一种带有高稳定性亲水连接单元的奥瑞他汀类药物及其偶联物

技术领域

本发明涉及医药技术领域，特别涉及配体-药物偶联物、连接子-药物化合物、其制备方法和用途。

背景技术

抗体药物偶联物（Antibody-Drug Conjugates，ADCs）作为一类新型靶向治疗药物，结合了抗体的高选择性和细胞毒药物高活性的优点，具有“高效低毒”的优势，已成为肿瘤靶向治疗的研究热点。近年来，ADCs 发展迅猛，已发展至第三代，目前已有 13 个 ADCs 药物被批准上市，分别是 Mylotarg、Adcetris、Kadcyla、Besponsa、Lumoxiti、Polivy、Enhertu、Padcev、Trodelvy、Blenrep、Zynlonta、爱地希和 Tivdak，200 多个 ADCs 进入临床试验。ADCs 在肿瘤靶向治疗领域正发挥着越来越重要的作用。

抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates，ADCs）由三个部分组成：高特异性和亲和力的抗体（mAb）、高稳定性的接头（linker）和高效的小分子细胞毒药物（payload/warhead，弹头）。ADCs的抗体部分最常用IgG1，其弹头部分一般都是作用于微管、DNA或RNA的细胞毒药物，如美登素类、奥瑞他汀类、卡奇霉素、喜树碱类、吡咯并苯并二氮杂卓和毒伞肽等，其接头主要有两大类，一类是可裂解的接头，另一类是不可裂解的接头。

奥瑞他汀类（Auristatins）是一类微管蛋白抑制剂，其可阻断微管蛋白与 GTP 结合并阻断微管与长春碱结合位点的结合，从而诱导细胞凋亡，抑制肿瘤生长。目前，MMAE（US6884869）和 MMAF（US7498298）是最常用的 ADC 弹头，两者均是基于海兔毒素 10（Dolastatin 10）改构得到的五肽。MMAE 和 MMAF 均展现出很好的抗肿瘤活性，但由于缺乏选择性以及治疗指数不高等因素，导致其不能以单药应用于临床。然而，MMAE 和 MMAF 的高细胞毒性使其成为 ADC 的理想弹头。MMAE/MMAF 在 ADC 领域已有广泛应用，目前已有 5 个以 MMAE 为弹头和 1 个以 MMAF 为弹头的 ADC 药物上市，分别为 Adcetris、Polivy、Padcev、爱地希、Tivdak 和 Blenrep。然而，这些以奥瑞他汀类为毒素的 ADC 存在一些不足，如以 MMAE 为毒素的 ADC 存在神经毒性（周围神经病变）和血液毒性（血小板减少和中性粒细胞减少）等不良反应，以 MMAF 为毒素的 ADC 则存在眼毒性等，安全性有待提高。另外，这些 ADCs 使用的 linker 大都为 VClinker，DAR最高为4，这是因为VClinker疏水性较强，然而，高DAR容易导致ADC

沉淀和聚集，故不能提高其 DAR，增强药效。

进一步地，目前以 MMAE 为弹头的 ADC，大多是从 MMAE 的 N 端的仲胺引入 linker，从 MMAE 的羟基上引入 linker 的实例较少，仅有 Seagen、丹麦技术大学、Mersana 和上海新理念公司报道过。

Seagen 在其专利申请 US2005009751A1 中，将 MMAE 类似物 Auristatin E 的羟基进行酯化反应后再引入带有腙键的 linker，该类带有酯键和腙键的 linker 在人血浆中不稳定，会发生一定程度的水解，导致部分脱靶毒性（参见 Nat Biotechnol. 2003 Jul;21(7):778-84）。Seagen 在其专利 CN105813653 中，在 MMAE 的羟基中引入自消除基团——亚甲基烷氧基氨基甲酸酯 (methylene alkoxy carbamate, MAC)后，再引入 β-葡糖醛酸糖苷类 linker，虽然带有该类 linker 的 ADC 在人血浆中的稳定性较好，但其弹头释放涉及到 β-葡糖醛酸糖苷酶（β-Glucuronidase）的催化及后续的自消除过程，相对较复杂。

丹麦技术大学在其专利申请 WO2020260597A1 中，在 MMAE 类似物的羟基上引入 linker 的方式同 Seagen 类似，也是进行酯化反应后再引入 linker，但引入 linker 后其酯键较难被酶水解，不易释放出弹头。Mersana 在其专利申请 CN110234357A 中，从 MMAE 类似物的羟基引入 linker 的方式同 Seagen 类似，引入酯键或碳酸酯结构，但酯键较难被酶水解，而碳酸酯血浆稳定性较差，会降低药效。上海新理念公司在其专利申请 CN106279352A 中，在 MMAE 类似物的羟基上引入氨基甲酸酯后，再引入 Mc-Vc-PAB linker，这种氨基甲酸酯在血浆中稳定性较差，有潜在的脱靶风险。

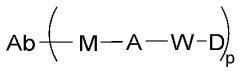
因此，开发出新的引入 linker 的方式，得到具有更高安全性和有效性的奥瑞他汀类 ADC 药物具有非常重要的临床意义。

发明内容

本发明所要解决的一个技术问题，在于探索发现更优的抗肿瘤奥瑞他汀类 ADC 药物，使其具有更高的安全性、有效性，更好地满足临床需求。

本发明将奥瑞他汀或其衍生物从羟基位点与酶切肽单元通过氨基亚甲基结构连接，形成相应的 linker-payload，可以使 ADC 的 DAR 值提高到 8，在高载药下亲水性更好、高载药值下血浆稳定性更好，药效方面更有优势。同阳性药（例如以 Vc-MMAE 为 linker-payload 的 ADC）相比，使用更低的剂量即可达到同等肿瘤抑制效果，MTD 有所提高，且神经毒性和血液毒性降低。由此，本申请提供了以下发明：

在第一方面，本申请提供了如通式 I 所示的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



式I

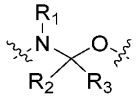
其中：

Ab 为配体单元，选自抗体、抗体片段、靶向蛋白或 **Fc**-融合蛋白；

M 为与 **Ab** 连接的连接单元；

A 选自由 **2-7** 个氨基酸构成的肽残基，其中，任选地，所述氨基酸各自独立地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自：氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、烷基、取代烷基、烷氧基、环烷基、取代环烷基；

W 表示如式（**i**）所示的氨基亚甲基氧结构单元：



（**i**）

其中：

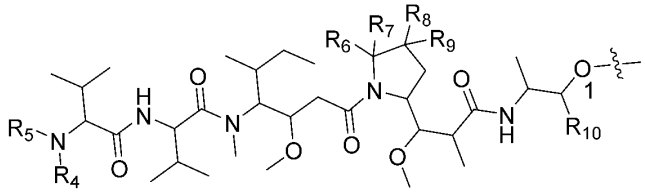
左侧波浪线表示式（**i**）中氮原子与 **A** 的连接位点，右侧波浪线表示式（**i**）中氧原子与药物 **D** 的连接位点，氧原子为药物 **D** 与 **W** 的共用基团；

R_1、R_2 和 R_3 各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基和取代烷基；

p 选自 **1-20** 的整数或小数（例如 **1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6**、**7**、**8**、**9**、**10**、**11**、**12**、**13**、**14**、**15**、**16**、**17**、**18**、**19**、**20**）；

并且

药物 **D** 为具有式 **D** 所示结构的奥瑞他汀，或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，



式D

其中：

R_4、R_5 各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基和氘代烷基，或者 R_4、R_5 相连形成以下结构：$-(CR_{11}R_{12})_n-B-(CR_{13}R_{14})_m-$，其中 R_{11}、R_{12}、R_{13} 和 R_{14} 选自氢原子、氘原子、烷基和氘代烷基；**B** 选自 **O**、NR_{15}、$CR_{16}R_{17}$，其中 R_{15}、R_{16}、R_{17} 选自氢原子、氘原子和烷基；**n** 和 **m** 分别选自 **0-8** 的整数（例如 **0**、**1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6**、**7**、**8**）；与 R_4 和 R_5 键合的氮原子与 $-(CR_{11}R_{12})_n-B-(CR_{13}R_{14})_m-$ 一起形成环；

R_6、R_7、R_8、R_9 各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、叠氮基、烷基和 $NR_{18}R_{19}$，或者 R_6、R_7、R_8、R_9 之中的任意两个基团与所键合的原子一起形成环烷基，余下的两个基团各自独立地选自氢原子、卤素、叠氮基、烷基和 $NR_{18}R_{19}$，其中 R_{18}、R_{19} 选自氢原子、烷基；

R_{10} 选自芳基、杂芳基，所述的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自：氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基；

式 D 中的波浪线表示药物 D 结构中 1 位氧原子与 W 的连接位点，所述氧原子为药物 D 与 W 的共用基团。

在某些实施方案中，R_4、R_5 各自独立地选自氢原子、C_1-C_4 烷基。

在某些实施方案中，R_4、R_5 相连形成以下结构：$-(CH_2)_2-B-(CH_2)_2-$，B 选自 O、NH，与 R_4 和 R_5 键合的氮原子与$-(CH_2)_2-B-(CH_2)_2-$一起形成环。

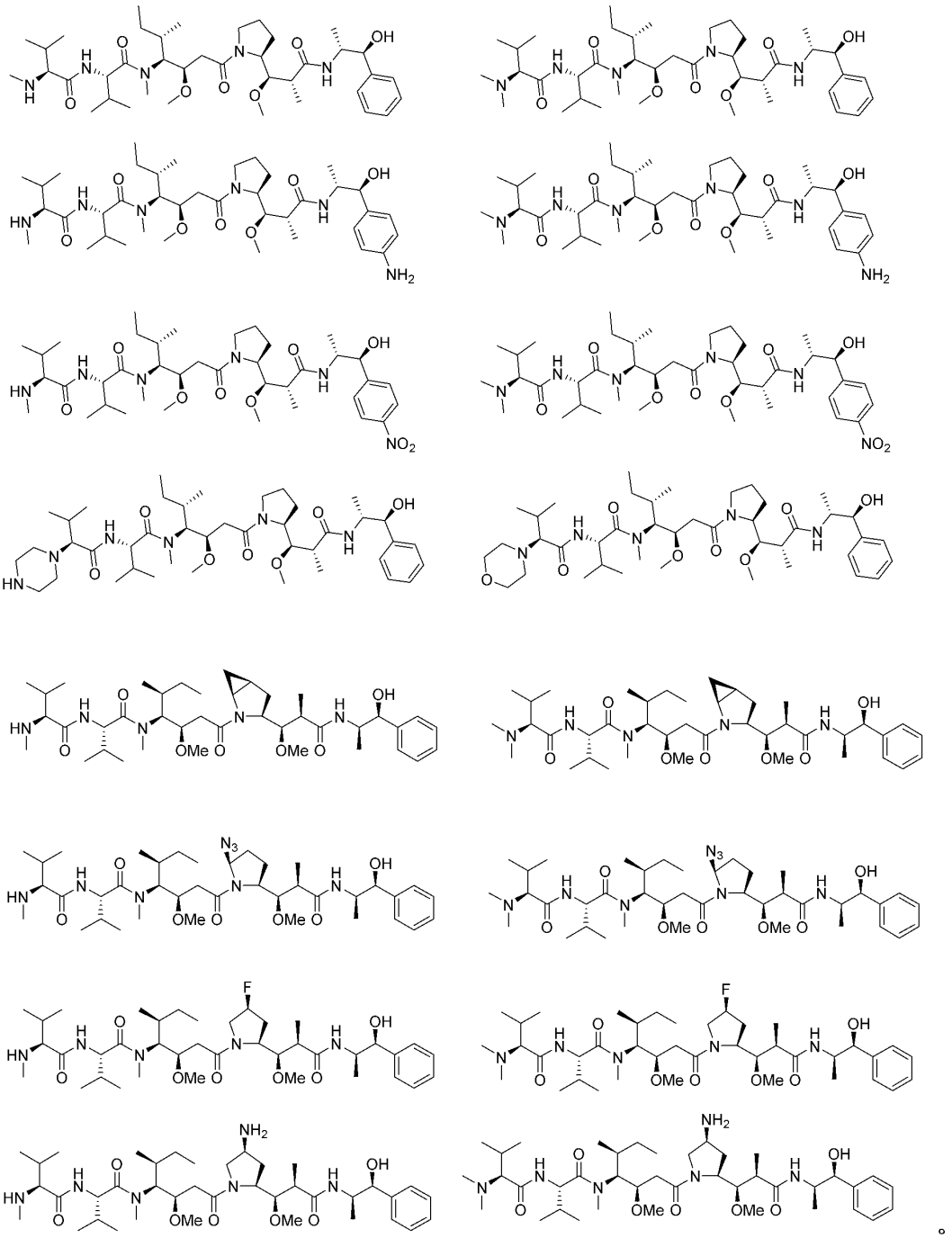
在某些实施方案中，式 D 中的 R_6、R_7、R_8、R_9 各自为氢原子。

在某些实施方案中，式 D 中 R_6、R_7、R_8、R_9 中的一个选自卤素、叠氮基、氨基，其余的三个各自为氢。

在某些实施方案中，式 D 中 R_6、R_7、R_8、R_9 之中的任意两个基团与其所键合的原子一起形成环丙基，余下的两个基团各自独立地为氢原子。

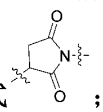
在某些实施方案中，式 D 中的 R_{10} 为苯基，任选地，所述苯基被一个或多个所述取代基所取代。在某些实施方案中，所述取代基选自氨基、硝基。

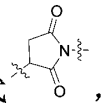
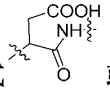
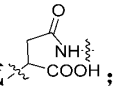
在某些实施方案中，药物 D 非限制性地选自以下化合物：

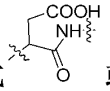
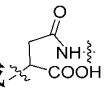


在上述实施方案中，药物 **D** 通过羟基与 **W** 相连。

在某些实施方案中，连接单元 **M** 包含马来酰亚胺。在这些实施方案中，所述配体-药物偶联物在易水解条件下可以发生水解，水解部位即为连接单元的马来酰亚胺部分。当配体中包含多个连接子-药物时，随水解程度不同，可出现以下情形：

马来酰亚胺完全不水解，即马来酰亚胺均为闭环形式  ；

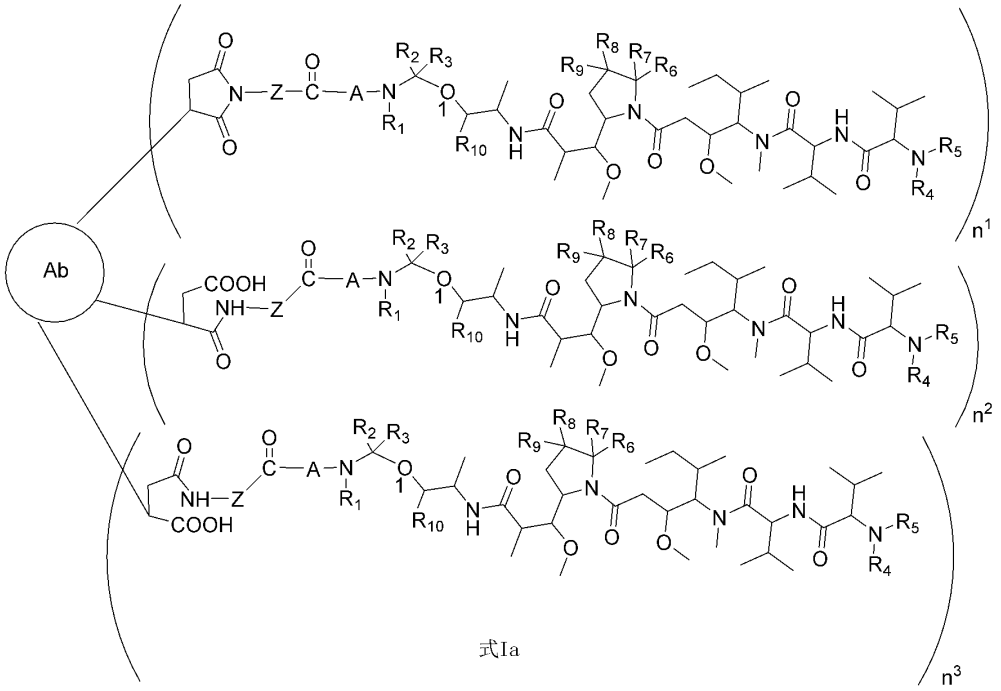
马来酰亚胺不完全水解，即部分马来酰亚胺为闭环形式  ，而另一部分马来酰亚胺为开环形式  或  ；

马来酰亚胺完全水解，即马来酰亚胺均为开环形式  或  。

因此，当 ADC 中同时存在多个含马来酰亚胺基团的连接单元 M（即，Ab 连接有多个含马来酰亚胺基团的药物-连接子）时，这些马来酰亚胺基团可以均为闭环形式、部分为开环形式或者全部为开环形式。

上述马来酰亚胺的各结构式中，左侧波浪线表示到 Ab 的连接位点，右侧波浪线表示到 M 中的其他结构。

在某些实施方案中，所述配体-药物偶联物具有式 Ia 所示的结构：



式Ia

其中：Z 选自-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、-亚芳基-、-C_1-C_{10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_1-C_{10}-亚烷基-、-C_1-C_{10}亚烷基-(C_3-C_8碳环)-、-(C_3-C_8碳环)-C_1-C_{10}亚烷基-、3-8 元杂环-、-C_1-C_{10}亚烷基-(3-8 元杂环)-、-(3-8 元杂环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2-或  ，其中 X 选自-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、-亚芳基-、-C_1-C_{10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_1-C_{10}-亚烷基-、-C_1-C_{10}亚烷基-(C_3-C_8碳环)-、-(C_3-C_8碳环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-3-8 元杂环-、-C_1-C_{10}亚烷基-(3-8 元杂环)-、-(3-8 元杂环)-C_1-C_{10}亚烷基

-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2；Y 为亲水结构，选自羧基、磷酸、聚磷酸、亚磷酸、磺酸、亚磺酸或聚乙二醇(PEG)；所述杂环各自独立地包含选自 N、O、S 的 1-3 个原子；所述-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、杂环各自独立地被一个或者多个取代基所取代，所述取代基选自氘原子、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基、杂烷基、取代烷基、烷氧基、羧基或环烷基；  中的左侧波浪线表示到马来酰亚胺上 N 的连接位点，右侧波浪线表示到羰基的连接位点；r 选自 1-10 之间的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10）；q 选自 1-8 之间的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7、8）；

n^1、n^2、n^3 独立地选自 0~20 之间的整数或小数，n^1、n^2、n^3 不同时为 0，且 $n^1+n^2+n^3\leq 20$，例如 $1\leq n^1+n^2+n^3\leq 2$，或 $7\leq n^1+n^2+n^3\leq 8$。

在某些实施方案中，n^1、n^2、n^3独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20（例如 0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9 或 10）。

在某些实施方案中，式 I 或式 Ia 中的 A 选自苯丙氨酸(F)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、瓜氨酸、丝氨酸(S)、谷氨酸(E)或者天冬氨酸(D)中的 2-7 个氨基酸形成的多肽残基。

在某些实施方案中，A 为由 2-4 个选自苯丙氨酸和甘氨酸的氨基酸形成的肽残基。在某些实施方案中，A 为甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸组成的四肽残基。

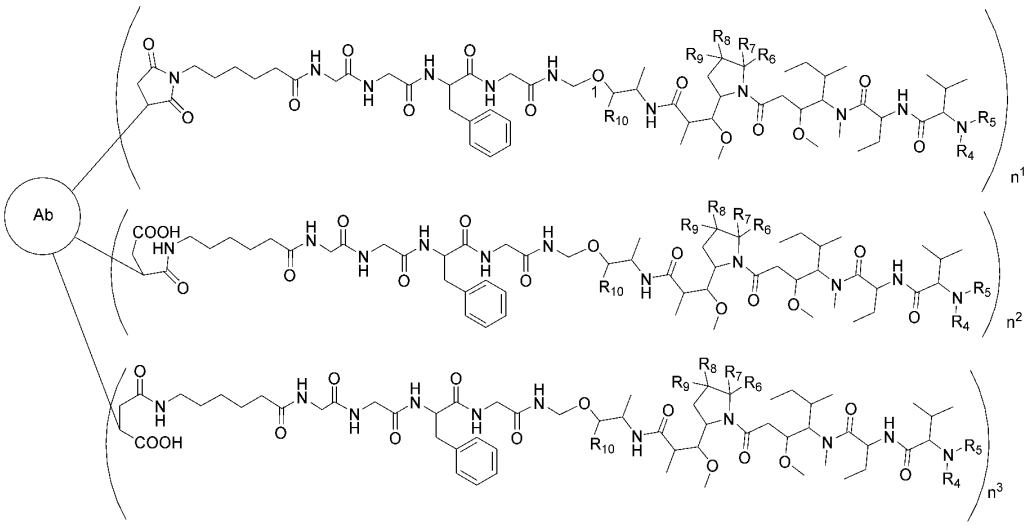
在某些实施方案中，Z 选自-C_1-C_{10}亚烷基-，例如-C_4-C_6亚烷基-，例如-C_5亚烷基-。

在某些实施方案中，Z 为  ，其中，q 选自 1-8 之间的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7、8），例如 1。

在某些实施方案中，R_1、R_2和 R_3各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基。

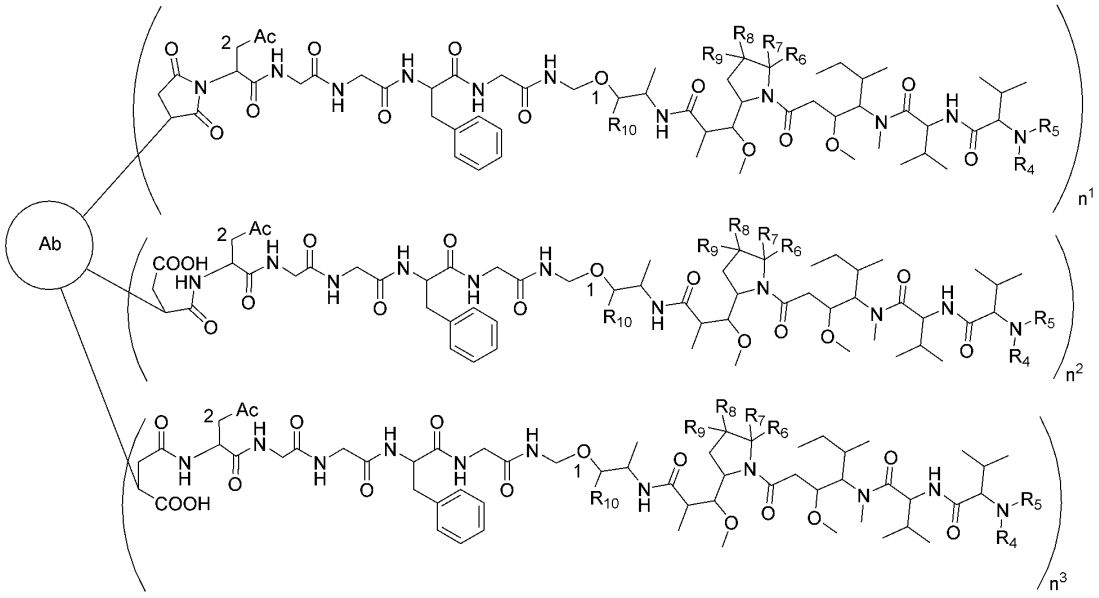
在某些实施方案中，R_1、R_2和 R_3同时为氢原子或氘原子。

在某些实施方案中，R_1、R_2和 R_3同时为氢原子。在某些实施方案中，所述配体-药物偶联物具有如式 Ib 所示的结构，



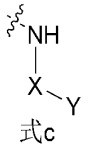
式Ib

在某些实施方案中，所述配体-药物偶联物具有如式 **Ic** 所示的结构，



式Ic

Ac 为具有式 **c** 所示结构的亲水结构单元：

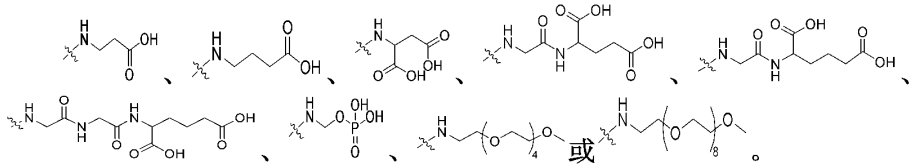


式c

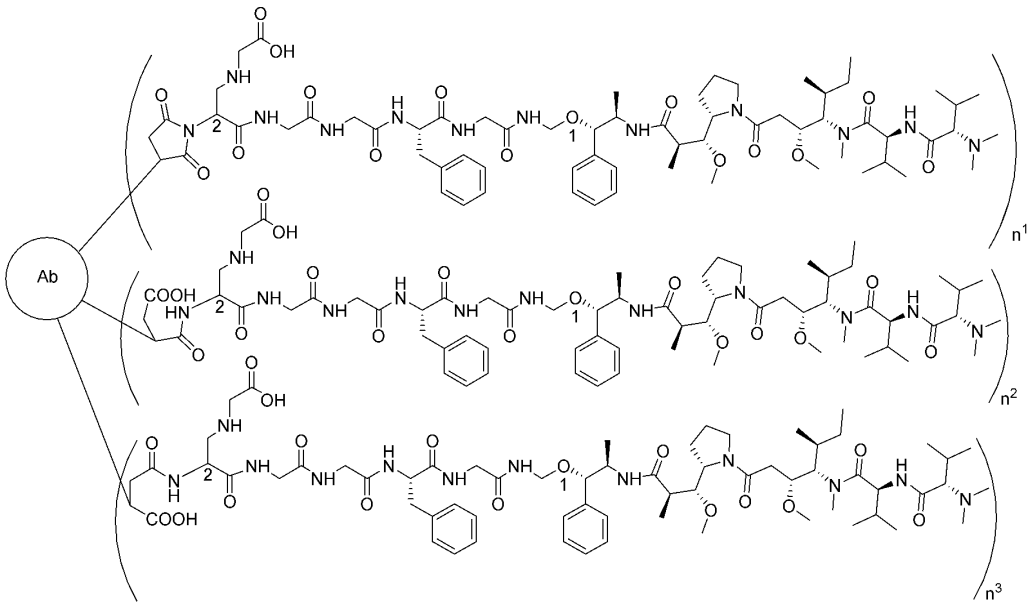
Ac 通过氨基官能团与式 **Ie** 中已标示的 **2** 位亚甲基碳相连，**X**、**Y** 如上文所定义。

在某些实施方案中，所述 **Ac** 选自甘氨酸、**(D/L)**丙氨酸、**(D/L)**亮氨酸、**(D/L)**异亮氨酸、**(D/L)**缬氨酸、**(D/L)**苯丙氨酸、**(D/L)**脯氨酸、**(D/L)**色氨酸、**(D/L)**丝氨酸、**(D/L)**酪氨酸、**(D/L)**半胱氨酸、**(D/L)**胱氨酸、**(D/L)**精氨酸、**(D/L)**组氨酸、**(D/L)**蛋氨酸、**(D/L)**

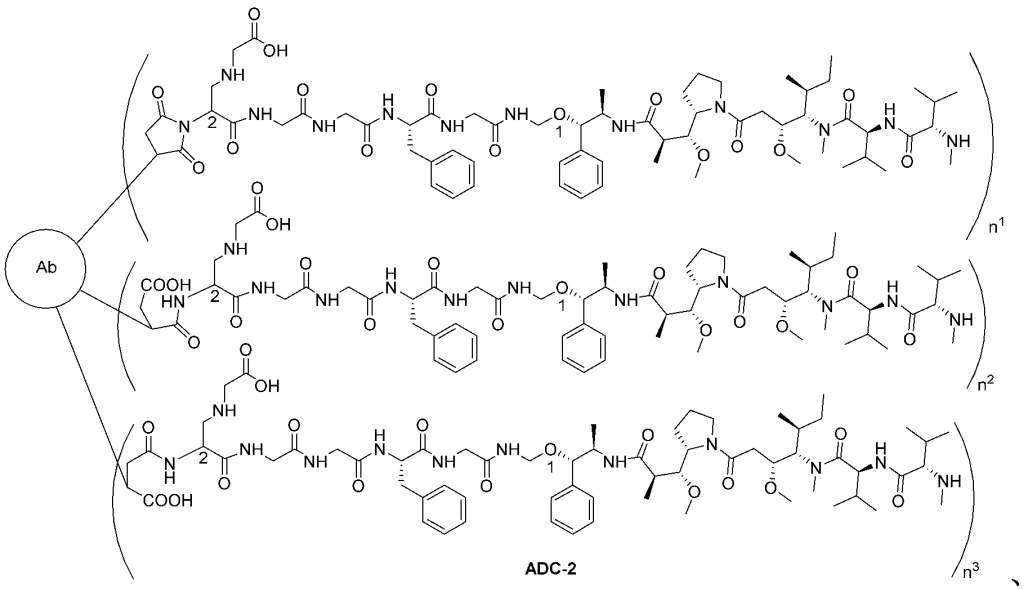
天冬酰胺、(D/L)谷氨酰胺、(D/L)苏氨酸、(D/L)天冬氨酸、(D/L)谷氨酸、天然或非天然氨基酸衍生物或以下结构，



