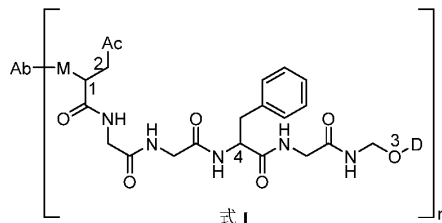


权利要求书

1. 一种如式 I 所示的带有高稳定性亲水连接单元的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐,



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;

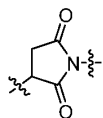
Ac 为亲水结构单元;

D 为任选的喜树碱类药物;

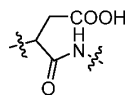
1 位及 4 位手性碳原子具有 R 绝对构型或 S 绝对构型两种手性构型;

n 选自 1-20 的整数。

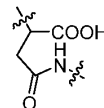
2. 如权利要求 1 所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述连接单元 M 具有如下式 a 所示的丁二酰亚胺或式 b1、式 b2 所示的开环丁二酰亚胺结构,



式 a (丁二酰亚胺)



式 b1 (开环丁二酰亚胺)



式 b2 (开环丁二酰亚胺)

在式 a、式 b1 或式 b2 中, 左侧波浪线表示与 Ab 连接位点相连, 右侧波浪线表示与式 I 中已标示的 1 位叔碳原子连接位点相连。

3. 如权利要求 1 中所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 Ac 具有如下式 c 所示结构,



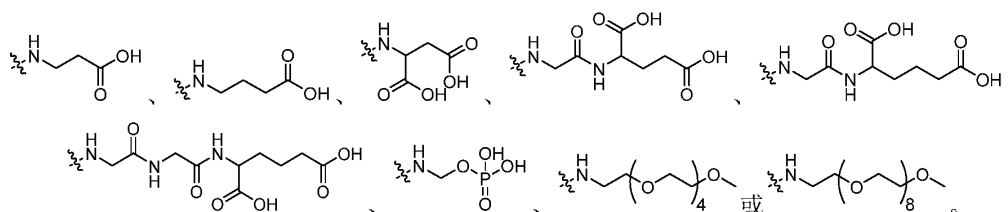
式 c

其中 X 非限制性地选自亲水结构羧基、磷酸、聚磷酸、亚磷酸、磺酸、亚磺酸或聚乙二醇(PEG)中的一种或多种所组成的组;

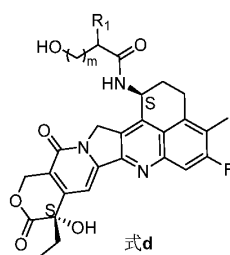
Y 为任选的连接氨基和 X 的支架；

Ac 通过氨基官能团与结构式 I 中已标示的 2 位亚甲基碳相连。

4. 如权利要求 1 或 3 中任一项所述的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述 Ac 非限制性地选自甘氨酸、(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，



5. 如权利要求 1 中所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述喜树碱类药物具有如下式 d 所示的结构；



其中 R_1 选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基烷基、杂环基、芳基、取代芳基或杂芳基；

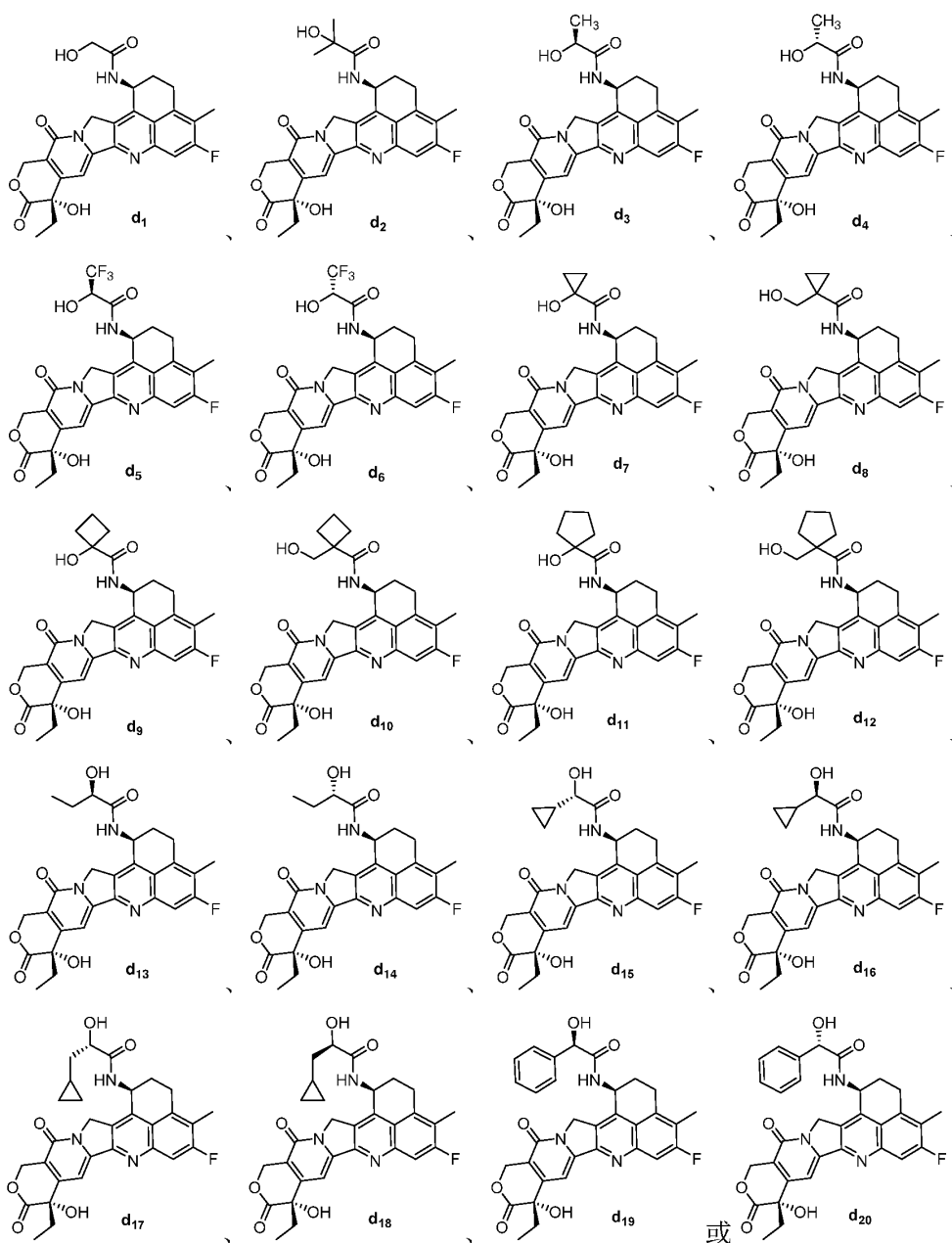
或者， R_1 及其所连接碳原子构成 C_{3-6} 环烷基、环烷基烷基或杂环基；

R_1 相连手性碳原子具有 R 绝对构型或 S 绝对构型两种手性；

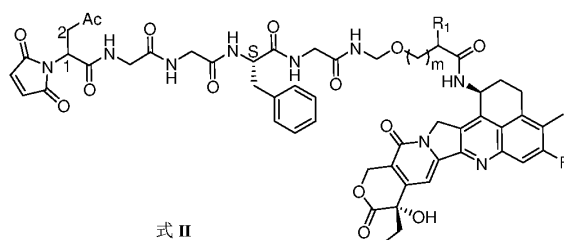
m 选自 0 或 1；

药物 d 分子中与 R_1 相连碳原子的羟基参与连接形成式 I 中的 3 位氧原子。

6. 如权利要求 1 或 5 中任一项所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述喜树碱类药物非限制性的选自以下化合物；



7. 一种用于与配体 Ab 偶联形成权利要求 1 中所述式 I 配体-药物偶联物的连接子-药物化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：具有如下式 II 所示的结构，



