一种抗肿瘤化合物及其应用

技术领域

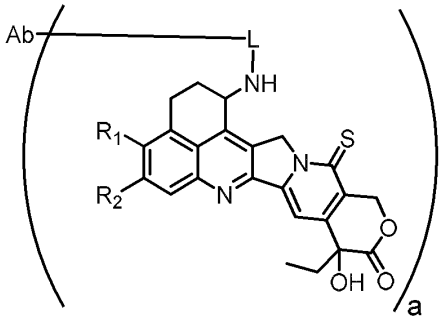
本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种抗肿瘤化合物及其应用。

背景技术

抗体-药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)将单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素相连，充分利用了抗体对正常细胞和肿瘤细胞表面抗原结合的特异性和细胞毒性物质的高效性，具有抗肿瘤作用。喜树碱衍生物依沙替康应用于抗体偶联药物(ADC)已有文献报道，但本领域仍需进一步开发疗效更好、安全性更高的 ADC 药物。

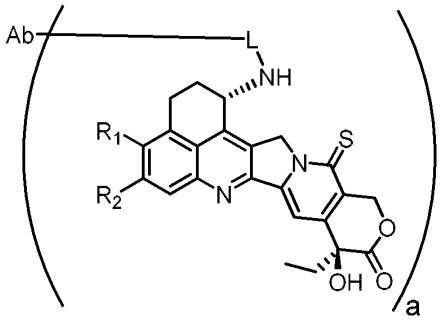
发明内容

一方面，本申请提供了一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（I）所示的结构：



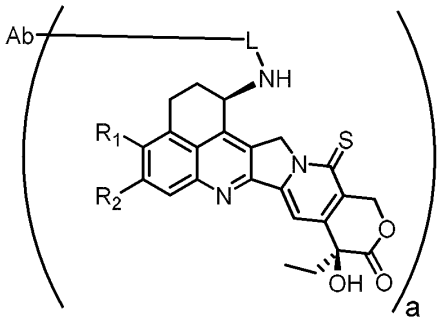
（I），

在一种实施方式中，所述式（I）所示的结构包含（I-a）所示的结构：



（I-a）。

在一种实施方式中，所述式（I）所示的结构包含（I-b）所示的结构：



（I-b）。

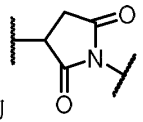
其中，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

L 为任选取代的连接体，

Ab 为配体，a 为大于 0 的数，a 是小数或整数。

在式（I）所示的结构中，所述 L 为连接体-L_1- L_2-L_3-L_4-L_5-。

在式（I）所示的结构中，所述 L_1 为任选取代的 ，所述 L_1 与所述 Ab 直接连接。

在式（I）所示的结构中，所述 L_2 为选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数，p 选自 2 至 8 的整数。

在式（I）所示的结构中，所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

在式（I）所示的结构中，其中，n 为 2。

在式（I）所示的结构中，所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

在式（I）所示的结构中，X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

在式（I）所示的结构中，其中，m1 为 2。

在式（I）所示的结构中，其中，m2 为 2。

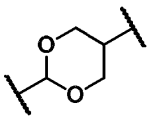
在式（I）所示的结构中，X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在式（I）所示的结构中，X_1 为任选取代的苯基。

在式（I）所示的结构中，X_1 为任选取代的吡啶基。

在式（I）所示的结构中，其中，m1 为 0。

在式（I）所示的结构中，其中，m2 为 1。

在式（I）所示的结构中，X_1 为任选取代的。

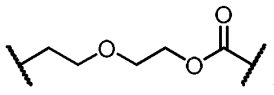
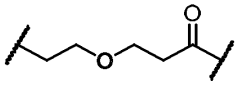
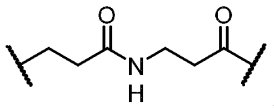
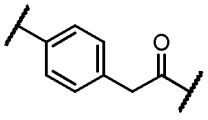
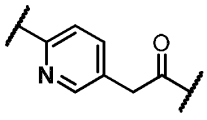
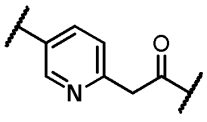
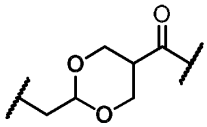
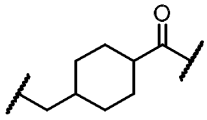
在式（I）所示的结构中，X_1 为任选取代的环己基。

在式（I）所示的结构中，其中，m1 为 1。

在式（I）所示的结构中，其中，m2 为 0。

在式（I）所示的结构中，所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

在式（I）所示的结构中，其中，p 为 5。

在式（I）所示的结构中，所述 L_2 选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

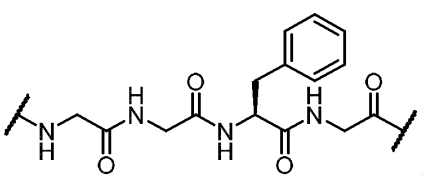
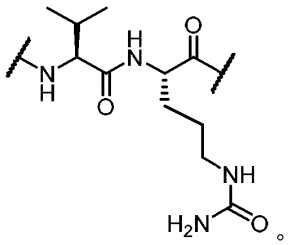
在式（I）所示的结构中，所述 L_3 为肽残基。

在式（I）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

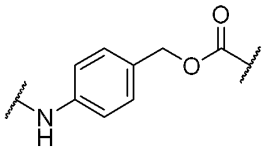
在式（I）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

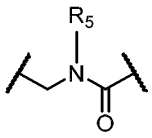
在式（I）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

在式（I）所示的结构中，所述 L_3 选自以下组的结构：

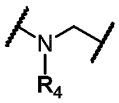

和

。

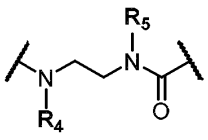
在式（I）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

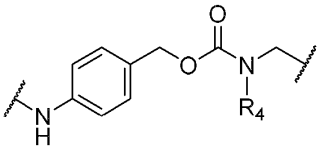
L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的

，

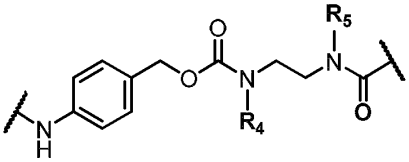
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的

，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

在式（I）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的

。

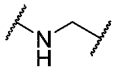
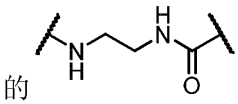
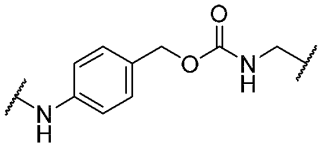
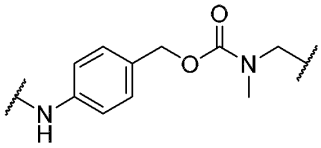
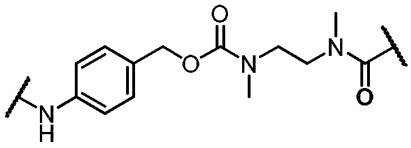
在式（I）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的

。

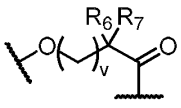
在式（I）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的

。

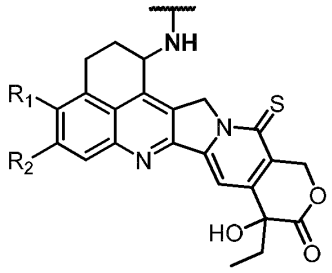
在式（I）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的

。

在式（I）所示的结构中，所述 R_4 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

在式（I）所示的结构中，所述 R_5 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

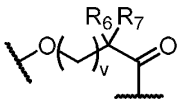
在式（I）所示的结构中，所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

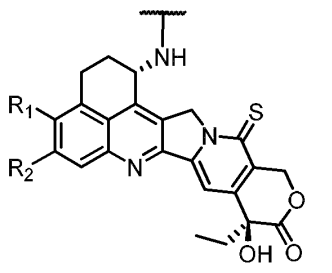
在式（I）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

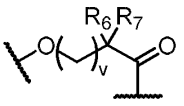
其中，v 选自至少为 0 的数。

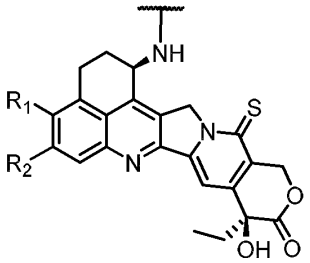
在式（I）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（I）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为氢。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的甲基。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为氟取代的甲基。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为三氟甲基。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的环烷基。

在式（I）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的环丙基。

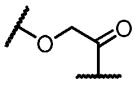
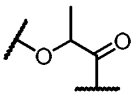
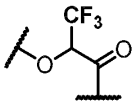
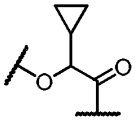
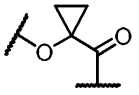
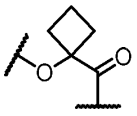
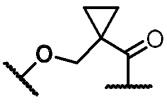
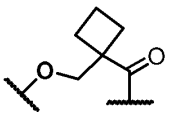
在式（I）所示的结构中，所述 R_7 为氢。

在式（I）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

在式（I）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

在式（I）所示的结构中，其中，v 为 0。

在式（I）所示的结构中，其中，v 为 1。

在式（I）所示的结构中，所述 L_5 选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 为抗体或其抗原结合片段。

在本申请的配体偶联物中，其中所述抗体选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

在本申请的配体偶联物中，其中所述抗体为单克隆抗体。

在本申请的配体偶联物中，其中所述抗原结合片段选自以下组：Fab，Fab′，Fv 片段，$F(ab')_2$，$F(ab)_2$，scFv，di-scFv，VHH 和 dAb。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含 HER2 抗体和/或 TROP2 抗体。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链可变区的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：1 所示，所述 HCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：2 所示，且所述 HCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：3 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链可变区的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：4 所示，所述 LCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：5 所示，且所述 LCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：6 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链可变区，所述重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：7 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链可变区，所述轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：8 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链，所述重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：9 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链，所述轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：10 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链可变区的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：11 所示，所述 HCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：12 所示，且所述 HCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：13 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链可变区的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：14 所示，所述 LCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：15 所示，且所述 LCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：16 所示。

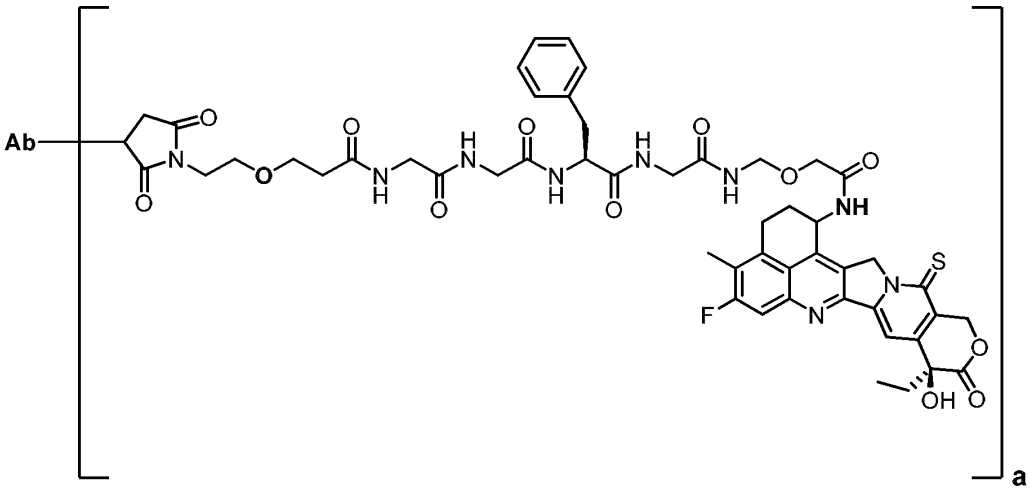
在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链可变区，所述重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：17 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链可变区，所述轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：18 所示。

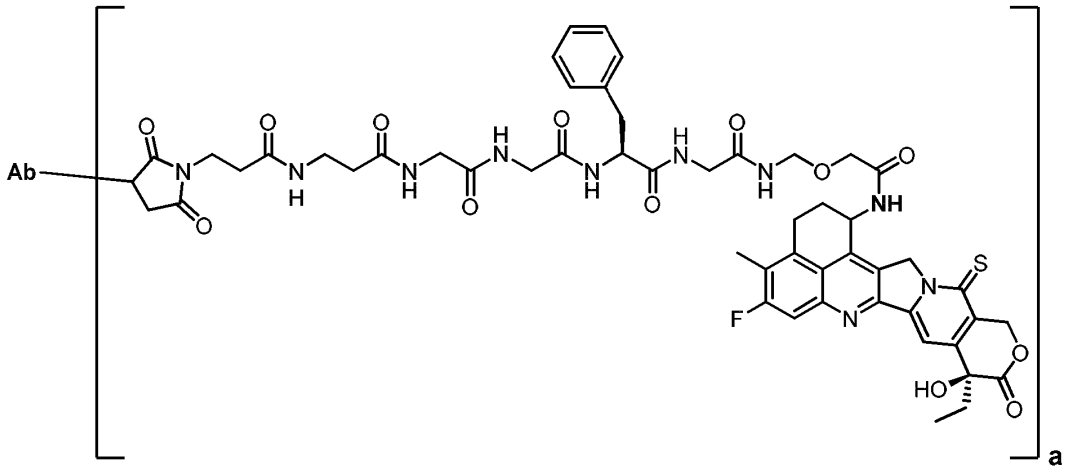
在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含重链，所述重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：19 所示。

在本申请的配体偶联物中，其中所述 Ab 包含轻链，所述轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：20 所示。

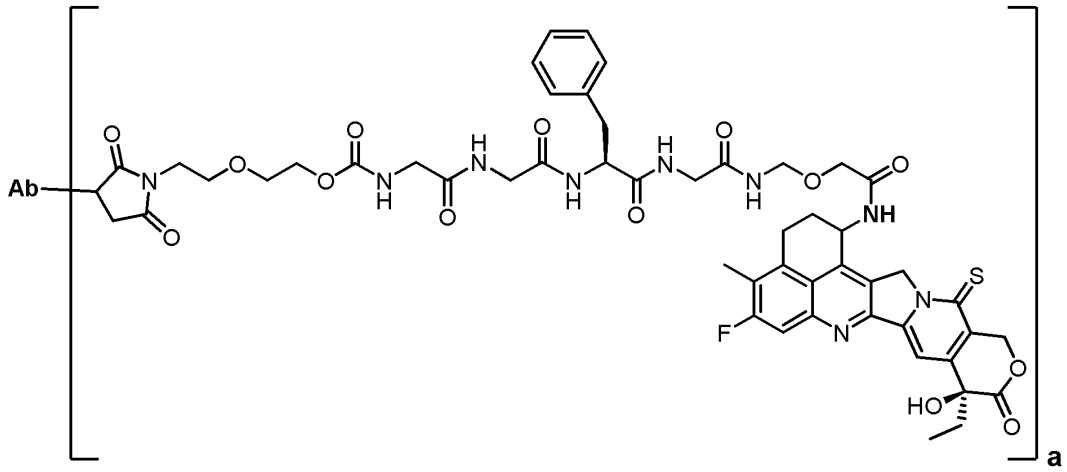
另一方面，本申请还提供了一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物选自以下组的结构：



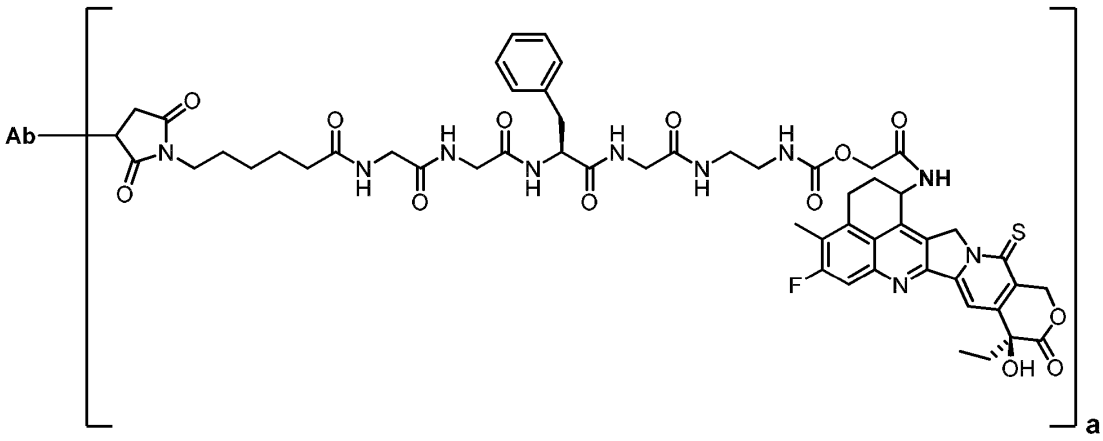
（I-1）、



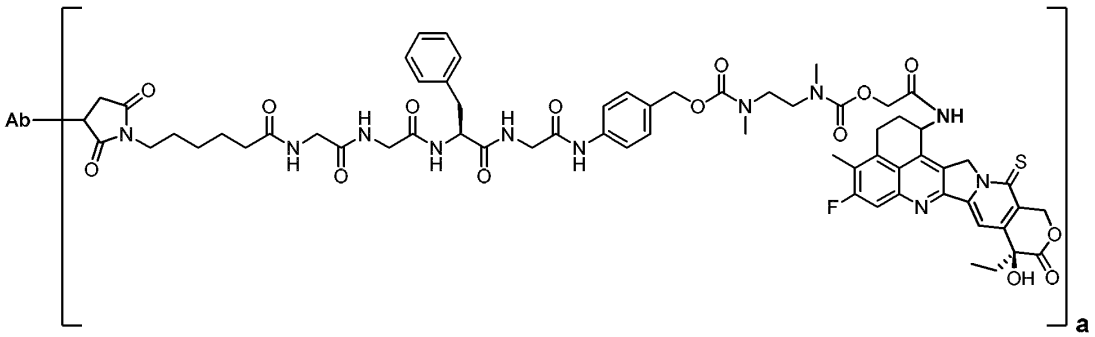
(I-2)、



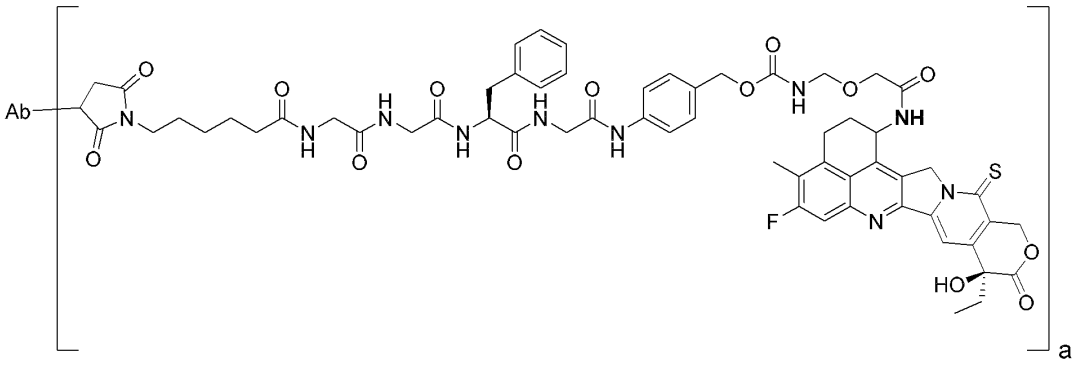
(I-3)、



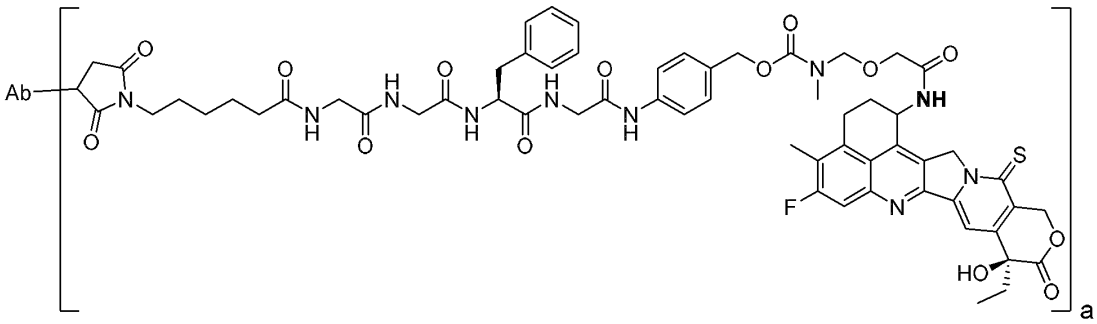
(I-4)、



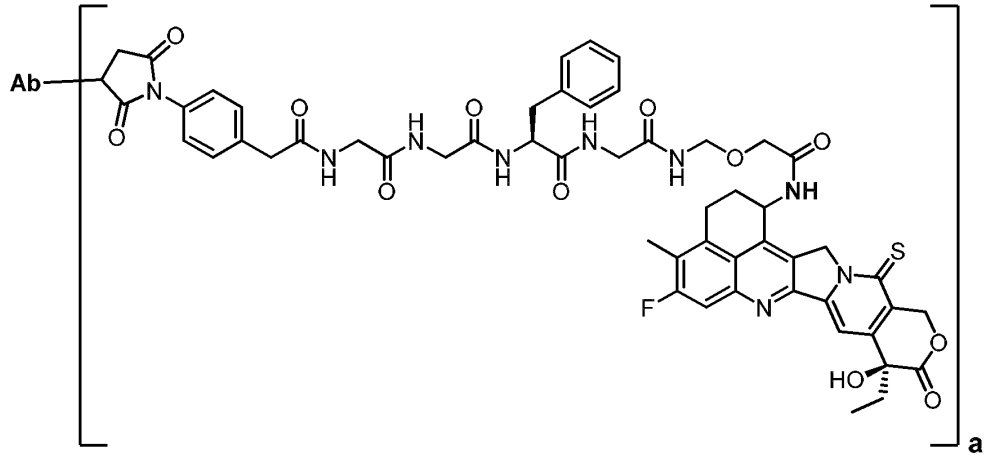
（I-5）、



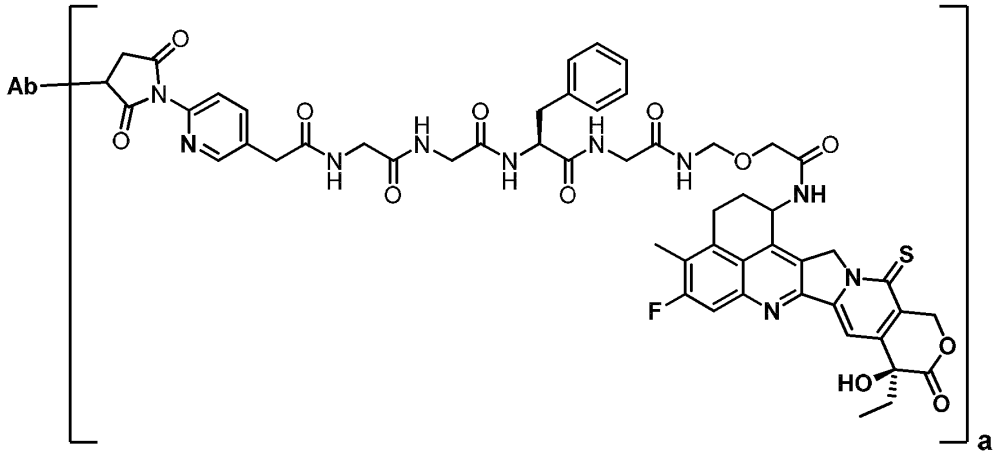
（I-6）、



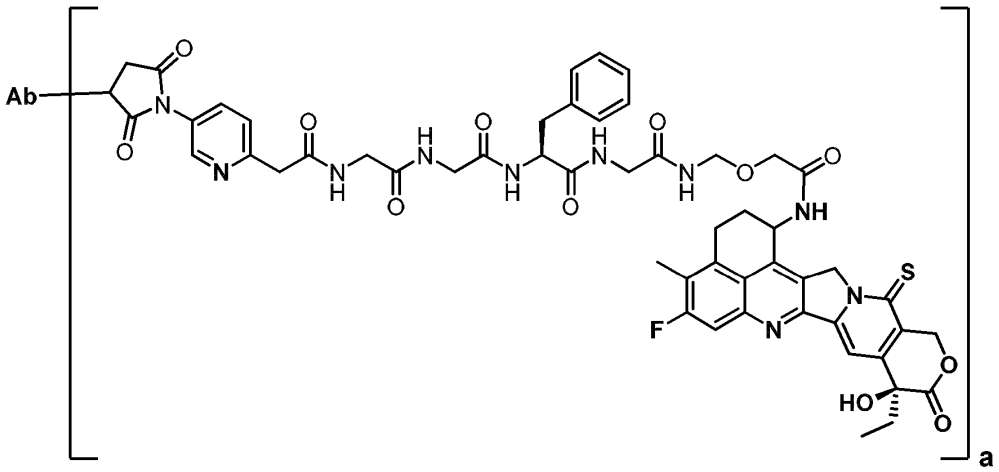
（I-7）、



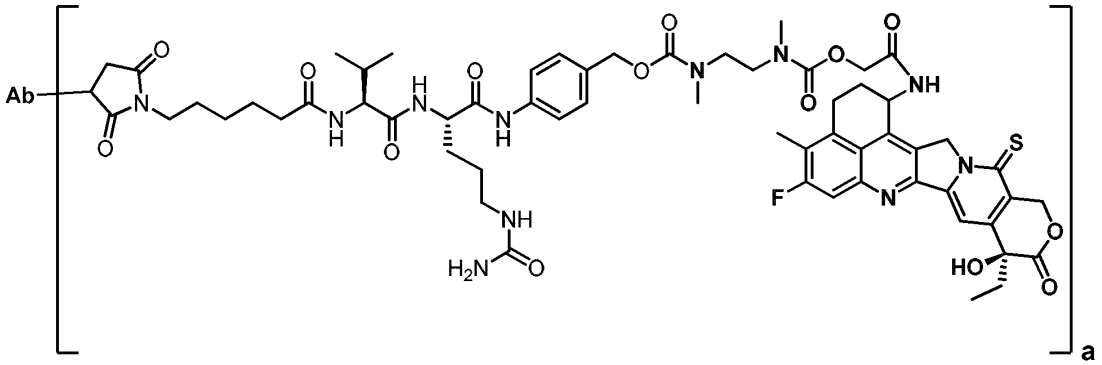
（I-8）、



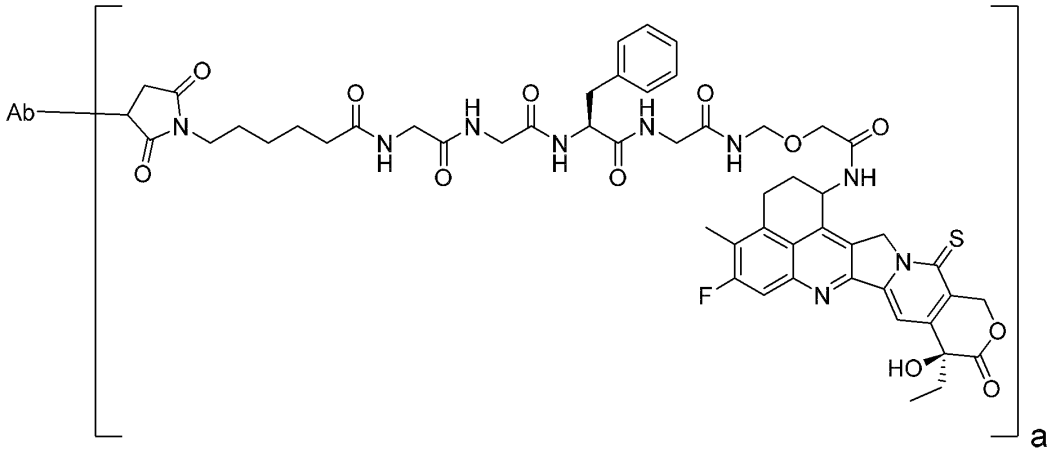
（I-9）、



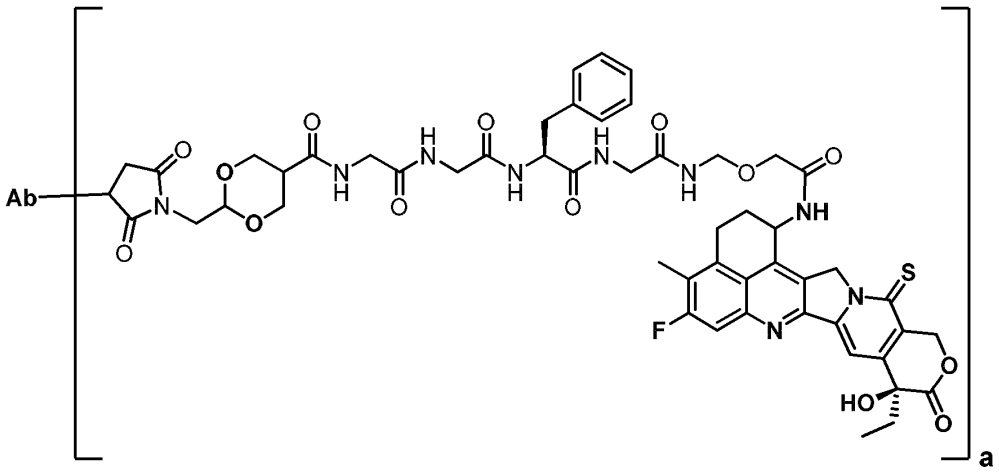
（I-10）、



（I-11）、



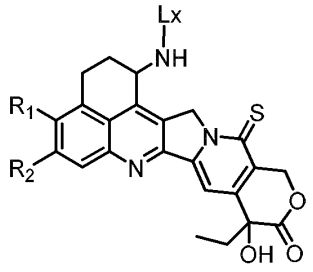
（I-12）和



（I-13），

其中 Ab 为配体，a 大于 0 的数，a 是小数或整数。

另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（II）所示的结构：



（II），

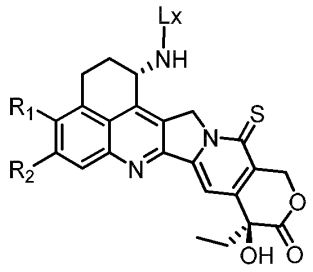
其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

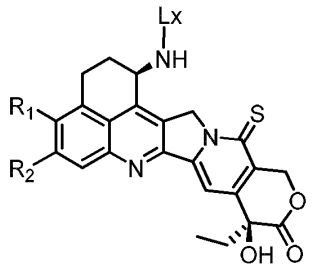
Lx 为连接基团，所述 Lx 为 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，所述 L_{1x} 能够与配体直接或间接连接。

在一种实施方式中，所述式（II）所示的结构包含式（II-a）所示的结构：



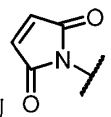
（II-a）。

在一种实施方式中，所述式（II）所示的结构包含式（II-b）所示的结构：



（II-b）。

在式（II）所示的结构中，所述 L_{1x} 能够与所述配体的巯基直接或间接连接。

在式（II）所示的结构中，所述 L_{1x} 为任选取代的  。

在式(II)所示的结构中，所述 L_2 包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数，p 选自 2 至 8 的整数。

在式（II）所示的结构中，所述 L_2 包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

在式（II）所示的结构中，其中，n 为 2。

在式（II）所示的结构中，所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

在式（II）所示的结构中，X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

在式（II）所示的结构中，其中，m1 为 2。

在式（II）所示的结构中，其中，m2 为 2。

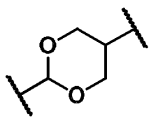
在式（II）所示的结构中，X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在式（II）所示的结构中，X_1 为任选取代的苯基。

在式（II）所示的结构中，X_1 为任选取代的吡啶基。

在式（II）所示的结构中，其中，m1 为 0。

在式（II）所示的结构中，其中，m2 为 1。

在式（II）所示的结构中，X_1 为任选取代的。

在式（II）所示的结构中，X_1 为任选取代的环己基。

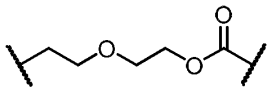
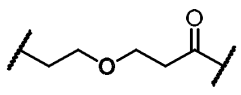
在式（II）所示的结构中，其中，m1 为 1。

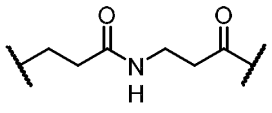
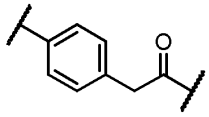
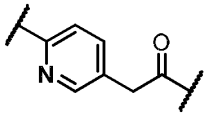
在式（II）所示的结构中，其中，m2 为 0。

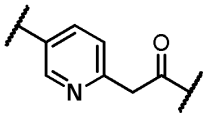
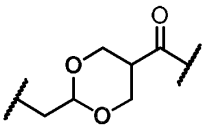
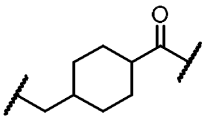
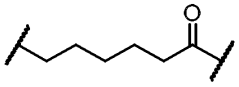
在式（II）所示的结构中，所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

在式（II）所示的结构中，其中，p 为 5。

在式（II）所示的结构中，所述 L_2 选自以下组的结构：任选取代的

、任选取代的、任选取代的

、任选取代的、任选取代的、任选

取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

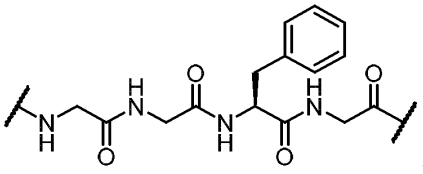
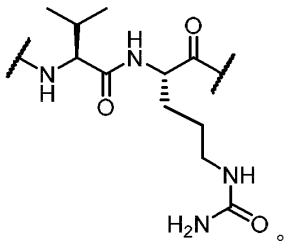
在式（II）所示的结构中，所述 L_3 为肽残基。

在式（II）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

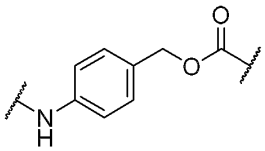
在式（II）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

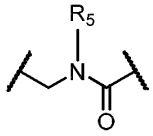
在式（II）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

在式（II）所示的结构中，所述 L_3 包含选自以下组的结构：

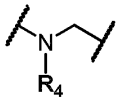
和。

在式（II）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

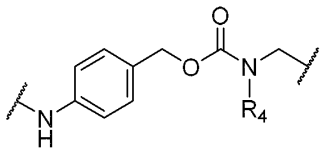
L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的，

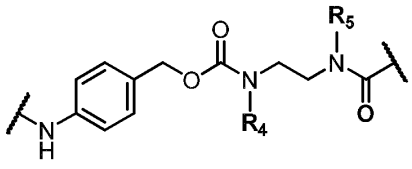
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

在式（II）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的  。

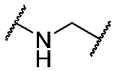
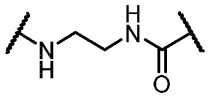
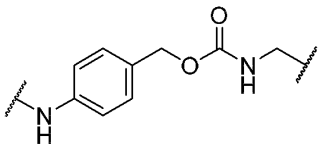
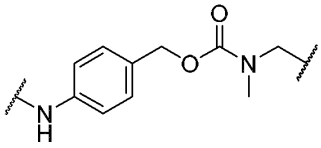
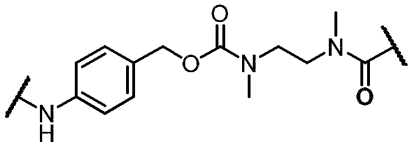
在式（II）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的  。

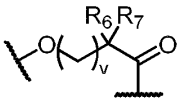
在式（II）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的  。

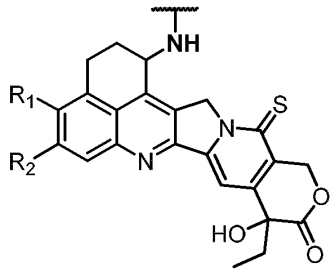
在式（II）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的  。

在式（II）所示的结构中，所述 R_4 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

在式（II）所示的结构中，所述 R_5 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

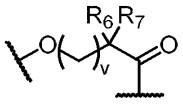
在式（II）所示的结构中，所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

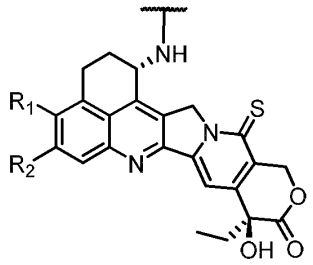
在式（II）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

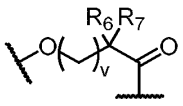
其中，v 选自至少为 0 的数。

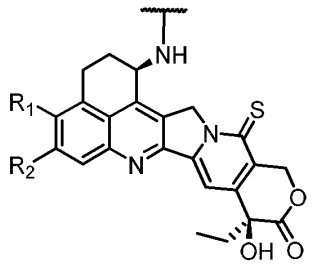
在式（II）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（II）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为氢。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的甲基。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为氟取代的甲基。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为三氟甲基。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的环烷基。

在式（II）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的环丙基。

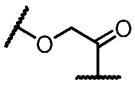
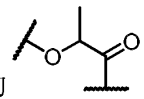
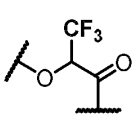
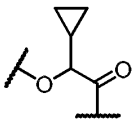
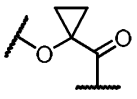
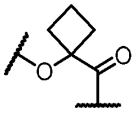
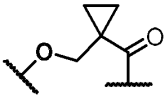
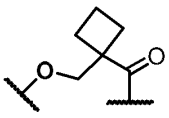
在式（II）所示的结构中，所述 R_7 为氢。

在式（II）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

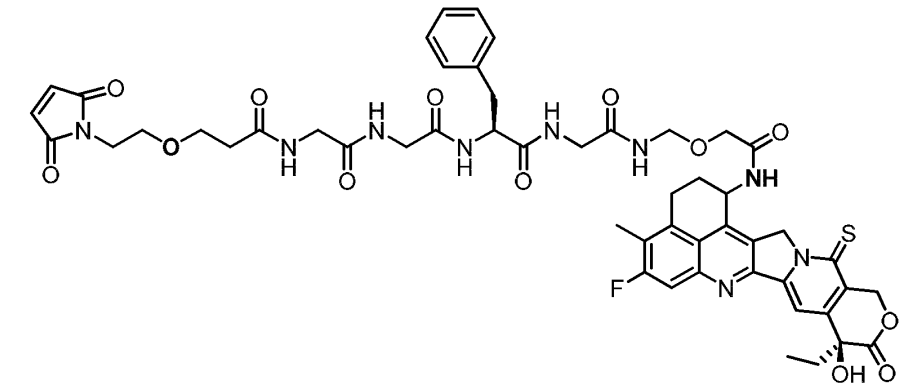
在式（II）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

在式（II）所示的结构中，其中，v 为 0。

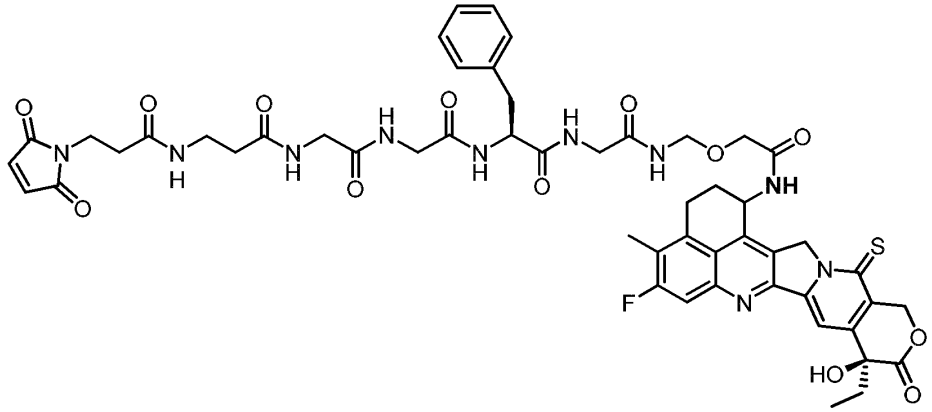
在式（II）所示的结构中，其中，v 为 1。

在式（II）所示的结构中，所述 L_5 选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

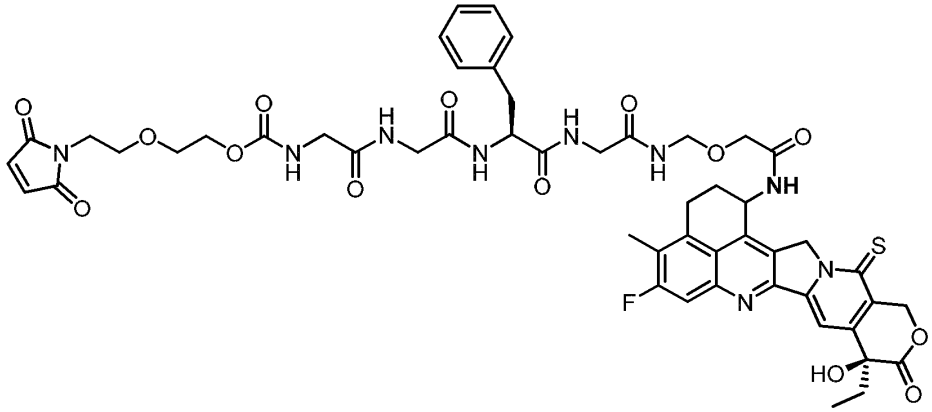
另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物选自以下组的结构：



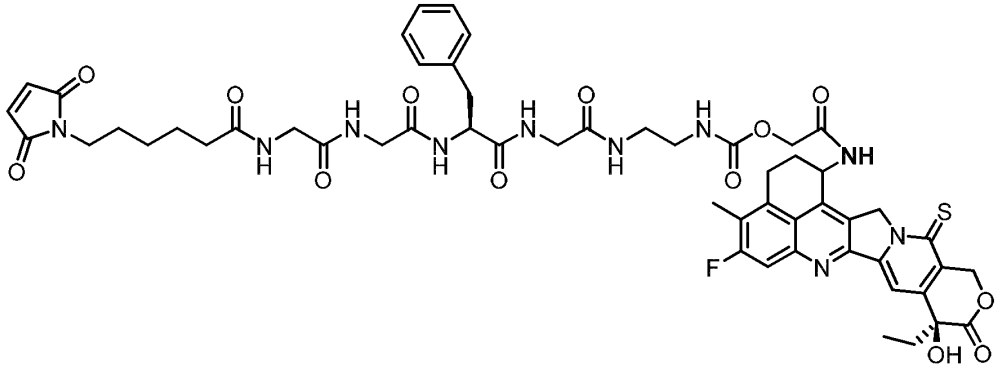
（II-1）、



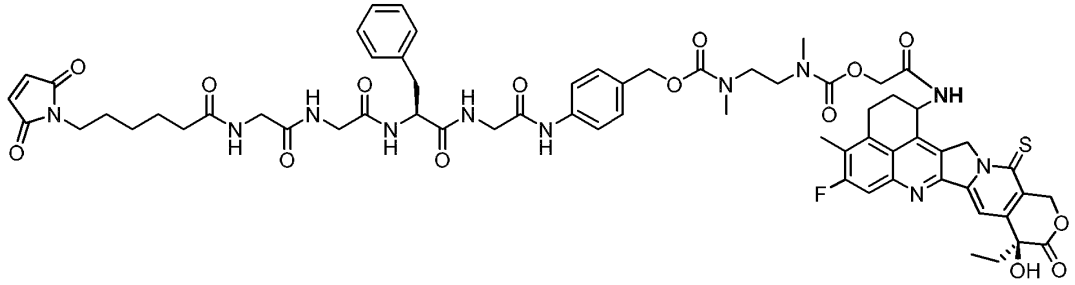
（II-2）、



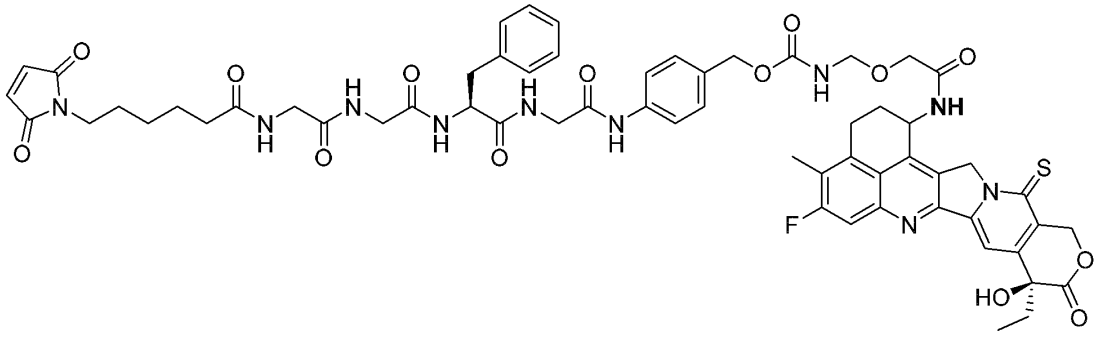
（II-3）、



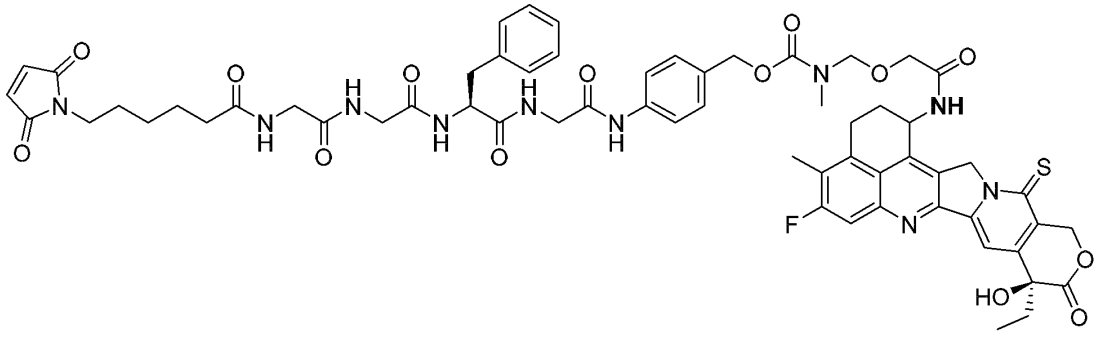
（II-4）、



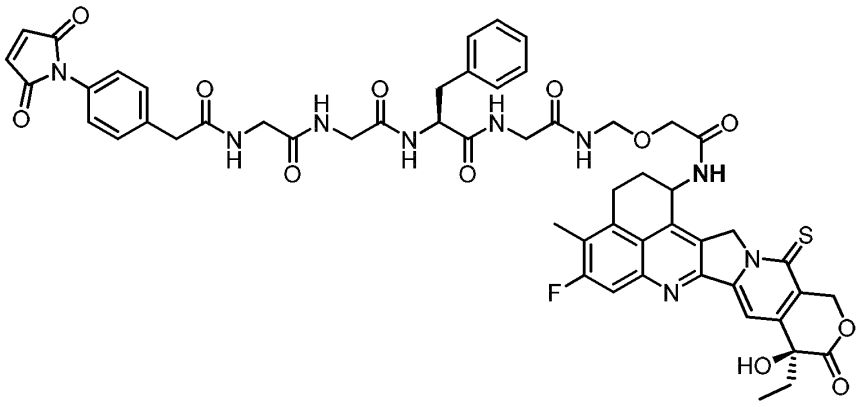
（II-5）、



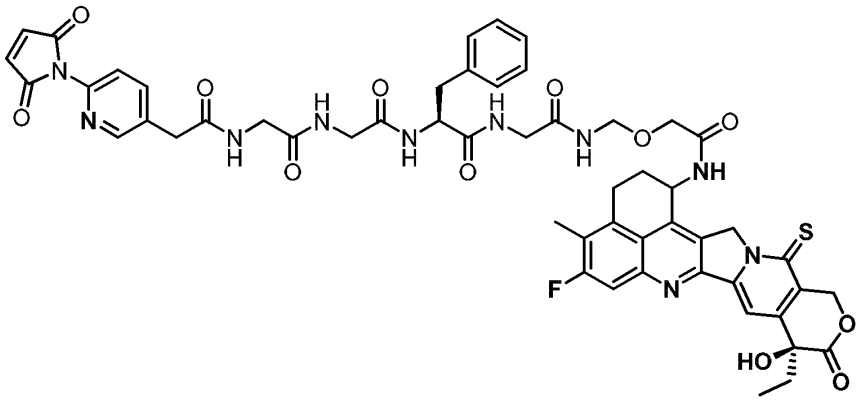
（II-6）、



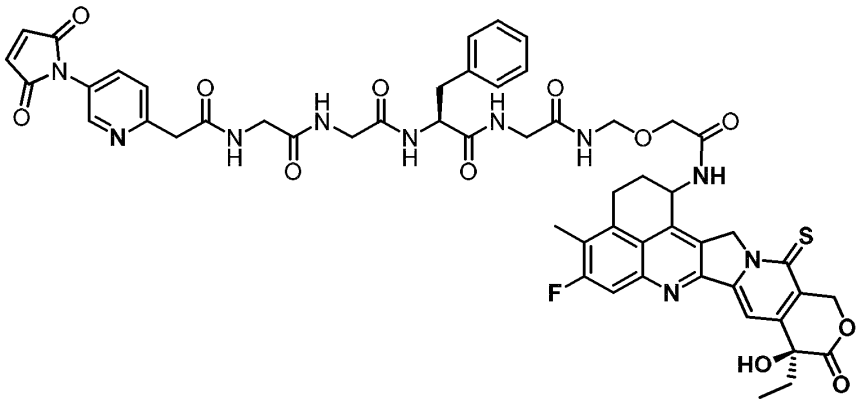
（II-7）、



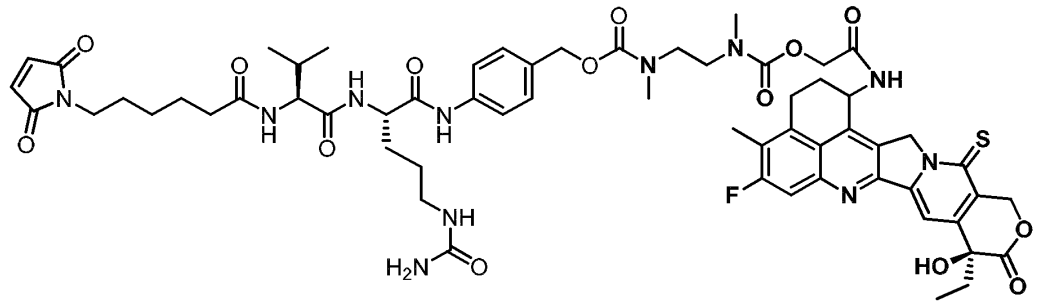
（II-8）、



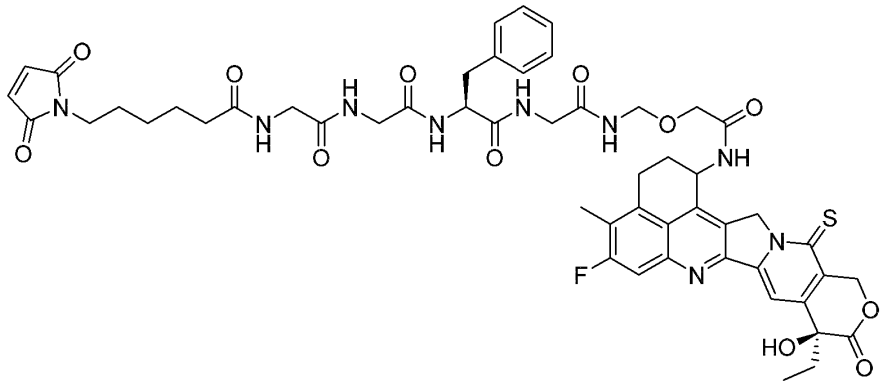
（II-9）、



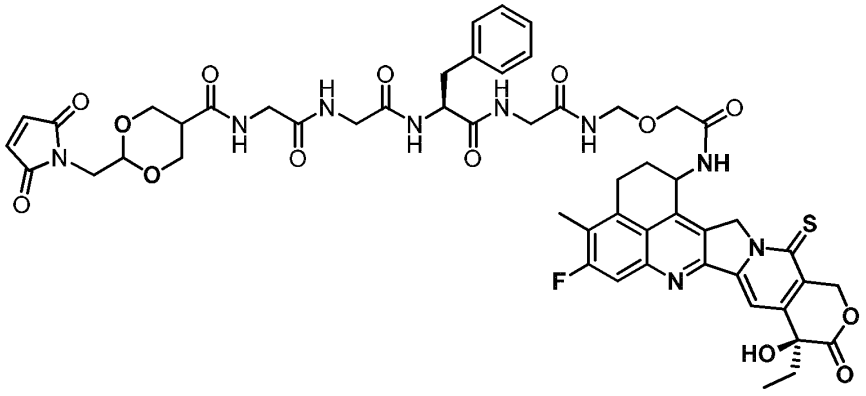
（II-10）、



（II-11）、



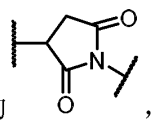
（II-12）和



（II-13）。

另一方面，本申请还提供了一种如式（L-1）所示的连接体，其用于得到经由所述连接体将药物单元与配体连接而成的配体-药物偶联物：

-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-1），

其中，L_1为任选取代的 ，

所述 L_2 选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数，

在式（L-1）所示的结构中，其中，n 为 2。

在式（L-1）所示的结构中，X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

在式（L-1）所示的结构中，其中，m1 为 2。

在式（L-1）所示的结构中，其中，m2 为 2。

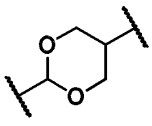
在式（L-1）所示的结构中，X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在式（L-1）所示的结构中，X_1 为任选取代的苯基。

