

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 6 月 17 日 (2021.6.17)

【公表番号】特表 2020-517599 (P2020-517599A)

【公表日】令和 2 年 6 月 18 日 (2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報 2020-024

【出願番号】特願 2019-555959 (P2019-555959)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 0 7 H 15/203 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 493/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4425 (2006.01)

C 0 7 D 213/75 (2006.01)

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68

C 0 7 H 15/203 C S P

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 31/4545

C 0 7 D 493/10 E

A 6 1 K 31/4425

C 0 7 D 213/75

C 0 7 D 213/74

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/20

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 0 7 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 27 日 (2021.4.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

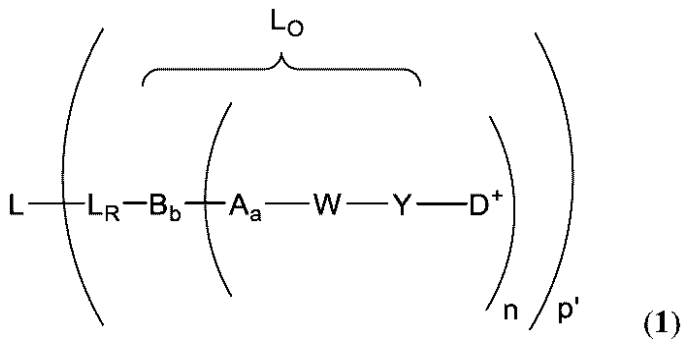
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :
【化 4 6 1】



〔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、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)アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されている酸素原子、硫黄原子または窒素原子を介した、Y へのグリコシド結合を有する炭水化物部分である) のグルクロニド単位であり、
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り、
D⁺ は、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 C₉ ~ C₂₄ ヘテロシクリルの四級化骨格の窒素原子を介して、式 1 の残りに共有結合している四級化 NAMP T 薬物単位であり、
前記四級化 NAMP T 薬物単位 (D⁺) が、一般的構造：
【化 3 4 0】



またはその塩で表され〔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 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、水素結合ドナーまたは受容体官能基で構成されるドナー-受容体単位であり、
I_N は、相互接続単位であり、前記相互接続単位は、-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}、-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}、-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、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、
X¹ は必要に応じて置換されている C₅ ~ C₇ アルキレンであり、
X² は存在しないか、または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₄ 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、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、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、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、もしくはビアリの形態で、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／または必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリの独立して選択される組合せであり、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 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロであり、

L_R は1次リンカーであり、 L_O 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、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 はストレッチャー単位であり、

B は分枝単位であり、

下付き文字 n が 1 の場合、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 の範囲の整数である]

で表される、リガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 2】

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 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

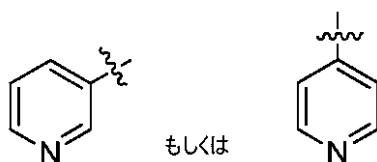
【請求項 3】

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であるか、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 $H_N - DA$ である、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 4】

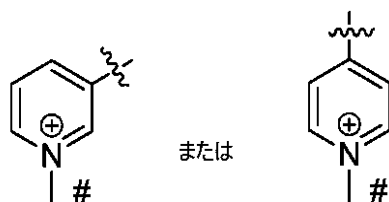
前記 NAMP T ヘッド (H_N) 単位が、：

【化 3 4 1】



またはその塩であり、 H_N^+ が、：

【化 3 4 2】



またはその塩である [式中、

ポンド記号 (#) は、 L_O への共有結合点を示し、

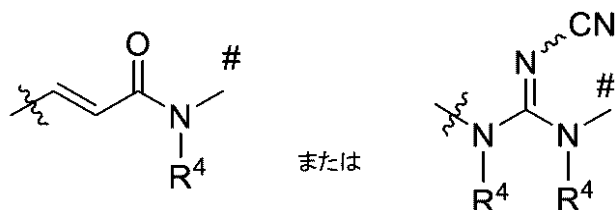
波線は、DA への共有結合部位を示す]、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート

化合物またはその塩。

【請求項 5】

前記ドナー受容体（D A）単位が、 ：

【化 4 6 2】

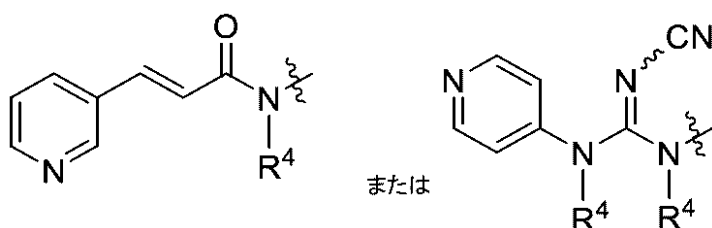


またはその塩である〔式中、各 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、 波線は、 H_N / H_N^+ への共有結合部位を示し、 ポンド記号（#）は I_N への共有結合部位を示す〕、請求項1に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 6】

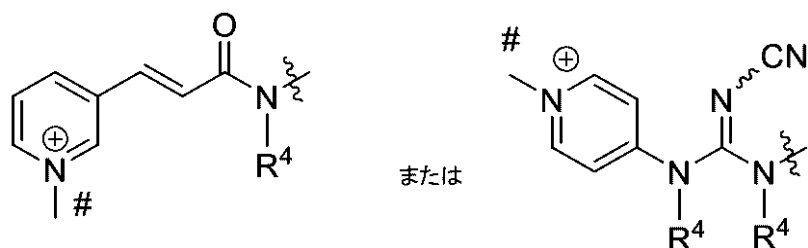
$H_N - D A$ が、 ：

【化 4 6 3】



またはその塩であり、 $H_N^+ - D A$ が、 ：

【化 4 6 4】

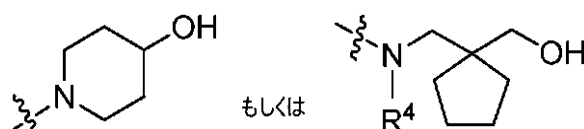


またはその塩である〔式中、
 R^4 は、独立して、水素および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、
ポンド記号（#）は L_O への共有結合点を示し、
波線は I_N への共有結合部位を示す〕、請求項1に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

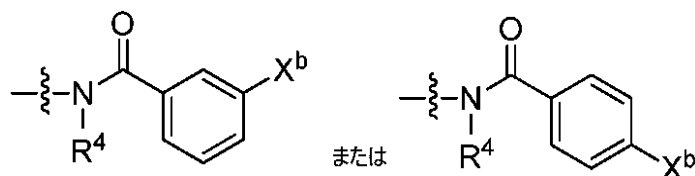
【請求項 7】

前記 N A M P T テール（ T_N ）単位が、 ：

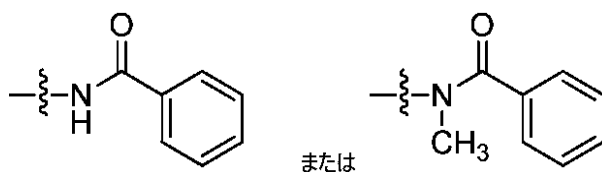
【化 3 4 6】



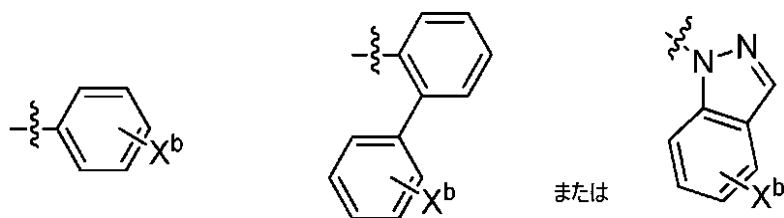
であるか〔式中、
 R^4 は、水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 波線は I_N への共有結合部位を示す〕、
 または前記テール (T_N) 単位が、 :
 【化 3 4 7】



であり〔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 $-NH_2$ 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す〕、 具体的には、前記ベンズアミド部分が、 :
 【化 3 4 8】



であり、前記 $NAMP$ T テール (T_N) 単位が、 それぞれ :
 【化 3 4 9】

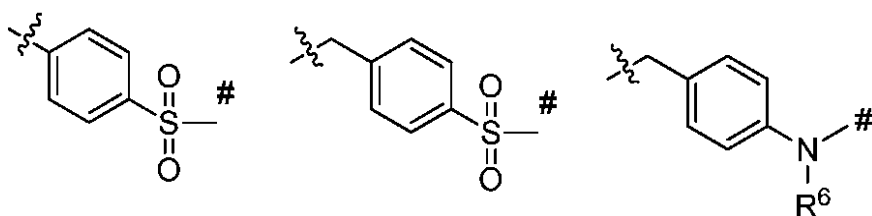


である〔式中、
 X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ であり、
 波線は、 I_N への共有結合部位を示す〕、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

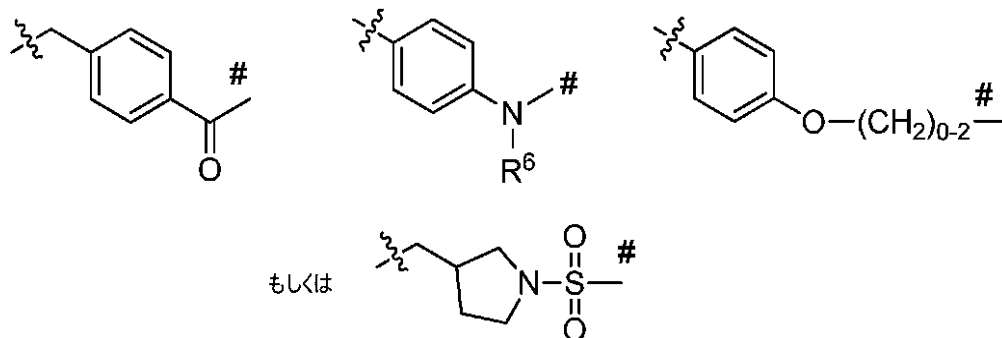
【請求項 8】

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、 :

【化 3 5 0-1】



【化 3 5 0 - 2】



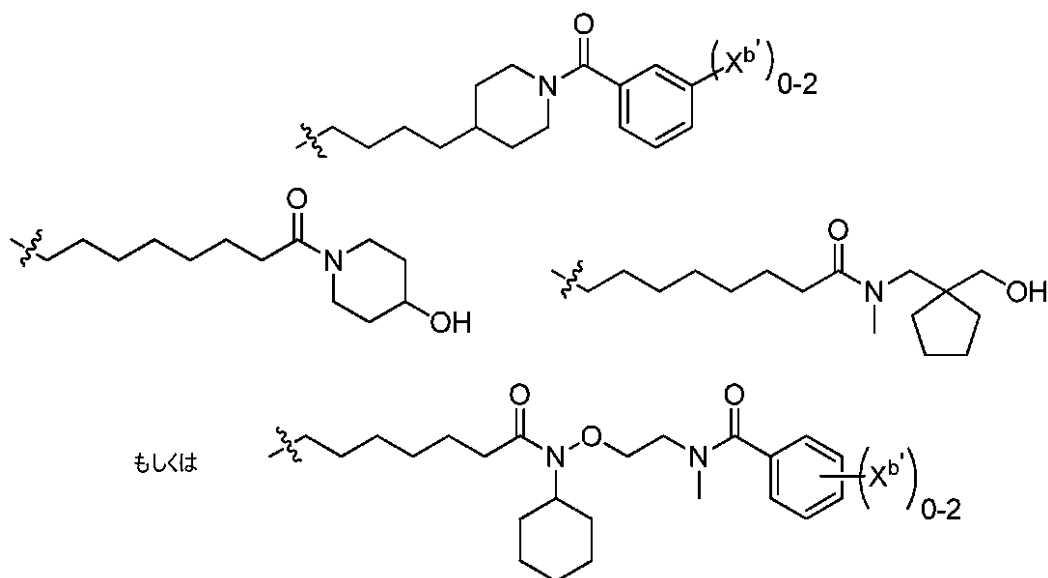
である〔式中、波線は D A への共有結合部位を示し、ポンド記号（#）は T_N への共有結合部位を示し、

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 7 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 9】

- I_N - T_N が、 ：

【化 3 5 1】



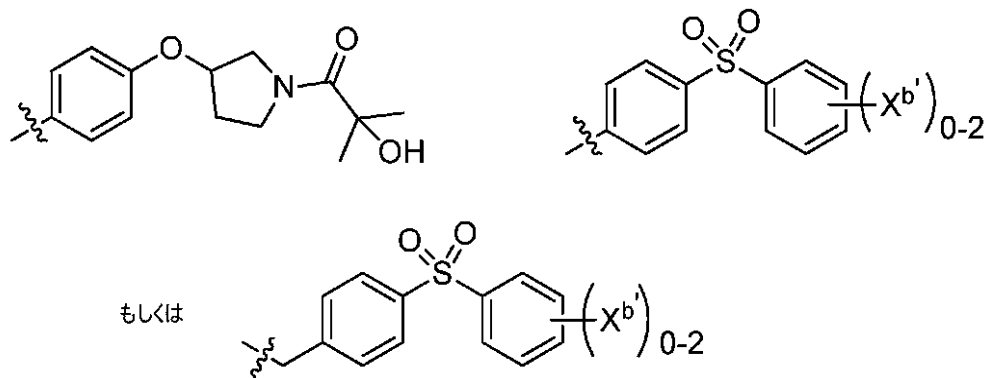
であり〔式中、

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 からなる群から選択され、

波線は D A への共有結合部位を示す〕、または

- I_N - T_N が、 ：

【化 3 5 2】



である〔式中、

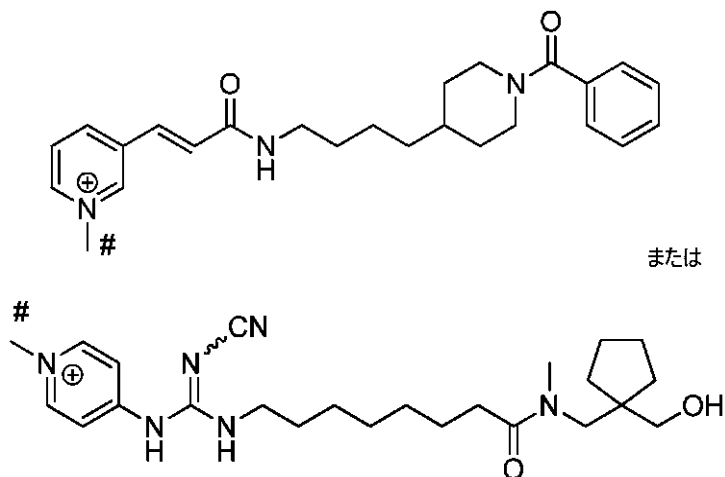
$X^{b'}$ は、存在する場合、 $-OH$ 、 $-NH_2$ およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 $X^{b'}$ の一方は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

波線は DA への共有結合部位を示す〕、請求項 7 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 10】

前記四級化 NAMP T 薬物 (D^+) 単位が、 ：

【化 3 5 3】

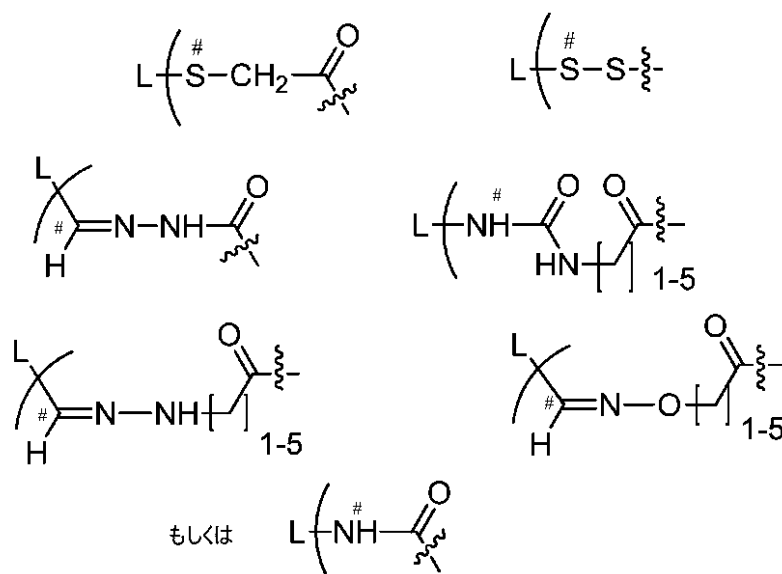


またはその塩である（式中、ポンド記号（#）は L_0 による四級化の部位を示す）、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 11】

$L - (L_R -$ が、 ：

【化 3 5 4】

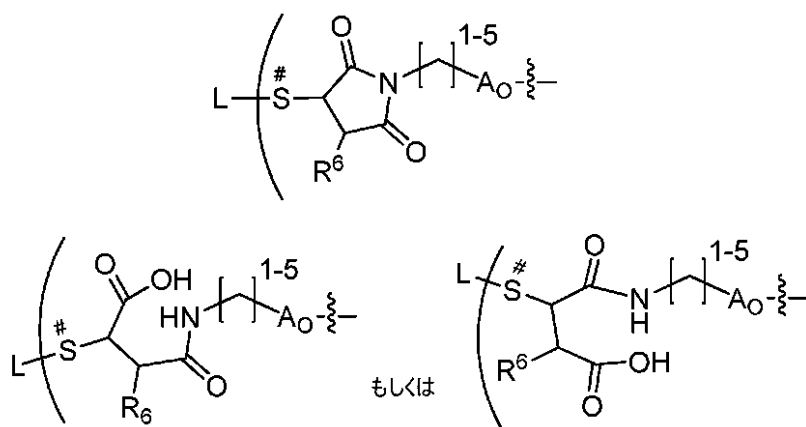


またはその塩であり [式中、

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、、、：

【化 3 5 5】



またはその塩であり [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、

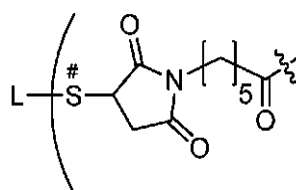
R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、

A_O 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]、

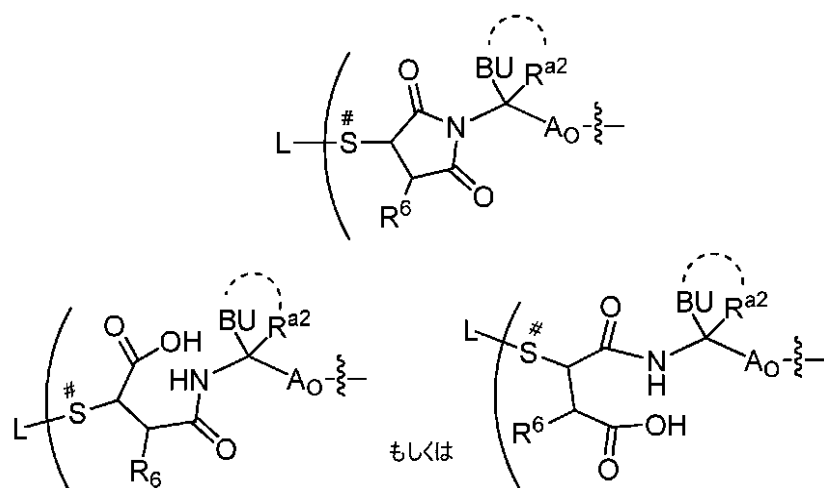
特に構造：

【化 3 5 6】



であり、あるいは L - (L_R - が、、、：

【化 3 5 7】



またはその塩であり〔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、

A_O 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、

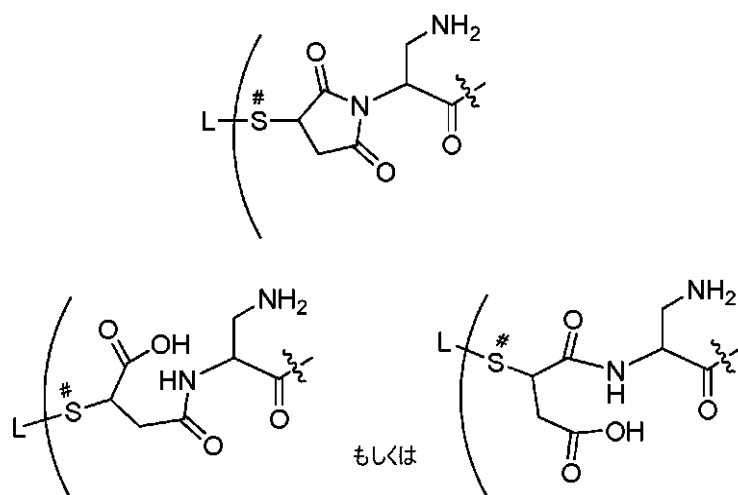
R^{a2} および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒に、BU の第 2 級または第 3 級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されている C₃～C₂₀ ヘテロシクロを規定し、

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〕、

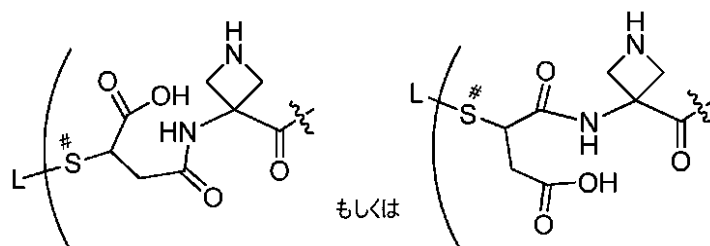
特に構造：

【化 3 5 8】



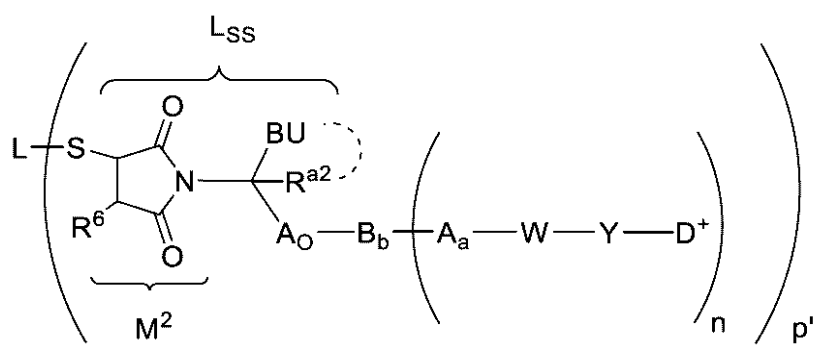
またはその塩であり、あるいは

特に構造：

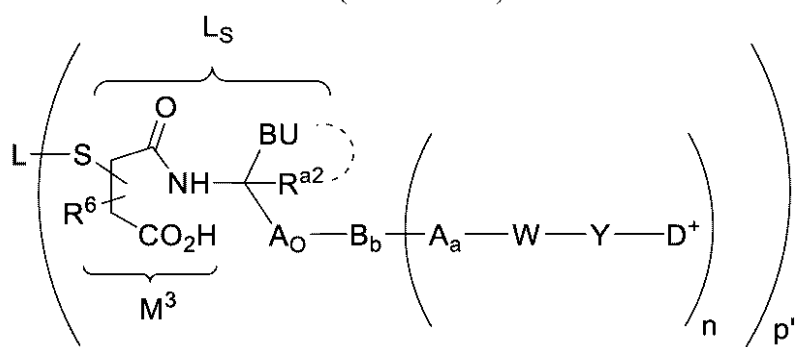
*C(=O)C1(NC(=O)N1C(=O)SS2CCCC2)C3=CC=CC=C3

前記化合物が、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：

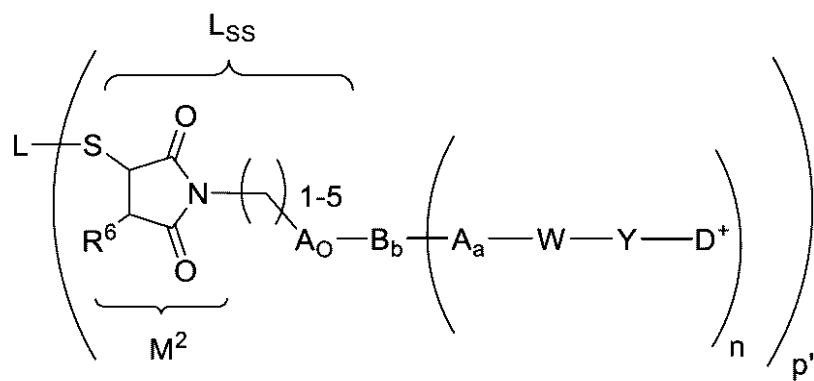
【化 4 6 5 - 1】



(式 1a)

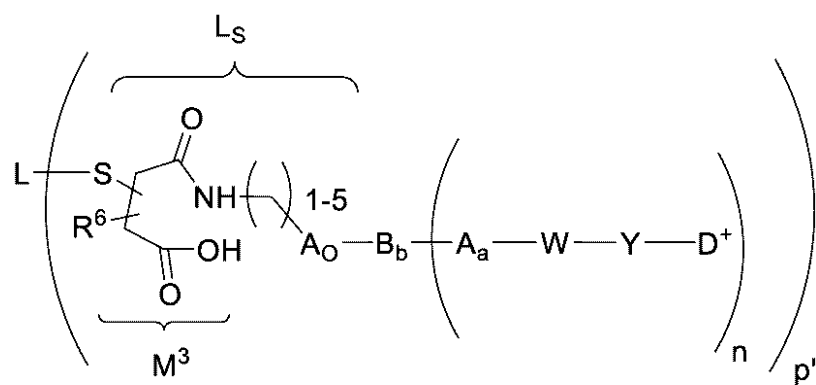


(式 1b)



(式 1c)

【化 4 6 5 - 2】



(式 1d)

またはその塩で表され〔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 (M^3) 部分のカルボン酸官能基に対して α または β の炭素原子に結合しており、

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1 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、

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り、または

W-Yは、式-Y (W') - (式中、 W' は、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)アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されている酸素原子、硫黄原子または窒素原子を介した、Yへのグリコシド結合を有する炭水化物部分である)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、

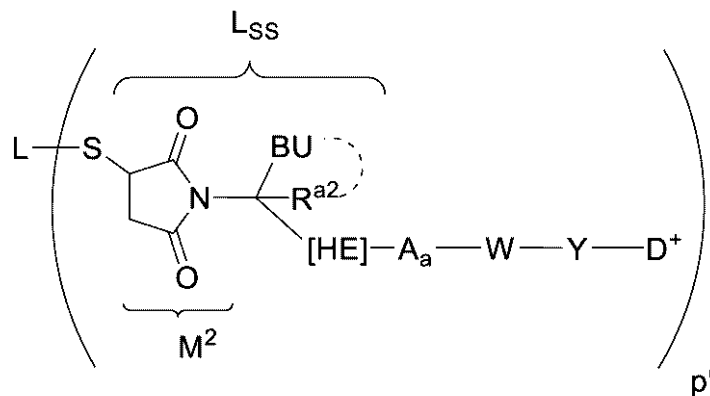
BUは塩基性単位であり、 R^{a2} は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、

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あって、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 $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロを規定し、

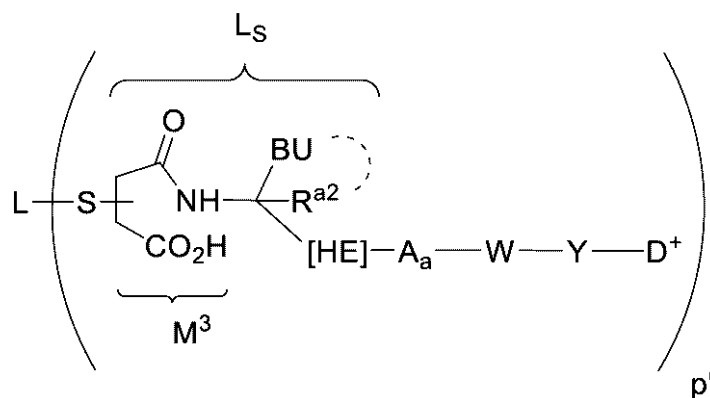
前記非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、前記塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されている〕、

特に、前記化合物が、：

【化 4 6 6】



および/または



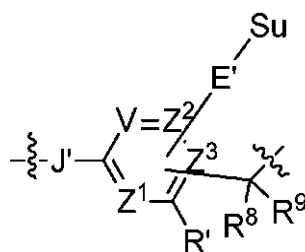
またはその塩であり〔式中、

〔HE〕は、 A_O 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〕、

W-Yが、構造：

【化 3 6 2】



またはその塩を有する式-Y (W')-のグルクロニド単位であり〔式中、Suは、炭水化物部分であり、-E'-は、グリコシド結合の酸素原子であり、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、O、S、またはNH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、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、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、

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 $-E'-Su$ である $=C(R^{2,4})-$ であり、

ただし、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 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、

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 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{20}$ アリール、もしくは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロアリールであり、

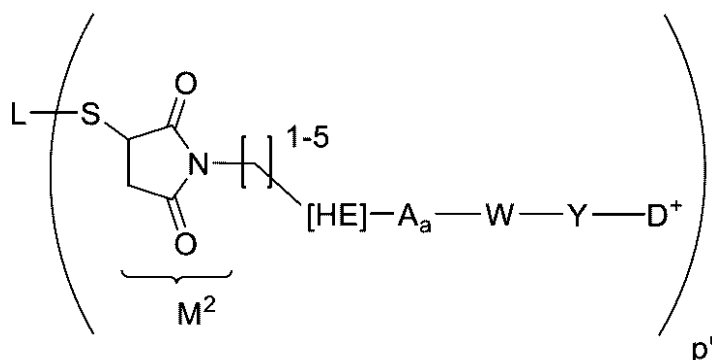
R^8 および R^9 は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ カルボシクロを規定し、

R' は、水素または $-NO_2$ 、または他の電子求引基または $-OC_1 \sim C_6$ アルキル、または他の電子供与基であり、

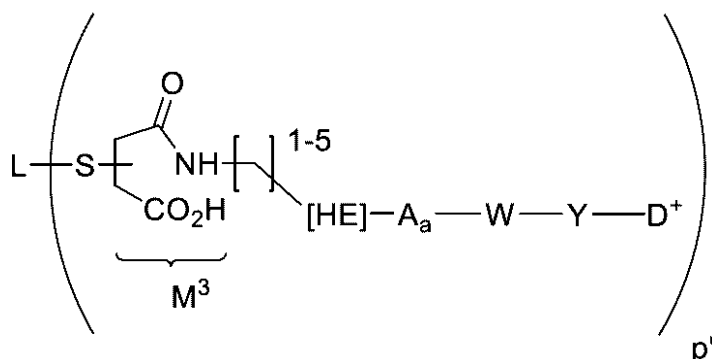
J' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、前記グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_{ss} もしくは L_{s1} 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の D^+ への共有結合部位を示す]、

あるいは特に、前記化合物が、：

【化 467】



および/または



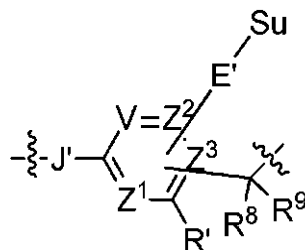
またはその塩であり

[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]、

$W-Y$ が、構造：

【化 3 6 4】



またはその塩を有する式 $-Y(W')$ のグルクロニド単位であり [式中、Su は炭水化物部分であり、 $-E'$ は、グリコシド結合の酸素原子を表し、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、O、S、または NH であり、

V 、 Z^1 、 Z^2 および 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、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 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、ハロゲン、電子求引基、電子供与基、 $-E'-Su$ 、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 $-E'-Su$ 部分が存在するものとし、

V 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の1つは、 R^{24} が $-C(R^8)(R^9)-$ である $=C(R^{24})-$ であり、 V 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の別の1つは、 R^{24} が $-E'-Su$ である $=C(R^{24})-$ であり、

ただし、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 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、

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 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{20}$ アリールもしくは必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロアリールであるか、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 $C_5 \sim C_{20}$ カルボシクロを規定し、

R' は、水素または $-NO_2$ 、または他の電子求引基または $-OC_1 \sim C_6$ アルキル、または他の電子供与基であり、

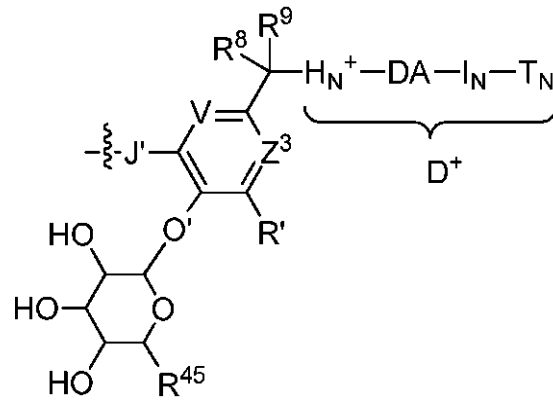
J' に隣接する波線は、下付き文字 a が 1 の場合、前記グルクロニド単位の A への、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_{ss} もしくは L_s 1 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の D^+ への共有結合部位を示す]、

請求項 1 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 1 3】

$W-Y$ が、式 $-Y(W')$ のグルクロニド単位であり、この単位に対して $-Y(W')$ が、：

【化 3 6 5】



またはその塩であり〔式中

R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

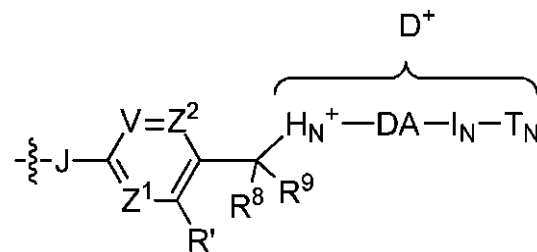
R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

$-O'-$ は、O-グリコシドの酸素ヘテロ原子を表す〕、

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、：

【化 3 6 6】



またはその塩であり〔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、

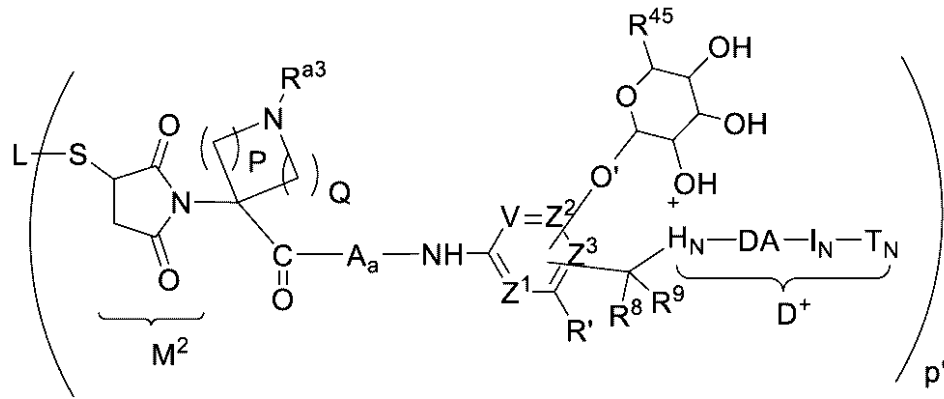
Jは、波線で示されている通り、Wに結合したOまたはNHである〕、請求項 1 2 に記載

のリガンド-薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

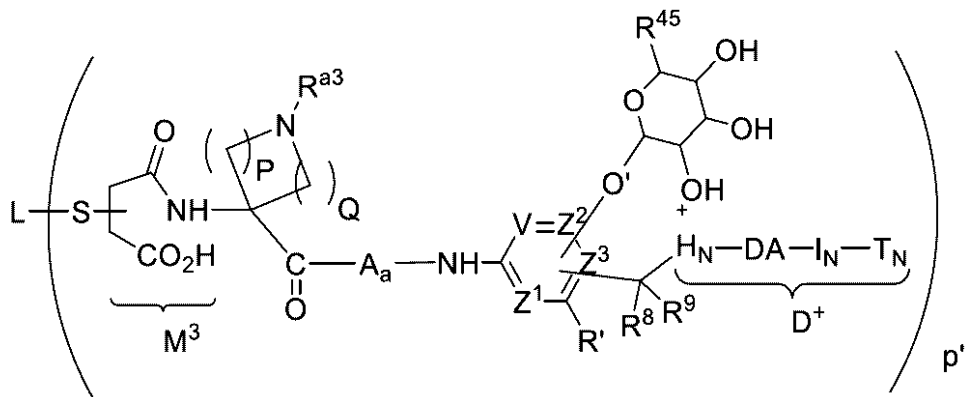
【請求項 1 4】

W-Yが式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位であり、前記化合物が、：

【化 4 6 8】



および/または



またはその塩であり [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 $-\text{NO}_2$ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、

R^{a3} は、 $-\text{H}$ 、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、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- ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール)、または $-\text{R}^{\text{PEG}1}-\text{O}-$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)_{1~36} $-\text{R}^{\text{PEG}2}$ (式中、 $\text{R}^{\text{PEG}1}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、 $\text{R}^{\text{PEG}2}$ は $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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おり、

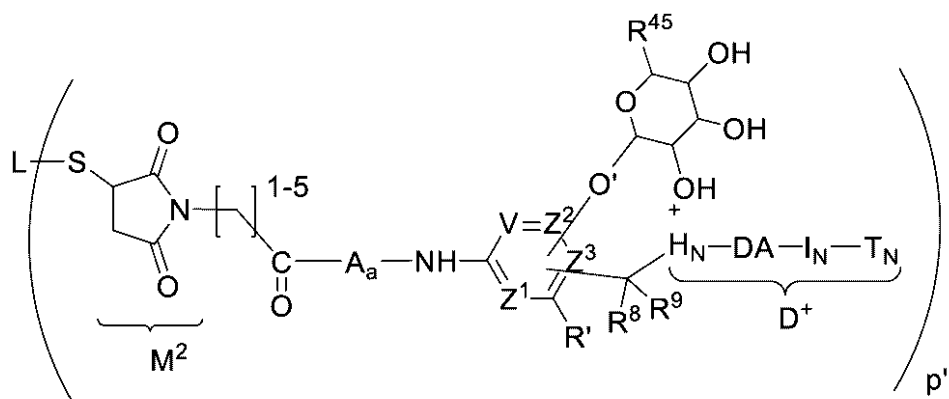
$-\text{O}'-$ は、O-グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、

あるいは、前記化合物が、：

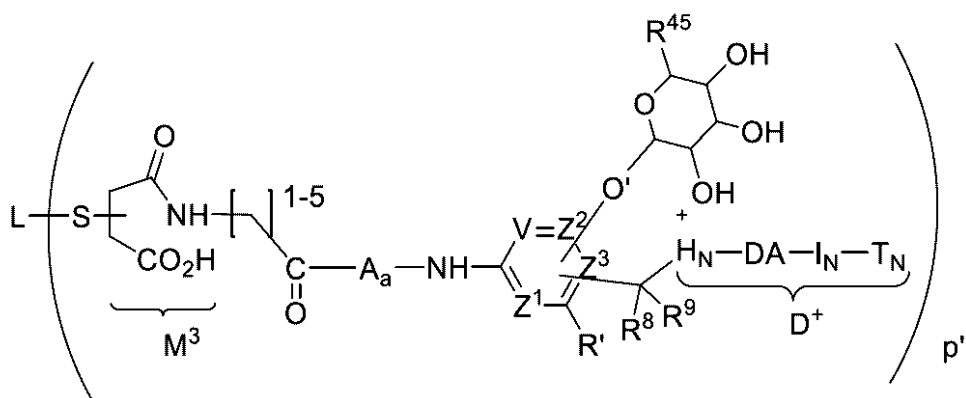
$$\left(\text{L}-\underset{\underbrace{\hspace{1cm}}{\text{M}^2}}{\begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \text{S} \quad | \\ \diagdown \text{C}=\text{N} \\ \diagup \text{O} \end{array}}-\overset{\text{BU}}{\underset{\text{R}^{a2}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{A}_a-\text{NH}-\begin{array}{c} \text{V}=\text{Z}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Z}^1 \quad \text{Z}^3 \end{array}=\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^8 \quad \text{R}^9 \end{array}-\begin{array}{c} \text{O}' \\ | \\ \text{R}^{45} \\ | \\ \text{OH} \\ | \\ \text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}+\underbrace{\text{H}_N-\text{DA}-\text{I}_N-\text{T}_N}_{\text{D}^+} \right)_p$$
$$\left(L-S \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BU}} \\ | \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \right)_p$$

