

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0141181

(43) 공개일자 2019년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/68 (2017.01) A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/65 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6803 (2017.08)

A61K 31/4545 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7033551

(22) 출원일자(국제) 2018년04월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년11월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/030018

(87) 국제공개번호 WO 2018/201087

국제공개일자 2018년11월01일

(30) 우선권주장

62/490,733 2017년04월27일 미국(US)

62/573,987 2017년10월18일 미국(US)

(71) 출원인

시애틀 지네틱스, 인크.

미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823

(72) 발명자

뉴만 크리스토퍼 스콧

미국 워싱턴 98021 보텔 30 드라이브 에스이
21823

울리바스 카틀린

미국 워싱턴 98021 보텔 30 드라이브 에스이
21823

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 45 항

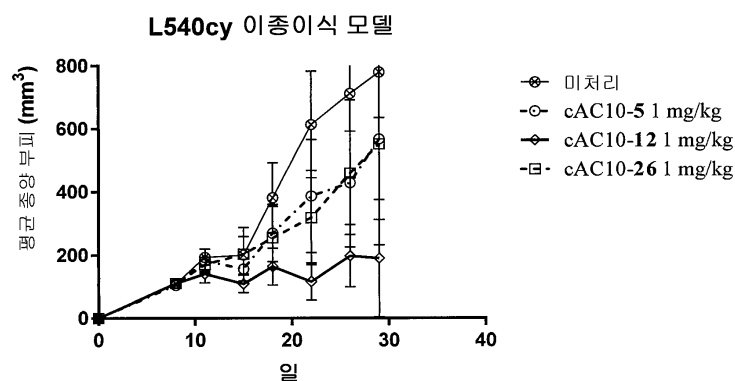
(54) 발명의 명칭 사차화된 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드 구제 경로 억제제 콘쥬게이트

(57) 요약

NAMPT 약물 단위가 링커 단위에 의한 사차화를 통해 표적화 리간드 단위에 콘쥬게이션되어 있고 그것으로부터 NAMPT 억제제 화합물 또는 이것의 유도체가 작용의 표적화된 부위에서 방출되는 화합물 및 조성물이 개시된다.

발명의 화합물 및 조성물을 사용하여, 표적화된 비정상 세포를 특징으로 하는 질환, 예컨대 암 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법이 또한 개시된다.

대표도



도 1

(52) CPC특허분류

A61K 47/65 (2017.08)

A61K 47/6851 (2017.08)

A61K 47/6859 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07H 15/26 (2013.01)

(72) 발명자

라이언 로버트

미국 워싱턴 98021 보텔 30 드라이브 에스이 21823

왕 궁-페른

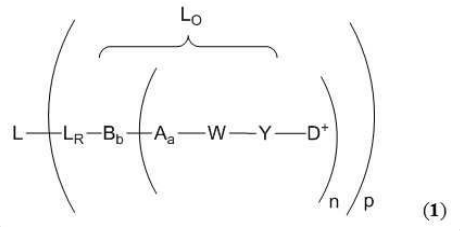
미국 워싱턴 98021 보텔 30 드라이브 에스이 21823

명세서

청구범위

청구항 1

염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 식 1에 의해 표시되는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



식에서

L은 리간드 단위이고;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는

W-Y는 식 -Y(W')의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 여기서 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내고; 및

Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며;

D^+ 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴의 사차화된 골격 방향족 질소 원자, 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9-C_{24} 헤테로사이클릴의 사차화된 골격 비방향족 질소 원자를 통해 식 1 조성물 구조의 나머지에 공유 부착된 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)이고,

여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 또는 C_9-C_{24} 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시할 수 있으며;

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 식 1에 의해 표시되고;

L_R 은 L_0 를 통해 리간드 단위와 약물 단위를 상호연결시키는 일차 링커이며, 여기서 L_0 는 존재하는 선택적인 이차 링커이고;

첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1로, 각각 A 또는 B의 부재 또는 존재를 나타내며;

첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 제1 선택적 스트레치이며;

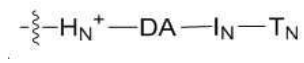
B는 첨자 b가 1이고 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 분지화 단위이거나, 또는 B는 부재하여서, 첨자 n이 1일 때 첨자 b는 0이며,

A와 B의 각각은 독립적으로 선택된 단일 단위이거나 또는 선택적으로 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 하위 단위로 구성되거나 이루어지고; 및

첨자 p는 1 내지 24의 범위의 수이며 첨자 p'는 1 내지 24 범위의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 사차화된 NAMPT 약물 단위가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 일반 구조에 의해 표시되는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



식에서

H_N^+ 는 D^+ 의 사차화된 구성요소로서 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 여기서 그 구성요소의 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 $\text{C}_9\text{--C}_{24}$ 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며, 이것의 골격 질소 원자는 H_N^+ 에 대한 파선에 의해 표시되는 것과 같이, L_0 에 대한 사차화 부위이고;

DA는 도너-억셉터 단위이며 여기서 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 그것으로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며, 이때 DA는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 선택적으로 정식 고리화되어 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 초래하고,

상기 DA의 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 정식 고리화는 상기 고리화의 부재시에 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유하고;

I_N 는 상호연결 단위이며, 상호연결 단위는 $-\text{X}^1\text{--}[\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$, $-\text{X}^1\text{--S}(=\text{O})_{1,2}-$, $-\text{X}^2\text{--C}_6\text{--C}_{24}$ 아릴렌- $[\text{C}(=\text{O})]_{0,1}-$, $-\text{X}^2\text{--C}_6\text{--C}_{24}$ 아릴렌- $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1}$, $-\text{X}^2\text{--C}_6\text{--C}_{24}$ 아릴렌-O-, $-\text{X}^2\text{--C}_5\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴렌- $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}]$, $-\text{X}^2\text{--C}_5\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴렌- $[\text{S}(=\text{O})_{1,2}]_{0,1}$, $-\text{X}^2\text{--C}_5\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴렌-O- 또는 $-\text{X}^2\text{--C}_3\text{--C}_{20}$ 헤테로사이클로- $[\text{C}(=\text{O})_{0,1}]$ -이거나 이것들로 구성되고, 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며;

X^1 은 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{--C}_7$ 알킬렌이고;

X^2 는 부재하거나 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알킬렌이며;

T_N 는 NAMPT 꼬리 단위이고, 여기서 NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 그것으로 구성되며, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N 에 결합되거나, 또는

T_N 는 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것으로 구성되고, 그것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되며 이때 그 원자는 다시 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 선택적으로 고리화되거나, 또는

T_N 는 선택적으로 치환된 $\text{C}_6\text{--C}_{24}$ 아릴, $\text{C}_5\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴 또는 바이아릴 형태의 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것으로 구성되고, 이것의 방향족 원자는 I_N 또는 T_N 의 나머지에 결합되며; 및

T_N 또는 이것의 나머지는 I_N 에 결합되고, 여기서 상기 나머지는 선택적으로 치환된 $\text{C}_2\text{--C}_7$ 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{--C}_6$ 헤테로사이클로이며, 및

조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 식 $\text{H}_N\text{--DA--I}_N\text{--T}_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고, 여기서 H_N 은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된, 선택적으로 치환된, 전체적으로 방향족 $\text{C}_5\text{--C}_{24}$ 또는 $\text{C}_9\text{--C}_{24}$ 헤테로아릴인 NAMPT 헤드 단위이며, 다른 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고,

NAMPTi 화합물의 H_N - 또는 $\text{H}_N\text{--DA}$ -는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있다.

청구항 3

제2항에 있어서, NAMPT 헤드 (H_N) 단위는 피리딘 모방물이고 H_N^+ 는 피리딘 모방물의 골격 방향족 질소 원자가 사차화되어 있는 그 단위인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

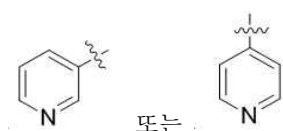
청구항 4

제2항에 있어서, 도너 엑셉터 (DA) 단위는 선택적으로 치환된 아미드 작용기 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것으로 구성되거나, 또는 H_N -DA는 니코틴아미드 모방물이고 H_N^+ -DA는 H_N^+ 의 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되어 있는 그 모방물인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

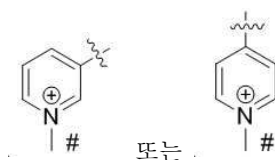
청구항 5

제2항에 있어서, NAMPT 헤드 (H_N) 단위의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템은 피리딘의 것이며 이때 DA는 H_N 이 6-5 융합된 방향족 고리 시스템을 함유하고 H_N^+ 가 피리딘 방향족 고리 시스템이 그것의 골격 질소 원자에서 사차화되어 있는 그 단위가 되도록, 도입된 방향족 산소, 황 또는 선택적으로 치환된 질소 원자를 통해 피리딘 방향족 고리 시스템에 다시 선택적으로 고리화되고,

특히, NAMPT 헤드 (H_N) 단위는 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며 H_N^+ 는 다음의 구조:



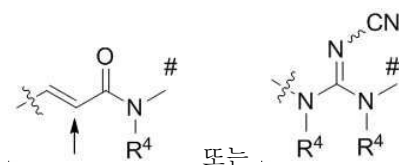
를 염 형태로, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태로 가지며, 식에서

파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내고;

파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 그것에 대한 인접한 방향족 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 대한 DA의 상기 선택적 정식 고리화 부위인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 도너 엑셉터 (DA) 단위는 그것이 부착되는 H_N/H_N^+ 의 질소-함유 방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 선택적으로 고리화되는 아크릴아미드 DA 단위, 또는 아미드 생체등배전자체, 특히 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약적으로 허용되는 염을 가지는 아크릴아미드 DA 단위 또는 아미드 생체등배전자체이고, 식에서 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

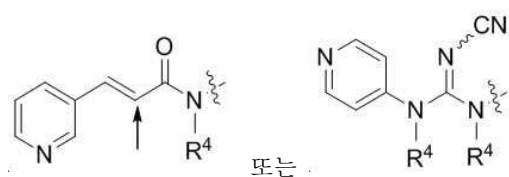
DA는 H_N/H_N^+ 에 선택적으로 고리화되고, 여기서 상기 고리화는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통해 카르보닐 탄소 (표시된 것과 같음)에 가까이 있는 아크릴아미드 DA 단위의 sp^2 탄소 원자에 대한 것이며;

파선은 H_N/H_N^+ 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 그것에 인접한 표시된 탄소 원자는 아크릴 아미드 DA에 의한 상기 선택적 고리화 부위이며; 및

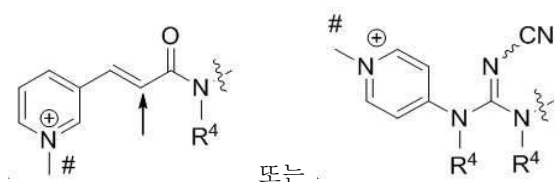
파운드 기호 (#)는 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, H_N -DA는 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 니코틴아미드 모방물이고, H_N^+ -DA는 다음의 구조:



를 염 형태로, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태로 가지며, 식에서

R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

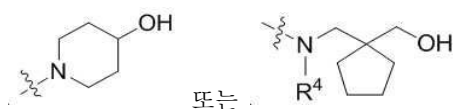
파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내며;

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 및

여기서 카르보닐 탄소에 가까이 있는 sp^2 탄소 원자는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통한 H_N/H_N^+ 에 대한 선택적 고리화 부위 (표시된 것과 같음)인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는 다음 구조:



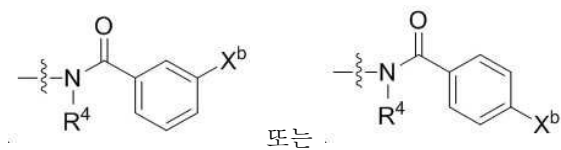
를 가지는 아미노 알코올 모이어티이고, 식에서

R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고; 및

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나,

또는

식에서 꼬리 (T_N) 단위는 아마이드 질소 원자를 통해 I_N 또는 T_N 의 나머지에 공유 부착된 선택적으로 치환된 벤즈 아마이드 모이어티이거나 그것으로 구성되며, 특히 벤즈아מיד 모이어티는 다음의 구조:



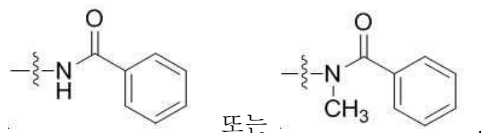
를 가지고, 식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된, $-NH_2$ 이며;

R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고; 및

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며; 및

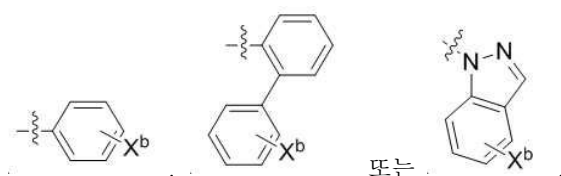
벤즈아מיד 모이어티는 I_N 에 선택적으로 고리화되고 여기서 벤즈아מיד 모이어티의 아마이드 질소는 R^4 가 공유 결합에 의해 대체되도록 하는 상기 고리화 부위이며,

보다 구체적으로 벤즈아מיד 모이어티는 다음의 구조를 가지거나:



또는

식에서 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는, 특히 각각 다음의 구조를 가지는, 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 그것으로 구성되며:



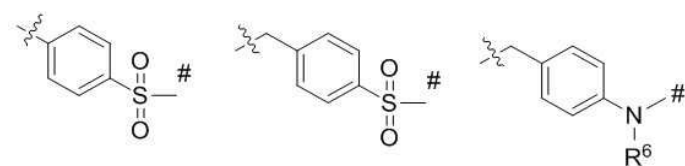
식에서

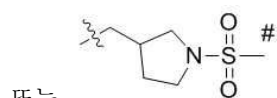
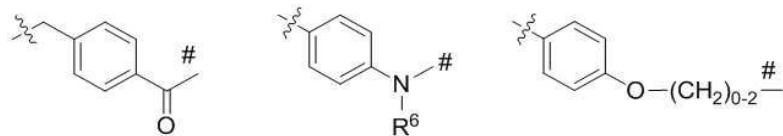
X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고;

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘주게이트 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, I_N 은 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 또는 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 이거나, 또는 I_N 은 다음의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘주게이트 조성물:





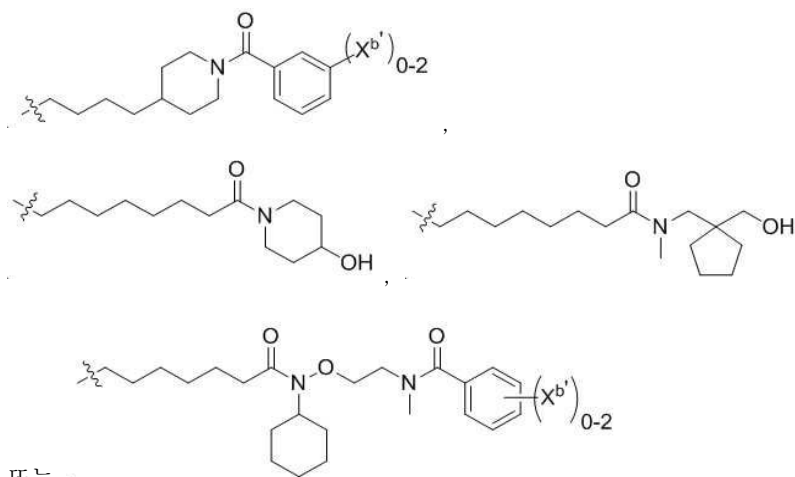
또는

식에서 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 파운드 기호 (#)는 T_N에 대한 공유 부착 부위를 나타내며;
및

R⁶은 수소, C₁-C₄ 알킬, -CH₂CH=C(CH₃)₂, 또는 -CH₂-C≡CH이다.

청구항 10

제8항에 있어서, -I_N-T_N은 다음의 구조를 가지며:



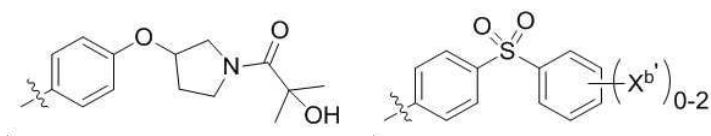
또는

식에서

X^{b'}는 존재할 때 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 및 선택적으로 치환된 -NH₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나, 또는

-I_N-T_N은 다음의 구조를 가지며:



또는

식에서

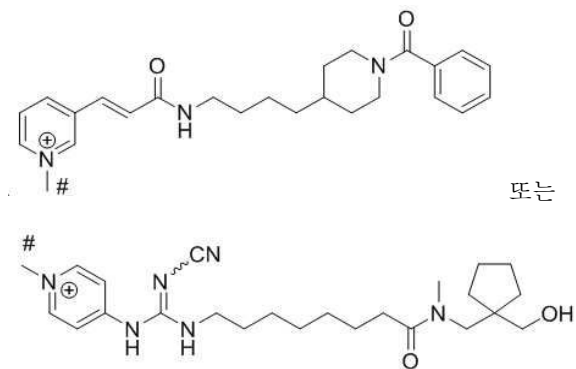
X^{b'}는 존재하는 경우 -OH 및 선택적으로 치환된 NH₂, 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 단 첨자 n

이 2일 때 X^b 중 하나는 -OH 또는 선택적으로 치환된 -NH₂, 또는 할로젠이며 다른 하나는 할로젠이고; 및

과선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지며:

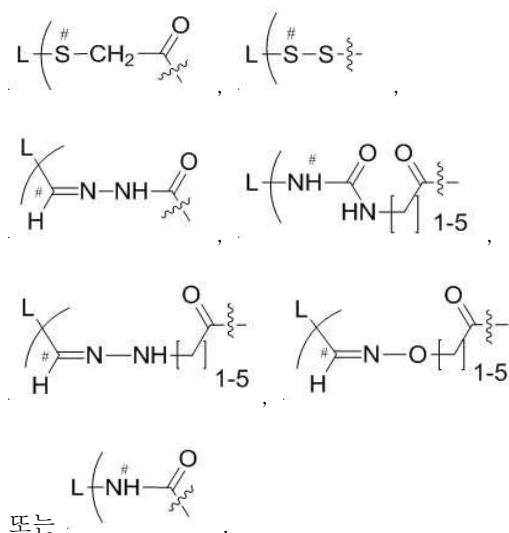


식에서 파운드 기호 (#)는 L_0 에 의한 사차화 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

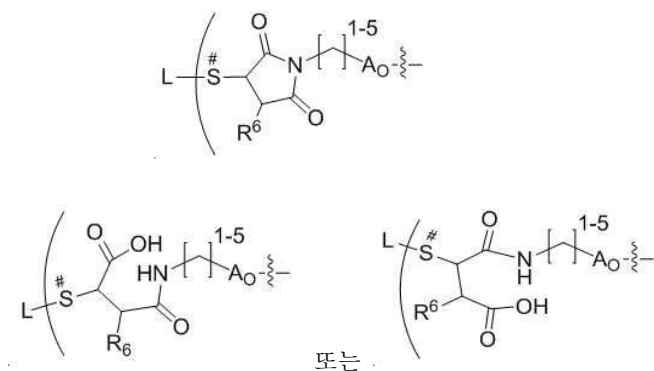
L-(L_R-은 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며, 식에서

L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 원자는 리간드 단위로부터 유래되며; 파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나, 또는

L-(L_R-은 다음의 구조:

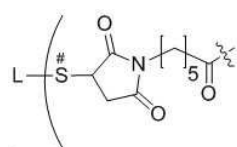


또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며, 식에서
L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 원자는 리간드 단위로부터 유래되며;

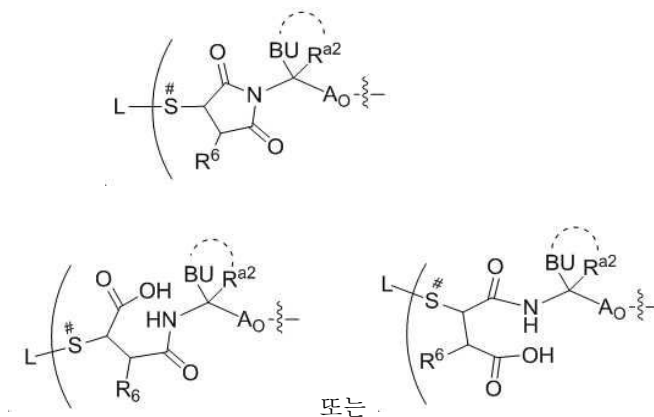
R⁶은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

A₀는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 및

파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내고,
특히 다음의 구조를 나타내며:



또는 L-(L_R-은 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며, 식에서

L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 황 원자는 리간드 단위로부터 유래되며; 및

R⁶은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

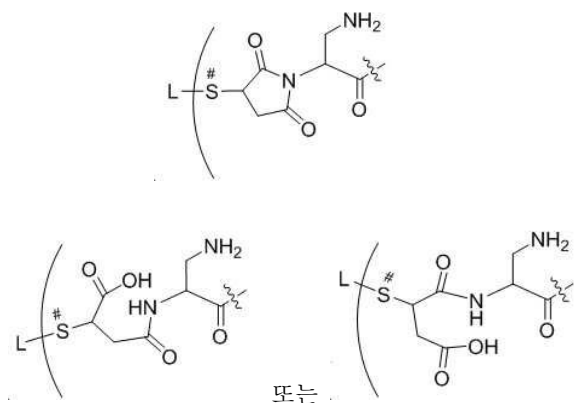
A₀는 제2 선택적 스트레처 단위이며;

BU는 염기 단위이고;

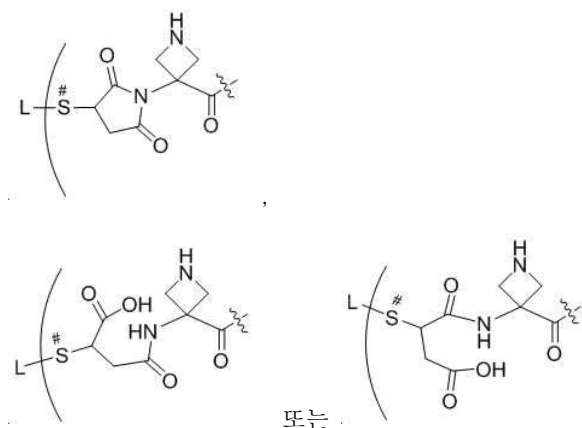
R^{a2}는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이며;

점곡선은 상기 고리화의 부재시에 BU가 비환형 염기 단위이거나 상기 고리화의 존재 하에 BU가 환형 염기 단위
이도록 선택적 고리화를 나타내며, 여기서 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차

아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₂₀ 헤테로사이클로를 한정하며,
비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 질소 보호기에 의해 선택적으로 적합하게 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되고; 및
파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내며,
특히 다음의 구조:



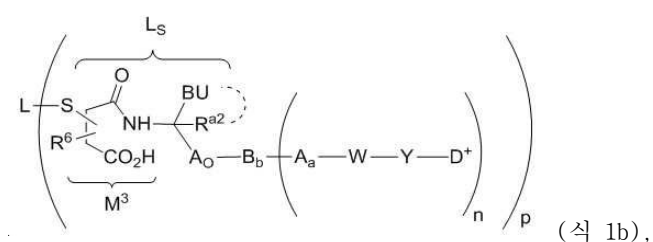
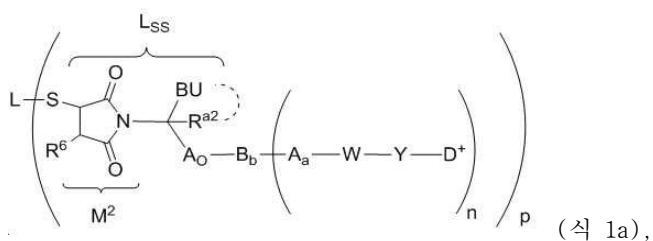
또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염, 또는 특히 다음의 구조:

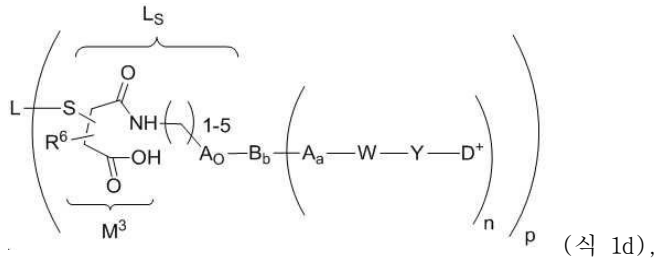
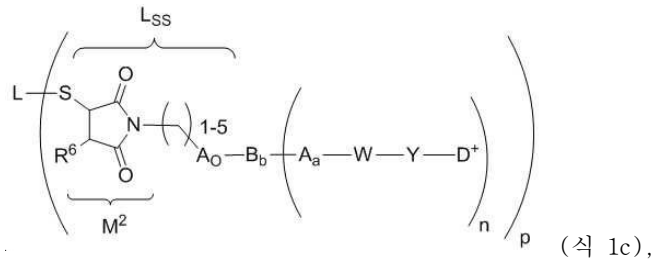


또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의, 다음 식 1a 및/또는 식 1b의 구조(들)에 의해 표시되거나 또는 다음 식 1c 및/또는 식 1d의 구조(들)에 의해 표시되고:





식에서

L은 리간드 단위이며;

S는 리간드 단위의 황 원자이고, 식 1b 또는 식 1d에서 표시된 석신산 아미드 (M^3) 모이어티의 카르복실산 작용기에 대해 α 또는 β 인 탄소 원자에 결합되며;

R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 식 1b 또는 식 1d에서 L-S-에 의해 치환된 탄소에 인접한 포화된 탄소 원자에 결합되며;

A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이고; 및

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는

W-Y는 식 $-\text{Y}(\text{W}')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 여기서 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내고;

Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며;

BU는 염기 단위이고 R^{a2} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이며; 및

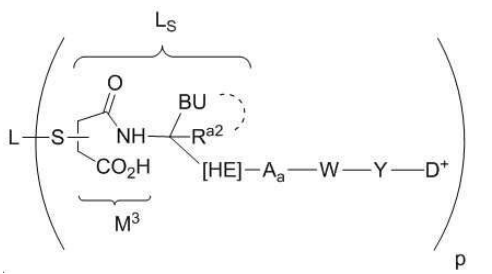
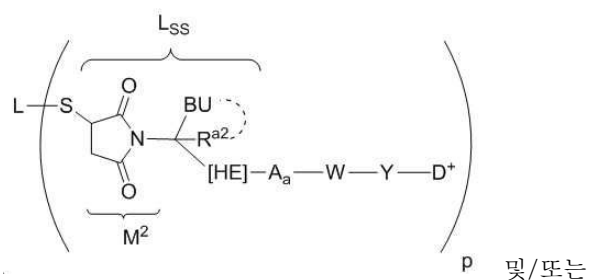
점곡선은 상기 고리화의 부재시에 BU가 비환형 염기 단위이거나 상기 고리화의 존재 하에 BU가 환형 염기 단위이도록 선택적 고리화를 나타내며, 여기서 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차 아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_{20} 헤테로사이클로를 한정하고,

비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 질소 보호기에 의해 선택적으로 적합하게 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되며, 및

조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시할 수 있고, 및

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 식 1a, 식 1b, 식 1c 또는 식 1d에 의해 표시되며,

특히, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:

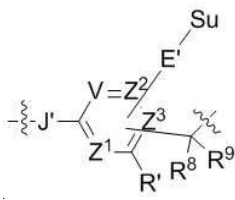


식에서 A₀로서의 [HE]는 선택적인 가수분해 증강 단위이며;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합을 절단할 수 있어서 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시할 수 있거나, 또는

W-Y는 다음 구조를 가지는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염에 의해 대체되며:



식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위이도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

V, Z¹, Z² 및 Z³은 독립적으로 =N- 또는 =C(R²⁴)-이며, 여기서 각각의 R²⁴는 수소 및, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 및 C₂-C₁₂ 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 -C(R⁸)(R⁹)-로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

단 하나 및 유일하게 하나의 -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티 및 하나 및 유일하게 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 하나는 =C(R²⁴)-이고 여기서 R²⁴는 -C(R⁸)(R⁹)-이며, V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 또 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고 여기서 R²⁴는 -E'-Su이며,

단 C(R⁸)(R⁹)- 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토 또는 파라 위치에 있고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 또는 C₂-C₁₂ 알키닐, 또는 선택

적으로 치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 C_5-C_{20} 헤테로아릴이거나, 또는

R^8 및 R^9 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 카르보사이클로를 한정하며;

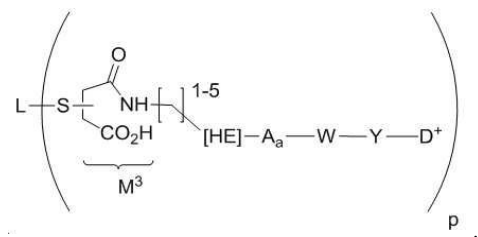
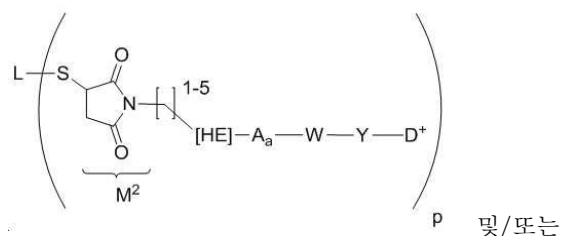
R' 는 수소 또는 $-NO_2$, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이고; 및

J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; $-C(R^8)(R^9)-$ 모이어티에 인접한 파선은 D^+ 에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; 및

글리코시드 결합의 절단을 초래하는, 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며;

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이고,

또는 특히 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:

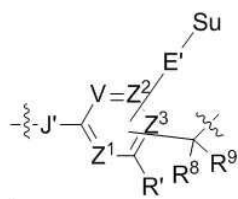


식에서 A_0 로서의 [HE]는 선택적인 가수분해 증강 단위이고;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이고,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하기 위하여 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합을 절단할 수 있거나, 또는

W-Y는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:



식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

V, Z¹, Z² 및 Z³은 독립적으로 =N- 또는 =C(R²⁴)-이며, 여기서 각각의 R²⁴는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 및 C₂-C₁₂ 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 -C(R⁸)(R⁹)-로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

단 하나 및 유일한 하나의 -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 하나는 =C(R²⁴)-이고, 여기서 R²⁴는 -C(R⁸)(R⁹)-이며 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고, 여기서 R²⁴는 -C(R⁸)(R⁹)-이며 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고, 여기서 R²⁴는 -E'-Su이며,

단 -C(R⁸)(R⁹)- 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토 또는 파라의 위치이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 또는 C₂-C₁₂ 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 C₆-C₂₀ 아릴 또는 C₅-C₂₀ 헤테로아릴이거나, 또는

R⁸ 및 R⁹는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₂₀ 카르보사이클로를 한정하며;

R'는 수소 또는 -NO₂, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 -OC₁-C₆ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이고; 및

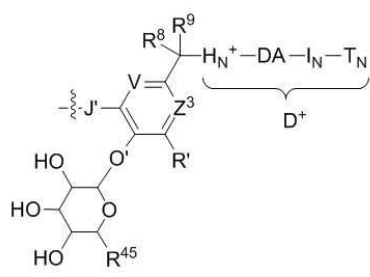
J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{ss} 또는 L_s 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티에 인접한 파선은 D⁺에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; 및

글리코시드 결합의 절단을 초래하는, 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며;

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, W-Y는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고 그것에 대한 -Y(W')-D⁺는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지며:



식에서

R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

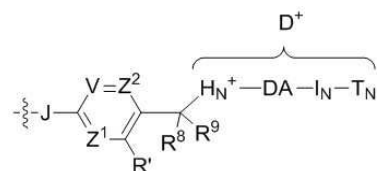
R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내고, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 화합물 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 그것에 대한 $-Y-D^+$ 는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지며:



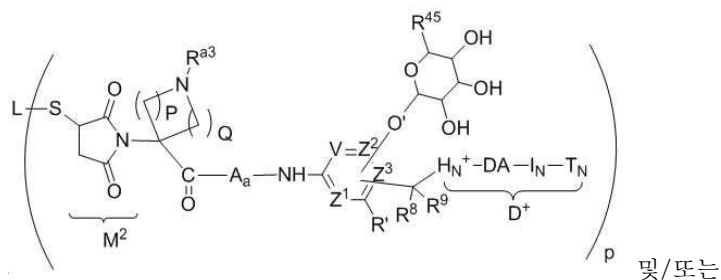
식에서

R'는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

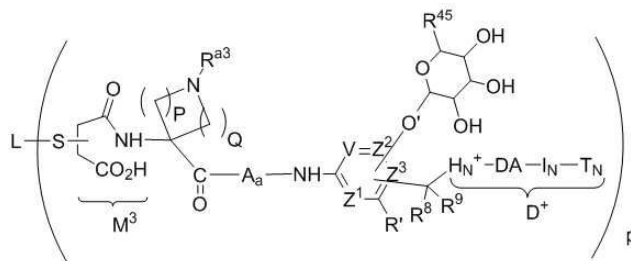
J는 파선에 의해 표시된 것과 같이 W에 결합된 선택적으로 치환된 헤테로원자이며, 여기서 프로테아제에 의한 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내의 그 결합의 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하는 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, W-Y는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



및/또는



식에서

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R'는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

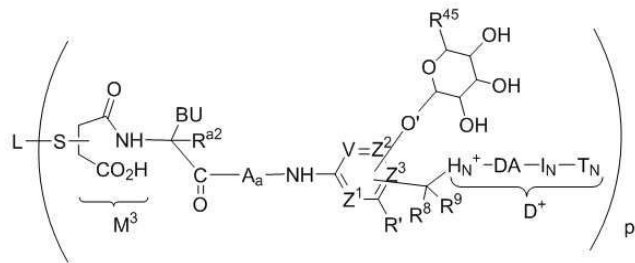
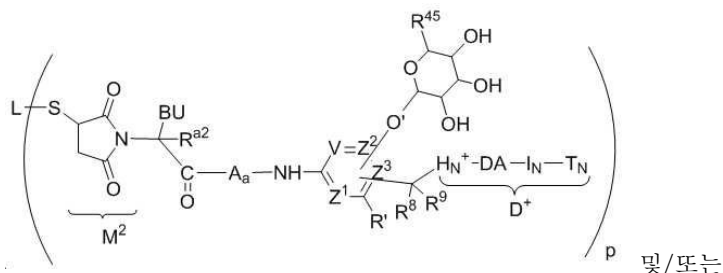
R^{a3} 은 $-H$, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-$ $(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이고, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이며, R^{PEG2} 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고; 및

R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며, 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내고, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내의 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

R^1 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

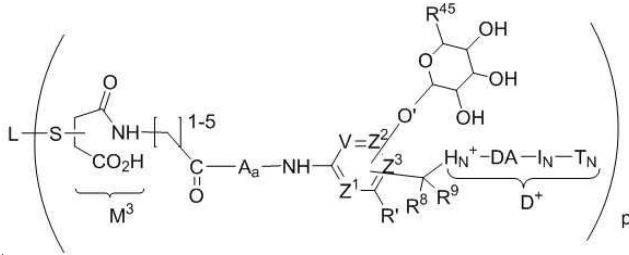
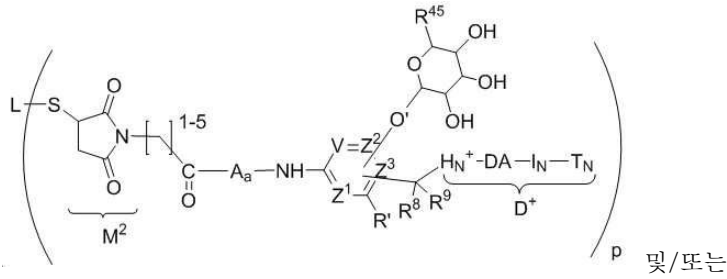
BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다가 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C_3-C_6 헤테로사이클릴을 한정하며;

R^{a3} 에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이며,

또는 조성물 또는 화합물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

R^1 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

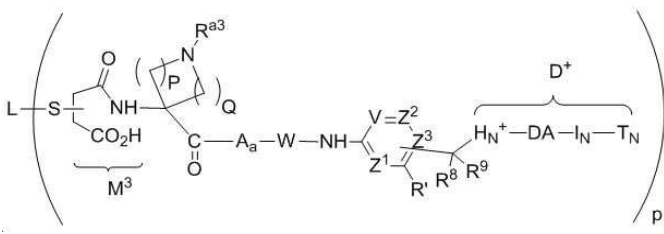
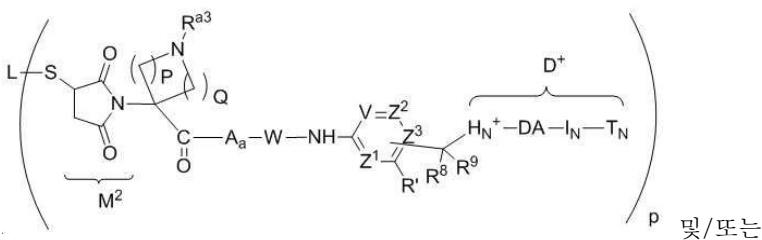
R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

$-O^1-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 0-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이며,

또는 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R^1 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

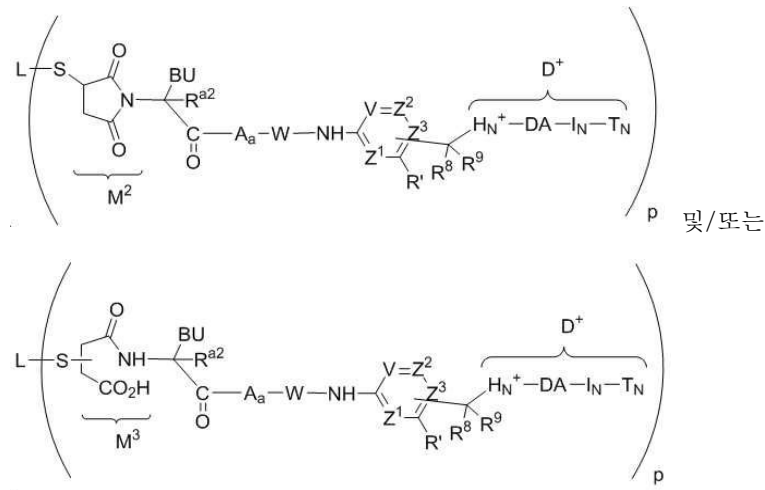
R^{a3} 은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이며, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이고, R^{PEG2} 는 -H 또는 C_1-C_4 알킬이며; 및

R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고, 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이며,

또는 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



식에서

R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며;

R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

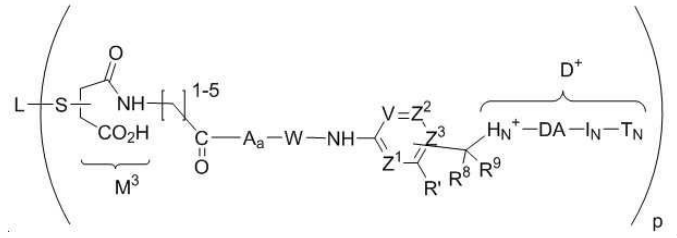
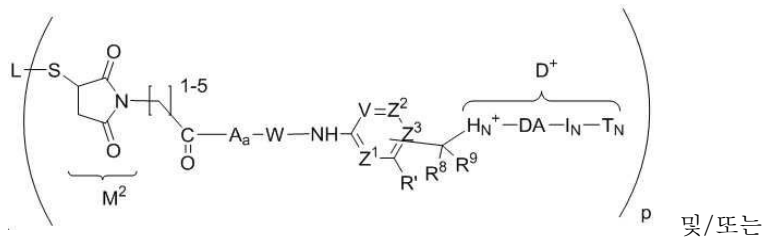
BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고;

R^{a3} 에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며; 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이고,

또는 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

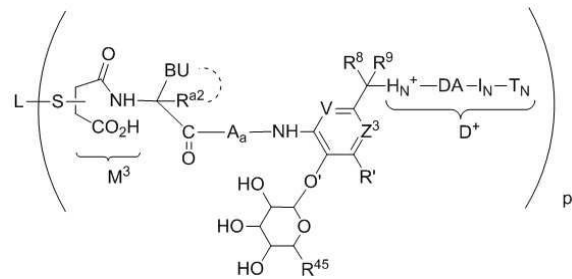
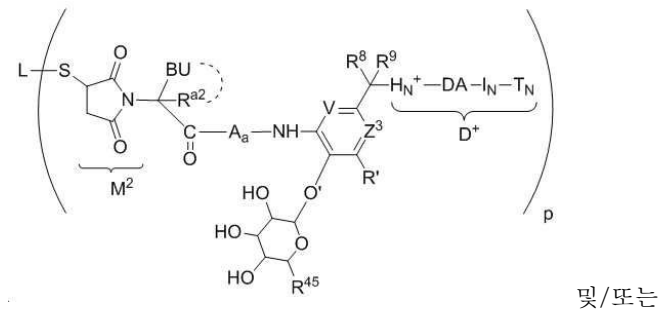
R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이고,

특히, W-Y는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



식에서

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이며;

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고;

BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로

치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하며; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 이 둘이 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하고;

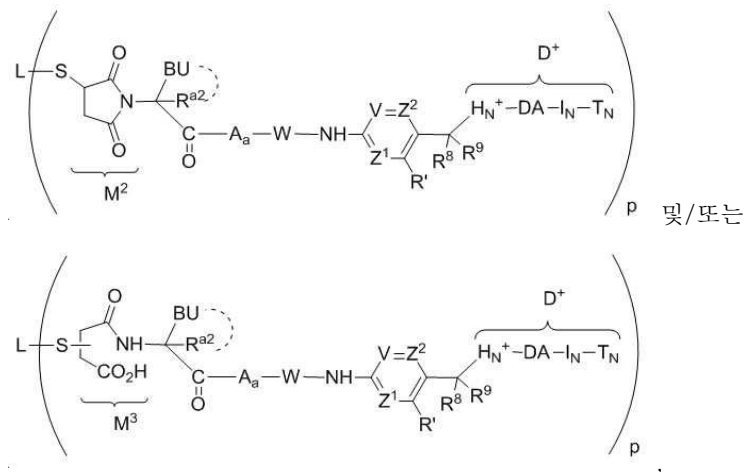
R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, 선택적으로 BU에 고리화된 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁-C₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되고;

R^{a3}에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이고,

또는 특히 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이며 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



식에서

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 끄는 기이며;

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이고;

BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며;

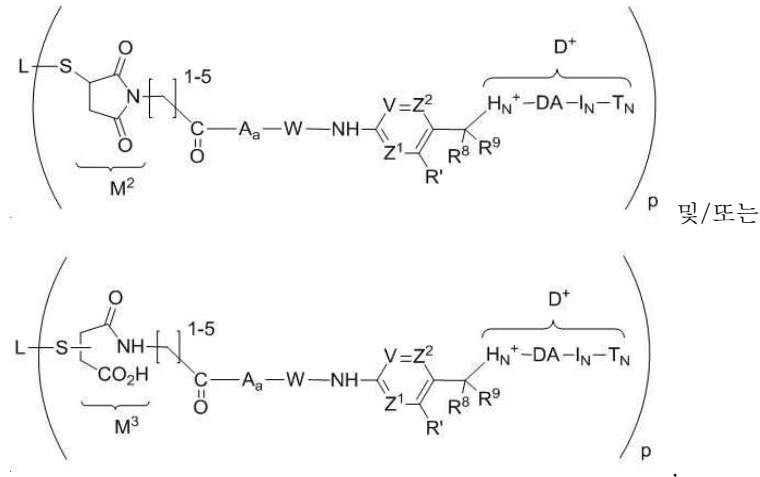
R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 바와 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁-C₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며;

R^{a3}에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이며,

또는 특히 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 조성물은 염 형태(들), 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조에 의해 표시되고:



식에서

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며;

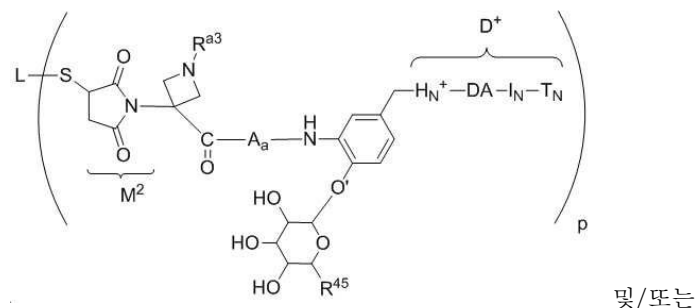
R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이고,

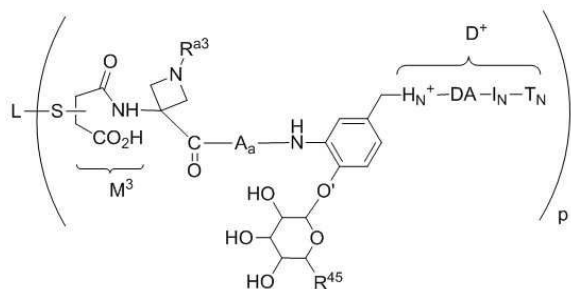
펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:





식에서

R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고;

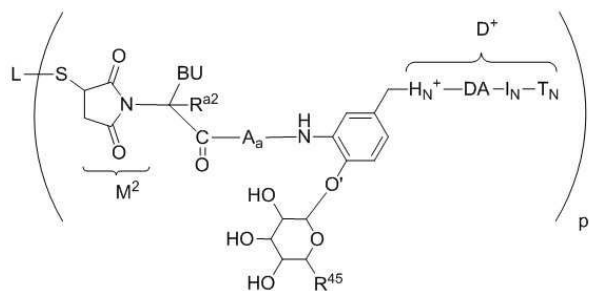
R^{a3} 은 $-\text{H}$, 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌- $(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴), 또는 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-$ $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$ 이며, 여기서 R^{PEG1} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌이고, R^{PEG2} 는 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며; 및

R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고;

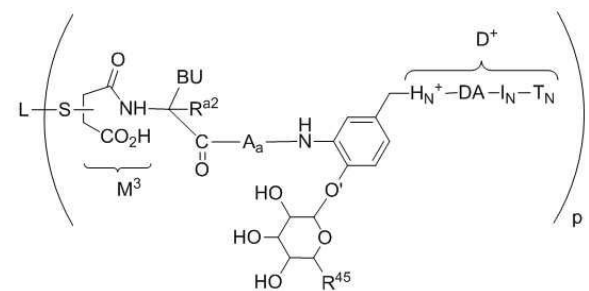
$-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 다음의 구조(들):



및/또는



또는 이것의 제약학적으로 허용되는 염에 의해 표시되고, 식에서

R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며;

BU 는 선택적으로 양자화되는 $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 이고;

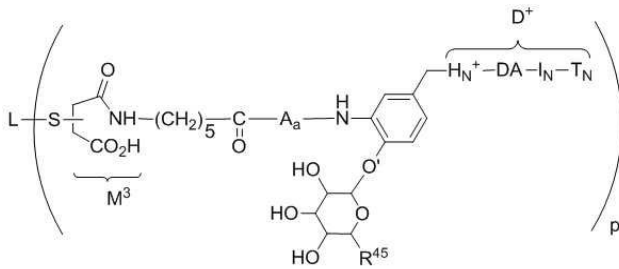
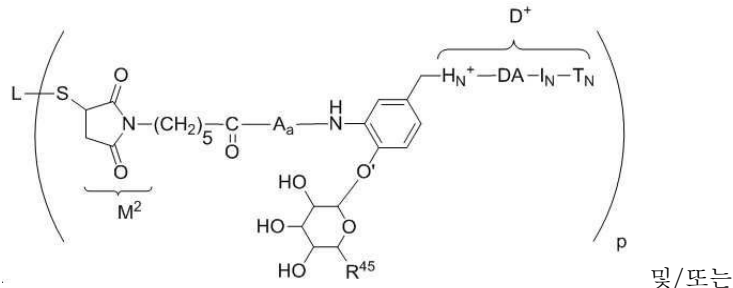
R^{a2} 는 수소이며; 및

$-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 다음의 구조:



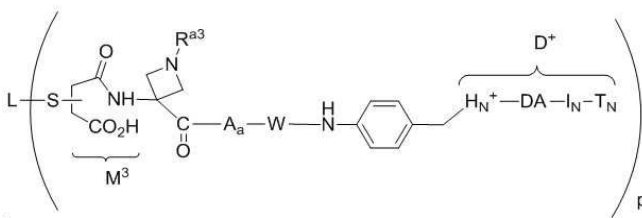
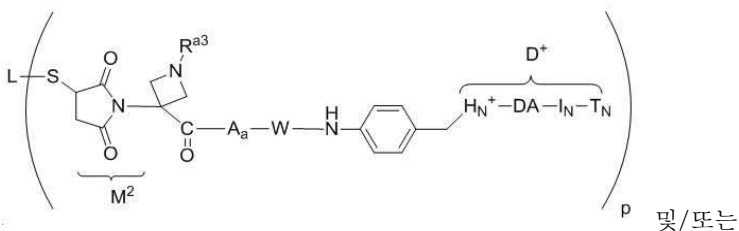
또는 이것의 제약학적으로 허용되는 염에 의해 표시되며, 식에서

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 다음의 구조(들):



또는 이것의 제약학적으로 허용되는 염에 의해 표시되며, 식에서

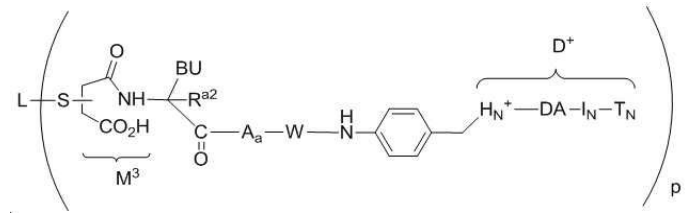
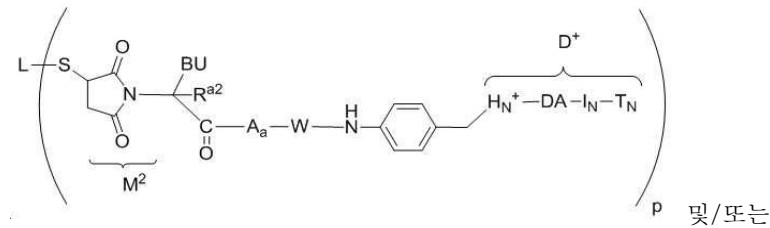
R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘주게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고;

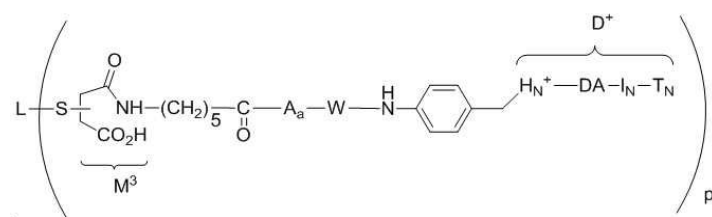
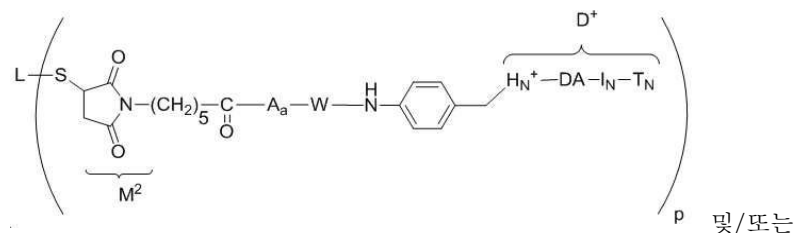
BU는 선택적으로 양자화되는 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 이며;

R^{a2} 는 수소이고; 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

리간드 약물 콘주게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이거나,

또는 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

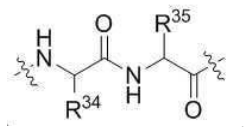
W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고,

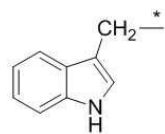
리간드 약물 콘주게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것인 것을 특징으로 하는 리간드-약물 콘주게이트 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 다이펩타이드를 함유하는 펩타이드 서열로 구성되는 펩타이드 절단 가능한 단위는 다음의 구조를 가지며:



식에서 R^{34} 는 벤질, 메틸, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이거나 또는 다음의 구조:



를 가지고, 식에서 별표는 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내며; 및

R^{35} 는 메틸, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이고; 및

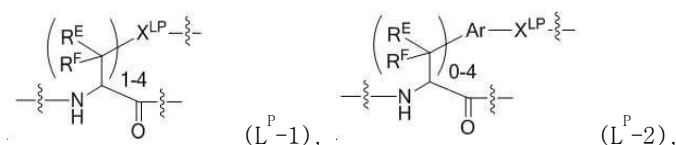
카르보닐 탄소 원자에 인접한 파선은 Y에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 질소 원자에 인접한 파선은 펩타이드 서열의 나머지에 대한 다이펩타이드의 공유 부착 부위를 나타내고,

상기 공유 부착은 아마이드 결합을 통한 것이며 다이펩타이드는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위한 Y에 대한 아마이드 결합의 프로테아제 절단에 대한 인식 부위를 제공하고,

특히 다이펩타이드는 -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg-, 및 -Trp-Cit-로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 Cit는 시트룰린인 것을 특징으로 하는 리간드-약물 콘주게이트 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, A 또는 이것의 하위단위는 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ 이고, 여기서 $-\text{L}^{\text{P}}-$ 또는 이것의 하위단위는 다음의 식 $\text{L}^{\text{P}}-1$ 또는 $\text{L}^{\text{P}}-2$ 의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



식에서

X^{LP} 는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{LP}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{LP}})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

여기서 각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP} 는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 그것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하며 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같고;

Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이며;

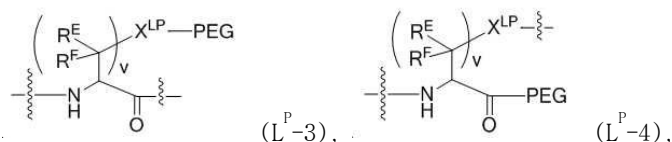
각각의 R^{E} 및 R^{F} 는 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-

C₁₀ 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

또는 R^E 및 R^F는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터 R^E 및 R^F는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₆ 카르보사이클로를 한정하고, 임의의 나머지 R^E 및 R^F는 앞서 정의된 것과 같으며; 및

파선 중 하나는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2의 공유 부착을 나타내거나,

또는 -L^P(PEG)-는 다음 식 L^P-3 또는 식 L^P-4의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



식에서

첨자 v는 1 내지 4 범위의 정수이고;

X^{LP}는 -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})-, 및 C₃-C₈ 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{LP}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP}는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 이것들의 개재하는 원자와 함께 C₅-C₆ 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP}는 앞서 정의된 것과 같으며;

Ar은 선택적으로 치환된, C₆-C₁₀ 아릴렌 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌이고;

각각의 R^E 및 R^F는 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킬렌, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

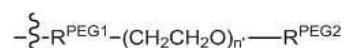
또는 R^E 및 R^F는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₆ 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^E 및 R^F는 앞서 정의된 것과 같거나, 또는

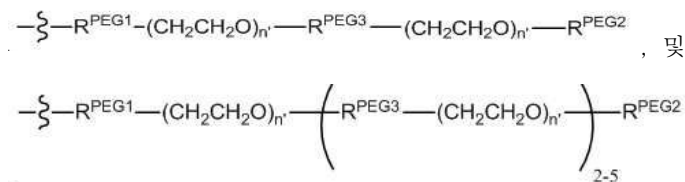
-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-의 측쇄는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄에 의해 제공되고; 및

