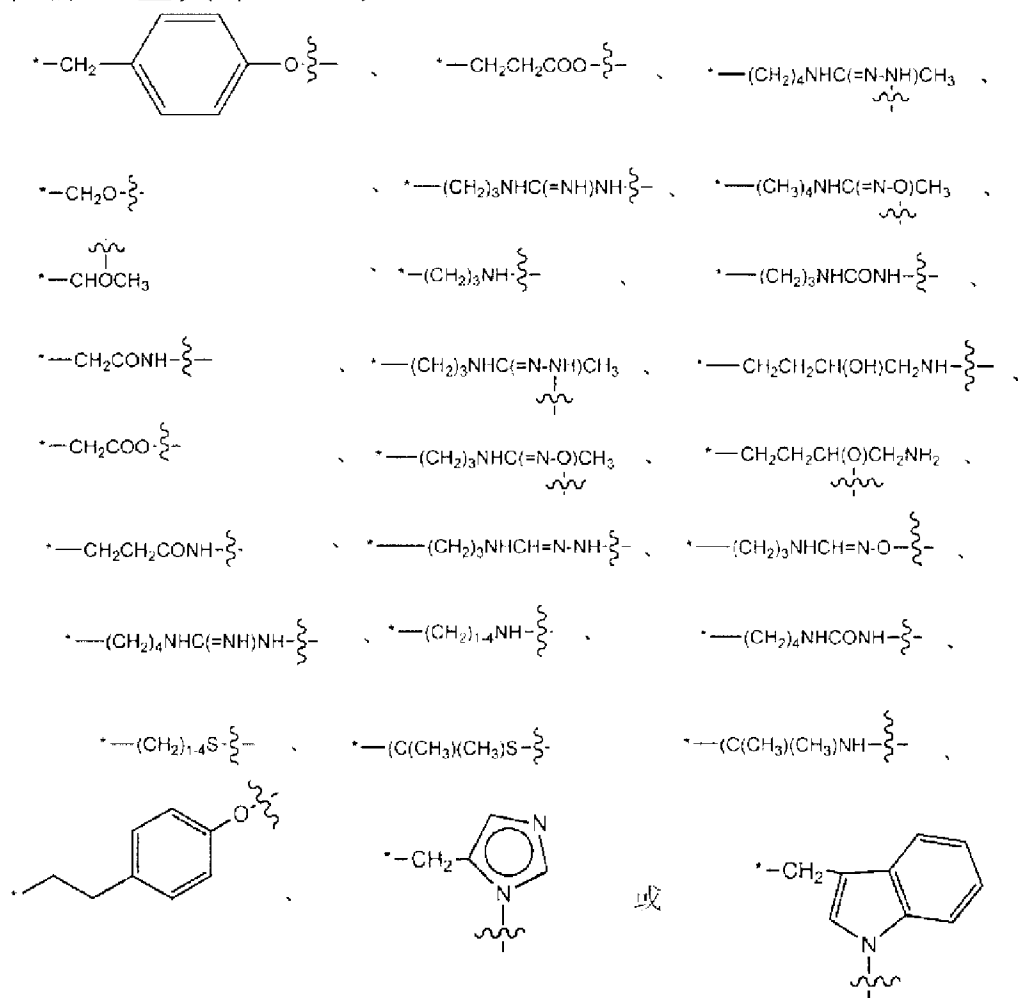
較佳胺基酸包括半胱胺酸、高半胱胺酸、青黴胺、鳥胺酸、離胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、硒半胱胺酸、脯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸及丙胺酸。

在分支單元能夠將兩個自我分解型組裝單元連接至延伸子單元(各自視情況經由獨立經選擇之連接物單元A)之一些實施例中，分支單元一旦經組裝即具有如下指示之式：



其中波浪線指示至連接物單元之組分(亦即至延伸子單元Z或其前驅體Z')及至一或多個自我分解型組裝單元或一或多個介入連接物單

元之連接位點，且其中R<sup>110</sup>為



其中星號指示至由x標記之碳之連接，且波浪線指示連接位點中之一者；

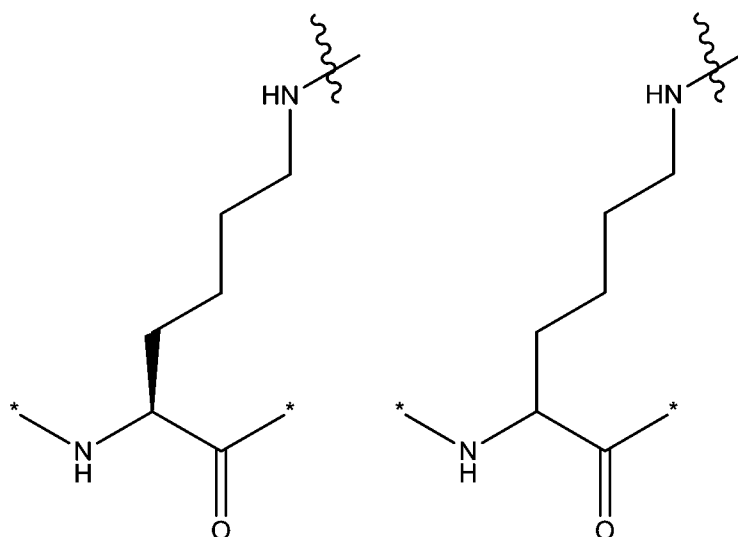
R<sup>100</sup>各自獨立地選自氫或-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，較佳為氫或CH<sub>3</sub>，

Y獨立地選自N或CH；

Y'各自獨立地選自NH、O或S；且

下標c為獨立地選自1至10之整數，較佳為1至3。

例示性分支單元或分支單元中之三官能分支殘基為如下所示之離胺酸，其中波浪線及星號指示LDC或其藥物-連接物中間物之連接物單元內之共價鍵：



在本發明之一些態樣中，分支單元之質量不超過約1000道爾頓、不超過約500道爾頓、不超過約200道爾頓，為約10、50或100道爾頓至約1000道爾頓，約10、50或100道爾頓至約500道爾頓或約10、50或100道爾頓至約200道爾頓。

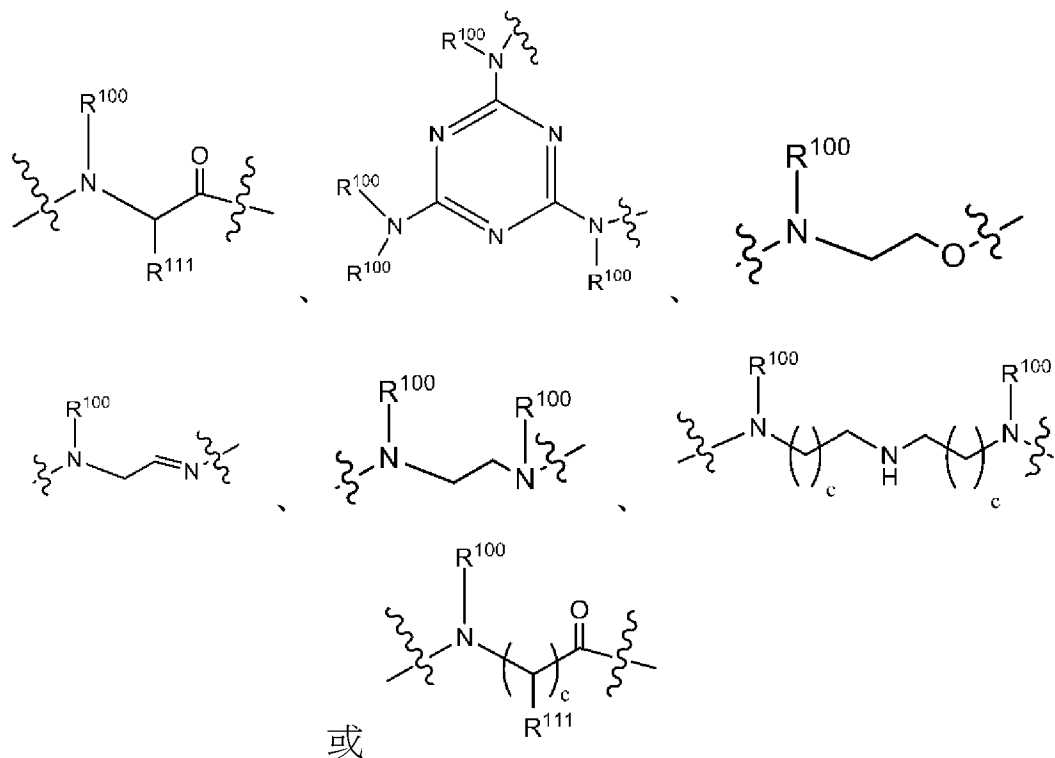
### 連接物單元(A)

在需要在延伸子單元(Z)或其前驅體(Z')與自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之間添加額外距離之情況下，連接物單元A包括在配位體-藥物結合物或藥物-連接物化合物內。在一些態樣中，附加距離將輔助X內之活化。因此，當存在時，連接物單元(A)延伸連接物單元之構架。在彼方面中，當B不存在時，連接物單元(A)在一個末端處與視情況存在視情況存在之分支單元或延伸子單元(或其前驅體)共價結合且在其其他末端處共價結合至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)。在一組實施例中，自我分解型部分(X)係由自我分解型間隔子單元(Y)及活化單元(W)構成以使得A與Y結合。在另一組實施例中，自我分解型部分係由自我分解型間隔子單元(Y)及活化單元(W)構成以使得A與W結合。

熟習此項技術者將瞭解，連接物單元可為任何用以提供自我分解型單元至連接物單元之剩餘部分之連接的基團。連接物單元可例如

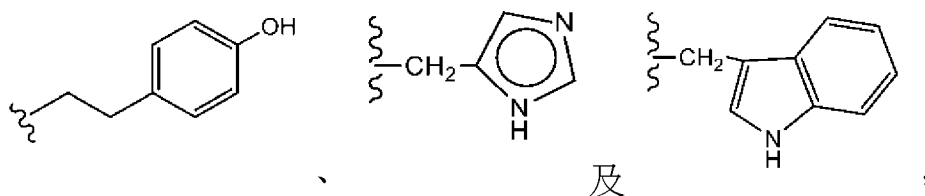
由一或多個(例如，1至10個，較佳為1、2、3或4個)天然或非天然胺基酸、胺基醇、胺基醛、二胺基殘基構成。在一些態樣中，連接物單元為單個天然或非天然胺基酸、胺基醇、胺基醛或二胺基殘基。能夠充當連接物單元之例示性胺基酸為 $\beta$ -丙胺酸。

在一些態樣中，連接物單元具有如下指示之式：



其中波浪線指示連接物單元在配位體藥物結合物或其藥物-連接物中間物內之連接；

其中 $R^{111}$ 係獨立地選自由以下各者組成之群：氫、對經基苯甲基、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-吡啶基甲基-、3-吡啶基甲基-、4-吡啶基甲基-

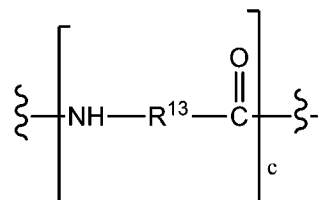


其中波浪線指示至該連接物單元之剩餘部分之共價連接。

$R^{100}$ 各自獨立地選自氫或 $-C_1-C_3$ 烷基，較佳為氫或 $CH_3$ ；且

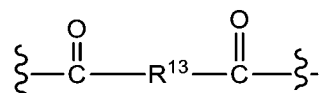
$c$ 獨立地為在1至10，較佳1至3範圍內之經選擇的整數。

具有用於連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或自我分解型間隔子單元(Y)之羰基的代表性連接物單元如下：



其中在各情況下， $R^{13}$ 係獨立地選自由以下各者組成之群： $-C_1-C_6$ 伸烷基-、 $-C_3-C_8$ 碳環基-、-伸芳基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸雜烷基-、 $-C_3-C_8$ 雜環基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基- $(C_3-C_8$ 碳環基)-、 $(C_3-C_8$ 碳環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基- $(C_3-C_8$ 雜環基)-及 $(C_3-C_8$ 雜環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-，且下標 $c$ 為在1至4範圍內之整數。在一些實施例中， $R^{13}$ 為 $-C_1-C_6$ 伸烷基且 $c$ 為1。

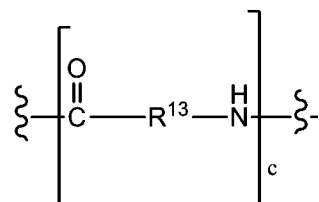
具有用於連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或間隔子單元(Y)之羰基的代表性連接物單元如下：



其中 $R^{13}$ 為 $-C_1-C_6$ 伸烷基-、 $-C_3-C_8$ 碳環基-、-伸芳基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸雜烷基-、 $-C_3-C_8$ 雜環基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基- $(C_3-C_8$ 碳環基)-、 $(C_3-C_8$ 碳環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基- $(C_3-C_8$ 雜環基)-或 $(C_3-C_8$ 雜環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-。在一

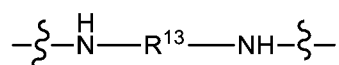
些實施例中， $R^{13}$ 為 $-C_1-C_6$ 伸烷基。

具有連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或間隔子單元(Y)之NH部分之代表性連接物單元如下：



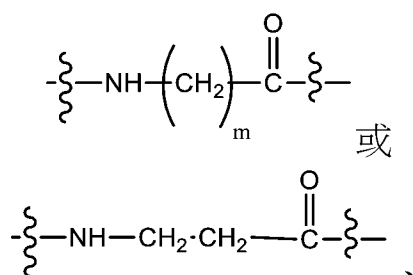
其中在各情況下， $R^{13}$ 係獨立地選自由以下各者組成之群： $-C_1-C_6$ 伸烷基-、 $-C_3-C_8$ 碳環基-、-伸芳基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸雜烷基-、 $-C_3-C_8$ 雜環基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-( $-C_3-C_8$ 碳環基)-、-( $-C_3-C_8$ 碳環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-( $-C_3-C_8$ 雜環基)-及-( $-C_3-C_8$ 雜環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-，且下標c為1至14。在一些實施例中， $R^{13}$ 為 $-C_1-C_6$ 伸烷基且下標c為1。

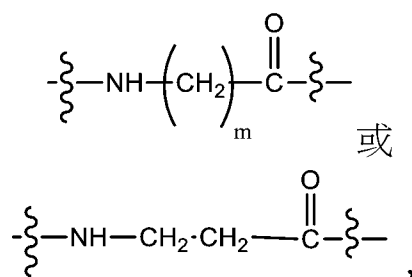
具有連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或間隔子單元(Y)之NH部分之代表性連接物單元如下：



其中 $R^{13}$ 為 $-C_1-C_6$ 伸烷基-、 $-C_3-C_8$ 碳環基-、-伸芳基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸雜烷基-、 $-C_3-C_8$ 雜環基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-伸芳基-、-伸芳基- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-( $-C_3-C_8$ 碳環基)-、-( $-C_3-C_8$ 碳環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-、 $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-( $-C_3-C_8$ 雜環基)-或-( $-C_3-C_8$ 雜環基)- $-C_1-C_{10}$ 伸烷基-或- $\text{C}(=\text{O})C_1-C_6$ 伸烷基-或 $-C_1-C_6$ 伸烷基- $\text{C}(=\text{O})-C_1-C_6$ 伸烷基。

連接物單元之所選擇的實施例包括具有以下結構之彼等連接物單元：



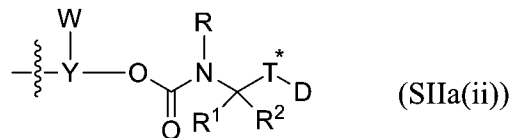
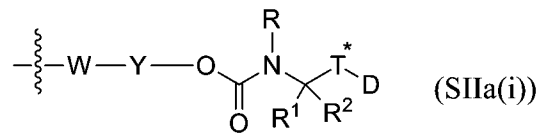


其中鄰接於氮之波浪線指示直接或經由B間接共價連接至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')，且鄰接於羰基之波浪線指示共價連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或間隔子單元(Y)，或鄰接於羰基之波浪線指示直接或經由B間接共價連接至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')，且鄰接於氮之波浪線指示共價連接至自我分解型組裝單元之自我分解型部分(X)之活化單元(W)或間隔子單元(Y)；且m為在1至6、較佳2至6、更佳2至4範圍內之整數。

### 自我分解型組裝單元

自我分解型組裝單元將藥物單元連接至結合物之剩餘部分或其藥物-連接物中間物。自我分解型組裝單元之主要功能為在配位體單元所靶向之位點處條件性釋放游離藥物。在彼情況下，自我分解型組裝單元包含可活化自我分解型部分(X)及亞甲基胺基甲酸酯連接物。可活化自我分解型部分包含活化單元(W)及自我分解型間隔子單元(Y)。自我分解型間隔子單元可為單個單元或可包含兩個或兩個以上自我分解型子單元。活化W以誘發Y之自我分解係經由在活化單元處之裂解且通常發生在W與Y之間的鍵處。裂解可為酶促的(例如，腫瘤相關蛋白酶或糖苷酶，諸如葡萄糖醛酸酶)或經由二硫鍵還原(例如，二硫鍵裂解(例如藉由麩胱甘肽-SH))。在裂解之後，自我分解型反應序列起始，其導致游離藥物釋放。在一組實施例中，自我分解型組裝單元可經由活化單元連接至配位體藥物結合物之配位體單元之剩餘部分。在另一組實施例中，自我分解型組裝單元可經由自我分解型間隔子單元連接至配位體藥物結合物之連接物單元之剩餘部分。

在某些實施例中，連接至藥物單元之自我分解型組裝單元係由式SIIa(i)或式SIIa(ii)表示：



其中

W為活化單元；

Y為自我分解型間隔子單元；

D為藥物單元，其表示在官能基併入所指示的亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元中之前具有官能基之藥物；

T\*為視情況經取代之雜原子，其來自併入所指示亞甲基胺基甲酸酯單元中之該官能基；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如本文中先前所定義；且

波浪線指示至LDC或藥物-連接物化合物之剩餘部分之連接點，其中自我分解型組裝單元在活化單元之活化之後釋放游離藥物。

如本文所指示，活化單元之活化係經由彼單元之裂解，其中裂解為酶促的(例如，經由腫瘤相關蛋白酶或糖苷酶，例如葡萄糖醛酸酶(例如β-葡萄糖醛酸酶))或經由二硫鍵還原反應(例如，藉由麩胱甘肽-SH之二硫鍵裂解)。

在本發明之一些態樣中，自我分解型組裝單元之質量不超過約5000道爾頓、不超過約4000道爾頓、不超過約3000道爾頓、不超過約2000道爾頓、不超過約1000道爾頓、不超過約800道爾頓或不超過約500道爾頓。在一些態樣中，自我分解型組裝單元之質量為約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約5000道爾頓；約100道爾



頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約4000道爾頓；約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約3000道爾頓；約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約2000道爾頓；約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約1000道爾頓；約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約800道爾頓；或約100道爾頓、或約200道爾頓、或約300道爾頓至約500道爾頓。

熟習此項技術者應理解，藥物-連接物化合物之組分可以與配位體-藥物結合物相同之方式連接，其中與對應LDC相比，配位體單元不存在，且當存在時延伸子單元(Z)經其對應延伸子單元前驅體(Z')置換。

### 活化單元(W)

W為活化單元且可稱為「觸發劑」或「可活化」觸發劑(亦即，能夠活化)；其在經活化時在間隔子單元(以單個單元形式或具有2個或更多自我分解型子單元)中起始自我分解型反應序列。在一些態樣中，活化單元為經由可裂解鍵連接至自我分解型間隔子單元之有機部分。因此，在該等實施例中，W之結構及/或序列經選擇以使得可裂解鍵形成有自我分解型間隔子單元。在本文所討論之各種實施例中，W之性質可變化。舉例而言，W可經設計以使得可裂解鍵係藉由存在於標的位點處之酶之作用裂解或在二硫鍵之情況下，經由還原事件裂解。可裂解鍵包括例如二硫鍵、醯胺鍵及糖苷鍵。

在一些實施例中，活化單元將包含一個胺基酸或多個胺基酸之一或多個相鄰或非相鄰序列(例如，以使得W具有1至不超過12個胺基酸)。活化單元可包含例如單肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽單元或由其組成。在一些態樣中，在酶(例如，腫瘤相關蛋白酶)存在下，活化單元(W)與自我分解型間隔子單元(Y)之間的醯胺連接經裂解，其最終導致游離藥物

歸因於Y之自我分解而釋放。

各胺基酸可為天然或非天然的及/或D-或L-異構體，其條件理所當然為在裂解起始Y中之自我分解之後形成可裂解鍵。在一些實施例中，活化單元將僅包含天然胺基酸。在一些態樣中，活化單元將具有在相鄰序列中之1至不超過12個胺基酸

在一些實施例中，胺基酸各自獨立地選自由以下各者組成之群：丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、硒半胱胺酸、鳥胺酸、青黴胺、 $\beta$ -丙胺酸、胺基烷酸、胺基炔酸、胺基烷二酸、胺基苯甲酸、胺基-雜環基-烷酸、雜環基-羧酸、瓜胺酸、他汀、二胺基烷酸及其衍生物。在一些實施例中，胺基酸各自獨立地選自由以下各者組成之群：丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸及硒半胱胺酸。在一些實施例中，胺基酸各自獨立地選自由以下各者組成之群：丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、脯胺酸、色胺酸及纈胺酸。在一些實施例中，各胺基酸係選自蛋白型或非蛋白型胺基酸。

在另一實施例中，胺基酸各自獨立地選自由以下L-(天然)胺基酸組成之群：丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸及纈胺酸。

在另一實施例中，胺基酸各自獨立地選自由此等天然胺基酸之以下D-異構體組成之群：丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、組

胺酸、甘胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、苯丙胺酸、離胺酸、白胺酸、絲胺酸、酪胺酸、蘇胺酸、異白胺酸、色胺酸及纈胺酸。

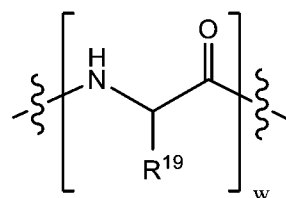
在某些實施例中，活化單元僅由天然胺基酸構成。在其他實施例中，活化單元僅由非天然胺基酸構成。在一些實施例中，活化單元係由連接至非天然胺基酸之天然胺基酸構成。在一些實施例中，活化單元係由連接至天然胺基酸之D-異構體之天然胺基酸構成。

例示性活化單元包括具有 -Val-Cit-、-Phe-Lys- 或 -Val-Ala- 之二肽。

適用活化單元在其由特定酶(例如腫瘤相關蛋白酶)酶促裂解之選擇性方面可經設計且最佳化。在一些實施例中，使活化單元與自我分解型間隔子單元之間的連接(經由介入官能基或鍵)裂解以起始自我分解型間隔子單元中之自我分解係藉由組織蛋白酶B、C或D或纖維蛋白酶溶酶蛋白酶催化。

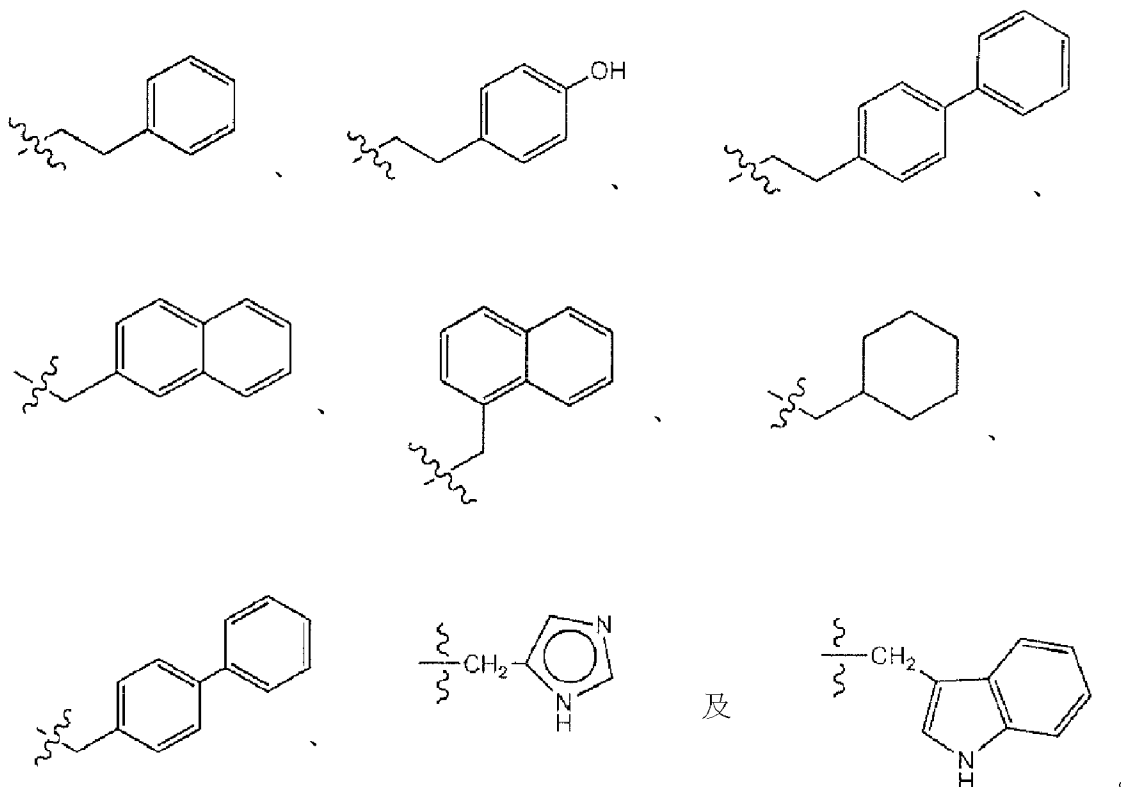
在一些實施例中，活化單元將由  $(-AA-)_{1-12}$  或  $(-AA-AA-)_{1-6}$  表示，其中AA在每次出現時獨立地選自天然或非天然胺基酸。在一個態樣中，AA在每次出現時獨立地選自天然胺基酸。

在一些實施例中，活化單元具有如下在方括號中指示的式，鄰接於羰基之波浪線與自我分解型間隔子單元連接且另一波浪線與延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')連接，其為直接連接或經由介入連接物單元(A)及/或分支單元(B)間接連接，且下標w為在1至12範圍內之整數：

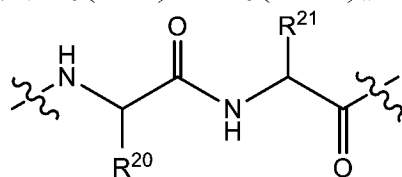


其中R<sup>19</sup>在各情況下獨立地選自由以下各者組成之群：氫、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苯甲基、對羥基苯甲基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  、  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  、  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  、  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  、  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$  、  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$  、  $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  、  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  、  $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$  、  $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$  、  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$  、  $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$  、  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$  、 2-吡啶基甲基-、 3-吡啶基甲基-、 4-吡啶基甲基-、 苯基、 環己基、



說明性活化單元係由式(XV)、式(XVI)及式(XVII)表示

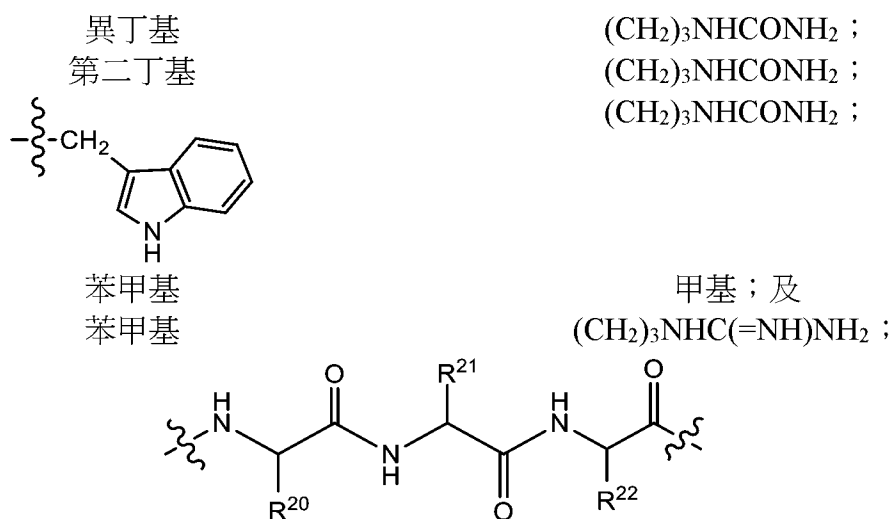


(XV)

其中 $\text{R}^{20}$ 及 $\text{R}^{21}$ 為如下：

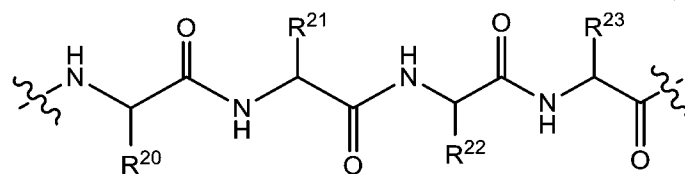
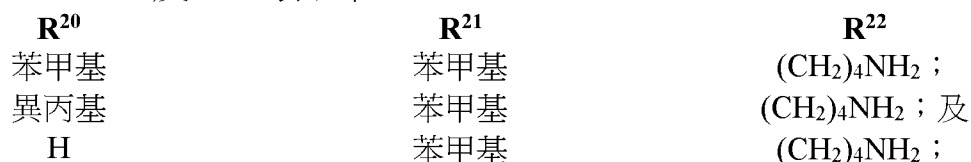
$\text{R}^{20}$   
 苯甲基  
 甲基  
 異丙基  
 異丙基  
 苯甲基

$\text{R}^{21}$   
 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  ;  
 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  ;  
 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  ;  
 $(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$  ;  
 $(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$  ;



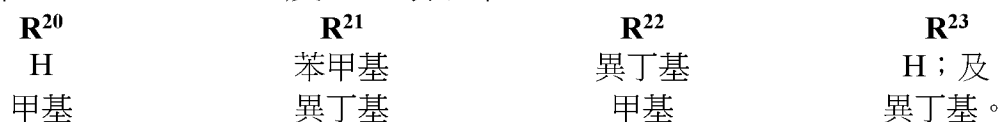
(XVI)