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 0】



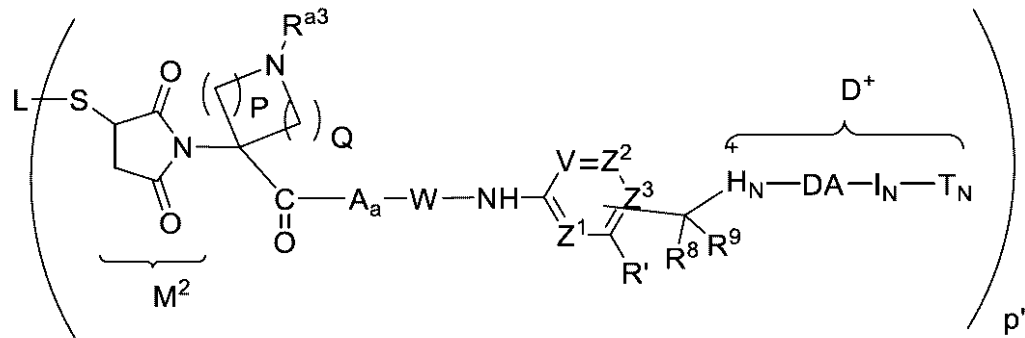
および/または



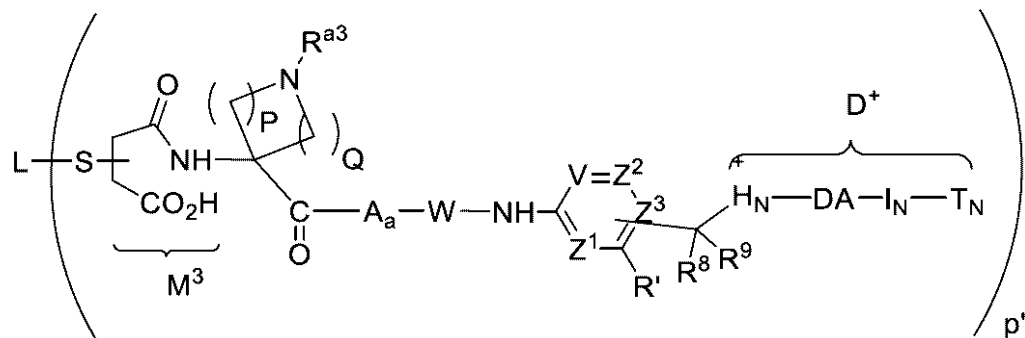
またはその塩であり [式中、

R' は水素または $-\text{NO}_2$ または他の電子求引基であり、R⁴⁵ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、R^{a2} は水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、式中 $-\text{O}'-$ は、O-グリコシド結合の酸素原子を表す]、あるいは、W がペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、：

【化 4 7 1】



および/または

またはその塩であり [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、

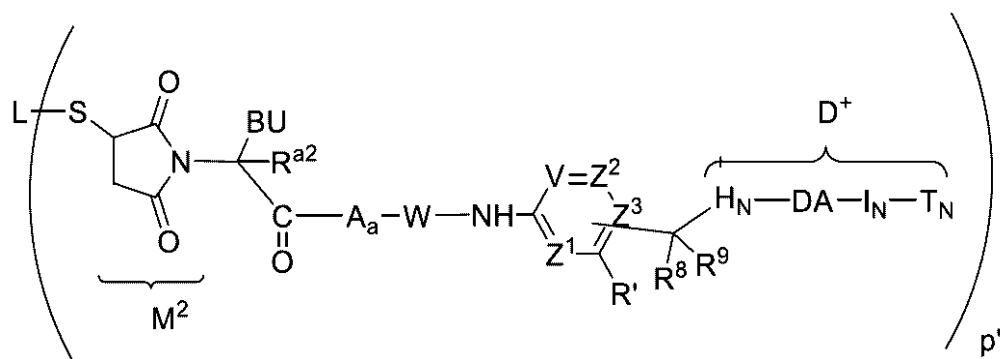
R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a3} は、 $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ 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、

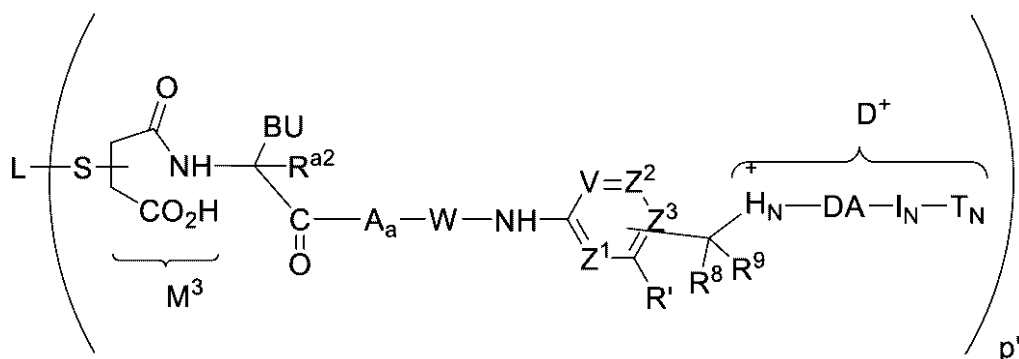
R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]、

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 2】



および/または



またはその塩であり [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、

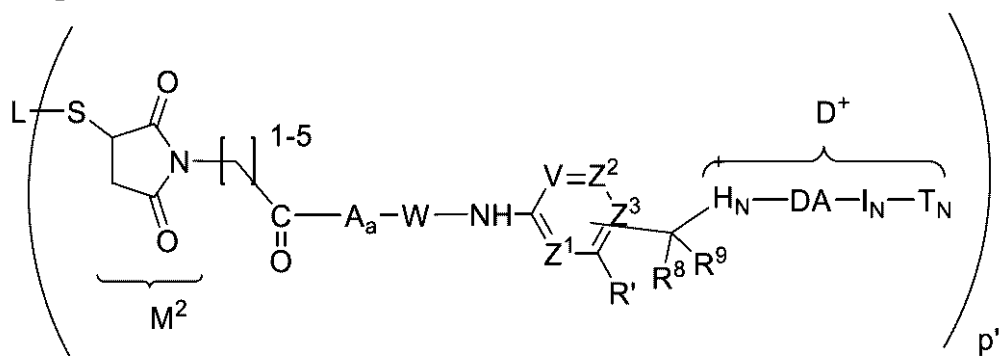
R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

BU は、 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ 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、必要に応じて置換されている ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、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) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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、

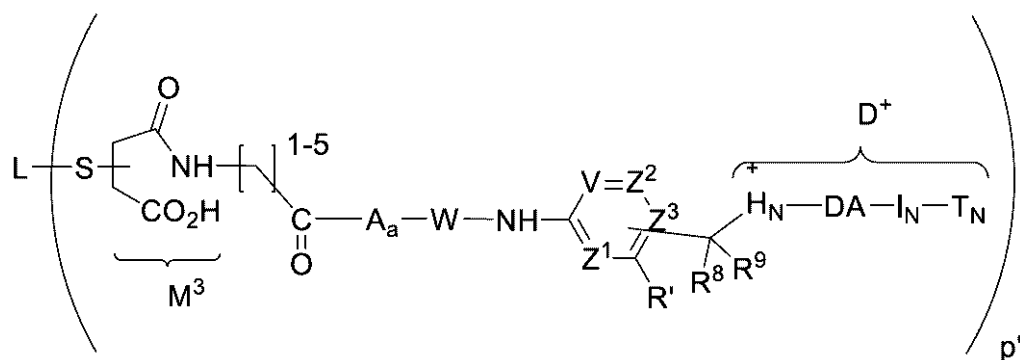
R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 3】



および/または

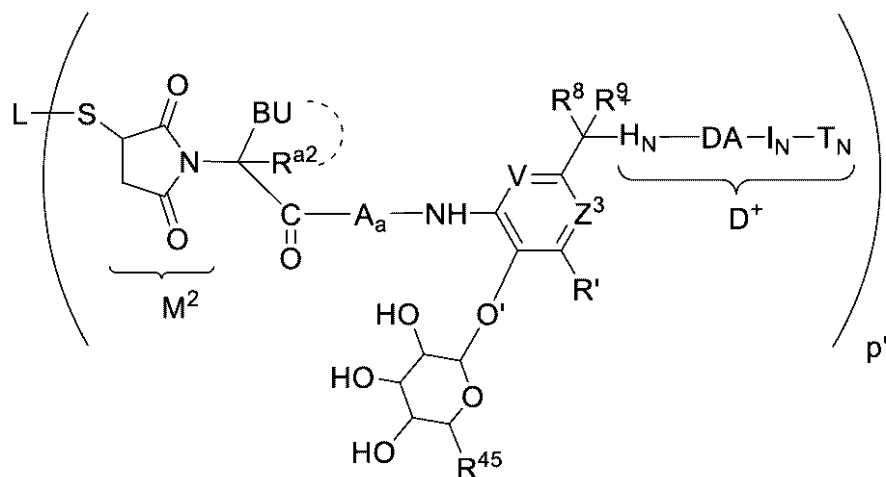


またはその塩であり [式中、

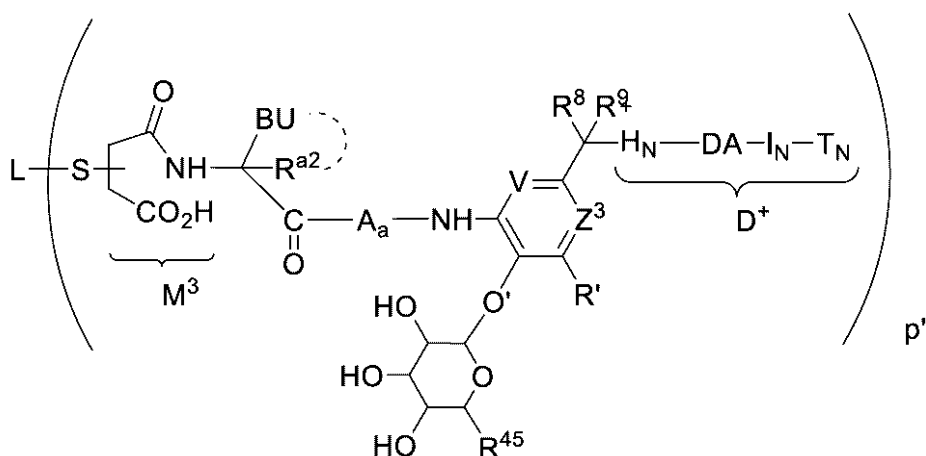
R' は水素または $\text{—OC}_1\text{—C}_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、R^{a2} は水素または $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキルである]、

特に、W—Yが式—Y (W')—のグルクロニド単位であり、前記化合物が、：

【化 4 7 4】



および/または



またはその塩であり〔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、

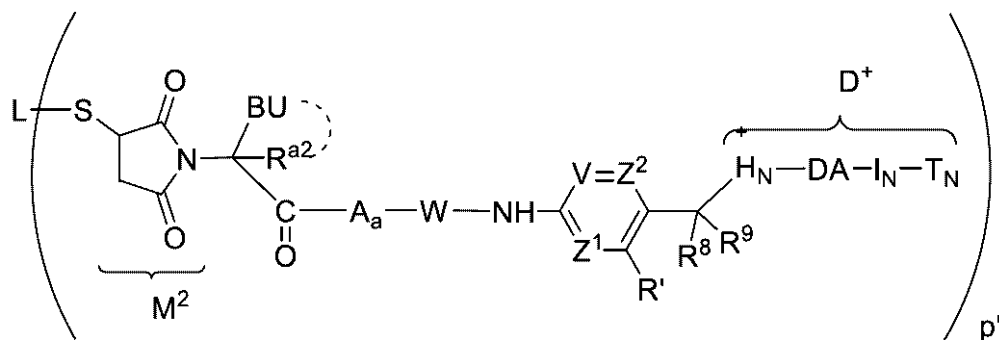
BU は $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換されている ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは必要に応じて置換されている ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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、

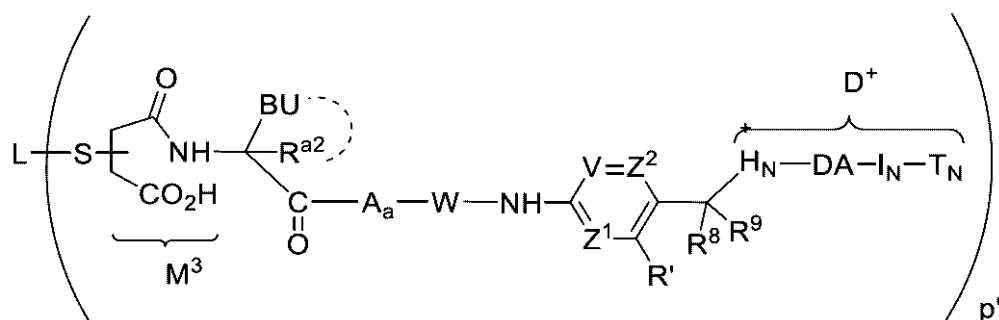
R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されており、 $-O'-$ は、 O -グリコシド結合の酸素原子を表す〕、

あるいは特に W がペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、：

【化 4 7 5】



および/または



またはその塩であり [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、

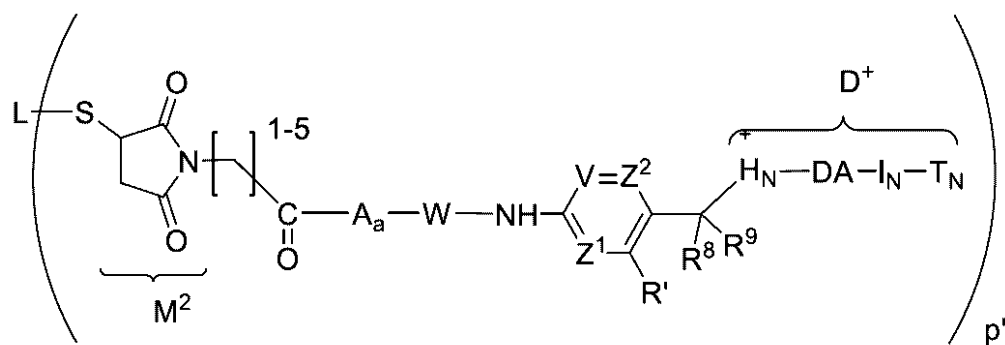
BU は、 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、もしくは必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換されている $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは必要に応じて置換されている $(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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、

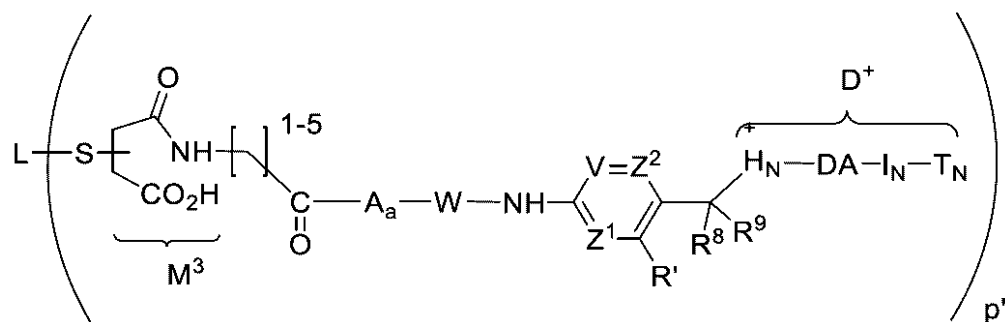
R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 6】



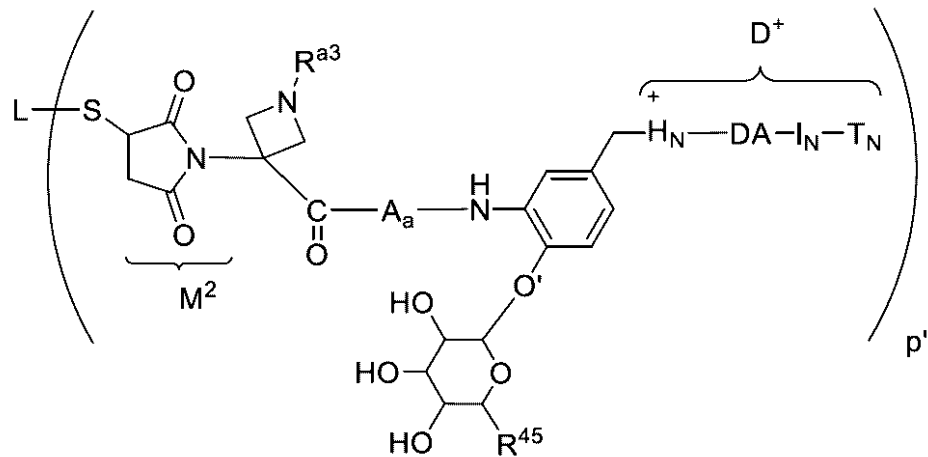
および/または

またはその塩である [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、 $R^{4,5}$ は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ である]、請求項 1 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

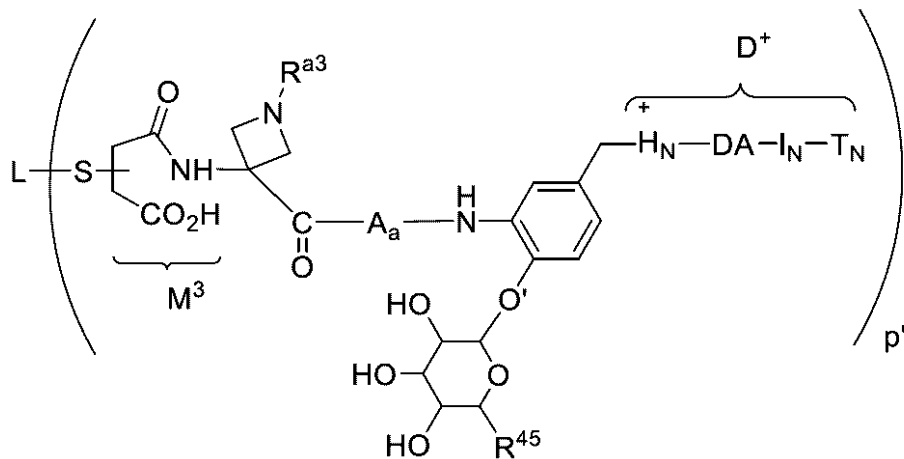
【請求項 1 5】

前記化合物が、：

【化 4 7 7】



および/または



またはその塩であり〔式中、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

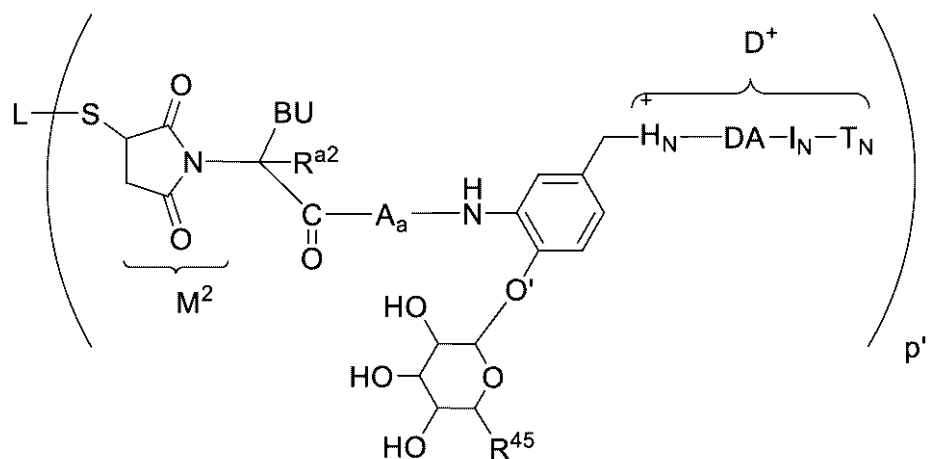
R^{a3} は $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1} - O - (CH_2CH_2O)_{1 \sim 36} - R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、

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、

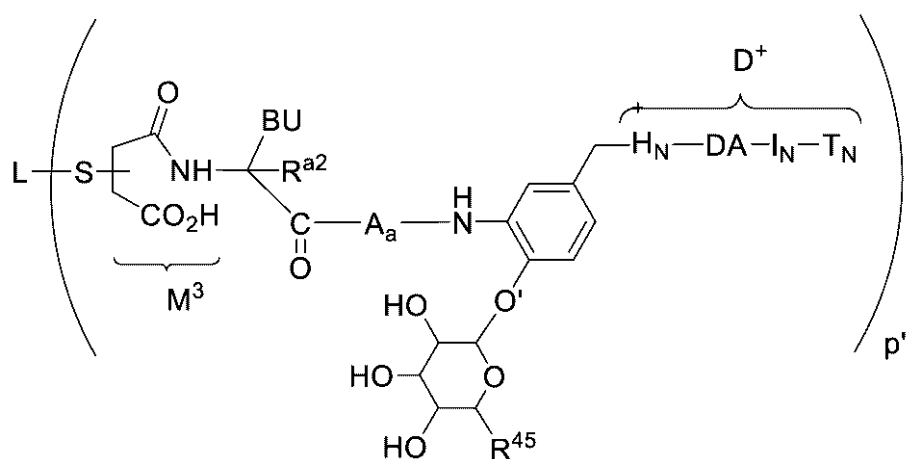
$-O'-$ は、O-グリコシド結合の酸素原子を表す〕、

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 8】

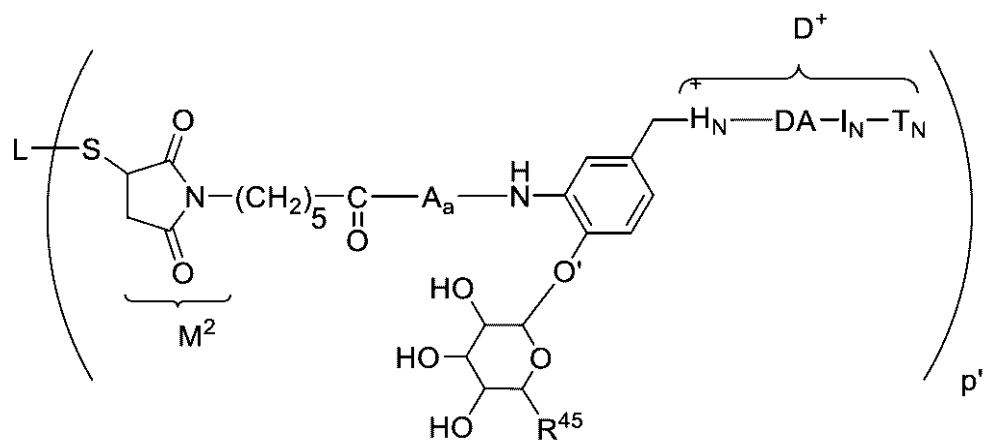


および/または

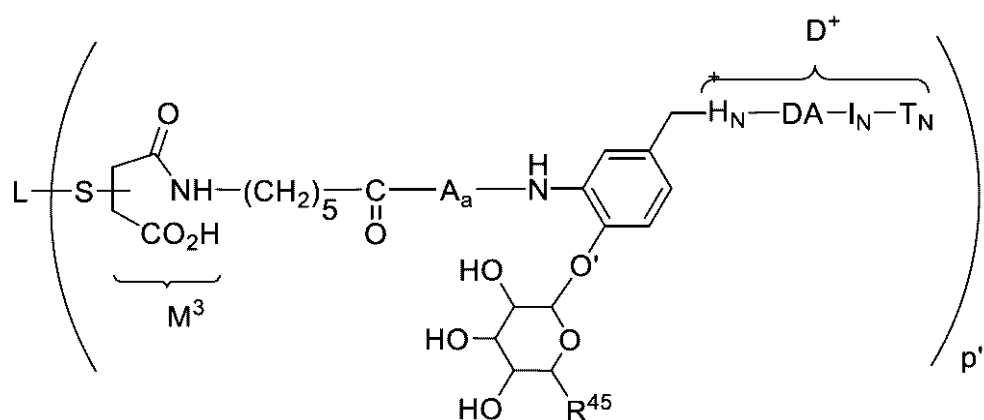


または薬学的に許容されるその塩であり [式中、
 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、
 BU は $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH_3^+$ であり、
 R^{a2} は水素であり、
 $-O'-$ は O -グリコシド結合の酸素原子を表す]、
 あるいは、前記化合物が、：

【化 4 7 9】

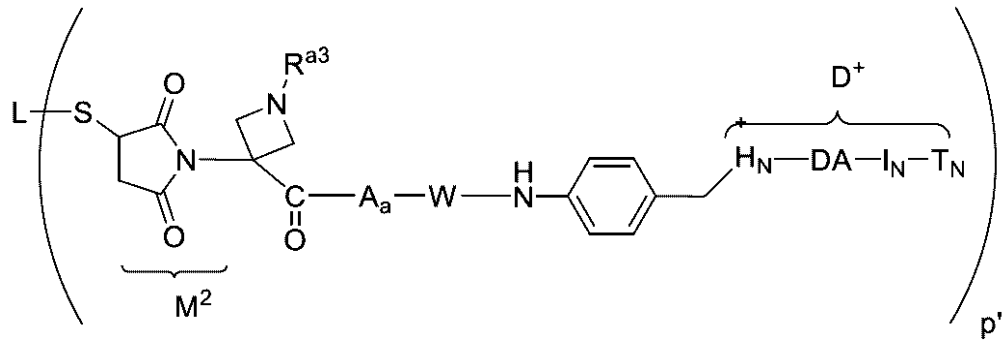


および/または

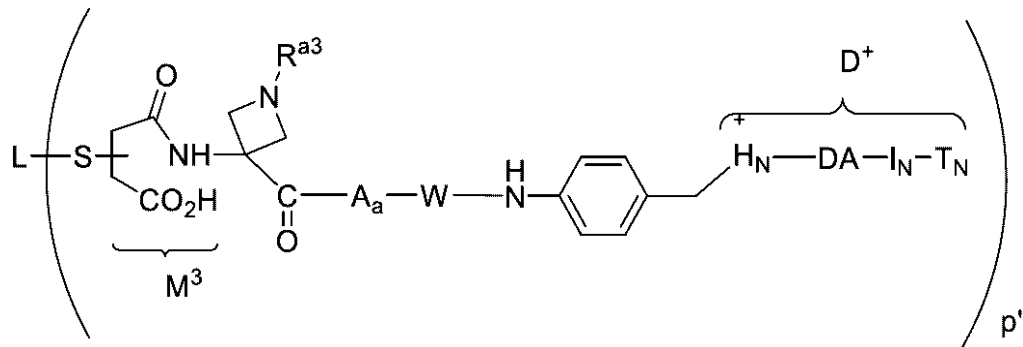


または薬学的に許容されるその塩であり〔式中、
R⁴⁵ は -CH₂OH または -CO₂H であり、
-O'- は、O-グリコシド結合の酸素原子を表す〕、
あるいは、前記化合物が、；

【化 4 8 0】



および/または



またはその塩であり〔式中、

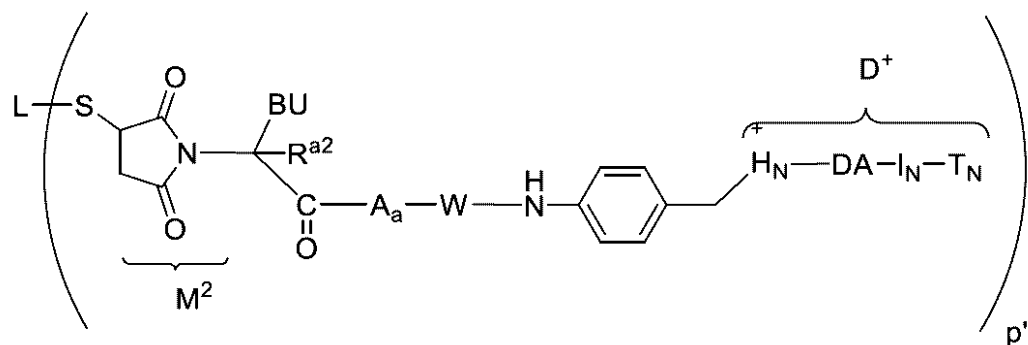
Wはペプチド切断可能単位であり、

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、

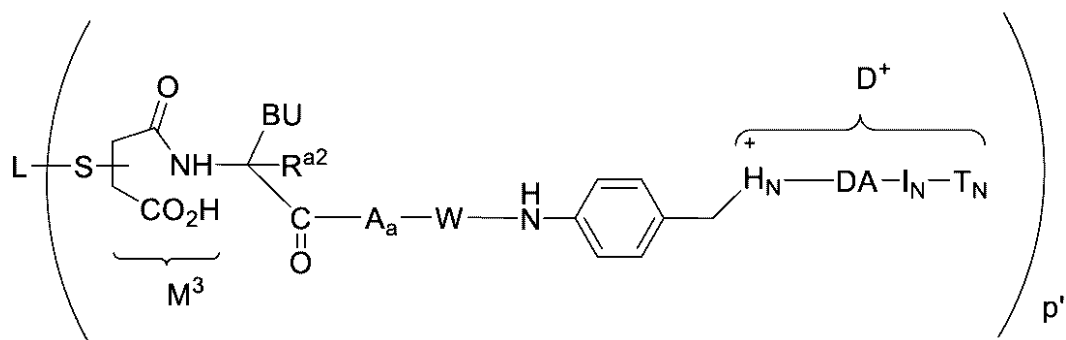
R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 8 1】



および/または



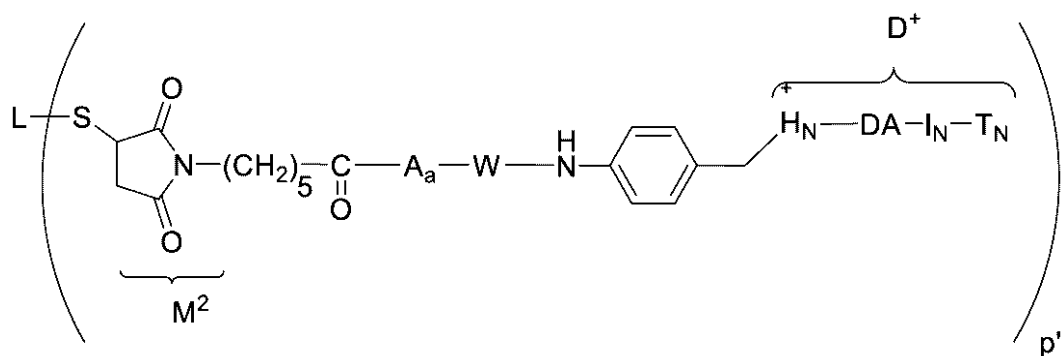
またはその塩であり〔式中、

Wはペプチド切断可能単位であり、

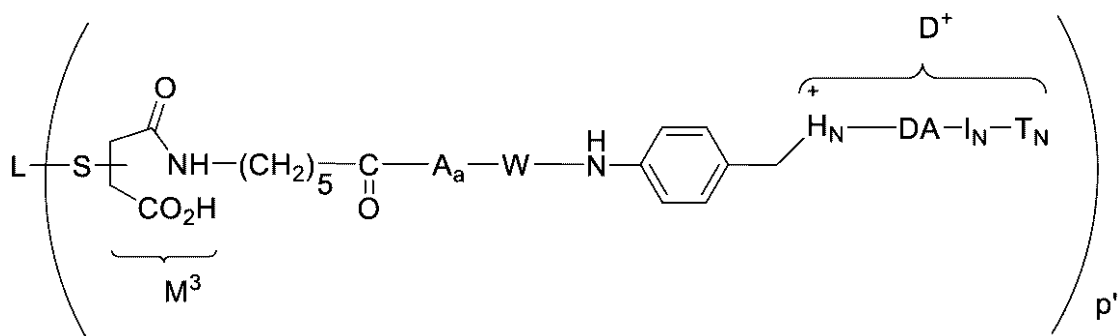
BUは $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$ であり、 $\text{R}^{\text{a}2}$ は水素である〕、

あるいは、前記化合物が、：

【化 4 8 2】

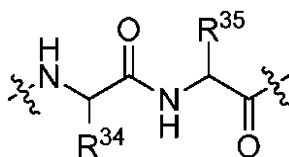


および/または

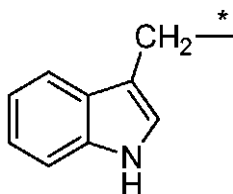


【請求項 16】

【化 3 8 2】

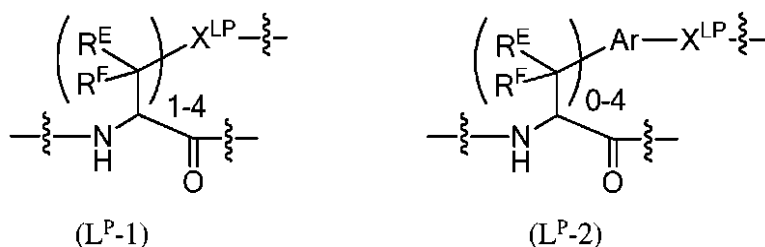


【化 3 8 3】



【請求項 17】

【化 3 8 4】



またはその塩であり〔式中、
X^{L P}は、-O-、-NR^{L P}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(

$=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 、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^{LP} 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^{LP} 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^{LP} は以前に定義された通りであり、

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

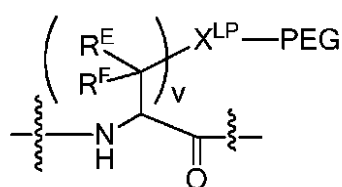
各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択され、

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、

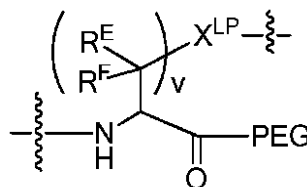
一方の波線は PEG 単位の共有結合部位を示し、他方の波線は前記リガンド薬物コンジュゲート化合物を表す構造内の式 L^P-1 または式 L^P-2 の共有結合を示す]、

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

【化 385】



(L^P-3)



(L^P-4)

またはその塩であり [式中、

下付き文字 v は 1 ～ 4 の範囲の整数であり、

X^{LP} は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 、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^{LP} 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^{LP} 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^{LP} は以前に定義された通りであり、

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

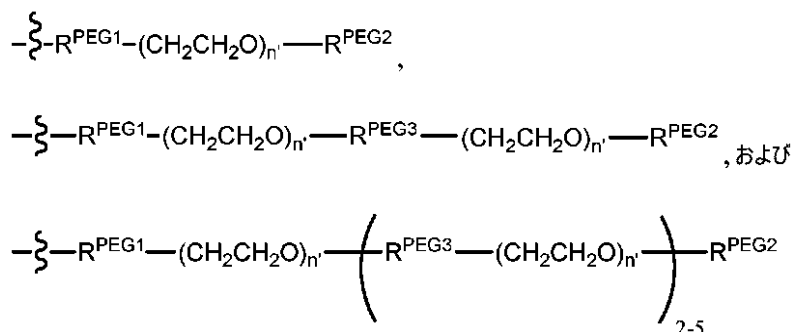
各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、

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

— [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、

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^{LP} は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ および $-C(=O)-$ からなる群から選択される]、

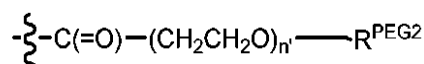
【化 3 8 6】



R^{P E G 3} は P E G カップリング単位である)

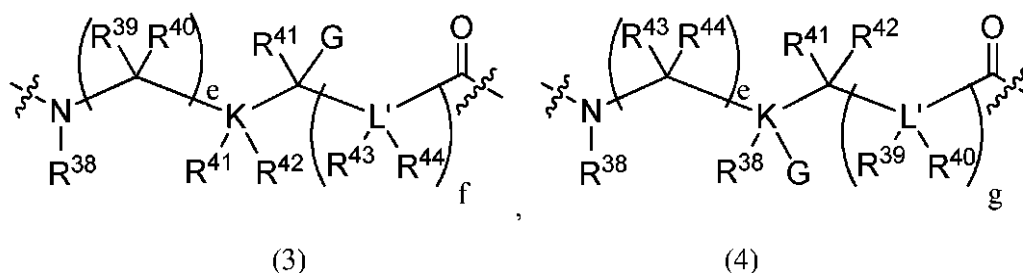
 $X^{\text{LP}} - \text{PEG}$ が、：

【化 3 8 7】



あるいは、Aまたはそのサブユニットが、式(3)または式(4)：

【化 3 8 8】



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 $R^{4\ 1}$ および $R^{4\ 2}$ またはL'への $R^{4\ 3}$ および $R^{4\ 4}$ は存在しないものとし、KまたはL'がNの場合、Kへの $R^{4\ 1}$ 、 $R^{4\ 2}$ 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、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 $C_1 \sim C_6$ 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、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^{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、

$R^{39} \sim R^{44}$ 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、

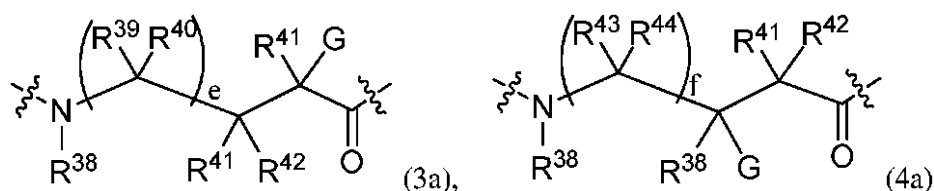
または R^{43} 、 R^{44} は、 L' が炭素原子の場合、両方が結合している L' と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{39} \sim R^{42}$ は本明細書で定義された通りであるか、

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する」、

特に、式：

【化389】



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12に記載のリガンドー薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項18】

前記リガンド単位が抗体である、請求項12に記載のリガンドー薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

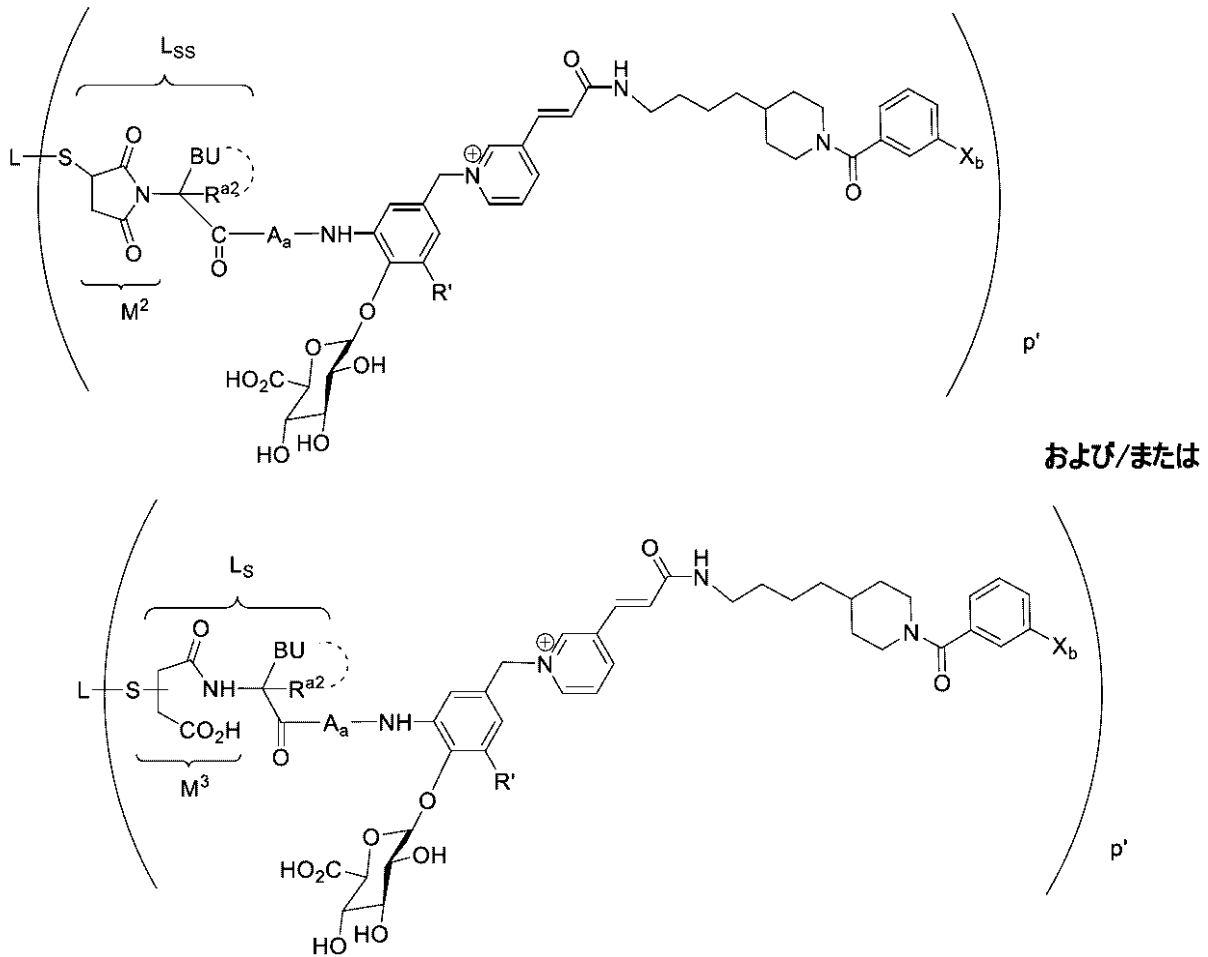
【請求項19】

前記リガンド単位が、抗体であり、下付き文字 p' が2、4、または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の各硫黄原子が、前記抗体のシステイン残基由来であるか、または各システイン残基が、前記抗体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18に記載のリガンド

薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 20】

【化 483】



またはその塩であり [式中、

L は抗体であり、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 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、もしくは他のアミン含有酸残基であり、

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

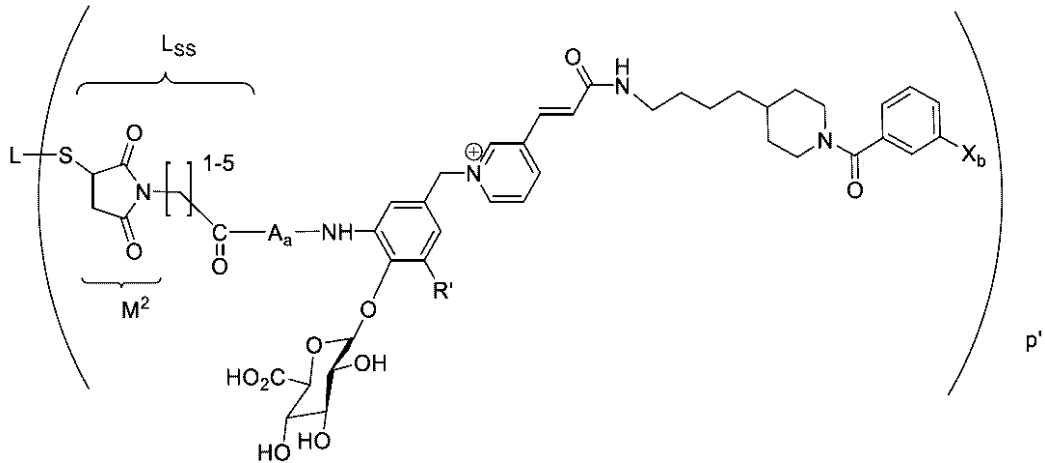
BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒に、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

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]、

または

【化 4 8 4】



またはその塩であり [式中、

L は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、

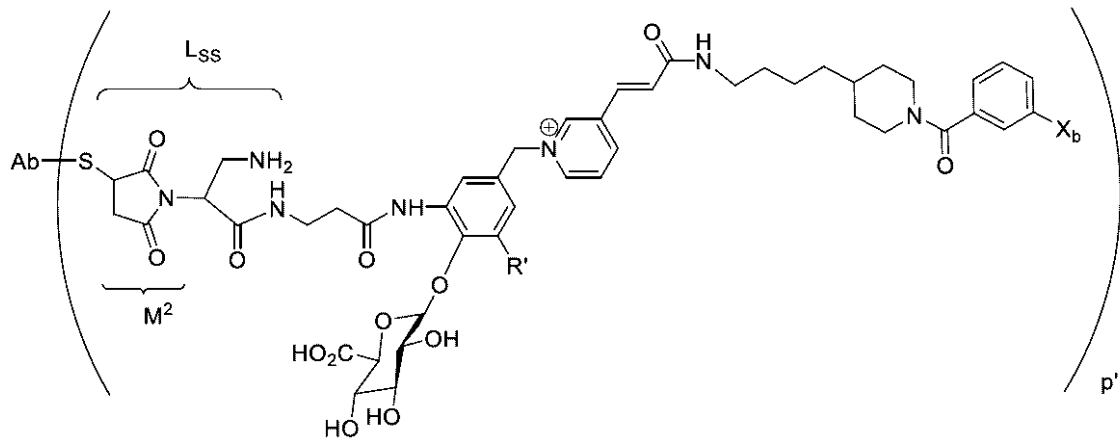
下付き文字 a は 1 であり、A は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、もしくは他のアミン含有酸残基であり、

R' は水素または $-\text{NO}_2$ であり、

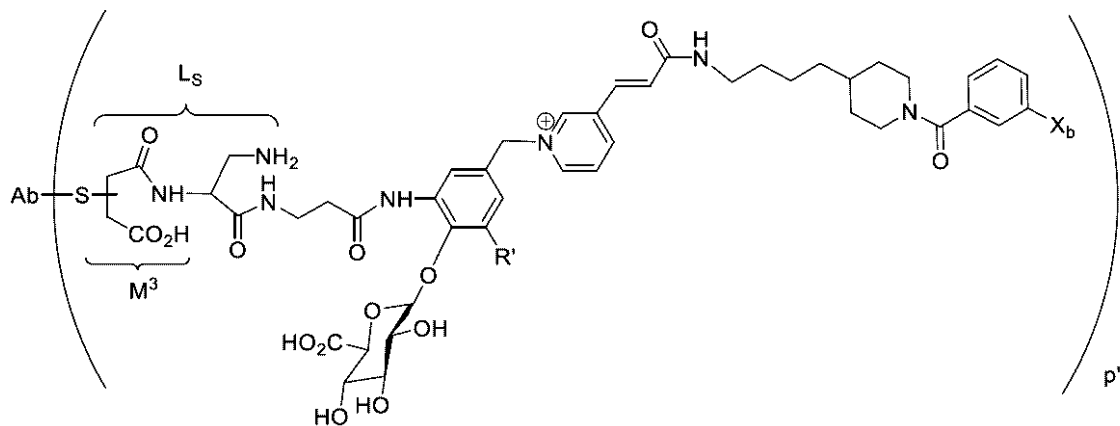
X^b は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である]、

特に

【化 4 8 5】



および/または

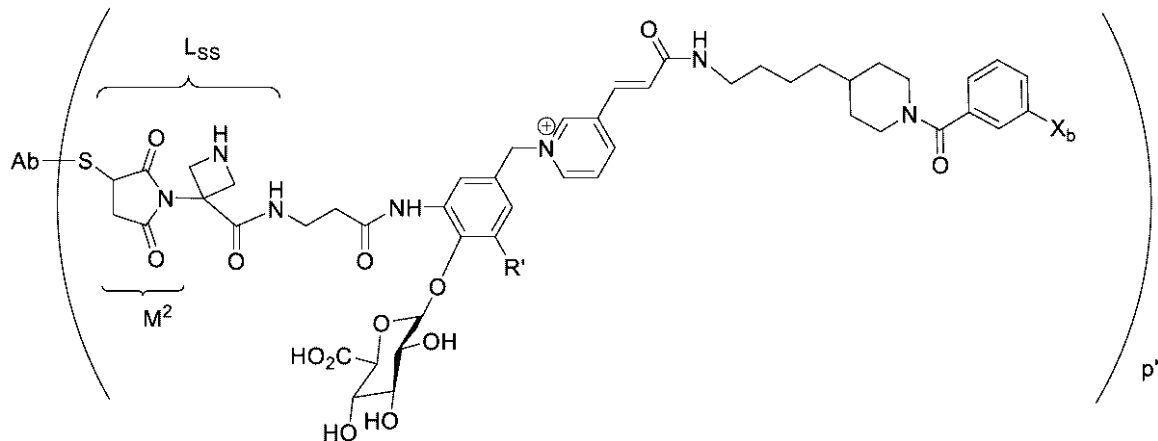


またはその塩であり [式中、A b は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き

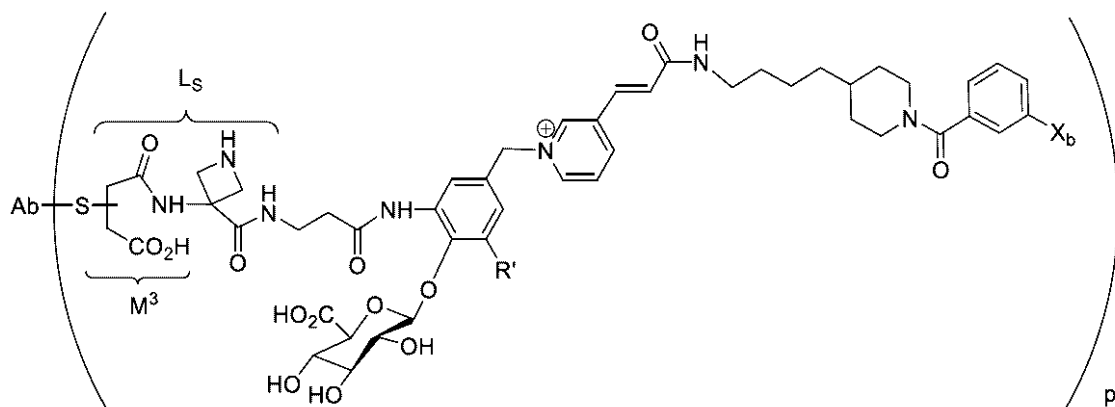
文字 p' は 8 である]

または特に、

【化 486】



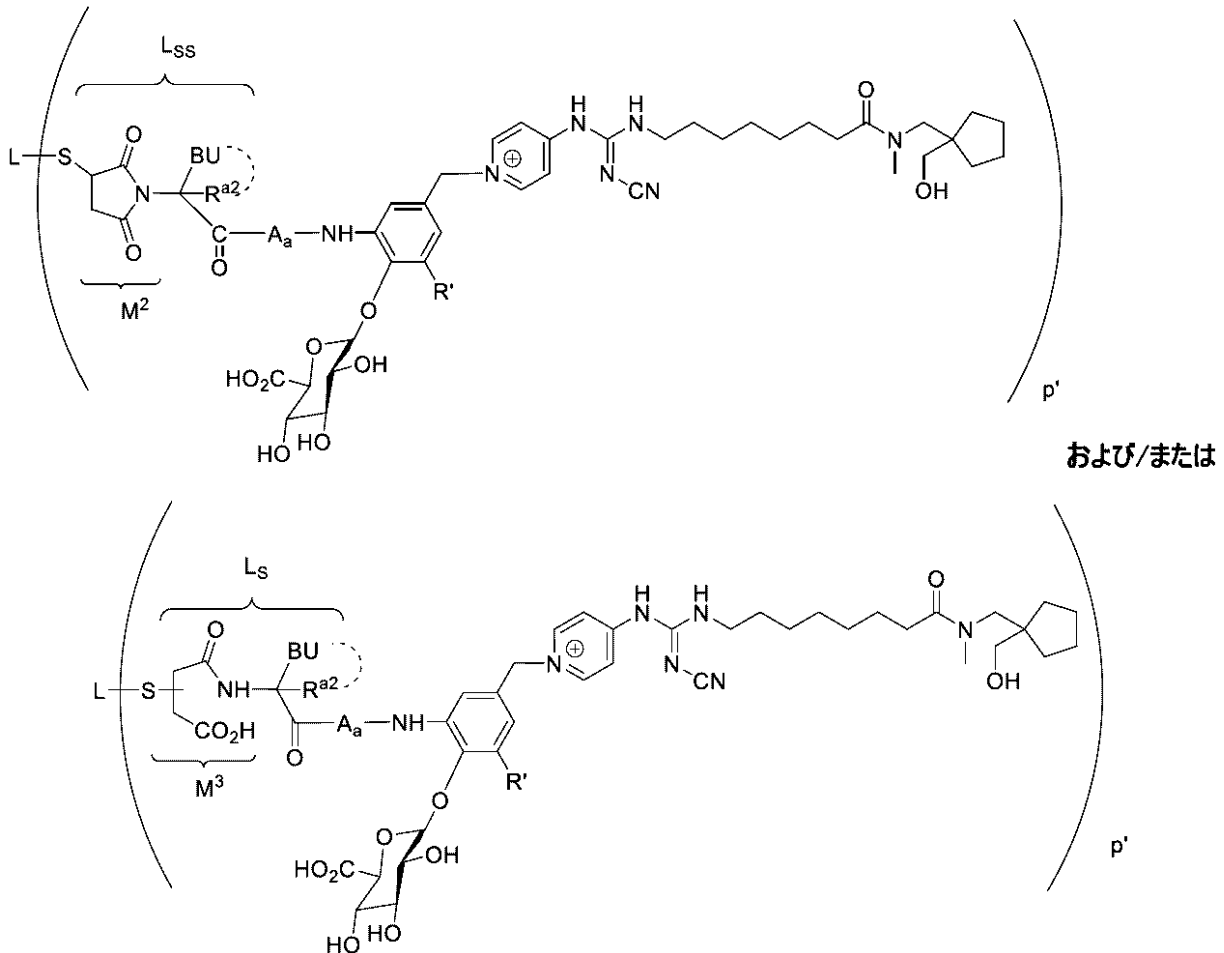
および/または



またはその塩 [式中、Ab は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p' は 8 である] である、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 21】

【化 4 8 7】



またはその塩であり〔式中、

Lは抗体であり、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 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、もしくは他のアミン含有酸残基であり、

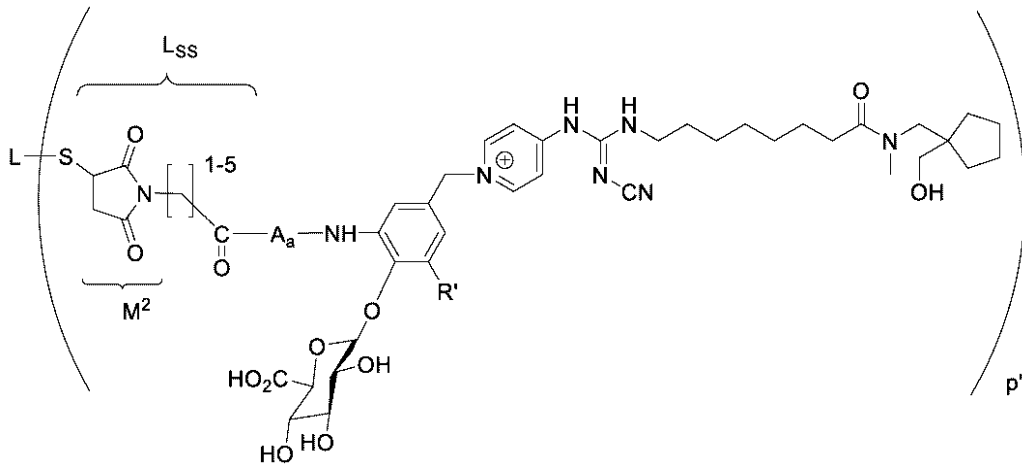
BU は非環式塩基性単位であり、よって、点線の曲線は存在せず、 R^{a2} は水素であるか、または

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 $-NO_2$ である〕、

また は

【化 4 8 8】



またはその塩であり [式中、

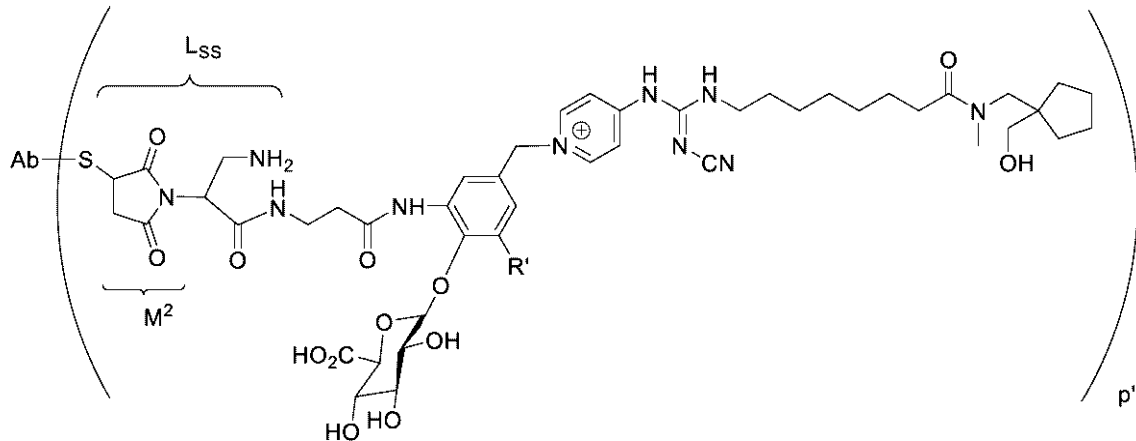
L は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、

下付き文字 a は 1 であり、A は α-アミノ酸、β-アミノ酸、もしくは他のアミン含有酸残基であり、

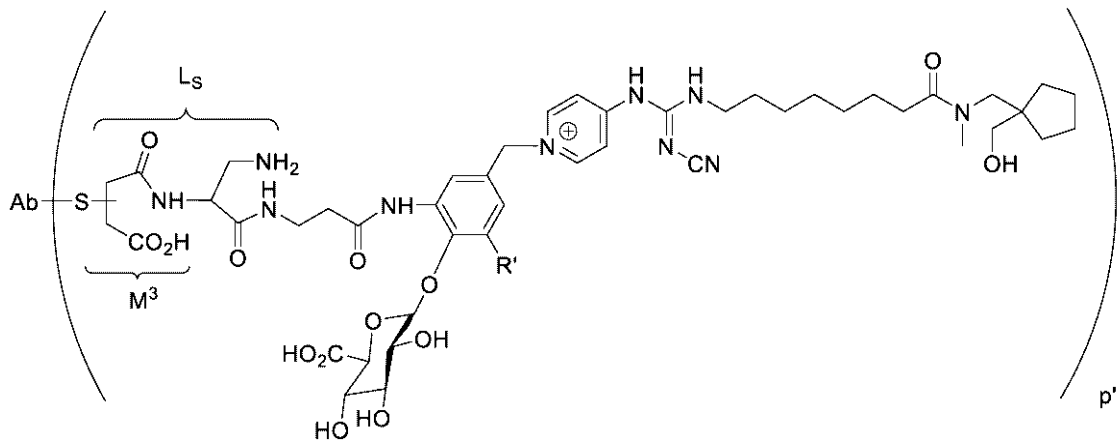
R' は水素または -NO₂ である]、

特に

【化 4 8 9】

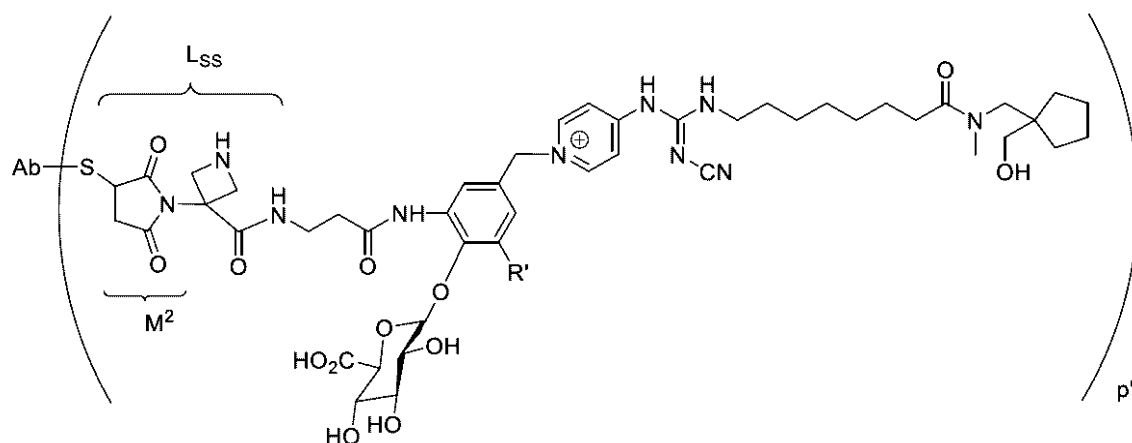


および/または

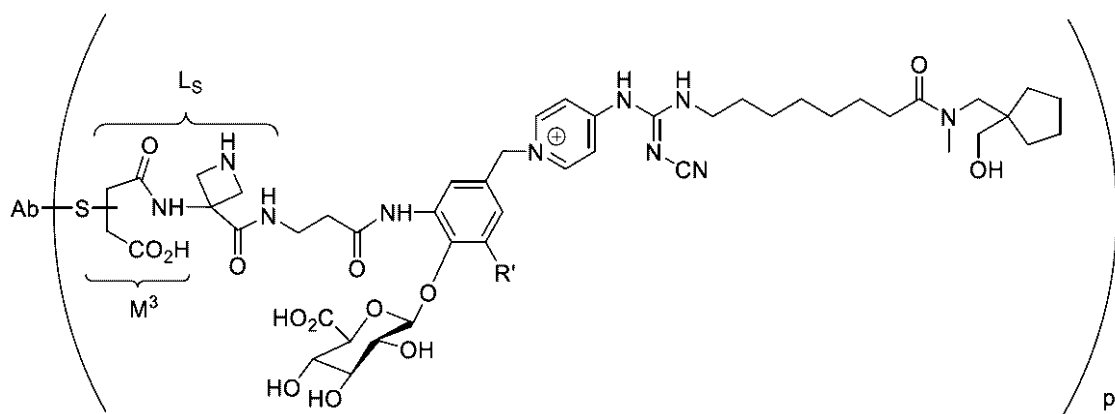


またはその塩であり [式中、A b は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p' は 8 である]

または特に、
【化 4 9 0】



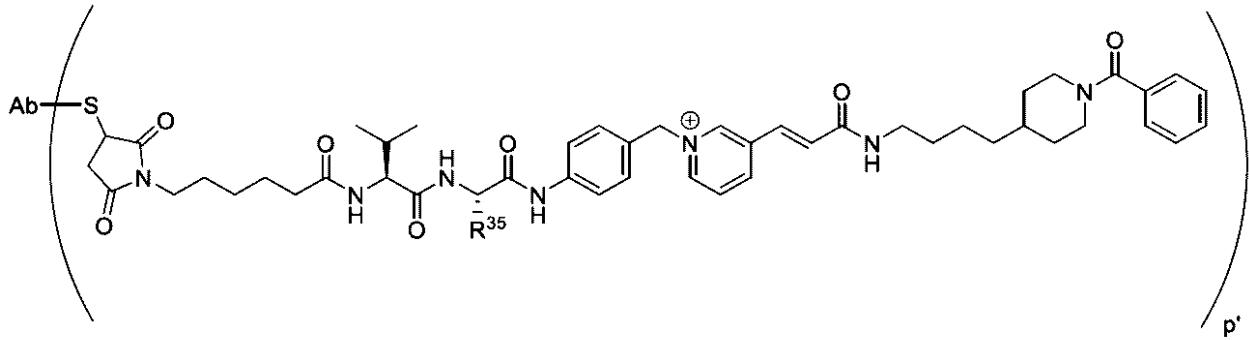
および/または



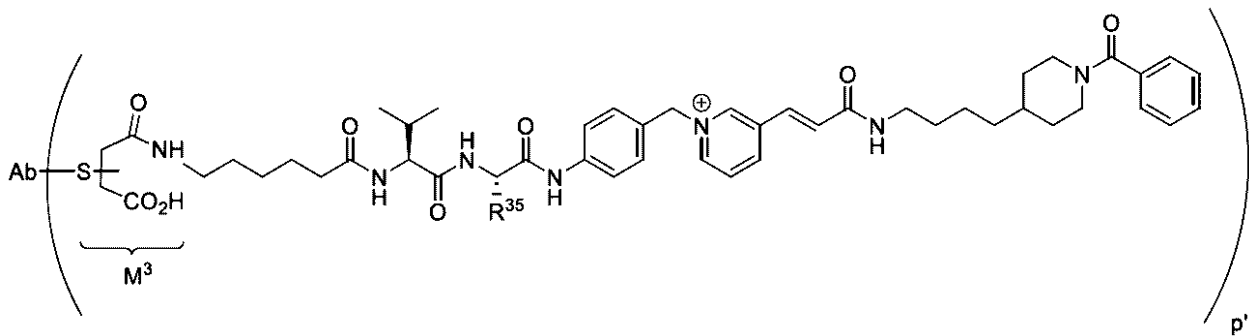
またはその塩〔式中、A bは抗体であり、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p' は 8 である〕である、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 2 2】

【化 4 9 1】



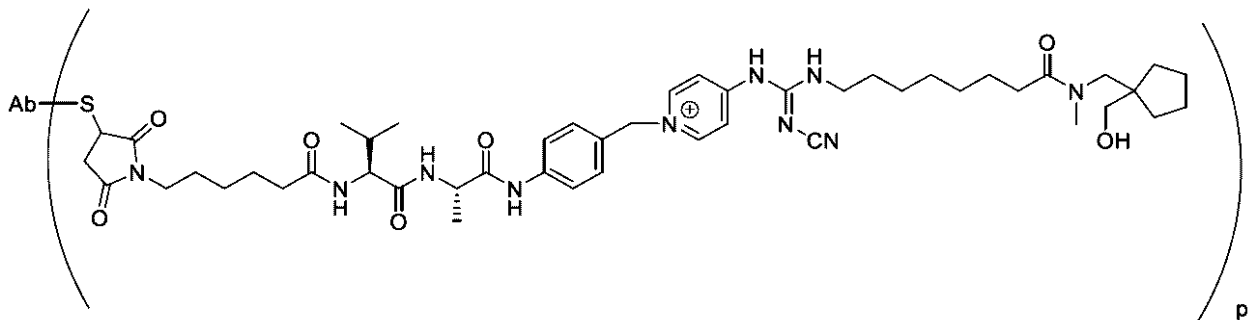
および/または



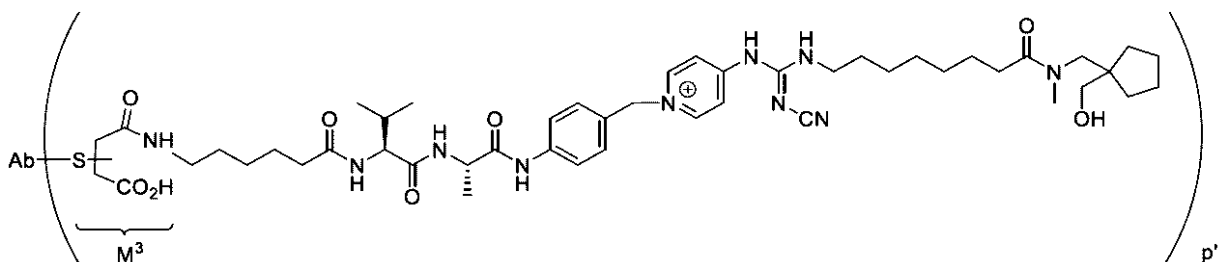
またはその塩であり [式中、A b は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p ' は 8 である]

または、

【化 4 9 2】



および/または



またはその塩 [式中、A b は抗体であり、S は前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p ' は 8 である] である、請求項 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート化合物またはその塩。

【請求項 2 3】

【請求項 24】

【請求項 25】

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化合物もしくはその塩、またはその前記組成物が、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。

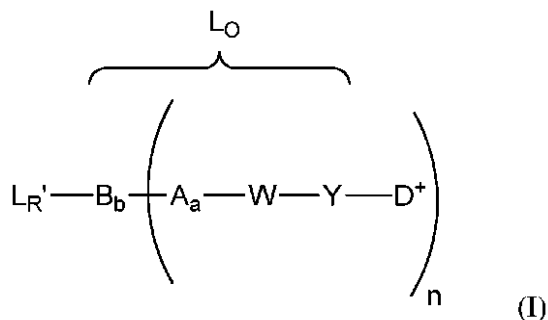
【請求項 26】

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ための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載のリガンド薬物コンジュゲートまたはその塩を含む組成物であって、前記細胞を、請求項 1 から 2 3 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、組成物。

【請求項 27】

式 I :

【化 4 0 0】



W-Yは式-Y (W') (式中、W'は、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)アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されている酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を介した、Yへのグリコシド結合を有する炭水化物部分である)のグルクロニド単位であり、

Yは、PABまたはPAB型部分で構成される自己犠牲型スパーサー単位であり、 D^+ は、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、または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窒素原子を介して、式1の残りに共有結合している四級化NAMPT薬物単位である」、
前記四級化NAMPT薬物単位 (D^+) が、一般的構造：

【化 4 0 1】



またはその塩で表され〔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、水素結合ドナーまたは受容体官能基で構成されるドナー－受容体単位であり、

I_N は、相互接続単位であり、前記相互接続単位は、 $-\text{X}^1 - [\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^1 - \text{S}(=\text{O})_{1,2}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレンー $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレンー $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリーレンー $\text{O}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレンー $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレンー $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリーレンー $\text{O}-$ または $-\text{X}^2 - \text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロシクロー $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$ であり、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロのそれぞれは、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）アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されており、

X^1 は、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）アリールアルキルから選択される置換基で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）アリールアルキルから選択される置換基で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、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、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、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）アリールアルキルから選択される置換基で、それぞれ必要に応じて置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリールまたは $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールであり；ビアリールの形態の、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリール、および／または $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリールの独立して選択される組合せであり、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、それぞれが、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）アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されており、

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 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロであり、それぞれが、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）アリールアルキルから選択される置換基で必要に応じて置換されており、

L_R' が、1 次リンカーである〔式中、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、

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、

Aはストレッチャー単位であり、

Bは分枝単位であり、

下付き文字nが1の場合、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、

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28】

前記 H_N 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 H_N である、請求項27に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

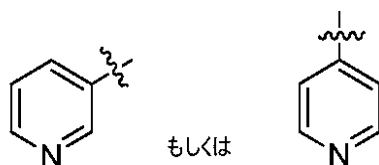
【請求項29】

前記DAが、必要に応じて置換されているアミド官能基であるか、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 H_N-DA である、請求項27に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項30】

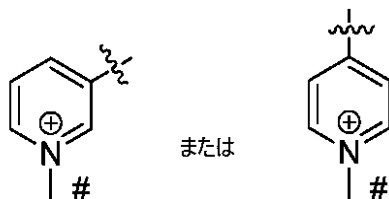
前記NAMP Tヘッド(H_N)単位が、：

【化402】



またはその塩であり、 H_N^+ が、：

【化403】



またはその塩である [式中、

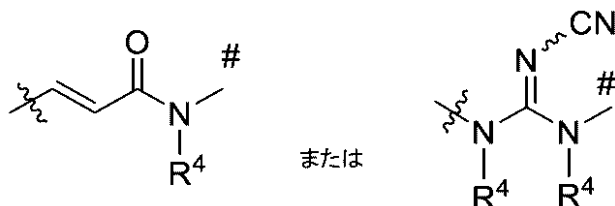
ポンド記号 (#)は、 L_O への共有結合点を示し、

波線は、DAへの共有結合部位を示す」、請求項27に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項31】

前記ドナー受容体(DA)単位が、：

【化493】



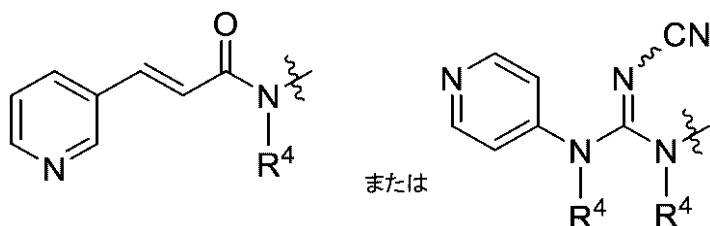
またはその塩である [式中、各 R^4 は、独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、

波線は、 H_N/H_N^+ への共有結合部位を示し、

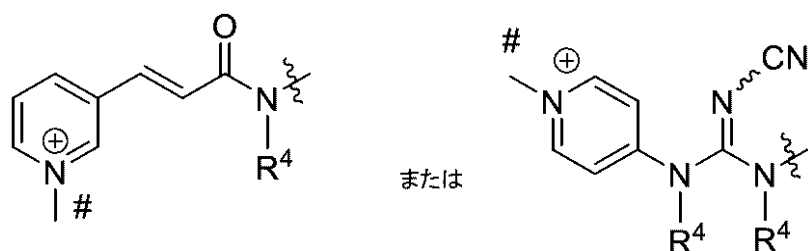
ポンド記号（＃）は I_N への共有結合部位を示す」、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 32】

$H_N - DA$ が、 ：
【化 494】



またはその塩であり、 $H_N^+ - DA$ が、 ：
【化 495】



またはその塩である [式中、

R^4 は、独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、

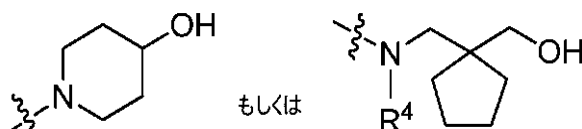
ポンド記号（＃）は L_O への共有結合点を示し、

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またはその塩。

【請求項 33】

前記 $NAMP$ テール (T_N) 単位が、アミノアルコール部分であり、構造が、：
【化 407】



であるか [式中、

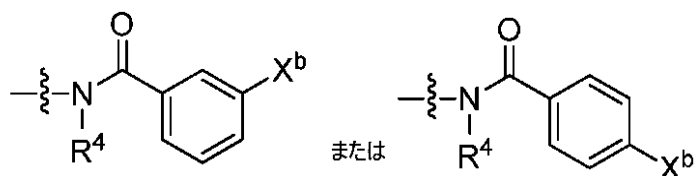
R^4 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

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、 ：

【化 408】



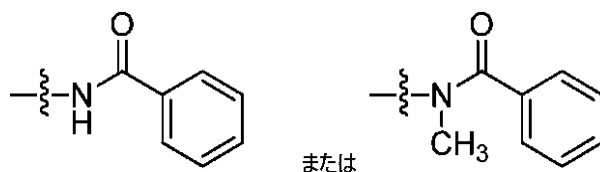
であり〔式中、

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 $-NH_2$ 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、

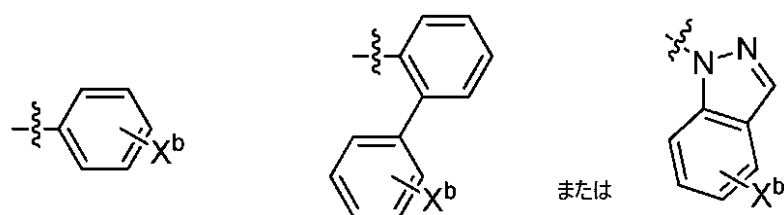
波線は I_N への共有結合部位を示す〕、より具体的には、前記ベンズアミド部分が、 ：

【化 4 0 9】



であり、または、前記 N A M P T 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、特に構造が、：

【化 4 1 0】



である〔式中、

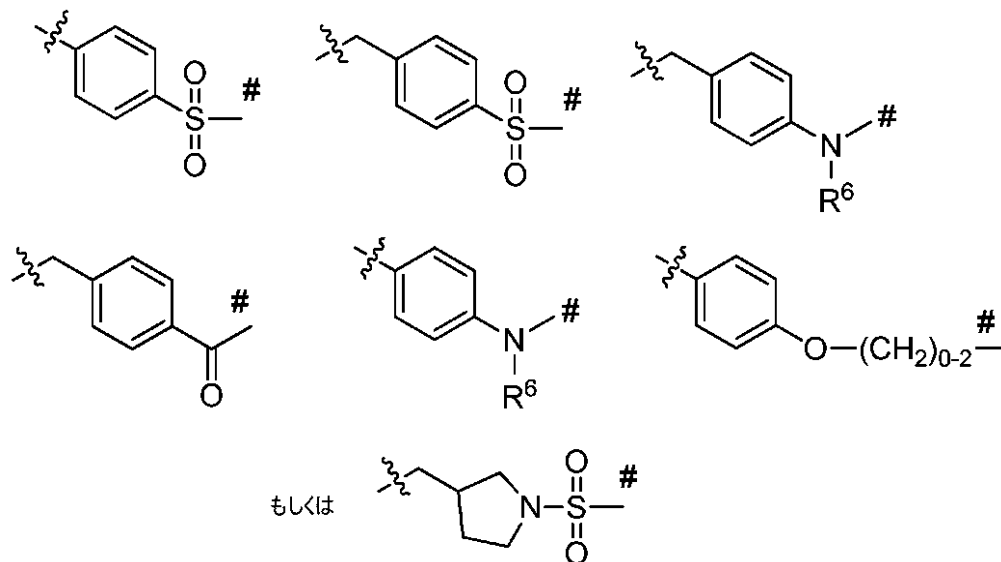
X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ であり、

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またはその塩。

【請求項 3 4】

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、 ：

【化 4 1 1】



である〔式中、波線が $D A$ への共有結合部位を示し、ポンド記号 ($\#$) は T_N への共有結

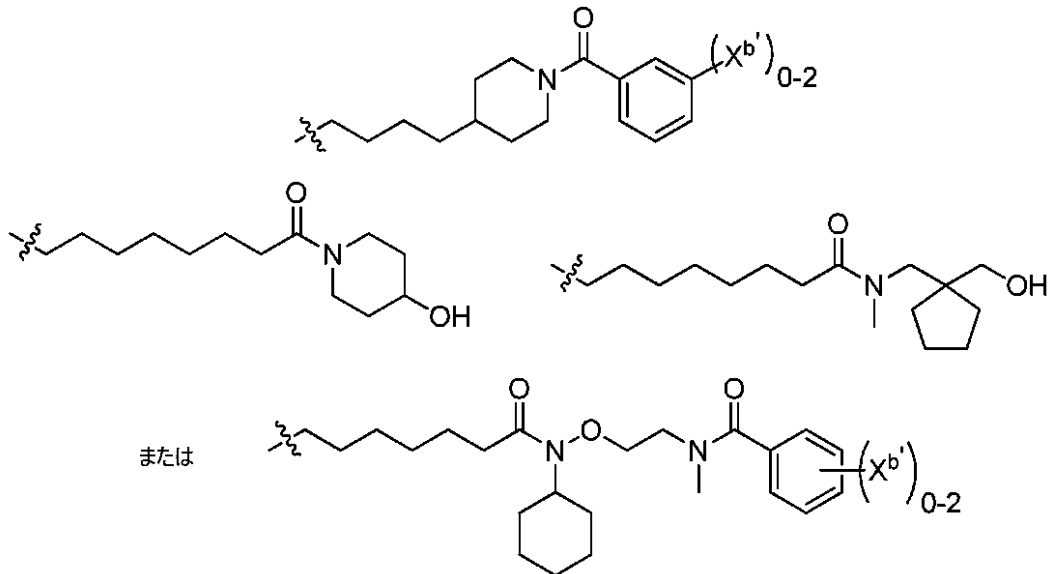
合部位を示し、

R^6 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ である」、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 35】

$-\text{I}_N - \text{T}_N$ が、 ：

【化 412】



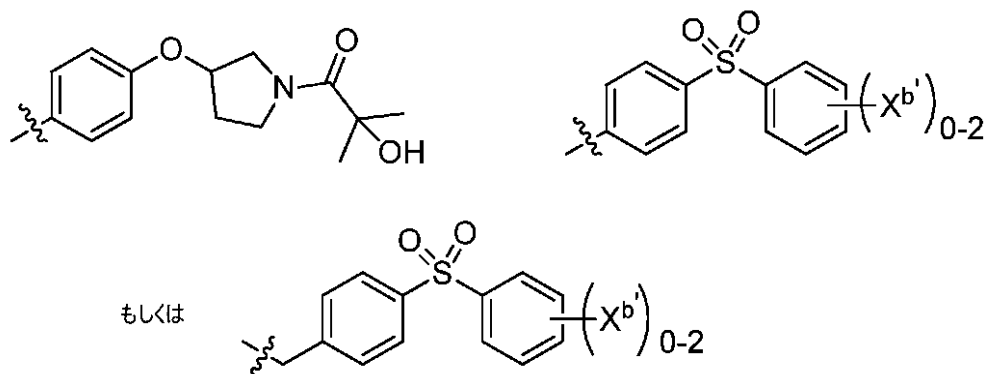
であり [式中、

$X^{b'}$ は、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、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 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-\text{NH}_2$ 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

