

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-517599

(P2020-517599A)

(43) 公表日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 5 5
C 0 7 H 15/203 (2006.01)	C 0 7 H 15/203 C S P	4 C 0 5 7
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Y	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 331 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-555959 (P2019-555959)
 (86) (22) 出願日 平成30年4月27日 (2018. 4. 27)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年12月9日 (2019. 12. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/030018
 (87) 国際公開番号 W02018/201087
 (87) 国際公開日 平成30年11月1日 (2018. 11. 1)
 (31) 優先権主張番号 62/490, 733
 (32) 優先日 平成29年4月27日 (2017. 4. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/573, 987
 (32) 優先日 平成29年10月18日 (2017. 10. 18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 505314468
 シアトル ジェネティックス, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 ワシントン 98021
 , ボセル, エス. イー., 30ティ
 ーエイチ ドライブ - 21823
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ニューマン, クリストファー スコット
 アメリカ合衆国 ワシントン 98021
 , ボセル, 30ティーエイチ ドライ
 ブ エスイー 21823

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 四級化ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドサルベージ経路阻害剤コンジュゲート

(57) 【要約】

NAMP1 薬物単位が、四級化を介して、標的化リガンド単位に、リンカー単位によりコンジュゲートされており、このリンカー単位から、NAMP1 阻害剤化合物またはその誘導体が標的とされる作用部位において放出される、化合物および組成物が開示されている。本発明の化合物および組成物を使用して、標的とされる異常細胞、例えば、がんの異常細胞または自己免疫疾患により特徴付けられる疾患を処置するための方法もまた開示される。

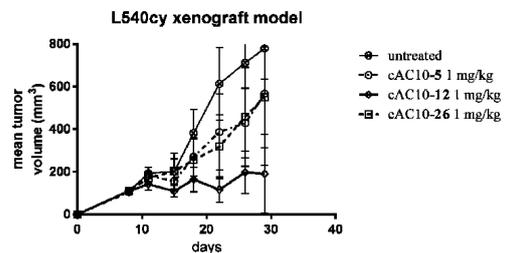


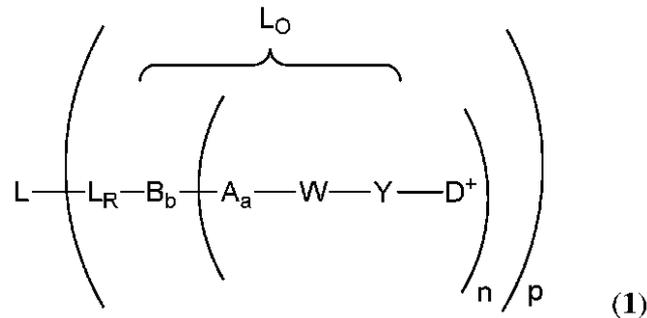
FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 3 3 9】



10

[式中、

L はリガンド単位であり、

W はペプチド切断可能単位であるか、または

W - Y は、式 - Y (W ') (式中、W ' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、

Y は、P A B または P A B 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位であり、

D ⁺ は、必要に応じて置換されている C ₅ ~ C _{2 4} ヘテロアリーの四級化骨格の芳香族窒素原子、または部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている C ₉ ~ C _{2 4} ヘテロシクリルの四級化骨格の非芳香族窒素原子を介して、前記式 1 の組成物の構造の残りに共有結合している四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、リガンド薬物コンジュゲート組成物であって、

前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W ' に対する非酵素的または酵素的作用が、前記四級化 N A M P T 薬物 (D ⁺) 単位の、以前に四級化された骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されている C ₅ ~ C _{2 4} または C ₉ ~ C _{2 4} ヘテロアリーで構成される N A M P T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、式 1 [式中、下付き文字 p は p ' で置き換えられ、

L _R は L ₀ を介して、前記リガンド単位および薬物単位と相互接続する 1 次リンカーであり、L ₀ は、存在する、必要に応じた 2 次リンカーであり、

下付き文字 a および b は、独立して、A または B の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、

下付き文字 n は 1、2、3 または 4 であり、

A は第 1 の必要に応じたストレッチャーであり、

下付き文字 b が 1 であり、下付き文字 n が 2、3 もしくは 4 の場合、B は分枝単位であり、

または下付き文字 n が 1 の場合、B は存在せず、よって下付き文字 b は 0 であり、A および B のそれぞれは、独立して選択される単一の単位であるか、または 2、3 もしくは 4 つの独立して選択されるサブユニットで必要に応じて構成される、もしくはこれらからなり、

下付き文字 p は 1 ~ 2 4 の範囲の数であり、下付き文字 p ' は 1 ~ 2 4 の範囲の整数である]

で表される、リガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 2】

前記四級化 N A M P T 薬物単位が、一般的構造 :

40

【化 3 4 0】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

H_N^+ は、 D^+ の四級化構成成分としての四級化 N A M P T ヘッド単位であり、その構成成分の前記必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールまたは部分不飽和もしくはは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $\text{C}_9 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロシクリルは、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は、 H_N^+ への波線で示されている通り、 L_0 への四級化部位であり、

DA は、ドナー - 受容体単位であり、前記ドナー - 受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、前記 5 員の窒素含有、部分不飽和もしくははヘテロ芳香族環系の 2 もしくは 3 位で、または前記 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくははヘテロ芳香族環系の 3 もしくは 4 位で炭素骨格原子に結合しており、 DA が、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6 員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要なに応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の 6, 5 - または 6, 6 - 縮合環系をもたらし、

DA の前記結合は、前記 5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、前記 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記環化の不在下での DA のドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

I_N は、相互接続単位であり、前記相互接続単位は、 $-\text{X}^1 - [\text{C}(=\text{O})]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^1 - \text{S}(=\text{O})_{1,2} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $\text{O} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}] -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $\text{O} -$ または $-\text{X}^2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロシクロ - $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}] -$ であり、またはこれで構成され、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、

X^1 は必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ アルキレンであり、

X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、

T_N は N A M P T テール単位であり、前記 N A M P T テール単位は、必要に応じて置換されているアミノ - アルコール残基もしくはカルボン酸 - アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または

T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分もしくはその生物学的等価体であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または

T_N は、必要に応じて置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールもしくはその組合せ（ピアリールの形態で独立して選択される）であり、もしくはこれで構成され、その芳香族原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、

T_N またはその残りは I_N に結合し、前記残りは、必要に応じて置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロである]

、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W' に対する酵素的作用が、前記四級化 N A M P T 薬物 (D^+) 単位の、式 $\text{H}_N - \text{DA} - \text{I}_N - \text{T}_N$ (式中、 H_N は、前記以前に四級化された骨格窒素原子を有する、5 または 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ または $\text{C}_9 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) である N A M P T ヘッド単位であり、他の可変基は以前に定義された通りである) の N A M P T i 化合物としての放出を開始し、

前記 N A M P T i 化合物の H_N - または $H_N - D A$ - が、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体と相互作用することが可能である、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 3】

前記 N A M P T ヘッド (H_N) 単位がピリジン模倣物であり、 H_N^+ が、前記ピリジン模倣物の骨格の芳香族窒素原子が四級化されているその単位である、請求項 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 4】

前記ドナー受容体 ($D A$) 単位が、必要に応じて置換されているアミド官能基もしくはその生物学的等価体で構成されるか、または $H_N - D A$ がニコチンアミド模倣物であり、 $H_N^+ - D A$ が、 H_N^+ の前記 5 もしくは 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子が四級化されているその模倣物である、請求項 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

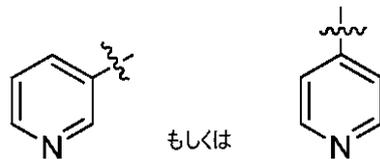
10

【請求項 5】

前記 N A M P T ヘッド (H_N) 単位の前記 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系が、ピリジンの前記環系であり、 $D A$ が、導入された芳香族酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子を介して、ピリジン芳香族環系に必要に応じて環化し戻され、それにより H_N が、6 - 5 縮合した芳香族環系を含有し、 H_N^+ が、前記ピリジン芳香族環系が、その骨格窒素原子において四級化されているその単位であり、
特に、前記 N A M P T ヘッド (H_N) 単位が、構造：

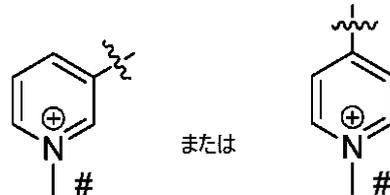
20

【化 3 4 1】



またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し、 H_N^+ が、構造：

【化 3 4 2】



30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する [式中、

ポンド記号 (#) は、 L_O への共有結合点を示し、

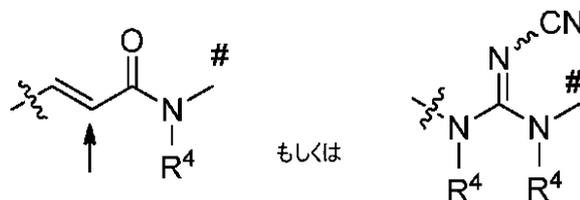
波線は、 $D A$ への共有結合部位を示し、これに隣接する芳香族炭素原子は、 $D A$ による H_N / H_N^+ への前記必要に応じた形式的環化の部位である]、請求項 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 6】

40

前記ドナー受容体 ($D A$) 単位が、それが結合している H_N / H_N^+ の窒素含有芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて環化しているアクリルアミド $D A$ 単位であるか、またはアミド生物学的等価体であり、特に、構造：

【化 3 4 3】



50

を有するアクリルアミド D A 単位またはアミド生物学的等価体またはその塩、特に薬学的に許容される塩である [式中、各 R⁴ は、独立して、水素および必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され、

D A は、H_N / H_N⁺ に必要に応じて環化しており、前記環化は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、前記カルボニル炭素（示されている通り）に近接する前記アクリルアミド D A 単位の s p² 炭素原子に対するものであり、

波線は、H_N / H_N⁺ への共有結合部位を示し、これに隣接する示された炭素原子は、前記アクリルアミド D A による前記必要に応じて置換された環化の部位であり、

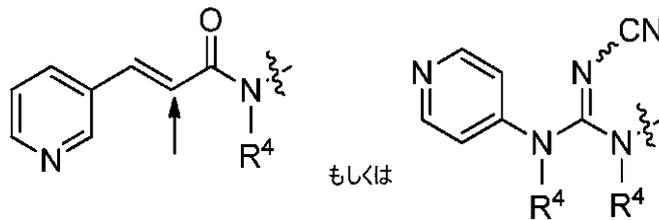
ポンド記号（#）は I_N への共有結合部位を示す]、請求項 2 に記載のリガンド薬物コン

10

【請求項 7】

H_N - D A - が、構造：

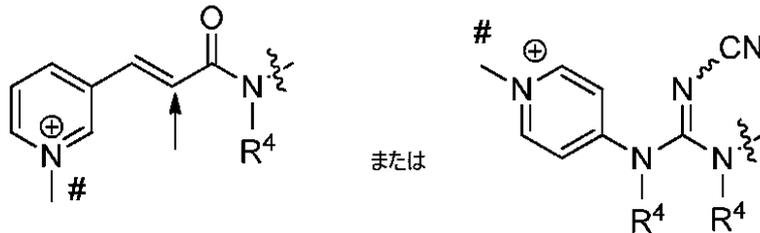
【化 3 4 4】



20

を有するニコチンアミド模倣物またはその塩、特に薬学的に許容される塩であり、H_N⁺ - D A が、構造：

【化 3 4 5】



30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する [式中、R⁴ は、独立して、水素および必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され、

ポンド記号（#）は L₀ への共有結合点を示し、

波線は I_N への共有結合部位を示し、

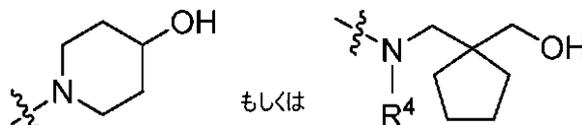
前記カルボニル炭素に近接する s p² 炭素原子は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、H_N / H_N⁺ への必要に応じて置換された環化の部位（示されている通り）である]、請求項 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 8】

40

前記 N A M P T テール（T_N）単位が、構造：

【化 3 4 6】



を有するアミノアルコール部分であるか [式中、

R⁴ は、水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルであり、

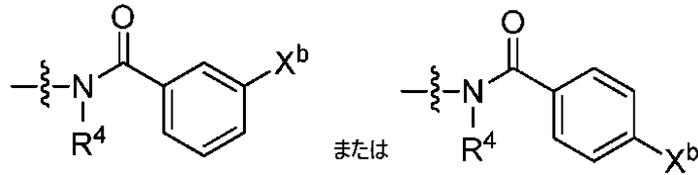
波線は I_N への共有結合部位を示す]、

または

50

前記テール (T_N) 単位が、そのアミド窒素原子を介して、 I_N に、もしくは T_N の残りに共有結合している、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、もしくはこれで構成され、特に前記ベンズアミド部分が、構造：

【化 3 4 7】



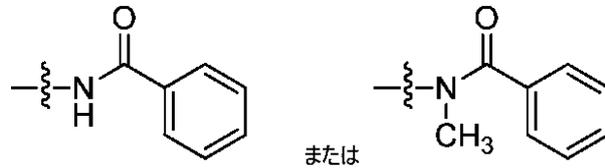
を有し [式中、 X^b は - H、ハロゲン、- OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは - NH₂ (必要に応じて置換されている) であり、

R^4 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

波線は I_N への共有結合部位を示し、

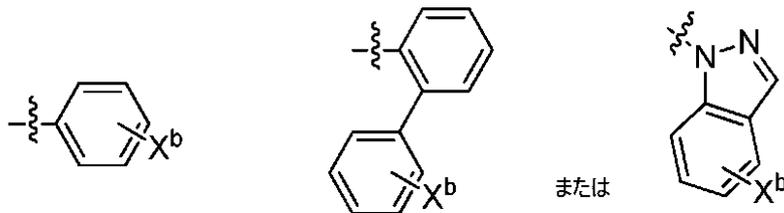
前記ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、前記ベンズアミド部分のアミド窒素は、前記環化の部位であり、よって、 R^4 は共有結合で置き換えられている]、より具体的には、前記ベンズアミド部分が、構造：

【化 3 4 8】



を有し、前記 NAMPT テール (T_N) 単位が、必要に応じて置換されている (ヘテロ) アリールまたはビアリール部分であり、またはこれで構成され、特に構造：

【化 3 4 9】



をそれぞれ有する [式中、

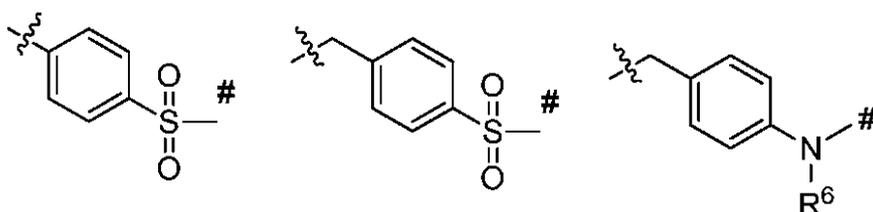
X^b は - H、ハロゲン、- OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは - NH₂ (必要に応じて置換されている) であり、

波線は、 I_N への共有結合部位を示す]、請求項 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 9】

I_N が - CH₂ - (CH₂)₃₋₇ - CH₂ -、- CH₂ - (CH₂)₃₋₇ - CH₂ - O -、- CH₂ - (CH₂)₃₋₇ - C(=O) -、- CH₂ - (CH₂)₃₋₇ - S(=O)₂ - もしくは - CH₂ - (CH₂)₃₋₇ - S(=O) - であるか、または、 I_N が、構造：

【化 3 5 0 - 1】



10

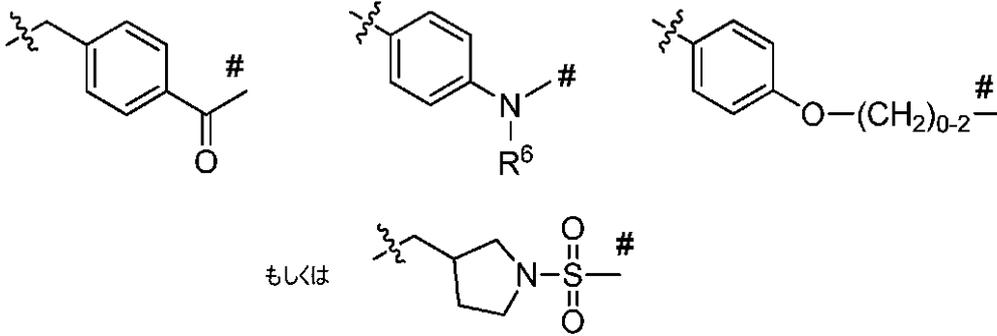
20

30

40

50

【化350-2】



10

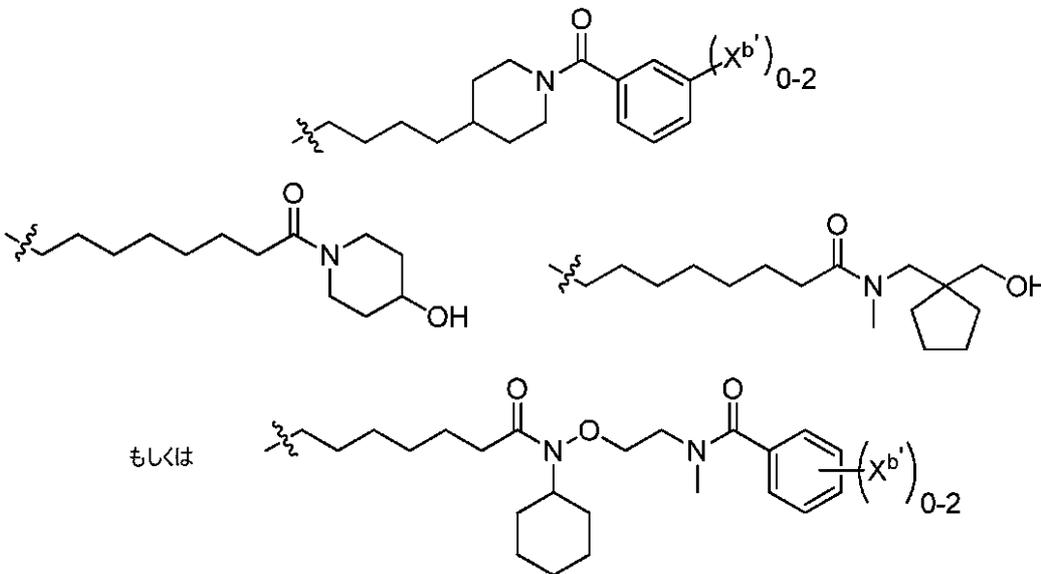
を有する [式中、波線は DA への共有結合部位を示し、ポンド記号 (#) は T_N への共有結合部位を示し、

R⁶ は水素、C₁ ~ C₄ アルキル、-CH₂CH=C(CH₃)₂、または -CH₂-C-CH である]、請求項 8 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 10】

- I_N - T_N が、構造：

【化351】



20

30

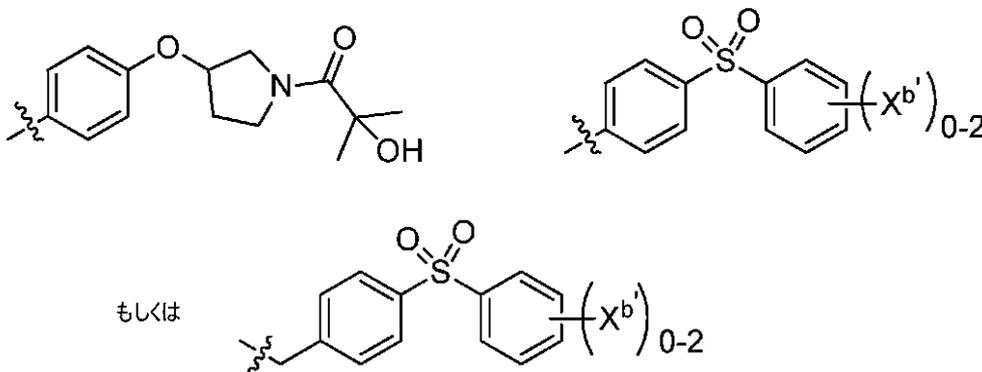
を有し [式中、

X^{b'} は、存在する場合、独立して、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルコキシ、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルおよび -NH₂ (必要に応じて置換されている) からなる群から選択され、

波線は DA への共有結合部位を示す]、または

- I_N - T_N が、構造：

【化352】



40

を有する [式中、

50

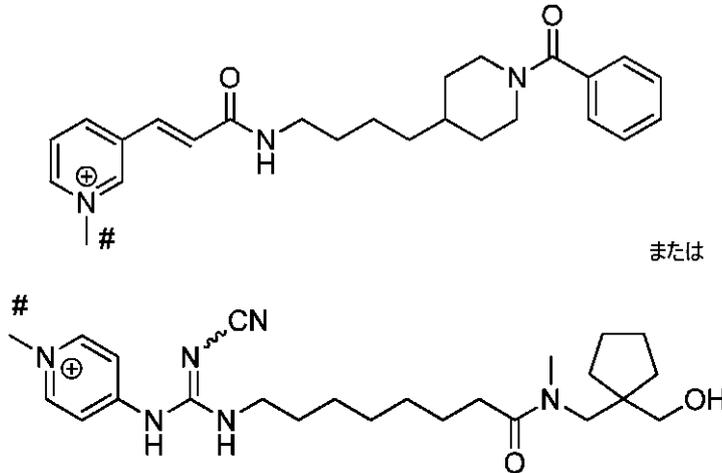
X^b は、存在する場合、-OHおよびNH₂（必要に応じて置換されている）およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字nが2の場合、X^bの一方は-OHまたは-NH₂（必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

波線はDAへの共有結合部位を示す]、請求項8に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項11】

前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位が、構造：

【化353】



10

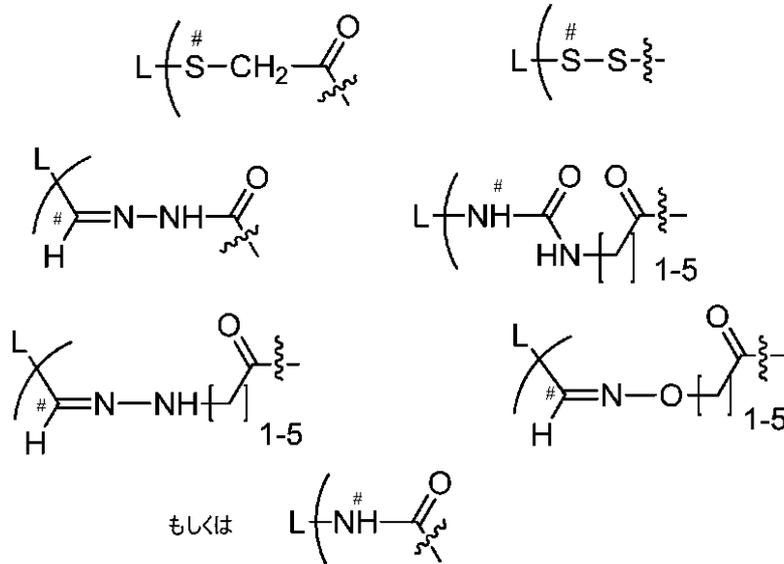
20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する（式中、ポンド記号（#）はL_oによる四級化の部位を示す）、請求項1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項12】

L - (L_R - が、構造：

【化354】



30

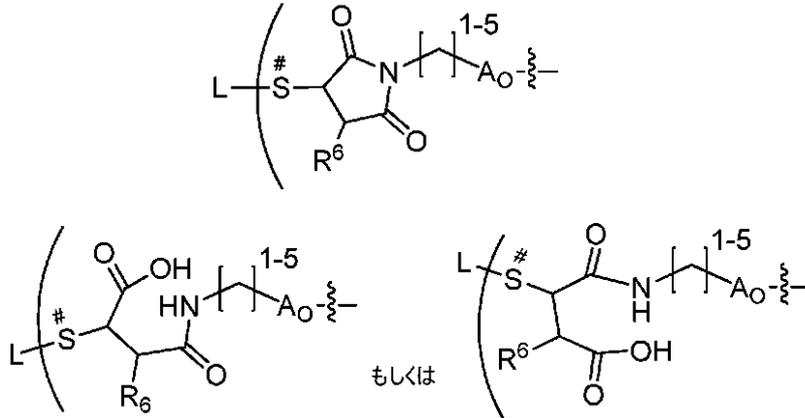
40

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し[式中、

Lはリガンド単位であり、示された（#）原子は前記リガンド単位に由来し、波線は、コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す]、あるいは

L - (L_R - が、構造：

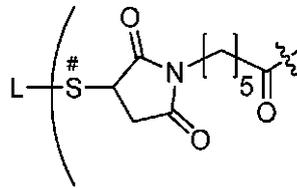
【化355】



10

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、
 L はリガンド単位であり、示された (#) 硫黄原子は前記リガンド単位に由来し、
 R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、
 A₀ は、第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 波線は前記コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す]、
 特に構造 :

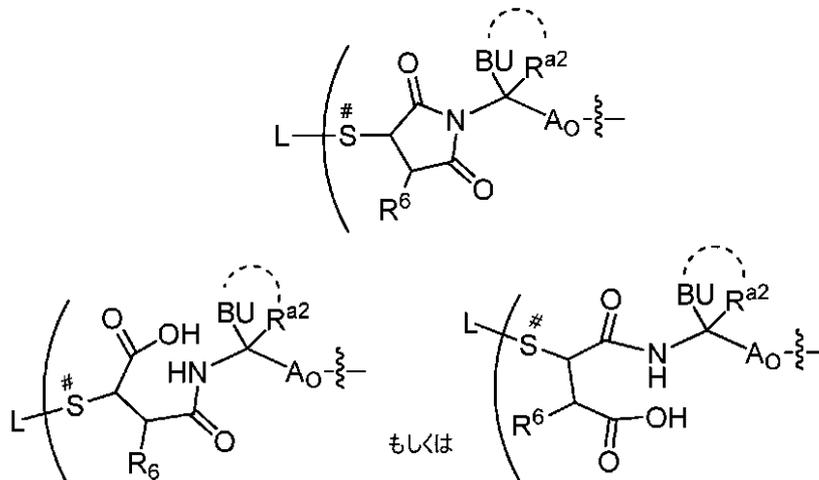
【化356】



20

を有し、あるいは L - (L_R - が、構造 :

【化357】



30

40

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、
 L はリガンド単位および示された (#) 硫黄原子は前記リガンド単位に由来し、
 R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、
 A₀ は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 BU は塩基性単位であり、
 R^{a2} は必要に応じて置換されている C₁ ~ C₁₂ アルキルであり、
 点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化 BU の不在下では、非環式塩
 基性単位であり、または前記環化 BU の存在下では環化した塩基性単位であり、ここで、
 R^{a2} および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒に、BU の第 2 級または

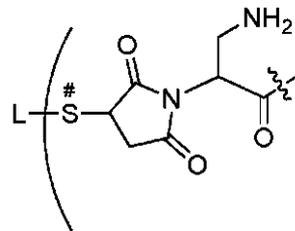
50

第 3 級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロ C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクロを規定し、
前記非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、前記塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されており、

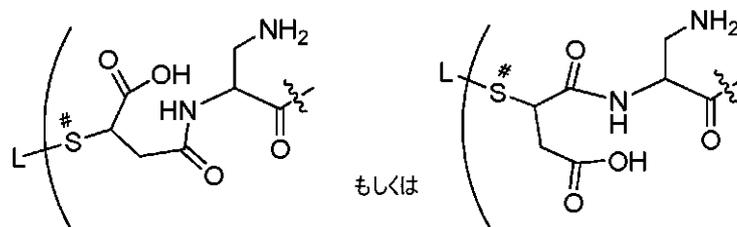
波線は前記コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す]、

特に構造：

【化 3 5 8】



10

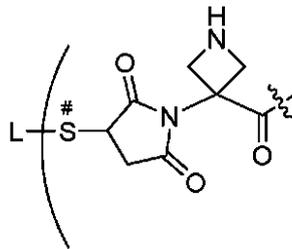


20

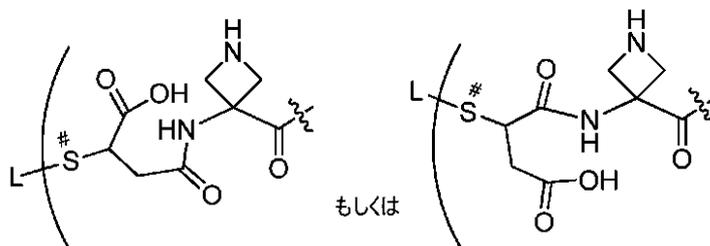
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し、あるいは

特に構造：

【化 3 5 9】



30



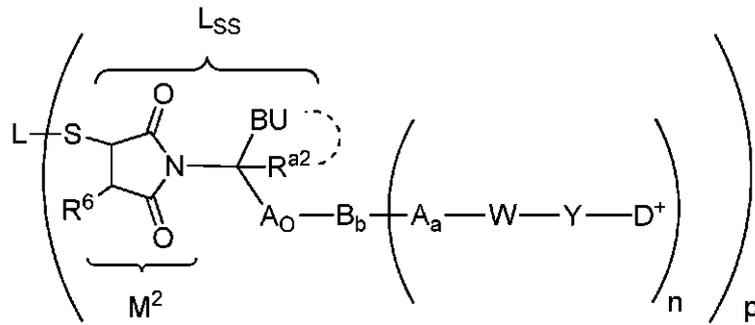
40

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 13】

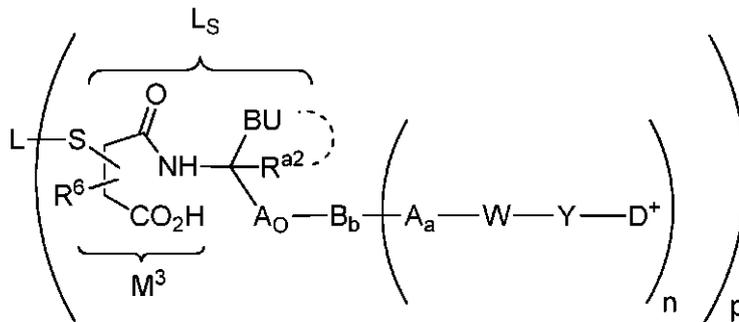
前記組成物が、式 1 a および / もしくは式 1 b の構造、または式 1 c および / もしくは式 1 d の構造：

【化 3 6 0】



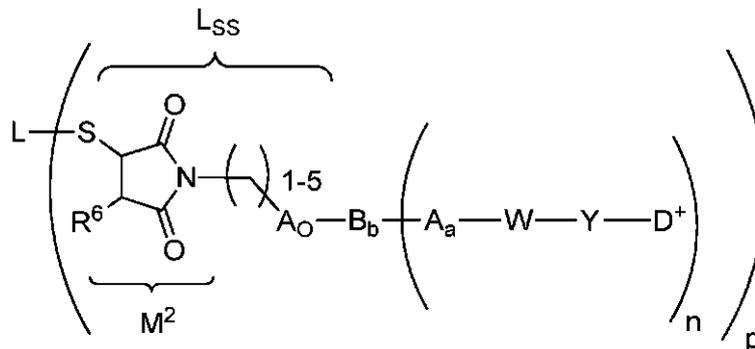
(式 1a)

10



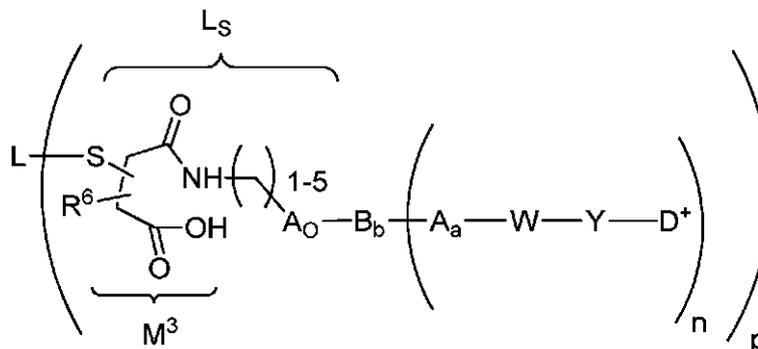
(式 1b)

20



(式 1c)

30



(式 1d)

40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

L はリガンド単位であり、

S は前記リガンド単位の硫黄原子であり、これは、式 1 b または式 1 d において、示されたコハク酸アミド (M³) 部分のカルボン酸官能基に対して または の炭素原子に結合しており、

R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、これは、式 1

50

b または式 1 d において、L - S - で置換された炭素に隣接する飽和炭素原子に結合しており、

A₀ は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、

W はペプチド切断可能単位であり、または

W - Y は、式 - Y (W') - (式中、W' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、

Y は、P A B または P A B 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位であり、

B U は塩基性単位であり、R^{a2} は、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₁₂ アルキルであり、

10

点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化 B U の不在下では非環式塩基性単位であり、または前記環化 B U の存在下では環化した塩基性単位であり、ここで、R^{a2} および B U は、両方が結合している炭素原子と一緒に、B U の第 2 級または第 3 級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロ C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクロを規定し、

前記非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、前記塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されている]、

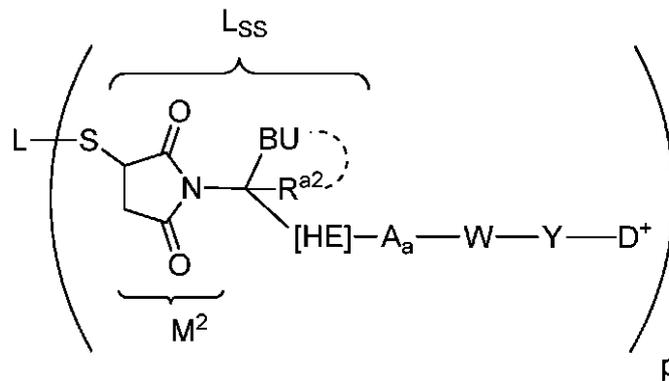
前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W' に対する酵素的作用が、前記四級化 N A M P T 薬物 (D⁺) 単位の、N A M P T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、

20

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている、式 1 a、式 1 b、式 1 c または式 1 d で表され、

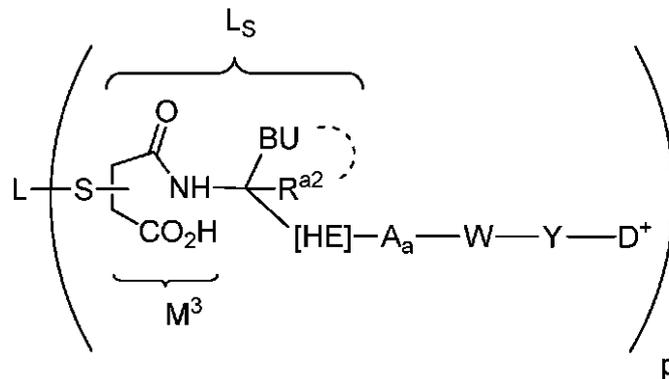
特に、前記組成物が、構造：

【化 3 6 1】



30

および/または



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、[H E] は、A₀ として、必要に応じた加水分解促進単位であり、

W はペプチド切断可能単位であり、Y は、P A B または P A B 型部分で構成される自己犠

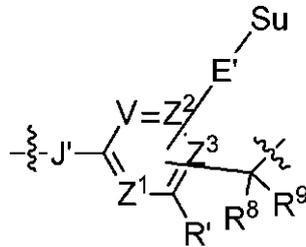
50

牲型スペーサー単位である]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の W - J' 結合を切断して、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、NAMP T i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、あるいは

W - Y が、構造：

【化 3 6 2】



10

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、Su は、炭水化物部分であり、- E' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、Su - E' は W' であり、前記グルクロニド単位構造の残りは W' に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

J' は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、V、Z¹、Z² および Z³ は、独立して、= N - または = C (R^{2 4}) - であり、各 R^{2 4} は、独立して、水素および C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₁₂ アルケニルおよび C₂ ~ C₁₂ アルキニル (必要に応じて置換されている)、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、- E' - Su、および - C (R⁸) (R⁹) - からなる群から選択され、ただし、1つおよび1つのみの - C (R⁸) (R⁹) - 部分ならびに1つおよび1つのみの - E' - Su 部分が存在するものとし、

20

V、Z¹、Z² および Z³ の1つは、R^{2 4} が - C (R⁸) (R⁹) - である = C (R^{2 4}) - であり、V、Z¹、Z² および Z³ の別の1つは、R^{2 4} が - E' - Su である = C (R^{2 4}) - であり、

ただし、前記 - C (R⁸) (R⁹) - および - E' - Su 部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

30

R⁸ および R⁹ は、独立して、水素、もしくは C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₁₂ アルケニルもしくは C₂ ~ C₁₂ アルキニル (必要に応じて置換されている)、もしくは C₆ ~ C₂₀ アリールもしくは C₅ ~ C₂₀ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または

R⁸ および R⁹ は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C₅ ~ C₂₀ カルボシクロを規定し、

R' は、水素または - NO₂、または他の電子求引基または - OC₁ ~ C₆ アルキル、または他の電子供与基であり、

J' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、前記グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_{s s} もしくは L_s 1 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 - C (R⁸) (R⁹) - 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の D⁺ への共有結合部位を示す]、

40

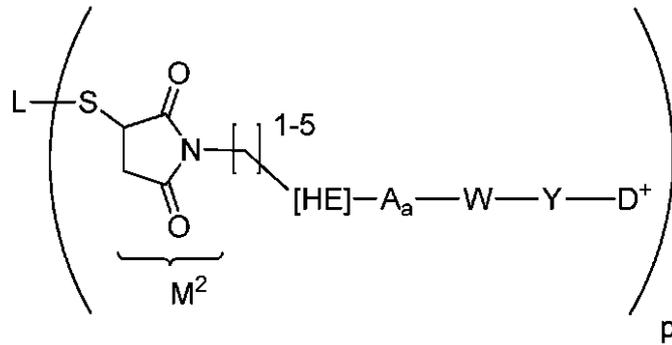
そのグリコシド結合の切断をもたらす、前記グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、NAMP T i 化合物としての、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている、前記組成物に対応する構造のものであり、

あるいは特に、前記組成物が、構造：

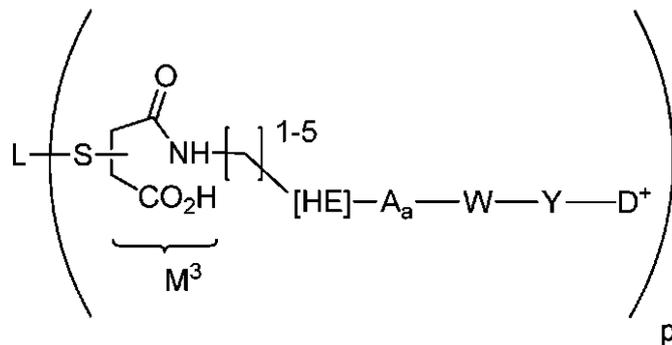
50

【化 3 6 3】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され

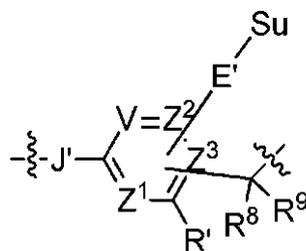
[式中、[HE]は、 A_0 として、必要に応じた加水分解促進単位であり、
Wはペプチド切断可能単位であり、Yは、PABまたはPAB型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記W-J'結合を切断して、前記四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPT化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、あるいは

W-Yが、構造：

30

【化 3 6 4】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩を有する式-Y(W')-のグルクロニド単位で置き換えられ[式中、Suは炭水化物部分であり、-E'-は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、Su-E'はW'であり、前記グルクロニド単位構造の残りは、W'に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

40

J'は、独立して選択されるヘテロ原子(必要に応じて置換されている)であり、
V、Z¹、Z²およびZ³は、独立して、=N-または=C(R²⁻⁴)-であり、各R²⁻⁴は、独立して、水素およびC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニルおよびC₂~C₁₂アルキニル(必要に応じて置換されている)、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、-E'-Su、および-C(R⁸)(R⁹)-からなる群から選択され、
ただし、1つおよび1つのみの-C(R⁸)(R⁹)-部分ならびに1つおよび1つのみの-E'-Su部分が存在するものとし、

50

V、Z¹、Z²およびZ³の1つは、R^{2 4}が-C(R⁸)(R⁹)-である=C(R^{2 4})-であり、V、Z¹、Z²およびZ³の別の1つは、R^{2 4}が-E'-Suである=C(R^{2 4})-であり、

ただし、前記-C(R⁸)(R⁹)-および-E'-Su部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、もしくはC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニルもしくはC₂~C₁₂アルキニル(必要に応じて置換されている)、もしくはC₆~C₂₀アリールもしくはC₅~C₂₀ヘテロアリール(必要に応じて置換されている)であるか、または

R⁸およびR⁹は、両方が結合している炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているC₅~C₂₀カルボシクロを規定し、

R'は、水素または-NO₂、または他の電子求引基または-OC₁~C₆アルキル、または他の電子供与基であり、

J'に隣接する波線は、下付き文字aが1の場合、前記グルクロニド単位のAへの、または下付き文字aが0の場合、示されたL₅₅もしくはL₅₁次リンカーへの共有結合部位を示し、前記-C(R⁸)(R⁹)-部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のD⁺への共有結合部位を示す]、

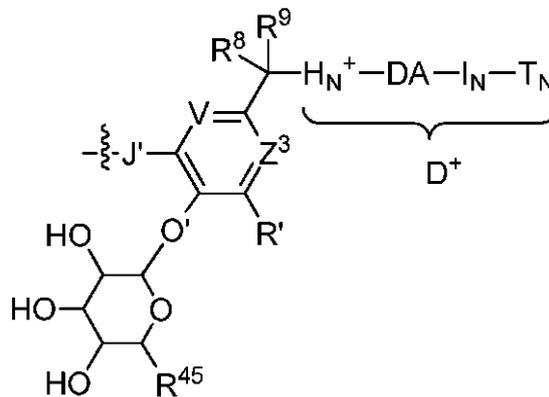
そのグリコシド結合の切断をもたらす、前記グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造のものである、請求項12に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項14】

W-Yが、式-Y(W')-のグルクロニド単位で置き換えられ、この単位に対して-Y(W')-D⁺が、構造：

【化365】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有し[式中

R'は水素または-NO₂または他の電子求引基であり、

R^{4 5}は-CH₂OHまたは-CO₂Hであり、

-O'-は、グリコシダーゼにより切断可能なO-グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、前記リガンド薬物コンジュゲート組成物の化合物内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、

または

Wが、ペプチド切断可能単位であり、この単位に対して-Y-D⁺が、構造：

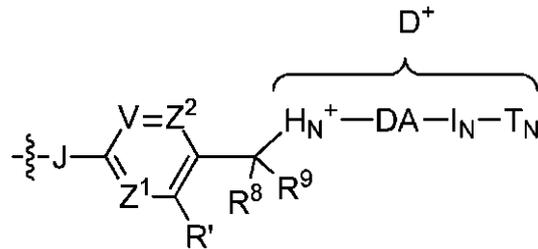
10

20

30

40

【化366】



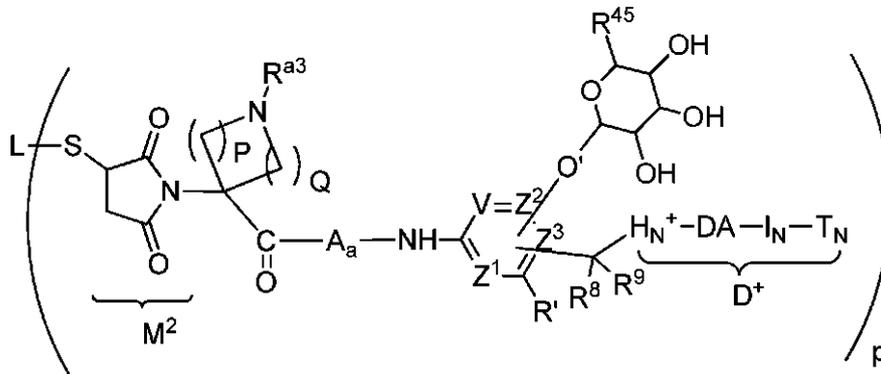
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有し [式中、
 R' は水素または -OC₁~C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、
 J は、波線で示されている通り、W に結合した、必要に応じて置換されているヘテロ原子
 である]、プロテアーゼによる、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物
 リンカー部分内のその結合の切断が、前記四級化NAMPT薬物 (D⁺) 単位の、NAM
 P T i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始する、
 請求項 13 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

10

【請求項 15】

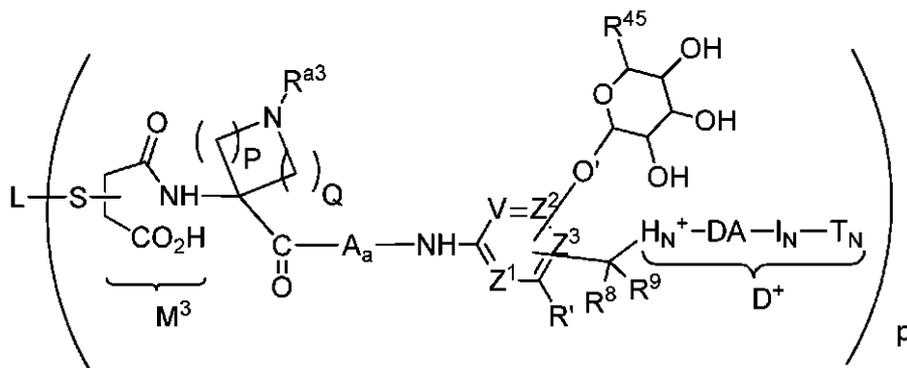
W - Y が式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ、前記組成物が、構造 :

【化367】



20

および/または



30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

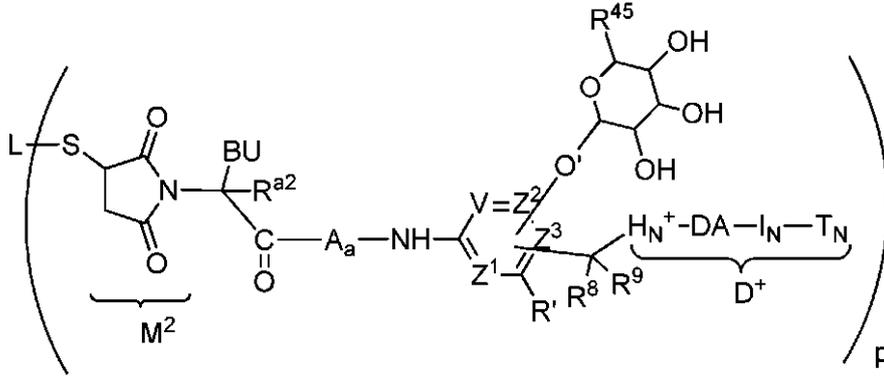
R^{a3} は、-H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて
 置換されている -C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または -R^{PEG1}
¹ - O - (CH₂CH₂O)₁ ~ ₃₆ - R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アル
 キレンであり、R^{PEG2} は -H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

50

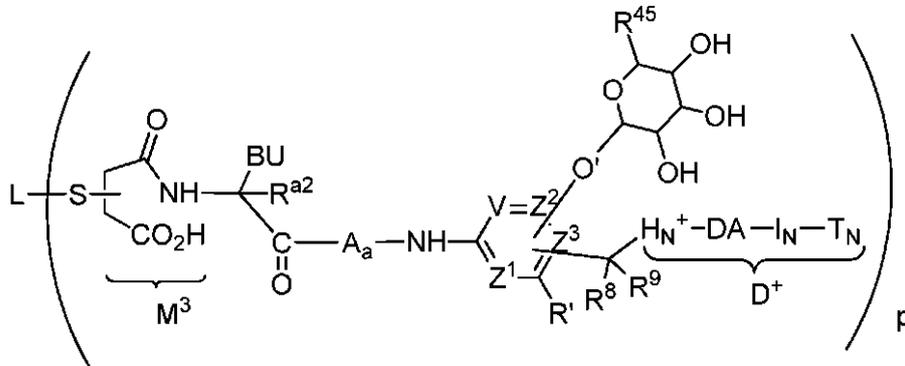
- O ' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D +) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 6 8】



10

および/または



20

30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R ' は水素または - NO 2 または他の電子求引基であり、

R 4 5 は - CH 2 OH または - CO 2 H であり、

R a 2 は水素または C 1 ~ C 6 アルキルであり、

BU は、構造 - [C (R a 1) (R a 1)] - [C (R a 1) (R a 1)] 0 - 3 - N (R a 3) (R a 3) を有し、各 R a 1 は、独立して、水素もしくは C 1 ~ C 4 アルキル、

C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、(C 6 ~ C 10 アリール) - C 1 ~ C 4 アルキル - 、もしくは (C 5 ~ C 10 ヘテロアリール) - C 1 ~ C 4 アルキル - (必要に応じて置換されている) であるが、または 2 つの R a 1 は、これらが結合している

炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている C 3 ~ C 6 シクロアルキルを規定し、R a 3 は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C 1 ~ C 6 アルキルであるが、または R a 3 は、両方が結合している窒素原子と一緒に、

前記塩基性窒素が骨格原子である C 3 ~ C 6 ヘテロシクリルを規定し、

R a 3 に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

- O ' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D +) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

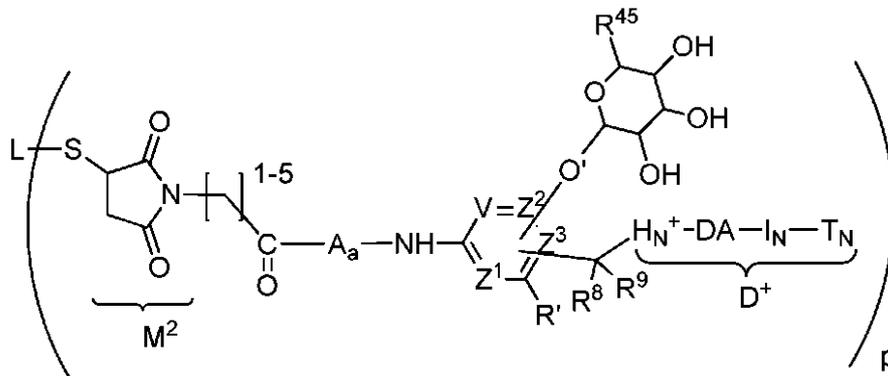
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

50

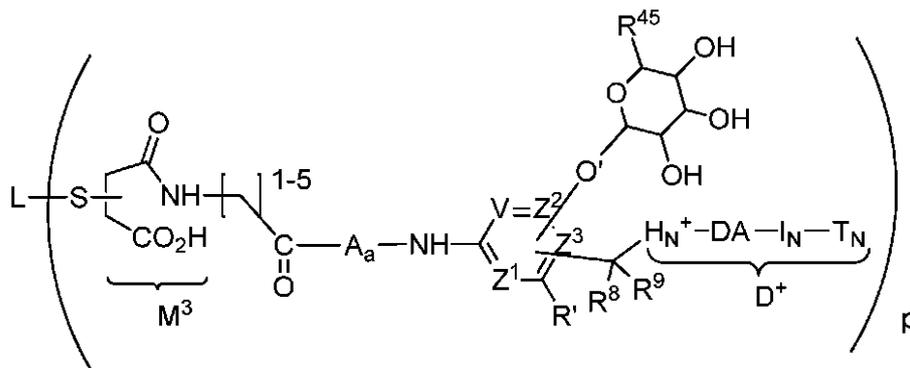
あるいは、前記組成物または化合物が、構造：

【化369】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R^1 は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

式中 $-O'$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O -グリコシド結合の酸素原子を表す

〕、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が

、前記四級化 $NAMPT$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMPT$ i 化合物としての、そのリガン

ド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

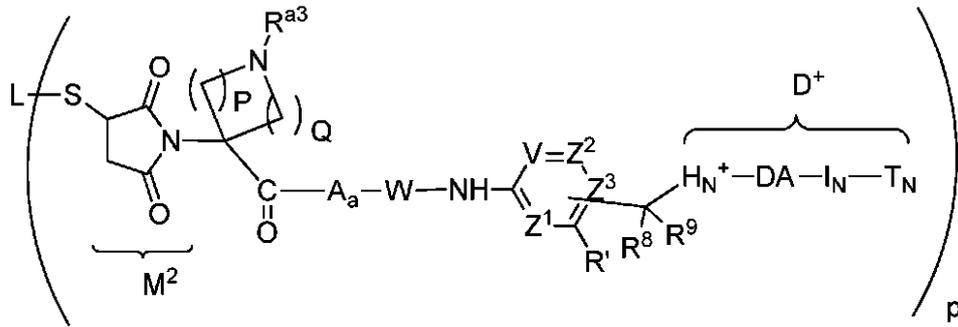
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組

成物に対応する構造のものであり、

あるいは、 W がペプチド切断可能単位であり、前記組成物が、構造：

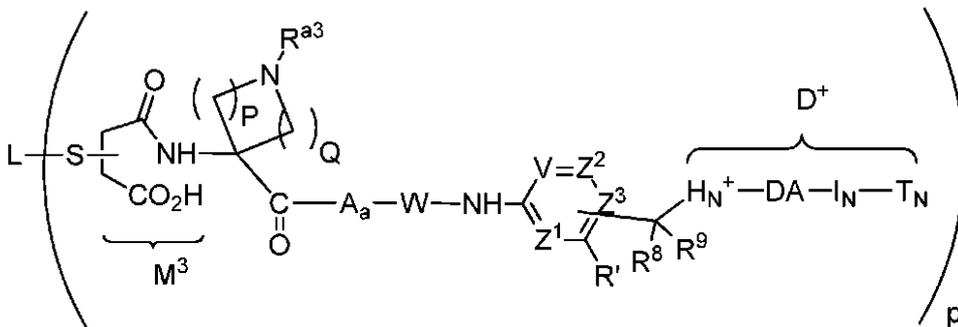
30

【化 3 7 0】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R¹ は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a3} は、-H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている -C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または -R^{PEG1} - O - (CH₂CH₂O)₁ ~ ₃₆ - R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アルキレンであり、R^{PEG2} は -H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]、

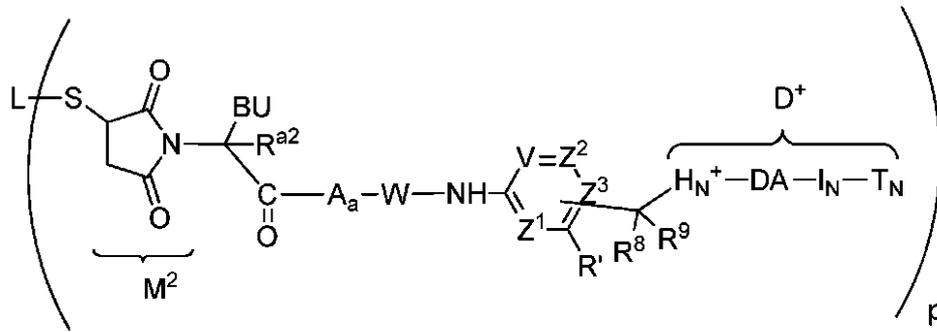
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

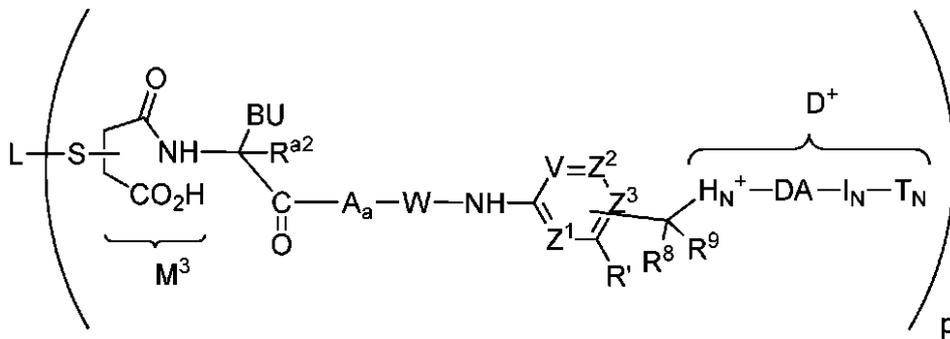
30

【化 3 7 1】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

BU は、構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル -、もしくは $(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるが、または2つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、

30

R^{a3} に結合しているBUの前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]

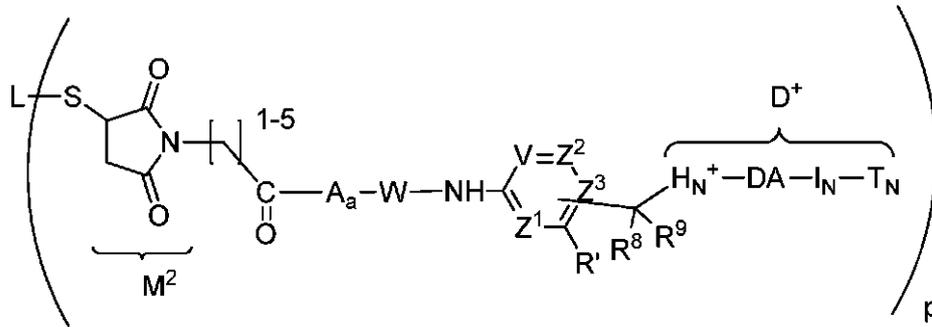
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

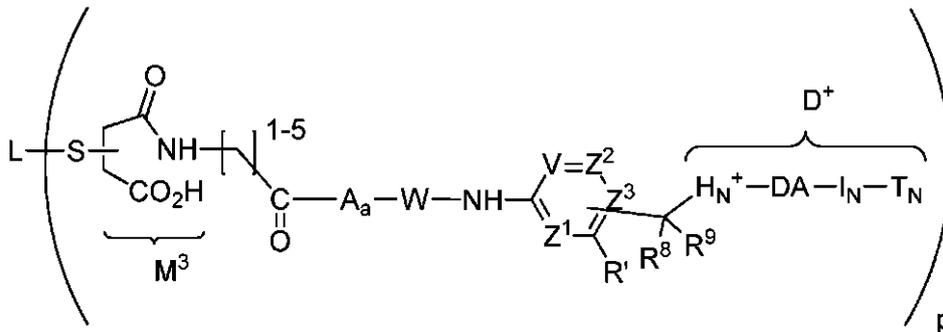
40

【化 3 7 2】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R^1 は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである]、

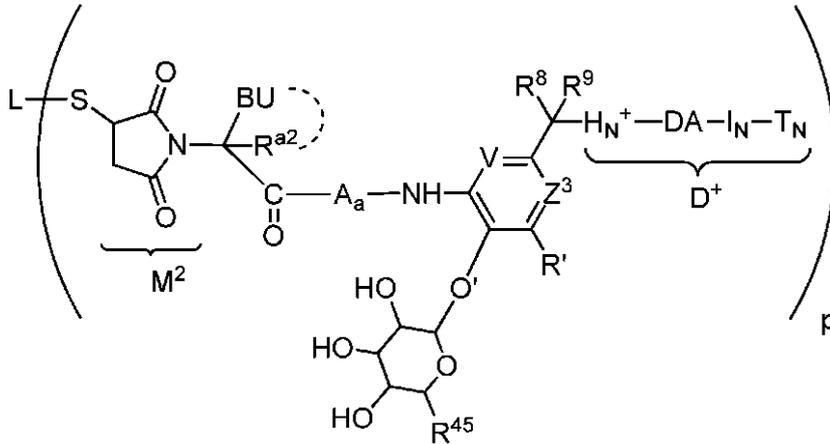
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 $W-NH$ 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP T i$ 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

特に、 $W-Y$ が式 $-Y(W')$ - のグルクロニド単位で置き換えられ、前記組成物が、構造：

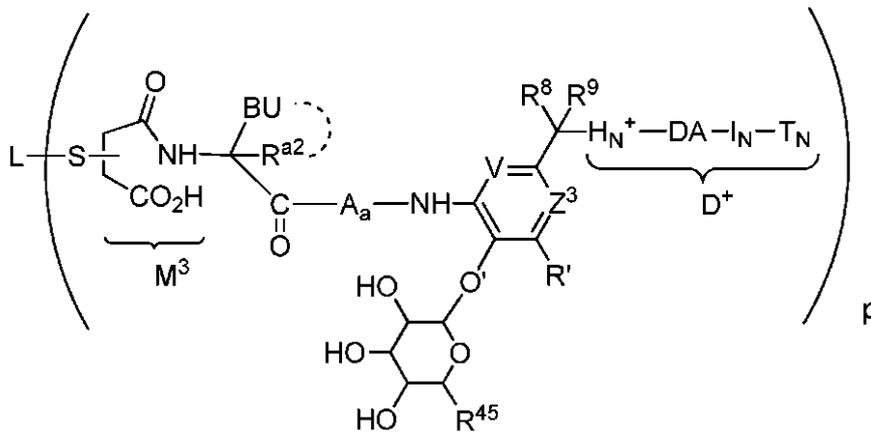
30

【化 3 7 3】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル -、もしくは ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒に、前記塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、

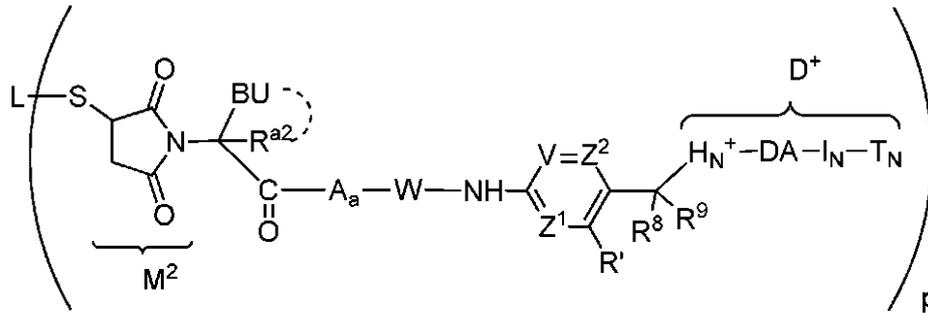
R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル (点線の曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している) であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の 1 つまたは R^{a3} の 1 つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、 $-O'$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位、NAMPTi 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

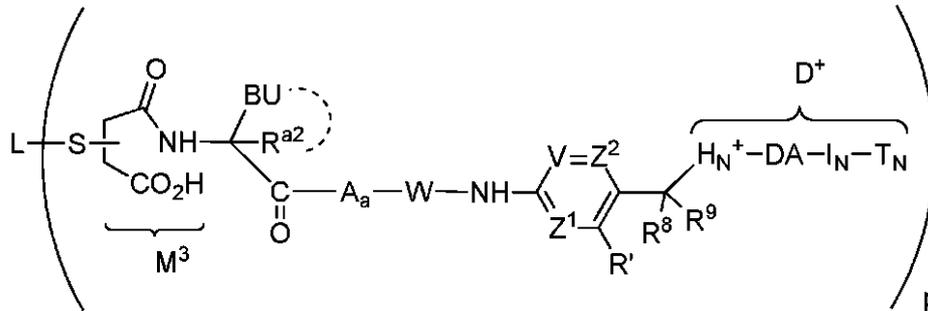
あるいは特に W がペプチド切断可能単位であり、前記組成物が、構造：

【化 3 7 4】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R^1 は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

$R^{4,5}$ は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は、構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル (必要に応じて置換されている) であるか、または2つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒に、前記塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、

30

R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル (点線の曲線で示されている通り、 BU に必要に応じて環化している) であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の1つまたは R^{a3} の1つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

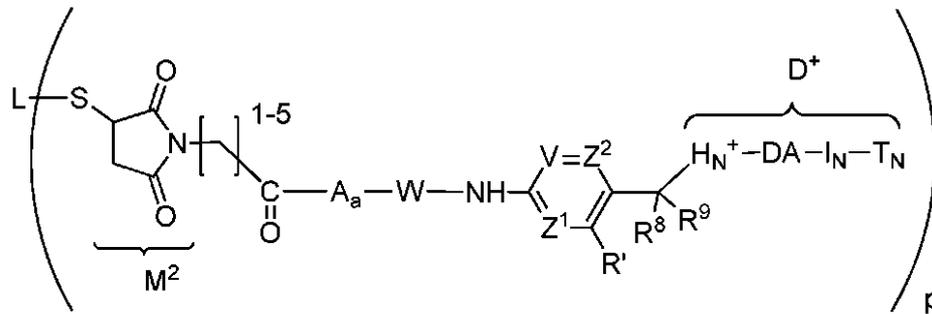
R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている] 前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 $W-NH$ 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 $NAMPT$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMPTi$ 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

40

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

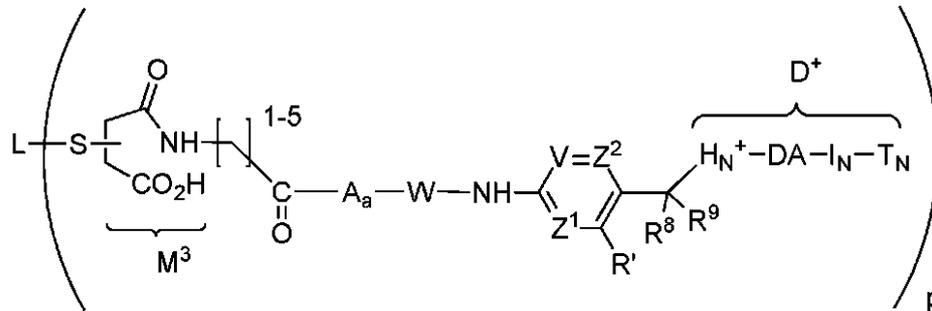
あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 5】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R' は水素または -OC₁~C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、

R⁴ R⁵ は -CH₂OH または -CO₂H である〕、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 W - NH 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

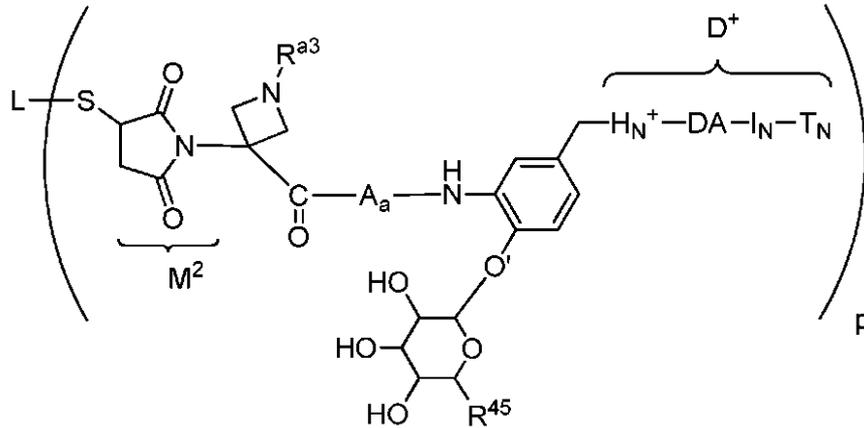
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものである、請求項 1 3 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

30

【請求項 1 6】

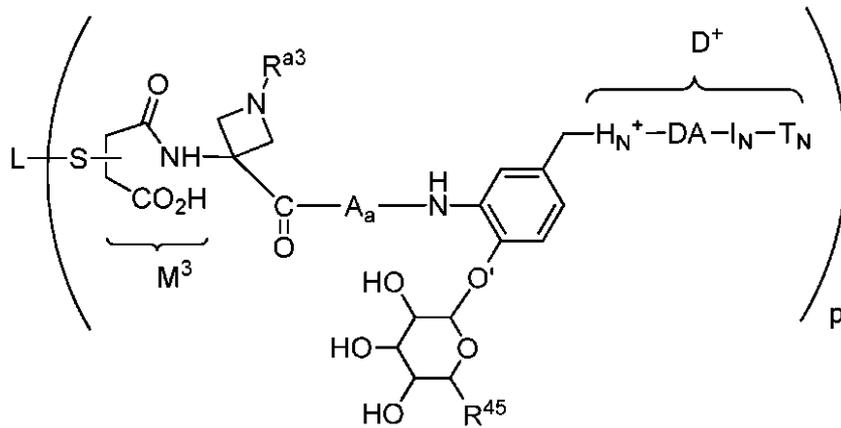
前記組成物が、構造：

【化 3 7 6】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

R^{a3} は $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン - ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1}$ - O - (CH_2CH_2O) $_{1 \sim 36}$ - R^{PEG2} (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、

30

R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

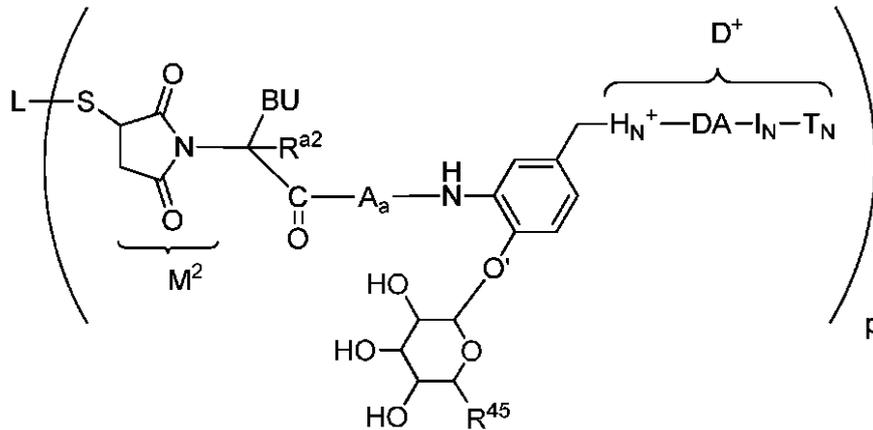
$-O'$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 $NAMPT$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMPTi$ 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

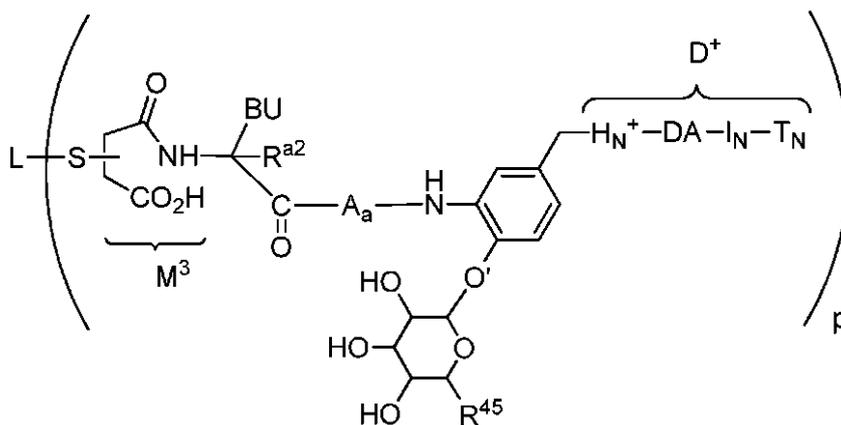
40

【化 3 7 7】



10

および/または



20

または薬学的に許容されるその塩で表され〔式中、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は $-CH_2-NH_2$ (必要に応じてプロトン化されている) であり、

R^{a2} は水素であり、

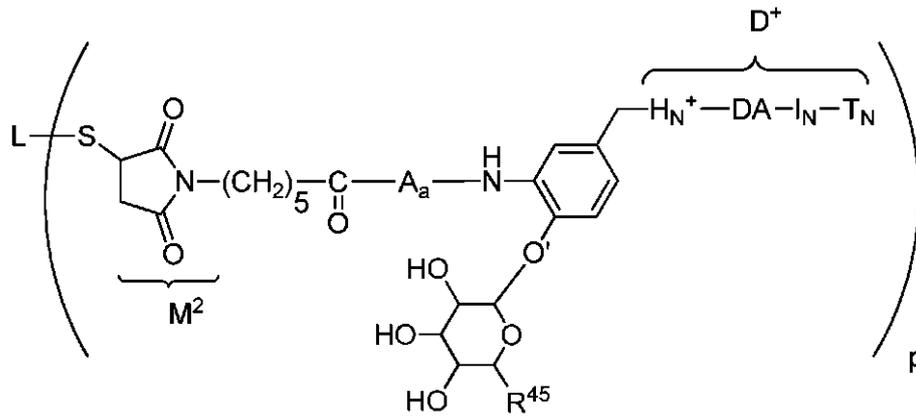
-O'- はグリコシダーゼにより切断可能な O-グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

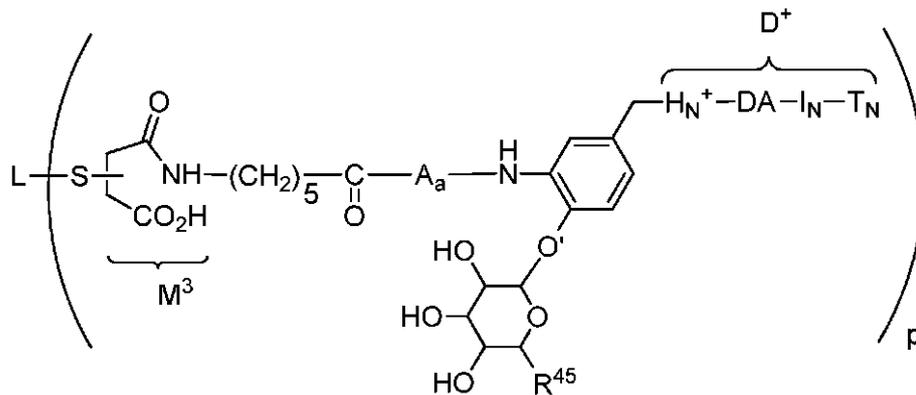
30

【化 3 7 8】



10

および/または



20

または薬学的に許容されるその塩で表され [式中、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O-グリコシド結合の酸素原子を表す]、

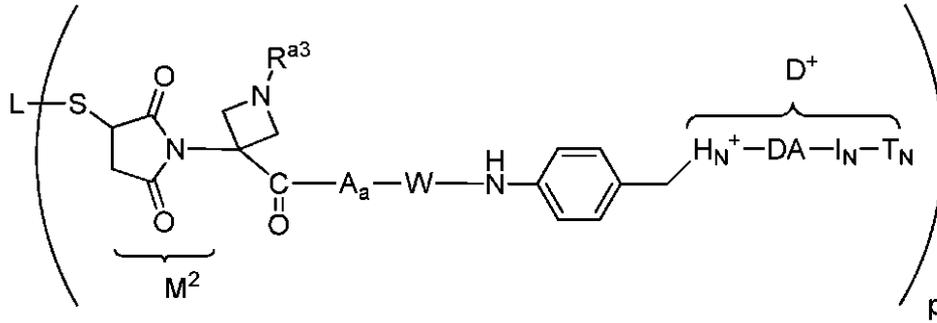
前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物 (D⁺) 単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

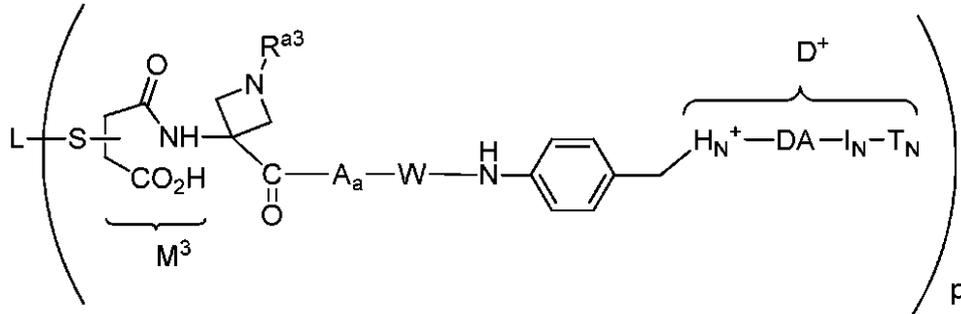
30

【化 3 7 9】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

Wはペプチド切断可能単位であり、

R^{a3} は - H、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている - $C_1 \sim C_4$ アルキレン - ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または - $R^{PEG1} - O - (CH_2CH_2O)_{1 \sim 36} - R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は - H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、

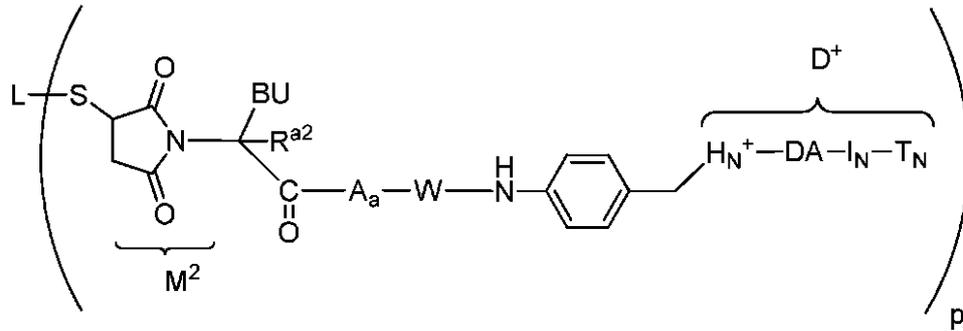
R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 W - NH 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPTi 化合物またはその誘導体としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

30

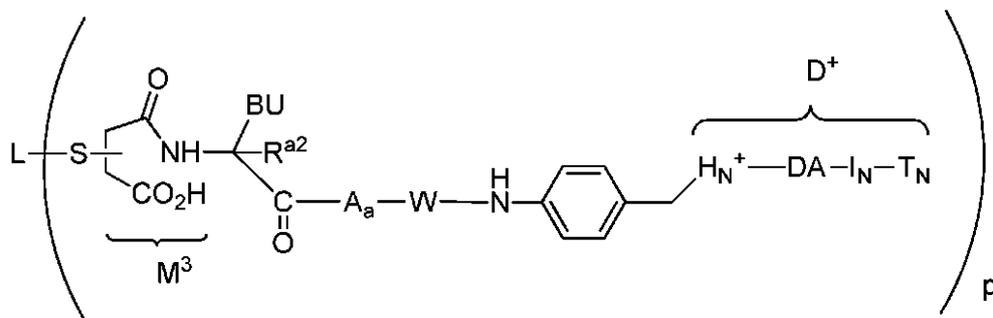
あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 8 0】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

BU は $-CH_2-NH_2$ (必要に応じてプロトン化されている) であり、

R^{a2} は水素である]、

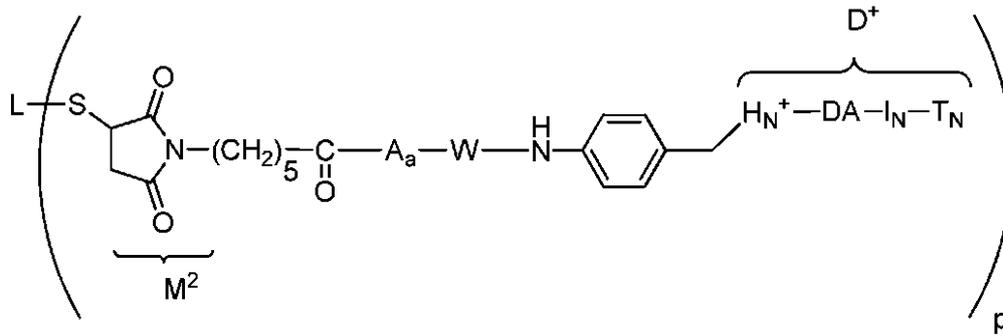
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が前記 $W-NH$ 結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

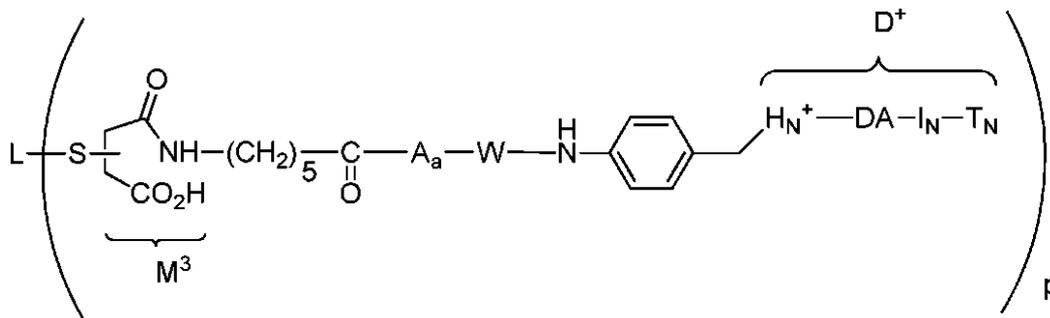
30

【化 3 8 1】



10

および/または



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
Wはペプチド切断可能単位である〕、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W - NH結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

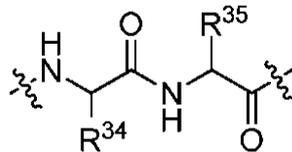
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造のものである、請求項15に記載のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【請求項17】

Wが、構造：

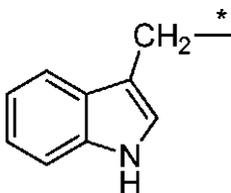
【化 3 8 2】



を有するジペプチドを含有するペプチド配列で構成されるペプチド切断可能単位〔式中、
R³⁴は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH(OH)CH₃であるか、または構造

40

【化 3 8 3】



を有し(式中、アスタリスクは、前記ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す)、

R³⁵は、メチル、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-

50

(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、または-(CH₂)₂CO₂Hであり、前記カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Yへの共有結合部位を示し、前記窒素原子に隣接する波線は、前記ジペプチドの前記ペプチド配列の残りへの共有結合部位を示す]、前記共有結合が、アミド結合を介し、前記ジペプチドが、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するための、Yへの前記アミド結合のプロテアーゼ切断に対する認識部位を提供し、

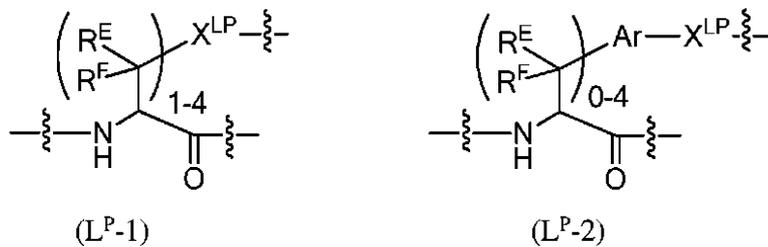
特に前記ジペプチドが、-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-、および-Trp-Cit-からなる群から選択され、Citがシトルリンである、請求項13に記載のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

10

【請求項18】

Aまたはそのサブユニットが-L^P(PEG)-であり、-L^P-またはそのサブユニットが、式L^P-1もしくはL^P-2の構造：

【化384】



20

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し[式中、

X^{L^P}は、-O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-、およびC₃~C₈ヘテロシクロからなる群から選択され、

各R^{L^P}は、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{L^P}のうち2つは、これらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒に、C₅~C₆ヘテロシクロを規定し、任意の残りのR^{L^P}は以前に定義された通りであり、

30

Arは、C₆~C₁₀アリーレンまたはC₅~C₁₀ヘテロアリーレン(必要に応じて置換されている)であり、

各R^EおよびR^Fは、独立して、-H、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されているC₂~C₆アルキレン、必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリーレンおよび必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリーレンからなる群から選択され、

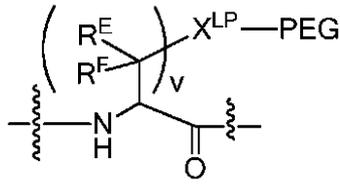
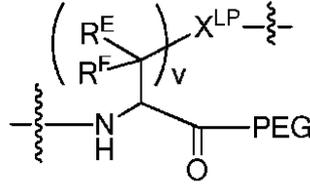
またはR^EおよびR^Fは、両方が結合している炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているスピロC₃~C₆カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来のR^EおよびR^Fは、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているC₅~C₆カルボシクロを規定し、任意の残りのR^EおよびR^Fは以前に定義された通りであり、

40

一方の波線はPEG単位の共有結合部位を示し、他方の波線は前記リガンド薬物コンジュゲート組成物を表す構造内の式L^P-1または式L^P-2の共有結合を示す]、

または-L^P(PEG)-が、式L^P-3もしくは式L^P-4の構造：

【化385】

(L^P-3)(L^P-4)

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、

下付き文字 v は 1 ~ 4 の範囲の整数であり、

X^{L^P} は、 $-O-$ 、 $-NR^{L^P}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{L^P})-$ 、 $-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-$ 、 $-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-$ 、および $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロからなる群から選択され、

各 R^{L^P} は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R^{L^P} のうちの 2 つは、これらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの R^{L^P} は以前に定義された通りであり、

Ar は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン（必要に応じて置換されている）であり、

各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、

または R^E および R^F は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来の R^E および R^F は、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F は以前に定義された通りであり、または

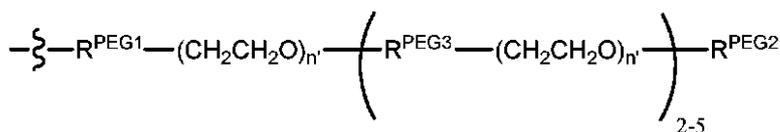
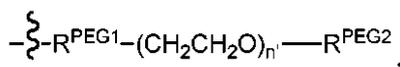
$-[C(R^E)(R^F)]_v - X^{L^P} -$ の側鎖は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖により提供され、

一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線は前記リガンド薬物コンジュゲート組成物を表す構造内の式 $L^P - 1$ または式 $L^P - 2$ の共有結合を示し、

特に上記式のいずれか 1 つにおいて、 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、および $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、 X^{L^P} は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ および $-C(=O)-$ からなる群から選択される〕、

$L^P - 3$ もしくは $L^P - 4$ において、PEG が、

【化386】



からなる群から選択される構造を有し（式中、波線は、並列接続単位 (L_p) の X^{L^P} への結合部位を示し、

下付き文字 n' は、独立して、1 ~ 72 の範囲であり、

10

20

30

40

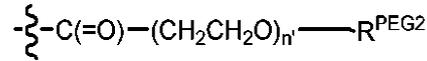
50

R^{PEG1} は必要に応じた PEG 結合単位であり、
 R^{PEG2} は PEG キャッピング単位であり、
 R^{PEG3} は PEG カップリング単位である)

または

X^{LP} - PEG が、構造 :

【化 387】

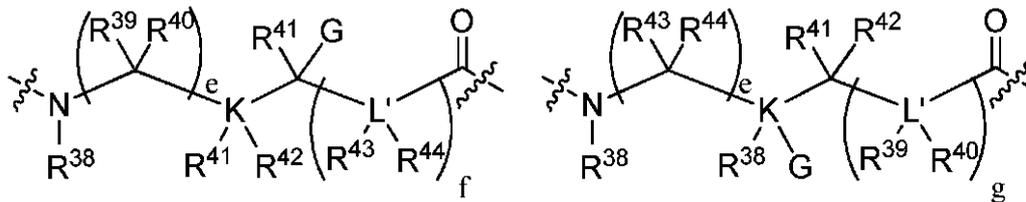


を有し (式中、下付き文字 n ' は 8、12 または 24 であり、R^{PEG2} は H または -CH₃ である)、

10

あるいは、A またはそのサブユニットが、式 (3) または式 (4) の構造 :

【化 388】



(3)

(4)

20

を有し [式中、波線は、前記組成物構造内の共有結合を示し、

K および L ' は、独立して、C、N、O または S であり、ただし、K または L ' が O または S の場合、K への R⁴¹ および R⁴² または L ' への R⁴³ および R⁴⁴ は存在しないものとし、K または L ' が N の場合、K への R⁴¹、R⁴² のうちの 1 つまたは L ' への R⁴²、R⁴³ のうちの 1 つは存在しないものとし、ただし、2 つの隣接する L ' は、独立して、N、O、または S として選択されないものとし、

下付き文字 e および f は、0 ~ 12 の範囲の独立して選択された整数であり、下付き文字 g は 1 ~ 12 の範囲の整数であり、

G は、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-OR^{PR}、-CO₂H、CO₂R^{PR} (式中、R^{PR} は適切な保護基である) であるか、または

30

G は、-N(R^{PR})(R^{PR}) (式中、R^{PR} は独立して保護基であるか、または R^{PR} は一緒になって適切な保護基を形成する) であるか、または

G は、-N(R⁴⁵)(R⁴⁶) (式中、R⁴⁵、R⁴⁶ の一方は水素または R^{PR} であり (R^{PR} は適切な保護基である)、他方は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである) であり、

R³⁸ は、水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R³⁹ ~ R⁴⁴ は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、または

R³⁹、R⁴⁰ は、両方が結合している炭素原子と一緒に、または R⁴¹、R⁴² は、K が炭素原子の場合、両方が結合している K と一緒に、C₃ ~ C₆ カルボシクロを規定し、R⁴¹ ~ R⁴⁴ は本明細書で定義された通りであるか、

40

または R⁴³、R⁴⁴ は、L ' が炭素原子の場合、両方が結合している L ' と一緒に、C₃ ~ C₆ カルボシクロを規定し、R³⁹ ~ R⁴² は本明細書で定義された通りであるか、

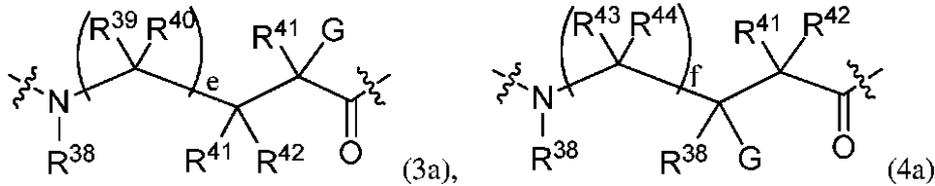
または R⁴⁰ と R⁴¹、または R⁴⁰ と R⁴³、または R⁴¹ と R⁴³ は、両方が結合している炭素原子またはヘテロ原子と、ならびにそれらの炭素原子および / またはヘテロ原子の間に介在する原子と一緒に、C₅ ~ C₆ カルボシクロまたは C₅ ~ C₆ ヘテロシクロを規定し、R³⁹、R⁴⁴ および R⁴⁰ ~ R⁴³ の残りは本明細書で定義された通りであり、

50

ただし、KがOまたはSの場合、 R^{41} および R^{42} は存在しないものとし、KがNの場合、 R^{41} 、 R^{42} のうちの1つは存在しないものとし、L'がOまたはSの場合、 R^{43} および R^{44} は存在しないものとし、L'がNの場合、 R^{43} 、 R^{44} のうちの1つは存在しないものとする]、

特に、式：

【化389】



10

を有し（式中、下付き文字 e および f は独立して 0 または 1 である）、

あるいは A、またはそのサブユニットが、アルファ - アミノ、ベータ - アミノまたは別のアミン含有酸残基である、請求項 13 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 19】

前記リガンド単位が無傷抗体またはその抗原結合断片であり、よって、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の抗体リガンド単位を規定し、前記抗体リガンド単位により標的とされる部分が、前記組成物の ADC 化合物に結合した場合、細胞内在化が可能であり、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、前記異常細胞上により多くのコピー数で存在する、前記異常細胞の到達可能な細胞 - 表面抗原であり、

20

または前記リガンド単位が、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物に結合した場合、細胞内在化が可能な異常細胞上の到達可能な細胞 - 表面受容体の同族リガンドであり、前記受容体が、正常細胞と比較して、前記異常細胞上により多くのコピー数で存在し、

または前記リガンド単位が抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の抗体リガンド単位を規定し、前記抗体リガンド単位により標的とされる部分が、異常細胞の近くの血管系上皮細胞の到達可能な細胞 - 表面抗原であり、前記抗原が、結合した ADC を細胞内在化することが可能であり、前記異常細胞の部位から離れた正常な上皮細胞と比較して、前記細胞上により多くのコピー数で存在する、請求項 13 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

30

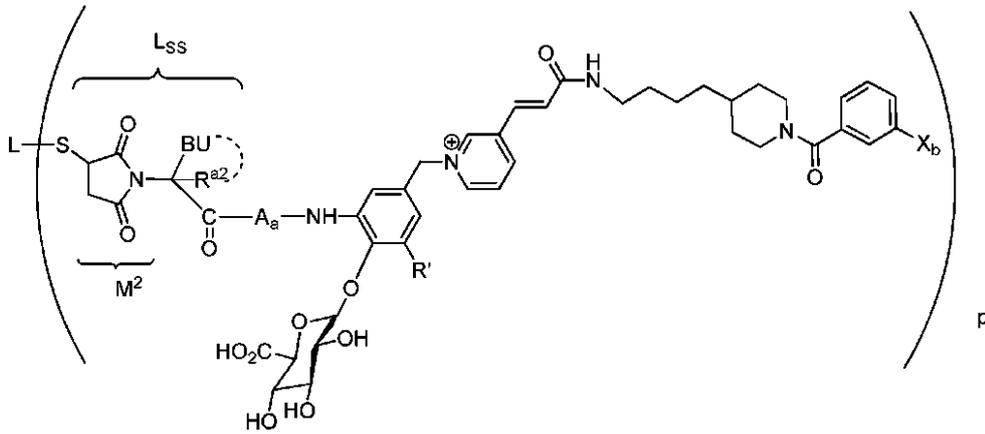
【請求項 20】

前記リガンド単位が、無傷抗体であり、下付き文字 p が約 2、約 4、または約 8 であり、各コハク酸（ M^2 ）部分もしくはコハク酸アミド（ M^3 ）部分に結合している前記抗体リガンド単位の各硫黄原子が、前記無傷抗体のシステイン残基のものであるか、または各システイン残基が、前記抗体もしくはその抗原結合 - 断片の重鎖または軽鎖中の、導入されたシステイン残基である、請求項 19 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 21】

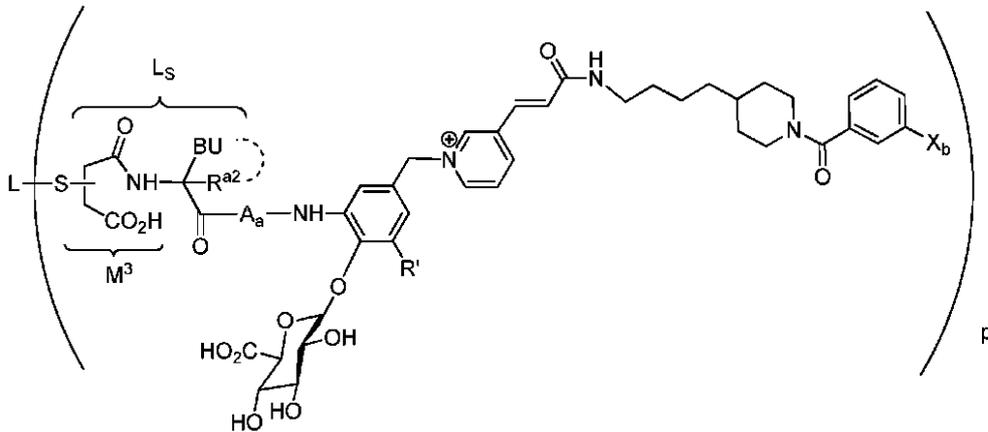
構造：

【化390】



10

および／もしくは



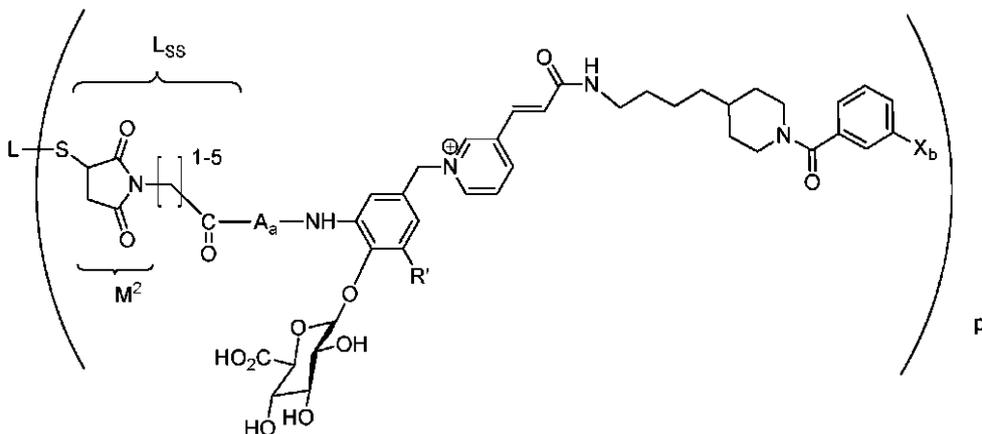
20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、
 L は抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート (ADC) の抗体リガンド単位を規定し、
 S は前記抗体の硫黄原子であり、
 下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
 BU は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、
 または
 BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒になって、
 環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、
 R^1 は水素または $-NO_2$ であり、
 X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]、

30

または
構造：

【化391】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

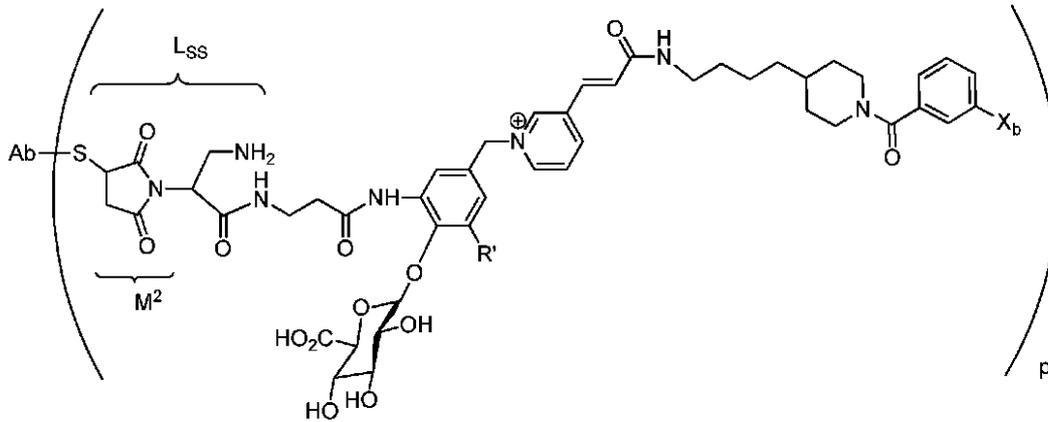
50

L は抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート (ADC) の抗体リガンド単位を規定し、S は前記抗体の硫黄原子であり、
 下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
 R' は水素または -NO₂ であり、
 X^b は -H、-OH または -NH₂ である]、

特に

構造：

【化 3 9 2 - 1】

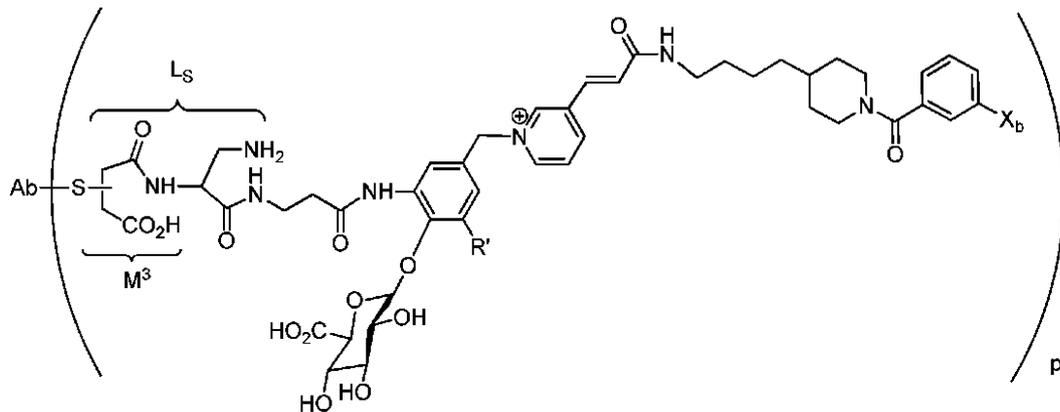


10

20

および/もしくは

【化 3 9 2 - 2】



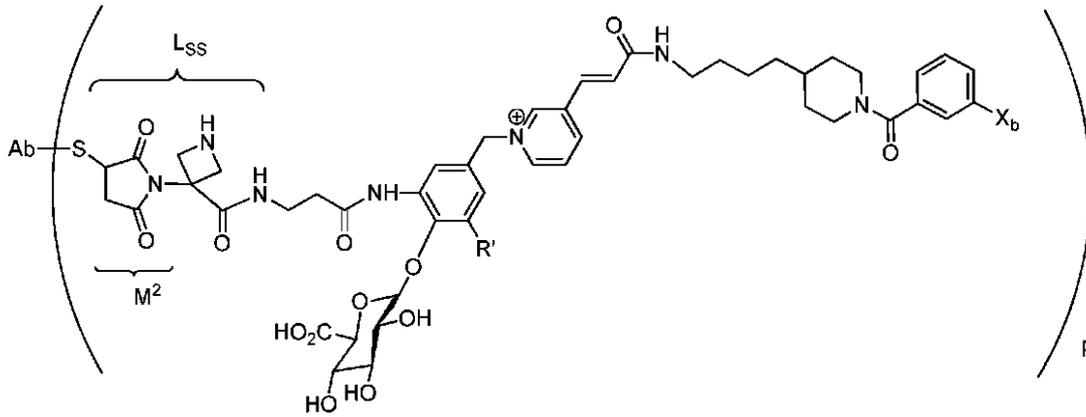
30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

または特に、

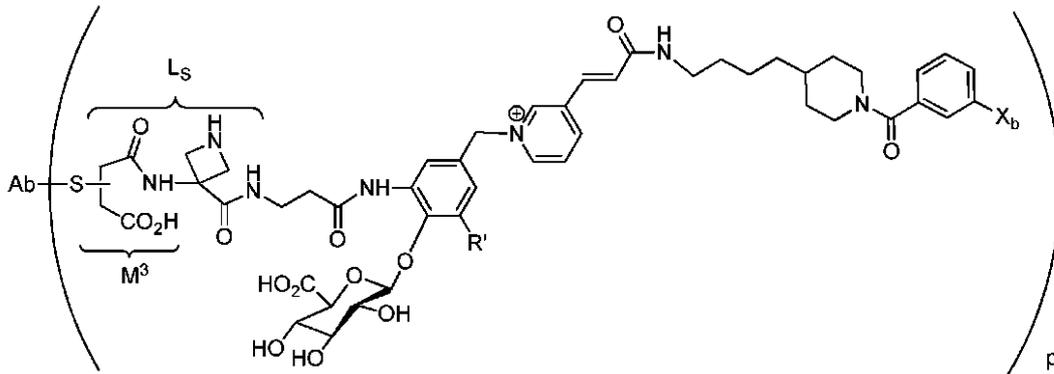
構造：

【化 3 9 3】



10

および/もしくは



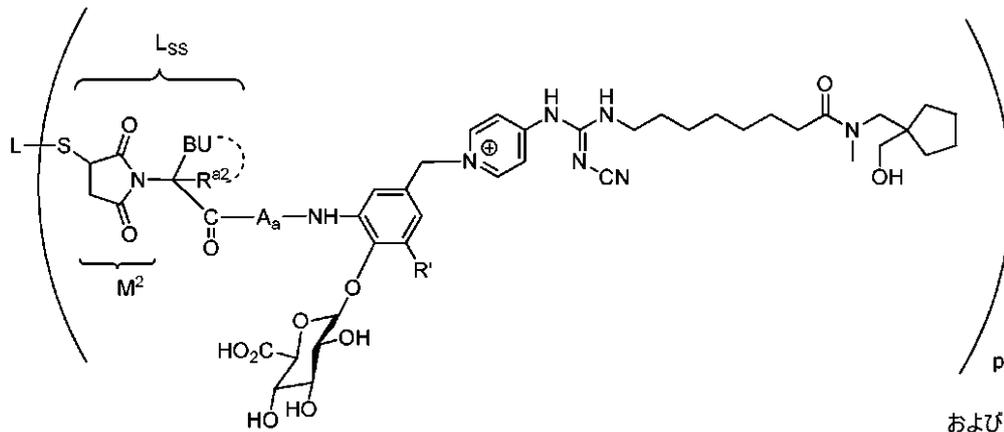
20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態〔式中、A bは抗体リガンド単位であり、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である〕で表される、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 2 2】

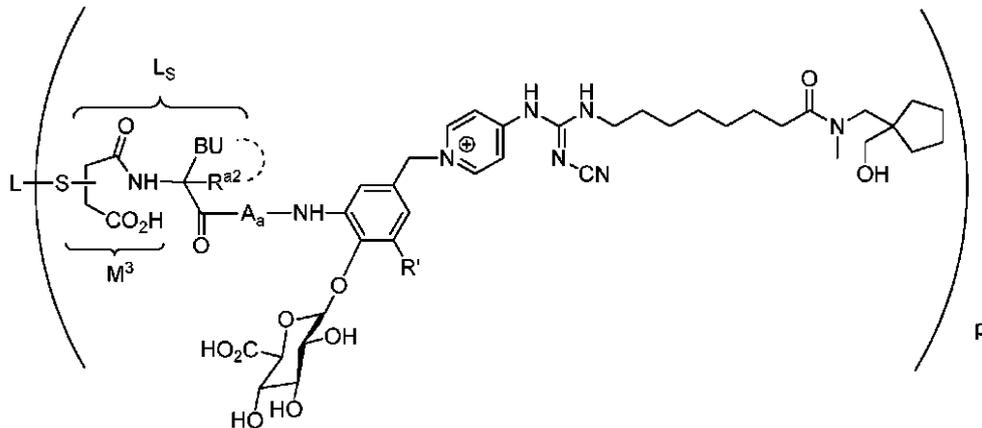
構造：

【化394】



10

および／もしくは



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の抗体リガンド単位を規定し、Sは前記抗体の硫黄原子であり、

下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、

BU は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

30

BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

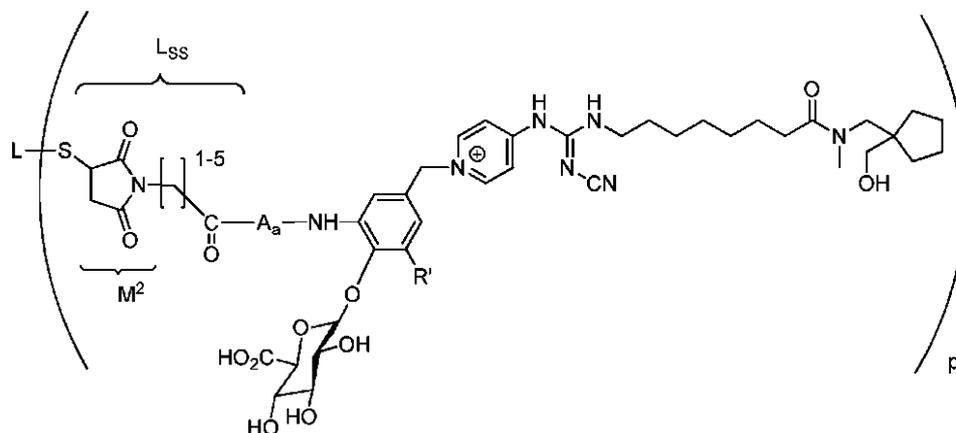
R' は水素または $-NO_2$ であり、

X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である〕、

または

構造：

【化395】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

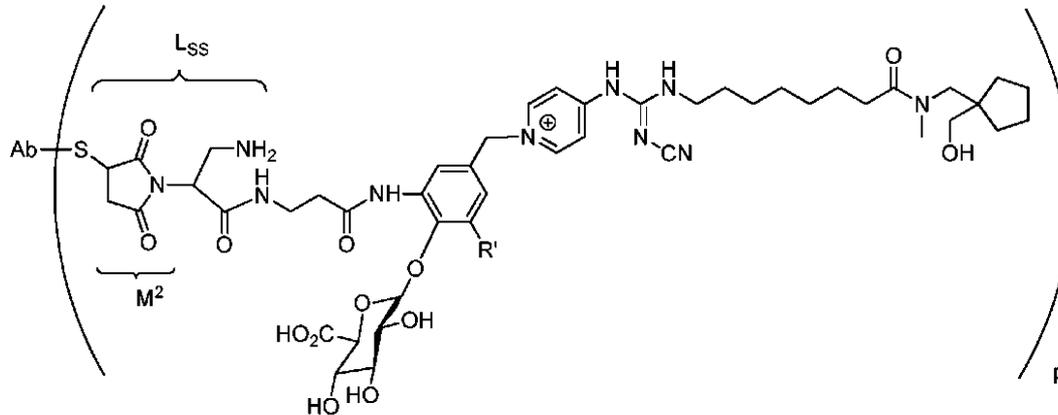
50

L は抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート (ADC) の抗体リガンド単位を規定し、S は前記抗体の硫黄原子であり、
 下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
 R' は水素または -NO₂ であり、
 X^b は -H、-OH または -NH₂ である]、

特に

構造：

【化 3 9 6 - 1】

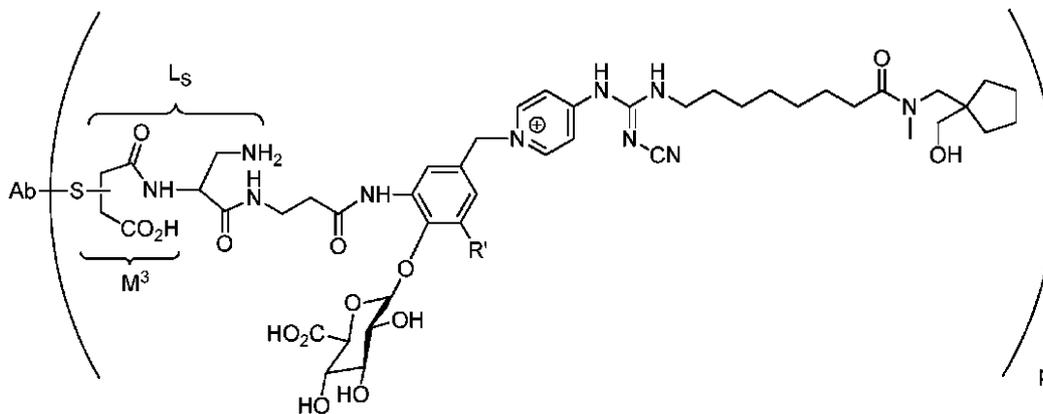


10

および/もしくは

20

【化 3 9 6 - 2】



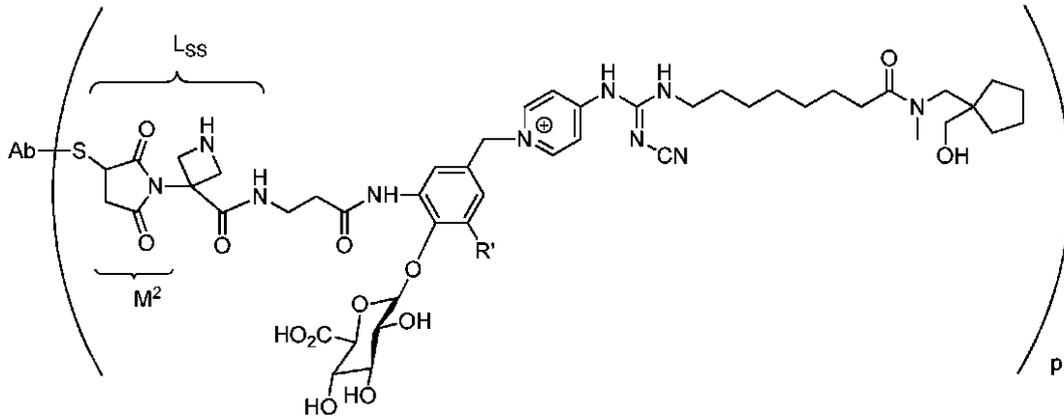
30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、Ab は抗体リガンド単位であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

または特に、

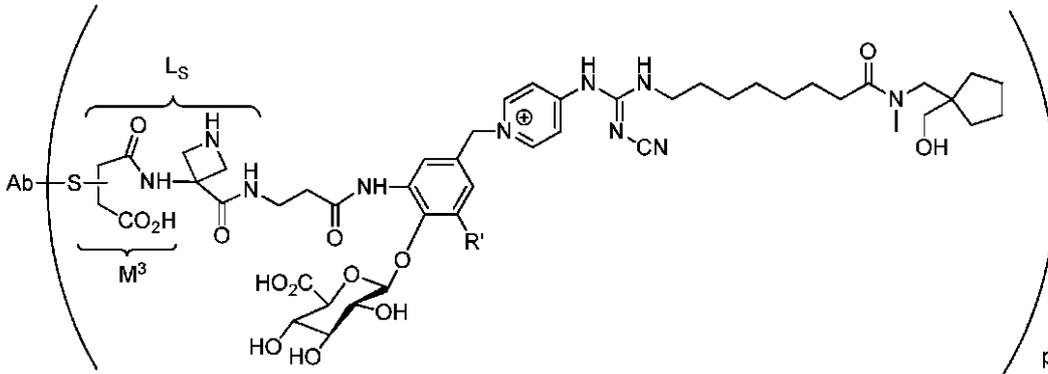
構造：

【化 3 9 7】



10

および/もしくは



20

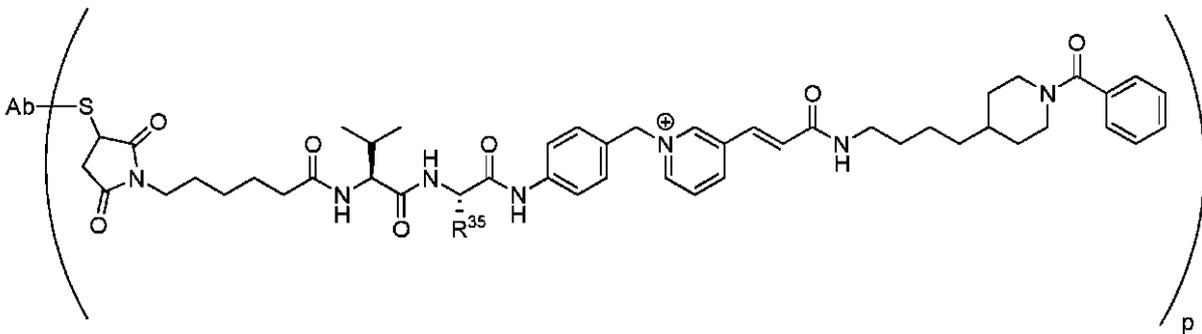
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態 [式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である] で表される、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項 2 3】

構造：

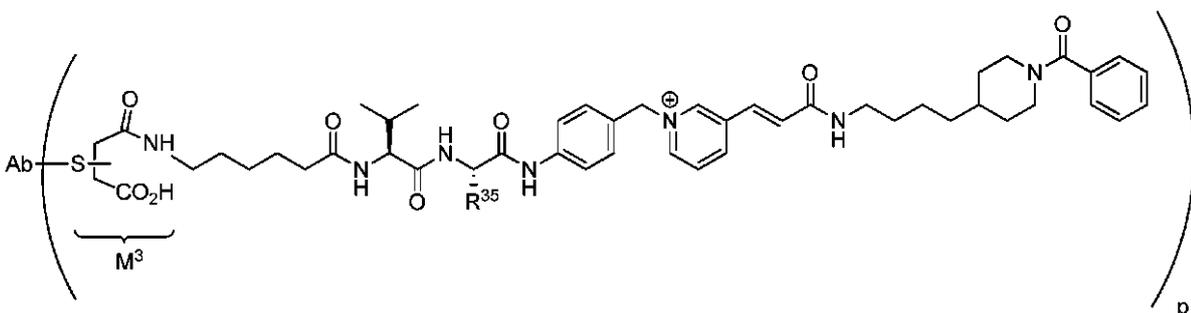
【化 3 9 8】

30



40

および/もしくは



50

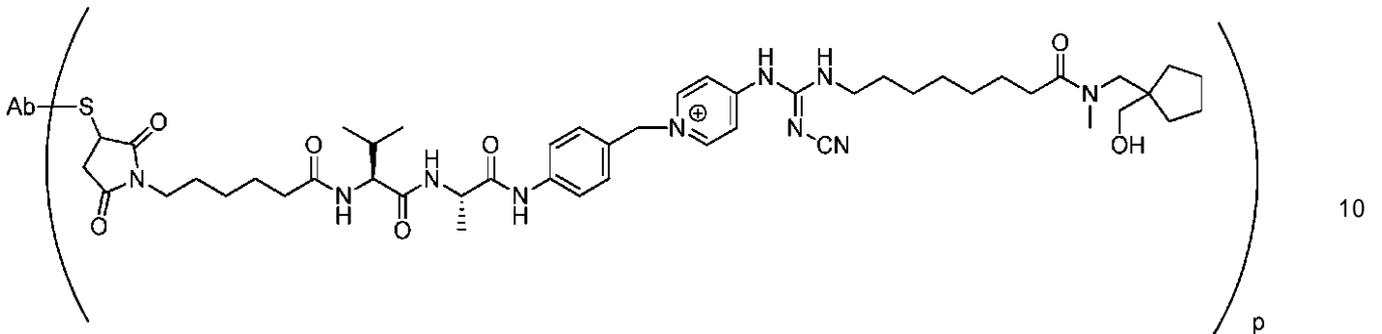
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、A b は抗体リガンド単位であ

り、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である]

または、

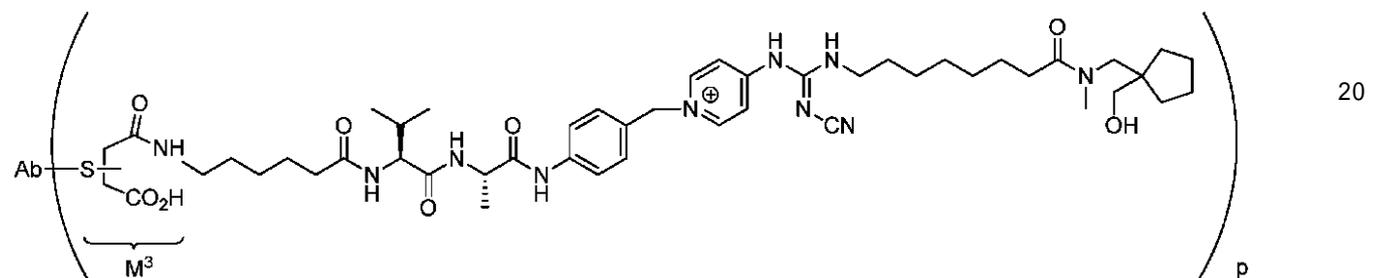
構造：

【化399-1】



および/もしくは

【化399-2】



の薬学的に許容される塩形態 [式中、Abは抗体リガンド単位であり、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である] で表される、請求項1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【請求項24】

請求項1および21から23のいずれか一項に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物と、1、2、3種またはそれよりも多くの賦形剤とを含む製剤であって、特に、前記製剤が薬学的に許容される製剤またはその前駆体であり、特に、前記薬学的に許容される製剤が対象への静脈内注射に対して適切な液体であり、前記薬学的に許容される製剤前駆体が、対象への静脈内注射用液剤として、再構成に対して適切な固体であり、前記リガンド薬物コンジュゲート組成物が、前記製剤中に、過剰増殖性疾患または状態の処置に対する有効量で存在し、特に、前記過剰増殖性疾患または状態が、がん、より具体的には、前記がんが白血病またはリンパ腫である、製剤。

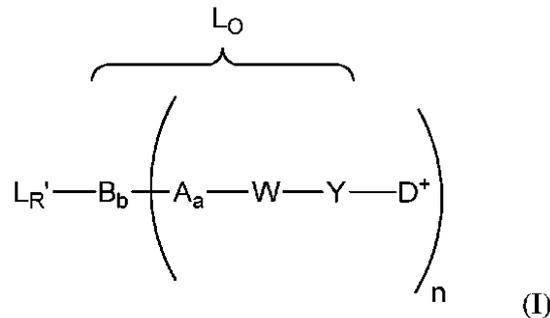
【請求項25】

腫瘍細胞もしくはがん細胞の増殖を阻害する、または腫瘍もしくはがん細胞においてアポトーシスを引き起こす方法であって、前記細胞を、請求項1および21から23のいずれか一項に記載のリガンド薬物コンジュゲートの有効量に曝露することにより、腫瘍細胞もしくはがん細胞の増殖を阻害する、または腫瘍もしくはがん細胞においてアポトーシスを引き起こす方法。

【請求項26】

式I：

【化400】



10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される薬物リンカー化合物であって〔式中、

L_o は、示されている通り、存在する、必要に応じたリンカーであり、

W はペプチド切断可能単位であるか、または

$W - Y$ は式 - $Y(W')$ (式中、 W' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、 Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、

Y は、 PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位であり、

D^+ は、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーの四級化骨格芳香族窒素原子、または部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロシリルの四級化骨格非芳香族窒素原子を介して、前記式 1 の組成物構造の残りに共有結合している四級化 $NAMP$ T 薬物単位 (D^+) である〕、

20

前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する非酵素的または酵素的作用が、前記四級化 $NAMP$ T 薬物 (D^+) 単位の、以前に四級化された骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリーで構成される $NAMP$ T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、

$L_{R'}$ が、式 I のリガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位になる標的化部分への共有結合を形成することが可能な官能基を有する 1 次リンカーである〔式中、下付き文字 p は下付き文字 p' で置き換えられ、他の可変基は、その式に対して定義されている通り〕であり、

30

下付き文字 a および b は、独立して、 A または B の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、

下付き文字 n は 1、2、3 または 4 であり、

A は第 1 の必要に応じたストレッチャーであり、

下付き文字 b が 1 であり、下付き文字 n が 2、3 もしくは 4 の場合、 B は分枝単位であり、または下付き文字 n が 1 の場合、 B は存在せず、よって下付き文字 b は 0 であり、

A および B のそれぞれは、独立して選択される単一の単位であるか、または 2、3 もしくは 4 つの独立して選択されるサブユニットで必要に応じて構成される、もしくはこれらからなり、

40

下付き文字 p は 1 ~ 24 の範囲の数であり、下付き文字 p' は 1 ~ 24 の範囲の整数である〕、薬物リンカー化合物。

【請求項 27】

前記四級化 $NAMP$ T 薬物単位 (D^+) が、一般的構造：

【化401】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

H_N^+ は、 D^+ の四級化構成成分としての四級化 $NAMP$ T ヘッド単位であり、その構成成分の前記必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーまたは部分不飽和も

50

しくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルは、5 または6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は、 H_N^+ への波線で示されている通り、 L_O への四級化部位であり、

DA は、ドナー - 受容体単位であり、前記ドナー - 受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、前記5員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の2もしくは3位で、または前記6員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の3もしくは4位で炭素骨格原子に結合しており、 DA が、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の6, 5 - または6, 6 - 縮合環系をもたらし、

DA への前記結合は、前記5または6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、前記6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記環化の不在下での DA の前記ドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

I_N は、相互接続単位であり、前記相互接続単位は、 $-X^1 - [C(=O)]_{0,1} -$ 、 $-X^1 - S(=O)_{1,2} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- [C(=O)]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- [S(=O)_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- O -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- [C(=O)_{0,1}] -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- [S(=O)_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- O -$ または $-X^2 - C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロ $- [C(=O)_{0,1}] -$ であり、またはこれで構成され、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、

X^1 は必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_7$ アルキレンであり、

X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、

T_N は $NAMP$ Tテール単位であり、前記 $NAMP$ Tテール単位は、必要に応じて置換されているアミノ - アルコール残基もしくはカルボン酸 - アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または

T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分もしくはその生物学的等価体であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または

T_N は、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールもしくはその組合せ（ピアリーの形態で独立して選択される）であり、もしくはこれで構成され、その芳香族原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、

T_N またはその残りは I_N に結合し、前記残りは、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_7$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロである]

前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する酵素的作用が、前記四級化 $NAMP$ T薬物 (D^+) 単位の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、 H_N は、前記以前に四級化された骨格窒素原子を有する、5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族 $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) である $NAMP$ Tヘッド単位であり、他の可変基は以前に定義された通りである) の $NAMP$ T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、

前記 $NAMP$ T i 化合物の H_N - または $H_N - DA$ - が、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力がある $NAMP$ T ホモ二量体と相互作用することが可能である、請求項26に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項28】

前記 $NAMP$ Tヘッド (H_N) 単位がピリジン模倣物であり、 H_N^+ が、前記ピリジン模倣物の骨格芳香族窒素原子が四級化されているその単位である、請求項27に記載の薬

10

20

30

40

50

物リンカー化合物。

【請求項 29】

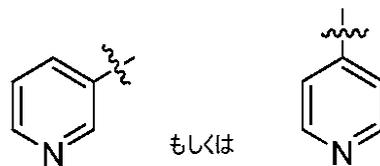
前記ドナー受容体 (DA) 単位が、必要に応じて置換されているアミド官能基もしくはその生物学的等価体で構成されるか、または H_N - DA がニコチンアミド模倣物であり、 H_N^+ - DA が、 H_N^+ の前記 5 もしくは 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子が四級化されているその模倣物である、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項 30】

前記 NAMP T ヘッド (H_N) 単位の前記 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系が、ピリジンの前記環系であり、DA が、導入された芳香族酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子を介して、ピリジン芳香族環系に必要に応じて環化し戻され、それにより H_N が、6 - 5 縮合した芳香族環系を含有し、 H_N^+ が、前記ピリジン芳香族環系が、その骨格窒素原子において四級化されているその単位であり、特に、前記 NAMP T ヘッド (H_N) 単位が、構造：

10

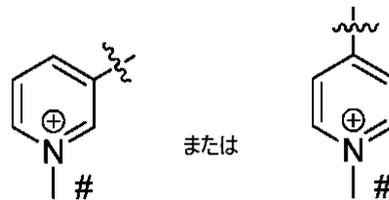
【化 402】



20

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し、 H_N^+ が、構造：

【化 403】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する [式中、

ポンド記号 (#) は、 L_O への共有結合点を示し、

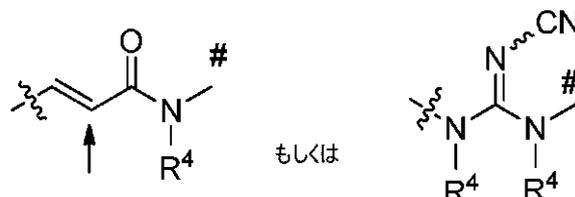
波線は、DA への共有結合部位を示し、これに隣接する芳香族炭素原子は、DA による H_N / H_N^+ への前記必要に応じた形式的環化の部位である]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

30

【請求項 31】

前記ドナー受容体 (DA) 単位が、それが結合している H_N / H_N^+ の窒素含有芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて環化しているアクリルアミド DA 単位であるか、またはアミド生物学的等価体であり、特に、構造：

【化 404】



40

を有するアクリルアミド DA 単位またはアミド生物学的等価体またはその塩、特に薬学的に許容される塩である [式中、各 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、

DA は、 H_N / H_N^+ に必要に応じて環化しており、前記環化は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、前記カルボニル炭素 (示されている通り) に近接する前記アクリルアミド DA

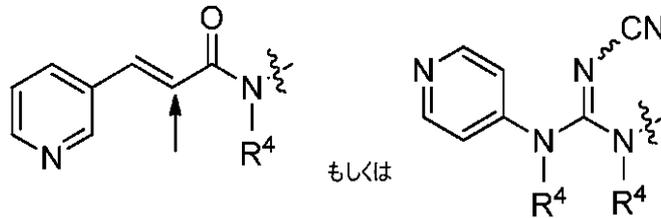
50

単位の sp^2 炭素原子に対するものであり、
 波線は、 H_N / H_{N^+} への共有結合部位を示し、これに隣接する示された炭素原子は、前記アクリルアミド DA による前記必要に応じた環化の部位であり、
 ポンド記号 (#) は I_N への共有結合部位を示す]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項 32】

$H_N - DA -$ が、構造：

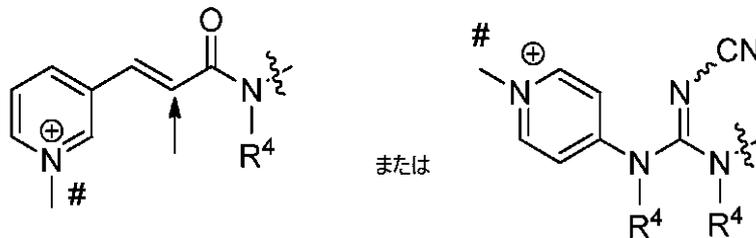
【化 405】



10

を有するニコチンアミド模倣物またはその塩、特に薬学的に許容される塩であり、 $H_{N^+} - DA$ が、構造：

【化 406】



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する [式中、
 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、

ポンド記号 (#) は L_0 への共有結合点を示し、

波線は I_N への共有結合部位を示し、

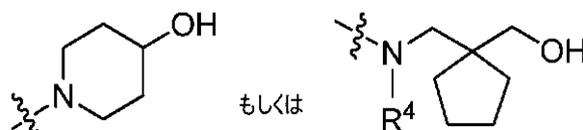
前記カルボニル炭素に近接する sp^2 炭素原子は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、 H_N / H_{N^+} への必要に応じた環化の部位 (示されている通り) である]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

30

【請求項 33】

前記 $NAMP$ テール (T_N) 単位が、構造：

【化 407】



40

を有するアミノアルコール部分であるか [式中、

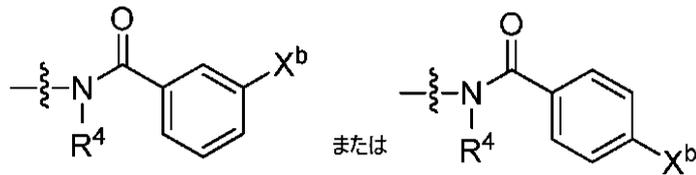
R^4 は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

波線は I_N への共有結合部位を示す]、

または

前記テール (T_N) 単位が、そのアミド窒素原子を介して、 I_N に、もしくは T_N の残りに共有結合している、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、もしくはこれで構成され、特に前記ベンズアミド部分が、構造：

【化408】



を有し〔式中、 X^b は - H、ハロゲン、- OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは - NH_2 （必要に応じて置換されている）であり、

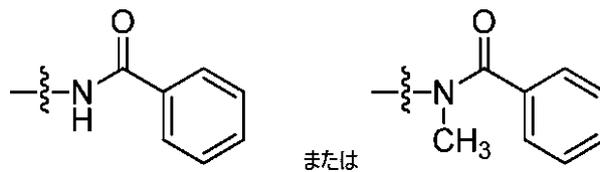
R^4 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

波線は I_N への共有結合部位を示し、

前記ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、前記ベンズアミド部分のアミド窒素は、前記環化の部位であり、よって、 R^4 は共有結合で置き換えられている〕、

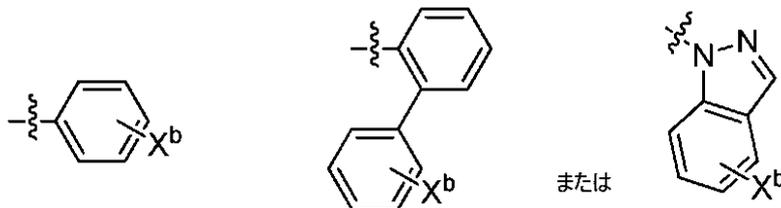
より具体的には、前記ベンズアミド部分が、構造：

【化409】



を有し、または、前記NAMPTテール(T_N)単位が、必要に応じて置換されている（ヘテロ）アリールまたはビアリール部分であり、またはこれで構成され、特に構造：

【化410】



をそれぞれ有する〔式中、

X^b は - H、ハロゲン、- OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは - NH_2 （必要に応じて置換されている）であり、

波線は、 I_N への共有結合部位を示す〕、請求項27に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項34】