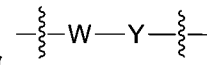
其中R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>為如下：



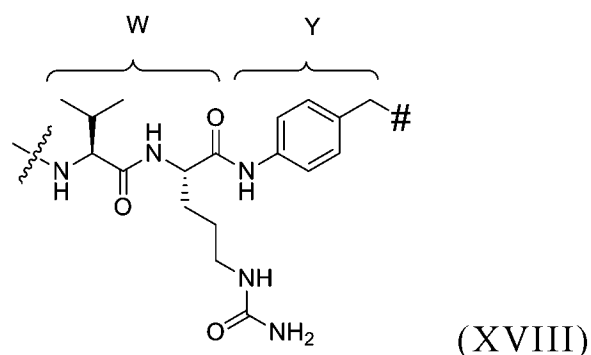
(XVII)

其中R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>為如下：



在一些該等態樣中，自我分解型部分X為  且係由式

XVIII之結構表示：

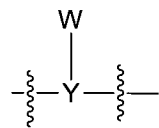


(XVIII)

其中波浪線指示至延伸子單元Z (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元(A)或分支單元(B)或A及B之間接共價連接，且井號(#)指示

苯甲基碳至亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接。

在其他態樣中，自我分解自藉由醣苷單元之醣苷酶裂解經活化。醣苷單元為自我分解型部分(X)之另一實例，其中X具有如下所示之-Y(W)-之結構

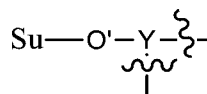


其中一個波浪線指示至延伸子單元Z (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元(A)或分支單元(B)或A及B之間接共價連接，且另一波浪線指示至自我分解型組裝單元之剩餘部分(亦即，亞甲基胺基甲酸酯單元或MAC單元)之共價連接。

醣苷單元通常包含經由氧醣苷鍵連接至自我分解型間隔子Y之糖部分(Su)，該醣苷單元之結構由-Y(W)-表示。氧醣苷鍵之裂解起始自我分解反應序列，其導致游離藥物之釋放。在該等實施例中，糖表示活化單元，因為其經由可裂解鍵連接至自我分解型間隔子，且彼鍵之裂解起始自我分解反應序列。

在一些態樣中，可活化自我分解型部分(X)係由-Y(W)-表示且自藉由葡萄糖苷酸單元(其為例示性醣苷單元)之β-葡糖醛酸酶之裂解經活化。葡萄糖苷酸單元包含活化單元及自我分解型間隔子單元。葡萄糖苷酸單元包含糖部分(Su)，其經由氧醣苷鍵連接至自我分解型間隔子單元。氧醣苷鍵之裂解起始自我分解反應序列，從而導致游離藥物之釋放。在該等實施例中，糖表示活化單元，因為其經由可裂解鍵連接至自我分解型間隔子單元，且彼鍵之裂解起始自我分解反應序列。

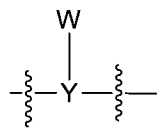
在一些實施例中，醣苷單元或葡萄糖苷酸單元包含經由氧醣苷鍵(-O'-)連接至自我分解型間隔子單元(Y)之糖部分(Su)，其具有式：

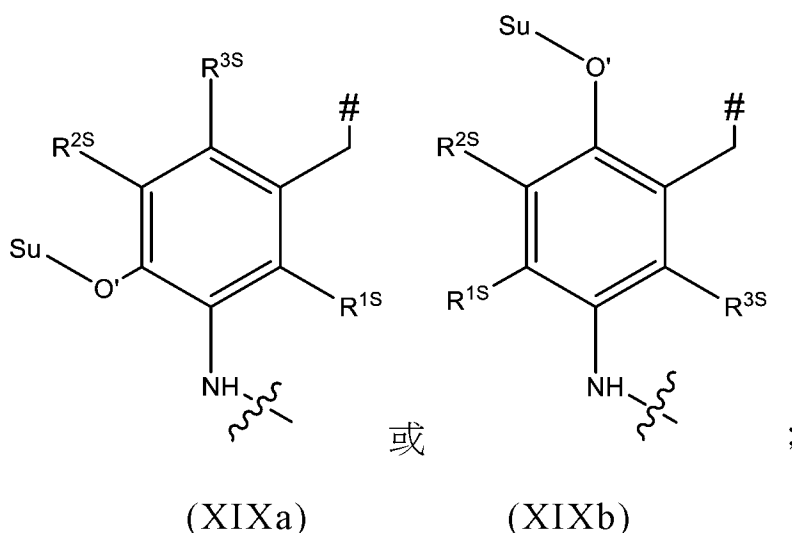


其中波浪線指示至亞甲基胺基甲酸酯單元及至延伸子單元(Z)或

其前驅體(Z')之直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接共價連接，視具體情況而定。

氧糖苷鍵(-O'-)通常為β-葡糖醛酸酶-裂解位點(亦即，Su來自葡萄糖苷酸)，諸如可由人類、溶酶體β-葡糖醛酸酶裂解之糖苷鍵。

可活化自我分解型部分X具有  之結構其可由糖苷酶裂解以起始自我分解型反應序列，且可由式XIXa或式XIXb表示：



其中Su為糖部分，-O'-表示氧糖苷鍵；

$R^{1S}$ 、 $R^{2S}$ 及 $R^{3S}$ 獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>或其他拉電子基團，或供電子基團；且

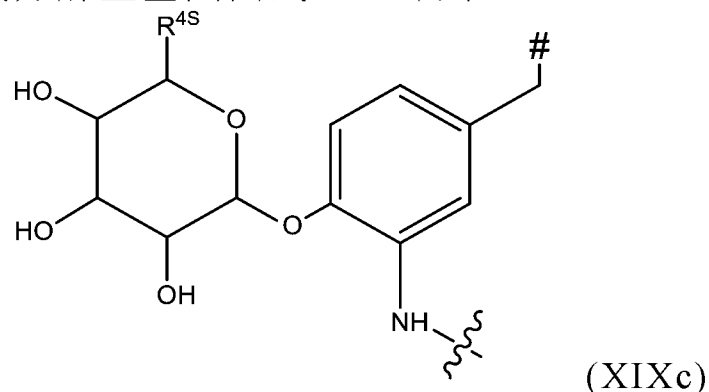
其中波浪線指示至延伸子單元(Z) (或其前驅體(Z'))之(直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接)連接；

且#指示至亞甲基胺基甲酸酯單元之(直接或經由介入官能基或其他部分之間接)連接。

在較佳實施例中， $R^{1S}$ 、 $R^{2S}$ 及 $R^{3S}$ 係獨立地選自氫、鹵素、-CN或-NO<sub>2</sub>。在其他較佳實施例中， $R^{1S}$ 、 $R^{2S}$ 及 $R^{3S}$ 各自為氫。在其他較佳實施例中， $R^{2S}$ 為拉電子基團，較佳為NO<sub>2</sub>，且 $R^{1S}$ 及 $R^{3S}$ 各自為氫。

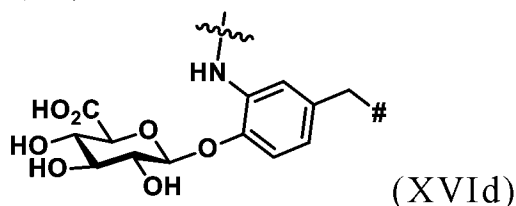
在一些該等態樣中，能夠糖苷酶裂解以起始自我分解型反應序

列之可活化自我分解型基團由式XIXc表示：



其中 $R^{4S}$ 為 $CH_2OH$ 或 $-CO_2H$ ，波浪線指示至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接共價連接，且井號(#)指示至亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接。

在可活化自我分解型部分係由葡萄糖苷酸單元構成之一些實施例中，其由下式XVIId表示：

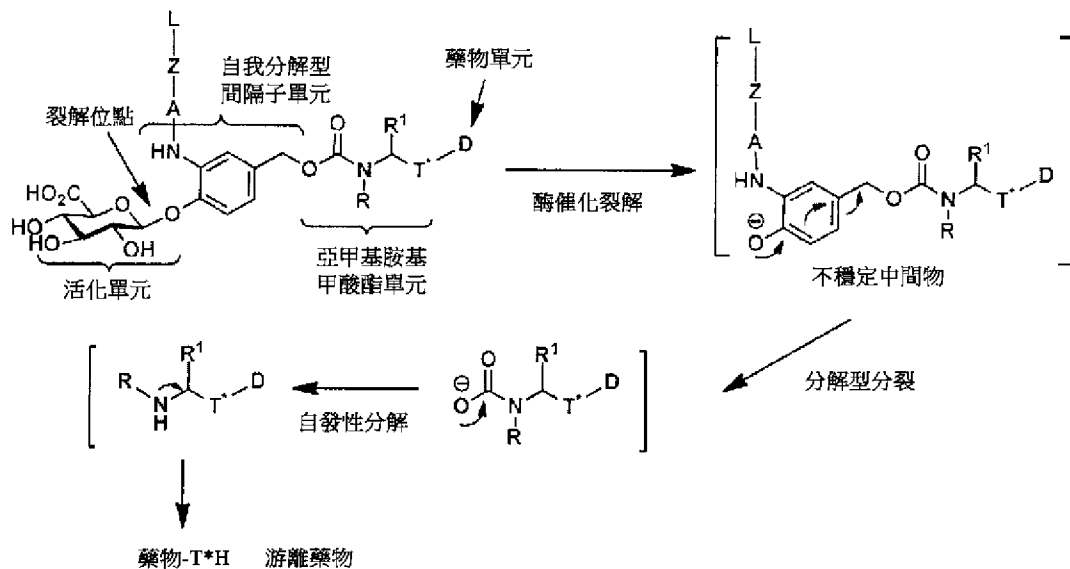


其中波浪線指示至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接共價連接，且井號(#)指示Y之苯甲基碳至亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接。

在不受理論束縛的情況下，流程1a描繪自藥物單元之游離藥物釋放機制，該藥物單元與LDC中之具有自我分解型部分(其具有如式XVIId中之-Y(W)-結構)之亞甲基胺基甲酸酯單元連接，而流程1b描繪自不具有介入亞甲基胺基甲酸酯單元之益處的LDC之游離藥物釋放的類似機制。

流程1a：





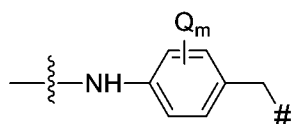
在一些實施例中，起始自我分解反應序列之裂解事件為二硫鍵之裂解。在一些該等態樣中，還原劑(例如麩胱甘肽-SH)將作用以裂解二硫鍵，由此起始自我分解反應序列。因此，在該等實施例中，活化單元為化學部分，其含有參與活化單元與自我分解型間隔子單元之間的可裂解二硫鍵的硫原子。

### 自我分解型間隔子單元(Y)

自我分解型間隔子單元為可經歷自我分解反應序列(亦即分裂)從而導致游離藥物釋放的化學部分。通常有兩種類型之自我分解型間隔子單元。第一種可稱為電子級聯自我分解型間隔子單元。在此類自我分解型間隔子單元內之電子級聯由於移動結合電子對而引起消除反應。電子對之重排之後發生亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性分解，最終導致游離藥物自藥物單元釋放。活化單元之活化起始消除反應(例如，1,6-或1,4-消除反應)。第二種類型之自我分解型間隔子單元為環化自我分解型間隔子單元。環化自我分解型間隔子單元藉由在分子內環化反應之後導致亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性分解起作用，由此導致游離藥物釋放。活化單元之活化起始環化反應。因此，自我分解型間隔子單元為化學部分，其能夠在活化單元之活化之後經受分裂或環化反應，由此該分裂或環化反應導致亞甲基胺基甲酸酯單元之自發

性分解及游離藥物之釋放。

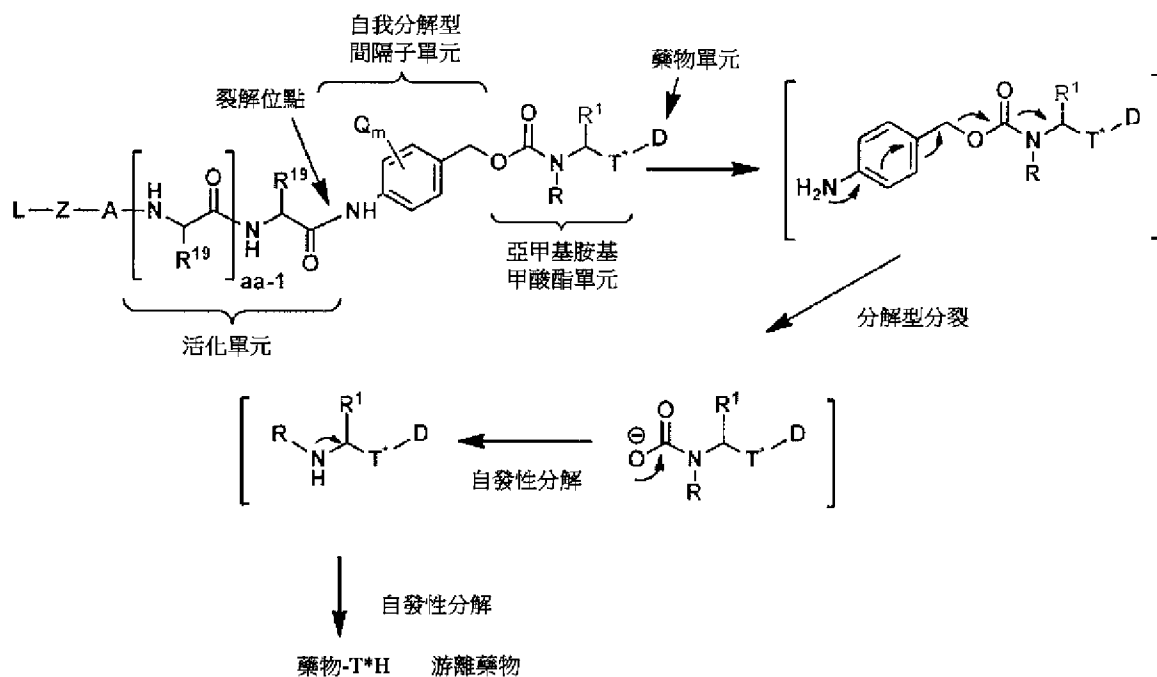
在一些態樣中，自我分解型間隔子單元為化學部分，其能夠直接或間接地經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元將三個在空間上相異的化學部分(例如，活化單元(W)、亞甲基胺基甲酸酯單元及延伸子(Z) (或其前驅體Z'))共價連接在一起。在其他態樣中，自我分解型間隔子單元為能夠將兩個在空間上相異的化學部分(例如，活化單元及亞甲基胺基甲酸酯單元)共價連接在一起之化學部分，其中至延伸子單元之連接係經由該活化單元。在一些該種實施例中，例示性自我分解型間隔子單元為具有如下所示的結構之PAB基團：



其中波浪線指示至活化單元之共價連接，且井號(#)指示PAB基團之苯甲基碳至亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)或其他供電子基團、-鹵素、-硝基或-氰基或其他拉電子基團(較佳地，Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基)；且m為在0至4範圍內之整數(亦即，中心伸芳基不具有其他取代基或具有1至4個其他取代基)。在較佳實施例中，m為0。在其他較佳實施例中，m為1或2，且各Q為經獨立地選擇之供電子基團。

流程2描繪自我分解型間隔子單元(Y)之例示性PAB基團之藥物釋放的可能機制，該自我分解型間隔子單元(Y)經由亞甲基胺基甲酸酯單元直接連接至-D，其中自我分解型部分具有-W-Y-之結構。

流程2



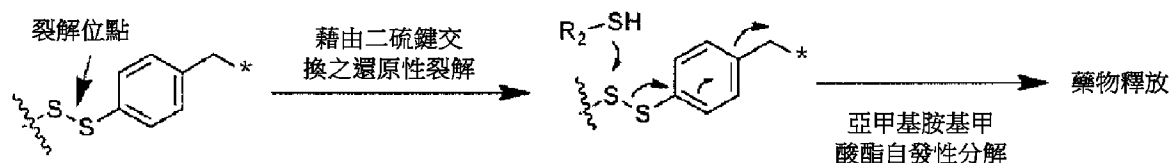
其中Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)或其他供電子基團，或-鹵素、-硝基、-氰基或其他拉電子基團(Q較佳為C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基)；且m為在0-4範圍內的整數；且R<sup>19</sup> (其經獨立地選擇)及aa如對於基於肽之活化單元所定義。

自我分解型間隔子單元之其他實例包括(但不限於)芳族化合物，其在電子方面類似於PAB基團，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(參見例如，Hay等人，1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)，及鄰位或對位胺基苯甲基乙醛以及五環雜環及N-雜環四級銨鹽。亦可使用在醯胺鍵水解之後經歷環化之自我分解型間隔子單元，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁酸醯胺(參見例如，Rodrigues等人，1995, *Chemistry Biology* 2:223)、經適當取代之雙環[2.2.1]及雙環[2.2.2]環系統(參見例如，Storm等人，1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)、2-胺基苯基丙酸醯胺(參見例如，Amsberry等人，1990, *J. Org. Chem.* 55:5867)及基於三甲基鎖之間隔子。在甘胺酸之 $\alpha$ 位置處經取代之含胺藥物之消除(參見例如，Kingsbury等人，1984, *J. Med. Chem.* 27:1447)亦為適用於例示性配位體藥物結合物之自我分解型間隔子單元之實例，正如硫酚。

(參見例如，Senter, P等人, 1990, *J. Org. Chem.* 55:2975)。

例示性自我分解型間隔子單元進一步包括例如噻吩基，其硫氫基硫參與游離藥物自其釋放之二硫鍵，如下文在流程3中所示：

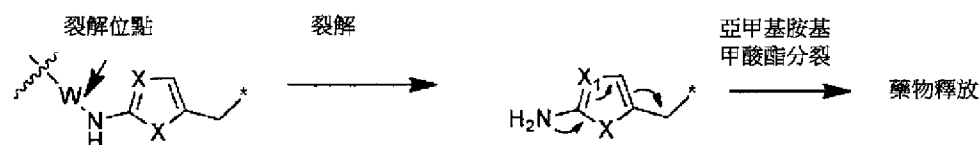
### 流程3



其中波浪線指示至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接連接位點，且星號(\*)指示Y之苯甲基碳至亞甲基胺基甲酸酯單元之連接位點。

例示性自我分解型間隔子單元進一步包括例如釋放藥物之5-環雜環，如下文在流程4中所示。

### 流程4：



其中X為C、O或S，W為活化單元，波浪線指示至延伸子單元(Z) (或其前驅體Z')之直接或經由連接物單元或分支單元或連接物單元及分支單元之間接連接之位點，且星號指示至亞甲基胺基甲酸酯單元之連接位點。

在本發明之一些態樣中，自我分解型間隔子單元之質量不超過約1000道爾頓、不超過約500道爾頓、不超過約400道爾頓、不超過約300道爾頓，或為約10、50或100至約1000道爾頓，約10、50或100至約500道爾頓，約10、50或100道爾頓至約400道爾頓，約10、50或100道爾頓至約300道爾頓或約10、50或100道爾頓至約200道爾頓。

### 下標「p」

在本發明之一個態樣中，下標p表示個別配位體藥物結合物

(LDC)之配位體單元上之藥物連接物部分之數目，且為較佳在1至16、1至12、1至10或1至8範圍內之整數。個別LDC亦可稱為LDC化合物。在本文中之實施例中之任一者中，可存在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個結合至個別LDC之配位體單元之藥物連接物部分。在本發明之另一態樣中，一組實施例描述一群個別配位體藥物結合物，該等配位體藥物結合物除結合至各配位體單元(亦即，LDC組合物)之藥物連接物部分之數目外實質上相同，因此p表示結合至LDC組合物之配位體單元之藥物-連接物部分之平均數目。在彼組實施例中，p為在1至約16、1至約12、1至約10或1至約8、2至約16、2至約12、2至約10或2至約8範圍內之數值。在一些態樣中，p值係指平均藥物負荷以及組合物中占主導地位之ADC之藥物負荷。

在一些態樣中，結合將經由鏈間二硫鍵，且將存在1至約8個結合至配位體分子之藥物連接物分子。在一些態樣中，結合將經由引入之半胱胺酸殘基以及鏈間二硫鍵，且將存在1至10或1至12或1至14或1至16個結合至配位體分子之藥物連接物分子。在一些態樣中，結合將經由引入之半胱胺酸殘基且將存在2或4個結合至配位體分子之藥物連接物分子。

### 配位體-藥物結合物混合物及組合物

本發明提供配位體-藥物結合物混合物及包含本文所描述之配位體-藥物結合物中之任一者之醫藥組合物。混合物及醫藥組合物包含複數個結合物。在一些態樣中，混合物或組合物中之結合物中之每一者相同或實質上相同，然而，藥物-連接物在混合物或組合物中之配位體上之分佈以及藥物負荷可變化。舉例而言，用於將藥物-連接物結合至作為靶向配位體之抗體之結合技術可產生關於藥物-連接物在混合物及/或組合物內之抗體配位體單元上之分佈及/或關於藥物-連接

物在混合物及/或組合物內之配位體分子上之負荷為異質的組合物或混合物。在一些態樣中，藥物-連接物在抗體分子之混合物或組合物中之每一該等分子上之負荷為在1至14範圍內之整數。

在彼等態樣中，當以整體形式提及組合物時，藥物-連接物之負荷為1至約14範圍內之數值。在組合物或混合物內，亦可存在較小百分比之非結合抗體。混合物或組合物中之每一配位體單元之藥物-連接物平均數目(亦即，平均藥物-負荷)為重要屬性，因為其決定可遞送至標的細胞之藥物最大量。當LDC中之連接物單元不分支時，該等LDC之混合物或組合物中之藥物-連接物之平均數目表示平均藥物負荷，且為可在1至約14、較佳約2至約10或約8範圍內變化之數值。平均藥物負荷可為1、2或約2、3或約3、4或約4、5或約5、6或約6、7或約7、8或約8、9或約9、10或約10、11或約11、12或約12、13或約13、14或約14、15或約15、16或約16。當LDC中之連接物單元分支時，該等LDC之混合物或組合物中之藥物連接物之平均數目具有對應於非分支LDC之範圍，但平均藥物負荷將視各連接物單元中之分支點之數目而定為彼等平均藥物-連接物負荷之某個倍數。

在一些態樣中，混合物及醫藥組合物包含複數個(亦即，一群)結合物，然而，該等結合物相同或實質性相同，且其關於藥物-連接物在混合物及/或組合物內之配位體分子上之分佈及/或關於藥物-連接物在混合物及/或組合物內之配位體分子上之負荷為實質上均質的。在一些該等態樣中，藥物-連接物在抗體配位體單元上之負荷為2或4。在組合物或混合物內，亦可存在較小百分比之非結合抗體。平均藥物負荷在該等實施例中為約2或約4。通常，該等組合物及混合物由使用位點特異性結合技術產生且結合係歸因於引入之半胱胺酸殘基。

在來自結合反應之製劑中之每一配位體單元之藥物單元或藥物-連接物平均數目可藉由習知方式表徵，該等方式諸如質譜分析、

ELISA分析、HPLC (例如HIC)。亦可根據p確定配位體-藥物結合物之定量分佈。在一些情況下，均質配位體-藥物結合物之分離、純化及表徵可藉由諸如逆相HPLC或電泳之方式達成。

在一些態樣中，組合物為包含本文所描述之配位體-藥物結合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。在一些態樣中，醫藥組合物將呈液體形式。在一些態樣中，其將為凍乾粉末。

組合物(包括醫藥組合物)可呈純化形式提供。如本文所用，「純化」意謂在分離時分離物含有以分離物之重量計至少95%，且在另一態樣中至少98%之結合物。

## 使用方法

### 治療癌症

該配位體-藥物結合物適用於抑制腫瘤細胞或癌細胞之增殖、在腫瘤或癌細胞中引起細胞凋亡、或用於治療患者之癌症。因此，該配位體-藥物結合物可在用於治療癌症之多種裝置中使用。該配位體-藥物結合物可用於將藥物遞送至腫瘤細胞或癌細胞。在不受理論束縛的情況下，在一個實施例中，配位體-藥物結合物之配位體單元與癌細胞或腫瘤細胞相關抗原結合或締合，且配位體-藥物結合物可在腫瘤細胞或癌細胞內部經由受體介導之內飲作用或其他內化機制而被吸收(內化)。抗原可連接至腫瘤細胞或癌細胞或可為與腫瘤細胞或癌細胞締合之細胞外基質蛋白質。一旦進入細胞內，藥物即經由活化單元之活化作用在細胞內釋放。在一替代實施例中，游離藥物在腫瘤細胞或癌細胞外部自配位體-藥物結合物釋放，且游離藥物隨後穿透細胞。

在一個實施例中，配位體單元與腫瘤細胞或癌細胞結合。

在另一實施例中，配位體單元結合至位於腫瘤細胞或癌細胞表面上之腫瘤細胞或癌細胞抗原。

在另一實施例中，配位體單元結合至作為與腫瘤細胞或癌細胞

締合之細胞外基質蛋白質之腫瘤細胞或癌細胞抗原。

配位體單元對特定腫瘤細胞或癌細胞之特異性對於測定可接受有效治療之腫瘤或癌症具有重要性。舉例而言，靶向存在於造血癌症中之癌細胞抗原之配位體-藥物結合物可適用於治療血液科惡性疾病(例如，抗CD30、抗CD70、抗CD19、抗CD33結合配位體單元(例如抗體)可適用於治療血液科惡性疾病)。靶向存在於實體腫瘤上之癌細胞抗原之配位體-藥物結合物可適用於治療該等實體腫瘤。

可用配位體-藥物結合物治療之癌症包括(但不限於)造血癌症，諸如淋巴瘤(霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤)及白血病及實體腫瘤。造血癌症之實例包括濾泡性淋巴瘤、多形性大細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、急性骨髓母細胞白血病、慢性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、擴散型大B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤。實體腫瘤之實例包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、成骨性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎臟癌、胰臟癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、咽喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、皮膚癌、黑素瘤、神經母細胞瘤及視網膜胚細胞瘤。

在較佳實施例中，所治療之癌症為以上所列淋巴瘤及白血病中



之任一者。

### 癌症之多儀器治療

包括(但不限於)腫瘤、癌轉移之癌症或以細胞生長不受控為特徵之其他疾病或病症可藉由投與配位體-藥物結合物來治療或抑制。

在其他實施例中，提供用於治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之配位體-藥物結合物及化學治療劑。在一個實施例中，化學治療劑為已發現治療癌症不難之彼治療劑。在另一實施例中，化學治療劑為已發現治療癌症較難之彼治療劑。可向亦已經歷手術作為癌症之治療的患者投與配位體-藥物結合物。

在一些實施例中，患者亦接受其他治療，諸如放射療法。在一特定實施例中，配位體-藥物結合物與化學治療劑或放射療法同時投與。在另一特定實施例中，在投與配位體-藥物結合物之前或之後投與化學治療劑或放射療法。

化學治療劑可歷經一系列階段投與。可投與任何一種化學治療劑或其組合，諸如一或多種護理化學治療劑之標準物。

另外，提供以配位體-藥物結合物作為化學療法或放射療法之替代方法來治療癌症之方法，其中該化學療法或放射療法已證實或可證實對於所治療之個體而言毒性過大而例如產生不可接受或不堪忍受之副作用。所治療之患者可視情況經另一癌症療法治療，諸如手術、放射療法或化學療法，視發現哪一療法可接受或可忍受而定。

### 治療自體免疫疾病

配位體-藥物結合物適用於殺死產生自體免疫疾病之細胞或抑制其非所需複製，或適用於治療自體免疫疾病。因此，配位體-藥物結合物可在用於治療患者之自體免疫疾病之多種裝置中使用。配位體-藥物結合物可用於將藥物遞送至標的細胞。在不受理論束縛的情況下，在一個實施例中，配位體-藥物結合物與促發炎性或不適當經刺

激的免疫細胞之表面上之抗原締合，且配位體-藥物結合物隨後在標的細胞內部經由受體介導內飲作用溶解。一旦進入細胞內，連接物單元即發生裂解，從而導致藥物或藥物單元之釋放。隨後，所釋放之藥物在細胞溶質中自由遷移且誘發細胞毒性或細胞生長抑制活性。在一替代實施例中，藥物在標的細胞外部自配位體-藥物結合物釋放，且藥物或藥物單元隨後穿透細胞。

在一個實施例中，配位體單元結合至自體免疫抗原。在一個態樣中，抗原位於與自體免疫病況有關的細胞之表面上。

在一個實施例中，配位體單元結合至與自體免疫疾病病況相關之活化淋巴細胞。

在另一實施例中，配位體-藥物結合物殺死產生與特定自體免疫疾病相關之自體免疫抗體之細胞或抑制其增殖。

可用配位體-藥物結合物治療之特定類型之自體免疫疾病包括(但不限於)：Th2淋巴細胞相關病症(例如異位性皮膚炎、異位性哮喘、鼻結膜炎、過敏性鼻炎、歐門氏症候群(Omenn's syndrome)、全身性硬化症及移植物抗宿主疾病)；Th1淋巴細胞相關病症(例如類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjorgren's syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷弗氏病(Grave's disease)、原發性膽汁性肝硬化、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)及肺結核)；及活化B淋巴細胞相關病症(例如，全身性紅斑性狼瘡症、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、類風濕性關節炎及I型糖尿病)。

### 自體免疫疾病之多藥療法

亦揭示用於治療自體免疫疾病之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之配位體-藥物結合物及已知用於治療自體免疫疾病之另一治療劑。

## 投與之組合物及方法

本發明提供包含本文所描述之配位體-藥物結合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。配位體-藥物結合物可呈允許該化合物向患者投與以用於治療與配位體單元所結合之抗原之表現相關的病症之任何形式。舉例而言，結合物可呈液體或固體形式。較佳投與途徑為非經腸。非經腸投與包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。在一個態樣中，組合物係非經腸投與。在一個態樣中，結合物係靜脈內投與。投與可藉由任何適宜途徑，例如藉由輸注或快速注射。

醫藥組合物可經調配以便使得化合物在向患者投與組合物之後為生物可用的。組合物可呈一或多個劑量單位之形式。

用於製備醫藥組合物之材料在所用量下可為無毒的。一般技術者將顯而易見，醫藥組合物中之一或多種活性成分之最佳劑量將視多種因素而定。相關因素包括(但不限於)動物之類型(例如人類)、化合物之特定形式、投與方式及所用組合物。