$-\text{I}_N - \text{T}_N$ が、 ：

【化 413】



である [式中、

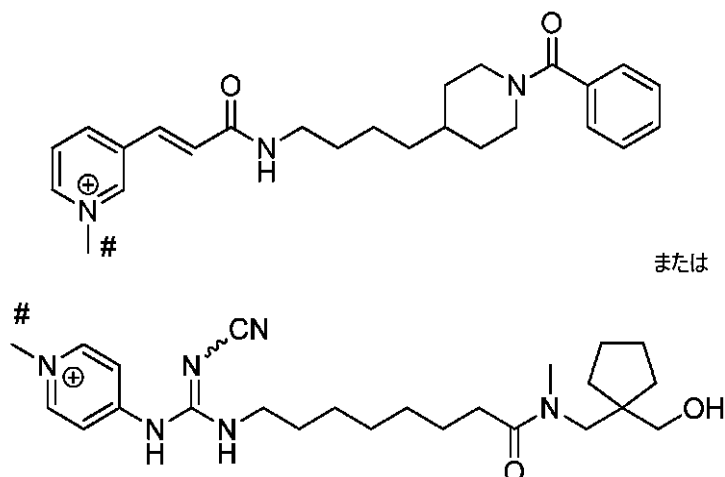
$X^{b'}$ は、存在する場合、 $-\text{OH}$ 、 NH_2 およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 X^b の一方は $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

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またはその塩。

【請求項 36】

前記四級化 NAMP T 薬物 (D^+) 単位が、 ：

【化 4 1 4】

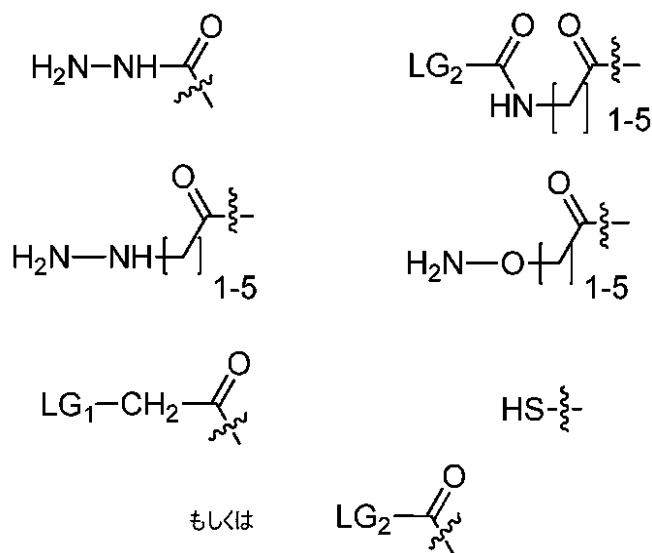


またはその塩である（式中、ポンド記号（＃）はL_Oによる四級化の部位を示す）、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 37】

L_R' が、 ：

【化 4 1 5】



またはその塩であり〔式中、

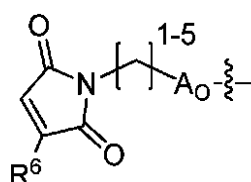
L G₁ は標的化剤求核剤による求核性置換のための脱離基であり、

L G₂ 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

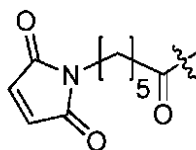
L_R' が、 ：

【化 4 1 6】

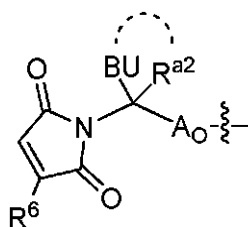


であり〔式中、

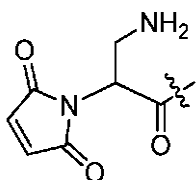
R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 A_O は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す]、
 特に、構造が、
 【化 4 1 7】



であり、あるいは $L_{R'}$ が、
 【化 4 1 8】



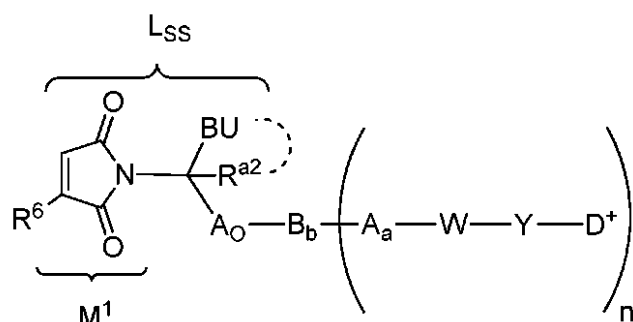
またはその塩であり [式中、
 R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 A_O は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 BU は塩基性単位であり、
 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、
 点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化の不在下で、 BU は非環式塩基性単位であり、または前記環化の存在下で、 BU は環化した塩基性単位であり、 R^{a2} および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒に、 BU の第 2 級または第 3 級アミン官能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 $C_3 \sim C_{20}$ 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、構造が、
 【化 4 1 9】



またはその塩であり、あるいは
 特に、構造が、

O=C1C=CC(=O)N1C2CCNC2C(=O)C3=CC=CC=C3

【化 4 2 1 - 1】



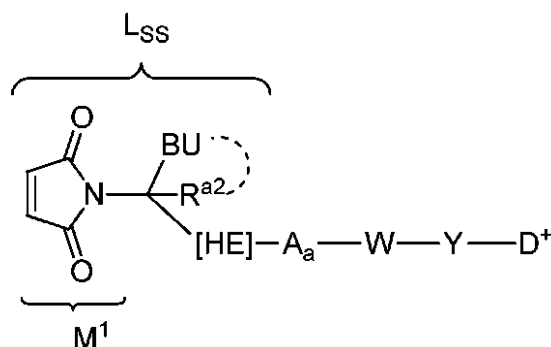
(式 Ia)

$$\text{R}^6 \text{---} \underbrace{\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2}_{\text{M}^1} \text{---} \underbrace{\text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_{1-5}}_{\text{L}_{\text{SS}}} \text{---} \text{A}_\text{O} \text{---} \text{B}_\text{b} \text{---} \left(\text{A}_\text{a} \text{---} \text{W} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{D}^+ \right)_\text{n}$$

(式 Ib)

特に、前記化合物が、：

【化 4 2 2】



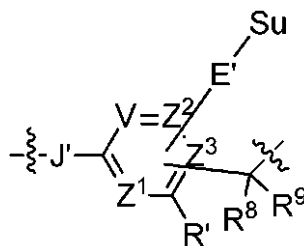
またはその塩であり〔式中、

〔HE〕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〕

W-Yが、式-Y(W')-のグルクロニド単位であり、構造が、：

【化 4 2 3】



もしくはその塩であり〔式中、Suは炭水化物部分であり、-E'-は、グリコシド結合の酸素原子を表し、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、O、S、またはNH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、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、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、

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、必要に応じて置換されているC₆~C₂₀アリールもしくはC₅~C₂₀ヘテロアリールであるか、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

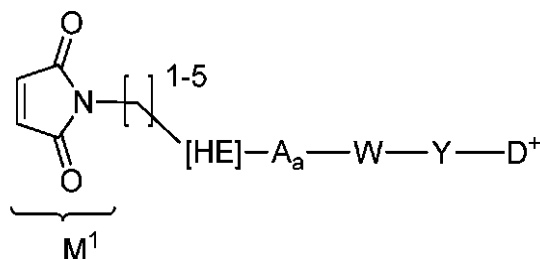
は下付き文字 a が 0 の場合、示された L_{ss} もしくは L_{s1} 次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位の水素への共有結合部位を示す]

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、 ：

【化 4 2 4】



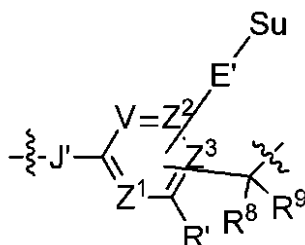
またはその塩であり [式中、

[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]

W-Y が、式-Y(W')-のグルクロニド単位であり、構造が、：

【化 4 2 5】



またはその塩であり [式中、Su は炭水化物部分であり、 $-E'-$ は、グリコシド結合の酸素 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、O、S、または NH であり、

V、 Z^1 、 Z^2 および 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、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 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル および必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 およびハロゲン、電子求引基、電子供与基、 $-E'-Su$ 、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 $-E'-Su$ 部分が存在するものとし、

V、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の 1 つは、 R^{24} が $-C(R^8)(R^9)-$ である $=C(R^{24})-$ であり、V、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の別の 1 つは、 R^{24} が $-E'-Su$ である $=C(R^{24})-$ であり、

ただし、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 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、

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 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{20}$ アリール もしくは 必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{20}$ ヘテロアリール 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 $C_5 \sim C_{20}$ カルボシクロを規定し、

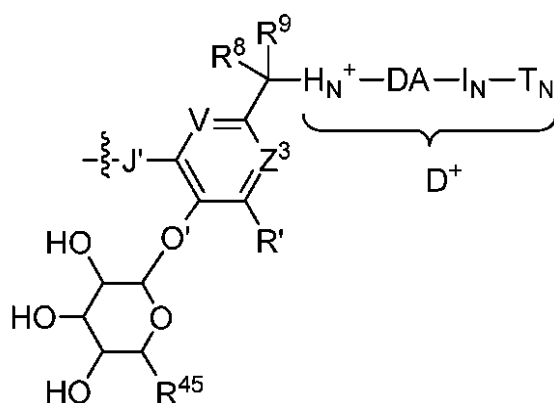
R' は、水素または $-NO_2$ 、または他の電子求引基または $-OC_1 \sim C_6$ アルキル、または他の電子供与基であり、

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アへの、または下付き文字 a が 0 の場合、示された L_{ss} もしくは L_{s1} 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ア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 $NAMP$ T 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP$ 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あり、これに対して、 $-Y(W')-D^+$ が、

【化 4 2 6】



またはその塩であり [式中、

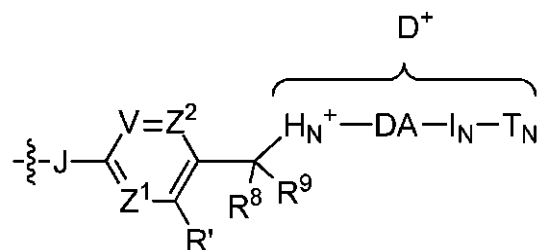
R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ である]、

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、

【化 4 2 7】



またはその塩であり [式中、

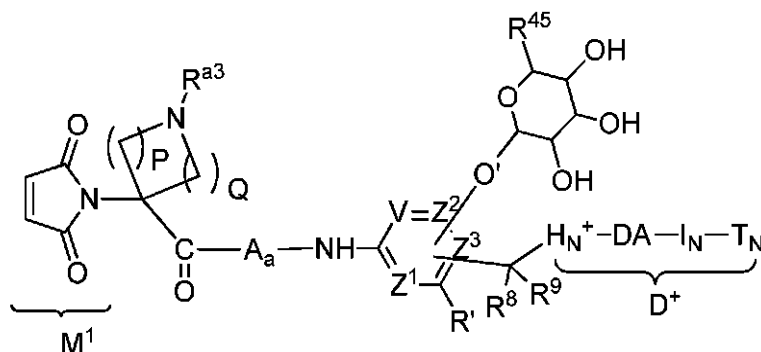
R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

J は、波線で示されている通り、 W に結合している O または NH である]、請求項 27 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 39】

$W-Y$ が、式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位であり、前記化合物が、

【化 4 2 8】



またはその塩であり [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 $-\text{NO}_2$ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、

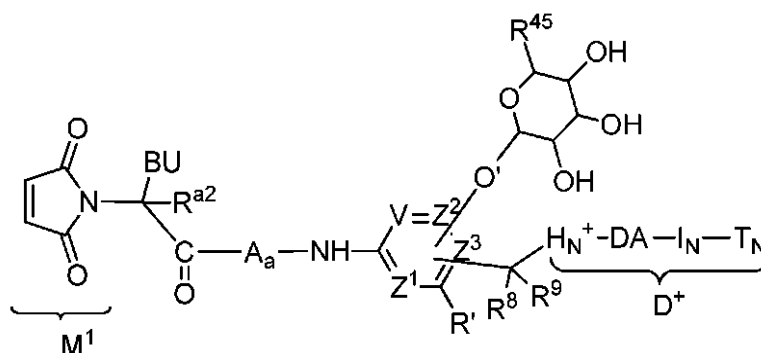
R^{a3} は $-\text{H}$ 、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン- ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール)、または $-\text{R}^{\text{PEG}1} - \text{O} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1 \sim 36} - \text{R}^{\text{PEG}2}$ (式中、 $\text{R}^{\text{PEG}1}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、 $\text{R}^{\text{PEG}2}$ は $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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か、または R^{a3} は適切なアミン保護基であり、

$-\text{O}'-$ は、O-グリコシド結合の酸素ヘテロ原子を表す]、あるいは

前記化合物が、：

【化 4 2 9】



またはその塩であり [式中、

R' は水素または $-\text{NO}_2$ または他の電子求引基であり、

R⁴⁵ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、

R^{a2} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

BU は、 $-\text{[C(R}^{\text{a}1})\text{(R}^{\text{a}1})\text{]-[C(R}^{\text{a}1})\text{(R}^{\text{a}1})\text{]}_{0 \sim 3} - \text{N(R}^{\text{a}3})\text{(R}^{\text{a}3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、必要に応じて置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換されている ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル-、もしくは必要に応じて置換されている ($\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル-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 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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

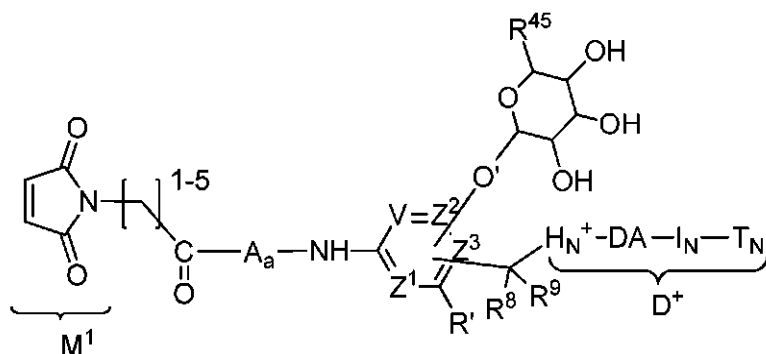
緒になって、前記塩基性窒素が骨格原子である $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し、
BUの塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその前記塩基性窒素
原子は必要に応じて保護されており、

—O'—は、O—グリコシド結合の酸素原子を表す、

あるいは

前記化合物が、：

【化430】



またはその塩であり [式中、

R' は水素または—NO₂ または他の電子求引基であり、

R^{45} は—CH₂OH または—CO₂H であり、

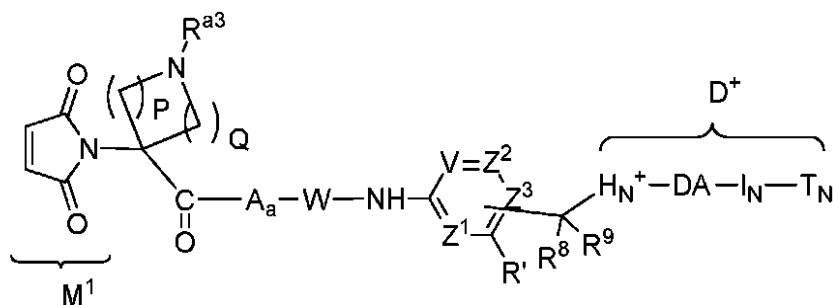
R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

—O'—は、O—グリコシド結合の酸素原子を表す、

または

Wがペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、：

【化431】



またはその塩であり [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、

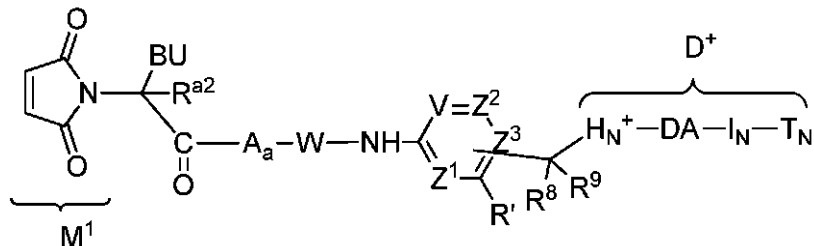
R^{a3} は—H、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている—C₁～C₄ アルキレン— ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または—R^{PEG1}—O— (CH₂CH₂O)_{1～36}—R^{PEG2} (式中、R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、R^{PEG2} は—Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、

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か、または R^{a3} は適切なアミン保護基である]、

あるいは

前記化合物が、：

【化 4 3 2】



またはその塩であり [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、

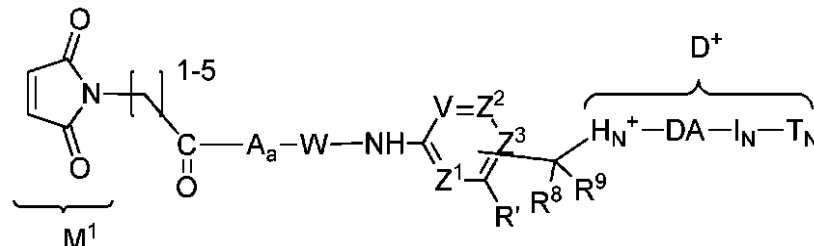
BU は、 $-\left[C(R^{a1})(R^{a1})\right]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換されている ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは必要に応じて置換されている ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し、

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]、

あるいは

前記化合物が、

【化 4 3 3】



またはその塩であり [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、

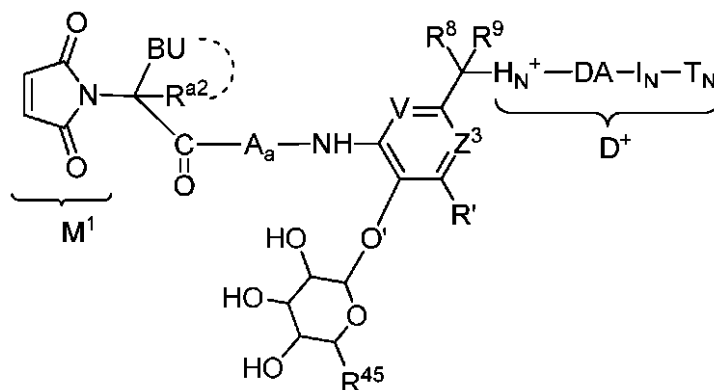
R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである]、

請求項 38 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 40】

W-Y が、式-Y (W')- のグルクロニド単位であり、前記化合物が、

【化 4 3 4】



またはその塩であり〔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、 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ 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、必要に応じて置換されている ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、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) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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、

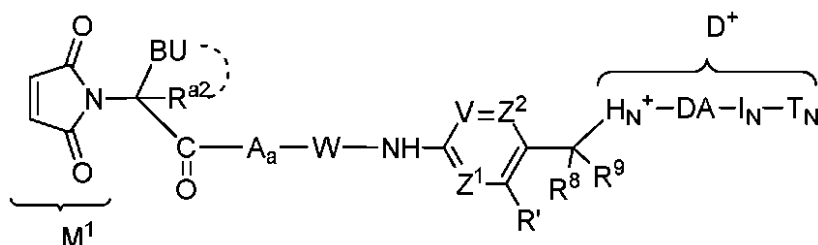
BU の塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

$-O'-$ は、 O -グリコシド結合の酸素原子を表す〕、

または

W が、ペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、

【化 4 3 5】



またはその塩であり〔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、

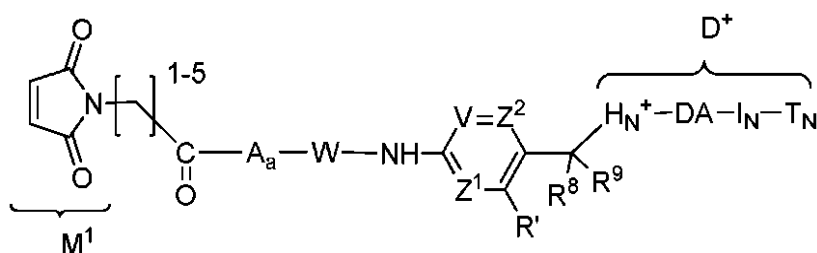
BU は、 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ であり、各 R^{a1} は、独立して、水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換されている ($C_6 \sim C_{10}$ ア

リール) - $C_1 \sim C_4$ アルキル、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) - $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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、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]、

あるいは

前記化合物が、

【化436】



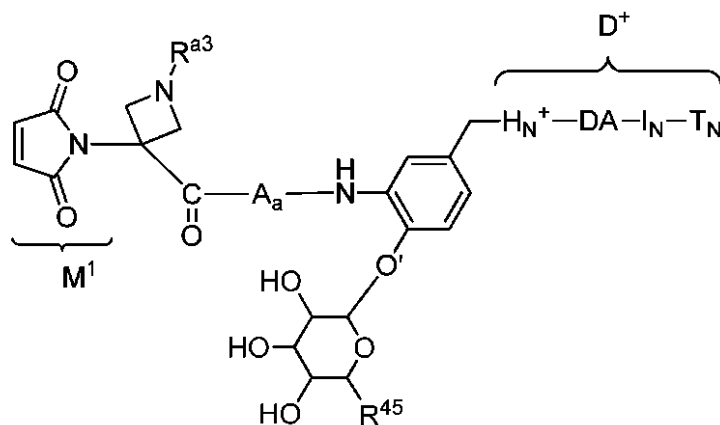
またはその塩であり [式中、

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]、

特に $W-Y$ が式 $-Y(W')$ のグルクロニド単位であり、前記化合物が、

【化437】



またはその塩であり [式中、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

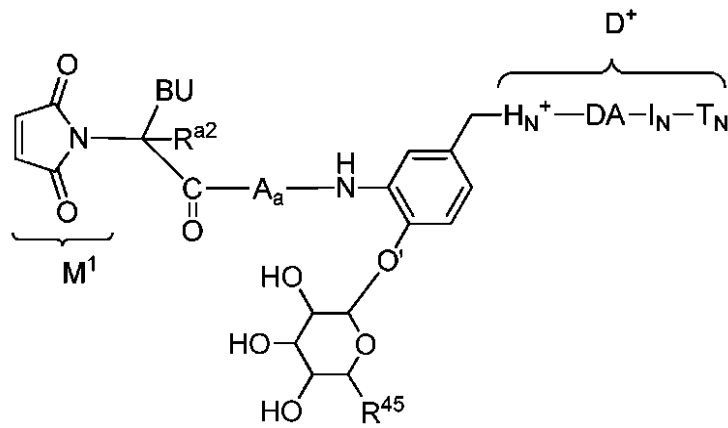
R^{a3} は $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1} - O - (CH_2CH_2O)_{1 \sim 36} - R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、

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いるか、または R^{a3} は適切なアミン保護基であり、

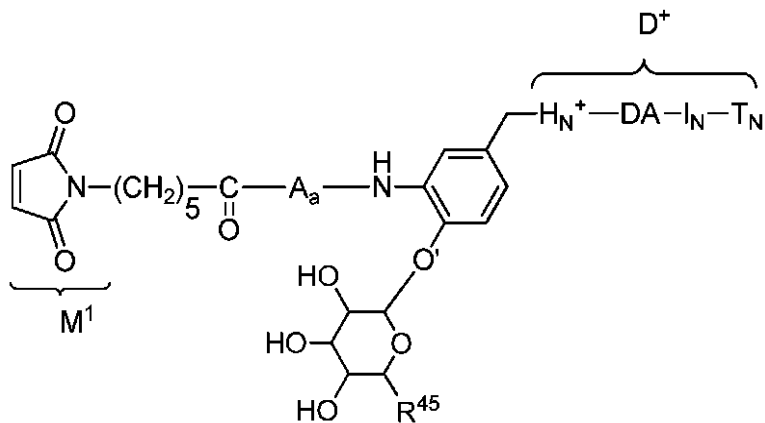
$-O'-$ は、 $-O-$ グリコシド結合の酸素原子を表す]、

あるいは

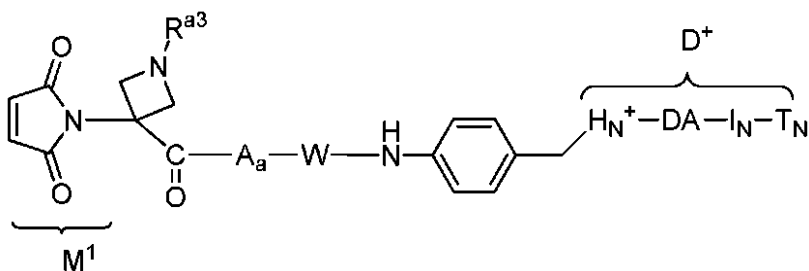
前記化合物が、 ：
【化 4 3 8】



またはその塩であり [式中、
R^{4 5} は -CH₂OH または -CO₂H であり、
BU は -CH₂-NH₂ または -CH₂-NH₃⁺ であり、
R^{a 2} は水素であり、
-O'- は、 O-グリコシド結合の酸素原子を表す] 、
あるいは前記化合物が、 ：
【化 4 3 9】



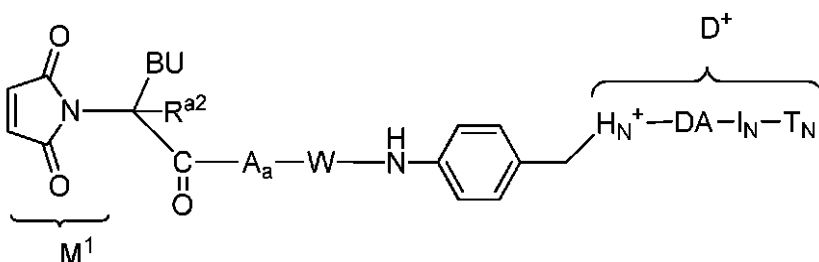
またはその塩であり [式中、
R^{4 5} は -CH₂OH または -CO₂H であり、
-O'- は、 O-グリコシド結合の酸素原子を表す] 、または
W がペプチド切断可能単位であり、前記化合物が、 ：
【化 4 4 0】



またはその塩であり [式中、

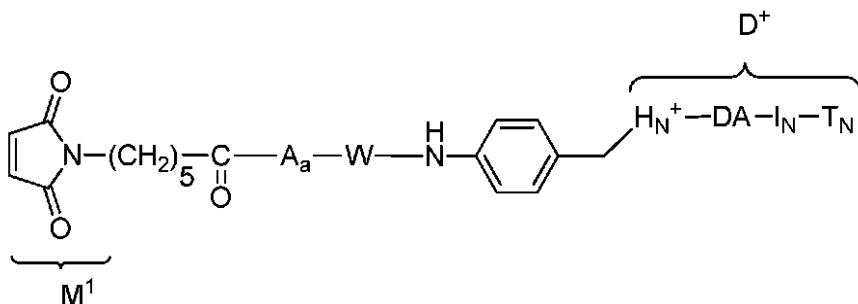
R^{a3} は $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-C_1 \sim C_4$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、または $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 36}-R^{PEG2}$ (式中、 R^{PEG1} は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、 R^{PEG2} は $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである) であり、 R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている]、

または、：
【化 4 4 1】



またはその塩であり [式中、
BU は $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH_3^+$ であり、
 R^{a2} は水素である]、

あるいは
前記化合物が、：
【化 4 4 2】

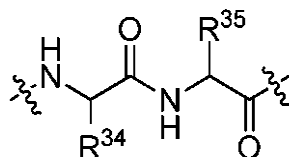


またはその塩である、請求項 38 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 4 1】

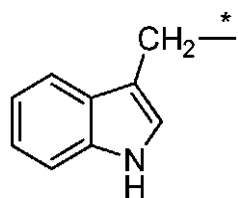
W が、ジペプチドを含有するペプチド配列で構成されるペプチド切断可能単位であり、
構造が、：

【化 4 4 3】



である [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、または構造が、

【化 4 4 4】



であり（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）、
 $R^{3\ 5}$ 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、

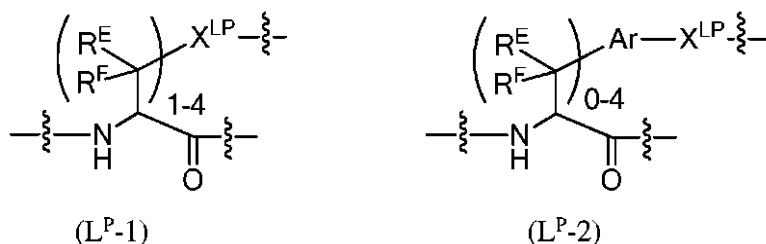
前記カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Yへの共有結合部位を示し、前記窒素原子に隣接する波線は、前記ジペプチドの前記ペプチド配列の残りへの共有結合部位を示す]、
 前記共有結合が、アミド結合を介し、前記ジペプチドが、 D^+ の、NAMPTi化合物としての放出を開始するための、Yへの前記アミド結合のプロテアーゼ切断に対する認識部位を提供し、

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38に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【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 ：

【化445】



またはその塩であり [式中、

X^{LP} は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 、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^{LP} 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^{LP} 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、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの R^{LP} は以前に定義された通りであり、

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

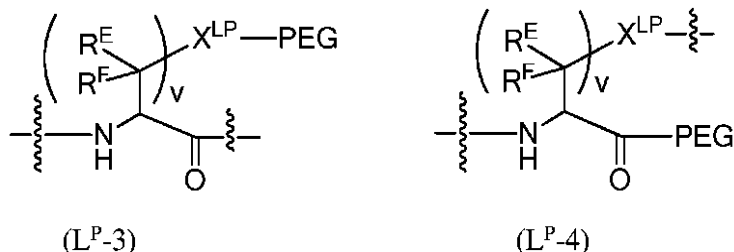
各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択され、

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、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、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]、

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

【化 4 4 6】



またはその塩であり [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、 $C_5 \sim C_6$ 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、

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

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 $C_1 \sim C_6$ 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、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、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

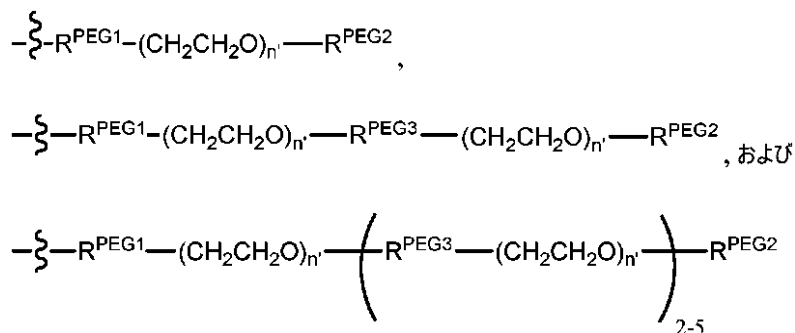
$-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{L^P}-$ の側鎖は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖により提供され、

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]、

および、 L^P-3 もしくは L^P-4 において、PEG が、

【化 4 4 7】



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、

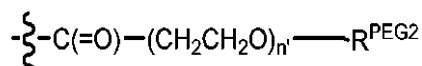
R^{PEG2} はPEGキャッピング単位であり、

R^{PEG3} はPEGカップリング単位である)

または

$X^{LP}-PEG$ が、 ：

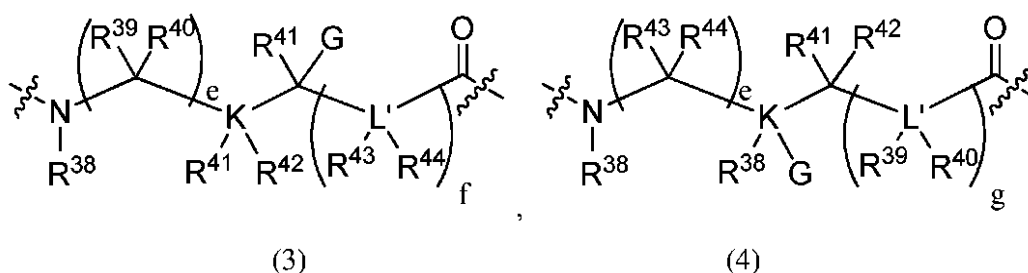
【化448】



であり（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 $-\text{CH}_3$ である）、

あるいは、Aまたはそのサブユニットが、式(3)または式(4)：

【化449】



を有し〔式中、波線は、前記化合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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{PR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{PR}$ （式中、 R^{PR} は適切な保護基である）であるか、または

Gは、 $-\text{N}(\text{R}^{PR})(\text{R}^{PR})$ （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、 $-\text{N}(\text{R}^{45})(\text{R}^{46})$ （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、

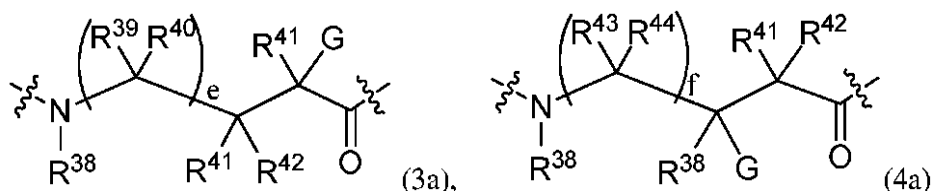
またはR⁴⁰とR⁴¹、またはR⁴⁰とR⁴³、またはR⁴¹とR⁴³は、両方が結合し

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あって、 $C_5 \sim C_6$ 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】

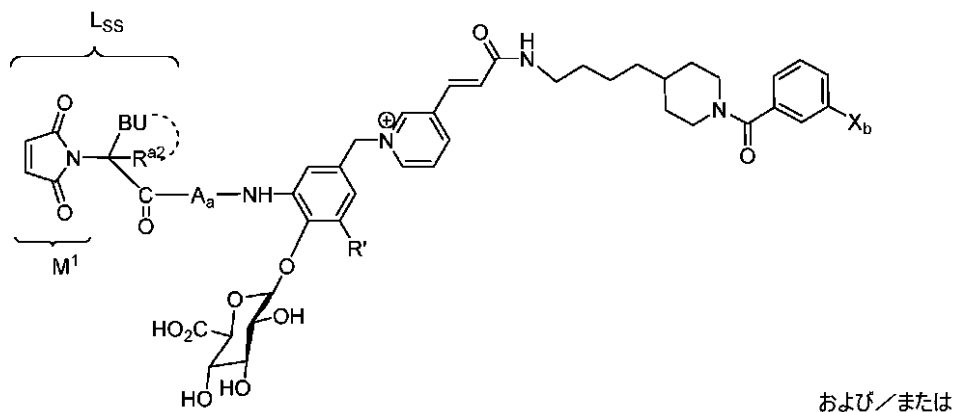


を有し（式中、下付き文字 e および f は独立して 0 または 1 である）、あるいは A、またはそのサブユニットが、アルファアミノ、ベータアミノまたは別のアミン含有酸残基である、請求項 38 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 43】

前記化合物が、：

【化451】



および／または

またはその塩であり [式中、

下付き文字 a は 1 であり、A は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、または他のアミン含有酸残基 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

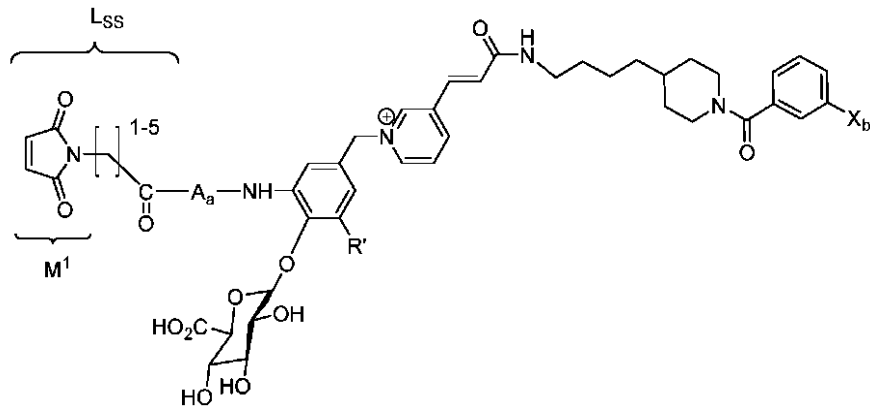
BU は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルとしての R^{a2} と、および両方が結合している炭素原子と一緒にあって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

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、：

【化 4 5 2】



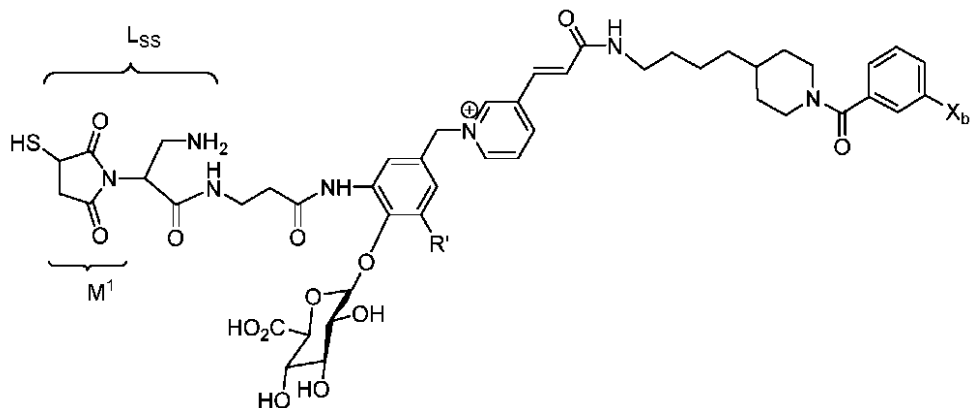
またはその塩であり〔式中、
下付き文字 a は 1 であり、A は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、または他のアミン含有酸残基であり、

R' は水素または $-\text{NO}_2$ であり、
X^b は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である〕、

特に

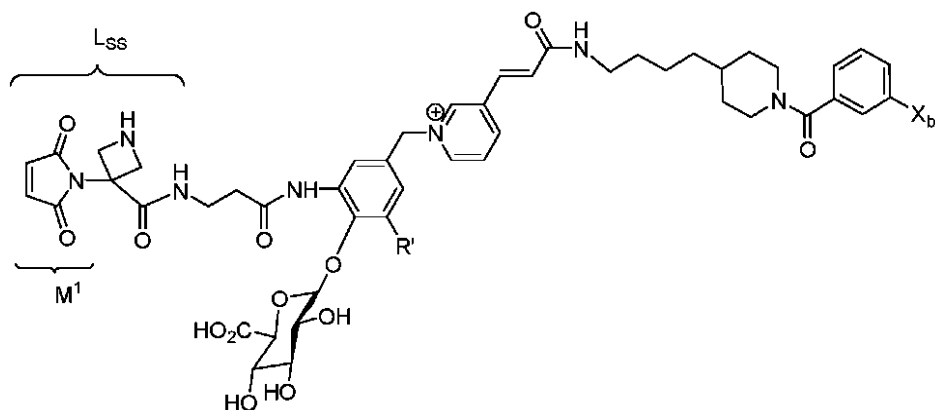
前記化合物が、 ：

【化 4 5 3】



またはその塩であり、
または前記化合物が、 ：

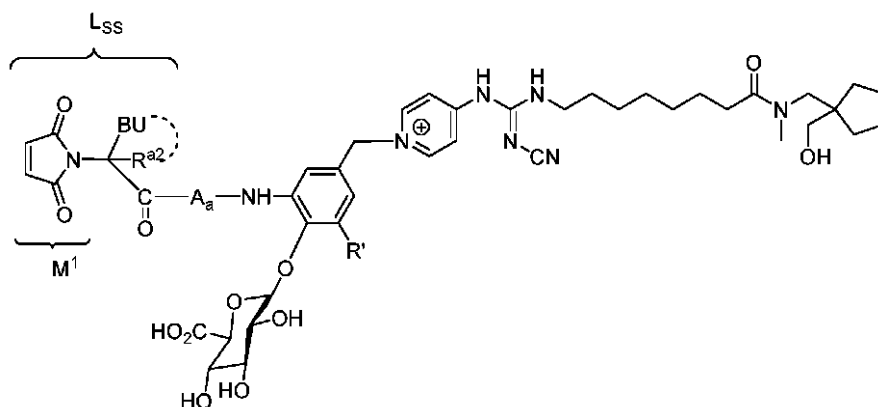
【化 4 5 4】



またはその塩である、請求項 38 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 44】

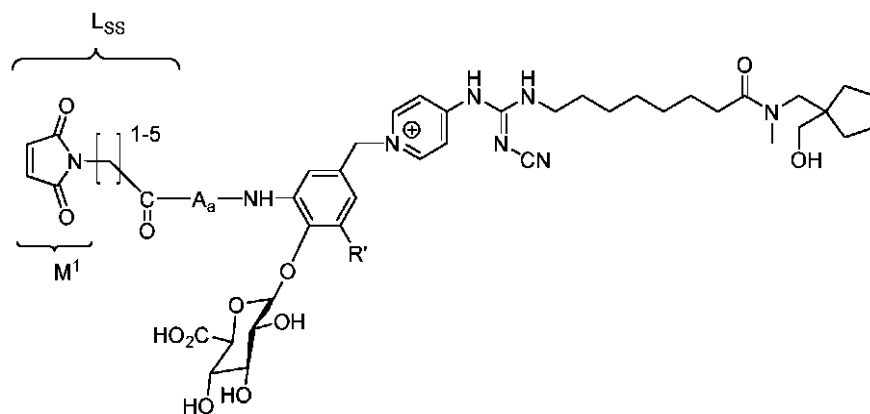
前記化合物が、 ：
【化 4 5 5】



またはその塩であり [式中、
下付き文字 a は 1 であり、A は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、または他のアミン含有酸残基であり、
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 $-NO_2$ である]、