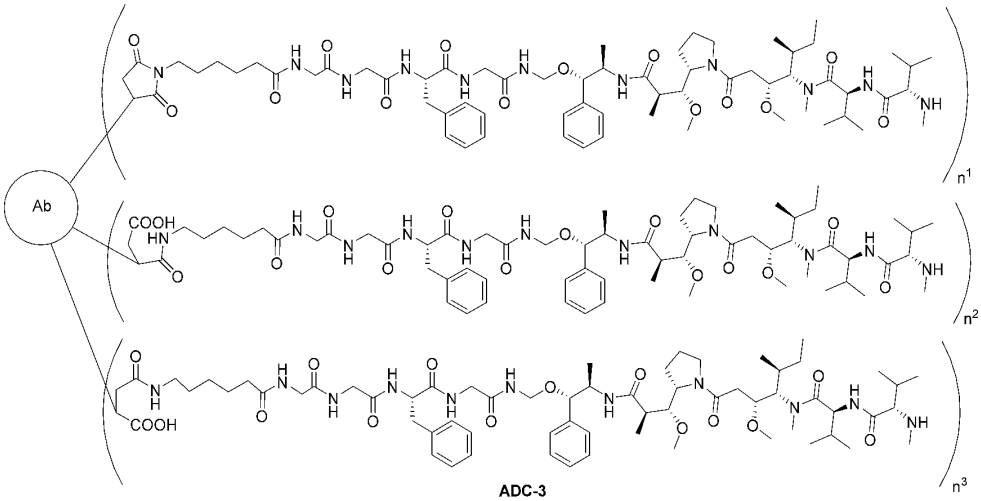
本发明的配体-药物偶联物非限制性地可以选自以下结构：



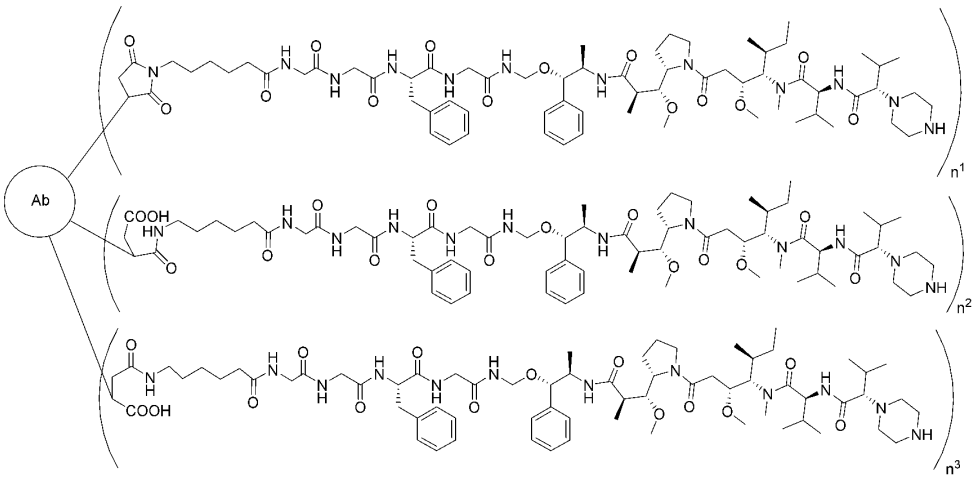
ADC-1



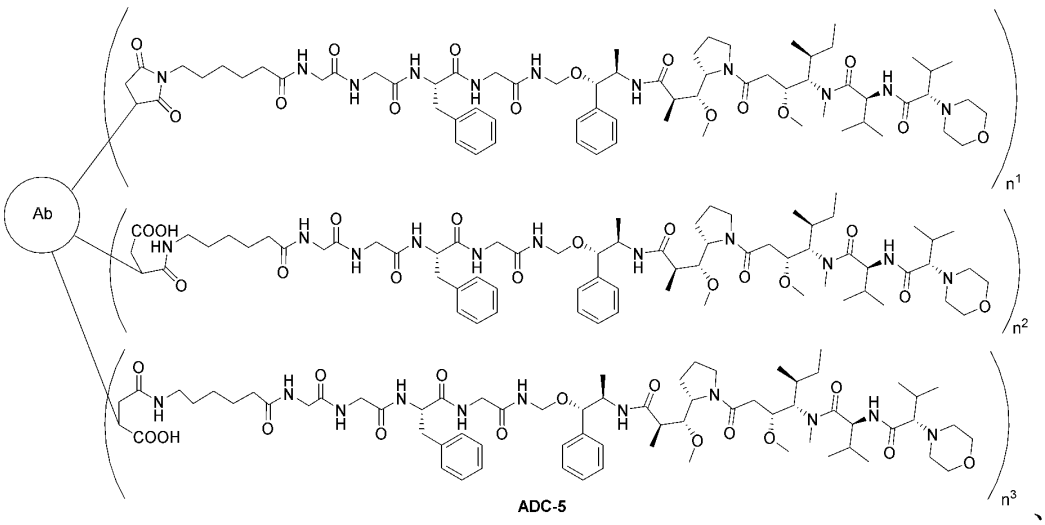
ADC-2



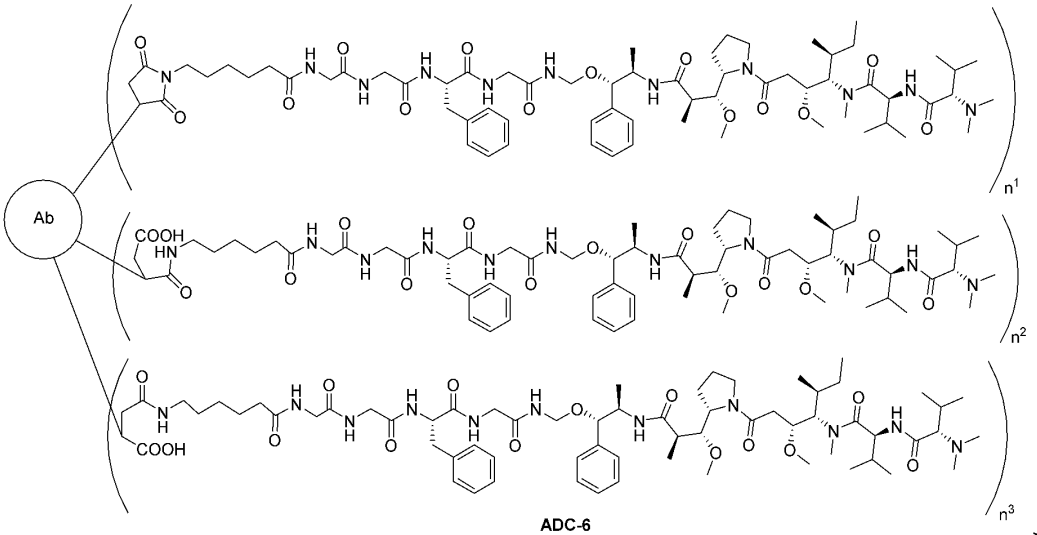
ADC-3



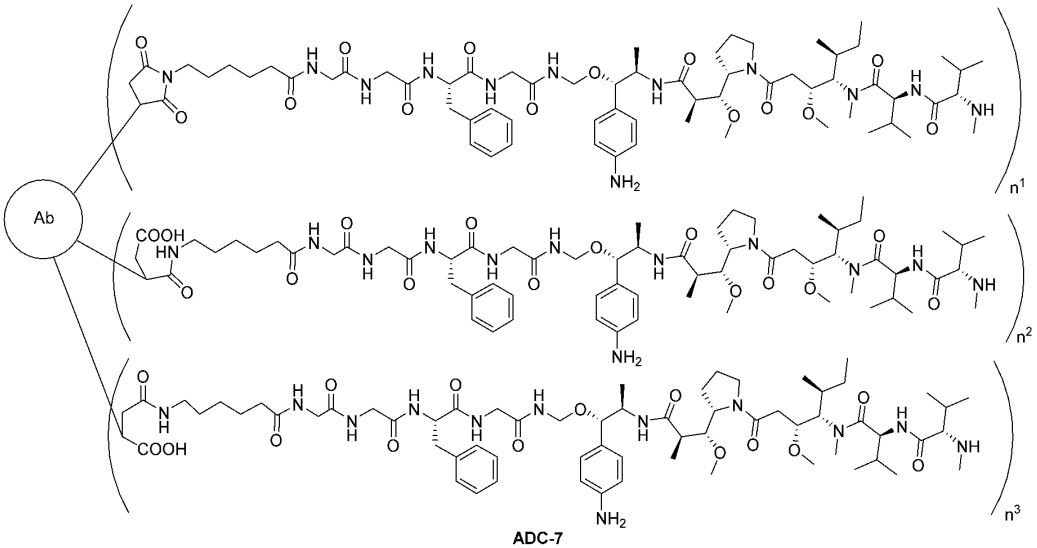
ADC-4



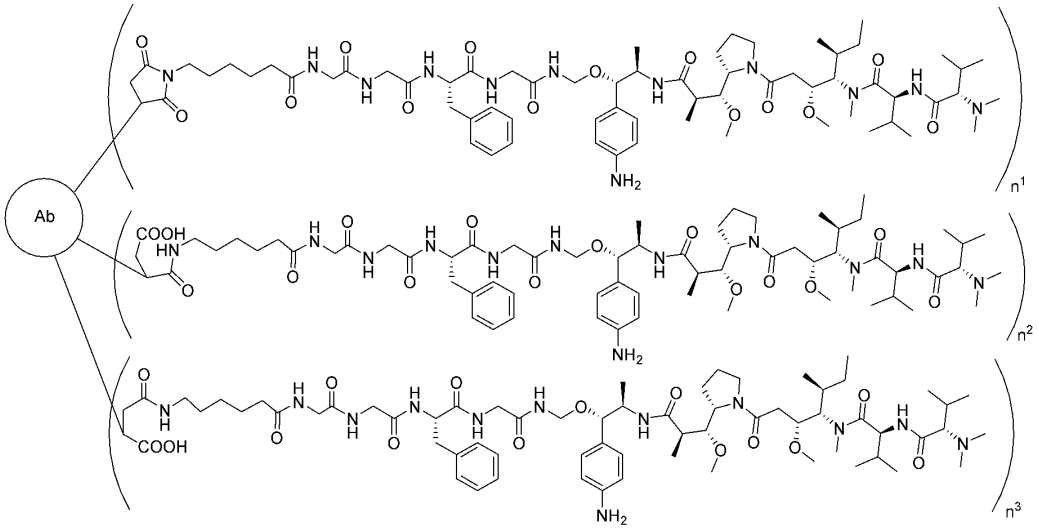
ADC-5



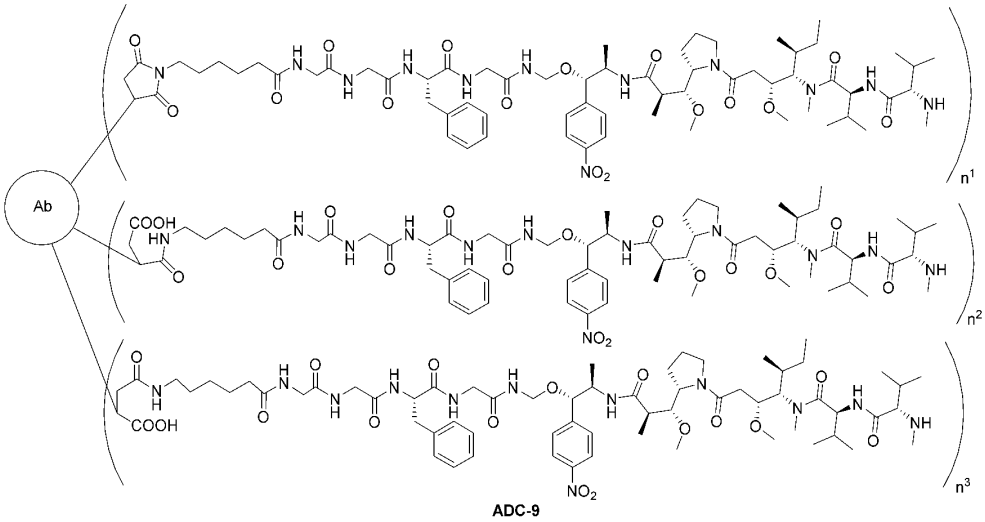
ADC-6



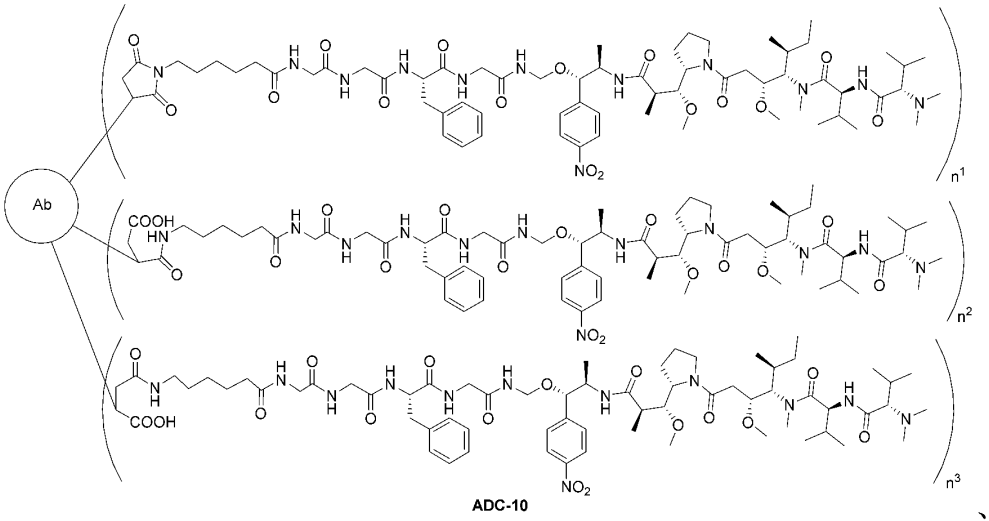
ADC-7



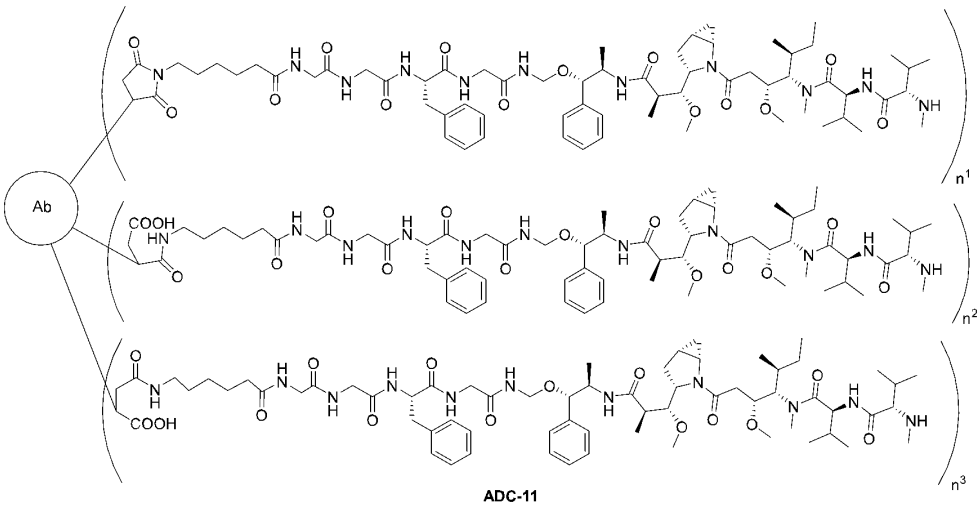
ADC-8



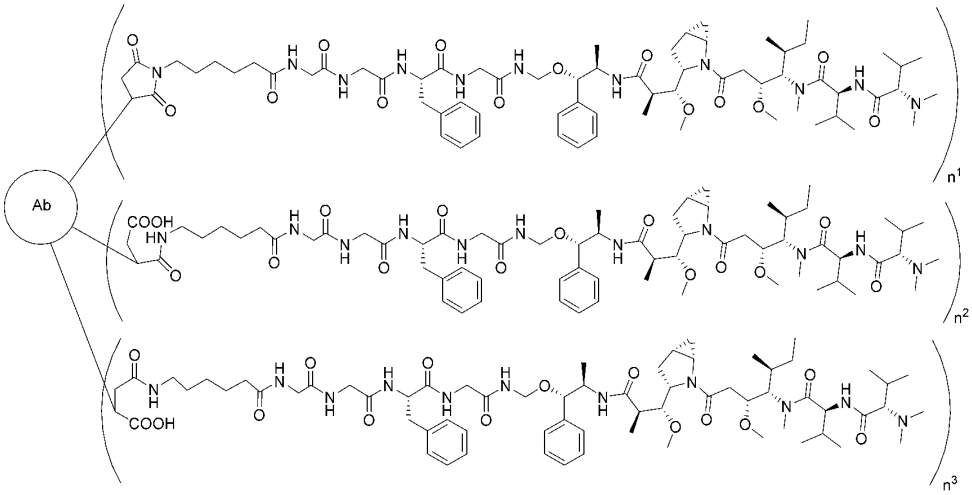
ADC-9



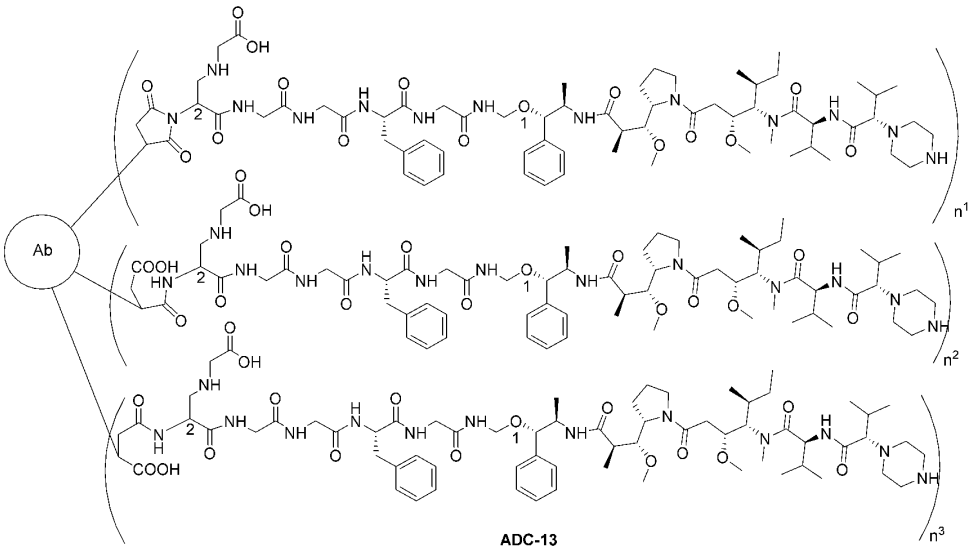
ADC-10



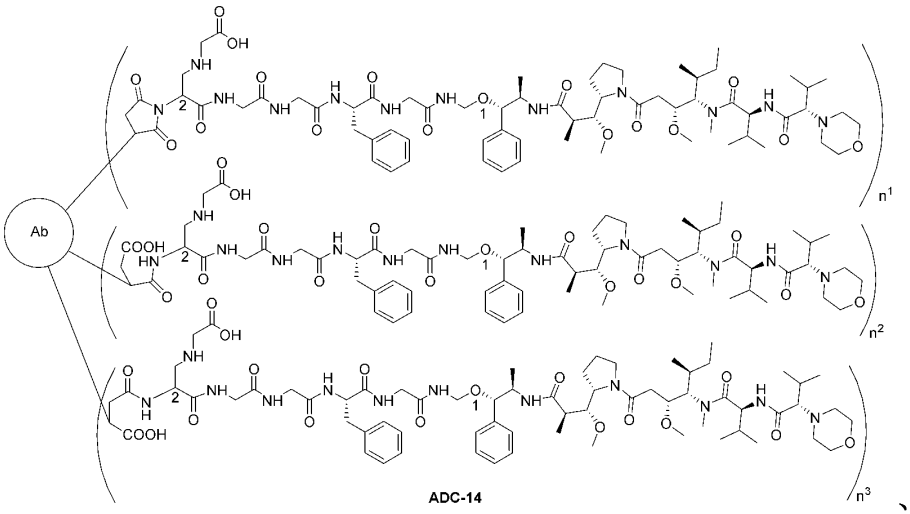
ADC-11



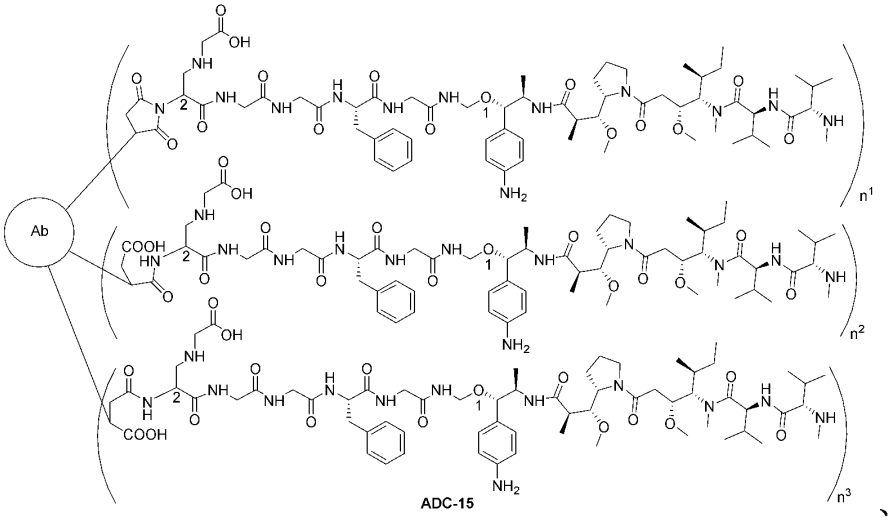
ADC-12



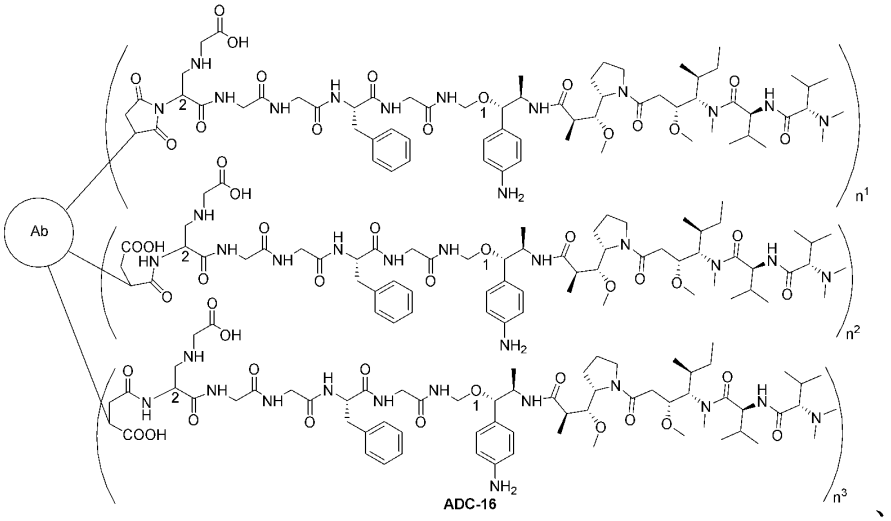
ADC-13



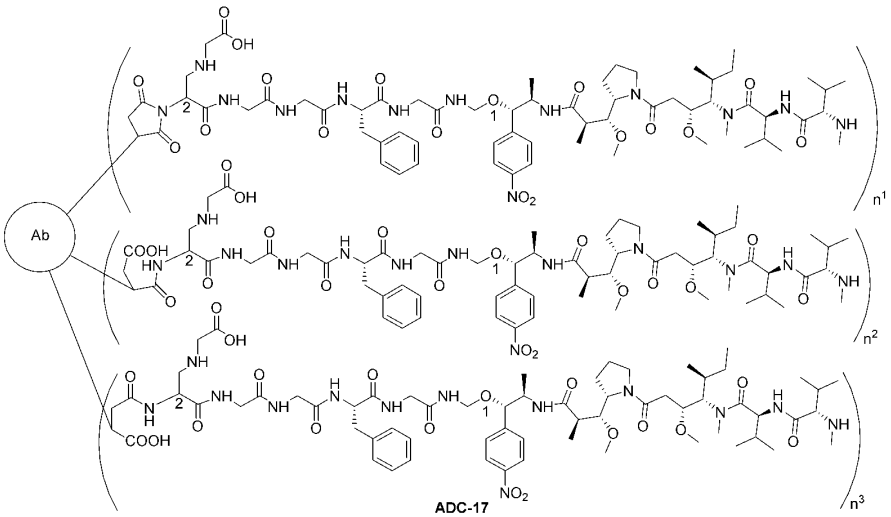
ADC-14



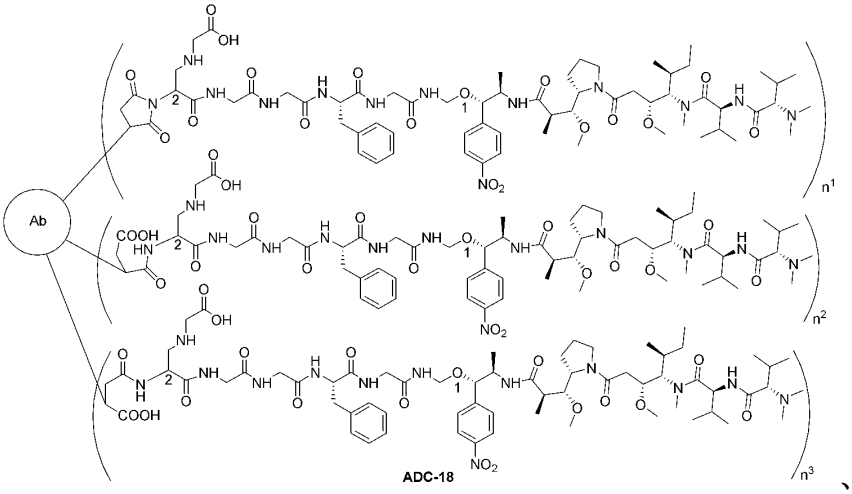
ADC-15



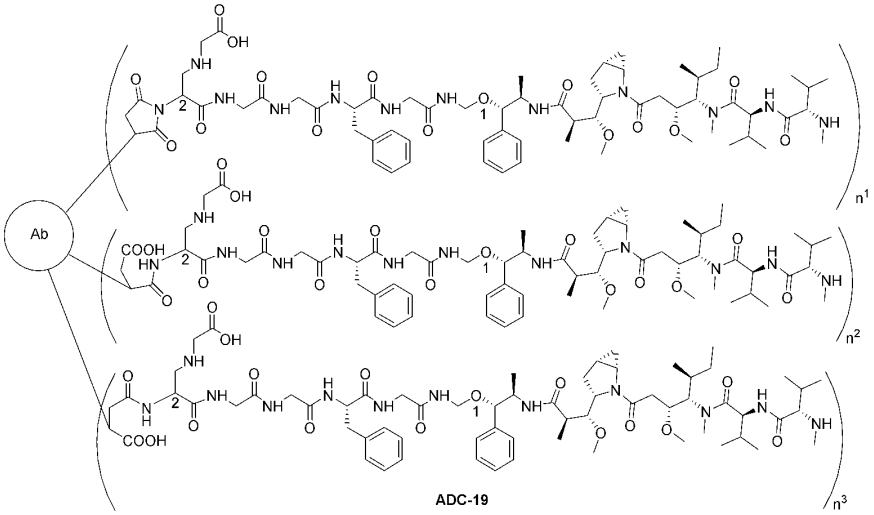
ADC-16



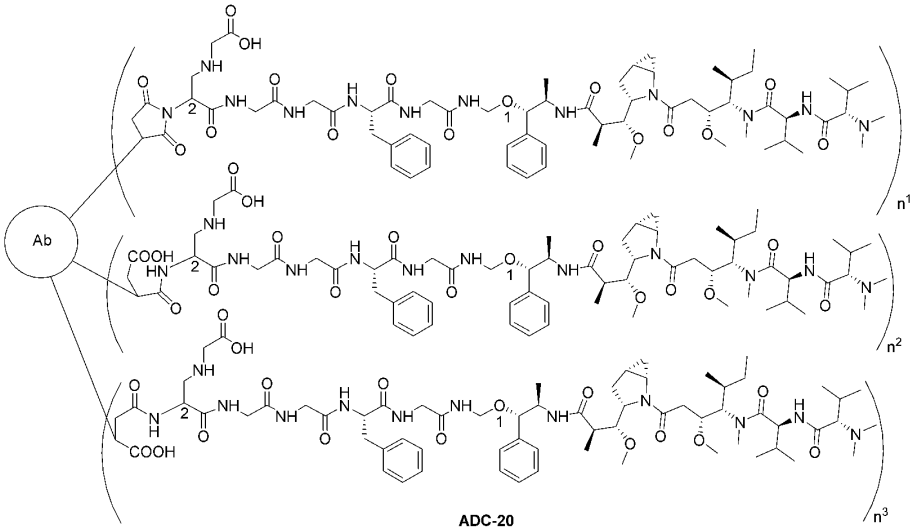
ADC-17



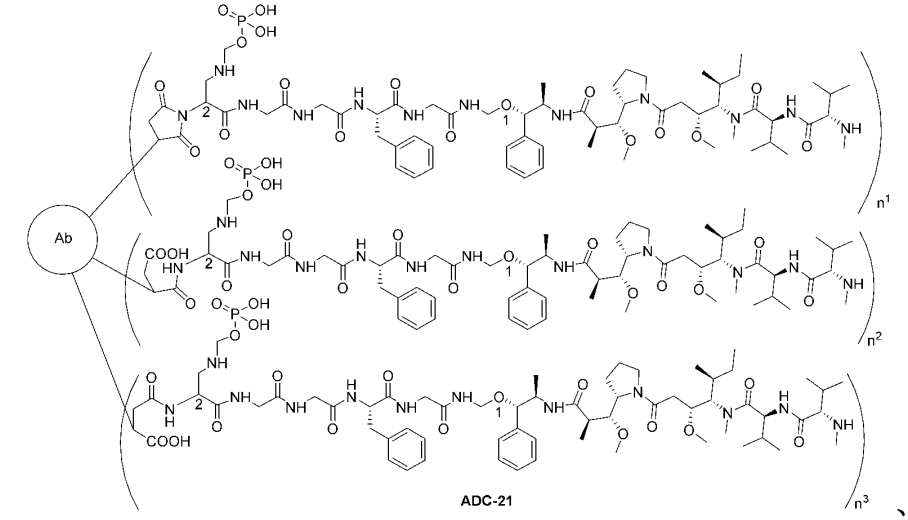
ADC-18



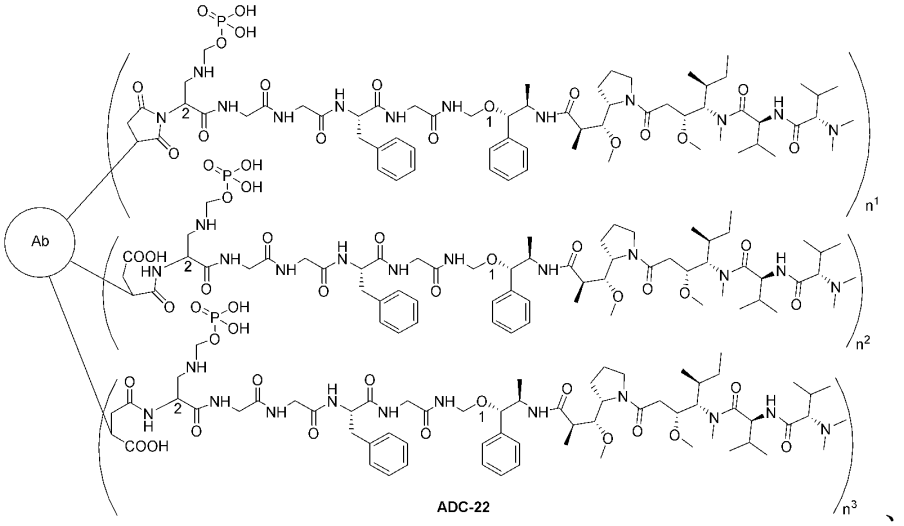
ADC-19



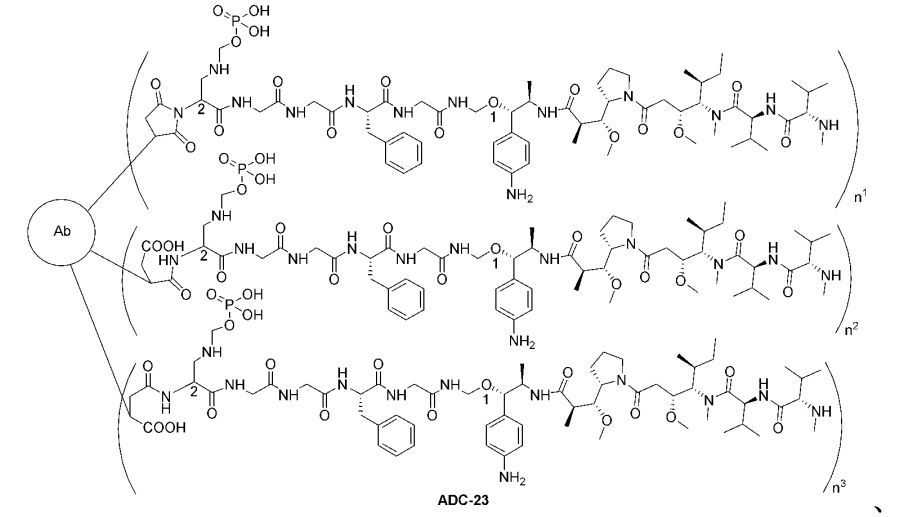
ADC-20



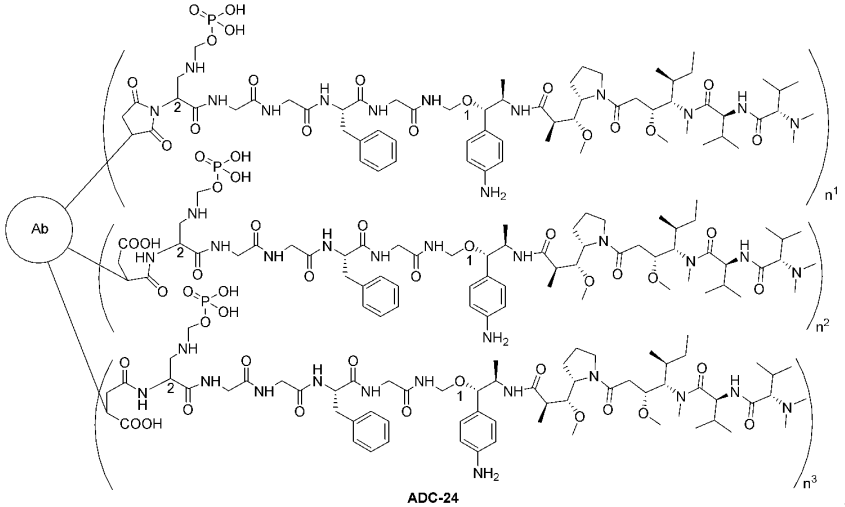
ADC-21



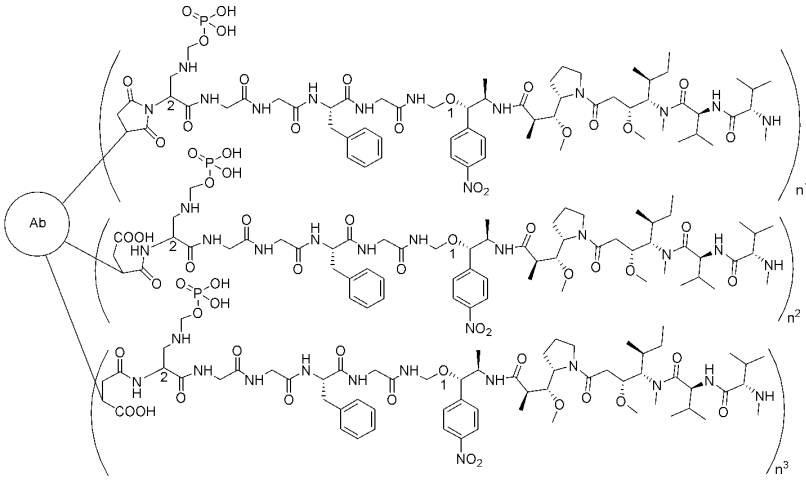
ADC-22



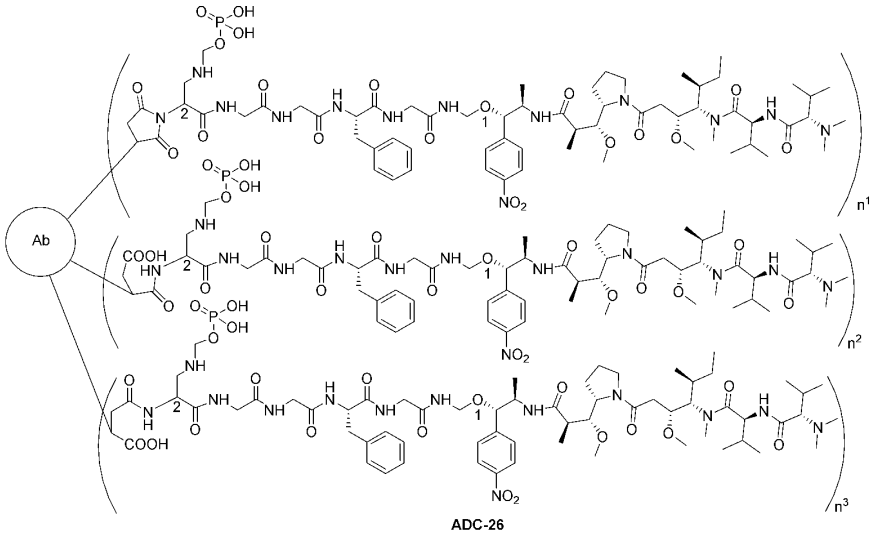
ADC-23



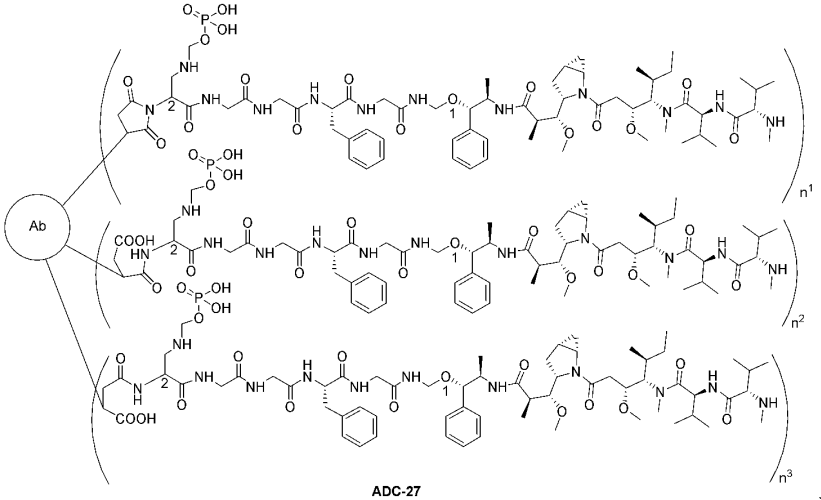
ADC-24



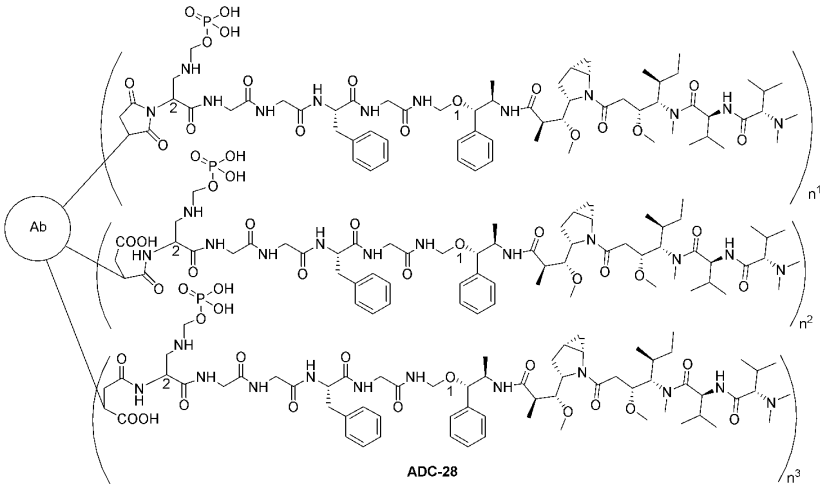
ADC-25



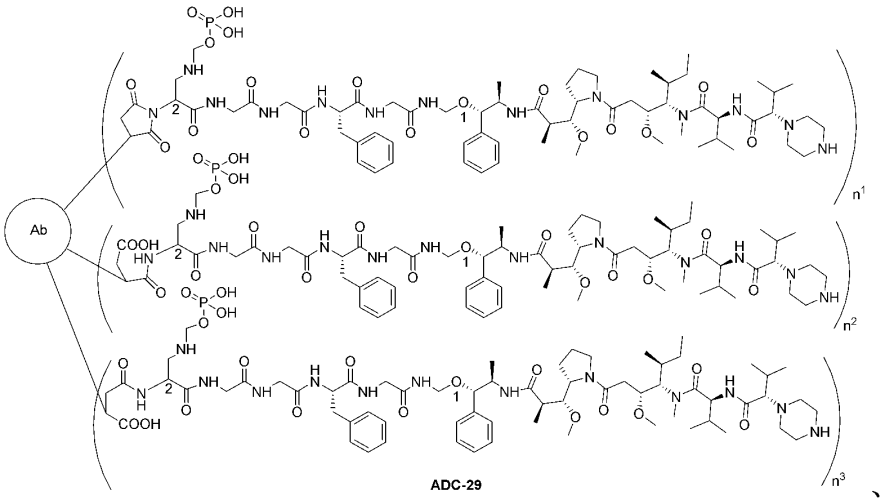
ADC-26



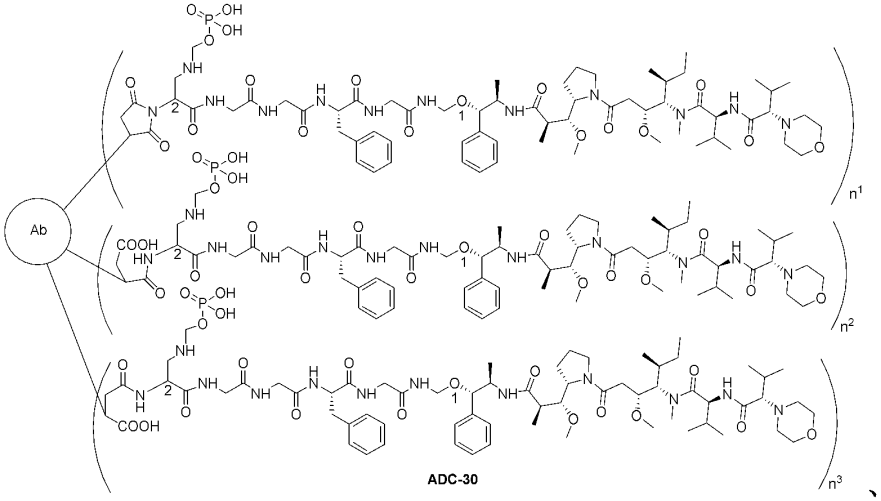
ADC-27



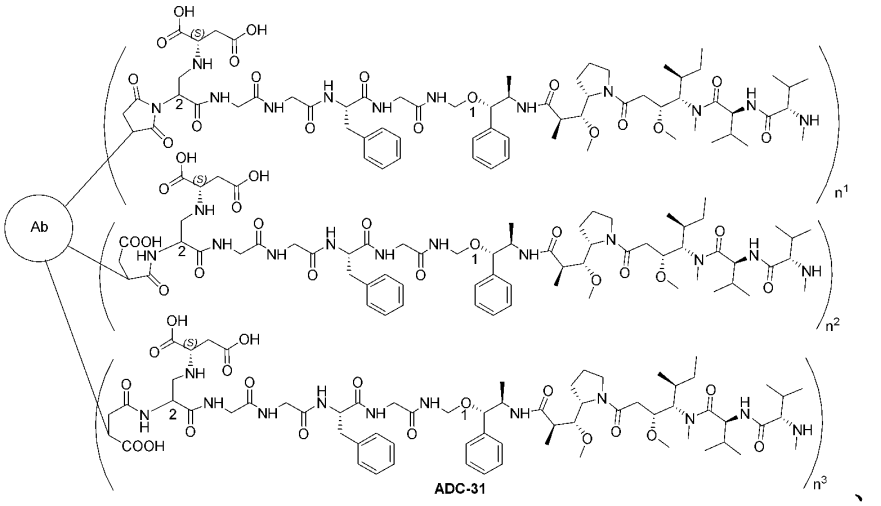
ADC-28



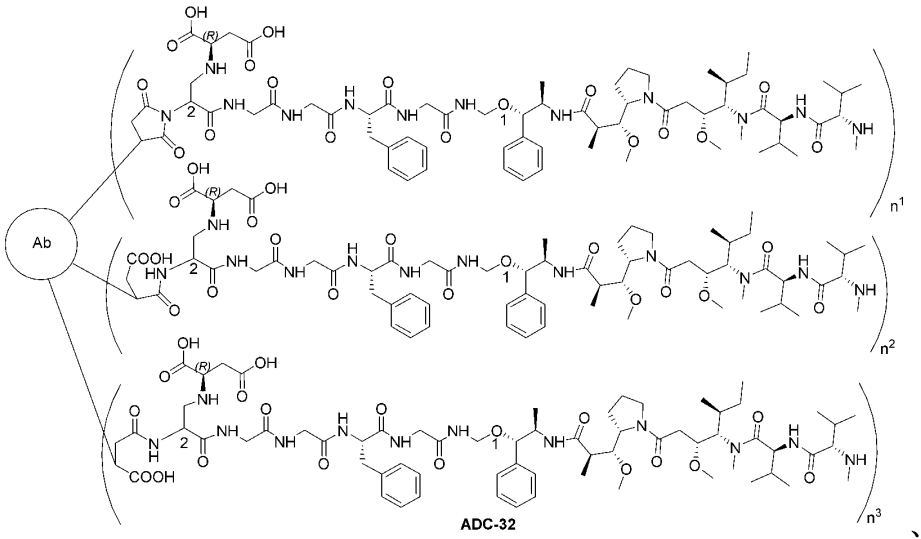
ADC-29



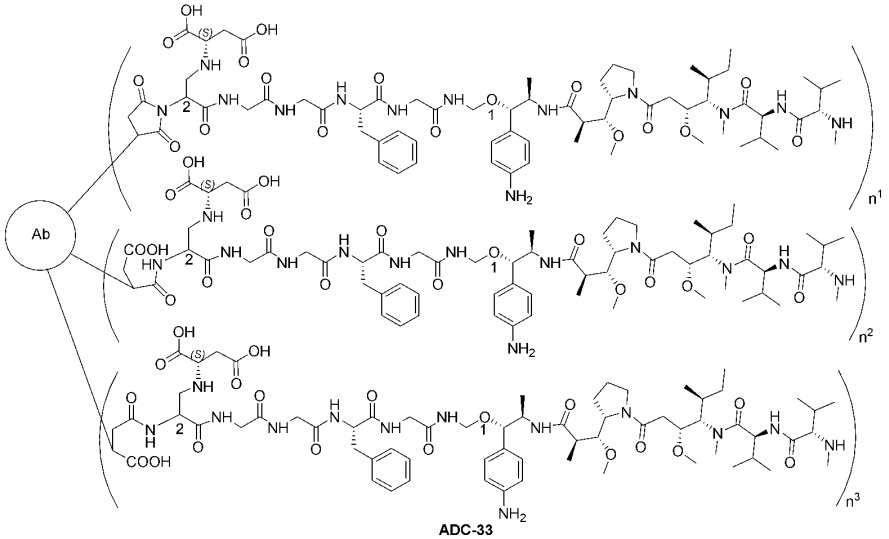
ADC-30



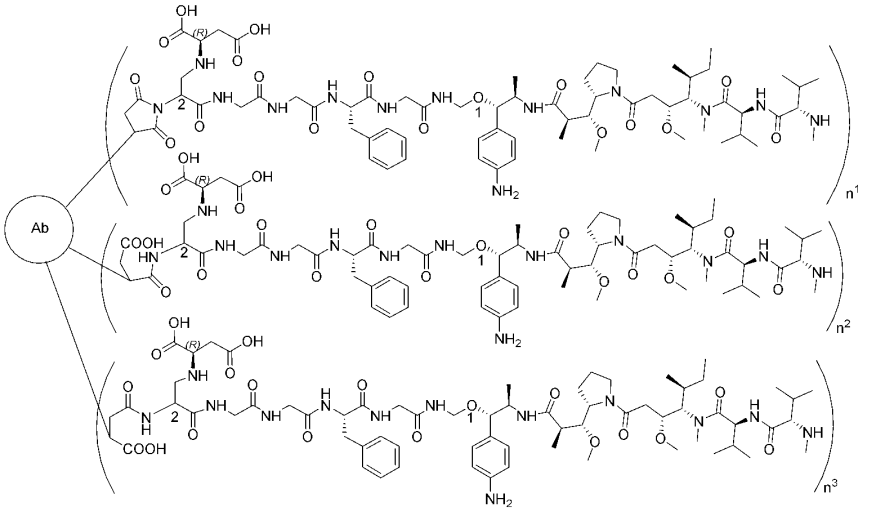
ADC-31



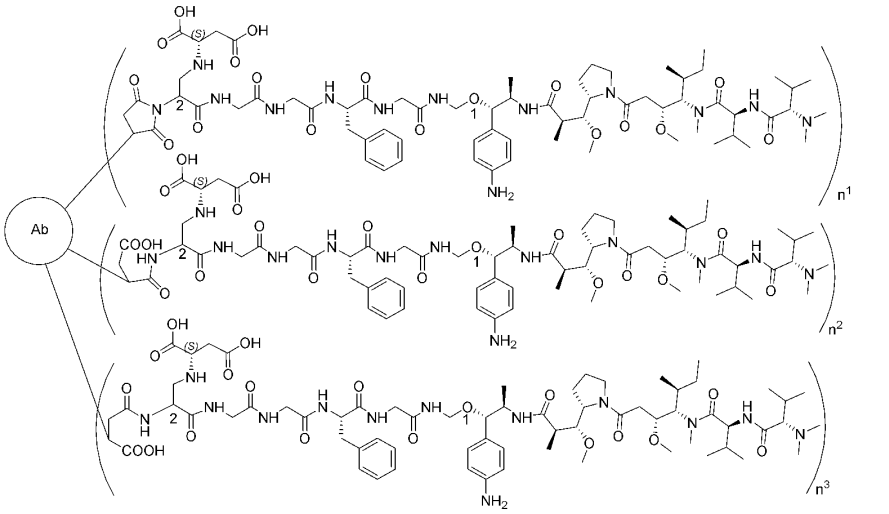
ADC-32



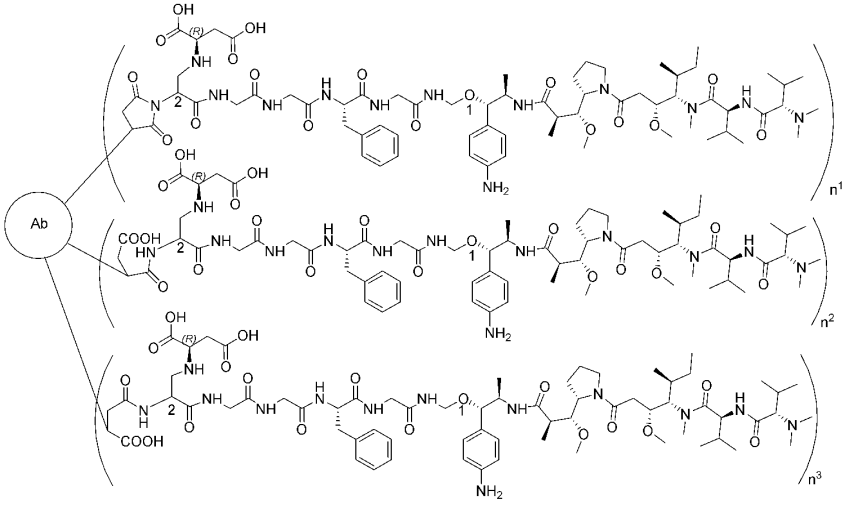
ADC-33



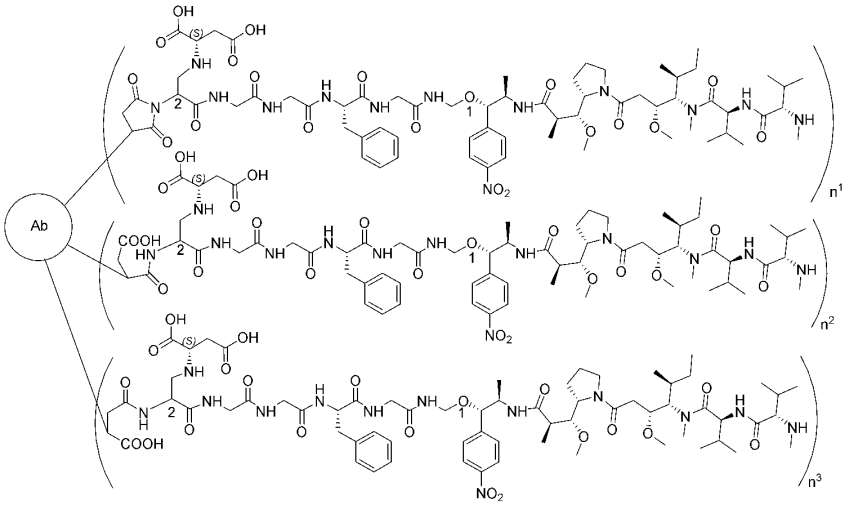
ADC-34



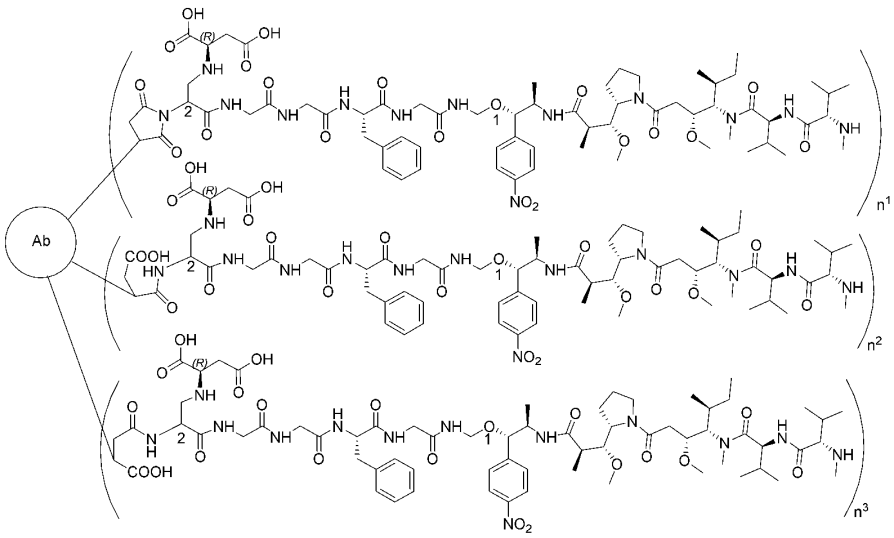
ADC-35



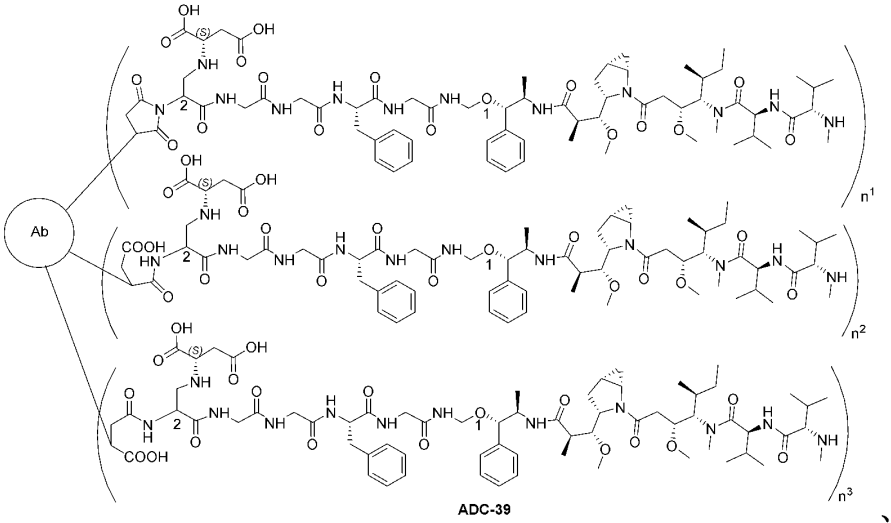
ADC-36



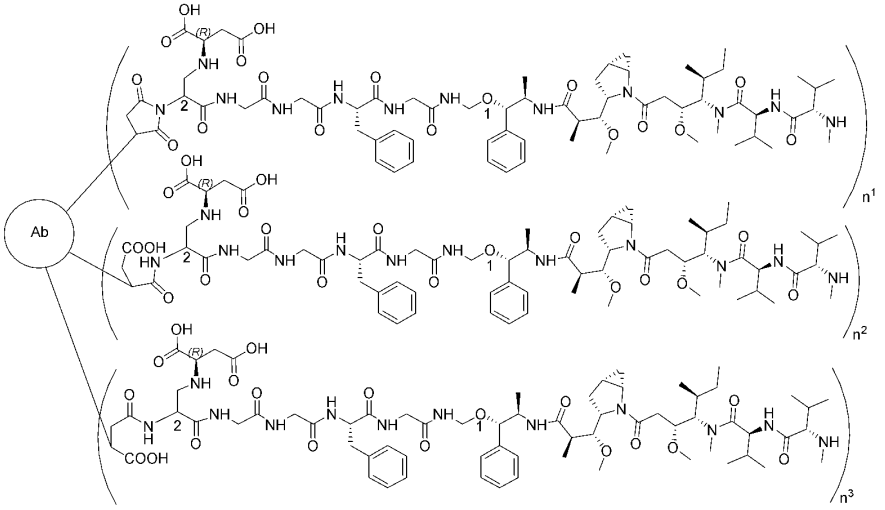
ADC-37



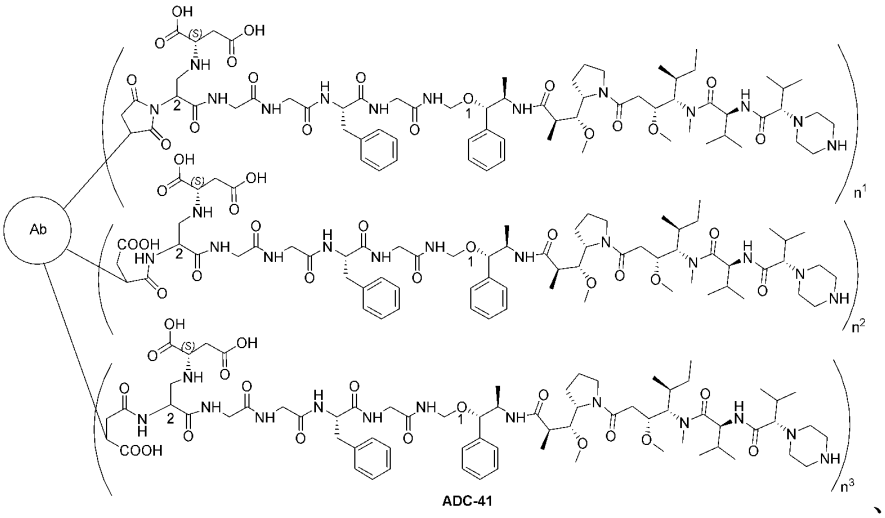
ADC-38



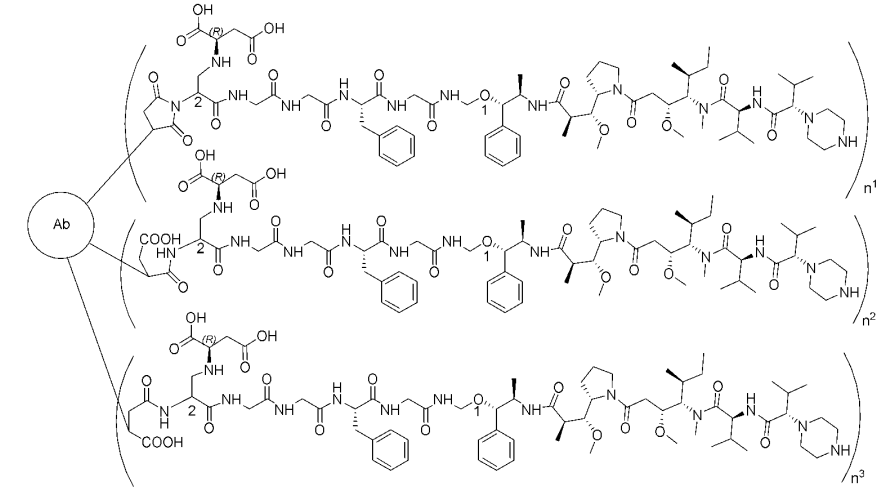
ADC-39



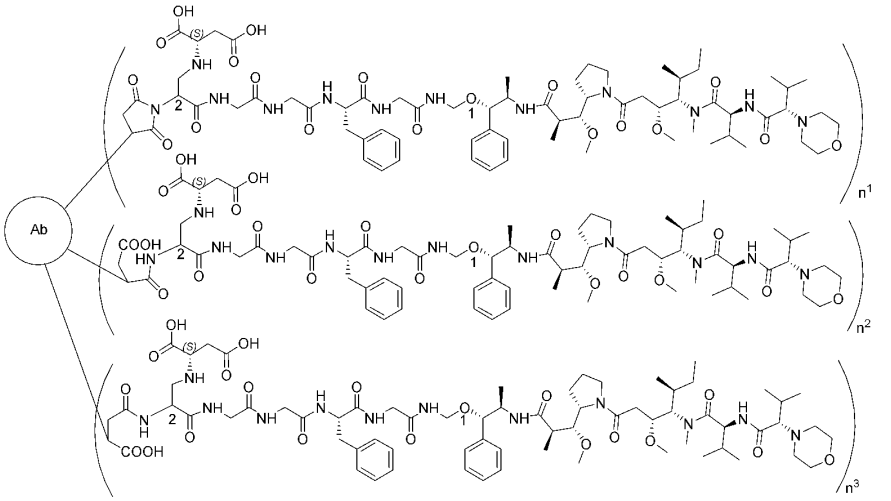
ADC-40



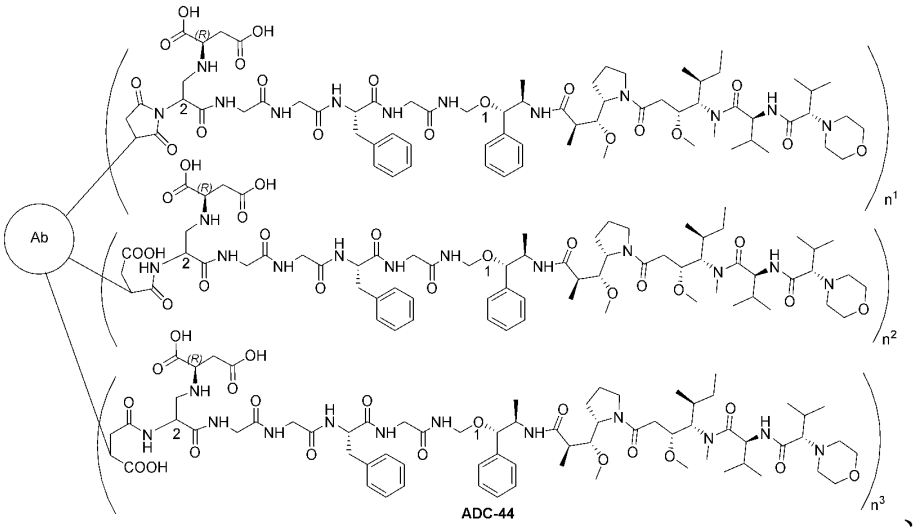
ADC-41



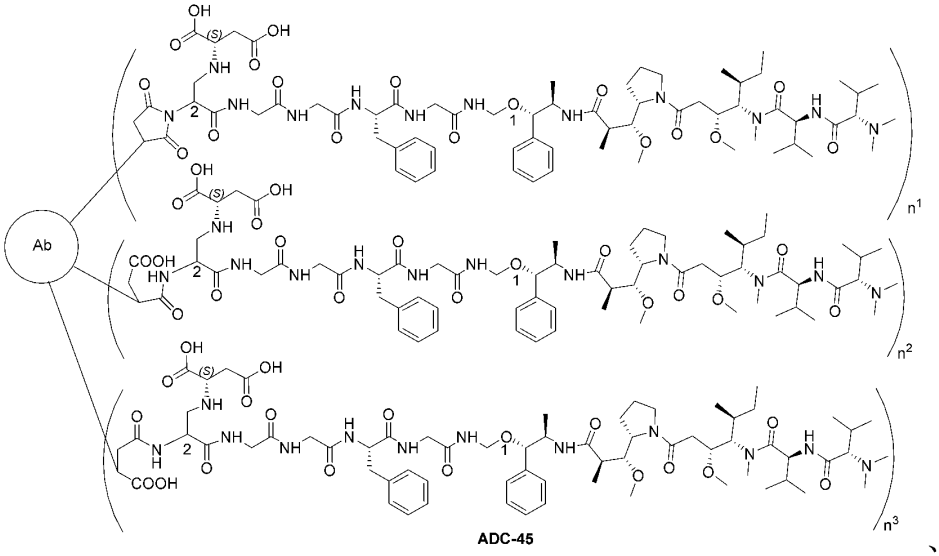
ADC-42



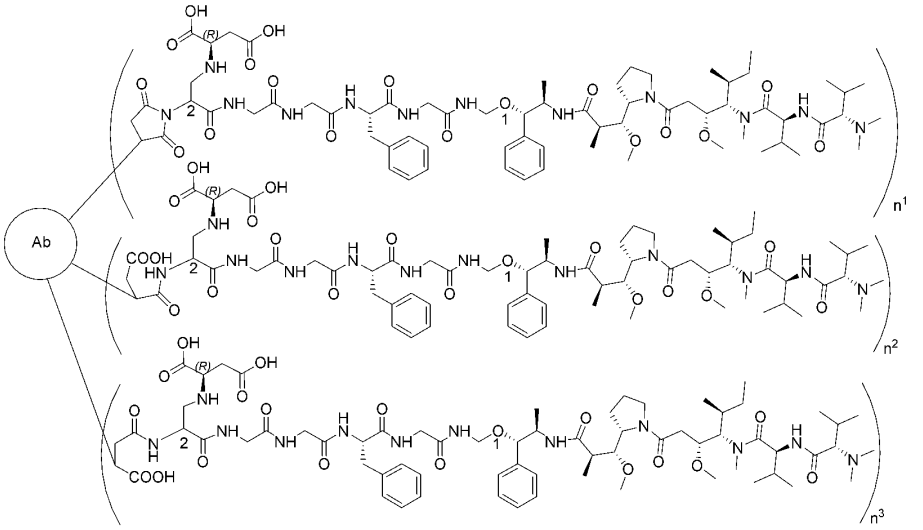
ADC-43



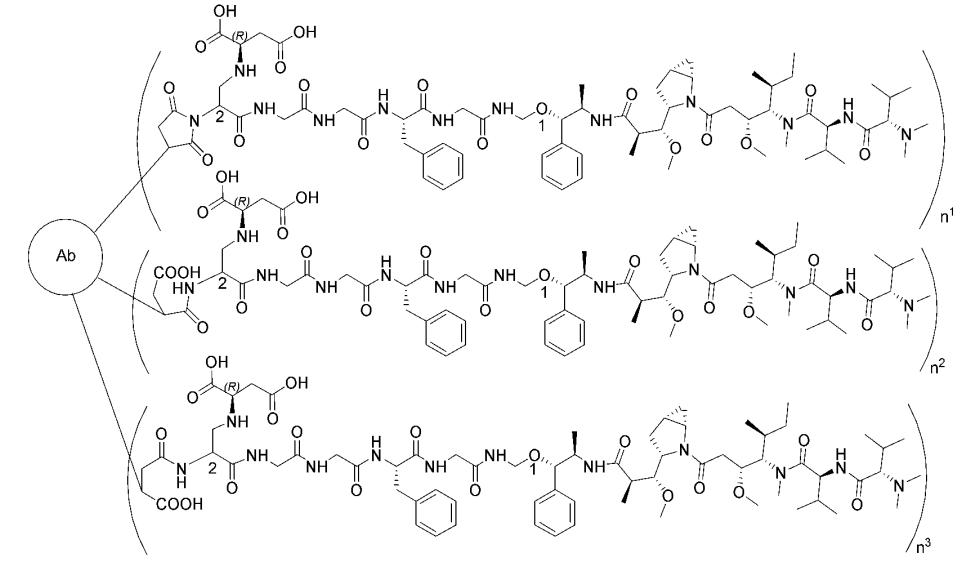
ADC-44



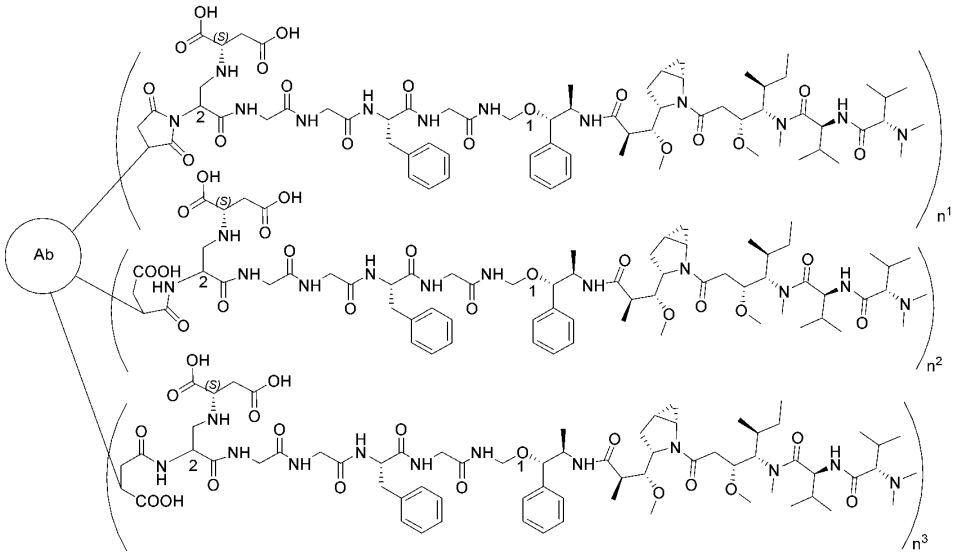
ADC-45



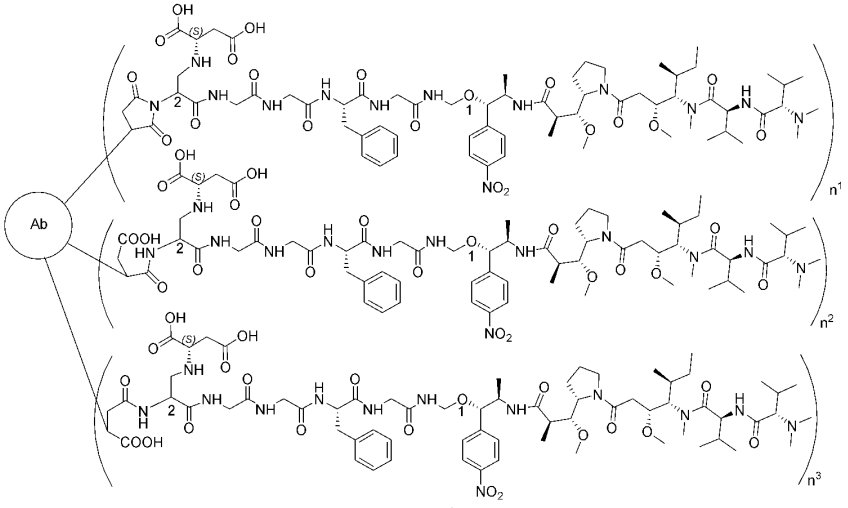
ADC-46



ADC-47

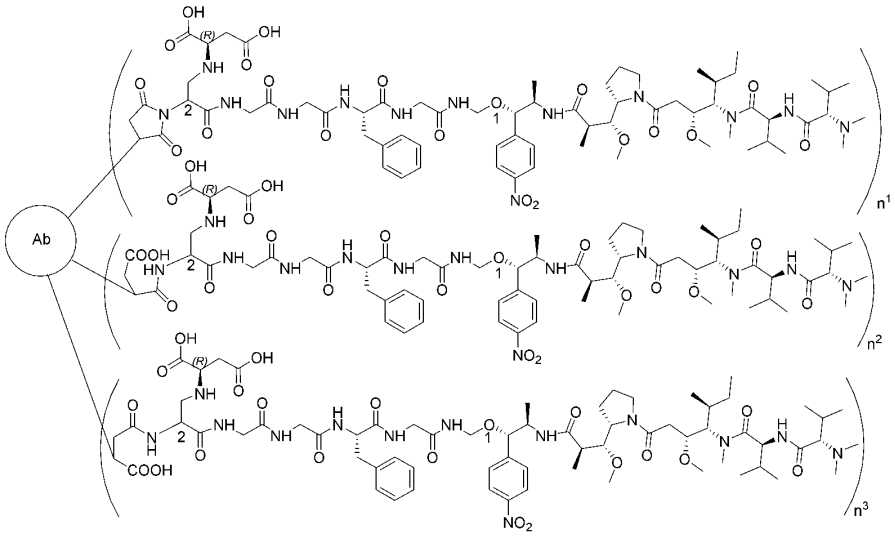


ADC-48



ADC-49

或

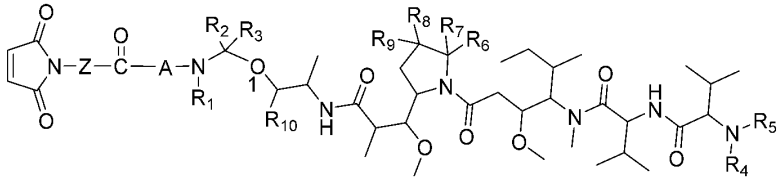


ADC-50

；

其中，2 位手性碳的构型为 R 型或 S 型。

在第二方面，本申请提供了如式 II 所示的连接子-药物化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

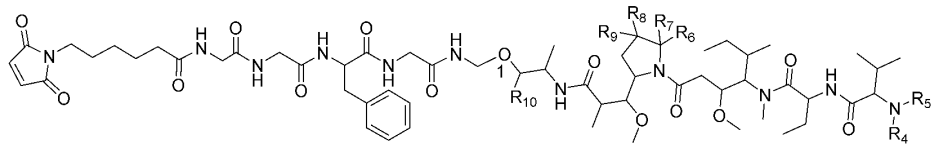


式II

其中：

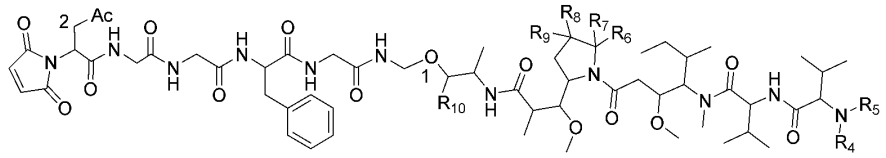
Z、A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、B、R_{15}、R_{16}、R_{17}、n、m、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{18}、R_{19}、R_{10}如上文任一项所定义。

在某些实施方案中，所述连接子-药物化合物具有式 **IIa** 所示的结构，



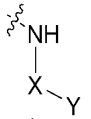
式IIa

在某些实施方案中，所述连接子-药物化合物具有式 **IIb** 所示的结构，



式IIb

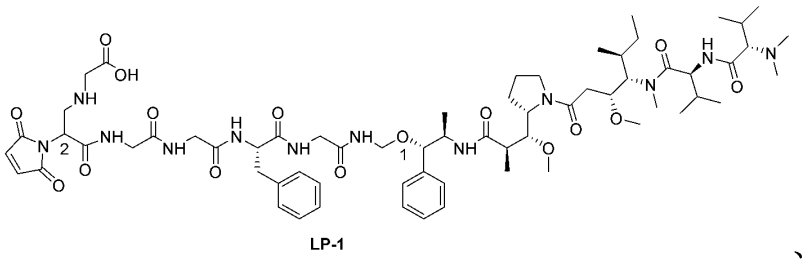
其中，**Ac** 为具有式 **c** 所示结构的亲水结构单元：



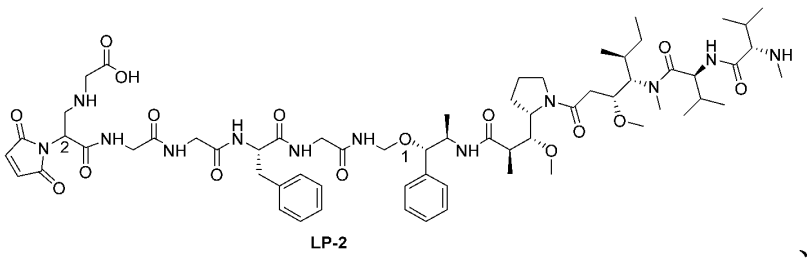
式c

其中，**X**、**Y** 如上文所定义，**Ac** 通过-NH-与式 **IIb** 中已标示的 **2** 位亚甲基碳相连。

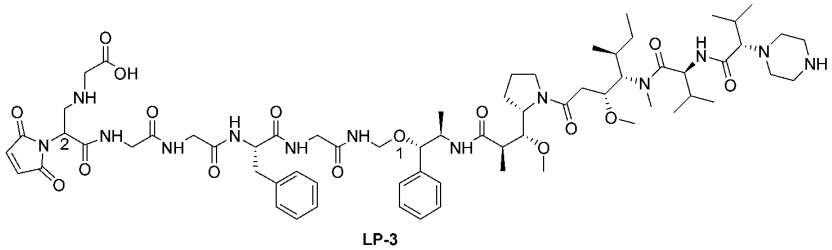
本发明的连接子-药物化合物非限制性地可以选自以下结构：



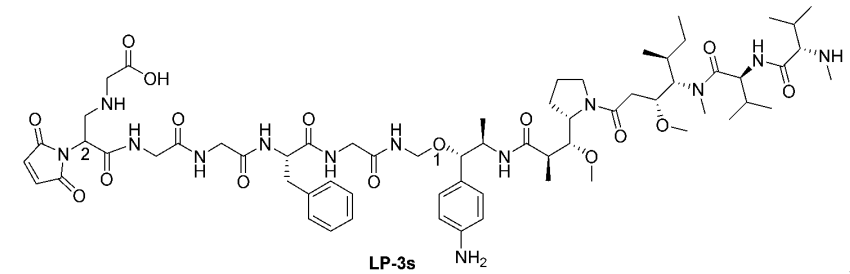
LP-1



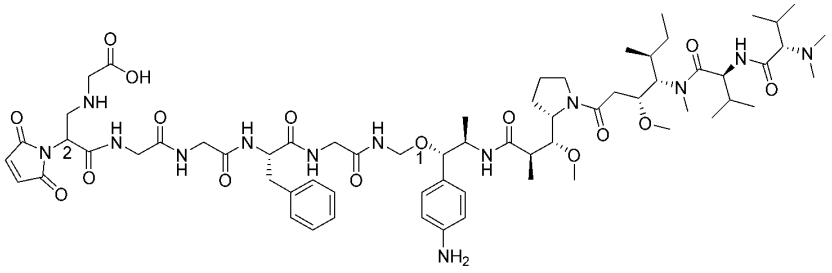
LP-2



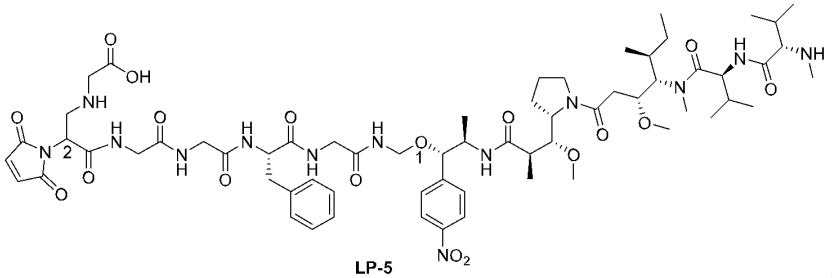
LP-3



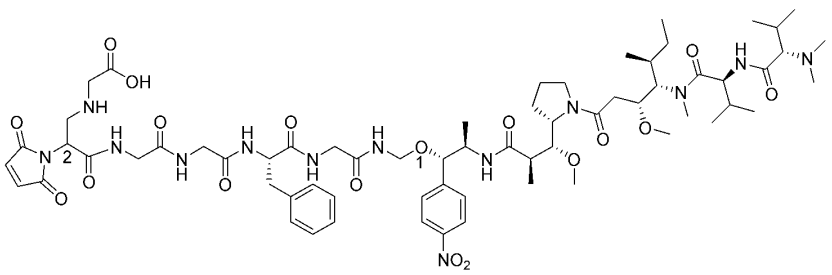
LP-3s



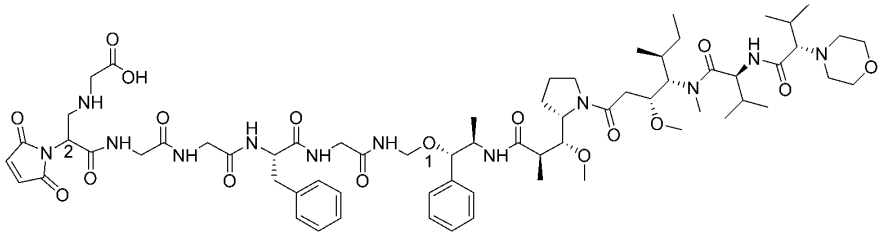
LP-4



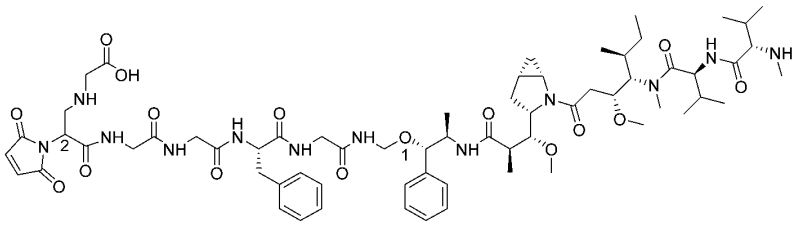
LP-5



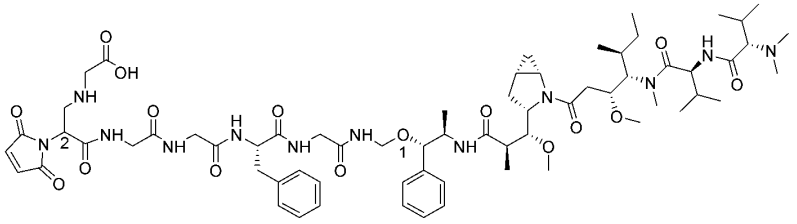
LP-6



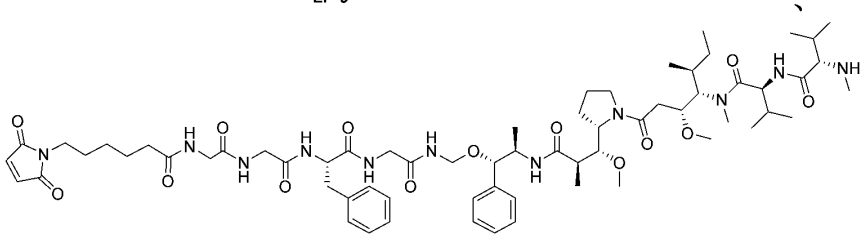
LP-7



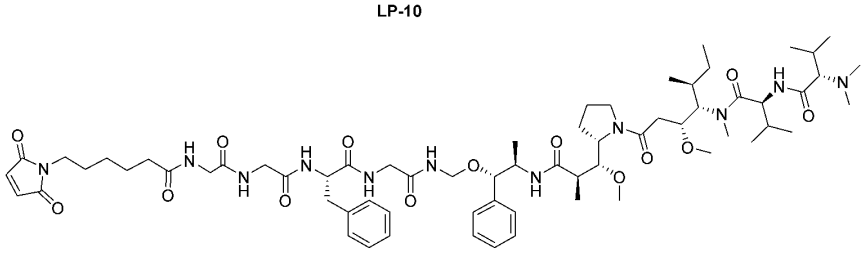
LP-8



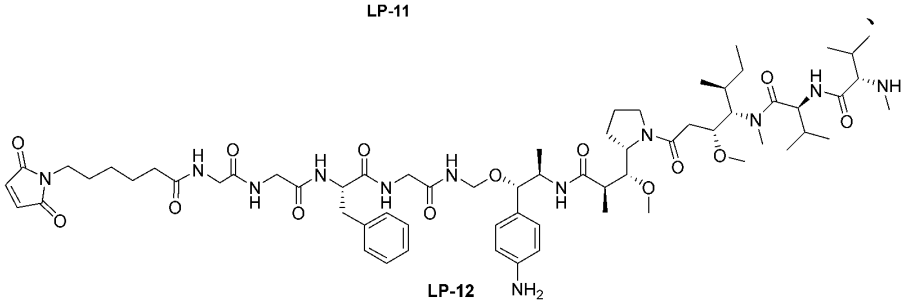
LP-9



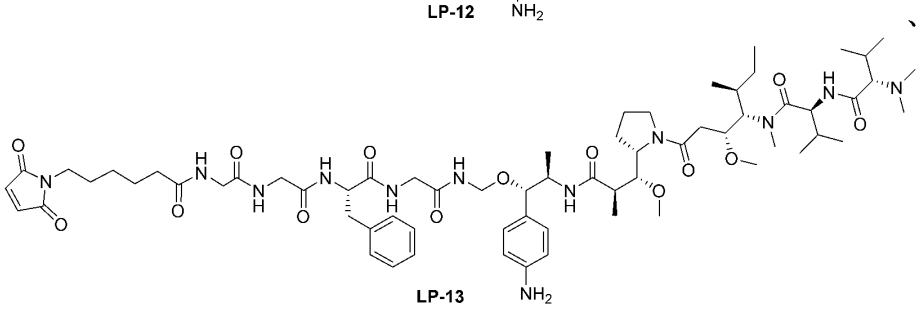
LP-10



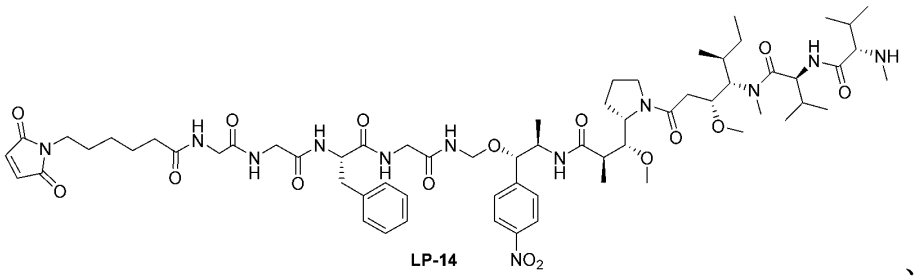
LP-11



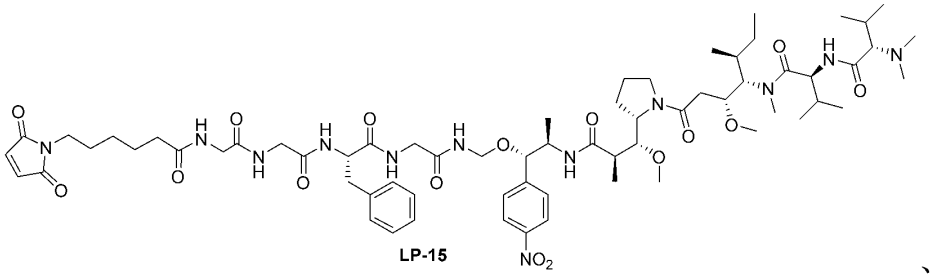
LP-12



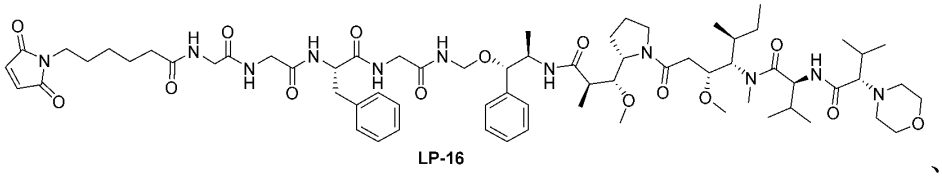
LP-13



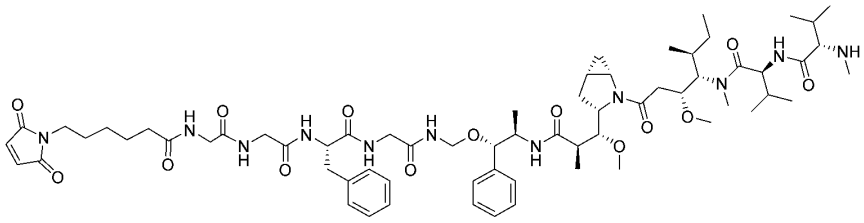
LP-14



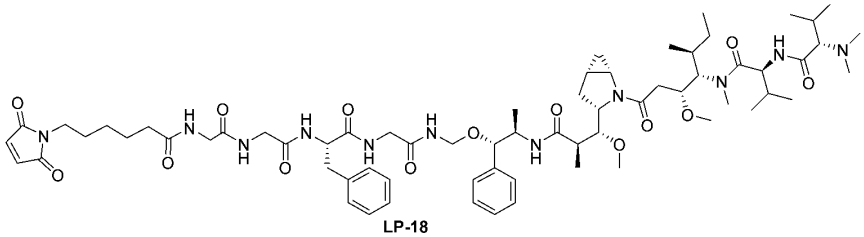
LP-15



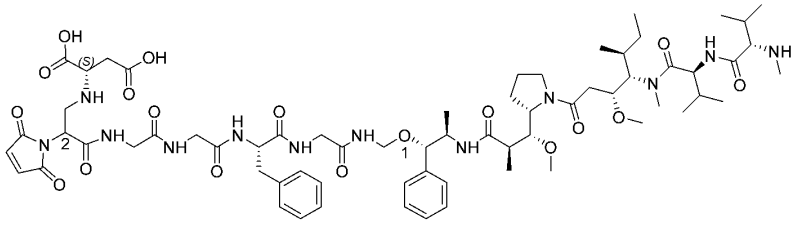
LP-16



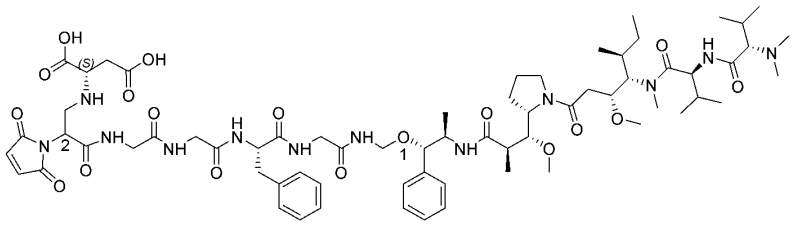
LP-17



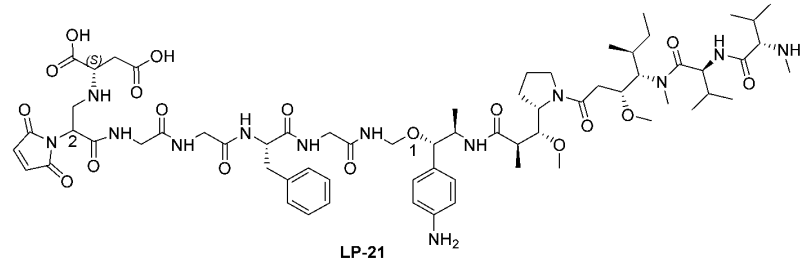
LP-18



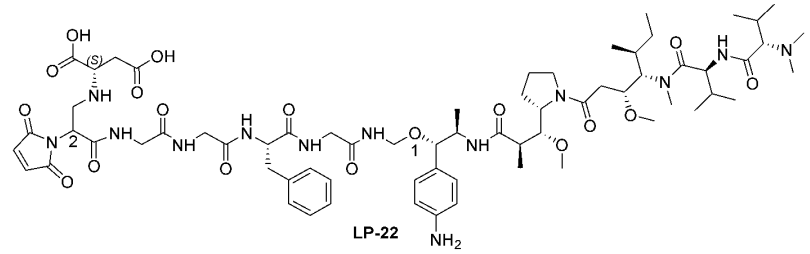
LP-19



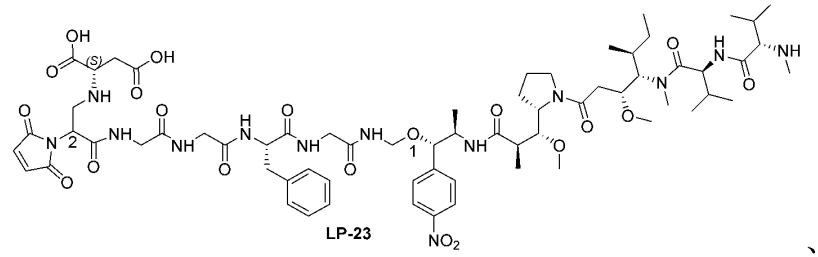
LP-20



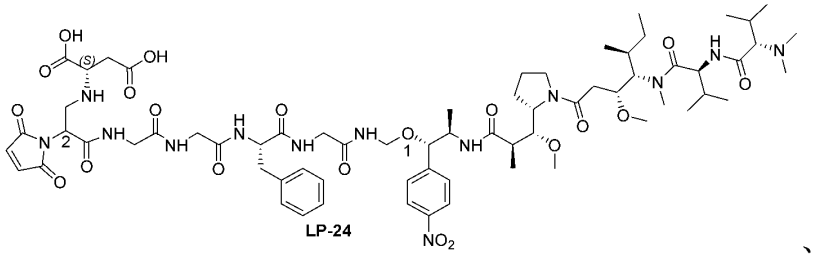
LP-21



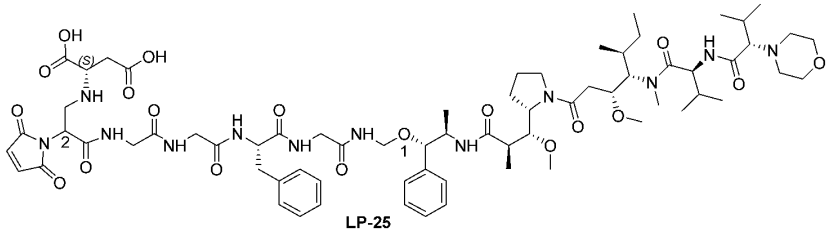
LP-22



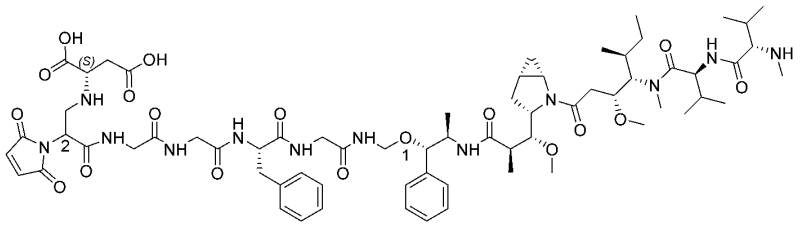
LP-23



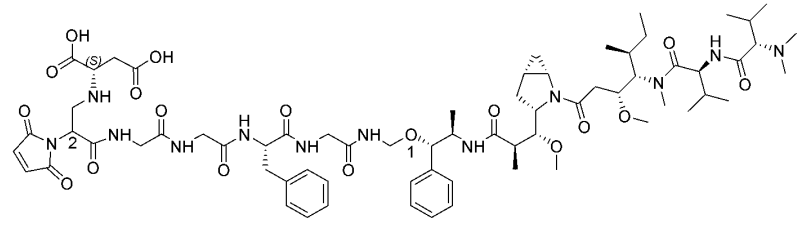
LP-24



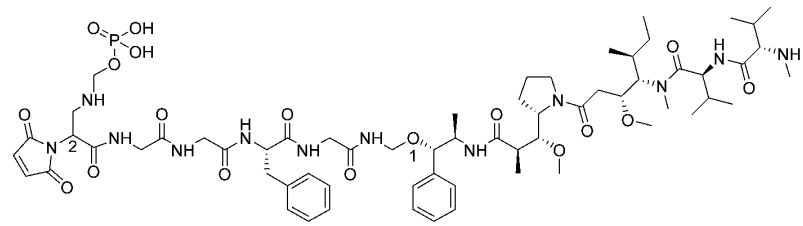
LP-25



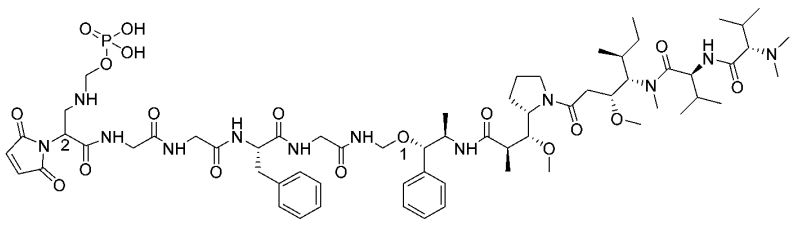
LP-26



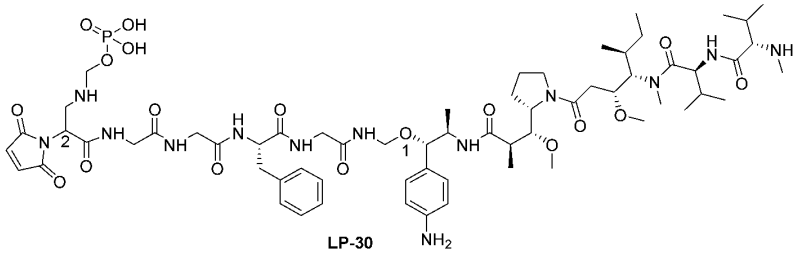
LP-27



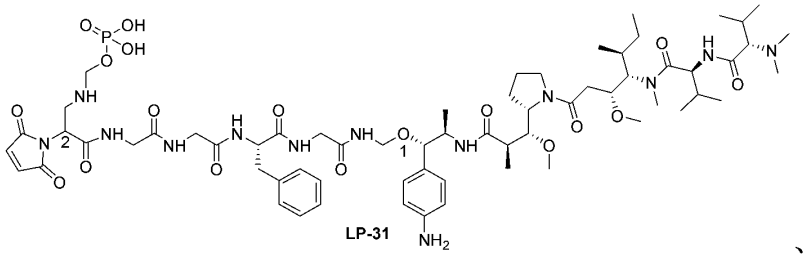
LP-28



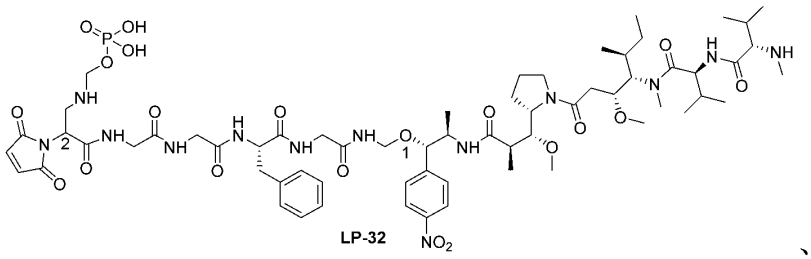
LP-29



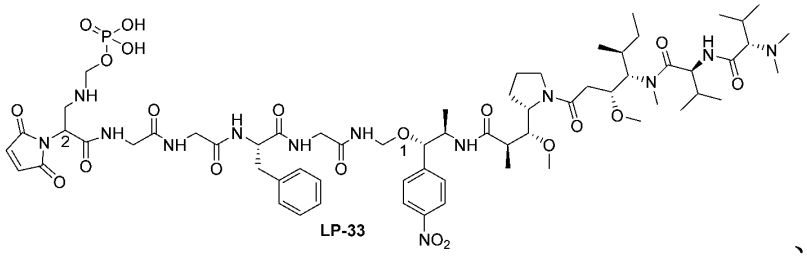
LP-30



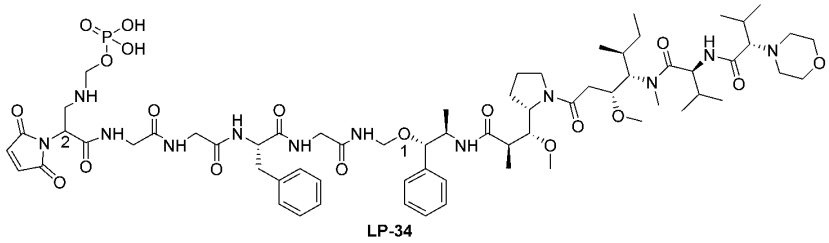
LP-31



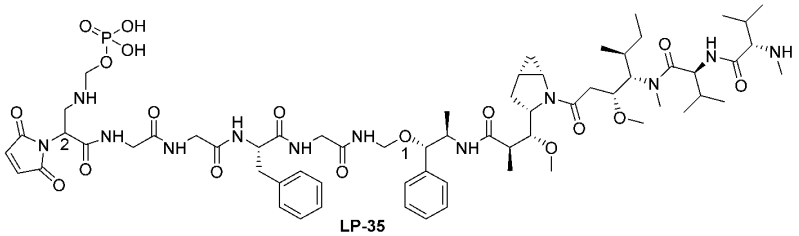
LP-32



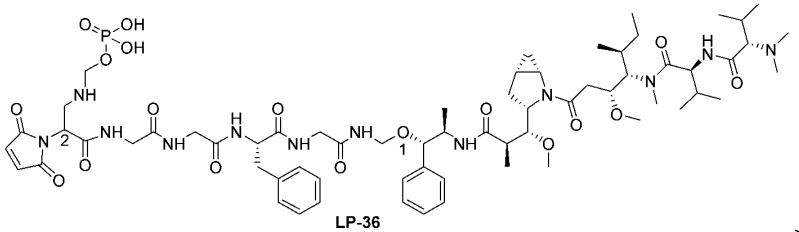
LP-33



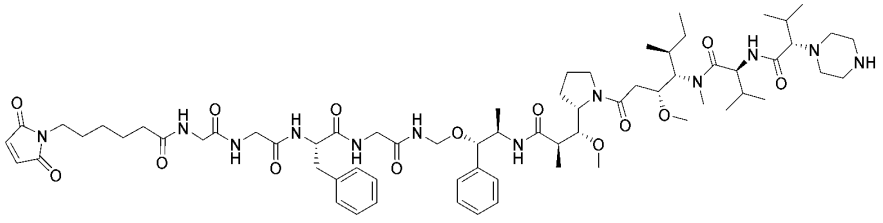
LP-34



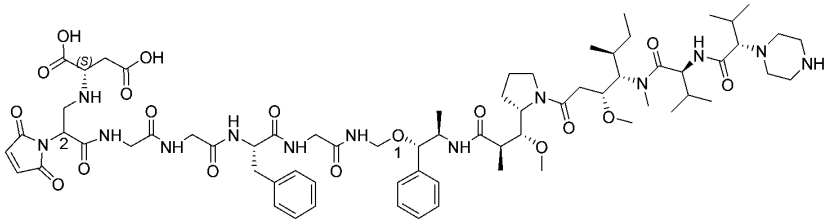
LP-35



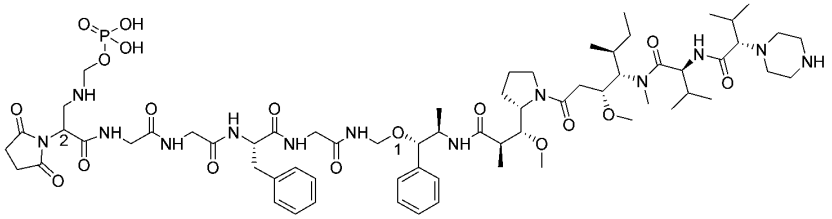
LP-36



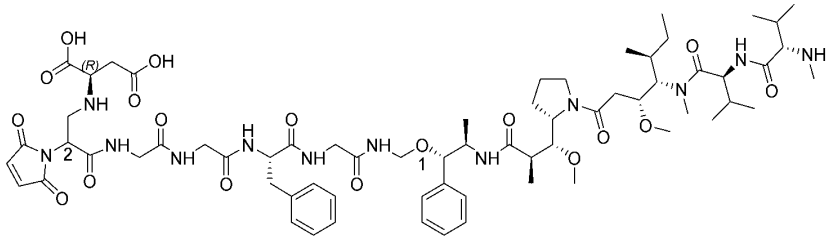
LP-37



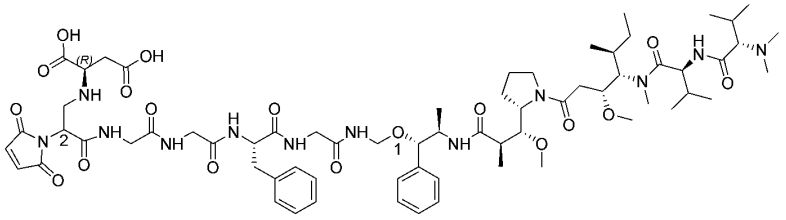
LP-38



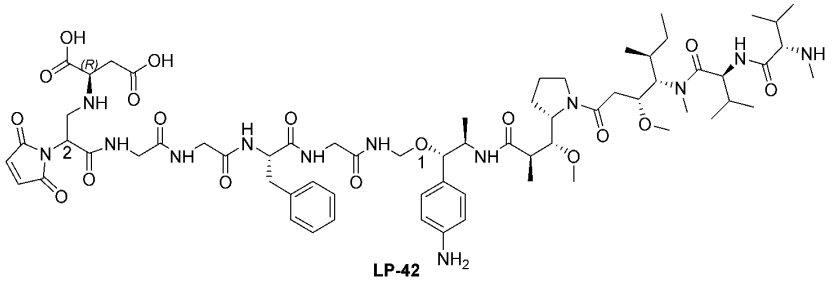
LP-39



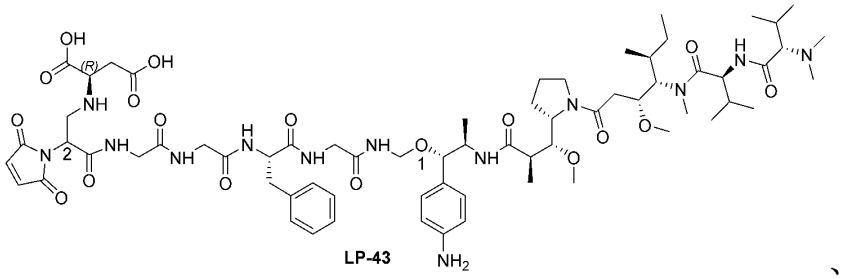
LP-40



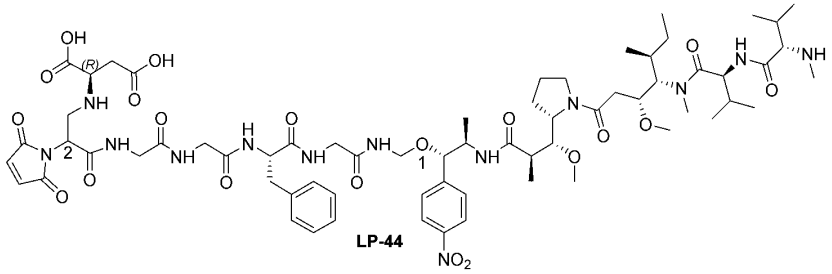
LP-41

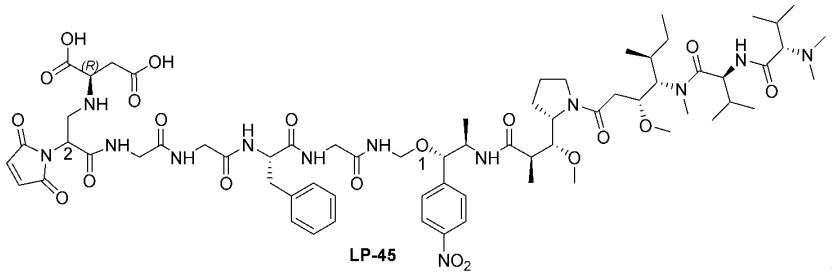


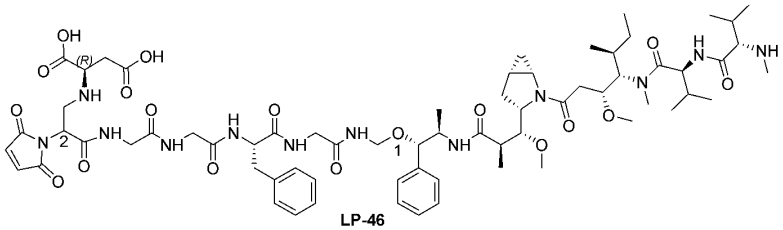
LP-42

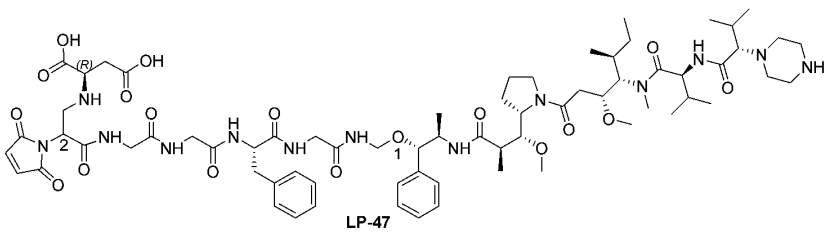


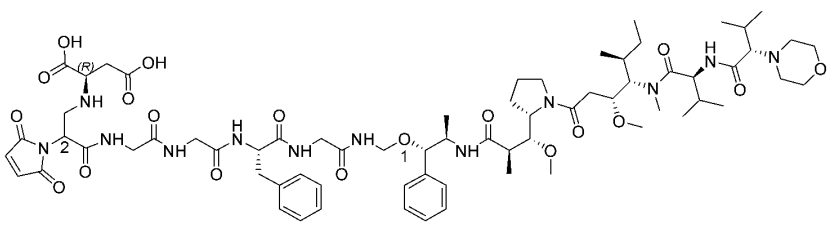
LP-43

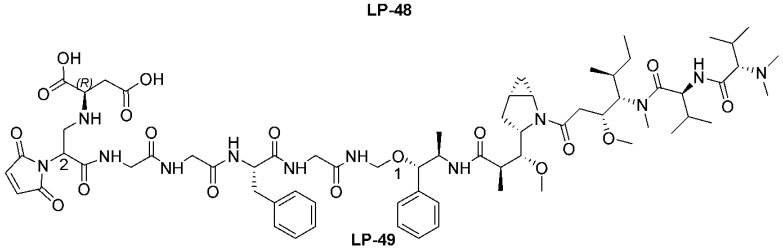




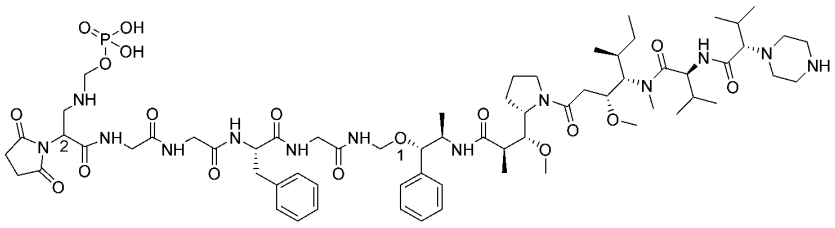








或



LP-50 ;

其中，2 位手性碳的构型为 R 型或 S 型。

本发明中，配体单元 Ab 可以选自抗体、抗体片段或蛋白，其中所述抗体选自鼠源抗体、兔源抗体、噬菌体展示来源抗体、酵母展示来源抗体、嵌合抗体、人源化抗体、全人源抗体、抗体片段、双特异性抗体及多特异性抗体。

在某些实施方案中，所述抗体为单克隆抗体，非限制性地选自：抗 **EGFRvIII** 抗体、抗 **PD-1** 抗体、抗 **PD-L1** 抗体、抗 **DLL-3** 抗体、抗 **PSMA** 抗体、抗 **CD70** 抗体、抗 **MUC16** 抗体、抗 **ENPP3** 抗体、抗 **TDGF1** 抗体、抗 **ETBR** 抗体、抗 **MSLN** 抗体、抗 **TIM-1** 抗体、抗 **LRRC15** 抗体、抗 **LIV-1** 抗体、抗 **CanAg/AFP** 抗体、抗 **claudin 18.2** 抗体、抗 **Mesothelin** 抗体、抗 **HER2(ErbB2)**抗体、抗 **EGFR** 抗体、抗 **c-MET** 抗体、抗 **SLITRK6** 抗体、抗 **KIT/CD117** 抗体、抗 **STEAP1** 抗体、抗 **SLAMF7/CS1** 抗体、抗 **NaPi2B/SLC34A2** 抗体、抗 **GPNMB** 抗体、抗 **HER3(ErbB3)**抗体、抗 **MUC1/CD227** 抗体、抗 **AXL** 抗体、抗 **CD166** 抗体、抗 **B7-H3(CD276)**抗体、抗 **PTK7/CCK4** 抗体、抗 **PRLR** 抗体、抗 **EFNA4** 抗体、抗 **5T4** 抗体、抗 **NOTCH3** 抗体、抗 **Nectin 4** 抗体、抗 **Trop2** 抗体、抗 **CD142** 抗体、抗 **CA6** 抗体、抗 **GPR20** 抗体、抗 **CD174** 抗体、抗 **CD71** 抗体、抗 **EphA2** 抗体、抗 **LYPD3** 抗体、抗 **FGFR2** 抗体、抗 **FGFR3** 抗体、抗 **FRα** 抗体、抗 **CEACAMs** 抗体、抗 **GCC** 抗体、抗 **Integrin Av** 抗体、抗 **CAIX** 抗体、抗 **P-cadherin** 抗体、抗 **GD3** 抗体、抗 **Cadherin 6** 抗体、抗 **LAMP1** 抗体、抗 **FLT3** 抗体、抗 **BCMA** 抗体、抗 **CD79b** 抗体、抗 **CD19** 抗体、抗 **CD33** 抗体、抗 **CD56** 抗体、抗 **CD74** 抗体、抗 **CD22** 抗体、抗 **CD30** 抗体、抗 **CD37** 抗体、抗 **CD47** 抗体、抗 **CD138** 抗体、抗 **CD352** 抗体、抗 **CD25** 抗体或抗 **CD123** 抗体。

在某些实施方案中，所述抗体为抗 **Trop2** 抗体。在某些实施方案中，所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含 **CDR-L1**、**CDR-L2** 和 **CDR-L3**，其氨基酸序列分别如 **SEQ ID NO：1**、**SEQ ID NO：2**、**SEQ ID NO：3** 所示。在某些实施方案中，所述重链包含 **CDR-H1**、**CDR-H2**、**CDR-H3**，其氨基酸序列分别如 **SEQ ID NO：4**、**SEQ ID NO：5**、**SEQ ID NO：6** 所示。

在某些实施方案中，所述轻链包含氨基酸序列为 **SEQ ID NO：7** 的轻链可变区。在某

些实施方案中，所述轻链还包含氨基酸序列为SEQ ID NO：8的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的氨基酸序列为SEQ ID NO：9。

在某些实施方案中，所述轻链包含氨基酸序列为SEQ ID NO：10的轻链可变区。在某些实施方案中，所述轻链还包含氨基酸序列为SEQ ID NO：11的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的氨基酸序列为SEQ ID NO：12。

在某些实施方案中，所述重链包含氨基酸序列为SEQ ID NO：13的重链可变区。在某些实施方案中，所述重链还包含氨基酸序列为SEQ ID NO：14的重链恒定区。在某些实施方案中，所述重链的氨基酸序列为SEQ ID NO：15。

在某些实施方案中，所述抗体为抗 Trop2 抗体。在某些实施方案中，所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3，其核酸编码序列分别如SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18所示。在某些实施方案中，所述重链包含CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，其核酸编码序列分别如SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21所示。

在某些实施方案中，所述轻链包含核酸编码序列为SEQ ID NO：22的轻链可变区。在某些实施方案中，所述轻链还包含核酸编码序列为SEQ ID NO：23的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的核酸编码序列为SEQ ID NO：24。

在某些实施方案中，所述轻链包含核酸编码序列为SEQ ID NO：25的轻链可变区。在某些实施方案中，所述轻链还包含核酸编码序列为SEQ ID NO：26的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的核酸编码序列为SEQ ID NO：27。

在某些实施方案中，所述重链包含核酸编码序列为SEQ ID NO：28的重链可变区。在某些实施方案中，所述重链还包含核酸编码序列为SEQ ID NO：29的重链恒定区。在某些实施方案中，所述重链的核酸编码序列为SEQ ID NO：30。

在某些实施方案中，所述抗体为抗 Trop2 抗体。在某些实施方案中，所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3，其氨基酸序列分别如SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33所示。在某些实施方案中，所述重链包含 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，其氨基酸序列分别如SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36所示。

在某些实施方案中，所述轻链包含氨基酸序列为SEQ ID NO：37的轻链可变区。在某些实施方案中，所述轻链还包含氨基酸序列为SEQ ID NO：38的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的氨基酸序列为SEQ ID NO：39。

在某些实施方案中，所述重链包含氨基酸序列为SEQ ID NO：40的重链可变区。在

某些实施方案中，所述重链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：41 的重链恒定区。在某些实施方案中，所述重链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：42。

在某些实施方案中，所述抗体为抗 Trop2 抗体。在某些实施方案中，所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3，其核酸编码序列分别如 SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：44、SEQ ID NO：45 所示。在某些实施方案中，所述重链包含 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，其核酸编码序列分别如 SEQ ID NO：46、SEQ ID NO：47、SEQ ID NO：48 所示。

在某些实施方案中，所述轻链包含核酸编码序列为 SEQ ID NO：49 的轻链可变区。在某些实施方案中，所述轻链还包含核酸编码序列为 SEQ ID NO：50 的轻链恒定区。在某些实施方案中，所述轻链的核酸编码序列为 SEQ ID NO：51。

在某些实施方案中，所述重链包含核酸编码序列为 SEQ ID NO：52 的重链可变区。在某些实施方案中，所述重链还包含核酸编码序列为 SEQ ID NO：53 的重链恒定区。在某些实施方案中，所述重链的核酸编码序列为 SEQ ID NO：54。

本发明涉及的部分序列的信息提供于表 1 中。

表 1：序列的描述

SEQ ID NO:	描述	序列
1	TR000 和 TR005 的 CDR-L1 的氨基酸序列	RASQDINKYLA
2	TR000 和 TR005 的 CDR-L2 的氨基酸序列	STSTLQS
3	TR000 和 TR005 的 CDR-L3 的氨基酸序列	LQYDDLFT
4	TR000 和 TR005 的 CDR-H1 的氨基酸序列	SFDIN
5	TR000 和 TR005 的 CDR-H2 的氨基酸序列	WIFPGDGNTKYSQKFQG
6	TR000 和 TR005 的 CDR-H3 的氨基酸序列	GEALYYFDY
7	TR000 的轻链可	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQ

	变区的氨基酸序列	KPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIK
8	TR000 的轻链恒定区的氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
9	TR000 的轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	TR005 的轻链可变区的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIK
11	TR005 的轻链恒定区的氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC
12	TR005 的轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINKYLAWYQQKPGKVPKLLIYSTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDDLFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVCTKSFNRGEC
13	TR000 和 TR005 的重链可变区的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSS
14	TR000 和 TR005 的重链恒定区的氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
15	TR000 和 TR005 的重链的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSFDINWVRQAPEQRLEWMGWIFPGDGNTKYSQKFQGRATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRGEALYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
16	TR000 和 TR005 的 CDR-L1 的核	AGAGCTTCTCAGGATATCAATAAGTATCTGGCT

	酸编码序列	
17	TR000 和 TR005 的 CDR-L2 的核酸编码序列	TCTACATCTACCCTGCAGTCT
18	TR000 和 TR005 的 CDR-L3 的核酸编码序列	CTGCAGTATGATGATCTGTTCACC
19	TR000 和 TR005 的 CDR-H1 的核酸编码序列	TCCTTCGACATTAAC
20	TR000 和 TR005 的 CDR-H2 的核酸编码序列	TGGATCTTCCCCGGCGACGGCAACACCAAGTACTCC CAGAAGTTCCAGGGA
21	TR000 和 TR005 的 CDR-H3 的核酸编码序列	GGAGAGGCTCTGTACTATTTTGATTAT
22	TR000 的轻链可变区的核酸编码序列	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTAGCCTGTCC GCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAGA GCTTCTCAGGATATCAATAAGTATCTGGCTTGGTATC AGCAGAAGCCTGGAAAGGTGCCTAAGCTGCTGATCT ACTCTACATCTACCCTGCAGTCTGGAGTGCCTTCTA GATTTTCTGGATCTGGCTCTGGCACCGATTTTACACT GACAATCTCTTCTCTGCAGCCTGAGGATGTGGCTAC ATATTATTGTCTGCAGTATGATGATCTGTTCACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
23	TR000 的轻链恒定区的核酸编码序列	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG
24	TR000 的轻链的核酸编码序列	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTAGCCTGTCC GCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAGA GCTTCTCAGGATATCAATAAGTATCTGGCTTGGTATC AGCAGAAGCCTGGAAAGGTGCCTAAGCTGCTGATCT ACTCTACATCTACCCTGCAGTCTGGAGTGCCTTCTA GATTTTCTGGATCTGGCTCTGGCACCGATTTTACACT GACAATCTCTTCTCTGCAGCCTGAGGATGTGGCTAC ATATTATTGTCTGCAGTATGATGATCTGTTCACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA

		GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
25	TR005 的轻链可变区的核酸编码序列	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTAGCCTGTCC GCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAGA GCTTCTCAGGATATCAATAAGTATCTGGCTTGGTATC AGCAGAAGCCTGGAAAGGTGCCTAAGCTGCTGATCT ACTCTACATCTACCCTGCAGTCTGGAGTGCCTTCTA GATTTTCTGGATCTGGCTCTGGCACCGATTTTACACT GACAATCTCTTCTCTGCAGCCTGAGGATGTGGCTAC ATATTATTGTCTGCAGTATGATGATCTGTTCACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
26	TR005 的轻链恒定区的核酸编码序列	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCTGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAG
27	TR005 的轻链的核酸编码序列	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTAGCCTGTCC GCTTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAGA GCTTCTCAGGATATCAATAAGTATCTGGCTTGGTATC AGCAGAAGCCTGGAAAGGTGCCTAAGCTGCTGATCT ACTCTACATCTACCCTGCAGTCTGGAGTGCCTTCTA GATTTTCTGGATCTGGCTCTGGCACCGATTTTACACT GACAATCTCTTCTCTGCAGCCTGAGGATGTGGCTAC ATATTATTGTCTGCAGTATGATGATCTGTTCACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC TGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
28	TR000 和 TR005 的重链可变区的核酸编码序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCTCCGTGAAGCTGAGCTGTAAGG CCTCCGGCTACACCTTCACCTCCTTCGACATTAACT GGGTGCGGCAGGCCCCCGAGCAGCGCCTGGAGTGG ATGGGCTGGATCTTCCCCGGCGACGGCAACACCAA GTACTCCCAGAAGTTCCAGGGAAGAGCTACCATCAC CAGAGATACATCCGCTTCTACAGCTTACATGGAGCT GTCTAGCCTGAGATCTGAGGATACAGCTGTGTATTA CTGTGTGAGAGGAGAGGCTCTGTACTATTTTGATTAT TGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTTCT
29	TR000 和 TR005 的重链恒定区的	GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC