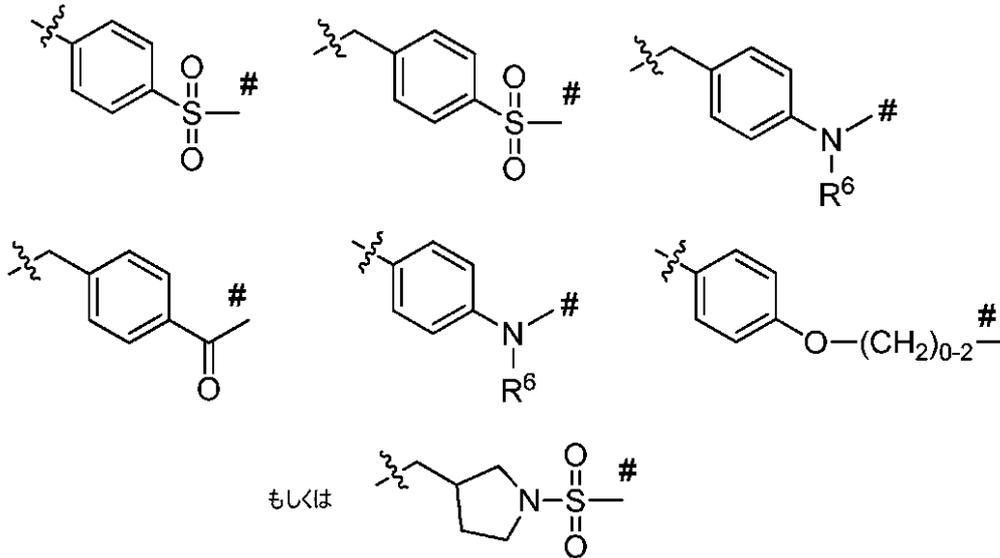
I_N が - $CH_2 - (CH_2)_{3 \sim 7} - CH_2 -$ 、- $CH_2 - (CH_2)_{3 \sim 7} - CH_2 - O -$ 、- $CH_2 - (CH_2)_{3 \sim 7} - C(=O) -$ 、- $CH_2 - (CH_2)_{3 \sim 7} - S(=O)_2 -$ もしくは - $CH_2 - (CH_2)_{3 \sim 7} - S(=O) -$ であるか、または、 I_N が、構造：

10

20

30

【化 4 1 1】



10

を有する [式中、波線が DA への共有結合部位を示し、ポンド記号 (#) は T_N への共有結合部位を示し、

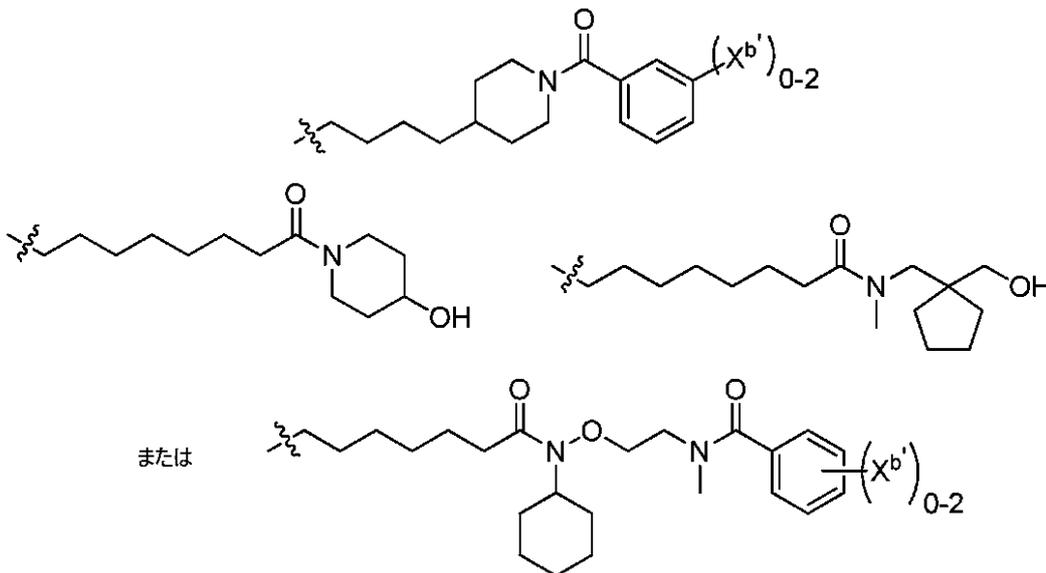
R⁶ は水素、C₁ ~ C₄ アルキル、-CH₂CH=C(CH₃)₂、または -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂である]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

20

【請求項 35】

- I_N - T_N が、構造：

【化 4 1 2】



30

を有し [式中、

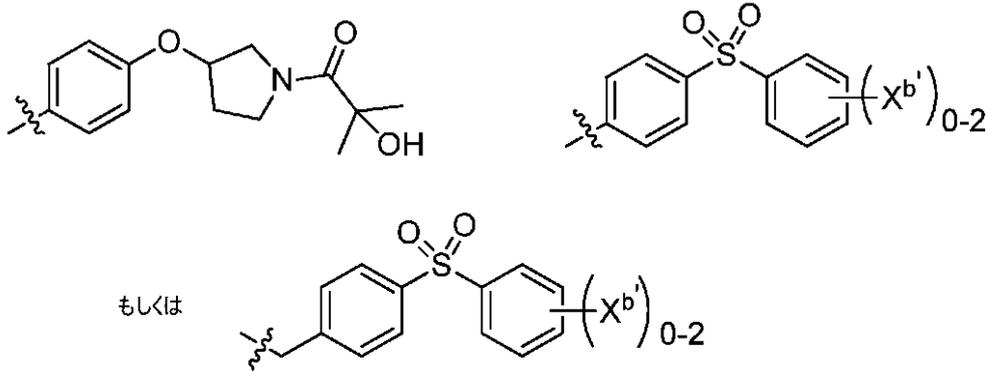
X^{b'} は、存在する場合、独立して、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルコキシ、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルおよび -NH₂ (必要に応じて置換されている) からなる群から選択され、

波線は DA への共有結合部位を示す]、または

40

- I_N - T_N が、構造：

【化 4 1 3】



10

を有する [式中、

$X^{b'}$ は、存在する場合、 $-OH$ および NH_2 (必要に応じて置換されている) およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 X^b の一方は $-OH$ または $-NH_2$ (必要に応じて置換されている)、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

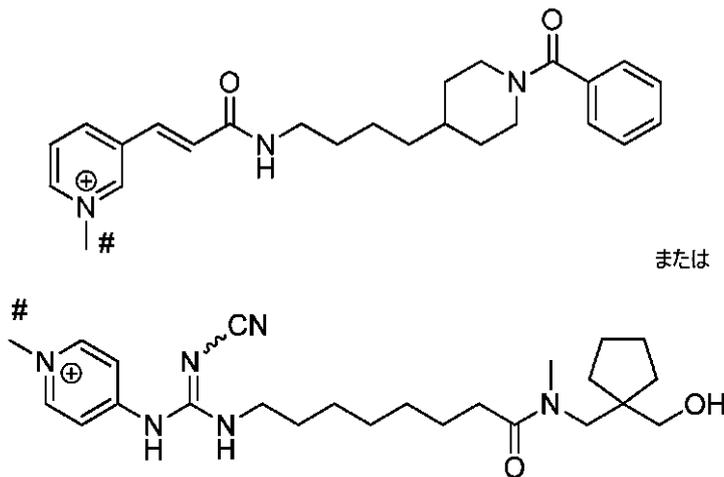
波線は DA への共有結合部位を示す]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項 36】

前記四級化 NAMP T 薬物 (D^+) 単位が、構造 :

20

【化 4 1 4】



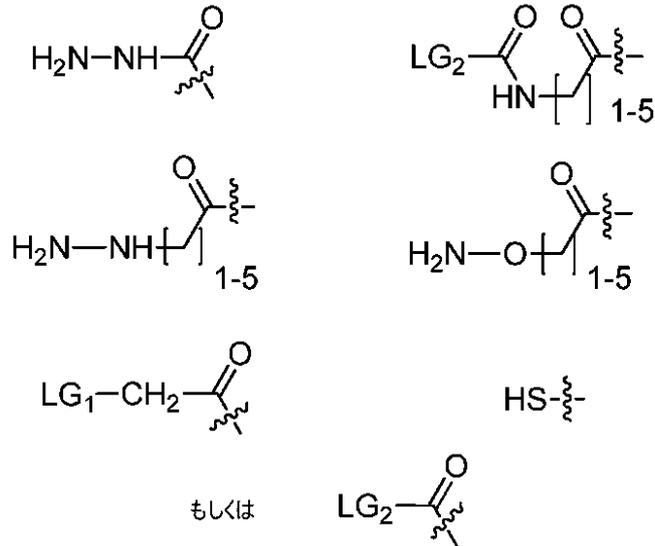
30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する (式中、ポンド記号 (#) は L_0 による四級化の部位を示す)、請求項 26 に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項 37】

L_R' が、構造 :

【化 4 1 5】

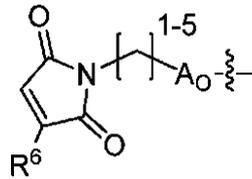


10

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、
 LG₁ は標的化剤求核剤による求核性置換のための脱離基であり、
 LG₂ は標的化剤へのアミド結合形成のための脱離基であるか、または標的化剤へのアミ
 ド結合形成のために活性化可能なカルボン酸を提供するための -OH であり、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]、あるいは
 L_{R'} が、構造：

20

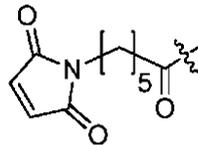
【化 4 1 6】



を有し [式中、
 R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、
 A₀ は第 2 の必要に応じて付したストレッチャー単位であり、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]、
 特に、構造：

30

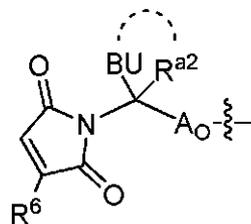
【化 4 1 7】



を有し、あるいは L_{R'} が、構造：

40

【化 4 1 8】



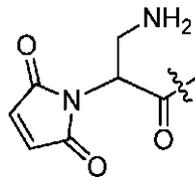
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、
 R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、

50

A₀は第2の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 BUは塩基性単位であり、
 R^{a2}は必要に応じて置換されているC₁~C₁₂アルキルであり、
 点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化の不在下で、BUは非環式塩基性単位であり、または前記環化の存在下で、BUは環化した塩基性単位であり、R^{a2}およびBUは、両方が結合している炭素原子と一緒に、BUの第2級または第3級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロC₃~C₂₀ヘテロシクロを規定し、
 前記非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、前記塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されており、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]、
 特に、構造：

10

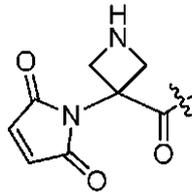
【化419】



またはその塩、特に、薬学的に許容される塩を有し、あるいは
 特に、構造：

20

【化420】



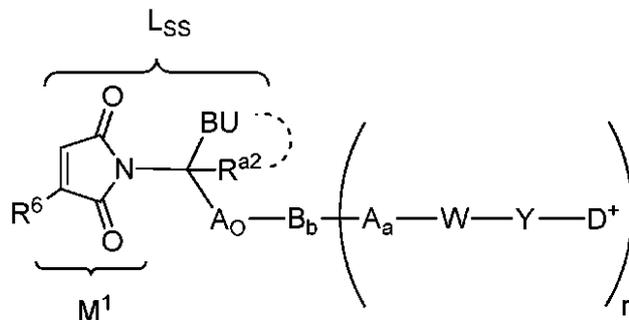
またはその塩、特に、薬学的に許容されるその塩を有する、請求項26から36のいずれか一項に記載の薬物リンカー化合物。

30

【請求項38】

前記化合物が、式Iaまたは式Ibの構造：

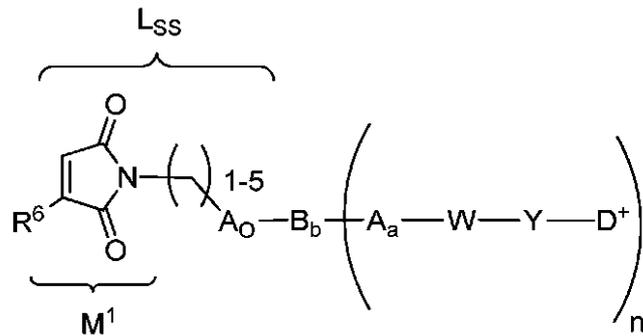
【化421-1】



40

(式 Ia)

【化421-2】



(式 Ib)

10

の塩形態、特に、薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

A_0 は第2の必要に応じて置換されたストレッチャー単位であり、

W はペプチド切断可能単位であるか、または

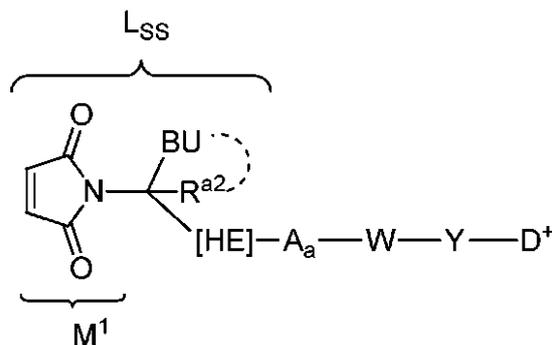
$W - Y$ は、式 - $Y (W')$ - (式中、 W' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、 Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、

Y は、 PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]

20

前記薬物リンカー化合物もしくは前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W' への酵素的作用が、前記四級化 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP T i$ 化合物としての放出を開始することが可能であり、特に、前記化合物が、構造：

【化422】



30

の塩形態、特に、薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

$[HE]$ は A_0 として、必要に応じて置換された加水分解促進単位であり、

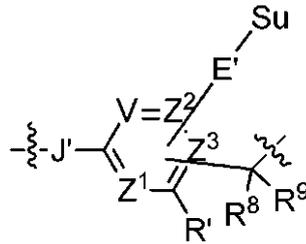
W はペプチド切断可能単位であり、 Y は PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記薬物リンカー化合物もしくは前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の $W - Y$ 結合を切断して、前記四級化 $NAMP T$ 薬物単位 (D^+) の、 $NAMP T i$ 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、または

40

$W - Y$ が、構造：

【化 4 2 3】



もしくはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する式 - Y (W ') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、 S u は炭水化物部分であり、 - E ' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、 S u - E ' は W ' であり、前記グルクロニド単位構造の残りは W ' に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

10

J ' は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、 V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ は、独立して = N - または = C (R ^{2 4}) - であり、各 R ^{2 4} は、独立して、水素および C ₁ ~ C _{1 2} アルキル、C ₂ ~ C _{1 2} アルケニルおよび C ₂ ~ C _{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている) 、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、 - E ' - S u 、および - C (R ⁸) (R ⁹) - からなる群から選択され、ただし、1つおよび1つのみの - C (R ⁸) (R ⁹) - 部分ならびに1つおよび1つのみの - E ' - S u 部分が存在するものとし、

20

V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ の1つは、R ^{2 4} が - C (R ⁸) (R ⁹) - である = C (R ^{2 4}) - であり、V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ の別の1つは、R ^{2 4} が - E ' - S u である = C (R ^{2 4}) - であり、

ただし、前記 - C (R ⁸) (R ⁹) - および - E ' - S u 部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

R ⁸ および R ⁹ は、独立して、水素、もしくは C ₁ ~ C _{1 2} アルキル、C ₂ ~ C _{1 2} アルケニルもしくは C ₂ ~ C _{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている) 、もしくは C ₆ ~ C _{2 0} アリールもしくは C ₅ ~ C _{2 0} ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または

R ⁸ および R ⁹ は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C ₅ ~ C _{2 0} カルボシクロを規定し、

30

R ' は、水素または - N O ₂ 、または他の電子求引基または - O C ₁ ~ C ₆ アルキル、または他の電子供与基であり、

J ' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、前記グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L _S S もしくは L _S 1 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 - C (R ⁸) (R ⁹) - 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の D ⁺ への共有結合部位を示す]

そのグリコシド結合の切断をもたらす、前記グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、前記四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) の、N A M P T i 化合物としての、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、

40

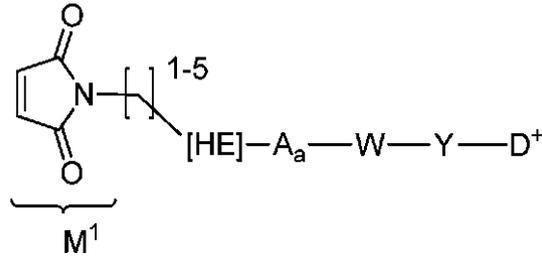
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている式 1 の組成物に対応する構造のものであり、

B U の塩基性官能基が必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子が必要に応じて保護されており、

あるいは

前記化合物が、構造 :

【化 4 2 4】



の塩形態、特に、薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

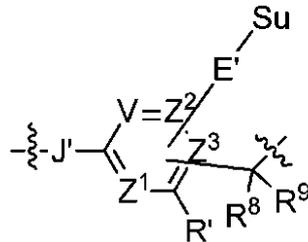
[H E] は、A₀として、必要に応じた加水分解促進単位であり、

Wはペプチド切断可能単位であり、YはP A BまたはP A B型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、

前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記W - J'結合の切断をもたらす、前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記四級化N A M P T薬物単位 (D⁺) の、N A M P T i化合物としての放出を開始し、または

W - Yが、構造：

【化 4 2 5】



またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、S uは炭水化物部分であり、- E' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、S u - E'はW'であり、前記グルクロニド単位構造の残りは、W'に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

J'は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、

V、Z¹、Z²およびZ³は、独立して、= N - または = C (R^{2 4}) - であり、各R^{2 4}は、独立して、水素およびC₁ ~ C_{1 2}アルキル、C₂ ~ C_{1 2}アルケニルおよびC₂ ~ C_{1 2}アルキニル (必要に応じて置換されている)、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、- E' - S u、および - C (R⁸) (R⁹) - からなる群から選択され、

ただし、1つおよび1つのみの - C (R⁸) (R⁹) - 部分ならびに1つおよび1つのみの - E' - S u部分が存在するものとし、

V、Z¹、Z²およびZ³の1つは、R^{2 4}が - C (R⁸) (R⁹) - である = C (R^{2 4}) - であり、V、Z¹、Z²およびZ³の別の1つは、R^{2 4}が - E' - S uである = C (R^{2 4}) - であり、

ただし、前記 - C (R⁸) (R⁹) - および - E' - S u部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、もしくはC₁ ~ C_{1 2}アルキル、C₂ ~ C_{1 2}アルケニルもしくはC₂ ~ C_{1 2}アルキニル (必要に応じて置換されている)、もしくはC₆ ~ C_{2 0}アリールもしくはC₅ ~ C_{2 0}ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または

R⁸およびR⁹は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているC₅ ~ C_{2 0}カルボシクロを規定し、

R'は、水素または - N O₂、または他の電子求引基または - O C₁ ~ C₆アルキル、または他の電子供与基であり、

10

20

30

40

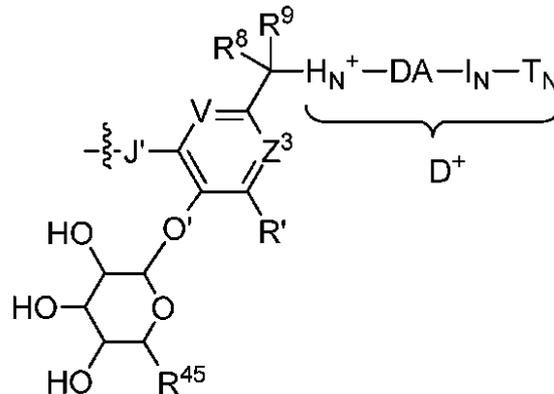
50

J' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、前記グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_S S もしくは L_S 1 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 - C (R⁸) (R⁹) - 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の D⁺ への共有結合部位を示す]

前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のそのグリコシド結合の切断がもたらす前記グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、前記四級化 N A M P T 薬物 (D⁺) 単位の、N A M P T i 化合物としての放出を開始し、特に W - Y が、式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ、これに対して、 - Y (W') - D⁺ が構造：

10

【化 4 2 6】



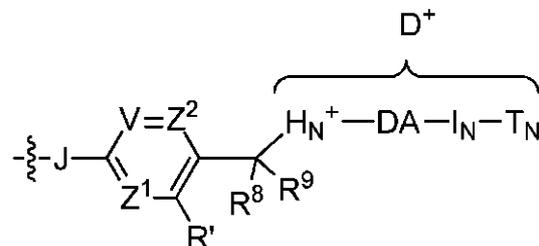
20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、R' は水素または - NO₂ または他の電子求引基であり、R^{4 5} は - CH₂ OH または - CO₂ H である]、

または

特に W が、ペプチド切断可能単位であり、この単位に対して - Y - D⁺ が、構造：

【化 4 2 7】



30

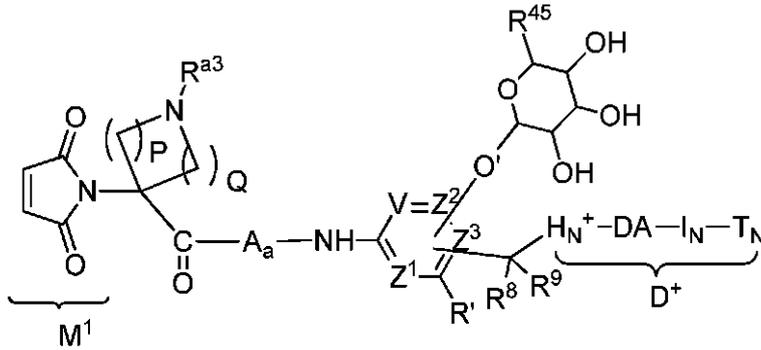
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有し [式中、R' は水素または - OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、J は、波線で示されている通り、W に結合している、必要に応じて置換されているヘテロ原子である]、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のその結合の切断が、前記四級化 N A M P T 薬物 (D⁺) 単位の、式 H_N - D A - I_N - T_N の N A M P T i 化合物としての放出を開始する、請求項 2 7 に記載の薬物リンカー化合物。

40

【請求項 3 9】

W - Y が、式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ、前記化合物が、構造：

【化 4 2 8】



10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a3} は -H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている -C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または -R^{PEG1} - O - (CH₂CH₂O)₁₋₃₆ - R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アルキレンであり、R^{PEG2} は -H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

20

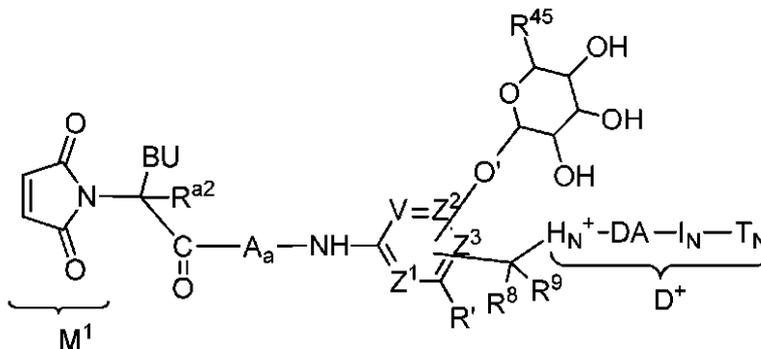
R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a3} は適切なアミン保護基であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始し、

あるいは

前記化合物が、構造：

【化 4 2 9】



30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

BU は、構造 - [C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃ - N(R^{a3})(R^{a3}) を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは C₁ ~ C₄ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、(C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ アルキル -、もしくは (C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₆ シクロアルキルを規定し、R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁

40

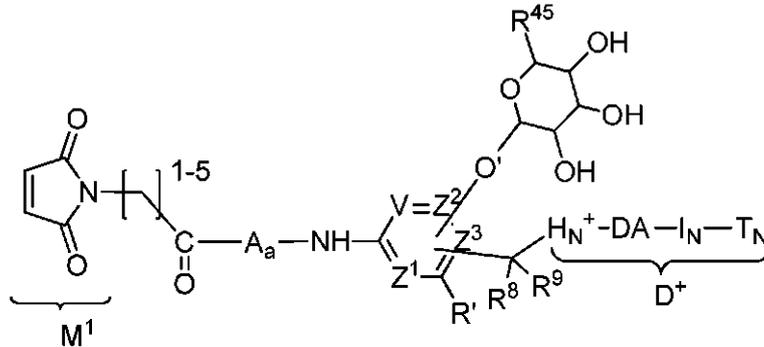
50

~ C₆ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、前記塩基性窒素が骨格原子である C₃ ~ C₆ ヘテロシクリルを規定し、
BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその前記塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

- O' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、
前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、NAMP T i 化合物としての放出を開始し、
あるいは

前記化合物が、構造 :

【化 4 3 0】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R' は水素または - NO₂ または他の電子求引基であり、

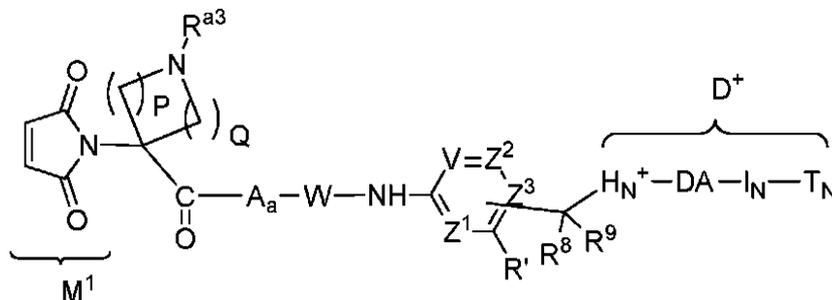
R⁴⁵ は - CH₂ OH または - CO₂ H であり、

R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

- O' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、
前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、NAMP T i 化合物としての放出を開始し、
または

W がペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、構造 :

【化 4 3 1】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または - OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a3} は - H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている - C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または - R^{PEG1} - O - (CH₂CH₂O)₁₋₃₆ - R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アルキレンであり、R^{PEG2} は - H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a3} は適切なアミン保護基である]、

10

20

30

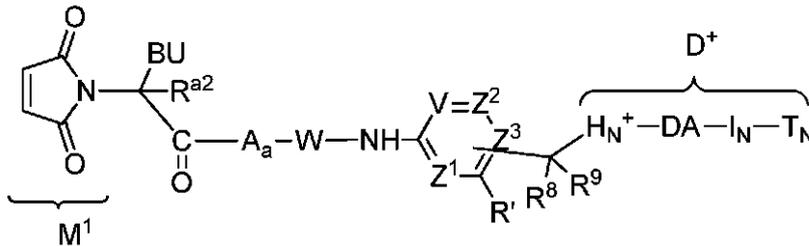
40

50

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断し、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、
あるいは

前記化合物が、構造：

【化432】



10

の適切な塩形態で表され [式中、

R' は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

BU は、構造 - [C (R^{a1}) (R^{a1})] - [C (R^{a1}) (R^{a1})]₀₋₃ - N (R^{a3}) (R^{a3}) を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは C₁ ~ C₄ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、(C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ アルキル -、もしくは (C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} が、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₆ シクロアルキルを規定し、

20

BU 結合している塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]、

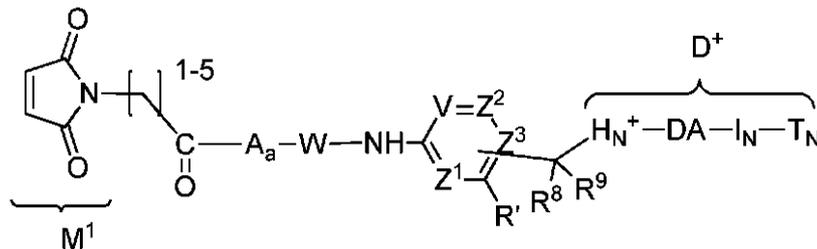
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 W - NH 結合を切断し、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、
あるいは

30

あるいは

前記化合物が、構造：

【化433】



40

の適切な塩形態で表され [式中、

R' は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルである]、

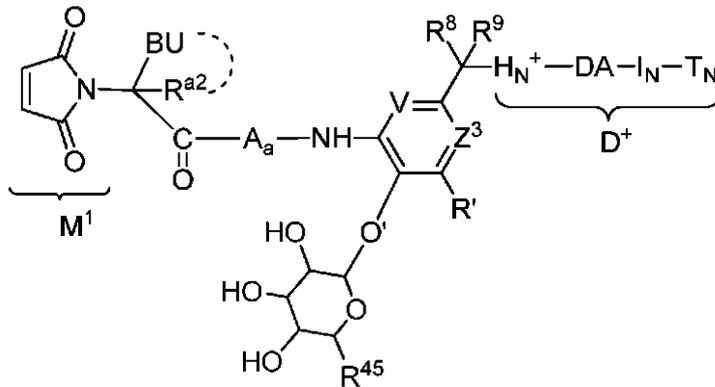
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 W - NH 結合を切断し、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、請求項38に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項40】

W - Y が、式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ、前記化合物が、構造

50

:
【化434】



10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは $(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル (必要に応じて置換されている) であるか、または2つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、前記塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、

R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル (点線の曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している) であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の1つまたは R^{a3} の1つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

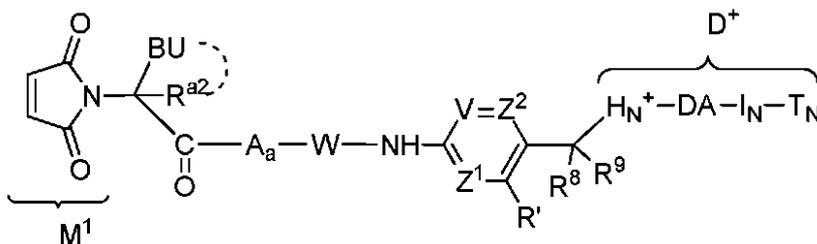
BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

$-O'$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O-グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D^+) 単位の、NAMP T i 化合物としての放出を開始し、

または

W が、ペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、構造：

【化435】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は、構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1$

50

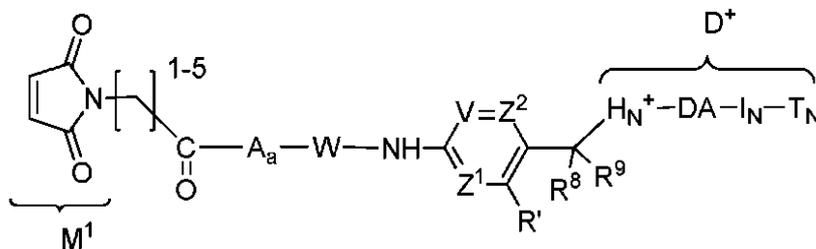
~ C₄ アルキル -、もしくは (C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または2つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₆ シクロアルキルを規定し、R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、前記塩基性窒素が骨格原子である C₃ ~ C₆ ヘテロシクリルを規定し、R^{a2} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキル (点線の曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している) であり、R^{a2} が C₁ ~ C₆ アルキルの場合、R^{a1} の1つまたは R^{a3} の1つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始し、あるいは

前記化合物が、構造：

【化 4 3 6】

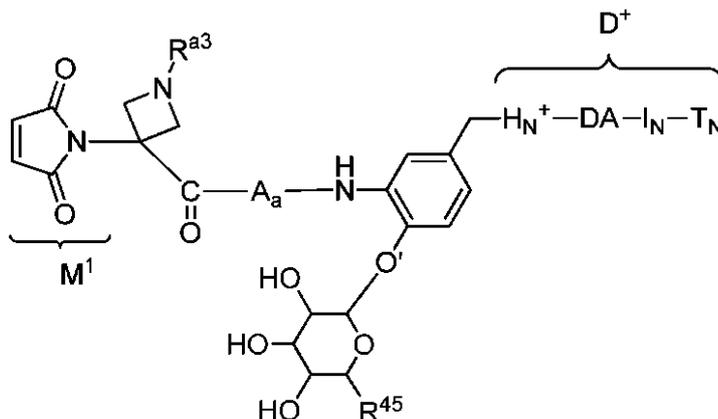


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、R¹ は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 W - NH 結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の NAMPT i 化合物としての放出を開始し、

特に W - Y が式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ、前記化合物が、構造：

【化 4 3 7】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a3} は -H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置

10

20

30

40

50

換されている - C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または - R^{PEG1} - O - (CH₂ CH₂ O)₁ ~ ₃₆ - R^{PEG2} (式中、 R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アルキレンであり、 R^{PEG2} は - H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

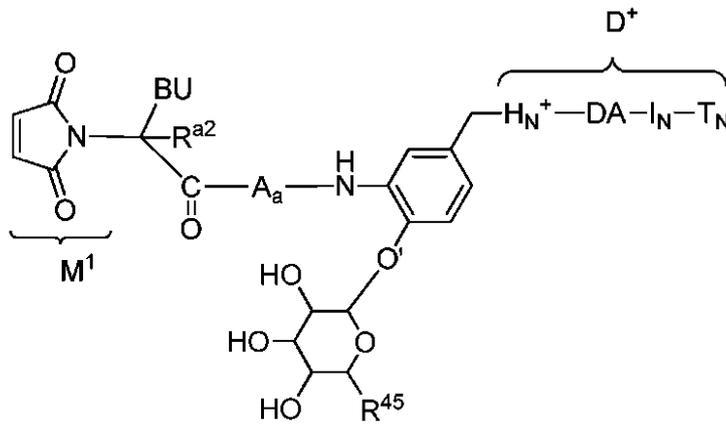
R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a3} は適切なアミン保護基であり、

- O' - はグリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、 NAMP T i 化合物としての放出を開始し、

あるいは

前記化合物が、構造 :

【化 4 3 8】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R⁴⁵ は - CH₂ OH または - CO₂ H であり、

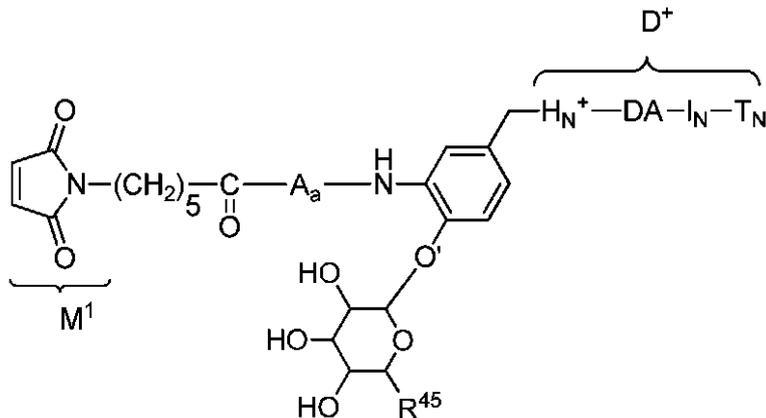
BU は - CH₂ - NH₂ (必要に応じてプロトン化されている) であり、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

R^{a2} は水素であり、

- O' - はグリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、 NAMP T i 化合物としての放出を開始し、

あるいは前記化合物が、構造 :

【化 4 3 9】

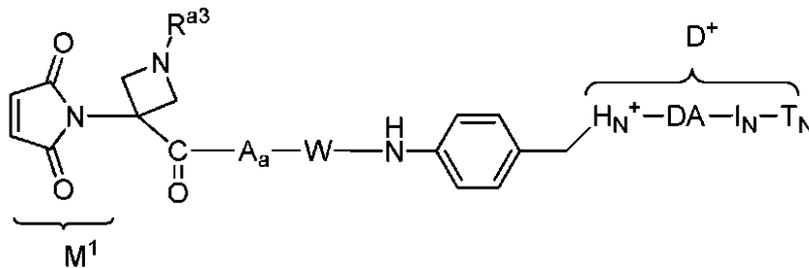


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R⁴⁵ は - CH₂ OH または - CO₂ H であり、

- O' - はグリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、前

記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、またはWがペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、構造：
【化440】



10

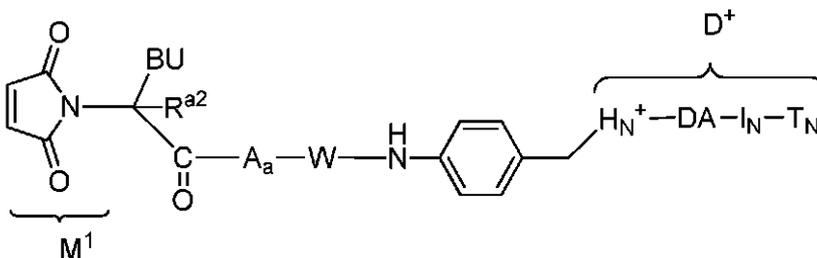
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、

R^{a3}は-H、または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されている-C₁~C₄アルキレン-(C₆~C₁₀アリール)、または-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}(式中、R^{PEG1}はC₁~C₄アルキレンであり、R^{PEG2}は-HまたはC₁~C₄アルキルである)であり、R^{a3}に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、または、構造：

20

【化441】



30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、

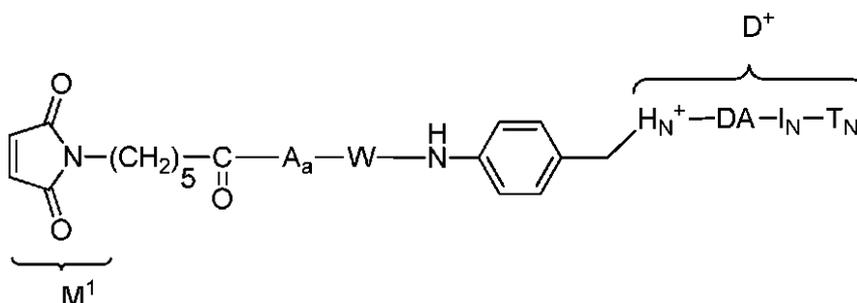
BUは-CH₂-NH₂(必要に応じてプロトン化されている)であり、R^{a2}は水素である]、

前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、あるいは

40

前記化合物が、構造：

【化442】



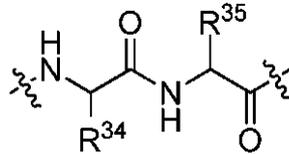
50

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、請求項38に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項41】

Wが、構造：

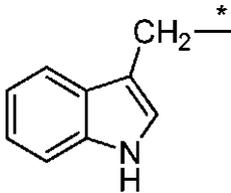
【化443】



10

を有するジペプチドを含有するペプチド配列で構成されるペプチド切断可能単位[式中、R³⁴は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH(OH)CH₃であるか、または構造

【化444】



20

を有し(式中、アスタリスクは、前記ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す)、R³⁵は、メチル、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、または-(CH₂)₂CO₂Hであり、前記カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Yへの共有結合部位を示し、前記窒素原子に隣接する波線は、前記ジペプチドの前記ペプチド配列の残りへの共有結合部位を示す]、前記共有結合が、アミド結合を介し、前記ジペプチドが、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するための、Yへの前記アミド結合のプロテアーゼ切断に対する認識部位を提供し、

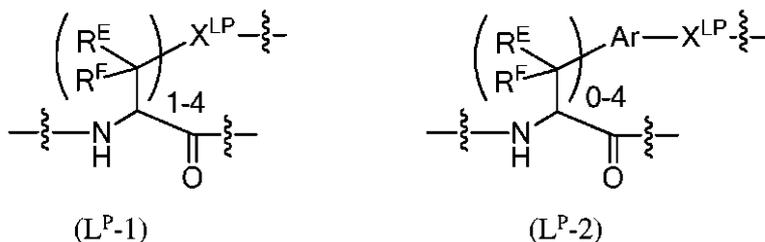
30

特に前記ジペプチドが、-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-、および-Trp-Cit-からなる群から選択され、Citがシトルリンである、請求項38に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項42】

Aまたはそのサブユニットが-L^P(PEG)-であり、-L^P-またはそのサブユニットが、式L^P-1もしくはL^P-2の構造：

【化445】



40

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し[式中、X^{L^P}は、-O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-、-

50

$N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-$ 、および $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロからなる群から選択され、

各 R^{L^P} は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R^{L^P} のうちの2つは、これらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの R^{L^P} は以前に定義された通りであり、

Ar は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン（必要に応じて置換されている）であり、

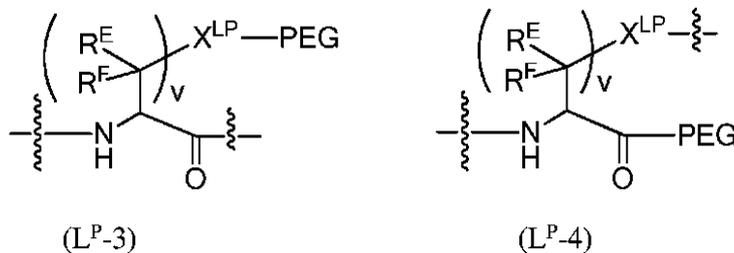
各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択され、

または R^E および R^F は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来の R^E および R^F は、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F は以前に定義された通りであり、

一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線は前記リガンド薬物コンジュゲート組成物を表す構造内の式 L^P-1 または式 L^P-2 の共有結合を示す、

または $-L^P(PEG)-$ が、式 L^P-3 もしくは式 L^P-4 の構造：

【化446】



またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し [式中、

下付き文字 v は $1 \sim 4$ の範囲の整数であり、

X^{L^P} は、 $-O-$ 、 $-NR^{L^P}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{L^P})-$ 、 $-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-$ 、 $-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-$ 、および $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロからなる群から選択され、

各 R^{L^P} は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R^{L^P} のうちの2つは、これらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの R^{L^P} は以前に定義された通りであり、

Ar は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン（必要に応じて置換されている）であり、

各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、

または R^E および R^F は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来の R^E および R^F は、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F は以前に定義された通りであり、または

$-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{L^P}-$ の側鎖は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖に

10

20

30

40

50

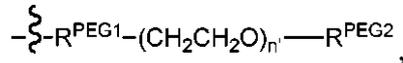
より提供され、

一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線は前記リガンド薬物コンジュゲート組成物を表す構造内の式 L^P - 1 または式 L^P - 2 の共有結合を示し、

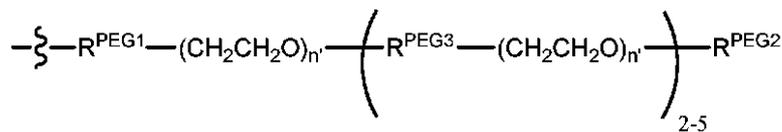
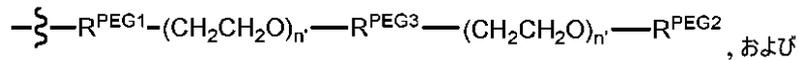
特に上記式のいずれか 1 つにおいて、R^E および R^F は、独立して、-H、および -C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され、X^{L^P} は、-O-、-NH、-S- および -C(=O)- からなる群から選択される]、

および、L^P - 3 もしくは L^P - 4 において、PEG が、

【化 4 4 7】



10



からなる群から選択される構造を有し (式中、波線は、並列接続単位 (L_p) の X^{L^P} への結合部位を示し、

下付き文字 n' は、独立して、1 ~ 72 の範囲であり、

R^{PEG1} は必要に応じた PEG 結合単位であり、

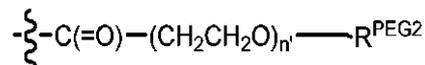
R^{PEG2} は PEG キャッピング単位であり、

R^{PEG3} は PEG カップリング単位である)

または

X^{L^P} - PEG が、構造 :

【化 4 4 8】

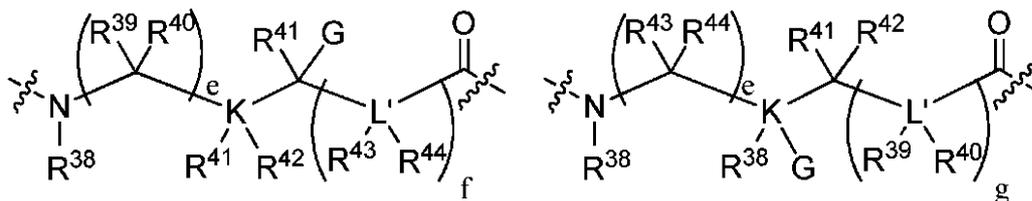


を有し (式中、下付き文字 n' は 8、12 または 24 であり、R^{PEG2} は H または -CH₃ である)、

30

あるいは、A またはそのサブユニットが、式 (3) または式 (4) の構造 :

【化 4 4 9】



(3)

(4)

40

を有し [式中、波線は、前記組成物構造内の共有結合を示し、

K および L' は、独立して、C、N、O または S であり、ただし、K または L' が O または S の場合、K への R⁴¹ および R⁴² または L' への R⁴³ および R⁴⁴ は存在しないものとし、K または L' が N の場合、K への R⁴¹、R⁴² のうちの 1 つまたは L' への R⁴²、R⁴³ のうちの 1 つは存在しないものとし、ただし、2 つの隣接する L' は、独立して、N、O、または S として選択されないものとし、

下付き文字 e および f は、0 ~ 12 の範囲の独立して選択された整数であり、下付き文字 g は 1 ~ 12 の範囲の整数であり、

G は、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-OR^{P^R}、-CO₂H、CO₂R^{P^R} (式中、R^{P^R} は適切な保護基である) であるか、または

50

Gは、 $-N(R^{P R})(R^{P R})$ (式中、 $R^{P R}$ は独立して保護基であるか、または $R^{P R}$ は一緒になって適切な保護基を形成する)であるか、または

Gは、 $-N(R^{4 5})(R^{4 6})$ (式中、 $R^{4 5}$ 、 $R^{4 6}$ の一方は水素または $R^{P R}$ であり($R^{P R}$ は適切な保護基である)、他方は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである)であり、

$R^{3 8}$ は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

$R^{3 9} \sim R^{4 4}$ は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、または

$R^{3 9}$ 、 $R^{4 0}$ は、両方が結合している炭素原子と一緒に、または $R^{4 1}$ 、 $R^{4 2}$ は、Kが炭素原子の場合、両方が結合しているKと一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{4 1} \sim R^{4 4}$ は本明細書で定義された通りであるか、

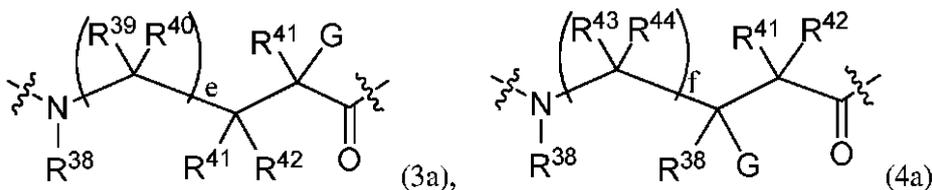
または $R^{4 3}$ 、 $R^{4 4}$ は、 L' が炭素原子の場合、両方が結合している L' と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{3 9} \sim R^{4 2}$ は本明細書で定義された通りであるか、

または $R^{4 0}$ と $R^{4 1}$ 、または $R^{4 0}$ と $R^{4 3}$ 、または $R^{4 1}$ と $R^{4 3}$ は、両方が結合している炭素原子またはヘテロ原子と、ならびにそれらの炭素原子および/またはヘテロ原子の間に介在する原子と一緒に、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクロまたは $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、 $R^{3 9}$ 、 $R^{4 4}$ および $R^{4 0} \sim R^{4 3}$ の残りは本明細書で定義された通りであり、

ただし、KがOまたはSの場合、 $R^{4 1}$ および $R^{4 2}$ は存在しないものとし、KがNの場合、 $R^{4 1}$ 、 $R^{4 2}$ のうちの1つは存在しないものとし、 L' がOまたはSの場合、 $R^{4 3}$ および $R^{4 4}$ は存在しないものとし、 L' がNの場合、 $R^{4 3}$ 、 $R^{4 4}$ のうちの1つは存在しないものとする]、

特に、式：

【化450】



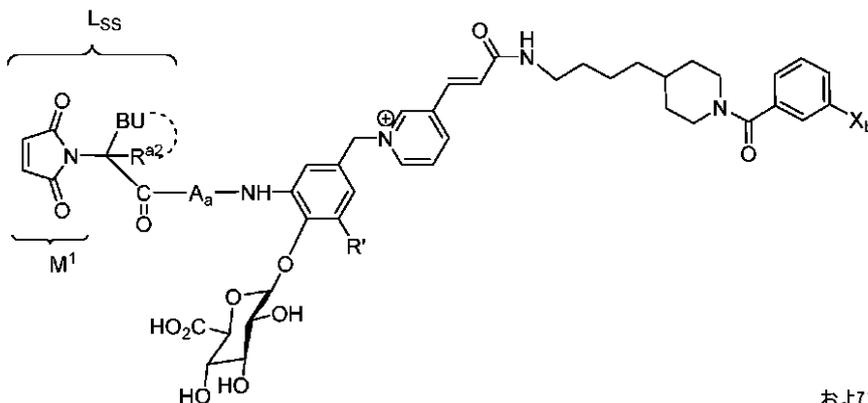
を有し(式中、下付き文字eおよびfは独立して0または1である)、

あるいはA、またはそのサブユニットが、アルファ-アミノ、ベータ-アミノまたは別のアミン含有酸残基である、請求項38に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項43】

前記組成物が、構造：

【化451】



および/または

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、

10

20

30

40

50

下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
 BU は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

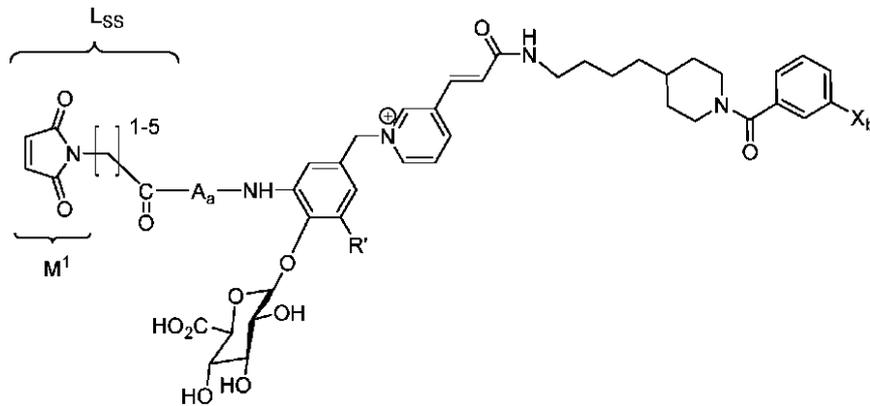
R' は水素または $-NO_2$ であり、

X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]、

または

前記化合物が、構造：

【化 4 5 2】



10

20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、

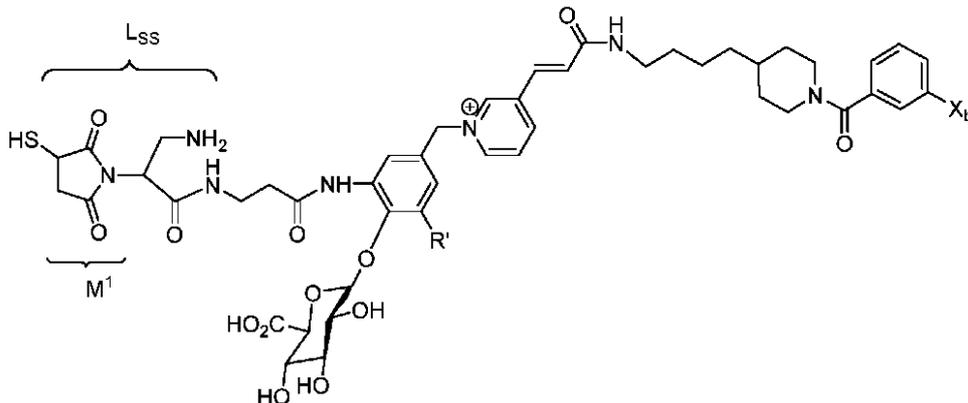
R' は水素または $-NO_2$ であり、

X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]、

特に

前記化合物が、構造：

【化 4 5 3】



30

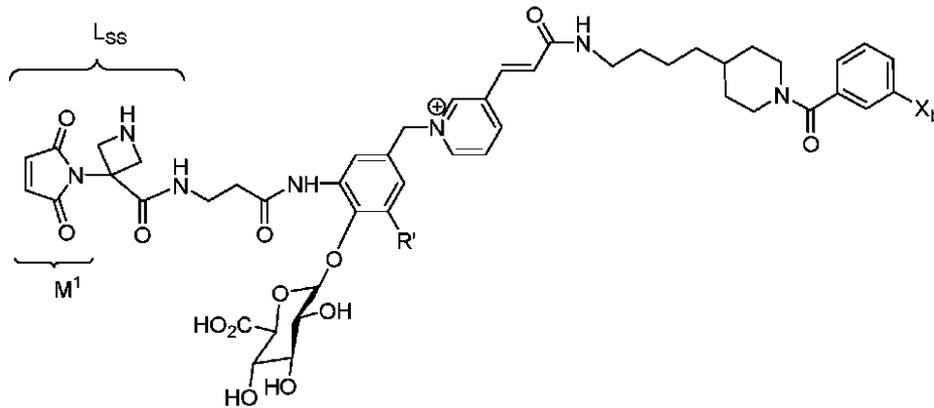
40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

または特に、

前記化合物が、構造：

【化 4 5 4】



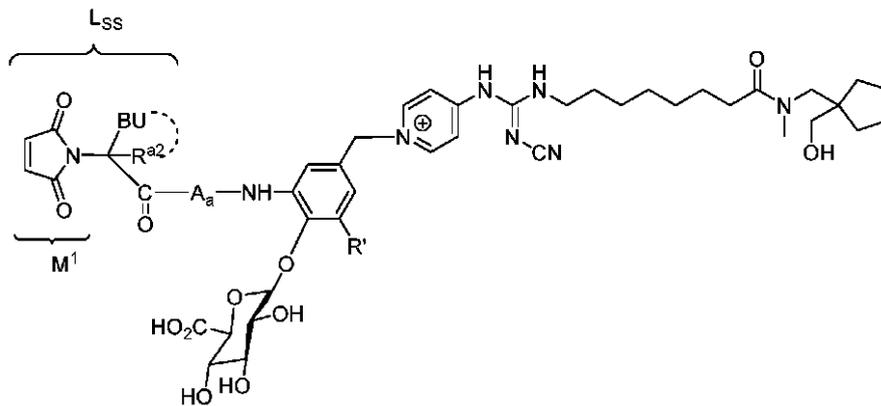
10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

【請求項 4 4】

前記化合物が、構造：

【化 4 5 5】



20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、

B U は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

B U は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒に、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線が存在し、

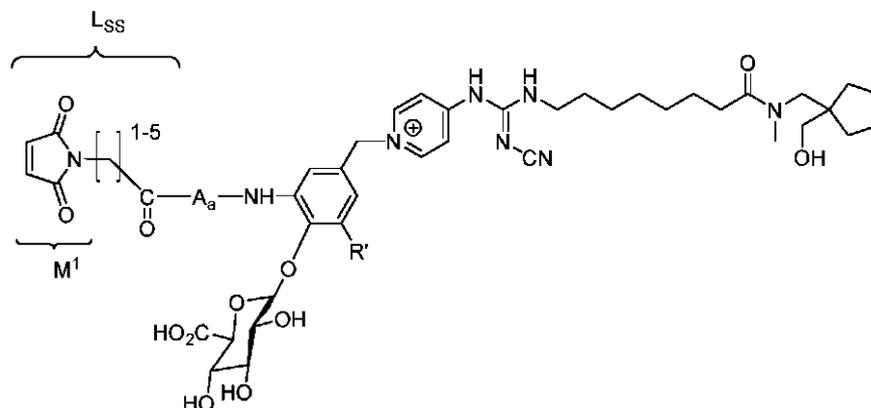
R' は水素または $-NO_2$ であり、

X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]、

または

組成物が、構造：

【化 4 5 6】



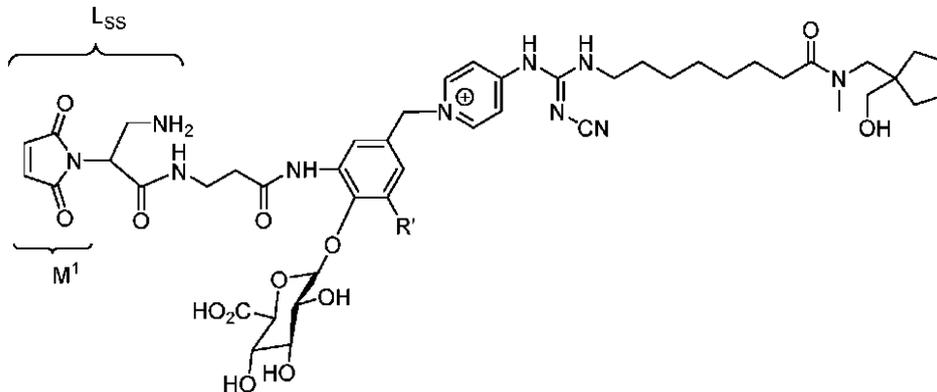
40

50

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
R' は水素または -NO₂ であり、
X^b は -H、-OH または -NH₂ である〕、
特に

前記化合物が、構造：

【化 4 5 7】

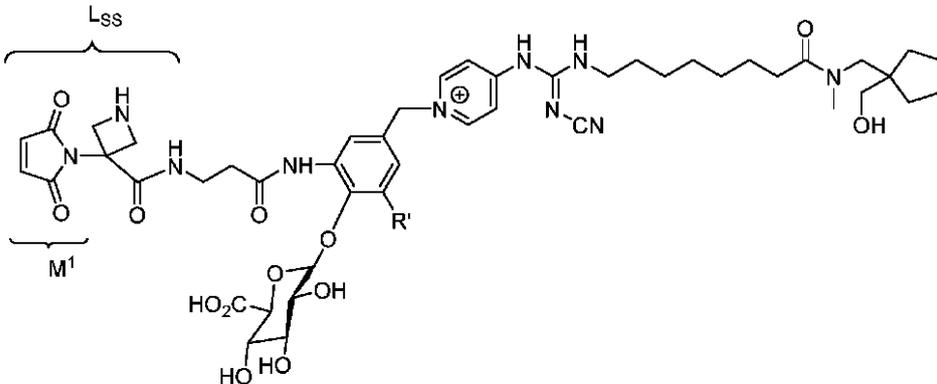


10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、
または特に

前記化合物が、構造：

【化 4 5 8】



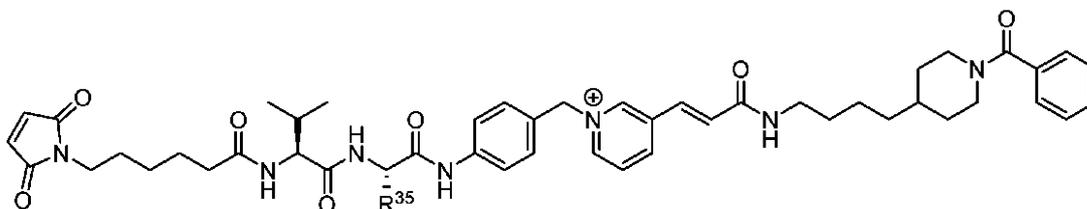
30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、請求項 27 に記載の薬物リンカー
化合物。

【請求項 45】

構造：

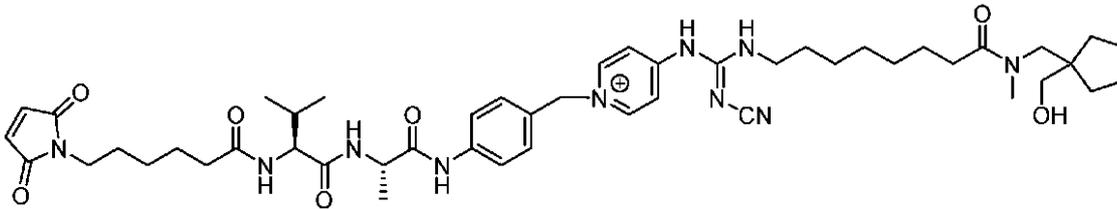
【化 4 5 9】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、
または
構造：

【化 4 6 0】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年4月27日に出願された米国出願第62/490,733号および2017年10月18日に出願された第62/573,987号に対する優先権の利益を主張し、これらいずれも、全体が参照によって援用される。

【背景技術】

【0002】

本発明は、所与の病態に伴う異常細胞内でのニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) の細胞内産生を阻害する化合物の標的送達のためのリガンド薬物コンジュゲートに関する。異常細胞 (典型的に異常な哺乳動物細胞である) は、これらの持続性または増大した代謝活動により、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、エネルギー需要が増加する。それらの需要を満たすための ATP レベルは、酸化リン酸化と糖分解経路 (これらは両方とも真核細胞における ATP 産生に寄与している) において往復する電子に対する同等レベルの NAD^+ に依存する。エネルギー需要の増加を満たすことに加えて、 NAD^+ の連続的産生は、ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ (PARP)、モノ (ADP リボース) トランスフェラーゼ (ART) およびサーチュインを含めた様々な細胞内酵素によるそのコファクターの代謝回転により必要とされる。がん細胞は、異常細胞の1つの種類であるが、がん細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、そのコファクターの有意に増加した代謝回転により、これらのエネルギー需要を支持するための NAD^+ の細胞内濃度の維持の破壊に対して特に感受性があると考えられている。そのより大きな感受性はまた、それらの異常細胞が、ATP を産生するために、酸化リン酸化の代わりに糖分解経路により大きく依存するためでもあり得、それらのがん細胞が低酸素条件下にない場合でも、この糖分解経路はその任務において効率が低い。

20

30

【0003】

真核細胞における NAD^+ の細胞内濃度は、トリプトファンから出発して新規の経路により、またはより効率的には、ピリジン含有前駆体、例えば、ニコチン酸、ニコチンアミドおよびニコチンアミドリボースなどの食事からの取り込み、もしくは NAD^+ 消費酵素の活動後のこれらの化合物の再利用によって、サルベージ経路を介して生じる。ニコチンアミドは、 NAD^+ の細胞内補充のため、哺乳動物細胞においてニコチン酸よりも優先的に復旧し、ニコチンアミドに対する律速酵素はニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) である。NAMPT は、ニコチンアミドおよび 5 - ホスホ - D - リボース 1 - ジホスフェート (PRPP) からニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) を合成し、これに続いて、ニコチンアミドモノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼにより NMN が NAD^+ に変換する。サルベージ経路を介した NAD^+ 合成の阻害は、それを基質として使用する上述の酵素がそれを消費することから、細胞内の NAD^+ を奪うはずである。よって、がん細胞における十分な程度の NAMPT の阻害は、ATP の細胞内濃度を、これらの異常細胞の継続した代謝活動を維持させるためには、もはや十分でないレベルまで降下させ、次いで、これらの死亡をもたらさずである。

40

【0004】

50

サルベージ経路におけるその中心的役割およびNAD⁺の細胞内濃度の破壊に対するがん細胞のより大きな感受性により（これは、これらの増大したまたは持続性の代謝活動を支持するのに十分なレベルのATPを維持するのを妨げる）、NAMPTをニコチンアミドの小分子模倣物の標的にすることががんの処置のために探究されてきた。がん細胞と同様に、炎症性疾患状態、例えば、関節リウマチ、エリテマトーデスおよび炎症性腸疾患などにおいて持続性の活性化を有する多形核細胞（PMNC：polymorphonucleate cell）および好中球などの炎症細胞はまた、これら異常細胞の継続した代謝活動を支持するのに十分なレベルのNADを維持するために、上昇したNAMPT mRNAおよび/またはタンパク質レベルを示す。よって、NAMPT阻害剤もまた、それらの疾患を処置するのに有用となり得る。しかし、遊離薬物として投与された場合、血小板減少症、貧血、高血糖および電解質機能障害を含めた、正常細胞に対する細胞毒性が生じることから、あらゆる病態を処置するための治療剤としてのNAMPT阻害剤の開発は失敗を繰り返す結果となった。

10

20

30

40

50

【0005】

したがって、ATPに対する増大するおよび/または連続的な需要（これはNAD⁺の同等の細胞内濃度により支持されなければならない）を有する異常細胞に起因する病態の処置のために、NAMPT阻害剤（NAMPTi）化合物の耐性（これは典型的に、治療指数の増加により反映される）を改善するための、長期にわたる、未だ対処されていない必要性が当技術分野に存在する。四級化薬物単位（D⁺）として、NAMPTi化合物に対応するまたはこれを組み込んでいる、本明細書に記載されるリガンド薬物コンジュゲートであって、そのリガンド単位がそのような異常細胞またはこのような細胞の近くを標的とするリガンド薬物コンジュゲートは、その未だ満たされていない必要性に対応する。

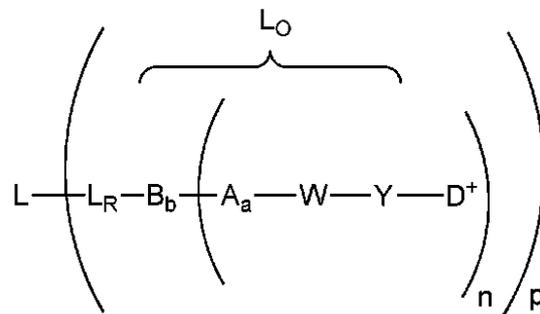
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の原理の実施形態は、式1で表されるリガンド薬物コンジュゲート組成物：

【化1】



(式 1)

【0007】

またはその塩、好ましくは薬学的に許容されるその塩であり、式中、Lはリガンド単位であり、Wはペプチド切断可能単位であり、Yは、PABまたはPAB型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位（self-immolative Spacer Unit）であるか、またはW-Yは、式-Y（W'）のグルクロニド単位（式中、W'は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、Yへのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表し、Yは以前に定義された通りである）で置き換えられ、D⁺は、必要に応じて置換されているC₅~C₂₄ヘテロアールの四級化骨格の芳香族窒素原子、または部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されているC₉~C₂₄ヘテロシクリルの四級化骨格の非芳香族窒素原子を介して、式1の組成物の構造の残りに共有結合している四級化NAMPT薬物単位であり、

【0008】

本組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分のW/W'に対する非

酵素的または酵素的作用は、四級化 N A M P T 薬物 (D +) 単位の、以前に四級化された骨格窒素原子に対応する骨格の非四級化芳香族窒素原子を有する、必要に応じて置換されている C 5 ~ C 2 4 または C 9 ~ C 2 4 ヘテロアリアルで構成される N A M P T i 化合物としての放出を開始し、このリガンド薬物コンジュゲート化合物は、式 1 で表され、式中、下付き文字 p は p ' で置き換えられ、

【 0 0 0 9 】

リガンド薬物コンジュゲートの L R は、L を介してリガンド単位と四級化薬物単位を相互接続する 1 次リンカーであり、L は、存在する、必要に応じた 2 次リンカーであり、下付き文字 a および b は、独立して、A または B の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、下付き文字 n は 1、2、3 または 4 であり、A は、第 1 の必要に応じたストレッチャーであり、下付き文字 b が 1 であり、下付き文字 n が 2、3 もしくは 4 の場合、B は存在する分枝単位であり、または下付き文字 n が 1 の場合、B は存在せず、よって、下付き文字 b は 0 であり、A および B のそれぞれは、独立して選択される単一の単位であるか、または 2、3 もしくは 4 つの独立して選択されるサブユニットで必要に応じて構成され、もしくはこれらからなり、下付き文字 p は 1 ~ 2 4 の範囲の数であり、下付き文字 p ' は 1 ~ 2 4 の範囲の整数である。

10

【 0 0 1 0 】

一部の態様では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物のリガンド単位は、抗体のものであり、よって、抗体薬物コンジュゲート (A D C) 組成物または化合物を規定し、その標的化抗体リガンド単位により認識される標的部分は、異常細胞の細胞 - 表面抗原であり、前記認識によりこうして結合された標的抗原は、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物を細胞内在化することが可能であり、抗原は典型的に、異常細胞の部位から離れた正常細胞のものと比較してより大きなコピー数で異常細胞上に存在する。

20

【 0 0 1 1 】

他の態様では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物の抗体リガンド単位は異常細胞の近くに存在する抗原を認識し、この抗原は典型的に、異常細胞の部位から離れた正常細胞のものと比較してよりたくさんのコピー数で存在し、標的抗原への結合は、異常細胞に近接して四級化 N A M P T 薬物単位を N A M P T i 化合物として放出し、これに続いて、その放出された N A M P T i 化合物が異常細胞へと侵入する結果となる。

30

【 0 0 1 2 】

それらの態様のいずれか 1 つにおいて、四級化 N A M P T 薬物単位は、異常細胞内で、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物から、N A M P T i 化合物として放出されるか、またはリガンド薬物コンジュゲートの標的とされた異常細胞の近くに放出されることで、異常細胞内の N A M P T の細胞内阻害の治療効果を発揮する。

【 0 0 1 3 】

一部の態様では、四級化 N A M P T 薬物単位 (D +) は、一般的構造：

【 化 2 】



【 0 0 1 4 】

の塩形態、好ましくは、薬学的に許容される塩形態で表され、H N + は、D + の四級化構成成分としての四級化 N A M P T ヘッド単位であり、その構成成分の必要に応じて置換されている C 5 ~ C 2 4 ヘテロアリアルまたは部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている C 9 ~ C 2 4 ヘテロシクリルは、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、この系の骨格窒素原子は、H N + への波線で示されている通り、L 0 への四級化部位であり、

40

【 0 0 1 5 】

D A は、ドナー - 受容体単位であり、このドナー - 受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、5 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の 2 もしくは 3 位で、または 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳

50

香族環系の3もしくは4位で炭素骨格原子に結合しており、DAが、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要なに応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の6, 5-または6, 6-縮合環系をもたらす、

【0016】

DAの前記結合は、5または6員の窒素含有環系の骨格窒素原子に対するものであり、6員の窒素含有環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記形式的環化の不在下でのDAのドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

【0017】

I_N はNAMPT相互接続単位であり、このNAMPT相互接続単位は、 $-X^1 - [C(=O)]_{0,1} -$ 、 $-X^1 - S(=O)_{1,2} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- [C(=O)]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- [S(=O)_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $- O -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- [C(=O)]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- [S(=O)_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-X^2 - C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $- O -$ もしくは $-X^2 - C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロ $- [C(=O)]_{0,1} -$ であり、またはこれで構成され、このアリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、 X^1 は必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_7$ アルキレンであり、 X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、

10

20

【0018】

T_N はNAMPTテール単位であり、このNAMPTテール単位は、必要に応じて置換されているアミノ-アルコール残基もしくはカルボン酸-アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素またはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または

【0019】

T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は、 I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または

【0020】

T_N は、必要に応じて置換されているアリールまたはピアリール部分であり、もしくはこれで構成され、その芳香族骨格原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、

30

【0021】

T_N またはその残りは I_N に結合し、存在する場合、前記残りは必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_7$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロであり、

【0022】

この組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する酵素的作用は、四級化NAMPT薬物 (D^+) 単位の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、 H_N は、5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族の必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリールであるNAMPTヘッド単位であり、DAはヘテロアリールの隣接する骨格炭素原子に必要なに応じて環化しており、他の可変基は以前に定義された通りである) のNAMPTi化合物としての放出を開始し、

40

【0023】

NAMPTi化合物の H_N - または $H_N - DA$ - は、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体と相互作用することが可能である。

【0024】

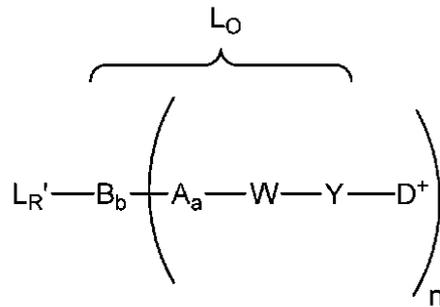
四級化NAMPT薬物単位のこれらおよび他の態様は、本発明の実施形態によりさらに説明される。

【0025】

50

本発明の他の原理実施形態は、式 I の構造：

【化 3】



(式 I)

10

【0026】

[式中、 $L_{R'}$ は、下付き文字 p が下付き文字 p' により置き換えられ、他の可変基がその式に対して定義されている通りである式 1 のリガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位になる標的化部分への共有結合を形成することが可能な官能基を有する、薬物リンカー化合物の 1 次リンカーである] を有する、薬物リンカー化合物と一般的に呼ばれる化合物、またはその薬学的に許容される塩を含めた、その塩を提供し、薬物リンカー化合物またはこの薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する非酵素的または酵素的作用は、四級化 $NA\text{MPT}$ 薬物 (D^+) 単位の、以前に四級化された骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリアルで構成される $NA\text{MPT}i$ 化合物としての放出を開始し、 DA は、放出された $NA\text{MPT}i$ 化合物が式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (その可変基は以前に定義された通りである) を有するような事例に対して、ヘテロアリアル

20

【0027】

式 1 のリガンド薬物コンジュゲート化合物を提供するための、標的化薬剤へのコンジュゲーションのために四級化することが可能な、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリアルを有する $NA\text{MPT}i$ 化合物またはその中間体の四級化により、化合物上にハンドルが以前から存在する必要性またはその目的のために化合物にハンドルを導入する必要性がなくなる。化合物にハンドルを導入すると、そのように修飾された、放出された親 $NA\text{MPT}$ 化合物の生物学的活性に負の影響を及ぼしてしまう。

30

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図 1】図 1 は、 $L540cy$ 異種移植片モデルの未処置の $SCID$ マウスの腫瘍インプラント後の時間の経過による (日) 腫瘍容積 (mm^3) の変動を、 $1mg/Kg (i.p.)$ の抗体薬物コンジュゲート (8 つの四級化 $NA\text{MPT}$ 薬物単位 / Ab) で処置したマウスと比較して示したもので、この抗体薬物コンジュゲートは、異種移植片モデルの移植腫瘍細胞により発現される $Ag2 (CD30)$ を標的とするキメラ抗体 $cAC10$ から調製し、薬物リンカー化合物 5、12 および 26 から調製したものである。

40

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義

【0030】

本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、本明細書で使用される用語は以下に定義された意味を有する。例えば、それらの定義において、および本明細書全体にわたり、相互に排他的な要素またはオプションを含めることによって、別段の禁止または示唆がない限り、「 a 」および「 an 」という用語は、1 つまたは複数

50

「 a n 」および「 t h e 」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の指示対象を含む。

【 0 0 3 1 】

本開示の様々な場所、例えば、任意の開示された実施形態または特許請求の範囲において、1つまたは複数の特定された構成成分、要素またはステップを「含む (c o m p r i s e) 」化合物、組成物、または方法について言及している。発明の実施形態はまた、それらの特定された構成成分、要素またはステップであり、またはこれらからなり、またはこれらから本質的になるような化合物、組成物、組成物または方法を具体的に含む。「で構成される」という用語は、「含む (c o m p r i s i n g) 」という用語と交換可能なように使用されており、同等の用語として解釈される。例えば、構成成分またはステップを「含む」開示された組成物、デバイス、製造物品または方法はオープンであり、これらは、それらの組成物または方法に加えて、追加の構成成分またはステップを含む、またはそのように読み取る。しかし、それらの用語は、その意図した目的のために開示された組成物、デバイス、製造物品または方法の機能性を破壊するおそれのある列挙されていない要素を包含しない。同様に、構成成分またはステップ「からなる」開示された組成物、デバイス、製造物品または方法はクローズドであり、これらは、感知できるほどの量の追加の構成成分または追加のステップを有する組成物もしくは方法を含むことはなく、またはそのように読み取ることもない。さらに、「から本質的になる」という用語は、本明細書でさらに定義されているように、その意図した目的のために開示された組成物、デバイス、製造物品もしくは方法の機能性に対してごくわずかな作用を有する、または重大な作用を有さない、列挙されていない要素の包含を認めるものである。本明細書で使用されているセクションの表題は、組織的目的のためだけのものであり、記載される主題を限定すると解釈されてはならない。他に指摘されていない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学反応、生化学、組換えDNA技法および薬理の従来の方法が利用される。

10

20

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される「約」とは、化合物または組成物の特定の特性を記載するために提供されている数字の値または値の範囲と関連して使用される場合、値または値の範囲が、依然として特定の特性を記載しながらも、当業者にとって妥当であるとみなされる程度を外れ得ることを示す。妥当な偏差とは、特定の特性を測定、判定または誘導するのに使用される装置の精度または正確さの範囲内にあるものを含む。具体的には、「約」という用語は、この文脈において使用された場合、数字の値または値の範囲が、依然として特定の特性を記載しながらも、列挙された値または値の範囲の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%または0.01%、典型的には10%~0.5%、より典型的には、5%~1%変動し得ることを示す。

30

【 0 0 3 3 】

リガンド薬物コンジュゲート組成物中のリガンド薬物コンジュゲート化合物の分布において、四級化薬物単位または四級化薬物リンカー部分の平均数を示すと本明細書で定義される、リガンド薬物コンジュゲートの式の下付き文字 p に対する修飾因子として使用される場合、「約」という用語は、これらの組成物の調製に対して当技術分野で典型的に予想される薬剤含有量におけるばらつきを表す。1つの例では、コンジュゲーションが、抗体の還元された鎖間ジスルフィド結合からシステイン残基へのものであり（これはコンジュゲーションが起こり得る8つの場所を提供する）、所望の薬剤含有量4が所望される場合、微量の高含有量および低含有量のコンジュゲート化合物種を有する組成物が多くの場合得られ、時にはこれは後に非コンジュゲート抗体を含むこともある。その場合、3.5~4.4、または3.6~4.3、または3.8~4.2の範囲の下付き文字 p を特徴とする組成物を得ることができる。別の例では、過剰の薬物リンカー化合物を使用することによって、鎖間ジスルフィド結合還元からのすべての8つのシステイン残基がコンジュゲートされる場合、ほんのごくわずかな量の非コンジュゲート抗体が存在する、微量の低含有量のコンジュゲート化合物種のみを有することができるリガンド薬物コンジュゲート組成

40

50

物が典型的に得られる。その場合、7.5～8、7.6～8、7.7～8、7.8～8または7.9～8の範囲の下付き文字 p を特徴とするコンジュゲート組成物を得ることができる。

【0034】

「本質的に保持する」、「本質的に保持している」および類似の用語は、本明細書で使用される場合、検出可能な程度まで変化していない、または関連構造の化合物もしくは組成物もしくは部分の同じ活性、特徴もしくは特性の判定の実験誤差以内にある化合物または組成物またはその部分の特性、特徴、関数または活性を指す。

【0035】

「実質的に保持する」、「実質的に保持している」および類似の用語は、本明細書で使用される場合、関連構造の別の化合物または組成物または部分の同じ物理的特性であるという判定から統計的には異なり得るが、活性または特性を評価するのに適切な生物学的試験装置において、このような差異が、生物学的活性または薬理学的特性に統計学的に有意なまたは意味ある差異であるとは解釈されない（すなわち、生物学的活性または特性は本質的に保持される）、化合物または組成物またはその部分の物理的特性または特徴の測定値を指す。よって、「実質的に保持する」という表現は、化合物または組成物の物理的特性または特徴が、その物理的特性または特徴と明示的に関連する生理化学的または薬理学的特性または生物学的活性に対して及ぼす作用について言及するものである。

10

【0036】

「ごくわずかに」または「ごくわずかな」とは、本明細書で使用される場合、HPLC分析による定量化のレベル未満の不純物の量であり、存在する場合、それが混入する組成物の約0.5%～約0.1w/w%またはそれ未満を表す。文脈に応じて、それらの用語はまた、測定値または結果との間で統計学的に有意な差異は観察されない、またはこれらの値を得るために使用された装置類の実験誤差内であることを代わりに意味し得る。実験的に決定されたパラメータ値にごくわずかな差異があっても、そのパラメータにより特徴付けられる不純物がごくわずかな量で存在することを意味するわけではない。同様に、不純物の存在による結果がごくわずかであっても、不純物がごくわずかな量で存在することを意味するわけではない。

20

【0037】

「主に含有する」、「主に有する」および類似の用語は、本明細書で使用される場合、混合物の主要構成成分を指す。混合物が2種の構成成分を有する場合、主要構成成分は混合物の50重量%超を表す。3種またはそれよりも多くの構成成分の混合物では、主な構成成分とは、混合物中に最も多量に存在する構成成分であり、混合物の質量の大部分に表しても、表さなくてもよい。

30

【0038】

「電子求引基」とは、この用語が本明細書で使用される場合、誘導的におよび/または共鳴を介して、いずれかより優位な方を介して、それが結合している原子から電子密度を引き出し（すなわち、官能基または原子は、共鳴を介して電子供与性であり得るが、全体的には誘導的に電子求引性であり得る）、アニオンまたは電子が豊富な部分を安定化させる傾向にある官能基または電気的陰性原子を指す。電子求引性効果は典型的には、電子求引基（EWG）により電子不足にされた結合原子に結合している他の原子に誘導的に伝達され（ただし、減衰した形態で）、よって、より遠くの反応性中心の求電子性が増加するか、または求核性が低減する。

40

【0039】

電子求引基は典型的に、 $-C(=O)R^{\circ P}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{\circ P}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R^{\circ P}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-SO_3H_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{\circ P}$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{\circ P})_2$ 、 $-NO$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')(R^{\circ P})$ 、 $-N(R^{\circ P})_3^+$ 、およびその塩からなる群から選択され、ここで、Xは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、

50

または - I であり、R' は水素または R^{o p} であり、R^{o p} は、必要に応じた置換基に対して他の箇所記載される群から選択され、一部の態様では、独立して、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₄ アルキル、C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₅ ~ C₆ ヘテロアリール、C₆ ~ C₂₄ アリールおよび C₆ ~ C₁₀ アリールからなる群から選択され、他の態様では、独立して、C₁ ~ C₆ アルキルおよびフェニルからなる群から選択される。EWG は、その置換に応じて、アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリールであることもでき、ある特定の電子不足のヘテロアリール基（例えば、ピリジン）であることもできる。よって、一部の態様では、「電子求引基」は電子不足の C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、および C₆ ~ C₂₄ アリール（電子求引性置換基でさらに置換されている）をさらに包含する。より典型的には、電子求引基は、- C(=O)R^{o p}、- CN、- NO₂、- CX₃、および - X からなる群から選択され、ここで、X は典型的に、- F および - Cl からなる群から独立して選択されるハロゲンであり、R^{o p} は C₁ ~ C₆ アルキルまたはフェニルである。その置換基に応じて、必要に応じて置換されているアルキル部分も電子求引基であってよく、よって、このような場合、態様は電子求引基に対する用語により包含される。

【0040】

「電子供与基」とは、この用語が本明細書で使用される場合、誘導的におよび/または共鳴を介して、いずれがより優位な方を介して、それが結合している原子の電子密度を増加させ（すなわち、官能基または原子は、誘導的に電子求引性であり得るが、全体的には共鳴を介して電子供与性であり得る）、カチオンまたは電子が不足している系を安定化させる傾向にある官能基または電気的陽性原子を指す。電子供与効果は典型的に、電子供与基（EDG）により電子が豊富になった結合原子に結合している他の原子に共鳴を介して伝達され、よって、より遠くの反応性中心の求核性が増加するか、求電子性が低減する。典型的に、電子供与基は、- OH、- OR'、- NH₂、- NHR' および N(R')₂ からなる群から選択され、各 R' は水素または R^{o p} であり、R^{o p} は、独立して選択される C₁ ~ C₁₂ アルキル、典型的には C₁ ~ C₆ アルキルである。これらの置換基に応じて、C₆ ~ C₂₄ アリール、C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリールまたは不飽和 C₃ ~ C₁₂ アルキル部分も電子供与基であってよく、一部の態様ではこのような部分は、電子供与基に対する用語により包含される。

【0041】

「部分」とは、本明細書で使用される場合、分子または化合物の特定されたセグメント、断片または官能基を意味する。化学部分は、時には分子、化合物または化学式の中に埋め込まれるか、または付加される化学物質（すなわち、その置換基または可変基）として示される。

【0042】

別段の指示がない限り、所与の範囲の炭素原子により本明細書に記載される任意の置換基または部分に対して、指定された範囲は炭素原子の任意の個々の数が記載されることを意味する。よって、例えば、「必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキル」または「必要に応じて置換されている C₂ ~ C₆ アルケニル」についての言及は、本明細書で定義されたような、1、2、3 もしくは 4 個の炭素の、必要に応じて置換されているアルキル部分が存在する、または本明細書で定義されたような、2、3、4、5 もしくは 6 個の、必要に応じて置換されている炭素アルケニル部分が存在することを具体的に意味する。すべてのこのような数値的命名は、個々の炭素原子団のすべてを開示することを明示的に意図し、よって、「必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキル」は、置換または非置換に関わらず、これらの位置異性体のすべてを含めた、メチル、エチル、3 個の炭素アルキル、および 4 個の炭素アルキルを含む。よって、アルキル部分が置換されている場合、数値的命名は、非置換のベース部分を指し、そのベース部分の置換基中に存在し得る、ベース部分に直接結合していないアルキル炭素原子を含むことを意図しない。所与の範囲の炭素原子で特定された、本明細書で定義されたようなエステル、カーボネート、カルバメートおよびウレアに対して、指定された範囲は、それぞれの官能基のカルボニル炭素を

10

20

30

40

50

含む。よって、 C_1 エステルはギ酸塩エステルを指し、 C_2 エステルは酢酸エステルを指す。

【0043】

本明細書に記載される有機置換基、部分および基、ならび本明細書に記載される任意の他の部分は通常、このような不安定である部分は一過性の種であるので、本明細書に記載される使用のうちの一つまたは複数に対して十分化学的に安定している化合物を生成するために使用できるという場合を除いて、不安定な部分は除外される。操作により、五価の炭素を有するものをもたらず、本明細書に提供された定義の置換基、部分または基は特に除外される。

【0044】

「アルキル」とは、それ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、この炭素原子のうちの一つまたは複数飽和しており（すなわち、一つまたは複数の sp^3 炭素で構成される）、直鎖状、第2級、第3級または環式の配置で、すなわち、直鎖、分枝、環式の配置またはそのいくつかの組合せで、一緒に共有結合により連結した、メチルまたは連続する炭素原子の一群（これらのうちの一つが一価である）を指す。連続する飽和炭素原子が環式配置の場合、このようなアルキル部分は、一部の態様では、本明細書でさらに定義されているようなカルボシクリルと呼ばれる。

【0045】

アルキル部分をマーカッシュ構造または別の有機部分への置換基と呼ぶ場合、このアルキルはアルキル置換基の sp^3 炭素を介してそれが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分に個々に結合している。したがって、アルキル置換基は、本明細書で 사용되는場合、少なくとも一つの飽和した部分を含み、また、一つまたは複数の不飽和の部分または基も含み得る。よって、アルキル置換基は、不飽和アルキル置換基を規定するために、1、2、3つまたはそれよりも多くの、典型的には1、2または3つ、より典型的には1または2つの独立して選択される二重結合および/または三重結合をさらに含むように、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルを除く、必要に応じた置換基に対して本明細書で定義されたような他の部分で置換されていてもよい（すなわち、必要に応じて置換されている）。飽和した、非置換のアルキル置換基は、飽和した炭素原子（すなわち、 sp^3 炭素）を含み、 sp^2 も sp 炭素原子も含まない。不飽和アルキル置換基は、マーカッシュ構造へのその結合部位に対して、またはそれが付随する他の有機部分に対して一価である少なくとも一つの飽和 sp^3 炭素原子および互いにコンジュゲートしている少なくとも二つの sp^2 または sp 炭素原子を含む。

【0046】

他に指摘されるか、または文脈により暗示されていない限り、「アルキル」という用語は、飽和した、非環式炭化水素ラジカルを示し、この炭化水素ラジカルはメチルであるか、または示された数の共有結合により連結した飽和炭素原子を有し、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、一つの飽和炭素原子（すなわち、メチルである）または2、3、4、5もしくは6個の連続する非環式の飽和炭素原子を含む飽和アルキル部分または基を意味し、「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」は、一つの飽和炭素原子または2、3、4、5、6、7もしくは8個の連続する飽和した、非環式炭素原子を有する飽和アルキル部分または基を指す。アルキル部分または基の中の飽和炭素原子の数は、特に明記しない限り、1～50個、1～30個、典型的には1～20個、または1～12個、より典型的には、1～8個、1～6個または1～4個の範囲である。一部の態様では、アルキルは、飽和した $C_1 \sim C_8$ アルキルを指し、他の態様では、飽和した $C_1 \sim C_6$ または飽和した $C_1 \sim C_4$ アルキル部分であり、後者は時には低級アルキルと呼ばれる。炭素原子の数が示されていない場合、飽和アルキル部分、基または置換基は1～8個の飽和した炭素原子を有し、不飽和アルキル部分、基または置換基は、合計1～8個の飽和および不飽和の非芳香族炭素原子であり、この中で少なくとも一つの炭素原子は一価の sp^3

10

20

30

40

50

炭素原子であり、他は完全に飽和している。一部の態様では、アルキル部分は非置換であり、他の態様では、それは、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニルまたはアルキニルを除いて、必要に応じた置換基に対して本明細書で定義されたような置換基を含む、1～4つ、典型的には1～3つ、または1もしくは2つの、本明細書で定義されたような独立して選択される部分で置換されている。アルキル部分が不飽和の場合、このような部分は、メチル以外の本明細書に記載されるような飽和アルキル部分を包含するが、連続する炭素鎖内に、二重結合および/または三重結合官能基、典型的には1つのこのような官能基を含有し、典型的には、不飽和 $C_3 \sim C_{12}$ 部分、より典型的には、不飽和 $C_3 \sim C_8$ 部分または不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキル部分であり、非置換であっても、または不飽和アルキル部分の飽和のおよび/もしくは不飽和の炭素原子において同様に置換されていてもよい(すなわち、必要に応じて置換されている)。

10

【0047】

一部の態様ではアルキル置換基、部分または基が特定されている場合、種は、親アルカンから水素原子を取り除いて誘導されるものであり(すなわち、一価である)、メチル、エチル、1-プロピル(n-プロピル)、2-プロピル(イソ-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-ブチル)、2-メチル-1-プロピル(イソ-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(sec-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、アミル、イソアミルおよびsec-アミルで例示され、他の態様では、アルキル置換基、部分または基は、他の直鎖および分枝鎖のアルキル部分であり、またはこれらでさらに例示される。

20

【0048】

「アルキレン」とは、それ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、1～50個または1～30個、典型的には、1～20個または1～12個の炭素原子、より典型的には、1～8個、1もしくは6個、または1～4個の炭素原子の範囲内の述べられた数の炭素原子を有し、親アルカンの同じまたは2個の異なる飽和(すなわち、 sp^3)炭素原子から2個の水素原子を取り除くことよって誘導される2つのラジカル中心を有する(すなわち、二価である)、これらの炭素原子のうち1個または複数飽和している(すなわち、1個または複数の sp^3 炭素で構成される)、飽和した、分枝鎖または直鎖の、置換または非置換の炭化水素ジラジカルを指す。一部の態様では、アルキレン部分は、その飽和炭素のうち別の1個から、またはアルキルラジカルのラジカル炭素から水素原子が取り除かれてジラジカルを形成する、本明細書に記載されるようなアルキルラジカルである。他の態様では、アルキレン部分は、親アルキル部分の飽和炭素原子から水素原子を取り除くことにより誘導される二価の部分であり、またはこれですらに包含されており、制限なしで、メチレン($-CH_2-$)、1,2-エチレン($-CH_2CH_2-$)、1,3-プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)および類似のジラジカルで例示される。典型的には、アルキレンは、 sp^3 炭素のみを含有する分枝鎖または直鎖の炭化水素(すなわち、ラジカル炭素原子であるにもかかわらず、完全に飽和している)であり、一部の態様では非置換である。他の態様では、アルキレンは、不飽和アルキレン部分の末端炭素が一価の sp^3 炭素原子となるように、1つまたは複数の二重結合および/または三重結合官能基、典型的には、1または2つ、より典型的には1つのこのような官能基の形態で、不飽和の内部部位を含有する。さらに他の態様では、アルキレンは、飽和アルキレン部分の飽和炭素原子または不飽和アルキレン部分の飽和および/もしくは不飽和炭素原子において、必要に応じた置換基に対して本明細書で定義されているような1～4つ、典型的には1～3つ、または1または2つの置換基で置換されている。このような必要に応じた置換基は、そのアルキルが A_0 を含むとも、またはベース単位の構成成分として記載されてもいない限り、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルキルを排除する。

30

40

【0049】

「カルボシクリル」とは、それ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用され

50

る場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、単環式、二環式または三環式環系のラジカルを指し、この環系を形成する原子のそれぞれ（すなわち、骨格原子）は炭素原子であり、環式環系の各環中のこれらの炭素原子のうちの1個または複数は飽和している（すなわち、1個または複数の sp^3 炭素で構成される）。よって、カルボシクリルは飽和炭素の環式の配置であるが、不飽和炭素原子を含有してもよく、したがってその炭素環は飽和していても、もしくは部分不飽和であってもよく、または芳香族環系と縮合していてもよく、炭素環式および芳香族環系への縮合点はこれらの環系のそれぞれの隣接する炭素に対するものである。

【0050】

カルボシクリルがマーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、カルボシクリルはカルボシクリル部分の炭素環系に含まれる炭素原子を介して、それが付随しているマーカッシュ式または別の有機部分に結合しているが、ただし、炭素原子は芳香族ではないものとする。その炭素原子は飽和または不飽和のカルボシクリルの炭素環の一価の sp^3 炭素原子由来のものであっても、または不飽和のカルボシクリルの不飽和環の sp^2 炭素由来のものであってもよい。カルボシクリル置換基を含むアルケン部分の不飽和炭素が、それが付随しているマーカッシュ式に結合している場合、そのカルボシクリルは時にはシクロアルケニル置換基と呼ばれる。カルボシクリル部分基または置換基中の炭素原子の数は、その炭素環系の骨格炭素原子の総数により定義される。その数は、他に特定されていない限り、3～50個または3～30個、典型的には、3～20個または3～12個、より典型的には、3～8個または3～6個の骨格炭素原子の範囲であり、例えば、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルは、3、4、5、6、7または8個の炭素環式炭素原子を含有するカルボシクリル置換基、部分または基を意味し、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルは、3、4、5または6個の炭素環式炭素原子を含有するカルボシクリル置換基、部分または基を意味する。一部の態様では、カルボシクリルは非置換であり、他の態様では、親シクロアルカンまたはシクロアルケンの骨格環原子から1個の水素原子を取り除くことによって誘導される。代表的 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエニル、1,4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,3,5-シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、およびシクロオクタジエニルである。

【0051】

したがって、カルボシクリル置換基、部分または基は、典型的にその炭素環系に3、4、5、6、7、8個の炭素原子を有し、エキソまたはエンド環式二重結合もしくはエンド環式三重結合またはこれら両方の組合せを含有してもよく、このエンド環式二重結合もしくは三重結合、またはこれら両方の組合せは $4n+2$ 個の電子の環式コンジュゲート系を形成しない。二環系は、2個の炭素原子を共有してもよく、三環系は合計3または4個の炭素原子を共有してもよい。一部の態様では、カルボシクリルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、およびアルキルアリールに対して本明細書に記載される1つもしくは複数のまたは1～4つの、典型的には1～3つ、または1もしくは2つの部分、ならびに/あるいは必要に応じた置換基に対して本明細書で定義されたような置換基を含む、他の部分で置換されていてもよい（すなわち必要に応じて置換されている）、および一部の態様では非置換である $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルである。他の態様では、シクロアルキル部分、基または置換基は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであるか、またはその基を包含し、これらの環式の環系内に8個以下の炭素原子を有する他の環状部分をさらに包含する $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。炭素原子の数が示されていない場合、カルボシクリル部分、基または置換基はそのカルボキシル（carboxylic）環系の中に3～8個の炭素原子を有し、したがって、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0052】

10

20

30

40

50

「カルボシクロ」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、別段の記述または文脈による示唆がない限り、そのシクロアルキル環系の別の水素原子が取り除かれており（すなわち、それは二価）、特に明記しない限り、 $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ カルボシクロであり、典型的には、 $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ カルボシクロであり、より典型的には、 $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ カルボシクロであり、一部の態様では非置換である、上で定義されたような必要に応じて置換されているカルボシクロルを指す。炭素原子の数が示されていない場合、カルボシクロ部分、基または置換基はそのカルボキシル環系の中に3～8個の炭素原子を有し、したがって、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクロである。一部の態様では、その他の水素原子をシクロアルキルの一価の炭素原子から取り除いて、二価の炭素原子を形成する。それらの態様では、カルボシクロ部分、基または置換基は、スピロ環系の形態の $C_3 \sim C_6$ カルボシクロであり、シクロプロパ - 1, 1 - ジイル、シクロブチル - 1, 1 - ジイル、シクロペンタ - 1, 1 - ジイルおよびシクロヘキサ - 1, 1 - ジイルからなる群から選択されるか、またはその基を包含し、これらの環式環系内に8個以下の炭素原子を有する他の二価の環状部分によりさらに包含される $C_3 \sim C_8$ カルボシクロである。カルボシクロは飽和もしくは不飽和のカルボシクロであってよく、および/または非置換であってよい。不飽和の場合、カルボシクロ部分のうちの1つまたは両方の一価の炭素原子は、同じまたは異なる二重結合官能基からの sp^2 炭素原子であってよいし、または両方の一価の炭素原子とも sp^3 炭素原子であってよい。

10

20

【0053】

「アルケニル」とは、この用語がそれ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、1つもしくは複数の二重結合官能基（例えば、 $-CH=CH-$ 部分）または1、2、3、4、5もしくは6つまたはそれよりも多くの、典型的には、1、2もしくは3つのこのような官能基、より典型的には、1つのこのような官能基を含み、一部の態様では、アリアル部分もしくは基、例えば、フェニルなどで置換されていてもよく（すなわち、必要に応じて置換されている）、またはアルケニル置換基、部分もしくは基がビニル部分（例えば、 $-CH=CH_2$ 部分）でない限り、ベース部分の一部として、非芳香族連結した直鎖状、第2級、第3級もしくは環式の炭素原子、すなわち、直鎖、分枝、環式もしくはこれらの任意の組合せを含有してもよい、有機部分、置換基または基を指す。複数の二重結合を有するアルケニル部分、基または置換基は、1個もしくは複数の介在する飽和炭素原子もしくはこれらの組合せと連続して配置された二重結合（すなわち、1, 3 - ブタジエニル部分）、または隣接しないで配置された二重結合を有してもよいが、ただし、二重結合の環式の、連続する配置が $4n + 2$ 個の電子の環式コンジュゲート系を形成しない（すなわち、芳香族ではない）ものとする。

30

40

50

【0054】

アルケニル部分、基または置換基は、少なくとも1個の sp^2 炭素原子を含有し、その炭素原子は二価であり、それが付随する別の有機部分もしくはマーカッシュ構造に二重結合しているか、または互いにコンジュゲートしている少なくとも2個の sp^2 炭素原子を含有し、これらの sp^2 炭素原子のうちの1個は一価であり、それが付随する別の有機部分またはマーカッシュ構造に個々に結合している。典型的には、アルケニルがマーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、アルケニルは、そのアルケン官能基のうちの1つの sp^2 炭素を介して、それが付随するマーカッシュ式または別の有機部分に個々に結合している。一部の態様では、アルケニル部分が特定されている場合、種は、1つもしくは複数のエンド二重結合（その sp^2 炭素原子は一価である）、および親アルケン化合物の sp^2 炭素から水素原子を取り除くことにより誘導される一価の部分を含む、本明細書に記載される、必要に応じて置換されているアルキルまたはカルボシクロル基、部分または置換基のいずれかに対応するものを包含する。このような一価の部分は、制限なしで、ビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリル、1 - メチルビニル、ブテニル、イソ - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、シクロペンテニル、1 - メチル -

シクロペンテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、およびシクロヘキセニルで例示される。一部の態様では、アルケニルという用語は、 sp^2 炭素原子の1個が一価である少なくとも1つの二重結合官能基を含有する、これらのおよび/または他の直鎖、環式および分枝鎖の、全炭素含有部分を包含する。

【0055】

アルケニル部分の中の炭素原子の数は、それをアルケニル置換基として規定するアルケン官能基の sp^2 炭素原子の数、ならびにこれらの sp^2 炭素のそれぞれに付加された連続する非芳香族炭素原子の総数により規定され、アルケニル部分が可変基である他の部分またはマーカッシュ構造の、およびアルケニル部分に対する任意の必要に応じた置換基由来の任意の炭素原子は含まない。二重結合官能基がマーカッシュ構造に二重結合している場合(例えば $=CH_2$)、その数は、1~50個または1~30個、典型的には1~20個もしくは1~12個、より典型的には、1~8個、1~6個もしくは1~4個の炭素原子の範囲であるか、または二重結合官能基がマーカッシュ構造(例えば、 $-CH=CH_2$)に個々に結合している場合、2~50個、典型的には2~30個、2~20個もしくは2~12個、より典型的には2~8個、2~6個もしくは2~4個の炭素原子の範囲である。例えば、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニルとは、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含有し、そのうち少なくとも2個が互いに共轭している sp^2 炭素原子であり、これらの炭素原子のうち1個が一価であるアルケニル部分を意味し、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルとは、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有し、そのうち少なくとも2個が互いに共轭している sp^2 炭素であり、これらの炭素原子のうち1個が一価であるアルケニル部分を意味する。一部の態様では、アルケニル置換基または基は、互いに共轭している2個の sp^2 炭素を有し、これらの炭素原子のうち1個が一価である $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_4$ アルケニル部分であり、他の態様では、そのアルケニル部分は、非置換であるか、または1~4つもしくはそれよりも多く、典型的には1~3つ、より典型的には、1もしくは2つの、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルを除く、必要に応じた置換基に対して本明細書で定義されているような、独立して選択される置換基で置換されている。炭素原子の数が示されていない場合、アルケニル部分、基または置換基は2~8個の炭素原子を有する。

10

20

30

【0056】

「アルケニレン」とは、それ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、アルケニルに対して以前に記載されるように、述べられた数の炭素原子の1つまたは複数の二重結合部分を含み、アルケン官能基の同じもしくは2個の異なる sp^2 炭素原子から、または親アルケン内の2つの異なるアルケン官能基由来の2個の sp^2 炭素原子から、2個の水素原子が取り除かれることにより誘導される2つのラジカル中心を有する有機部分、置換基または基を指す。一部の態様では、アルケニレン部分は、アルケニルラジカルの二重結合官能基の同じまたは異なる sp^2 炭素原子から、または異なる二重結合した官能基由来の sp^2 炭素から、水素原子が取り除かれることにより、ジラジカルが得られる、本明細書に記載されるようなアルケニルラジカルの部分である。典型的には、アルケニレン部分は構造 $-C=C-$ または $-C=C-X^1-C=C-$ (式中、 X^1 は存在しないか、または本明細書で定義されたような、必要に応じて置換されている飽和したアルキレンであり、典型的には $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、より典型的には非置換である)を含有するジラジカルを包含する。アルケニレン部分の中の炭素原子の数は、それをアルケニレン部分と規定する、そのアルケン官能基の sp^2 炭素原子の数、ならびにその sp^2 炭素のそれぞれに付加された連続する非芳香族炭素原子の総数により規定され、アルケニル部分が可変基として存在する他の部分またはマーカッシュ構造の任意の炭素原子は含まない。その数は、特に明記しない限り、2~50個または2~30個、典型的には2~20個または2~12個、より典型的には2~8個、2~6個または2~4個の炭素原子の範囲である。例えば、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子

40

50

を含有し、そのうち少なくとも2個が、1個が二価であるかまたは両方とも一価である sp^2 炭素であり、これらが互いに共轭しているアルケニレン部分を意味し、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有し、そのうち少なくとも2個が sp^2 炭素であり、そのうち少なくとも2個が、1個が二価であるかまたは両方とも一価である sp^2 炭素であり、これらが互いに共轭しているアルケニレン部分を意味する。一部の態様では、アルケニレン部分は、互いに共轭している2個の sp^2 炭素を有し、そのうち両方の sp^2 炭素原子とも一価である $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_4$ アルケニレンであり、一部の態様では非置換である。炭素原子の数が示されていない場合、アルケニレン部分は、2～8個の炭素原子を有し、非置換であるか、またはアルケニレン部分に対して記載されるのと同じように置換されている。

10

【0057】

「アリール」とは、この用語がそれ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、いずれの環ヘテロ原子も有さず、それぞれが独立して必要に応じて置換されている1、2、3または4～6つの芳香族環を含み、またはこれらからなり、典型的には、それぞれが独立して必要に応じて置換されている、1～3つの芳香族環、より典型的には1または2つの芳香族環からなる、芳香族または縮合した芳香族環系を有する有機部分、置換基または基を指し、この環は、 $4n+2$ 個の電子 (Hückelの法則)、典型的には6、10または14個の電子の共轭系に周期的に参加する炭素原子のみで構成され、これらの炭素原子のいくつかはヘテロ原子との環外共轭にさらに参加することができる (架橋共轭、例えば、キノン)。アリール置換基、部分または基は、典型的に、6、8、10個またはそれよりも多くから、24個までの連続する芳香族炭素原子で形成されて、 $C_6 \sim C_{24}$ アリールを含み、一部の態様では、 $C_6 \sim C_{20}$ または $C_6 \sim C_{12}$ アリールである。アリール置換基、部分または基は、必要に応じて置換されており、一部の態様では、非置換であるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニルまたは本明細書に記載される他の部分に対して本明細書で定義されたような、1、2、3個またはそれよりも多くの、典型的には1または2個の、独立して選択される置換基で置換されており、これは、ピアリールおよび本明細書で定義されたような必要に応じて置換基を形成するための別のアリールまたはヘテロアリール (heteroaryl) を含む。他の態様では、アリールは $C_6 \sim C_{10}$ アリール、例えば、フェニルおよびナフタレニルおよびフェナントリルなどである。中性アリール部分の芳香族性は偶数の電子を必要とするため、その部分に対する所与の範囲は奇数の芳香族炭素を有する種を包含しないことを理解されたい。アリールがマーカッシュ群 (すなわち、置換基) として使用される場合、アリールは、アリール基の芳香族炭素を介して、それが付随しているマーカッシュ式または別の有機の部分に結合している。

20

30

【0058】

「ヘテロシクリル」とは、この用語がそれ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、炭素環系内にこれらの結合している水素原子を有する骨格炭素原子のうち1個または複数 (ただし、すべてではない) が、制限なしで、N/NH、O、S、Se、B、SiおよびPを含む、独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子部分 (許容される場合、必要に応じて置換されている) で置き換えられているカルボシクリルを指し、ここで、2個またはそれよりも多くのヘテロ原子またはヘテロ原子部分、典型的には2個は、互いに隣接してもよいし、または同じ環系内の1個もしくは複数の炭素原子、典型的には1～3個の炭素原子により分離されていてもよい。それらのヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、典型的にはN/NH、OおよびSである。ヘテロシクリルは、典型的には、一価の骨格炭素原子または一価のヘテロ原子もしくはヘテロ原子部分を含有し、合計1～10個のヘテロ原子および/またはヘテロ原子部分、典型的には合計1～5個、またはそれよりも多く、典型的には合計1～3個、または1もしくは2個を有するが、ただし、ヘテロシクリルの複素環のいずれか1

40

50

つの中の骨格原子のすべてがヘテロ原子および/またはヘテロ原子部分であるわけではない(すなわち、少なくとも1個の炭素原子は各環式環の中で置き換えられておらず、少なくとも1個の炭素は環式環の1つの中で置き換えられている)ことを条件とし、環の中の各ヘテロ原子またはヘテロ原子部分(許容される場合、必要に応じて置換されている)は、独立してN/NH、OおよびSからなる群から選択されるが、ただし、いずれの1つの環も2個の隣接するOまたはS原子を含有しないものとする。例示的ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは総合的にヘテロ環と呼ばれ、Paquette, Leo A.: 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968年)、特に第1、3、4、6、7、および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc., 1960年、82巻: 5545~5473頁、特に5566~5573頁)により提供される。

10

【0059】

ヘテロシクリルがマーカッシュ群(すなわち、置換基として)として使用される場合、ヘテロシクリルの飽和または部分不飽和の複素環は、その複素環の炭素原子またはヘテロ原子を介して、それが付随しているマーカッシュ構造または他の部分に結合しており、このような結合は、その炭素またはヘテロ原子の不安定なまたは許容されない形式的酸化状態をもたらさない。その文脈でのヘテロシクリルは、それをヘテロシクリルと規定する複素環系の複素環が非芳香族ではある一価の部分であるが、炭素環式、アリアルまたはヘテロアリアル環と縮合していてもよく、フェニル-(すなわち、ベンゾ)縮合複素環式部分を含む。

20

【0060】

一部の態様では、ヘテロシクリルは $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ カルボシクリルであり、典型的には、 $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ カルボシクリルであり、より典型的には $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、そのシクロアルキル環系のその炭素のうち1、2または3個またはそれよりも多く(ただし、すべてではない)が、その結合している水素と共に置き換えられ、典型的には、1、2、3または4個、より典型的には1または2個が置き換えられ、ヘテロ原子またはヘテロ原子部分は独立してN/NH、OおよびSからなる群から選択され、許容される場合、必要に応じて置換されており、よって、 $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロシクリルであり、典型的には $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロシクリルであり、より典型的には、 $C_3 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリルであり、下付き文字は、ヘテロシクリルの複素環系の骨格原子(その炭素原子およびヘテロ原子を含めて)の総数を示すが、ただし、いずれか1つの環は2個の隣接するOまたはS原子を含有しないものとする。それらの態様では、ヘテロシクリルは典型的には0~2個のN、0~2個のOもしくは0~1個のSの骨格ヘテロ原子(必要に応じて置換されている)またはいくつかのこれらの組合せを含有するが、ただし、前記ヘテロ原子の少なくとも1個がヘテロシクリルの複素環系に存在するものとする。ヘテロシクリルは、飽和、もしくは部分不飽和であってもよく、および/または非置換であっても、もしくは、ピロリジン-2-オンのように、骨格炭素原子においてオキソ(=O)部分で置換されていてもよいし、および/または、これらに限定されないが、-N(=O)、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-で例示される酸化されたヘテロ原子を含有するよう、骨格のヘテロ原子において、1もしくは2つのオキソ部分で置換されていてもよい。飽和または不飽和のヘテロシクリルは、本明細書で定義されたような必要に応じた置換基または2、3つもしくはそれよりも多くの、典型的には1もしくは2つのこのような置換基の組合せを含めた、アルキル、(ヘテロ)アリアルアルキル、アルケニル、アルキニルまたは本明細書に記載されるような他の部分で置換されているか、またはさらに置換されていてもよい。ある特定の態様では、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルからなる群から選択される。

30

40

【0061】

50

「ヘテロアリアル」とは、この用語がそれ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、アリアルの芳香族環系の芳香族炭素のうちの1個または複数（ただし、すべてではない）はヘテロ原子で置き換えられている、本明細書で定義されたようなアリアル部分、基または置換基を指す。ヘテロアリアルは典型的に、ヘテロアリアル環系の環の中に全部で1～4個の骨格ヘテロ原子を含有するが、ただし、ヘテロアリアルの中のいずれか1個の環系の骨格原子のすべてがヘテロ原子（許容される場合、必要に応じて置換されている）であるわけではないものとし、0～3個のN、1～3個のNまたは0～3個のNの骨格ヘテロ原子、典型的には、0～1個のOおよび/または0～1個のSの骨格ヘテロ原子を有するが、ただし、少なくとも1個の骨格ヘテロ原子が存在するものとする。ヘテロアリアルは単環式、二環式または多環式であってよい。多環式ヘテロアリアルは典型的には、 $C_5 \sim C_{50}$ または $C_5 \sim C_{30}$ ヘテロアリアルであり、より典型的には $C_5 \sim C_{20}$ または $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリアルであり、二環式ヘテロアリアルは典型的には $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリアルであり、単環式ヘテロアリアルは典型的には $C_5 \sim C_6$ ヘテロアリアルであり、下付き文字は、ヘテロアリアルの芳香族環系の骨格原子の総数（その炭素原子およびヘテロ原子を含めて）を示す。一部の態様では、ヘテロアリアルは、芳香族環の1、2、3、4個もしくはそれよりも多くの、典型的には1、2もしくは3個の炭素原子および親二環式アリアル部分のこれらの結合している水素原子が独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子部分で置き換えられている二環式アリアル部分であるか、または芳香族環の1、2、3個もしくはそれよりも多くの、典型的には1もしくは2個の炭素原子、および親単環式アリアル部分のこれらの結合水素原子が、独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子部分で置き換えられている単環式アリアル部分であり、N/NH、OおよびSを含めて、このヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、許容される場合、必要に応じて置き換えられているが、ただし、親アリアル部分の中のいずれか1個の芳香族環系の骨格原子のすべてがヘテロ原子で置き換えられているわけではなく、より典型的には、酸素（-O-）、硫黄（-S-）窒素（=N-）または-NR-（式中、Rは-H、窒素保護基もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{20}$ アルキルである）で置き換えられ、よって窒素ヘテロ原子は必要に応じて置換されており、またはヘテロピアリアルを形成するための必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリアルもしくは $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリアルである。他の態様では、芳香族環の1、2または3個の炭素原子および親アリアル部分のこれらの結合している水素原子は、環式コンジュゲート系を保持するような方式で、別の有機部分で置換されている窒素で置き換えられる。さらに他の態様では、親アリアル部分の芳香族炭素ラジカルは芳香族窒素ラジカルで置き換えられている。これらの態様のいずれかでは、窒素、硫黄または酸素ヘテロ原子は、環系内の隣接する原子との π -結合を介してまたはヘテロ原子上の電子の孤立した対を介してコンジュゲート系に参加する。また他の態様では、ヘテロアリアルは、複素環系が芳香化した、本明細書で定義されたようなヘテロシクリルの構造を有する。

【0062】

典型的には、ヘテロアリアルは単環式であり、一部の態様では、5員または6員のヘテロ芳香族環系である。5員のヘテロアリアルは1～4個の芳香族炭素原子および必要数の芳香族ヘテロ原子をそのヘテロ芳香族環系内に含有する、単環式 C_5 -ヘテロアリアルである。6員のヘテロアリアルは、1～5個の芳香族炭素原子および必要数の芳香族ヘテロ原子をそのヘテロ芳香族環系内に含有する、単環式 C_6 -ヘテロアリアルである。5員のヘテロアリアルは4、3、2または1個の芳香族ヘテロ原子を有し、6員のヘテロアリアルは5、4、3、2または1個の芳香族ヘテロ原子を有するヘテロアリアルを含む。 C_5 -ヘテロアリアルは、骨格芳香族炭素から水素原子を、または骨格芳香族ヘテロ原子から、許容される場合には、親芳香族ヘテロ環化合物から電子を取り除くことにより誘導される一価の部分であり、一部の態様では、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾールからなる群から選択される。6員の C_6 -ヘテロアリアルは、芳香族

10

20

30

40

50

炭素から水素原子を、または芳香族ヘテロ原子から、許容される場合、親芳香族ヘテロ環化合物から電子を取り除くことにより誘導される一価の部分であり、ある特定の態様では、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびトリアジンからなる群から選択される。ヘテロアリアルは、本明細書で定義されたような、必要に応じた置換基または2、3つまたはそれよりも多くの、典型的に1または2つのこのような置換基の組合せを含む、アルキル、(ヘテロ)アリアルアルキル、アルケニルまたはアルキニル、またはアリアルもしくはヘテロビアリアルを形成するための別のヘテロアリアル、または本明細書に記載されるような他の部分で置換されているか、またはさらに置換されているもよい。

【0063】

「ヘテロシクロ」とは、この用語がそれ自体でもしくは別の用語の一部として本明細書で使用されている場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、水素原子または電子が、許容される場合、異なる炭素原子から、または電子が、すでにラジカル形態であるわけではない窒素環原子から(存在する場合)、取り除かれることによって、二価の部分を提供する、上で定義されたようなヘテロシクリル部分、基または置換基を指す。

10

【0064】

「アリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルキル」は、この用語がそれ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、アルキル部分に結合したアリアルまたはヘテロアリアル部分、すなわち、(アリアル)-アルキル-を指し、アルキルおよびアリアル基は上に記載される通りである。典型的に、アリアルアルキルは(C₆~C₂₄アリアル)-C₁~C₂₀アルキル-部分、基または置換基、およびヘテロアリアルアルキルは、(C₅~C₂₄ヘテロアリアル)-C₁~C₂₀アルキル-部分、基または置換基である。(ヘテロ)アリアルアルキルがマーカッシュ群(すなわち、置換基)として使用される場合、(ヘテロ)アリアルアルキルのアルキル部分は、そのアルキル部分のsp³炭素を介してそれが付随しているマーカッシュ式に結合している。一部の態様では、アリアルアルキルは、(C₆~C₂₄アリアル)-C₁~C₁₂アルキル-または(C₆~C₂₀アリアル)-C₁~C₁₂アルキル-であり、典型的には(C₆~C₁₂アリアル)-C₁~C₁₂アルキル-または(C₆~C₁₀アリアル)-C₁~C₁₂アルキル-であり、より典型的には(C₆~C₁₀アリアル)-C₁~C₆アルキル-であり、制限なしで、C₆H₅-CH₂-、C₆H₅-CH(CH₃)CH₂-およびC₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-で例示される。(ヘテロ)アリアルアルキルは、非置換であっても、または(ヘテロ)アリアルおよびアルキル部分に対して記載されるのと同じように置換されているもよい。

20

30

【0065】

「アリーレン」または「ヘテロアリーレン」は、それ自体でまたは別の用語の一部として本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、それに対して結合がオルト、メタ、またはパラ配置にある別の有機部分内に2つの共有結合(すなわち、二価である)を形成する芳香族またはヘテロ芳香族ジラジカル部分である。アリーレンおよびいくつかのヘテロアリーレンは、本明細書で定義されたような親アリアルまたはヘテロアリアル部分、基または置換基から水素原子を取り除くことによる二価の種を含む。他のヘテロアリーレンは、親芳香族ヘテロ環の2つの異なる芳香族炭素原子から水素原子が取り除かれて、ジラジカル種を形成する、または芳香族炭素原子もしくはヘテロ原子から水素原子を、および親芳香族ヘテロ環からの異なる芳香族ヘテロ原子から別の水素原子または電子が取り除かれて、ジラジカル種を形成する二価の種であり、1個の芳香族炭素原子および1個の芳香族ヘテロ原子が一価であるか、または2個の異なる芳香族ヘテロ原子がそれぞれ一価である。ヘテロアリーレンは、ヘテロ原子および/またはヘテロ原子部分が、親アリーレンの1個または複数(ただし、すべてではない)の芳香族炭素原子を置き換えているものをさらに含む。

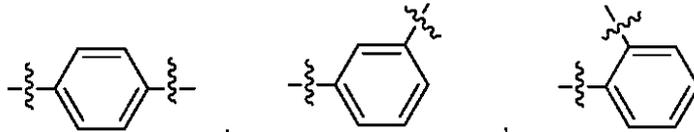
40

【0066】

非限定的な例示的アリーレン(残りの位置で、必要に応じて置換されている)は、以下の構造:

50

【化4】



に示されているような、フェニル - 1, 2 - エン、フェニル - 1, 3 - エン、およびフェニル - 1, 4 - エンである。

【0067】

「5員の窒素含有ヘテロアリーレン」は、そのヘテロ芳香族環系の中に少なくとも1個の芳香族窒素原子を含有し、二価であり、上に記載されるような5員の窒素含有ヘテロアリーレンと構造が類似した関係にある。同様に、「6員の窒素含有ヘテロアリーレン」は二価であり、上に記載されるような6員の窒素ヘテロアリーレンと構造が類似した関係にある。

10

【0068】

「ヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、完全に飽和しているか、または1~3の不飽和度を含有し、1~12個の炭素原子ならびにO、N/NH、SiおよびS（許容される場合、必要に応じて置換されている）からなる群から選択される、1~6個のヘテロ原子、典型的には1~5個のヘテロ原子、より典型的には1または2個のヘテロ原子またはヘテロ原子部分を有する、必要に応じて置換されている直鎖または分枝鎖の炭化水素を指し、独立して、N-オキシド、スルホキシドまたはスルホンに必要に応じて酸化された各窒素および硫黄原子を含み、このヘテロ原子は1もしくは2つのオキシ(=O)置換基で置換されているか、または1個もしくは複数の窒素原子は必要に応じて四級化されている。O、N/NH、S、および/またはSiのヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、ヘテロアルキル基の内部の位置またはヘテロアルキルの必要に応じて置換されているアルキル基の末端位置のいずれかに配置されてもよい。一部の態様では、ヘテロアルキルは完全に飽和しているか、または1度の不飽和を含有し、1~6個の炭素原子および1~2個のヘテロ原子を含有し、他の態様では、そのヘテロアルキルは非置換である。ヘテロアルキルの非限定的例は -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-O-CH₃、および -CH=CH-N(CH₃)-CH₃ である。-CH₂-NH-OCH₃ および -CH₂-O-Si(CH₃)₃ により例示されるように、2個までのヘテロ原子が連続していてもよい。

20

30

【0069】

ヘテロアルキルは典型的には、別段のまたは文脈による指示がない限り、その連続するヘテロ原子および非芳香族炭素原子の数により表される。よって、-CH₂-CH₂-O-CH₃ および -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃ は、両方ともC₄-ヘテロアルキルであり、-CH₂-CH=N-O-CH₃ および -CH=CH-N(CH₃)-CH₃ は両方ともC₅-ヘテロアルキルである。ヘテロアルキルは、非置換であっても、またはそのヘテロ原子もしくはヘテロ原子構成成分において、本明細書に記載される部分のいずれか1つ（本明細書で定義されたような、必要に応じた置換基を含む）および/またはそのアルキル構成成分において、1~4つまたはそれよりも多くの、典型的には1~3つまたは1または2つの、本明細書に記載されるような独立して選択される部分（本明細書で定義されたような、必要に応じた置換基を含む）で置換されていてもよいが（すなわち、必要に応じて置換されている）、アルキル、（ヘテロ）アリーレンアルキル、アルケニルおよびアルキニルを除く。

40

【0070】

「ヘテロアルキレン」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて本明細書で使用さ

50

れる場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、二価の部分を得るために親ヘテロアルキルから水素原子またはヘテロ原子電子を取り除くことによって、ヘテロアルキル（上記で論じられた通り）から誘導される二価の基を意味し、これらに限定されないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ で例示される。ヘテロアルキレンに対して、そのヘテロ原子は、内部にあってもよいし、またはこれらのヘテロ原子の一方もしくは両方が一価であるように、その必要に応じて置換されているアルキレン鎖のいずれかの末端または両末端を占有してもよい。ヘテロアルキレンがリンカー単位の構成成分の場合、文脈により示されても、または暗示されてもよい限り、リンカー単位内のその構成成分の両方の方向性が許容される。

【0071】

「アミノアルキル」とは、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、上で定義されたようなアルキレン部分の一方のラジカル末端に結合して第1級アミンを提供する塩基性窒素（この塩基性窒素はさらに置換されていない）、または第2級もしくは第3級アミンを提供する塩基性窒素（この塩基性アミンは、上に記載されるような、1または2つの独立し、選択された、必要に応じた、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル部分でそれぞれさらに置換されている）を有する部分、基または置換基を指す。一部の態様では、必要に応じて置換されているアルキルは $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他の態様では、そのアルキルは非置換である。また他の態様では、塩基性窒素は、その置換基と一緒に、典型的には、窒素含有 $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリル（必要に応じて置換されている）の形態の、塩基性窒素を骨格の原子として含有する、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリルを定義する。

【0072】

アミノアルキルがマーカッシュ構造に対する可変基として使用される場合、アミノアルキルのアルキレン部分は、その部分の一価の sp^3 炭素を介して（上述のアルキレンの他方のラジカル末端）、それが付随しているマーカッシュ式に結合している。アミノアルキルが本明細書に記載されるような自己安定化リンカー単位（ L_{SS} ）または自己安定化リンカー単位（ L_S ）の一部である場合、これは例示的な非環式塩基性単位である。アミノアルキルは典型的には、そのアルキレン部分の連続する炭素原子の数で表される。よって、 C_1 アミノアルキルは、制限なしで、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ で例示され、 C_2 アミノアルキルは、制限なしで、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ で例示される。アミノアルキルがアルキレン部分に対する置換基であるような事例では、そのアルキレン部分およびアミノアルキルのアルキレン部分の炭素原子は、それらのアルキレン部分のそれぞれの炭素カウント数に関して別々に取り扱う。

【0073】

「必要に応じて置換されているアルキル」、「必要に応じて置換されているアルケニル」、「必要に応じて置換されているアルキニル」、「必要に応じて置換されているアリールアルキル」、「必要に応じて置換されているヘテロ環」、「必要に応じて置換されているアリール」、「必要に応じて置換されているヘテロアリール」、「必要に応じて置換されているヘテロアリールアルキル」および類似の用語は、その置換基、部分もしくは基の水素原子またはヘテロ原子電子が、異なる部分もしくは基で必要に応じて置き換えられている、またはそれらの置換基、部分もしくは基のうちの1つを含む脂環式炭素鎖が、その鎖の炭素原子が異なる部分もしくは基で置き換えられることによって分断されている、本明細書で定義されているまたは開示されているような、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキルヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または他の置換基、部分もしくは基を指す。一部の態様では、アルケン官能基は、アルキル置換基の2つの連続する sp^3 炭素原子を置き換えるが、ただし、アルキル部分のラジカル炭素は置き換えられず、よって、必要に応じて置換されているアルキルは不飽和アルキル置換基となる。

10

20

30

40

50

【0074】

前述の置換基、部分または基のいずれか1つにおいて水素またはヘテロ原子電子を置き換えている必要に応じた置換基は、独立して、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{24}$ アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_{20}$ フルオロアルコキシ、およびアミノ ($-NH_2$ および一置換、二置換および三置換アミノ基を包含する)、ならびに保護されたその誘導体からなる群から選択されるか、または $-X$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')$ (R^oP)、 $-N(R^oP)_3$ 、 $=NR'$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $-NR'C(=O)R^oP$ 、 $-NR'C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^oP$ 、 $-S(=O)_2R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^oP$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^oP$ 、 $-OP(=O)(OR')(OR^oP)$ 、 $-OP(OH)_3$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^oP)$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R^oP$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=S)OR^oP$ 、 $-C(=O)SR'$ 、 $-C(=S)SR'$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')(R^oP)_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')N(R')R^oP$ 、およびその塩からなる群から選択され、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、および $-I$ からなる群から選択され、各 R^oP は、独立して、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、保護基、およびプロドラッグ部分からなる群から選択されるか、または2つの R^oP は、これらが結合しているヘテロ原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルを規定し、 R' は水素であり、または R^oP であり、 R^oP は、一部の態様では、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、および保護基からなる群から選択される。

10

20

【0075】

一部の態様では、存在する必要に応じた置換基は、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-OR^oP$ 、 $-SH$ 、 $-SR^oP$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^oP)$ 、 $-NR'(R^oP)_2$ 、 $-N(R^oP)_3$ 、 $=NH$ 、 $=NR^oP$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $NR'C(=O)R^oP$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NR'R^oP$ 、 $-S(=O)_2R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')(R^oP)$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^oP$ 、 $-C(=S)R^oP$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')R^oP$ 、 $-C(=NR')N(R^oP)_2$ 、およびその塩からなる群から選択され、ここで、各 X は、独立して、 $-F$ および $-Cl$ からなる群から選択され、 R^oP は典型的には、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、および保護基からなる群から選択され、 R' は、独立して、典型的には水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、および保護基 (R^oP から独立して選択される) からなる群から選択される。

30

40

【0076】

他の態様では、存在する必要に応じた置換基は、 $-X$ 、 $-R^oP$ 、 $-OH$ 、 $-OR^oP$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^oP)$ 、 $-N(R^oP)_2$ 、 $-N(R^oP)_3$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^oP$ 、 $-C(=O)N(R^oP)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^oP$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(R^oP)$ 、 $-C(=O)N(R^oP)_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^oP)$ 、 $-C(=NR')N(R^oP)_2$ 、保護基およびその塩からなる群から選択され、ここで、各 X は $-F$ であり、 R^oP は独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび保護基からなる群から選択され、 R' は水素、 $C_1 \sim C$

50

6 アルキルおよび保護基 ($R^{\circ P}$ から独立して選択される) からなる群から選択される。

【0077】

それらの態様のうちのいくつかでは、存在する、必要に応じたアルキル置換基は、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{\circ P})$ 、 $-N(R^{\circ P})_2$ 、 $-N(R^{\circ P})_3$ 、 $-C(=NR^{\circ P})NH_2$ 、 $-C(=NR^{\circ P})NH(R^{\circ P})$ 、および $-C(=NR^{\circ P})N(R^{\circ P})_2$ からなる群から選択され、 $R^{\circ P}$ および $R^{\circ P}$ は、上記 $R^{\circ P}$ または $R^{\circ P}$ 基のいずれか1つに対して定義されている通りである。それらの態様の他の態様では、 $R^{\circ P}$ および/または $R^{\circ P}$ 置換基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $R^{\circ P}$ が、独立して水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される場合のように、塩基性単位 (BU) の塩基性官能基を提供する。上に記載されるようなアルキレン、カルボシクリル、カルボシクロ

10

【0078】

「必要に応じて置換されているヘテロ原子」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、ヘテロ原子がさらに置換されていない、もしくは一価の炭素原子を有する上述の部分 (これらに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアルキルおよび (ヘテロ) アリールアルキル - を含む) のいずれか1つで置換されている、または1もしくは2つのオキソ (=O) 置換基での置換により酸化されている官能基または他の有機部分内のヘテロ原子を指す。一部の態様では「必要に応じて置換されているヘテロ原子」は、非置換であるか、または水素原子が上述の置換基のいずれか1つで置き換えられている、芳香族もしくは非芳香族 -NH- 部分を指す。他の態様では、「必要に応じて置換されているヘテロ原子」は、そのヘテロ原子の電子が、上述の置換基のいずれか1つで置き換えられているヘテロアリールの芳香族骨格窒素原子を指す。それらの態様の両方を包含するため、窒素ヘテロ原子は必要に応じて置換されている N / NH と呼ぶこともある。

20

【0079】

したがって、それらの態様のいずれか1つに対して、存在する窒素原子の必要に応じた置換基は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール) - $C_1 \sim C_{20}$ アルキル -、および ($C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_{20}$ アルキル - からなる群から選択され、これらの用語は本明細書で定義されている通りである。他の態様では、存在する窒素原子の必要に応じた置換基は、独立して、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール) - $C_1 \sim C_{12}$ アルキル -、および ($C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - からなる群から、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_8$ アルキル -、および ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_8$ アルキル - からなる群から、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキル -、および ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキル - からなる群から選択される。

30

40

【0080】

一部の態様では、存在する必要に応じた置換基は、アルキルまたはアルキレン部分、基または置換基の非環式炭素鎖内でこれに結合している炭素原子および水素原子を置き換えることで、 $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロアルキレンを提供し、その目的のため、典型的には、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、および $-NHC$

50

(=O)Oからなる群から選択され、ここで、-NH-は、-NH-の必要に応じた置換基に対して以前に記述された群から独立して選択される置換基での水素原子の置換えから得られる、必要に応じて置換されているヘテロ原子部分である。

【0081】

他の態様では、本発明の実施形態により説明されているような自己犠牲型スペーサー単位内のPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位の可変基J/J'が必要に応じて置換されている-NH-である場合、窒素原子は、リンカー単位中のW-J結合の切断の際、その窒素孤立電子対の局在化を適切に保持する置換基でその水素原子を置き換えることにより、そのように置換されることによって、必要に応じて置換されている窒素原子で構成される自己犠牲型スペーサー単位のPABまたはPAB型部分の自己犠牲を可能にする。他の態様では、グルクロニド単位のW'とYとの間のグリコシド結合の可変基E'が、本発明の実施形態で記載されるような、必要に応じて置換されている-NH-部分である場合、窒素原子は、置換されている場合、グリコシド結合へのその参加においてその窒素孤立電子対の局在化を適切に保持する置換基でその結合水素原子を置き換えることによって、グリコシド結合の切断の際に、そのグルクロニド単位の自己犠牲型スペーサー単位のPABまたはPAB型部分の自己犠牲を可能にし、切断がその結合の自然な加水分解と効果的に競合するように、グリコシダーゼ切断に対する認識部位を提供する。グルクロニド単位において、リンカー単位(LU)の残りへの結合部位であるJ'は、-O-、-S-または必要に応じて置換されているNHであり、LUの残りへの結合は、正常な生理学的条件下で、または標的とする異常細胞内もしくはこの近くで、酵素的または非酵素的切断にさらされることはない。