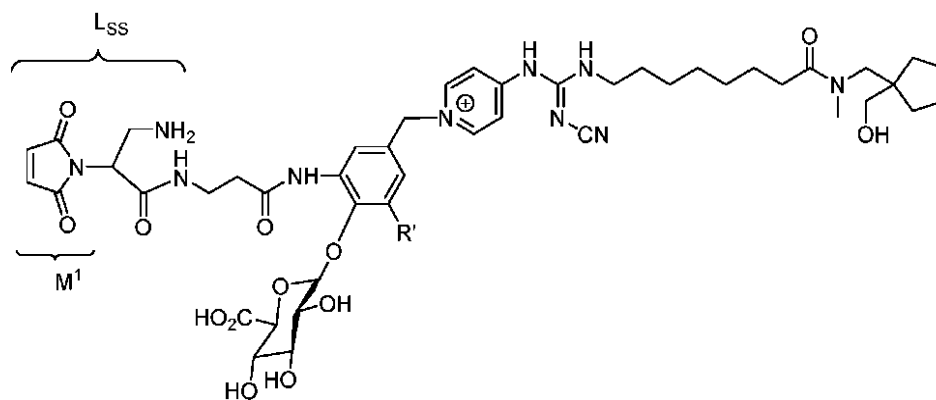
または
前記化合物が、 ：

【化 4 5 6】



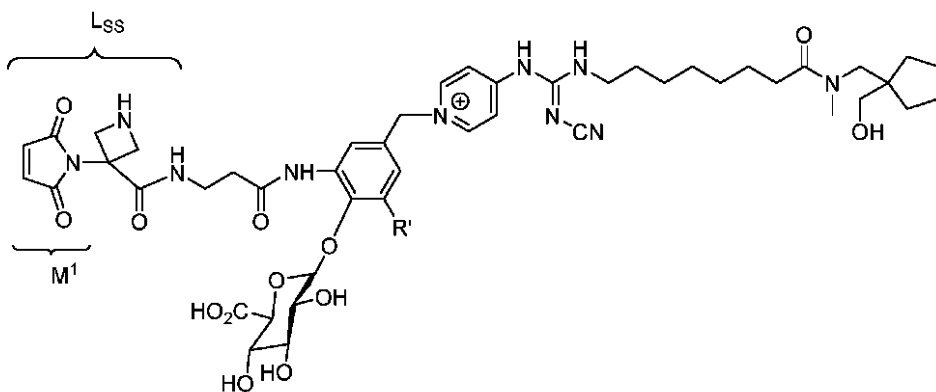
またはその塩であり [式中、
下付き文字 a は 1 であり、A は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、または他のアミン含有酸残基であり、
 R' は水素または $-NO_2$ である]、
特に
前記化合物が、 ：

【化 4 5 7】



またはその塩であり、
または前記化合物が、：

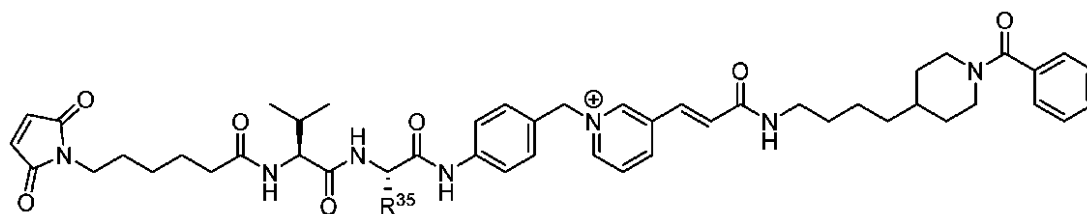
【化 4 5 8】



またはその塩である、請求項 3 8 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【請求項 4 5】

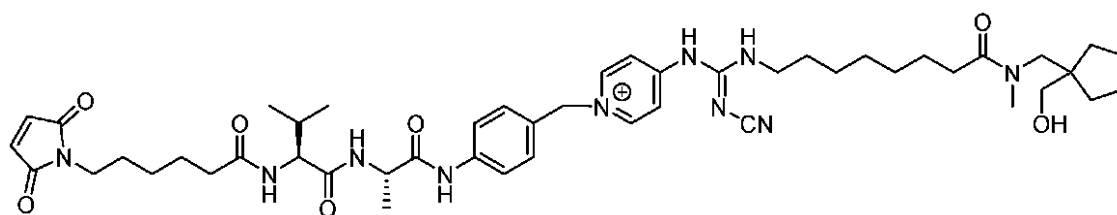
【化 4 5 9】



またはその塩であり、

または

【化 4 6 0】



またはその塩である、請求項 2 7 に記載の薬物リンカー化合物またはその塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

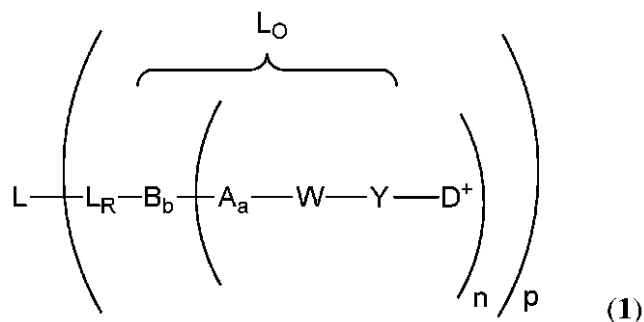
式1のリガンド薬物コンジュゲート化合物を提供するための、標的化薬剤へのコンジュゲーションのために四級化することが可能な、必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールを有するNAMPTi化合物またはその中間体の四級化により、化合物上にハンドルが以前から存在する必要性またはその目的のために化合物にハンドルを導入する必要性がなくなる。化合物にハンドルを導入すると、そのように修飾された、放出された親NAMPT化合物の生物学的活性に負の影響を及ぼしてしまう。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式1:

【化339】



[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、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 $C_9 \sim C_{24}$ 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NAMPT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 $C_9 \sim C_{24}$ ヘテロアリールで構成されるNAMPTi化合物としての放出を開始することが可能であり、

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_O 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_O 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 ～ 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。

(項目 2)

前記四級化 NAMP T 薬物単位が、一般的構造：

【化 340】



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 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ 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、

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 $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}]_{0,1}-$ 、 $-\text{X}^2 - \text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ 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 $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}]_{0,1}-$ 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 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

T_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（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]

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 $NAMP$ 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し、

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、項目1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目3）

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の芳香族窒素原子が四級化されているその単位である、項目2に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目4）

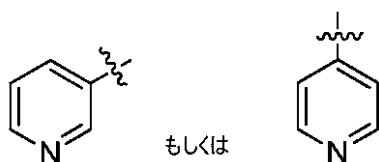
前記ドナー受容体（ DA ）単位が、必要に応じて置換されているアミド官能基もしくはその生物学的等価体で構成されるか、または $H_N - DA$ がニコチンアミド模倣物であり、 $H_N^+ - DA$ が、 H_N^+ の前記5もしくは6員の窒素含有、部分不飽和もしくはヘテロ芳香族環系の骨格窒素原子が四級化されているその模倣物である、項目2に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目5）

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、

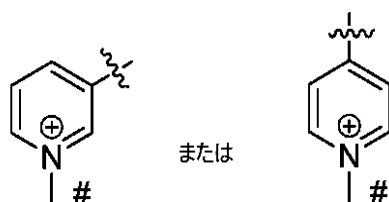
特に、前記 $NAMP$ Tヘッド（ H_N ）単位が、構造：

【化341】



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342】



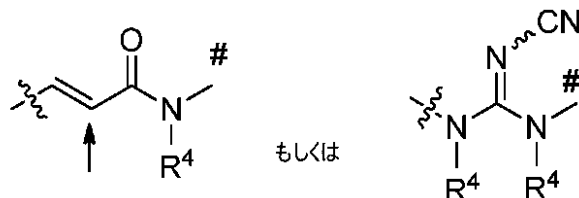
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する〔式中、

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」、項目2に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目6）

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り、特に、構造：

【化343】



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、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 単位の sp^2 炭素原子に対するものであり、

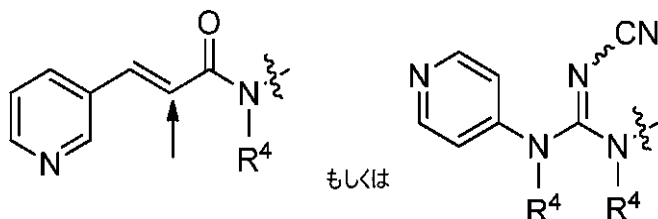
波線は、 H_N/H_N^+ への共有結合部位を示し、これに隣接する示された炭素原子は、前記アクリルアミド DA による前記必要に応じた環化の部位であり、

ポンド記号（＃）は I_N への共有結合部位を示す」、項目2に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目7）

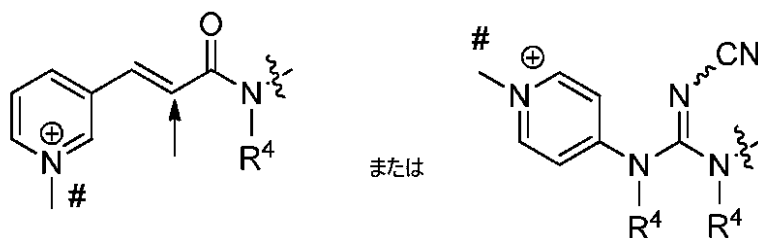
$H_N - DA$ が、構造：

【化344】



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345】



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_O への共有結合点を示し、

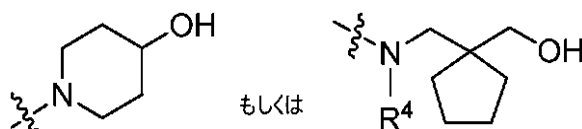
波線は I_N への共有結合部位を示し、

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]、項目 2 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

(項目 8)

前記 NAMP T テール (T_N) 単位が、構造：

【化 346】



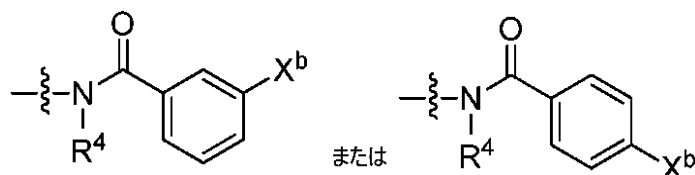
を有するアミノアルコール部分であるか [式中、

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 347】



を有し [式中、

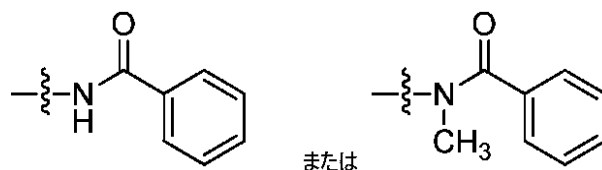
X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ (必要に応じて置換されている) であり、

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、

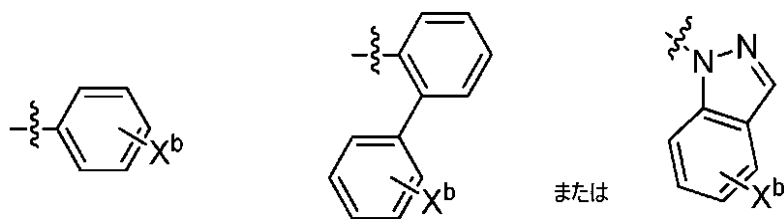
前記ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、前記ベンズアミド部分のアミド窒素は、前記環化の部位であり、よって、 R^4 は共有結合で置き換えられている]、より具体的には、前記ベンズアミド部分が、構造：

【化 348】



を有し、前記 NAMP T 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、

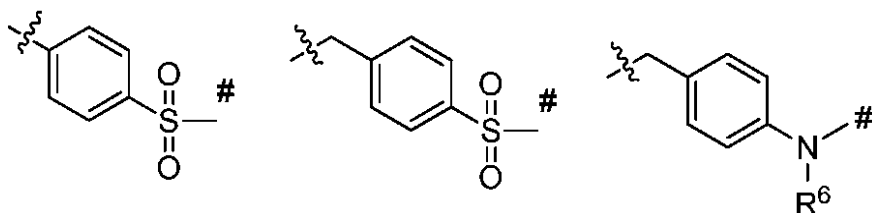
X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ （必要に応じて置換されている）であり、

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

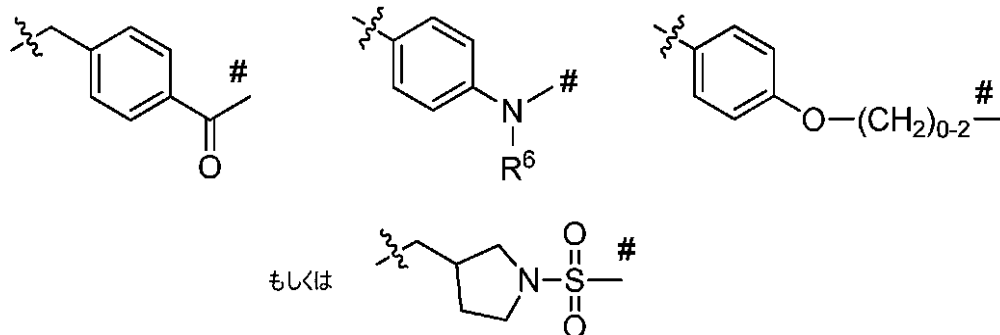
（項目 9）

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：

【化 3 5 0 - 1】



【化 3 5 0 - 2】



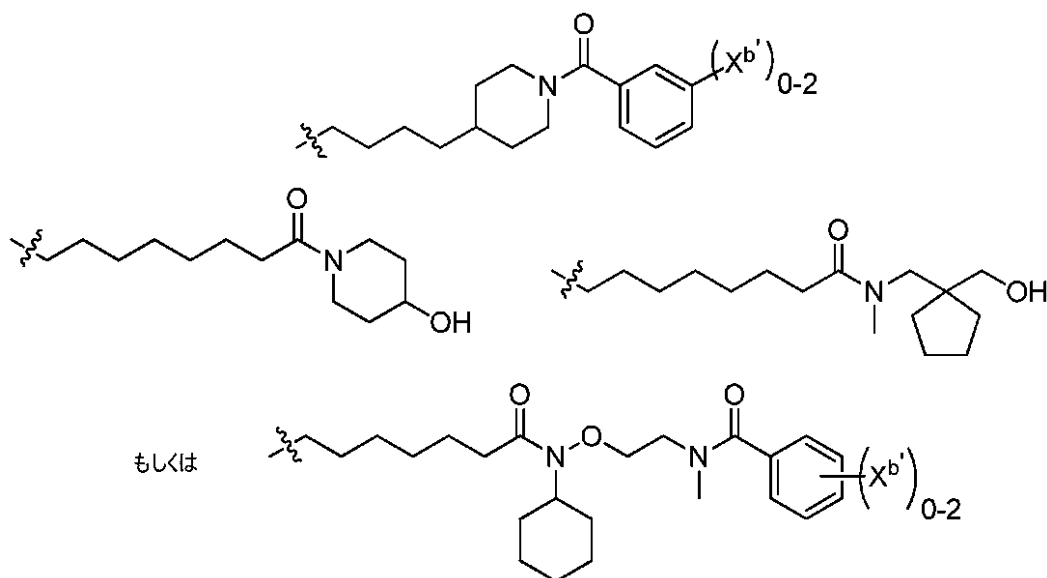
を有する〔式中、波線は DA への共有結合部位を示し、ポンド記号（#）は T_N への共有結合部位を示し、

R^6 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2CH=CH(CH_3)_2$ 、または $-CH_2-C \equiv CH$ である〕、項目 8 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目 10）

$-I_N-T_N$ が、構造：

【化 3 5 1】



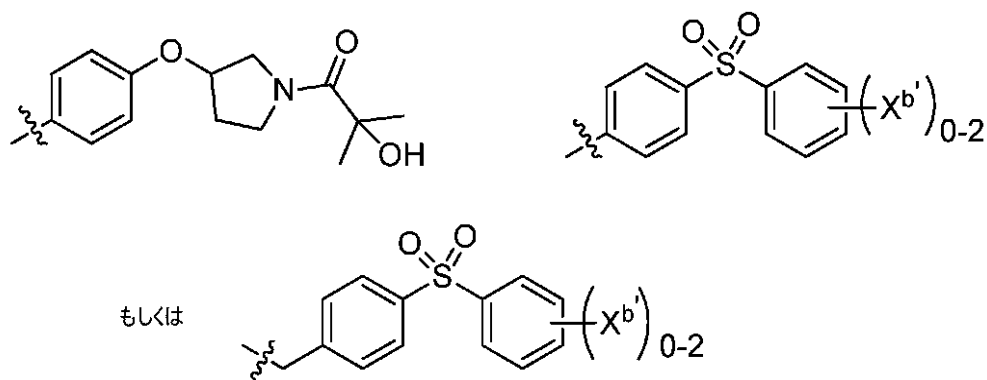
を有し〔式中、

$X^{b'}$ 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 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $-NH_2$ (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 3 5 2】



を有する〔式中、

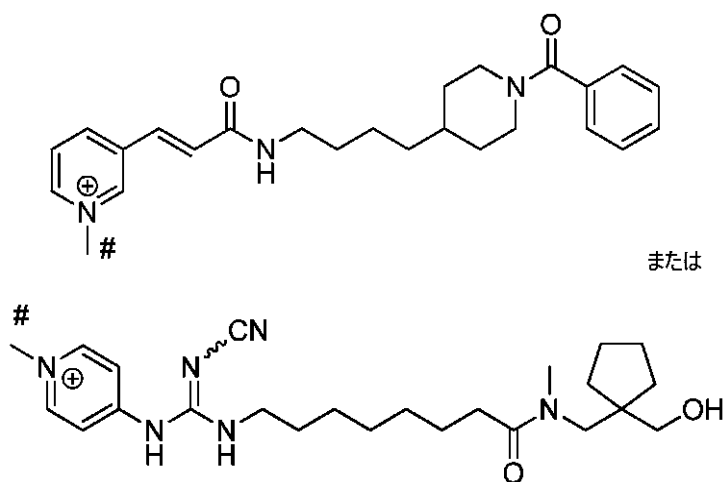
$X^{b'}$ は、存在する場合、 $-OH$ および NH_2 (必要に応じて置換されている) およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 $X^{b'}$ の一方は $-OH$ または $-NH_2$ (必要に応じて置換されている)、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

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

(項目 1 1)

前記四級化 N A M P T 薬物 (D^+) 単位が、構造：

【化 3 5 3】

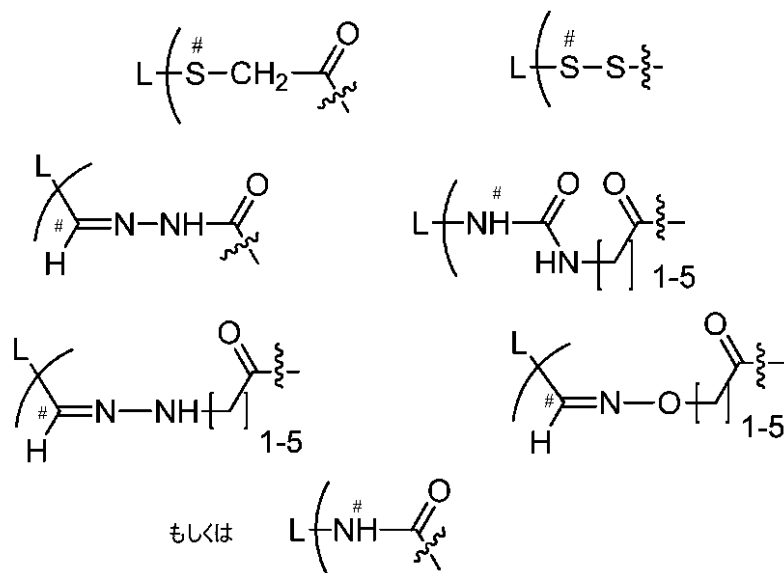


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する（式中、ポンド記号（＃）は L_O による四級化の部位を示す）、項目 1 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目 1 2）

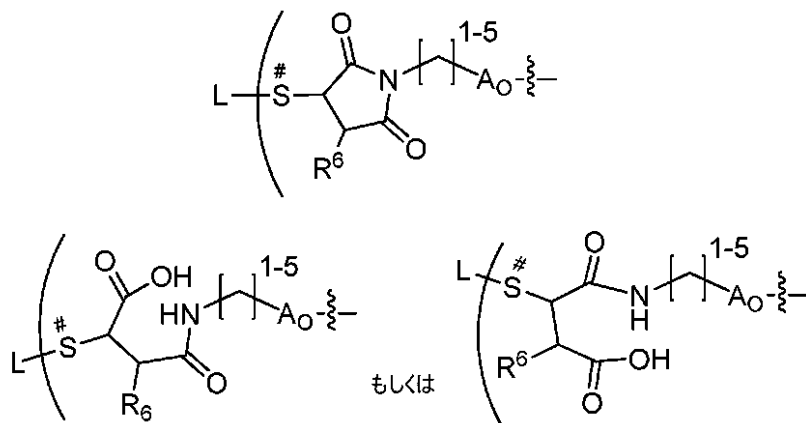
$L - (L_R -$ が、構造：

【化 3 5 4】



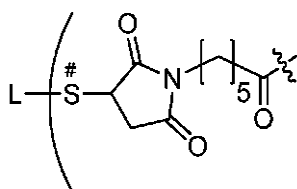
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 L はリガンド単位であり、示された（＃）原子は前記リガンド単位に由来し、波線は、コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す〕、あるいは
 $L - (L_R -$ が、構造：

【化 3 5 5】



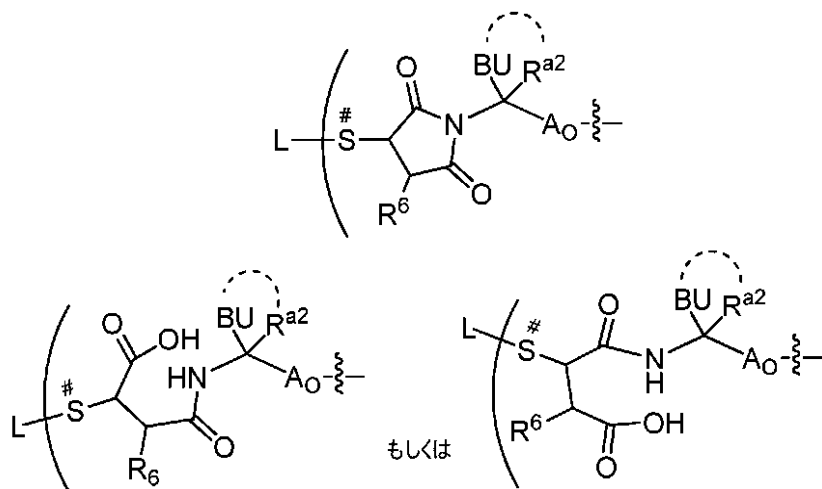
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 L はリガンド単位であり、示された（＃）硫黄原子は前記リガンド単位に由来し、
 R⁶ は水素または必要に応じて置換されている C₁～C₆ アルキルであり、
 A_O は、第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 波線は前記コンジュゲート構造の残りへの共有結合部位を示す〕、
 特に構造：

【化 3 5 6】



を有し、あるいは L_R が、構造：

【化 3 5 7】



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、
 A_O 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、

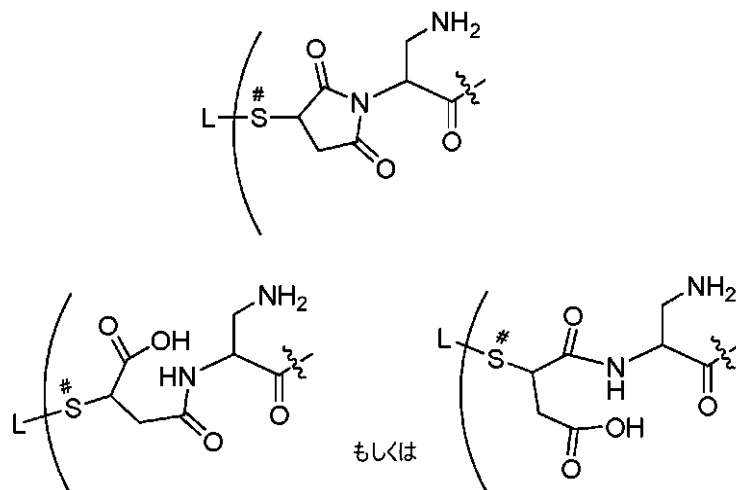
点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化BUの不在下では、非環式塩基性単位であり、または前記環化BUの存在下では環化した塩基性単位であり、ここで、 R^{a2} およびBUは、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、BUの第2級または第3級アミン官能基の骨格塩基性窒素原子を含有する、必要に応じて置換されているスピロ $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロを規定し、

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：

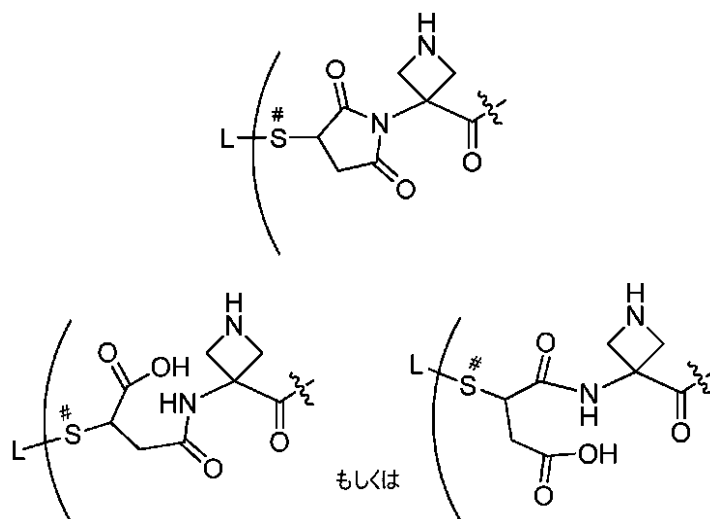
【化358】



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359】

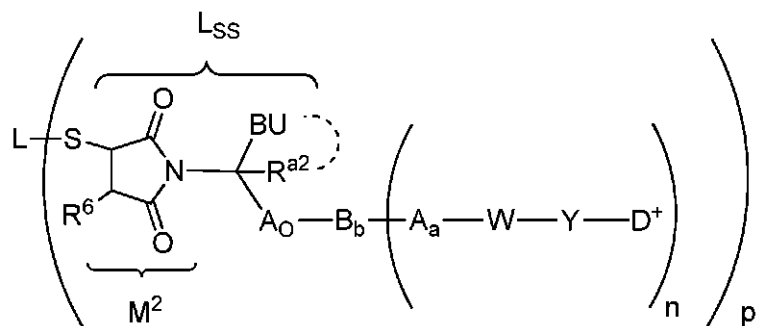


またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する、項目1から11のいずれか一項に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

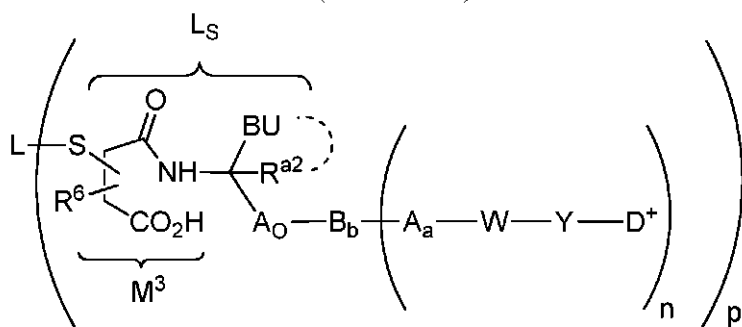
(項目13)

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

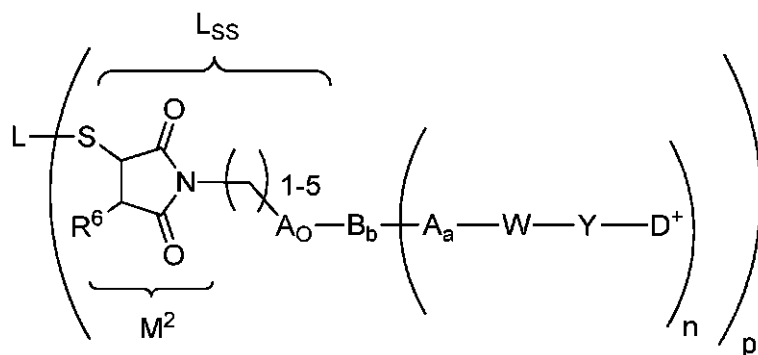
【化 3 6 0】



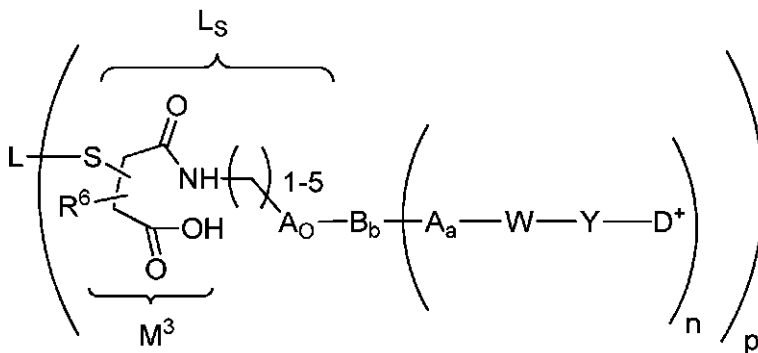
(式 1a)



(式 1b)



(式 1c)



(式 1d)

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αまたはβの炭素原子に結合しており、

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 1 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、

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、 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、

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 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、

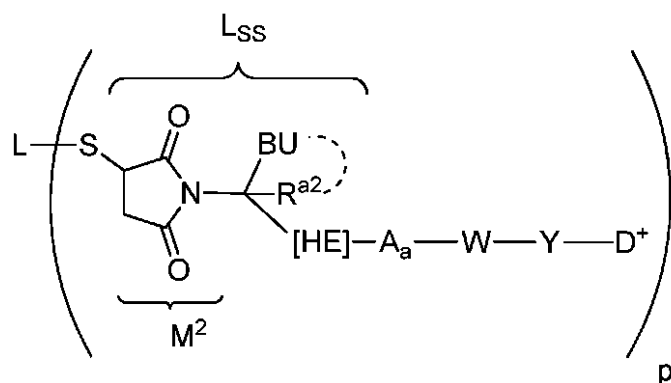
前記非環式塩基性単位または環式塩基性単位の塩基性窒素原子は、前記塩基性窒素原子の置換度に応じて、窒素保護基で必要に応じて適切に保護されているか、または必要に応じてプロトン化されている」、

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 $NAMPT$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMPTi$ 化合物としての放出を開始することが可能であり、

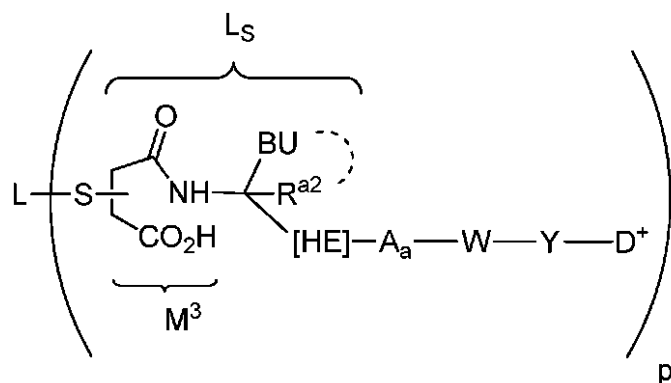
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている、式 1 a、式 1 b、式 1 c または式 1 d で表され、

特に、前記組成物が、構造：

【化 361】

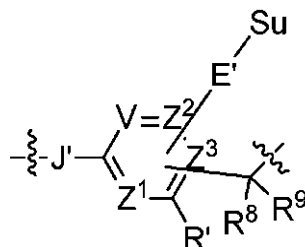


および/または



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、

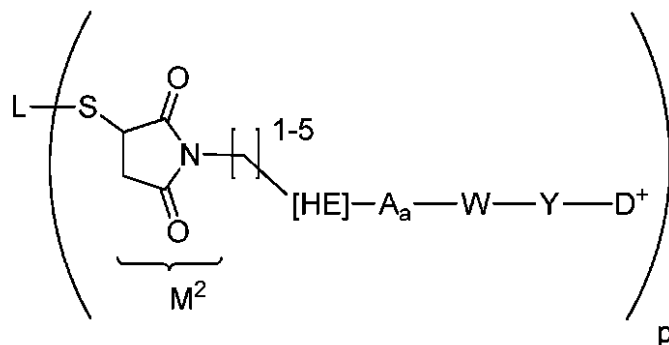
[H E] は、 A_0 として、必要に応じた加水分解促進単位であり、
 Wはペプチド切断可能単位であり、Yは、P A BまたはP A B型部分で構成される自己犠牲型スペーサー単位である]、
 前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内のW-J'結合を切断して、前記四級化N A M P T薬物 (D^+) 単位の、N A M P T i化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始することを可能にし、あるいは
 W-Yが、構造：
 【化 3 6 2】



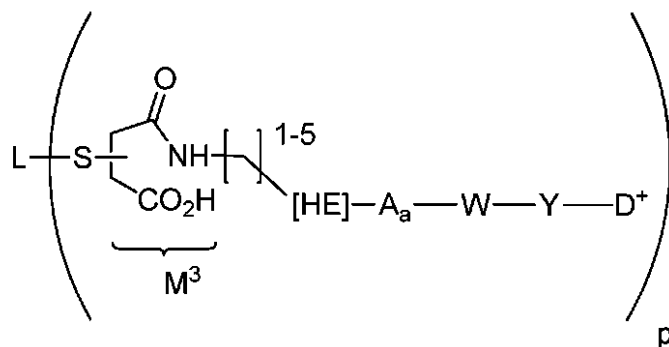
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有する式-Y (W')-のグルクロニド単位で置き換えられ [式中、S uは、炭水化物部分であり、-E'-は、グリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合の必要に応じて置換されているヘテロ原子を表し、よって、S u-E'はW'であり、前記グルクロニド単位構造の残りはW'に結合している自己犠牲型スペーサー単位であり、
 J'は、独立して選択されるヘテロ原子 (必要に応じて置換されている) であり、
 V、Z¹、Z²およびZ³は、独立して、=N-または=C (R^{2 4})-であり、各R^{2 4}は、独立して、水素およびC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニルおよび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'-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~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]、
 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 (D^+) 単位の、N A M P 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：

【化 3 6 3】



および/または



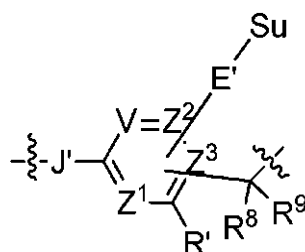
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され

〔式中、〔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、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、あるいは

W-Yが、構造：

【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、

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 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルおよび C_2

～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 $-C(R^8)(R^9)-$ 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 $-E'-Su$ 部分が存在するものとし、

V、Z¹、Z²およびZ³の1つは、R²⁴が $-C(R^8)(R^9)-$ である $=C(R^{24})-$ であり、V、Z¹、Z²およびZ³の別の1つは、R²⁴が $-E'-Su$ である $=C(R^{24})-$ であり、

ただし、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 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 $-NO_2$ 、または他の電子求引基または $-OC_1\sim C_6$ アルキル、または他の電子供与基であり、

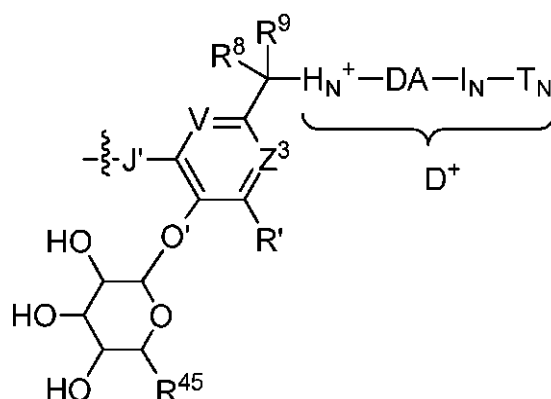
J'に隣接する波線は、下付き文字aが1の場合、前記グルクロニド単位のAへの、または下付き文字aが0の場合、示されたL_{ss}もしくはL_{s1}次リンカーへの共有結合部位を示し、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 部分に隣接する波線は、前記グルクロニド単位のD⁺への共有結合部位を示す]、

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、項目12に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

(項目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 $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

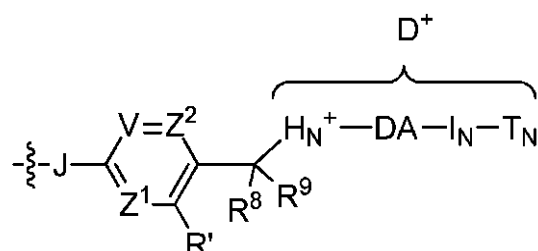
R⁴⁵は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

$-O'-$ 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：

【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、

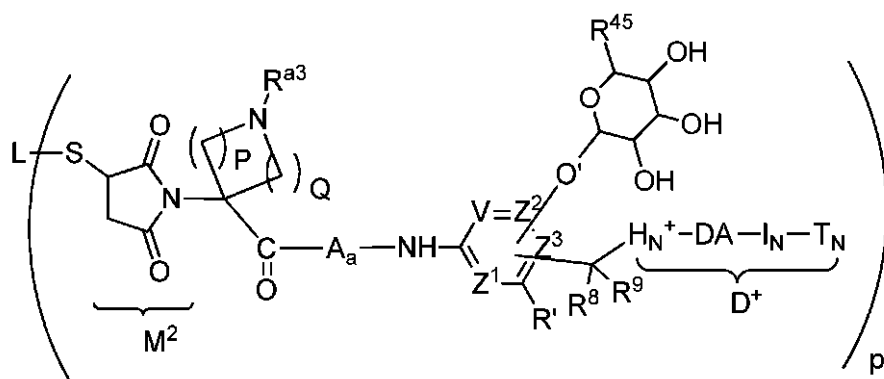
R' は水素または $-OC_1 \sim C_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

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、項目13に記載のリガンドー薬物コンジュゲート組成物。

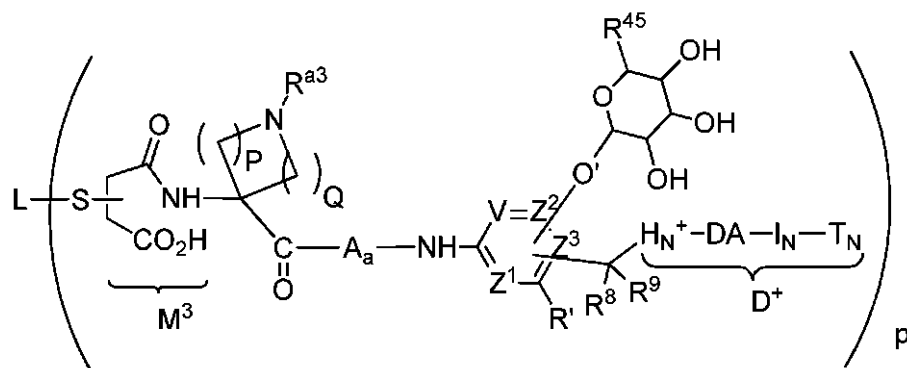
(項目15)