在式（L-1）所示的结构中，X_1 为任选取代的吡啶基。

在式（L-1）所示的结构中，其中，m1 为 0。

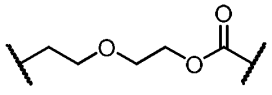
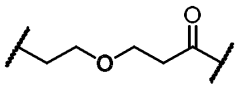
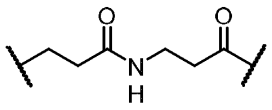
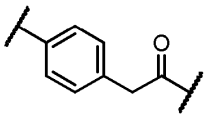
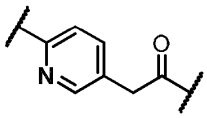
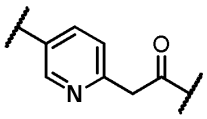
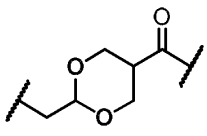
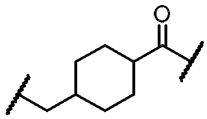
在式（L-1）所示的结构中，其中，m2 为 1。

在式（L-1）所示的结构中，X_1 为任选取代的。

在式（L-1）所示的结构中，X_1 为任选取代的环己基。

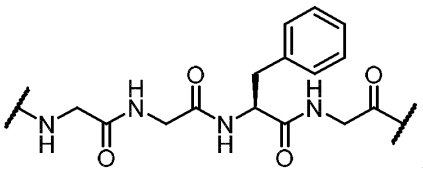
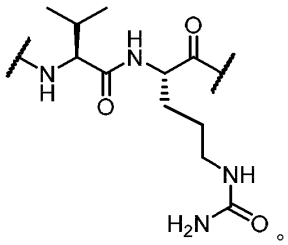
在式（L-1）所示的结构中，其中，m1 为 1。

在式（L-1）所示的结构中，其中，m2 为 0。

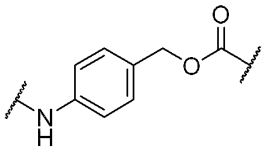
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_2 选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

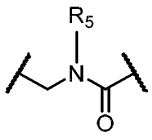
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

在式（L-1）所示的结构中，所述 L_3 为选自以下组的结构：

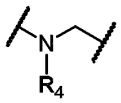

和

。

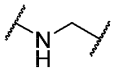
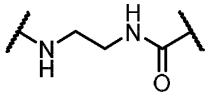
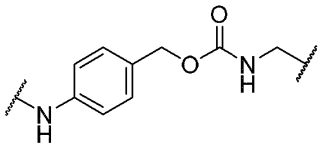
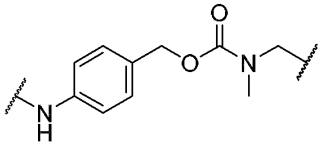
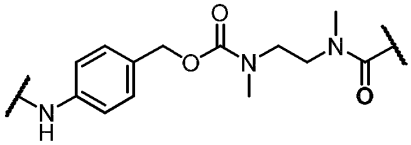
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

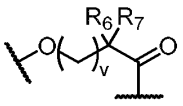
L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的

，

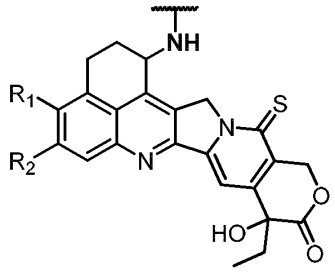
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的

，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的

。

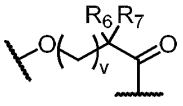
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

和任选取代的

。

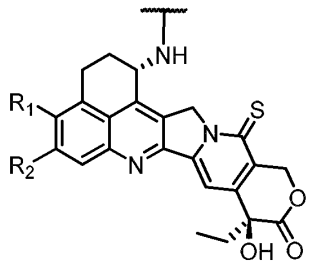
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

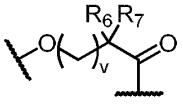
其中，v 选自至少为 0 的数。

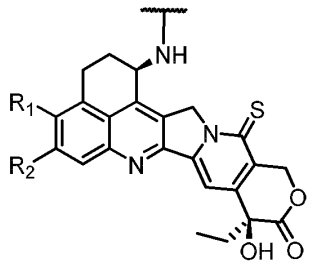
在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 为氢。

在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的甲基。

在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 为氟取代的甲基。

在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 为三氟甲基。

在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 为任选取代的环烷基。

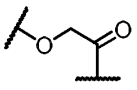
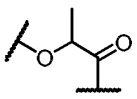
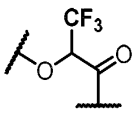
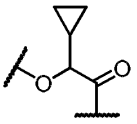
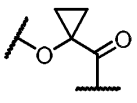
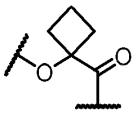
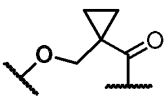
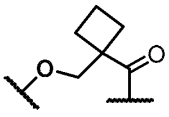
在式（L-1）所示的结构中，所述 R_7 为氢。

在式（L-1）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

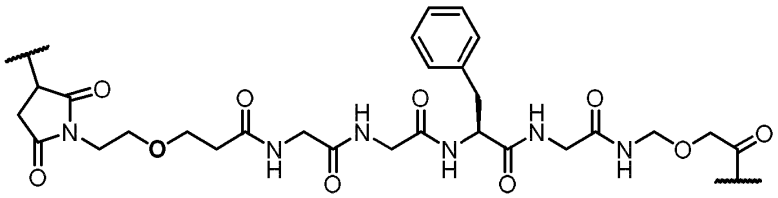
在式（L-1）所示的结构中，R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

在式（L-1）所示的结构中，其中，v 为 0。

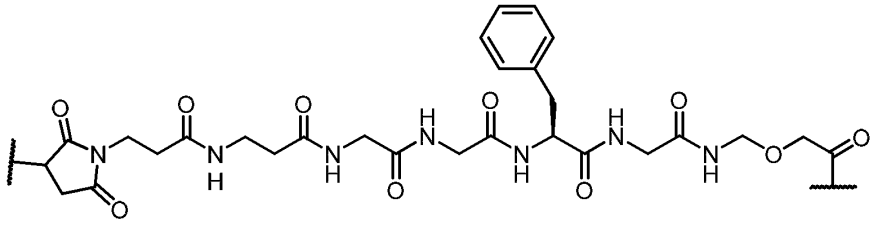
在式（L-1）所示的结构中，其中，v 为 1。

在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

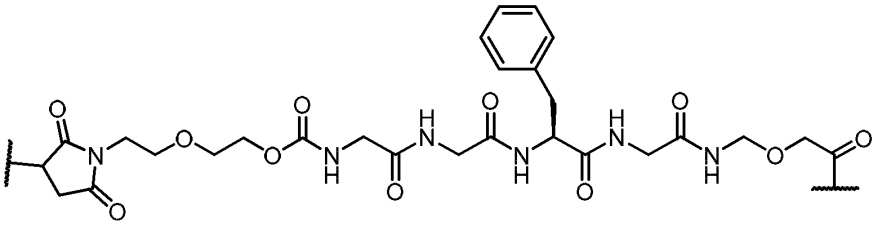
另一方面，本申请还提供了一种连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述连接体包含选自以下组的结构：



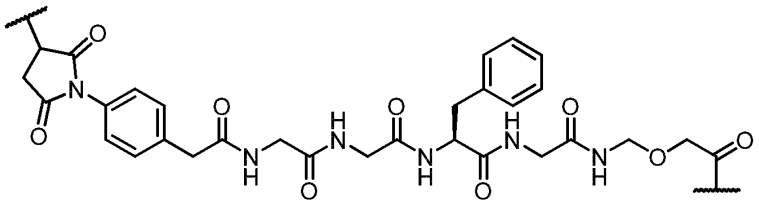
（L-1-1）、



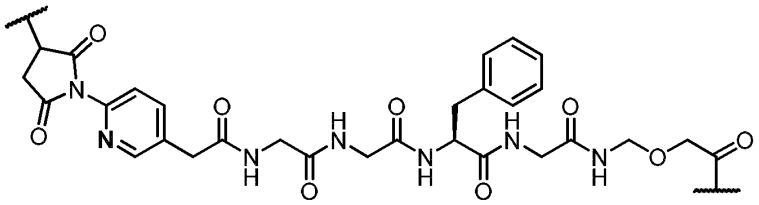
（L-1-2）、



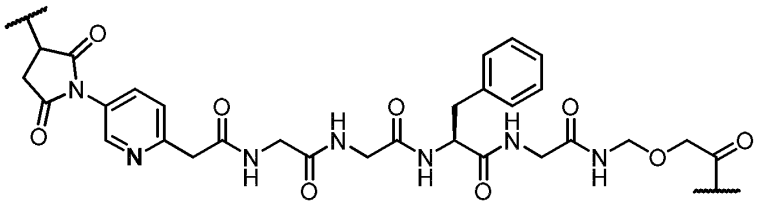
（L-1-3）



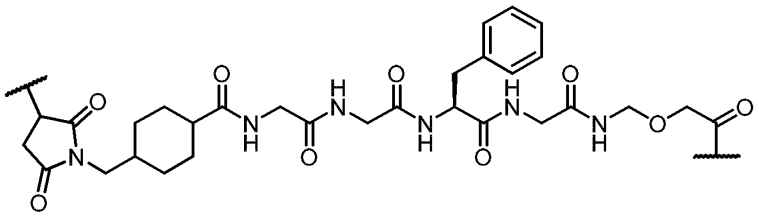
（L-1-4）、



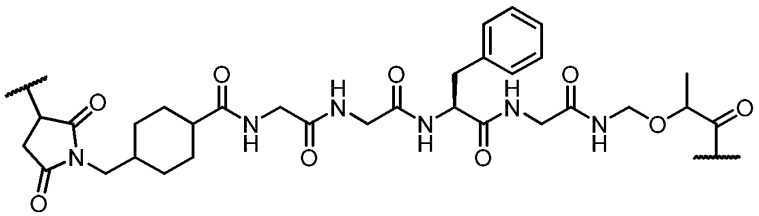
（L-1-5）、



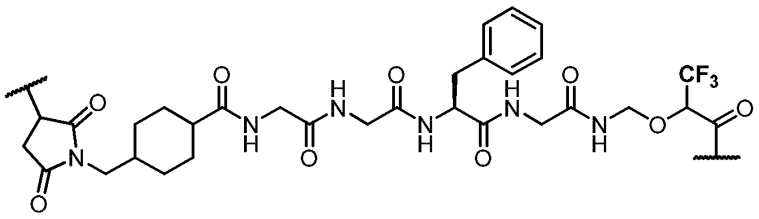
（L-1-6）、



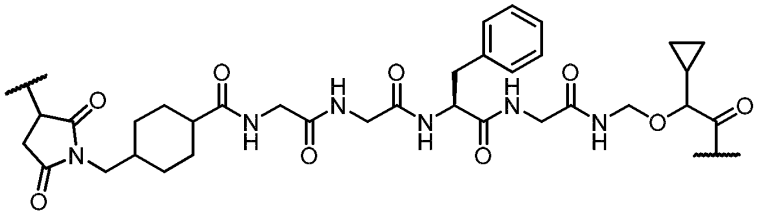
（L-1-7）、



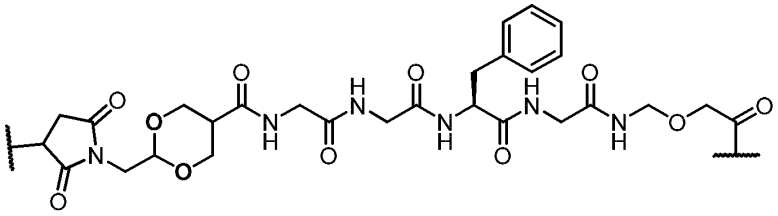
（L-1-8）、



（L-1-9）、



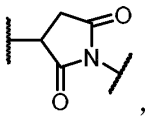
（L-1-10）和

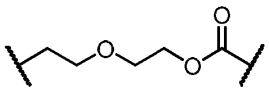
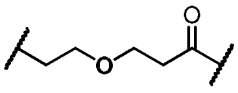
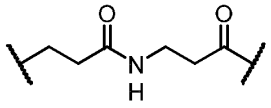
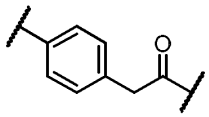
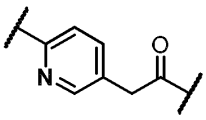
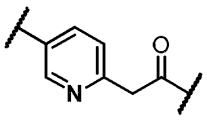
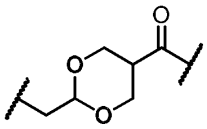
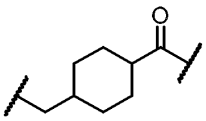
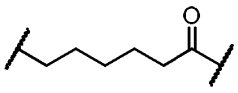


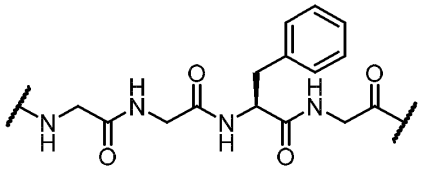
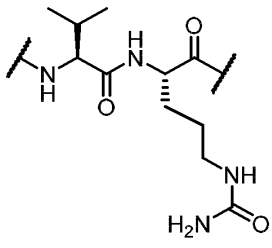
（L-1-11）。

另一方面，本申请还提供了一种如式（L-2）所示的连接体，其用于得到经由所述连接体将药物单元与配体连接而成的配体-药物偶联物：

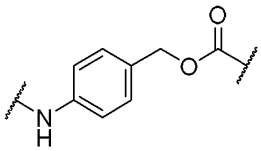
-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-2），

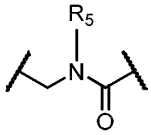
L_1 为任选取代的，

L_2 为选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的，

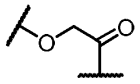
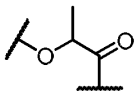
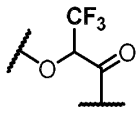
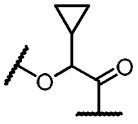
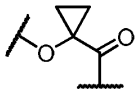
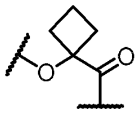
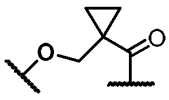
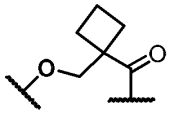
L_3 为选自以下组的结构：和。

L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

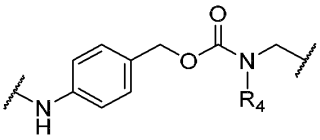
L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的，

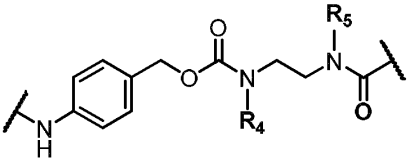
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的，L_{4a} 与 L_{4b} 不同时不存在，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基，

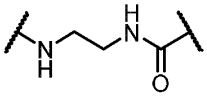
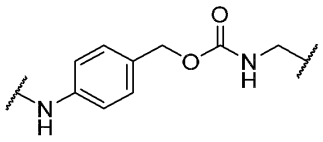
所述 L_5 为选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

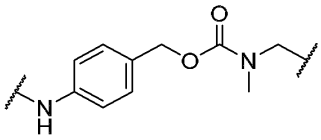
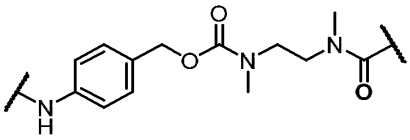
在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的。

在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的。

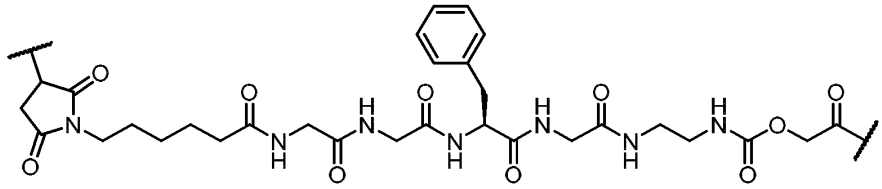
在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 为任选取代的。

在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的

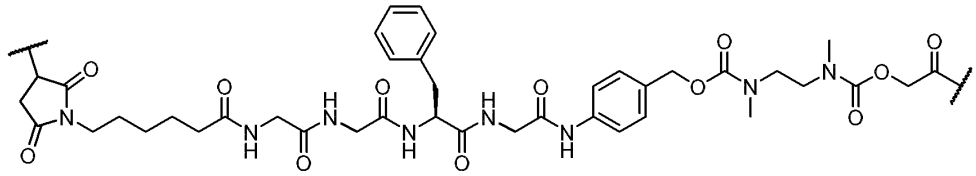
、任选取代的、任选取代的

和任选取代的。

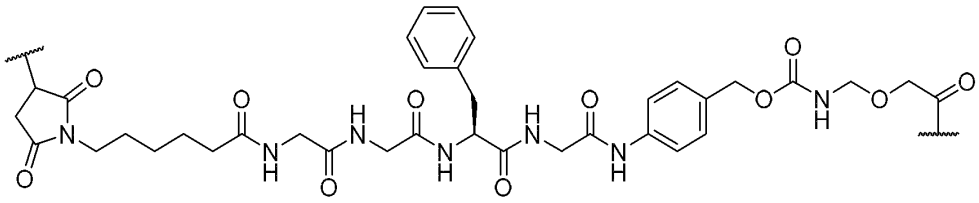
另一方面，本申请还提供了一种连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述连接体包含选自以下组的结构：



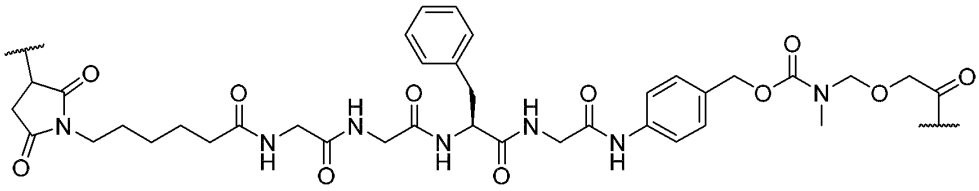
（L-2-1）、



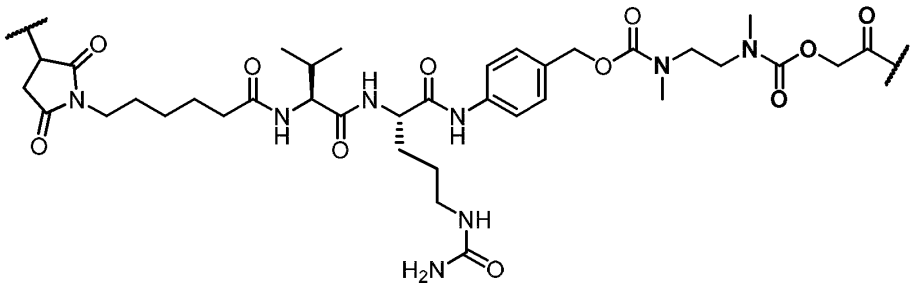
（L-2-2）、



（L-2-4）、



（L-2-5）和



（L-2-6）。

另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，其含有本申请的配体偶联物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，和/或本申请的化合物，以及任选地药学上可接受的载体。

另一方面，本申请还提供了本申请的配体偶联物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐、前药或溶剂合

物，本申请的化合物，和/或本申请的药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

在一种实施方式中，所述肿瘤选自与以下组靶点表达相关的肿瘤：HER2 和 TROP2。

在一种实施方式中，所述与所述靶点表达相关的肿瘤包含所述靶点高表达的肿瘤和/或所述靶点阳性的肿瘤。

在一种实施方式中，所述肿瘤包含实体肿瘤和/或血液肿瘤。

在一种实施方式中，所述肿瘤选自以下组：乳腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌。

在一种实施方式中，所述肿瘤选自以下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌和头颈癌。

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

具体实施方式

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

术语定义

在本申请中，术语“配体”通常指能识别和结合目标细胞相关的抗原或受体的大分子化合物。配体的作用可以是将药物呈递给与配体结合的目标细胞群，这些配体包括但不限于蛋白类激素、凝集素、生长因子、抗体或其他能与细胞、受体和/或抗原结合的分子。在本申请中，配体可以表示为 Ab，配体抗原通过配体上的杂原子与连接单元形成连接键，可以为抗体或其抗原结合片段，所述抗体可以选自嵌合抗体、人源化抗体、全人抗体或鼠源抗体；所述抗体可以是单克隆抗体。例如所述抗体可以是，靶向选自以下组的靶点的抗体或其抗原结合片段：HER2 和 TROP2。

在本申请中，术语“Trop2”、“TROP2”通常是指单程跨膜 I 型细胞膜蛋白。在本申请中，术语“Trop2”还可涵盖 Trop 2 的同源物、变体和同工型，包括剪接同工型。术语“Trop”还包括具有 Trop 2 同源物、变体和同工型中的一个或多个序列的蛋白，以及该序列的片段，

只要是该变体蛋白（包括同工型）。Trop2 可以是人 Trop2。例如，Uniprot 登录号 P09758 提供了 Trop2 和序列的描述。

在本申请中，术语“HER2”通常是指人表皮生长因子受体 2(HER2)。例如，术语“HER2”指来自任何人来源的任何天然 HER2。该术语还涵盖“全长”和未加工的 HER2 以及源自细胞中加工的任何形式的 HER2(例如成熟蛋白)。该术语还涵盖 HER2 的天然发生变体和同等型，例如剪接变体或等位变体。例如，Uniprot 登录号 P04626 提供了 HER2 和序列的描述。

在本申请中，术语“曲妥珠单抗”通常是指一种靶向 HER2 的抗体。例如，曲妥珠单抗（Trastuzumab）可以记载在 US20060275305A1 中。在本申请中，曲妥珠单抗可以是指一种包含曲妥珠单抗的重链可变区 CDR1-3 和轻链可变区 CDR1-3 的抗体或抗原结合片段。在本申请中，曲妥珠单抗可以是指一种包含曲妥珠单抗的重链可变区和轻链可变区的抗体或抗原结合片段。

在本申请中，术语“肽残基”通常是指包含一个或多个氨基酸残基连接而成的残基。例如，多肽残基中的一个或多个氨基酸可以是任选取代的。例如，本申请的多肽残基可以包含甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（Gly-Gly-Phe-Gly）。

在本申请中，术语“药物单元”通常是指直接或间接缀合抗体或抗原结合片段以形成免疫缀合物的化学部分。例如，“药物单元”包括但不限于文中描述的抗肿瘤活性的化合物。例如药物单元包括拓扑异构酶抑制剂。

在本申请中，术语“抗肿瘤活性的化合物”通常是指具有使肿瘤细胞的增殖速率、存活力或转移活性的降低的能力的化合物。例如，抗肿瘤活性可以由治疗期间出现的异常细胞的生长速率减少或肿瘤尺寸稳定或缩减显示的，或与在无治疗情况下对照相比因治疗所致的存活期更长显示的。抗肿瘤活性可使用公认的体外或体内肿瘤模型评估，例如异种移植模型。

在本申请中，术语“拓扑异构酶抑制剂”通常是指包括拓扑异构酶 I 抑制剂和拓扑异构酶 II 抑制剂的化合物或其衍生物。拓扑异构酶 I 抑制剂的实例包括但不限于喜树碱及其类似物。例如，拓扑异构酶（topoisomerase）可以是指通过切断 DNA 的一条或两条链中的磷酸二酯键，然后重新缠绕和封口来更正 DNA 连环数的酶。

在本申请中，术语“喜树碱类似物”通常是指与喜树碱结构类似或衍生自喜树碱的化合物。例如，喜树碱的结构可以在 CAS 登录号 7689-03-4 中记载。例如，喜树碱类似物可以是指伊沙替康（Exatecan，CAS 登录号 171335-80-1）。

在本申请中，术语“肿瘤”通常是指任何新的病理性的组织增生。对于本申请来说，血管生成是肿瘤特征的一部分。肿瘤可能是良性的，也可能是恶性的。术语“肿瘤”一般用于指良

性或恶性的肿瘤，而术语“癌”一般用于指恶性肿瘤，可以是转移癌，也可以是非转移癌。用于研究时，可通过本领域技术人员熟知的方法从易于获得的资源中将这些肿瘤组织分离出来。

在本申请中，术语“烷基”通常是指烷除去氢原子所衍生的残基。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的。术语“烷基”通常指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去氢原子所衍生的残基，其可以为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，例如含有 1 至 12 个碳原子，例如含有 1 至 6 个碳原子的链烷基。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丙基、丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基可以独立地任选选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代，例如可以是氢、氘、氚、氟、卤素、$-NO_2$、-CN、-OH、-SH、$-NH_2$、-C(O)H、$-CO_2H$、-C(O)C(O)H、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、-OC(O)H、$-N(H)SO_2H$ 或 C_{1-6} 脂肪族基团。

在本申请中，术语“亚烷基”通常指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其可以为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，例如，术语“亚甲基”可以是指 1 个碳原子的基团除去两个氢原子所衍生的残基。亚甲基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的；例如含有 1 至 12 个碳原子，例如含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH $_2$-)、1,1-亚乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、1,2-亚丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)和 1,5-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，替代或者非替代的，例如当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基可以独立地任选选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代，例如可以是氢、氘、氚、氟、卤素、$-NO_2$、-CN、-OH、-SH、$-NH_2$、-C(O)H、-CO2H、-C(O)C(O)H、$-C(O)CH_2C(O)H$、$-S(O)H$、$-S(O)_2H$、$-C(O)NH_2$、$-SO_2NH_2$、-OC(O)H、$-N(H)SO_2H$ 或 C_{1-6} 脂肪族基团。亚甲基或亚烷基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“烯基”通常是指含有一个或多个双键的直链或支链烃基。烯基的示例性实例包括烯丙基、高烯丙基、乙烯基、巴豆基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。具有一个以上双键的 C_{2-6} 链烯基的示例性实例包括丁二烯基、戊二烯基、己二烯基和己三烯基以及它们

的支化形式。不饱和键(双键)的位置可以是在碳链的任何一个位置。烯基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“亚烯基”通常是指具有从烯烃的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，可以是亚烯丙基、亚乙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基和亚己烯基等。亚烯基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“炔基”通常是指不饱和直链或支链炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“亚炔基”通常是指具有从炔烃的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，可以是亚乙炔基、亚丙炔基、亚炔丙基、亚丁炔基等。亚炔基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“芳基”通常是指具有芳环上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“芳环”可以指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)，可以为 6 至 10 元，例如苯和萘。所述芳环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以为一个或多个以下基团，其独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、和杂环烷硫基。芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“亚芳基”通常是指具有从芳环的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，可以是亚苯基和亚萘基。亚芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“杂芳基”通常是指具有从杂芳环的碳原子上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“杂芳环”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。杂芳基可以为 5 至 10 元，可以为 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以为一个或多个以下基团，其独立地选自以下组：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、和杂环烷硫基。杂芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“亚杂芳基”通常是指具有从杂芳环的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，可以是亚呋喃基、亚噻吩基、亚吡啶基、亚吡咯基、亚嘧啶基、亚吡嗪基、亚

咪唑基、亚四唑基等。亚杂芳基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“脂环基”通常是指具有从脂肪环的相同碳原子或多个不同的碳原子上除去氢原子所衍生的残基。术语“环烷”通常指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃，碳环包含 3 至 20 个碳原子，可以包含 3 至 12 个碳原子，可以包含 3 至 10 个碳原子，可以包含 3 至 8 个碳原子。脂环基的非限制性实例包括环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己二烯基、环庚烷基、环庚三烯基、环辛烷基等；多环碳环可以包括螺环、稠环和桥环的碳环。脂环基可以是取代的或非取代的。在本申请中，术语“碳环基”通常是指具有碳环的碳原子上除去一个氢原子所衍生的残基。术语“碳环”通常指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃，碳环包含 3 至 20 个碳原子，可以包含 3 至 12 个碳原子，可以包含 3 至 10 个碳原子，可以包含 3 至 8 个碳原子。单环碳环的非限制性实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚三烯、环辛烷等；多环碳环可以包括螺环、稠环和桥环的碳环。碳环基可以是取代的或非取代的。在某些情形下，脂环和碳环可以相互替代使用。

在本申请中，术语“部分不饱和的”通常是指环状结构中环分子间至少含一个双键或三键。术语“部分不饱和”涵盖带有多处不饱和的环状结构，但并非意在包括本申请所定义的芳环或杂芳环。术语"不饱和的"表示部分具有一个或多个不饱和度。

在本申请中，术语“亚脂环基”通常是指具有从脂环的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，可以是亚环丙烷基、亚环丁烷基、亚环戊烷基、亚环戊烯基、亚环己烷基、亚环己烯基、亚环己二烯基、亚环庚烷基、亚环庚三烯基、亚环辛烷基等；多环碳环可以包括螺环、稠环和桥环的碳环。亚脂环基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“脂杂环基”通常是指稳定的不具有芳香性的 3 元-7 元单环碳环结构，融合的 7 元-10 元双环杂环结构或桥联的 6 元-10 元双环杂环结构，这些环状结构即可以是饱和的，也可以是部分饱和的，除碳原子外，这些环状结构中还含有一个或多个杂原子，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 个上述定义的杂原子。当用来表示脂杂环环状结构上的原子时，术语“氮”可以包括发生过取代反应的氮。例如，脂杂环基可以包含“杂环烷基”，杂环烷基可以指稳定的不具有芳香性的 3 元-7 元单环烷结构，融合的 7 元-10 元双环杂环结构或桥联的 6 元-10 元双环杂环结构，除碳原子外，这些环状结构中还含有一个或多个杂原子，其中杂原子可以选自以下组：氧、硫和氮。例如是含有 1-4 个上述定义的杂原子。杂环烷基可以是取代的或非取代的。脂杂环基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“亚脂杂环基”通常是指具有从脂杂环的碳原子上除去两个氢原子所衍

生的残基。亚脂杂环基可以是取代的或非取代的。

在本申请中，术语“任选”或“任选地”通常是指随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明可以包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

在本申请中，术语“取代的”通常是指基团中的一个或多个氢原子，例如为最多 5 个，例如为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。例如，任选取代的取代基任选选自氢、氘、氚、氟、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基，例如可以是氢、氘、氚、氟、卤素、-NO_2、-CN、-OH、-SH、-NH_2、-C(O)H、-CO_2H、-C(O)C(O)H、-$C(O)CH_2C(O)H$、-S(O)H、-$S(O)_2H$、-$C(O)NH_2$、-SO_2NH_2、-OC(O)H、-$N(H)SO_2H$ 或 C_{1-6} 脂肪族基团。

在本申请中，如本领域技术人员可知的，“烷基”、“烯基”、“环烷基”等之类的术语可以在名称前加一个标识表示在特定情况下基团中存在的原子数，例如，C_1-C_4 烷基，C_3-C_7 环烷氧基，C_1-C_4 烷基羰基氨基等，“C”后所跟下标数字表示在基团中存在的碳原子数。例如，C_3 烷基是指具有三个碳原子的烷基（例如，正丙基，异丙基）；C_{1-10} 中，基团的成员可具有落入 1-10 范围内的任何数目的碳原子。

基团中的一个或多个氢原子，例如为最多 5 个，例如为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

在本申请中，术语“化合物”通常指具有两种或两种以上不同元素的物质。例如，本申请的化合物可以是有机化合物，例如本申请的化合物可以是分子量 500 以下的化合物，可以是分子量 1000 以下的化合物，也可以是分子量 1000 以上的化合物，也可以是 10000 以上、100000 以上的化合物。在本申请中，化合物还可以是指通过化学键相连的化合物，例如可以是一个或多个分子量 1000 以下的分子通过化学键与生物大分子相连的化合物，所述生物大分子可以是高聚糖、蛋白、核酸、多肽等。例如本申请的化合物可以包括蛋白质与一个或多个分子量 1000 以下的分子相连的化合物，可以是包括蛋白质与一个或多个分子量 10000 以下的

分子相连的化合物，可以是包括蛋白质与一个或多个分子量 100000 以下的分子相连的化合物。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。术语“以上”、“以下”通常是指包含本数的情况。

在本申请中，术语“约”通常是指在指定数值以上或以下 0.5%-10%的范围内变动，例如在指定数值以上或以下 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或 10%的范围内变动。

在本申请中，本申请的化合物包含化合物的其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、和/或非对映异构体。在本申请中，术语“非对映异构体”通常是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体可以具有不同的物理性质，例如、熔点、沸点、波谱性质和反应性。在本申请中，术语“互变异构体”或“互变异构形式”可互换使用，通常是指可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子移变互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移进行的互相转化，诸如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组进行的互相转化。在本申请中，术语“内消旋体”通常是指分子内含有不对称性的原子，但具有对称因素而使分子内总旋光度为零。术语"外消旋体"或"外消旋混合物"是指由等摩尔量的两种对映异构体物质构成的组合物。

在本申请中，本申请的化合物的某些原子可能以一种以上的同位素形式出现。例如，氢可能以氕（^{1}H）、氘（^{2}H）和氚（^{3}H）的形式存在，碳可能以三种不同的同位素（^{12}C、^{13}C 和 ^{14}C）自然存在。可并入本申请化合物中的同位素示例还包括但不限于 ^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{129}I、^{131}I、^{123}I、^{124}I、^{125}I，或者类似的同位素。因此，相对于这些同位素的自然丰度，本申请的化合物可富集在一种或多种这些同位素中。如本领域技术人员所知，此类同位素富集化合物可用于多种用途。例如，用重同位素如氘（^{2}H）替代可能会提供某些治疗优势，这可以是由于更高的代谢稳定性。例如，氘（^{2}H）的自然丰度约为 0.015%。因此，自然界中大约每 6500 个氢原子，就有一个氘原子。因此，本申请的含氘化合物在一个或多个位置（视情况而定）的氘丰度大于 0.015%。除非另有指明，否则本申请所述的结构还可以包括仅在是否存在一个或多个同位素富集原子方面存在差别的化合物。举例而言，除了氢原子被氘或氚所取代，或碳原子被碳 13 或碳 14 所取代之外，其余部分均与本申请结构一致的化合物均在本申请的范围之内。

在本申请中，术语“药物组合物”通常是指含有一种或多种本申请所述化合物或其生理学

上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物可以是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。常规的药物组合物的制备可以见本领域常用技术。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”或“可药用的盐”通常是指本申请化合物或配体-药物偶联物的盐，或本申请中所述的化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时可以具有安全性和/或有效性，且可以具有应有的生物活性，本申请抗体-抗体药物偶联化合物可以与酸形成盐，药学上可接受的盐的非限制性实例包括：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、柠檬酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、草酸盐、硝酸盐、梨酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、水杨酸盐、柠檬酸氢盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、或对甲苯磺酸盐。

在本申请中，术语“偶联物”通常是指本申请的化合物通过一个或多个化学反应而制备的化合物，或者通过诸如桥接(bridge)，间隔物(spacer)，或连接部分等的一个或多个连接结构彼此连接。

在本申请中，术语“药学上可接受的载体”通常是指给予治疗剂，例如抗体或多肽、基因和其它治疗剂的载体。该术语指本身不诱导对接受组合物的个体有害的抗体产生并且可以给予而不产生过度毒性的任何药物载体。例如，药学上可接受的载体（carrier）可以与基因工程中用于包含目标基因的核酸载体（vector）相区分。合适的载体可以是大的、代谢缓慢的大分子，例如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、多聚氨基酸、氨基酸共聚物、脂质聚集物和灭活的病毒颗粒。本领域技术人员熟知这些载体。治疗组合物中药学上可接受的载体可包括液体，例如水、盐水、甘油和乙醇。这些载体中也可存在辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲物质等。

在本申请中，“抗体”通常可以覆盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段，只要它们表现出所需的生物活性。抗体可以为鼠、人、人源化、嵌合的抗体或来源于其它物种。抗体为由能够识别和结合特异性抗原的免疫系统产生的蛋白质。靶抗原一般具有由多种抗体的 CDRs 识别的大量结合位点，也称作表位。特异性结合不同表位的各抗体具有不同的结构。因此，一种抗原可以具有一种以上相应的抗体。抗体包括全-长免疫球蛋白分子或全-长免疫球蛋白分子的免疫活性部分，即含有特异性结合所关注靶标的抗原或其部分的分子，这类靶标包括，但不限于癌细胞或产生与自身免疫性疾病相关的自身免疫抗体的细胞。本申请描述的免疫球蛋白可以具有免疫球蛋白分子的任意类型(例如 IgG、IgE、IgM、IgD 和 IgA)、类别(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)

或亚类。免疫球蛋白可以来源于任意的物种。然而，在一个方面中，免疫球蛋白来源于人、鼠或兔。“抗体片段”可以包含全长抗体的一部分，一般为其抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括：Fab、Fab’、F(ab’)2 和 Fv 片段；双抗体；线性抗体；微抗体(minibody)；Fab 表达文库制备的片段；抗-独特型(抗-Id)抗体；CDR(互补决定区)；和以免疫特异性方式结合癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原的上述任意的表位-结合片段；单链抗体分子；和由抗体片段形成的多特异性抗体。本申请中组成抗体药物偶联物的抗体可以保持其原有野生状态时的抗原结合能力。因此，本申请中的抗体可以，例如可以专一性地，与抗原结合。涉及的抗原包括，例如，肿瘤相关抗原(TAA)，细胞表面受体蛋白和其他细胞表面分子，细胞存活调节因子，细胞增殖调节因子，与组织生长与分化相关的分子(如已知或预知的具有功能性的)，淋巴因子，细胞因子，参与细胞循环调节的分子，参与血管生成的分子，以及与血管生成有关的分子(如已知抗体结合的抗原可以是上述分类中一个或一个子集，而其它的子集则包含其它的具有特殊性质的分子/抗原(与目标抗原相比)。应用在抗体药物偶联物中的抗体包括，但不局限于，针对细胞表面受体和肿瘤相关抗原的抗体。这样的肿瘤相关抗原是业内所熟知的，可以通过业内熟知的抗体制备方法和信息来制备。这些目标物能够特异性地表达在一种或多种癌症细胞表面，而在一种或多种非癌细胞表面表达很少或不表达。通常，相对于非癌细胞表面而言,这样的肿瘤相关多肽在癌细胞表面可以更加过度表达。

在本申请中，术语“嵌合抗体(chimeric antibody)” 通常是指鼠源性抗体的可变区与人抗体的恒定区融合而成的抗体，可以减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体，可以建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤，然后从鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因，可以根据需要克隆人抗体的恒定区基因，将鼠可变区基因与人恒定区基因连接成嵌合基因后插入表达载体中，可以在真核系统或原核系统中表达嵌合抗体分子。

在本申请中，术语“人源化抗体(humanized antibody)”，也称为 CDR 移植抗体(CDR-grafted antibody)，通常是指将鼠的 CDR 序列移植到人的抗体可变区框架，即不同类型的人种系抗体框架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量鼠蛋白成分，从而诱导的异源性反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共 DNA 数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可以在“VBase”人种系序列数据库。

在本申请中，术语“全人源抗体”、“全人抗体”或“完全人源抗体”，也称“全人源单克隆抗体”，其抗体的可变区和恒定区可以都是人源的，去除免疫原性和毒副作用。单克隆抗体的发展经历了四个阶段，分别为：鼠源性单克隆抗体、嵌合性单克隆抗体、人源化单克隆抗体和全人源单克隆抗体。本申请所述抗体或配体可以为全人源单克隆抗体。全人抗体制备的相关

技术可以为：人杂交瘤技术、EBV 转化 B 淋巴细胞技术、噬菌体显示技术(phage display)、转基因小鼠抗体制备技术(transgenic mouse)和单个 B 细胞抗体制备技术等。

在本申请中，术语“CDR”通常是指抗体的可变结构域内主要促成抗原结合的 6 个高变区之一。所述 6 个 CDR 的最常用的定义之一由 Kabat E.A.等人，Chothia 等人和 MacCallum 等人提供。如本申请中使用的，CDR 的 Kabat 定义可以应用于轻链可变结构域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR L1、CDR L2、CDR L3 或 L1、L2、L3)，以及重链可变结构域的 CDR1、CDR2 和 CDR3(CDR H1、CDR H2、CDR H3 或 H1、H2、H3)。

在本申请中，术语“能够与巯基偶联的基团”通常是指所述化合物 A 具有巯基，所述化合物 B 具有能够与巯基偶联的基团，化合物 B 通过能够与巯基偶联的基团与化合物 A 的巯基反应，可以以此实现化合物 A 与化合物 B 的连接。

在本申请中，术语“连接体”通常是指一端与一个基团连接而另一端与另一个基团相连的化学结构片段或键，也可以连接其他连接体后再与药物和/或配体相连。所述直接或间接连接配体可以是指所述基团通过共价键直接连接配体，也可以是通过连接体连接配体。例如，连接体可以是本申请所述连接体的所示的结构。例如，可以使用包含酸不稳定接头结构(例如腙)、蛋白酶敏感(例如肽酶敏感) 接头结构、光不稳定接头结构、二甲基接头结构、或含二硫化物接头结构的化学结构片段或键作为连接体。

在本申请中，术语“连接基团”通常是指具有与另一个基团相连的能力的基团。例如，具有连接基团的化合物，可以通过该连接基团与另一个基团的偶联反应，实现该化合物与另一个基团的连接。例如，马来酰亚胺基团可以作为连接基团。

在本申请中，术语与某靶点“表达相关”的疾病通常是指该疾病的发生和/或进展与该靶点的表达水平有关联。例如，相对于来自组织或器官的正常细胞的表达水平，来自疾病区如患者的特定组织或器官内的细胞中某个靶点的表达水平提高，即高表达的。或者例如，相对于来自组织或器官的正常细胞的表达水平，来自疾病区如患者的特定组织或器官内的细胞中某个靶点的表达水平降低，即低表达的。或者例如，来自疾病区如患者的特定组织或器官内的细胞表达某个靶点，即阳性的。或者例如，来自疾病区如患者的特定组织或器官内的细胞不表达某个靶点，即阴性的。例如，靶点表达的特征可以由本领域已知的标准测定确定。

在本申请中，术语“有效量”通常是指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量，或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。因此，预先指定准确的有效量是没用的。然而，对于某给定的状况而言，可以用常规实验来确定该有效量，

临床医师是能够判断出来的。

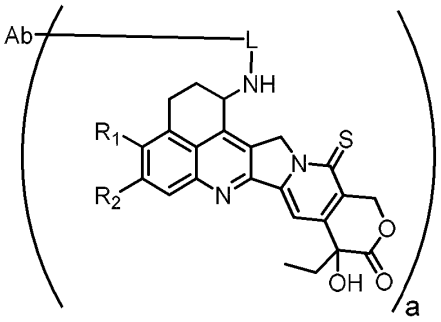
除非特别说明，本申请中，所有出现的化合物均意在包括所有可能的光学异构体，如单一手性的化合物，或各种不同手性化合物的混合物(即外消旋体)。本申请的所有化合物之中，各手性碳原子可以任选地为 R 构型或 S 构型，或 R 构型和 S 构型的混合物。

在本申请中，术语“本申请化合物”通常是指指本申请的化合物。该术语还包括本申请化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

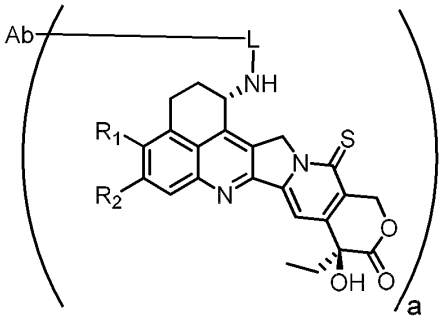
当本文中使用商品名时，该商品名意在包括商品名产品制剂、其相应的仿制药，以及商品名产品的活性药物组分。

发明详述

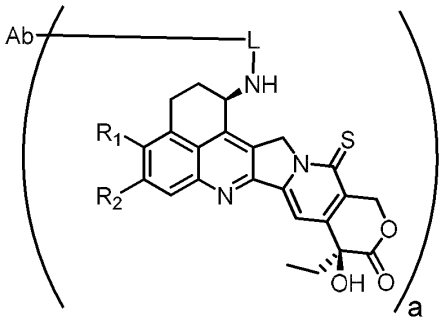
一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（I）所示的结构：



（I），例如可以是



（I-a）和/或



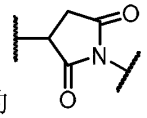
（I-b），

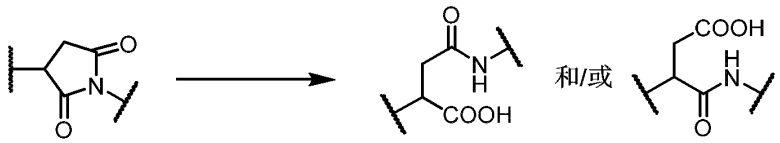
其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

L 可以为任选取代的连接体，

Ab 可以为配体，a 可以为至少为 0 的数。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L 可以包含连接体 L_1，所述 L_1 可以与配体直接或间接连接。例如，所述 L_1 可以包含任选取代的  。例如，在式（I）所示的结构中的 L_1 可以以下式所示的开环形式存在。



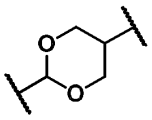
开环形式

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_2。例如，所述 L_2 可以与所述 L_1 直接或间接连接。例如，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选的杂脂环基和任选取代的脂环基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

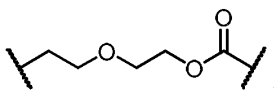
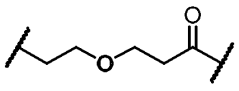
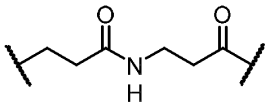
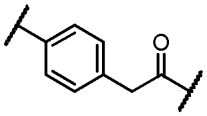
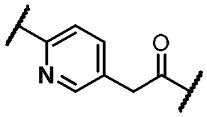
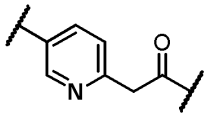
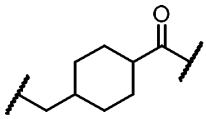
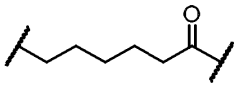
例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。例如，其中，n 可以为 2。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。例如，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。例如，m1 可以为 2。例如，m2 可以为 2。

例如，在式（I）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。例如，X_1 可以包含任选取代的苯基。例如，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。例如，m1 可以为 0。例如，m2 可以为 1。

例如，在式（I）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。例如，X_1 可以包含任选取代的。例如，X_1 可以包含任选取代的环己基。例如，m1 可以为 1。例如，m2 可以为 0。

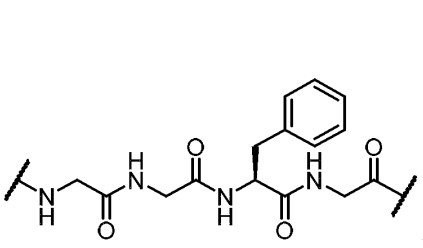
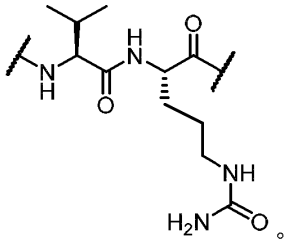
例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。例如，p 可以为 5。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

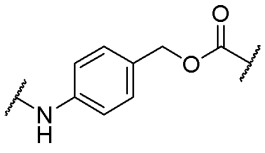
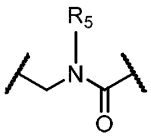
例如，在式（I）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_3。例如，所述 L_3 可以与所述 L_2 直接或间接连接。例如，所述 L_3 可以包含肽残基。

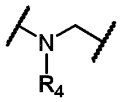
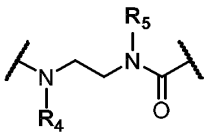
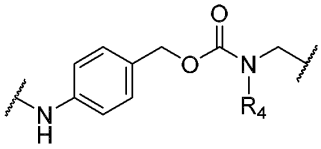
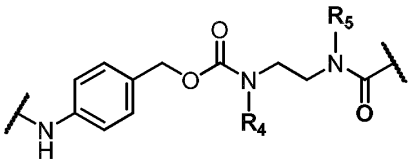
例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

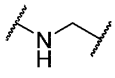
例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：

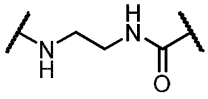
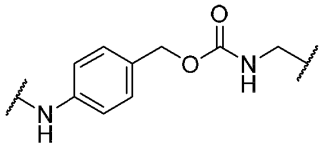
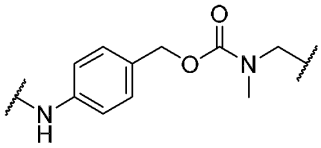
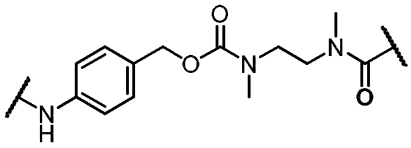

和

。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_4。例如，所述 L_4 可以与所述 L_3 直接或间接连接。

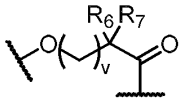
例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的

，L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的

，R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式(I)所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的

、

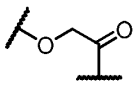
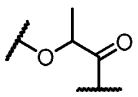
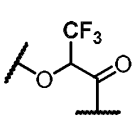
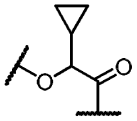
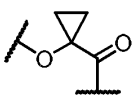
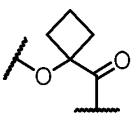
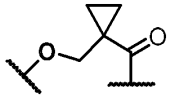
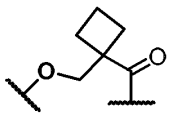
任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L 可以还包含连接体 L_5。例如，所述 L_5 可以与所述 L_4 直接或间接连接。

例如，在式（I）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。

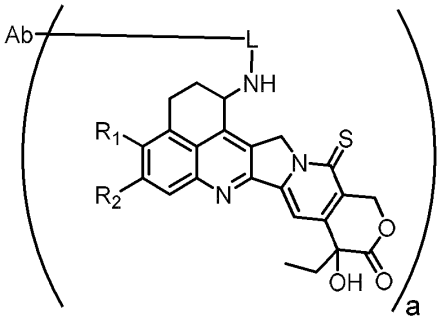
例如，在式（I）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。例如，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。例如，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为三氟甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。例如，在式（I）所示的结构中，所述 R_7 可以为氢。

例如，在式（I）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。例如，v 可以为 0。例如，v 可以为 1。

例如，在式(I)所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

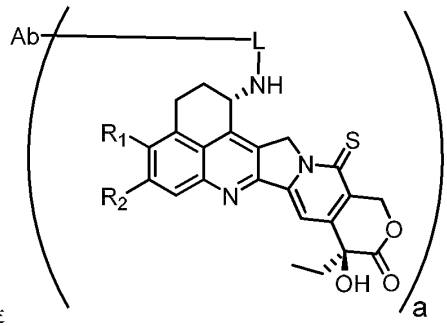
在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包

含式（I）所示的结构：

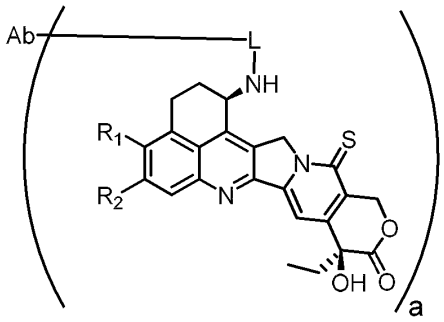


（I），

例如可以是



（I-a）和/或



（I-b），

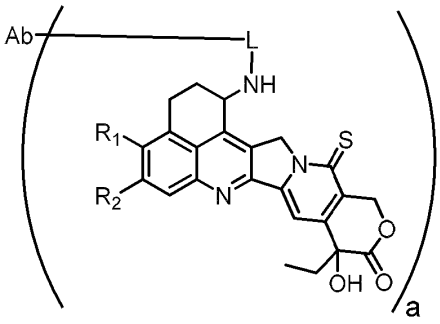
其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

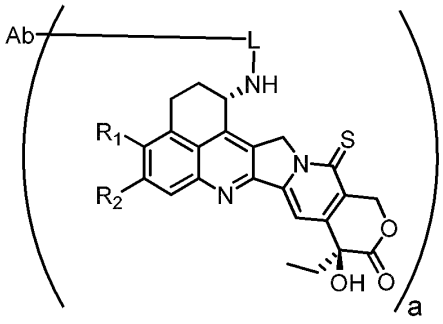
L 可以为任选取代的连接体，所述 L 可以包含-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-，

Ab 可以为配体，a 可以为至少为 0 的数。

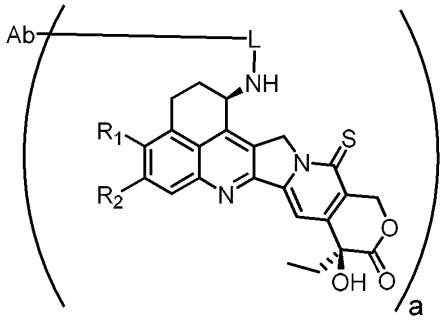
在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（I）所示的结构：



（I），



例如可以是 （I-a）和/或



（I-b），

其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

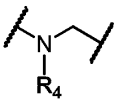
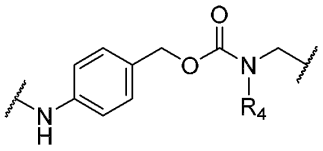
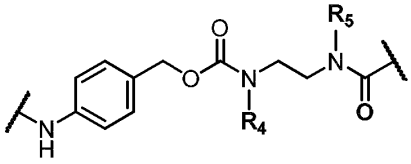
L 可以为任选取代的连接体，所述 L 可以包含-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-，