	核酸编码序列	CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTAA
30	TR000 和 TR005 的重链的核酸编码序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCTCCGTGAAGCTGAGCTGTAAGG CCTCCGGCTACACCTTCACCTCCTTCGACATTAACT GGGTGCGGCAGGCCCCCGAGCAGCGCCTGGAGTGG ATGGGCTGGATCTTCCCCGGCGACGGCAACACCAA GTACTCCCAGAAGTTCCAGGGAAGAGCTACCATCAC CAGAGATACATCCGCTTCTACAGCTTACATGGAGCT GTCTAGCCTGAGATCTGAGGATACAGCTGTGTATTA CTGTGTGAGAGGAGAGGCTCTGTACTATTTTGATTAT TGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTTCTGC TAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC

		GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTAA
31	hu7F11 的 CDR-L1 的氨基酸序列	KASQSVSNDVV
32	hu7F11 的 CDR-L2 的氨基酸序列	YASNRYT
33	hu7F11 的 CDR-L3 的氨基酸序列	QQDYSSPWT
34	hu7F11 的 CDR-H1 的氨基酸序列	DHVIS
35	hu7F11 的 CDR-H2 的氨基酸序列	QIYPGSDNSYYAQKFQG
36	hu7F11 的 CDR-H3 的氨基酸序列	EGYGYGKNGVGYAMDY
37	hu7F11 的轻链可变区的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDVVWYQQ KPGQPPKLLIYYASNRYTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQDYSSPWTFGGGTKVEIK
38	hu7F11 的轻链恒定区的氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	hu7F11 的轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDVVWYQQ KPGQPPKLLIYYASNRYTGVPDRFSGSGYGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQDYSSPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
40	hu7F11 的重链可变区的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHVISWV RQATGQGLEWMGQIYPGSDNSYYAQKFQGRVTLTAD KSINTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYGYGKNGVGY AMDYWGQGTLVTVSS
41	hu7F11 的重链恒定区的氨基酸	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP

	序列	ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
42	hu7F11 的重链的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHVISWV RQATGQGLEWMGQIYPGSDNSYYAQKFQGRVTLTAD KSINTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYGYGKNGVGY AMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG
43	hu7F11 的 CDR-L1 的核酸编码序列	AAGGCTTCTCAGTCTGTGTCTAATGATGTGGTG
44	hu7F11 的 CDR-L2 的核酸编码序列	TACGCCTCCAACAGGTACACC
45	hu7F11 的 CDR-L3 的核酸编码序列	CAGCAGGACTACTCCTCCCCCTGGACC
46	hu7F11 的 CDR-H1 的核酸编码序列	GACCACGTGATCTCC
47	hu7F11 的 CDR-H2 的核酸编码序列	CAGATCTACCCCGGCTCCGACAACTCCTACTACGCC CAGAAGTTCCAGGGC
48	hu7F11 的 CDR-H3 的核酸编码序列	GAGGGCTACGGCTACGGCAAGAACGGCGTGGGCTA CGCCATGGATTAT
49	hu7F11 的轻链可变区的核酸编码序列	GATATCGTGATGACACAGTCTCCTGATTCTCTGGCC GTGTCTCTGGGCGAAAGAGCTACAATCAACTGTAAG GCTTCTCAGTCTGTGTCTAATGATGTGGTGTGGTAC CAGCAGAAGCCTGGGCAGCCCCCCAAGCTGCTGAT CTACTACGCCTCCAACAGGTACACCGGCGTGCCCGA CAGGTTCTCCGGCTCCGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCTCCTCCCTGCAGGCCGAGGACGTGG CCGTGTACTACTGCCAGCAGGACTACTCCTCCCCCT GGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
50	hu7F11 的轻链恒定区的核酸编码序列	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA

		TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG
51	hu7F11 的轻链的核酸编码序列	GATATCGTGATGACACAGTCTCCTGATTCTCTGGCC GTGTCTCTGGGCGAAAGAGCTACAATCAACTGTAAG GCTTCTCAGTCTGTGTCTAATGATGTGGTGTGGTAC CAGCAGAAGCCTGGGCAGCCCCCCAAGCTGCTGAT CTACTACGCCTCCAACAGGTACACCGGCGTGCCCGA CAGGTTCTCCGGCTCCGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCTCCTCCCTGCAGGCCGAGGACGTGG CCGTGTACTACTGCCAGCAGGACTACTCCTCCCCCT GGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG
52	hu7F11 的重链可变区的核酸编码序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCCGAGGTGAA AAAGCCAGGCGCTTCTGTGAAGGTGTCTTGCAAGG CCTCCGGCTACACCTTCACCGACCACGTGATCTCCT GGGTGCGCCAGGCCACCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCCAGATCTACCCCGGCTCCGACAACTCCTAC TACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACTCTGAC CGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACATGGAGCT GTCCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGGGAGGGCTACGGCTACGGCAAGAACG GCGTGGGCTACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCA CCCTGGTGACAGTGTCTTCT
53	hu7F11 的重链恒定区的核酸编码序列	GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC

		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTAA
54	hu7F11 的重链的核酸编码序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCCGAGGTGAA AAAGCCAGGCGCTTCTGTGAAGGTGTCTTGCAAGG CCTCCGGCTACACCTTCACCGACCACGTGATCTCCT GGGTGCGCCAGGCCACCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCCAGATCTACCCCGGCTCCGACAACTCCTAC TACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACTCTGAC CGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACATGGAGCT GTCCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGGGAGGGCTACGGCTACGGCAAGAACG GCGTGGGCTACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCA CCCTGGTGACAGTGTCTTCTGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCA CCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTTAA

在第三方面，本申请还提供了本发明的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或本发明的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防肿瘤。

在某些实施方案中，所述肿瘤选自实体瘤或非实体瘤，例如乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、骨癌、皮肤癌、甲状腺癌、胰腺癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、多形性胶质细胞瘤、肉瘤、淋巴瘤和白血病。

在第四方面，本申请还提供了一种药物组合物，其包含有效量的本发明的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或本发明的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在第五方面，本申请还提供了一种治疗或预防肿瘤的方法，包括给有此需要的受试者施用有效量的本发明的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或本发明的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在某些实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如人。

在第六方面，本申请还提供了本发明的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途。在某些实施方案中，所述配体-药物偶联物选自本发明的配体-药物偶联物。

在第七方面，本申请还提供了制备本发明的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法，所述方法包括：通过还原的抗体或者其抗原结合片段与本发明的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物进行偶联反应，得到所述配体-药物偶联物。可以通过硫醇类还原剂（例如三(2-羧乙基)膦（TCEP））对抗体或者其抗原结合片段进行还原。

术语定义

除非另有限定，本文所用的所有技术和科学术语均与本发明所属领域普通技术人员的通常理解一致。虽然也可采用与本发明所述相似或等同的任何方法和材料实施或测试本发明，但本发明描述了优选的方法的材料。描述和要求保护本发明时，依据以下定义

使用下列术语。

当本发明中使用商品名时，申请人旨在包括该商品名产品的制剂、该商品名的非专利药和活性药物部分。

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“配体”是与靶标部分特异性结合的靶向剂。所述配体能够特异性结合至细胞组分或结合至其他感兴趣的靶标分子。靶标部分或靶标通常在细胞表面上。在一些方面中，配体的作用是将药物单元递送至配体单元与之相互作用的特定靶细胞群。配体包括但不限于蛋白质、多肽和肽，以及非蛋白质如糖。合适的配体单元包括，例如，抗体，例如全长（完整）抗体及其抗原结合片段。在配体单元是非抗体靶向试剂的实施方式中，其可以是肽或多肽，或非蛋白质分子。这类靶向试剂的示例包括干扰素、淋巴因子、激素、生长因子和集落刺激因子、维生素、营养转运分子、或任何其他细胞结合分子或物质。在一些实施方式中，连接子共价连接至配体的硫原子。在一些方面中，硫原子是半胱氨酸残基的硫原子，其形成抗体的链间二硫键。在另一方面中，硫原子是已经导入配体单元的半胱氨酸残基的硫原子，其形成抗体的链间二硫键。在另一方面中，硫原子是通过例如定点诱变或化学反应导入配体单元的半胱氨酸残基的硫原子。

术语“药物”是指细胞毒性药物，即，能在肿瘤或癌症细胞内具有较强破坏其正常生长的能力的分子。细胞毒性药物原则上在足够高的浓度下都可以杀死肿瘤细胞，但是由于缺乏特异性，在杀伤肿瘤或癌症细胞的同时，也会导致正常细胞的凋亡，容易导致严重的副作用。

术语“配体-药物偶联物”，指配体通过稳定的连接单元与药物相连形成的分子。在本发明中“配体-药物偶联物”优选为抗体-药物偶联物(**Antibody drug conjugate, ADC**)，指把单克隆抗体或者功能性的抗体片段或者具有靶向性的蛋白等通过稳定的连接单元与细胞毒性药物相连。

术语“抗体”或“功能性的抗体片段”在其所属的范围内，包括抗体结构的任何部分。这一单元可以结合、反应性关联或者络合一个受体、抗原或者靶向细胞群体具有的其它受体单元。抗体可以是任何蛋白或蛋白类分子，它可以结合、络合或者与待治疗或生物改造的细胞群体的一部分发生反应。

本发明的抗体包括但不限于鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体，优选人源化抗体和全人源抗体。

本发明所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 ***J. boil. Chem.* 1968, *243*, 3558.**中所述。

术语“天然氨基酸”指可由生物合成的氨基酸。天然氨基酸一般情况下是 ***L*-**型的，但

也有少数例外，比如甘氨酸，包括天然的和生物体合成的。

术语“非天然氨基酸”指只能通过人工方法合成的氨基酸。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，最优选含有 1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、 1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、 2, 2-二乙基戊基、正癸基、3, 3-二乙基己基、2, 2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个（例如 1 至 4 个）碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、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、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基。

术语“取代烷基”指烷基中的氢被取代基团取代，除非文中另有说明，烷基的取代基可以是选自下组的一种或多种基团：-卤素、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C（O）R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C$(O)_2$R’、-NH-C(NH_2)=NH、-NR’C(NH_2)=NH、-NH-C(NH_2)=NR’、-S(O)R’、-$S(O)_2$R’、-$S(O)_2$NR’R”、-NR’$S(O)_2$R”、-CN 和-NO_2，取代基数量为 1 至 (2m’+1)，其中 m’为该基团中碳原子的总数，例如 1、2、3、4、5 或 6。R’、R”和 R”’各自地指代氢、C_{1-8}烷基、芳基、由 1-3 个卤素取代的芳基、由 1-3 个卤素取代的 C_{1-8}烷基、

C_{1-8}烷氧基或C_{1-8}硫代烷氧基、或未取代的芳基-C_{1-4}烷基。R'和 R"连接于同一个氮原子时，它们可与该氮原子一起形成 3-，4-，5-，6-或 7-元环。例如，-NR'R"包括 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。

术语"杂烷基"指烷基上的一个或多个碳被 N、O 或 S 取代形成的基团。

术语"环烷基"指饱和或部分不饱和的单环或多环环状烃基，环烷基的环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 10 个碳原子，最优选包含 3 至 8 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语"烷氧基"指-O-(烷基)和-O-(环烷基)，其中烷基或环烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、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、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语"杂环"指饱和或部分不饱和的单环或多环环状烃，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）环原子为选自氮、氧或$S(O)_m$（其中 m 是 0、1 或 2）的杂原子，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个或 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语"芳基"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(即共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6-10 元，例如苯基。芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以为以下一个或多个基团，非限制性地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、氘原子、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、环烷硫基或杂环烷硫基。

术语"杂芳基"包括 5-8 元单环杂芳基和 8-12 元稠杂芳基。

术语"5-8 元单环杂芳基"是指含有 5-8 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子)的具有芳香性的单环环状基团。任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代。"5-8 元单环杂芳基"包括例如"5-7 元单环杂芳基"、"5-6 元单环杂芳基"、"5-6 元单环含氮杂芳基"、"6 元单环含氮杂芳基"等，所述

的“含氮杂芳基”中的杂原子至少含有一个氮原子，例如，仅包含 1 个或 2 个氮原子，或者，包含一个氮原子和其他的 1 个或 2 个杂原子（例如氧原子和/或硫原子），或者，包含 2 个氮原子和其他的 1 个或 2 个杂原子（例如氧原子和/或硫原子）。“5-8 元单环杂芳基”的具体实例包括但不仅限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。

术语“8-12 元稠杂芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的、含有 8-12 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子)的、不饱和的具有芳香性的环状结构。任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代。“8-12 元稠杂芳基”包括“8-10 元稠杂芳基”，“8-9 元稠杂芳基”等；具体实例包括但不限于：吡咯并吡咯、吡咯并呋喃、吡唑并吡咯、吡唑并噻吩、呋喃并噻吩、吡唑并噁唑、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-喹啉酮基、4-喹啉酮基、1-异喹啉酮基、异喹啉基、吖啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、萘啶基等。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷基”指被一个或多个氘原子取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“硝基”指-NO_2。

术语“衍生物”是指具有与化合物相似的化学结构但还含有至少一个化合物中不存在的化学基团和/或缺少至少一个化合物中存在的化学基团的物质。衍生物所比较的化合物被称为“母体”化合物。通常，“衍生物”可在一个或多个化学反应步骤中由母体化合物产生。

术语“药学上可接受的盐”指的是，化合物（例如，药物，连接子-药物化合物或配体-药物偶联物）的药学上可接受的有机或无机盐。该化合物或偶联物可含有至少一个氨基或羧基，并且因此可与相应的酸或碱形成加成盐。示例性的盐包括但不限于：硫酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢

盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐，钾盐、钠盐等。

术语“溶剂化物”指本发明中的连接子-药物化合物或配体-药物偶联物与一种或多种溶剂分子形成的，溶剂分子包括但不限于水、乙醇、乙腈、异丙醇、DMSO、乙酸乙酯等。

术语“药物组合物”是指含有一种或多种本发明所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，以及其它组分例如生理学上/可药用的载体和/或赋形剂。药物组合物的目的时促进对生物体的给药，有利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

术语“载体”是指能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送至靶点的体系。药物载体释放和靶向系统能够减少药物降解及损失，降低副作用，提高生物利用度。

术语“赋形剂”是指在药物制剂中除主药以外的附加物或辅料。如片剂中的粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂；半固体制剂软膏剂、霜剂中的基质备份；液体制剂中的防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、芳香剂、助溶剂、乳化剂、增透剂、渗透压调节剂、着色剂等均可称为赋形剂。

术语“稀释剂”或“填充剂”，主要用于增加制剂的重量和/或体积。稀释剂的加入不仅保证一定的体积大小，而且减少主要成分的剂量偏差，改善药物的压缩成型性等。

有益效果

本发明提供了一种带有高稳定性亲水连接单元的奥瑞他汀类药物偶联物，所述偶联物通过带有高稳定性亲水连接单元的氨基甲基与羟基形成醚键引入 linker，其能携带多个毒素，具有良好的血浆稳定性，良好的水溶性、均一性和安全性，能够特异性地结合肿瘤细胞中高表达的受体，并在肿瘤细胞内释放出毒素，具有良好的抗肿瘤活性，可用于预防或治疗肿瘤等疾病。

附图说明

图 1 为化合物 LP-1a 的 LC-MS 谱图。

图 2 为 VcMMAE 的 LC-MS 谱图。

图 3 为 ADC-1-1a 的 SEC-HPLC 检测结果。

图 4 为 ADC-2-1a 的 SEC-HPLC 检测结果。

图 5 为 ADC-1-2a 的 SEC-HPLC 检测结果。

图 6 为 ADC-2-2a 的 SEC-HPLC 检测结果。

图 7 为被还原过后的抗体 TR005 的轻链质谱检测结果。

图 8 和图 9 为被还原过后的 ADC-2-1a 的轻链质谱检测结果。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明，应理解，这些实施例只用于说明本发明，而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的试验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比例、比率、或份数按重量计。除非另行定义，文中所使用的所有专业和科学用于与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

本发明下列实施例中采用的通用步骤是：

通用步骤 A

偶联制备 ADC

将通过初步的纯化后单体率大于 95%的抗体分子，使用超滤离心管换液至含有 EDTA 的磷酸盐缓冲液中，浓度 10mg/mL。加入 10 倍于抗体摩尔分子数的 TCEP，室温下反应 6h。打开抗体链间二硫键，并用 Ellman 方法测定游离巯基数，判断二硫键是否全部打开。然后加入 10 倍于抗体摩尔分子数的 payload，室温下反应 6h。反应结束后，使用截留分子量为 30KDa 的超滤离心管换液至 PBS 中，并去除未偶联的 payload 得偶联 ADC（DAR=8）。

通用步骤 B

定点偶联制备 ADC

将通过初步的纯化后单体率大于 95%的抗体分子，使用超滤离心管换液至含有 EDTA 的磷酸盐缓冲液中，浓度 10mg/mL。加入 8 倍于抗体摩尔分子数的 TCEP，室温下反应 3h。使用超滤离心管换液至 pH6.5 的磷酸缓冲液中，再加入 8 倍于抗体摩尔分子数的 DHAA（脱氢抗坏血酸），室温下反应 3h。然后加入 5 倍于抗体摩尔分子数的 payload，室温下反应 3h。反应结束后，使用截留分子量为 30KDa 的超滤离心管换液至 PBS 中，并去除未偶联的 payload 得定点偶联 ADC (DAR＝2)。

通用步骤 C

反相高效液相色谱（RP-HPLC）检测 DAR

配制 RP-HPLC 流动相:

RP 流动相 A：0.1%TFA 水溶液， RP 流动相 B：0.1%TFA 乙腈溶液。

用样品稀释液将待测样品及对应的抗体对照稀释到 1mg/mL，每 98μl 稀释好的样品中加入 2μl DTT 储液，同时配制 98u1 样品稀释液加 2μl DTT 储液的空白对照，各样品混匀后，于 65°C 金属浴中加热 30min。将处理后的样品 14000rpm 离心 5 分钟或者用 0.22μm 滤器过滤以去除样品中大颗粒，并将内插管放于样品瓶中盖好盖子。

将装好样品的样品瓶放与样品板上，按照《UPLC 使用标准操作规程》设置各样品对应的位置、进样体积、进样针数和进样方法。色谱柱型号为 Proteomix RP-1000（4.6*100mm, 5μm），Sepax。

检测波长为 214nm 和 280nm。跑样方法编辑如下：

时间 min	流速 mL/min	RP 流动相 A 的体积百分含量（%）	RP 流动相 B 的体积百分含量（%）
0	0.5	75	25
3	0.5	75	25
28	0.5	50	50
30	0.5	5	95
32	0.5	5	95
33	0.5	75	25
40	0.5	75	25

通用步骤 D

SEC 检测抗体单体率

配制 SEC 流动相 50mM PB+300mM NaCl+200mM Arg，IPA=95:5，调节 pH=6.5（各缩写含义如下：PB：磷酸盐缓冲溶液，Arg：精氨酸，IPA：异丙醇）。将样品稀释到浓度在 1~2mg/ml 范围间，再将样品用 14000rpm 离心 5 分钟或者用 0.22μm 滤器过滤以去除样品中大颗粒。将样品瓶放于样品板上，按照《UPLC 使用标准操作规程》设置各样品对应的位置、进样体积、进样针数和进样方法。色谱柱型号为：XBridge BEH SEC，200Å，1.7μm，4.6*150mm，Waters。

设定检测波长为 214nm 和 280nm，编辑跑样方法为：

时间 min	流速 ml/min	SEC 流动相的百分含量（%）
0	0.8	100
12	0.8	100

通用步骤 E

疏水性相互作用色谱(HIC)测定

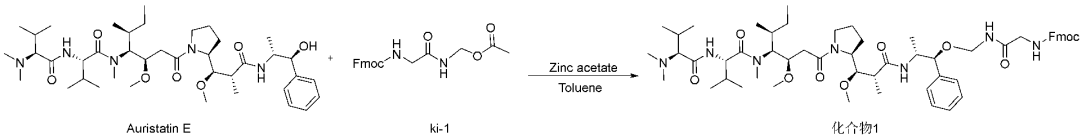
使用疏水相互作用色谱(HIC)来进行对 ADC 的分析。通过 0-100％流动相 B(MPB)洗脱，其中流动相 A(MPA)由 1.5M 硫酸铵和 0.025M 磷酸钠组成，并且 MPB 由 0.025M 的磷酸钠、25％异丙醇组成。样品上样量约为 20μg，梯度洗脱在 15 分钟完成。检测波长为 280nm，疏水性越强的样品越晚出峰。

通用步骤 F

血浆稳定性研究

取一定量的 ADC 样品，加入到已去除 IgG 的人血浆中 ,每种 ADC 重复三管，放置 37°C 水浴中孵育 ,分别孵育 0 天、3 天、7 天和 21 天后，取出 ADC 样品，每管加入 ProteinA(MabSelectSuReTMLX Lot:#10257475GE)，取 PBS 洗涤过的 100μl 垂直混合仪晃动吸附 2h ,经过洗涤洗脱步骤 , 获得孵育后的 ADC 。对孵育特定时间的 ADC 样品进行 RP-HPLC 检测。判定样品的血浆稳定性。

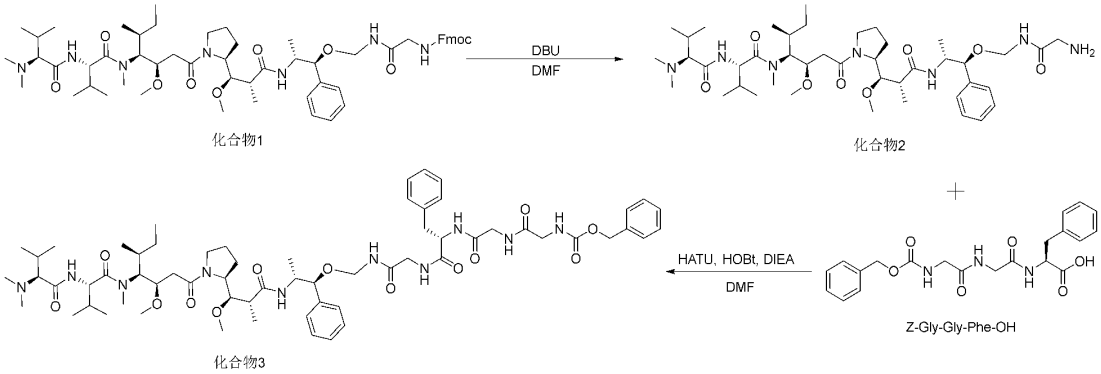
实施例 1 化合物 1 的合成



Auristatin E ki-1 化合物1

于 50 mL 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 Auristatin E (826 mg, 1.128 mmol, 1.0 eq)，ki-1(831.4 mg, 2.256 mmol, 2.0 eq，合成方法参照 CN111686259A 中化合物 1 的合成)，醋酸锌(414.2 mg ,5.64 mmol, 2.0 eq)和甲苯 (15 mL)，置换氮气 3 次，115 ℃回流反应 4 h，停止反应，冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩，反相制备柱纯化，冻干得白色固体（605mg，51.55%）。LC-MS m/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1041.3。

实施例 2 化合物 3 的合成



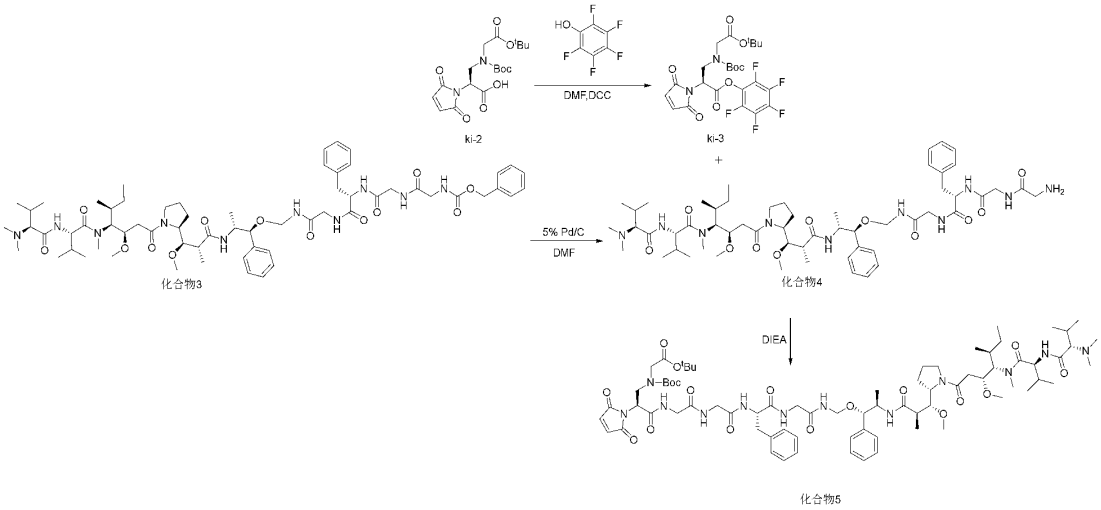
化合物1 化合物2 化合物3 Z-Gly-Gly-Phe-OH

于 10 mL EP 管中依次加入 Z-Gly-Gly-Phe-OH (240 mg, 0.581 mmol, 1.0 eq)，

HATU(264 mg, 0.697 mmol, 1.2 eq)，HOBt(94 mg, 0.697 mmol, 1.2 eq)，和 DMF(2 mL)，室温搅拌备用。

另取 25 mL 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 1 (605 mg, 0.581 mmol, 1.0 eq)和 DMF(8 mL)，室温搅拌溶解后，加入 DBU(95.6μL, 0.64 mmol, 1.1eq)，室温反应 0.5 h，TLC 监控，原料消失，产生化合物 2，然后将上述混合液中加至此瓶中，再加入 DIEA(96 μL, 0.581 mmol, 1.0 eq)。室温反应 1 h，HPLC 监控。反应结束后，经反相制备柱纯化得白色固体产物(487mg，69.08%)。LC-MS m/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1213.6。

实施例 3 化合物 5 的合成

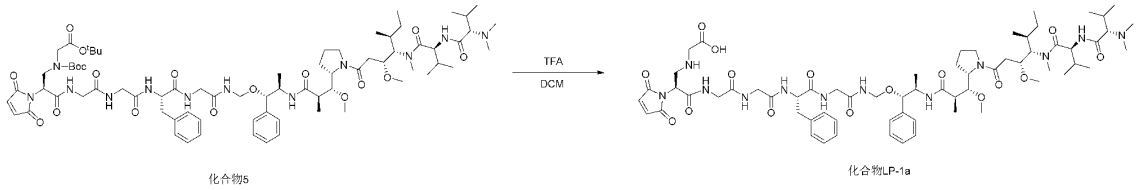


于 25 mL 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 3(487 mg, 0.402 mmol, 1.0 eq), 5%Pd/C(48.7 mg)和 DMF(5 mL)，氢气置换 3 次后，室温反应 1h，HPLC 监控反应，原料消失，产生一新峰，为化合物 4，记为反应液①。

另取 25 mL 单口瓶中加入 ki-2 (176 mg, 0.442 mmol, 1.1 eq 合成方法参照 CN108452321A), 五氟苯酚(81 mg, 0.442 mmol, 1.1 eq), DCC(91 mg, 0.442 mmol, 1.1 eq)和 DMF(3 mL)，室温反应 30 min，TLC 监控，反应结束得到 ki-3，记为反应液②。

然后把反应液①过滤到新的 25 mL 单口圆底烧瓶中，冰水浴下加入 DIEA(73 μL, 0.442 mmol, 1.1 eq)，②的反应液滤液，加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应，将反应液过滤，滤液在冰浴搅拌下加入到含有化合物 4 的反应液中，然后加入，撤去冰浴，室温反应 1 h，HPLC 监控。反应液直接经反相制备纯化，制备液冻干，得到白色固体产物(320mg，54.53%)。LC-MS m/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：730.4。

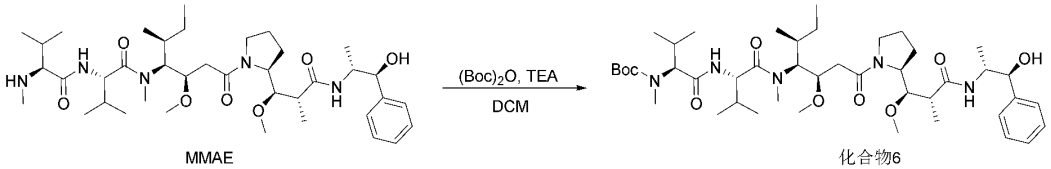
实施例 4 化合物 LP-1a 的合成



化合物5 化合物LP-1a

将化合物 5 (100 mg, 0.0685 mmol, 1.0 eq)溶于 10 mL 干燥二氯甲烷，4mL TFA，室温反应 3 h，HPLC 监控。反应结束后，减压浓缩除去溶剂，经反相制备柱纯化，冻干制备液，得白色固体产物(21 mg，29.78%)。LC-MS m/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：652.4。LC-MS 谱图见图 1。

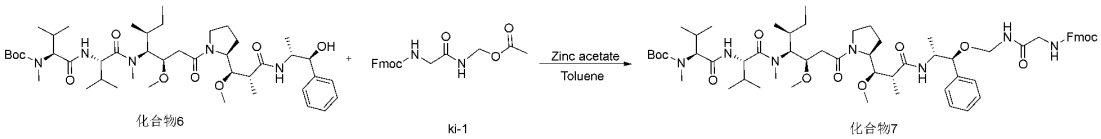
实施例 5 化合物 6 的合成



MMAE 化合物6

100 mL 单口瓶中加入 MMAE (2.0 g, 2.79 mmol，1.0eq)，$(Boc)_2O$ (1.21g, 5.57 mmol，2.0eq)， DCM（20 mL）溶清，冰水浴下加入 TEA(563 mg, 5.57 mmol，2.0eq),加完后升至室温反应 72 h，TLC 监控，原料 MMAE 反应完。后处理：反应液减压浓缩后，经柱层析纯化（洗脱剂：DCM/MeOH=20/1）得到白色固体 (2.28g，100%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:818.4。

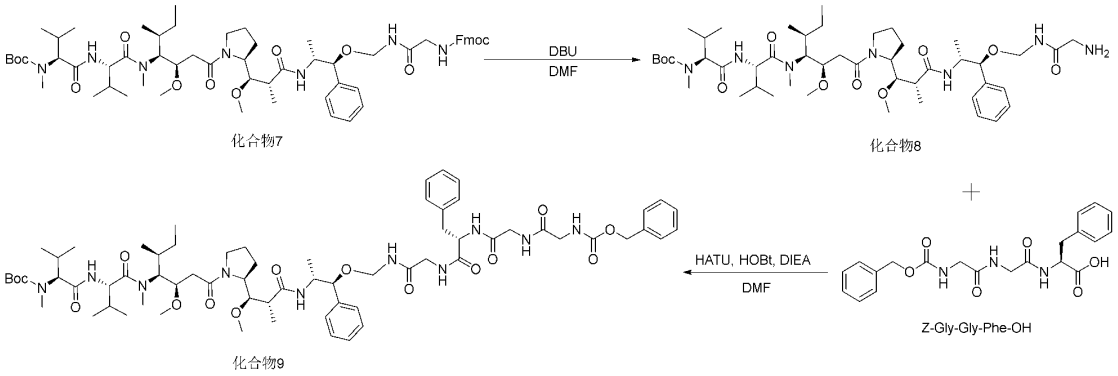
实施例 6 化合物 7 的合成



化合物6 ki-1 化合物7

100 mL 单口瓶中依次加入化合物 6(2.28 g, 2.79 mmol，1.0eq)，ki-1(2.05 g, 5.57 mmol，2.0eq), 醋酸锌(1.02g, 5.57 mmol，2.0eq),甲苯（30 mL）溶解，N_2 置换 3 次后，N_2 保护下升至 115°C 反应 4h，停止反应，冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩，反相制备柱纯化，制备液冻干得到白色固体产物（1.071g，34%）。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1126.4。

实施例 7 化合物 9 的合成

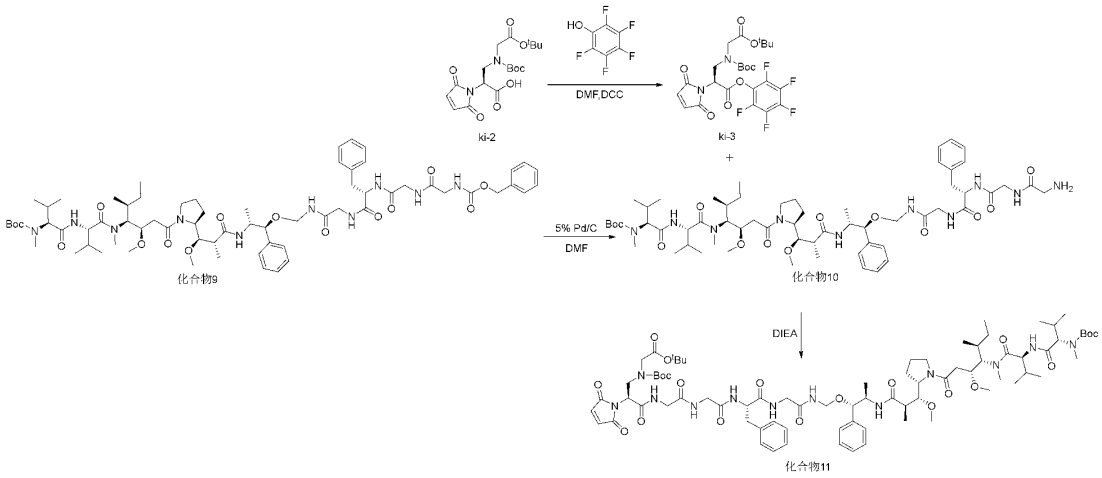


化合物7 化合物8 化合物9

于 50 mL 单口瓶中加入化合物 7(900 mg , 0.8mmol,1.0eq)和 DMF（9mL），搅拌溶清后，冰水浴下滴加 DBU(134mg, 0.88mmol,1.1eq)，加完后升至室温反应 30min。TLC 监控，反应结束，记为反应液①；

另取 50 mL 单口瓶中加入 Z-Gly-Gly-Phe-OH(364mg, 0.88mmol,1.1eq），HATU(365mg, 0.96mmol,1.2eq）, HOBt(129.7mg, 0.96mmol,1.2eq）和 DMF(7 mL)溶清后，冰水浴下依次滴加反应液①，DIEA (103.4mg, 0.8mmol,1.0eq)，加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应。反应液经反相制备纯化，制备液冻干得到白色固体 (960mg，92.4%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1299.6。

实施例 8 化合物 11 的合成



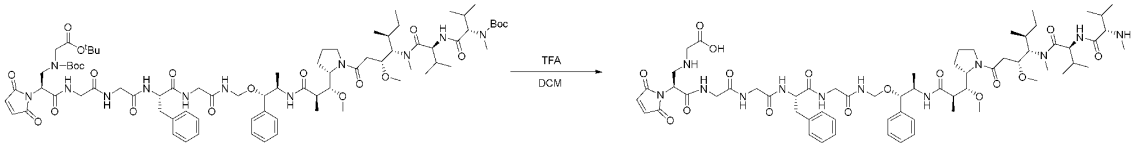
ki-2 ki-3 化合物9 化合物10 化合物11

于 50 mL 单口瓶中加入化合物 10(960 mg , 0.74mmol,1.0eq), 5%Pd/C(960mg)和 DMF（10mL），H_2 置换 3 次后，室温反应 1h，HPLC 监控反应，记为反应液①；

另取 25 mL 单口瓶中加入 ki-2(322.7mg, 0.81mmol,1.1eq），DCC(167mg, 0.81mmol,1.1eq）和 DMF(5 mL)溶清后，冰水浴下加入五氟苯酚 (149mg, 0.81mmol,1.1eq)，加完后升至室温反应 30min，TLC 监控反应，反应完，得到 ki-3，记为反应液②。

将反应液①过滤至 50mL 单口瓶中，冰水浴下加入 DIEA(105mg, 0.81mmol,1.1eq)，②的反应液滤液，加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应。反应液经反相制备纯化，制备液冻干，得到白色固体 (895mg，78.5%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：773.4。

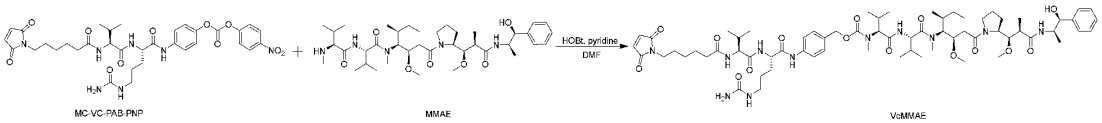
实施例 9 化合物 LP-2a 的合成



化合物11 化合物LP-2a

将化合物 12(400 mg, 0.259 mmol，1.0eq)溶于 20 mL 干燥二氯甲烷，8 mL TFA，室温反应 3 h，HPLC 监控。反应结束后，减压浓缩除去溶剂，粗品经反相制备柱纯化，制备液冻干，得到白色固体 (248 mg，74%)，LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：645.3。

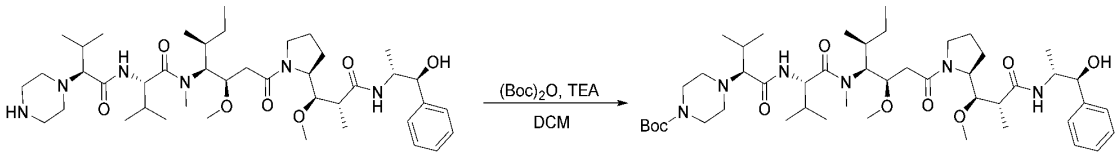
实施例 10VcMMAE 的合成



MC-VC-PAB-PNP MMAE VcMMAE

于 25 mL 圆底烧瓶中，加入 MMAE（120 mg，0.167mmol，1.0 eq）和 MC-VC-PAB-PNP（186 mg，0.25mmol，1.5 eq），用 DMF（5mL）溶解后，依次加入 HOBt(27.1 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq)和吡啶(1mL)，室温下搅拌过夜，HPLC 监控。反应结束后，粗品经反相制备柱纯化，制备液冻干，得到白色固体 (158.3 mg，72%)，LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：659.0。 LC-MS 谱图见图 2。

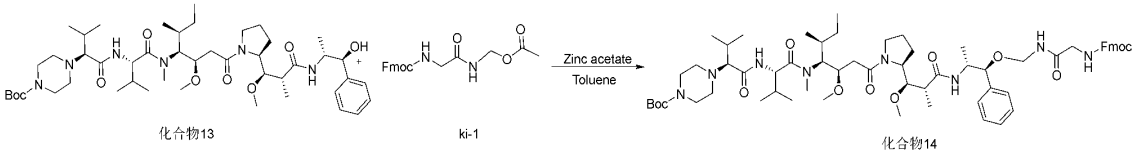
实施例 11 化合物 13 的合成



化合物12 化合物13

参照实施例 5 的合成方法，以化合物 12（参照专利 CN106279352 中化合物 17 的合成）为原料合成化合物 13。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:873.6

实施例 12 化合物 14 的合成

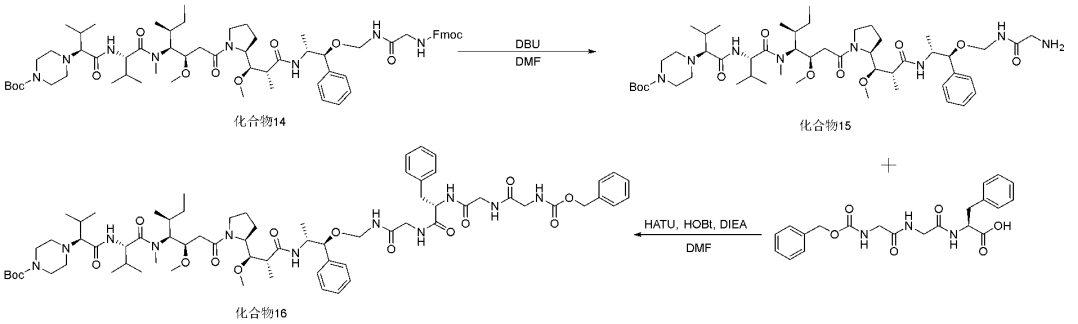


化合物13 ki-1 化合物14

参照实施例 6 的合成方法，以化合物 13 和 ki-1 为原料合成化合物 14。LC-MSm/z

（ES^+）：$[M+H]^+$:1180.7。

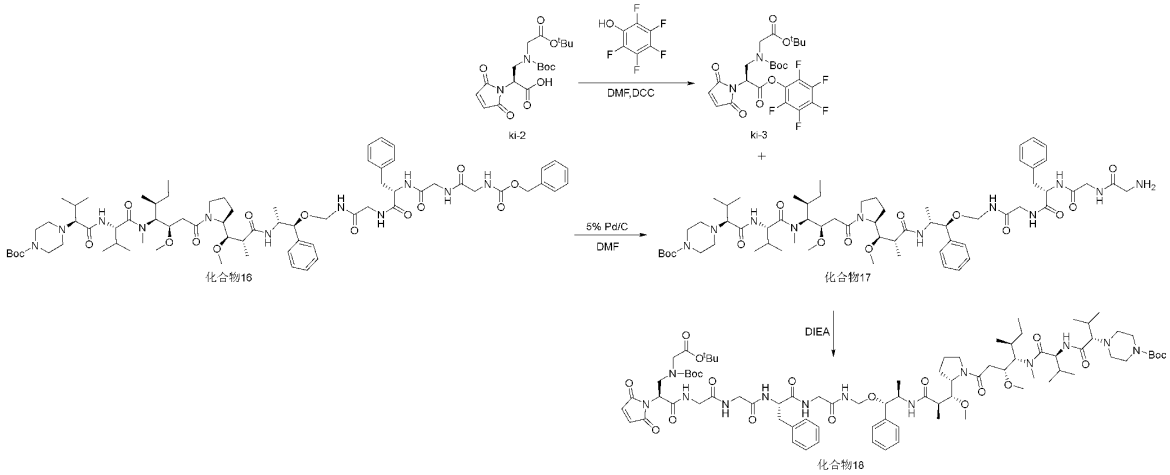
实施例 13 化合物 16 的合成



化合物14　化合物15　化合物16

参照实施例 7 的合成方法，以化合物 14 为原料合成化合物 16。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1353.9。

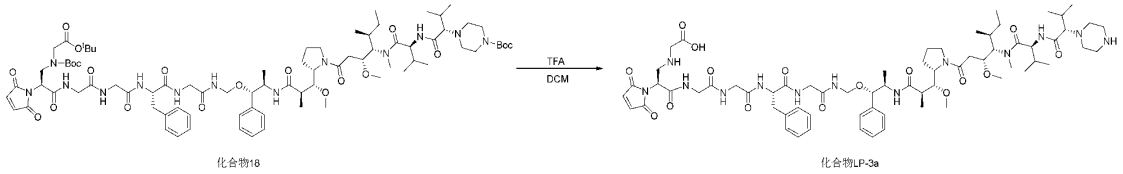
实施例 14 化合物 18 的合成



ki-2　ki-3　化合物16　化合物17　化合物18

参照实施例 8 的合成方法，以化合物 16 为原料合成化合物 18。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1600.9。

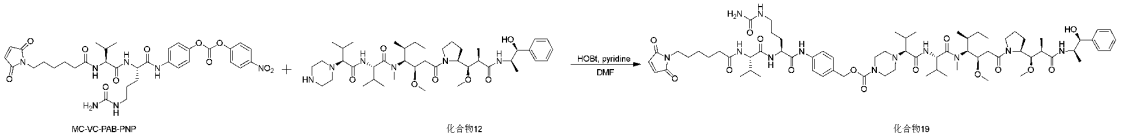
实施例 15 化合物 LP-3a 的合成



化合物18　化合物LP-3a

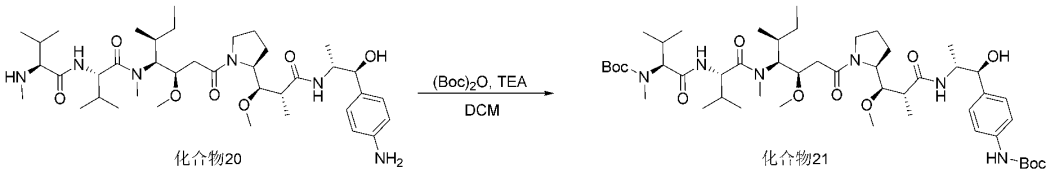
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 18 为原料合成化合物 LP-3a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1344.7。

实施例 16 化合物 23 的合成



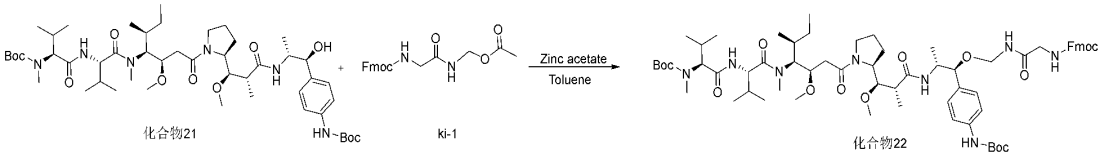
参照实施例 10 的合成方法，以化合物 12 和 MC-VC-PAB-PNP 为原料合成化合物 19。LC-MS m/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1371.8。

实施例 17 化合物 21 的合成



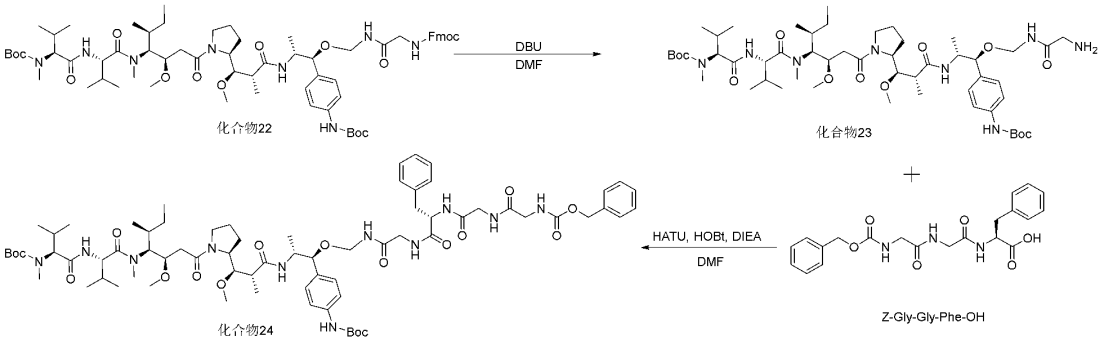
参照实施例 5 的合成方法，以化合物 20（参照专利 US2017014524A1 合成）为原料合成化合物 21。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:933.6。

实施例 18 化合物 22 的合成



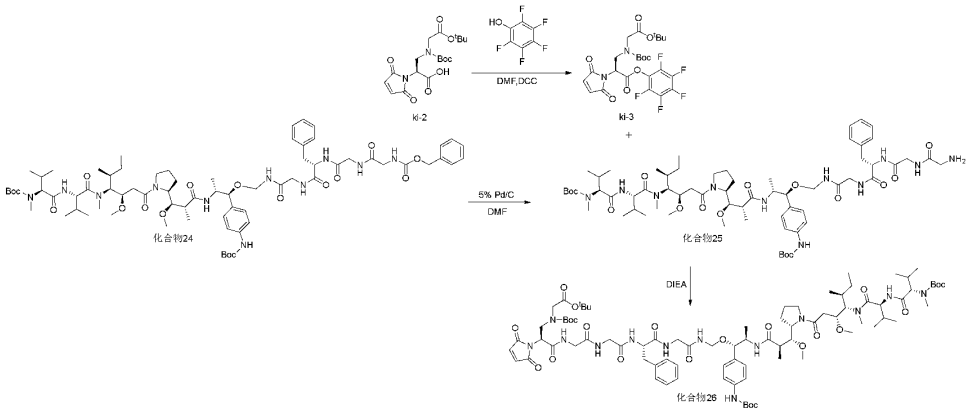
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 21 和 ki-1 为原料合成化合物 22。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1241.7。

实施例 19 化合物 24 的合成



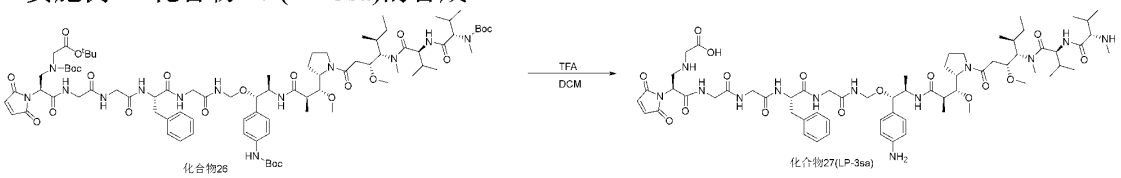
参照实施例 7 的合成方法，以化合物 22 为原料合成化合物 24。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1414.8。

实施例 20 化合物 26 的合成



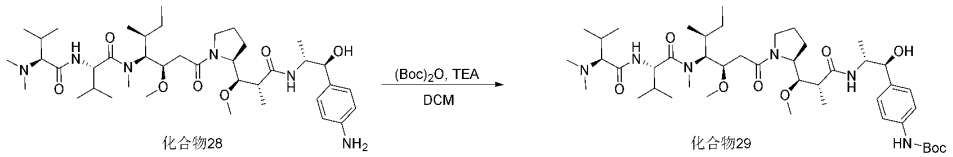
参照实施例 8 的合成方法，以化合物 24 为原料合成化合物 26。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1660.9。

实施例 21 化合物 27 (LP-3sa)的合成



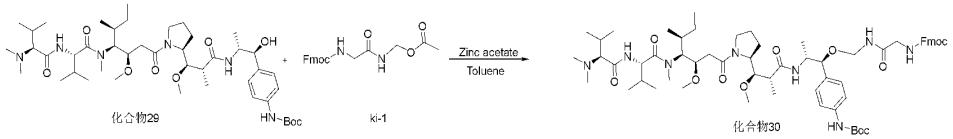
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 26 为原料合成化合物 27（LP-3sa）。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1304.7。

实施例 22 化合物 29 的合成



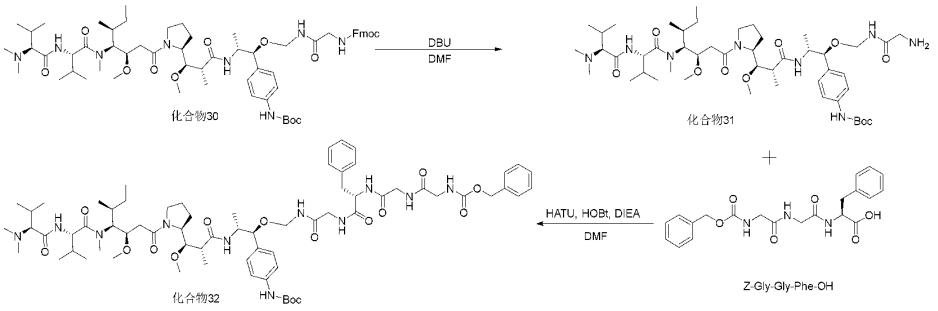
参照实施例 5 的合成方法，以化合物 28（参照专利 US2017014524A1 合成）为原料合成化合物 29。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:847.6。

实施例 23 化合物 30 的合成



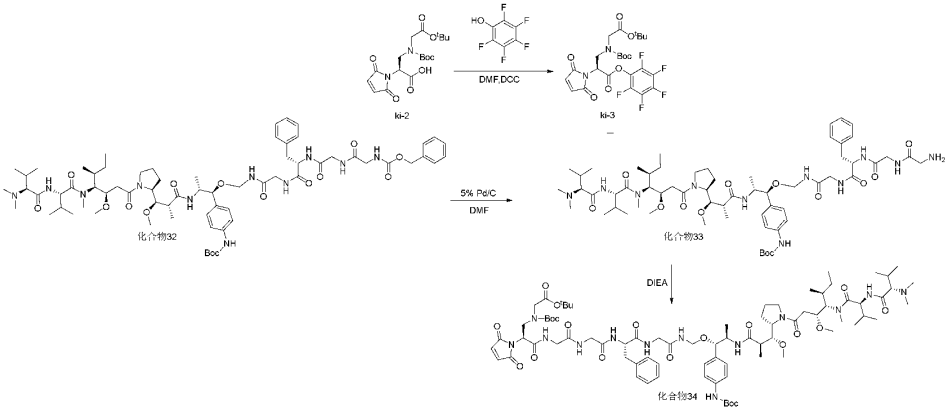
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 29 和 ki-1 为原料合成化合物 30。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1155.7。

实施例 24 化合物 32 的合成



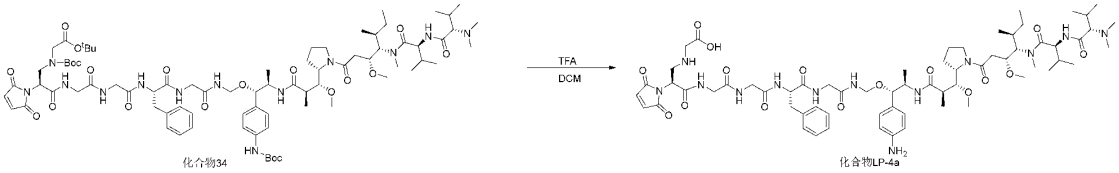
参照实施例 7 的合成方法，以化合物 30 为原料合成化合物 32。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1328.8。

实施例 25 化合物 34 的合成



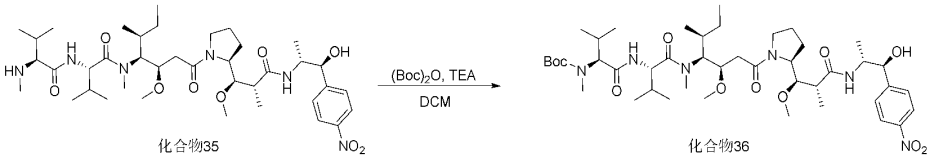
参照实施例 8 的合成方法，以化合物 32 为原料合成化合物 34。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1574.9。

实施例 26 化合物 LP-4a 的合成



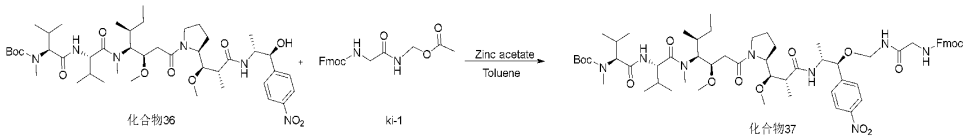
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 34 为原料合成化合物 LP-4a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1318.7。

实施例 27 化合物 36 的合成



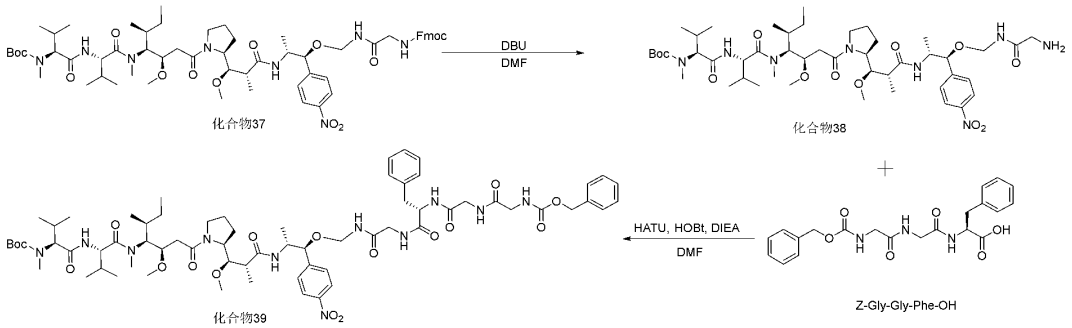
参照实施例 5 的合成方法，以化合物 35（参照专利 US20210346523A1 合成）为原料合成化合物 36。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:863.5。

实施例 28 化合物 37 的合成



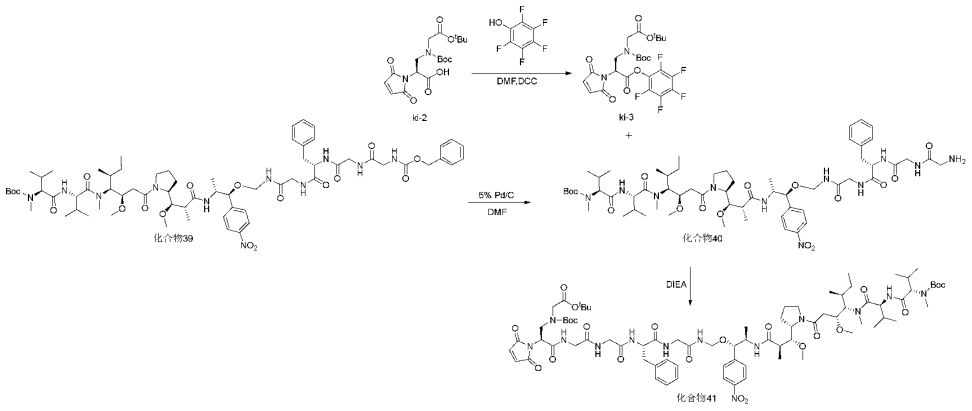
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 36 和 ki-1 为原料合成化合物 37。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1171.7。

实施例 29 化合物 39 的合成



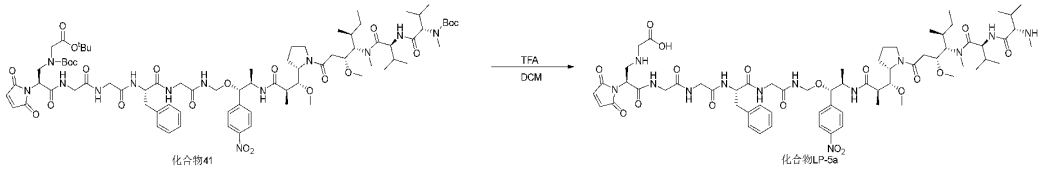
参照实施例 7 的合成方法，以化合物 37 为原料合成化合物 39。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1344.7。

实施例 30 化合物 41 的合成



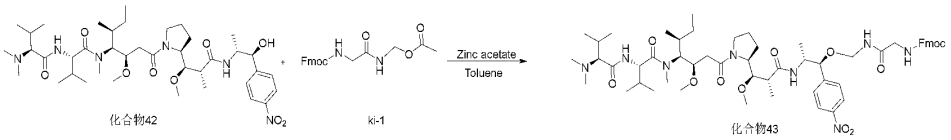
参照实施例 8 的合成方法，以化合物 39 为原料合成化合物 41。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1590.9。

实施例 31 化合物 LP-5a 的合成



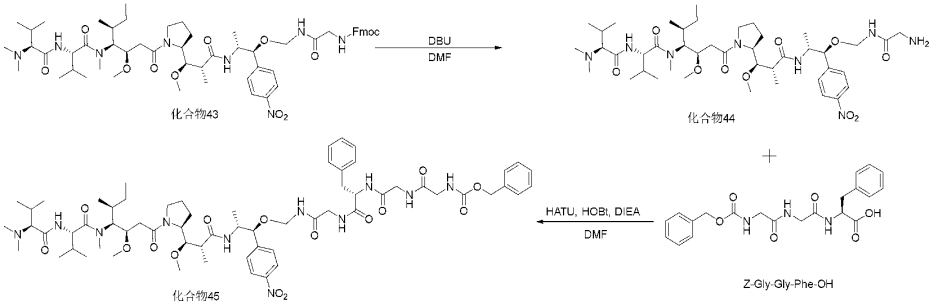
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 41 为原料合成化合物 LP-5a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1334.7。

实施例 32 化合物 43 的合成



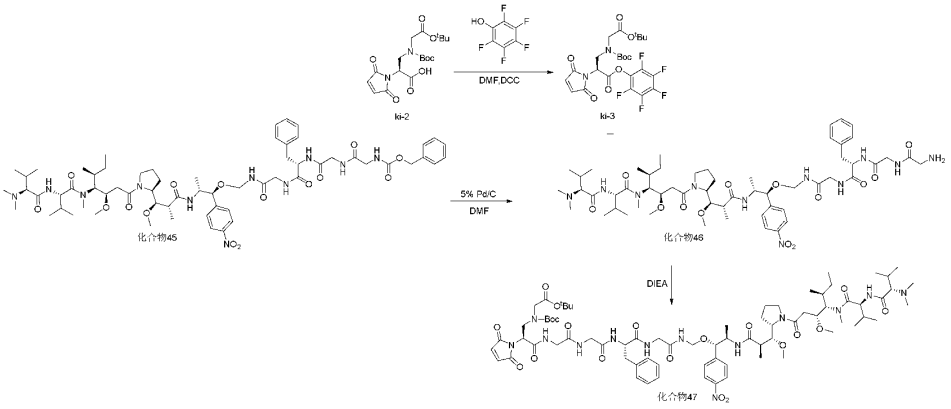
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 42（参照专利 US20210346523A1 中化合物 17 的合成）和 ki-1 为原料合成化合物 43。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1085.6。

实施例 33 化合物 45 的合成



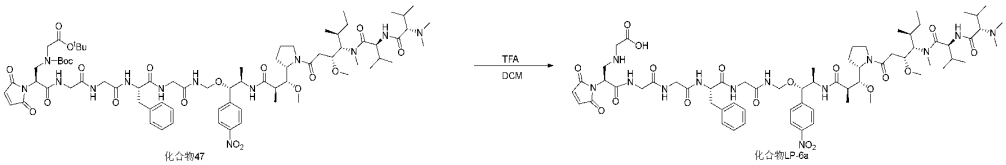
参照实施例 7 的合成方法，以化合物 43 为原料合成化合物 45。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1258.7。

实施例 34 化合物 47 的合成



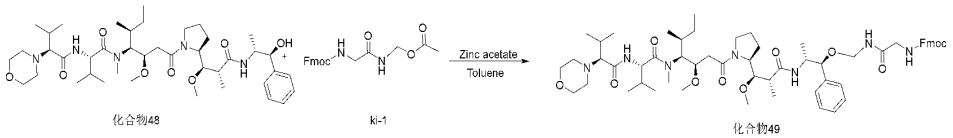
参照实施例 8 的合成方法，以化合物 45 为原料合成化合物 47。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1504.8。

实施例 35 化合物 LP-6a 的合成



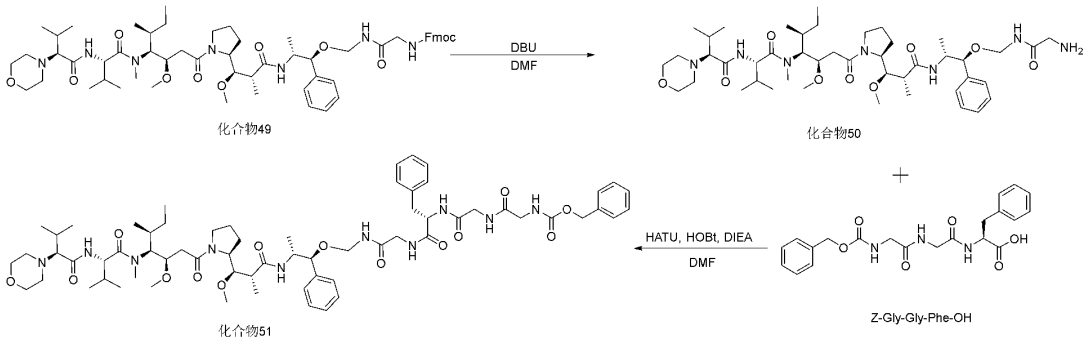
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 47 为原料合成化合物 LP-6a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1348.7。

实施例 36 化合物 49 的合成



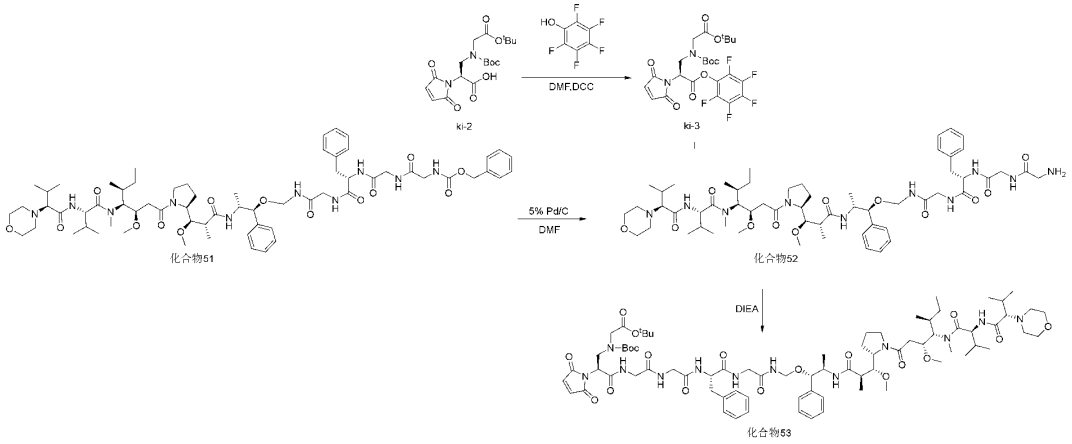
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 48（参照专利 CN106279352 中化合物 6 的合成）和 ki-1 为原料合成化合物 49。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1082.6。

实施例 37 化合物 51 的合成



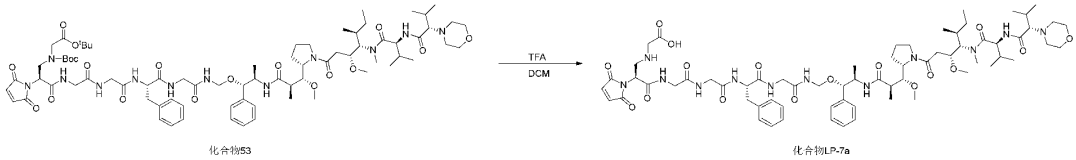
参照实施例 7 的合成方法，以化合物 49 为原料合成化合物 51。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1255.7。

实施例 38 化合物 53 的合成



参照实施例 8 的合成方法，以化合物 51 为原料合成化合物 53。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1501.8。

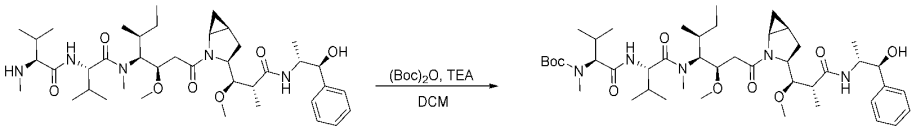
实施例 39 化合物 LP-7a 的合成



参照实施例 9 的合成方法，以化合物 53 为原料合成化合物 LP-7a。LC-MSm/z（ES^+）：

[M+H]$^+$：1345.7。

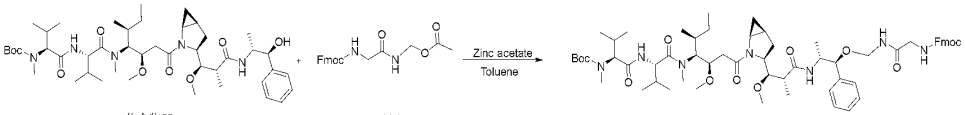
实施例 40 化合物 63 的合成



化合物54 化合物55

参照实施例 5 的合成方法，以化合物 54（参照专利 CN113121639A 中化合物 1 的合成）为原料合成化合物 55。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$:830.6。

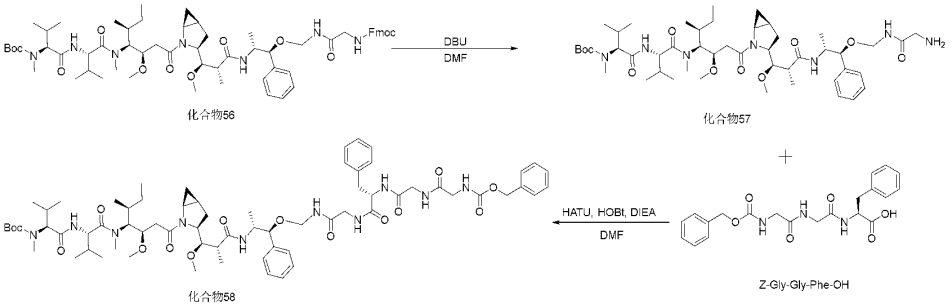
实施例 41 化合物 56 的合成



化合物55 ki-1 化合物56

参照实施例 6 的合成方法，以化合物 55 和 ki-1 为原料合成化合物 56。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$:1138.7。

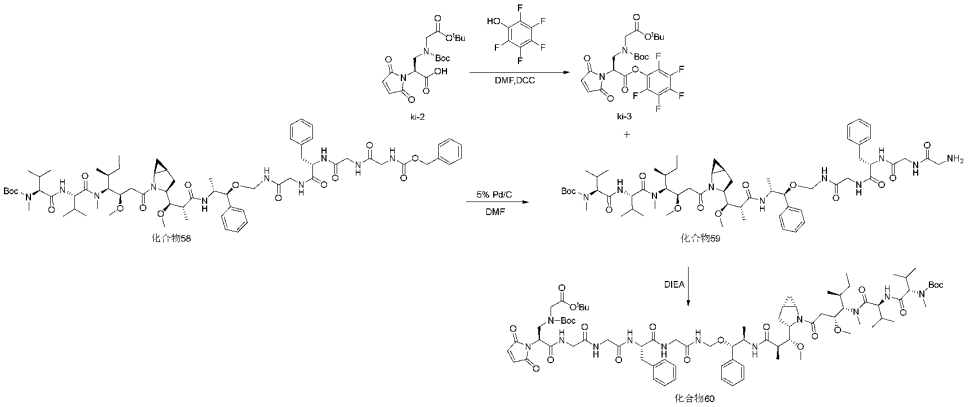
实施例 42 化合物 58 的合成



化合物56 化合物57 化合物58 Z-Gly-Gly-Phe-OH

参照实施例 7 的合成方法，以化合物 56 为原料合成化合物 58。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$:1311.8。

实施例 43 化合物 60 的合成

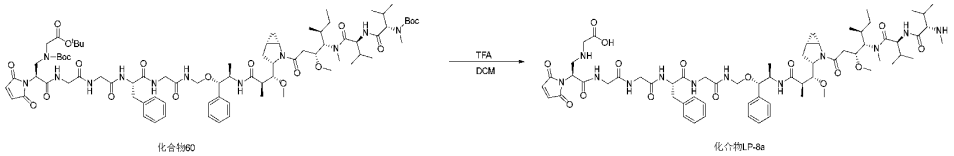


ki-2 ki-3 化合物58 化合物59 化合物60

参照实施例 8 的合成方法，以化合物 58 为原料合成化合物 60。LC-MSm/z（ES$^+$）：

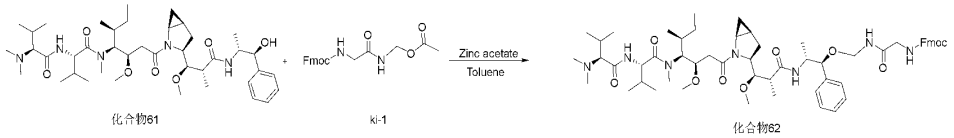
[M+H]$^+$:1557.9。

实施例 44 化合物 LP-8a 的合成



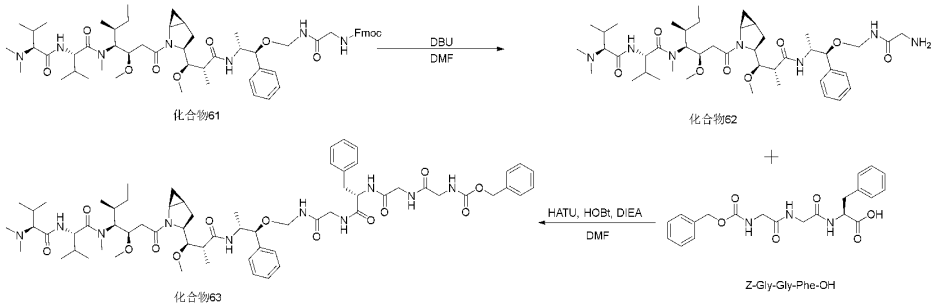
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 60 为原料合成化合物 LP-8a。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$：1301.7。

实施例 45 化合物 62 的合成



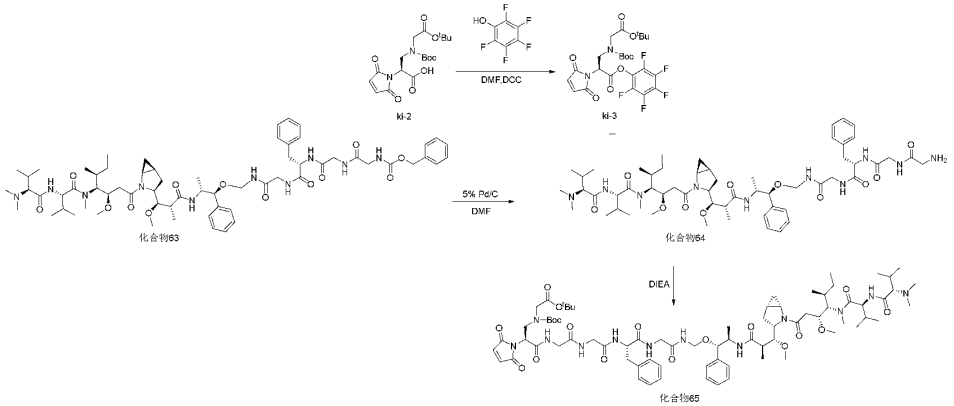
参照实施例 6 的合成方法，以化合物 61（参照专利 CN113121639A 中化合物 1 的合成）和 ki-1 为原料合成化合物 62。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$:1052.6。

实施例 46 化合物 63 的合成



参照实施例 7 的合成方法，以化合物 61 为原料合成化合物 63。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M+H]$^+$:1225.7。

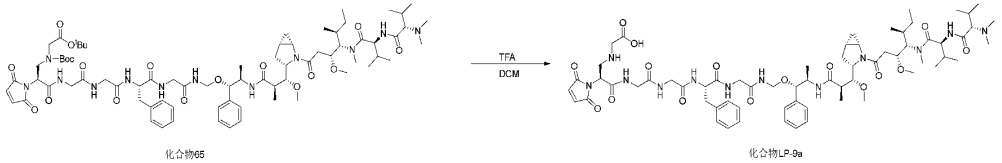
实施例 47 化合物 65 的合成



参照实施例 8 的合成方法，以化合物 63 为原料合成化合物 65。LC-MSm/z（ES$^+$）：

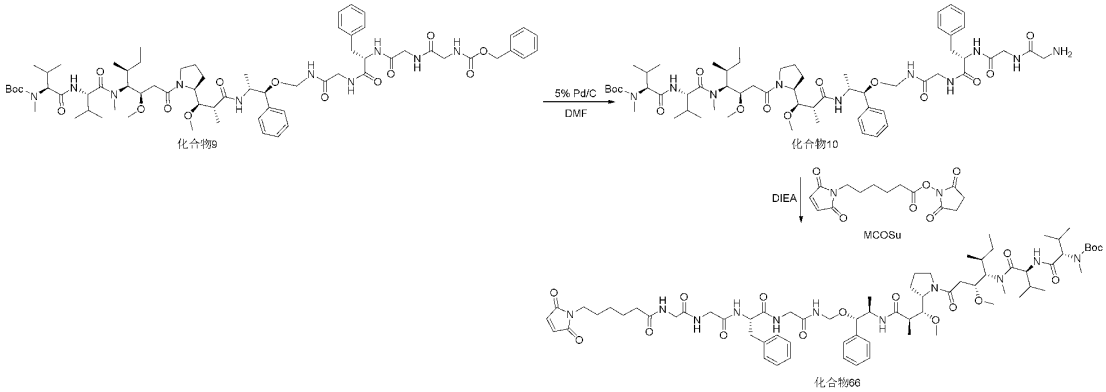
$[M+H]^+$:1471.8。

实施例 48 化合物 LP-9a 的合成



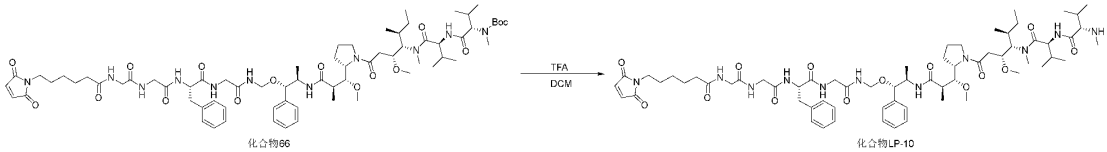
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 65 为原料合成化合物 LP-9a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1315.7。