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】



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、

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、

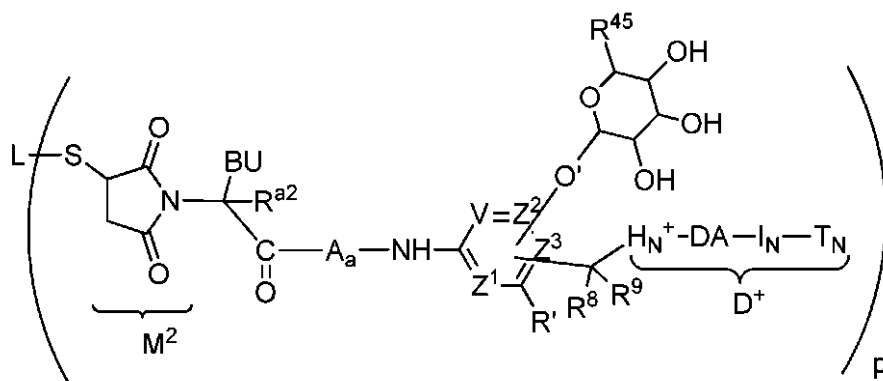
R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

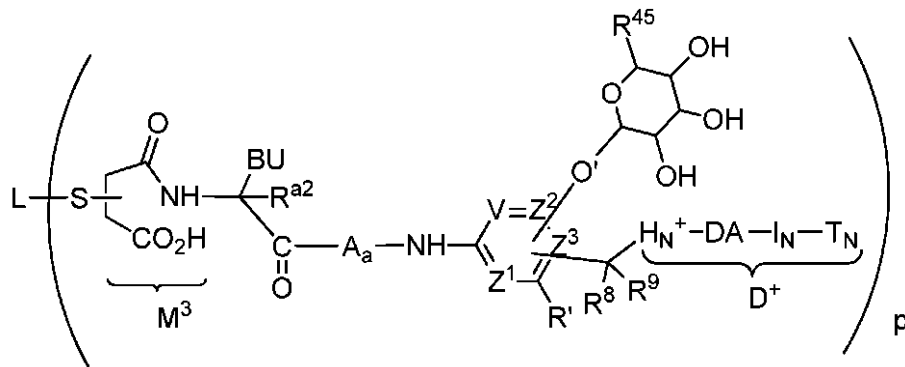
R^{a3} は、 $-H$ 、または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて

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 $NAMP$ 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、あるいは、前記組成物が、構造：

【化 368】

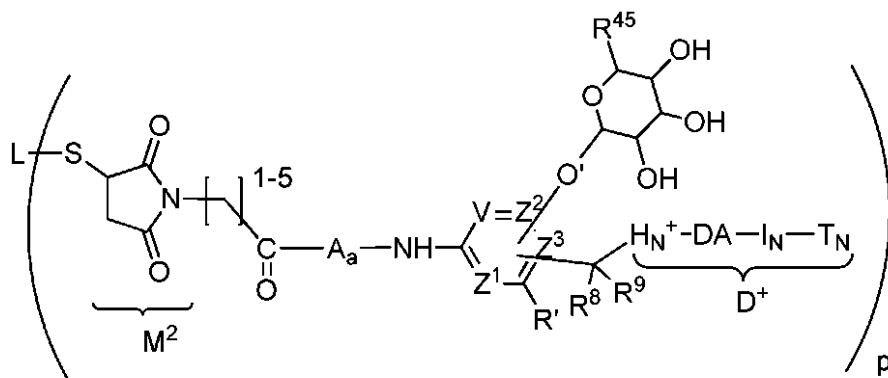


および/または

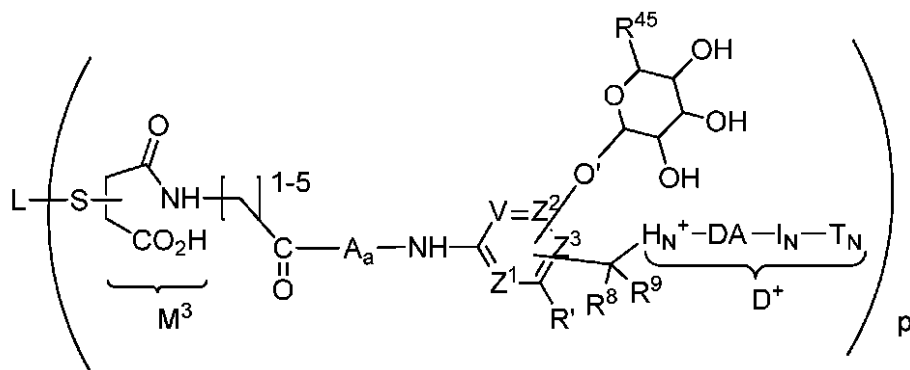


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され [式中、 R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、 R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 BU は、構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3 - N(R^{a3})(R^{a3})$ を有し、各 R^{a1} は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ 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^{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、前記組成物または化合物が、構造：
 【化369】

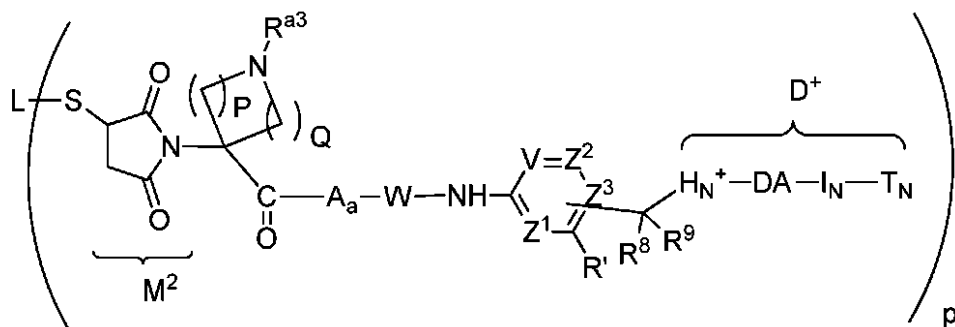


および/または

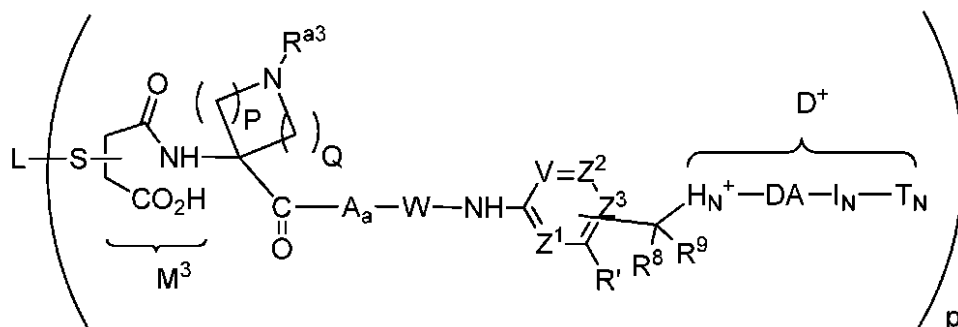


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
 R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、
 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、
 R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 式中 $-O'-$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O -グリコシド結合の酸素原子を表す
 〕、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物 (D^+) 単位の、NAMPT i 化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、
 前記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：

【化 3 7 0】



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、

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 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは他の電子供与基であり、

R^{a3} は、 $-\text{H}$ 、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、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- ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール)、または $-\text{R}^{\text{PEG}1} - \text{O} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1 \sim 36} - \text{R}^{\text{PEG}2}$ (式中、 $\text{R}^{\text{PEG}1}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、 $\text{R}^{\text{PEG}2}$ は $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである) であり、

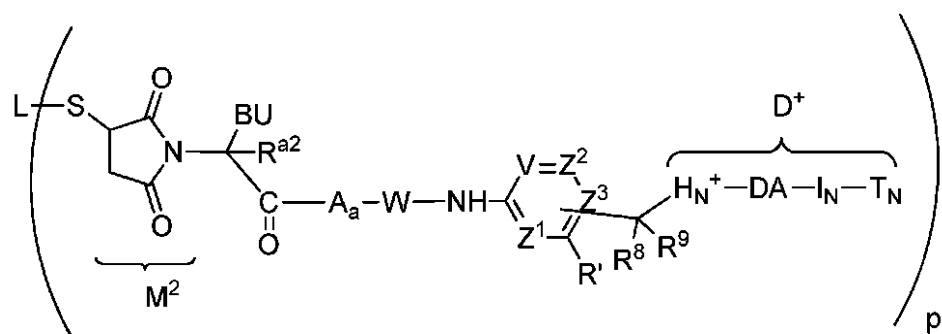
R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

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、 $\text{W}-\text{NH}$ 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、

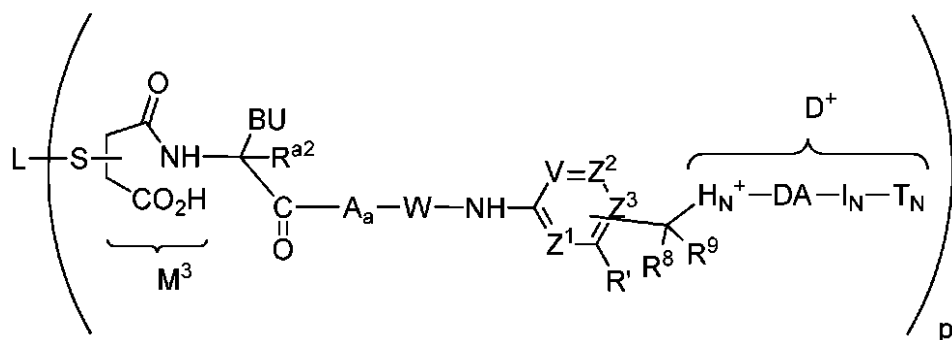
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 1】



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、

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、

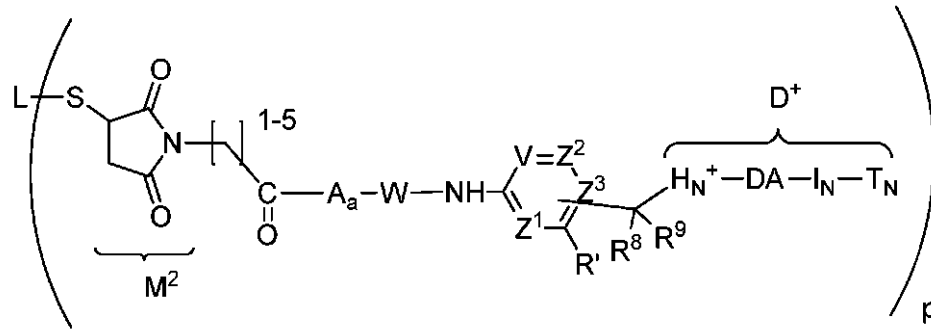
R^{a3} に結合しているBUの前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕

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、

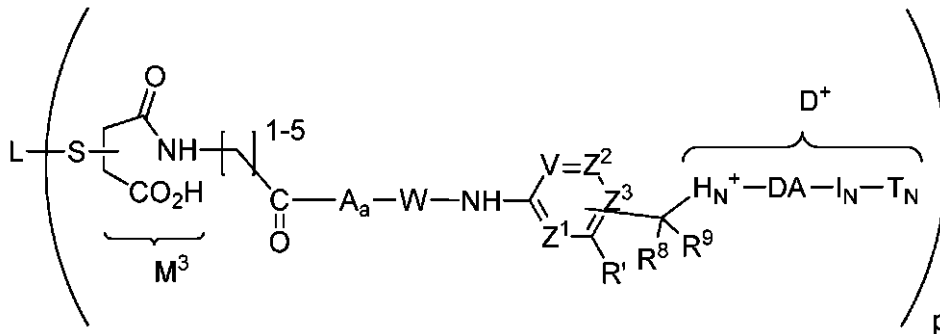
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 2】



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、

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、

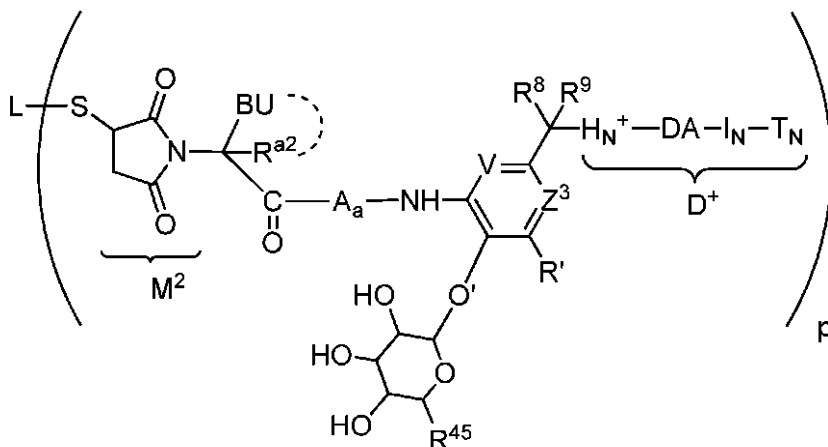
R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである〕、

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 $NAMPT$ 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、

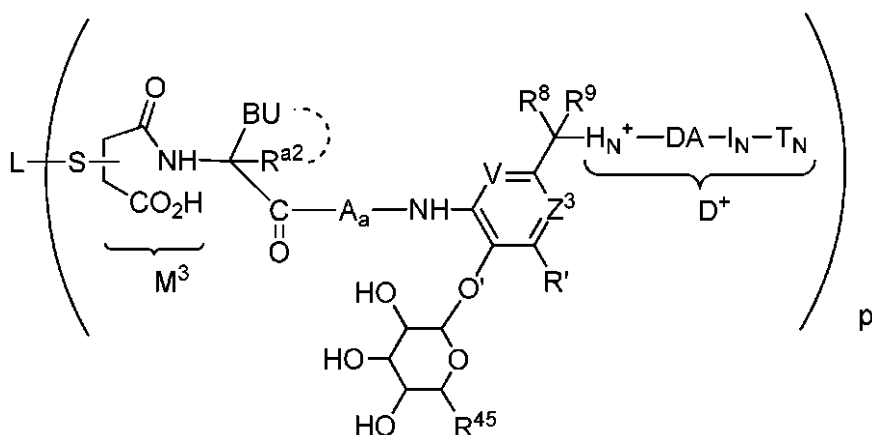
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

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：

【化 3 7 3】



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、

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 $-[C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]_{0 \sim 3} - N(R^{a3})(R^{a3})$ 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、

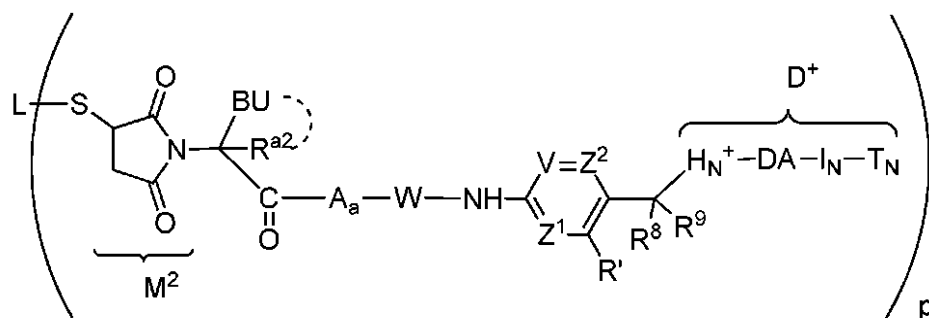
R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル（点線の曲線で示されている通り、BU に必要に応じて環化している）であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の1つまたは R^{a3} の1つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

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、

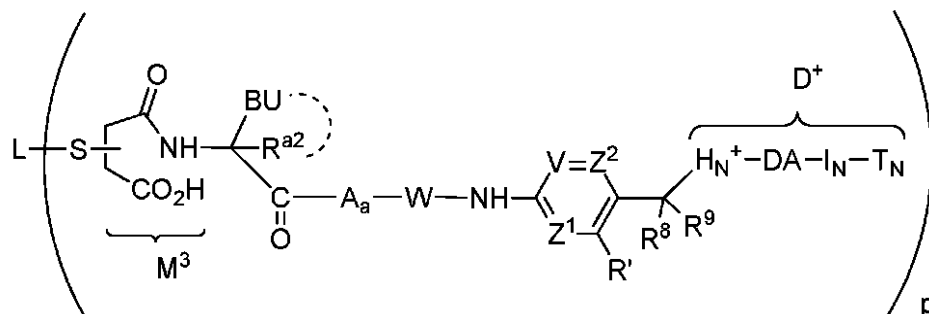
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

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】



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、

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、

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、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、

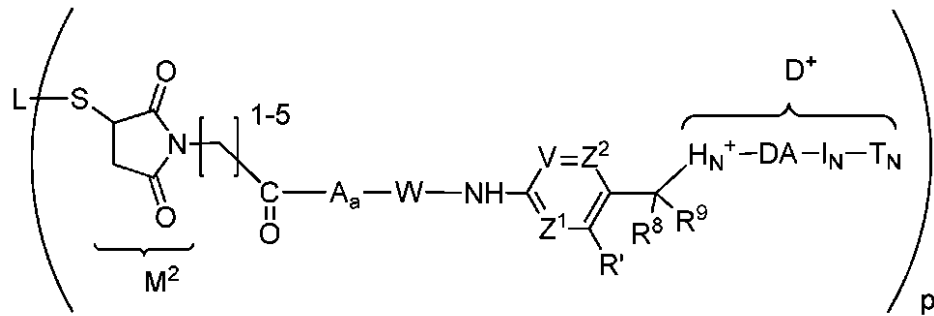
R^{a3} に結合している BU の前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕

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、

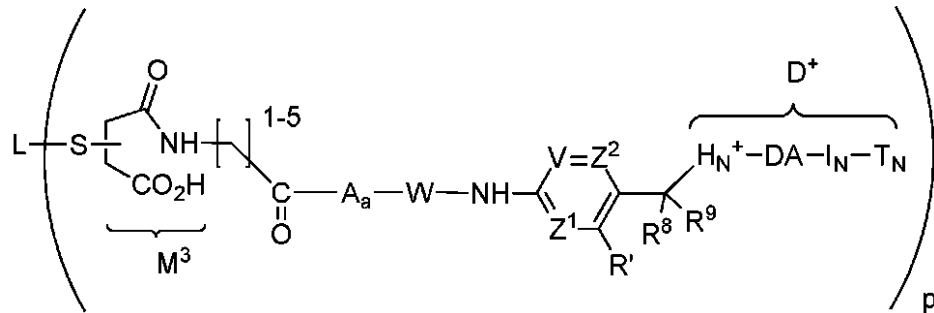
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 5】



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、

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、

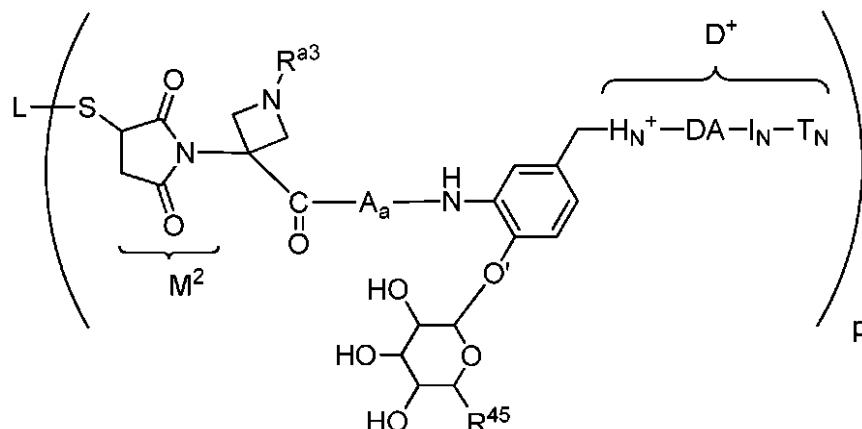
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものである、項目 13 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物

。

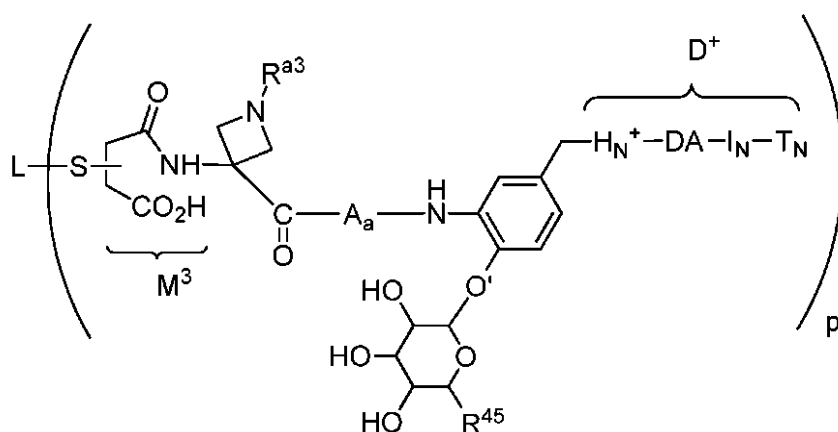
(項目 16)

前記組成物が、構造：

【化 3 7 6】



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、

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、

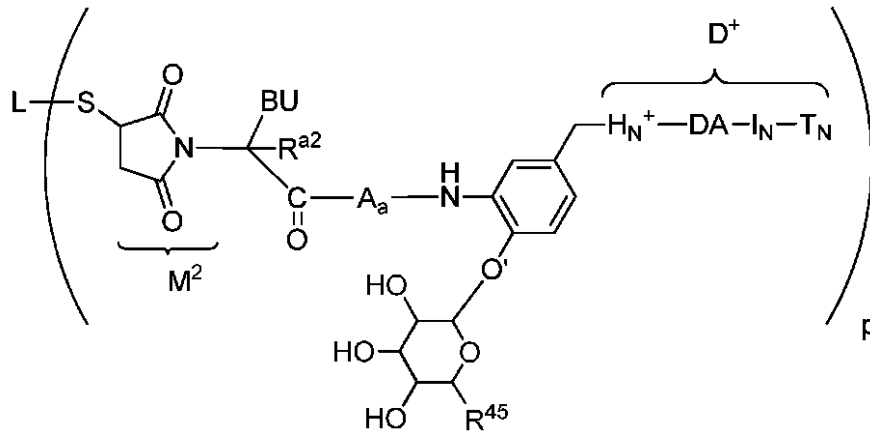
$-O'-$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O -グリコシド結合の酸素原子を表す〕、

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、

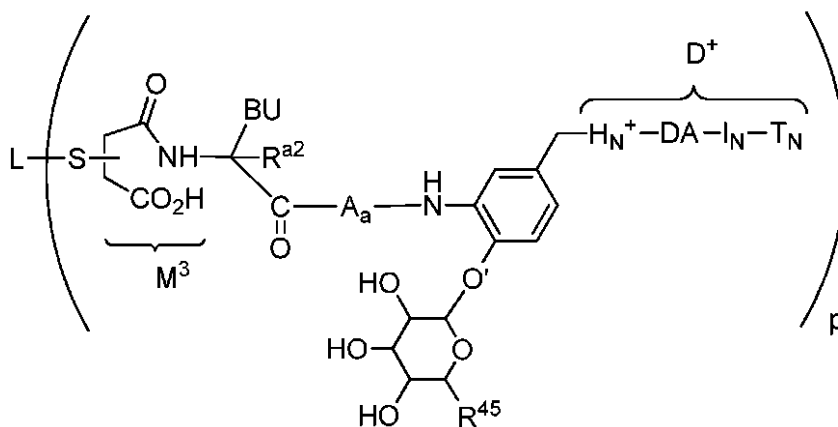
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 7】



および/または



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、

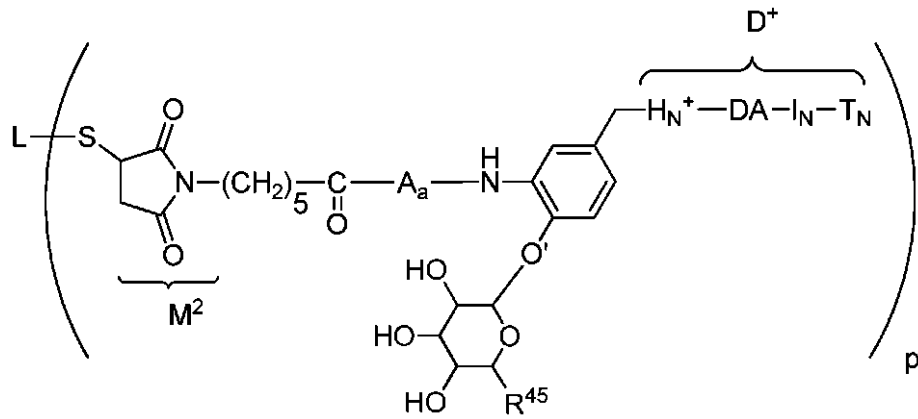
R^{a2} は水素であり、

$-O'-$ 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、 $NAMPTi$ 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、

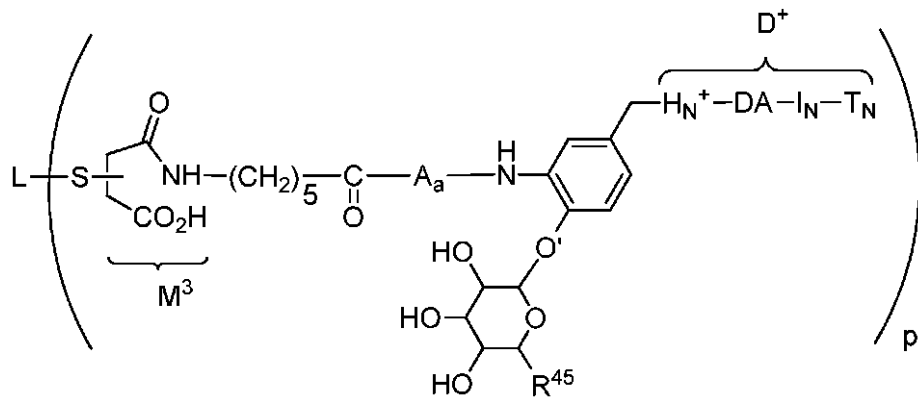
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 8】

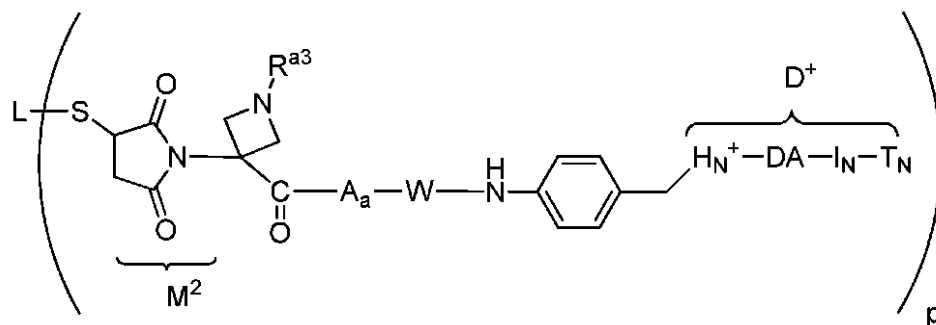


および/または

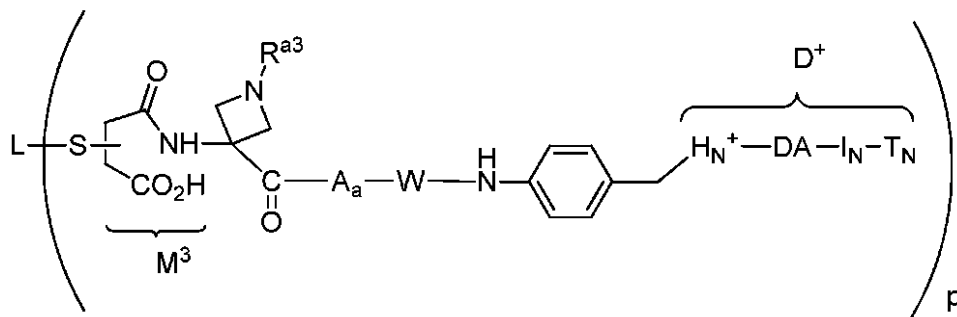


または薬学的に許容されるその塩で表され〔式中、
 R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、
 $-O'-$ は、グリコシダーゼにより切断可能な O -グリコシド結合の酸素原子を表す〕、
 前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前
 記四級化 $NAMP$ T 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP$ T i 化合物としての、そのリガンド薬
 物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、
 前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている組
 成物に対応する構造のものであり、
 あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 7 9】



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、

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、

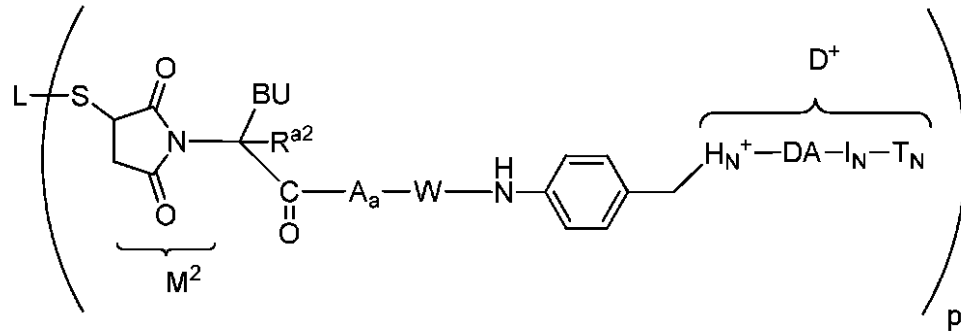
R^{a3} に結合している前記塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されている〕、

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、

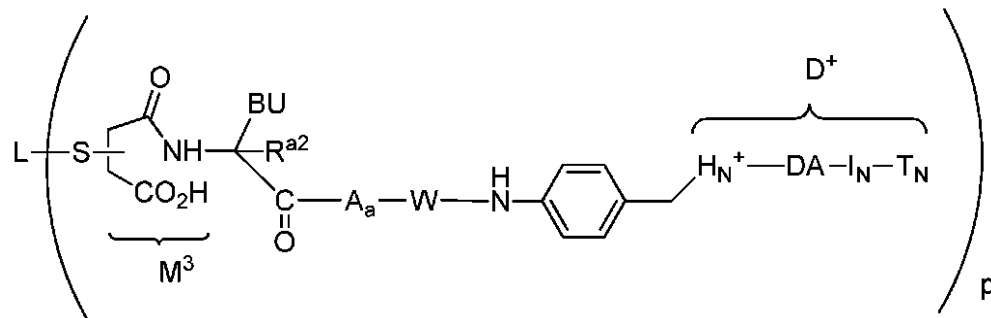
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 8 0】



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、

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、

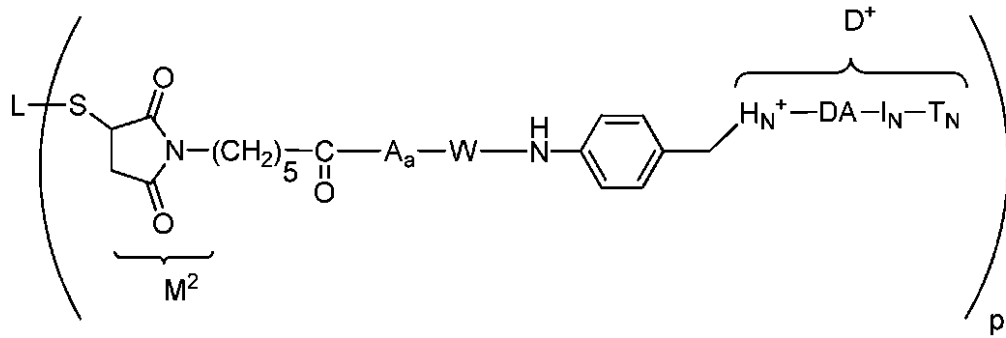
R^{a2} は水素である〕、

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、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、

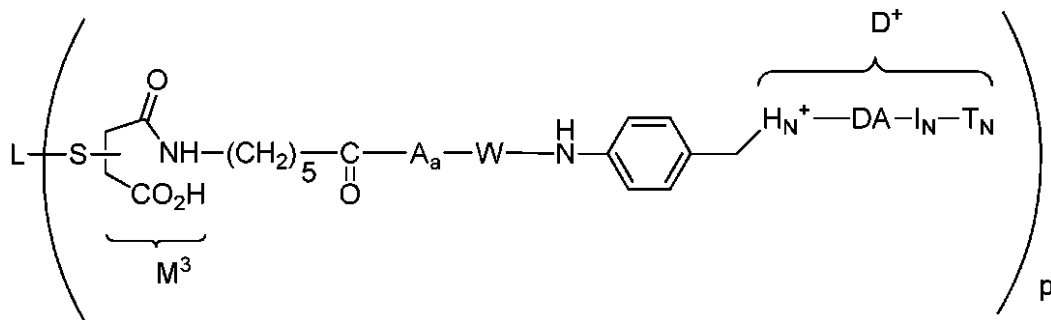
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字pがp'で置き換えられている組成物に対応する構造のものであり、

あるいは、前記組成物が、構造：

【化 3 8 1】



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、

Wはペプチド切断可能単位である〕、

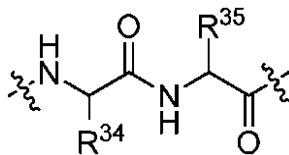
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記組成物のリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物単位(D⁺)の、NAMPTi化合物としての、そのリガンド薬物コンジュゲート化合物からの放出を開始し、

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、項目15に記載のリガンド-薬物コンジュゲート組成物。

(項目17)

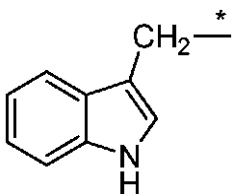
Wが、構造：

【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

【化 3 8 3】

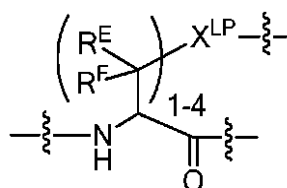


を有し（式中、アスタリスクは、前記ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す）、
 R^{35} は、メチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、
 前記カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Yへの共有結合部位を示し、前記窒素原子に
 隣接する波線は、前記ジペプチドの前記ペプチド配列の残りへの共有結合部位を示す]、
 前記共有結合が、アミド結合を介し、前記ジペプチドが、 D^+ の、NAMPTi化合物と
 しての放出を開始するための、Yへの前記アミ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、項目13に記載のリガンド-薬物コンジュゲート
 組成物。

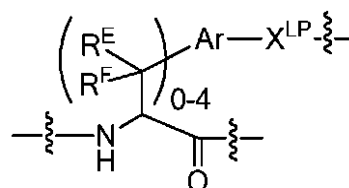
（項目18）

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
 ャットが、式 L^P-1 もしくは L^P-2 の構造：

【化384】



(L^P-1)



(L^P-2)

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 X^{LP} は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 、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^{LP} 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^{LP} 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、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの
 R^{LP} は以前に定義された通りであり、

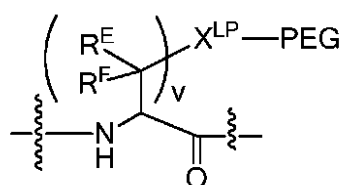
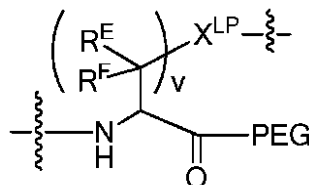
Arは、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン（必要に応じて置
 換されている）であり、

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、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、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 3 8 5】

(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、 $C_5 \sim C_6$ 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、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、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

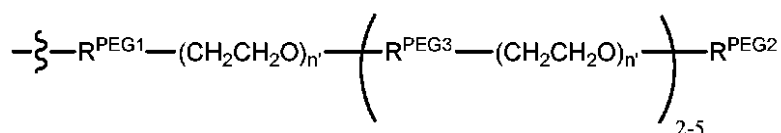
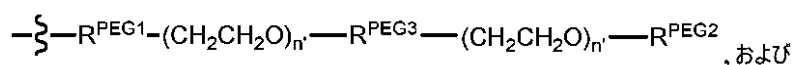
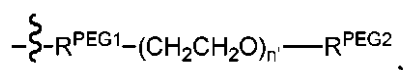
$-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{L^P}-$ の側鎖は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖により提供され、

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 3 8 6】



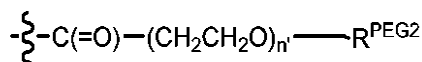
からなる群から選択される構造を有し（式中、

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：

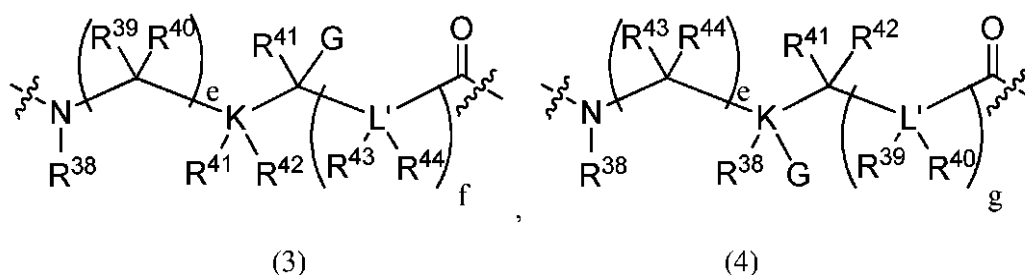
【化387】



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 $-CH_3$ である）、

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】



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 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、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 $C_1 \sim C_6$ 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、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^{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、

$R^{39} \sim R^{44}$ 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、

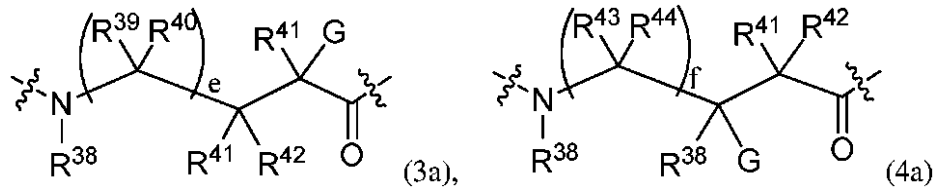
または R^{43} 、 R^{44} は、 L' が炭素原子の場合、両方が結合している L' と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクロを規定し、 $R^{39} \sim R^{42}$ は本明細書で定義された通りであるか、

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あって、 $C_5 \sim C_6$ 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する」、

特に、式：

【化389】



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、項目 13 に記載のリガンドー薬物コンジュゲート組成物。

（項目 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ー表面抗原であり、

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ー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ー表面抗原であり、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、項目 13 に記載のリガンドー薬物コンジュゲート組成物。

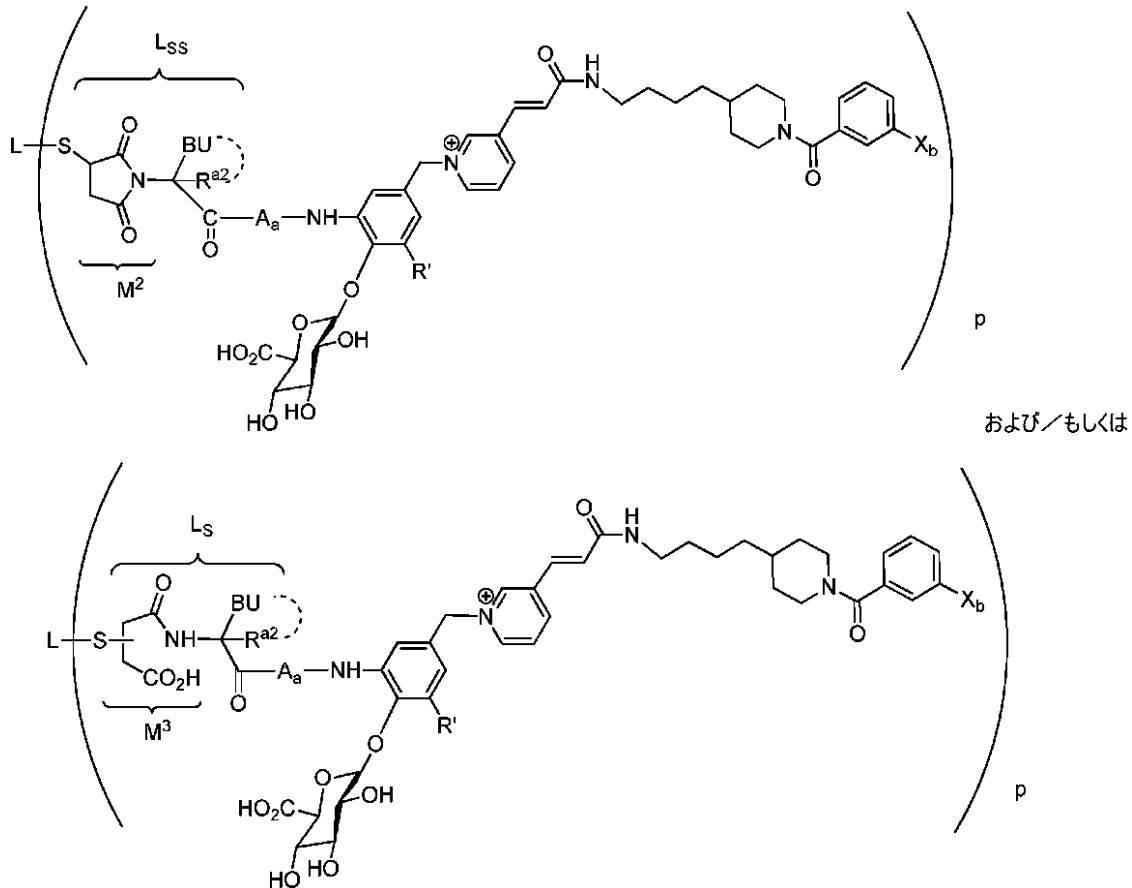
（項目 20）

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（M²）部分もしくはコハク酸アミド（M³）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、項目 19 に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