組合物可例如呈液體形式。液體可適用於藉由注射遞送。在用於藉由注射投與之組合物中，亦可包括界面活性劑、防腐劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、緩衝液、穩定劑及等張劑中之一或多者。

液體組合物(無論其為溶液、懸浮液或其他類似形式)亦可包括以下各者中之一或多者：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液(較佳為生理鹽水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、不揮發性油(諸如合成甘油單酯或甘油二酯，其可充當溶劑或懸浮介質)、聚乙二醇、丙三醇、環糊精、丙二醇或其他溶劑；抗微生物劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝液，諸如胺基酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；清潔劑，諸如非離子型界面活性劑、多元醇；及用於調節

張力之劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸組合物可封閉於由玻璃、塑膠或其他材料製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。生理鹽水為例示性佐劑。可注射組合物較佳為無菌的。

有效治療特定病症或病況之結合物之量將視該病症或病況之性質而定，且可藉由標準臨床技術來確定。另外，可視情況使用活體外或活體內分析來幫助鑑別最佳劑量範圍。待用於組合物之精確劑量亦將視投與途徑及疾病或病症之嚴重性而定，且應根據醫師之判斷及各患者之情況來決定。

組合物包含有效量之化合物，使得將獲得適合劑量。通常，此量為以組合物之重量計至少約0.01%之化合物。

對於靜脈內投與，組合物可包含每公斤動物體重約0.01 mg至約100 mg之配位體-藥物結合物。在一個態樣中，組合物可包括每公斤動物體重約1 mg至約100 mg之配位體-藥物結合物。在另一態樣中，投與量將在每公斤體重約0.1 mg至約25 mg化合物範圍內。視所用之藥物而定，劑量可為甚至更低的，例如為每公斤個體體重1.0 µg至5.0 mg、4.0 mg、3.0 mg、2.0 mg或1.0 mg或1.0 µg至500.0 µg。

通常，向患者投與之結合物劑量通常為每公斤個體體重約0.01 mg至約100 mg或每公斤個體體重1.0 µg至5.0 mg。在一些實施例中，向患者投與之劑量在每公斤個體體重約0.01 mg至約15 mg之間。在一些實施例中，向患者投與之劑量在每公斤個體體重約0.1 mg與約15 mg之間。在一些實施例中，向患者投與之劑量在每公斤個體體重約0.1 mg與約20 mg之間。在一些實施例中，所投與之劑量在每公斤個體體重約0.1 mg至約5 mg或約0.1 mg至約10 mg之間。在一些實施例中，所投與之劑量在每公斤個體體重約1 mg至約15 mg之間。在一些實施例中，所投與之劑量在每公斤個體體重約1 mg至約10 mg之間。在一些實施例中，歷經治療週期所投與之劑量在每公斤個體體重約

0.1 mg至4 mg、甚至更佳0.1 mg至3.2 mg或甚至更佳0.1 mg至2.7 mg之間。

術語「載劑」係指與化合物一起投與之稀釋劑、佐劑或賦形劑。該等醫藥學上之載劑可為液體，如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油。載劑可為鹽水、阿拉伯膠(gum acacia)、明膠、澱粉糊劑、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、尿素。另外，可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。在一個實施例中，當向患者投與時，化合物或組合物及醫藥學上可接受之載劑為無菌的。

當靜脈內投與化合物時，水為例示性載劑。亦可使用鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液作為液體載劑，尤其用於可注射溶液。適合之醫藥學上之載劑亦包括賦形劑，諸如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇。若需要，本發明組合物亦可含有少量濕潤劑或乳化劑或pH緩衝劑。

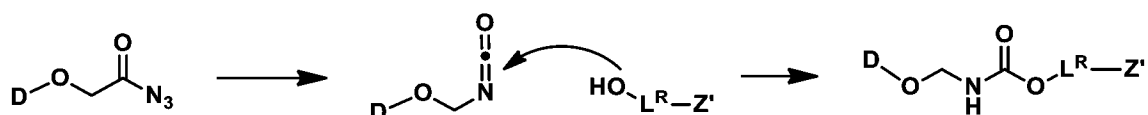
在一實施例中，根據常規程序將結合物調配成適合於向動物、尤其人類靜脈內投與之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之載劑或媒劑為無菌等張緩衝水溶液。必要時，組合物亦可包括助溶劑。用於靜脈內投與之組合物可視情況包含局部麻醉劑(諸如利多卡因(lignocaine))以減輕注射位點之疼痛。通常，該等成分係單獨地或以單位劑型混合在一起提供，例如呈於指示活性劑量之氣密密封容器(諸如安瓿或藥囊)中之乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式。當藉由輸注投與結合物時，其可例如用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶來配藥。當藉由注射投與結合物時，可提供注射用無菌水或鹽水之安瓿以使得該等成分可在投與前混合。

醫藥組合物通常經調配為無菌、實質上等張的，且完全符合美國食品藥物管理局之所有良好製造實務 (Good Manufacturing Practice, GMP) 法規。

### 製備配位體-藥物結合物之方法

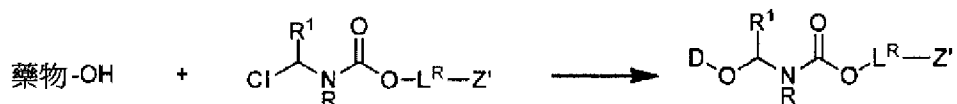
本文所描述之配位體-藥物結合物可以抗體、連接物及藥物單元之連續建構或以藉由組裝各部分隨後進行完整組裝步驟之彙集方式製備。庫爾提斯(Curtius)重排反應或氯胺合成可用於提供亞甲基胺基甲酸酯連接物，其為本文所描述之所有結合物之共同特徵。

流程5：使用庫爾提斯重排反應製備例示性藥物-連接物：



流程5說明包含游離藥物之醯基疊氨基衍生物之庫爾提斯重排反應的合成策略，其中D為藥物單元，其表示具有氫原子併入亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元中之羥基官能基，該亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元係由於重排形成，Z'為延伸子單元前驅體且L<sup>R</sup>為連接物單元之剩餘部分(例如，-Y(W)-A或-Y-W-A-，其中Y與胺基甲酸酯氧結合且A與Z'結合)。彼策略可作為用於獲取區位選擇性之方式應用於含有多種醇或其他雜原子之藥物，存在許多烷基化之互補方法以形成醯基疊氨基，諸如：鹵基酯烷基化、鹵基酸烷基化或用乙基或甲基重氮乙酸酯之金屬碳烯插入，參見Doyle, M.等人 *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998。醯基疊氨基隨後用至少一化學計算量之含醇連接物單元中間物加熱，該中間物諸如結構1.1。(參見實例)。

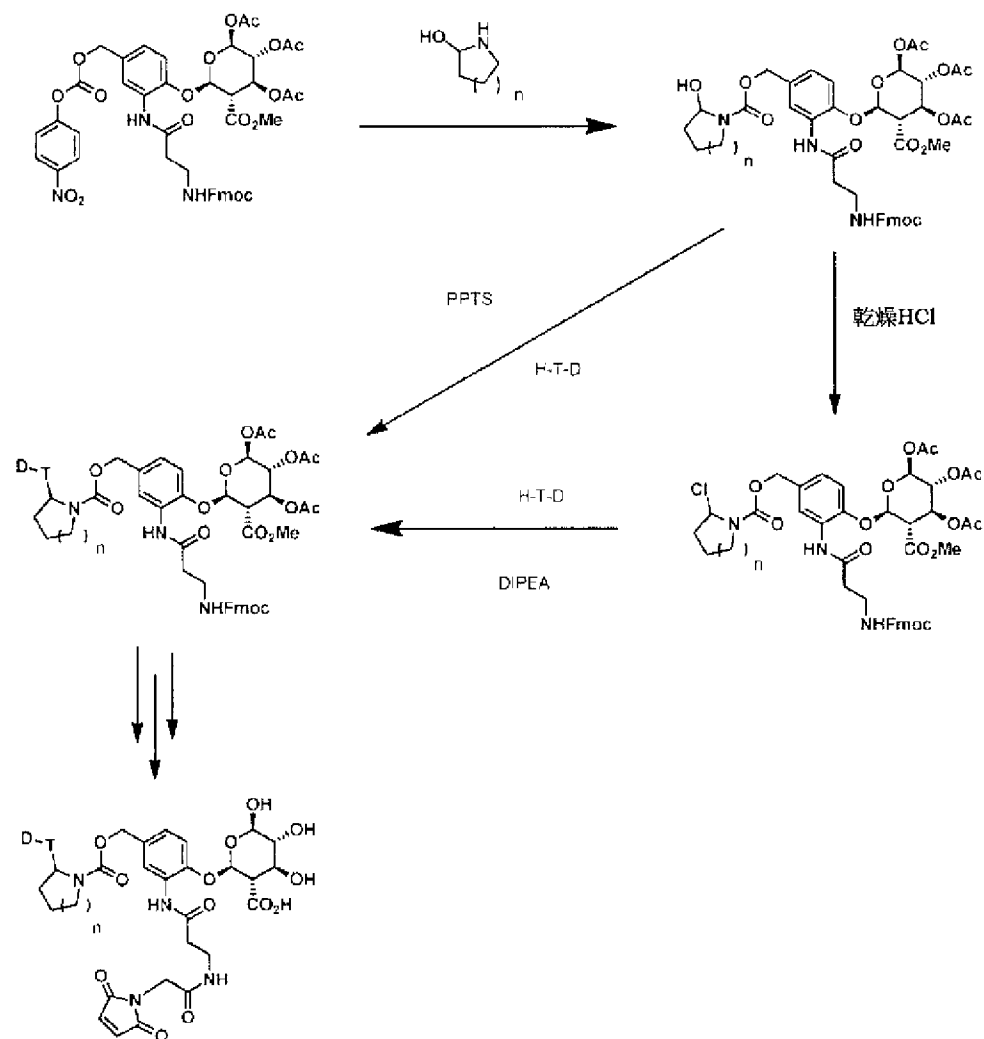
流程6：經由N-氯甲胺合成製備例示性藥物-連接物：



N-氯甲胺合成為庫爾提斯重排反應之替代方案，因為其允許引入未經修飾之醇或其他含雜原子藥物，其使用可能與形成流程5之醯基疊氮基所需的條件不相容，且其藉由與反應性N-氯甲胺(諸如結構**1.5**)縮合來進行(參見實例)。彼方法亦較適合於引入某些類型之亞甲基胺基甲酸酯單元，如例如由流程7所示。

流程7說明本發明之例示性藥物-連接物化合物之合成，該等藥物-連接物化合物具有包含式**Ib**之亞甲基胺基甲酸酯之自我分解型組裝單元。對硝基-苯基碳酸鹽與環狀胺醇(aminol)之反應提供胺基甲酸酯，其隨後轉化為氯環烷基胺用於與來自游離藥物之巰基、羥基、胺或醯胺官能基之親核試劑烷基化。或者，胺基甲酸酯可在藥物部分存在下用酸處理以組裝所示之藥物-連接物中間物。烷基化產物在所得游離胺與3-順丁烯二醯亞胺基丙酸N-羥基丁二醯亞胺酯之縮合之後去保護，其引入共價連接至連接物單元之延伸子單元前驅體，由此提供藥物-連接物化合物。所得藥物-連接物化合物隨後與含巰基靶向配位體縮合以提供具有由-Y(W)-自我分解型部分及式**Ib**之亞甲基胺基甲酸酯單元構成的自我分解型組裝單元之配位體藥物結合物。

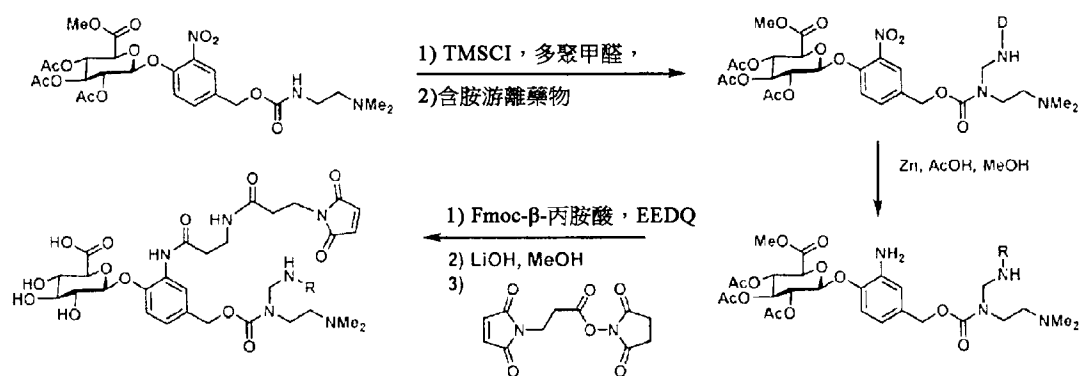
流程7



對於具有亞甲基胺基甲酸酯單元(其中T\*為來自一級脂族胺之氮雜原子或來自二級脂族(環狀或非環狀)之經取代雜原子)藥物連接物化合物及配位體藥物結合物，歸因於來自游離藥物之胺官能基的氮雜原子之過量或非所要過度烷基化，根據流程6或流程7所提供的一般性程序進行的與氯甲烷之直接烷基化可能為不適合的。在彼等情況下，可使用由流程8實施的方法。

流程8.



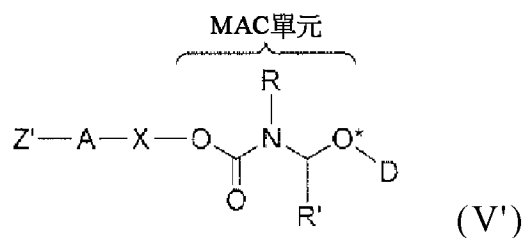


在流程8中，中間物胺基甲酸酯製備為已具有鹼性單元(亦即，二甲胺基乙基部分)作為式Ia亞甲基胺基甲酸酯單元之R取代基。胺基甲酸酯之氮與甲醛縮合，且所得中間物用含脂族胺藥物之胺官能基淬滅。亞甲基胺基甲酸酯之縮合形式共價連接至式Ia之藥物單元，其中R<sup>1</sup>為氫且R為二甲胺基乙基。苯基硝基隨後藉由實例8之通用方法還原以提供用於連續引入連接物單元(A)及延伸子單元前驅體(Z')之柄。

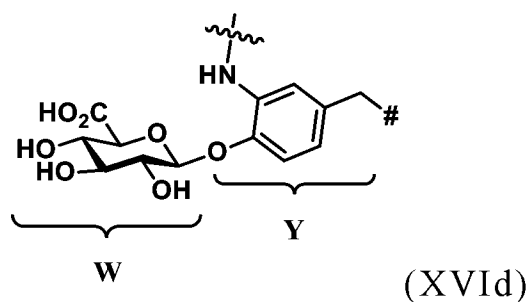
## 實例

### 綜述：

實例1及實例2描述具有共價連接至式Ia'之亞甲基烷氧基胺基甲酸酯單元的藥物單元(D)之藥物-連接物化合物之替代性製備，其中藥物單元來自奧瑞他汀E。所得藥物-連接物化合物具有式V'之一般性結構：



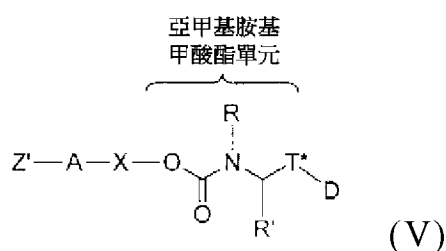
其中R及R'為氫且可活化部分X為-Y(W)-，其中-Y(W)-具有式XVIId之結構：



其中至自我分解型間隔子單元(Y)之氮雜原子之波浪線指示至連接物單元(A)之共價連接，且雜湊標記(#)指示Y之苯甲基碳至MAC單元之共價連接，其中O\*為來自游離藥物之羥基官能基之氧雜原子。

實例3、實例4及實例5描述藥物-連接物化合物之合成，其中藥物單元分別來自雷公藤內酯(triptolide)、依維莫司及他克莫司(FK-506)，其中游離藥物之羥基官能基用於結合以使得其氧雜原子變為併入式Ia' MAC單元中。對於彼等藥物中之兩者(他克莫司及雷公藤內酯)，羥基官能基為位阻二級羥基官能基。

實例6描述具有共價連接至式Ia之亞甲基胺基甲酸酯單元的藥物單元(D)之藥物-連接物化合物之合成，其中藥物單元來自含四氫喹啉化合物(BMN-673)。所得藥物-連接物化合物具有式V之一般性結構：



其中R及R'為氫且可活化部分X為具有式XVIId結構之-Y(W)-，且其中T\*代表已併入亞甲基胺基甲酸酯單元中之來自BMN-673之四氫喹啉環系統中的胺官能基(-NH-)之環化氮雜原子。該實例說明MAC單元之經調適用於結合含胺藥物之變異體，在此情況下其中T\*為環狀苯胺氮。

實例7描述製備各自由MAC單元構成之模型自我分解型組裝單元及其共價連接至對應於含硫醇藥物、含一級、二級及三級脂族醇藥物

及含酚系醇藥物之模型藥物化合物之藥物單元的變異體，其中各自自我分解型組裝單元能夠在自我分解型組裝單元內之自我分解起始之後釋放模型藥物化合物。

實例8描述模型配位體藥物結合物中之藥物-連接物部分之自我分解型組裝單元中之MAC單元及其變異體對自發性水解之活體外穩定性，及由繫栓至MAC單元之胺基甲酸酯氮之鹼性單元產生的在pH 7.0下之半衰期之未預期到的增加。

實例9描述N-乙醯基半胱胺酸(NAC)結合物對其亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性水解之活體外穩定性，其中N-乙醯基半胱胺醯基部分為配位體單元之替代物。

實例10描述ADC對其亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性水解之活體外穩定性。

實例11描述含硫醇藥物、含一級、二級及三級脂族醇藥物及含芳族醇藥物之藥物或模型化合物自具有由MAC單元或其變異體構成的自我分解型組裝單元之NAC-結合物之釋放，其係在彼單元之葡糖醛酸酶活化之後進行。

實例12描述含四氫喹啉化合物(BMN-673)之有效釋放，該化合物之芳族胺氮對應於共價連接至來自NAC結合物(其由自我分解型組裝單元構成)之藥物單元之亞甲基胺基甲酸酯單元之視情況經取代氮雜原子，該有效釋放係在起始由此等亞甲基胺基甲酸酯單元構成之自我分解型組裝單元內之自我分解的條件性活化之後發生。

實例13描述抗體藥物結合物對由其抗體配位體單元靶向之癌細胞之細胞毒性，該抗體配位體單元各自具有條件性釋放細胞毒性游離藥物之MAC單元。

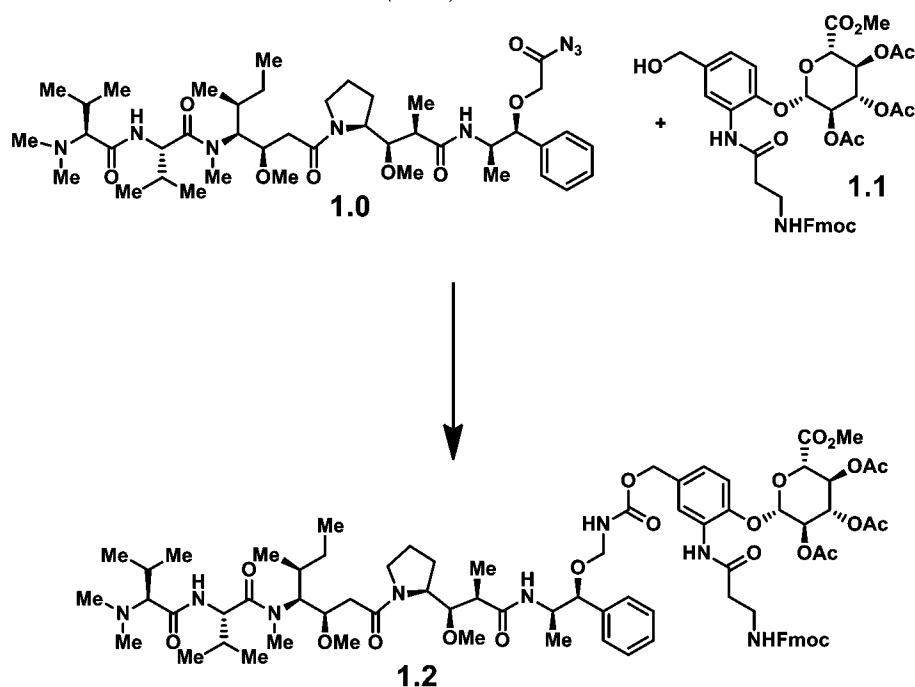
### 總體資訊：

除非另外指示，否則以下資訊適用於在此部分中描述的合成程

序。所有市售之無水溶劑未經進一步純化即使用。在矽膠60 F254鋁薄片(EMD Chemicals, Gibbstown, NJ)上進行分析型薄層層析法。在Chromatotron設備(Harris Research, Palo Alto, CA)上進行放射層析。在Biotage Isolera One急驟純化系統(Charlotte, NC)上進行管柱層析。在經組態具有Varian ProStar 330 PDA偵測器之Varian ProStar 210溶劑遞送系統上進行分析性HPLC。經C12 Phenomenex Synergi 2.0 × 150 mm, 4 μm, 80Å逆相管柱溶離樣品。由乙腈及水兩者組成之酸性移動相含有0.05%三氟乙酸或0.1%甲酸。用注射後1 min時5%至11 min時95%酸性乙腈，隨後等濃度95%乙腈至15 min (流動速率= 1.0 mL/min)之線性梯度來溶離化合物。LC-MS係在接合至配備有具有Waters 2996光電二極體陣列偵測器之C12 Phenomenex Synergi 2.0 × 150 mm, 4 μm 80 Å逆相管柱之Waters 2695分離模組之Waters Xevo G2 Tof質譜儀上進行。酸性溶離劑由經10 min含5%至95%乙腈之0.1%甲酸水溶液，隨後等濃度95%乙腈維持5 min (流動速率= 0.4 mL/min)之線性梯度組成。UPLC-MS係在接合至配備有Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm逆相管柱之Acquity超效能LC之Waters SQ質量偵測器上進行。酸性移動相(0.1%甲酸)由3%乙腈/97%水至100%乙腈(除非另外指示，否則流動速率= 0.5 mL/min)之梯度組成。在經組態具有Varian ProStar 330 PDA偵測器之Varian ProStar 210溶劑遞送系統上進行製備型HPLC。產物經C12 Phenomenex Synergi 10.0 × 250 mm, 4 μm, 80 Å逆相管柱純化，該管柱用含0.1%三氟乙酸之水(溶劑A)及含0.1%三氟乙酸之乙腈(溶劑B)溶離。純化方法由以下溶劑A與溶劑B之梯度組成：90:10維持0至5 min；90:10至10:90維持5 min至80 min；隨後等濃度10:90維持5 min。在254 nm下監視流動速率為4.6 mL/min。

**實例1：使用庫爾提斯重排反應合成包含MAC連接物之奧瑞他汀E藥物-連接物化合物**

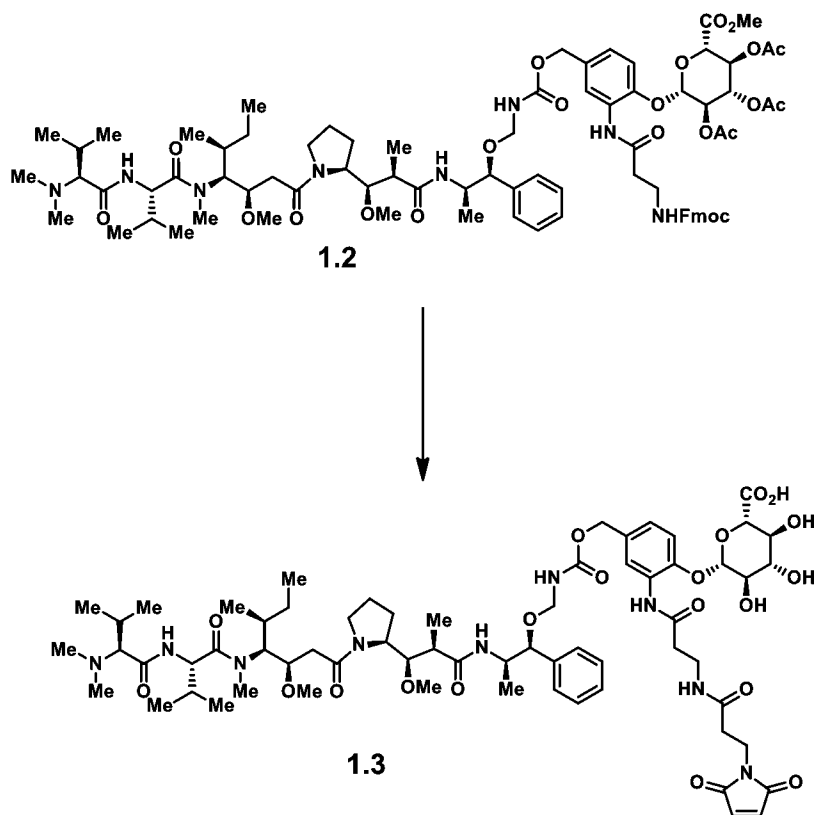
經由庫爾提斯重排反應合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-莖-9-基)甲氧基)羰基))胺基)丙醯胺基)-4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯)吡咯啉-2-基)-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-2,6,13-三噁-4,9-二氮雜十四烷基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三乙酸三酯 (1.2)



在室溫下向含合成自對應游離奧瑞他汀醇(對於1.1之合成，參見 Jeffrey 等人, *Org. Lett.* (2010) 12:277)之疊氮基酮1.0 (30 mg, 37  $\mu\text{mol}$ ) 之DMF (250  $\mu\text{mol}$ )，向該溶液添加1.1 (90 mg, 120  $\mu\text{mol}$ )，隨後添加5  $\mu\text{L}$ 二月桂酸二丁錫。隨後在60 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物1小時，此時LC/MS顯示反應完成。隨後，藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水 0.05% TFA)直接純化反應物以產生22 mg 1.2。MS (m/z) :  $\text{C}_{80}\text{H}_{110}\text{N}_8\text{O}_{22}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1535.77，發現值1535.80。

合成 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯)吡咯啉-2-基)-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-

2,6,13-三噁-4,9-二氮十四基)-2-(3-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)丙醯胺基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-羧酸 (1.3) :

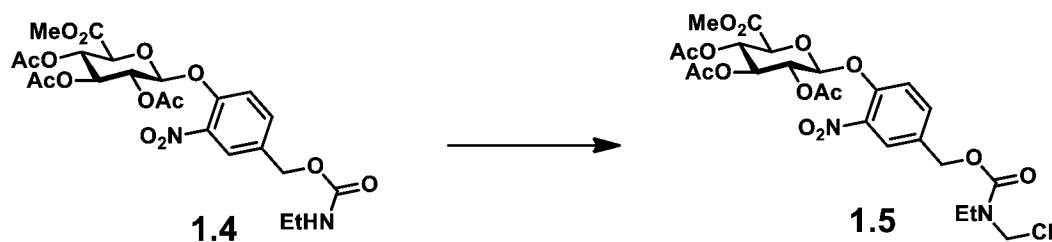


向**1.2** (15 mg, 10  $\mu$ mol)之MeOH:水1:1溶液中添加LiOH (5 mg)。在室溫下劇烈攪拌所得反應混合物10 min, 此時LC/MS顯示反應完成。隨後藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應混合物以產生8 mg去保護**1.2**。隨後, 向含有8 mg去保護**1.2**之小瓶添加DMF (100  $\mu$ L)隨後添加20  $\mu$ L Hünig氏鹼及10 mg (40 mmol) 3-順丁烯二醯亞胺基丙酸N-羥基丁二醯亞胺酯。隨後在室溫下攪拌反應物10分鐘, 此時LC/MS指示反應完成。隨後, 藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生7 mg **1.3**, 60產率。MS(*m/z*): C<sub>65</sub>H<sub>97</sub>N<sub>9</sub>O<sub>20</sub>之計算值[M+H]<sup>+</sup> 1324.68, 實驗值1324.60。

**實例2**: 經由N-氯甲烷合成來合成包含MAC連接物之奧瑞他汀E藥物-連接物化合物

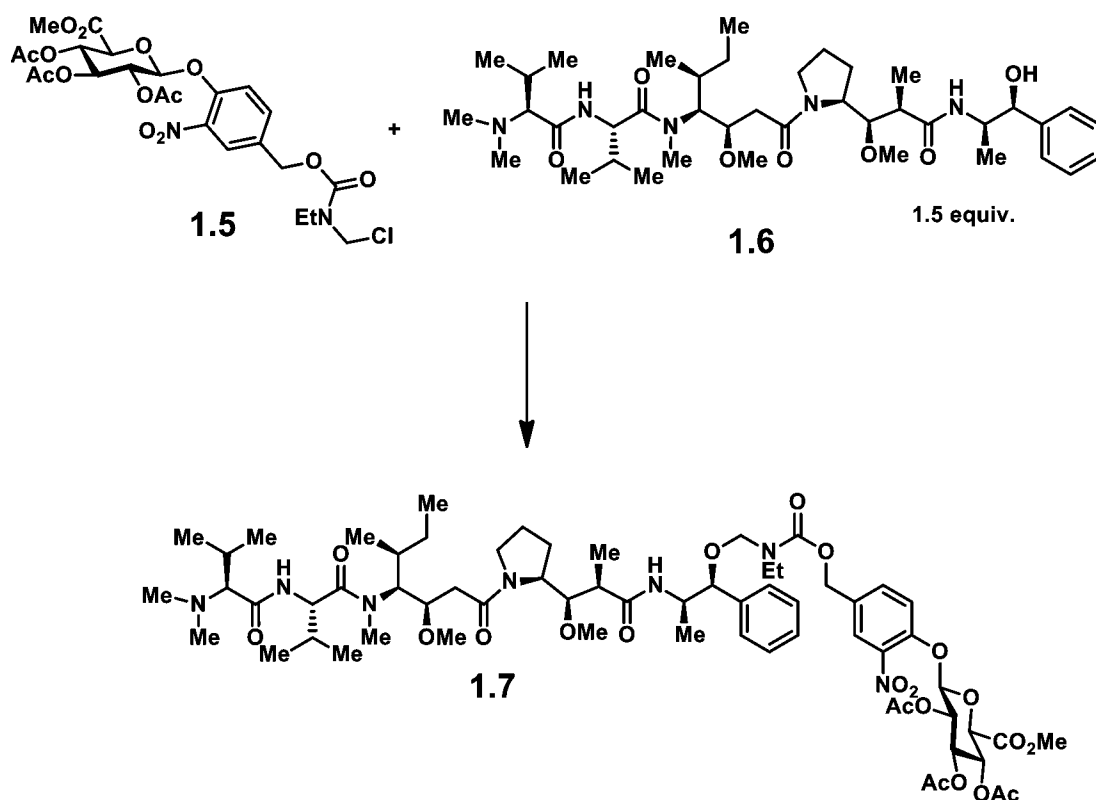
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((氯甲基)(乙基)胺甲醯基)氧基)甲