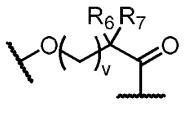
Ab 可以为配体，a 可以为至少为 0 的数，

其中，所述 L_1 可以包含与巯基连接后的连接体，

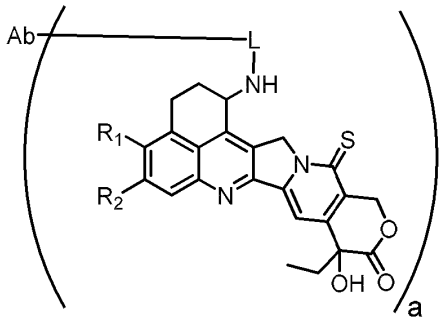
所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的包含两个氧原子和四个碳原子的杂脂环基和任选取代的环己基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数；

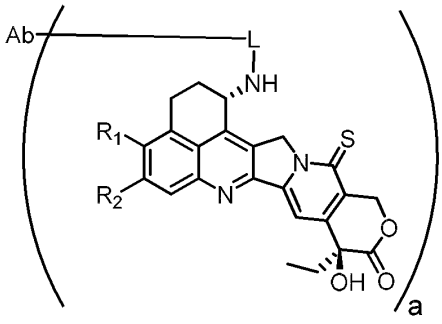
所述 L_3 可以包含肽残基；

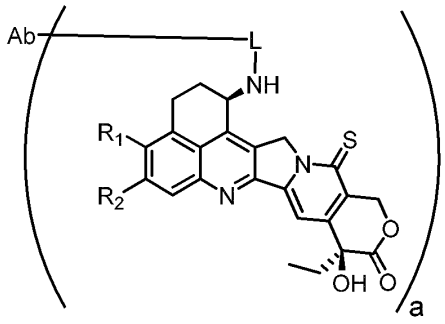
所述 L_4 可以包含任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  或任选取代的  。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基；

所述 L_5 可以包含任选取代的  ，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。例如，本申请中的环烷基烷基可以是指被环烷基取代的烷基，其中环烷基烷基还可以被另外的基团任选取代。

在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（I）所示的结构：

 （I），

例如可以是  （I-a）和/或



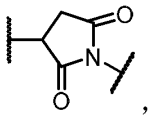
（I-b），

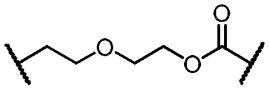
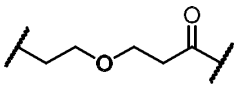
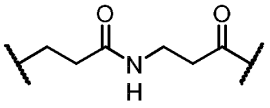
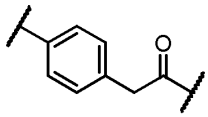
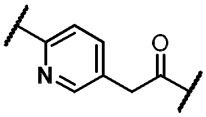
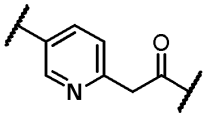
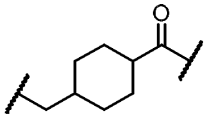
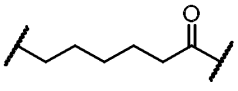
其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

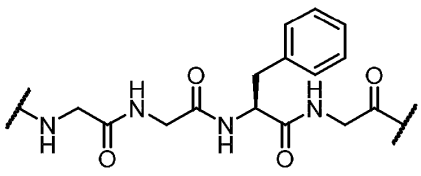
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

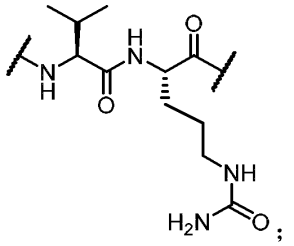
L 可以为任选取代的连接体，所述 L 可以包含-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-，

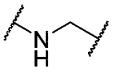
Ab 可以为配体，a 可以为至少为 0 的数，

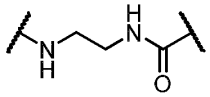
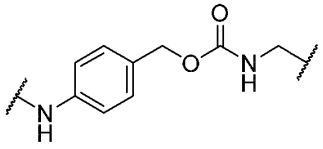
其中，所述 L_1 可以包含任选取代的 ，

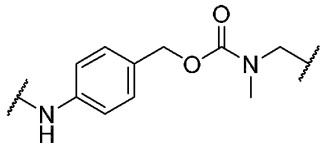
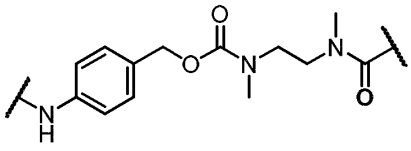
所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 和任选取代的 ；

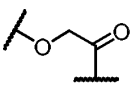
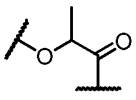
所述 L_3 可以包含选自以下组的结构： 和

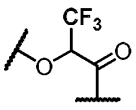
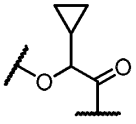
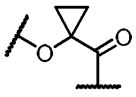


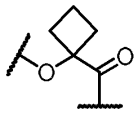
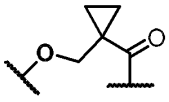
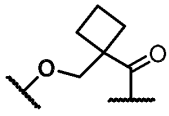
所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的

、任选取代的、任选取代的

和任选取代的；

所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、

任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的

、任选取代的和任选取代的。

例如，本申请的 Ab 可以包含抗体或其抗原结合片段。

例如，其中所述抗体可以选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。例如，其中所述抗体可以包含单克隆抗体。例如，其中所述抗体可以包含双特异性抗体。例如，其中所述抗原结合片段可以选自以下组：Fab，Fab′，Fv 片段，$F(ab')_2$，$F(ab)_2$，scFv，di-scFv，VHH 和 dAb。

例如，其中，所述 Ab 可以选自以下组：HER2 抗体和 TROP2 抗体。

本申请所述的配体所述的配体可以包含抗体重链可变区 VH 中的至少一个 CDR。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 HCDR1，且所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 1 和 11 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 HCDR2，且所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 2 和 12 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 HCDR3，且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 3 和 13 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述分离的配体可包含 HCDR1-3。其中，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 和 11 中任一项所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 和 12 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 和 13 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 HER2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含 HCDR1-3，其中，所述 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 TROP2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可以包含抗体轻链可变区 VL 中的至少一个 CDR。本申请所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的；也可以是根据 Chothia 定义的，各种方式定义的 CDR 序列均包含在本申请的保护范围之内。

在本申请中，所述配体可包含 LCDR1，且所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 4 和 14 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 LCDR2，且所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 5 和 15 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 LCDR3，且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 6 和 16 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述分离的配体可包含 LCDR1-3。其中，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 和 14 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 和 15 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 和 16 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 4 所

示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 HER2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含与 LCDR1-3，其中，所述 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；且所述 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 TROP2 结合能力。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 和 11 中任一项所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 和 12 中任一项所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 和 13 中任一项所示的氨基酸序列，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 和 14 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 和 15 中任一项所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 和 16 中任一项所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

例如，本申请所述的配体可包含 LCDR1-3 和 HCDR1-3。其中，所述 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列；所述 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列；且所述 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列，所述 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列；所述 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；所述 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。所述 CDR 可以是根据 Kabat 定义的。

在本申请中，所述配体可包含重链可变区 VH，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 和 17 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述配体可包含轻链可变区 VL，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 和 18 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述配体可包含轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 和 17 中任一项所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 和 18 中任一项所示的氨基酸序列。

例如，本申请所述的配体可包含轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 HER2 结合能力。

例如，本申请所述的配体可包含轻链可变区 VL 和重链可变区 VH。其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 TROP2 结合能力。

在本申请中，所述配体可包含重链可变区 VH 中的 HCDR1-3，且所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 和 17 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述配体可包含轻链可变区 VL 中的 LCDR1-3，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 和 18 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述配体可包含轻链可变区 VL 中的 LCDR1-3 和重链可变区 VH 中的 HCDR1-3，其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 和 17 中任一项所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 和 18 中任一项所示的氨基酸序列。

例如，本申请所述的配体可包含轻链可变区 VL 中的 LCDR1-3 和重链可变区 VH 中的 HCDR1-3，其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 HER2 结合能力。

例如，本申请所述的配体可包含轻链可变区 VL 中的 LCDR1-3 和重链可变区 VH 中的 HCDR1-3，其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列。例如，本申请所述的配体可以具有 TROP2 结合能力。

在本申请中，所述配体可包含重链，且所述重链可包含 SEQ ID NO: 9 和 19 中任一项所示的氨基酸序列。

在本申请中，所述配体可包含轻链，且所述轻链可包含 SEQ ID NO: 10 和 20 中任一项所示的氨基酸序列。

本申请中，所述配体可包含抗体轻链和抗体重链，其中，所述重链可包含 SEQ ID NO: 9 和 19 中任一项所示的氨基酸序列，且所述轻链可包含 SEQ ID NO: 10 和 20 中任一项所示的氨基酸序列。

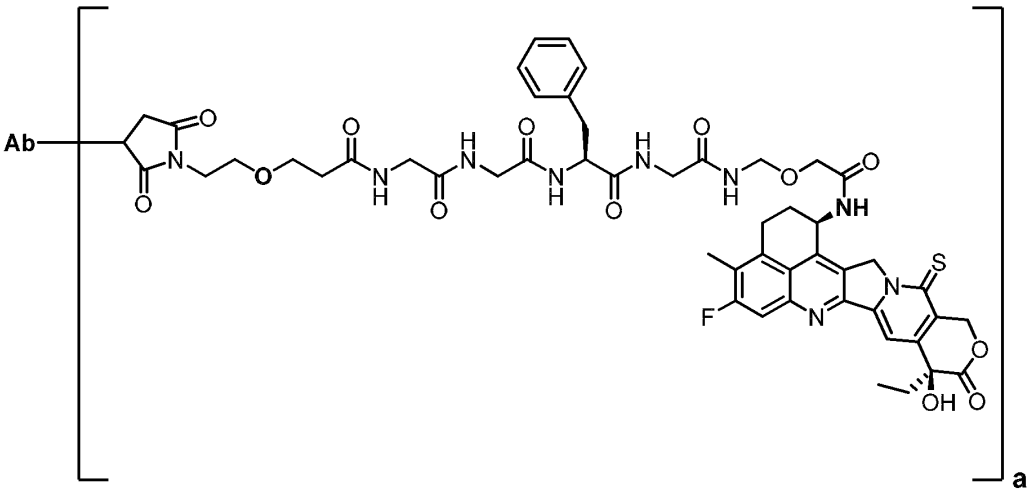
本申请中，所述配体可包含抗体轻链和抗体重链，其中，所述重链可包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列，且所述轻链可包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列。

本申请中，所述配体可包含抗体轻链和抗体重链，其中，所述重链可包含 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列，且所述轻链可包含 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列。

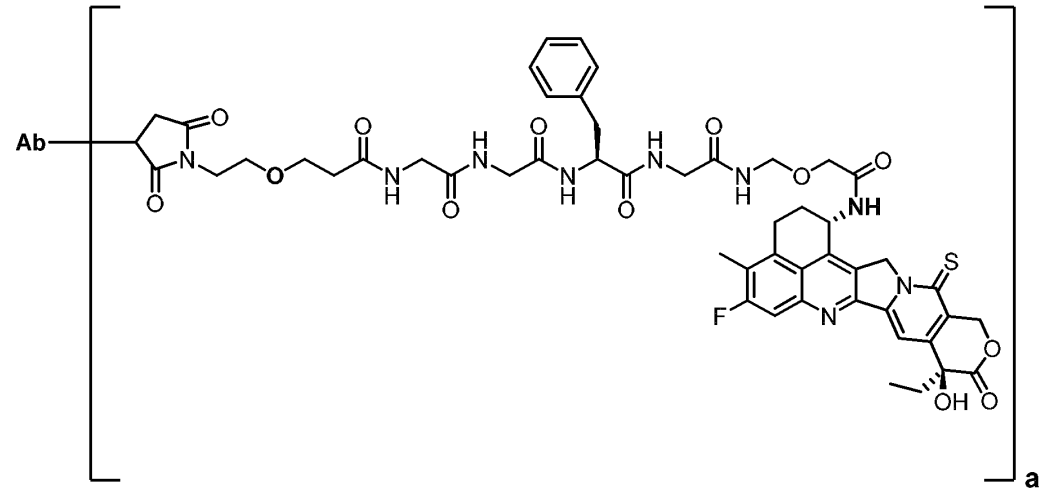
本申请的抗体可以利用该领域广为周知的技术制备，例如杂交瘤方法、重组 DNA 技术、噬菌体展示技术、合成技术或该等技术的组合、或该领域已知的其它技术。变体可以是指抗体的氨基酸序列突变体，以及天然多肽的共价衍生物，条件是保留了与天然多肽相当的生物活性。氨基酸序列突变体与天然氨基酸序列的差异一般在于天然氨基酸序列中的一个活多个氨基酸被取代或在多肽序列中缺失和/或插入一个或多个氨基酸。缺失突变体包括天然多肽的片段和 N 端和/或 C 端截短突变体。通常氨基酸序列突变体与天然序列相比至少具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%以上的同源性。

例如，其中所述 a 可以作为单个抗体分子与药物分子偶联后得到的抗体偶联药物中的药物分子与抗体分子的摩尔比的平均值，a 可以为 1-8 的整数或小数，例如，a 可以为约 1 至约 2、约 1 至约 3、约 1 至约 4、约 1 至约 5、约 1 至约 6、约 1 至约 7 或约 1 至约 8；例如，m 可以为约 2 至约 8、约 3 至约 8、约 4 至约 8、约 5 至约 8、约 6 至约 8、约 7 至约 8，或约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7 或约 8。例如，其中所述 a 可以通过选自以下组的方法测定：疏水层析、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳和液相质谱。

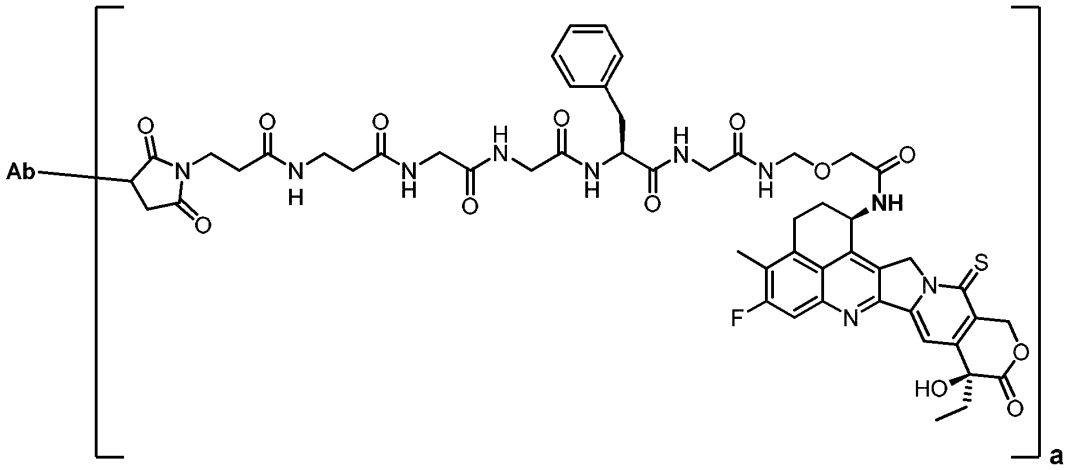
另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：



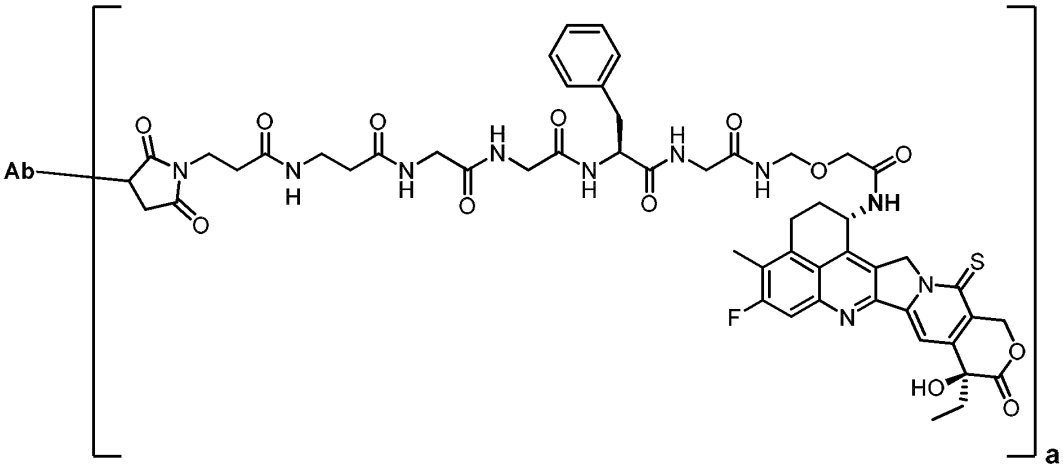
（I-1-b）、



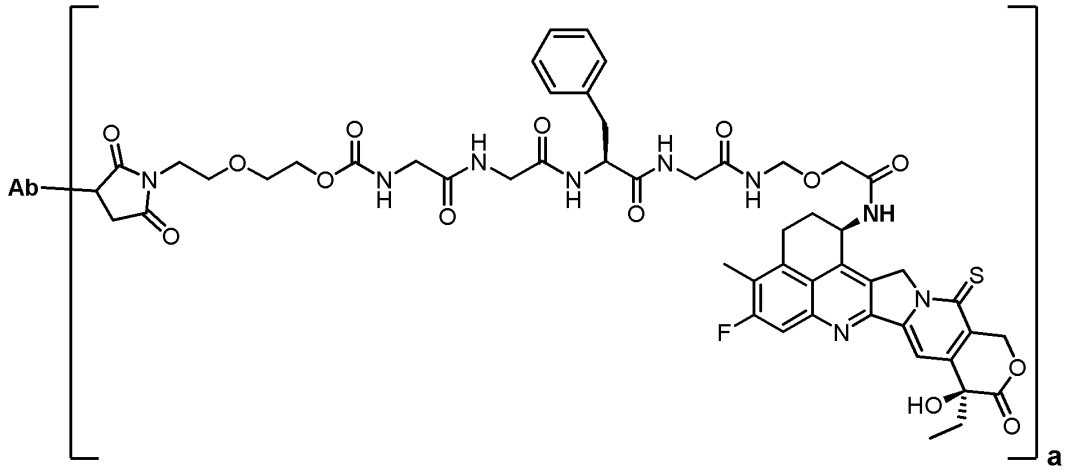
（I-1-a）、



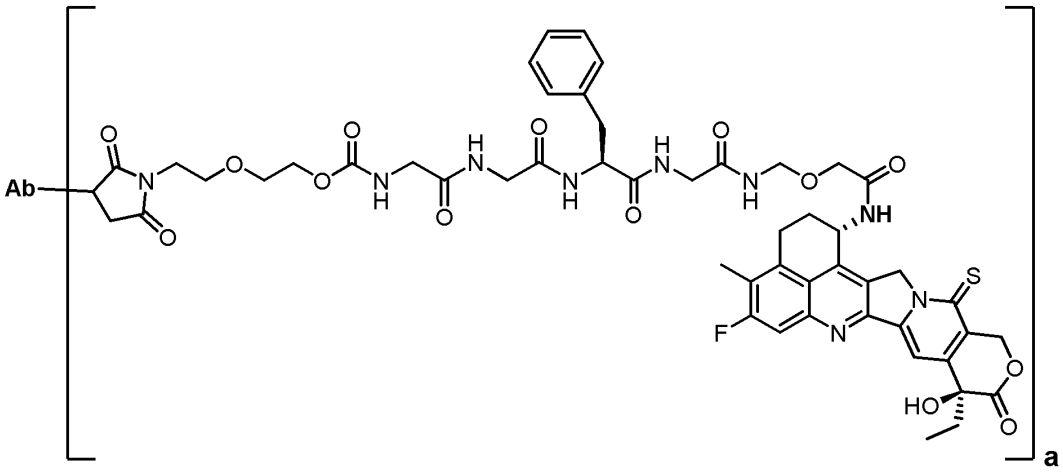
（I-2-b）、



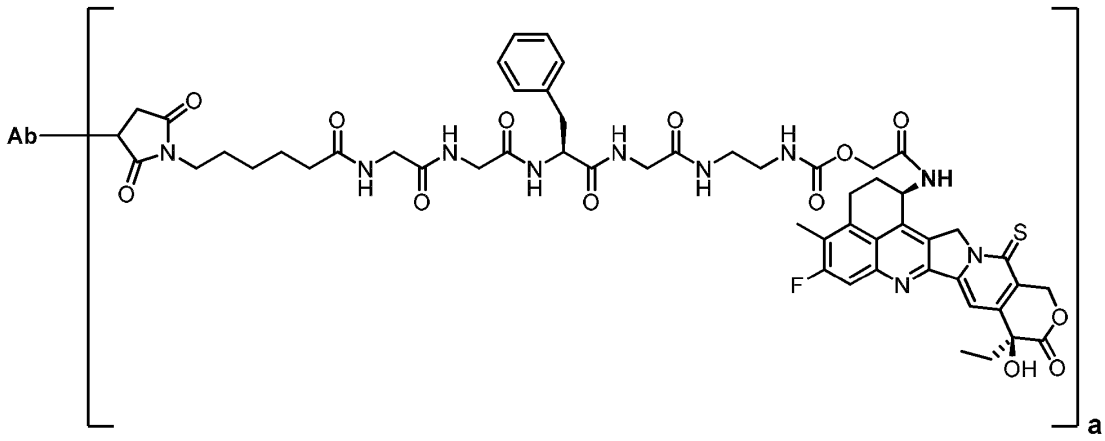
（I-2-a）、



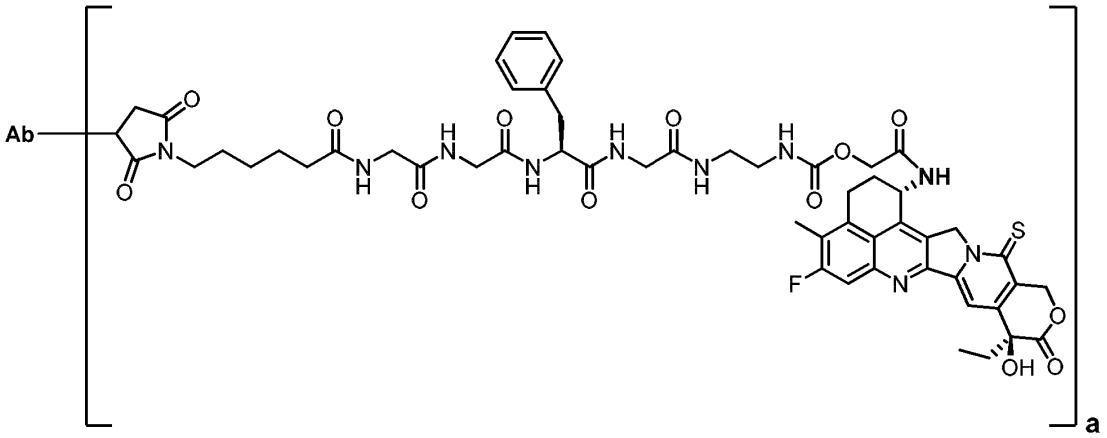
（I-3-b）、



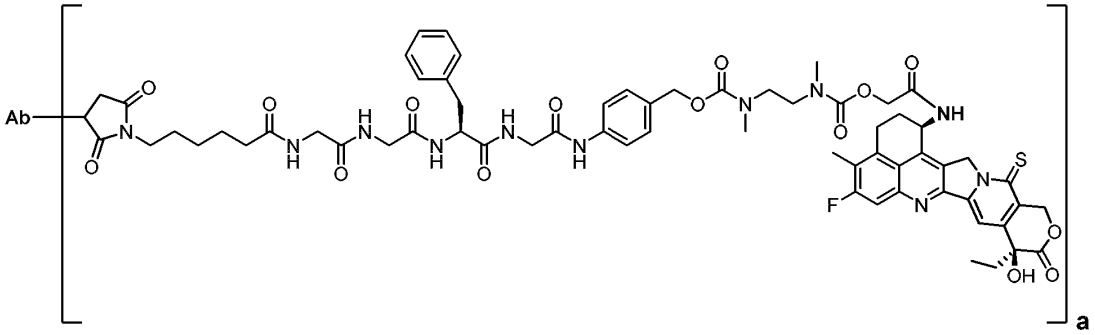
（I-3-a）、



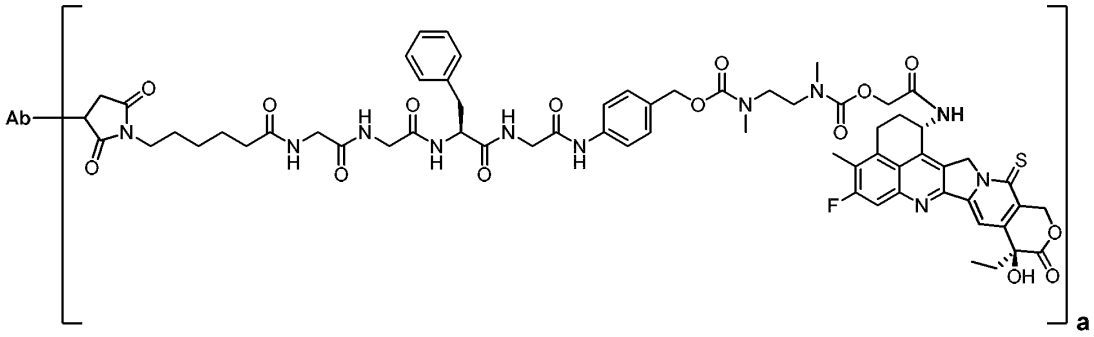
（I-4-b）、



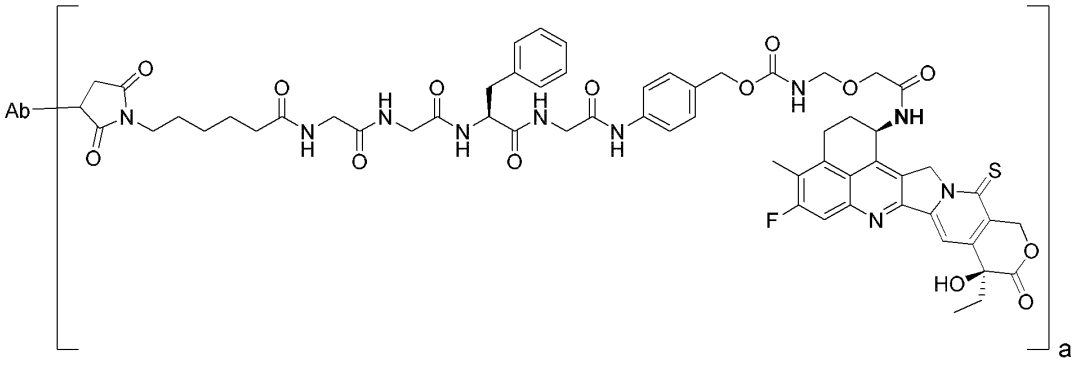
（I-4-a）、



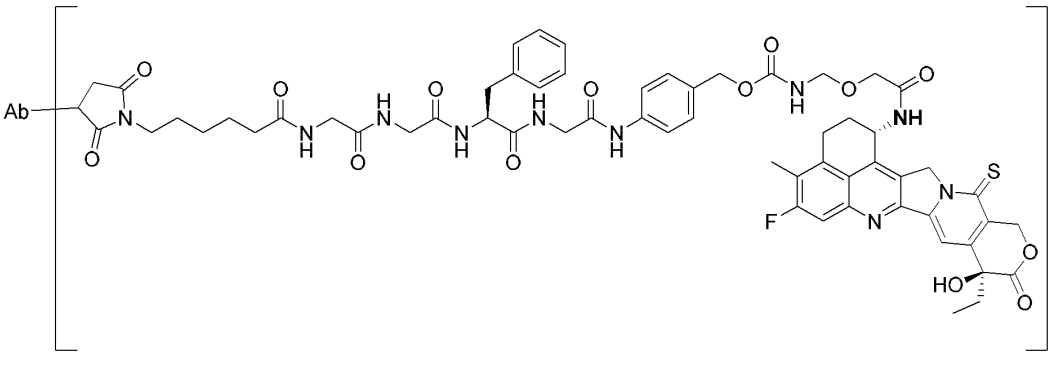
（I-5-b）、



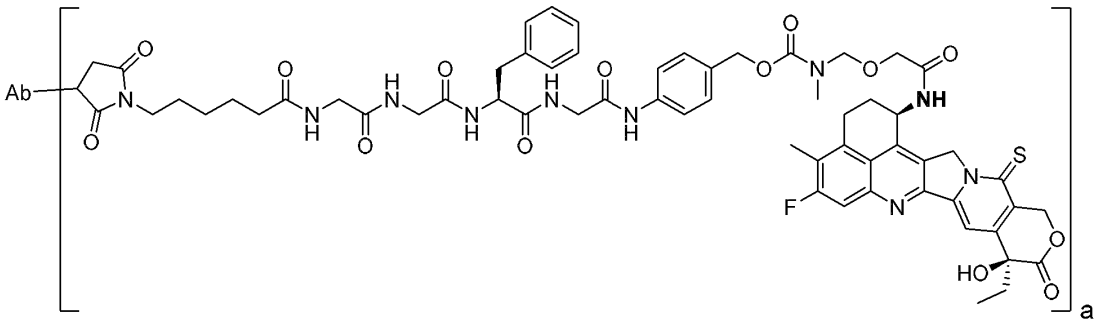
（I-5-a）、



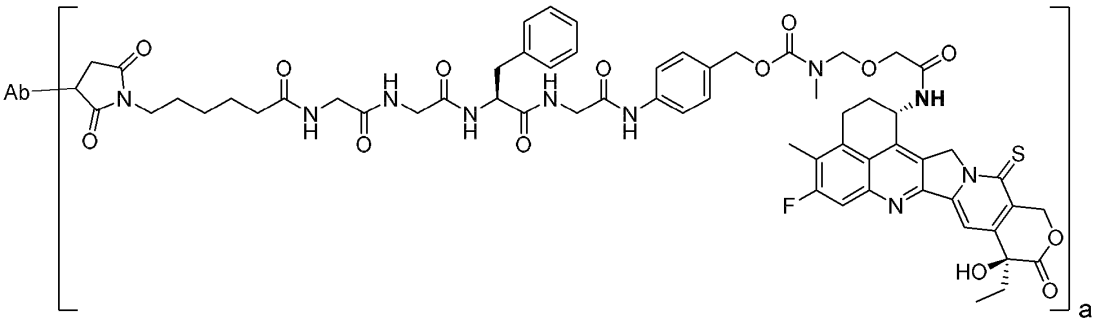
（I-6-b）、



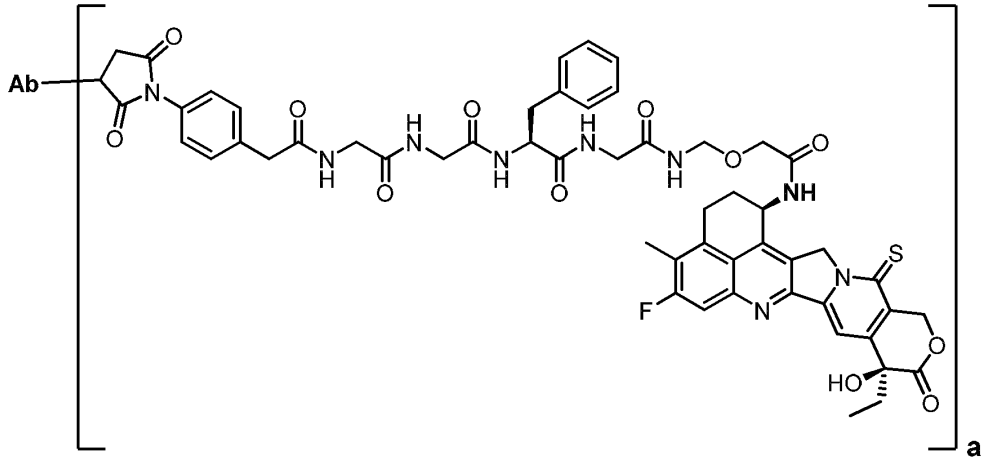
（I-6-a）、



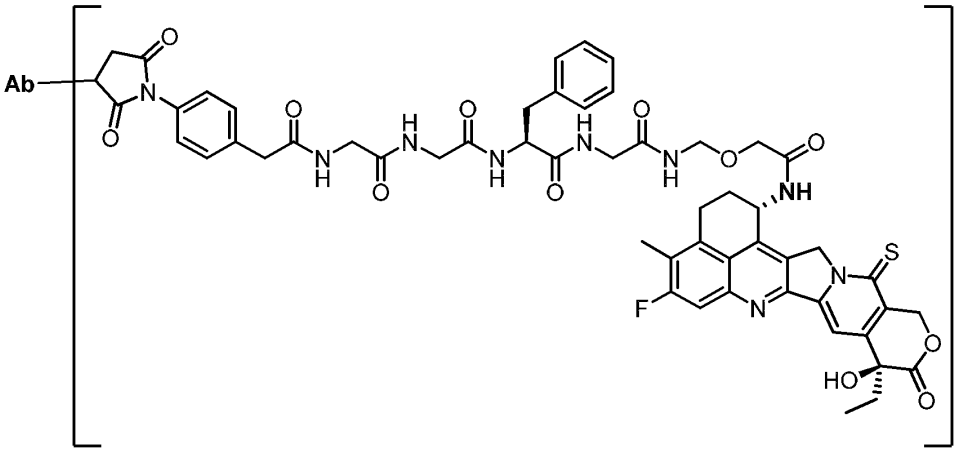
（I-7-b）、



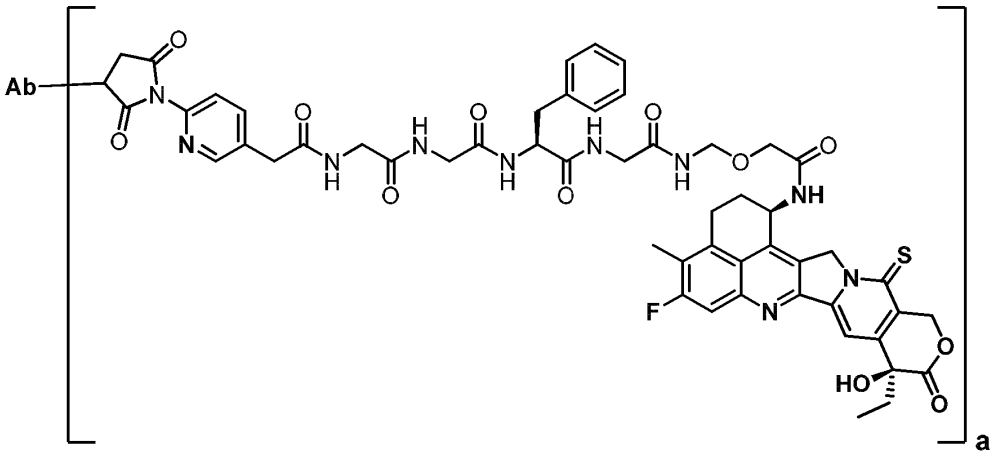
（I-7-a）、



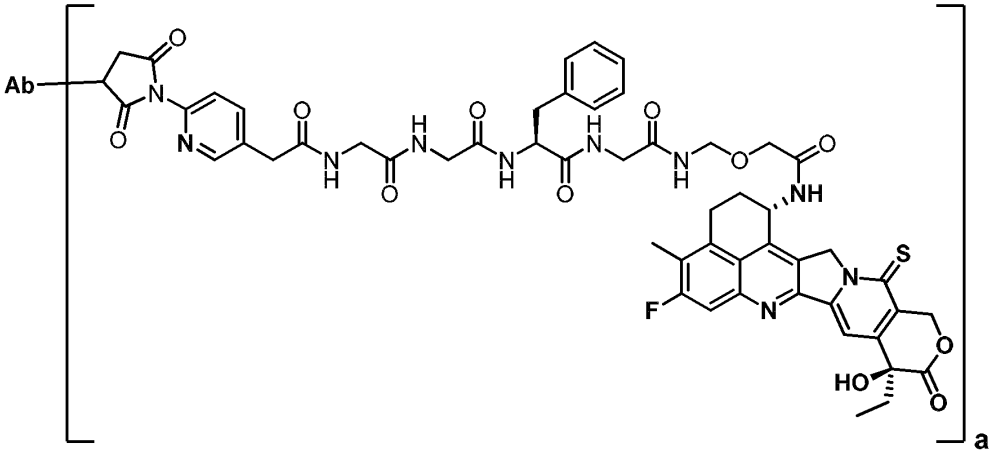
（I-8-b）、



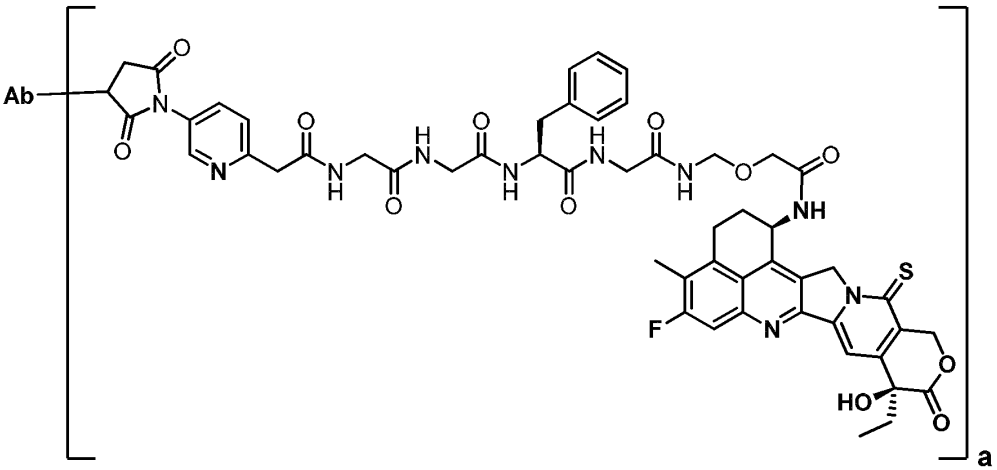
（I-8-a）、



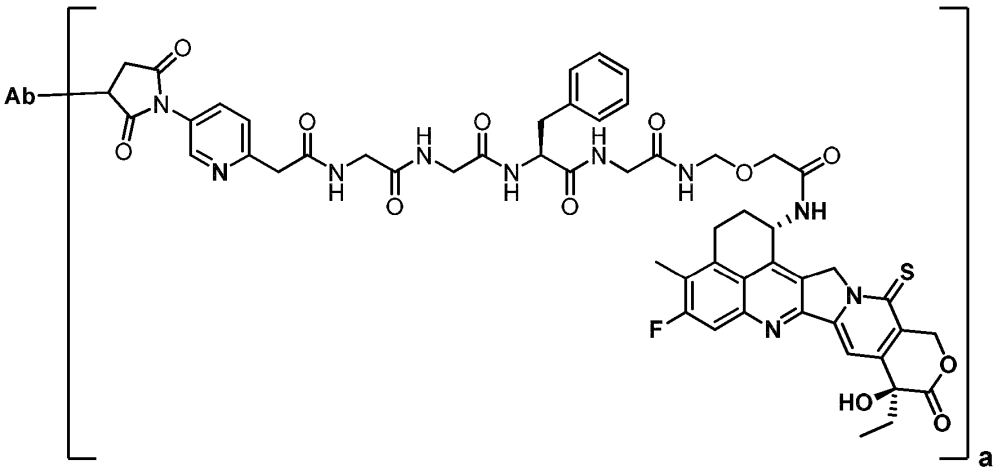
（I-9-b）、



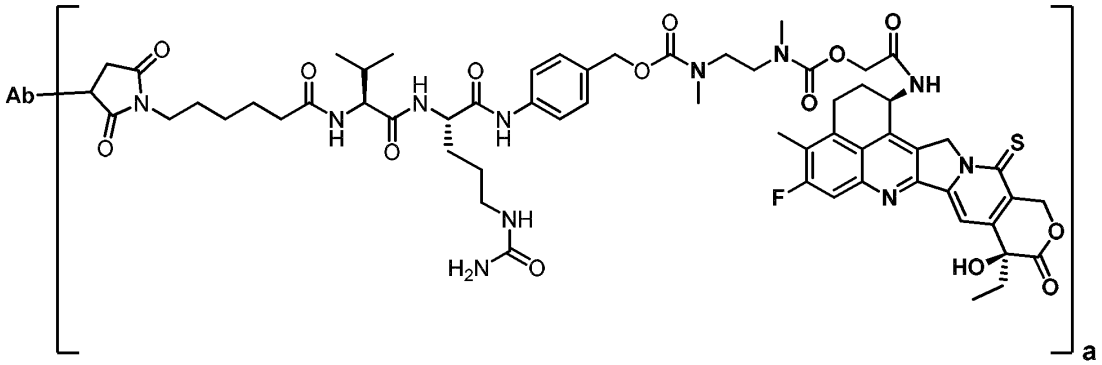
（I-9-a）、



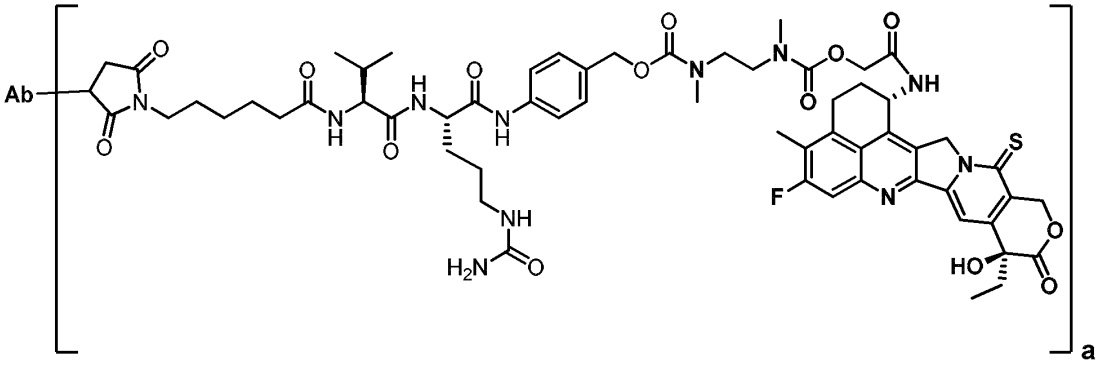
（I-10-b）、



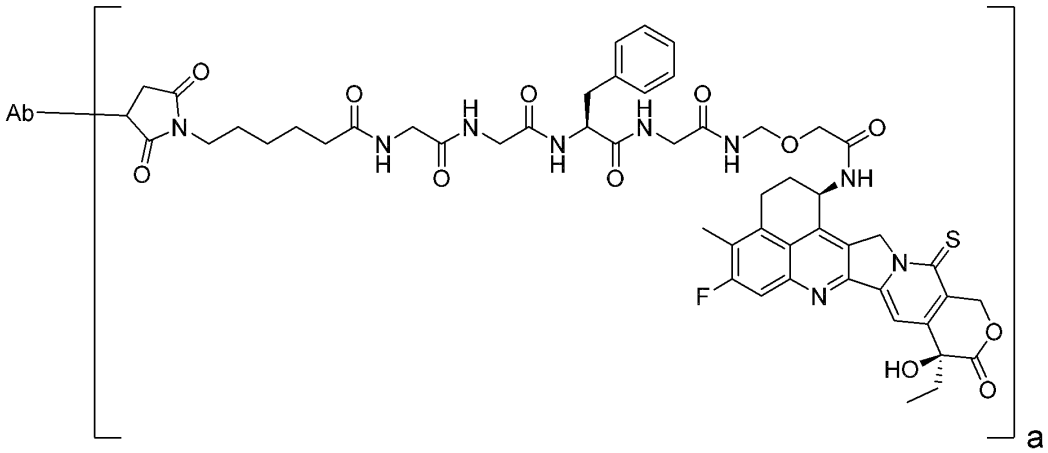
（I-10-a）、



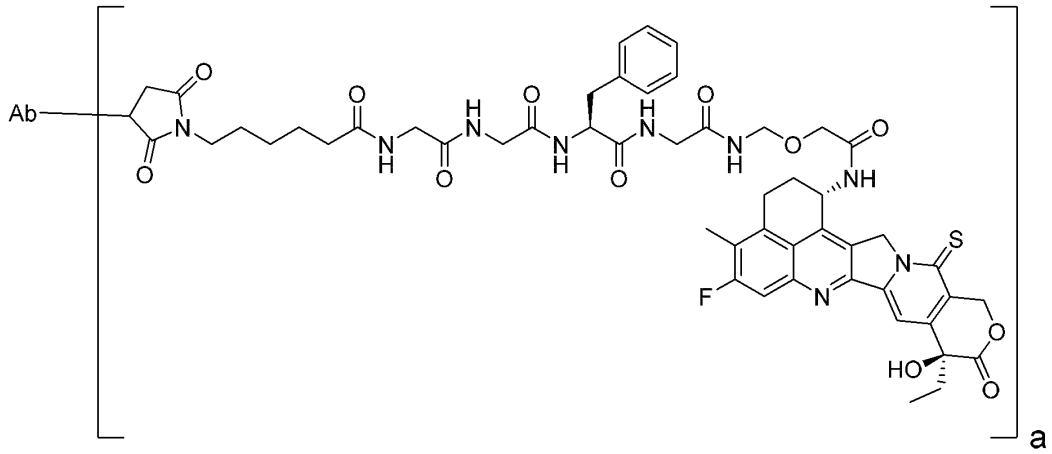
（I-11-b）、



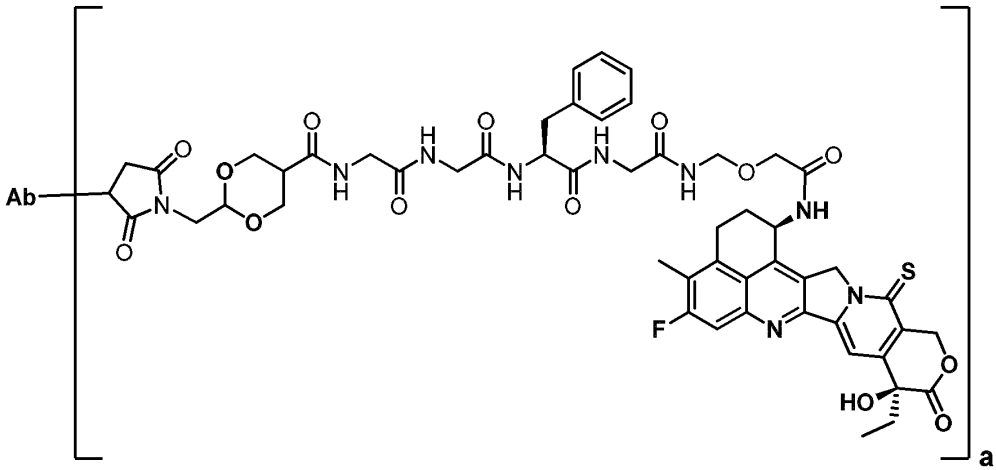
（I-11-a）、



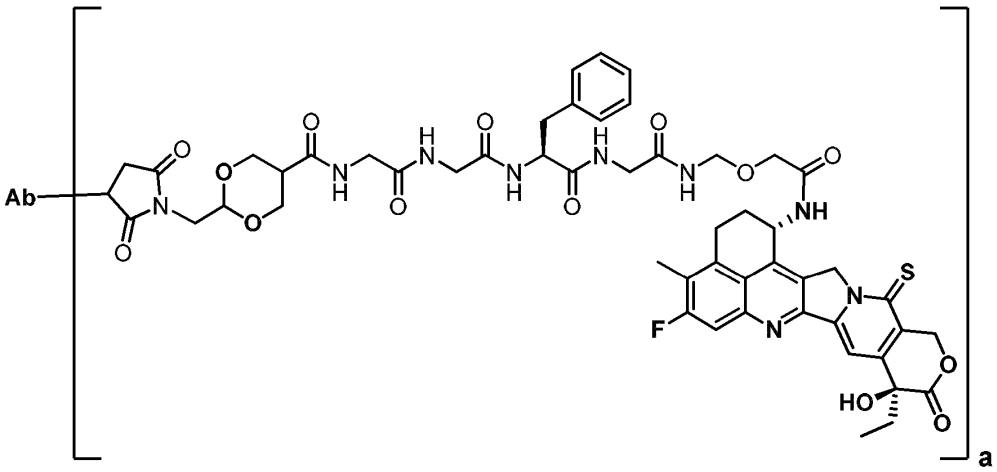
（I-12-b）、



（I-12-a）、



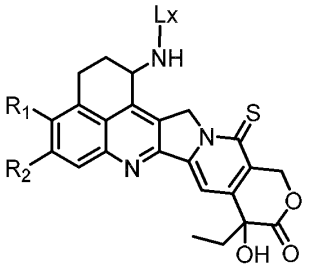
（I-13-b）和



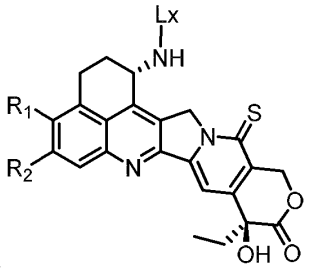
（I-13-a），

其中 Ab 为配体，a 为大于 0 的数，a 是小数或整数。

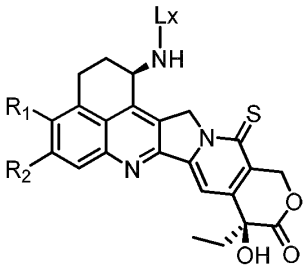
一方面，本申请提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（II）所示的结构：



（II），例如可以是



（II-a）和/或

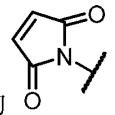


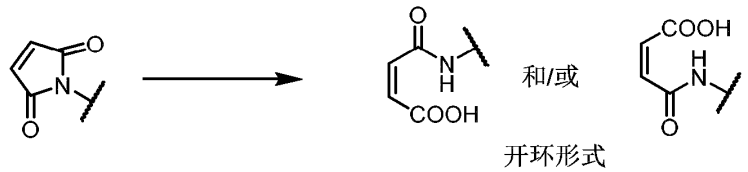
（II-b），

其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

Lx 可以为连接基团。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 Lx 可以包含连接基团 L_{1x}，所述 L_{1x} 可以与配体直接或间接连接。例如，所述 L_{1x} 可以与配体的巯基直接或间接连接。例如，所述 L_{1x} 可以包含任选取代的  。例如，在式（II）所示的结构中的 L_{1x} 可以以下式所示的开环形式存在。



开环形式

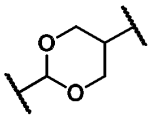
例如，在式（II）所示的结构中，所述 Lx 还可以包含连接体 L_2。例如，所述 L_2 可以与所述 L_{1x} 直接或间接连接。例如，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选的杂脂环基和任

选取代的脂环基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

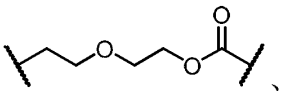
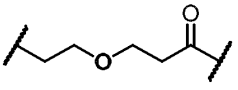
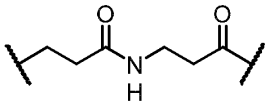
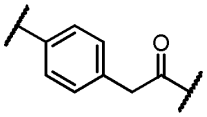
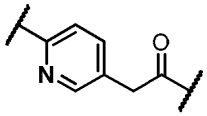
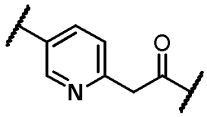
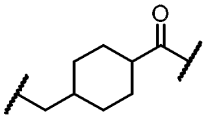
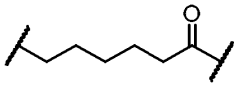
例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。例如，其中，n 可以为 2。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。例如，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。例如，m1 可以为 2。例如，m2 可以为 2。

例如，在式（II）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。例如，X_1 可以包含任选取代的苯基。例如，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。例如，m1 可以为 0。例如，m2 可以为 1。

例如，在式（II）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。例如，X_1 可以包含任选取代的  。例如，X_1 可以包含任选取代的环己基。例如，m1 可以为 1。例如，m2 可以为 0。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。例如，p 可以为 5。

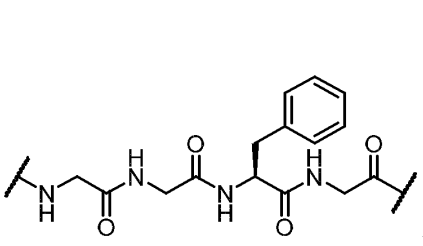
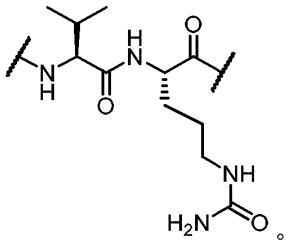
例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 Lx 还可以包含连接体 L_3。例如，所述 L_3 可以与所述 L_2 直接或间接连接。例如，所述 L_3 可以包含肽残基。

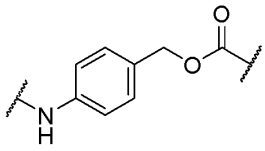
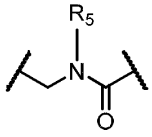
例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。例如，所

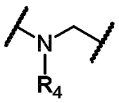
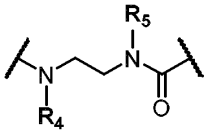
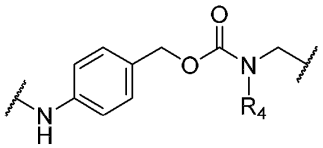
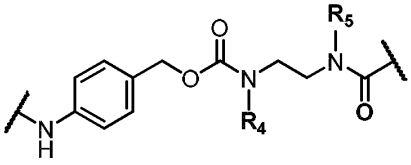
述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