其中 R_1 选自氢原子、氟原子、卤素、烷基、氟代烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、

烷氧基烷基、杂环基、芳基、取代芳基或杂芳基；

或者， R_1 及其所连接碳原子构成 C_{3-6} 环烷基、环烷基烷基或杂环基；

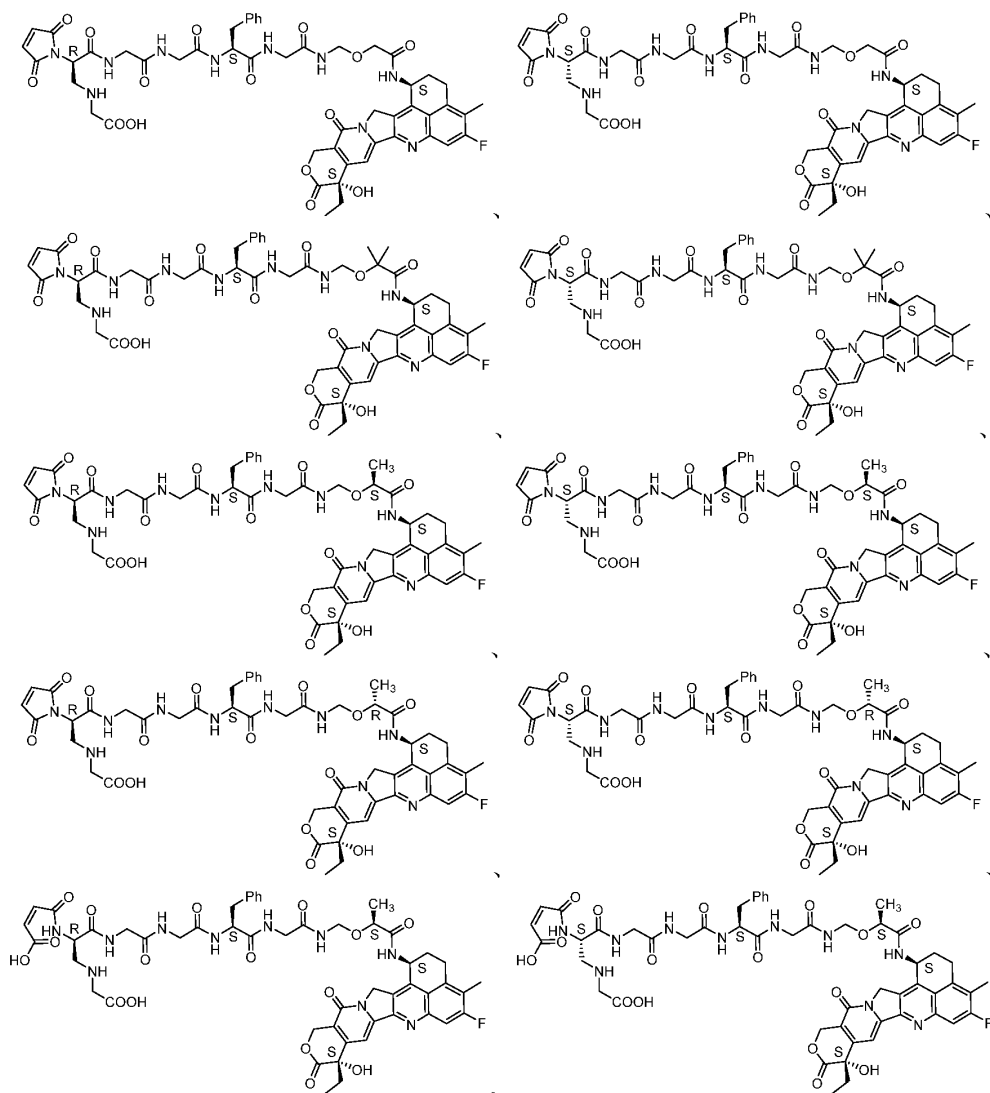
1 位手性碳原子具有 R 绝对构型或 S 绝对构型两种手性；

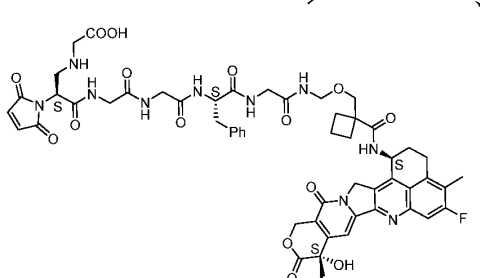
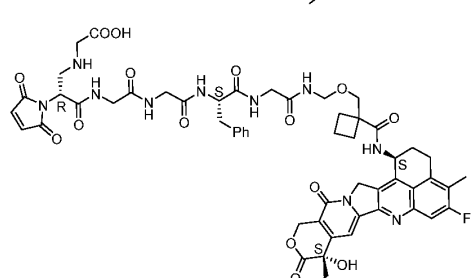
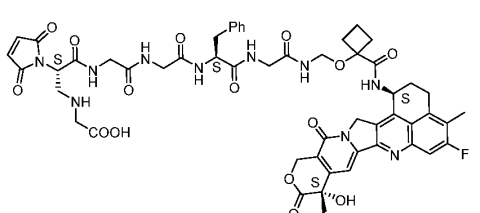
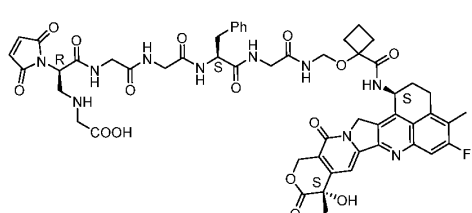
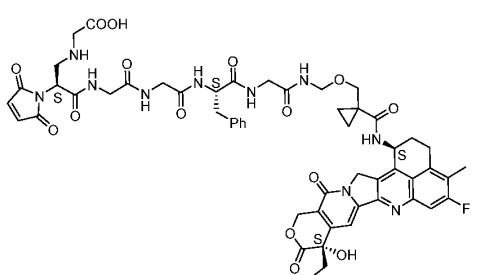
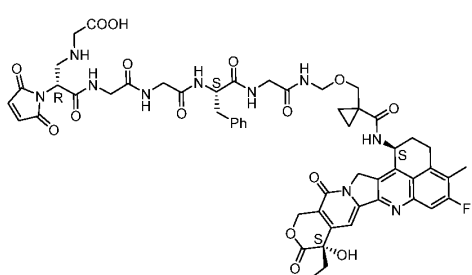
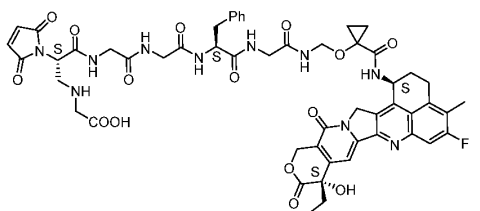
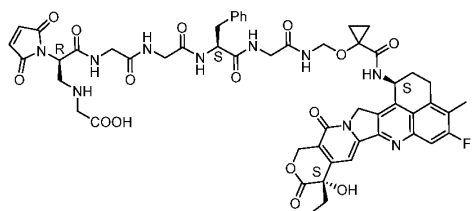
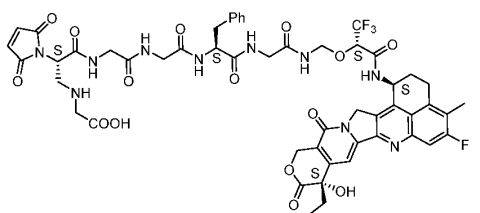
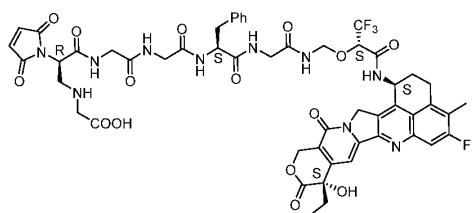
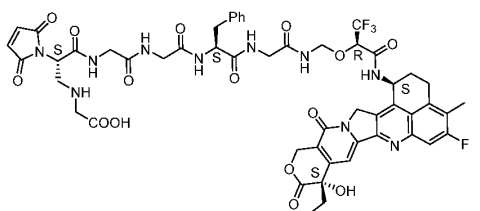
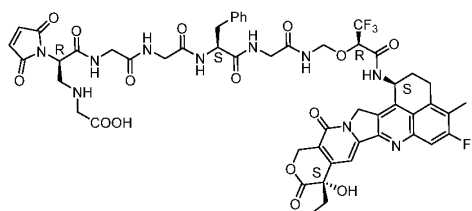
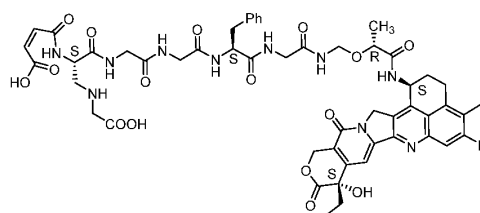
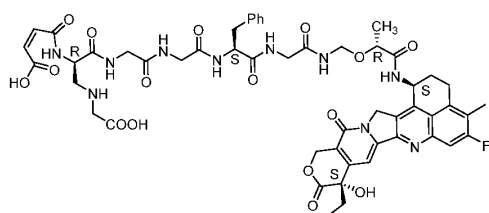
Ac 为亲水结构单元；