基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯  
(1.5) :



向 **1.4** (400 mg, 0.36 mmol) (對於 **1.4** 之製備參見 Bosslet 等人, 1998, *J. Med. Chem.* 41:3572) 於 DCM (4 mL) 中之溶液中添加多聚甲醛 (32 mg, 0.54 mmol) 及 TMSCl (0.212 mL, 1.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物額外 2 小時，伴以藉由利用甲醇作為稀釋劑進行監視，且隨後藉由 LC/MS 形成甲醇加合物。隨後，過濾反應物且 450 mg 粗 **1.5** 在真空中乾燥，其隨後不經進一步純化即用於後續反應 (參見來自 Barnes 等人, 2009, *Org. Lett.* 11:273 之程序)。MS(*m/z*)：甲醇加合物 C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub> 之計算值 [M + H]<sup>+</sup> 601.18，實驗值 601.21。

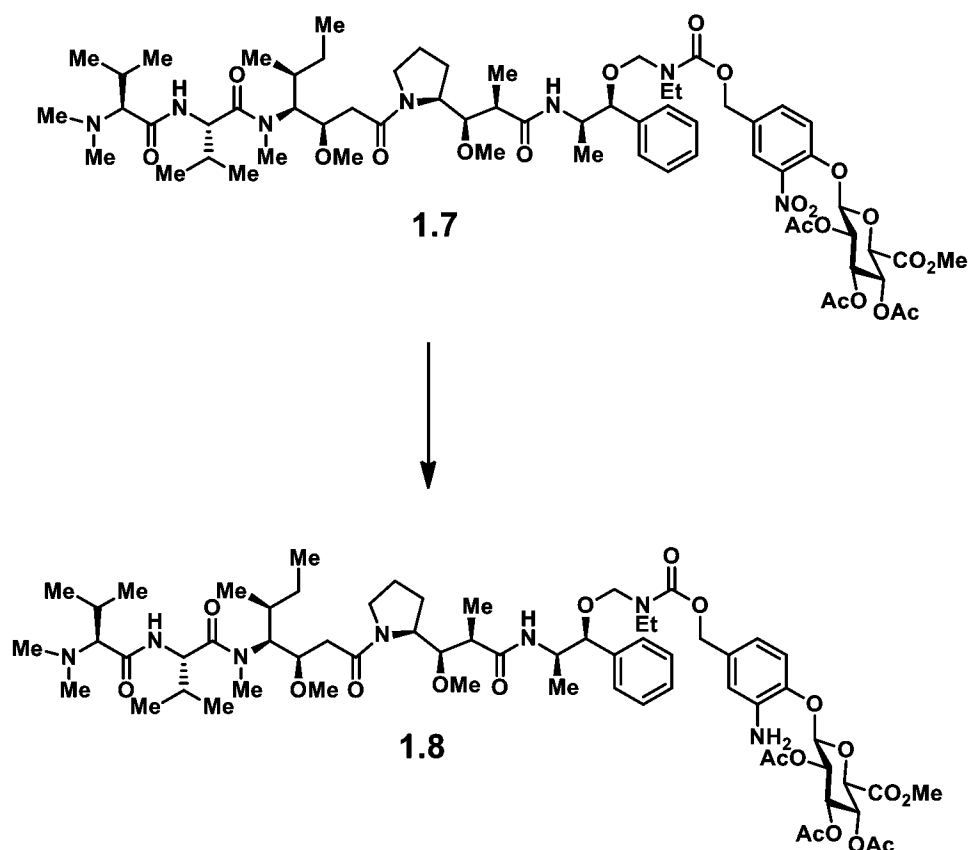
經由 *N*-氯甲胺取代合成 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-4-乙基-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-2,6,13-三噁-4,9-二氮十四基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (**1.7**)



向 **1.5** (60 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) 於 DCM (300  $\mu\text{L}$ ) 中之溶液中添加 **1.6** (110 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) 及 Hünig 氏鹼 (50  $\mu\text{L}$ )。在室溫下攪拌反應物額外 90 分鐘，此時 LC/MS 顯示反應完成。隨後藉由製備型 HPLC (梯度 5-95 乙腈/水 0.05% TFA) 直接純化反應物以產生 45 mg **1.7**。MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{64}\text{H}_{97}\text{N}_7\text{O}_{21}$  之計算值  $[\text{M} + \text{H}]^+$  1300.67，實驗值 1300.71。

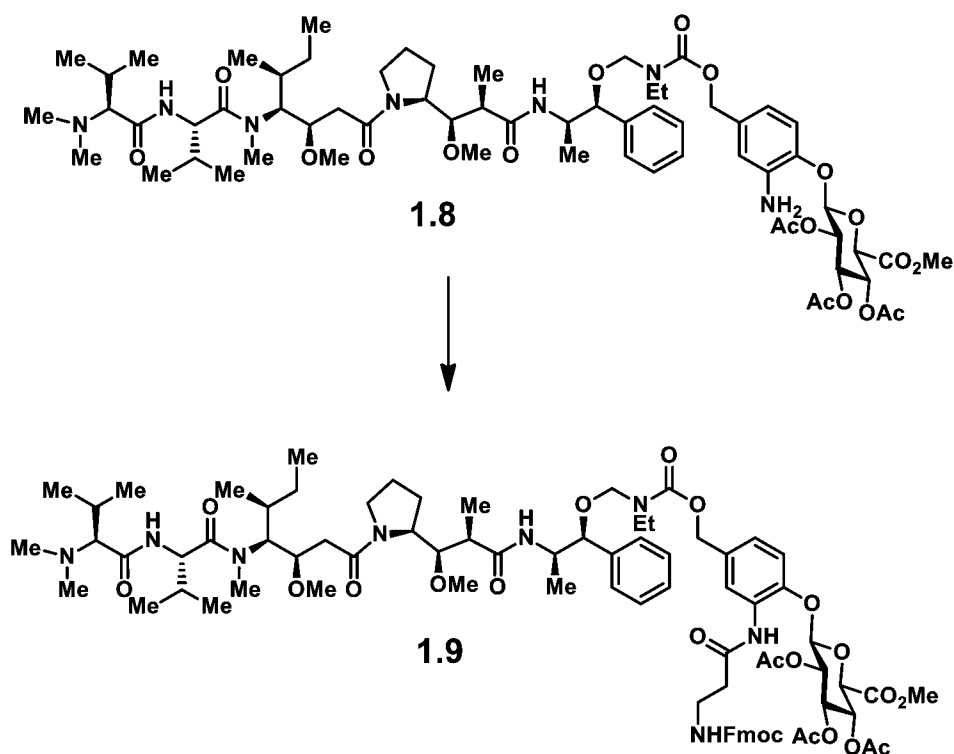
合成 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-胺基-4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-4-乙基-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-2,6,13-三噁-4,9-二氮十四基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(**1.8**)：





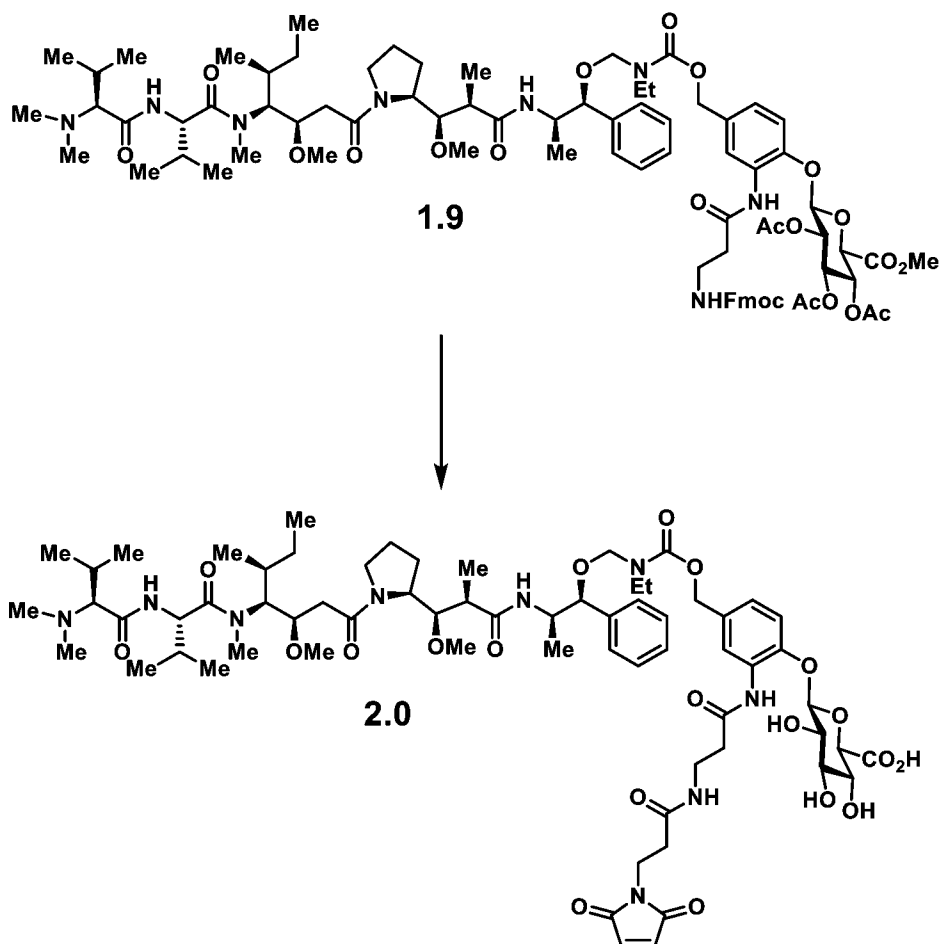
向室溫下之含**1.7** (10 mg, 6  $\mu\text{mol}$ )之MeOH (200  $\mu\text{L}$ )添加鈰金屬 (10 mg, 66  $\mu\text{mol}$ )及氯化銨(10 mg, 100  $\mu\text{mol}$ )。音波處理反應混合物10分鐘，此時LC/MS顯示反應完成。隨後向反應物添加Hünig氏鹼(50  $\mu\text{L}$ )，該反應物隨後經由燒結漏斗過濾。隨後將反應混合物溶解於水中且藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)純化以產生22 mg **1.8**。MS( $m/z$ )：C<sub>64</sub>H<sub>99</sub>N<sub>7</sub>O<sub>19</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1448.75，實驗值1448.71。

合成 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-胺基-4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-4-乙基-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-2,6,13-三噁-4,9-二氮十四基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(**1.9**)



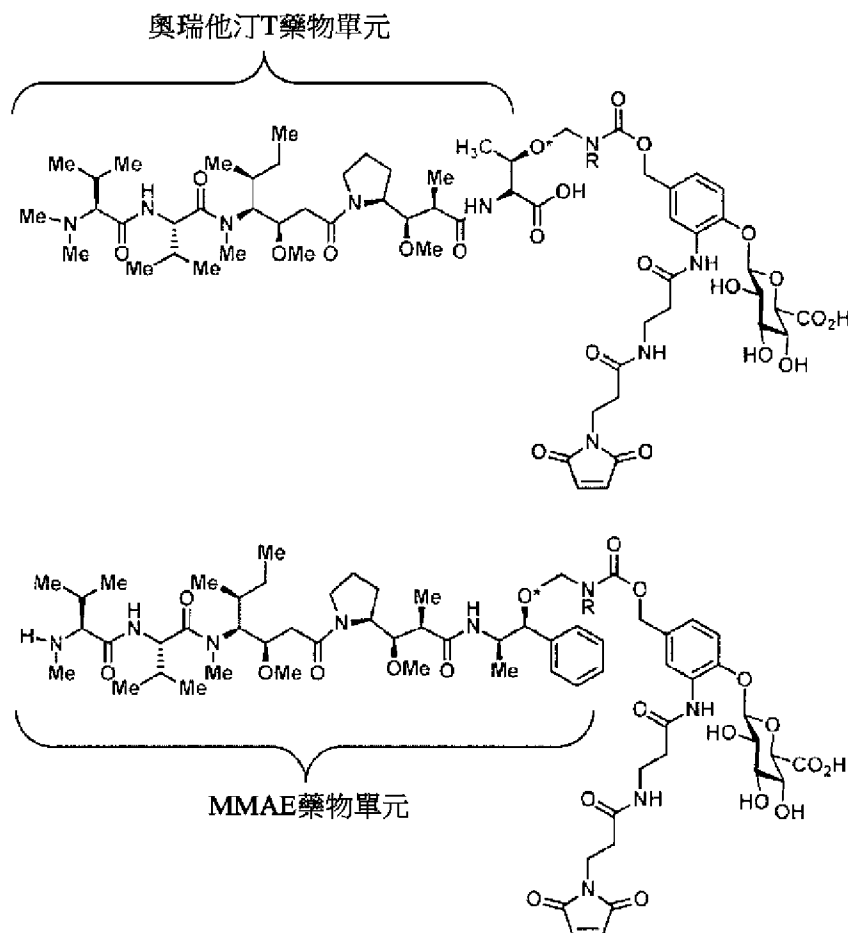
向配備有攪拌棒之1打蘭小瓶添加100  $\mu\text{L}$  DCM隨後添加5 mg (4.0  $\mu\text{mol}$ ) **1.8**、Fmoc  $\beta$ -丙胺酸(3 mg, 14  $\mu\text{mol}$ )及5 mg (21  $\mu\text{mol}$ ) *N*-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉。隨後在室溫下攪拌反應混合物3 h，此時LC/MS指示反應完成。藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生5 mg **1.9**，83%。MS(m/z)： $\text{C}_{82}\text{H}_{114}\text{N}_8\text{O}_{22}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  1563.80，實驗值1563.84。

合成(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-(4-((7*S*,8*R*,11*R*,12*R*)-12-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(二甲胺基)-3-甲基丁醯胺基)-*N*,3-二甲丁醯胺基)-3-甲氧基-5-甲基庚醯基)吡咯啉-2-基)-4-乙基-8,11-二甲基-3,10-二側氧基-7-苯基-2,6,13-三噁-4,9-二氮十四基)-2-(3-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基)丙醯胺基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸，(2.0)



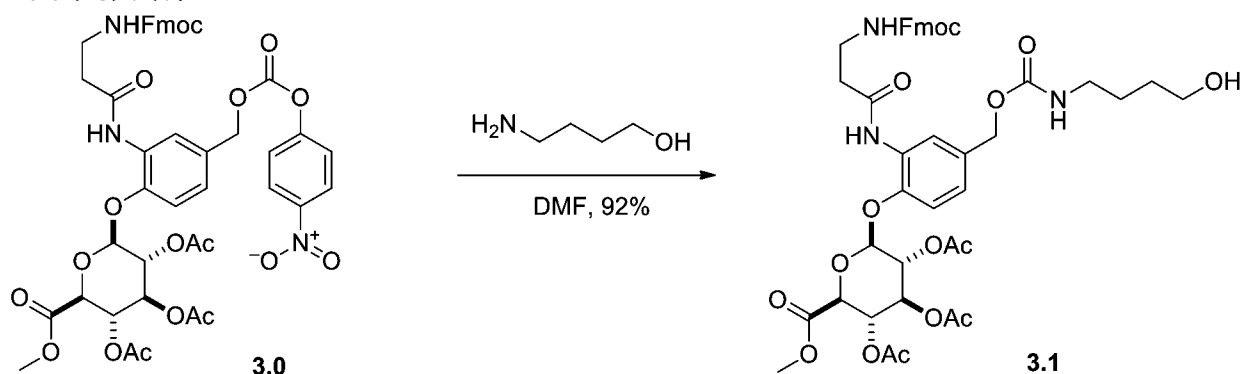
向**1.9** (5 mg, 3  $\mu\text{mol}$ )之MeOH:水1:1溶液中添加LiOH (5 mg)。隨後在室溫下劇烈攪拌所得反應混合物10 min，此時LC/MS顯示反應完成。隨後，藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應混合物以產生4 mg去保護**1.9**。向含有4 mg去保護**1.9**之小瓶添加DMF (100  $\mu\text{L}$ )隨後添加Hünig氏鹼(20  $\mu\text{L}$ )及3-順丁烯二醯亞胺基丙酸N-羥基丁二醯亞胺酯(10 mg, 40  $\mu\text{mol}$ )。在室溫下攪拌反應物10分鐘，此時LC/MS指示反應完成。隨後藉由首先用3 mL 2% TFA:水淬滅藉由製備型HPLC (HPLC梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應混合物以產生4.0 mg **2.0**。MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{67}\text{H}_{101}\text{N}_9\text{O}_{20}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  1351.72，實驗值1351.65。

類似於實例1及實例2，製備具有以下結構之包含MAC之單甲基奧瑞他汀E (MMAE)及奧瑞他汀T藥物-連接物化合物：



其中R為氫或乙基，且O\*為來自奧瑞他汀T或MMAE之二級經基官能基之MAC單元之氧雜原子。

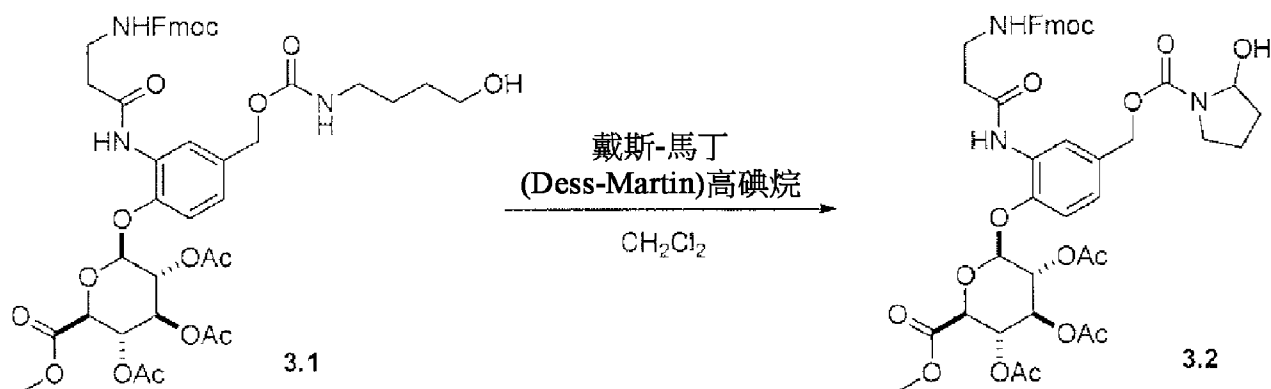
### 實例3：合成具有環狀MAC單元之模型自我分解型組裝單元及其條件性自我分解



合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-蒾-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((4-羥丁基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(3.1)

向對硝基苯基碳酸酯**3.0** (300 mg, 0.33 mmol)於DMF (5 mL)中之

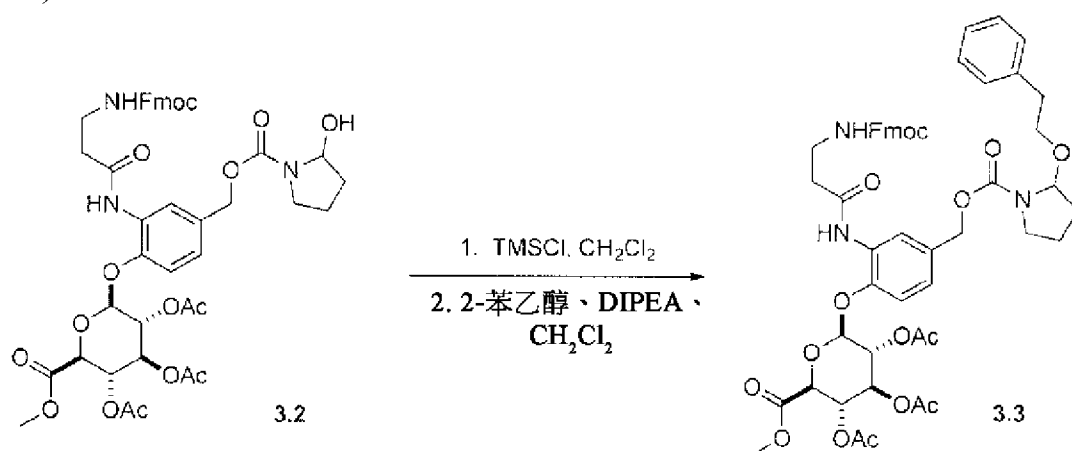
混合物添加4-胺基丁-1-醇(58 mg, 0.66 mmol)。添加4-胺基丁-1-醇之後，如藉由UPLC-MS所判斷，反應完成。將混合物倒入乙酸乙酯(100 mL)中，將其用水(3 × 50 mL)及鹽水(1 × 50 mL)洗滌。將有機相經硫酸鈉脫水、傾析且濃縮為殘餘物，該殘餘物在用乙酸乙酯溶離之2 mm放射層析儀板上藉由放射層析純化。在減壓下濃縮含產物溶離份以得到260 mg (92%) **3.1**：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.60 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J=6.2 Hz), 5.73 (bs, 1H), 5.4 (t, 1H, J=9.4 Hz), 5.29 (m, 2H), 5.05-5.03 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 4.38 (五重峰, 2H, J=7.5 Hz), 4.23 (t, 1H, J=7.1 Hz), 4.16 (d, 1H, J=9.7 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 7H), 3.21 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 9H), 1.65-1.59 (m, 4H)；UPLC-MS (*m/z*) (AP+)864.44 (M+H), *t<sub>R</sub>* = 1.44 min (流動速率0.7 mL/min)。



(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-第-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((2-羥基吡咯啉-1-羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(**3.2**)

向醇**3.1** (50 mg, 0.056 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物添加戴斯-馬丁高碘烷(30 mg, 0.067 mmol)。攪拌反應混合物3 h，隨後在用含50%乙酸乙酯之己烷、隨後100%乙酸乙酯溶離之1 mm放射層析儀板上直接純化以得到19.4 mg (39%) **3.2**：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04

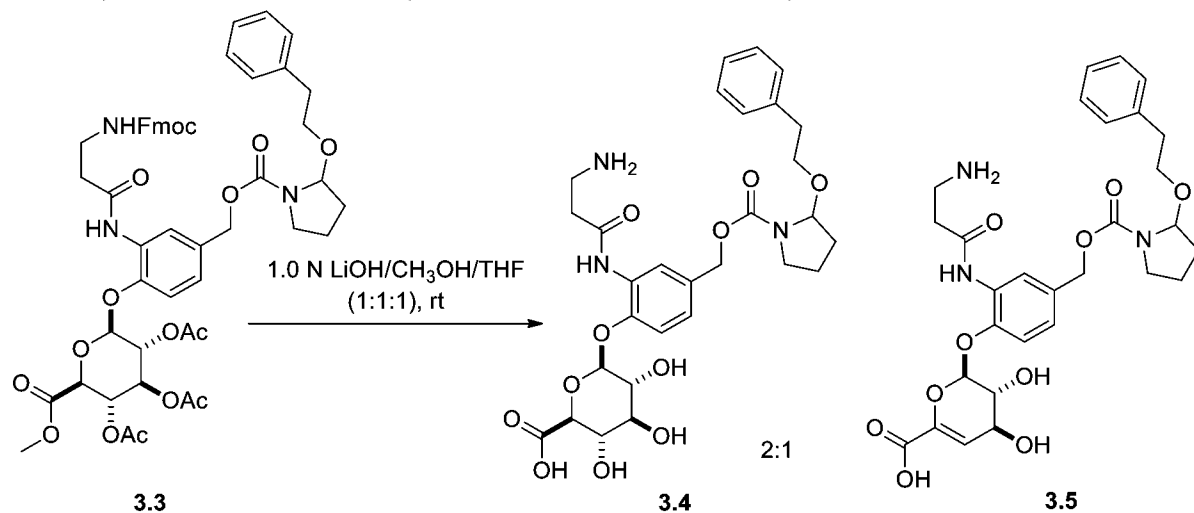
(d, 2H, J=6.3 Hz), 7.78 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.37 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.25 (q, 2H, J=7.4 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.11 (t, 2H, J=8.2 Hz), 5.49 (t, 1H, J=10.2 Hz), 5.46 (bs, 1H), 5.40 (d, 1H, J=7.9 Hz), 5.19 (t, 1H, J=9.8 Hz), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.76 (d, 1H, J=10.1 Hz), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.25 (t, 1H, J=6.2 Hz) 3.69 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.65 (五重峰, 2H, J=6.7 Hz), 2.07-1.95 (m, 11H), 1.24 (m, 3H) ; UPLC-MS ( $m/z$ ) (AP+) 884.41 ( $M+Na^+$ ),  $t_R = 1.48$  min (流動速率0.7 mL/min)。



合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-蒾-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((2-苯乙氧基吡咯啉-1-羰基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯 (3.3) :

向吡咯烷醇**3.2** (19.4 mg, 22.4  $\mu\text{mol}$ )於二氯甲烷(2 mL)中之混合物添加TMSCl (20  $\mu\text{L}$ )，且攪拌反應混合物1 h。在減壓(包括高真空)下濃縮混合物10 min。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)、隨後2-苯乙醇(10  $\mu\text{L}$ )連同DIPEA (10  $\mu\text{L}$ )中。在緊接添加醇及DIPEA之後，如藉由UPLC-MS所判斷，反應完成。將混合物直接抽吸至1 mm放射層析儀板上且用含50%乙酸乙酯之己烷溶離以得到13.8 mg (63%) **3.3** :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.13 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.76 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.35 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.27-7.03 (m,

8H), 5.48(t, 1H, J=9Hz), 5.37 (d, 1H, J=7.9 Hz), 5.3-5.17 (m, 3H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.44 (d, 1H, J=9.8 Hz), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.22 (bs, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.49 (bs, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.79 (bs, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H); 分析型UPLC-MS: MS ( $m/z$ ) (ESI+) 988.48 ( $M+Na^+$ ),  $t_r = 1.65$  min (流動速率0.7 mL/min)。



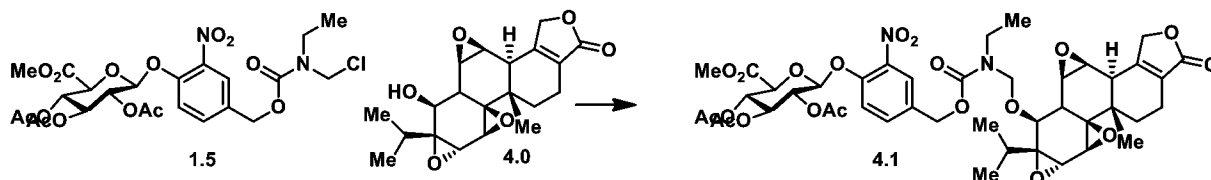
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-(3-氨基丙酰胺基)-4-(((2-苯乙氧基吡咯啶-1-羰基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-哌喃-2-羧酸(3.4)

向吡咯啶**3.3** (50 mg)於甲醇(2 mL)及THF (2 mL)中之混合物逐滴添加1.0 N氫氧化鋰之水溶液(2 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1 h。藉由UPLC-MS檢測反應混合物揭示對所要產物**3.4**之約2:1混合物完成去保護以消除產物**3.5**。藉由逐滴添加乙酸將反應混合物中和至pH 7。在減壓下濃縮混合物且將所得殘餘物溶解在去離子水(2 mL)中且過濾。直接使用此溶液以使用在實例中描述的條件評估活體外穩定性: 分析性UPLC-MS: MS( $m/z$ ) 604.35 ( $M + H^+$ ),  $t_r$ (**3.4**) = 0.88 min (流動速率0.7 mL/min)。

#### 實例4: 合成包含MAC單元之雷公藤內酯藥物-連接物化合物

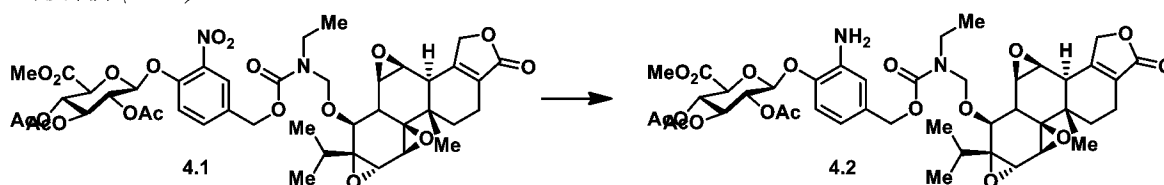
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基(((5*bS*,5*cS*,6*aR*,7*S*,7*aR*,8*aS*,8*bS*,9*aS*,9*bS*)-

7a-異丙基-9b-甲基-3-側氧基-1,3,5,5b,5c,6a,6b,7,7a,8a,8b,9b-十二氫-2H-參(環氧乙烯并)[2',3':4b,5;2'',3''':6,7;2''',3''':9,10]啡啉并[1,2-c]呋喃-7-(基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(4.1) :



在來自實例2之用於製備化合物**1.7**之氯胺程序之後：利用109 mg (0.17 mmol)、250 mg (0.13 mmol) 之**1.5**、**7.0**及65  $\mu$ l (4.30 mmol) Hünig氏鹼得到85 mg **7.1**，72%產率。分析型UPLC-MS： $t_r = 2.21$  min。MS (m/z)：C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>20</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 929.31，實驗值929.29。

合成(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-胺基-4-(((乙基(((5bS,5cS,6aR,7S,7aR,8aS,8bS,9aS,9bS)-7a-異丙基-9b-甲基-3-側氧基-1,3,5,5b,5c,6a,6b,7,7a,8a,8b,9b-十二氫-2H-參(環氧乙烯并)[2',3':4b,5;2'',3''':6,7;2''',3''':9,10]啡啉并[1,2-c]呋喃-7-(基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(4.2)