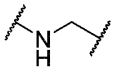
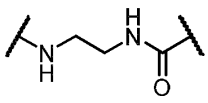
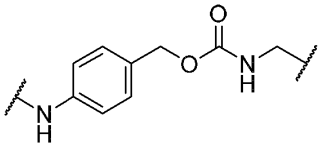
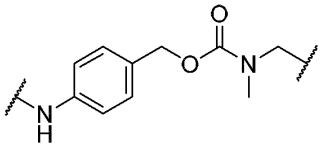
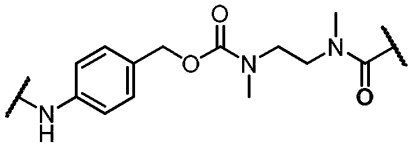
例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：


和

。

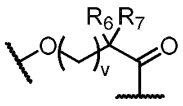
例如，在式（II）所示的结构中，所述 Lx 还可以包含连接体 L_4。例如，所述 L_4 可以与所述 L_3 直接或间接连接。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的

，L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的

，R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 L_4 可以包含任选取代的

。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

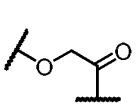
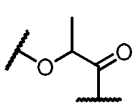
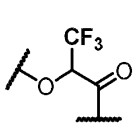
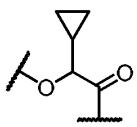
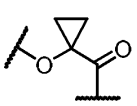
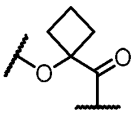
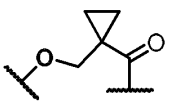
例如，在式(II)所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

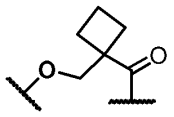
例如，在式（II）所示的结构中，所述 Lx 可以还包含连接体 L_5。例如，所述 L_5 可以与所述 L_4 直接或间接连接。

例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。

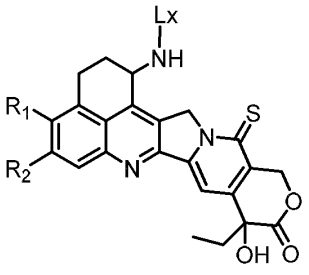
例如，在式（II）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。例如，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。例如，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为三氟甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。例如，在式（I）所示的结构中，所述 R_7 可以为氢。

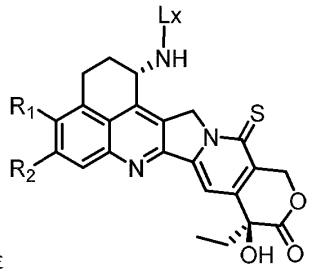
例如，在式（II）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。例如，v 可以为 0。例如，v 可以为 1。

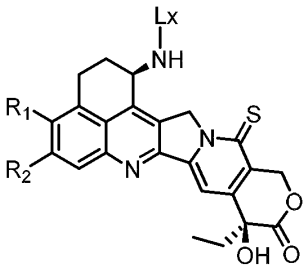
例如，在式（II）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的


。

在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（II）所示的结构：


（II），例如可以是


（II-a）和/或

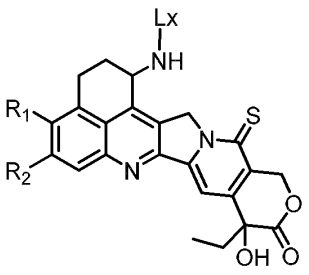

（II-b），

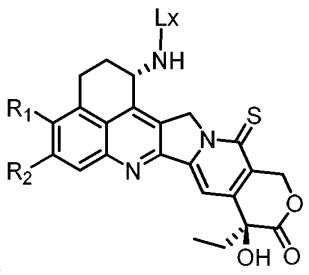
其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

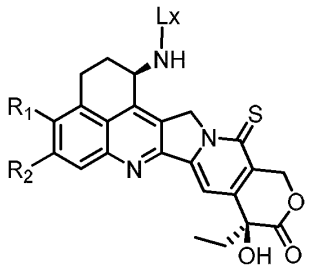
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

Lx 可以为任选取代的连接基团，所述 Lx 可以包含 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-。

在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（II）所示的结构：


（II），例如可以是


（II-a）和/或



（II-b），

其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

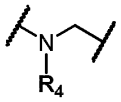
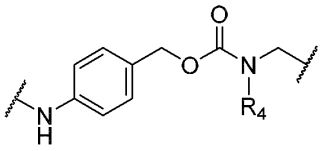
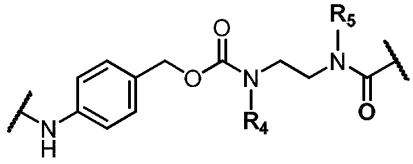
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

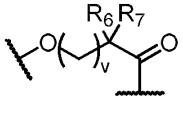
Lx 可以为任选取代的连接体，所述 Lx 可以包含 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，

其中，所述 L_{1x} 可以包含可以与巯基连接的连接基团，

所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的包含两个氧原子和四个碳原子的杂脂环基和任选取代的环己基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数；

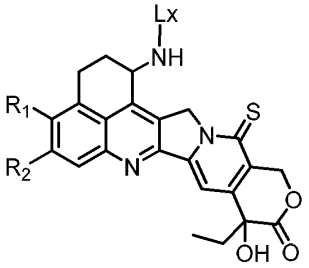
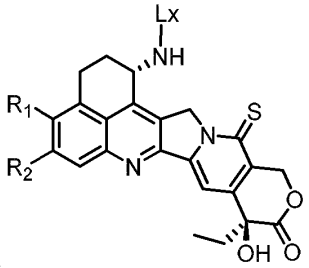
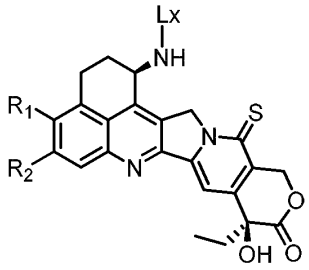
所述 L_3 可以包含肽残基；

所述 L_4 可以包含任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  或任选取代的  。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基；

所述 L_5 可以包含任选取代的  ，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。例如，本申请中的环烷基烷基可以是指被环烷基取代的烷基，其中环烷基烷基还可以被

另外的基团任选取代。

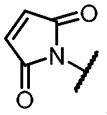
在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（II）所示的结构：

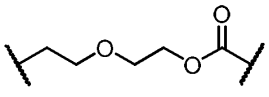
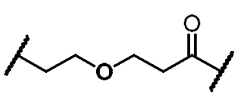
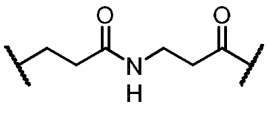
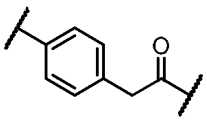
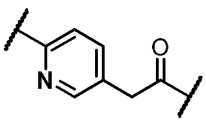
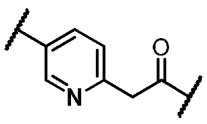
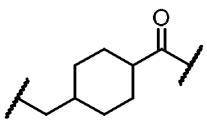

（II），例如可以是

（II-a）和/或

（II-b），

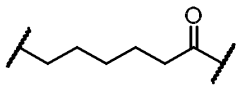
其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

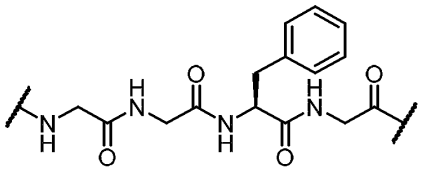
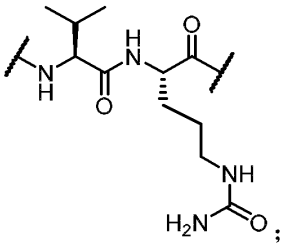
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

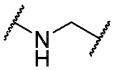
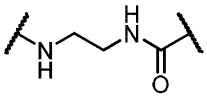
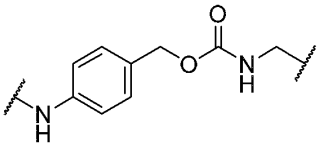
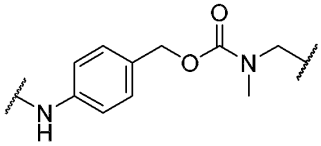
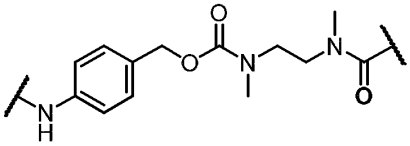
Lx 可以为任选取代的连接基团，所述 Lx 可以包含 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，

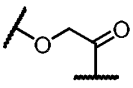
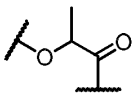
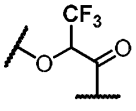
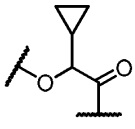
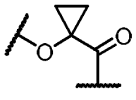
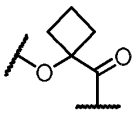
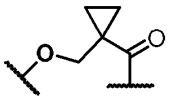
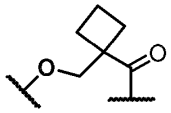
其中，所述 L_{1x} 可以包含任选取代的 ，

所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 和任

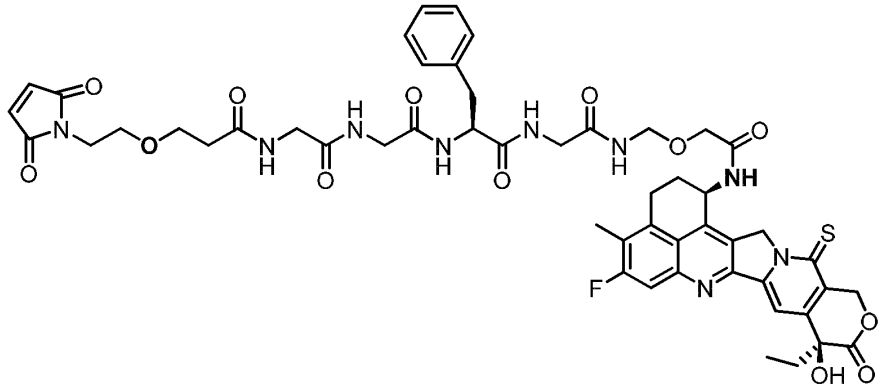
选取代的；

所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：和；

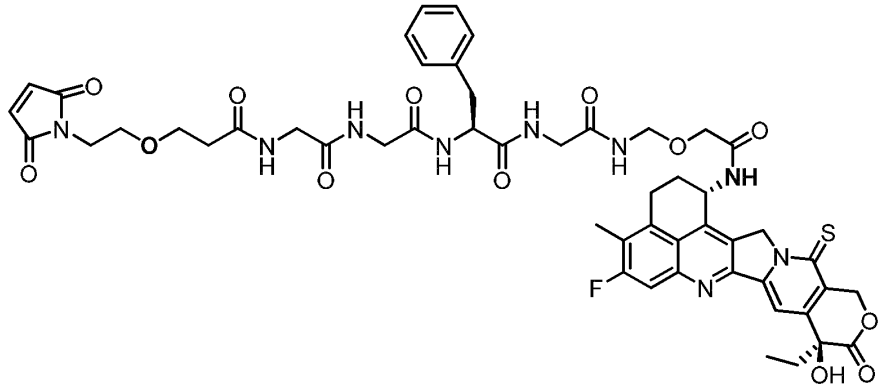
所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的；

所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

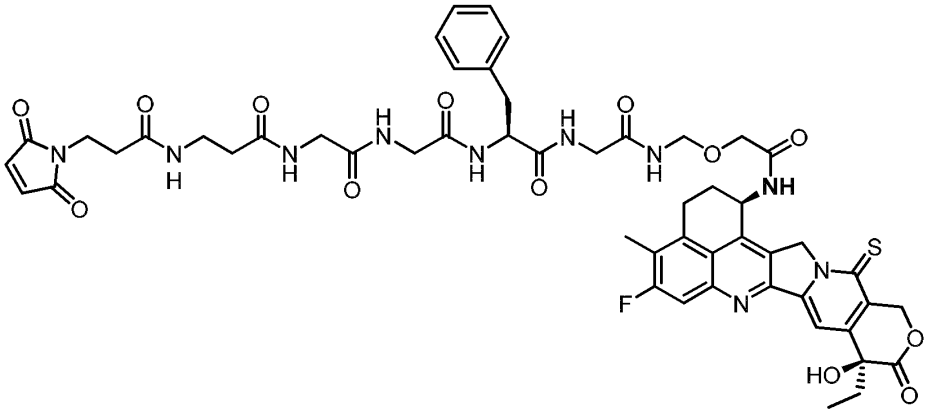
另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：



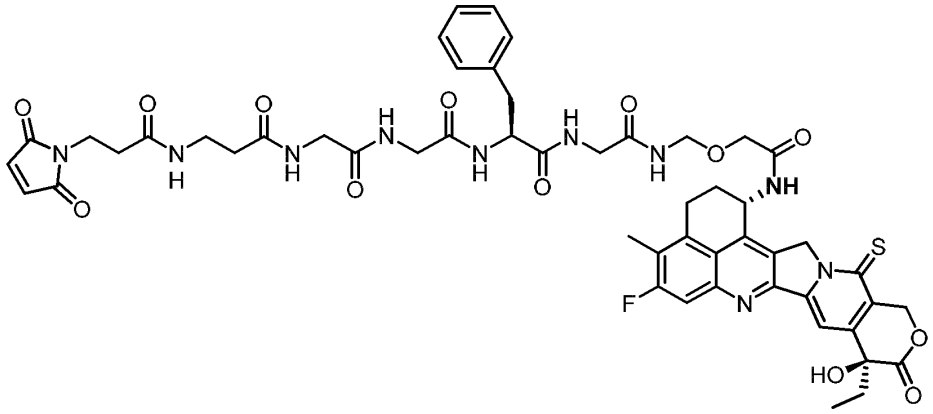
（II-1-b）、



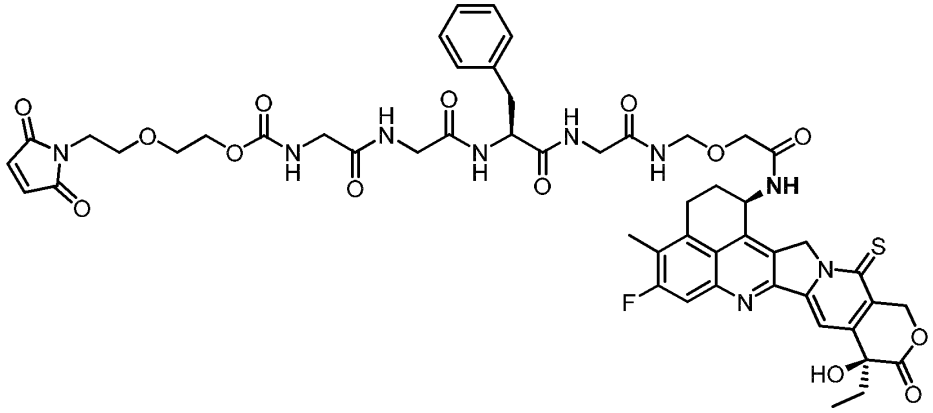
（II-1-a）、



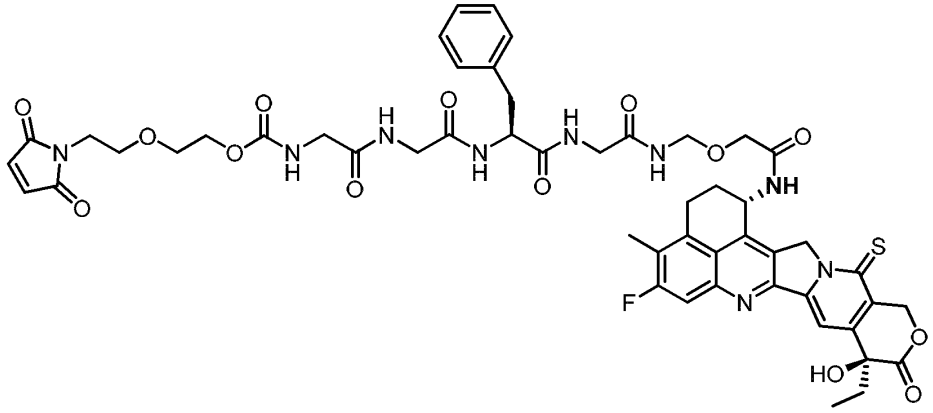
（II-2-b）、



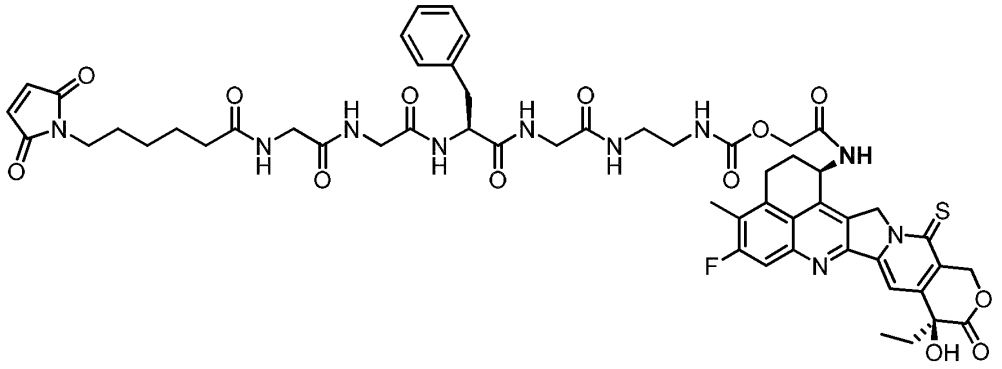
（II-2-a）、



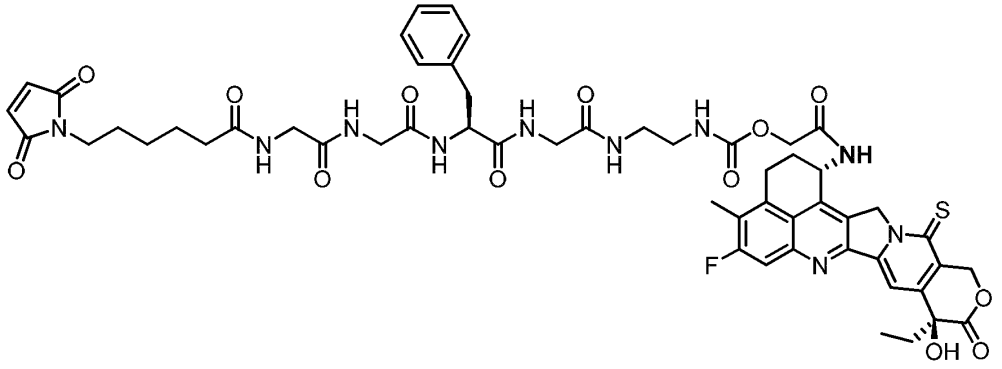
（II-3-b）、



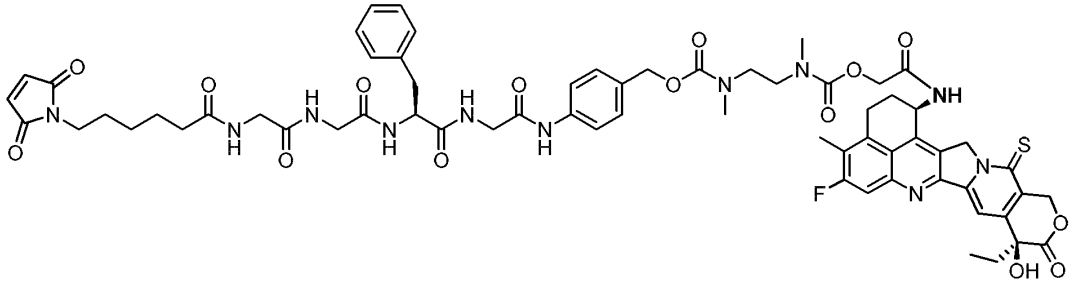
（II-3-a）、



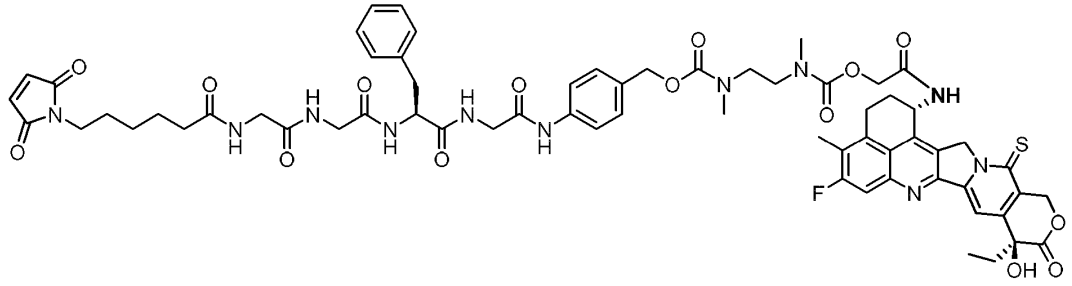
（II-4-b）、



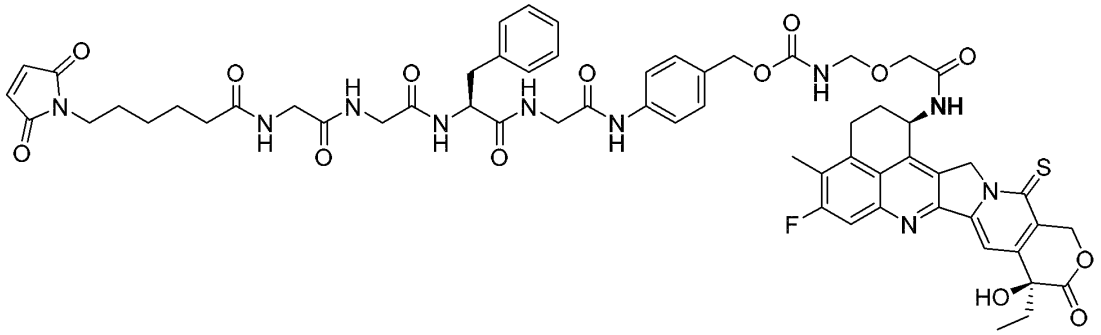
（II-4-a）、



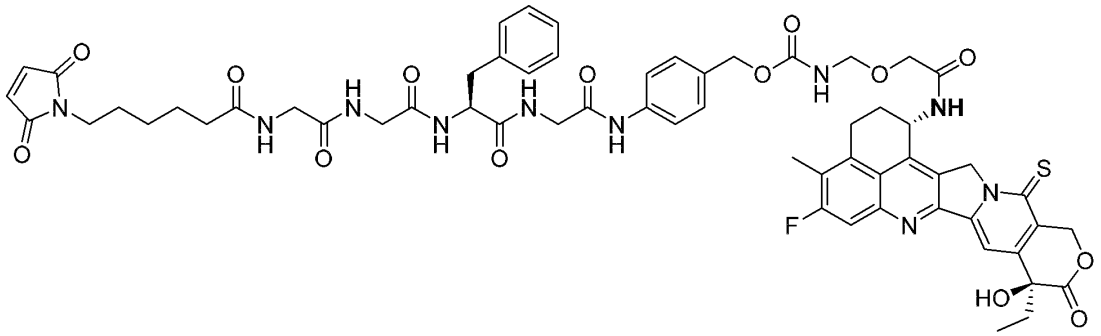
（II-5-b）、



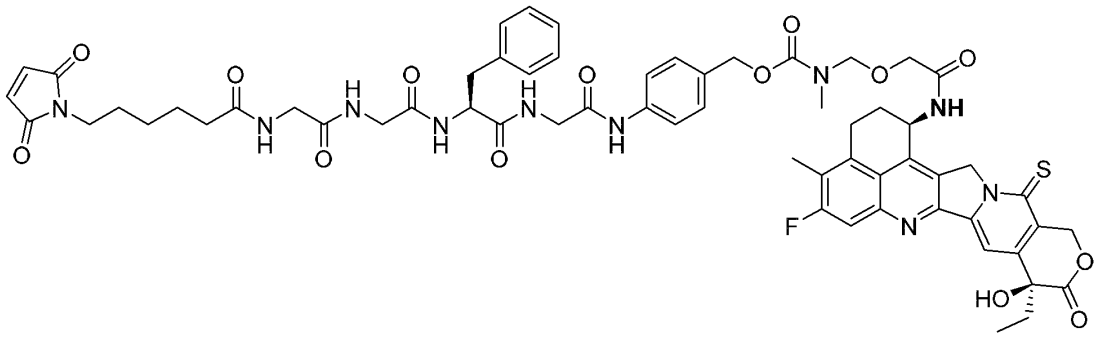
（II-5-a）、



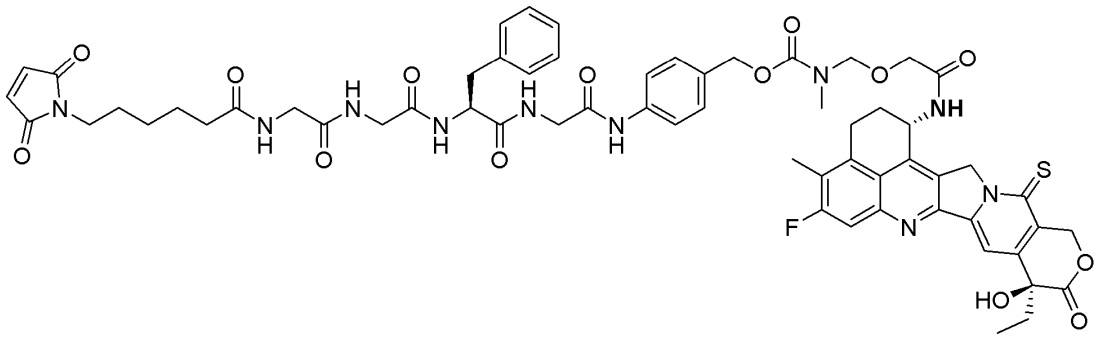
（II-6-b）、



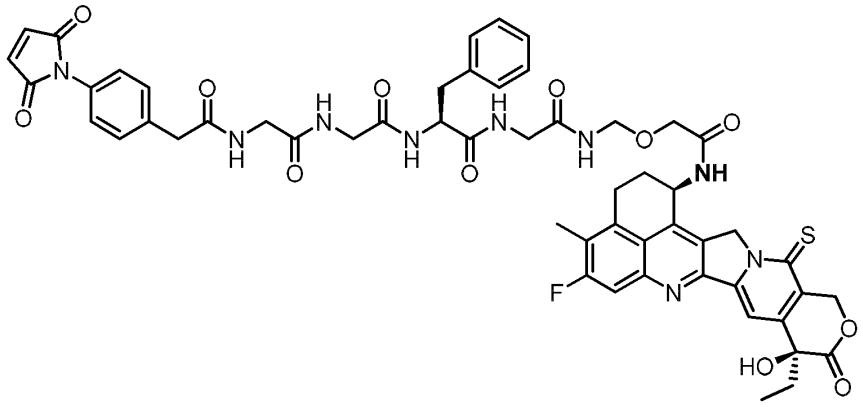
（II-6-a）、



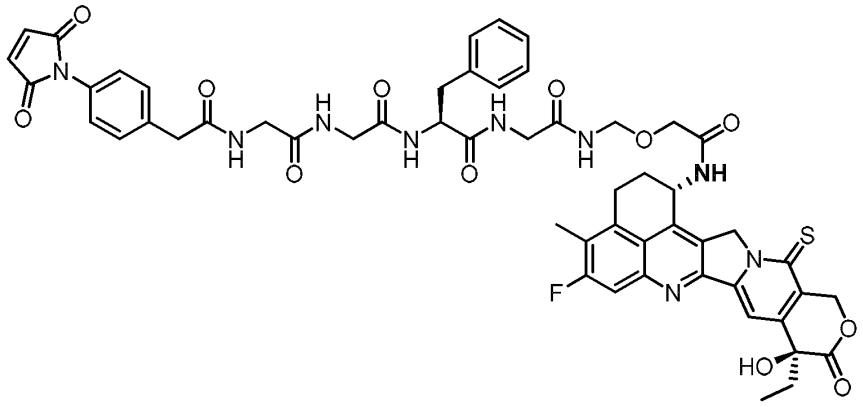
（II-7-b）、



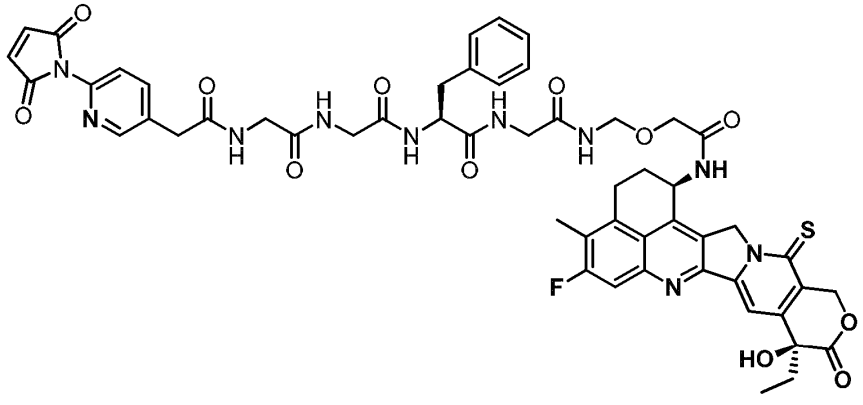
（II-7-a）、



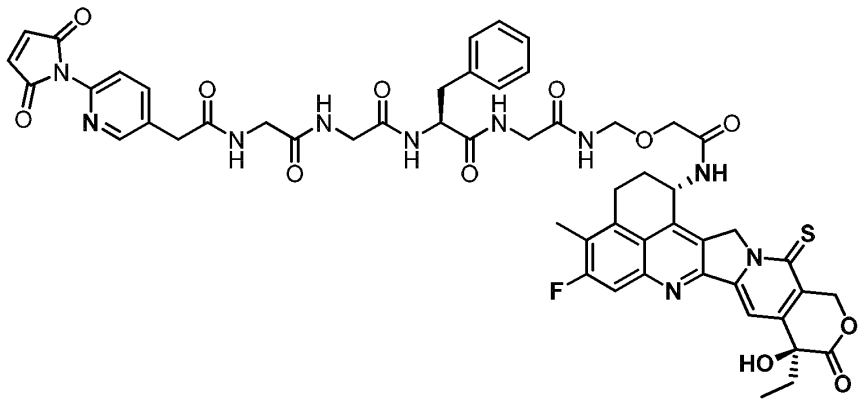
（II-8-b）、



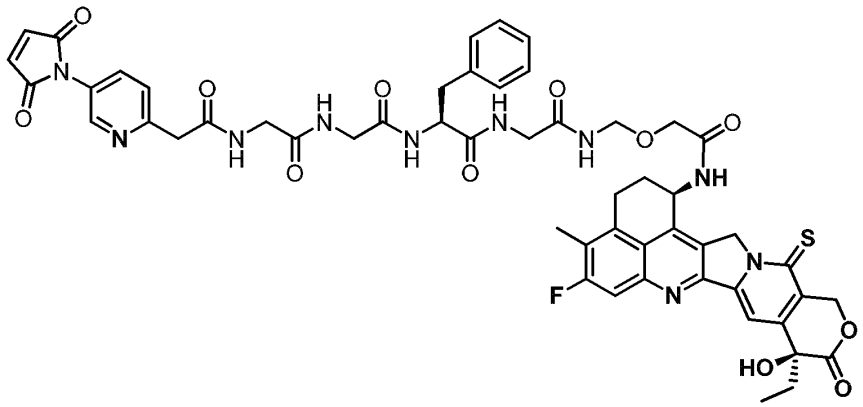
（II-8-a）、



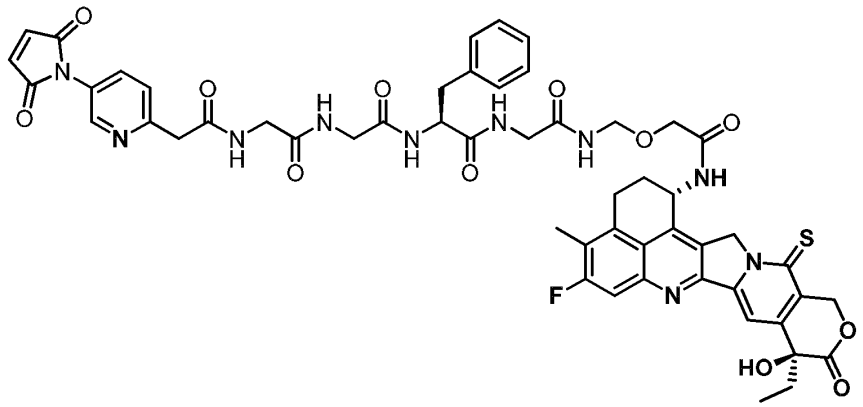
（II-9-b）、



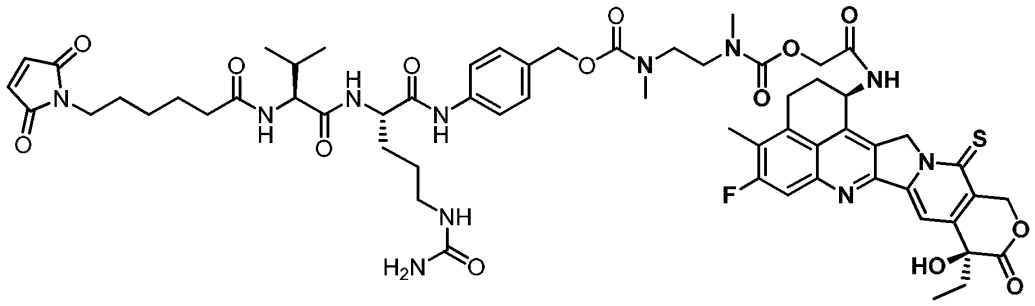
（II-9-a）、



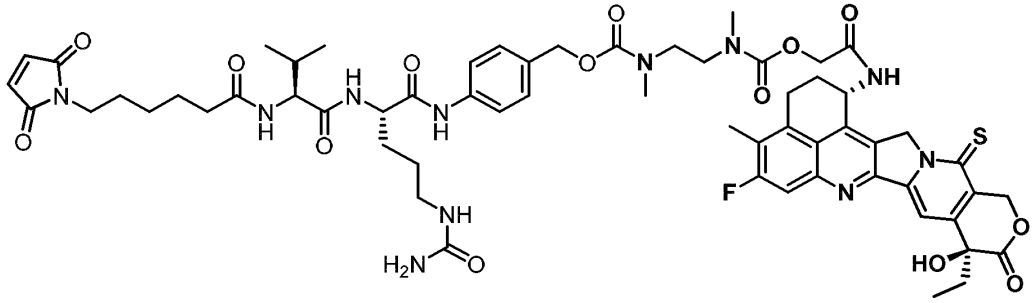
（II-10-b）、



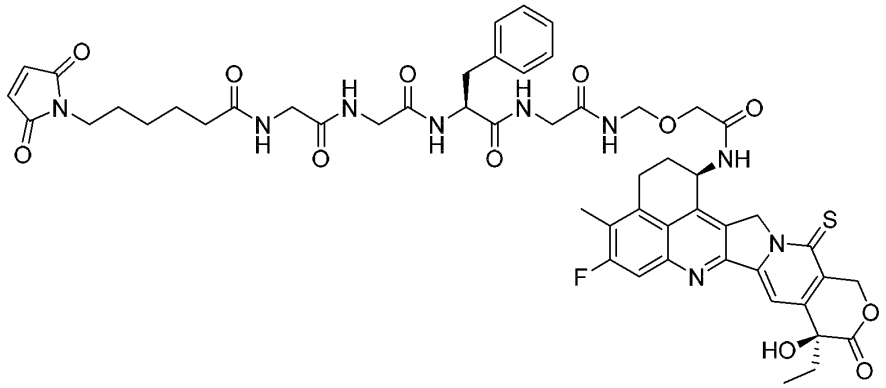
（II-10-a）、



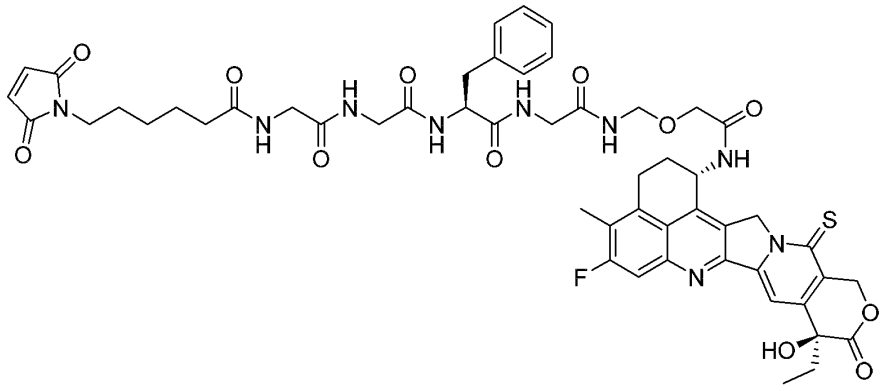
（II-11-b）、



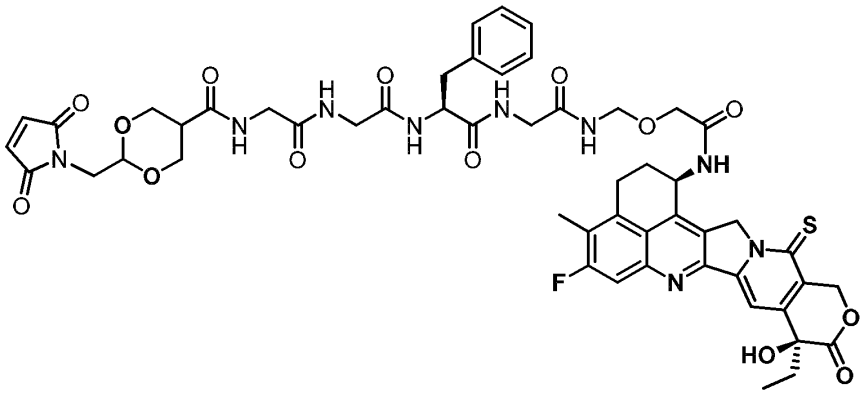
（II-11-a）、



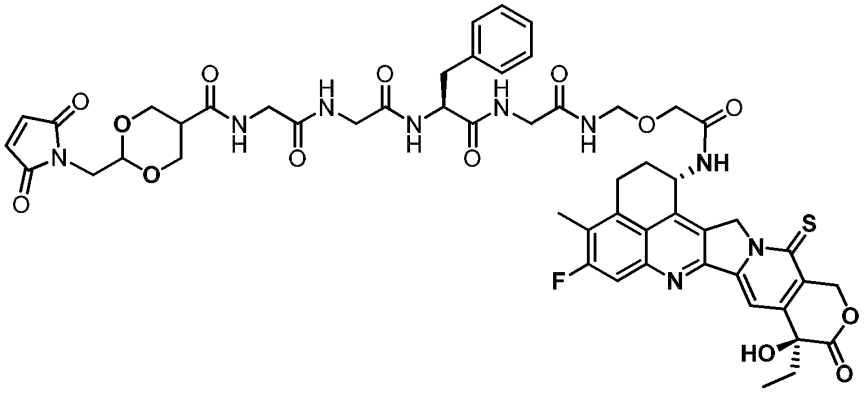
（II-12-b）、



（II-12-a）、

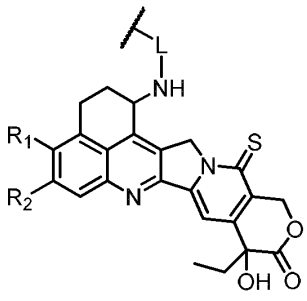


（II-13-b）和

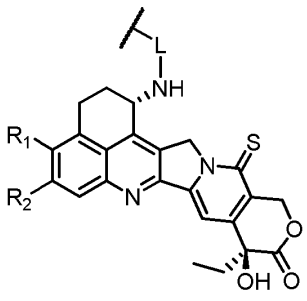


（II-13-a）。

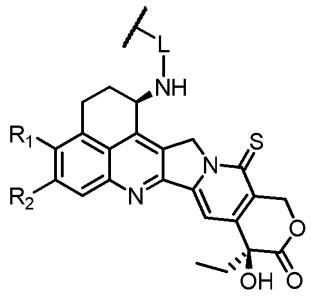
在另一方面，本申请还提供一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（III）所示的结构：



（III），例如可以是



（III-a）和/或



（III-b），

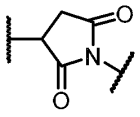
其中，

R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

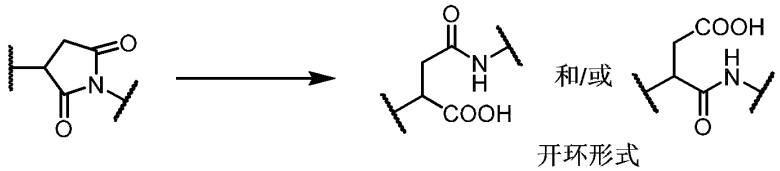
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

L 可以为任选取代的连接体。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L 可以包含连接体 L_1，所述 L_1 可以与配体直接或间接连接。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_1 可以包含任选取代的 

。例如，在式（III）所示的结构中，的 L_1 可以以下式所示的开环形式存在。



开环形式

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_2。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以与所述 L_1 直接或间接连接。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，n 可以为 2。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m1 可以为 2。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m2 可以为 2。

例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

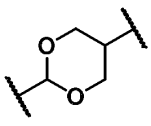
例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的苯基。

例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m1 可以为 0。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m2 可以为 1。

例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。

例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的  。

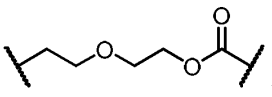
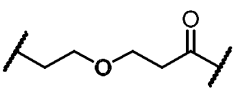
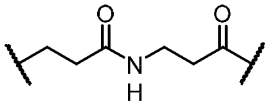
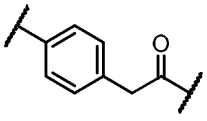
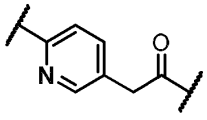
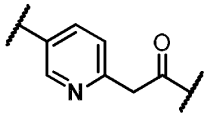
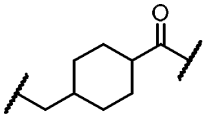
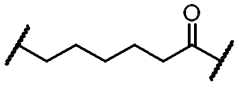
例如，在式（III）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的环己基。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m1 可以为 1。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，m2 可以为 0。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，p 可以为 5。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_3。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以与所述 L_2 直接或间接连接。

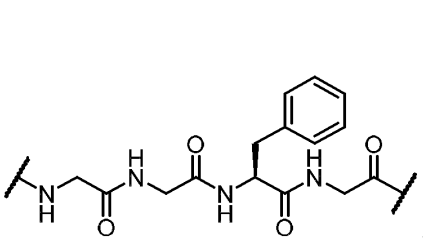
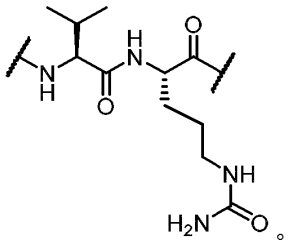
例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以包含肽残基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

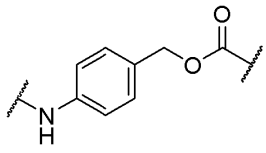
例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：

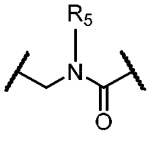

和

。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L 还可以包含连接体 L_4。

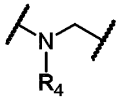
例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_4 可以与所述 L_3 直接或间接连接。

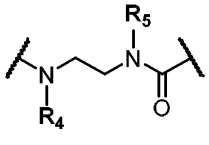
例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

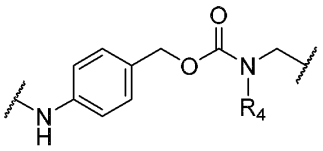
L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的

，

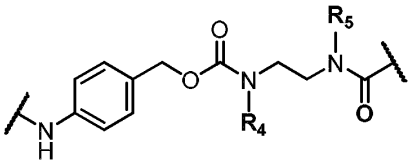
L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的

，

R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的

。

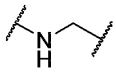
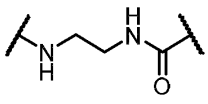
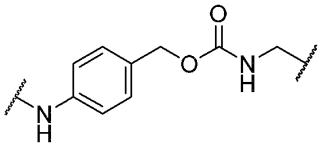
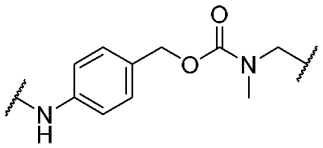
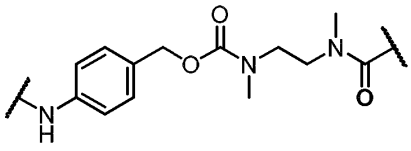
例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的

。

例如，在式(III)所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

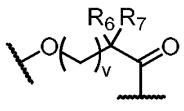
例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式(III)所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L 可以还包含连接体 L_5。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_5 可以与所述 L_4 直接或间接连接。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的  ，

R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 可以选自至少为 0 的数。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为三氟甲基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。

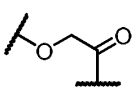
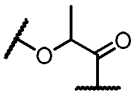
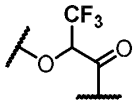
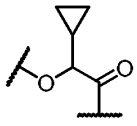
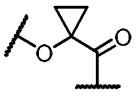
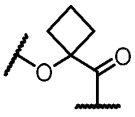
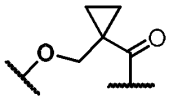
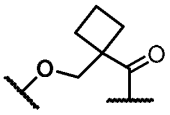
例如，在式（III）所示的结构中，所述 R_7 可以为氢。

例如，在式（III）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

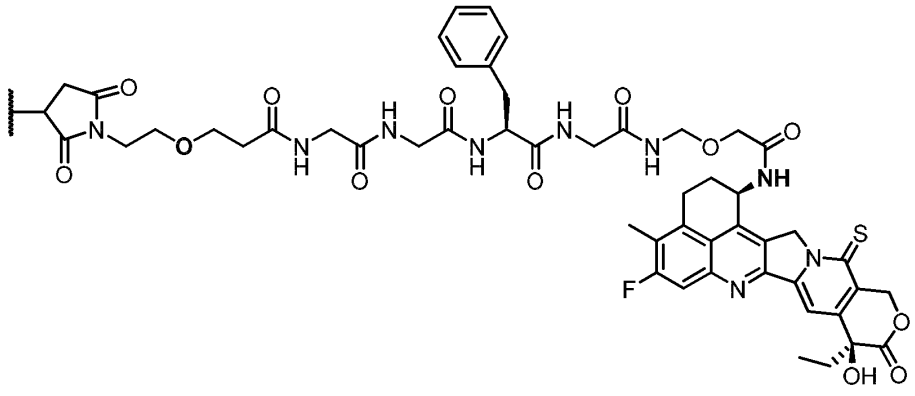
例如，在式（III）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

例如，在式（III）所示的结构中，其中，v 可以为 0。

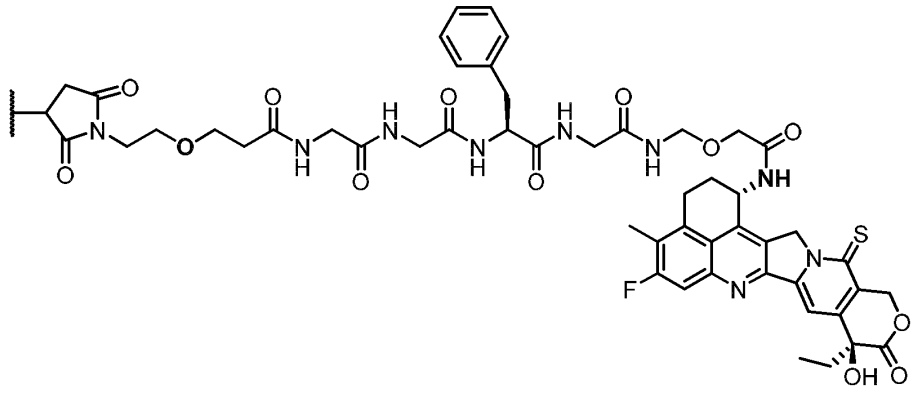
例如，在式（III）所示的结构中，其中，v 可以为 1。

例如，在式（III）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

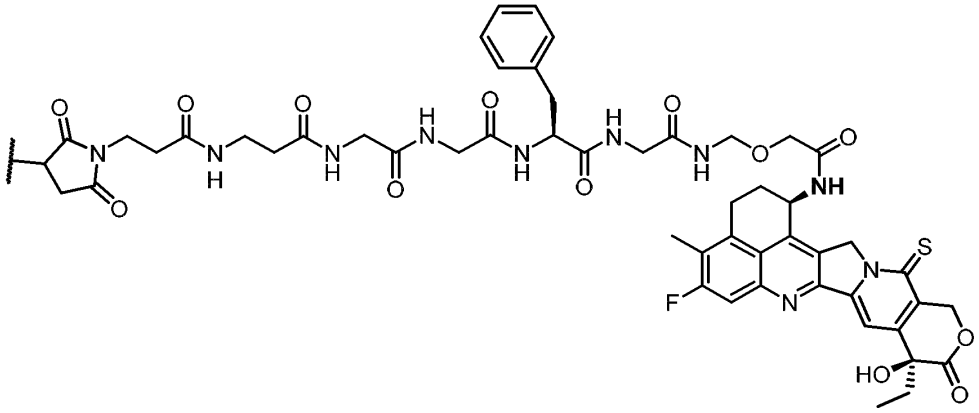
另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：