파선 중 하나는 약물 링커 화합물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2의 공유 부착을 나타내며,

특히 상기 식 중 임의의 하나에서, R^E 및 R^F는 -H, 및 -C₁-C₄ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고 X^{LP}는 -O-, -NH-, -S- 및 -C(=O)-로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

L^P-3 또는 L^P-4에서 PEG는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:





식에서 파선은 병렬 연결기 단위 (L_P)의 X^{LP} 에 대한 부착 부위를 나타내며;

첨자 n' 는 독립적으로 1 내지 72의 범위이고;

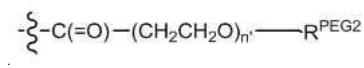
R^{PEG1} 은 선택적인 PEG 부착 단위이며;

R^{PEG2} 는 PEG 캡핑 단위이고; 및

R^{PEG3} 은 PEG 커플링 단위이거나,

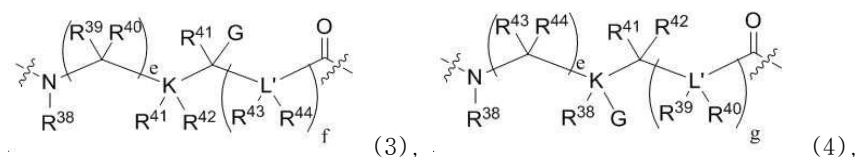
또는

X^{LP} -PEG는 다음의 구조를 가지며:



식에서 첨자 n' 는 8, 12 또는 24이고 R^{PEG2} 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 거나,

또는 A 또는 이것의 하위단위는 다음 식 (3) 또는 식 (4)의 구조를 가지며:



식에서 파선은 조성물 구조 내에서 표시된 공유 부착을 나타내고;

K 및 L'는 독립적으로 C, N, O 또는 S이며, 단 K 또는 L'가 O 또는 S일 때, K에 대한 R^{41} 및 R^{42} 또는 L'에 대한 R^{43} 및 R^{44} 는 부재하고, K 또는 L'가 N일 때, K에 대한 R^{41} , R^{42} 중 하나 또는 L'에 대한 R^{42} , R^{43} 중 하나는 부재하며, 단 두 인접한 L'는 N, O, 또는 S로서 독립적으로 선택되지 않고;

첨자 e 및 f는 0 내지 12의 범위의 독립적으로 선택된 정수이며, 첨자 g는 1 내지 12 범위의 정수이고;

G는 수소, 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{PR}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{PR}}$ 이며, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호기이거나, 또는

G는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})(\text{R}^{\text{PR}})$ 이고, 여기서 R^{PR} 는 독립적으로 보호기이거나 또는 R^{PR} 는 함께 적합한 보호기를 형성하거나, 또는

G는 $-\text{N}(\text{R}^{45})(\text{R}^{46})$ 이며, 여기서 R^{45} , R^{46} 중 하나는 수소 또는 R^{PR} 이고, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호기이며, 다른 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

R^{38} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

$\text{R}^{39}\text{-R}^{44}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R^{39} , R^{40} 은 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께, 또는 R^{41} , R^{42} 는 이 둘이 부착되는 K와 함께 K가 탄소 원자일 때

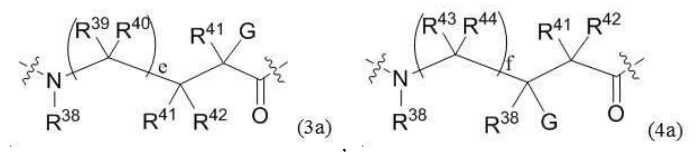
C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하고, R⁴¹-R⁴⁴는 본원에서 정의된 것과 같거나,

또는 R⁴³, R⁴⁴는 이 둘이 부착되는 L'와 함께 L'가 탄소 원자일 때 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하며, R³⁹-R⁴²는 본원에서 정의된 것과 같거나,

또는 R⁴⁰ 및 R⁴¹, 또는 R⁴⁰ 및 R⁴³, 또는 R⁴¹ 및 R⁴³은 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자 및/또는 헤테로원자 사이에 개재하는 원자와 함께 C₅-C₆ 카르보사이클로 또는 C₅-C₆ 헤테로사이클로를 한정하고, R³⁹, R⁴⁴ 및 R⁴⁰-R⁴³의 나머지는 앞서 정의된 것과 같으며,

단 K가 0 또는 S일 때, R⁴¹ 및 R⁴²는 부재하고, K가 N일 때, R⁴¹, R⁴² 중 하나는 부재하며, L'가 0 또는 S일 때, R⁴³ 및 R⁴⁴는 부재하고, L'가 N일 때, R⁴³, R⁴⁴ 중 하나는 부재하고,

특히 다음 식을 가지며:



식에서 첨자 e 및 f는 독립적으로 0 또는 1이고,

또는 A, 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-함유 산 잔기인

것을 특징으로 하는 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 리간드 단위는 온전한 항체 또는 이것의 항원 결합 단편이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, 항체 리간드 단위에 의해 표적화된 모이어티는 조성물의 ADC 화합물에 결합될 때 세포 내부화를 할 수 있는 비정상 세포의 접근 가능한 세포 표면 항원이고 비정상 세포의 부위로부터 멀리 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 더 큰 복사 수로 존재하며,

또는 리간드 단위는 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물에 결합되었을 때 세포 내부화를 할 수 있는 비정상 세포 상의 접근 가능한 세포 표면 수용체의 동족 리간드이고, 그 수용체는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 더 큰 복사 수로 존재하며,

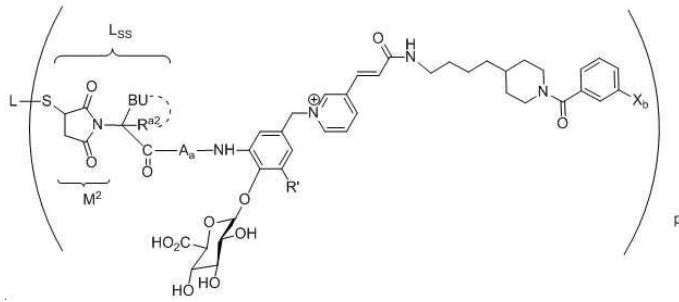
또는 리간드 단위는 항체이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, 항체 리간드 단위에 의해 표적화된 모이어티는 비정상 세포와 근접한 곳에 있는 혈관 내피 세포의 접근 가능한 세포 표면 항원이고, 상기 항원은 결합된 ADC의 세포 내부화를 할 수 있으며, 비정상 세포 부위로부터 멀리 있는 정상 세포와 비교하여 상기 세포에 더 큰 복사 수로 존재하는 것을 특징으로 하는 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 20

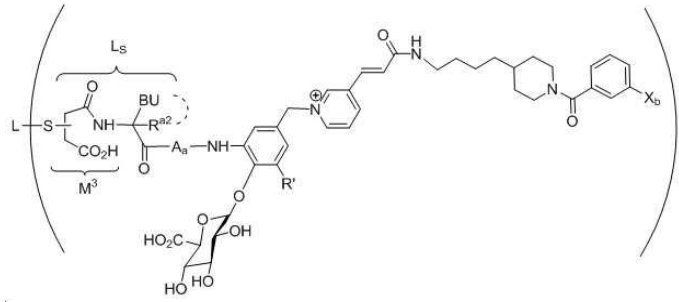
제19항에 있어서, 리간드 단위는 온전한 항체이고 첨자 p는 약 2, 약 4, 또는 약 8이며 각각의 석신산 (M²) 모이어티 또는 석신산 아마이드 (M³) 모이어티에 결합된 항체 리간드 단위의 각각의 항원자는 온전한 항체의 시스템인 잔기의 항원자이거나 또는 각 시스템인 잔기는 항체 또는 이것의 항원 결합 단편의 중쇄 또는 경쇄에 도입된 시스템인 잔기인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 조성물은 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



및/또는



식에서

L는 항체이고, 그로써 항체 약물 콘주게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2}가 수소이거나, 또는

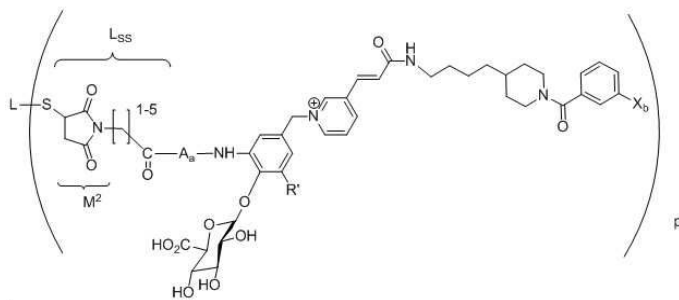
BU는 점곡선이 존재하도록 C₁-C₆ 알킬로서 R^{a2} 및 그 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 환형 염기 단위를 한정하며;

R'는 수소 또는 -NO₂이고;

X^b는 -H, -OH 또는 -NH₂이거나,

또는

조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

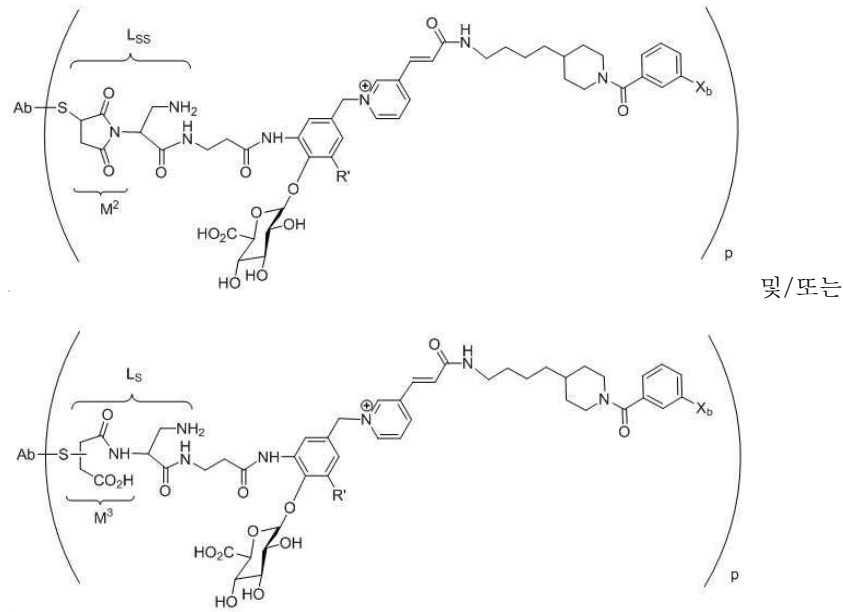
L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘주게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

R'는 수소 또는 -NO₂이며; 및

X^b는 -H, -OH 또는 -NH₂이고,

특히

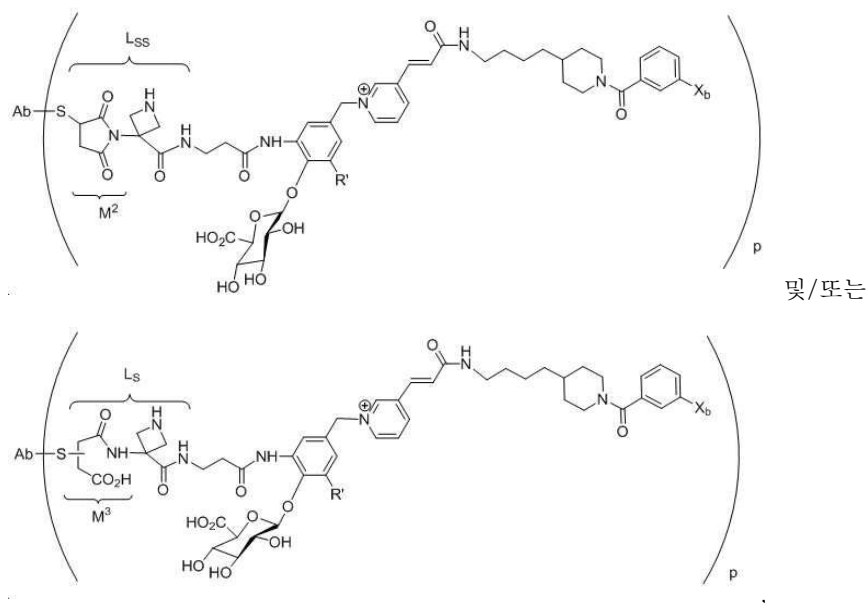
조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이거나,

또는 특히,

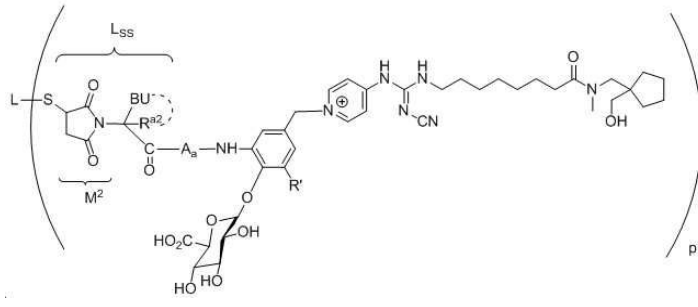
조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



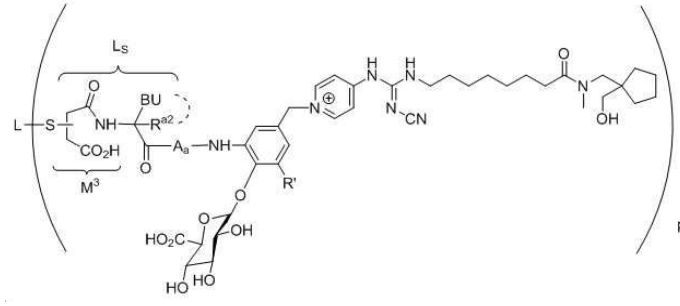
식에서 Ab는 항체 리간드 단위이며; S는 항체의 황 원자이고; 첨자 p는 약 8인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



및/또는



식에서

L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘주게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하고, S는 항체의 황 원자이며;

첨자 a는 1이고 A는 아미노산 잔기이며;

BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2} 는 수소이거나, 또는

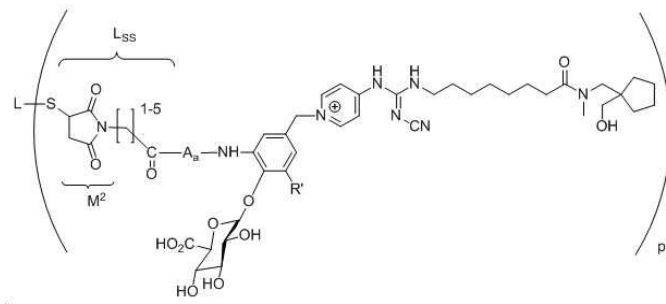
BU는 C_1-C_6 알킬로서 R^{a2} 및 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 점곡선이 존재하도록 환형 염기 단위를 한정하며; 및

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; 및

X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이거나,

또는

조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘주게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고;

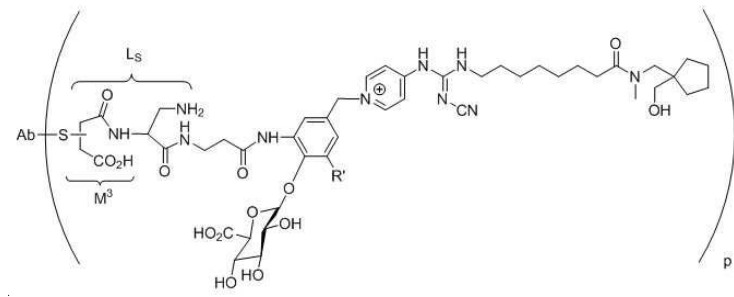
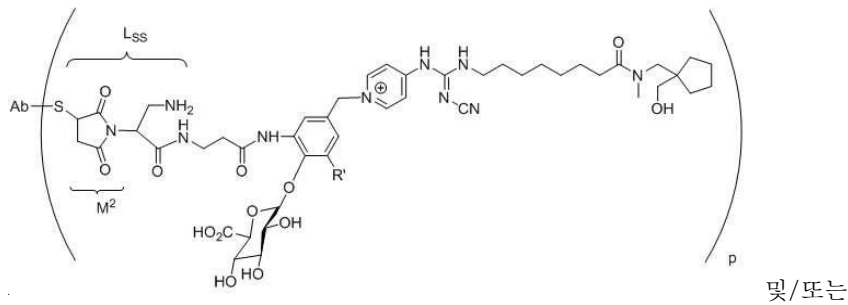
첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이며; 및

X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이고,

특히

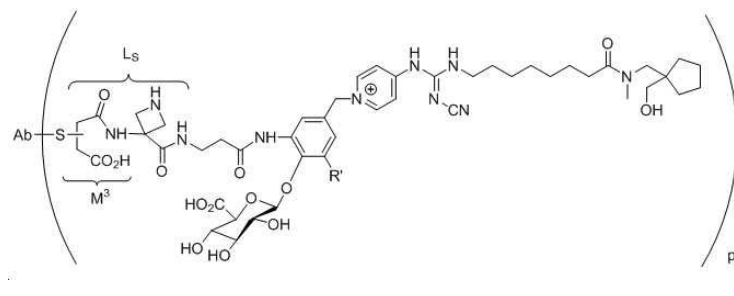
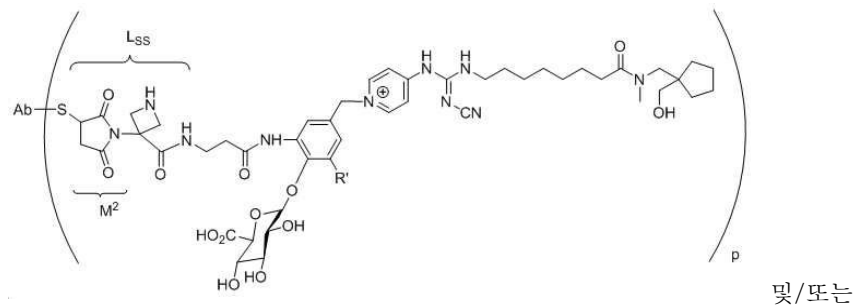
조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이거나,

또는 특히

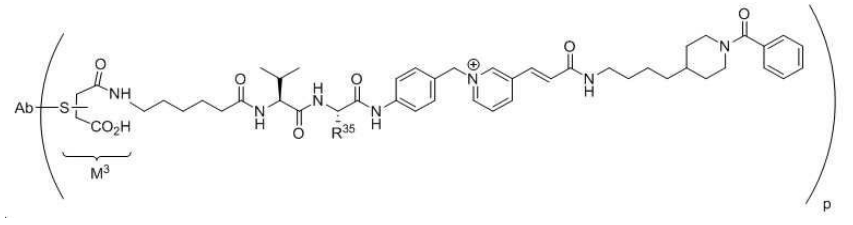
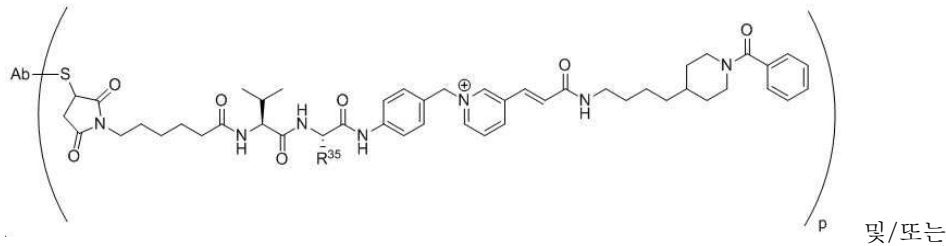
조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

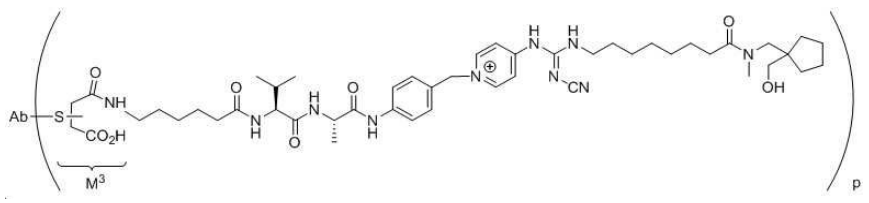
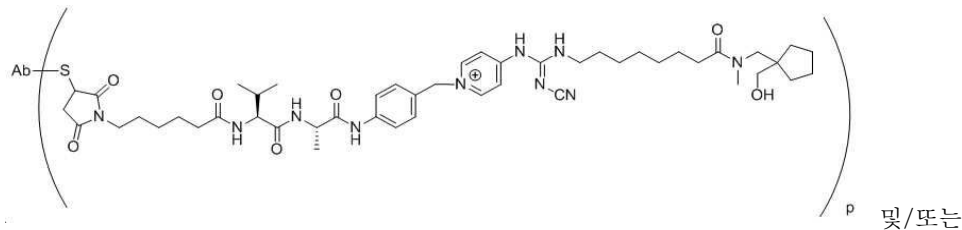
청구항 23

제1항에 있어서, 조성물은 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이거나, 또는,

조성물은 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조(들)에 의해 표시되고:



식에서 Ab는 항체 리간드 단위이며; S는 항체의 황 원자이고; 첨자 p는 약 8인 것을 특징으로 하는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

청구항 24

제1항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 및 하나, 둘, 또는 셋 이상의 부형제를 포함하는 제제로서,

특히 제제는 제약학적으로 허용되는 제제 또는 이것의 전구체이고, 특히, 제약학적으로 허용되는 제제는 대상체에게 정맥 주사하기에 적합한 액체이며 제약학적으로 허용되는 제제 전구체는 대상체에게 정맥내 주사하기 위한 용액으로서 재구성되기에 적합한 고체이고, 및

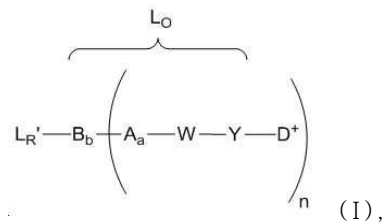
리간드 약물 콘쥬게이트 조성물은 과증식성 질환 또는 상태의 치료를 위한 유효량으로 제제에 존재하며, 과증식성 질환 또는 상태는 암이고, 보다 구체적으로, 암은 백혈병 또는 림프종인, 제제.

청구항 25

종양 세포 또는 암세포의 과증식을 억제하거나, 또는 종양 또는 암세포의 세포자멸사를 유발하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항의 리간드 약물 콘쥬게이트의 유효량과 접촉시키는 것에 의한 방법.

청구항 26

염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 식 I에 의해 표시되는 약물 링커 화합물:



식에서

L_0 는, 표시된 바와 같이, 존재하는 선택적인 링커이고;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는

W-Y는 식 $-\text{Y}(\text{W}')$ 의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 여기서 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내고;

Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며;

D^+ 는 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 헤테로아릴의 사차화된 골격 방향족 질소 원자, 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 $\text{C}_9\text{-C}_{24}$ 헤테로사이클릴의 사차화된 골격 비방향족 질소 원자를 통해 식 1 조성물 구조의 나머지에 공유 부착된 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)이고;

약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$

또는 $\text{C}_9\text{-C}_{24}$ 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+)의 방출을 개시할 수 있으며;

L_R' 는 첨자 p가 첨자 p'에 의해 대체되어 있는 식 I의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위가 되는 표적화 모이어티에 대해 공유 결합을 형성할 수 있는 작용기를 가진 일차 링커이고, 다른 가변 기는 그 식에 대해 앞서 정의된 것과 같으며;

첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1로, 각각 A 또는 B의 부재 또는 존재를 나타내고;

첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이며;

A는 제1 선택적 스트레처 단위이고;

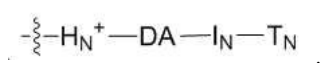
B는 첨자 b가 1이고 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 분지화 단위이거나, 또는 B는 첨자 n이 1일 때 부재하여, 첨자 b는 0이며,

A와 B의 각각은 독립적으로 선택된 단일 단위이거나 또는 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 하위단위로 선택적으로 구성되거나 이루어지고;

첨자 p는 1 내지 24 범위의 수이며 첨자 p'는 1 내지 24 범위의 정수이다.

청구항 27

제26항에 있어서, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 일반 구조에 의해 표시되며:



식에서

H_N^+ 는 D^+ 의 사차화된 구성요소로서의 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 여기서 그 구성요소의 선택적으로 치환된 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 $\text{C}_9\text{-C}_{24}$ 헤테로사이클릴은

5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며, 그것의 골격 질소 원자는 H_N^+ 에 대한 파선에 의해 표시된 것과 같이, L_0 에 대한 사차화 부위이고;

DA는 도너-억셉터 단위이며 여기서 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 그것으로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며, 이때 DA는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 선택적으로 정식 고리화하여 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 초래하고,

DA의 상기 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 정식 고리화는 상기 고리화의 부재 시 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유하고;

I_N 는 상호연결 단위이며, 여기서 상호연결 단위는 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^1-S(=O)_{1,2}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌-O-, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌-O- 또는 $-X^2-C_3-C_{20}$ 헤테로사이클로- $[C(=O)]_{0,1}-$ 이거나 이것들로 구성되고; 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며;

X^1 은 선택적으로 치환된 C_5-C_7 알킬렌이고;

X^2 는 부재하거나 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이며;

T_N 는 NAMPT 꼬리 단위이고, 여기서 NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 이것들로 구성되며, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N 에 결합되거나, 또는

T_N 는 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것들로 구성되고, 이것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되며, 이때 그 원자는 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 다시 선택적으로 고리화되거나, 또는

T_N 는 선택적으로 치환된 C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 바이아릴 형태로 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것들로 구성되고, 그것의 방향족 원자는 I_N 또는 T_N 의 나머지에 결합되며; 및

T_N 또는 그것의 나머지는 I_N 에 결합되고, 상기 나머지는 선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로사이클로이며, 및

약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W' 에 대한 효소적 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시할 수 있고, 여기서 H_N 은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된, 선택적으로 치환된, 전체적으로 방향족 C_5-C_{24} 또는 C_9-C_{24} 헤테로아릴인 NAMPT 헤드 단위이며, 다른 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고,

NAMPTi 화합물의 H_N - 또는 H_N-DA -는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, NAMPT 헤드 (H_N) 단위는 피리딘 모방물이고 H_N^+ 는 피리딘 모방물의 골격 방향족 질소 원자가 사차화되어 있는 그 단위인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

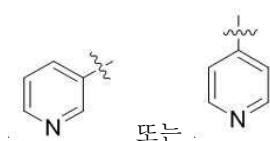
청구항 29

제27항에 있어서, 도너 엑셉터 (DA) 단위는 선택적으로 치환된 아미드 작용기 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것으로 구성되거나, 또는 H_N -DA는 니코틴아미드 모방물이고 H_N^+ -DA는 H_N^+ 의 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되어 있는 그 모방물인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

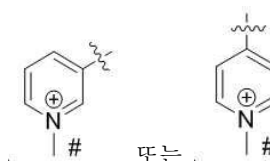
청구항 30

제27항에 있어서, NAMPT 헤드 (H_N) 단위의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템은 피리딘의 그것이고, 이때 DA는 도입된 방향족 산소, 황 또는 선택적으로 치환된 질소 원자를 통해 피리딘 방향족 고리 시스템에 다시 선택적으로 고리화되어서 H_N 이 6-5 융합된 방향족 고리 시스템을 함유하게 되고, H_N^+ 는 피리딘 방향족 고리 시스템이 그것의 골격 질소 원자에서 사차화되는 그 단위이며,

특히, NAMPT 헤드 (H_N) 단위는 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지고, H_N^+ 는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조:



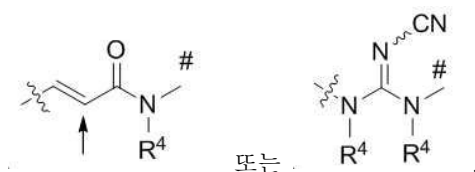
을 가지며, 식에서

파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내고;

파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 그것에 대한 인접한 방향족 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 대한 DA에 의한 상기 선택적 정식 고리화 부위인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 31

제27항에 있어서, 도너 엑셉터 (DA) 단위는 그것이 부착되는 H_N/H_N^+ 의 질소-함유 방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 선택적으로 고리화된 아크릴아미드 DA 단위, 또는 아미드 생체등배전자체, 특히 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 아크릴아미드 DA 단위 또는 아미드 생체등배전자체이고:



식에서 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

DA는 H_N/H_N^+ 에 선택적으로 고리화되고, 여기서 상기 고리화는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또

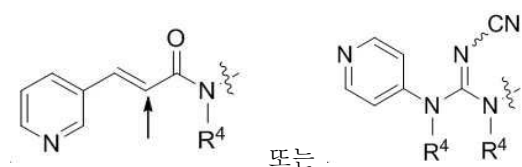
는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통해 (표시된 것과 같은) 카르보닐 탄소에 가까운 아크릴아미드 DA 단위의 sp^2 탄소 원자에 대한 것이고;

파선은 H_N/H_N^+ 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며, 그것에 인접한 표시된 탄소 원자는 아크릴아미드 DA에 의한 상기 선택적 고리화 부위이고; 및

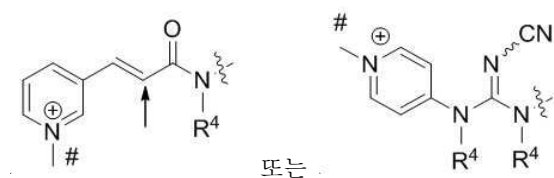
파운드 기호 (#)는 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 32

제27항에 있어서, H_N -DA-은 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며, H_N^+ -DA는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조:



를 가지는 니코틴아미드 모방물이고,

식에서

R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 및

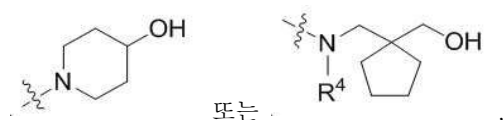
파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내고;

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며,

카르보닐 탄소에 가까이 있는 sp^2 탄소 원자는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통한 H_N/H_N^+ 에 대한 선택적 고리화 부위 (표시됨)인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 33

제27항에 있어서, NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는 다음의 구조를 가지는 알코올 모이어티이고:



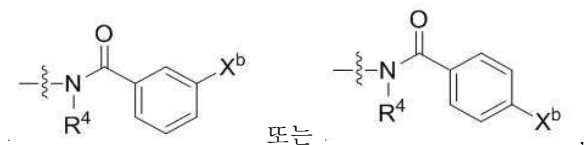
식에서

R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고; 및

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나,

또는

꼬리 (T_N) 단위는 그것의 아미드 질소 원자를 통해 I_N 또는 T_N 의 나머지에 공유 부착된 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이거나 그것으로 구성되고, 특히 벤즈아미드 모이어티는 다음의 구조를 가지며:



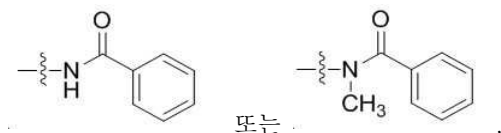
식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고;

R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이며; 및

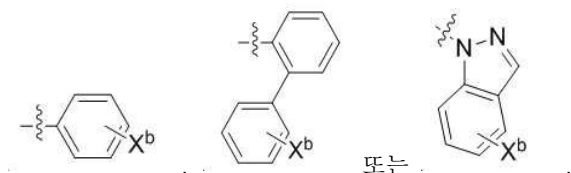
파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 및

벤즈아미드 모이어티는 R^4 가 공유 결합에 의해 대체되도록 벤즈아미드 모이어티의 아미드 질소가 상기 고리화의 부위일 때 I_N 에 선택적으로 고리화되며,

보다 구체적으로 벤즈아미드 모이어티는 다음의 구조를 가지고:



식에서 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 그것으로 구성되고, 특히 각각 다음의 구조를 가지며:

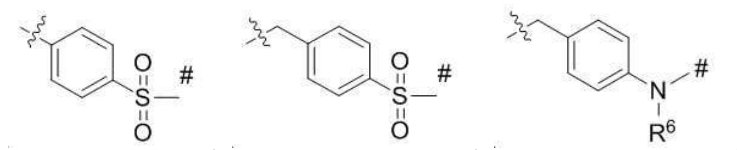


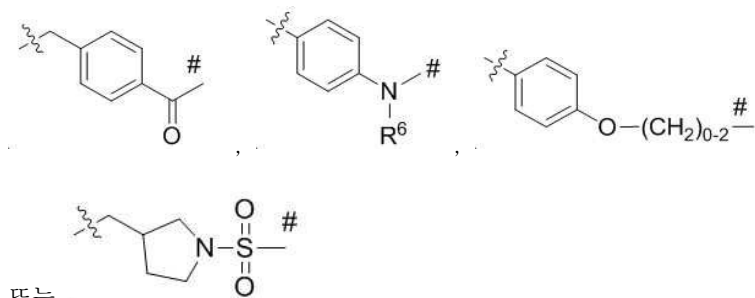
식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고;

파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 34

제27항에 있어서, I_N 은 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 또는 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 이거나, 또는 I_N 은 다음의 구조를 가지며:





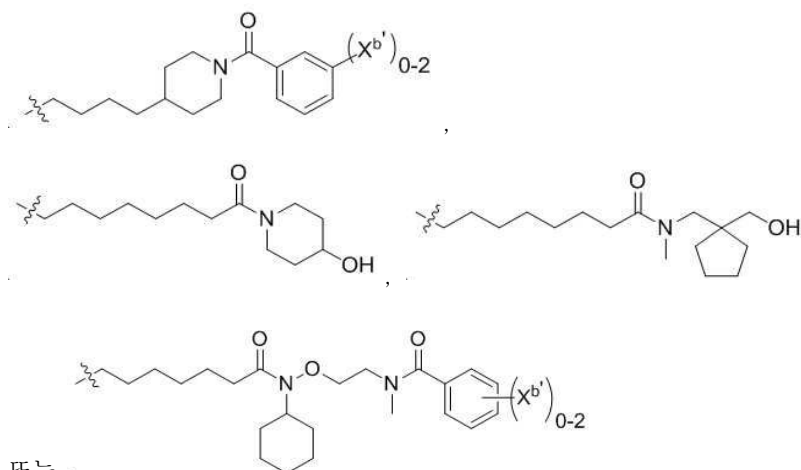
또는

식에서 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 파운드 기호 (#)는 T_N에 대한 공유 부착 부위를 나타내며;
및

R⁶은 수소, C₁-C₄ 알킬, -CH₂CH=C(CH₃)₂, 또는 -CH₂-C≡CH인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 35

제27항에 있어서, -I_N-T_N은 다음의 구조를 가지며:



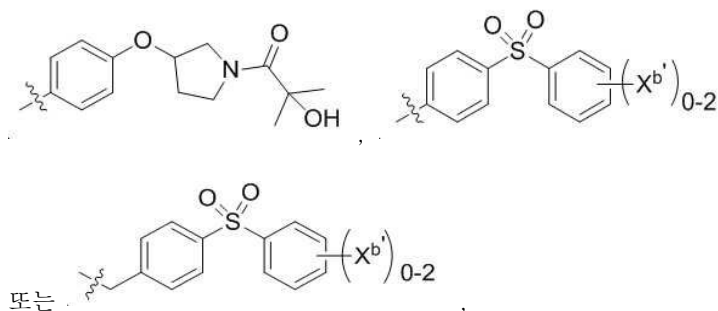
또는

식에서

X^b'는 존재할 때 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 및 선택적으로 치환된 -NH₂로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나, 또는

-I_N-T_N은 다음의 구조를 가지며:



또는

식에서

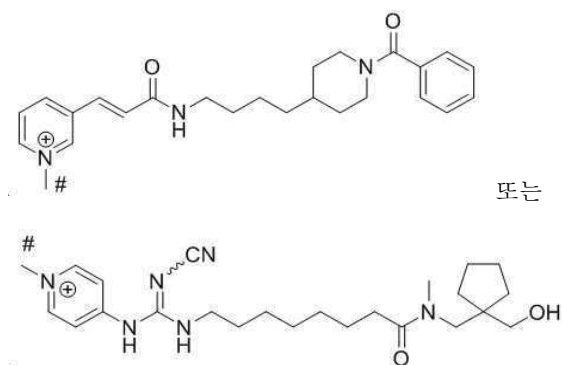
X^b'는 존재하는 경우 -OH 및 선택적으로 치환된 NH₂, 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 단 첨자 n

이 2일 때 X^b 중 하나는 -OH 또는 선택적으로 치환된 -NH₂, 또는 할로젠이고 다른 하나는 할로젠이며; 및

파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 36

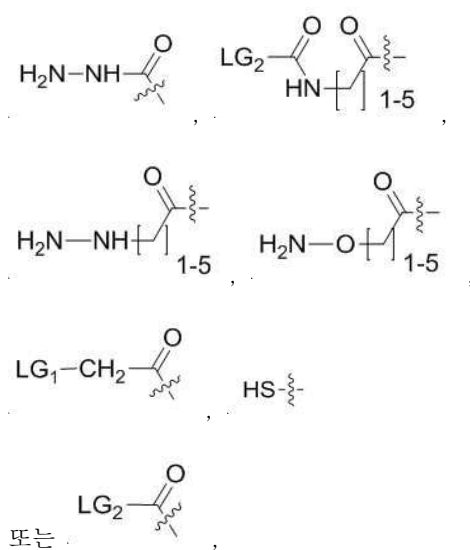
제26항에 있어서, 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지며:



식에서 파운드 기호 (#)는 L_0 에 의한 사차화 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 37

제26항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, L_R '-는 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



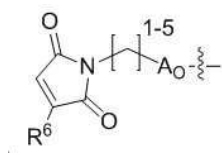
식에서

LG₁은 표적화제 친핵체에 의한 친핵성 대체를 위한 이탈기이고;

LG₂는 표적화제에 대한 아미드 결합 형성을 위한 이탈기이거나, 또는 표적화제에 대한 아미드 결합 형성을 위한 활성화 가능한 카르복실산을 제공하기 위한 -OH이며;

파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내거나, 또는

L_R' -은 다음의 구조를 가지며:



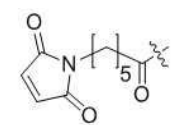
식에서

R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

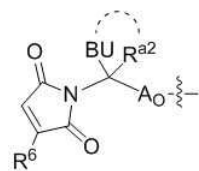
A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 및

파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내고,

특히 다음의 구조:



를 가지거나 또는 L_R' -는 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



식에서

R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며;

BU는 염기 단위이고;

R^{a2} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이며;

점곡선은 상기 고리화의 부재시에 BU가 비환형 염기 단위이거나 상기 고리화의 존재 하에 BU가 환형 염기 단위 이도록 선택적 고리화를 나타내며, 여기서 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차 아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_{20} 헤테로사이클로를 한정하며,

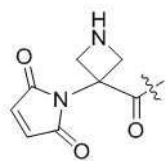
비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 질소 보호기에 의해 선택적으로 적합하게 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되고; 및

파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내며,

특히 다음의 구조:



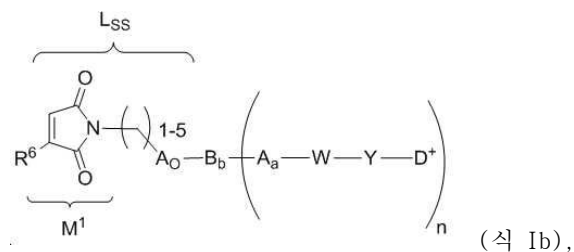
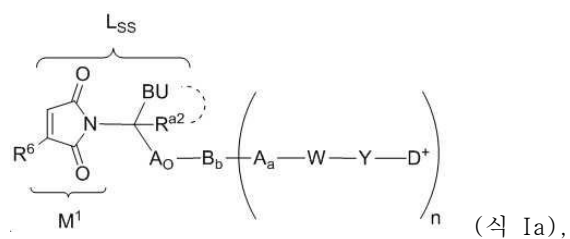
또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지거나, 또는 특히 다음의 구조:



또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 38

제27항에 있어서, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 식 Ia 또는 식 Ib의 구조에 의해 표시되며:



식에서

R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 및

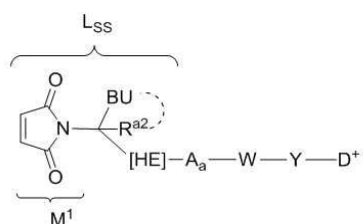
W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는

$W-Y$ 는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며 여기서 W' 는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y 에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내고;

Y 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며;

약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W' 에 대한 효소적 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+)의 방출을 개시할 수 있으며;

특히, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



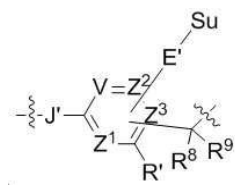
식에서

A_0 로서의 $[HE]$ 는 선택적인 가수분해 증강 단위이며;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이스 단위이며,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합을 절단할 수 있어서 그 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시할 수 있거나, 또는

W-Y는 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:



식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이스 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{24})-이며, 여기서 각각의 R^{24} 는 수소 및 선택적으로 치환된, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐 및 C_2 - C_{12} 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 -C(R^8)(R^9)-로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

단 하나 및 유일한 하나의 -C(R^8)(R^9)- 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

여기서 V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 하나는 =C(R^{24})-이고 이때 R^{24} 는 -C(R^8)(R^9)-이며 V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 다른 하나는 =C(R^{24})-이고 이때 R^{24} 는 -E'-Su이며,

단 -C(R^8)(R^9)- 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토이거나 파라이고;

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐 또는 C_2 - C_{12} 알키닐, 또는 선택적으로 치환된, C_6 - C_{20} 아릴 또는 C_5 - C_{20} 헤테로아릴이거나, 또는

R^8 및 R^9 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5 - C_{20} 카르보사이클로를 한정하고; 및

R'는 수소 또는 -NO₂, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 -OC₁-C₆ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이며; 및

J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일 때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; -C(R^8)(R^9)- 모이어티에 인접한 파선은 D^+ 에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; 및

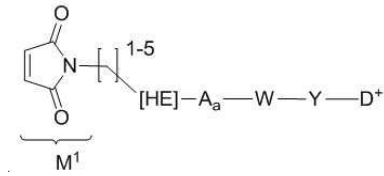
글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 그것의 글리코시드 결합의 절단을 초래하여 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하고;

리간드 약물 콘주게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 식 1의 조성물에 상응하는 구조의 것이며; 및

BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 그것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고,

또는,

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



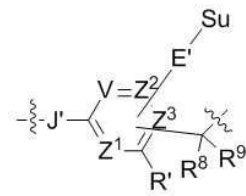
식에서

A₀로서의 [HE]는 선택적인 가수분해 증강 단위이고;

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이고,

약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합의 절단을 초래하는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시하거나, 또는

W-Y는 다음의 구조를 가지는 식 -Y(W')- 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염의 글루쿠로니드 단위 에 의해 대체되며:



식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

V, Z¹, Z² 및 Z³은 독립적으로 =N- 또는 =C(R²⁴)-이며, 여기서 각각의 R²⁴는 수소 및 선택적으로 치환된, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 및 C₂-C₁₂ 알키닐, 및 할로젠, 전자 끌는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 -C(R⁸)(R⁹)-로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

단 하나 및 유일한 하나의 -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

여기서 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 하나는 =C(R²⁴)-이고 이때 R²⁴는 -C(R⁸)(R⁹)-이며 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고 이때 R²⁴는 -E'-Su이며,

단 -C(R⁸)(R⁹)- 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토이거나 *파라*이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 또는 C₂-C₁₂ 알키닐, 또는 선택적으로 치환된, C₆-C₂₀ 아릴 또는 C₅-C₂₀ 헤테로아릴이거나, 또는

R⁸ 및 R⁹는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₂₀ 카르보사이클로를 한정하고; 및

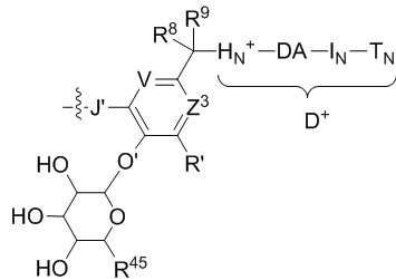
R'는 수소 또는 -NO₂, 또는 다른 전자 끌는 기 또는 -OC₁-C₆ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이며; 및

J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일 때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티에 인접한 파선은 D⁺에 대한 글루쿠로니드 단

위의 공유 부착 부위를 나타내며; 및

글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 그것의 글리코시드 결합의 절단을 초래하여 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하고,

특히 W-Y는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며 그것에 대한 -Y(W')- D^+ 는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지고:



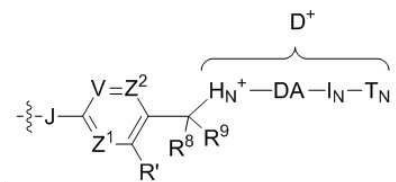
식에서

R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이며; 및

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이거나,

또는

특히 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 그것에 대한 -Y- D^+ 는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지며:



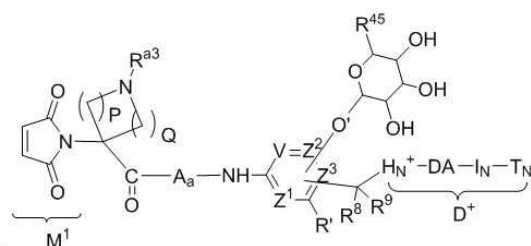
식에서

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

J는 파선에 의해 표시된 것과 같이 W에 결합된 선택적으로 치환된 헤테로원자이며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 그 결합의 절단은 식 H_N-DA-I_N-T_N의 NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, W-Y는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



식에서

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끌는 기이고;

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

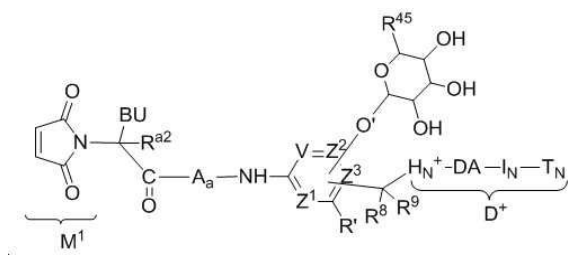
R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이고, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이며, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이고; 및

R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3}은 적합한 아민 보호기이고,

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끌는 기이고;

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

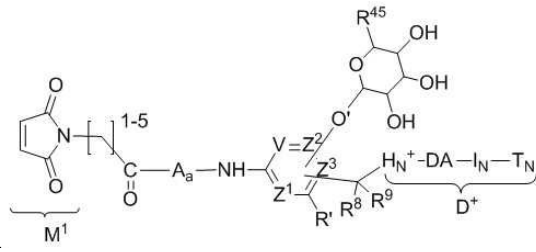
BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며;

BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고,

또는

화합물은 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

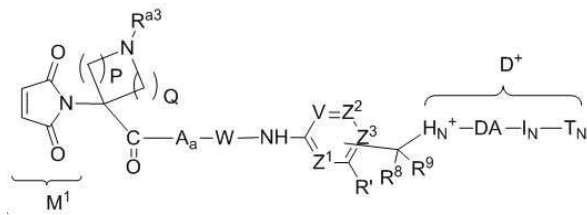
R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

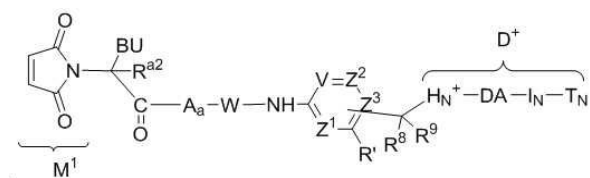
R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; 및

R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3}은 적합한 아민 보호기이고,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 적합한 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

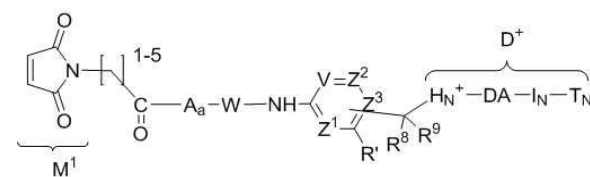
R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 이 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고;

결합된 BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 그것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 적합한 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

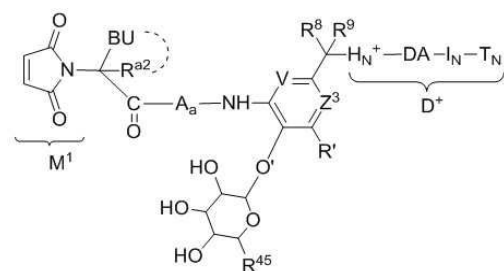
R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, W-Y는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지고, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다가 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C_3-C_6 헤테로사이클릴을 한정하며;

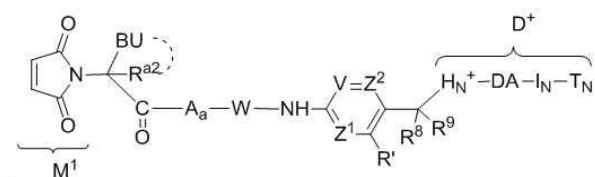
R^{a2} 는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2} 가 C_1-C_6 알킬일 때 R^{a2} 의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며;

BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 식을 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다가

부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며;

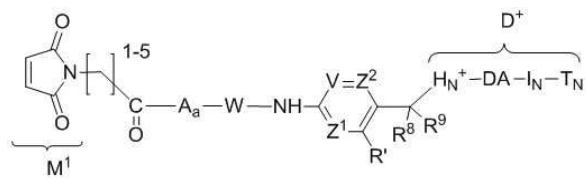
R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁-C₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며;

BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



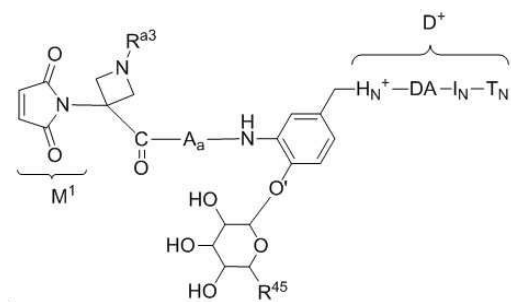
식에서

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며,

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고,

특히 W-Y는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



식에서

R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; 및

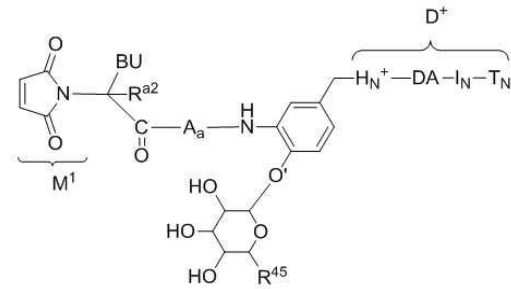
R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3}은 적합한 아민 보호기이고,

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



식에서

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며;

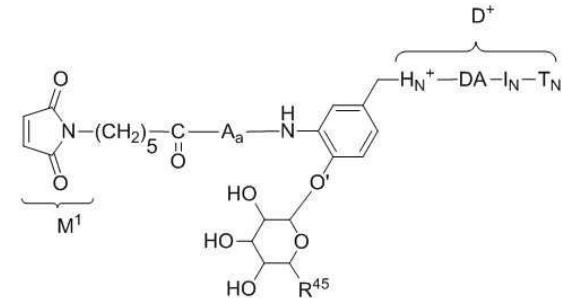
BU는 선택적으로 양자화되는 $-CH_2-NH_2$ 이거나, 또는 그것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고;

R^{a2} 는 수소이며; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



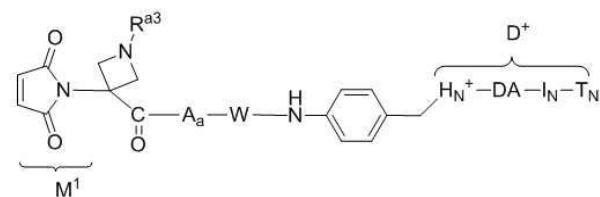
식에서

R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며; 및

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은

NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나, 또는

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



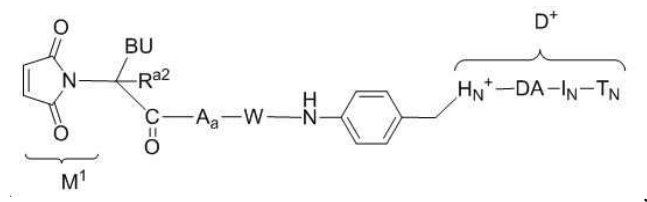
식에서

R^{a3} 은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이며, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이고, R^{PEG2} 는 -H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고, 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:



식에서

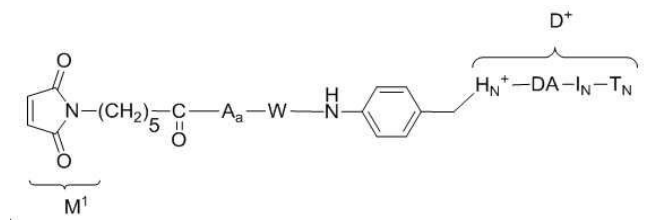
BU는 선택적으로 양자화된 $-CH_2-NH_2$ 이며;

R^{a2} 는 수소이고; 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하거나,

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되고:

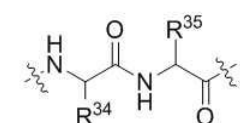


여기서

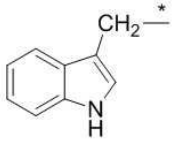
펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 41

제38항에 있어서, W는 다음 구조를 가지는 다이펩타이드를 함유하는 펩타이드 서열로 구성되는 펩타이드 절단 가능한 단위이고:



식에서 R^{34} 는 벤질, 메틸, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 이거나 또는 다음의 구조



를 가지며, 식에서 별표는 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 및

R^{35} 는 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$ 이며; 및

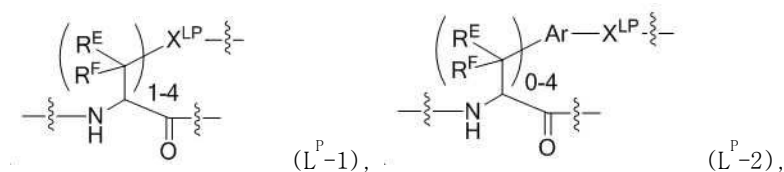
카르보닐 탄소 원자에 인접한 파선은 Y에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 질소 원자에 인접한 파선은 펩타이드 서열의 나머지에 대한 다이펩타이드의 공유 부착 부위를 나타내고,

상기 공유 부착은 아마이드 결합을 통한 것이며 다이펩타이드는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위한 Y에 대한 아마이드 결합의 프로테아제 절단에 대한 인식 부위를 제공하고,

특히 다이펩타이드는 -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg-, 및 -Trp-Cit-로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 Cit는 시트룰린인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 42

제38항에 있어서, A 또는 이것의 하위단위는 $-L^P(PEG)-$ 이고, 여기서 $-L^P-$ 또는 이것의 하위단위는 다음 식 L^P-1 또는 L^P-2 의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



식에서

X^{LP} 는 $-O-$, $-NR^{LP}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP} 는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 이것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같으며;

Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이고;

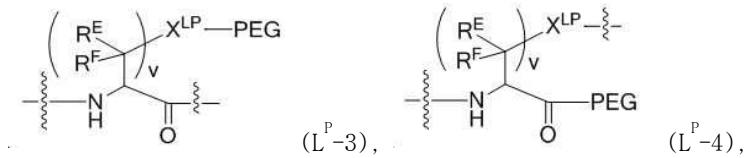
각각의 R^E 및 R^F 는 $-H$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

또는 R^E 및 R^F 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F 는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_6 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^E 및 R^F 는 앞서 정의된 것과 같고; 및