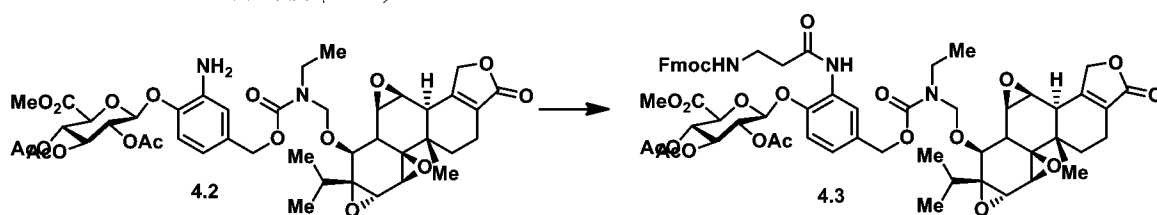


向配備有氫氣氣球之25 mL圓底燒瓶饋入370  $\mu$ l MeOH、85 mg (0.1 mmol) **4.1**及5 mg 10% Pd/C。隨後使反應混合物真空，將其吹掃且經由氣球用氫沖洗3次。在配備有氫氣球之情況下，在室溫下劇烈攪拌反應混合物1 h，此時LC/MS指示反應完成。隨後過濾反應混合物且藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)純化以產生35 mg **4.2**，44%產率。分析型UPLC-MS： $t_r = 2.14$  min。MS (m/z)：



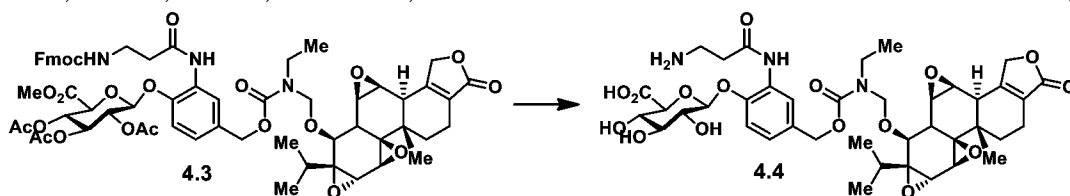
$C_{44}H_{54}N_2O_{18}$ 之計算值 $[M + H]^+$  899.34，實驗值899.37。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-蒈-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-(((乙基(((5*bS*,5*cS*,6*aR*,7*S*,7*aR*,8*aS*,8*bS*,9*aS*,9*bS*)-7*a*-異丙基-9*b*-甲基-3-側氧基-1,3,5,5*b*,5*c*,6*a*,6*b*,7,7*a*,8*a*,8*b*,9*b*-十二氫-2*H*-參(環氧乙烯并)[2',3':4*b*,5;2'',3'':6,7;2''',3''':9,10]啡啉并[1,2-*c*]呋喃-7-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(4.3)：



向配備有攪拌棒之1打蘭小瓶添加200  $\mu$ L DCM，隨後添加6 mg (7.0  $\mu$ mol) 4.2、Fmoc  $\beta$ -丙胺酸(8 mg, 28  $\mu$ mol)及7 mg (0.28  $\mu$ mol) *N*-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉。隨後在室溫下攪拌反應混合物額外3 h，此時LC/MS指示反應完成。藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生6 mg 4.3，75%。分析型UPLC-MS： $t_r = 2.34$  min。MS ( $m/z$ )： $C_{62}H_{69}N_3O_{21}$ 之計算值 $[M + H]^+$  1192.44，實驗值1192.45。

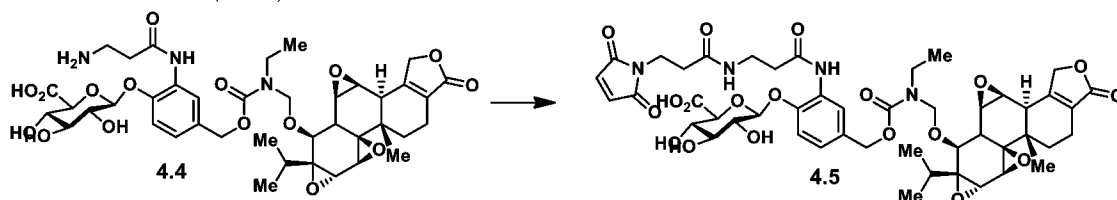
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-(3-胺基丙醯胺基)-4-(((乙基(((5*bS*,5*cS*,6*aR*,7*S*,7*aR*,8*aS*,8*bS*,9*aS*,9*bS*)-7*a*-異丙基-9*b*-甲基-3-側氧基-1,3,5,5*b*,5*c*,6*a*,6*b*,7,7*a*,8*a*,8*b*,9*b*-十二氫-2*H*-參(環氧乙烯并)[2',3':4*b*,5;2'',3'':6,7;2''',3''':9,10]啡啉并[1,2-*c*]呋喃-7-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸(4.4)



在實例2中之用於獲得化合物2.0之去保護方法之後：將化合物

**4.3** (4.0 mg, 3  $\mu\text{mol}$ )轉化為2.8 mg **4.4**，95%產率。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.14$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{16}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  830.33，實驗值830.32。

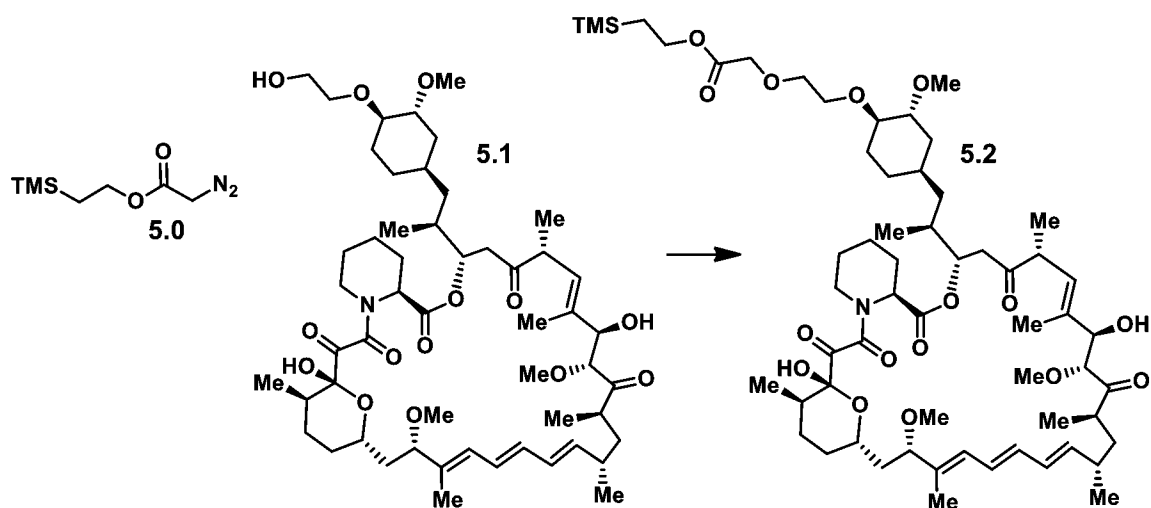
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-(3-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基)丙醯胺基)-4-(((乙基(((5*bS*,5*cS*,6*aR*,7*S*,7*aR*,8*aS*,8*bS*,9*aS*,9*bS*)-7*a*-異丙基-9*b*-甲基-3-側氧基1,3,5,5*b*,5*c*,6*a*,6*b*,7,7*a*,8*a*,8*b*,9*b*-十二氫-2*H* 參(環氧乙烯并) [2',3':4*b*,5;2'', 3'':6,7;2''',3''':9,10] 啡啉并[1,2-*c*] 咪喃-7基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羟基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸(**4.5**)：



向含有2 mg **4.4** (2  $\mu\text{mol}$ )之1打蘭小瓶添加100  $\mu\text{L}$  DMF，隨後添加20  $\mu\text{L}$  (0.1 mmol) Hünig氏鹼及2.5 mg (9  $\mu\text{mol}$ ) 3-順丁烯二醯亞胺基丙酸酸*N*-羟基丁二醯亞胺酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物額外10分鐘，此時LC/MS指示反應完成。藉由用2% TFA:水(3 mL)首先淬滅藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生1.8 mg，90%產率之**4.5**。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.61$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{19}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  981.35，實驗值981.38。

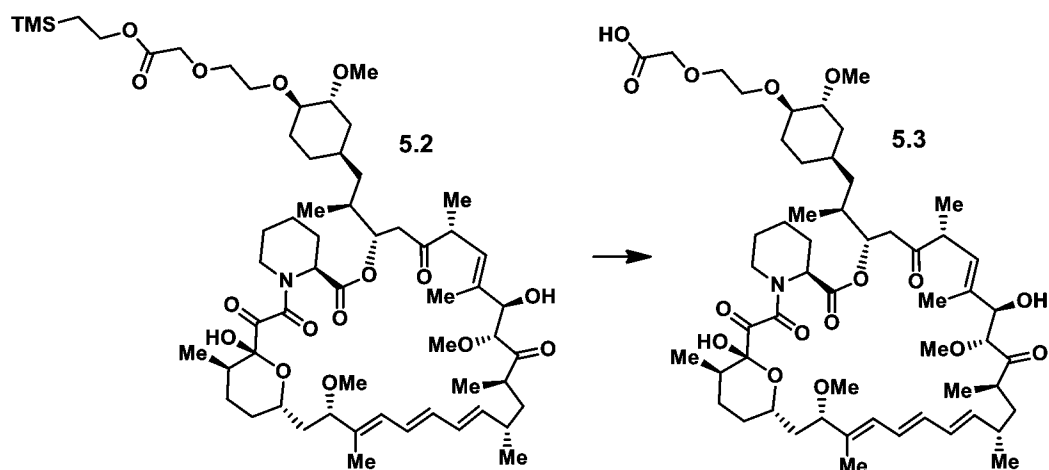
### 實例5：合成包含MAC單元之依維莫司藥物-連接物化合物

合成 2-(三甲基矽烷基)乙基 2-(2-{[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2*S*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35 六甲基-2,3,10,14,20-戊側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基]側氧基}乙氧基)乙酸酯(**5.2**)：



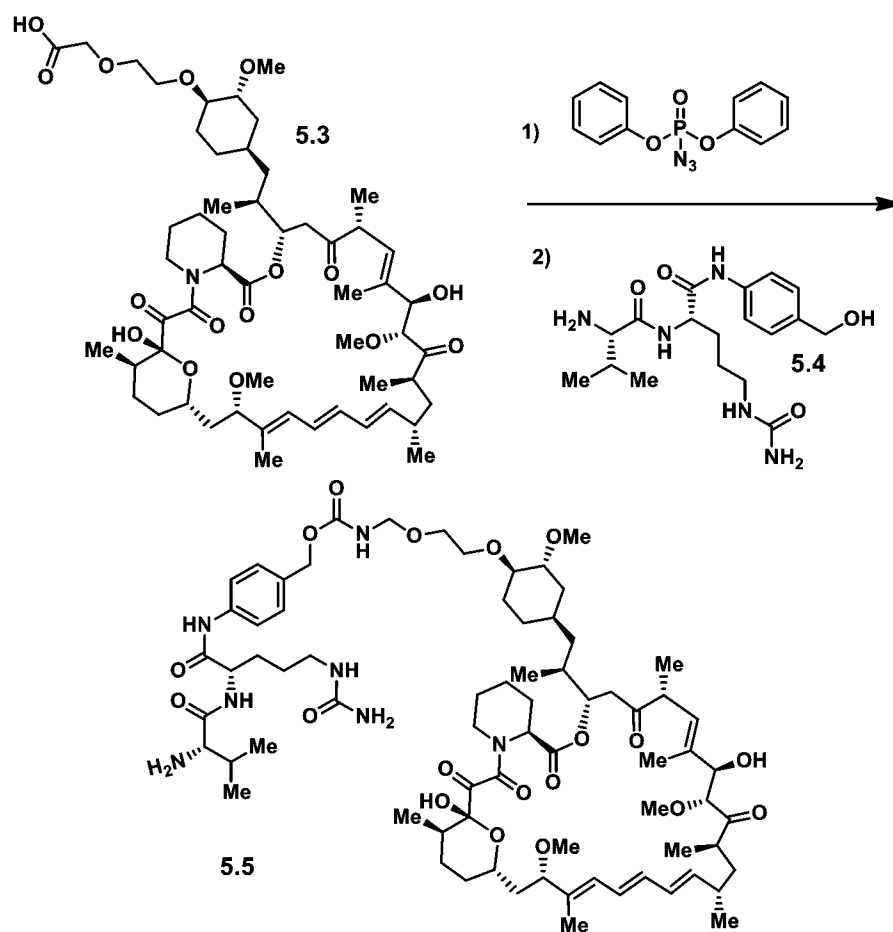
向配備有隔墊螺釘蓋及攪拌棒之1打蘭小瓶饋入1 mL無水DCM、2 mg (1  $\mu\text{mol}$ )二乙酸銻及100 mg (0.1 mmol)依維莫司(**5.1**)。伴以在室溫下攪拌向反應混合物逐滴添加40  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol)三甲基-重氮乙酸乙酯(**5.0**)。1小時後，LC/MS指示反應完成。隨後，添加1 mL MeOH且將反應物過濾且在真空中乾燥。隨後藉由製備型TLC (己烷:乙酸乙酯, 1:1,  $r_f = 0.50$ )純化所得油狀物以產生73 mg, 68%產率之**5.2**。分析型UPLC-MS:  $t_r = 1.92$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{60}\text{H}_{97}\text{NO}_{16}\text{Si}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1116.66, 實驗值1116.66。

合成 2-(2-{[(1R,2R,4R)-4-[(2S)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-戊側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基}側氧基}乙氧基)乙酸(**5.3**) :



向配備有隔墊螺釘蓋及攪拌棒之1打蘭小瓶饋入1 mL 無水DMF、70 mg (63  $\mu\text{mol}$ )之**5.2**及52 mg (1.89 mmol)之參(二甲胺基)二氟三甲基矽酸銻。藉由LC/MS監視在室溫下之經攪拌反應物且在20 min 之後完成。隨後用5 mL 10 M磷酸鹽緩衝鹽水處理反應混合物且用乙醚提取3  $\times$  5 ml。在真空中乾燥有機層。隨後藉由製備型TLC (DCM:MeOH:AcOH, 8.9:1:0.1,  $r_f = 0.45$ )純化所得油狀物以產生57 mg, 89%產率之**5.3**。分析型UPLC-MS:  $t_r = 1.79$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{NO}_{16}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  1016.59, 實驗值1016.61。

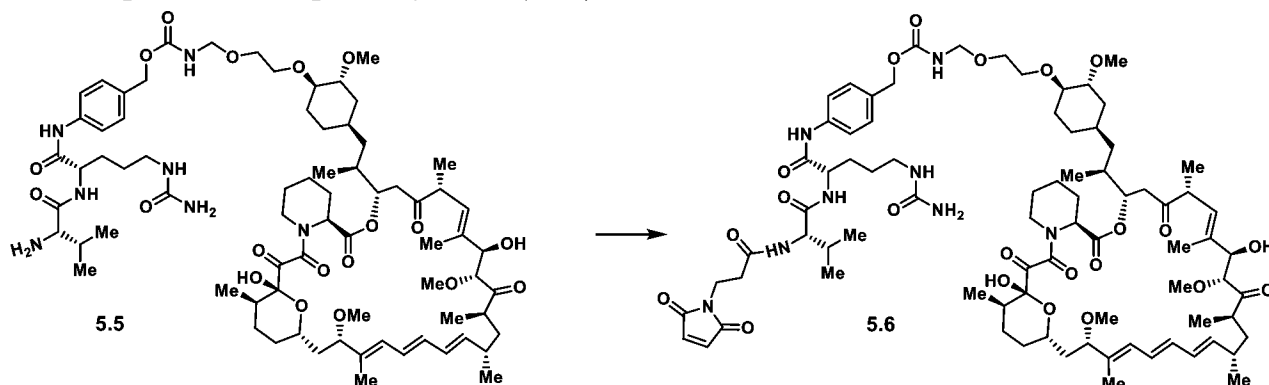
合成 *N*-[(2-[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2*S*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-戊側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基]氧基}乙基)甲基]胺基甲酸{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基]-5(胺甲醯基胺基)戊醯胺基]苯基}甲酯(**5.5**):



向含有15 mg (15  $\mu\text{mol}$ ) **5.3**之1打蘭小瓶添加300  $\mu\text{L}$  DMF，隨後添加8  $\mu\text{L}$  (30  $\mu\text{mol}$ )疊氮磷酸二苯酯及6  $\mu\text{L}$  (45  $\mu\text{mol}$ ) Hünig氏鹼。在室溫下攪拌所得混合物1 h，此時在60 $^{\circ}\text{C}$ 下向反應混合物添加44 mg (75  $\mu\text{mol}$ ) **5.4**及2  $\mu\text{L}$  (3  $\mu\text{mol}$ )二月桂酸二丁錫。在60 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應物額外2 h，此時LC/MS指示反應完成。用100  $\mu\text{L}$ 二乙基胺淬滅反應混合物，且隨後藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化以產生10 mg，47%產率之**5.5**。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.49$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{73}\text{H}_{113}\text{N}_7\text{O}_{19}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  1392.81，實驗值1392.80。

合成 *N*-[(2-{(1*R*,2*R*,4*R*)-4-[(2*S*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-戊側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基]側氧基}乙氧基)甲基]胺基甲酸{4-[(2*S*)-5-(胺甲醯基胺基)-2-

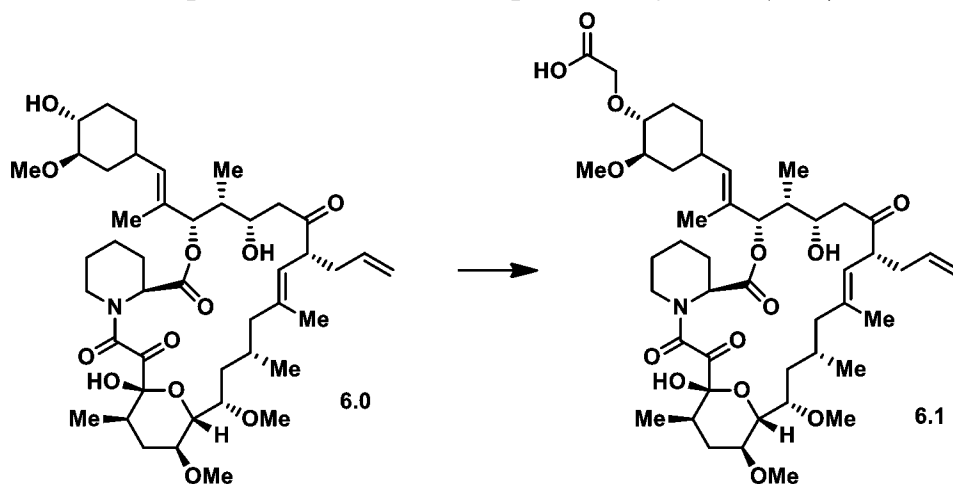
[(2*S*)-2-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基]-3-甲基丁醯胺基]戊醯胺基]苯基}甲酯(5.6) :



向含有8 mg (5  $\mu$ mol) **5.5**之1打蘭小瓶添加100  $\mu$ L DMF，隨後添加20  $\mu$ l (0.15 mmol) Hünig氏鹼及3-順丁烯二醯亞胺基丙酸酸5 mg (18  $\mu$ mol) *N*-羥基丁二醯亞胺酯。隨後在室溫下攪拌反應物額外30分鐘，此時LC/MS指示反應完成。藉由用2% TFA:水(3 mL)首先淬滅藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生5 mg，62%產率之**5.6**。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.69$  min。MS ( $m/z$ )： $C_{80}H_{118}N_8O_{22}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1543.84，實驗值1543.86。

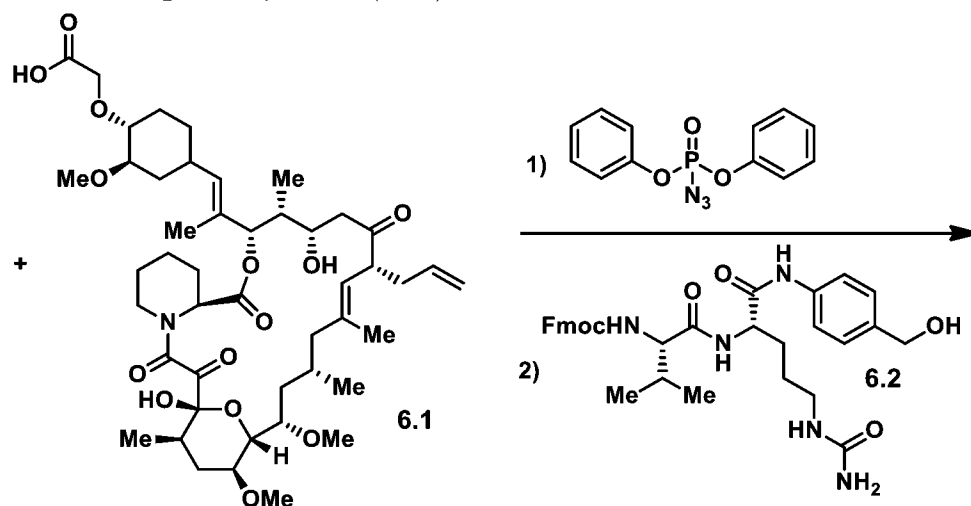
#### 實例6：合成包含MAC單元之他克莫司藥物-連接物化合物

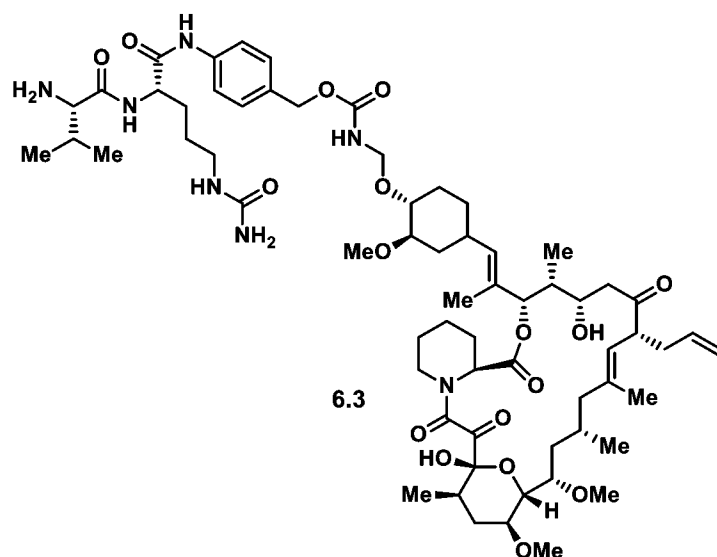
合成2-[(1*R*,2*R*)-4-[(1*E*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-1,14-二羥基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-2,3,10,16-四側氧基-17-(丙-2-烯-1-基)-11,28-二氧雜-4-氮雜三環[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]二十八-18-烯-12-基]丙-1-烯-1-基]-2-甲氧基環己基]側氧基}乙酸(6.1) :



向配備有隔墊螺釘蓋及氬氣氣球之4打蘭小瓶饋入3 mL 無水DCM、13 mg (60  $\mu\text{mol}$ )二乙酸銻及500 mg (0.6 mmol)之FK-506 (6.0)。隨後，經由注射泵在39°C下向攪拌反應混合物逐滴添加含200  $\mu\text{L}$  (1.2 mmol)重氮乙酸第三丁酯之200  $\mu\text{L}$  DCM。在1小時之後LC/MS指示反應完成，接著添加1 mL MeOH。隨後過濾反應混合物且在真空中乾燥。用4 mL DCM及三氟乙酸(5:1)溶液處理所得油狀物。去保護反應物在1 h之後完成，如由LC/MS所指示。隨後在真空中乾燥所得反應混合物且藉由製備型TLC (10% MeOH:DCM,  $r_f = 0.20$ )純化以產生378 mg, 71%產率之6.1。分析型UPLC-MS:  $t_r = 1.89$  min。MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{46}\text{H}_{71}\text{NO}_{14}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  862.49, 實驗值862.52。

合成 *N*-({[(1*R*,2*R*)-4-[(1*E*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-1,14-二羥基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-2,3,10,16-四側氧基-17-(丙-2-烯-1-基)-11,28-二氧雜-4-氮雜三環[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]二十八-18-烯-12-基]丙-1-烯-1-基]-2-甲氧基環己基]側氧基}甲基)胺基甲酸{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基]-5(胺甲醯基胺基)戊醯胺基]苯及}甲酯(6.3) :

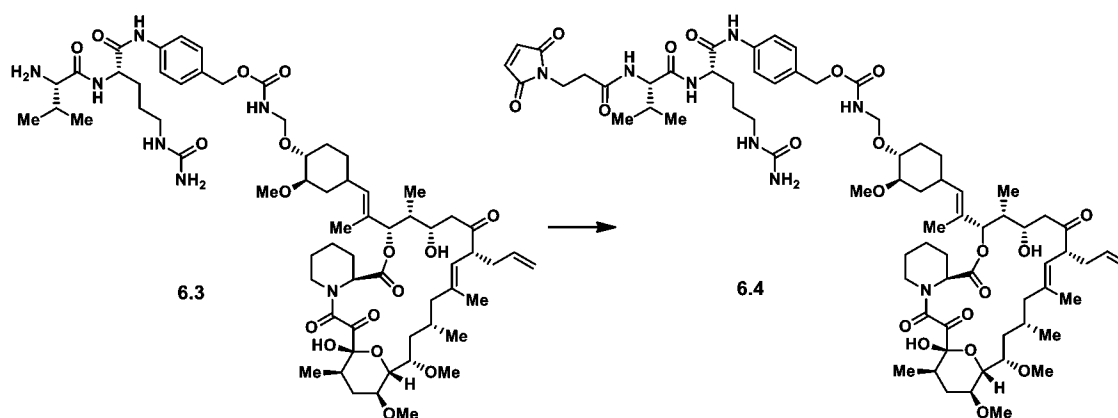




向含有 50 mg (58  $\mu\text{mol}$ ) **6.1** 之 4 打蘭小瓶添加 300  $\mu\text{L}$  DMF，隨後添加 23  $\mu\text{l}$  (87  $\mu\text{mol}$ ) 疊氮磷酸二苯酯及 14  $\mu\text{L}$  (1.2 mmol) Hünig 氏鹼。隨後在室溫下攪拌反應混合物 1 h。隨後，在 60 $^{\circ}\text{C}$  下添加 52 mg (87  $\mu\text{mol}$ ) **6.2** 及 2  $\mu\text{L}$  (3  $\mu\text{mol}$ ) 二月桂酸二丁錫。隨後在 60 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌反應物額外 2 h，此時 LC/MS 指示反應完成。在用 100  $\mu\text{L}$  二乙基胺淬滅之後，藉由製備型 HPLC (梯度 5-95 乙腈/水 0.05% TFA) 直接純化反應混合物以產生 15 mg，21% 產率之 **6.3**。分析型 UPLC-MS： $t_{\text{r}} = 1.82$  min。MS ( $m/z$ )：C<sub>74</sub>H<sub>114</sub>N<sub>10</sub>O<sub>22</sub> 之計算值 [M + H]<sup>+</sup> 1238.71，實驗值 1238.70。

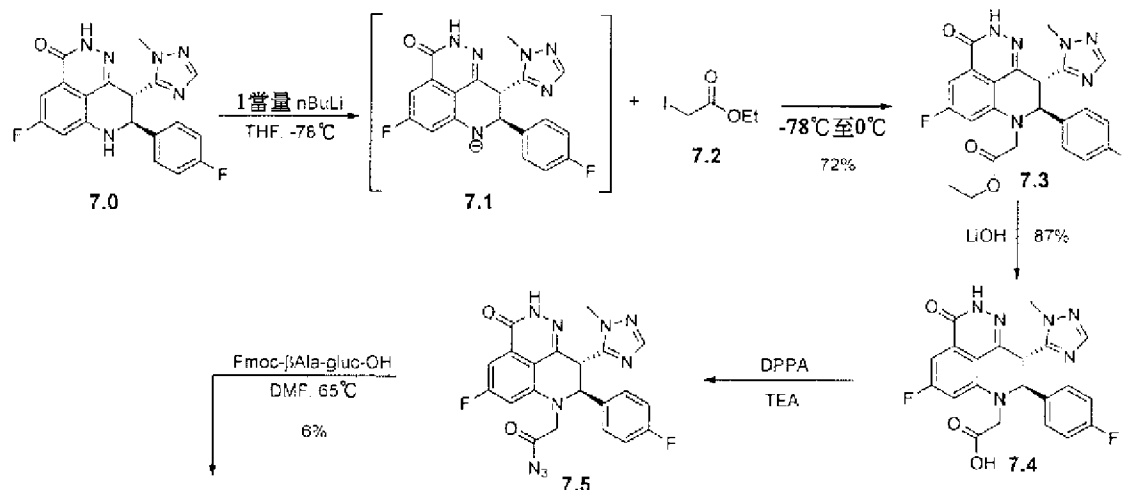
合 成 *N*-({[(1*R*,2*R*)-4-[(1*E*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-1,14-二羥基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-2,3,10,16-四側氧基-17-(丙-2-烯-1-基)-11,28-二氧雜-4-氮雜三環[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]二十八-18-烯-12-基]丙-1-烯-1-基]-甲氧基環己基]側氧基}側氧基)胺基甲酸{4-[(2*S*)-5-(胺甲醯基胺基)-2-[(2*S*)-2-[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基]-3-甲基丁醯胺基]戊醯胺基]苯基}甲酯(**6.4**)：