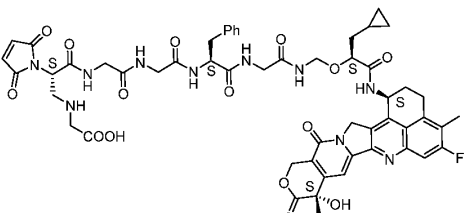
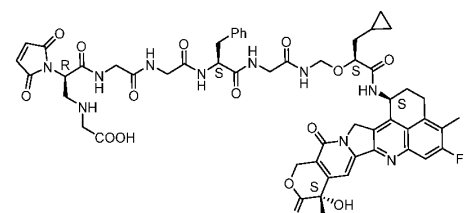
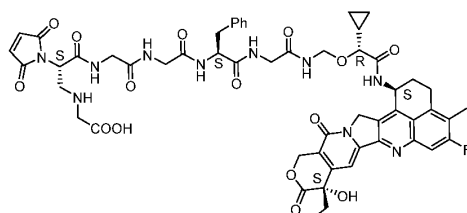
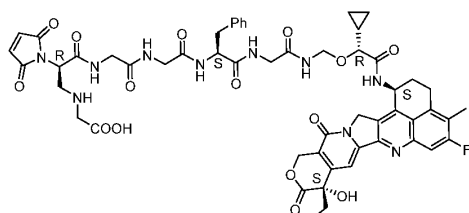
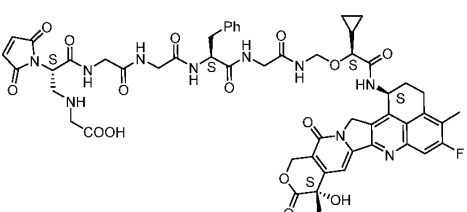
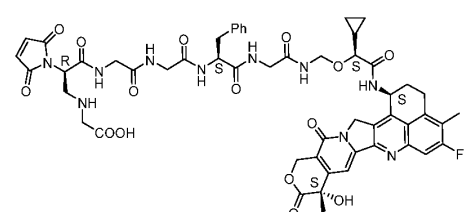
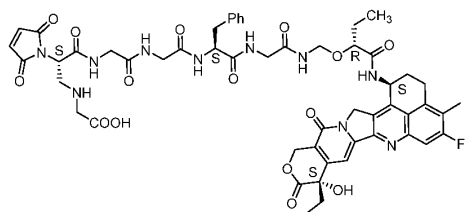
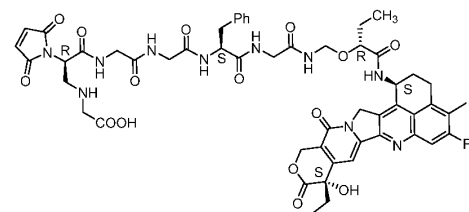
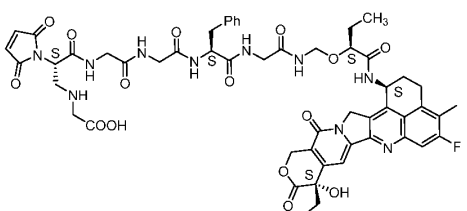
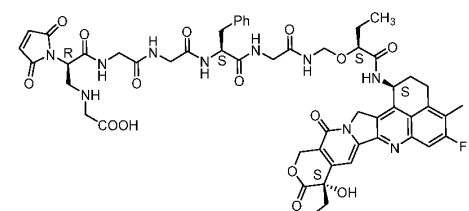
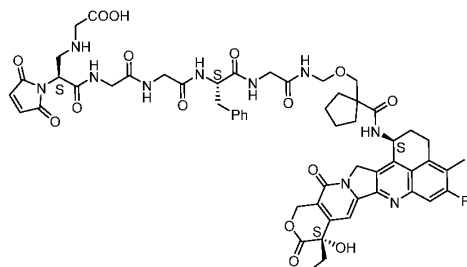
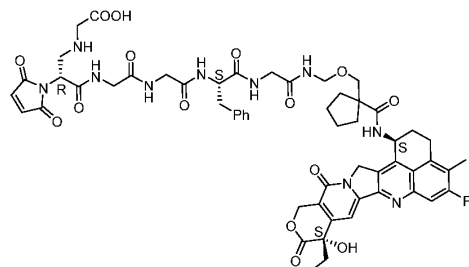
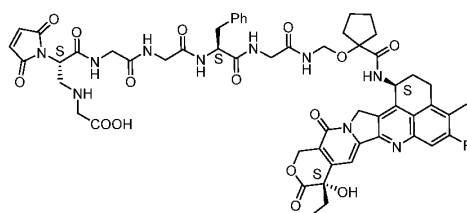
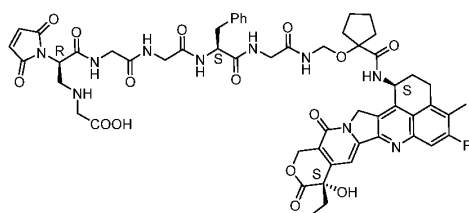
m 选自 0 或 1。