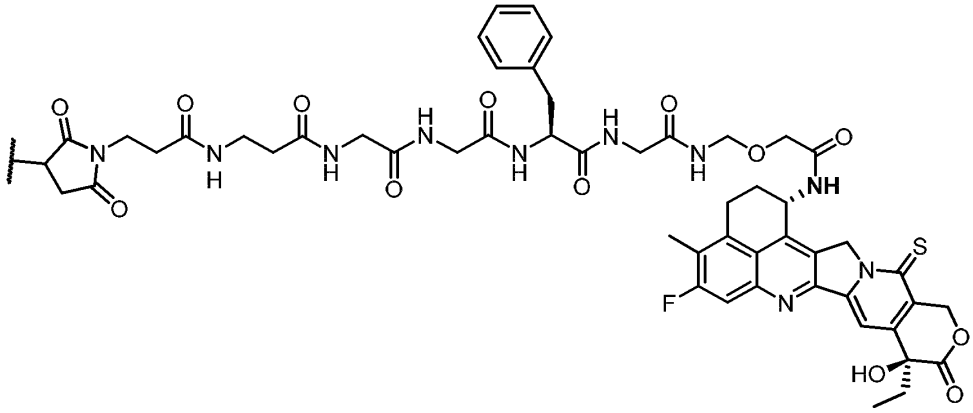
（III-1-b）、



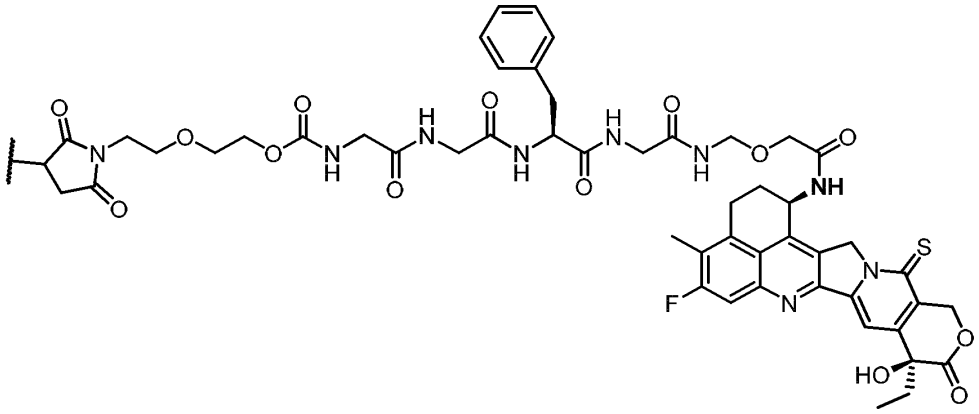
（III-1-a）、



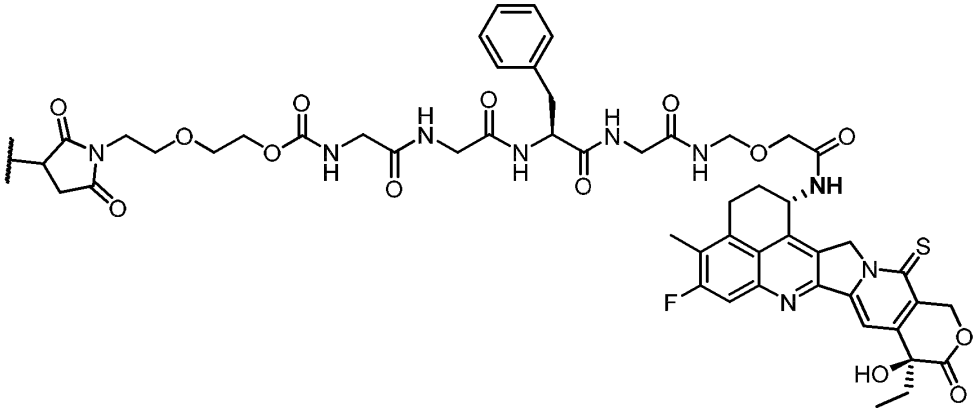
（III-2-b）、



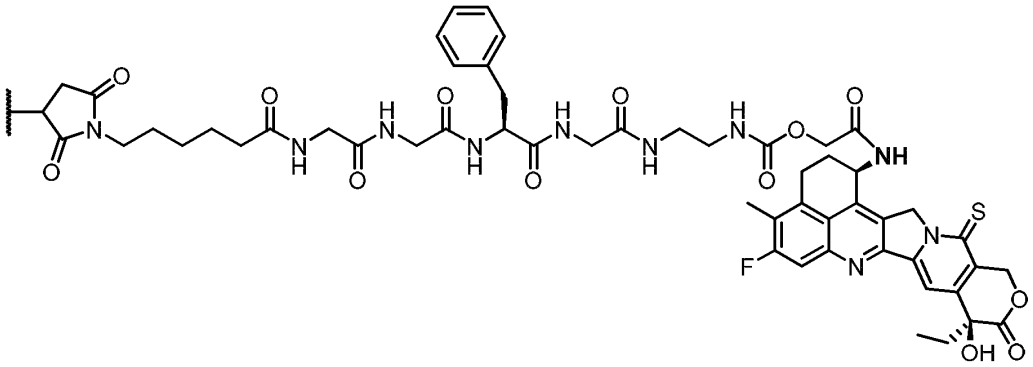
（III-2-a）、



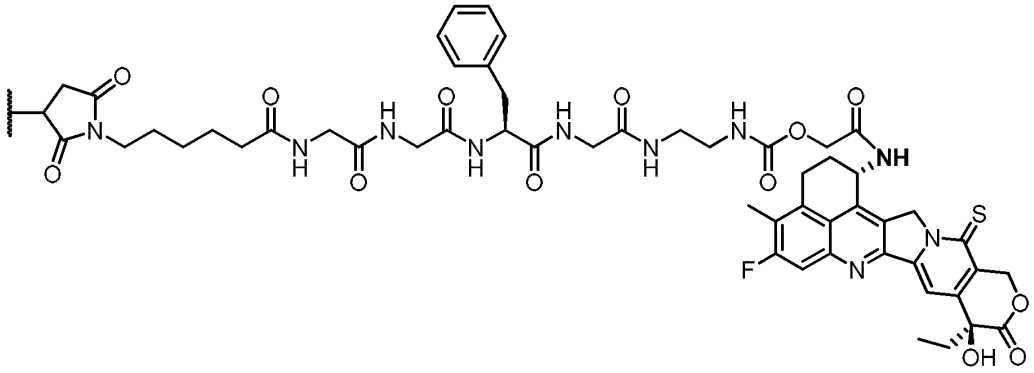
（III-3-b）、



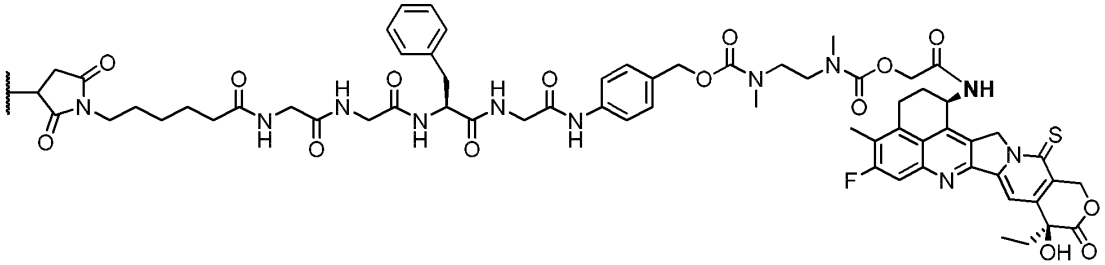
（III-3-a）、



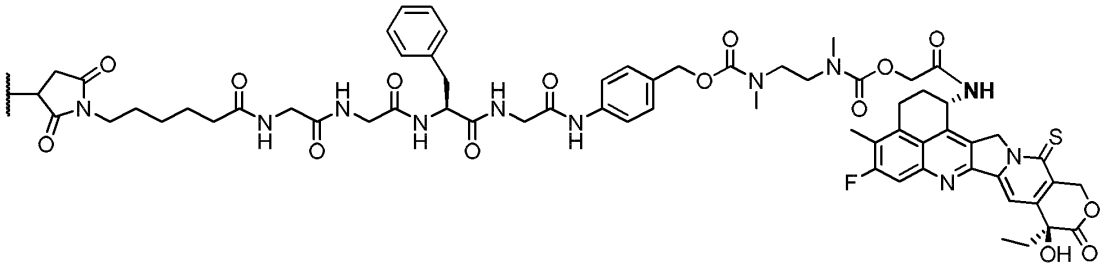
（III-4-b）、



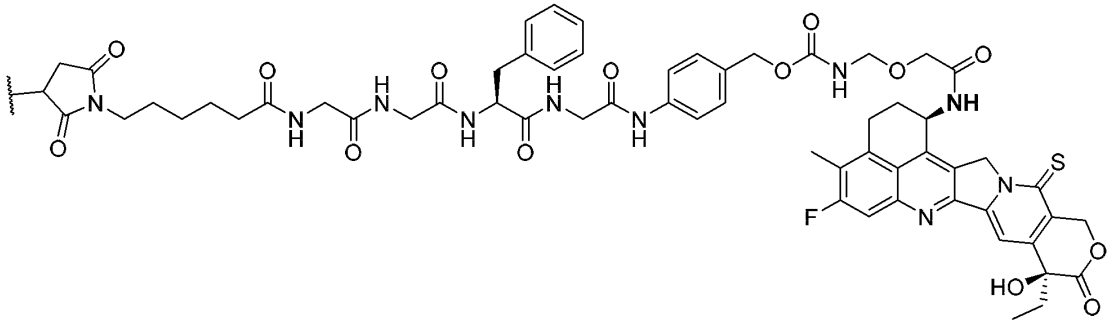
（III-4-a）、



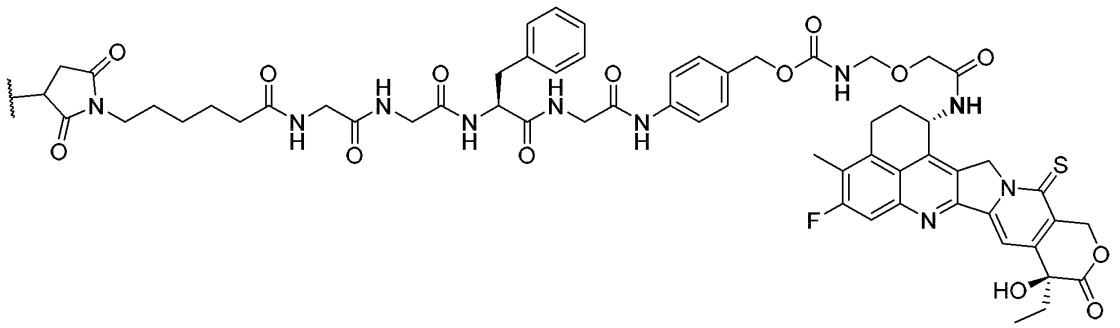
（III-5-b）、



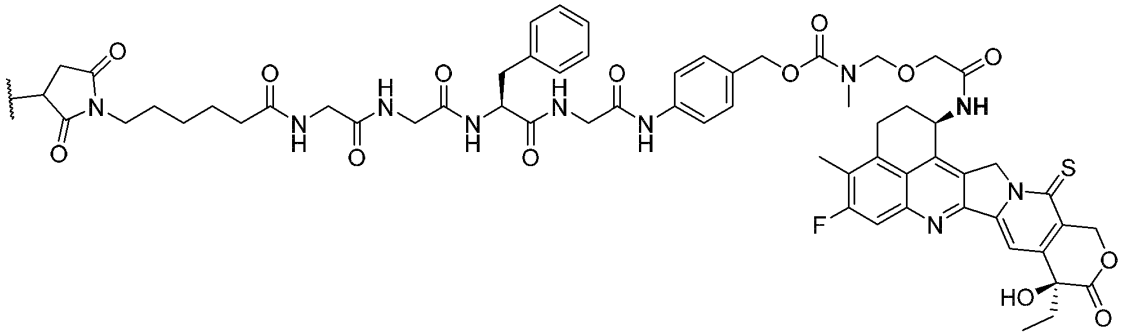
（III-5-a）、



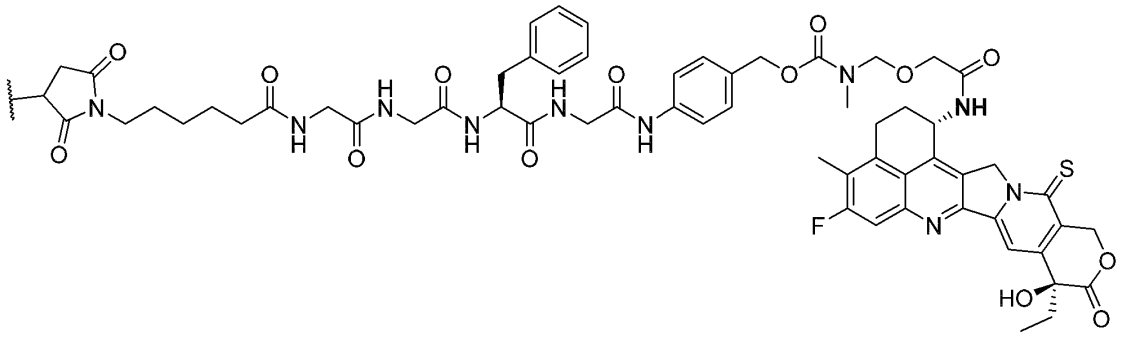
（III-6-b）、



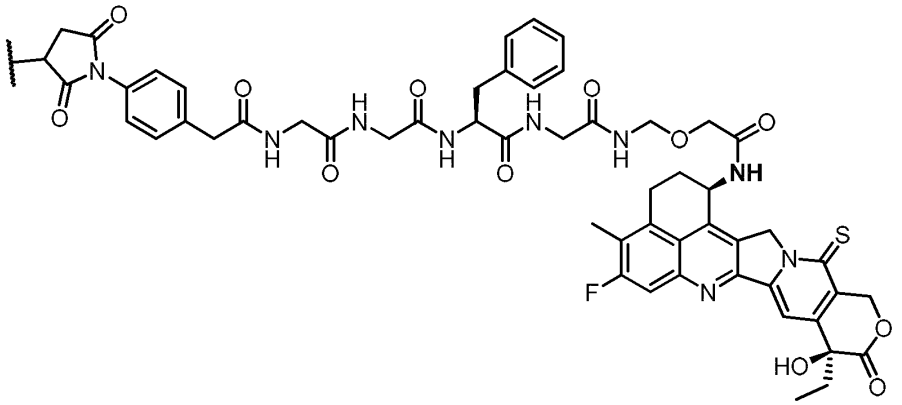
（III-6-a）、



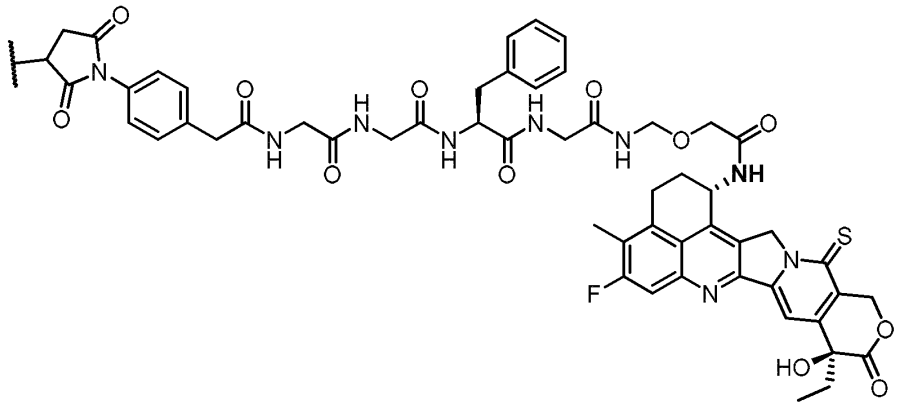
（III-7-b）、



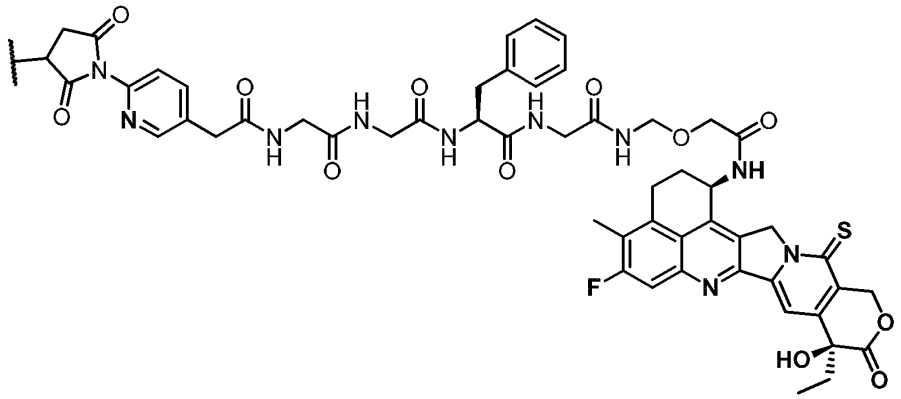
（III-7-a）、



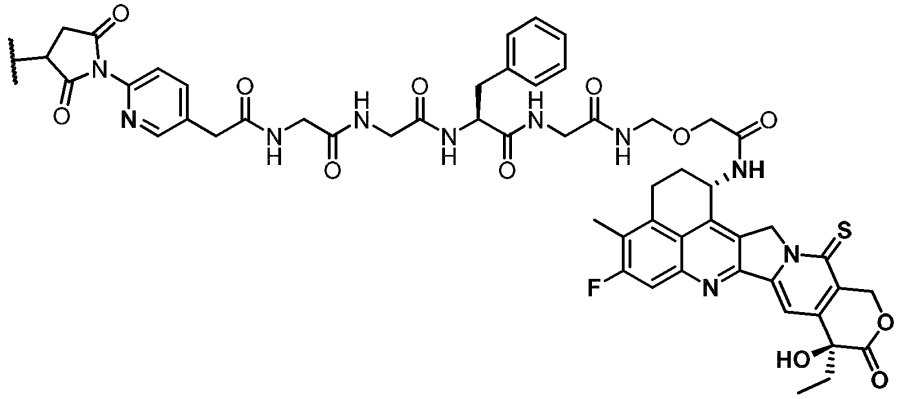
（III-8-b）、



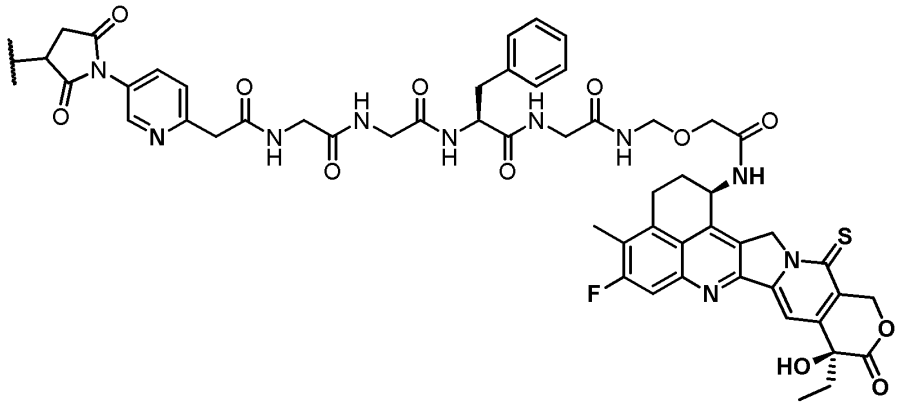
（III-8-a）、



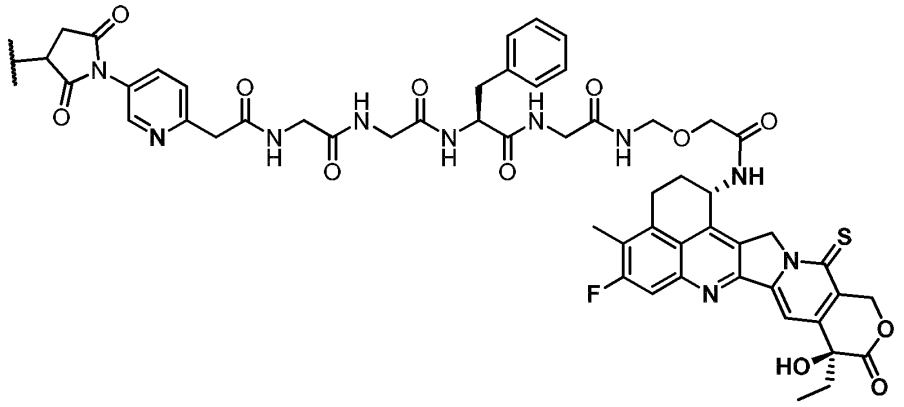
（III-9-b）、



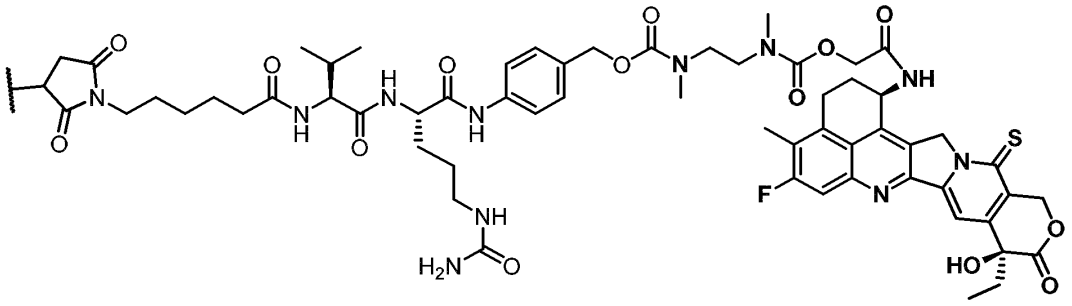
（III-9-a）、



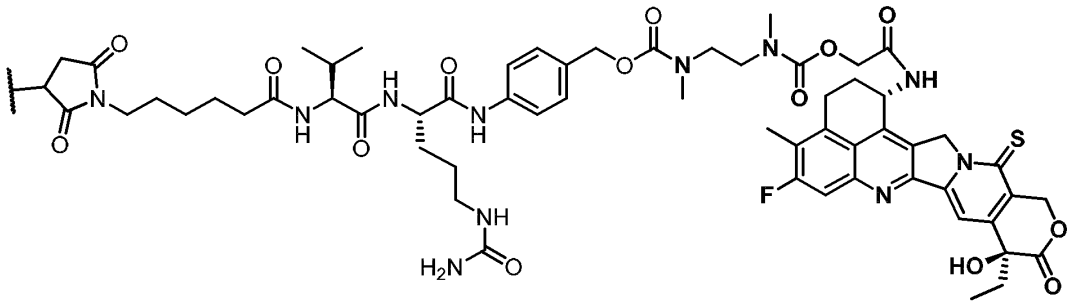
（III-10-b）、



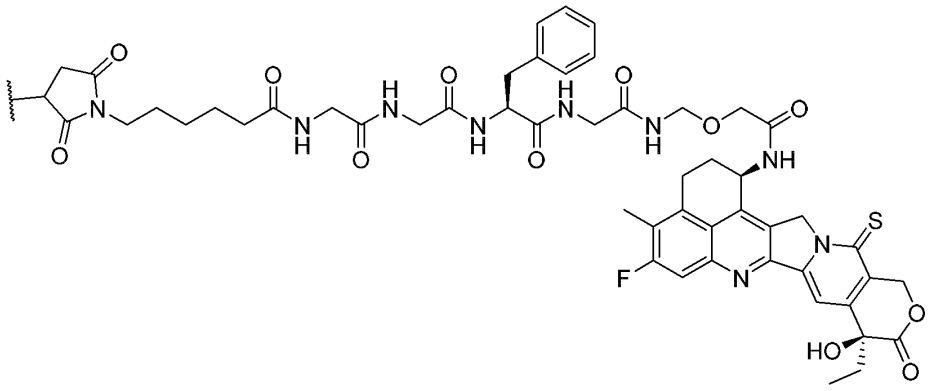
（III-10-a）、



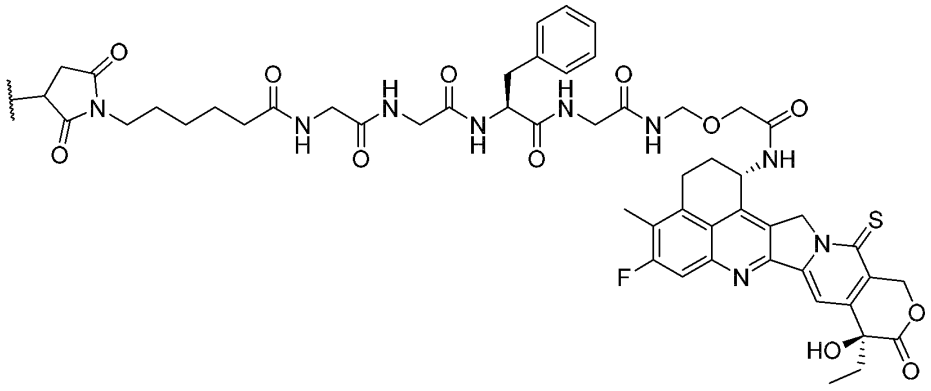
（III-11-b）、



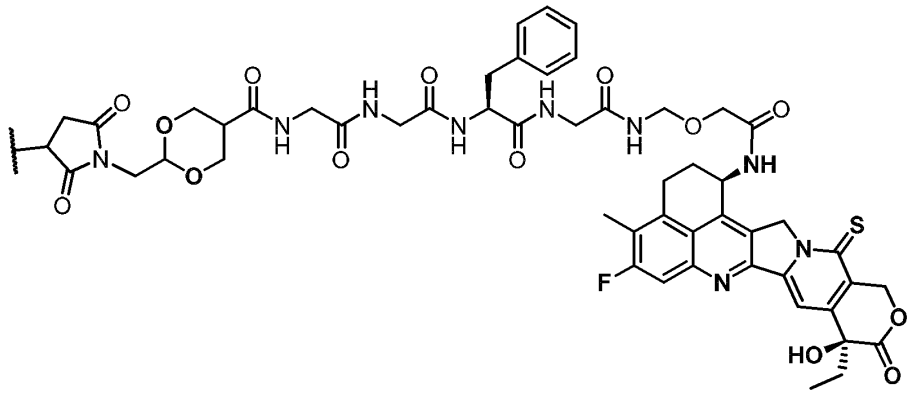
（III-11-a）、



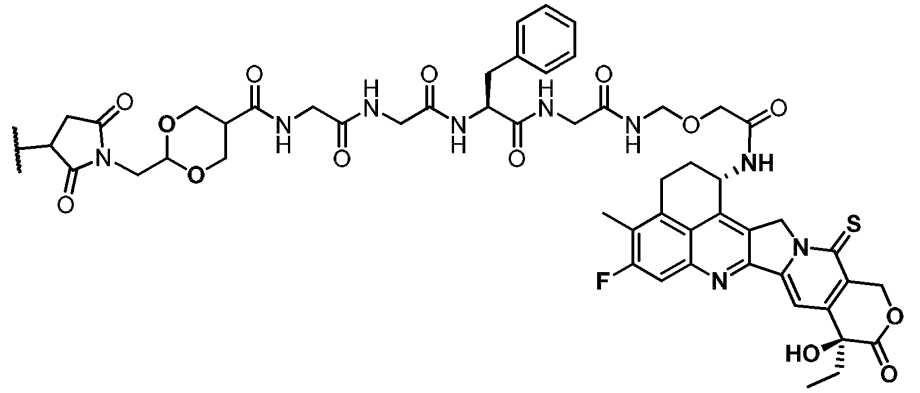
（III-12-b）、



（III-12-a）、



（III-13-b）和



（III-13-a）。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-1）所示的结构：

$-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$（L-1），

其中，

L_1、L_2、L_3、L_4 和 L_5 可以各自独立地为连接体，

其中，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的$-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$和任选取代的$-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$，

X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

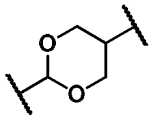
其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

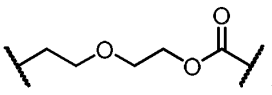
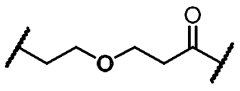
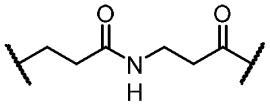
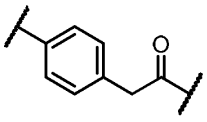
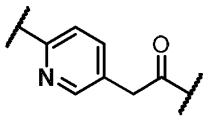
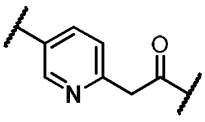
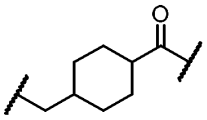
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的$-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$。例如，其中，n 可以为 2。

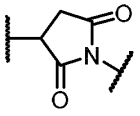
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的$-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$。

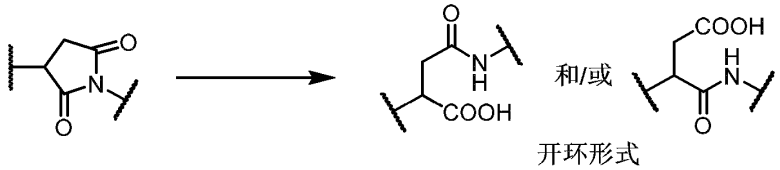
例如，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。例如，m1 可以为 2。例如，m2 可以为 2。

例如，在式（L-1）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。例如，X_1 可以包含任选取代的苯基。例如，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。例如，m1 可以为 0。例如，m2 可以为 1。

例如，在式（L-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。例如，X_1 可以包含任选取代的。例如，X_1 可以包含任选取代的环己基。例如，m1 可以为 1。例如，m2 可以为 0。

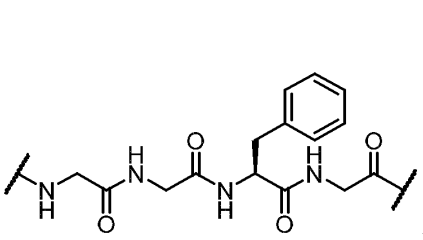
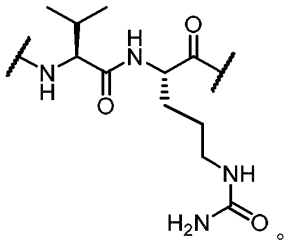
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

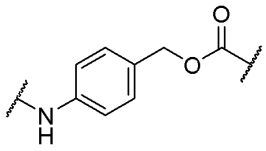
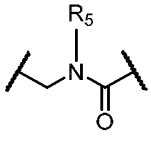
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_1 可以包含任选取代的。例如，在式（L-1）所示的结构中的 L_1 可以以下式所示的开环形式存在。

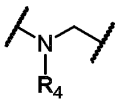
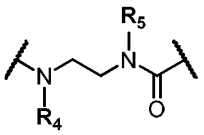
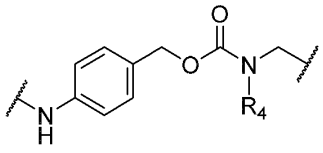
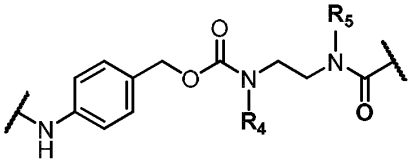


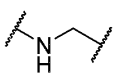
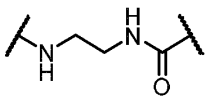
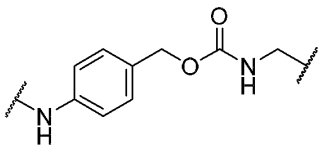
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含肽残基。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽

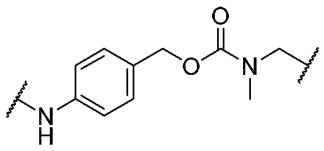
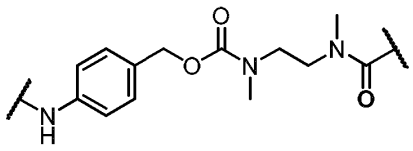
残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

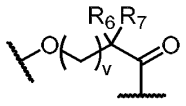
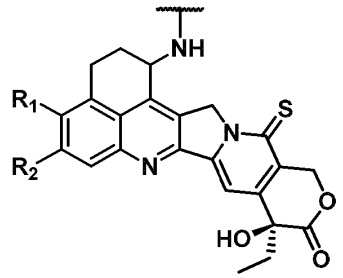
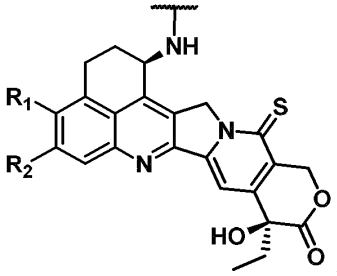
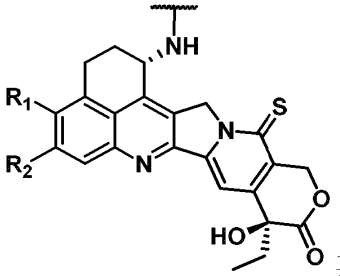
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：和。

例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，L_{4a}可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的，L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的，R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的、任选取代的、任选取代的或任选取代的。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代

的 和任选取代的。

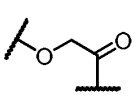
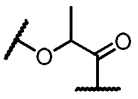
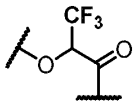
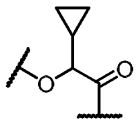
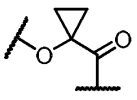
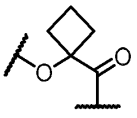
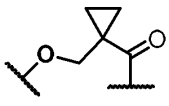
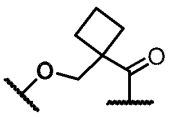
例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的，所述 L_5 可以与所述的下式结构直接连接：，例如， 和/或 其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。

例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。例如，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。例如，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为三氟甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。例如，所述 R_7 可以为氢。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。例如， v 可以为 0。例如，v 可以为 1。

例如，在式（L-1）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的

、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-1）所示的结构：

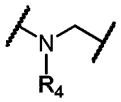
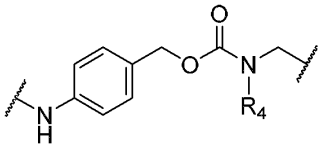
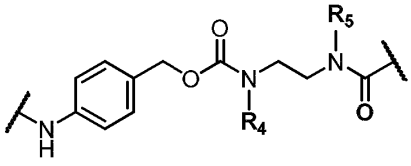
$-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$（L-1），

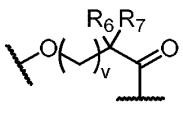
其中，

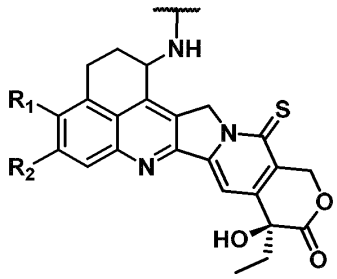
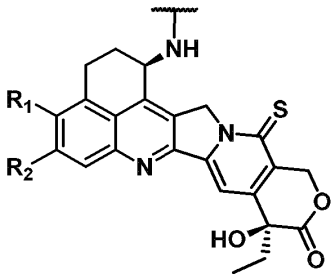
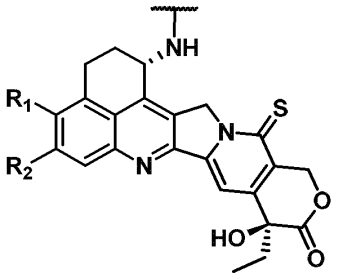
其中，所述 L_1 可以包含与巯基连接后的连接体，

所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的$-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$和任选取代的$-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$，$X_1$ 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的包含两个氧原子和四个碳原子的杂脂环基和任选取代的环己基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数；

所述 L_3 可以包含肽残基；

所述 L_4 可以包含任选取代的、任选取代的、任选取代的或任选取代的。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基；

所述 L_5 可以包含任选取代的，所述 L_5 可以与所述的下式结构直接连

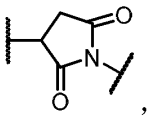
接：，例如，和/或其中，R_1和R_2可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基和任选取代的C_1-C_8氘代烷基；

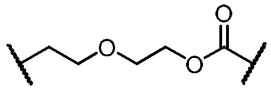
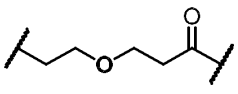
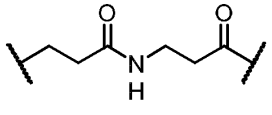
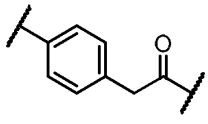
或者，R_1和R_2可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

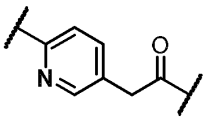
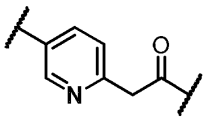
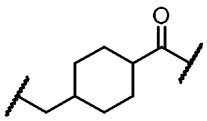
R_6和R_7可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或R_6和R_7可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v可以选自至少为0的数。例如，本申请中的环烷基烷基可以是指被环烷基取代的烷基，其中环烷基烷基还可以被另外的基团任选取代。

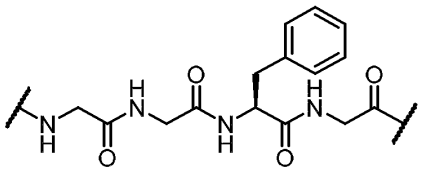
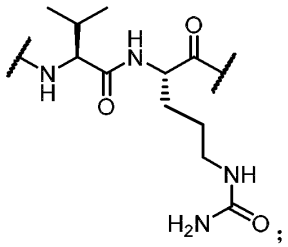
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-1）所示的结构：

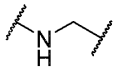
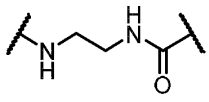
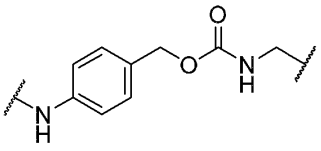
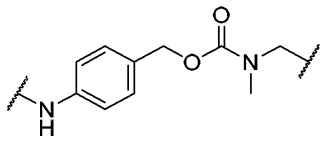
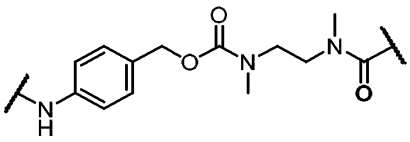
-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-1），

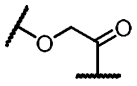
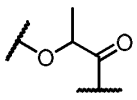
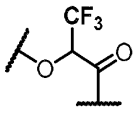
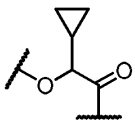
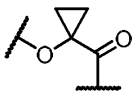
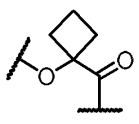
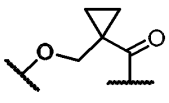
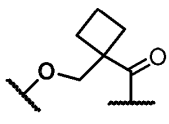
其中，所述L_1可以包含任选取代的，

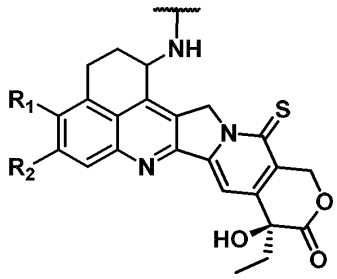
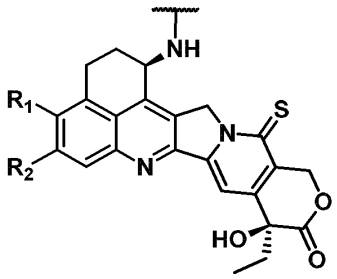
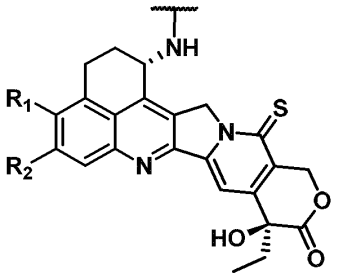
所述L_2可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任

选取代的、任选取代的和任选取代的；

所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：和；

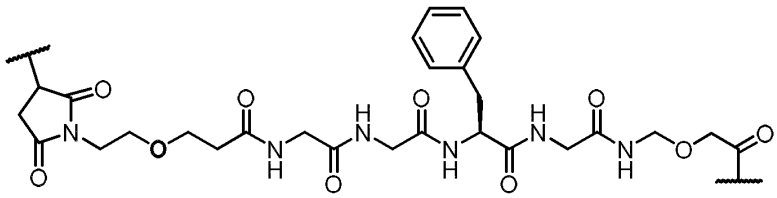
所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的；

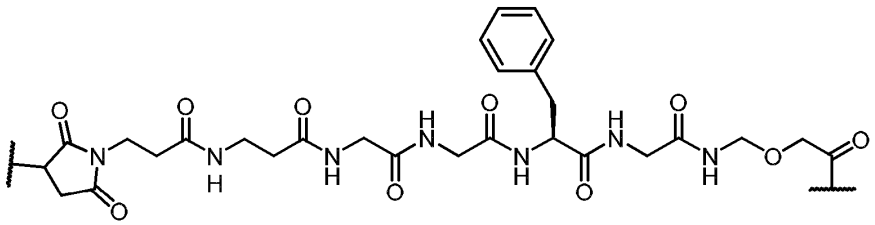
所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的，所述 L_5 可以与所述的

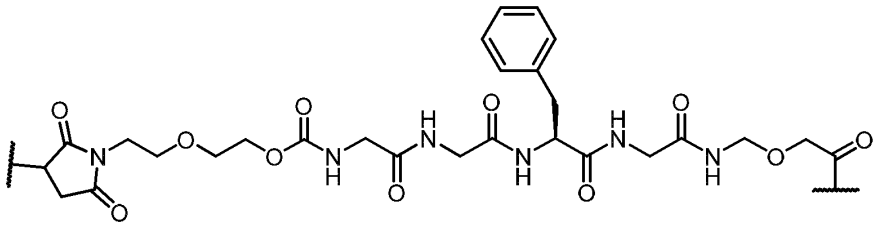
下式结构直接连接：，例如，和/或其中，R_1和R_2可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基和任选取代的C_1-C_8氘代烷基；

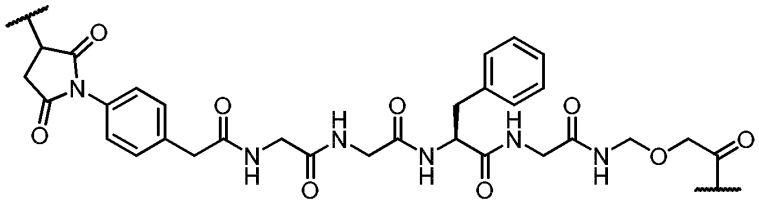
或者，R_1和R_2可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：

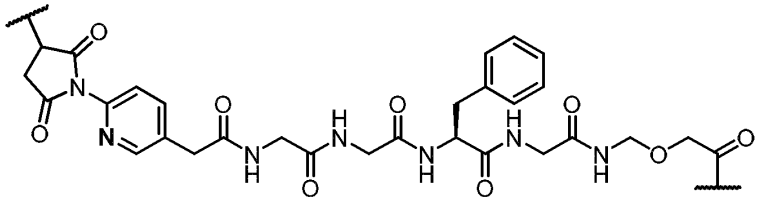
（L-1-1）、

（L-1-2）、

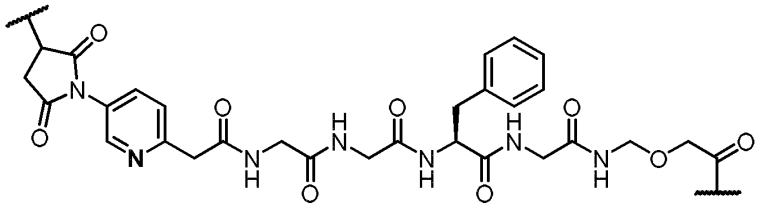
（L-1-3）



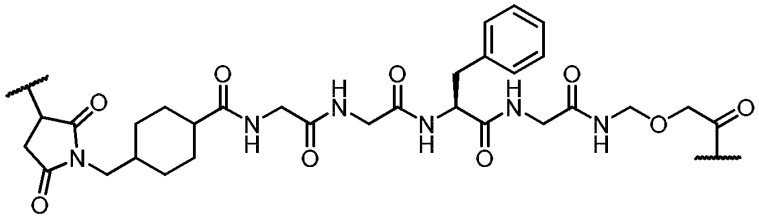
（L-1-4）、



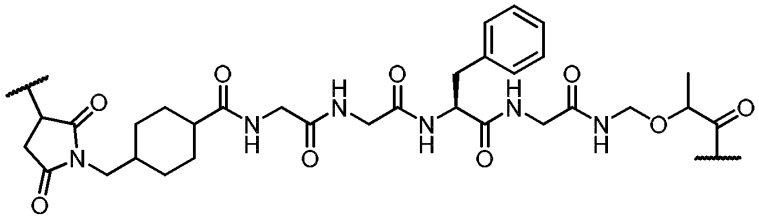
（L-1-5）、



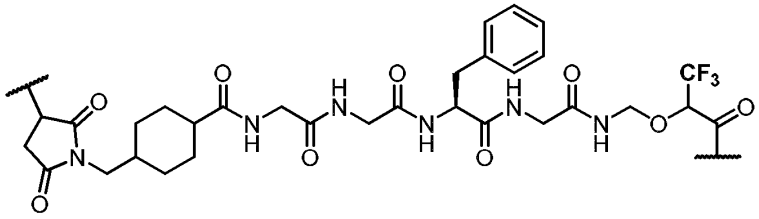
（L-1-6）、



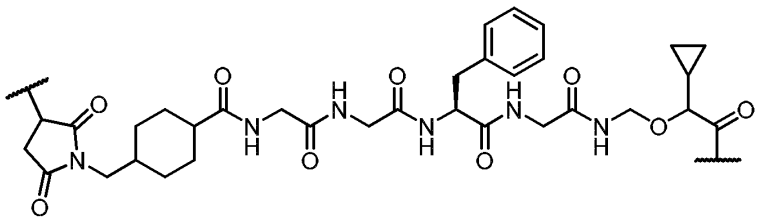
（L-1-7）、



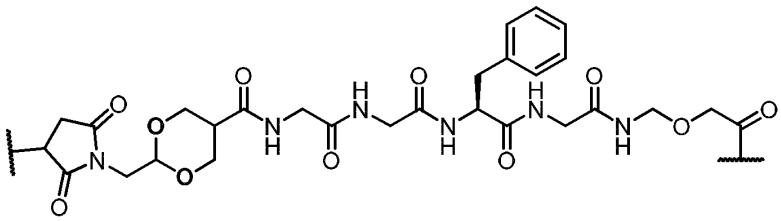
（L-1-8）、



（L-1-9）、



（L-1-10）和



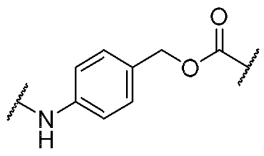
（L-1-11）。

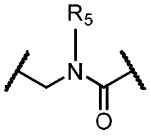
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-2）所示的结构：

$-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$（L-2），

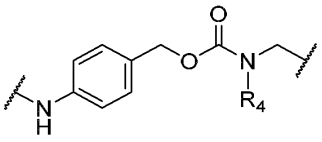
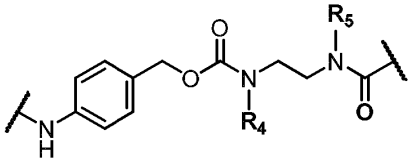
其中，L_1、L_2、L_3、L_4 和 L_5 可以各自独立地为连接体，

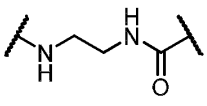
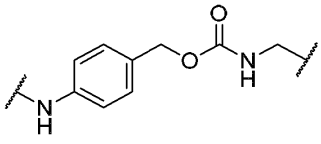
L_4 可以包含任选取代的$-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$，

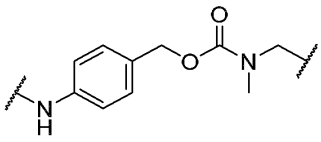
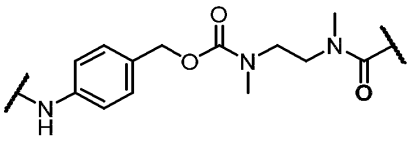
L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的 ，

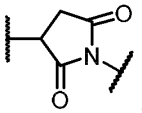
L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的 ，L_{4a} 与 L_{4b} 可以不同时不存在，

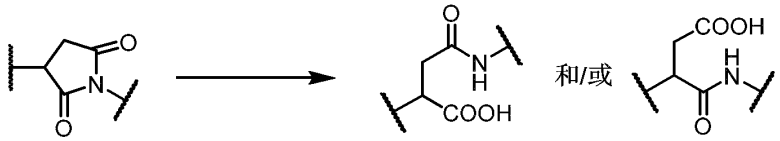
R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 包含任选取代的 、任选取代的 、或任选取代的 。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的

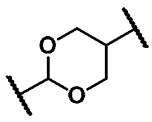

和任选取代的。

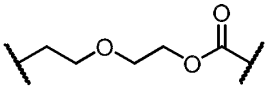
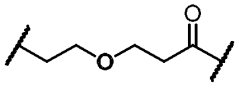
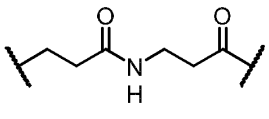
例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_1 可以包含任选取代的。例如，在式（L-2）所示的结构中，的 L_1 可以以下式所示的开环形式存在。

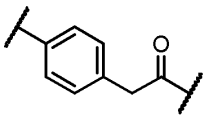
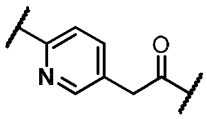
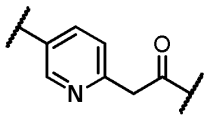
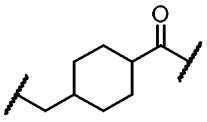
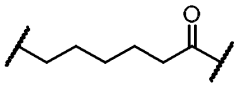

和/或
开环形式

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选的杂脂环基和任选取代的脂环基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。例如，n 可以为 2。

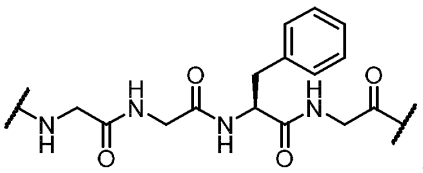
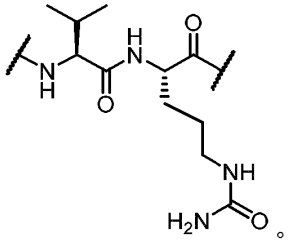
例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。例如，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。例如，m1 可以为 2。例如，m2 可以为 2。例如，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。例如，X_1 可以包含任选取代的苯基。例如，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。例如，m1 可以为 0。例如，m2 可以为 1。例如，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。例如，X_1 可以包含任选取代的。例如，X_1 可以包含任选取代的环己基。例如，m1 可以为 1。例如，m2 可以为 0。例如，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。例如，p 可以为 5。

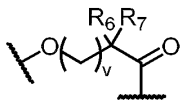
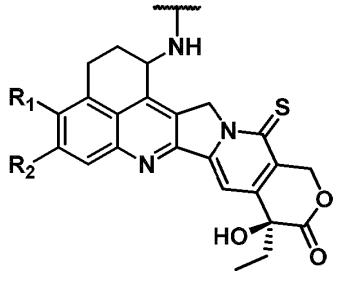
例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、

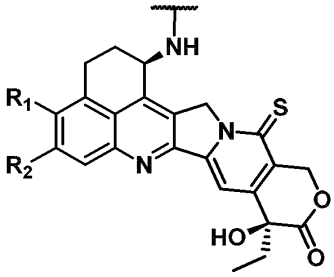
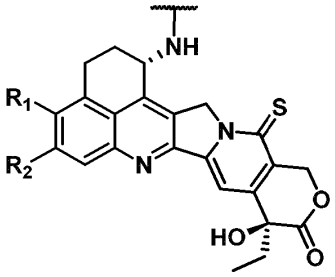
任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含肽残基。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。例如，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：

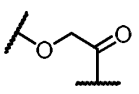
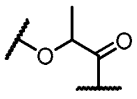
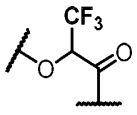
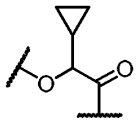
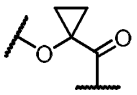
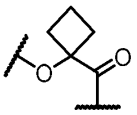
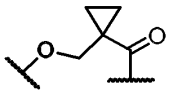
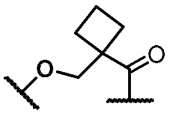
和。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的，所述 L_5 可以与所述的下式结构直接连接：，例如，


和/或

其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。例如，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。例如，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。例如，所述 R_6 可以为三氟甲基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。例如，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。例如，所述 R_7 可以为氢。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。例如，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。例如， v 可以为 0。例如，v 可以为 1。

例如，在式（L-2）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

、任选取代的

和任选取代的

。

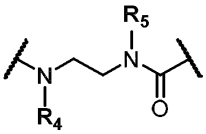
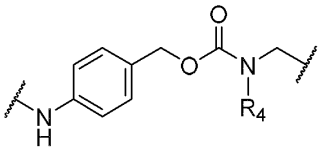
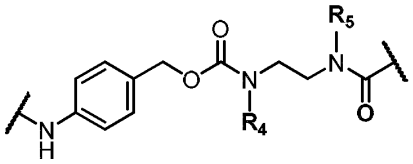
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-2）所示的结构：

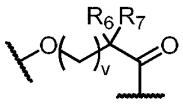
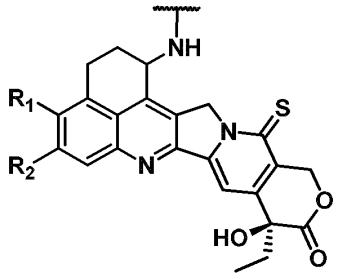
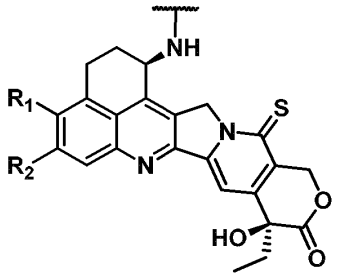
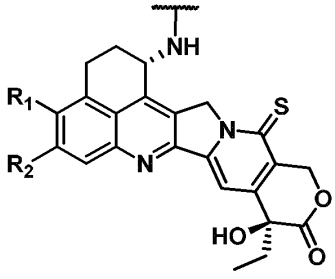
-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-2），

其中，所述 L_1 可以包含与巯基连接后的连接体，

所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的包含两个氧原子和四个碳原子的杂脂环基和任选取代的环己基，其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数；

所述 L_3 可以包含肽残基；

所述 L_4 可以包含任选取代的 、任选取代的  或任选取代的 。例如，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。例如，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基；

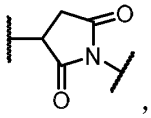
所述 L_5 可以包含任选取代的 ，所述 L_5 可以与所述的下式结构直接连接：，例如， 和/或  其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

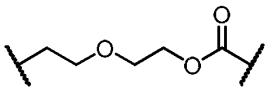
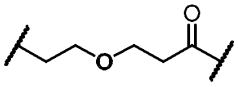
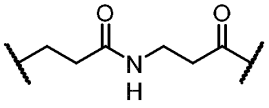
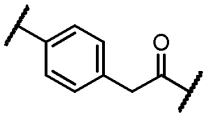
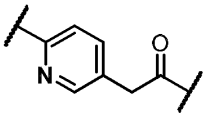
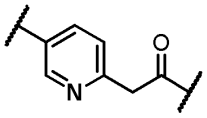
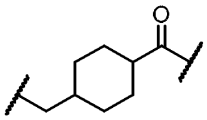
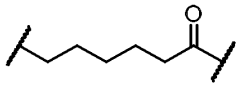
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环

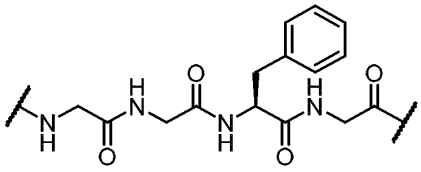
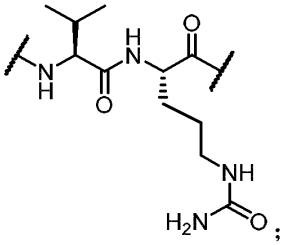
基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，其中，v 可以选自至少为 0 的数。例如，本申请中的环烷基烷基可以是指被环烷基取代的烷基，其中环烷基烷基还可以被另外的基团任选取代。

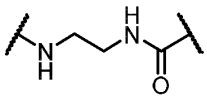
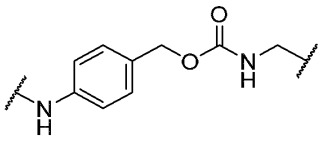
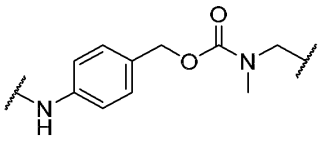
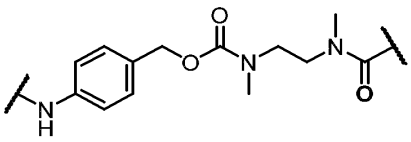
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（L-2）所示的结构：

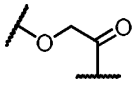
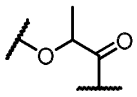
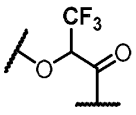
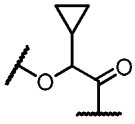
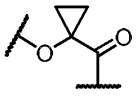
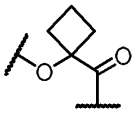
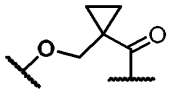
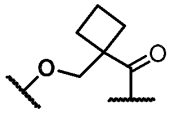
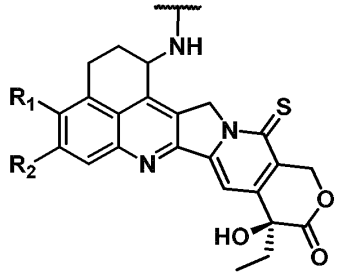
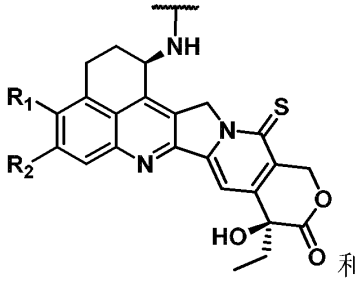
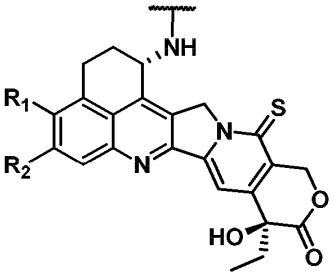
$-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$（L-2），