实施例 49 化合物 66 的合成



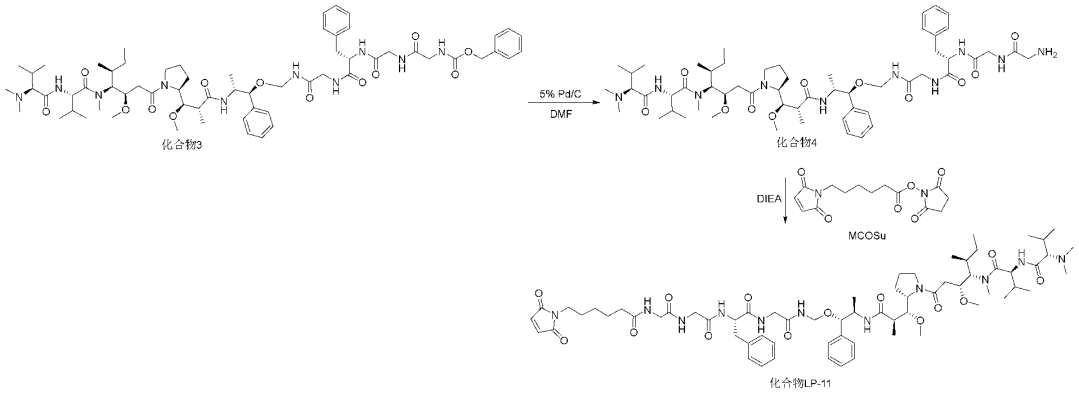
于 50 mL 单口瓶中加入化合物 9(960mg, 0.74mmol, 1.0eq), 5%Pd/C(960mg)和 DMF（10mL），H_2 置换 3 次后，室温反应 1h，HPLC 监控反应，反应完成，记为反应液①；将反应液①过滤至 50mL 单口瓶中，冰水浴下依次加入 MCOSU（274mg, 0.89mmol, 1.2eq）和 DIEA(105mg, 0.81mmol, 1.1eq)，加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应。反应液经反相制备纯化，制备液冻干，得到白色固体 (847.5mg，84.3%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1358.2。

实施例 50 化合物 LP-10 的合成



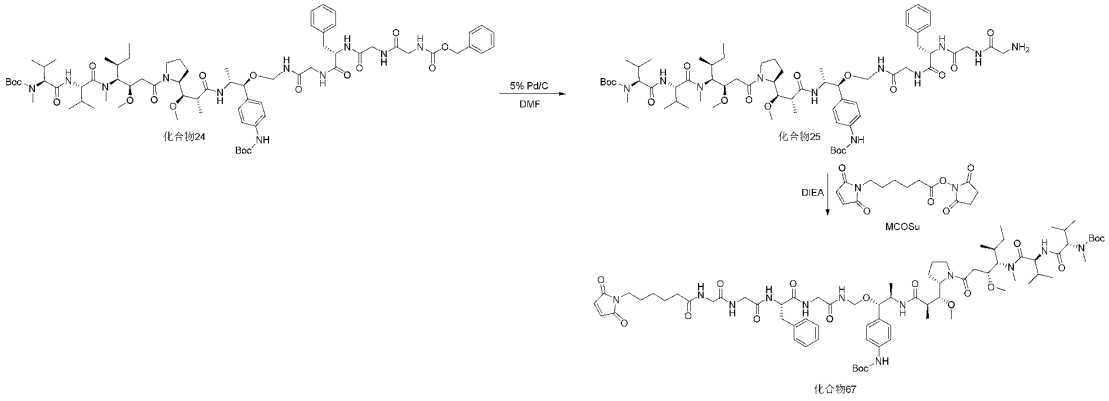
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 66 为原料合成化合物 LP-10。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：630.0。

实施例 51 化合物 LP-11 的合成



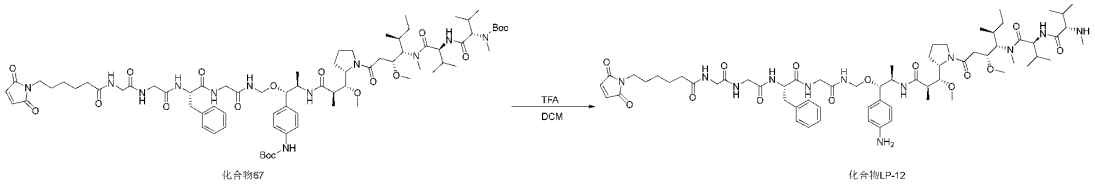
参照实施例 49 的合成方法，以化合物 3 为原料合成化合物 LP-11。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1272.8。

实施例 52 化合物 67 的合成



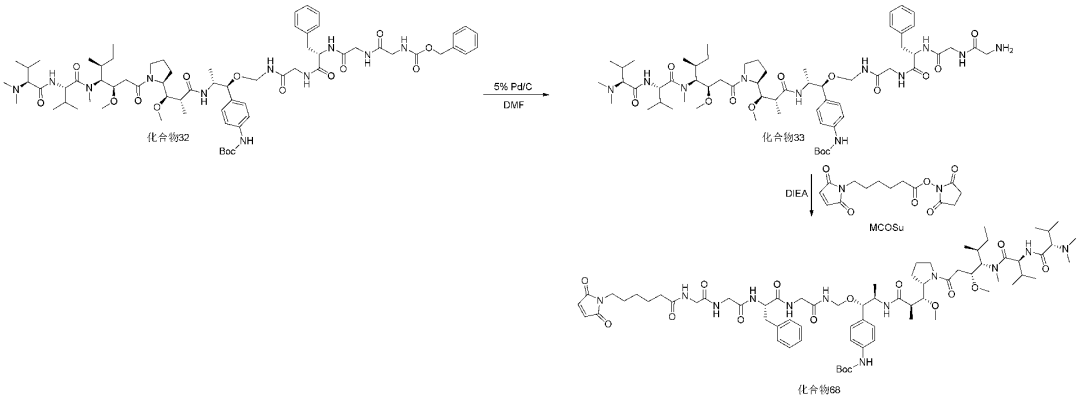
参照实施例 49 的合成方法，以化合物 28 为原料合成化合物 67。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1473.9。

实施例 53 化合物 LP-12 的合成



参照实施例 9 的合成方法，以化合物 67 为原料合成化合物 LP-12。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1273.8。

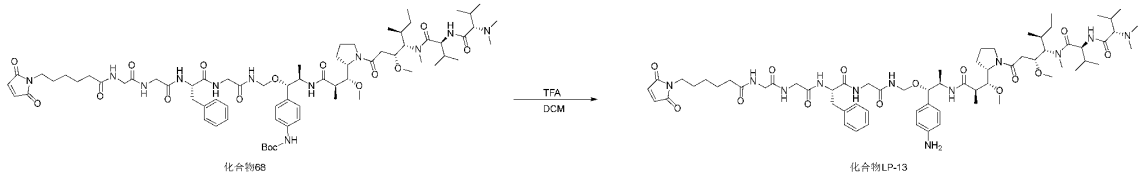
实施例 54 化合物 68 的合成



化合物32 化合物33 化合物68

参照实施例 49 的合成方法，以化合物 36 为原料合成化合物 68。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1387.8。

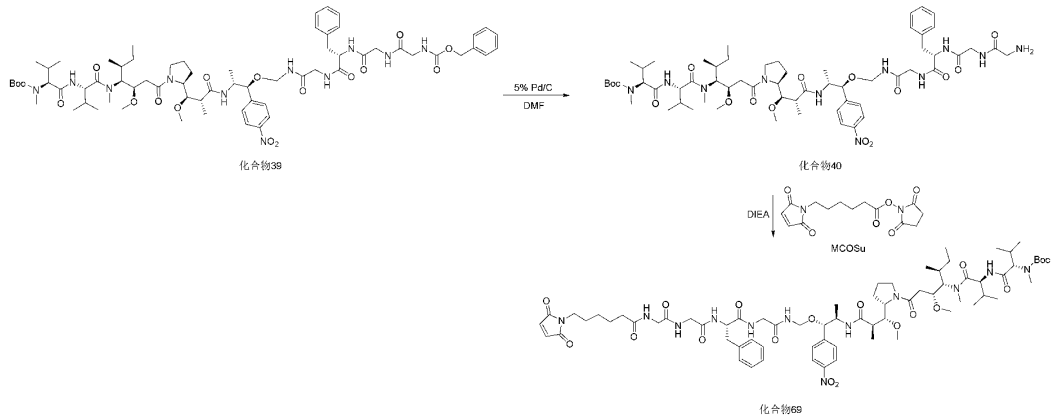
实施例 55 化合物 LP-13 的合成



化合物68 化合物LP-13

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 68 为原料合成化合物 LP-13。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1287.8。

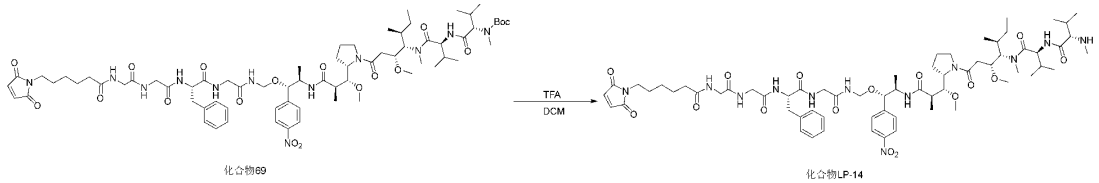
实施例 56 化合物 69 的合成



化合物39 化合物40 化合物69

参照实施例 49 的合成方法，以化合物 39 为原料合成化合物 69。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1403.8。

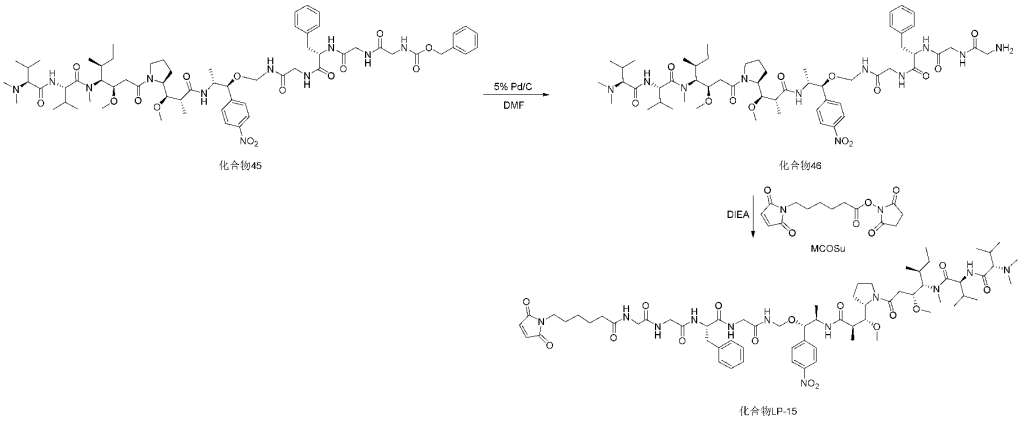
实施例 57 化合物 LP-14 的合成



化合物69 化合物LP-14

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 69 为原料合成化合物 LP-14。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1303.7。

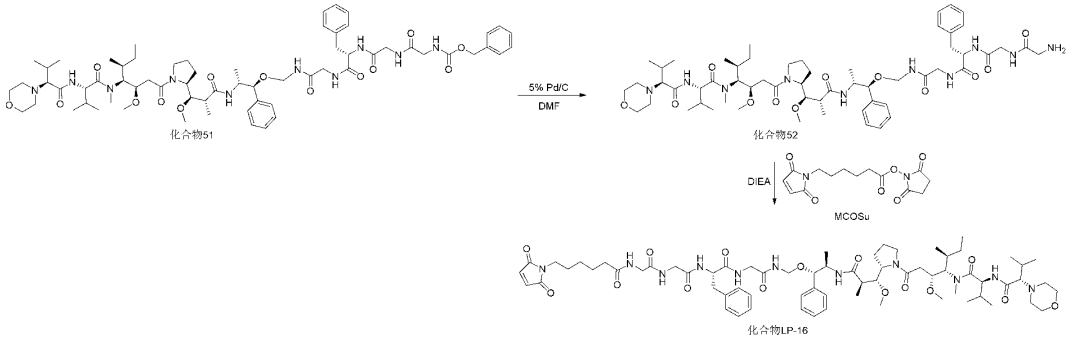
实施例 58 化合物 LP-15 的合成



化合物45　化合物48　化合物LP-15

参照实施例 49 的合成方法，以化合物 45 为原料合成化合物 LP-15。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1403.8。

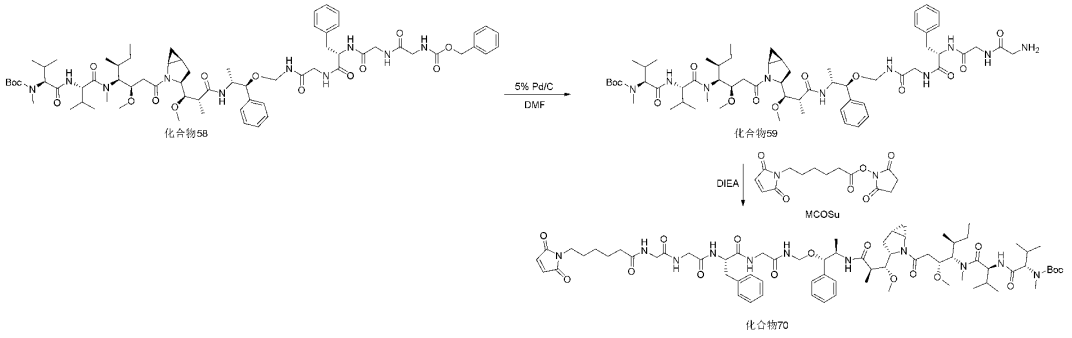
实施例 59 化合物 LP-16 的合成



化合物51　化合物52　化合物LP-16

参照实施例 49 的合成方法，以化合物 51 为原料合成化合物 LP-16。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$:1314.8。

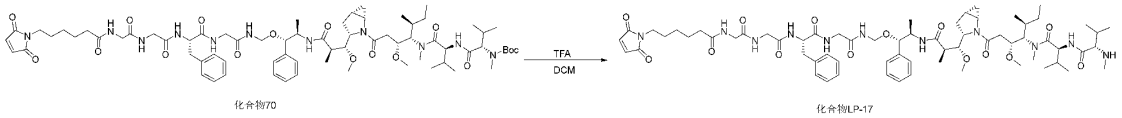
实施例 60 化合物 70 的合成



化合物58　化合物59　化合物70

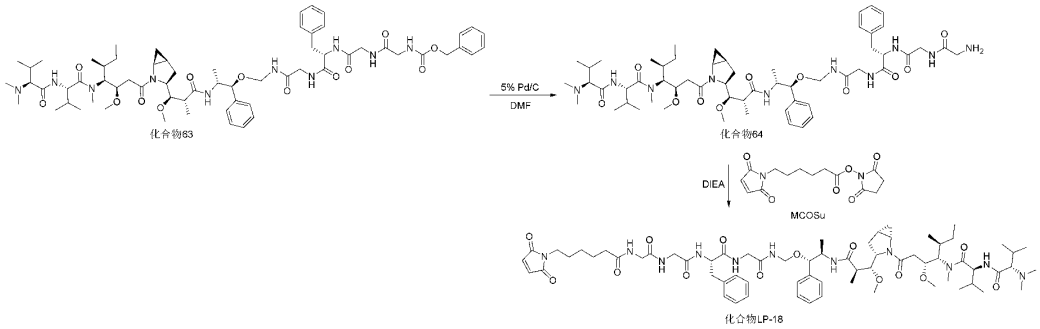
参照实施例 49 的合成方法，以化合物 58 为原料合成化合物 70。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1370.8。

实施例 61 化合物 LP-17 的合成



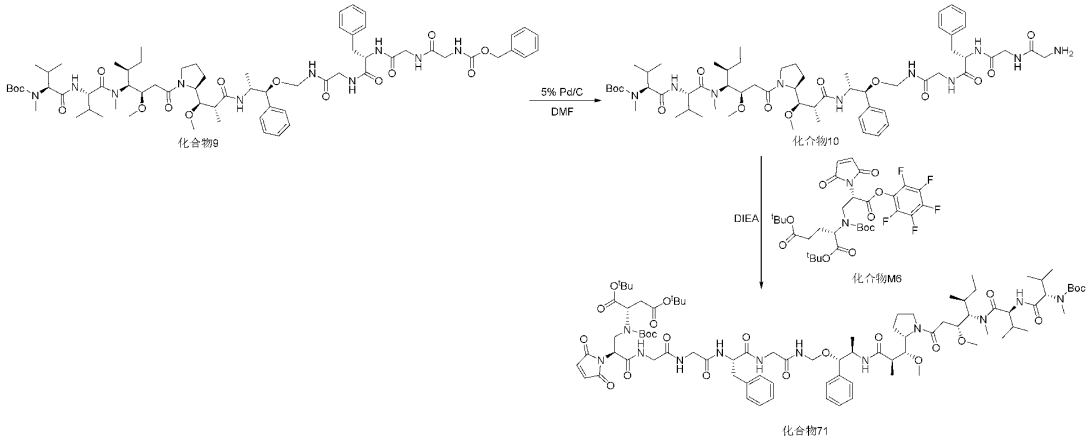
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 70 为原料合成化合物 LP-17。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1270.8。

实施例 62 化合物 LP-18 的合成



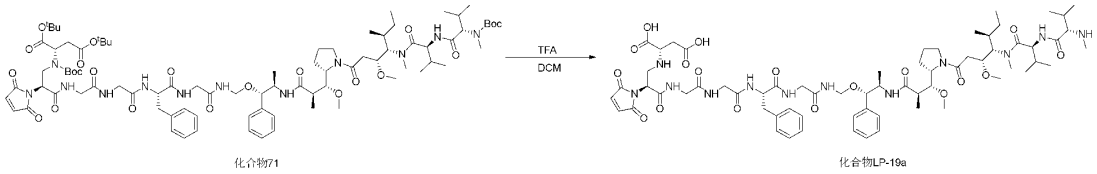
参照实施例 49 的合成方法，以化合物 63 为原料合成化合物 LP-18。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1284.8。

实施例 63 化合物 71 的合成



于 50 mL 单口瓶中加入化合物 9(960mg, 0.74mmol, 1.0eq), 5%Pd/C(960mg)和 DMF（10mL），H_2 置换 3 次后，室温反应 1h，HPLC 监控反应，反应完成，记为反应液①；将反应液①过滤至 50mL 单口瓶中，冰水浴下依次加入化合物 M6（512.5mg, 0.74mmol, 1.0eq，化合物 M6 参照 CN113827736 中化合物 M6 的合成）和 DIEA(105mg, 0.81mmol, 1.1eq)，加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应。反应液经反相制备纯化，制备液冻干，得到白色固体 (860mg，70%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1660.1。

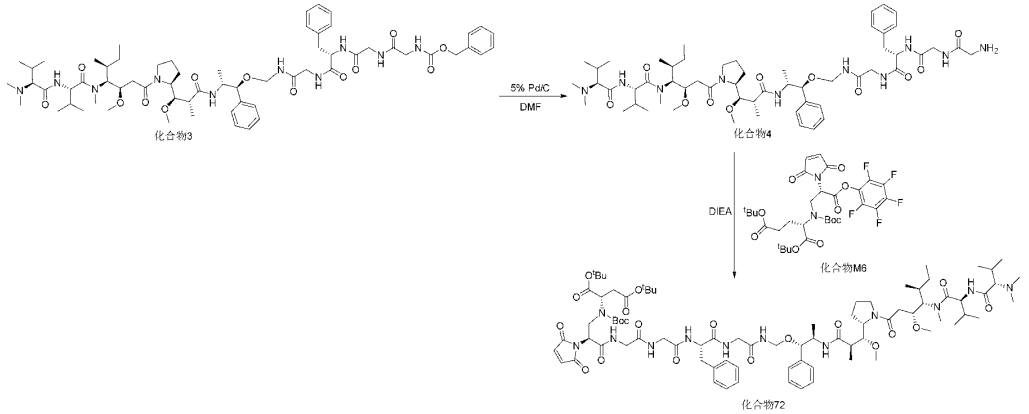
实施例 64 化合物 LP-19a 的合成



化合物71 化合物LP-19a

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 71 为原料合成化合物 LP-19a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：674.4。

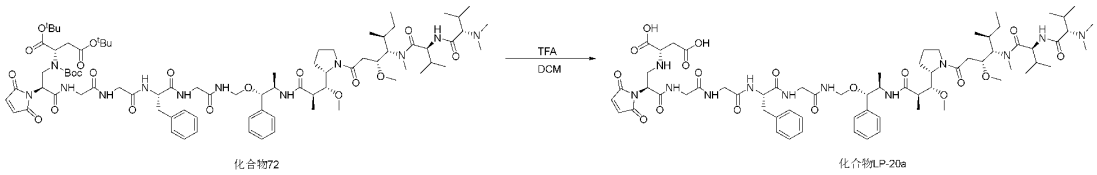
实施例 65 化合物 72 的合成



化合物3 化合物4 化合物M6 化合物72

参照实施例 63 的合成方法，以化合物 3 为原料合成化合物 72。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：783.5。

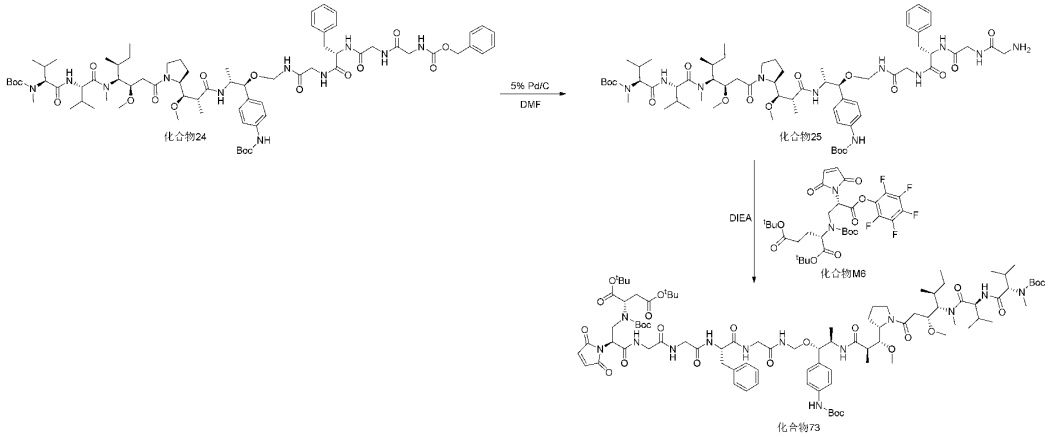
实施例 66 化合物 LP-20a 的合成



化合物72 化合物LP-20a

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 72 为原料合成化合物 LP-20a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：681.4。

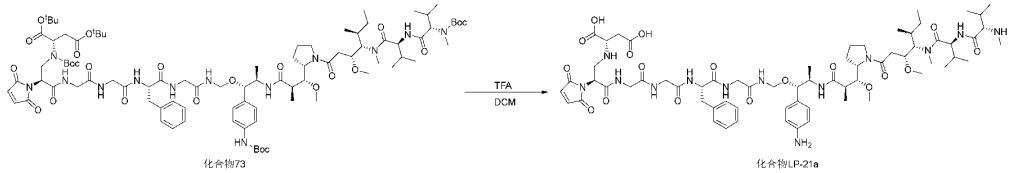
实施例 67 化合物 73 的合成



化合物24 化合物25 化合物M6 化合物73

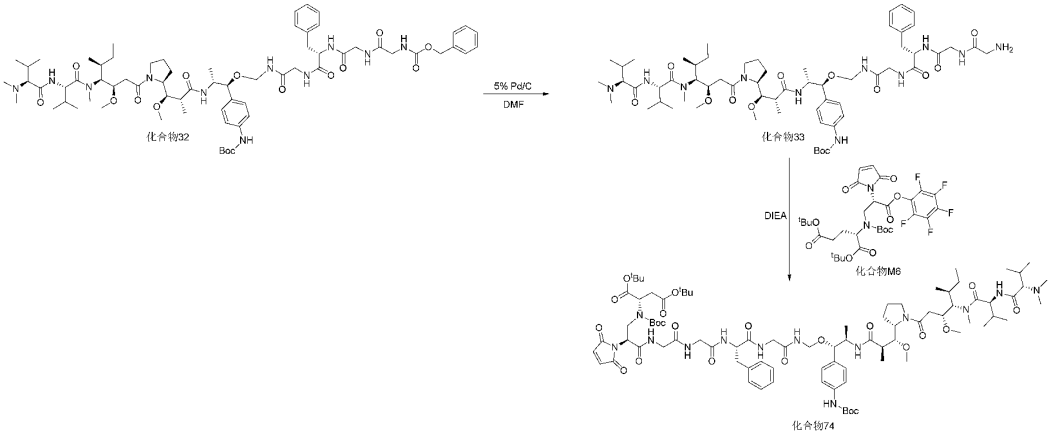
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 24 为原料合成化合物 73。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：888.5。

实施例 68 化合物 LP-21a 的合成



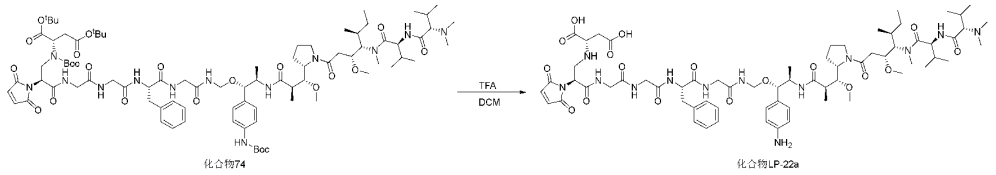
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 73 为原料合成化合物 LP-21a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1362.7。

实施例 69 化合物 74 的合成



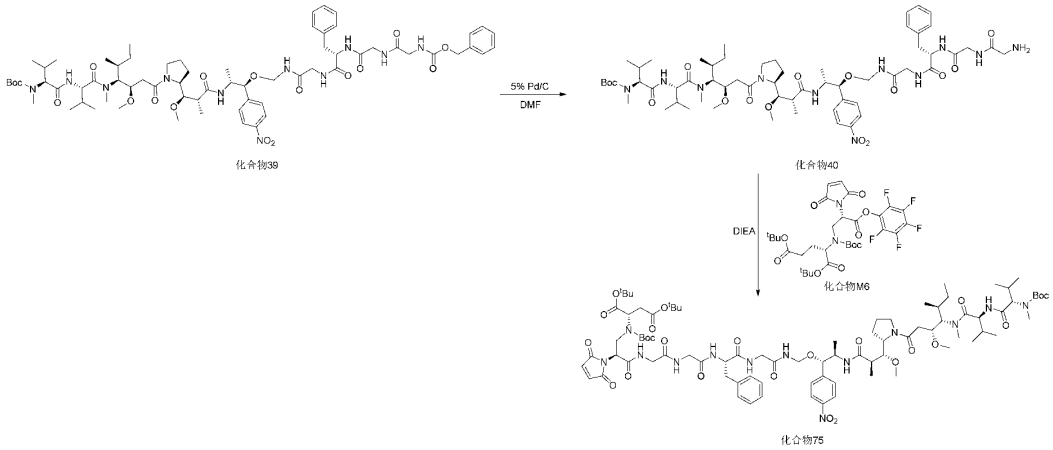
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 32 为原料合成化合物 74。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：845.1。

实施例 70 化合物 LP-22a 的合成



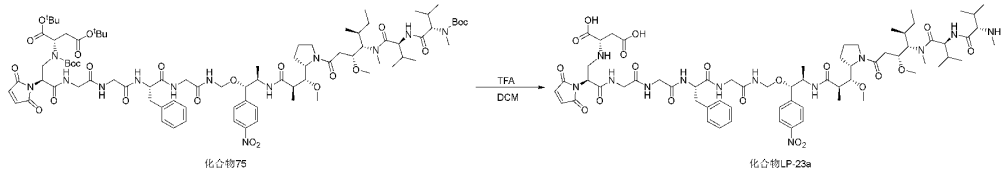
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 74 为原料合成化合物 LP-22a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1376.8。

实施例 71 化合物 75 的合成



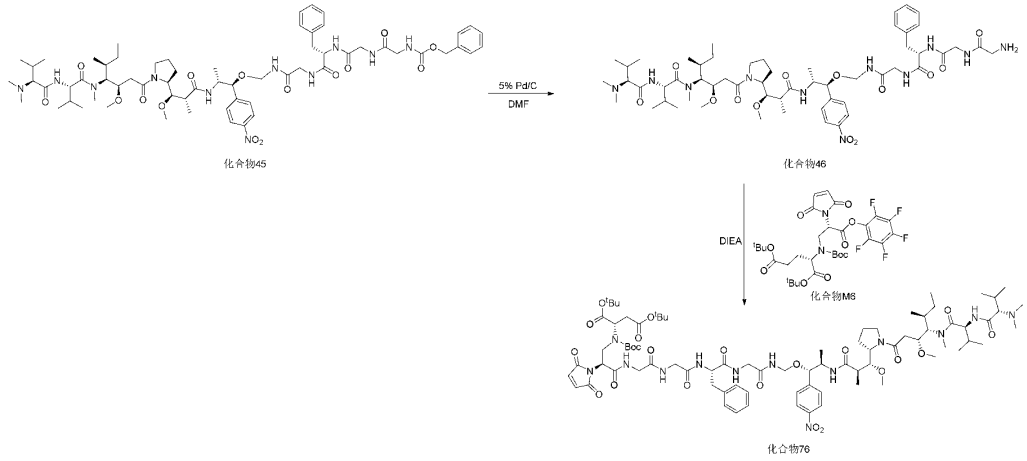
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 39 为原料合成化合物 75。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：853.1。

实施例 72 化合物 LP-23a 的合成



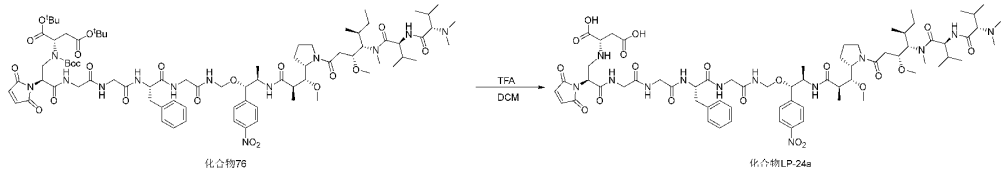
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 75 为原料合成化合物 LP-23a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1392.7。

实施例 73 化合物 76 的合成



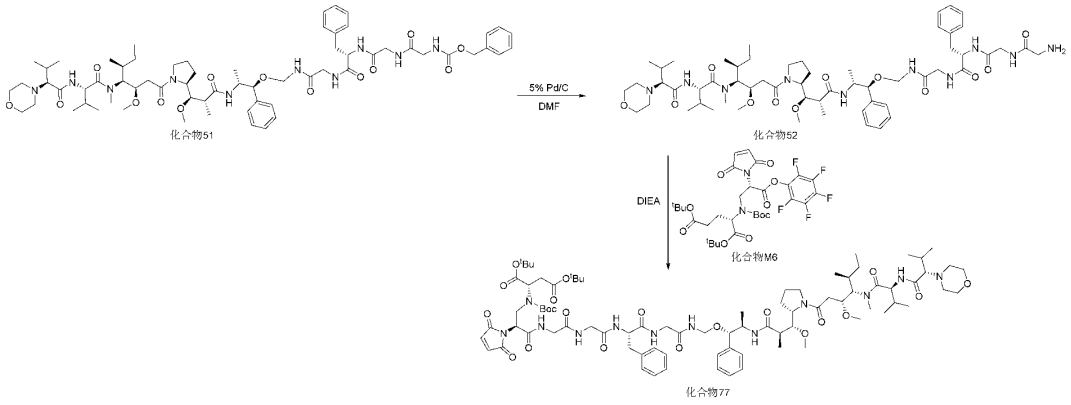
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 45 为原料合成化合物 76。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：810.1。

实施例 74 化合物 LP-24a 的合成



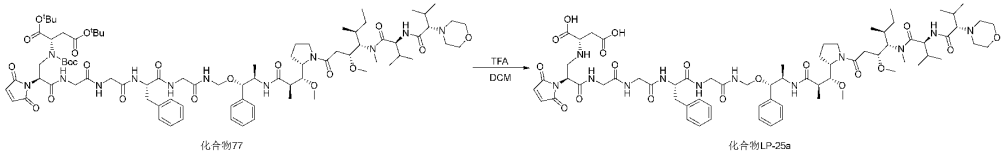
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 76 为原料合成化合物 LP-24a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1406.8。

实施例 75 化合物 77 的合成



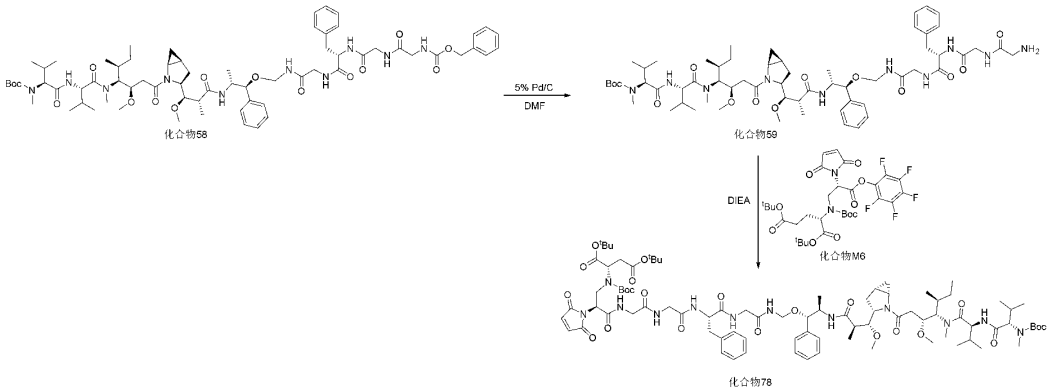
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 51 为原料合成化合物 77。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：808.5。

实施例 76 化合物 LP-25a 的合成



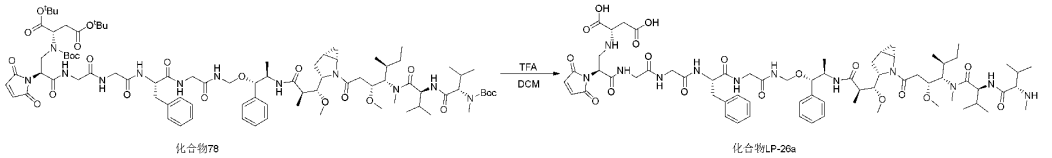
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 77 为原料合成化合物 LP-25a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1403.8。

实施例 77 化合物 78 的合成



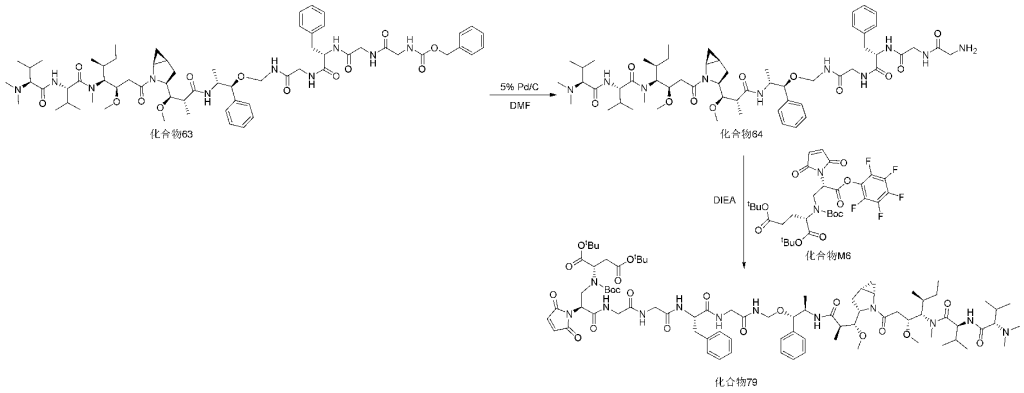
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 58 为原料合成化合物 78。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：836.5。

实施例 78 化合物 LP-26a 的合成



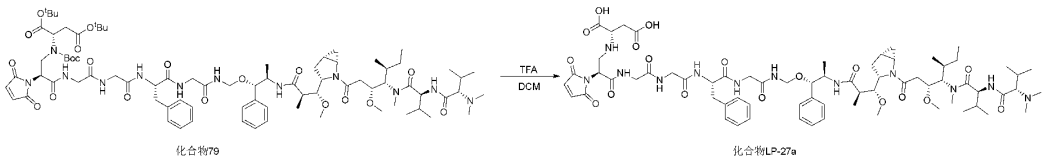
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 78 为原料合成化合物 LP-26a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1359.7。

实施例 79 化合物 79 的合成



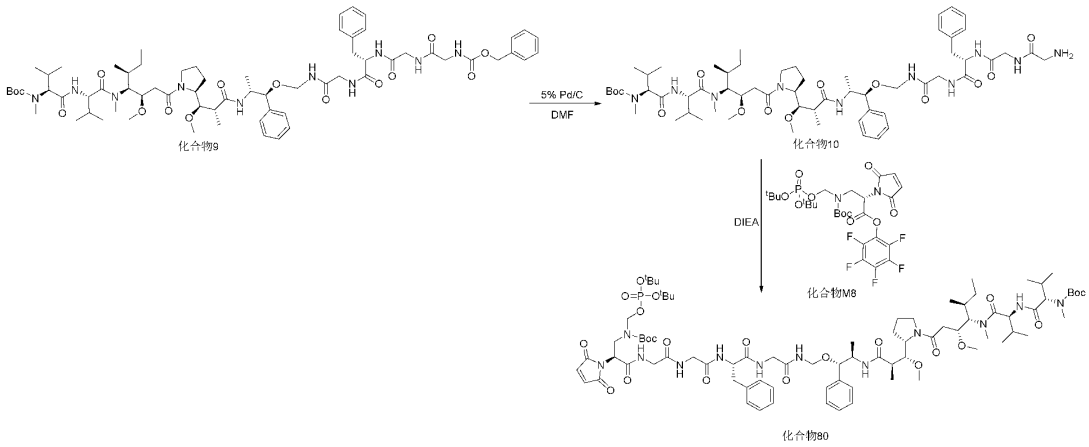
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 63 为原料合成化合物 79。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：793.5。

实施例 80 化合物 LP-27a 的合成



参照实施例 9 的合成方法，以化合物 79 为原料合成化合物 LP-27a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1373.8。

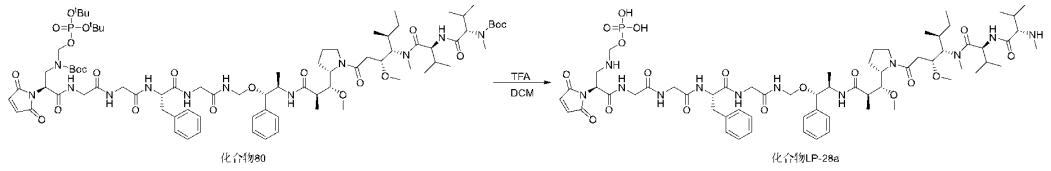
实施例 81 化合物 80 的合成



于 50 mL 单口瓶中加入化合物 9(960mg, 0.74mmol, 1.0eq), 5%Pd/C(960mg)和 DMF（10mL），H_2 置换 3 次后，室温反应 1h，HPLC 监控反应，反应完成，记为反应液①；将反应液①过滤至 50mL 单口瓶中，冰水浴下依次加入化合物 M8（497.7mg, 0.74mmol, 1.0eq，化合物 M8 参照 CN113827736 中化合物 M8 的合成）和 DIEA(105mg, 0.81mmol,

1.1eq），加完后升至室温反应 1h，HPLC 监控反应。反应液经反相制备纯化，制备液冻干，得到白色固体 (918mg，75%)。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：827.5。

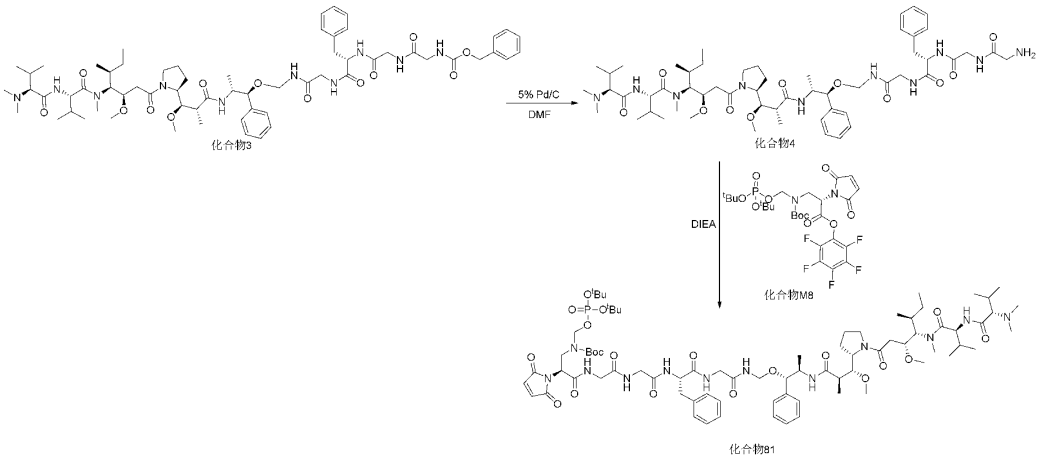
实施例 82 化合物 LP-28a 的合成



化合物80 化合物LP-28a

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 80 为原料合成化合物 LP-28a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：671.4。

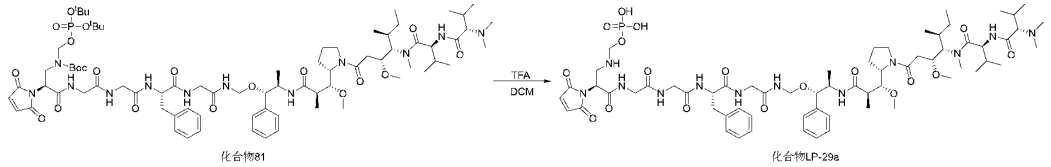
实施例 83 化合物 81 的合成



化合物3 化合物4 化合物M8 化合物81

参照实施例 81 的合成方法，以化合物 3 为原料合成化合物 81。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：784.5。

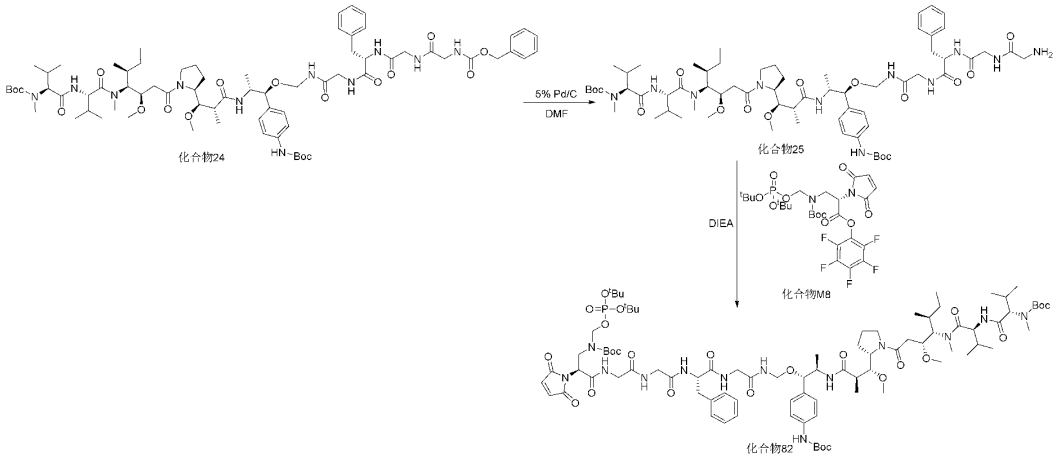
实施例 84 化合物 LP-29a 的合成



化合物81 化合物LP-29a

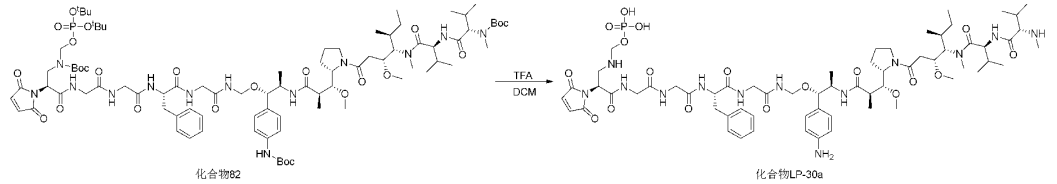
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 81 为原料合成化合物 LP-29a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：678.4。

实施例 85 化合物 82 的合成



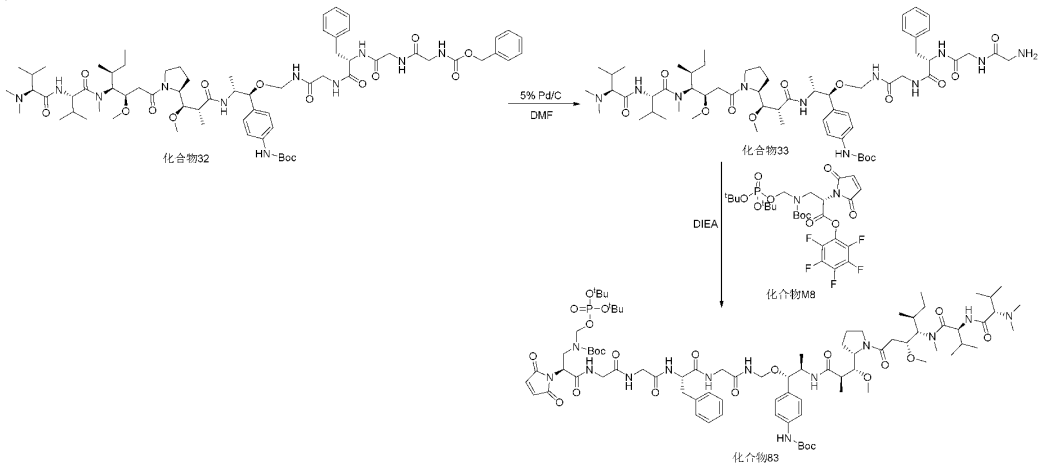
参照实施例 81 的合成方法，以化合物 24 为原料合成化合物 82。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：885.0。

实施例 86 化合物 LP-30a 的合成



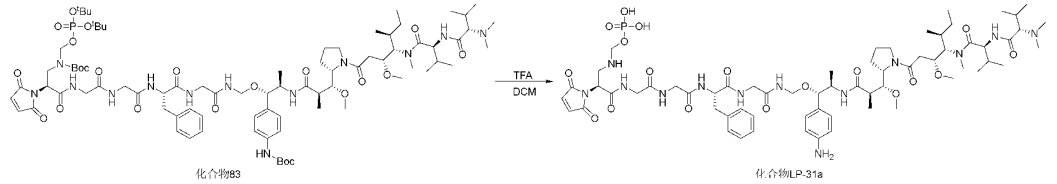
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 82 为原料合成化合物 LP-30a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：678.9。

实施例 87 化合物 83 的合成



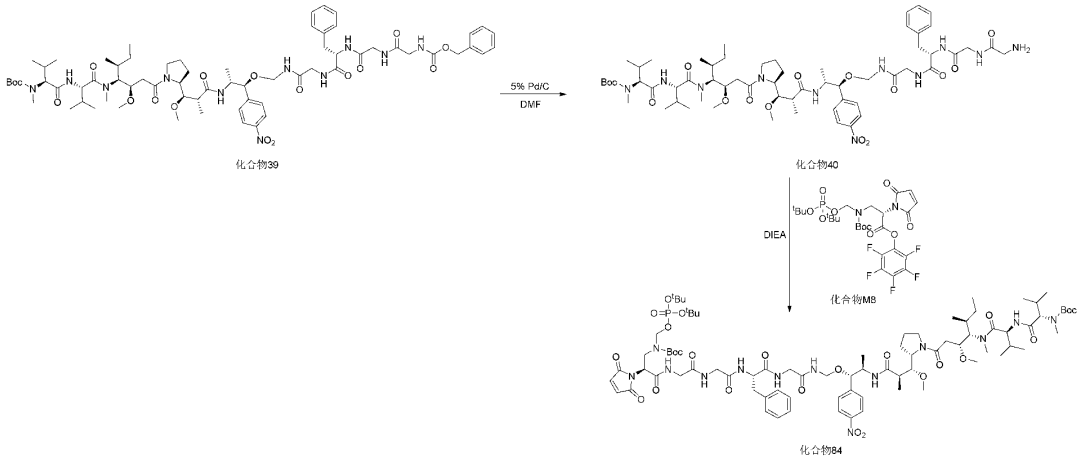
参照实施例 81 的合成方法，以化合物 32 为原料合成化合物 83。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：842.0。

实施例 88 化合物 LP-31a 的合成



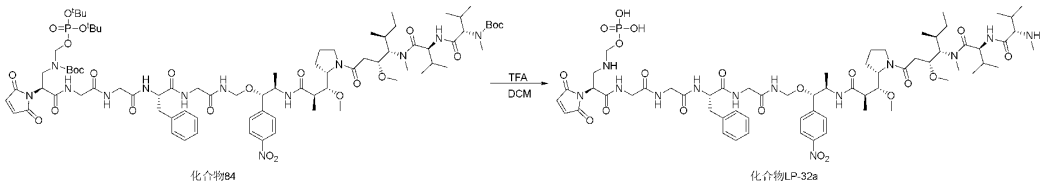
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 83 为原料合成化合物 LP-31a。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M/2+H]$^+$：685.9。

实施例 89 化合物 84 的合成



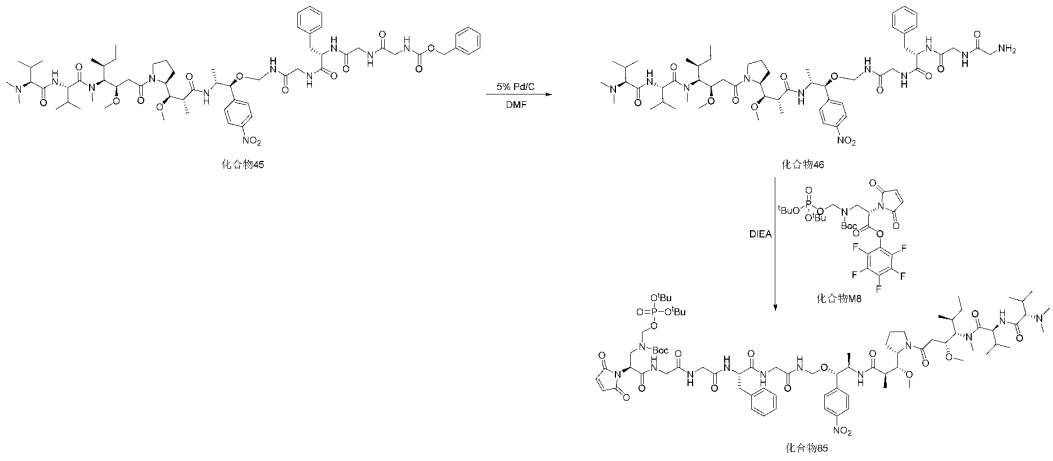
参照实施例 81 的合成方法，以化合物 39 为原料合成化合物 84。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M/2+H]$^+$：850.1。

实施例 90 化合物 LP-32a 的合成



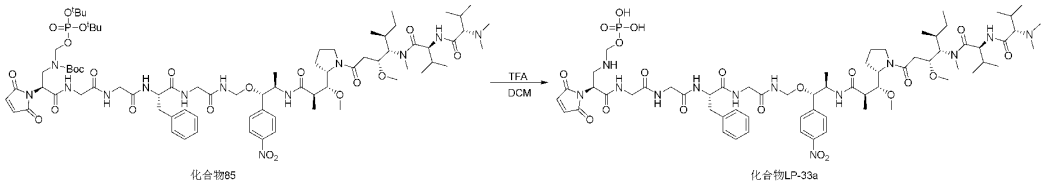
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 84 为原料合成化合物 LP-32a。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M/2+H]$^+$：693.9。

实施例 91 化合物 85 的合成



参照实施例 81 的合成方法，以化合物 45 为原料合成化合物 85。LC-MSm/z（ES$^+$）：[M/2+H]$^+$：806.9。

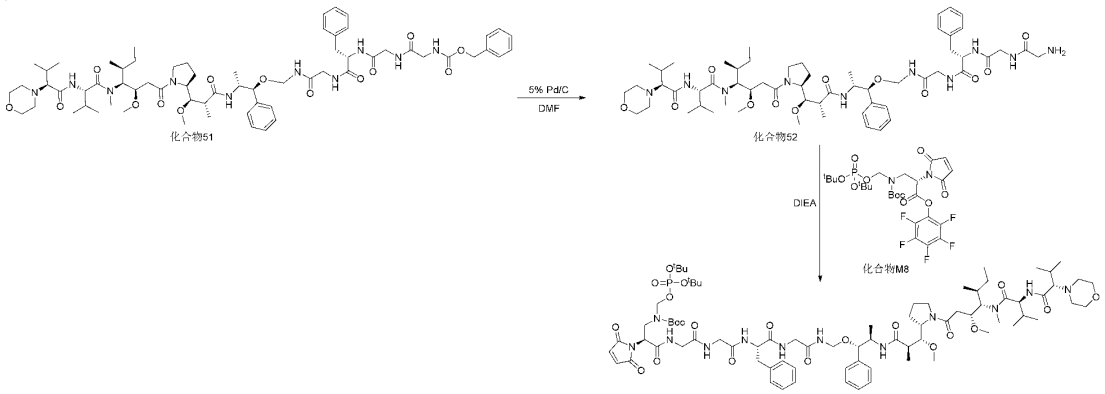
实施例 92 化合物 LP-33a 的合成



化合物85 化合物LP-33a

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 85 为原料合成化合物 LP-33a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：700.9。

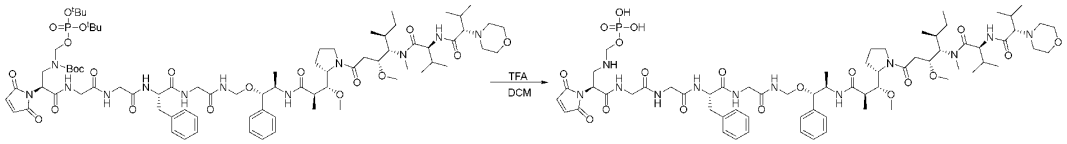
实施例 93 化合物 86 的合成



化合物51 化合物52 化合物M8 化合物86

参照实施例 81 的合成方法，以化合物 51 为原料合成化合物 86。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：805.5。

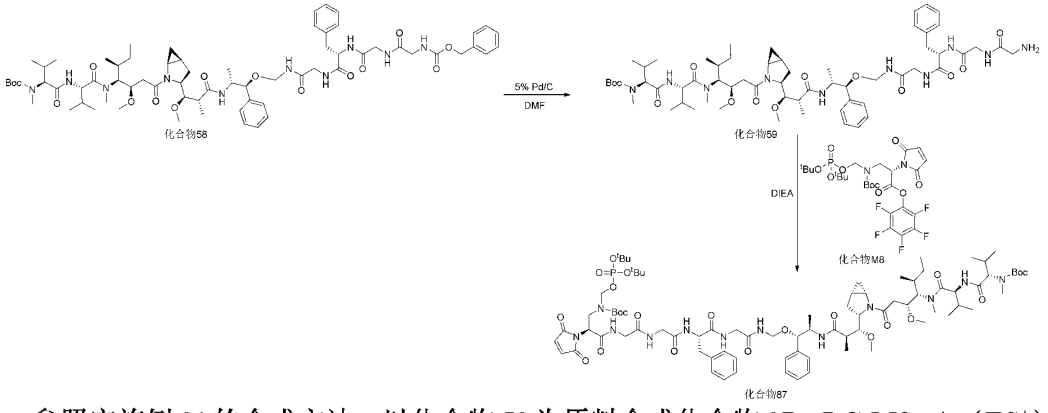
实施例 94 化合物 LP-34a 的合成



化合物86 化合物LP-34a

参照实施例 9 的合成方法，以化合物 86 为原料合成化合物 LP-34a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：699.4。

实施例 95 化合物 87 的合成

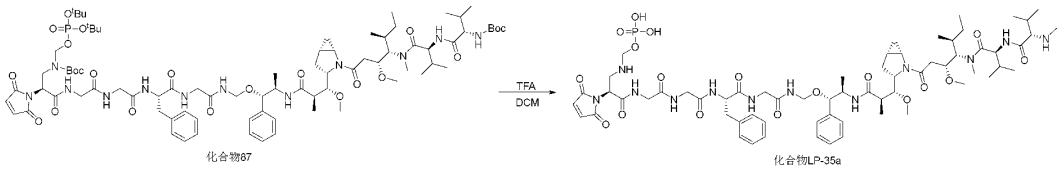


化合物58 化合物59 化合物M8 化合物87

参照实施例 81 的合成方法，以化合物 58 为原料合成化合物 87。LC-MSm/z（ES^+）：

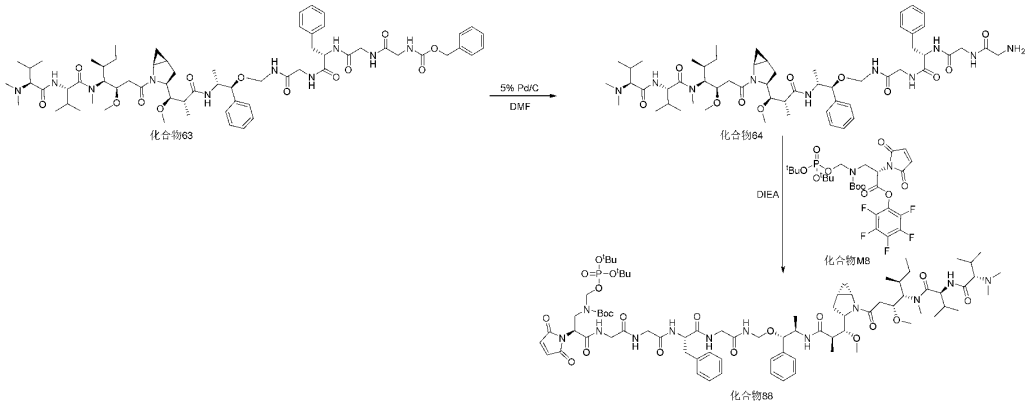
$[M/2+H]^+$：833.5。

实施例 96 化合物 LP-35a 的合成



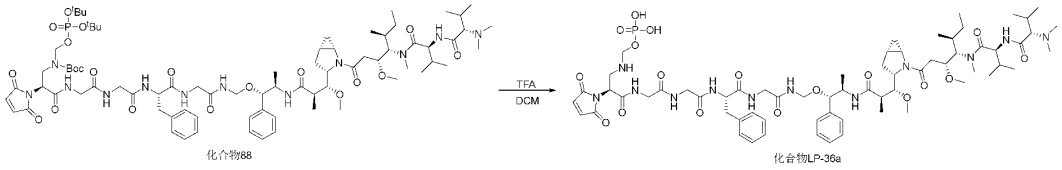
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 87 为原料合成化合物 LP-35a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：677.4。

实施例 97 化合物 88 的合成



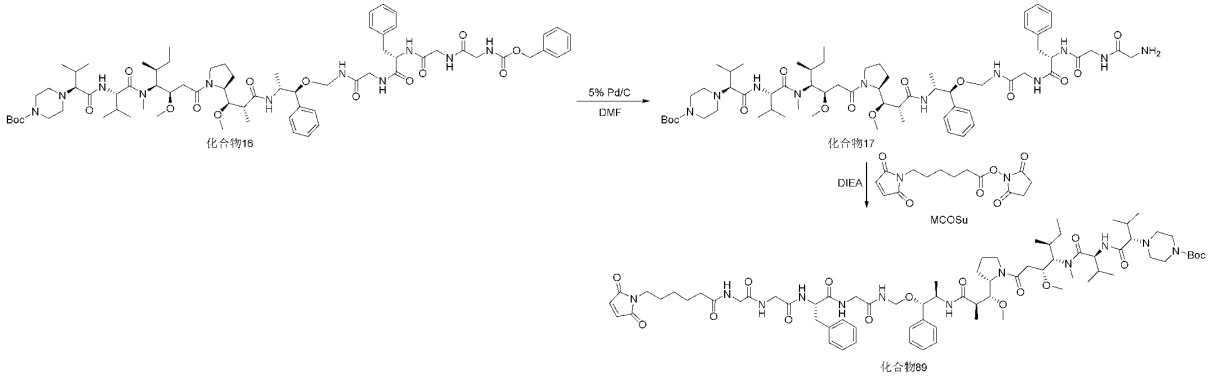
参照实施例 81 的合成方法，以化合物 63 为原料合成化合物 88。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：790.5。

实施例 98 化合物 LP-36a 的合成



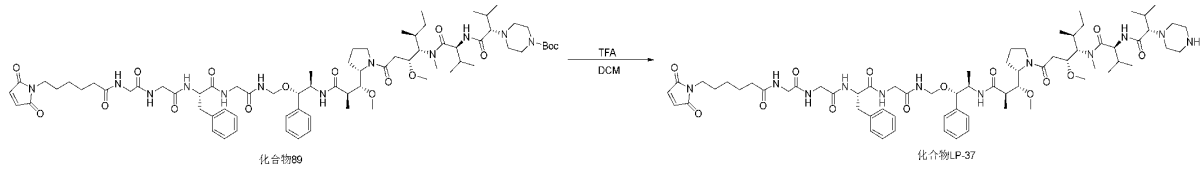
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 88 为原料合成化合物 LP-36a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：670.4。

实施例 99 化合物 89 的合成



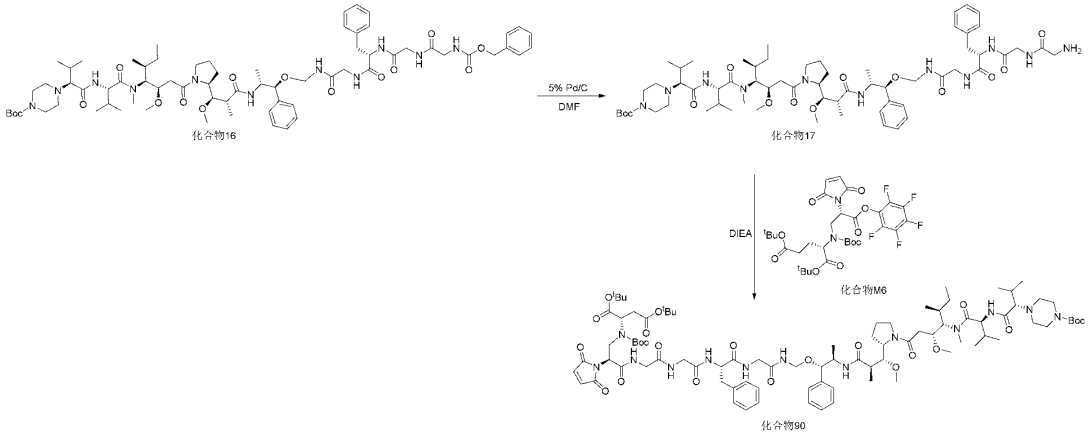
参照实施例 49 的合成方法，以化合物 16 为原料合成化合物 89。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：707.4。

实施例 100 化合物 LP-37 的合成



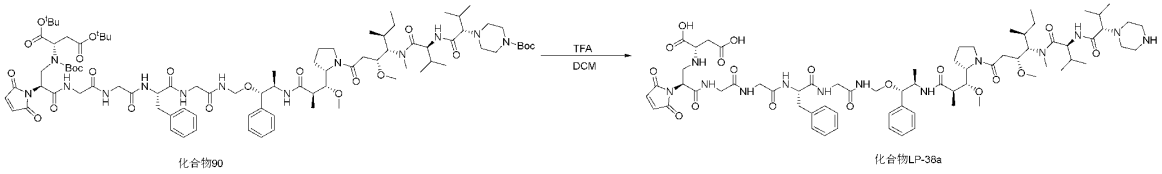
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 89 为原料合成化合物 LP-37。LC-MSm/z（ES^+）：$[M+H]^+$：1313.8。

实施例 101 化合物 90 的合成



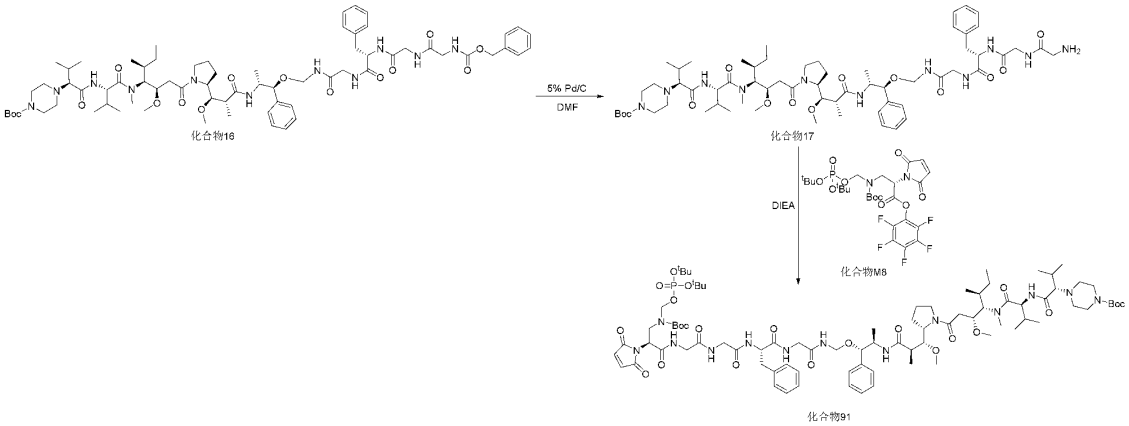
参照实施例 63 的合成方法，以化合物 16 为原料合成化合物 90。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：858.0。

实施例 102 化合物 LP-38a 的合成



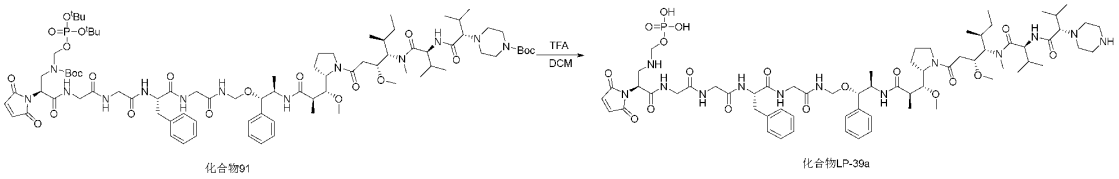
参照实施例 9 的合成方法，以化合物 90 为原料合成化合物 LP-38a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：701.9。

实施例 103 化合物 91 的合成



参照实施例 81 的合成方法，以化合物 16 为原料合成化合物 91。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：855.0。

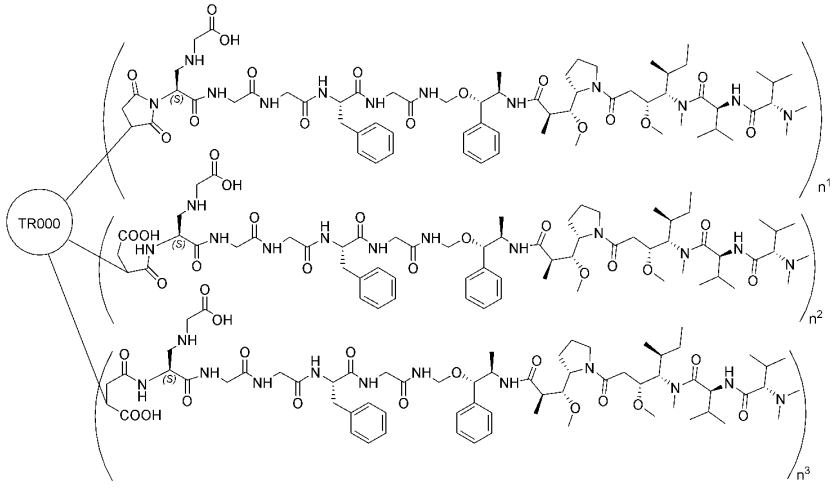
实施例 104 化合物 LP-39a 的合成



参照实施例 9 的合成方法，以化合物 91 为原料合成化合物 LP-39a。LC-MSm/z（ES^+）：$[M/2+H]^+$：698.9。

实施例 105 抗体药物偶联物 ADC-1-1a 的制备

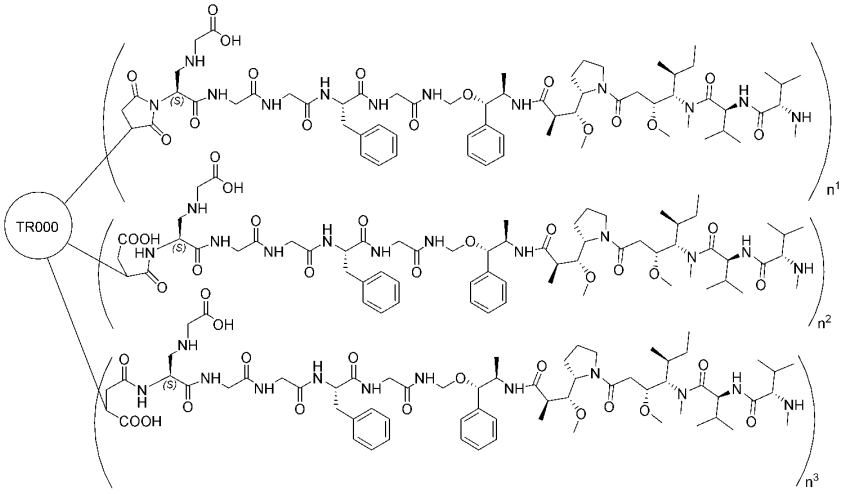
ADC-1-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-1a，其结构如 LP-1 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到，TR000 的序列信息见表 1。SEC-HPLC 检测结果见图 3。



ADC-1-1a

实施例 106 抗体药物偶联物 ADC-2-1a 的制备

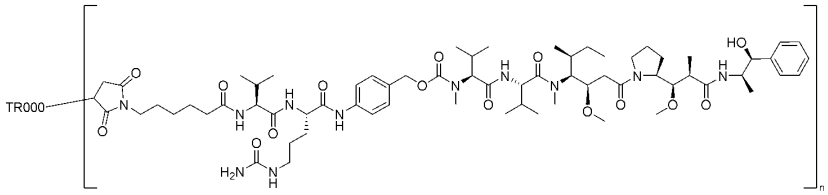
ADC-2-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-2a**，其结构如 **LP-2** 的结构式所示，其中，**2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。**SEC-HPLC** 检测结果见图 **4**。



ADC-2-1a

实施例 **107** 抗体药物偶联物 **ADC-C-1a** 的制备

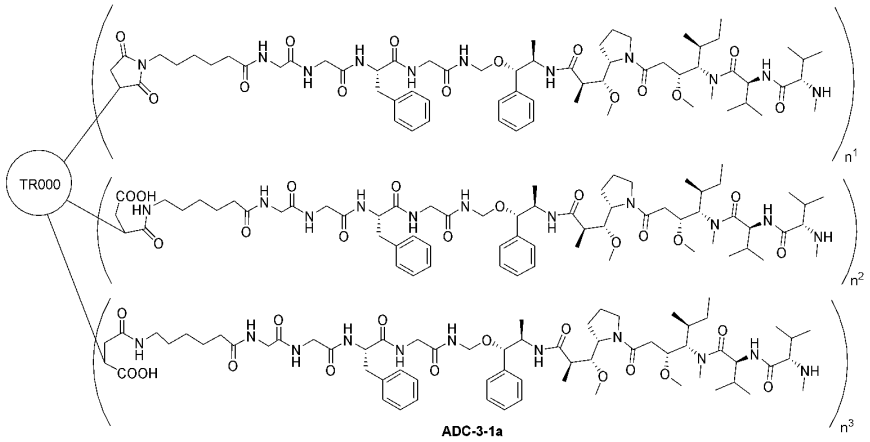
ADC-C-1a 的制备是化合物 **VcMMAE** 按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-C-1a

实施例 **108** 抗体药物偶联物 **ADC-3-1a** 的制备

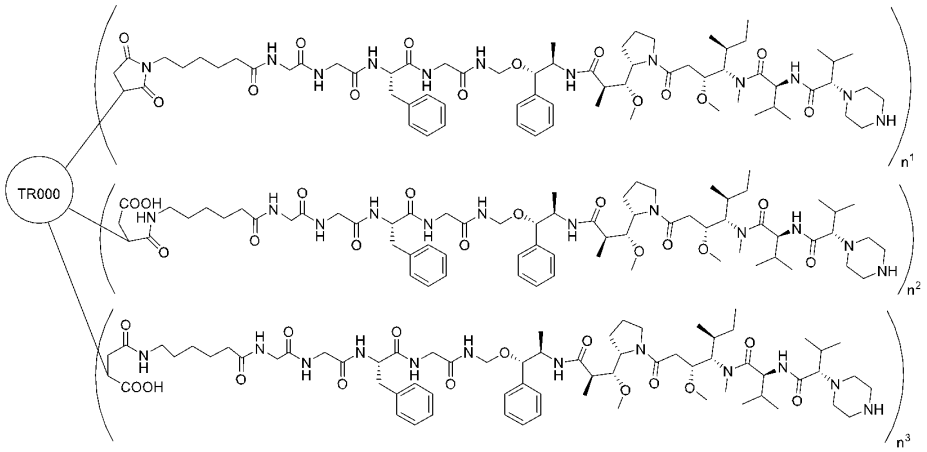
ADC-3-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-10**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-3-1a

实施例 109 抗体药物偶联物 ADC-4-1a 的制备

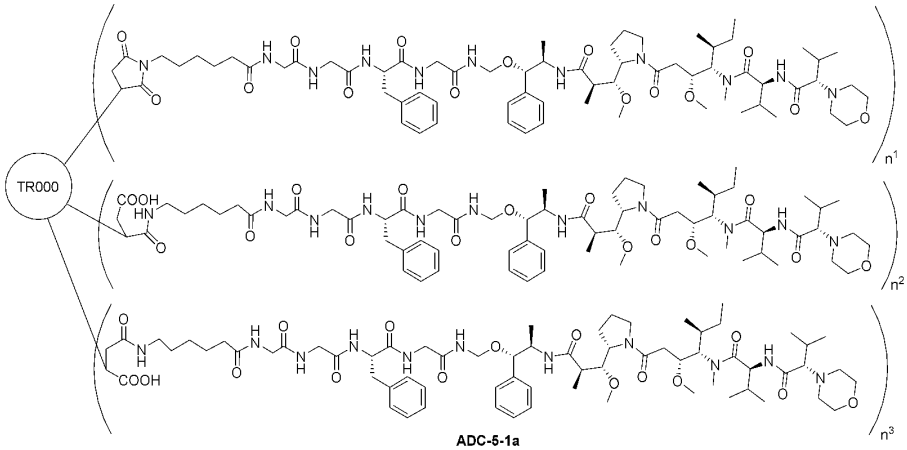
ADC-4-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-37**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-4-1a

实施例 110 抗体药物偶联物 ADC-5-1a 的制备

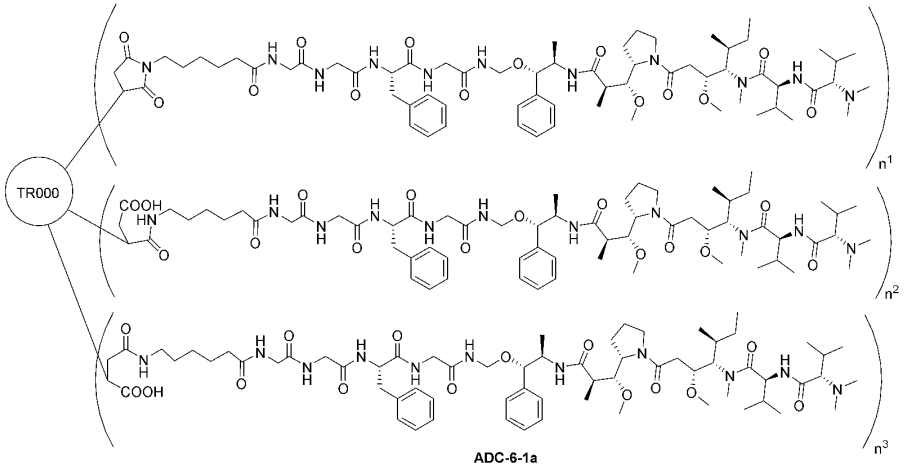
ADC-5-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-16**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-5-1a

实施例 111 抗体药物偶联物 ADC-6-1a 的制备

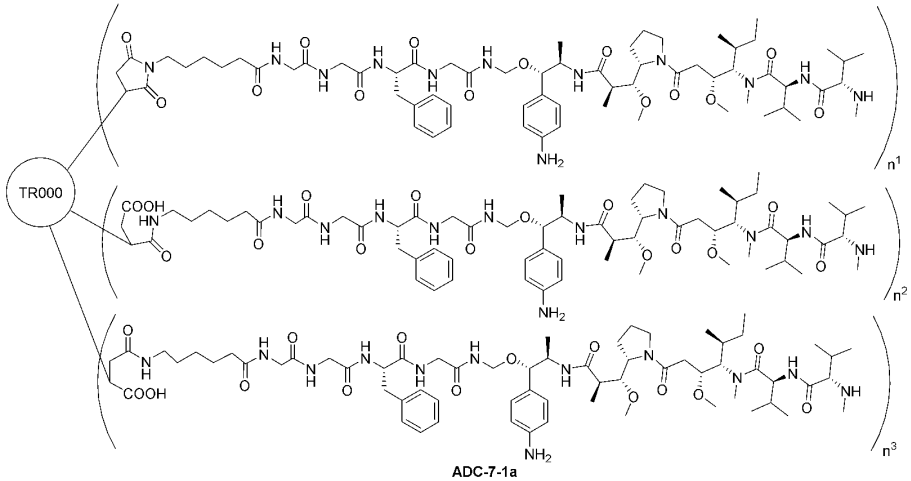
ADC-6-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-11**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-6-1a