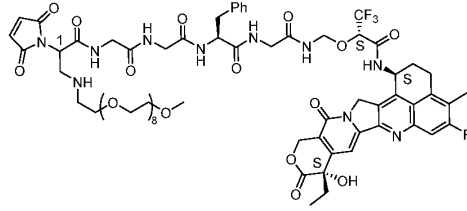
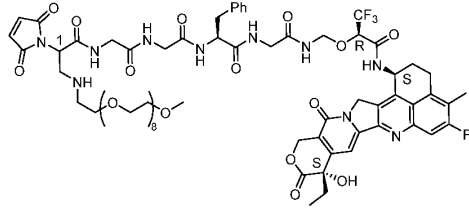
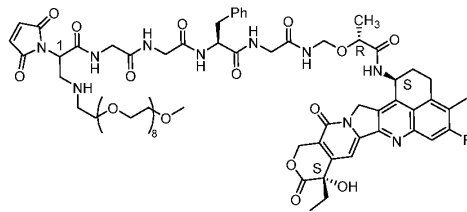
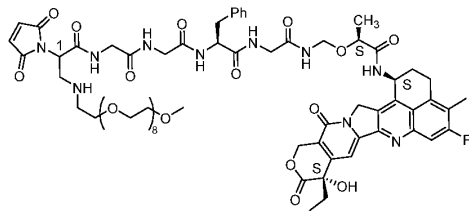
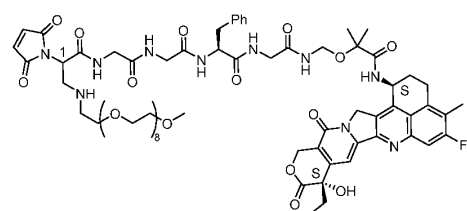
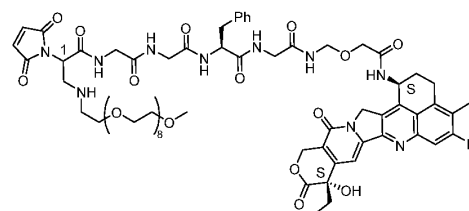
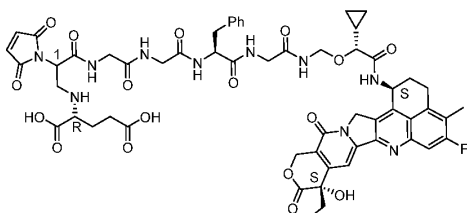
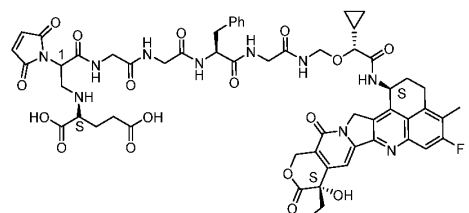
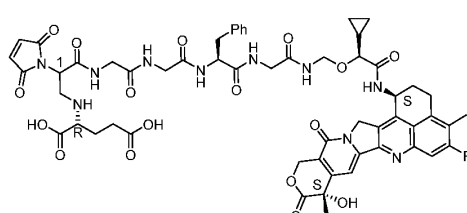
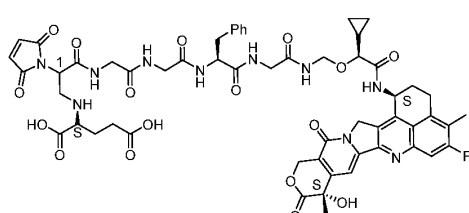
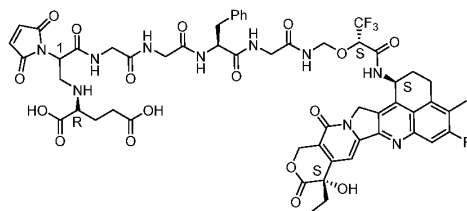
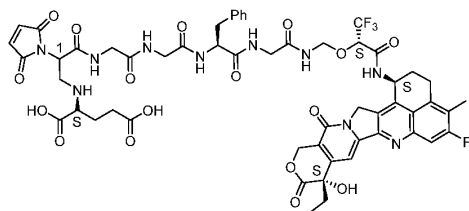
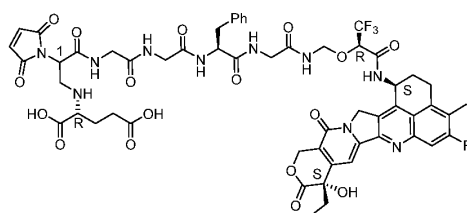
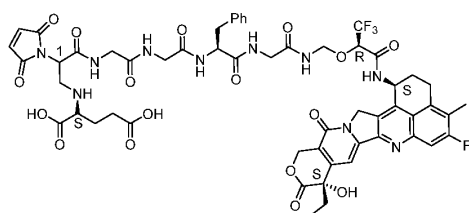
8. 如权利要求 7 所述连接子-药物化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述 Ac 非限制性地选自甘氨酸、磷酸、(D/L)谷氨酸或聚乙二醇亲水结构。

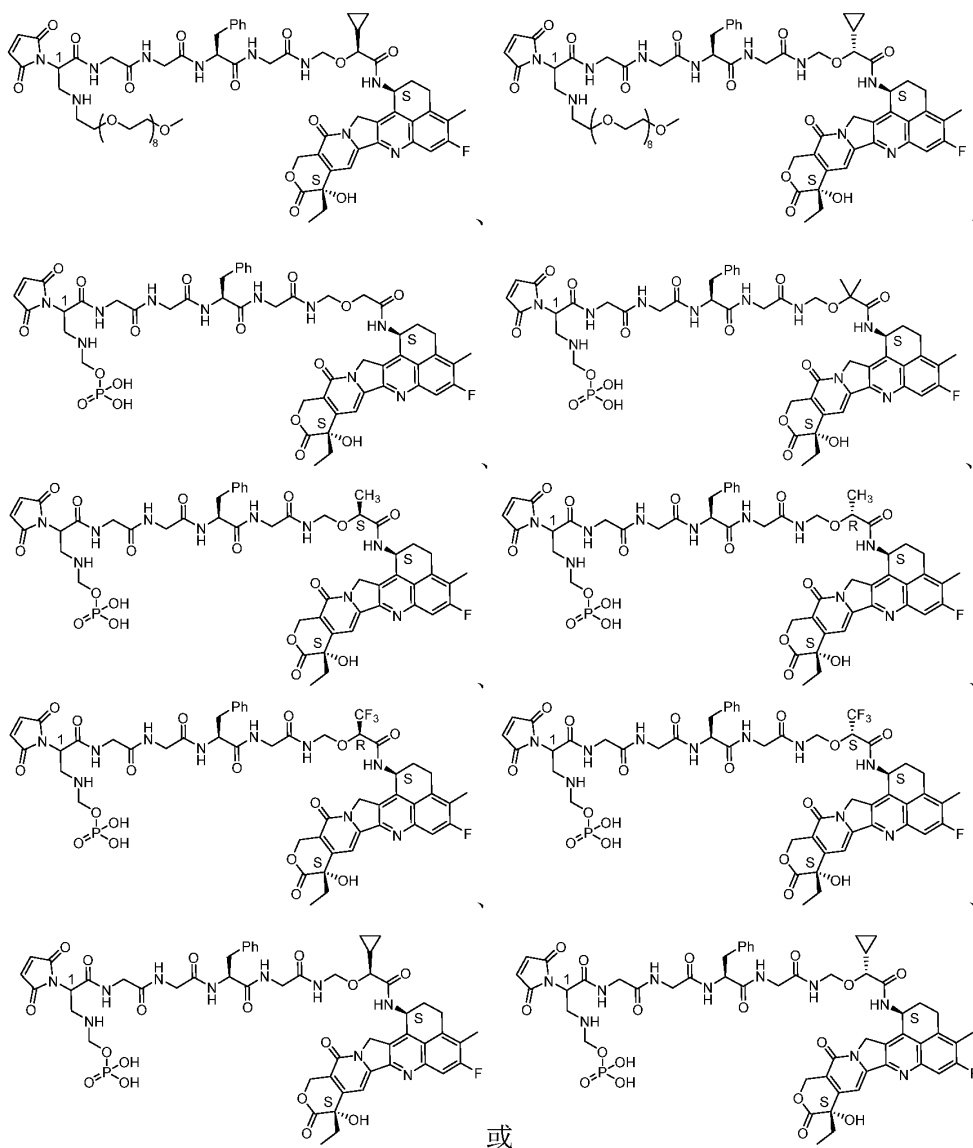
9. 如权利要求 7 或 8 中任一项所述连接子-药物化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述连接子-药物化合物非限制性地选自以下结构，





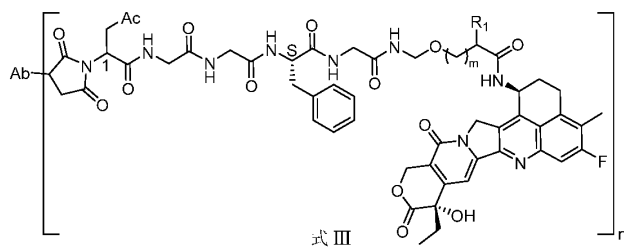


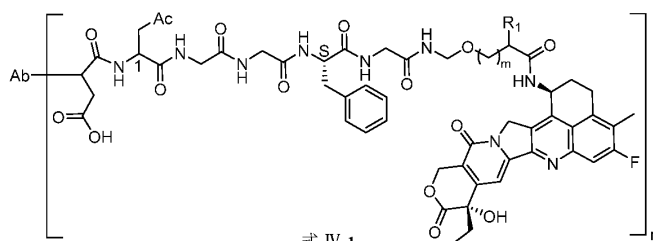




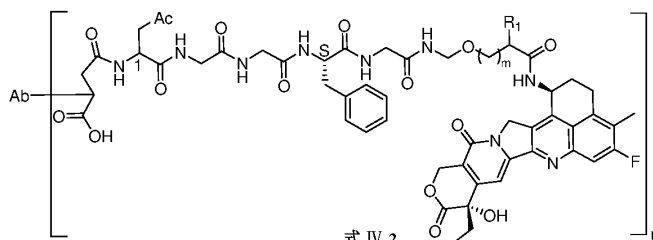
其中 1 位手性碳具有 **R** 绝对手性或 **S** 绝对手性两种构型。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐具有如下式 III、式 IV-1 或式 IV-2 所示结构，