（項目 21）

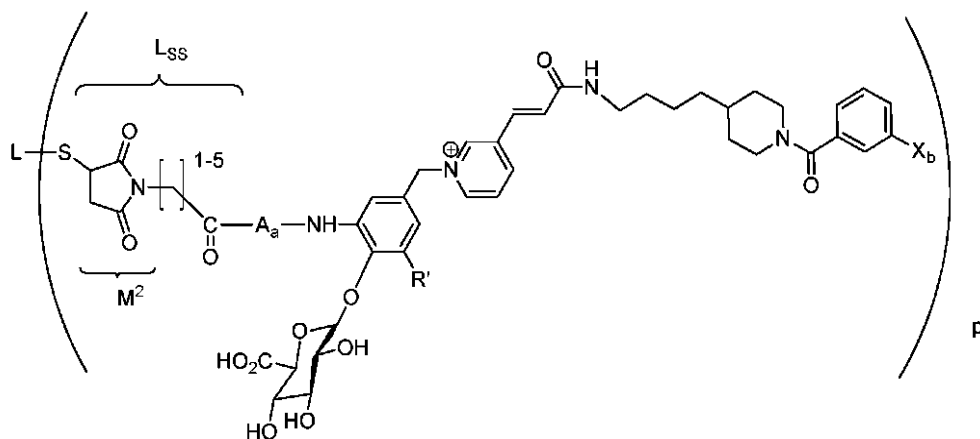
構造：

【化 3 9 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、
 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 3 9 1】

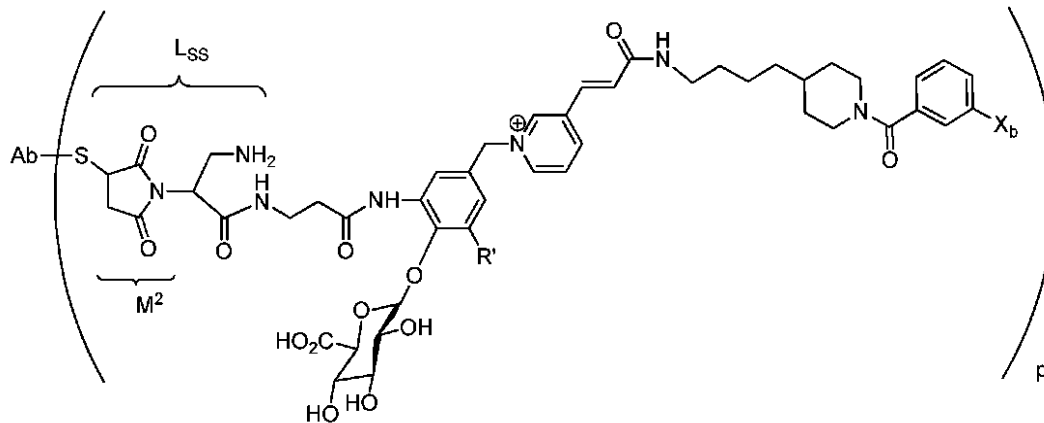


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
 Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の抗体リガンド単位を規定
 し、Sは前記抗体の硫黄原子であり、
 下付き文字aは1であり、Aはアミノ酸残基であり、
 R'は水素または $-\text{NO}_2$ であり、
 X^b は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である〕、

特に

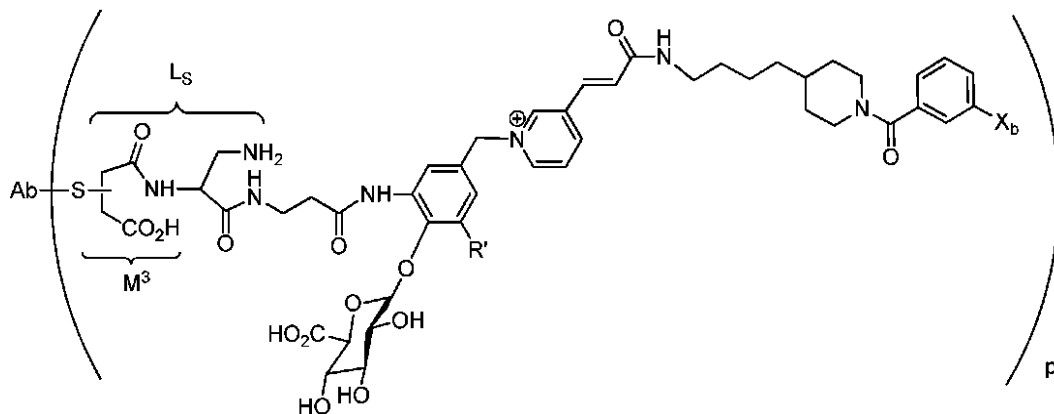
構造：

【化392-1】



および/もしくは

【化392-2】

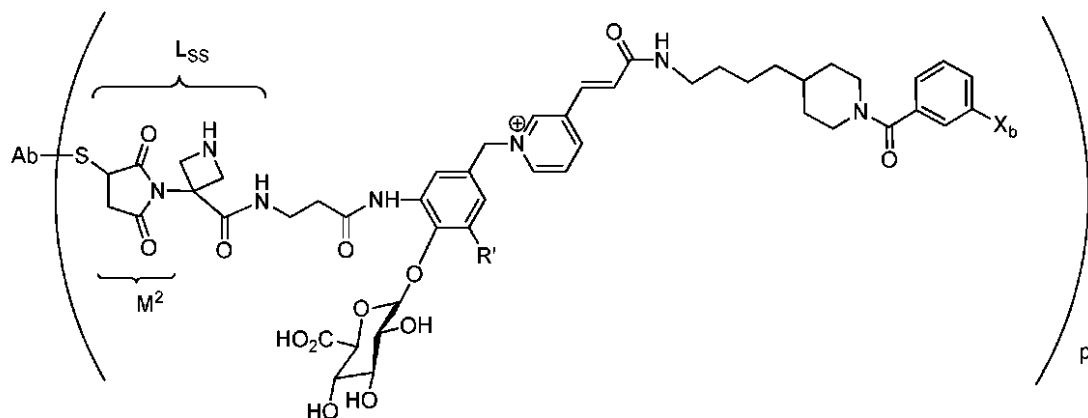


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Abは抗体リガンド単位であ
 り、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である〕

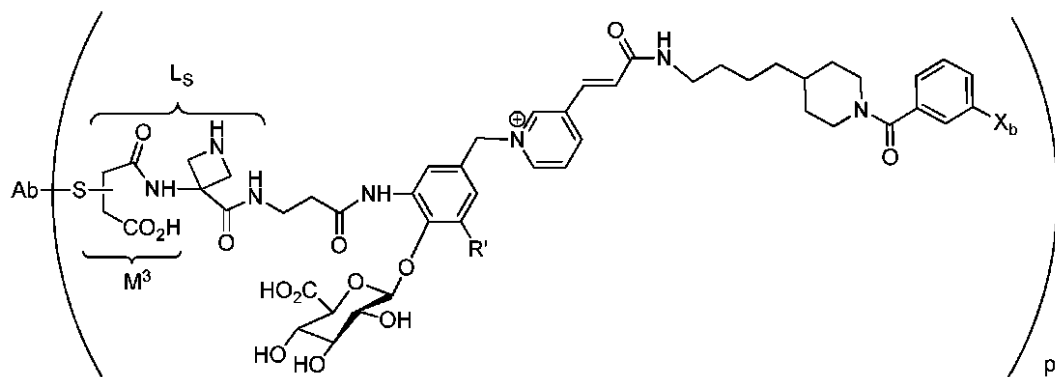
または特に、

構造：

【化 3 9 3】



および/もしくは



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、項目1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

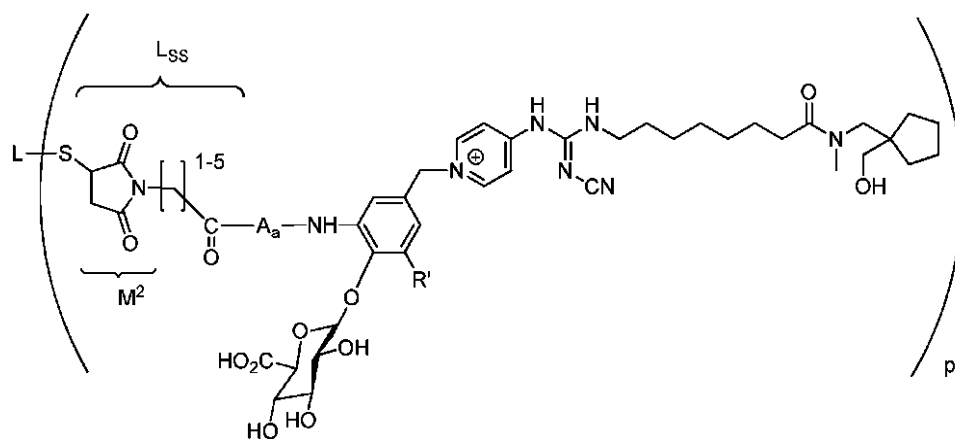
(項目 2 2)

構造：

および／もしくは

p

【化 3 9 5】

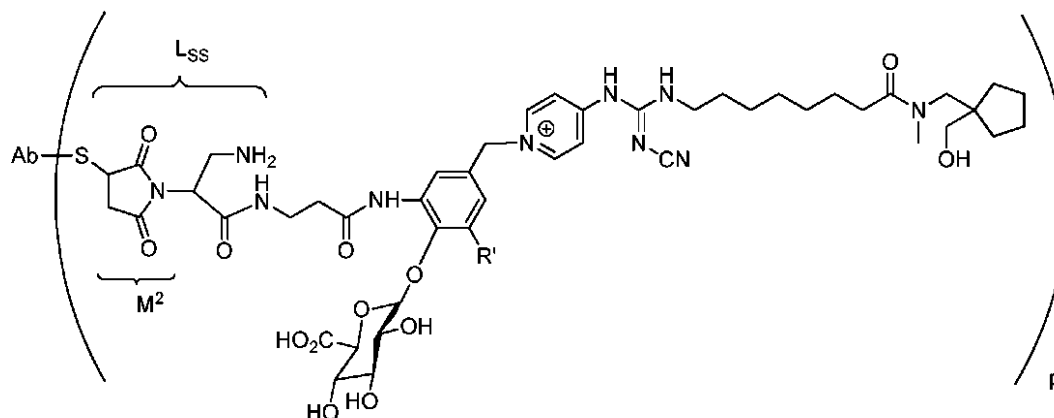


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
Lは抗体であり、よって、抗体薬物コンジュゲート（ADC）の抗体リガンド単位を規定
し、Sは前記抗体の硫黄原子であり、
下付き文字 a は 1 であり、A はアミノ酸残基であり、
R' は水素または $-\text{NO}_2$ であり、
 X^b は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である〕、

特に

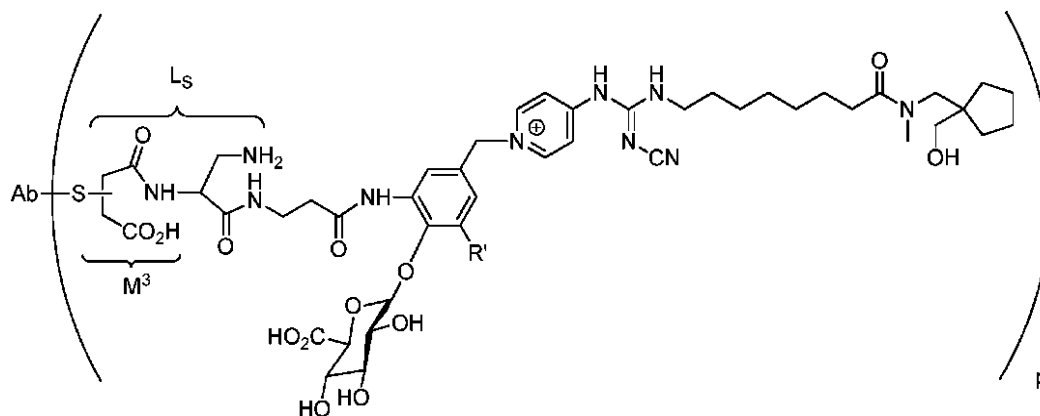
構造：

【化 3 9 6 - 1】



および/もしくは

【化 3 9 6 - 2】

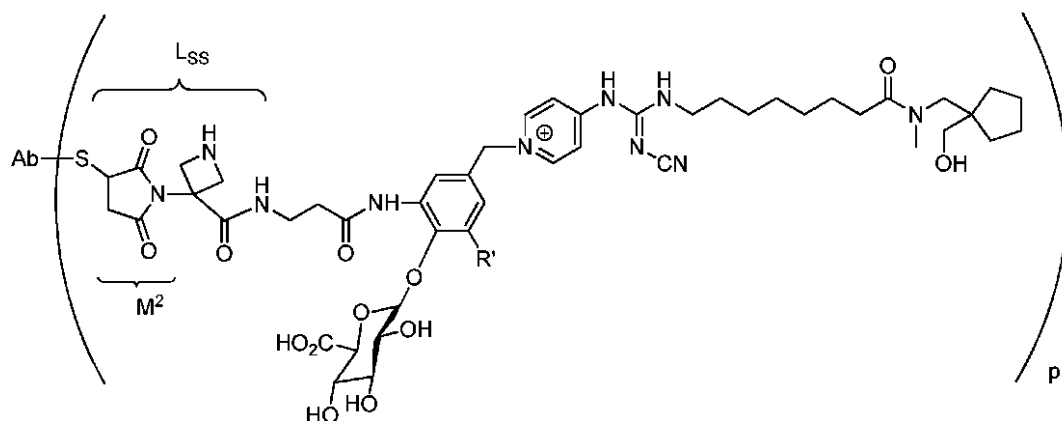


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、Abは抗体リガンド単位であ
り、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字 p は約 8 である〕

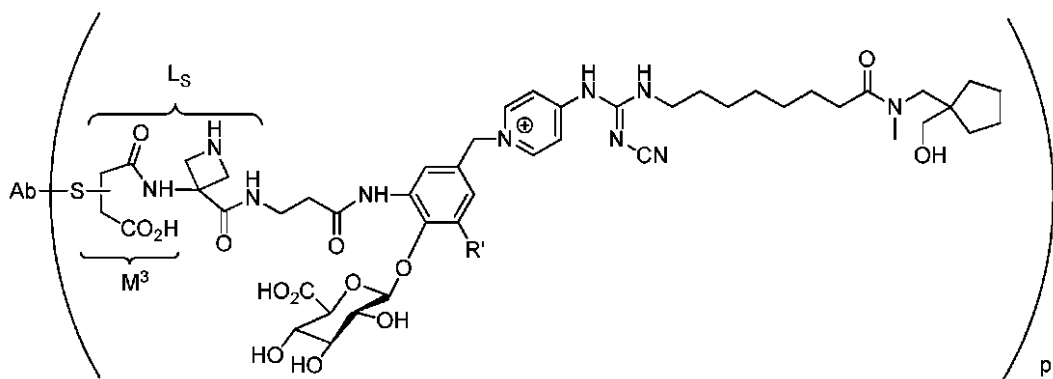
または特に、

構造：

【化 3 9 7】



および／もしくは

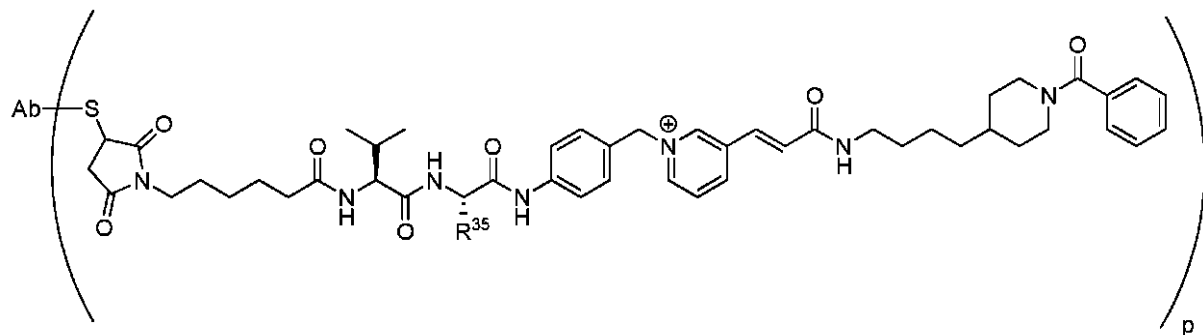


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態〔式中、A bは抗体リガンド単位であり、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である〕で表される、項目1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

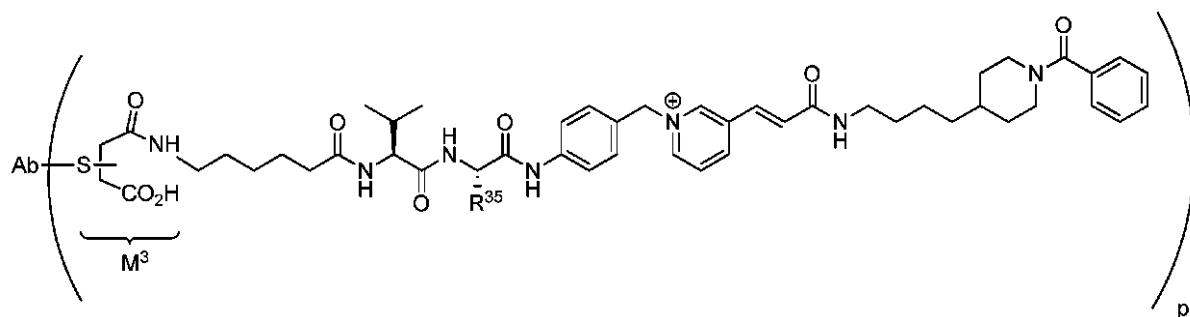
(項目 2 3)

構造：

【化 3 9 8】



および／もしくは

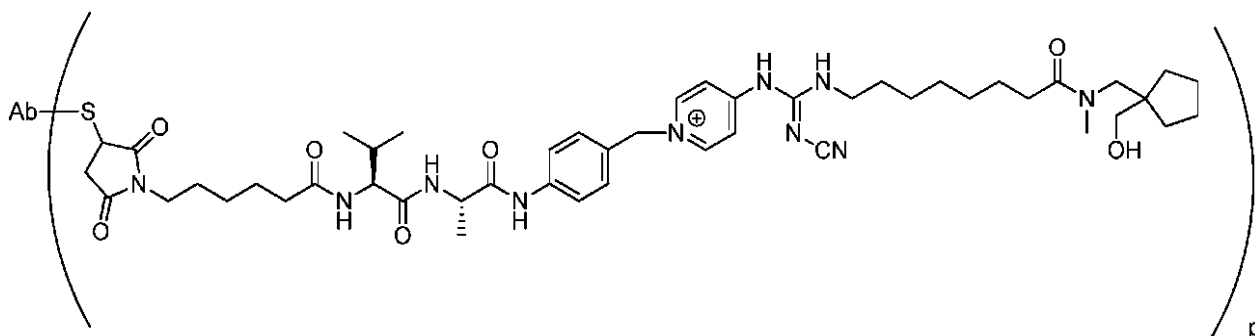


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、A bは抗体リガンド単位であり、Sは前記抗体の硫黄原子であり、下付き文字pは約8である〕

または、

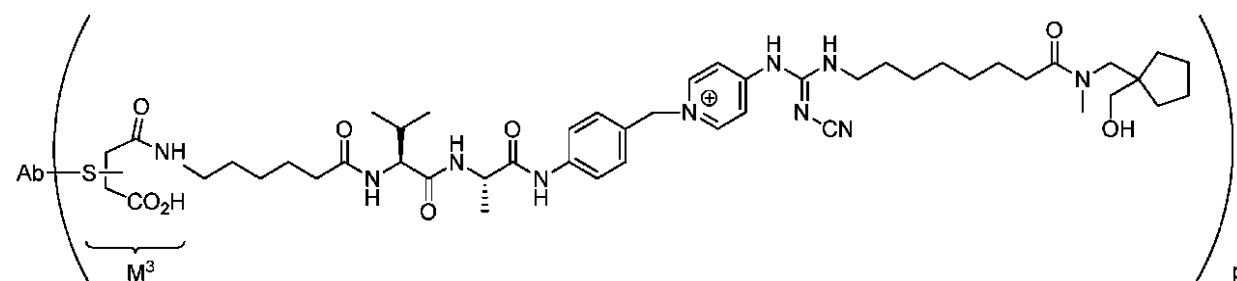
構造：

【化 3 9 9 - 1】



および／または

【化 3 9 9 - 2】



の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、項目1に記載のリガンド薬物コンジュゲート組成物。

(項目24)

項目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。

(項目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、項目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。

(項目26)

式I：

$$\text{L}_R' - \text{B}_b - \left(\text{A}_a - \text{W} - \text{Y} - \text{D}^+ \right)_n \quad (I)$$
$$-\zeta-H_N^+-DA-I_N-T_N$$

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 $C_5 \sim C_{24}$ 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_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 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 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 $C_6 \sim C_{24}$ 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（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]

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 N A M P 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 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することが可能であり、

前記 N A M P 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 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、項目 26 に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 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、項目27に記載の薬物リンカー化合物。

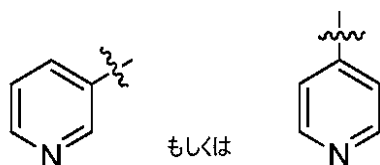
(項目29)

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、項目27に記載の薬物リンカー化合物。

(項目30)

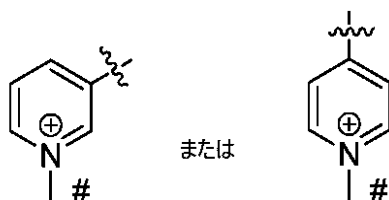
前記NAMP Tヘッド (H_N) 単位の前記6員の窒素含有ヘテロ芳香族環系が、ピリジンの前記環系であり、DAが、導入された芳香族酸素、硫黄または必要に応じて置換されている窒素原子を介して、ピリジン芳香族環系に必要なに応じて環化し戻され、それにより H_N が、6-5縮合した芳香族環系を含有し、 H_N^+ が、前記ピリジン芳香族環系が、その骨格窒素原子において四級化されているその単位であり、特に、前記NAMP Tヘッド (H_N) 単位が、構造：

【化402】



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、

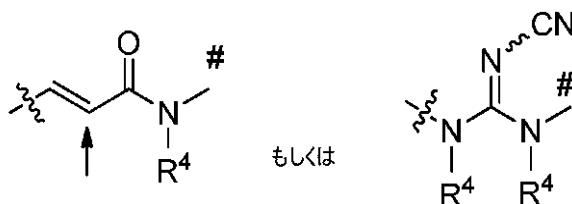
ポンド記号 (#) は、 L_O への共有結合点を示し、

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て形式環化の部位である]、項目27に記載の薬物リンカー化合物。

(項目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な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】

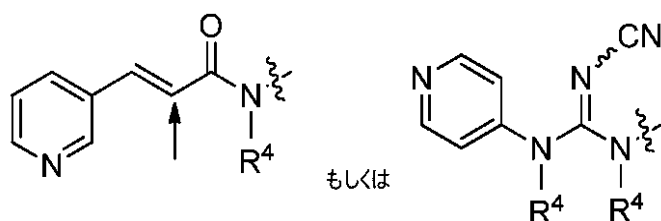


を有するアクリルアミドDA単位またはアミド生物学的等価体またはその塩、特に薬学的

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 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〕、項目 27 に記載の薬物リンカー化合物。

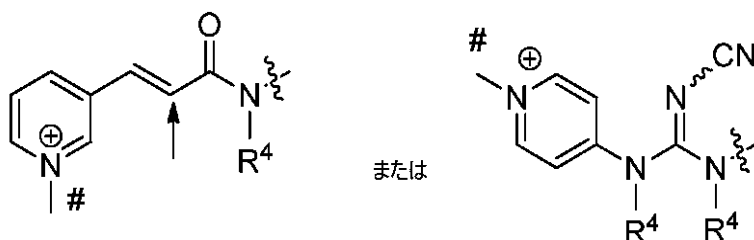
（項目 32）

$H_N - DA -$ が、構造：
 【化 405】



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：

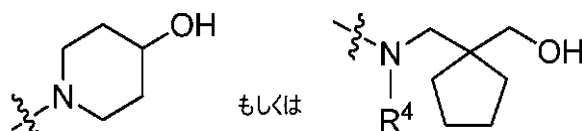
【化 406】



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_O 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〕、項目 27 に記載の薬物リンカー化合物。

（項目 33）

前記 $NAMPT$ テール（ T_N ）単位が、構造：
 【化 407】



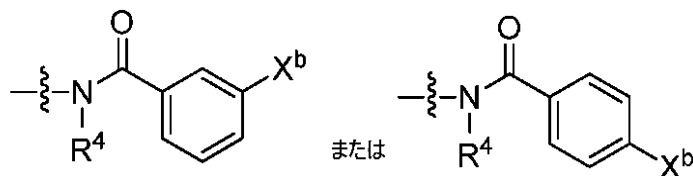
を有するアミノアルコール部分であるか〔式中、

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 4 0 8】



を有し [式中、

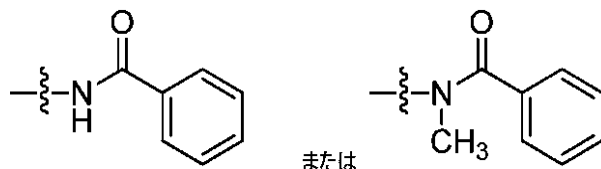
X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ (必要に応じて置換されている) であり、

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、

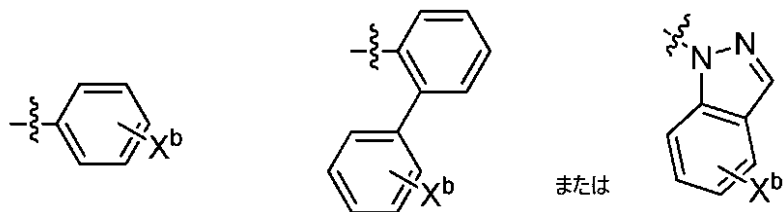
前記ベンズアミド部分は、 I_N に必要に応じて環化しており、前記ベンズアミド部分のアミド窒素は、前記環化の部位であり、よって、 R^4 は共有結合で置き換えられている]、より具体的には、前記ベンズアミド部分が、構造：

【化 4 0 9】



を有し、または、前記 N A M P T 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 4 1 0】



をそれぞれ有する [式中、

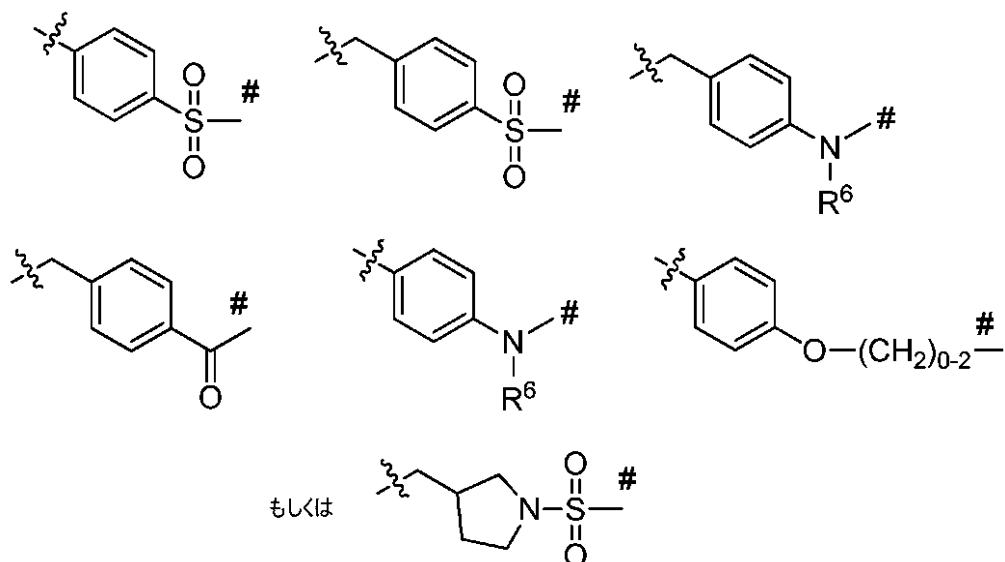
X^b は $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-NH_2$ (必要に応じて置換されている) であり、

波線は、 I_N への共有結合部位を示す]、項目 2 7 に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 3 4)

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：

【化 4 1 1】



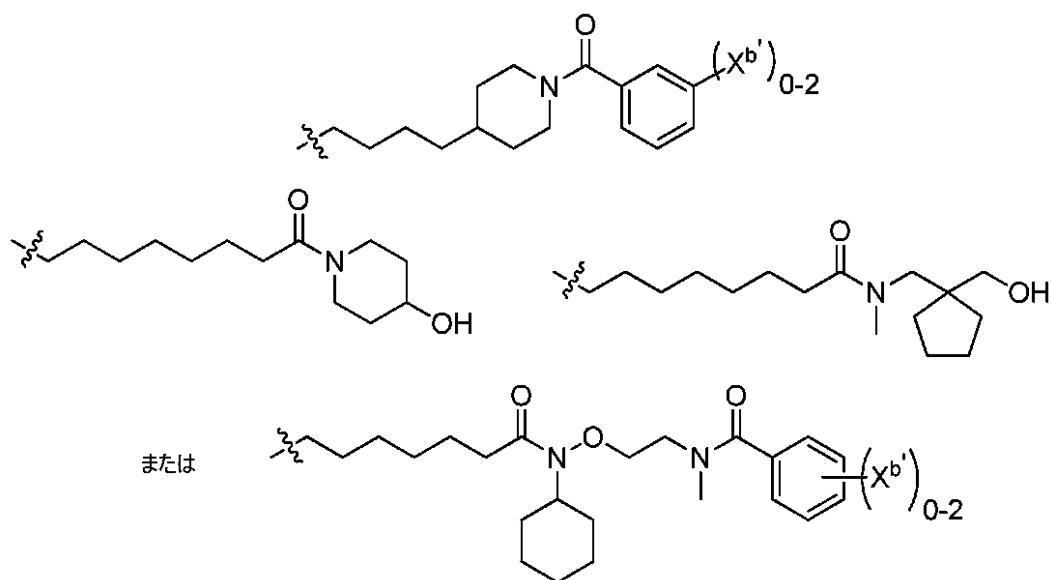
を有する〔式中、波線が D A への共有結合部位を示し、ポンド記号（#）は T_N への共有結合部位を示し、

R⁶ は水素、C₁～C₄ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ である〕、項目 27 に記載の薬物リンカー化合物。

（項目 35）

— I_N — T_N が、構造：

【化 4 1 2】



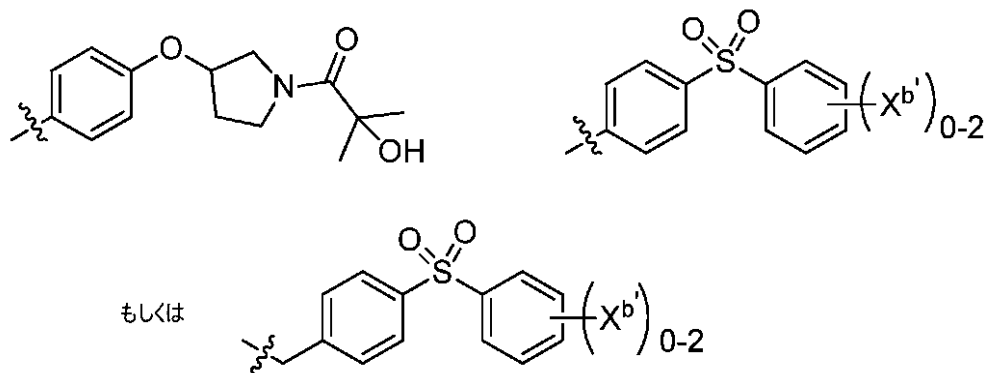
を有し〔式中、

X^{b'} は、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、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 $-\text{NH}_2$ （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 D A への共有結合部位を示す〕、または

— I_N — T_N が、構造：

【化 4 1 3】



を有する〔式中、

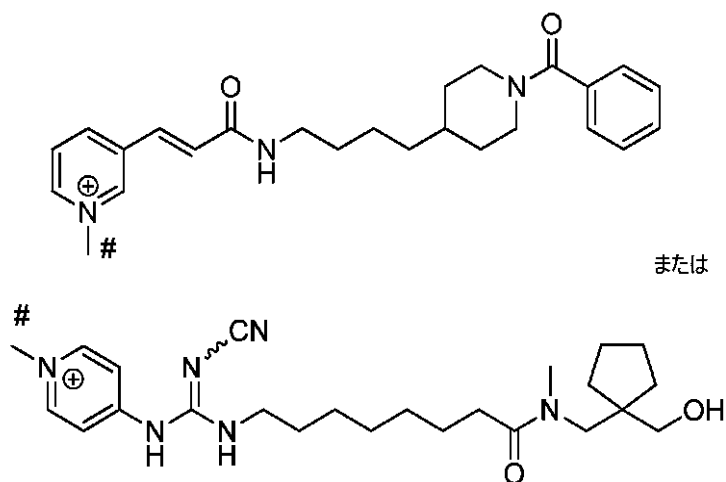
$X^{b'}$ は、存在する場合、 $-OH$ および NH_2 （必要に応じて置換されている）およびハロゲンからなる群から選択され、ただし、下付き文字 n が 2 の場合、 X^b の一方は $-OH$ または $-NH_2$ （必要に応じて置換されている）、またはハロゲンであり、他方はハロゲンであるものとし、

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

（項目 36）

前記四級化 $NAMP$ 薬物（ D^+ ）単位が、構造：

【化 4 1 4】

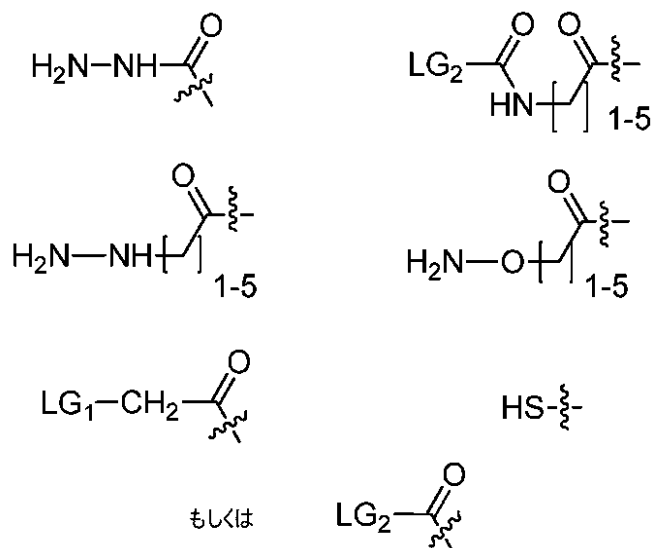


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態を有する（式中、ポンド記号（#）は L_O による四級化の部位を示す）、項目 26 に記載の薬物リンカー化合物。

（項目 37）

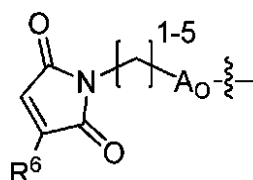
L_R' が、構造：

【化 4 1 5】



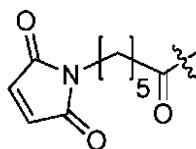
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 LG_1 は標的化剤求核剤による求核性置換のための脱離基であり、
 LG_2 は標的化剤へのアミド結合形成のための脱離基であるか、または標的化剤へのアミド結合形成のために活性化可能なカルボン酸を提供するための $-OH$ であり、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す〕、あるいは
 L_R' が、構造：

【化 4 1 6】



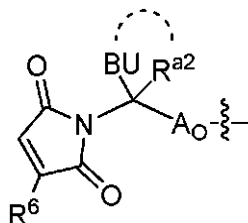
を有し〔式中、
 R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 AO は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 波線は、前記薬物リンカー化合物構造の残りへの共有結合部位を示す〕、
 特に、構造：

【化 4 1 7】



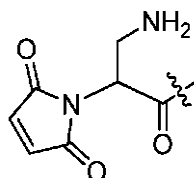
を有し、あるいは L_R' が、構造：

【化 4 1 8】



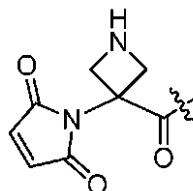
またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 R^6 は水素または必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 AO は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、
 BU は塩基性単位であり、
 R^{a2} は必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、
 点線の曲線は、必要に応じた環化を示し、よって、前記環化の不在下で、 BU は非環式塩
 基性単位であり、または前記環化の存在下で、 BU は環化した塩基性単位であり、 R^{a2}
 および BU は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、 BU の第 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、
 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：

【化 4 1 9】



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 4 2 0】

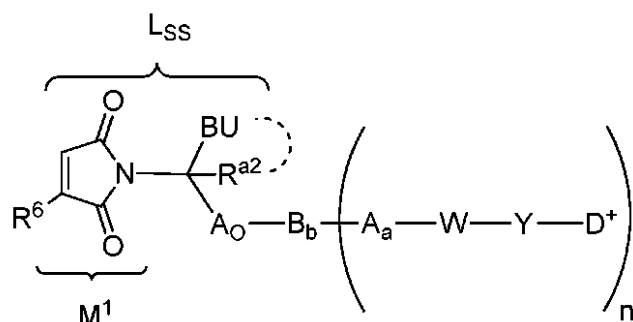


またはその塩、特に、薬学的に許容されるその塩を有する、項目 2 6 から 3 6 のいずれか
 一項に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 3 8)

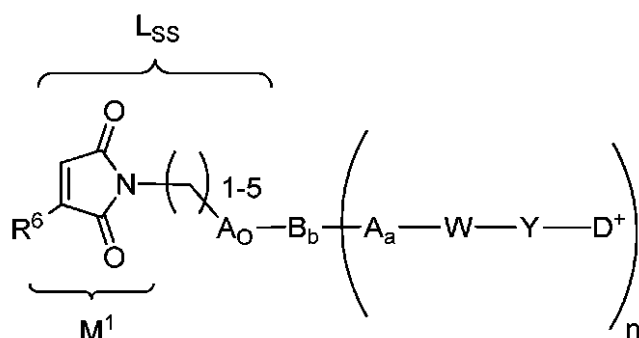
前記化合物が、式 I a または式 I b の構造：

【化 4 2 1 - 1】



(式 Ia)

【化 4 2 1 - 2】



(式 Ib)

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_O は第 2 の必要に応じたストレッチャー単位であり、

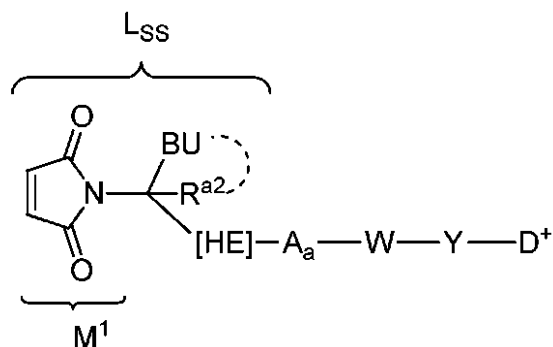
W はペプチド切断可能単位であるか、または

$W-Y$ 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]