实施例 112 抗体药物偶联物 ADC-7-1a 的制备

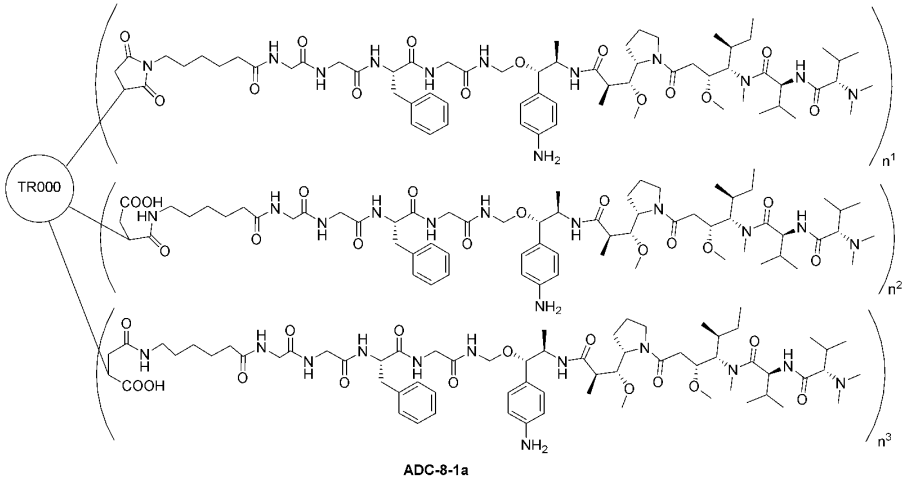
ADC-7-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-12**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-7-1a

实施例 113 抗体药物偶联物 ADC-8-1a 的制备

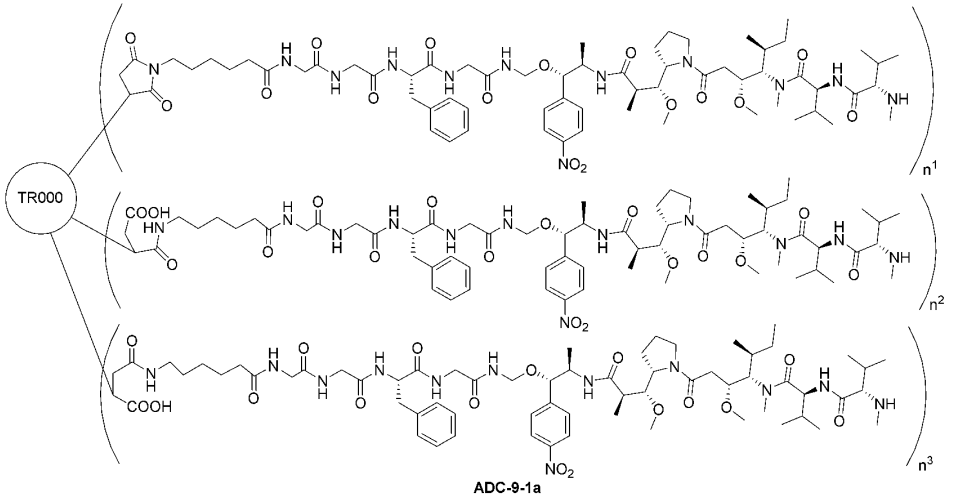
ADC-8-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-13**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-8-1a

实施例 114 抗体药物偶联物 ADC-9-1a 的制备

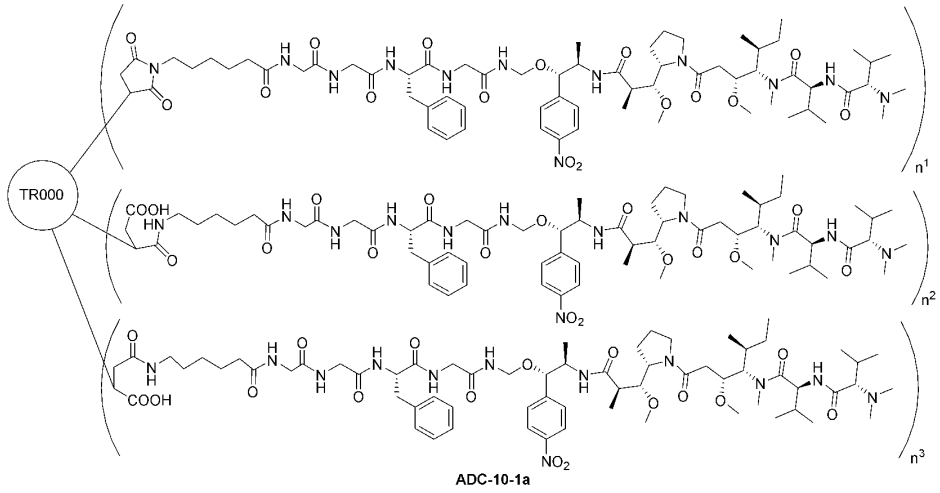
ADC-9-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-14）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-9-1a

实施例 115 抗体药物偶联物 ADC-10-1a 的制备

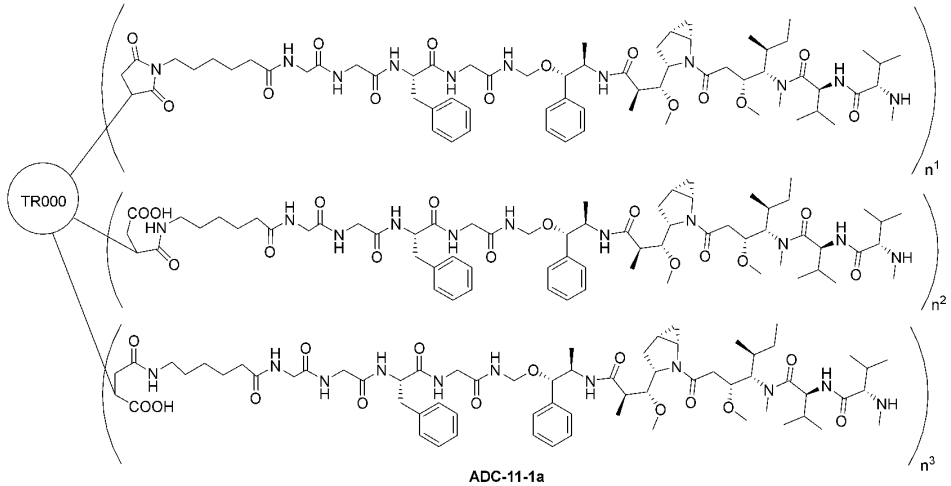
ADC-10-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-15）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-10-1a

实施例 116 抗体药物偶联物 ADC-11-1a 的制备

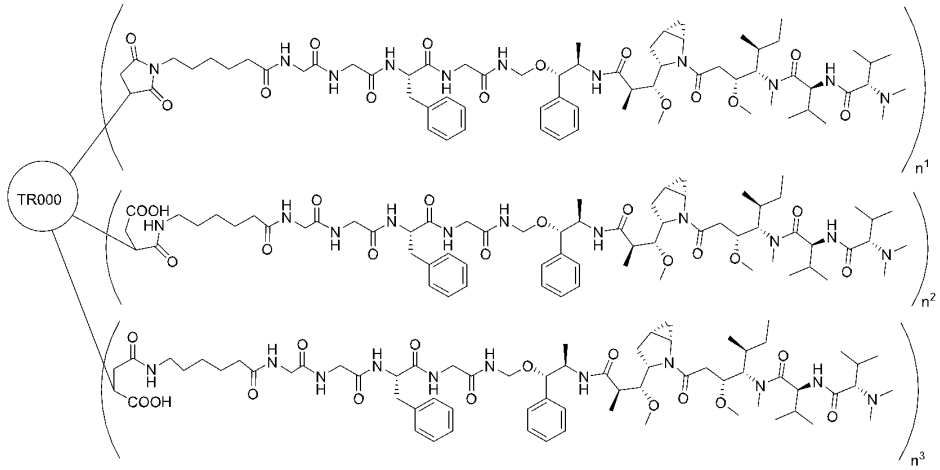
ADC-11-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-17**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-11-1a

实施例 117 抗体药物偶联物 ADC-12-1a 的制备

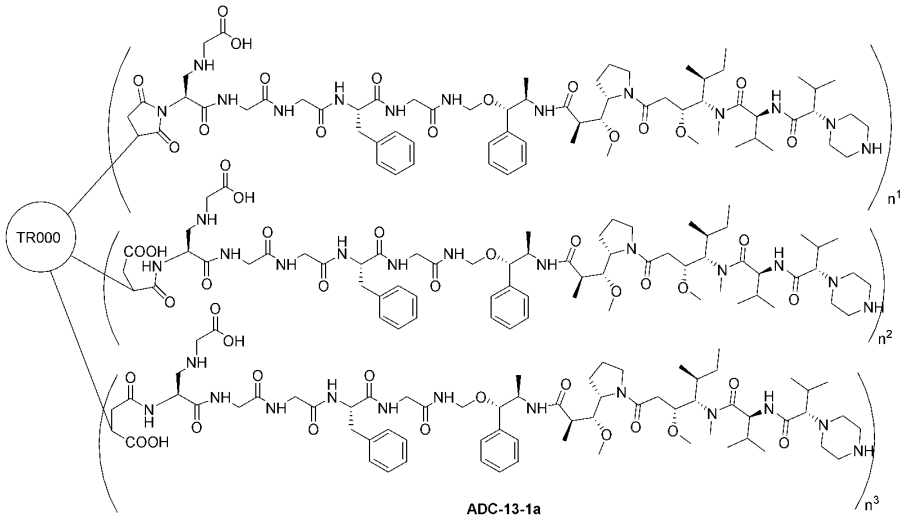
ADC-12-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-18**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-12-1a

实施例 118 抗体药物偶联物 ADC-13-1a 的制备

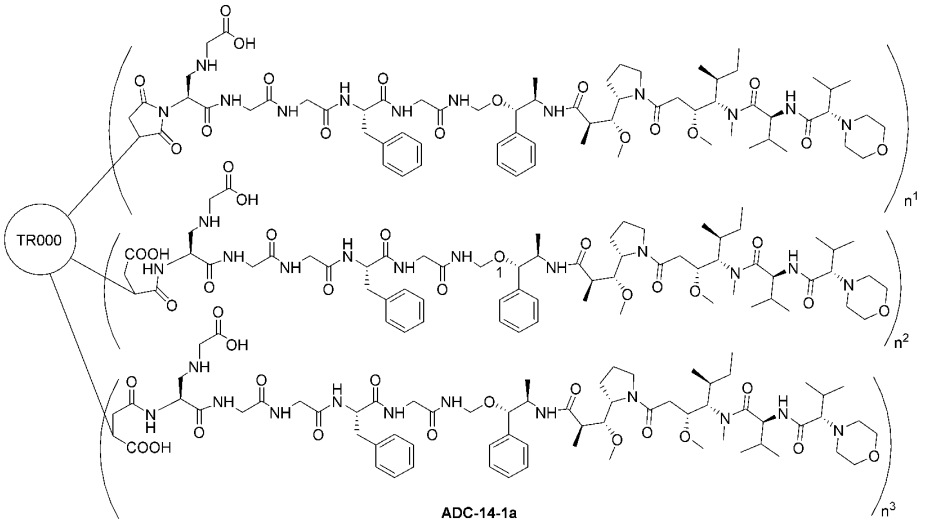
ADC-13-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3a，其结构如 LP-3 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-13-1a

实施例 119 抗体药物偶联物 ADC-14-1a 的制备

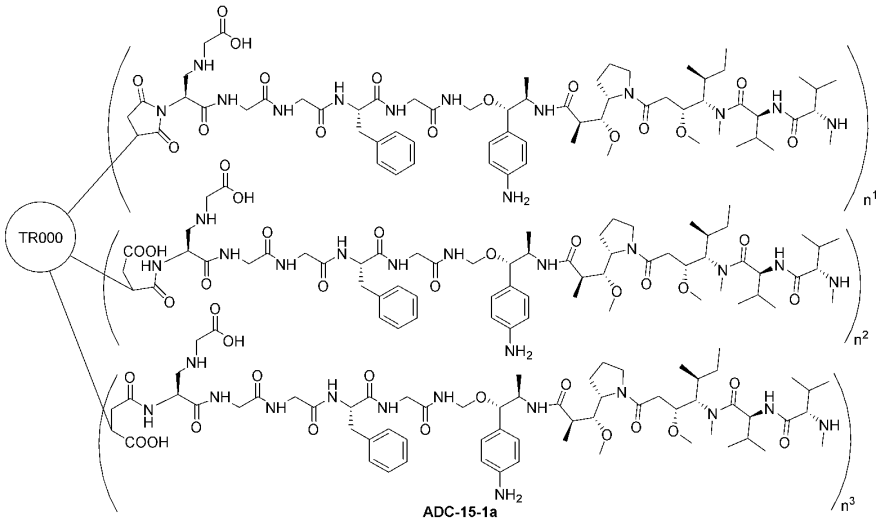
ADC-14-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-7a，其结构如 LP-7 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-14-1a

实施例 120 抗体药物偶联物 ADC-15-1a 的制备

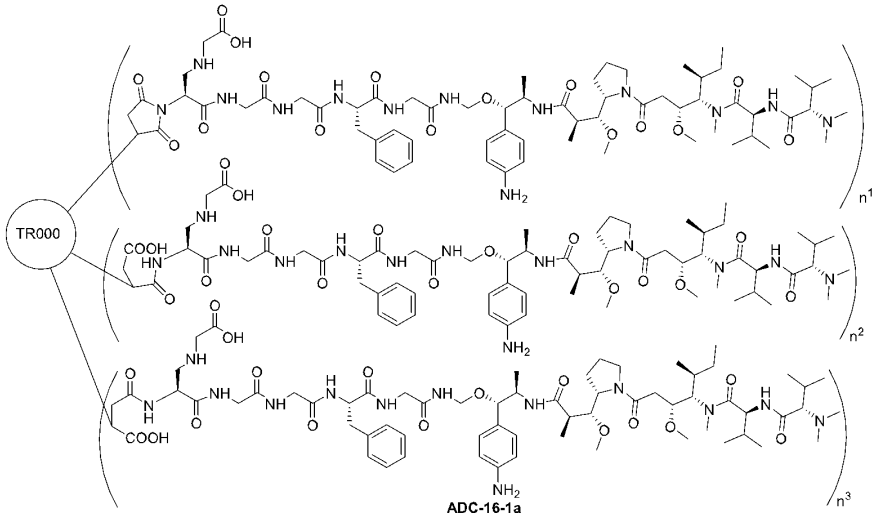
ADC-15-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3sa，其结构如 LP-3s 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-15-1a

实施例 121 抗体药物偶联物 ADC-16-1a 的制备

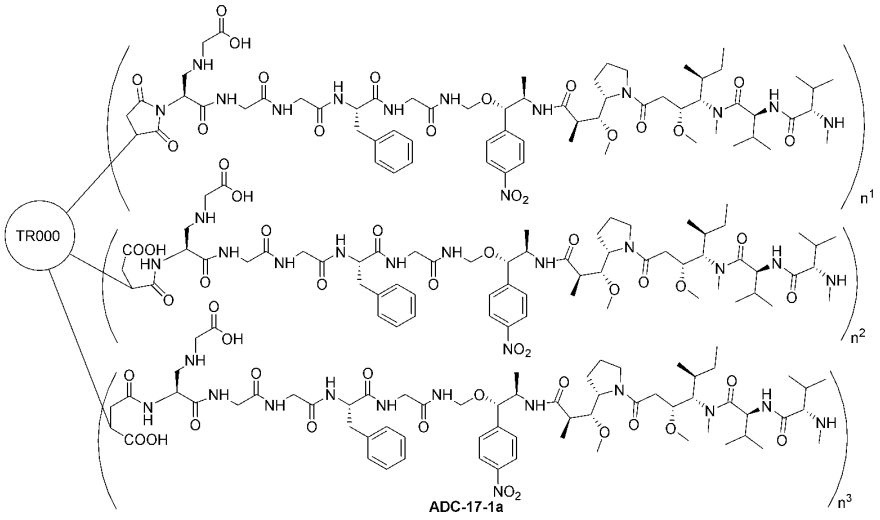
ADC-16-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-4a，其结构如 LP-4 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-16-1a

实施例 122 抗体药物偶联物 ADC-17-1a 的制备

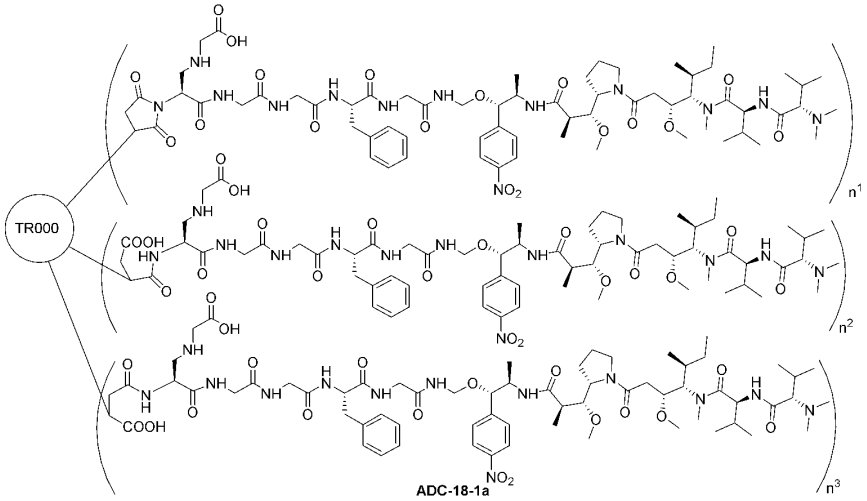
ADC-17-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-5a，其结构如 LP-5 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-17-1a

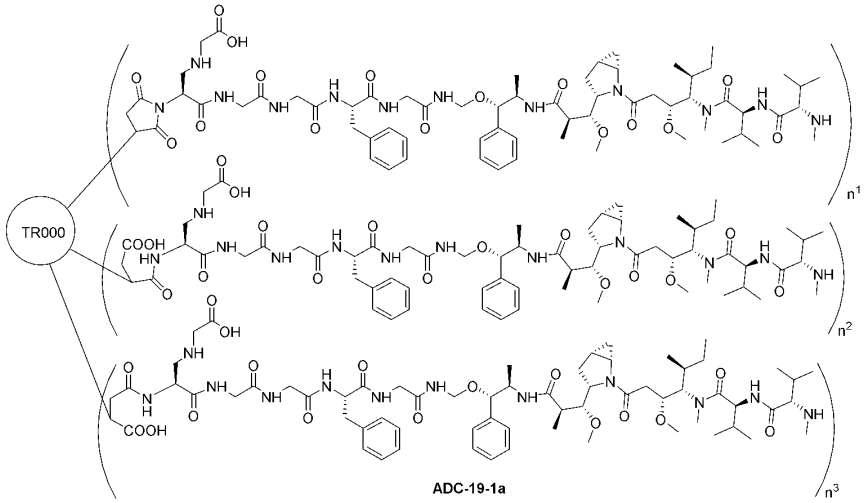
实施例 123 抗体药物偶联物 ADC-18-1a 的制备

ADC-18-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-6a，其结构如 LP-6 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



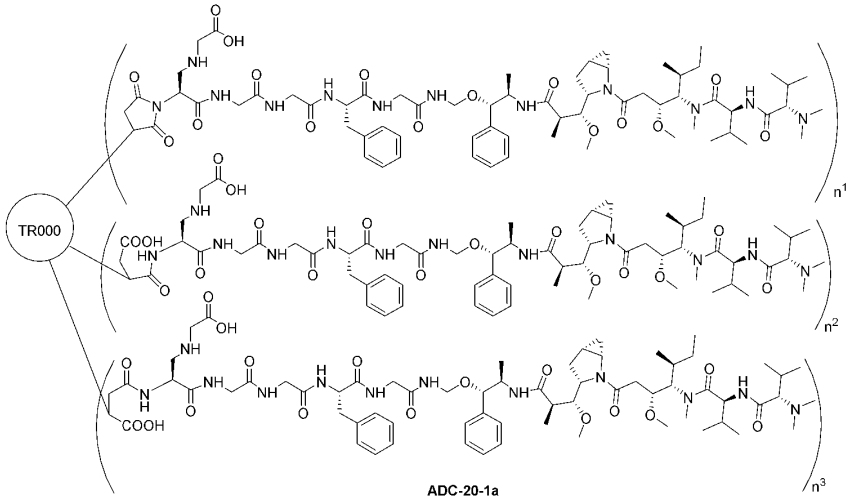
实施例 **124** 抗体药物偶联物 **ADC-19-1a** 的制备

ADC-19-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-8a**，其结构如 **LP-8** 的结构式所示，其中，**2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



实施例 **125** 抗体药物偶联物 **ADC-20-1a** 的制备

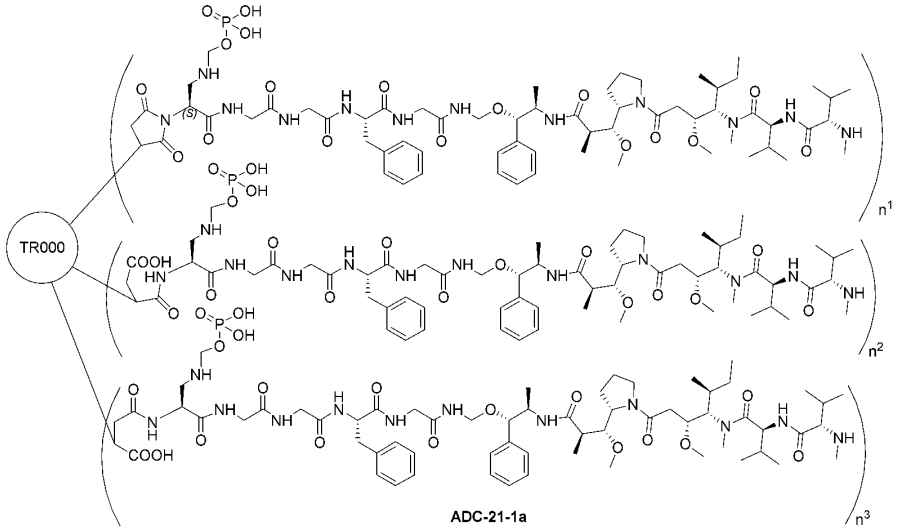
ADC-20-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-9a**，其结构如 **LP-9** 的结构式所示，其中，**2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-20-1a

实施例 126 抗体药物偶联物 ADC-21-1a 的制备

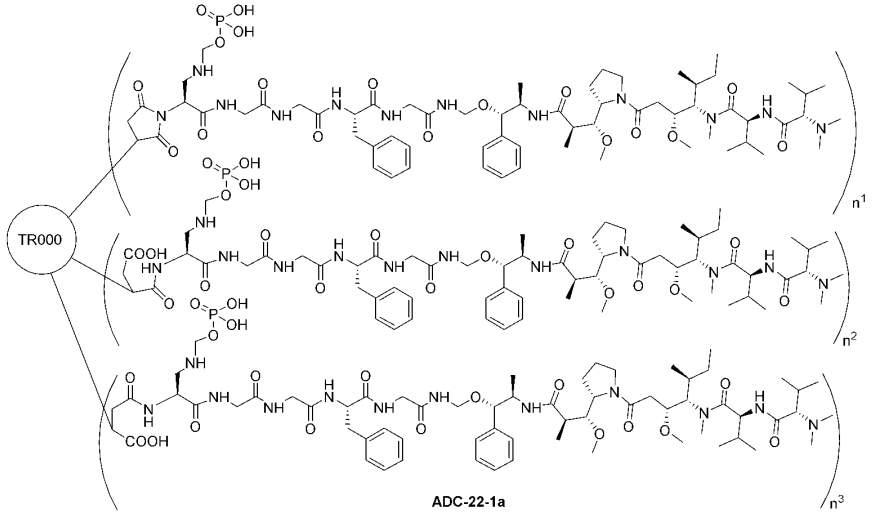
ADC-21-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-28a，其结构如 LP-28 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-21-1a

实施例 127 抗体药物偶联物 ADC-22-1a 的制备

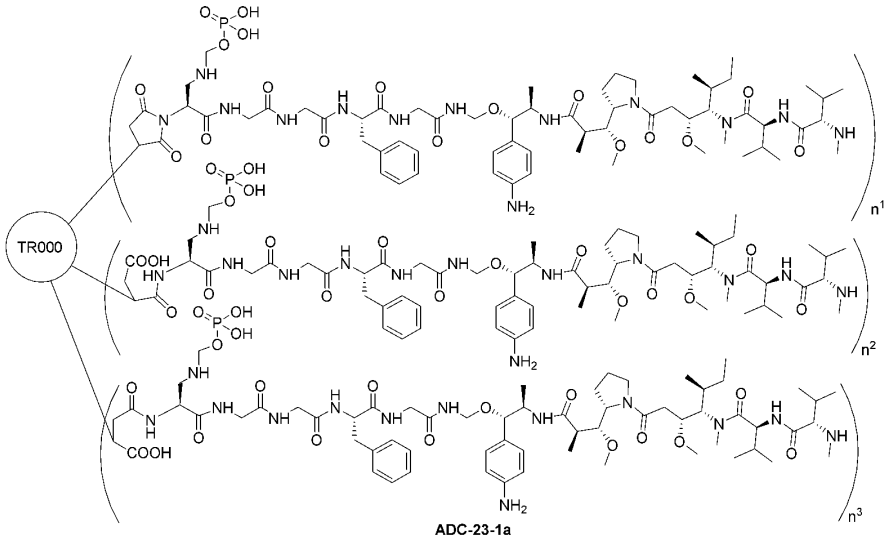
ADC-22-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-29a，其结构如 LP-29 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-22-1a

实施例 128 抗体药物偶联物 ADC-23-1a 的制备

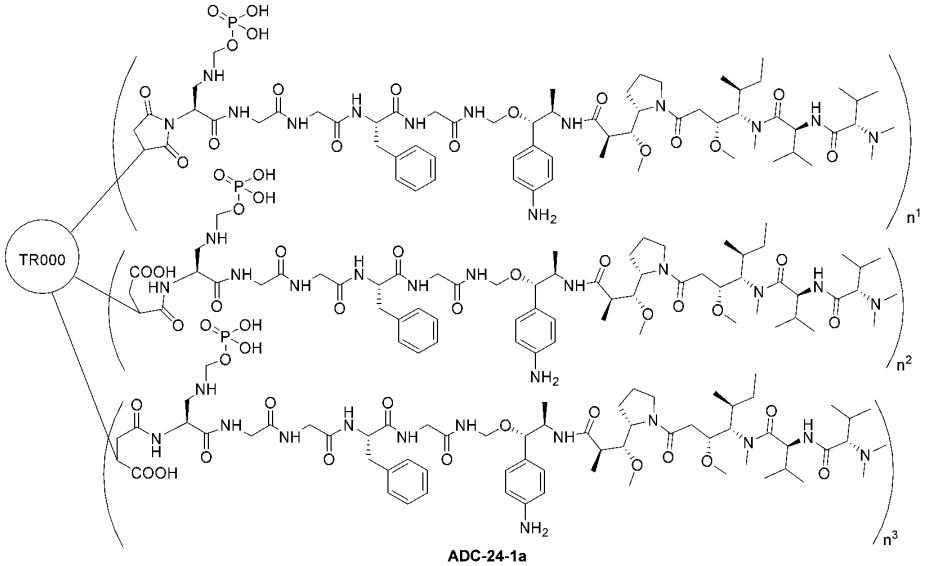
ADC-23-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-30a，其结构如 LP-30 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-23-1a

实施例 129 抗体药物偶联物 ADC-24-1a 的制备

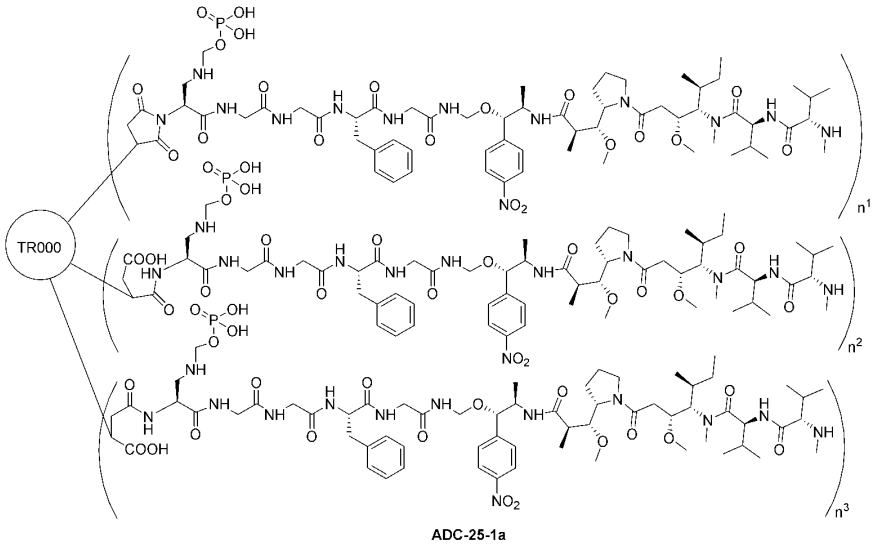
ADC-24-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-31a，其结构如 LP-31 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-24-1a

实施例 130 抗体药物偶联物 ADC-25-1a 的制备

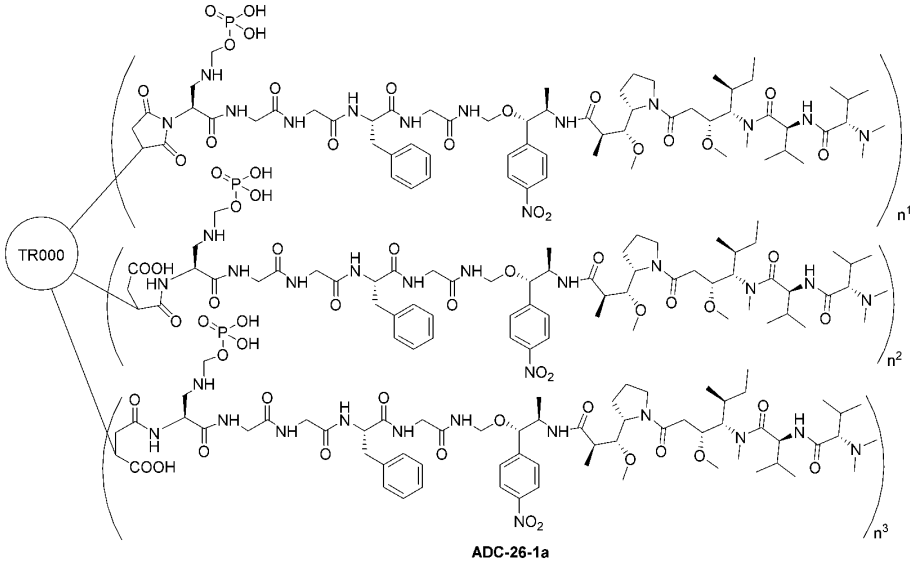
ADC-25-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-32a，其结构如 LP-32 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-25-1a

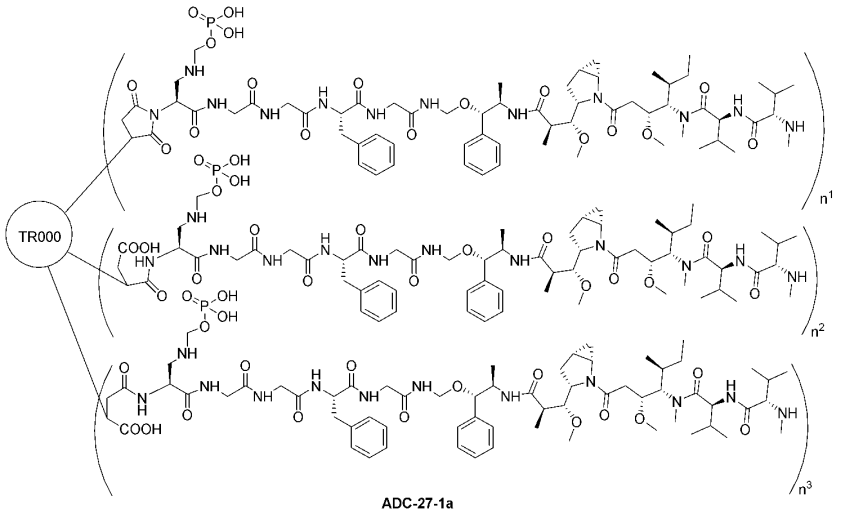
实施例 131 抗体药物偶联物 ADC-26-1a 的制备

ADC-26-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-33a，其结构如 LP-33 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



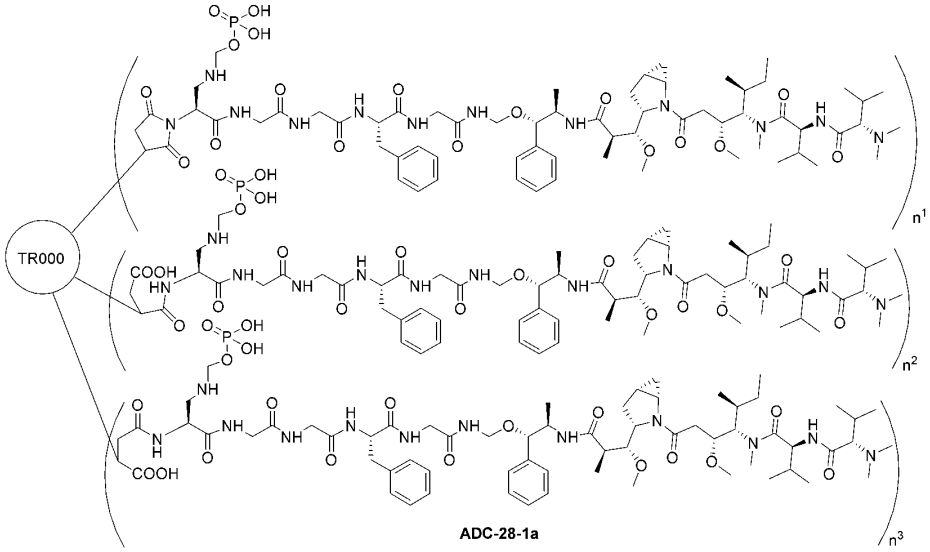
实施例 132 抗体药物偶联物 ADC-27-1a 的制备

ADC-27-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-35a，其结构如 LP-35 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



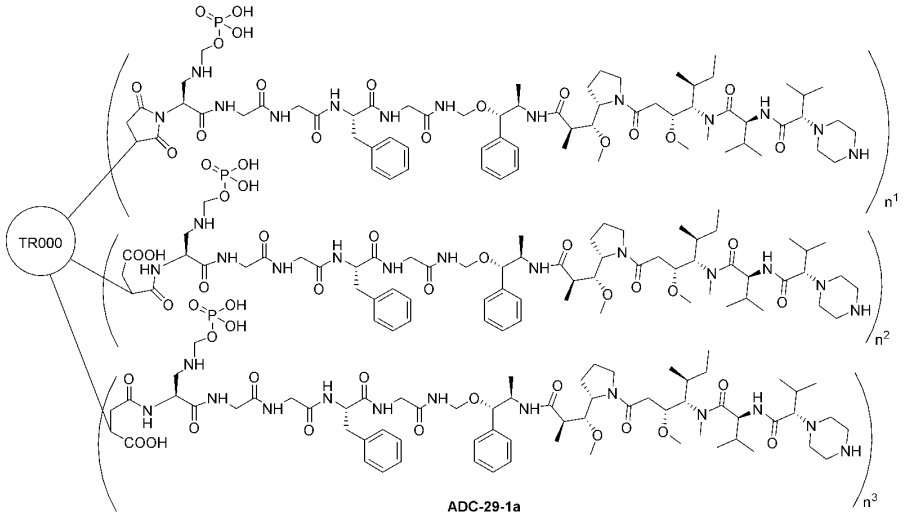
实施例 133 抗体药物偶联物 ADC-28-1a 的制备

ADC-28-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-36a，其结构如 LP-36 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



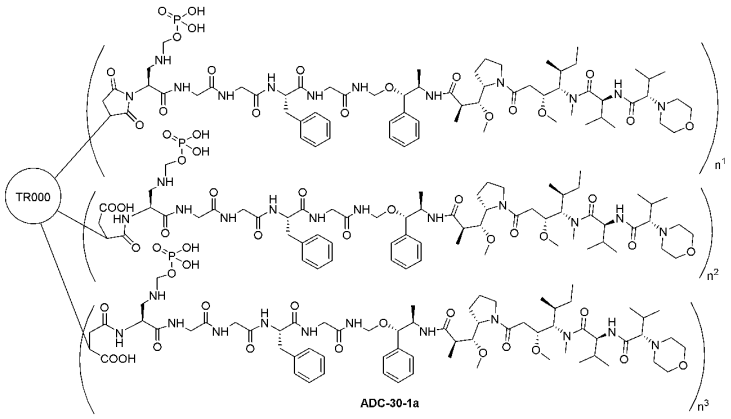
实施例 134 抗体药物偶联物 ADC-29-1a 的制备

ADC-29-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-39a，其结构如 LP-39 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



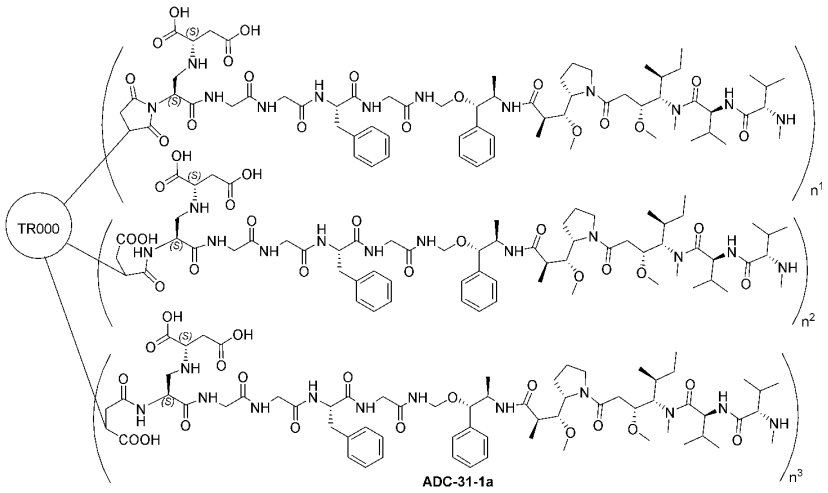
实施例 135 抗体药物偶联物 ADC-30-1a 的制备

ADC-30-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-34a，其结构如 LP-34 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



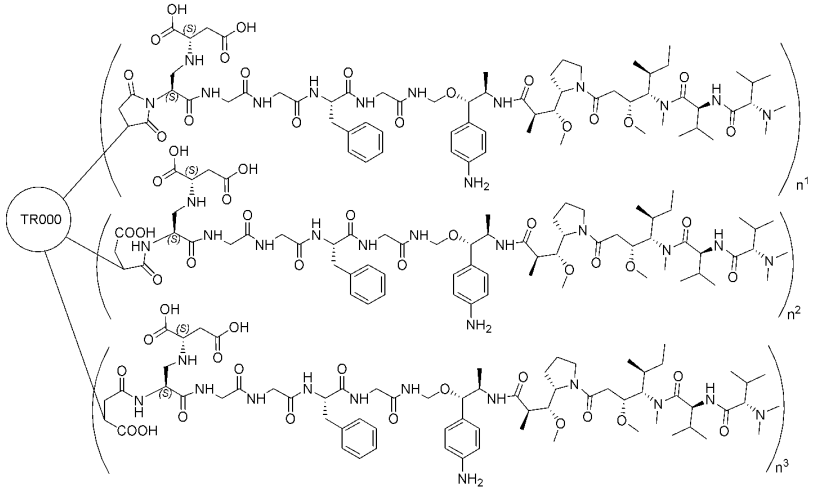
实施例 136 抗体药物偶联物 ADC-31-1a 的制备

ADC-31-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-19a，其结构如 LP-19 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



实施例 137 抗体药物偶联物 ADC-35-1a 的制备

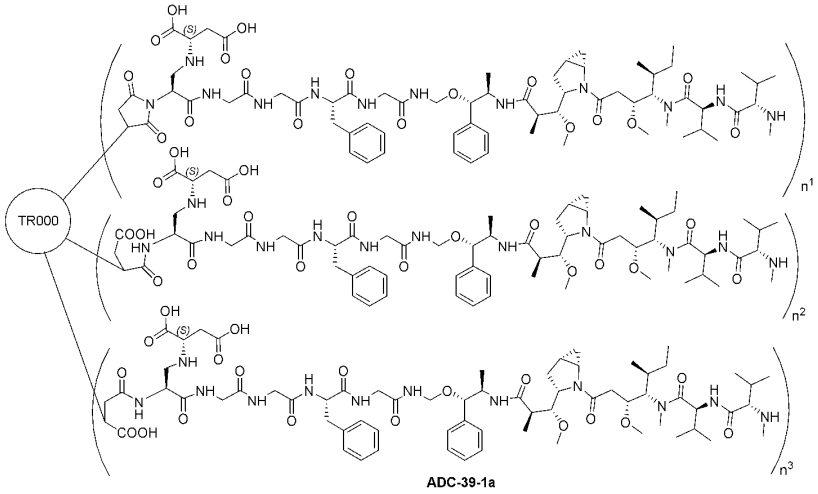
ADC-35-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-22a，其结构如 LP-22 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-35-1a

实施例 138 抗体药物偶联物 ADC-39-1a 的制备

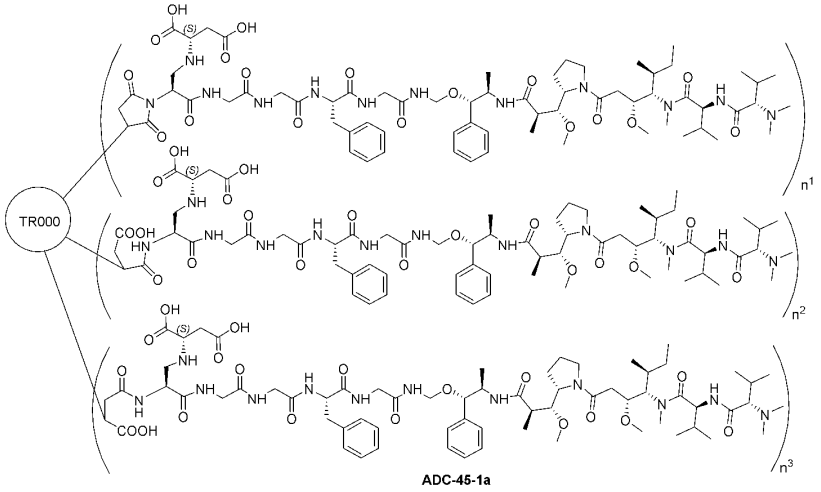
ADC-39-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-26a，其结构如 LP-26 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-39-1a

实施例 139 抗体药物偶联物 ADC-45-1a 的制备

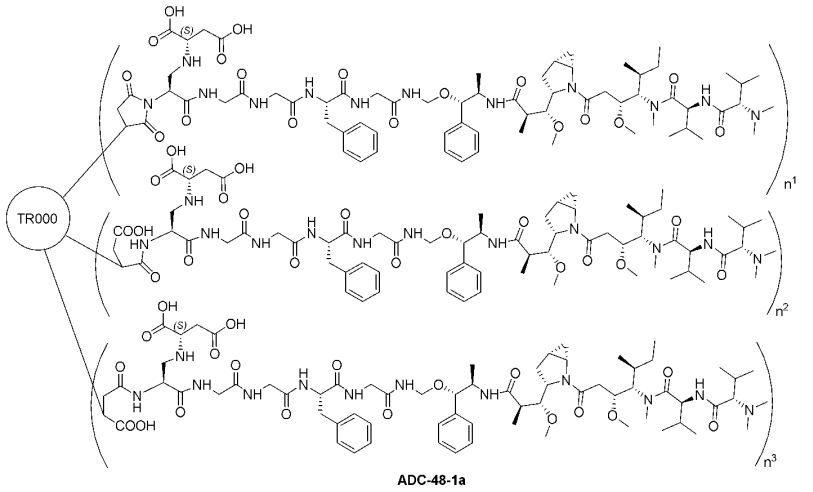
ADC-45-1a 的制备是相应的 linker-payload（LP-20a，其结构如 LP-20 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 TR000 制备得到。



ADC-45-1a

实施例 140 抗体药物偶联物 ADC-48-1a 的制备

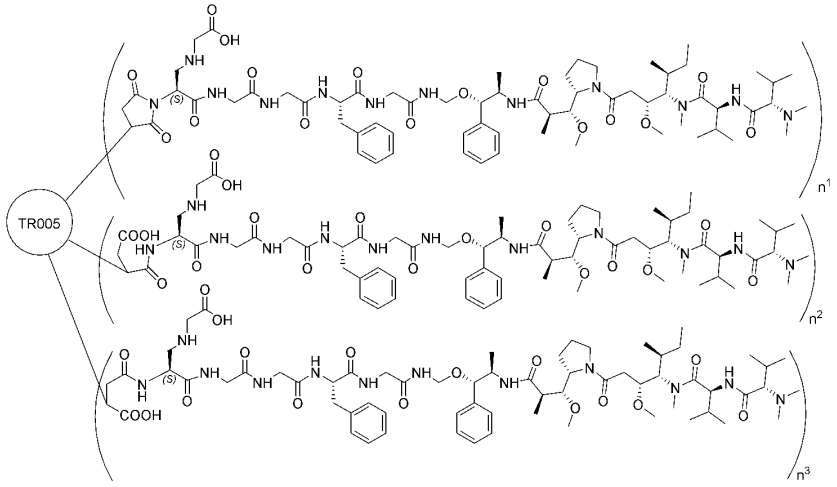
ADC-48-1a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-27a**，其结构如 **LP-27** 的结构式所示，其中，**2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR000** 制备得到。



ADC-48-1a

实施例 141 抗体药物偶联物 ADC-1-2a 的制备

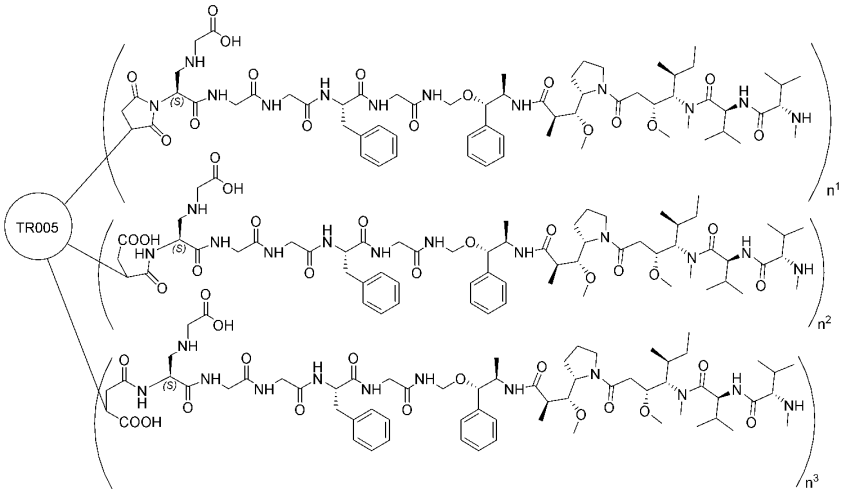
ADC-1-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-1a**，其结构如 **LP-1** 的结构式所示，其中，**2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到，**TR005** 的序列信息见表 **1**。**SEC-HPLC** 检测结果见图 **5**。



ADC-1-2a

实施例 142 抗体药物偶联物 ADC-2-2a 的制备

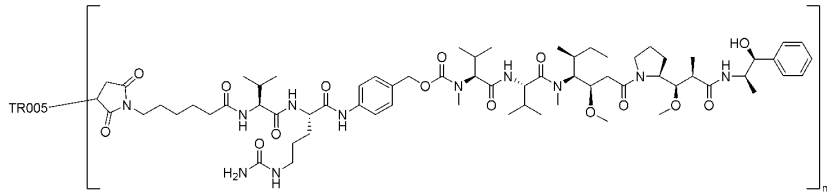
ADC-2-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-2a，其结构如 LP-2 的结构式所示，其中，2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。SEC-HPLC 检测结果见图 6。



ADC-2-2a

实施例 143 抗体药物偶联物 ADC-C-2a 的制备

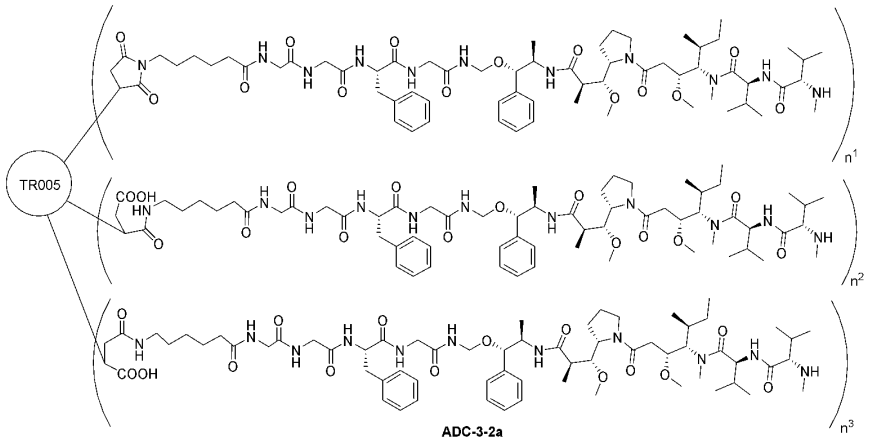
ADC-C-2a 的制备是化合物 VcMMAE 按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-C-2a

实施例 144 抗体药物偶联物 ADC-3-2a 的制备

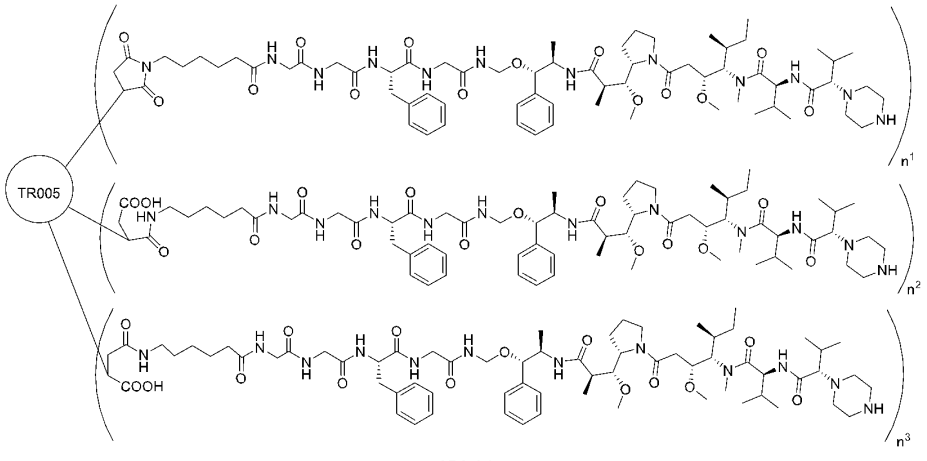
ADC-3-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-10）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-3-2a

实施例 145 抗体药物偶联物 ADC-4-2a 的制备

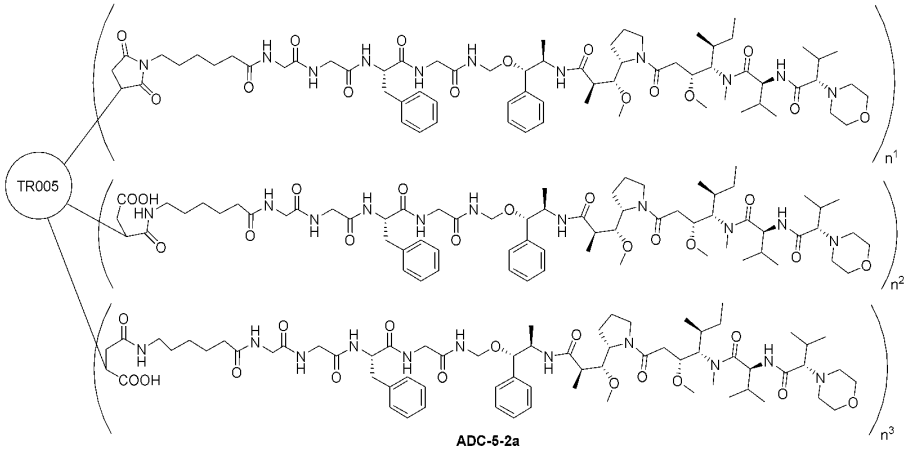
ADC-4-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-37）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-4-2a

实施例 146 抗体药物偶联物 ADC-5-2a 的制备

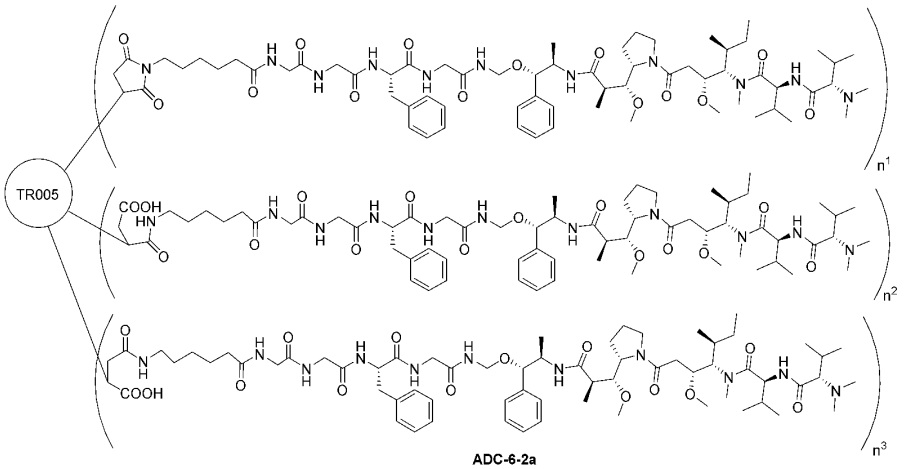
ADC-5-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-16）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-5-2a

实施例 147 抗体药物偶联物 ADC-6-2a 的制备

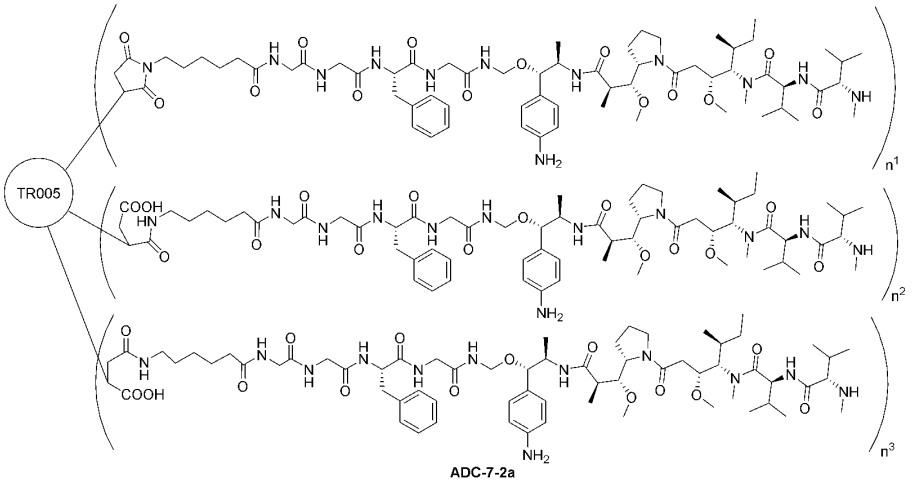
ADC-6-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-11**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-6-2a

实施例 148 抗体药物偶联物 ADC-7-2a 的制备

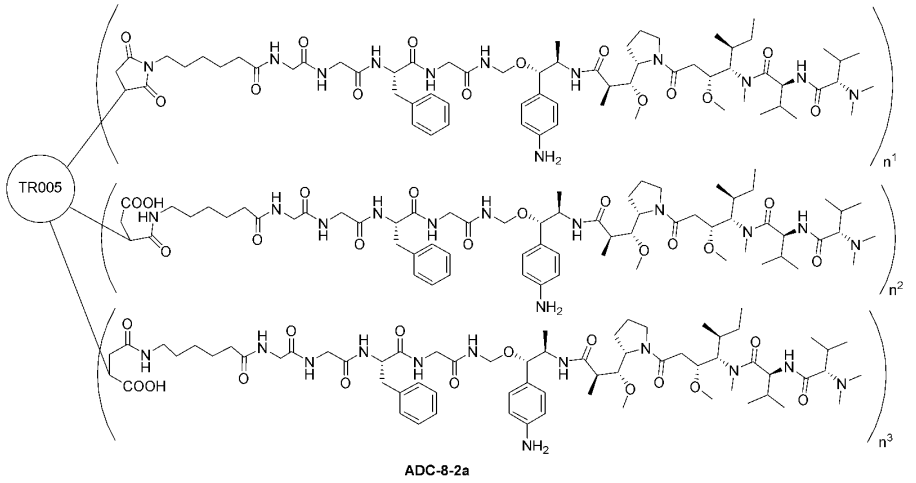
ADC-7-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-12**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-7-2a

实施例 **149** 抗体药物偶联物 **ADC-8-2a** 的制备

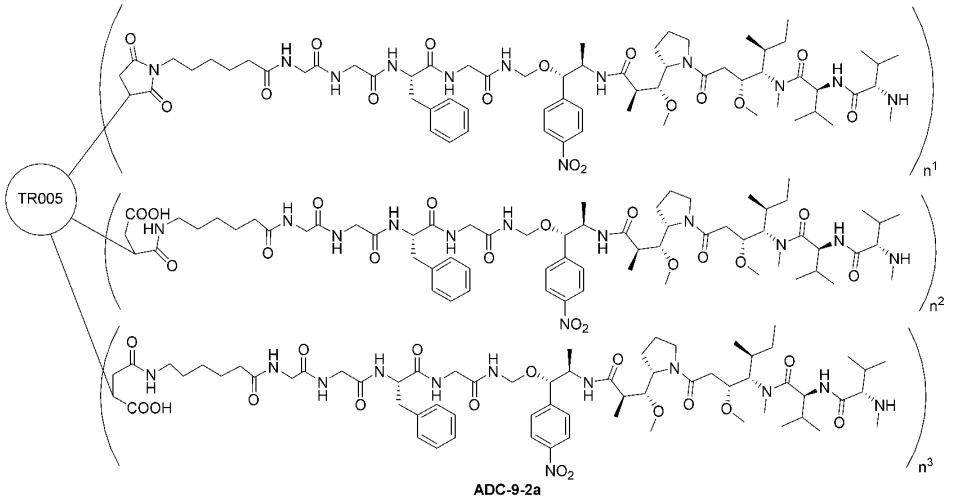
ADC-8-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-13**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-8-2a

实施例 **150** 抗体药物偶联物 **ADC-9-2a** 的制备

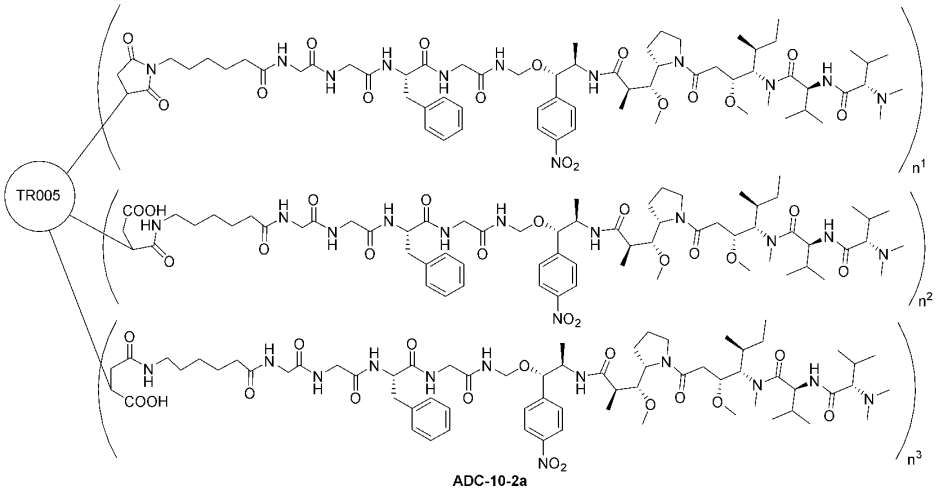
ADC-9-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-14**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-9-2a

实施例 **151** 抗体药物偶联物 **ADC-10-2a** 的制备

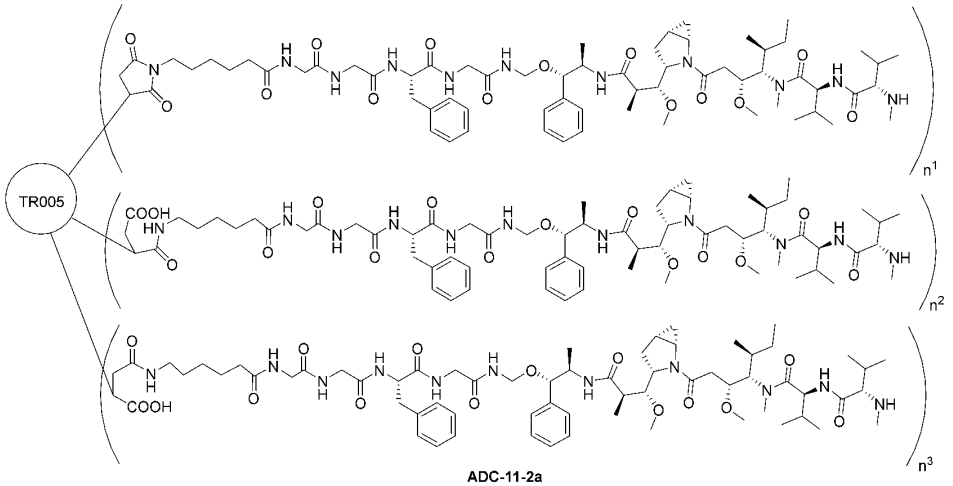
ADC-10-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-15**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-10-2a

实施例 **152** 抗体药物偶联物 **ADC-11-2a** 的制备

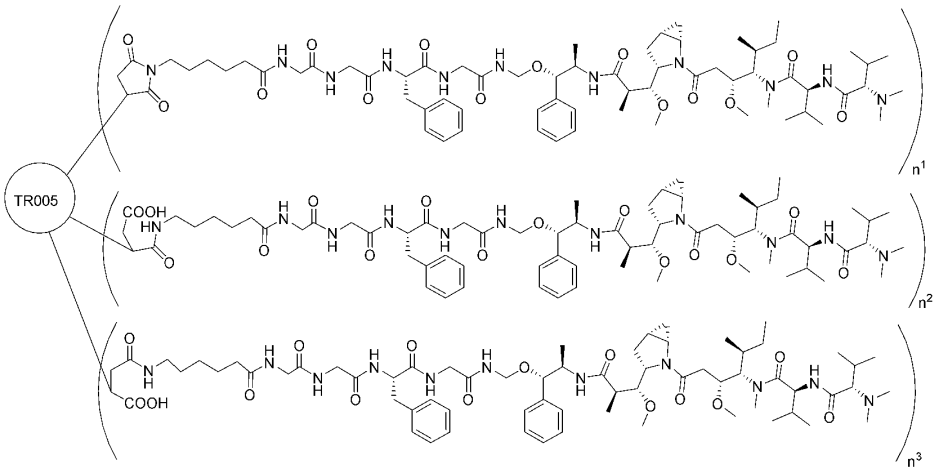
ADC-11-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-17**）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-11-2a

实施例 153 抗体药物偶联物 ADC-12-2a 的制备

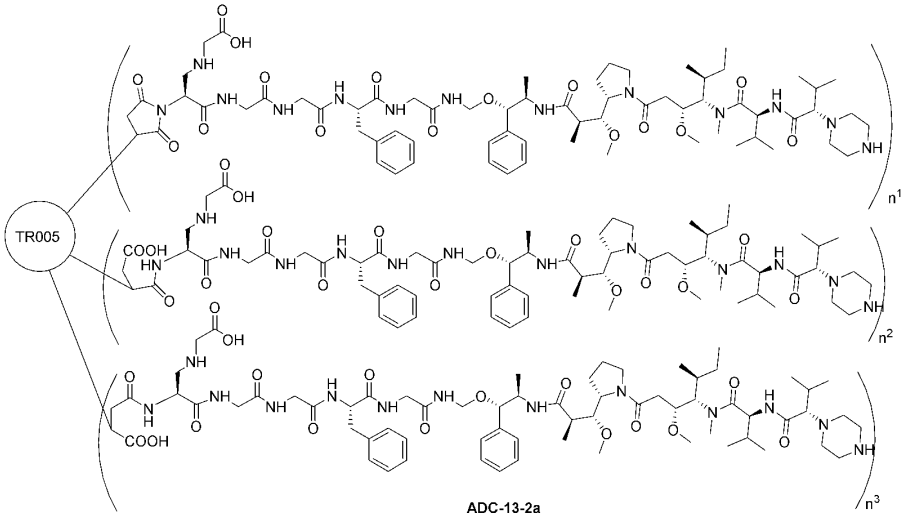
ADC-12-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-18）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-12-2a

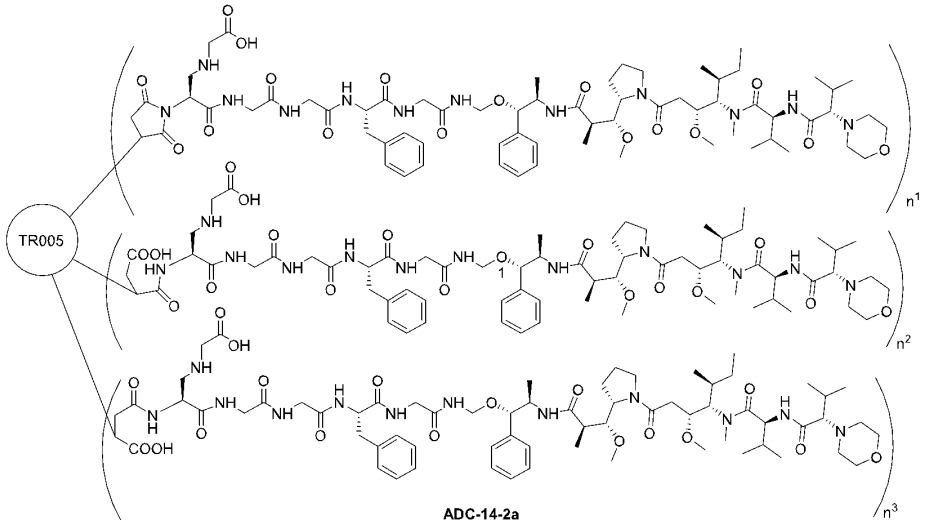
实施例 154 抗体药物偶联物 ADC-13-2a 的制备

ADC-13-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3a， 其结构如 LP-3 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



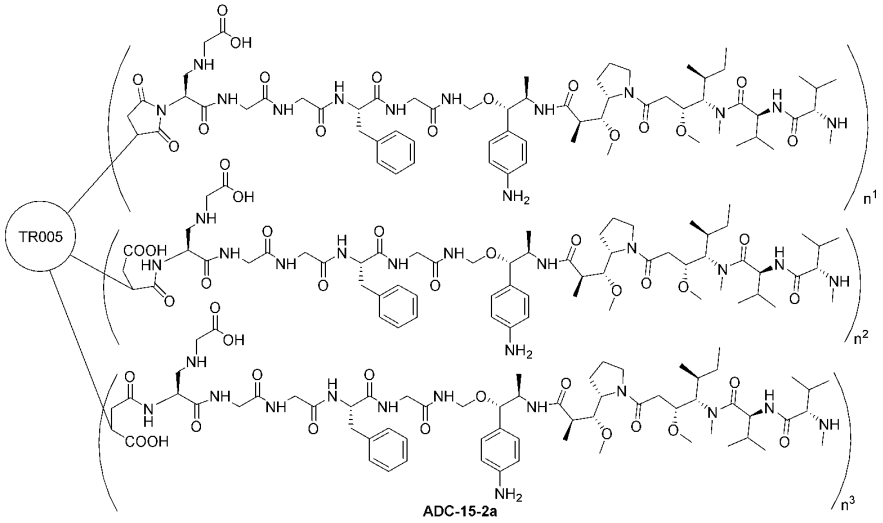
实施例 155 抗体药物偶联物 ADC-14-2a 的制备

ADC-14-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-7a， 其结构如 LP-7 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



实施例 156 抗体药物偶联物 ADC-15-2a 的制备

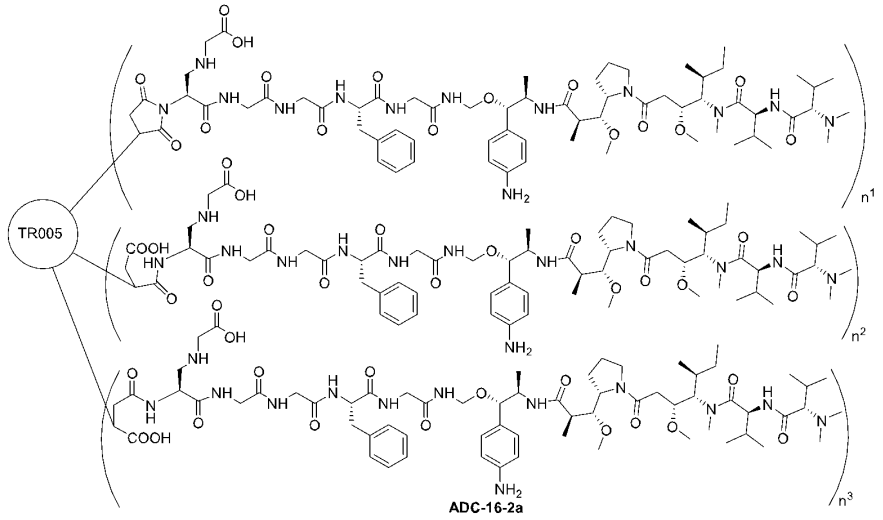
ADC-15-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3sa，其结构如 LP-3s 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-15-2a

实施例 157 抗体药物偶联物 ADC-16-2a 的制备

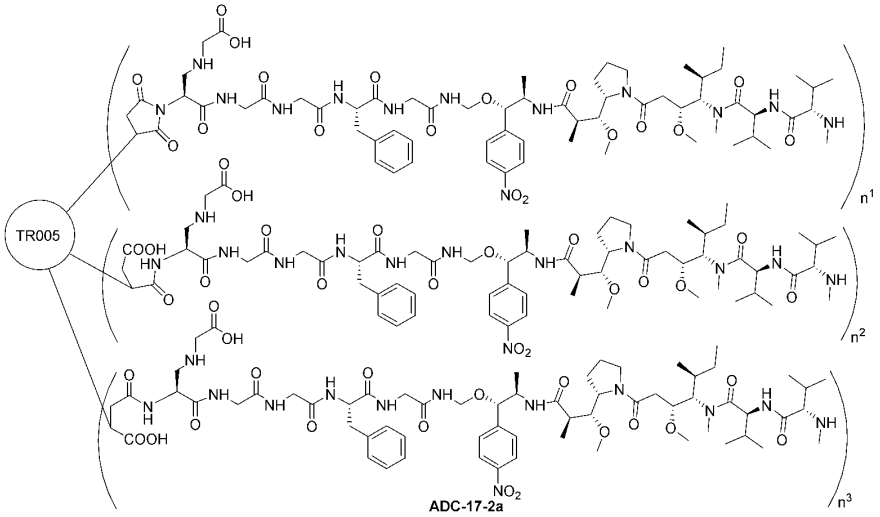
ADC-16-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-4a，其结构如 LP-4 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-16-2a

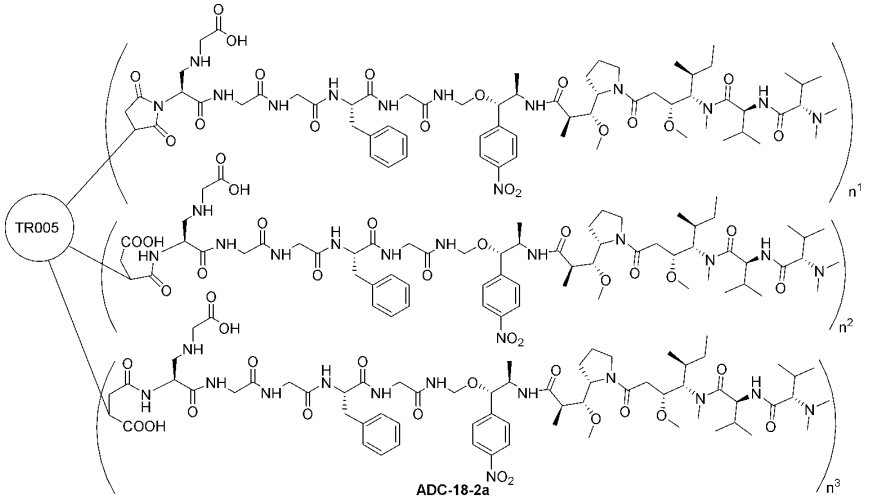
实施例 158 抗体药物偶联物 ADC-17-2a 的制备

ADC-17-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-5a，其结构如 LP-5 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



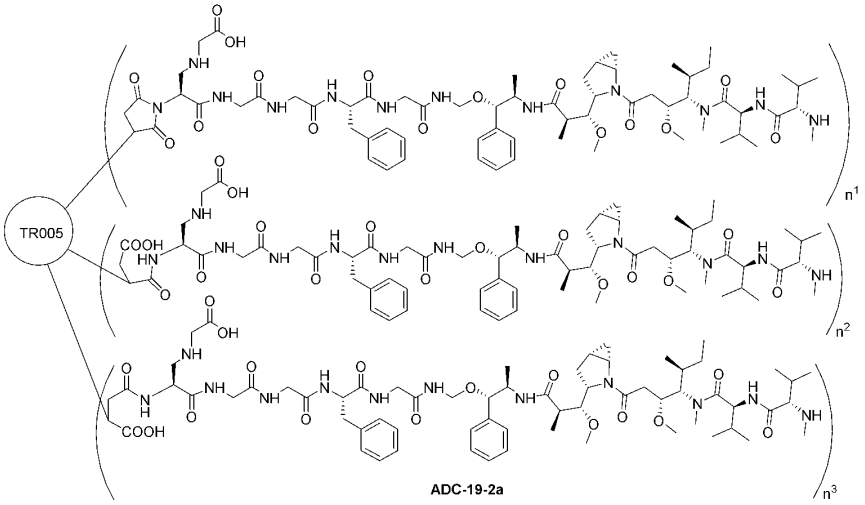
实施例 **159** 抗体药物偶联物 **ADC-18-2a** 的制备

ADC-18-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-6a**，其结构如 **LP-6** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



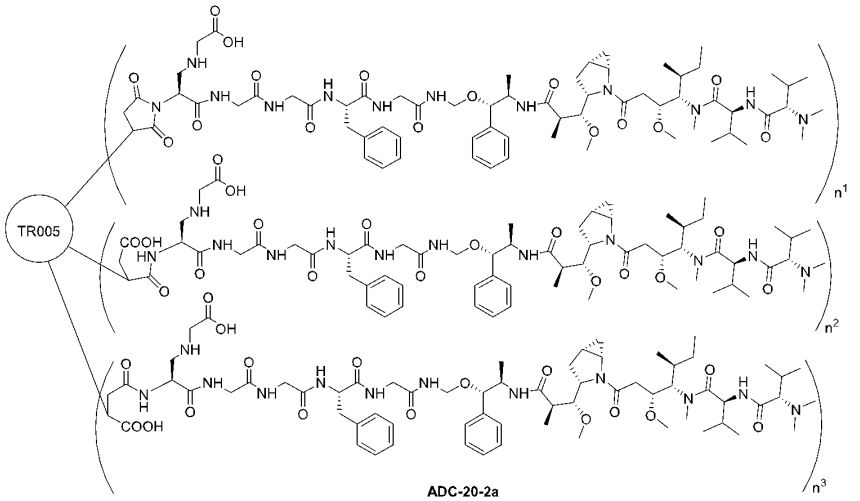
实施例 **160** 抗体药物偶联物 **ADC-19-2a** 的制备

ADC-19-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-8a**，其结构如 **LP-8** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