파선 중 하나는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2 의 공유 부착을 나타내거나,

또는 $-L^P(PEG)-$ 는 다음 식 L^P-3 또는 식 L^P-4 의 구조 또는 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가

지며:



식에서

첨자 v는 1 내지 4의 범위의 정수이고;

X^{LP} 는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{LP}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{LP}})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP} 는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 이것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같으며;

Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이고;

각각의 R^{E} 및 R^{F} 는 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

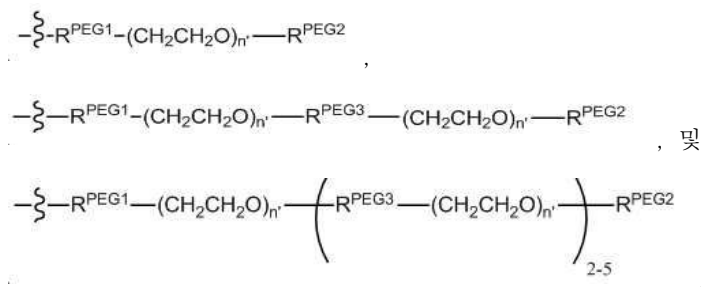
또는 R^{E} 및 R^{F} 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^{E} 및 R^{F} 는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_6 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{E} 및 R^{F} 는 앞서 정의된 것과 같거나, 또는

$-\text{C}(\text{R}^{\text{E}})(\text{R}^{\text{F}})]_v-\text{X}^{\text{LP}}$ 의 측쇄는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄에 의해 제공되고; 및

파선 중 하나는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 $\text{L}^{\text{P}}-1$ 또는 식 $\text{L}^{\text{P}}-2$ 의 공유 부착을 나타내고,

특히 상기 식 중 임의의 한 식에서, R^{E} 및 R^{F} 는 $-\text{H}$, 및 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며 X^{LP} 는 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$\text{L}^{\text{P}}-3$ 또는 $\text{L}^{\text{P}}-4$ 에서 PEG는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:



식에서 파선은 병렬 연결기 단위 (L_p)의 X^{LP} 에 대한 부착 부위를 나타내며;

첨자 n'는 독립적으로 1 내지 72의 범위이고;

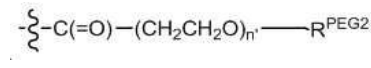
R^{PEG1} 은 선택적인 PEG 부착 단위이며;

R^{PEG2} 는 PEG 캡핑 단위이고; 및

R^{PEG3} 은 PEG 커플링 단위이거나,

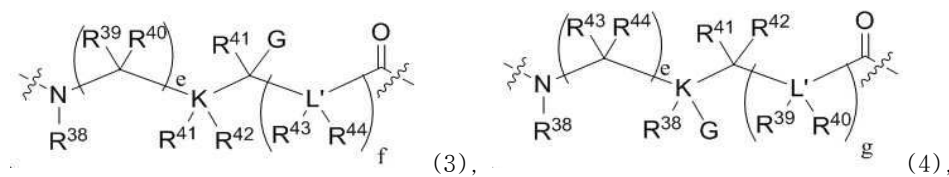
또는

X^{LP} -PEG는 다음의 구조를 가지며:



식에서 첨자 n'는 8, 12 또는 24이고 R^{PEG2} 는 H 또는 ---CH_3 거나,

또는 A 또는 이것의 하위단위는 다음 식 (3) 또는 식 (4)의 구조를 가지며:



식에서 파선은 조성물 구조 내에서 표시된 공유 부착을 나타내고;

K 및 L'는 독립적으로 C, N, O 또는 S이며, 단 K 또는 L'가 O 또는 S일 때, K에 대한 R^{41} 및 R^{42} 또는 L'에 대한 R^{43} 및 R^{44} 는 부재하고, K 또는 L'가 N일 때, K에 대한 R^{41} , R^{42} 중 하나 또는 L'에 대한 R^{42} , R^{43} 중 하나는 부재하며, 단 두 인접한 L'는 N, O, 또는 S로서 독립적으로 선택되지 않고;

첨자 e 및 f는 0 내지 12의 범위의 독립적으로 선택된 정수이며, 첨자 g는 1 내지 12 범위의 정수이고;

G는 수소, 선택적으로 치환된 $C_1\text{---}C_6$ 알킬, ---OH , $\text{---}\text{PR}$, $\text{---CO}_2\text{H}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{PR}}$ 이며, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호이거나, 또는

G는 $\text{---N(R}^{\text{PR}}\text{)(R}^{\text{PR}}\text{)}$ 이고, 여기서 R^{PR} 는 독립적으로 보호기이거나 또는 R^{PR} 는 함께 적합한 보호기를 형성하거나, 또는

G는 $\text{---N(R}^{45}\text{)(R}^{46}\text{)}$ 이며, 여기서 R^{45} , R^{46} 중 하나는 수소 또는 R^{PR} 이고, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호기이며, 다른 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 $C_1\text{---}C_6$ 알킬이고;

R^{38} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $C_1\text{---}C_6$ 알킬이며;

$R^{39}\text{---}R^{44}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 $C_1\text{---}C_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

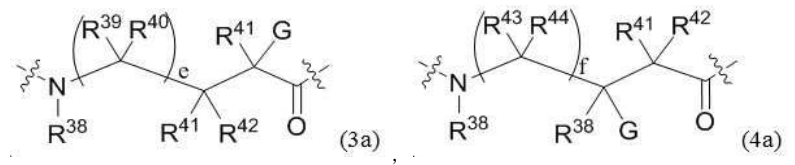
R^{39} , R^{40} 은 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께, 또는 R^{41} , R^{42} 는 이 둘이 부착되는 K와 함께 K가 탄소 원자일 때 $C_3\text{---}C_6$ 카르보사이클로를 한정하고, $R^{41}\text{---}R^{44}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나,

또는 R^{43} , R^{44} 는 이 둘이 부착되는 L'와 함께 L'가 탄소 원자일 때 $C_3\text{---}C_6$ 카르보사이클로를 한정하며, $R^{39}\text{---}R^{42}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나,

또는 R^{40} 및 R^{41} , 또는 R^{40} 및 R^{43} , 또는 R^{41} 및 R^{43} 은 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자 및/또는 헤테로원자 사이에 개재하는 원자와 함께 $C_5\text{---}C_6$ 카르보사이클로 또는 $C_5\text{---}C_6$ 헤테로사이클로를 한정하고, R^{39} , R^{44} 및 $R^{40}\text{---}R^{43}$ 의 나머지는 본원에서 정의된 것과 같으며,

단 K가 0 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42} 는 부재하고, K가 N일 때, R^{41} , R^{42} 중 하나는 부재하며, L'가 0 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44} 는 부재하고, L'가 N일 때, R^{43} , R^{44} 중 하나는 부재하고,

특히 다음 식을 가지며:

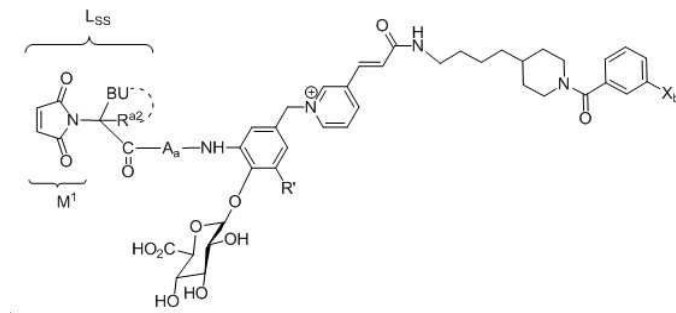


식에서 첨자 e 및 f는 독립적으로 0 또는 1이고,

또는 A, 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-함유 산 잔기인 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 43

제27항에 있어서, 조성물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

첨자 a는 1이고 A는 아미노산 잔기이며;

BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2} 는 수소이거나, 또는

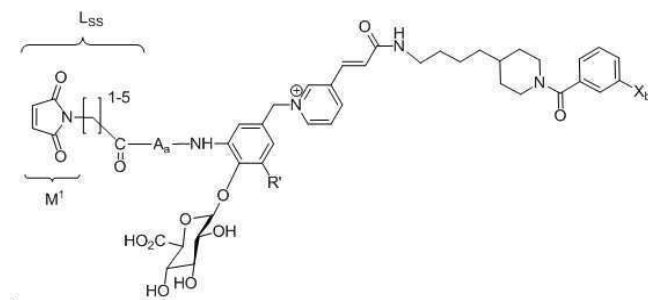
BU는 C_1 - C_6 알킬로서 R^{a2} 및 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 점곡선이 존재하도록 환형 염기 단위를 한정하며; 및

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; 및

X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이거나,

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조(들)에 의해 표시되며:



식에서

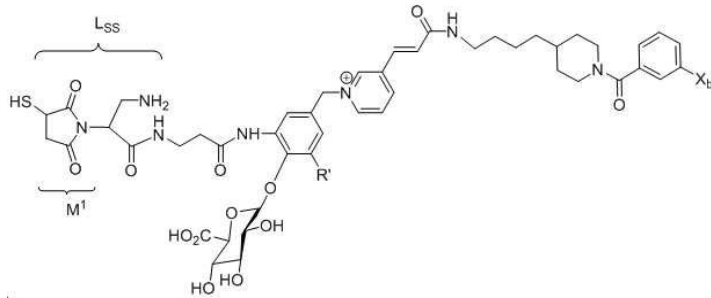
첨자 a는 1이고 A는 아미노산 잔기이며;

R'는 수소 또는 -NO₂이고; 및

X^b는 -H, -OH 또는 -NH₂이며,

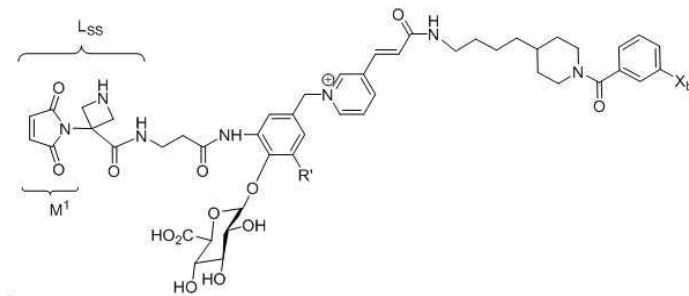
특히

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되거나, 또는 특히,

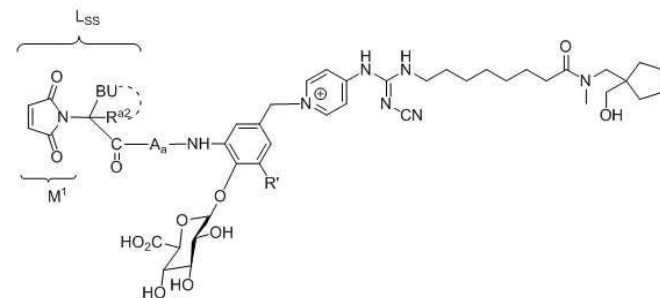
화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 44

제27항에 있어서, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

첨자 a는 1이고 A는 아미노산 잔기이며;

BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2}는 수소이거나, 또는

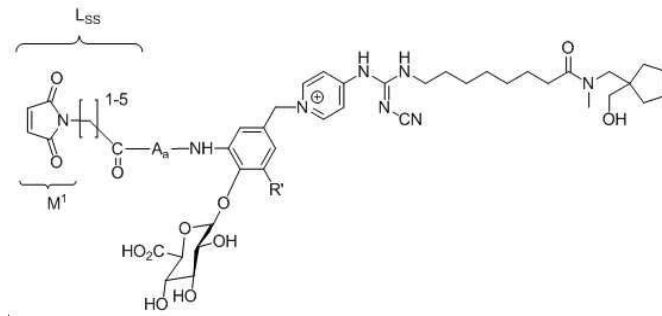
BU는 C₁-C₆ 알킬로서 R^{a2} 및 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 점곡선이 존재하도록 환형 염기 단위를 한정하며; 및

R'는 수소 또는 -NO₂이고; 및

X^b 는 -H, -OH 또는 $-NH_2$ 이거나,

또는

조성물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되며:



식에서

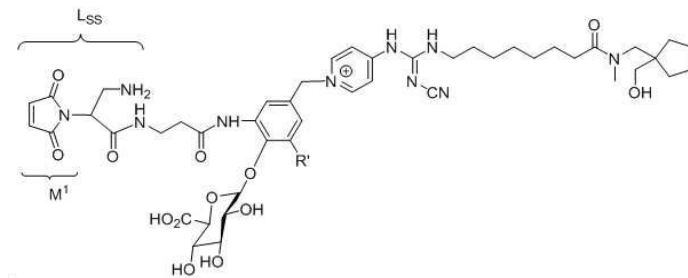
첨자 a는 1이고 A는 아미노산 잔기이며; 및

R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; 및

X^b 는 -H, -OH 또는 $-NH_2$ 이며,

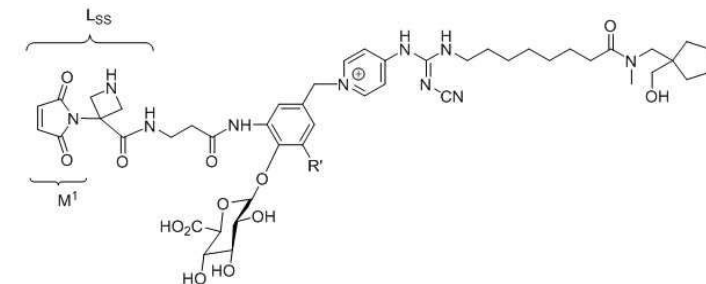
특히

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되거나, 특히

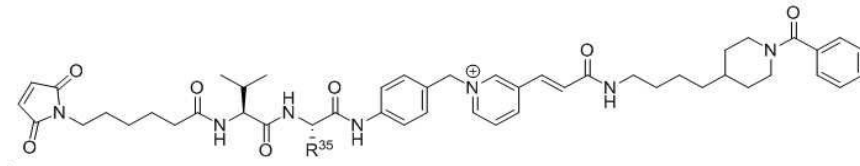
화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

청구항 45

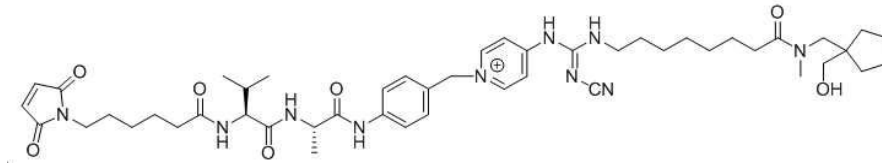
제27항에 있어서, 화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되거나

또는

화합물은 염 형태의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



에 의해 표시되는 것을 특징으로 하는 약물 링커 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 4월 27일에 출원된 미국 출원 번호 62/490,733호 및 2017년 10월 18일에 출원된 62/573,987호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 상기 출원은 둘 다 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 주어진 질환 상태와 관련된 비정상 세포 내에서 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드 (NAD)의 세포내 생성을 억제하는 화합물의 표적화된 전달을 위한 리간드-약물 콘쥬게이트(리간드-약물 콘쥬게이트)에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 전형적으로 비정상 포유류 세포인 비정상 세포는 지속적인 또는 고조된 대사 활성으로 인해 비정상 세포 부위로 부터 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 증가된 에너지 수요를 가진다. 이런 요구를 충족시키기 위한 ATP 수준은 산화성 인산화 및 당분해 경로에서 왕복하는 전자에 대한 NAD^+ 의 부응하는 수준에 좌우되며, 산화성 인산화 및 당분해 경로는 둘 다 진핵 세포에서 ATP 생성에 기여한다. 증가된 에너지 수요를 충족시키는 것에 더불어, 폴리 (ADP 리보오스) 중합효소 (PARP), 모노 (ADP 리보오스) 트랜스퍼라제 (ART) 및 시르투린(sirturin)을 포함하는, 다양한 세포내 효소에 의한 그 보조인자의 회전율로 인해 NAD^+ 의 연속적인 생성이 필요해진다. 비정상 세포의 한 유형인 암세포는 암세포 부위와 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 그 보조인자의 상당히 증가된 회전율로 인한 그것들의 에너지 수요를 지지하기 위해 NAD^+ 의 세포내 농도를 유지하는 것을 파괴하는 데 특히 민감한 것으로 여겨진다. 그런 보다 큰 민감성은 또한 산화성 인산화 대신 ATP를 생성하기 위해 당분해 경로에 대한 그런 비정상 세포의 더 큰 의존성에 기여할 수 있고, 전자는 암세포가 저산소 상태 하에 있지 않을 때에라도 그런 과업에는 덜 효율적이다.

[0006] 진핵 세포에서 NAD^+ 의 세포내 농도는 트립토판으로부터 출발하는 데노보 경로에 의해 또는 보다 효율적으로는 다 이어트 또는 NAD^+ -소비 효소의 활동 후에 이들 화합물의 재사용으로부터 피리딘-함유 전구체, 예컨대 니코틴산, 니코틴아미드 및 니코틴아미드 리보오스의 흡수에 의한 구제 경로(salvage pathway)를 통해 생성된다. 니코틴아

미드는 NAD^+ 의 세포내 보충을 위해 포유류 세포에서 니코틴산보다 우선적으로 구제되며, 그것에 대한 속도 제한 효소는 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제 (NAMPT)이다. NAMPT는 니코틴아미드 및 5-포스포- α -D-리보오스 1-다이포스페이트 (PRPP)로부터 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN)를 합성하며, 이어서 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 아데닐릴 트랜스퍼라제에 의한 NMN의 NAD^+ 로의 변환이 이어진다. 구제 경로를 통한 NAD^+ 합성의 억제는 그것을 기질로서 사용하는 상기 언급한 효소들에 의한 그것의 소비로 인해 세포내 NAD^+ 를 고갈시켜야 한다. 암세포에서 NAMPT의 충분한 정도도의 억제는 그런 후 이들 비정상 세포의 계속된 대사 활성을 지속시키기에 더 이상 충분하지 않은 수준으로의 ATP의 세포내 농도의 강하를 유발해야 하고, 그런 후에는 사멸로 이어져야 한다.

[0007] 구제 경로에서의 중심 역할 및 강화된 또는 지속적인 대사 활동을 지지하기 위한 충분한 수준의 ATP를 유지하는 것을 간접하는, NAD^+ 의 세포내 농도의 파괴에 대한 암세포의 더 큰 민감성으로 인해, 니코틴아미드의 작은 분자 모방물에 의한 NAMPT의 표적화가 암의 치료를 위해 탐색되어 왔다. 암세포와 같이, 염증성 질환 상태, 예컨대 류머티스성 관절염, 홍반성 루푸스 및 염증성 장 질환에서 지속적인 활성화를 갖는 염증성 세포, 예컨대 다형핵화 세포(폴리morphonucleate cell, PMNC) 및 호중구는 또한 이들 비정상 세포의 계속된 대사 활동을 지지하기 위하여 NAD 의 충분한 수준을 유지하기 위한 상승된 NAMPT mRNA 및/또는 단백질 수준을 나타낸다. 그러므로, NAMPT 억제제는 또한 이들 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다. 그러나, 혈소판 감소증, 빈혈, 고혈당증 및 전해질 기능장애를 포함하는, 정상 세포를 향한 세포독성은 유리 약물로 투여될 때 임의의 질환 상태를 치료하기 위한 치료제로서 NAMPT 억제제를 개발하는데 반복적인 실패를 초래하였다.

[0008] 그러므로, ATP에 대한 강화된 및/또는 계속되는 수요를 갖는 비정상 세포에 기인할 수 있는 질환 상태의 치료를 위하여 NAMPT 억제제 (NAMPTi) 화합물의, 전형적으로 치료 지수의 증가를 반영하고, NAD^+ 의 부응하는 세포내 농도에 의해 지지될 필요가 있는, 내약성(tolerability)을 개선하기 위한 오래된, 충족되지 못한 요구가 당업계에 있다.

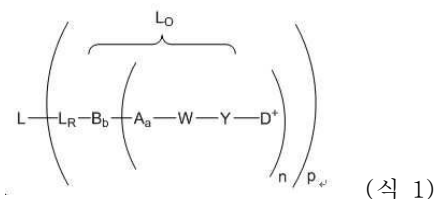
발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] NAMPTi 화합물을 사차화된(quaternized) 약물 단위 (D^+)로서 포함하거나 그것에 상응하는 본원에 기술된 리간드 약물 콘주게이트 및 비정상 세포, 또는 그러한 세포의 근접한 곳을 표적으로 하는 그것의 리간드가 미충족된 요구를 해결한다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 주된 구체예는 식 1로 표시되는 리간드 약물 콘주게이트 조성물:



[0011] 또는 이것의 염, 바람직하게는 이것의 제약학적으로 허용되는 염이고,

[0012]

[0013] 식에서 L은 리간드 단위이며; W는 펩타이드 절단 단위이고 Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 포함하는 자기-희생(self-immolative) 스페이서 단위이거나, W-Y는 식 $-Y(W')$ 의 글루쿠로니드(Glucuronide) 단위에 의해 대체되고, 여기서 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합으로 연결된 탄수화물 모이어티를 나타내며, Y는 앞서 정의된 것과 같고; D^+ 는 선택적으로 치환된 C_5 - C_{24} 헤테로아릴의 사차화된 골격 방향족 질소 원자, 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9 - C_{24} 헤테로사이클릴의 사차화된 골격 비방향족 질소 원자를 통해 식 1 조성물 구조의 나머지에 공유 부착된 사차화된 NAMPT 약물 단위이며,

[0014] 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞

서 사차화된 골격 질소 원자에 상응하는 골격 비-사차화된 방향족 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 또는 C₉-C₂₄ 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고; 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'로 대체되는 식 1에 의해 표시되며;

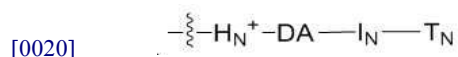
[0015] 리간드 약물 콘쥬게이트에서 L_R은 L₀를 통해 리간드 단위와 사차화된 약물 단위를 상호연결시키는 일차 링커이고, 여기서 L₀는 존재하는 선택적 이차 링커이며; 첨자 a 및 b는 독립적으로, 각각 A 또는 B의 부재 또는 존재를 나타내는 0 또는 1이고; 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이며; A는 제1 선택적 스트레처(Stretcher)이고; B는 첨자 b가 1이고 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 존재하는 분지 단위이거나, 또는 첨자 n이 1일 때, 첨자 b가 0이 되도록 B는 부재하며, 여기서 A와 B의 각각은 독립적으로 선택된 단일 단위이거나 선택적으로 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 하위단위를 포함하거나 구성되고; 첨자 p는 1 내지 24 범위의 수이며 첨자 p'는 1 내지 24 범위의 정수이다.

[0016] 일부 측면으로, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 리간드 단위는 항체의 리간드 단위이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC) 조성물 또는 화합물을 정의하고, 이것의 표적화 항체 리간드 단위에 의해 인식된 표적화된 모이어티는 비정상 세포의 세포-표면 항원이며, 여기서 상기 인식으로부터 그렇게 결합된 표적화된 항원은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물을 세포내에 내부화할 수 있고, 항원은 전형적으로 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포의 수와 비교하여 더 큰 복사수로 비정상 세포에 존재한다.

[0017] 다른 측면으로, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 항체 리간드 단위는 항원이 전형적으로 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포의 수와 비교하여 더 큰 복사수로 존재하는 비정상 세포의 가까운 곳에 존재하는 항원을 인식하고, 표적화된 항원에 대한 결합은 결국 비정상 세포와 가까운 곳에서 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위를 방출시키며, 이어서 그 방출로부터의 NAMPTi 화합물이 비정상 세포로 유입된다.

[0018] 이러한 측면들 중 임의의 측면으로, 사차화된 NAMPT 약물 단위는 비정상 세포 내에서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 방출되거나, 또는 리간드 약물 콘쥬게이트에 의해 표적화된 비정상 세포와 가까운 곳에서 방출되어, 비정상 세포에서 NAMPT의 세포내 억제에 의해 치료 효과를 발휘한다.

[0019] 일부 측면으로 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)는 염 형태, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 일반식에 의해 표시된다:



[0021] 식에서 H_N⁺는 D⁺의 사차화된 구성요소로서 사차화된 NAMPT 헤드 단위로, 그 구성요소의 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C₉-C₂₄ 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되고, 그것의 골격 질소 원자는 H_N⁺에 대해 파선(wavy line)에 의해 표시되는 바, L₀에 대한 사차화 부위이며;

[0022] DA는 도너(Donor)-억셉터(Acceptor) 단위로, 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 이것들로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며, 이때 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통하여 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자로 복귀하는 DA의 선택적인 공식 고리화는 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 초래하고;

[0023] DA의 상기 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 공식 고리화는 실질적으로 상기 공식 고리화의 부재시에 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 보유하고;

[0024] I_N은 NAMPT 상호연결 단위로, NAMPT 상호연결 단위는 -X¹-[C(=O)]_{0,1}-, -X¹-S(=O)_{1,2}-, -X²-C₆-C₂₄ 아릴렌-[C(=O)]_{0,1}-, -X²-C₆-C₂₄ 아릴렌-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-, -X²-C₆-C₂₄ 아릴렌-O-, -X²-C₅-C₂₄ 헤테로아릴렌-[C(=O)]_{0,1}-, -X²-C₅-

C₂₄ 헤테로아릴렌-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}, -X²-C₅-C₂₄ 헤테로아릴렌-O- 또는 -X²-C₃-C₂₀ 헤테로사이클로-[C(=O)_{0,1}]-이거나 이것들로 구성되며, 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되고; X¹은 선택적으로 치환된 C₅-C₇ 알킬렌이며; X²는 부재하거나 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬렌이고;

[0025] T_N은 NAMPT 꼬리(tail) 단위로, NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 이것들로 구성되며, 이것들의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N에 결합되거나, 또는

[0026] T_N은 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이거나 이것으로 구성되고, 이것의 아미드 질소 원자는 I_N에 결합되며 이때 그 원자는 I_N에 또는 T_N의 나머지에 다시 선택적으로 고리화하거나, 또는

[0027] T_N은 선택적으로 치환된 아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 이것들로 구성되고, 이것의 방향족 골격 원자는 I_N에, 또는 T_N의 나머지에 결합되며; 및

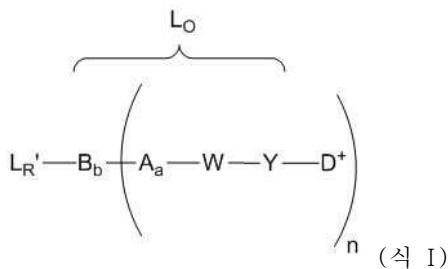
[0028] T_N 또는 이것의 나머지는 I_N에 결합되고, 상기 나머지는, 만약 존재한다면, 선택적으로 치환된 C₂-C₇ 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₆ 헤테로사이클로이며, 및

[0029] 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소 작용은 식 H_N-DA-I_N-T_N의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 시작하고, 식에서 H_N은 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된 전체적으로 방향족 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 또는 C₉-C₂₄ 헤테로아릴인 NAMPT 헤드 단위이고, DA는 헤테로아릴의 인접한 골격 탄소 원자에 선택적으로 고리화되며, 나머지 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고; 및

[0030] NAMPTi 화합물의 H_N- 또는 H_N-DA-는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 결합하는 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있다.

[0031] 사차화된 NAMPT 약물 단위의 이들 및 다른 측면은 발명의 구체예들에 의해 추가로 설명된다.

[0032] 발명의 다른 원칙적인 구체예들은 보통 다음 식 I의 구조를 가지는 약물 링커 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 이것의 염으로서 언급되는 화합물을 제공한다:



[0033]

[0034] 식에서 L_R'는 첨자 p가 첨자 p'에 의해 대체되는 식 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위가 되는 표적화 모이어티에 대해 공유 결합을 형성할 수 있는 작용기를 가진 약물 링커 화합물의 일차 링커이며, 다른 가변 기들은 그 식에 대해 정의된 것과 같고; 약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 또는 C₉-C₂₄ 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며, 방출된 NAMPTi 화합물이 H_N-DA-I_N-T_N의 식 (가변 기들은 앞서 정의된 것과 같음)을 가지는 경우에 헤테로아릴의 인접한 골격 탄소 원자에 대해 DA가 선택적으로 고리화된다.

[0035] 식 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물을 제공하기 위하여 표적화제에 대한 콘쥬게이션을 위해 사차화할 수 있는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 헤테로아릴을 가지는 NAMPTi 화합물 또는 이것의 중간체의 사차화는 그 목적을 위해 화합물에 대한 기존의 핸들에 대한 또는 화합물로 핸들을 도입할 필요성을 배제하며, 이중 후자는 그렇게 변형된 방출된 모(parent) NAMPT 화합물의 생물학적 활성에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 약물 링커 화합물 5, 12 및 26으로부터 제조된, 이중이식 모델의 이식된 종양 세포에 의해 발현된 Ag2 (CD30)를 표적으로 하는, 키메라 항체 cAC10으로부터 제조된 1 mg/Kg (i.p.)의 항체 약물 콘쥬게이트 (8 사차화된 NAMPT 약물 단위/Ab)로 처리된 마우스와 비교하여, 미처리 SCID 마우스에서 종양 이식후 L540cy 이중이식 모델에서 종양 부피 (mm³)의 시간 (일)에 따른 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 정의

[0038] 본원에서 사용되는 바 및 문맥상 달리 언급되지 않거나 암시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어는 하기 정의된 의미를 갖는다. 상기 정의에서 및 본 명세서 전반에 걸쳐 달리 금지되거나 또는, 예컨대, 상호 배타적인 요소 또는 옵션을 포함시킴으로써 암시되지 않는 한, 문맥상 허용되는 경우 "하나"를 지칭하는 용어는 하나 또는 그 이상을 의미하고 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 따라서, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥상 분명하게 나타나지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.

[0039] 본 개시의 다양한 위치에서, 예를 들어, 임의의 개시된 구체에 또는 청구범위에서, 하나 이상의 명시된 구성요소, 요소 또는 단계를 "포함하는" 화합물, 조성물, 또는 방법에 대한 참조가 이루어진다. 본 발명의 구체에는 또한 구체적으로 상기 명시된 구성요소, 요소 또는 단계이거나, 이것들로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이것들로 이루어진 상기 화합물, 조성물, 조성물 또는 방법을 포함한다. 용어 "~로 구성된"은 용어 "포함하는"과 상호 교환 가능하게 사용되고 동등한 용어로서 해석된다. 예를 들어, 구성요소 또는 단계를 "포함하는" 개시된 조성물, 디바이스, 제조 물품 또는 방법은 개방 형태이며 상기 조성물 또는 방법 플러스 추가적인 구성요소(들) 또는 단계(들)를 포함하거나 이것들로 해석된다. 그러나, 상기 용어들은 의도된 목적을 위해 개시된 조성물, 디바이스, 제조 물품 또는 방법의 기능성을 파괴할 수 있을 나열되지 않은 요소들을 포함하지 않는다. 유사하게, 구성요소 또는 단계로 "이루어진" 개시된 조성물, 디바이스, 제조 물품 또는 방법은 폐쇄형이며 상당한 양의 추가적인 구성요소(들) 또는 추가적인 단계(들)를 가진 상기 조성물 또는 방법을 포함하지 않거나 이것들로 해석되지 않을 수 있다. 나아가, 용어 "본질적으로 ~로 이루어진"은 본원에서 추가로 정의된 바와 같이 의도된 목적을 위해 개시된 조성물, 디바이스, 제조 물품 또는 방법의 기능성에 대하여 재료 효과가 없거나 무시해도 될 정도의 나열되지 않은 요소의 포함을 허용한다. 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직적인 목적을 위한 것이며 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 제조용 DNA 기술, 및 약리학의 통상적인 방법이 이용된다.

[0040] 본원에서 사용되는 "약"은 화합물 또는 조성물의 특정 특성을 기술하기 위해 제공된 수치 또는 값의 범위와 관련하여 사용될 때, 값 또는 값의 범위가 당업자에게 합리적이라고 간주되는 정도로 벗어날 수 있는 한편 여전히 특정 특성을 기술한다는 것을 나타낸다. 합리적 편차는 특정 특성을 측정하거나, 결정하거나 또는 도출하는데 사용된 기구(들)의 정확도 또는 정밀도 내에 있는 것들을 포함한다. 구체적으로, 용어 "약"은 이런 맥락에서 사용될 때, 수치 또는 값의 범위가 나열된 값 또는 값의 범위의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 또는 0.01%, 전형적으로는 10% 내지 0.5 %, 보다 전형적으로는 5% 내지 1%만큼 다를 수 있지만, 여전히 특정 특성을 기술한다는 것을 나타낸다.

[0041] 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 중의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 분포에서 사차화된 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 평균 수를 표시하는 것으로서 본원에서 정의된, 리간드 약물 콘쥬게이트의 식에서 첨자 p에 대한 수식어로서 사용될 때, 용어 "약"은 이들 조성물의 제조를 위해 당업계에서 전형적으로 예상된 약물 로딩에서의 변화를 나타낸다. 한 실례로, 콘쥬게이션이 항체의 환원된 사슬간 이황화 결합으로부터의 시스템인 잔기에 대한 것일 때, 그것은 8개의 잠재적인 콘쥬게이션 부위를 제공하며, 4의 원하는 약물 로딩이 바람직한데, 종종 소량의 더 높거나 더 낮게 로딩된 콘쥬게이트 화합물 종을 가진 조성물이 얻어질 것이고, 더 낮게 로딩된 콘쥬게이트 화합물 종은 때로 콘쥬게이트되지 않은 항체를 포함한다. 그 경우 3.5 내지 4.4, 또는 3.6 내지 4.3, 또는 3.8 내지 4.2의 범위의 첨자 p에 의해 특징지어지는 조성물이 얻어질 수 있다. 다른 실례로 사슬간 이황화 결합 환원으로부터의 8개의 모든 잔기가 과잉 약물 링커 화합물의 사용함으로써 콘쥬게이트되는 경우라면, 전형적으로 단지 무시할 수 있을 정도의 양의 콘쥬게이트되지 않은 항체가 존재하는 소량의 더 낮게 로딩된 콘쥬게이트 화합물만을 가질 수 있는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물이 얻어진다. 그 경우 7.5 내지 8, 7.6 내지 8, 7.7 내지 8, 7.8 내지 8 또는 7.9 내지 8의 범위의 첨자 p를 특징으로 하는 콘쥬게이트 조성물이

얻어질 수 있다.

- [0042] 본원에서 사용되는 "본질적으로 보유하다", "본질적으로 보유하는", 등의 용어는 검출 가능하게 변화되지 않거나 관련된 구조의 화합물 또는 조성물 또는 모이어티의 동일한 활성, 특징 또는 특성의 측정의 실험 오차 내에 있는 화합물 또는 조성물 또는 이것들의 모이어티의 특성, 특징, 기능 또는 활성을 나타낸다.
- [0043] 본원에서 사용되는 "실질적으로 보유하다", "실질적으로 보유하는", 등의 용어는 관련된 구조의 또 다른 화합물 또는 조성물 또는 모이어티의 동일한 물리적 특성의 측정과 통계적으로 상이할 수도 있지만, 이러한 차이가 상기 활성 또는 특성을 평가하기에 적합한 생물학적 테스트 시스템에서 생물학적 활성 또는 약리학적 특성의 통계적으로 유의한 또는 유의미한 차이로 번역되지 않는 (즉, 생물학적 활성 또는 특성이 본질적으로 보유되는) 화합물 또는 조성물 또는 이것들의 모이어티의 물리적 특성 또는 특징의 측정된 값을 나타낸다. 그러므로, 구절 "실질적으로 보유하다"는 화합물 또는 조성물의 물리적 특성 또는 특징이 그 물리적 특성 또는 특징과 명확하게 연관되는 생리화학적 또는 약리학적 특성 또는 생물학적 활성에 대하여 갖는 효과에 관련하여 만들어진다.
- [0044] 본원에서 사용되는 "무시해도 될 정도로" 또는 "무시해도 될 정도의"는 HPLC 분석에 의한 정량화의 수준 아래의 불순물의 양이고 존재하는 경우 오염시키는 조성물의 약 0.5% 내지 약 0.1 중량% 또는 그 미만을 나타낸다. 문맥에 따라 상기 용어들은 대안적으로, 측정된 값 또는 결과 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않거나 또는 상기 값을 얻는데 사용된 기기의 실험 오차 내에 있다는 것을 의미할 수도 있다. 실험적으로 측정된 파라미터의 값의 무시해도 될 정도의 차이는 상기 파라미터에 의해 특징화된 불순물이 무시해도 될 정도의 양으로 존재한다는 것을 암시하는 것은 아니다. 마찬가지로, 불순물의 존재로 인한 무시해도 될 정도의 결과는 불순물이 무시해도 될 정도의 양으로 존재하는 것을 암시하는 것은 아니다.
- [0045] 본원에서 사용되는 "지배적으로 함유하는", "지배적으로 갖는" 등의 용어는 혼합물의 주요 구성요소를 나타낸다. 혼합물이 두 개의 구성요소로 이루어질 때, 주요 구성요소는 혼합물의 50 중량% 초과를 나타낸다. 셋 이상의 구성요소의 혼합물의 경우에, 지배적인 구성요소는 혼합물 중에서 가장 많은 양으로 존재하는 것이며 혼합물의 질량의 대부분을 나타낼 수도 있고 아닐 수도 있다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 "전자 끄는 기(electron-withdrawing group)"는 어느 것이 더 지배적이든, 유도에 의해 및/또는 공명을 통해 (즉, 작용기 또는 원자는 공명을 통해 전자를 공여할 수도 있지만 전체적으로 유도에 의해 전자를 끌어올 수도 있음) 결합되는 원자로부터 전자 밀도를 끌어당기고, 음이온 또는 전자-풍부 모이어티를 안정화시키는 경향이 있는 작용기 또는 전기 음성 원자를 나타낸다. 전자 끄는 효과는 전형적으로, 약화된 형태이지만, 유도에 의해서 전자 끄는 기 (EWG)에 의해 전자-결핍된 결합된 원자에 부착된 다른 원자에 전달되며, 따라서, 더 많은 원거리 반응 중심의 친전자성을 증가시키거나 친핵성을 감소시킨다.
- [0047] 전자 끄는 기는 전형적으로 $-C(=O)R^{op}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, $-NO$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$, 및 이것들의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 X는 $-F$, $-Br$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이고, R'는 수소 또는 R^{op} 로, R^{op} 는 선택적 치환기에 대하여 다른 곳에서 기술된 분류로부터 선택되며, 일부 측면으로는 C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬, C_5-C_{24} 헤테로아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, C_5-C_6 헤테로아릴, C_6-C_{24} 아릴 및 C_6-C_{10} 아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고 다른 측면으로는 C_1-C_6 알킬 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. EWG는 또한 그것의 치환 및 특정 전자 결핍 헤테로아릴 기 (예컨대, 피리딘)에 따라 아릴 (예컨대, 페닐) 또는 헤테로아릴일 수 있다. 그러므로, 일부 측면으로, "전자 끄는 기"는 전자 끄는 치환기로 추가로 치환된 전자-결핍 C_5-C_{24} 헤테로아릴 및 C_6-C_{24} 아릴을 더 포함한다. 보다 전형적으로, 전자 끄는 기는 $-C(=O)R^{op}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, 및 $-X$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 X는 이며, 전형적으로 $-F$ 및 $-Cl$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고 R^{op} 는 C_1-C_6 알킬 또는 페닐이다. 그것의 치환기에 따라, 선택적으로 치환된 알킬 모이어티는 또한 전자 끄는 기일 수도 있으며 따라서 이러한 경우에는 전자 끄는 기에 대한 용어에 포함될 것이다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "전자 주는 기(Electron-donating group)"는 본원에서 어느 것이 더 지배적이든 유도에 의해 및/또는 공명을 통해 (즉, 작용기 또는 원자는 유도에 의해 전자를 끌어올 수도 있지만 전체적으로 공명에 의해 전자를 줄 수도 있다) 결합되는 원자의 전자 밀도를 증가시키고, 양이온 또는 전자-부족 시스템을 안정화

시키는 경향이 있는 작용기 또는 전기 양성 원자를 나타낸다. 전자 주는 효과는 전형적으로 공명을 통해 전자 주는 기 (EDG)에 의해 전자가 풍부해진 결합된 원자에 부착된 다른 원자에 전달되며, 그러므로 더 많은 원거리 반응 중심의 친핵성을 증가시키거나 친전자성을 감소시킨다. 전형적으로, 전자 주는 기는 -OH, -OR', -NH₂, -NHR', 및 N(R')₂로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의 R'는 수소 또는 R^{op}로, R^{op}는 독립적으로 C₁-C₁₂ 알킬, 전형적으로 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 그것들의 치환기에 따라, C₆-C₂₄ 아릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴 또는 불포화된 C₃-C₁₂ 알킬 모이어티가 또한 전자 주는 기일 수 있고 일부 측면으로 이러한 모이어티는 전자 주는 기에 대한 용어에 포함된다.

[0049] 본원에서 사용되는 "모이어티"는 분자 또는 화합물의 명시된 분절, 단편, 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 때때로 분자, 화합물 또는 화학식에 내장되거나 부가된 화학적 실체물 (즉, 그것들의 치환기 또는 가변기)로 표시된다.

[0050] 달리 표시되지 않는 한, 주어진 범위의 탄소 원자에 의해 본원에서 기술된 임의의 치환기 또는 모이어티에 대하여, 지정된 범위는 임의의 개개의 숫자의 탄소 원자가 기술되는 것을 의미한다. 그러므로, 예컨대, "선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬" 또는 "선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알케닐"에 대한 언급은 구체적으로 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 알킬 모이어티가 존재하거나, 또는 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 알케닐 모이어티가 존재하는 것을 의미한다. 이러한 모든 숫자 지정은 분명히 개개의 탄소 원자단(atom group) 모두를 개시하는 것으로 의도되며; 그러므로 "선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬"은 치환되든 치환되지 않든 메틸, 에틸, 3-탄소 알킬, 및 4-탄소 알킬을 포함하며, 모든 위치 이성질체를 포함한다. 그러므로, 알킬 모이어티가 치환될 때, 숫자 지정은 비치환된 염기(base) 모이어티를 말하며 그 염기 모이어티의 치환기에 존재할 수 있는 염기 모이어티에 직접 부착되지 않은 알킬 탄소 원자를 포함하려는 것은 아니다. 주어진 범위의 탄소 원자에 의해 확인되는 본원에서 정의된 에스테르, 카보네이트, 카르바메이트, 및 우레아에 대하여, 지정된 범위는 각각의 작용기의 카르보닐 탄소를 포함한다. 그러므로, C₁ 에스테르는 포르메이트 에스테르를 나타내고 C₂ 에스테르는 아세테이트 에스테르를 나타낸다.

[0051] 본원에서 기술된 유기 치환기, 모이어티, 및 기, 및 본원에서 기술된 임의의 다른 모이어티는 보통 이러한 불안정한 모이어티가 본원에서 기술된 사용 중 하나 이상에 대해 충분한 화학적 안정성을 갖는 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 과도성 생성물(transient species)인 경우를 제외하고 불안정한 모이어티를 배제할 것이다. 본원에서 제공된 정의의 운용에 의해 5가 탄소를 가진 것들을 발생시키는 치환기, 모이어티 또는 기가 구체적으로 배제된다.

[0052] 본원에서 사용되는 "알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 메틸 또는 그 중 하나가 일가인 인접한 탄소 원자의 집합을 나타내며, 탄소 원자 중 하나 이상은 포화되고 (즉, 하나 이상의 sp³ 탄소로 구성되고) 정상, 이차, 3차 또는 환형 배열로, 즉, 선형, 분지형, 환형 배열로 또는 이것들의 일부 조합으로 함께 공유 결합된다. 일부 측면으로, 인접한 포화된 탄소 원자가 환형 배열일 때, 이러한 알킬 모이어티는 본원에서 추가로 정의된 바와 같이 카르보사이클릴로 언급된다.

[0053] 마쿠쉬(Markush) 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기로서 알킬 모이어티를 언급할 때, 알킬은 알킬 치환기의 sp³ 탄소를 통해 마쿠쉬 구조 또는 그것과 관련된 다른 유기 모이어티에 단일 결합된다. 본원에서 사용되는 알킬 치환기는, 그러므로, 적어도 하나의 포화된 모이어티를 함유하고 또한 하나 이상의 불포화된 모이어티 또는 기를 함유할 수 있다. 그러므로, 알킬 치환기는 불포화된 알킬 치환기를 정의하기 위해 한 개, 두 개, 세 개 또는 그 이상, 전형적으로 1, 2 또는 3개, 보다 전형적으로 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 이중 및/또는 삼중 결합을 추가적으로 함유할 수 있고, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐을 배제한 선택적 치환기에 대해 본원에서 정의된 다른 모이어티에 의해 치환 (즉, 선택적으로 치환)될 수 있다. 포화된, 비치환된 알킬 치환기는 포화된 탄소 원자 (즉, sp³ 탄소)를 함유하고 sp² 또는 sp 탄소 원자를 함유하지 않는다. 불포화된 알킬 치환기는 마쿠쉬 구조 또는 그것과 관련된 다른 유기 모이어티에 대한 부착 부위에 대하여 일가인 적어도 한 개의 포화된 sp³ 탄소 원자 및 서로 콘주게이션된 적어도 두 개의 sp² 또는 sp 탄소 원자를 함유한다.

[0054] 문맥상 달리 표시되거나 암시되지 않는 한, 용어 "알킬"은 포화된, 비-환형 탄화수소 라디칼을 나타낼 것이며, 탄화수소 라디칼은 메틸이거나 표시된 수의 공유 결합된 포화된 탄소 원자를 가지며, 예컨대, "C₁-C₆ 알킬" 또는

"C1-C6 알킬"은 1개의 포화된 탄소 원자 (즉, 메틸임) 또는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 인접한, 비-환형 포화된 탄소 원자를 함유하는 포화된 알킬 모이어티 또는 기를 의미하고 "C1-C8 알킬"은 1개의 포화된 탄소 원자 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 인접한 포화된, 비-환형 탄소 원자를 가진 포화된 알킬 모이어티 또는 기를 나타낸다. 알킬 모이어티 또는 기에서 포화된 탄소 원자의 수는, 달리 명시되지 않는 한, 1 내지 50, 1 내지 30, 전형적으로는 1 내지 20, 또는 1 내지 12, 보다 전형적으로는 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4의 범위이다. 일부 측면으로, 알킬은 포화된 C₁-C₈ 알킬을 나타내고, 다른 측면으로는 포화된 C₁-C₆ 또는 C₁-C₄ 알킬 모이어티이며, 후자는 때때로 저급 알킬로 언급된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 경우, 포화된 알킬 모이어티, 기 또는 치환기는 1 내지 8개의 포화된 탄소 원자를 가지며 불포화된 알킬 모이어티, 기 또는 치환기는 총 1 내지 8개의 포화된 및 불포화된 비방향족 탄소 원자를 가지고 이때 적어도 하나의 탄소 원자는 일가 sp³ 탄소 원자이며 다른게는 전체적으로 포화된다. 일부 측면으로, 알킬 모이어티는 치환되지 않고 다른 측면으로는 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐 또는 알키닐을 배제하고, 선택적 치환기에 대해 본원에서 정의된 치환기들을 포함하여, 본원에서 정의된 1 내지 4개, 전형적으로 1 내지 3개, 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 모이어티로 치환된다. 알킬 모이어티가 불포화될 때 이러한 모이어티는 본원에서 기술된 바와 같이 메틸 이외의 포화된 알킬 모이어티를 포함하지만, 연속적인 탄소 사슬 내에서 이중 및/또는 삼중 결합 작용기(들), 전형적으로 하나의 이러한 작용기를 함유하며, 전형적으로는 불포화된 C₃-C₁₂ 모이어티, 보다 전형적으로는 불포화된 C₃-C₈ 모이어티 또는 불포화된 C₃-C₆ 알킬 모이어티이고 불포화된 알킬 모이어티의 포화된 및/또는 불포화된 탄소 원자(들)에서 치환되지 않거나 유사하게 치환 (즉, 선택적으로 치환)될 수 있다.

[0055] 일부 측면으로 알킬 치환기, 모이어티 또는 기가 명시될 때, 종은 모(parent) 알케인 (즉, 일가임)으로부터 수소 원자를 제거하는 것으로부터 유래된 것이며 메틸, 에틸, 1-프로필 (*n*-프로필), 2-프로필 (*i*/소-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필 (*i*/소-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (*sec*-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (*t*-부틸, -C(CH₃)₃), 아밀, 이소아밀, 및 *sec*-아밀에 의해 예시되고 다른 측면으로 알킬 치환기, 모이어티 또는 기는 다른 선형 및 분지형 사슬 알킬 모이어티이거나 이것에 의해 추가적으로 예시된다.

[0056] "알킬렌"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 치환된 또는 비치환된, 포화된 분지형 또는 직선형 사슬 탄화수소 쌍라디칼(쌍라디칼)을 나타내며, 1 내지 50 또는 1 내지 30, 전형적으로 1 내지 20 또는 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 1 내지 8, 1 내지 6, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 범위의 표시된 수의 탄소 원자 중 하나 이상이 포화되고 (즉, 하나 이상의 sp³ 탄소로 구성되고) 모 알케인의 동일하거나 2개의 상이한 포화된 (즉, sp³) 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 라디칼 중심을 갖는다 (즉, 이가임). 일부 측면으로 알킬렌 모이어티는 본원에서 기술된 바와 같이 알킬 라디칼이며 수소 원자는 다른 포화된 탄소 또는 알킬 라디칼의 라디칼 탄소로부터 제거되어 쌍라디칼을 형성한다. 다른 측면으로, 알킬렌 모이어티는 모 알킬 모이어티의 포화된 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하는 것으로부터 유래된 이가 모이어티이거나 이것에 의해 추가로 포함되고, 제한 없이, 메틸렌 (-CH₂-), 1,2-에틸렌 (-CH₂CH₂-), 1,3-프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 및 유사 쌍라디칼에 의해 예시된다. 전형적으로, 알킬렌은 단지 sp³ 탄소만을 함유하는 (즉, 라디칼 탄소 원자에도 불구하고 완전히 포화된) 분지형 또는 직선형 사슬 탄화수소이며 일부 측면으로 치환되지 않는다. 다른 측면으로, 알킬렌은 불포화된 알킬렌 모이어티의 말단 탄소가 일차 sp³ 탄소 원자가 되도록 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합 작용기, 전형적으로 1 또는 2개, 보다 전형적으로는 1개의 이러한 작용기의 형태로 불포화(들)의 내부 부위를 함유한다. 또 다른 측면으로, 알킬렌은 포화된 알킬렌 모이어티의 포화된 탄소 원자(들) 또는 불포화된 알킬렌 모이어티의 포화된 및/또는 불포화된 탄소 원자(들)에서의 선택적인 치환기에 대해 본원에서 정의된 것과 같은, 1 내지 4개, 전형적으로 1 내지 3개, 또는 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 이러한 선택적인 치환기는 알킬이 A₀를 포함하는 것으로서, 또는 염기 단위(Basic Unit)의 구성요소로서 기술되지 않는 한, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐 및 알킬을 배제한다.

[0057] 본원에서 사용되는 바, "카르보사이클릴"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 단환형, 이환형, 또는 삼환형 고리 시스템의 라디칼을 나타내며, 고리 시스템을 형성하는 각각의 원자 (즉, 골격 원자)는 탄소 원자이고 환형 고리 시스템의 각각의 고리에서 이들 탄소 원자 중 하나 이상이 포화된다 (즉, 하나 이상의 sp³ 탄소로 구성된다). 그러므로, 카르보사이클릴은 포화된 탄소의 환형 배열이지만 불포화된 탄소 원자(들)을 함유할 수도 있으며 그러므로 그 탄소환식 고리는 포화되거나 부분적으로 불포화

될 수 있거나 또는 방향족 고리 시스템과 융합될 수 있으며, 탄소환식 및 방향족 고리 시스템에 대한 융합점은 이들 고리 시스템 각각의 인접한 탄소에 있다.

[0058]

카르보사이클릴이 마쿠쉬 기 (즉, 치환기)로서 사용될 때 카르보사이클릴은 마쿠쉬 식 또는 그것과 관련된 또 다른 유기 모이어티에 카르보사이클릴 모이어티의 탄소환식 고리 시스템에 포함된 탄소 원자를 통해 부착되며 단 탄소 원자는 방향족이 아니다. 그 탄소 원자는 포화된 또는 불포화된 카르보사이클릴의 탄소환식 고리의 일가 sp^3 탄소 원자로부터 또는 불포화된 카르보사이클릴의 불포화된 고리의 sp^2 탄소로부터 유래될 수 있다. 카르보사이클릴 치환기를 포함한 알켄 모이어티의 불포화된 탄소가 그것과 회합되는 마쿠쉬 식에 부착될 때 그 카르보사이클릴은 때때로 사이클로알케닐 치환기로서 언급된다. 카르보사이클릴 모이어티 기 또는 치환기에서 탄소 원자의 수는 그것의 탄소환식 고리 시스템의 골격 원자의 총 수로 정의된다. 그 수는, 달리 명시되지 않는 한, 3 내지 50 또는 3 내지 30, 전형적으로는 3 내지 20 또는 3 내지 12, 보다 전형적으로 3 내지 8 또는 3 내지 6 개의 골격 탄소 원자의 범위이며, 예컨대, C_3-C_8 카르보사이클릴은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소환식 탄소 원자를 함유하는 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 기를 의미하고 C_3-C_6 카르보사이클릴은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소환식 탄소 원자를 함유하는 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 기를 의미한다. 일부 측면으로 카르보사이클릴은 치환되지 않고 다른 측면으로 모 사이클로알케인 또는 사이클로알켄의 골격 고리 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유래된다. 대표적인 C_3-C_8 카르보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥사다이에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사다이에닐, 1,4-사이클로헥사다이에닐, 사이클로헵틸, 1,3-사이클로헵타다이에닐, 1,3,5-사이클로헵타드라이에닐, 사이클로옥틸, 및 사이클로옥타다이에닐이다.

[0059]

그러므로, 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 기는 전형적으로 그것의 탄소환식 고리 시스템에서 3, 4, 5, 6, 7, 8개의 탄소 원자를 갖고 외환형 또는 내환형 이중 결합 또는 내환형 삼중 결합 또는 둘 다의 조합을 함유할 수 있으며 내환형 이중 결합 또는 삼중 결합, 또는 둘 다의 조합은 $4n + 2$ 전자의 환형 콘쥬게이션된 시스템을 형성하지 않는다. 이환형 고리 시스템은 $2r$ 의 탄소 원자를 공유할 수 있고 삼환형 고리 시스템은 총 3 또는 4개의 탄소 원자를 공유할 수 있다. 일부 측면으로, 카르보사이클릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 및 알킬아릴에 대해 본원에서 기술된 하나 이상 또는 1 내지 4개, 전형적으로 1 내지 3개, 또는 1 또는 2개의 모이어티로 및/또는 선택적 치환기에 대해 본원에서 기술되는 바와 같은 치환기(들)을 포함하는 다른 모이어티로 치환 (즉 선택적으로 치환)될 수 있는 C_3-C_8 또는 C_3-C_6 카르보사이클릴이고, 일부 측면으로는 치환되지 않는다. 다른 측면으로, 카르보사이클릴 모이어티, 기 또는 치환기는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 이루어지는 군으로부터 선택된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나, 또는 그 기를 포함하고 그것들의 환형 고리 시스템에서 8개 이하의 탄소 원자를 가지는 다른 환형 모이어티를 추가로 포함하는 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않을 때, 카르보사이클릴 모이어티, 기 또는 치환기는 그것의 탄소환식 고리 시스템에서 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 그러므로 C_3-C_8 사이클로알킬이다.