10

20

【0082】

「O連結部分」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、O連結部分の酸素原子を介して、それが直接付随しているマーカッシュ構造または別の有機部分に結合している部分、基または置換基を指す。一価のO連結部分は典型的には-OH、-OC(=O)R^b(アシルオキシ)であり、R^bは、-H、必要に応じて置換されている飽和したC₁~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されている不飽和のC₃~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されているC₃~C₂₀シクロアルキルであり、このシクロアルキル部分は飽和もしくは部分不飽和の、必要に応じて置換されているC₃~C₂₀アルケニル、必要に応じて置換されているC₂~C₂₀アルキニル、必要に応じて置換されているC₆~C₂₄アリール、必要に応じて置換されているC₅~C₂₄ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されているC₃~C₂₄ヘテロシクリルであるか、あるいはR^bは、必要に応じて置換されているC₁~C₁₂アルキル、必要に応じて置換されているC₃~C₁₂シクロアルキル、必要に応じて置換されているC₂~C₁₂アルケニル、必要に応じて置換されているC₂~C₁₂アルキニル、または必要に応じて置換されているフェニルであり、一価のO連結部分は、エーテル基をさらに包含し、これらは、そのアルキル部分が飽和した、C₁~C₁₂アルキルオキシ(すなわち、C₁~C₁₂脂肪族エーテル)(必要に応じて置換されている)、またはそのアルキル部分が不飽和のC₃~C₁₂アルキルオキシ(必要に応じて置換されている)、またはそのアリールまたはヘテロアリール部分が必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリールオキシもしくはC₅~C₁₀ヘテロアリールオキシである。

30

40

【0083】

他の態様では、一価のO連結部分は、必要に応じて置換されているフェノキシ、必要に応じて置換されているC₁~C₈アルキルオキシ(すなわち、C₁~C₈脂肪族エーテル)および-OC(=O)R^b(式中、R^bは、典型的に飽和している、必要に応じて置換されているC₁~C₈アルキルであるか、または必要に応じて置換されている、不飽和のC₃~C₈アルキルである)からなる群から選択される一価の部分である。

【0084】

また他の態様では、O連結部分は、-OH、および飽和したC₁~C₆アルキルエーテル、不飽和のC₃~C₆アルキルエーテル(必要に応じて置換されている)、および-O

50

C(=O)R^b [式中、R^bは、典型的には、C₁～C₆飽和したアルキル、C₃～C₆不飽和のアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、またはフェニル(必要に応じて置換されている)であるか、または-OHおよび/もしくはフェニルを除くその群から選択されるか、あるいはR^bは、C₁～C₆飽和したアルキル、C₃～C₆不飽和のアルキルおよびC₂～C₆アルケニル(必要に応じて置換されている)からなる群から選択される一価の部分である]からなる群から選択される一価の部分であるか、または飽和したC₁～C₆アルキルエーテル、不飽和のC₃～C₆アルキルエーテル、および-OC(=O)R^b(式中、R^bは非置換の飽和したC₁～C₆アルキルまたは不飽和のC₃～C₆アルキルである)からなる群から選択される非置換のO連結置換基である。

【0085】

他の例示的なO連結置換基は、本明細書で開示されるようなカルバメートおよびカーボネートに対する定義により提供され、この中で、置換基のカルバメートまたはカーボネート官能基の一価の、個々に結合した酸素原子は、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分に結合している。

【0086】

他の態様では、炭素へのO連結部分は二価であり、=Oおよび-X-(CH₂)_n-Y-(式中、XおよびYは独立してSおよびOであり、下付き文字n'は2または3である)を包含することで、XおよびYの両方が結合している炭素と共にスピロ環系を形成する。

【0087】

「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指し、典型的には-Fまたは-Clである。

【0088】

「保護基」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、それが結合している原子または官能基の望ましくない反応に参加する能力を防止し、または実質的に減少させる部分を指す。原子または官能基のための典型的な保護基は、Greene(1999年)、「Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.」、Wiley Interscienceに付与されている。酸素、硫黄および窒素などのヘテロ原子のための保護基は、ある時には、求電子性化合物とのこれらの望ましくない反応を最小化させるまたは回避するために使用される。またある時には、保護基は、非保護ヘテロ原子の求核性および/または塩基性を減少させるまたは排除するために使用される。保護された酸素の非限定的例は、-OR^PRにより付与され、ここで、R^PRはヒドロキシルのための保護基であり、ヒドロキシルは、典型的にエステル(例えば、アセテート、プロピオン酸エステルまたは安息香酸エステル)として保護される。ヒドロキシルのための他の保護基は、有機金属試薬または他の極めて塩基性の試薬の求核性によりその妨害を回避し、その目的のため、ヒドロキシルは、典型的に、制限なしで、アルキルまたはヘテロシクリルエーテル、(例えば、メチルまたはテトラヒドロピラニルエーテル)、アルコキシメチルエーテル(例えば、メトキシメチルまたはエトキシメチルエーテル)、必要に応じて置換されているアリールエーテル、およびシリルエーテル(例えば、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEOS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBS/TBDMOS)、トリスプロピルシリル(TIPS)および[2-(トリメチルシリル)エトキシ]-メチルシリル(SEM))を含めたエーテルとして保護される。窒素保護基は、-NHR^PRまたは-N(R^PR)₂(式中、R^PRの少なくとも1つは窒素原子保護基であるか、またはR^PRは両方とも一緒に窒素原子保護基を規定する)などのような第1級または第2級アミンのための保護基を含む。

【0089】

保護基は、分子内の他の箇所でも、および所望する場合、新しく形成された分子の精製中に、所望の化学転換を作用させるのに必要とされる反応条件下で、望ましくない副反応および/または保護基の早期損失を防止するまたは実質的に回避することが可能な場合、保

10

20

30

40

50

護に対して適切であり、新しく形成された分子の構造または立体化学的完全性に悪影響を及ぼさない条件下で取り除くことができる。一部の態様では、適切な保護基は、官能基を保護するために以前に記述されたものである。他の態様では、適切な保護基は、ペプチドカップリング反応に使用される保護基である。例えば、非環式または環式の塩基性単位の塩基性窒素原子に対して適切な保護基は、酸に不安定なカルバメート保護基、例えば、*t*-ブチルオキシカルボニル (BOC) などである。

【0090】

「エステル」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その構造のカルボニル炭素原子が、別のヘテロ原子に直接連結しておらず、水素またはそれが付随している有機部分の別の炭素原子に直接連結しており、一価の酸素原子が、異なる炭素原子において、同じ有機部分に結合してラクトンをもたらすか、またはいくつかの他の有機部分に結合しているエステル官能基を規定する構造 - C(=O) - O - を有する置換基、部分または基を指す。典型的には、エステル官能基に加えてエステルは、それぞれが独立して1~50個の炭素原子、典型的には1~20個の炭素原子またはより典型的には1~8個、1~6個のまたは1~4個の炭素原子および0~10個の独立して選択されるヘテロ原子(例えば、O、S、N、P、Siであるが、典型的にはO、SおよびN)、典型的に0~2個のこのようなヘテロ原子を含有する、官能基のいずれかの末端において結合している有機部分を含むまたはこれらからなる。

10

【0091】

エステルが、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基である場合、その置換基は、エステル官能基の一価の酸素原子を介して、時にはアシルオキシと呼ばれる例示的な一価のO連結部分として、その構造または他の有機部分に結合している。このような事例では、エステル官能基のカルボニル炭素に結合している有機部分は、典型的には、C₁~C₂₀アルキル、C₂~C₂₀アルケニル、C₂~C₂₀アルキニル、C₆~C₂₄アリール、C₅~C₂₄ヘテロアリール、C₃~C₂₄ヘテロシクリル、もしくは、例えば、1、2、3もしくは4つの置換基を有する、これらのうちのいずれか1つの置換された誘導体であり、より典型的には、C₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、C₃~C₁₀ヘテロシクリルもしくは、例えば、1、2、もしくは3置換基を有する、これらのうちのいずれか1つの置換された誘導体であるか、またはC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、または、例えば、1もしくは2つの置換基を有する、フェニルもしくはこれらのうちのいずれか1つの置換された誘導体であり、それぞれ独立して選択される置換基は、必要に応じたアルキル置換基に対して本明細書で定義された通りであるか、または非置換のC₁~C₆アルキルもしくは非置換のC₂~C₆アルケニルである。

20

30

【0092】

例示的なエステルは、これらに限定されないが、例として、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、イソプロピオン酸エステル、イソ酪酸エステル、酪酸エステル、吉草酸エステル、イソ吉草酸エステル、カブロン酸エステル、イソカブロン酸エステル、ヘキサン酸エステル、ヘプタン酸エステル、オクタン酸エステル、フェニル酢酸エステルおよび安息香酸エステルであるか、または構造 - OC(=O)R^b (式中、R^bは、アシルオキシO連結部分に対して定義されている通りであり、典型的には、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、3-メチル-プロパ-1-イル、2,2-ジメチル-プロパ-1-イル、プロパ-2-エン-1-イル、およびビニルからなる群から選択される)を有する。

40

【0093】

「エーテル」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、カルボニル部分に結合していない1、2、3、4つまたはそれよりも多くの、典型的には1または2つの-O-(すなわち、オキシ)部分を含むまたは含有し、2つの-O-部分が互いに直ちに隣接(すなわち、直接結合)していない、有機部分、基または置換基を指す。典型的には、エーテルは、有機部分がエステル官能基に結合した有機部分に対

50

して記載される通りであるか、または必要に応じて置換されているアルキルもしくは必要に応じて置換されているアルケニル基に対して本明細書に記載される通りである、式 - O - の有機部分を含有する。エーテルが、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基として列挙されている場合、エーテル官能基の酸素は、それが付随しているマーカッシュ式または他の有機部分に結合しており、時には、例示的な O 連結部分である「アルコキシ」基として指定される。一部の態様では、アルコキシ置換基は $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ (1、2、3 または 4 つの置換基、典型的に 1、2 または 3 つで必要に応じて置換されている) であり、他の態様では、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ (1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換されている) であり、それぞれ独立して選択される置換基は、必要に応じたアルキル置換基に対して本明細書で定義された通りであり、また他の態様では、エーテル O 連結置換基は非置換の、飽和した $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは非置換の、不飽和の $C_3 \sim C_4$ アルコキシであり、例えば、これらに限定されないが、例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシおよびアリルオキシ (すなわち、 $-OCH_2CH=CH_2$) がある。

【0094】

「アミド」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、いかなる他のヘテロ原子もカルボニル炭素に直接結合しておらず、各 R^c が、独立して、水素、保護基または有機部分であり、R が水素または有機部分であり、独立して選択される有機部分が、エステル官能基に結合した有機部分に対して本明細書に記載される通りであるか、または必要に応じて置換されているアルキル基もしくは必要に応じて置換されているアルケニル基に対して本明細書に記載される通りである、構造 $R-C(=O)N(R^c)$ - または $-C(=O)N(R^c)_2$ を有する必要に応じて置換されている官能基を有する部分を指す。アミドが、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基として列挙されている場合、アミド官能基のアミド窒素原子またはカルボニル炭素原子はその構造または他の有機部分に結合している。それが付随しているマーカッシュ構造または他の部分にそのアミド窒素原子を介して結合しているアミドは、例示的 N 連結部分である。アミドは、典型的には、酸塩化物などの酸ハロゲン化物を、第 1 級または第 2 級アミンを含有する分子と縮合させることによって調製する。代わりに、当技術分野で周知の、カルボン酸含有分子の活性化エステルを介して多くの場合進行するペプチド合成のアミドカップリング反応が使用される。ペプチドカップリング法を介したアミド結合の例示的調製は、Benoiton (2006 年) 「Chemistry of peptide synthesis」、CRC Press; Bodansky (1988 年) 「Peptide synthesis: A practical textbook」Springer-Verlag; Frinkin, M. ら、「Peptide Synthesis」Ann. Rev. Biochem. (1974 年) 43 巻: 419 ~ 443 頁に提供されている。活性化カルボン酸の調製に使用される試薬は、Han ら、「Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis」Tet. (2004 年) 60 巻: 2447 ~ 2476 頁で提供されている。

【0095】

「カーボネート」とは、ここで使用される場合、カーボネート官能基を規定する構造 $-O-C(=O)-O-$ を有する官能基を含有する置換基、部分または基を意味する。典型的に、カーボネート基は、本明細書で使用される場合、 $-O-C(=O)-O-$ 構造の 1 つの末端に結合した有機部分で構成され、この有機部分は、エステル官能基に結合した有機部分に対して本明細書に記載される通りであり、よって、酸素ラジカルが別の独立して選択される有機部分に結合している、有機部分 $-O-C(=O)-O-$ の式を有する。カーボネートが、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基として列挙されている場合、カーボネート官能基の一価の、個々に結合した酸素原子のうち 1 個は、その構造または有機部分に結合しており、その他は、エステル官能基に結合した有機部分に対して以前に記載されるような別の有機部分の炭素原子に結合している、または必要に応じて置換されているアルキルもしくは必要に応じて置換されている

アルケニルに対して本明細書に記載される通りである。このような事例では、カーボネートは例示的O連結部分である。

【0096】

「カルバメート」は、ここで使用される場合、 $-O-C(=O)N(R^c)-$ または $-O-C(=O)N(R^c)_2$ 、または $-O-C(=O)NH$ （必要に応じて置換されているアルキル）または $-O-C(=O)N$ （必要に応じて置換されているアルキル）₂で表される必要に応じて置換されているカルバメート官能基構造を含有する置換基、部分または基を意味し、ここで、必要に応じて置換されているアルキルは例示的なカルバメート官能基置換基であり、各 R^c および必要に応じて置換されているアルキルは独立して選択され、独立して選択される R^c は水素、保護基または有機部分であり、この有機部分は、エステル官能基に結合した有機部分に対して本明細書に記載される通りであるか、または必要に応じて置換されているアルキルもしくは必要に応じて置換されているアルケニルに対して本明細書に記載される通りである。カルバメート基が必要に応じて置換されているカルバメート官能基を含有する場合、構造は $-O-C(=O)N(R^c)-$ で表され、このようなカルバメート基は、 R^c から独立して選択される有機部分でさらに構成され、その他の有機部分はエステル官能基に結合した有機部分に対して本明細書に記載される通りであり、 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ 構造に結合し、生成した構造は有機部分 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ の式または $-O-C(=O)-N(R^c)-$ の有機部分を有する。カルバメートが、それが付随しているマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基として列挙されている場合、カルバメート官能基の一価の、個々に結合した酸素原子(O連結)または一価の窒素原子(N連結)は、それが付随しているマーカッシュ式に結合している。カルバメート置換基の連結は、明示的に述べられているか(N連結またはO連結)、またはこの置換基が言及された文脈により暗示されるかのいずれかである。本明細書に記載されるO連結カルバメートは、例示的な一価のO連結部分であり、本明細書に記載されるN連結カルバメートは例示的なN連結部分である。

10

20

【0097】

「抗体」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性抗体、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗原結合を有する抗体断片を指すが、ただし、脱グリコシル化されていてもよい、または配列の突然変異および/またはグリコシル化パターンにより少なくとも部分的に互いに異なってもよい、このような種の集まりの中の抗体もしくはその断片、または複数の抗体もしくはその断片が、必要数の四級化薬物-リンカー部分への共有結合に対して、抗体またはその断片上に必要数の部位を有するものとする。天然形態の無傷抗体は、テトラマーであり、各対が1本の軽鎖および1本の重鎖を有する、2本の同一の対のイムノグロブリン鎖からなる。各対において、軽鎖および重鎖の可変領域(VLおよびVH)は一緒に抗原への結合に主に関与している。軽鎖および重鎖の可変ドメインは、「相補性決定領域」または「CDR」とも呼ばれる3つの超可変領域により分断されたフレームワーク領域からなる。一定の領域が、免疫系により認識され、これと相互作用し得る（例えば、Janewayら、(2001年)、「Immunol. Biology、第5版」、Garland Publishing、New Yorkを参照されたい）。抗体は、いかなるタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、およびIgA）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁およびIgA₂）またはサブクラスのものであることができるが、典型的には、無傷のIgG₁またはその断片である。抗体は任意の適切な種から誘導することができる。一部の態様では、抗体はヒトまたはネズミ起源のもの、またはヒト、ヒト化またはキメラの抗体である。抗原結合が可能な抗体またはその抗体断片は、リガンド単位として本発明のリガンド薬物コンジュゲートに対応するまたはこれに組み込まれる例示的標的化剤であり、これらの場合において、時には抗体リガンド単位と呼ばれる。一部の態様では、抗体またはその抗原結合断片は、薬物リンカー化合物のリンカー単位への結合のための反応性官能基を有し、他の態様では、そのリンカー単位への結合のための反応性官能基を有するように修飾される。それらの態様の両方が抗体の定義

30

40

50

に包含される。例示的变化形は、薬物リンカー化合物のリンカー単位内のマレイミド官能基に対して反応性がある遊離システインチオール官能基を有する還元された抗体を提供するための、抗体のヒンジ領域における鎖間のジスルフィド結合の還元である。

【0098】

一部の態様では、抗体は、過剰増殖性のあるまたは過剰刺激された哺乳動物細胞（これらは異常細胞である）上のエピトープに選択的および特異的に結合し、このエピトープは、標的とされることを意図しない正常細胞とは対照的に、標的とする異常細胞によって優先的に示され、標的とする異常細胞により特徴的であり、もしくは異常細胞の近くで優先的に示され、異常細胞の近くに特有であり、または標的とされることを意図しない正常細胞（これらは典型的には異常細胞に局在しない）とは対照的に、異常細胞の近くの標的とする正常細胞により特徴的である。それらの態様では、哺乳動物細胞は典型的にはヒト細胞である。

10

【0099】

「モノクローナル抗体」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、実質的に均質な抗体の集団から得た抗体、すなわち、微量な量で存在し得る起こり得る天然由来の突然変異またはグリコシル化パターンにおける差異を除いて、集団を構成する個々の抗体が同一であるような抗体を指す。単一の抗原部位に対して誘導されるモノクローナル抗体（mAb）は極めて特異的である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均質な抗体集団から得た抗体の性質を示し、任意の特定の方法による抗体の産生が必要であると解釈されるものではない。

20

【0100】

「抗体断片」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、無傷抗体の抗原結合部位または可変領域で構成され、無傷抗体の同族抗原に結合することが依然として可能な無傷抗体の一部分を指す。抗体断片の例として、Fab、Fab'、F(ab')₂、およびFv断片、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、線状抗体、一本鎖抗体分子、scFv、scFv-Fc、抗体断片から形成された多特異性抗体断片、Fab発現ライブラリーにより生成される断片、または標的抗原（例えば、がん細胞抗原、免疫細胞抗原、ウイルス抗原または微生物抗原）に免疫特異的に結合する、上記のうちのいずれかのエピトープ結合断片が挙げられる。

【0101】

「細胞毒性薬物」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、過剰増殖性細胞、過剰活性化免疫細胞または他の異常細胞に対して抗生存作用を発揮する、リガンド薬物コンジュゲートから誘導される化合物または代謝産物を指す。一部の態様では、細胞毒性薬物は、それらの細胞に直接的に作用するか、または過剰増殖性もしくは他の異常細胞の生存および/もしくは成長を支持する異常な血管系に作用することにより間接的に作用するか、または細胞毒性薬物は浸潤性の過剰活性化した免疫細胞の部位内で作用する。典型的には、細胞毒性薬物により作用が及ぶ異常細胞は、哺乳動物細胞、より典型的にはヒト細胞である。細胞毒性薬物の細胞毒性活性は、in vitro細胞モデル系中のがん細胞の半分が細胞毒性剤への曝露に対して生存する、有効濃度、典型的には1単位体積当たりのモル量である、IC₅₀値として表現することができる。よって、IC₅₀値はモデル依存性である。典型的には、リガンド薬物コンジュゲートに組み込まれた細胞毒性剤は、過剰増殖性細胞で構成されるin vitro細胞モデルにおいて、100 nM ~ 0.1 pMの間、またはより典型的には約10 nM ~ 1 pMの間のIC₅₀値を有する。極めて有毒性細胞毒性薬物は、典型的にはこのようなモデルにおいて、約100 pMまたはそれよりも低いIC₅₀値を有する。MDR表現型を有する異常細胞において細胞毒性または細胞分裂停止薬物に対する耐性を逆転する化合物は、独立して細胞毒性ではないが、これらは時には細胞死滅に依存しない抗増殖性作用を発揮し、過剰増殖性細胞、過剰刺激免疫細胞または他の異常細胞の細胞分裂の阻害により、その作用が残存する細胞毒性薬物もしくは細胞分裂停止薬物として含まれる。非コンジュゲート遊離薬物として、NAMPTi化合物は典型的に、閾値のNAD⁺枯渇が細胞毒性に対し

30

40

50

て必要であることを示す急な用量反応曲線を示す。さらに、最大細胞毒性に対して、 NAD^+ レベルの回復が許されれば生じるような細胞死から逃げられない量にまで細胞内ATPを枯渇させるために、NAMPTi化合物への持続した曝露が必要となり得る。

【0102】

「選択的結合」および「選択的に結合する」は、これらの用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、免疫学的選択的および特異的方式で、その対応する標的抗原と結合することが可能であるが、多数の他の抗原と結合することが可能ではないリガンド薬物コンジュゲート内の標的化部分としての抗体、その断片、または抗体リガンド単位を指す。典型的には、抗体またはその断片は、少なくとも約 1×10^{-7} M、および好ましくは約 1×10^{-8} M ~ 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M、または 1×10^{-11} Mの親和性でその標的抗原と結合し、その既定の抗原には、密接に関連した抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）への結合に対するその親和性よりも少なくとも2倍大きい親和性で結合し、前記親和性は抗体リガンド単位としてリガンド薬物コンジュゲートに組み込まれた場合、実質的に保持される。

10

【0103】

「リガンド-薬物コンジュゲート」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、標的化剤、四級化NAMPT薬物(D^+)単位（リガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出の際にNAMPTi化合物を提供する）に対応するまたはこれらを組み込んでいるリガンド(L)単位で構成される化合物、またはこのような化合物の一群を指し、リガンド薬物コンジュゲートの標的化リガンド単位は、その同族の標的部分およびリンカー単位(LU)(Lおよび D^+ を相互接続する)に選択的に結合する。ある場合には、リガンド薬物コンジュゲート化合物の一群は、個々のリガンド薬物コンジュゲート化合物が、各リガンド単位に結合した四級化NAMPT薬物単位もしくは四級化薬物リンカー部分の数および/または四級化NAMPT薬物単位もしくは四級化薬物リンカー部分が結合しているリガンド単位上の場所において主に異なる、リガンド薬物コンジュゲート組成物と呼ばれる。他の場合には、リガンド薬物コンジュゲートという用語は、組成物の個々のメンバー（すなわち、リガンド薬物コンジュゲート化合物）に適用される。コンジュゲーションが、モル過剰の薬物リンカー化合物を使用した完全に還元された鎖間の抗体ジスルフィドからシステインチオールへのものである場合、こうして得られた抗体薬物コンジュゲート組成物は典型的には、コンジュゲート化合物の多くが薬物リンカー含有量8を有し、したがって、組成物が微量のまたはごくわずかな量の低含有量の種を含有し得る、抗体薬物コンジュゲート化合物の均一なもしくはほぼ均一な集まりを有する。

20

30

【0104】

「標的化剤」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、それがリガンド薬物コンジュゲートにリガンド単位として組み込まれた場合、またはリガンド単位がコンジュゲートの標的化部分となるように、リガンド薬物コンジュゲートのリガンド単位が標的化剤の構造に対応するもしくは標的化剤の構造を組み込んでいる場合、標的化剤への選択的結合が可能であり、その能力を実質的に保持する薬剤を指す。一部の態様では、標的化剤は、免疫学的に選択的および特異的方式で異常細胞の特徴を示す、または正常細胞と比較してより高いコピー数で存在する、またはこれらの細胞が、等モル量の遊離薬物の投与（所望の治療指数を提供することが予想される）に典型的に伴う有害事象の数および/または重症度をある程度減少させることが判明している、周辺環境に特有の到達可能な抗原である、到達可能な抗原に結合することが可能である抗体もしくはその断片である。他の態様では、標的化剤は、異常細胞もしくは他の望ましくない細胞の特徴を示す、またはこれらの上により大きな存在量で存在する到達可能な受容体に、または異常細胞が見出される周辺環境の細胞に特有の到達可能な受容体に選択的に結合する受容体リガンドである。典型的に、標的化剤は、異常な哺乳動物細胞の標的化部分に、より典型的には、異常なヒト細胞の標的化部分に、免疫学的に選択的および特異的な方式で結合する、本明細書で定義されたような抗体である。

40

50

【0105】

「標的部分」とは、本明細書で定義された通り、リガンド薬物コンジュゲートの標的化剤または標的化部分により特異的に認識される部分であり、標的化剤に対応するまたはこれを組み込んでいるそのリガンド単位である。一部の態様では、標的部分は、異常細胞の上、中または近くに存在し、標的とされることを意図しない正常細胞と比較して、または異常細胞が典型的に存在しないような細胞の環境と比較して、より大きな存在量のまたはより多数のコピー数のそれらの細胞が典型的に存在する。標的部分の存在量におけるその差異は、等モルの量の遊離NAMPT阻害剤化合物の投与（所望の治療指数を提供することが予想される）に典型的に伴う有害事象の数または重症度の減少をもたらすのに十分な程度であるべきである。

10

【0106】

一部の態様では、標的部分は、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物の中の抗体リガンド単位に組み込まれるまたはこれに対応する例示的な標的化剤である抗体により、免疫学的選択的および特異的方式での結合へと到達可能な抗原である。他の態様では、標的化部分、細胞外で到達可能な細胞膜受容体に対するリガンドのものであり、構造において受容体リガンドを組み込むもしくはこれに対応する、または細胞表面受容体の結合後のリガンド薬物コンジュゲート化合物の受動的もしくは促進的輸送が可能であるリガンド薬物コンジュゲートまたはその化合物のリガンド単位により提供される、同族の標的化部分の結合の際に内在化され得る。一部の態様では、標的部分は、このような異常細胞の環境の特徴を示す異常な哺乳動物細胞または哺乳動物細胞上に存在する。一部の態様では、標的部分は、異常な哺乳動物細胞、より典型的には異常なヒト細胞の標的部分の抗原である。

20

【0107】

「標的細胞」、「標的とされる細胞」などの用語は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リガンド薬物コンジュゲートがこの細胞と相互作用することによって、その細胞の増殖または他の望ましくない活性を阻害するように作られた、意図された細胞である。一部の態様では、標的とされる細胞は過剰増殖性細胞または過剰活性化免疫細胞であり、これらは例示的異常細胞である。典型的には、それらの異常細胞は哺乳動物細胞であり、より典型的にはヒト細胞である。他の態様では、標的とされる細胞は、リガンド薬物コンジュゲートの付近の細胞への働きが異常細胞上に意図した作用を有するように、異常細胞の近くに存在する。例えば、付近の細胞は、腫瘍の異常な血管系の特徴を示す上皮細胞であってよい。リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物によるそれらの血管系細胞の標的化は、これらの細胞に対して細胞毒性作用または細胞分裂停止作用のいずれかを有することになり、これは、腫瘍の付近の異常細胞への栄養素送達の阻害をもたらすと考えられている。このような阻害は、異常細胞に対して細胞毒性または細胞分裂停止作用を間接的に有し、その四級化細胞毒性薬物の正味重量、例えば、四級化NAMPT薬物単位を、NAMPTi化合物として、これらの細胞の近くに放出することによって、付近の異常細胞に対して直接的な細胞毒性または細胞分裂停止作用を有する。

30

【0108】

「抗原」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、非コンジュゲート抗体またはその抗原結合断片による、または抗体薬物コンジュゲート化合物（非コンジュゲート抗体を組み込むまたは構造においてこれに対応する抗体リガンド単位で構成される）への特異結合が可能な部分である。一部の態様では、抗原は細胞外で到達可能な細胞表面タンパク質、糖タンパク質、または炭水化物であり、優先的に、典型的には、異常細胞の部位と離れた正常細胞と比較して、異常細胞により示されるタンパク質または糖タンパク質である。ある場合には、抗原を示す異常細胞は、哺乳動物における過剰増殖性細胞であり、がん細胞を含む。他の場合では、抗原を示す異常細胞は哺乳動物における過剰活性化した免疫細胞である。他の態様では、四級化NAMPT薬物単位を含む四級化細胞毒性または細胞分裂停止薬物単位を有する抗体薬物コンジュ

40

50

ゲート化合物の抗体リガンド単位と特異的に結合することになる抗原は、このような異常細胞の不在下で正常細胞が典型的に経験する環境とは対照的に、哺乳動物における過剰増殖性細胞または過剰活性化免疫細胞の特定の環境に存在する。また他の態様では、細胞 - 表面抗原は、四級化 N A M P T 薬物単位を含めた、四級化細胞毒性または細胞分裂停止薬物単位を有する抗体薬物コンジュゲート組成物のコンジュゲート化合物による選択的結合の際に内在化することが可能である。内在化後、組成物の抗体薬物コンジュゲート化合物のリンカー単位の細胞内プロセッシングにより、四級化 N A M P T 薬物単位の N A M P T i 化合物としての放出を含めて、その四級化薬物単位が非四級化細胞毒性または細胞分裂停止化合物として放出される。抗体薬物コンジュゲートに到達可能な細胞表面である過剰増殖性細胞に伴う抗原は、これらに限定されないが、例として、C D 1 9、C D 7 0、C D 3 0、および C D 3 3 が挙げられる。

10

【 0 1 0 9 】

「抗体薬物コンジュゲート」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、コンジュゲートの標的化部分が抗体の標的化部分であり、この抗体が、抗体リガンド単位の形態で、介在するリンカー単位を介して、四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) に共有結合により付随しているリガンド薬物コンジュゲートを指す。一部の態様では、この用語は、そのタンパク質配列に関して実質的に同じ抗体リガンド単位を有するが、コンジュゲート化合物のそれぞれに対して、四級化薬物リンカー部分の分布により特徴付けられる可変の含有量、および / または結合した四級化薬物単位の可変の場所を有し (例えば、複数のこのような化合物の中の任意の 2 つの抗体薬物コンジュゲート化合物における四級化 N A M P T 薬物単位の数は同じであるが、リガンド単位の形態での標的化剤へのこれらの結合部位の場所が異なる場合など)、他の点では、リガンド単位に関して実質的に同じ構造を有する (これは、標的化剤がモノクローナル抗体であるような場合、抗体リガンド単位へと運ばれる、標的化剤のペプチド配列におけるグリコシル化のばらつきおよび突然変異による差異を許容し、標的化剤としてのポリクローナル抗体に対して通常予想されるグリコシル化パターンおよびタンパク質配列における他の差異を許容する) コンジュゲート化合物の集まり (すなわち、集団または複数) を指す。それらの態様では、抗体薬物コンジュゲートは、薬物リンカー部分のリンカー単位内の分枝のそれぞれ存在または不在に応じて、抗体薬物コンジュゲート組成物のコンジュゲート化合物の抗体リガンド単位 1 つ当たりの平均した四級化薬物リンカーまたは四級化 N A M P T 薬物単位含有量により表される。本明細書に記載される方法から得た抗体薬物コンジュゲート組成物は、一般式 A b - (L _R - L _O - D ⁺) _p (式中、A b は抗体リガンド単位であり、D ⁺ は四級化 N A M P T 薬物単位であり、下付き文字 p は、そのリンカー単位を介して抗体リガンド単位に連結している四級化薬物リンカー部分または四級化 N A M P T 薬物単位の平均数であり、L _R - L _O はリンカー単位を規定し、L _R は 1 次リンカー (その構成成分は抗体薬物コンジュゲートのリンカー単位内に存在しなければならないのでそのように命名されている) であり、L _O は、存在し、酵素的 (例えば、プロテアーゼまたはグリコシダーゼ) 作用または非酵素的作用 (例えば、低酸素条件下での還元またはより低い pH による加水分解) を受けやすいことで、四級化 N A M P T 薬物単位の、N A M P T i 化合物としての放出を実行する必要に応じた 2 次リンカーである。一部の態様では、その切断は、異常細胞の環境において増強するか、またはその標的化抗体リガンド単位が異常細胞上に存在するその同族抗原に結合する際、組成物の抗体薬物コンジュゲート化合物が細胞内在化した後で生じる。

20

30

40

【 0 1 1 0 】

一部の態様では下付き文字 p は、約 2 ~ 約 2 0、または約 2 ~ 約 1 6、または約 2 ~ 約 1 2、または約 2 ~ 約 1 0 の範囲の数であり、一部の態様では、約 2、約 4、または約 8 である。組成物の抗体薬物コンジュゲート化合物は、下付き文字 p が p ' で置き換えられている同じ一般式で記載され、ここで、p ' は 2 ~ 2 0、2 ~ 1 6、2 ~ 1 2 または 2 ~ 1 0 の範囲の整数であり、一部の態様では、2、4、または 8 である。コンジュゲーション反応から得た調製物中のリガンド単位 1 つ当たりの四級化 N A M P T 薬物単位または四

50

級化薬物リンカー部分の平均数は、従来手段、例えば、質量分析、ELISAアッセイ、HICおよび/またはHPLCなどにより特徴付けることができる。ある場合には、他の薬剤を充填したリガンド薬物コンジュゲート組成物中のリガンド薬物コンジュゲート化合物の集まりからの、均質なリガンド-薬物コンジュゲート（ここではpがある特定の値である（すなわち、pが本質的にp'になる））の分離、精製、および特徴付けは、逆相HPLCまたは電気泳動などの手段により達成することができる。

【0111】

「リガンド単位」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その同族の標的部分へ選択的に結合することが可能であり、標的化剤の構造を組み込んで、またはこれに対応するリガンド薬物コンジュゲート組成物または化合物の標的化部分を指す。リガンド単位(L)は、制限なしで、受容体リガンド、抗体から細胞-表面抗原、およびトランスポーター基質までを含む。一部の態様では、リガンド薬物コンジュゲート組成物のコンジュゲート化合物と結合することになる受容体、抗原またはトランスポーターは、正常細胞とは対照的に、有害事象の数および/または重症度の減少を実行するために（所望の治療指数を達成することが予想される）、異常細胞上により大きな存在量で存在する。他の態様では、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物と結合することになる受容体、抗原またはトランスポーターは、異常細胞の部位から離れた正常細胞とは対照的に、異常細胞の近くの正常細胞上により大きな存在量で存在することによって、付近の異常細胞を、放出されたNAMPTi化合物に選択的に曝露させる。抗体リガンド単位を含むリガンド単位の様々な態様が本発明の実施形態によりさらに記載される。

10

20

【0112】

「リンカー単位」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)とリガンド単位(L)との間に介在し、これらに共有結合しているリガンド薬物コンジュゲート中の有機部分を指し、これらの用語は本明細書で定義されている通りである。リンカー単位(LU)は、薬物リンカー化合物の1次リンカー(L_R)（その単位の必須の構成成分）、および必要に応じた2次リンカー(L_O)（存在し、リガンド薬物コンジュゲート化合物の四級化薬物リンカー部分内のL_RとD⁺の間に、またはD⁺とL_R'との間に介在し、L_R'はL_Rへの変換が可能で、したがって、時にはL_Rの前駆体と記載される）で構成される。一部の態様では、L_Rは、スクシンイミド(M²)またはコハク酸アミド(M³)部分で構成され、時にはリガンド薬物コンジュゲート化合物のリンカー単位内の塩基性単位（非環式または環式）でさらに構成され、他の態様では、1次リンカーは薬物リンカー化合物中のマレイミド(M¹)部分で構成され、それが、リガンド薬物コンジュゲートのL_Rに対する前駆体であることができることを示すL_R'として時には表され、保護された形態またはプロトン化した形態のいずれかでの塩基性単位（非環式または環式）でさらに構成される。

30

【0113】

本明細書に記載されるような薬物リンカー化合物は時にはマレイミド(M¹)部分で構成されるため、標的化剤の結合（よって、これはリガンド単位に変換する）は、標的化剤の反応性チオール官能基を介してその反応性のチオール官能基からM¹のマレイミド環系への硫黄原子のマイケル付加として、このような薬物リンカー化合物に生じる。標的化剤が抗体の場合、一部の態様では反応性チオールは、天然の抗体アミノ酸残基のジスルフィド結合還元および/または他の化学修飾および/または遺伝子操作を介した導入から生じる抗体のシステインチオールにより提供される。その付加の結果、リガンド薬物コンジュゲート化合物のリンカー単位は、チオ置換スクシンイミド環系を有するスクシンイミド(M²)部分を含有する。自己安定化リンカー(L_{SS})（式中、リガンド薬物コンジュゲート内のL_RはL_{SS}である）の一部として非環式または環式の塩基性単位が存在することによる、制御条件下での環系のその後の加水分解は、コハク酸-アミド(M³)部分（本明細書にさらに記載されるような自己安定化リンカー(L_S)の構成成分である）をもたらす。その結果、リガンド薬物コンジュゲート化合物中のL_{SS}が加水分解することに

40

50

よって、 L_{SS} が L_R として L_S になる。その加水分解は、塩基性単位(BU)のプロトン付加状態により制御可能であり、これは、本明細書でさらに記載されるように、塩基性単位がスクシイミド環系に適当に近接しているという状態である。塩基性単位が L_R に存在しなくても、スクシイミド部分の加水分解は依然として生じ得るが、無制御な方式で生じ得る。

【0114】

「1次リンカー」とは、この用語が本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンカー単位(LU)の必須の構成成分を指し、一部の態様では、本発明のリガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物に対する自己安定化(L_{SS})リンカーであり、またはリガンド薬物コンジュゲートに対する自己安定化(L_S)リンカーであり、これらはさらに本明細書に記載される通りである。薬物リンカー化合物またはリガンド薬物コンジュゲート中の L_{SS} 1次リンカーは、マレイミド(M^1)またはスクシイミド(M^2)部分でそれぞれ特徴付けられ、その一方でリガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物中の L_S 1次リンカーはコハク酸アミド(M^3)部分で特徴付けられる。本発明の L_{SS} または L_S 1次リンカーはまた、それぞれ、 M^1 もしくは M^2 のマレイミドもしくはスクシイミド環系のイミド窒素に、または M^3 のアミド窒素に結合した $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分により特徴付けられ、このアルキレン部分は、一部の態様では、非環式塩基性単位で置換されており、必要に応じた置換基でさらに置換されている。また他の態様では、環式塩基性単位を組み込み、必要に応じて置換されている。 L_{SS} 1次リンカーを有する薬物リンカー化合物は、典型的に、 $L_{SS} - L_O - D^+$ として一般的に表される一方、 L_{SS} 1次リンカーを有するリガンド薬物コンジュゲートは典型的に、 $L - (L_{SS} - L_O - D^+)_p$ として一般的に表され、 L_S 1次リンカーを有するものは典型的に $L - (L_S - L_O - D^+)_p$ として一般的に表され、可変基は本明細書で以前に定義された通りである。

【0115】

「2次リンカー」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンカー単位(LU)中の有機部分を指し、この2次リンカー(L_O)はその単位の必要に応じた構成成分であり、存在し、四級化細胞毒性もしくは細胞分裂停止薬物単位、例えば、四級化NAMP T薬物単位などと、1次リンカー(L_R)とを相互接続し、この1次リンカーは、一部の態様では、 L_{SS} の加水分解により、薬物リンカー化合物もしくはリガンド薬物コンジュゲートの自己安定化(L_{SS})リンカーとなり、またはリガンド薬物コンジュゲートの自己安定化(L_S)リンカーとなる。典型的には、 L_R は、 L_O が、PABまたはPAB型の部分、およびペプチド切断可能単位を有する自己犠牲型スペーサー単位(Y)で構成される2つのリンカー単位構成成分の間で共有されているヘテロ原子または官能基を介して L_O に結合している。それらの態様ではW、Yおよび D^+ は、 $-W - Y - D^+$ (式中、Wはペプチド切断可能単位であり、 D^+ に結合したYはPABまたはPAB型の自己犠牲型スペーサー単位である)で表されるような直線的な配置で配置される。他の態様では、 L_O はグルクロニド単位で構成され、この中で、PABまたはPAB型自己犠牲型部分を有する自己犠牲型スペーサー単位は、グリコシド切断可能結合を介して炭水化物部分(Su)に結合しており、この炭水化物部分およびグリコシドヘテロ原子(E')(SuをYに結合させる)を W' と呼び、よって、 W' 、Yおよび D^+ は、 $-Y(W') - D^+$ (式中、 W' および D^+ に結合しているYはPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位である)で表されるように、直交する配置で配置されている。

【0116】

これらの態様のいずれかでは、2次リンカーは、LUが1つより多くの四級化薬物単位に結合している場合、第1の必要に応じたストレッチャー単位(A)、および/または分枝単位(B)でさらに構成されてもよい。存在する場合、第1の必要に応じたストレッチャー単位は、 L_R (一部の態様では L_{SS} または L_S である)を、存在または不在に応じて、必要に応じて、Bの仲介を介して、2次リンカーの残りに接続させるか、または必要

10

20

30

40

50

に応じて、 L_R の構成成分である第 2 の必要に応じたストレッチャー単位である A_0 を通して、2 次リンカーの $-W-Y-$ または $-Y(W')-$ (式中、 W または W' に共有結合している Y は、 PAB または PAB 型部分を有する自己犠牲型スペーサー単位である) を介して接続させている。

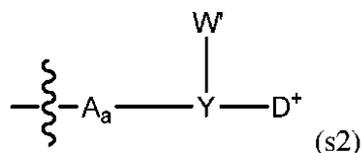
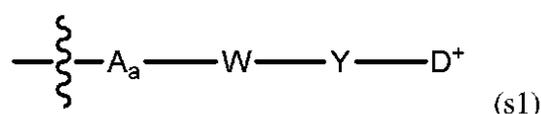
【0117】

ペプチド切断可能単位としての W またはグルクロニド単位である W' は自己犠牲型スペーサー単位に結合しているので、 W/W' に対する酵素的作用は、自己犠牲型スペーサー単位のフラグメント化をもたらし、同時に D^+ を $NAMP Ti$ 化合物として放出する。自己犠牲型スペーサー単位のそのフラグメント化は、本明細書に記載されるようなスペーサー単位 PAB または PAB 型部分からの D^+ の 1, 4 - または 1, 6 - 脱離により生じる。

【0118】

1 つの四級化 $NAMP Ti$ 薬物単位のみが LU に結合している場合で例示されているように、リンカー単位において D^+ に結合した 2 次リンカー (L_0) は典型的に、構造 s_1 または構造 s_2 で表される：

【化 5】



【0119】

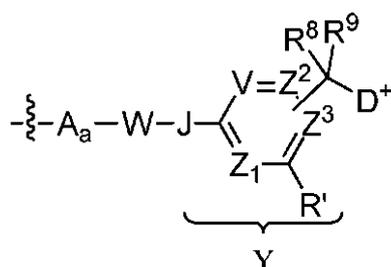
(式中、可変基は本明細書で定義された通りである)。構造 s_1 では、 Y は本明細書に記載されるような自己犠牲型スペーサー単位 (Y) であり、この中でその PAB または PAB 型部分は D^+ に結合しており、 W はペプチド切断可能単位である。構造 s_2 では、 Y は本明細書に記載されるような自己犠牲型スペーサー単位 (Y) であり、この中でその PAB または PAB 型部分は、グルクロニド単位の W' および D^+ で置換されており、リガンド薬物コンジュゲートにおいて、 $-L_R-A_a-$ でさらに置換されており (L_R はリガンド単位 (L) に結合している)、または薬物リンカー化合物において、 $L_R'-A_a-$ でさらに置換されている。

【0120】

典型的には、下付き文字 a が 0 または 1 である構造 s_1 を有する 2 次リンカーは、

【0121】

【化 6】



で表され、

【0122】

下付き文字 a が 0 または 1 である構造 s_2 を有する 2 次リンカーは、

【0123】

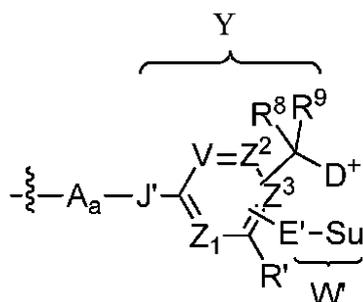
10

20

30

40

【化7】



【0124】

10

で表され、式中、 J/J' 、 V 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R' 、 R^8 および R^9 は、 PAB または PAB 型自己犠牲型スペーサー単位に対する実施形態で定義されている通りであり、 E' および Su は、式- $Y(W')$ -のグルクロニド単位に対する実施形態で定義されている通りであり、構造s1の2次リンカーの中心の(ヘテロ)アリーレン上の、 A_a-J' -および- $C(R^8)(R^9)-D^+$ 置換基は、互いにオルトまたはパラにあり、または構造s2の2次リンカーの中心の(ヘテロ)アリーレン上の- $E'-Su$ (すなわち、 W')および- $C(R^8)(R^9)-D^+$ 置換基は、互いにオルトまたはパラにある。

【0125】

20

「マレイミド部分」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、薬物リンカー化合物の1次リンカーの構成成分を指し、時には $L_{R'}$ として表され、一部の態様では自己安定化リンカーであり、時には $L_{S_S'}$ として表されて、これがリガンド薬物コンジュゲートの L_R/L_{S_S} に対する前駆体であることができることを示す。マレイミド部分(M^1)は、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子によるマイケル付加(すなわち、1,4-共役付加)に参加することによって、チオ置換スクシンイミド(M^2)部分を提供することが可能であり、このチオ置換基はリガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物において、本明細書に記載されるような標的化剤の構造を組み込んで、またはこれに対応するリガンド単位である。薬物リンカー化合物の M^1 部分は、そのイミド窒素を介して1次リンカーの残りに結合している。イミド窒素以外は、 M^1 部分は典型的には、非置換であるが、そのマレイミド環系の環式二重結合において非対称的に置換されていてもよい。このような置換は、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の、マレイミド環系の立体障害の少ないまたは電子がより欠乏している二重結合炭素原子(より優位な寄与に依存する)への位置化学的に好ましい共役付加をもたらすことができる。その共役付加は、スクシンイミド(M^2)部分をもたらし、このスクシンイミド(M^2)部分は標的化剤により提供されるチオール官能基由来の硫黄原子を介してリガンド単位によりチオ置換されている。 M^1 のイミド窒素の置換基であり、 L_R をリンカー単位の残りに結合させる、薬物リンカー化合物中の L_R の構成成分は A_R であり、 A_R はさらに本明細書に記載されるような必須のストレッチャー単位である。

30

【0126】

40

「スクシンイミド部分」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、1つの型の1次リンカーの構成成分、ひいては、リガンド薬物コンジュゲートのリンカー単位の構成成分を指し、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の、薬物リンカー化合物中のマレイミド部分(M^1)のマレイミド環系へのマイケル付加から生じる。したがって、スクシンイミド(M^2)部分は、そのイミド窒素原子がその必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を介して、1次リンカーの残りで置換されている、チオ置換スクシンイミド環系で構成される。1次リンカーが自己安定化リンカーである場合、その部分は環式の塩基性単位を組み込むか、または他の箇所記載されるような非環式の塩基性単位で置換されており、 M^1 前駆体上に存在していてもよい。そのスクシンイミド環系において置換基が必要に応じて置換されている。一部の態様では、スクシンイミド環系上のそれらの必要に応じた置換基は存在せず、他の態様では、 C_1

50

～C₁₂アルキレン部分は、第2の必要に応じたストレッチャー単位であるA₀で置換されており、存在する場合、イミド窒素原子へのその結合部位と遠位の位置の1次リンカーの構成成分である。ひいては、C₁～C₁₂アルキレン部分は、2次リンカーに直接的に、またはA₀を介して間接的に共有結合している。

【0127】

リガンド薬物コンジュゲート化合物の自己安定化リンカー(L_{SS})中に存在する場合、チオ置換スクシンイミド(M²)部分のスクシンイミド環系の加水分解は、非環式または環式の塩基性の単位が付近に存在することからpH制御可能であり、チオ置換基によるその非対称的置換により、自己安定化リンカー(L_S)内のコハク酸-アミド(M³)部分の位置化学異性体を提供することができる。それらの異性体の相対量は、少なくとも部分的にM²の2個のカルボニル炭素の反応性の差異によるものであり、これは、M¹前駆体中に存在した任意の置換基に部分的に起因し得る。加水分解はまた、L_Rが塩基性単位を含有しないM²部分を有する場合でも、ある程度生じることが予想されるが、塩基性単位により提供される制御された加水分解と比較して、極めて変わりやすい。

10

【0128】

「コハク酸-アミド部分」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リガンド薬物コンジュゲート内のリンカー単位の自己安定化リンカー(L_S)の構成成分を指し、コハク酸アミドヘミ酸の構造(時にはコハク酸アミドと呼ばれる)を有し、そのアミド窒素はL_Sの別の構成成分で置換されており、その構成成分は必要に応じて置換されているC₁～C₁₂アルキレン部分であり、このC₁～C₁₂アルキレン部分は、一部の態様では、環式塩基性単位を組み込む、および/またはA₀で必要に応じて置換されており、または他の態様では、非環式塩基性単位で置換されており、および/またはA₀で必要に応じて置換されており、このコハク酸-アミド(M³)部分はL-S-(式中、Lは標的化剤を組み込んでいるリガンド単位であり、Sはその標的化部分由来の硫黄原子である)でさらに置換されている。コハク酸-アミド(M³)部分は、塩基性単位で補助された加水分解によりそのカルボニル-窒素結合のうちの1つが破壊した自己安定化1次リンカー中のスクシンイミド(M²)部分のチオ置換スクシンイミド環系から生じる。よって、コハク酸-アミド部分は、遊離カルボン酸官能基およびアミド官能基を有し、その窒素ヘテロ原子は1次リンカーの残りに結合しており、そのM²前駆体の加水分解の部位に応じて、そのカルボン酸またはアミド官能基に対してアルファにある炭素においてL-S-で置換されている。理論に束縛されることなく、コハク酸-アミド(M³)部分をもたらず上述の加水分解は、チオ置換基の脱離を介して、その標的化リガンド単位のコンジュゲートからの早期損失を被る可能性が低い、リガンド薬物コンジュゲート内のリンカー単位を提供すると考えられている。

20

30

【0129】

「自己安定化リンカー」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リガンド薬物コンジュゲート中のリンカー単位の1次リンカーのM²含有構成成分または薬物リンカー化合物内のリンカー単位のM¹含有構成成分を指し、その構成成分は、L_{SS}'と指定することによって、それがリガンド薬物コンジュゲート中のL_{SS}のM²含有構成成分に対する前駆体であることを示すことができ、この前駆体は、続いて、制御された加水分解条件下で対応する自己安定化リンカー(L_S)へと変換される。その加水分解は、L_{SS}の塩基性単位構成成分で促進され、よって、最初にL_{SS}で構成されるリガンド薬物コンジュゲートは、そのリンカー単位(LU)がこの時点で、L_Sで構成されることによって、そのリガンド単位の早期損失にさらなる耐性を持つようになる。L_{SS}部分は、そのM¹またはM²部分に加えて、A_Rで構成され、A_Rはさらに本明細書に記載されるような必須のストレッチャー単位である。

40

【0130】

本発明との関連で、薬物リンカー化合物のL_{SS}(時にはL_{SS}'と示されて、これがリガンド薬物コンジュゲート中のL_{SS}の前駆体であり得ることを示す)は、必須のストレッチャー単位A_Rおよびマレイミド(M¹)部分(標的化剤がこれを介してリガンド単

50

位として結合している)を含有する。一部の態様では、 A_R の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、薬物リンカー化合物中の M^1 のマレイミド環系のイミド窒素およびリンカー単位の残りに結合しており、後者の結合は L_{SS} の A_0 を介して必要に応じて生じ、 A_0 は $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分の必要に応じた置換基である。それらの態様のいくつかでは、 A_0 は、必要に応じて置換されている電子求引性ヘテロ原子または官能基(本明細書では加水分解促進(HE)単位と呼ばれる)からなるまたはこれらで構成され、一部の態様では、 BU に加えて、対応する L_{SS} 部分中の M^2 部分の、リガンド薬物コンジュゲート化合物の自己安定化(L_S)部分(さらに本明細書に記載される通り)への加水分解速度を増強し得る。薬物リンカー化合物をリガンド薬物コンジュゲート化合物に組み込んだ後、 L_{SS} はここで、リガンド単位でチオ置換されているスクシンイミド(M^2)部分を含有する(すなわち、リガンド単位結合は、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の、 M^1 のマレイミド環系へのマイケル付加を介して生じる)。

【0131】

一部の態様では、環化した塩基性単位(cBU)は、その単位の塩基性窒素への形式的環化を介して、構造において非環式塩基性単位に対応することによって、環式の塩基性単位構造が、必要に応じて置換されているスピロ $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロシクロとして A_R に組み込まれる。このような構造体において、スピロ炭素は、 M^1 のマレイミドイミド窒素、したがって、 M^2 中のその窒素に結合し、必要に応じて A_0 を介してリンカー単位の残りにさらに結合しており、 A_0 は、一部の態様では、加水分解促進(HE)単位であり、またはこれで構成される。その態様では、環式BUは、 M^2 のスクシンイミド部分のその対応する開環した形態(非環式塩基性単位のものと同様に類似的な方式で、 M^3 で表される)への加水分解を援助し、これはまたHEでも増強させることができる。

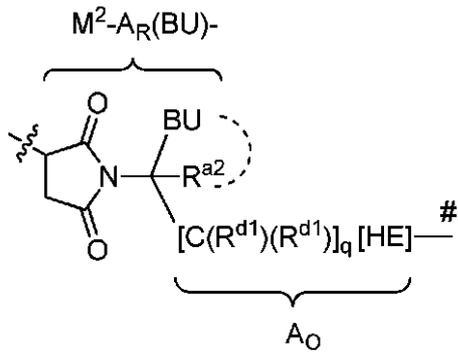
【0132】

一部の態様では、本発明によると、リガンド薬物コンジュゲートの薬物リンカー化合物中の L_{SS} 部分(時には L_{SS}' と示されて、それが L_{SS} に対する前駆体であり得ることを示す)は、一般式 $M^1 - A_R(BU) - A_0$ - または $- M^2 - A_R(BU) - A_0$ - (式中、 $A_R(BU)$ は、環式塩基性単位を組み込んで、または非環式塩基性単位で置換されている必須のストレッチャー単位(A_R)であり、 M^1 および M^2 は、それぞれマレイミドおよびスクシンイミド部分であり、 A_0 は第2の必要に応じたストレッチャー単位であり、 A_0 は、一部の態様ではHEからなるまたはこれで構成される)でそれぞれ表される。

【0133】

いくつかのリガンド薬物コンジュゲート化合物に対する例示的であり、非限定的な L_S 構造は、

【化8】



【0134】

で表され、式中、波線はリガンド単位への共有結合部位を示し、ポンド記号(#)は L_0 への共有結合部位を示し、点線の曲線は、必要に応じて環化を示すことで、BUが存在する場合は環式の塩基性単位であり、またはBUが存在しない場合には非環式塩基性単位であり、 $[C(R^d1)R^d1]_q - [HE]$ 部分は L_{SS} の A_0 であり、 A_0 が存在す

10

20

30

40

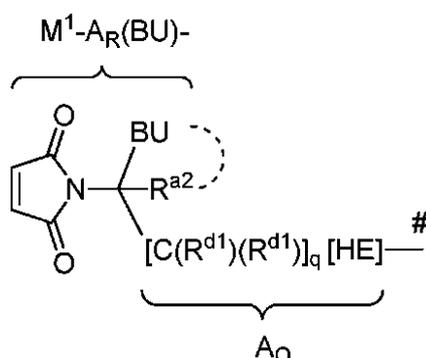
50

る場合、HEは必要に応じた加水分解促進単位であり、下付き文字qは0または1～6の範囲の整数であり、各R^{d1}は、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{d1}のうちの2つ、これらが結合している炭素原子および任意の介在炭素原子は、必要に応じて置換されているC₃～C₈カルボシクロを規定し、残りのR^{d1}は、もしある場合には、独立して水素または必要に応じて置換されているC₁～C₆であり、R^{a2}は、必要に応じて置換されているC₁～C₁₂アルキルであり、このC₁～C₁₂アルキルは、環式塩基性単位の中で、BUおよびR^{a2}が結合している炭素原子と共に、必要に応じて置換されているスピロC₄～C₁₂ヘテロシクロ（骨格の第2級または第3級塩基性窒素原子を有する）を規定することで、環式塩基性単位が、示されているスクシイミド（M²）部分の加水分解速度を増加させて、対応するコンジュゲート（R^{a2}は水素であり、BUは水素で置き換えられている）と比較して、適切なpHでコハク酸アミド（M³）部分を提供することを可能にする、および/または上述のコンジュゲート（R^{a2}は水素であり、BUは水素で置き換えられている）と比べて、対応するコンジュゲート（R^{a2}は水素でありBUは非環式BUである）のより高い加水分解速度を実質的に保持する。

【0135】

リガンド薬物コンジュゲート組成物の調製において中間体として典型的に使用されている薬物リンカー化合物中に存在する他の例示的L_{SS}'構造は、

【化9】



【0136】

で表され、式中、BUおよび他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲート中のL_{SS}構造に対して、それおよび他の例示的なL_{SS}構造に対する実施形態において上で定義された通りである。マレイミド部分で構成される自己安定化リンカー前駆体（L_{SS}'）を有する薬物リンカー化合物がリガンド薬物コンジュゲートの調製に使用される場合、そのL_{SS}'部分は、スクシイミド部分を有するL_{SS}部分へと変換される。

【0137】

「自己安定化リンカー」とは、自己安定化リンカー（L_S）の対応するM³-部分が得られるように制御された条件下で加水分解を受けるリガンド薬物コンジュゲート中で、自己安定化リンカー（L_{SS}）のM²含有部分から誘導される有機部分であり、そのLU構成成分は、元のM²含有L_{SS}部分を提供したM¹含有部分との、標的化部分の縮合反応を逆転させる可能性が低い。自己安定化リンカー（L_S）は、M³部分に加えて、環式塩基性単位を組み込んで、または非環式塩基性単位で置換されているA_Rで構成され、A_Rは、M³およびリンカー単位の残り（L_Sが構成成分である）に共有結合している。M³部分は、リガンド薬物コンジュゲート中のL_{SS}のスクシイミド部分（M²）の変換から得られ、M²部分は、標的化部分の反応性チオール官能基の硫黄原子の、薬物リンカー化合物中のL_{SS}部分のM¹のマレイミド環系へのマイケル付加から生成したチオ置換スクシイミド環系を有し、そのM²由来の部分は、M²の中に対応する置換基と比較して、そのチオ置換基の脱離に対してより低い反応性を有する。それらの態様では、M²由来の部分は、M²に対応するコハク酸-アミド（M³）部分の構造を有し、この構造内で、M²はそのスクシイミド環系のそのカルボニル-窒素結合のうちの1つの加水分解を受

け、この加水分解は、その結合の結果もたらされるその適当な近接性により、BUの塩基性官能基により補助される。したがって、その加水分解の生成物は、そのアミド窒素（ L_S に対する M^2 含有 L_{SS} 前駆体中のイミド窒素に対応する）において、LUの残りで置換されているカルボン酸官能基およびアミド官能基を有する。一部の態様では、塩基性官能基は、非環式塩基性単位の第1級、第2級もしくは第3級アミンまたは環式塩基性単位の第2級もしくは第3級アミンである。他の態様では、BUの塩基性窒素は、グアニジノ部分の場合のように、必要に応じて置換されている塩基性官能基のヘテロ原子である。いずれの態様でも、塩基触媒される加水分解に対するBUの塩基性官能基の反応性は、塩基性窒素のプロトン付加状態を還元することによりpHによって制御される（その反応性を増加させる）。

10

【0138】

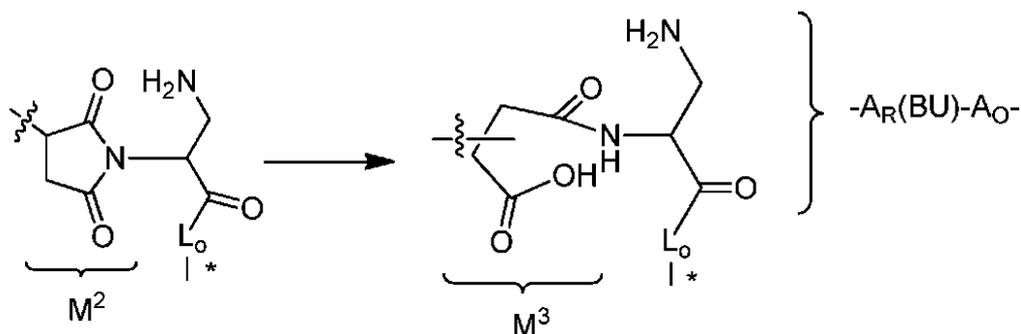
よって、自己安定化リンカー（ L_S ）は典型的に、環式塩基性単位を組み込んで、または非環式塩基性単位で置換されている A_R に共有結合した M^3 部分の構造を有し、 A_R は、ひいては、必要に応じて A_O を介して、2次リンカー L_O に共有結合する。その M^3 、 A_R 、 A_O およびBU構成成分ならびに L_O が、このように示された方式で配置されている L_{SS} は、式 $M^3 - A_R(BU) - A_O - L_O$ - または $M^3 - A_R(BU) - A_O - L_O$ - （式中、BUはいずれかの型の塩基性単位（環式または非環式）を表す）で表される。

【0139】

M^2 または M^3 ; ならびに $A_R(BU)$ 、 A_O および L_O が上で示された方式で配置されている L_{SS} および L_S 部分の例示的な非限定的構造（式中、BUは非環式である）は、限定としてではなく、例として

20

【化10】



30

【0140】

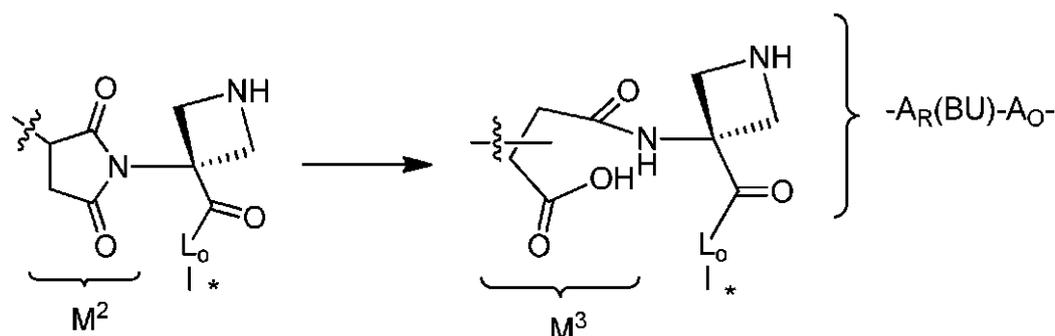
によって示され、式中、示された $-CH(CH_2NH_2)C(=O)-$ 部分は $-A_R(BU) - A_O -$ であり、BUは非環式塩基性単位であり、 A_R は M^2 または M^3 のイミドまたはアミド窒素にそれぞれ共有結合しており、非環式塩基性単位、 $-CH_2NH_2$ で置換されており、 A_O は、 L_O に結合している [HE]（[HE]は $-C(=O)-$ である）からなる。それらの例示的構造は、 L_{SS} の L_S への変換において、 M^2 のスクシンイミド環加水分解から得られるスクシンイミド（ M^2 ）部分またはコハク酸-アミド（ M^3 ）部分を含む。

【0141】

M^2 または M^3 および $A_R(BU)$ および A_O 構成成分が、上で示された方式で L_O に結合し、BUが環式塩基性単位として A_R に組み込まれている、 L_{SS} および L_S 部分の例示的な構造が限定としてではなく、例として、

40

【化 1 1】



10

【0142】

によって示され、式中、それらの $A_R(BU)-A_O$ 部分の中で、 BU はヘテロシクロ環式塩基性単位であり、その構造は、 $A_R(BU)$ 部分中の非環式塩基性単位のアミノアルキルに対応し、非環式塩基性単位の塩基性窒素は、 R^{a2} を介して、非環式塩基性単位が結合している M^2 のスクシイミド窒素に対してアルファにある炭素原子に、少なくとも部分的に形式的に環化し戻されている。上記 L_{SS} および L_S 構造のそれぞれにおける波線は、対応する薬物リンカー化合物におけるその硫黄原子の M^1 部分のマレイミド環系へのマイケル付加の際に、標的化剤の反応性チオール官能基から誘導されるリガンド単位の硫黄原子の共有結合部位を示す。上記構造のそれぞれにおけるアスタリスク(*)は、薬物単位の、式 $-M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ (式中、 BU は環式または非環式である) の $-L_{SS}-L_O-$ および $-L_S-L_O-$ 構造への共有結合部位を示す。 M^2 のスクシイミド環系は、そのチオ置換基により非対称的に置換されているので、遊離カルボン酸基と比べて位置が異なる、本明細書で定義されたようなコハク酸-アミド (M^3) 部分の位置化学異性体は M^2 加水分解をもたらし得る。上記構造では、 L_O に結合しているカルボニル官能基は、本明細書で定義されたような加水分解促進剤 $[HE]$ (式中、 $[HE]$ は、 $-A_R(BU)$ および L_O に共有結合している L_{SS} または L_S の示された A_O 構成成分である) を例証する。

20

【0143】

$-M^3-A_R(BU)-$ 部分 (式中、 BU は非環式または環式の塩基性単位である) は、自己安定化リンカー (L_S) 部分の例示的な構造を表し、これらの構造が、式 $M^2-A_R(BU)$ の対応する L_{SS} 部分と比較して、リガンド単位のチオ置換基を排除し、よってその標的化部分の早期損失を引き起こす可能性が低いことからそのように命名されている。理論に束縛されることなく、安定性の増加は、 M^2 と比較して、 M^3 におけるより大きな立体配座の柔軟性から生じ、よって、 $E2$ 脱離にとって好ましい立体配座においてチオ置換基はもはや抑制を受けないと考えられている。

30

【0144】

「塩基性単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、 L_{SS} を含む M^2 部分内のスクシイミド環系の塩基触媒された加水分解に参加する (すなわち、スクシイミドカルボニル-窒素結合のうちの1つへの水分子の付加を触媒する) BU により対応する L_S 部分へと運ばれる本明細書に記載されるような自己安定化リンカー (L_{SS}) 部分内の有機部分を指す。一部の態様では、塩基触媒された加水分解は、 L_{SS} に結合している標的化リガンド単位に耐えられる制御条件下で開始される。他の態様では、塩基触媒された加水分解は、 L_{SS} で構成される薬物リンカー化合物を標的化剤に接触させると開始し、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加は、薬物リンカー化合物の $L_{SS} M^1$ 部分の加水分解と効果的に競合する。理論に束縛されることなく、以下の態様は、適切な塩基性単位的设计のための様々な検討材料について記載している。1つのそのような態様では、非環式塩基性単位の塩基性官能基およびその M^2 構成成分に関する L_{SS} におけるその相対的位置は、 M^2 のカルボニル基へ水素結合する BU の能力に対して選択され、よって、その求電子性が効果的に増加し、したがって水の攻撃に対する感受性を増加させる。別のそのような態様では、その求核性が B

40

50

Uの塩基性官能基への水素結合により増加する水分子が、 M^2 カルボニル基に向けられるようにそれらの選択がなされる。第3のそのような態様では、プロトン付加の際に塩基性窒素が、所望しない過剰の薬物リンカー化合物からの埋め合わせを必要とする早期加水分解を促進する程度まで、誘導的電子求引によりスクシイミドカルボニルの求電子性を増加させないようにそれらの選択がなされる。そのような最終的態様では、それらの機構的效果のいくつかの組合せが、 L_{SS} の L_S への制御された加水分解に対する触媒作用に寄与する。

【0145】

典型的には、上記機構の態様のいずれかを介して作用することができる非環式塩基性単位は、1個の炭素原子または2~6個の連続する炭素原子、より典型的には、1個の炭素原子または2または3個の連続する炭素原子で構成され、この炭素原子は、非環式塩基性単位の塩基性アミノ官能基を、それが結合している L_{SS} 部分の残りに接続する。塩基性アミン窒素が、スクシイミド(M^2)部分の、その対応する環開コハク酸アミド(M^3)部分への加水分解を援助するために必要な程度まで近接するためには、非環式塩基性単位のアミン保持炭素鎖は典型的に、 M^2 のスクシイミド窒素への(したがって、その対応する M^1-A_R 構造のマレイミド窒素への) A_R の結合部位に対して、その部分のアルファ炭素にある L_{SS} の A_R に結合している。典型的に、非環式塩基性単位中のそのアルファ炭素は、(S)-立体化学的配置またはL-アミノ酸のアルファ炭素の配置に対応する配置を有する。

10

【0146】

以前に記載される通り、非環式形態のBUまたは環化形態のBUは典型的に、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を介して L_{SS} の M^1 もしくは M^2 または L_S の M^3 に連結しており、その部分は、環化塩基性単位を組み込んでいるか、または非環式塩基性単位で置換されており、 M^1 もしくは M^2 のマレイミドもしくはスクシイミド窒素にそれぞれ、または M^3 のアミド窒素に結合している。一部の態様では、環式塩基性単位を組み込んでいる $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は L_O に共有結合し、典型的に、エーテル、エステル、カーボネート、ウレア、ジスルフィド、アミドカルバメートまたは他の官能基の仲介を介して、より典型的には A_O のエーテル、アミドまたはカルバメート官能基を介して生じる。同様に、非環式形態のBUは、典型的に、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分(A_O による必要に応じた置換を含む)を介して、 L_{SS} の M^1 もしくは M^2 または L_S の M^3 に連結しており、このアルキレン部分は、 M^1 もしくは M^2 のマレイミドもしくはスクシイミド環系のイミノ窒素原子、または M^2 のスクシイミド環系の加水分解後、 M^3 のアミド窒素に結合している $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分の同じ炭素において、非環式塩基性単位で置換されている。

20

30

【0147】

一部の態様では、非環式塩基性単位を、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(R^{a2})に形式的に環化させ、非環式塩基性単位として同じアルファ炭素に結合し、よってスピロ環式環系を形成することによって、環式塩基性単位は、BUが非環式の場合の A_R の置換基になるというよりむしろ、 A_R の構造へと組み込まれることによって、環式塩基性単位は非環式BUの構造を組み込む。それらの態様では、形式的環化は、非環式塩基性単位の塩基性アミン窒素に対するもので、よって、2つのアルファ炭素置換基の中の相対的炭素鎖長および形式的環化のその中の部位に応じて、必要に応じて置換されている対称的もしくは非対称的スピロ $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロシクロとして環式塩基性単位を提供し、この時点で、この中で塩基性窒素は塩基性骨格ヘテロ原子となる。環式塩基性単位中で環化によって、非環式塩基性単位の塩基性特性を実質的に保持させるためには、非環式塩基性単位窒素の塩基性窒素原子は、第1級もしくは第2級アミンであるべきであり、環式塩基性単位のヘテロシクロ中に四級化骨格窒素をもたらすこともあるので、第3級アミンであるべきではない。非環式塩基性単位の環式塩基性単位への形式的環化のその態様では、 L_{SS} の L_S への変換において、 M^2 の M^3 への加水分解を援助する塩基性窒素の能力を実質的に保持するため、これら1次リンカー中の環式塩基性単位の生成された構造

40

50

は典型的に、3個以下、典型的には1または2個の介在炭素原子が塩基性窒素原子と A_R 構成成分のスピロアルファ炭素との間に存在するように位置しているその塩基性窒素を有する。 A_R に組み込まれた環式塩基性単位ならびにこれらを構成成分として有する L_{SS} および L_S 部分は、本発明の実施形態でさらに記載される。

【0148】

「加水分解促進単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、 L_{SS} 部分およびその加水分解生成物 L_S の必要に応じた置換基である電子求引基または部分を指す。加水分解促進[HE]単位は、存在する場合、 A_R の置換基であり、よって L_{SS} の別の構成成分である第2の必要に応じたストレッチャー単位(A_O)またはそのサブユニットであり、 A_R が M^2 部分のイミド窒素に結合していること
10
によって、HEの電子求引性効果が、 L_S の M^3 部分へのその変換のためのその部分において、スクシンイミドカルボニル基の求電子性を増加させることができる。環式塩基性単位または非環式塩基性単位をそれぞれ組み込んでいる、またはこれにより置換されている
20
 A_R を用いて、いずれかの型のBUの誘導および上述の効果により、 M^3 への加水分解速度を増加させるための M^2 のカルボニル基に対してHEが起こし得る効果は調整され、よって、構造 $M^1 - A_R(BU) - [HE] -$ で構成される薬物リンカー化合物からリガンド薬物
30
コンジュゲートを調製する間、 M^1 の早期加水分解を、感知できる程度まで生じないようにする。代わりに、制御条件下での(塩基性単位のプロトン付加を低減させるためにpHを意図的に増加する場合など)、加水分解(すなわち、リガンド薬物コンジュゲート化合物の
40
 $-M^2 - A_R(BU) - [HE] -$ 部分の、その対応する
50
 $-M^3 - A_R(BU) - [HE] -$ 部分への変換)を促進するためのBUと[HE]の併用効果によって、その
60
 M^1 部分の加水分解を埋め合わせるための不当なモル過剰の薬物リンカー化合物が必要とされなくなる。したがって、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の、 M^1 のマ
70
レイミド環系へのマイケル付加は、 M^2 のスクシンイミド環系に結合した標的化リガンド
80
単位を提供するが、典型的には、 M^1 加水分解と効果的に競合する速度で生じる。理論に
90
束縛されることなく、低pHにおいて、例えば、BUの塩基性アミンがTFA塩の形態の
100
場合、適当な緩衝剤を使用して塩基触媒作用に対して適切なpHまでpHを上昇させた場
110
合よりも、薬物リンカー生成物中での M^1 の早期加水分解はずっと遅くなり、許容される
120
モル過剰の薬物リンカー化合物が、早期 M^1 加水分解(これは、標的化剤の反応性チ
130
オール官能基の硫黄原子の、薬物リンカー化合物の M^1 部分へのマイケル付加の完了または
140
ほぼ完了までの時間過程の間にまさに生じるものである)によるあらゆる損失を十分に埋め
150
合わせることができると考えられている。

【0149】

以前に論じたように、いずれかの型の塩基性単位によるカルボニル加水分解の増強は、 M^1/M^2 カルボニル基に対するその官能基の塩基性およびその塩基性官能基の距離に依
10
存する。典型的に、HE単位は、 M^2 、またはそれから誘導される M^3 に結合し、 L_{SS}
20
または L_S の2次リンカー(L_O)への共有結合も提供する、 A_R の末端から遠位に位置
30
するカルボニル部分(すなわち、ケトンまたは $-C(=O)-$)または他のカルボニル含
40
有官能基である。ケトン以外のカルボニル含有官能基はエステル、カルバメート、カーボ
50
ネートおよびウレアを含む。HEがケトン以外のカルボニル含有官能基である場合、その
60
官能基のカルボニル部分(その A_O は、これで構成されるか、またはこれからなり、 L_O
70
と共有される)は、典型的に結合された A_R である。一部の態様では、HE単位は、 A_R
80
内で、 A_R も共有結合しているイミド窒素から十分に離れていてもよいので、 M^2 含有部
90
分のスクシンイミドカルボニル-窒素結合の加水分解感受性に対しては、いかなる識別可
100
能なまたは微量の効果も認められず、代わりに主にBUにより駆動される。

【0150】

「ストレッチャー単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、薬物単位にさらに近接しているリンカー単位の他の介在する構成成分
10
から、標的化リガンド単位を物理的に分離するリンカー単位の1次または2次リンカー中
20
の有機部分を指す。 A_R ストレッチャー単位は、これが塩基性単位を提供するため、 L_S
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150

L_S または L_{SS} の 1 次リンカーの中の必要とされる構成成分であるが、ただし、BU が結合していないまたはその中に組み込まれていない対応する構造が A_R と示されることもある。 L_O の第 1 の必要に応じたストレッチャー単位 (A) および / または L_{SS} / L_S の第 2 の必要に応じたストレッチャー単位 (A_O) の存在は、その四級化細胞毒性または細胞分裂停止薬物単位の放出、例えば、NAMPTi 化合物としての四級化 NAMPT 薬物単位の放出などのための、リガンド薬物コンジュゲートの四級化薬物リンカー部分の中のリンカー単位の効率的プロセッシングを可能にするために、それらの必要に応じたストレッチャー単位の一方または両方が存在しない L_{SS} 1 次リンカーによりもたらされるリガンド単位からの立体構造の解放が不十分な場合必要とされ得る。立体構造の解放の代わりに、またはこれに加えて、それらの必要に応じた構成成分が、薬物リンカー化合物の調製において合成を容易にするために含まれてもよい。第 1 または第 2 の必要に応じたストレッチャー単位 (A または A_O) は、それぞれ独立した単一の異なる単位であることもできるし、または複数のサブユニットを含有することもできる。典型的に、 A または A_O は、1 つの異なる単位であるか、または 2 ~ 4 つの異なるサブユニットを有する。一部の態様では A または A_O 、またはいずれか 1 つのサブユニットは、式 - L^P (PEG) - (その可変基は他の箇所定義されている) を有する。

10

【0151】

一部の態様では、薬物リンカー化合物の M^1 またはリガンド薬物コンジュゲート化合物の M^2 / M^3 への共有結合に加えて、 A_R は、必要に応じて A_O を介して 2 次リンカーに結合しており、 A_O は、 A_R の置換基として、よって L_{SS} / L_S の構成成分として、カルボニル含有官能基で構成され、またはこれからなり、 A_O は、 L_{SS} の L_S への変換速度を改善するための加水分解促進 (HE) 単位として機能することができ、この変換は、 A_R に組み込まれたものとしての環式塩基性単位により、または A_R の置換基としての非環式塩基性単位により触媒される。これらの態様の一部では、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a、または式 I b において、下付き文字 n が 2 またはこれよりも大きい場合、よって下付き文字 b が 1 でなければならない場合、 A_R (A_O は存在しない)、または $A_R - A_O$ (A_O は存在する) は、 L_O の分枝している単位を介して 2 次リンカー (L_O) に結合している。他の態様では、下付き文字 n が 1 の場合、よって下付き文字 b が 0 でなければならない場合、 A_R は、必要に応じて L_{SS} もしくは L_S の第 2 の必要に応じたストレッチャー単位 (A_O) を介して 2 次リンカー (L_O) に結合しており、または下付き文字 a が 1 の場合、 A_R もしくは A_O は、 L_O の第 1 の必要に応じたストレッチャー単位 (A) を介して L_O に結合しており、または下付き文字 a が 0 の場合、W を介して L_O に結合し、構成成分 W、Y および D^+ は直線的に配置され (すなわち、- W - Y - D^+ と配置される)、W はペプチド切断可能単位である。また他の態様では、 L_{SS} もしくは L_S の A_R (A_O は存在しない)、または $A_R - A_O$ (A_O は存在する) は式 - Y (W') - のグルクロニド単位の中で Y に結合しており、よって、下付き文字 a が 0 の場合、W、Y および D^+ は直交に配置され (すなわち、- Y (W') - D^+ と配置される)、または下付き文字 a が 1 の場合、 L_O の A に結合している。

20

30

【0152】

リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物の中のいくつかのリンカー単位は、式 - L^P (PEG) - W - Y - (式中、下付き文字 a は 1 であり、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a、または式 I b の中の A またはそのサブユニットは - L^P (PEG) - であり、W はペプチド切断可能単位である) を含有し、または式 - L^P (PEG) - Y (W') - (式中、下付き文字 a は 1 であり、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a、または式 I b の中の A、またはそのサブユニットは - L^P (PEG) - であり、- Y (W') - はグルクロニド単位であり、 L^P は並列接続単位であり、PEG は PEG 単位である) を含有する。

40

【0153】

典型的に、下付き文字 a が 1 の場合、第 1 の必要に応じたストレッチャー単位 (A) は存在し、1 次リンカーの A_O の不在または存在に応じてそれぞれ、 A を A_R に、もしくは

50

第2の必要に応じたストレッチャー単位 (A_0) に接続する1個の炭素原子もしくは2～6個の連続する炭素原子を含有し、または下付き文字 b が0の場合、 B に接続し、下付き文字 b が1の場合、1つの官能基を介して、 A を W に接続し (式中、 W はペプチド切断可能単位である)、もしくは別の官能基を介して2次リンカー内のグルクロニド単位の Y に接続する。式1、式1a、式1b、式I、式Iaまたは式Ibの一部の態様では、下付き文字 a は0であり、よって、第1のストレッチャー単位は存在せず、または下付き文字 a は1であり、 A は - アミノ酸、 - アミノ酸もしくは他のアミン含有酸の残基であり、よって、 A_0 が存在しない場合、 A は A_R に結合し、または A_0 が存在する場合、 $A_R - A_0$ に結合し、またはアミド官能基を介して、 B および W もしくは $-Y(W')$ - の Y に結合している。他の態様では、 A は、 A_0 が存在する場合、 A_R の A_0 に結合しており、加水分解促進単位 (HE) からなるまたはこれで構成される。

10

【0154】

「分枝単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンカー単位 (LU) の必要に応じた構成成分である三官能性または多官能性有機部分を指す。分枝単位 (B) は、単一の異なる単位であってもよいし、または四級化 N AMP T 薬物 (D^+) 単位を含めた1つより多くの、典型的には、2、3もしくは4つの四級化細胞毒性もしくは細胞分裂停止薬物単位が、リガンド薬物コンジュゲート化合物もしくは薬物リンカー化合物中の四級化薬物リンカー部分のリンカー単位 (LU) に結合している場合、複数のサブユニットで構成されることによって、共有結合の必要とされる部位を提供してもよい。式1、式1a、式1bのリガンド薬物コンジュゲート、または式I、式Iaもしくは式Ibの薬物リンカー化合物において、 B_b の下付き文字 b が1の場合 (これは、これらの構造式のうちのいずれか1つにおいて下付き文字 n が1より大きい場合に生じる)、分枝単位の存在は示される。分枝単位は、2つの結合している四級化薬物単位を有する2次リンカー単位 (L_0) に組み込まれるよう、少なくとも三官能性である。 n が1である態様では、下付き文字 b が0の場合に示されている通り、分枝単位は存在しない。 LU 1個当たり複数の D^+ 単位が存在することにより、分枝単位を有する薬物リンカーまたはリガンド薬物コンジュゲート化合物は、式 $-B-A_a-W-Y-$ (式中、下付き文字 a は0または1であり、 W はペプチド切断可能単位である) を含有するリンカー単位を有するか、または式 $-B-A_a-Y(W')$ - (式中、下付き文字 a は0または1であり、その式内の $-Y(W')$ はグルクロニド単位である) を含有するリンカー単位を有する。 A は、式 $-L^P(PEG)-$ を含有することができるので、そのような場合には、リンカー単位は、下付き文字 b が0の場合、式 $-L_p(PEG)-W-Y-$ もしくは $-L^P(PEG)-Y(W')$ - を含有することができ、または下付き文字 b が1の場合、式 $-B-L_p(PEG)-W-Y-$ もしくは $-B-L^P(PEG)-Y(W')$ - を含有することができる。

20

30

【0155】

一部の態様では、天然もしくは非天然アミノ酸または官能化側鎖を有する他のアミン含有酸化合物は、分枝単位もしくはそのサブユニットとしての機能を果たす。一部の態様では B は、 L - または D - 立体配置のリシン、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸部分であり、そのエプシロン - アミノ、ガンマ - カルボン酸またはベータ - カルボン酸官能基はそれぞれ、これらのアミノおよびカルボン酸末端と共に、 B を、 LU の残りの内で、また D^+ のうちの2つに相互接続させる。

40

【0156】

「切断可能単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンカー単位内に反応部位を提供する有機部分を指し、その部位に対する反応性は、過剰増殖性細胞または過剰刺激免疫細胞などの異常細胞内またはこの周辺でより高く、一部の態様では、これらの場所におけるより多量の酵素的または非酵素的活性により、典型的にはその部位に存在しない、または異常細胞の部位から離れている正常細胞と比較して、等モル量の遊離薬物の投与 (所望の治療指数を提供すると予想される) に典型的に付随する有害事象の数および/または重症度の減少をもたらすのに十分であることが

50

ら、リンカー単位の反応部位での作用は、細胞毒性または細胞分裂停止化合物、例えば、そのリンカー単位を有するリガンド薬物コンジュゲート化合物から放出される N A M P T i 化合物などへ、異常細胞を優先的に曝露させることになる。N A M P T i 化合物の放出からの曝露は、切断可能な単位を有するリンカー単位に対する酵素的または非酵素的作用により開始される。本発明の一部の態様では、切断可能な単位は、酵素により切断可能な反応部位を含有し、その活性または存在量は、異常細胞の部位から離れた正常細胞または正常細胞の近くと比較して、過剰増殖性細胞、免疫刺激細胞または他の異常細胞の中で、またはこれらの周辺でより高く、これにより、等モル量の遊離薬物の投与に典型的に伴う有害事象の数および/または重症度の減少をもたらす。本発明のこれらの態様の一部では、切断可能な単位はプロテアーゼに対する基質であり、よって、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b において W はペプチド切断可能単位であり、これは、一部の態様では、調節性プロテアーゼに対する基質である。他の態様では、切断可能な単位は、式 - Y (W ') - のグルクロニド単位であり、グルクロニド単位がグリコシダーゼに対する基質である式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b において、W を置き換えている。これらの態様のいずれかでは、プロテアーゼ、またはグリコシダーゼは、標的とされる細胞（すなわち、切断可能な単位の反応部位は、プロテアーゼまたはグリコシダーゼでそれぞれ、切断可能なペプチド結合またはグリコシド結合である）において時には細胞内に位置し、または切断可能な単位のペプチドもしくはグリコシド結合は、細胞内の調節性プロテアーゼ、ヒドロラーゼまたはグリコシダーゼにより選択的に切断することができる。これらの態様の一部では、反応部位は、血清プロテアーゼ、ヒドロラーゼ、もしくはグリコシダーゼによる酵素作用と比較して、リガンド薬物コンジュゲート化合物が標的異常細胞へと細胞内在化した後、酵素的に作動する可能性が高い。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

切断可能な結合を提供する官能基は、例として、ただしこれらに限定することなく、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、異常細胞により優先的に産生または排泄されるプロテアーゼにより、または標的とされる細胞内の調節性プロテアーゼにより、酵素的切断の影響を受けやすいペプチド結合に見られるようなアミド結合を形成するカルボン酸またはアミノ基が挙げられる。切断可能な結合を提供する他の官能基は、正常細胞と比較して、異常細胞により時には優先的に生成され得るグリコシドに対する基質である、グリコシド連結を有する糖または炭水化物において見出される。代わりに、N A M P T i 化合物として四級化 N A M P T 薬物単位を放出するためのリンカー単位のプロセシングに必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は、正常細胞と比較して、異常細胞により優先的に産生される必要はないが、ただし、N A M P T i 化合物としての D ⁺ の早期放出によりプロセシング酵素が、所望しない副作用を引き起こす可能性があるため、正常細胞による排泄はそのような範囲を超えていないものとする。他の場合には、必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は、排泄されてもよいが、薬物の所望しない早期放出を回避するために、本発明の一部の態様は、典型的に、プロセシング酵素が、異常細胞により産生されるかどうか、または異常細胞により引き起こされた異常環境に応答して付近の正常細胞により産生されるかどうかに関わらず、異常細胞の近くで排泄されること、およびその環境に依然として局在することを必要とする。その観点から、ペプチド切断可能単位としての W またはグルクロニド単位の W ' は、自由に循環している酵素とは対照的に、異常細胞の中または異常細胞の環境内で、それぞれプロテアーゼまたはグリコシダーゼにより優先的に作用されるように選択される。そのような場合、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、意図されない正常細胞の近くに D ⁺ を N A M P T i 化合物として放出する可能性は低く、内在化するリガンド薬物コンジュゲート化合物により作用を引き起こすように意図された酵素を、細胞内で産生はするが排出はしない正常細胞に、感知できるほどの程度まで内在化することもない。これは、このような細胞が、その化合物による侵入に対して必要とされる標的部分を示す可能性が低く、またはその標的部分の十分なコピー数を有する可能性も低いからである。

【 0 1 5 8 】

一部の態様では、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b のペプチド切断可能単位 (W) は、異常細胞内に存在するプロテアーゼ、またはこれらの異常細胞の環境に局在しているプロテアーゼに対する基質を提供するアミノ酸で構成されるか、またはそのアミノ酸のうちの一つもしくは複数の非連続的配列で構成され、またはこれからなる。よって、W はジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド部分で構成されても、またはこれらからなってもよく、これらの部分は、ペプチド部分がそのプロテアーゼのための認識配列を提供する自己犠牲型スペーサー単位 (Y) の P A B または P A B 型部分へのアミド結合を介してリンカー単位に組み込まれている。他の態様では、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b の W は、時にはグルクロニド単位と呼ばれる - Y (W') - で置き換えられ、ここで、W' は、異常細胞により優先的に産生される、またはそのような細胞において見出されるグリコシダーゼにより切断可能な、必要に応じて置換されているヘテロ原子 (E') を介して、グルクロニド単位の自己犠牲型スペーサー単位 (Y) の P A B または P A B 型部分に、グリコシド結合で結合している炭水化物部分 (Su) であり、そのスペーサー単位および炭水化物部分を有するリガンド薬物コンジュゲート化合物は異常細胞上の標的部分の存在により、異常細胞に選択的に侵入する。

【0159】

「スペーサー単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、四級化 N A M P T 薬物単位 (D⁺) に共有結合しているリガンド薬物コンジュゲートもしくは薬物リンカー化合物のリンカー単位内の 2 次リンカー (L₀) 中の構成成分を指し、一部の態様では、これはまた、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a もしくは式 I b において下付き文字 b が 0 の場合、第 1 の必要に応じたストレッチャー単位 (A) に、またはこれらの式のうちのいずれか 1 つにおいて下付き文字 b が 1 の場合、分枝単位 (B) に、または A および B が存在しない (すなわち、下付き文字 a および b が両方とも 0 である) 場合、第 2 の必要に応じたストレッチャー単位 (A₀) に、またはこれらの他のリンカー単位構成成分のいずれも存在しない場合、A_R に、共有結合している。一部の態様では、Y は、W および D⁺ に共有結合しており、ここで、W はペプチド切断可能単位であり、Y は可能な自己犠牲であることによって、Y は自己犠牲型スペーサー単位となる。他の態様では、Y は、式 - Y (W') (式中、W' に結合している Y は自己犠牲型スペーサー単位であることによって、D⁺ が W' と Y の間のグリコシド結合の切断後、N A M P T i 化合物として放出される) のグルクロニド単位の構成成分である。

【0160】

典型的に、ある立体配置において、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b の中で、W、Y、および D⁺ は、直線的に配置されており、D⁺ が Y に結合しており、ここで、W はペプチド切断可能単位であることによって、プロテアーゼ作用により W は D⁺ の、N A M P T i 化合物としての放出を開始する。典型的に、リガンド薬物コンジュゲートが式 - Y (W') - のグルクロニド単位を含有する別の立体配置では、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b の 2 次リンカー (L₀) 内の W は、その単位で置き換えられ、グルクロニド単位の W' および D⁺ は Y に共有結合しており、Y は自己犠牲型スペーサー単位であり、ひいては Y はまた、A、B および / または A₀ が存在または不在に応じて A、B、A₀ または L_R に結合しており、よって、W' は L₀ の残りに対して直角となる。以前のように、グリコシダーゼ作用に続いて、Y の自己犠牲により、D⁺ を遊離細胞毒性または細胞分裂停止薬物、例えば、骨格の窒素がもはや四級化していない窒素含有ヘテロアールで構成される N A M P T i 化合物などとして放出する。いずれかの立体配置において、Y はまた、ペプチド切断可能単位またはグルクロニドの切断部位を、D⁺ から分離するように機能して、W / W' の切断を妨げる恐れのあるその単位からの立体相相互作用を回避することができる。

【0161】

典型的に、自己犠牲型スペーサー単位は、本明細書で定義されたような N A M P T 薬物

単位 (D^+) に結合した P A B または P A B 型部分で構成されるまたはこれからなること
 によって、ペプチド切断可能単位またはグルクロニドの酵素的プロセッシングが、自己破壊
 のために自己犠牲型 P A B または P A B 型部分を活性化し、よって四級化 N A M P T 薬物
 単位の、N A M P T i 化合物としての放出を開始する。一部の態様では、自己犠牲型ス
 ペーサー単位の P A B または P A B 型部分は、プロテアーゼにより切断可能なアミド (また
 はアニリド) 官能基を介して、ペプチド切断可能単位として D^+ および W に共有結合して
 いるのに対して、他の態様では、P A B または P A B 型部分は、グリコシダーゼにより切
 断可能なグリコシド結合を介して、グルクロニド単位の D^+ および W' に共有結合してい
 る。

【0162】

それらの態様のいずれかでは、四級化 N A M P T 薬物単位は、その単位の窒素含有、部
 分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族構成成分の四級化骨格窒素原子を介して自己犠
 牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分に直接結合しており、その構成成分は、
 ニコチンアミドのピリジニル部分の生物学的等価体に対応する、または生物学的等価体で
 あり、四級化 N A M P T 薬物単位が組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物から N A
 M P T 阻害剤 (N A M P T i) 化合物として放出された場合、そのニコチンアミド結合部
 位において酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体と相互作用することが依然とし
 て可能である。典型的に、その窒素原子が四級化されている、窒素含有、部分不飽和のヘ
 テロ環式またはヘテロ芳香族構成成分は、N A M P T ヘッド (H_N) 単位のものであり、
 その単位は、四級化 N A M P T 薬物単位がリガンド薬物コンジュゲート化合物から N A M
 P T i 化合物として放出された場合、ニコチンアミドのピリジンヘテロ環により占有され
 た結合部位において、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体と相互作用すること
 が可能である。それらの態様のいくつかでは、四級化窒素は、一般的構造 $H_N - D A - I$
 $N - T_N$ の N A M P T i 化合物の中に H_N を含む、5 または 6 員の部分不飽和のヘテロ環
 式またはヘテロ芳香族環系のものである。

【0163】

W がペプチド切断可能単位である上記態様のいずれか 1 つでは、自己犠牲型スペー
 サー単位 (Y) の P A B または P A B 型部分は、アミドまたはアニリド官能基および酵素的作
 用により四級化 N A M P T 薬物単位 (D^+) および W に結合しており、この作用の際に、
 Y の P A B または P A B 型部分の自然な自己破壊により、官能基は D^+ の放出を生じるこ
 とで、N A M P T i 化合物を提供し、N A M P T i 化合物は時には、式 $H_N - D A - I_N$
 $- T_N$ (式中、 T_N 、 I_N 、D A および H_N は、N A M P T i 化合物または四級化 N A M
 P T 薬物単位に対して本明細書で定義された通りである) を有する。他の態様では、自己
 犠牲型スペーサー単位 (Y) の P A B または P A B 型部分は、グリコシド結合を介し、四
 級化 N A M P T 薬物単位 (D^+) およびグルクロニド単位の W' に結合していることによ
 って、その結合の酵素的切断は、Y の P A B または P A B 型部分の自然な自己破壊により
 D^+ の放出を開始して、N A M P T i 化合物を提供し、N A M P T i 化合物は、時には、
 式 $H_N - D A - I_N - T_N$ (式中、 H_N 、D A、 I_N および T_N は本明細書で定義された
 通りである) を有する。それらの場合、四級化の部位が 5 または 6 員の部分不飽和の複素
 環系の骨格窒素原子の場合、 D^+ の放出は、その環系の芳香化をもたらすことによって、
 その放出からの N A M P T i 化合物はその骨格窒素原子がもはや四級化されていない 5 ま
 たは 6 員の芳香族環系を有する N A M P T i ヘッド単位を有することになる。

【0164】

「自己犠牲部分」は、本明細書で使用される場合、その四級化薬物単位の部分不飽和の
 窒素含有ヘテロ環式またはヘテロ芳香族構成成分の四級化骨格窒素を介して、自己犠牲型
 部分が D^+ に共有結合しており、その構成成分は、ニコチンアミドのピリジニル部分に対
 応し、四級化 N A M P T 薬物単位が組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物から N A
 M P T 阻害剤 (N A M P T i) 化合物として放出された場合、そのニコチンアミド結合部
 位において、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体と相互作用することが可能で
 あり、また、必要に応じて置換されているヘテロ原子 (J) を介して、W (W はペプチド

10

20

30

40

50

切断可能単位である)のアミノ酸残基に、または式 - Y (W ') - のグルクロニド単位の W ' の炭水化物部分 (S u) に結合した、必要に応じて置換されているヘテロ原子グリコシドのヘテロ原子 (E ') に共有結合している、スペーサー単位 (Y) 内の二官能性部分を指し、よって、自己犠牲型部分は、活性化されない限り、これらの四級化薬物リンカー構成成分を、通常安定した三分子に組み込み、このような J または E ' の置換は許容されるが、ただしこのような置換は、活性化の際、本明細書に記載されるような自己犠牲に必要とされる電子供与性特性と一致するものとする。

【 0 1 6 5 】

活性化されると、Wへの共有結合 (W はペプチド切断可能単位である) または W が置き換えられている式 - Y (W ') - のグルクロニド単位の中の W ' のグリコシド結合は切断され、よって、D⁺ は、自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分の自己破壊により三分子から自然に分離し、もはや四級化窒素を有さない N A M P T i 化合物の放出が生じる。それらの態様のいずれかでは、Yの自己破壊は、ある場合には、その P A B または P A B 型部分が結合した D⁺ である自己犠牲型スペーサー単位を有する四級化 N A M P T 薬物単位 (D⁺) およびリンカー単位で構成されるリガンド薬物コンジュゲート化合物の細胞内在化後に生じる。

10

【 0 1 6 6 】

一部の態様では、D⁺ と必要に応じて置換されている Y のヘテロ原子 J (式中、J はペプチド切断可能単位として W に結合している) との間に介在する自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分の構成成分は、式 - C₆ ~ C₂₄ アリーレン - C (R⁸) (R⁹) - 、 - C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリーレン - C (R⁸) (R⁹) - 、 - C₆ ~ C₂₄ アリーレン - C (R⁸) = C (R⁹) - または - C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリーレン - C (R⁸) = C (R⁹) - を有し、この (ヘテロ) アリーレンは必要に応じて置換されており、R⁸ および R⁹ は本発明の実施形態に記載されており、典型的には C₆ ~ C₁₀ アリーレン - C H₂ - または C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリーレン - C H₂ - であり、この (ヘテロ) アリーレンは電子供与基で必要に応じて置換されている。

20

【 0 1 6 7 】

他の態様では、Wが置き換えられ、D⁺ と、W' の中の必要に応じて置換されているヘテロ原子 E ' との間に介在する、式 - Y (W ') - のグルクロニド単位の自己犠牲型スペーサー単位 (Y) の P A B または P A B 型部分の構成成分は、式 - C₆ ~ C₂₄ アリーレン - C (R⁸) (R⁹) - 、 - C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリーレン - C (R⁸) (R⁹) - 、 - C₆ ~ C₂₄ アリーレン - C (R⁸) = C (R⁹) - または - C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリーレン - C (R⁸) = C (R⁹) - を有し、この (ヘテロ) アリーレンは必要に応じて置換されており、典型的には、C₆ ~ C₁₀ アリーレン - C H₂ - または C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリーレン - C H₂ - であり、この (ヘテロ) アリーレンは電子求引基で必要に応じて置換されており、R⁸ および R⁹ は本発明の実施形態で記載される通りであり、介在する構成成分の中心の (ヘテロ) アリーレンはまた、薬物リンカー化合物の中の - A_a - L_R 、またはリガンド薬物コンジュゲート化合物の中の - A_a - L_R - で置換されており (グルクロニドベースのリンカー単位を有し、別途必要に応じて置換されている) 、ここで、Aは第1の必要に応じたストレッチャー単位であり、下付き文字 a は 0 または 1 であり、L_R は 1 次リンカーである。それらの態様では、- A_a - L_R - は、必要に応じて置換されているヘテロ原子 (J ') または J ' で構成される官能基 (E ' から独立して選択される) を介して、中心の (ヘテロ) アリーレンに結合している。

30

40

【 0 1 6 8 】

いずれかの態様では、自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分の介在する構成成分は、フラグメント化を受けて、1, 4 または 1, 6 - 脱離により、イミノ - キノンメチドまたは関連構造を形成することが可能であり、J と W との間のプロテアーゼにより切断可能な結合の切断時、または W ' のグリコシダーゼにより切断可能な結合の切断時と同時に D⁺ を放出する。一部の態様では、J、または W ' および - A_a - L_R - に結合した上述の中心の (ヘテロ) アリーレン構成成分を有する自己犠牲型スペーサー単位は

50

、必要に応じて置換されている p - アミノベンジルアルコール (P A B) 部分、オルトまたはパラ - アミノベンジルアセタール部分、または P A B 基に電子的に類似した (すなわち、 P A B 型) の他の芳香族化合物の残基、例えば、2 - アミノイミダゾール - 5 - メタノール誘導体など (例えば、Hayら、1999年、Bioorg. Med. Chem. Lett.、9巻：2237頁を参照されたい) または p - アミノベンジルアルコール (P A B) 部分のフェニル基がヘテロアリーレンで置き換えられているものなどにより例示される。

【 0 1 6 9 】

グルクロニド単位の中で、W ' および - C (R ⁸) (R ⁹) - D ⁺ または - C (R ⁸) = C (R ⁹) - D ⁺ が結合している中心の (ヘテロ) アリーレンは、時には電子求引基で置換されており、よって、時にはグリコシド切断速度を増加させることができるが、これは、そのフラグメント化の必須副産物として産生されるキノン - メチド中間体の不安定化により、自己犠牲型部分スペーサー単位が D ⁺ を N A M P T i 化合物として放出するフラグメント化速度を低減し得る。

10

【 0 1 7 0 】

理論に束縛されることなく、ペプチド切断可能ベースのリンカー単位中の自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分の中心のアリーレンまたはヘテロアリーレン基の芳香族炭素は、J で置換されており、J の電子供与性ヘテロ原子は、ペプチド切断可能ベースのリンカー単位中の W の切断部位に結合しており、よって、そのヘテロ原子の電子供与能力は減衰される (すなわち、E D G 能力は、自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分をペプチド切断可能ベースのリンカー単位に組み込むことによって遮蔽される) 。ヘテロ (アリーレン) の他の必要とされる置換基は、四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) に結合している、必要に応じて置換されているベンジル位炭素であり、このベンジル位炭素は、中心の (ヘテロ) アリーレンの別の芳香族炭素原子に結合しており、減衰した電子供与性ヘテロ原子を保持する芳香族炭素は、他の芳香族炭素原子に隣接しているか (すなわち、1, 2 - 関係) 、または他の芳香族炭素原子からさらに2つ離れた位置にある (すなわち、1, 4 - 関係) 。

20

【 0 1 7 1 】

同様に、グルクロニドベースのリンカー単位の中で、その自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分の中心の (ヘテロ) アリーレン基は、グリコシドの結合を介して、W ' で置換されており、その結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子 (E ') の電子供与性能力は減衰される (すなわち、E D G 能力は、自己犠牲型スペーサー単位の P A B または P A B 型部分をグルクロニドベースのリンカー単位に組み込むことによって遮蔽される) 。ヘテロ (アリーレン) の他の必要とされる置換基は、(1) 薬物リンカー化合物または - A _a - L_R - リガンド薬物コンジュゲート化合物中の式 - A_a - L_R のリンカー単位の残りであって、このリンカー単位の残りは、中心の (ヘテロ) アリーレンの第2の芳香族炭素原子に結合している、および (2) 四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) に結合しているベンジル位炭素であって、このベンジル位炭素は、中心の (ヘテロ) アリーレンの第3の芳香族炭素原子に結合しており、減衰した電子供与性ヘテロ原子を保持するこの芳香族炭素は、その第3の芳香族炭素原子に隣接しているか (すなわち、1, 2 - 関係) 、またはさらに2つ離れた位置にある (すなわち、1, 4 - 関係) 。

30

40

【 0 1 7 2 】

リンカー単位のいずれかの型において、ペプチド切断可能単位としての W の切断部位のプロセッシング、または W を置き換えているグルクロニド単位の W ' のプロセッシングの際に、遮蔽したヘテロ原子の電子供与能力が回復し、よって1, 4 - または1, 6 - 脱離が - D ⁺ を N A M P T i 化合物としてベンジル位置換基から排出させるように E D G ヘテロ原子が選択される。例示的であるが、非限定的な、それらの自己犠牲型部分を有する自己犠牲型部分および自己犠牲型スペーサー単位は、本発明の実施形態で例示される。

【 0 1 7 3 】

「 N A M P T i 化合物」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、ホモ二量体として酵素活性のある形態で存在する、細胞内ニコチンア

50

ミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) の阻害により治療効果を発揮することが可能な化合物を指す。NAMPT 化合物またはその誘導体は典型的に、酵素としての能力がある NAMPT ダイマーの 2 つのモノマー間の境界面において、狭いトンネル (15 × 6 オングストローム) に結合しており、モノマーのアミノ酸配列は互いに反平行して配置され、時には以下に付与された順序で配置されている 4 つの構成成分に分割される: NAMPT ヘッド単位 (H_N)、ドナー - 受容体単位 (DA)、相互接続単位 (I_N) およびテール単位 (T_N)。典型的に、式 H_N - DA - I_N - T_N の NAMPT 化合物は、窒素含有部分不飽和のヘテロ環式または H_N⁺ を含むヘテロ芳香族環系の四級化骨格窒素原子を有することにより、式 H_N⁺ - DA - I_N - T_N の四級化 NAMPT 薬物単位に組み込まれるか、または構造においてこれに対応する。

10

【0174】

本発明を実施するのに有用な NAMPT 化合物として、Roulston, A. および Shore, G.C. (2016 年) 「New Strategies to maximize therapeutic opportunities for NAMPT inhibitors in oncology」Mol. Cell. Oncol., 3 巻 (1 号): e1052180 頁; Sampath, D. ら、(2015 年) 「Inhibition of nicotinamide phosphoribosyl-transferase (NAMPT) as a therapeutic strategy」Pharmacol Ther., 151 巻: 16 ~ 31 頁; Zak, M. ら (2015 年) 「Identification of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) transferase inhibitors with no evidence of CYP3A4 time-dependent inhibition and improved aqueous solubility」Bioorg. Med. Chem. Lett., 25 巻: 529 ~ 541 頁; Giannetti, A.M. ら (2014 年) 「Fragment-based identification of amides derived from trans-2-(pyridin-3-yl)cyclopropane carboxylic acid as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)」J. Med. Chem., 57 巻: 770 ~ 792 頁; Christensen, M.K. ら (2013 年) 「Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitors, design, preparation, and structure-activity relationships」J. Med. Chem., 56 巻: 9071 ~ 9088 頁; Dragovich, P.S. ら 「Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)」Bioorg. Med. Chem. Lett., 24 巻: 954 ~ 962 頁; Zheng, X. (2013 年) 「Structure-based discovery of novel amide-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors」J. Med. Chem., 56 巻: 6413 ~ 6433 頁; Galli, U. ら、(2013 年) 「Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors」、J. Med. Chem., 56 巻: 6279 ~ 6296 頁; Gunzner-Toste, J. ら (2013 年) 「Discovery of potent and efficacious urea-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors with reduced CYP2C9 inhibition properties」Bioorg. Med. Chem. Lett., 23 巻: 3531 ~ 3538 頁; You, H. ら (2011 年) 「Design, synthesis and X-ray crystallographic study of NAMPTase inhibitors as anti-cancer agents」Eur. J. Med. Chem., 46 巻: 1153 ~ 1164 頁; Lockman, J.W. ら (2010 年) 「Analogues of 4-[(7-bromo-2-methyl-4-oxo-3H-quinazolin-6-yl)methylprop-2-ynylamino]-N-(3-pyridylmethyl)benzamide (CB-30865) as potent inhibitors of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)」J. Med. Chem., 53 巻: 8734 ~ 8746 頁; Colombano, G. ら 「A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized by click chemistry」J. Med. Chem., 53 巻: 616 ~ 623 頁; Galli, U. ら (2008 年) 「Synthesis and biological evaluation of isosteric analogues of FK866, an inhibitor of NAD salvage」ChemMedChem, 3 巻: 771 ~ 779 頁に記載されるものが挙げられ、これらの構造は本明細書に具体的に参照により組み込まれている。

20

30

40

【0175】

「四級化 NAMPT 薬物単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文

50

脈による示唆がない限り、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の第四級窒素原子を介して、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物のリンカー単位に共有結合しており、その自己犠牲型スペーサー単位の活性化のために、リンカー単位に対する必要な酵素的または非酵素的作用の後で、NAMPTi化合物として、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物から放出され、よって窒素原子がもはや四級化されていない、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物の構成成分を指す。

【0176】

「NAMPTヘッド単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その化合物のドナー受容体単位に、少なくとも部分的に共有結合しているまたは組み込まれており、ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)へのその酵素的変換前に、ニコチンアミドにより通常占有されている酵素としての能力があるNAMPTの結合部位と相互作用することが可能なNAMPTi化合物の構成成分を指し、これは、典型的には、C₅~C₂₄ヘテロアリアルまたは部分不飽和または部分芳香族のC₈~C₂₄ヘテロシクリル(必要に応じて置換されている)であり、これら両方とも、必要に応じて置換されている5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成され、この骨格窒素原子は、一部の態様では、NAMPTi化合物を組み込んで、またはこれに対応する四級化NAMPT薬物単位に対する四級化の部位である。

10

【0177】

NAMPTヘッド(H_N)単位が、ドナー受容体(DA)単位の少なくとも一部を組み込んでいるそれらの態様では、このような組込みは典型的には、H_Nの必要に応じて置換されている、5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系(式中、DA単位は、その環系の隣接する骨格炭素原子に少なくとも部分的に形式的に環化し戻されることによって、H_N-DA単位を規定する)に縮合した5または6員のヘテロ芳香族または部分的に芳香族または部分不飽和の環外の環系の形態をとる。典型的に、H_Nが必要に応じて置換されている6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系であるような場合には、DAがその環系に環化し戻されることにより、部分的にまたは完全芳香族の6,5-または6,6-縮合環系の形態でH_N-DA部分が得られる。

20

【0178】

一部の態様では、H_N単位は、これらのモノマーが酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体を形成し、各NAMPTモノマーがNCBI参照配列NP__005737.1のアミノ酸配列を有する場合、NAMPTの一方のモノマーおよび/または他方のモノマーのTyr18'上のPhe193と相互作用することが可能である。その相互作用は典型的に、それら2つのアミノ酸残基の一方または両方の芳香族側鎖との-オフセットスタッキング相互作用により生じる。窒素含有C₅~C₂₄ヘテロアリアルまたは部分不飽和のC₉~C₂₄ヘテロシクリルは典型的に、通常の生理学的条件下で弱塩基性であるか、または帯電していないままである。したがって、H_N単位は典型的に約-2~約7の範囲のpKaを有し、本明細書に記載されるようなピリジン模倣物を含む。それらのおよび他のH_N単位が、本発明の実施形態によりさらに記載される。

30

【0179】

「四級化NAMPTヘッド単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その化合物のドナー受容体単位と共有結合している、またはこれを少なくとも部分的に組み込んでおり、薬物リンカーまたはリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出の際に、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体の結合部位(ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)へのその酵素的変換前は、ニコチンアミドで通常占有されている)と相互作用することが可能なNAMPTi化合物のNAMPTヘッド単位へと変換される四級化NAMPT薬物単位の構成成分を指す。一部の態様では、H_NまたはH_N-DA-の5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子の四級化は、H_N⁺またはH_N⁺-DA-をもたらす、そのヘテロ芳香族環系の芳香族性は保持される。他の態様では、四級化NAMPTヘッド単位(H_N⁺)をもたらすその四級化は、H_Nの芳香族性を破壊して、部分不飽和の複素環系を形成するが、薬物リンカーまた

40

50

はリガンド薬物コンジュゲート化合物から放出されると、その芳香族性が回復する。また他の態様では、ピリジン模倣物のピリジン部分の弱塩基性骨格窒素原子は、四級化NAMPT薬物単位の四級化の部位である。

【0180】

「ピリジン模倣物」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その単位の必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリアルまたは部分的に芳香族または不飽和の $C_8 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルが、約-2~約7の間の pK_a を有する骨格芳香族窒素原子を有し、7より大きい pK_a を有する他の窒素原子はなく、したがって弱塩基性であり、ニコチンアミドのピリジン部分で行われるものを含む相互作用により、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のニコチンアミド結合部位と相互作用することが可能なNAMPTヘッド単位(H_N)を指す。ピリジン模倣物は H_N 単位として、必要に応じて置換されている、および/または適切な場合には、必要に応じて置換されている C_5 ヘテロアリアルまたは C_6 ヘテロ(アリアル)に必要に応じて縮合しているピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含み、このピリジニルは、その部分の骨格芳香族炭素原子のドナー受容体(DA)単位に結合しており、隣接する骨格芳香族炭素原子に必要に応じて環化し戻されている。それらのおよび他のピリジン模倣物およびこれらの関連した四級化NAMPT薬物単位が、本発明の実施形態によりさらに記載される。

10

【0181】

一部の態様では、DAは、その環系の隣接する骨格炭素原子において、DAのヘテロ原子を介して、または H_N とDAとの間に導入された酸素、硫黄もしくは窒素ヘテロ原子(必要に応じて置換されている)を介して、典型的に芳香族6員の窒素含有環系で構成されるピリジン模倣物に、形式的に、必要に応じて環化し戻されている。いずれの場合でも、その形式的環化の結果、ドナー受容体(DA)単位の少なくとも一部は、典型的に必要に応じて置換されている5員のヘテロ芳香族環系もしくは必要に応じて置換されている6員の非芳香族環系の形態で H_N に組み込まれることによって、完全芳香族の6,5-縮合環系もしくは部分的に芳香族の6,6-縮合環系(必要に応じて置換されている)を典型的に有する H_N -DAを規定する。そのような場合、その形式的環化のために導入される必要に応じて置換されているヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $S(=O)_0 \sim 2$ および式 $-N(R)-$ のもの(式中、Rは水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリアルおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリアルである)を含む。他の態様では、その単位は、その環系の隣接する骨格炭素原子において、 H_N とDAとの間に導入された必要に応じて置換されているメチレンを介して、必要に応じて置換されている6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で典型的に構成されるピリジン模倣物に、形式的に、必要に応じて環化し戻されている。その形式的環化はまた、ドナー受容体(DA)単位の H_N への部分的組込みをもたらすが、これは、必要に応じて置換されている非芳香族の5員の環系の形態で典型的に行われることによって、必要に応じて置換されている、部分的に芳香族6,5縮合環系を典型的に有する H_N -DA部分を規定する。

20

30

【0182】

「NAMPTドナー-受容体単位」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、その化合物のNAMPTヘッド(H_N)単位または D^+ の四級化NAMPTヘッド(H_N^+)単位に結合しており、または少なくとも部分的に組み込まれ、また相互接続単位(I_N)にも結合している、NAMPT i 化合物の構成成分または四級化NAMPT薬物(D^+)単位を指す。形式的環化による前記組込みを有する、または有さない、 H_N/H_N^+ とDAの組合せは、式 H_N -DAまたは H_N^+ -DAで表される。ドナー-受容体(DA)単位は、必要に応じて置換されている水素結合ドナーまたは受容体官能基で構成され、その官能基のヘテロ原子は H_N/H_N^+ に結合しているか、またはDAはその官能基で構成される有機部分であり、その有機部分の炭素原子は H_N/H_N^+ に共有結合しており、一部の態様では、これは水素結合ドナーまたは受容体官能基

40

50

が結合している炭素原子である。それらの態様では、DAのヘテロ原子または炭素原子の結合は、 H_N / H_N^+ を含む5員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の2位もしくは3位において、または H_N で構成される6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の3位もしくは4位において、または H_N^+ で構成される6員の四級化窒素含有ヘテロ芳香族環系の3位もしくは4位において、骨格の芳香族炭素原子に対してなされている。

【0183】

一部の態様では、 H_N で構成されるヘテロ芳香族環系の芳香化は、四級化により保持され、ドナー-受容体(DA)単位は H_N / H_N^+ で構成されるいずれかの窒素含有ヘテロ芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に、DAのヘテロ原子を介して、または必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子もしくは導入された必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、または H_N^+ で構成される6員の四級化窒素含有、部分不飽和の複素環系の3位もしくは4位において、必要に応じて形式的環化し戻される。ドナー-受容体(DA)単位の形式的環化が存在する他の態様では、 H_N のヘテロ芳香族環系の芳香化は、四級化により破壊される。

10

【0184】

いずれの態様でも、前記形式的環化は、典型的には、 H_N / H_N^+ で構成される必要に応じて置換されている6員の窒素含有環系に対してなされることによって、必要に応じて置換されている、部分的に芳香族のまたは完全芳香族の縮合された6,5-または6,6-環系を典型的に有する $H_N - DA$ または $H_N^+ - DA$ 部分を規定する。それらの態様では、DAの $H_N - DA$ に対する前記結合は、5または6員の窒素含有芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、DAの $H_N - DA$ に対する前記必要に応じた環化は、典型的に、6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子に対するものである。DAの $H_N - DA$ への形式的環化の上記態様のいずれかにおいて、前記形式的環化は、その環化前に存在するDAのドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持するために生じる。

20

【0185】

一部の態様では、水素結合ドナーまたは受容体官能基は、必要に応じて置換されているアミド官能基であり、またはこれで構成され、よって、DAはニコチンアミド結合部位において、ニコチンアミドのアミド官能基と同じ相互作用の1つまたは複数を用いて相互作用することが可能であり、よって、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーのSer275と相互作用することが可能である(各NAMPTモノマーはNCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する)。その相互作用は典型的に、水素結合を介してそのアミノ酸残基のヒドロキシル側鎖と共に生じ、ならびに/または水素結合で直接的に、もしくは水分子の仲介を伴う水素結合ネットワークを介して間接的に、Asp219、Ser241、およびVal242からなる群から選択される1つもしくは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能である。それらおよび他のDA単位が、本発明の実施形態によりさらに記載される。

30

【0186】

「アクリルアミドドナー-受容体」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、NAMPT_i化合物内のドナー受容体(DA)単位のサブセット、またはNAMPT_i化合物を組み込んでいる、もしくはこれに対応する四級化NAMPT薬物(D⁺)単位を指し、必要に応じて置換されているC₂~C₂₀アルケニレンを有し、このC₂~C₂₀アルケニレン中で、それをアルケニレン部分と定義するsp²炭素のうちの一つは、必要に応じて置換されているアミド官能基のカルボニル炭素に結合しており、その窒素原子は、NAMPT相互接続(I_N)単位への結合部位であり、アミド官能基から遠位にある、アルケニレン部分の別のsp²炭素は、そのDA単位の、必要に応じて置換されている5もしくは6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系(H_N / H_N^+ で構成され、 H_N の芳香族性は四級化により保持されている)への、または必要に応じて置換されている6員の四級化窒素含有、部分不飽和または芳香族の環系(H_N^+ で構成され、 H_N の芳香族性は四級化により破壊される)への共有結合部位である。

40

50

【0187】

アクリルアミドDA単位が、 H_N の必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロ芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に少なくとも部分的に形式的に環化し戻されている場合、これは、典型的に、近接した sp^2 炭素原子と隣接する炭素原子との間に導入された、必要に応じて置換されている酸素、硫黄もしくは窒素ヘテロ原子を介して、アミド官能基に近接したアルケニレン部分の sp^2 炭素原子を介して、 H_N で構成される6員のヘテロ芳香族環系に対してなされることによって、 H_N の6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系に縮合した5員のヘテロ芳香族環系を規定する。このようなドナー-受容体単位の生物学的等価体は、アクリルアミドドナー-受容体単位の定義に含まれており、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体の境界面内の親構造のアミド官能基に起因する複数の相互作用を保持しつつ、 H_N/H_N^+ および I_N 単位を一緒に連結することによって、その型のDA単位と立体的におよび機能的に同等である有機部分である。

10

【0188】

「ニコチンアミド模倣物」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、NAMPTi化合物の H_N -DA-、またはその化合物を組み込んでいる、もしくはこれに対応する四級化NAMPT薬物(D^+)単位の H_N^+ -DA-を指し、DAはその化合物の相互接続単位に結合しており、 H_N はピリジン模倣物であり、 H_N^+ はその四級化バージョンであり、DAは、ピリジン模倣物の弱塩基性骨格窒素原子に対して3位に結合しており、一部の態様では、これは四級化NAMPT薬物単位中の四級化部位であり、 H_N のピリジン模倣物と、放出されたNAMPTi化合物中のDAの水素結合ドナーまたは受容体官能基とは、 D^+ がNAMPTi化合物として放出された場合に以前に記載されるような、ニコチンアミドのピリジンおよびアミド官能基と同じ相互作用の1つまたは複数を用いて、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のニコチンアミド結合部位において相互作用することが可能である。

20

【0189】

「NAMPTテール単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、NAMPTi化合物の構成成分またはその化合物の相互接続(I_N)単位に結合した、その化合物を組み込んでいる、もしくはこれに対応する四級化NAMPT薬物(D^+)単位を指す。一部の態様では、 T_N は、必要に応じて置換されているアミノ-アルコール残基または必要に応じて置換されているカルボン酸-アルコール残基であり、またはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素原子は、 I_N または I_N に結合している T_N の残りに結合している。他の態様では、 T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、またはこれで構成され、そのアミド窒素原子は、 I_N に、または I_N に結合している T_N の残りに結合しており、その原子は、 I_N に、または T_N の残りに必要に応じて環化し戻され、いずれの必要に応じた環化も式 I_N-T_N 内に含まれる。また他の態様では、 T_N は、アリールまたはビアリール部分であり、またはこれで構成される。 T_N アリール部分は、 C_6-C_{24} アリーレンまたは C_5-C_24 ヘテロアリーレンのいずれかを有するものを含み、 T_N ビアリール部分は、独立して選択された C_6-C_{24} アリーレンまたは C_5-C_{24} ヘテロアリーレンまたはその組合せを有するものを含む。 T_N の残りが I_N に結合している上記態様のいずれかにおいて、その残りは、典型的に、必要に応じて置換されている C_2-C_{20} ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている C_3-C_{20} ヘテロシクロまたはその組合せであり、より典型的には C_2-C_7 ヘテロアルキレンまたは C_5-C_6 ヘテロシクロまたはその組合せである。それらの態様では、 C_3-C_{20} ヘテロシクロまたは C_5-C_6 ヘテロシクロは典型的に飽和したまたは部分不飽和である。一部の態様では、 T_N は、溶媒が到達可能な空間に向けて突出し、一部の場合、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体の結合ポケット内で水素結合に関与し得る極性官能基、例えば、-OHまたは-NH₂などで置換されている。

30

40

【0190】

一部の態様では、 T_N または $-I_N-T_N$ は、Ile309、Pro307、Val3

50

50、Ile378およびAla379で形成され、1つまたは複数の相互作用に關与することが可能であり、および/または酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーのTyr188、Lys189、Ala379、Asn377、Glu376、Val350、Arg349およびPro307からなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能である疎水性の切断された領域であり、各NAMPTモノマーはNCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する。それらおよび他の T_N 単位が、本発明の実施形態でさらに記載される。

【0191】

「NAMPT相互接続単位」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、そのドナー受容体(DA)およびテール(T_N)単位を相互接続する、NAMPTi化合物もしくはその誘導体の構成成分、またはその化合物もしくは誘導体の四級化NAMPT薬物単位の構成成分を指す。一部の態様では、 I_N は、典型的に、疎水性の側のアミノ酸側鎖とのファンデルワールス相互作用に關与し、DAとテール単位との間の領域中でトンネルを通し、テール単位が上述の相互作用の1つまたは複数に關与することを可能にして、NAMPTi化合物をダイマー境界面に固着させる。典型的に、相互接続単位の長さはまた、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTi化合物への結合において、溶媒到達可能な空間に向けて T_N を突出させることが可能なように選択される。その目的のため、 I_N は典型的に、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、 $C_6 \sim C_{24}$ アリーレンまたはその組合せからなる群から選択される疎水性残基を有するか、またはこれで構成され、 $H_N - DA$ への結合部位に対して遠位にある疎水性残基の末端は、 T_N 単位への結合のために必要に応じて官能化されている。それらの官能基は $-O-$ 、 $-S(=O)_{1,2}$ 、および $-C(=O)-$ を含む。他の態様では、 I_N は必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロシクロでさらに構成され、一部の態様では、 T_N への共有結合のために必要に応じて官能化されている。 I_N の疎水性残基は、2つのNAMPTモノマー間の酵素としての能力があるダイマーの境界面で疎水性相互作用することが可能であってもよいが、それらの相互作用はNAMPTi化合物の酵素への結合に有意義に寄与することができず、したがって、一部の態様では、それらの相互作用のための、放出された四級化NAMPT薬物単位中の I_N の能力は必要に応じたものと考えられる。 I_N 単位が、本発明の実施形態によりさらに記載される。

【0192】

「血液悪性腫瘍」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンパ系または骨髄起源の細胞から生じる血液細胞腫瘍を指し、「液体腫瘍」という用語と同じ意味である。血液悪性腫瘍は、緩慢性、適度に侵襲性または極めて侵襲性であると分類することができる。

【0193】

「リンパ腫」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、リンパ系起源の過剰増殖性細胞から通常発症する血液悪性腫瘍を指す。リンパ腫は、時には2つの主要な種類に分類される：ホジキンリンパ腫(HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)。リンパ腫はまた、表現型、分子または細胞発生マーカーに従い、がん細胞に最も類似している正常細胞型により分類することもできる。その分類下でのリンパ腫サブタイプとして、制限なしで、成熟B細胞新生物、成熟T細胞およびナチュラルキラー(NK)細胞新生物、ホジキンリンパ腫および免疫不全に伴うリンパ増殖性障害が挙げられる。リンパ腫サブタイプとして、前駆体T細胞リンパ芽球性リンパ腫(T細胞リンパ芽球は骨髄で産生されるので、時にはリンパ芽球性白血病と呼ばれる)、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性リンパ腫(末梢血の關与により時には白血病と呼ばれる)、MALTリンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉腫およびそのさらに侵襲性の変異型セザリー疾患、末梢性T細胞リンパ腫(別途特定されていないもの)、ホジキンリンパ腫の結節型硬化症、および混合細胞サブタイプのホジキンリンパ腫が挙げられる。

【0194】

「白血病」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、骨髄性起源の過剰増殖性細胞から通常発症する血液悪性腫瘍を指し、制限なしで、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）および急性単球性白血病（AMoL）が挙げられる。他の白血病として、有毛細胞白血病（HCL）、T細胞リンパ性白血病（T-PLL）、大顆粒リンパ球性白血病および成人T細胞白血病が挙げられる。

【0195】

「過剰増殖性細胞」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、周辺の正常組織のものと関係しないまたは協調しない、望ましくない細胞増殖、または細胞分裂もしくは他の細胞活性の異常に高い速度もしくは持続状態により特徴付けられる異常細胞を指す。一部の態様では、過剰増殖性細胞は過剰増殖性の哺乳動物細胞である。他の態様では、過剰増殖性細胞は、本明細書で定義されたような過剰刺激された免疫細胞であり、それらの細胞分裂または活性化の持続状態は、それらの持続性の細胞分裂または活性化に対する変化を最初に誘起し得る刺激の停止後に生じる。他の態様では、過剰増殖性細胞は、形質転換した正常細胞またはがん細胞であり、これらの無制御な、進行性の細胞増殖状態は、良性、潜在的に悪性（前悪性）または明確な悪性である腫瘍をもたらし得る。形質転換した正常細胞またはがん細胞から生じる過剰増殖状態として、これらに限定されないが、前がん、過形成、異形成、腺腫、肉腫、芽細胞腫、癌、リンパ腫、白血病または乳頭腫として特徴付けられるものが挙げられる。前がんは通常、がん発生の危険性の増加に関連し、時にはがんを特徴付ける分子および表現型の特性のすべてではないが、いくつかを有する組織学的変化を示す病変と定義される。ホルモンに関連するまたはホルモン感受性前がんとして、制限なしで、前立腺上皮内新生物（PIN）、特に高品質のPIN（HG PIN）、非定型小腺房増殖（ASAP）、子宮頸部異形成および非浸潤性乳管癌が挙げられる。過形成は、一般的に、器官の全体的拡大、または良性腫瘍の形成もしくは成長をもたらし得る、日常見られるものを超えた器官または組織内の細胞増殖を指す。過形成として、これらに限定されないが、子宮内膜形成不全（子宮内膜症）、良性の前立腺肥大および腺管過形成が挙げられる。

【0196】

「正常細胞」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、正常組織の細胞完全性の維持、または調節された細胞代謝回転により必要とされる循環リンパ性もしくは血液細胞の補充、または損傷により必要とされる組織修復、または病原体への曝露もしくは他の細胞の侵襲から生じる、調節された免疫もしくは炎症性応答に関係した、協調した細胞分裂を受ける細胞を指し、ここで、誘発された細胞分裂または免疫応答は、必要な維持、補充または病原体クリアランスの完了時に終結する。正常細胞として、正常に増殖する細胞、正常な静止細胞および正常に活性化した免疫細胞が挙げられる。

【0197】

「正常な静止細胞」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、これらの安静時G₀状態の非がん細胞を指し、ストレスもしくはマイトジェンにより刺激されておらず、または通常不活性であるか、もしくは炎症誘発性サイトカイン曝露により活性化されない免疫細胞である。

【0198】

「過剰刺激された免疫細胞」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、増殖もしくは刺激の変化を最初に誘起し得る刺激の停止後に生じる、または任意の外部の侵襲の不在下で生じる異常な持続性増殖または不適当な刺激状態により特徴付けられる、先天性または適応性免疫に関与している細胞を指す。多くの場合、持続性増殖または不適当な刺激状態は、病態または状態に特徴的な慢性炎症状態をもたらす。ある場合には、増殖または刺激の変化を最初に誘起し得る刺激は外部の侵襲に起因せず、自己免疫疾患の場合のように内部で誘導される。一部の態様では、過剰刺激された免

10

20

30

40

50

疫細胞は、慢性炎症誘発性サイトカインへの曝露を介して過剰活性化された炎症誘発性免疫細胞である。

【0199】

本発明の一部の態様では、LDC組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物は、異常に増殖するか、または不適切にもしくは持続的に活性化される炎症誘発性免疫細胞により優先的に示される抗原に結合する。それらの免疫細胞として、古典的活性化マクロファージまたは1型Tヘルパー(T_h1)細胞が挙げられ、これらはインターフェロン-ガンマ(INF- γ)、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-10(IL-10)、および腫瘍壊死因子-ベータ(TNF- β)を産生し、マクロファージおよびCD8⁺T細胞活性化に関与しているサイトカインである。

10

【0200】

「グリコシダーゼ」は本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、グリコシド結合を酵素的に切断することが可能なタンパク質を指す。典型的に、切断されるグリコシド結合は、グルクロニド単位内に、リガンド薬物コンジュゲートもしくは薬物リンカー化合物の切断可能単位として存在する。時には、リガンド薬物コンジュゲートに作用するグリコシダーゼは、リガンド薬物コンジュゲートが、そのリガンド単位の標的化能力に起因する、正常細胞と比較して優先的に到達する過剰増殖性細胞、過剰活性化免疫細胞または他の異常細胞の細胞内に存在する。時には、グリコシダーゼは、異常なもしくは望ましくない細胞にさらに特異的であるか、または正常細胞と比較して異常なもしくは望ましくない細胞により優先的に排泄されるか、またはリガンド薬物コンジュゲートが投与される意図した対象の血清中に典型的に見出されるグリコシダーゼの量と比較して、異常細胞の近くにより多量に存在する。典型的に、式-W'(Y)-を有するグルクロニド単位内のグリコシド結合は、炭水化物部分(Su)のアノマー炭素を、-または-立体配置で、必要に応じて置換されているヘテロ原子(E')を介して、自己犠牲型ストレッチャー単位(Y)に接続し、よって、W'はSu-E'-となり、これはグリコシダーゼにより作用する。一部の態様では、炭水化物部分(Su)へのグリコシド結合を形成するE'は、自己犠牲型ストレッチャー単位(Y)中の自己犠牲部分のフェノール系酸素原子であり、よって、その結合のグリコシド切断は、NAMPTi化合物としてのD⁺の1,4-または1,6-脱離を引き起こす。