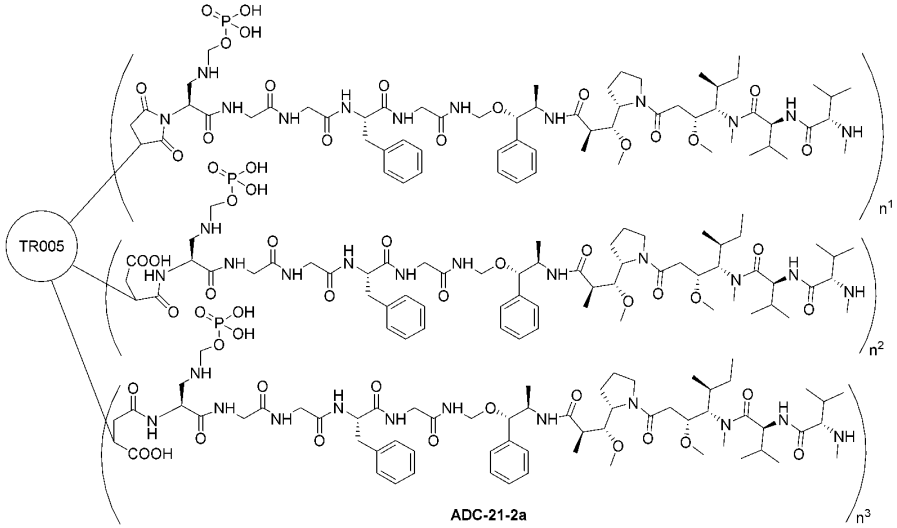
实施例 161 抗体药物偶联物 ADC-20-2a 的制备

ADC-20-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-9a，其结构如 LP-9 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



实施例 162 抗体药物偶联物 ADC-21-2a 的制备

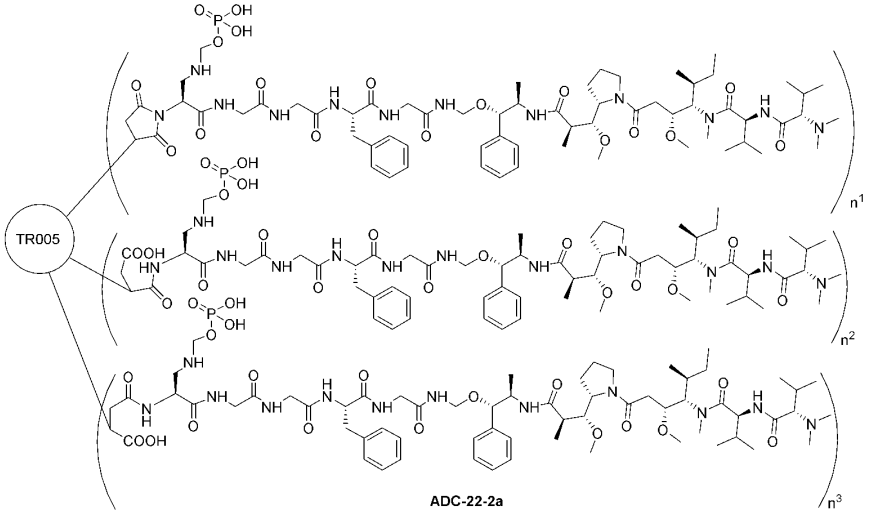
ADC-21-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-28a，其结构如 LP-28 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-21-2a

实施例 **163** 抗体药物偶联物 **ADC-22-2a** 的制备

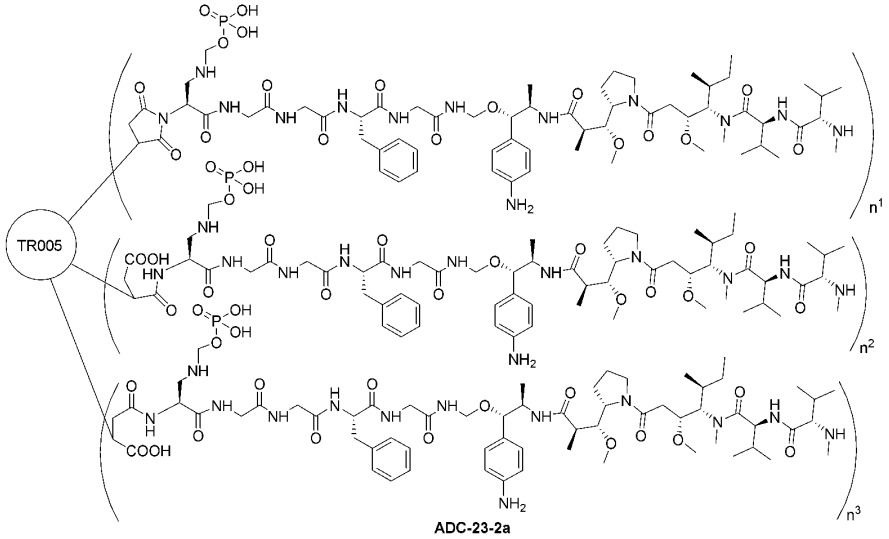
ADC-22-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-29a**，其结构如 **LP-29** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-22-2a

实施例 **164** 抗体药物偶联物 **ADC-23-2a** 的制备

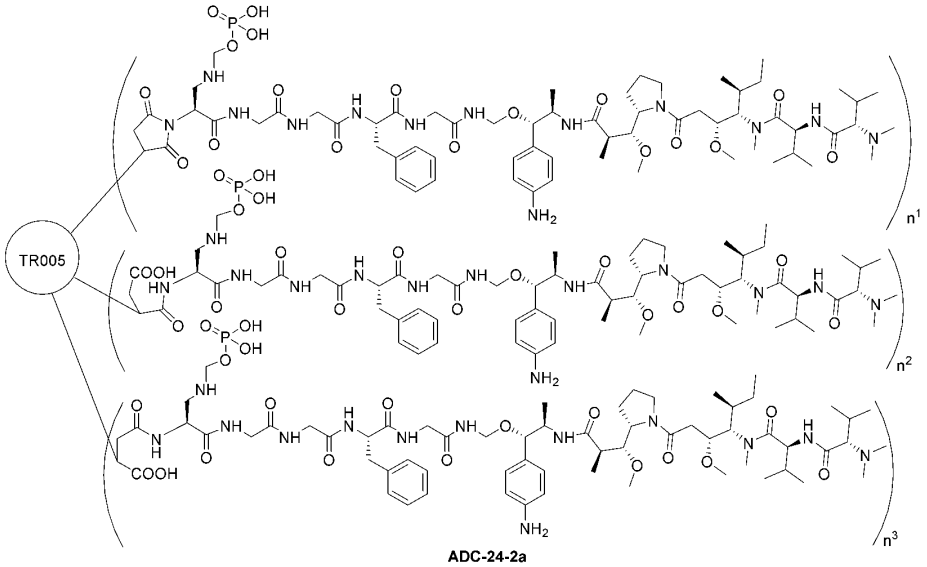
ADC-23-2a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-30a**，其结构如 **LP-30** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **B** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **TR005** 制备得到。



ADC-23-2a

实施例 165 抗体药物偶联物 ADC-24-2a 的制备

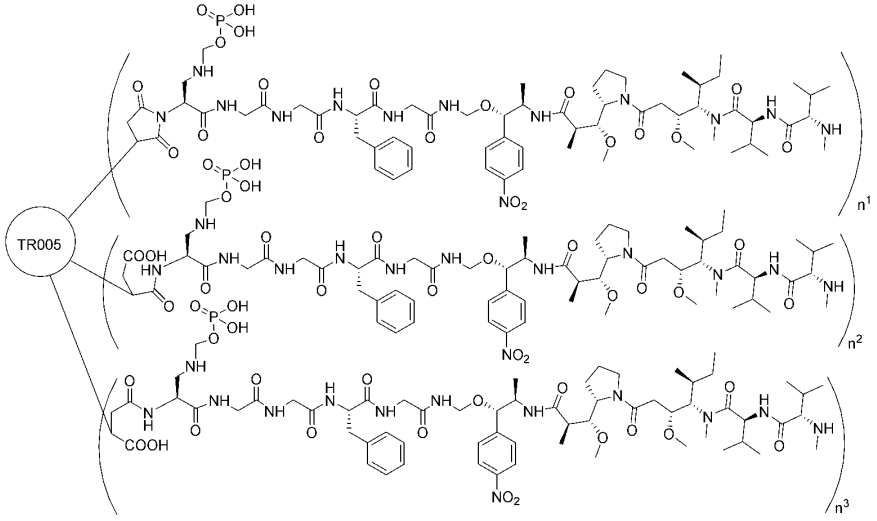
ADC-24-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-31a，其结构如 LP-31 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-24-2a

实施例 166 抗体药物偶联物 ADC-25-2a 的制备

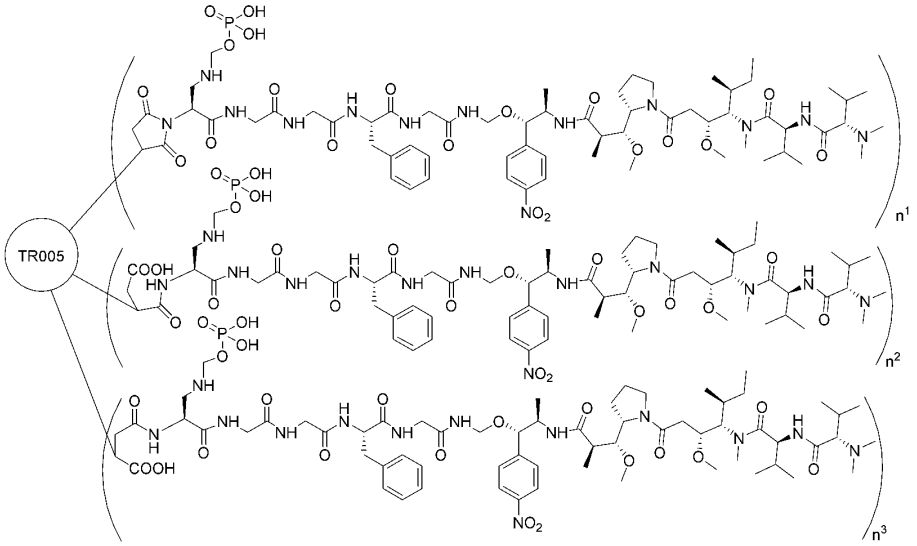
ADC-25-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-32a，其结构如 LP-32 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-25-2a

实施例 167 抗体药物偶联物 ADC-26-2a 的制备

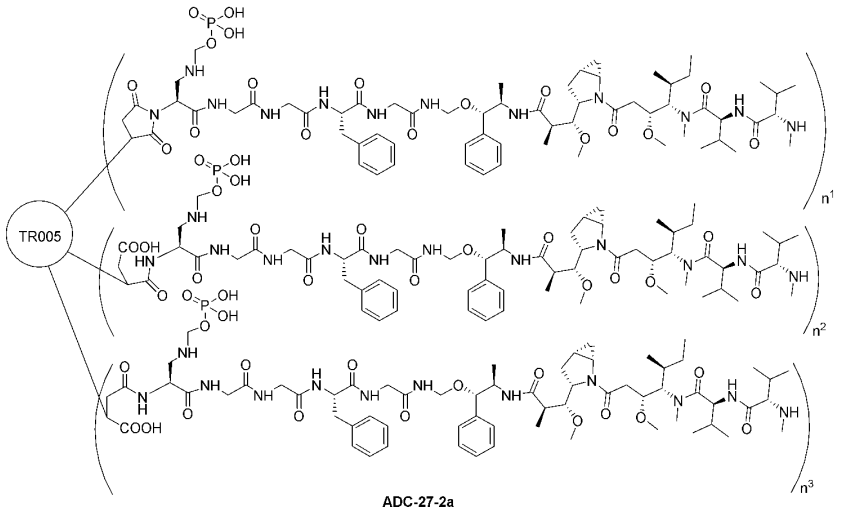
ADC-26-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-33a，其结构如 LP-33 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-26-2a

实施例 168 抗体药物偶联物 ADC-27-2a 的制备

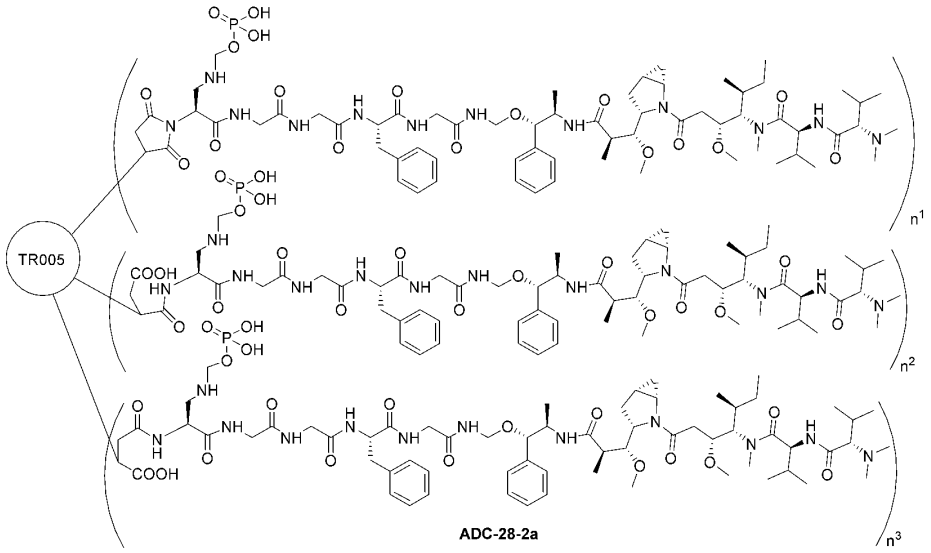
ADC-27-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-35a，其结构如 LP-35 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-27-2a

实施例 169 抗体药物偶联物 ADC-28-2a 的制备

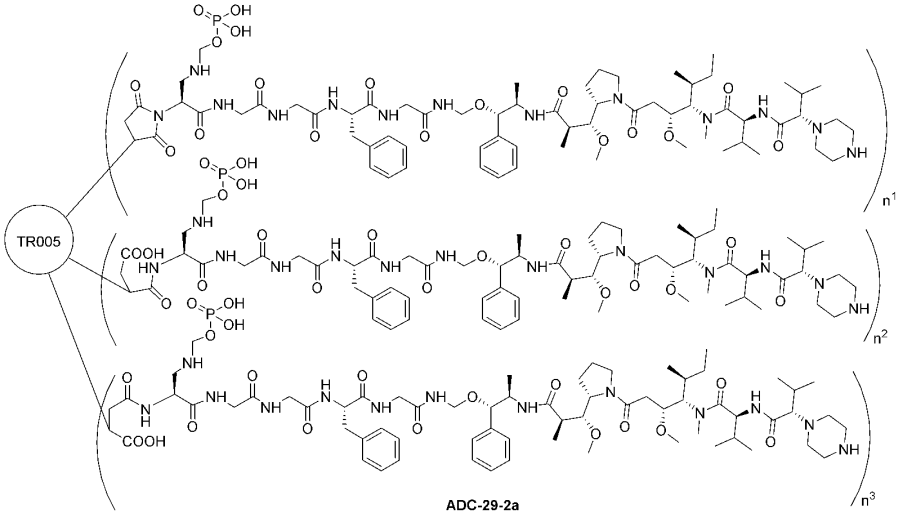
ADC-28-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-36a，其结构如 LP-36 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-28-2a

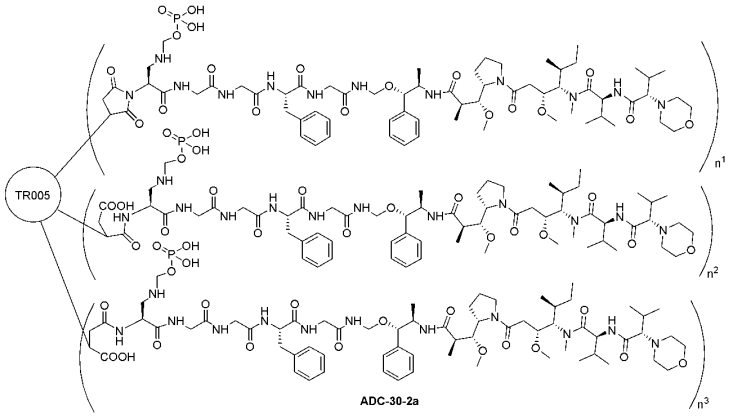
实施例 170 抗体药物偶联物 ADC-29-2a 的制备

ADC-29-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-39a，其结构如 LP-39 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



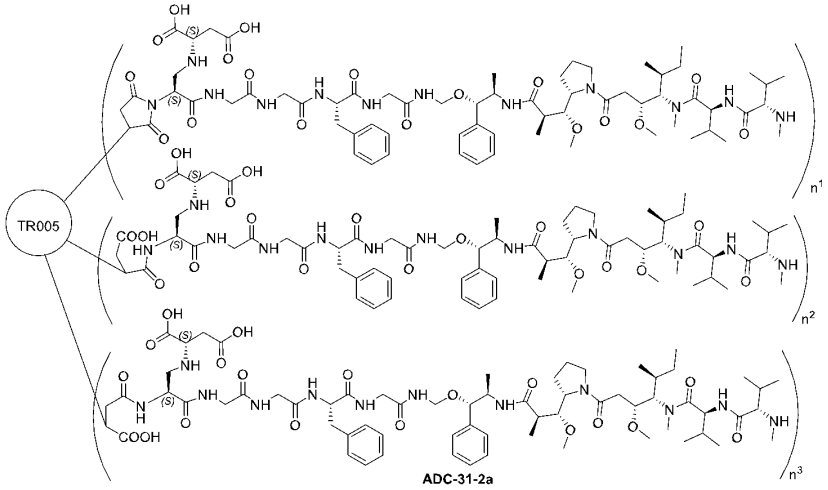
实施例 171 抗体药物偶联物 ADC-30-2a 的制备

ADC-30-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-34a，其结构如 LP-34 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



实施例 172 抗体药物偶联物 ADC-31-2a 的制备

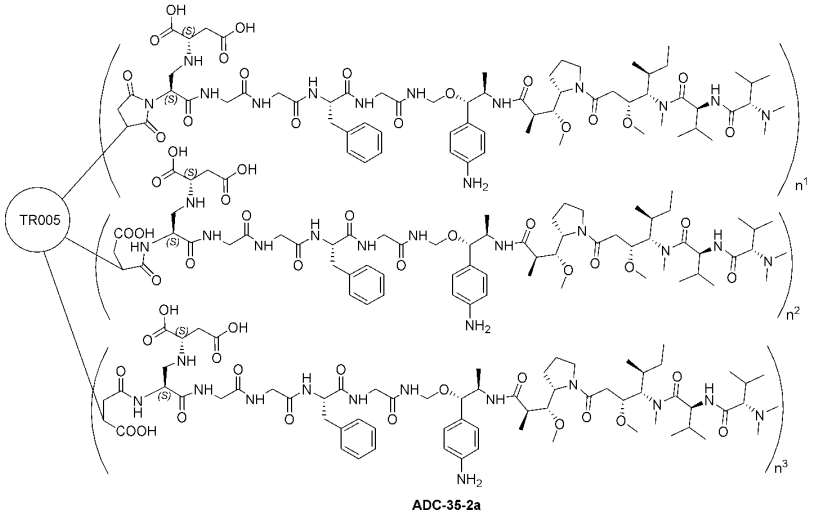
ADC-31-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-19a，其结构如 LP-19 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-31-2a

实施例 173 抗体药物偶联物 ADC-35-2a 的制备

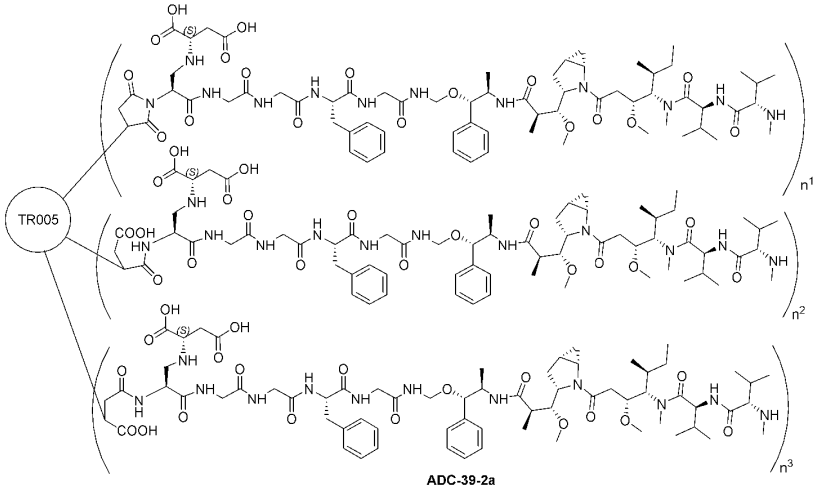
ADC-35-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-22a，其结构如 LP-22 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-35-2a

实施例 174 抗体药物偶联物 ADC-39-2a 的制备

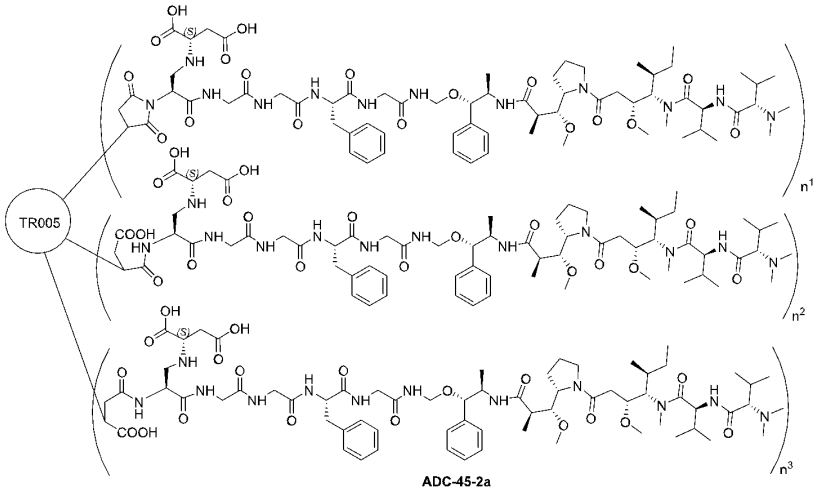
ADC-39-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-26a，其结构如 LP-26 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-39-2a

实施例 175 抗体药物偶联物 ADC-45-2a 的制备

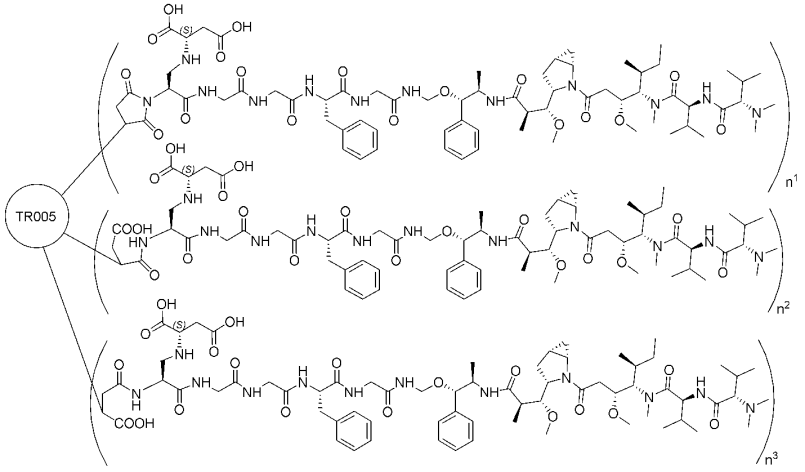
ADC-45-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-20a，其结构如 LP-20 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-45-2a

实施例 176 抗体药物偶联物 ADC-48-2a 的制备

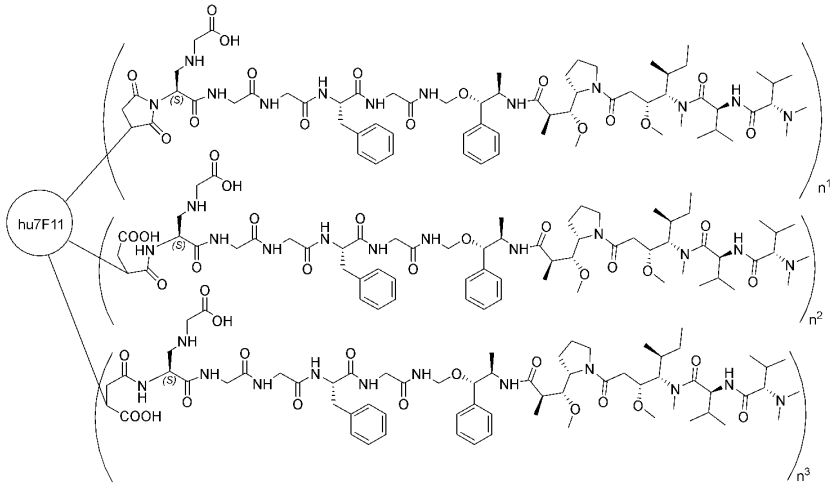
ADC-48-2a 的制备是相应的 linker-payload（LP-27a，其结构如 LP-27 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 B 的方法与抗 Trop2 抗体 TR005 制备得到。



ADC-48-2a

实施例 177 抗体药物偶联物 ADC-1-3a 的制备

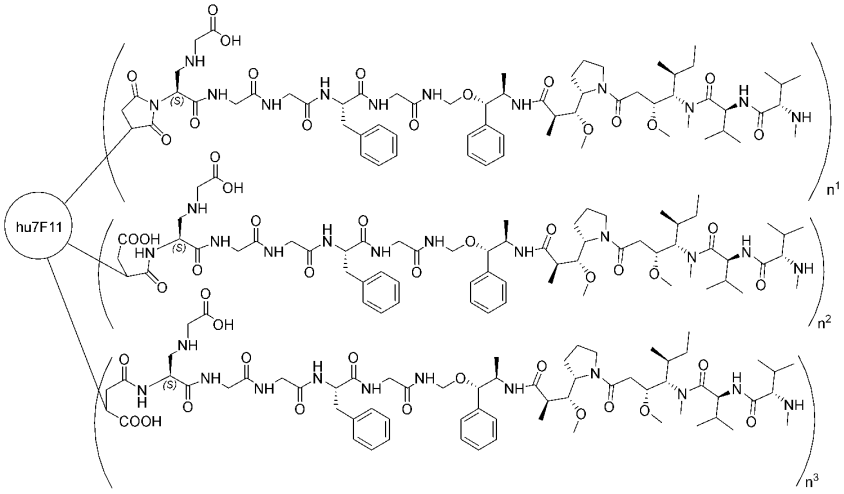
ADC-1-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-1a，其结构如 LP-1 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到，hu7F11 的序列信息见表 2。



ADC-1-3a

实施例 178 抗体药物偶联物 ADC-2-3a 的制备

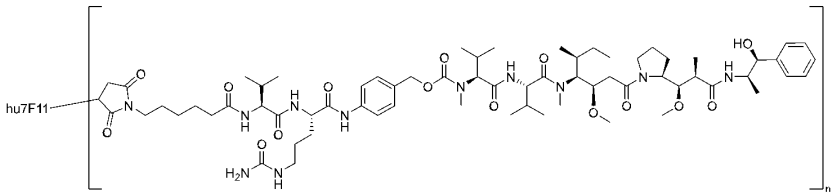
ADC-2-3a 的制备是是相应的 linker-payload（LP-2a，其结构如 LP-2 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-2-3a

实施例 179 抗体药物偶联物 ADC-C-3a 的制备

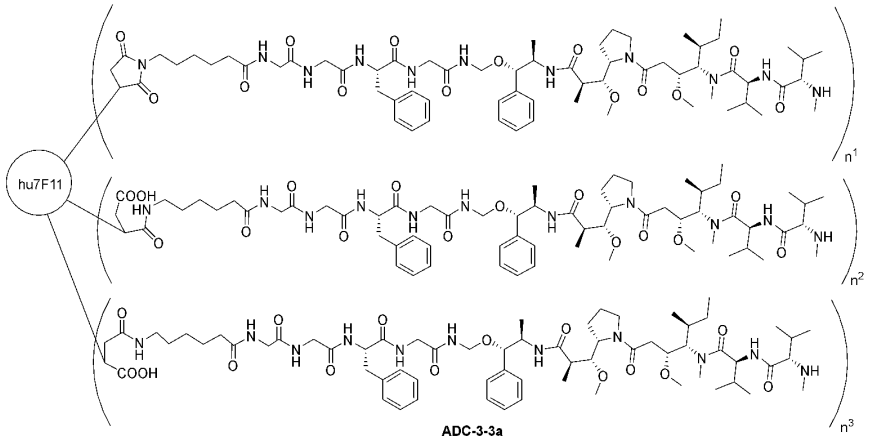
ADC-C-3a 的制备是化合物 VcMMAE 按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-C-3a

实施例 180 抗体药物偶联物 ADC-3-3a 的制备

ADC-3-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-10）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。

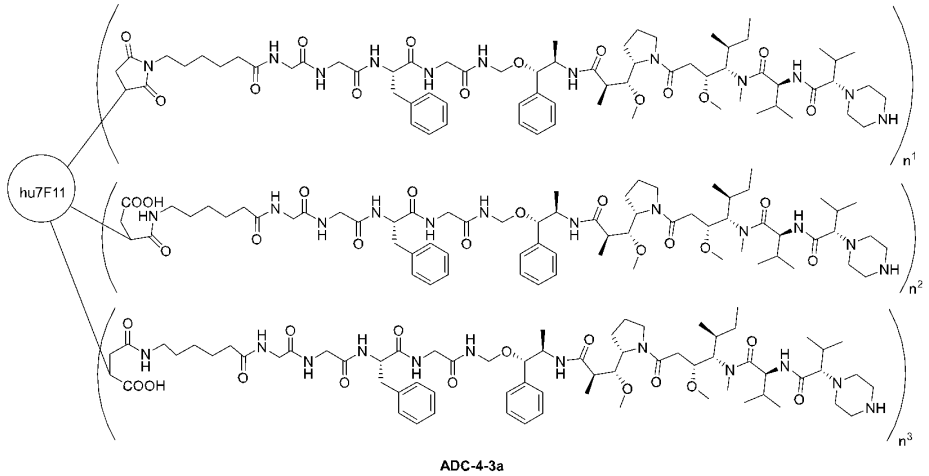


ADC-3-3a

实施例 181 抗体药物偶联物 ADC-4-3a 的制备

ADC-4-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-37）按照通用步骤 A 的方法与抗

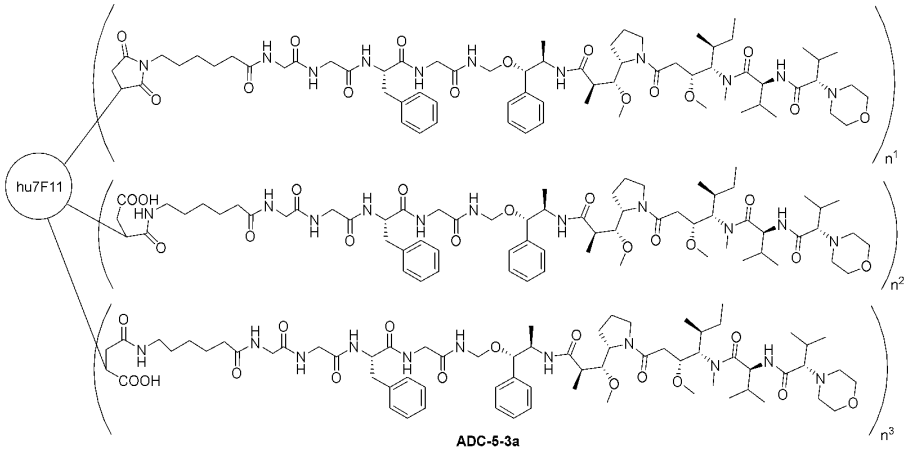
Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-4-3a

实施例 182 抗体药物偶联物 ADC-5-3a 的制备

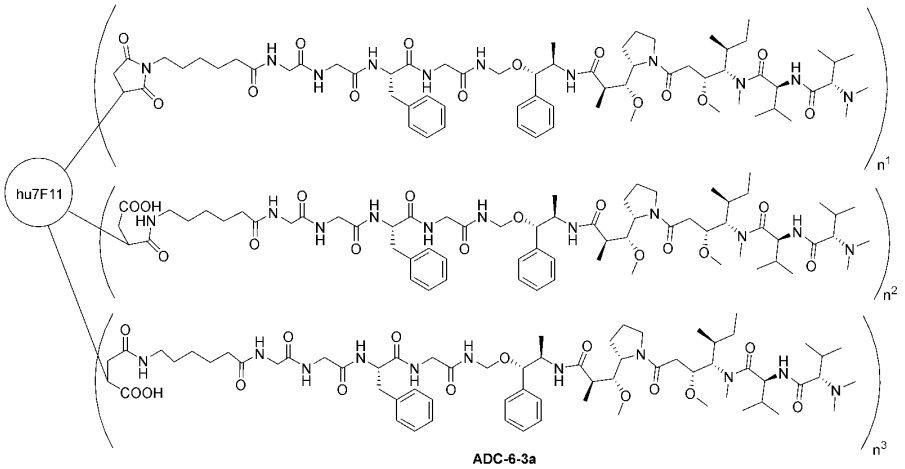
ADC-5-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-16）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-5-3a

实施例 183 抗体药物偶联物 ADC-6-3a 的制备

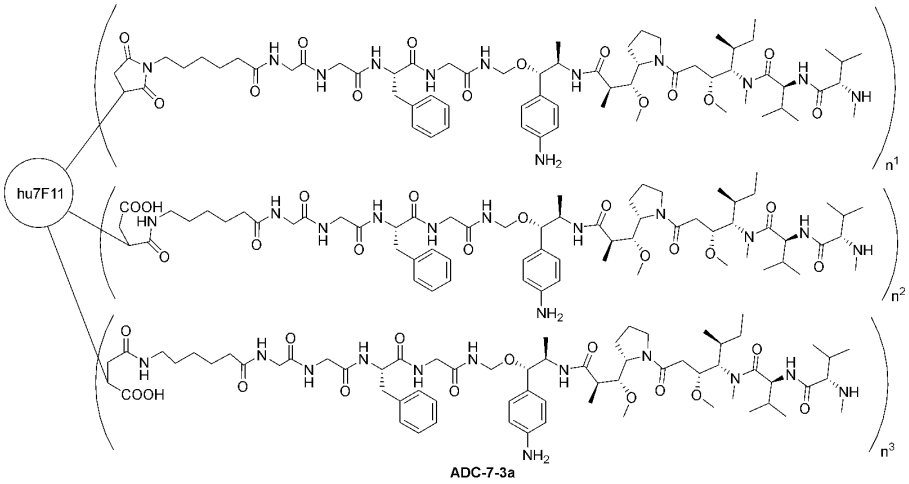
ADC-6-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-11）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-6-3a

实施例 **184** 抗体药物偶联物 **ADC-7-3a** 的制备

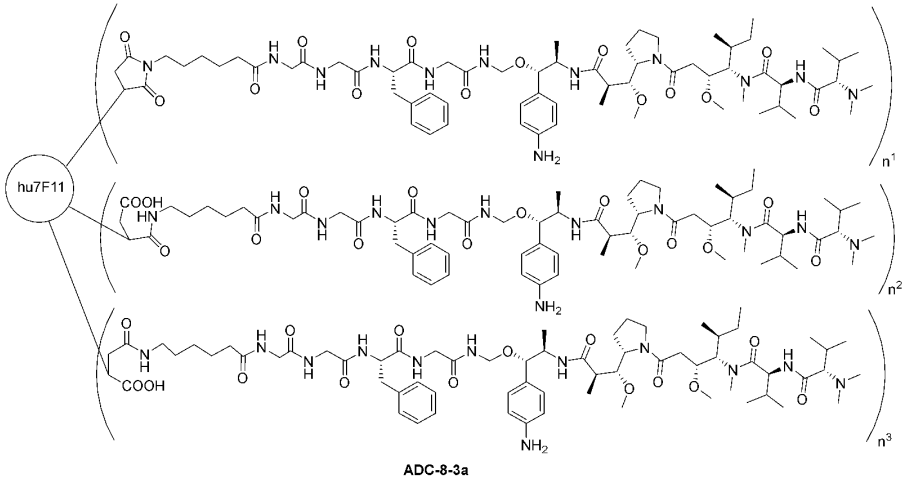
ADC-7-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-12**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



ADC-7-3a

实施例 **185** 抗体药物偶联物 **ADC-8-3a** 的制备

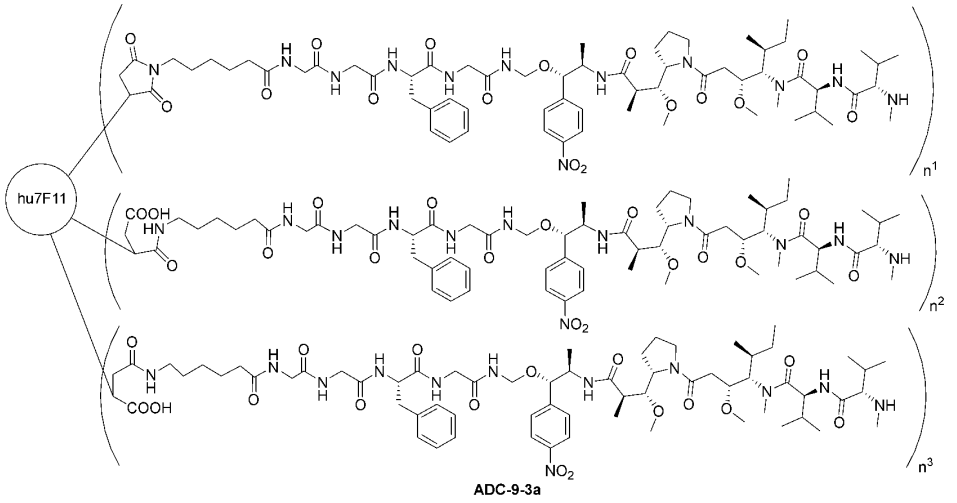
ADC-8-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-13**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



ADC-8-3a

实施例 186 抗体药物偶联物 ADC-9-3a 的制备

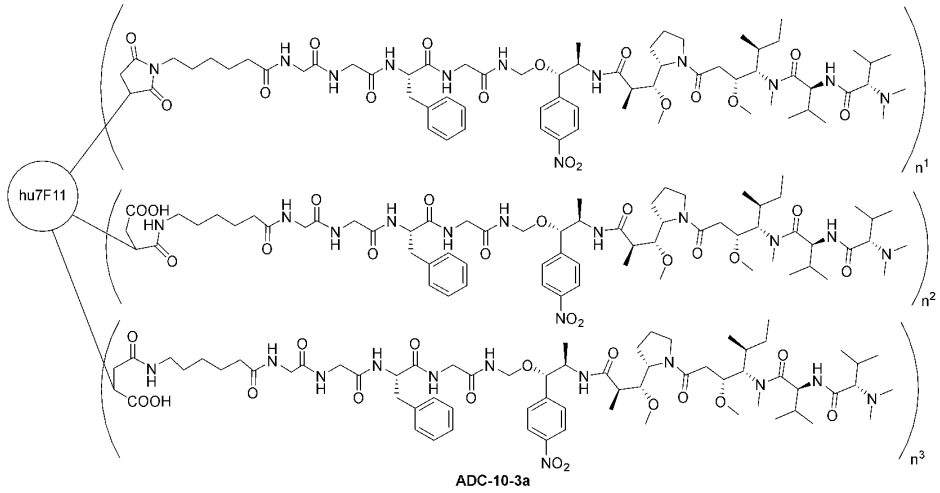
ADC-9-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-14）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-9-3a

实施例 187 抗体药物偶联物 ADC-10-3a 的制备

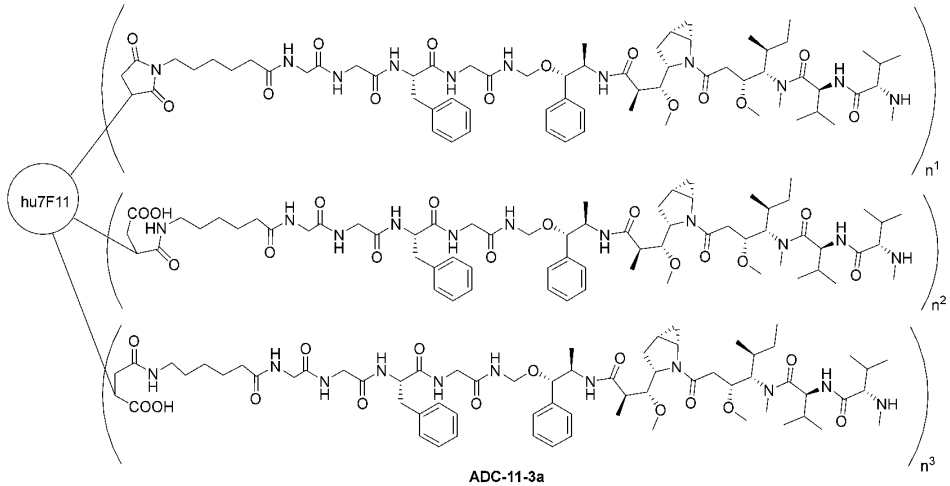
ADC-10-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-15）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-10-3a

实施例 188 抗体药物偶联物 ADC-11-3a 的制备

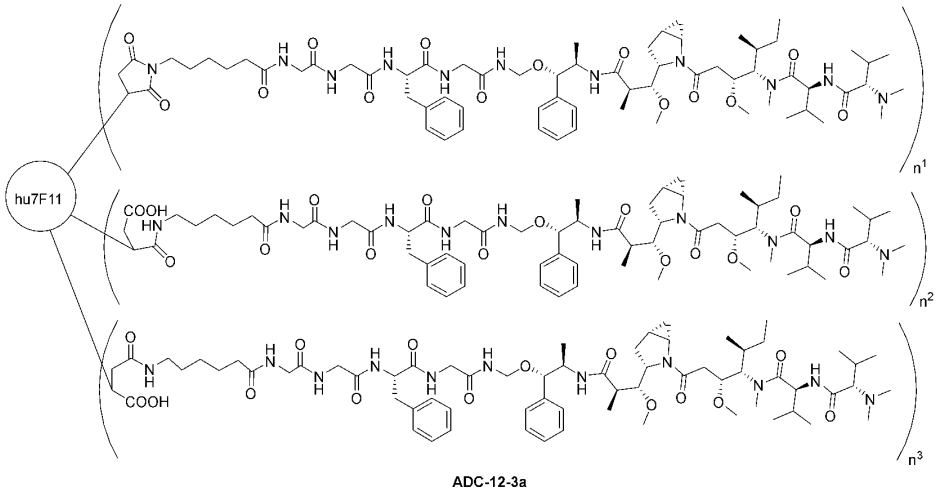
ADC-11-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-17**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



ADC-11-3a

实施例 189 抗体药物偶联物 ADC-12-3a 的制备

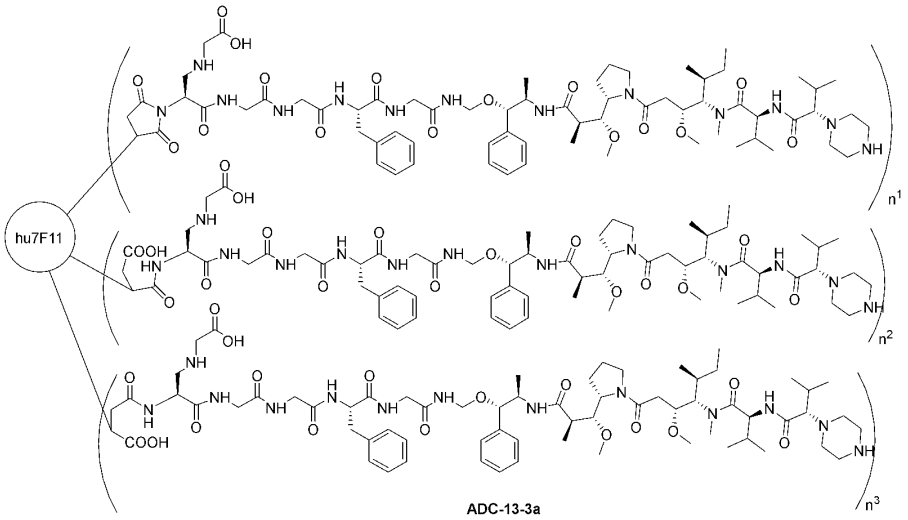
ADC-12-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-18**）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



ADC-12-3a

实施例 190 抗体药物偶联物 ADC-13-3a 的制备

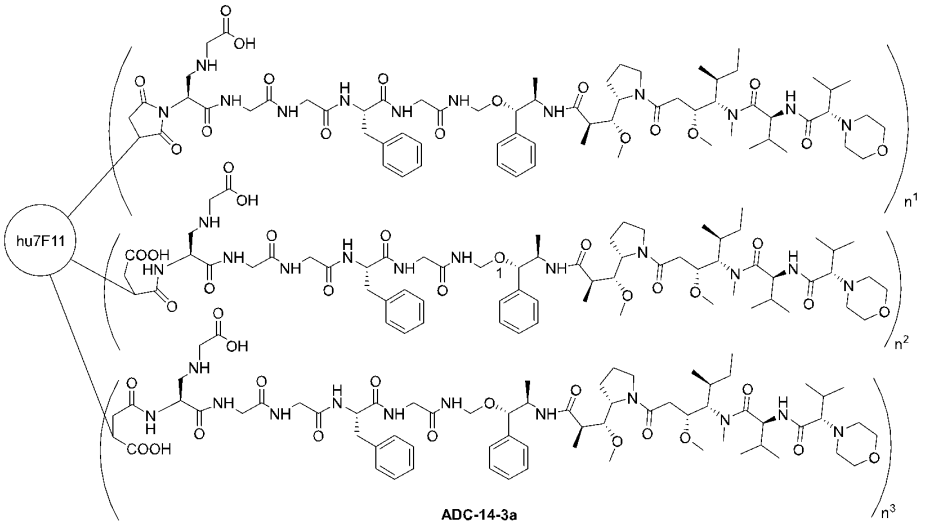
ADC-13-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3a， 其结构如 LP-3 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-13-3a

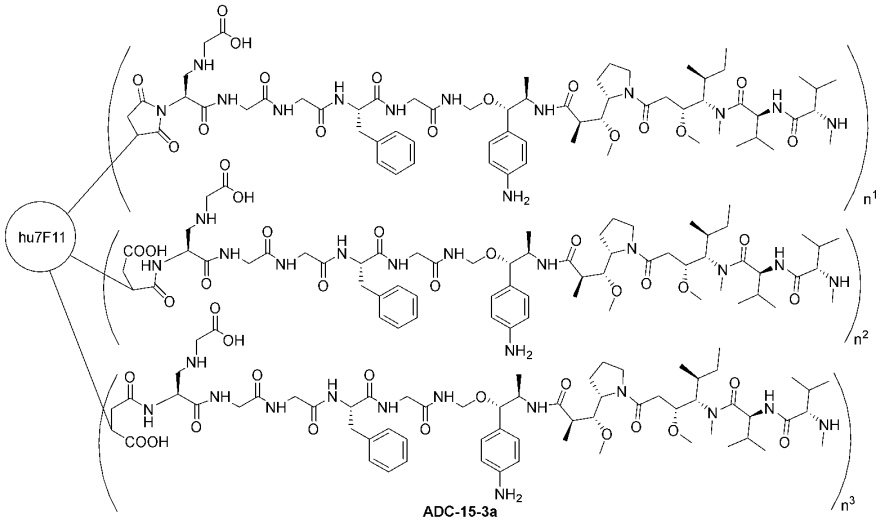
实施例 191 抗体药物偶联物 ADC-14-3a 的制备

ADC-14-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-7a， 其结构如 LP-7 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



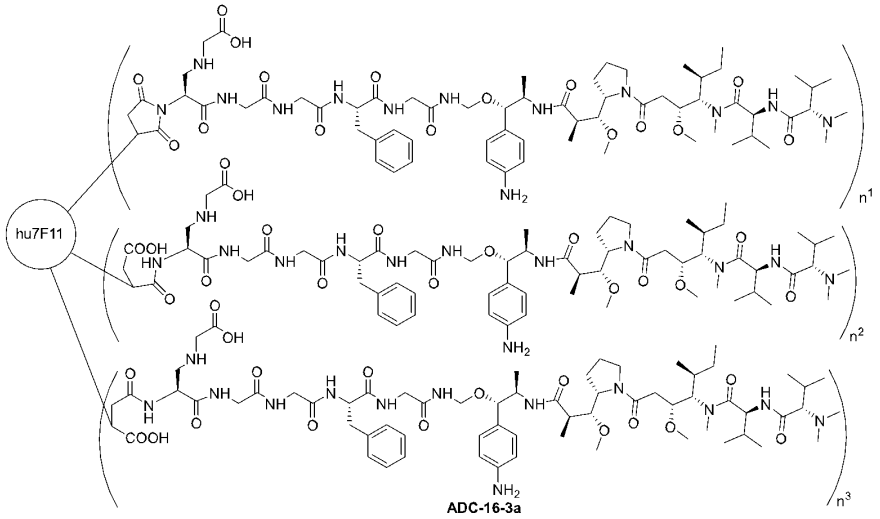
实施例 192 抗体药物偶联物 ADC-15-3a 的制备

ADC-15-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-3sa，其结构如 LP-3s 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



实施例 193 抗体药物偶联物 ADC-16-3a 的制备

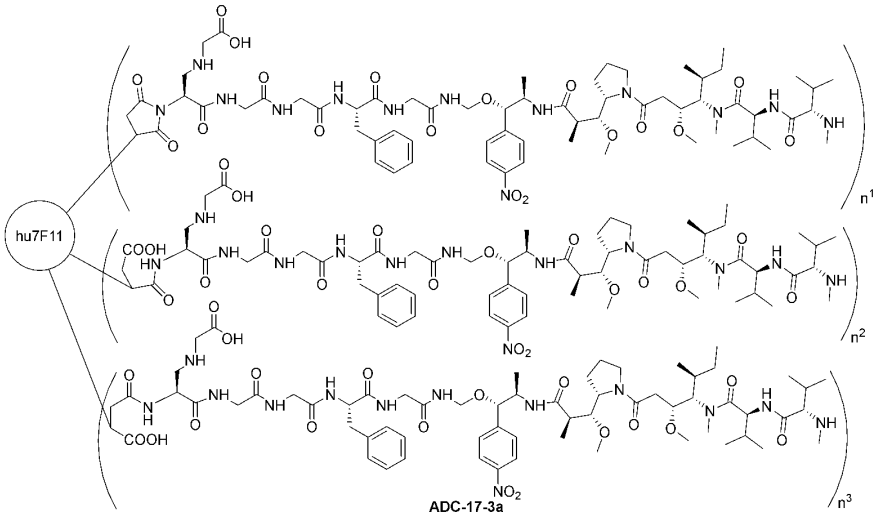
ADC-16-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-4a，其结构如 LP-4 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-16-3a

实施例 194 抗体药物偶联物 ADC-17-3a 的制备

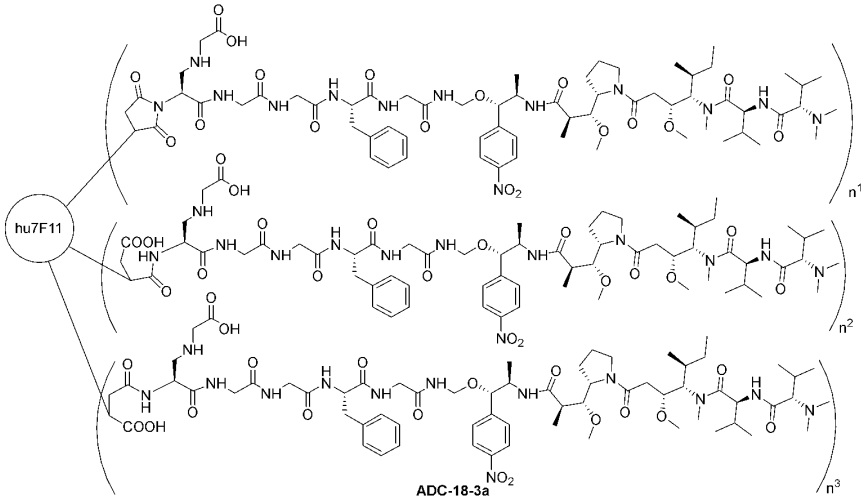
ADC-17-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-5a，其结构如 LP-5 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-17-3a

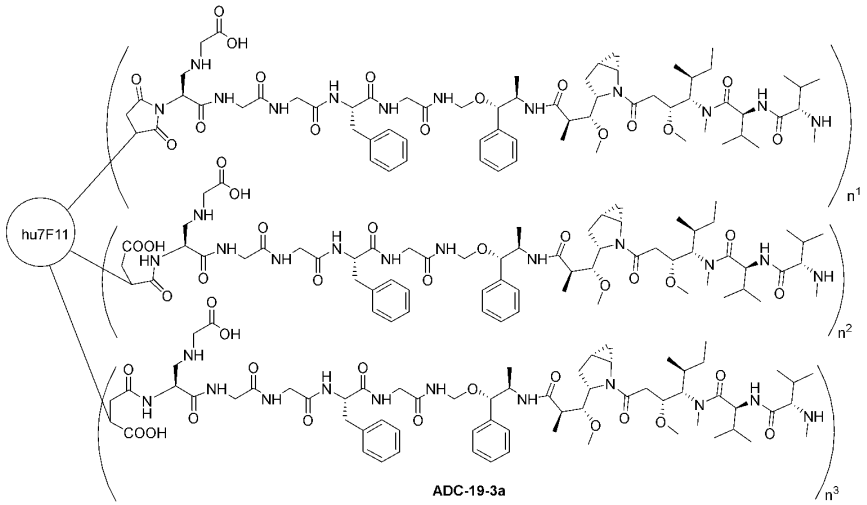
实施例 195 抗体药物偶联物 ADC-18-3a 的制备

ADC-18-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-6a，其结构如 LP-6 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



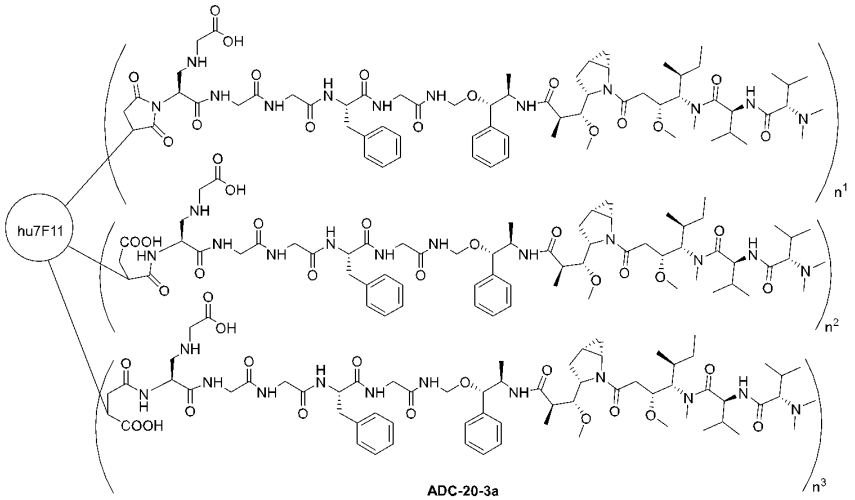
实施例 196 抗体药物偶联物 ADC-19-3a 的制备

ADC-19-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-8a，其结构如 LP-8 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



实施例 197 抗体药物偶联物 ADC-20-3a 的制备

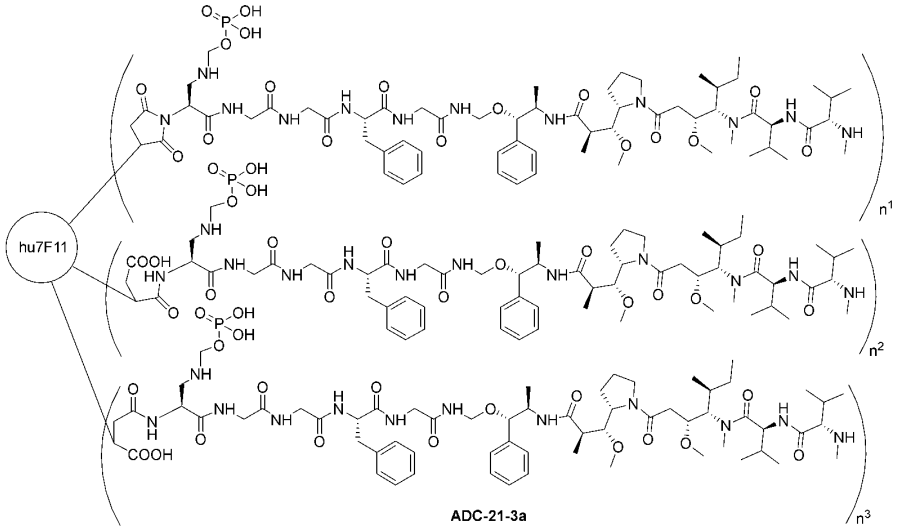
ADC-20-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-9a，其结构如 LP-9 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-20-3a

实施例 198 抗体药物偶联物 ADC-21-3a 的制备

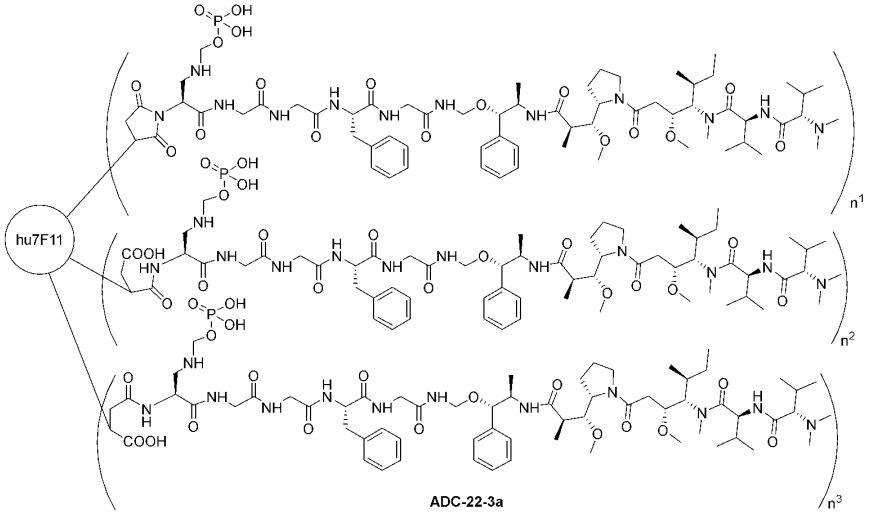
ADC-21-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-28a，其结构如 LP-28 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-21-3a

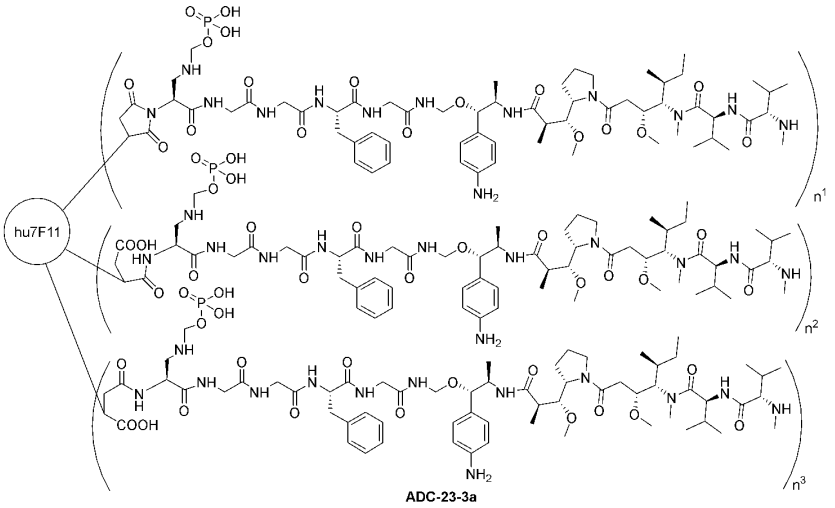
实施例 199 抗体药物偶联物 ADC-22-3a 的制备

ADC-22-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-29a，其结构如 LP-29 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



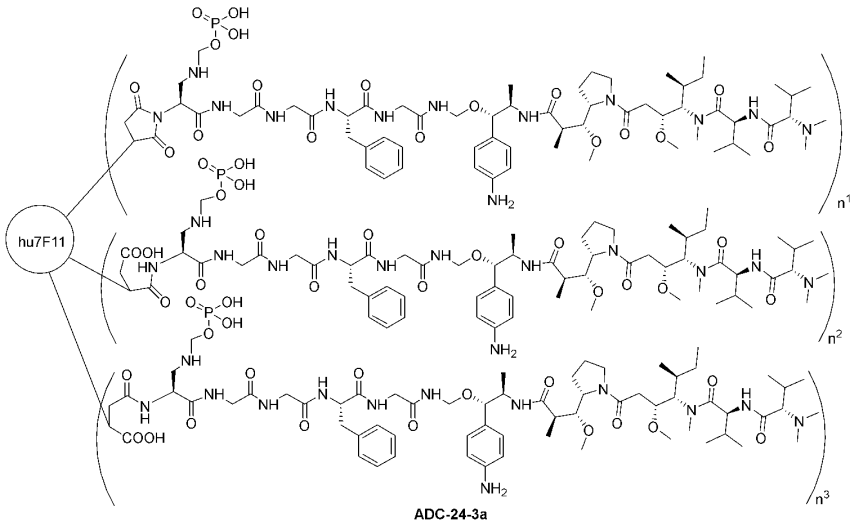
实施例 200 抗体药物偶联物 ADC-23-3a 的制备

ADC-23-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-30a，其结构如 LP-30 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



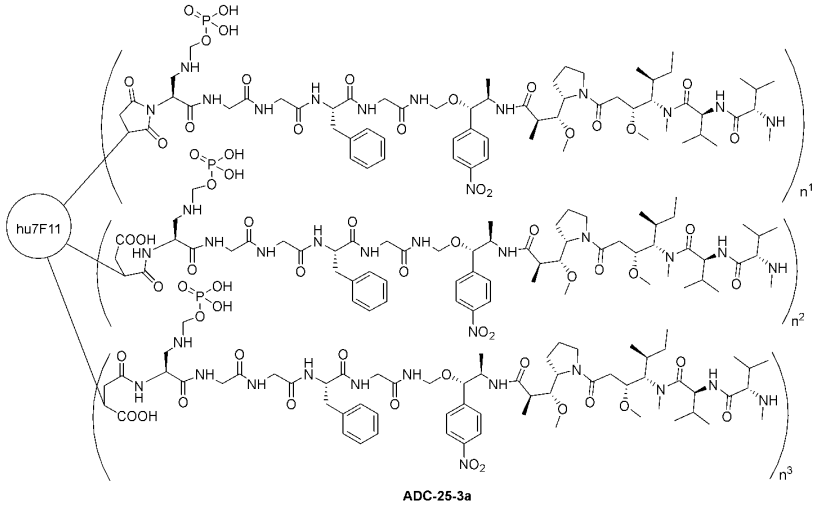
实施例 201 抗体药物偶联物 ADC-24-3a 的制备

ADC-24-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-31a，其结构如 LP-31 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



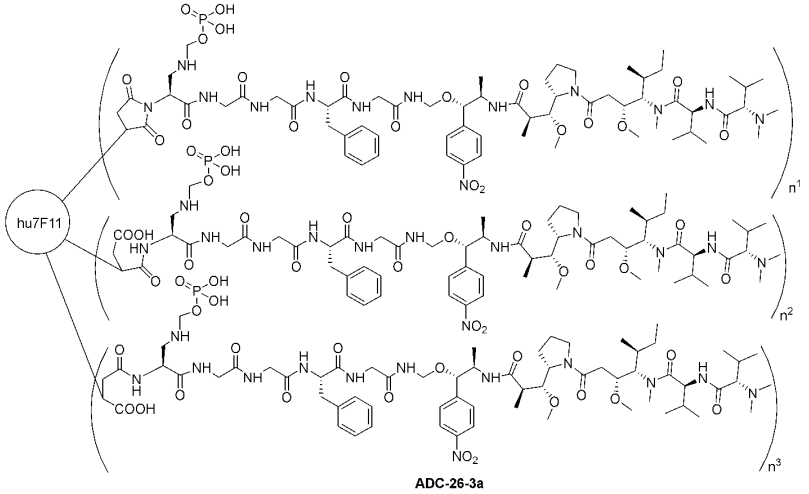
实施例 202 抗体药物偶联物 ADC-25-3a 的制备

ADC-25-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-32a，其结构如 LP-32 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



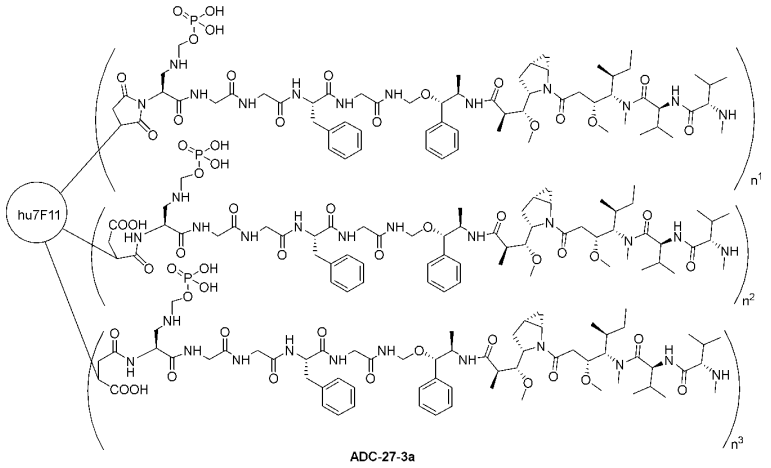
实施例 203 抗体药物偶联物 ADC-26-3a 的制备

ADC-26-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-33a，其结构如 LP-33 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



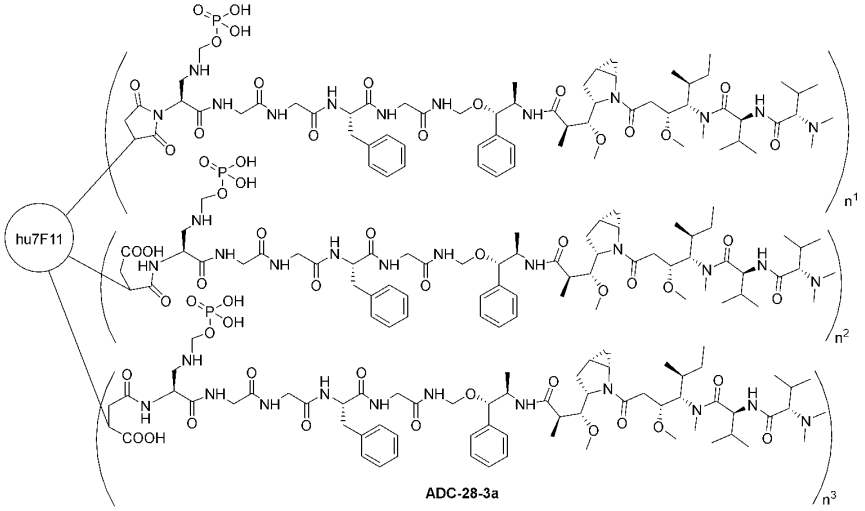
实施例 **204** 抗体药物偶联物 **ADC-27-3a** 的制备

ADC-27-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-35a**，其结构如 **LP-35** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



实施例 **205** 抗体药物偶联物 **ADC-28-3a** 的制备

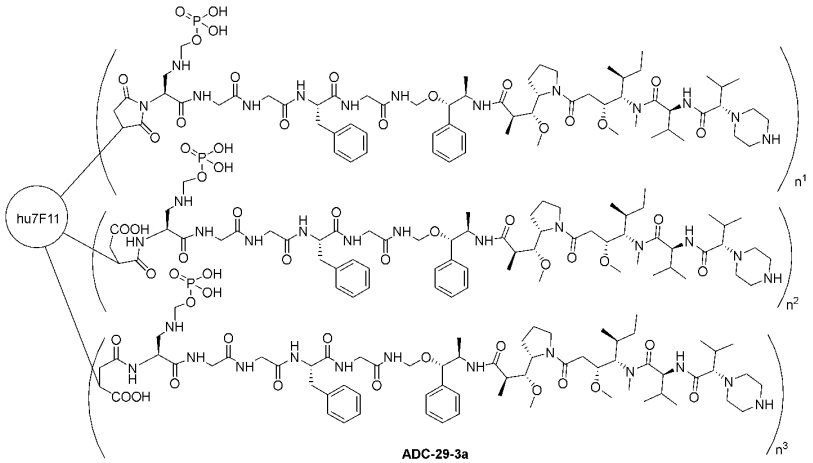
ADC-28-3a 的制备是相应的 **linker-payload**（**LP-36a**，其结构如 **LP-36** 的结构式所示，其中， **2** 位手性碳的构型为 **S** 型）按照通用步骤 **A** 的方法与抗 **Trop2** 抗体 **hu7F11** 制备得到。



ADC-28-3a

实施例 206 抗体药物偶联物 ADC-29-3a 的制备

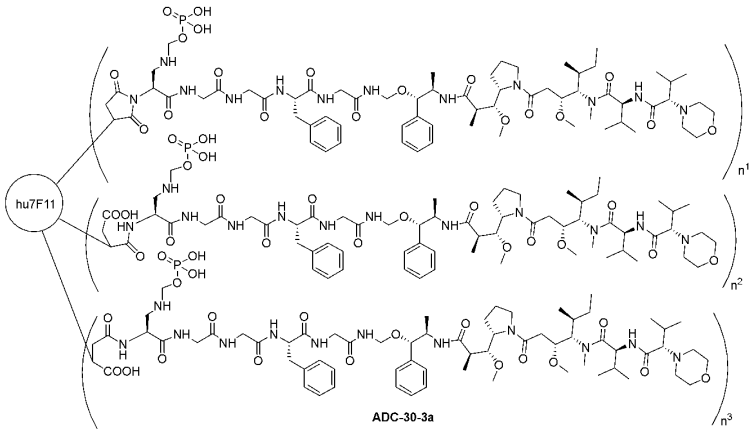
ADC-29-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-39a，其结构如 LP-39 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-29-3a

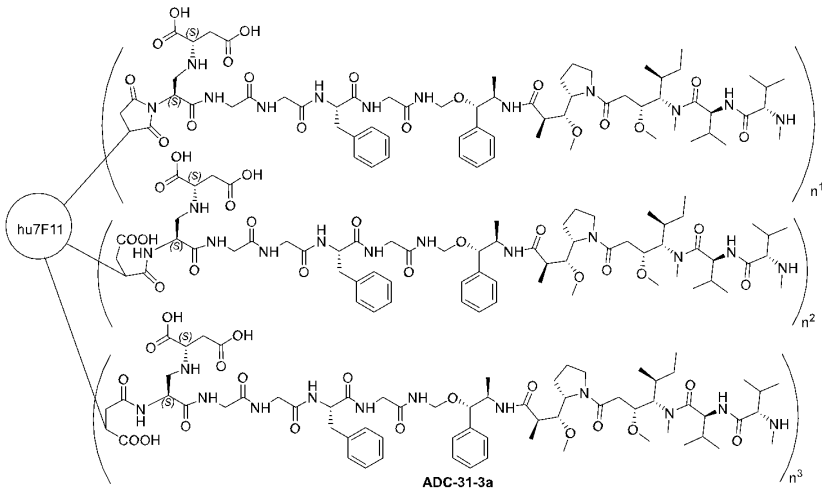
实施例 207 抗体药物偶联物 ADC-30-3a 的制备

ADC-30-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-34a，其结构如 LP-34 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



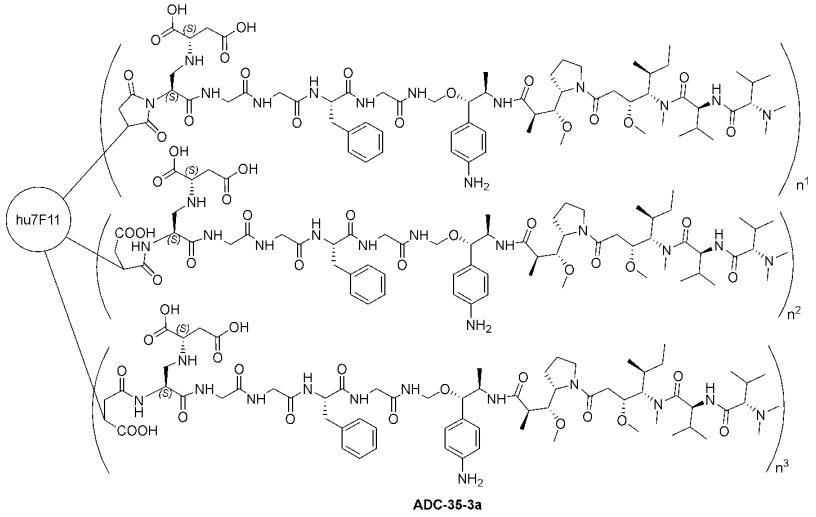
实施例 208 抗体药物偶联物 ADC-31-3a 的制备

ADC-31-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-19a，其结构如 LP-19 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



实施例 209 抗体药物偶联物 ADC-35-3a 的制备

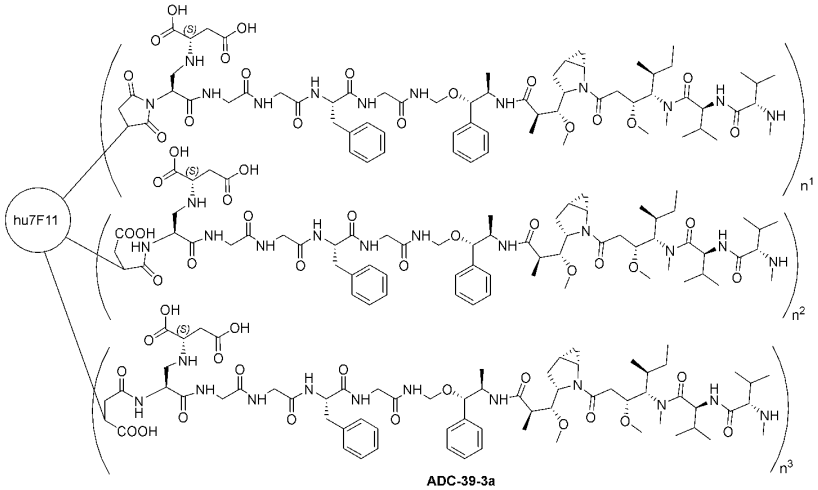
ADC-35-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-22a，其结构如 LP-22 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-35-3a

实施例 210 抗体药物偶联物 ADC-39-3a 的制备

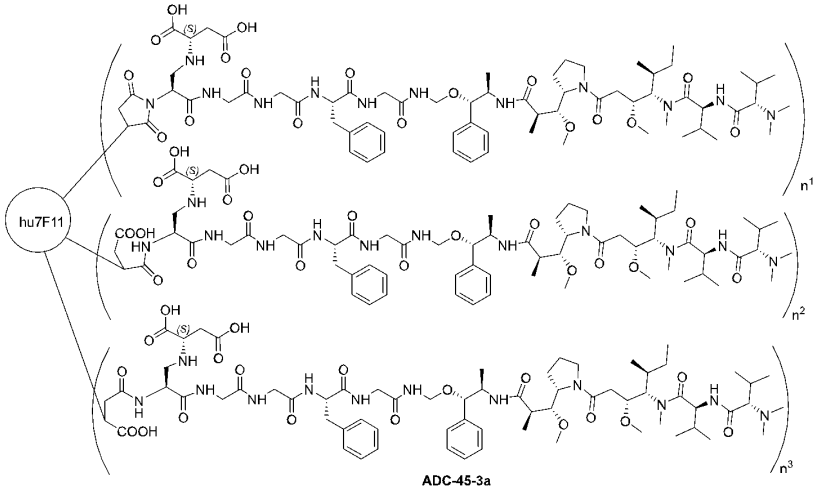
ADC-39-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-26a，其结构如 LP-26 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-39-3a