[0060]

"카르보사이클로"는, 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 카르보사이클릴을 나타내고 그 사이클로알킬 고리 시스템의 또 다른 수소 원자는 제거되며 (즉, 이가임), 달리 명시되지 않는 한, C_3-C_{50} 또는 C_3-C_{30} 카르보사이클로, 전형적으로 C_3-C_{20} 또는 C_3-C_{12} 카르보사이클로이고, 보다 전형적으로는 C_3-C_8 또는 C_3-C_6 카르보사이클로이며 일부 측면에서는 치환되지 않는다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않을 때, 카르보사이클로모이어티, 기 또는 치환기는 그 탄소환식 고리 시스템에서 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 그러므로 C_3-C_8 카르보사이클로이다. 일부 측면으로 그 다른 수소 원자는 사이클로알킬의 일가 탄소 원자로부터 제거되어 이가 탄소 원자가 형성된다. 그런 측면으로, 카르보사이클로 모이어티, 기 또는 치환기는 스피로 고리 시스템 형태의 C_3-C_6 카르보사이클로이며 사이클로프로프-1,1-다이일, 사이클로부틸-1,1-다이일, 사이클로펜트-1,1-다이일 및 사이클로헥스-1,1-다이일로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 그 기를 포함하는, C_3-C_8 카르보사이클로이고 추가로 그것의 환형 고리 시스템에 8개 이하의 탄소 원자를 가지는 다른 이가 환형 모이어티에 의해 포함된다. 만약 불포화되면, 카르보사이클로 모이어티의 하나 또는 둘 다의 일가 탄소 원자는 동일하거나 상이한 이중 결합 작용기로부터의 sp^2 탄소 원자일 수 있고 또는 둘 다의 일가 탄소 원자가 sp^3 탄소 원자일 수 있다.

[0061]

용어로서 "알케닐"은 본원에서, 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 사용되며, 문맥상 달리 언급되거나 암

시되지 않는 한, 하나 이상의 이중 결합 작용기 (예컨대, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 모이어티) 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 이상, 전형적으로는 1, 2 또는 3개의 이러한 작용기, 보다 전형적으로는 하나의 이러한 작용기를 포함하는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 나타내고, 일부 측면으로 아릴 모이어티 또는 페닐기와 같은 기로 치환될 수 있거나 (즉, 선택적으로 치환됨), 또는 알케닐 치환기, 모이어티 또는 기가 비닐 모이어티 (예컨대, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 모이어티)가 아닌 한 비방향족 결합된 정상, 이차, 3차 또는 환형 탄소 원자, 즉, 선형, 분지형, 환형 또는 이것들의 임의의 조합을 염기 모이어티의 일부로서 함유할 수 있다. 다수의 이중 결합을 가진 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 하나 이상의 개재하는 포화된 탄소 원자 또는 이것들의 조합과 인접하게 (즉, 1,3-부타다이에닐 모이어티) 또는 비인접하게 배열된 이중 결합을 가질 수 있으며, 단 이중 결합의 환형, 인접한 배열은 $4n + 2$ 전자의 환형 콘주게이션된 시스템을 형성하지 않는다 (즉, 방향족이 아니다).

[0062]

알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 탄소 원자가 이가이고 또 다른 유기 모이어티 또는 그것과 관련된 마쿠쉬 구조에 이중으로 결합되는 적어도 하나의 sp^2 탄소 원자를 함유하거나, 또는 서로 콘주게이션된 적어도 두 개의 sp^2 탄소 원자를 함유하며, 여기서 sp^2 탄소 원자 중 하나는 일가이고 또 다른 유기 모이어티 또는 그것과 관련된 마쿠쉬 구조에 개별적으로 결합된다. 전형적으로, 알케닐이 마쿠쉬 기에 사용될 때 (즉, 치환기임) 알케닐은 알켄 작용기 중 하나의 이중-결합된 탄소 (즉, sp^2 탄소)를 통해 마쿠쉬 식 또는 이와 관련된 또 다른 유기 모이어티에 단일 결합된다. 전형적으로, 알케닐이 마쿠쉬 기로서 사용될 때 (즉 치환기임), 알케닐은 그것의 알켄 작용기 중 하나의 sp^2 탄소를 통해 마쿠쉬 식 또는 그것과 관련된 또 다른 유기 모이어티에 단일 결합된다. 일부 측면으로 알케닐 모이어티가 명시될 때, 종은 그것의 sp^2 탄소 원자가 일가이고 일가 모이어티는 모 알켄 화합물의 sp^2 탄소로부터 수소 원자의 제거로부터 유래되는 하나 이상의 엔도(endo) 이중 결합을 가지는, 본원에서 기술된 선택적으로 치환된 알킬 또는 카르보사이클릴, 기 모이어티 또는 치환기 중 임의의 것에 상응하는 것들을 포함한다. 이러한 일가 모이어티는, 제한 없이, 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴, 1-메틸비닐, 부테닐, 이소-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 사이클로펜테닐, 1-메틸-사이클로펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐, 및 사이클로헥세닐에 의해 예시된다. 일부 측면으로, 용어 알케닐은 적어도 하나의 이중 결합 작용기를 함유하는 상기 및/또는 다른 선형, 환형 및 분지형 사슬의 모든 탄소-함유 모이어티를 포함하고, 여기서 sp^2 탄소 원자 중 하나는 일가이다.

[0063]

알케닐 모이어티에서 탄소 원자의 수는 알케닐 치환기로서 정의되는 알켄 작용기의 sp^2 탄소 원자의 수 및 이들 sp^2 탄소 각각에 부가된 인접한 비-방향족 탄소 원자의 총 수에 의해 정의되며, 알케닐 모이어티가 가변 기이고 알케닐 모이어티에 대한 임의의 선택적 치환기로부터 유래되는 다른 모이어티 또는 마쿠쉬 구조의 임의의 탄소 원자를 포함하지 않는다. 그 수는 이중 결합 작용기가 마쿠쉬 구조에 이중으로 결합될 때 (예컨대, $=\text{CH}_2$), 1 내지 50개 또는 1 내지 30개, 전형적으로 1 내지 20개 또는 1 내지 12개, 보다 전형적으로는, 1 내지 8개, 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 범위이거나, 또는 이중 결합 작용기가 마쿠쉬 구조에 단일 결합될 때 (예컨대, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2 내지 50개, 전형적으로 2 내지 30개, 2 내지 20개 또는 2 내지 12개, 보다 전형적으로 2 내지 8개, 2 내지 6개 또는 2 내지 4개의 탄소 원자의 범위이다. 예를 들어, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐 또는 $\text{C}2\text{-C}8$ 알케닐은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하며 여기서 적어도 두 개는 일가인 이들 탄소 원자 중 하나와 서로 콘주게이션된 sp^2 탄소 원자이고, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는 $\text{C}2\text{-C}6$ 알케닐은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하며 여기서 적어도 두 개는 일가인 이들 탄소 원자 중 하나와 서로 콘주게이션된 sp^2 탄소이다. 일부 측면으로, 알케닐 치환기 또는 기는 일가인 이들 탄소 원자 중 하나와 서로 콘주게이션된 두 개의 sp^2 탄소를 갖는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐 모이어티이고, 다른 측면으로 상기 알케닐 모이어티는 치환되지 않거나 또는 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알킬닐을 배제하고, 선택적 치환기에 대해 본원에서 정의된 것과 같은 1 내지 4개 또는 그 이상, 전형적으로 1 내지 3개, 보다 전형적으로 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 치환기로 치환된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않을 때, 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다.

[0064]

본원에서 사용되는 바, "알케닐렌"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 알케닐에 대하여 앞서 기술된 바와 같이, 언급된 수의 탄소 원자의 하나 이상의 이중 결합 모이어티를 포함하고 모 알켄에서 알켄 작용기의 동일한 또는 두 개의 상이한 sp^2 탄소 원자로부터, 또는 두 개의 상이

한 알켄 작용기로부터의 두 개의 sp^2 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 두 개의 라디칼 중심을 갖는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 말한다. 일부 측면으로 알케닐렌 모이어티는 수소 원자가 알케닐 라디칼의 이중 결합 작용기의 동일한 또는 상이한 sp^2 탄소 원자로부터, 또는 상이한 이중 결합된 작용기로부터의 sp^2 탄소로부터 제거되어 쌍라디칼을 제공하는, 본원에서 기술된 바와 같은 알케닐 라디칼의 모이어티이다. 전형적으로, 알케닐렌 모이어티는 $-C=C-$ 또는 $-C=C-X^1-C=C-$ 의 구조를 함유하는 쌍라디칼을 포함하며 상기에서 X^1 은 부재하거나 본원에서 정의된 선택적으로 치환된 포화된 알킬렌이며, 이것은 전형적으로 C_1-C_6 알킬렌이며, 보다 전형적으로는 비치환된 것이다. 알케닐렌 모이어티에서 탄소 원자의 수는 알케닐렌 모이어티로서 정의되는 그것의 알켄 작용기(들)의 sp^2 탄소 원자의 수 및 각각의 sp^2 탄소에 부가된 인접한 비-방향족 탄소 원자의 총수에 의해 정의되며 알케닐 모이어티가 가변 기로서 존재하는 다른 모이어티 또는 마쿠쉬 구조의 임의의 탄소 원자를 포함하지 않는다. 그 수는, 달리 명시되지 않는 한, 2 내지 50개 또는 2 내지 30개, 전형적으로 2 내지 20개 또는 2 내지 12개, 보다 전형적으로 2 내지 8개, 2 내지 6개 또는 2 내지 4개의 탄소 원자의 범위이다. 예를 들어, C_2-C_8 알케닐렌 또는 C_2-C_8 알케닐렌은, 하나가 이가이거나 둘 다가 일가인 적어도 두 개가 서로 콘쥬게이션된 sp^2 탄소인, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐렌 모이어티를 의미하고 C_2-C_6

알케닐렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌은, 하나가 이가이거나 둘 다가 일가인 적어도 두 개가 서로 콘쥬게이션된 sp^2 탄소인 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미한다. 일부 측면으로, 알케닐렌 모이어티는 서로 콘쥬게이션되고 두 개의 sp^2 탄소 원자가 일가인 두 개의 sp^2 탄소를 가진 C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알케닐렌이며, 일부 측면으로는 치환되지 않는다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않을 때, 알케닐렌 모이어티는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 알케닐 모이어티에 대해 기술된 것과 동일한 방식으로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0065]

본원에서 사용되는 용어로서 "아릴"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 각각이 독립적으로 선택적으로 치환되는 1, 2, 3 또는 4 내지 6개의 방향족 고리를 포함하거나 그것들로 이루어진 고리 헤테로원자를 갖지 않는 방향족 또는 융합된 방향족 고리 시스템을 가진, 전형적으로, 각각이 독립적으로 선택적으로 치환되는 1 내지 3개의 방향족 고리, 보다 전형적으로 1 또는 2개의 방향족 고리로 이루어진 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 나타내며, 이때 고리는 $4n + 2$ 전자 (휘켈 규칙(Huckel rule)), 전형적으로 6, 10, 또는 14개의 전자의 환형 콘쥬게이션된 시스템에 참여하는 탄소 원자로만 구성되고, 이것들 중 일부는 헤테로원자와의 외환식 콘쥬게이션 (교차-콘쥬게이션됨, 예컨대, 퀴논)에 추가적으로 참여할 수 있다. 아릴 치환기, 모이어티 또는 기는 전형적으로, C_6-C_{24} 아릴을 포함하도록 6개, 8개, 10개, 또는 그 이상의 인접한 방향족 탄소 원자, 최대 24개의 탄소 원자에 의해 형성되며, 일부 측면으로 C_6-C_{20} 또는 C_6-C_{12} 아릴이다. 아릴 치환기, 모이어티 또는 기는 선택적으로 치환되고 일부 측면으로는 치환되지 않거나 또는 본원에서 정의된 바 바이아릴 및 선택적 치환기를 형성하기 위한 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하여, 본원에서 기술된 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 다른 모이어티에 대해 본원에서 정의된 것과 같은 1, 2, 3개 또는 그 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 치환기로 치환된다. 다른 측면으로, 아릴은 C_6-C_{10} 아릴, 예컨대 페닐 및 나프탈레닐 및 페난트릴이다. 중성 아릴 모이어티의 방향족성(aromaticity)이 짝수의 전자를 필요로 하기 때문에, 그 모이어티에 대하여 주어진 범위는 홀수의 방향족 탄소를 가진 종을 포함하지 않을 것으로 이해될 것이다. 아릴이 마쿠쉬 기 (즉, 치환기)로서 사용될 때 아릴은 아릴 기의 방향족 탄소를 통해 마쿠쉬 또는 그것과 관련된 다른 유기 모이어티에 부착된다.

[0066]

용어로서 "헤테로사이클릴"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 본원에서 사용되며, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 탄소환식 고리 시스템 내에 부착된 수소 원자를 가진 골격 탄소 원자의, 전부는 아니지만 하나 이상, 허용되는 경우 선택적으로 치환되는, 제한 없이 N/NH, O, S, Se, B, Si 및 P를 포함하는, 독립적으로 선택된 헤테로원자들 또는 헤테로원자 모이어티로 대체된 카르보사이클릴을 나타내며, 둘 이상의 헤테로원자들 또는 헤테로원자 모이어티, 전형적으로 2개는 동일한 고리 시스템 내에서 서로 인접할 수 있거나 하나 이상의 탄소 원자에 의해, 전형적으로 1 내지 3개의 탄소 원자에 의해 분리될 수 있다. 그런 헤테로원자들 또는 헤테로원자 모이어티는 전형적으로 N/NH, O, 및 S이다. 헤테로사이클릴은 전형적으로 일가 골격 탄소 원자 또는 일가 헤테로원자 또는 헤테로원자 모이어티를 함유하며 총 한 개 내지 열 개의 헤테로원자 및/또는 헤테로원자 모이어티, 전형적으로 총 1 내지 5개, 또는 그 이상, 전형적으로 총 1 내지 3개, 또는 1 또는 2개를 함유하며, 단 헤테로사이클릴의 헤테로환형 고리(들) 중 임의의 하나의 골격 원자 전부가 헤테로원자 및/또는 헤테로원자

모이어티가 아니고 (즉, 적어도 하나의 탄소 원자는 각 환형 고리에서 대체되지 않았고 이때에 적어도 하나의 탄소는 환형 고리들 중 하나에서 대체되었음), 허용되는 경우 선택적으로 치환되는, 고리(들) 내 각각의 헤테로 원자 또는 헤테로원자 모이어티는 독립적으로 N/NH, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 단 임의의 한 개의 고리는 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 예시의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 통틀어 헤테로사이클로서 언급되며, Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Hetero환형 Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 특히 챕터 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; "The Chemistry of Hetero환형 Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 13, 14, 16, 19, 및 28권; 및 *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473 특히 5566-5573)에서 제공된다.

[0067]

헤테로사이클릴이 마쿠쉬 기 (즉, 치환기)로서 사용될 때, 헤테로사이클릴의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리는 그 헤테로환형 고리의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 마쿠쉬 구조 또는 그것과 관련된 다른 모이어티에 부착되며, 이러한 부착은 그 탄소 원자 또는 헤테로원자의 불안정한 또는 허용되지 않는 공식 산화 상태를 초래하지 않는다. 그 맥락에서 헤테로사이클릴은 일가 모이어티이며, 여기서 헤테로사이클릴로서 정의되는 헤테로환형 고리 시스템의 헤테로환형 고리는 비-방향족이지만, 탄소환식, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있고 페닐- (즉, 벤조) 융합된 헤테로환형 모이어티를 포함한다.

[0068]

일부 측면으로, 헤테로사이클릴은 C_3-C_{50} 또는 C_3-C_{30} 카르보사이클릴, 전형적으로 C_3-C_{20} 또는 C_3-C_{12} 카르보사이클릴, 보다 전형적으로 C_3-C_8 또는 C_3-C_6 카르보사이클릴이며, 여기서 그것의 사이클로알킬 고리 시스템의, 전부는 아니지만, 1, 2 또는 3개 또는 그 이상의 탄소는 그것의 부착된 수소와 함께 대체되며, 전형적으로 1, 2, 3 또는 4개, 보다 전형적으로 1 또는 2개가, 허용되는 경우 선택적으로 치환되는, N/NH, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자 또는 헤테로원자 모이어티로 대체되며, 그로써 C_3-C_{50} 또는 C_3-C_{30} 헤테로사이클릴, 전형적으로 C_3-C_{20} 또는 C_3-C_{12} 헤테로사이클릴, 보다 전형적으로 C_3-C_6 , 또는 C_5-C_6 헤테로사이클릴이고, 여기서 첨자는 헤테로사이클릴의 헤테로환형 고리 시스템(들)의 골격 원자 (그것의 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함함)의 총 수를 나타내며, 단 임의의 한 고리는 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 이들 측면으로, 헤테로사이클릴은 전형적으로 선택적으로 치환된 O 내지 2개의 N, O 내지 2개의 O 또는 O 또는 1개의 S 골격 헤테로원자 또는 이것들의 일부 조합을 함유하고, 단 상기 헤테로원자 중 적어도 하나는 헤테로사이클릴의 헤테로환형 고리 시스템에 존재한다. 헤테로사이클릴은 포화되거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있고 및/또는 치환되지 않거나 또는, 한정하는 것은 아니지만, $-N(=O)$, $-S(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 로 예시되는 것과 같이, 산화된 헤테로원자를 함유하기 위해 피롤리딘-2-온에서와 같이 옥소 ($=O$) 모이어티로 골격 탄소 원자에서, 및/또는 골격 헤테로원자에서 하나 또는 두 개의 옥소 모이어티로 치환될 수 있다. 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴은 본원에서 정의된 선택적 치환기 또는 2, 3개 또는 그 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 그러한 치환기의 조합을 포함하여, 본원에서 기술된 것과 같은 알킬, (헤테로)아릴알킬, 알케닐, 알키닐 또는 다른 모이어티로 치환되거나 추가로 치환될 수 있다. 특정 측면으로, 헤테로사이클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0069]

용어로서 "헤테로아릴"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 본원에서 사용되며, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 아릴의 방향족 고리 시스템의 전부는 아니지만 하나 이상의 방향족 탄소는 헤테로원자에 의해 대체되는, 본원에서 정의된 아릴 모이어티, 기 또는 치환기를 나타낸다. 헤테로아릴은 전형적으로 헤테로아릴 고리 시스템의 고리(들)에서 총 한 개 내지 네 개의 골격 헤테로원자를 함유하며, 단 헤테로아릴에서 임의의 하나의 고리 시스템의 골격 원자 중 전부가 헤테로원자가 아니며, 그것들은 허용되는 경우 선택적으로 치환되고, O 내지 3개의 N, 1 내지 3개의 N, 또는 O 내지 3개의 N 골격 헤테로원자, 전형적으로 O 내지 1개의 O 및/또는 O 내지 1개의 S 골격 헤테로원자를 가지며, 단 적어도 하나의 골격 헤테로원자가 존재한다. 헤테로아릴은 단환형, 이환형 또는 다환형일 수 있다. 다환형 헤테로아릴은 전형적으로 C_5-C_{50} 또는 C_5-C_{30} 헤테로아릴, 보다 전형적으로 a C_5-C_{20} 또는 C_5-C_{12} 헤테로아릴이고, 이환형 헤테로아릴은 전형적으로 C_5-C_{10} 헤테로아릴이며, 단 환형 헤테로아릴은 전형적으로 C_5-C_6 헤테로아릴이고, 여기서 첨자는 헤테로아릴의 방향족 고리 시스템(들)의 골격 원자 (그것의 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함함)의 총 수를 나타낸다. 일부 측면으로, 헤테로아릴은 방향족 고리(들)의 하나의 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상, 전형적으로 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 및 모 이환형 아릴 모이어티에서 그것들에 부착된 수소 원자가 독립적으로 선택된 헤테로원자 또는 헤테로원자 모이어티에 의해 대체되는 이환형 아릴 모이어티이거나, 또는 방향족 고리(들)의 하나의 1, 2, 3개 또는 그 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 탄소 원자 및 모 단환형 아릴 모이어티에서 그것들에 부착된 수소 원자가 독립적으로 선택된 헤테로원자

또는 헤테로원자 모이어티에 의해 대체되는 단환형 아릴 모이어티이고, 이때에 헤테로원자 또는 헤테로원자 모이어티는 N/NH, O 및 S를 포함하여, 허용되는 경우 선택적으로 치환되며, 단 모 아릴 모이어티에서 임의의 하나의 방향족 고리 시스템의 모든 골격 원자가 헤테로원자에 의해 대체되는 것은 아니며 보다 전형적으로 산소 (-O-), 황 (-S-) 질소 (=N-) 또는 -NR-에 의해 대체되는 것이 아니어서, 질소 헤테로원자는 선택적으로 치환되고, 이때에 R은 -H, 질소 보호기 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀ 알킬이거나 또는 선택적으로 치환된 C₆-C₂₄ 아릴 또는 C₅-C₂₄ 헤테로아릴이어서 헤테로바이아릴이 형성된다. 다른 측면으로, 방향족 고리(들)의 탄소 원자 중 1, 2, 또는 3개 및 모 아릴 모이어티에서 그것들에 부착된 수소 원자는 환형 콘쥬게이션된 시스템을 보유하는 방식으로 또 다른 유기 모이어티로 치환된 질소로 대체된다. 또 다른 측면으로, 모 아릴 모이어티의 방향족 탄소 라디칼은 방향족 질소 라디칼로 대체된다. 이들 측면 중 어느 것에서든, 질소, 황 또는 산소 헤테로원자는 고리 시스템 내에서 인접한 원자와의 파이(pi)-결합을 통해 또는 헤테로원자 상의 고립 전자쌍을 통해 콘쥬게이션된 시스템에 참여한다. 또 다른 측면으로, 헤테로아릴은 본원에서 정의된 바와 같이 그것의 고리 시스템이 방향족화되어 있는 헤테로사이클릴의 구조를 갖는다.

[0070] 전형적으로, 헤테로아릴은 단환형이며, 일부 측면으로 이것은 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 시스템이다. 5-원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 방향족 탄소 원자 및 그것의 헤테로방향족 고리 시스템 내에서의 필요한 수의 방향족 헤테로원자를 함유하는 단환형 C₅-헤테로아릴이다. 6-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 방향족 탄소 원자 및 그것의 헤테로방향족 고리 시스템 내에서의 필요한 수의 방향족 헤테로원자를 함유하는 단환형 C₆ 헤테로아릴이다. 5-원 헤테로아릴인 헤테로아릴은 네 개, 세 개, 두 개, 또는 한 개의 방향족 헤테로원자(들)를 갖고, 6-원 헤테로아릴인 헤테로아릴은 다섯 개, 네 개, 세 개, 두 개, 또는 한 개의 방향족 헤테로원자(들)를 갖는 헤테로아릴을 포함한다. C₅-헤테로아릴은 골격 방향족 탄소로부터 수소 원자를 제거하거나 또는, 허용되는 경우, 일부 측면으로 피롤, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸로 이루어지는 군으로부터 선택된 모 방향족 헤테로환 화합물로부터의 골격 방향족 헤테로원자로부터 전자를 제거하는 것으로부터 유래된 일가 모이어티이다. 6-원인 C₆ 헤테로아릴은 방향족 탄소로부터 수소 원자를 제거하거나 또는, 허용되는 경우, 일부 측면으로 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 및 트리아진으로 이루어지는 군으로부터 선택된 모 방향족 헤테로환 화합물로부터의 방향족 헤테로원자로부터 전자를 제거하는 것으로부터 유래된 일가 모이어티이다. 헤테로아릴은 본원에서 정의된 선택적 치환기 또는 2, 3개 또는 그 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 그러한 치환기의 조합을 포함하여, 본원에서 기술된 것과 같은 헤테로바이아릴 또는 다른 모이어티를 형성하기 위하여 알킬, (헤테로)아릴알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 아릴 또는 또 다른 헤테로아릴로 치환되거나 추가로 치환될 수 있다.

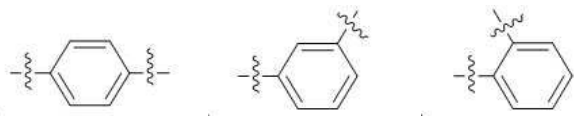
[0071] 본원에서 사용되는 용어로서 "헤테로사이클로"는 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 사용되며, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 허용되는 경우, 상이한 탄소 원자로부터 수소 원자 또는 전자가, 또는 존재한다면, 이미 라디칼 형태로 있지 않는 질소 고리 원자로부터의 전자가 제거되어 이가 모이어티를 제공하는, 상기 정의된 헤테로사이클릴 모이어티, 기 또는 치환기를 나타낸다.

[0072] 용어로서 "아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 본원에서 사용되며, 알킬 모이어티에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 즉 (아릴)-알킬-을 나타내며, 여기서 알킬 및 아릴 기는 상기에서 기술된 것과 같다. 전형적으로, 아릴알킬은 (C₆-C₂₄ 아릴)-C₁-C₂₀ 알킬- 모이어티, 기 또는 치환기이고, 헤테로아릴알킬은 (C₅-C₂₄ 헤테로아릴)-C₁-C₂₀ 알킬- 모이어티, 기 또는 치환기이다. (헤테로)아릴알킬이 마쿠쉬기 (즉, 치환기)로서 사용될 때 (헤테로)아릴알킬의 알킬 모이어티는 그것의 알킬 모이어티의 sp³ 탄소를 통해 그것과 회합되는 마쿠쉬 식에 부착된다. 일부 측면으로, 아릴알킬은 (C₆-C₂₄ 아릴)-C₁-C₁₂ 알킬- 또는 (C₆-C₂₀ 아릴)-C₁-C₁₂ 알킬-, 전형적으로 (C₆-C₁₂ 아릴)-C₁-C₁₂ 알킬- 또는 (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₁₂ 알킬-, 보다 전형적으로 (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₆ 알킬-이고, 제한 없이, C₆H₅-CH₂-, C₆H₅-CH(CH₃)CH₂- 및 C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-에 의해 예시된다. (헤테로)아릴알킬은 치환되지 않거나 (헤테로)아릴 및 알킬 모이어티에 대해 기술된 것과 동일한 방식으로 치환될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용되는 바 "아릴렌", 또는 "헤테로아릴렌"은 그 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서, 맥락상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 또 다른 유기 모이어티 내에서 2개의 공유 결합을 형성하고 (즉, 이가임) 그 결합이 오르토, 메타, 또는 파라 형태인 방향족 또는 헤테로방향족 쌍라디칼 모이어티이다. 아릴렌 및 일부 헤테로아릴렌은 본원에서 정의된 모 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 기 또는 치환기로부터 수소 원자의 제거에 한

이가 종을 포함한다. 다른 헤테로아릴렌은 수소 원자가 모 방향족 헤테로환의 두 개의 상이한 방향족 탄소 원자로부터 제거되어 쌍라디칼 종이 형성되었거나, 또는 방향족 탄소 원자 또는 헤테로원자로부터 수소 원자 및 모 방향족 헤테로환으로부터의 상이한 방향족 헤테로원자로부터 또 다른 수소 원자 또는 전자의 제거로부터 하나의 방향족 탄소 원자 및 하나의 방향족 헤테로원자가 일가이거나 두 개의 상이한 방향족 헤테로원자가 각각 일가인 쌍라디칼 종이 형성된 이가 종이다. 헤테로아릴렌은 추가로 헤테로원자(들) 및/또는 헤테로원자 모이어티(들)가 모 아릴렌의 방향족 탄소 원자의 전부는 아니지만 하나 또는 두 개를 대체하는 것들을 포함한다.

[0074] 나머지 위치에서 선택적으로 치환된 비제한적인 예시의 아릴렌은 다음의 구조로 나타내는 것과 같은 페닐-1,2-엔, 페닐-1,3-엔, 및 페닐-1,4-엔이다:



[0075]

[0076] "5-원 질소-함유 헤테로아릴렌"은 그것의 헤테로방향족 고리 시스템에 적어도 하나의 방향족 질소 원자를 함유하며 이가가고 상기 기술된 5-원 질소-함유 헤테로아릴과 구조적으로 유사하게 관련이 있다. 유사하게, "6-원 질소-함유 헤테로아릴렌"은 이가가고 상기 기술된 6-원 질소 헤테로아릴과 구조적으로 유사하게 관련이 있다.

[0077] "헤테로알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 완전히 포화되거나 1 내지 3의 불포화도를 함유하고 1 내지 12개의 탄소 원자 및, 허용되는 경우 선택적으로 치환된 O, N/NH, Si 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 전형적으로 1 내지 5개의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 하나 또는 두 개의 헤테로원자 또는 헤테로원자 모이어티를 가지며, 이로 인해 각각의 질소 및 황 원자는 독립적으로 선택적으로 N-옥사이드, 설폭사이드 또는 설폰으로 산화되고, 이때 헤테로원자는 1 또는 2개의 옥소 (=O) 치환기로 치환되었거나, 또는 선택적으로 사차화된 하나 이상의 질소 원자를 가지는, 선택적으로 치환된 직선형 또는 분지형 사슬 탄화수소를 나타낸다. O, N/NH, S, 및/또는 Si의 헤테로원자(들) 또는 헤테로원자 모이어티(들)은 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 또는 헤테로알킬의 선택적으로 치환된 알킬 기의 말단 위치에 있을 수 있다. 일부 측면으로, 헤테로알킬은 완전히 포화되거나 1의 불포화도를 함유하고 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 다른 측면으로 헤테로알킬은 치환되지 않는다. 헤테로알킬의 비제한적인 실례는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 이다. 2개까지의 헤테로원자가 연속적일 수 있고, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 에 의해 예시될 수 있다.

[0078] 헤테로알킬은 달리 또는 문맥상 표시되지 않는 한 전형적으로 그것의 인접한 헤테로원자(들) 및 비-방향족 탄소 원자의 수로 표시된다. 그러므로, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 은 둘 다 C_4 -헤테로알킬이고 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 은 둘 다 C_5 헤테로알킬이다. 헤테로알킬은 치환되지 않거나 그것의 헤테로원자 또는 헤테로원자 구성요소에서 본원에서 정의된 선택적 치환기를 포함하는 본원에 기술된 모이어티 중 임의의 하나로, 및/또는 그것의 알킬 구성요소에서 알킬, (헤테로)아릴알킬, 알케닐 및 알킬닐을 배제한, 본원에서 정의된 선택적 치환기(들)를 포함하는, 1 내지 4개 또는 그 이상, 전형적으로 1 내지 3개 또는 1 또는 2개의 본원에 기술된 독립적으로 선택된 모이어티로 치환될 수 있다 (즉, 선택적으로 치환된다).

[0079] "헤테로알킬렌"은 본원에서 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여 사용되는 바, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 한정하는 것은 아니지만, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 에 의해 예시되는 이가 모이어티를 제공하기 위해 모 헤테로알킬로부터 수소 원자 또는 헤테로원자 전자를 제거함으로써 헤테로알킬로부터 유래된 (상기 논의됨) 이가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌에 대하여, 이것의 헤테로원자(들)는 이들 헤테로원자 중 하나 또는 둘 다가 일가가 되도록 선택적으로 치환된 알킬렌 사슬의 말단 중 하나 또는 둘 다의 내부에 있을 수 있거나 이것들을 차지할 수 있다. 헤테로알킬렌이 링커 단위의 구성요소일 때 링커 단위 내에서 그 구성요소의 두 방향은 모두 맥락상 표시되거나 암시되지 않는 한 허용된다.

[0080] 본원에서 사용되는 "아미노알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 염기 질소가 더 치환되지 않는 일차 아민을 제공하거나, 또는 염기 아민이 상기 기술된 한 개 또는 두 개의 독립적으로 선택된, 선택적 치환된 C_1-C_{12} 알킬 모이어티로 각각 더 치환되는 이차 또는 3차 아민을 제공하

기 위해 상기 정의된 알킬렌 모이어티의 한 라디칼 말단에 결합된 염기 질소를 가진 모이어티, 기 또는 치환기를 나타낸다. 일부 측면으로, 선택적으로 치환된 알킬은 C₁-C₈ 알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고 다른 측면으로 상기 알킬은 치환되지 않는다. 또 다른 측면으로, 염기 질소는 그것의 치환기와 함께, 전형적으로, 선택적으로 치환된 질소-함유 C₃-C₆ 또는 C₅-C₆ 헤테로사이클릴의 형태의, 골격 원자로서 염기 질소를 함유하는 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 헤테로사이클릴을 정의한다.

[0081] 아미노알킬이 마쿠쉬 구조에 대한 가변 기로서 사용될 때, 아미노알킬의 알킬렌 모이어티는 상기 언급된 알킬렌의 또 다른 라디칼 말단인 그 모이어티의 일가 sp³ 탄소를 통해 그것과 회합된 마쿠쉬 식에 부착된다. 아미노알킬은 상기 기술된 자기-안정화 링커 단위 (L_{ss}) 또는 자기-안정화된 링커 단위 (L_s)의 일부일 때 예시적인 아크릴계 기본 단위이다. 아미노알킬은 전형적으로 그것의 알킬렌 모이어티의 인접한 탄소 원자의 수에 의해 표시된다. 그러므로, C₁ 아미노알킬은 제한 없이 -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ 및 -CH₂N(CH₃)₂에 의해 예시되고 C₂ 아미노 알킬은 제한 없이 -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃ 및 -CH₂CH₂N(CH₃)₂에 의해 예시된다. 아미노알킬이 알킬렌 모이어티에 대한 치환기인 그런 경우에 그 알킬렌 모이어티 및 아미노알킬의 알킬렌 모이어티의 탄소 원자들은 별도로 이들 알킬렌 모이어티의 각각의 탄소 수와 관련하여 처리된다.

[0082] "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 아릴알킬", "선택적으로 치환된 헤테로환", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬" 등은 그 치환기, 모이어티 또는 기의 수소 원자(들) 또는 헤테로원자 전자(들)이 선택적으로 상이한 모이어티(들) 또는 기(들)로 대체되었거나, 또는 이들 치환기, 모이어티 또는 기 중 하나를 포함하는 지환족 탄소 사슬이 그 사슬의 탄소 원자(들)의 상이한 모이어티(들) 또는 기(들)로의 대체에 의해 방해받는, 본원에서 정의된 또는 개시된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 또는 다른 치환기, 모이어티 또는 기를 나타낸다. 일부 측면으로, 알켄 작용기는 알킬 치환기의 두 개의 인접한 sp³ 탄소 원자를 대체하며, 단 알킬 모이어티의 라디칼 탄소는 대체되지 않아서, 선택적으로 치환된 알킬이 불포화된 알킬 치환기가 된다.

[0083] 전술한 치환기, 모이어티, 또는 기 중 임의의 하나에서 수소(들) 또는 헤테로원자 전자(들)를 대체하는 선택적 치환기는 독립적으로 C₆-C₂₄ 아릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, 하이드록실, C₁-C₂₀ 알콕시, C₆-C₂₄ 아릴옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, C₁-C₂₀ 플루오로알콕시, 및 -NH₂ 및 일-, 이-, 및 삼-치환된 아미노 기를 포함하는 아미노 및 이것들의 보호된 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, -X, -OR', -SR', -NH₂, -N(R')(R^{op}), -N(R^{op})₃, =NR', -CX₃, -CN, -NO₂, -NR'C(=O)H, -NR'C(=O)R^{op}, -NR'C(=O)R^{op}, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R')(R^{op}), -S(=O)₂R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')R^{op}, -S(=O)₂OR', -S(=O)R^{op}, -OP(=O)(OR')(OR^{op}), -OP(OH)₃, -P(=O)(OR')(OR^{op}), -PO₃H₂, -C(=O)R', -C(=S)R^{op}, -CO₂R', -C(=S)OR^{op}, -C(=O)SR', -C(=S)SR', -C(=S)NH₂, -C(=S)N(R')(R^{op})₂, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')N(R')R^{op}, 및 이것들의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의 X는 독립적으로 할로젠: -F, -Cl, -Br, 및 -I로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각각의 R^{op}는 독립적으로 C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 알케닐, C₂-C₂₀ 알키닐, C₆-C₂₄ 아릴, C₃-C₂₄ 헤테로사이클릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, 보호기, 및 전구약물 모이어티로 이루어지는 군으로부터 선택되거나 또는 R^{op} 중 두 개는 그것들이 부착되는 헤테로원자와 함께 C₃-C₂₄ 헤테로사이클릴을 한정하고; R'는 수소 또는 R^{op}이고, 여기서 R^{op}는 일부 측면으로 C₁-C₂₀ 알킬, C₆-C₂₄ 아릴, C₃-C₂₄ 헤테로사이클릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, 및 보호기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0084] 일부 측면으로, 존재하는 선택적 치환기는 -X, -OH, -OR^{op}, -SH, -SR^{op}, -NH₂, -NH(R^{op}), -NR'(R^{op})₂, -N(R^{op})₃, =NH, =NR^{op}, -CX₃, -CN, -NO₂, -NR'C(=O)H, NR'C(=O)R^{op}, -CO₂H, -C(=O)H, -C(=O)R^{op}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NR'R^{op}, -S(=O)₂R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')(R^{op}), -S(=O)₂OR', -S(=O)R^{op}, -C(=S)R^{op}, -C(=S)NH₂, -C(=S)N(R')R^{op}, -C(=NR')N(R^{op})₂, 및 이것들의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 각각

의 X는 독립적으로 -F 및 -Cl로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R^{op}는 전형적으로 C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, 및 보호기로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R'는 독립적으로 전형적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, 및 독립적으로 R^{op}로부터 선택된 보호기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0085] 다른 측면으로, 존재하는 선택적 치환기는 -X, -R^{op}, -OH, -OR^{op}, -NH₂, -NH(R^{op}), -N(R^{op})₂, -N(R^{op})₃, -CX₃, -NO₂, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R^{op}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{op}, -C(=O)N(R^{op})₂, -CO₂H, -CO₂R^{op}, -C(=O)H, -C(=O)R^{op}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(R^{op}), -C(=O)N(R^{op})₂, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')NH(R^{op}), -C(=NR')N(R^{op})₂, 보호기 및 이것들의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의 X는 -F이고; R^{op}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴 및 보호기로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R'는 수소, C₁-C₆ 알킬 및 독립적으로 R^{op}로부터 선택된 보호기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0086] 이들 측면 중 일부에서, 존재하는 선택적 알킬 치환기는 -NH₂, -NH(R^{op}), -N(R^{op})₂, -N(R^{op})₃, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')NH(R^{op}), 및 -C(=NR')N(R^{op})₂로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 R' 및 R^{op}는 상기 R' 또는 R^{op} 기 중 임의의 하나에 대하여 정의된 바와 같다. 이들 측면 중 다른 측면으로, R' 및/또는 R^{op} 치환기는 그것들이 부착되는 질소 원자와 함께 R^{op}가 독립적으로 수소 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택될 때와 같이 염기 단위(BU)의 염기 작용기를 제공한다. 상기 기술된 알킬렌, 카르보사이클릴, 카르보사이클로, 아릴, 아릴렌, 헤테로알킬, 헤테로알킬렌, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴렌 기는 유사하게 치환되거나 치환되지 않는다.

[0087] 본원에서 사용되는 "선택적으로 치환된 헤테로원자"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 헤테로원자가 추가로 치환 또는 변형되지 않거나 또는, 한정하는 것은 아니지만, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬 및 (헤테로)아릴알킬-을 포함하는, 일가 탄소 원자를 가진 상기 언급된 모이어티 중 임의의 하나에 의해 치환되거나 또는 한 개 또는 두 개의 옥소 (=O) 치환기로의 치환에 의해 산화되는, 작용기 또는 다른 유기 모이어티 내 헤테로원자를 나타낸다. 다른 측면으로, "선택적으로 치환된 헤테로원자"는 그 헤테로원자의 전자가 상기 언급된 치환기 중 임의의 하나에 의해 대체되는 헤테로아릴의 방향족 골격 질소 원자를 나타낸다. 이들 두 측면을 모두 포함하는 경우, 질소 헤테로원자는 때때로 선택적으로 치환된 N/NH로서 언급된다.

[0088] 그러므로, 이들 측면 중 임의의 측면에 대하여, 존재하는 질소 원자의 선택적 치환기는 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 알케닐, C₂-C₂₀ 알킬닐, C₆-C₂₄ 아릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, (C₆-C₂₄ 아릴)-C₁-C₂₀ 알킬-, 및 (C₅-C₂₄ 헤테로아릴)-C₁-C₂₀ 알킬-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 용어들은 본원에서 정의된 것과 같다. 다른 측면으로, 존재하는 지루스 원자의 선택적 치환기는 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알킬닐, C₆-C₂₄ 아릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, (C₆-C₂₄ 아릴)-C₁-C₁₂ 알킬-, 및 (C₅-C₂₄ 헤테로아릴)-C₁-C₁₂ 알킬-로 이루어지는 군으로부터, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알킬닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₈ 알킬-, 및 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₈ 알킬-로 이루어지는 군으로부터, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₆ 알킬-, 및 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₆ 알킬-로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0089] 일부 측면으로, 존재하는 선택적 치환기는 알킬 또는 알킬렌 모이어티, 기 또는 치환기의 비환형 탄소 사슬에서 그것에 부착된 탄소 원자 및 수소 원자를 대체하여 C₃-C₁₂ 헤테로알킬 또는 C₃-C₁₂ 헤테로알킬렌을 제공하고 상기 목적을 위해 전형적으로 -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, 및 -NHC(=O)O로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 상기 식에서 -NH-는 -NH- 선택적 치환기에 대하여 앞서 기술된 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의한 그것의 수소 원자의 대

체에 의한 선택적으로 치환된 헤테로원자 모이어티이다.

[0090] 다른 측면으로, 발명의 구체예들에 의해 기술된 것과 같이, 자기-회생 스페이서 단위 내의 PAB 또는 PAB-타입 자기-회생 스페이서 단위의 가변 기 J/J' 는 선택적으로 치환된 $-NH-$ 이고, 질소 원자는 선택적으로 치환된 질소 원자로 구성된 자기-회생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 자기-회생을 허용하기 위하여 링커 단위의 $W-J$ 결합의 절단시에 그것의 질소 고립쌍 전자의 국지화를 적합하게 보유하는 치환기로의 그것의 수소 원자의 대체에 의해 치환된다. 또 다른 측면으로, 발명의 구체예들에 의해 기술된 것과 같이, 글루쿠로니드 단위의 W' 와 Y 사이의 글리코시드 결합의 가변 기 E' 는 선택적으로 치환된 $-NH-$ 모이어티이고, 질소 원자는 치환될 때, 글리코시드 결합의 절단시 그 글루쿠로니드 단위의 자기-회생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 자기-회생을 허용하고 절단이 그 결합의 자발적인 가수분해와 효과적으로 경합하도록 글리코시다제 절단에 대한 인식 부위를 제공하기 위하여 글리코시드 결합에 참여하는 그것의 질소 고립쌍 전자의 국지화를 적합하게 보유하는 치환기에 의해 대체된 그것에 부착된 수소 원자를 가진다. 글루쿠로니드 단위에서, 링커 단위 (LU)의 나머지에 대한 부착 부위인 J' 는 $-O-$, $-S-$ 또는 선택적으로 치환된 NH 이고, LU의 나머지에 대한 결합은 정상적인 생리 조건 하에서 또는 표적화된 비정상 세포 내에서 또는 근접한 곳에서 효소적 또는 비효소적 절단의 영향을 받지 않는다.

[0091] 본원에서 사용되는 "O-결합된 모이어티"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, O-결합된 모이어티의 산소 원자를 통해 직접적으로 마쿠쉬 구조 또는 그것과 관련된 다른 유기 모이어티에 부착된 모이어티, 기 또는 치환기를 나타낸다. 일가 O-결합된 모이어티는 전형적으로 $-OH$, $-OC(=O)R^b$ (아실옥시)이며, 여기서 R^b 는 $-H$, 선택적으로 치환된 포화된 C_1-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 불포화된 C_3-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{20} 사이클로알킬이고, 사이클로알킬 모이어티는 포화된 또는 부분적으로 불포화된, 선택적으로 치환된 C_3-C_{20} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_6-C_{24} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_{24} 헤테로사이클릴이거나, 또는 R^b 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 페닐이고, 일가 O-결합된 모이어티는 추가로, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬옥시 (즉, C_1-C_{12} 지방족 에테르)이며, 여기서 알킬 모이어티는 포화된 에테르 기, 또는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티가 선택적으로 치환되는 C_6-C_{10} 아릴옥시 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴옥시인 에테르기를 포함한다.

[0092] 다른 측면으로, 일가 O-결합된 모이어티는 선택적으로 치환된 페녹시, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬옥시 (즉, C_1-C_8 지방족 에테르) 및 $-OC(=O)R^b$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 일가 모이어티이고, 여기서 R^b 는 선택적으로 치환된, 전형적으로 포화된, 또는 불포화된 C_3-C_8 알킬인 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0093] 또 다른 측면으로, O-결합된 모이어티는 $-OH$, 및 포화된 C_1-C_6 알킬 에테르, 불포화된 C_3-C_6 알킬 에테르, 선택적으로 치환된, 및 $-OC(=O)R^b$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 일가 모이어티이고, 여기서 R^b 는 전형적으로, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 포화된 알킬, C_3-C_6 불포화된 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 페닐이거나, 또는 $-OH$ 및/또는 페닐을 배제하는 그 군으로부터 선택되거나, 또는 R^b 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 포화된 알킬, C_3-C_6 불포화된 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택된 일가 모이어티, 또는 O-결합된 모이어티는 포화된 C_1-C_6 알킬 에테르, 불포화된 C_3-C_6 알킬 에테르로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환되지 않은 O-결합된 치환기이고, 여기서 R^b 는 치환되지 않은 포화된 C_1-C_6 알킬 또는 불포화된 C_3-C_6 알킬이다.

[0094] 다른 예시의 O-결합된 치환기는 본원에서 개시된 카바메이트 및 카보네이트에 대한 정의에 의해 제공되며 여기서 치환기의 카바메이트 또는 카보네이트 작용기의 단일 결합된 산소 원자는 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티에 결합된다.

[0095] 다른 측면으로, 탄소에 대한 O-결합된 모이어티는 2가이고, X 및 Y 모두가 부착되는 탄소를 가진 스피로 고리 시스템을 형성하기 위해 $=O$ 및 $-X-(CH_2)_n-Y$ 를 포함하며, 여기서 X 및 Y 는 독립적으로 S 및 O 이고 첨자 n 는 2 또는 3이다.

- [0096] 본원에서 사용되는 "할로젠"은 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고 전형적으로 -F 또는 -Cl이다.
- [0097] 본원에서 사용되는 "보호기"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 원자 또는 그것이 부착되는 작용기가 원치않는 반응에 참여하는 것을 방지하거나 또는 그 능력을 실질적으로 감소시키는 모이어티를 나타낸다. 원자 또는 작용기에 대한 전형적인 보호기는 Greene (1999), "Protective groups in 유기 synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience에서 제공된다. 산소, 황 및 질소와 같은 헤테로원자에 대한 보호기는 때때로 친전자성 화합물과의 원치않는 반응을 최소화하거나 방지하는데 사용된다. 다른 때에, 보호기는 비보호된 헤테로원자의 친핵성도 및/또는 염기도를 감소시키거나 제거하는데 사용된다. 보호된 산소의 비-제한적 예는 -OR^{PR}에 의해 제공되며, 여기서 R^{PR}는 하이드록실에 대한 보호기이고, 하이드록실은 전형적으로 에스테르 (예컨대, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 벤조에이트)로서 보호된다. 하이드록실에 대한 다른 보호기는 유기 금속 시약 또는 다른 고도로 염기성인 시약의 친핵성도의 방해를 방지하며, 이 목적을 위해 하이드록실은 전형적으로, 제한없이, 알킬 또는 헤테로사이클릴 에테르 (예컨대, 메틸 또는 테트라하이드로피라닐 에테르), 알콕시메틸 에테르 (예컨대, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸 에테르), 선택적으로 치환된 아릴 에테르, 및 실릴 에테르 (예컨대, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS), tert-부틸디메틸실릴 (TBS/TBDMS), 트리이소프로필실릴 (TIPS) 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸실릴 (SEM))을 포함하는 에테르로서 보호된다. 질소 보호기는 -NHR^{PR} 또는 -N(R^{PR})₂에서와 같이 1차 또는 2차 아민에 대한 것들을 포함하며, R^{PR} 중 적어도 하나는 질소 원자 보호기이거나 또는 두 R^{PR}는 함께 질소 원자 보호기를 한정한다.
- [0098] 보호기는 분자 내 어느 곳에서도 원하는 화학적 변형(들)에 영향을 주는데 필요한 반응 조건 하에서 및 원하는 경우 새롭게 형성된 분자의 정제 중에 원치 않는 부반응 및/또는 보호기의 조기 손실을 예방하거나 실질적으로 방지할 수 있을 때 보호하는데 적합하고, 상기 새롭게 형성된 분자의 구조 및 입체화학적 온전성에 해로운 영향을 미치지 않는 조건 하에서 제거될 수 있다. 일부 측면으로, 적합한 보호기는 작용기를 보호하기 위해 앞서 기술된 것이다. 다른 측면으로, 적합한 보호기는 펩타이드 결합 반응에 사용된 보호기이다. 예컨대, 비환형 또는 환형 염기 기의 염기 질소 원자에 적합한 보호기는 산-불안정 카바메이트 보호기, 예컨대 t-부틸옥시카르보닐 (BOC)이다.
- [0099] 본원에서 사용되는 "에스테르"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 에스테르 작용기를 정의하기 위해 -C(=O)-O-의 구조를 가진 치환기, 모이어티 또는 기를 나타내며, 여기서 상기 구조의 카르보닐 탄소 원자는 또 다른 헤테로원자에 직접적으로 연결되지 않지만 수소 또는 이와 관련된 유기 모이어티의 또 다른 탄소 원자에 직접 연결되고, 1가 산소 원자는 상이한 탄소 원자에서 동일한 유기 모이어티에 부착되어 락톤을 제공하거나 또는 몇몇 다른 유기 모이어티에 부착된다. 전형적으로, 에스테르 작용기 외에도 에스테르는 작용기의 어느 한 단부에서 각각 1 내지 50개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 20개의 탄소 원자 또는 보다 전형적으로 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 독립적으로 선택된 헤테로원자 (예컨대, O, S, N, P, Si, 하지만 일반적으로는 O, S 및 N), 전형적으로는 0 내지 2개의 이러한 헤테로원자를 함유한 유기 모이어티를 포함하거나 그것으로 이루어진다.
- [0100] 에스테르가 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기일 때, 그 치환기는 때때로 아실옥시로서 언급되는 예시의 1가 O-결합된 모이어티인 에스테르의 일가 산소 원자를 통해 구조 또는 다른 유기 모이어티에 결합된다. 이러한 경우에, 에스테르 작용기의 카르보닐 탄소에 부착된 유기 모이어티는 전형적으로 C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 알케닐, C₂-C₂₀ 알키닐, C₆-C₂₄ 아릴, C₅-C₂₄ 헤테로아릴, C₃-C₂₄ 헤테로사이클릴 또는, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가지는 이것들 중 임의의 하나의 치환된 유도체, 보다 전형적으로 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴 또는, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가지는 이것들 중 임의의 하나의 치환된 유도체이거나 또는 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 또는 페닐 또는, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가지는 이것들 중 임의의 하나의 치환된 유도체이고, 여기서 각각의 독립적으로 선택된 치환기는 선택적 알킬 치환기에 대해 본원에서 정의된 것과 같거나, 또는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬 또는 치환되지 않은 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0101] 예시의 에스테르는 예를 들면 및 제한 없이, 아세테이트, 프로피오네이트, 이소프로피오네이트, 이소부티레이트, 부티레이트, 발레레이트, 이소발레레이트, 카프로에이트, 이소카프로에이트, 헥사노에이트, 헵

타노에이트, 옥타노에이트, 페닐아세테이트 에스테르 및 벤조에이트 에스테르이거나 또는 R^b 가 아실옥시 0-결합된 모이어티에 대하여 정의된 바와 같은 $-OC(=O)R^b$ 의 구조를 가지며 전형적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 3-메틸-프로프-1-일, 2,2-디메틸-프로프-1-일, 프로프-2-엔-1-일, 및 비닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0102]

본원에서 사용되는 "에테르"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 카르보닐 모이어티(들)에 결합되지 않은 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 $-O-$ (즉, 옥시) 모이어티를 포함하는 또는 함유하는 유기 모이어티, 기 또는 치환기를 나타내며, 두 개의 $-O-$ 모이어티는 서로 바로 인접하지 않는다 (즉, 직접적으로 부착되지 않는다). 전형적으로, 에테르는 유기 모이어티가 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대하여 기술된 바와 같거나 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알케닐 기에 대하여 본원에서 기술된 바와 같은 $-O-$ 유기 모이어티의 식을 함유한다. 에테르가 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 나열될 때, 에테르 작용기의 산소는 마쿠쉬 식 또는 그것과 관련된 다른 유기 모이어티에 부착되고 때때로 예시의 0-결합된 치환기인 "알콕시" 기로서 지정된다. 일부 측면으로, 알콕시 치환기는 1, 2, 3 또는 4개, 전형적으로 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알콕시 또는 C_1-C_{12} 알콕시이고, 다른 측면으로 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_6 알콕시이며, 여기서 각각의 독립적으로 선택된 치환기는 선택적 알킬 치환기에 대해 본원에서 정의된 것과 같고, 또 다른 측면으로 에테르 0-결합된 치환기는 치환되지 않은, 포화된 C_1-C_4 알콕시 또는 치환되지 않은, 불포화된 C_3-C_4 알콕시, 예컨대, 예를 들어 제한 없이, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소-프로폭시, 부톡시 및 알릴옥시 (즉, $-OCH_2CH=CH_2$)이다.

[0103]

본원에서 사용되는 "아미드"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 다른 헤테로원자가 카르보닐 탄소에 직접적으로 부착되지 않는 $R-C(=O)N(R^c)-$ 또는 $-C(=O)N(R^c)_2$ 의 구조를 가진 선택적으로 치환된 작용기를 가진 모이어티를 나타내며 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, 보호기 또는 유기 모이어티이고 R은 수소 또는 유기 모이어티이며, 독립적으로 선택된 유기 모이어티는 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대해 본원에 기술된 바와 같거나 또는 선택적으로 치환된 알킬 기 또는 선택적으로 치환된 알케닐 기에 대하여 본원에 기술된 바와 같다. 아미드가 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 나열될 때, 아미드 작용기의 아미드 질소 원자 또는 카르보닐 탄소 원자는 상기 구조 또는 다른 유기 모이어티에 결합된다. 아미드 질소 원자를 통해 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티에 결합된 아미드는 예시의 N-결합된 모이어티이다. 아미드는 전형적으로 1차 또는 2차 아민을 함유하는 분자를 이용하여 산 할로젠화물, 예컨대 산 클로라이드를 응축시켜 제조된다. 대안적으로, 때때로 카르복실산-함유 분자의 활성화된 에스테르를 통해 진행되는 펩타이드 합성의 분야에 널리 공지된 아미드 결합 반응이 사용된다. 펩타이드 결합 방법을 통한 아미드 결합의 제조의 예는 Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" *Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443에서 제공된다. 활성화된 카르복실산의 제조에 사용된 시약은 Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" *Tet.* (2004) 60: 2447-2476에서 제공된다.