20

【0201】

「グルクロニド単位」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、グリコシダーゼによる作用の際に、これに結合した四級化薬物単位(D⁺)を、遊離NAMPTi化合物として放出するリガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物のグルクロニドベースのリンカー単位の構成成分を指し、一般式-Y(W') (式中、Yは、D⁺が結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、W'はグリコシド結合を介してYに共有結合している炭水化物部分であり、グリコシダーゼの切断部位である)で表される。

30

【0202】

一部の態様では、グルクロニド単位を含有する薬物リンカー化合物は、式L_{SS}-B_b-(A_a-Y_y(W')-D⁺)_n (式中、L_{SS}はM¹-A_R(BU)-A_O-である)で表され、リガンド薬物コンジュゲートは、L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n)_pまたはL-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n)_pで表され、ここでL_{SS}はM²-A_R(BU)-A_Oであり、L_SはM³-A_R(BU)-A_O-であり、A_Oは、一部の態様では、加水分解促進(HE)単位として少なくとも部分的に働く、第2の必要に応じたストレッチャー単位であり、Aは、第1の必要に応じたストレッチャー単位であり、一部の態様では、Aまたはそのサブユニットは、式-L^P(PEG)-を有し、ここで、-L^PおよびPEGは、並列接続単位およびPEG単位について、それぞれ本明細書で定義された通りであり、BUは非環式または環式塩基性単位を表し、下付き文字aおよびbは、独立して、0または1であり、下付き文字nは、1、2、3または4であり、Bは分枝単位であり、下付き文字nが2、3または4の場合存在し、よって

40

50

、下付き文字 b が 1 となり、A は、下付き文字 a が 1 の場合、第 1 のストレッチャー単位である。

【0203】

それらの態様のうちの一部では、 $-Y(W')$ は式 $(Su-O')$ - Y - であり、ここで、 Su は炭水化物部分であり、 Y は、 Su へのグリコシド結合を有する PAB または PAB 型自己犠牲型部分を有する自己犠牲型スペーサー単位であり、 O' は E' として、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の酸素原子を表し、四級化 $NAMPT$ 薬物 (D^+) 単位は、その第 4 級アミン窒素を介して Y の自己犠牲型部分に直接結合しており、 $Su-O'$ は、 Y の自己犠牲型部分の必要に応じて置換されている (ヘテロ) アリーレンに結合しており、 D^+ は、必要に応じて置換されているベンジル位炭素を介してその (ヘテロ) アリーレンに結合し、よって、 D^+ の放出のための自己犠牲作用が開始し、よって、遊離 $NAMPTi$ 化合物が提供される。このような $-Y(W')$ - 部分はグルクロニド単位と呼ばれるが、 W' の Su はグルクロン酸残基に限定されない。

10

【0204】

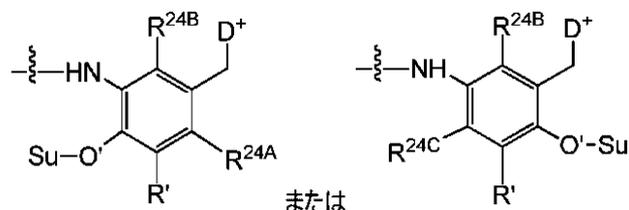
典型的に、式 $(Su-O'-Y)$ - (式中、 $-O'$ は、グリコシドの結合の酸素を表し、 Su は炭水化物部分である) を有するグルクロニド単位は、自己犠牲スペーサー単位 (Y) に対して本明細書に記載される構造で表され、 Y の PAB または PAB 型部分の中心の (ヘテロ) アリーレン部分に結合している E' は、その部分のアノマー炭素原子を介して炭水化物部分 (Su) に結合しているそのヘテロ原子を有する酸素原子である。

20

【0205】

一部の態様では、 D^+ に結合しているこのような部分は、

【化12】



【0206】

の構造を有する式 $(Su-O')$ - Y - D^+ の部分が含まれ、式中、 R^{24A} 、 R^{24B} および R^{24C} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、他の電子供与基 (EDG)、およびハロゲン、ニトロおよび他の電子求引基 (EWG) からなる群から選択されるか、または左側の構造の R^{24A} および R' もしくは右側の構造の R^{24C} および R' は、これらが結合している芳香族炭素と一緒に、ベンゾ縮合 $C_5 \sim C_6$ 炭素環を規定し、グリコシダーゼの酵素的作用によりグリコシド結合から放出されるフェノール系 $-OH$ の電子供与能力、グリコシダーゼによる選択的切断への感受性、および 1,4 - または 1,6 - 脱離によるフラグメント化から生じるイミノ-キノンメチド中間体の安定性が、 D^+ の脱離能力と均等となることで、 $NAMPTi$ 化合物または誘導体の適切に効率的な放出を生じるように選択される。上記構造中の $(Su-O')$ - Y - 部分は式 $-Y(W')$ - の代表的なグルクロニド単位である。グリコシド結合がグルクロン酸に対するものである場合、そのグリコシド結合を酵素的に切断することが可能なグリコシダーゼはグルクロニダーゼである。

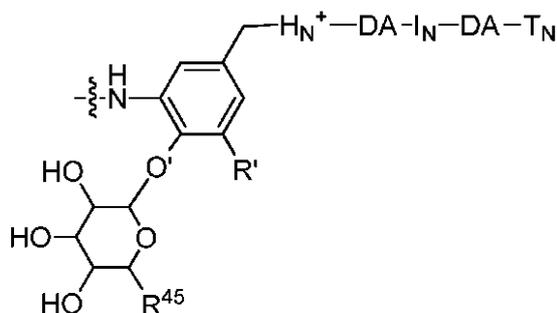
30

40

【0207】

それらの態様の一部では、 $(Su-O')$ - Y - D^+ は、

【化 1 3】



10

【0208】

の構造を有し、式中、 H_N^+ は四級化部位であり、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の対応するもしくは組み込まれた $NAMP Ti$ 化合物の H_N に対応し、またはこれを組み込んでおり、 R^{45} は $-OH$ または $-CO_2H$ であり、残りの可変基は $NAMP Ti$ 化合物および四級化 $NAMP T$ 薬物単位に対して定義されている通りである。それらおよび他のグルクロニド単位についてのさらなる記載は、本発明の実施形態で提供される。

【0209】

「炭水化物部分」とは、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、そのヘミアセタール形態またはその誘導体中にアルデヒド部分を含有する、実験式 $C_m(H_2O)_n$ (式中、 n は m に等しい) を有する単糖の一価ラジカルを指し、ここで、その式内の CH_2OH 部分は、カルボン酸に酸化されている (例えば、グルコース中の CH_2OH 基の酸化に由来するグルクロン酸)。典型的に、炭水化物部分 (Su) は、ピラノースなどの環式ヘキソース、またはフラノースなどの環式ペントースの一価のラジカルである。通常、ピラノースは $-D$ 立体配座の中のグルクロニドまたはヘキソースである。ある場合には、ピラノースは $-D$ -グルクロニド部分 (すなわち、 $-D$ -グルクロニダーゼにより切断可能なグリコシド結合を介して自己犠牲型スペーサー単位の自己犠牲型部分に連結している $-D$ -グルクロン酸) である。時には、炭水化物部分は非置換である (例えば、自然発生の環式ヘキソースまたは環式ペントース)。またある時には、炭水化物部分は、 $-D$ -グルクロニド誘導体、例えば、そのヒドロキシル部分のうちの1つまたは複数、典型的には、1または2つが独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される部分で置き換えられているグルクロン酸であることができる。

20

30

【0210】

「プロテアーゼ」は、本明細書で使用される場合、別段の記述または文脈による示唆がない限り、カルボニル-窒素結合、例えば、ペプチドに典型的に見出されるアミド結合などを酵素的に切断することが可能なタンパク質を指す。プロテアーゼは、6つの主要なクラスに分類される: セリンプロテアーゼ、スレオニンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼおよびメタロプロテアーゼ。これらは、その基質のカルボニル-窒素結合の切断に主に関与する活性部位中の触媒作用残基にちなんで命名されている。プロテアーゼは、カルボニル-窒素結合の N 末端および/または C 末端側にある残基のアイデンティティに依存する様々な特異性により特徴付けられる。

40

【0211】

W が、式 1、式 1 a、式 1 b、式 I、式 I a または式 I b において、プロテアーゼにより切断可能なアミドまたは他のカルボニル-窒素含有官能基を介して、自己犠牲型スペーサー (Y) に結合しているペプチド切断可能単位である場合、切断部位は、多くの場合、過剰増殖性細胞および過剰刺激免疫細胞を含む異常細胞の中に、またはこれらの異常細胞が存在する環境に特定される細胞内に見出されるプロテアーゼにより認識されるものに限定される。それらの場合、プロテアーゼは、そのリガンド単位が向かう標的部分を有さない細胞、またはコンジュゲートの免疫学的に特異的な取り込みにより、有害作用を有する

50

には標的部分のコピー数が不十分である細胞には到達しにくいので、そのペプチド切断可能単位を有するリガンド薬物コンジュゲートにより標的とされる細胞内に優先的に存在してもしなくてもよいし、またはより大きな存在量で見出されもよいし、見出されなくてもよい。またある時には、プロテアーゼは、正常細胞と比較して、またはそれら正常細胞が異常細胞の不在下で見出される典型的な環境と比較して、異常細胞により、またはそれら異常細胞が見出される環境の中の細胞により、優先的に排出される。よって、プロテアーゼが排出されるような場合、プロテアーゼは、典型的に、異常細胞の部位から離れた正常細胞のものと比較して、リガンド薬物コンジュゲートにより標的とされる細胞の近くに優先的に存在するか、またはより大きな存在量で見出されなければならない。

【0212】

Wをペプチド切断可能単位として含み、炭素-窒素結合を介してYに結合しているペプチドは、リガンド薬物コンジュゲート組成物に組み込まれた場合、その結合を切断するプロテアーゼに認識配列を提示し、リンカー単位のフラグメント化をもたらす、よって、組成物のコンジュゲート化合物からのNAMPTi化合物の放出が生じる。時には、認識配列は、NAMPTi化合物を所望の作用部位に適切に送達するという目的のために、リガンド薬物コンジュゲートが、正常細胞と比較して、そのリガンド単位によって異常細胞を標的とすることにより、優先的に到達する異常細胞に存在する細胞内プロテアーゼにより選択的に認識されるか、または正常細胞と比較して、異常細胞の近くから離れている異常細胞により優先的に産生される。一部の態様では、ペプチドは、D⁺のNAMPTi化合物としての早期放出を最小化し、よって、こうして放出された化合物への望ましくない全身曝露を軽減するため、循環プロテアーゼに対して耐性がある。それらの態様の一部では、ペプチドは、その耐性を有するために、その配列順序に1つまたは複数の非天然または非古典的なアミノ酸を有する。そのおおよび他の態様では、プロテアーゼにより特異的に切断されるアミド結合は、異常細胞により産生されるか、または異常細胞内に存在し、時にはアニリド結合となり、そのアニリドの窒素は、このような部分について以前に定義された構造を有する自己犠牲型部分の新生電子供与性ヘテロ原子（すなわち、J）となる。よって、ペプチド切断可能単位中のこのようなペプチド配列に対するプロテアーゼ作用は、PABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位の中心の（ヘテロ）アリーレン部分を介した1,4-または1,6-脱離により生じるリンカー単位のフラグメント化からの四級化NAMPT薬物単位の、NAMPTi化合物としての放出をもたらす。

【0213】

調節性プロテアーゼは、典型的に細胞内に位置し、細胞の維持、増殖または他の細胞内活性を含めた、細胞活性の調節に必要とされ、これらの細胞活性は、時には、異常細胞の中で異常または調節不全となる。ある場合には、Wがその細胞外での存在と比較して、細胞内に優先的に存在するプロテアーゼに向けられる場合、そのプロテアーゼは典型的には調節性プロテアーゼである。ある場合には、それらのプロテアーゼはカテプシンを含む。カテプシンは、セリンプロテアーゼ、カテプシンA、カテプシンG、アスパラギン酸プロテアーゼカテプシンD、カテプシンEおよびシステインプロテアーゼ、カテプシンB、カテプシンC、カテプシンF、カテプシンH、カテプシンK、カテプシンL1、カテプシンL2、カテプシンO、カテプシンS、カテプシンWおよびカテプシンZを含む。

【0214】

他の場合には、Wが、異常細胞から離れた正常細胞と比較して、過剰増殖性または過剰刺激免疫細胞などの異常細胞の近くで、細胞外で優先的に分配されたプロテアーゼに向けられるペプチド切断可能単位である場合、その分布は、異常細胞により、またはプロテアーゼの排出が過剰増殖性もしくは過剰刺激免疫細胞の環境に特有の隣接細胞により、優先的に排出されることに起因する。それらの場合のいくつかでは、プロテアーゼはメタロプロテアーゼである。典型的に、それらのプロテアーゼは組織リモデリングに関与しており、この組織リモデリングは、過剰増殖性細胞の侵襲性または過剰活性化免疫細胞の所望しない蓄積を補助し、多くの場合これがこのような細胞のさらなる動員をもたらす。

【0215】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「細胞内切断された」「細胞内切断」および類似の用語は、リガンド薬物コンジュゲートなどの上で生じる、標的とされる細胞内の代謝プロセスまたは反応を指し、よって、コンジュゲートの四級化NAMPT薬物単位とコンジュゲートリガンド単位との間のそのリンカー単位を介した共有結合が破壊されて、標的とされる細胞内でのD⁺の、NAMPTi化合物としての放出をもたらす。

【0216】

「バイオアベイラビリティ」とは、別段の記述または文脈による示唆がない限り、患者に投与される所与の量の薬物の全身利用可能性（すなわち、血液/血漿レベル）を指す。バイオアベイラビリティは、投与された剤形から全身循環に到達する薬物の時間（速度）および総量（程度）の両方の測定を示す絶対的用語である。

10

【0217】

「対象」とは、別段の記述または文脈による示唆がない限り、有効量のリガンド薬物コンジュゲートの投与から恩恵を受けることになる、過剰増殖、炎症性もしくは免疫障害または異常細胞に起因する他の障害を有するか、あるいはこのような障害になりやすい、ヒト、ヒト以外の霊長類または哺乳動物を指す。対象の非限定的例として、ヒト、ラット、マウス、モルモット、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、トリおよび家禽が挙げられる。典型的に、対象はヒト、ヒト以外の霊長類、ラット、マウスまたはイヌである。

【0218】

「阻害する」、「～の阻害」および類似の用語は、別段の記述または文脈による示唆がない限り、所望しない活性または結果を測定可能な量だけ減少させること、または完全に防止することを意味する。一部の態様では、所望しない結果または活性は異常細胞に関係し、これには、病態の根底にある過剰増殖、または過剰刺激または他の調節不全の細胞活性が含まれる。リガンド薬物コンジュゲートによるこのような調節不全の細胞活性の阻害は、典型的に、細胞培養物（*in vitro*）または異種移植片モデル（*in vivo*）などの適切な試験系において、未処理細胞（ビヒクルで処理した擬似物）と比べて決定される。典型的には、目的の異常細胞上に存在しないか、もしくはコピー数が少ない抗原を標的とするか、または任意の公知の抗原を認識しないよう遺伝子操作された抗体などのタンパク質-塩基リガンド単位を有するリガンド薬物コンジュゲートが陰性対照として使用される。

20

30

【0219】

「治療有効量」という用語は、別段の記述または文脈による示唆がない限り、哺乳動物における疾患または障害を処置するのに有効な四級化NAMPT薬物単位を有するNAMPTi化合物またはリガンド薬物コンジュゲートの量を指す。がんの場合、NAMPTi化合物またはリガンド薬物コンジュゲートの治療有効量は、がん細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを減少させ、末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度減速させ、好ましくは停止する）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度減速させ、好ましくは停止させる）、腫瘍成長をある程度阻害し、および/またはがんに関連する症状のうちの1つもしくは複数がある程度緩和することができる。NAMPTi化合物またはリガンド薬物コンジュゲートが、現存するがん細胞の成長を阻害し、および/または死滅させることができる程度内に限り、それは細胞分裂停止性または細胞毒性であってよい。がん治療に対して、有効性は、例えば、奏効率（RR）および/または全生存期間（OS）を決定する疾患進行（TTP）までの時間を評価することによって、測定することができる。

40

【0220】

過剰刺激免疫細胞から生じる免疫障害の場合、治療有効量の薬物は、過剰刺激免疫細胞の数、それらの刺激の程度および/または他の正常な組織への浸潤を減少させることができ、および/または過剰刺激免疫細胞による調節不全の免疫系に伴う症状の1つもしくは複数がある程度緩和することができる。過剰刺激免疫細胞による免疫障害に対して、有効性は、例えば、1つもしくは複数のサイトカインレベル、例えば、IL-1、TNF、INF およびMCP-1に対するサイトカインレベルなど、または古典的に活性化し

50

たマクロファージの数を含めた1つまたは複数の炎症性代替物を評価することによって、測定することができる。

【0221】

本発明の一部の態様では、リガンド薬物コンジュゲート化合物は、標的とされる細胞（すなわち、異常細胞、例えば、過剰増殖性細胞または過剰刺激免疫細胞など）の表面上で抗原と会合し、次いでコンジュゲート化合物は、受容体媒介性エンドサイトーシスを介して標的とされる細胞内に取り込まれる。細胞内側に取り込まれると、コンジュゲートのリンカー単位内の1つまたは複数の切断単位が切断されて、四級化NAMPT薬物単位（D⁺）の、NAMPTi化合物としての放出をもたらす。次いで、このように放出された化合物は、サイトゾル内に自由に移動し、細胞毒性または細胞分裂停止活性を誘発するか、または過剰刺激免疫細胞の場合、代わりに炎症誘発性シグナル伝達を阻害することができる。本発明の別の態様では、四級化NAMPT薬物単位（D⁺）は、標的とされる細胞の外側で、ただし、標的とされる細胞の近くでリガンド薬物コンジュゲート化合物から放出され、よって、その放出から得られたNAMPTi化合物は、続いて、遠位の部位で時期尚早に放出されるというよりむしろ、細胞に浸透することができる。

10

【0222】

「担体」とは、別段の記述または文脈による示唆がない限り、化合物と共に投与される希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を指す。このような薬学的担体は、水および油、例えば、石油、動物、植物または合成起源のものを含めたもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの液体であってよい。担体は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状のシリカ、尿素であってよい。加えて、助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。一実施形態では、対象に投与される場合、化合物または組成物および薬学的に許容される担体は無菌である。化合物が静脈内投与される場合、水は例示的な担体である。生理食塩水および水性のブドウ糖およびグリセロール溶液もまた、特に注射溶液に対して液体担体として利用することができる。また適切な薬学的担体として、賦形剤、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、穀粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、およびエタノールなどが挙げられる。本発明の組成物はまた、所望する場合、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含有することができる。

20

30

【0223】

「処置する」、「処置」、および類似の用語は、文脈により他に指摘されていない限り、再発が起こらないように防止するもしくは再発を減少させるための治療的処置もしくは予防的手段を指し、その目的は、所望しない生理学的変化または障害、例えば、がんの発症もしくは拡大、または慢性炎症から生じる組織損傷などを阻害または減速させる（軽減すること）ことである。典型的には、このような治療的処置の有益または所望の臨床結果として、検出可能であるか検出不可能であるかに関わらず、これらに限定されないが、症状の軽減、疾患の程度の減退、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延または減速、病態の回復または寛解、および緩解（部分的または全体的）が挙げられる。この用語はまた、処置を受けていない対象に対して予想される生存または生活の質と比較して、対象の延命または生活の質を高めることを意味することができる。処置を必要とする対象として、すでに状態または障害を有する対象、ならびに状態または障害を有する傾向がある対象が挙げられる。

40

【0224】

がんまたは慢性炎症に関係した病態との関連で、この用語は、腫瘍細胞、がん細胞、もしくは腫瘍の成長を阻害すること、腫瘍細胞もしくはがん細胞の複製を阻害すること、腫瘍細胞またはがん細胞の伝播を阻害すること、全体的な腫瘍負荷を軽減することもしくはがん性細胞の数を低減させること、炎症誘発性免疫細胞の複製もしくは刺激を阻害すること、調節不全の免疫系の慢性の炎症性状態を阻害するもしくは低減させること、または自

50

己免疫性状態もしくは疾患を有する対象が経験する炎症の頻度および/もしくは強度を低減させること、あるいはがんまたは過剰免疫により刺激される疾患または状態に伴う1つまたは複数の症状を回復させることのいずれかまたはすべてを含む。

【0225】

「塩形態」とは、本明細書で使用される場合、文脈により他に指摘されていない限り、全体的に中性の種を形成するために、対カチオンおよび/または対アニオンとイオン結合している帯電した化合物を指す。したがって、塩形態は、対アニオンとイオン結合している化合物のプロトン化形態を含む。このような塩形態は、同じ化合物内の塩基性官能基と酸性官能基の相互作用から生じることができ、または酢酸イオン、コハク酸イオンもしくは他の対アニオンなど負荷電分子の包含を含むことができる。一部の態様では、塩形態の化合物は、親化合物の塩基性または酸性官能基と、外部の酸または塩基との相互作用を介してそれぞれ生じる。他の態様では、対アニオンに関連する化合物の帯電した原子は、四級化薬物単位で例示されているように窒素原子が四級化する場合のように、神経種に対する自然な電離が、親化合物の構造的完全性を改変することなく生じるはずがないという意味で永久である。対イオンは、親化合物上の反対の電荷を安定化する、任意の帯電した有機または無機の部分であってよい。さらに、塩形態の化合物は、その構造中に1個より多くの帯電した原子を有することができる。親化合物の複数の帯電した原子が塩形態の一部である場合、その塩形態の化合物は複数の対イオンを有することができる。したがって、塩形態の化合物は、1個もしくは複数の帯電した原子および/または1個もしくは複数の対イオンを有することができる。

10

20

【0226】

四級化窒素原子を含まない塩形態の化合物は、典型的に、第1級、第2級のもしくは第3級アミンまたは他の塩基性アミン官能基などの化合物の塩基性官能基が、塩基性官能基のプロトン付加に対して適切な pK_a の有機酸または無機酸と相互作用する場合、あるいはカルボン酸など、適切な pK_a を有する化合物の酸性官能基が、 $NaOH$ もしくは KOH などの水酸化物塩、またはトリエチルアミンなどの、酸性官能基の脱プロトン化に対して適切な強度の有機塩基と相互作用する場合に得られる。一部の態様では、塩形態の化合物は、少なくとも1つの塩基性アミン官能基を含有し、したがって、酸付加塩は、このアミン基を用いて形成することができ、このアミン基は環式または非環式塩基性単位の塩基性アミン官能基を含む。

30

【0227】

「薬学的に許容される塩」とは、本明細書で使用される場合、文脈により他に指摘されていない限り、その対イオンが意図した対象への塩形態の投与に対して許容される塩形態の化合物を指し、無機および有機の対カチオンおよび対アニオンを含む。塩基性アミン官能基に対する例示的な薬学的に許容される対アニオン、例えば、環式または非環式塩基性単位中のものなどとして、これらに限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）塩が挙げられる。

40

【0228】

典型的に、薬学的に許容される塩は、P. H. StahlおよびC. G. Wermuth編、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA、2002年に記載されるものから選択される。塩の選択は、薬物生成物が示さなければならない特性に依存し、この特性には、意図した投与経路に応じた様々な pH 値における十分な水性溶解度、取扱いに適した、流れ特性と結晶化度および低い吸

50

湿性（すなわち、水吸収と相対湿度との対比）、ならびに凍結乾燥させた製剤の場合のように、化学的安定性および固体安定性を、加速条件下（すなわち、40 および75%相対湿度で保存した場合の分解または固体変化を決定するため）で決定することによる、必要とされる貯蔵寿命が含まれる。

【0229】

「含有量」、「薬剤含有量」、「正味重量含有量」および類似の用語は、本明細書で使用される場合、文脈で他に指摘されていない限り、リガンド薬物コンジュゲート組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の集団における、正味重量の平均数を指す（「正味重量」および「薬物」は、本明細書で「生物活性のある化合物またはその誘導体」と交換可能なように使用されている）。コンジュゲート薬物を欠いた種もまた含むことができるその組成物の薬剤含有量は、リガンド単位1個当たりの結合しているD⁺単位または四級化薬物リンカー部分の分布により特徴付けられる。他の種には、リガンド単位1個当たり同数の四級化NAMPT薬物単位または四級化薬物リンカー部分を有するが、リンカー単位へのこれらのそれぞれの四級化薬物リンカー部分の結合部位が異なり、ただし、他の点では、リガンド単位に関して実質的に同じ構造を有し、よって、以前に記載したように、抗体リガンド単位に対して、グリコシル化のばらつきおよびペプチド配列の突然変異による差異を可能にするコンジュゲート化合物が含まれ得る。薬剤含有量は、リガンド単位1個当たり、1～4個のD⁺を含む、四級化NAMPT薬物単位（D⁺）または四級化薬物リンカー部分1～24個の範囲であってよく、時にはDAR、または薬物の標的化部分に対する比と呼ばれ、リガンド薬物コンジュゲートの標的化部分はそのリガンド単位である。

【0230】

本明細書に記載されるリガンド薬物コンジュゲート組成物は、典型的に、1～24の範囲の、一部の態様では1～約10、約2～約8、約2～約6、約2～約5または約2～約4の範囲のDAR値を有する。典型的には、DAR値は約2、約4、約6、約8または約10である。リガンド薬物コンジュゲート組成物の、リガンド単位1個当たりのコンジュゲート薬物の平均数、またはDAR値は、従来手段、例えば、UV/可視分光法、質量分析法、ELISAアッセイ、およびHPLCなどにより特徴付けることができる。定量的DAR値もまた決定することができる。ある場合には、特定のDAR値を有する均質なリガンド薬物コンジュゲート化合物の分離、精製、および特徴付けは、逆相HPLCまたは電気泳動法を使用する方法で達成することができる。DARは、リガンド薬物コンジュゲートにそのリガンド単位として組み込まれるべき標的化剤上の結合部位の数により限定され得る。

【0231】

例えば、標的化剤が抗体であり、結合部位がシステインチオール官能基の硫黄原子の場合、抗体は、マイケル付加を受けるために、薬物リンカー化合物などのM¹-A_R(BU)-含有部分のマレイミド環系に対して十分に反応性のあるものを1つのみまたはいくつかが有することができる。時には、システインチオール官能基は、そのジスルフィド結合の還元前に抗体の鎖間ジスルフィド結合に参加したシステイン残基に由来する。またある時には、システインチオール官能基は、鎖間ジスルフィド結合に参加しなかったが、遺伝子操作を介して導入された、システイン残基の官能基である。時には、これらの単位を有する四級化NAMPT薬物単位または四級化薬物リンカー部分の理論的最大値未満が、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートする。

【0232】

I. 実施形態

【0233】

リガンド薬物コンジュゲート組成物および化合物、およびこれらの薬物リンカー化合物前駆体およびその中間体が本明細書に提供され、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物は、NAMPTi化合物を過剰増殖性細胞、過剰活性化免疫細胞もしくは他の異常細胞に優先的に送達することが可能であり、または正常細胞もしくはこれらの異常細胞と離れた正常細胞の近くと比較して、付近の正常細胞へ優先的に送達することを含めて、その

化合物をこのような異常細胞の近くに優先的に送達することが可能であり、よってこれらの異常細胞により特徴付けられる疾患および状態を処置するのに有用である。

【0234】

1.1 概要:

【0235】

リガンド薬物コンジュゲートは3つの主要構成成分を有する:(1)それらの異常細胞が典型的に存在しない正常細胞上、その内、またはその近くに存在する他の部分と比較して、異常細胞上、その内、またはその近くに存在する標的部分、あるいは正常細胞または異常細胞が典型的に存在しない正常細胞の環境と比較して、より大きなコピー数で異常細胞の上、その内、またはその近くに存在する標的部分に選択的に結合する標的化剤を組み込み、またはこれに対応するリガンド単位(2)NAMPTi化合物の構造を組み込み、またはこれに対応する、四級化窒素原子の部位として、5または6員の窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系の中に第四級の骨格窒素原子を有する四級化薬物単位(D⁺)、および(3)D⁺とリガンド単位とを相互接続し、D⁺をNAMPTi化合物として条件付きで放出することが可能なリンカー単位であって、前記放出が、好ましくは、異常細胞の部位から離れた正常細胞とは対照的に、異常細胞内もしくはその近くで、異常細胞の環境に特有の標的細胞内またはその近くで生じることで、所望の治療指数を達成する。

10

【0236】

本発明で使用されていることになるNAMPTi化合物は、細胞内NAMPTを阻害することにより、哺乳動物細胞上にその生物学的な効果(例えば、細胞毒性もしくは細胞分裂停止効果)を主にまたは選択的に発揮する化合物である。一部の実施形態では、NAMPT化合物は、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のその結合部位において、ニコチンアミドと競合的に競合し、これらの場合では、モノヌクレオチドを形成するための、酵素によるホスホ-リボシル化を受けてもよいし、受けなくてもよい。理論に束縛されることなく、こうして形成されたモノヌクレオチド代謝産物はまた、ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)よりもNAMPTからよりゆっくりと放出され得るので、よって酵素の生成阻害を引き起こし、および/または放出される際に、NMNのNADへのその変換においてニコチンアミドモノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ(NMNAT)を阻害し得る。NADサルベージ経路のそれらのステップのいずれかにおける阻害は、その5'-リン酸基によるモノヌクレオチド代謝産物の細胞内トラッピングによりさらに長引かせることができ、これはNAMPTi化合物を組み込んで、またはこれに対応する四級化NAMPT薬物単位を有するリガンド薬物コンジュゲート化合物により標的とされる細胞からの流出を阻害する。

20

30

【0237】

一部の態様では、コンジュゲートの標的化リガンド単位により認識される標的部分は、細胞外で示された膜タンパク質のエピトープであり、正常細胞と比較して、異常細胞上に優先的に見出される。異常細胞(すなわち、標的細胞)に対する特異性は、リガンド薬物コンジュゲートのリガンド(L)単位から生じる。一部の実施形態では、リガンド単位は、抗体のものであり(例示的ではあるが、非限定的な標的化剤)、リガンド単位は、異常な哺乳動物細胞を認識する抗体の能力を実質的に保持している。このようなりガンド単位は時には抗体リガンド単位と呼ばれる。

40

【0238】

一部の実施形態では、リガンド単位により標的とされる膜タンパク質は、そのリガンド単位を介して、細胞毒性、細胞分裂停止、免疫抑制または抗炎症性の効果を発揮するための有効量のNAMPTi化合物を細胞内送達するために、リガンド薬物コンジュゲート化合物の結合時に十分なコピー数を有し、内在化するのが好ましい。

【0239】

四級化NAMPT薬物単位に組み込まれることになる、またはこれに対応するNAMPTi化合物は、非コンジュゲート形態で投与される場合、有害な末梢効果を示すことがあ

50

る。このような化合物は、リガンド薬物コンジュゲート中の四級化NAMP T薬物単位の形態にある場合の選択的送達により、より耐性が高くなり得る。その目的のため、リガンド薬物コンジュゲートのリンカー単位は、標的化リガンド単位と四級化NAMP T薬物単位との間の架橋としての機能を果たす受動的構造であるばかりでなく、四級化NAMP T薬物単位の早期放出を防止するために、リガンド薬物コンジュゲートの投与部位からそれが標的部位に送達されるまで十分な安定性を有するように慎重に操作されなければならない。次いでそれを遊離のNAMP T i化合物として効率的に放出すべきである。その任務を遂行するため、チオールまたはチオール含有官能基の反応性硫黄原子を有する標的化剤は、好ましくは、式 $M^1 - A_R (BU) - A_O -$ を有する薬物リンカー化合物の L_{SS} 含有部分と反応させて、式 $M^2 - A_R (BU) - A_O -$ を有する L_{SS} を含有する部分をリガンド薬物コンジュゲート内に形成し、この L_{SS} を含有する部分は、制御された加水分解条件下で、式 $M^3 - A_R (BU) - A_O -$ (式中、BUは環式または非環式塩基性単位であり、 M^1 、 M^2 および M^3 はそれぞれマレイミド、スクシニミドおよびコハク酸アミド部分であり、 A_R は、必要とされるストレッチャー単位であり、 A_O は第2の必要に応じたストレッチャー単位である) を有する L_S 含有部分に変換可能である。よって、好ましいリガンド薬物コンジュゲートは、標的化リガンド単位、四級化NAMP T薬物単位 (D^+) および介在するリンカー単位 (LU) (L_{SS} または L_S を1次リンカー (L_R) として有する) で構成され、ここで、 L_R は、2次リンカー (L_O) を介してリガンド単位および D^+ に結合しており、よって、 L_O の1つの構成成分は L_R に結合しており、 L_O の同じまたは異なる構成成分は D^+ に結合している。

10

20

【0240】

1. 1塩基性単位 (BU) を有する1次リンカー (L_R):

【0241】

1次リンカー (L_R) は、リガンド薬物コンジュゲート、薬物リンカー化合物、または他の中間体のリンカー単位の構成成分であり、好ましくは環式または非環式塩基性単位を有し、よって、 L_R は自己安定化リンカー (L_{SS}) または自己安定化リンカー (L_S) として規定される。このようなりガンド薬物コンジュゲートにおいて、 L_R は、 L_R が L_{SS} の場合、スクシニミド (M^2) 部分を介して、または L_R が L_S の場合、コハク酸アミド (M^3) 部分を介して、リガンド単位に結合しており、後者の1次リンカーは、その塩基性単位 (BU) により媒介される M^2 部分の加水分解から得られるか、または L_R は、薬物リンカー化合物もしくは他の中間体中で、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子と、 L_R としての L_{SS} のマレイミド (M^1) 部分との相互作用を介してその結合を行うことが可能である。

30

【0242】

1. 1. 1非環式塩基性単位

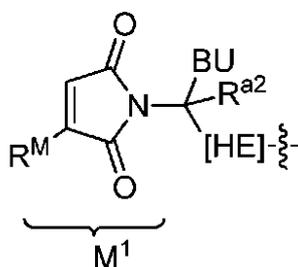
【0243】

一部の実施形態では、 L_R は、式 $M^1 - A_R (BU) - A_O -$ (式中、BUは非環式塩基性単位である) を有する薬物リンカー化合物中の L_{SS} 1次リンカーである。 A_O が加水分解促進 (HE) 単位であるその式の例示的な L_{SS} 1次リンカーは、 L_R が

40

【0244】

【化14】



の L_{SS} で置き換えられている式 I における下位構造で表され、

50

【0245】

式中、示された M^1 部分はマレイミド部分であり、BUは非環式塩基性単位であり、波線は $-L_O - D^+$ への共有結合を示し、 R^M は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、HEは必要に応じて加水分解促進単位であり、 R^{a2} は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレンで構成され、そのラジカル中心の1つは R^{a2} と同じ炭素に結合しており、その炭素は、 M^1 部分のイミド窒素に対してアルファ位にあり、その他のラジカル中心はBUの塩基性アミン官能基に結合している。塩基触媒作用によるマレイミド環系の早期加水分解を回避するため、塩基性アミン官能基の塩基性窒素は、典型的に塩形態としてプロトン化されるか、または塩基性アミン官能基の塩基性アミンは、酸に不安定な保護基で保護され、よって、脱保護がプロトン化BUをもたらす。早期加水分解を妨げるための前者の戦略に対して、塩基性官能基の塩基性アミンは、第1級、第2級または第3級アミンであってよく、その一方で後者の戦略に対して、塩基性官能基の塩基性アミンは第1級または第2級アミンであってよい。

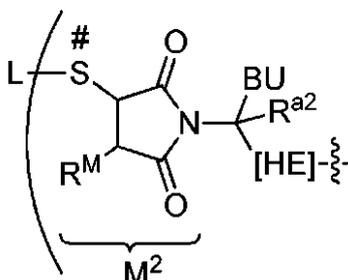
10

【0246】

標的化剤の反応性チオール官能基との相互作用の際、薬物リンカー化合物中の式 $M^1 - A_R(BU) -$ の L_{SS} 1次リンカーは、式1の $L - (L_R -$ が、下位構造：

【0247】

【化15】



20

により例示される $L - (L_{SS} -$ で置き換えられている式1aまたは式1bのリガンド薬物コンジュゲートのLに結合した、四級化薬物リンカー部分中の式 $L - M^2 - A_R(BU) - A_O -$ の $L - L_{SS} -$ 下位構造に変換され、

30

【0248】

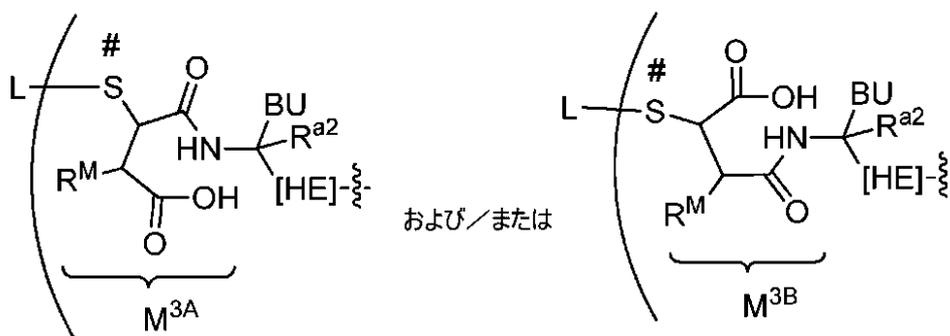
式中、加水分解促進単位中の A_O および示された M^2 部分としてのHEはスクシンイミド部分であり、その部分は $L - S -$ でチオ置換されており、Lは標的化剤を組み込んで、またはこれに対応するリガンド単位であり、示された(#)硫黄原子は標的化剤の反応性チオールまたはチオール含有官能基から誘導され、波線は L_O への共有結合部位を示し、BUは非環式塩基性単位であり、残りの可変基は、上記対応する $M^1 - A_R(BU) -$ 下位構造(式中、BUは非環式塩基性単位である)に対して定義されている通りである。

【0249】

非環式塩基性単位により媒介されるスクシンイミド環系の制御された加水分解の際に、上記 $L - M^2 - A_R(BU) - A_O -$ 下位構造を有する $L - L_{SS} -$ 部分は、下位構造：

40

【化16】



50

で例示されるような四級化薬物リンカー部分に結合しているリガンド単位に対して L_S 1次リンカーを有する部分へと変換され、

【0250】

式中、式1の $L - (L_R -$ が $L - (L_S -$ で置き換えられている式1aまたは式1bのリガンド薬物コンジュゲート組成物のコンジュゲート化合物の薬物リンカー部分は、 L に結合した上記 L_S 1次リンカーのうちの1つを有するものとして、または総合的に $L - (M^3 - A_R (BU) - A_O -$ と呼ばれる両方の混合物を有するものとして表すことができ、 BU は非環式塩基性単位であり、残りの可変基は、これらの M^2 含有前駆体に対して以前に定義された通りである。示された M^3^A および M^3^B 部分は、 $L - S -$ でチオ置換されたコハク酸アミド (M^3) 部分であり、上記 $L - (M^3^A - A_R (BU) - A_O -$ および $L - (M^3^B - A_R (BU) - A_O -$ 構成物質のコンジュゲート化合物混合物への寄与は、塩基触媒される加水分解に対する、 $L - (M^2 - A_R (BU) - A_O -$ 前駆体のコハク酸 (M^2) 部分のスクシイミド環系の2個のカルボニル炭素の相対的反応性に依存する。

10

【0251】

好ましい実施形態では、上記 $M^1 - A_R (BU) - A_O -$ 、 $L - (M^2 - A_R (BU) - A_O -$ および $L - (M^3 - A_R (BU) - A_O -$ 下位構造のうちのいずれか1つにおける R^{a2} は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_3$ である。他の好ましい実施形態では、これらの構造のうちのいずれか1つにおける A_O としての $[HE]$ は $-C(=O)-$ である。それらの実施形態のうちのいずれか1つでは、 BU は、好ましくは、式 $-[C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]_x - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、ここで、下付き文字 x は、0、1、2または3であり、各 R^{a1} は、独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $- C_1 \sim C_4$ アルキル、および $(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $- C_1 \sim C_4$ アルキル (必要に応じて置換されている) から独立してからなる群から選択されるか、または2つの R^{a1} はそれらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは窒素保護基であるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定するか、または両方の R^{a3} は一緒に、窒素保護基を規定する。

20

30

【0252】

さらに好ましい実施形態では、非環式 BU は式 $-(CH_2)_x NH_2$ 、 $-(CH_2)_x NHR^{a3}$ 、または $-(CH_2)_x N(R^{a3})_2$ を有し、ここで、下付き文字 x は1~4の範囲の整数であり、1または2が特に好ましく、 R^{a3} は、各場合において、独立して、水素、 $-CH_3$ もしくは $-CH_2CH_3$ であるか、または両方の R^{a3} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニルヘテロシクリルを規定し、そのように規定された塩基性の第1級、第2級または第3級アミンは、必要に応じてプロトン化されているか、または好ましくは薬学的に許容される塩形態としての塩形態である。

40

【0253】

それらのさらに好ましい実施形態の一部では、 R^{a2} は水素であり、この実施形態および上記実施形態のいずれか1つでは、構造 $-CH_2 - NH_2$ または $-CH_2CH_2 - NH_2$ を有する非環式 BU が特に好ましい。 R^{a2} が水素であり、非環式塩基性単位が $-CH_2 - NH_2$ である式1aまたは式1bのリガンド薬物コンジュゲートは、 BU が環式塩基性単位である対応するコンジュゲート (本明細書に記載されるように、その構造は、 A_R の構造に組み込まれ、 R^{a2} が水素以外である上記 L_S または L_S 構造のいずれか1つの中の非環式 BU の R^{a2} に対する環化により形式的に誘導される) の比較対照物として使用することができる。それらのさらに好ましい実施形態のいずれか1つでは、 R^M は好ましくは水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、より好ましくは水素である。

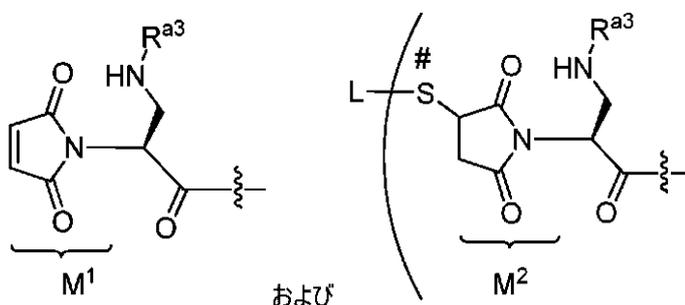
50

【0254】

特に好ましい実施形態では、式 I の L_R が、非環式塩基性単位を有する L_{SS} で置き換えられている式 I、式 I a もしくは式 I b 内の薬物リンカー化合物の、または式 1 の L - (L_R - が、非環式塩基性単位を有する L - (L_{SS} で置き換えられている式 1 a もしくは式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位に結合した四級化薬物リンカー部分の L_{SS} 1 次リンカーが、下位構造：

【0255】

【化17】



10

【0256】

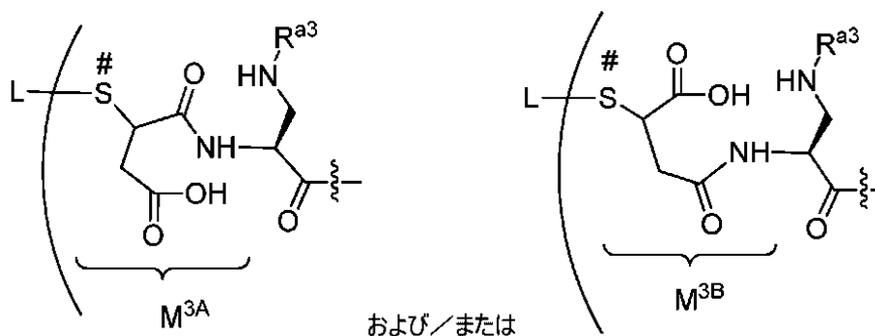
でそれぞれ表され、式中、 R^{a3} は、好ましくは水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは窒素保護基であり、 R^{a3} が結合している塩基性窒素原子は、 R^{a3} が水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルの場合、必要に応じてプロトン化されているか、または薬学的に許容される塩形態である。

20

【0257】

L_S 1 次リンカーは、それら L_{SS} 1 次リンカーの制御条件下での非環式塩基性単位により補助された加水分解から誘導される。リガンド単位が四級化薬物リンカー部分（式 1 の L - (L_R - は L - (L_S - で置き換えられている）に結合している、例示的ではあるが、非限定的な、加水分解からの式 1 a または式 1 b の下位構造は、

【化18】



30

【0258】

で表され、式中、チオ置換基 $L-S-$ は、カルボン酸官能基またはコハク酸 (M^3) アミド部分のアミド官能基に対してアルファの炭素に結合しているか、または 2 つの位置異性体の混合物であり、 R^{a3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは窒素保護基であり、 R^{a3} が結合している塩基性窒素原子は、 R^{a3} が水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルの場合、必要に応じてプロトン化されているか、または薬学的に許容される塩形態である。

40

【0259】

特に好ましい実施形態では、 R^{a3} は水素であり、この場合、 R^{a3} が結合している塩基性窒素原子は、プロトン化されているか、もしくは薬学的に許容される塩形態であり、または R^{a3} は $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) である。

【0260】

1. 1. 2 環式塩基性単位

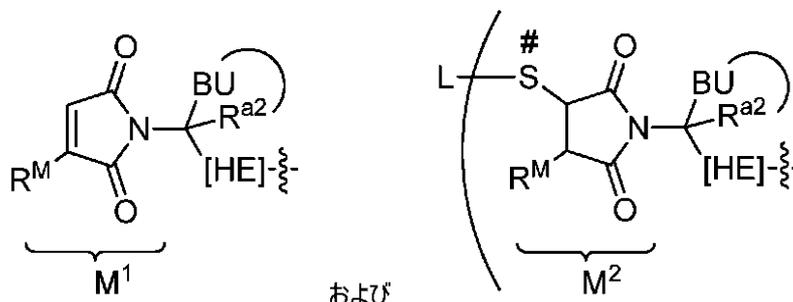
【0261】

上述のように、環式塩基性単位を有する L_{SS} 部分または L - (L_{SS} 下位構造は、一

50

部の実施形態では、式 I の L_R が L_{SS} で置き換えられている式 I a の薬物リンカー化合物内で、または式 1 の L - (L_R - が L - (L_{SS} - で置き換えられている式 1 a または式 1 b 内の L に結合した薬物リンカー部分内で、

【化 19】

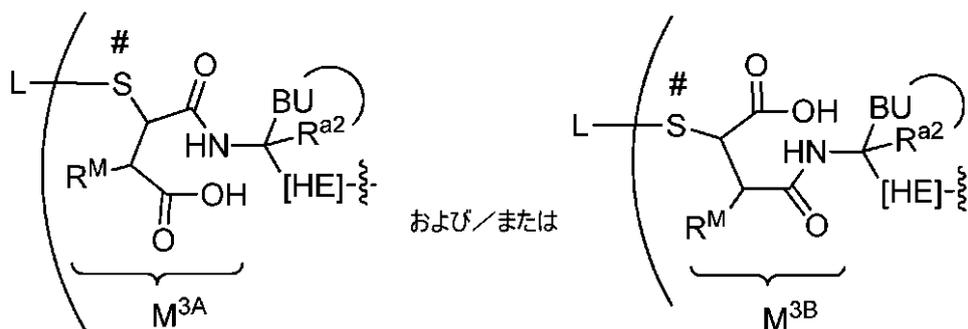


10

【0262】

の下位構造で例示されるような、上記式 $M^1 - A_R(BU) - A_O -$ 、 L - および $M^2 - A_R(BU) - A_O -$ (式中、 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである) のうちのいずれか 1 つにそれぞれ対応し、

【化 20】



20

【0263】

の下位構造で例示されるような、上記式 $L - (M^3 - A_R(BU) - A_O -$ (式中、 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである) のいずれか 1 つに対応し、式中、実線の曲線で示されている通り、 BU は R^{a2} 上に形式的に環化して、環式塩基性単位を提供し、残りの可変基は、 BU が非環式である、対応する L_{SS} および L_S 部分において定義されている通りである。

30

【0264】

好ましくは、環式 BU の塩基性窒素は、式 1 の L - (L_R - が L - (L_{SS} - で置き換えられている、式 1 a または式 1 b のスクシンイミド (M^2) 部分の加水分解速度を増加させて、式 1 a または式 1 b の示されているコハク酸アミド (M^3) 部分をそれぞれ提供することが可能であり、 R^{a2} が水素であり、 BU が存在しない対応するコンジュゲートと比較して、式 1 の L - (L_R - は、適切な pH で、 L - (L_S - で置き換えられる。より好ましくは、 BU が非環式塩基性単位である対応するコンジュゲートによりもたらされる加水分解の増強は、その非環式 BU から形式的に誘導される、非環式塩基性単位を有するコンジュゲートにより実質的に保持される。

40

【0265】

形式的には、実施形態の 1 つの群の中の環式塩基性単位は、非環式塩基性単位の第 1 級または第 2 級の塩基性アミン官能基の塩基性窒素原子から水素原子を取り除いて、および R^{a2} の必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル炭素鎖の中の炭素から水素原子を取り除いて、アルキレン部分を形成し、次いで、これらのラジカル中心において、塩基性アミノおよびアルキレン部分を組み合わせ、対応するスピロ $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロシクロ (このラジカル窒素原子はヘテロシクロの塩基性骨格ヘテロ原子となり、よって、塩基性の第 2 級または第 3 級アミンをもたらす) を形成することによって誘導されたものを含む。

50

【0266】

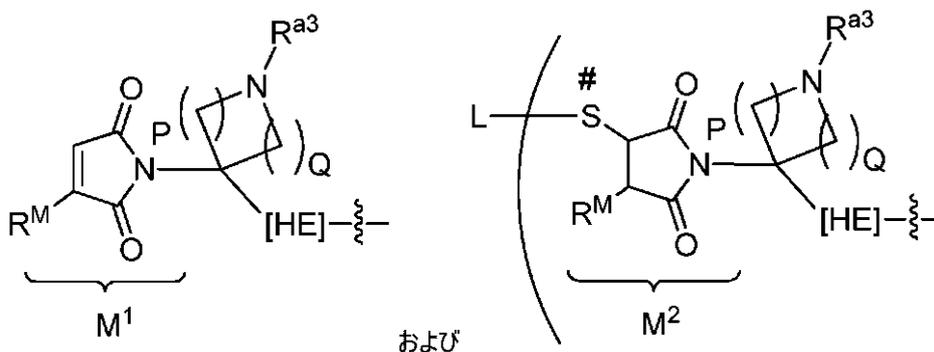
好ましくは、スピロC₄~C₁₂ヘテロシクロの塩基性骨格窒素原子は、M¹/M²のイミド窒素から取り除いた1または2個の炭素原子であり、よって、好ましくはM²の制御された加水分解後に、同数の炭素原子だけM³の対応するアミド窒素から取り除かれたものである。

【0267】

式I aの薬物リンカー化合物のL_SS 1次リンカー、または式IのL_RがL_SS' (式1 aのリガンド薬物コンジュゲートにおいてL_SSの前駆体である)で置き換えられている、もしくは式1のL- (L_R-がL- (L_SS-で置き換えられている式1 aのリガンド単体に結合した四級化薬物リンカー部分のL_SS 1次リンカー (各式において、BUがスピロヘテロシクロを有する環式塩基性単位であり、BUの塩基性アミン官能基の塩基性窒素原子が骨格の原子である)は、

10

20

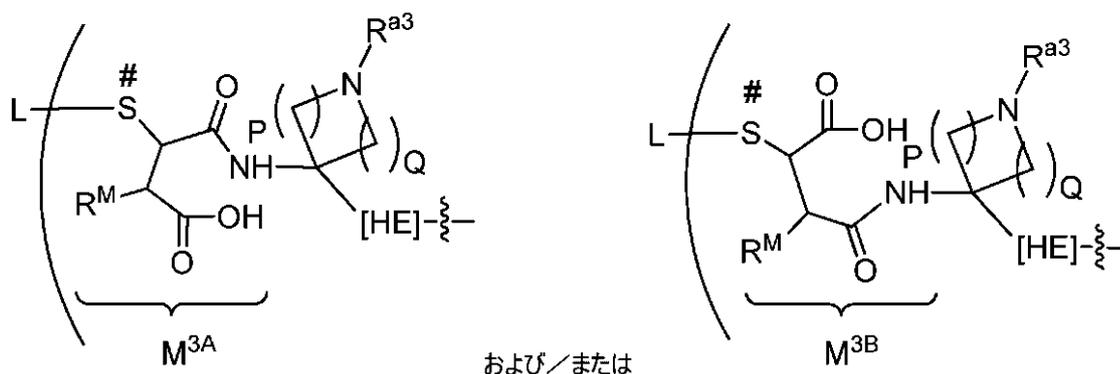


【0268】

の下位構造でそれぞれ例示され、式1のL- (L_R-がL- (L_S-で置き換えられ、BUが環式塩基性単位であり (それぞれスピロヘテロシクロを有する)、塩基性アミン官能基の塩基性窒素が骨格原子である、式1 bのリガンド単体に結合した四級化薬物リンカー部分に対するL_S 1次リンカーは、

【化22】

30



【0269】

の下位構造で例示され、式中、R^Mは、水素または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであり、下付き文字Pは1または2であり、下付き文字Qは、1~6の範囲であり、R^{a3}は-H、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されている-C₁~C₄アルキレン-(C₆~C₁₀アリール)、または-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)_{1~36}-R^{PEG2} (式中、R^{PEG1}はC₁~C₄アルキレンであり、R^{PEG2}は-HまたはC₁~C₄アルキレンである)であり、R^{a3}に結合した塩基性窒素は、必要に応じてプロトン化されているか、もしくは塩形態であり、好ましくは薬学的に許容される塩形態であり、またはR^{a3}は、窒素保護基、例えば、適切な酸に不安定な保護基などであり、残りの可変基は対応する非環式塩基性単位を有するL_SS および L_S 1次リンカーに対して以前に定義された通りである。好ましい実施形態で

40

50

は、下付き文字 P は 1 であり、下付き文字 Q は 1、2 もしくは 3 であるか、または下付き文字 P は 2 であり、下付き文字 Q は 1 もしくは 2 である。

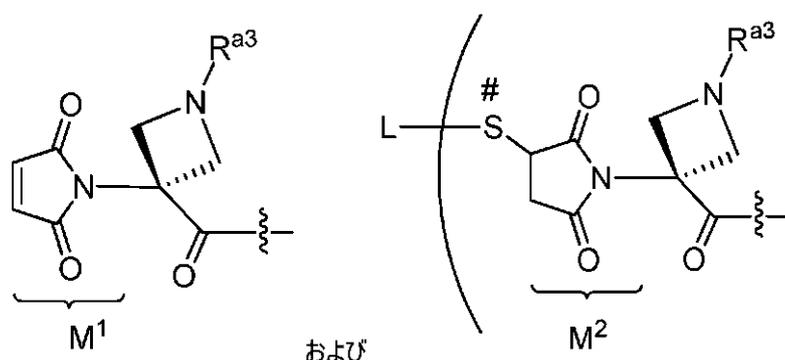
【0270】

第 1 級または第 2 級アミンの塩基性アミン窒素に対する適切な酸に不安定な保護基には、アルキルオキシカルボニル基、例えば、 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) などが含まれる。BU が環式塩基性単位である上記構造のいずれか 1 つにおいて、[HE] は好ましくは $-C(=O)-$ である。それらの好ましい実施形態のいずれか 1 つでは、 R^M は好ましくは水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、より好ましくは水素である。

【0271】

さらに好ましい実施形態では、式 I の L_R が L_{SS} で置き換えられ、環式塩基性単位を有する式 I a の薬物リンカー化合物の L_{SS} 1 次リンカー、および式 1 の $L-(L_R-$ が $L-(L_{SS}-$ で置き換えられ、環式塩基性単位を有する式 1 a のリガンド単位に結合した四級化薬物リンカー部分の L_{SS} 1 次リンカーは、

10



20

【0272】

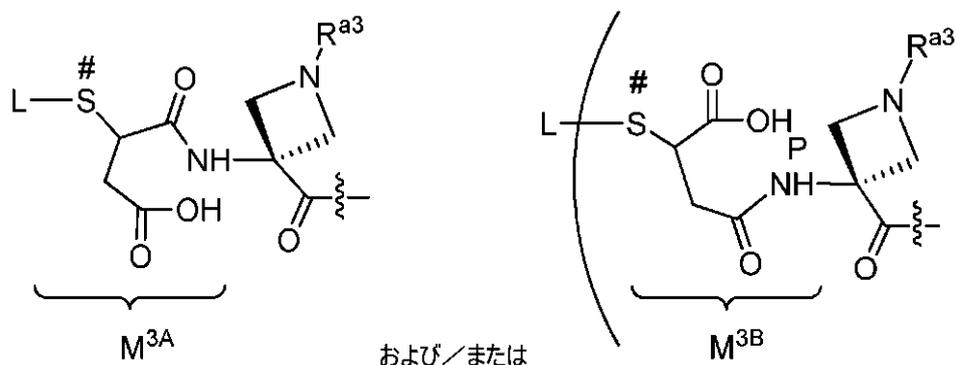
の下位構造でそれぞれ例示され、式中、 R^{a3} は $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) であるか、または水素であり、後者の実施形態では、 R^{a3} に結合した窒素原子は、必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態である。

【0273】

さらに好ましい実施形態では、式 1 の $L-(L_R-$ が $L-(L_S-$ で置き換えられている式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート中のリガンド単位に結合した四級化薬物リンカー部分の L_S 1 次リンカー (リガンド薬物コンジュゲートのための上記 L_{SS} 1 次リンカーの環式塩基性単位による制御された加水分解から誘導された) は、

30

【化 2 4】



40

【0274】

の下位構造で例示され、式中、チオ置換基 $L-(S-$ チオ置換基は、コハク酸 (M^3) アミド部分のカルボン酸官能基またはアミド官能基に対してアルファの炭素に結合しており、または 2 つの位置異性体の混合物であり、 R^{a3} は $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) であるか、または水素であり、後者の実施形態では、 R^{a3} に結合した窒素原子は、

50

必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態である。

【0275】

1.2 2次リンカー(L₀):

【0276】

リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物またはその中間体のリンカー単位の中の2次リンカーは、1次リンカー(L_R)と四級化NAMPT薬物単位(D⁺)との間に位置する有機部分である。2次リンカー(L₀)は、D⁺をNAMPTi化合物として放出するために酵素的または非酵素的プロセッシングにさらされる。それらの実施形態では、切断可能な単位は、そのプロセッシングを可能にするためにL₀に存在する。式1、式1aもしくは式Iaのリガンド薬物コンジュゲート、または式Iもしくは式Iaの薬物リンカー化合物の一部の実施形態では、Wはペプチド切断可能単位であり、よって、L₀は、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するためのプロテアーゼによる酵素的プロセッシングのための切断部位を提示する。それらの実施形態では、自己犠牲型スペーサー単位(Y)はWと四級化NAMPT薬物単位との間に介在し、YのPABまたはPAB型部分はWおよびD⁺に結合している。式1、式1a式Iまたは式Iaの実施形態では、L₀の酵素的プロセッシングは、これらの式においてWを置き換えている式-Y(W')-のグルクロニド単位で生じ、W'は、グリコシド結合内の必要に応じて置換されているヘテロ原子(E')を介して自己犠牲型スペーサー単位(Y)に結合している炭水化物部分(Su)であり、その結合は、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するためのグリコシダーゼによるL₀の酵素的プロセッシングを可能にする。

10

20

【0277】

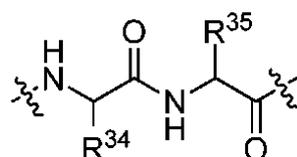
一部の実施形態では、ペプチド切断可能単位(W)は、過剰増殖性細胞、過剰活性化免疫細胞または他の異常細胞内にまたは近くに存在するプロテアーゼに対して基質を提供する。標的異常細胞の部位から離れた正常細胞により排出され得るプロテアーゼにより認識されないまたは十分に認識されないペプチド切断可能単位が好ましい。その四級化薬物単位としてコンジュゲートされたNAMPTi化合物の所望しない全身曝露をもたらす可能性がある、そのリガンド薬物コンジュゲートからの四級化薬物単位の非標的放出を最小化するために、他の好ましいペプチド切断可能単位は、全身循環を有するプロテアーゼにより認識されないまたは十分に認識されない。調節性プロテアーゼであるか、またはリソソーム(リガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位が選択的および特異的に結合している膜表面受容体の内在化の際に、リガンド薬物コンジュゲートが時には送達される細胞区画)中に見出されるプロテアーゼである、プロテアーゼにより基質として認識されるようなペプチド切断可能単位がさらに好ましい。調節性およびリソソームプロテアーゼは例示的な細胞内プロテアーゼである。

30

【0278】

一実施形態では、Wは、アミノ酸、例えば、グルタミン酸塩など、または

【化25】



40

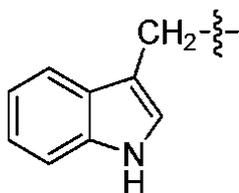
の構造を有するジペプチド部分で構成されるまたはこれからなる、式1、式1a、式1b、式I、式Iaまたは式Ibの2次リンカー内のペプチド切断可能単位であり、式中、波線はその2次リンカーで構成されるリンカー単位内の共有結合部位を示し、R³⁴はベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH(OH)CH₃であるか、または

【0279】

R³⁴は

50

【化 2 6】



の構造を有し、波線はジペプチドの骨格への共有結合部位を示し、 R^{35} はメチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、ジペプチド部分は、プロテアーゼ、好ましくは調節性またはリソソームプロテアーゼに対する認識部位を提供する。

10

【0280】

好ましい実施形態では、ペプチド切断可能単位は、ジペプチドからなり、またはこれで構成される。別の実施形態では、ペプチド切断可能単位は、ジペプチドバリン-シトルリン(val-citまたはvc)で構成され、またはこれからなる。別の実施形態では、ペプチド切断可能単位は、ジペプチドスレオニン-グルタミン酸(thr-glu)で構成され、またはこれからなる。それらの実施形態のいずれか1つでは、アミノ酸またはジペプチド部分は、アミド結合を介して自己犠牲型スペーサー単位(Y)の自己犠牲型部分に共有結合している。それらの実施形態の一部では、そのアミド結合は、アラニンまたはシトルリンのカルボン酸官能基のカルボニル炭素と、必要に応じて置換されているアミンとの間にあり、その窒素原子はPABまたはPAB型自己犠牲型部分の必要に応じて置換されている中心の(ヘテロ)アリーレンに結合しており、時にはアニリド結合と呼ばれる。他の好ましい実施形態では、そのアミド結合は、グルタミン酸塩のカルボン酸官能基のカルボニル炭素と、必要に応じて置換されているアミンとの間にあり、その窒素原子は、PABまたはPAB型自己犠牲型部分の中の中心の必要に応じて置換されている(ヘテロ)アリーレンに結合している。よって、それらの実施形態では、自己犠牲型部分は、アミノ酸またはジペプチド部分の上述のカルボン酸官能基が、その(ヘテロ)アリールアミン部分に結合したアミノ窒素と、アニリド結合を介して結合している、自己犠牲型スペーサー単位の必要に応じて置換されているアリールアミンまたはヘテロアリールアミン部分で構成される。

20

30

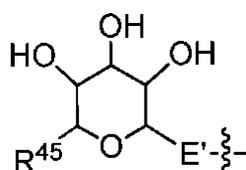
【0281】

別の実施形態では、2次リンカー内の式1、式1a、式1b、式Iまたは式IaにおいてWを置き換えている式-Y(W')-のグルクロニド単位は、グリコシダーゼに対する認識部位を有するグリコシド結合した炭水化物部分(W')で構成される。好ましい実施形態では、グリコシダーゼは、そのグルクロニド単位で構成されるリガンド薬物コンジュゲートにより標的とされている細胞内で、細胞内に位置している。それらの実施形態では、W'はグリコシドのヘテロ原子(E')に結合した炭水化物部分(Su)であり、SuとE'と間の結合はグリコシド結合であり、Su-E'は、グリコシダーゼによるその結合の切断に対する認識部位を提供する。それらの実施形態では、W'は、好ましくは

40

【0282】

【化 2 7】



の構造を有し、式中、 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、 E' はヘテロ原子部分、例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ などであり、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルで必要に応じて置換されており、炭水化物部分(Su)および自己犠牲型スペーサー単位Yの自己犠牲型部分に結合しており(波線で示されている通り)、炭

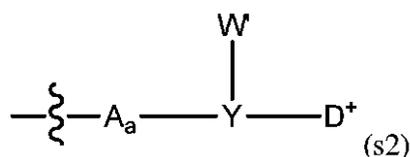
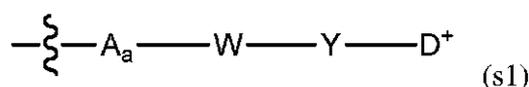
50

水化物部分への結合はグリコシダーゼに対する認識部位を提供する。好ましくは、その部位は、リソソームグリコシダーゼにより認識される。一部の実施形態では、グリコシダーゼはグルクロニダーゼであり、よって、 $R^{4,5}$ は $-CO_2H$ である。

【0283】

好ましい実施形態では、ペプチド切断可能単位に加えて L_0 もまた第1のストレッチャー単位 (A) で構成される。それらの実施形態の一部では、A またはそのサブユニットは $-L^P(PEG)-$ である。他の好ましい実施形態では、グルクロニド単位に加えて、 L_0 は、第1のストレッチャー単位 (A) で構成される。それらの実施形態のいずれかでは、A またはそのサブユニットは時には $-L^P(PEG)-$ (式中、 L^P は並列接続単位であり、PEG は PEG 単位である) である。 L_0 がペプチド切断可能単位を含有する場合、A、W および Y は、s1 の $-L_0-D^+$ 構造内に表されているように、 D^+ に関して直線的な関係で配置される。 L_0 が式 $-Y(W')$ を有するグルクロニド単位を含有する場合、A、W' および Y は s2 の $-L_0-D^+$ 構造内に表されているように、 D^+ に関して直交の関係で配置され、

【化28】



【0284】

式中、波線は、いずれの構造においても、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物中の L_R に対する共有結合部位を示し、下付き文字 a は 0 または 1 であり、両方の式の中で、Y は自己犠牲型スペーサー単位である。下付き文字 a が 1 の場合、A の前の波線は式 1 もしくは式 I の 1 次リンカー (L_R) に対する、好ましくは式 1 a もしくは式 I a の L_{SS} に対する、または式 1 b の L_S に対するその L_0 サブユニットの共有結合を示し、式 1 または式 I の L_R を置き換える。下付き文字 a が 0 の場合、その波線は、式 1 もしくは式 I の中の L_R 、式 1 a もしくは式 I a の L_{SS} 、または式 1 b の L_S に対する共有結合を示す。

【0285】

好ましい実施形態では、構造 s1 または s2 の中で下付き文字 a は 1 である。それらの実施形態の一部では、 $-A_0$ もまた存在し、A に共有結合している。それらの好ましい実施形態の一部では、A またはそのサブユニットは $-L^P(PEG)-$ である。構造 s1 または構造 s2 のそれらの好ましい実施形態のいずれか 1 つでは、W または W' に結合したスペーサー単位 (Y) は、PAB または PAB 型自己犠牲型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である。

【0286】

式 1、式 1 a もしくは式 I b のリガンド薬物コンジュゲート、または式 I もしくは式 I a の薬物リンカー化合物の中の構造 s1 のそれらの実施形態では、 D^+ は、その NAMPT ヘッド単位を介してリンカー単位に結合しており、よって、W-Y 結合のプロテアーゼ切断から生じた NAMPT i 化合物は式 $H_N-D A-I_N-T_N$ (式中、可変基 T_N 、 I_N 、DA および H_N は、NAMPT i 化合物または四級化 NAMPT 薬物単位の実施形態に対して定義されている通りである) を有する。式 I、式 I a もしくは式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート、または式 I もしくは式 I a の薬物リンカー化合物の中の構造 s2 のそれらの実施形態では、 D^+ は、リンカー単位中のグルクロニド単位に結合しており、W は、これらの式のうちのいずれか 1 つ内で、その NAMPT ヘッド単位を介して $-Y(W')$ で置き換えられ、よって、W'-Y 結合のグリコシダーゼ切断から生じた NAMPT i 化合物は、式 $H_N-D A-I_N-T_N$ (式中、可変基 T_N 、 I_N 、DA および H_N は

、NAMPTi化合物または四級化NAMPT薬物単位の実施形態に対して定義されている通りである)を有する。

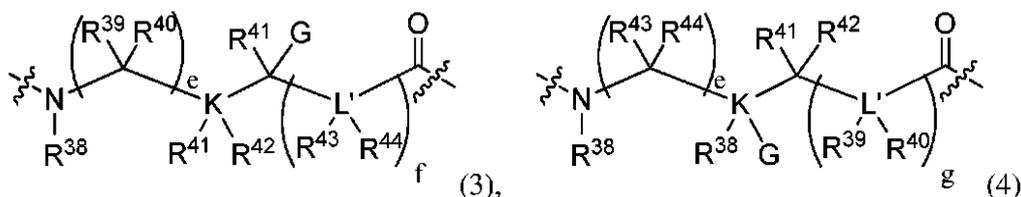
【0287】

L₀における一部の例示的なA/A₀、WおよびYの部分ならびにこれらの置換基の構造は、WO2004/010957、WO2007/038658、米国特許第6,214,345号、米国特許第7,498,298号、米国特許第7,968,687号および米国特許第8,163,888号、ならびに米国特許出願第2009-0111756号、米国特許出願第2009-0018086号および米国特許出願第2009-0274713号に記載されており、これらの開示は、具体的に参照により本明細書に組み込まれている。

【0288】

一部の実施形態ではA、またはそのサブユニットは、

【化29】



【0289】

の構造を有し、式中、波線は、リンカー単位の残りの内での共有結合を示し、いずれかの構造のカルボニル部分に対する波線は、Wを含むジペプチド部分のアミノ末端への共有結合部位を表し、Wはペプチド切断可能単位であり、A、WおよびYはD⁺に関して直線的に配置されるか、またはいずれかの構造のカルボニル部分に対する波線は、本明細書に記載される自己犠牲型スペーサー単位のPABまたはPAB型部分への共有結合を表し、-(W')Y-は、Wを置き換えているグルクロニド単位であり、W'はYおよびAに結合しており、W'およびYは、D⁺に関して直交して配置され、いずれかの構造のアミノ部分に対する波線は、Aが好ましくはA₀を介した単一の別個の単位の場合、Aの別のサブユニットのカルボニル含有官能基への、またはリガンド薬物コンジュゲートもしくは薬物リンカー化合物の中のL_RもしくはL_Sへの、またはリガンド薬物コンジュゲートのL_Sへの共有結合部位を表し、

【0290】

KおよびL'は、独立して、C、N、OまたはS原子であるが、ただし、KまたはL'がOまたはSの場合、KへのR⁴¹およびR⁴²またはL'へのR⁴³およびR⁴⁴は存在しないものとし、KまたはLがNの場合、KへのR⁴¹、R⁴²のうちの1つまたはL'へのR⁴²、R⁴³のうちの1つは存在しないものとし、ただし、2つの隣接するL'は、独立して、N、O、またはS原子として選択されないものとし、

【0291】

下付き文字eおよびfは、0~12の範囲の独立して選択された整数であり、下付き文字gは1~12の範囲の整数であり、

【0292】

Gは、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、-OH、-OR^PR、-CO₂H、CO₂R^PR(式中、R^PRは適切な保護基である)、-N(R^PR)(R^PR)(式中、R^PRは独立して保護基であるか、またはR^PRは一緒になって適切な保護基を形成する)、または-N(R⁴⁵)(R⁴⁶)(式中、R⁴⁵、R⁴⁶の一方は水素またはR^PRであり、R^PRは適切な保護基であり、他方は水素または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルである)であり、

【0293】

R³⁸は水素または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであり、R³⁹~R⁴⁴は独立して、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて

10

20

30

40

50

置換されているアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリールであるか、または R^{39} 、 R^{40} の両方はこれらが結合している炭素と一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを構成するか、または R^{41} 、 R^{42} は、 K が C の場合、これらが結合している K と一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを構成するか、または R^{43} 、 R^{44} は、 L' が C の場合、これらが結合している L' と一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを構成するか、または R^{40} と R^{41} 、または R^{40} と R^{43} 、または R^{41} と R^{43} は、これらが結合している炭素もしくはヘテロ原子およびそれらの炭素および/またはヘテロ原子の間に介在する原子と一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロまたはヘテロシクロを構成するが、ただし、 K が O または S 原子の場合、 R^{41} および R^{42} は存在しないものとし、 K が N の場合、 R^{41} 、 R^{42} のうちの1つは存在しないものとし、 L' が O または S 原子の場合、 R^{43} および R^{44} は存在しないものとし、 L' が N の場合、 R^{43} 、 R^{44} のうちの1つは存在しないものとする。

10

【0294】

一部の実施形態では、式(3)または式(4)の R^{38} は水素である。他の実施形態では、 $-K(R^{41})(R^{42})$ は $-(CH_2)-$ である。他の実施形態では、下付き文字 e が0ではない場合、 R^{39} および R^{40} は出現するたびに水素である。他の実施形態では、下付き文字 f が0ではない場合、 $-L(R^{43})(R^{44})-$ は出現するたびに $-CH_2-$ である。

【0295】

好ましい実施形態では、 G は $-CO_2H$ である。他の好ましい実施形態では、 K および/または L は C である。他の好ましい実施形態では、下付き文字 e または f は0である。また他の好ましい実施形態では、下付き文字 $e + f$ は1~4の範囲の整数である。

20

【0296】

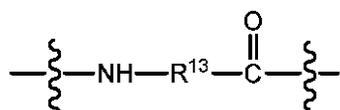
一部の実施形態では、 A 、またはそのサブユニットは、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $NH-C(=O)-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C(=O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン($C=O$)-、 $-NH-(CH_2CH_2O)_s-CH_2(C=O)-$ 、 $-NH-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)($C=O$)-、 $-NH-(C_6 \sim C_{10}$ アリーレン-)- $C(=O)-$ 、および $-NH-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ-) $C(=O)$ の構造を有する。

30

【0297】

他の実施形態では、 A 、またはそのサブユニットは、

【化30】



の構造を有し、式中、 R^{13} は $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-C_3 \sim C_8$ カルボシクロ-、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリーレン-、 $-C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキレン-、 $-C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ-、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン-、 $-C_6 \sim C_{10}$ アリーレン- $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-($C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)-、 $-(C_3 \sim C_8$ カルボシクロ)- $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-($C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)-、 $-(C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロ)- $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}(-CH_2)_{1 \sim 3}$ 、または $-(CH_2CH_2NH)_{1 \sim 10}(-CH_2)_{1 \sim 3}$ である。一部の実施形態では、 R^{13} は $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-または $-C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキレン-である。一部の実施形態では、 R^{13} は $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-、 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}(-CH_2)_{1 \sim 3}$ 、または $-(CH_2CH_2NH)_{1 \sim 10}(-CH_2)_{1 \sim 3}$ である。一部の実施形態では、 R^{13} は $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-ポリエチレングリコール、または-ポリエチレンイミンである。

40

【0298】

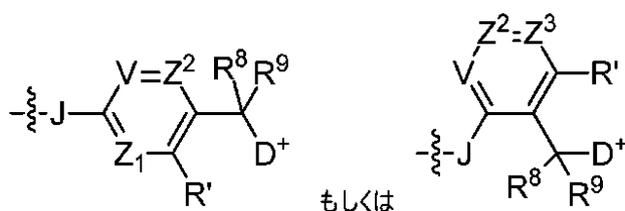
50

さらに好ましい実施形態では、A、またはそのサブユニットは、アルファ - アミノ酸 - 、 - アミノ酸部分、または他のアミン含有酸残基と構造において対応する。単一の単位またはサブユニット A₁₋₄ を有するものとしての A の他の実施形態は、式 - L_R - L_O - 、 - L_{SS} - L_O - 、 L_S - L_O を有するリガンド薬物コンジュゲートのリンカー単位または式 L_R - L_O - もしくは L_{SS} - L_O - を有する薬物リンカー化合物のリンカー単位に対する実施形態に記載される。

【0299】

上記実施形態のいずれか1つでは、L_Oの自己犠牲型スペーサー単位は、W/W'と自己犠牲型スペーサー単位YのPABまたはPAB型部分との間の結合の切断をもたらす、W/W'の酵素的プロセッシング後に1,4-または1,6-脱離反応を受けることが可能である。ペプチド切断可能単位を有するそれらの実施形態では、WおよびYは、式1、式1aもしくは式Ibのリガンド薬物コンジュゲートのリンカー単位のL_O内に、または式Iもしくは式Iaの薬物リンカー化合物のリンカー単位のL_O内に、D⁺に関して直線的に配置され、よって、-Y-D⁺は、好ましくは、

【化31】



【0300】

の構造を有し、式中、D⁺は、NAMPTi化合物に対応し、またはこれを組み込んでいる四級化NAMPT薬物単位であり、Jは、Wへの共有結合によりその電子供与能力が減弱している（この能力はW-J結合の切断の際に回復して、YがD⁺をNAMPTi化合物として放出するためのフラグメント化を可能にする）必要に応じて置換されているヘテロ原子であり、

【0301】

V、Z¹、Z²は、独立して、=N-または=C(R₂₋₄)-であり、R²⁻⁴は、独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR²⁻⁵、-SR²⁻⁶、-N(R²⁻⁷)(R²⁻⁸)、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₂₋₆ヘテロアルキル、および-C(R²⁻⁹)=C(R³⁻⁰)-R³⁻¹からなる群から選択され、R²⁻⁵は、水素、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆₋₁₀アリールまたは必要に応じて置換されているC₆₋₁₀ヘテロアリールであり、R²⁻⁶は、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆₋₁₀アリールまたは必要に応じて置換されているC₅₋₁₀ヘテロアリールであり、R²⁻⁷およびR²⁻⁸は、独立して、水素、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆₋₁₀アリールまたは必要に応じて置換されているC₅₋₁₀ヘテロアリールであるか、またはR²⁻⁷およびR²⁻⁸の両方は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている5もしくは6員のヘテロシクリルを規定し、R²⁻⁹およびR³⁻⁰は、独立して、水素、または必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキルであり、R³⁻¹は、水素、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆₋₁₀アリール、必要に応じて置換されているC₅₋₁₀ヘテロアリール、-C(=O)OR³⁻²または-C(=O)NR³⁻²であり、R³⁻²は、水素、必要に応じて置換されているC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆₋₂₋₄アリール、もしくは必要に応じて置換されているC₅₋₂₋₄ヘテロアリールであり、あるいはV、Z²またはZ²、Z³がそれぞれ-C(R²⁻⁴)-である場合、隣接するR²⁻⁴置換基は、これらが結合している芳香族炭素原子と一緒に、C₅₋₆カルボシクロまたはヘテロシクロ環（必要に応じて置換されており、Yの中心の（ヘテロ）アリーレンに縮合して

いる)を規定し、

【0302】

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、もしくはこれらが結合しているベンジル位炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されているC₃~C₆カルボシクロを規定し、またはR⁸、R⁹の一方は、水素もしくは必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであり、他方は、必要に応じて置換されているC₅~C₁₀アリールもしくはC₅~C₁₀ヘテロアリールであり、R'は、水素もしくは-NO₂、もしくは他の電子求引基であるか、または-OCH₃もしくは他の電子供与基であるか、または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルもしくは必要に応じて置換されているC₂~C₆ヘテロアルキルであり、

10

【0303】

R'は、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであるか、またはハロゲン、-NO₂、-CNもしくは他の電子求引基であるか、または-OCH₃もしくは他の電子供与基であるか、またはZ¹もしくはZ³が=C(R^{2 4})- (式中、R^{2 4}は、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルまたは必要に応じて置換されているC₂~C₆ヘテロアルキルである)である場合、R'および隣接するR^{2 4}置換基は、それらが結合している芳香族炭素原子と一緒にあって、C₅~C₆、カルボシクロもしくはヘテロシクロ環を規定する(必要に応じて置換されている、Yの中心の(ヘテロ)アリーレンに縮合している)。

20

【0304】

好ましい実施形態では、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)は、H_N⁺を含む、窒素含有5または6員の部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系の四級化骨格窒素原子を介して、その四級化NAMPTヘッド(H_N⁺)単位を介してL_Oに結合しており、よって、D⁺の放出が式H_N-DA-I_N-T_NのNAMPTi化合物をもたらし、可変基T_N、I_N、DAおよびH_N/H_N⁺は、NAMPTi化合物もしくは四級化NAMPT薬物単位の実施形態に対して定義されている通りであり、H_Nは、窒素含有5または6員のヘテロ芳香族環系で構成され、V、Z¹、Z²およびZ³は、独立して、-C(R^{2 4})=または-N=であり、

【0305】

R^{2 4}は、独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、および必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、R⁸、R⁹の一方は水素または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであり、他方は水素であり、R'は水素であるか、または-NO₂もしくは他の電子求引基であるか、または-OCH₃もしくは他の電子供与基であり、Jは-N(R^{3 3})-であり、R^{3 3}はR^{3 2}に対して定義されている通りであり、好ましくは水素またはメチルであり、

30

【0306】

Jへの波線は、Jの電子供与能力を阻害して、自己犠牲型スペーサー単位の中心の(ヘテロ)アリーレン構成成分を適切に安定化させるための、-N(R^{3 3})-の窒素原子の、式1、式1a、式1b、式Iまたは式IaのWへの共有結合を表し、ペプチド切断可能単位としてのWのプロテアーゼによる酵素的プロセッシングは、Jがペプチド切断可能単位のカルボニル含有官能基のカルボニル部分に結合した場合のように、その能力の脱阻害をもたらす。そのプロセッシングの結果、中心の(ヘテロ)アリーレン構成成分(すなわち、D⁺)の上述のベンジル位置換基の放出が開始されて、NAMPTi化合物を提供し、好ましい実施形態では、このNAMPTi化合物は、式H_N-DA-I_N-T_N(式中、可変基T_N、I_N、DAおよびH_Nは、NAMPTi化合物または四級化NAMPT薬物単位に対して記載される通りである)を有する。

40

【0307】

他の好ましい実施形態では、R^{2 4}のうちの2つ以下は水素以外である。他の好ましい実施形態では、R⁸およびR⁹の一方または両方が水素であるか、Jは-NH-である。また他の好ましい実施形態では、V、Z¹、Z²およびZ³はそれぞれ=CH-であるか

50

、または V 、 Z^1 、 Z^2 の1つまたは V 、 Z^1 、 Z^3 の1つは $=C(R^{2,4})$ (式中、 $R^{2,4}$ は電子求引基であり、残りは $=CH-$ である) である。さらに好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 、 Z^2 / Z^3 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R^8 および R^9 はそれぞれ水素である。他のさらに好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 、 Z^2 / Z^3 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R^8 および R^9 はそれぞれ水素であり、 J' は $-NH-$ である。

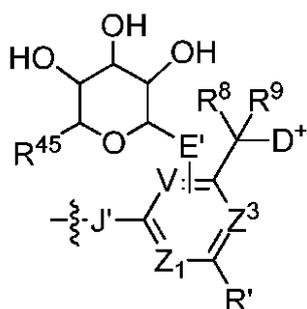
【0308】

式1、式1a、式1b、式Iまたは式IaのWがそのグルクロニド単位で置き換えられている式-Y(W')-のグルクロニド単位を有する実施形態では、W'およびYは、リンカー単位のL₀内に、-D⁺に関して直交に配置され、Yは、グリコシダーゼに対する認識部位を示すために、そのPABまたはPAB型部分が、必要に応じて置換されているヘテロ原子(E')を介してグリコシド結合した炭水化物(Su)部分に結合している自己犠牲型スペーサー単位である。それらの実施形態では、-D⁺に関するYおよびW'の直交の配置は、

10

【0309】

【化32】



20

の構造で表され、式中、J'およびE'は、独立して、-O-、S-、および必要に応じて置換されているNH(-N(R^{3,3})-を含む)からなる群から選択され、R^{3,3}は、R^{3,2}に対して定義されている通りであり、好ましくは水素またはメチルであり、

【0310】

V、Z¹およびZ³は、独立して、-C(R^{2,4})=または-N=であり、R^{2,4}は、独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{2,5}、-SR^{2,6}、-N(R^{2,7})(R^{2,8})、-C(R^{2,9})=C(R^{3,0})-R^{3,1}からなる群から選択され、W'は、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルおよび必要に応じて置換されているC₂~C₆ヘテロアルキルであるが、

30

【0311】

ただし、W'のE'は、その可変基が=C(R^{2,4})-と規定される(すなわち、R^{2,4}の一方は式Su-E'-のW'-である)V、Z¹、Z³のうちの1つに結合し、よって、W'および-C(R⁸)(R⁹)-D⁺部分が1,2または1,4の関係となるものとし、他方のV、Z¹、Z²が、=N-または=C(R^{2,4})- (式中、R^{2,4}はW'以外である)で規定され、R^{4,5}は-CH₂OHまたは-CO₂Hであるものとし、

【0312】

R^{2,5}は、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリールまたは必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリールであり、R^{2,6}は、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリールまたは必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリールであり、R^{2,7}およびR^{2,8}は、独立して、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリールもしくは必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリールであるか、またはR^{2,7}およびR^{2,8}の両方は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている5もしくは6員のヘテロシクリルを規定し、R^{2,9}およびR^{3,0}は、独立して、水素、または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであり、R^{3,1}は、水素、必要に

40

50

応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{3,2}$ または $-C(=O)NR^{3,2}$ であり、 $R^{3,2}$ は、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、

【0313】

R^8 および R^9 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または両方が結合しているベンジル位炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または R^8 、 R^9 の一方は、水素もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 $R^{4,5}$ は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

10

【0314】

R' は、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または $-NO_2$ 、もしくは他の電子求引基であるか、または $-OCH_3$ もしくは他の電子供与基であるか、あるいは Z^1 または Z^3 が $=C(R^{2,4})-$ (式中、 $R^{2,4}$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキルである) である場合、 R' および隣接する $R^{2,4}$ 置換基は、これらが結合している芳香族炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_6$ 、カルボシクロまたはヘテロシクロ環 (必要に応じて置換されている、 Y の中心の (ヘテロ) アリーレンに縮合している) を規定し、

20

【0315】

J' に対する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、 A の官能基への、または下付き文字 a が 0 であり、 A_O が存在する場合 (例えば、 J' が L_O の A または L_R の A_O のカルボニル含有官能基のカルボニル部分に結合している場合)、 A_O への、または A および A_O が両方とも存在しない場合、 A_R への、 J' の共有結合を表し、

【0316】

グリコシダーゼによる $W' - E'$ の酵素的プロセッシングは、 PAB または PAB 型自己犠牲型スパーサー単位 Y の中心の (ヘテロ) アリーレンからのベンジル位置置換基の 1, 4 - または 1, 6 - 脱離を引き起こす電子供与基としての E' の能力を脱阻害する。そのプロセッシングの放出の結果、 $NAMPTi$ 化合物としての D^+ の放出が開始され、好ましい実施形態では、この化合物は式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、可変基 T_N 、 I_N 、 DA および H_N は、 $NAMPTi$ 化合物または四級化 $NAMPT$ 薬物単位に対して記載される通りである) を有する。

30

【0317】

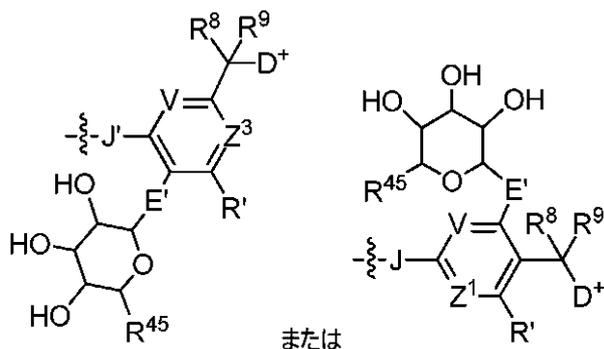
好ましい実施形態では、結合で W' に置き換えられない $R^{2,4}$ のうちの少なくとも 1 つは、電子求引基、好ましくはハロゲンであり、または V^1 、 Z^2 、 Z^3 の 1 つは $=N-$ であり、残りは $=C(R^{2,4})$ であり、 $R^{2,4}$ 置換基の 1 つは結合で W' に置き換えられている。他の好ましい実施形態では、 R' は電子求引基であり、好ましくは $-NO_2$ である。

【0318】

他の好ましい実施形態では、 W' および D^+ に結合した Y の自己犠牲型部分を含む直交の配置は、

40

【化33】



10

【0319】

の構造で表され、式中、可変基は以前に記載される通りである。上記直交の配置のさらに好ましい実施形態では、 $-E'$ は $-O-$ または $-NH-$ であり、グリコシド結合したヘテロ原子としての酸素は、 O' で表され、 V および Z^3 / Z^1 はそれぞれ $=C(R^{24})$ (式中、 R^{24} は、独立して、水素または電子求引基である) である。他の好ましい実施形態では、 R^8 および R^9 は水素であり、 V および Z^1 の一方または V および Z^3 の一方は $=CH-$ であり、他方は $=C(R^{24})-$ (式中、 R^{24} は電子求引基、好ましくはハロゲンである) である。他の好ましい実施形態では、 E' は O' であり、 J' は $-NH$ であり、 $V, Z^1 / Z^2$ はそれぞれ $=CH-$ であり、 R' は水素または電子求引基、好ましくは $-NO_2$ である。

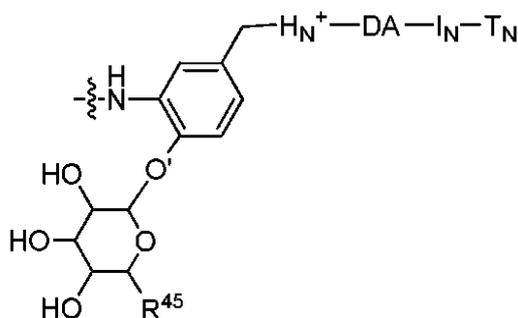
20

【0320】

特に好ましい実施形態では、 $-Y(W')-D^+$ は、

【0321】

【化34】



30

の構造を有する。

【0322】

1.3 $L_R - L_O$ リンカー単位

【0323】

これらがリガンド薬物コンジュゲートのリンカー単位に対する前駆体を示すために、時には $L_R' - L_O$ - または $L_{SS}' - L_O$ - と示される、リガンド薬物コンジュゲートの $-L_R - L_O-$ 、 $-L_{SS} - L_O-$ 、または $-L_S - L_O-$ リンカー単位または薬物リンカー化合物の $L_R - L_O$ - もしくは $L_{SS} - L_O$ - リンカー単位の実施形態の1つの群では、本明細書に開示されている $-W - Y - D^+$ または $-Y(W') - D^+$ 構造のうちの一つの中の一つの四級化NAMPT薬物単位 (D^+) は、NAMPTi化合物を表し、そのNAMPTヘッド (H_N) 単位のヘテロアリアル窒素原子は、 H_N^+ として自己犠牲型スペーサー単位に共有結合することによって四級化され、前記結合は、ヘテロアリアル芳香族性を保持するか、または四級化骨格窒素原子を有する部分不飽和の複素環系を形成することにより破壊する。後者の場合、NAMPTi化合物としての D^+ の放出は、もはや四級化されていない骨格窒素原子を用いてヘテロアリアル芳香族性を回復する。好ましい実施形態では、こうして四級化された窒素原子は、 H_N または $H_N - DA -$ でそれぞれ表

40

50

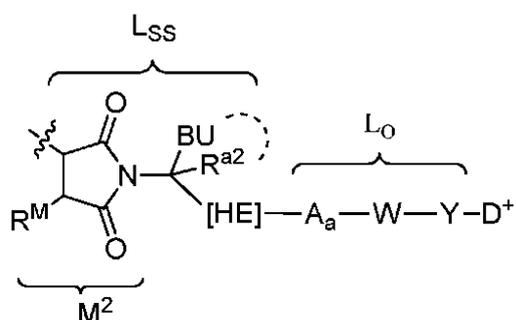
されるピリミジン模倣物またはニコチンアミド模倣物を含む、必要に応じて置換されている6員のヘテロ芳香族環系のものであり、よって、ヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子の四級化は、 H_N^+ を四級化ピリミジン模倣物として、または $H_N^+ - DA -$ を、その芳香族性を保持する四級化ニコチンアミド模倣物として提供する。

【0324】

L_0 が構造s1であり、非環式または環式塩基性単位を有するそれらの実施形態の一部では、式1aのリガンド薬物コンジュゲート化合物内の四級化薬物リンカー部分の $-L_s - L_0 - D^+$ および下付き文字pがp'で置き換えられ、好ましい実施形態では、その形成が非環式または環式塩基性単位により触媒される、式1bの中のその加水分解生成物、 $-L_s - L_0 - D^+$ ：

【0325】

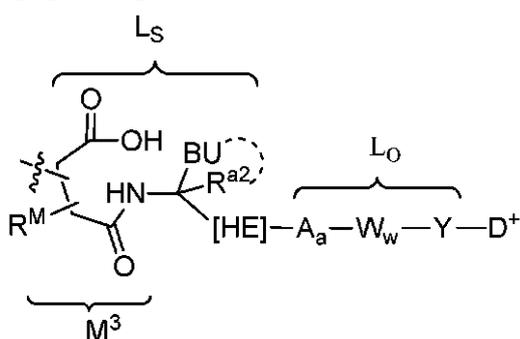
【化35】



および

【0326】

【化36】

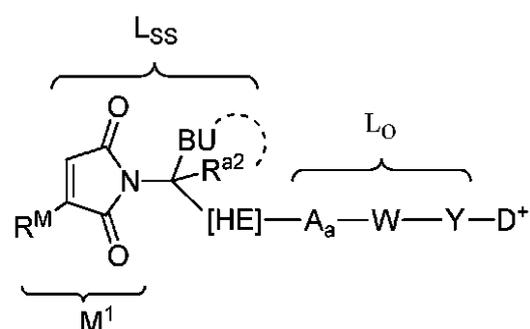


【0327】

の構造をそれぞれ有し、対応する式1aの薬物リンカー化合物は、

【0328】

【化37】



【0329】

の構造をそれぞれ有し、式中、ペプチド切断可能単位としてのWに対するプロテアーゼ作用は、 D^+ の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、波線はリガンド単位の共有結合を示し、この共有結合は、 L_s 中の M^3 部分にとって、その酸官能基またはアミド官能

10

20

30

40

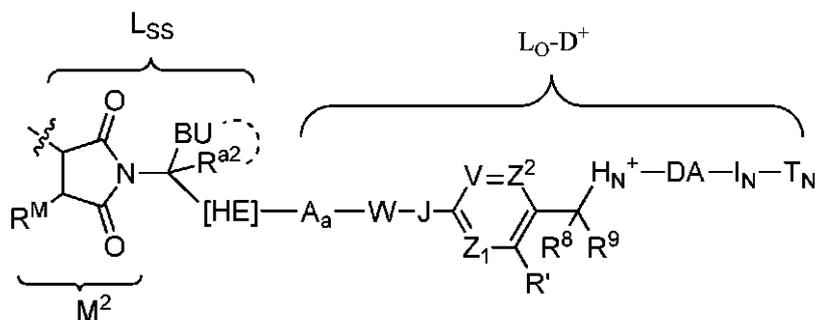
50

基に隣接する炭素原子に対するものであり、 R^M は、残りの官能基に隣接する炭素に結合しており、点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、存在しない場合、BUは非環式塩基性単位であり、 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、存在する場合、BUおよび R^{a2} は、両方が結合している炭素原子と一緒に、環式塩基性単位を規定し、Aは必要に応じた第1のストレッチャー単位であり、下付き文字aは、Aの不在または存在をそれぞれ示す0または1であり、[HE]は必要に応じた加水分解促進単位であり、 R^M は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Yは2次リンカーに対して本明細書に記載されるようなPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位であり、 D^+ は四級化NAMPT薬物単位である。

【0330】

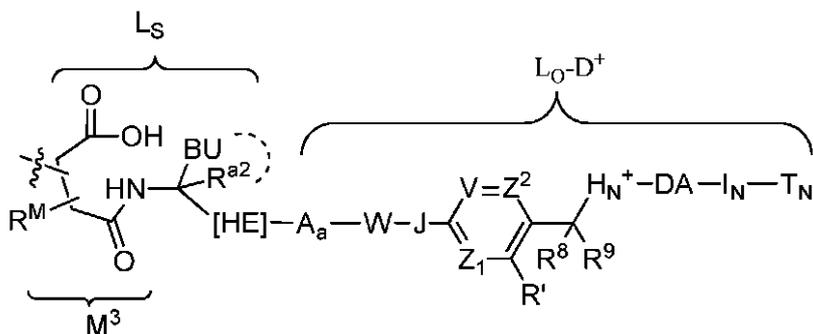
好ましい実施形態では、 $-L_{ss} - L_o - D^+$ および $-L_s - L_o - D^+$ (式中、 L_o は、下付き文字pがp'で置き換えられ、非環式または環式塩基性単位を有する、式1aまたは式1bのリガンド薬物コンジュゲート化合物中の構造s1を有し、Yは、PABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位である)は、

【化38-1】



および

【化38-2】

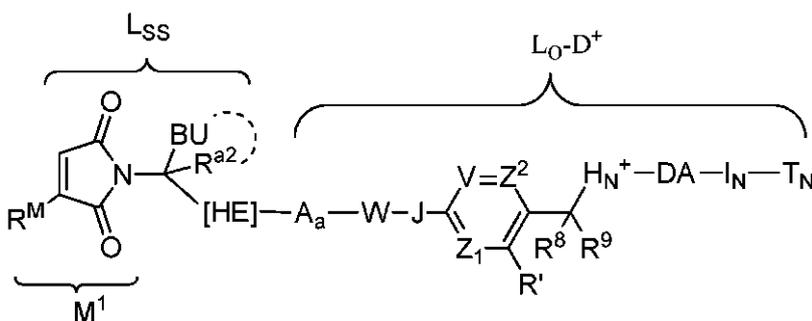


【0331】

の構造をそれぞれ有し、式Iaの対応する薬物リンカー化合物は、

【0332】

【化39】



【0333】

の構造を有し、示された M^1 残基はマレイミド部分を表し、ペプチド切断可能単位としてのWに対するプロテアーゼ作用は、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、 H_N はNAMPT

10

20

30

40

50

ヘッド単位であり、 H_N^+ は四級化NAMPTヘッド単位である)のNAMPTi化合物としての、 D^+ の放出を開始し、 H_N^+ を含む、窒素含有5または6員の部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子は四級化されており、DAは H_N^+ に必要な応じて環化し戻されているNAMPTドナー受容体単位であり、 I_N は、NAMPT相互接続単位であり、 T_N は、それ自体または I_N に必要な応じて環化し戻されているNAMPTテール単位であり、波線は、リガンド単位の共有結合を示し、 L_S 中の M^3 部分は、 R^M が残りの官能基に隣接する炭素に結合している、その酸官能基またはアミド官能基に隣接する炭素原子に対するものであり、点線の曲線は、必要な応じた環化を示し、よって、存在しない場合、BUは非環式塩基性単位であり、 R^{a2} は必要な応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、存在する場合、BUおよび R^{a2} は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、Aは必要な応じた第1のストレッチャー単位であり、下付き文字aは、Aの不在または存在をそれぞれ示す、0または1であり、[HE]は必要な応じた加水分解促進単位であり、 R^M は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、V、 Z^1 および Z^2 は、独立して、 $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は、独立して選択される水素、必要な応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、電子供与基または電子求引基であり、 R' は、水素、電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、必要な応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはこれらが結合しているベンジル位炭素と一緒にあって、必要な応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または R^8 、 R^9 の一方は水素もしくはは必要な応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は必要な応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくはは必要な応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、Jは必要な応じて置換されているヘテロ原子、例えば、 $-O-$ または必要な応じて置換されている $-NH-$ ($-N(R^{33})$)を含み、 R^{33} は水素または必要な応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである)である。

【0334】

好ましい実施形態では、V、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、式中 R^{24} は水素、電子供与基または電子求引基であり、 R' は電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。他の好ましい実施形態では、V、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は電子供与基または電子求引基であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要な応じて置換されているフェニルである。他の好ましい実施形態では、Jは $-NH-$ であり、V、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は電子供与基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるか、または電子求引基、好ましくは $-NO_2$ であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択される。他の好ましい実施形態では、V、 Z^1 、 Z^2 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択され、Jは $-NH-$ であり、 R' は水素である。それらの実施形態では、示された M^2 および M^3 残基は、スクシンイミド部分およびコハク酸アミド部分をそれぞれ表す。

【0335】

上述の実施形態のうちいずれか1つでは、好ましくはV、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は水素、電子供与基または電子求引基であり、 R' は水素、電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。他の好ましい実施形態では、V、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は電子供与基または電子求引基であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要な応じて置換されているフェニルである。他の好ましい実施形態では、Jは $-NH-$ であり、V、 Z^1 、 Z^2 のうち2つは $=CH-$ であり、残りは $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は電子供与基、好ましくは C_1

10

20

30

40

50

~ C₆ アルコキシ、または電子求引基であり、R' は水素であり、R⁸ および R⁹ は、独立して、水素、-CH₃、および -CH₂CH₃ からなる群から選択される。また他の好ましい実施形態では、V、Z¹、Z² はそれぞれ =CH- であり、R⁸ および R⁹ は、独立して、水素、-CH₃、および -CH₂CH₃ からなる群から選択され、J は -NH- であり、R' は電子供与基または電子求引基である。

【0336】

他の好ましい実施形態では、式 I a の薬物リンカー化合物の式 L_{SS}-L_O-D⁺ または式 1 a もしくは式 1 b のリガンド薬物コンジュゲートの式 -L_{SS}-L_O-D⁺ もしくは -L_S-L_O-D⁺ の前述の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて、それぞれ、好ましくは R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素であり、[HE] は -C(=O)- であり、V、Z¹、Z² のうちの 1 つは =C(R^{2 4}) であり、R^{2 4} は電子供与基もしくは電子求引基であり、残りは =CH- であり、R' は水素であるか、または R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素であり、[HE] は -C(=O)- であり、V、Z¹、Z² はそれぞれ =CH- であり、R' は電子求引基または電子供与基である。さらに好ましい実施形態では、V、Z¹、Z² のそれぞれは =CH- であり、R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素であり、J は -NH- であり、R' は水素である。

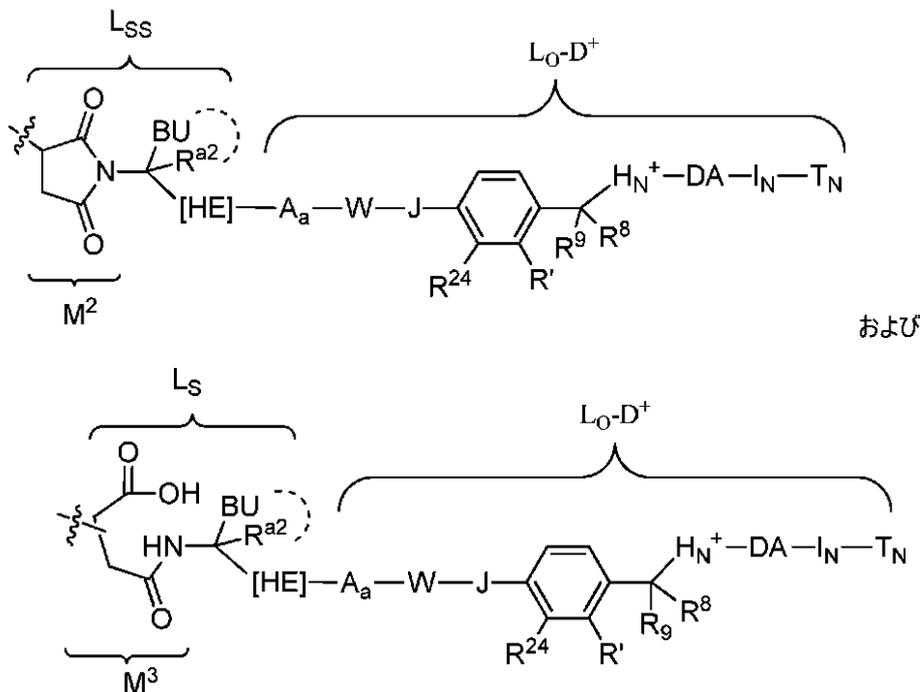
10

【0337】

他の好ましい実施形態では、式 I a のリガンド薬物コンジュゲート化合物内の四級化薬物リンカー部分の -L_{SS}-L_O-D⁺ および式 1 b の中のその加水分解生成物 -L_S-L_O-D⁺ (これらの両方において、下付き文字 p は p' で置き換えられ、L_O は構造 1 s を有し、よって、A、W および Y は、D⁺ に関して直線的な立体配置にある) は、

20

【化 40】



30

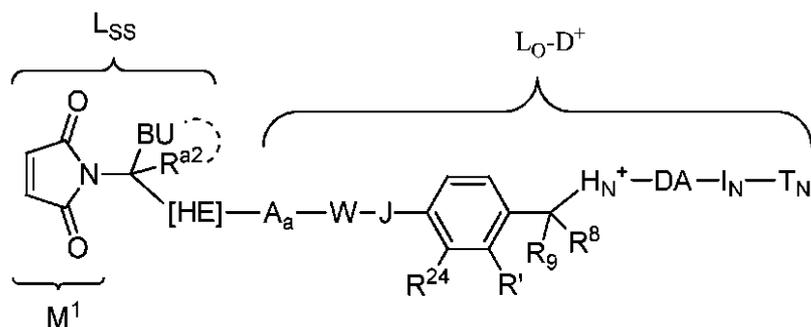
および

40

【0338】

でそれぞれ表され、式 I a の対応する薬物リンカー化合物は、

【化41】



10

【0339】

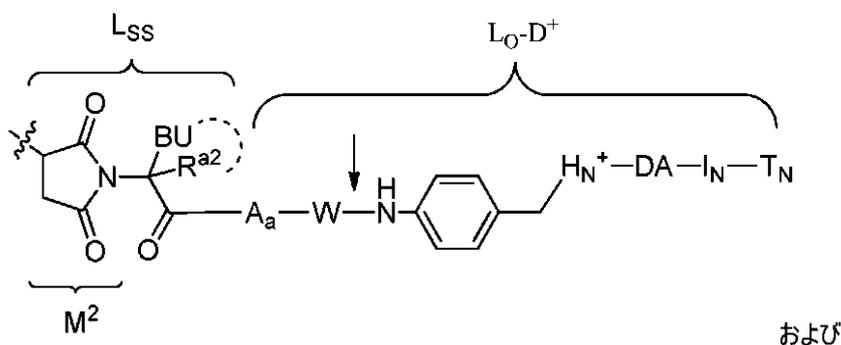
で表され、式中、 $-D^+$ は式 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ を有し、 W に対するプロテアーゼ作用は、ペプチド切断可能単位として、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての D^+ の放出を開始し、 R^{24} は電子供与基または電子求引基であり、 R' は水素であるか、または R^{24} は水素であり、 R' は電子供与基もしくは電子求引基であり、または R^{24} および R' は両方とも水素であり、 W はペプチド切断可能単位であり、点線の曲線および他の可変基はペプチド切断可能な2次リンカー中に非環式または環式塩基性単位を有するリガンド薬物コンジュゲート中の四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

20

【0340】

それらの四級化薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物では、好ましくは、 J は $-NH-$ である。 L_0 中の A 、 W および Y が D^+ に関して直線的な立体配置にあるさらに好ましい実施形態では、下付き文字 p が p' で置き換えられている、式 1 a のリガンド薬物コンジュゲート化合物内の四級化薬物リンカー部分は式 $-L_{ss} - L_0 - D^+$ を有するか、または式 1 b 中の式 $-L_s - L_0 - D^+$ のその加水分解生成物であり（これら両方において、下付き文字 p は p' で置き換えられ、 D^+ は式 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ を有する）、

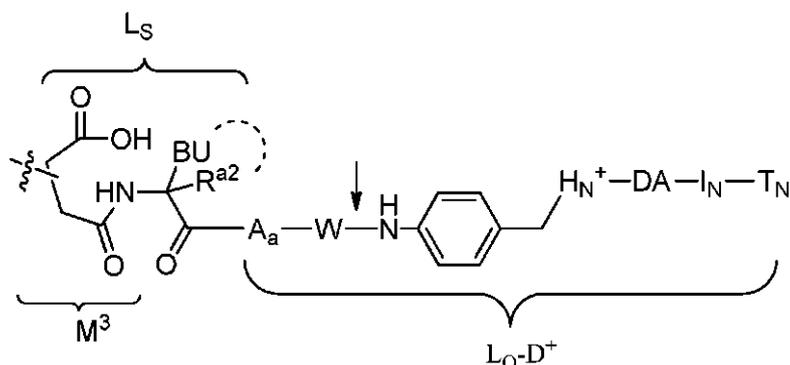
【化42-1】



30

および

【化42-2】



40

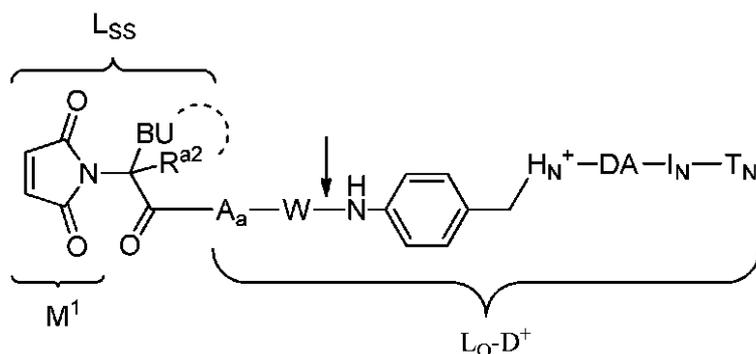
【0341】

の構造をそれぞれ有し、式 1 a 中の式 $L_{ss} - L_0 - D^+$ の対応する薬物リンカー化合物

50

は、

【化43】



10

【0342】

の構造を有し、 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ は $-D^+$ を表し、示された $W - N$ 結合のプロテアーゼ切断は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始し、上記 $-L_O - D^+$ 下位構造のいずれか1つにおいて、 W はアミノ酸またはジペプチドからなるまたはこれで構成されるペプチド切断可能単位であり、このアミノ酸またはジペプチド部分は、 W の遠位末端にあり、示された結合は、自由に循環している血清プロテアーゼと比較して、細胞内のプロテアーゼにより特異的に切断可能なアミド結合であり、残りの可変基は、非環式または環式塩基性単位およびペプチド切断可能な2次リンカーを有するリガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物の中の四級化薬物リンカー部分に対して以前に定義された通りである。

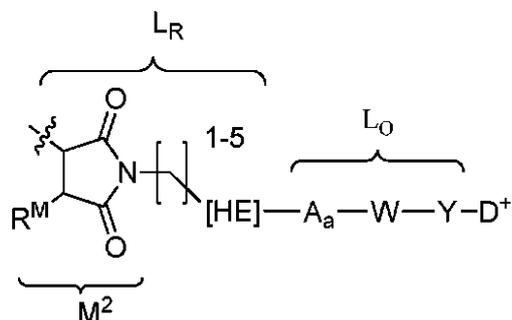
20

【0343】

L_O が構造s1を有し、塩基性単位を有さない他の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物内の四級化薬物リンカー部分の $-L_R - L_O - D^+$ （下付き文字 p は式1の p' で置き換えられている）は、

【0344】

【化44】



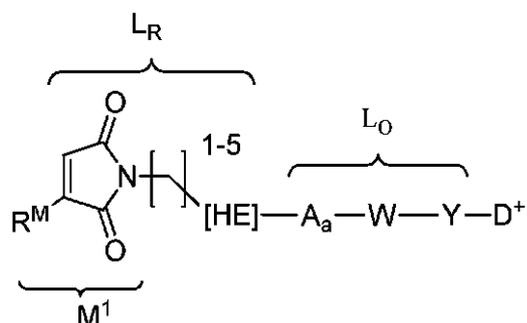
30

【0345】

の構造を有し、対応する式Iの薬物リンカー化合物は、

【0346】

【化45】



50

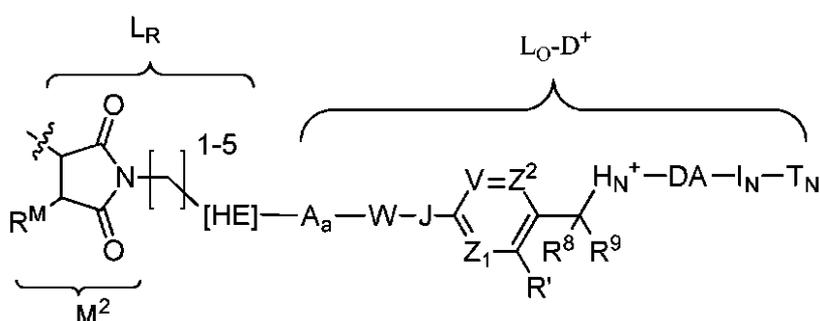
【0347】

の構造をそれぞれ有し、Wに対するペプチド切断可能単位としてのプロテアーゼ作用は、 D^+ の、NAMPTi化合物としての放出を開始し、波線は、リガンド単位の共有結合を示し、Aは必要に応じた第1のストレッチャー単位であり、下付き文字aは、Aの不在または存在をそれぞれ示す、0または1であり、[HE]は必要に応じた加水分解促進単位であり、 R^M は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、Yは2次リンカーに対して本明細書に記載されるようなPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位であり、 D^+ は四級化NAMPT薬物単位である。

【0348】

好ましい実施形態では、 $-L_R-L_O-D^+$ （式中、 L_O はリガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物の中の構造s1を有し、下付き文字pは式1のp'で置き換えられ、塩基性単位を有さず、YはPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位である）は、

【化46】



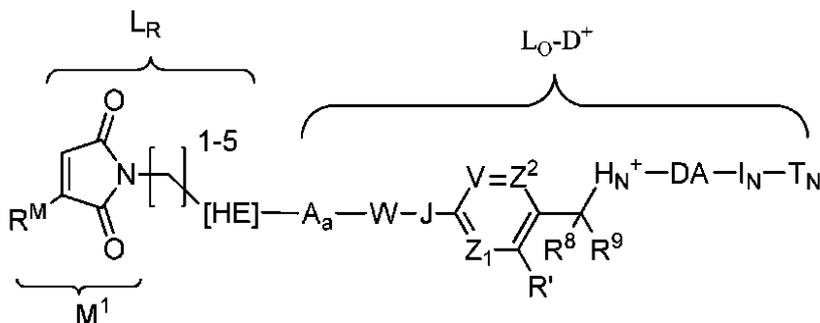
10

20

【0349】

の構造を有し、式Iの対応する薬物リンカー化合物は、

【化47】



30

【0350】

の構造を有し、式中、Wに対するペプチド切断可能単位としてのプロテアーゼ作用は、 D^+ の、式 $H_N-DA-I_N-T_N$ のNAMPTi化合物としての放出を開始し、 H_N はNAMPTヘッド単位であり、 H_N^+ は四級化NAMPTヘッド単位であり、 H_N^+ を含む、窒素含有5または6員の部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子は四級化されており、DAは H_N^+ に必要に応じて環化し戻されているNAMPTドナー受容体単位であり、 I_N はNAMPT相互接続単位であり、 T_N はそれ自体へまたは I_N へ必要に応じて環化し戻されているNAMPTテール単位であり、波線はリガンド単位の共有結合を示し、Aは必要に応じた第1のストレッチャー単位であり、下付き文字aは、Aの不在または存在をそれぞれ示す、0または1であり、[HE]は必要に応じた加水分解促進単位であり、 R^M は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、V、 Z^1 および Z^2 は、独立して、 $=N-$ または $=C(R^{2,4})-$ であり、独立して選択される $R^{2,4}$ は、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、電子供与基または電子求引基であり、 R' は、水素、電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはこれらが結合し

40

50

ているベンジル位炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または R^8 、 R^9 の一方は水素もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 J は必要に応じて置換されているヘテロ原子、例えば、 $-O-$ など、もしくは必要に応じて置換されている $-NH-$ であり ($W-N$ 結合の切断の際に自己犠牲を開始することに対する J の必要条件に一致する)、この $-NH-$ は $-N(R^{33})$ (式中、 R^{33} は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである) を含む。

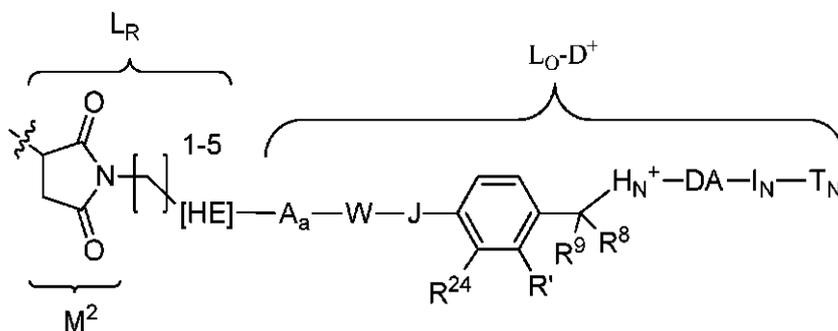
【0351】

好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 、 Z^2 のうちの2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ (式中、 R^{24} は水素、電子供与基または電子求引基であり、 R' は電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) である。他の好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 、 Z^2 のうちの2つは $=CH-$ であり、残りは $=N-$ または $=C(R^{24})-$ (式中、 R^{24} は電子供与基または電子求引基であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要に応じて置換されているフェニルである) である。他の好ましい実施形態では、 J は $-NH-$ であり、 V 、 Z^1 、 Z^2 のうちの2つは $=CH-$ であり、残りは $=C(R^{24})-$ であり、 R^{24} は電子供与基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または電子求引基であり、好ましくは $-NO_2$ であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択される。他の好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 、 Z^2 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ 、および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択され、 J は $-NH-$ であり、 R' は水素である。それらの実施形態では、示された M^2 残基はスクシンイミド部分を表す。

【0352】

他の好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物中の四級化薬物リンカー部分の $-L_R-L_O-D^+$ (式中、下付き文字 p は、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物内に塩基性単位を有さない式1の p' で置き換えられ、構造s1の L_O は、 A 、 W および Y が D^+ に関して直線的な立体配置にあるようになっている) は、

【化48】



【0353】

で表され、式Iの対応する薬物リンカー化合物は

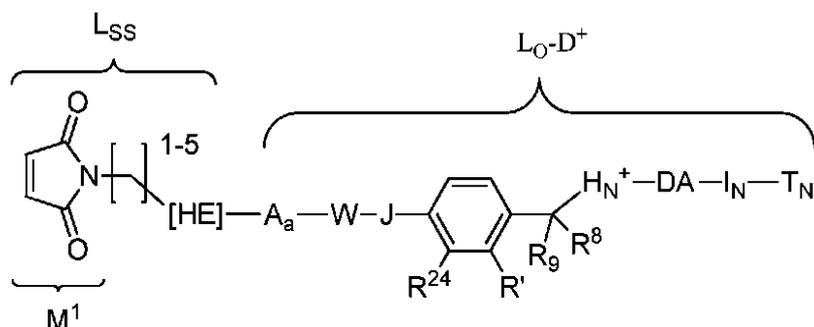
10

20

30

40

【化49】



10

【0354】

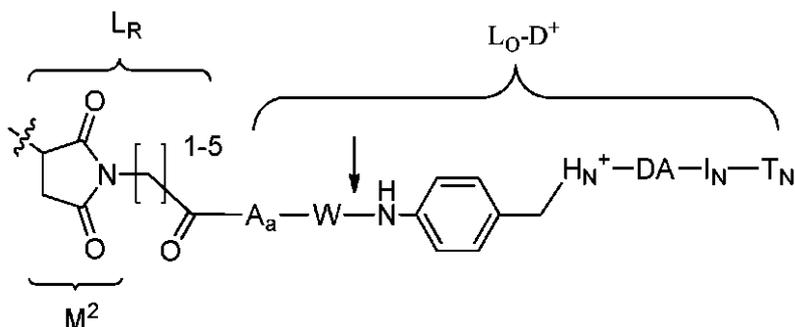
で表され、式中、 $-D^+$ は式 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ を有し、 W に対するペプチド切断可能単位としてのプロテアーゼ作用は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始し、 R^{24} は電子供与基もしくは電子求引基であり、 R' は水素であるか、または R^{24} は水素であり、 R' は電子供与基もしくは電子求引基であるか、または R^{24} および R' は両方とも水素であり、点線の曲線および他の可変基はペプチド切断可能な2次リンカー中に非環式または環式塩基性単位を有するリガンド薬物コンジュゲート中の四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

【0355】

それらの四級化薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物において、好ましくは、 J は $-NH-$ である。 L_0 中の A 、 W および Y が D^+ に関して直線的な立体配置にあるさらに好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物内の式 $L_R - L_0 - D^+$ の四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は式1の p' で置き換えられ、 D^+ は式 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ を有する）は、

20

【化50】

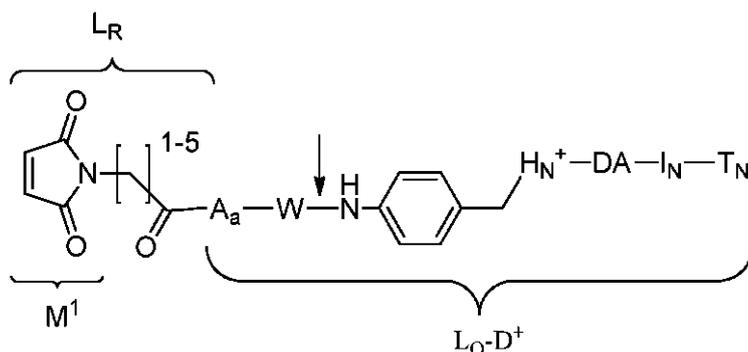


30

【0356】

の構造を有し、式Iの式 $L_R - L_0 - D^+$ の対応する薬物リンカー化合物は、

【化51】



40

【0357】

の構造を有し、式中、 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ は、 $-D^+$ を表し、示された $W-N$ 結合のプロテアーゼ切断は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物とし

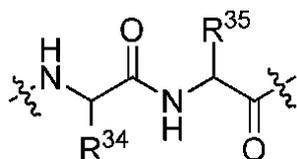
50

での放出を開始し、上記 - L₀ - D⁺ 下位構造のいずれか 1 つにおいて、W は、アミノ酸またはジペプチドからなり、またはこれで構成され、このアミノ酸またはジペプチド部分は、W の遠位末端にあり、示された結合は、自由に循環している血清プロテアーゼと比較して、細胞内プロテアーゼにより特異的に切断可能なアミド結合であり、残りの可変基は、非環式または環式塩基性単位およびペプチド切断可能な 2 次リンカーを有するリガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中の四級化薬物リンカー部分に対して以前に定義された通りである。

【0358】

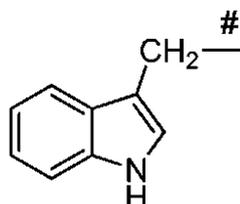
W がジペプチドで構成されるペプチド切断可能単位である上記実施形態のいずれか 1 つにおいて、そのジペプチドは細胞内のプロテアーゼにより認識される。好ましくは、そのプロテアーゼはカテプシンプロテアーゼであり、カテプシンプロテアーゼにより認識される好ましいジペプチドは、

【化52】



の構造を有し、式中、R³⁴ はベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH(OH)CH₃ であるか、または

【化53】

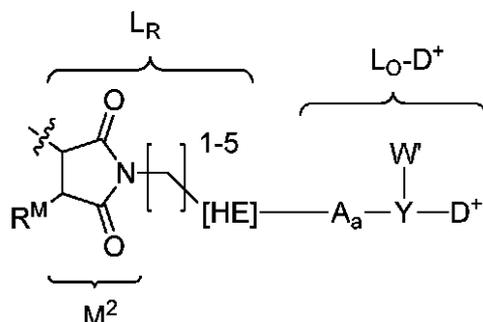


の構造を有し、式中、このポンド記号 (#) は、ジペプチドの骨格への共有結合部位を示し、R³⁵ は、メチル、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、または-(CH₂)₂CO₂H であり、ジペプチド N 末端での波線は、A および / または A₀ の存在または不在に応じて、A もしくは A₀ への、または L_{SS} もしくは L_S への共有結合部位を示し、ならびにジペプチド C 末端の波線は、J もしくは -NH- への共有結合部位を J として示す。

【0359】

他の L_R - L₀ 実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物の式 - L_{SS} - L₀ - D⁺ の四級化薬物リンカー部分 (式中、下付き文字 p は式 1 の p' で置き換えられ、L₀ は式 - Y (W') - のグルクロニド単位を含有し、よって、L₀ は構造 s₂ を有し、構造 s₂ は、A、W' および Y が D⁺ に関して直交の立体配置にある) は、

【化54】



【0360】

10

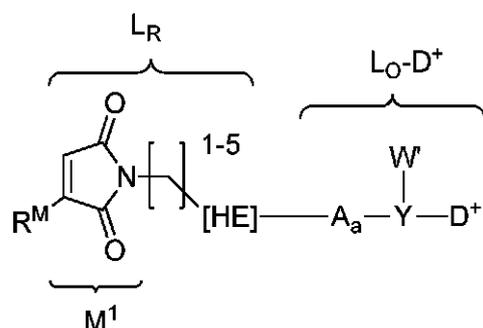
20

30

40

50

の構造を有し、式 I の対応する薬物リンカー化合物は、
【化 5 5】



10

【0361】

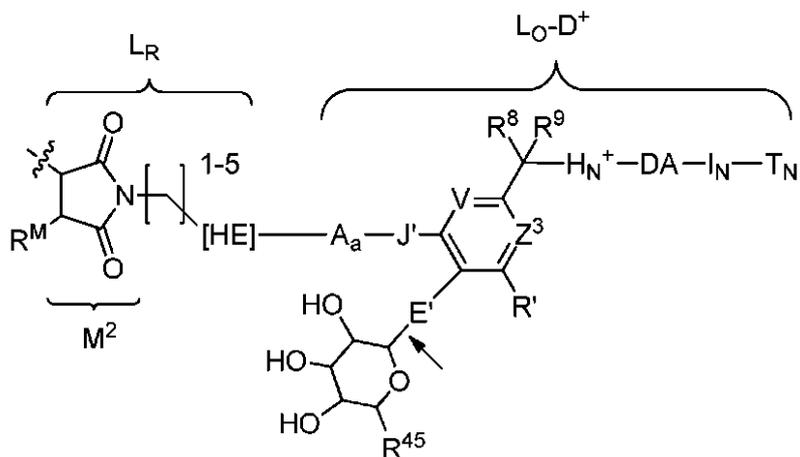
の構造を有し、式中、波線はリガンド単位の共有結合を示し、A は必要に応じた第 1 のストレッチャー単位であり、下付き文字 a は、A の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、[HE] は必要に応じた加水分解促進剤単位であり、 R^M は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 W' は Y に結合した必要に応じて置換されているヘテロ原子 (E') を介してグリコシド結合した炭水化物 (Su) 部分を表し、よって、グリコシダーゼに対する認識部位を示し、 $W' - E'$ 結合の切断の際に E' が自己犠牲を開始するという必要条件に一致し、Y は 2 次リンカーに対して上に記載されるような PAB または PAB 型自己犠牲型スペーサー単位であり、 D^+ は四級化 NAMP T 薬物単位であり、 W' のグリコシド結合に対するグリコシダーゼ作用は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の NAMP T i 化合物としての放出を開始する。

20

【0362】

好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物中の $-L_R - L_O - D^+$ (式中、下付き文字 p は式 1 の p' で置き換えられ、 W は式 $-Y(W)-$ のグルクロニド単位で置き換えられ、よって、 L_O は構造 s 2 を有し、非環式または環式塩基性単位を有さず、Y は PAB または PAB 型自己犠牲型スペーサー単位である) は、

【化 5 6】



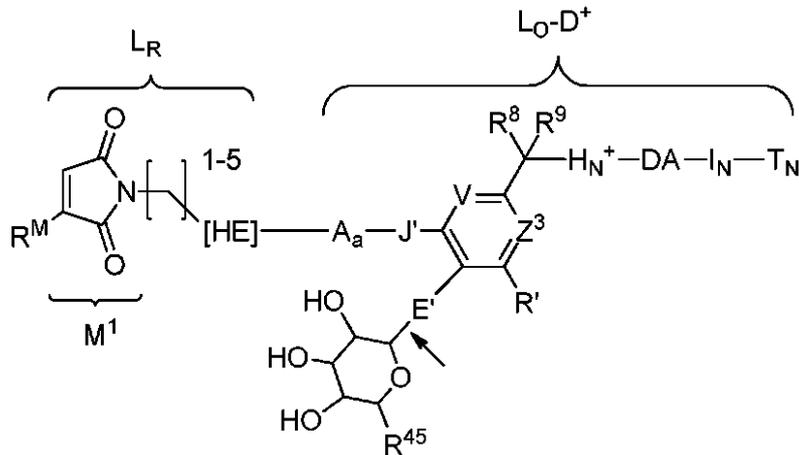
30

40

【0363】

の構造を有し、式 I の対応する薬物リンカー化合物は、

【化57】



10

【0364】

の構造を有し、式中、示されたグリコシド結合に対するグリコシダーゼ作用は、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物の放出を開始し、 H_N は $NAMP T$ ヘッド単位であり、 H_N^+ は、ヘテロアリアルまたは部分不飽和もしくは部分芳香族のヘテロシクリルの骨格窒素原子を有する四級化 $NAMP T$ ヘッド単位であり、その単位は四級化の部位として含まれ、 DA は、 H_N^+ に必要に応じて環化し戻されている $NAMP T$ ドナー受容体単位であり、 I_N は $NAMP T$ 相互接続単位であり、 T_N は、それ自体または I_N に必要に応じて環化し戻されている $NAMP T$ テール単位であり、 V および Z^3 は、独立して、 $=N$ - または $=C(R^{2,4})$ - であり、独立して選択される $R^{2,4}$ は、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは電子供与または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または両方が結合しているベンジル位炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または R^8 、 R^9 の一方は、水素もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリアルもしくは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリアルであり、 J' および E' は、独立して選択される必要に応じて置換されているヘテロ原子、例えば、 $-O-$ など、または必要に応じて置換されている $-NH-$ であり、この $-NH-$ は、 $W' - N$ 結合の切断の際に自己犠牲を開始するための E' の必要条件に一致し、 $-N(R^{3,3})$ を含み、各 $R^{3,3}$ は、独立して水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R^{4,5}$ は、 $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、波線は、リガンド単位の共有結合を示し、残りの可変基は以前に上に定義された通りである。

20

30

【0365】

好ましい実施形態では、 R^8 および R^9 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。他の好ましい実施形態では、 J' は $-NH-$ である。さらに好ましい実施形態では、 V および Z^3 のうちの1つは $=N$ - または $=C(R^{2,4})$ であり、 $R^{2,4}$ は電子求引基であり、他は $=CH-$ であり、 R' は水素または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択され、 J' は $-NH-$ である。他のさらに好ましい実施形態では、 V および Z^3 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R' は水素であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群から選択され、 J' は $-NH-$ である。それらの実施形態のうちのいずれか1つでは、示された M^2 および M^3 残基は、スクシンイミド部分およびコハク酸アミド部分をそれぞれ表す。