其中，所述 L_1 可以包含任选取代的 ，

所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 和任选取代的 ；

所述 L_3 可以包含选自以下组的结构： 和 ；

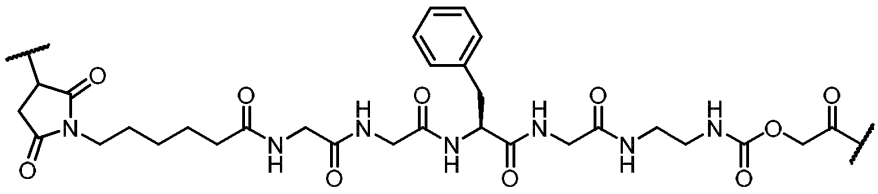
所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的；

所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的，所述 L_5 可以与所述的，例如，和/或下式结构直接连接：其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

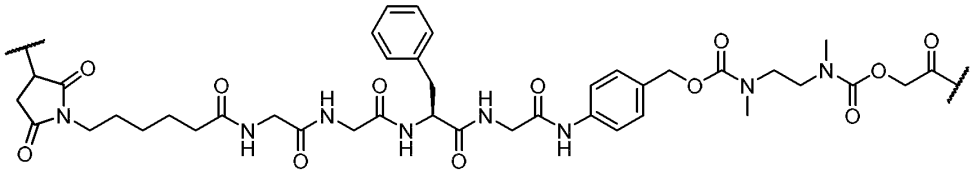
或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映

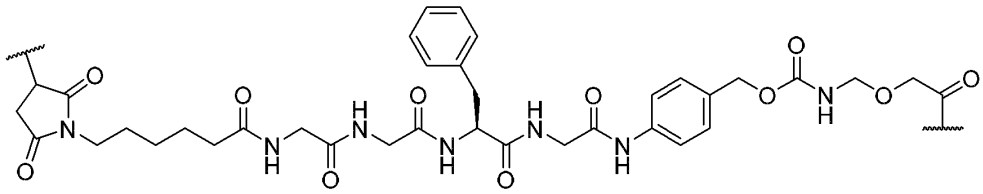
异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：



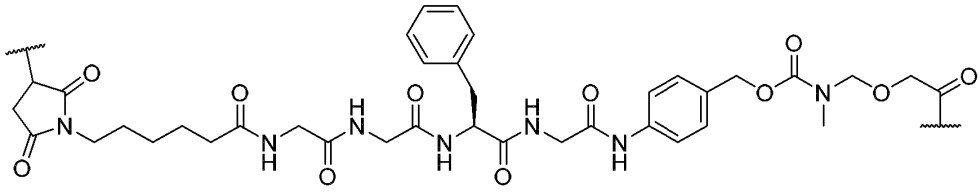
（L-2-1）、



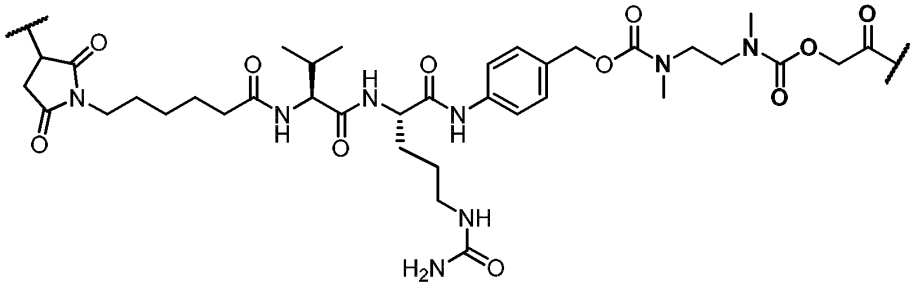
（L-2-2）、



（L-2-4）、



（L-2-5）和



（L-2-6）。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（Lx-1）所示的结构：

L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-（Lx-1），

其中，

L_{1x} 可以包含连接基团，L_2、L_3、L_4 和 L_5 可以各自独立地为连接体，

其中，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-和任选

取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-，

X_1 可以选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，n 可以为 2。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m1 可以为 2。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m2 可以为 2。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

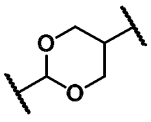
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的苯基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m1 可以为 0。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m2 可以为 1。

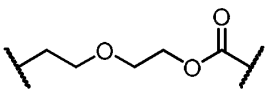
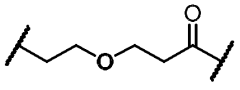
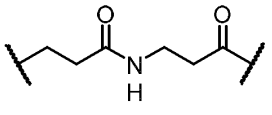
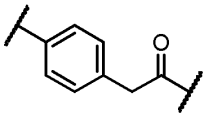
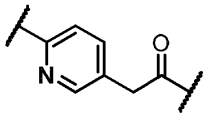
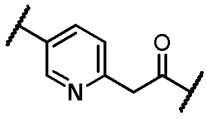
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。

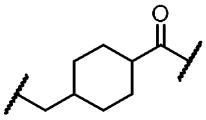
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的  。

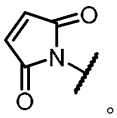
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的环己基。

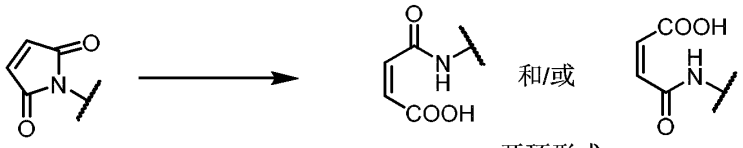
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m1 可以为 1。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，m2 可以为 0。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和

任选取代的。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_{1x} 可以包含任选取代的。例如，在式（Lx-1）所示的结构中，的 L_{1x} 可以以下式所示的开环形式存在。



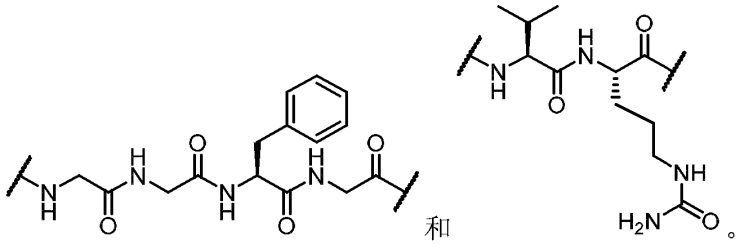
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含肽残基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

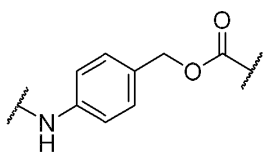
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

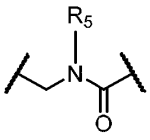
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：

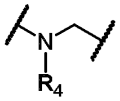

和
。

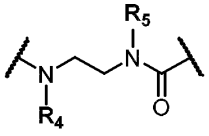
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

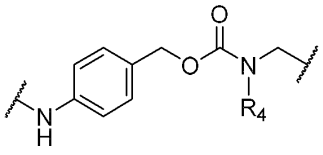
L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的，

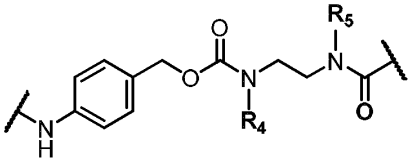

L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的 ，

R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

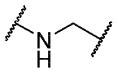
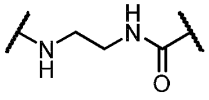
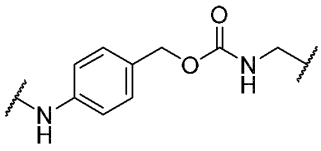
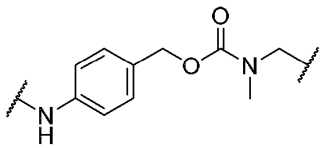
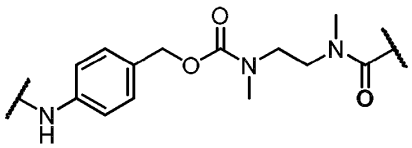
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

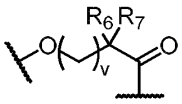
例如，在式(Lx-1)所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

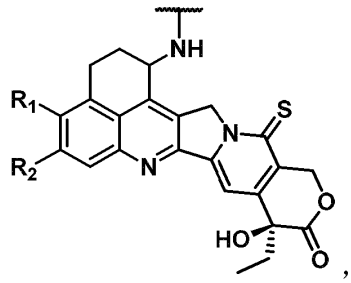
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的  。

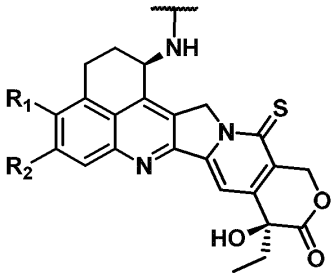
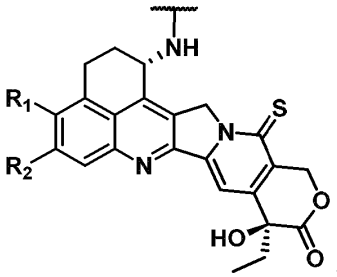
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的  ，所述

L_5 可以与所述的下式结构直接连接：，例如，

和/或其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 可以选自至少为 0 的数。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为三氟甲基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。

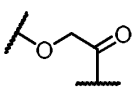
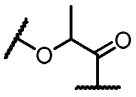
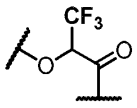
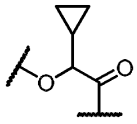
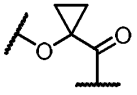
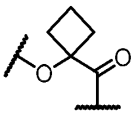
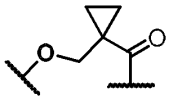
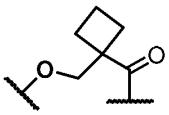
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 R_7 可以为氢。

例如，在式（Lx-1）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

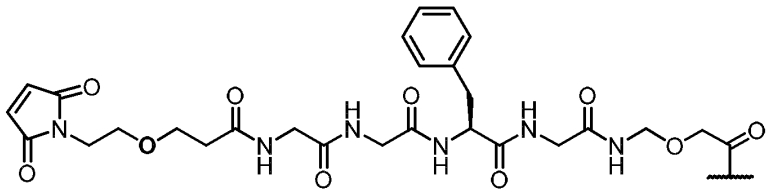
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

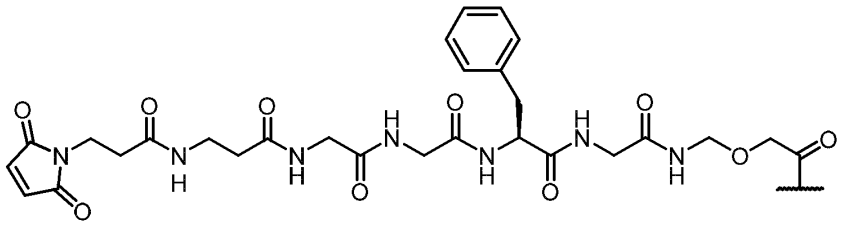
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，v 可以为 0。

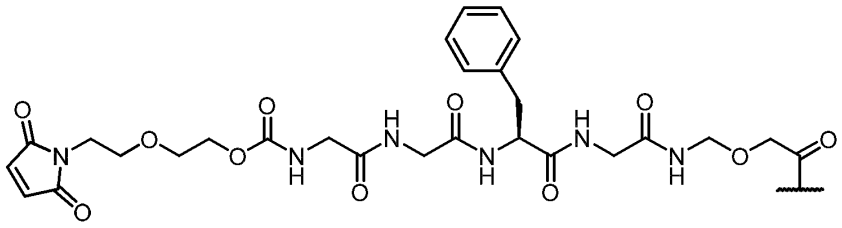
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，其中，v 可以为 1。

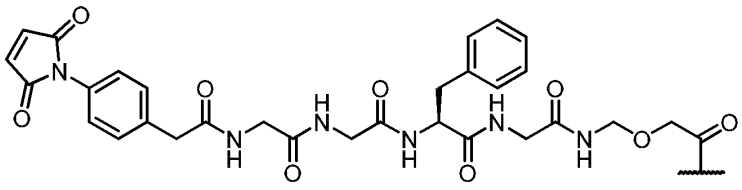
例如，在式（Lx-1）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含选自以下组的结构：

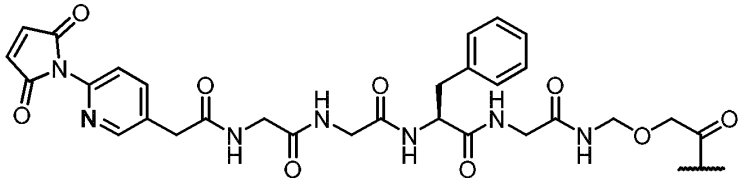
（Lx-1-1）、

（Lx-1-2）、

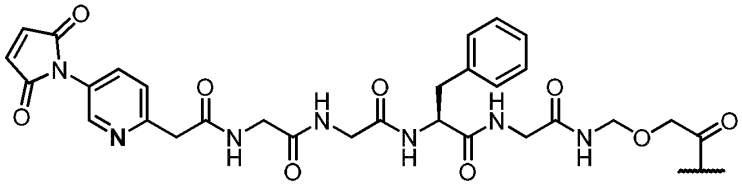
（Lx-1-3）



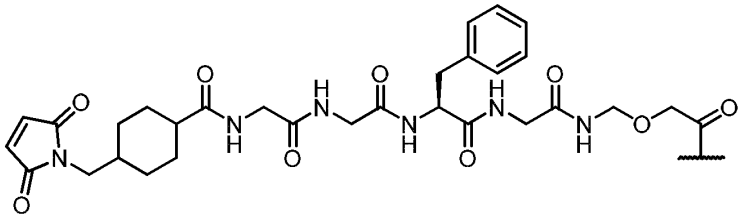
（Lx-1-4）、



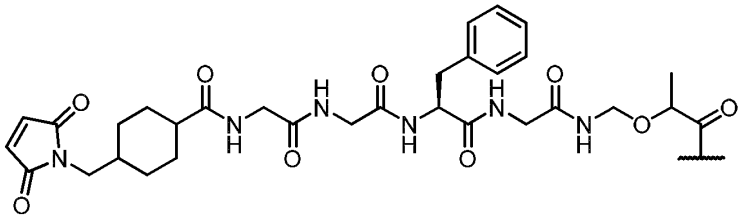
（Lx-1-5）、



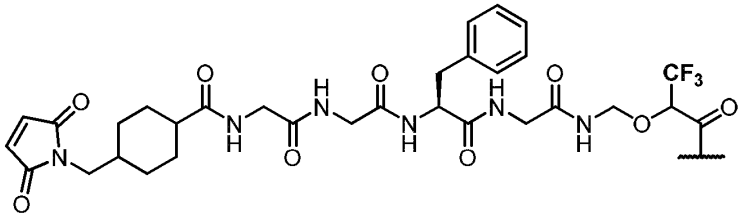
（Lx-1-6）、



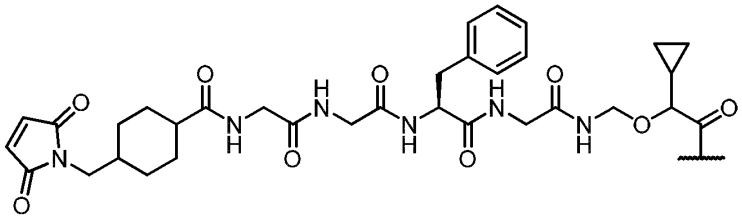
（Lx-1-7）、



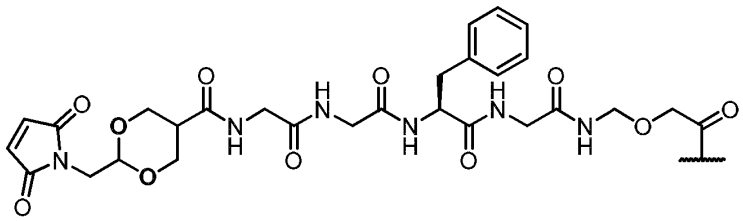
（Lx-1-8）、



（Lx-1-9）、



（Lx-1-10）和



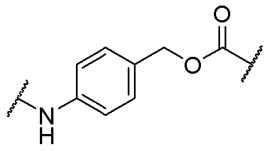
（Lx-1-11）。

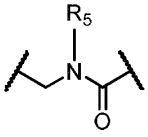
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物可以包含式（Lx-2）所示的结构：

L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-（Lx-2），

其中，L_{1x} 可以包含连接基团，L_2、L_3、L_4 和 L_5 可以各自独立地为连接体，

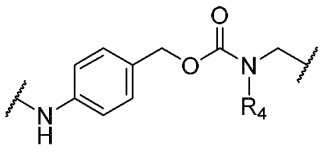
L_4 可以包含任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

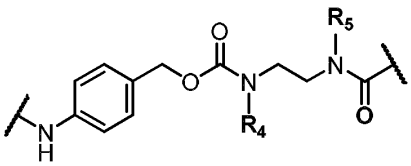
L_{4a} 可以不存在或 L_{4a} 可以包含任选取代的 ，

L_{4b} 可以不存在或 L_{4b} 可以包含任选取代的 ，L_{4a} 与 L_{4b} 可以不同时不存在，

R_4 和 R_5 可以各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

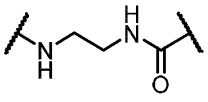
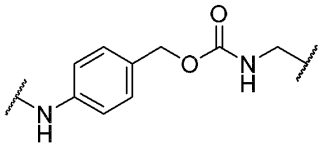
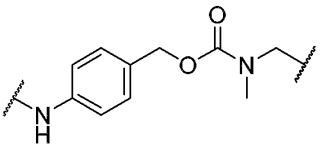
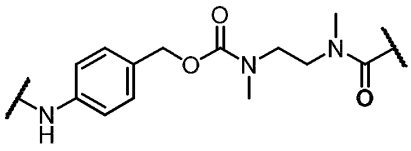
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_4 包含任选取代的 。

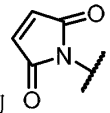
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_4 包含任选取代的 。

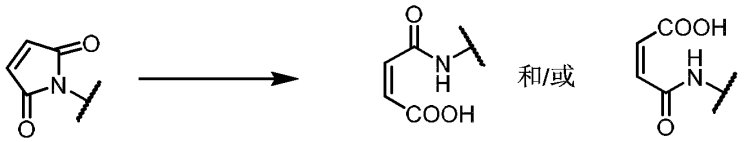
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_4 可以包含任选取代的 。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_4 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_5 可以选自以下组：氢和任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_4 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_{1x} 可以包含任选取代的。例如，在式（Lx-2）所示的结构中，的 L_{1x} 可以以下式所示的开环形式存在。



例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 可以各自独立地选自至少为 0 的数。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，n 可以为 2。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m1 可以为 2。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m2 可以为 2。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

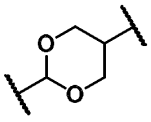
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的苯基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的吡啶基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m1 可以为 0。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m2 可以为 1。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的包含两个氧原子的杂脂环基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的。

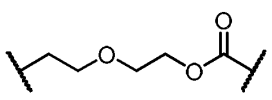
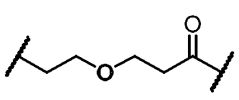
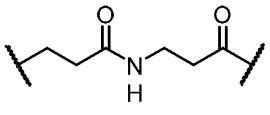
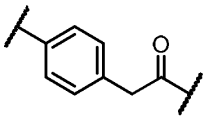
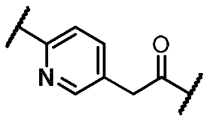
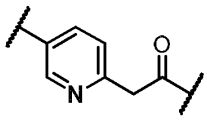
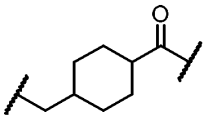
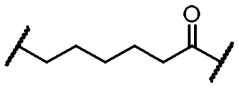
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，X_1 可以包含任选取代的环己基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m1 可以为 1。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，m2 可以为 0。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，p 可以为 5。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_2 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

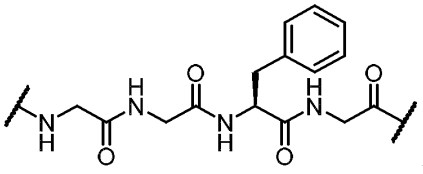
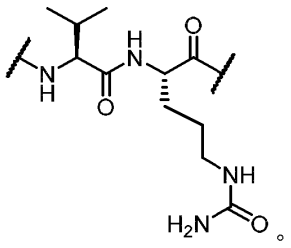
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含肽残基。

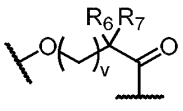
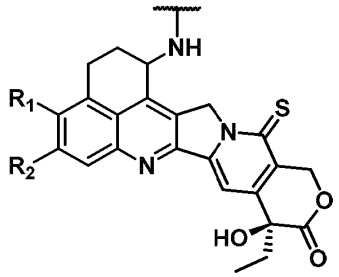
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

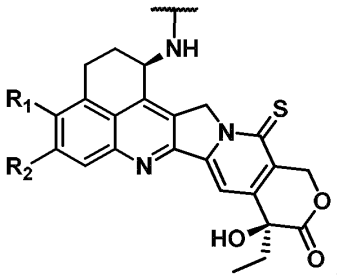
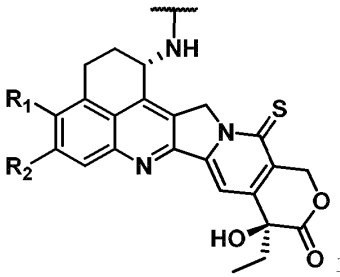
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_3 可以包含选自以下组的结构：

和。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_5 可以包含任选取代的，所述 L_5 可以与所述的下式结构直接连接：，例如，

和/或其中，R_1 和 R_2 可以各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 可以与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

R_6 和 R_7 可以各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 可以选自至少为 0 的数。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为氢。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的卤代甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为氟取代的甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为三氟甲基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环烷基。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_6 可以为任选取代的环丙基。

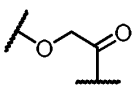
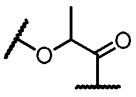
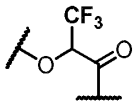
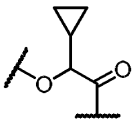
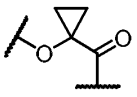
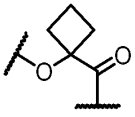
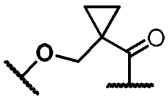
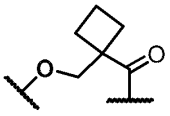
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 R_7 可以为氢。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

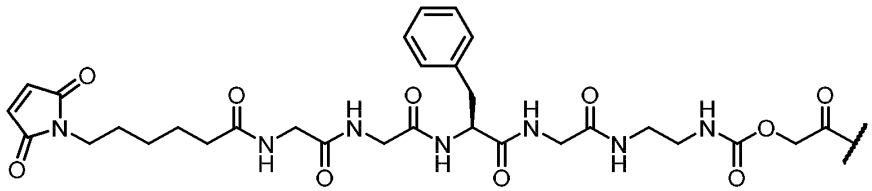
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，R_6 和 R_7 可以与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

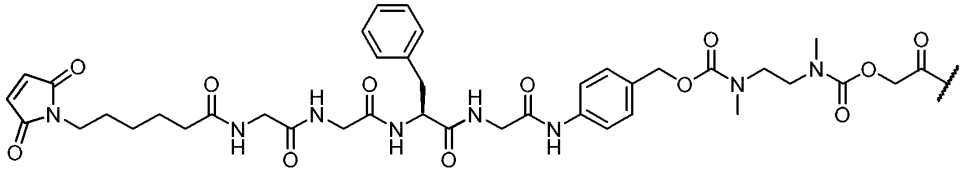
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，v 可以为 0。

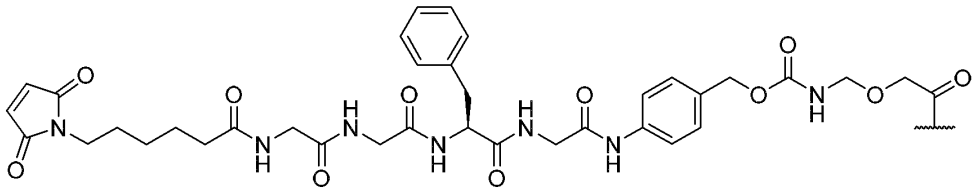
例如，在式（Lx-2）所示的结构中，其中，v 可以为 1。

例如，在式（Lx-2）所示的结构中，所述 L_5 可以包含选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

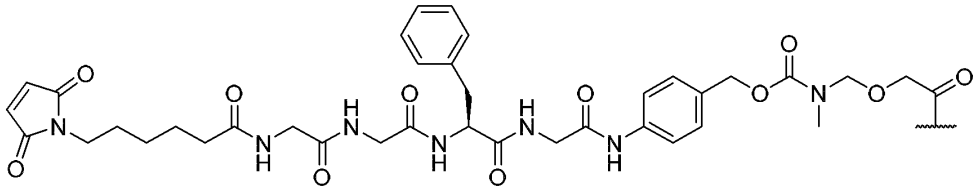
在另一方面，本申请还提供了一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物包含选自以下组的结构：

（Lx-2-1）、

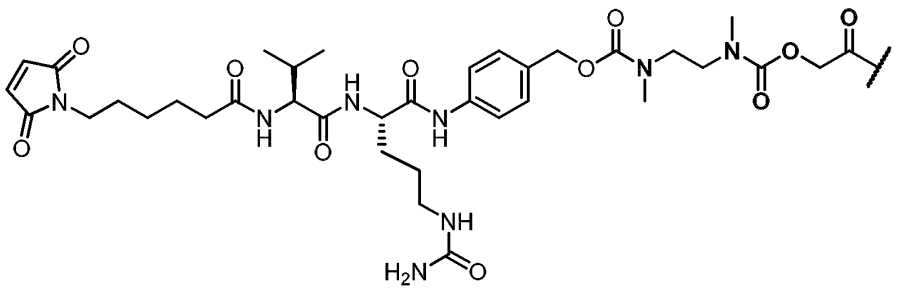
（Lx-2-2）、



（Lx-2-4）、



（Lx-2-5）



和 （Lx-2-6）。

药物组合物

本申请所述的药物组合物除活性化合物外，可以含有一种或多种辅料，所述辅料可以选自以下组的成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂和赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可以含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂。可以按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，所述组合物可以含有粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或药学上可接受的润湿剂等，所述组合物还可以含有一种或多种选自以下组的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。

水悬浮液可以含有活性物质和用于混合的适宜制备的水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂，例如一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。油混悬液可以通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可以含有增稠剂。还可以加入上述的甜味剂和矫味剂。

药物组合物还可以是用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分，通过加入水混合分散剂、湿润剂、悬浮剂或防腐剂中的一种或多种。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、

矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。本申请的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后可以将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，可以按可保持本申请化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。例如，所述装置可以是静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述本申请所述适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。或者，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本申请化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、本申请所述化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，和/或化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

预防和/或治疗方法

本申请提供一种本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物在制备药物中的应用，本申请的药物可以用于治疗和/或预防肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以选自与以下组靶点表达相关的肿瘤：HER2 和 TROP2。例如，本申请所述与所述靶点表达相关的肿瘤可以包含所述靶点高表达的肿瘤和/或所述靶点阳性的肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以包含实体肿瘤和/或血液肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱

癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌和头颈癌。

本申请提供一种本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物，其可以用于治疗和/或预防肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以选自与以下组靶点表达相关的肿瘤：HER2 和 TROP2。例如，本申请所述与所述靶点表达相关的肿瘤可以包含所述靶点高表达的肿瘤和/或所述靶点阳性的肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以包含实体肿瘤和/或血液肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌和头颈癌。

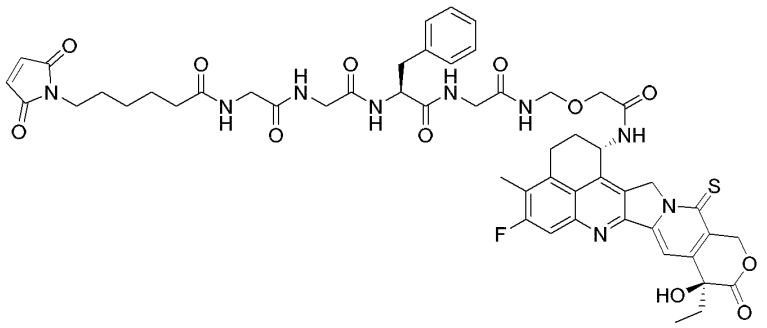
本申请提供一种治疗和/或预防肿瘤的方法，可以包含向有需要的受试者施用本申请的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐和/或本申请的药物组合物。例如，本申请所述肿瘤可以选自与以下组靶点表达相关的肿瘤：HER2 和 TROP2。例如，本申请所述与所述靶点表达相关的肿瘤可以包含所述靶点高表达的肿瘤和/或所述靶点阳性的肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以包含实体肿瘤和/或血液肿瘤。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌。例如，本申请所述肿瘤可以选自以下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌和头颈癌。

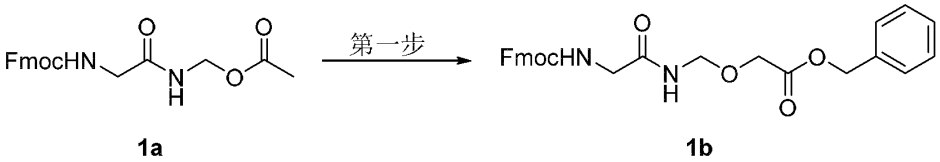
不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅是为了阐释本申请的化合物、制备方法和用途等，而不用于限制本申请发明的范围。

实施例

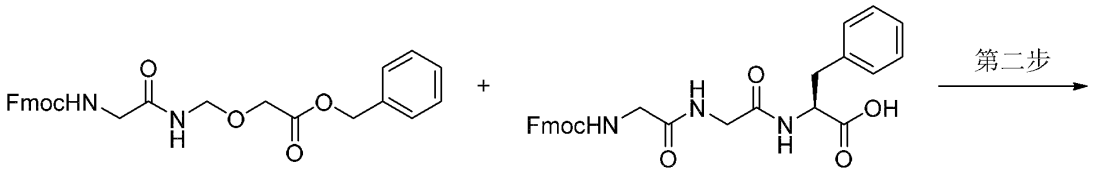
实施例 1

实施例 1.1

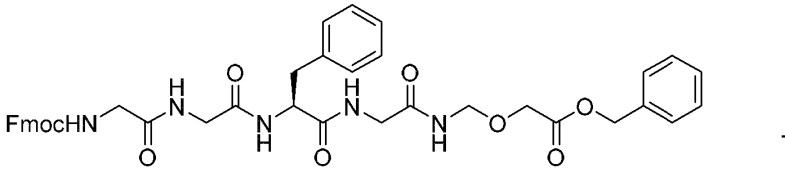




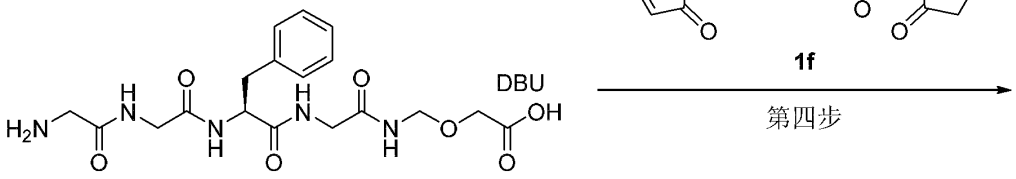
1a 1b



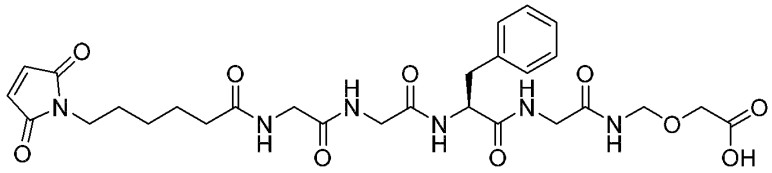
1b 1c



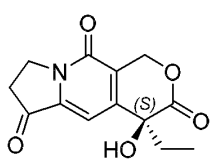
1d



1e 1f

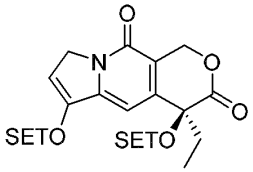


1g



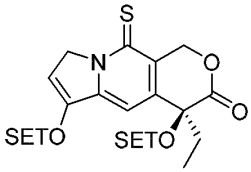
1h

第五步



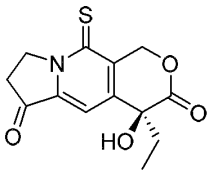
1i

第六步

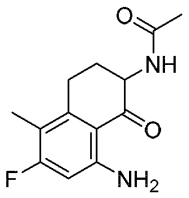


1j

第七步

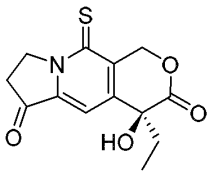


1k



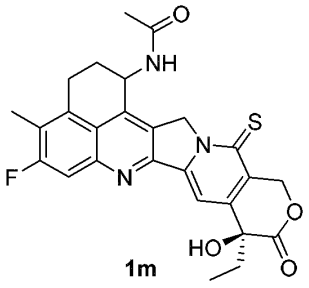
1l

+



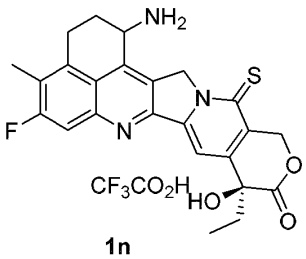
1k

第八步

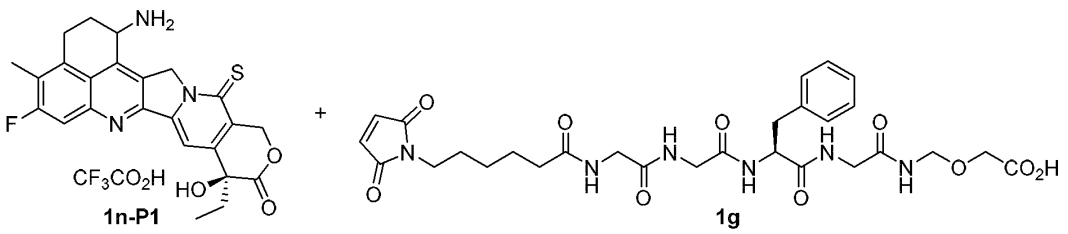


1m

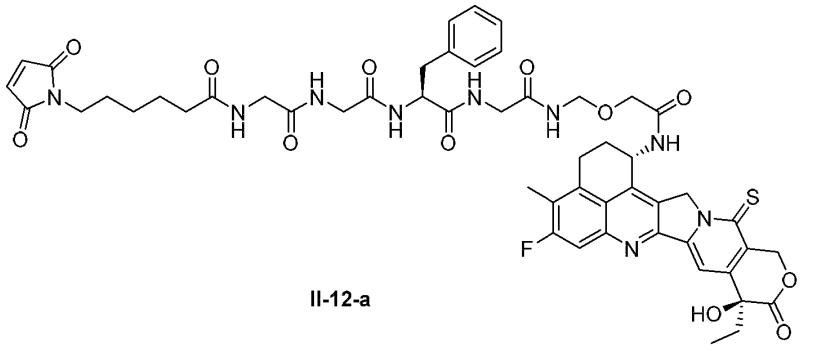
第九步



1n



第十步



第一步

依次将化合物 **1a**（50.00 g，135.90 mmol），2-羟基乙酸苄酯（45.00 g，271.70 mmol）加入 1L 的三口瓶中，置换氮气后，加入无水四氢呋喃（500 mL）。反应体系置于冰浴中，加入无水对甲苯磺酸（2.30 g，13.40 mmol），冰浴下继续搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水（1L）和乙酸乙酯（1L），分液，有机相依次经碳酸氢钠水溶液，水，氯化钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷 = 0-100%）纯化得到化合物 **1b**（27.00 g），收率：42%。

MS-ESI 计算值$[M+Na]^+$ 497，实测值：497。

第二步

将化合物 **1b**（17.00 g，35.86 mmol）溶解于 N,N-二甲基乙酰胺（170 mL）中，加入 1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯（2.78 g，18.29 mmol），氮气保护下室温反应 1 小时。继续向反应液中加入对甲苯磺酸吡啶盐（4.59 g，18.29 mmol），1-羟基苯并三唑（4.59 g，34.00 mmol），**1c**（16.66 g，33.18 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（6.37 g，33.18 mmol），

加完，继续室温搅拌反应 2.5 小时。向反应液中加入 2-甲基四氢呋喃（175 mL）和饱和氯化钠水溶液（260 mL），萃取分离有机相，水相继续用 2-甲基四氢呋喃（100 mL×2）萃取，合并上述有机相，有机相依次用 10%的柠檬酸（90 mL）洗一次，饱和碳酸氢钠（175 mL×3）洗三次，饱和食盐水（100 mL）洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至约 50 mL，加入异丙醇（120 mL），再浓缩至约 50 mL 后加入异丙醇（300 mL），升温至 60℃搅拌 1 小时，随后将溶液冷却至 0~5℃，搅拌 2 小时，过滤收集固体，固体用 5℃异丙醇淋洗，得到化合物 **1d**（19.00 g）， 收率：78%。

第三步

将化合物 **1d**（11.50 g，15.65 mmol）溶解于四氢呋喃（230 mL）和水（115 mL）的混合溶剂中，加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯（10.70 g，70.39 mmol），氮气氛围下室温搅拌反应 4 小时。反应体系经甲基叔丁基醚（100 mL×5）萃取五次，水相浓缩得到黄色油状物，加入异丙醇（70 mL）溶解，将该溶液逐滴加入甲叔醚（700 mL）中，白色固体析出，过滤收集白色固体，固体经乙醇溶解后减压浓缩得到白色泡状固体化合物 **1e**（9.50 g），收率：93%。

第四步

将化合物 **1e**（1.00 g，1.53 mmol）溶于乙腈（10 mL）和水（20 mL）的混合溶液中，加入 **1f**（0.54 g，1.75 mmol），氮气氛围下室温搅拌反应 5 小时。向反应体系中加入水（20 mL），用 0.5N 盐酸水溶液调节 pH 至 3~4，用异丙醇/二氯甲烷(V:V=4:1, 50 mL)混合溶剂萃取四次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色油状物，用二氯甲烷/甲醇(v:v=4:1, 5 mL)混合溶剂溶解，将该溶液逐滴加入甲基叔丁基醚（100 mL）中，白色固体析出，过滤收集白色固体，得化合物 **1g**（850 mg），收率：90%。

MS-ESI 计算值$[M+Na]^+$ 639，实测值：639。

第五步

将化合物 **1h**（12.20 g，46.39 mmol）称入三口瓶（500 mL）内，氮气置换后，将反应瓶置于冰浴中，加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（120 mL），向反应体系中依次加入咪唑（15.77 g，232.00 mmol）和三乙基氯硅烷（27.97 g，185.56 mmol），搅拌十分钟后加入 4-二甲氨基吡啶（5.66 g，46.39 mmol），在 0ºC 继续搅拌反应 3 小时。反应体系用甲基叔丁基醚（1.20 L）稀释，然后加入水（1.2 L）分液，水相用甲基叔丁基醚（1.2L）萃取，合并有机相。有机相再用水（1.20 L）洗涤一次，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到粗品 **1i**（16.00 g）。

第六步

依次将粗品 **1i**（16.00 g, 32.59 mmol），劳森试剂（13.18 g，32.59 mmol）称入三口瓶（1 L）内，加入无水甲苯（600 mL），氮气置换后，反应体系升温至 125℃回流反应 5 小时。反应液浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯: 石油醚 =0-100%）纯化得到粗品 **1j**（16.00 g）。

第七步

将粗品 **1j**（16 g crude）溶解于无水四氢呋喃（640 mL）中，冰浴下逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐（11.93 g，74.00 mmol），加入完全后缓慢恢复室温搅拌反应。室温反应过夜后，反应体系用乙酸乙酯（1 L）稀释，分液，有机相经饱和食盐水（500 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯: 石油醚 =0-100%）纯化得到化合物 **1k**（6.38 g），三步收率：49%。

第八步

将化合物 **1l**（3.00 g，12.00 mmol），**1k**（4.33 g，15.52 mmol），对甲苯磺酸吡啶盐（3.90 g，15.50 mmol）和邻甲基苯酚（15 mL）加入 500 mL 三口瓶内，加入无水甲苯（300 mL），置换氮气后将反应体系升温至 120°C 油浴反应 32 小时。将反应体系冷却至室温，过滤收集固体不溶物。粗产品用甲基叔丁基醚（60 mL）打浆 1 小时，过滤，干燥得到化合物 **1m**（3.0 g），收率：51%。

第九步

将化合物 **1m**（2.30 g，4.67 mmol）称入 500 mL 单口瓶内，加入 6N 盐酸水溶液（230 mL），反应体系升温至 110℃回流反应 12 小时。反应体系热过滤除去不溶物，滤液减压浓缩得到粗产品 **1n**（一组非对映异构体），制备 HPLC 纯化得到化合物 **1n-P1**（412 mg, TLC 极性小的异构体）和 **1n-P2**（495 mg, TLC 极性大的异构体），收率：34%。

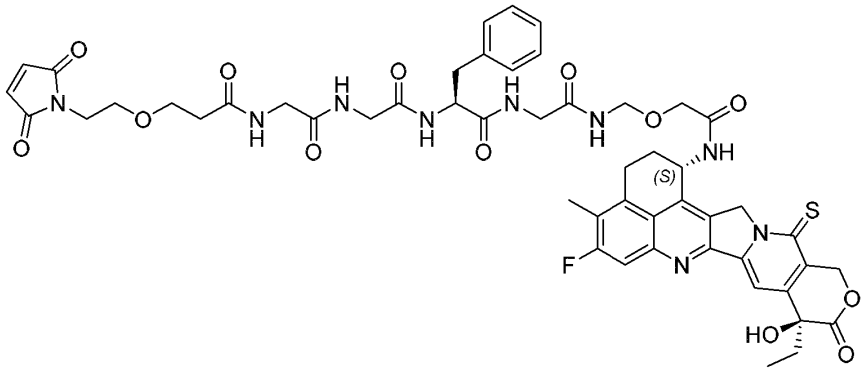
第十步

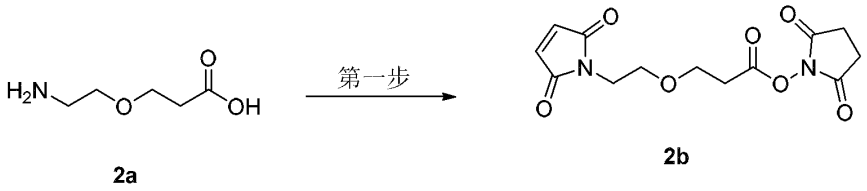
依次向 10 mL 单口瓶中加入化合物 **1n-P1**（50 mg，0.09 mmol），**1g**（76 mg，0.12 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（31 mg，0.16 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），然后向混合体系逐滴加入 2,4,6-三甲基吡啶（60 mg，0.49 mmol），滴加完毕后室温搅拌反应 3 小时。将反应液逐滴滴入甲基叔丁基醚（60 mL）中，固体析出，过滤收集固体，固体用二氯甲烷/甲醇混合溶剂(V:V=6:1, 30 mL)溶解，浓缩得到粗品，粗品经液相制备分离纯化得到化合物 **II-12-a**（33 mg），收率：35%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 1050，实测值：1050。

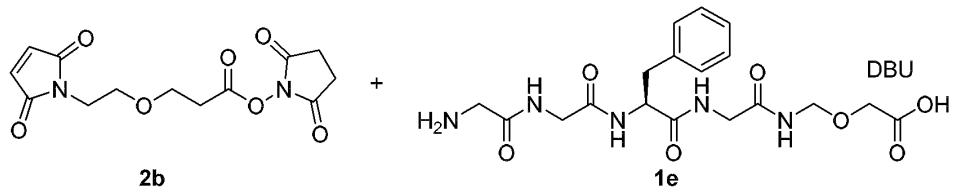
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.70-5,60 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* =14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.85 (t, *J* =7.6 Hz, 3H).

实施例 1.2

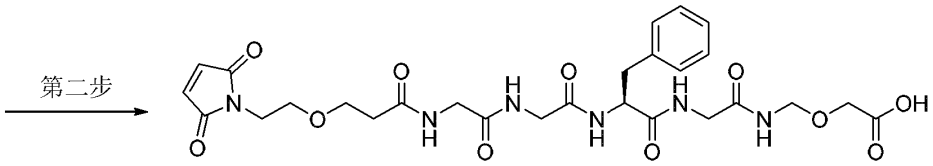




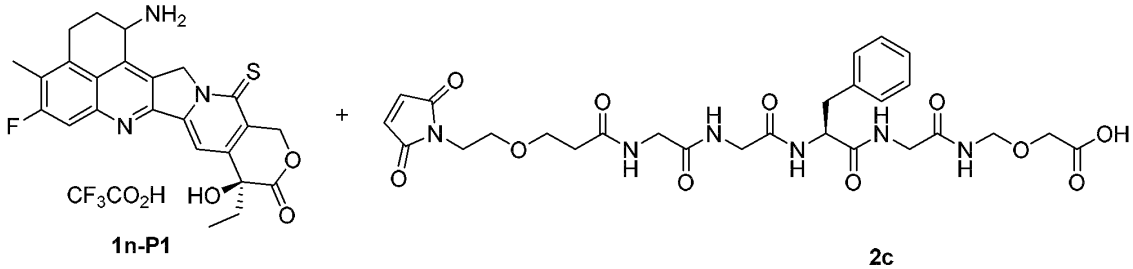
2a 2b



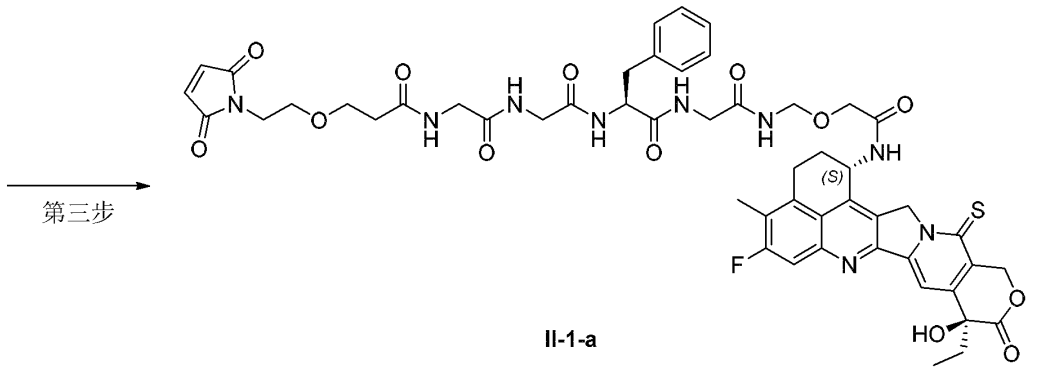
2b 1e



2c



1n-P1 2c



II-1-a

第一步

将化合物 **2a**（1.00 g，7.52 mmol）溶解于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）中，加入顺丁烯

二酸酐（0.74g，7.52 mmol），氮气氛围下室温搅拌反应 16 小时，记为溶液 A，备用。

取 50 mL 三口瓶，加入 N-羟基丁二酰亚胺（3.46 g，30.08 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL），降温至 0℃，逐滴加入三氟乙酸酐（6.31 g，30.08 mmol），滴完搅拌 0.5 小时，再加入 2,4,6-三甲基吡啶（5.46 g，45.10 mmol），滴加完毕后继续搅拌 0.5 小时，将此反应液滴加到上述溶液 A 中，滴加完毕后室温搅拌反应 16 小时。反应体系加入 1N 盐酸水溶液调节 pH 至 2~3，二氯甲烷（50 mL）萃取，有机相水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%）得到化合物 **2b**（1.20 g），收率：51%。

第二步

将化合物 **2b**（0.40 g，1.29 mmol）溶解于乙腈（8 mL）和水（16 mL）混合溶剂中，加入化合物 **1e**（0.54 g，0.80 mmol），氮气氛下室温搅拌反应 16 小时，反应液减压浓缩后直接制备 HPLC 纯化得到化合物 **2c**（0.30 g），收率：61%。

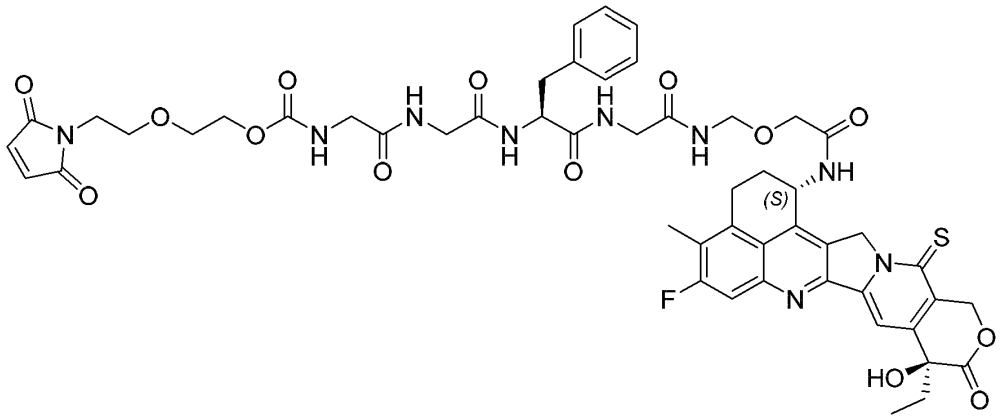
第三步

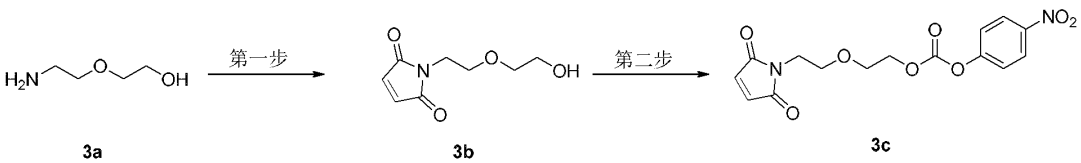
向 10 mL 单口瓶中依次加入化合物 **1n**（50 mg，0.09 mmol），**2c**（76 mg，0.12 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（31 mg，0.16 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），然后向混合体系逐滴加入 2,4,6-三甲基吡啶（60 mg，0.49 mmol）。滴加完毕后室温搅拌反应 3 小时。将反应液逐滴滴入甲基叔丁基醚（60 mL）中，固体析出，过滤收集固体，固体用二氯甲烷/甲醇混合溶剂(V:V=6:1, 30 mL)溶解，浓缩得到粗品，粗品经液相制备 HPLC 纯化得到化合物 **II-1-a**（16 mg），收率：17%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 1052，实测值：1052。

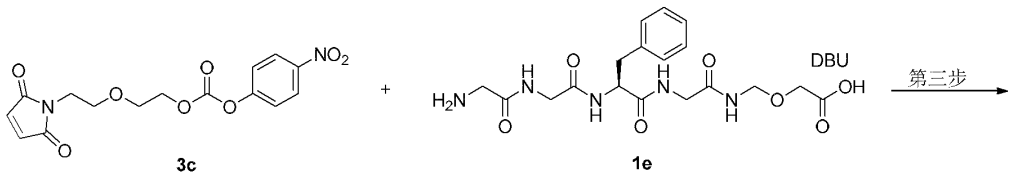
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.70-5,60 (m, 1H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 3H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 1.3

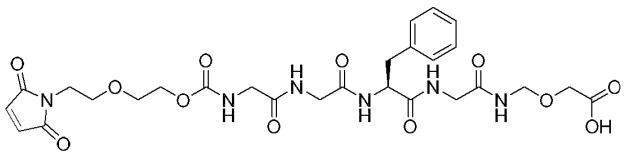




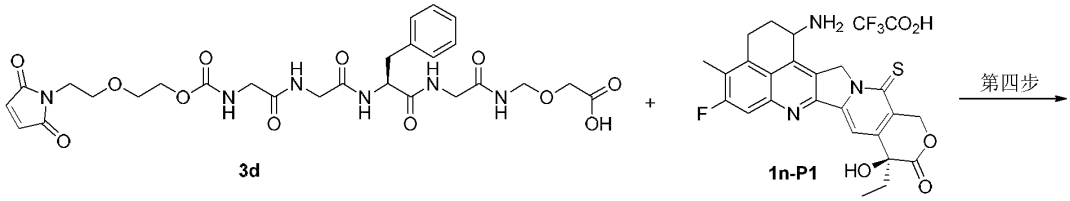
3a 3b 3c



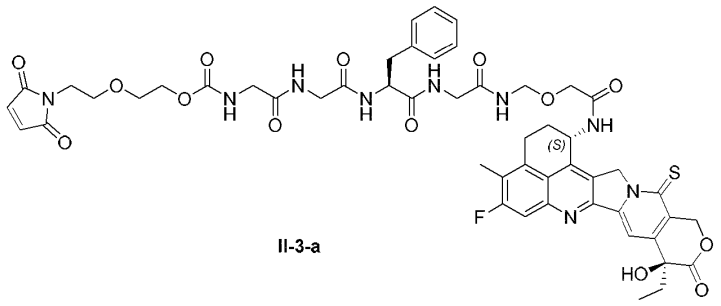
3c 1e



3d



3d 1n-P1



II-3-a

第一步

将化合物 **3a**（10.00 g，95.11 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（100 mL）中，加入顺丁烯二酸酐（9.32 g，95.11 mmol），氮气保护下室温搅拌反应 16 小时。向反应液中加入水（250 mL），水相用二氯甲烷/异丙醇(v:v=4:1, 200 mL x 3)萃取，有机相合并，减压浓缩得粗品 **3b**（12.00 g）。