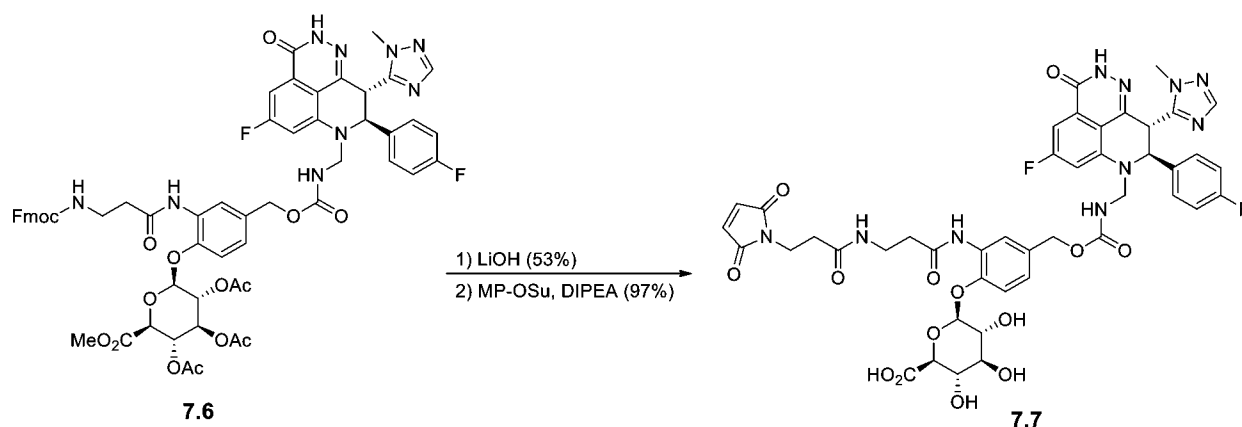




向含有4 mg (3  $\mu\text{mol}$ ) **6.3**之1打蘭小瓶添加100  $\mu\text{L}$  DMF，隨後添加20  $\mu\text{l}$  (0.1 mmol) Hünig氏鹼及2.5 mg (9  $\mu\text{mol}$ ) 3-順丁烯二醯亞胺基丙酸酸N-羥基丁二醯亞胺酯。隨後，在室溫下攪拌反應物額外30分鐘，此時LC/MS指示反應完成。藉由用2% TFA:水(3 mL)首先淬滅反應藉由製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)直接純化反應物以產生3.4 mg，85%產率之**6.4**。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.78$  min。MS ( $m/z$ )： $\text{C}_{71}\text{H}_{104}\text{N}_8\text{O}_{20}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  1389.74，實驗值1389.77。

### 實例7：合成包含MAC單元變異體之含四氫喹啉藥物-連接物化合物





合成乙基2-((8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-側氧基-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]啞嗪-7(3*H*)-基)乙酸酯(7.3)：

向火焰乾燥燒瓶饋入含(8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]啞嗪-3(7*H*)-酮(7.0, 49 mg, 129  $\mu\text{mol}$ )之2.2 mL無水THF。在-80°C、 $\text{N}_2$ 下攪拌溶液，且逐滴添加呈2.5 M溶液形式之正丁基鋰(77  $\mu\text{L}$ , 188  $\mu\text{mol}$ )且在-80°C下攪拌所得反應物額外10 min。隨後以於1 mL無水THF中之溶液的形式添加碘乙酸乙酯(7.2, 31  $\mu\text{L}$ , 258  $\mu\text{mol}$ )。隨後，在氮氣、0°C下攪拌反應混合物直至LC/MS揭示向產物之轉化完成。隨後將反應混合物冷卻至-80°C且用飽和氯化銨淬滅，用二氯甲烷稀釋且用碳酸氫鈉洗滌。隨後用二氯甲烷萃取含水層，且用鹽水洗滌合併之有機物、經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。經由用甲醇：二氯甲烷混合物溶離之Biotage管柱經二氧化矽純化粗產物以得到7.3 (43 mg, 72%)。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.79$  min,  $m/z$  (ES+)實驗值467.55。

合成2-((8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-側氧基-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]啞嗪-7(3*H*)-基)乙酸(7.4)：

向燒瓶饋入43 mg酯7.3 (92  $\mu\text{mol}$ )，其隨後溶解於THF (1.5mL)及MeOH (1.5mL)中。在 $\text{N}_2$ 下攪拌所得溶液且冷卻至0°C。隨後逐滴添加溶解在 $\text{H}_2\text{O}$  (1.5mL)中之單水合氫氧化鋰(7.8 mg, 184  $\mu\text{mol}$ )。隨後，

使反應物升溫至室溫且攪拌2小時。隨後用乙酸(10.5  $\mu\text{L}$  , 184  $\mu\text{mol}$ ) 淬滅反應且在減壓下冷凝。將殘餘物溶解在極少DMSO中且藉由製備型LC純化以得到**7.4** (35 mg , 87%)。分析型UPLC-MS :  $t_r = 1.47$  min ,  $m/z$  (ES+)實驗值439.42。

合成2-((8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-側氧基-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]啞嗪-7(3*H*)-基)乙醯基疊氮化物(**7.5**) :

向燒瓶饋入游離羧酸(**7.4** , 28 mg , 64  $\mu\text{mol}$ ) , 隨後將其溶解於無水THF (1.3mL)中。添加三乙胺(22  $\mu\text{L}$  , 160  $\mu\text{mol}$ )且在室溫下在氮氣下攪拌所得反應混合物10分鐘。隨後添加疊氮磷酸二苯酯(14  $\mu\text{L}$  , 64  $\mu\text{mol}$ )且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時 , 此時UPLC/MS揭示向產物之轉化。隨後在減壓下濃縮物質以得到粗醯基疊氮化物**7.5** , 其未經進一步表徵即繼續使用。分析型LC-MS :  $t_r = 12.80$  min ,  $m/z$  (ES+)實驗值436.16 (M+H-N<sub>2</sub>)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-萸-9-基)甲氧基)羰基)胺基)丙醯胺基)-4-((((((8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-側氧基-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]啞嗪-7(3*H*)-基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(**7.6**) :

向含有含醯基疊氮化物(**7.5** , 64  $\mu\text{mol}$ )之無水DMF(0.3 mL)之燒瓶添加先前所描述之(*Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 831-840)含葡萄糖苷酸化合物Fmoc- $\beta$ Ala-葡萄糖苷酸苯甲醇(96 mg , 128  $\mu\text{mol}$ )。隨後 , 將反應混合物加熱至65°C且在該溫度下攪拌以促進醯基疊氮化物至異氰酸酯之重排 , 伴以後續截留以形成胺基甲酸酯官能基。2小時之後 , 添加催化性二月桂酸二丁錫。在65°C下繼續攪拌5小時導致向產物之適度轉化。將反應物稀釋在乙腈及二甲亞砷中且藉由製備型

HPLC純化以得到**7.6** (4.4 mg, 6%)。分析型UPLC-MS： $t_r = 2.27$  min,  $m/z$  (ES+)實驗值1185.29。

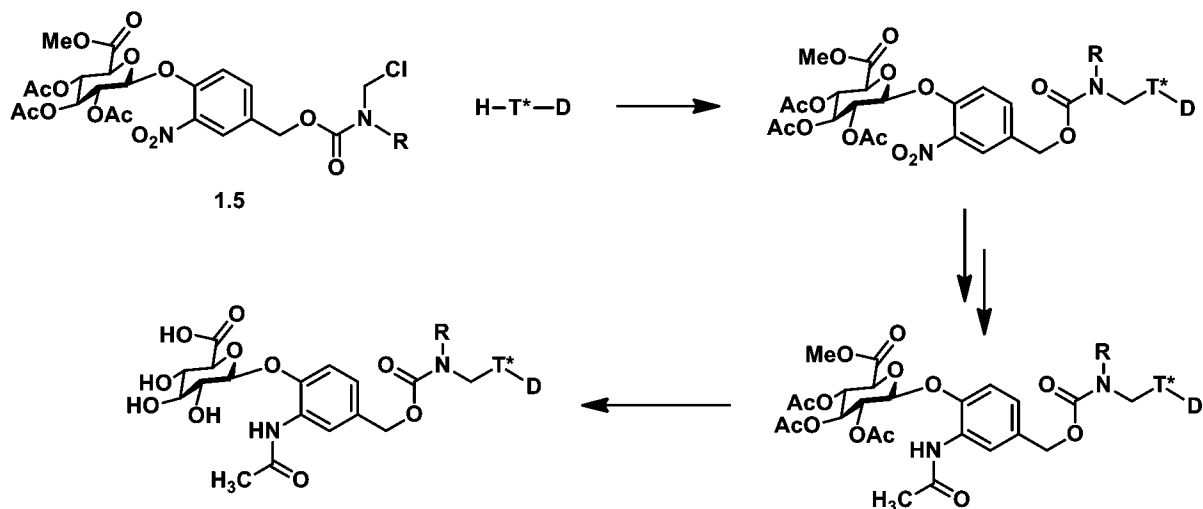
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-(3-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)丙醯胺基)丙醯胺基)-4-((((((8*S*,9*R*)-5-氟基-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-側氧基-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]酞嗪-7(3*H*)-基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(**7.7**)：

將饋入4.4 mg受保護葡萄糖苷酸連接物中間物**7.6** (3.7  $\mu$ mol)之燒瓶溶解於THF (0.13 mL)及MeOH (0.13 mL)中。在N<sub>2</sub>下攪拌所得溶液且冷卻至0°C。隨後逐滴添加溶解在H<sub>2</sub>O (0.13 mL)中之LiOH·H<sub>2</sub>O (0.9 mg, 22  $\mu$ mol)。隨後使反應物升溫至室溫且攪拌額外4小時。隨後用乙酸(1.3  $\mu$ L, 22  $\mu$ mol)淬滅反應混合物且在減壓下冷凝。將所獲得之殘餘物溶解在極少DMSO中且藉由製備型LC純化以得到去保護葡萄糖苷酸連接物(1.6mg, 53%)。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.20$  min,  $m/z$  (ES+)實驗值822.49。將順丁烯二醯亞胺丙醯NHS酯(0.8 mg, 2.9  $\mu$ mol)溶解於無水DMF (0.19)中且添加至含有總體去保護葡萄糖苷酸連接物 (1.6 mg, 1.9  $\mu$ mol)之燒瓶中。隨後添加DIPEA (1.7  $\mu$ L, 9.5  $\mu$ mol)且在氮氣下在室溫下攪拌反應物3小時。隨後，將反應物稀釋在乙腈及二甲亞砷中且藉由製備型HPLC純化以得到藥物-連接物**7.7** (2 mg, 97%)。分析型UPLC-MS： $t_r = 1.41$  min,  $m/z$  (ES+)實驗值973.43。

**實例8：製備具有釋放含羥基及含巰基化合物作為模型游離藥物之自我分解型組裝單元之藥物-連接物模型系統。**

根據以下流程經由N-氯甲胺合成製備具有與併入模型藥物結構之藥物單元之共價連接的例示性自我分解型組裝單元，其中各所製備的自我分解型組裝單元由結構XVIId之自我分解型部分(亦即，-

PABA(gluc)-)及MAC單元構成：



其中，R及D-T\*-H游離藥物中之用於合成且在PABA (gluc)自我分解型部分活化之後釋放的變體如下在表1中：

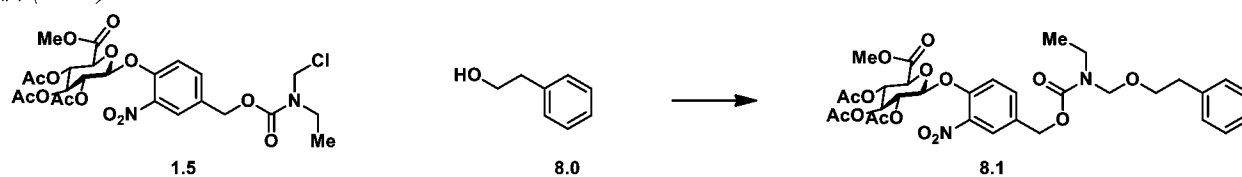
表1. 具有MAC單元取代中之變體之作為模型游離藥物的含經基及含巯基化合物

D-T*-H		R
		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
		-PEG
		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

用1.5烷基化來自D-T\*-H之親核試劑之通用程序：向配備有攪拌棒、隔墊及氬氣氣球且饋入5 mL無水DCM之圓底燒瓶中經由注射器一次添加1 mmol D-T\*-H、5 mmol Hünig氏鹼、隨後2 mmol N-氯甲胺化合物1.5。藉由LC/MS監視反應直至起始物質D-T\*-H耗盡；反應通常在2 h內完成。經由旋轉蒸發在真空中乾燥反應混合物。隨後經由Biotage FCC用乙酸乙酯及己烷梯度純化所得油狀物。

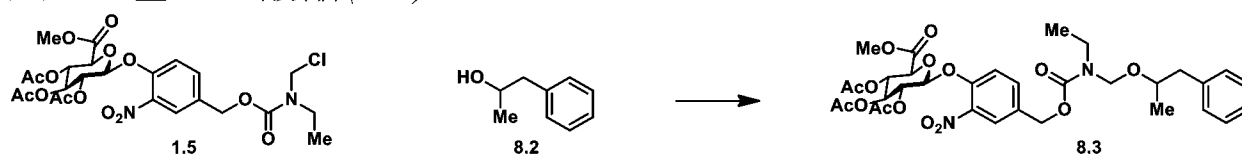
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸

酯(8.1)：



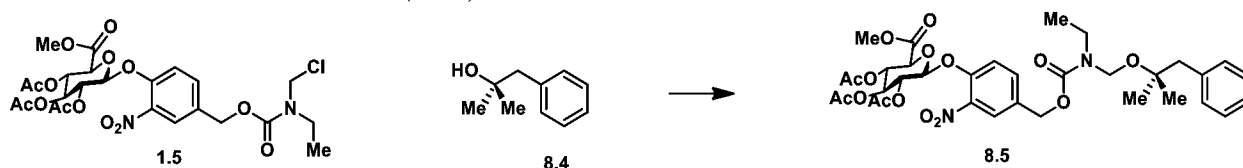
在通用烷基化程序之後：利用(621 mg, 1.05 mmol) **1.5**、(250  $\mu$ L, 2.1 mmol) **8.0**及(939  $\mu$ L, 5.25 mmol) Hünig氏鹼提供615 mg **8.1**, 85%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{32}H_{38}N_2O_{15}$ 之計算值 $[M + H]^+$  691.23, 實驗值691.25,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27 (t,  $J$ =3.5, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.20 (d,  $J$  = 5.9, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 5.4, 2H), 4.71 (d,  $J$  = 14.0, 2H), 4.20 (d,  $J$  = 11.3, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dt,  $J$  = 12.5, 3.5, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.14-1.06 (m, 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基(((1-苯基丙-2基)氧基)甲基)胺甲酰基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.3)：



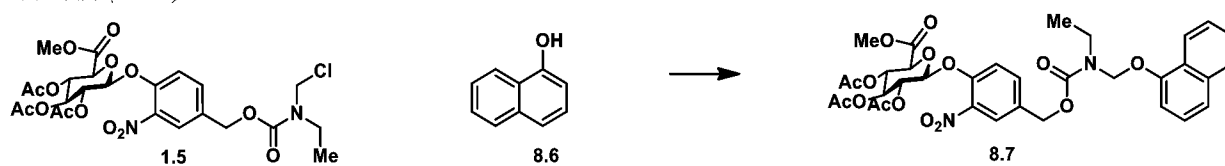
在通用烷基化程序之後：利用(105 mg, 0.175 mmol) **1.5**、(47  $\mu$ L, 0.35 mmol) **8.2**及(156.6  $\mu$ L, 0.87 mmol) Hünig氏鹼提供111 mg **8.3**, 90%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{33}H_{40}N_2O_{15}$ 之計算值 $[M + H]^+$  705.68, 實驗值705.65,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 9.2, 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 5H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.25-5.01 (m, 3H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.19 (d,  $J$  = 14.0, 2H), 4.20 (d,  $J$  = 8.78, 1H), 3.73 (d,  $J$ =2.74, 3H), 3.3-3.03 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (dd,  $J$  = 13.11, 4.64, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.14-1.06 (t,  $J$  = 7.37, 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基(((2-甲基-1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.5)：



在通用烷基化程序之後：利用(534 mg, 0.885 mmol) **1.5**、(260  $\mu$ L, 0.17 mmol) **7.5**及(795  $\mu$ L, 4.4 mmol) Hünig氏鹼提供390 mg **7.6**，61%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 719.26，實驗值719.24，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$ =7.2 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 5H), 5.37-5.26 (m, 3H), 5.12-5.09 (m, 2H), 4.81 (d,  $J$  = 32.0, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.81-2.72 (d,  $J$  = 16.9, 2H), 2.11 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.19-1.10 (m, 9H)。

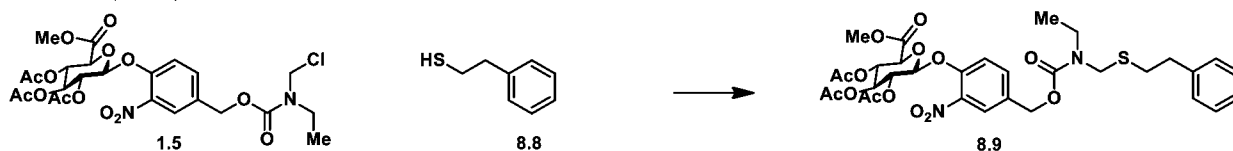
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基((萘-1-基氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.7)：



在通用烷基化程序之後：利用(791 mg, 1.3 mmol) **1.5**、(377 mg, 2.6 mmol) **8.6**及(1.7 ml, 6.5 mmol) Hünig氏鹼提供768 mg **8.7**，82%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 713.39，實驗值713.37，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.19 (dd,  $J$  = 16.3, 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7.2 1H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (t,  $J$  = 10.5 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.9 (dd,  $J$  = 39.5, 6.7 Hz, 1H) 5.49 (d,  $J$  = 14.9, 2H), 5.30 (m, 3H), 5.21-5.02 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.49 (m,

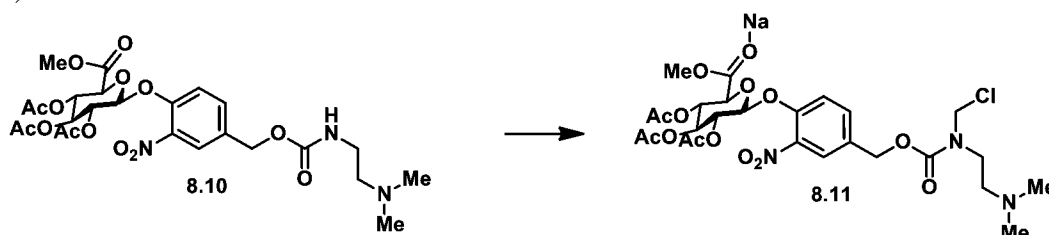
2H), 2.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.32-1.18 (m, 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((乙基((苯乙基硫基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.9)：



在通用烷基化程序之後：利用(43 mg, 0.070 mmol) **1.5**、(19  $\mu$ L, 0.140 mmol) **8.8**及(62  $\mu$ L, 6.5 mmol) Hünig氏鹼提供42 mg **8.9**，86%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>S之計算值[M + H]<sup>+</sup> 707.20，實驗值707.18，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.79 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.08 (m, 6H), 5.38-5.26 (m, 3H), 5.17-5.08 (m, 3H), 4.47 (d,  $J$  = 31.3, 2H), 4.17 (d,  $J$  = 9.6, 2H), 4.20 (d,  $J$  = 11.3, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (d,  $J$  = 2.8, 6H), 1.14 (t,  $J$  = 6.6, 3H)。

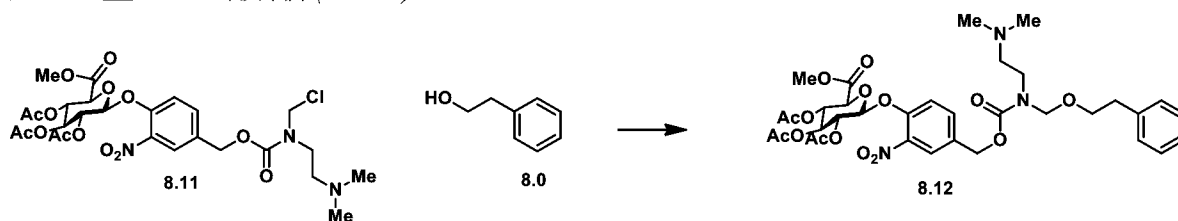
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((2-(二甲胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.11)



化合物**8.11**係使用用於**1.5**之程序合成。利用(150 mg, 0.2 mM) **8.10** (對於合成**8.10**參見Bosslet等人, 1998, *J. Med. Chem.* 41:3572)提供155 mg **8.11**，95%產率。用MeOH製備分析型UPLC樣品以淬滅**8.1**中之反應性氯化物。分析型UPLC-MS： $t_r$  = 1.40 min，MS ( $m/z$ )：C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>NO<sub>15</sub>之計算值[M + Na]<sup>+</sup> 666.21，實驗值666.19。

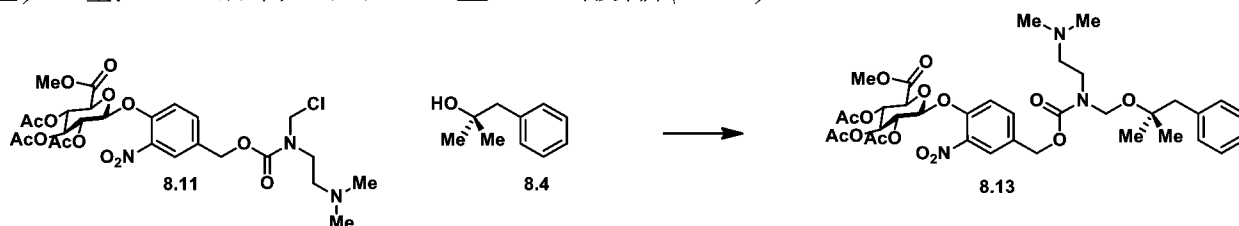


合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((2-(二甲胺基)乙基)(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.12)：



在通用烷基化程序之後：利用(97 mg, 0.150 mmol) **8.11**、(37  $\mu$ L, 0.30 mmol) **8.0**及(102  $\mu$ L, 1.1 mmol) Hünig氏鹼提供76 mg **8.12**，72%產率。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.84-7.77 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 46.5, 9.6 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 8.2, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.38-5.26 (m, 3H), 5.21 (t,  $J$  = 6.21, 3H), 5.12 (d,  $J$  = 7.86, 2H), 4.76 (d,  $J$  = 15.7, 2H), 4.22 (dd,  $J$  = 13.2, 7.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 5H), 3.0 (t,  $J$  = 5.9, 1H), 2.83 (t,  $J$  = 6.6, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.59 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (d,  $J$  = 2.19, 6H)。

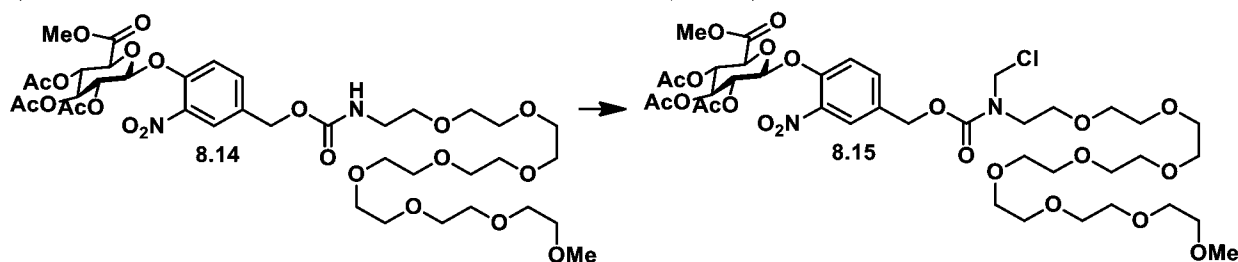
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(4-(((2-(二甲胺基)乙基)丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-硝基苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.13)：



在通用烷基化程序之後：利用(150 mg, 0.23 mmol) **8.11**、(104  $\mu$ L, 0.69 mmol) **8.4**及(102  $\mu$ L, 1.1 mmol)之Hünig氏鹼提供118 mg **8.13**，67%產率。MS ( $m/z$ )： $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_{15}$ 之計算值 $[\text{M} + \text{H}]^+$  762.30，實驗值762.32， $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 24.6 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 12.3, 8.4 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 11.1, 1H), 7.26-7.13 (m, 5H), 5.38-5.26 (m, 3H), 5.21-5.09 (m, 3H), 4.47 (d,  $J$  = 27.2, 2H), 4.20

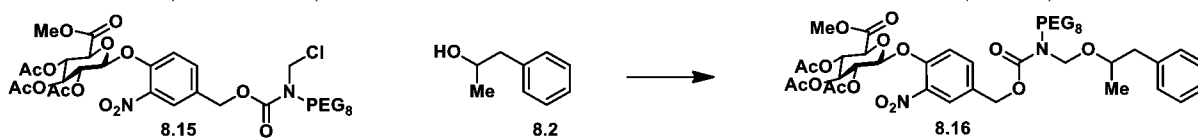
(t,  $J = 9.74$ , 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (td,  $J = 27.2, 7.7$  2H), 2.84 (t,  $J = 9.7$ , 1H), 2.76 (t,  $J = 14.9$ , 2H), 2.84 (t,  $J = 9.0$ , 1H), 2.51 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 9H), 1.16 (d,  $J = 12.2$ , 6H)。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(甲氧基羰基)-6-(4-(4-(甲氧基甲基)-3-側氧基-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬側氧基-4-氮雜二十九基)-2-硝基苯氧基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.15)



化合物8.15係使用用於1.5之程序合成。利用(500 mg, 0.56 mM) 8.14 (對於合成8.14參見Bosslet等人, 1998, *J. Med. Chem.* 41:3572)提供516 mg 8.15, 98%產率。用MeOH製備分析型UPLC樣品以淬滅8.15中之反應性氯化物。分析型UPLC-MS:  $t_r = 1.91$  min, MS ( $m/z$ ):  $C_{40}H_{62}N_2NO_{23}$ 之計算值[M + Na]<sup>+</sup> 961.36, 實驗值921.40。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(甲氧基羰基)-6-(2-硝基-4-(3-側氧基-4-(((1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬側氧基-4-氮雜二十九基)苯氧基)四氫-2*H*-哌喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.16) :

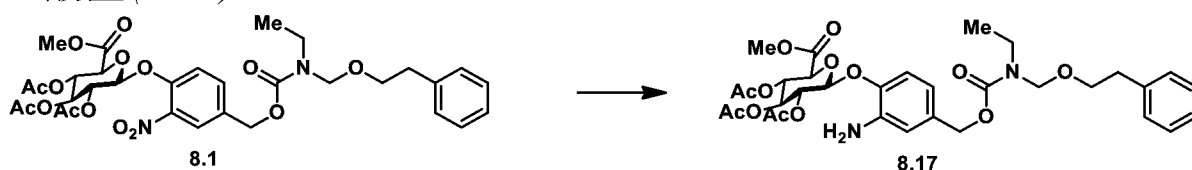


在通用烷基化程序之後：利用(60 mg, 0.064 mmol) 8.15、(17  $\mu$ L, 0.128 mmol) 8.2及(41  $\mu$ L, 0.32mmol)之Hünig氏鹼提供51 mg 8.16, 84%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{48}H_{70}N_2O_{23}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1043.44, 實驗值1043.47, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.79$  (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 9.9, 6.1$  Hz, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.20-5.16 (m, 3H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 1H),

3.73 (s, 3H), 3.66-3.49 (m, 32H), 3.45 (t,  $J = 7.08$ , 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.78 (m, 1H) 2.64 (dd,  $J=13.1, 5.7$ , 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (d,  $J = 2.12$ , 6H), 1.14 (m, 3H)。

用於將芳基硝基還原為芳基胺之通用程序：向配備有攪拌棒及橡膠隔墊之1打蘭小瓶饋入1 mmol 芳基硝基化合物及10:1 MeOH:AcOH (v/v%)以達成0.2 M之最終濃度。隨後以一勺添加20 mmol活化鋅，且在室溫下劇烈攪拌所得混合物。藉由LC/MS監視反應直至其完成，該完成通常在30分鐘內發生。隨後過濾反應混合物且用過量MeOH洗滌所得固體。隨後在真空中用甲苯將濾液共沸至乾燥。隨後藉由Biotage FCC用乙酸乙酯及己烷梯度純化粗油狀物。

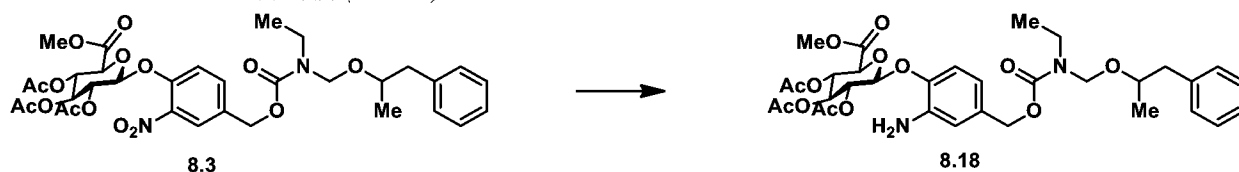
合成(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(2-胺基-4-(((乙基(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-5-羥基-2-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-吡喃-3,4-二機二乙酸鹽(8.17)：



在通用還原程序之後：用鋅(96 mg, 1.5 mmol)處理含8.1 (52 mg, 0.075 mmol)之400  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生43 mg 8.17, 86%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{32}H_{40}N_2O_{13}$ 之計算值 $[M + H]^+$  661.25, 實驗值661.23,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.30-7.25$  (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.86 (dd,  $J = 13.6, 7.02$ , 1H), 6.66 (m, 2H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.00 (m, 3H), 4.77 (d,  $J = 15.5$ , 2H), 4.15 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 7.02$ , 1H), 3.60 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (d,  $J = 3.8$  6H), 1.09 (q, 3H)。

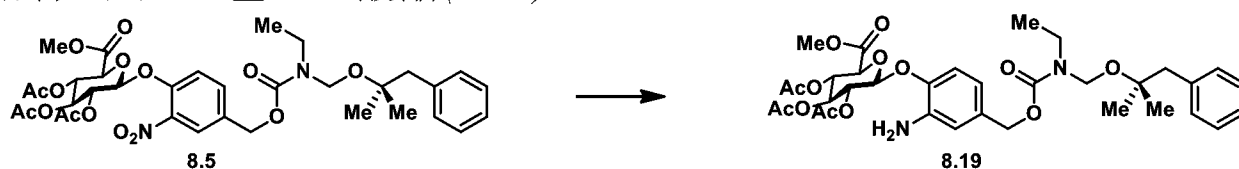
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((乙基(((1-苯基丙-2-基)氧基)

甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.18) :



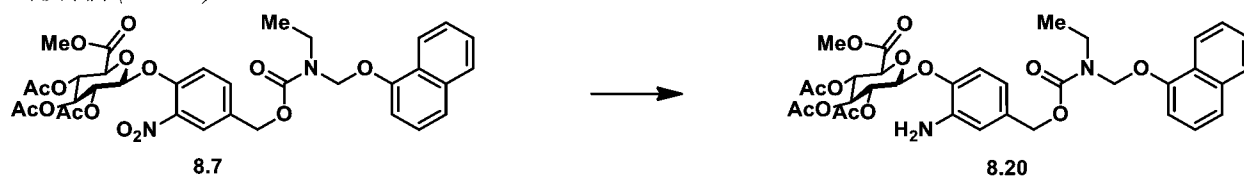
在通用還原程序之後：用鋅(88 mg, 1.4 mmol)處理含 **8.3** (49 mg, 0.070 mmol)之350  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生44 mg **8.18**, 93%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{42}N_2O_{13}$ 之計算值 $[M + H]^+$  675.27, 實驗值675.28,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.92 (s, 1), 7.41-6.85 (m, 7H) 5.44-5.21 (m, 3H), 5.1 (m, 3H), 4.77 (d,  $J$  = 5.8, 2H), 4.18 (d,  $J$  = 8.7, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 5.8, 2H), 3.73-3.45 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.00 (m, 9H), 1.09 (t,  $J$  = 6.7, 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((乙基(((2-甲基-1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.19) :



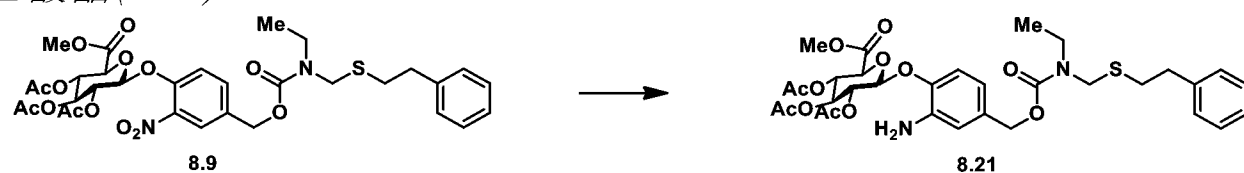
在通用還原程序之後：用鋅(90 mg, 1.42 mmol)處理含化合物 **8.5** (56mg, 0.074 mmol)之390  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生44 mg **8.19**, 93%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{44}N_2O_{13}$ 之計算值 $[M + H]^+$  689.28, 實驗值689.30,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26-7.14 (m, 5H), 6.86 (t,  $J$  = 7.0, 1H), 7.47 (m, 2H), 5.38-5.26 (m, 3H), 5.00 (s, 3H), 4.87-4.74 (d,  $J$  = 38.0, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (d,  $J$  = 22.0, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (d,  $J$  = 4.8, 6H), 1.13 (t,  $J$  = 6.7, 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((乙基((萘-1-基氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.20)：



在通用還原程序之後：用鋅(160 mg, 2.50 mmol)處理含**8.7** (89 mg, 0.125 mmol)之630  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生78 mg **8.20**, 88%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{38}N_2O_{13}$ 之計算值 $[M + H]^+$  683.24, 實驗值683.21,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.23 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.26-6.40 (m, 5H), 4.4 (d,  $J$  = 36.0 2H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.00 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (m, 9H), 3.60 (m, 1H), 1.25 (dt,  $J$  = 30.0, 7.84, 1H)。

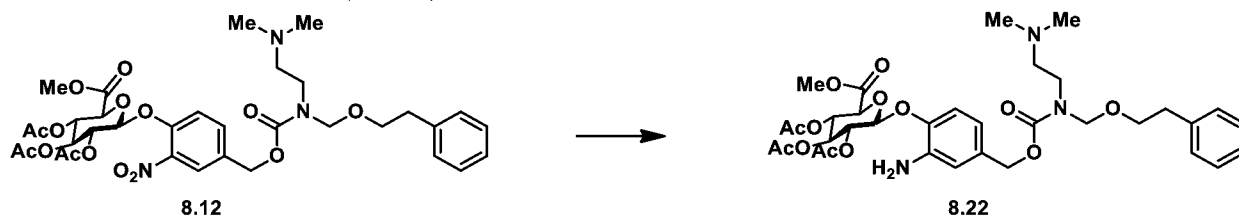
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((乙基((苯乙基硫基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.21)：



在通用還原程序之後：用鋅(81 mg, 1.27 mmol)處理含**8.9** (45 mg, 0.064 mmol)之320  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生38 mg **8.21**, 84%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{40}N_2O_{12}S$ 之計算值 $[M + H]^+$  677.23, 實驗值677.20,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.81 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 18.1, 8.6 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.25-7.08 (m, 3H), 5.38-5.27 (m, 3H), 5.14 (m, 3H), 4.49 (d,  $J$  = 34.0, 2H), 4.20 (d,  $J$  = 7.90, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.95-2.71 (m, 3H), 2.13 (s, 3H),

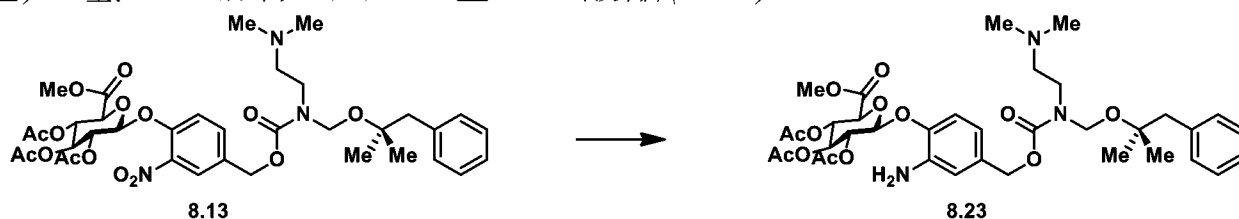
2.06 (d,  $J = 2.8$ , 6H), 1.15 (t,  $J = 6.6$ , 3H)。

合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((2-(二甲胺基)乙基)(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.22)：



在通用還原程序之後：用鋅(97 mg, 1.52 mmol)處理含化合物 8.12 (51 mg, 0.070 mmol)之380  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生40 mg 8.22, 78%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{45}N_3O_{13}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 704.30, 實驗值704.27, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta = 7.29-7.11$  (m, 5H), 6.82 (t,  $J = 6.8$ , 1H), 6.62 (d,  $J = 1.8$ , 1H), 6.50 (t,  $J = 7.3$ , 1H), 5.52-5.42 (m, 2H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.72-4.63 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 6H)。

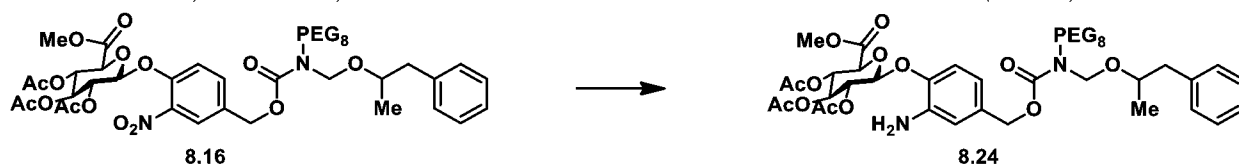
合成(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-胺基-4-(((2-(二甲胺基)乙基)(((2-甲基-1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.23)：



在通用還原程序之後：用鋅(84 mg, 1.31 mmol)處理含 8.13 (50mg, 0.066 mmol)之330  $\mu$ L MeOH:AcOH。純化反應混合物產生46 mg 8.23, 92%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{36}H_{49}N_3O_{13}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 732.33, 實驗值732.29, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.39$  (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.40-5.25 (m,

3H), 5.15-4.98 (m, 3H), 4.85 (d,  $J = 32.0$  Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.77 (t,  $J = 24.0$ , 2H), 2.11 (m, 15H), 1.21 (s, 6H)。

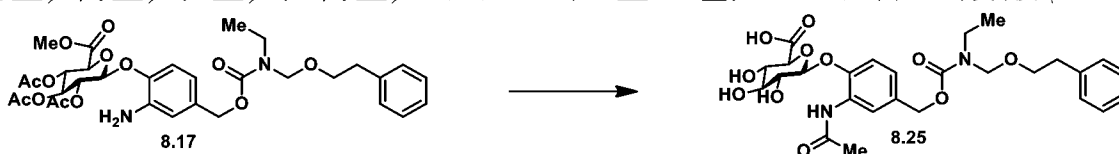
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(甲氧基羰基)-6-(2-胺基-4-(3-側氧基-4-(((1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬側氧基-4-氮雜二十九基)苯氧基)四氫-2*H*-嘓喃-3,4,5-三基三乙酸酯(8.24)：



向配備有隔墊螺釘頂及氬氣氣球之1打蘭小瓶饋入**8.16** (56 mg, 0.048 mmol)、二氯化錫(54 mg, 0.288 mmol)、吡啶(37  $\mu$ L, 480 mmol)及240  $\mu$ L乙醇。攪拌反應物16 h, 此時LC/MS顯示起始物質之消耗。經矽藻土栓塞過濾反應混合物且藉由急驟管柱層析純化濾液以產生呈清澈油狀物之22 mg **8.24**, 44%。MS ( $m/z$ ):  $C_{34}H_{44}N_2O_{13}$ 之計算值[M + H]<sup>+</sup> 1013.46, 實驗值1013.43。

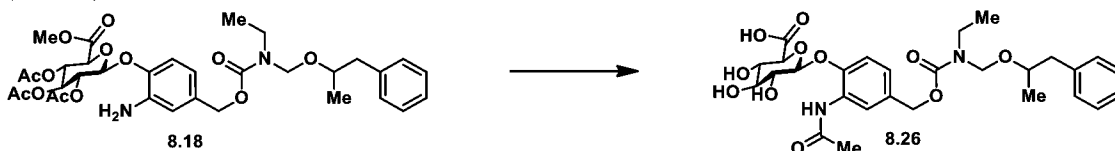
用於在氬氧化鋰芳基葡萄糖苷酸去保護之後形成乙醯胺之通用程序。在室溫下向配備有攪拌棒及內襯有PTFE蓋之1打蘭小瓶添加1 mmol苯胺葡萄糖苷酸、5 mmol乙酸酐、6 mmol Hünig氏鹼及5 mL二氯甲烷。藉由LC/MS監視反應物至完成, 該完成通常在1小時內發生。隨後, 在真空中用甲苯將反應混合物共沸至乾燥。隨後在室溫下用1 mL 1:1 MeOH及飽和LiOH水溶液處理粗油狀物。藉由LC/MS監視水解去保護反應且其通常在1小時內完成。隨後使用製備型HPLC (梯度5-95乙腈/水0.05% TFA)純化反應混合物。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-((乙基(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(8.25)：



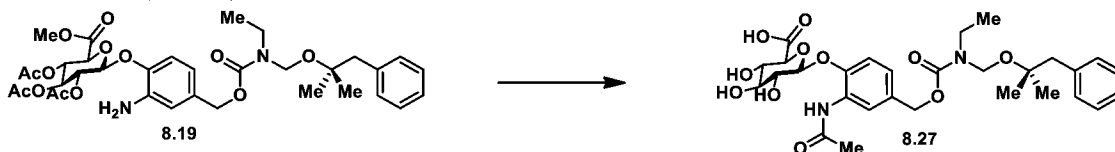
在通用程序之後：化合物**8.17** (63 mg, 0.090 mmol)轉化為40 mg **8.25**，80%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{27}H_{34}N_2O_{11}$ 之計算值 $[M + H]^+$  563.22，實驗值563.18。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((乙基(((1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(**8.26**)：



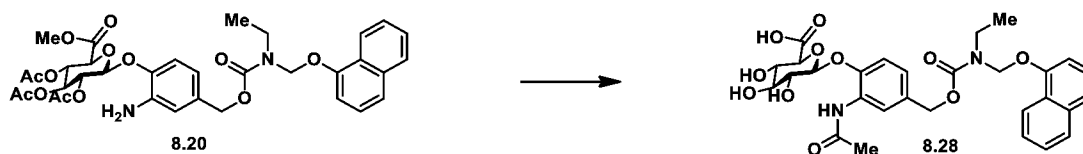
在通用程序之後：化合物**8.16** (56 mg, 0.078 mmol)轉化為33 mg **8.24**，73%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{28}H_{36}N_2O_{11}$ 之計算值 $[M + H]^+$  577.23，實驗值577.25。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((乙基(((2-甲基-1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(**8.27**)：



在通用程序之後：化合物**8.19** (29 mg, 0.040 mmol)轉化為18 mg **8.27**，78%產率。MS ( $m/z$ ):  $C_{29}H_{38}N_2O_{11}$ 之計算值 $[M + H]^+$  591.25，實驗值591.27。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((乙基((萘-1-基氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(**8.28**)：

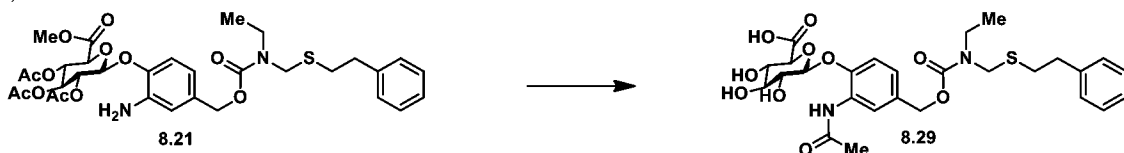


在通用程序之後：化合物**8.20** (197 mg, 0.270 mmol)轉化為103



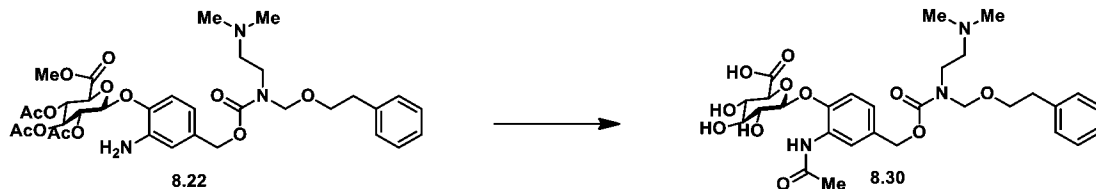
mg **8.28**，66%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 585.20，實驗值585.23。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((乙基(苯乙基硫基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸(**8.29**)：



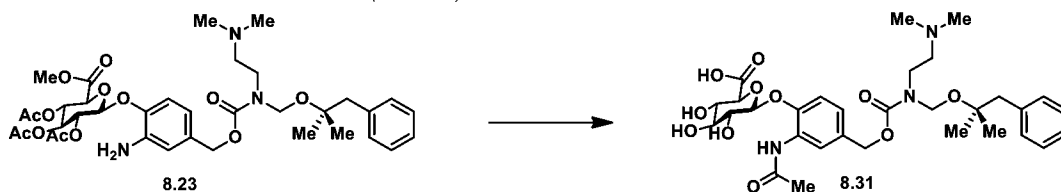
在通用程序之後：化合物**8.21** (48 mg，0.067 mmol)轉化為32 mg **8.29**，71%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S之計算值[M + H]<sup>+</sup> 579.79，實驗值579.76。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((2-(二甲胺基)乙基)(苯乙氧基甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸(**8.30**)：



在通用程序之後：化合物**8.22** (45 mg，0.062 mmol)轉化為28 mg **8.30**，75%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 606.26，實驗值 606.25。

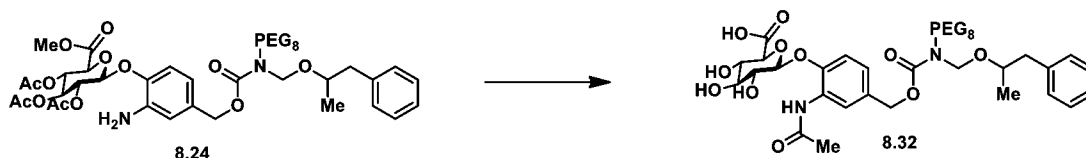
合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(((2-(二甲胺基)乙基) (((2-甲基-1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)胺甲醯基)氧基)甲基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-羧酸(**8.31**)：



在通用程序之後：化合物**8.23** (50 mg，0.066 mmol)轉化為31 mg

**8.31**，72%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 634.29，實驗值634.32。

合成(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-乙醯胺基-4-(3-側氧基-4-(((1-苯基丙-2-基)氧基)甲基)-2,7,10,13,16,19,22,25,28-壬側氧基-4-氮雜二十九基)苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-嘓喃-2-羧酸(**8.32**)：



在通用程序之後：化合物**7.26** (52 mg，0.050 mmol)轉化為28 mg **7.34**，62%產率。MS ( $m/z$ )：C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>之計算值[M + H]<sup>+</sup> 915.43，實驗值915.41。

### 實例8：具有各自包含MAC單元或其變異體之自我分解型組裝單元之模型系統對自發性水解之活體外穩定性

實例8之最終N-乙醯基產物含有自我分解型組裝單元，其各自具有共價連接至來自模型藥物化合物之藥物單元之式I之亞甲基胺基甲酸酯單元，該式I之亞甲基胺基甲酸酯單元已經乙醯基代替延伸子單元封端斷開。因而，化合物表示模型藥物-連接物化合物。彼等部分對自發性水解之穩定性係使用以下通用程序測定。

用於測試藥物-連接物穩定性之通用程序：在37°C下將實例8之最終N-乙醯基產物在小瓶中溶解於1 mL 10X磷酸鹽緩衝鹽水中。藉由將經培育化合物溶液之2 μL等分試樣添加至HPLC小瓶中之100 μL MeOH中來製備LC/MS樣品。持續7天每24 h測試各結合物。

對於具有式I之亞甲基胺基甲酸酯單元(以R作為乙基或PEG)之模型藥物-連接物化合物，二級脂族醇(替代含脂族醇游離藥物)提供在7天之後未顯示降解跡象的模型藥物-連接物化合物(分別為**8.26**及**8.32**)。來自具有亞甲基胺基甲酸酯單元(以R作為乙基)之含巯基模型

藥物化合物之模型藥物-連接物化合物(8.29)在7天之後亦未顯示降解跡象。以R作為乙基且來自萘酚(替代含芳族醇藥物)之藥物單元提供具有共價連接至藥物單元之MAC單元之具有極好穩定性的模型藥物-連接物化合物(8.28)，其在研究過程期間與來自二級脂族醇之對應模型藥物-連接物化合物(8.26)不可區分。彼結果為出乎意料的，因為合併芳族醇之氧雜原子之MAC單元可能不如合併二級醇之MAC單元水解穩定，歸因於其較低pKa且因此芳基-OH與脂族-OH相比之較佳脫離基能力。相反，替代含一級及二級脂族醇之游離藥物之一級及三級脂族醇提供以R作為乙基之具有適合的穩定性但不同於對於來自二級醇之模型藥物連接物化合物所觀測到的程度之模型藥物-連接物化合物(分別為8.25及8.27)。出乎意料地，當R為二甲胺基乙基而非乙基時，一級及三級醇模型藥物化合物提供經顯示具有與來自二級脂族醇之模型藥物-連接物化合物(8.26)相同的極好穩定性之模型藥物-連接物化合物(8.25及8.27)。

吾人咸信，藥物連接物之穩定性可藉由用如本文所定義之鹼性單元(包含但不限於二甲基胺基烷基部分)取代該藥物連接物之亞甲基胺基甲酸酯單元之胺基甲酸酯氮來改進。

**實例9：具有自我分解型組裝單元之藥物-連接物化合物對其亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性水解之活體外穩定性。**

用以下方式評估由分別在實例4、實例5、實例6及實例7之連接物-藥物化合物4.5 (雷公藤內酯)、5.6 (依維莫司)、6.4 (他克莫司)及7.7 (BMN-673)內之對應部分表示的藥物-連接物部分中之MAC單元變異體之穩定性。

為了評估化合物7.7之活體外穩定性，此藥物-連接物化合物經轉化為其N-乙醯半胱胺酸結合物(NAC-7.7)，其提供模型LDC，其中NAC充當靶向抗體配位體單元之替代物。出於彼目的，將藥物-連接

物化合物之 8 mM DMSO 儲備液之八微升稀釋在磷酸鹽-緩衝鹽水中 (0.39mL)。在各藥物-連接物化合物中之順丁烯二醯亞胺部分隨後用 N-乙醯半胱胺酸 (0.8  $\mu$ L, 100 mM 儲備液) 淬滅，且將該物質儲存在 37°C 保溫箱中。在 14 天之各種時間點下抽取等分試樣且藉由 UPLC-MS 分析藥物-連接物完整性。

對於模型藥物連接物化合物 4.5、5.6、6.4 及模型結合物 NAC-7.7，在 37°C 下於 PBS 中培育 14 天之後未注意到藥物-連接物降解之指示。在 NAC-7.7 之情況下，觀測到來自丁二醯亞胺部分之水解的對應酸-醯胺。出乎意料地，合併二級脂族醇作為含二級脂族醇游離之替代物的模型藥物-連接物化合物 (8.26) 具有與藥物-連接物化合物 6.4 之可接受穩定性相比增加的穩定性，其衍生自含二級脂族醇游離藥物 (他克莫司)。此外，衍生自含一級脂族醇游離藥物 (依維莫司) 之藥物-連接物化合物 5.6 經發現具有與模型藥物-連接物化合物 (8.23) 相比更佳的水解穩定性，其衍生自一級脂族醇作為含一級脂族醇游離藥物之替代物。

因此，各模型藥物化合物提供具有穩定性可接受之亞甲基胺基甲酸酯單元之藥物-連接物部分，該穩定性之程度似乎獨立於雜原子 T\* 之特性，且因此獨立於其結合所經由之藥物上之官能基，但可亦依賴於藥物單元之其餘結構。用經驗性部分 N-取代之亞甲基胺基甲酸酯單元所達成之結果提供具有優越穩定性之藥物連接物部分。

**實例 10：具有自我分解型組裝單元之抗體藥物結合物對其亞甲基胺基甲酸酯單元之自發性水解之活體外穩定性。**

在市售大鼠及小鼠血漿 (Bioreclamation) 之 200  $\mu$ L 無菌等分試樣中以 1 mg/mL 培育如在實例 13 中製備的具有四個來自藥物-連接物化合物 1.3 之藥物-連接物部分之 ADC (亦即，具有約 4 之平均藥物負荷之 ADC 組合物)。在各時間點處在 37°C 下培育等分試樣且在 -80°C 下冷凍。在

培育完成之後，解凍樣品且將50  $\mu$ L淨IgSelect樹脂(GE Healthcare)添加至各等分試樣。樣品在4 $^{\circ}$ C下旋轉至少三小時且轉移至真空集管上之96孔過濾器板(Seahorse)。樹脂用3 $\times$  PBS (Gibco)洗滌三次且藉由用IgG溶離緩衝液(Pierce)之兩個50  $\mu$ L等分試樣離心經溶離。純化ADC經15  $\mu$ L 1 M 參(pH 7.4)中和且使用PNGaseF (New England Biolabs)在37 $^{\circ}$ C下去糖基化一小時。在與QTOF (Agilent)質譜儀串聯之Polyhydroxyethyl A SEC管柱(PolyLC)上解析各樣品之40  $\mu$ L注射液以使得可以天然、完整狀態分析ADC(參見 Valliere-Douglass, John等人「Native Intact Mass Determination of Antibodies Conjugated with Monomethyl Auristatin E and F at Interchain Cysteine Residues」Analytical Chemistry 2012, 84, 2843-2849)。將完整ADC之原始質譜去卷積，且整合在各去卷積峰下之面積以判定各樣品之平均藥物-抗體比率。圖1顯示藉由以上質譜分析方法在數天中隨時間推移所測定之隨藥物-抗體比率變化之AE藥物結合物之血漿穩定性。

質譜資料證實，已發生之任何藥物損失係歸因於來自該配位體單元之藥物-連接物之完全消除且非歸因於可歸因於MAC單元之水解不穩定性之連接物降解。質譜資料亦表明，在延伸子單元之丁二醯亞胺部分之丁二醯亞胺環系統完全水解為對應酸-醯胺部分之後，藥物:抗體比率保持恆定。

本文所描述之具有自我分解型組裝單元，其具有共價連接至在結構上對應於藥物或模型藥物之藥物單元的亞甲基胺基甲酸酯單元，之各種構築體之穩定性資料在表4中概述。

表4. 自我分解型組裝單元穩定性之概述

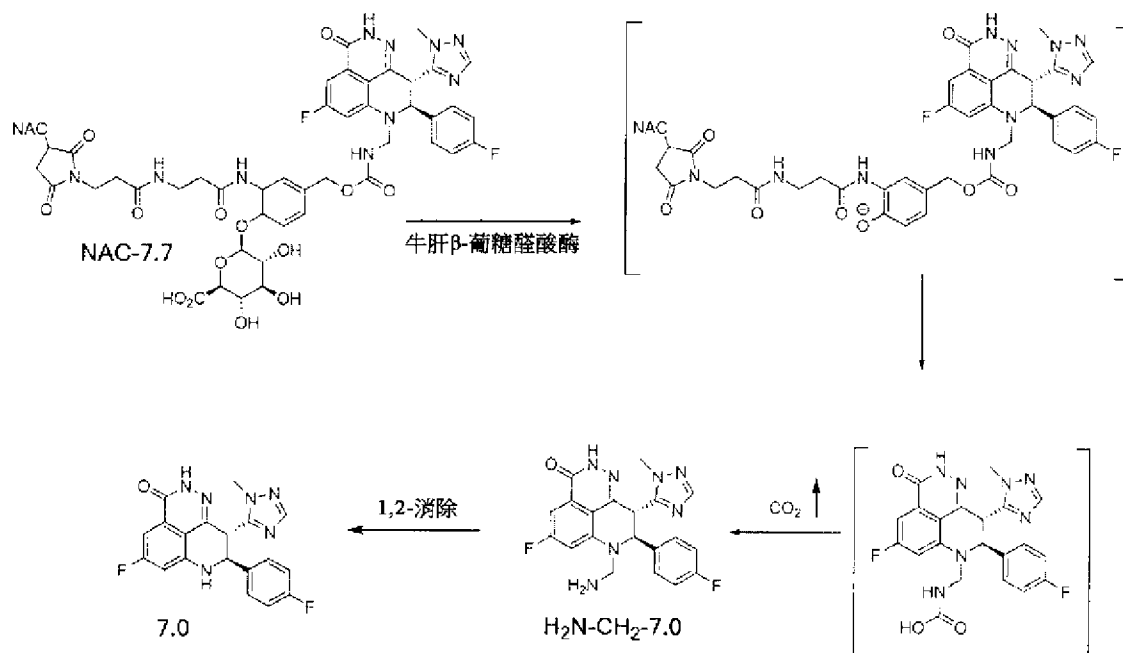
藥物或模型藥物(胺基甲酸酯R)	構築體(藥物官能基)	藉由LC/MS觀測到之相對降解半衰期
1.3 (H)	cAC10-AE結合物(2° OH)	未觀測到
4.5 (Et)	雷公藤內酯-連接物化合物(2° OH)	未觀測到
5.6 (H)	依維莫司-連接物化合物(2° OH)	7天
6.4 (H)	他克莫司-連接物化合物(1° OH)	未觀測到
7.7 (H)	NAC-(BMN-673)結合物(2° NH)	未觀測到
8.25 (Et)	模型藥物-連接物化合物(1° OH)	7天
8.30 (BU)	模型藥物-連接物化合物(1° OH)	未觀測到
8.26 (Et)	模型藥物-連接物化合物(2° OH)	未觀測到
8.32 (PEG <sub>8</sub> )	模型藥物-連接物化合物(2° OH)	未觀測到
8.27 (Et)	模型藥物-連接物化合物(3° OH)	7天
8.31 (BU)	模型藥物-連接物化合物(3° OH)	未觀測到
8.28 (Et)	模型藥物-連接物化合物(Ar- OH)	未觀測到
8.29 (Et)	模型藥物-連接物化合物(1° SH)	未觀測到

**實例11. 含巰基藥物、含一級、二級及三級脂族醇藥物之游離藥物或模型化合物自具有由MAC單元或其變異體構成的自我分解型組裝單元的NAC結合物之釋放，其係在彼單元之葡糖醛酸酶活化之後進行。**

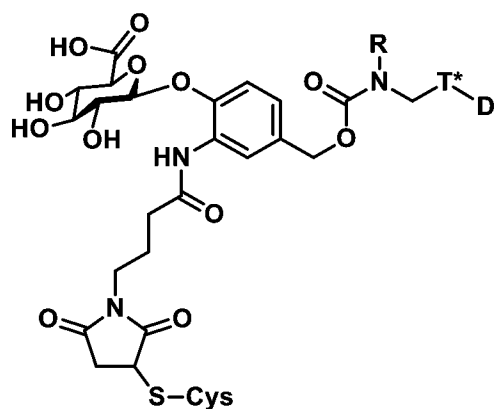
用以下方式評估游離藥物自衍生自實例7之藥物-連接物化合物之NAC-7.7結合物之釋放：藉由將B型-1 $\beta$ -葡糖醛酸酶(牛肝，1,644,000個單元/克固體)溶解於pH 5 100 mM乙酸鈉緩衝劑中至0.5 mg/mL之有效濃度來製備酶儲備液。將化合物7.7之8 mM藥物-連接物儲備液之五微升添加至12.5  $\mu$ L DMSO、26.3  $\mu$ L磷酸鹽-緩衝鹽水及6.75  $\mu$ L 100 mM N-乙醯半胱胺酸。經淬滅連接物隨後用0.45 mL酶儲備液稀釋。隨後以在1、10、20及40分鐘下取得之多個時間點在37°C下培育酶促反應。各時間點樣品由稀釋在5體積冰冷甲醇中之20  $\mu$ L反應物組成，且將其冷卻至-20°C直至所有樣品均被抽取。隨後在12,000 g下離心樣品5分鐘且藉由UPLC-MS分析20  $\mu$ L上清液。在20分鐘之酶分解之後，藥物-連接物完全耗盡。至40分鐘，大部分物質為游離藥物，其指示自連接物系統之有效完全藥物釋放。