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 4 2 2】

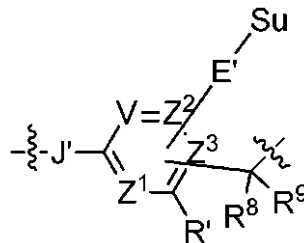


の塩形態、特に、薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
 $[HE]$ は A_0 として、必要に応じた加水分解促進単位であり、
 W はペプチド切断可能単位であり、 Y は PAB または PAB 型部分で構成される自己犠牲
 型スペーサー単位である〕

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、前記薬物リンカー化合物もしくは
 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
 一部分内の $W-J'$ 結合を切断して、前記四級化 $NAMP T$ 薬物単位 (D^+) の、 $NAMP$
 PTi 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

$W-Y$ 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、 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 、 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 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルおよび $C_2 \sim$
 C_{12} 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 $-C(R^8)(R^9)-$ 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 $-E'-Su$ 部分が存在するものとし、

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 $-E'-Su$ である $=$
 $C(R^{2-4})-$ であり、

ただし、前記 $-C(R^8)(R^9)-$ 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、

R^8 および R^9 は、独立して、水素、もしくは $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アル
 ケニルもしくは $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル（必要に応じて置換されている）、もしくは C_6
 $\sim C_{20}$ アリールもしくは $C_5 \sim C_{20}$ 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 $C_5 \sim C_{20}$ カルボシクロを規定し、

R' は、水素または $-NO_2$ 、または他の電子求引基または $-OC_1 \sim C_6$ アルキル、ま
 たは他の電子供与基であり、

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_{ss} もしくは L_{s1} 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 $NAMP T$ 薬物単位 (D^+) の、 $NAMP T i$ 化合物としての、前記薬

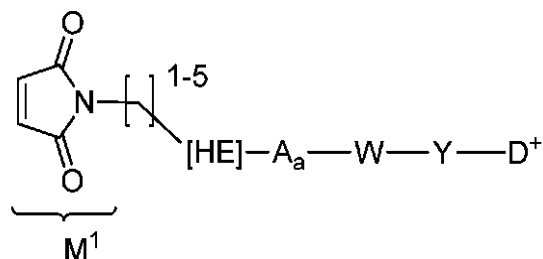
物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分からの放出を開始し、
前記リガンド薬物コンジュゲート化合物が、下付き文字 p が p' で置き換えられている式 1 の組成物に対応する構造のものであり、

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、

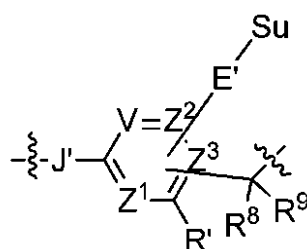
[H E] は、A₀ として、必要に応じた加水分解促進単位であり、

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 ~ 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' - 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'－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、

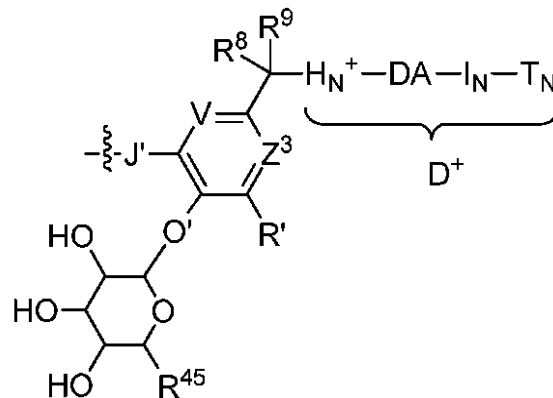
R'は、水素または－NO₂、または他の電子求引基または－OC₁～C₆アルキル、または他の電子供与基であり、

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L_{ss}もしくはL_s1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NAMPT薬物(D⁺)単位の、NAMPTi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：

【化426】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩を有し[式中、

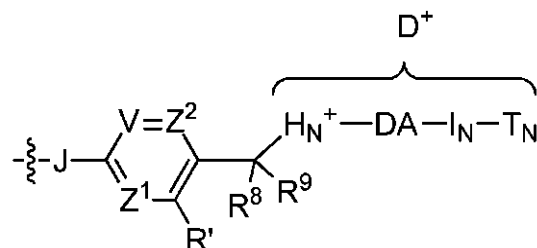
R'は水素または－NO₂または他の電子求引基であり、

R⁴⁵は－CH₂OHまたは－CO₂H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427】



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、

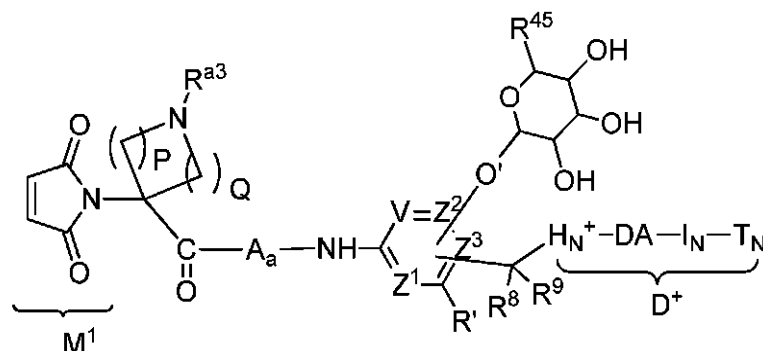
Jは、波線で示されている通り、Wに結合している、必要に応じて置換されているヘテロ

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NAMPT薬物(D⁺)単位の、式H_N-DA-I_N-T_NのNAMPTi化合物としての放出を開始する、項目27に記載の薬物リンカー化合物。

(項目39)

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428】



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、

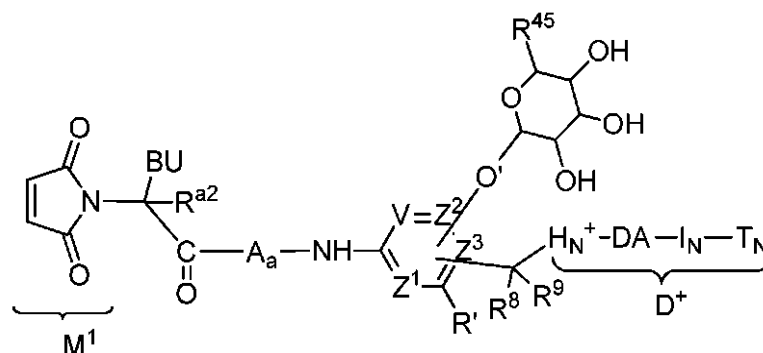
R^{a3}に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、またはR^{a3}は適切なアミン保護基であり、

-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」、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:

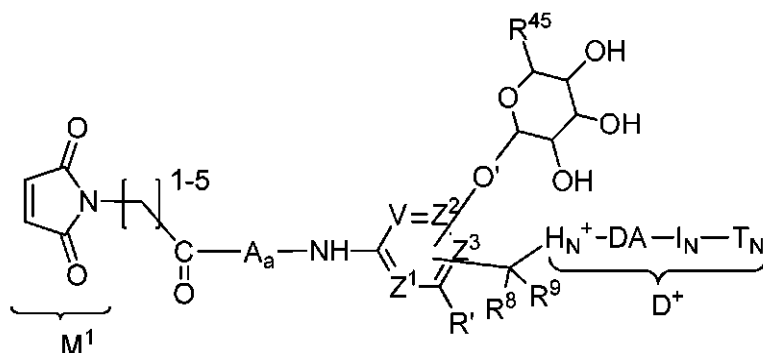
【化429】



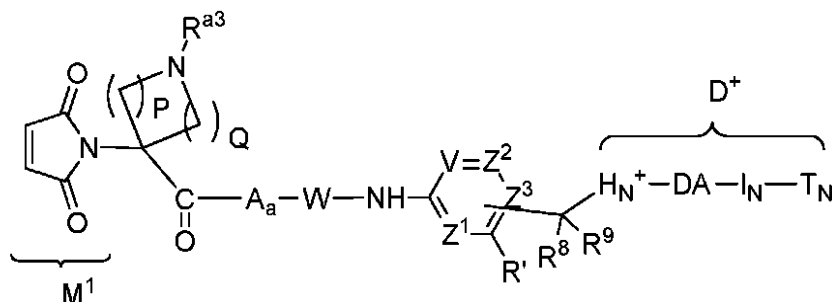
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

R'は水素または-NO₂または他の電子求引基であり、

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、
 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、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、
 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、 $NAMP Ti$ 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 430】



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、
 R^{a2} は水素または $C_1 \sim C_6$ 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、 $NAMP Ti$ 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 431】



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 $-OC_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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、

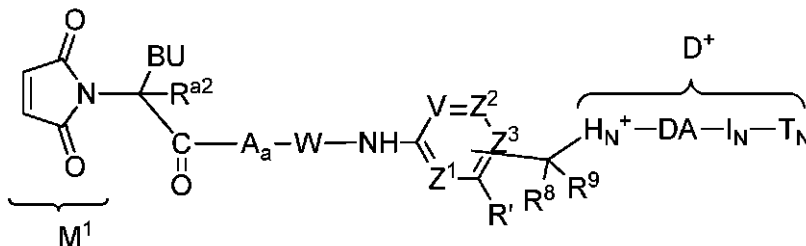
R^{a3} に結合している塩基性窒素原子は必要に応じてプロトン化されているか、または R^{a3} は適切なアミン保護基である〕、

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、 $W-NH$ 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 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP Ti$ 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 2】



の適切な塩形態で表され〔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 $-[C(R^{a1})(R^{a1})] - [C(R^{a1})(R^{a1})]_{0 \sim 3} - N(R^{a3})(R^{a3})$ 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} 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、

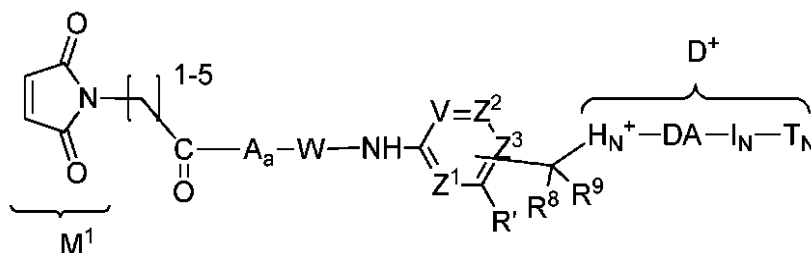
BU 結合している塩基性官能基は必要に応じてプロトン化されているか、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されている〕、

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 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP Ti$ 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 3】



の適切な塩形態で表され〔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〕、

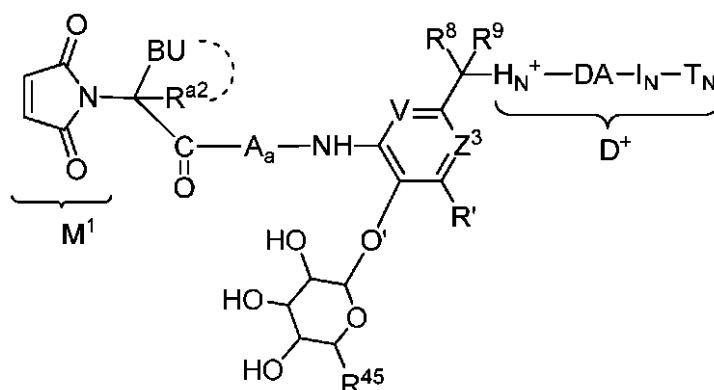
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記 $W-NH$ 結合を切断し、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化 $NAMP T$ 薬物 (D^+) 単位の、 $NAMP T i$ 化合物としての放出を開始する、項目 38 に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 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

：

【化 4 3 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、

R' は水素または $-NO_2$ または他の電子求引基であり、

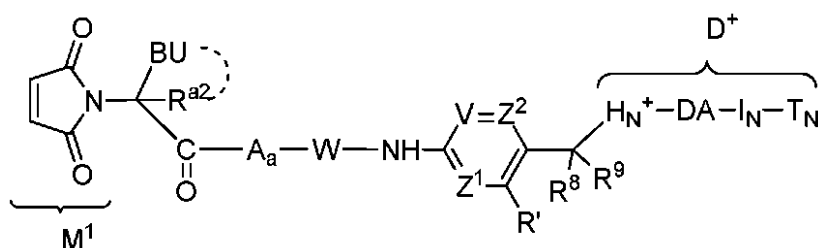
R^{45} は $-CH_2OH$ または $-CO_2H$ であり、

BU は構造 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0 \sim 3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 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、

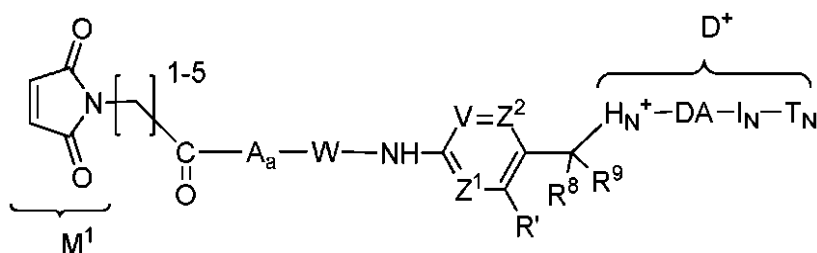
R^{a2} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル (点線の曲線で示されている通り、 BU に必要に応じて環化している) であり、 R^{a2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルの場合、 R^{a1} の 1 つまたは R^{a3} の 1 つは R^{a2} の炭素原子への結合で置き換えられ、

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435】



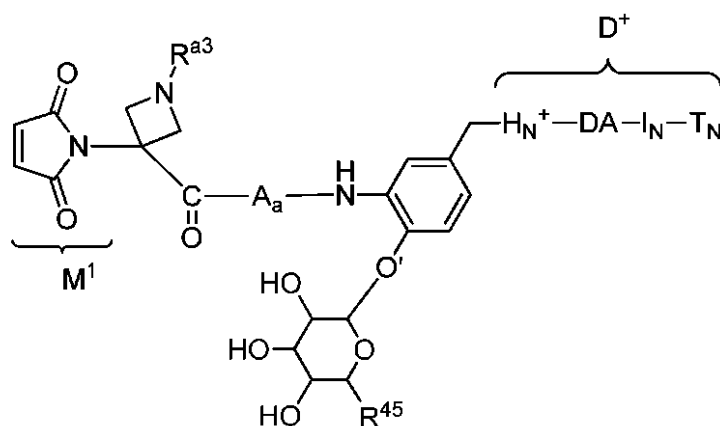
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され[式中、
 R'は水素または—OC₁~C₆アルキルまたは他の電子供与基であり、
 R^{4 5}は—CH₂OHまたは—CO₂Hであり、
 BUは、構造—[C(R^{a 1})(R^{a 1})]—[C(R^{a 1})(R^{a 1})]_{0~3}—N(R^{a 3})(R^{a 3})を有し、各R^{a 1}は、独立して、水素もしくはC₁~C₄アルキル、
 C₆~C₁₀アリール、C₅~C₁₀ヘテロアリール、(C₆~C₁₀アリール)—C₁~C₄アルキル—、
 もしくは(C₅~C₁₀ヘテロアリール)—C₁~C₄アルキル—(必要に応じて置換されている)であるか、または2つのR^{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C₃~C₆
 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C₁
 ~C₆アルキルであるか、またはR^{a 3}は、両方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C₃~C₆ヘテロシクリルを規定し、
 R^{a 2}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^{a 2}がC₁~C₆アルキルの場合、R^{a 1}の1つまたは
 R^{a 3}の1つはR^{a 2}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436】



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、
 R^{4 5}は—CH₂OHまたは—CO₂Hであり]、

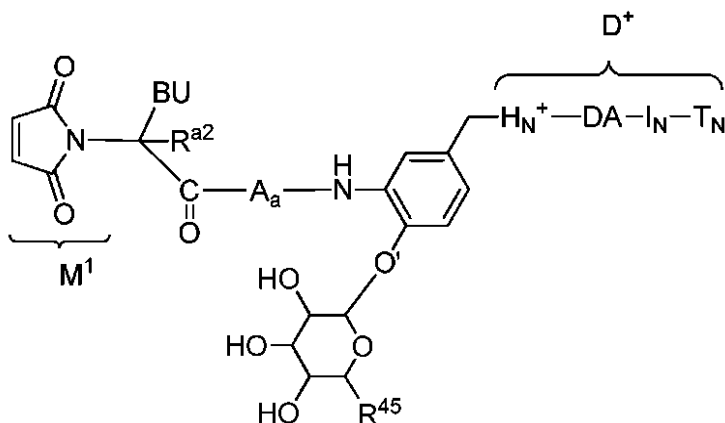
前記ペプチド切断可能単位に対するプロテアーゼ作用が、前記W-NH結合を切断することが可能であり、前記薬物リンカー化合物または前記薬物リンカー化合物から調製したリガンド薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分内の前記切断が、前記四級化NAMPT薬物(D⁺)単位のNAMPTi化合物としての放出を開始し、特にW-Yが式-Y(W')-のグルクロニド単位で置き換えられ、前記化合物が、構造：

【化437】



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、
あるいは
前記化合物が、構造：

【化438】



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、

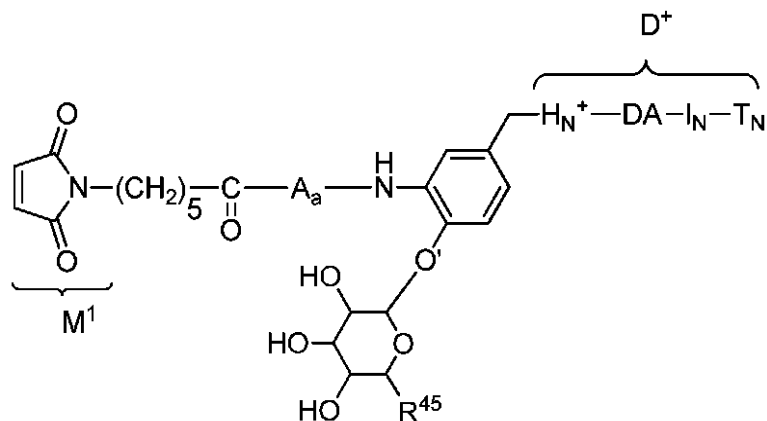
B Uは $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ （必要に応じてプロトン化されている）であり、またはその塩基性窒素原子は必要に応じて保護されており、

$\text{R}^{\text{a}2}$ は水素であり、

$-\text{O}'-$ はグリコシダーゼにより切断可能な $\text{O}-$ 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439】



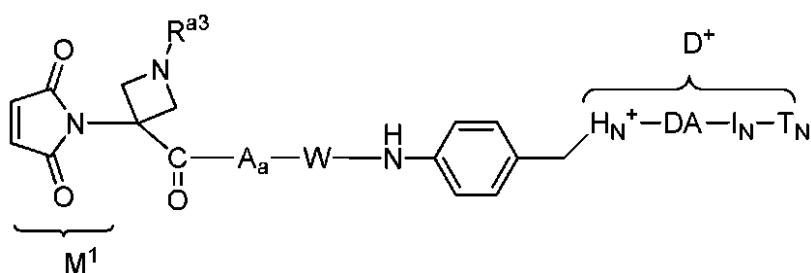
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

$\text{R}^{\text{a}5}$ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、

$-\text{O}'-$ はグリコシダーゼにより切断可能な $\text{O}-$ 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440】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、

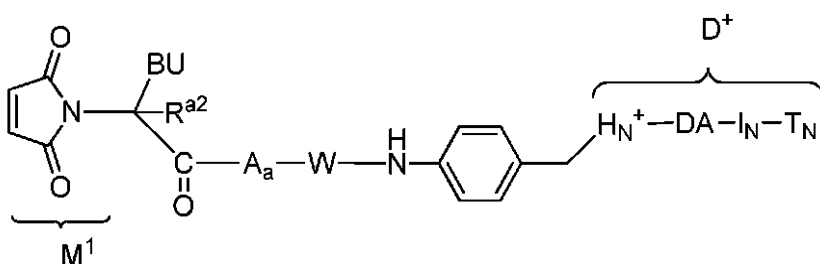
$\text{R}^{\text{a}3}$ は $-\text{H}$ 、または必要に応じて置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキレン-（ $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール）、または $-\text{R}^{\text{PEG}1}-\text{O}-$ （ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ） $_{1\sim 36}-\text{R}^{\text{PEG}2}$ （式中、 $\text{R}^{\text{PEG}1}$ は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキレンであり、 $\text{R}^{\text{PEG}2}$ は $-\text{H}$ または $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである）であり、

$\text{R}^{\text{a}3}$ 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」、

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 $\text{W}-\text{NH}$ 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、構造：

【化 4 4 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、

BUは $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ （必要に応じてプロトン化されている）であり、

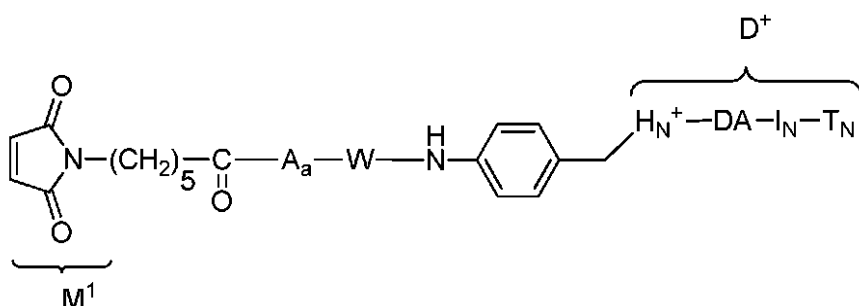
$\text{R}^{\text{a}2}$ は水素である〕、

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 $\text{W}-\text{NH}$ 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、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 4 4 2】



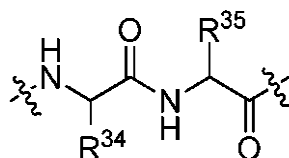
の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

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 $\text{W}-\text{NH}$ 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、NAMPTi化合物としての放出を開始する、項目38に記載の薬物リンカー化合物。

（項目41）

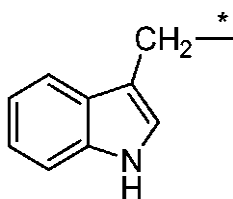
Wが、構造：

【化 4 4 3】



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、 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、 $-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3$ であるか、または構造

【化 4 4 4】

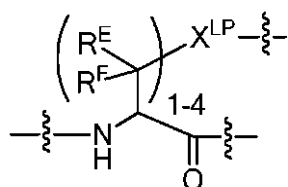
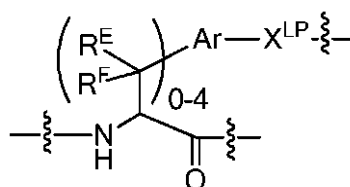


を有し（式中、アスタリスクは、前記ジペプチドの骨格への共有結合部位を示す）、
 R^{35} は、メチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、
 前記カルボニル炭素原子に隣接する波線は、Yへの共有結合部位を示し、前記窒素原子に隣接する波線は、前記ジペプチドの前記ペプチド配列の残りへの共有結合部位を示す]、
 前記共有結合が、アミド結合を介し、前記ジペプチドが、 D^+ の、NAMPTi化合物としての放出を開始するための、Yへの前記アミド結合の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、項目38に記載の薬物リンカー化合物。

(項目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 4 4 5】

(L^P-1)(L^P-2)

またはその塩、特に薬学的に許容される塩を有し〔式中、
 X^{LP} は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 、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^{LP} 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^{LP} 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、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロを規定し、任意の残りの R^{LP} 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、

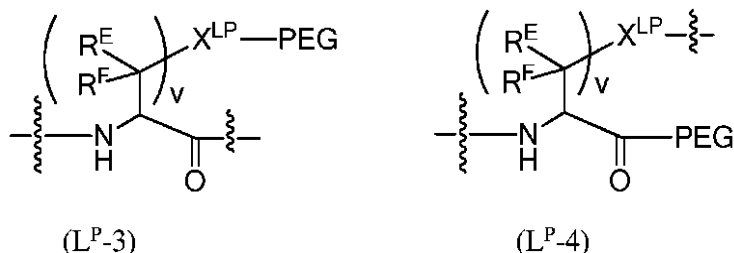
各 R^E および R^F は、独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキレン、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンおよび必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレンからなる群から選択され、

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、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、必要に

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 4 4 6】



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

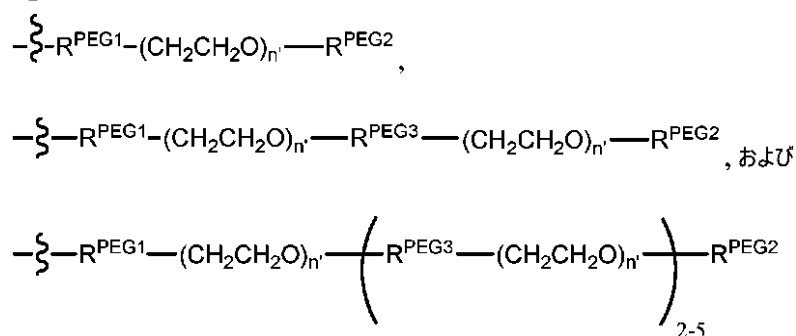
$-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{L^P}-$ の側鎖は、天然のもしくは非天然アミノ酸側鎖により提供され、

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]、

および、 $L^P - 3$ もしくは $L^P - 4$ において、PEG が、

【化 4 4 7】



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^{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、

$R^{\text{PEG}1}$ は必要に応じたPEG結合単位であり、

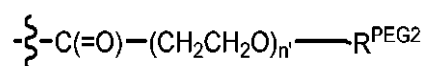
$R^{\text{PEG}2}$ はPEGキャッピング単位であり、

$R^{\text{PEG}3}$ はPEGカップリング単位である）

または

$X^{Lp}-\text{PEG}$ が、構造：

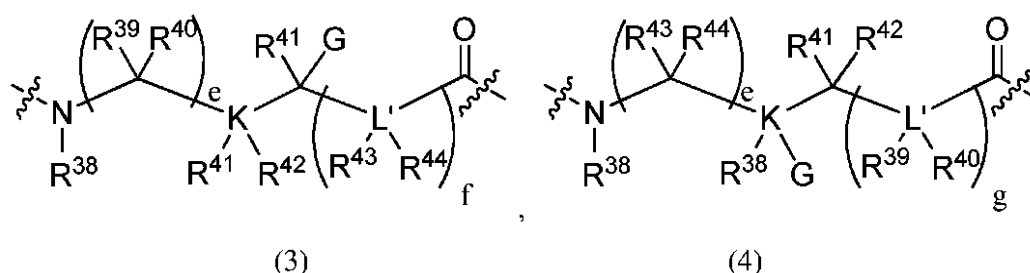
【化 4 4 8】



を有し（式中、下付き文字 n' は8、12または24であり、 $R^{\text{PEG}2}$ はHまたは $-CH_3$ である）、

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】



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 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、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 $C_1 \sim C_6$ 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、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る）、他方は水素または必要に応じて置換されている C_1

～C₆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C₁～C₆アルキルであり、

R^{3 9}～R^{4 4}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

R^{3 9}、R^{4 0}は、両方が結合している炭素原子と一緒にあって、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と一緒にあって、C₃～C₆カルボシクロを規定し、R^{4 1}～R^{4 4}は本明細書で定義された通りであるか、

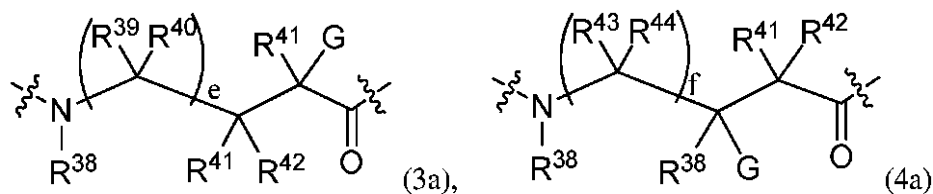
またはR^{4 3}、R^{4 4}は、L'が炭素原子の場合、両方が結合しているL'と一緒にあって、C₃～C₆カルボシクロを規定し、R^{3 9}～R^{4 2}は本明細書で定義された通りであるか、

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あって、C₅～C₆カルボシクロまたはC₅～C₆ヘテロシクロを規定し、R^{3 9}、R^{4 4}およびR^{4 0}～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】



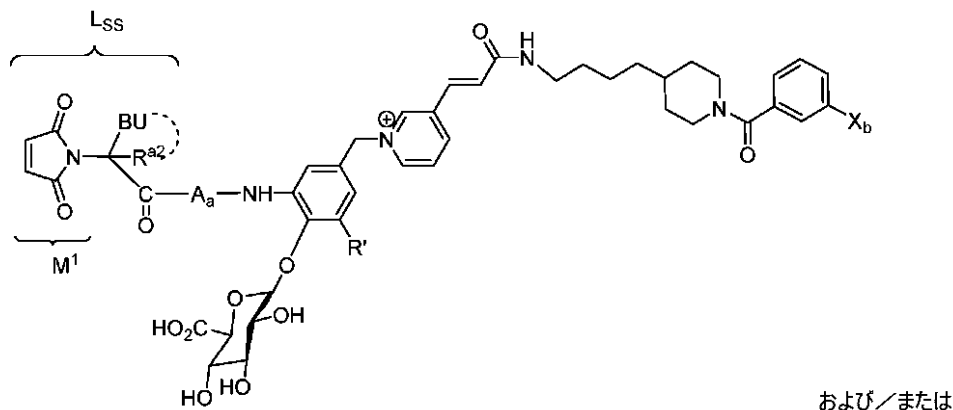
を有し（式中、下付き文字 e および f は独立して 0 または 1 である）、

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、項目38に記載の薬物リンカー化合物。

（項目43）

前記組成物が、構造：

【化451】



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^{a 2} 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

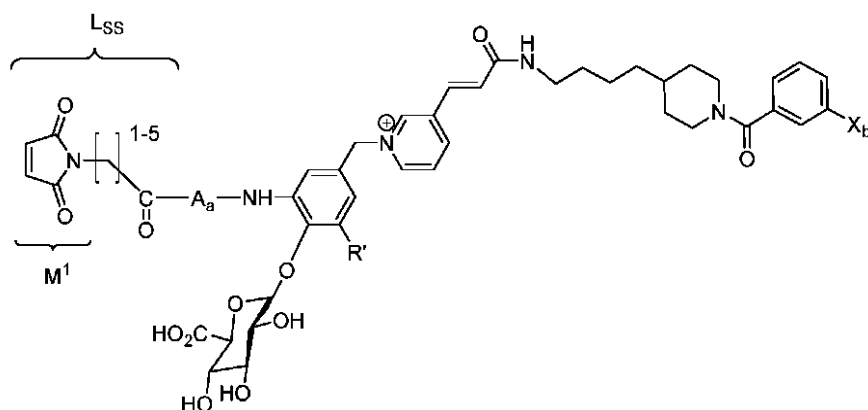
なって、環式塩基性単位を規定し、よって、点線の曲線は存在し、

R' 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】



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、

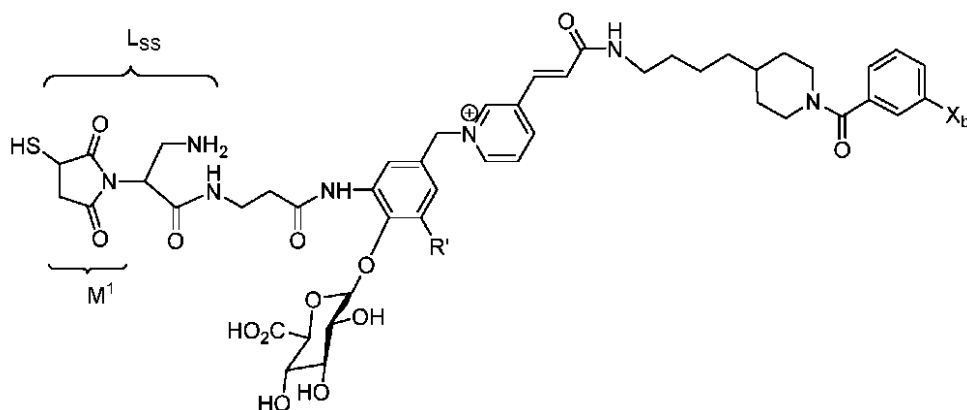
R' は水素または $-NO_2$ であり、

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】

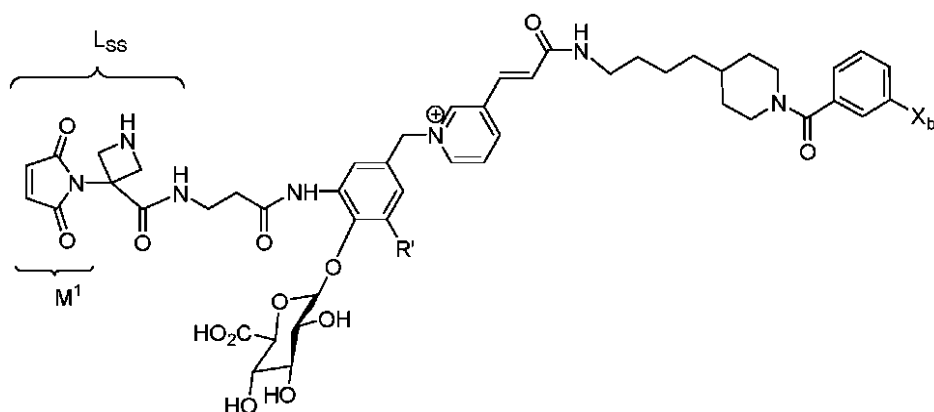


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

または特に、

前記化合物が、構造：

【化 4 5 4】

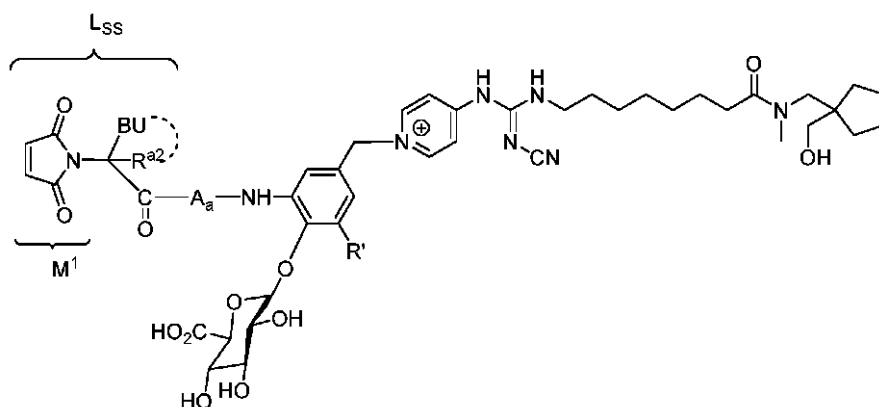


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、項目 2 7 に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 4 4)

前記化合物が、構造：

【化 4 5 5】



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、

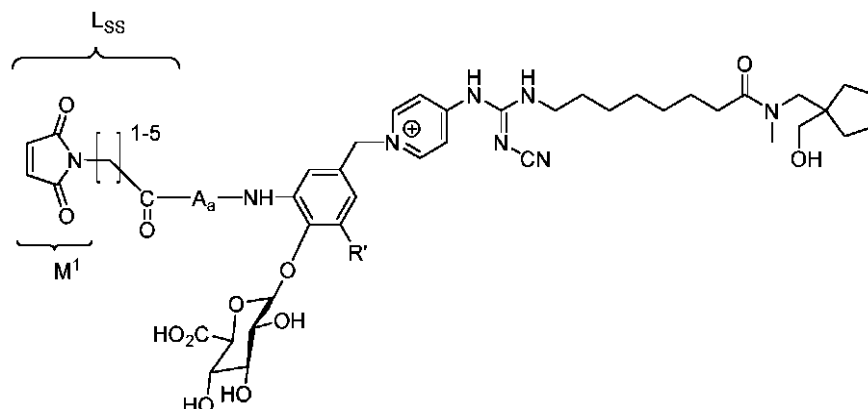
R' は水素または $-NO_2$ であり、

X^b は $-H$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ である〕、

または

組成物が、構造：

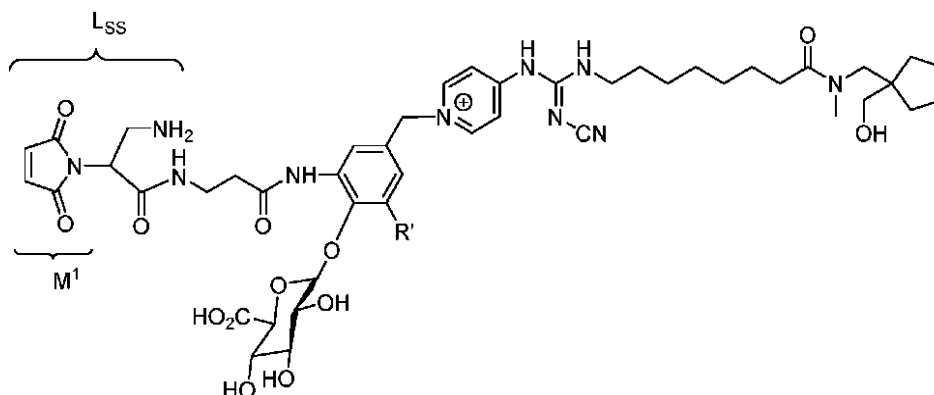
【化 4 5 6】



の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され〔式中、
 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 $-\text{NO}_2$ であり、
 X^b は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である〕、
 特に

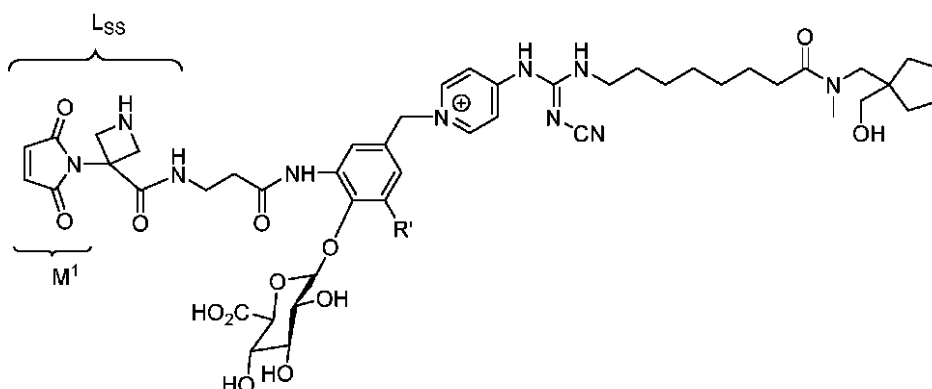
前記化合物が、構造：

【化 4 5 7】



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】

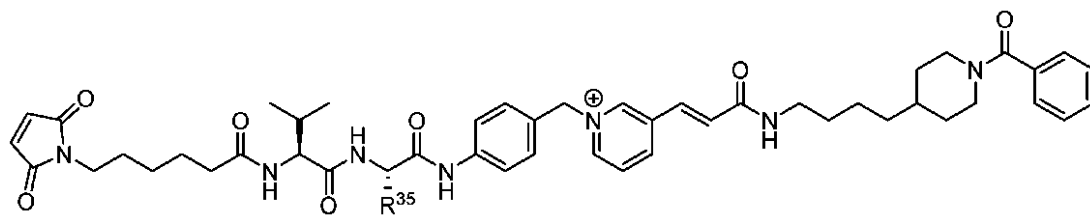


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表される、項目 27 に記載の薬物リンカー化合物。

(項目 4 5)

構造：

【化 4 5 9】

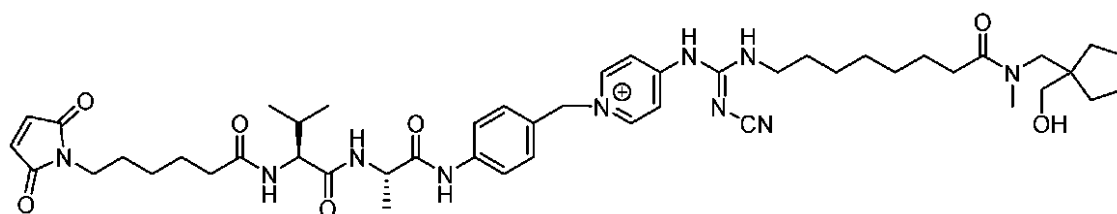


の塩形態、特に薬学的に許容される塩形態で表され、

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、項目 2 7 に記載の薬物リンカー化合物。