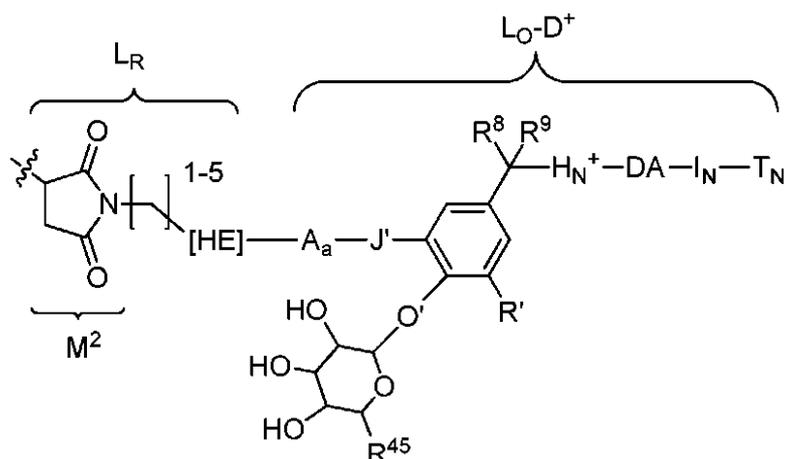
40

【0366】

さらに好ましい実施形態では、 $-L_R - L_O - D^+$ (式中、 W は、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物中で W を置き換えている式 $-Y(W')$ - のグルクロニド単位であり、下付き文字 p は式1の p' で置き換えられ、よって、 L_O は構造 s_2 を有し、 A 、 W' および Y は、 D^+ に関して直交の立体配置にあり、 D^+ は式 $-H_N^+ - DA$

50

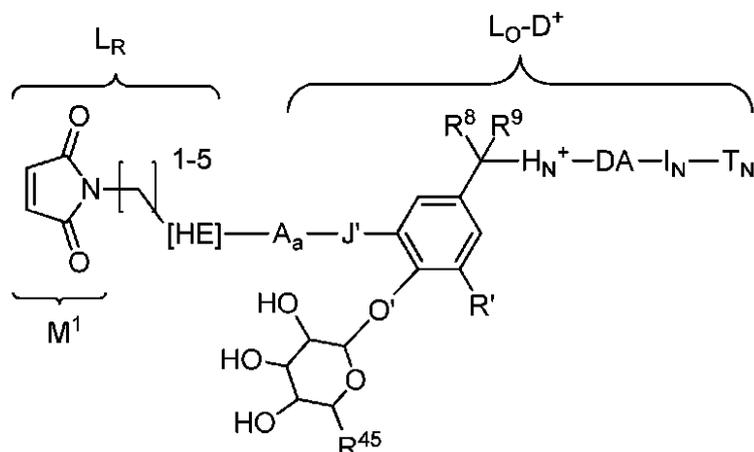
- I_N - T_Nを有する)は、
【化58】



10

【0367】

で表され、対応する式Iの薬物リンカー化合物は、
【化59】



20

【0368】

で表され、式中、O'は、グリコシド結合した酸素原子を表し、この酸素原子への結合は、D⁺の、式H_N-DA-I_N-T_NのNAMPTi化合物としての放出を開始するためにグリコシダーゼにより切断可能であり、可変基は、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物中のグルクロニドベースの四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

30

【0369】

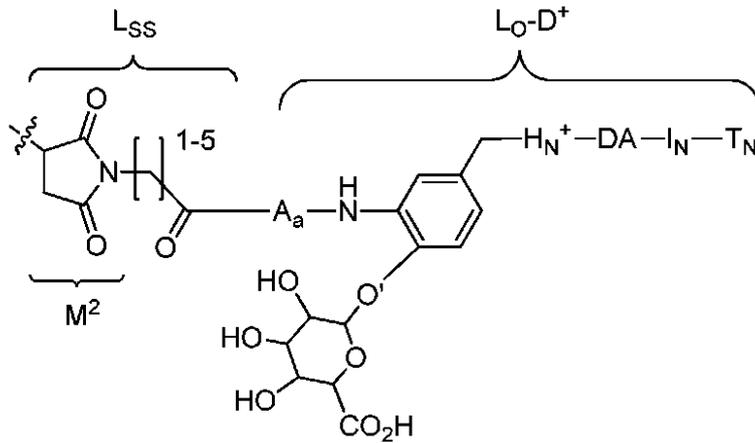
それらの四級化薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物において、好ましくはR⁸、R⁹の一方は水素であり、他方は水素、C₁~C₄アルキルまたは必要に応じて置換されているフェニルである。他の態様このような実施形態では、好ましくは、J'は-O-、-S-または-N(R³³)であり、R³³は水素またはC₁~C₄アルキルであり、および/またはR'は水素または電子求引基である。さらに好ましい実施形態では、J'は-NH-であり、R'は水素である。

40

【0370】

L_O中のA、W'およびYがD⁺に関して直交の立体配置にあるさらに好ましい実施形態では、式1aリガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物中の式-L_R-L_O-D⁺の四級化薬物リンカー部分(式中、下付き文字pはp'で置き換えられ、D⁺は式-H_N⁺-DA-I_N-T_Nを有する)は、

【化60】

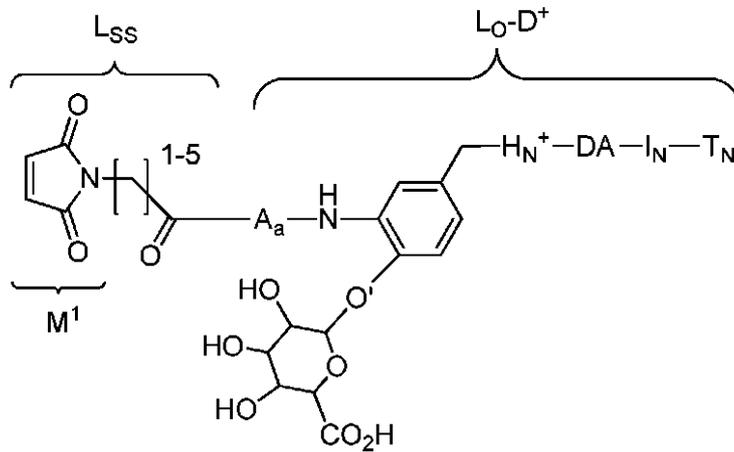


10

【0371】

で表され、式 I の対応する薬物リンカー化合物は、

【化61】



20

【0372】

で表され、式中、 O' は、グリコシド結合した酸素原子を表し、この酸素原子への結合は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物中のグルクロニドベースの四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

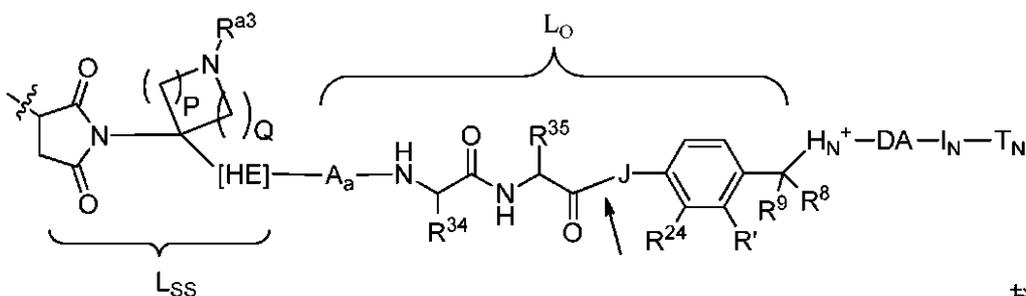
30

【0373】

W がペプチド切断可能単位としてヘテロシクロ環式塩基性単位を有する好ましい実施形態では、式 1 a または式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート化合物の四級化薬物リンカー部分を含む $-L_{SS}$ および $-L_S$ (式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、構造 s_1 の L_O を有する) は、

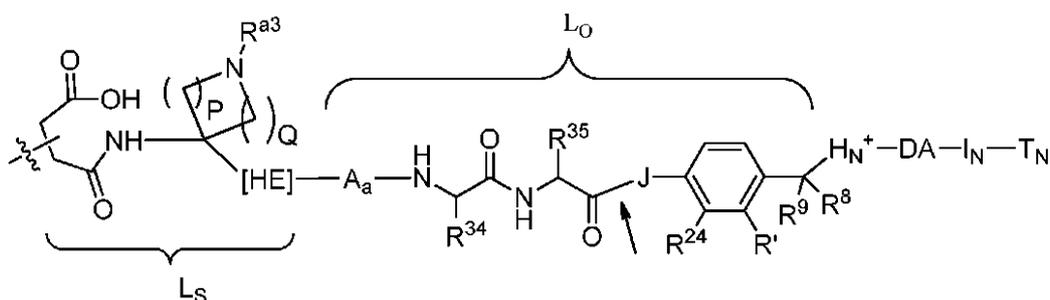
40

【化62】



および

10

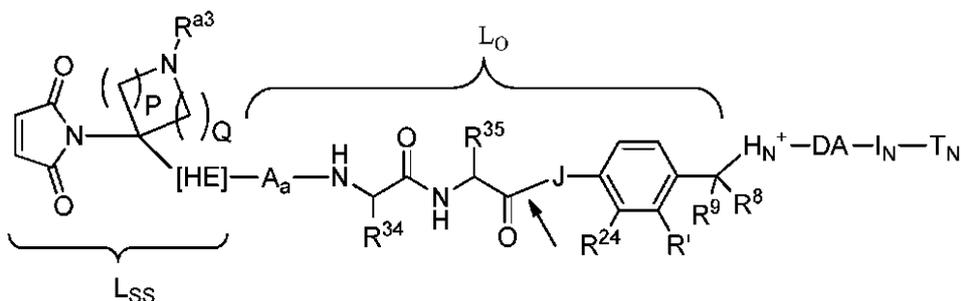


【0374】

それぞれ表され、式I aの対応する薬物リンカー化合物は、

20

【化63】



【0375】

30

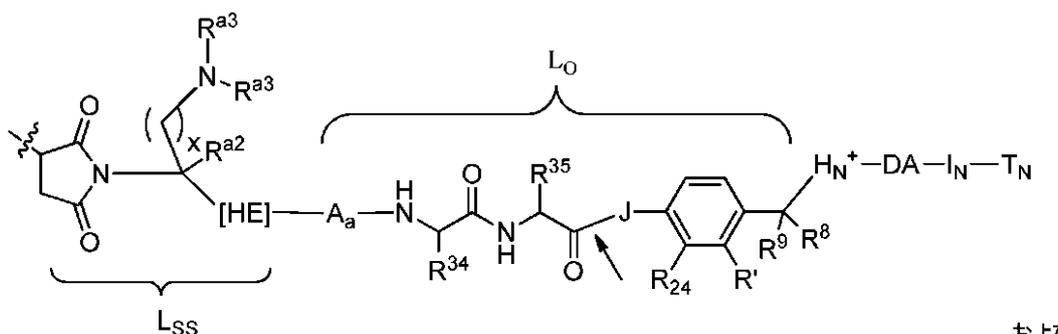
で表され、式中、下付き文字Pは1または2であり、下付き文字Qは1～6の範囲であり、R^{a3}は-H、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されている-C₁～C₄アルキレン-(C₆～C₁₀アリール)、または-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁～₃₆-R^{PEG2}(式中、R^{PEG1}はC₁～C₄アルキレンであり、R^{PEG2}は-HまたはC₁～C₄アルキレンである)であり、R^{a3}に結合した塩基性窒素は、必要に応じてプロトン化されているか、もしくは塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態であり、またはR^{a3}は窒素保護基、例えば、適切な酸に不安定な保護基などであり、J'は-N(R³³)-、OまたはSであり、R³³は水素またはC₁～C₄アルキルであり、

【0376】

40

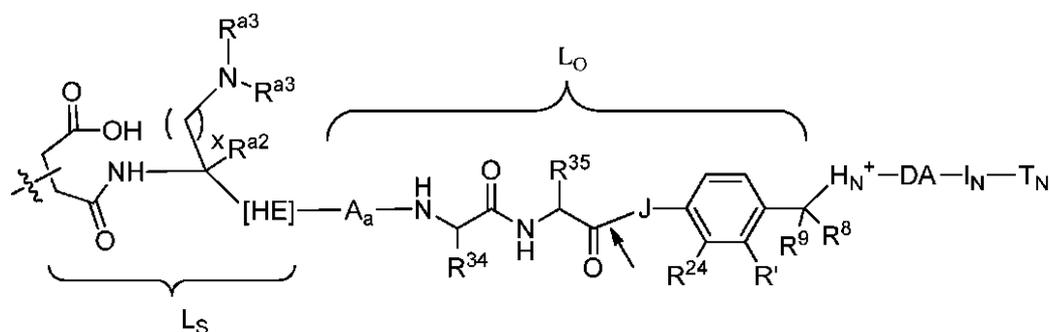
式s 1のL_Oを有する式1 aまたは式1 bのリガンド薬物コンジュゲート化合物の-L_Sおよび-L_Sを含有する四級化薬物リンカー部分(式中、Wはペプチド切断可能単位であり、非環式塩基性単位を有する)は、

【化64】



および

10

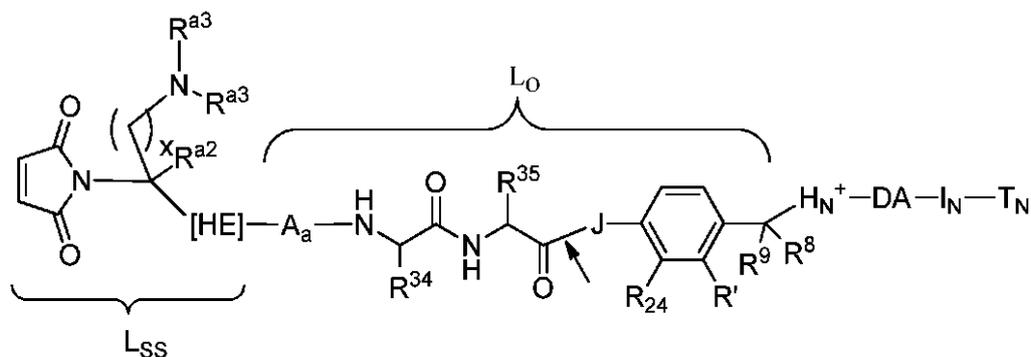


【0377】

20

それぞれ表され、式 I a の対応する薬物リンカー化合物は、

【化65】



30

【0378】

40

で表され、式中、 L_0 内の示された W - J 結合の切断は、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の N AMP Ti 化合物の放出を開始し、HE は、必要に応じた加水分解促進単位であり、A は、必要に応じた第 1 のストレッチャー単位であり、下付き文字 a は、A の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、下付き文字 x は 1 または 2 であり、 R^{a2} は水素または $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり、 R^{a3} は、それぞれの場合、独立して、水素、 $-CH_3$ もしくは $-CH_2CH_3$ であるか、または両方の R^{a3} は、これらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニルヘテロシクリルを規定し、そのように規定された塩基性第 1 級、第 2 級または第 3 級アミンは、必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態であり、

【0379】

R^{34} および R^{35} は、ペプチド切断可能単位に対して以前に定義された通りであり、残りの可変基は、これらのペプチド切断可能単位で構成される薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に定義された通りである。

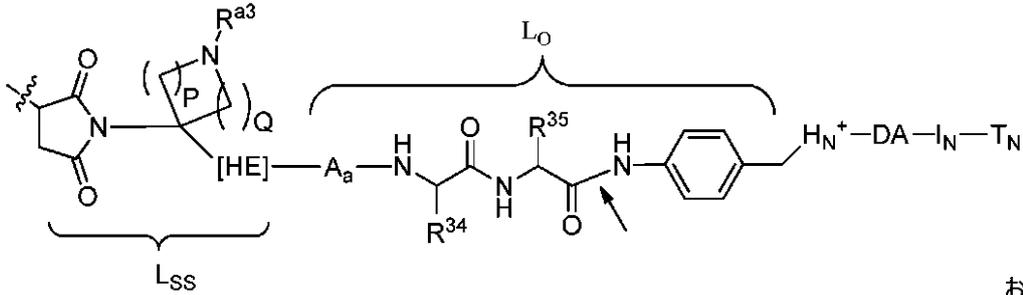
【0380】

さらに好ましい実施形態では、式 1 a または式 1 b 中に構造 s 1 の L_0 を有するリガンド薬物コンジュゲート化合物の $-L_{ss}$ または $-L_s$ を含有する四級化薬物リンカー部分

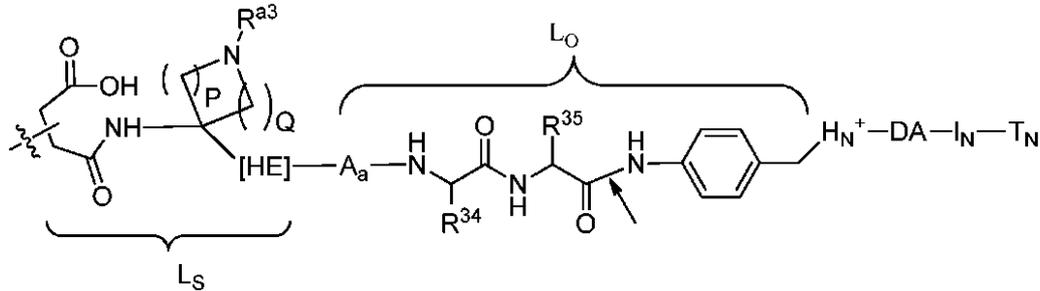
50

(式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、W はペプチド切断可能単位であり、ヘテロシクロ環式塩基性単位を有する) は、

【化 6 6】



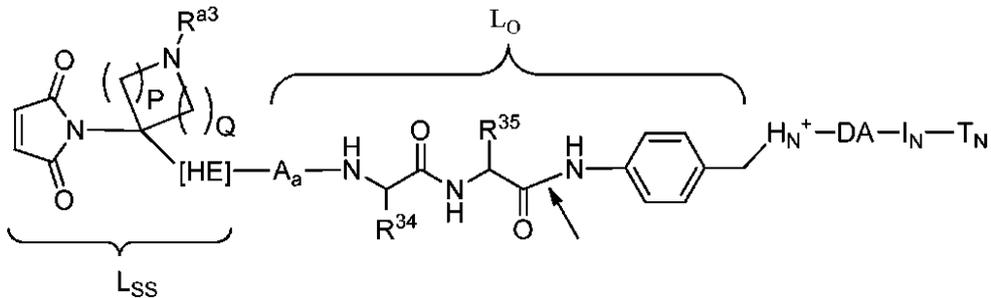
および



【0381】

でそれぞれ表され、式 I a の対応する薬物リンカー化合物は、

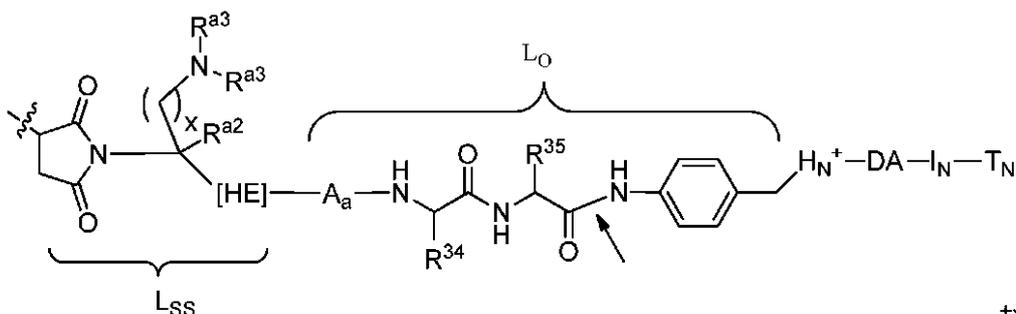
【化 6 7】



【0382】

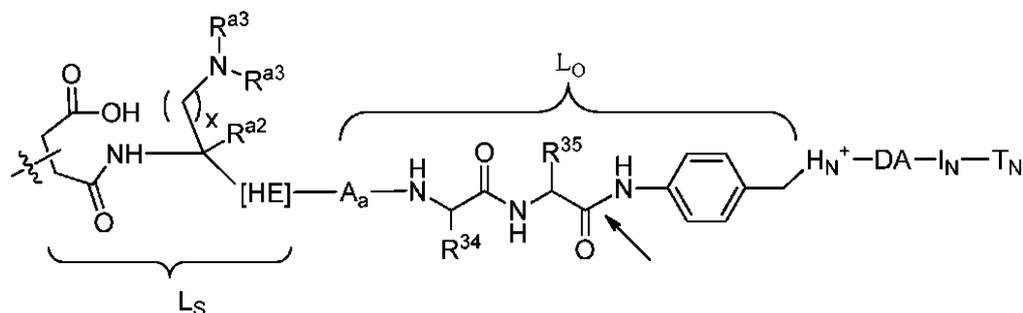
で表され、式 1 a または式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート化合物中の -L_{ss} および -L_s を含有する四級化薬物リンカー部分(式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、構造 s 1 の L_o を有し、W はペプチド切断可能単位であり、非環式塩基性単位を有する) は、

【化68】



および

10

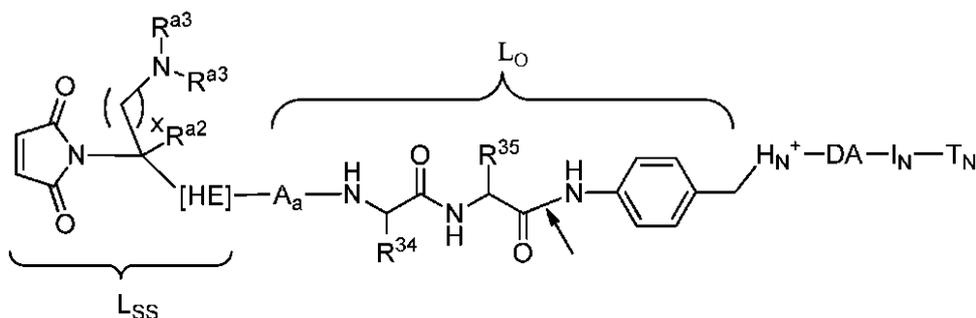


【0383】

20

でそれぞれ表され、式 I a の対応する薬物リンカー化合物は、

【化69】



30

【0384】

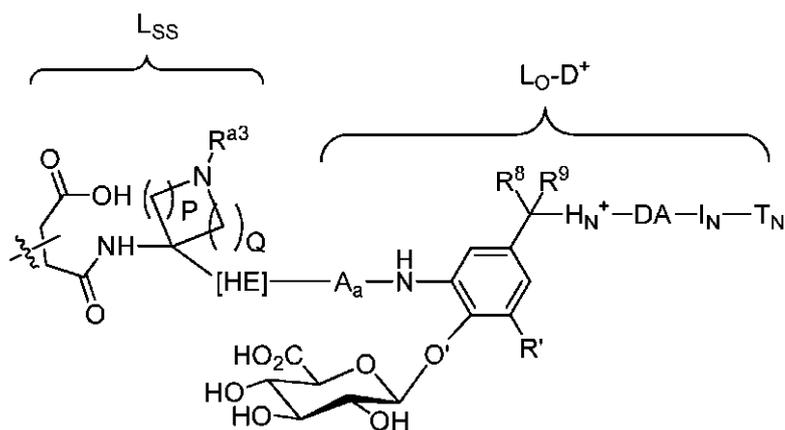
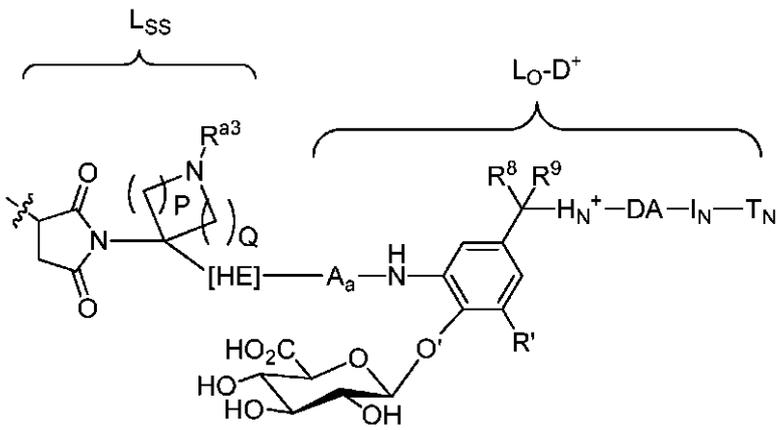
で表され、式中、 L_0 内の示されたアニリド結合のプロテアーゼ切断は、 D^+ の、NAMPTi 化合物または式 $H_N - DA - I_N - T_N$ を有するその誘導体としての放出を開始し、 T_N 、 I_N 、 DA および H_N / H_N^+ は、NAMPTi 化合物および四級化 NAMPT 薬物単位に対して定義されている通りであり、 R^{a3} が結合している塩基性窒素は、 R^{a3} が窒素保護基以外の場合、必要に応じてプロトン化されており、 R^{34} および R^{35} は、ペプチド切断可能単位に対して以前に定義された通りであり、残りの可変基は四級化薬物リンカー部分およびペプチド切断2次リンカーを有する薬物リンカー化合物に対して以前に定義された通りである。

40

【0385】

他の好ましい実施形態では、式 1 a または式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート化合物中で W を置き換えているグルクロニド単位を有する L_{ss} - および L_s - を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、 L_0 は構造 s_2 を有する）、およびリガンド薬物コンジュゲート化合物内のヘテロシクロ環式塩基性単位は、

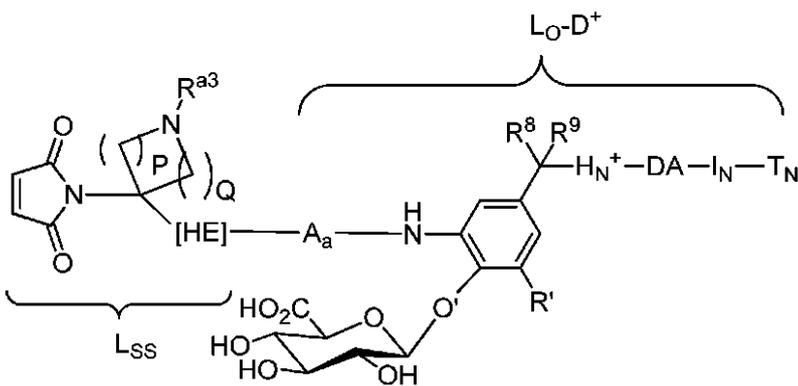
【化70】



【0386】

の構造をそれぞれ有し、対応する式I aの薬物リンカー化合物は、

【化71】



【0387】

で表され、グルクロニド単位を有するL_{ss}-およびL_s-を含有する四級化薬物リンカー部分(式中、L_oは構造s2を有する)、および式1aまたは式1bのリガンド薬物コンジュゲート化合物内の非環式塩基性単位(式中、下付き文字pはp'で置き換えられている)は、

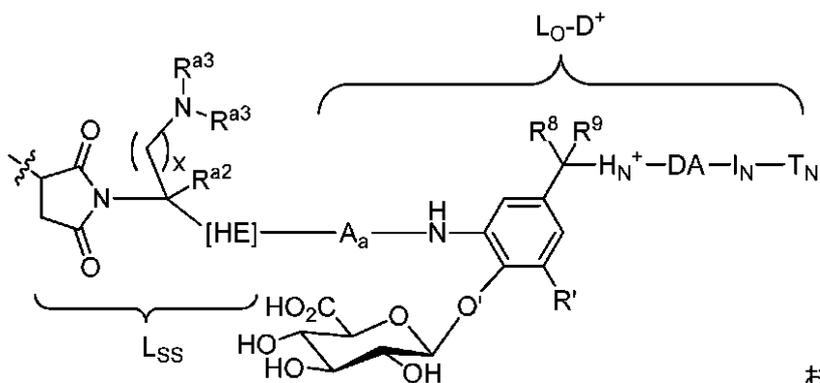
10

20

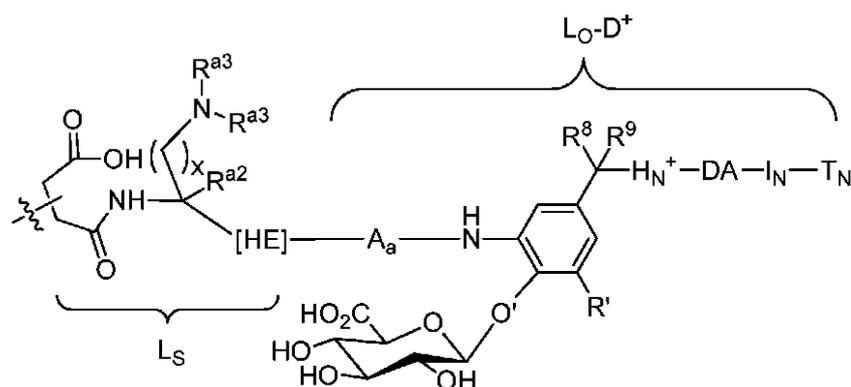
30

40

【化72】



10

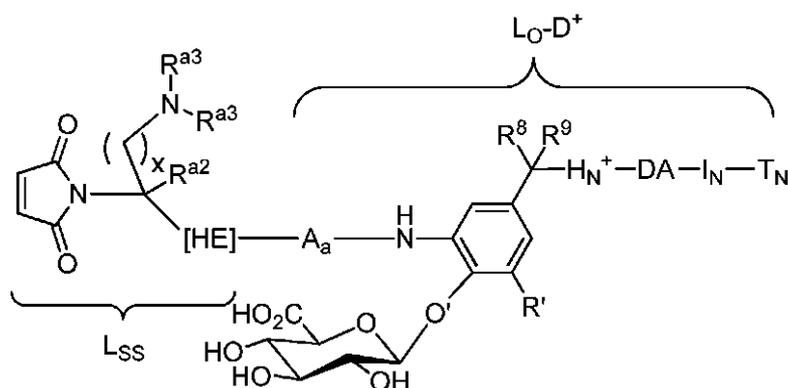


20

【0388】

の構造をそれぞれ有し、式Iaの対応する薬物リンカー化合物は、

【化73】



30

【0389】

で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、 O' は、グリコシド結合した酸素原子を表し、この酸素原子への結合は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の NA $MPTi$ 化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、下付き文字 x は 1 または 2 であり、 R^{a2} は水素または $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり、 R^{a3} は、それぞれの場合、独立して、水素、 $-CH_3$ もしくは $-CH_2CH_3$ であるか、または両方の R^{a3} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルヘテロシクリルを規定し、

40

【0390】

そのように規定された塩基性第 1 級、第 2 級または第 3 級アミンは、必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態であり、 O' は、グリコシド結合された酸素を表し、この酸素への結合はグリコシダーゼにより切断可能であり、他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中のグル

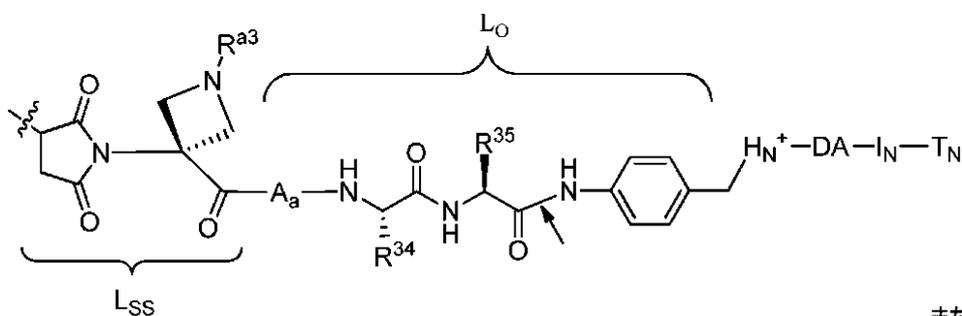
50

クロニドベースの四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

【0391】

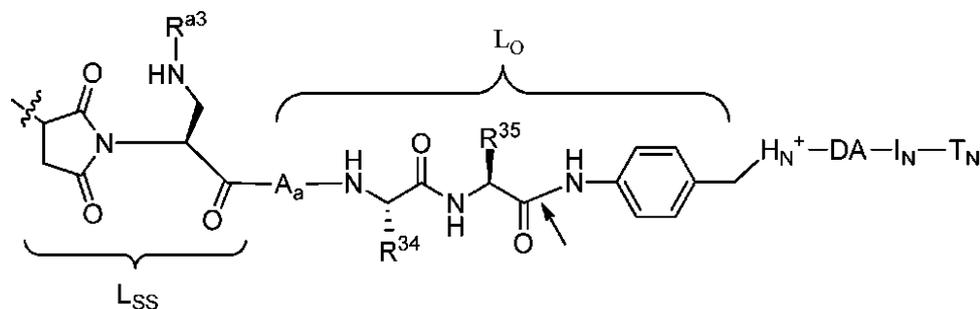
さらに好ましい実施形態では、式1aのリガンド薬物コンジュゲート化合物内に -L_s を含有する四級化薬物リンカー部分(式中、下付き文字pはp'で置き換えられ、これは構造s1のL_oを有し、Wはペプチド切断可能単位であり、ヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する)は、

【化74-1】



または

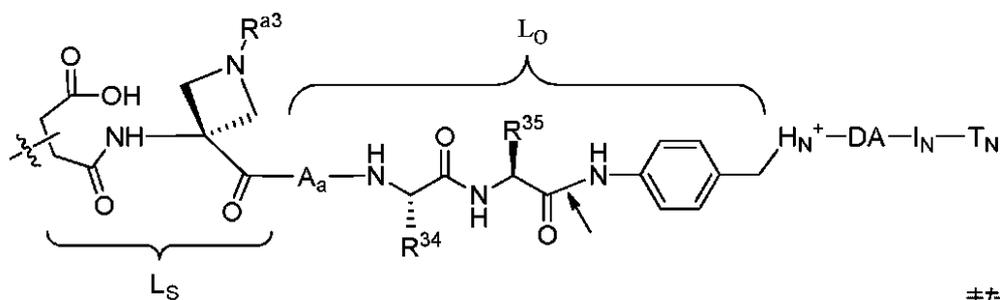
【化74-2】



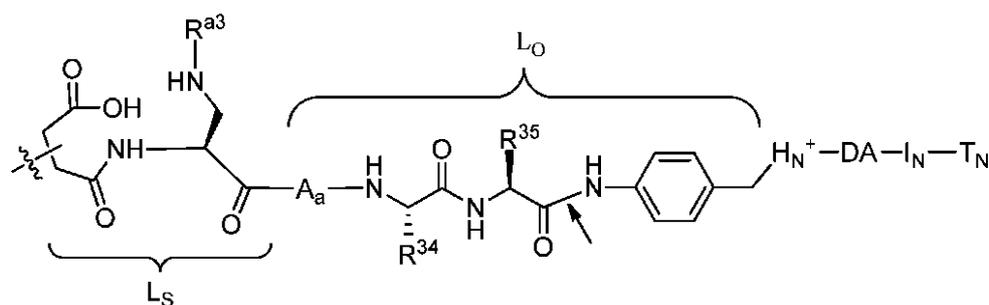
【0392】

で表され、式1bのリガンド薬物コンジュゲート化合物内のさらに好ましいL_s-を含有する薬物リンカー部分(式中、下付き文字pは、四級化上記薬物リンカー部分の制御された加水分解由来のp'で置き換えられている)は、

【化75】



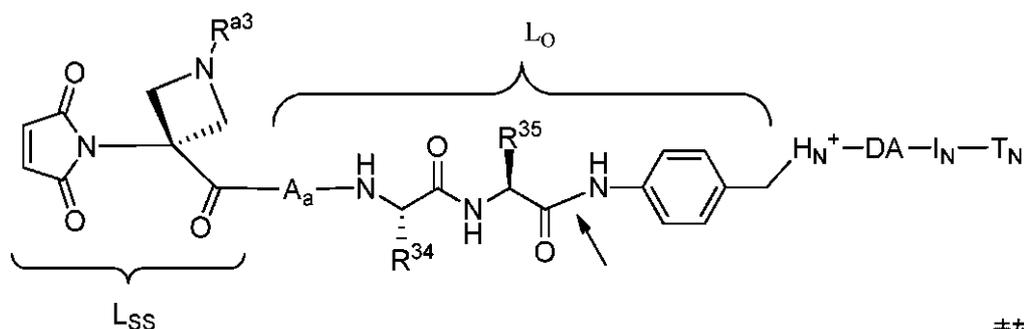
または



【0393】

で表され、式Iaの対応するさらに好ましい薬物リンカー化合物は、

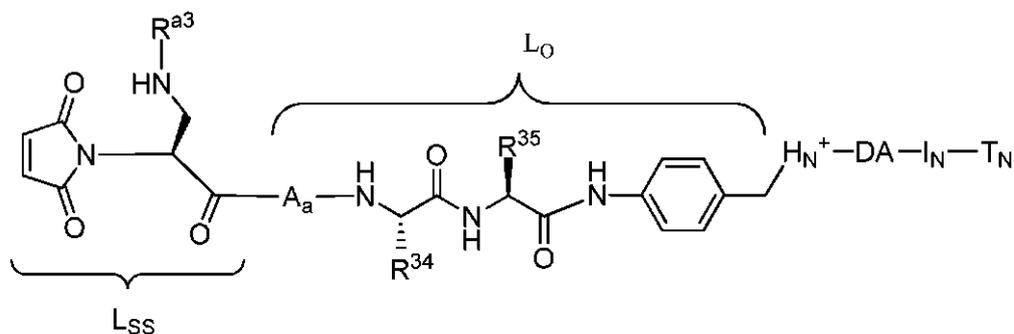
【化76-1】



または

10

【化76-2】



20

【0394】

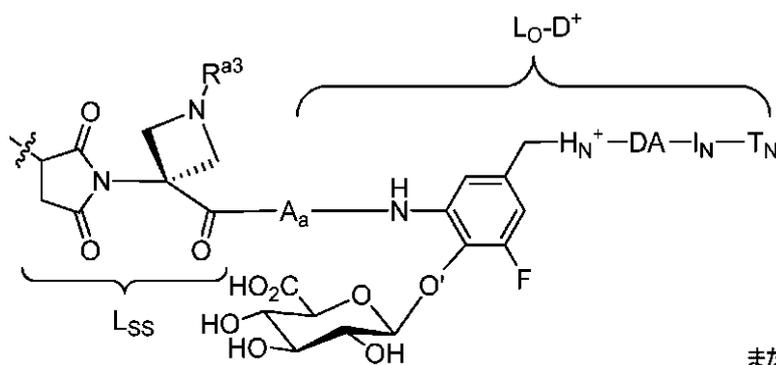
で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、示されたアニリド結合のプロテアーゼ切断は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始し、可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物の中にヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位およびペプチド切断可能な2次リンカーを有する四級化薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に記載される通りであり、 R^{a3} が結合している窒素原子は、 R^{a3} が窒素保護基以外である場合、必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態である。

【0395】

30

他のさらに好ましい実施形態では、グルクロニド単位を有する、 $-L_{ss}$ を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、 L_0 は構造 s_2 を有し、式 $1a$ のリガンド薬物コンジュゲート化合物内にヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有し、下付き文字 p は p' で置き換えられている）は、

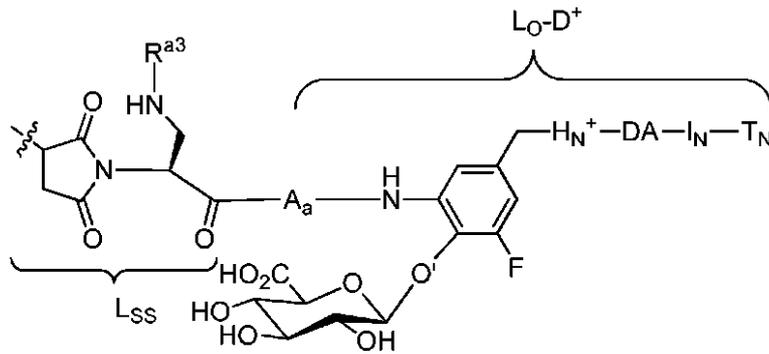
【化77-1】



または

40

【化 77 - 2】

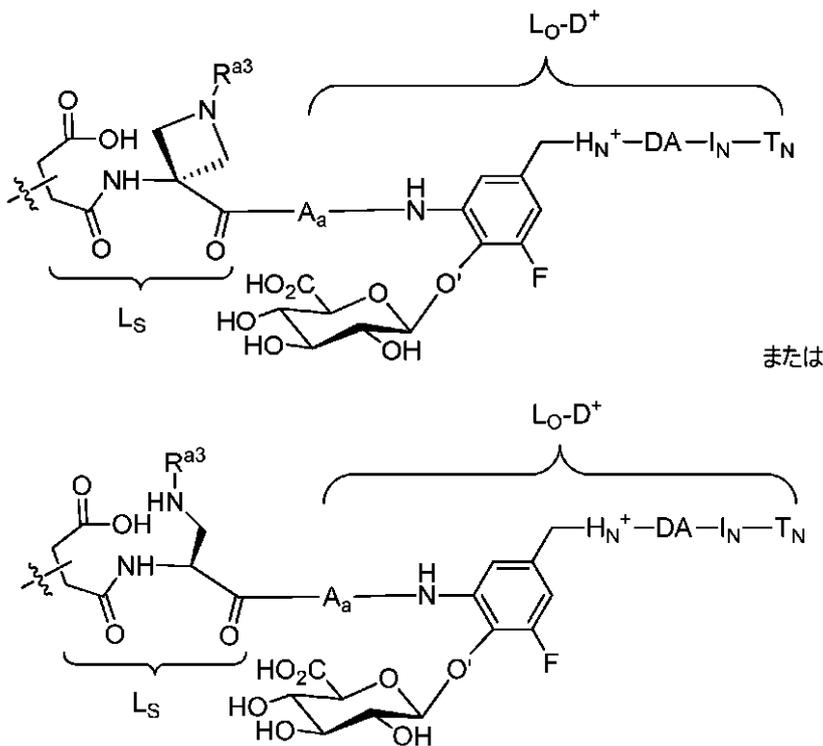


10

【0396】

で表され、式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート化合物中の上記 L_{SS} - を含有する薬物リンカー部分の制御された加水分解由来の L_S - を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられている）は、

【化 78】



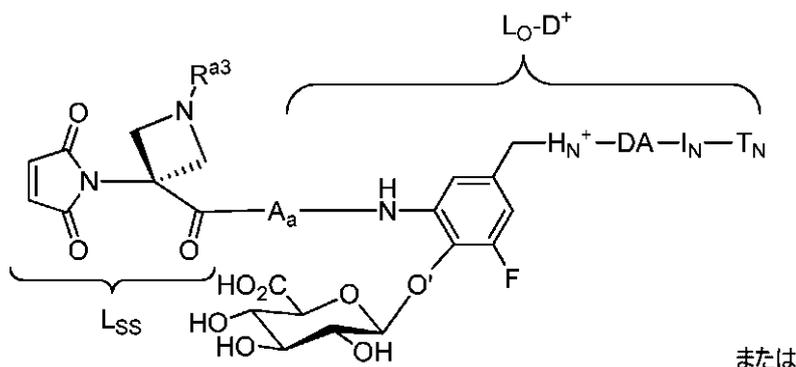
20

30

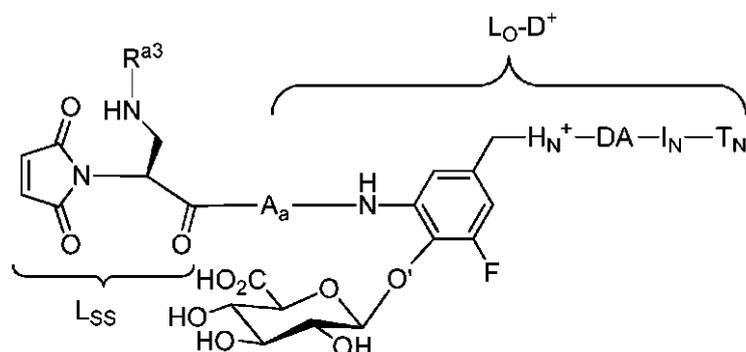
【0397】

の構造を有し、対応する式 I a の薬物リンカー化合物は、

【化79】



または



10

20

【0398】

で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、 O' はグリコシド結合した酸素原子を表し、この酸素原子への結合は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ のNAMPTi化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中に、ヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位およびグルクロニドベースの2次リンカーを有する薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に記載される通りであり、 R^{a3} が結合している窒素原子は、 R^{a3} が窒素保護基以外の場合、必要に応じてプロトン化されているか、または塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態である。

30

【0399】

上記の好ましいおよびさらに好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物の四級化薬物リンカー部分内の L_{SS} および L_S 構成成分は、一般式 $M^2 - A_R(BU) - A_O$ および $M^3 - A_R(BU) - A_O$ をそれぞれ例証し、式中、 BU は環式塩基性単位であり、 A_O としての $[HE]$ は $-C(=O)-$ であり、 M^2 はスクシンイミド部分であり、 M^3 はコハク酸アミド部分であり、薬物リンカー化合物の L_{SS} は、一般式 $M^1 - A_R(BU) - A_O$ を例証し、式中、 BU は環式塩基性単位で構成されるリガンド薬物コンジュゲートの代表的な L_{SS} 部分に対する前駆体である環式塩基性単位であり、式中、 M^1 はマレイミド部分であり、 A_O としての $[HE]$ は $-C(=O)-$ である。

40

【0400】

上記実施形態の一部では、下付き文字 a が1の場合、 A 、またはそのサブユニットは、上記 $L_R - L_O - D^+$ 構造(式中、 L_R は L_{SS} または L_S のいずれかである)のいずれかが1つの中で A_O に結合しており、好ましくは、独立して選択されるアミン含有酸(例えば、アミノ酸残基)に対応する構造を有し、アミン含有酸のカルボン酸末端は、エステルまたはアミドとして、好ましくはアミドとして、 W に結合し、その N 末端は式 $M^1 - A_R(BU) - A_O$ もしくは $M^2 - A_R(BU) - A_O$ の L_{SS} 、または式 $M^3 - A_R(BU) - A_O$ の L_S に結合し、式中、 BU はカルボニル含有官能基を介した環式塩基性単位である。それらの実施形態のいくつかでは、 A_O は $[HE]$ であるか、または $[HE]$ で構成され、 HE はカルボニル含有官能基であり、よって、そのカルボニル炭素は、下

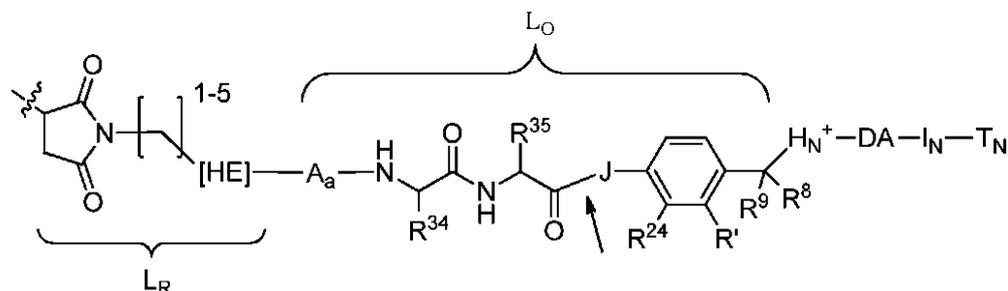
50

付き文字 a が 0 の場合、W の N 末端に結合し、または下付き文字 a が 1 の場合、A の N 末端もしくはそのサブユニットに結合している。

【0401】

W がペプチド切断可能単位であり、塩基性単位を有さない好ましい実施形態では、式 1 のリガンド薬物コンジュゲート化合物の L_R - を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、構造 s 1 の L_O を有する）は、

【化 8 0】

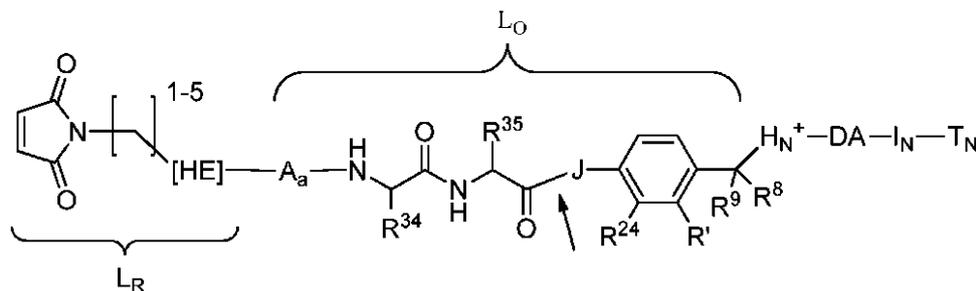


10

【0402】

で表され、対応する式 I の薬物リンカー化合物は、

【化 8 1】



20

【0403】

で表され、式中、J は $-N(R^{33})-$ 、O または S であり、 R^{33} は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 L_O 内の示された W - J 結合の切断は、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMPTi$ 化合物の放出を開始し、HE は必要に応じた加水分解促進単位であり、A は必要に応じた第 1 のストレッチャー単位であり、下付き文字 a は、A の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、 R^{34} および R^{35} は、ペプチド切断可能単位に対して以前に定義された通りであり、残りの可変基は、これらのペプチド切断可能単位で構成される薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に定義された通りである。

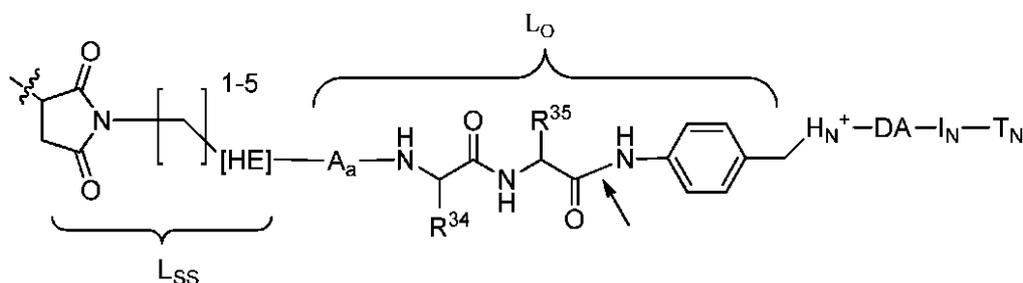
30

【0404】

さらに好ましい実施形態では、式 1 のリガンド薬物コンジュゲート化合物の $-L_R$ を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、構造 s 1 の L_O を有し、W はペプチド切断可能単位であり、ヘテロシクロ環式塩基性単位を有する）は、

40

【化 8 2】

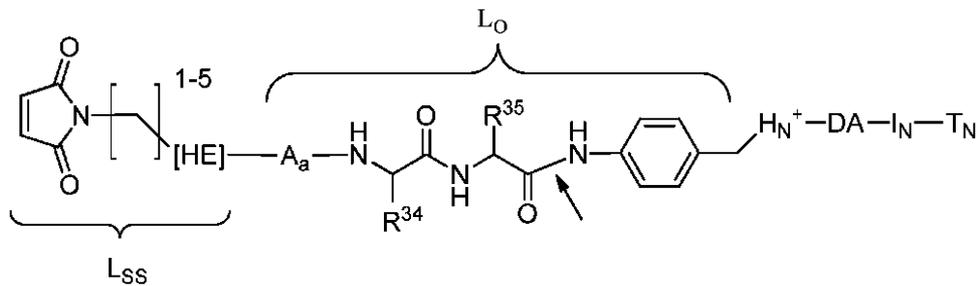


【0405】

50

で表され、対応する式 I の薬物リンカー化合物は、

【化 8 3】



10

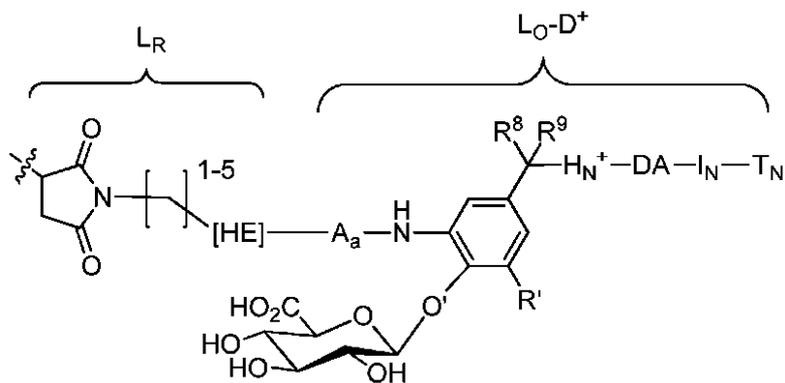
【0406】

で表され、式中、 L_0 内の示されたアニリド結合のプロテアーゼ切断は、NAMPTi 化合物または式 $H_N - DA - I_N - T_N$ を有するその誘導体の放出を開始し、 T_N 、 I_N 、 DA および H_N / H_N^+ は、NAMPTi 化合物および四級化 NAMPT 薬物単位に対して定義されている通りであり、 R^{a3} が結合している塩基性窒素は、 R^{a3} が窒素保護基以外の場合、必要に応じてプロトン化され、 R^{34} および R^{35} は、ペプチド切断可能単位に対して以前に定義された通りであり、残りの可変基は、四級化薬物リンカー部分およびペプチド切断 2 次リンカーを有する薬物リンカー化合物に対して以前に定義された通りである。

【0407】

他の好ましい実施形態では、式 1 のリガンド薬物コンジュゲートにおいて W を置き換えている式 - Y (W) - のグルクロニド単位を有する、 $-L_R$ を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、 L_0 は構造 s 2 を有し、塩基性単位を有さない）は、

【化 8 4】

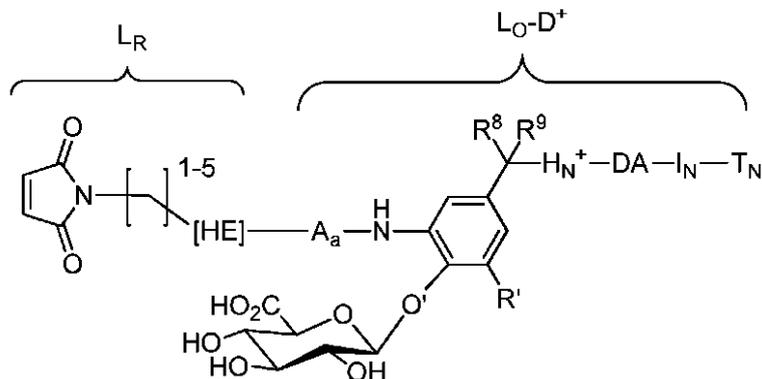


30

【0408】

の構造を有し、および対応する式 I の薬物リンカー化合物は、

【化 8 5】



40

【0409】

で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、 O' はグリコシドの結合し

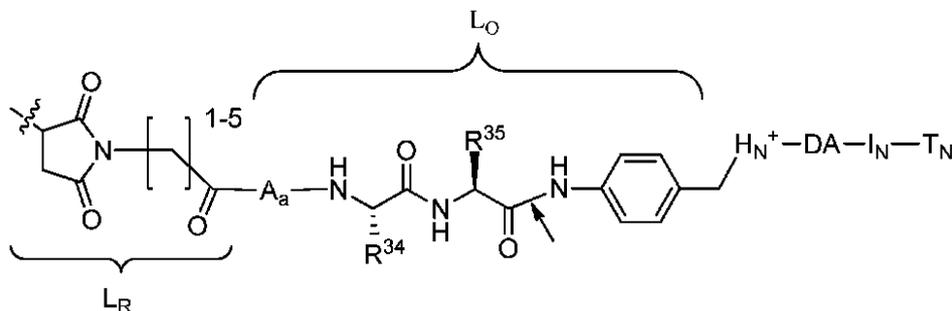
50

た酸素を表し、この酸素への結合は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中のグルクロニドベースの四級化薬物リンカー部分に対して以前に記載される通りである。

【0410】

さらに好ましい実施形態では、式 1 a のリガンド薬物コンジュゲート化合物内の $-L_R$ を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、下付き文字 p は p' で置き換えられ、構造 s_1 の L_O を有し、 W はペプチド切断可能単位であり、塩基性単位を有さない）は、

10

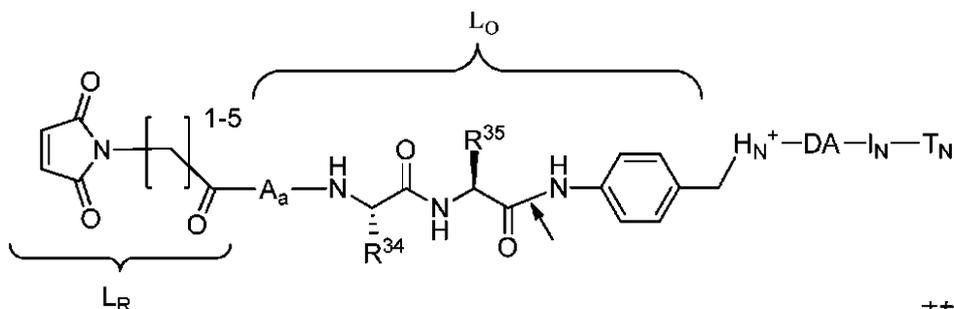


【0411】

で表され、対応するさらに好ましい式 I の薬物リンカー化合物は、

20

【化 87】



または

30

【0412】

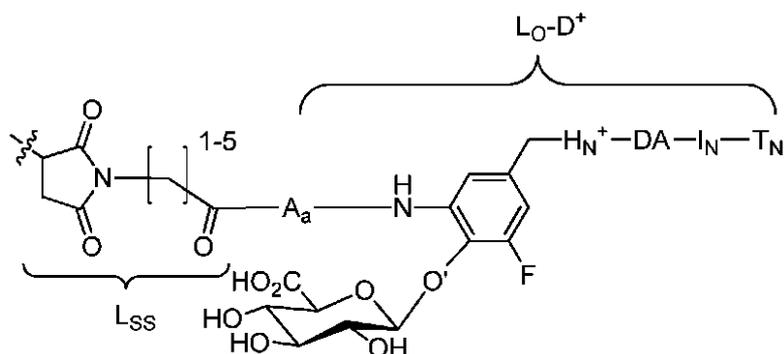
で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、示されたアニリド結合のプロテアーゼ切断は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の $NAMP Ti$ 化合物としての放出を開始し、可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中のペプチド切断可能な 2 次リンカーを有する四級化薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に記載される通りである。

【0413】

他のさらに好ましい実施形態では、グルクロニド単位を有する $-L_R$ を含有する四級化薬物リンカー部分（式中、 L_O は、構造 s_2 を有し、式 1 のリガンド薬物コンジュゲート化合物内に塩基性単位を有さず、下付き文字 p は p' で置き換えられている）は、

40

【化 8 8】

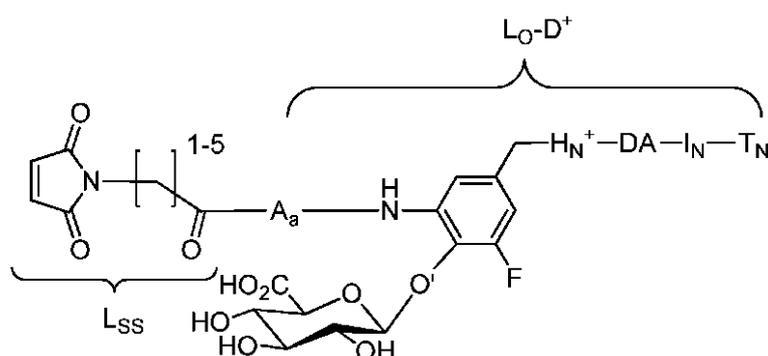


10

【0414】

で表され、対応する式 I の薬物リンカー化合物は、

【化 8 9】



20

【0415】

で表され、式中、 D^+ は $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ であり、 O' は、グリコシド結合した酸素原子を表し、この酸素原子への結合は、 D^+ の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ の NA $MPTi$ 化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、他の可変基は、リガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物中にグルクロニドベースの 2 次リンカーを有する薬物リンカー部分および薬物リンカー化合物に対して以前に記載される通りである。

30

【0416】

上記の好ましいおよびさらに好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートの四級化薬物リンカー部分内に塩基性単位を有さない L_R 構成成分は、一般式 $M^2 - A_R - A_O$ - および $M^3 - A_R - A_O$ - をそれぞれ例証し、式中、 A_O としての $[HE]$ は $-C(=O)-$ であり、 M^2 はスクシニミド部分であり、薬物リンカー化合物の L_R は、リガンド薬物コンジュゲートの代表的な L_R 部分に対する前駆体である塩基性単位を有さない、一般式 $M^1 - A_R - A_O$ - を例証し、式中、 M^1 はマレイミド部分であり、 A_O としての $[HE]$ は $-C(=O)-$ である。

【0417】

上記実施形態の一部では、下付き文字 a が 1 の場合、 A は、単一の単位として存在する場合、式 1、式 1 a もしくは式 1 b のリガンド薬物コンジュゲート組成物またはこれらの式 (下付き文字 p は p' で置き換えられている) のうちのいずれかの 1 つのその化合物中の上記 $-L_R - L_O - D^+$ 、 $-L_{SS} - L_O - D^+$ または $-L_S - L_O - D^+$ 構造のいずれか 1 つの中の A_O に結合しているか、または式 I、式 I a もしくは式 I b の上記 $L_R - L_O - D^+$ もしくは $L_{SS} - L_O - D^+$ 薬物リンカー化合物構造のうちの 1 つは、好ましくは、独立して選択されるアミン含有酸 (例えば、アミノ酸残基) に対応する構造を有し、アミン含有酸のカルボン酸末端は、エステルまたはアミドとして、好ましくはアミドとして W に結合し、その N 末端は、カルボニル含有官能基を介して、式 $M^1 - A_R - A_O$ - または $M^2 - A_R - A_O$ - の L_R 、式 $M^1 - A_R (BU) - A_O$ - もしくは $M^2 - A_R ($

40

50

B U) - A₀ - の L_{S S}、または式 M³ - A_R (B U) - A₀ - の L_S (式中、単位および B U は環式塩基性単位である) に結合している。それらの実施形態のいくつかでは、A₀ は [H E] であるか、または [H E] で構成され、H E はカルボニル含有官能基であり、よって、そのカルボニル炭素は、W がペプチド切断可能単位の場合、W の N 末端に、または W が式 - Y (W) - のグルクロニド単位の場合、A の N 末端に結合している。

【 0 4 1 8 】

上記実施形態の他において、下付き文字 a が 1 の場合、A は、独立して選択されるアミン含有酸 (例えば、アミノ酸残基) に対応する 2 つまたはそれよりも多くの異なるサブユニットとして存在し、A の近接するサブユニットは、サブユニットのアミン官能基を介して A₀ のカルボニル含有官能基に結合し、A の遠位のサブユニットのカルボン酸末端は、
10 エステルまたはアミドとして W に結合している。それらの実施形態のいくつかでは、A₀ は [H E] であり、または [H E] で構成され、H E はカルボニル含有官能基であり、よって、そのカルボニル炭素は、W がペプチド切断可能単位の場合、W の N 末端に、または W がグルクロニド単位の場合、A もしくはそのサブユニットの N 末端に結合している。

【 0 4 1 9 】

他の実施形態では、A またはそのサブユニットは、式 - L^P (P E G) - を有し、L^P は並列接続単位であり、P E G は P E G 単位である。それらの実施形態では、P E G 単位は合計 2 ~ 3 6 個のエチレンオキシモノマー単位を含有し、L^P は、アミン含有酸残基、好ましくは、W に共有結合しているアミノ酸残基で構成される。さらに好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートの薬物リンカー部分または薬物リンカー化合物のリンカー単位内の L^P の共有結合はアミド官能基を介して行われる。他のさらに好ましい実施形態では、P E G 単位は、合計 4 ~ 2 4 個の連続するエチレンオキシモノマー単位を含有する。
20

【 0 4 2 0 】

塩基性単位を有さない上記 - L_R - L_O - D⁺ リガンド薬物コンジュゲート下位構造、ヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する - L_{S S} - L_O - D⁺ および - L_S - L_O - D⁺ リガンド薬物コンジュゲート下位構造、塩基性単位を有さない L_R - L_O - D⁺ 薬物リンカー化合物構造、およびヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する L_{S S} - L_O - D⁺ 薬物リンカー化合物構造 (これらはプロテアーゼ切断可能なペプチド切断可能単位を有する) のうちのいずれか 1 つにおいて、好ましくは、R^{3 4} はメチル、イソプロピルまたは - C H (O H) C H₃ であり、R^{3 5} はメチル、
30 - (C H₂)₃ N H (C = O) N H₂ または - (C H₂)₂ C O₂ H である。

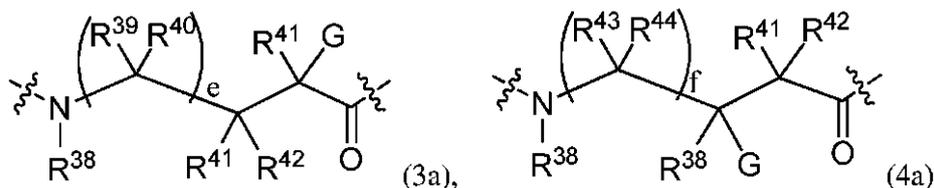
【 0 4 2 1 】

上記の、塩基性単位を有さない - L_R - L_O - D⁺ リガンド薬物コンジュゲート下位構造、ヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する - L_{S S} - L_O - D⁺ および - L_S - L_O - D⁺ リガンド薬物コンジュゲート下位構造、塩基性単位を有さない L_R - L_O - D⁺ 薬物リンカー化合物構造、およびヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する L_{S S} - L_O - D⁺ 薬物リンカー化合物構造 (これらはグルコシダーゼ切断可能なグルクロニド単位を有する) のうちのいずれか 1 つにおいて、好ましくは、R^{4 5} は - C O₂ H である。
40

【 0 4 2 2 】

A、W[']、Y が、D⁺ に関して直交の立体配置にある好ましい実施形態では、第 1 のストレッチャー単位 (A) は、単一の単位で、または 2 もしくはそれよりも多く、好ましくは 2 つのサブユニットの単位で存在し、単一の単位または各サブユニットは、独立して、式 (3) もしくは式 (4) に対して以前に定義された構造を有するか、または式 (3 a) もしくは式 (4 a) の構造 :

【化90】



【0423】

を有し、式中、下付き文字 e または f は 0 または 1 であり、G および $R^{39} \sim R^{44}$ は以前に定義された通りであり、式 (3)、(3a)、(4) および (4a) 構造のうち 10
 のいずれか 1 つのカルボニル部分に対する波線は、好ましくはアミド官能基を介した、A の J
 ' への結合部位を表し、これらの構造のうちいずれかの 1 つのアミノ部分への波線は、
 第 2 のストレッチャー単位 A_0 のカルボニル含有官能基への、または [HE] のカルボニ
 ル炭素への A_0 としての結合部位を表す。式 (3) または式 (4) の好ましい実施形態で
 は、L' は存在せず (すなわち、下付き文字 q は 0 である)、G は水素、 $-CO_2H$ また
 は $-NH_2$ または自然発生のアミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸またはリ
 シンなどの側鎖である。他の好ましい実施形態では、L' および K は炭素であり、 R^{41}
 、 R^{42} 、 R^{43} および R^{44} は存在するたびに水素である。他の好ましい実施形態では
 、 $R^{38} \sim R^{44}$ は存在するたびに水素である。他の好ましい実施形態は、K が窒素であり
 20
 、 R^{41} 、 R^{42} の一方が存在せず、他方が水素である式 (3) を有する。他の好まし
 い実施形態は、下付き文字 r が 1 であり、K が窒素であり、 R^{41} 、 R^{42} の一方が存在
 せず、他方が水素である式 (4) を有する。他の好ましい実施形態では、構造 (3) の下
 付き文字 p および q は両方とも 0 であるか、または構造 (4) の下付き文字 q および r は
 両方とも 0 である。他の好ましい実施形態は、下付き文字 p および q が両方とも 0 であり
 、K が、 R^{41} および R^{42} と一緒になって、 $-C(=O)-$ である構造 (3) を有する
 。他の好ましい実施形態は、下付き文字 q が 1 であり、L' が、 R^{43} および R^{44} と一
 緒になって、 $-C(=O)-$ である構造 (4) を有する。

【0424】

A、W、Y が D^+ に関して直線的立体配置にある好ましい実施形態では、第 1 のスト
 レッチャー単位 (A) は、存在し、W'、Y および D^+ が直交の立体配置にある好ましい実
 30
 施形態に対して上に記載されるような、同じ可変基の優先度を有する。このような好まし
 い実施形態では、式 (3)、(3a)、(4) および (4a) 構造のうちいずれか 1 つ
 のカルボニル部分に対する波線は、A が単一の単位の場合、A の、または A が複数のサブ
 ユニットを有する場合にはその遠位のサブユニットの、W の N 末端へのペプチド切断可能
 単位としての結合部位を表し、これらの構造のうちいずれかの 1 つのアミノ部分に対す
 る波線は、A が複数のサブユニットを有する場合には A の近接するサブユニットのカルボ
 ニル含有官能基への、または A が単一の別個の単位の場合には A_0 としての [HE] のカ
 ルボニル炭素への、結合部位を表す。

【0425】

他の好ましい実施形態では、A および A_0 は両方とも存在し、A またはそのサブユニッ
 トは、独立して、式 (3)、(3a)、(4) および (4a) からなる群から選択される
 40
 。さらに好ましい実施形態では、A またはそのサブユニットはアルファ-アミノ、ベータ
 -アミノまたは他のアミン含有酸残基である。さらに好ましい実施形態では、A またはそ
 のサブユニットはアルファ-アミノ、ベータ-アミノまたは他のアミン含有酸残基である
 。

【0426】

第 1 の必要に応じたストレッチャー単位が存在する、上記の、塩基性単位を有さない
 $L_R - L_O - D^+$ リガンド薬物コンジュゲート下位構造、ヘテロシクロ環式塩基性単位ま
 たは非環式塩基性単位を有する $-L_{SS} - L_O - D^+$ および $-L_S - L_O - D^+$ リガンド
 薬物コンジュゲート下位構造、塩基性単位を有さない $L_R - L_O - D^+$ 薬物リンカー化合
 50

物構造、ならびにヘテロシクロ環式塩基性単位または非環式塩基性単位を有する $L_{SS} - L_O - D^+$ 薬物リンカー化合物構造のいずれか 1 つにおいて、A またはそのサブユニットに対応する好ましいアミン含有酸残基は、構造 $-NH - X^1 - C(=O) -$ (式中、 X^1 は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ - アルキレンである) を有する。

【0427】

特に好ましいリガンド薬物コンジュゲートは、L (式中、L は L_R 、 L_{SS} または L_S 部分に結合した抗体リガンド単位である) に結合した上記 $-L_R - L_O - D^+$ 、 $-L_{SS} - L_O - D^+$ および $-L_S - L_O - D^+$ リガンド薬物コンジュゲート下位構造のうちのいずれか 1 つで表される。

【0428】

1.3.1 リガンド単位

【0429】

本発明の一部の実施形態では、リガンド単位は存在する。リガンド単位 (L) は、標的部分に特異的に結合するリガンド薬物コンジュゲートの標的化部分である。リガンド単位は、標的部分、または目的の他の標的分子としての機能を果たす細胞構成成分に選択的におよび特異的に結合することができる。リガンド単位は、リガンド薬物コンジュゲートの四級化薬物 (D^+) 単位を、特定の標的細胞集団に向かわせ、提示するように作用し、リガンド単位はこの特定の標的細胞集団と相互作用して、 D^+ を $NAMPTi$ 化合物として選択的に放出する。リガンド単位を提供する標的化剤として、これらに限定されないが、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドが挙げられる。例示的リガンド単位として、これらに限定されないが、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドにより提供されるもの、例えば、抗体、例えば、全長抗体およびその抗原結合断片など、インターフェロン、リンフォカイン、ホルモン、成長因子ならびにコロニー - 刺激因子が挙げられる。他の適切なリガンド単位は、ビタミン、栄養素輸送分子、または任意の他の細胞結合分子または物質由来のものである。一部の実施形態では、リガンド単位は非抗体タンパク質標的化剤由来のものである。他の実施形態では、リガンド単位は、タンパク質標的化剤、例えば、抗体由来のものである。好ましい標的化剤は、例えば、少なくとも約 80 Kd の分子量を有する、より大きな分子量のタンパク質である。

【0430】

標的化剤は、塩基性単位を有さない L_R 部分、または薬物リンカー化合物の L_{SS} 部分 (環式または非環式塩基性単位を含有する) と反応して、四級化薬物 - リンカー部分に共有結合しているリガンド単位を形成し、この四級化薬物 - リンカー部分は式 $-L_R - L_O - D^+$ または $-L_{SS} - L_O - D^+$ を有する。標的化剤は、これらが自然発生であるか、または非自然発生であるか (例えば、技術的に操作された) に関わらず、適当な数の結合部位を有し、または有するように修飾されて、必要な数の薬物 - リンカー部分 (下付き文字 p で定義される) を受け入れる。例えば、下付き文字 p の値を 6 ~ 14 にするためには、標的化剤は、6 ~ 14 の薬物 - リンカー部分への結合を形成することが可能でなければならない。

【0431】

標的化剤は、標的化剤の反応性のまたは活性化可能なヘテロ原子またはヘテロ原子含有官能基を介して薬物リンカー化合物のリンカー単位の L_R または L_{SS} 部分への結合を形成することが可能である。標的化剤上に存在することができる反応性のまたは活性化可能なヘテロ原子またはヘテロ原子含有官能基として、硫黄 (一実施形態では、標的化剤のチオール官能基由来)、 $C=O$ (一実施形態では、標的化剤のカルボニルまたはカルボキシル基由来) および窒素 (一実施形態では、標的化剤の第 1 級または第 2 級アミノ基由来) が挙げられる。一部の実施形態では、反応性のまたは活性化可能なヘテロ原子は、標的化剤の天然の状態での標的化剤、例えば、天然由来の抗体内に存在する、または他の実施形態では、化学修飾または遺伝子操作を介して、標的化剤に導入される。

【0432】

一実施形態では、標的化剤は、チオール官能基の硫黄原子を介してリガンド薬物コンジ

10

20

30

40

50

ユゲート化合物の四級化薬物リンカー部分に結合しているチオール官能基およびそれから誘導されたリガンド単位を有する。

【0433】

別の実施形態では、標的化剤は、活性化したエステル（これらに限定されないが、N-ヒドロキシスクシンイミド、ペンタフルオロフェニル、およびp-ニトロフェニルエステルを含む）と反応する、 L_R のリシン残基を有し、塩基性単位を有さず、よって、リガンド単位由来の窒素原子と、薬物リンカー化合物のリンカー単位由来のC=O官能基との間にアミド結合をもたらす。

【0434】

さらに別の実施形態では、標的化剤は、化学的に修飾することによって、1つまたは複数のチオール官能基を導入することができる、1つまたは複数のリシン残基を有する。その標的化剤由来のリガンド単位は、導入されたチオール官能基の硫黄原子を介してリンカー単位に結合している。リシンを修飾するために使用される試薬として、これらに限定されないが、N-スクシンイミジルS-アセチルチオアセテート(SATA)および2-イミノチオラン塩酸塩(トラウト試薬)が挙げられる。

10

【0435】

別の実施形態では、標的化剤は、化学的に修飾することによって、1つまたは複数の反応性チオール官能基を有する1つまたは複数の炭水化物基を有する。その標的化剤由来のリガンド単位は、導入されたチオール官能基の硫黄原子を介してリンカー単位に結合しているか、または標的化剤は、酸化することによって、アルデヒド(-CHO)基を提供する1つまたは複数の炭水化物基を有する(例えば、Laguzzaら、1989年、J. Med. Chem. 32巻(3号):548~55頁を参照されたい)。よって、対応するアルデヒドは、求核性窒素原子を有する薬物リンカー化合物の L_R 部分と反応することが可能である。標的化剤上のカルボニル基と反応することが可能な L_R 上の他の反応部位として、これらに限定されないが、ヒドラジンおよびヒドロキシルアミンが挙げられる。薬物リンカー部分の結合のためのタンパク質の修飾に対する他のプロトコルは、Coliganら、Current Protocols in Protein Science、2巻、John Wiley & Sons(2002年)(本明細書に参照により組み込まれている)に記載される。

20

【0436】

好ましい実施形態では、薬物リンカー化合物の L_R または L_{SS} の反応性基(時には L_R' または L_{SS}' として示され、よって、それがそれぞれ L_R または L_{SS} に対する前駆体であることを示す)は、マレイミド(M^1)部分であり、 L の、薬物リンカー部分の L_R または L_{SS} への共有結合は、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子を介して達成され、よって、チオ置換スクシンイミド(M^2)部分はマイケル付加を介して形成される。一部の実施形態では、反応性チオール官能基は、標的化剤の天然の状態での標的化剤上に存在する、例えば、天然由来の残基であるか、または他の実施形態では、化学修飾および/または遺伝子操作を介して標的化剤に導入される。

30

【0437】

薬物コンジュゲーションの部位は、コンジュゲーションの容易さ、薬物-リンカー安定性、生成したバイオコンジュゲートの生物物理特性に対する効果、および*in vitro*細胞毒性を含めたいくつかのパラメーターに影響を与えることができることがバイオコンジュゲートに対して観察された。四級化薬物-リンカー安定性に関して、リガンド薬物コンジュゲート組成物またはその化合物を提供するための、標的化剤に対する四級化薬物-リンカー部分のコンジュゲーション部位は、脱離反応を受けるコンジュゲート四級化薬物-リンカー部分の能力、および四級化薬物リンカー部分を、リガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位から、リガンド薬物コンジュゲートの環境に存在する代替の反応性チオール官能基、例えば、血漿中の場合、アルブミン、遊離システイン、またはグルタチオン中の反応性システインチオールの硫黄原子へと移動させる能力に時には影響を与える。薬物リンカー部分への共有結合のための部位は、例えば、還元した鎖間ジスルフィドから、さらに優良なシステイン操作部位を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載さ

40

50

れるリガンド薬物コンジュゲートは、脱離反応の影響をあまり受けない部位（例えば、Kabataに記載のようなE U指数による位置239）でチオール残基にコンジュゲートしており、他の実施形態では、これらの影響をあまり受けない部位が、所望の四級化薬物含有量を達成するために他の部位に加えて使用される。

【0438】

さらに別の実施形態では、標的化剤は、抗体を有する標的化剤であり、反応性チオール官能基は、抗体に、例えば、システイン残基の導入により化学的に導入される。したがって、一部の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート化合物のリンカー単位は、導入されたシステイン残基の硫黄原子を介して四級化薬物リンカー部分にコンジュゲートしている。

【0439】

よって、さらに好ましい実施形態では、標的化剤は抗体であり、反応性チオール官能基は鎖間ジスルフィドの還元により生成され、よって、リンカー単位は、リガンド単位の還元された鎖間ジスルフィドのシステイン残基へのコンジュゲートである。他のさらに好ましい実施形態では、標的化剤は抗体であり、反応性チオール官能基は、リガンド単位の還元された鎖間ジスルフィドのシステイン残基および遺伝子操作で導入されたシステイン残基から得られる。

【0440】

コンジュゲートが、抗体の代わりに、非免疫反応性タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドリガンドを含む場合、有用な非免疫反応性タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドリガンドとして、これらに限定されないが、トランスフェリン、上皮成長因子（「EGF」）、ボンベシン、ガストリン、ガストリン-放出ペプチド、血小板由来増殖因子、IL-2、IL-6、形質転換成長因子（「TGF」）、例えば、TGF- α およびTGF- β など、牛痘成長因子（「VGF」）、インスリンおよびインスリン様成長因子IおよびII、ソマトスタチン、レクチン、ならびに低密度リポタンパク質由来のアポタンパク質が挙げられる。

【0441】

特に好ましい標的化剤は抗体であり、これは無傷の抗体を含む。実際に、本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、リガンド単位は抗体のものであってもよい。有用なポリクローナル抗体は、免疫された動物の血清から誘導された抗体分子の不均一な集団である。有用なモノクローナル抗体は、特定の抗原性決定因子（例えば、がん細胞抗原、ウイルス性抗原、微生物抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、化学物質、核酸、またはその断片）に対する均質な抗体の集団である。対象の抗原に対するモノクローナル抗体（mAb）は、一部の実施形態では、培養中の継続細胞株により抗体分子の産生を提供する、当技術分野で公知の任意の技術を使用することにより調製される。

【0442】

有用なモノクローナル抗体として、これらに限定されないが、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、またはキメラのヒト-マウス（または他の種）モノクローナル抗体が挙げられる。抗体として、全長抗体およびその抗原結合断片が挙げられる。ヒトモノクローナル抗体は、当技術分野で公知の多くの技術のいずれか1つで作製することができる（例えば、Tengら、1983年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、80巻：7308～7312頁；Kozborら、1983年、Immunology Today、4巻：72～79頁；およびOlssonら、1982年、Meth. Enzymol.、92巻：3～16頁）。

【0443】

一部の実施形態では、抗体は、標的細胞（例えば、がん細胞抗原、ウイルス性抗原、または微生物抗原）に免疫特異的に結合する、抗体の機能的に活性のある断片、誘導体もしくは類似体であるか、または腫瘍細胞もしくはマトリクスに結合している他の抗体である。この関連で、「機能的に活性のある」とは、断片、誘導体または類似体が標的細胞に免疫特異的に結合することができることを意味する。どのCDR配列が抗原に結合するかを決定するため、CDR配列を含有する合成ペプチドが、当技術分野で公知の任意の結合ア

10

20

30

40

50

ッセイ方法により、抗原との結合アッセイにおいて時には使用される（例えば、B I A コアアッセイ）（例えば、Kabatら、1991年、Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat Eら、1980年、J. Immunology、125巻（3号）：961～969頁を参照されたい）。

【0444】

他の有用な抗体として、抗体断片、例えば、これらに限定されないが、F(a b')₂断片、F a b断片、F v、単鎖抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、s c F v、s c F v - F V、または抗体と同じ特異性を有する任意の他の分子などが挙げられる。

10

【0445】

さらに、ヒトとヒト以外の部分との両方を含む、標準的な組換えDNA技法を使用して作製される、組換え型抗体、例えば、キメラおよびヒト化モノクローナル抗体は、一部の実施形態では、有用な抗体である。キメラ抗体は、異なる部分が、異なる動物種から誘導される分子であり、例えば、ネズミモノクローナルおよびヒトイムノグロブリンの定常領域から誘導される可変領域を有するものである。（例えば、これら全体が本明細書に参照により組み込まれている、米国特許第4,816,567号および米国特許第4,816,397号を参照されたい）。ヒト化抗体は、ヒト以外の種由来の1つまたは複数の相補性決定領域(CDR)およびヒトイムノグロブリン分子由来のフレームワーク領域を有する、ヒト以外の種由来の抗体分子である。（例えば、その全体が本明細書に参照により組み込まれている米国特許第5,585,089号を参照されたい）。このようなキメラおよびヒト化モノクローナル抗体は、当技術分野で公知の組換えDNA技法のいずれか1つによって、例えば、国際公開番号WO87/02671；欧州特許公開第0184187号；欧州特許公開第0171496号；欧州特許公開第0173494号；国際公開番号WO86/01533；米国特許第4,816,567号；欧州特許公開第012023号；Berterら、Science(1988年)240巻：1041～1043頁；Liuら、Proc.

20

Natl. Acad. Sci.(USA)(1987年)84巻：3439～3443頁；Liuら、J. Immunol.(1987年)139巻：3521～3526頁；Sunら、Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)(1987年)84巻：214～218頁；Nishimuraら、Cancer. Res.(1987年)47巻：999～1005頁；Woodら、Nature(1985年)314巻：446～449頁；Shawら、J. Natl. Cancer Inst.(1988年)80巻：1553～1559頁；Morrison、Science(1985年)229巻：1202～1207頁；Oiraら、BioTechniques(1986年)4巻：214頁；米国特許第5,225,539号；Jonesら、Nature、(1986年)(321巻：552～525頁；Verhoeyanら、Science(1988年)239巻：1534頁；およびBeidlerら、J. Immunol.(1988年)141巻：4053～4060頁に記載される通り、それぞれ具体的に本明細書に参照により組み込まれている方法を使用することによって、産生することができる。

30

【0446】

完全ヒト抗体が特に好ましく、一部の実施形態では、これは、内因性イムノグロブリン重鎖および軽鎖遺伝子を発現することができないが、ヒト重鎖および軽鎖遺伝子を発現することができる遺伝子組換えマウスを使用して産生される。

40

【0447】

抗体には、抗体がその抗原結合の免疫特異性を保持することを共有結合が許容する限り、いずれかで修飾された、すなわち、いずれかの種類の分子の共有結合で修飾された類似体および誘導体が含まれる。例えば、これらに限定されないが、抗体の誘導体および類似体として、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/封鎖基による誘導体化、タンパク質分解性切断、細胞抗体単位または他のタンパク質への連結などによりさらに修飾されたものが挙げられる。これらに限定されないが、特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンなどの存在下での代謝性合成を含めた、公知の技術による多くの化学修飾のどれでも使用することができる。さらに

50

、一部の実施形態では類似体または誘導体は、1種または複数種の非天然アミノ酸を含有する。

【0448】

一部の実施形態では、抗体は、Fc受容体と相互作用するアミノ酸残基における修飾（例えば、置換、欠失または付加）を有する。特に、このような抗体は、抗FcドメインとFcRn受容体との間の相互作用に参与していると特定されているアミノ酸残基における修飾を有する（例えば、その全体が本明細書に参照により組み込まれている、国際公開番号WO97/34631を参照されたい）。

【0449】

一部の好ましい実施形態では、がんの処置のための公知の抗体を使用することができる。別の特定の実施形態では、自己免疫疾患の処置のための抗体は、本発明の組成物および方法に従い使用される。

10

【0450】

ある特定の実施形態では、有用な抗体は、活性化したリンパ球上に発現する受容体または受容体複合体に結合することが可能である。それらの実施形態の一部では、受容体または受容体複合体は、イムノグロブリン遺伝子スーパーファミリーメンバー、TNF受容体スーパーファミリーメンバー、インテグリン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、主要な組織適合性タンパク質、レクチン、または補体制御タンパク質を含む。

【0451】

一部の実施形態では、抗体は、CD19、CD30、CD33、CD70またはLiv-1に特異的に結合する。

20

【0452】

抗体は、ヒト化抗CD33抗体（すべての目的のため、その全体が参照により本明細書に組み込まれているUS2013/0309223）、ヒト化抗6抗体（例えば、すべての目的のため、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、WO2013/123152を参照されたい）、ヒト化抗Liv-1抗体（例えば、すべての目的のため、その全体が参照により本明細書に組み込まれているUS2013/0259860を参照されたい）、またはヒト化AC10（hAC10）抗体（例えば、すべての目的のため、その全体が参照により本明細書に組み込まれているUS8,257,706を参照されたい）であってよい。抗体リガンド単位へのリンカー単位の例示的結合は、チオエーテル連結を介して行われる。チオエーテル連結は、鎖間ジスルフィド結合還元、導入されたシステイン残基、およびこれらの組合せの後で形成される。

30

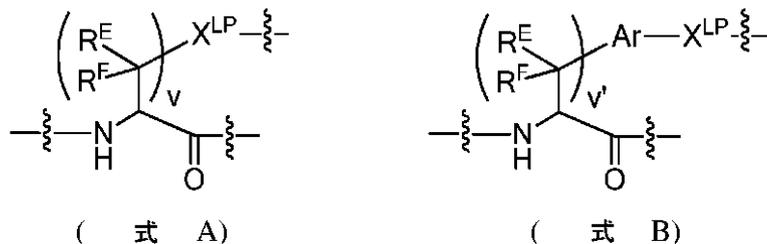
【0453】

1.3.2 並列接続単位

【0454】

一部の実施形態ではAまたはA₀は、式Aまたは式B：

【化91】



40

【0455】

の構造を有する並列接続単位（L^P）であり、式中、下付き文字vは1~4の範囲の整数であり、下付き文字v'は0~4の範囲の整数であり、X^{L P}は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖により提供されるか、または-O-、-NR^{L P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L P})-、-N(R^{L P})C(=O)N(R^{L P})-、および-N(R^{L P})C(=NR^{L P})N(R^{L P})-、も

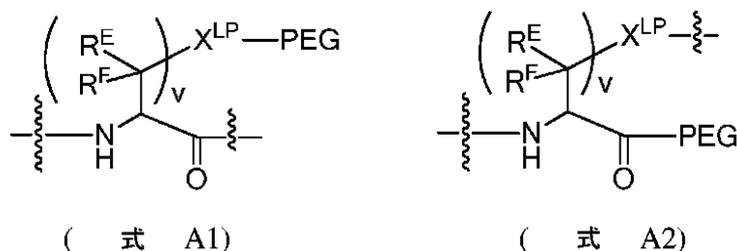
50

しくはヘテロシクロからなる群から選択され、各 $R^{L P}$ は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、好ましくは水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または $R^{L P}$ のうちの2つは、これらの介在原子と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、好ましくは必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、任意の残りの $R^{L P}$ は以前に定義された通りであり、 $A r$ は、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリーレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン、好ましくは必要に応じて置換されているフェニレンであり、各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリールおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは水素および必要に応じて置換されているフェニルからなる群から選択されるか、または R^E および R^F は、これらが結合している同じ炭素と一緒に、または隣接する炭素由来の R^E および R^F は、これらの炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{20}$ カルボシクロ、好ましくは必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F 置換基は以前に定義された通りであり、波線は、リガンド薬物コンジュゲートまたは薬物リンカー化合物構造内の式 A または式 B 構造の共有結合を示す。

【0456】

一部の実施形態では、 $-L^P(PEG)-$ は、式 A1 または A2 の構造：

【化92】



【0457】

を有し、式中、可変基は式 A で定義されている通りである。

【0458】

好ましい実施形態では、 L^P は、 $X^{L P}$ が天然のまたは非天然アミノ酸側鎖により提供される式 A1 の構造を有する。

【0459】

式 A、式 A1、式 A2 または式 B の好ましい実施形態では、 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、および $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される。式 A、式 A1 または式 A2 の好ましい実施形態では、 $X^{L P}$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ および $-C(=O)-$ からなる群から選択される。

【0460】

一部の実施形態では、 L^P は、これらのそれぞれが D-または L-立体化学的立体配置にある、リシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、ペニシラミン、セリンおよびスレオニンからなる群から選択される。

【0461】

他の実施形態では、 L^P は、これらのそれぞれが D-または L-立体化学的立体配置にある、リシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、およびペニシラミンからなる群から選択される。

【0462】

他の実施形態では、 L^P は、D-または L-立体化学的立体配置にある、チオール含有アミノ酸残基である。チオール含有アミノ酸は好ましくはシステイン、ホモシステイン、またはペニシラミンである。

【0463】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、 L^P はアミノアルカン二酸残基である。好ましいアミノアルカン二酸は、*N*-アルキルアミノアルカン二酸、2-アミノヘキサン二酸、2-アミノヘプタン二酸および2-アミノオクタン二酸 (*H*-*A s u*-*O H*) である。

【0464】

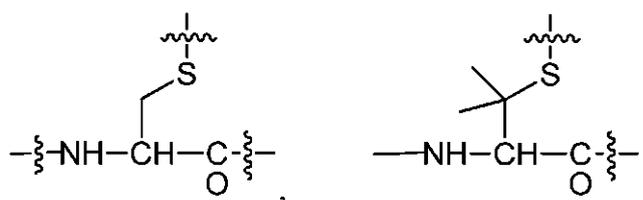
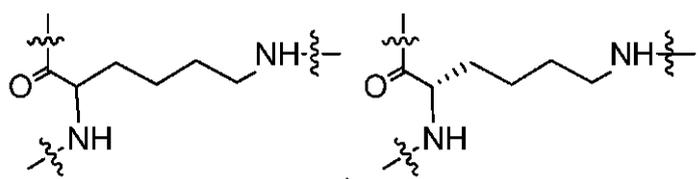
他の実施形態では、 L^P は、ジアミノアルカン酸残基である。好ましいジアミノアルカン酸は *N*-アルキル-ジアミノ-アルカン酸、*N,N*-ジアルキルアミノ-アルカン酸、*L*-ジアミノ酪酸 (*H*-*D a b*-*O H*)、および *L*-ジアミノプロピオン酸である。

【0465】

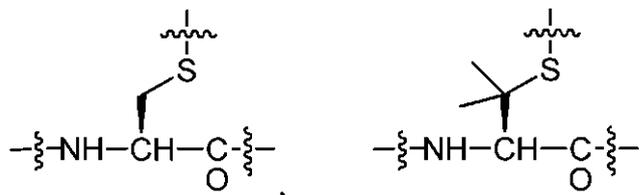
好ましい実施形態では、 L^P に対するリシン、システインまたはペニシラミンアミノ酸残基は以下に示され、

10

【化93】



20



30

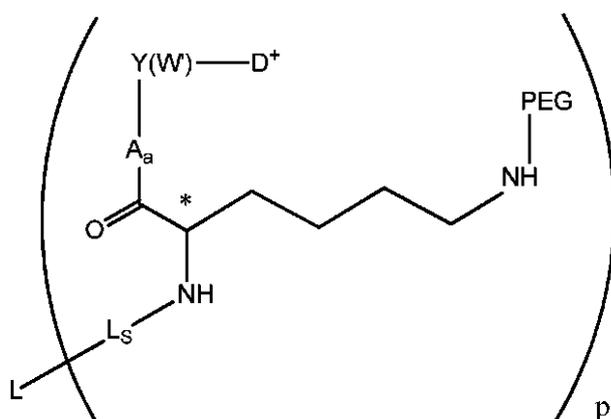
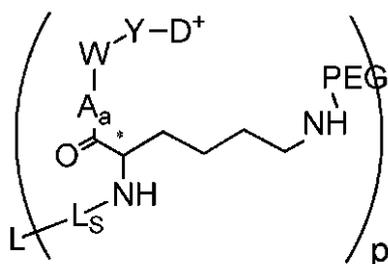
【0466】

式中、波線は、薬物リンカー部分または薬物リンカー化合物のリンカー単位内の L^P (*P E G*) - の *P E G* と L^P との共有結合点を示す。

【0467】

リシンを L^P 単位として有する好ましいリガンド-薬物コンジュゲートは、以下に示されており、式中、*L*、*L_S*、*A*、*A_O*、*W*、*W'*、*Y*、*D⁺*、*P E G*、および下付き文字 *a* および *p* は本明細書に記載される通りである。示された (***) 位置における (*R*) - および (*S*) - 立体異性体は、本明細書での使用に対して適切である。

【化 9 4】



10

20

【0468】

1.3.3 PEG 単位

【0469】

本明細書で教示される PEG 単位は、リガンド薬物コンジュゲート内の四級化薬物 - リンカー部分の疎水性四級化 NAMP T 薬物単位および他の疎水性構成成分の適切なレベルの疎水性マスキングを付与するように設計されている。その理由により、本明細書で教示されたような PEG 単位の組み込みは、そのリガンド単位に対応し、またはそれに組み込まれている非コンジュゲート標的化剤と比較して、生成したリガンド薬物コンジュゲートの薬物動態に負に影響する疎水性四級化 NAMP T 薬物単位に対して特に適切である。それらのより乏しい薬物動態は、リガンド薬物コンジュゲートの四級化 NAMP T 薬物単位に組み込まれ、またはこれに対応する疎水性 NAMP T i 化合物またはその誘導体の疎水性に時には起因する、より高い血漿クリアランスを含む。よって、非コンジュゲート標的化剤と比べて、有意により大きな血漿クリアランスを示し、これに対応してより低い血漿曝露を示す疎水性の四級化 NAMP T 薬物単位を有するリガンド薬物コンジュゲートは、式 - L^p (PEG) - (式中、L^p は並列接続単位であり、PEG は PEG 単位である) のストレッチャー単位またはそのサブユニットを有するその疎水性四級化 NAMP T 薬物単位が結合しているリンカー単位により恩恵を受けることになる。そのリンカー単位がこのようなストレッチャー単位で構成されるリガンド - 薬物コンジュゲートは、疎水性四級化 NAMP T 薬物単位の疎水性四級化薬物 - リンカー部分および L^p に結合している PEG 単位内の並列方向性により、それらのさらに好ましい薬物動態特性を有することになり、よって、薬物 - リンカー部分の他の疎水性構成成分によりさらに悪化され得る、血漿クリアランスに対する疎水性四級化 NAMP T 薬物単位の疎水性の負の影響は、十分に減少または本質的に排除される (すなわち、薬物 - リンカー部分の疎水性は遮蔽される)。

30

40

【0470】

PEG 単位は、並列接続単位においてリガンド - 薬物コンジュゲート (またはその中間体) に直接結合することになる。PEG 単位の他の末端 (または複数の末端) は、遊離状態となり、テザーされず、メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の適切な官能基の形態を取り得る。メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の適切な官能基は、PEG 単位の PEG キャッピング単位と呼ばれる末端 PEG サブユニットに対するキャップとし

50

て作用する。当業者であれば、PEG単位は反復ポリエチレングリコールサブユニットを含むことに加えて、非PEG物質もまた含有し得る（例えば、複数のPEG鎖の互いのカップリングを促進するまたは並列接続単位へのカップリングを促進する）ことを理解している。非PEG物質とは、反復-CH₂CH₂O-サブユニットの一部ではないPEG単位中の原子を指す。一部の実施形態では、PEG単位は、非PEG要素を介して互いに連結している2つのモノマーPEG鎖を含む。

【0471】

よって、一部の実施形態では、PEG単位は、L^{P'}（L^Pに対する前駆体）の反応性官能基を介して、L^Pのアミノ酸残基に共有結合している。反応性官能基は、活性化PEG分子が結合し得るものである（例えば、遊離のアミノまたはカルボキシル基）。例えば、N末端アミノ酸残基およびリシン（K）残基は遊離アミノ基を有し、C末端アミノ酸残基は遊離カルボキシル基を有する。スルフヒドリル基（例えば、システイン残基上に見出されるように）は、PEG単位のL^Pへの結合のために、L^{P'}の反応性官能基として使用することもできる。加えて、ポリペプチドのC-末端に活性化基（例えば、ヒドラジド、アルデヒド、および芳香族-アミノ基）を特異的に導入するための、酵素で補助する方法が記載される（Schwarzら（1990年）Methods Enzymol. 184巻：160頁；Roseら、（1991年）Bioconjugate Chem. 2巻：154頁；およびGaertnerら（1994年）J. Biol. Chem. 269巻：7224頁を参照されたい）。

10

【0472】

PEG単位の結合は、生成したリガンド-薬物コンジュゲートの薬物動態に2つの潜在的影響を有し得る。所望の影響は、薬物-リンカーの曝露された疎水性要素により誘発される非特異的相互作用の減少から生じるクリアランスの低減（および結果として起こる曝露の増加）である。第2の影響は所望しないものであり得、その四級化薬物リンカー部分のリンカー単位内に-L^P（PEG）-部分を有するリガンド薬物コンジュゲート化合物の分子量の増加から生じ得る体積および分布率の低減による。PEGサブユニットの数が増加すると、コンジュゲートの水力学半径が増加して、拡散率の低減をもたらす。ひいては、拡散率の低減が、リガンド-薬物コンジュゲートの腫瘍に浸透する能力を減退させ得る（SchmidtおよびWittrup、Mol. Cancer Ther.（2009年）8巻：2861~2871頁）。これら2つの競合する薬物動態学的効果のために、投与されるリガンド薬物コンジュゲート組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物のクリアランスを低減し、よって血漿曝露を増加させるのに十分に大きく、ただし、その拡散率を大きく減退させ、意図した標的細胞集団に到達するリガンド-薬物コンジュゲート化合物の能力を減少させ得る程までは大きくはないPEG単位を有することが望ましい。

20

30

【0473】

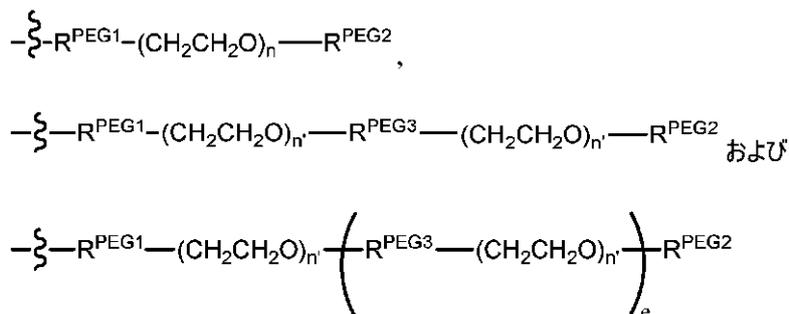
好ましい実施形態では、PEG単位は、2~72、2~60、2~48、2~36または2~24個のサブユニット、または4~72、4~60、4~48、4~36または4~24個のサブユニットまたは6~72、6~60、6~48、6~36または6~24個のサブユニット、または8~72、8~60、8~48、8~36または8~24個のサブユニット、または12~72、12~60、12~48、12~36または12~24個のサブユニット、または8~36、8~24または8~12個のサブユニットを有する、誘導体化された直鎖状の単一のPEG鎖である。

40

【0474】

本明細書に提供されている実施形態のいずれかで使用するのに好ましい直鎖状PEG単位は、以下の通り：

【化 9 5】



10

【0475】

であり、式中、波線は L^P への並列接続単位への結合部位を示し、 R^{PEG1} は PEG 結合単位であり、 R^{PEG2} は PEG キャッピング単位であり、 R^{PEG3} は PEG カップリング単位（すなわち、複数の PEG サブユニット鎖を一緒にカップリングするため）であり、下付き文字 n は、2 ~ 72、好ましくは 4 ~ 72、より好ましくは 6 ~ 72、8 ~ 72、10 ~ 72、12 ~ 72、6 ~ 24 または 8 ~ 24 から選択され、8 ~ 12 が特に好ましく、下付き文字 e は 2 ~ 5 であり、各下付き文字 n' は、独立して 1 ~ 72 から選択される。

【0476】

さらに好ましい実施形態では、72 個以下または 36 個の PEG サブユニットが PEG 単位中に存在する。他のさらに好ましい実施形態では、下付き文字 n は 8 または約 8、12 または約 12、または 24 または約 24 である。

20

【0477】

PEG 結合単位 (R^{PEG1}) は、PEG 単位の一部であり、PEG 単位の官能基を介して、PEG 単位を並列接続単位 (L^P) に接続するように作用する。PEG 単位の L^P への結合のための官能基として、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成するためのスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するためのアルデヒド、ケトン、またはヒドラジン基、オキシム結合を形成するためのヒドロキシルアミン、ペプチド結合を形成するためのカルボキシルまたはアミノ基、エステル結合を形成するためのカルボキシルまたはヒドロキシ基、スルホンアミド結合を形成するためのスルホン酸、カルバメート結合を形成するためのアルコール、およびスルホンアミド結合またはカルバメート結合またはアミド結合を形成するためのアミンが挙げられる。したがって、一部の実施形態では、PEG 単位は、ジスルフィド、チオエーテル、ヒドラゾン、オキシム、ペプチド、エステル、スルホンアミド、カルバメート、またはアミド結合を介して L^P に結合している。

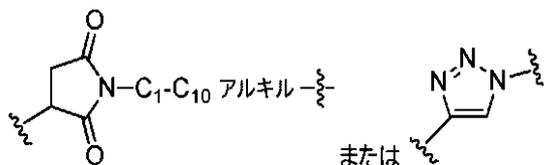
30

【0478】

一部の実施形態では、 R^{PEG1} は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - CO_2- 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{O}-$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - CO_2- 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{S}-$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル -、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル -、 $=\text{N}-(\text{O}$ または $\text{NH})-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{O}-$ 、 $=\text{N}-(\text{O}$ または $\text{NH})-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{NH}-$ 、 $=\text{N}-(\text{O}$ または $\text{NH})-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - CO_2- 、 $=\text{N}-(\text{O}$ または $\text{NH})-\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル - $\text{S}-$ 、

40

【化 9 6】



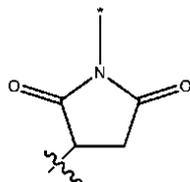
であり、式中、どの場合にも $C_1 \sim C_{10}$ は必要に応じて置換されている。

【0 4 7 9】

好ましい実施形態では、 R^{PEG1} は $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、トリアゾール連結基、または $-S-$ 、またはマレイミド連結基、例えば、

10

【化 9 7】



であり、式中、波線は L^P への結合部位を示し、アスタリスクは PEG 単位内の結合部位を示す。

【0 4 8 0】

PEG キャッピング単位 (R^{PEG2}) は、PEG 単位の一部であり、PEG 単位のテザーされた末端から遠位にある、そのテザーされない末端で PEG 単位を終端させるように作用する。

20

【0 4 8 1】

例示的实施形態では、 R^{PEG2} は、独立して、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-CO_2H$ 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-NH_2$ 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、または $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ であり、各 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、独立して選択され、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ および $C_1 \sim C_3$ は必要に応じて置換されている。

【0 4 8 2】

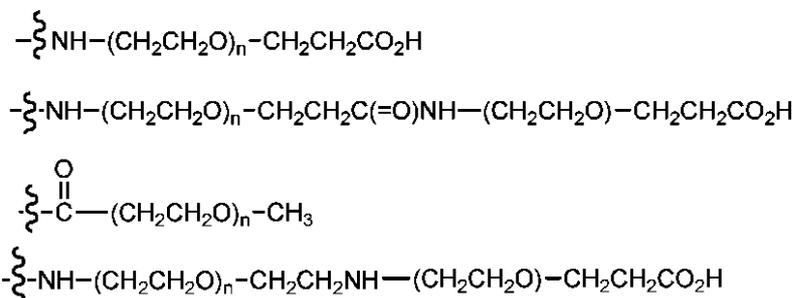
R^{PEG3} は、PEG 単位内に含有された連続する PEG サブユニットの 2 つの線状配列が存在する場合、PEG 単位の一部であり、これらの配列を一緒に連結して単一の直鎖にするように作用する。例示的实施形態では、 R^{PEG3} は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル $-C(O)-NH-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル $-NH-C(O)-$ 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-NH-$ 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-O-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル $-S-$ 、または $-C_2 \sim C_{10}$ アルキル $-NH-$ であり、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキルは必要に応じて置換されている。

30

【0 4 8 3】

本明細書に提供されている実施形態のいずれかにおいて使用することができる好ましい線状 PEG 単位は、以下の通り：

【化 9 8】



40

【0 4 8 4】

であり、式中、波線は、 L^P への共有結合部位を示し、各下付き文字 n は、独立して、4

50

～ 7 2、6～7 2、8～7 2、10～7 2、12～7 2、6～2 4、または8～2 4から選択される。一部の態様では、下付き文字 n は約 8、約 1 2、または約 2 4 である。

【0485】

PEG サブユニットについて言及する場合、および文脈に応じて、サブユニットの数は、例えば、リガンド-薬物コンジュゲートまたは中間体化合物（例えば、薬物リンカー化合物）の集団について言及する場合、および/または多分散系 PEG を使用する場合、平均数を表すことができることを認識されたい。

【0486】

1. 3. 4 切断可能単位

【0487】

切断可能単位は、リガンド薬物コンジュゲートの薬物リンカー部分内の 2 次リンカーの構成成分であるか、または薬物リンカー化合物のリンカー単位の構成成分であり、この切断可能単位は、酵素的にまたは非酵素的に作用した場合、2 次リンカー内の共有結合を破壊して、四級化 NAMP T 薬物 (D^+) の、NAMP T i 化合物としての放出を開始する反応部位を提供する。一部の実施形態では、その部位に対する反応性は、正常細胞と比較して、過剰増殖性細胞または過剰刺激免疫細胞（例示的異常細胞）内、またはその周辺でより高く、よって、その部位に対する作用は、リガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からのその化合物としての D^+ の放出の際に、NAMP T i 化合物を異常細胞に対して優先的に曝露する。それらの実施形態の一部では、切断可能単位は、正常細胞またはその活性もしくは存在量が、異常細胞もしくは望ましくない細胞の部位から離れた正常細胞の近くでより高いものと比較して、その活性または存在量が、過剰増殖性細胞、免疫刺激細胞または他の異常細胞もしくは望ましくない細胞内またはその周辺でより高い、酵素により切断可能な反応部位を含有する。好ましい実施形態では、W または W' は、酵素基質を提供し、ここで、W はペプチド切断可能単位の形態であり、W が式 - Y (W') のグルクロニド単位（式中、Y は自己犠牲型スペーサー単位である）で配置されているような場合、W' はグリコシド結合した炭水化物部分である。それらの実施形態の一部では、W または W' は、リガンド薬物コンジュゲート化合物の標的異常細胞への細胞内在化後に、酵素的に作動する可能性が高い。標的異常細胞の細胞膜上に、リガンド薬物コンジュゲート化合物の標的化部分（すなわち、リガンド単位）により認識される標的部分がより多く提示されることから、その内在化は、正常細胞と比較して、それらの細胞で生じる可能性が高い。したがって、標的細胞は、その四級化 NAMP T 薬物単位の放出の際、リガンド薬物コンジュゲート化合物から遊離した NAMP T i 化合物に、細胞内で曝露される可能性がより高くなる。一部の実施形態では、切断可能単位は、標的部位の条件下または標的細胞内で切断されやすい 1 つまたは複数の部位を含み、他の実施形態ではこのような部位を 1 つのみ有する。

【0488】

ペプチド切断可能単位は、プロテアーゼ、好ましくは調節性プロテアーゼに対する基質であり、W' はグリコシダーゼに対する基質であり、このプロテアーゼまたはグリコシダーゼは、標的細胞の細胞内に位置する（すなわち、W または W' の反応部位は、プロテアーゼまたはグリコシダーゼによりそれぞれ切断可能なペプチド結合またはグリコシド結合である）。それらの実施形態では、W/W' のペプチド結合またはグリコシド結合は、血清プロテアーゼまたはグリコシダーゼと比較して、細胞内調節性プロテアーゼまたはグリコシダーゼにより選択的に切断可能である。さらに好ましい実施形態では、それらの細胞内調節性プロテアーゼまたはグリコシダーゼは、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、標的異常細胞に対してさらに特異的である。他の実施形態では、W/W' は、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、標的異常細胞により多量に排出されるプロテアーゼまたはグリコシダーゼに対する基質であり、よって、W または W' は、排出されるプロテアーゼまたはグリコシダーゼによりそれぞれ選択的に切断可能である。また他の実施形態では、W/W' は、末梢の他の正常細胞と比較して、異常細胞の環境に特有である正常細胞内に存在する、または正常細胞に優先的に排出されるプロテアーゼまたはグリ

10

20

30

40

50

コシダーゼに対する基質である。

【0489】

他の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート化合物は、末梢の正常細胞と比較して、異常細胞の環境に特有である標的正常細胞に優先的に内在化し、よって、コンジュゲート化合物のW/W'に対する酵素的作用が、四級化NAMPT薬物単位をNAMPTi化合物として放出し、よって、付近の異常細胞がそのNAMPTi化合物に優先的に曝露される。

【0490】

それらの実施形態のいずれか1つでは、リガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカーまたは四級化薬物リンカー部分の中のWまたはW'は、自己犠牲部分で構成されるまたはこれからなるスペーサー単位(Y)に共有結合しており、よって、WまたはW'に対する酵素的作用は、その薬物リンカーまたはリガンド薬物コンジュゲート化合物の四級化薬物リンカー部分の-W-Y-D⁺のY-D⁺または-Y(W')-D⁺内のその単位の自己破壊を引き起こして、D⁺をNAMPTi化合物として放出し、その四級化NAMPTヘッド単位のヘテロシクリルまたはヘテロアリーの骨格窒素原子はもはや四級化されておらず、Wはペプチド切断可能単位を表し、-Y(W')-はWを置き換えるグルクロニド単位である。

【0491】

リンカー単位をプロセシングしてD⁺をNAMPTi化合物として放出させるのに必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は、正常細胞と比較して、標的異常細胞により優先的に産生される必要はないが、ただし、薬物化合物または部分の早期放出により所望しない副作用が引き起こされる程度まで、プロセシング酵素が正常細胞により排出されてはならない。他の場合には、必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は排出されてもよいが、四級化NAMPT薬物単位の所望しない早期放出を回避するために、プロセシング酵素は、異常細胞により引き起こされる異常環境に応答して、それが異常細胞により産生されるかまたは付近の正常細胞により産生されるかに関わらず、異常細胞の近くで排出され、その環境に局在したままであることが好ましい。その観点から、ペプチド切断可能単位としてのWまたはWが-Y(W')-で置き換えられているグルクロニド単位のW'は、自由に循環している酵素とは対照的に、異常細胞の環境において、またはこの内でプロテアーゼまたはグリコシダーゼにより優先的に作用されるように選択される。それらの場合には、リガンド薬物コンジュゲート化合物は、意図しない正常細胞の近くにその四級化NAMPT薬物単位をNAMPTi化合物として放出する可能性が低く、また、リガンド薬物コンジュゲート化合物に作用することを目的とする酵素を、細胞内で産生はするが排出はしない正常細胞へと内在化することもない。これは、このような細胞は、リガンド薬物コンジュゲート化合物による侵入に必要とされる標的部分を示す可能性が低いからである。

【0492】

一部の実施形態では、ペプチド切断可能単位としてのWは、異常細胞内に存在するプロテアーゼまたはこれら異常細胞の環境に局在しているプロテアーゼに対する基質を提供するアミノ酸で構成されるか、またはアミノ酸配列のうちの一つもしくは複数で構成され、もしくはこれからなる。よって、ペプチド切断可能単位は、自己犠牲型Yの自己犠牲型部分へのアミド結合を介してリンカー単位に組み込まれた、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド部分で構成されてもまたはこれからなってもよく、その部分はそのプロテアーゼに対する認識配列である。他の態様では、W'は式-Y(W')-のグルクロニド単位の中でWを置き換えており、W'は、必要に応じて置換されているヘテロ原子(E')へのグリコシド結合を有する炭水化物部分(Su)であり、このヘテロ原子は、許容される場合、本明細書に記載されるように必要に応じて置換されていてもよく、グリコシダーゼにより切断可能なグルクロニドの自己犠牲型スペーサー単位(Y)の自己犠牲型部分に結合しており、このグリコシダー

10

20

30

40

50

ぜは、異常細胞もしくは異常細胞の環境に特有である付近の正常細胞により優先的に産生されるか、または意図していない正常細胞と比較して、標的細胞上の標的部分により多く存在することから、その自己犠牲型スペーサー単位および炭水化物部分を有するリガンド薬物コンジュゲートが選択的に侵入するような細胞内に見出される。

【0493】

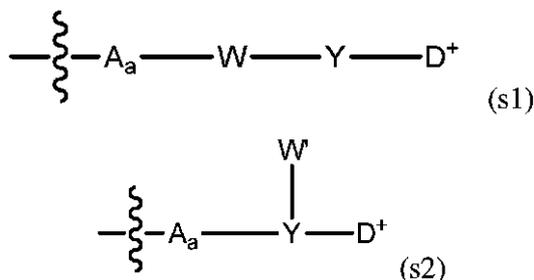
1.3.4 スペーサー単位

【0494】

2次リンカー(L₀)は、1つのこのような薬物単位のみ結合しており、PABまたはPAB関連の自己犠牲型スペーサー単位を有するリンカー単位の中で四級化NAMPT薬物単位(D⁺)に結合している場合、構造s1またはs2:

10

【化99】



【0495】

20

で表され、式中、構造s1において、Wはペプチド切断可能単位であり、YはPABまたはPAB型自己犠牲型スペーサー単位であり、好ましくはWとYとの間のペプチド切断可能単位のペプチド結合は、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するためにプロテアーゼにより切断可能であり、構造s2は、W-Yを式-Y(W')-のグルクロニド単位で置き換えることにより、構造s1に関係しており、式中、YはPABまたはPAB型スペーサー単位であり、W'はグリコシド結合した炭水化物であり、W'とYの間のグリコシド結合は、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を開始するために、グリコシダーゼにより切断可能であり、いずれの式Aも必要に応じた第1のストレッチャー単位であり、下付き文字aは、Aの不在または存在をそれぞれ示す、0または1である。

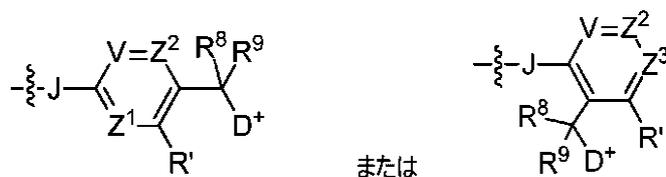
【0496】

30

例示的PABまたはPAB関連の自己犠牲型部分は、-D⁺に結合した2次リンカー中に存在する場合、遮蔽された電子供与基(EDG)およびD⁺に直接結合したベンジル位炭素で置換されている中心のアリーレンまたはヘテロアリーレンを有し、この遮蔽されたEDGおよびベンジル位炭素置換基は、互いにオルトまたはパラにある(すなわち、1,2または1,4置換パターン)。D⁺およびペプチド切断可能単位に直接結合した、PABまたはPAB-に関連した自己犠牲型部分を有する、例示的であるが、非限定的な自己犠牲型スペーサー単位の構造(この中で、中心の(ヘテロ)アリーレンは、1,4-または1,6-フラグメント化が、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出を可能にする、必要な1,2または1,4置換パターンを有する)は、

【化100】

40



【0497】

で表され、式中、Jに対する波線は、Jを介した、またはJを含む官能基を介した、ペプチド切断可能単位への共有結合部位を示し、Jはヘテロ原子であり、許容される場合、本明細書に記載されるように、必要に応じて置換されており(ある特定の必要に応じて置換されている-NH-部分のように)、D⁺は四級化NAMPT薬物単位であり、V、Z¹

50

、 Z^2 、 Z^3 は、独立して、 $=N$ または $=C(R^{24})$ -であり、各 R^{24} は、独立して、水素および $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール)- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル-、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールおよび($C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール)- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル-(必要に応じて置換されている)、ハロゲンおよび他の電子求引基および電子供与基からなる群から選択され、 R^7 は、水素または $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール)- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル-、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、または $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール)- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(必要に応じて置換されている)、電子供与基または電子求引基であり、 R^8 および R^9 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリールおよび $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール(必要に応じて置換されている)からなる群から選択されるか、または R^8 および R^9 は両方とも、これらが結合している炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{20}$ カルボシクロを規定する。好ましい実施形態では、 V 、 Z^1/Z^3 、 Z^2 のうちの一つまたは複数は $=CH-$ であり、いずれの残りは $=N$ または $=C(R^{24})$ -であり、 R^{24} は水素以外である。他の好ましい実施形態では、 R^7 は水素または電子供与基であり、これには、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、 $-OCH_3$ および $-OCH_2CH_3$ などが含まれ、または R^8 、 R^9 の一方は水素であり、他方は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。さらに好ましい実施形態では、2つまたはそれより多くの V 、 Z^1/Z^3 および Z^2 は $=CH-$ であり、いずれの残りは $=N$ または $=C(R^{24})$ -であり、 R^{24} は水素以外である。それらの好ましい実施形態のいずれか一つでは、 R^8 、 R^9 および R^7 がそれぞれ水素である実施形態がさらに好ましい。

10

20

【0498】

一部の実施形態では、ペプチド切断可能単位で構成されるリンカー単位の中で D^+ に結合している PAB または PAB 型部分を有する自己犠牲型スペーサー単位は、

【化101】



30

【0499】

の構造を有し、式中、窒素原子に隣接する波線は、 W への共有結合部位を示し、 W へのその結合はプロテアーゼにより切断可能であり、 R^{33} は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、よって、 $-N(R^{33})$ は、例示的な必要に応じて置換されているヘテロ原子であり、このヘテロ原子は、好ましくは水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、より好ましくは水素、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ で適切に置換されている。さらに好ましい実施形態では、 R^{33} は水素であり、よって、窒素原子は $-NH-$ 形態の非置換のヘテロ原子であり、 V 、 Z^1 および Z^2 はそれぞれ $=CH-$ であり、 R^{24} および R^7 は水素であるか、または V 、 Z^1 および Z^2 のうちの一つは $=N-$ もしくは $=C(R^{24})$ -であり、 R^{24} は電子供与基もしくは電子供与基であるか、または V 、 Z^1 および Z^2 のそれぞれは $=CH-$ であり、 R^{24} もしくは R^7 は電子供与基もしくは電子求引基である。好ましい R^{24} および R^7 電子供与基は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、より好ましくは、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ である。より好ましい実施形態では、 V 、 Z^1 および Z^2 のそれぞれは $=CH-$ であり、 R^{24} および R^7 はそれぞれ水素である。

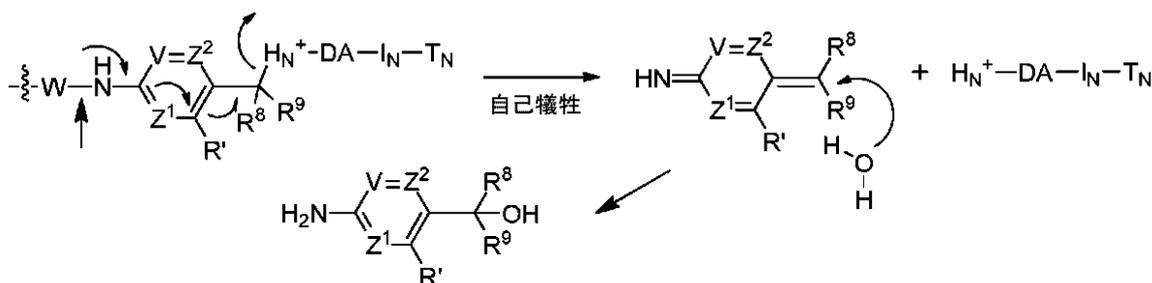
40

【0500】

理論に束縛されることなく、 R^{33} が $-H$ である Y の自己犠牲の機序は、ペプチド切断可能単位を有するリガンド薬物コンジュゲートおよび薬物リンカー化合物に対して以下のように例示される：

50

【化102】

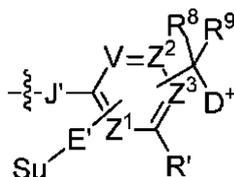


【0501】

10

一部の実施形態では、グルクロニド単位が式 - Y (W ') - を有する構造 s 2 において示されているような - Y (W ') - D ⁺ は、

【化103】



【0502】

20

の構造を有し、式中、J' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子であり、このヘテロ原子は、許容される場合、本明細書に記載されるように、O、Sおよび必要に応じて置換されている - NH - を含み、J' に対する波線は、安定した L_R、(好ましくは L_S または L_S) への、または前記ヘテロ原子もしくはそのヘテロ原子で構成される官能基を介した2次リンカーの残りへの共有結合部位(すなわち、酵素でプロセスされない、または標的部位において安定している)を示し、J' から独立して選択される E' は、電子供与部分、例えば、- O -、- S -、または - N (R^{3 3}) - などであり、R^{3 3} は上で定義された通りであり、E' の電子供与能力は、W' の炭水化物部分 (Su) へのその結合により減衰し、W' は、- E' - Su であり、E' に結合した Su は、グリコシダーゼに対する切断部位を提供し、E' および - C (R⁸) (R⁹) - D⁺ 部分のベンジル位炭素は、V、Z¹、Z² または Z³ で定義される位置で中心の(ヘテロ)アリーレンに結合し、これは、V、Z¹、Z²、Z³ のうちの少なくとも2つが = C (R^{2 4}) - であることを必要とし、一方の R^{2 4} 置換基は - C (R⁸) (R⁹) - D⁺ 部分であり、他方は W' であり、よって、W' および - C (R⁸) (R⁹) - D⁺ 部分は、切断の際に 1, 4 - または 1, 6 - 断片化を可能にして、D⁺ を NAMPTi 化合物として放出させるよう、1, 2 または 1, 4 の関係にあり、残りの可変基は、ペプチド切断可能単位に結合した PAB または PAB - 関連した自己犠牲型スペーサー単位に対して以前に定義された通りである。好ましい実施形態では、J' は - O -、- N (R^{3 3}) - であり、R^{3 3} は好ましくは水素または C₁ ~ C₄ アルキルであり、J' および四級化薬物リンカー部分の残りへの結合は切断可能であることを意図しない。他の好ましい実施形態では、W' および - C (R⁸) (R⁹) - D⁺ に結合していない残りの V、Z¹、Z²、Z³ 可変基の一方または

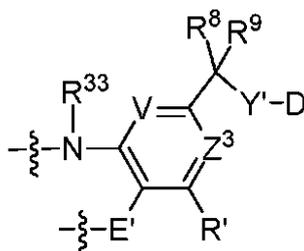
30

40

【0503】

一部の実施形態では、構造 s 2 の2次リンカー - D⁺ 部分に対して、D⁺ に結合している PAB または PAB 型部分を有する自己犠牲型スペーサー単位は、

【化104】



【0504】

の構造を有し、可変基は以前に定義された通りである。好ましい実施形態では、V、Z³の両方は =CH- である。他の好ましい実施形態では、R³³ は水素である。また他のより好ましい実施形態では、R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素であり、R' は水素である。

10

【0505】

自己犠牲型部分の中心の(ヘテロ)アリーレンは、D⁺の放出をモジュレートし、それが組み込まれているリガンド薬物コンジュゲートの生理化学的特性を改善し(例えば、疎水性を減少させる)、および/またはプロテアーゼまたはグリコシダーゼ切断に対する結合の感受性を増加させるために、1,2-または1,4-脱離の動態に影響を与えるようにさらに置換されていてもよい。例えば、W'のE'が、グリコシダーゼ切断に対する感受性を増加させるため、定義により、グリコシダーゼにより切断可能なグルクロニド単位内のグリコシド結合の酸素原子である場合、R'は、グリコシダーゼ切断への感受性を増加させることを意図した電子求引基であることができる。

20

【0506】

自己犠牲型構造の例示的なおよび非限定的例は、Alouaneら、「Self-immolative spacers: Kinetic aspects, structure-property relationships, and applications」、Angew. Chem. Int. 編(2015年): 54巻: 7492~7509頁; Blencoweら、「Self-immolative linkers in polymeric delivery systems」Polym. Chem. (2011年) 2巻: 773~790頁; Greenwaldら、「Drug delivery systems employing 1,4- or 1,6-elimination: poly(ethylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds」、J. Med. Chem. (1999年) 42巻: 3657~3667頁; および米国特許第7,091,186号、第7,754,681号、第7,553,816号、および第7,989,434号により提供され、これらすべては、参照により具体的に組み込まれているこれらの中に提供される構造および可変基と共に、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

30

【0507】

1.4 四級化NAMPT薬物単位

【0508】

四級化NAMPT薬物単位(D⁺)は、好ましくはその四級化NAMPTヘッド(H_N⁺)単位を介して、式1、式1aもしくは式1bのリガンド薬物コンジュゲート化合物(下付き文字pはp'で置き換えられている)のリンカー単位、または式Iもしくは式Iaの薬物リンカー化合物のリンカー単位のL₀に共有結合しており、リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物からの放出の際、その単位は、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体と相互作用可能なNAMPTi化合物のNAMPTヘッド単位(H_N)となる。その放出は、コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物のリンカー単位の2次リンカー(L₀)における酵素的プロセッシングの後で生じる。式1aおよび式Iaの中で、Wはペプチド切断可能単位であり、この単位は、好ましくはYへのペプチド結合の切断によりプロテアーゼによりプロセスされることが可能であり、Yは自己犠牲型スペーサー単位であり、式1bおよび式Ibでは、Wは、グルクロニド単位である-Y(W')で置き換えられ、Yは自己犠牲型スペーサー単位であり、W'は、グリコシダーゼにより切断可能であるグリコシド結合を介してそのスペーサー単位に結合している。

40

50

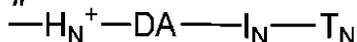
【0509】

好ましい実施形態では、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位は、適切な塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態で、一般式：

【0510】

【化105】

#



【0511】

を有し、ポンド記号(#)は、式1、式1a、式1b、式Iまたは式Iaの中で、H_N⁺の四級化窒素を介したL_Oへの共有結合部位を示し、H_N⁺は四級化NAMPTヘッド単位であり、DAはNAMPTドナー-受容体単位であり、I_NはNAMPT相互接続単位であり、T_NはNAMPTテール単位である。

10

【0512】

それらの実施形態では、H_N⁺は、NAMPTi化合物またはその誘導体のH_Nを組み込み、またはこれに対応し、H_Nを含むヘテロアリーの骨格窒素原子を介した、L_Oへの結合を介したH_Nの四級化から形式的に誘導され、このヘテロアリーの芳香族性は、H_N⁺内で維持されるかまたは破壊される。四級化NAMPT薬物単位の残りは、-H_N⁺または-H_N⁺-DAを提供するためのH_NまたはH_N-DAの共有結合の後で構築できることから、このような化合物の調製方式に関してはいかなる推測もされないため、その形式的四級化は、四級化NAMPT薬物単位の識別情報に制限を課さない。さらに、例えば、H_N⁺が、四級化されている骨格窒素原子を有する部分不飽和の複素環系で構成され、次いでこれが完全に芳香化される場合のように、四級化窒素はH_N⁺に対する前駆体のものでよい。

20

【0513】

一実施形態では、D⁺の、式H_N-DA-I_N-T_N(式中、H_NはNAMPTヘッド単位であり、他の可変基は、四級化NAMPT薬物単位に対して記載される通りである)のNAMPTi化合物としての放出の開始は、リガンド単位の2次リンカーの中のペプチド切断可能単位のプロテアーゼ切断から生じる。別の実施形態では、D⁺の放出の開始は、式H_N-DA-I_N-T_NのNAMPTi化合物を提供するための、2次リンカーにおけるグルクロニド単位のグリコシダーゼ切断と共に生じる。好ましい実施形態では、W-D⁺(式中、Wはペプチド切断可能単位である)の共有結合はプロテアーゼにより切断される。別の実施形態では、D⁺の、NAMPTi化合物としての放出の開始は、Yが自己犠牲型単位である式1、式1a、式1b、式Iまたは式IaにおいてWを置き換えている式-Y(W')-のグルクロニド単位のグリコシダーゼ切断から生じる。H_N⁺が部分不飽和の複素環系で構成されるそれらの実施形態のいずれかでは、D⁺の放出はNAMPTi化合物をもたらす、よって、複素環系はH_Nを含むヘテロ芳香族環系に変換される。

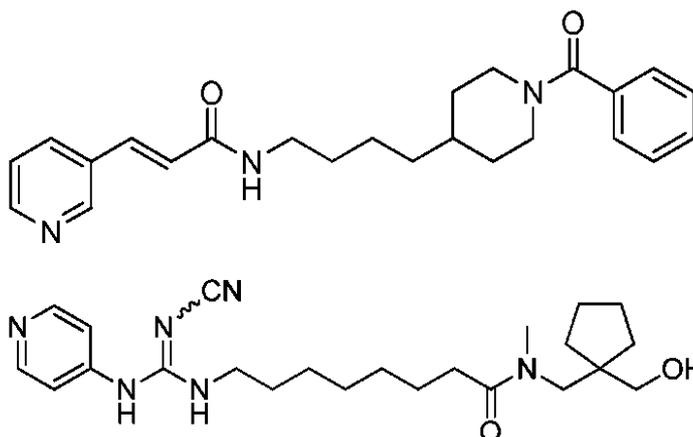
30

【0514】

NAMPTヘッド(H_N)、NAMPTドナー受容体(DA)、NAMPT相互接続単位(I_N)およびNAMPTテール(T_N)単位の組合せにより提供される特に好ましいNAMPTi化合物は、構造：