[0104]

본원에서 사용되는 "카보네이트"는 카보네이트 작용기를 정의하는 구조 $-O-C(=O)-O-$ 를 가진 작용기를 함유하는 치환기, 모이어티 또는 기를 의미한다. 전형적으로, 본원에서 사용되는 카보네이트 기는 $-O-C(=O)-O-$ 구조의 한 단부에 결합된 유기 모이어티로 구성되며, 유기 모이어티는 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대해 본원에서 기술된 것과 같고, 그러므로 산소 라디칼이 또 다른 독립적으로 선택된 유기 모이어티에 결합된 유기 모이어티- $O-C(=O)-O-$ 의 식을 가진다. 카보네이트가 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로 나열될 때, 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대하여 앞서 기술되거나 또는 선택적으로 치환된 알킬 기 또는 선택적으로 치환된 알케닐에 대하여 본원에서 기술된 바와 같이 카보네이트 작용기의 1가, 단일 결합된 산소 원자 중 하나가 상기 구조 또는 유기 모이어티에 부착되고 다른 것은 또 다른 유기 모이어티의 탄소 원자에 결합된다. 이러한 경우에, 카보네이트는 예시의 0-결합된 모이어티이다.

[0105]

본원에서 사용되는 "카바메이트"는 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 또는 $-O-C(=O)N(R^c)_2$, 또는 $-O-C(=O)NH$ (선택적으로 치환된 알킬) 또는 $-O-C(=O)N$ (선택적으로 치환된 알킬) $_2$ 에 의해 표시된 선택적으로 치환된 카바메이트 작용기 구조를

함유하는 치환기, 모이어티 또는 기를 의미하며 여기서 선택적으로 치환된 알킬(들)은 예시의 카바메이트 작용기 치환기이고, 여기서 각각의 R^c 및 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되며, 독립적으로 선택된 R^c 는 수소, 보호기 또는 유기 모이어티이고, 유기 모이어티는 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대하여 본원에서 기술된 바와 같거나 또는 선택적으로 치환된 알킬 기 또는 선택적으로 치환된 알케닐에 대하여 본원에서 기술된 바와 같다. 카바메이트 기가 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 에 의해 표시되는 선택적으로 치환된 카바메이트 작용기 구조를 함유할 때, 그러한 카바메이트 기는 추가적으로, 독립적으로 R^c 로부터 선택된 유기 모이어티로 구성되고, 상기 다른 유기 모이어티는 에스테르 작용기에 결합된 유기 모이어티에 대해 본원에서 기술된 것과 같으며, $-O-C(=O)N(R^c)-$ 구조에 결합되고, 결과적으로 얻어진 구조는 유기 모이어티- $O-C(=O)N(R^c)-$ 또는 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 유기 모이어티의 식을 가진다. 카바메이트가 마쿠쉬 구조 또는 이와 관련된 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로 나열될 때, 카바메이트 작용기의 일가, 단일 결합된 산소 원자 (O-결합된) 또는 1가 질소 원자 (N-결합된)는 그것과 화합되는 마쿠쉬 식에 부착된다. 카바메이트 치환기의 결합은 명확하게 언급되거나 (N- 또는 O-결합된) 이 치환기가 언급되는 맥락에서 암시적이다. 본원에서 기술된 O-결합된 카바메이트는 예시의 1가 O-결합된 모이어티이고, 본원에서 기술된 N-결합된 카바메이트는 예시의 N-결합된 모이어티이다.

[0106] 본원에서 사용되는 "항체"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 온전한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체), 및 항원 결합을 가지는 항체 단편을 나타내며, 단 탈글리코실화되거나 적어도 부분적으로 서열 돌연변이 및/또는 글리코실화 패턴에 의해 서로 다를 수 있는, 항체 또는 이것의 단편, 또는 이러한 종의 집합으로서 다수의 항체 또는 이것의 단편은 필요한 수의 사차화된 약물-링커 모이어티에 대한 공유 부착을 위해 필요한 수의 항체 또는 이것의 단편 상의 부위를 가진다. 온전한 항체의 고유한 형태는 테트라머이고 면역글로불린 사슬의 두 개의 동일한 쌍으로 이루어지며, 각각의 쌍은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는다. 각 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 (VL 및 VH)은 함께 항원에의 결합에 주로 기여한다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"이라고도 불리는 세 개의 초가변 영역에 의해 중단되는 프레임워크 영역으로 이루어진다. 불변 영역은 면역 시스템에 의해 인식되고 이것과 상호작용할 수 있다 (예컨대, Janeway et al., (2001), "Immunol. Biology, 5th ed.", Garland Publishing, New York). 항체는 임의의 유형 (예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 분류 (예컨대, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂) 또는 하위분류의 것일 수 있지만, 전형적으로 온전한 IgG₁ 또는 이것의 단편이다. 항체는 임의의 적합한 종으로부터 유래될 수 있다. 일부 측면으로, 항체는 인간 또는 쥐과 기원이거나 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 항체 또는 항원 결합할 수 있는 이것의 항체 단편은 본 발명의 리간드 약물 콘주게이트에 상응하거나 리간드 단위로서 그 안에 통합되며, 리간드 단위는 이들 경우에 때때로 항체 리간드 단위로서 언급되는, 일부 측면으로, 항체 또는 이것의 항원-결합 단편은 약물 링커 화합물의 링커 단위에 대한 부착을 위한 반응성 작용기를 가지며 다른 측면으로는 그 링커 단위에서의 부착을 위한 반응성 작용기를 갖도록 변형된다. 이들 측면은 둘 다 항체의 정의에 포함된다. 예시의 변형은 약물 링커 화합물의 링커 단위의 말레이미드 작용기를 향해 반응성인 유리 시스템인 티올 작용기를 갖는 환원된 항체를 제공하기 위해 항체의 힌지 영역에 사슬간 이황화 결합을 환원시키는 것이다.

[0107] 일부 측면으로, 항체는 비정상 세포인 과증식성 또는 과잉 자극된 포유류 세포 상의 에피토프에 선택적으로 및 특이적으로 결합하며, 에피토프는 표적화되는 것으로 의도하지 않은 정상 세포와 대조적으로 표적화된 비정상 세포에 의해 우선적으로 나타나거나 더 특징적이거나, 또는 전형적으로 비정상 세포에 국한되지 않는, 표적화되는 것으로 의도하지 않은 정상 세포와 대조적으로 비정상 세포 내에서 우선적으로 나타나고 비정상 세포 부근에 특유하고, 또는 비정상 세포와 근접한 곳의 표적화된 정상 세포가 더 특징적이다. 이런 측면들에서, 포유류 세포는 전형적으로 인간 세포이다.

[0108] 본원에서 사용되는 "단클론성 항체"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체, 즉, 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 또는 글리코실화 패턴의 차이를 제외하고 동일한 집단을 포함하는 개개의 항체를 나타낸다. 단클론성 항체 (mAb)는 고도로 특이적이며, 단일 항원성 부위에 대해 지시된다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 얻어지는 것으로 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0109] 본원에서 사용되는 "항체 단편"은 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 온전한 항체의 항원-결합 부위 또는 가변 영역으로 구성된 온전한 항체의 일부를 나타내며 온전한 항체의 동족 항원에 여전히 결합할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단일-사슬

항체 분자, scFv, scFv-Fc, 항체 단편(들)으로부터 형성된 다중특이적 항체 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편(들), 또는 표적 항원 (예컨대, 암 세포 항원, 면역 세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원)에 면역특이적으로 결합하는 상기 중 어느 것의 에피토프-결합 단편을 포함한다.

[0110] 본원에서 사용되는 "세포독성 약물"은 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 과증식 세포, 과활성화 면역 세포 또는 다른 비정상 세포에 대해 항생존 효과를 발휘하는 리간드 약물 콘주게이트로부터 유래된 화합물 또는 대사산물을 나타낸다. 일부 측면으로, 세포독성 약물은 직접 이들 세포에 작용하거나 또는 간접적으로 과증식하는 또는 다른 비정상 세포의 생존 및/또는 성장을 지지하는 비정상 혈관구조에 작용하거나, 또는 세포독성 약물은 침윤하는 과활성화된 면역 세포 내에서 작용한다. 전형적으로, 세포독성 약물의 작용을 받는 비정상 세포는 포유류 세포, 보다 전형적으로 인간 세포이다. 세포독성 약물의 세포독성 활성은 시험관내 세포 모델 시스템에서 암세포의 절반이 세포독성제에 대한 노출에 생존하는 유효 농도, 전형적으로 단위 부피당 몰량인 IC_{50} 값으로서 표시될 수 있다. 그러므로, IC_{50} 값은 모델-의존적이다. 전형적으로, 리간드 약물 콘주게이트에 포함된 세포독성제는 과증식 세포로 구성된 시험관내 세포 모델에서 100 nM 내지 0.1 pM, 보다 전형적으로 약 10 nM 내지 1 pM의 IC_{50} 값을 가질 것이다. 고도로 독성인 세포독성 약물은 전형적으로 이러한 모델에서 약 100 pM 이하의 IC_{50} 값을 가진다. 비록 MDR 표현형을 가진 비정상 세포에서 세포독성 또는 세포성장억제 약물에 대한 내성을 반전시키는 화합물이 정당하게는 세포독성이 아니지만, 이것들은 때때로 세포 사멸에 의존하지 않는 항증식 효과를 나타내지만 과증식 세포, 과자극된 면역 세포 또는 다른 비정상 세포의 세포 분할의 억제에 의해 그것의 효과가 남아 있는 세포독성 약물 또는 세포성장억제 약물로서 포함된다. 콘주게이션되지 않은 유리 약물로서, NAMPTi 화합물은 전형적으로 NAD^+ 고갈의 한계값 양이 세포독성에 필요한 것을 나타내는 급격한 용량 반응 곡선을 나타낸다. 나아가, 최대 세포독성의 경우, 세포내 ATP를 고갈시키기 위하여 NAD^+ 수준이 다시 증가하도록 허용된다면 세포 사멸로부터 벗어날 수 있기 때문에 세포 사멸을 피할 수 없는 양으로 NAMPTi 화합물에 대한 지속적인 노출이 필요할 수 있다.

[0111] 본원에서 사용되는 용어로서 "선택적 결합" 및 "선택적으로 결합하는"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 다수의 다른 항원이 아니라 상응하는 표적화된 항원과 면역학적으로 선택적이고 특이적인 방식으로 결합할 수 있는 리간드 약물 콘주게이트의 표적화 모이어티로서 항체, 이것의 단편, 또는 항체 리간드 단위를 나타낸다. 전형적으로, 항체 또는 이것의 단편은 적어도 약 1×10^{-7} M, 및 바람직하게는 약 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 또는 1×10^{-11} M의 친화도로 표적화된 항원에 결합하고 밀접하게 관련된 항원 이외에 비-특이적 항원 (예컨대, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 그 예정된 항원에 결합하며, 항체 리간드 단위로서 리간드 약물 콘주게이트로 통합될 때 상기 친화도는 실질적으로 유지된다.

[0112] 본원에서 사용되는 용어 "리간드-약물 콘주게이트"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 방출될 때 NAMPTi 화합물을 방출하는 표적화제, 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위에 상응하는 또는 그것을 통합하는 리간드 (L) 단위로 구성되는 화합물, 또는 이러한 화합물의 집합체를 나타내며, 여기서 리간드 약물 콘주게이트의 리간드 단위를 표적화하는 것은 그것의 동족 표적화된 모이어티 및 링커 단위 (LU)에 선택적으로 결합하는 것으로, 그것은 L과 D^+ 를 상호연결시킨다. 일부 경우에, 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 집합체는 리간드 약물 콘주게이트 조성물로서 언급되고 이때 개별적인 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 주로 각각의 리간드 단위에 결합된 사차화된 NAMPT 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 수 및/또는 사차화된 NAMPT 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티가 결합되는 곳인 리간드 단위 상의 위치에 의해 상이하다. 다른 경우에, 용어 리간드 약물 콘주게이트는 조성물의 개별적인 구성원 (즉, 리간드 약물 콘주게이트 화합물)에 대해 적용된다. 콘주게이션이 몰 과잉량의 약물 링커 화합물을 사용하는 완전히 환원된 사슬간 항체 이황화물로부터의 시스템인 티올에 대한 것일 때, 그렇게 얻어진 항체 약물 콘주게이트 조성물은 전형적으로 많은 콘주게이트 화합물이 8의 약물 링커 로딩을 가지며 그로써 조성물이 소량의 또는 무시할 수 있을 정도의 양의 저로딩된 종을 함유할 수 있는 항체 약물 콘주게이트 화합물의 균일한 또는 거의 균일한 집합체를 가진다.

[0113] 본원에서 사용되는 "표적화제"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 표적화된 모이어티에 대해 선택적으로 결합할 수 있고 리간드 단위로서 리간드 약물 콘주게이트에 통합될 때, 또는 리간드 약물 콘주게이트의 리간드 단위가 구조상 표적화제에 상응하거나 표적화제의 구조에 통합되어서, 리간드 단위가 콘주게이트의 표적화 모이어티가 되는 능력을 실질적으로 보유하는 작용제를 나타낸다. 일부 측면으로 표적화제는 비정상 세포의 특

징이거나 정상 세포와 비교하여 높은 복사물 수로 존재하는 접근 가능한 항원에 면역학적으로 선택적인 및 특이적인 방식으로 결합할 수 있는 항체 또는 이것의 단편 또는 주변 환경에 대해 특별한 접근 가능한 항원이고, 유리 약물의 등물량의 투여와 전형적으로 관련된 부작용의 횟수 및/또는 심각성을 감소시키는 정도로 발견되며, 이때 이들 세포는 원하는 치료 지수를 제공할 것으로 예상된다. 다른 측면으로, 표적화제는 비정상 세포 또는 다른 원치 않는 세포의 특징인, 또는 그것들에 더 많이 풍부한 접근 가능한 수용체에, 또는 비정상 세포가 발견되는 주변 환경의 세포들에 특별한 접근 가능한 수용체에 선택적으로 결합하는 수용체 리간드이다. 전형적으로, 표적화제는 비정상 포유류 세포의 표적화된 모이어티, 보다 전형적으로 비정상 인간 세포의 표적화된 모이어티에 면역학적으로 선택적이고 특이적인 방식으로 결합하는 본원에서 정의된 것과 같은 항체이다.

[0114] 본원에서 정의되는 바 "표적화된 모이어티"는 리간드 약물 콘주게이트의 표적화제 또는 표적화 모이어티에 의해 특이적으로 인식될 수 있는 모이어티로, 표적화제에 상응하는 또는 그것을 통합하는 리간드 단위이다. 일부 측면으로, 표적화된 모이어티는 비정상 세포상에, 비정상 세포 내에, 또는 비정상 세포의 근접한 곳에 존재하며 표적화되는 것으로 의도되지 않은 정상 세포와 비교하여, 또는 비정상 세포가 전형적으로 존재하지 않는 그러한 세포의 환경과 비교하여 더 큰 풍부성 또는 복사물 수로 그런 세포에서 전형적으로 존재한다. 표적화된 모이어티 풍부성의 그 차이는 전형적으로, 유리 NAMPT 억제제 화합물의 등물량의 투여와 관련된 부작용의 횟수 또는 중증도의 감소를 제공하기 위하여 충분한 정도여야 하고, 이것은 원하는 치료 지수를 제공할 것으로 예상된다.

[0115] 일부 측면으로, 표적화된 모이어티는 항체에 의해 면역학적으로 선택적이고 특이적인 방식으로 결합하기에 접근 가능한 항원이고, 리간드 약물 콘주게이트 조성물 또는 이것의 화합물 중의 항체 리간드 단위로서 통합되는 또는 그것에 상응하는 예시의 표적화제이다. 다른 측면으로, 표적화 모이어티는 세포외부에서 접근 가능한 세포막 수용체에 대한 리간드의 그것으로, 수용체 리간드에 대해 구조적으로 통합하는 또는 상응하는 리간드 약물 콘주게이트 또는 이것의 화합물의 리간드 단위에 의해 제공된 동족 표적화 모이어티의 결합시 내부화될 수 있거나, 또는 세포 표면 수용체가 결합에 후속하여 리간드 약물 콘주게이트 화합물을 통과시킬 수 있거나 그것의 수성을 용이하게 할 수 있다. 일부 측면으로, 표적화된 모이어티는 비정상 포유류 세포 상에 또는 그러한 비정상 세포의 환경의 특징적인 포유류 세포 상에 존재한다. 일부 측면으로, 표적화된 모이어티는 비정상 포유류 세포의 항원, 보다 전형적으로 비정상 인간 세포의 표적화된 모이어티이다.

[0116] 본원에서 사용되는 "표적 세포", "표적화된 세포" 등은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그것에 대한 리간드 약물 콘주게이트가 그 세포의 증식 또는 다른 원치 않는 활성을 억제하기 위하여 상호작용하도록 설계되는 의도된 세포이다. 일부 측면으로, 표적화된 세포는 과증식 세포 또는 과활성화된 면역 세포로, 예시적인 비정상 세포들이다. 전형적으로, 이들 비정상 세포는 포유류 세포이고 보다 전형적으로는 인간 세포이다. 다른 측면으로, 표적화된 세포는 가까운 세포에 대한 리간드 약물 콘주게이트의 작용이 비정상 세포에 대해 의도된 효과를 나타내도록 비정상 세포와 근접한 곳에 있다. 예를 들어, 가까운 세포는 종양의 비정상적인 혈관구조의 특징적인 상피 세포일 수 있다. 그런 혈관 세포의 리간드 약물 콘주게이트 조성물 또는 이것의 화합물에 의한 표적화는 이들 세포에 대해 세포독성 또는 세포성장억제 효과를 나타낼 것이고, 이것은 종양의 비정상 세포 가까이로의 영양소 전달의 억제를 초래하는 것으로 여겨진다. 이러한 억제는 간접적으로 비정상 세포에 대해 세포독성 또는 세포성장억제 효과를 가지며 또한 그것의 사차화된 세포독성 약물 페이로드, 예컨대 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위를 이들 세포와 근접한 곳에 방출함으로써 가까운 비정상 세포에 대해 직접적인 세포독성 또는 세포성장억제 효과를 나타낸다.

[0117] 본원에서 사용되는 용어로서 "항원"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 콘주게이션되지 않은 항체 또는 이것의 항원 결합 단편에 의해 항체 약물 콘주게이트 화합물에 특이적으로 결합할 수 있는 모이어티이고, 콘주게이션되지 않은 항체를 통합하는 또는 구조상 그것에 상응하는 항체 리간드 단위로 구성된다. 일부 측면으로, 항원은 우선적으로 세포외부에서 접근 가능한 세포 표면 단백질, 당단백질, 또는 탄수화물, 전형적으로 비정상 세포 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 의해 나타난 단백질 또는 당단백질이다. 일부 경우에, 항원을 나타내는 비정상 세포는 포유류의, 암세포를 포함한, 과증식 세포이다. 다른 경우에, 항원을 나타내는 비정상 세포는 포유류의 과활성화된 면역 세포이다. 다른 측면으로, 사차화된 NAMPT 약물 단위를 포함하여, 사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 약물 단위를 가지는 항체 약물 콘주게이트 화합물의 항체 리간드 단위에 의해 특이적으로 결합될 항원은 비정상 세포가 없을 때 정상 세포가 전형적으로 만나게 되는 환경과 대조적으로 포유류에서 과증식 세포 또는 과활성화된 면역 세포의 특별한 환경에 존재한다. 또 다른 측면으로, 세포 표면 항원은 사차화된 NAMPT 약물 단위를 포함하여, 사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 약물 단위를 가지는 항체 약물 콘주게이트 조성물의 콘주게이트 화합물에 의한 선택적 결합시 내부화될 수 있다. 내부화에 후속하여, 조성물의 항체 약물 콘주게이트 화합물의 링커 단위의 세포내 프로세싱은 그것의 사차화된 약

물 단위를 비-사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 화합물로서 방출하며, 그 방출은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위의 방출을 포함한다. 사차화된 NAMPT 약물 단위에 세포 표면 접근 가능한 과증식 세포와 관련된 항원의 예로는 제한 없이 CD19, CD70, CD30, 및 CD33을 포함한다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어로서 "항체 약물 콘주게이트"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 콘주게이트의 표적화 모이어티가 항체의 표적화 모이어티인 리간드 약물 콘주게이트를 나타내고, 이때 항체는 개재하는 링커 단위를 통하여, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)와 공유적으로 회합되는 항체 리간드 단위의 형태이다. 일부 측면으로, 용어는 단백질 서열과 관련하여 실질적으로 동일한 항체 리간드 단위를 갖지만, 분포를 특징으로 한, 각각의 콘주게이트 화합물에 대해 사차화된 약물 링커 모이어티의 가변 로딩 및/또는 부착된 사차화된 약물 단위의 가변적인 위치를 가지는 (예를 들어 다수의 그런 화합물에서 임의의 두 개의 항체 약물 콘주게이트 화합물의 사차화된 NAMPT 약물 단위의 수는 동일하지만 리간드 단위의 형태로 표적화체에 부착되는 그것들의 부착 부위의 위치는 상이함) 또는 그렇지 않으면 리간드 단위와 관련하여 실질적으로 동일한 구조를 가지는 콘주게이트 화합물의 집합체 (즉, 집단 또는 다수)를 나타내며, 표적화체가 단클론성 항체인 때 그런 경우 항체 리간드 단위로 전방향으로 운반된 표적화체의 펩타이드 서열의 글리코실화 및 돌연변이 차이의 변화를 허용하고, 표적화체로서 다클론성 항체에 대해 정상적으로 예상된 글리코실화 패턴 및 단백질 서열의 다른 차이를 허용한다. 이들 측면에서, 항체 약물 콘주게이트는 약물 링커 모이어티의 링커 단위 내의 분지화의 존재 또는 부재에 따라, 각각 항체 약물 콘주게이트 조성물의 콘주게이트 화합물의 항체 리간드 단위당 평균의 사차화된 약물 링커 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위 로딩에 의해 기술된다. 본원에서 기술된 방법으로부터 얻어진 항체 약물 콘주게이트 조성물은 $Ab-(L_R-L_0-D^+)_p$ 의 일반식을 가지며, 식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고, D^+ 는 사차화된 NAMPT 약물 단위이며, 첨자 p는 링커 단위(들)를 통해 항체 리간드 단위에 연결된 사차화된 약물 링커 모이어티 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 평균 수이고, L_R-L_0 는 링커 단위(들)를 한정하며, 여기서 L_R 은 일차 링커이고, 구성요소가 항체 약물 콘주게이트의 링커 단위에 존재하기 위해 필요하기 때문에 이렇게 명명되며, L_0 는 존재하며 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위의 방출을 이루기 위해 효소적 (예컨대, 프로테아제 또는 글리코시다제) 작용 또는 비효소적 작용 (예컨대, 저산소성 조건 하에서의 환원 또는 더 낮은 pH에 의한 가수분해)을 받기 쉬운 선택적 이차 링커이다. 일부 측면으로, 그런 절단은 비정상 세포의 환경에서 증강되거나 비정상 세포 상에 존재하는 그것의 동족 항원에 대한 표적화 항체 리간드 단위의 결합시 조성물의 항체 약물 콘주게이트 화합물의 세포 내부화에 후속적으로 일어난다.

[0119] 일부 측면으로 첨자 p는 약 2 내지 약 20, 또는 약 2 내지 약 16, 또는 약 2 내지 약 12, 또는 약 2 내지 약 10의 범위의 수이고, 일부 측면으로 약 2, 약 4, 또는 약 8이다. 조성물의 항체 약물 콘주게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체된 동일한 일반식에 의해 기술되며, 식에서 p'는 2 내지 20, 2 내지 16, 2 내지 12 또는 2 내지 10의 범위의 정수이고 일부 측면으로 2, 4, 또는 8이다. 콘주게이션 반응으로부터의 조제물에서 리간드 단위당 사차화된 NAMPT 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 평균 수는 질량 분광법, ELISA 검정, HIC 및/또는 HPLC와 같은 종래 수단에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 경우에, 다른 약물이 로딩된 리간드 약물 콘주게이트 조성물에서 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 집합체로부터의 특정 값인 (즉, p는 본질적으로 p'가 됨) 균질한 리간드-약물 콘주게이트의 분리, 정제, 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 이루어질 수 있다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어로서 "리간드 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그것의 동족 표적화된 모이어티에 선택적으로 결합할 수 있고 표적화체의 구조를 포함하거나 그에 상응하는 리간드 약물 콘주게이트 조성물 또는 화합물의 표적화 모이어티를 나타낸다. 리간드 단위 (L)는 제한 없이, 수용체 리간드, 세포 표면 항원에 대한 항체, 및 운반체 기질로부터의 것들을 포함한다. 일부 측면으로, 리간드 약물 콘주게이트 조성물의 콘주게이트 화합물에 의해 결합된 수용체, 항원 또는 운반체는 부작용의 횡수 및/또는 중증도의 감소를 실현시키기 위해 정상 세포와 대조적으로 정상 세포에서 더 큰 풍부성으로 존재하고, 이것은 원하는 치료 지수를 이룰 것으로 예상된다. 다른 측면으로, 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물에 의해 결합될 수용체, 항원 또는 운반체는 가까운 비정상 세포를 방출된 NAMPTi 화합물에 선택적으로 노출시키기 위하여, 비정상 세포 부위로부터 멀리 있는 정상 세포와 대조적으로 비정상 세포와 근접한 곳에 있는 정상 세포에서 더 큰 풍부성으로 존재한다. 항체 리간드 단위를 포함하는, 리간드 단위의 다양한 측면은 발명의 구체예에 의하여 추가로 기술된다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어로서 "링커 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 사차화된 NAMPT 약물

단위 (D^+)와 리간드 단위 (L) 사이에 개재하는 및 그것들에 공유 부착된 리간드 약물 콘쥬게이트의 유기 모이어티를 나타내고 상기 용어는 본원에서 정의된 것과 같다. 링커 단위 (LU)는 그 단위의 필요한 구성요소인 일차 링커 (L_R), 및 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티 내에서 L_R 와 D^+ 사이에, 또는 D^+ 와, L_R 로 전환될 수 있고 따라서 때때로 L_R 의 전구체로서 기술되는, 약물 링커 화합물의 L_R' 사이에 존재하고 개재하는 선택적 이차 링커 (L_0)로 구성된다. 일부 측면으로, L_R 은 석신이미드 (M^2) 또는 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티로 구성되며 때때로 추가로 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 링커 단위 내에 염기 단위 (아크릴성 또는 환형)를 포함하며, 다른 측면으로 일차 링커는 약물 링커 화합물 중의 말레이미드 (M^1) 모이어티로 구성되며 때때로 리간드 약물 콘쥬게이트의 L_R 에 대한 전구체일 수 있음을 표시하기 위하여 L_R' 로서 표시되고 추가로 보호된 형태 또는 양자화된 형태의 염기 단위 (아크릴성 또는 환형)를 포함한다.

[0122] 본원에서 기술된 약물 링커 화합물이 때때로 말레이미드 (M^1) 모이어티로 구성되기 때문에, 나중에 리간드 단위로 전환되는 표적화제의 부착은 표적화제의 반응성 티올 작용기를 통하여 이러한 약물 링커 화합물에 대해, 그 반응성 티올 작용기로부터 M^1 의 말레이미드 고리 시스템으로의 황 원자의 마이클 첨가 (Michael addition)에 의하여 일어난다. 표적화제가 항체인 때, 반응성 티올은 일부 측면으로 이황화 결합 환원 및/또는 천연 항체 아미노산 잔기의 다른 화학적 변형으로부터 얻어지는 항체의 시스템인 티올에 의해 및/또는 유전자 조작을 통한 도입에 의해 제공된다. 그 첨가의 결과로서, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 링커 단위는 티오-치환된 석신이미드 고리 시스템을 가지는 석신이미드 (M^2) 모이어티를 함유한다. 자기-안정화 링커 (L_{SS})의 일부로서 (이때에 리간드 약물 콘쥬게이트 내의 L_R 은 L_{SS} 임) 아크릴 또는 환형 염기 단위의 존재로 인한 제어된 조건 하에서의 그 고리 시스템의 후속되는 가수분해는, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 자기-안정화된 링커 (L_S)의 구성요소인 석신산-아מיד (M^3) 모이어티를 초래한다. 그 결과로서, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 중의 L_{SS} 는 L_R 로서의 L_{SS} 가 L_S 가 되도록 가수분해된다. 그 가수분해는, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 석신이미드 고리 시스템에 적절하게 근접한 염기 단위 (BU)의 양자화 상태로 인해 제어 가능하다. 만약 염기 단위가 L_R 에 존재하지 않는다면, 석신이미드 모이어티의 가수분해는 여전히 일어날 수 있지만, 그렇게 제어할 수 없는 방식으로 일어날 수 있다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어로서 "일차 링커"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 링커 단위 (LU)의 필요한 구성요소를 나타내고, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 본 발명의 리간드 약물 콘쥬게이트 및 약물 링커 화합물에 대해서는 일부 측면으로 자기-안정화 (L_{SS}) 링커이거나 또는 리간드 약물 콘쥬게이트에 대해서는 자기-안정화된 (L_S) 링커이다. 약물 링커 화합물 또는 리간드 약물 콘쥬게이트에서 L_{SS} 일차 링커는 각각 말레이미드 (M^1) 또는 석신이미드 (M^2) 모이어티에 의해 특징지어지는 한편, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물에서 L_S 일차 링커는 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티에 의해 특징지어진다. 본 발명의 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커는 또한 각각 M^1 또는 M^2 의 말레이미드 또는 석신이미드 고리 시스템의 이미드 질소, 또는 M^3 의 아마이드 질소에 결합된 C_1 - C_{12} 알킬렌 모이어티에 의해 특징지어지며, 여기서 알킬렌 모이어티는 일부 측면으로 아크릴 염기 단위에 의해 치환되고 선택적 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있고 또는 다른 측면으로 환형 염기 단위를 통합하고 선택적으로 치환된다. L_{SS} 일차 링커를 갖는 약물 링커 화합물은 전형적으로 일반식 $L_{SS}-L_0-D^+$ 로서 표시되는 한편 L_{SS} 일차 링커를 갖는 리간드 약물 콘쥬게이트는 전형적으로 일반식 $L-(L_S-L_0-D^+)_p$ 로서 표시되며, 여기서 p 는 앞서 본원에서 정의된 것과 같다.

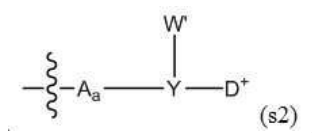
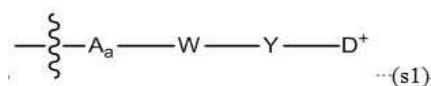
[0124] 본원에서 사용되는 바 "이차 링커"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 링커 단위 (LU)의 유기 모이어티를 나타내며, 여기서 이차 링커 (L_0)는 사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 약물 단위, 예컨대 사차화된 NAMPT 약물 단위와, 일부 측면으로 약물 링커 화합물의 또는 리간드 약물 콘쥬게이트의 자기-안정화 (L_{SS}) 링커 이거산, 또는 L_{SS} 의 가수분해시 리간드 약물 콘쥬게이트의 자기-안정화된 (L_S) 링커인 일차 링커 (L_R)에 존재하며

이것들을 상호연결시키는 그 단위의 선택적 구성요소이다. 전형적으로, L_R 은 두 개의 링커 단위 구성요소 사이에 공유된 헤테로원자 또는 작용기를 통해 L_0 에 부착되고 여기서 L_0 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 갖는 자기-회생 스페이서 단위 (Y), 및 펩타이드 절단 가능한 단위로 구성된다. 이러한 측면들에서, W, Y 및 D^+ 는 $-W-Y-D^+$ 에 의해 표시되는 바와 같이 선형 형태로 배열되고, 이때 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 D^+ 에 결합된 Y는 PAB 또는 PAB-타입 자기-회생 스페이서 단위이다. 다른 측면으로, L_0 는 글루쿠로니드 단위로 구성되며, 여기서 PAB 또는 PAB-타입 자기-회생 모이어티를 갖는 자기-회생 스페이서 단위는 글리코시드의 절단 가능한 결합을 통해 탄수화물 모이어티 (Su)에 부착되고, 여기서 Su를 Y에 부착시키는 탄수화물 모이어티 및 글리코시드의 헤테로원자 (E')는 W'로서 언급됨으로써 W', Y 및 D^+ 는 $-Y(W')-D^+$ 에 의해 표시되는 바와 같은 직교 구성형태(orthogonal configuration)로 배열되며, 여기서 Y는 W'에 결합되고 D^+ 는 PAB 또는 PAB-타입 자기-회생 스페이서 단위이다.

[0125] 이러한 측면들 중 어느 하나에서, 이차 링커는 추가로 제1 선택적 스트레처 단위 (A), 및/또는 분지화 단위 (B)로 구성될 수 있고, 여기서 LU는 하나 이상의 사차화된 약물 단위에 부착된다. 존재하는 경우, 일부 측면으로 L_{SS} 또는 L_S 인 제1 선택적 스트레처 단위는, 선택적으로 그것의 존재 또는 부재에 따라 B의 중개를 통해, 또는 선택적으로 L_R 의 구성요소인 제2 선택적 스트레처 단위인 A_0 에 의해 이차 링커의 $-W-Y-$ 또는 $-Y(W')-$ 를 통해, 이차 링커의 나머지에 L_R 을 연결시키고, 상기에서 W 또는 W'에 공유 부착된 Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 갖는 자기-회생 스페이서 단위이다.

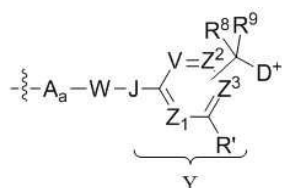
[0126] 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W 또는 글루쿠로니드 단위의 W'가 자기-회생 스페이서 단위에 부착되기 때문에, W/W'에 대한 효소적 작용은 자기-회생 스페이서 단위의 단편화를 초래하며 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출이 수반된다. 자기-회생 스페이서 단위의 그 단편화는 본원에서 기술되는 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로부터 D^+ 의 1,4- 또는 1,6-제거에 의해 일어난다.

[0127] 단지 하나의 사차화된 NAMPT 약물 단위가 LU에 부착될 때 예시되는 바와 같이, 링커 단위에서 D^+ 에 결합된 이차 링커 (L_0)는 전형적으로 구조식 s1 또는 구조식 s2에 의해 표시되며:

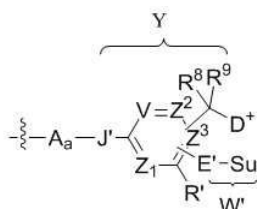


[0130] 식에서 가변 기들은 본원에서 정의된 것과 같다. 구조식 s1에서, Y는 본원에서 기술되는 자기-회생 스페이서 단위 (Y)이고, 이것의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 D^+ 에 결합되며 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이다. 구조식 s2에서, Y는 본원에서 기술되는 자기-회생 스페이서 단위 (Y)이고, 이것의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 글루쿠로니드 단위 및 D^+ 의 W'로 치환되며, 리간드 약물 콘쥬게이트에서 리간드 단위 (L)에 결합된 L_R 을 가진 $-L_R-A_a-$ 로 추가로 치환되거나, 또는 약물 링커 화합물에서 $L_R'-A_a-$ 로 추가로 치환된다.

[0131] 전형적으로, 첨자 a가 0 또는 1인 구조식 s1을 가진 이차 링커는



[0133] 첨자 a가 0 또는 1인 구조식 s2를 가진 이차 링커는



[0134] ...에 의해 표시되며,

[0135] 식에서 J/J' , V , Z^1 , Z^2 , Z^3 , R' , R^8 및 R^9 는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위에 대해 구체예에서 정의된 것과 같고, E' 및 Su 는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 대해 구체예에서 정의된 것과 같으며, 구조식 s1의 이차 링커에서 중심 (헤테로)아릴렌 상의 A_a-W-J' - 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 치환기는 서로에 대해 오르토 또는 파라 위치에 있거나, 또는 구조식 s2의 이차 링커에서 중심 (헤테로)아릴렌 상의 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 치환기는 서로에 대해 오르토 또는 파라 위치에 있다.

[0136] 본원에서 사용되는 바 "말레이미드 모이어티"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그것이 리간드 약물 콘쥬게이트의 L_R/L_{SS} 에 대한 전구체일 수 있음을 나타내기 위해, 때때로 L_R 로서 표시되는, 약물 링커 화합물의 일차 링커의 구성요소이고, 일부 측면으로, 때때로 L_{SS} 로서 표시되는 자기-안정화 링커이다. 말레이미드 모이어티 (M^1)는 티오-치환된 석신이미드 (M^2) 모이어티를 제공하기 위하여 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자에 의해 마이클 첨가 (즉, 1,4-콘쥬게이트 첨가)에 참여할 수 있고, 여기서 티오 치환기는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물에서 본원에서 기술된 것과 같은 표적화제의 구조를 통합하거나 그에 상응하는 리간드 단위이다. 약물 링커 화합물의 M^1 모이어티는 일차 링커의 나머지에, 그것의 이미드 질소를 통해 부착된다. 이미드 질소 외에, M^1 모이어티는 전형적으로 치환되지 않지만, 그것의 말레이미드 고리 시스템의 환형 이중 결합에서 비대칭적으로 치환될 수 있다. 이러한 치환은 말레이미드 고리 시스템의 덜 방해된 또는 더 많이 전자적으로 결핍된 (더 우세한 기여도에 따라) 이중 결합 탄소 원자로의 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 위치화학적으로 바람직한 콘쥬게이트 첨가를 초래할 수 있다. 그 콘쥬게이트 첨가는 표적화제에 의해 제공된 티올 작용기로부터 황 원자를 통해 리간드 단위에 의해 티오-치환된 석신이미드 (M^2) 모이어티를 초래한다. M^1 의 이미드 질소의 치환기이고 L_R 을 링커 단위의 나머지에 부착시키는 약물 링커 화합물의 L_R 의 구성요소는 A_R 이고, 이것은 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이 필요한 스트레처 단위이다.

[0137] 본원에서 사용되는 바 "석신이미드 모이어티"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 일차 링커의 한 유형의 구성요소를 나타내며 그것은 결국 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위의 구성요소이고 약물 링커 화합물의 말레이미드 모이어티 (M^1)의 말레이미드 고리 시스템으로의, 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가로부터 발생된다. 그러므로 석신이미드 (M^2) 모이어티는 그것의 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티를 통해 일차 링커의 나머지로 치환된 이미드 질소 원자를 가지는 티오-치환된 석신이미드 고리 시스템으로 구성된다. 일차 링커가 자기-안정화 링커일 때, 그 모이어티는 환형 염기 단위를 포함하거나 또는 다른 곳에서 기술되는 것과 같은 비환형 염기 단위에 의해 치환되고, M^1 전구체 상에 존재할 수 있었던 석신이미드 고리 시스템에서 치환기(들)로 선택적으로 치환된다. 일부 측면으로, 석신이미드 고리 시스템 상의 그런 선택적 치환기들은 존재하지 않으며 다른 측면으로 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티는 제2 선택적 스트레처 단위이고 존재하는 경우 일차 링커의 구성요소인 A_0 에 의해, 이미드 질소 원자에 대한 부착 부위에서 먼 위치에서 치환된다. 결국, C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티는 이차 링커에 직접적으로 또는 A_0 를 통해 간접적으로 공유 부착된다.

[0138] 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 자기-안정화 링커 (L_{SS})에 존재할 때, 비환형 또는 환형 염기 단위의 근접한 존재로 인해 pH에 영향을 받는 티오-치환된 석신이미드 (M^2) 모이어티의 석신이미드 고리 시스템의 가수분해는 티오 치환기에 의한 비대칭성 치환으로 인해 자기-안정화된 링커 (L_S)에 석신산-아미드 (M^3) 모이어티의 위치화학적 이성질체를 제공할 수 있다. 그런 이성질체들의 상대적인 양은 적어도 부분적으로는, M^1 전구체에 존재한 임의의 치환기(들)에 부분적으로 기여할 수 있는, M^2 의 두 카르보닐 탄소의 반응성의 차이로 인한 것일 것이다.

가수분해는 또한 L_R 이 염기 단위를 함유하지 않지만 염기 단위에 의해 제공된 제어된 가수분해와 비교하여 고도로 가변적인 M^2 모이어티를 가질 때 어느 정도 일어날 것으로 예상된다.

[0139] 본원에서 사용되는 바 "석신산-아미드 모이어티"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 리간드 약물 콘쥬게이트 내에서 링커 단위의 자기-안정화된 링커 (L_S)의 구성요소를 나타내며, 때때로 석신산 아미드로서 언급되는 석신산 아미드 헤미-산의 구조를 가지고, L_S 의 또 다른 구성요소에 의해 그것의 아미드 질소가 치환되며, 이때 그 구성요소는 일부 측면으로 환형 염기 단위를 포함하거나 및/또는 A_0 에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는 다른 측면으로 비환형 염기 단위에 의해 치환되거나 및/또는 A_0 에 의해 선택적으로 치환되는, 선택적으로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬렌 모이어티이고, 석신산-아미드 (M^3) 모이어티는 추가로 L-S-에 의해 치환되고, 여기서 L은 표적화제를 포함하는 리간드 단위이며 S는 그 표적화 모이어티로부터의 황 원자이다. 석신산-아미드 (M^3) 모이어티는 염기 단위에 의해 보조된, 가수분해에 의해 카르보닐-질소 결합들 중 하나의 붕괴가 진행된 자기-안정화 일차 링커의 석신이미드 (M^2) 모이어티의 티오-치환된 석신이미드 고리 시스템으로부터 유래된다. 그러므로, 석신산-아미드 모이어티는 유리 카르복실산 작용기를 가지며 그것의 질소 헤테로원자는 일차 링커의 나머지에 부착되고, 그것의 전구체의 가수분해 부위에 따라, 그 카르복실산 또는 아미드 작용기에 대해 알파인 탄소에서 L-S-에 의해 치환된다. 임의의 이론에 얽매이지 않으면서, 상기 언급된 가수분해는, 티오 치환기의 제거를 통해 그것이 표적화 리간드 단위의 콘쥬게이트로부터 조기 손실을 겪을 가능성이 적게, 석신산-아미드 (M^3) 모이어티가 리간드 약물 콘쥬게이트에 링커 단위를 제공하는 결과를 초래하는 것으로 여겨진다.

[0140] 본원에서 사용되는 바 "자기-안정화 링커"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위의 일차 링커의 M^2 -함유 구성요소 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위의 M^1 -함유 구성요소를 나타내며, 그 구성요소는 그것이 리간드 약물 콘쥬게이트에서 L_{SS} 의 M^2 -함유 구성요소에 대한 전구체이고, 계속해서 제어된 가수분해 조건 하에 상응하는 자기-안정화된 링커 (L_S)로의 전환을 겪게 되는 것을 나타내기 위하여 L_{SS} 로서 표시될 수 있다. 그 가수분해는 L_{SS} 의 염기 단위 구성요소에 의해 용이하게 되어서, 처음에 L_{SS} 로 구성된 리간드 약물 콘쥬게이트는 이제 L_S 로 구성되는 그것의 링커 단위 (LU)에 의하여 리간드 단위의 조기 손실에 대해 더 내성이 된다. L_{SS} 모이어티는 그것의 M^1 또는 M^2 모이어티에 더불어, A_R 로 구성되고, 이것은 본원에서 추가로 기술되는 바와 같은 필요한 스트레처 단위이다.

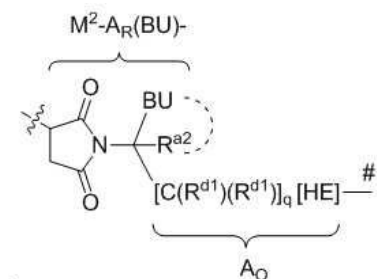
[0141] 본 발명의 맥락에서, 약물 링커 화합물의 L_{SS} 는, 그것이 리간드 약물 콘쥬게이트에서 L_{SS} 의 전구체일 수 있고, 필요한 스트레처 단위 A_R 및 표적화제가 그것을 통해 리간드 단위로서 부착될 말레이미드 (M^1) 모이어티를 함유하는 것을 나타내기 위하여 때때로 L_{SS} 로서 표시된다. 일부 측면으로, A_R 의 C_1 - C_{12} 알킬렌 모이어티는 약물 링커 화합물에서 M^1 의 말레이미드 고리 시스템의 이미드 질소 및 링커 단위의 나머지에 부착되고, 이중 후자는 선택적으로 L_{SS} 의 A_0 를 통해 일어나며, 여기서 A_0 는 C_1 - C_{12} 알킬렌 모이어티의 선택적 치환기이다. 이들 측면 중 일부에서, A_0 는 본원에서 가수분해-증강 (HE) 단위로서 언급되는 선택적으로 치환된 전자 끄는 헤테로원자 또는 작용기로 이루어지거나 구성되고, 일부 측면으로 BU에 더불어, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같은, 자기-안정화된 (L_S) 모이어티에 상응하는 L_{SS} 모이어티의 M^2 모이어티의 가수분해 속도를 증강시킬 수 있다. 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로의 약물 링커 화합물의 통합 후에, L_{SS} 는 이제 리간드 단위에 의해 티오-치환된 석신이미드 (M^2) 모이어티를 함유한다 (즉, 리간드 단위 부착이 의 말레이미드 고리 시스템에 대한 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가를 통해 일어난다).

[0142] 일부 측면으로, 고리화된 염기 단위 (cBU)는 환형 염기 단위 구조가 선택적으로 치환된 스피로 C_4 - C_{12} 헤테로사이클로로서 A_R 에 통합되도록 비환형 염기 단위에 그 단위의 염기 질소에 대한 정식 고리화를 통해 구조적으로 상응한다. 이러한 구조에서 스피로 탄소는 M^1 의 말레이미드 이미드 질소에 부착되고, 따라서 M^2 의 그 질소에도 부착되며, 추가로, 일부 측면으로 가수분해-증강 (HE) 단위인 또는 그것으로 구성된, A_0 를 통해 선택적으로 링커

단위의 나머지에 부착된다. 그 측면으로, 환형 BU는 비환형 염기 단위의 그것과 질적으로 유사한 방식으로 M^2 의 석신이미드 모이어티의, M^3 에 의해 표시된 그것의 상응하는 고리-개방 형태(들)로의 가수분해를 보조하고, 그것은 HE에 의해 또한 증강될 수 있다.

[0143] 일부 측면으로, 때때로 그것이 L_{SS} 의 전구체일 수 있음을 나타내기 위해 L_{SS}' 로서 표시되는, 본 발명에 따르는 리간드 약물 콘쥬게이트의 약물 링커 화합물의 L_{SS} 모이어티는 각각 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 또는 $-M^2-A_R(BU)-A_0-$ 의 일반식에 의해 표시되며, 여기서 $A_R(BU)$ 는 환형 염기 단위를 포함하는 필요한 스트레치 단위 (A_R)이거나 또는 비환형 염기 단위에 의해 치환되고, M^1 및 M^2 는 각각 말레이미드 및 석신이미드 모이어티이며, A_0 는 일부 측면으로 HE로 이루어지거나 구성되는 제2 선택적 스트레치 단위이다.

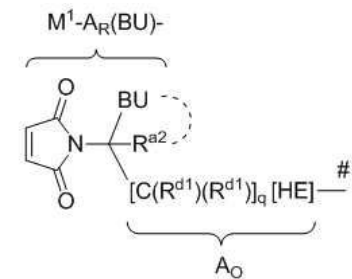
[0144] 일부 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물에 대한 예시의, 그러나 비제한적인 L_{SS} 구조는 다음에 의해 표시되고:



[0145]

[0146] 식에서 파선은 리간드 단위에 대한 공유 부착 부위를 나타내며, 파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 점곡선은 존재하는 BU가 환형 염기 단위인 때 또는 부재하는 BU가 비환형 염기 단위인 때 $[C(R^{d1})(R^{d1})]_q-[HE]$ 모이어티가 L_{SS} 의 A_0 이고, 이때 A_0 는 존재하도록 하는 선택적 고리화를 나타내며, HE는 선택적 가수분해-증강 단위이고, 첨자 q는 0 또는 1 내지 6 범위의 정수이며; 각각의 R^{d1} 은 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{d1} 중 두 개는 그것들이 부착되는 탄소 원자(들)이고 임의의 개재하는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클로를 규정하며 나머지 R^{d1} 은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 이고; R^{a2} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이며, 환형 염기 단위에서 BU 및 가 부착되는 탄소 원자와 함께 골격 이차 또는 삼차 염기 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 스피로 C_4-C_{12} 헤테로사이클로를 규정하여서, 환형 염기 단위는 R^{a2} 가 수소이고 BU가 수소에 의해 대체되는 상응하는 콘쥬게이트와 비교하여 적합한 pH에서 가수분해 속도를 증가시킬 수 있거나, 및/또는 R^{a2} 가 수소이고 BU가 비환형 BU인 상응하는 콘쥬게이트의 가수분해 속도의 증가를, R^{a2} 가 수소이고 BU가 수소에 의해 대체되는 상기 언급된 콘쥬게이트를 능가하는, 실질적으로 유지한다.

[0147] 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 제조에서 중간체로서 전형적으로 사용되는 약물 링커 화합물에 존재하는, 다른 예시의 L_{SS}' 구조는 다음에 의해 표시되며:



[0148]

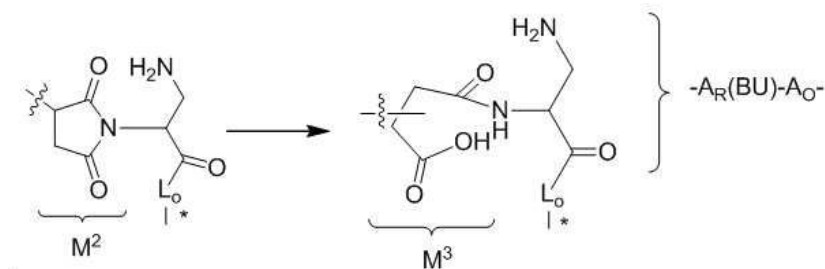
[0149] 식에서 BU 및 다른 가변 기들은 리간드 약물 콘쥬게이트에서 및 그것에 대한 구체예에서의 L_{SS} 구조 및 다른 예

시의 L_{SS} 구조에 대해 상기 정의된 것과 같다. 말레이미드 모이어티로 구성된 자기-안정화 링커 전구체 (L_{SS}')를 가진 약물 링커 화합물이 리간드 약물 콘쥬게이트의 제조에서 사용될 때, 그 L_{SS}' 모이어티는 석신이미드 모이어티를 가진 L_{SS} 모이어티로 전환된다.

[0150] "자기-안정화된 링커"는 LU 구성요소가 표적화 모이어티의 M^1 -함유 모이어티로의 축합 반응을 반전시켜 원래의 M^2 -함유 L_{SS} 모이어티를 제공할 가능성이 더 적은 자기-안정화된 링커 (L_S)의 상응하는 M^3 -모이어티를 제공하기 위하여 제어된 조건 하에서 가수분해를 진행한 리간드 약물 콘쥬게이트의 자기-안정화 링커 (L_{SS})의 M^2 -함유 모이어티로부터 유래된 유기 모이어티이다. M^3 모이어티에 더불어, 자기-안정화된 링커 (L_S)는 환형 염기 단위를 포함하는 A_R 로 구성되거나 또는 비환형 염기 단위에 의해 치환되며 이때 A_R 은 M^3 및 링커 단위의 나머지에 공유 부착되고 여기서 L_S 는 구성요소이다. M^3 모이어티는 리간드 약물 콘쥬게이트의 L_{SS} 의 석신이미드 모이어티 (M^2)의 전환으로부터 얻어지고, 여기서 M^2 모이어티는 약물 링커 화합물의 L_{SS} 모이어티의 M^1 의 말레이미드 고리 시스템에 대한 표적화 모이어티의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가로부터 유발되며, 그 M^2 -유래 모이어티는 M^2 의 상응하는 치환기와 비교하여 티오-치환기의 제거를 위한 감소된 반응성을 가진다. 이런 측면들에서, M^2 -유래 모이어티는 M^2 에 상응하는 석신산-아미드 (M^3) 모이어티의 구조를 가지며 여기서 M^2 는 그것의 석신이미드 고리 시스템의 카르보닐-질소 결합 중 하나의 가수분해가 진행되고, 그것은 그 부착의 결과로서 적절한 근접성으로 인해 BU의 염기 작용기에 의해 보조된다. 그러므로 그 가수분해의 생성물은, L_S 에 대한 M^2 -함유 L_{SS} 전구체의 아미드 질소에 상응하는, 그것의 아미드 질소에서 LU의 나머지로 치환된 카르복실산 작용기 및 아미드 작용기를 가진다. 일부 측면으로, 염기 작용기는 비환형 염기 단위의 일차, 이차 또는 삼차 아민 또는 환형 염기 단위의 일차, 이차 또는 삼차 아민이다. 다른 측면으로, BU의 염기 질소는 구아니디노 모이어티에서와 같이 선택적으로 치환된 염기 작용기의 헤테로원자이다. 어느 하나의 측면으로, 염기 촉매된 가수분해에 대한 BU의 염기 작용기의 반응성은 그 반응성을 증가시키는 염기 질소의 양자화 상태를 감소시킴으로써 pH에 의해 제어된다.

[0151] 그러므로, 자기-안정화된 링커 (L_S)는 전형적으로 환형 염기 단위를 포함하는 A_R 에 공유 결합된 또는 비환형 염기 단위에 의해 치환된 M^3 모이어티의 구조를 가지며, A_R 은 결국, 선택적으로 A_0 를 통해, 이차 링커 L_0 에 공유 결합된다. 그렇게 표시된 방식으로 배열된 그것의 M^3 , A_R , A_0 및 BU 구성요소 및 L_0 를 가진 L_S 는 $M^3-A_R(BU)-A_0-L_0-$ 또는 $M^3-A_R(BU)-A_0-L_0-$ 의 식에 의해 표시되고, 여기서 BU는 어느 한 유형 (환형 또는 비환형)의 염기 단위를 나타낸다.

[0152] BU가 비환형인, M^2 또는 M^3 ; 및 상기 표시된 방식으로 배열된 $A_R(BU)$, A_0 및 L_0 를 가진 L_{SS} 및 L_S 모이어티의 예시의 비제한적인 구조는 제한하는 것은 아니지만 예를 들어 다음에 의해 표시되며:

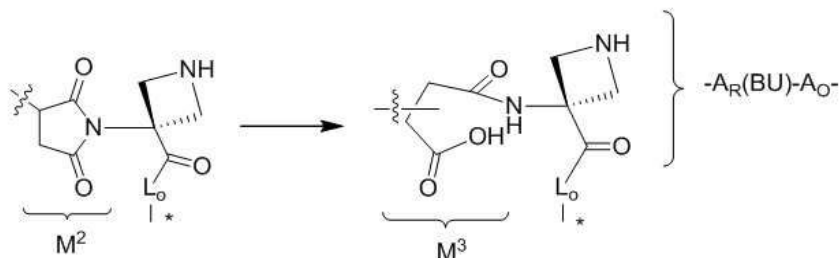


[0153]

[0154] 식에서 표시된 $-CH(CH_2NH_2)C(=O)-$ 모이어티는 $-A_R(BU)-A_0-$ 이고, BU는 비환형 염기 단위이며 이때 A_R 은 각각 M^2 또는 M^3 의 이미드 또는 아미드 질소에 공유 결합되고, 비환형 염기 단위, $-CH_2NH_2$ 에 의해 치환되며, A_0 는 L_0 에 결합

된 [HE]로 이루어지고, [HE]는 $-C(=O)-$ 이다. 이런 예시의 구조는 L_{SS} 의 L_S 로의 전환에서 M^2 의 석신이미드 고리 가수분해로부터 석신이미드 (M^2) 모이어티 또는 석신산-아미드 (M^3) 모이어티를 함유한다.