式 IV-1



式 IV-2

其中 Ab 为配体单元;

Ac 为亲水结构单元;

1 位手性碳具有 R 绝对手性或 S 绝对手性两种构型;

R₁、m 及 n 如式 II 所述。

11. 如权利要求 10 所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐, 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。

12. 如权利要求 10 所述的包括不同药物的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐, 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 cladin 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 TROP-2 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 FR α 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。

13. 如权利要求 10 所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述抗体或其抗原结合片段为曲妥珠单抗(Trastuzumab)，具有以下序列：

Light chain

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDESTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*;

SEQ ID NO:1

Heavy chain:

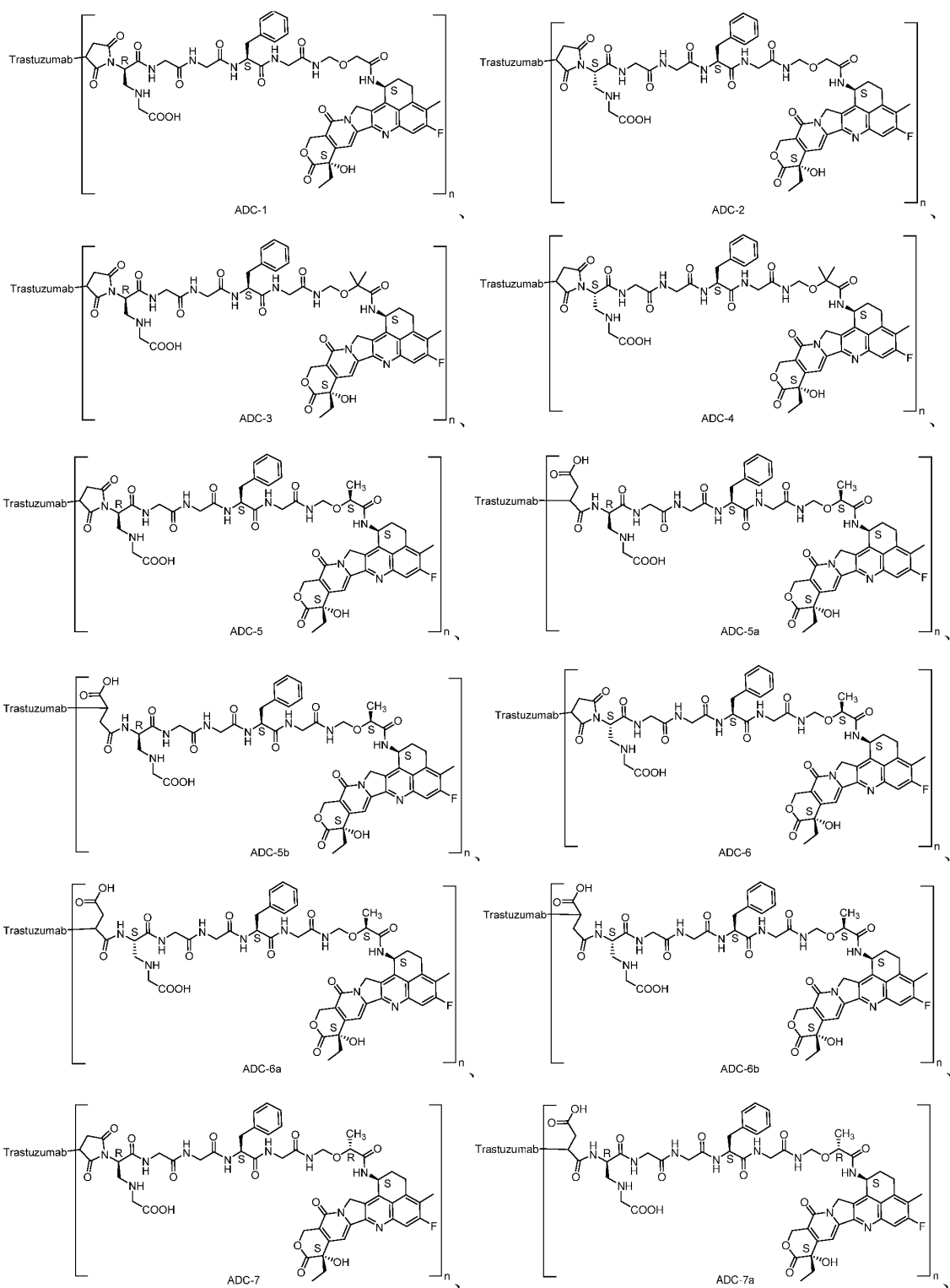
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC

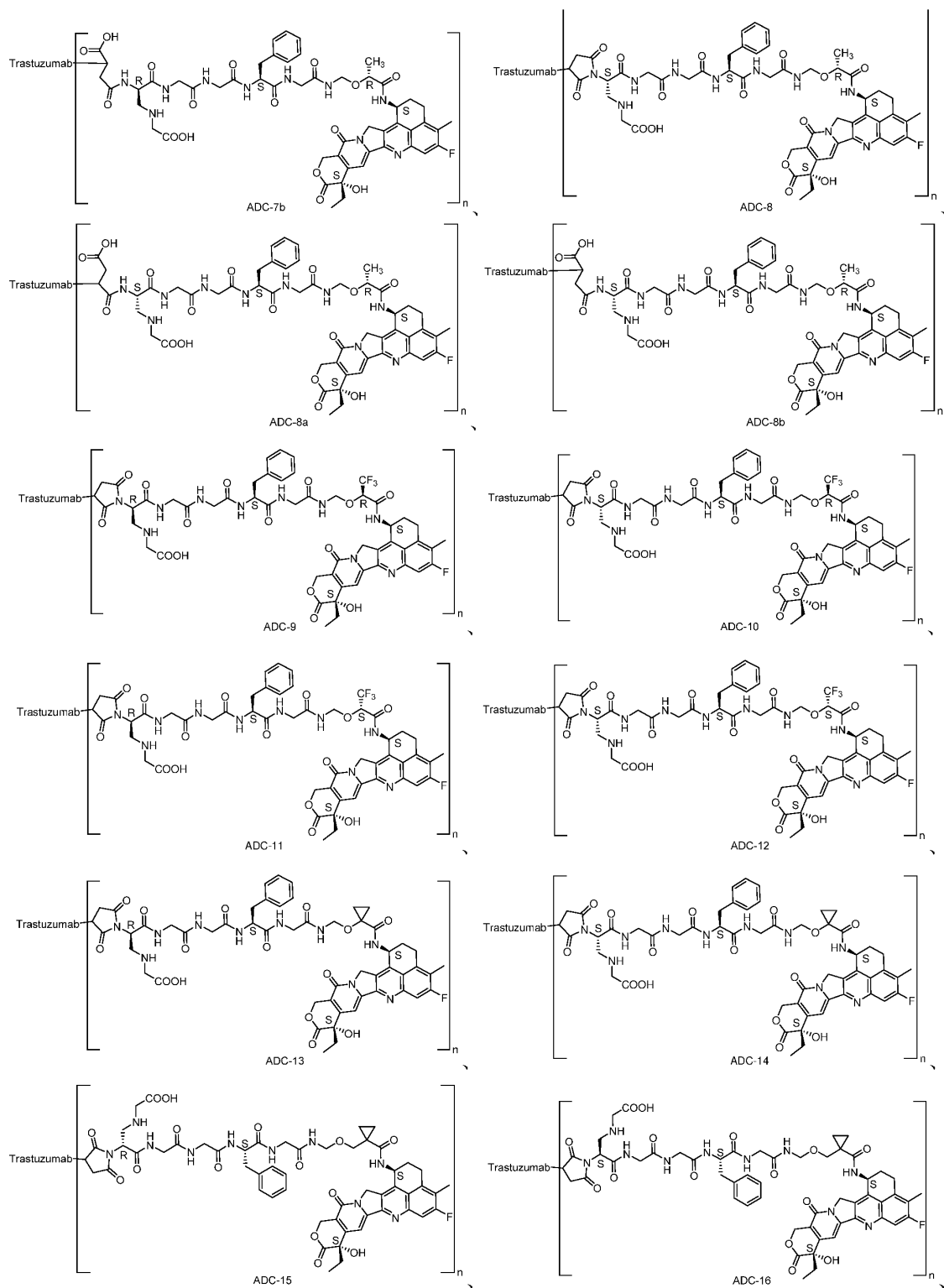
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTILV
VSS