40

【化106】



10

【0515】

およびこれらに限定されないが薬学的に許容される塩を含めたその塩を有する。

【0516】

1.4.1 四級化NAMPTヘッド単位

【0517】

四級化NAMPTヘッド(H_N^+)単位は、式 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ の四級化NAMPT薬物(D^+)単位の構成成分であり、 H_N^+ は、 D^+ のNAMPTドナー受容体(DA)単位に共有結合し、またはこれを全体的または部分的に組み込んでおり、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ のNAMPT化合物中の H_N としての放出の際に、NAMPTの結合部位(ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)へのその酵素的変換前にはニコチンアミドのピリジン部分により通常占有されている)と相互作用することが可能である。一部の実施形態では、四級化NAMPTヘッド(H_N^+)単位、または $H_N^+ - DA$ 部分(H_N^+ は少なくとも部分的にDA単位を組み込んでいる)は、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアールまたは部分不飽和もしくは部分芳香族の $C_8 \sim C_{24}$ ヘテロシクリル(必要に応じて置換されている)であり、これらのうちのいずれか1つは、必要に応じて置換されている5または6員の、窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系で構成される。 H_N^+ 単位が少なくとも部分的にDA単位を組み込んでいるそれらの実施形態では、このような組込みは、好ましくは必要に応じて置換されている5または6員の芳香族または非芳香族環系の形態をとり、 H_N^+ を含む、必要に応じて置換されている6員の窒素ヘテロ芳香族環系の炭素骨格を介して H_N^+ に結合しているDA単位は、本明細書に記載される方式でその環系に形式的に環化して、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の6, 5-または6, 6縮合環系を有する $H_N^+ - DA$ 部分を規定する。

20

30

【0518】

好ましい実施形態では、 H_N^+ は、ピリジン模倣物のものであり、この模倣物の骨格窒素原子はリガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物の L_0 により四級化されており、ピリジン模倣物の必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアールまたは部分的に芳香族 $C_8 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルは、四級化前には、約-2~約7の間の pK_a を有し、他の骨格窒素原子で7より大きい pK_a を有するものはなく、したがって、弱塩基性であるか、または正常な生理学的条件下で本質的に帯電していないままであり、 H_N^+ を H_N へと変換させるように D^+ がNAMPT化合物として放出された場合、ニコチンアミドのピリジン部分が関与する1つまたは複数の相互作用により、酵素としての能力があるNAMPTダイマーのニコチンアミド結合部位と相互作用することが可能である。

40

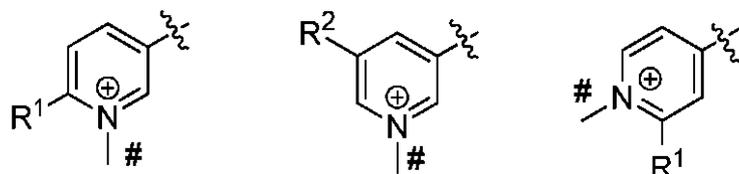
【0519】

一部の好ましい実施形態では、ピリジン模倣物は、その骨格窒素原子が四級化されて、 H_N^+ を提供する6員の必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成され、より好ましくは、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル(必要に応じて置換

50

されており、および/または、適切な場合には、必要に応じて置換されている C_5 もしくは C_6 ヘテロ環に必要に応じて縮合している) であり、ピリジニル部分は芳香族炭素原子により、ドナー受容体 (DA) 単位に結合している。したがって、四級化ピリジン模倣物由来のより好ましい H_N^+ は、構造:

【化107】



10

【0520】

の1つを有するもの、またはその塩、好ましくは薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、水素、電子供与基または電子求引基、好ましくは水素、 $-NH_2$ またはクロロであり、 R^2 はハロゲン、好ましくはフルオロであり、ポンド記号はリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー化合物または四級化薬物リンカー部分の L_0 結合部位を示し、波線は、DAへの共有結合部位を示し、これに隣接する芳香族炭素原子は、 $H_N^+ - DA$ (式中、 H_N^+ はDAの少なくとも一部を組み込んでいる) を提供するための、DAによる形式的な、必要に応じた環化の部位である。

【0521】

他の好ましい実施形態では、ピリジン模倣物は、5, 6-縮合した、必要に応じて置換されている、窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は H_N^+ を提供するために四級化されている。

20

【0522】

一部のより好ましい実施形態では、DAは、 H_N^+ に共有結合しており、その単位は必要に応じて置換されている6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される四級化ピリジン模倣物であり、その環系の芳香族骨格炭素原子へのその結合は、 H_N^+ へ環化し戻されることなく生じる。

【0523】

他のより好ましい実施形態では、DAは、 $H_N^+ - DA$ 部分 (DAは H_N^+ に少なくとも部分的に組み込まれている) を形成するために、その環系の隣接する骨格の芳香族炭素において、必要に応じて置換されている6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系を有する四級化ピリジン模倣物に少なくとも部分的に形式的に環化し戻されている。それらの好ましい実施形態の一部では、形式的環化は、DAのヘテロ原子を介して、または H_N^+ とDAとの間に導入された酸素、硫黄もしくは窒素ヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) を介して生じ、いずれの場合もドナー受容体 (DA) 単位の少なくとも一部を、5員の芳香族環系の形態で H_N^+ に組み込んで、完全芳香族または部分的に芳香族の6, 5-縮合環系を有する $H_N^+ - DA$ 部分を規定する。

30

【0524】

DAが、隣接する骨格の芳香族炭素において、四級化ピリジン模倣物に少なくとも部分的に形式的に環化し戻されて、 H_N^+ が少なくとも部分的にDAを組み込んでいる $H_N^+ - DA$ 部分を形成する他の好ましい実施形態では、DAは、非芳香族の5員環の形態で H_N^+ とDAとの間に導入された必要に応じて置換されているメチレンを介して、その隣接する骨格炭素原子に環化して、部分的に芳香族の6, 5-縮合環系を有する $H_N^+ - DA$ 部分を規定する。 $H_N^+ - DA$ 部分を規定するような実施形態は、時には総合的に四級化ニコチンアミド部分と呼ばれ、その $H_N^+ - DA$ 部分を有する D^+ が式 $H_N - DA - I_N - T_N$ のNAMPTi化合物として放出された場合、部分不飽和または部分的もしくは完全芳香族の四級化ニコチンアミド模倣物をもたらす。

40

【0525】

上述の実施形態のいずれか1つでは、より好ましくはピリジン模倣物としての H_N またはニコチンアミド模倣物としての $H_N - DA$ は、それぞれ H_N^+ および $H_N^+ - DA$ とし

50

て、四級化 N A M P T 薬物 (D^+) 単位に対応し、またはこれに組み込まれ、これらモノマーが酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体を形成する場合、薬物リンカー化合物、またはリガンド薬物コンジュゲート化合物の四級化薬物リンカー部分からの D^+ の、N A M P T i 化合物としての放出の際、N A M P T の一方のモノマー上の P h e 1 9 3 および / または他方のモノマーの T y r 1 8 ' と相互作用することが可能であり、各 N A M P T モノマーは N C B I 参照配列 N P _ 0 0 5 7 3 7 . 1 のアミノ酸配列を有する。理論に束縛されることなく、それらの相互作用は、それら 2 つのアミノ酸残基の一方または両方の芳香族側鎖と共に - オフセットスタッキングを生じることができる。

【 0 5 2 6 】

1 . 4 . 2 N A M P T ドナー受容体単位

10

【 0 5 2 7 】

N A M P T ドナー - 受容体 (D A) 単位は、 H_N - D A 部分として N A M P T ヘッド (H_N) 単位に、または四級化 N A M P T ヘッド (H_N^+) 単位に少なくとも部分的に結合している、または組み込まれている N A M P T i 化合物または四級化 N A M P T 薬物の単位の構成成分であり、さらにその化合物もしくは四級化単位の N A M P T 相互接続 (I_N) 単位にも結合している。ドナー - 受容体 (D A) 単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基で構成され、その官能基のヘテロ原子は H_N / H_N^+ に結合しているか、または D A はその官能基で構成される有機部分であり、有機部分の炭素原子は H_N / H_N^+ に結合しており、これは、一部の実施形態では、水素結合ドナーまたは受容体官能基が結合している炭素原子であり、一部の実施形態では、D A の有機部分の官能基ヘテロ原子または炭素原子の結合は、 H_N / H_N^+ の 5 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の 2 または 3 位における炭素骨格原子に対するものである。

20

【 0 5 2 8 】

他の実施形態では、D A の有機部分の官能基ヘテロ原子または炭素原子の結合は、 H_N の 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系の、または H_N^+ の 6 員の部分不飽和の窒素含有複素環系の 3 または 4 位におけるものであり、D A 単位は、D A のヘテロ原子を介して、または導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子もしくは芳香族の、必要に応じて置換されている窒素、酸素または硫黄原子を介して、どちらかの窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて、形式的に環化し戻され、よって、必要に応じて置換されている、部分的に芳香族のもしくは完全芳香族の縮合環系を有する H_N - D A 部分、または必要に応じて置換されている部分不飽和、部分芳香族のもしくは完全芳香族の環系を有する H_N^+ - D A 部分がもたらされる。

30

【 0 5 2 9 】

いずれの実施形態でも、D A の前記結合は、 H_N の 5 または 6 員の窒素含有芳香族環系あるいは H_N^+ の部分不飽和または部分的もしくは完全ヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するもので、窒素含有ヘテロ芳香族または複素環系の隣接する骨格炭素原子への前記形式的必要に応じた環化は、形式的環化以前の D A のドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持する。

【 0 5 3 0 】

好ましい実施形態では、 H_N はピリジン模倣物であり、よって、D A がピリジン模倣物に形式的に環化し戻されていても、いなくても、 H_N - D A - 部分はニコチンアミド模倣物である。D A が、少なくとも部分的にピリジン部分に形式的に環化し戻されているような実施形態では、こうすることによって、少なくとも部分的に D A 単位を組み込んでいる、部分的に芳香族または完全芳香族の 6 , 5 - または 6 , 6 - 縮合環系を形成する。よって、 H_N^+ および H_N^+ - D A - の好ましい実施形態では、D A の形式的環化を有さない四級化ピリジンまたはニコチンアミド模倣物は、5 または 6 員のヘテロアリアルであり、その骨格窒素原子は四級化され、これに D A が結合している。D A が H_N^+ に少なくとも部分的に形式的に環化し戻されているような実施形態では、 H_N^+ - D A - は、6 , 5 - または 6 , 6 - 縮合環系を有する部分不飽和または部分芳香族のヘテロシクリルであり、その 6 員の部分不飽和または芳香族の環系の骨格窒素原子は四級化され、少なくとも部

40

50

分的に D A 単位を組み込んでいるか、またはその 6 員の芳香族環系の骨格窒素原子が四級化され、少なくとも部分的に D A 単位を組み込んでいる 6, 5 - 縮合したヘテロアリールである。

【0531】

他の好ましい実施形態では、D A は必要に応じて置換されているアミド官能基で構成され、このアミド官能基は水素結合ドナーまたは D A の受容体官能基であり、ニコチンアミドのアミド官能基と同じ相互作用の 1 つまたは複数を有するニコチンアミド結合部位において、相互作用することが可能である。よって、四級化 N A M P T 薬物単位中の D A は、一部の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物から放出された場合、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体の N A M P T モノマーの S e r 2 7 5 と相互作用することが可能であり、各 N A M P T モノマーは N C B I 参照配列 N P _ 0 0 5 7 3 7 . 1 のアミノ酸配列を有する。それらの実施形態の一部では、D A のアミド官能基は、水素結合を介して、そのアミノ酸残基のヒドロキシル側鎖において、S e r 2 7 5 と相互作用することが可能であり、および / または水素結合で直接的に、もしくは水分子の仲介を伴う水素結合ネットワークを介して間接的に、A s p 2 1 9、S e r 2 4 1、および V a l 2 4 2 からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することも可能である。

10

【0532】

より好ましい実施形態では、D A は、必要に応じて置換されているアミド官能基（水素結合ドナーまたは受容体としての機能を果たす）、および必要に応じて置換されている C₂ ~ C₂₀ アルケニレンにより特徴付けられるアクリルアミドドナー受容体単位であり、このアルケニレンの s p² 炭素のうちの 1 個は、アミド官能基のカルボニル炭素に結合し、アミド官能基の窒素原子は、N A M P T 相互接続 (I_N) 単位への結合部位であり、アミド官能基に結合していない、アルケニレンの別の s p² 炭素は、その D A 単位の、H_N の必要に応じて置換されている 5 または 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系または H_N⁺ の 5 - または 6 員の部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系への共有結合部位である。他のより好ましい実施形態では、D A はそのアクリルアミドドナー受容体単位の生物学的等価体である。アクリルアミド D A 単位のアクリルアミド生物学的等価体は、酵素としての能力がある N A M P T ダイマーの境界面内の親化合物に起因する複数の相互作用を保持しつつ、H_N / H_N⁺ および I_N 単位を一緒に連結することによって、そのタイプの D A 単位と立体的および機能的に同等の有機部分である。

20

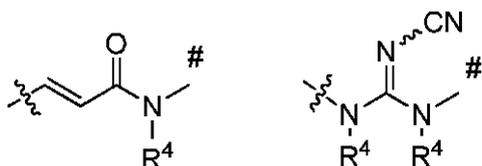
30

【0533】

好ましいアクリルアミド D A およびアミド生物学的等価体 D A 単位は、

【0534】

【化108】



40

【0535】

の構造、およびこれらに限定されないが、薬学的に許容される塩を含めた、その塩をそれぞれ有し、またはこれで構成され、式中、ポンド記号 (#) は、D A の I_N への共有結合部位を示し、波線は、H_N / H_N⁺ へのまたは H_N / H_N⁺ に結合している D A の残りへの共有結合部位を示し、アクリルアミド D A 単位の遠位の炭素原子は、H_N / H_N⁺ への前記形式的な必要に応じた環化の部位であり、各 R⁴ は、独立して、水素および必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択され、好ましくは水素、メチルおよびエチルからなる群から選択され、より好ましくは各 R⁴ は水素である。

【0536】

アクリルアミド D A 単位が、H_N の必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロ芳香族

50

環系の隣接する骨格炭素原子に、少なくとも部分的に、形式的に環化し戻されている場合、またはアクリルアミド DA 単位が、 H_N^+ の必要に応じて置換されている窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式もしくはヘテロ芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に、少なくとも部分的に、形式的に環化し戻されている場合、特に好ましい実施形態では、こうした環化は、 H_N の 6 員の必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロ芳香族環系に対して行われるか、またはその近接する sp^2 炭素原子と隣接する炭素原子との間に導入された、酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子（必要に応じて置換されている）を介して、アミド官能基に近接するアルケニレン部分の sp^2 炭素原子を介して、 H_N^+ の 6 員の必要に応じて置換されている窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系を介して行われて、 H_N の 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系に縮合した 5 員のヘテロ芳香族環系または H_N^+ の 6 員の窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系を規定する。6 員の必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロ芳香族環系がピリジン模倣物であり、これに結合している DA がアクリルアミド DA 単位の場合、DA が必要に応じて、記載されるような形式的な方式で H_N に環化し戻されている $H_N - DA$ 部分は時にはニコチンアミド模倣物と呼ばれる。6 員の必要に応じて置換されている、窒素含有、部分不飽和のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系が四級化ピリジン模倣物のものであり、これに結合している DA がアクリルアミド DA 単位の場合、DA が必要に応じて、記載されるような形式的な方式で H_N^+ に環化し戻されている $H_N^+ - DA$ 部分は、時には四級化ニコチンアミド模倣物と呼ばれる。他の $H_N - DA$ もしくは $H_N^+ - DA$ 部分またはニコチンアミドもしくは四級化ニコチンアミド模倣物は、上に記載されるようなアミド官能基またはその生物学的等価体を有し、またはこれで構成され、その形式的環化以前の H_N または H_N^+ が、立体的に許容される場合、それぞれピリジンまたは四級化ピリジン模倣物であるような実施形態において、必要に応じて、 H_N または H_N^+ に形式的に環化し戻されている。

10

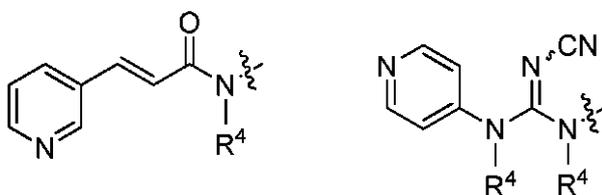
20

【0537】

DA が H_N に環化し戻されていない、特に好ましい $H_N - DA$ 部分またはニコチンアミド模倣物は、構造：

【0538】

【化109】



30

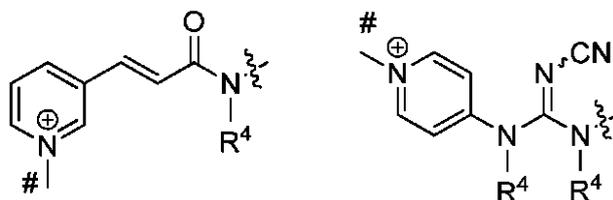
または

【0539】

その塩、好ましくは薬学的に許容される塩を有し、DA が H_N^+ に環化し戻されていない、特に好ましい $H_N^+ - DA$ 部分または四級化ニコチンアミド模倣物は、構造：

【0540】

【化110】



40

【0541】

の塩形態、好ましくは薬学的に許容される塩形態を有し、

【0542】

式中、各 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル

50

からなる群から選択され、好ましくは水素、メチルおよびエチルからなる群から選択され、より好ましくは、各 R^4 は水素であり、波線は、 I_N への共有結合部位を示し、ポンド記号 (#) は、薬物コンジュゲート化合物またはリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の L_0 への共有結合部位を示す。

【0543】

DA が H_N / H_N^+ に形式的に環化し戻されていても、いなくても、本明細書に記載される H_N / H_N^+ および DA 単位の様々な組合せにより形式的に誘導可能な、上記に具体的に列挙されていない他の $H_N - DA$ またはニコチンアミド模倣物および他の $H_N^+ - DA$ またはニコチンアミド模倣物が想定され、 H_N と DA の好ましい組合せは、NAMPTi 化合物またはその誘導体がその MM2 最小化立体配座である場合、 H_N の 5 または 6 員の窒素ヘテロ芳香族環系の DA に結合されていない、弱塩基性または帯電していない窒素と、その窒素原子から最も遠位の DA の原子との間の距離が約 7.0 ~ 約 7.3 オングストロームの範囲、より好ましくは約 7.1 ~ 約 7.2 オングストロームの範囲である。したがって、 H_N^+ と DA との好ましい組合せは、 $H_N - DA$ 中の H_N のまたはニコチンアミド模倣物の、弱塩基性または本質的に帯電していない窒素の四級化から形式的に誘導可能である。他の好ましい組合せでは、DA に結合した H_N / H_N^+ の原子と、その最小化立体配座の中で NAMPT テール (T_N) 単位が結合している NAMPT 相互接続 (I_N) 単位の原子との間の距離は、約 8.0 オングストローム ~ 約 9.5 オングストローム、より好ましくは約 8.3 オングストローム ~ 約 9.2 オングストロームの範囲である。

10

20

【0544】

1.4.3 NAMPT 相互接続単位

【0545】

NAMPT 相互接続 (I_N) 単位は、そのドナー受容体 (DA) およびテール (T_N) 単位を相互接続する NAMPTi 化合物または四級化 NAMPT 薬物単位の構成成分である。一部の実施形態では、 I_N は、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の中で DA とテール単位との間の領域中でトンネルを通し、テール単位が上述の相互作用の 1 つまたは複数に関与することを可能にして、NAMPTi 化合物をダイマー境界面に固着させる、疎水性の側のアミノ酸側鎖とのファンデルワールス相互作用に関与することが可能である。典型的には、相互接続単位の長さはまた、薬物リンカーまたはリガンド薬物コンジュゲート化合物からの D^+ の放出から生じる NAMPTi 化合物の結合上の溶媒到達可能な空間に向けて、 T_N を突出できるように選択される。その目的のため、 I_N の好ましい実施形態は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリーレン、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ ヘテロアリーレン、またはこれらの組合せからなる群から選択される疎水性残基で構成され、 $H_N - DA$ または $H_N^+ - DA$ への結合部位から遠位の疎水性残基の末端は、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロアルキレン、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロシクロまたは必要に応じて置換されている $-C_6 \sim C_{20}$ アリール - ($C_1 \sim C_4$) アルキル - で構成され、またはこれをさらに含有する NAMPT テール (T_N) 単位または I_N への結合のために必要に応じて官能化されており、 $H_N - DA$ または $H_N^+ - DA$ へのその結合のその部位から遠位の I_N の末端は、NAMPT テール (T_N) 単位への結合のために必要に応じて官能化されている。一部の非限定的実施形態では、必要に応じた官能化は、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ または $-NH-$ または $-C(=O)NH-$ (必要に応じて置換されている) により提供される。

30

40

【0546】

NAMPTi 化合物および四級化 NAMPT 薬物単位における H_N / H_N^+ 、DA および I_N の好ましい組合せにおいて、リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物からのその四級化薬物単位の放出から得られる NAMPTi 化合物の I_N または $I_N - T_N$ は、NAMPT の Val242、Ile309、Ile351、および His191 からなる群から選択される、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の NAMPT モノマーの 1 つまたは複数の、好ましくは 2 つまたはそれよりも多くのアミノ酸残

50

基と相互作用することが可能であり、このNAMPTモノマーは、NCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する。

【0547】

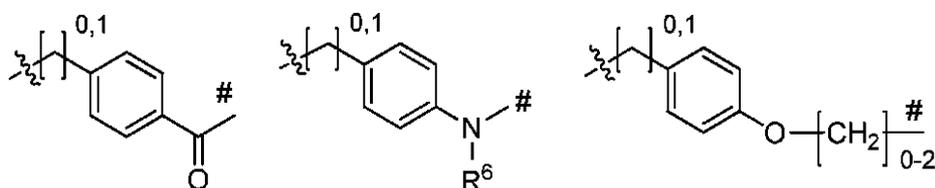
他の好ましい実施形態では、 I_N 単位は、 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6\sim C_{24}$ アリーレン- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6\sim C_{24}$ アリーレン- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6\sim C_{24}$ アリーレン-O-、 $-X^2-C_5\sim C_{24}$ ヘテロアリーレン- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5\sim C_{24}$ ヘテロアリーレン- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5\sim C_{24}$ ヘテロアリーレン-O-または $-X^2-C_3\sim C_{20}$ ヘテロシクロ- $[C(=O)]_{0,1}-$ であり、またはこれで構成され、このアリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、 X^1 は必要に応じて置換されている $C_5\sim C_7$ アルキレンであり、 X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $C_1\sim C_4$ アルキレンである。より好ましい実施形態では、 I_N は $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ または $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ である。それらの実施形態の一部では、 X_1 または X_2 の炭素原子は、 T_N が I_N に必要に応じて環化し戻されている部位である。

10

【0548】

他のより好ましい実施形態では、 I_N は、構造：

【化111】



20

【0549】

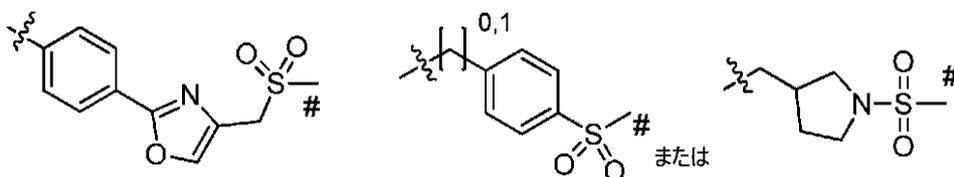
を有し、またはこれで構成され、波線は、DA、またはDAへ結合している I_N の残りへの共有結合部位を示し、ポンド記号(#)は、 T_N への共有結合部位を示し、 R^6 は水素または必要に応じて置換されている飽和または不飽和の $C_1\sim C_6$ アルキル、好ましくは $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ である。

30

【0550】

他のより好ましい実施形態では、 I_N は、構造：

【化112】



を有する、またはこれで構成される。

40

【0551】

1.4.4 NAMPTテール単位

【0552】

NAMPTテール(T_N)単位は、その相互接続(I_N)単位に結合しているNAMPT化合物または四級化NAMPT薬物単位の構成成分である。一部の実施形態では、NAMPTテール(T_N)単位は、必要に応じて置換されているアミノ-アルコール残基または必要に応じて置換されているカルボン酸-アルコール残基で構成され、このアミノ窒素またはカルボニル炭素原子は I_N 、または I_N に結合している T_N の残りに結合している。

【0553】

50

他の実施形態では、 T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分で構成され、このアミド窒素原子は I_N 、または I_N に結合している T_N の残りに結合しており、その原子は I_N に、または T_N の残りに必要に応じて、形式的に環化し戻されており、前記環化は式 $I_N - T_N$ 内に含まれる。一部の実施形態では、その必要に応じた環化は、本明細書で定義されたような I_N の X^1 または X^2 の炭素原子に対するものである。いずれの場合でも、ベンズアミド部分の芳香族環は、好ましくはベンズアミド部分のアミドカルボニル炭素原子が結合している部位に対して 3 または 4 位にある、ヒドロキシル、チオールまたはアミノ残基で必要に応じて置換されている。

【0554】

他の実施形態では、 T_N は、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールまたはこれらの組合せ（ビアリールの形態で独立して選択される）であり、もしくはこれで構成され、その芳香族原子は、 I_N 、または I_N に結合している T_N の残りに結合しており、その芳香族環は、ヒドロキシル、チオールおよびアミノ残基（必要に応じて置換されている）、およびハロゲンからなる群から選択される、必要に応じて、独立して置換されている 1 つもしくは置換基であるか、または T_N は窒素含有 $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルであり、もしくはこれで構成され、その骨格窒素原子は I_N に共有結合している。

10

【0555】

T_N の実施形態の上記好ましい群のうちのいずれか 1 つでは、 I_N への結合のための T_N の残りは、好ましくは、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_4$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロまたはこれらの組合せである。

20

【0556】

より好ましい T_N 単位は、構造：

【0557】

【化113】



を有するアミノアルコール残基、およびこれらに限定されないが薬学的に許容される塩を含めた、その塩であり、またはこれで構成され、式中、 X^c は、水素、ハロゲン、 $-OH$ または $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり、 R^4 は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくは水素またはメチルであり、波線は、 I_N に結合している T_N の残りへのまたは I_N への共有結合部位を示す。

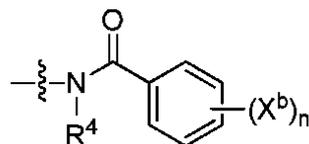
30

【0558】

他の好ましい実施形態では、 T_N 単位は、以下の構造：

【0559】

【化114】



40

【0560】

を有するまたはこれで構成される、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、またはこれで構成され、式中、下付き文字 n は、0、1 または 2 であり、 X^b は、存在する場合、 NH_2 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（必要に応じて置換されている）、およびハロゲンからなる群から選択されるが、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 X^b の一方は、 NH_2 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル（必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであり、他方は $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル（必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであ

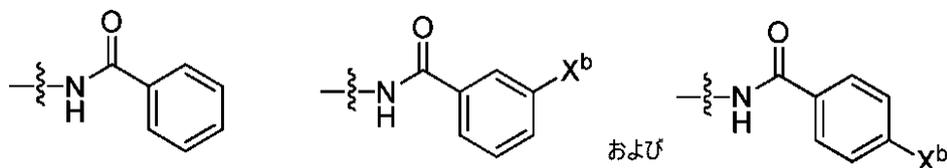
50

るものとし、 X^b で必要に応じて置換されているフェニルは、5 または 6 員のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系に必要に応じて縮合しており、 R^4 は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくは水素、メチルまたはエチルであり、波線は、 I_N 、または I_N に結合している T_N の残りへの共有結合部位を示し、ベンズアミド部分のアミド窒素原子は、 T_N が I_N または I_N に結合している T_N の残りへの、形式的な必要に応じた環化の部位であり、よって、その窒素原子に結合している R^4 は結合で置き換えられている。

【0561】

より好ましい実施形態では、 T_N 単位は、以下の構造：

【化115】



10

【0562】

を有する、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、式中、 X^b は、必要に応じて置換されている $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル（必要に応じて置換されている）、またはハロゲン、好ましくは $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CH_3$ であり、より好ましくは $-F$ または $-Cl$ であり、波線は、 I_N または I_N に結合している T_N の残りへの共有結合部位を示し、ベンズアミド部分のアミド窒素原子は、 T_N の I_N への必要に応じた環化の部位であり、よって、そのアミド窒素に結合している水素原子は結合で置き換えられている。

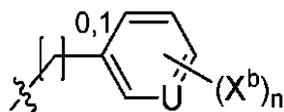
20

【0563】

また他の好ましい実施形態では、 T_N 単位は、構造：

【0564】

【化116】



30

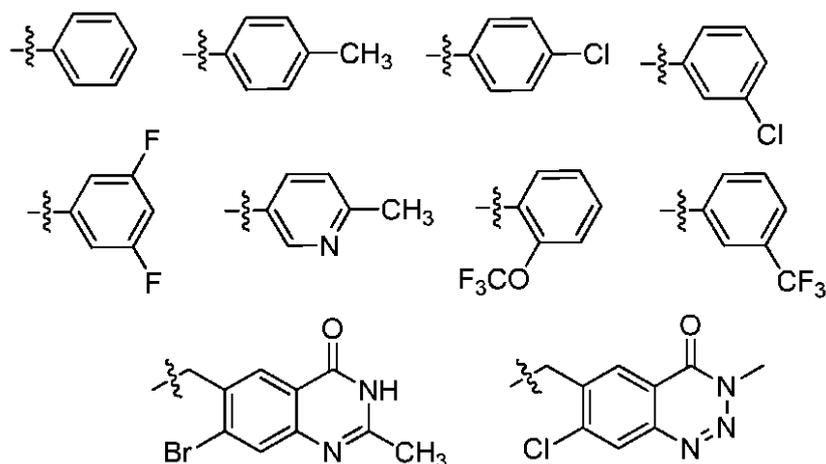
を有するアリールまたはヘテロアリール部分であり、またはこれで構成され、式中、 $U = C(R^{2,4})$ - または $=N-$ であり、下付き文字 n は、0、1 または 2 であり、アリールは、5 または 6 員のヘテロ環式またはヘテロ芳香族環系およびこれらに限定されないが薬学的に許容される塩を含めたその塩に必要に応じて縮合しており、下付き文字 n は 0、1 または 2 であり、 $R^{2,4}$ は水素または X^b であり、各 X^b は、独立して、 NH_2 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル（必要に応じて置換されている）、およびハロゲンからなる群から選択され、波線は I_N または I_N に結合している T_N の残りへの共有結合部位を示す。それらの実施形態の一部では、下付き文字 n は 0 であり、 $R^{2,4}$ は水素である。他の実施形態では、下付き文字 n は 0 であり、 $R^{2,4}$ はハロゲンまたは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ などである。他の実施形態では下付き文字 n は 1 であり、 $R^{2,4}$ は水素またはハロゲンであり、ハロゲンの場合、好ましくは $-Cl$ または $-F$ であり、 X^b は、独立して、ハロゲン、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、例えば、 $-OCH_3$ または $-OCF_3$ などである。

40

【0565】

アリールまたはヘテロアリール部分で構成される T_N 単位の非限定的例は、構造：

【化 1 1 7】



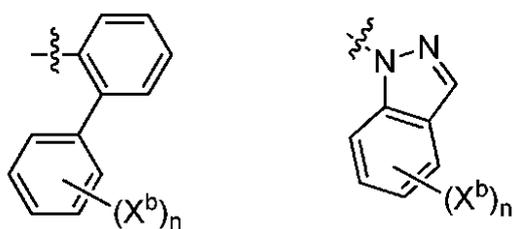
10

【0 5 6 6】

を有するか、またはピアリールもしくはヘテロアリール部分であり、もしくはこれらで構成され、その芳香族骨格原子は、

【0 5 6 7】

【化 1 1 8】



20

【0 5 6 8】

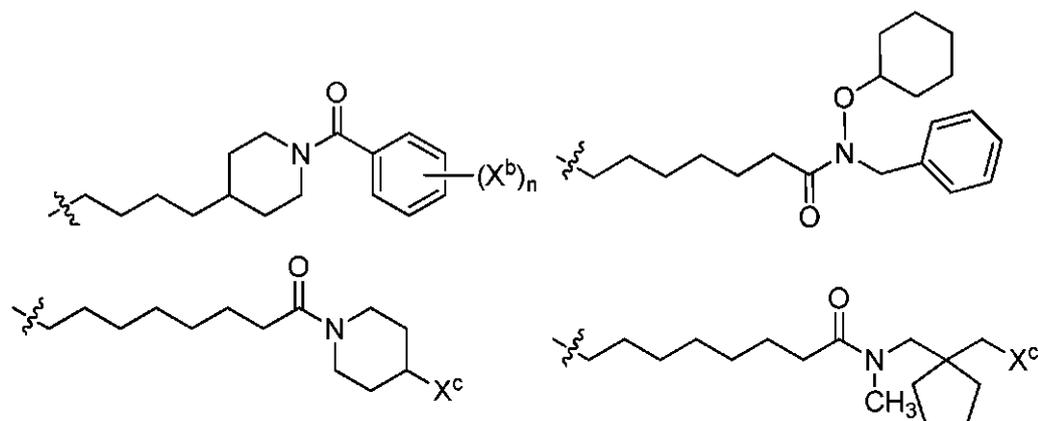
の非限定的例、およびこれらに限定されないが薬学的に許容される塩を含めたその塩により例示されるような I_N に結合しており、式中、下付き文字 n および X^b は、アリール部分を有する T_N 単位に対して以前に定義された通りである。

30

【0 5 6 9】

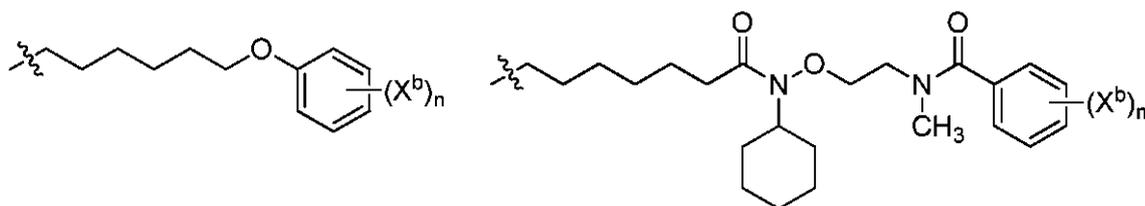
T_N および I_N 単位の好ましい組合せ（すなわち、 $-I_N - T_N$ ）は、構造：

【化 1 1 9 - 1】



40

【化119-2】



【0570】

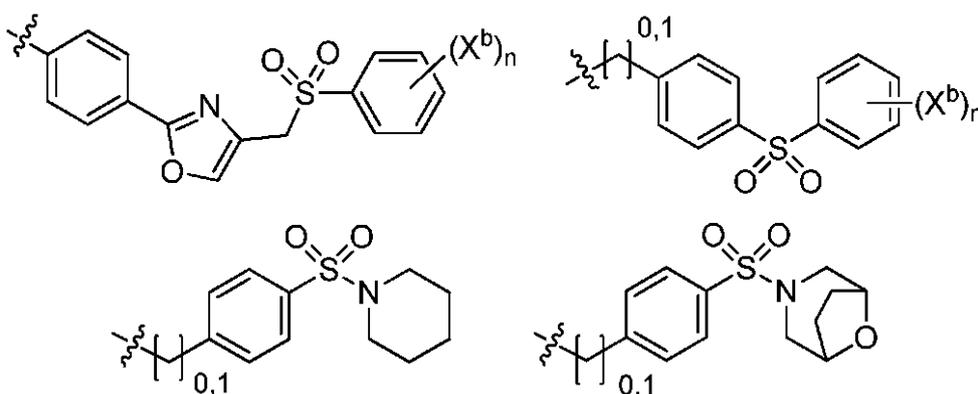
を有し、式中、 X^b および下付き文字 n は、NAMPTi 化合物もしくは四級化 NAMPT 薬物単位に対する NAMPT テール単位に対して以前に定義された通りであり、波線は、DA への共有結合部位を示す。好ましくは、下付き文字 n が 1 または 2 の場合、 X^b は独立してハロゲンであり、より好ましくは -F および -Cl からなる群から選択される。

10

【0571】

他の好ましい $I_N - T_N$ 部分は、構造：

【化120】



20

【0572】

を有し、式中、 X^b 、下付き文字 n および波線は、NAMPTi 化合物または四級化 NAMPT 薬物単位に対する NAMPT テール単位に対して以前に定義された通りである。好ましい実施形態では、下付き文字 n は 1 であり、 X^b は -CH₃、-Cl、-F または -OCF₃ であるか、または下付き文字 n は 2 であり、 X^b は、独立して、Cl および F からなる群から選択される。

30

【0573】

上記 H_N / H_N^+ 、DA および I_N 単位のうちのいずれか 1 つと組み合わせた T_N 単位もまた想定される（具体的に列挙されていない）。好ましい組合せでは、リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物から NAMPTi 化合物として放出された四級化 NAMPT 薬物単位の T_N は、Ile 309、Pro 307、Val 350、Ile 378 および Ala 379 からなる群から選択される、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の NAMPT モノマーの 1 つまたは複数の、好ましくは 2 つまたはそれよりも多くの、より好ましくは 3 つまたはそれよりも多くのアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPT モノマーは NCBI 参照配列 NP_005737.1 のアミノ酸配列を有する。 T_N の他の好ましい実施形態は、リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物から NAMPTi 化合物として放出された四級化 NAMPT 薬物単位のものであり、 T_N または $I_N - T_N$ は、Tyr 188、Lys 189、Ala 379、Asn 377、Glu 376、Val 350、Arg 349 および Pro 307 からなる群から選択される、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の NAMPT モノマーの 1 つまたは複数の、好ましくは 2 つまたはそれよりも多くの、より好ましくは 3 つまたはそれよりも多くのアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPT モノマーは、NCBI 参照配列 NP_005737.1 のアミノ酸配列を有する。

40

【0574】

50

リガンド薬物コンジュゲート化合物または薬物リンカー化合物の中のNAMPTi化合物もしくはその誘導体の中の、またはその化合物もしくは誘導体のNAMPT薬物単位の中の他の T_N 単位（上記に具体的に列挙されていない）は、NAMPTi化合物またはその誘導体とそのMM2最小化立体配座である場合、その化合物もしくは誘導体のコンジュゲーション部位としての機能を果たすヘテロ原子から、またはその対応する四級化NAMPT薬物単位のコンジュゲーション部位から、 I_N に結合している T_N の原子までの距離が、好ましくは約5.5～約7.0オングストロームの範囲、またはより好ましくは約5.9オングストロームである。

【0575】

1.5 過剰増殖状態の処置

10

【0576】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるリガンド-薬物コンジュゲートは、対象もしくは患者においてがんを処置することを含めて、腫瘍細胞またはがん細胞の増殖を阻害し、腫瘍またはがん細胞においてアポトーシスを引き起こすことにより、対象または患者においてがんを処置することを含めて、過剰増殖状態を処置するのに有用である。よって、リガンド-薬物コンジュゲートは、がんの処置のための様々な設定で適宜使用される。その目的のため、リガンド-薬物コンジュゲートを使用して、NAMPTi化合物を、腫瘍細胞もしくはがん細胞へ、またはこのような細胞の近くへ送達するが、これには、異常細胞の環境に特有の付近の正常細胞への送達が含まれる。理論に束縛されることなく、一実施形態では、リガンド-薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位は、がん細胞の細胞-表面抗原エピトープまたは他の腫瘍関連の細胞抗原もしくは受容体に結合または会合し、その結合またはリガンド-薬物コンジュゲートの会合の際に、抗原媒介性もしくは受容体媒介性エンドサイトーシスまたは他の内在化機序を介して、標的細胞へと取り込まれる（内在化）ことが可能である。一部の好ましい実施形態では、抗原は、腫瘍細胞もしくはがん細胞に結合するか、または腫瘍細胞もしくはがん細胞に伴う細胞外マトリクスタンパク質である。他の好ましい実施形態では、抗原は、異常細胞の環境に特有の付近の正常細胞の抗原である。リンカー単位の構成成分に応じて、酵素的または非酵素的切断可能な機序を介して、標的細胞の内側に入ると、四級化NAMPT薬物単位は細胞内でNAMPTi化合物として放出される。代替の実施形態では、四級化NAMPT薬物単位は腫瘍細胞またはがん細胞の近くでリガンド-薬物コンジュゲートから切断され、続いて、 D^+ の放出から得られるNAMPTi化合物は細胞に浸透する。

20

30

【0577】

したがって、リガンド-薬物コンジュゲートは、コンジュゲーションに特異的な腫瘍またはNAMPTi化合物のがん標的化を提供し、よってその薬物の全般的毒性を減少させる。

【0578】

一部の実施形態では、リンカー単位は、血中のリガンド-薬物コンジュゲートを安定化させ、しかも細胞の内側に入るとNAMPTi化合物を遊離させることが可能である。

【0579】

一実施形態では、リガンド単位は腫瘍細胞またはがん細胞に結合する。

40

【0580】

別の実施形態では、リガンド単位は、腫瘍細胞またはがん細胞の表面上にある腫瘍細胞またはがん細胞抗原のエピトープに結合する抗体リガンド単位である。

【0581】

別の実施形態では、リガンド単位は、腫瘍細胞またはがん細胞抗原に伴うエピトープに結合する抗体リガンド単位であり、このエピトープは腫瘍細胞またはがん細胞に伴う細胞外マトリクスタンパク質のものである。

【0582】

特定の腫瘍細胞またはがん細胞に対するリガンド単位の特異性は、最も効果的に処置されるそれらの腫瘍またはがんを決定し、所望の治療指数を有するための重要な検討事項で

50

ある。例えば、BR96抗体リガンド単位を有するリガンド薬物コンジュゲートは、時には、肺、乳房、結腸、卵巣、および膵臓のものを含めた、抗原陽性癌を処置するのに有用である。別の非限定的例として、抗CD30または抗CD70結合抗体リガンド単位を有するリガンド-薬物コンジュゲートは、時には血液悪性腫瘍を処置するのに有用である。

【0583】

リガンド薬物コンジュゲートで処置可能な好ましいタイプのがんは、固形腫瘍および血液由来のがん、例えば、急性および慢性の白血病、ならびにリンパ腫などである。

【0584】

リガンド薬物コンジュゲートによる処置に対して例示される固形腫瘍は、これらに限定されないが、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、悪性滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、直腸結腸がん、腎臓がん、膵臓がん、骨がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、食道がん、胃がん、口腔のがん、鼻腔がん、咽喉がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎臓細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、小細胞肺癌、膀胱癌、肺がん、上皮癌、神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起膠腫、髄膜腫、皮膚がん、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽腫である。

10

【0585】

リガンド薬物コンジュゲートによる処置に対して例示される血液由来のがんは、これらに限定されないが、急性リンパ芽球性白血病「ALL」、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病「AML」、急性前骨髄球性白血病「APL」、急性単芽球白血病、急性赤血球白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病「CML」、慢性リンパ球性白血病「CLL」、有毛細胞白血病、および多発性骨髄腫である。

20

【0586】

急性および慢性の白血病には、リンパ芽球性、骨髄性、リンパ性、および骨髄性白血病が含まれる。

【0587】

リンパ腫には、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、および真性赤血球増加症が含まれる。

30

【0588】

腫瘍、転移、または過剰増殖性細胞により特徴付けられる他の疾患もしくは障害が含まれるがんは、抗体薬物コンジュゲート組成物の投与により、処置可能であり、またはその進行が阻害される。

【0589】

他の実施形態では、好ましくは、それを必要とする対象または患者に、リガンド薬物コンジュゲート組成物および化学療法剤の有効量を投与することにより、がんを処置するための方法が提供される。一実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートと組み合わせて化学療法剤で処置すべきがんは、化学療法剤に対して不応性であるとは判明していない。別の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートと組み合わせて化学療法で処置すべきがんは、化学療法剤に対して不応性である。リガンド薬物コンジュゲート組成物は、がんに対する処置として手術を受けたこともある対象または患者に投与できる。

40

【0590】

一部の実施形態では、対象または患者は、放射線療法などの追加の処置もまた受ける。特定の実施形態では、リガンド-薬物コンジュゲートは、異なる標的化リガンド単位を有する別のリガンド薬物コンジュゲートであってもなくてもよい、別の化学療法剤と同時に、または放射線療法と共に投与される。別の特定の実施形態では、非標的化学療法剤または放射線療法は、リガンド薬物コンジュゲートの投与の前または後で投与される。

50

【0591】

一部の実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートと組み合わせて使用される化学療法剤は、一連のセッションにわたり投与される。化学療法剤のいずれか1つまたは組合せ、例えば、ケア化学療法剤の標準的なものが投与され得る。

【0592】

さらに、リガンド薬物コンジュゲートを用いたがんの処置方法は、化学療法または放射線療法が、過剰に有毒であることが証明されている、または証明され得る、例えば、処置を受けている対象または患者にとって許容不可能または耐えることができない副作用をもたらす場合、化学療法または放射線療法の代替として提供される。処置を受けている対象または患者は、どの処置が許容されるまたは耐え得ると判明しているかどうかに応じて、別のがん処置例えば、手術、放射線療法または化学療法などで必要に応じて処置することができる。

10

【0593】

1.6 LDCを含む医薬組成物

【0594】

本発明は、本明細書に記載されるリガンド薬物コンジュゲート組成物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、リガンド単位が結合する抗原の発現に伴う障害の処置のために、それを必要とする対象または患者に投与されるリガンド薬物コンジュゲートに対して許容される任意の形態である。例えば、制限なしで、医薬組成物は、液体または凍結乾燥した固体の形態である。抗体薬物コンジュゲートの好ましい投与経路は非経口である。リガンド薬物コンジュゲートの非経口投与は、皮下注射、静脈内、筋肉内、および胸骨内注射または点滴技術が含まれる。他の好ましい実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、薬学的に許容される液体溶液の形態で静脈内に投与される。

20

【0595】

医薬組成物は、患者への組成物の投与の際に、化合物が生物学的に利用可能となり得るように製剤化する。このような組成物は、1つまたは複数の用量単位の形態を取ることができ、例えば、凍結乾燥された固体は、適切な液体担体の添加によって、溶液または懸濁液として再構成された場合、単一の用量単位を提供することができる。

【0596】

医薬組成物の調製に使用される材料は、好ましくは使用されている量において無毒性である。医薬組成物中の活性成分の最適な用量が様々な因子に依存することになることは当業者には明らかとなろう。関連する因子として、制限なしで、動物の種類（例えば、ヒト）、医薬組成物の特定の形態、投与方式、および利用するリガンド薬物コンジュゲート組成物が挙げられる。

30

【0597】

一部の実施形態では、医薬組成物は液体の形態である。好ましい実施形態では、液体は注射による送達に対して有用である。注射による投与のための組成物の中には、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤および等張剤のうちの1つまたは複数好ましくは含まれている。

40

【0598】

液体組成物は、それらが溶液、懸濁液または他の類似の形態であろうとなかろうと、好ましくは以下の賦形剤のうちの1種または複数種を含む：無菌希釈剤、例えば、注射用の水、生理食塩水、好ましくは生理的食塩水、リンゲル溶液、等張性塩化ナトリウム、不揮発性油、例えば、溶媒または懸濁媒として機能することができる合成モノグリセリドもしくはジグリセリド(diglycerides)、ポリエチレングリコール、グリセリン、シクロデキストリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒など、抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなど、キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸など、緩衝液、例えば、アミノ酸、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩など、洗剤、例えば、非イオン性界面活性剤

50

、ポリオールなど、および浸透圧を調節するための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはブドウ糖など。非経口組成物の一部の実施形態では、その組成物は、ガラス、プラスチックまたは他の材料で作製された、アンプル、使い捨てシリンジまたは複数回用量バイアルに封入する。生理的食塩水は、例示的なアジュバントである。注射用の医薬組成物は好ましくは無菌であり、薬学的に許容される形態の上記賦形剤のうちの1種または複数種で構成される。

【0599】

特定の障害または状態の処置において有効なリガンド薬物コンジュゲートの量は、障害または状態の性質に依存し、好ましくは標準的な臨床的技術により決定される。加えて、最適な用量範囲を同定するのを補助するために、*in vitro*または*in vivo* アッセイを必要に応じて利用する。組成物において利用すべき正確な用量はまた、投与経路、および疾患または障害の重症度に依存することになり、医師の判断および各対象または患者の状況に従い決定されるべきである。

10

【0600】

医薬組成物は、意図した過剰増殖疾患または状態の処置のため、それを必要とする対象への投与に対して適切な用量が得られるように有効量のLDC組成物を含む。典型的に、この量は、医薬組成物の少なくとも約0.01重量%である。

【0601】

静脈内投与に対して、医薬組成物は、好ましくは、動物の体重1kg当たり、約0.01~約100mgのリガンド薬物コンジュゲート組成物を含む。1つのこのような実施形態では、医薬組成物は、対象または患者の体重1kg当たり、約1~約100mgのリガンド薬物コンジュゲート組成物を含む。好ましい実施形態では、投与される量は、約0.1~約25mg/体重(kg)のリガンド薬物コンジュゲート組成物の範囲である。

20

【0602】

一般的に、患者に投与するリガンド薬物コンジュゲート組成物の用量は、約0.01mg/kg~約100mg/対象または患者の体重(kg)の範囲である。一部の実施形態では、対象または患者に投与される用量は、約0.01mg/kg~約15mg/対象または患者の体重(kg)の間である。一部の実施形態では、対象または患者に投与される用量は、約0.1mg/kg~約15mg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。一部の実施形態では、対象または患者に投与される用量は、約0.1mg/kg~約20mg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。一部の実施形態では、投与される用量は、約0.1mg/kg~約5mg/kgまたは約0.1mg/kg~約10mg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。一部の実施形態では、投与される用量は、約1mg/kg~約15mg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。一部の実施形態では、投与される用量は、約1mg/kg~約10mg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。一部の実施形態では、投与される用量は、処置サイクルにわたり約0.1~4mg/kg、好ましくは0.1~3.2mg/kg、またはより好ましくは0.1~2.7mg/kg/対象または患者の体重(kg)の間の範囲である。

30

【0603】

リガンド薬物コンジュゲートは、任意の好都合な経路により、例えば、点滴またはボラス注射により、上皮または皮膚粘膜内膜(例えば、口腔粘膜、直腸および腸管粘膜)を介した吸収により投与される。投与は全身性または局所的である。様々な送達系、例えば、リポソーム、マイクロ粒子、マイクロカプセル、カプセル剤への封入などが公知であり、化合物を、それを必要とする対象または患者に投与するために使用することができる。ある特定の実施形態では、1つより多くのリガンド薬物コンジュゲート化合物または組成物が対象または患者に投与される。

40

【0604】

一実施形態では、リガンド薬物コンジュゲートは、対象、特にヒトである患者への静脈内投与に適応した医薬組成物として、所定の手順に従い製剤化される。典型的に、静脈内

50

投与用の担体またはビヒクルは、無菌の等張性の水性緩衝液である。必要な場合、組成物はまた可溶化剤も含む。静脈内投与用の組成物は、必要に応じて、注射部位の疼痛を和らげるためのリグノカインなどの局所麻酔剤を含む。一般的に、成分は、別々にまたは単位剤形と一緒に混合して、例えば、密閉された容器、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェ剤などに入れた凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として供給される。リガンド薬物コンジュゲートが点滴で投与される場合、それは、例えば、無菌の医薬品等級の水または生理食塩水を含む点滴ビンを用いて分注される。リガンド薬物コンジュゲートが注射で投与される場合、成分を投与前に混合できるよう、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルが提供され得る。

【0605】

医薬組成物は、無菌の、実質的に等張性のものとして、米国食品医薬品局のあらゆる優良製造規範（GMP）規制との完全なコンプライアンスをもって一般的に製剤化される。

【0606】

1.7 番号付き実施形態

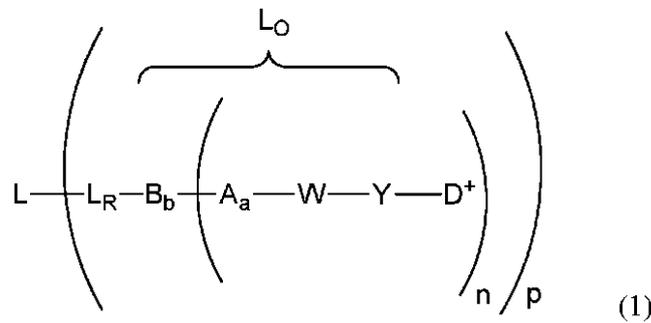
【0607】

以下の番号付き実施形態は、本発明のさらなる態様について記載するもので、これを限定することを意図するものではない。

【0608】

1. 式 1 :

【化121】



【0609】

[式中、L はリガンド単位であり、W はペプチド切断可能単位であるか、または W - Y は、式 - Y (W ') (式中、W ' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、Y は、P A B または P A B 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位であり、D ⁺ は、必要に応じて置換されている C ₅ ~ C ₂₄ ヘテロアリーの四級化骨格の芳香族窒素原子、または部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている C ₉ ~ C ₂₄ ヘテロシリルの四級化骨格の非芳香族窒素原子を介して、式 1 の組成物の構造の残りに共有結合している四級化 N A M P T 薬物単位 (D ⁺) である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、リガンド薬物コンジュゲート組成物であって、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W ' に対する非酵素的または酵素的作用が、四級化 N A M P T 薬物 (D ⁺) 単位の、以前に四級化された骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されている C ₅ ~ C ₂₄ または C ₉ ~ C ₂₄ ヘテロアリアルで構成される N A M P T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、

【0610】

リガンド薬物コンジュゲート化合物が、式 1 [式中、下付き文字 p は p ' で置き換えられ、L_R は L₀ を介して、リガンド単位および薬物単位と相互接続する 1 次リンカーであり、L₀ は、存在する、必要に応じた 2 次リンカーであり、下付き文字 a および b は、独立して、A または B の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、下付き文字 n は 1、2、3 または 4 であり、A は第 1 の必要に応じたストレッチャーであり、下付き文字

10

20

30

40

50

b が 1 であり、下付き文字 n が 2、3 もしくは 4 の場合、B は分枝単位であり、または下付き文字 n が 1 の場合、B は存在せず、よって下付き文字 b は 0 であり、A および B のそれぞれは、独立して選択される単一の単位であるか、または 2、3 もしくは 4 つの独立して選択されるサブユニットで必要に応じて構成される、もしくはこれらからなり、下付き文字 p は 1 ~ 24 の範囲の数であり、下付き文字 p' は 1 ~ 24 の範囲の整数である] で表される、リガンド薬物コンジュゲート組成物。

【 0 6 1 1 】

2 . 四級化 N A M P T 薬物単位が、一般的構造 :

【 化 1 2 2 】



10

【 0 6 1 2 】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、 H_N^+ は、 D^+ の四級化構成成分としての四級化 N A M P T ヘッド単位であり、その構成成分の必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールまたは部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $\text{C}_9 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロシクリルは、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は、 H_N^+ への波線で示されている通り、 L_0 への四級化部位であり、

【 0 6 1 3 】

D A は、ドナー - 受容体単位であり、ドナー - 受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、5 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の 2 もしくは 3 位で、または 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の 3 もしくは 4 位で炭素骨格原子に結合しており、D A が、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6 員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の 6, 5 - または 6, 6 - 縮合環系をもたらし、D A の前記結合は、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記環化の不在下での D A のドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

20

30

【 0 6 1 4 】

I_N は、相互接続単位であり、相互接続単位は、 $-\text{X}^1 - [\text{C}(=\text{O})]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^1 - \text{S}(=\text{O})_{1,2} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレン - $\text{O} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}] -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1} -$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレン - $\text{O} -$ または $-\text{X}^2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロシクロ - $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}] -$ であり、またはこれで構成され、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、 X^1 は必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ アルキレンであり、 X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、

40

【 0 6 1 5 】

T_N は N A M P T テール単位であり、N A M P T テール単位は、必要に応じて置換されているアミノ - アルコール残基もしくはカルボン酸 - アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分もしくはその生物学的等価体であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または T_N は、必要に応じて置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールもしくはその組合せ (ピアリールの形態で独立して選択される) であり、もしくはこれで構成され、その

50

芳香族原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、 T_N またはその残りは I_N に結合し、前記残りは、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_7$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロである]、

【0616】

組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する酵素的作用が、四級化 $NAMP$ T 薬物 (D^+) 単位の、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、 H_N は、以前に四級化された骨格窒素原子を有する、5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族 $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) である $NAMP$ T ヘッド単位であり、他の可変基は以前に定義された通りである) の $NAMP$ T i 化合物としての放出を開始することが可能であり、 $NAMP$ T i 化合物の H_N - または $H_N - DA$ - が、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力がある $NAMP$ T ホモ二量体と相互作用することが可能である、実施形態1のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

10

【0617】

3. $NAMP$ T ヘッド (H_N) 単位がピリジン模倣物であり、 H_N^+ が、ピリジン模倣物の骨格の芳香族窒素原子が四級化されているその単位である、実施形態2のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0618】

4. ドナー受容体 (DA) 単位が、必要に応じて置換されているアミド官能基またはその生物学的等価体で構成される、実施形態2または3のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

20

【0619】

5. $H_N - DA$ がニコチンアミド模倣物であり、 $H_N^+ - DA$ がその模倣物であり、その模倣物において、 H_N^+ の5または6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子が四級化されている、実施形態2のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0620】

6. $NAMP$ T ヘッド (H_N) 単位の6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系が、ピリジンの前記環系であり、 DA が、導入された芳香族酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子を介して、ピリジン芳香族環系に必要に応じて環化し戻され、それにより H_N が、6-5縮合した芳香族環系を含有し、 H_N^+ が、ピリジン芳香族環系が、その骨格窒素原子において四級化されているその単位である、実施形態2のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

30

【0621】

7. 四級化 $NAMP$ T 薬物 (D^+) 単位の放出から得た H_N が、酵素としての能力がある $NAMP$ T ホモ二量体の一方のモノマー上の $Phe193$ および/または他方のモノマーの $Tyr18'$ と相互作用することが可能であり、 $NAMP$ T モノマーが、 $NCBI$ 参照配列 $NP_005737.1$ のアミノ酸配列を有する、実施形態2~6のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0622】

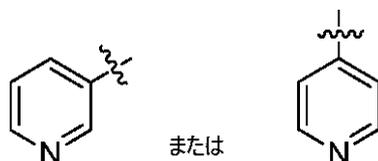
8. 前記 $NAMP$ T ヘッド単位相互作用が、 $Phe193$ および/または $Tyr18'$ の芳香族側鎖との π -スタッキングを介する、実施形態7のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

【0623】

9. $NAMP$ T ヘッド (H_N) 単位が、

【化123】

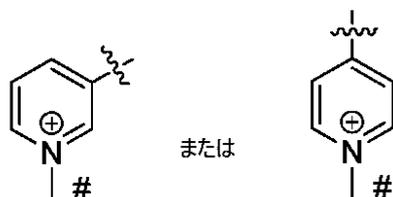


50

【0624】

の構造、またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し、 H_N^+ が、構造：

【化124】



【0625】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態2のリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、ポンド記号（#）は L_O への共有結合点を示し、波線はDAへの共有結合部位を示し、これに隣接する芳香族炭素原子は、DAによる、 H_N / H_N^+ への前記必要に応じた形式的環化の部位である〕。

10

【0626】

10．ドナー受容体（DA）単位が、それが結合している H_N / H_N^+ の窒素含有芳香族環系の隣接する骨格炭素原子に必要な応じて環化しているアクリルアミドDA単位であるか、またはアミド生物学的等価体である、実施形態2～9のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

20

【0627】

11．放出されたNAMPT薬物単位のドナー受容体（DA）単位が、Asp219、Ser241、Val242およびSer275からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPTモノマーが、NCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する、実施形態2～10のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0628】

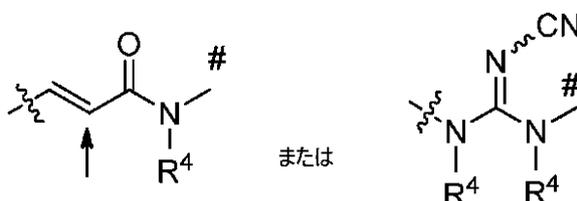
12．前記DA相互作用が、直接の水素結合であるか、または水分子の仲介を伴う水素結合ネットワークを介した間接的な水素結合である、実施形態11のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

30

【0629】

13．ドナー - 受容体（DA）単位が、構造：

【化125】



【0630】

をそれぞれ有するアクリルアミドDA単位もしくはアミド生物学的等価体、またはその塩、特に薬学的に許容される塩である、実施形態2～11のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、各 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、DAは、 H_N / H_N^+ に必要な応じて環化しており、前記環化は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、カルボニル炭素（示されている通り）に近接するアクリルアミドDA単位の sp^2 炭素原子に対するものであり、波線は、 H_N / H_N^+ への共有結合部位を示し、これに隣接する示された炭素原子は、アクリルアミドDAによる前記必要に応じた環化の部位であり、ポンド記号（#）は I_N への共有結合部位を示す〕。

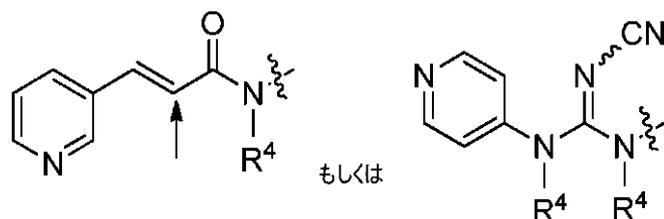
40

50

【0631】

14. $H_N - DA$ が、構造：

【化126】

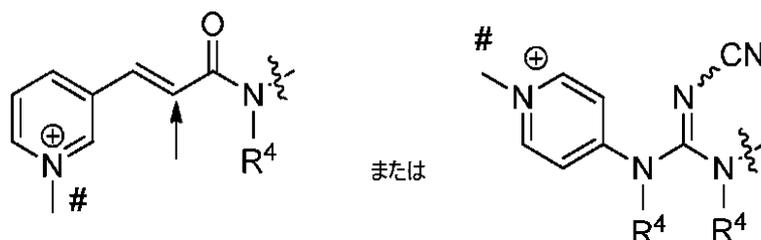


10

【0632】

を有するニコチンアミド模倣物またはその塩、特に薬学的に許容される塩であり、 H_N^+ - DA が、構造：

【化127】



20

【0633】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する〔式中、 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ボンド記号 (#) は L_0 への共有結合点を示し、波線は I_N への共有結合部位を示し、カルボニル炭素に近接する sp^2 炭素原子は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、 H_N / H_N^+ への必要に応じた環化の部位 (示されている通り) である〕、実施形態 2 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0634】

15. 四級化 NAMPT 薬物単位の NAMPT テール (T_N) 単位または $-I_N - T_N -$ が、NAMPT i 化合物としての放出の際に、Ile309、Pro307、Val350、Ile378 および Ala379 からなる群から選択される、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の NAMPT モノマーの 1 つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPT モノマーが NCBI 参照配列 NP_005737.1 のアミノ酸配列を有する、実施形態 2 ~ 14 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

30

【0635】

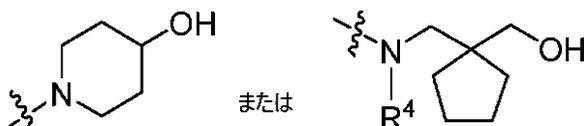
16. 四級化 NAMPT 薬物単位の T_N または $-I_N - T_N -$ が、NAMPT i 化合物としての放出の際に、Tyr188、Lys189、Ala379、Asn377、Glu376、Val350、Arg349 および Pro307 からなる群から選択される、酵素としての能力がある NAMPT ホモ二量体の NAMPT モノマーの 1 つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPT モノマーが、NCBI 参照配列 NP_005737.1 のアミノ酸配列を有する、実施形態 2 ~ 14 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

【0636】

17. NAMPT テール (T_N) 単位が、構造：

【化128】



【0637】

を有するアミノアルコール部分である、実施形態2～14のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、 R^4 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、波線は、 I_N への共有結合部位を示す〕。

【0638】

18．テール(T_N)単位が、そのアミド窒素原子を介して、 I_N に、または T_N の残りに共有結合している、必要に応じて置換されているベンズアミド部分であり、またはこれで構成される、実施形態2～14のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

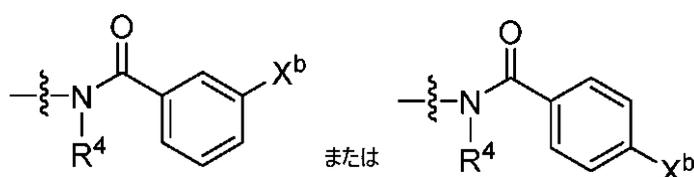
10

【0639】

19．ベンズアミド部分が、構造：

【0640】

【化129】



20

【0641】

を有する、実施形態18のリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、 X^b は-H、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは-NH₂(必要に応じて置換されている)であり、 R^4 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、波線は、 I_N への共有結合部位を示し、ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、このベンズアミド部分のアミド窒素は前記環化の部位であり、よって、 R^4 は共有結合で置き換えられている〕。

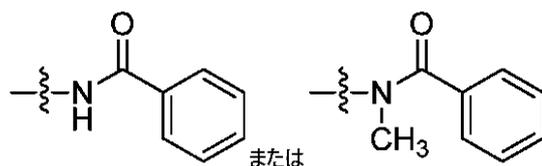
30

【0642】

20．ベンズアミド部分が、構造

【0643】

【化130】



を有する、実施形態19のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

【0644】

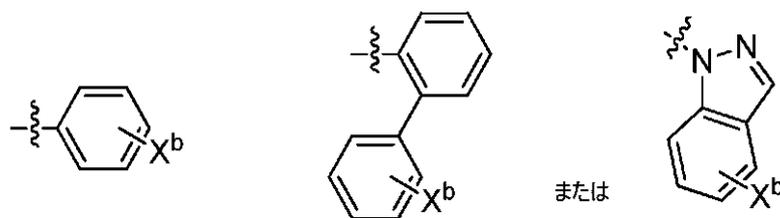
21．NAMPTテール(T_N)単位が、必要に応じて置換されている(ヘテロ)アリールまたはビアリール部分であり、またはこれで構成される、実施形態2～14のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0645】

22．NAMPTテール(T_N)単位が、構造：

【0646】

【化131】



【0647】

をそれぞれ有するアリール、ヘテロアリールまたはビアリール部分である、実施形態21のリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、 X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ （必要に応じて置換されている）であり、波線は、 I_N への共有結合部位を示す〕。

10

【0648】

23. 四級化NAMPT薬物単位(D^+)の I_N が、NAMPTi化合物としての放出の際、NAMPTのVal242、Ile309、Ile351、およびHis191からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸と相互作用することが可能であり、NAMPTモノマーが、NCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する、実施形態2~22のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

20

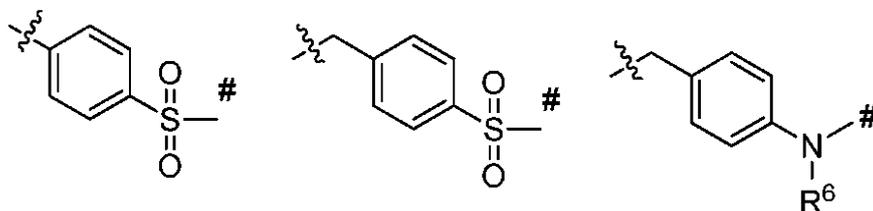
【0649】

24. I_N が、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ または $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ である、実施形態2~22のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0650】

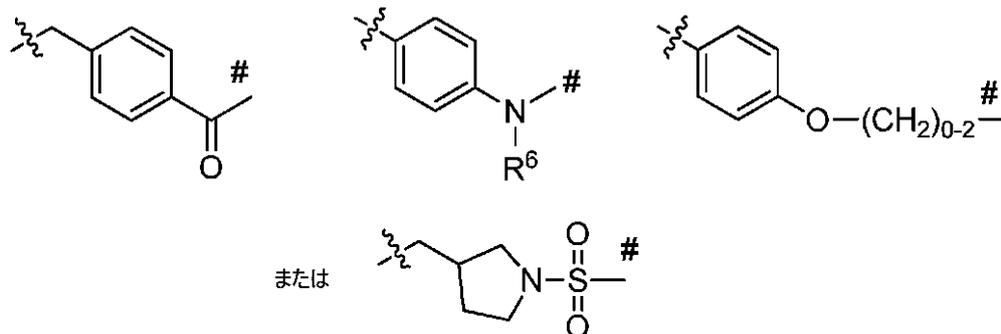
25. I_N が、構造：

【化132-1】



30

【化132-2】



40

【0651】

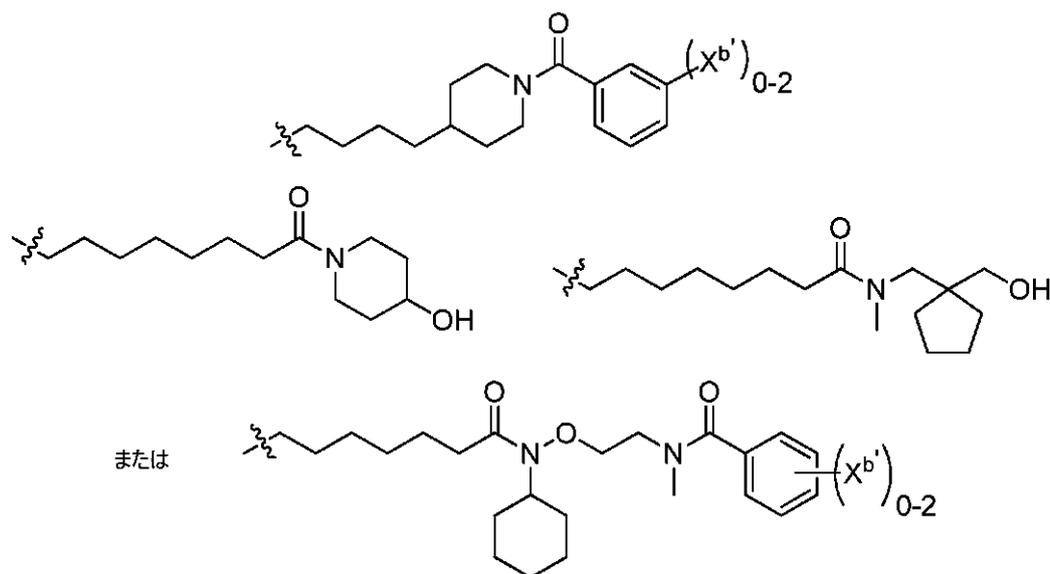
を有する、実施形態2~22のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、波線は、 DA への共有結合部位を示し、ポンド記号($\#$)が T_N への共有結合部位を示し、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ である〕。

【0652】

50

26. -I_N - T_N が、構造：

【化133】



10

【0653】

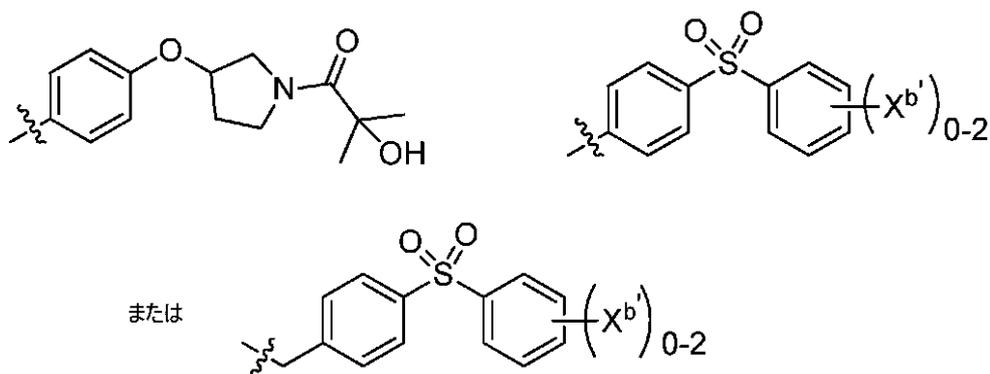
を有する、実施形態2～14のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、X^bは、存在する場合、独立して、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されているC₁～C₄アルコキシ、必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキルおよび-NH₂（必要に応じて置換されている）からなる群から選択され、波線は、DAへの共有結合部位を示す〕。

20

【0654】

27. -I_N - T_N が、構造：

【化134】



30

【0655】

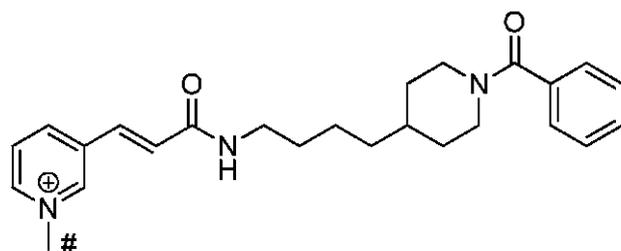
を有する、実施形態2～14のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物〔式中、X^bは、存在する場合、-OHおよびNH₂（必要に応じて置換されている）、およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字nが2の場合、X^bの一方は-OHまたは-NH₂（必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、波線は、DAへの共有結合部位を示す〕。

40

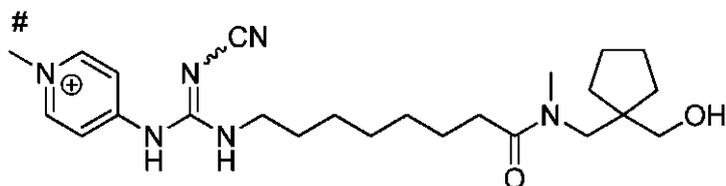
【0656】

28. 四級化NAMPT薬物(D⁺)単位が、構造：

【化 1 3 5】



または



10

【0 6 5 7】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態 1 のリガンド薬物コンジュゲート組成物 [式中、ポンド記号 (#) は、 L_0 による四級化の部位を示す]。

【0 6 5 8】

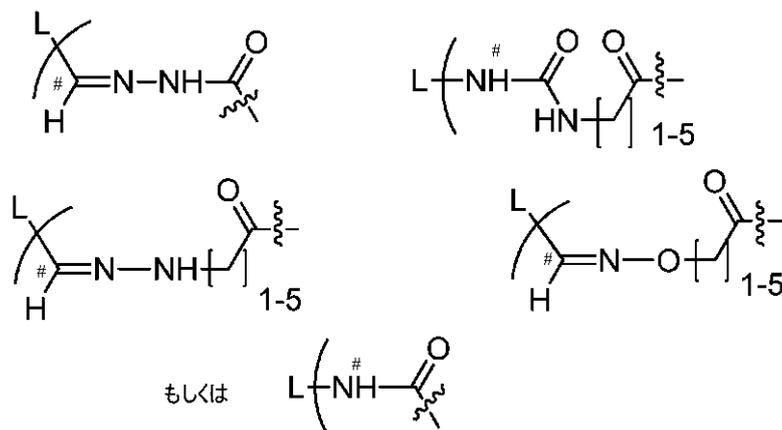
29. $L - (L_R -$ が、構造 :

【化 1 3 6 - 1】

20



【化 1 3 6 - 2】



30

【0 6 5 9】

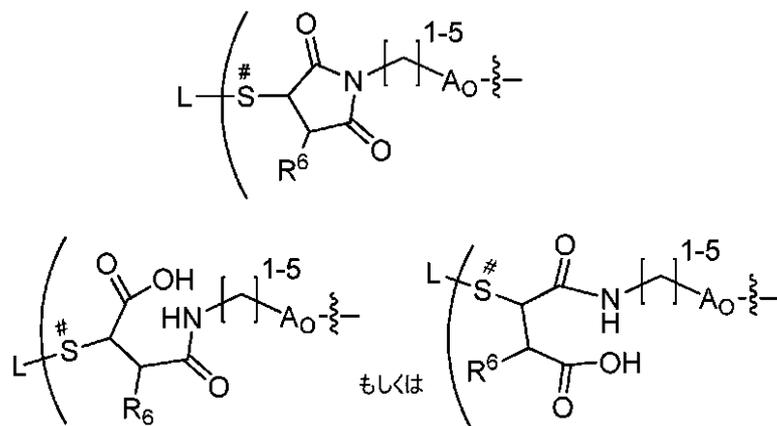
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲート組成物 [式中、 L はリガンド単位であり、示された (#) 原子はリガンド単位由来であり、波線は、コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す]。

40

【0 6 6 0】

30. $L - (L_R -$ が、構造 :

【化 1 3 7】



10

【0661】

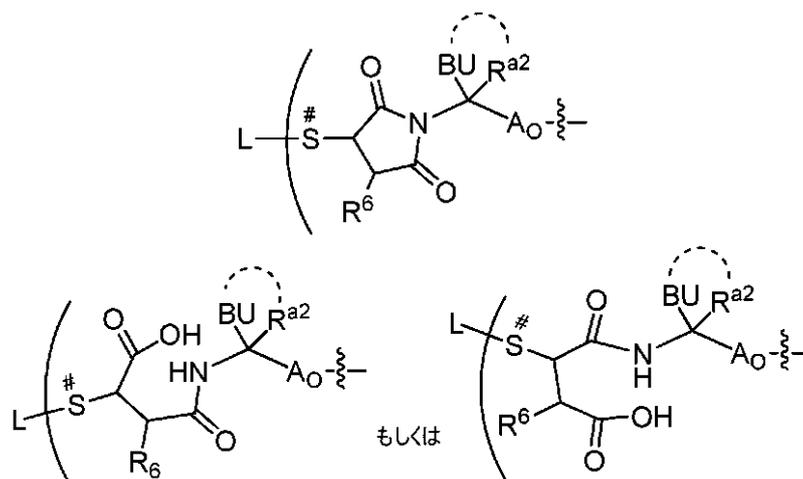
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲート組成物 [式中、L は、リガンド単位であり、示された (#) 硫黄原子はリガンド単位に由来し、R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、A₀ は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、波線はコンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す] 。

【0662】

20

31. L - (L_R - が、構造 :

【化 1 3 8】



30

【0663】

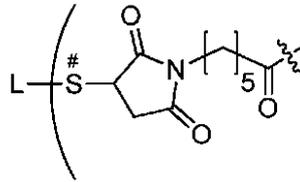
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲート組成物 [式中、L はリガンド単位であり、示された (#) 硫黄原子はリガンド単位に由来し、R⁶ が水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、A₀ は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、BU は塩基性単位であり、R^{a2} は必要に応じて置換されている C₁ ~ C₁₂ アルキルであり、点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化の不在下で BU は非環式塩基性単位であるか、または前記環化の存在下で BU は環化した塩基性単位であり、R^{a2} および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒に、BU の第 2 級または第 3 級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロ C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクロを規定し、非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されており、波線はコンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す] 。

40

【0664】

50

32. L - (L_R - が、構造：
【化139】



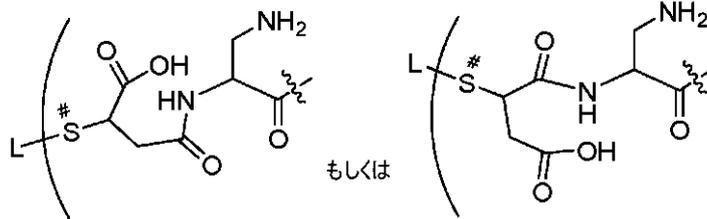
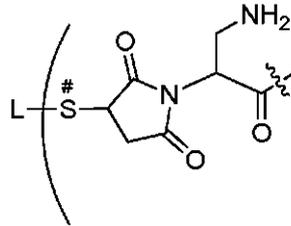
【0665】

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態30のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

10

【0666】

33. L - (L_R - が、構造：
【化140】



20

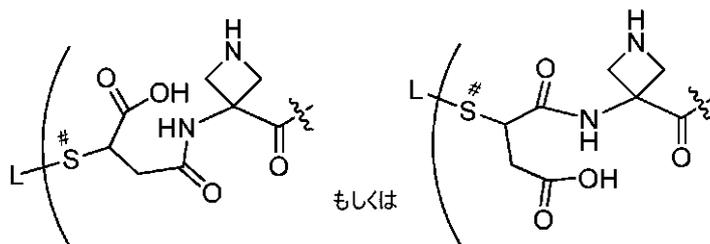
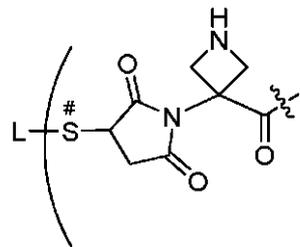
【0667】

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態31のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

30

【0668】

34. L - (L_R - が、構造：
【化141】



40

【0669】

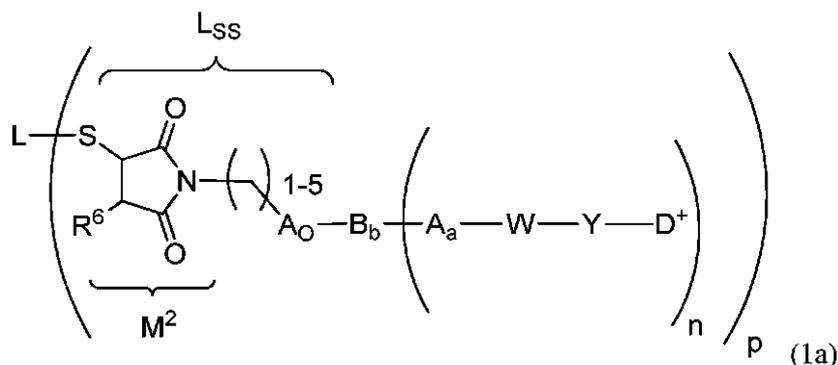
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、実施形態31のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0670】

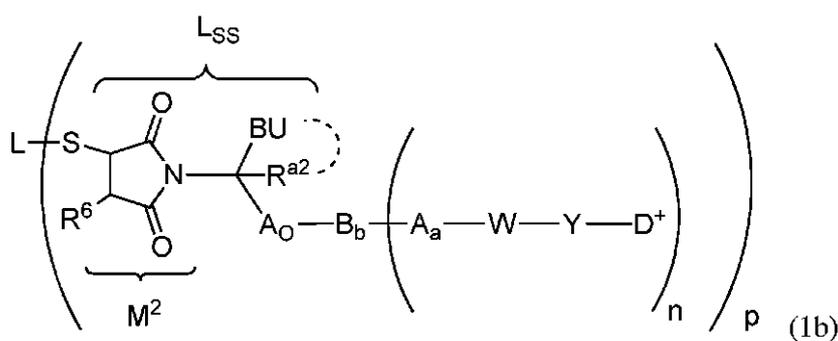
50

35. 式1aおよび/または式1bの構造で表されるか、または式1cおよび/または式1dの構造:

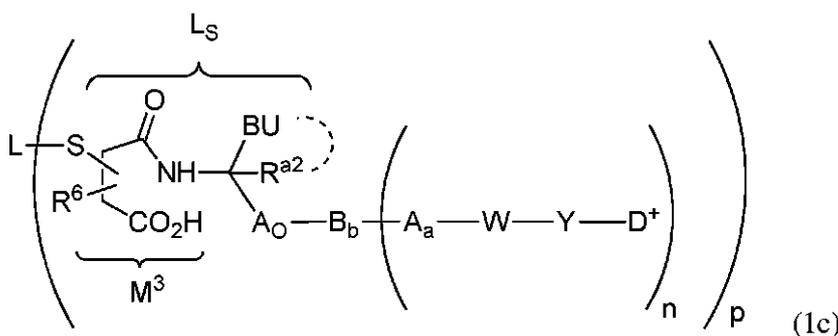
【化142】



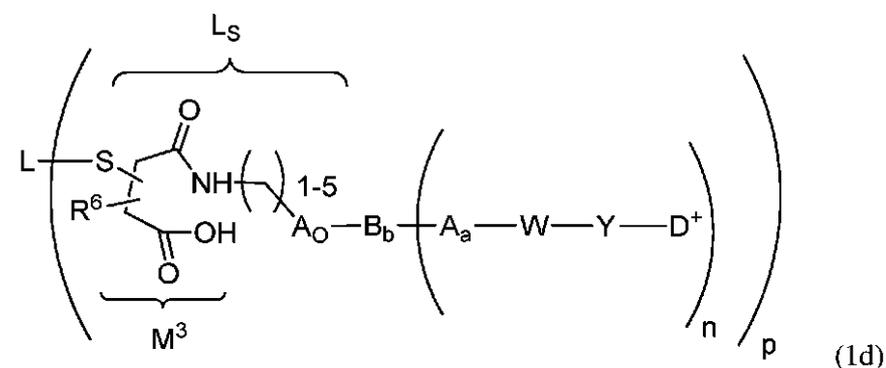
10



20



30



40

【0671】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Lはリガンド単位であり、Sはリガンド単位の硫黄原子であり、これは、式1bまたは式1dにおいて、示されたコハク酸アミド (M^3) 部分のカルボン酸官能基に対して炭素原子 または に結合しており、 R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、これは、式1bまたは式1dにおいて、L-S-で置換されている炭素に隣接する飽和炭素原子に結

50

合しており、 A_0 は第2の必要に応じたストレッチャー単位であり、 W はペプチド切断可能単位であるか、または $W - Y$ は式 $- Y (W') -$ (式中、 W' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、 Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表し、 Y は、 PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である)のグルクロニド単位で置き換えられ、

【0672】

BU は塩基性単位であり、 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化の不在下で BU は非環式塩基性単位であるか、または前記環化の存在下で BU は環化した塩基性単位であり、 R^{a2} および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒に、 BU の第2級または第3級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロを規定し、非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されている]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する酵素的作用が、四級化 $NAMP$ 薬物(D^+)単位の、 $NAMP$ 化合物としての放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている、式1a、式1b、式1cまたは式1dで表される、実施形態1~28のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

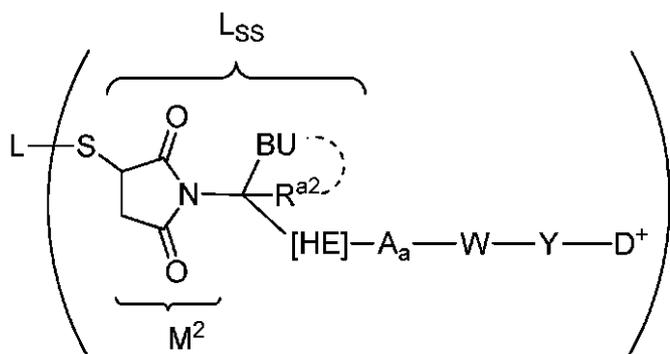
10

20

【0673】

36. 構造:

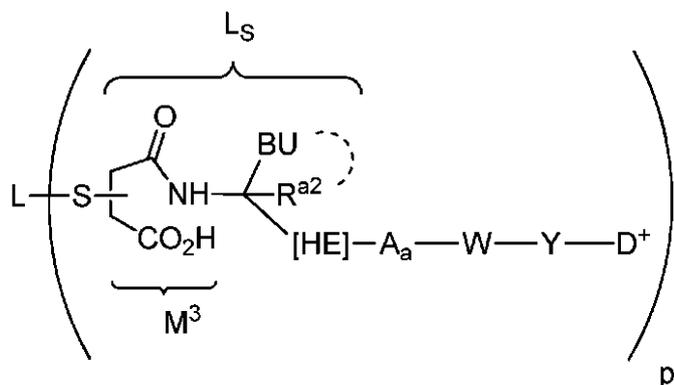
【化143-1】



p および/または

30

【化143-2】



p

40

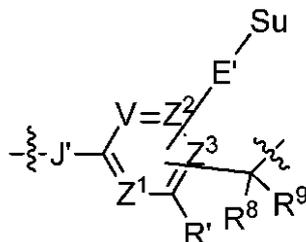
【0674】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、 A_0 としての $[HE]$ は必要に応じた加水分解促進単位であり、 W はペプチド切断可能単位であり、 Y は PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー

50

部分内の W - J ' 結合を切断して、四級化 N A M P T 薬物 (D +) 単位の、 N A M P T i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、または W - Y は、構造：

【化 1 4 4】



10

【0675】

を有する式 - Y (W ') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、 S u は炭水化物部分であり、 - E ' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、 S u - E ' は W ' であり、グルクロニド単位構造の残りは、 W ' に結合した自己犠牲型スペーサー単位であり、 J ' は独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、 V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ は、独立して、 = N - または = C (R ^{2 4}) - であり、各 R ^{2 4} は、独立して、水素および C ₁ ~ C _{1 2} アルキル、 C ₂ ~ C _{1 2} アルケニルおよび C ₂ ~ C _{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている) 、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、 - E ' - S u 、および - C (R ⁸) (R ⁹) - からなる群から選択され、ただし、1つおよび1つのみの - C (R ⁸) (R ⁹) - 部分ならびに1つおよび1つのみの - E ' - S u 部分は存在するものとし、 V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ の1つは、 R ^{2 4} が - C (R ⁸) (R ⁹) - である = C (R ^{2 4}) - であり、 V 、 Z ¹ 、 Z ² および Z ³ の別の1つは、 R ^{2 4} が - E ' - S u である = C (R ^{2 4}) - であり、ただし、 - C (R ⁸) (R ⁹) - および - E ' - S u 部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

20

【0676】

R ⁸ および R ⁹ は、独立して、水素、もしくは C ₁ ~ C _{1 2} アルキル、 C ₂ ~ C _{1 2} アルケニルもしくは C ₂ ~ C _{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている) 、もしくは C ₆ ~ C _{2 0} アリールもしくは C ₅ ~ C _{2 0} ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または R ⁸ および R ⁹ は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C ₅ ~ C _{2 0} カルボシクロを規定し、 R ' は、水素または - N O ₂ 、または他の電子求引基または - O C ₁ ~ C ₆ アルキル、または他の電子供与基であり、

30

【0677】

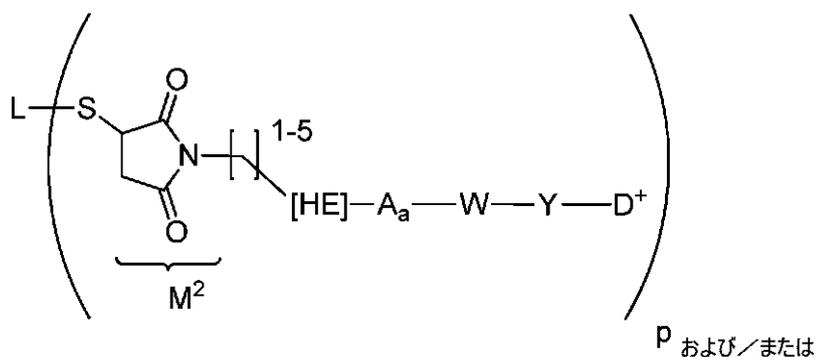
J ' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L _{s s} もしくは L _{s 1} 次リンカーへの共有結合部位を示し、 - C (R ⁸) (R ⁹) - 部分に隣接する波線は、グルクロニド単位の D + への共有結合部位を示す] 、グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、そのグリコシド結合を切断して、四級化 N A M P T 薬物 (D +) 単位の、 N A M P T i 化合物としての、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始することを可能にし、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態 3 5 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

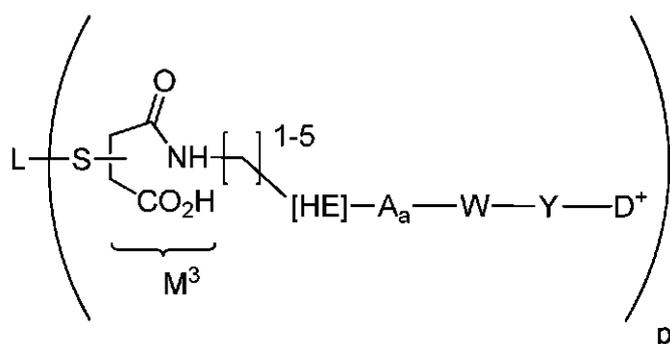
【0678】

3 7 . 構造：

【化 1 4 5】



10



20

【0679】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、 A_0 としての〔HE〕は必要に応じた加水分解促進単位であり、Wはペプチド切断可能単位であり、YはPABまたはPAB型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である〕、ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のW - J'結合を切断して、四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、または

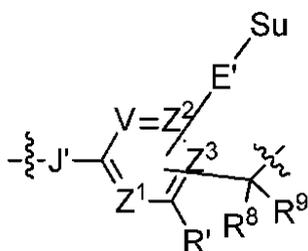
【0680】

30

W - Yが、構造：

【0681】

【化 1 4 6】



40

を有する式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ

【0682】

〔式中、Suは炭水化物部分であり、- E' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、Su - E'はW'であり、グルクロニド単位構造の残りは、W'に結合した自己犠牲型スペーサー単位であり、J'は独立して選択されるヘテロ原子（必要に応じて置換されている）であり、V、Z¹、Z²およびZ³は、独立して、= N - または = C (R^{2 4}) - であり、各R^{2 4}は、独立して、水素およびC₁ ~ C_{1 2}アルキル、C₂ ~ C_{1 2}アルケニルおよびC₂ ~ C_{1 2}アルキニル（必要に応じて置換されている）、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、- E' - Su、および - C (R⁸) (R⁹) - からなる群から選択され、ただし、

50

1つおよび1つのみの - C (R ⁸) (R ⁹) - 部分ならびに1つおよび1つのみの - E ' - S u 部分は存在するものとし、 V、 Z ¹、 Z ² および Z ³ の1つは、 R ^{2 4} が - C (R ⁸) (R ⁹) - である = C (R ^{2 4}) - であり、 V、 Z ¹、 Z ² および Z ³ の別の1つは、 R ^{2 4} が - E ' - S u である = C (R ^{2 4}) - であり、ただし、 - C (R ⁸) (R ⁹) - および - E ' - S u 部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

【 0 6 8 3 】

R ⁸ および R ⁹ は、独立して、水素、もしくは C ₁ ~ C ₁₂ アルキル、 C ₂ ~ C ₁₂ アルケニルもしくは C ₂ ~ C ₁₂ アルキニル (必要に応じて置換されている)、もしくは C ₆ ~ C ₂₀ アリールもしくは C ₅ ~ C ₂₀ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または R ⁸ および R ⁹ は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C ₅ ~ C ₂₀ カルボシクロを規定し、 R ' は、水素または - N O ₂、または他の電子求引基または - O C ₁ ~ C ₆ アルキル、または他の電子供与基である]、

10

【 0 6 8 4 】

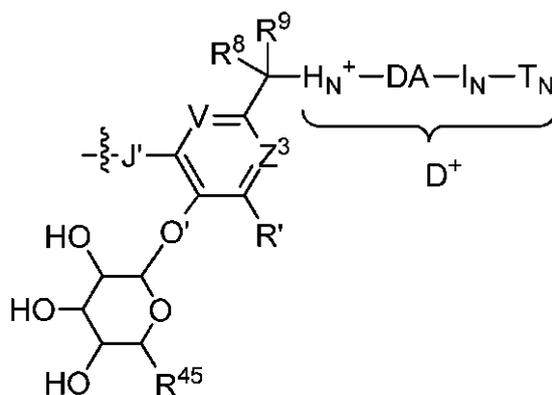
グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、そのグリコシド結合を切断して、四級化 N A M P T 薬物 (D ⁺) 単位の、 N A M P T i 化合物としての、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始することを可能にし、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態 3 5 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

20

【 0 6 8 5 】

3 8 . W - Y が、式 - Y (W ') - のグルクロニド単位で置き換えられ、この単位に対して - Y (W ') - D ⁺ が、構造 :

【 化 1 4 7 】



30

【 0 6 8 6 】

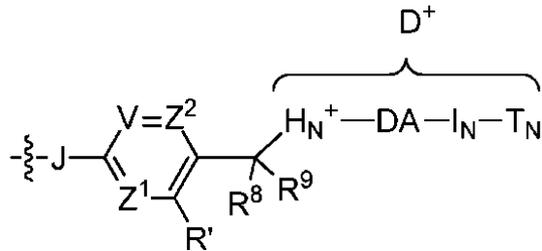
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有し [式中、 R ' は水素または - N O ₂ または他の電子求引基であり、 R ^{4 5} は - C H ₂ O H または - C O ₂ H であり、 - O ' - はグリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、リガンド薬物コンジュゲート組成物の化合物内の前記切断が、四級化 N A M P T 薬物 (D ⁺) 単位の、 N A M P T i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始する、実施形態 3 5、3 6 または 3 7 のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

40

【 0 6 8 7 】

3 9 . W がペプチド切断可能単位であり、この単位に対して - Y - D ⁺ が、構造 :

【化148】



【0688】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有し [式中、R' は水素または -OC₁~C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、

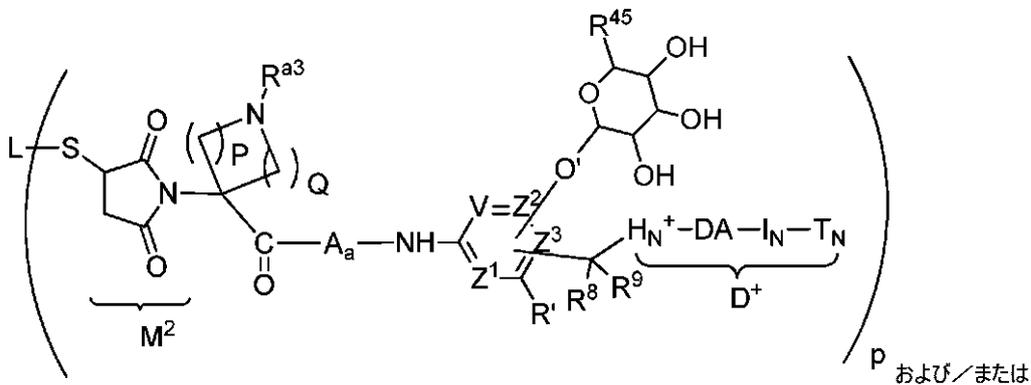
【0689】

Jは、波線で示されている通り、Wに結合した、必要に応じて置換されているヘテロ原子である]、プロテアーゼによる、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のその結合の切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始する、実施形態35、36または37のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0690】

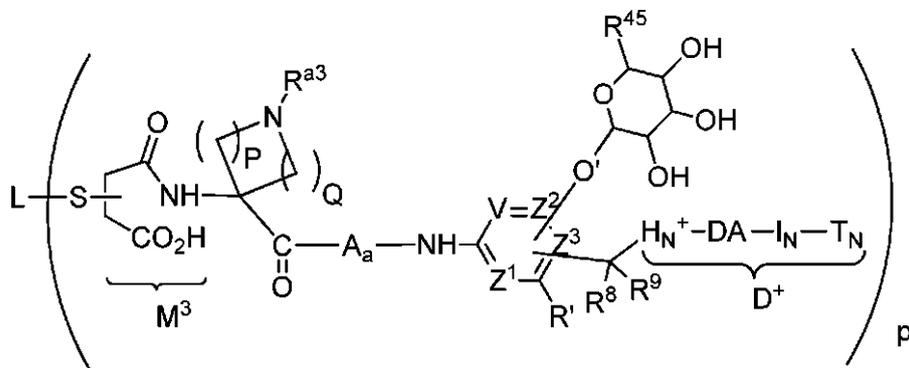
40. 組成物が、構造:

【化149】



および/または

30



40

【0691】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、下付き文字Pは1、2または3であり、下付き文字Qは1~6の範囲であり、R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、R^{a3} は -H、または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されている -C₁~C₄アルキレン-(C₆~C₁₀アリアル)、または -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁~₃₆-R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} はC₁~C₄アルキレンであり、R^{PEG2} は -H またはC₁~C₄アルキルである) であり、R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

【0692】

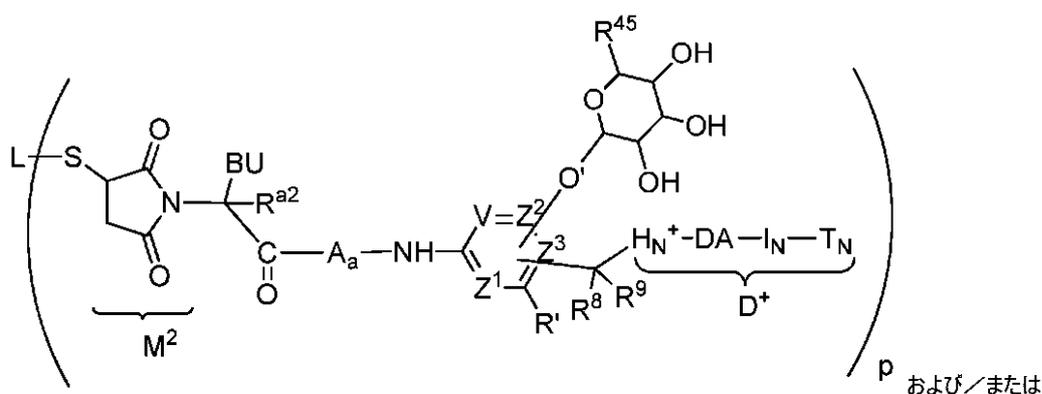
50

- O ' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT_i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p ' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態 36 のリガンド薬物コンジュゲート組成物または化合物。

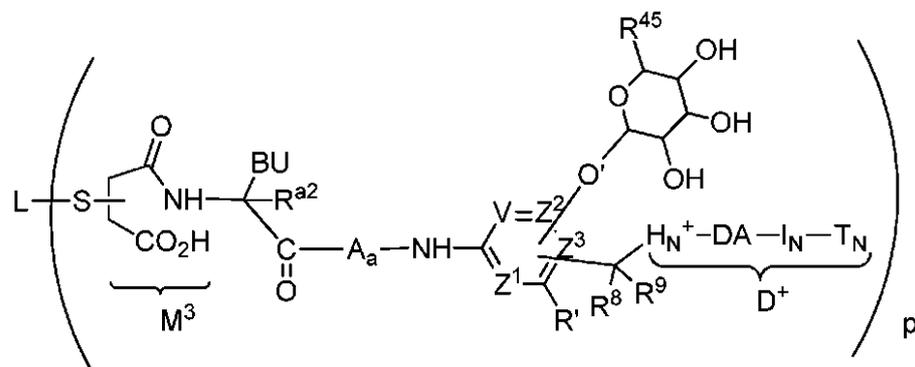
【0693】

41. 組成物または化合物が、構造：

【化150】



10



20

30

【0694】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、R ' は水素または - NO₂ または他の電子求引基であり、R⁴⁵ は - CH₂OH または - CO₂H であり、R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

【0695】

BU は、構造 - [C (R^{a1}) (R^{a1})] - [C (R^{a1}) (R^{a1})]_{0 ~ 3} - N (R^{a3}) (R^{a3}) を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは C₁ ~ C₄ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、(C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ アルキル -、もしくは (C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₆ シクロアルキルを規定し、R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒に、塩基性窒素が骨格原子である C₃ ~ C₆ ヘテロシクリルを規定し、R^{a3} に結合している BU の塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

40

【0696】

- O ' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT_i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

50

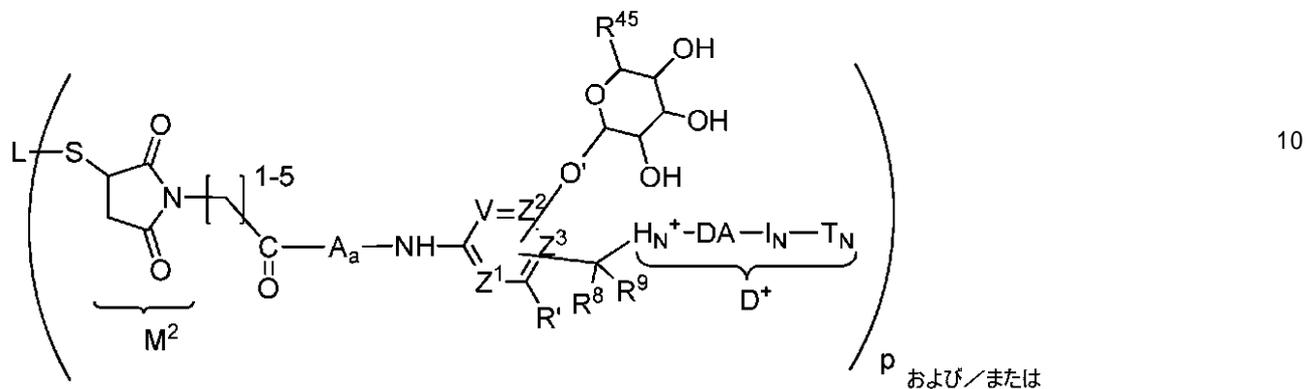
【0697】

リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態 36 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

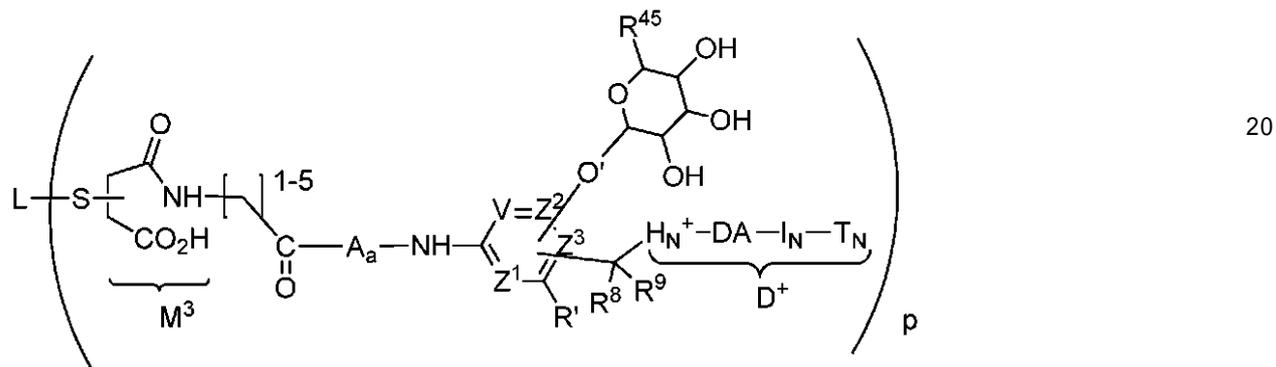
【0698】

42. 組成物または化合物が、構造：

【化151】



および/または



【0699】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

30

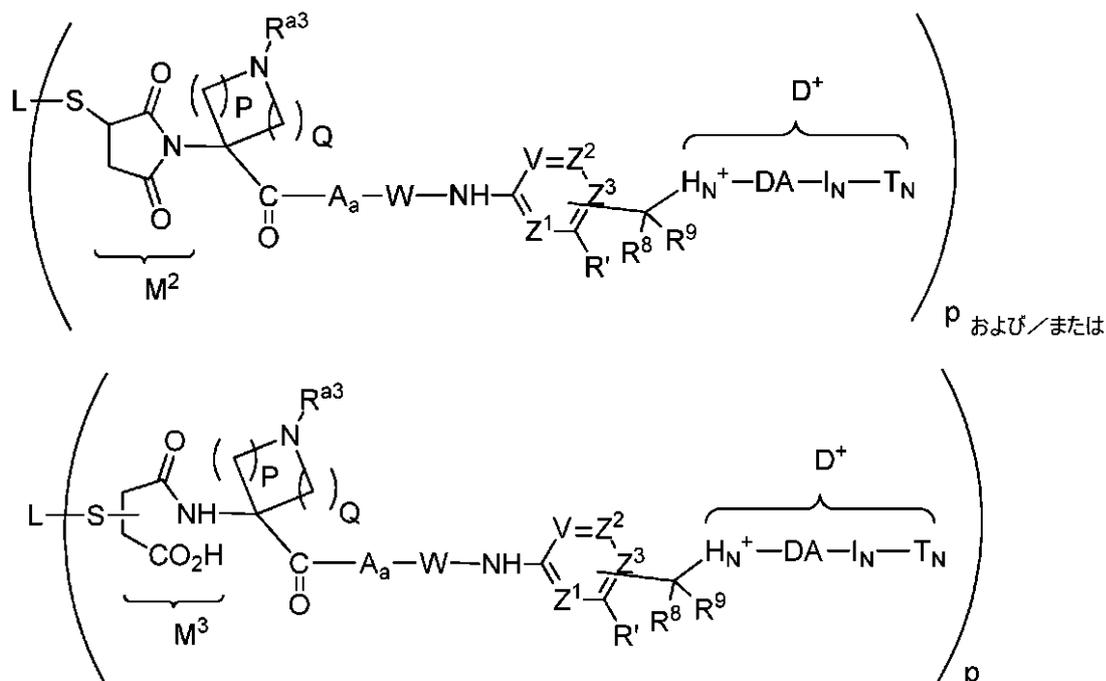
【0700】

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O-グリコシド結合の酸素原子を表す]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPTi 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態 37 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0701】

43. 構造：

【化 1 5 2】



【0702】

20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、下付き文字Pは1、2または3であり、下付き文字Qは1～6の範囲であり、R'は水素または-OC₁～C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、R^{a3}は-H、または必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル、必要に応じて置換されている-C₁～C₄アルキレン-(C₆～C₁₀アリアル)、または-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁～₃₆-R^{PEG2}(式中、R^{PEG1}はC₁～C₄アルキレンであり、R^{PEG2}は-HまたはC₁～C₄アルキルである)であり、R^{a3}に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

【0703】

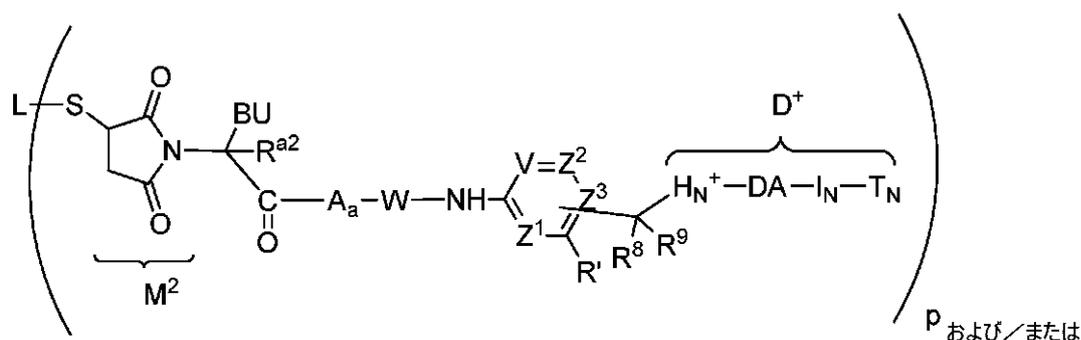
30

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

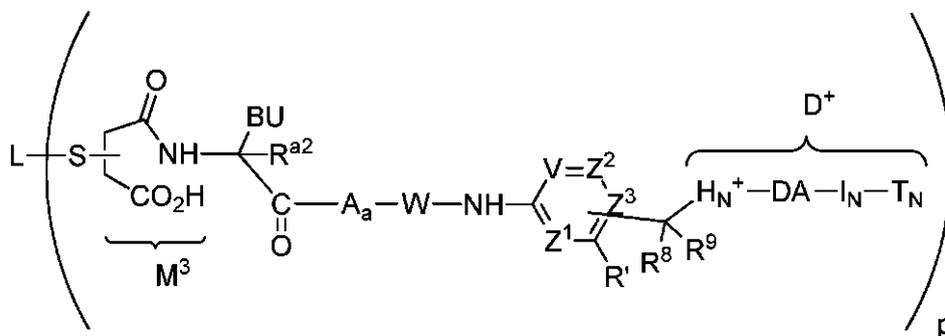
【0704】

44. 構造:

【化153】



10



20

【0705】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、R¹は水素または-C₁~C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、Rᵃ²は水素またはC₁~C₆アルキルであり、

【0706】

BUは、構造-[C(Rᵃ¹)(Rᵃ¹)]-[C(Rᵃ¹)(Rᵃ¹)]₀-₃-N(Rᵃ³)(Rᵃ³)を有し、各Rᵃ¹は、独立して、水素もしくはC₁~C₄アルキル、C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、(C₆~C₁₀アリール)-C₁~C₄アルキル-、もしくは(C₅~C₁₀ヘテロアリール)-C₁~C₄アルキル-(必要に応じて置換されている)であるが、または2つのRᵃ¹は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されているC₃~C₆シクロアルキルを規定し、Rᵃ³に結合しているBUの塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

30

【0707】

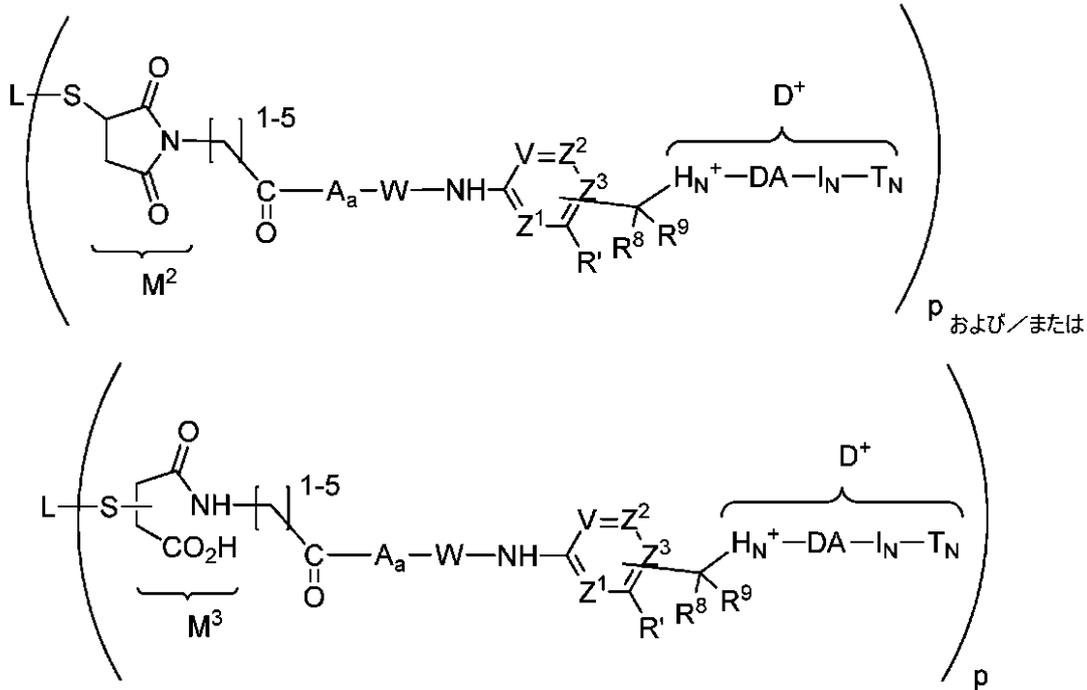
ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

【0708】

45. 構造:

【化 1 5 4】



【0709】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、R'は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、R^{a2}は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである〕、

【0710】

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態37のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0711】

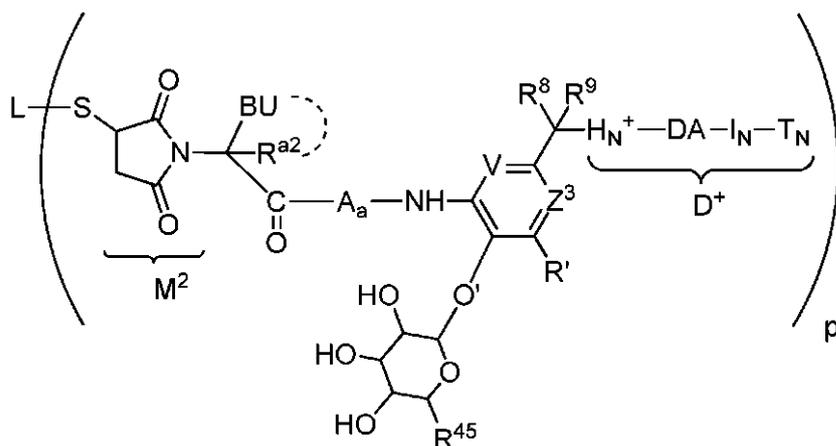
46. 構造：

10

20

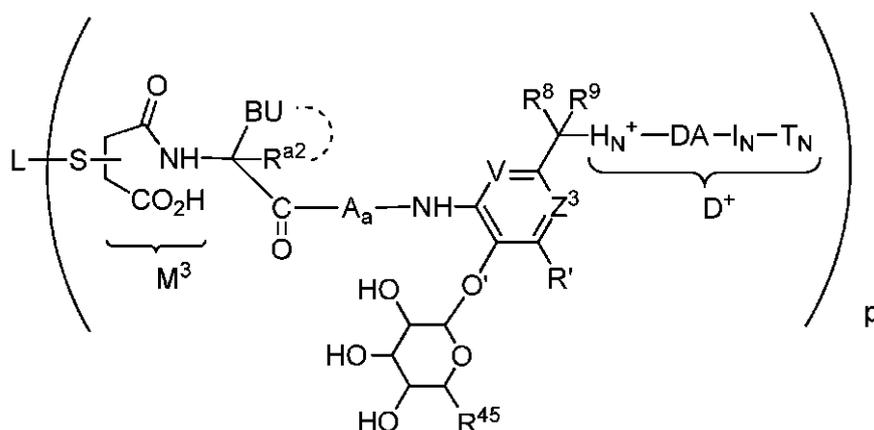
30

【化 1 5 5】



10

および/または



20

【0712】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、R'は水素または-NO₂または他の電子求引基であり、R⁴⁵は-CH₂OHまたは-CO₂Hであり、

【0713】

BUは、構造-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})を有し、各R^{a1}は、独立して、水素もしくはC₁~C₄アルキル、C₆~C₁₀アリアル、C₅~C₁₀ヘテロアリアル、(C₆~C₁₀アリアル)-C₁~C₄アルキル-、もしくは(C₅~C₁₀ヘテロアリアル)-C₁~C₄アルキル-(必要に応じて置換されている)であるか、または2つのR^{a1}は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されているC₃~C₆シクロアルキルを規定し、R^{a3}は、独立して、水素、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルであるか、またはR^{a3}は、両方が結合している窒素原子と一緒に、塩基性窒素が骨格原子であるC₃~C₆ヘテロシクリルを規定し、R^{a2}は、水素またはC₁~C₆アルキル(点線の曲線で示されている通り、BUに必要に応じて環化している)であり、R^{a2}がC₁~C₆アルキルの場合、R^{a1}の1つまたはR^{a3}の1つはR^{a2}の炭素原子への結合で置き換えられ、R^{a3}に結合しているBUの塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

30

40

【0714】

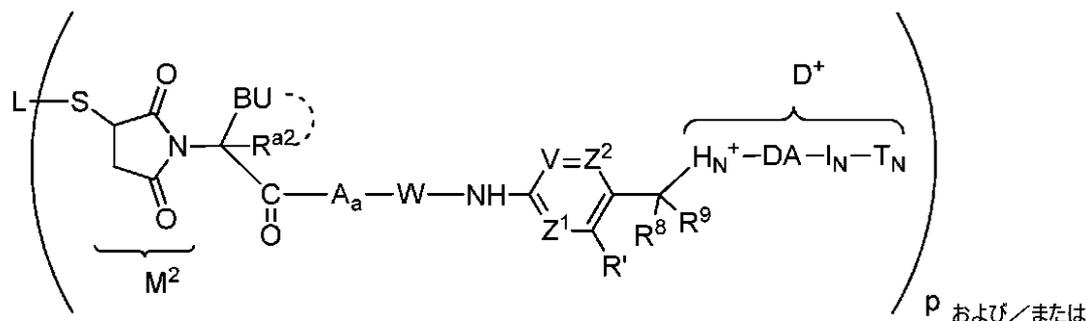
-O'-は、グリコシダーゼにより切断可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0715】

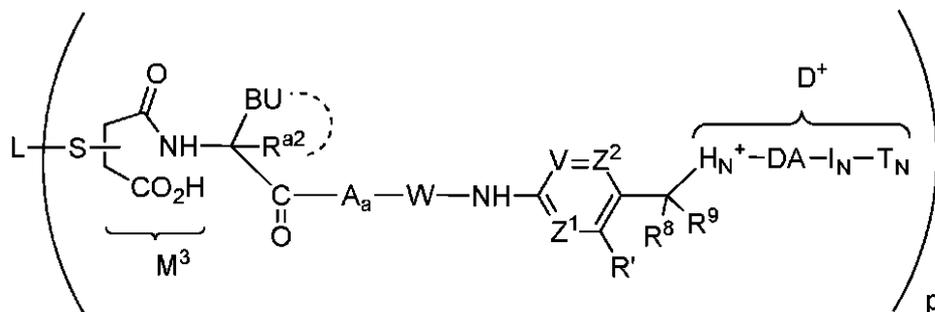
50

47. 構造:

【化156】



10



20

【0716】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、R'は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、R^{4 5}は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

【0717】

BUは、構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]_{0 \sim 3} - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各R^{a1}は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル(必要に応じて置換されている)であるか、または2つのR^{a1}は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、R^{a3}は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはR^{a3}は、両方が結合している窒素原子と一緒に、塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、R^{a2}は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(点線の曲線で示されている通り、BUに必要に応じて環化している)であり、

30

【0718】

R^{a2}が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、R^{a1}の1つまたはR^{a3}の1つはR^{a2}の炭素原子への結合で置き換えられ、R^{a3}に結合しているBUの塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

【0719】

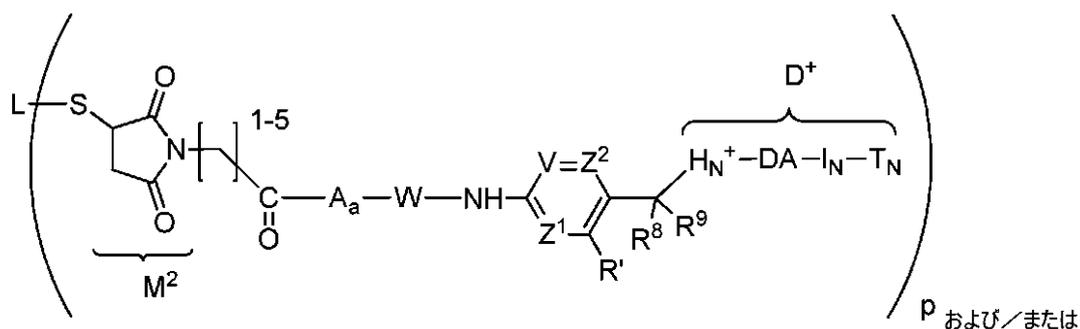
ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

40

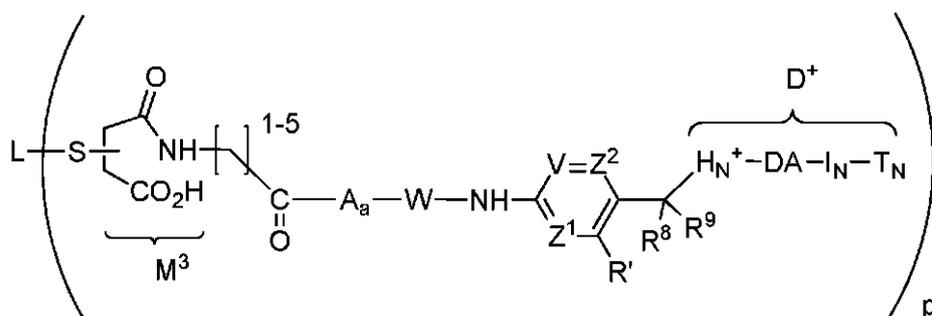
【0720】

48. 構造:

【化 1 5 7】



10



20

【0721】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、R'は水素または-OC₁~C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、R⁴、R⁵は-CH₂OHまたは-CO₂Hである〕、

【0722】

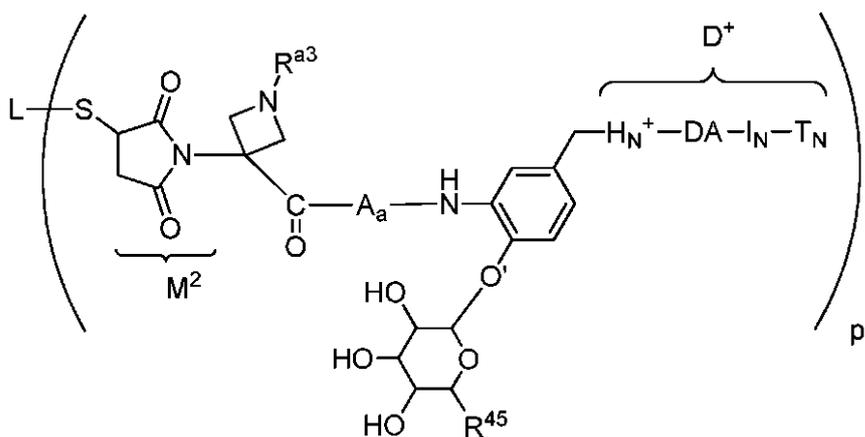
ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態37のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【0723】

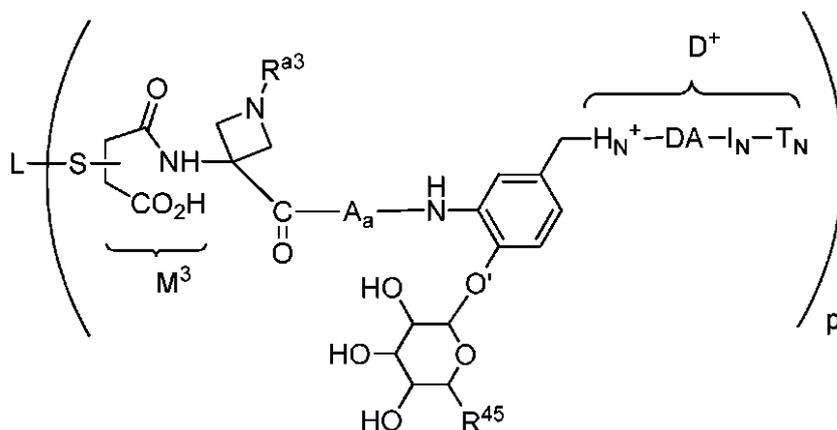
49. 構造:

【化 1 5 8】



10

および/または



20

【0724】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、 R^{a3} は $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 36}-R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)であり、 R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、

30

【0725】

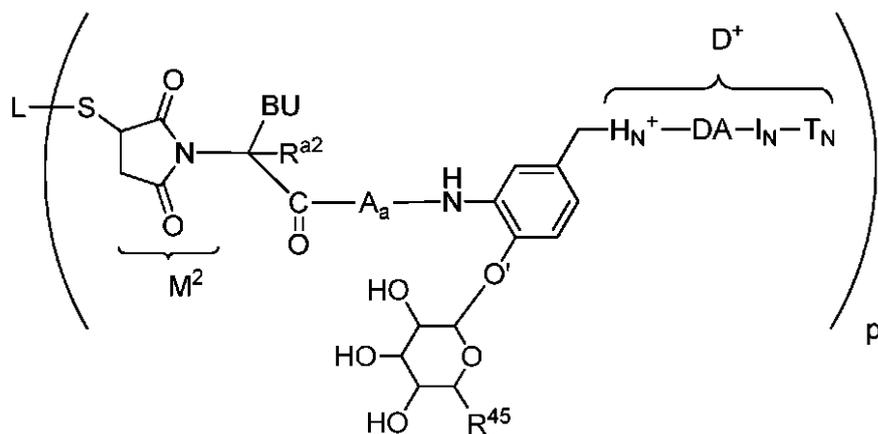
-O'-は、グリコシダーゼにより切断可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す]、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

40

【0726】

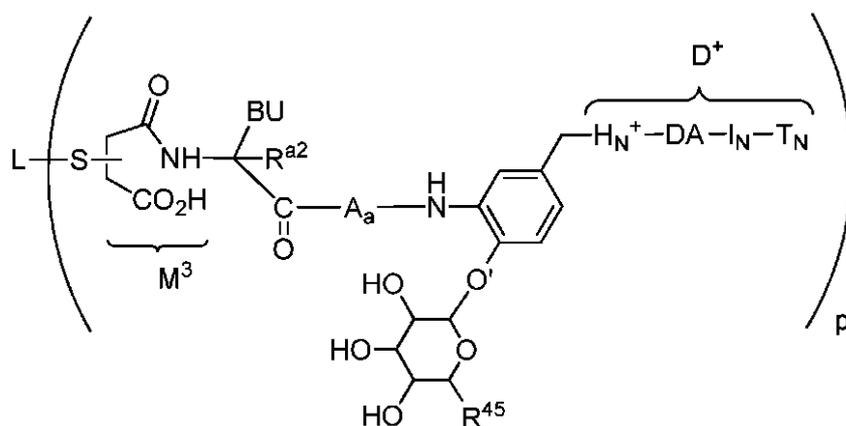
50. 構造:

【化 1 5 9】



10

および/または



20

【0727】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、 BU は $-CH_2-NH_2$ （必要に応じてプロトン化されている）であり、 R^{a2} は水素であり、

【0728】

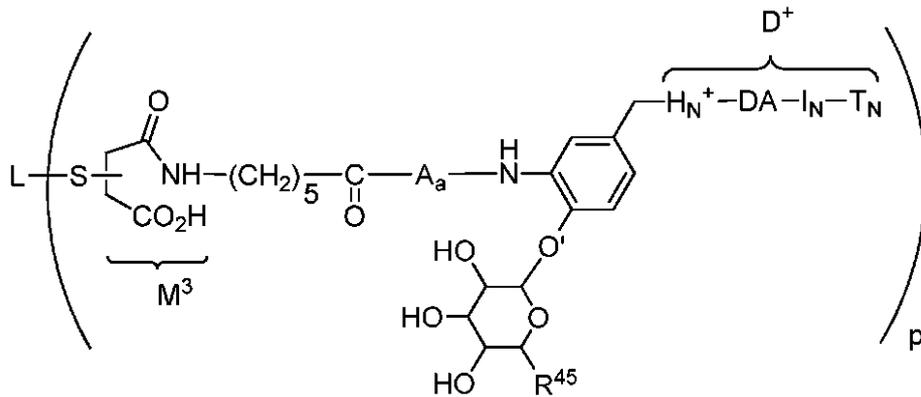
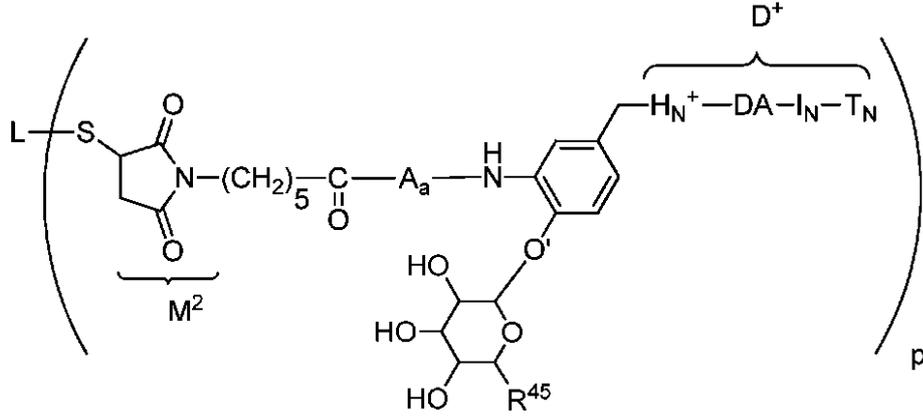
- O' -は、グリコシダーゼにより切断可能な O -グリコシド結合の酸素原子を表す〕、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 $NAMPT$ 薬物(D^+)単位の、 $NAMPTi$ 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【0729】

51. 構造：

【化160】



【0730】

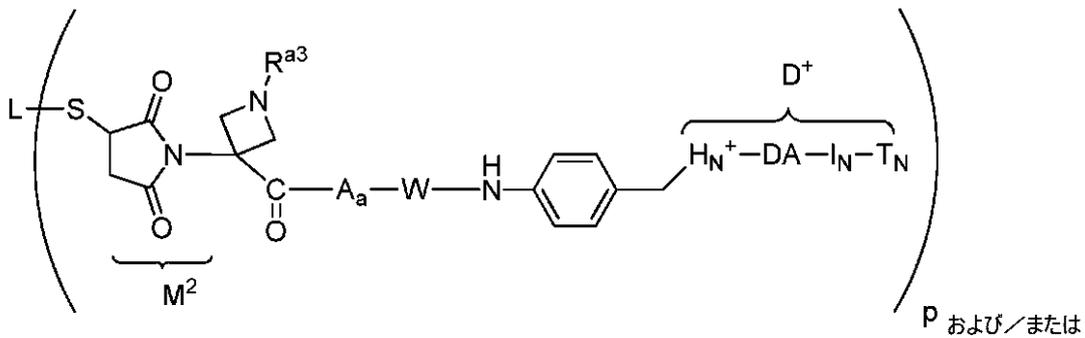
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、 $-O'$ はグリコシダーゼにより切断可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す〕、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態37のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