第二步

将粗品 **3b**（4.00 g，31.70 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（60 mL）中，加入二(对硝基苯)碳酸酯（16.40 g，53.95 mmol），升温至 30℃后加入 N,N-二异丙基乙胺（4.18 g，32.40 mmol），继续搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温，加入水（600 mL），水相用二氯甲烷（300 mL x 2）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%）纯化得到化合物 **3c**（2.40 g），两步收率：13%。

第三步

将化合物 **3c**（400 mg，1.14 mmol）溶于乙腈（8 mL）和水（16 mL）的混合溶剂中，加入化合物 **1e**（760 mg，1.13 mmol），氮气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应液直接经制备 HPLC 纯化得到化合物 **3d**（109 mg），收率：15%。

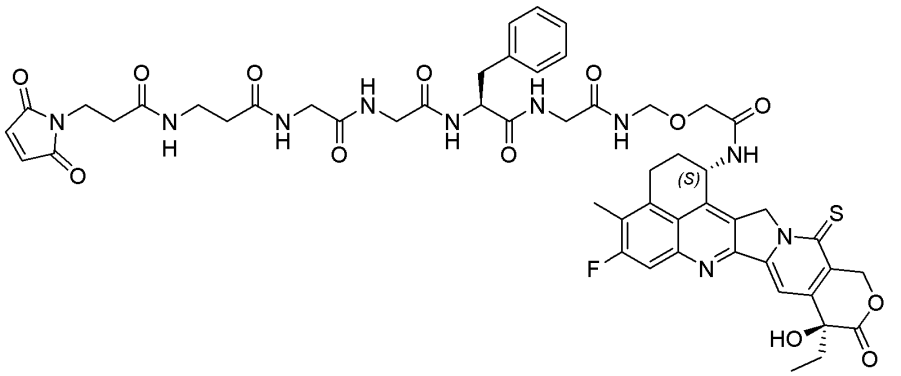
第四步

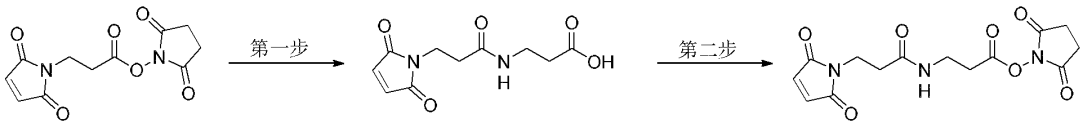
向单口瓶（10 mL）中依次加入化合物 **1n-P1**（69 mg，0.12 mmol），**3d**（110 mg，0.17 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（44 mg，0.23 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（2.5 mL），然后向混合体系逐滴加入 2,4,6-三甲基吡啶（84 mg，0.69 mmol）。室温搅拌反应 3 小时。将反应液滴入甲基叔丁基醚（75 mL）中，固体析出，过滤收集固体，固体用二氯甲烷/甲醇混合溶剂(V:V=6:1, 30 mL)溶解，减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC 纯化得到化合物 **II-3-a**（45 mg），收率：35%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 1068.4，实测值：1068.9。

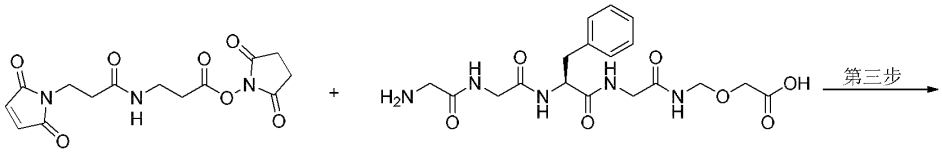
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.70-5,61 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 3H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 1.4

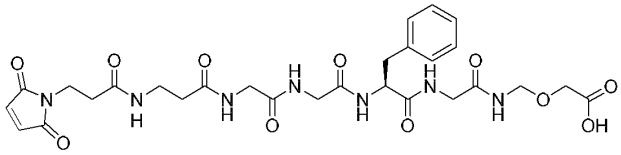




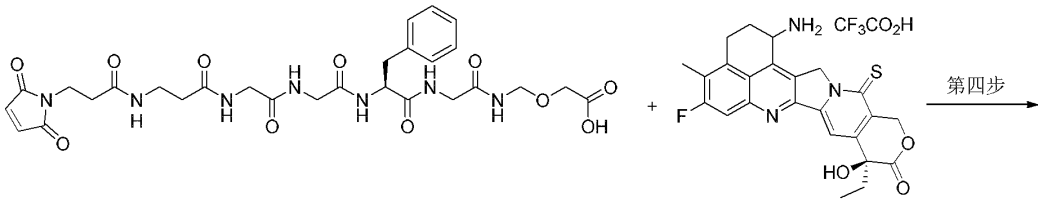
4a 4b 4c



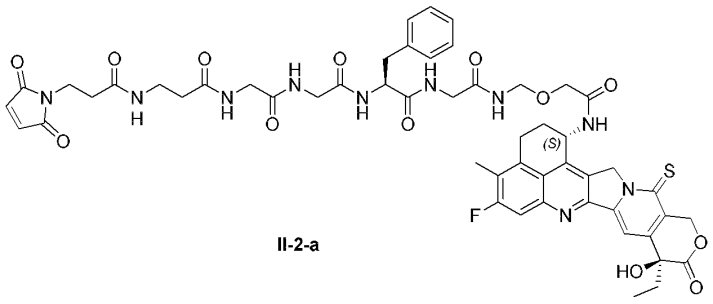
4c 1g



4d



4d 1n-P1



II-2-a

第一步

将化合物 **4a**（2.00 g，7.52 mmol）和β-丙氨酸（0.67 g，7.52 mmol）溶于乙腈（20 mL）中，混合体系降温至 0℃，加入 N,N-二异丙基乙胺（1.94 g，15.03 mmol），加毕恢复至室温继续搅拌反应 16 小时。向反应液中加入水（100 mL），再用二氯甲烷/异丙醇(v:v=4:1，250 mL x 10)萃取，有机相合并，浓缩得残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷 = 0-100%）纯化得到化合物 **4b**（2.00 g）。

第二步

将化合物 **4b**（1.80 g，7.50 mmol）溶于 N,N-二异丙基乙胺（8 mL）中，加入二环己基碳二亚胺（1.85 g，9.00 mmol），加完搅拌 30 分钟，继续加入 N-羟基丁二酰亚胺（0.95 g，8.25 mmol），室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤，直接经制备 HPLC 纯化得到化合物 **4c**（530 mg），收率：21%。

第三步

将化合物 **4c**（0.50 g，1.48 mmol）溶于乙腈（8 mL）和水（16 mL）的混合溶剂中，加入 **1e**（0.98 g，1.50 mmol），氮气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应液直接液相制备分离纯化得到化合物 **4d**（42 mg），收率：4%。

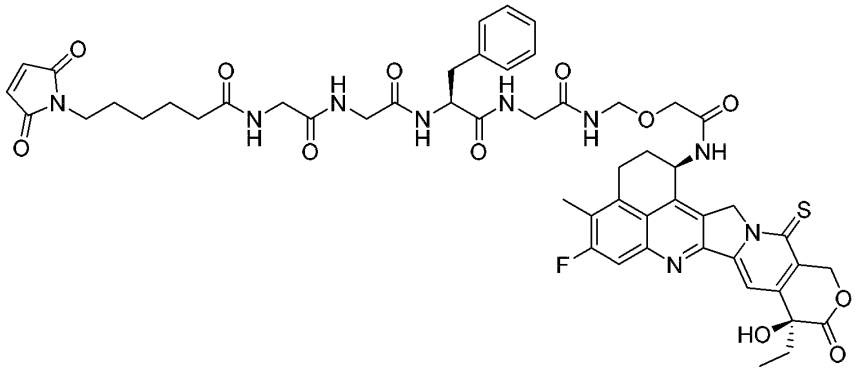
第四步

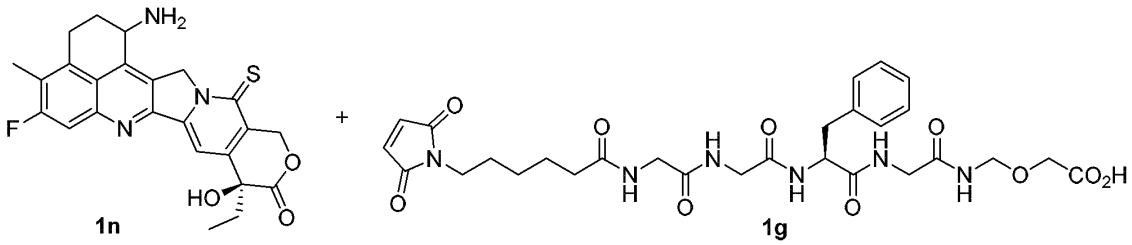
向单口瓶（10 mL）中依次加入化合物 **1n-P1**（26 mg，0.046 mmol），**4d**（42 mg，0.065 mmol），1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（16 mg，0.083 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（1 mL），然后向混合体系逐滴加入 2,4,6-三甲基吡啶（32 mg，0.26 mmol）。室温反应 3 小时。将反应液滴入甲基叔丁基醚（30 mL）中，固体析出，过滤收集固体，固体用二氯甲烷/甲醇混合溶剂(V:V=6:1, 30 mL)溶解，减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC 纯化得到化合物 **II-2-a**（13 mg），收率：26%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 1079.4，实测值：1079.9。

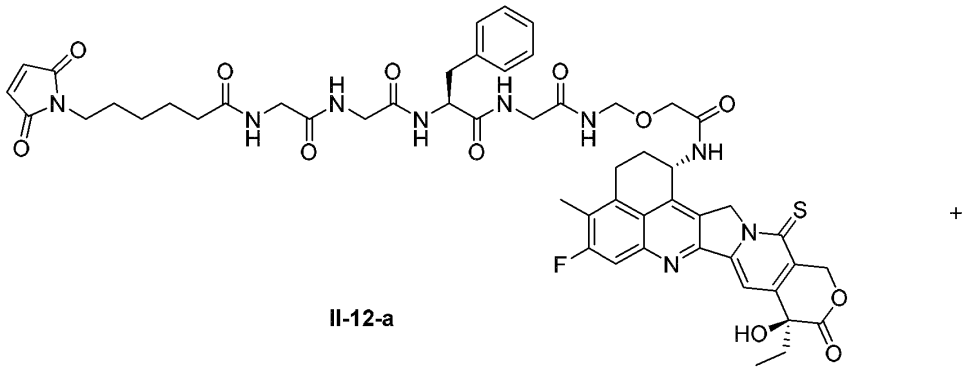
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (s,1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.90 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.70-5,60 (m, 1H), 5.56-5.45 (m, 2H), 5.36 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 5H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.16 (m, 6H), 1.92-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

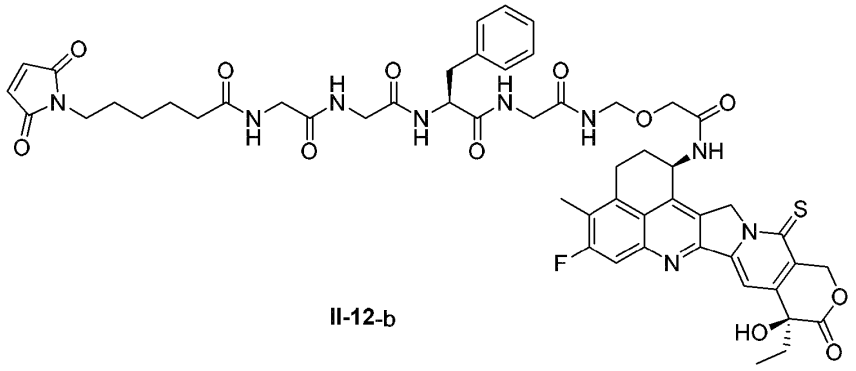
实施例 1.5





第十步





第一步

氮气保护且 0℃下，将 **1n**（24.00 mg，0.053 mmol），**1g**（32.78 mg，0.053 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 mL）中，滴加 N,N-二异丙基乙胺（17.10 mg，0.0133 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（0.4 mL）溶液，再滴加 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

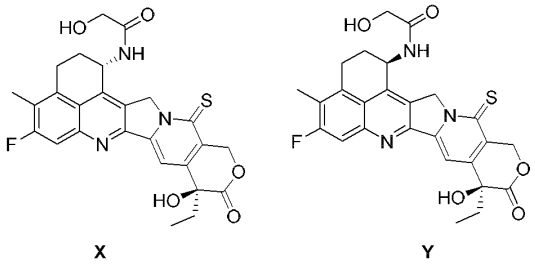
（24.20 mg，0.064 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（0.6 mL）溶液，滴加完毕后混合体系保持在0℃下反应 1 小时。将反应液送制备纯化后得化合物 **II-12-a**（16 mg）和 **II-12-b**（19 mg），合并收率：64%。

II-12-b：

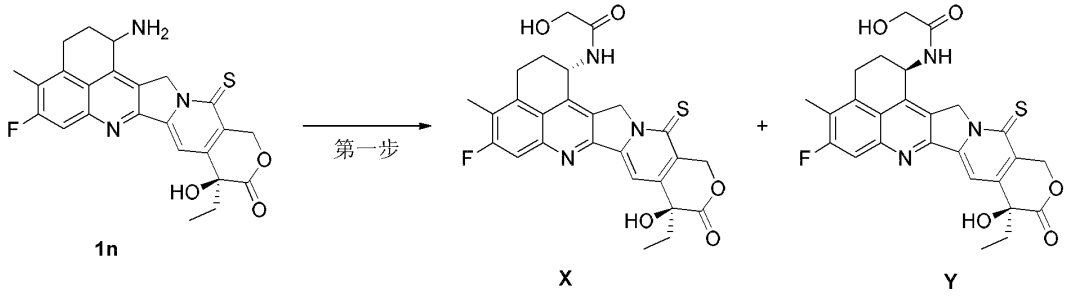
MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 1050.4，实测值：1050.3。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.71-8.61 (m, 2H), 8.31 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.99 (s, 2H), 6.70 (br s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.70-5,61 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 5.37 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.77-3.50 (m, 7H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

实施例 1.6



X Y



1n X Y

第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **1n**（20 mg，0.04 mmol）和 1.2 mg/mL 的羟乙酸的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（2.00 mL，0.032 mmol），反应体系降温至 0°C，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（11 mg，0.08 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（16 mg，0.04 mmol），反应 0.5 小时后补加 1.2 mg/mL 的羟乙酸的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（0.20 mL，0.003 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（1 mg），继续反

应 1 小时后，反应体系经乙酸乙酯（80 mL）稀释，有机相依次经 0.5N 稀盐酸（5 mL x 1）、饱和碳酸氢钠溶液（10 mL x 2）和饱和食盐水（10 mL x 5）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **X**（2 mg）和 **Y**（5 mg），总收率：34%。

X：

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 510，实测值为 510。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69–5.60 (m, 1H), 5.53 (d, J = 20.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.15–3.98 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26–2.14 (m, 2H), 1.96–1.84 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Y：

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 510，实测值为 510。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69–5.62 (m, 1H), 5.62–5.56 (m, 1H), 5.55–5.47 (m, 2H), 5.33 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.16–3.98 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 2

抗体-药物偶联物制备方法

将抗体透析至 50 mM PB（pH7.4±0.1）缓冲液中，得到抗体中间体。取 20 mg 抗体中间体，加入 0.2 mL 10 mM 二乙烯三胺五乙酸（DTPA）母液至 DTPA 终浓度为 1 mM；加入 10 mM 三（2-羧乙基）膦盐酸盐（TCEP）母液，还原剂 TCEP 与抗体摩尔比为(2.4-2.6):1.0；补加 50 mM PB（pH7.4±0.1）缓冲液至反应体系 2 mL。充分混匀后置于恒温混匀仪中，还原反应温度 25±2℃，转速 400rpm，还原反应 120-150 分钟。还原结束后，在冰水浴中依次向各反应体系中添加适量 5 mM 连接子-药物（linker-payload）母液，连接子-药物与抗体摩尔比为(8.0-10.0):1.0。充分混匀后，置于恒温混匀仪中，偶联反应温度 25±2℃，转速 400rpm，偶联反应 60-90 分钟。偶联结束后，将 ADC 样品采用超滤离心管透析至透析液 (20 mM His/His-HCl，pH6.0±0.1) 中，得到 ADC 原液，分装后-80℃保存。

Linker-payload 化合物	抗体	抗体-药物偶联物 ADC
II-1-a（实施例 1.2）	Trazutumab	Trazutumab ADC I-1-a
II-2-a（实施例 1.4）	Trazutumab	Trazutumab ADC I-2-a
II-3-a（实施例 1.3）	Trazutumab	Trazutumab ADC I-3-a
II-12-a（实施例 1.1）	Trazutumab	Trazutumab ADC I-12-a
II-12-b（实施例 1.5）	Trazutumab	Trazutumab ADC I-12-b
II-1-a（实施例 1.2）	TROP2 抗体	TROP2 抗体 ADC I-I-a

示例性的 TROP2 抗体序列可以包含轻链可变区 VL 中的 LCDR1-3 和重链可变区 VH 中的 HCDR1-3，其中，所述 VH 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列，且所述 VL 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列。

实施例 3

人源肿瘤细胞体外增殖抑制检测

取对数生长期的人乳腺癌细胞 SK-BR-3 或胃癌细胞 NCI-N87，采用完全培养基重悬并调整至合适浓度，加入 96 孔细胞培养板中，100 μL/孔。将细胞培养板放置于 37℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜。其中一块板 96 孔加入细胞悬液，加样前用 CTG 检测（CellTiter Glo assay kit，Promega, G7558），作为 G_0 值。

参考本申请的实施例 1 的方法得到本申请的连接子-药物（linker-payload），并参考本申请的实施例 2 的方法得到本申请的抗体-药物偶联物（ADC）。例如，可以参考实施例 1 的方法得到 linker-payload 化合物 II-1，并参考本申请实施例 2 的方法与任意的抗体（例如 HER2 抗体）偶联得到 ADC I-1。对照组的样品可以参考本申请的实施例 2 与任意的抗体（例如 HER2 抗体）偶联进行制备。

得到的采用 HP D300 将梯度稀释的受试 ADC 工作液加入细胞培养板中，双复孔，ADC 终浓度 1 μM 起始，4 倍梯度稀释，共 9 个浓度。将细胞培养板放置于 37℃、5% CO_2 培养箱中培养 120 小时后，取出细胞板平衡至室温，采用 CellTiter Glo assay kit（Promega, G7558）、多功能酶标仪（PerkinElmer, EnVision）检测 luminescence 读值，并利用 XLFit 绘制药效抑制率曲线并计算 IC_{50} 及 GI_{50} 值。

表 1 人源肿瘤细胞体外增殖抑制检测活性

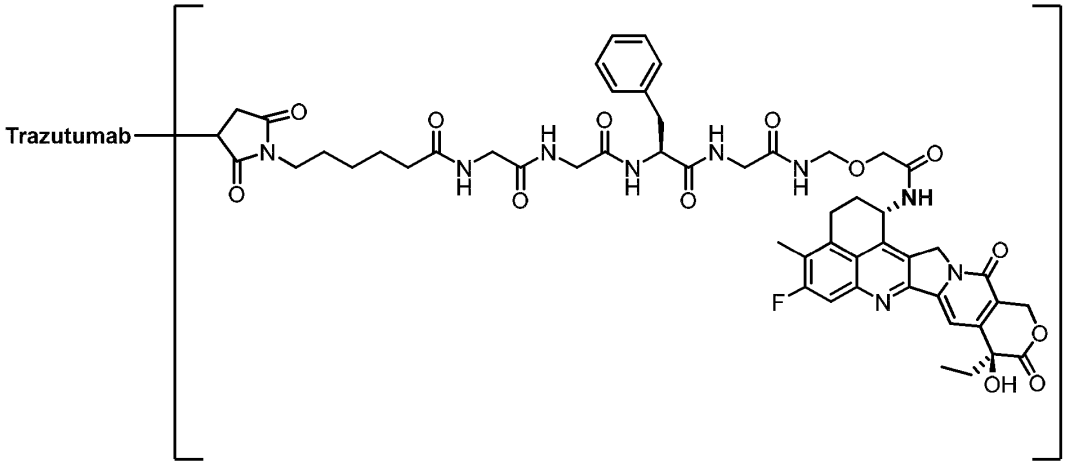
细胞系	NCI-N87

化合物	最高抑制率%	绝对 IC_{50} (nM)	GI_{50} (nM)
对照组 ADC1	65.28	17.2	6.4
Trazutumab ADC I-1-a	93.43	3.8	3.3
Trazutumab ADC I-2-a	84.85	19.8	11.8
Trazutumab ADC I-3-a	96.23	6.3	4.6
Trazutumab ADC I-12-a	93.77/92.17	4.4/12.7	4.6/11.4

表 2 肿瘤细胞体外增殖抑制检测活性

细胞系 / 化合物	SK-BR-3		
	最高抑制率%	绝对 IC_{50} (nM)	GI_{50} (nM)
对照组 ADC1	84.99	5	4
Trazutumab ADC I-1-a	92.53	8	9
Trazutumab ADC I-2-a	98.94	4	5
Trazutumab ADC I-3-a	91.74	6	3
Trazutumab ADC I-12-a	92.52/99.60	7/21	8/20

如表 1 和表 2 所示，根据活性测试结果，本申请的化合物制备得的 ADC 均表现出一定的抗肿瘤活性，且优于对照组 ADC1。对照组 ADC1 的结构可以如下式所示：



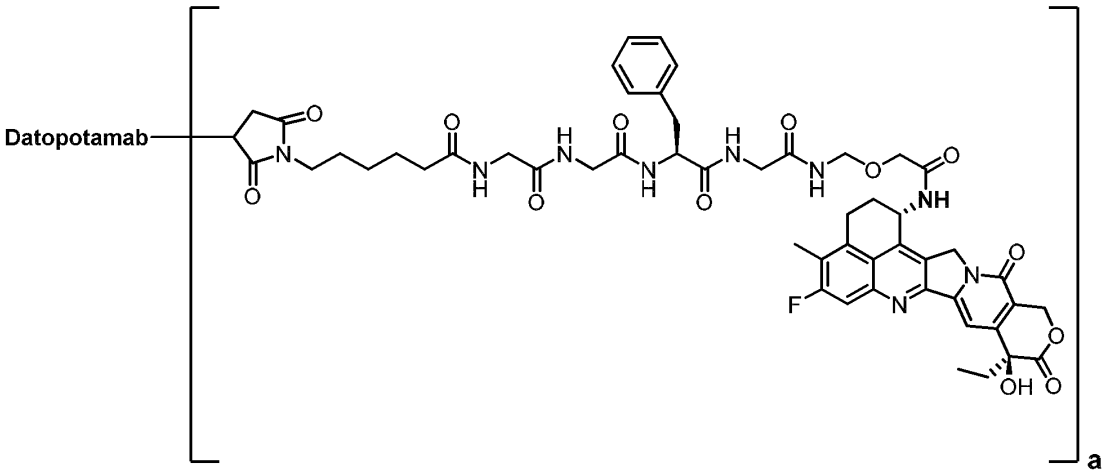
人源肿瘤细胞体外增殖抑制检测

收取对数生长期的人源肿瘤细胞，消化后采用新鲜的完全培养液重悬并调整至合适浓度，加入 96 孔细胞培养板中，150 μL/孔。将细胞培养板放置于 37℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜。次日，向细胞培养板的相应孔内加入不同浓度的待测 ADC 样品（最高终浓度 1 μM、4 倍梯度稀释）或者缓冲液对照，继续置于二氧化碳培养箱中培养 120h 后，将测试板平衡至室温，采用 CellTiter Glo assay kit（Promega, G7558）、多功能酶标仪（Enspire 2300, PerkinElmer）检测 luminescence 读值。按照以下公式计算细胞抑制率：抑制率（%）=（1–（RLU_{ADC} – $RLU_{空白}$）/（$RLU_{缓冲液}$ – $RLU_{空白}$））×100%。利用 XLFit 绘制药效抑制率曲线并计算 IC_{50} 值（见表 3）。实验结果显示，TROP2 抗体 ADC I-I-a 对不同靶点表达水平的多个肿瘤细胞株的抑制活性均显著优于对照组 ADC2（见表 3）。

表 3. 对人源肿瘤细胞增殖抑制活性

细胞株	TROP2 抗体 ADC I-I-a IC_{50} (nM)	对照组 ADC2 IC_{50} (nM)
Fadu	0.3	2.4
BxPC-3	0.8	2.0
Calu-3	2.3	27.5
MDA-MB-468	3.9	82.0
COLO205	6.2	651.4
NCI-N87	8.9	806.8
Calu-6	10.8	675.1
MDA-MB-231	43.7	>1000
MCF-7	107.1	>1000

如表 3 所示，根据活性测试结果，本申请的化合物制备得的 ADC 表现出优异的抗肿瘤活性，且优于对照组 ADC2。对照组 ADC2 的结构可以如下式所示：



实施例 4

体内抗肿瘤功效测定

收取对数生长期的靶点高表达胃癌细胞 NCI-N87，计数后调整至相应浓度，在冰上重悬于无血清培养基与 Matrigel (Corning 356234) 1:1 混合液中，接种至 BALB/c nude 裸鼠右侧背部皮下，每只 200 μL。待肿瘤生长至可测量范围后，采用游标卡尺测量各肿瘤的长径及短径，并按照下述公式计算肿瘤体积：V=（a×b^2）/2，其中 a 代表肿瘤长径，b 代表肿瘤短径。

待平均肿瘤体积生长至 100~200 mm^3 时，将动物按照肿瘤体积进行随机区组法分组。对荷瘤裸鼠经尾静脉注射溶剂对照（生理盐水）或者不同剂量的 ADC（3 mg/kg 或 10 mg/kg），共给药一次。每周测量 2 次肿瘤长、短径，并记录动物体重。统计各组肿瘤体积，并按照下述公式计算肿瘤生长抑制率 TGI：TGI = 100%× [1 − (TVt_T − $TV0_T$)/(TVt_C − $TV0_C$)]。其中(TVt_T 代表给药组在测量当天的肿瘤体积，$TV0_T$ 代表给药组在分组时的肿瘤体积；TVt_C 代表溶剂对照组在测量当天的肿瘤体积，$TV0_C$ 代表溶剂对照组在分组时的肿瘤体积（见表 4）。

表 4. NCI-N87 裸鼠皮下移植瘤生长抑制率

化合物	剂量	抑制率 TGI（%）
对照组 ADC1	3 mg/kg	56%
对照组 ADC1	10 mg/kg	108%
Trazutumab ADC I-1-a	3 mg/kg	71%
Trazutumab ADC I-1-a	10 mg/kg	111%
Trazutumab ADC I-3-a	3 mg/kg	67%
Trazutumab ADC I-2-a	3 mg/kg	80%

从活性测试结果看，本申请的化合物制备得的 ADC 均表现出一定的体内抗肿瘤活性，与对照 ADC1 相比可以显示出显著更强的抗肿瘤活性。荷瘤小鼠对以上药物均能很好耐受，没有体重减轻等症状发生。

体内抗肿瘤功效测定

取对数生长期的靶点低表达的人肺癌细胞 Calu-6，细胞计数后重悬于 EMEM 培养液中，调整细胞浓度至 5×10^7 细胞/mL 置于冰上备用。采用注射器将细胞注射到雌性 BALB/c 裸鼠皮下，每只动物接种 100 μL（5×10^6 细胞/只），建立 Calu-6 裸鼠移植瘤模型。待肿瘤生长至可测量范围后，采用游标卡尺测量各肿瘤的长径及短径，并按照下述公式计算肿瘤体积：V=（a ×b^2）/2，其中 a 代表肿瘤长径，b 代表肿瘤短径。

待肿瘤体积达到平均 150 mm^3 左右，根据肿瘤体积和小鼠体重随机分组。对荷瘤裸鼠经尾静脉注射溶剂对照（生理盐水）或者不同剂量的 ADC（3 mg/kg 或 10 mg/kg），每周给药一次，共给药 3 次。每周测量 2 次肿瘤长、短径，并记录动物体重。统计各组肿瘤体积，并按照下述公式计算肿瘤生长抑制率 TGI：TGI = 100%× [1 − (TVt_T − $TV0_T$)/(TVt_C − $TV0_C$)]。其中(TVt_T 代表给药组在测量当天的肿瘤体积，$TV0_T$ 代表给药组在分组时的肿瘤体积；TVt_C 代表溶剂对照组在测量当天的肿瘤体积，$TV0_C$ 代表溶剂对照组在分组时的肿瘤体积。实验结束时的肿瘤生长抑制率如表 5 所示。

实验结果表明，TROP2 抗体 ADC I-I-a 在 3 mg/kg 及 10 mg/kg 剂量下，对 Calu-6 皮下移植瘤的生长均有抑制作用，且抑制效果均优于 10 mg/kg 剂量的对照组 ADC2。

表 5. Calu-6 裸鼠皮下移植瘤生长抑制率

化合物	TROP2 抗体 ADC I-I-a		对照组 ADC2
剂量	（3 mg/kg）	（10 mg/kg）	（10 mg/kg）
抑制率 TGI（%）	33.3%	78.0%	21.8%

实施例 5

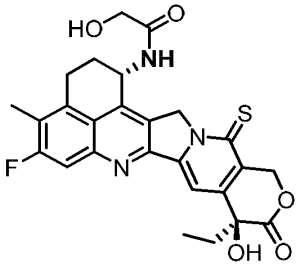
细胞增殖抑制实验

取对数生长期的 KPL-4 肿瘤细胞，采用新鲜 RPMI1640 培养液重悬细胞，计数并将细胞悬液调至 2×10^4 个/mL。将细胞悬液接种至 96 孔细胞培养板中，100 uL/孔，置于二氧化碳培

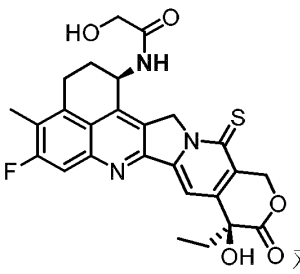
养箱（37℃，5% CO_2）中培养过夜。第二天取出其中一块接种细胞的 96 孔板，平衡至室温后向测试板各孔中加入预先平衡至室温并配制混匀的 CellTiter-Glo 试剂（Promega, USA）100 μL，避光孵育 30 分钟后在酶标仪中读取 luminescence 数值（记为 G_0 值）；取另一块平行板并在测试板的相应孔内加入不同浓度的待测化合物或者 DMSO（终浓度 0.5%），于二氧化碳培养箱中培养 72h 后，将测试板平衡至室温并采用 CellTiter-Glo 试剂检测细胞活性，记为 G_3 值。

根据以下公式计算细胞增殖率：细胞增殖率（%）=(待测化合物孔 G_3 平均值–G_0 平均值)/（DMSO 对照孔 G_3 平均值–G_0 平均值）*100。采用 Graphpad Prism 软件拟合抑制曲线并计算 GI_{50} 值（见下表）。

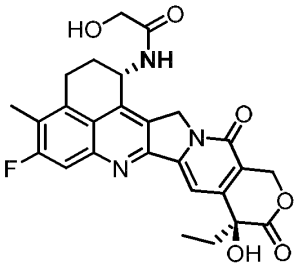
化合物	GI_{50} (nM)
X（实施例 1.6）	13.9
Y（实施例 1.6）	10.3
DXd	72



对应化合物 X（实施例 1.6）；



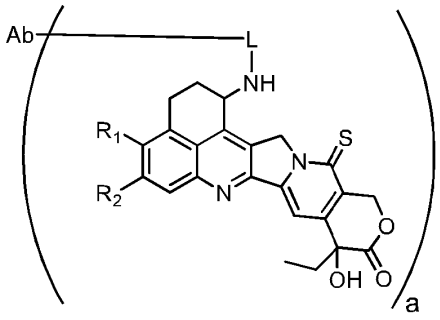
对应化合物 Y（实施例 1.6）；



DXd。

前述详细说明是以解释和举例的方式提供的，并非要限制所附权利要求的范围。目前本申请所列举的实施方式的多种变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的，且保留在所附的权利要求和其等同方案的范围内。

1. 一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（I）所示的结构：



（I），

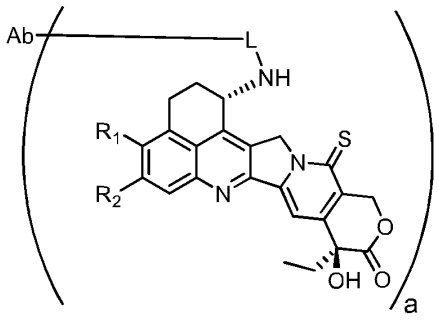
其中，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

L 为任选取代的连接体，

Ab 为配体，a 为大于 0 的数，a 是小数或整数。

2. 一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（I-a）所示的结构：



（I-a），

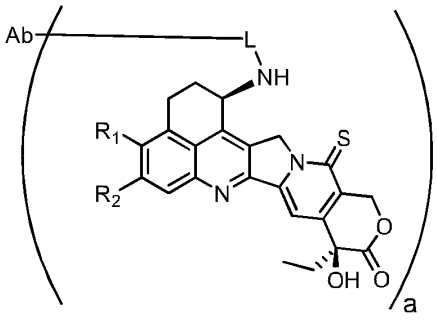
其中，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

L 为任选取代的连接体，

Ab 为配体，a 为大于 0 的数，a 是小数或整数。

3. 一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（I-b）所示的结构：



（I-b），

其中，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

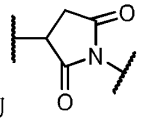
L 为任选取代的连接体，

Ab 为配体，a 为大于 0 的数，a 是小数或整数。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L 为连接体-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-。

5. 如权利要求 4 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_1 为任选取代的 

，所述 L_1 与所述 Ab 直接连接。

6. 如权利要求 4-5 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数，p 选自 2 至 8 的整数。

7. 如权利要求 6 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

8. 如权利要求 6-7 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，n 为 2。

9. 如权利要求 6 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

10. 如权利要求 9 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

11. 如权利要求 9-10 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 2。

12. 如权利要求 9-11 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 2。

13. 如权利要求 9 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

14. 如权利要求 13 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的苯基。

15. 如权利要求 13 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的吡啶基。

16. 如权利要求 13-15 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

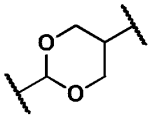
其中，m1 为 0。

17. 如权利要求 13-16 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 1。

18. 如权利要求 9 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的  。

19. 如权利要求 9 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的环己基。

20. 如权利要求 18-19 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 1。

21. 如权利要求 18-20 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 0。

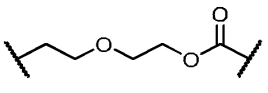
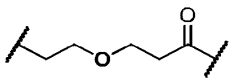
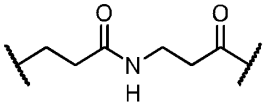
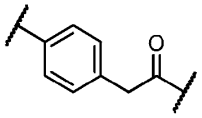
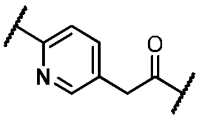
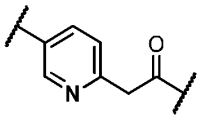
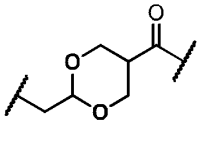
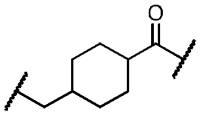
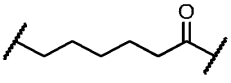
22. 如权利要求 6 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

23. 如权利要求 22 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，p 为 5。

24. 如权利要求 4-23 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的  和任选取代的 。

25. 如权利要求 4-24 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为肽残基。

26. 如权利要求 4-25 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

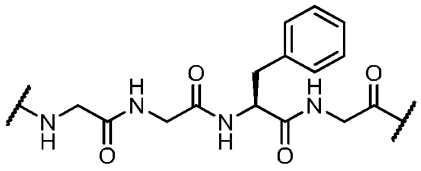
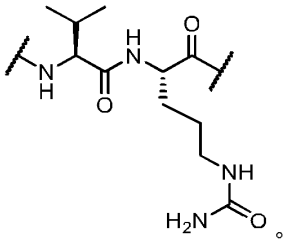
27. 如权利要求 4-26 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

28. 如权利要求 4-27 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

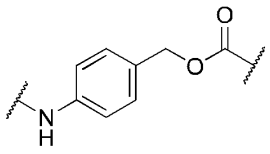
所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

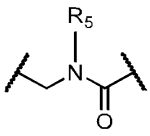
29. 如权利要求 4-28 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的结构： 和  。

30. 如权利要求 4-29 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

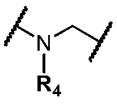
所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的  ，

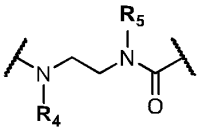
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的  ，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

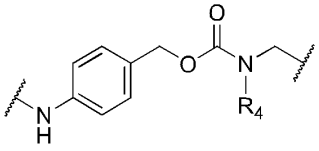
31. 如权利要求 30 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

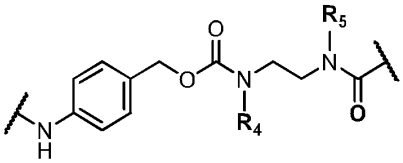
32. 如权利要求 30 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

33. 如权利要求 30 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

34. 如权利要求 30 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

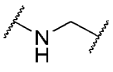
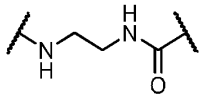
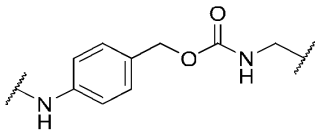
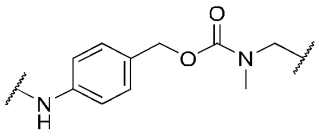
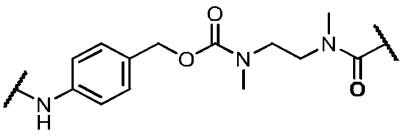
35. 如权利要求30-34中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_4 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

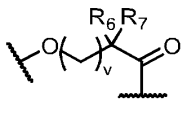
36. 如权利要求 30-35 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

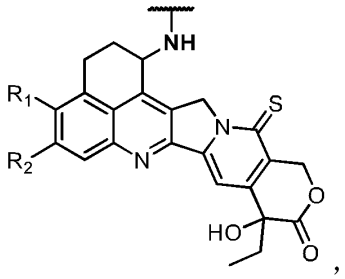
所述 R_5 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

37. 如权利要求 4-36 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

38. 如权利要求 4-37 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

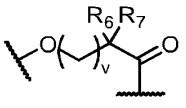
所述 L_5 为任选取代的，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

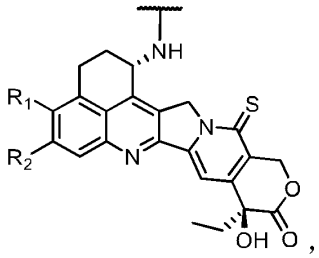
，

R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

39. 如权利要求 4-38 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

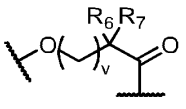
所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

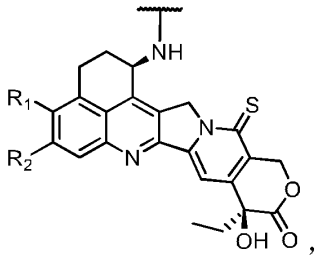
，

R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

40. 如权利要求 4-39 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的 ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

，

R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

41. 如权利要求 38-40 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氢。

42. 如权利要求 38-40 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的甲基。

43. 如权利要求 42 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氟取代的甲基。

44. 如权利要求 42-43 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为三氟甲基。

45. 如权利要求 38-40 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的环烷基。

46. 如权利要求 45 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的环丙基。

47. 如权利要求 38-46 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_7 为氢。

48. 如权利要求 38-40 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

49. 如权利要求 48 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

50. 如权利要求 38-49 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

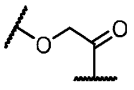
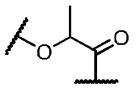
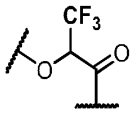
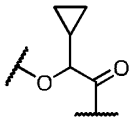
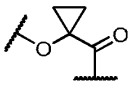
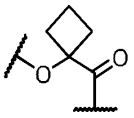
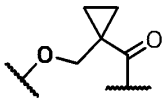
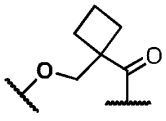
其中，v 为 0。

51. 如权利要求 38-49 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，v 为 1。

52. 如权利要求 4-51 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

53. 如权利要求 1-52 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 为抗体或其抗原结合片段。

54. 如权利要求 53 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述抗体选自以下组：鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。

55. 如权利要求 53-54 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述抗体为单克隆抗体。

56. 如权利要求 53 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述抗原结合片段选自以下组：Fab，Fab′，Fv 片段，$F(ab')_2$，$F(ab)_2$，scFv，di-scFv，VHH 和 dAb。

57. 如权利要求 1-56 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含 HER2 抗体和/或 TROP2 抗体。

58. 如权利要求 1-57 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链可变区的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：1 所示，所述 HCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：2 所示，且所述 HCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：3 所示。

59. 如权利要求 1-58 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链可变区的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：4 所示，所述 LCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：5 所示，且所述 LCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：6 所示。

60. 如权利要求 1-59 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链可变区，所述重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：7 所示。

61. 如权利要求 1-60 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链可变区，所述轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：8 所示。

62. 如权利要求 1-61 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链，所述重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：9 所示。

63. 如权利要求 1-62 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链，所述轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：10 所示。

64. 如权利要求 1-57 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链可变区的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述 HCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：11 所示，所述 HCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：12 所示，且所述 HCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：13 所示。

65. 如权利要求 64 所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链可变区的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，所述 LCDR1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：14 所示，所述 LCDR2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：15 所示，且所述 LCDR3 的氨基酸序列如 SEQ ID NO：16 所示。

66. 如权利要求 64-65 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链可变区，所述重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：17 所示。

67. 如权利要求 64-66 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链可变区，所述轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO：18 所示。

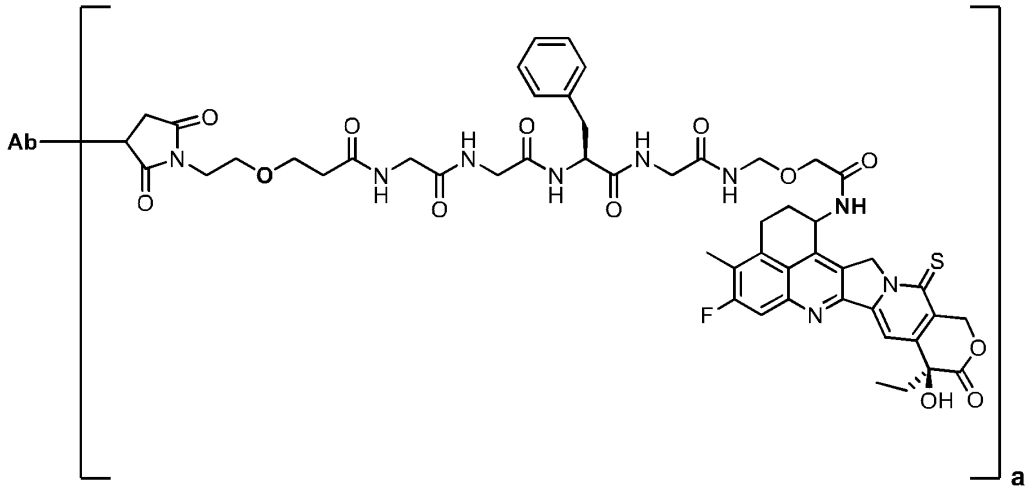
68. 如权利要求 64-67 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含重链，所述重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：19 所示。

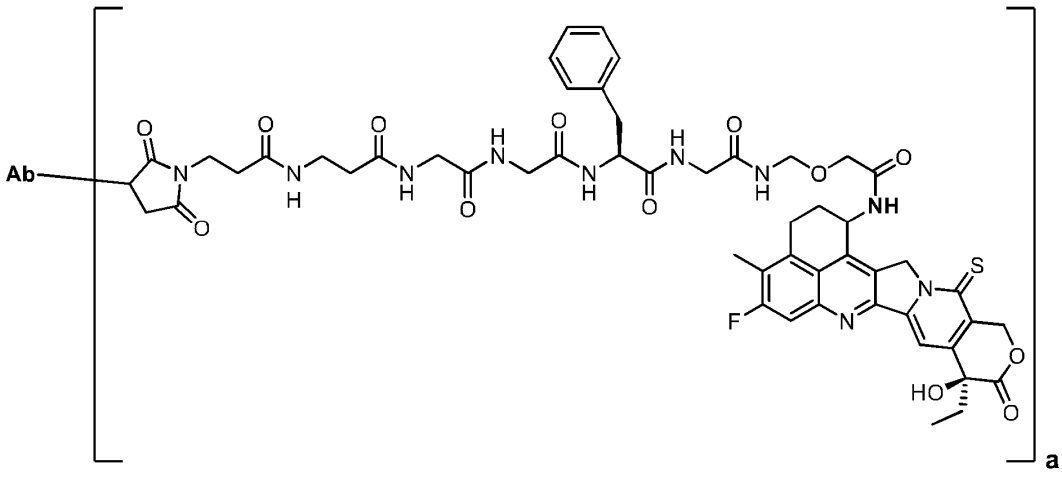
69. 如权利要求 64-68 中任一项所述的配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中所述 Ab 包含轻链，所述轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO：20 所示。

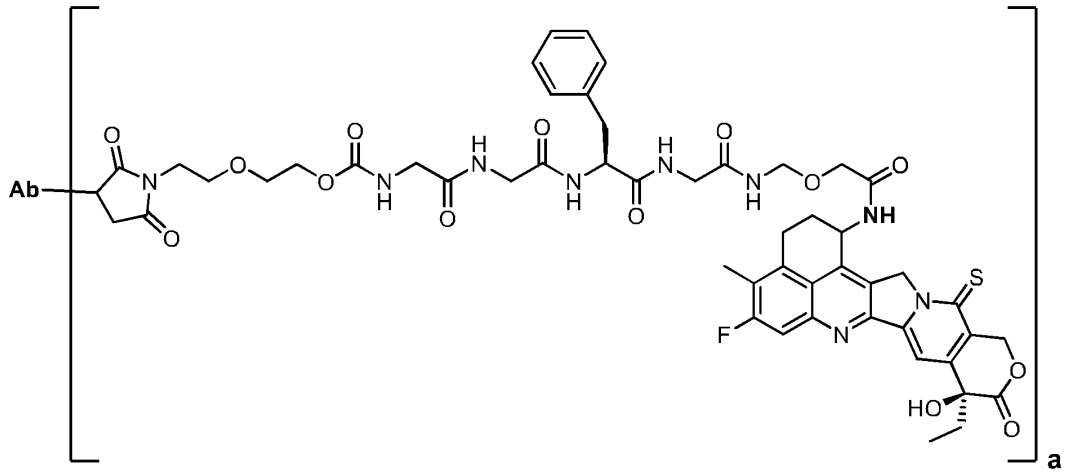
70. 一种配体偶联物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物为选自以下组的结构：