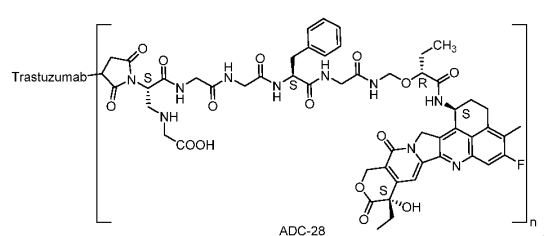
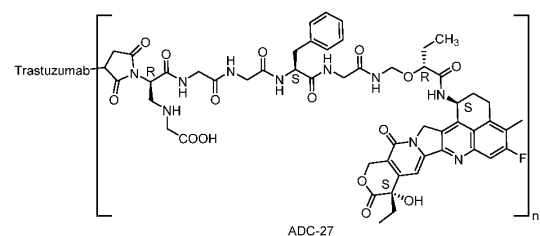
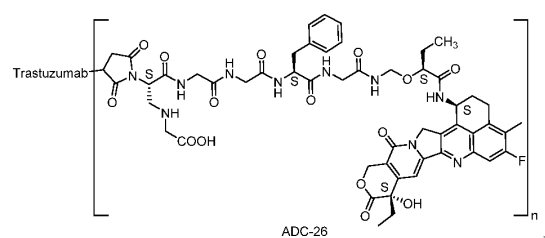
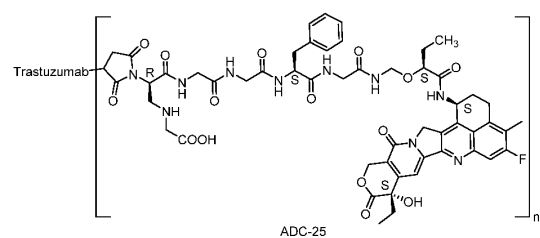
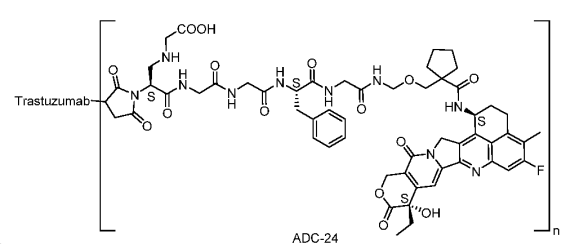
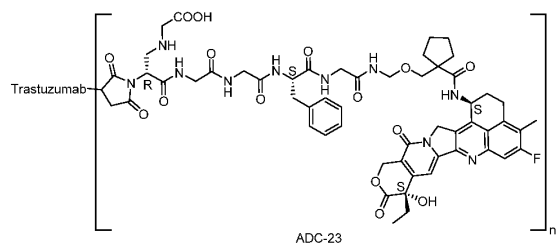
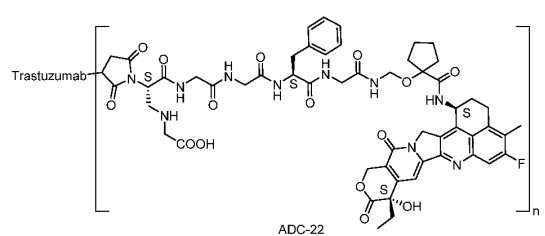
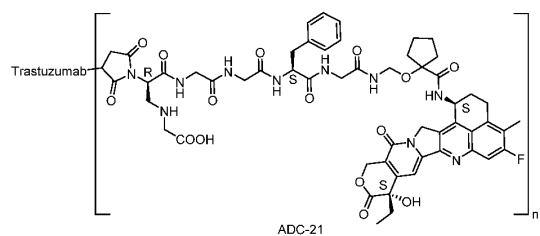
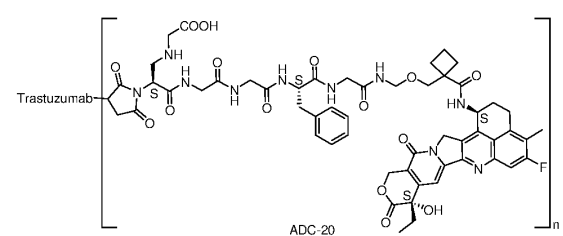
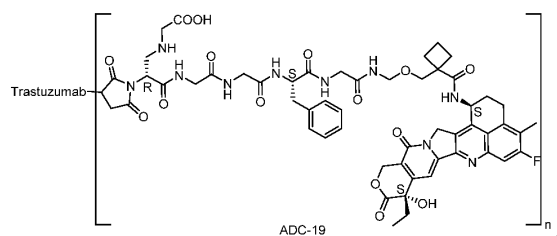
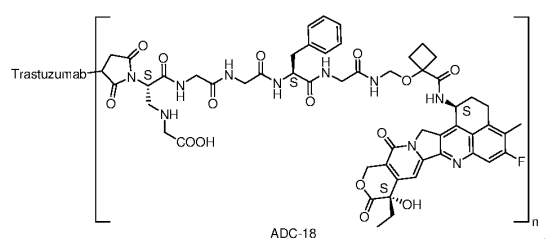
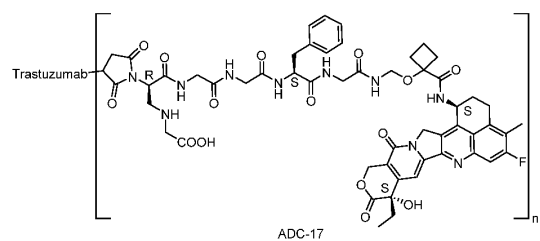
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG。