[0155] BU가 환형 염기 단위로서 A_R 에 통합된, M^2 또는 M^3 및 상기 표시된 방식으로 L_O 에 결합된 $A_R(BU)$ 및 A_O 구성요소를 가진 L_{SS} 및 L_S 모이어티의 예시의 구조는 한정하는 것은 아니지만 예를 들어 다음에 의해 표시되며:



[0156]

[0157] 식에서 이들 $A_R(BU)-A_O$ 모이어티에서, BU는 헤테로사이클로 환형 염기 단위이고, 이것의 구조는 비환형 염기 단위의 염기 질소가 적어도 부분적으로는, 비환형 염기 단위가 부착되는 M^2 의 석신이미드 질소에 대해 알파 위치인 탄소 원자에 대해 R^{a2} 를 통해 다시 정식으로 고리화되어 있는 $A_R(BU)$ 모이어티의 비환형 염기 단위의 아미노알킬에 상응한다. 상기 L_{SS} 및 L_S 구조의 각각에서 파선은 상응하는 약물 링커 화합물에서 M^1 모이어티의 말레이미드 고리 시스템에 그 황 원자가 마이클 첨가될 때 표적화제의 반응성 티올 작용기로부터 유래된 리간드 단위의 황 원자의 공유 부착 부위를 나타낸다. 상기 구조의 각각에서 별표 (*)는 BU가 환형 또는 비환형인 식 $-M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ 의 $-L_{SS}-L_O-$ 및 $-L_S-L_O-$ 구조에 대한 약물 단위의 공유 부착 부위를 나타낸다. M^2 의 석신이미드 고리 시스템이 그것의 티오 치환기로 인해 비대칭적으로 치환되기 때문에, 이탈된 카르복실산 기에 상대적인 위치가 다른 것으로 본원에서 정의된 석신산-아미드 (M^3) 모이어티의 위치화학적 이성질체가 M^2 가수분해 시 초래될 수 있다. 상기 구조에서, L_O 에 부착된 카르보닐 작용기는 본원에서 정의된 가수분해 인핸서 [HE]를 예시화하며, 여기서 [HE]는 $-A_R(BU)$ 및 L_O 에 공유 부착된 L_{SS} 또는 L_S 의 표시된 A_O 구성요소이다.

[0158] BU가 비환형 또는 환형 염기 단위인 $-M^3-A_R(BU)-$ 모이어티는 자기-안정화된 링커 (L_S) 모이어티의 예시의 구조를 나타내며, 이들 구조가 리간드 단위의 티오 치환기를 제거할 가능성이 적고, 그로써 식 $M^2-A_R(BU)$ 의 상응하는 L_{SS} 모이어티에 비교하여, 그 표적화 모이어티의 조기 손실을 유발하기 때문에 이렇게 명명된다. 이론에 얽매이지 않으면서, 증가된 안정성은 E2 제거를 선호하는 형태에서 더 이상 티오 치환기를 통제하지 않는, M^2 와 비교하여 M^3 에서의 더 큰 형태적 가요성으로부터 유발되는 것으로 여겨진다.

[0159] 본원에서 사용되는 바 "염기 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, L_{SS} 를 포함하는 M^2 모이어티 내의 석신이미드 고리 시스템의 염기 촉매된 가수분해에 참여하는 BU에 의해 상응하는 L_S 모이어티로 전방향으로 운반되는 (즉, 석신이미드 카르보닐-질소 결합 중 하나에 물 분자의 첨가를 촉매하는), 본원에서 기술된 자기-안정화 링커 (L_{SS}) 모이어티 내의 유기 모이어티를 나타낸다. 일부 측면으로, 염기-촉매된 가수분해는 L_{SS} 에 부착된 표적화 리간드 단위에 의해 허용될 수 있는 제어된 조건 하에서 개시된다. 다른 측면으로 염기-촉매된 가수분해는 L_{SS} 로 구성된 약물 링커 화합물이, 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가가 약물 링커 화합물의 L_{SS} M^1 모이어티의 가수분해와 효과적으로 경합하는 표적화제와 접촉될 때 개시된다. 이론에 얽매이지 않으면서, 다음의 측면들은 적합한 염기 단위의 설계를 위한 다양한 고려사항을 기술한다. 한 그러한 측면으로, 비환형 염기 단위의 염기 작용기 및 그것의 M^2 와 관련하여 L_{SS} 에서의 상대적인 위치는 그것의 친전자성을 효과적으로 증가시키고 따라서 물 공격에 대한 민감성을 효과적으로 증가시키는, M^2 의 카르보닐 기에 대하여 BU가 수소

결합하는 능력에 대해 선택된다. 다른 그러한 측면으로, 이들 선택은 친전자성이 BU의 염기 작용기에 대한 수소 결합에 의해 증가된 물 분자가 M^2 카르보닐 기에 대해 지정되도록 이루어진다. 그러한 세 번째 측면으로, 이들 선택은 양자화시 염기 질소가 원치 않는 과잉의 약물 링커 화합물을상쇄하는 것을 필요로 하는 조기 가수분해를 촉진할 정도로 유도성 전자 이끌에 의해 석신이미드 카르보닐의 친전자성을 증가시키지 않도록 이루어진다. 그러한 마지막 측면으로, 이들 기계적 효과의 일부 조합은 L_{SS} 의 L_S 로의 제어된 가수분해를 위한 촉매에 기여한다.

[0160]

전형적으로, 상기 기계론적 측면 중 임의의 측면을 통해 작용할 수 있는 비환형 염기 단위는 1개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 인접한 탄소 원자, 보다 전형적으로 1개의 탄소 원자 또는 2 또는 3개의 인접한 탄소 원자로 구성되며, 여기서 탄소 원자(들)는 비환형 염기 단위의 염기 아미노 작용기를 그것이 부착되는 L_{SS} 의 나머지에 연결시킨다. 그 염기 아민 질소가 석신이미드 (M^2) 모이어티의 가수분해를 보조하기 위하여 그것의 상응하는 고리-개방된 석신산 아미드 (M^3) 모이어티에 대해 필요한 근접한 곳에 있기 위하여, 비환형 염기 단위의 아민-포함 탄소 사슬은 전형적으로 M^2 의 석신이미드 질소에 대한 A_R 의 부착 부위에 관련된 그 모이어티의 알파 탄소에서 L_{SS} 의 A_R 에 (및 그러므로 그것의 상응하는 M^1-A_R 구조의 말레이미드 질소에) 부착된다. 전형적으로, 비환형 염기 단위의 그 알파 탄소는 (S)-입체화학적 구성 또는 L-아미노산의 알파 탄소의 구성에 상응하는 구성을 가진다.

[0161]

앞서 기술된 것과 같이, 비환형 형태의 BU 또는 고리화된 형태의 BU는 전형적으로 L_{SS} 의 M^1 또는 M^2 또는 L_S 의 M^3 에 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티를 통해 연결되고 그 모이어티는 고리화된 염기 단위를 통합하거나 비환형 염기 단위에 의해 치환되고 각각 M^1 또는 M^2 의 말레이미드 또는 석신이미드 질소에 또는 M^3 의 아미드 질소에 결합된다. 일부 측면으로, 환형 염기 단위를 통합하는 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티는 L_0 에 공유 결합되고 전형적으로 A_0 의 에테르, 에스테르, 카보네이트, 우레아, 다이설파이드, 아미드 카바메이트 또는 다른 작용기의 중개를 통해, 보다 전형적으로 에테르, 아미드 또는 카바메이트 작용기를 통해 일어난다. 마찬가지로, 비환형 형태의 BU는 전형적으로 A_0 에 의한 선택적 치환을 포함하는, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티를 통해 L_{SS} 의 M^1 또는 M^2 또는 L_S 의 M^3 에 연결되며, 여기서 알킬렌 모이어티는 M^2 의 석신이미드 고리 시스템의 가수분해에 후속되는 M^1 또는 M^2 의 말레이미드 또는 석신이미드 고리 시스템의 아미노 질소 원자 또는 M^3 의 아미드 질소에 부착되는 C_1-C_{12} 알킬렌 모이어티의 동일한 탄소에서 비환형 염기 단위에 의해 치환된다.

[0162]

일부 측면으로, 환형 염기 단위는 비환형 염기 단위를 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬 (R^{a2})에 정식으로 고리화하고 그것을 비환형 염기 단위의 동일한 알파 탄소에 결합시킴으로써 환형 염기 단위가 BU가 비환형일 때와 같이 A_R 의 치환기이기보다는 A_R 의 구조에 통합되도록 스피로환형 고리 시스템을 형성함으로써 비환형 BU의 구조를 통합한다. 이들 측면으로, 정식 고리화는 비환형 염기 단위의 염기 아민 질소에 대한 것이어서 환형 염기 단위를, 두 알파 치환기의 상대적인 탄소 사슬 길이 및 정식 고리화의 그 안의 부위에 따라 선택적으로 치환되고, 여기서 염기 질소는 이제 염기 골격 헤테로원자인 대칭 또는 비대칭 스피로 C_4-C_{12} 헤테로사이클로로서 제공한다. 그 고리화가 환형 염기 단위에서 비환형 염기 단위의 염기 특성을 실질적으로 보유하기 위하여, 비환형 염기 단위의 염기 질소 원자는, 삼차 아민이 환형 염기 단위의 헤테로사이클로의 사차화된 골격 질소를 초래할 것이기 때문에, 삼차 아민이 아닌 일차 또는 이차 아민의 그것이어야 한다. 비환형 염기 단위의 환형 염기 단위로의 정식 고리화 측면에서, 염기 질소가 L_{SS} 의 L_S 로의 전환에서 M^2 의 M^3 으로의 가수분해를 보조하는 능력을 실질적으로 보유하기 위하여, 이들 일차 링커에서 환형 염기 단위의 결과적으로 얻어진 구조는 전형적으로 3개 이하의, 전형적으로 하나 또는 두 개의 개재하는 탄소 원자가 염기 질소 원자와 A_R 구성요소의 스피로 알파 탄소 사이에 있도록 위치한 염기 질소를 가질 것이다. A_R 로 통합된 환형 염기 단위 및 구성요소로서 그것들을 가지는 L_{SS} 및 L_S 모이어티는 발명의 구체예들에 의해 추가로 기술된다.

[0163]

본원에서 사용되는 바 "가수분해-증강 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 전자 끄는 기 또는 L_{SS} 모이어티의 선택적 치환기인 모이어티 및 그것의 가수분해 산물 L_S 를 나타낸다. 가수분해-증강 [HE] 단위는 존재할 때 A_R 의 치환기이고 그러므로 L_{SS} 의 또 다른 구성요소인 제2 선택적 스트레처 단위 (A_0) 또는 하위단위이고,

여기서 A_R 은 M^2 모이어티의 이미드 질소에 결합되어서, HE의 전자 π 는 효과가 M^3 의 L_S 로의 전환을 위한 그 모이어티의 석신이미드 카르보닐 기의 친전자성을 증가시킬 수 있다. 각각 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 통합하거나 그것들에 의해 치환된 A_R 로, 어느 한 유형의 BU의 유도 및 상기 언급된 효과(들)에 의해 M^3 으로의 가수분해 속도를 증가시키기 위한 M^2 의 카르보닐 기에 대한 HE의 잠재적 효과는, M^1 의 초기 가수분해가 $M^1-A_R(BU)-[HE]-$ 의 구조로 구성된 약물 링커 화합물로부터 리간드 약물 콘쥬게이트를 제조하는 중에 인식할 수 있을 정도로 일어나지 않도록 조정된다. 대신, 제어된 조건 (염기 단위의 양자화를 감소시키기 위하여 pH가 의도적으로 증가될 때와 같이) 하에서 가수분해 (즉, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 $-M^2-A_R(BU)-[HE]-$ 모이어티의 그것의 상응하는 $-M^3-A_R(BU)-[HE]-$ 모이어티로의 전환)를 촉진하기 위한 BU 및 [HE]의 조합 효과는 그것의 M^1 모이어티의 가수분해를 상쇄하기 위하여 지나친 물 과잉량의 약물 링커 화합물이 필요하지 않도록 하는 정도이다. 그러므로, M^2 의 석신이미드 고리 시스템에 부착된 표적화 리간드 단위를 제공하는, M^1 의 말레이미드 고리 시스템으로의 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가는 전형적으로 M^1 가수분해와 효과적으로 경합하는 속도로 일어난다. 이론에 얽매이지 않으면서, 낮은 pH에서, 예를 들어 BU의 염기 아민이 TFA 염의 형태로 있을 때와 같이, 약물 링커 산물에서의 M^1 의 초기 가수분해는 pH가 적절한 완충제를 사용하는 염기 측매에 적합하게 상승될 때보다 훨씬 더 느리고 허용되는 물 과잉량의 약물 링커 화합물은 약물 링커 화합물의 M^1 모이어티로의 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자의 마이클 첨가를 완료하기 위한 또는 거의 완료하기 위한 시간 과정 중에 일어나는 초기 M^1 가수분해의 임의의 손실을 적당하게 상쇄할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0164] 앞서 논의된 것과 같이, 어느 한 유형의 염기 단위에 의한 카르보닐 가수분해의 증강은 그것의 작용기의 염기도 및 M^1/M^2 카르보닐 기와 관련하여 그 염기 작용기의 거리에 좌우된다. 전형적으로, HE 단위는 M^2 , 또는 그것으로부터 유래된 M^3 에 결합되고, 또한 L_{SS} 또는 L_S 의 이차 링커 (L_0)에 대한 공유 부착을 제공하는 A_R 의 단부에 대해 멀리 위치한다. 케톤 이외의 카르보닐-함유 작용기로는 에스테르, 카바메이트, 카보네이트 및 우레아를 들 수 있다. HE가 케톤 이외의 카르보닐-함유 작용기일 때, 그 A_0 는 L_0 로 구성되거나 이루어지고 L_0 와 공유되며, 그 작용기의 카르보닐 모이어티는 전형적으로 A_R 에 결합된다. 일부 측면으로, HE 단위는 M^2 -함유 모이어티의 석신이미드 카르보닐-질소 결합의 가수분해 민감성에 미치는 구별할 수 없는 또는 미미한 효과가 관찰될 수 있도록, 그러나 대신 주로 BU에 의해 구동되도록 A_R 이 또한 공유 결합된 이미드 질소로부터 A_R 내에서 충분히 멀리 떨어져 있을 수 있다.

[0165] 본원에서 사용되는 바 "스트레처 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 표적화 리간드 단위를 약물 단위에 보다 가까이 있는 링커 단위의 다른 개체 구성요소로부터 물리적으로 분리시키는 링커 단위의 일차 또는 이차 링커에서의 유기 모이어티를 나타낸다. 스트레처 단위는, 비록 거기에 BU가 부착되거나 그 안에 통합되지 않는 상응하는 구조가 때때로 A_R 로서 나타나기도 하지만, 이것이 염기 단위를 제공하기 때문에 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커의 필요한 구성요소이다. L_0 의 제1 선택적 스트레처 단위 (A) 및/또는 L_{SS}/L_S 의 제2 선택적 스트레처 단위 (A_0)의 존재는 L_{SS} 일차 링커 부재에 의해 제공된 리간드 단위로부터의 불충분한 입체적 이완이 있을 때, 이런 선택적 스트레처 단위의 하나 또는 둘 다가, NAMPTi 화합물로서 사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 약물 단위의 방출, 예컨대 사차화된 NAMPT 약물 단위의 방출을 위해 리간드 약물 콘쥬게이트의 사차화된 약물 링커 모이어티에서 링커 단위의 효율적인 프로세싱을 허용하도록 필요할 수 있다. 대안적으로, 또는 입체적 이완에 더불어, 이런 선택적 구성요소는 약물 링커 화합물의 제조에서 합성의 용이함을 위해 포함될 수 있다. 제1 또는 제2 선택적 스트레처 단위 (A 또는 A_0)는 각각 독립적으로 단일의 구별되는 단위일 수 있거나 또는 다중 하위단위를 함유할 수 있다. 전형적으로, A 또는 A_0 는 하나의 구별되는 단위이거나 2 내지 4개의 구별되는 하위단위를 가진다. 일부 측면으로 A 또는 A_0 , 또는 이것들 중 하나의 하위단위는 $-L^P(PEG)-$ 의 식을 가지며, 식에서 가변 기들은 상기에서 정의된 것과 같다.

[0166] 일부 측면으로, 약물 링커 화합물의 M^1 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 M^2/M^3 에 대한 공유 부착에

더불어, A_R 은 선택적으로 A_0 를 통해 이차 링커에 결합되고, 여기서 A_0 는, A_R 의 치환기 및 그로써 L_{SS}/L_S 의 구성요소로서, L_{SS} 의 L_S 로의 전환 속도를 개선하기 위한 가수분해-증강 (HE) 단위로서 작용할 수 있으며, 이것은 A_R 에 통합되는 바 환형 염기 단위에 의해 또는 A_R 의 치환기로서의 비환형 염기 단위에 의해 촉매된다. 이들 측면 중 일부 측면으로, A_0 가 부재하는 A_R , 또는 A_0 가 존재하는 A_R-A_0 는 L_0 의 분지화 단위를 통해 이차 링커 (L_0)에 결합되며, 만약 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia, 또는 식 Ib에서 첨자 n 이 2 이상이면, 첨자 b 는 1인 것을 필요로 한다. 다른 측면으로, 첨자 n 이 1이면, 첨자 b 는 0인 것을 필요로 하고, 그 경우 A_R 은 선택적으로 L_{SS} 또는 L_S 의 제2 선택적 스트레처 단위 (A_0)를 통해 이차 링커 (L_0)에 결합되거나, 또는 A_R 또는 A_0 는, 첨자 a 가 1일 때는 L_0 의 제1 선택적 스트레처 단위 (A)를 통해, 첨자 a 가 0이고 구성요소 W , Y 및 D^+ 가 선형으로 배열될 때 (즉, $-W-Y-D^+$ 로서 배열됨) W 를 통해 L_0 에 결합되고, 여기서 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이다. 또 다른 측면으로, A_0 가 부재하는 A_R , 또는 A_0 가 L_{SS} 또는 L_S 에 존재하는 A_R-A_0 는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위의 Y 에 결합되어서, 첨자 a 가 0일 때 W , Y 및 D^+ 가 직교하여 배열되고 (즉, $Y(W')-D^+$ 와 같이 배열됨), 첨자 a 가 1일 때 L_0 의 A 에 결합된다.

[0167] 리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물의 일부 링커 단위는 의 식을 함유하며, 식에서 첨자 a 는 1이고 A , 또는 이것의 하위단위는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia, 또는 식 Ib에서 $-L^P(PEG)-$ 이며, W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는 식 $-L^P(PEG)-Y(W')$ -을 함유하고, 여기서 첨자 a 는 1이며 A , 또는 이것의 하위단위는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia, 또는 식 Ib에서 $-L^P(PEG)-$ 이고, $-Y(W')$ -는 L^P 가 병렬 연결기 단위이며 PEG가 PEG 단위인 글루쿠로니드 단위이다.

[0168] 전형적으로, 첨자 a 가 1일 때, 제1 선택적 스트레처 단위 (A)는 존재하며, 각각 일차 링커의 A_0 의 부재 또는 존재에 따라, 첨자 b 가 0일 때 A 를 A_R 에 또는 제2 선택적 스트레처 단위 (A_0)에 연결시키거나 또는 첨자 b 가 1일 때 한 작용기를 통해 B 에 연결시키며, 이차 링커 내에서 또 다른 작용기를 통해 A 를 W 에 연결시키거나 (이때 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위임), 또는 글루쿠로니드 단위의 Y 에 연결시킨다. 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 일부 측면으로, 첨자 a 는 0이어서, 제1 스트레처 단위가 존재하지 않거나, 또는 첨자 a 는 1이고, 여기서 A 는 A_0 가 부재하는 A_R 에 결합되거나, 또는 A_0 가 존재하는 A_R-A_0 에 결합되거나 또는 B 에 결합되고, 아미드 작용기를 통해 $-Y(W')$ -의 W 또는 Y 에 결합되도록 A 는 α -아미노산, β -아미노산 또는 다른 아민-함유 산 잔기이다. 다른 측면으로, A_0 가 존재하고 가수분해-증강 단위 (HE)로 이루어지거나 구성될 때 A 는 A_R 의 A_0 에 결합된다.

[0169] 본원에서 사용되는 바 "분지화 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 링커 단위 (LU)의 선택적 구성요소인 삼중 기능성 또는 다중 기능성 유기 모이어티를 나타낸다. 분지화 단위 (B)는 단일의 구별되는 단위이거나 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위를 포함하는, 하나 이상의 사차화된 세포독성 또는 세포성장억제 약물 단위, 전형적으로 2, 3 또는 4개가 리간드 약물 콘주게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티의 링커 단위 (LU)에 부착될 때 공유 부착의 필요한 부위를 제공하기 위하여 다중 하위단위로 구성될 수 있다. 식 1, 식 1a, 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트, 또는 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 약물 링커 화합물에서, 분지화 단위의 존재는 B_b 의 첨자가 1일 때 표시되고, 이것은 이들 구조식의 임의의 식에서 첨자 n 이 1보다 클 때 일어난다. 분지화 단위는 2개의 부착된 사차화된 약물 단위를 가지는 이차 링커 단위 (L_0)로 통합되기 위하여 적어도 삼중기능성이다. n 이 1인 측면으로, 첨자 b 가 0일 때 표시되는 것과 같이, 분지화 단위는 존재하지 않는다. LU당 다중 D^+ 단위로 인해 분지화 단위를 갖는 약물 링커 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 식을 함유하는 링커 단위를 가지며, 여기서 첨자 a 는 0 또는 1이고 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는 식 $-B-A_n-Y(W')$ -을 함유하는 링커 단위를 가지며, 식 내에서 $-Y(W')$ 는 글루쿠로니드 단위이다. A 가 식 $-L^P(PEG)-$ 을 함유할 수 있기 때문에, 이런 경우 링커 단위는 첨자 b 가 0일 때 식 $-L_P(PEG)-W-Y-$ 또는 $-L^P(PEG)-Y(W')$ - 또는 첨자 b 가 1일 때 식 $-B-L_P(PEG)-W-Y-$ 또는 $-B-L^P(PEG)-Y(W')$ -를 함유할 수 있다.

[0170] 일부 측면으로, 기능화된 측쇄를 가지는 천연 또는 비천연 아미노산 또는 다른 아민-함유 산 화합물이 분지화

단위 또는 이것의 하위단위로서 작용한다. 일부 측면으로 B는 L- 또는 D-형태의 리신, 글루탐산 또는 아스파르트산 모이어티이고 여기서 엡실론-아미노, 감마-카르복실산 또는 베타-카르복실산 작용기는 각각, 그것들의 아미노 및 카르복실산 말단과 함께, LU의 나머지 내에서 B 및 두 개의 D⁺에 상호연결된다.

[0171] 본원에서 사용되는 바 "절단 가능한 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 링커 단위 내의 반응 부위를 제공하는 유기 모이어티를 나타내며, 여기서 그 부위를 향한 반응성은 과증식성 세포 또는 과자극된 면역 세포와 같은 비정상 세포 내에서 또는 비정상 세포를 둘러싸고 더 크며, 이것은 일부 측면으로 링커 단위의 반응 부위에 대한 작용이 그 링커 단위를 가진 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 방출된 NAMPTi 화합물과 같은 세포독성 또는 세포성장억제 화합물에 대한 비정상 세포의 우선적인 노출을 초래하도록 전형적으로 그 부위에 존재하지 않거나 비정상 세포 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여, 원하는 치료 지수를 제공할 것으로 예상되는, 등물량의 유리 약물의 투여와 전형적으로 연관된 부작용의 감소된 횟수 및/또는 심각성을 초래하기에 충분한 이들 위치에서 더 많은 양의 효소적 또는 비효소적 활성으로 인한 것이다. NAMPTi 화합물의 방출로부터의 노출은 그 절단 가능한 단위를 가진 링커 단위 내의 효소적 또는 비효소적 작용에 의해 개시된다. 발명의 일부 측면으로, 절단 가능한 단위는 그것의 활성 또는 풍부함이 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포 또는 정상 세포와 근접한 곳에 비교하여 과증식, 면역-자극 또는 다른 비정상 세포 내에서 또는 그것을 둘러싸고 더 커서, 유리 약물의 등물량의 투여와 전형적으로 연관된 부작용의 감소된 횟수 및/또는 심각성을 초래하는 효소에 의해 절단 가능한 반응 부위를 함유한다. 발명의 이들 측면 중 일부 측면으로, 절단 가능한 단위는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 I에서 W가 펩타이드 절단 가능한 단위가 되도록 프로테아제에 대한 기질이며, 일부 측면으로 조절 프로테아제에 대한 기질이다. 다른 측면으로, 절단 가능한 단위는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 W를 대체하는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위이고, 여기서 글루쿠로니드 단위는 글리코시다제에 대한 기질이다. 이들 측면 중 어느 한 측면으로, 프로테아제, 또는 글리코시다제는 때때로 표적화된 세포의 세포 내에 위치하고 (즉, 절단 가능한 단위의 반응 부위는 각각 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 펩타이드 결합 또는 글리코시드 결합임), 또는 절단 가능한 단위의 펩타이드 또는 글리코시드 결합이며 세포내 조절 프로테아제, 가수분해효소 또는 글리코시다제에 의해 선택적으로 절단될 수 있다. 이들 측면 중 일부 측면으로, 반응 부위는 혈청 프로테아제, 가수분해 효소, 또는 글리코시다제에 의한 효소적 작용과 비교하여 표적화된 비정상 세포로의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 세포 내부화에 후속하여 효소적으로 작용될 가능성이 더 크다.

[0172] 절단 가능한 결합을 제공하는 작용기는, 예를 들어 제한 없이, 비정상 세포 부위로부터 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 의해 우선적으로 생성된 또는 분비된 프로테아제에 의한 또는 표적화된 세포 내에서 조절 프로테아제에 의한 효소적 절단에 민감한 펩타이드 결합에서와 같이, 아미드 결합을 형성하는 카르복실산 또는 아미노기를 포함한다. 절단 가능한 결합을 제공하는 다른 작용기는 글리코시다제에 대한 기질인 글리코시드 결합을 가진 당 또는 탄수화물에서 발견되고, 그것은 때때로 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에서 우선적으로 생성될 수 있다. 대안적으로, NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위를 방출하기 위해 링커 단위의 프로세싱에 필요한 프로테아제 또는 글리코시다제 효소는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 의해 우선적으로 생성될 필요는 없고, 단 프로세싱 효소는 NAMPTi 화합물로서 D⁺의 조기 방출로부터의 바람직하지 못한 부작용을 유발할 수 있을 정도로 분비되지 않는다. 다른 경우에, 필요한 프로테아제 또는 글리코시다제 효소가 분비될 수 있지만, 약물의 바람직하지 못한 조기 방출을 피하기 위하여, 발명의 일부 측면은 전형적으로 프로세싱 효소가 비정상 세포의 근접한 곳에서 분비되고 비정상 세포에 의해 유발된 비정상 환경에 대한 반응으로 비정상 세포 또는 근접한 정상 세포에 의해 생성되었든 아니든, 그 환경에 국한하여 유지될 것을 필요로 한다. 그 측면으로, 펩타이드 절단 가능한 단위로서의 W 또는 글루쿠로니드 단위의 W'는 자유롭게 순환하는 효소와 대조적으로 비정상 세포의 환경에서 또는 환경 내에서 각각 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 우선적으로 작용받도록 선택된다. 이런 경우에, 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 의도하지 않은 정상 세포 가까이에서 NAMPTi 화합물로서 D⁺를 방출할 가능성이 더 적거나, 세포내부에서 생성되는 정상 세포로 임의의 인식할 수 있을 정도로 내부화되지만 내부화된 리간드 약물 콘주게이트 화합물에 의한 작용을 받도록 의도된 효소를 분비하지 않을 것인데, 그러한 세포가 그 화합물에 의한 유입에 필요한 표적화된 모이어티를 나타내거나 그 표적화된 모이어티의 충분한 복사수를 가질 가능성이 더 적기 때문이다.

[0173] 일부 측면으로, 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 펩타이드 절단 가능한 단위 (W)는 비정상 세포 내에 존재하는 프로테아제 또는 이들 비정상 세포의 환경에 국한된 프로테아제에 대한 기질을 제공하는 아미노산으로 구성되거나 또는 아미노산의 하나 이상의 비순차적 서열로 구성되거나 이루어진다. 그러므로, W는 자기-

회생 스페이스 단위 (Y)의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티에 대한 아미드 결합을 통해 링커 단위에 통합된 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 헵타펩타이드, 옥타펩타이드, 노나펩타이드, 데카펩타이드, 운데카펩타이드 또는 도데카펩타이드 모이어티로 구성되거나 이루어질 수 있고, 여기서 펩타이드 모이어티는 그 프로테아제에 대한 인식 서열을 제공한다. 다른 측면으로, 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 W는 때때로 글루쿠로니드 단위로서 언급되는 $-Y(W')-$ 에 의해 대체되며, 여기서 W'는 글루쿠로니드 단위의 자기-회생 스페이스 단위 (Y)의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티에, 비정상 세포에 의해 우선적으로 생성된, 또는 그것에 대해 그 스페이스 단위 및 탄수화물 모이어티를 가진 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물이 비정상 세포 상의 표적화된 모이어티의 존재로 인해 선택적으로 유입되는 그러한 세포에서 발견되는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')를 통한 글리코시드 결합에 의해 부착된 탄수화물 모이어티 (Su)이다.

[0174] 본원에서 사용되는 바 "스페이스 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 공유 결합된 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위 내의 이차 링커 (L_0)의 구성요소를 나타내며, 일부 측면으로 만약 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 첨자 b가 0이면 제1 선택적 스트레처 단위 (A)에 또는 이들 식 중 임의의 한 식에서 첨자 b가 1이면 분지화 단위 (B)에 또는 A와 B가 부재하면 (즉, 첨자 a 및 b가 둘 다 0이면) 제2 선택적 스트레처 단위 (A_0)에, 또는 이들 다른 링커 단위요소 중 어느 것도 존재하지 않으면 A_R 에 공유 결합된다. 일부 측면으로, Y는 W 및 D^+ 에 공유 결합되고, 여기서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며 Y는 자기 회생할 수 있어서 Y는 자기-회생 스페이스 단위이다. 다른 측면으로, Y는 식 $-Y(W')$ 의 글루쿠로니드 단위의 구성요소이고, 여기서 W'에 결합된 Y는 D^+ 가 W'와 Y 사이의 글리코시드 결합의 절단에 후속하여 NAMPTi 화합물로서 방출되도록 하기 위한 자기-회생 스페이스 단위이다.

[0175] 전형적으로, 한 구성에서 W, Y, 및 D^+ 는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib에서 가 Y에 결합되는 선형으로 배열되고, 여기서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위여서, W에 대한 프로테아제 작용이 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시한다. 전형적으로, 다른 구성에서 리간드 약물 콘쥬게이트가 식 $-Y(W')$ 의 글루쿠로니드 단위를 함유하고, 여기서 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 이차 링커 (L_0) 내의 W는 그 단위에 의해 대체되며, 글루쿠로니드 단위의 W' 및 D^+ 는 Y에 공유 결합되고, Y는 자기-회생 스페이스 단위이며, 결국 Y는 또한 A, B 및/또는 A_0 의 존재 또는 부재에 따라 A, B, A_0 또는 L_R 에 결합되어서, W'는 L_0 의 나머지에 대해 직각을 이룬다. 앞서서와 같이, 글리코시다제 작용은 골격 질소가 더 이상 사차화되지 않은 질소-함유 헤테로아릴로 구성된 유리 세포독성 또는 세포성장억제 약물, 예컨대 NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 방출하기 위하여 Y의 자기 회생이 뒤따른다. 어느 하나의 구성에서, Y는 또한 W/W'의 절단을 간섭할 수도 있을 그 단위로부터의 입체적 상호작용을 피하기 위하여 D^+ 로부터 펩타이드 절단 가능한 단위 또는 글루쿠로니드의 절단 부위를 분리시키는 작용을 할 수 있다.

[0176] 전형적으로, 자기-회생 스페이스 단위는 본원에서 정의된 것과 같은 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 결합된 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되거나 이루어져서 펩타이드 절단 가능한 단위 또는 글루쿠로니드의 효소적 프로세싱이 자기 붕괴를 위해 자기-회생 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 활성화하여 사차화된 NAMPT 약물 단위의 NAMPTi 화합물로서의 방출이 개시된다. 일부 측면으로, 자기-회생 스페이스 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 D^+ 및 W에 펩타이드 절단 가능한 단위로서 프로테아제에 의해 절단 가능한 아미드 (또는 아닐리드) 작용기를 통해 공유 결합되는 반면, 다른 측면으로 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 글루쿠로니드 단위의 D^+ 및 W에 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합을 통해 공유 결합된다.

[0177] 이들 측면의 어느 하나의 측면으로, 사차화된 NAMPT 약물 단위는 자기-회생 스페이스 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티에 그 단위의 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 구성요소의 사차화된 골격 질소 원자를 통해 직접 부착되며, 여기서 구성요소는 니코틴아미드의 피리디닐 모이어티의 생체등배전자체 (bioisostere)에 상응하거나 생체등배전자체이고 사차화된 NAMPT 약물 단위가 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPT 억제제 (NAMPTi) 화합물로서 방출될 때 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 결합성인 NAMPT 동종다imer와 여전히 상호작용할 수 있다. 전형적으로, 그것의 질소 원자가 사차화된 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 구성요소는 NAMPT 헤드 (H_N) 단위의 그것으로, 그 단위는

사차화된 NAMPT 약물 단위가 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 방출될 때 니코틴아미드의 피리딘 헤테로환에 의해 차지된 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있다. 이들 측면 중 일부 측면으로, 사차화된 질소는 일반 구조식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물에서 H_N 을 포함하는 5- 또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 사차화된 질소이다.

[0178] W가 펩타이드 절단 가능한 단위인 상기 측면들 중 임의의 한 측면으로, 자기-희생 스페이서 단위 (Y)의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 및 W에 아마이드 또는 아닐리드 작용기에 의해 부착되고, 그 작용기에 대한 효소적 작용은 NAMPTi 화합물을 제공하기 위한 Y의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 자발적인 자기 붕괴로 인한 D^+ 의 방출을 초래하고, 상기 화합물은 때때로 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 식을 가지며, 여기서 T_N , I_N , DA 및 H_N 은 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 본원에서 정의된 것과 같다. 다른 측면으로, 자기-희생 스페이서 단위 (Y)의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+) 및 글루쿠로니드 단위의 W'에 글리코시드 결합을 통해 부착되어서 그 결합의 효소적 절단이 NAMPTi 화합물을 제공하기 위한 Y의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 자발적인 자기 붕괴로 인한 D^+ 의 방출을 개시하고, 상기 화합물은 때때로 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 식을 가지며, 여기서 H_N , DA, I_N 및 T_N 은 본원에서 정의된 것과 같다. 사차화 부위가 5- 또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리 시스템의 골격 질소 원자인 이들 경우에, D^+ 의 방출은 그 고리 시스템의 방향족화를 초래하여서 그 방출로부터의 NAMPTi 화합물이 골격 질소 원자가 더 이상 사차화되지 않은 5- 또는 6-원 방향족 고리 시스템을 가지는 NAMPTi 헤드 단위를 가지게 된다.

[0179] 본원에서 사용되는 바 "자기 희생 모이어티"는 자기-희생 모이어티가 그 사차화된 약물 단위의 부분적으로 불포화된 질소-함유 헤테로환형 또는 헤테로방향족 구성요소의 사차화된 골격 질소를 통해 D^+ 에 공유 부착되어 있는 스페이서 단위 (Y) 내의 이중기능성 모이어티를 나타내며, 그 구성요소는 니코틴아미드의 피리딘 모이어티에 상응하고 사차화된 NAMPT 약물 단위가 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPT 억제제 (NAMPTi) 화합물로서 방출될 때 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있고, 또한 W가 펩타이드 절단 가능한 단위인 W의 아마노산 잔기에 선택적으로 치환된 헤테로원자 (J)를 통해 공유 결합되거나, 또는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위의 W'의 탄수화물 모이어티 (Su)에 결합된, 선택적으로 치환된 헤테로원자 글리코시드 헤테로원자 (E')에 공유결합되어서, 자기-희생 모이어티는 활성화되지 않는 한 이들 사차화된 약물 링커 구성요소를 정상적으로 안정적인 3부분으로 구성된 분자로 통합시키며, 이러한 J 또는 E'의 치환은 허용되는데, 단 이러한 치환은 활성화시 본원에서 기술된 자기 희생에 필요한 전자 주는 특성과 일치하여야 한다.

[0180] 활성화될 때, W가 펩타이드 절단 가능한 단위 또는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에서 W를 대체하는 W'의 글리코시드 결합인 경우의 W에 대한 공유 결합은 절단되어서 D^+ 가 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 자기 붕괴에 의해 3부분으로 구성된 분자로부터 자발적으로 분리되어 더 이상 사차화된 질소를 갖지 않는 NAMPTi 화합물을 초래하게 된다. 이들 측면의 어느 하나의 측면으로, Y의 자기 붕괴는 일부 경우에 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+) 및 PAB 또는 PAB-타입 모이어티가 D^+ 에 결합되어 있는 자기-희생 스페이서 단위를 가진 링커 단위로 구성된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 세포 내부화 후에 일어난다.

[0181] 일부 측면으로, D^+ 와 Y의 선택적으로 치환된 헤테로원자 J (J는 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 결합됨) 사이에 개재하는 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 구성요소는 $-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $C(R^8)(R^9)-$, $-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $C(R^8)(R^9)-$, $-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $C(R^8)=C(R^9)-$ 또는 $-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $C(R^8)=C(R^9)-$ 의 식을 가지며, 여기서 (헤테로)아릴렌은 선택적으로 치환되고, R^8 및 R^9 는 발명의 구체예들에 의해 기술되는 것과 같으며, 전형적으로 C_6-C_{10} 아릴렌- CH_2- 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌- CH_2- 이고, 식에서 (헤테로)아릴렌은 전자 주는 기로 선택적으로 치환된다.

[0182] 다른 측면으로, 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에서 W를 대체하고 D^+ 와 W'의 선택적으로 치환된 헤테로원자 E' 사이에 개재하는 자기-희생 스페이서 단위 (Y)의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 구성요소는 $-C_6-C_{24}$ 아릴렌-

$C(R^8)(R^9)-$, $-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $C(R^8)(R^9)-$, $-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $C(R^8)=C(R^9)-$ 또는 $-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $C(R^8)=C(R^9)-$ 의 식을 가지며, 식에서 (헤테로)아릴렌은 선택적으로 치환되고, 전형적으로 C_6-C_{10} 아릴렌- CH_2- 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌- CH_2- 이며, 여기서 (헤테로)아릴렌은 전자 끄는 기로 선택적으로 치환되고, 이때 R^8 및 R^9 는 발명의 구체예들에 의해 기술되는 것과 같으며, 개재하는 구성요소의 중심 (헤테로)아릴렌은 또한 글루쿠로니드-기반 링커 단위를 가지는, 약물 링커 화합물의 $-A_a-L_R$ 로, 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 $-A_a-L_R$ 로 치환되고, 그렇지 않으면 선택적으로 치환되며, 여기서 A는 제1 선택적 스트레처 단위이고, 첨자 a는 0 또는 1이며 L_R 은 일차 링커이다. 이들 측면에서 $-A_a-L_R$ 은 E'로부터 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 헤테로원자 (J') 또는 J'로 구성된 작용기를 통해 중심 (헤테로)아릴렌에 결합된다.

[0183] 어느 하나의 측면으로, 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 개재하는 구성요소는 J와 W 사이의 프로테아제 절단 가능한 결합의 절단시 또는 W'의 글리코시다제 절단 가능한 결합의 절단시 D^+ 의 방출이 수반되는 1,4 또는 1,6-제거에 의해 이미노-퀴논 메티드 또는 관련 구조를 형성하기 위해 단편화를 진행할 수 있다. 일부 측면으로, J에, 또는 W' 및 $-A_a-L_R$ 에 결합된 상기 언급된 중심 (헤테로)아릴렌 구성요소를 가지는 자기-희생 스페이서 단위는 선택적으로 치환된 p-아미노벤질 알코올 (PAB) 모이어티, 오르토 또는 파라-아미노벤질아세탈 모이어티, 또는 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체와 같이 PAB 기에 전자적으로 유사한 (즉, PAB-타입) 다른 방향족 화합물의 잔기에 의해 (예컨대, Hay *et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237 참조) 또는 p-아미노벤질 알코올 (PAB) 모이어티의 페닐 기가 헤테로아릴렌에 의해 대체되어 있는 것들에 의해 예시된다.

[0184] 글루쿠로니드 단위에서, W' 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 또는 $-C(R^8)=C(R^9)-D^+$ 가 결합되는 중심 (헤테로)아릴렌은 때때로 전자 끄는 기로 치환되고, 그것은 때때로 글리코시드 절단 속도를 증가시킬 수 있지만, 그 단편화의 강제적인 부산물로서 생성된 퀴논-메티드 중간체의 탈안정화로 인해 자기-희생 모이어티 스페이서 단위의 단편화 속도를 감소시킬 수 있다.

[0185] 이론에 얽매이지 않으면서, 펩타이드 절단 가능한-기반 링커 단위에서 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 중심 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 기의 방향족 탄소는 J에 의해 치환되는데, 이때 J의 전자 주는 헤테로원자는 펩타이드 절단 가능한-기반 링커 단위의 W의 절단 부위에 부착되어서 그 헤테로원자의 전자 주는 능력이 약화된다 (즉, EDG 능력이 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 펩타이드 절단 가능한-기반 링커 단위로의 통합에 의해 차단된다). 헤테로(아릴렌)의 다른 필요한 치환기는 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 부착된 선택적으로 치환된 벤질 탄소이며, 여기서 벤질 탄소는 중심 (헤테로)아릴렌의 또 다른 방향족 탄소 원자에 부착되고, 이때 약화된 전자 주는 헤테로원자를 포함한 방향족 탄소는 인접하거나 (즉, 1,2-관계), 또는 그 다른 방향족 탄소 원자로부터 제거된 2개의 추가적인 위치에 있다 (즉, 1,4-관계).

[0186] 마찬가지로, 글루쿠로니드-기반 링커 단위에서, 그것의 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 중심 (헤테로)아릴렌 기는 W'에 의해 글리코시드 결합을 통해 치환되며, 여기서 그 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')의 전자 주는 능력은 약화된다 (즉, EDG 능력이 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 글루쿠로니드-기반 링커 단위로의 통합에 의해 차단된다). 헤테로(아릴렌)의 다른 필요한 치환기는 (1) 약물 링커 화합물의 식 $-A_a-L_R$ 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 $-A_a-L_R$ 의 링커 단위의 나머지, 이때 링커 단위의 나머지는 중심 (헤테로)아릴렌의 제2 방향족 탄소 원자에 부착되고 (2) 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 부착되는 벤질 탄소, 여기서 벤질 탄소는 중심 (헤테로)아릴렌의 제3 방향족 탄소 원자에 부착되며, 이때 약화된 전자 주는 헤테로원자를 포함한 방향족 탄소는 인접하거나 (즉, 1,2-관계), 또는 그 제3 방향족 탄소 원자로부터 제거된 2개의 추가적인 위치에 있다 (즉, 1,4-관계).

[0187] 어느 한 유형의 링커 단위에서, EDG 헤테로원자가 선택되어서 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W 또는 W를 대체하는 글루쿠로니드 단위의 W'의 절단 부위가 프로세싱될 때, 차단된 헤테로원자의 전자 주는 능력은 복원되고 그로써 $-D^+$ 를 벤질 치환기로부터 NAMPTi 화합물로서 추출하기 위하여 1,4- 또는 1,6-제거를 촉발시킨다. 예시의, 비제한적인 자기-희생 모이어티 및 그런 자기-희생 모이어티를 가지는 자기-희생 스페이서 단위는 발명의 구체예들에 의해 예시된다.

- [0188] 본원에서 사용되는 바 "NAMPTi 화합물"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 동종다이머로서 효소적으로 활성 형태에 존재하는 세포내 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제 (NAMPT)의 억제에 의해 치료 효과를 발휘할 수 있다. NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체는 전형적으로 효소적으로 경합성인 NAMPT 다이머의 두 모노머 사이의 계면의 좁은 터널 (15 X 6 옹스트롬)에 결합하며 이때 모노머의 아미노산 서열은 서로 역평행하게 배열되고, 때때로 주어진 순서로 배열된 4개의 구성요소: NAMPT 헤드 단위 (H_N), 도너-억셉터 단위 (DA), 상호연결 단위 (I_N) 및 꼬리 단위 (T_N)로 나누어진다. 전형적으로, 식 H_N -DA- I_N - T_N 의 NAMPTi 화합물은 H_N^+ 를 포함하는 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 사차화된 골격 질소 원자를 가짐으로써 식 H_N^+ -DA- I_N - T_N 의 사차화된 NAMPT 약물 단위에 통합되거나 그 구조에 상응한다.
- [0189] 발명에 참여하기에 유용한 NAMPTi 화합물로는 다음 문헌: Roulston, A. and Shore, G.C. (2016) "New Strategies to maximize therapeutic opportunities for NAMPT inhibitors in oncology" *Mol. Cell. Oncol.* 3(1): e1052180; Sampath, D. et al. (2015) "Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) as a therapeutic strategy" *Pharmacol Ther.* 151: 16-31; Zak, M. et al. (2015) "Identification of nicotinamide phosphoribosyl-transferase (NAMPT) transferase inhibitors with no evidence of CYP3A4 time-dependent inhibition and improved aqueous solubility" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25: 529-541; Giannetti, A.M. et al. (2014) "Fragment-based identification of amides derived from trans-2-(pyridin-3-yl)cyclopropane carboxylic acid as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" *J. Med. Chem.* 57: 770-792; Christensen, M.K. et al. (2013) "Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitors, design, preparation, and structure-activity relationships" *J. Med. Chem.* 56: 9071-9088; Dragovich, P.S. et al. "Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24: 954-962; Zheng, X. (2013) "Structure-based discovery of novel amide-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" *J. Med. Chem.* 56: 6413-6433; Galli, U. et al. (2013) "Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" *J. Med. Chem.* 56: 6279-6296; Gunzner-Toste, J. et al. (2013) "Discovery of potent and efficacious urea-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors with reduced CYP2C9 inhibition properties" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23: 3531-3538; You, H. et al. (2011) "Design, synthesis and X-ray crystallographic study of NAMPTase inhibitors as anti-cancer agents" *Eur. J. Med. Chem.* 46: 1153-1164; Lockman, J.W. et al. (2010) "Analogues of 4-[(7-bromo-2-methyl-4-oxo-3H-quinazolin-6-yl)methylprop-2-ynylamino]-N-(3-pyridylmethyl)benzamide (CB-30865) as potent inhibitors of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" *J. Med. Chem.* 53: 8734-8746; Colombano, G. et al. "A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized by click chemistry" *J. Med. Chem.* 53: 616-623; Galli, U. et al. (2008) "Synthesis and biological evaluation of isosteric analogues of FK866, an inhibitor of NAD salvage" *Chem Med Chem* 3: 771-779에 기술된 것들을 포함하고, 이것들의 구조는 본원에 참조로 구체적으로 포함된다.
- [0190] 본원에서 사용되는 바 "사차화된 NAMPT 약물 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 사차 질소 원자를 통해 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위에 공유 부착되고 질소 원자가 더 이상 사차화되지 않도록 자기-희생 스페이서 단위의 활성화를 위해 필요한 링커 단위의 효소적 또는 비효소적 작용에 후속하여 NAMPTi 화합물로서 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물로부터 방출되는 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물의 구성요소를 나타낸다.
- [0191] 본원에서 사용되는 바 "NAMPT 헤드 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 적어도 부분적으로, NAMPTi 화합물의 도너 억셉터 단위에 공유 부착되거나 그것을 통합하며 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN)으로의 효소적 전환 전에 니코틴아미드에 의해 정상적으로 차지된 효소적으로 경합성인 NAMPT의 결합 부위와 상호작용할 수 있고 전형적으로, 선택적으로 치환된, C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 C_8 - C_{24} 헤테로사이클릴이며, 이것들은 둘 다 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되고, 이것들의 골격 질소 원자는 일부 측면으로 NAMPTi 화합물을 포함하거나 그것에 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대한 사차화 부위인 NAMPTi 화합물의 구성요소를 나타낸다.

- [0192] NAMPT 헤드 (H_N) 단위가 도너 역셉터 (DA) 단위의 적어도 일부를 통합하는 그런 측면에서, 이러한 통합은 전형적으로 H_N 의 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템에 융합된 5- 또는 6-원 헤테로방향족 또는 부분적으로 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리외(exocyclic) 고리 시스템의 형태를 취하고, 여기서 DA 단위는 H_N -DA 단위를 한정하기 위하여 적어도 부분적으로 그 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 정식으로 고리화된다. 전형적으로, H_N 이 선택적으로 치환된 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템인 그러한 경우에, 그 고리 시스템으로의 DA의 복귀 고리화는 부분적으로 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템의 형태의 H_N -DA 모이어티를 제공한다.
- [0193] 일부 측면으로, H_N 단위는 NAMPT의 한 모노머 상의 Phe 193 및/또는 다른 모노머의 Tyr 18'와, 이들 모노머가 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer를 형성할 때 상호작용할 수 있고, 이때 각각의 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다. 그 상호작용은 전형적으로 이들 두 아미노산 잔기의 하나 또는 둘 다의 방향족 측쇄와의 π - π 오프셋 스택킹 상호작용(offset stacking interaction)에 의해 일어난다. 질소-함유 C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 C_9 - C_{24} 헤테로사이클릴은 전형적으로 정상적인 생리 조건 하에서 약염기성이거나 대전되지 않는 채로 유지된다. 따라서, H_N 단위는 전형적으로 약 -2 내지 약 7의 범위의 pKa를 가지며 본원에 기술된 것과 같은 피리딘 모방물을 포함한다. 이들 및 다른 H_N 단위는 발명의 구체예들에 의해 추가로 기술된다.
- [0194] 본원에서 사용되는 바 "사차화된 NAMPT 헤드 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 적어도 부분적으로 그 화합물의 도너 역셉터 단위에 공유 부착되거나 그것을 통합하고 약물 링커 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 방출될 때 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN)로의 효소적 전환 전에 니코틴아미드에 의해 정상적으로 차지된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 결합 부위와 상호작용할 수 있는 NAMPTi 화합물의 NAMPT 헤드 단위로 전환된다. 일부 측면으로, H_N 또는 H_N -DA의 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자의 사차화는 그 헤테로방향족 고리 시스템의 방향족성이 보유된 H_N^+ 또는 H_N^+ -DA-를 초래한다. 다른 측면으로, 사차화된 NAMPT Heat 단위 (H_N^+)를 초래한 그 사차화는 부분적으로 불포화된 헤테로방향족 고리 시스템을 형성하기 위하여 H_N 의 방향족성을 파괴하지만, 약물 링커 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 방출될 때에는 그 방향족성이 복원된다. 또 다른 측면으로, 피리딘 모방물의 피리딘 모이어티의 약염기성 골격 질소 원자는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 사차화 부위이다.
- [0195] 본원에서 사용되는 바 "피리딘 모방물"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그 단위의 선택적으로 치환된 C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 방향족 또는 불포화된 C_8 - C_{24} 헤테로사이클릴이 약 -2 내지 약 7의 pKa를 가진 골격 방향족 질소 원자를 가지며 7보다 큰 pKa를 가진 다른 질소 원자는 갖지 않고, 그러므로 약 염기성이며, 니코틴아미드의 피리딘 모이어티에 의해 맞물려진 것들을 포함하는 상호작용에 의해 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 니코틴아미드 결합 부위와 상호작용할 수 있는 NAMPT 헤드 단위 (H_N)를 나타낸다. H_N 단위로서 피리딘 모방물은 선택적으로 치환된 및/또는 적절한 경우 선택적으로 치환된 C_5 헤테로아릴 또는 a C_6 헤테로(아릴)에 융합된 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하며, 이때 피리디닐은 그 모이어티의 골격 방향족 탄소 원자에 의해 도너 역셉터 (DA) 단위에 부착되고, 이때 선택적으로 인접한 골격 방향족 탄소 원자에 다시 고리화된다. 이들 및 다른 피리딘 모방물 및 이것들의 관련된 사차화된 NAMPT 약물 단위는 발명의 구체예들에 의해 추가로 기술된다.
- [0196] 일부 측면으로, DA는 선택적으로, DA의 헤테로원자를 통해, 또는 H_N 과 DA 사이에 도입된, 선택적으로 치환된, 산소, 황 또는 질소 헤테로원자를 통해 정식으로 그 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에서, 전형적으로 방향족 6-원 질소-함유 고리 시스템으로 구성된 피리딘 모방물에 다시 고리화된다. 어느 경우든, 그 정식 고리화의 결과로서, 도너 역셉터 (DA) 단위의 적어도 일부는 전형적으로, 선택적으로 치환된, 전체적으로 방향족 6,5-융합된 고리 시스템 또는 부분적으로 방향족 6,6-융합된 고리 시스템을 가지는 H_N -DA를 한정하기 위하여 선택적으로 치환된 5-원 헤테로방향족 고리 시스템 또는 선택적으로 치환된 6-원 비방향족 고리 시스템의 형태로 H_N 에 통합된다. 이들 경우에, 그 정식 고리화를 위해 도입된 선택적으로 치환된 헤테로원자는 -O-, S(=O)₀₋₂ 및 식 -N(R)-의 것들을 포함하고, 식에서 R은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 C_6 - C_{24} 아릴 및 선택

적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴이다. 다른 측면으로, 그 단위는 선택적으로, H_N 과 DA 사이에 도입된 선택적으로 치환된 메틸렌을 통해 그 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에서, 선택적으로 치환된 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 전형적으로 구성되는 피리딘 모방물에 정식으로 다시 고리화된다. 그 정식 고리화는 또한 으로의 의 부분적인 통합을 초래하지만 전형적으로 선택적으로 치환된, 부분적으로 방향족 6,5-융합된 고리 시스템을 전형적으로 갖는 H_N -DA 모이어티를 한정하기 위하여 선택적으로 치환된 비방향족 5-원 고리 시스템의 형태로 통합한다.