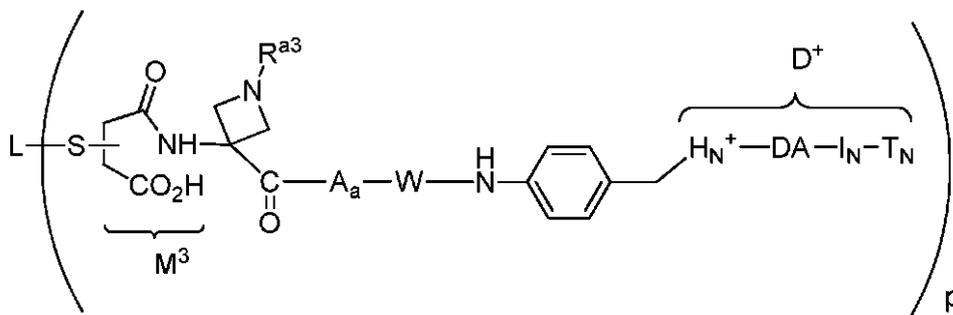
【0731】

52. 構造:

【化161-1】



【化161-2】



10

【0732】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、 R^{a3} は-H、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 36}-R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は-Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである)であり、 R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

【0733】

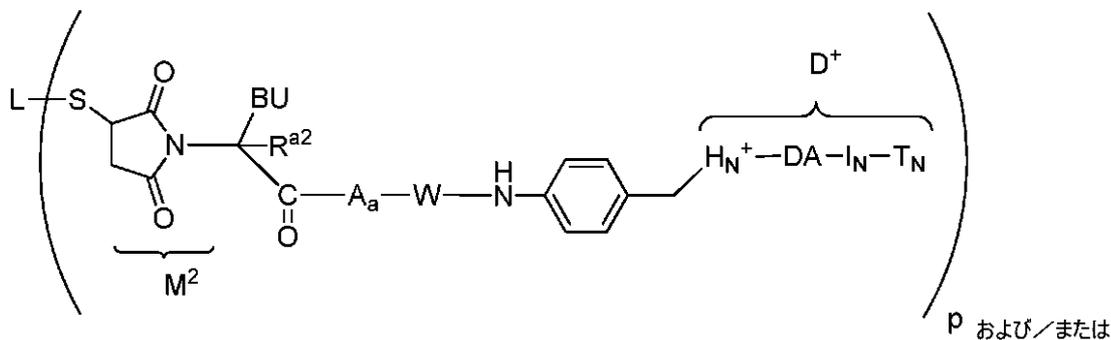
ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、NAMPTi化合物またはその誘導体としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

20

【0734】

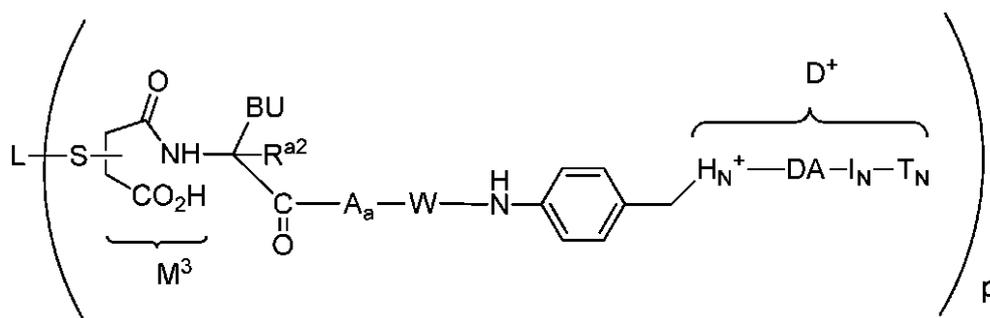
53. 構造:

【化162】



30

p および/または



40

【0735】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Wはペプチド切断可能単位であり、BUは $-CH_2-NH_2$ (必要に応じてプロトン化されている)であり、 R^{a2} は水素である〕、

【0736】

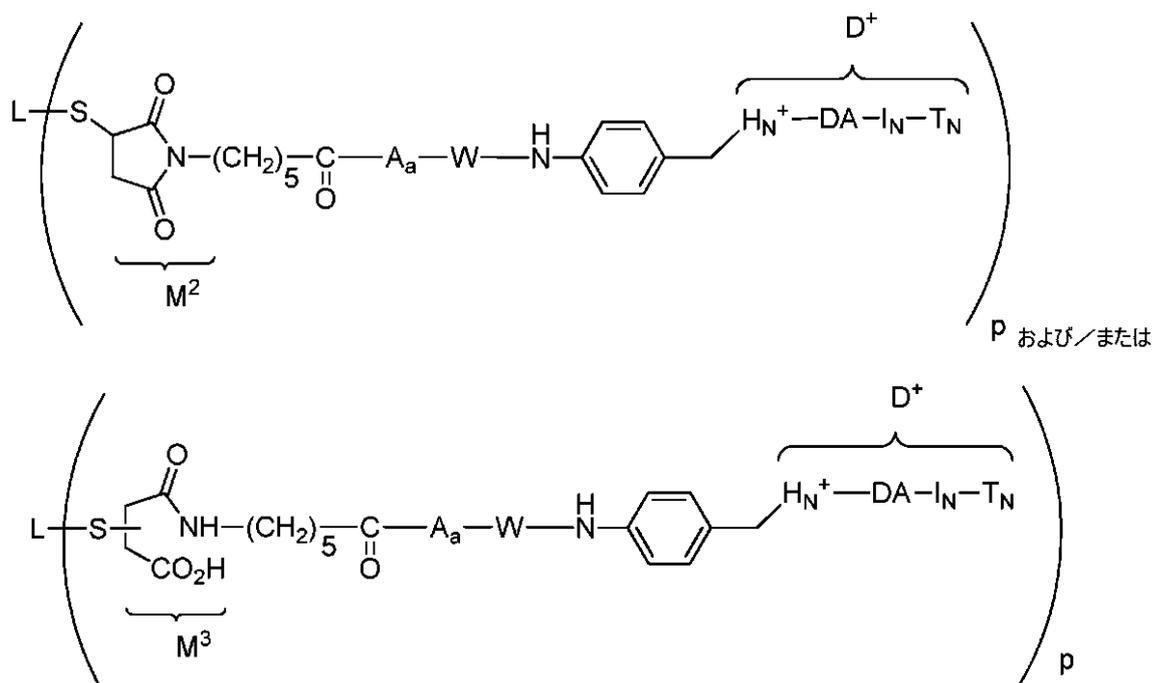
50

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態36のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0737】

54. 構造:

【化163】



10

20

【0738】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、Wはペプチド切断可能単位である]、ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH結合を切断することが可能であり、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造を有する、実施形態37のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【0739】

55. Wが、ジペプチドで構成されているペプチド切断可能単位であり、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始するために、このジペプチドが、W - J'結合の、またはJ'が組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の - NHである場合、W - NH結合の、前記プロテアーゼによる切断のために、調節性またはリソソームプロテアーゼに対する認識部位を提供し、

40

【0740】

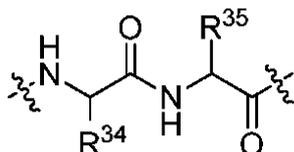
リガンド薬物コンジュゲート化合物が、組成物に対応する、下付き文字pが下付き文字p'で置き換えられている構造を有する、先行する実施形態のいずれか1つのリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0741】

56. Wが、構造:

【0742】

【化164】

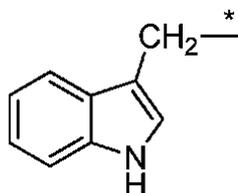


【0743】

を有し、またはこれで構成される、実施形態55のリガンド-薬物コンジュゲート組成物 [式中、 R^{34} はベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-CH(OH)CH_3$ であるか、または構造

10

【化165】



を有し(式中、アスタリスクは、ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す)、 R^{35} はメチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、ジペプチドは、プロテアーゼに対する認識部位を提供し、波線は、リガンド-薬物コンジュゲート組成物を表す構造への、ジペプチドの共有結合点を示す]。

20

【0744】

57.ジペプチドが、 $-Phe-Lys-$ 、 $-Val-Ala-$ 、 $-Val-Lys-$ 、 $-Ala-Lys-$ 、 $-Val-Cit-$ 、 $-Phe-Cit-$ 、 $-Leu-Cit-$ 、 $-Ile-Cit-$ 、 $-Phe-Arg-$ 、および $-Trp-Cit-$ からなる群から選択され、*Cit*がシトルリンである、実施形態55のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0745】

58. Aまたはそのサブユニットが $-LP(PEG)-$ である、実施形態1~57のいずれか1つのリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【0746】

59. $-LP-$ またはそのサブユニットが、アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アルカン二酸、硫黄置換アミノアルカン酸、ジアミノアルカノール、アミノアルカンジオール、ヒドロキシル置換アルカン二酸、ヒドロキシル置換アミノアルカン酸または硫黄置換アミノアルカノール残基(必要に応じて置換されている)であり、置換されている硫黄が還元または酸化形態である、実施形態58のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0747】

60. $-L^P-$ またはそのサブユニットが、リシン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、オルニチン、シトルリン、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、スレオニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、チロシン、ヒスチジンまたはトリプトファンのアミノ酸残基であり、アミノ酸が、*D*-または*L*-立体配置にある、実施形態58のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

40

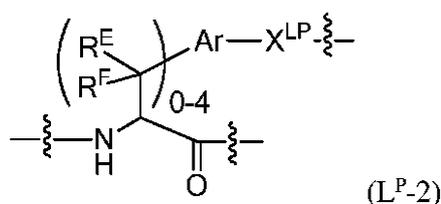
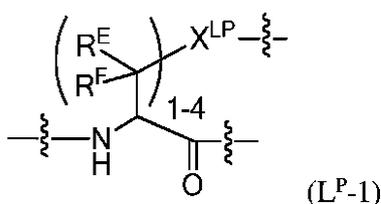
【0748】

61. L^p またはそのサブユニットが、その*D*-または*L*-立体化学的立体配置にあるリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、ペニシラミン、セリンまたはスレオニンからなる群から選択される、実施形態58のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0749】

62. $-L^P-$ またはそのサブユニットが、式 L^P-1 または L^P-2 の構造:

【化166】



【0750】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態58のリガンド-薬物
 コンjugate組成物[式中、X^{L^P}は、-O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)
 -、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})
 C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-、およびC
 3~C8ヘテロシクロからなる群から選択され、各R^{L^P}は、独立して、水素および必要
 に応じて置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{L^P}
 の2つはこれらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒に、C₅~
 C₆ヘテロシクロを規定し、任意の残りのR^{L^P}は以前に定義された通りであり、Arは
 C₆~C₁₀アリーレンまたはC₅~C₁₀ヘテロアリーレン(必要に応じて置換されて
 いる)であり、

10

【0751】

各R^EおよびR^Fは、独立して、-H、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル
 、必要に応じて置換されているC₂~C₆アルキレン、必要に応じて置換されているC₆
 ~C₁₀アリーレンおよび必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリーレンか
 らなる群から選択されるか、またはR^EおよびR^Fは、両方が結合している炭素原子と一
 緒になって、必要に応じて置換されているスピロC₃~C₆カルボシクロを規定するか、
 または隣接する炭素原子由来のR^EおよびR^Fは、これらの原子および任意の介在炭素原
 子と一緒に、必要に応じて置換されているC₅~C₆カルボシクロを規定し、任意
 の残りのR^EおよびR^Fは以前に定義された通りであり、

20

【0752】

一方の波線はPEG単位の共有結合部位を示し、他方の波線はリガンド薬物コンjugate
 組成物を表す構造内の式L^P-1または式L^P-2の共有結合を示す]。

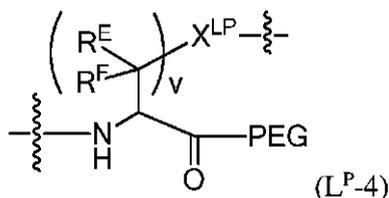
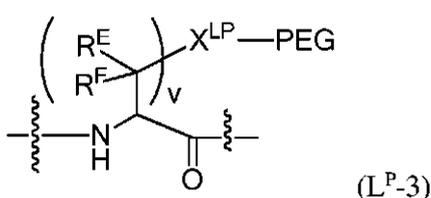
30

【0753】

63. -L^P(PEG)-が、式L^P-3または式L^P-4の構造：

【0754】

【化167】



40

【0755】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態58のリガンド-薬物
 コンjugate組成物[式中、下付き文字vは1~4の範囲の整数であり、X^{L^P}は、-
 O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-
 C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})
 C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-、およびC₃~C₈ヘテロシクロからなる群から選択さ
 れ、各R^{L^P}は、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル
 からなる群から選択されるか、またはR^{L^P}のうち2つは、これらが結合している炭素
 原子およびこれらの介在原子と一緒に、C₅~C₆ヘテロシクロを規定し、任意の
 残りのR^{L^P}は以前に定義された通りであり、ArはC₆~C₁₀アリーレンまたはC₅

50

~ C₁₀ ヘテロアリーレン (必要に応じて置換されている) であり、

【 0 7 5 6 】

各 R^E および R^F は、独立して、- H、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている C₂ ~ C₆ アルキレン、必要に応じて置換されている C₆ ~ C₁₀ アリーレンおよび必要に応じて置換されている C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、または R^E および R^F は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているスピロ C₃ ~ C₆ カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来の R^E および R^F は、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C₅ ~ C₆ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F は以前に定義された通りであるか、または

10

【 0 7 5 7 】

- [C (R^E) (R^F)]_v - X^{L^P} - の側鎖は、天然または非天然アミノ酸側鎖により提供され、一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線はリガンド薬物コンジュゲート組成物を表す構造内の式 L^P - 1 または式 L^P - 2 の共有結合を示す]。

【 0 7 5 8 】

6 4 . R^E および R^F が、独立して、- H、および - C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択される、実施形態 6 2 または 6 3 のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

【 0 7 5 9 】

6 5 . X^{L^P} が、- O -、- NH、- S - および - C (= O) - からなる群から選択される、実施形態 6 2、6 3 または 6 4 のリガンド - 薬物コンジュゲート組成物。

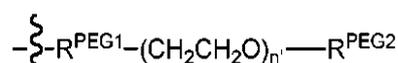
20

【 0 7 6 0 】

6 6 . PEG が、

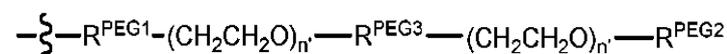
【 0 7 6 1 】

【 化 1 6 8 】



【 0 7 6 2 】

【 化 1 6 9 】

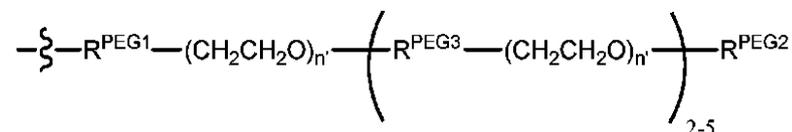


30

および

【 0 7 6 3 】

【 化 1 7 0 】



【 0 7 6 4 】

からなる群から選択される構造を有する、実施形態 5 8 ~ 6 5 のいずれか 1 つのリガンド - 薬物コンジュゲート組成物 [式中、波線は、並列接続単位 (L_p) の X^{L^P} の結合部位を示し、下付き文字 n ' は、独立して、1 ~ 7 2 の範囲であり、R^{PEG1} は必要に応じた PEG 結合単位であり、R^{PEG2} は PEG キャッピング単位であり、R^{PEG3} は PEG カップリング単位である]。

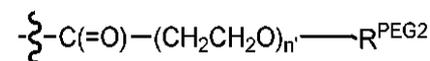
40

【 0 7 6 5 】

6 7 . - X^{L^P} - PEG が、構造 :

【 0 7 6 6 】

【 化 1 7 1 】



【 0 7 6 7 】

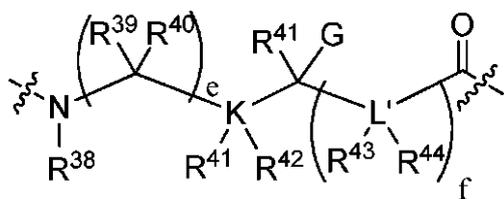
50

を有する、実施形態 58 ~ 65 のいずれか 1 つのリガンド - 薬物コンジュゲート組成物 [式中、下付き文字 n' は 8、12 または 24 であり、 R^{PEG2} は H または $-CH_3$ である]。

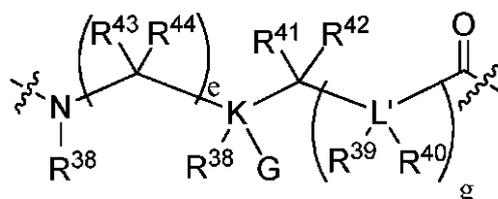
【0768】

68. A またはそのサブユニットが、式 (3) または式 (4) の構造：

【化172】



(3),



(4)

10

【0769】

を有する、実施形態 1 ~ 67 のいずれか 1 つのリガンド - 薬物コンジュゲート組成物 [式中、波線は組成物構造内の共有結合を示し、K および L' は、独立して、C、N、O または S であり、ただし、K または L' が O または S の場合、K への R^{41} および R^{42} または L' への R^{43} および R^{44} は存在しないものとし、K または L' が N の場合、K への R^{41} 、 R^{42} のうちの 1 つまたは L' への R^{42} 、 R^{43} のうちの 1 つは存在しないものとし、ただし、2 つの隣接する L' は、独立して、N、O、または S として選択されないものとし、下付き文字 e および f は、0 ~ 12 の範囲の独立して選択された整数であり、

20

【0770】

G は、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{PR}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{PR}$ (式中、 R^{PR} は適切な保護基である) であるか、または G は、 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ (式中、 R^{PR} は独立して保護基であるか、または R^{PR} は一緒になって適切な保護基を形成する) であるか、

【0771】

または G は、 $-N(R^{45})(R^{46})$ (式中、 R^{45} 、 R^{46} の一方は水素または R^{PR} であり (R^{PR} は適切な保護基であり、他方は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、 R^{38} は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

【0772】

$R^{39} \sim R^{44}$ は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、または R^{39} 、 R^{40} は、両方が結合している炭素原子と一緒に、または R^{41} 、 R^{42} は、K が炭素原子の場合、両方が結合している Kと一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{41} \sim R^{44}$ は本明細書で定義された通りであるか、または R^{43} 、 R^{44} は、L' が炭素原子の場合、両方が結合している L'と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{39} \sim R^{42}$ は本明細書で定義された通りであるか、または R^{40} と R^{41} 、または R^{40} と R^{43} 、または R^{41} と R^{43} は、両方が結合している炭素原子またはヘテロ原子と、ならびにそれらの炭素原子および/またはヘテロ原子の間に介在する原子と一緒に、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクロまたは $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、 R^{39} 、 R^{44} および $R^{40} \sim R^{43}$ の残りは本明細書で定義された通りであり、ただし、K が O または S の場合、 R^{41} および R^{42} は存在しないものとし、K が N の場合、 R^{41} 、 R^{42} のうちの 1 つは存在しないものとし、L' が O または S の場合、 R^{43} および R^{44} は存在しないものとし、L' が N の場合、 R^{43} 、 R^{44} のうちの 1 つは存在しないものとし、あるいは

40

【0773】

A、またはそのサブユニットはアルファ - アミノ、ベータ - アミノまたは別のアミン含有

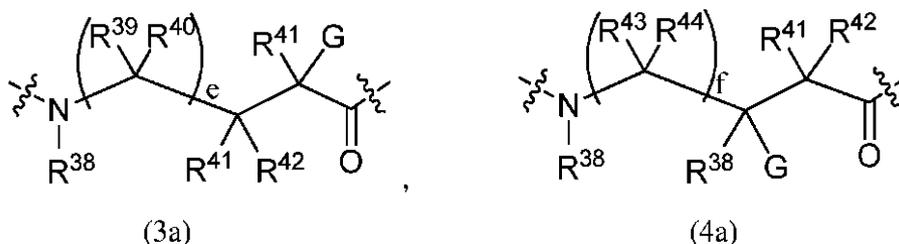
50

酸残基である]。

【0774】

69. 式(3)または式(4)が、式(3a)または式(4a)の構造：

【化173】



(3a)

(4a)

10

【0775】

を有する、実施形態68のリガンド-薬物コンジュゲート組成物[式中、下付き文字eおよびfは独立して0または1である]。

【0776】

70. リガンド単位が抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート(ADC)の抗体リガンド単位を規定し、

【0777】

抗体リガンド単位により標的とされる部分が、組成物のADC化合物に結合した場合、細胞内在化が可能であり、異常細胞の部位から離れた正常細胞と比較して、異常細胞上により多くのコピー数で存在する、異常細胞の到達可能な細胞-表面抗原である、実施形態1~69のいずれか1つのリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

20

【0778】

71. リガンド単位が、組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物に結合した場合、細胞内在化が可能で、異常細胞上の到達可能な細胞-表面受容体の同族リガンドであり、この受容体が、正常細胞と比較して、より多くのコピー数で異常細胞上に存在する、実施形態1~69のいずれか1つのリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

【0779】

72. リガンド単位が抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート(ADC)の抗体リガンド単位を規定し、抗体リガンド単位により標的とされる部分が、異常細胞の近くの血管系上皮細胞の到達可能な細胞-表面抗原であり、前記抗原が、結合したADCを細胞内在化することが可能であり、異常細胞の部位から離れた正常な上皮細胞と比較して、前記細胞上により多くのコピー数で存在する、実施形態1~69のいずれか1つのリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

30

【0780】

73. 下付き文字pが約2、約4、または約8である、実施形態1~72のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0781】

74. スクシンイミド(M^2)またはコハク酸アミド(M^3)部分が、抗体のまたはその抗原結合断片のものであるリガンド単位の中に存在し、よって、抗体リガンド単位を規定し、コハク酸(M^2)部分またはコハク酸アミド(M^3)部分に結合している抗体リガンド単位の硫黄原子が、抗体のまたはその抗原結合断片のシステイン残基のものである、先行する実施形態のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

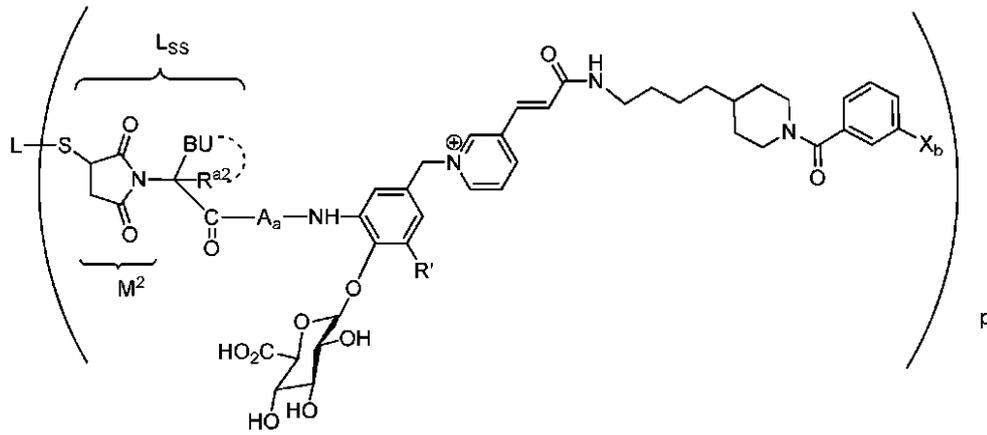
【0782】

75. システイン残基が、抗体またはその抗原結合断片の重鎖または軽鎖の中の導入されたシステイン残基である、実施形態74のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0783】

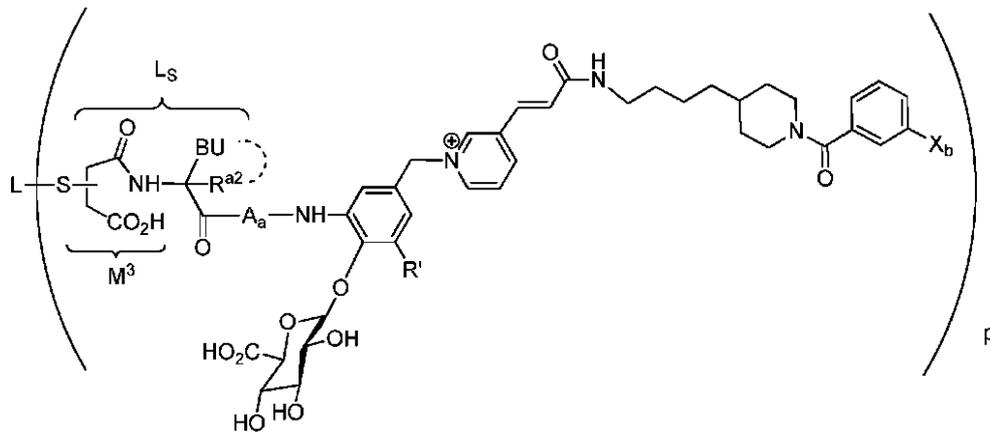
76. 構造：

【化174】



10

および/または



20

【0784】

[式中、Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート(ADC)の抗体リガンド単位を規定し、Sは抗体の硫黄原子であり、下付き文字aは1であり、Aはアミノ酸残基であり、BUは非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、またはBUは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒に、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、 R' は水素または $-NO_2$ であり、 X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態1のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

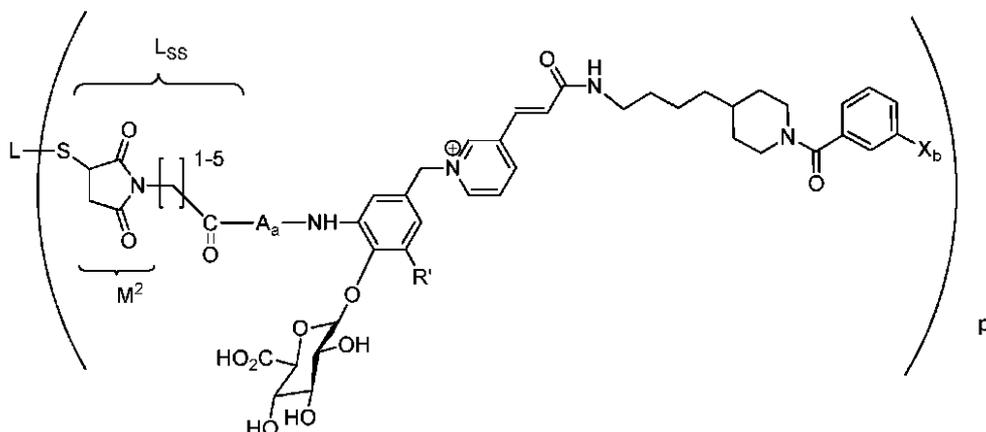
30

【0785】

77. 構造:

【0786】

【化175】



40

【0787】

50

[式中、

【 0 7 8 8 】

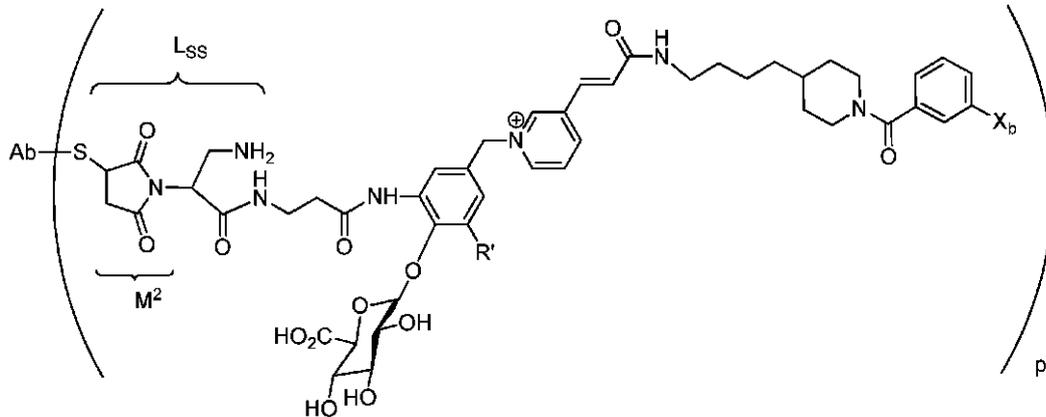
L は抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート (ADC) の抗体リガンド単位を規定し、S は抗体の硫黄原子であり、下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、R' は水素または -NO₂ であり、X^b は -H、-OH または -NH₂ である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 1 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【 0 7 8 9 】

7 8 . 構造 :

【 化 1 7 6 】



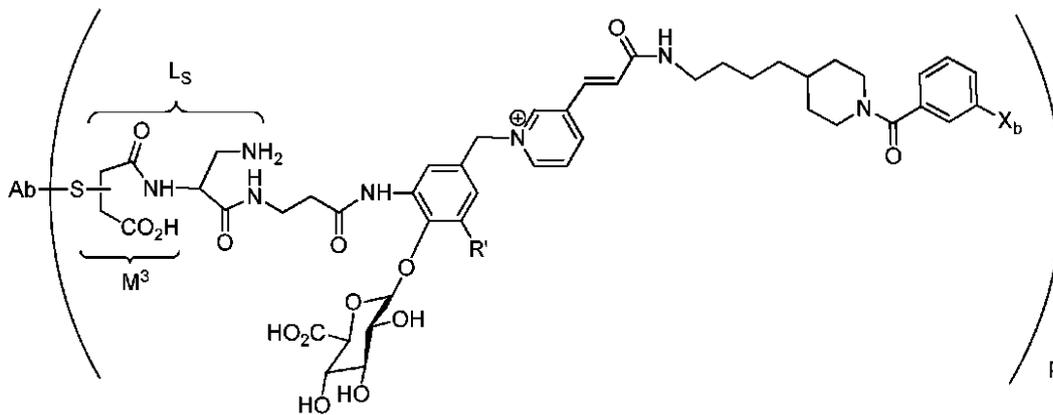
10

20

【 0 7 9 0 】

および / または

【 化 1 7 7 】



30

【 0 7 9 1 】

[式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

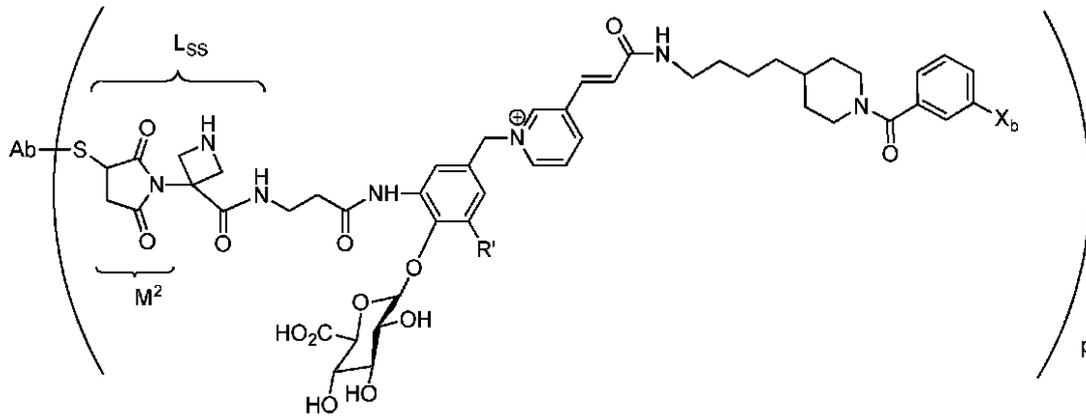
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 7 6 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【 0 7 9 2 】

7 9 . 構造 :

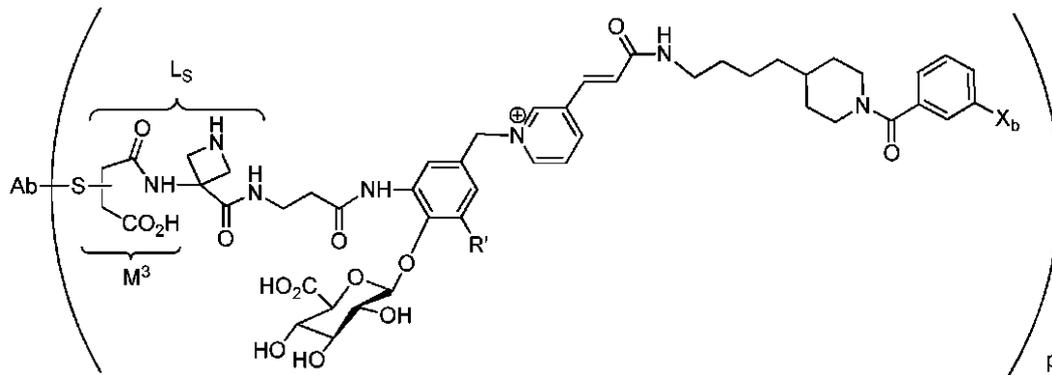
40

【化 1 7 8】



10

および/または



20

【 0 7 9 3】

[式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

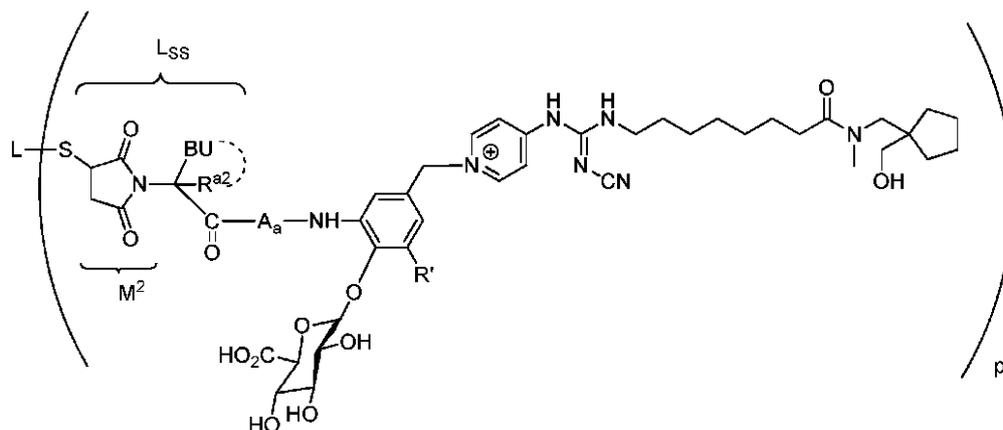
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 7 6 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【 0 7 9 4】

30

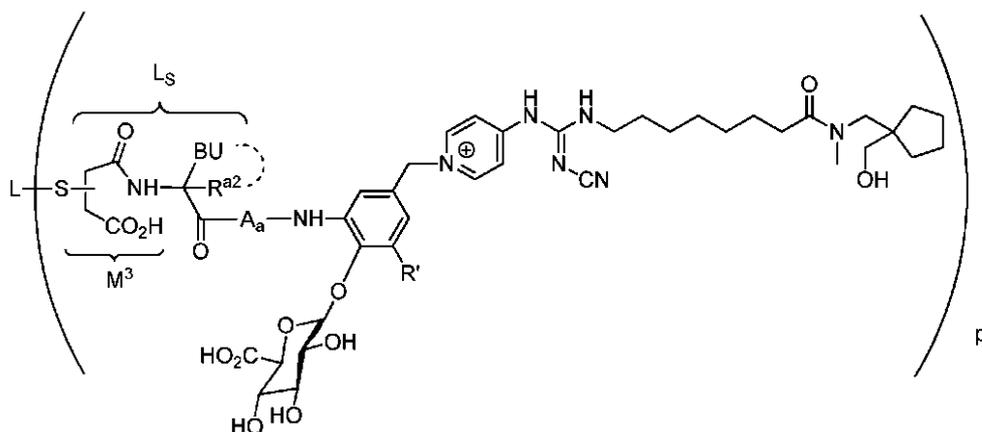
8 0 . 構造 :

【化179】



10

および/または



20

【0795】

[式中、Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート(ADC)の抗体リガンド単位を規定し、Sは抗体の硫黄原子であり、下付き文字aは1であり、Aはアミノ酸残基であり、

30

【0796】

BUは非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、またはBUは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒に、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

【0797】

R' は水素または $-NO_2$ であり、 X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態1のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

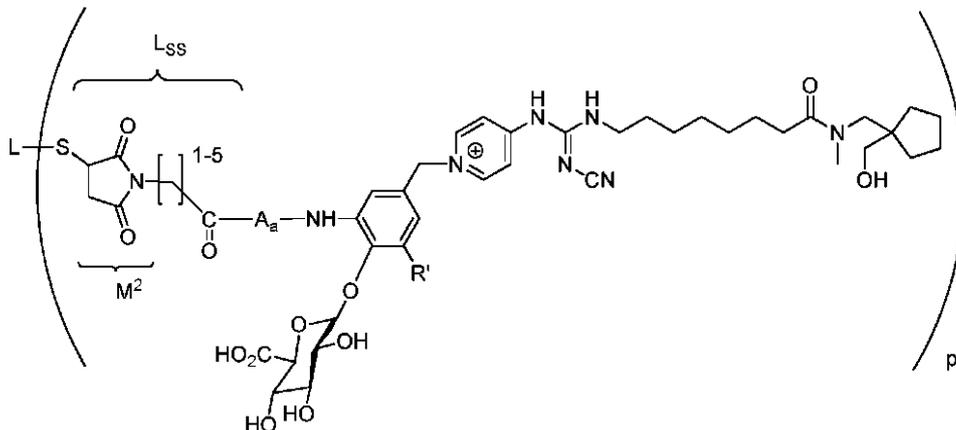
【0798】

81. 構造:

40

【0799】

【化180】



10

【0800】

[式中、Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート(ADC)の抗体リガンド単位を規定し、Sは抗体の硫黄原子であり、下付き文字aは1であり、Aはアミノ酸残基であり、

【0801】

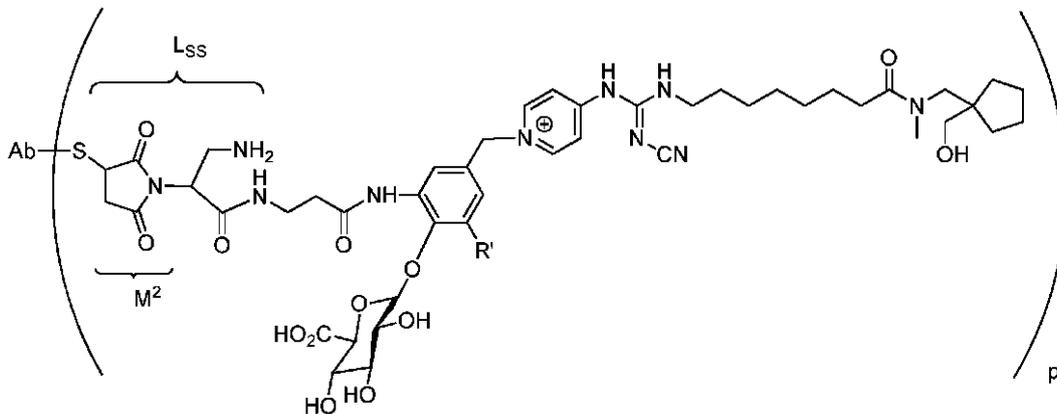
R'は水素または-NO₂であり、X^bは-H、-OHまたは-NH₂である]の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態1のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

20

【0802】

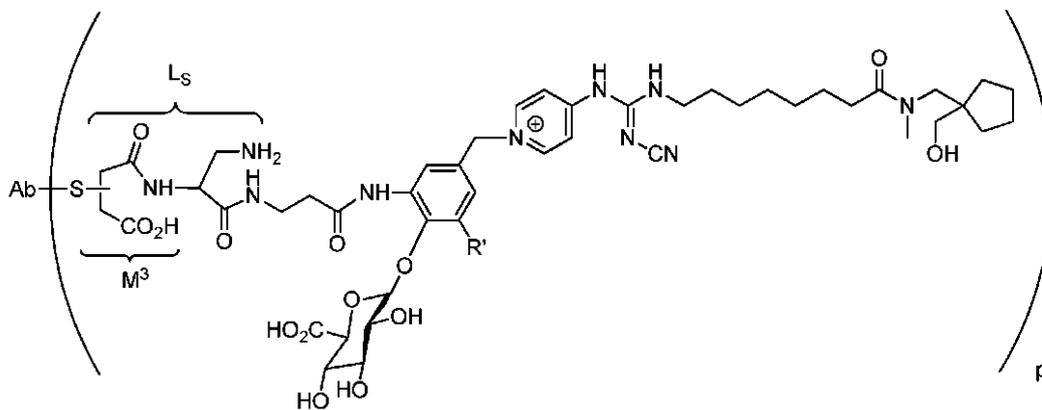
82. 構造:

【化181】



30

および/または



40

【0803】

[式中、Abは抗体リガンド単位であり、Sは抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約

50

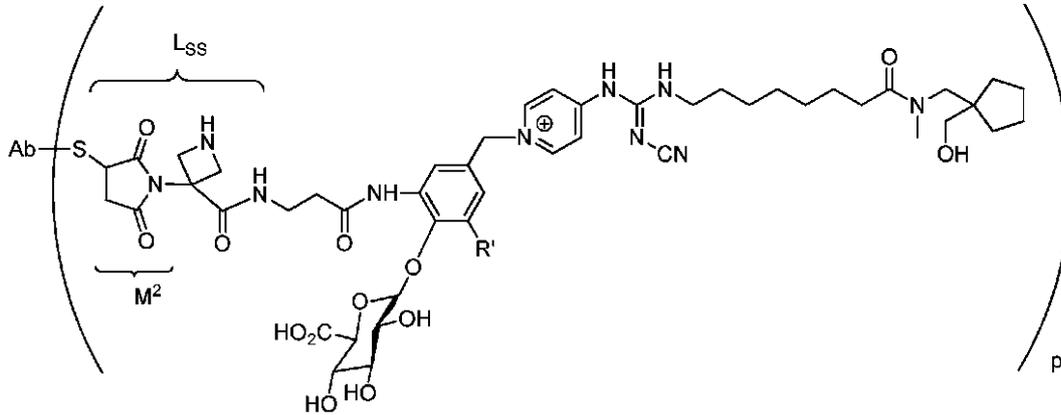
8である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態80のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0804】

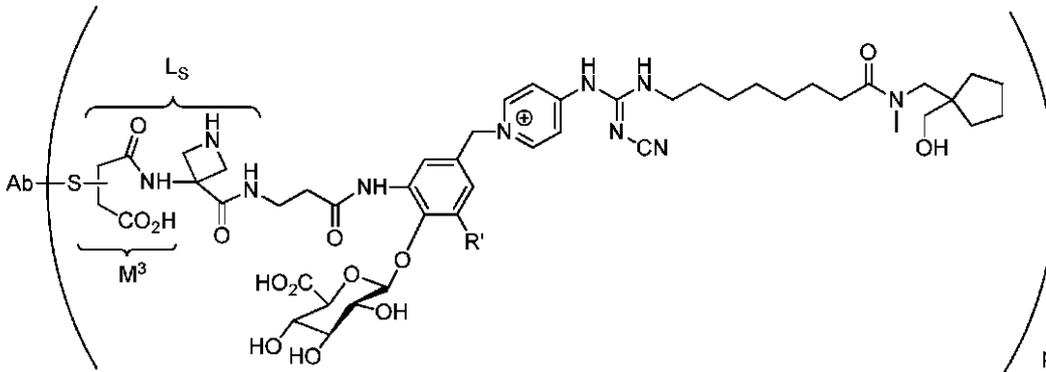
83. 構造:

【化182】



10

および/または



20

【0805】

30

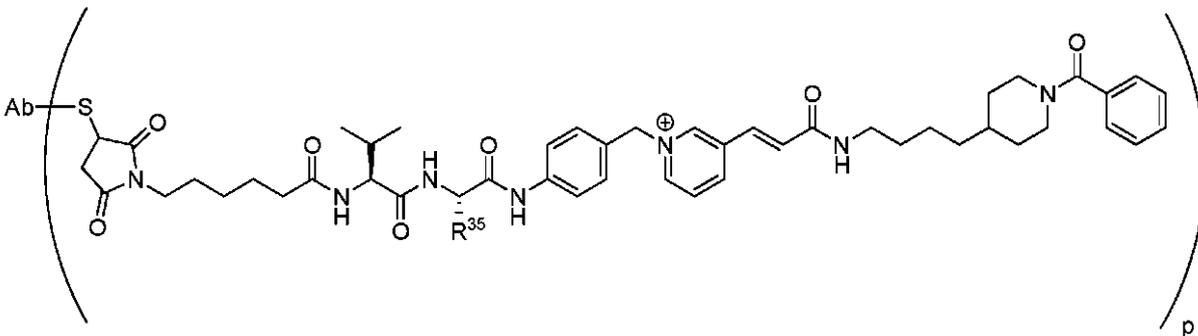
[式中、Abは抗体リガンド単位であり、Sは抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態80のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【0806】

84. 構造:

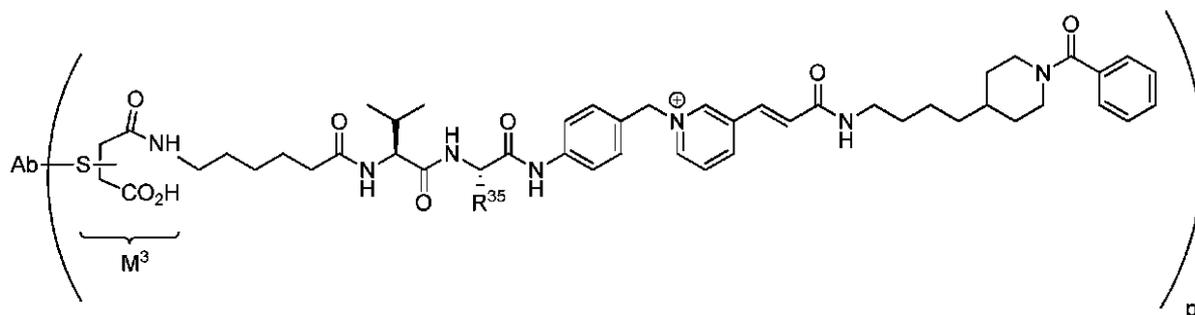
【化183-1】



40

および/または

【化 1 8 3 - 2】



10

【 0 8 0 7】

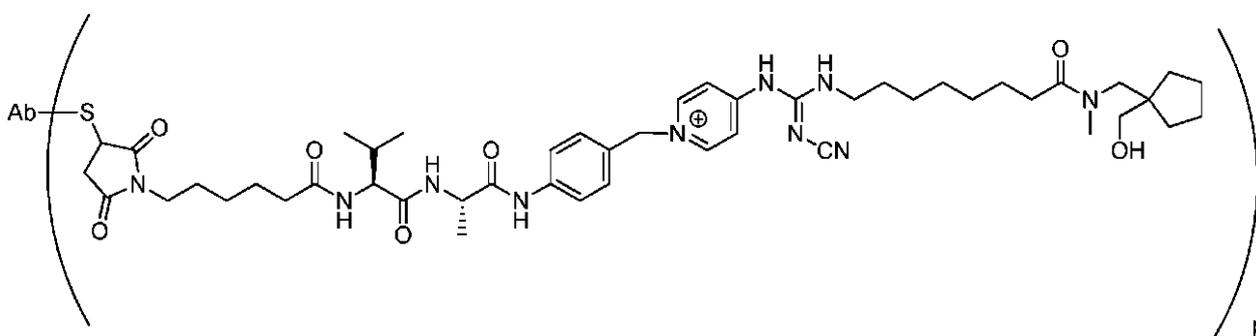
[式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 1 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

【 0 8 0 8】

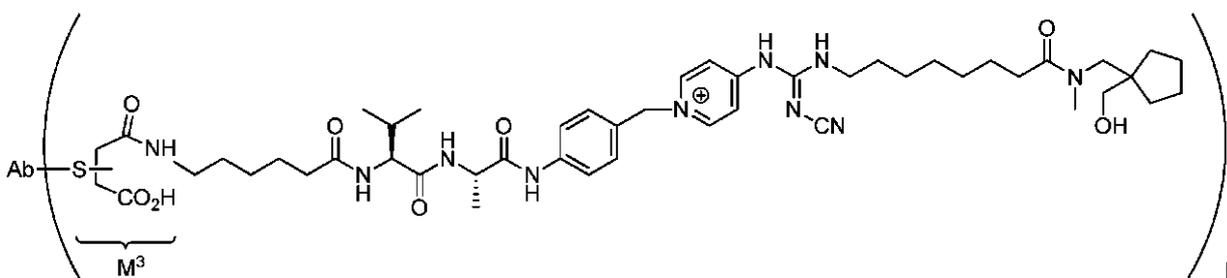
8 5 . 構造 :

【化 1 8 4】



20

および/または



30

【 0 8 0 9】

[式中、A b は抗体リガンド単位であり、S は抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 1 のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

40

【 0 8 1 0】

8 6 . 実施形態 1 ~ 8 5 のいずれか 1 つのリガンド薬物コンジュゲートまたは抗体薬物コンジュゲート組成物と、1、2、3 種またはそれよりも多くの賦形剤とを含む、製剤。

【 0 8 1 1】

8 7 . 薬学的に許容される製剤またはその前駆体である、実施形態 8 6 の製剤。

【 0 8 1 2】

8 8 . 薬学的に許容される製剤の前駆体が、対象への静脈内注射用液剤としての再構成に対して適切な固体である、実施形態 8 7 の製剤。

【 0 8 1 3】

50

89. 薬学的に許容される製剤が、対象への静脈内注射に対して適切な液体である、実施形態87の製剤。

【0814】

90. リガンド薬物コンジュゲートまたは抗体薬物コンジュゲート組成物が、製剤中に、過剰増殖性疾患または状態の処置のための有効量で存在する、実施形態86～89のいずれか1つの製剤。

【0815】

91. 過剰増殖性疾患または状態を処置する方法であって、実施形態1～85のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲートまたは抗体薬物コンジュゲート組成物の有効量を、前記疾患または状態を有する患者に投与するステップを含む、方法。

10

【0816】

92. 過剰増殖性疾患または状態ががんである、実施形態91の方法。

【0817】

93. がんが白血病またはリンパ腫である、実施形態92の方法。

【0818】

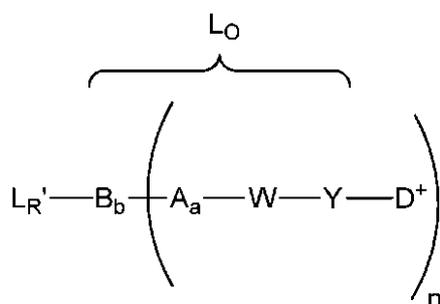
94. 前記細胞を、実施形態1～85のいずれか1つのリガンド薬物コンジュゲートまたは抗体薬物コンジュゲート組成物の有効量に曝露することによって、腫瘍細胞もしくはがん細胞の増殖を阻害する、または腫瘍もしくはがん細胞においてアポトーシスを引き起こす方法。

20

【0819】

95. 式I:

【化185】



30

【0820】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される薬物リンカー化合物であって[式中、 L_0 は、示されている通り、存在する、必要に応じたリンカーであり、

【0821】

Wはペプチド切断可能単位であるか、またはW-Yは式-Y(W') (式中、W'は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、Yへのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す)のグルクロニド単位で置き換えられ、Yは、PABまたはPAB型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位であり、 D^+ は、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアールの四級化骨格芳香族窒素原子、または部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルの四級化骨格非芳香族窒素原子を介して、式1の組成物構造の残りに共有結合している四級化NAMPT薬物単位(D^+)である]、

40

【0822】

薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分のW/W'に対する非酵素的または酵素的作用が、四級化NAMPT薬物(D^+)単位の、以前に四級化された骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアールで構成されるNAMPTi化合物としての放出を開始することが可能であり、

【0823】

50

L_R' が、式 I のリガンド薬物コンジュゲート化合物のリガンド単位になる標的化部分への共有結合を形成することが可能な官能基を有する 1 次リンカーである [式中、下付き文字 p は下付き文字 p' で置き換えられ、他の可変基は、その式に対して定義されている通りであり、

【 0 8 2 4 】

下付き文字 a および b は、独立して、A または B の不在または存在をそれぞれ示す、0 または 1 であり、下付き文字 n は 1、2、3 または 4 であり、A は第 1 の必要に応じたストレッチャー単位であり、下付き文字 b が 1 であり、下付き文字 n が 2、3 もしくは 4 の場合、B は分枝単位であり、または下付き文字 n が 1 の場合、B は存在せず、よって下付き文字 b は 0 であり、A および B のそれぞれは、独立して選択される単一の単位であるか、または 2、3 もしくは 4 つの独立して選択されるサブユニットで必要に応じて構成される、もしくはこれらからなり、下付き文字 p は 1 ~ 2 4 の範囲の数であり、下付き文字 p' は 1 ~ 2 4 の範囲の整数である]、薬物リンカー化合物。

10

【 0 8 2 5 】

9 6 . 四級化 N A M P T 薬物単位 (D^+) が、一般的構造 :

【 化 1 8 6 】



【 0 8 2 6 】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

20

【 0 8 2 7 】

[式中、 H_N^+ は、 D^+ の四級化構成成分としての四級化 N A M P T ヘッド単位であり、その構成成分の必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールまたは部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されている $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルは、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は、 H_N^+ への波線で示されている通り、 L_0 への四級化部位であり、

【 0 8 2 8 】

DA は、ドナー - 受容体単位であり、このドナー - 受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、5 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の 2 もしくは 3 位で、または 6 員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の 3 もしくは 4 位で炭素骨格原子に結合しており、DA が、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6 員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の 6, 5 - または 6, 6 - 縮合環系をもたらし、

30

【 0 8 2 9 】

DA の前記結合は、5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記環化の不在下での DA のドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

40

【 0 8 3 0 】

I_N は相互接続単位であり、この相互接続単位は、 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-O-$ 、 $-X^2-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-O-$ または $-X^2-C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロ $-[C(=O)]_{0,1}-$ であり、またはこれで構成され、このアリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロは必要に応じて置換されており、 X^1 は必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_7$ アルキレンであり、 X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim$

50

C₄ アルキレンであり、

【0831】

T_N は N A M P T テール単位であり、この N A M P T テール単位は、必要に応じて置換されているアミノ - アルコール残基もしくはカルボン酸 - アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分もしくはその生物学的等価体であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は、I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または T_N は、必要に応じて置換されている C₆ ~ C₂₄ アリール、C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリールまたはその組合せ（ピアリールの形態で独立して選択される）であり、もしくはこれで構成され、その芳香族原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、

10

【0832】

T_N またはその残りは I_N に結合し、前記残りは必要に応じて置換されている C₂ ~ C₇ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている C₅ ~ C₆ ヘテロシクロである、

【0833】

薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W ' に対する酵素的作用が、四級化 N A M P T 薬物 (D⁺) 単位を、式 H_N - D A - I_N - T_N (式中、H_N は、以前に四級化された骨格窒素原子を有する、5 または 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族 C₅ ~ C₂₄ または C₉ ~ C₂₄ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) である N A M P T ヘッド単位であり、他の可変基は以前に定義された通りである) の N A M P T i 化合物として放出し、N A M P T i 化合物の H_N - または H_N - D A - が、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体と相互作用することが可能である、実施形態 95 の薬物リンカー化合物。

20

【0834】

97 . N A M P T ヘッド (H_N) 単位がピリジン模倣物であり、H_N⁺ が、ピリジン模倣物の骨格の芳香族窒素原子が四級化されているその単位である、請求項 96 の薬物リンカー化合物。

【0835】

98 . ドナー受容体 (D A) 単位が、必要に応じて置換されているアミド官能基またはその生物学的等価体で構成される、実施形態 96 または 97 の薬物リンカー化合物。

30

【0836】

99 . H_N - D A がニコチンアミド模倣物であり、H_N⁺ - D A がその模倣物であり、その模倣物において、H_N⁺ の 5 または 6 員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子が四級化されている、実施形態 96 の薬物リンカー化合物。

【0837】

100 . N A M P T ヘッド単位の 6 員の窒素含有ヘテロ芳香族環系が、ピリジンの前記環系であり、D A が、導入された芳香族酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子を介して、ピリジン芳香族環系に必要に応じて環化し戻され、それにより H_N が 6 - 5 縮合した芳香族環系を含有し、H_N⁺ が、ピリジン芳香族環系が、その骨格窒素原子において四級化されているその単位である、実施形態 96 の薬物リンカー化合物。

40

【0838】

101 . N A M P T i 化合物として放出された四級化 N A M P T 薬物単位の H_N が、酵素としての能力がある N A M P T ホモ二量体の一方のモノマー上の P h e 193 および / または他方のモノマーの T y r 18 ' と相互作用することが可能であり、この N A M P T モノマーが N C B I 参照配列 N P _ 005737 . 1 のアミノ酸配列を有する、実施形態 96 ~ 100 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物。

【0839】

102 . 前記 N A M P T ヘッド単位相互作用が、P h e 193 および / または T y r 18 ' の芳香族側鎖との - スタッキングを介する、実施形態 101 の薬物リンカー化合物

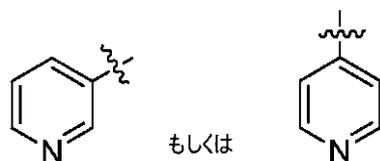
50

。

【0840】

103. NAMPTヘッド単位が、構造：

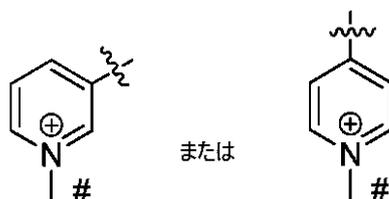
【化187】



【0841】

またはその塩、特に、薬学的に許容されるその塩を有し、 H_N^+ が、構造：

【化188】



10

【0842】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態96の薬物リンカー化合物

20

【0843】

[式中、ポンド記号(#)は、 L_0 への共有結合点を示し、波線はDAへの共有結合部位を示し、これに隣接する芳香族炭素原子は、DAによる H_N / H_N^+ への前記必要に応じた形式的環化の部位である]。

【0844】

104. ドナー受容体単位(DA)が、これが結合している H_N / H_N^+ の窒素含有芳香族環系の隣接する骨格炭素原子へと必要に応じて環化しているアクリルアミドDA単位である、実施形態90~97のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

【0845】

105. 四級化NAMPT薬物(D^+)単位のドナー受容体(DA)単位が、NAMPT i化合物としての放出の際に、Asp219、Ser241、Val242およびSer275からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、このNAMPTモノマーがNCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する、実施形態96~104のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

30

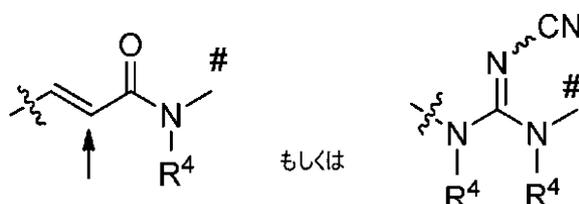
【0846】

106. 前記DA相互作用が、直接の水素結合であるか、または水分子の仲介を伴う水素結合ネットワークを介した間接的な水素結合である、実施形態105の薬物リンカー化合物。

【0847】

107. ドナー-受容体(DA)単位が、構造：

【化189】



40

【0848】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩をそれぞれ有する、実施形態96~104

50

のいずれか1つの薬物リンカー化合物〔式中、各 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、 D_A は、 H_N / H_{N^+} に必要に応じて環化しており、前記環化は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、カルボニル炭素（示されている通り）に近接するアクリルアミド D_A 単位の sp^2 炭素原子に対するものであり、波線は、 H_N / H_{N^+} への共有結合部位を示し、これに隣接する示された炭素原子は、アクリルアミド D_A による前記必要に応じた環化の部位であり、ポンド記号（#）は I_N への共有結合部位を示す〕。

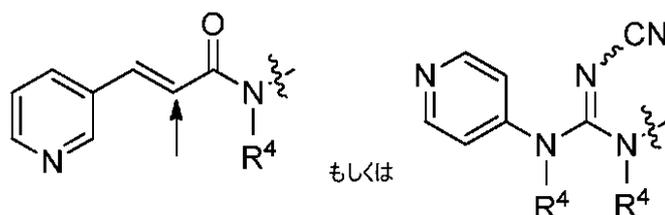
【0849】

108. $H_N - D_A$ が、構造：

10

【0850】

【化190】

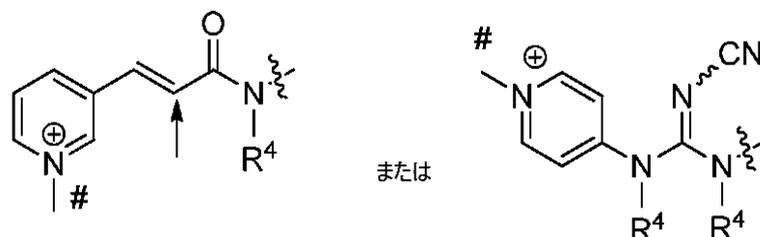


【0851】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有し、 $H_{N^+} - D_A$ が、構造：

20

【化191】



【0852】

の塩形態、特に、薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態101の薬物リンカー化合物〔式中、 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ポンド記号（#）は L_0 への共有結合点を示し、波線は I_N への共有結合部位を示し、カルボニル炭素に近接する sp^2 炭素原子は、導入された必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている芳香族ヘテロ原子を介した、 H_N / H_{N^+} への必要に応じた環化の部位（示されている通り）である〕。

30

【0853】

109. 四級化NAMPT薬物(D^+)単位のNAMPTテール(T_N)単位または $-I_N - T_N -$ が、NAMPTi化合物としての放出の際に、Ile309、Pro307、Val350、Ile378およびAla379からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPTモノマーがNCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する、実施形態96~108のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

40

【0854】

110. 四級化NAMPT薬物(D^+)単位の T_N または $-I_N - T_N -$ が、NAMPTi化合物としての放出の際に、Tyr188、Lys189、Ala379、Asn377、Glu376、Val350、Arg349およびPro307からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸残基と相互作用することが可能であり、NAMPTモノマーが、NCB

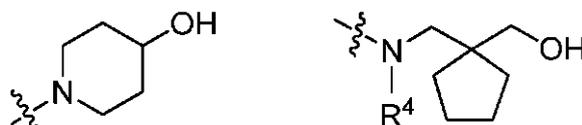
50

I 参照配列 NP__005737.1 のアミノ酸配列を有する、実施形態 96 ~ 108 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物。

【0855】

111. NAMPT テール (T_N) 単位が、構造：

【化192】



【0856】

を有するアミノアルコール部分である、実施形態 96 ~ 108 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物 [式中、 R^4 は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、波線は I_N への共有結合部位を示す]。

10

【0857】

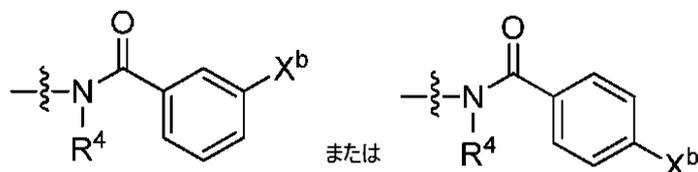
112. NAMPT テール (T_N) 単位が、そのアミド窒素原子を介して、 I_N に、または T_N の残りに共有結合している、必要に応じて置換されているベンズアミドであり、またはこれで構成されている、実施形態 96 ~ 108 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物。

【0858】

113. NAMPT テール (T_N) 単位が、構造：

20

【化193】



【0859】

を有するベンズアミド部分である、実施形態 112 の薬物リンカー化合物 [式中、 X^b は -H、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ (必要に応じて置換されている) であり、 R^4 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、波線は I_N への共有結合部位を示し、ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、ベンズアミド部分のアミド窒素は、前記環化の部位であり、よって、 R^4 が共有結合で置き換えられている]。

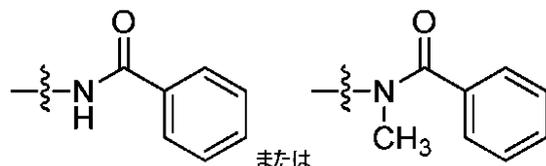
30

【0860】

114. ベンズアミド部分が、構造：

【0861】

【化194】



40

を有する、実施形態 113 の薬物リンカー化合物。

【0862】

115. NAMPT テール (T_N) 単位が、必要に応じて置換されている (ヘテロ) アリールまたはピアリール部分であり、またはこれで構成される、実施形態 96 ~ 108 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物。

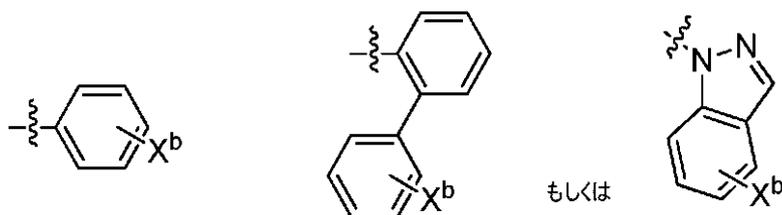
【0863】

116. NAMPT テール単位が、構造：

50

【0864】

【化195】



【0865】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩をそれぞれ有するアリール、ヘテロアリールまたはビアリール部分である、実施形態115の薬物リンカー化合物[式中、 X^b は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ （必要に応じて置換されている）であり、波線は I_N への共有結合部位を示す]。

10

【0866】

117. 四級化NAMPT薬物(D^+)単位の I_N が、NAMPTi化合物としての放出の際、NAMPTのVal242、Ile309、Ile351、およびHis191からなる群から選択される、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体のNAMPTモノマーの1つまたは複数のアミノ酸と相互作用することが可能であり、NAMPTモノマーが、NCBI参照配列NP_005737.1のアミノ酸配列を有する、実施形態96

20

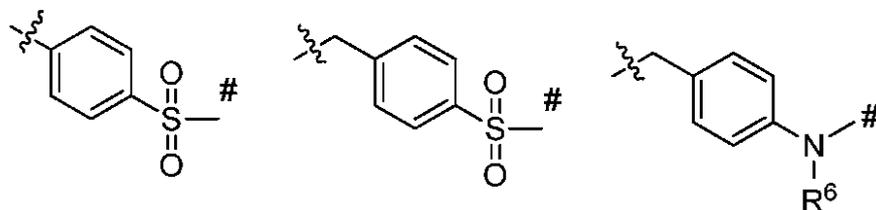
【0867】

118. I_N が、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ または $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ である、実施形態96~116のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

【0868】

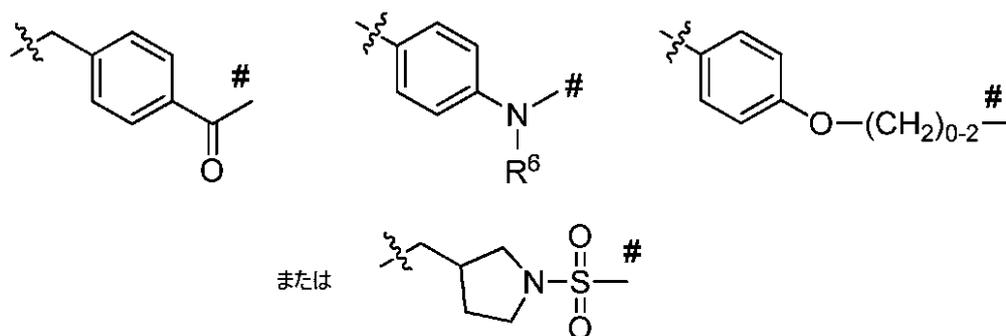
119. I_N が、構造：

【化196-1】



30

【化196-2】



40

【0869】

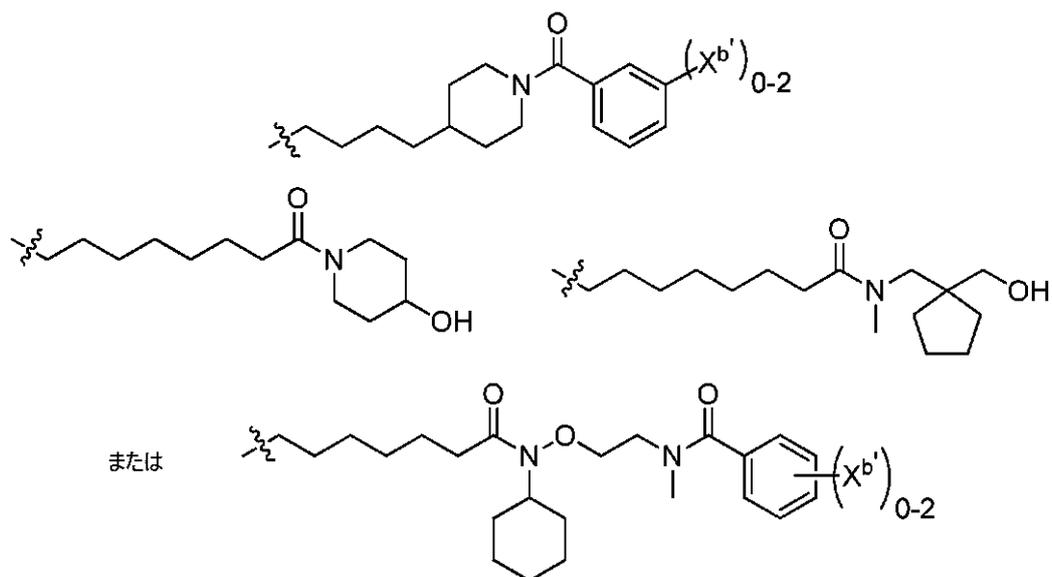
を有する、実施形態96~116のいずれか1つの薬物リンカー化合物[式中、波線が D_A への共有結合部位を示し、ポンド記号(#) T_N への共有結合部位を示し、 R^6 が水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 、または $-CH_2-CH_2-$ である]。

50

【0870】

120. - I_N - T_N が、構造：

【化197】



10

【0871】

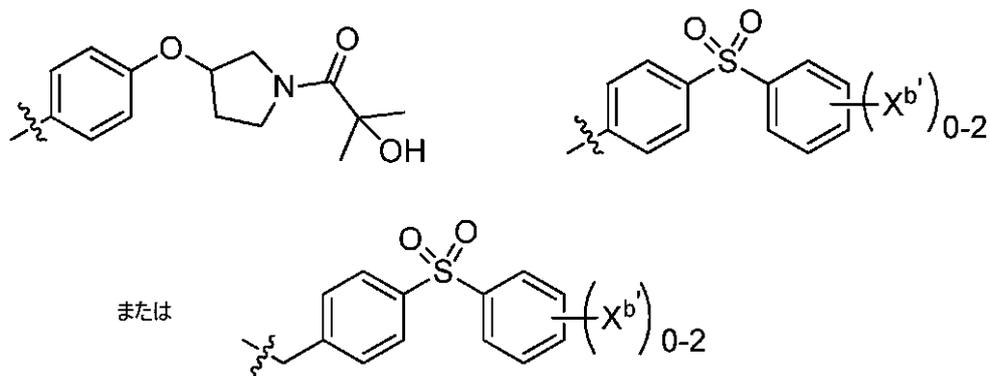
を有する、実施形態96～108のいずれか1つの薬物リンカー化合物〔式中、X^bは、存在する場合、独立して、ハロゲン、-OH、必要に応じて置換されているC₁～C₄アルコキシ、必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキルおよび-NH₂（必要に応じて置換されている）からなる群から選択され、波線はDAへの共有結合部位を示す〕。

20

【0872】

121. - I_N - T_N が、構造：

【化198】



30

【0873】

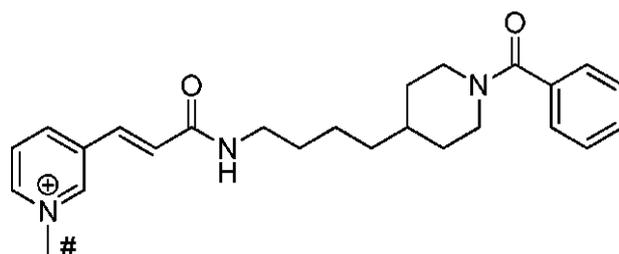
を有する、実施形態96～108のいずれか1つの薬物リンカー化合物〔式中、X^bは、存在する場合、-OHおよびNH₂（必要に応じて置換されている）、およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字nが2の場合、X^bの一方は-OHまたは-NH₂（必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、波線はDAへの共有結合部位を示す〕。

40

【0874】

122. 四級化NAMPT薬物(D⁺)単位が、構造：

【化199】



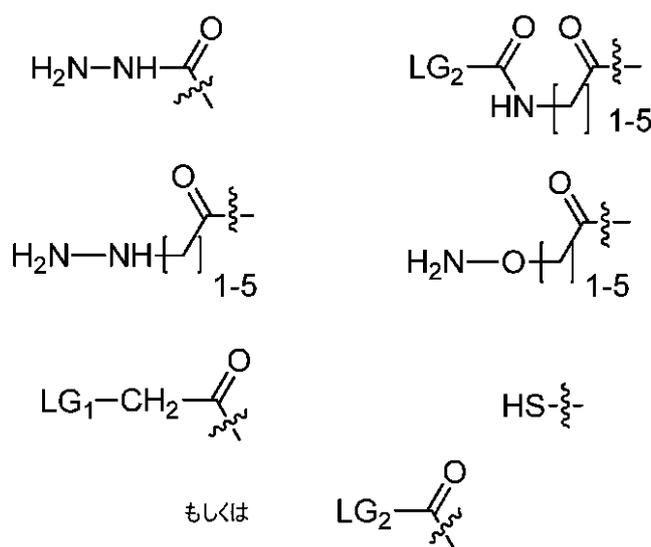
【0875】

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態96の薬物リンカー化合物 [式中、ポンド記号(＃)はL₀による四級化の部位を示す]。 10

【0876】

123. L_R' - が、構造：

【化200】



20

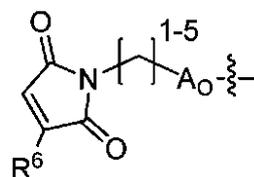
【0877】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態95～122のいずれか1つの薬物リンカー化合物 [式中、LG₁は、標的化剤求核剤による求核性置換のための脱離基であり、LG₂は標的化剤へのアミド結合形成のための脱離基であるか、または標的化剤へのアミド結合形成のために活性化可能なカルボン酸を提供するための-OHであり、波線は薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]。 30

【0878】

124. L_R' - が、構造：

【化201】



40

【0879】

を有する、実施形態95～122のいずれか1つの薬物リンカー化合物 [式中、R⁶は、水素または必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキルであり、A₀は第2の必要に応じて応じたストレッチャー単位であり、波線は薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]。 50

【0880】

125. L_R' - が、構造：

50

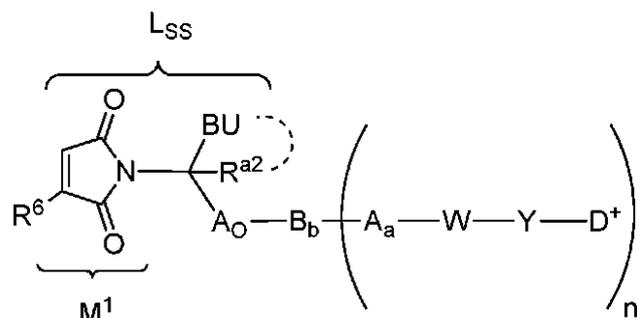
【 0 8 8 7 】

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態 1 2 5 の薬物リンカー化合物。

【 0 8 8 8 】

1 2 9 . 式 I a または式 I b の構造 :

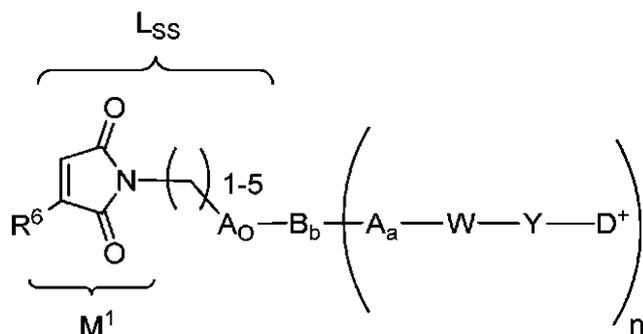
【 化 2 0 6 - 1 】



10

(式 Ia)

【 化 2 0 6 - 2 】



20

(式 Ib)

またはその塩、特に、薬学的に許容されるその塩で表され [式中、 R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

A_0 は第 2 の必要に応じて置換されたストレッチャー単位であり、

W はペプチド切断可能単位であるか、または

$W - Y$ は、式 - $Y (W')$ - (式中、 W' は、必要に応じて置換されているヘテロ原子を介した、 Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分を表す) のグルクロニド単位で置き換えられ、

Y は、 PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]

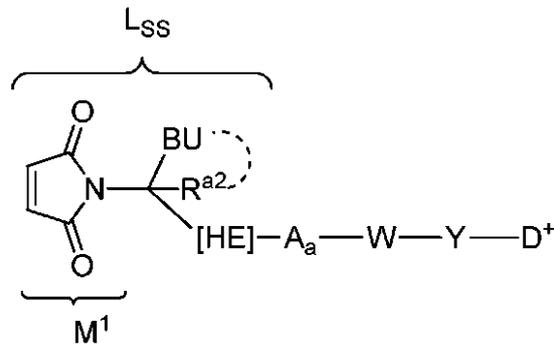
薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W / W' に対する酵素的作用が、四級化 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP T i$ 化合物としての放出を開始する、実施形態 9 5 の薬物リンカー化合物。

1 3 0 . 構造 :

30

40

【化207】

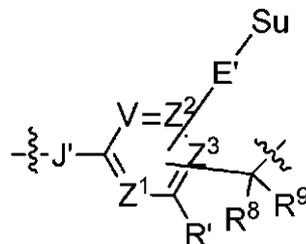


10

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩で表され [式中、
 [H E] は A₀ として、必要に応じた加水分解促進単位であり、
 W はペプチド切断可能単位であり、Y が P A B または P A B 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、
 薬物リンカー化合物もしくは薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の W - J' 結合の切断をもたらす、ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、四級化 N A M P T 薬物単位 (D⁺) の、N A M P T i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、または W - Y が、構造：

【化208】

20



を有する式 - Y (W') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、S u は炭水化物部分であり、- E' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、S u - E' は W' であり、グルクロニド単位構造の残りは、W' に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

30

J' は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、
 V、Z¹、Z² および Z³ は、独立して、= N - または = C (R^{2 4}) - であり、各 R^{2 4} は、独立して、水素および C₁ ~ C_{1 2} アルキル、C₂ ~ C_{1 2} アルケニルおよび C₂ ~ C_{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている)、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、- E' - S u、および - C (R⁸) (R⁹) - からなる群から選択され、
 ただし、1 つおよび 1 つのみの - C (R⁸) (R⁹) - 部分ならびに 1 つおよび 1 つのみの - E' - S u 部分が存在するものとし、
 V、Z¹、Z² および Z³ の 1 つは、R^{2 4} が - C (R⁸) (R⁹) - である = C (R^{2 4}) - であり、V、Z¹、Z² および Z³ の別の 1 つは、R^{2 4} が - E' - S u である =

40

C (R^{2 4}) - であり、
 ただし、- C (R⁸) (R⁹) - および - E' - S u 部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

R⁸ および R⁹ は、独立して、水素、もしくは C₁ ~ C_{1 2} アルキル、C₂ ~ C_{1 2} アルケニルもしくは C₂ ~ C_{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている)、もしくは C₆ ~ C_{2 0} アリールもしくは C₅ ~ C_{2 0} ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) であるか、または

R⁸ および R⁹ は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている C₅ ~ C_{2 0} カルボシクロを規定し、

R' は、水素または - N O₂、または他の電子求引基または - O C₁ ~ C₆ アルキル、ま

50

たは他の電子供与基であり、

J' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_s もしくは L_s 1 次リンカーへの共有結合部位を示し、-C(R⁸)(R⁹)- 部分に隣接する波線は、グルクロニド単位の D⁺ への共有結合部位を示す]

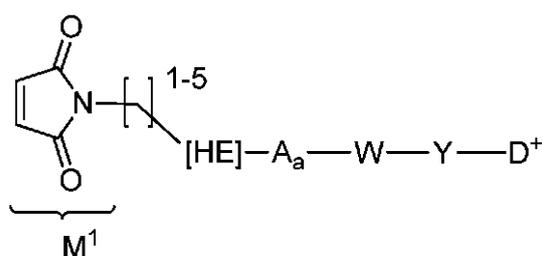
そのグリコシド結合の切断をもたらす、グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の、NAMPTi化合物としての、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、

リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている、式 1 の組成物に対応する構造を有し、

B U の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている、実施形態 1 2 9 の薬物リンカー化合物。

1 3 1 . 構造 :

【化 2 0 9】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

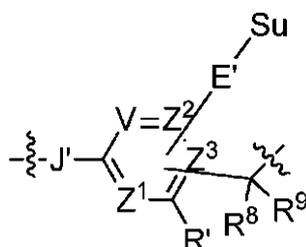
[H E] は、A₀ として、必要に応じた加水分解促進単位であり、

W はペプチド切断可能単位であり、Y は P A B または P A B 型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、

薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の W - J' 結合の切断をもたらす、ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、四級化NAMPT薬物単位(D⁺)のNAMPTi化合物としての放出を開始し、または

W - Y が、構造 :

【化 2 1 0】



を有する式 - Y (W ') - のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、S u は炭水化物部分であり、- E ' - は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、S u - E ' は W ' であり、グルクロニド単位構造の残りは W ' に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、

J' は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、

V、Z¹、Z² および Z³ は、独立して、= N - または = C (R^{2 4}) - であり、各 R^{2 4} は、独立して、水素および C₁ ~ C_{1 2} アルキル、C₂ ~ C_{1 2} アルケニルおよび C₂ ~ C_{1 2} アルキニル (必要に応じて置換されている)、およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、- E ' - S u、および - C (R⁸) (R⁹) - からなる群から選択され、

ただし、1 つおよび 1 つのみの - C (R⁸) (R⁹) - 部分ならびに 1 つおよび 1 つのみの - E ' - S u 部分が存在するものとし、

10

20

30

40

50

V、Z¹、Z²およびZ³の1つは、R^{2 4}が-C(R⁸)(R⁹)-である=C(R^{2 4})-であり、V、Z¹、Z²およびZ³の別の1つは、R^{2 4}が-E'-Suである=C(R^{2 4})-であり、

ただし、-C(R⁸)(R⁹)-および-E'-Su部分は、互いにオルトまたはパラにあるものとし、

R⁸およびR⁹は、独立して、水素、もしくはC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニルもしくはC₂~C₁₂アルキニル(必要に応じて置換されている)、もしくはC₆~C₂₀アリールもしくはC₅~C₂₀ヘテロアリール(必要に応じて置換されている)であるか、または

R⁸およびR⁹は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているC₅~C₂₀カルボシクロを規定し、

R'は、水素または-NO₂、または他の電子求引基または-O-C₁~C₆アルキル、または他の電子供与基であり、

J'に隣接する波線は、下付き文字aが1の場合、グルクロニド単位のAへの、または下付き文字aが0の場合、示されたL_{5 5}もしくはL_{5 1}次リンカーへの共有結合部位を示し、-C(R⁸)(R⁹)-部分に隣接する波線は、グルクロニド単位のD⁺への共有結合部位を示す]、

薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のそのグリコシド結合の切断をもたらす、グルクロニド単位に対するグリコシダーゼ作用が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、実施形態130の薬物リンカー化合物。

132. 四級化NAMPT薬物単位(D⁺)が、一般的構造:

【化211】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

[式中、H_N⁺は、D⁺の四級化構成成分としての四級化NAMPTヘッド単位であり、その構成成分の必要に応じて置換されているC₅~C₂₄ヘテロアリールまたは部分不飽和もしくは部分芳香族の、必要に応じて置換されているC₉~C₂₄ヘテロシクリルは、5または6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系で構成され、その骨格窒素原子は、H_N⁺への波線で示されている通り、L₀への四級化部位であり、

DAは、ドナー-受容体単位であり、このドナー-受容体単位は、水素結合ドナーまたは受容体官能基であり、またはこれで構成され、5員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の2もしくは3位で、または6員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の3もしくは4位で炭素骨格原子に結合しており、DAが、導入された、必要に応じて置換されている非芳香族炭素原子または必要に応じて置換されている窒素、酸素もしくは硫黄原子を介して、6員の窒素含有環系の隣接する骨格炭素原子に必要に応じて、形式的に環化し戻されて、部分不飽和、部分芳香族または完全芳香族の6,5-または6,6-縮合環系をもたらす、

DAの前記結合は、5または6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子に対するものであり、6員の窒素含有、部分不飽和またはヘテロ芳香族環系の隣接する炭素原子への前記形式的環化は、前記環化の不在下でのDAのドナーまたは受容体官能基の水素結合能力を実質的に保持し、

I_Nは相互接続単位であり、この相互接続単位は、-X¹-[C(=O)]_{0,1}-、-X¹-S(=O)_{1,2}-、-X²-C₆~C₂₄アリーレン-[C(=O)]_{0,1}-、-X²-C₆~C₂₄アリーレン-[S(=O)]_{1,2}_{0,1}-、-X²-C₆~C₂₄アリーレン-O-、-X²-C₅~C₂₄ヘテロアリーレン-[C(=O)]_{0,1}-、-X²-C₅~C₂₄ヘテロアリーレン-[S(=O)]_{1,2}_{0,1}-、-X²-C₅~C₂₄ヘテロアリーレン-O-または-X²-C₃~C₂₀ヘテロシクロ-[C(=O)]_{0,1}-であり、またはこれで構成され、このアリーレン、ヘテロアリーレンおよび

ヘテロシクロは必要に応じて置換されており、

X^1 は必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_7$ アルキレンであり、

X^2 は存在しないか、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、

T_N は $NAMP$ Tテール単位であり、この $NAMP$ Tテール単位は、必要に応じて置換されているアミノ-アルコール残基もしくはカルボン酸-アルコール残基であり、もしくはこれで構成され、そのアミノ窒素もしくはカルボニル炭素は I_N に結合しているか、または

T_N は、必要に応じて置換されているベンズアミド部分もしくはその生物学的等価体であり、もしくはこれで構成され、そのアミド窒素原子は I_N に結合しており、その原子は、 I_N に、もしくは T_N の残りに必要に応じて環化し戻されているか、または

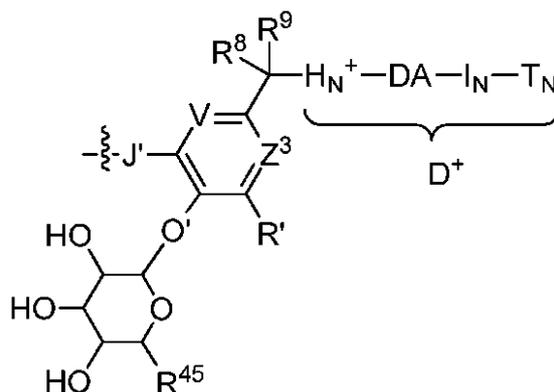
T_N は、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールまたはその組合せ（ビアリールの形態で独立して選択される）であり、もしくはこれで構成され、その芳香族原子は I_N に、もしくは T_N の残りに結合しており、

T_N またはその残りは I_N に結合し、前記残りは必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_7$ ヘテロアルキレンまたは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロである]、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の W/W' に対する酵素的作用が、四級化 $NAMP$ T薬物 (D^+) 単位を、式 $H_N - DA - I_N - T_N$ (式中、 H_N は、以前に四級化された骨格窒素原子を有する、5または6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系で構成される、完全芳香族 $C_5 \sim C_{24}$ または $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリール (必要に応じて置換されている) である $NAMP$ Tヘッド単位であり、他の可変基は以前に定義された通りである) の $NAMP$ T i 化合物として放出し、

$NAMP$ T i 化合物の H_N - または $H_N - DA$ - が、そのニコチンアミド結合部位において、酵素としての能力がある $NAMP$ Tホモ二量体と相互作用することが可能である、実施形態 129 ~ 131 のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

133 . $W - Y$ が、式 - $Y(W')$ - のグルクロニド単位で置き換えられ、この単位に対して - $Y(W')$ - D^+ が、構造：

【化 2 1 2】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物 [式中、

R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ である]。

134 . W がペプチド切断可能単位であり、この単位に対して - $Y - D^+$ が、構造：

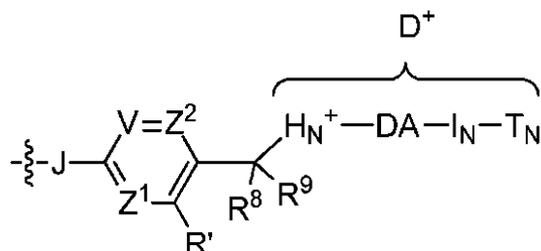
10

20

30

40

【化 2 1 3】



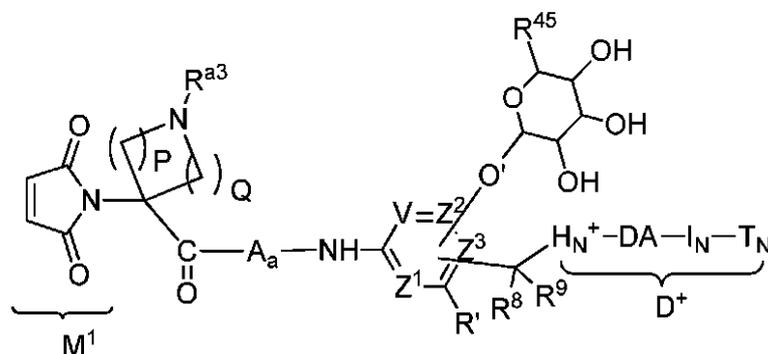
またはその薬学的に許容される塩を有し [式中、

R' は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

J は、波線で示されている通り、W に結合している、必要に応じて置換されているヘテロ原子である]、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のその結合の切断が、四級化NAMPT薬物 (D⁺) 単位の、式 H_N-DA-IN-T_N のNAMPT_i 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

135 . 構造 :

【化 2 1 4】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a3} は、-H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている -C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または -R^{PEG1} - O - (CH₂CH₂O)₁ ~ ₃₆ - R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は C₁ ~ C₄ アルキレンであり、R^{PEG2} は -H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a3} は適切なアミン保護基であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT_i 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

136 . 構造 :

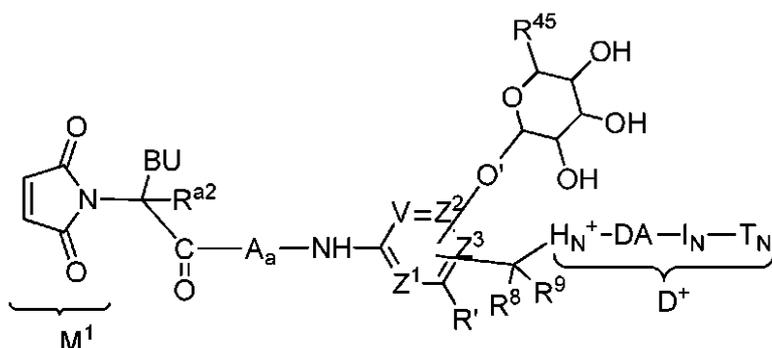
10

20

30

40

【化 2 1 5】



10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

BU は、構造 - [C (R^{a1}) (R^{a1})] - [C (R^{a1}) (R^{a1})]₀₋₃ - N (R^{a3}) (R^{a3}) を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは C₁ ~ C₄ アルキル、

C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、(C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁

~ C₄ アルキル -、もしくは (C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ アルキル - (

必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している

炭素および任意の介在する炭素と一緒に、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₆

シクロアルキルを規定し、R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁

~ C₆ アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒に、

塩基性窒素が骨格原子である C₃ ~ C₆ ヘテロシクリルを規定し、

BU の塩基性官能基は、必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子が必要に応じて保護されており、

- O' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、

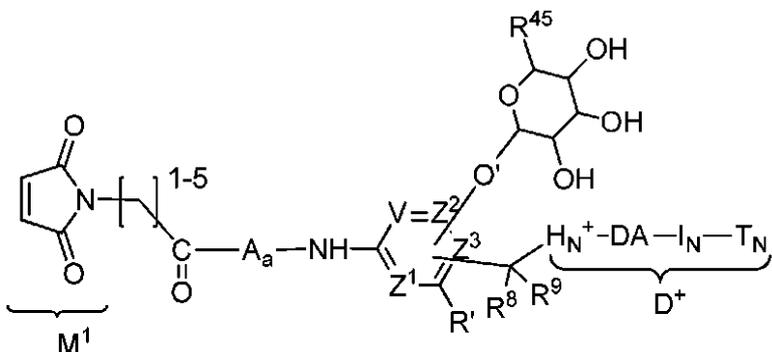
薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート

化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMP T 薬物 (D⁺) 単位の、N A

M P T i 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

137 . 構造 :

【化 2 1 6】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R' は水素または -NO₂ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、

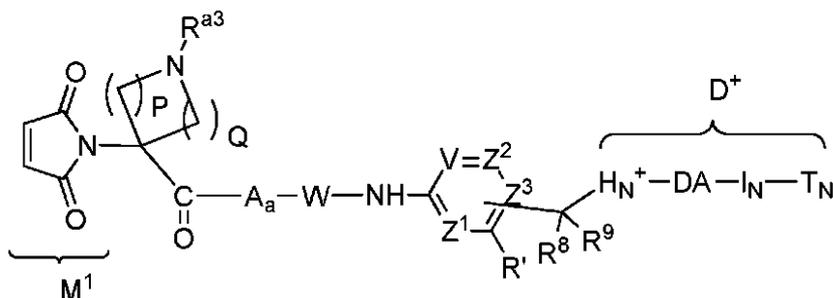
R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

50

- O ' - は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、
薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート
化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 N A M P T 薬物 (D +) 単位の、 N A
M P T i 化合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

1 3 8 . 構造 :

【化 2 1 7】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R ' は水素または - O C ₁ ~ C ₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

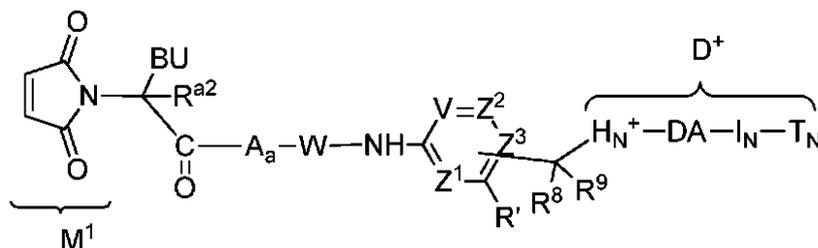
R ^{a 3} は、- H、または必要に応じて置換されている C ₁ ~ C ₆ アルキル、必要に応じて
置換されている - C ₁ ~ C ₄ アルキレン - (C ₆ ~ C ₁₀ アリール)、または - R ^{P E G 1}
- O - (C H ₂ C H ₂ O) _{1 - 36} - R ^{P E G 2} (式中、R ^{P E G 1} は C ₁ ~ C ₄ アル
キレンであり、R ^{P E G 2} は - H または C ₁ ~ C ₄ アルキルである) であり、

R ^{a 3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R
^{a 3} は適切なアミン保護基である]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - N H 結合を切断し、薬物リンカ
ー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬
物リンカー部分内の前記切断が、四級化 N A M P T 薬物 (D +) 単位の、 N A M P T i 化
合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー実施形態。

1 3 9 . 構造 :

【化 2 1 8】



の適切な塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

R ' は水素または - O C ₁ ~ C ₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R ^{a 2} は、水素または C ₁ ~ C ₆ アルキルであり、

B U は、構造 - [C (R ^{a 1}) (R ^{a 1})] - [C (R ^{a 1}) (R ^{a 1})] _{0 - 3} - N (R ^{a 3}) (R ^{a 3}) を有し、各 R ^{a 1} は、独立して、水素もしくは C ₁ ~ C ₄ アルキル、
C ₆ ~ C ₁₀ アリール、C ₅ ~ C ₁₀ ヘテロアリール、(C ₆ ~ C ₁₀ アリール) - C ₁
~ C ₄ アルキル -、もしくは (C ₅ ~ C ₁₀ ヘテロアリール) - C ₁ ~ C ₄ アルキル - (必
要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R ^{a 1} は、これらが結合している

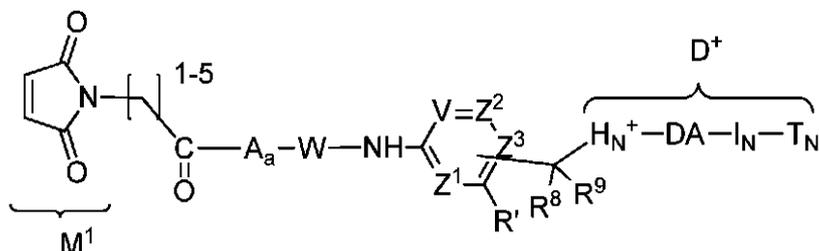
炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、

結合している BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

140. 構造:

【化 219】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

下付き文字 P は 1、2 または 3 であり、

下付き文字 Q は 1 ~ 6 の範囲であり、

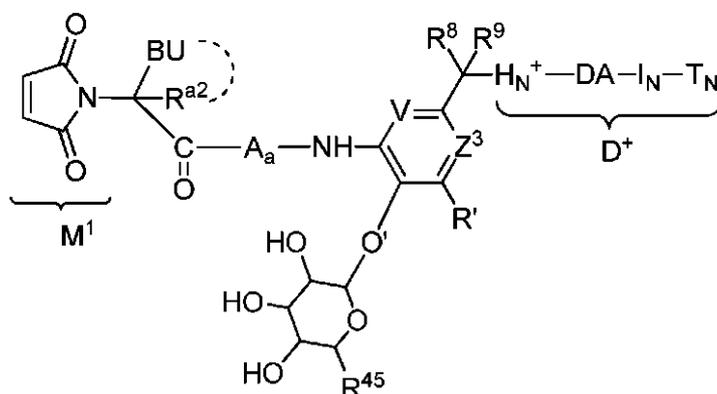
R^1 は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

141. 構造:

【化 220】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R^1 は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} が独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル -、もしくは ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、

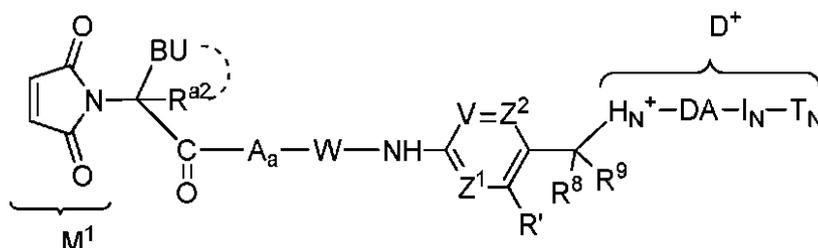
R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル（点線曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している）であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の 1 つまたは R^{a3} の 1 つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

- O ' - はグリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPTi 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

142. 構造:

【化 221】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]_{0 \sim 3} - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 C_6

$\sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル -、または ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - (必要に応じて置換されている) であるか、または 2 つの R^{a1} は、これらが結合している炭素および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロ

アルキルを規定し、 R^{a3} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$

アルキルであるか、または R^{a3} は、両方が結合している窒素原子と一緒にあって、塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、

R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル（点線の曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している）であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の 1 つまたは R^{a3} の 1 つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D^+) 単位の、NAMPTi 化合物としての放出を開始する、実施形態 132 の薬物リンカー化合物。

143. 構造:

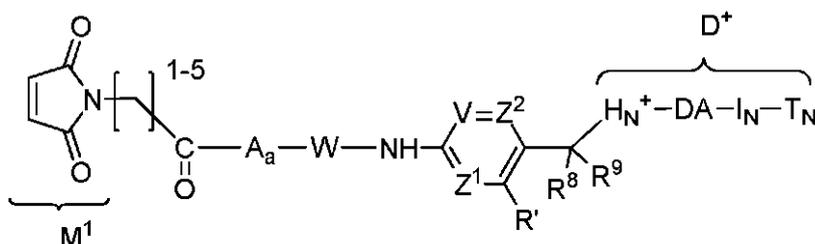
10

20

30

40

【化 2 2 2】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

W はペプチド切断可能単位であり、

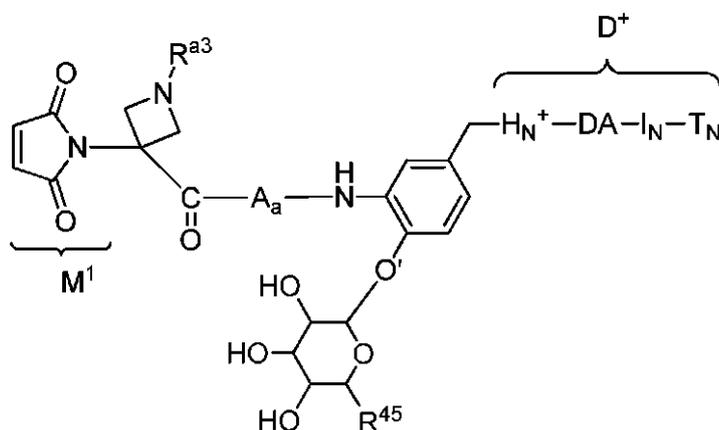
R' は水素または -OC₁ ~ C₆ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{4 5} は -CH₂OH または -CO₂H である]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W - NH 結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

1 4 4 . 構造 :

【化 2 2 3】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R^{4 5} は -CH₂OH または -CO₂H であり、

R^{a 3} は -H、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されている -C₁ ~ C₄ アルキレン - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、または -R^{PEG 1} - O - (CH₂CH₂O)_{1 ~ 36} - R^{PEG 2} (式中、R^{PEG 1} は、C₁ ~ C₄ アルキレンであり、R^{PEG 2} は -H または C₁ ~ C₄ アルキルである) であり、

R^{a 3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a 3} は適切なアミン保護基であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したりガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 NAMPT 薬物 (D⁺) 単位の、NAMPT i 化合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

1 4 5 . 構造 :

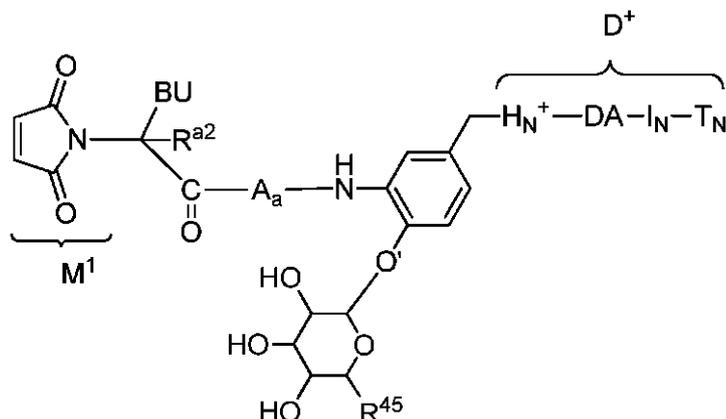
10

20

30

40

【化 2 2 4】



10

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は $-CH_2-NH_2$ (必要に応じてプロトン化されている) であるが、またはその塩基性窒素原子が必要に応じて保護されており、

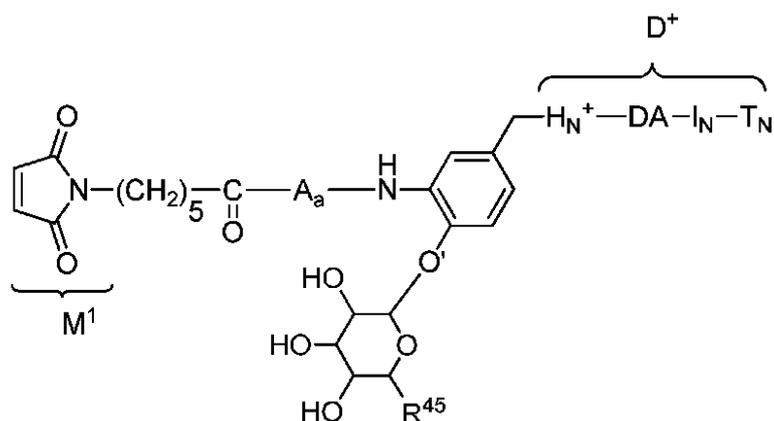
R^{a2} は水素であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、
薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート
化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 N A M P T 薬物 (D^+) 単位の、N A
M P T i 化合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

20

1 4 6 . 構造 :

【化 2 2 5】



30

の適切な塩形態で表され [式中、

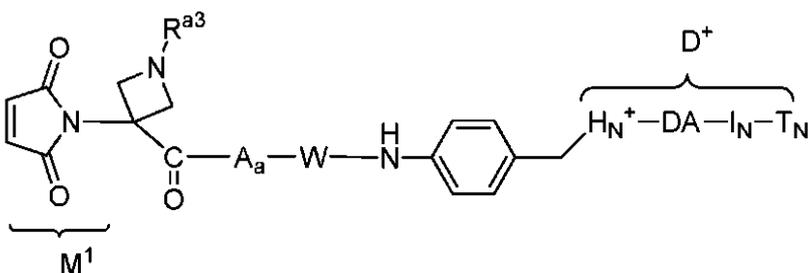
R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

-O'- は、グリコシダーゼにより切断可能な O - グリコシド結合の酸素原子を表す]、
薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート
化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化 N A M P T 薬物 (D^+) 単位の、N A
M P T i 化合物としての放出を開始する、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

40

1 4 7 . 構造 :

【化226】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

Wはペプチド切断可能単位であり、

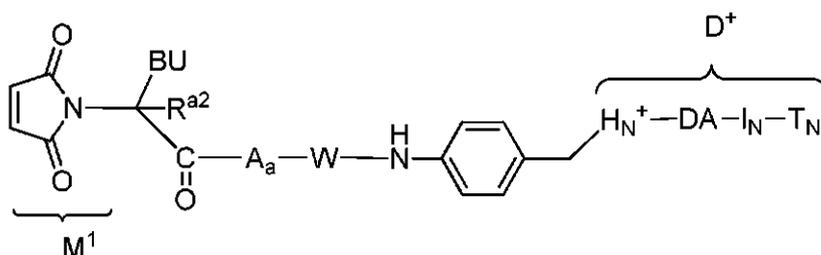
R^{a3}は、-H、または必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されている-C₁~C₄アルキレン-(C₆~C₁₀アリール)、または-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}(式中、R^{PEG1}はC₁~C₄アルキレンであり、R^{PEG2}は-HまたはC₁~C₄アルキルである)であり、

R^{a3}に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、実施形態132の薬物リンカー化合物。

148. 構造:

【化227】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

Wはペプチド切断可能単位であり、

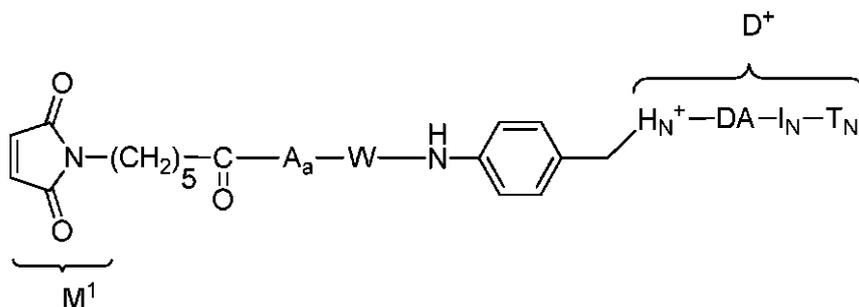
BUは-CH₂-NH₂(必要に応じてプロトン化されている)であり、

R^{a2}は水素である]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、実施形態132の薬物リンカー化合物。

149. 構造:

【化228】



の適切な塩形態で表され [式中、

Wはペプチド切断可能単位である]、

ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、W-NH結合を切断し、薬物リンカ

10

20

30

40

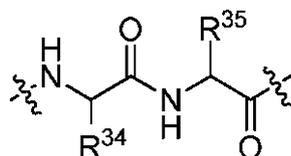
50

ー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、実施形態132の薬物リンカー化合物。

150.Wが、ジペプチドで構成されているペプチド切断可能単位であり、このジペプチドが、W-J'結合の、またはJ'が-NHの場合、W-NH結合の、前記プロテアーゼによる切断のために、調節性またはリソソームプロテアーゼに対する認識部位を提供し、薬物リンカー化合物または薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、四級化NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi化合物としての放出を開始する、先行する薬物リンカー化合物実施形態のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

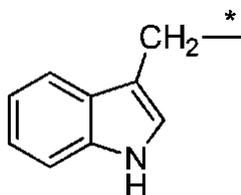
151.Wが、構造：

【化229】



を有する、実施形態150の薬物リンカー化合物[式中、R³⁴は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH(OH)CH₃であるか、または構造

【化230】



を有し(式中、アスタリスクは、ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す)、

R³⁵は、メチル、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、または-(CH₂)₂CO₂Hであり、波線は、薬物リンカー化合物を表す構造へのジペプチドの共有結合点を示す]。

152.Wが、-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-、および-Trp-Cit-からなる群から選択され、Citがシトルリンである、実施形態151の薬物リンカー化合物。

153.Aまたはそのサブユニットが-L^P(PEG)-である、実施形態95~152のいずれか1つの薬物リンカー化合物。

154.-L^P-またはそのサブユニットが、アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アルカン二酸、硫黄置換アミノアルカン酸、ジアミノアルカノール、アミノアルカンジオール、ヒドロキシル置換アルカン二酸、ヒドロキシル置換アミノアルカン酸または硫黄置換アミノアルカノール残基(必要に応じて置換されている)であり、置換されている硫黄が還元または酸化形態である、実施形態153の薬物リンカー化合物。

155.-L^P-またはそのサブユニットが、リシン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、オルニチン、シトルリン、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、スレオニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、チロシン、ヒスチジンまたはトリプトファンのアミノ酸残基であり、アミノ酸が、D-またはL-立体配置である、実施形態153の薬物リンカー化合物。

156.L_pまたはそのサブユニットが、そのD-またはL-立体化学的立体配置にあるリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、ペニシラミン、セリンまたはスレオニンからなる群から選択される、実施形態153の薬物リンカー化合物。

10

20

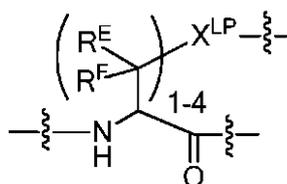
30

40

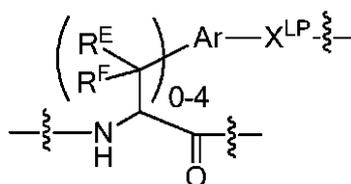
50

157. -L^P - またはそのサブユニットが、式 L^P - 1 または L^P - 2 の構造：

【化231】



(式 L^P-1)



(式 L^P-2)

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態153の薬物リンカー化合物 [式中、

X^{L^P} は、-O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-、およびC₃~C₈ヘテロシクロからなる群から選択され、

各R^{L^P}は、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{L^P}のうち2つは、これらが結合している炭素原子およびこれらの介在原子と一緒に、C₅~C₆ヘテロシクロを規定し、任意の残りのR^{L^P}は以前に定義された通りであり、

ArはC₆~C₁₀アリーレンまたはC₅~C₁₀ヘテロアリーレン(必要に応じて置換されている)であり、

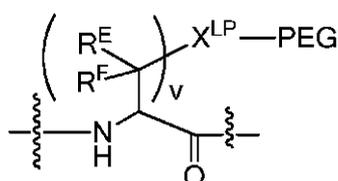
各R^EおよびR^Fは、独立して、-H、必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキル、必要に応じて置換されているC₂~C₆アルキレン、必要に応じて置換されているC₆~C₁₀アリーレンおよび必要に応じて置換されているC₅~C₁₀ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、

またはR^EおよびR^Fは、両方が結合している炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているスピロC₃~C₆カルボシクロを規定するか、または隣接する炭素原子由来のR^EおよびR^Fは、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているC₅~C₆カルボシクロを規定し、任意の残りのR^EおよびR^Fは以前に定義された通りであり、

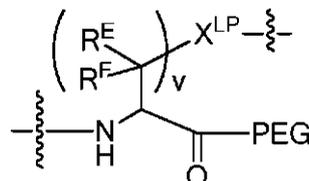
一方の波線はPEG単位の共有結合部位を示し、他方の波線は薬物リンカー化合物を表す構造内の式L^P-1または式L^P-2の共有結合を示す]。

158. -L^P(PEG)-が、式L^P-3または式L^P-4の構造：

【化232】



(式 L^P-3)



(式 L^P-4)

またはその塩、特に薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態153の薬物リンカー化合物 [式中、

下付き文字vは1~4の範囲の整数であり、

X^{L^P} は-O-、-NR^{L^P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=O)N(R^{L^P})-、-N(R^{L^P})C(=NR^{L^P})N(R^{L^P})-、およびC₃~C₈ヘテロシクロからなる群から選択され、

各R^{L^P}は、独立して、水素および必要に応じて置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR^{L^P}のうち2つは、これらが結合している炭素原子

10

20

30

40

50

およびこれらの介在原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの $R^L P$ は以前に定義された通りであり、

Ar は $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン（必要に応じて置換されている）であり、

各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、

または R^E および R^F は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定するか、または、隣接する炭素原子由来の R^E および R^F は、これらの原子および任意の介在炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、任意の残りの R^E および R^F は以前に定義された通りであるか、または

$-[C(R^E)(R^F)]_v - X^{LP} -$ の側鎖は天然のまたは非天然アミノ酸側鎖により提供され、

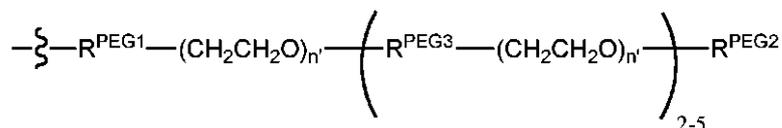
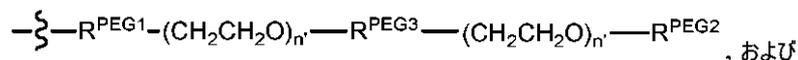
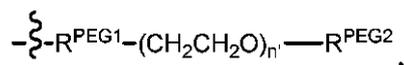
一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線は薬物リンカー化合物を表す構造内の式 $L^P - 1$ または式 $L^P - 2$ の共有結合を示す。

159. R^E および R^F が、独立して、 $-H$ 、および $-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される、実施形態 157 または 158 の薬物リンカー化合物。

160. X^{LP} が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ および $-C(=O)-$ からなる群から選択される、実施形態 157、158 または 159 の薬物リンカー化合物。

161. PEG が、

【化 233】



からなる群から選択される構造を有する、実施形態 153 ~ 160 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物 [式中、波線は、並列接続単位 (L^P) の X^{LP} への結合部位を示し、

下付き文字 n' は、独立して、1 ~ 72 の範囲であり、

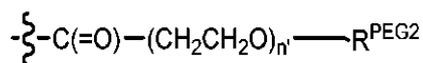
R^{PEG1} は必要に応じて PEG 結合単位であり、

R^{PEG2} は PEG キャッピング単位であり、

R^{PEG3} は PEG カップリング単位である] 。

162. $-X^{LP} - \text{PEG}$ が、構造：

【化 234】



を有する、実施形態 157 ~ 160 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物 [式中、下付き文字 n' は 8、12 または 24 であり、 R^{PEG2} は H または $-CH_3$ である] 。

163. A またはそのサブユニットが、式 (3) または式 (4) の構造：

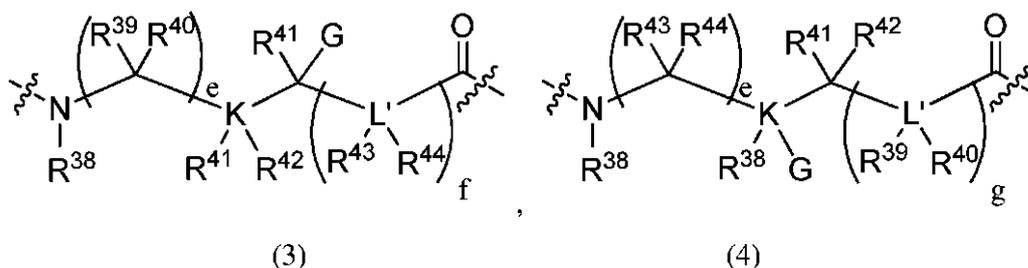
10

20

30

40

【化 2 3 5】



を有する、実施形態 95 ~ 152 のいずれか 1 つの薬物リンカー化合物 [式中、波線は組成物構造内の共有結合を示し、

K および L' は、独立して、C、N、O または S であり、ただし、K または L' が O または S の場合、K への R⁴¹ および R⁴² または L' への R⁴³ および R⁴⁴ は存在しないものとし、K または L' が N の場合、K への R⁴¹、R⁴² のうちの 1 つまたは L' への R⁴²、R⁴³ のうちの 1 つは存在しないものとし、ただし、2 つの隣接する L' は、独立して、N、O、または S として選択されないものとし、

下付き文字 e および f は、0 ~ 12 の範囲の独立して選択された整数であり、下付き文字 g は 1 ~ 12 の範囲の整数であり、

G は、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-OR^PR、-CO₂H、CO₂R^PR (式中、R^PR は適切な保護基である) であるか、または

G は、-N(R^PR)(R^PR) (式中、R^PR は独立して保護基であるか、または R^PR は一緒になって適切な保護基を形成する) であるか、または

G は、-N(R⁴⁵)(R⁴⁶) (式中、R⁴⁵、R⁴⁶ の一方は水素または R^PR であり (R^PR は適切な保護基である)、他方は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである) であり、

R³⁸ は、水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R³⁹ ~ R⁴⁴ は、独立して、水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、または

R³⁹、R⁴⁰ は、両方が結合している炭素原子と一緒に、または R⁴¹、R⁴² は、K が炭素原子の場合、両方が結合している K と一緒に、C₃ ~ C₆ カルボシクロを規定し、R⁴¹ ~ R⁴⁴ は本明細書で定義された通りであるか、

または、R⁴³、R⁴⁴ は、L' が炭素原子の場合、両方が結合している L' と一緒に、C₃ ~ C₆ カルボシクロを規定し、R³⁹ ~ R⁴² は本明細書で定義された通りであるか、

または R⁴⁰ と R⁴¹、または R⁴⁰ と R⁴³、または R⁴¹ と R⁴³ は、両方が結合している炭素原子またはヘテロ原子と、ならびにそれらの炭素原子および / またはヘテロ原子の間に介在する原子と一緒に、C₅ ~ C₆ カルボシクロまたは C₅ ~ C₆ ヘテロシクロを規定し、R³⁹、R⁴⁴ および R⁴⁰ ~ R⁴³ の残りは本明細書で定義された通りであり、

ただし、K が O または S の場合、R⁴¹ および R⁴² は存在しないものとし、K が N の場合、R⁴¹、R⁴² のうちの 1 つは存在しないものとし、L' が O または S の場合、R⁴³ および R⁴⁴ は存在しないものとし、L' が N の場合、R⁴³、R⁴⁴ のうちの 1 つは存在しないものとし、または

A、もしくはそのサブユニットはアルファ - アミノ、ベータ - アミノもしくはもう一つのアミン含有酸残基である]。

164 . 式 (3) または式 (4) が、式 (3 a) または式 (4 a) の構造 :

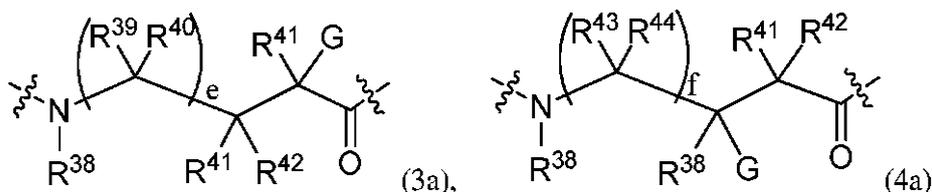
10

20

30

40

【化 2 3 6】

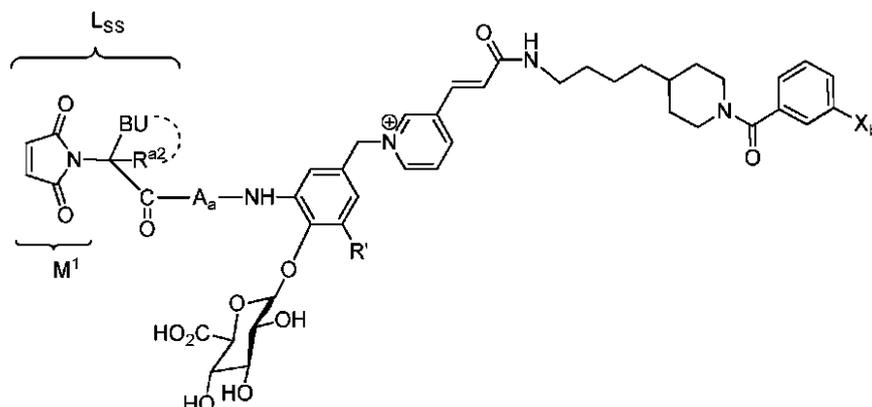


を有する、実施形態 1 6 3 の薬物リンカー化合物 [式中、下付き文字 e および f は、独立して、0 または 1 である] 。

1 6 5 . 構造 :

10

【化 2 3 7】



20

[式中、BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、

BU は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線が存在し、

R' は水素または $-NO_2$ であり、

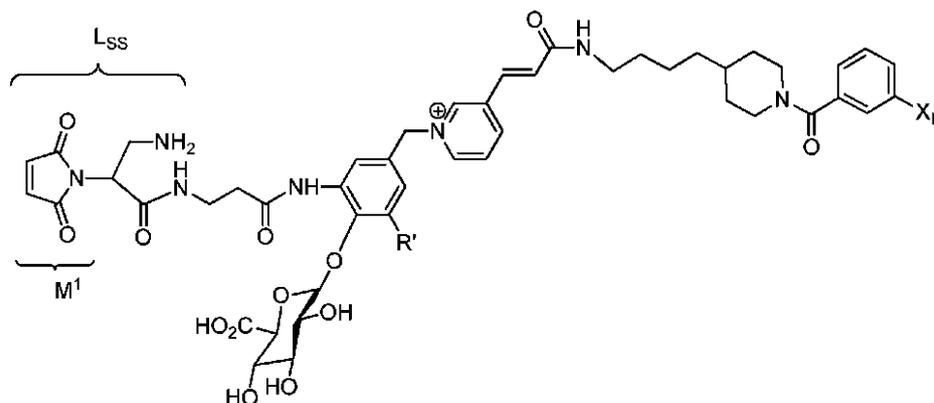
X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]

30

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

1 6 6 . 構造 :

【化 2 3 8】



40

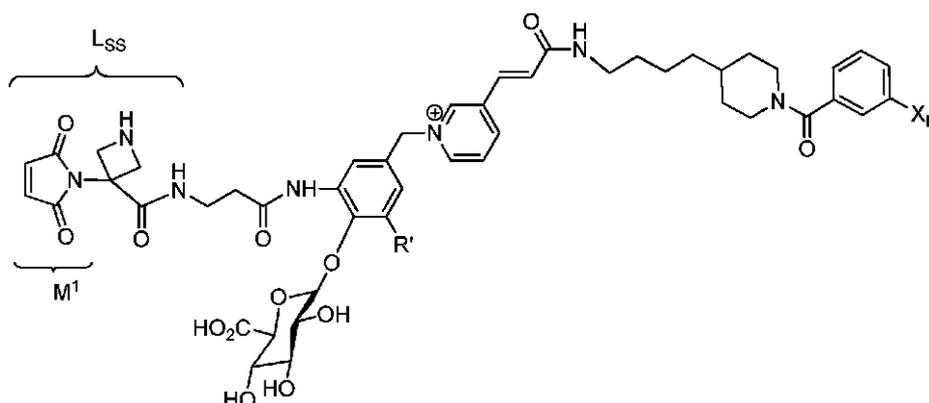
[式中、 L_{ss} の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態 1 3 2 の薬物リンカー化合物。

50

167. 構造:

【化239】



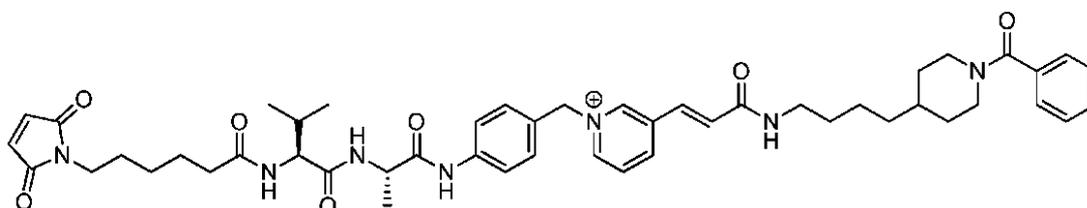
10

[式中、 L_{ss} の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物。

168. 構造:

【化240】

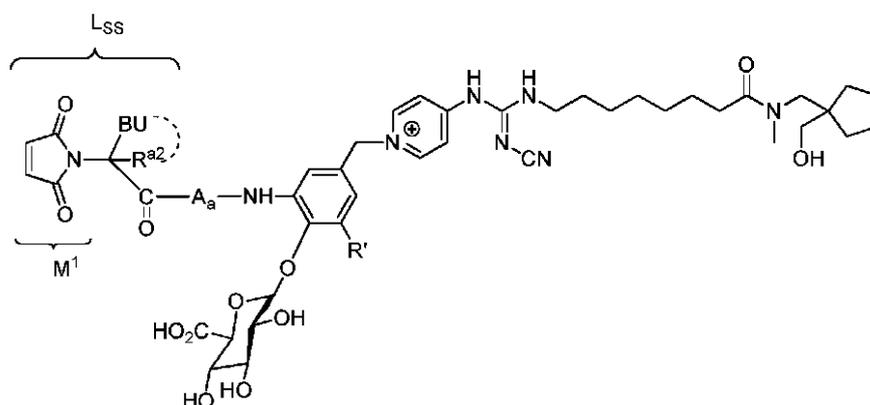


20

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物。

169. 構造:

【化241】



30

の塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物 [式中、BUの塩基性官能基は、必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

下付き文字aは1であり、Aはアミノ酸残基であり、

BUは非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

BUは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

R' は水素または $-NO_2$ であり、

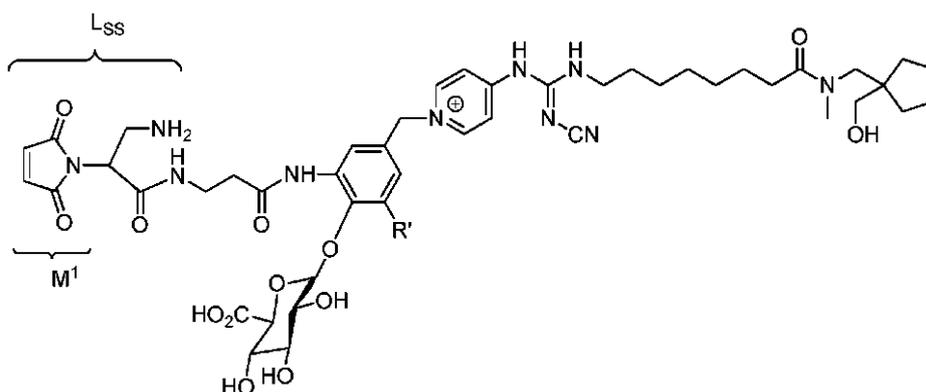
X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である]。

40

50

170. 構造:

【化242】



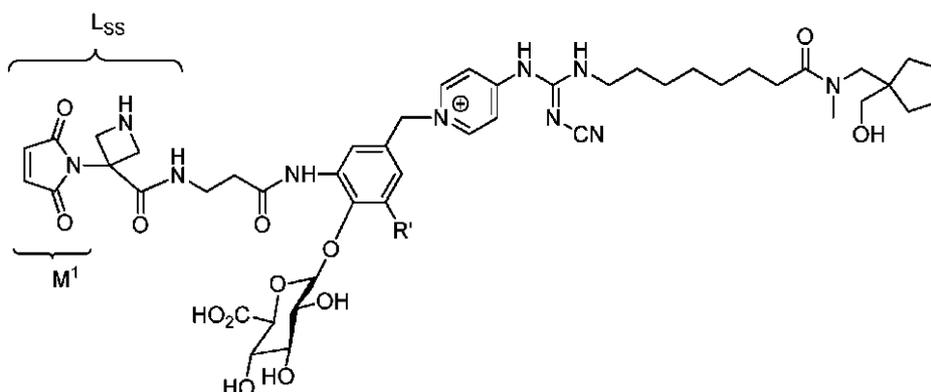
10

[式中、 L_{ss} の塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または保護されている]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物。

171. 構造:

【化243】



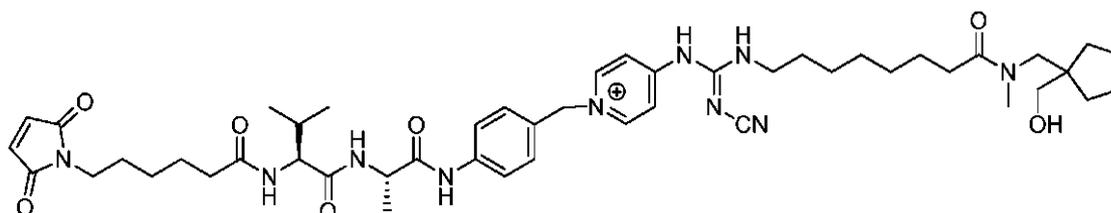
20

[式中、 L_{ss} の塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または保護されている]

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物。

172. 構造:

【化244】



40

の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、実施形態132の薬物リンカー化合物。

【実施例】

【0889】

全般的情報。すべての市販の無水溶媒はさらに精製せずに使用した。シリカゲルクロマトグラフィーをBiotage Isolera One フラッシュ精製装置(Charlotte, NC)で実施した。Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm、1.7 μm逆相カラムを備えたWaters Acquity H-Cl a

50

ss Ultra Performance LCと接続したWaters Xevo G2 ToF質量分析器でUPLC-MSを実施した。酸性移動相(0.1%ギ酸)は、1.43分間にわたる水中3%~95%アセトニトリルの勾配(流速=0.7mL/分)からなり、0.36分間にわたりベースライン状態に戻した。Waters 2998 PDA検出器を用いて構築されたWaters 2545溶媒デリバリーシステムで、分取HPLCを行った。水中の0.05%トリフルオロ酢酸(溶媒A)およびアセトニトリル中の0.05%トリフルオロ酢酸(溶媒B)で溶出する、C12 Phenomenex Synergi 逆相カラム(10.0~50mm直径×250mmの長さ、4μm、80)で、生成物を精製した。精製方法は一般的に、溶媒Aから溶媒Bの線型勾配、5%溶媒Bから95%溶媒Bへのランピングからなり、カラム直径に応じて、流速を変化させた。NMRスペクトルデータをVarian Mercury 400MHz分光器で収集した。結合定数(J)はヘルツで報告されている。

【0890】

NAMPT酵素調製物。C末端の6xHisタグを含有するNAMPTを、pET28aベクター(Novagen)を使用してE.coli中に発現させた。タンパク質を、ニッケル親和クロマトグラフィーで精製し、次いで、50mMトリス、100mMNaCl、pH7に緩衝液交換し、フラッシュ凍結した。

【0891】

蛍光偏光法アッセイ。FPアッセイで使用するための蛍光プローブ分子を、(E)-N-(4-(1-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドと、フルオレセイン-5-カルボニルアジドのジアセテート(クルチウス転位を介して)との反応により調製し、これに続いて、実施例20に記載されるようにアセテート基をけん化した。アッセイを、30μL/ウェルの384-ウェルプレート内で実行した。アッセイ緩衝液は、50mM HEPES、50mM KCl、5mM MgCl₂、125μM ATP、0.5mM ベータ-メルカプトエタノール、および0.005% BSAからなった。NAMPTを120nM使用し、蛍光プローブ分子を30nM使用した。試験品を、約1000nM~0.5nMの希釈系列として加えた。室温で4時間インキュベートした後、蛍光偏光法をEnvisionプレートリーダーで測定した。4-パラメーター対数(阻害剤濃度)対応モデルを使用するGraphPad Prismの中でカーブフィッティングを実施した。

【0892】

in vitro NADアッセイ：対数期成長で培養した細胞を、20%FBSを補充した150μLのRPMI1640を含有する96-ウェルプレートに、24時間播種した。細胞培養物培地中の遊離薬物または抗体薬物コンジュゲートの段階希釈物を、4x作用濃度で調製し、各希釈50μLを96-ウェルプレートに加えた。ADCの添加後、細胞を、試験品と共に37で2~4日間インキュベートした。NADレベルをNAD-Glo(商標)(Promega, Madison, WI)で評価し、発光をプレートリーダーで測定した。IC₅₀値は、ここで、未処理の対照と比べて、NADレベルの50%減少をもたらす濃度として定義する。

【0893】

in vitro細胞毒性アッセイ：対数期成長で培養した細胞を、20%FBSを補充した150μLのRPMI1640を含有する96-ウェルプレートに、24時間播種した。細胞培養物培地中の遊離薬物または抗体薬物コンジュゲートの段階希釈物を、4x作用濃度で調製し、各希釈物50μLを96-ウェルプレートに加えた。ADCの添加後、細胞を試験品と共に37で4日間インキュベートした。96時間後、成長阻害をCellTiter-Glo(商標)(Promega, Madison, WI)で評価し、発光をプレートリーダーで測定した。IC₅₀値は、ここで、未処理の対照と比べて、細胞成長における50%減少をもたらす濃度として定義する。

【0894】

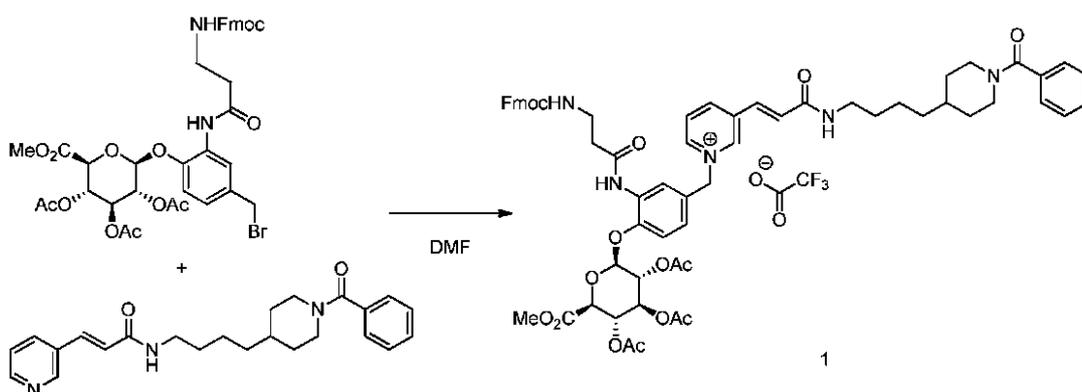
in vivo異種移植片モデル。すべての実験は、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (国際実験動物管理公認協会)により完全に認定された施設内で、Animal Care and Use Committee (実験動物委員会)に従った。有効性実験をL540cyホジキンリンパ腫モデルで行った。細胞懸濁液としての腫瘍細胞を、免疫不全SCIDマウスに皮下移植した。腫瘍が生着したら、平均腫瘍容積が約100 mm³に到達した時点で、マウスを無作為抽出して、研究群(1群当たりマウス5匹)を作った。ADCまたは対照を、腹腔内注射を介して1回投薬した。時間関数としての腫瘍容積を、式(L × W²)/2を使用して決定した。腫瘍容積が750 mm³に到達した時点で、動物を安楽死させた。持続性退縮を示すマウスは、インプラントから10~12週後で実験終了とした。

10

【0895】

四級化NAMPT薬物リンカー化合物の調製

【化245】



20

【0896】

(実施例1)

1 - (3 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - (4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル)ブチル)アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル)ピリジン - 1 - イウム2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩(1) :

30

【0897】

((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート(16 mg, 0.02 mmol)およびNAMPT阻害剤化合物(E) - N - (4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル)ブチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)アクリルアミド(7.7 mg, 0.02 mmol)を、無水DMF(200 μl)に溶解し、55 で4時間加熱した。臭化ベンジル投入物を、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれている、Mol. Cancer Ther. (2016年)15巻(5号) : 938~945頁の手順に従い四級化薬剤として調製した。スキーム1(R=H)の手順に従い、NAMPT阻害剤化合物を調製した。反応物を室温に冷却し、DMSOで希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(15.0 mg, 0.013 mmol, 68%)。LCMS : t_R = 0.96分 ; m/z = 953.5 [M]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J =

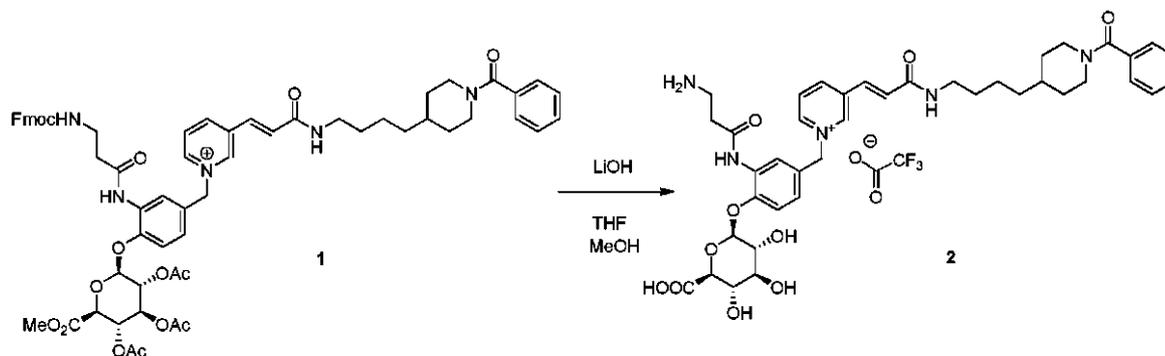
40

50

15.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.37 - 1.18 (m, 5H), 1.13 - 0.93 (m, 2H).