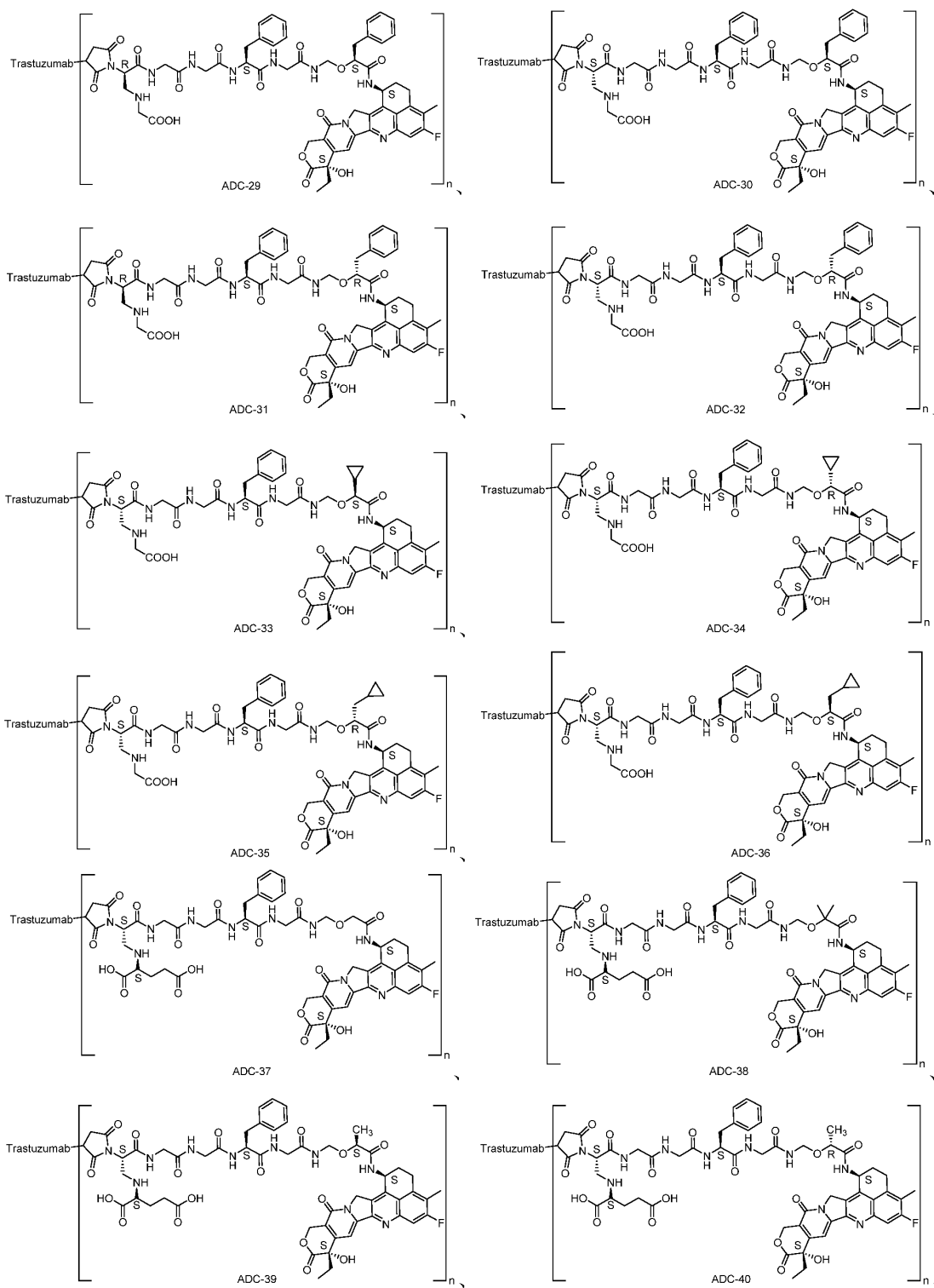
SEQ ID NO:2。

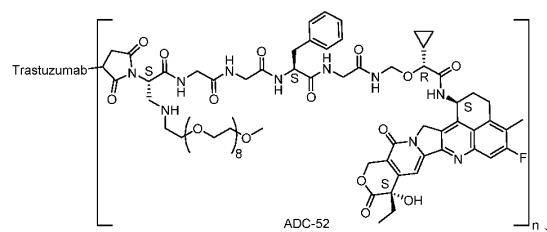
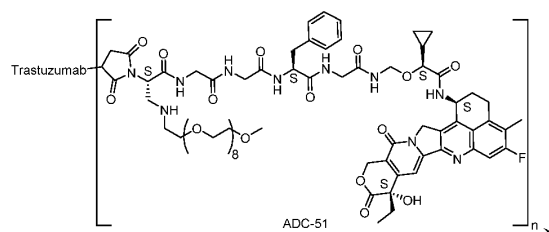
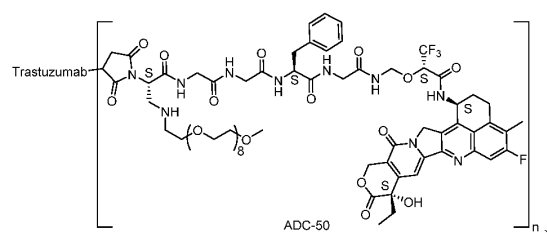
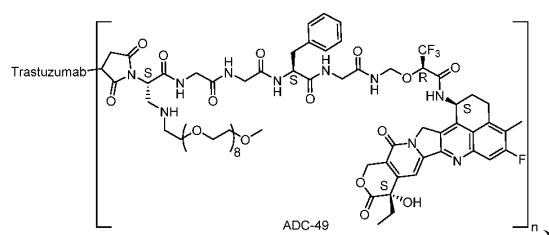
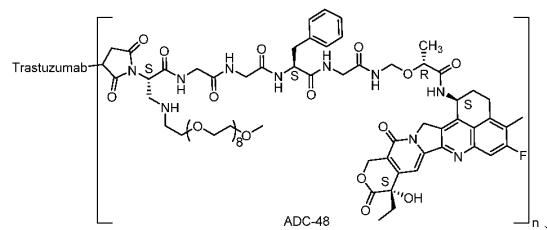
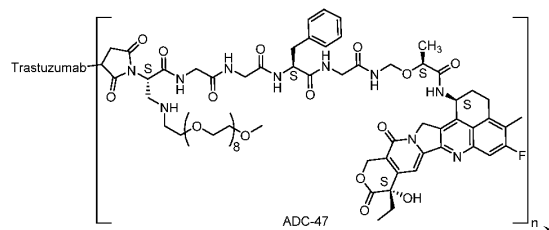
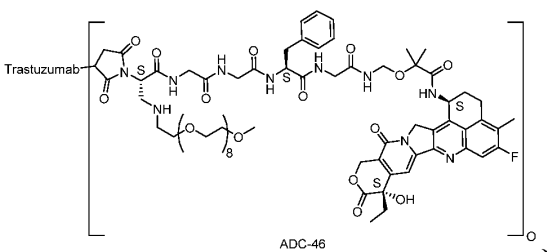
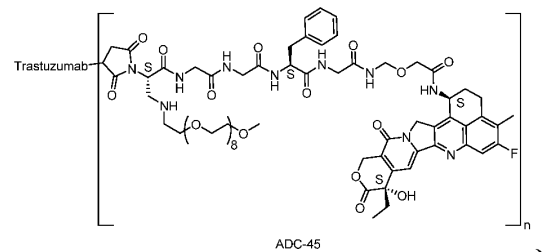
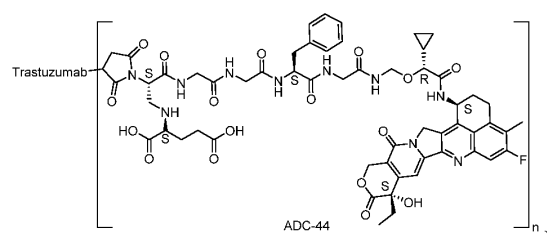
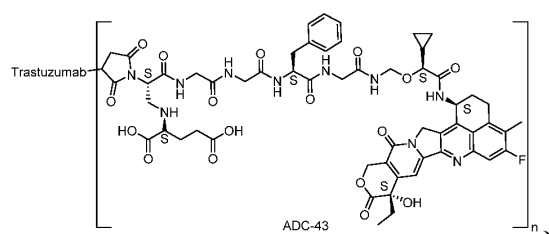
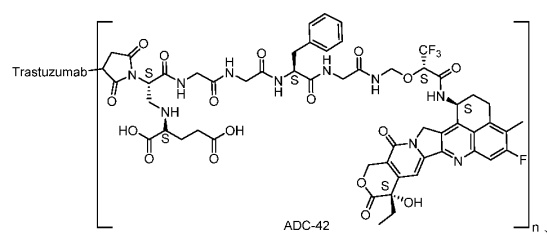
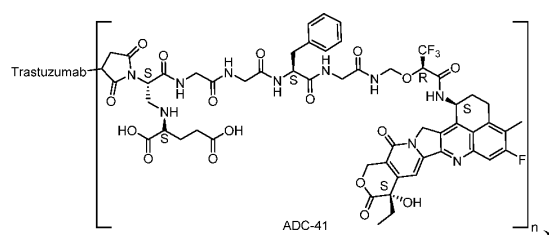
14. 如权利要求 10 所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐非限制性地选自以下结构或其丁二酰亚胺开环结构，