[0197] 본원에서 사용되는 바 "NAMPT 도너-억셉터 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 적어도 부분적으로 그 화합물의 NAMPT 헤드 (H_N)단위 또는 D^+ 의 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위에 결합되거나 그 안에 통합되며 또한 상호연결 단위 (I_N)에 결합된 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 구성요소를 나타낸다. 정식 고리화에 의한 상기 통합이 있거나 없는 H_N/H_N^+ 과 DA의 조합은 H_N -DA 또는 H_N^+ -DA의 식에 의해 표시된다. 도너-억셉터 (DA) 단위는 선택적으로 치환된 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기로 구성되고, 여기서 그 작용기의 헤테로원자는 H_N/H_N^+ 에 부착되거나, 또는 DA는 그 작용기로 구성된 유기 모이어티이며, RM 유기 모이어티의 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 공유 결합되고, 일부 측면으로 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기가 부착되는 탄소 원자이다. 이들 측면에서, DA의 헤테로원자 또는 탄소 원자의 부착은 H_N/H_N^+ 를 포함하는 5-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서, 또는 H_N 으로 구성된 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서, 또는 H_N^+ 로 구성되는 6-원 사차화된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 골격 방향족 탄소 원자에 대한 것이다.

[0198] 일부 측면으로, H_N 으로 구성되는 헤테로방향족 고리 시스템의 방향족화는 사차화시에 보유되며, 이때 도너-억셉터 (DA) 단위는 선택적으로, DA의 헤테로원자를 통해 또는 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 도입된 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해, 또는 H_N^+ 로 구성되는 6-원 사차화된 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 H_N/H_N^+ 로 구성되는 어느 하나의 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 정식 고리화된다. 도너-억셉터 (DA) 단위의 정식 고리화가 있는 다른 측면으로, H_N 의 헤테로방향족 고리 시스템의 방향족화는 사차화될 때 파괴된다.

[0199] 어느 하나의 측면으로, 상기 정식 고리화는 전형적으로 선택적으로 치환된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 융합된 6,5- 또는 6,6-고리 시스템을 전형적으로 갖는 H_N -DA 또는 H_N^+ -DA 모이어티를 한정하기 위하여 H_N/H_N^+ 로 구성되는 선택적으로 치환된 6-원 질소-함유 고리 시스템에 대한 것이다. 이들 측면으로, DA의 H_N -DA에 대한 상기 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 DA의 H_N -DA에 대한 상기 선택적 고리화는 전형적으로 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 것이다. DA의 H_N -DA에 대한 정식 고리화의 상기 측면들 중 임의의 것에서, 상기 정식 고리화는 그 고리화 전에 기존의 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유하기 위해 일어난다.

[0200] 일부 측면으로, 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기는 DA가 니코틴아미드의 아미드 작용기와 동일한 하나 이상의 상호작용으로 니코틴아미드 결합 부위에서 상호작용할 수 있고 그로써 각각의 NAMPT 모노머가 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 Ser 275와 상호작용할 수 있도록 선택적으로 치환된 아미드 작용기이거나 또는 그것으로 구성된다. 그 상호작용은 전형적으로 수소 결합을 통해 그 아미노산 잔기의 하이드록실 측쇄로 일어나고, 및/또는 Asp 219, Ser 241, 및 Val 242로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기와 직접적으로 수소 결합에 의해 또는 간접적으로 물 분자(들)의 중개를 포함하는 수소 결합 네트워크(들)를 통해 상호작용할 수 있다. 그러한 및 다른 DA 단위는 추가로 발명의 구체예들에 의해 기술된다.

[0201] 본원에서 사용되는 바 "아크릴아미드 도너-억셉터"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 알케닐렌 모

이어티로서 그것을 한정하는 sp^2 탄소 중 하나가 선택적으로 치환된 아미드 작용기의 카르보닐 탄소에 결합되고, 그것의 질소 원자는 NAMPT 상호연결 (I_N) 단위에 대한 부착 부위이며, 아미드 작용기와 멀리 떨어져 있는 알케닐렌 모이어티의 또 다른 sp^2 탄소는 H_N/H_N^+ 로 구성되고 H_N 의 방향족성이 사차화될 때 보유되는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템에 대한, 또는 H_N^+ 로 구성되고 H_N 의 방향족성이 사차화될 때 파괴되는 선택적으로 치환된 6-원 사차화된 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 방향족 고리 시스템에 대한 그 DA 단위의 공유 부착 부위인 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐렌을 갖는 NAMPTi 화합물, 또는 그 NAMPTi 화합물을 포함하는 또는 그것에 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위 내의 도너 엑셉터 (DA) 단위의 하위세트를 나타낸다.

[0202]

아크릴아미드 DA 단위가 H_N 의 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 적어도 부분적으로 다시 정식으로 고리화될 때, 그것은 전형적으로, 아미드 작용기와 가까운 알케닐렌 모이어티의 sp^2 탄소 원자를 통해, 그 가까운 sp^2 탄소 원자와 인접한 탄소 원자 사이에 도입된, 선택적으로 치환된, 산소, 황 또는 질소 헤테로원자를 통해, H_N 의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템에 융합된 5-원 헤테로방향족 고리 시스템을 한정하기 위하여 H_N 으로 구성된 6-원 헤테로방향족 고리 시스템에 대해 일어난다. 이러한 도너 엑셉터 단위의 생체등배전자체는 아크릴아미드 도너-엑셉터 단위의 정의에 포함되고 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 계면 내의 모 구조의 아미드 작용기에 기여할 수 있는 다수의 상호작용을 보유하면서 H_N/H_N^+ 및 I_N 단위와 함께 연합됨으로써 DA 단위의 그 유형에 입체적으로 및 기능적으로 동등한 유기 모이어티이다.

[0203]

본원에서 사용되는 바 "니코틴아미드 모방물"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, NAMPTi 화합물의 H_N -DA-, 또는 그 화합물을 포함하는 또는 그것에 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 H_N^+ -DA-를 나타내며, 여기서 DA는 그 화합물의 상호연결 단위에 결합되고 H_N 은 피리딘 모방물이고 H_N^+ 는 이것의 사차화된 버전이며, DA는 피리딘 모방물의 약염기성 골격 질소 원자와 관련하여 위치 3에 결합되고, 그것은 일부 측면으로 사차화된 NAMPT 약물 단위에서 사차화 부위이며, 방출된 NAMPTi 화합물에서 H_N 의 피리딘 모방물 및 DA의 수소 결합 도너 또는 엑셉터 작용기는 D^+ 가 NAMPTi 화합물로서 방출될 때 앞서 기술된 것과 같이 피리딘 및 니코틴아미드의 아미드 작용기와 동일한 하나 이상의 상호작용으로 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 니코틴아미드 결합 부위에서 상호작용할 수 있다.

[0204]

본원에서 사용되는 바 "NAMPT 꼬리 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, NAMPTi 화합물 또는 그 NAMPTi 화합물의 상호연결 (I_N) 단위에 결합된, 그 NAMPTi 화합물을 포함하거나 또는 그것에 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 구성요소를 나타낸다. T_N 은 일부 측면으로 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 선택적으로 치환된 카르복실산-알코올 잔기이거나 또는 그것으로 구성되고, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소 원자는 I_N 에 결합되거나 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 결합된다. 다른 측면으로, T_N 은 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이거나 또는 그것으로 구성되고, 그것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되거나 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 결합되고, 이때 선택적으로 그 원자는 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 다시 고리화되고 어느 하나의 선택적 고리화는 I_N - T_N 의 식 내에 포함된다. 또 다른 측면으로, T_N 은 아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 또는 그것으로 구성된다. T_N 아릴 모이어티는 C_6 - C_{24} 아릴렌 또는 C_5 - C_{24} 헤테로아릴렌 중 어느 하나를 갖는 것들을 포함하고 T_N 바이아릴 모이어티는 독립적으로 선택된 C_6 - C_{24} 아릴렌 또는 C_5 - C_{24} 헤테로아릴렌 또는 이것들의 조합을 갖는 것들을 포함한다. T_N 의 나머지가 I_N 에 결합되는 상기 측면들 중 임의의 측면에서 그 나머지는 전형적으로 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_3 - C_{20} 헤테로사이클로 또는 이것들의 조합이고, 보다 전형적으로 C_2 - C_7 헤테로알킬렌 또는 C_5 - C_6 헤테로사이클로 또는 이것들의 조합이다. 이들 측면에서, C_3 - C_{20} 헤테로사이클로 또는 C_5 - C_6 헤테로사이클로는 전형적으로 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된다. 일부 측면으로 T_N 은 용매-접근 가능한 공간을 향해 돌출되는 -OH 또는 -NH₂와 같은 극성 작용기로 치환되고 일부 경우

에 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 결합 포켓 내에서 수소 결합에 맞물릴 수 있다.

[0205] 일부 측면으로, T_N 또는 $-I_N-T_N$ 은 각각의 NAMPT 모노머가 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 및 Ala 379에 의해 형성된 소수성 틈새 영역과의 하나 이상의 상호작용에 맞물릴 수 있거나 및/또는 Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 및 Pro 307로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기와 상호작용할 수 있다. 이들 및 다른 T_N 단위는 발명의 구체예들에 의해 추가로 기술된다.

[0206] 본원에서 사용되는 바 "NAMPT 상호연결 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 도너 역셉터 (DA)와 꼬리 (T_N) 단위를 상호연결시키는, NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체, 또는 그 화합물 또는 유도체의 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구성요소를 나타낸다. 일부 측면으로, I_N 은 전형적으로 DA와 꼬리 단위 사이의 영역에서 터널을 받치는(line) 소수성 측 아미노산 측쇄와의 반데르 발스 상호작용에 맞물리고 NAMPTi 화합물을 다imer 계면에 고정하기 위하여 하나 이상의 상기 언급된 상호작용에 꼬리 단위가 맞물리는 것을 허용한다. 전형적으로, 상호연결 단위의 길이는 또한 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer에 대한 NAMPTi 화합물의 결합시 용매 접근 가능한 공간을 향한 T_N 의 돌출을 허용하기 위해 선택된다. 그 목적을 위해, I_N 은 전형적으로 C_1-C_8 알킬렌, C_6-C_{24} 아릴렌 또는 이것들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 소수성 잔기를 가지거나 그것으로 구성되고, 여기서 H_N-DA 에 대한 부착 부위와 멀리 떨어져 있는 소수성 잔기의 말단은 선택적으로 T_N 단위에서의 부착을 위해 기능화된다. 이들 기능성은 $-O-$, $-S(=O)_{1,2}$, 및 $-C(=O)-$ 를 포함한다. 다른 측면으로, I_N 은 추가적으로 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 헤테로사이클로로 구성되며, 이것들은 일부 측면으로 T_N 에 대한 공유 부착을 위해 선택적으로 기능화된다. 비록 I_N 의 소수성 잔기가 두 NAMPT 모노머 사이의 효소적으로 경합성인 다imer 계면에서 소수성 상호작용을 할 수 있지만, 이들 상호작용은 NAMPTi 화합물의 효소에의 결합에 대해 의미있게 기여할 수 없고, 그러므로 이런 상호작용에 대한 방출된 사차화된 NAMPT 약물 단위의 I_N 의 용량은 일부 측면으로 고려된 선택사항이다. I_N 단위는 발명의 구체예들에 의해 추가로 기술된다.

[0207] 본원에서 사용되는 바 "혈액학적 악성종양"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 림프 또는 골수 기원의 세포로부터 기원하는 혈액 세포 종양을 나타내며 용어 "액체 종양"과 동의어다. 혈액학적 악성종양은 무통증, 중간 정도로 공격적인 또는 매우 공격적인 것으로서 분류될 수 있다.

[0208] 본원에서 사용되는 바 "림프종"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 보통 림프종 기원의 과증식 세포로부터 발달하는 혈액학적 악성종양을 나타낸다. 림프종은 때때로 두 개의 주요 유형으로 분류된다: 호지킨 림프종 (HL) 및 비호지킨 림프종 (NHL). 림프종은 또한 표현형, 분자 또는 세포성 마커에 따라 암 세포를 가장 닮은 정상 세포에 따라 분류될 수 있다. 그 분류 하의 림프종 아형은 제한 없이 성숙 B-세포 신생물, 성숙 T 세포 및 천연 살해 (NK) 세포 신생물, 호지킨 림프종 및 면역결핍-관련 림프-증식성 장애를 포함한다. 림프종 아형으로는 전구체 T 세포 림프모세포성 림프종 (T 세포 림프모세포가 골수에서 생성되기 때문에 때때로 림프모세포성 백혈병으로도 언급됨), 여포성 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, B 세포 만성 림프구성 림프종 (말초혈 포함으로 인해 때때로 백혈병으로도 언급됨), MALT 림프종, 버킷 림프종, 균상 식육종(mycosis fungoides) 및 이것의 보다 공격적인 변종인 세자리병(Sezary's disease), 달리 명시되지 않은 말초 T 세포 림프종, 호지킨 림프종의 결절성 경화증, 및 호지킨 림프종의 혼합-세포형 아형을 들 수 있다.

[0209] 본원에서 사용되는 바 "백혈병"은, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 보통 골수 기원의 과증식 세포로부터 발달하는 혈액학적 악성종양을 나타내며, 제한 없이 급성 림프모세포성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 급성 단핵세포성 백혈병 (AMoL)을 포함한다. 다른 백혈병으로는 모상 세포 백혈병 (HCL), T 세포 림프성 백혈병 (T-PLL), 큰 과립형 림프구성 백혈병 및 성인 T 세포 백혈병을 들 수 있다.

[0210] 본원에서 사용되는 바 "과증식 세포"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 원치 않는 세포 증식 또는 비정상적으로 높은 세포 분할 속도 또는 영구적인 세포 분할 상태 또는 주변의 정상 조직의 것과 관련이 없거나 통제되지 못한 다른 세포 활성화에 의해 특징지어지는 비정상 세포를 나타낸다. 일부 측면으로, 과증식 세포는 과증식하는 포유류 세포이다. 다른 측면으로, 과증식 세포는 그것의 영구적인 세포 분할 상태 또는 활성화가 초기에 영구적인 세포 분할 또는 활성화로의 변화를 불러일으킬 수 있는 자극이 중단된 후에도 일어나는, 본원에서 정의된 것과 같은 과자극된 면역 세포이다. 다른 측면으로, 과증식 세포는 형질전환된 정상 세포 또는 암세포이

며 그것들의 제어되지 않고 점진적인 세포 증식 상태는 양성(benign)이거나, 잠재적으로 악성이거나 (전암성 단계) 또는 분명히 악성인 종양을 초래할 수 있다. 형질전환된 정상 세포 또는 암세포로부터 유발되는 과증식 상태로는, 한정하는 것은 아니지만, 전암, 과형성, 형성이상, 선종, 육종, 모세포종, 암종, 림프종, 백혈병 또는 유두종을 들 수 있다. 전암은 보통 조직학적 변화를 나타내는 병변으로서 정의되고 암 발달 위험이 증가되는 것과 관련되며 때때로, 전부는 아니지만, 일부의 암을 특징짓는 분자 및 표현형 특성을 나타낸다. 호르몬 관련된 또는 호르몬 민감성 전암은 제한 없이, 전립선 상피내 신생물 (PIN), 특히 고급 PIN (HGPIN), 비정형 작은 파리 증식 (ASAP), 경부 형성이상 및 제자리 관암종을 포함한다. 과형성은 일반적으로 기관의 총 확대 또는 양성 종양의 형성 또는 성장을 초래할 수 있는, 통상적으로 볼 수 있는 것을 초과하는 기관 또는 조직 내에서의 세포의 증식을 나타낸다. 과형성은, 한정하는 것은 아니지만, 자궁내막 과형성 (자궁내막증), 양성의 전립선 과형성 및 관상 과형성을 포함한다.

[0211] 본원에서 사용되는 바 "정상 세포"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 정상 조직의 세포 통합성의 유지 또는 조절된 세포 전환에 의해 필요한 순환하는 림프성 또는 혈액 세포의 보충, 또는 손상에 의해 필요한 진 조직 수복, 또는 병원체 노출 또는 다른 세포 손상으로부터 유발되는 조절된 면역 또는 염증성 반응과 관련된 통제된 세포 분할을 진행하는 세포를 나타내며, 여기서 야기된 세포 분할 또는 면역 반응은 필요한 유지, 보충 또는 병원체 제거가 완료될 때 종결된다. 정상 세포는 정상적으로 증식하는 세포, 정상적인 정지 세포 (quiescent cell) 및 정상적으로 활성화된 면역 세포를 포함한다.

[0212] 본원에서 사용되는 바 "정상적인 정지 세포"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그것의 휴식 G_0 상태에서 비암성인 세포를 나타내며 스트레스 또는 유사분열 촉진물질에 의해 자극되지 않은 세포이거나 또는 정상적으로 비활성이거나 전염증성 사이토카인 노출에 의해 활성화되지 않은 면역 세포이다.

[0213] 본원에서 사용되는 바 "과자극된 면역 세포"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 초기에 증식 또는 자극의 변화를 불러일으킬 수 있는 또는 임의의 외부 손상의 부재시에 일어나는 자극의 중단 후에 일어나는 비정상적으로 영구적인 증식 또는 부적절한 자극 상태에 의해 특징지어지는 선천성 또는 적응성 면역에 관여된 세포를 나타낸다. 종종, 영구적인 증식 또는 부적절한 자극 상태는 질환 상태 또는 상태의 특징적인 만성 염증 상태를 초래한다. 일부 경우에, 초기에 증식 또는 자극의 변화를 불러 일으킬 수 있는 자극은 외부 손상에 기인하지 않으며 자가면역 질환에서와 같이 내부적으로 유래된다. 일부 측면으로, 과자극된 면역 세포는 만성 전염증성 사이토카인 노출을 통해 과활성화된 전염증성 면역 세포이다.

[0214] 발명의 일부 측면으로, LDC 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 비정상적으로 증식하거나 부적절학 또는 영구적으로 활성화된 전염증성 면역 세포에 의해 우선적으로 나타난 항원에 결합한다. 그러한 면역 세포는 대식 세포 및 $CD8^+$ T 세포 활성화에 관여된 사이토카인인 인터페론-감마 ($INF-\gamma$), 인터류킨-2 ($IL-2$), 인터류킨-10 ($IL-10$), 및 종양 괴사 인자-베타 ($TNF-\beta$)를 생성하는, 고전적으로 활성화된 대식세포 또는 타입 I 헬퍼 ($Th1$) 세포를 포함한다.

[0215] 본원에서 사용되는 바 "글리코시다제"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 글리코시드 결합을 효소적으로 절단할 수 있는 단백질을 나타낸다. 전형적으로, 절단될 글리코시드 결합은 글루쿠로니드 단위에 리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물의 절단 가능한 단위로서 존재한다. 때때로 리간드 약물 콘주게이트에 작용하는 글리코시다제는 과증식 세포, 과활성화된 면역 세포 또는 그것의 리간드 단위의 표적화 능력에 기인하여, 리간드 약물 콘주게이트가 정상 세포와 비교하여 우선적으로 접근하는 다른 비정상 세포에 세포내부에 존재한다. 때때로 글리코시다제는 비정상 또는 원치 않는 세포에 보다 특이적이거나 정상 세포와 비교하여 비정상 또는 원치 않는 세포에 의해 우선적으로 분비되거나 또는 리간드 약물 콘주게이트가 투여될 대상인 의도된 대상체의 혈청에서 전형적으로 발견되는 글리코시다제의 양과 비교하여 더 많은 양으로 비정상 세포와 근접한 곳에 존재한다. 전형적으로, $-W'(Y)-$ 의 식을 가지는, 글루쿠로니드 단위 내의 글리코시드 결합은 탄수화물 모이어티 (Su)의 $\alpha-$ 또는 $\beta-$ 형태의 아노머 탄소를 자기-희생 스트레치 단위 (Y)에 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')를 통해 연결시켜서 W' 가 $Su-E'$ -이 되고 글리코시다제에 의해 작용을 받게 된다. 일부 측면으로 탄수화물 모이어티 (Su)에 대해 글리코시드 결합을 형성하는 E' 는 자기-희생 스트레치 단위 (Y)의 자기 희생 모이어티의 페놀성 산소 원자여서 그 결합의 글리코시드 절단은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 1,4- 또는 1,6-제거를 촉발한다.

[0216] 본원에서 사용되는 바 "글루쿠로니드 단위"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 글리피다제에 의해 작용을 받을 때 그것에 부착된 사차화된 약물 단위 (D^+)를 유리 NAMPTi 화합물로서 방출하고 $-Y(W')$ 의 일반식에 의해 표시되는, 리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물의 글루쿠로니드-기반 링커 단위의 구성요소를

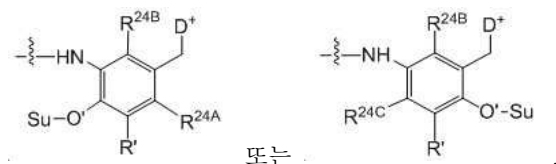
나타내며, 식에서 Y는 그것에 D⁺가 부착되는 자기-희생 스페이서 단위이고 W'는 Y에 글리코시드 결합을 통해 공유 부착된 탄수화물 모이어티이며, 글리코시다제의 절단 부위이다.

[0217] 일부 측면으로, 글루쿠로니드 단위를 함유하는 약물 링커 화합물은 식 $L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n$ 에 의해 표시되고, 식에서 L_{SS} 는 $M^1-A_R(BU)-A_0$ 이며 리간드 약물 콘주게이트는 $L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 또는 $L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 에 의해 표시되고, 여기서 L_{SS} 는 $M^2-A_R(BU)-A_0$ 이며 L_S 는 $M^3-A_R(BU)-A_0$ 이고, 여기서 A_0 는 일부 측면으로 적어도 부분적으로 가수분해-증강 (HE) 단위로서 작용하는 제2 선택적 스트레처 단위이며, A는 제1 선택적 스트레처 단위이고, 일부 측면으로 A 또는 이것의 하위단위는 $L^P(PEG)$ -의 식을 가지며, 식에서 $-L^P$ 및 PEG는 각각 본원에서 병렬 연결기 단위 및 PEG 단위에 대해 정의된 것과 같고; BU는 비환형 또는 환형 염기 단위를 나타내며, 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고, 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이며, B는 분지화 단위이고, 첨자 n이 1, 2, 3 또는 4일 때 존재하여 첨자 b는 1이고 A는 첨자 a가 1일 때 제1 스트레처 단위이다.

[0218] 이들 측면 중 일부 측면으로, $-Y(W')$ -는 식 $(Su-O')-Y$ -의 것이고, 식에서 Su는 탄수화물 모이어티이며, Y는 Su에 대한 글리코시드 결합을 포함한 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 모이어티를 가지는 자기-희생 스페이서 단위이고, 식에서 E'로서의 O'는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위는 그것의 사차 아민 질소를 통해 Y의 자기-희생 모이어티에 직접 결합되고, $Su-O'$ -는 Y의 자기-희생 모이어티의 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴렌에 부착되며, D^+ 는 선택적으로 치환된 벤질 탄소를 통해 그 (헤테로)아릴렌에 부착되어서 D^+ 의 방출을 위한 자기 희생이 개시되고, 그로써 유리 NAMPTi 화합물이 제공된다. 비록 이러한 $-Y(W')$ - 모이어티가 글루쿠로니드 단위로서 언급되지만, W'의 Su는 글루쿠론산 잔기에 한정되지 않는다.

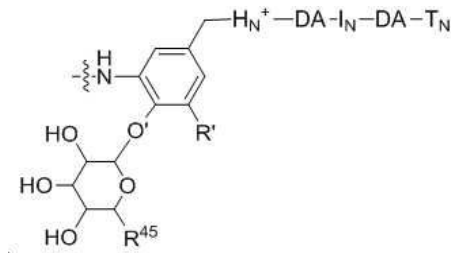
[0219] 전형적으로, $(Su-O')-Y$ -의 식을 가지는 글루쿠로니드 단위 (식에서 $-O'$ -는 글리코시드 결합의 산소를 나타내고 Su는 탄수화물 모이어티임)는 Y의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티의 중심 (헤테로)아릴렌 모이어티에 결합된 E'가 그 모이어티의 아노머 탄소 원자를 통해 탄수화물 모이어티 (Su)에 결합된 그 헤테로원자를 가진 산소 원자인 자기 희생 스페이서 단위 (Y)에 대해 본원에서 기술된 구조에 의해 표시된다.

[0220] 일부 측면으로, D^+ 에 부착된 이러한 모이어티는 다음의 구조를 가지는 식 $-(Su-O')-Y-D^+$ 의 것들을 포함한다:



[0222] 식에서 R^{24A} , R^{24B} 및 R^{24C} 는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 다른 전자 주는 기 (EDG), 및 할로젠, 니트로 및 다른 전자 끄는 기 (EWG)로 이루어지는 군으로부터 선택되거나 또는 좌안 구조에서 R^{24A} 및 R' 또는 우안 구조에서 R^{24C} 및 R'는 그것들이 부착되는 방향족 탄소와 함께 벤조-융합된 C₅-C₆ 탄소고리를 한정하며, 글리코시다제의 효소적 작용에 의해 글리코시드 결합으로부터 방출된 페놀의 -OH의 전자 주는 능력, 글리코시다제에 의한 선택적 절단에 대한 민감성, 및 1,4- 또는 1,6-제거에 의한 단편화로부터 유발되는 이니모-퀴논 메티드 중간체의 안정성은 NAMPTi 화합물 또는 유도체의 적합하게 효율적인 방출이 일어나기 위해 의 이탈 능력과 균형을 이룬다. 상기 구조에서 $(Su-O')-Y$ - 모이어티는 식 $-Y(W')$ -의 대표적인 글루쿠로니드 단위이다. 글리코시드 결합이 글루쿠론산에 대한 것일 때 그 글리코시드 결합을 효소적으로 절단할 수 있는 글리코시다제는 글루쿠로니다제이다.

[0223] 이들 측면의 일부에서 $-(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-\text{D}^+$ 는 다음의 구조를 가진다:



[0224]

[0225] 여기서 H_N^+ 는 사차화 부위이고 식 $\text{H}_\text{N}-\text{DA}-\text{I}_\text{N}-\text{T}_\text{N}$ 의 상응하는 또는 통합된 NAMPTi 화합물의 H_N 에 상응하거나 그것을 통합하며; R^{45} 는 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고 나머지 가변 기들은 NAMPTi 화합물 및 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 정의된 것과 같다. 이들 및 다른 글루쿠로니드 단위에 대한 추가의 설명은 발명의 구체예들에 의해 제공된다.

[0226]

본원에서 사용되는 "탄수화물 모이어티"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 그것의 헤미아세탈 또는 이것의 유도체의 형태로 알데하이드 모이어티를 함유하는 $\text{C}_\text{m}(\text{H}_2\text{O})_\text{n}$ (n 은 m 과 동일함)의 실험식을 가지며 식 내의 모이어티가 카르복실산으로 산화되어 있는 (예컨대, 글루코오스의 CH_2OH 기의 산화로부터 글루쿠론산) 단당류의 일가 라디칼을 나타낸다. 전형적으로, 탄수화물 모이어티 (Su)는 환형 헥소오스, 예컨대 피라노오스, 또는 환형 펜토오스, 예컨대 푸라노오스의 일가 라디칼이다. 보통, 피라노오스는 β -D 형태의 글루쿠로니드 또는 헥소오스이다. 일부 경우에, 피라노오스는 β -D-글루쿠로니드 모이어티이다 (즉, β -글루쿠로니다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합을 통해 자기-희생 스페이스 단위의 자기-희생 모이어티에 연결된 β -D-글루쿠론산). 때때로, 탄수화물 모이어티는 치환되지 않는다 (예컨대, 자연적으로 발생하는 환형 헥소오스 또는 환형 펜토오스이다). 다른 경우에, 탄수화물 모이어티는 β -D-글루쿠로니드 유도체, 예컨대, 하나 이상, 전형적으로 1 또는 2개의 그것의 하이드록실 모이어티가 할로젠 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택된 모이어티로 독립적으로 대체되는 글루쿠론산일 수 있다.

[0227]

본원에서 사용되는 바 "프로테아제"는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 전형적으로 펩타이드에서 발견되는 아마이드 결합과 같은 카르보닐-질소 결합을 효소적으로 절단할 수 있는 단백질을 나타낸다. 프로테아제는 주요 6개의 부류: 세린 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 아스파르트산 프로테아제 및 메탈로프로테아제로 분류되며, 로 분류되며, 그것의 기질의 카르보닐-질소 결합을 절단하는 데 주로 책임이 있는 활성 부위에서의 촉매적 잔기에 대해 그렇게 명명된다. 프로테아제는 카르보닐-질소 결합의 N-말단 및/또는 C-말단에서의 잔기의 정체성에 따라, 다양한 특이성에 의해 특징지어진다.

[0228]

W가 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib에서, 아마이드 또는 프로테아제에 의해 절단 가능한 다른 카르보닐-질소 함유 작용기를 통해 자기-희생 스페이스 (Y)에 결합된 펩타이드 절단 가능한 단위일 때, 그 절단 부위는 때때로 과증식 세포 및 과자극된 면역 세포를 포함하는, 비정상 세포에서, 또는 이들 비정상 세포가 존재하는 환경에 특별한 세포 내에서 발견되는 프로테아제에 의해 인식되는 것들로 제한된다. 이들 경우에, 프로테아제는 그것의 리간드 단위가 콘주게이트의 면역학적으로 특이적인 흡수로 인한 역효과를 갖는 것으로 지시되는 표적화된 모이어티를 갖지 않거나 표적화된 모이어티의 불충분한 복사 수를 가지는 세포에 대해 더 빈약하게 접근할 것이기 때문에, 그 펩타이드 절단 가능한 단위를 가지는 리간드 약물 콘주게이트에 의해 표적화된 세포 내에서 더 큰 풍부성으로 우선적으로 존재하거나 발견될 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 다른 경우에, 프로테아제는 정상 세포와 비교하여 또는 비정상 세포의 부재 시에 이들 정상 세포가 발견되는 전형적인 환경에 비교하여 비정상 세포에 의해 또는 그런 비정상 세포가 발견되는 환경에 있는 세포에 의해 우선적으로 분비된다. 그러므로, 프로테아제가 분비되는 그런 경우에, 프로테아제는 전형적으로 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포의 풍부성과 비교하여 리간드 약물 콘주게이트에 의해 표적화된 세포와 근접한 곳에 더 큰 풍부성으로 우선적으로 존재하거나 발견될 필요가 있다.

[0229]

리간드 약물 콘주게이트 조성물에 통합될 때, 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W를 포함하고 탄소-질소 결합을 통해 Y에 결합된 펩타이드는 그 결합을 절단하여 링커 단위의 단편화를 초래하는 프로테아제에 인식 서열을 제공함으로써 조성물의 콘주게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물의 방출이 일어나게 될 것이다. 때때로, 인식 서열은, 리간드 단위에 의한 비정상 세포의 표적화로 인해 정상 세포와 비교하여 리간드 약물 콘주게이트가 바람직하게 접근되거나, 또는 비정상 세포와 근접한 곳으로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포

에 의해 우선적으로 생성된, 비정상 세포에 존재하는 세포내 프로테아제에 의한 원하는 작용 부위에 NAMPTi 화합물을 적절하게 전달할 목적으로 선택적으로 인식된다. 일부 측면으로, 펩타이드는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 조기 방출을 최소화하기 위하여 순환하는 프로테아제에 대해 내성이고 그로써 그렇게 방출된 화합물에 대한 원치 않는 전신성 노출을 경감시킨다. 이들 측면 중 일부에서, 펩타이드는 그런 내성을 갖기 위해 서열 순서에 있어 하나 이상의 비천연 또는 비고전적인 아미노산을 가질 것이다. 이와 같은 및 다른 측면으로, 프로테아제에 의해 특이적으로 절단되는 아미드 결합은 비정상 세포에 의해 생성되거나 그 세포 내에 존재하고 때때로 아닐리드의 질소가 자기 희생 모이어티에 대해 앞서 정의된 것과 같은 구조를 갖는 자기-희생 모이어티의 초기의 전자 주는 헥테로원자 (즉, J)인 아닐리드 결합이다. 그러므로, 펩타이드 절단 가능한 단위의 그러한 펩타이드 서열에 대한 프로테아제 작용은 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위의 중심 (헥테로)아릴렌 모이어티를 통해 1,4- 또는 1,6-제거에 의해 발생하는 링커 단위 단편화로부터 NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 단위의 방출을 초래한다.

[0230] 조절성 프로테아제는 전형적으로 세포내에 위치하고, 비정상 세포에서 때때로 일탈적이 되거나 조절장애를 일으키는, 세포 유지, 증식 또는 다른 세포내 활성을 포함하는, 세포 활성의 조절에 필요하다. 일부 경우에, W가 그것의 세포의 존재와 비교하여 세포내에서 우선적으로 존재하는 프로테아제에 대해 지시될 때, 그 프로테아제는 전형적으로 조절성 프로테아제이다. 일부 경우에, 그런 프로테아제는 카텝신을 포함한다. 카텝신은 세린 프로테아제, 카텝신 A, 카텝신 G, 아스파르트산 프로테아제 카텝신 D, 카텝신 E 및 시스테인 프로테아제, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 F, 카텝신 H, 카텝신 K, 카텝신 L1, 카텝신 L2, 카텝신 O, 카텝신 S, 카텝신 W 및 카텝신 Z를 포함한다.

[0231] 다른 경우에, W가 비정상 세포로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여, 우선적으로 비정상 세포, 예컨대 과증식 또는 과자극된 면역 세포와 근접한 곳에서 세포외적으로 분포되는 프로테아제에 대해 지시된 펩타이드 절단 가능한 단위일 때, 그 분포는 비정상 세포에 의한 또는 프로테아제의 분비가 과증식 또는 과자극된 면역 세포의 환경에 특유한 인접한 세포에 의한 우선적인 분비로 인한 것이다. 이들 경우 중 일부에서, 프로테아제는 메탈로프로테아제이다. 전형적으로, 그러한 프로테아제는 과증식 세포의 침습성 또는 가끔 과활성화된 면역 세포의 추가의 보충을 초래하는 세포의 바람직하지 못한 축적을 보조하는 조직 리모델링에 관여한다.

[0232] 본원에서 사용되는 "세포내적으로 절단된", "세포내 절단" 등의 용어는 리간드 약물 콘쥬게이트 등에서 일어나는 표적화된 세포 내에서의 대사 과정 또는 반응을 나타내며, 그로써 콘쥬게이트의 사차화된 NAMPT 약물 단위와 리간드 단위 사이의 링커 단위를 통한 공유 부착이 깨져서 표적화된 세포 내에서 NAMPTi 화합물로서의 D^+ 의 방출이 초래된다.

[0233] "생체유효성"은 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 환자에게 투여된 약물의 주어진 양의 전신성 유효성 (즉, 혈액/혈장 수준)을 나타낸다. 생체유효성은 투여된 투여 형태로부터 전체적인 순환에 도달하는 약물의 시간 9속도) 및 총량 (정도)의 측정을 나타내는 절대 용어이다.

[0234] "대상체"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 과증식, 염증성 또는 면역 장애 또는 비정상 세포에 기인하는 다른 장애를 가지는 또는 리간드 약물 콘쥬게이트의 유효량을 투여하는 것으로부터 이익을 얻게 될 그런 장애가 있는 것으로 증명된 인간, 비인간 영장류 또는 포유류를 나타낸다. 대상체의 비제한적인 실례로는 인간, 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이, 돼지, 소, 말, 개, 고양이, 조류 및 가금류를 포함한다. 전형적으로, 대상체는 인간, 비인간 영장류, 래트, 마우스 또는 개를 들 수 있다.

[0235] "억제하다", "의 억제" 등의 용어는, 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 측정 가능한 양에 의한 감소, 또는 바람직하지 못한 활성 또는 결과를 완전히 방지하는 것을 의미한다. 일부 측면으로, 바람직하지 못한 결과 또는 활성은 비정상 세포와 관련되며 질환 상태의 기저에 있는 과증식, 또는 과자극 또는 다른 조절 장애를 일으킨 세포 활성을 포함한다. 이러한 조절 장애를 일으킨 세포 활성의 리간드 약물 콘쥬게이트에 의한 억제는 전형적으로 세포 배양에서 (시험관내) 또는 이중익식 모델에서 (생체내)와 같이 적합한 테스트 시스템에서 미처리 세포 (비히클로 모의 처리됨)와 관련하여 측정된다. 전형적으로, 음성 대조군으로서, 관심 있는 비정상 세포에 존재하지 않는 또는 적은 복사 수를 가지는 항원을 표적화하는 또는 임의의 공지된 항원에 의해 인식될 수 없는 유전자 조작된 단백질-기반 리간드 단위, 예컨대 항체를 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트가 사용된다.

[0236] 용어 "치료적 유효량"은 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 포유류에서 질환 또는 장애를 치료하기에 효과적인 사차화된 NAMPT 약물 단위를 갖는 NAMPTi 화합물 또는 리간드 약물 콘쥬게이트의 양을 나타낸다. 암의 경우에, NAMPTi 화합물 또는 리간드 약물 콘쥬게이트의 치료적 유효량은 암세포의 수를 감소시킬 수 있고; 종양

크기를 감소시키며, 말초 기관으로의 암세포 침윤을 억제하고 (즉, 어느 정도 둔화시키고 바람직하게는 중단시키고), 종양 전이를 억제하며 (즉, 어느 정도 둔화시키고 바람직하게는 중단시키고), 종양 성장을 어느 정도 억제하고, 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. NAMPTi 화합물 또는 리간드 약물 콘주게이트는 어느 정도 성장을 억제할 수 있고 및/또는 기존의 암세포를 사멸시킬 수 있으며, 세포성장억제성 또는 세포독성일 수 있다. 암 치료법의 경우, 효능은, 예를 들어, 질환 진단까지의 시간 (TTP)를 평가하고, 반응 속도 (RR)를 측정하고 및/또는 전체 생존율 (OS)을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0237] 과자극된 면역 세포로부터 유발되는 면역 장애의 경우에, 약물의 치료적 유효량은 과자극된 면역 세포의 수, 그것들의 자극 정도 및/또는 그렇지 않으면 정상 조직으로의 침윤을 감소시킬 수 있고 및/또는 과자극된 면역 세포로 인한 조절장애를 일으킨 면역 체계와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 과자극된 면역 세포로 인한 면역 장애의 경우, 효능은, 예를 들어 IL-1 β , TNF α , INF γ 및 MCP-1에 대한 수준과 같은 하나 이상의 사이토카인 수준, 또는 고전적으로 활성화된 대식세포의 수를 포함하는, 하나 이상의 염증성 대리물 (inflammatory surrogate)을 평가함으로써 측정될 수 있다.

[0238] 발명의 일부 측면으로, 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 표적화된 세포 (즉, 과증식 세포 또는 과자극된 면역 세포와 같은 비정상 세포)의 표면 상의 항원과 회합하고, 그런 후 콘주게이트 화합물은 수용체-매개 세포내이입을 통해 표적화된 세포 내부로 흡수된다. 일단 세포 내부에 들어오면, 콘주게이트의 링커 단위 내의 하나 이상의 절단 단위가 절단되어, NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출이 초래된다. 그렇게 방출된 화합물은 그런 후 시토솔 내에서 자유롭게 이동하고 세포독성 또는 세포성장억제 활성을 유도하거나, 또는 다르게는 과자극된 면역 세포의 경우에 전염증성 신호 변환을 억제할 수 있다. 발명의 또 다른 측면으로, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)는 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 표적화된 세포 외부로, 그러나 표적화된 세포와 근접한 곳으로 방출됨으로써 결과적으로 그 방출로부터의 NAMPTi 화합물이 멀리 떨어진 부위에서 조기 방출되기보다는 후속적으로 세포를 침투할 수 있게 된다.

[0239] "담체"는 문맥상 달리 언급되거나 암시되지 않는 한 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제 또는 부형제를 나타낸다. 이러한 제약학적 담체는 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있고, 이를테면 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 액체, 예컨대 땅콩 기름, 대두유, 미네랄 오일, 참깨 기름일 수 있다. 담체는 식염수, 아카시아 고무, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 상태 실리카, 우레아일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 대상체에 투여될 때, 화합물 또는 조성물 및 제약학적 으로 허용되는 담체는 멸균성이다. 화합물이 정맥내로 투여될 때 물이 예시적인 담체이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액이 또한 액체 담체로서, 특히 주사용 용액을 위해 사용될 수 있다. 적합한 제약학적 담체는 또는 전분, 글루코오스, 락토오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 쇼크, 실리카겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화 나트륨, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 및 에탄올과 같은 부형제를 포함할 수 있다. 본 조성물은 또한, 필요한 경우, 미량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

[0240] "치료하다", "치료", 등의 용어는, 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 재발을 방지하거나 재발 잠재성을 감소시키기 위한 치료적 처치 또는 예방적 수단을 나타내고, 이때 목적은 바람직하지 못한 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암 또는 만성 염증으로부터의 조직 손상의 발달 또는 확산을 억제하거나 둔화 (경감)시키는 것이다. 전형적으로, 이러한 치료적 처치의 유익한 또는 바람직한 임상 결과는, 한정하는 것은 아니지만, 검출 가능한 또는 검출할 수 없는 것이든, 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 (부분적이든 전체적이든) 차도를 포함한다. 용어는 또한 치료를 받지 않은 대상체에 대한 예상된 생존율 또는 삶의 질과 비교하여 대상체의 연장된 생존율 또는 삶의 질을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 상태 또는 장애를 가진 대상체뿐만 아니라 상태 또는 장애를 가지기 쉬운 대상체를 포함한다.

[0241] 암 또는 만성 염증과 관련된 질환 상태의 맥락에서, 용어는 종양 세포, 암세포, 또는 종양의 성장을 억제하는 것, 종양 세포 또는 암세포의 복제를 억제하는 것, 종양 세포 또는 암세포의 전파를 억제하는 것, 전체적인 종양 크기를 줄이는 것 또는 암성 세포의 수를 감소시키는 것, 전염증성 면역 세포의 복제 또는 자극을 억제하는 것, 조절장애를 일으킨 면역 체계의 만성 염증 상태를 억제하는 것 또는 감소시키는 것 또는 자가면역 상태 또는 질환을 가진 대상체가 겪고 있는 갑작스러운 발생(flare)의 빈도 및/또는 세기를 감소시키는 것 또는 암 또는 과-면역 자극된 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 개선하는 것 중 임의의 것 또는 전부를 포함한다.

- [0242] 본원에서 사용되는 바 "염 형태"는, 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 전체적으로 중성 종(species)을 형성하기 위하여 카운터양이온(들) 및/또는 카운터음이온과 이온 결합된 대전된 화합물을 나타낸다. 따라서, 염 형태는 카운터음이온과 결합된 화합물의 양자화된 형태를 포함한다. 이러한 염 형태는 동일한 화합물 내에서의 염기성 작용기와 산 작용기의 상호작용으로부터 유발될 수 있거나 또는 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 카운터음이온과 같은 음으로 대전된 분자의 포함을 포함한다. 일부 측면으로, 화합물의 염 형태는 모 화합물의 염기성 또는 산 작용기와 각각 외부의 산 또는 염기와의 상호작용을 통해 일어난다. 다른 측면으로 카운터음이온과 결합된 화합물의 대전된 원자는, 질소 원자가 사차화된 약물 단위에 의해 예시되는 바 사차화될 때와 같이, 중성 종으로의 자발적인 해리가 모 화합물의 구조적 통합성을 변경시키지 않으면 일어날 수 없다는 의미에서 영구적이다. 카운터이온은 모 화합물 상의 반대 전하를 안정화시키는 임의의 대전된 유기 또는 무기 모이 어티일 수 있다. 나아가, 염 형태의 화합물은 그것의 구조에 하나 이상의 대전된 원자를 가질 수 있다. 모 화합물의 다수의 대전된 원자가 염 형태의 일부인 경우에, 그 화합물의 염 형태는 다수의 카운터 이온을 가질 수 있다. 그러므로, 화합물의 염 형태는 하나 이상의 대전된 원자 및/또는 하나 이상의 카운터이온을 가질 수 있다.
- [0243] 사차화된 질소 원자를 포함하지 않는 화합물의 염 형태는 전형적으로, 화합물의 염기성 작용기, 예컨대 일차, 이차 또는 삼차 아민 또는 다른 염기성 아민 작용기가 염기성 작용기의 양자화에 적합한 pKa를 가진 유기 또는 무기 산과 상호작용할 때, 또는 적합한 pKa를 가진 화합물, 예컨대 카르복실산의 산 작용기가 하이드록사이드 염, 예컨대 NaOH 또는 KOH와 상호작용하거나, 또는 산 작용기의 탈양자화를 위해 적합한 강도를 가진 유기 염기, 예컨대 트라이에틸아민과 상호작용할 때 얻어진다. 일부 측면으로, 염 형태의 화합물은 적어도 하나의 염 기성 아민 작용기를 함유하고, 따라서 산 부가 염이 환형 또는 비환형 염기 단위의 염기성 아민 작용기를 포함 한 이런 아민 기로 형성될 수 있다.
- [0244] 본원에서 사용되는 바 "제약학적으로 허용되는 염"은, 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 그것의 카운터이온이 의 도된 대상체에게 염 형태로 투여하기 위해 허용되는 화합물의 염 형태로 무기 및 유기 카운터양이온 및 카운터 음이온을 포함한다. 염기성 아민 작용기, 예컨대 환형 또는 비환형 염기 단위의 염기성 작용 아민기에 대한 예 시적인 제약학적으로 허용되는 카운터음이온으로는, 한정하는 것은 아니지만, 설페이트, 시트레이트, 아세테이 트, 옥살레이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소 니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 메실레이트, 베실레이트, 젠티시네이트, 푸마레이 트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄 설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나크 토에이트)) 염을 들 수 있다.
- [0245] 전형적으로, 제약학적으로 허용되는 염은 문헌: P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002에 기술된 것 들로부터 선택된다. 염 선택은 다양한 pH 값에서의 적당한 수성 용해도를 포함하는, 약물 생성물이 나타내야 하 는 특성에 따라, 의도된 투여 경로(들), 가속화된 조건 (즉, 40°C 및 75% 상대 습도에서 보관될 때 분해 또는 고체 상태 변화를 측정하기 위한) 하에서 동결건조된 제제로 있을 때와 같이, 화학적 및 고체 상태 안정성을 측 정함으로써 취급 및 필요한 유효 수명에 적합한 흐름 특성을 포함한 결정도 및 저흡습성 (즉, 물 흡수 대비 상 대적 습도)에 따라 좌우된다.
- [0246] 본원에서 사용되는 바 "로딩", "약물 로딩", "페이로드 로딩(payload loading)" 등의 용어는, 문맥상 달리 표시 되지 않는 한, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 집단에서 페이로드의 평균 수를 나타낸다 ("페이로드" 및 "약물"은 본원에서 "생물학적 활성 화합물 또는 이것의 유도체"와 상호교환적으 로 사용됨). 또한 콘쥬게이션 약물이 결합된 종을 포함할 수 있는, 그 조성물의 약물 로딩은 리간드 단위당 부 착된 D^+ 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 분포에 의해 특징지어진다. 다른 종은 리간드 단위당 동일한 수의 사차화된 NAMPT 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티를 갖지만 링커 단위에 대한 그것들의 각각의 사차화된 약물 링커 모이어티의 부착 부위가 상이한, 그러나 다르게는 실질적으로 리간드 단위와 관련하여 동일 한 구조를 가지며, 그것에 대한 항체 리간드 단위가 앞서 기술된 것과 같이 펩타이드 서열 상의 글리코실화 및 돌연변이 차이의 변화를 허용하는 그런 콘쥬게이트 화합물을 포함할 수 있다. 약물 로딩은 리간드 단위당 1 내 지 4개의 D^+ 를 포함하여, 1 내지 24개의 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+) 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 범 위일 수 있고, 때때로 DAR, 또는 약물 대 표적화 모이어티 비율로서 언급되며, 이때 리간드 약물 콘쥬게이트의 표적화 모이어티는 그것의 리간드 단위이다.

- [0247] 본원에서 기술된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물은 전형적으로 1 내지 24의 범위, 일부 측면으로 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 5 또는 약 2 내지 약 4의 범위의 DAR 값을 가질 수 있다. 전형적으로, DAR 값은 약 2, 약 4, 약 6, 약 8 또는 약 10이다. 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 리간드 단위당 콘쥬게이션된 약물의 평균 수, 또는 DAR 값은 UV/가시광 분광학, 질량 분석, ELISA 검정, 및 HPLC와 같은 종래 수단에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 경우에, 특정 DAR 값을 가지는 균일한 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 분리, 정제, 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동을 사용하는 방법에 의해 이루어질 수 있다. DAR은 리간드 단위로서 리간드 약물 콘쥬게이트에 통합될 표적화제 상의 부착 부위의 수에 의해 제한될 수 있다.
- [0248] 예를 들어, 표적화제가 항체이고 부착 부위가 시스테인 티올 작용기의 항 원자일 때, 항체는 $M^1-A_R(BU)$ -함유 모이어티, 예컨대 약물 링커 화합물의 말레이미드 고리 시스템을 향해, 마이클 첨가를 진행하기 위해 충분히 반응성인 단지 하나 또는 여러 개를 가질 수 있다. 때때로, 시스테인 티올 작용기는 사슬간 다이설파이드 결합의 환원 전에 항체의 그 다이설파이드 결합에 참여하는 시스테인 잔기의 것으로부터 유래한다. 다른 경우에, 시스테인 티올 작용기는 사슬간 다이설파이드 결합에 참여하지 않은 시스테인 잔기의 것이지만, 유전자 조작을 통해 도입되었다. 때때로, 이들 단위를 가지는 사차화된 NAMPT 약물 단위 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 이론적인 최대 수 미만이 콘쥬게이션 반응 중에 항체에 콘쥬게이션된다.
- [0249] I. 구체예
- [0250] 본원에서 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 및 화합물, 및 이것들의 약물 링커 화합물 전구체 및 이것들의 중간체가 제공되며, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 NAMPTi 화합물을 과증식 세포, 과활성화된 면역 세포 또는 다른 비정상 세포에 우선적으로 전달할 수 있거나 또는 정상 세포와 비교하여 정상 세포의 가까이에 또는 이들 비정상 세포로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포의 근접한 곳으로의 우선적인 전달을 포함하여 그 화합물을 그러한 비정상 세포의 근접한 곳에 우선적으로 전달할 수 있음으로써 이들 비정상 세포에 의해 특징지어진 질환 및 상태를 치료하기에 유용하다.
- [0251] 1.1 일반:
- [0252] 리간드 약물 콘쥬게이트는 3가지 주요 구성요소를 가진다: (1) 비정상 세포는 전형적으로 존재하지 않는 정상 세포에, 정상 세포 내에, 또는 정상 세포와 근접한 곳에 존재하는 다른 모이어티에 비교하여 비정상 세포에, 비정상 세포 내에, 또는 비정상 세포와 근접한 곳에 존재하는 표적화된 모이어티에 선택적으로 결합하는 표적화제를 포함하거나 그것에 상응하는 리간드 단위, 또는 표적화된 모이어티는 비정상 세포는 전형적으로 존재하지 않는 정상 세포 또는 정상 세포의 환경에 비교하여 더 많은 복사 수로 비정상 세포에, 비정상 세포 내에, 또는 비정상 세포와 근접한 곳에 존재하며, (2) NAMPTi 화합물의 구조를 포함하거나 그것에 상응하고 사차화된 질소 원자의 부위로서 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템에 사차 공격 질소 원자를 가지는 사차화된 약물 단위 (D^+), 및 (3) D^+ 와 리간드 단위를 상호 연결시키고 D^+ 를 NAMPTi 화합물로서 조건부 방출시킬 수 있는 링커 단위, 이때 상기 방출은 원하는 치료 지수를 달성하기 위하여 바람직하게는 비정상 세포 내에서 또는 그것과 근접한 곳에서 또는 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 반대로 비정상 세포의 환경에 고유한 표적화된 정상 세포 내에서 또는 그것과 근접한 곳에서 일어난다.
- [0253] 본 발명에 사용될 NAMPTi 화합물은 주로 또는 선택적으로 포유류 세포에 대한 생물학적 효과 (예컨대, 세포독성 또는 세포성장억제 효과)를 세포내 NAMPT를 억제함으로써 나타내는 것이다. 일부 구체예에서, NAMPT 화합물은 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 결합 부위에서 니코틴아미드와 경합적으로 경쟁하며 이런 경우에 모노뉴클레오타이드를 형성하기 위하여 효소에 의한 포스포-리보실화를 진행할 수도 있거나 그렇지 않을 수 있다. 이론에 얽매이지 않으면서, 그렇게 형성된 모노뉴클레오타이드 대사산물은 또한 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN)보다 더 느리게 NAMPT로부터 방출될 수 있음으로써, 효소의 생성 억제를 유발할 수 있고 및/또는 방출될 때 NMN의 NAD로의 전환에서 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 아데닐릴 트랜스퍼라제 (NMNAT)를 억제할 수 있다. NAD 구체 경로의 이들 단계 중 어느 하나에서의 억제는 모노뉴클레오타이드 대사산물의 5'-포스페이트 기로 인한 그것의 세포내 트래핑으로 인해 더 연장될 수 있고, 이것은 NAMPTi 화합물을 포함하거나 그것에 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 단위를 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물에 의해 표적화된 세포로부터의 유출을 억제한다.
- [0254] 일부 측면으로, 콘쥬게이트의 표적화 리간드 단위에 의해 인식되는 표적화된 모이어티는 세포외부에서 나타난 막 단백질의 에피토프이고 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에서 우선적으로 발견된다. 비정상 (즉, 표적화된 세포)을 향한 특이성은 리간드 약물 콘쥬게이트의 리간드 (L) 단위로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 리간드

단위는 항체 (예시적이지만 비제한적인 표적화제임)의 것이고, 이때 리간드 단위는 실질적으로 항체의 비정상 포유류 세포를 인식하는 능력을 보유한다. 이러한 리간드 단위는 때때로 항체 리간드 단위로서 언급된다.

[0255] 일부 구체예에서, 리간드 단위에 의해 표적화된 막 단백질은 충분한 복사 수를 가지며 세포독성, 세포성장억제, 면역 억제 또는 항염증 효과를 발휘하기 위한 유효량의 NAMPTi 화합물을 세포내로 전달하기 위하여 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물이 그것의 리간드 단위를 통해 결합될 때 내부화되는 것이 바람직하다.