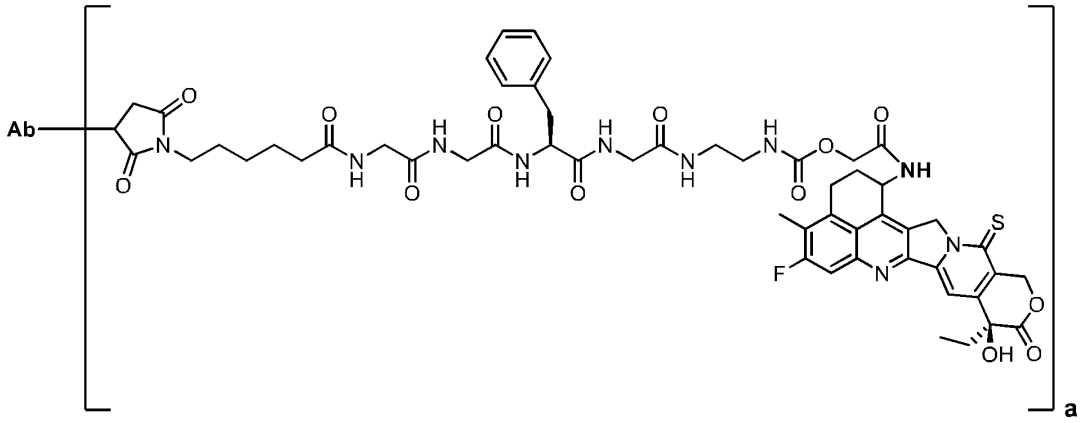
（I-1）、



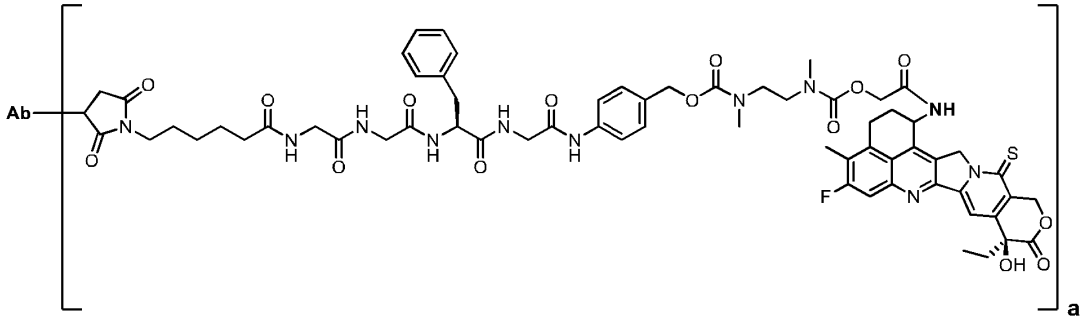
（I-2）、



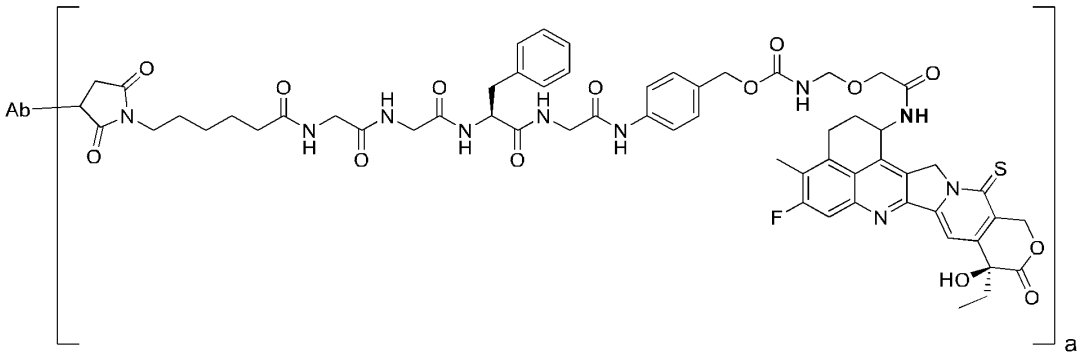
(I-3)、



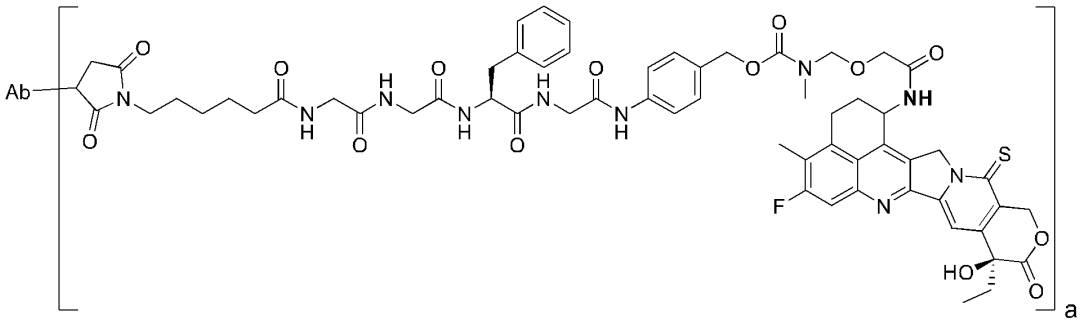
(I-4)、



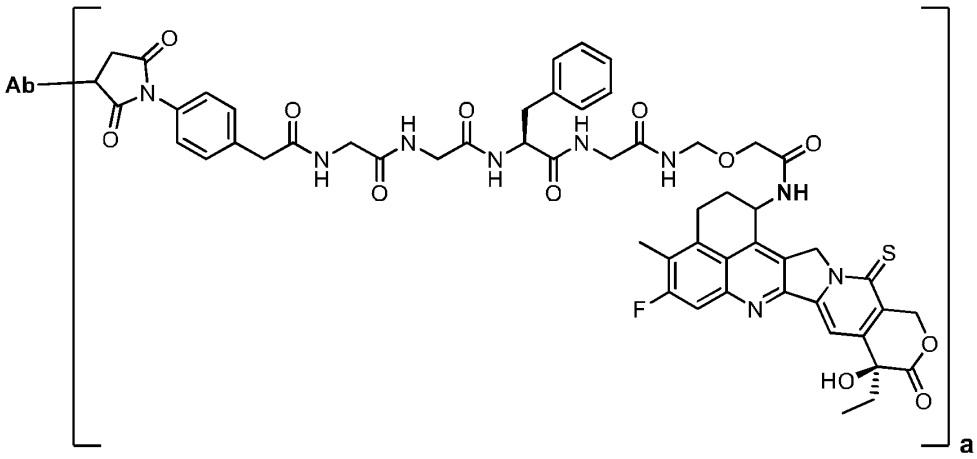
(I-5)、



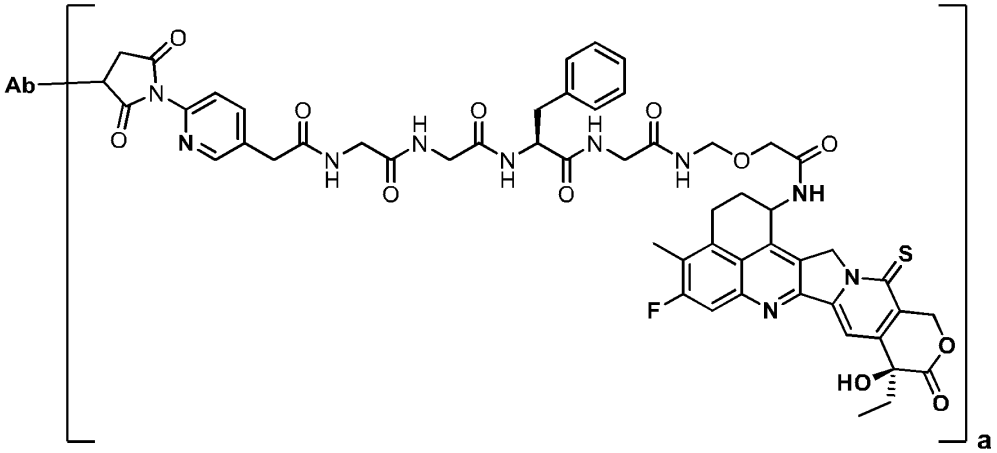
(I-6)、



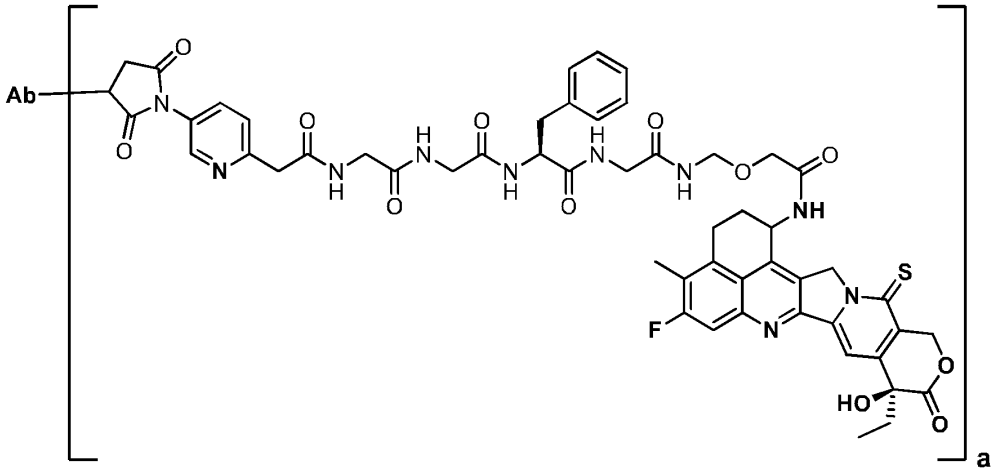
(I-7)、



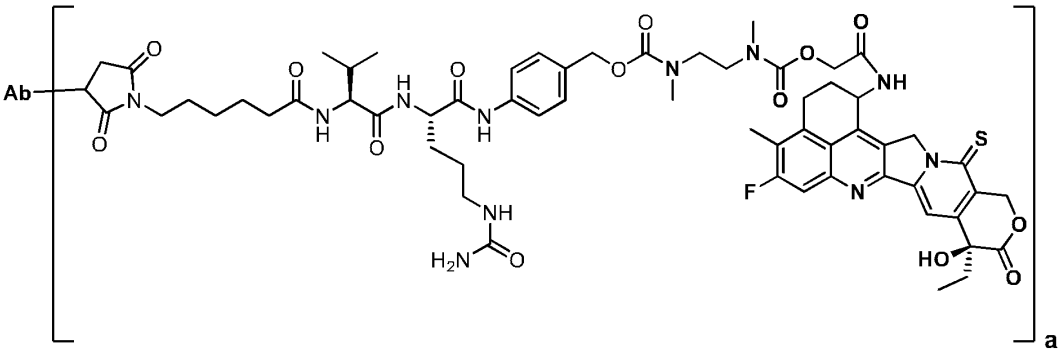
(I-8)、



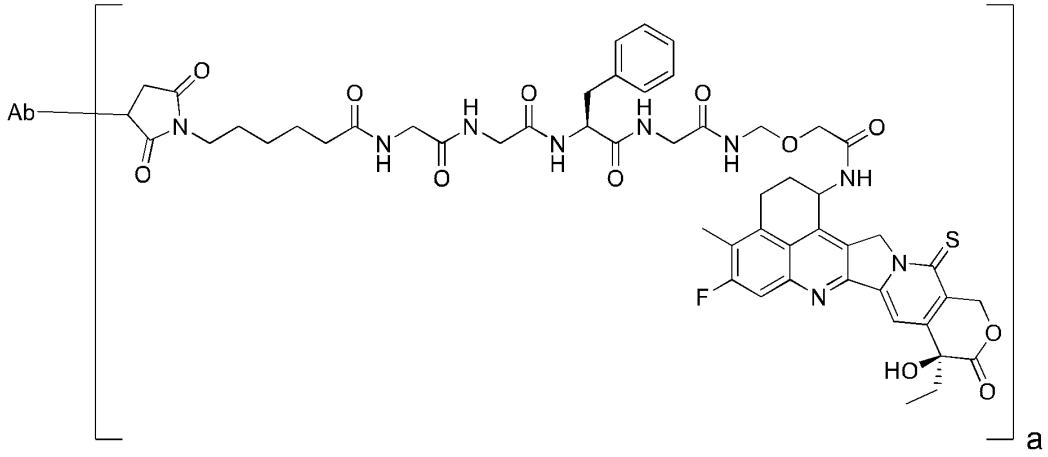
（I-9）、



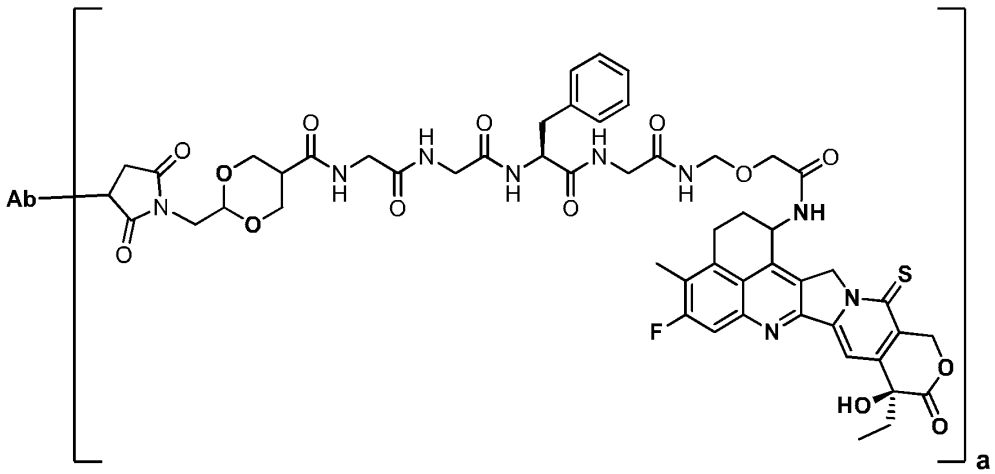
（I-10）、



（I-11）、



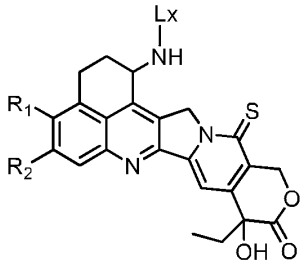
（I-12）和



（I-13），

其中 Ab 为配体，a 大于 0 的数，a 是小数或整数。

71. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（II）所示的结构：



（II），

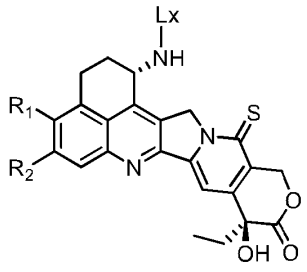
其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基：

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

Lx 为连接基团，所述 Lx 为 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，所述 L_{1x} 能够与配体直接连接。

72. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（II-a）所示的结构：



（II-a），

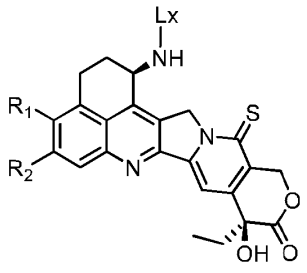
其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

Lx 为连接基团，所述 Lx 为 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，所述 L_{1x} 能够与配体直接连接。

73. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述配体偶联物包含式（II-b）所示的结构：



（II-b），

其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

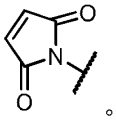
Lx 为连接基团，所述 Lx 为 L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-，所述 L_{1x} 能够与配体直接连接。

74. 如权利要求 71-73 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对

映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_{1x} 能够与所述配体的巯基直接连接。

75. 如权利要求 71-74 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_{1x} 为任选取代的  。

76. 如权利要求 71-75 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 包含选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-、任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-和任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数，p 选自 2 至 8 的整数。

77. 如权利要求 76 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-。

78. 如权利要求 77 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，n 为 2。

79. 如权利要求 76 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 包含任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-。

80. 如权利要求 79 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

81. 如权利要求 79-80 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 2。

82. 如权利要求 79-81 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 2。

83. 如权利要求 79 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

84. 如权利要求 83 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的苯基。

85. 如权利要求 83 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的吡啶基。

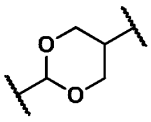
86. 如权利要求 83-85 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 0。

87. 如权利要求 83-86 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 1。

88. 如权利要求 79 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的。

89. 如权利要求 79 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的环己基。

90. 如权利要求 88-89 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 1。

91. 如权利要求 88-90 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 0。

92. 如权利要求 76 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

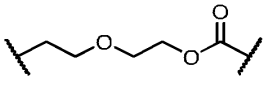
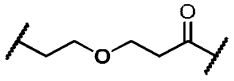
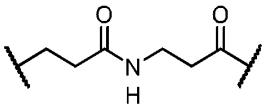
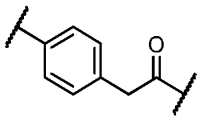
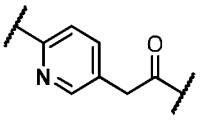
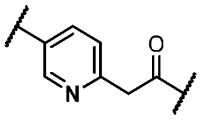
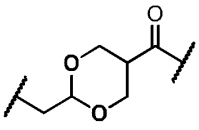
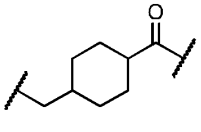
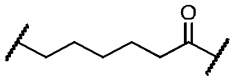
非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为任选取代的-$(CH_2)_p$-C(O)-。

93. 如权利要求 92 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，p 为 5。

94. 如权利要求 71-93 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 和任选取代的 。

95. 如权利要求 71-94 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为肽残基。

96. 如权利要求 71-95 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸和甘氨酸。

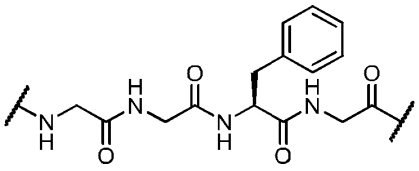
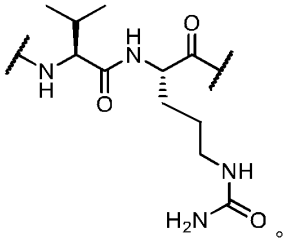
97. 如权利要求 71-96 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的氨基酸构成的肽残基：甘氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和瓜氨酸。

98. 如权利要求 71-97 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

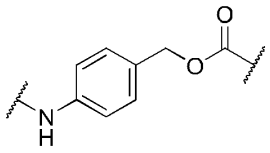
所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Gly-Phe-Gly-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

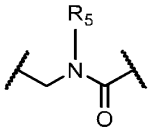
99. 如权利要求 71-98 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 选自以下组的结构： 和 。

100. 如权利要求 71-99 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

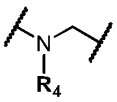
所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的 ，

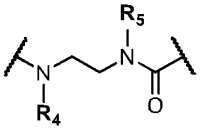
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的 ，

R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

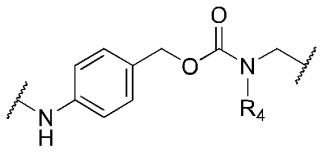
101. 如权利要求 100 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的 。

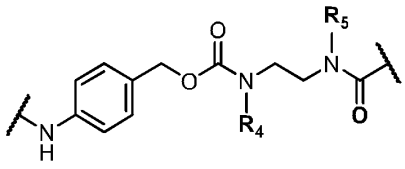
102. 如权利要求 100 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的 。

103. 如权利要求 100 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

104. 如权利要求 100 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

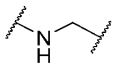
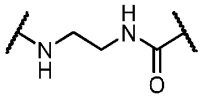
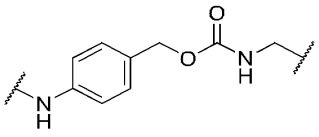
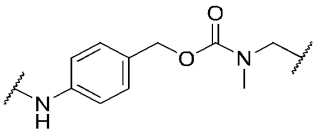
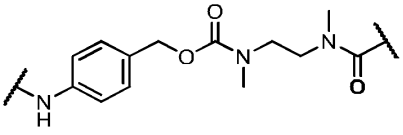
105. 如权利要求 100-104 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_4 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

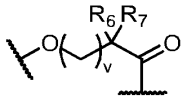
106. 如权利要求 100-105 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

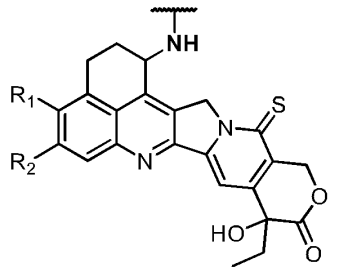
所述 R_5 选自以下组：氢和任选取代的甲基。

107. 如权利要求 71-106 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

108. 如权利要求 71-107 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

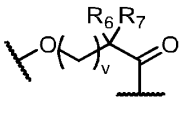


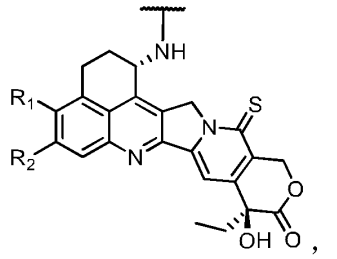
，

R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

109. 如权利要求 71-108 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

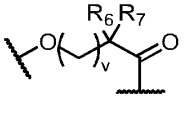


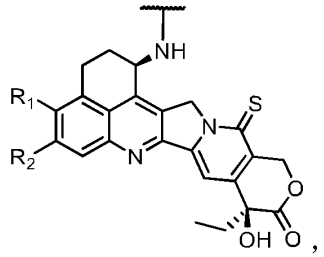
，

R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

110. 如权利要求 71-109 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

111. 如权利要求 108-110 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氢。

112. 如权利要求 108-110 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的甲基。

113. 如权利要求 112 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氟取代的甲基。

114. 如权利要求 112-113 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为三氟甲基。

115. 如权利要求 108-110 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的环烷基。

116. 如权利要求 115 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的环丙基。

117. 如权利要求 108-116 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_7 为氢。

118. 如权利要求 108-110 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

119. 如权利要求 118 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

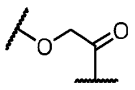
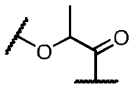
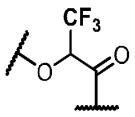
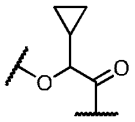
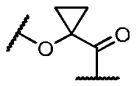
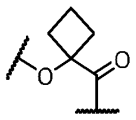
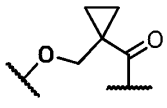
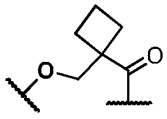
120. 如权利要求 108-119 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，v 为 0。

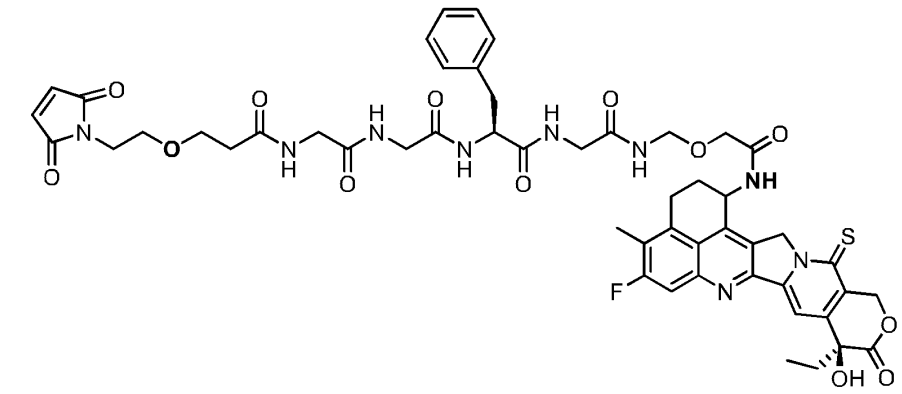
121. 如权利要求 108-119 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，v 为 1。

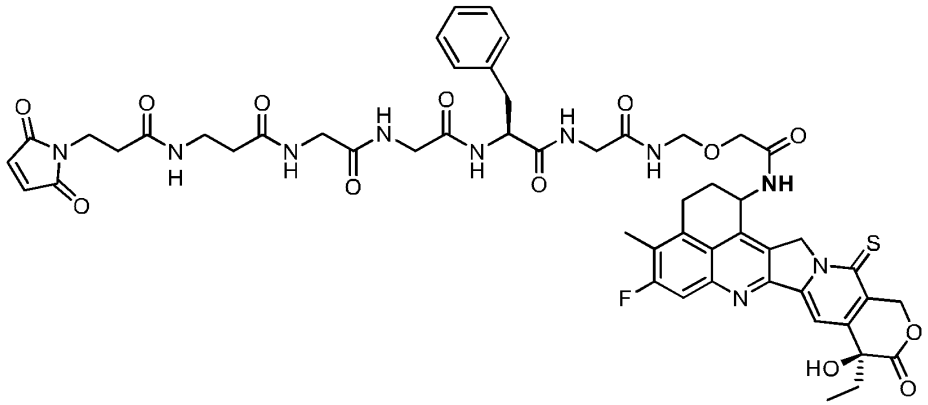
122. 如权利要求 71-121 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为选自以下组的结构：任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的、任选取代的和任选取代的。

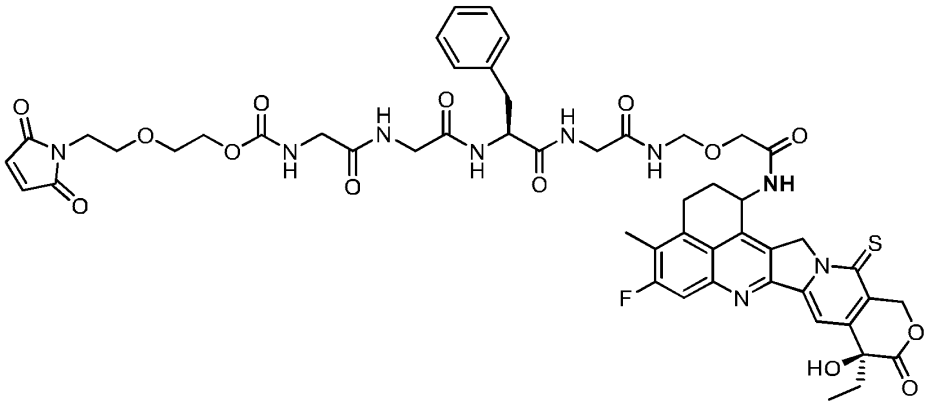
123. 一种化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述化合物选自以下组的结构：



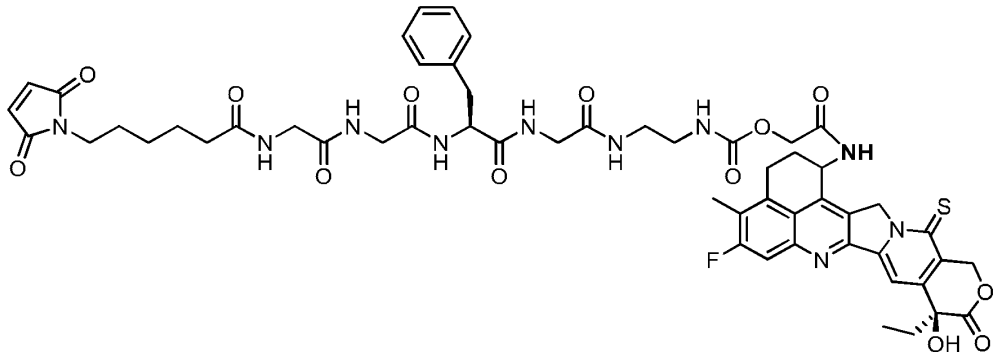
（II-1）、



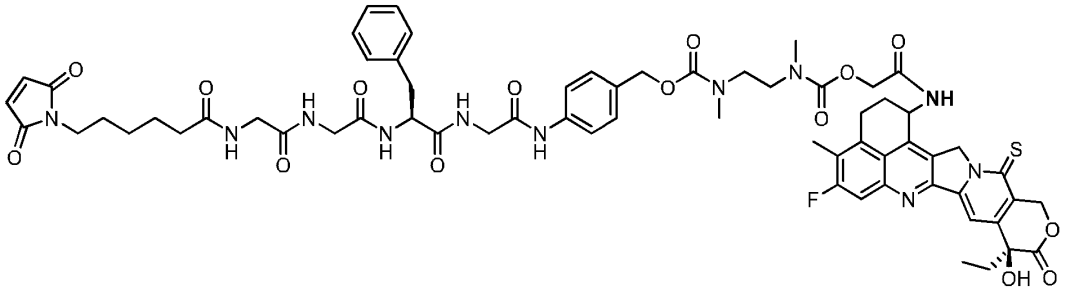
（II-2）、



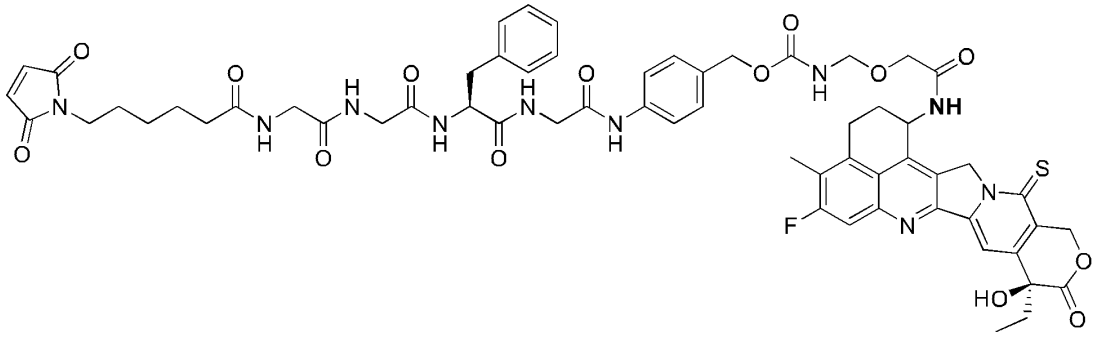
（II-3）、



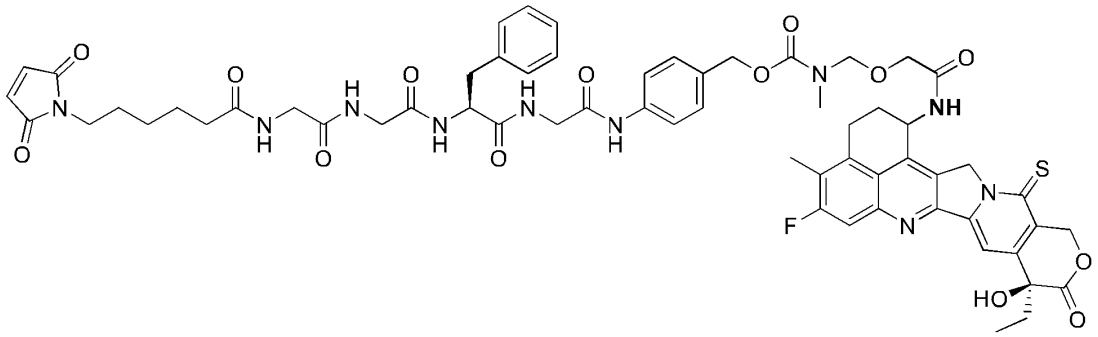
（II-4）、



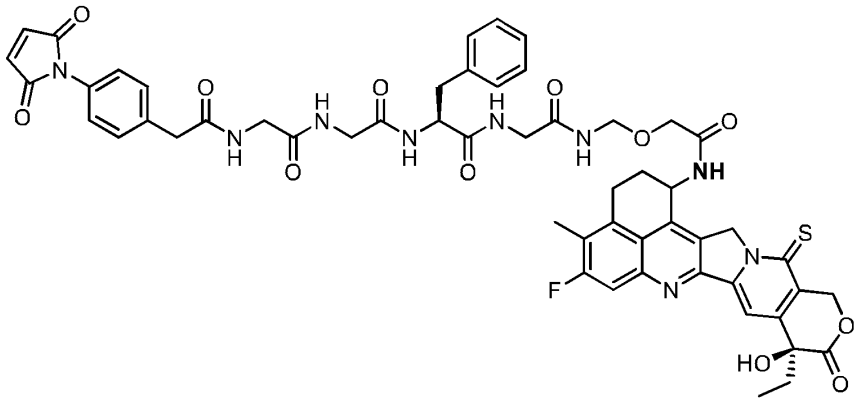
（II-5）、



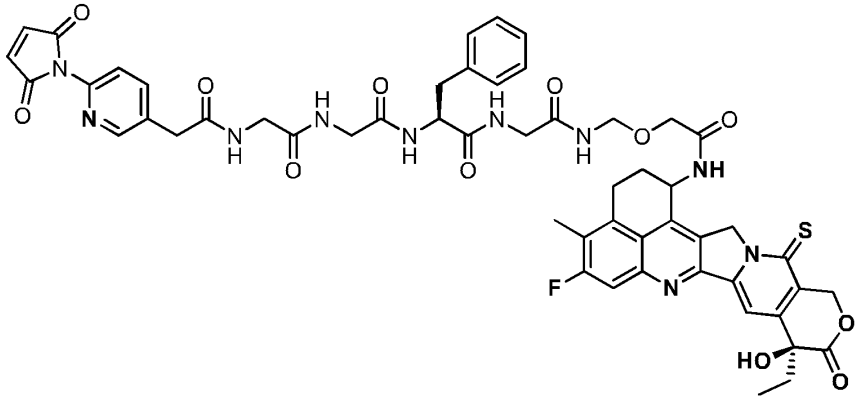
（II-6）、



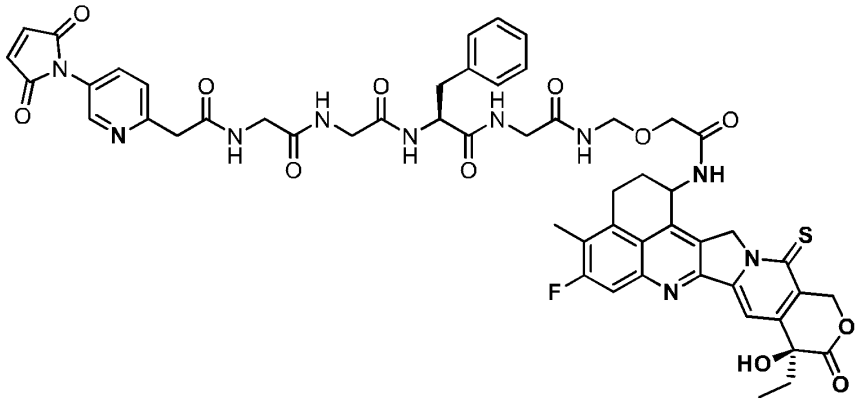
（II-7）、



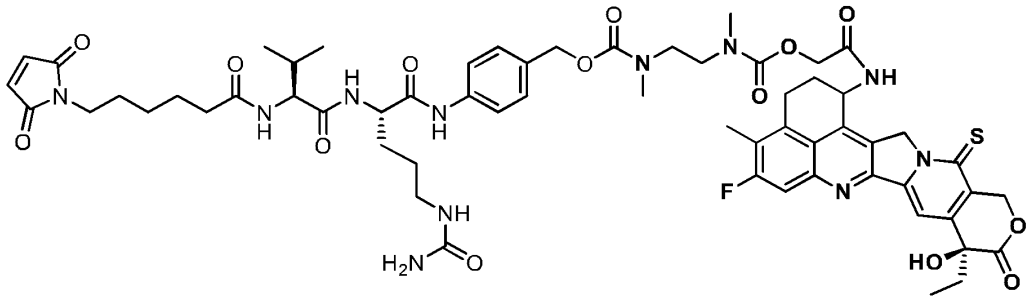
（II-8）、



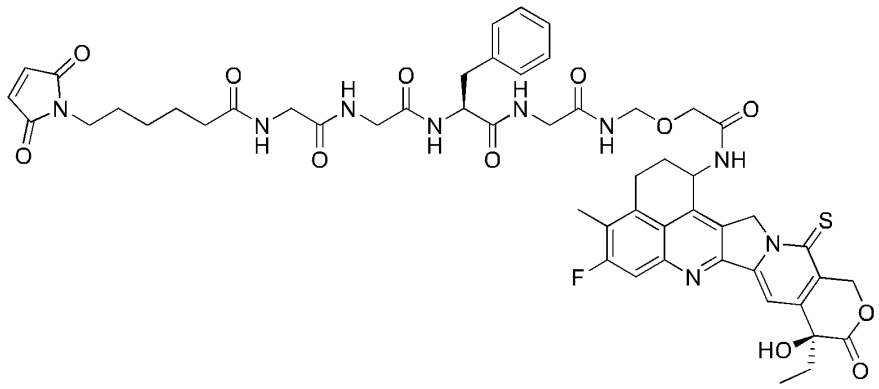
（II-9）、



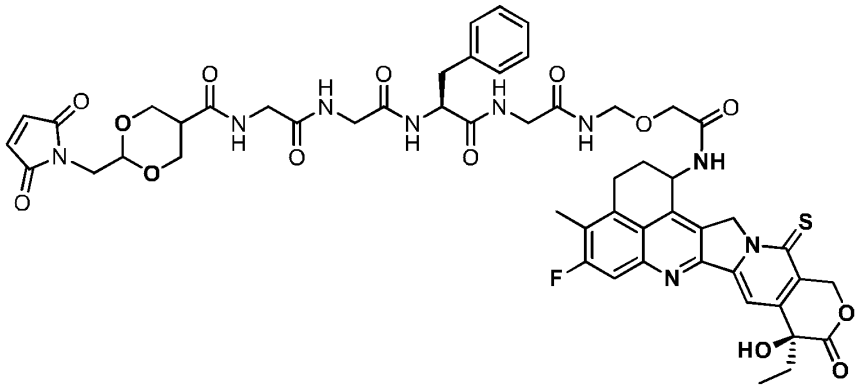
（II-10）、



（II-11）、



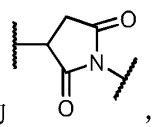
（II-12）和



（II-13）。

124. 一种如式（L-1）所示的连接体，其用于得到经由所述连接体将药物单元与配体连接而成的配体-药物偶联物：

-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-1），

其中，L_1为任选取代的 ，

所述 L_2 选自以下组的基团：任选取代的-$(CH_2)_{m1}$-X_1-$(CH_2)_{m2}$-C(O)-和任选取代的-

$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)-，

X_1 选自以下组：-O-、任选取代的-C(O)-NH-、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂脂环基和任选取代的脂环基，

其中，m1、m2 和 n 各自独立地选自至少为 0 的整数。

125. 如权利要求 124 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，n 为 2。

126. 如权利要求 124-125 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 选自以下组：-O-和任选取代的-C(O)-NH-。

127. 如权利要求 124-126 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 2。

128. 如权利要求 124-127 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 2。

129. 如权利要求 124-125 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为选自以下组的基团：任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

130. 如权利要求 129 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的苯基。

131. 如权利要求 129 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的吡啶基。

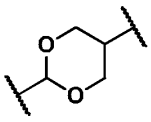
132. 如权利要求 129-131 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 0。

133. 如权利要求 129-132 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 1。

134. 如权利要求 124-125 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的  。

135. 如权利要求 124-125 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

X_1 为任选取代的环己基。

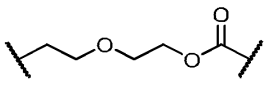
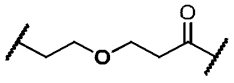
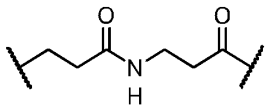
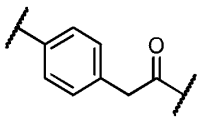
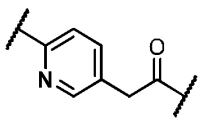
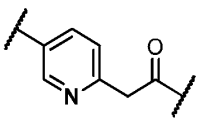
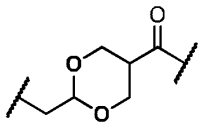
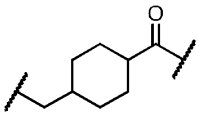
136. 如权利要求 134-135 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m1 为 1。

137. 如权利要求 134-136 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，m2 为 0。

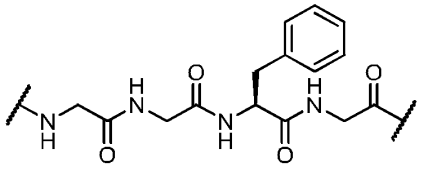
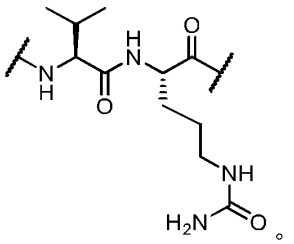
138. 如权利要求 124-137 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_2 为选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的  和任选取代的  。

139. 如权利要求 124-138 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

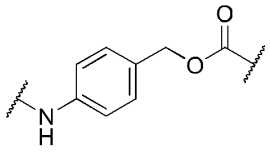
所述 L_3 为选自以下组的肽残基：-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Gly-Phe-Gly-）、-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-（-Glv-Glv-Phe-Glv-）和-缬氨酸-瓜氨酸-（-Val-Cit-）。

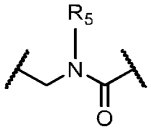
140. 如权利要求 124-139 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_3 为选自以下组的结构： 和 。

141. 如权利要求 124-140 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

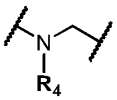
所述 L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的 ，

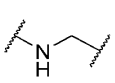
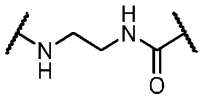
L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的 ，

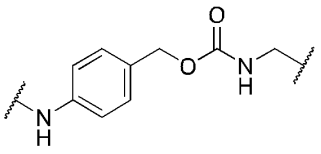
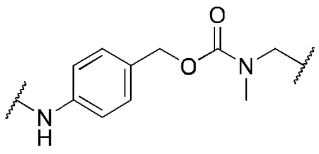
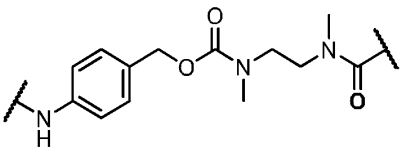
R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基。

142. 如权利要求 141 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

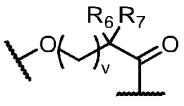
所述 L_4 为任选取代的 。

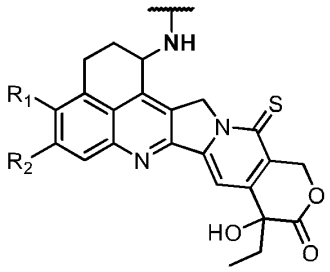
143. 如权利要求 141 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取

代的、任选取代的和任选取代的。

144. 如权利要求 124-143 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

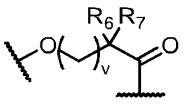
，

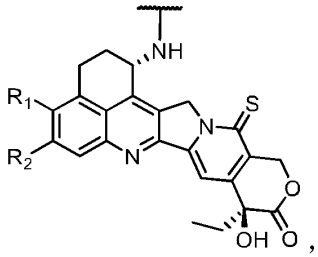
R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

145. 如权利要求 124-144 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：

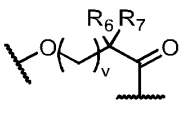


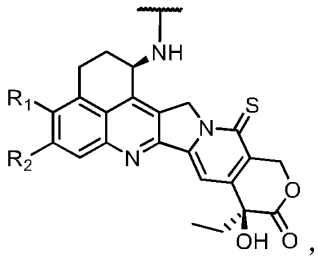
R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

146. 如权利要求 124-145 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_5 为任选取代的  ，所述 L_5 与所述的下式结构直接连接：



R_6 和 R_7 各自独立地选自以下组：氢、氘、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基和任选取代的环烷基烷基，或 R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环烷基，R_1 和 R_2 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基和任选取代的 C_1-C_8 氘代烷基；

或者，R_1 和 R_2 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：任选取代的脂环基、任选取代的脂杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，

其中，v 选自至少为 0 的数。

147. 如权利要求 144-146 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氢。

148. 如权利要求 144-146 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的甲基。

149. 如权利要求 148 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为氟取代的甲基。

150. 如权利要求 148-149 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为三氟甲基。

151. 如权利要求 144-146 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_6 为任选取代的环烷基。

152. 如权利要求 144-151 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 R_7 为氢。

153. 如权利要求 144-146 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丙基。

154. 如权利要求 153 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

R_6 和 R_7 与其相连接的原子一起形成任选取代的环丁基。

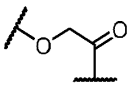
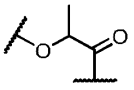
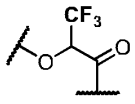
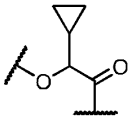
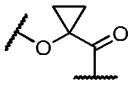
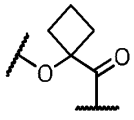
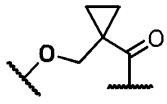
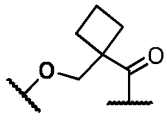
155. 如权利要求 144-154 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

其中，v 为 0。

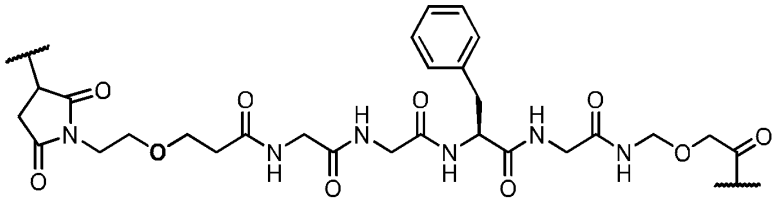
156. 如权利要求 144-154 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

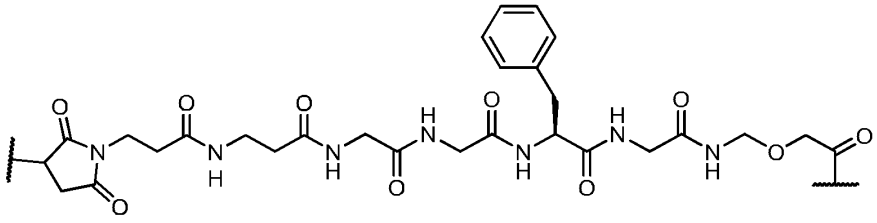
其中，v 为 1。

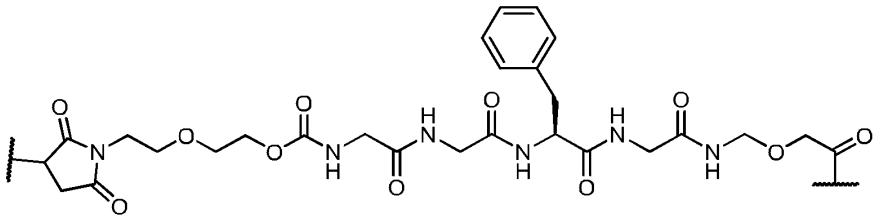
157. 如权利要求 124-156 中任一项所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

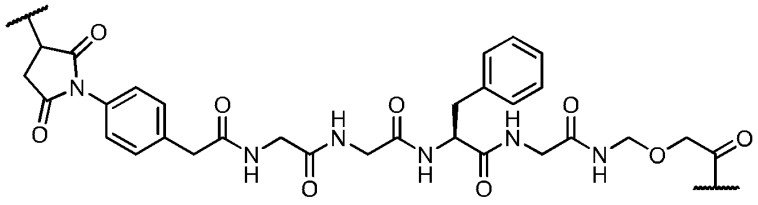
所述 L_5 选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

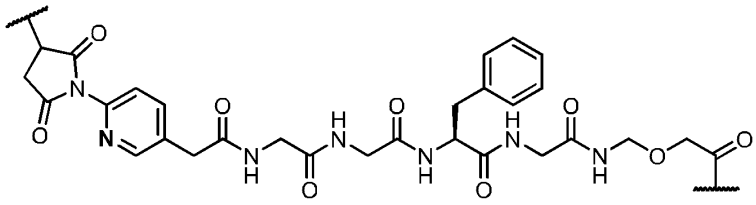
158. 一种连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述连接体包含选自以下组的结构：

 （L-1-1）、

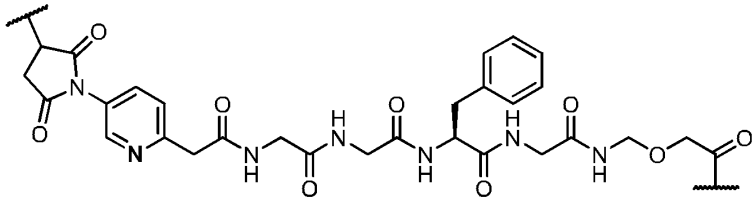
 （L-1-2）、

 （L-1-3）

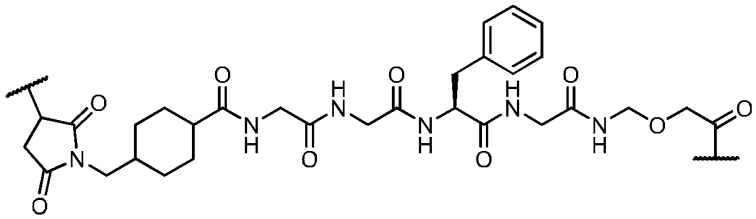
 （L-1-4）、



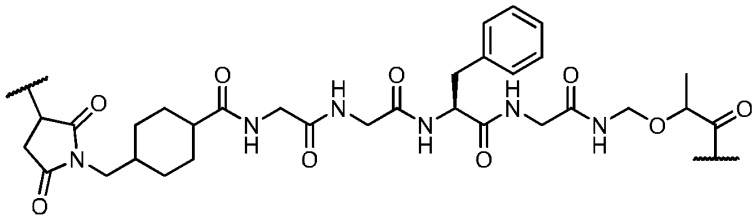
（L-1-5）、



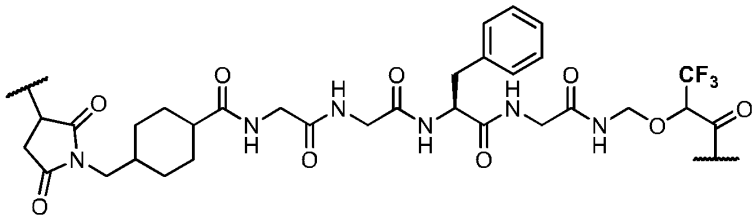
（L-1-6）、



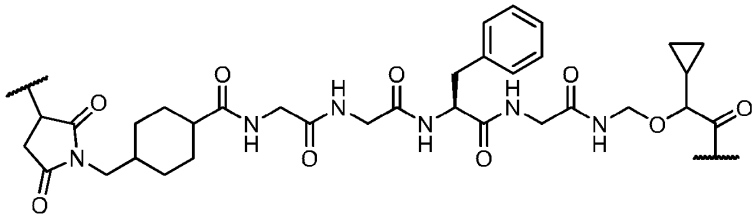
（L-1-7）、



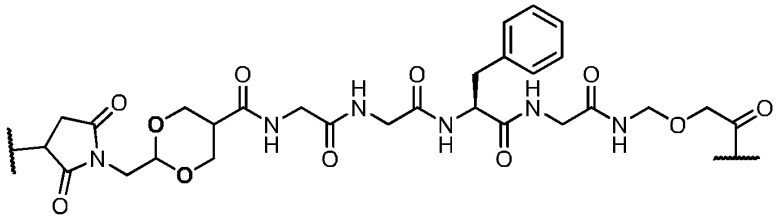
（L-1-8）、



（L-1-9）、



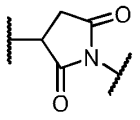
（L-1-10）和

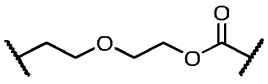
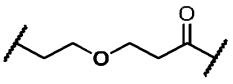
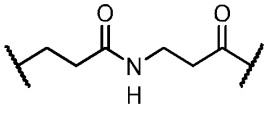
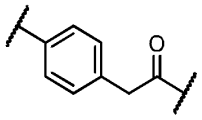
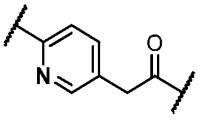
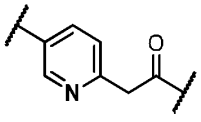
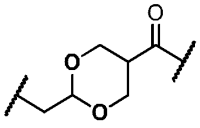
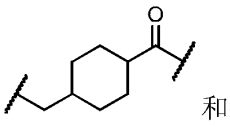
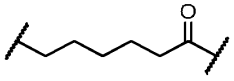


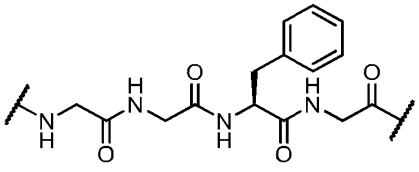
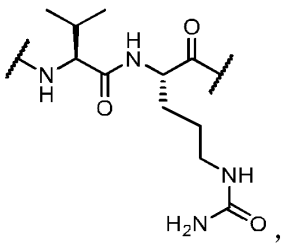
（L-1-11）。

159. 一种如式（L-2）所示的连接体，其用于得到经由所述连接体将药物单元与配体连接而成的配体-药物偶联物：

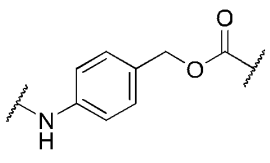
-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-（L-2），

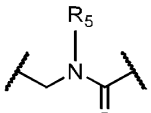
L_1 为任选取代的 ，

L_2 为选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 、任选取代的 和任选取代的 ，

L_3 为选自以下组的结构：  和 ，

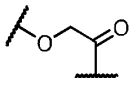
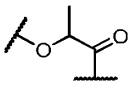
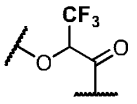
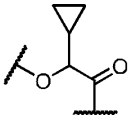
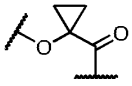
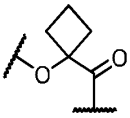
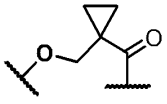
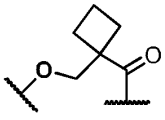
L_4 为任选取代的-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-，

L_{4a} 不存在或 L_{4a} 为任选取代的 ，



L_{4b} 不存在或 L_{4b} 为任选取代的 ，L_{4a} 与 L_{4b} 不同时不存在，

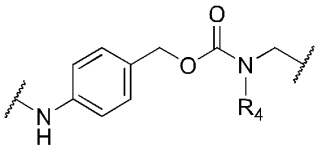
R_4 和 R_5 各自独立地选自以下组：氢和任选取代的烷基，

所述 L_5 为选自以下组的结构：任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  、任选取代的  和任选取代的  。

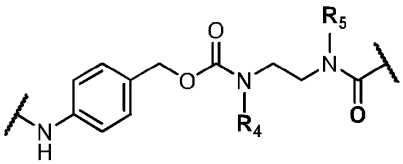
160. 如权利要求 159 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

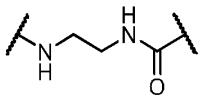
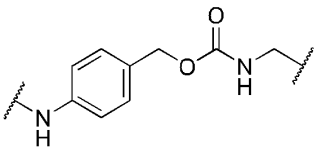
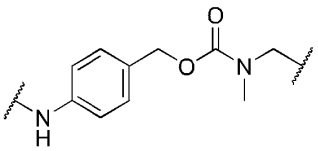
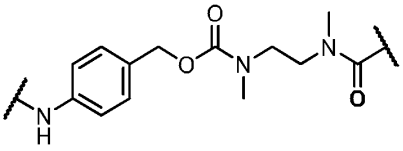
161. 如权利要求 159 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

所述 L_4 为任选取代的  。

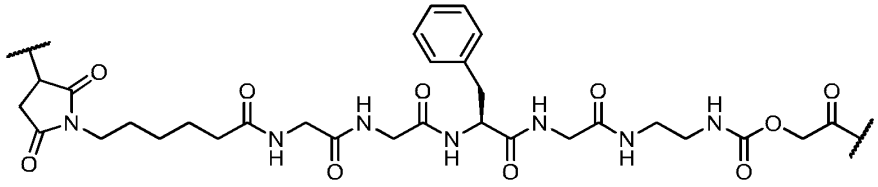
162. 如权利要求 159 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

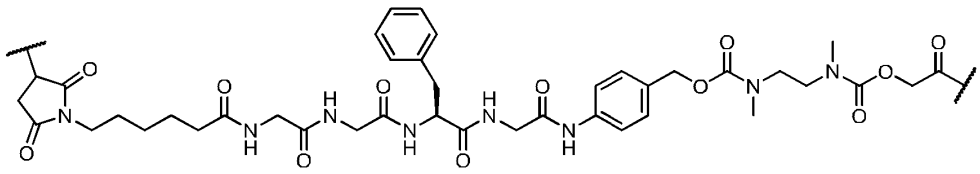
所述 L_4 为任选取代的  。

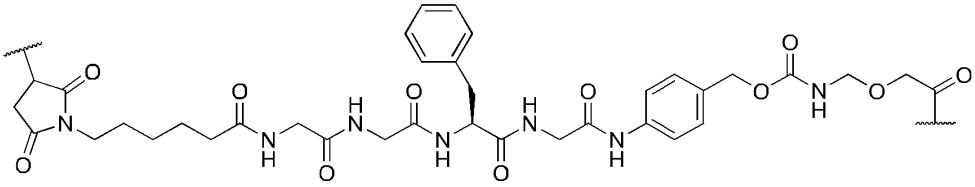
163. 如权利要求 159 所述的连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，

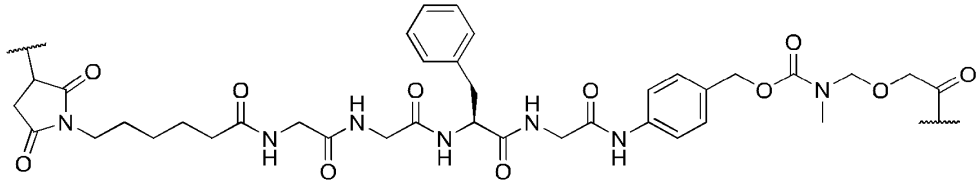
所述 L_4 选自以下组的结构：任选取代的 、任选取代的 、任选取代的  和任选取代的 。

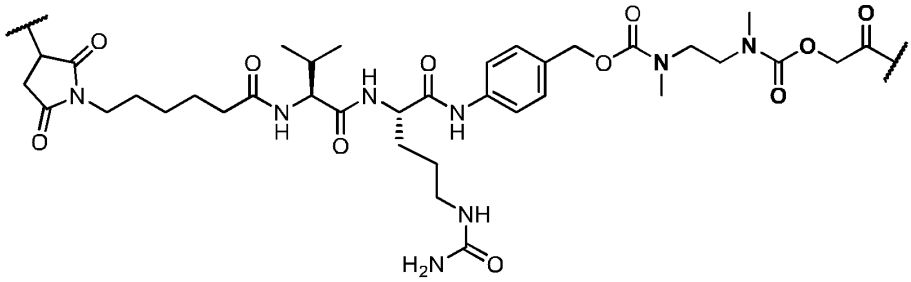
164. 一种连接体或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，其中所述连接体包含选自以下组的结构：

（L-2-1）、

（L-2-2）、

（L-2-4）、

（L-2-5）

和  （L-2-6）。

165. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-70 中任一项所述的配体偶联物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，和/或权利要求 71-123 中任一项所述的化合物，以及任选地药学上可接受的载体。

166. 权利要求 1-70 中任一项所述的配体偶联物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，权利要求 71-123 中任一项所述的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐或水合物，和/或权利要求 165 所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

167. 根据权利要求 166 所述的用途，所述肿瘤选自与以下组靶点表达相关的肿瘤：HER2 和 TROP2。

168. 根据权利要求 167 所述的用途，所述与所述靶点表达相关的肿瘤包含所述靶点高表达的肿瘤和/或所述靶点阳性的肿瘤。

169. 根据权利要求 166-168 中任一项所述的用途，所述肿瘤包含实体肿瘤和/或血液肿瘤。

170. 根据权利要求 166-169 中任一项所述的用途，所述肿瘤选自以下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、甲状腺癌和头颈癌。