实施例 211 抗体药物偶联物 ADC-45-3a 的制备

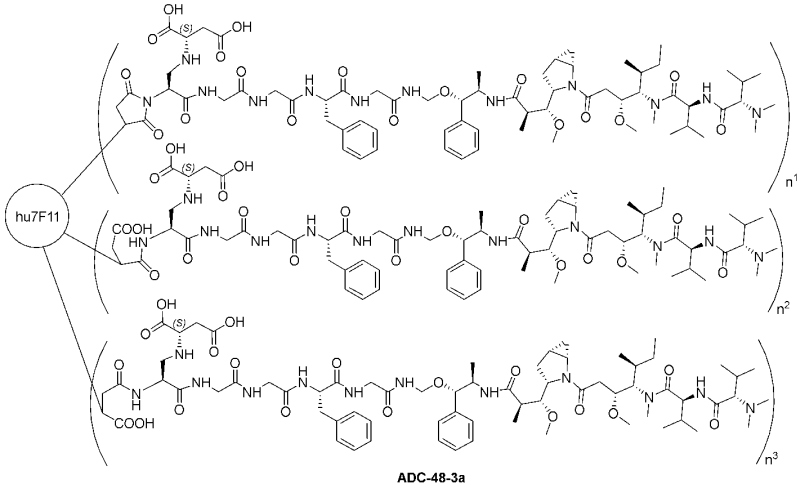
ADC-45-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-20a，其结构如 LP-20 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-45-3a

实施例 212 抗体药物偶联物 ADC-48-3a 的制备

ADC-48-3a 的制备是相应的 linker-payload（LP-27a，其结构如 LP-27 的结构式所示，其中， 2 位手性碳的构型为 S 型）按照通用步骤 A 的方法与抗 Trop2 抗体 hu7F11 制备得到。



ADC-48-3a

实施例 213 反相高效液相色谱（RP-HPLC）检测 ADC 的 DAR

经通用步骤 C 的反相高效液相色谱测定，相应 ADC 的平均药物/抗体比 DAR 如下表 2 所示，对于 ADC-C-1a、ADC-C-2a、ADC-C-3a，其 DAR=n，除此之外的其余 ADC，DAR=n1+n2+n3。

表 2

抗体	Linker-payload 编号	偶联所得 ADC 编号	DAR
TR000	LP-1a	ADC-1-1a	7.59
	LP-2a	ADC-2-1a	7.31
	VcMMAE	ADC-C-1a	7.34
	LP-10	ADC-3-1a	7.38

	LP-11	ADC-6-1a	7.42
	LP-17	ADC-11-1a	7.33
	LP-18	ADC-12-1a	7.35
	LP-8a	ADC-19-1a	7.44
	LP-9a	ADC-20-1a	7.48
	LP-28a	ADC-21-1a	7.39
	LP-29a	ADC-22-1a	7.41
	LP-35a	ADC-27-1a	7.43
	LP-36a	ADC-28-1a	7.45
	LP-21a	ADC-31-1a	7.39
	LP-22a	ADC-35-1a	7.48
	LP-26a	ADC-39-1a	7.36
	LP-20a	ADC-45-1a	7.44
TR005	LP-1a	ADC-1-2a	1.79
	LP-2a	ADC-2-2a	1.81
	VcMMAE	ADC-C-2a	1.85
	LP-10	ADC-3-2a	1.83
	LP-11	ADC-6-2a	1.77
	LP-17	ADC-11-2a	1.78
	LP-18	ADC-12-2a	1.80
	LP-8a	ADC-19-2a	1.81
	LP-9a	ADC-20-2a	1.84
	LP-28a	ADC-21-2a	1.79
	LP-29a	ADC-22-2a	1.81
	LP-35a	ADC-27-2a	1.78
	LP-36a	ADC-28-2a	1.85
	LP-21a	ADC-31-2a	1.82
	LP-22a	ADC-35-2a	1.84
	LP-26a	ADC-39-2a	1.79
	LP-20a	ADC-45-2a	1.82
hu7F11	LP-1a	ADC-1-3a	7.58
	LP-2a	ADC-2-3a	7.32
	VcMMAE	ADC-C-3a	7.33
	LP-10	ADC-3-3a	7.36
	LP-11	ADC-6-3a	7.44
	LP-17	ADC-11-3a	7.37
	LP-18	ADC-12-3a	7.39
	LP-8a	ADC-19-3a	7.43
	LP-9a	ADC-20-3a	7.46
	LP-28a	ADC-21-3a	7.41
	LP-29a	ADC-22-3a	7.44
	LP-35a	ADC-27-3a	7.42
	LP-36a	ADC-28-3a	7.48
	LP-21a	ADC-31-3a	7.42
	LP-22a	ADC-35-3a	7.49
	LP-26a	ADC-39-3a	7.38
	LP-20a	ADC-45-3a	7.47

实施例 214 SEC 检测 ADC 单体率

通过通用步骤 D 可得出各 ADC 的聚集程度，SEC-HPLC 峰图见图 3-图 6，数据总

结如下表所示，ADC-1-1a、ADC-2-1a、ADC-1-2a 和 ADC-2-2a 的单体率均大于 95%，聚集和降解程度低。

表 3

目标偶联物	单体率（100%）	聚集率（100%）	降解率（100%）
ADC-1-1a	97.51	1.94	0.55
ADC-2-1a	96.71	2.64	0.65
ADC-1-2a	98.04	1.61	0.35
ADC-2-2a	97.65	2.02	0.33

实施例 215 疏水性相互作用色谱(HIC)测定

按照通用步骤 A 将 IgG1 抗体全部还原到每抗体 8 硫醇后，通过疏水作用色谱对每抗体 8 个药物的从羟基引入酸性稳定接头的 ADC（ADC-1-1a 和 ADC-2-1a）和传统接头 ADC-C-1a(即 MC-VC-PAB-MMAE)进行进一步分离纯化，并按照通用步骤 E，用疏水性相互作用色谱 HIC 对 ADC 分析。具有更大疏水性，或更大数量的药物/分子的 ADC 在更晚的保留时间洗脱。实验结果如下表所示，从羟基引入酸性稳定接头的 ADC-1-1a 和 ADC-2-1a 在 HIC 中具有相对较短的保留时间， 而从氨基引入 MC-VC-PAB 接头的 ADC-C-1a 具有最长的保留时间。实验结果表明，从羟基引入酸性稳定接头的 ADC-1-1a 和 ADC-2-1a 具有更好的亲水性。

表 4

ADC 名称	HIC 出峰时间
ADC-1-1a	11.52
ADC-2-1a	10.51
ADC-C-1a	15.268
抗体	5.77

实施例 216 体外血浆稳定性

按通用步骤 F 进行 ADC 的血浆稳定性研究，结果如下表所示，实验结果表明,在毒素的羟基上引入酸性稳定接头的 ADC 在血浆孵育过程中几乎没有损失药物，而经典的 MC 接头 ADC（ADC-C-1a）在孵育 72h 后 DAR 降低非常显著。实验结果证明，在毒素的羟基上引入酸性稳定接头可显著提高 ADC 药物血浆稳定性。

表 5

目标偶联物	0 天 DAR	3 天 DAR	7 天 DAR
ADC-1-1a	7.69	7.61	7.47
ADC-2-1a	7.51	7.42	7.35
ADC-C-1a	7.50	6.76	5.96

实施例 217 ADC 的水解分析

采用超高效液相串联高分辨质谱仪（UPLC-MS）对 ADC-2-1a 进行轻重链分子量检

测，根据轻重链分子量的变化情况来对 ADC-2-1a 的水解情况进行表征。

样品准备：取 ADC-2-1a 100μg，按照每 50μg 蛋白加入 1M DTT 溶液 4μL 的比例分别加入 1M DTT 2μL，混匀并短暂离心（10～20s）后于室温下放置 20min，即得。

仪器:WatesAcquity UPLC H-Class，Wates Xevo G2-XS QTof with UNIFI;

色谱柱：Sepax RP-1000, 4.6*100mm, 5μm 1000Å

柱温：60°C

RP 流动相 A：0.05%TFA 水溶液， RP 流动相 B：0.05%TFA 乙腈溶液

检测波长 280 nm，跑样方法编辑如下：

表 6

时间（min）	流速（mL/min）	RP 流动相 A 的体积百分含量（%）	RP 流动相 B 的体积百分含量（%）
0	0.3	66	34
5	0.3	66	34
30	0.3	56	44
30.1	0.3	5	95
35	0.3	5	95
35.1	0.3	66	34
40	0.3	66	34

进样量：1 mg/mL，10 μL，即 20μg;

质谱扫描设置：低质量端（m/z）：500；高质量端（m/z）：4000；

检测范围：1000-3500Da; 输出范围：20000-120000Da。

图 7 为被还原过后的抗体的轻链质谱检测结果，图 8 和图 9 为被还原过后的 ADC-2-1a 的轻链质谱检测结果。可知抗体 TR000 轻链（LC）的分子量为 23372.7721Da。由于化合物 13 的分子量为 1289.5400Da，其开环水解产物的分子量为 1307.5550Da。故当一个抗体连接 8 个药物时，其一条轻链偶联 1 个化合物，在未发生水解的情况下，其理论分子量为 24662.3121Da。如图 8 和图 9 所示，实际检测到 ADC 的轻链的分子量包括 24663.0000Da、24680.0000Da，其中 24680.0000Da 与理论分子量相差 17.6879Da。当 ADC 的轻链发生水解且水解 1 个马来酰亚胺时，其理论分子量为 24680.3271Da，与实测值比，相对偏差在仪器的误差范围内，推测 ADC-2-1a 发生了部分水解，导致分子量增加了近 18Da。由此可知，ADC 中的马来酰亚胺基团既有开环形式，又有闭环形式。

实施例 218 ADC 抗肿瘤细胞活性测试

DMEM 培养基、RMPI1640 培养基购自源培生物、胎牛血清购自 ExCellBio 公司。人皮肤鳞癌细胞系 A431（Trop2 阳性表达细胞）、人原位胰腺腺癌细胞系 BxPC-3（Trop2 阳性表达细胞）、人胃癌细胞系 NCI-N87（Trop2 阳性表达细胞）和人结肠癌细胞系 SW620（阴性对照细胞）均购于 ATCC（American type culture collection），并采用文献

推荐的方法进行培养，所用测试 ADC 为 ADC-1-1a、ADC-2-1a、ADC-C-1a、ADC-1-2a、ADC-2-2a、ADC-C-2a。CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay 购买自 Promega。

取对数生长期的人皮肤鳞癌细胞系 A431、人原位胰腺腺癌细胞系 BxPC-3、人胃癌细胞系 NCI-N87 和人结肠癌细胞系 SW620。接种一定数目的肿瘤细胞系于 96 孔板中，向细胞中加入梯度稀释的受试抗体及对应的 ADC 药物，处理 5 天，利用 MTS 检测细胞活力，通过计算 IC_{50} 评价受试抗体及 ADC 对肿瘤细胞系的抑制效果。ADC 药物起始浓度为 500 nM，稀释倍数为 7 倍，共 8 个浓度点，处理 5 天。最终算法按照存活率=(实验组-空白)/(对照组-空白组)×100%，随后利用 Graph Pad Prism 拟合曲线，计算半数抑制浓度 (IC_{50})。

表 7 ADC 药物的体外细胞毒性（120h）

ADC 编号	IC_{50} (nM)			
	A431	BxPC-3	NCI-N87	SW620
ADC-1-1a	0.01	0.02	0.36	15.59
ADC-2-1a	0.005	0.02	0.35	30.88
ADC-C-1a	0.02	0.04	0.63	50.58
ADC-1-2a	0.05	0.25	2.6	295.77
ADC-2-2a	0.11	0.46	4.7	314.03
ADC-C-2a	0.32	0.87	4.9	598.24

$P<0.05$，差异具有统计学意义。

经过以上 ADC 细胞活性测试，本发明所述的 ADC 药物，在多个 Trop2 阳性肿瘤细胞系中均表现出良好的抗肿瘤活性，具有极大的临床应用价值。

实施例 56 ADC 体内药效测试

本发明中建立了 A431 荷瘤小鼠模型，以评价 ADC 的体内药效。以 3×10^6 A431 细胞通过皮下注射到 4～6 周鼠龄的 BALB/c 裸鼠右侧，待小鼠肿瘤平均大小生长至 140～150mm^3，随机分组，每组 5 只，在第 0 ,7 ,14 ,21 天分别给予空白对照(缓冲溶液空白)、抗体药物偶联物 ADC-1-1a、ADC-2-1a、ADC-C-1a、ADC-1-2a、ADC-2-2a 和 ADC-C-2a，均以 2mg/kg 剂量进行静脉给药。肿瘤体积测量数据显示为测量时肿瘤平均体积，同时记录小鼠体重变化情况，用以观察 ADC 药物的体内初步毒性。结果如下表所示，由表可知，在 payload 相同的情况下，高 DAR 的 ADC-1-1a、ADC-2-1a 和 ADC-C-1a 相比其低 DAR 的 ADC-1-2a、ADC-2-2a 和 ADC-C-2a 具有更强的肿瘤抑制效果,其中 ADC-2-1a 的肿瘤抑制效果最强。而在 DAR 基本相同的情况下，从羟基引入酸性稳定接头的 ADC-1-1a 和 ADC-2-1a 相比使用 MC-VC-PAB 接头的 ADC-C-1a 具有更强的肿瘤抑制效果。另一方面，可以看到，所有给药组小鼠的体重均无明显变化，这说明 ADC-1-1a、ADC-2-1a、ADC-C-1a、ADC-1-2a、ADC-2-2a 和 ADC-C-2a 均无明显毒性。

上述结果表明，从羟基引入酸性稳定接头的 ADC 相比使用 MC-VC-PAB 接头的 ADC 具有更好的体内抗肿瘤活性，使用更低的剂量即可达到同等肿瘤抑制效果。由于本发明的 ADC 以较低的使用剂量即可达到良好的抗肿瘤效果，并且具有改善的血液稳定性，因此血液毒性和神经毒性更低。

表 8

类别	肿瘤平均体积（mm^3）								
	D0	D3	D7	D10	D14	D17	D21	D24	D28
空白对照	182.57	354.82	547.04	649.84	781.09	854.94	1012.95	1129.45	1320.67
ADC-1-1a	180.22	352.21	442.54	414.76	337.97	287.14	241.00	216.74	228.47
ADC-2-1a	180.15	344.89	343.26	358.64	375.86	336.41	280.08	226.42	232.17
ADC-C-1a	183.07	359.96	531.32	641.13	707.77	839.34	1027.59	1196.59	1556.72
ADC-1-2a	183.78	286.15	390.57	471.77	516.78	589.15	595.04	599.58	779.54
ADC-2-2a	182.57	391.54	596.61	716.69	775.49	811.97	951.41	929.08	1262.70
ADC-C-2a	182.16	336.26	570.83	632.82	911.55	1007.99	1287.42	1399.82	1915.84

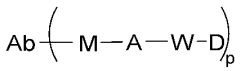
表 9

类别	小鼠平均体重（g）								
	D0	D3	D7	D10	D14	D17	D21	D24	D28
空白对照	22.17	22.63	23.20	23.51	23.96	24.75	25.29	25.56	25.97
ADC-1-1a	21.97	22.13	22.59	22.72	23.61	23.70	24.18	24.49	24.66
ADC-2-1a	21.74	22.58	22.52	23.12	23.50	23.65	23.87	24.18	24.52
ADC-C-1a	20.87	21.72	21.86	22.60	23.02	23.56	23.94	24.60	24.84
ADC-1-2a	21.98	22.00	22.10	22.87	23.61	23.55	23.91	24.03	24.03
ADC-2-2a	21.29	21.63	22.23	22.57	23.34	23.97	23.94	24.48	24.50
ADC-C-2a	21.72	22.02	22.25	23.13	23.69	24.29	24.56	25.34	25.61

可以理解的是，以上关于本发明的具体描述，仅用于说明本发明而并非受限于本发明实施例所描述的技术方案，本领域的普通技术人员应当可以理解，仍然可以对本发明进行修改或等同替换，以达到相同的技术效果；上述修改或等同替换都在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求

1、如通式 I 所示的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



式I

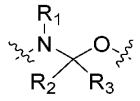
其中：

Ab 为配体单元，选自抗体、抗体片段、靶向蛋白或 Fc-融合蛋白；

M 为与 Ab 连接的连接单元；

A 选自由 2-7 个氨基酸构成的肽残基，其中，任选地，所述氨基酸各自独立地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自：氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、烷基、取代烷基、烷氧基、环烷基、取代环烷基；

W 表示如式（i）所示的氨基亚甲基氧结构单元：



（i）

其中：

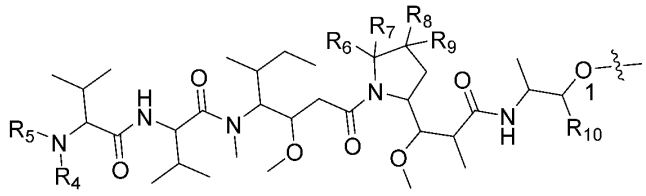
左侧波浪线表示式（i）中氮原子与 A 的连接位点，右侧波浪线表示式（i）中氧原子与药物 D 的连接位点，氧原子为药物 D 与 W 的共用基团；

R_1、R_2 和 R_3 各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基和取代烷基；

p 选自 1-20 的整数或小数；

并且

药物 D 为具有式 D 所示结构的奥瑞他汀，或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，



式D

其中：

R_4、R_5 各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基和氘代烷基，或者 R_4、R_5 相连形成以下结构：$-(CR_{11}R_{12})_n-B-(CR_{13}R_{14})_m-$，其中 R_{11}、R_{12}、R_{13} 和 R_{14} 选自氢原子、氘原子、烷

基和氘代烷基；B选自O、NR_{15}、$CR_{16}R_{17}$，其中R_{15}、R_{16}、R_{17}选自氢原子、氘原子和烷基；n和m分别选自0-8的整数；与R_4和R_5键合的氮原子与-$(CR_{11}R_{12})_n$-B-$(CR_{13}R_{14})_m$-一起形成环；

R_6、R_7、R_8、R_9各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、叠氮基、烷基和$NR_{18}R_{19}$，或者R_6、R_7、R_8、R_9之中的任意两个基团与所键合的原子一起形成环烷基，余下的两个基团各自独立地选自氢原子、卤素、叠氮基、烷基和$NR_{18}R_{19}$，其中R_{18}、R_{19}选自氢原子、烷基；

R_{10}选自芳基、杂芳基，所述的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自：氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基；

式D中的波浪线表示药物D结构中1位氧原子与W的连接位点，所述氧原子为药物D与W的共用基团。

2、如权利要求1所述的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其特征在于：所述配体单元Ab选自抗体、抗体片段或蛋白，其中所述抗体选自鼠源抗体、兔源抗体、噬菌体展示来源抗体、酵母展示来源抗体、嵌合抗体、人源化抗体、全人源抗体、抗体片段、双特异性抗体及多特异性抗体。

3、如权利要求1或2所述的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其特征在于：所述抗体为单克隆抗体，非限制性地选自：抗EGFRvIII抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗DLL-3抗体、抗PSMA抗体、抗CD70抗体、抗MUC16抗体、抗ENPP3抗体、抗TDGF1抗体、抗ETBR抗体、抗MSLN抗体、抗TIM-1抗体、抗LRRC15抗体、抗LIV-1抗体、抗CanAg/AFP抗体、抗claudin 18.2抗体、抗Mesothelin抗体、抗HER2(ErbB2)抗体、抗EGFR抗体、抗c-MET抗体、抗SLITRK6抗体、抗KIT/CD117抗体、抗STEAP1抗体、抗SLAMF7/CS1抗体、抗NaPi2B/SLC34A2抗体、抗GPNMB抗体、抗HER3(ErbB3)抗体、抗MUC1/CD227抗体、抗AXL抗体、抗CD166抗体、抗B7-H3(CD276)抗体、抗PTK7/CCK4抗体、抗PRLR抗体、抗EFNA4抗体、抗5T4抗体、抗NOTCH3抗体、抗Nectin 4抗体、抗Trop2抗体、抗CD142抗体、抗CA6抗体、抗GPR20抗体、抗CD174抗体、抗CD71抗体、抗EphA2抗体、抗LYPD3抗体、抗FGFR2抗体、抗FGFR3抗体、抗FRα抗体、抗CEACAMs抗体、抗GCC抗体、抗Integrin Av抗体、抗CAIX抗体、抗P-cadherin抗体、抗GD3抗体、抗

Cadherin 6抗体、抗LAMP1抗体、抗FLT3抗体、抗BCMA抗体、抗CD79b抗体、抗CD19抗体、抗CD33抗体、抗CD56抗体、抗CD74抗体、抗CD22抗体、抗CD30抗体、抗CD37抗体、抗CD47抗体、抗CD138抗体、抗CD352抗体、抗CD25抗体或抗CD123抗体。

4、权利要求1-3任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

R_4、R_5各自独立地选自氢原子、C_1-C_4烷基，或者，R_4、R_5相连形成以下结构：-$(CH_2)_2$-B-$(CH_2)_2$-，B选自O、NH，与R_4和R_5键合的氮原子与-$(CH_2)_2$-B-$(CH_2)_2$-一起形成环。

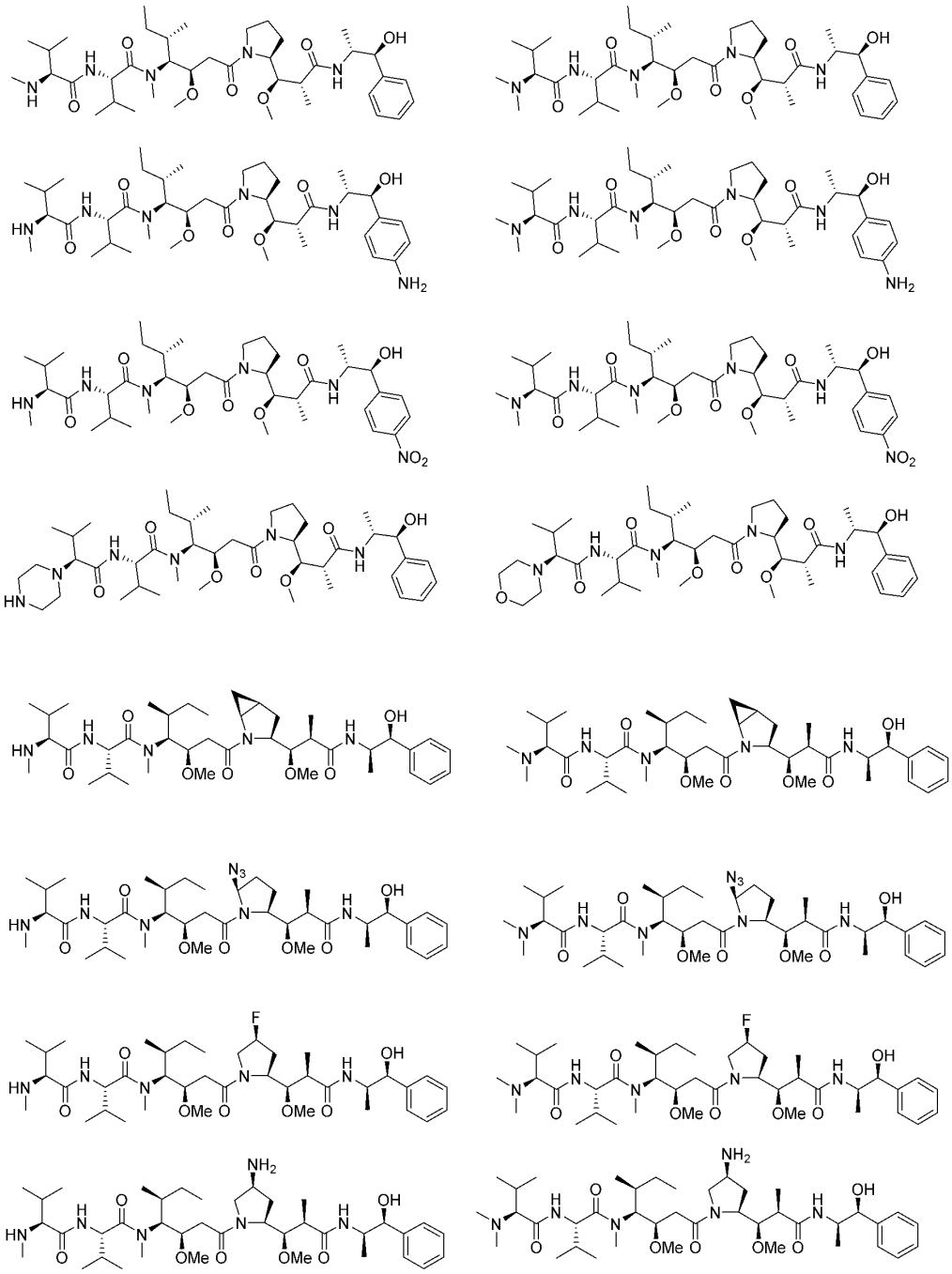
5、权利要求1-4任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

式D中的R_6、R_7、R_8、R_9各自为氢原子；或者，式D中R_6、R_7、R_8、R_9中的一个选自卤素、叠氮基、氨基，其余的三个各自为氢；或者，式D中R_6、R_7、R_8、R_9之中的任意两个基团与其所键合的原子一起形成环丙基，余下的两个基团各自独立地为氢原子。

6、权利要求1-5任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

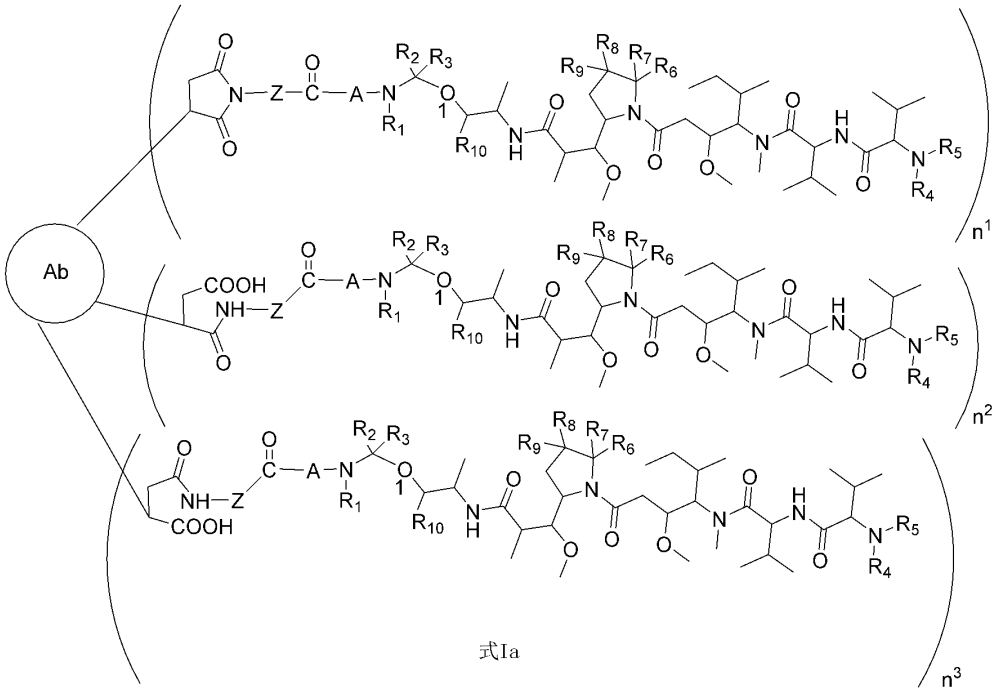
式D中的R_{10}为苯基，任选地，所述苯基被一个或多个所述取代基所取代；优选地，所述取代基选自氨基、硝基；

优选地，药物D选自以下化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐：



。

7、权利要求 1-6 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述配体-药物偶联物具有式 Ia 所示的结构：



式Ia

其中：

Z 选自-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、-亚芳基-、-C_1-C_{10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_1-C_{10}-亚烷基-、-C_1-C_{10}亚烷基-(C_3-C_8碳环)-、-(C_3-C_8碳环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-3-8 元杂环-、-C_1-C_{10}亚烷基-(3-8 元杂环)-、-(3-8 元杂环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2-或  ，其中 X 选自-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、-亚芳基-、-C_1-C_{10}亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-C_1-C_{10}-亚烷基-、-C_1-C_{10}亚烷基-(C_3-C_8碳环)-、-(C_3-C_8碳环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-3-8 元杂环-、-C_1-C_{10}亚烷基-(3-8 元杂环)-、-(3-8 元杂环)-C_1-C_{10}亚烷基-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2；Y 为亲水结构，选自羧基、磷酸、聚磷酸、亚磷酸、磺酸、亚磺酸或聚乙二醇(PEG)；所述杂环各自独立地包含选自 N、O、S 的 1-3 个原子；所述-C_1-C_{10}亚烷基-、-C_3-C_8碳环-、杂环各自独立地被一个或者多个取代基所取代，所述取代基选自氘原子、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基、杂烷基、取代烷基、烷氧基、羧基或环烷基；  中的左侧波浪线表示到马来酰亚胺上 N 的连接位点，右侧波浪线表示到羰基的连接位点；r 选自 1-10 之间的整数；q 选自 1-8 之间的整数；

n^1、n^2、n^3独立地选自 0~20 之间的整数或小数，n^1、n^2、n^3不同时为 0，且

$n^1+n^2+n^3 \leq 20$。

8、权利要求 1-7 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

A 选自苯丙氨酸(F)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、瓜氨酸、丝氨酸(S)、谷氨酸(E)或者天冬氨酸(D)中的 2-7 个氨基酸形成的多肽残基；

优选地，A 为由 2-4 个选自苯丙氨酸和甘氨酸的氨基酸形成的肽残基；

优选地，A 为甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸组成的四肽残基。

9、权利要求 7 或 8 的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

Z 选自-C_1-C_{10} 亚烷基-，例如-C_4-C_6 亚烷基-，例如-C_5 亚烷基-；

优选地，Z 为  ，其中，q 选自 1-8 之间的整数。

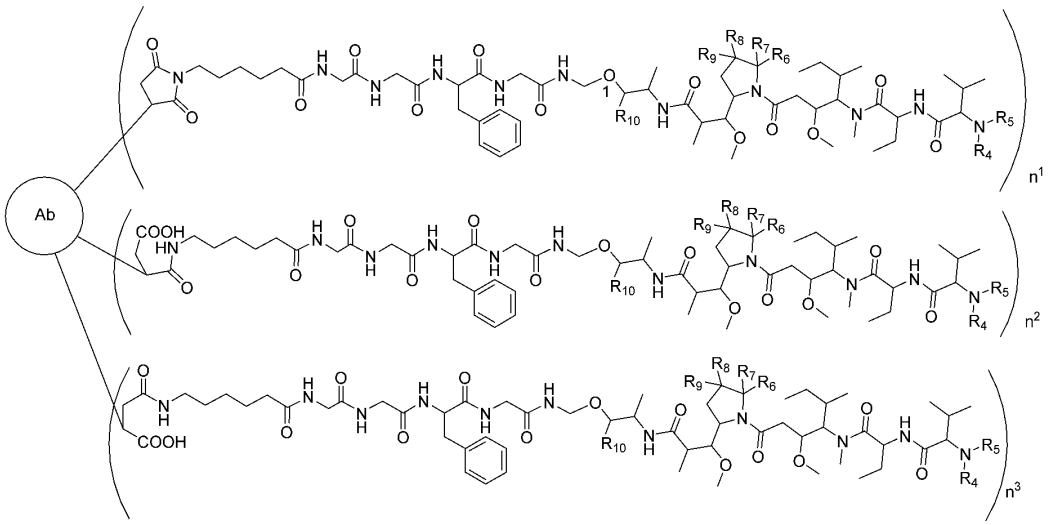
10、权利要求 7-9 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

R_1、R_2 和 R_3 各自独立地选自氢原子、氘原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基；

优选地，R_1、R_2 和 R_3 同时为氢原子或氘原子；

优选地，R_1、R_2 和 R_3 同时为氢原子。

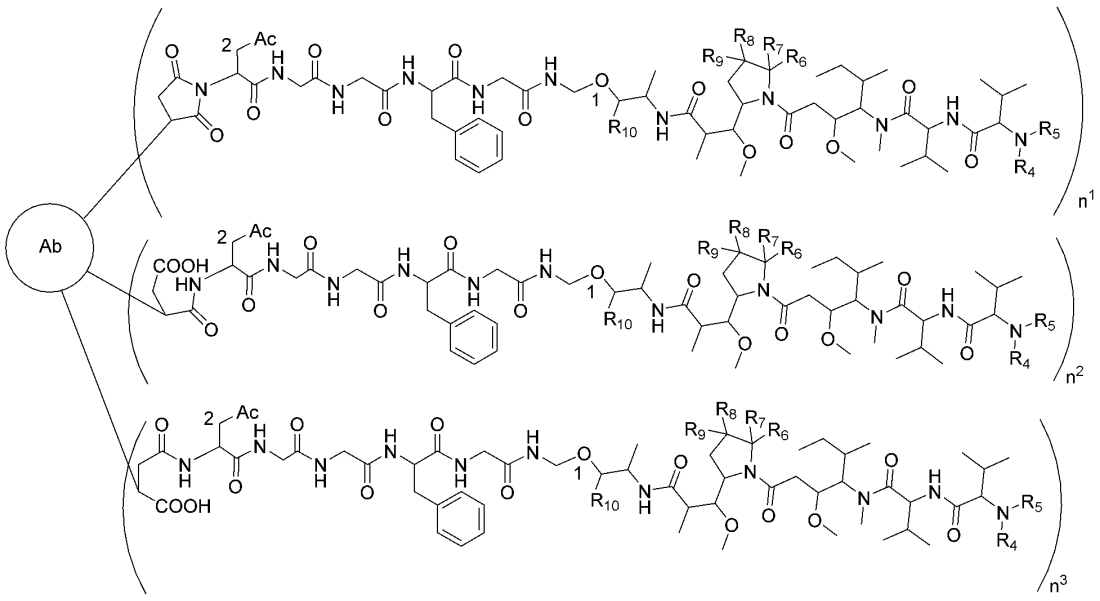
11、权利要求 1-10 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述配体-药物偶联物具有如式 Ib 所示的结构，



式Ib

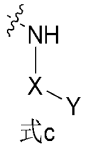
。

12、权利要求 1-10 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述配体-药物偶联物具有如式 Ic 所示的结构，



式Ic

其中，Ac 为具有式 c 所示结构的亲水结构单元：

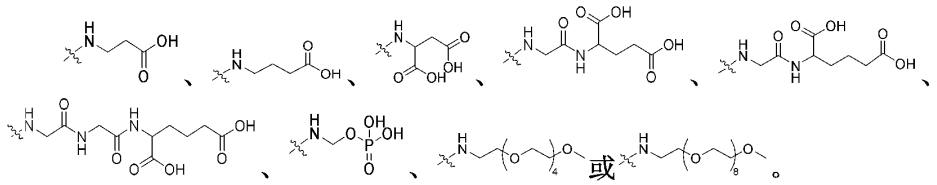


式c

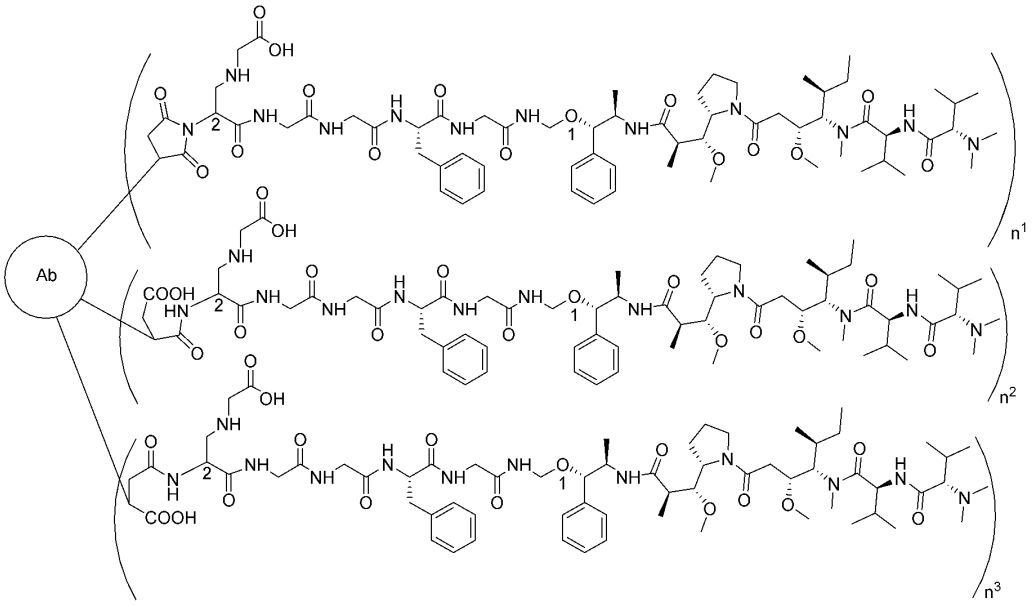
Ac 通过氨基官能团与式 Ie 中已标示的 2 位亚甲基碳相连，X、Y 如权利要求 5 所定

义；

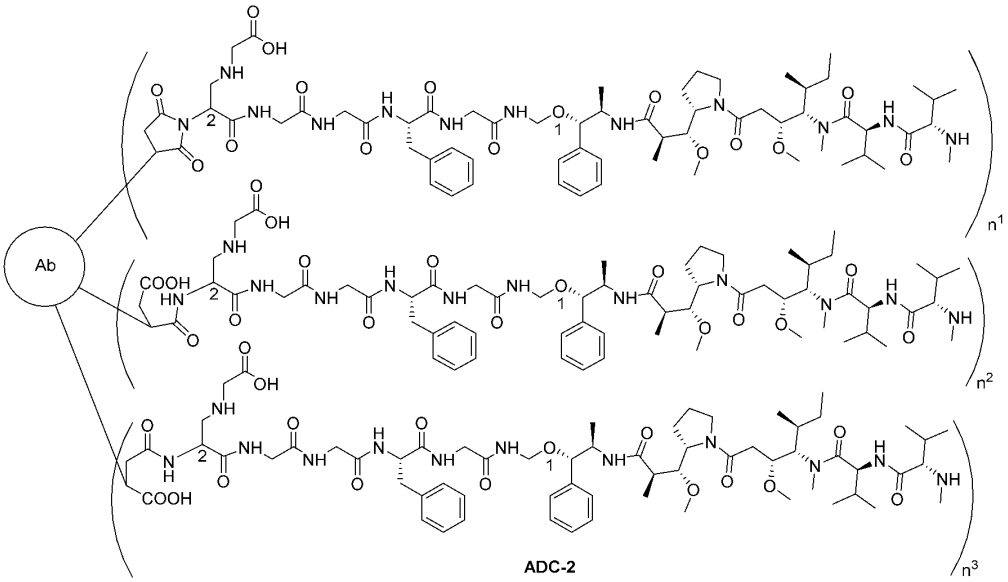
优选地，所述 Ac 选自甘氨酸、(D/L)丙氨酸、(D/L)亮氨酸、(D/L)异亮氨酸、(D/L)缬氨酸、(D/L)苯丙氨酸、(D/L)脯氨酸、(D/L)色氨酸、(D/L)丝氨酸、(D/L)酪氨酸、(D/L)半胱氨酸、(D/L)胱氨酸、(D/L)精氨酸、(D/L)组氨酸、(D/L)蛋氨酸、(D/L)天冬酰胺、(D/L)谷氨酰胺、(D/L)苏氨酸、(D/L)天冬氨酸、(D/L)谷氨酸、天然或非天然氨基酸衍生物或以下结构，



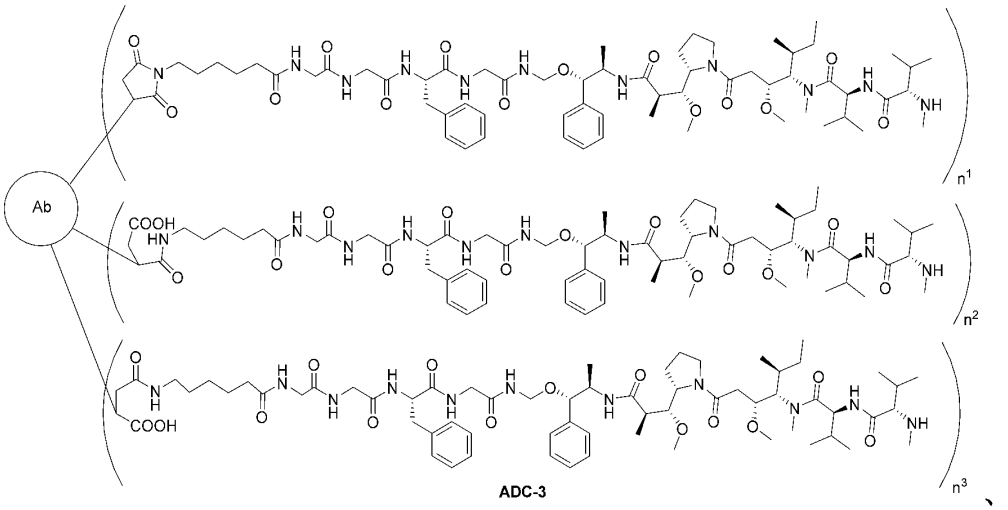
13、权利要求 1-12 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述配体-药物偶联物选自以下结构：