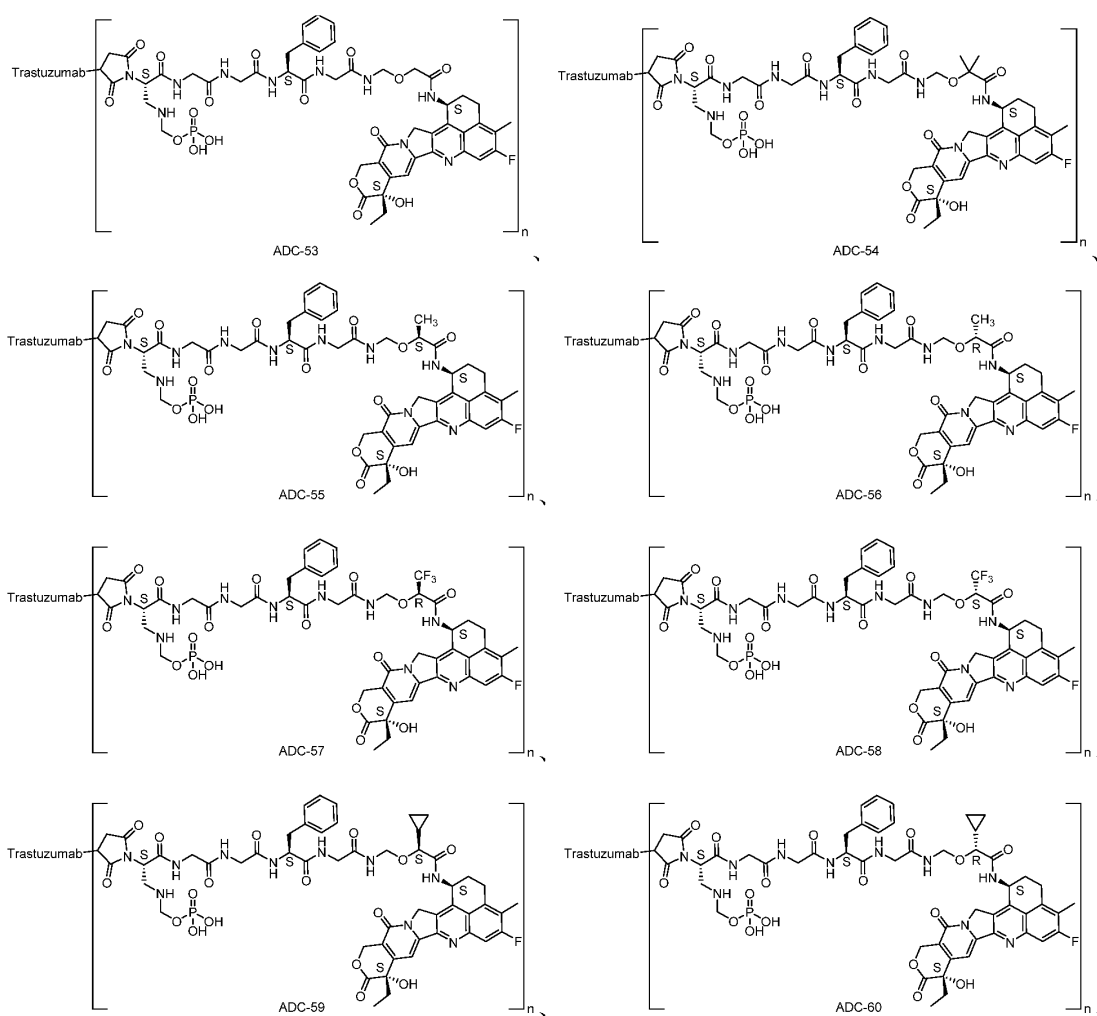






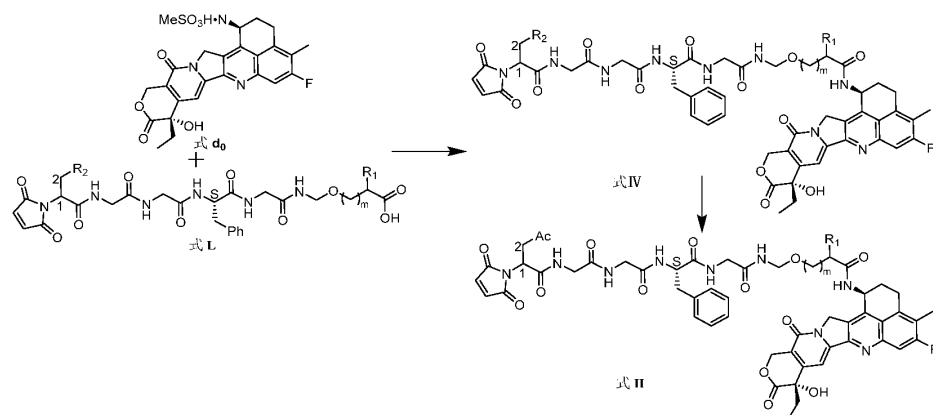






其中 n 选自 1-10 的整数。

15. 一种制备权利要求 7-9 所述连接子-药物化合物或其药学上可接受的盐的方法，其特征在于：所述方法包含以下步骤，



通式 L 化合物与式 d_0 依喜替康或其盐在缩合剂存在下，在任选的碱性条件下反应，得到

式 IV 化合物, 进一步转化为式 II 所示结构;

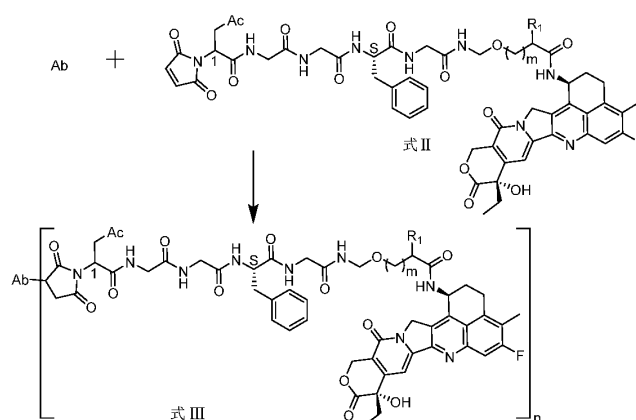
其中 1 位及 R_1 相连手性碳原子具有 R 绝对构型或 S 绝对构型两种手性;

R_2 为任选的可转化为 Ac 的结构;

Ac、 R_1 、m 如式 II 所定义。

16. 一种权利要求 15 所述制备连接子-药物化合物或其药学上可接受的盐的方法, 其特征在于: 式 IV 转化为式 II 的脱保护试剂为溴化锌, 溶剂为硝基甲烷。

17. 一种制备权利要求 1-6 所述配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐的方法, 其特征在于: 所述方法包含以下步骤,



修饰配体单元 Ab 后, 与式 II 通过偶联反应得到式 III 所示配体-药物偶联物;

其中 Ab 选自抗体、抗体片段或蛋白;

Ac 选自亲水结构单元;

1 位及 R_1 相连手性碳原子具有 R 绝对构型或 S 绝对构型两种手性;

R_1 、m 及 n 如式 II 所述。

18. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的如权利要求 1-17 中任一项所述的配体-药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

19. 一种包括权利要求 1-18 中任一项所述的配体-药物偶联物或其药学可接受的盐的药物组合物, 在制备用于治疗肿瘤、自身免疫疾病或感染性疾病药物中的用途。

20. 如权利要求 19 所述的用途, 其特征在于: 用于制备治疗乳腺癌、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、淋巴瘤和白血病等实体瘤或血液瘤的药物。