與自MAC單元快速釋放游離藥物而在自我分解型組裝單元之自

我分解之後不產生可偵測中間物之cAC10-2.0結合物相反，NAC-7.7結合物顯示中間物NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-7.0之堆積，該中間物之結構在以下流程中顯示。



亦研究了替代「游離藥物」自合併來自實例8之藥物-連接物部分之NAC結合物之釋放。彼等化合物係藉由在用於製備模型藥物連接物化合物8.23-8.30之胺基中間物中，用引入順丁烯二醯亞胺延伸子單元前驅體之N-3-(丙醯基)-順丁烯二醯亞胺替換N-乙醯基封端基團來製備。順丁烯二醯亞胺部分隨後用如先前所描述之N-乙醯基-半胱胺酸淬滅以用於製備NAC-7.7。衍生自實例8之胺基中間物之NAC-結合物具有以下一般性結構



其中T\*為來自含一級醇或硫醇化合物之羥基或硫氫基官能基之氧或硫雜原子或為來自含二級或三級醇化合

物之羥基官能基或來自表3之含酚化合物之氧雜原子。R之變體至完全D-T\*-H釋放之時間及所釋放的化合物在表5中顯示。

表5. 在自我分解之活化之後的游離藥物釋放效率

D-T*-H (對應模型藥物-連接物化合物)	R	至100%釋放之時間 (min.)
一級醇(8.25)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15
一級醇(8.30)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15
二級醇(8.26)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	45
二級醇(8.32)	-PEG <sub>8</sub>	15
三級醇(8.27)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15
三級醇(8.31)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15
芳族醇(8.28)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	25
硫醇(8.29)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	40

**實例12：**歸因於抗體藥物結合物之自我分解型組裝單元之條件性活化的釋放自該抗體藥物結合物之MAC單元之細胞毒性游離藥物向標的癌細胞之細胞內遞送。

與當與等量未標靶游離藥物接觸時相比，與負荷有8種藥物之具有實例7之藥物-連接物部分且以實例13之方式製備的cOKT9-7.7結合物(其標靶CD70<sup>+</sup>細胞)接觸的Lovo細胞(人類結腸腺癌細胞株)經發現具有較大量之細胞內游離藥物(亦即，化合物7.0)，如圖3中所示。彼等結果指示，ADC靶向所要細胞且在其細胞內化之後有效釋放游離藥物。

**實例13：**具有MAC單元之ADC之製備及其活體外細胞毒性

靶向抗體配位體cAC10及h1F6分別在US 8,257,706及US 2009/0148942中描述。cAC10標靶CD30<sup>+</sup>細胞，其包括Karpas 299、L540cy及L-428。h1F6標靶CD70<sup>+</sup>細胞，其包括786-O、L-428及Caki - 1。

對於均質藥物負荷為8之ADC組合物，靶向抗體配位體之鏈間二硫鍵之完全還原係藉由US 2003/00883263之方法實現。簡言之，含靶向抗體(5-10 mg/mL)之具有1 mM乙二胺四乙酸(EDTA)之磷酸鹽緩衝



鹽水用10 eq. 參(2-羧基乙基)膦(TCEP)處理，使用磷酸氫二鉀中和至 pH 7.4 且在 37°C 下培育 45 分鐘。低分子量藥劑之分離係藉由在 Sephadex G25 管柱上之尺寸排阻層析達成。

部分還原靶向抗體配位體以得到平均藥物負荷為約 4 之 ADC 組合物係使用 US 2005/0238649 之方法實現。簡言之，含抗體之具有 1 mM EDTA 之磷酸鹽緩衝鹽水 (pH 7.4) 用 2.1 eq. TCEP 處理且隨後在 37°C 下培育約 45 分鐘。硫醇/Ab 值係藉由自溶液之 280 nm 下之吸光度測定經還原抗體濃度及藉由與 DTNB 反應測定硫醇濃度及測定 412 nm 下之吸光度來檢查。

藥物-連接物化合物係使用 US 2005/0238649 之方法結合至完全及部分經還原之靶向抗體配位體。簡言之，將含藥物-連接物化合物之 DMSO 連同過量 DMSO 添加至含經還原抗體之具有 EDTA 之 PBS 以達成 15% 之總反應共溶劑。在環境溫度下 30 分鐘後，將過量 n-乙醯基半胱胺酸添加至混合物以淬滅所有未反應之順丁烯二醯亞胺基團。反應混合物係藉由使用 Sephadex G25 樹脂脫鹽純化為 PBS 緩衝劑。

在 280 nm 下測定所得 ADC 組合物之蛋白質濃度。結合藥物係藉由使用疏水性相互作用 (HIC) HPLC 分析來量化。

在下表中所提及之 cAC10-1006 及 hF16-1006 分別為嵌合 AC10 抗體及人類化 F16 抗體，其經由具有式 XVIII 之 val-cit-PABA 自我分解型部分之胺基甲酸酯官能基在其 N 末端處結合至單甲基奧瑞他汀 E (MMAE) 且用作對照物。針對多個細胞株測試所得 ADC 以測定活體外活性，其所產生之結果在表 5 及表 6 中概述。

表 6. 用 MAC 連接物製備之 ADC 之活體外細胞毒活性；數值以 ng/ml 表示 IC<sub>50</sub>。

ADC	Dr/Ab	Karpas 299 CD30+ CD70-	L540cy CD30+ CD70 (低)	786-0 CD70+	Caki-1 CD70+
h1F6-1.3	3.6	>1000	>1000*	>1000**	19
cAC10-1.3	3.7	0.8	3	>1000	>1000
cAC10-1006	4.0	1	8	>1000	>1000
h1F6-1006	4.0	>1000	>1000	>1000**	7

表7. 用MAC連接物製備之ADC之活體外細胞毒活性；數值以ng/ml表示IC<sub>50</sub>。

ADC	Dr/Ab	Karpas 299 CD30+ CD70-	L540cy CD30+ CD70-	L-428 CD30 (中等) CD70 (低)	HEL92.1.7 CD30- CD70-
cAC10-2.0	8.0	0.4	3	65	>1000
cAC10-1006	4.0	0.6	9	>1000*	>1000
h1F6-1006	4.0	>1000	>1000	>1000*	>1000

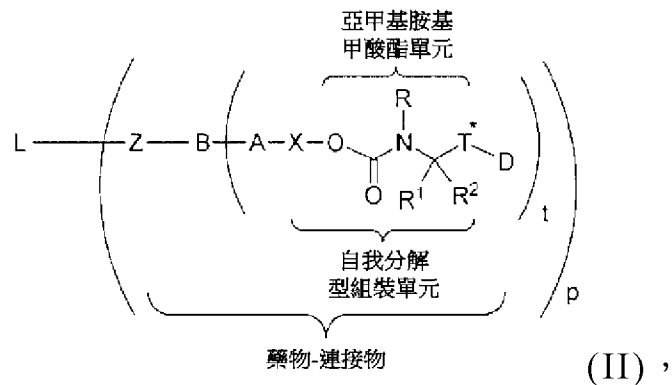
\*細胞株已知對MMAE具有抗性

\*\*已知對奧瑞他汀具有抗性之細胞株

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種配位體-藥物結合物化合物，其具有式II之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L為配位體單元；

Z為延伸子單元；

B為視情況存在之分支單元，且當下標t大於1時存在且當下標t為1時不存在；

A為視情況存在之連接物單元；

D為藥物單元，其合併具有羥基、巰基、胺或醯胺官能基之游離藥物，其中該官能基已併入該亞甲基胺基甲酸酯單元中；

T\*為來自該官能基之氧、硫或視情況經取代之氮雜原子；

X為該可活化自我分解型部分；

R、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>獨立地為氫、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基或視情況經取代之C連接雜芳基，該雜芳基具有3至8個碳原子環成員及一至四個獨立地選自由N、O、P及S所組成之群之雜原子環成員；或

其中R為鹼性單元，其中該鹼性單元之鹼性官能基為胺或可視情

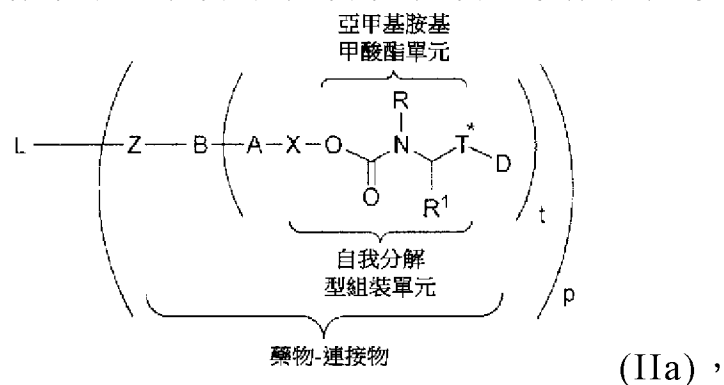
況經取代之含氮3員、4員、5員或6員雜環，其中該雜環為C連接或N連接，或該鹼性單元之鹼性官能基為 $-N(R^{op})_2$ ，其中各 $R^{op}$ 獨立地選自由氫及 $C_1-C_6$ 烷基組成之群，或各 $R^{op}$ 為甲基；

下標 $t$ 在1至4範圍內；且

下標 $p$ 為在1至16範圍內之整數。

### 【請求項2】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其具有式IIa：



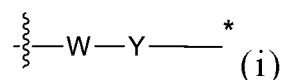
或其醫藥學上可接受之鹽。

### 【請求項3】

如請求項1或2之配位體-藥物結合物化合物，其中B不存在且下標 $t$ 為1。

### 【請求項4】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其中該可活化自我分解型部分(X)具有式(i)之結構：



其中視存在或不存在A及/或B而定，波浪線指示W至A、B或Z之共價連接，且星號(\*)指示Y至該亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，且其中；

W為活化單元；且

Y為自我分解型間隔子單元，

其中Y之自我分解之活化導致該游離藥物之釋放。

**【請求項5】**

如請求項4之配位體-藥物結合物化合物，其中藉由W與Y之間共價鍵之酶促裂解來活化Y之自我分解。

**【請求項6】**

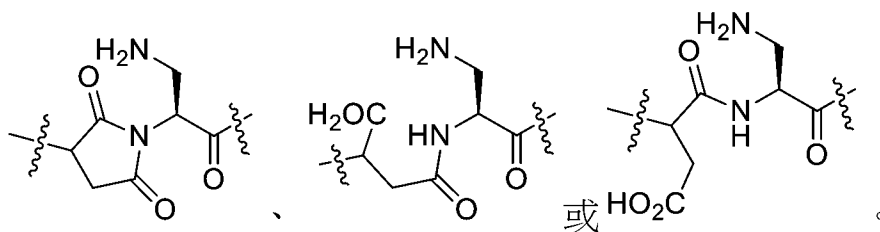
如請求項5之配位體-藥物結合物化合物，其中藉由腫瘤相關蛋白酶進行酶促裂解。

**【請求項7】**

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其中該延伸子單元(Z)係由丁二醯亞胺部分或酸-醯胺部分及視情況存在之鹼性單元構成，其中該丁二醯亞胺或酸-醯胺部分連接至該配位體單元之硫原子。

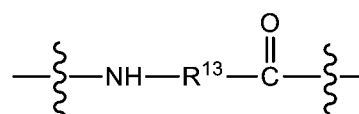
**【請求項8】**

如請求項7之配位體-藥物結合物化合物，其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



**【請求項9】**

如請求項8之配位體-藥物結合物化合物，其中該連接物單元(A)存在且具有以下結構：



其中該鄰接於羰基之波浪線指示共價連接至該可活化自我分解

型部分X之位置，及

另一波浪線指示當B存在時連接至B，或當B不存在時連接至Z；

且

R<sup>13</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基-、-伸芳基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸雜烷基-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-伸芳基-、-伸芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>雜環基)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>伸烷基-。

**【請求項10】**

如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，其中R為鹼性單元，其中該鹼性單元之該鹼性官能基為-N(R<sup>op</sup>)<sub>2</sub>，其中各R<sup>op</sup>獨立地選自由氫及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基組成之群。

**【請求項11】**

如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，其中R為鹼性單元，其中該鹼性單元之該鹼性官能基為-N(R<sup>op</sup>)<sub>2</sub>，其中一R<sup>op</sup>為氫及另一R<sup>op</sup>為甲基，或兩個R<sup>op</sup>皆為甲基。

**【請求項12】**

如請求項6之配位體-藥物結合物化合物，其中該腫瘤相關蛋白酶為組織蛋白酶B。

**【請求項13】**

如請求項6之配位體-藥物結合物化合物，其中W為-Val-Cit-、-Phe-Lys-或-Val-Ala-。

**【請求項14】**

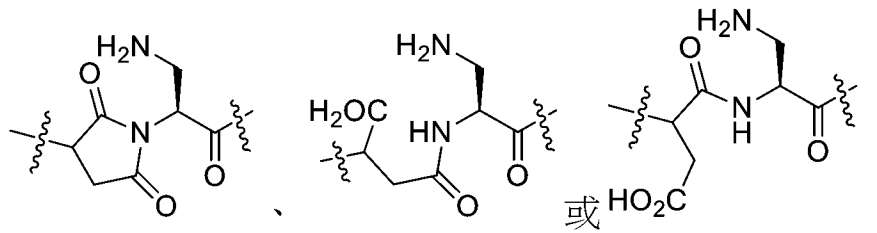
如請求項9之配位體-藥物結合物化合物，其中R<sup>13</sup>為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基-。

## 【請求項15】

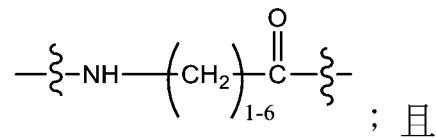
如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其中下標p為在1至8範圍內之整數。

## 【請求項16】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



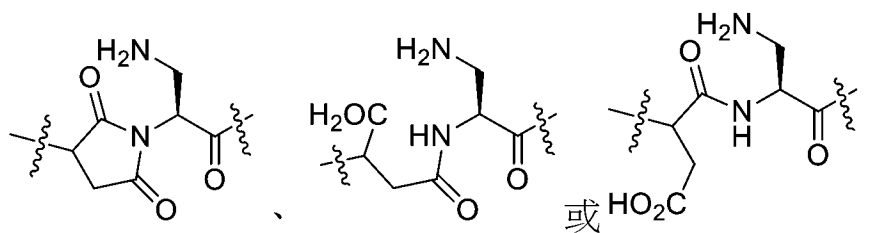
其中該連接物單元(A)存在且具有以下結構：



其中下標p為在1至8範圍內之整數。

## 【請求項17】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



其中該連接物單元(A)不存在；且

其中下標p為在1至8範圍內之整數。

## 【請求項18】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，

其中R為鹼性單元，其具有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 之結構，其中各 $\text{R}^{\text{op}}$ 獨

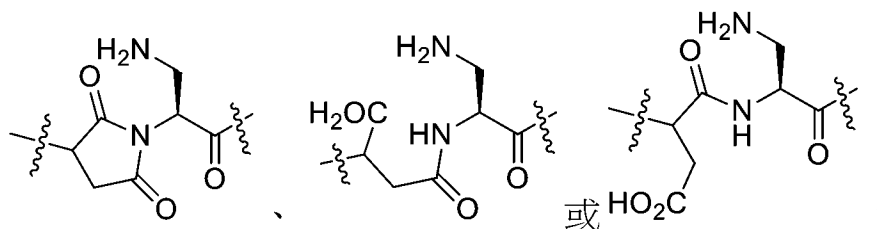
第5頁(發明申請專利範圍)



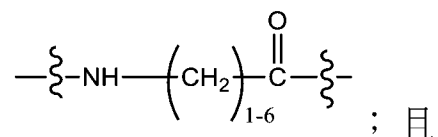


如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，其中R為鹼性單元，其具有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 之結構，其中各 $\text{R}^{\text{op}}$ 獨立地選自由氫及甲基組成之群；

其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



其中該連接物單元(A)存在且具有以下結構：

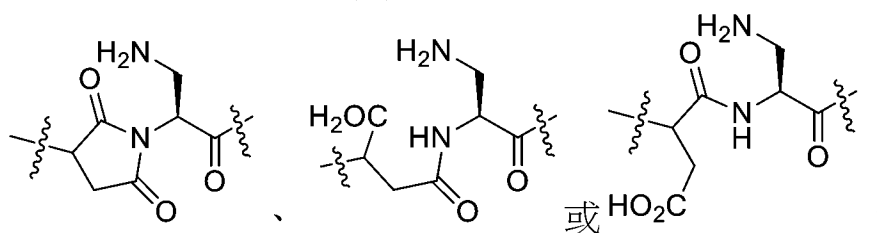


其中下標p為在1至8範圍內之整數。

#### 【請求項20】

如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，其中R為鹼性單元，其具有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ 之結構，其中各 $\text{R}^{\text{op}}$ 獨立地選自由氫及甲基組成之群；

其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



其中該連接物單元(A)不存在；且

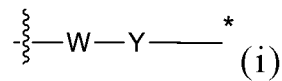
其中下標p為在1至8範圍內之整數。

#### 【請求項21】

如請求項1之配位體-藥物結合物化合物，

其中該可活化自我分解型部分(X)具有式(i)之結構：

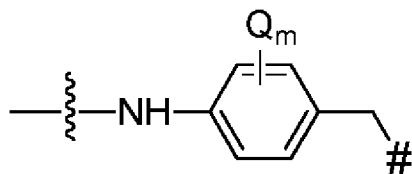
第 7 頁(發明申請專利範圍)



其中視存在或不存在A及/或B而定，波浪線指示W至A、B或Z之共價連接，且星號(\*)指示Y至該亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，且其中：

W為活化單元；且

Y具有以下結構：



其中波浪線係指共價連接至該活化單元(W)之位置，且井號(#)係指該苯甲基碳共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之位置；其中

Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基；且

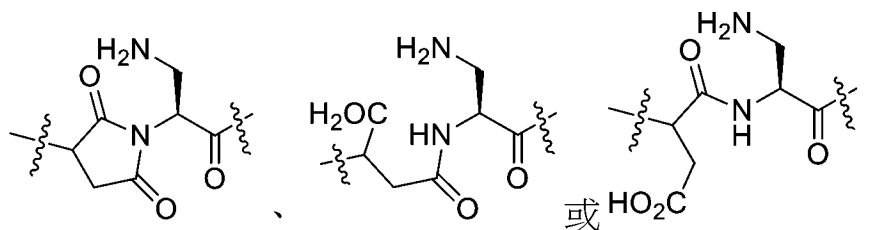
m為在0至4範圍內之整數。

### 【請求項22】

如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，

其中R為鹼性單元，其具有-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>op</sup>)<sub>2</sub>之結構，其中各R<sup>op</sup>獨立地選自由氫及甲基組成之群；

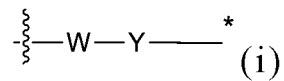
其中該延伸子單元(Z)具有以下結構：



其中該連接物單元(A)不存在；

其中下標p為在1至8範圍內之整數；

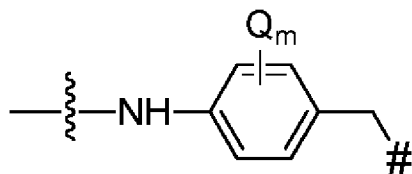
其中該可活化自我分解型部分(X)具有式(i)之結構：



其中視存在或不存在A及/或B而定，波浪線指示W至A、B或Z之共價連接，且星號(\*)指示Y至該亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，且其中：

W為活化單元；且

Y具有以下結構：



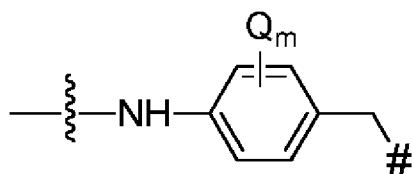
其中波浪線係指共價連接至該活化單元(W)之位置，且井號(#)係指該苯甲基碳共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之位置；其中

Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基；且

m為在0至4範圍內之整數。

#### 【請求項23】

如請求項4之配位體-藥物結合物化合物，其中Y具有以下結構：



其中波浪線係指共價連接至該活化單元(W)之位置，且井號(#)係指該苯甲基碳共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之位置；其中

Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基；且

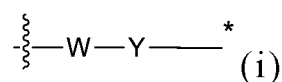
m為在0至4範圍內之整數。

#### 【請求項24】

如請求項2之配位體-藥物結合物化合物，

其中該可活化自我分解型部分(X)具有式(i)之結構：

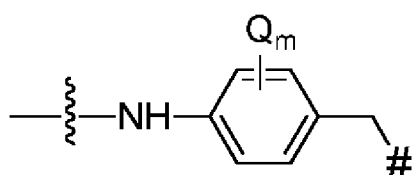
第9頁(發明申請專利範圍)



其中視存在或不存在A及/或B而定，波浪線指示W至A、B或Z之共價連接，且星號(\*)指示Y至該亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，且其中；

W為活化單元；

Y具有以下結構：



其中波浪線係指共價連接至該活化單元(W)之位置，且井號(#)係指該苯甲基碳共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之位置；其中

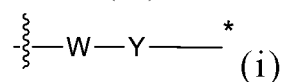
Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基；且

m為在0至4範圍內之整數。

### 【請求項25】

如請求項17之配位體-藥物結合物化合物，

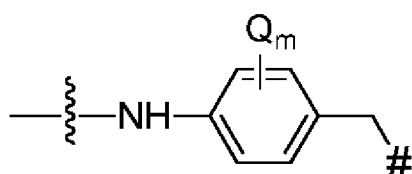
其中該可活化自我分解型部分(X)具有式(i)之結構：



其中視存在或不存在A及/或B而定，波浪線指示W至A、B或Z之共價連接，且星號(\*)指示Y至該亞甲基胺基甲酸酯單元之共價連接，且其中；

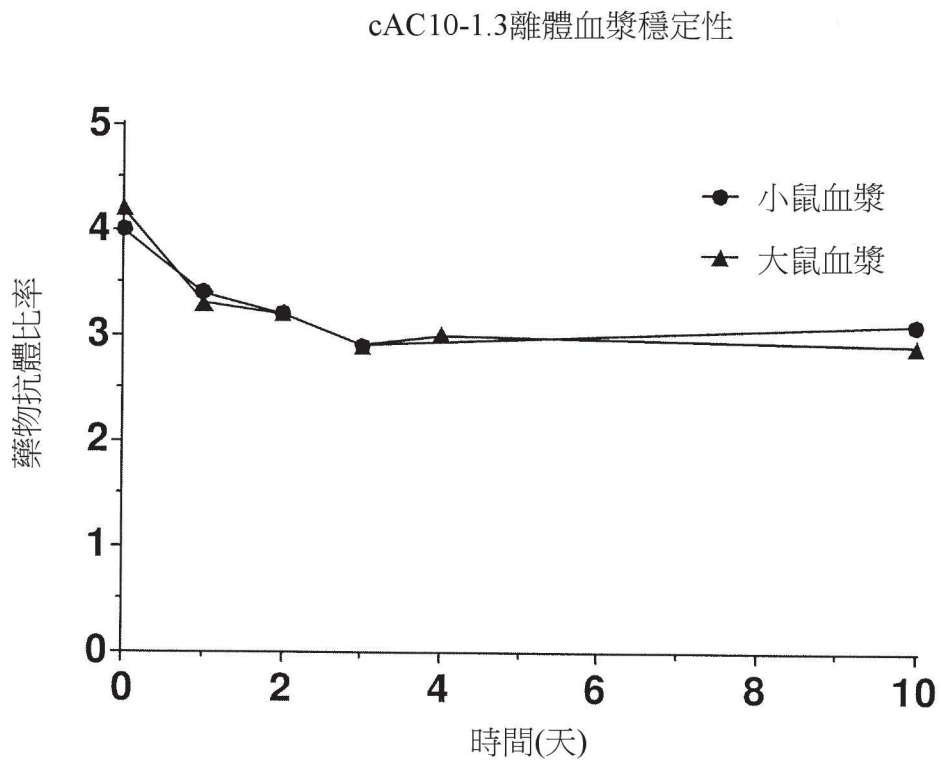
W為活化單元；

Y具有以下結構：

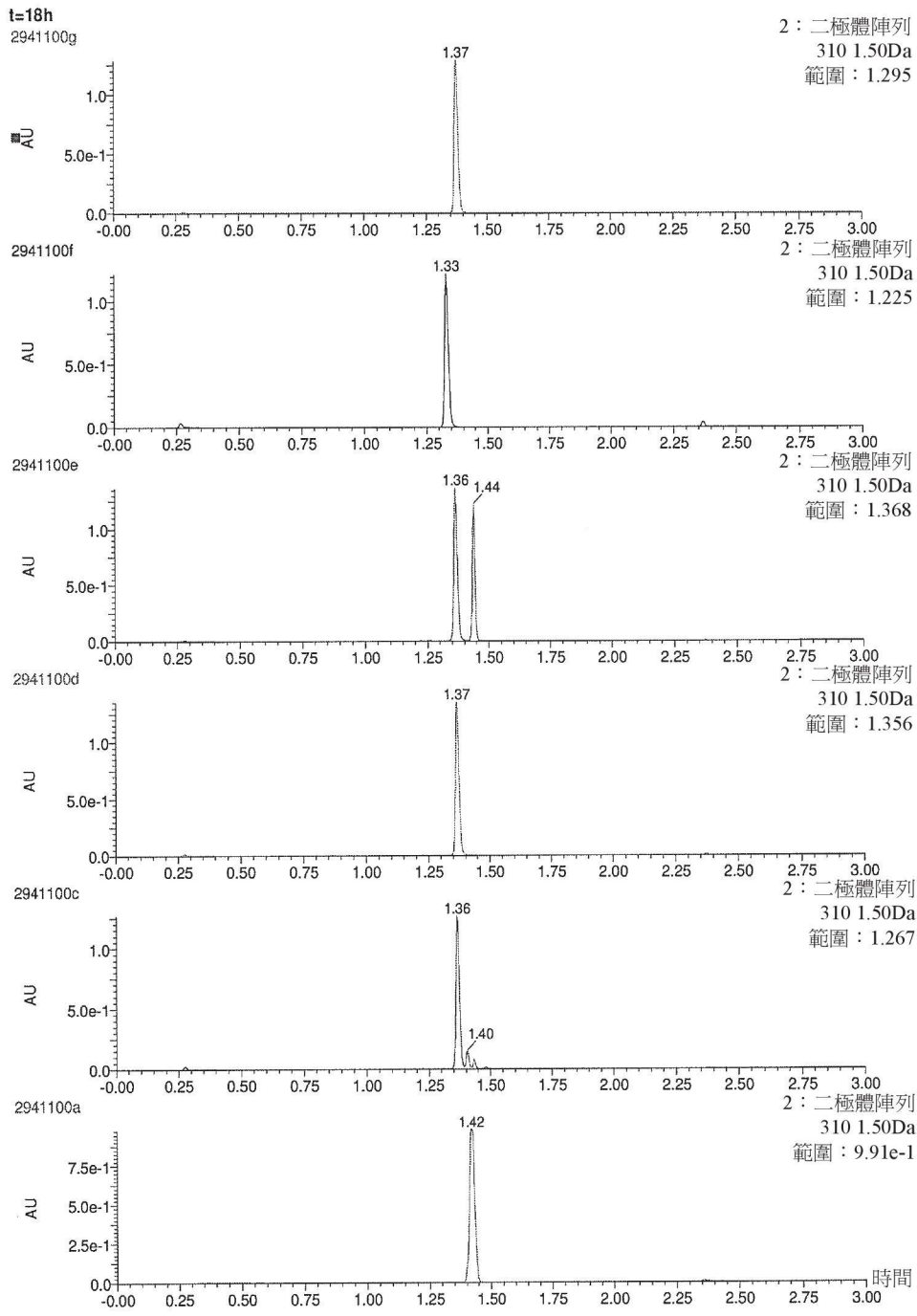


其中波浪線係指共價連接至該活化單元(W)之位置，且井號(#)係指該苯甲基碳共價連接至亞甲基胺基甲酸酯單元之位置；其中Q為-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、鹵素、硝基或氰基；且m為在0至4範圍內之整數。

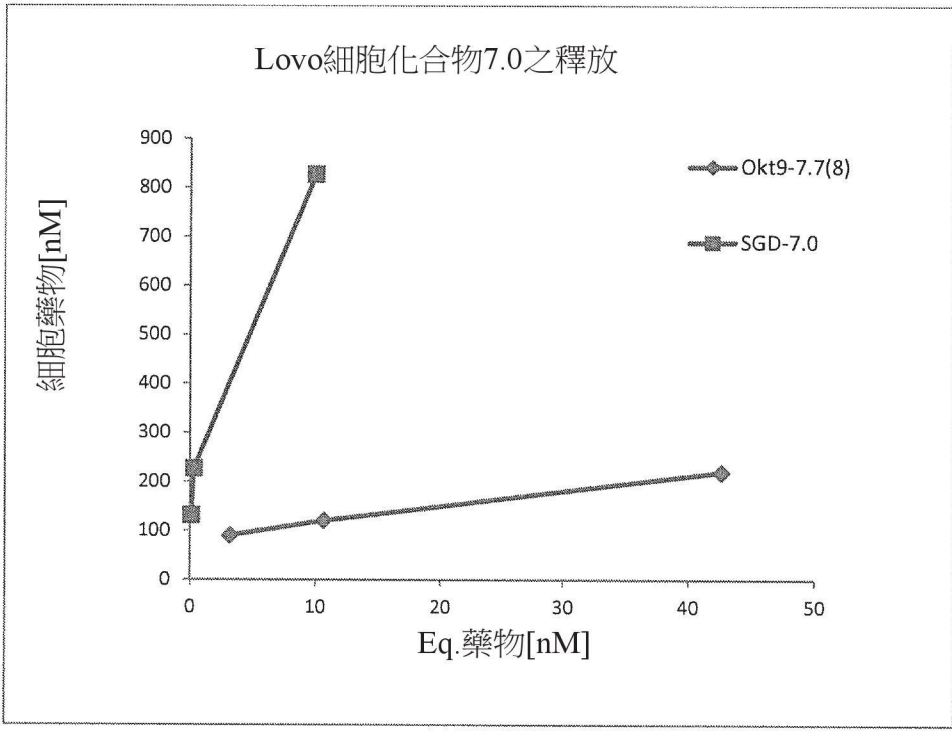
## 【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】