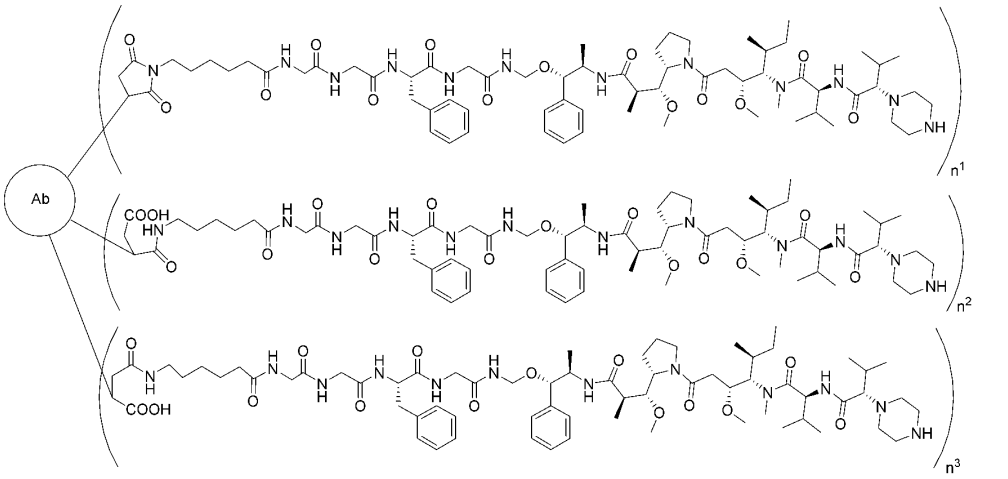
ADC-1 、



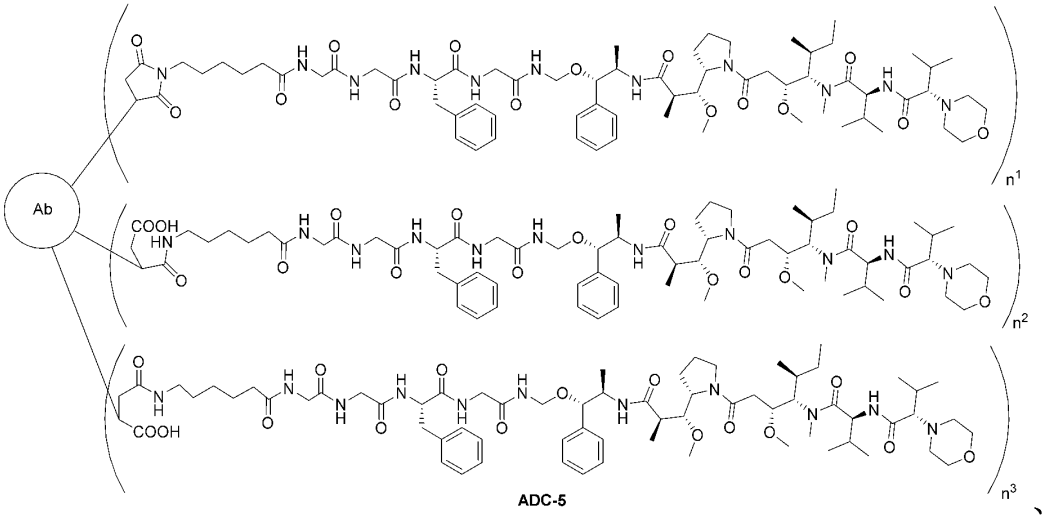
ADC-2



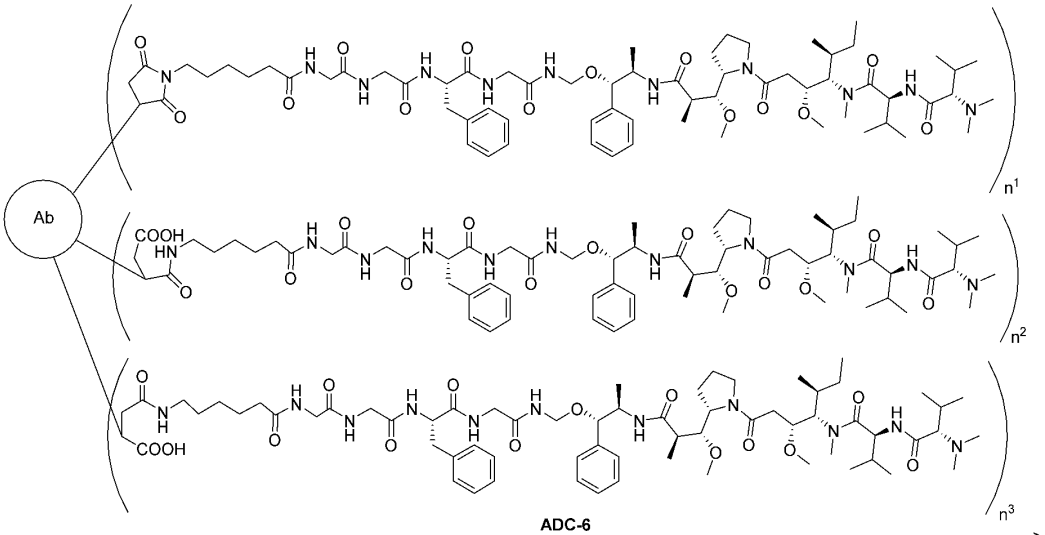
ADC-3



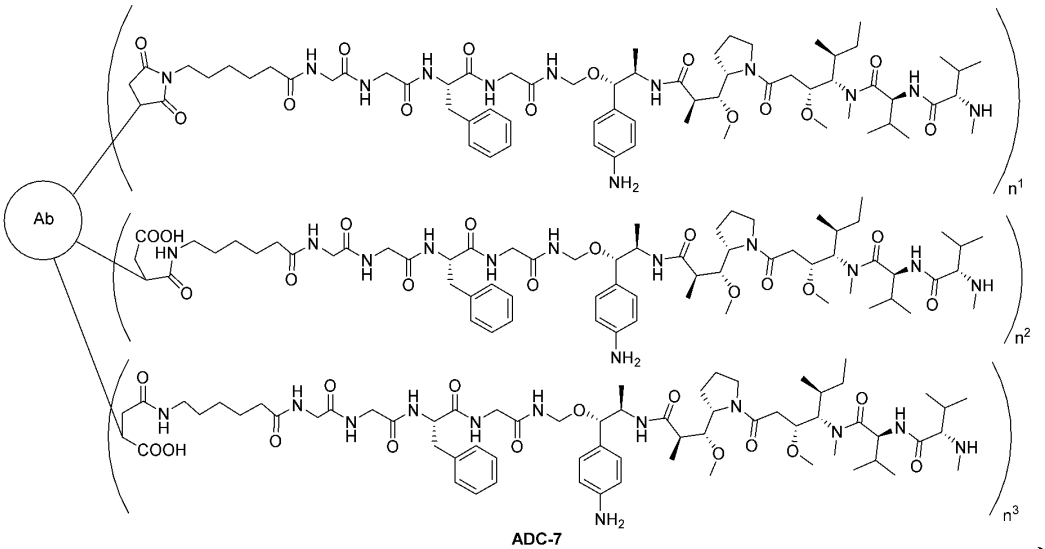
ADC-4



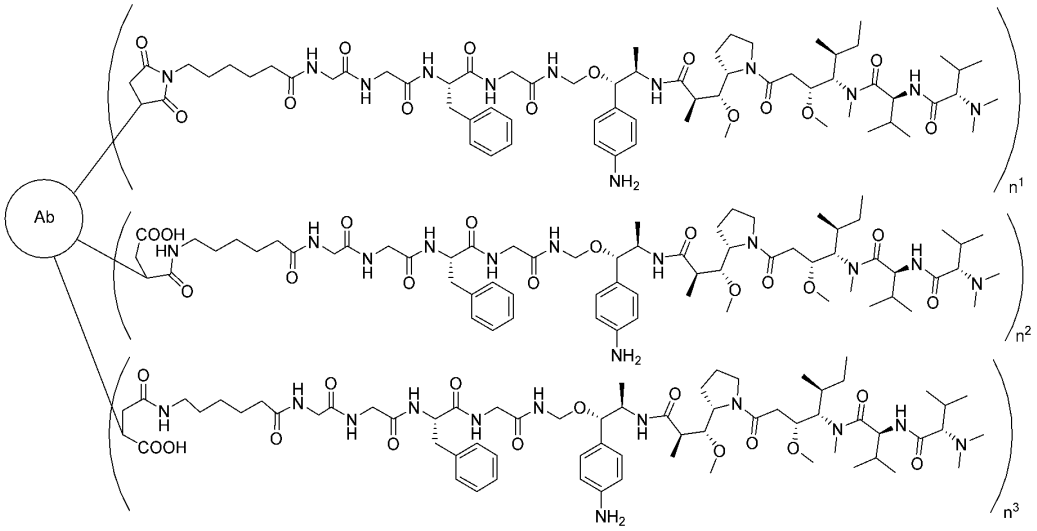
ADC-5



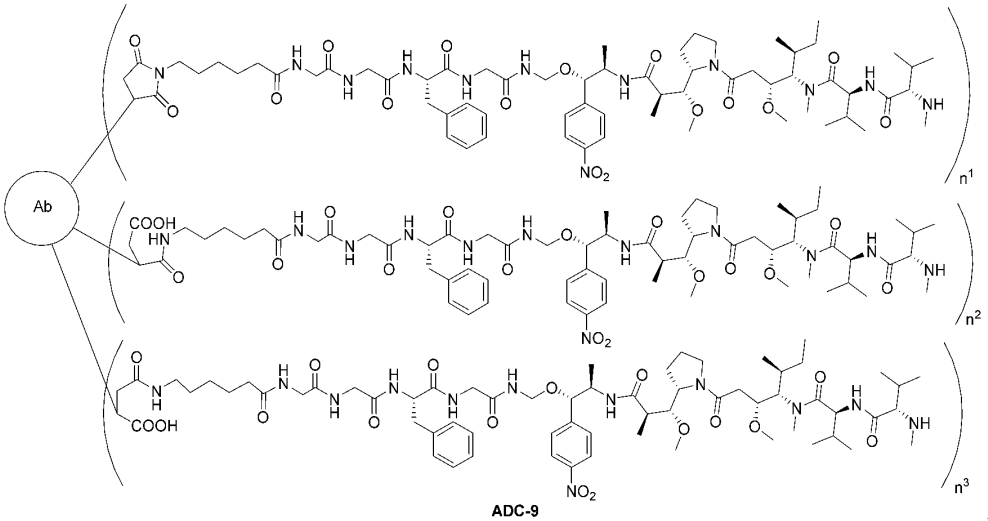
ADC-6



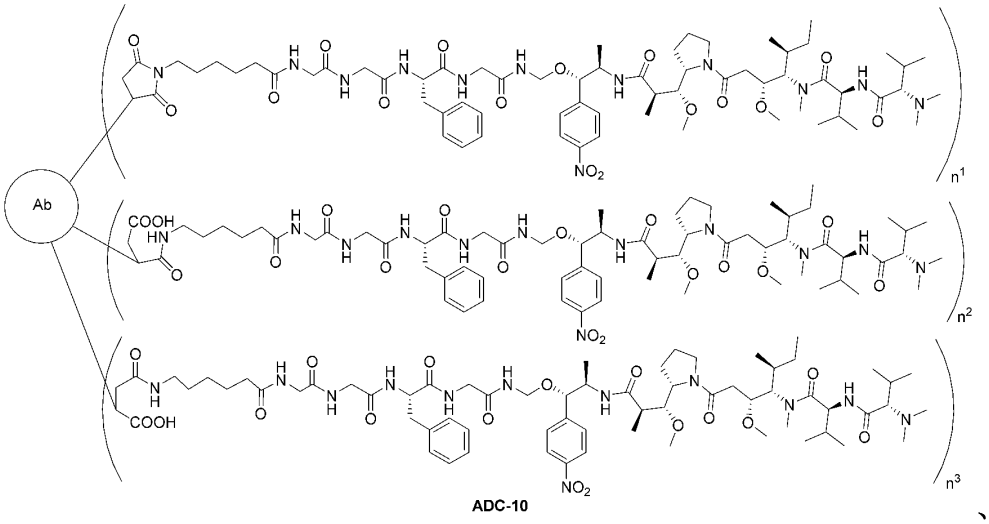
ADC-7



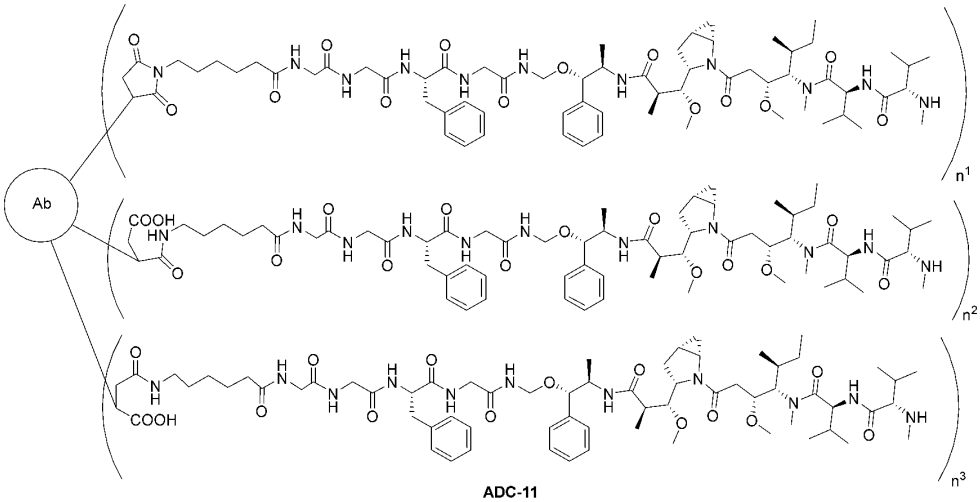
ADC-8



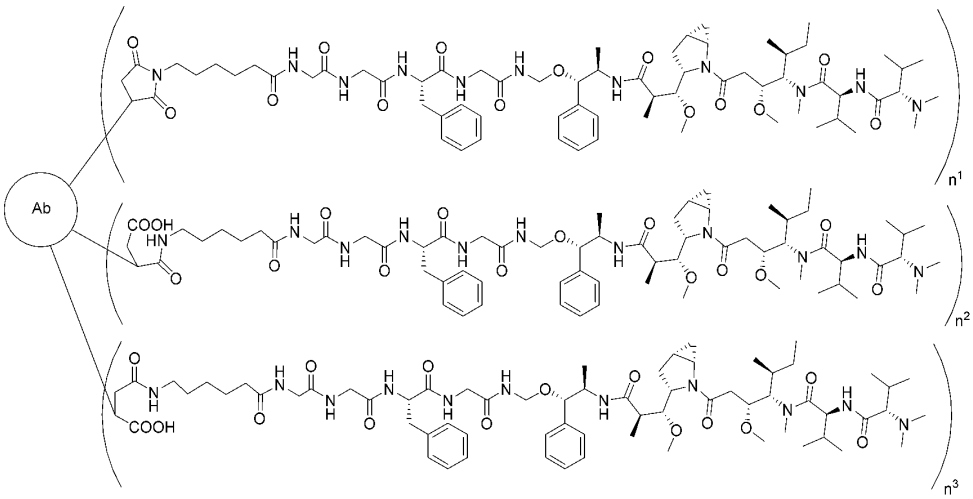
ADC-9



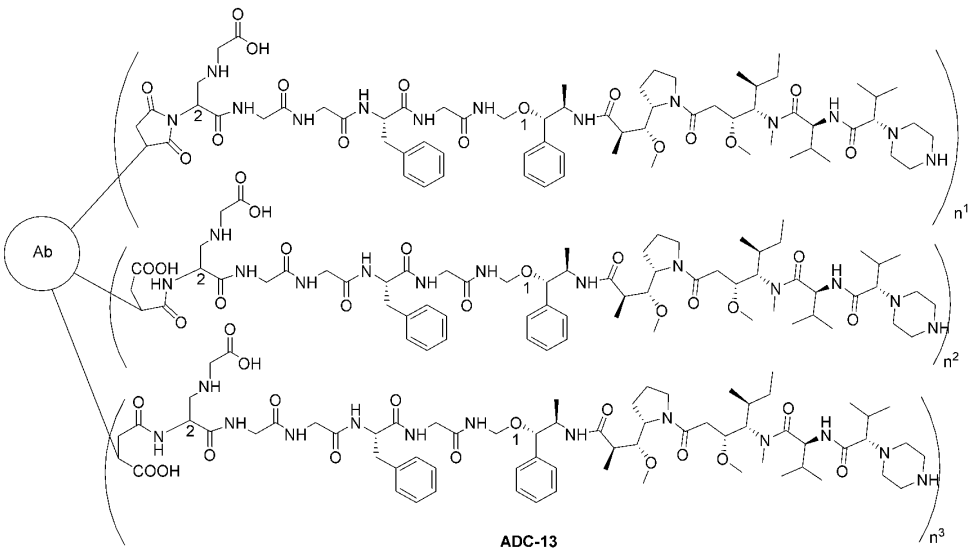
ADC-10



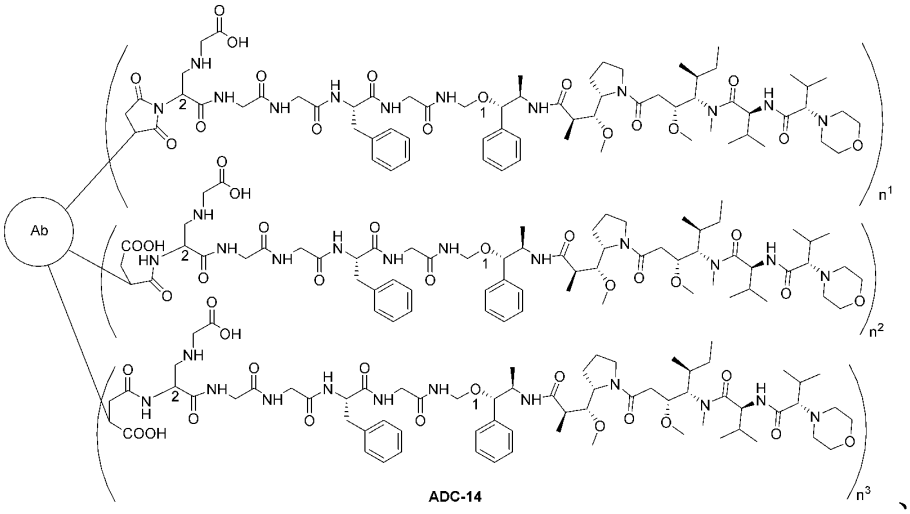
ADC-11



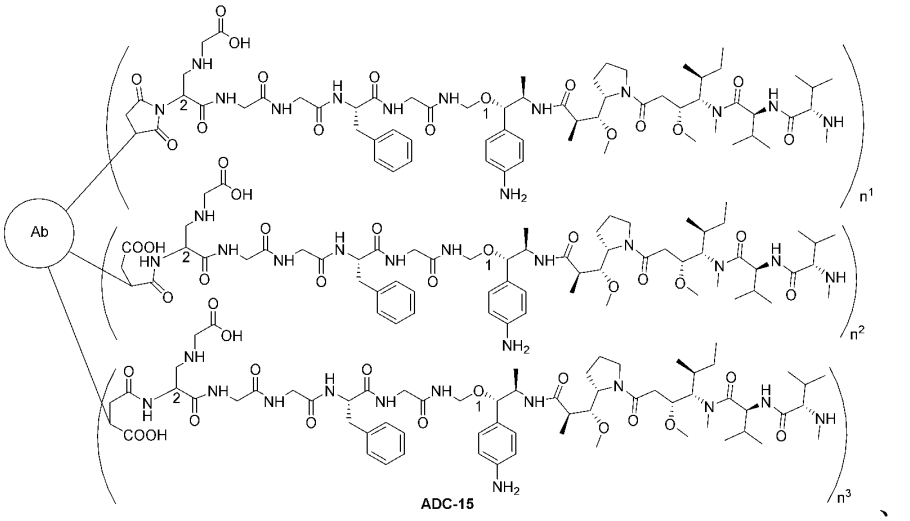
ADC-12



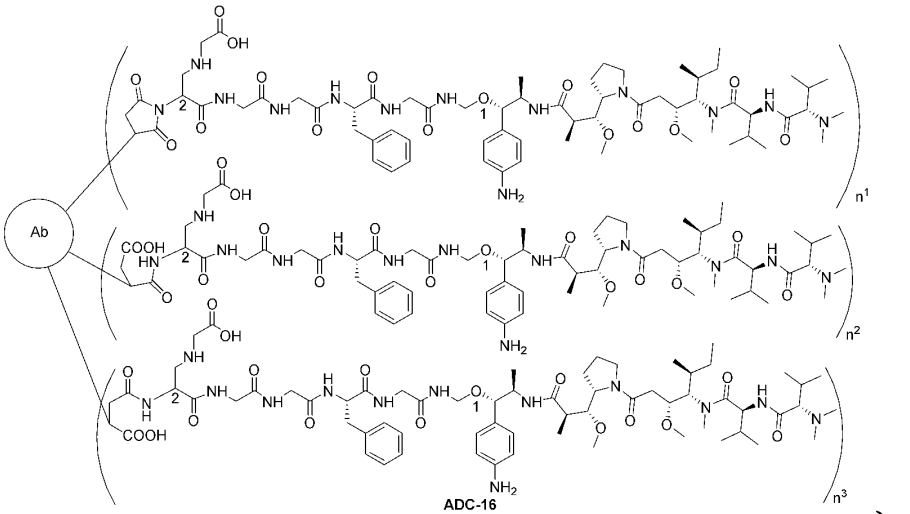
ADC-13



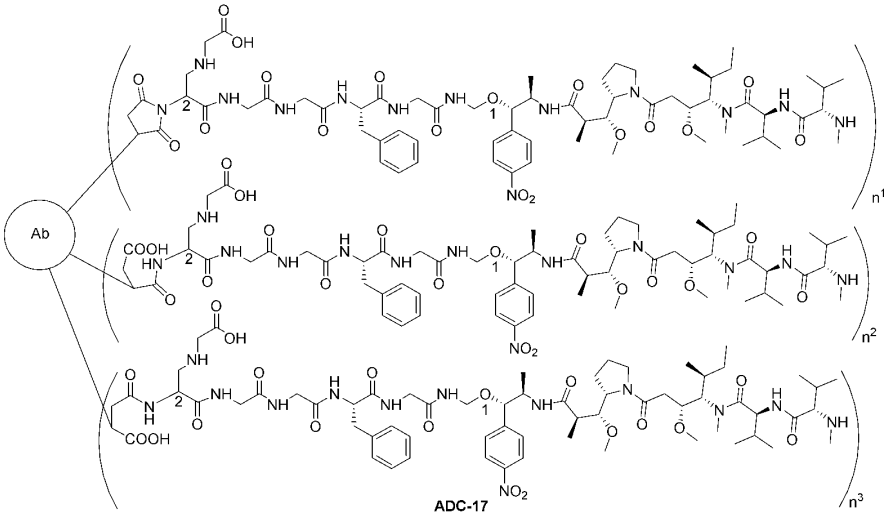
ADC-14



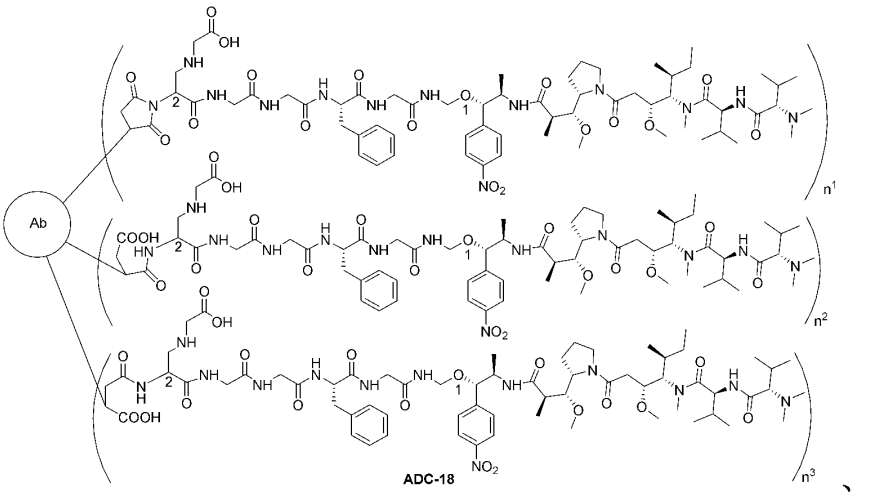
ADC-15



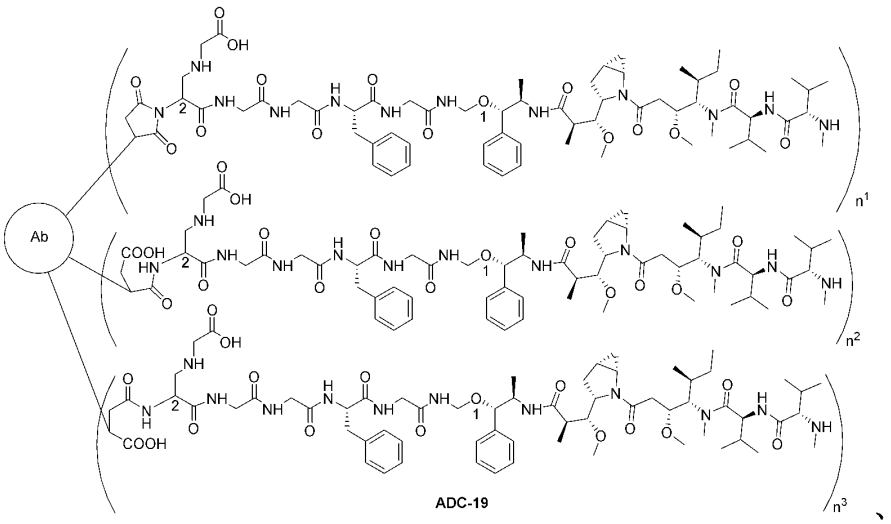
ADC-16



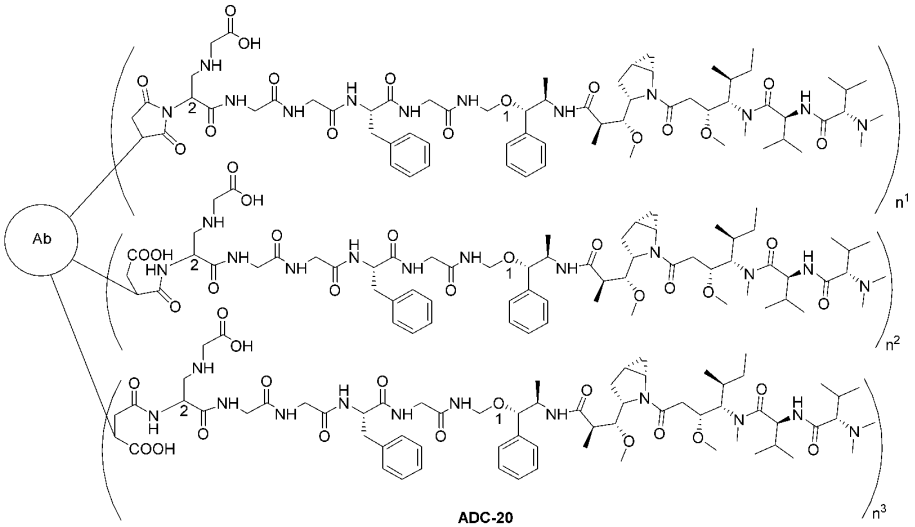
ADC-17



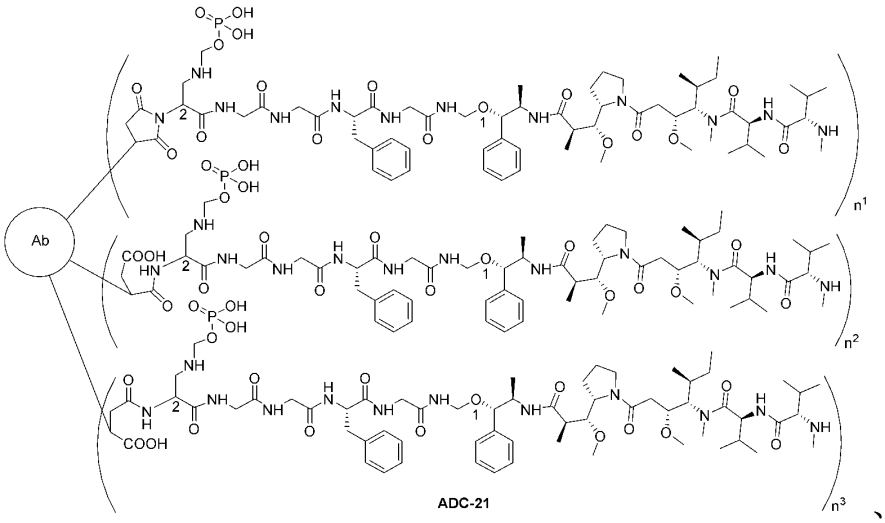
ADC-18



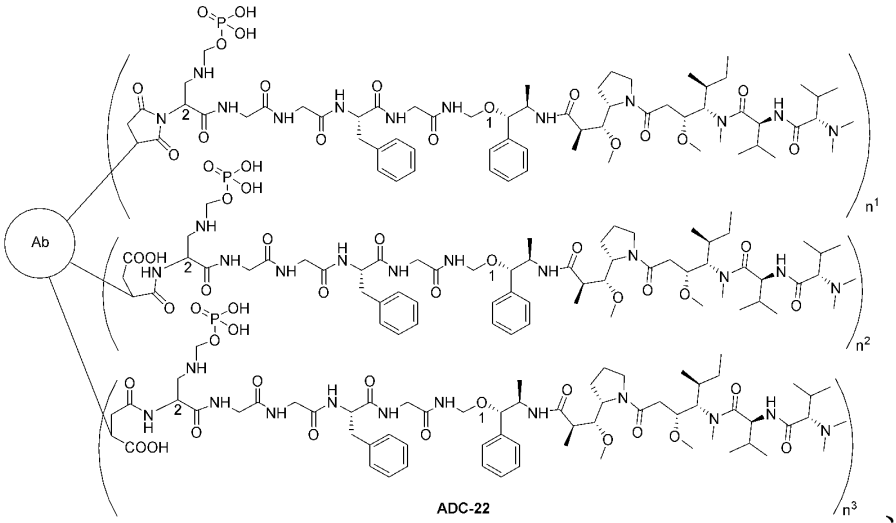
ADC-19



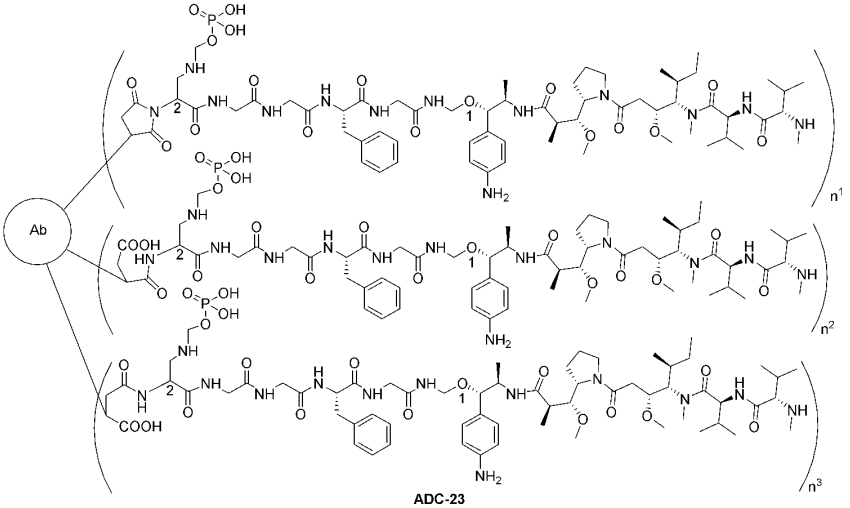
ADC-20



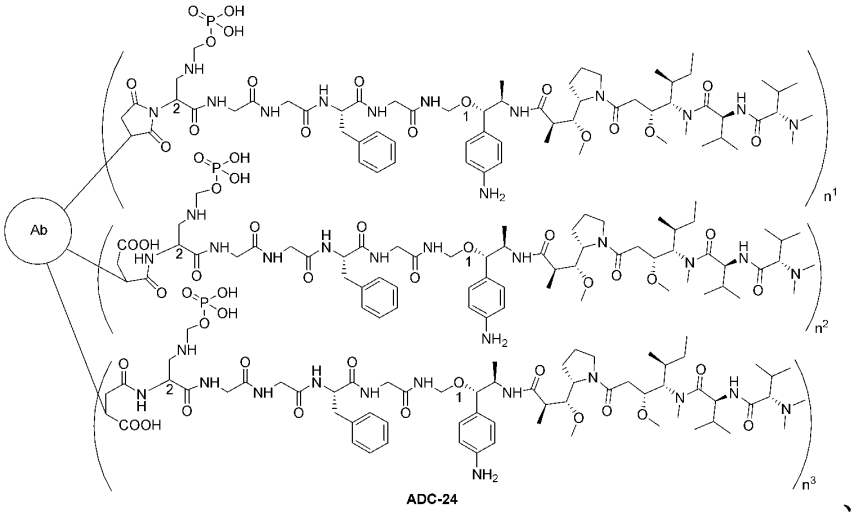
ADC-21



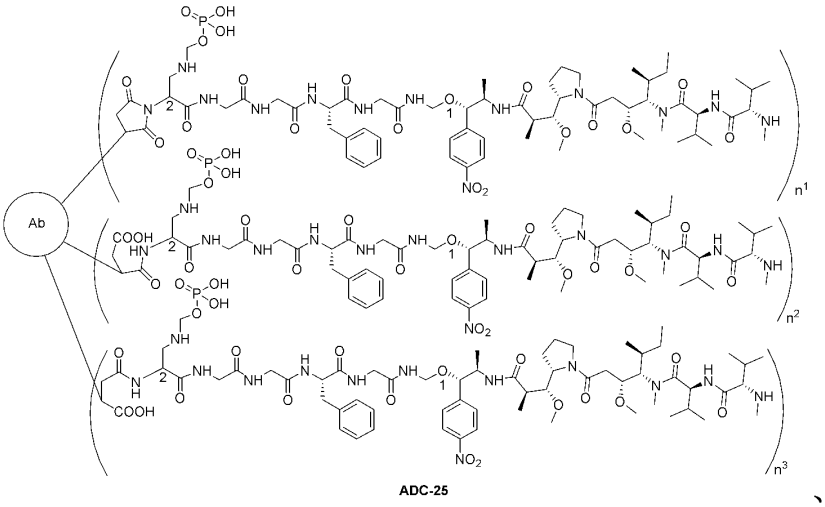
ADC-22



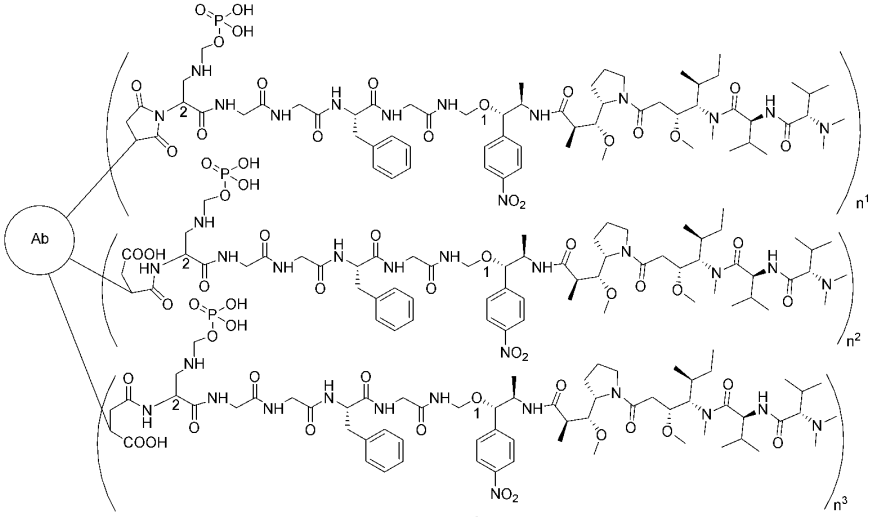
ADC-23



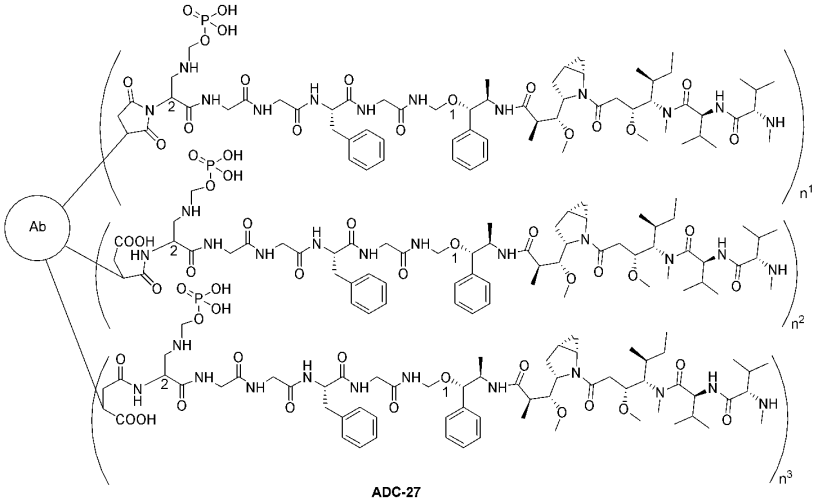
ADC-24



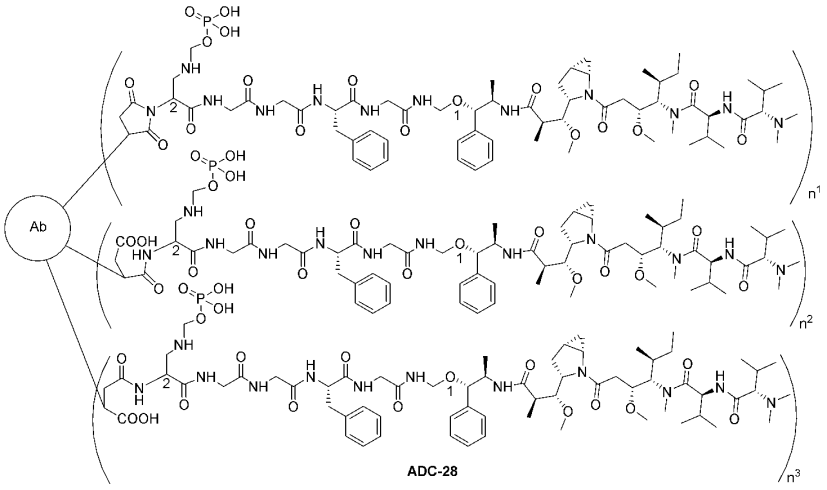
ADC-25



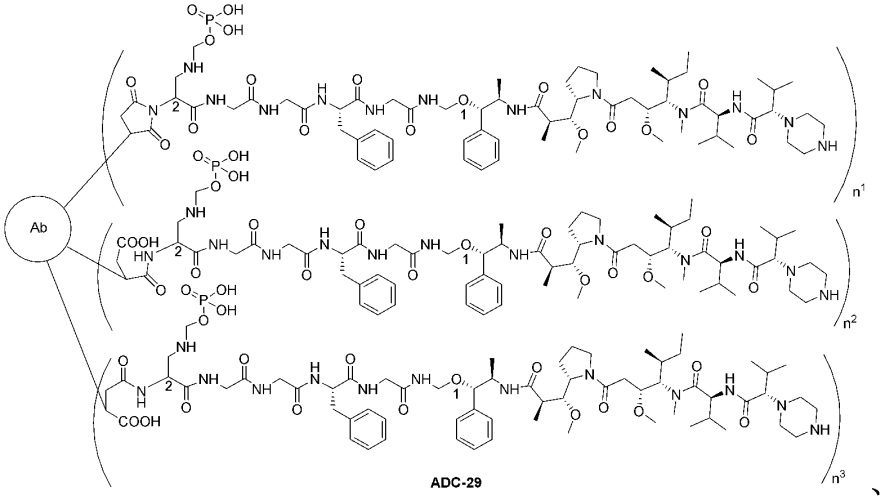
ADC-26



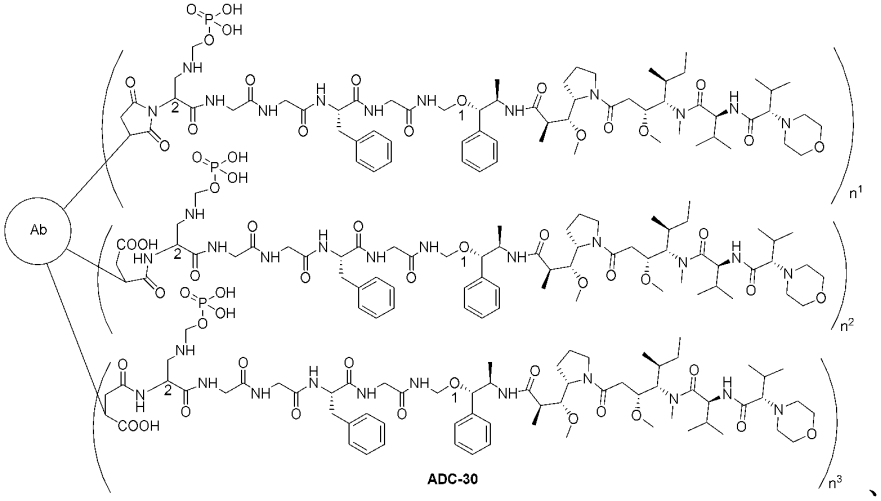
ADC-27



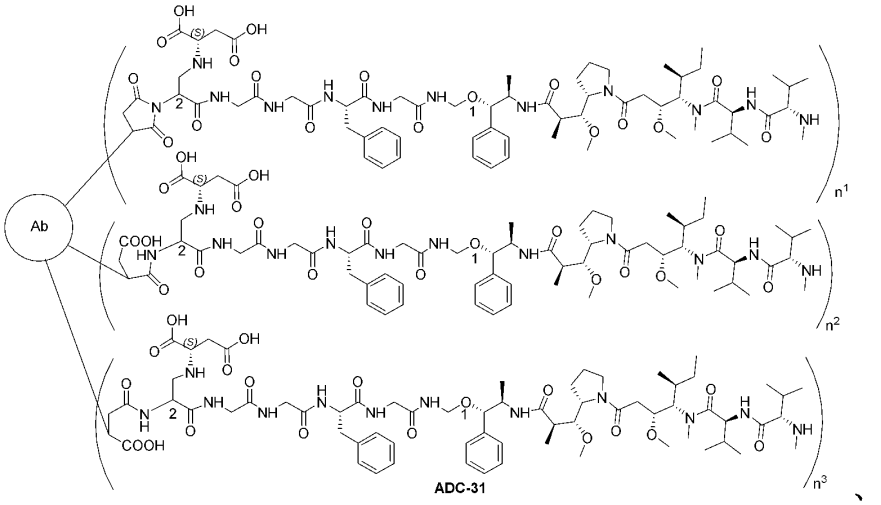
ADC-28



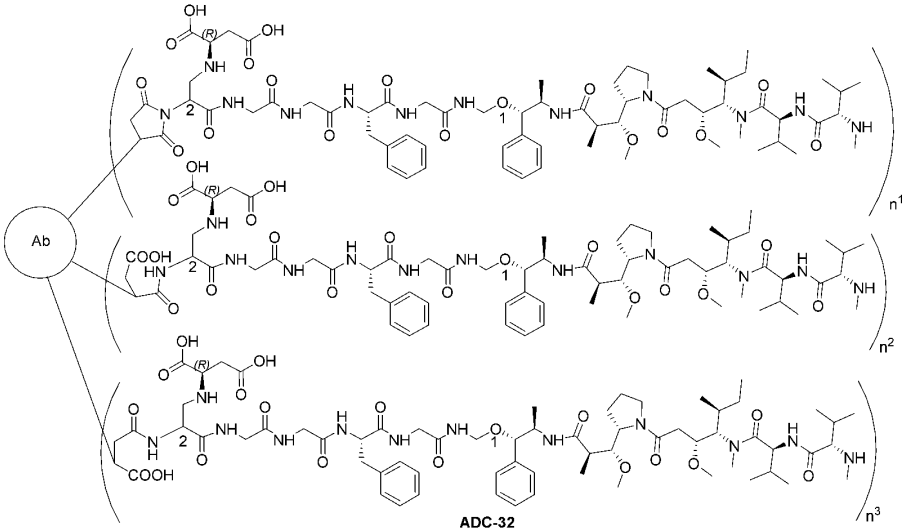
ADC-29



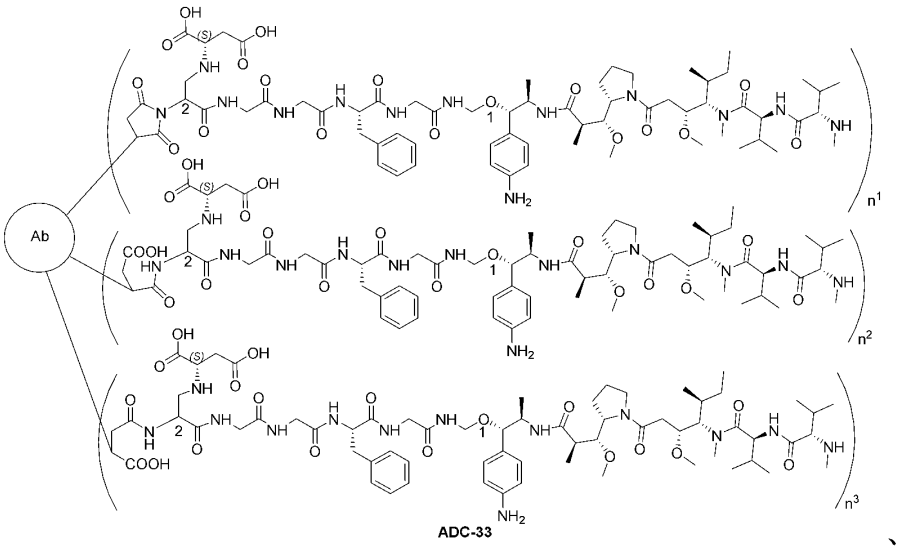
ADC-30



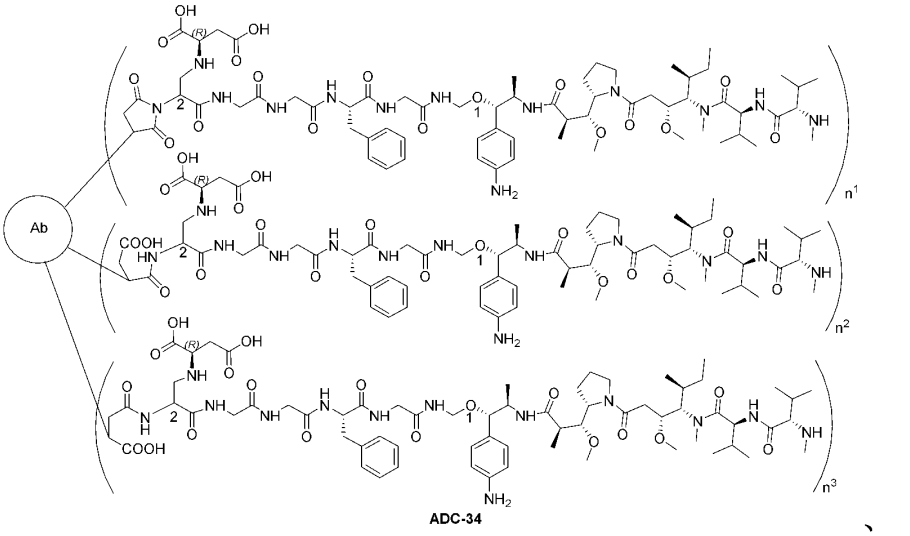
ADC-31



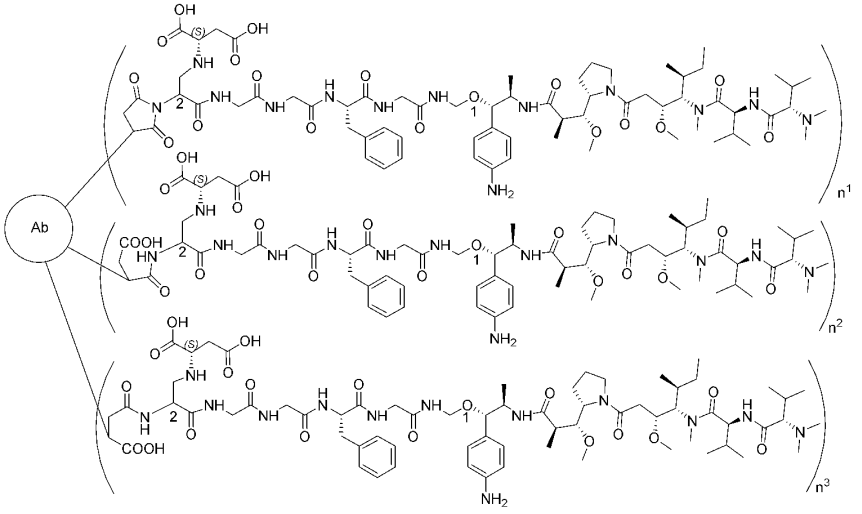
ADC-32



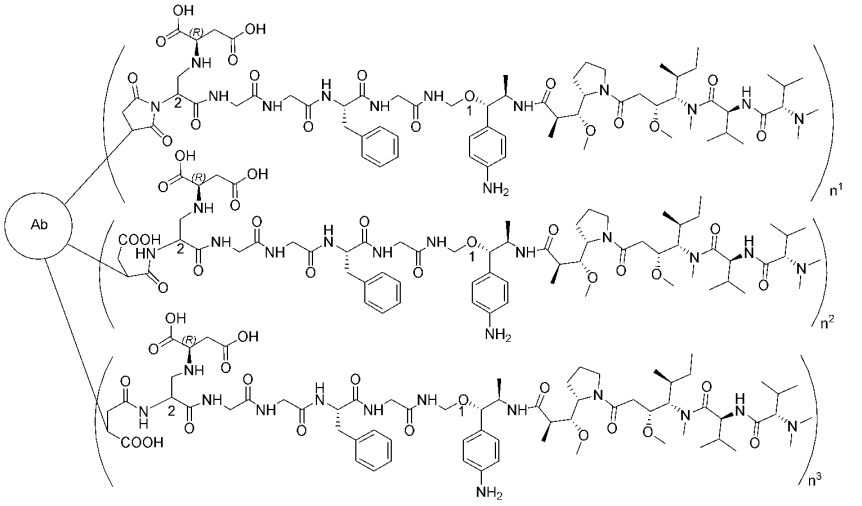
ADC-33



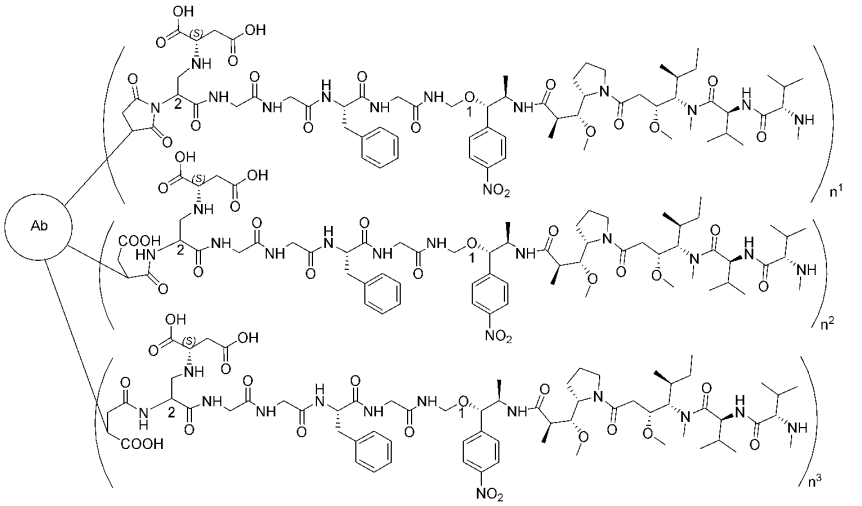
ADC-34



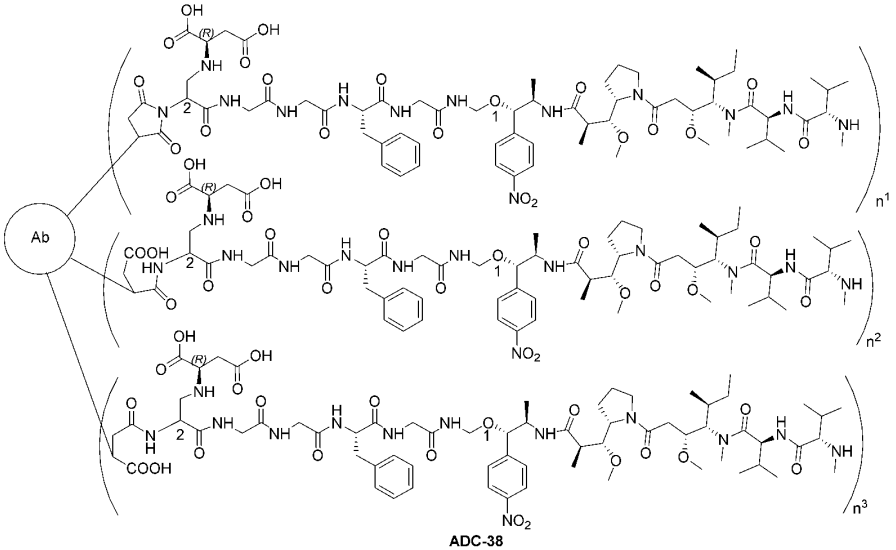
ADC-35



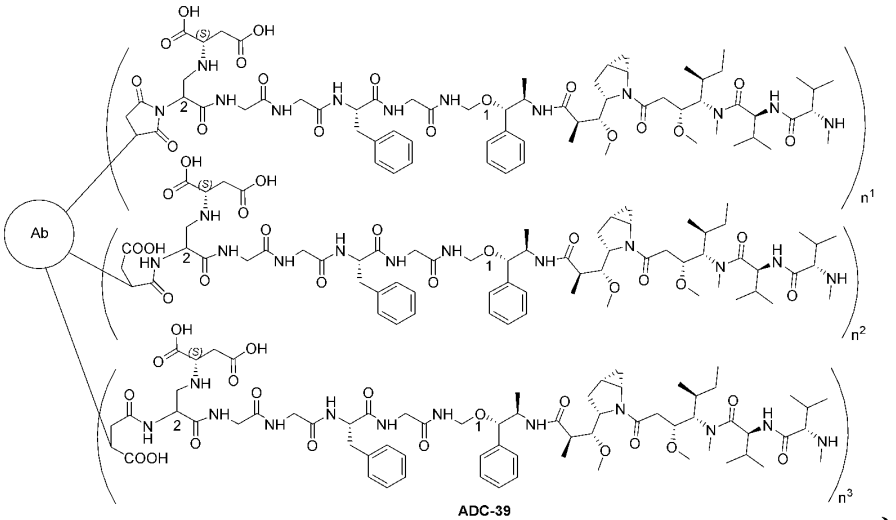
ADC-36



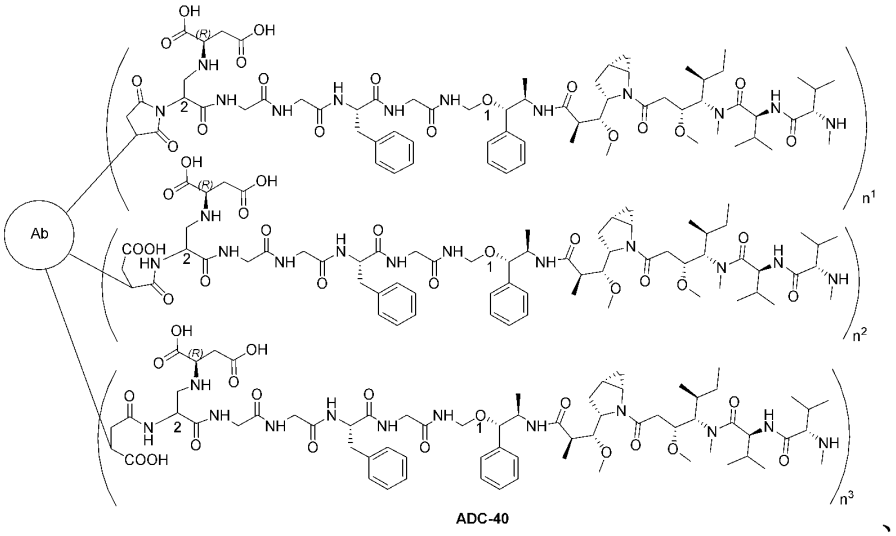
ADC-37



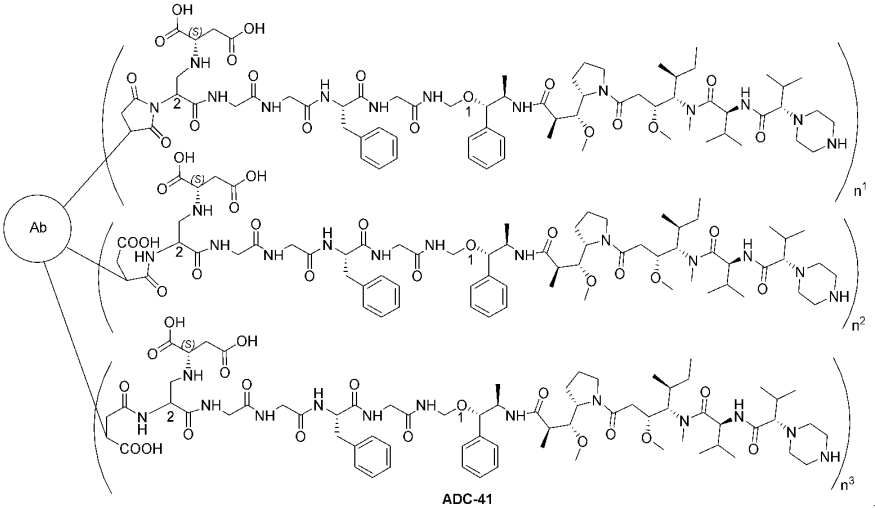
ADC-38



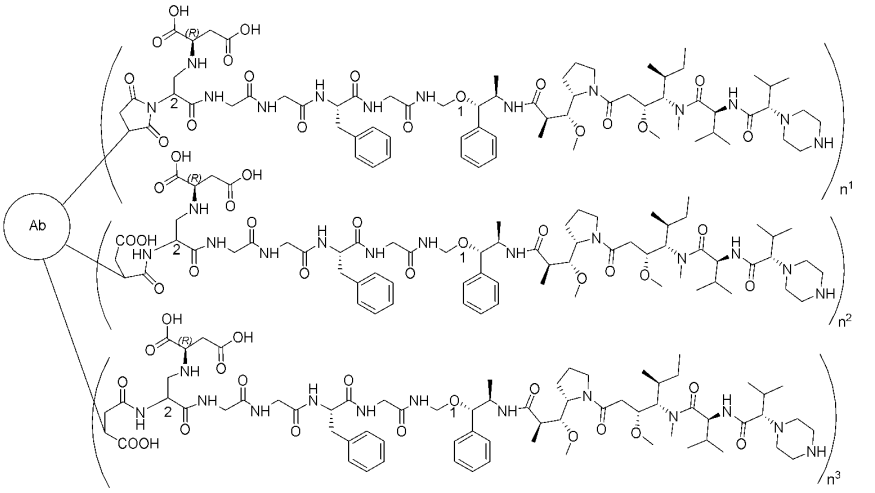
ADC-39



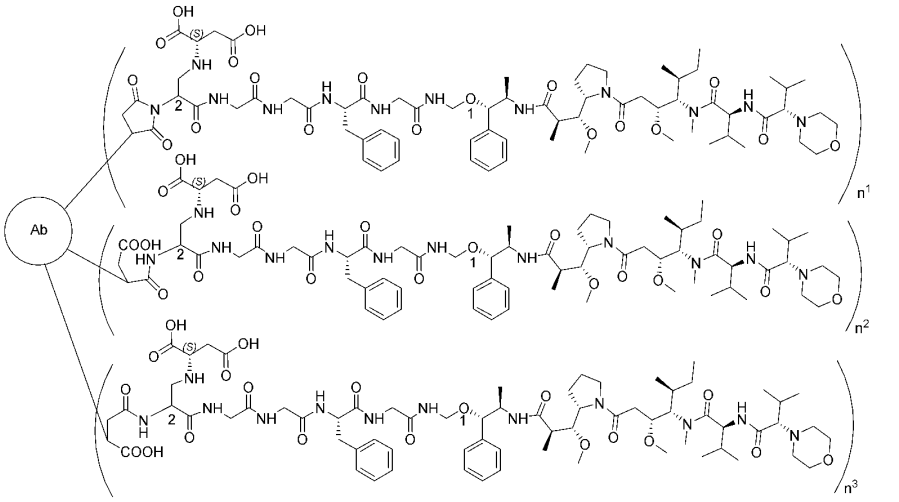
ADC-40



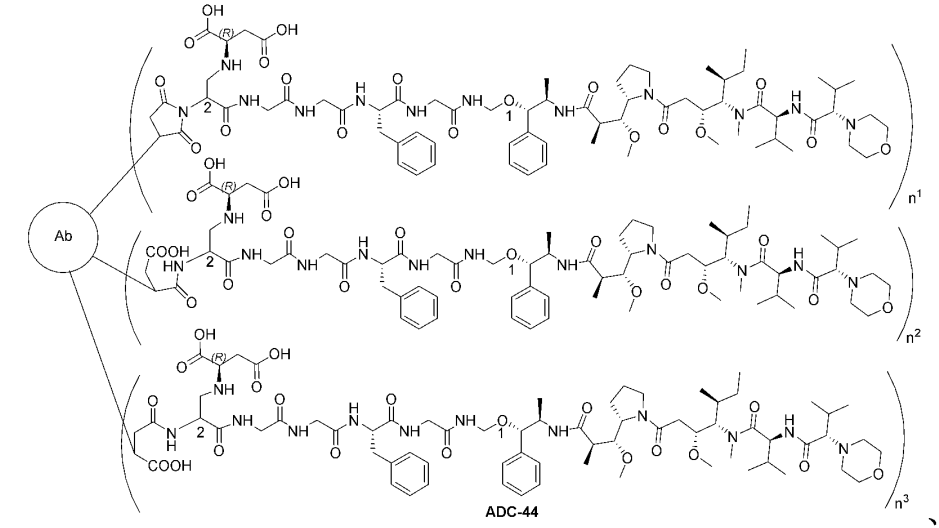
ADC-41



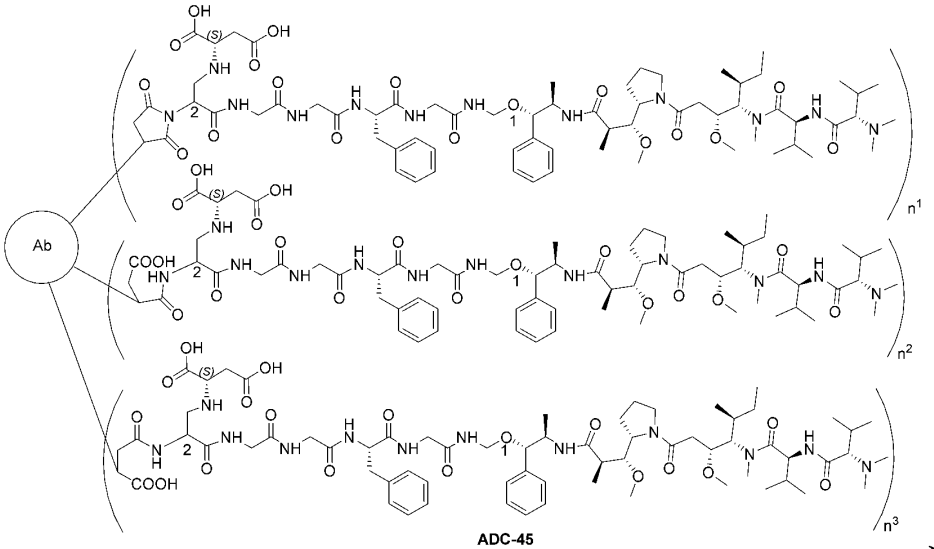
ADC-42



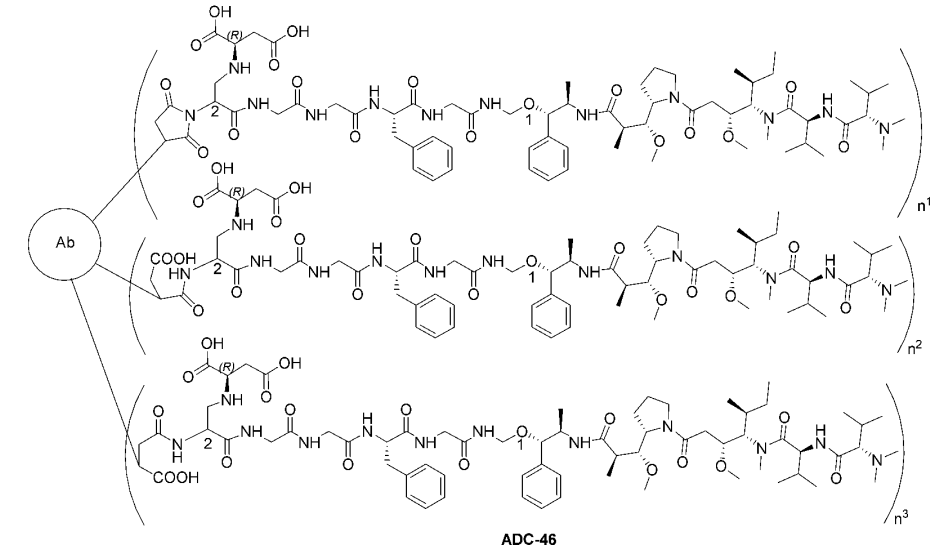
ADC-43



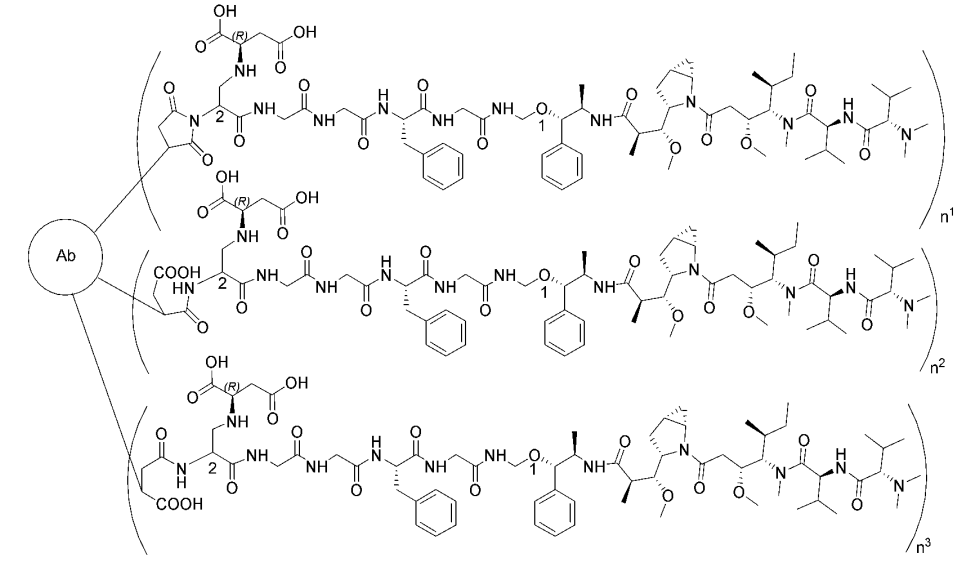
ADC-44



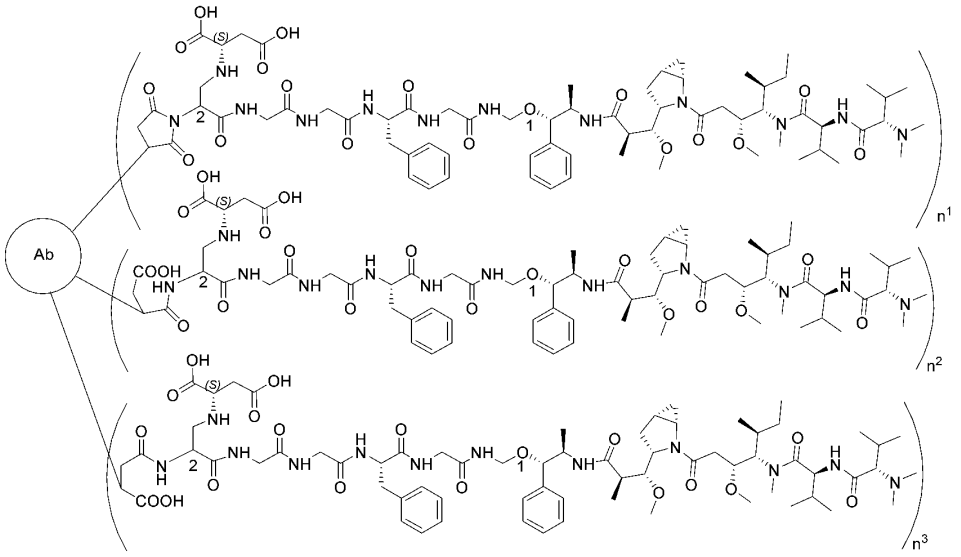
ADC-45



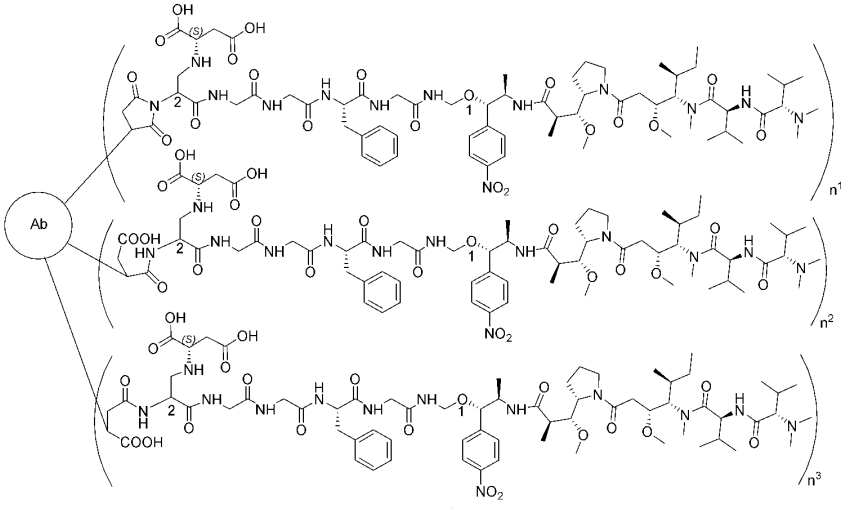
ADC-46



ADC-47

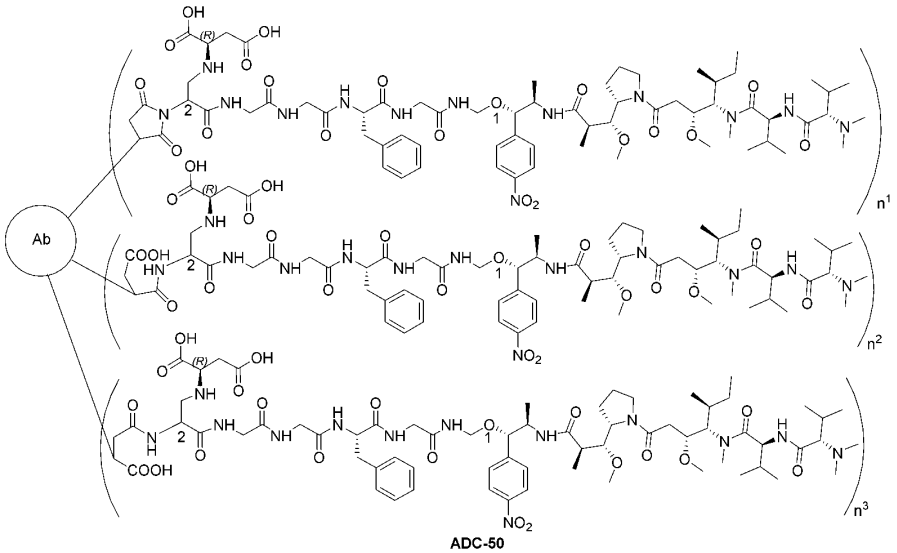


ADC-48



ADC-49

或



ADC-50

;

其中，2 位手性碳的构型为 R 型或 S 型。

14、权利要求 1-13 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述抗体为抗 Trop2 抗体；

优选地，所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3，其氨基酸序列分别如 SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3 所示；

优选地，所述重链包含 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，其氨基酸序列分别如 SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：6 所示。

15、权利要求 14 的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述轻链包

含氨基酸序列为 SEQ ID NO：7 的轻链可变区；

优选地，所述轻链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：8 的轻链恒定区；

优选地，所述轻链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：9。

16、权利要求 14 的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述轻链包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：10 的轻链可变区；

优选地，所述轻链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：11 的轻链恒定区；

优选地，所述轻链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：12。

17、权利要求 15 或 16 的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述重链包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：13 的重链可变区；

优选地，所述重链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：14 的重链恒定区；

优选地，所述重链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：15。

18、权利要求 1-13 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述抗体为抗 Trop2 抗体；所述抗体由轻链和重链组成，所述轻链包含 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3，其氨基酸序列分别如 SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33 所示；

优选地，所述重链包含 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3，其氨基酸序列分别如 SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36 所示；

优选地，所述轻链包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：37 的轻链可变区；

优选地，所述轻链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：38 的轻链恒定区；

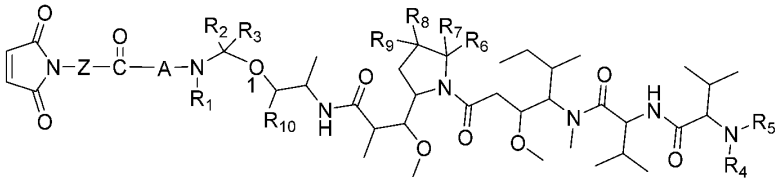
优选地，所述轻链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：39；

优选地，所述重链包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：40 的重链可变区；

优选地，所述重链还包含氨基酸序列为 SEQ ID NO：41 的重链恒定区；

优选地，所述重链的氨基酸序列为 SEQ ID NO：42。

19、如式 II 所示的连接子-药物化合物，或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



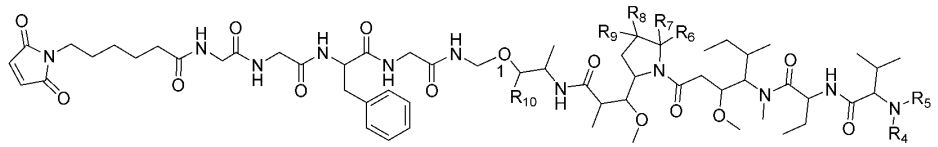
式II

其中：

Z、**A**、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、**B**、R_{15}、R_{16}、R_{17}、**n**、**m**、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{18}、R_{19}、R_{10}如权利要求 **1-10** 任一项所定义。

20、权利要求 **19** 的连接子-药物化合物，或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

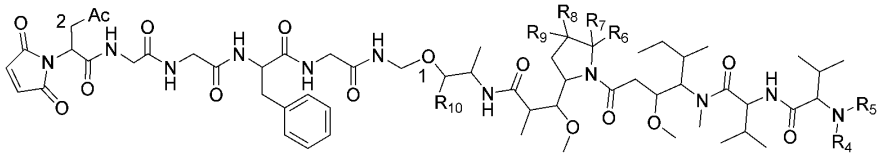
所述连接子-药物化合物具有式 **IIa** 所示的结构，



式IIa 。

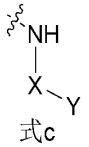
21、权利要求 **20** 的连接子-药物化合物，或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

所述连接子-药物化合物具有式 **IIb** 所示的结构，



式IIb

其中，**Ac** 为具有式 **c** 所示结构的亲水结构单元：

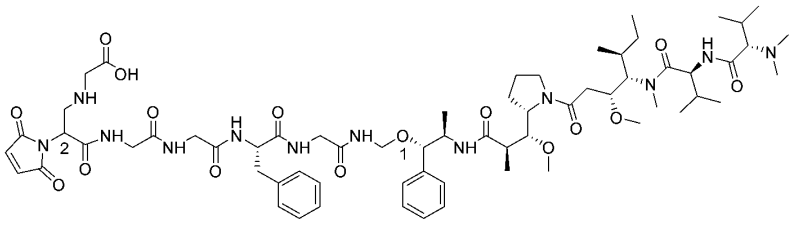


式c

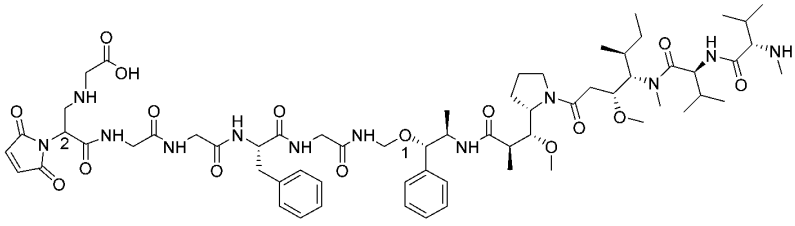
其中，**X**、**Y** 如权利要求 **5** 所定义，**Ac** 通过-NH-与式 **IIb** 中已标示的 **2** 位亚甲基碳相连。

22、权利要求 **19-21** 任一项的连接子-药物化合物，或其异构体、内消旋体、外消旋

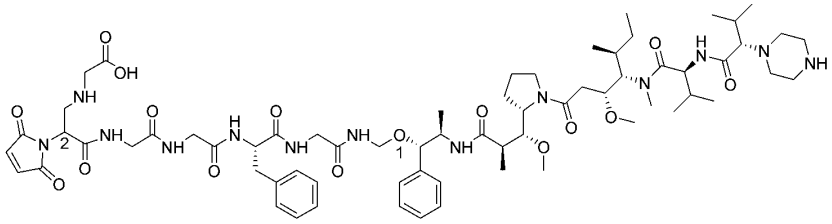
体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，所述连接子-药物化合物选自以下结构：



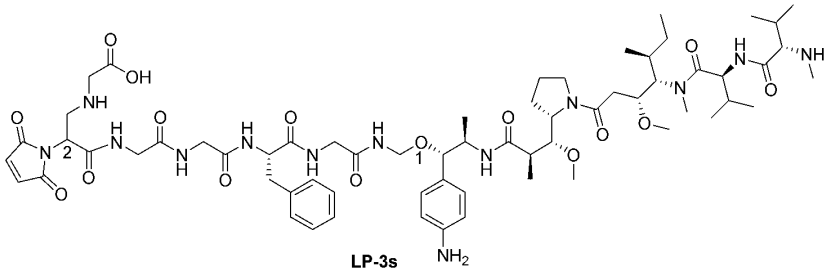
LP-1



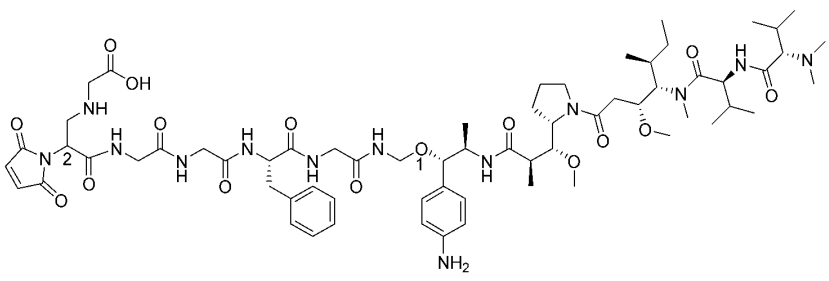
LP-2



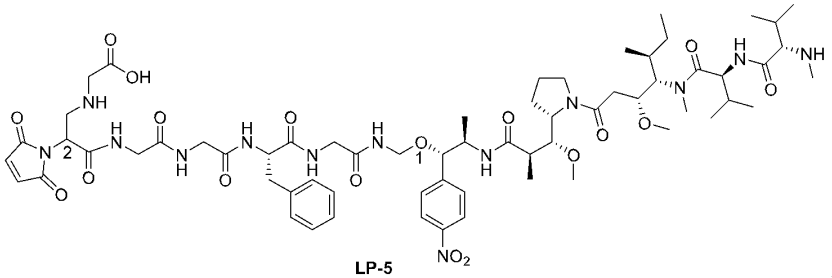
LP-3



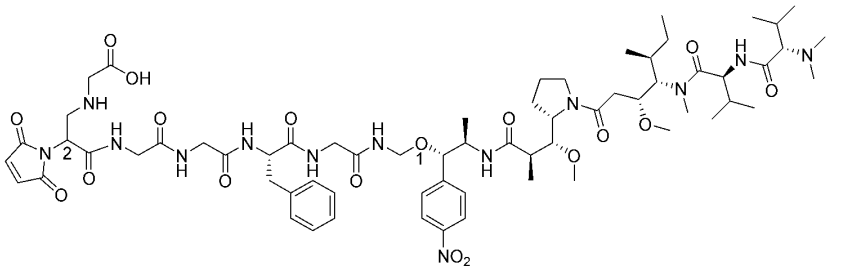
LP-3s



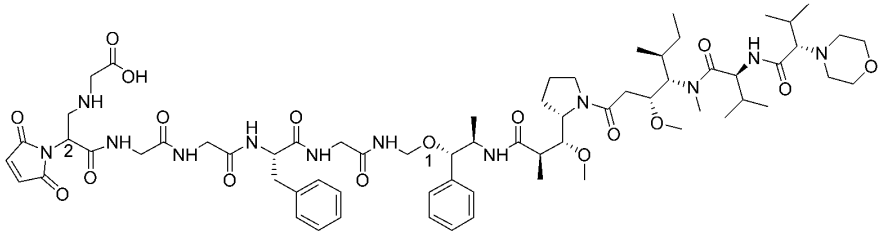
LP-4



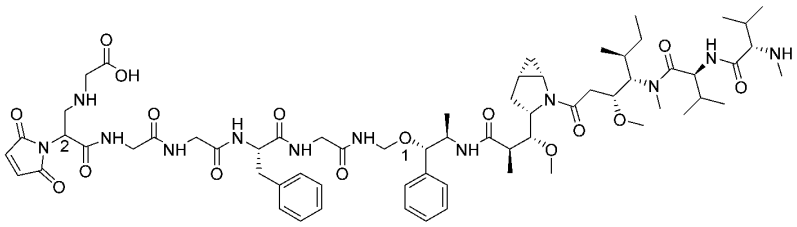
LP-5



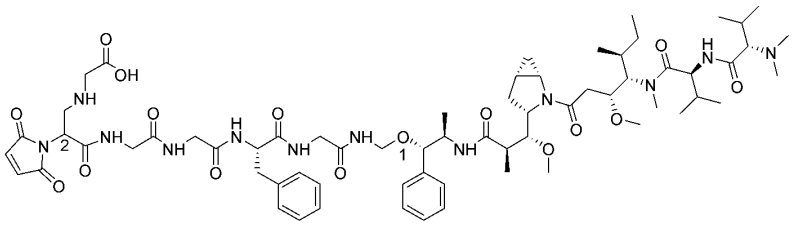
LP-6



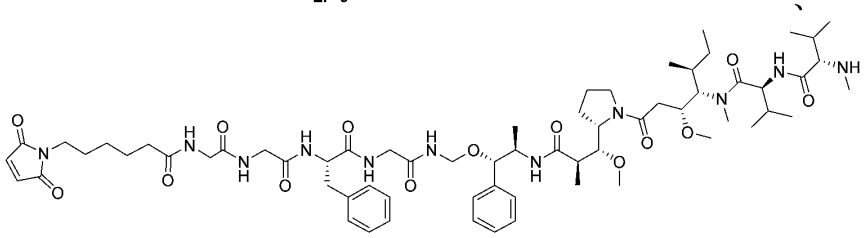
LP-7



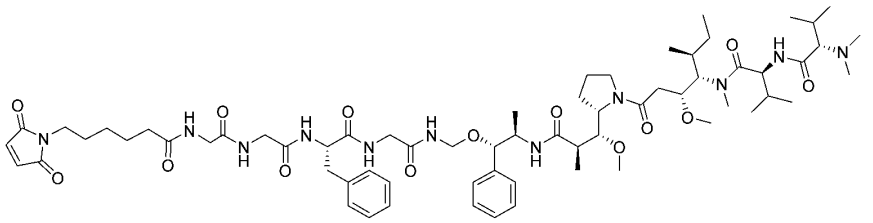
LP-8



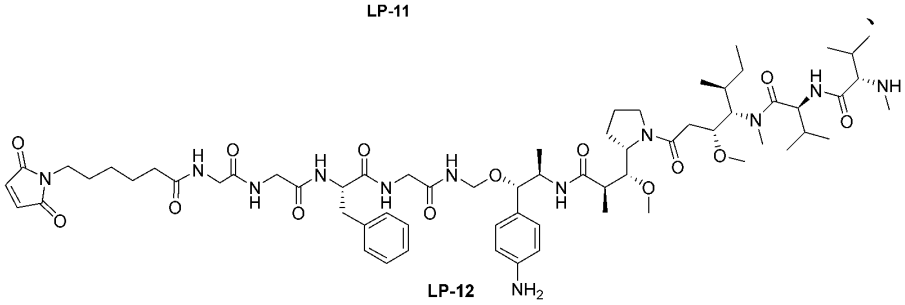
LP-9



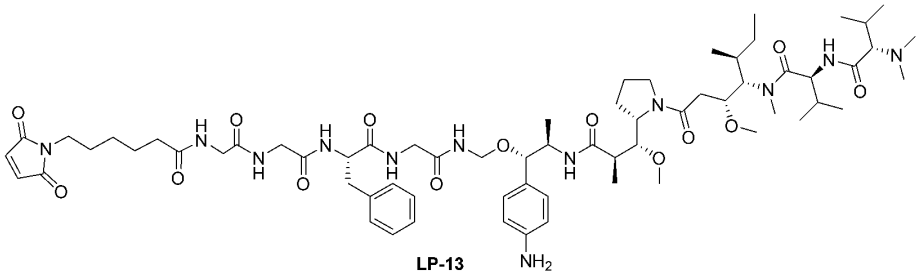
LP-10



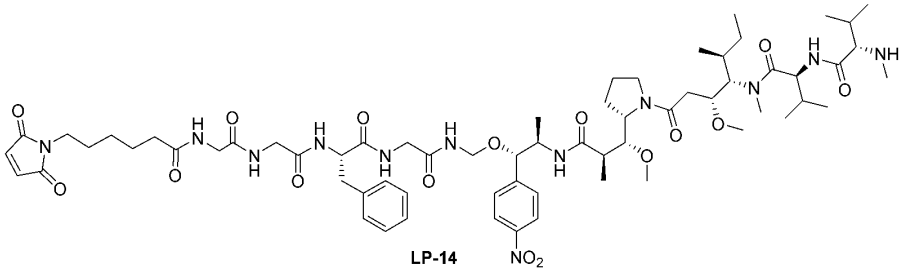
LP-11



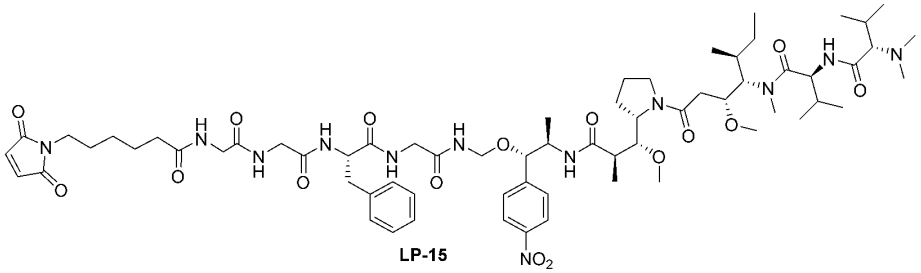
LP-12



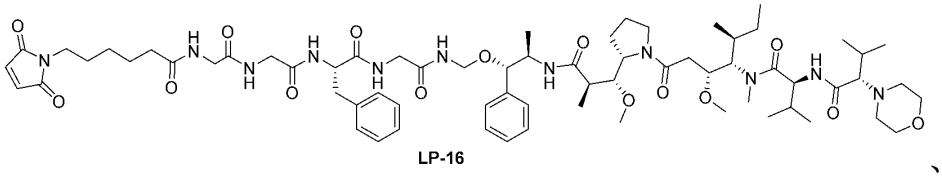
LP-13



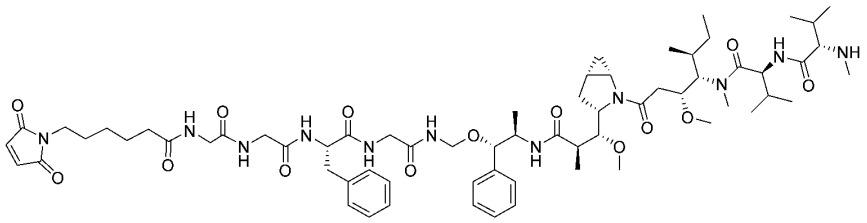
LP-14



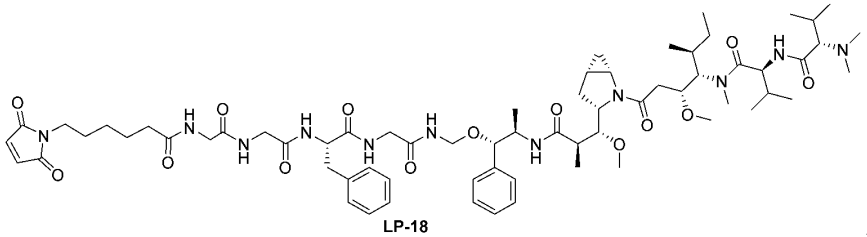
LP-15



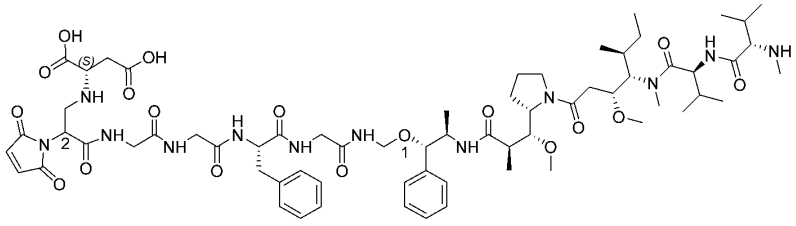
LP-16



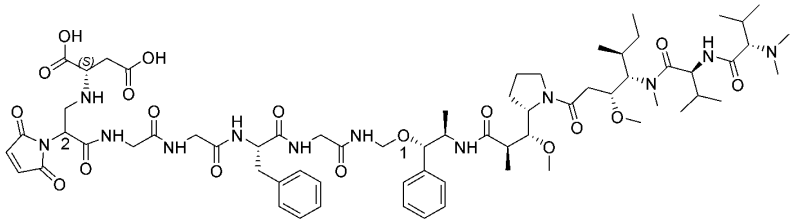
LP-17



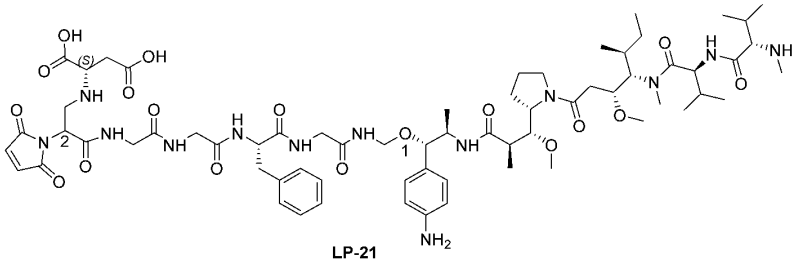
LP-18



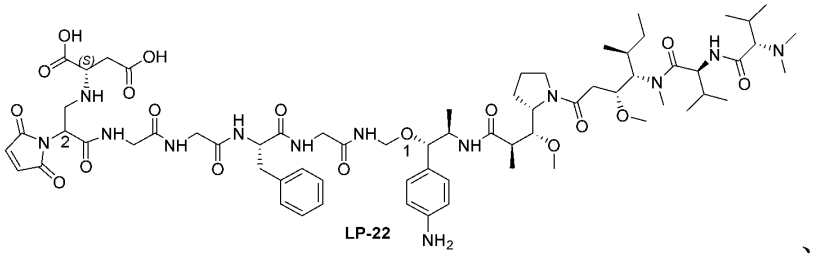
LP-19



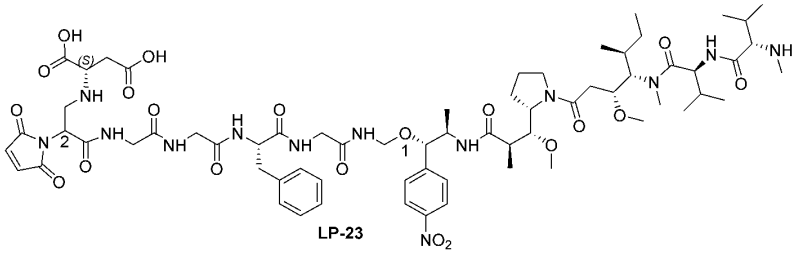
LP-20



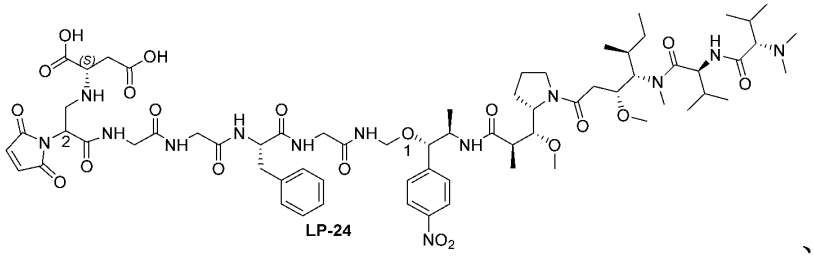
LP-21



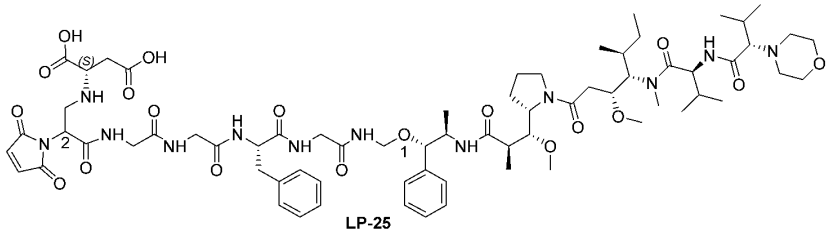
LP-22



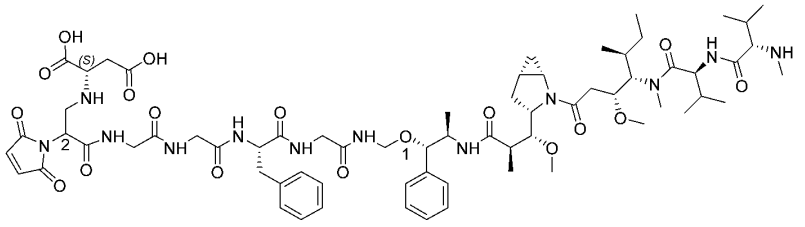
LP-23



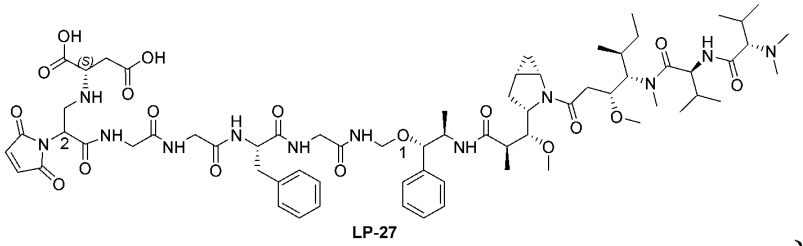
LP-24



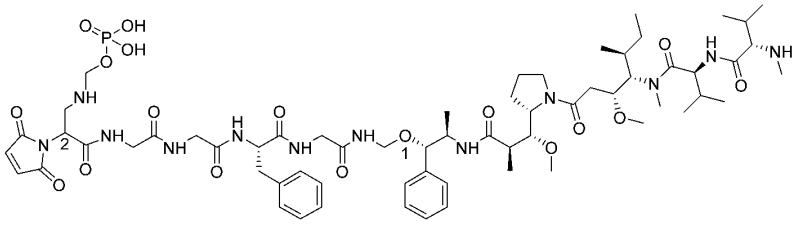
LP-25



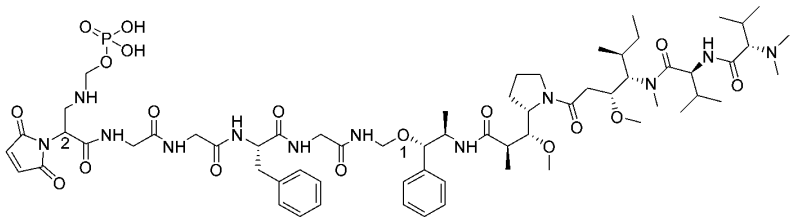
LP-26



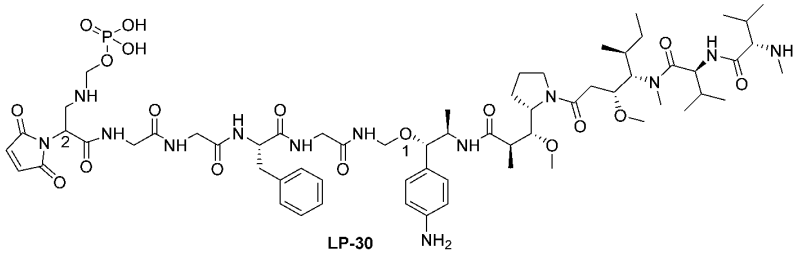
LP-27



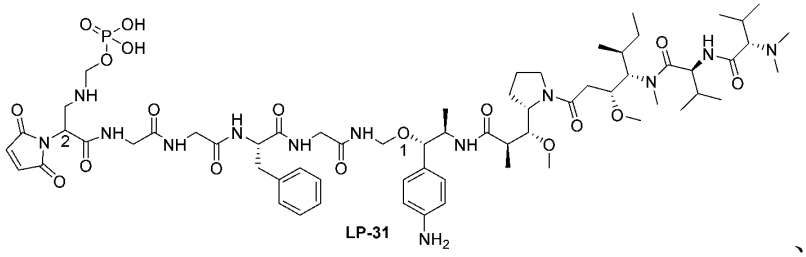
LP-28



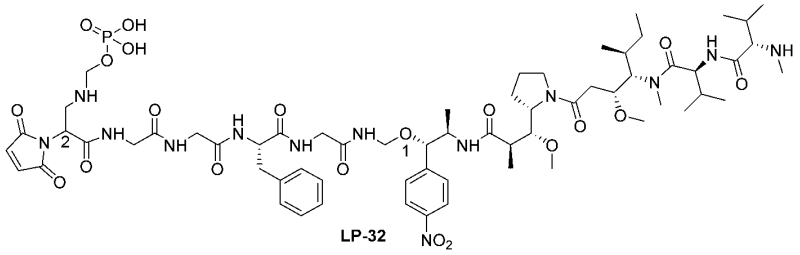
LP-29



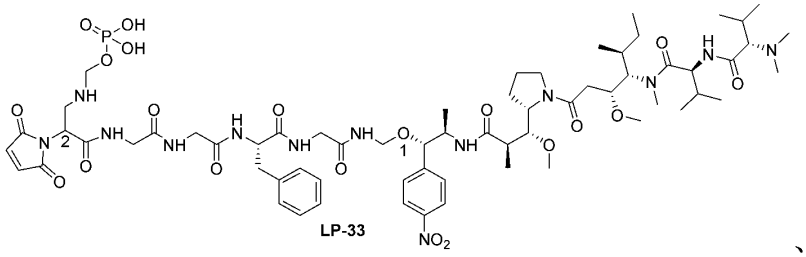
LP-30



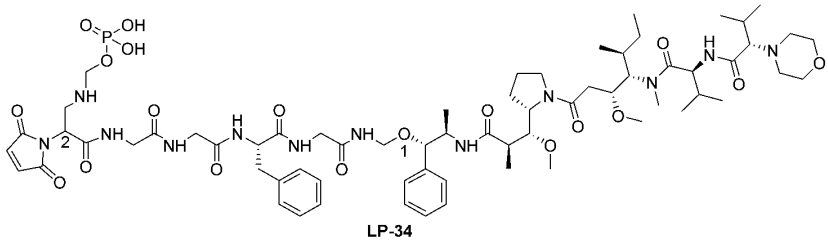
LP-31



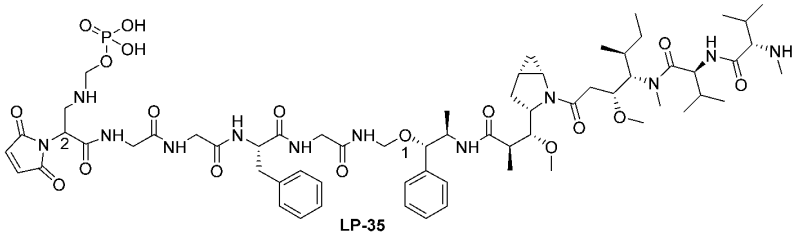
LP-32



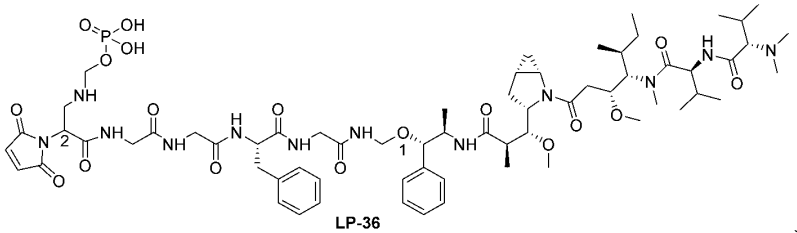
LP-33



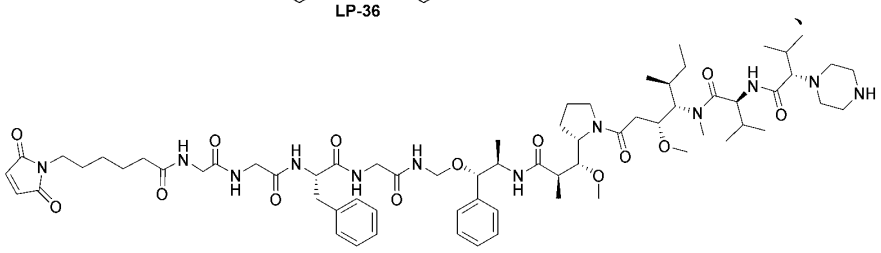
LP-34



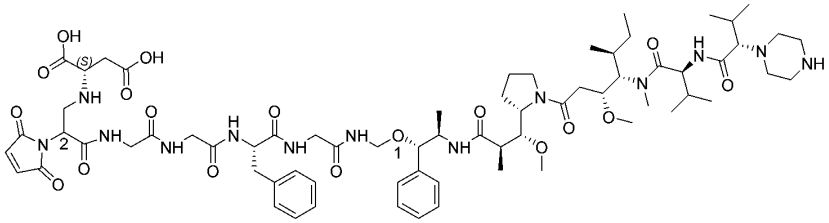
LP-35



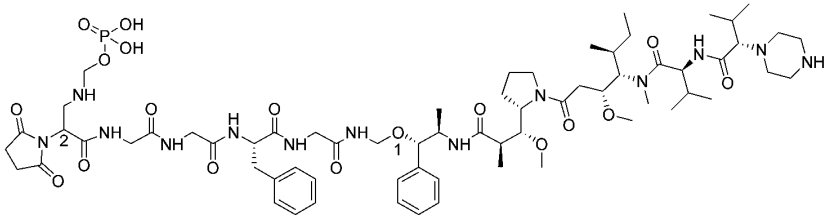
LP-36



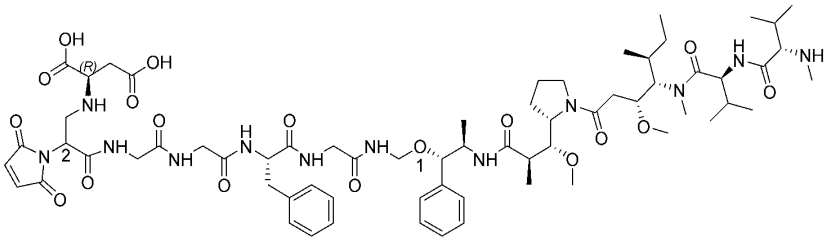
LP-37



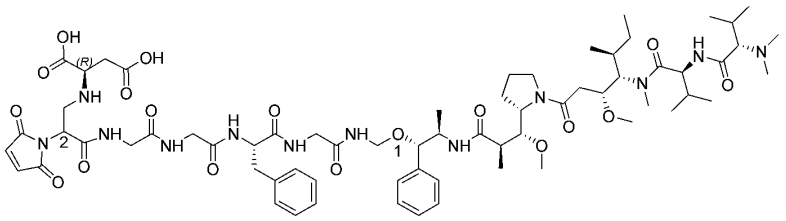
LP-38



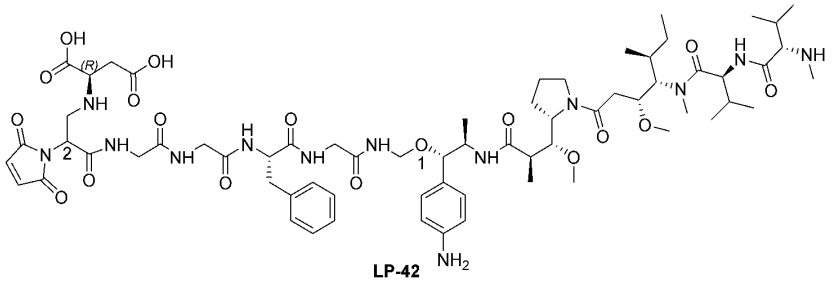
LP-39



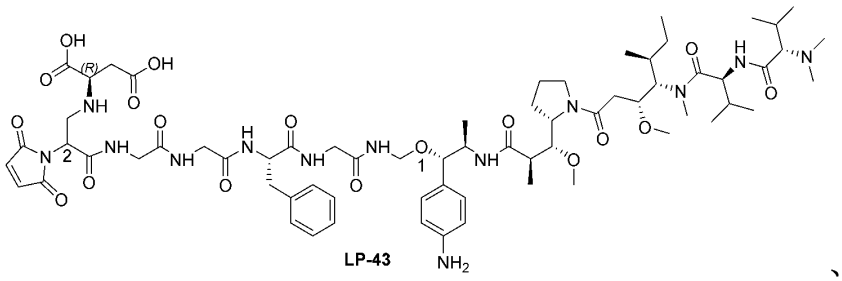
LP-40



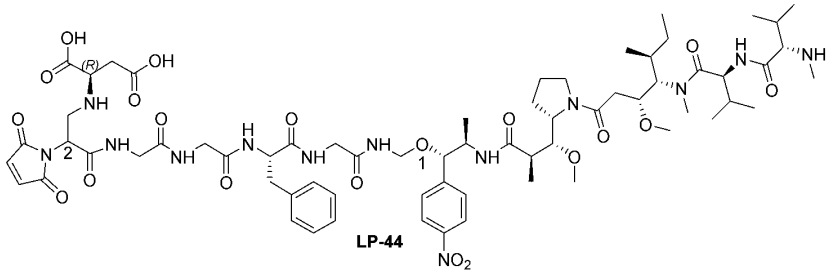
LP-41



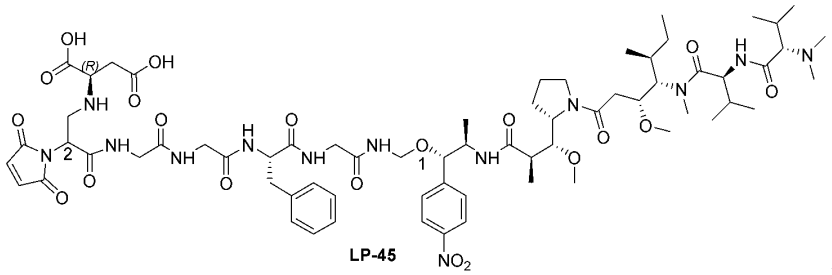
LP-42



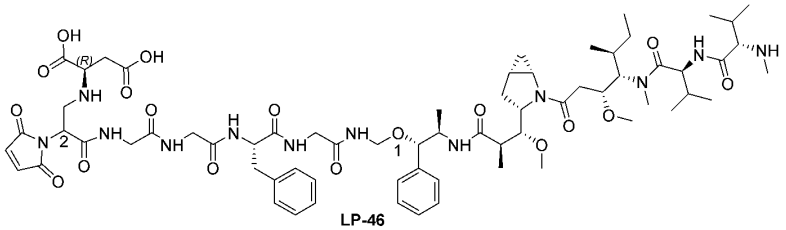
LP-43



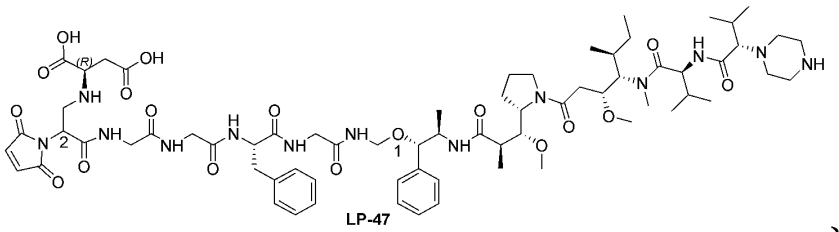
LP-44



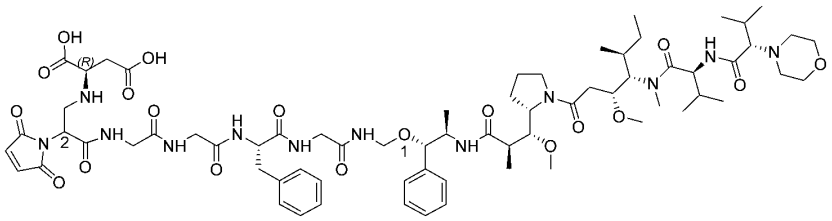
LP-45



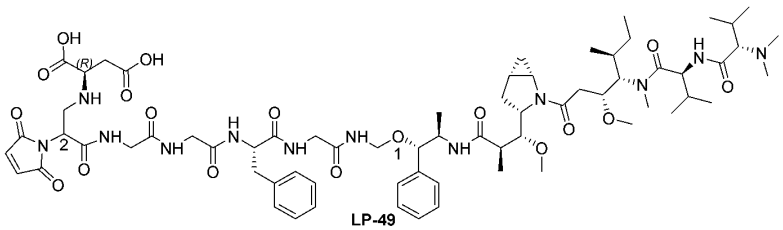
LP-46



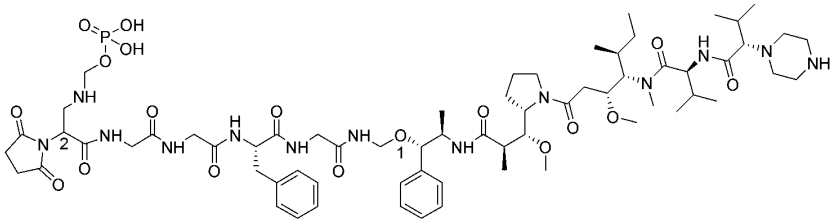
LP-47、



LP-48



LP-49 或



LP-50；

其中，2 位手性碳的构型为 R 型或 S 型。

23、权利要求 1-18 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或权利要求 19-22 任一项的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防肿瘤；

优选地，所述肿瘤选自实体瘤或非实体瘤，例如乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、骨癌、皮肤癌、甲状腺癌、胰腺癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、多形性胶质细胞瘤、肉瘤、淋巴瘤和白血病。

24、一种药物组合物，其包含有效量的权利要求 1-18 任一项的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或权利要求 19-22 任一项的连接子-药物化合物或其异构

体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25、权利要求 **19-22** 任一项的连接子-药物化合物或其异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途；

优选地，所述配体-药物偶联物选自权利要求 **1-18** 任一项的配体-药物偶联物。