10

【化 2 4 6】



20

【 0 8 9 8 】

(実 施 例 2)

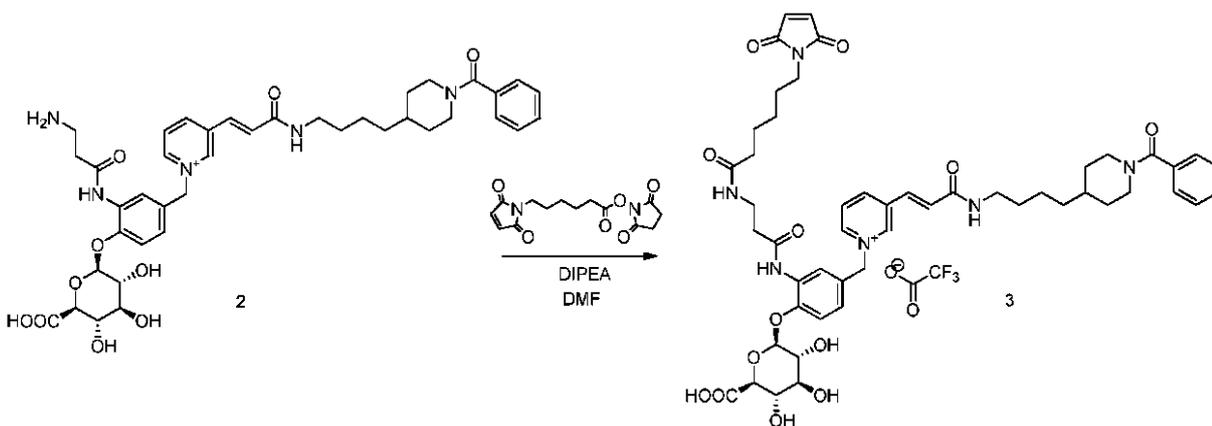
1 - (3 - (3 - アミノプロパンアミド) - 4 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (2) :

【 0 8 9 9 】

化合物 1 (5 . 4 m g 、 4 . 8 μ m o l) を M e O H および T H F (4 0 0 μ L) の 1 : 1 混 合 物 に 溶 解 し た 。 溶 液 を 氷 上 で 冷 却 し て か ら 、 L i O H 溶 液 (0 . 2 M 、 2 4 0 μ L 、 4 8 μ m o l) を 加 え た 。 反 応 物 を 氷 上 で 3 0 分 間 攪 拌 し 、 次 い で 室 温 に 温 め た 。 4 時 間 後 、 1 滴 の 酢 酸 で 反 応 物 を 酸 性 化 し 、 次 い で D M S O で 希 釈 し 、 分 取 H P L C で 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 を 得 た (3 . 6 m g 、 4 . 7 μ m o l 、 9 8 %) 。 L C M S : t_R = 0 . 8 3 分 ; m / z = 7 6 0 . 4 [M]⁺ 。

30

【 化 2 4 7 】



40

【 0 9 0 0 】

(実 施 例 3)

50

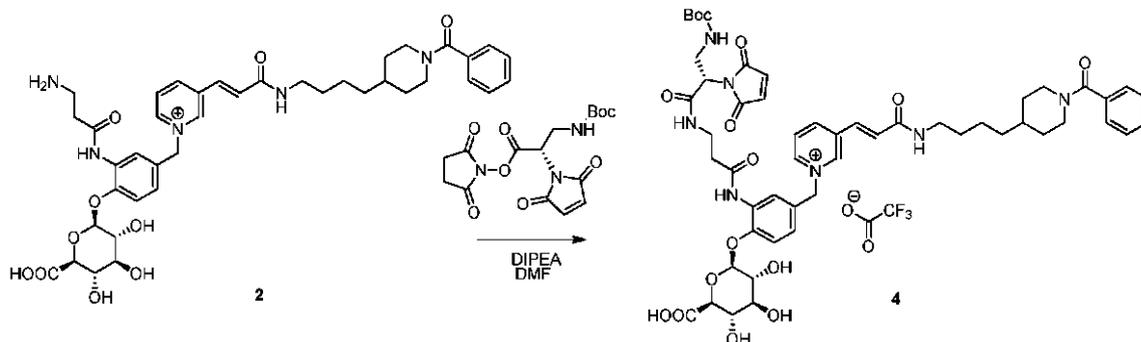
3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (4 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムド (hexanamido)) プロパンアミド) ベンジル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (3) :

【 0 9 0 1 】

2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムド (1 . 6 m g , 5 . 2 μ m o l) を DMF (1 0 0 μ L) に溶解した。生成した溶液を化合物 2 (3 . 6 m g , 4 . 7 μ m o l) に加え、これに続いて、DIPEA (2 . 5 μ L , 1 4 μ m o l) を加えた。反応物を激しく混合し、次いで室温で 9 0 分間インキュベートした。反応物を DMSO で希釈し、分取 HPLC で精製して、mc - GlucQ - FK 8 6 6 と呼ばれる表題化合物 (2 . 7 m g , 2 . 8 μ m o l , 6 0 %) を得た。LCMS : $t_R = 0 . 9 6$ 分 ; $m/z = 9 5 3 . 5 [M] ^ +$ 。

10

【 化 2 4 8 】



20

【 0 9 0 2 】

(実施例 4)

3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (4) :

30

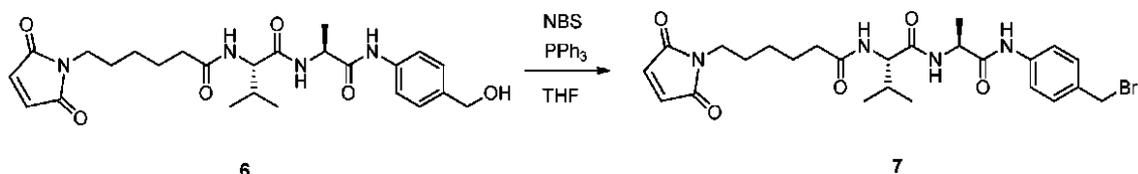
【 0 9 0 3 】

化合物 2 (8 . 9 m g , 0 . 0 0 9 m m o l) を無水 DMF (5 0 0 μ l) に溶解し、これに続いて DIPEA (4 . 7 μ L) を加えた。次いで、無水 DMF (1 0 0 μ L) 中の 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (S) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパノエート (5 . 2 m g , 0 . 0 1 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、反応物を HOAc (5 μ L) で酸性化し、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た (8 . 9 m g , 0 . 0 0 8 m m o l , 8 6 . 6 %) 。LCMS : $t_R = 1 . 4 7$ 分 ; $m/z = 1 0 2 6 . 4 0 [M] ^ +$ 。

40

, 1H), 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【化251】



10

【0908】

(実施例7)

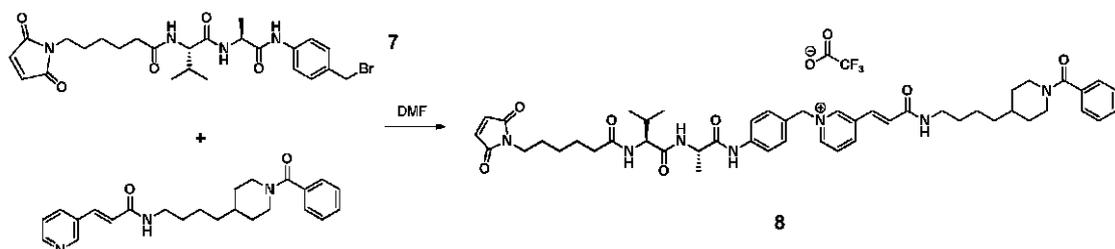
N - ((S) - 1 - (((S) - 1 - ((4 - (ブロモメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムド (7) :

【0909】

化合物6 (73.3 mg、0.15 mmol) およびトリフェニルホスフィン (59.3 mg、0.23 mmol) を THF (1.5 mL) 中に懸濁させ、手短に超音波処理した。NBS (40.2 mg、0.23 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌した。3時間後、追加部分のトリフェニルホスフィン (59.3 mg、0.23 mmol) および NBS (40.2 mg、0.23 mmol) を加えた。4時間後、反応物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 2 ~ 10 % MeOH) で直接精製した。化合物7を含有する画分もまた不純物が混入しているトリフェニルホスフィンオキシドを示し、これらを合わせ、濃縮して、表題化合物の不純な調製物 (63 mg) を得て、これをさらなる精製なしで使用した。

20

【化252】



30

【0910】

(実施例8)

3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサナムド) - 3 - メチルブタンアミド (butanamido)) プロパンアミド) ベンジル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (8) :

40

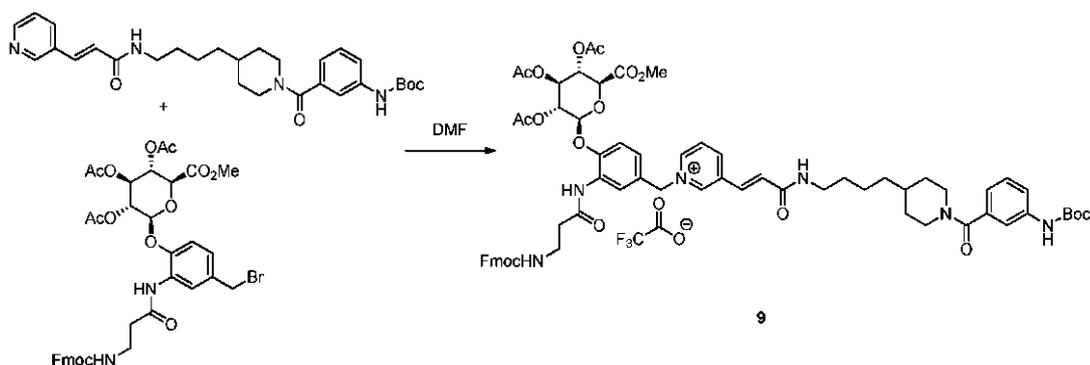
【0911】

化合物7の不純な調製物を DMF (20 mg / mL) 中溶液として調製した。(E) - N - (4 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) ブチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (5.0 mg、0.013 mmol) を無水 DMF (150 μL) に溶解し、化合物7の300 μLの溶液を加えた。反応物を45 °Cで加熱した。1時間後、LCMSは、残留するピリジン構成成分が検出可能な一方で、すべての化合物7が消費されたことを示した。追加の20 μLの化合物7の溶液を加えた。30分後、反応物を室温に冷却し、DMSOで希釈し、分取HPLCで精製して、mc-val-ala-PABQ-FK866と呼ばれる表題化合物を得た (4.9 mg、0.006 mmol、45 %

50

)。LCMS: $t_R = 1.09$ 分; $m/z = 860.5 [M]^+$ 。

【化253】



10

【0912】

(実施例9)

1 - (3 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 3 - (E) - 3 - (4 - (1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 4 - イル)ブチル)アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル)ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (9)

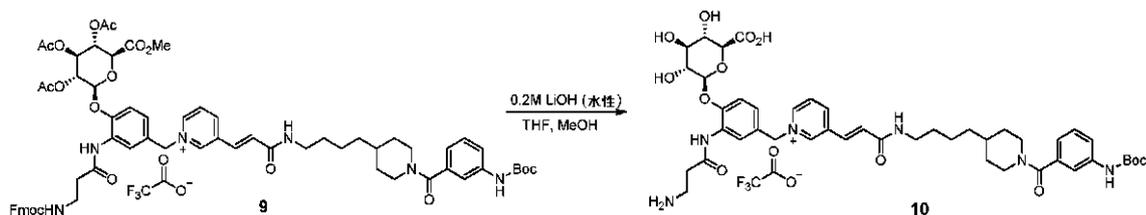
20

【0913】

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (100 mg、0.123 mmol) および tert - ブチル (E) - (3 - (4 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)アクリルアミド)ブチル)ピペリジン - 1 - カルボニル)フェニル)カルバメート (52 mg、0.103 mmol) を無水DMF (800 μ L) に溶解し、反応物を55 まで3時間加熱した。臭化ベンジル投入物を、四級化薬剤として、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれている、Mol. Cancer Ther. (2016年) 15巻 (5号) : 938 ~ 945頁の手順に従い調製した。3時間後、反応物を室温に冷却し、DMSO / 水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物 (106.2 mg、0.079 mmol、76.6%) を得た。LCMS: $t_R = 2.02$ 分; $m/z = 1237.82 [M]^+$ 。

30

【化254】



40

【0914】

(実施例10)

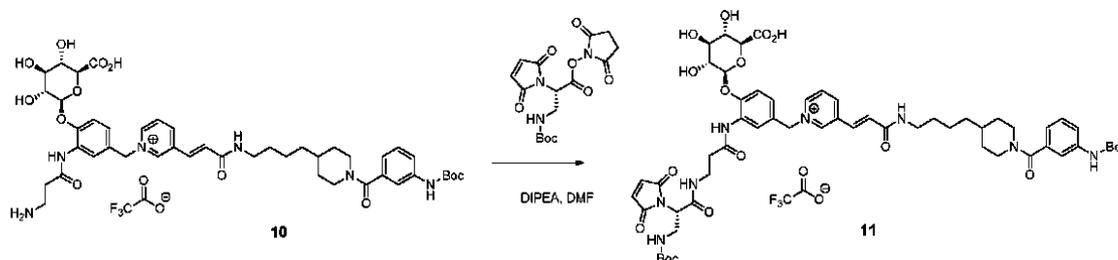
1 - (3 - (3 - アミノプロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 3 - (E) - 3 - (4 - (1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 4 - イル)ブチル)アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル)ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (10) :

【0915】

50

化合物 9 (45.5 mg、0.037 mmol) を MeOH と THF (1.8 mL) の 1 : 1 混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH 溶液 (0.2 M、1.8 mL、0.37 mmol) を加えた。反応物を氷上で 40 分間攪拌し、次いで室温に温めた。4 時間後、1 滴の酢酸で反応物を酸性化し、次いで、DMSO および水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (19.2 mg、0.022 mmol、59.7%) を得た。LCMS : $t_R = 1.39$ 分 ; $m/z = 875.43 [M]^+$ 。

【化 255】



10

【0916】

(実施例 11)

1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - (4 - (1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (11) :

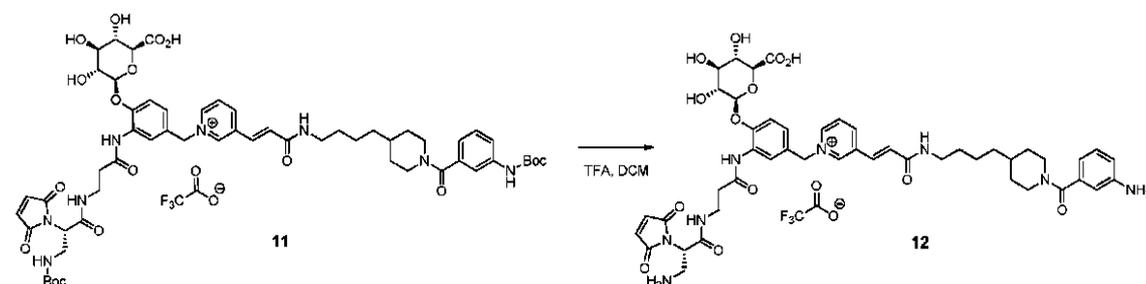
20

【0917】

化合物 10 (11.2 mg、0.011 mmol) を無水 DMF (600 μ L) に溶解し、これに続いて、DIPEA (5.9 μ L) を加えた。2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロパノエート (8.6 mg、0.023 mmol) の無水 DMF (100 μ L) を次いで加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。30 分後、反応物を HOAc (5 μ L) で酸性化し、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (10.4 mg、0.009 mmol、80.5%) を得た。LCMS : $t_R = 1.61$ 分 ; $m/z = 1141.66 [M]^+$ 。

30

【化 256】



40

【0918】

(実施例 12)

1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - アンモニオ - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - (4 - (1 - (3 - アンモニオベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (12

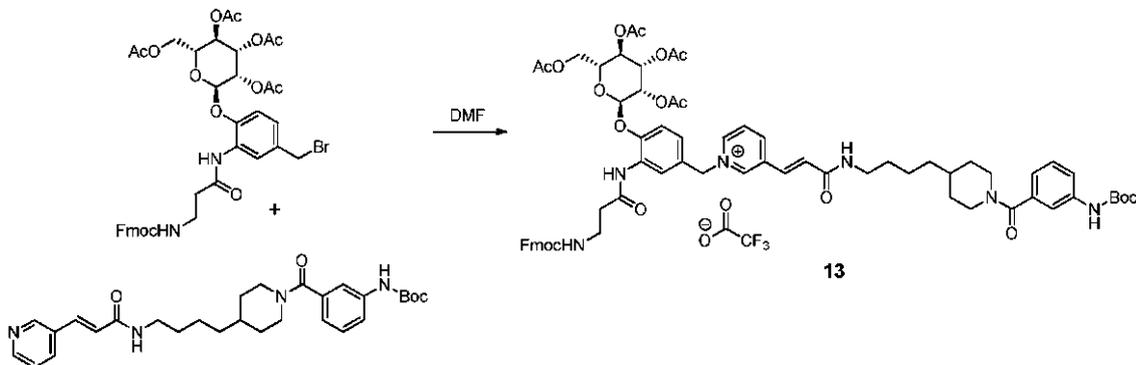
50

) :

【0919】

化合物11 (10.4 mg、0.008 mmol) をDCM (240 μ L) 中に懸濁させて、TFA (60 μ L) を加えた。TFAの添加後、反応混合物は、均質に変化した。反応物を室温で4時間撹拌した。4時間後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をDMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、MDPr-GlucQ-6050と呼ばれる表題化合物 (8.7 mg、0.007 mmol、81.8%) を得た。LCMS: $t_R = 0.96$ 分; $m/z = 941.21 [M]^+$ 。

【化257】



10

【0920】

(実施例13)

1 - (3 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - (4 - (1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン - 4 - イル)ブチル)アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル)ピリジン - 1 - イウム (13) :

20

【0921】

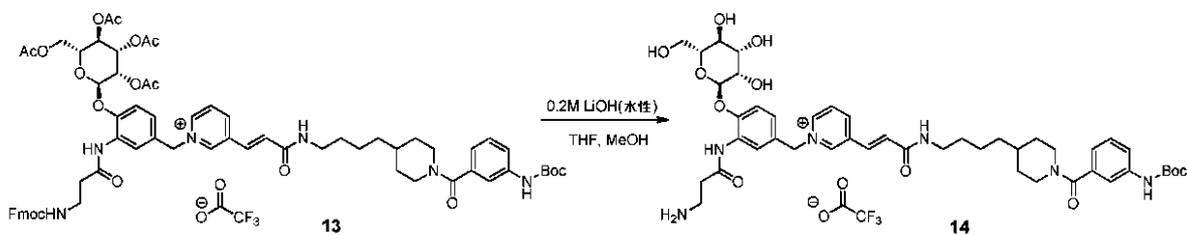
((2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2 - (3 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル)フェノキシ) - 6 - (アセトキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリエルトリアセテート (109.3 mg、0.132 mmol) および tert - ブチル ((E) - (3 - (4 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)アクリルアミド)ブチル)ピペリジン - 1 - カルボニル)フェニル)カルバメート (51.6 mg、0.102 mmol) を無水DMF (800 μ L) に溶解し、55 $^{\circ}$ C まで2時間加熱した。臭化ベンジル投入物を四級化薬剤として、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれているMol.

30

Cancer Ther. (2016年) 15巻(5号) : 938 ~ 945頁の手順に従い調製した。反応物を室温に冷却し、DMSOおよび水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物 (108.2 mg、0.079 mmol、77.8%) を得た。LCMS: $t_R = 2.00$ 分; $m/z = 1251.40 [M]^+$ 。

40

【化258】



【0922】

(実施例14)

1 - (3 - (3 - アミノプロパンアミド) - 4 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)

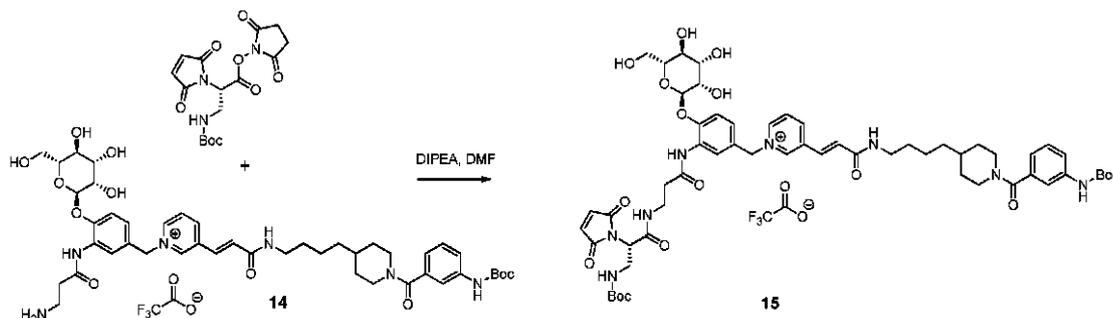
50

- 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (14) :

【0923】

化合物 13 (50.8 mg、0.037 mmol) を MeOH と THF (1.8 mL) の 1 : 1 混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH 溶液 (0.2 M、1.86 mL、0.372 mmol) を加えた。反応物を氷上で 30 分間攪拌し、次いで室温に温めた。3 時間後、反応物を酢酸 (20 μ L) で酸性化し、次いで、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (20.6 mg、0.019 mmol、50.8%) を得た。LCMS : $t_R = 0.84$ 分 ; $m/z = 861.39 [M]^+$ 。

【化259】



【0924】

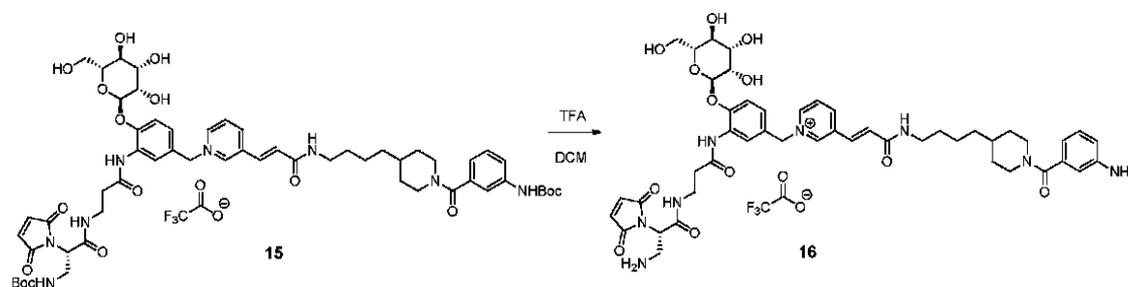
(実施例 15)

1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - (((2 R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (15) :

【0925】

化合物 14 (10.2 mg、0.011 mmol) を無水 DMF (300 μ L) に溶解し、これに続いて DIPEA (9.3 μ L) を加えた。次いで、2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパノエート (6.12 mg、0.016 mmol) の無水 DMF (100 μ L) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。30 分後、反応物を HOAc (10 μ L) で酸性化し、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (10.3 mg、0.008 mmol、77.5%) を得た。LCMS : $t_R = 1.58$ 分 ; $m/z = 1127.79 [M]^+$ 。

【化260】



【0926】

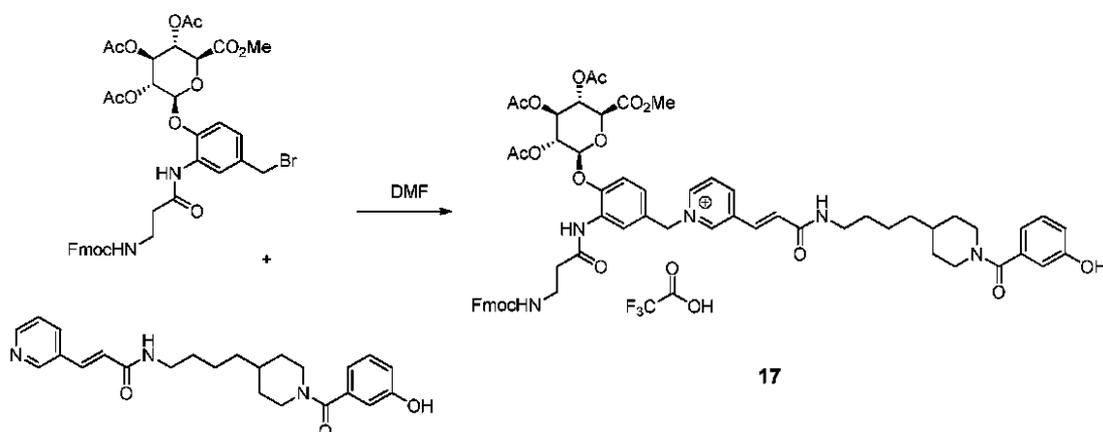
(実施例16)

1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - アンモニオ - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - アンモニオベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (16) :

【0927】

化合物15 (10.3 mg、0.008 mmol) をDCM (240 μL) 中に懸濁させ、TFA (60 μL) を加えた。TFAの添加後、反応混合物は均質に変化した。反応物を室温で4時間撹拌した。4時間後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をDMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、MDPr-ManQ-6050と呼ばれる表題化合物 (5.4 mg、0.004 mmol、51.3%) を得た。LCMS: $t_R = 1.45$ 分; $m/z = 1027.46 [M]^+$ 。

【化261】



【0928】

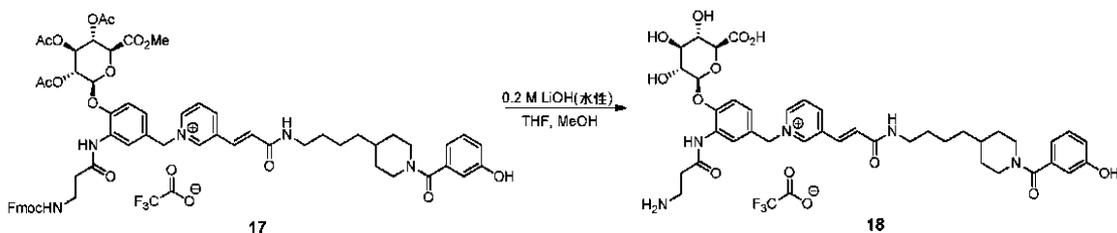
(実施例17)

1 - (3 - (3 - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (17) :

【0929】

((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (3 - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (46.6 mg、0.057 mmol) および (E) - N - ((4 - (1 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ブチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (20.0 mg、0.048 mmol) を無水DMF (600 μL) に溶解した。臭化ベンジル投入物を、四級化薬剤として、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれているMol. Cancer Ther. (2016年) 15巻(5号) : 938 ~ 945頁の手順に従い調製した。反応混合物を55℃まで10時間加熱した。10時間後、反応物を室温に冷却し、DMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物 (60.1 mg、0.048 mmol、83.5%) を得た。LCMS: $t_R = 1.81$ 分; $m/z = 1138.75 [M]^+$ 。

【化 2 6 2】



【0930】

(実施例 18)

10

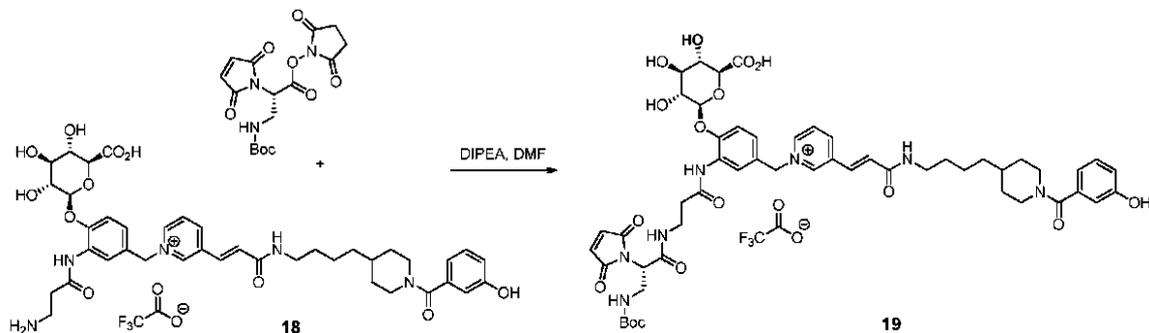
1 - (3 - (3 - アミノプロパンアミド) - 4 - ((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (18) :

【0931】

化合物 17 (60 . 1 mg 、 0 . 048 mmol) を MeOH と THF (2 . 4 mL) の 1 : 1 混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH 溶液 (0 . 2 M 、 2 . 4 mL 、 0 . 48 mmol) を加えた。反応物を氷上で 30 分間攪拌し、次いで室温に温めた。4 時間後、反応物を 1 滴の酢酸で酸性化し、次いで DMSO / 水で希釈し、および分取 HPLC で精製して、表題化合物 (25 . 4 mg 、 0 . 025 mmol 、 53 %) を得た。LCMS : $t_R = 1.06$ 分 ; $m/z = 776.18 [M]^+$ 。

20

【化 2 6 3】



30

【0932】

(実施例 19)

1 - (3 - (3 - ((S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) プロパンアミド) - 4 - ((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 3 - ((E) - 3 - ((4 - (1 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) プチル) アミノ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (19) :

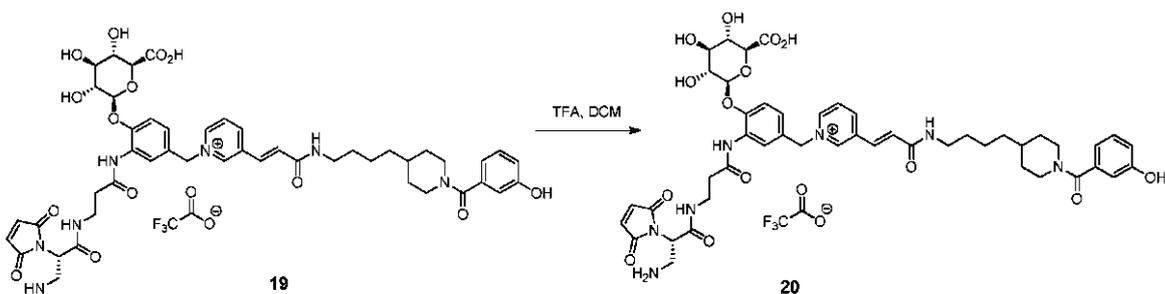
40

【0933】

化合物 18 (10 mg 、 0 . 01 mmol) を無水 DMF (400 μ L) に溶解し、これに続いて、DIPEA (5 . 2 μ L) を加えた。次いで、無水 DMF (100 μ L) 中の 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパノエート (4 . 6 mg 、 0 . 012 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、反応物を HOAc (5 μ L) で酸性化し、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (6 . 3 mg 、 0 . 005 mmol 、 54 . 7 %) を得た。LCMS : $t_R = 1.34$ 分 ; $m/z = 1142.70 [M]^+$ 。

50

【化264】

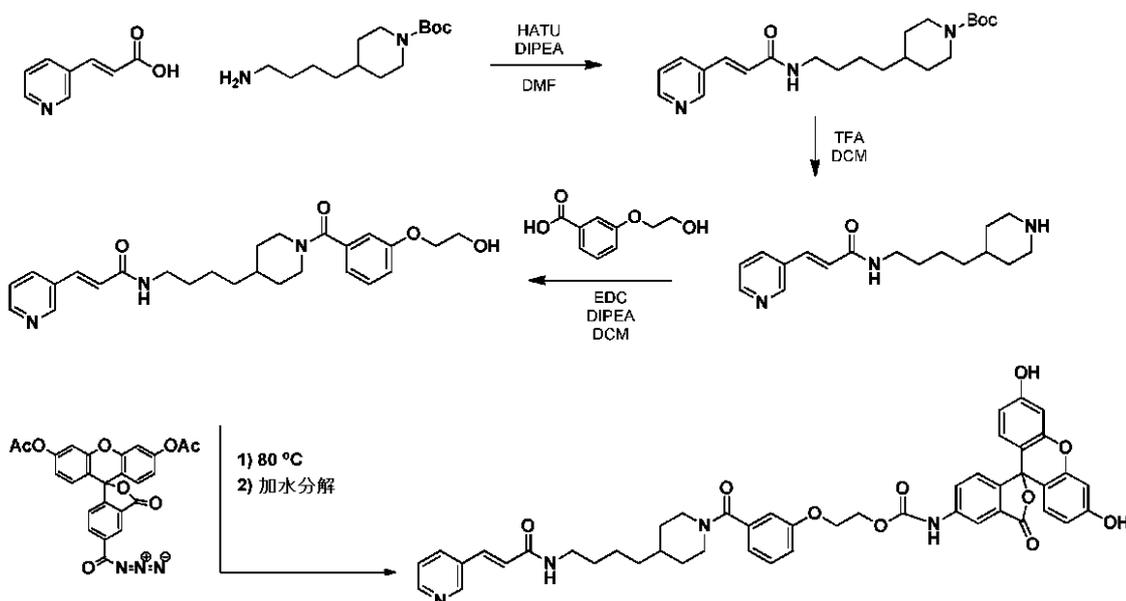


【0934】

(実施例20)

蛍光偏光法アッセイのためのNAMPTi蛍光体の調製。

【化265】



【0935】

ステップ1: (2E)-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン酸(698mg、4.68mmol)をDMF(24mL)に溶解し、DIPEA(2mL、11.7mmol)およびHATU(1.80g、4.68mmol)で処理した。5分後、tert-ブチル4-(4-アミノブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00g、3.90mmol)をDMF(8mL)中溶液として加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAcに再溶解し、次いで、水で1回、飽和NaHCO₃で2回、ブラインで1回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(E)-4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.16g、3.00mmol、77%)を得た。LCMS: t_R = 1.22分; m/z = 388.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.45 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.40 (td, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.31 (m, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (qd, J = 12.5, 4.4 Hz, 2H)。

【0936】

ステップ2: ステップ1で得たtert-ブチル(E)-4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.06g

10

20

30

40

50

、2.75 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、TFA (3 mL) で90分間処理した。反応物を減圧下で濃縮し、1:1 MeCN:H₂Oに再溶解し、再度(E)-N-(4-(ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドに二TFA塩として濃縮した(1.30 g、2.69 mmol、98%)。LCMS: t_R = 0.46分; m/z = 288.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.74 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 8.60 (dtt, J = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 6H), 2.95 (td, m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 6H).

10

【0937】

ステップ3: (E)-N-(4-(ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド、TFA塩(30 mg、0.058 mmol)および3-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸(0.058 mmol)を含有する反応容器に対し、EDCのDCM(350 μL、0.087 mmol)中0.25 M溶液を加え、これに続いて、DMAPのDCM(350 μL、0.087 mmol)およびDIPEA(51 μL、0.29 mmol)中0.25 M溶液を加えた。反応物を3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗材料をEtOAcに再溶解し、水で2回、飽和NH₄Clで1回、およびブラインで1回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。生成した中間体生成物をDCM中30% TFAで30分間処理し、次いで減圧下で濃縮した。分取HPLCによる精製により、(E)-N-(4-(1-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドを生成した。LCMS: t_R = 0.79分; m/z = 452.3 [M+H]⁺。

20

【0938】

ステップ4: (E)-N-(4-(1-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドを、フルオレセイン-5-カルボニルアジドのジアセテートを用いて、クルチウス転位を介して、凝縮し、これに続いてアセテートの加水分解を行った。

【0939】

(実施例20)

1-(3-(3-((S)-3-アンモニオ-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)プロパンアミド)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-カルボキシ-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)-3-((E)-3-((4-(1-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)アミノ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-1-イウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(20):

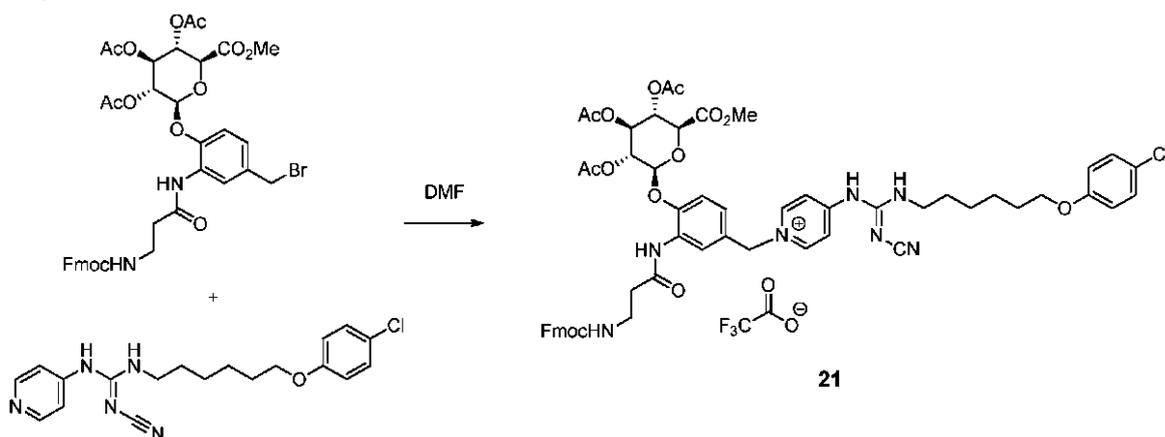
30

【0940】

化合物19(6.3 mg、0.0054 mmol)をDCM(300 μL)中に懸濁させ、TFAを加えた(60 μL)。TFAの添加後、反応混合物は均質に変化した。反応物を室温で1時間攪拌した。1時間後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をDMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、MDPr-GluCQ-6048と呼ばれる表題化合物(5.9 mg、0.0050 mmol、92.5%)を得た。LCMS: t_R = 1.08分; m/z = 942.28 [M]⁺。

40

【化 2 6 6】



10

【 0 9 4 1】

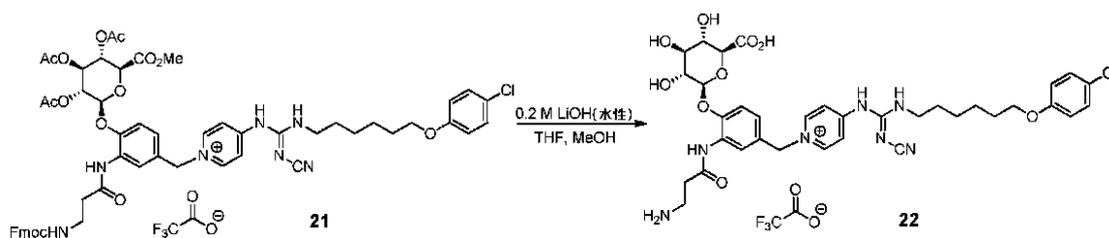
(実施例 2 1)

1 - (3 - (3 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 3 , 4 , 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 4 - ((E) - 3 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) ヘキシル) - 2 - シアノグアニジノ) - ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (2 1) : 20

【 0 9 4 2】

(2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - (3 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (4 8 . 1 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) および (E) - N - (4 - (1 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ブチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (1 4 . 7 m g , 0 . 0 4 0 m m o l) を無水 D M F (5 0 0 μ L) に溶解した。臭化ベンジル投入物を四級化薬剤として、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれている Mol. Cancer Ther. (2 0 1 6 年) 1 5 巻 (5 号) : 9 3 8 ~ 9 4 5 頁の手順に従い調製した。反応混合物を 5 5 まで 2 時間加熱した。2 時間後、反応物を室温に冷却し、DMSO / 水で希釈し、分取 H P L C で精製して、表題化合物 (3 6 . 8 m g , 0 . 0 3 3 m m o l , 8 4 . 4 %) を得た。L C M S : t_r = 1 . 4 7 分 ; m / z = 1 1 0 2 . 6 6 [M]⁺。1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 8 7 (s , 2 H) , 8 . 7 4 (d , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 8 . 0 0 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 6 8 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 4 (s , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 2 (m , 5 H) , 7 . 1 5 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 8 3 (m , 2 H) , 5 . 6 3 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 5 5 (s , 2 H) , 5 . 5 0 (t , J = 9 . 7 H z , 1 H) , 5 . 1 9 (d d , J = 9 . 8 , 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 6 (t , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 2 1 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 9 3 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 3 . 6 2 (s , 3 H) , 3 . 3 9 - 3 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 5 9 - 2 . 5 2 (m , 2 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 3 H) , 1 . 9 9 (s , 3 H) , 1 . 6 9 (p , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 1 . 5 6 (p , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 4 6 - 1 . 3 8 (m , 2 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 9 (m , 2 H) . 40

【化267】



【0943】

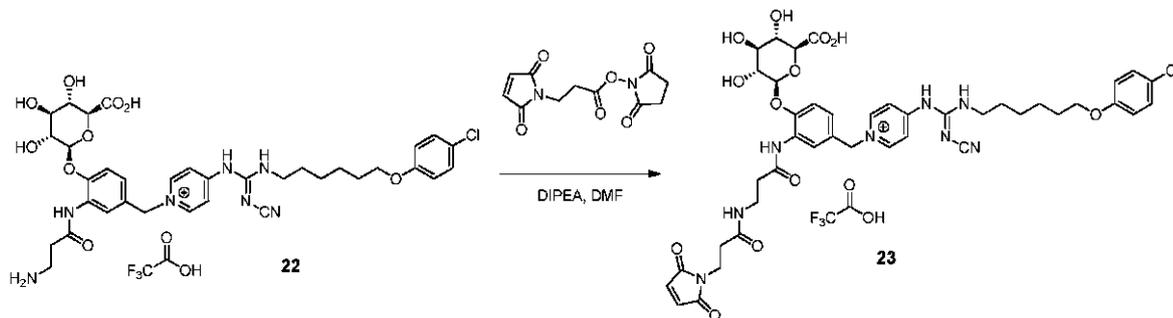
(実施例22)

1 - (3 - (3 - アンモニオプロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 4 - ((E) - 3 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) - ヘキシル) - 2 - シアノグアニジノ) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (22) :

【0944】

化合物21 (36.8 mg、0.03 mmol) を、MeOHとTHF (1.6 mL) の1:1混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH溶液 (0.2 M、1.51 mL、0.30 mmol) を加えた。反応物を氷上で30分間攪拌し、次いで室温に温めた。4時間後、反応物を1滴の酢酸で酸性化し、次いで、DMSO/水で希釈し、分取HPLCで、表題化合物 (16.0 mg、0.017 mmol、54.6%) へと精製した。LCMS: $t_R = 1.51$ 分; $m/z = 740.48 [M]^+$ 。

【化268】



【0945】

(実施例23)

1 - (4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (3 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) - プロパンアミド) ベンジル) - 4 - ((E) - 3 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) - ヘキシル) - 2 - シアノグアニジノ) ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (23) :

【0946】

化合物22 (16.0 mg、0.017 mmol) を無水DMF (400 μ L) に溶解し、これに続いて、DIPEA (8.6 μ L) を加えた。次いで、無水DMF (100 μ L) 中の2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) プロピオン酸塩 (5.7 mg、0.021 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、反応物をHOAc (8 μ L) で酸性化し、DMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、MDPr - GlucQ - CHS828と呼ばれる表題化合物 (9.6 mg、0.009 mmol、57.9%) を得た。LCMS: $t_R = 1.60$ 分; $m/z = 891.15 [M]^+$ 。

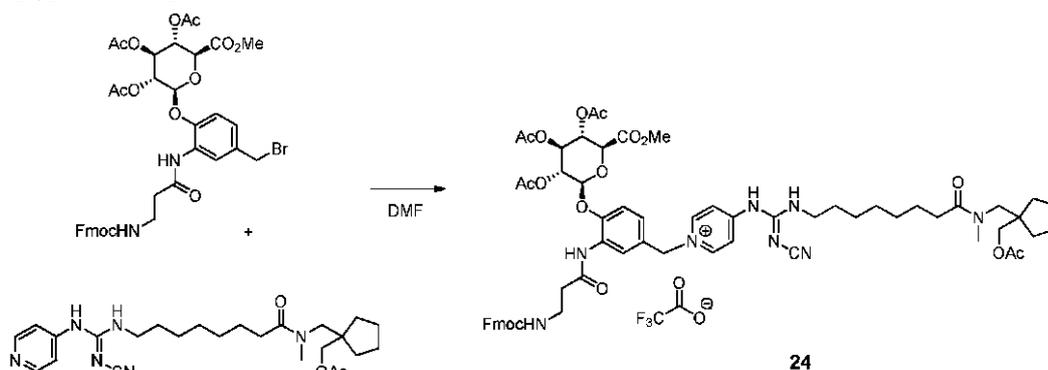
10

20

30

40

【化269】



10

【0947】

(実施例24)

1 - (3 - (3 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 4 - ((E) - 3 - (8 - ((1 - (アセトキシメチル)シクロペンチル)メチル) - (メチル)アミノ) - 8 - オキソオクチル) - 2 - シアノグアニジノ)ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (24) :

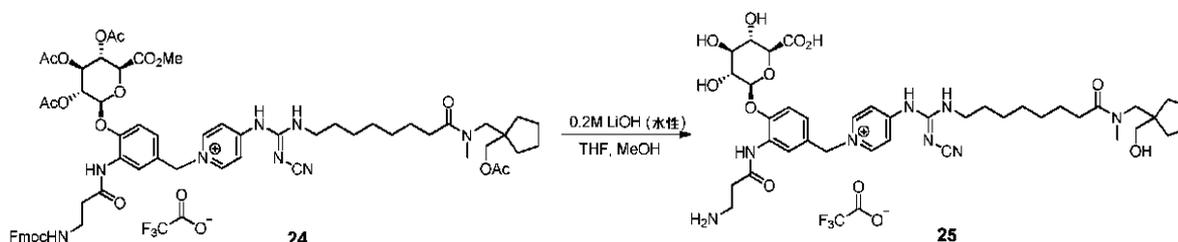
【0948】

20

((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (3 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (プロモメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (40 mg, 0.05 mmol) および ((E) - (1 - (8 - (2 - シアノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル)グアニジノ) - N - メチルオクタナムド (methyloctanamido))メチル)シクロペンチル)酢酸メチル (19.5 mg, 0.041 mmol) を無水 DMF (800 μL) に溶解し、反応物を 55 °C まで 8 時間加熱した。臭化ベンジル投入物を四級化薬剤として、その開示が具体的に参照により本明細書に組み込まれている、Mol. Cancer Ther. (2016年) 15 巻 (5号) : 938 ~ 945 頁の手順に従い調製した。8 時間後、反応物を室温に冷却し、DMSO / 水で希釈し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (34.9 mg, 0.029 mmol, 70.1%) を得た。LCMS : $t_R = 2.11$ 分 ; $m/z = 1201.72 [M]^+$ 。

30

【化270】



40

【0949】

(実施例25)

1 - (3 - (3 - アンモニオプロパンアミド) - 4 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)ベンジル) - 4 - ((E) - 2 - シアノ - 3 - (8 - ((1 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)メチル) (メチル)アミノ) - 8 - オキソオクチル)グアニジノ)ピリジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (25) :

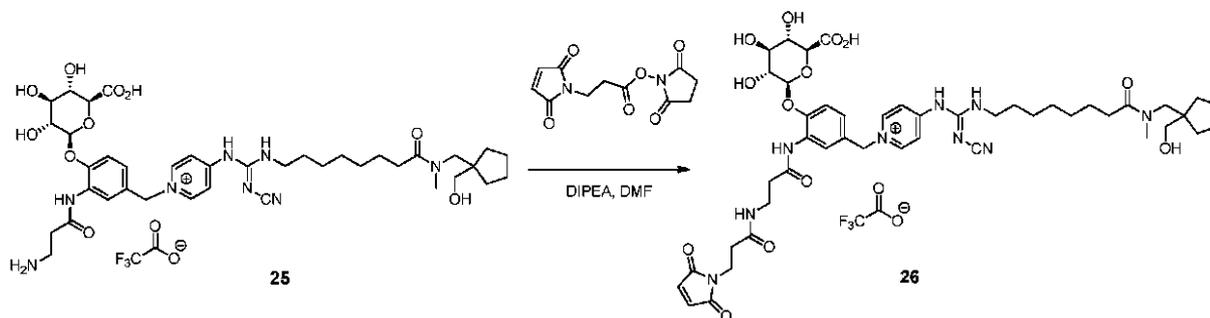
【0950】

化合物 24 (34.9 mg, 0.027 mmol) を、MeOH と THF (1.4 mL) の 1 : 1 混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH 溶液 (0.2 M, 1

50

． 3 m L、 0 . 2 7 m m o l) を加えた。反応物を氷上で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に温めた。4 時間後、反応物を 1 滴の酢酸で酸性化し、次いで D M S O および水で希釈し、分取 H P L C で精製して、表題化合物 (1 8 . 4 m g、 0 . 0 2 0 m m o l、 7 6 . 0 %) を得た。L C M S : $t_R = 1 . 2 8$ 分 ; $m / z = 7 9 7 . 4 3 [M]^+$ 。

【化 2 7 1】



10

【 0 9 5 1】

(実施例 2 6)

1 - (4 - ((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - カルボキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (3 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) - プロパンアミド) ベンジル) - 4 - ((E) - 2 - シアノ - 3 - (8 - ((1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) メチル) - (メチル) アミノ) - 8 - オキソオクチル) グアニジノ) ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (2 6) :

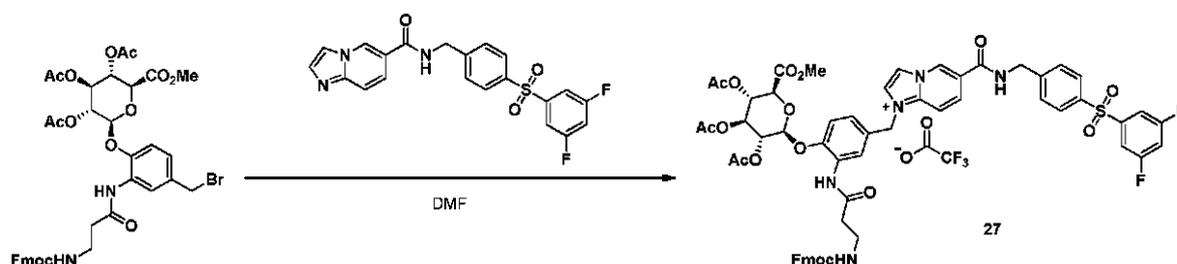
20

【 0 9 5 2】

化合物 2 5 (1 6 . 0 m g、 0 . 0 1 6 m m o l) を無水 D M F (5 0 0 μ L) に溶解し、これに続いて D I P E A (8 . 2 μ L) を加えた。次いで、無水 D M F (1 0 0 μ L) 中の 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 3 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパノエート (5 . 4 m g、 0 . 0 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 時間後、反応物を H O A c (8 μ L) で酸性化し、D M S O / 水で希釈し、分取 H P L C で精製して、表題化合物 (9 . 6 m g、 0 . 0 0 9 m m o l、 5 7 . 9 %) を得た。L C M S : $t_R = 1 . 3 6$ 分 ; $m / z = 9 4 8 . 2 9 [M]^+$ 。

30

【化 2 7 2】



40

【 0 9 5 3】

(実施例 2 7)

1 - (3 - (3 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - プロパンアミド) - 4 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 3 , 4 , 5 - トリアセトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ベンジル) - 6 - ((4 - ((3 , 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル) ベンジル) カルバモイル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 1 - イウム 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (2 7) :

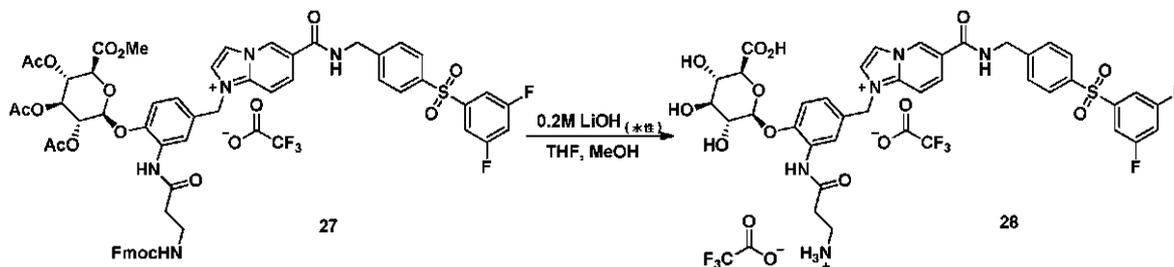
【 0 9 5 4】

(2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - (3 - (((9 H - フルオレン - 9

50

-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-プロパンアミド)-4-(プロモメチル)フェノキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリルトリアセテート(22.8mg、0.028mmol)およびN-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)ベンジル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(10mg、0.023mmol)を無水DMF(500 μ L)に溶解し、反応物を55 $^{\circ}$ Cまで終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、DMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物(28.1mg、0.022mmol、78.7%)を得た。LCMS: t_R = 2.05分; m/z = 1158.06[M]⁺。

【化273】



10

【0955】

(実施例28)

1-(3-(3-(3-アンモニオプロパンアミド)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-カルボキシ-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)-6-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-スルホニル)ベンジル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(28):

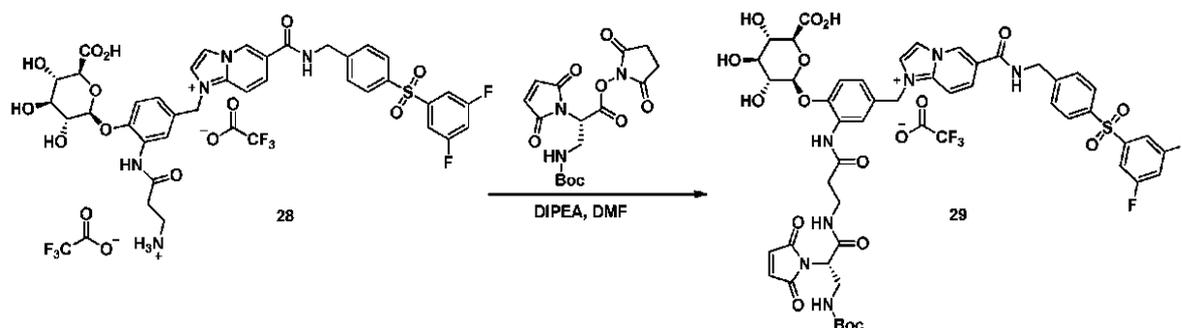
20

【0956】

化合物27(28.1mg、0.022mmol)を、MeOHとTHF(1.2mL)の1:1混合物に溶解した。溶液を氷上で冷却してから、LiOH溶液(0.2M、1.1mL、0.22mmol)を加えた。反応物を氷上で30分間攪拌し、次いで室温に温めた。3時間後、反応物を1滴の酢酸で酸性化し、次いでDMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物(14.0mg、0.014mmol、61.9%)を得た。LCMS: t_R = 1.22分; m/z = 796.17[M]⁺。

30

【化274】



40

【0957】

(実施例29)

1-(3-(3-(3-((S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)プロパンアミド)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-カルボキシ-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)-6-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-スルホニル)ベンジル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(29):

50

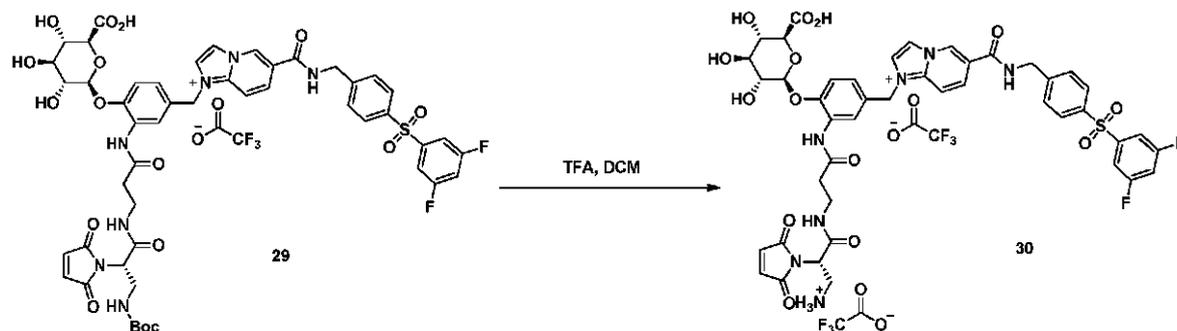
【0958】

化合物28(14mg、0.012mmol)を無水DMF(400 μ L)に溶解し、これに続いてDIPEA(6.3 μ L)を加えた。次いで、無水DMF(100 μ L)中の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパノエート(6.0mg、0.016mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。30分後、反応物をHOAc(6 μ L)で酸性化し、DMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物(10.3mg、0.009mmol、72.8%)を得た。LCMS: $t_R = 1.55$ 分; $m/z = 1062.10$ [M]⁺。

【0959】

10

【化275】



20

【0960】

(実施例30)

1-(3-(3-(3-(S)-3-アンモニオ-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)プロパンアミド)-4-(2S,3R,4S,5S,6S)-6-カルボキシ-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)-6-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)ベンジル)-カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(30):

【0961】

化合物29(10.3mg、0.009mmol)をDCM(240 μ L)中に懸濁させ、TFAを加えた(60 μ L)。TFAの添加後、反応混合物は均質に変化した。反応物を室温で4時間攪拌した。4時間後、溶媒を真空で除去し、粗生成物をDMSO/水で希釈し、分取HPLCで精製して、表題化合物(9.9mg、0.008mmol、95%)を得た。LCMS: $t_R = 1.24$ 分; $m/z = 962.07$ [M]⁺。

30

【0962】

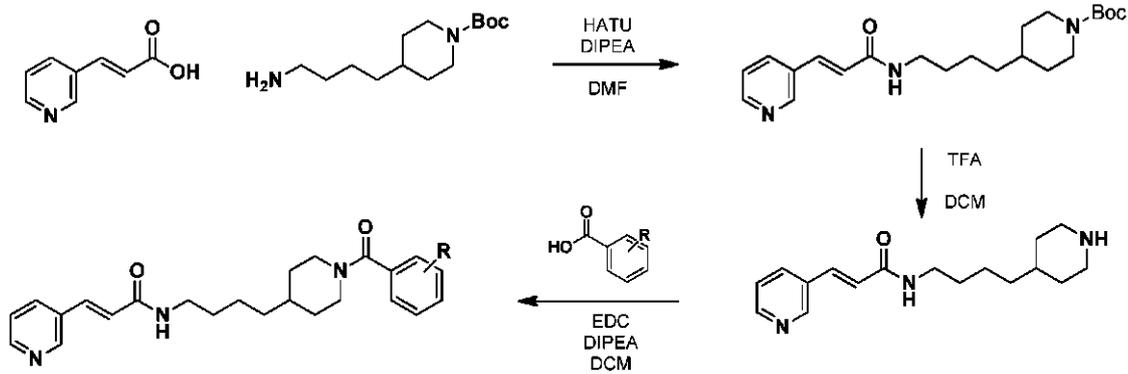
NAMPT阻害剤化合物の調製

【0963】

スキーム1: H_N-DAがピリジル-ビニル基のアミド部分およびNAMPTテール単位が必要に応じて置換されているベンズアミド部分であるNAMPTi化合物誘導体の例示的調製。

40

【化276】

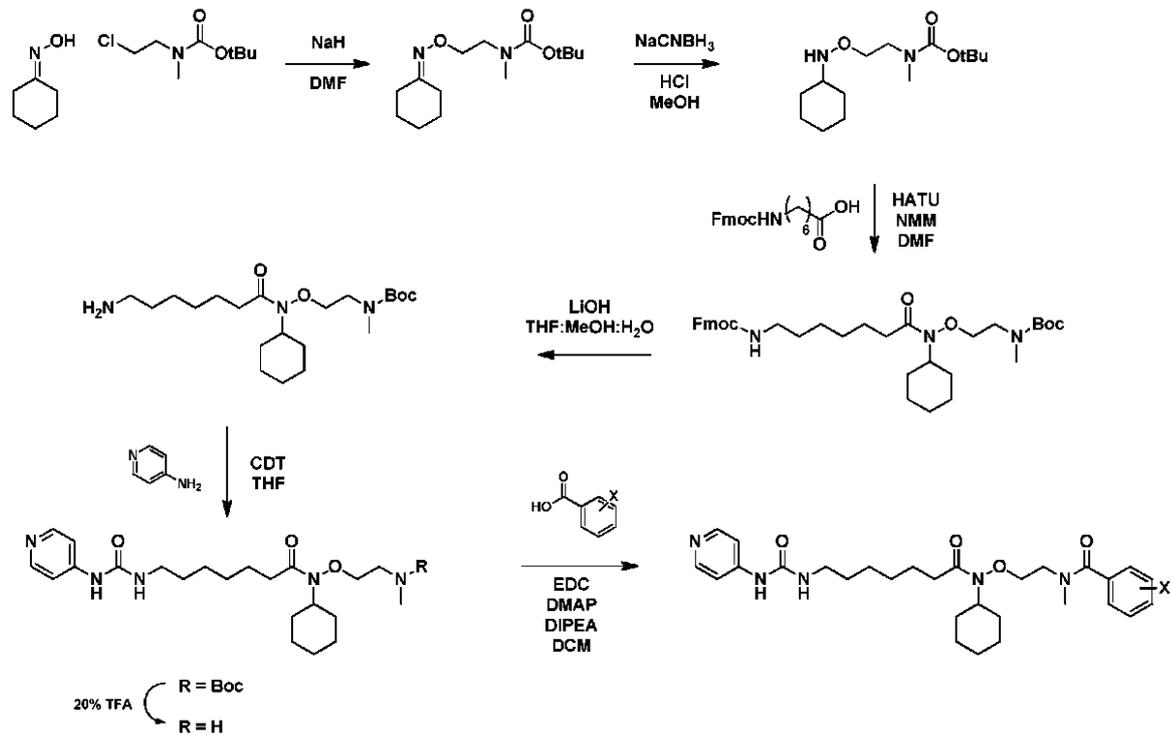


10

【0964】

スキーム2：H_N-DAがピリジル-尿素部分であり、NAMPTテール単位が必要に応じて置換されているベンズアミド部分である、NAMPTi誘導体化合物の例示的調製。

【化277】



20

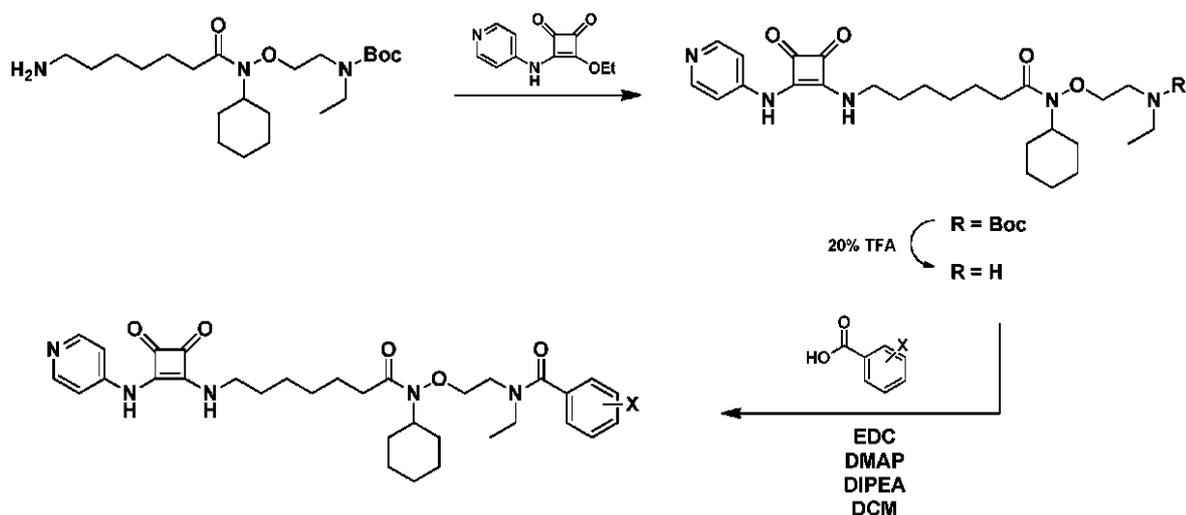
30

【0965】

スキーム3：H_N-DAがピリジル-スクアラミド部分であり、NAMPTテール単位が必要に応じて置換されているベンズアミド部分である、NAMPTi誘導体化合物の例示的調製。

40

【化278】

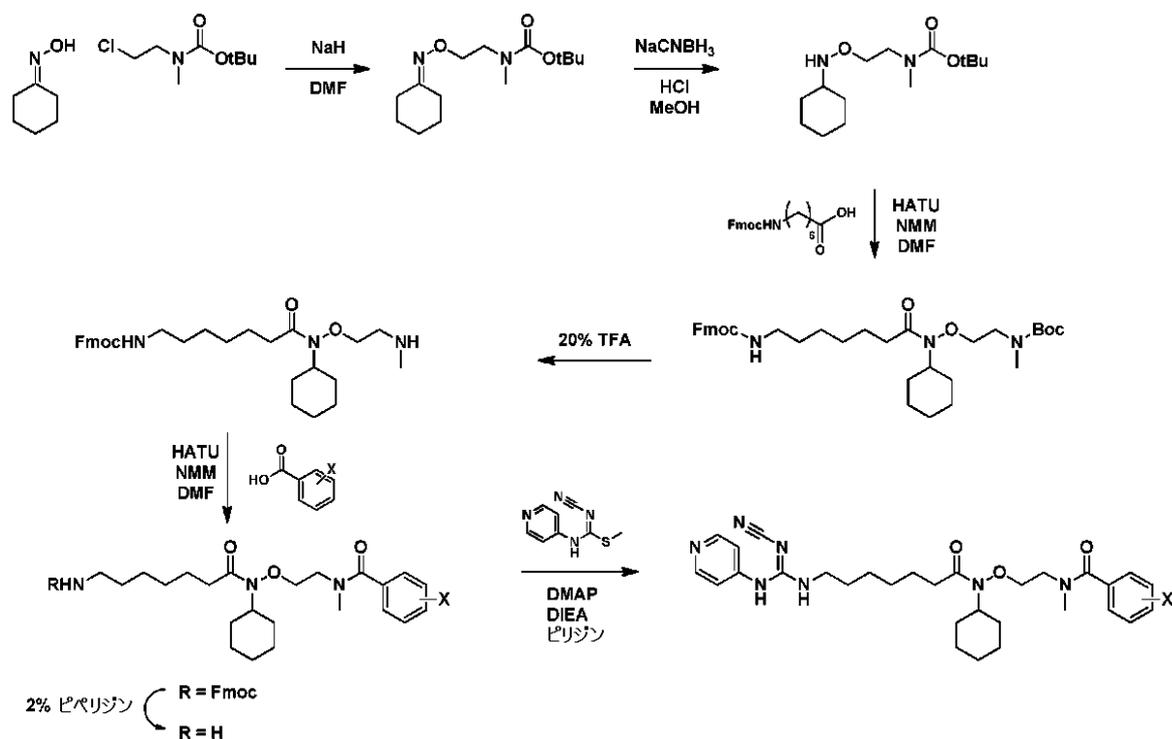


10

【0966】

スキーム4：H_N-DAがピリジル-スクアラミド部分であり、NAMPTテール単位が必要に応じて置換されているベンズアミド部分である、NAMPTi誘導体化合物の代替の例示的製物。

【化279】



20

30

40

【0967】

(実施例31)

tert-ブチル(E)-4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(31) : (2E)-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン酸(698 mg、4.68 mmol)をDMF(24 mL)に溶解し、DIPEA(2 mL、11.7 mmol)およびHATU(1.80 g、4.68 mmol)で処理した。5分後、tert-ブチル4-(4-アミノブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00 g、3.90 mmol)をDMF(8 mL)中溶液として加えた。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAcに再び溶解し、次いで、水で1回、飽和NaHCO₃で2回、およびブラインで1回

50

洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（EtOAc / ヘキサン）で精製して、表題化合物（1.16 g、3.00 mmol、77%）を得た。LCMS : $t_R = 1.22$ 分 ; $m/z = 388.3$ [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.40 (td, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.31 (m, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (qd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H).

【0968】

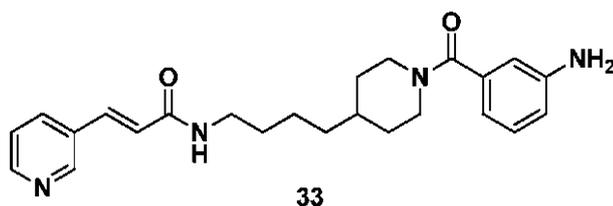
10

(実施例32)

(E)-N-(4-(ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(32) : 化合物31(1.06 g、2.75 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、TFA(3 mL)で90分間処理した。反応物を減圧下で濃縮し、1:1 MeCN : H₂Oに再び溶解し、表題化合物へと、二TFA塩(1.30 g、2.69 mmol、98%)として再度濃縮した。LCMS : $t_R = 0.46$ 分 ; $m/z = 288.2$ [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.74 (dd, $J = 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.60 (dtt, $J = 8.2, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 6H), 2.95 (td, m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 6H).

20

【化280】



33

【0969】

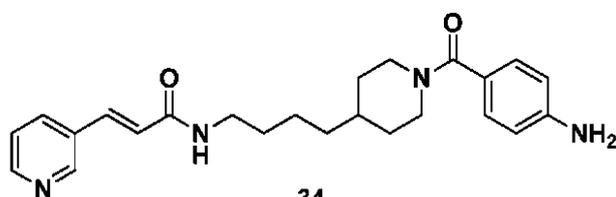
30

(実施例33)

(E)-N-(4-(1-(3-aminobenzoyl) piperidin-4-yl)butyl)-3-(pyridin-3-yl)acrylamide(33) : 化合物32(30 mg、0.058 mmol)および3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ安息香酸(14 mg、0.058 mmol)を含有する反応容器に対し、EDCのDCM(350 μL、0.087 mmol)中0.25 M溶液を加え、これに続いて、DMA PのDCM(350 μL、0.087 mmol)およびDIPEA(51 μL、0.29 mmol)中0.25 M溶液を加えた。反応物を3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗材料をEtOAcに再び溶解し、水で2回、飽和NH₄Clで1回、およびブラインで1回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。生成した中間体生成物をDCM中30% TFAで30分間処理し、次いで減圧下で濃縮した。分取HPLCでの精製により、表題化合物(22.1 mg、0.042 mmol、73%)を生成した。LCMS : $t_R = 0.66$ 分 ; $m/z = 407.3$ [M + H]⁺。

40

【化281】



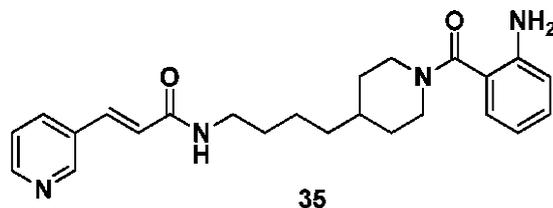
34

【0970】

50

(実施例 34)

(E)-N-(4-(1-(4-アミノベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(34): 4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ安息香酸を出発酸として使用して、化合物 32 および 33 に対する方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.67$ 分; $m/z = 407.3$ [M+H]⁺。
【化 282】



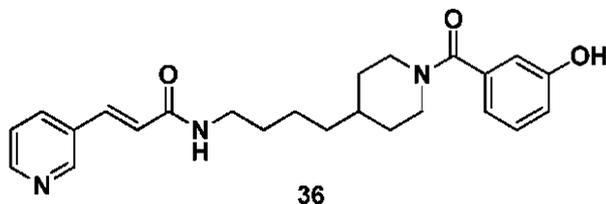
10

【0971】

(実施例 35)

(E)-N-(4-(1-(2-アミノベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(35): 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ安息香酸を出発酸として使用して、化合物 32 および 33 に対する方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.88$ 分; $m/z = 407.3$ [M+H]⁺。
【化 283】

20

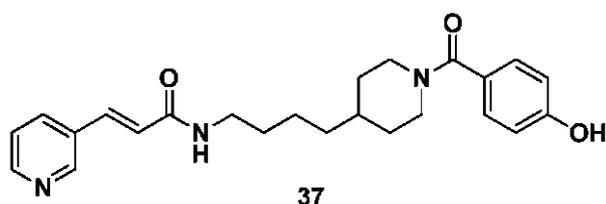


【0972】

(実施例 36)

(E)-N-(4-(1-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(36): 化合物 32 (30 mg、0.058 mmol) および 3-ヒドロキシ安息香酸 (8.0 mg、0.058 mmol) を含有する反応容器に対し、EDCのDCM (350 μL、0.087 mmol) 中 0.25 M 溶液を加え、これに続いて、DMA PのDCM (350 μL、0.087 mmol) および DIPEA (51 μL、0.29 mmol) 中 0.25 M 溶液を加えた。反応物を 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。分取 HPLC による精製により、表題化合物 (12.1 mg、0.023 mmol、40%) を生成した。LCMS: $t_R = 0.79$ 分; $m/z = 408.3$ [M+H]⁺。
【化 284】

30



40

【0973】

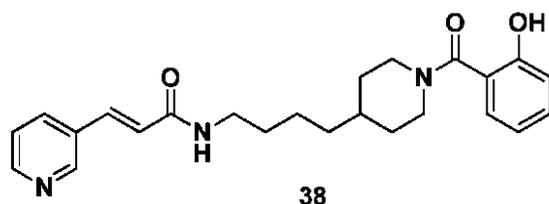
(実施例 37)

(E)-N-(4-(1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(37): 4-ヒドロキシ安息香酸を出発酸として使用して、化合物 36 に対する方法に従い、表題化合物を調製した。LCM

50

S : $t_R = 0.74$ 分 ; $m/z = 408.3 [M+H]^+$ 。

【化 285】



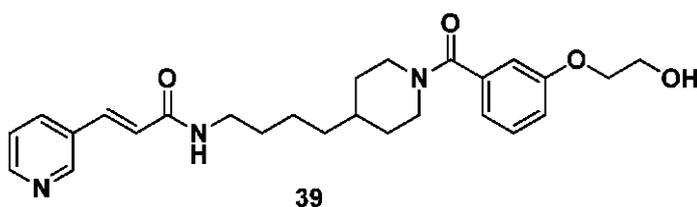
【0974】

(実施例 38)

10

(E)-N-(4-(1-(2-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(38) : 2-ヒドロキシ安息香酸を出発酸として使用して、化合物 36 の方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 1.18$ 分 ; $m/z = 408.2 [M+H]^+$ 。

【化 286】



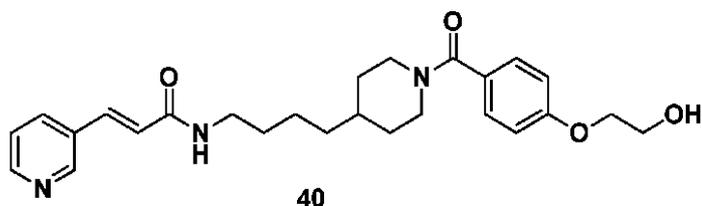
20

【0975】

(実施例 39)

(E)-N-(4-(1-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(39) : 3-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸を出発酸として使用して、化合物 36 の方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.79$ 分 ; $m/z = 452.3 [M+H]^+$ 。

【化 287】



30

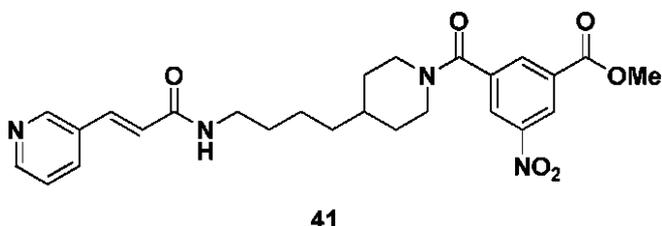
【0976】

(実施例 40)

(E)-N-(4-(1-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(40) : 4-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸を出発酸として使用して、化合物 36 に対する方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.74$ 分 ; $m/z = 452.3 [M+H]^+$ 。

40

【化 288】



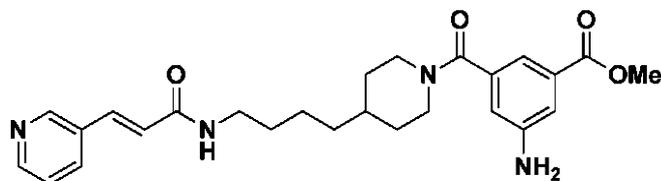
(実施例 41)

メチル(E)-3-ニトロ-5-(4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルア

50

ミド)ブチル)-ピペリジン-1-カルボニル)安息香酸塩(41):3-(メトキシカルボニル)-5-ニトロ安息香酸を出発酸として使用して、化合物32の方法に従い表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 1.10$ 分; $m/z = 495.4 [M+H]^+$ 。

【化289】



42

10

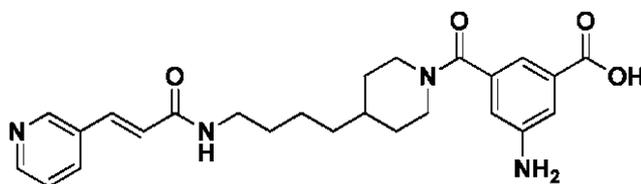
【0977】

(実施例42)

メチル(E)-3-アミノ-5-(4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)ブチル)-ピペリジン-1-カルボニル)安息香酸塩(42):41(35mg、0.057mmol)の10:1MeOH:AcOH中撹拌溶液に、Znダスト(約40mg)を少しずつ加えた。2時間後、セライトプラグを介して、反応物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに再び溶解し、分取HPLCで精製して、表題化合物(24mg、0.052mmol、91%)を得た。LCMS: $t_R = 0.89$ 分; $m/z = 465.4 [M+H]^+$ 。

20

【化290】



43

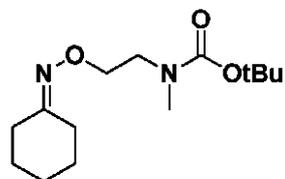
【0978】

(実施例43)

(E)-3-アミノ-5-(4-(4-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)ブチル)-ピペリジン-1-カルボニル)安息香酸(43):42(5.0mg、0.011mmol)の1:1MeOH:THF(500μL)中撹拌溶液に、LiOH(269μl、0.054mmol)の0.2M溶液を加えた。反応物を室温で6時間撹拌し、次いで1MHClでクエンチした。反応物を減圧下で濃縮し、次いでDMSOに再び溶解し、分取HPLCで精製して、表題化合物(3.9mg、0.007mmol、64%)を得た。LCMS: $t_R = 0.75$ 分; $m/z = 451.4 [M+H]^+$ 。

30

【化291】



44

40

【0979】

(実施例44)

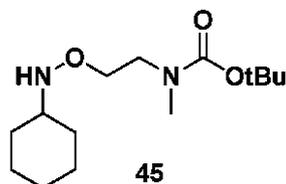
tert-ブチル(2-(シクロヘキシリデンアミノ)オキシ)エチル(メチル)-カルバメート(44):シクロヘキサノンオキシム(478mg、4.22mmol)を8mLのDMFに溶解させ、氷浴中で冷やした。NaH(338mg、14.08mmol、鉱油中の60%分散液)を少しずつ加え、反応混合物を、0で1時間、アルゴン

50

下で攪拌し、その後、2 mLのDMF中のtert-ブチル(2-クロロエチル)(メチル)カルバメート(818 mg、4.22 mmol)を加え、氷浴を取り除き、反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、60 で3時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を飽和NH₄Clとエーテルとの間で分割した。水性抽出物をさらなる時間、エーテルで抽出し、合わせた有機抽出物を0.5 M NaOHで1回、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(696 mg、2.57 mmol、61%)を得た。LCMS: t_R = 1.56分; m/z = 293.2 [M+H]⁺。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃,): 1.46 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 6H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.40-3.54 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H).

10

【化292】



【0980】

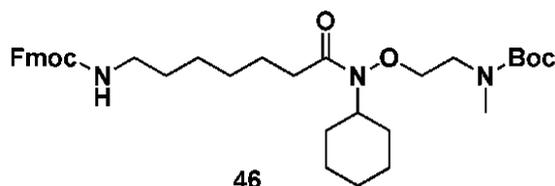
(実施例45)

tert-ブチル(2-(シクロヘキシルアミノ)オキシ)エチル(メチル)カルバメート(45): 化合物44(696 mg、2.57 mmol)を10 mLのMeOHに溶解させ、氷浴中で冷やした。少量のメチルオレンジを加え、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(323 mg、5.15 mmol)を加えた。色がピンク色に変化するまで、黄色の溶液に、MeOH中の2 M HClを加えた。氷上で30分間攪拌し、次いで氷浴を除去し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで水中に懸濁させ、この時点で、混合物のpHを、6 N KOHで9に調節し、等量のブラインで希釈し、CH₂Cl₂で4回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、化合物37(534 mg、1.96 mmol、76%)を得た。LCMS: t_R = 1.56分; m/z = 293.2 [M+H]⁺。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃,): 1.02-1.33 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.66-2.85 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.30-3.53 (m, 2H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 5.50 (br s, 1H).

20

30

【化293】



40

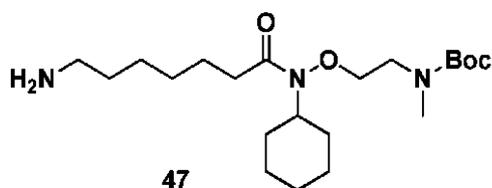
【0981】

(実施例46)

tert-ブチル(12-シクロヘキシル-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,11-ジオキソ-2,13-ジオキサ-4,12-ジアザペンタデカン-15-イル)(メチル)カルバメート(46): Fmoc-アミノヘプタン酸(720 mg、1.96 mmol)、NMM(0.26 mL、2.36 mmol)、およびHATU(894 mg、2.36 mmol)の5 mLのDMF中溶液を5 mLのDMF中の化合物45(534 mg、1.96 mmol)に加え、反応混合物を室温で、アルゴン下で終夜攪拌した。反応混合物を部分的に減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄した。水性抽出物をEtOAcで再度抽出し、組み合わせた有機抽出物をブラインで

50

1回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($MeOH/CH_2Cl_2$) で精製して、表題化合物 (339 mg、0.55 mmol、28%) を得た。LCMS: $t_R = 1.82$ 分; $m/z = 621.3 [M+H]^+$ 。
【化294】



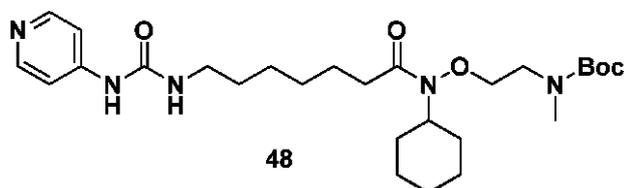
10

【0982】

(実施例47)

tert-ブチル(2-((7-アミノ-N-シクロヘキシルヘプタンアミド)オキシ)エチル-(メチル)カルバメート(47): 化合物80の脱保護方法により、化合物47を化合物46から調製した。LCMS: $t_R = 1.06$ 分; $m/z = 400.4 [M+H]^+$ 。

【化295】



20

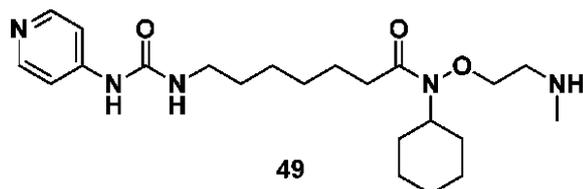
【0983】

(実施例48)

tert-ブチル(2-((N-シクロヘキシル-7-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)-ヘプタンアミド)オキシ)エチル)-(メチル)カルバメート(48): カルボニルジトリアゾール(358 mg、2.18 mmol)および4-アミノピリジン(68.4 mg、0.73 mmol)を、15 mLのTHF中、室温で終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を10 mLのTHF中に再懸濁させ、溶解性のためのDIEA(0.25 mL、1.45 mmol)および2 mLのDMFと共に、10 mLのTHF中の化合物47に加え反応物をアルゴン下、室温で2.5時間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製して、表題化合物(183 mg、0.35 mmol、49%)を得た。LCMS: $t_R = 1.14$ 分; $m/z = 520.4 [M+H]^+$ 。

30

【化296】



40

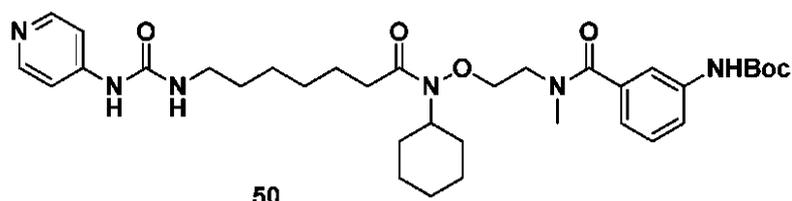
【0984】

(実施例49)

N-シクロヘキシル-N-(2-(メチルアミノ)エトキシ)-7-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ヘプタンアミド(49): 化合物32の方法で、表題化合物を化合物48から調製した。LCMS: $t_R = 0.73$ 分; $m/z = 420.4 [M+H]^+$ 。

。

【化 2 9 7】



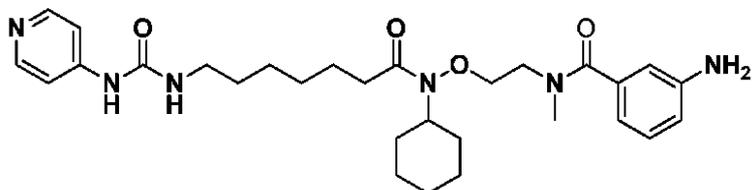
【 0 9 8 5】

(実 施 例 5 0)

tert-ブチル(3-(2-(N-シクロヘキシル-7-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)-ヘプタンアミド)オキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)カルバメート(50): 3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)安息香酸を酸成分として使用して、化合物33の調製中のカップリング方法に従い、表題化合物を化合物49から調製した。LCMS: $t_R = 1.17$ 分; $m/z = 639.5$ [M + H]⁺。

10

【化 2 9 8】



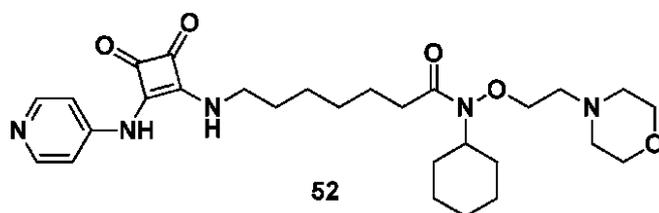
20

【 0 9 8 6】

(実 施 例 5 1)

3-アミノ-N-(2-(N-シクロヘキシル-7-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)-ヘプタンアミド)オキシ)エチル)-N-メチルベンズアミド(51): 化合物32の方法で、表題化合物を50から調製した。LCMS: $t_R = 0.89$ 分; $m/z = 539.4$ [M + H]⁺。

【化 2 9 9】



30

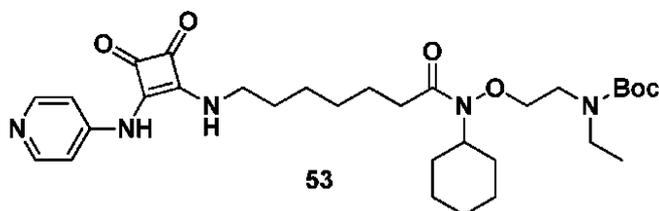
【 0 9 8 7】

(実 施 例 5 2)

N-シクロヘキシル-7-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N-(2-モルホリノエトキシ)ヘプタンアミド(52): その手順が具体的に参照により本明細書に組み込まれているWO2010/23307 A1に従い、表題化合物を調製した。

40

【化 3 0 0】



【 0 9 8 8】

(実 施 例 5 3)

50

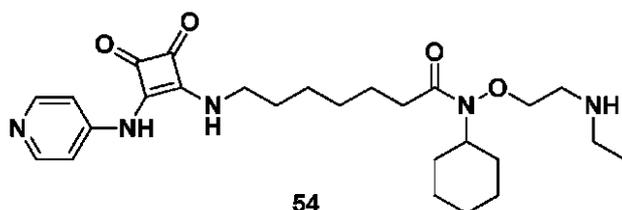
tert-ブチル(2-(N-シクロヘキシル-7-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ヘプタンアミド)オキシ)エチル)(エチル)カルバメート(53):

【0989】

tert-ブチル(2-(シクロヘキシリデンアミノ)オキシ)エチル)(エチル)-カルバメートから出発して、化合物47に対する手順に従い調製した*tert*-ブチル(2-(7-アミノ-Nシクロヘキシル-ヘプタンアミド)オキシ)エチル)(エチル)カルバメート(78.3mg、0.15mmol)のTFA塩の2mLのMeCN中溶液に、DIEA(77.5μL、0.45mmol)および3-エトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(32.4mg、0.15mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌し、次いで分取HPLCで精製して、表題化合物(49.2mg、0.070mmol、47%)を得た。LCMS: $t_R = 1.35$ 分; $m/z = 586.4 [M+H]^+$ 。

10

【化301】



54

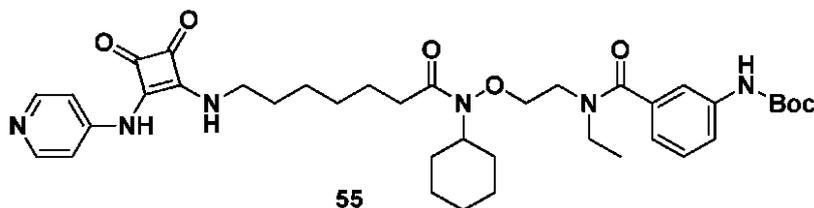
20

【0990】

(実施例54)

N-シクロヘキシル-7-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N-(2-(エチルアミノ)エトキシ)ヘプタンアミド(54): 化合物32の方法で、表題化合物を化合物53から調製した。LCMS: $t_R = 0.81$ 分; $m/z = 486.3 [M+H]^+$ 。

【化302】



55

30

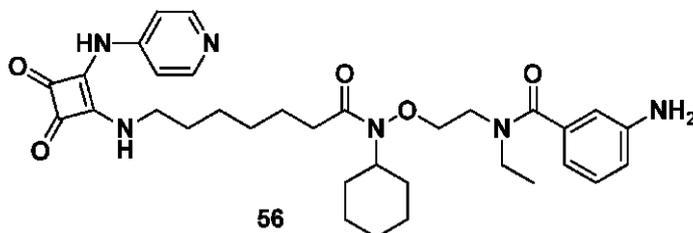
【0991】

(実施例55)

tert-ブチル(3-(2-(N-シクロヘキシル-7-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ヘプタンアミド)オキシ)エチル)(エチル)カルバモイル)フェニル)-カルバメート(55): 化合物33の調製に対するカップリング方法に従い、3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)安息香酸を出発酸として使用して、表題化合物を化合物54から調製した。LCMS: $t_R = 1.36$ 分; $m/z = 705.4 [M+H]^+$ 。

40

【化303】



56

【0992】

50

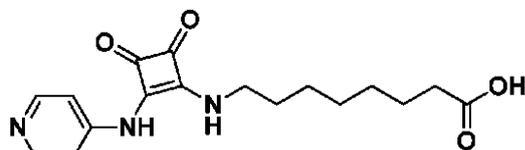
(実施例 56)

3 - アミノ - N - (2 - ((N - シクロヘキシル - 7 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) ヘプタンアミド) オキシ) エチル) - N - エチルベンズアミド (56) :

【 0993 】

化合物 33 を提供する脱保護方法に従い、表題化合物を化合物 55 から調製した。LCMS : $t_R = 1.08$ 分 ; $m/z = 605.4 [M+H]^+$ 。

【 化 304 】



57

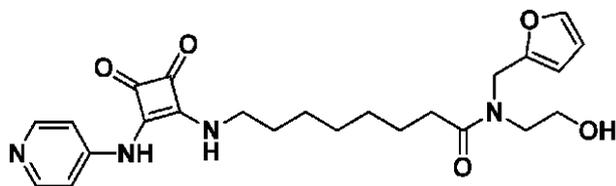
10

【 0994 】

(実施例 57)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) オクタン酸 (57) : 8 - アミノオクタン酸を出発アミンとして使用して、表題化合物を化合物 53 の方法で調製した。LCMS : $t_R = 0.68$ 分 ; $m/z = 332.2 [M+H]^+$ 。

【 化 305 】



58

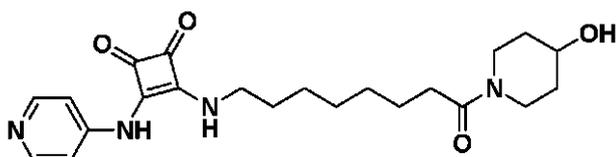
20

【 0995 】

(実施例 58)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - (フラン - 2 - イルメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) オクタンアミド (58) : 化合物 31 の方法で、表題化合物を化合物 57 および 2 - ((フラン - 2 - イルメチル) アミノ) エタン - 1 - オールから調製した。LCMS : $t_R = 0.82$ 分 ; $m/z = 455.3 [M+H]^+$ 。

【 化 306 】



59

30

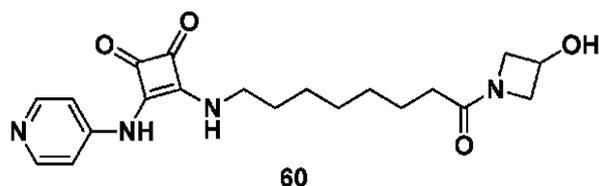
40

【 0996 】

(実施例 59)

3 - ((8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクチル) アミノ) - 4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (59) : 化合物 32 の調製の中のカップリング方法により、表題化合物を化合物 57 およびピペリジン - 4 - オールから調製した。LCMS : $t_R = 0.68$ 分 ; $m/z = 415.3 [M+H]^+$ 。

【化307】



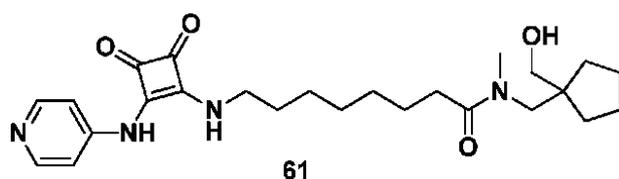
【0997】

(実施例60)

3 - ((8 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクチル) アミノ) - 4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (60) : 化合物33の調製中のカップリング方法により、表題化合物を化合物57およびアゼチジン - 3 - オールから調製した。LCMS : $t_R = 0.65$ 分 ; $m/z = 387.2$ [$M + H$] ⁺。

10

【化308】



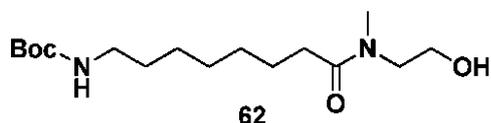
【0998】

(実施例61)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - ((1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) メチル) - N - メチルオクタンアミド (61) : 化合物31の方法で、表題化合物を化合物47および (1 - ((メチルアミノ) - メチル) シクロペンチル) メタノールから調製した。LCMS : $t_R = 0.98$ 分 ; $m/z = 457.3$ [$M + H$] ⁺。

20

【化309】



30

【0999】

(実施例62)

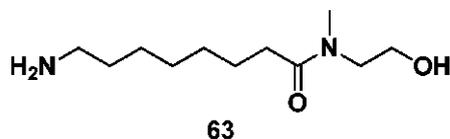
tert - ブチル (8 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) - 8 - オキソオクチル) - カルバメート (62) :

【1000】

化合物33の調製中のカップリング方法に従い、表題化合物を8 - ((tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) オクタン酸および2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オールから調製した。LCMS : $t_R = 1.13$ 分 ; $m/z = 339.3$ [$M + Na$] ⁺。

40

【化310】

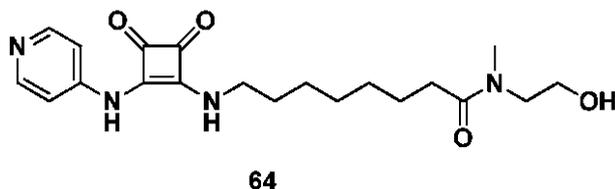


【1001】

(実施例63)

8 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルオクタンアミド (63) : 化合物33を提供する脱保護方法に従い、表題化合物を化合物62から調製した。LCMS : $t_R = 0.44$ 分 ; $m/z = 217.3$ [$M + H$] ⁺。

【化 3 1 1】



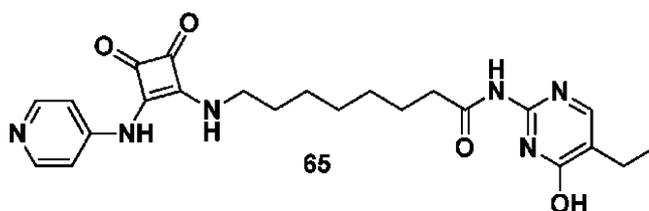
【 1 0 0 2】

(実施例 6 4)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルオクタンアミド (6 4) : 化合物 5 3 の調製に対する凝縮方法に従い、表題化合物を化合物 6 3 から調製した。LCMS : $t_R = 0.70$ 分 ; $m/z = 389.4 [M+H]^+$ 。

10

【化 3 1 2】



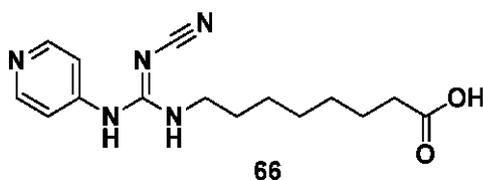
20

【 1 0 0 3】

(実施例 6 5)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) オクタンアミド (6 5) : 化合物 5 7 を出発酸として使用して、化合物 3 1 の方法に従い表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.79$ 分 ; $m/z = 453.26 [M+H]^+$ 。

【化 3 1 3】



30

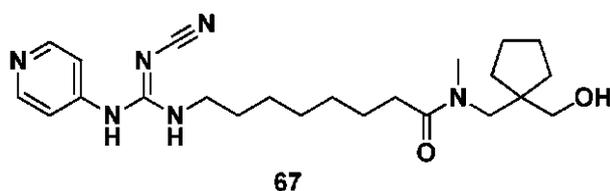
【 1 0 0 4】

(実施例 6 6)

(E) - 8 - (2 - シアノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジノ) オクタン酸 (6 6) : (Z) - N ' - シアノ - N - (ピリジン - 4 - イル) メチルスルファニルメタンイミドアミド (6 9 5 mg 、 3 . 6 2 mmol) 、 8 - アミノオクタン酸 (5 7 6 mg 、 3 . 6 2 mmol) 、 DMA P (4 8 6 mg 、 3 . 9 8 mmol) 、 および D I E A (1 . 9 0 mL 、 1 0 . 8 5 mmol) の 1 7 mL のピリジン中溶液をアルゴン下、70 で終夜加熱し、減圧下で濃縮し、分取 H P L C で精製して、表題化合物 (6 6 8 mg 、 2 . 2 0 mmol 、 6 1 %) を得た。LCMS : $t_R = 0.63$ 分 ; $m/z = 304.2 [M+H]^+$ 。

40

【化 3 1 4】



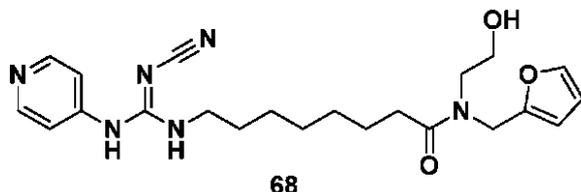
【 1 0 0 5】

50

(実施例 67)

(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)メチル)-N-メチルオクタンアミド(67): 化合物31の方法に従い表題化合物を化合物66および(1-(メチルアミノ)-メチル)シクロペンチル)メタノールから調製した。LCMS: $t_R = 0.92$ 分; $m/z = 429.3$ [M+H]⁺。

【化315】



10

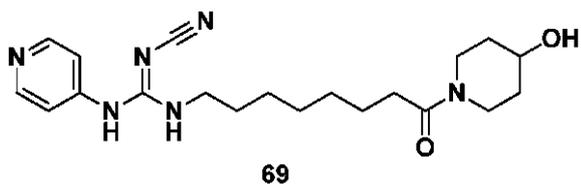
【1006】

(実施例 68)

(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-(フラン-2-イルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)オクタンアミド(68): 化合物31の方法に従い、表題化合物を化合物66および2-(フラン-2-イルメチル)アミノ)エタン-1-オールから調製した。LCMS: $t_R = 0.79$ 分; $m/z = 427.3$ [M+H]⁺。

20

【化316】



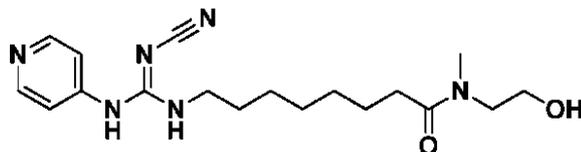
【1007】

(実施例 69)

(E)-2-シアノ-1-(8-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-8-オキソオクチル)-3-(ピリジン-4-イル)グアニジン(69): 化合物31の方法に従い表題化合物を化合物66およびピペリジン-4-オールから調製した。LCMS: $t_R = 0.95$ 分; $m/z = 387.3$ [M+H]⁺。

30

【化317】



【1008】

(実施例 70)

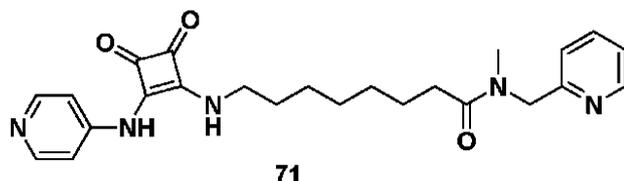
(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルオクタンアミド(70):

40

【1009】

化合物66の方法で、表題化合物を化合物63および(Z)-N'-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)メチルスルファニルメタンイミドアミドから調製した。LCMS: $t_R = 0.66$ 分; $m/z = 361.4$ [M+H]⁺。

【化 3 1 8】



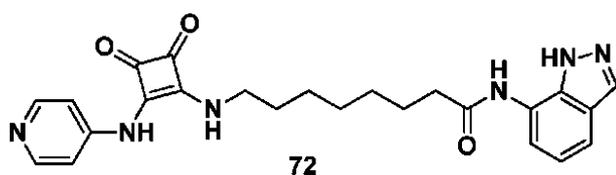
【1 0 1 0】

(実施例 7 1)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) オクタンアミド (7 1) : 化合物 5 7 を出発酸として使用して、化合物 3 1 のカップリング方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.63$ 分 ; $m/z = 436.28 [M+H]^+$ 。

10

【化 3 1 9】



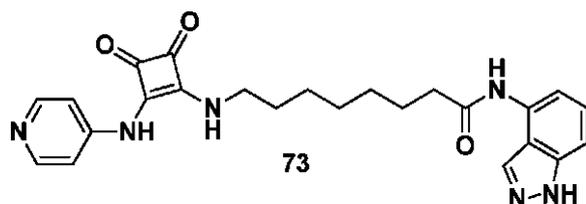
【1 0 1 1】

(実施例 7 2)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - (1 H - インダゾール - 7 - イル) オクタンアミド (7 2) : 化合物 5 7 を出発酸として使用して、化合物 3 1 のカップリング方法に従い表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.80$ 分 ; $m/z = 447.26 [M+H]^+$ 。

20

【化 3 2 0】



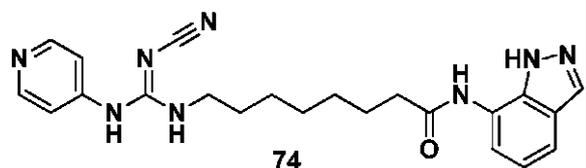
30

【1 0 1 2】

(実施例 7 3)

8 - ((3 , 4 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - N - (1 H - インダゾール - 4 - イル) オクタンアミド (7 3) : 化合物 5 7 を出発酸として使用して、化合物 3 1 のカップリング方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.76$ 分 ; $m/z = 447.26 [M+H]^+$ 。

【化 3 2 1】



40

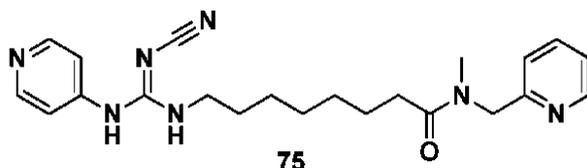
【1 0 1 3】

(実施例 7 4)

(E) - 8 - (2 - シアノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジノ) - N - (1 H - インダゾール - 7 - イル) オクタンアミド (7 4) : 化合物 6 6 を出発酸として使用して、化合物 3 1 のカップリング方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS : $t_R = 0.82$ 分 ; $m/z = 419.26 [M+H]^+$ 。

50

【化 3 2 2】



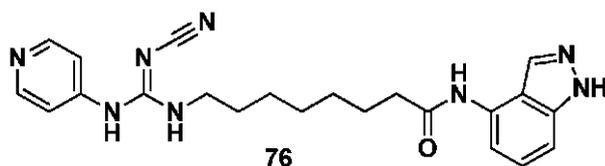
【1014】

(実施例 75)

(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)オクタンアミド(75): 化合物 66 を出発酸として使用して、化合物 31 のカップリング方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.65$ 分; $m/z = 408.29 [M+H]^+$ 。

10

【化 3 2 3】



【1015】

(実施例 76)

(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-(1H-インダゾール-4-イル)オクタンアミド(76): 出発酸として化合物 66 を使用して、化合物 31 をカップリングする方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.77$ 分; $m/z = 419.26 [M+H]^+$ 。

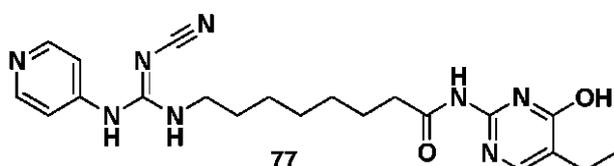
20

【1016】

(実施例 77)

(E)-8-(2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジノ)-N-(5-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)オクタンアミド(77):

【化 3 2 4】



30

【1017】

化合物 66 を出発酸として使用して、化合物 31 をカップリングする方法に従い表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.75$ 分; $m/z = 425.27 [M+H]^+$ 。

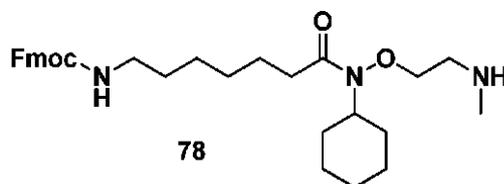
【1018】

(実施例 78)

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(7-(シクロヘキシル(2-(メチルアミノ)-エトキシ)アミノ)-7-オキソヘプチル)カルバメート(78):

40

【化 3 2 5】



【1019】

化合物 32 の脱保護方法に従い、表題化合物を化合物 46 から調製した。LCMS: $t_R = 1.18$ 分; $m/z = 522.30 [M+H]^+$ 。

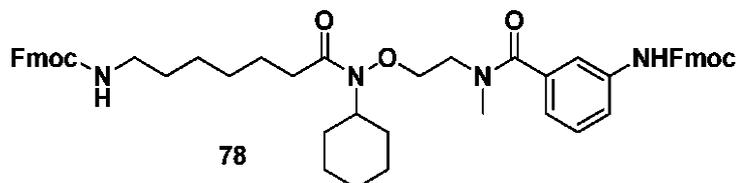
50

【1020】

(実施例79)

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(7-(2-(3-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-N-メチルベンズアミド)エトキシ(シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソヘプチル)カルバメート(79)：

【化326】



10

【1021】

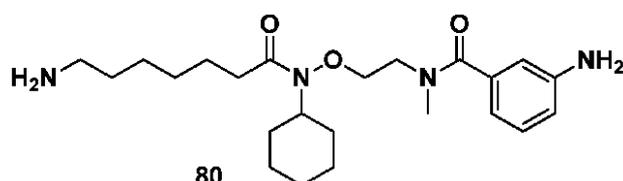
化合物31の方法に従い、表題化合物を化合物78から調製した。LCMS： $t_R = 1.82$ 分； $m/z = 864.41 [M+H]^+$ 。

【1022】

(実施例80)

3-アミノ-N-(2-(7-アミノ-N-シクロヘキシルヘプタンアミド)オキシ)エチル)-N-メチルベンズアミド(80)：

【化327】



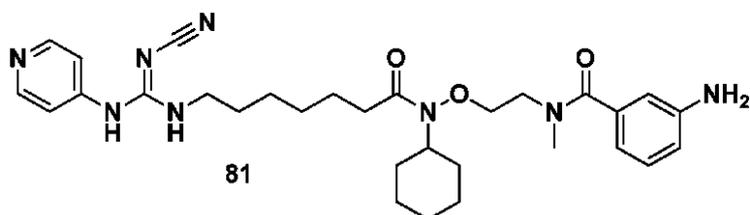
20

【1023】

化合物79(42.0mg、0.049mmol)をDMF中の1mLの2%ピペリジン中に溶解させ、室温で1時間撹拌した。生成物を分取HPLCで精製して、表題化合物(27.9mg、0.043mmol、88%)を得た。LCMS： $t_R = 0.77$ 分； $m/z = 419.27 [M+H]^+$ 。

【1024】

【化328】



30

【1025】

(実施例81)

(E)-3-アミノ-N-(1-シアノ-11-シクロヘキシル-10-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-12-オキサ-1,3,11-トリアザテトラデカ-1-エン-14-イル)-N-メチルベンズアミド(81)：化合物66の方法に従い、表題化合物を化合物80から調製した。LCMS： $t_R = 0.86$ 分； $m/z = 563.30 [M+H]^+$ 。

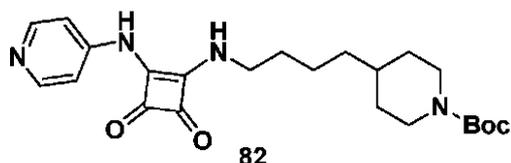
40

【1026】

(実施例82)

tert-ブチル4-(4-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(82)：

【化329】

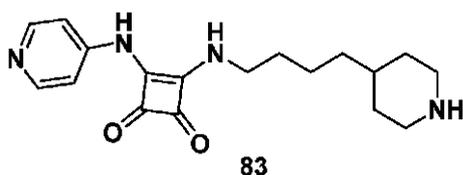


【1027】

化合物53の方法に従い、表題化合物を *tert*-ブチル4-(4-アミノブチル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび3-エトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオンから調製した。LCMS: $t_R = 1.00$ 分; $m/z = 429.17 [M+H]^+$ 。

10

【化330】



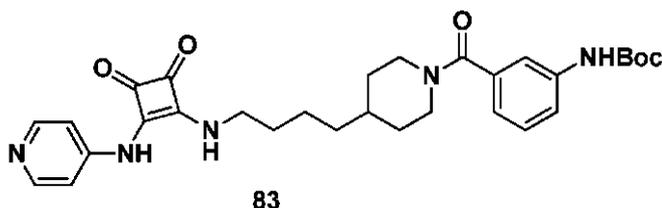
【1028】

(実施例82)

3-(4-(4-(ピペリジン-4-イル)ブチル)アミノ)-4-(ピリジン-4-イルアミノ)-シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(83): 化合物32の脱保護方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.41$ 分; $m/z = 329.17 [M+H]^+$ 。

20

【化331】



30

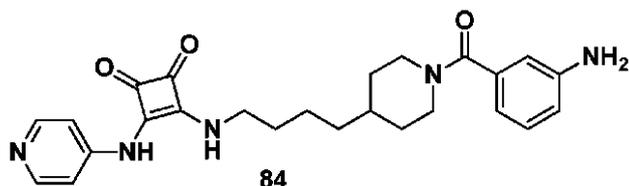
【1029】

(実施例83)

tert-ブチル(3-(4-(4-(3,4-ジオキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ブチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)カルバメートジオン(83): 化合物33の凝縮方法に従い、表題化合物を化合物82および3-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸から調製した。LCMS: $t_R = 1.00$ 分; $m/z = 548.24 [M+H]^+$ 。¹HNMR (400 MHz, CD₃OD,): 1.05-1.26 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 3H), 1.84 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 12.0$ Hz, 2.2 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H)。

40

【化 3 3 2】



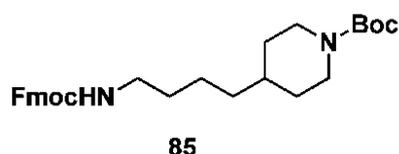
【1030】

(実施例 84)

3 - ((4 - (1 - (3 - アミノベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ブチル) アミノ)
 - 4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (84) :
 化合物 3 2 の脱保護方法に従い、表題化合物を化合物から調製した。LCMS : $t_R = 0$
 . 68 分 ; $m/z = 448 . 20 [M + H]^+$ 。

10

【化 3 3 3】



【1031】

(実施例 85)

tert - ブチル 4 - (4 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニ
 ル) アミノ) - ブチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (85) : tert - ブチル
 4 - (4 - アミノブチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (47 . 2 mg , 0 . 18
 mmol) を 3 mL の重曹飽和溶液および 1 . 5 mL のジオキサン中に溶解させ、Fmoc
 - Cl (71 . 4 mg , 0 . 28 mmol) の 1 . 5 mL ジオキサン中溶液を 0 でゆ
 っくりと加えた。反応混合物をアルゴン下で終夜周辺温度に温めておき、次いで、EtO
 Ac と 1 M HCl との間で分割し、有機層をブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥
 させ、濾過し、減圧下で濃縮した。0 ~ 50 % の MeOH / CH₂Cl₂ の勾配を使用し
 たシリカゲルクロマトグラフィーを介して、粗生成物を精製して、表題化合物 (74 mg
 , 0 . 16 mmol , 84 %) を得た。LCMS : $t_R = 1 . 76$ 分 ; $m/z = 501 .$
 23 [M + Na]⁺。

20

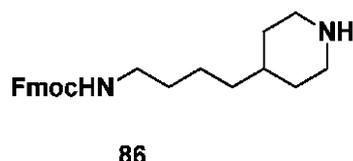
30

【1032】

(実施例 86)

(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (4 - (ピペリジン - 4 - イル) ブチル) カルバ
 メート (86) :

【化 3 3 4】



40

【1033】

化合物 3 2 の脱保護方法に従い、表題化合物を化合物 8 6 から調製した。LCMS : $t_R = 1 . 69$
 分 ; $m/z = 379 . 18 [M + H]^+$ 。

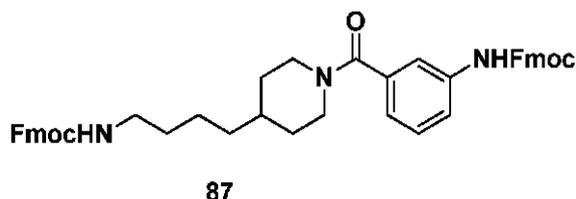
【1034】

(実施例 87)

(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (3 - (4 - (4 - (((9 H - フルオレン -
 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) ブチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェ
 ニル) カルバメート (87)

50

【化335】

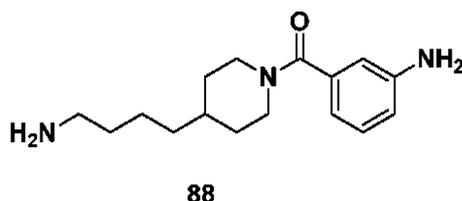


【1035】

化合物31の凝縮方法に従い、表題化合物を化合物86および3-(4-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)安息香酸から調製した。LCMS: $t_R = 1.91$ 分; $m/z = 720.49$ [M+H]⁺。

10

【化336】



【1036】

(実施例88)

20

(4-(4-アミノブチル)ピペリジン-1-イル)(3-アミノフェニル)メタノン(97): 化合物80の脱保護方法に従い、表題化合物を調製した。LCMS: $t_R = 0.76$ 分; $m/z = 276.24$ [M+H]⁺。¹HNMR (400 MHz, CD₃OD,): 1.05-1.27 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

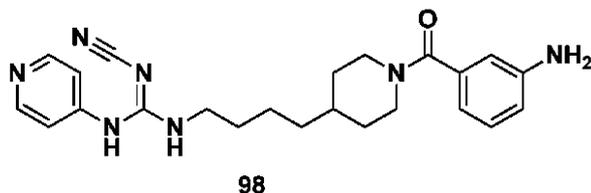
【1037】

(実施例89)

30

(Z)-1-(4-(1-(3-アミノベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブチル)-2-シアノ-3-(ピリジン-4-イル)グアニジン(98):

【化337】



【1038】

40

化合物66の方法に従い、表題化合物を化合物88および(Z)-N'-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)メチルスルファニルメタンイミドアミドから調製した。LCMS: $t_R = 1.02$ 分; $m/z = 420.42$ [M+H]⁺。

【1039】

(実施例89)

NAMPTi化合物の結合および細胞毒性。リガンド薬物コンジュゲートの四級化NAMPT薬物単位に対応する、またはリガンド薬物コンジュゲートの四級化NAMPT薬物単位として組み込まれたNAMPTi化合物を、一般的方法セクションに記載されるように、蛍光偏光法アッセイを使用して、酵素としての能力があるNAMPTホモ二量体への結合について、およびCellTiter-Glo(商標)アッセイを使用して細胞毒性

50

について評価した。それらアッセイの結果が表 1 に提示されている。

【 1 0 4 0 】

表1: 精製されたNAMPTへの結合に対する蛍光偏光法(FP)アッセイおよび細胞毒性(CellTiter-Glo)アッセイにおける、放出されたNAMPTi化合物に対するIC₅₀値(nM)

【表 1】

表1: 精製されたNAMPTへの結合に対する蛍光偏光法(FP)アッセイおよび細胞毒性(CellTiter-Glo)アッセイにおける、放出されたNAMPTi化合物に対するIC₅₀値(nM)

リンカー ID	NAMPTi ID	FP アッセイ (IC ₅₀ , nM)	CellTiter-Glo アッセイ (IC ₅₀ , nM)			
			Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2
3, 5, または 8	27	37	9.5	7.3	1.75	5.5
12	28	47		8.5	1.0	8.0
26	29	36		0.78	0.71	1.08

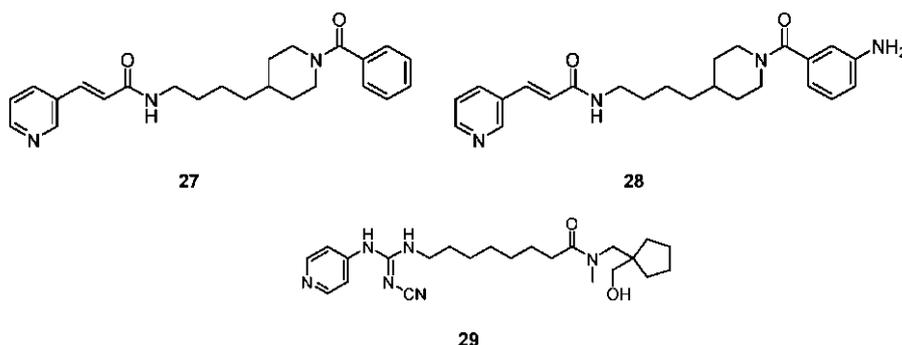
10

【 1 0 4 1 】

Karpas 299 (非ホジキンリンパ腫)、L540cy (ホジキンリンパ腫)、Ramos (パーキットリンパ腫)、HepG2 (肝細胞癌)、Hep3B (肝細胞癌)。

表 1 の N A M P T i 化合物は以下の構造を有する：

【化 3 3 8】



20

【 1 0 4 2 】

(実施例 90)

四級化NAMPTコンジュゲートの調製：

【 1 0 4 3 】

四級化NAMPT薬物単位を有する抗体薬物コンジュゲートは、完全に還元された鎖間のジスルフィド結合システインを有する抗体/マレイミド含有薬物-リンカーでアルキル化されやすい抗体を接触させることにより調製した。ピリジニウムリンカー戦略を使用した代表的なコンジュゲートを、キメラ抗Ag1、キメラAC10(抗CD30)、およびヒト化(抗Ag3)上に調製した。ADCは認識される抗原により特定される。Ag1は抗原遍在的に示され、がん細胞により容易に内在化可能であり、Ag2はcAC10であり、米国特許第8,257,706号により記載されるようにCD30⁺がん細胞を認識し、Ag3は肝細胞癌細胞で優先的に示される抗原である。すべてのADCは、8-薬物/抗体が充填され、サイズ排除クロマトグラフィーによりモノマー性とした。

30

40

【 1 0 4 4 】

(実施例 91)

四級化NAMPTコンジュゲートのin vitro生物学的活性：

【 1 0 4 5 】

コンジュゲートの抗体リガンド単位による選択的結合が可能な抗原を示す様々ながん細胞株に対する細胞毒性について、およびNADを奪うこれらの能力について、NAD-Gloアッセイを使用して、表2(以下)の抗体薬物コンジュゲート(ADC)を試験した。

50

【 1 0 4 6 】

【 表 2 】

表2: 四級化NAMPT薬物単位を有する抗体-薬物コンジュゲートの細胞毒性

ADC ID	NAD 枯渇アッセイ (IC ₅₀ , ng/mL)					
	Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2	Hep3B	JHH-7
Ag1-3		7.0	4.4	11		
Ag2-3	28	78				
Ag2-5	5	30				
Ag2-12	5	11				
Ag2-26	9	19				
Ag3-3					12	34
Ag3-12					11	36

10

【 1 0 4 7 】

Ag1を標的とするコンジュゲートは、試験したすべての細胞株（表2）に対して強い活性を示した。cAC10コンジュゲートはCD30⁺L540cy細胞に対して高活性であるのに対して、Ag3コンジュゲートはAg3⁺Hep3BおよびJHH-7細胞に対して活性があった。cAC10ADCに対する活性は、標的とされるADCに対して他の点では感受性があったCD30-ネガティブ細胞株では観察されず、この構造体の高い度合の免疫学的特異性を示す。

20

【 1 0 4 8 】

(実施例92)

四級化NAMPTコンジュゲートのin vivo生物学的活性:

【 1 0 4 9 】

抗Ag2キメラの抗体cAC10を、抗体1つ当たり8種の薬物を有するADCを提供する、薬物リンカー化合物5(MDPr-GlucQ-FK866)、12(MDPr-GlucQ-6050)および26(MDPr-GlucQ-6553)から調製した。第0日に、腫瘍細胞を動物に移植した。腫瘍は第8日に約100mm³に到達し、次いで単一の1mg/kgの用量(ip)のADCで処理した。処置は、図1に示されている通り、ADCの薬物-リンカーに応じて、異なるレベルの腫瘍成長遅延をもたらした。体重の減少はなく、または毒性の外的徴候も観察されず、処置は十分許容されるものであった。

30

【 図 1 】

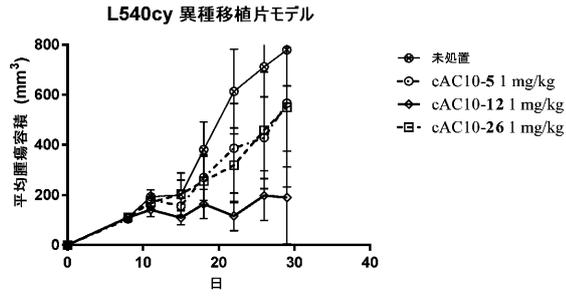


FIGURE 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/030018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K47/68 A61P35/00 C07D401/12 C07H15/203 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07D C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/040684 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]) 17 March 2016 (2016-03-17) claims paragraph [0172] paragraphs [0458] - [0471] -----	1-45
Y	WO 03/097602 A1 (LEO PHARMA AS [DK]; BINDERUP ERNST TORNDAL [DK]) 27 November 2003 (2003-11-27) page 1 - page 5, line 15 -----	1-45
Y	WO 2011/006988 A1 (TOPOTARGET AS [DK]; OLESEN UFFE [DK]; THOUGAARD ANNEMETTE [DK]; SEHEST) 20 January 2011 (2011-01-20) claims 1,9 ----- -/--	1-45
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 June 2018		Date of mailing of the international search report 04/07/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, Wolfgang

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/030018

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2018/075600 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]) 26 April 2018 (2018-04-26) claims	1-45
A	----- AHMED ALOUANE ET AL: "Self-Immolative Spacers: Kinetic Aspects, Structure-Property Relationships, and Applications", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 54, no. 26, 5 June 2015 (2015-06-05), pages 7492-7509, XP055406448, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201500088 the whole document	1-45
A	----- JAIN NARESHKUMAR ET AL: "Current ADC Linker Chemistry", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 32, no. 11, 11 March 2015 (2015-03-11), pages 3526-3540, XP035553874, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1007/S11095-015-1657-7 [retrieved on 2015-03-11] the whole document -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/030018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2016040684 A1	17-03-2016	AU 2015315007 A1	20-04-2017		
		CA 2959424 A1	17-03-2016		
		CN 107108694 A	29-08-2017		
		EA 201790521 A1	30-06-2017		
		EP 3191502 A1	19-07-2017		
		JP 2017530100 A	12-10-2017		
		KR 20170053648 A	16-05-2017		
		SG 11201701311Y A	30-03-2017		
		TW 201625316 A	16-07-2016		
		US 2017247412 A1	31-08-2017		
		WO 2016040684 A1	17-03-2016		
		WO 03097602 A1	27-11-2003	AU 2003223932 A1	02-12-2003
				BR 0309988 A	22-02-2005
CA 2484671 A1	27-11-2003				
CN 1662502 A	31-08-2005				
EP 1507759 A1	23-02-2005				
IS 7563 A	29-11-2004				
JP 2005531560 A	20-10-2005				
KR 20040111626 A	31-12-2004				
MX PA04011324 A	17-02-2005				
US 2006014804 A1	19-01-2006				
WO 03097602 A1	27-11-2003				
WO 2011006988 A1	20-01-2011			CA 2768338 A1	20-01-2011
				EP 2453883 A1	23-05-2012
		JP 2012533530 A	27-12-2012		
		US 2012270900 A1	25-10-2012		
		WO 2011006988 A1	20-01-2011		
WO 2018075600 A1	26-04-2018	NONE			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 493/10	(2006.01)	C 0 7 D 493/10	E	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/4425	(2006.01)	A 6 1 K 31/4425		4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75		
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74		
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08		
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 オリバス, キャサリーン
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー
2 1 8 2 3

(72)発明者 ライオン, ロバート
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー
2 1 8 2 3

(72)発明者 ワン, クン - パーン
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー
2 1 8 2 3

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA01 DA52 DA53 DB19
4C057 BB02 DD01 JJ23
4C063 AA01 BB09 CC12 CC22 CC29 CC75 DD02 DD04 DD10 DD12
EE01 EE05
4C071 AA04 BB01 CC12 EE05 FF06 HH09 JJ01 JJ05 LL01 LL10
4C076 AA95 CC41 EE41 EE59 FF70
4C085 AA25 BB11 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC37 BC42 EA08 GA02 GA07
GA08 MA01 MA04 NA13 ZB26 ZB27 ZC01