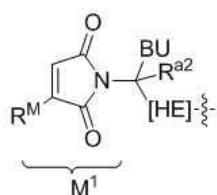
[0256] 사차화된 NAMPT 약물 단위가 통합될 또는 그것에 상응하는 NAMPTi 화합물은 콘쥬게이션되지 않은 형태로 투여될 때 불리한 말초 효과를 나타낼 수 있다. 리간드 약물 콘쥬게이트의 사차화된 NAMPT 약물 단위의 형태로 있을 때의 선택적 전달로 인해, 이러한 화합물은 더 잘 허용될 수 있다. 그 목적을 위해, 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위는 단순히 표적화 리간드 단위와 사차화된 NAMPT 약물 단위 사이의 가교로서 작용하는 수동적인 구조일 뿐만 아니라 사차화된 NAMPT 약물 단위의 조기 방출을 방지하기 위해 리간드 약물 콘쥬게이트의 투여 부위로부터 표적화된 부위로 전달될 때까지 충분한 안정성을 가지고 전달된 후 유리 NAMPTi 화합물로서 효율적으로 방출되기 위하여 세심하게 조작되어야 한다. 이런 과제를 달성하기 위하여, 티올 또는 티올-함유 작용기의 반응성 황 원자를 가지는 표적화제가 바람직하게 식 $M^1-A_R(BU)-A_0$ -를 가지는 약물 링커 화합물의 L_{SS} -함유 모이어티와 반응하여 리간드 약물 콘쥬게이트 내에서 $M^2-A_R(BU)-A_0$ -의 식을 가지는 L_{SS} -함유 모이어티를 형성하고, 이것은 제어된 가수분해 조건 하에서 식 $M^3-A_R(BU)-A_0$ -를 가지는 L_S -함유 모이어티로 전환될 수 있으며, 식에서 BU는 환형 또는 비환형 염기 단위이고, M^1 , M^2 및 M^3 은 각각 말레이미드, 석신이미드 및 석신산 아마이드 모이어티이며, A_R 은 필요한 스트레처 단위이고 A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이다. 그러므로, 바람직한 리간드 약물 콘쥬게이트는 표적화 리간드 단위, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+) 및 일차 링커 (L_R)로서 L_{SS} 또는 L_S 를 가지는 개재 링커 단위 (LU)로 구성되며, 이때 L_R 은 리간드 단위 및 D^+ 에 이차 링커 (L_0)를 통해 결합되어 L_0 의 한 구성요소가 L_R 에 부착되고 L_0 의 동일하거나 상이한 구성요소가 D^+ 에 부착된다.

[0257] 1.1 염기 단위 (BU)를 가지는 일차 링커 (L_R):

[0258] 일차 링커 (L_R)는 리간드 약물 콘쥬게이트, 약물 링커 화합물, 또는 다른 중간체의 링커 단위의 구성요소이며 바람직하게는 환형 또는 비환형 염기 단위를 가짐으로써, L_R 은 자기-안정화 링커 (L_{SS}) 또는 자기-안정화된 링커 (L_S)로서 정의된다. 이러한 리간드 약물 콘쥬게이트에서, L_R 은 L_R 이 L_{SS} 일 때 리간드 단위에 석신이미드 (M^2) 모이어티를 통해 또는 L_R 이 L_S 일 때 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티를 통해 부착되고, 이때 후자의 일차 링커는 이것의 염기 단위 (BU)에 의해 매개된 M^2 모이어티의 가수분해로부터 얻어지거나, 또는 L_R 은 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자와 약물 링커 화합물, 또는 다른 중간체의 L_R 로서의 L_{SS} 의 말레이미드 (M^1) 모이어티와의 상호작용을 통해 부착될 수 있다.

[0259] 1.1.1 비환형 염기 단위

[0260] 일부 구체예에서, L_R -는 식 $M^1-A_R(BU)-A_0$ -를 가지는 약물 링커 화합물의 L_{SS} 일차 링커이고, 여기서 BU는 비환형 염기 단위이다. A_0 가 가수분해-증강 (HE) 단위인 그 식의 예시적인 L_{SS} 일차 링커는 L_R 이 하기 식의 L_{SS} 에 의해 대체되는 식 I의 구조에 의해 표시된다:



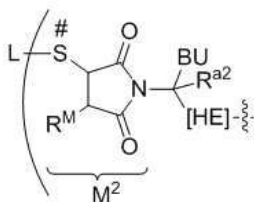
[0261]

[0262] 식에서 표시된 M^1 모이어티는 말레이미드 모이어티이고, BU는 비환형 염기 단위이며, 파선은 $-L_0-D^+$ 에 대한 공유

결합을 나타내고, R^M 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, HE는 선택적인 가수분해-증강 단위이고, R^{a2} 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 비환형 염기 단위는 일부 구체예에서 그것의 라디칼 중심 중 하나가 R^{a2} 와 동일한 탄소에 결합되어 있고, 그 탄소는 M^1 모이어티의 이미드 질소에 대해 알파 위치에 있으며, 다른 라디칼 중심은 BU의 염기성 아민 작용기에 결합되어 있는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌으로 구성된다. 염기 촉매작용에 의한 말레이미드 고리 시스템의 조기 가수분해를 피하기 위하여, 염기성 아민 작용기의 염기 질소는 전형적으로 염 형태로서 양자화되거나, 또는 염기성 아민 작용기의 염기성 아민은 탈보호의 결과가 양자화된 BU를 초래하도록 산 가변 보호기로 보호된다. 조기 가수분해를 방해하기 위한 전자의 전략의 경우, 염기성 작용기의 염기성 아민은 일차, 이차, 또는 삼차 아민일 수 있는 한편, 후자의 전략의 경우, 염기성 작용기의 염기성 아민은 일차 또는 이차 아민일 수 있다.

[0263]

표적화제의 반응성 티올 작용기와와의 상호작용시, 약물 링커 화합물에서 식 $M^1-A_R(BU)-$ 의 L_{SS} 일차 링커는 식 1a 또는 1b의 리간드 약물 콘주게이트의 L에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어티에서 식 $L-M^2-A_R(BU)-A_0-$ 의 $L-L_{SS}-$ 하위구조로 전환되며, 여기서 식 1의 L-(L_R- 은 다음 하위구조에 의해 예시되는 것과 같이 L-($L_{SS}-$ 에 의해 대체된다:



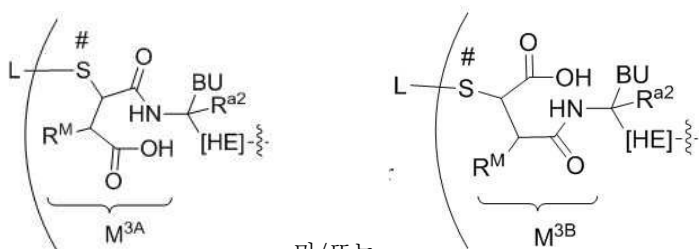
[0264]

[0265]

식에서 HE는 가수분해-증강 단위의 A_0 이고, 표시된 M^2 모이어티는 석신이미드 모이어티이며, 이때 그 모이어티는 L-S-티오-치환되고; L은 표적화제를 포함하거나 그것에 상응하는 리간드 단위이며 표시된 (#) 황 원자는 표적화제의 반응성 티올 또는 티올-함유 작용기로부터 유래되며; 파선은 L_0 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; BU는 비환형 염기 단위이며, 나머지 가변 기는 BU가 비환형 염기 단위인 상기 상응하는 $M^1-A_R(BU)-$ 하위구조에 대해 정의된 것과 같다.

[0266]

비환형 염기 단위에 의해 매개된 석신이미드 고리 시스템의 제어된 가수분해시, 상기 $L-M^2-A_R(BU)-A_0-$ 하위구조를 갖는 $L-L_{SS}-$ 모이어티는 다음 하위구조(들)에 의해 예시되는 바와 같이 사차화된 약물 링커 모이어티에 결합된 리간드 단위에 대한 L_S 일차 링커를 갖는 것으로 전환된다:



[0267]

[0268]

식에서 식 1의 L-(L_R- 이 L-(L_S- 에 의해 대체된 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트 조성물의 콘주게이트 화합물의 약물 링커 화합물은 L에 결합된 상기 L_S 일차 링커 중 단일한 하나를 가지는 것으로서 또는 둘 다의 혼합물을 가지는 것으로서 표시될 수 있고, 포괄적으로 $L-(M^3-A_R(BU)-A_0-$ 로서 언급되며, 이때 BU는 비환형 염기 단위이고 나머지 가변 기는 이것들의 M^2 -함유 전구체에 대해 정의된 것과 같으며, 표시된 M^{3A} 및 M^{3B} 모이어티는 L-S-에 의해 티오-치환된 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티이고, 상기 $L-(M^{3A}-A_R(BU)-A_0-$ 및 $L-(M^{3B}-A_R(BU)-A_0-$ 구성요소

의 콘주게이트 화합물 혼합물에서의 기여는 $L-(M^2-A_R(BU)-A_0^-)$ 전구체의 석신산 (M^2) 모이어티의 석신이미드 고리 시스템의 두 카르보닐 탄소의 염기 촉매된 가수분해에 대한 상대적인 반응성에 좌우된다.

[0269]

바람직한 구체예에서, 상기 $M^1-A_R(BU)-A_0^-$, $L-(M^2-A_R(BU)-A_0^-)$ 및 $L-(M^3-A_R(BU)-A_0^-)$ 하위구조 중 임의의 하나의 R^{a2} 는 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이다. 다른 바람직한 구체예에서, 이들 구조 중 임의의 하나에서 [HE]는 $-C(=O)-$ 이다. 이들 구체예 중 임의의 한 구체예에서, BU는 바람직하게는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_x-[C(R^{a1})(R^{a1})]_x-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 식을 가지며, 여기서 첨자 x는 0, 1, 2 또는 3이고, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로, 선택적으로 치환된, 수소 및 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 및 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 두 개의 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하며; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 질소 보호기이거나, 또는 그것들의 부착되는 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 헤테로 사이클로를 한정하거나 또는 두 R^{a3} 이 함께 질소 보호기를 한정한다.

[0270]

보다 바람직한 구체예에서, 비환형 BU는 식 $-(CH_2)_xNH_2$, $-(CH_2)_xNHR^{a3}$, 또는 $-(CH_2)_xN(R^{a3})_2$ 의 것이고, 여기서 첨자 x는 1 내지 4의 범위의 정수이며, 1 또는 2가 특히 바람직하고; R^{a3} 은, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이거나, 또는 두 R^{a3} 이 그것들이 부착되는 질소와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 헤테로사이클릴을 한정하며, 그렇게 한정된 염기성 일차, 이차 또는 삼차 아민은 선택적으로 양자화되거나 또는 염 형태로, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로서 존재한다.

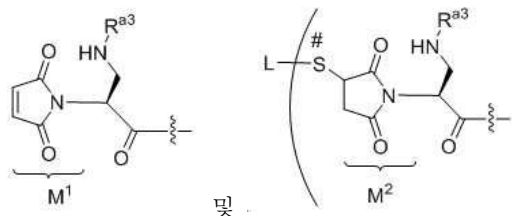
[0271]

이들 보다 바람직한 구체예 중 일부에서, R^{a2} 는 수소이고, 이 구체예 및, 상기 구체예 중 임의의 한 구체예에서, $-CH_2-NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2-NH_2$ 의 구조를 갖는 비환형 BU가 특히 바람직하다. R^{a2} 가 수소이고 비환형 염기 단위가 $-CH_2-NH_2$ 인 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트는 BU가 환형 염기 단위이고, 그것의 구조가 A_R 의 구조에 통합되며 상기 L_{SS} 또는 L_S 구조 중 임의의 하나에서 비환형 BU의 R^{a2} 로의 고리화에 의해 정식으로 유래되며, 여기서 R^{a2} 는 본원에서 기술되는 것과 같이, 수소 이외의 것이다. 이들 보다 바람직한 구체예 중 임의의 한 구체예에서, R^M 은 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_4 알킬, 보다 바람직하게는 수소이다.

[0272]

특히 바람직한 구체예에서, 식 I의 L_R 이 비환형 염기 단위를 가지는 L_{SS} 에 의해 대체된 식 I, 식 1a 또는 식 1b 내에서 약물 링커 화합물의, 또는 식 1의 $L-(L_R-)$ 이 염기 단위를 가지는 $L-(L_{SS}-)$ 에 의해 대체된 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 리간드 단위에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어티의 L_{SS} 일차 링커는 각각 다음의 하위구조에 의해 표시된다:

[0273]



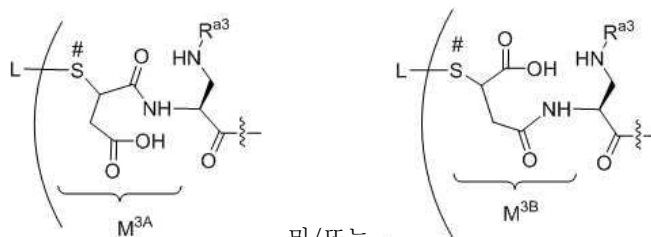
[0274]

식에서 R^{a3} 은 바람직하게는 수소, C_1-C_4 알킬 또는 질소 보호기이고, 그 R^{a3} 이 부착되는 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 또는 R^{a3} 이 수소 또는 C_1-C_4 알킬일 때 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

[0275]

L_S 일차 링커는 그런 L_{SS} 일차 링커의 제어된 조건 하에 비환형 염기 단위에 의해 보조된 가수분해로부터 유래된다. 리간드 단위가 식 1의 $L-(L_R-)$ 이 $L-(L_S-)$ 에 의해 대체된 사차화된 약물 링커 모이어티에 결합되어 있는, 그 가

수분해로부터의 식 1a 또는 식 1b의 예시의, 그러나 비제한적인 하위구조(들)은 다음에 의해 표시된다:



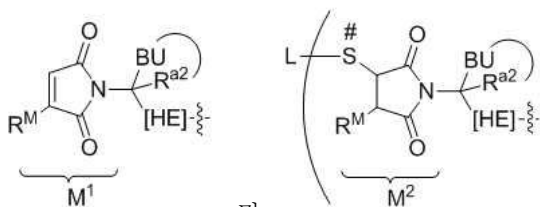
[0276] 및/또는 ,

[0277] 식에서 티오 치환기 L-S-는 석신산 (M^3) 아마이드 모이어티의 카르복실산 작용기 또는 the 아마이드 작용기에 대해 알파 위치의 탄소에 결합되거나 두 구조이성질체(regioisomer)의 혼합물이고 R^{a3} 은 수소, C_1-C_4 알킬 또는 질소 보호기이며 R^{a3} 이 부착된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 R^{a3} 이 수소 또는 C_1-C_4 알킬일 때 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

[0278] 특히 바람직한 구체예에서 R^{a3} 은 수소이고, R^{a3} 이 부착된 염기 질소 원자는 양자화되거나 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있거나, 또는 R^{a3} 은 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC)이다.

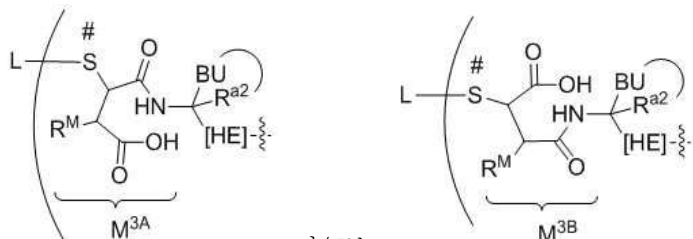
[0279] 1.1.2 환형 염기 단위

[0280] 상기에서 언급된 것과 같이, 환형 염기 단위를 갖는 L_{SS} 모이어티 또는 L-(L_{SS} 하위구조는, 일부 구체예에서, 식 I의 L_R 이 L_{SS} 에 의해 대체된 식 Ia의 약물 링커 화합물 내에서, 또는 식 1의 L-(L_R -이 상기 L-($M^3-A_R(BU)-A_0-$ 식 중 임의의 하나에 상응하는 L-(L_S -에 의해 대체된 식 1a 또는 식 1b 내에서 L에 결합된 약물 링커 모이어티 내에서, 각각, R^{a2} 가 다음의 하위구조에 의해 예시된 것과 같이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 상기 $M^1-A_R(BU)-A_0-$, L- 및 $M^2-A_R(BU)-A_0-$ 중 임의의 하나에 상응하며:



[0281] 및 ,

[0282] 상기 식에서 R^{a2} 는 다음 하위구조(들)에 의해 예시되는 것과 같이, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다:



[0283] 및/또는 ,

[0284] 식에서 BU는 곡선의 실선에 의해 표시되는 것과 같이, 환형 염기 단위를 제공하기 위해 R^{a2} 에 정식으로 고리화되며, 나머지 가변 기는 BU가 비환형인 상응하는 L_{SS} 및 L_S 모이어티에서 정의된 것과 같다.

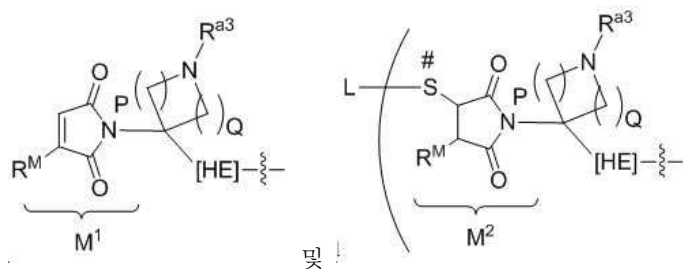
[0285] 바람직하게, 환형 BU의 염기 질소는 식 1의 L-(L_R -이 각각 식 1a 또는 식 1b의 제시된 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티(들)을 제공하기 위하여 L-(L_{SS} -에 의해 대체된 식 1a 또는 식 1b의 석신아미드 (M^2) 모이어티의 가수분해의

속도를 증가시킬 수 있고, 여기서 식 1의 L-(L_R-은 R^{a2}가 수소이고 BU가 부재하는 상응하는 콘쥬게이트와 비교하여 적합한 pH에서 L-(L_S-에 의해 대체된다. 보다 바람직하게는, BU가 비환형 염기 단위인 상응하는 콘쥬게이트에 의해 제공된 가수분해의 증강은 실질적으로 그 환형 BU로부터 정식으로 유래된 비환형 염기 단위를 갖는 콘쥬게이트에 의해 유지된다.

[0286] 정식으로, 한 그룹의 구체예에서 환형 염기 단위는 비환형 염기 단위의 일차 또는 이차 염기 아민 작용기의 염기 질소 원자로부터 수소 원자를 제거하고 알킬렌 모이어터를 형성하기 위하여 R^{a2}의 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬 탄소 사슬의 탄소로부터 수소 원자를 제공한 후 라디칼 질소 원자가 헤테로사이클로의 염기 골격 헤테로원자가 됨으로써, 염기 이차 또는 삼차 아민을 초래하게 되는 상응하는 스피로 C₄-C₁₂ 헤테로사이클로를 형성하기 위하여 그것의 라디칼 중심에서 염기 아미노 및 알킬렌 모이어터를 조합시킴으로써 유래된 것들을 포함한다.

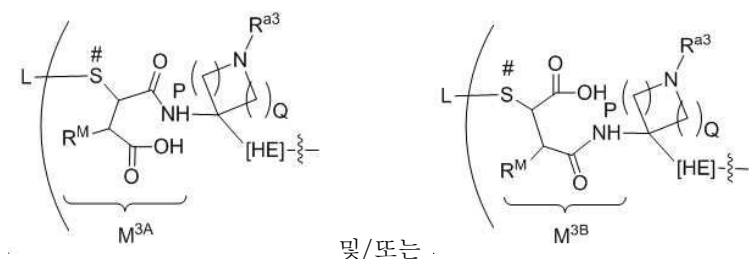
[0287] 바람직하게, 스피로 C₄-C₁₂ 헤테로사이클로의 염기 골격 질소 원자는 M¹/M²의 이미드 질소로부터 제거된 하나 또는 두 개의 탄소 원자이고 그러므로 바람직하게는 M²의 제어된 가수분해에 이어서 동일한 수의 탄소 원자에 의해 M³의 상응하는 아마이드 질소로부터 제거된다.

[0288] 식 1a의 약물 링커 화합물의 L_{SS} 일차 링커 또는 식 1의 L_R이 식 1a의 리간드 약물 콘쥬게이트에서 L_{SS}에 대한 전구체인 L_{SS}'에 의해 대체된, 또는 식 1의 L-(L_R-이 L-(L_{SS}-에 의해 대체되고, 여기서 각각의 식에서 BU는 BU의 염기 아민 작용기의 염기 질소 원자가 골격 원자인 스피로 헤테로사이클로를 갖는 환형 염기 단위인, 식 1a의 리간드 단위에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어터의 L_{SS} 일차 링커는 각각 다음의 하위 구조에 의해 예시되며:



[0289]

[0290] 식 1의 L-(L_R-이 L-(L_S-에 의해 대체되고 BU가 환형 염기 단위이며, 각각이 염기 아민 작용기의 염기 질소 원자가 골격 원자인 스피로 헤테로사이클로를 갖는, 식 1b의 리간드 단위에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어터에 대한 L_S 일차 링커는 다음의 하위구조에 의해 예시된다:



[0291]

[0292] 식에서 R^H은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; 첨자 P는 1 또는 2이며; 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이고; 및 R^{a3}은 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬렌이며, R^{a3}에 결합된 염기 질소는 선택적으로 양자화되거나 염 형태, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있거나, 또는 R^{a3}은 적합한 산-불안정한 보호기와 같은 질소 보호기이고, 나머지 가변 기는 상응하는 비환형 염기 단위를 가지는 L_{SS} 및 L_S 일차 링커에 대해 앞서 정의된 것과 같다. 바람직한 구체예에서, 첨자 P는 1이고 첨자 Q는 1, 2 또는 3이

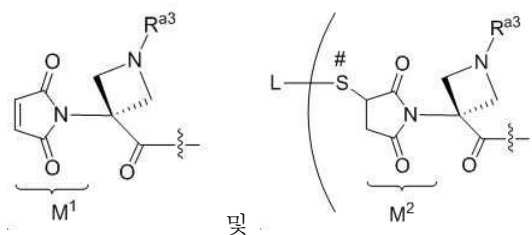
거나 또는 첨자 P는 2이고 첨자 Q는 1 또는 2이다.

[0293]

일차 또는 이차 아민의 염기 아민 질소에 적합한 산-불안정한 보호기는 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC)와 같은 알킬옥시 카르보닐을 포함한다. BU가 환형 염기 단위인 상기 구조 중 임의의 한 구조에서, [HE]는 바람직하게는 $-C(=O)-$ 이다. 이들 바람직한 구체예 중 임의의 한 구체예에서, R^M 은 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_4 알킬, 보다 바람직하게는 수소이다.

[0294]

보다 바람직한 구체예에서 식 I의 L_R 이 L_{SS} 에 의해 대체되고 환형 염기 단위를 갖는 식 Ia의 약물 링커 화합물의 L_{SS} 일차 링커 및 식 1의 $L-(L_R-$ 이 $L-(L_{SS}-$ 에 의해 대체되고 환형 염기 단위를 갖는 식 1a의 리간드 단위에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어티의 L_{SS} 일차 링커는 각각 다음의 하위구조에 의해 예시된다:



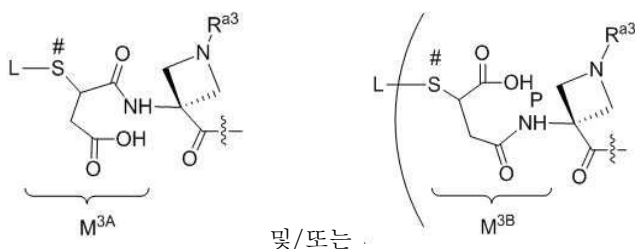
[0295]

[0296]

식에서 R^{a3} 은 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC)이거나 또는 수소이고, 후자의 구체예에서 R^{a3} 에 결합된 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 또는 염 형태, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

[0297]

보다 바람직한 구체예에서, 식 1의 $L-(L_R-$ 이 리간드 약물 콘주게이트에 대한 상기 L_{SS} 일차 링커의 환형 염기 단위에 의해 제어된 가수분해로부터 유래된 $L-(L_S-$ 에 의해 대체된 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트에서의 리간드 단위에 결합된 사차화된 약물 링커 모이어티의 L_S 일차 링커는 다음의 하위구조에 의해 예시된다:



[0298]

[0299]

식에서 티오 치환기 $L-(S-$ 티오-치환기는 석신산 (M^3) 아마이드 모이어티의 카르복실산 작용기 또는 아마이드 작용기에 대해 알파 위치의 탄소에 결합되거나 또는 두 구조 이성질체의 혼합물이고, R^{a3} 은 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC)이거나 또는 수소이며, 후자의 구체예에서 R^{a3} 에 결합된 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 염 형태로, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

[0300]

1.2 이차 링커 (L_0):

[0301]

리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물 또는 이것들의 중간체의 링커 단위에서 이차 링커는 일차 링커 (L_R)와 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+) 사이에 배치된 유기 모이어티이다. 이차 링커 (L_0)는 D^+ 를 NAMPTi 화합물로서 방출하기 위하여 효소적 또는 비효소적 프로세싱의 대상이 된다. 이들 구체예에서, 절단 가능한 단위는 그 프로세싱을 허용하기 위하여 L_0 에 존재한다. 식 1, 식 1a 또는 식 Ia의 리간드 약물 콘주게이트, 또는 식 I 또는 식 Ia의 약물 링커 화합물의 일부 구체예에서, W는 L_0 가 D^+ 의 NAMPTi 화합물로서의 방출을 개시하기 위해 프로테아제에 의한 효소적 프로세싱에 대한 절단 부위를 제시하도록 하는 펩타이드 절단 가능한 단위이다. 이들 구체예에서, 자기-희생 스페이서 단위 (Y)는 W와 사차화된 NAMPT 약물 단위 사이에 개재하고, Y의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티는 W 및 D^+ 에 부착된다. 식 1, 식 1a, 식 I 또는 식 Ia의 구체예에서, L_0 의 효소적 프로세싱은 이들 식에서 W를 대체하는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에서 일어나고, 여기서 W'는 글리코시드 결합 내

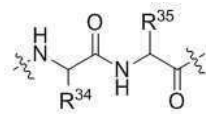
의 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')를 통해 자기-희생 스페이서 단위 (Y)에 결합된 탄수화물 모이어티 (Su)이며, 그 결합은 D⁺의 NAMPTi 화합물로서의 방출을 개시하기 위해 글리코시다제에 의한 L₀의 효소적 프로세싱을 허용한다.

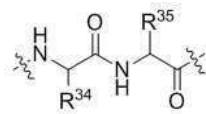
[0302]

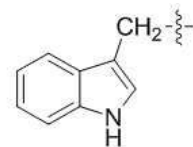
일부 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위 (W)는 과증식 세포, 과활성화된 면역 세포 또는 다른 비정상 세포 내에 또는 근접한 곳에 존재하는 프로테아제에 대한 기질을 제공한다. 바람직한 것은 표적화된 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포에 의해 분비될 수 있는 프로테아제에 의해 인식되지 않거나 빈약하게 인식되는 펩타이드 절단 가능한 단위이다. 바른 바람직한 펩타이드 절단 가능한 단위는, 그 사차화된 약물 단위로서 콘쥬게이션된 NAMPTi 화합물의 바람직하지 못한 전신성 노출을 초래하게 될, 그것의 리간드 약물 콘쥬게이트로부터 사차화된 약물 단위의 비표적화된 방출을 최소화하기 위하여 전신성 순환을 가지는 프로테아제에 의해 인식되지 않거나 빈약하게 인식된다. 보다 바람직한 것은 조절성 프로테아제 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위가 선택적으로 및 특이적으로 결합되는 막-표면 수용체의 내부화시에 리간드 약물 콘쥬게이트가 때때로 전달되는 세포 구획인 리소솜에서 발견된 프로테아제인 프로테아제에 의한 기질로서 인식되는 그런 펩타이드 절단 가능한 단위이다. 조절성 및 리소솜성 프로테아제는 예시적인 세포내 프로테아제이다.

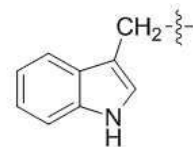
[0303]

한 구체예에서, W는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I, 식 Ia 또는 식 Ib의 이차 링커 내의 펩타이드 절단 가능한 단위



이고 아미노산, 예컨대 글루타메이트, 또는 의 구조를 가지는 다이펩타이드 모이어티로 구성되어거나 이루어지며, 여기서 파선은 이차 링커로 구성된 링커 단위 내의 공유 부착 부위를 나타내고 R³⁴는



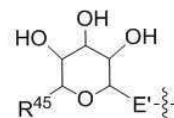
벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, -CH(OH)CH₃이거나 또는 R³⁴는 의 구조이며, 여기서 파선은 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, R³⁵는 메틸, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₃NH(C=O)NH₂, -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, 또는 -(CH₂)₂CO₂H이며, 다이펩타이드 모이어티는 프로테아제, 바람직하게는 조절성 또는 리소솜성 프로테아제에 대한 인식 부위를 제공한다.

[0304]

바람직한 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위는 다이펩타이드로 이루어지거나 구성된다. 다른 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위는 다이펩타이드 발린-시트룰린 (val-cit 또는 vc)으로 구성되거나 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위는 다이펩타이드 트레오닌-글루탐산 (thr-glu)으로 구성되거나 이루어진다. 이들 구체예 중 임의의 한 구체예에서, 아미노산 또는 다이펩타이드 모이어티는 자기-희생 스페이서 단위 (Y)의 자기-희생 모이어티에 아마이드 결합을 통해 공유 부착된다. 이들 구체예 중 일부에서, 그 아마이드 결합은 알라닌 또는 시트룰린의 카르복실산 작용기의 카르보닐 탄소와 선택적으로 치환된 아민 사이에 있고, 그것의 질소 원자는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 모이어티의 선택적으로 치환된 중심 (헤테로)아릴렌에 결합되며 때때로 아닐리드 결합으로서 언급된다. 다른 바람직한 구체예에서, 그 아마이드 결합은 글루타메이트의 α-카르복실산 작용기의 카르보닐 탄소와 선택적으로 치환된 아민 사이에 있고, 그것의 질소 원자는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 모이어티의 중심 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴렌에 결합된다. 그러므로, 이들 구체예에서, 자기-희생 모이어티는 상기 언급된 아미노산 또는 다이펩타이드 모이어티의 카르복실산 작용기가 그 (헤테로)아릴아민 모이어티에 결합된 아미노 질소와의 아닐리드 결합을 통해 부착되는 자기-희생 스페이서 단위의 선택적으로 치환된 아릴아민 또는 헤테로아릴아민 모이어티로 구성된다.

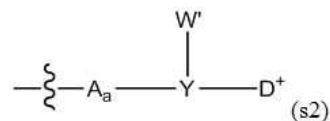
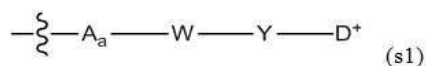
[0305]

또 다른 구체예에서, 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I 또는 식 Ia에서 이차 링커 내의 W를 대체하는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위는 글리코시다제에 대한 인식 부위를 가지는 글리코시드-결합된 탄수화물 모이어티 (W')로 구성된다. 바람직한 구체예에서 글리코시다제는 그 글루쿠로니드 단위로 구성된 리간드 약물 콘쥬게이트에 의해 표적화된 세포로 세포내에서 위치한다. 그런 구체예에서 W'는 Su와 E' 사이의 결합이 글리코시드 결합인 글리코시드 헤테로원자 (E')에 결합된 탄수화물 모이어티 (Su)이고, Su-E'는 글리코시다제에 의한 그 결합의 절단을 위



한 인식 부위를 제공한다. 이들 구체예에서 W'는 바람직하게는 R^{45} 의 구조를 가지며, 여기서 R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고 E'는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬에 의해 선택적으로 치환된, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 와 같은 헤테로원자 모이어티이며, 탄수화물 모이어티 (Su) 및 자기-희생 스페이스 단위 Y의 자기-희생 모이어티에 결합되고 (파선에 의해 표시됨) 탄수화물 모이어티에 대한 결합은 글리코시다제에 대한 인식 부위를 제공한다. 바람직하게, 그 부위는 리소좀 글리코시다제에 의해 인식된다. 일부 구체예에서, 글리코시다제는 R^{45} 가 $-\text{CO}_2\text{H}$ 가 되도록 하는 글루쿠로니다제이다.

[0306] 바람직한 구체예에서, L_0 는 펩타이드 절단 가능한 단위에 더불어, 또한 제1 스트레처 단위 (A)로 구성된다. 이들 구체예 중 일부에서, A 또는 이것의 하위단위는 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ 이다. 다른 바람직한 구체예에서, 글루쿠로니다 단위에 더불어, L_0 는 제1 스트레처 단위 (A)로 구성된다. 그런 어느 하나의 구체예에서, A 또는 이것의 하위단위는 때때로 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ 이고, 여기서 L^{P} 는 병렬 연결기 단위이며 PEF는 PEG 단위이다. L_0 가 펩타이드 절단 가능한 단위를 함유할 때, A, W 및 Y는 s1의 $-\text{L}_0\text{-D}^+$ 구조 내에서 표현된 것과 같이 D^+ 와 관련하여 선형 관계로 배열된다. L_0 가 글루쿠로니다 단위를 포함할 때, 식 $-\text{Y}(\text{W}')$ -를 가지며, A, W' 및 Y는 s2의 $-\text{L}_0\text{-D}^+$ 구조 내에서 표시되는 바와 같이 D^+ 와 관련하여 수직 관계로 배열된다.



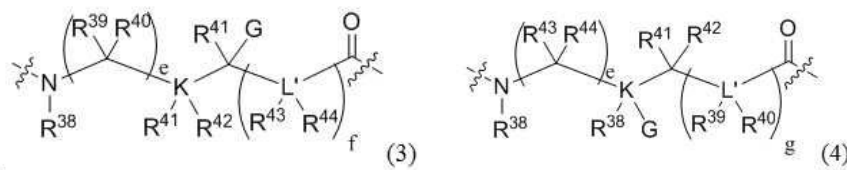
[0307] 여기서 어느 하나의 구조에서 파선은 리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물에서 L_R 에 대한 공유 결합 부위를 나타내며 첨자 a는 0 또는 1이고, 두 식 모두에서 Y는 자기-희생 스페이스 단위이다. 첨자 a가 1일 때, A 앞의 파선은 L_0 하위단위의 식 1 또는 식 I의 일차 링커 (L_R)에 대한, 바람직하게는 식 1a 또는 식 Ia의 L_{SS} 에 대한 또는 식 1 또는 식 I의 L_R 을 대체하는 식 1b의 L_S 에 대한 공유 결합을 나타낸다. 첨자 a가 0일 때 그 파선은 식 1 또는 식 I에서 L_R 에 대한, 식 1a 또는 식 Ia의 L_{SS} 에 대한, 또는 식 1b의 L_S 에 대한 공유 결합을 나타낸다.

[0308] 바람직한 구체예에서, 첨자 a는 구조 s1 또는 s2에서 1이다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{A}_0$ 는 또한 존재하며, A에 공유 부착된다. 이들 바람직한 구체예 중 일부에서 A 또는 이것의 하위단위는 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ 이다. 구조 s1 또는 s2의 이들 바람직한 구체예 중 어느 하나에서, W 또는 W'에 결합된 스페이스 단위 (Y)는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 모이어티로 구성된 자기-희생 스페이스 단위이다.

[0309] 식 1, 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트, 또는 식 I 또는 식 Ia의 약물 링커 화합물에서 구조 s1의 이들 구체예에서, D^+ 는 W-Y 결합의 프로테아제 절단으로부터 유발되는 NAMPTi 화합물이 $\text{H}_N\text{-DA-I}_N\text{-T}_N$ 의 식을 갖도록 그것의 NAMPT 헤드 단위를 통해 링커 단위에 결합되며, 여기서 가변 기 T_N , I_N , DA 및 H_N 는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구체예에 대해 정의된 것과 같다. 식 1, 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트, 또는 식 I 또는 식 Ia의 약물 링커 화합물에서 구조 s2의 이들 구체예에서, D^+ 는 W가 W'-Y 결합의 글리코시다제 절단으로부터 유발되는 NAMPTi 화합물이 $\text{H}_N\text{-DA-I}_N\text{-T}_N$ 의 식을 갖도록 그것의 NAMPT 헤드 단위를 통해 이들 식 중 어느 하나 내에서 $-\text{Y}(\text{W}')$ -에 의해 대체된 링커 단위의 글루쿠로니다 단위에 결합되고, 식에서 가변 기 T_N , I_N , DA 및 H_N 는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구체예에 대해 정의된 것과 같다.

[0312] L_0 및 이것의 치환기에서 일부 예시적인 A/A_0 , W 및 Y 모이어티의 구조는 WO 2004/010957, WO 2007/038658, 미국 특허 제 6,214,345호, 7,498,298호, 7,968,687호 및 8,163,888호, 및 미국 특허출원 공개 번호 2009-0111756, 2009-0018086 및 2009-0274713에서 기술되며 이들 개시는 본원에 참조로 구체적으로 포함한다.

[0313] 일부 구체예에서 A , 또는 이것의 하위단위는 다음의 구조를 가진다:



[0315] 식에서 파선은 링커 단위의 나머지 내에서의 공유 부착을 나타내며, 어느 한 구조의 카르보닐 모이어티에 대한 파선은 W 를 포함하는 다이펩타이드 모이어티의 아미노 말단에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 여기서 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이며 W 및 Y 는 D^+ 와 관련하여 선형으로 배열되거나 어느 한 구조의 카르보닐 모이어티에 대한 파선은 본원에 기술된 자기-희생 스페이서 단위의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고 여기서 $-(W')Y-$ 는 W 를 대체하는 글루쿠로니드 단위이며, 이때 W' 는 Y 및 A 에 결합되고, W' 및 Y 는 D^+ 와 관련하여 직교로 배열되며, 어느 한 구조의 아미노 모이어티에 대한 파선은 A 의 또 다른 하위단위의 카르보닐-함유 작용기에 대한 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물에서 L_R 또는 L_{SS} 에 대한 또는 만약 A 가 단일한 별개의 단위라면 리간드 약물 콘쥬게이트의 L_S 에 대한, 바람직하게는 A_0 를 통한 공유 부착 부위를 나타내며; 및

[0316] K 와 L' 는 독립적으로 C , N , O 또는 S 원자이며, 단 K 또는 L' 가 O 또는 S 일 때, K 에 대한 R^{41} 및 R^{42} 및 L' 에 대한 R^{43} 및 R^{44} 는 없고, K 가 L 또는 N 일 때, K 에 대한 R^{41} , R^{42} 중 하나 또는 L' 에 대한 R^{42} , R^{43} 중 하나는 없으며, 단 두 인접한 L' 는 독립적으로 N , O , 또는 S 원자로서 선택되지 않고;

[0317] 첨자 e 및 f 는 0 내지 12의 범위의 독립적으로 선택된 정수이며, 첨자 g 는 1 내지 12의 범위의 정수이고:

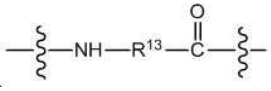
[0318] G 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OH$, $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR} (여기서 R^{PR} 은 적합한 보호기임), $-N(R^{PR})(R^{PR})$ (여기서 R^{PR} 은 독립적으로 보호기이거나 R^{PR} 은 함께 적합한 보호기를 형성함), 또는 $-N(R^{45})(R^{46})$ 이고, 여기서 R^{45} , R^{46} 중 하나는 수소이거나 또는 R^{PR} 이고, 이때 R^{PR} 은 적합한 보호기이며, 다른 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0319] R^{38} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; R^{39} 내지 R^{44} 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R^{39} , R^{40} 은 둘 다 그것들이 부착되는 탄소와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬을 포함하거나, 또는 R^{41} , R^{42} 는 그것들이 부착되는 K 와 함께 K 가 C 일 때, 또는 R^{43} , R^{44} 는 그것들이 부착되는 L' 와 함께 L' 가 1일 때 C_3-C_6 사이클로알킬을 포함하거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} , 또는 R^{40} 및 R^{43} , 또는 R^{41} 및 R^{43} 은 그것들이 부착되는 탄소 또는 헤테로원자와 함께 그런 탄소 및/또는 헤테로원자 사이에 개재하는 원자와 함께 5- 또는 6-원 카르보사이클로 또는 헤테로사이클로를 포함하며, 단 K 가 O 또는 S 원자일 때 R^{41} 및 R^{42} 는 없으며, K 가 N 일 때, R^{41} , R^{42} 중 하나는 없고, L' 가 O 또는 S 원자일 때, R^{43} 및 R^{44} 는 없으며, L' 가 N 일 때, R^{43} , R^{44} 중 하나가 없다.

[0320] 일부 구체예에서 식 (3) 또는 식 (4)의 R^{38} 은 수소이다. 다른 구체예에서, $-K(R^{41})(R^{42})$ 는 $-(CH_2)-$ 이다. 다른 구체예에서 첨자 e 가 0이 아닌 때, R^{39} 및 R^{40} 은 각각의 발생 시 수소이다. 또 다른 구체예에서 첨자 f 가 0이 아닌 때, $-L(R^{43})(R^{44})$ 는 각각의 발생 시에 $-CH_2-$ 이다.

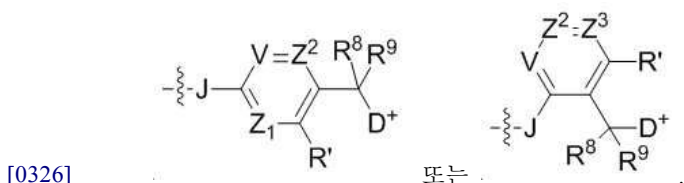
[0321] 바람직한 구체예에서, G는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이다. 다른 바람직한 구체예에서, K 및/또는 L은 C이다. 다른 바람직한 구체예에서, 첨자 e 또는 f는 0이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 첨자 e + f는 1 내지 4의 범위의 정수이다.

[0322] 일부 구체예에서 A, 또는 이것의 하위단위는 $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌 $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 카르보사이클로) $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 아틸렌)- $\text{C}(=\text{O})-$, 및 $-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 헤테로사이클로)- $\text{C}(=\text{O})$ 의 구조를 가진다.

[0323] 다른 구체예에서 A, 또는 이것의 하위단위는 의 구조를 가지며, 여기서 R^{13} 은 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌-, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 카르보사이클로-, $-\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 아틸렌-, $-\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 헤테로알킬렌-, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 헤테로사이클로-, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- C_6-C_{10} 아틸렌-, $-\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 아틸렌- C_1-C_{10} 알킬렌-, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $(\text{C}_3-\text{C}_8$ 카르보사이클로)-, $-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 카르보사이클로)- C_1-C_{10} 알킬렌-, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- $(\text{C}_3-\text{C}_8$ 헤테로사이클로)-, $-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 헤테로사이클로)- C_1-C_{10} 알킬렌-, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-10}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_{1-10}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{13} 은 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌- 또는 $-\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 헤테로알킬렌-이다. 일부 구체예에서, R^{13} 은 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌-, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-10}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_{1-10}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{13} 은 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬렌-폴리에틸렌 글리콜, 또는 -폴리에틸렌아민이다.

[0324] 보다 바람직한 구체예에서 A, 또는 이것의 하위단위는, 구조적으로 알파-아미노산-, 베타-아미노산 모이어티, 또는 다른 아민-함유 산 잔기에 상응한다. 단일 단위로서 또는 하위단위 A_{1-4} 를 가지는 A의 다른 구체예는 $-\text{L}_\text{R}-\text{L}_0-$, $-\text{L}_{\text{SS}}-\text{L}_0-$, $\text{L}_\text{S}-\text{L}_0$ 의 식을 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위 또는 $\text{L}_\text{R}-\text{L}_0-$ 또는 $\text{L}_{\text{SS}}-\text{L}_0-$ 의 식을 가지는 약물 링커 화합물의 링커 단위에 대해 구체예에서 기술된다.

[0325] 상기 구체예들 중 임의의 한 구체예에서, L_0 의 자기-희생 스페이서 단위는 W/W'의 효소적 프로세싱에 후속하여 1,4- 또는 1,6- 제거 반응이 진행될 수 있고, 그 결과 W/W'와 자기-희생 스페이서 단위 Y의 PAB 또는 PAB-타입 모이어티 사이의 결합이 절단된다. 펩타이드 절단 가능한 단위를 가지는 이들 구체예에서, W 및 Y는 식 1, 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위의 L_0 내에서 또는 식 I 또는 식 Ia의 약물 링커 화합물의 링커 단위의 L_0 내에서 D^+ 와 관련하여 선형으로 배열됨으로써 $-\text{Y}-\text{D}^+$ 는 바람직하게 다음의 구조를 가진다:



[0327] 식에서 D^+ 는 NAMPTi 화합물에 상응하거나 그것을 포함하는 사차화된 NAMPT 약물 단위이고, J는 그것의 전자 주는 능력이 W에 대한 공유 결합으로 인해 약화된 선택적으로 치환된 헤테로원자이며, 이 능력은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 방출하기 위해 Y의 단편화를 허용하기 위한 W-J 결합의 절단 시에 복원되고;

[0328] V , Z^1 , Z^2 는 독립적으로 $=\text{N}-$ 또는 $=\text{C}(\text{R}_{24})-$ 이며, 여기서 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{N}(\text{R}^{27})(\text{R}^{28})$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 헤테로알킬, 및 $-\text{C}(\text{R}^{29})=\text{C}(\text{R}^{30})-\text{R}^{31}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R^{25} 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아틸 또는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 헤테로아틸이며, R^{26} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아틸 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아틸이고, R^{27} 및 R^{28} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아틸 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아틸이거나 또는 두 R^{27} 및 R^{28} 은 그것

들이 부착되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴을 한정하며, R^{29} 및 R^{30} 은 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 및 R^{31} 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴, $-C(=O)OR^{32}$ 또는 $-C(=O)NR^{32}$ 이며, 여기서 R^{32} 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{24} 아릴, 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴이거나, 또는 V , Z^2 또는 Z^3 은 각각 $-C(R^{24})-$ 이고, 인접한 R^{24} 치환기는 그것들이 부착되는 방향족 탄소 원자와 함께 Y의 중심 (헤테로)아릴렌에 융합된, 선택적으로 치환된, C_5-C_6 , 카르보사이클로 또는 헤테로사이클로 고리를 한정하며;

[0329] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 그것들의 부착되는 벤질 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 아릴 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴이며; R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이거나, 또는 다른 전자 끄는 기이거나 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 주는 기이거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 헤테로알킬이고; 및

[0330] R' 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 할로젠, $-NO_2$, $-CN$ 또는 다른 전자 끄는 기이거나, 또는 OCH_3 또는 다른 전자 주는 기이거나, 또는 Z^1 또는 Z^3 이 $=C(R^{24})-$ (여기서 R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 헤테로알킬임)일 때, R' 및 인접한 R^{24} 치환기는 그것들의 부착되는 방향족 탄소 원자와 함께 Y의 중심 (헤테로)아릴렌에 융합된, 선택적으로 치환된, C_5-C_6 , 카르보사이클로 또는 헤테로사이클로 고리를 한정한다.

[0331] 바람직한 구체예에서, 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)는 그것의 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위를 통해 를 포함하는 질소-함유 5- 또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 사차화된 골격 질소 원자를 통해 L_0 에 부착됨으로써 D^+ 의 방출이 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물을 제공하게 되며, 여기서 가변 기 T_N , I_N , DA 및 H_N/H_N^+ 는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구체예에 대해 정의된 것과 같고, H_N 은 질소-함유 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며; V , Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 $-C(R^{24})=$ 또는 $-N=$ 이고;

[0332] R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-NO_2$, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, R^8 , R^9 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 수소이며; 및 R' 는 수소이거나 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이거나 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 주는 기이고; 및 J 는 $-N(R^{33})-$ 이며, 여기서 R^{33} 은 R^{32} 에 대해 정의된 것과 같고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이며,

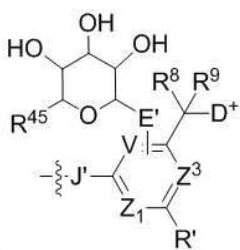
[0333] J 에 대한 파선은 자기-희생 스페이서 단위의 중심 (헤테로)아릴렌 구성요소를 적합하게 안정화시키기 위하여 J 의 전자 주는 능력을 억제하기 위한 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I 또는 식 Ia의 W에 대한 $-N(R^{33})-$ 의 질소 원자의 공유 결합을 나타내며 프로테아제에 의한 펩타이드 절단 가능한 단위로서의 W의 효소적 프로세싱은, J 가 펩타이드 절단 가능한 단위의 카르보닐-함유 작용기의 카르보닐 모이어티에 결합될 때와 같이, 그 능력의 탈억제를 초래한다. 그 프로세싱의 결과로서, 상기 언급된 중심 (헤테로)아릴렌 구성요소 (즉, D^+)의 벤질 치환기의 방출이 개시되어, 바람직한 구체예에서 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 식을 가지는 NAMPTi 화합물이 제공되며, 식에서 가변 기 T_N , I_N , DA 및 H_N 은 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 기술된 것과 같다.

[0334] 다른 바람직한 구체예에서, 2개 이하의 R^{24} 는 수소 이외의 것이다. 다른 바람직한 구체예에서 R^8 및 R^9 중 하나

또는 둘 다는 수소이거나 또는 J는 -NH-이다. 또 다른 바람직한 구체예에서 V, Z¹, Z² 및 Z³은 각각 =CH-이거나, 또는 V, Z¹, Z² 중 하나 또는 V, Z¹, Z³ 중 하나는 =C(R²⁴)이고, 여기서 R²⁴는 전자 끄는 기이며 나머지는 =CH-이다. 보다 바람직한 구체예에서, V, Z¹, Z²/Z³은 각각 =CH-이고; 및 R⁸ 및 R⁹는 각각 수소이다. 또 다른 보다 바람직한 구체예에서, V, Z¹, Z²/Z³은 각각 =CH-이고 R⁸ 및 R⁹은 각각 수소이며 J'는 -NH-이다.

[0335]

식 -Y(W')- (여기서 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I 또는 식 Ia의 W는 그 글루쿠로니드 단위로 대체됨)의 글루쿠로니드 단위를 가지는 구체예에서, W' 및 Y는 D⁺와 관련하여 링커 단위의 L₀ 내에서 직교로 배열되고, Y는 글리코시다제에 대한 인식 부위를 나타내기 위하여 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')를 통해 글리코시드-결합된 탄수화물 (Su) 모이어티에 결합된 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 가지는 자기-희생 스페이서 단위이다. 이들 구체예에서 -D⁺와 관련된 Y 및 W'의 직교 배열은 다음 구조에 의해 표시된다:



[0336]

식에서 J' 및 E'는, -N(R³³)-를 포함하는, 독립적으로 -O-, S-, 및 선택적으로 치환된 NH로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 R³³은 R³²에 대해 정의된 것과 같고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이며;

[0337]

V, Z¹ 및 Z³은 독립적으로 -C(R²⁴)= 또는 -N=이고; R²⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR²⁵, -SR²⁶, -N(R²⁷)(R²⁸), -C(R²⁹)=C(R³⁰)-R³¹, W', 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

[0338]

단 W'의 E'는 V, Z¹, Z³ 중 하나에 결합되고, 이때 가변 기는 =C(R²⁴)- (즉, R²⁴ 중 하나가 식 Su-E'-의 W'임)로서 정의되어 W' 및 -C(R⁸)(R⁹)-D⁺ 모이어티는 1,2 또는 1,4 관계에 있고 다른 V, Z¹, Z²는 =N- 또는 =C(R²⁴)-에 의해 정의되며, 이때 R²⁴는 W' 이외의 것이고; R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며; 및

[0339]

R²⁵는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이고; R²⁶은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이며, R²⁷ 및 R²⁸은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이거나 또는 두 R²⁷ 및 R²⁸은 그것들의 부착되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴을 한정하고, R²⁹ 및 R³⁰은 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, R³¹은 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴, -CN, -C(=O)OR³² 또는 -C(=O)NR³²이고; 여기서 R³²는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 a C₆-C₁₀ 아릴, 또는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 헤테로아릴이며;

[0340]

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 둘 다가 부착되는 벤질 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하거나 또는 R⁸, R⁹ 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이고; R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

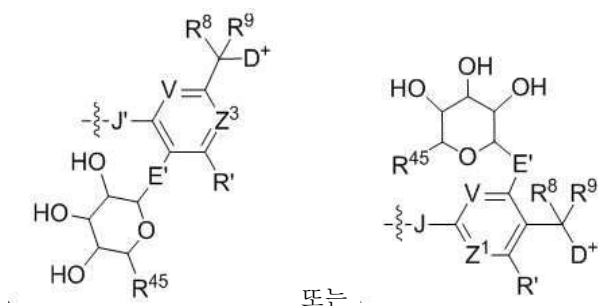
[0341] R'는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 -NO₂이거나, 또는 다른 전자 끄는 기이거나, 또는 -OCH₃ 또는 다른 전자 주는 기이거나, 또는 Z¹ 또는 Z³이 =C(R²⁴)- (여기서 R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알킬임)일 때, R' 및 인접한 R²⁴ 치환기는 이것들이 부착되는 방향족 탄소 원자와 함께 Y의 중심 (헤테로)아릴렌에 융합된, 선택적으로 치환된, C₅-C₆, 카르보사이클로 또는 헤테로사이클로 고리를 한정하고; 및

[0342] J'에 대한 파선은 첨자 a가 1이면 A의 작용기에 대한 또는 첨자 a가 0이고 A₀가 존재하면 (예컨대, J'가 L₀의 A 또는 L_R의 A₀의 카르보닐-함유 작용기의 카르보닐 모이어티에 결합될 때) A₀에 대한, 또는 A 및 A₀가 둘 다 없으면 A_R에 대한 공유 결합을 나타내며;

[0343] 글리코시다제에 의한 W'-E'의 효소적 프로세싱은 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위 Y의 중심 (헤테로)아릴렌으로부터 벤질 치환기의 1,4- 또는 1,6-제거를 촉발시키기 위하여 전자 주는 기로서의 E'의 능력의 탈억제를 초래한다. 그 결과로서, 바람직한 구체예에서 H_N-DA-I_N-T_N의 식을 가지는, D⁺의 NAMPTi 화합물로서의 방출인, 그 프로세싱의 방출이 개시되며, 식에서 가변 기 T_N, I_N, DA 및 H_N는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 기술된 것과 같다.

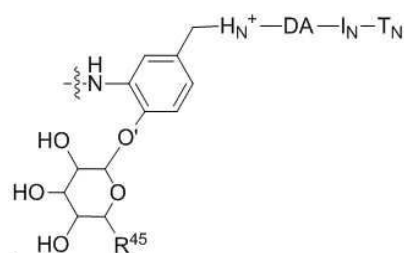
[0344] 바람직한 구체예에서, W'에 대한 결합에 의해 대체되지 않는 적어도 하나의 R²⁴는 전자 끄는 기, 바람직하게는 할로젠이거나, 또는 V¹, Z², Z³ 중 하나는 =N-이고 나머지는 =C(R²⁴)이며, 여기서 R²⁴ 치환기 중 하나는 W'에 대한 결합에 의해 대체된다. 다른 바람직한 구체예에서 R'는 전자 끄는 기, 바람직하게는 -NO₂이다.

[0345] 다른 바람직한 구체예에서, W' 및 D⁺에 결합된 Y의 자기-희생 모이어티를 포함하는 직교 배열은 다음의 구조에 의해 표시된다:



[0347] 식에서 가변 기는 앞서 기술된 것과 같다. 상기 직교 배열의 보다 바람직한 구체예에서, -E'-는 -O- 또는 -NH-이고, 이때 글리코시드 결합된 헤테로원자로서의 산소는 O'로 표시되며, V 및 Z³/Z¹은 각각 =C(R²⁴)이고, 여기서 R²⁴는 독립적으로 수소 또는 전자 끄는 기이다. 다른 바람직한 구체예에서 R⁸ 및 R⁹는 수소이고 V 및 Z¹ 중 하나 또는 V 및 Z³ 중 하나는 =CH-이며 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고, 여기서 R²⁴는 전자 끄는 기, 바람직하게는 할로젠이다. 다른 바람직한 구체예에서, E'는 O'이고 J'는 -NH이며, V, Z¹/Z²는 각각 =CH-이고 R'는 수소 또는 전자 끄는 기, 바람직하게는 -NO₂이다.

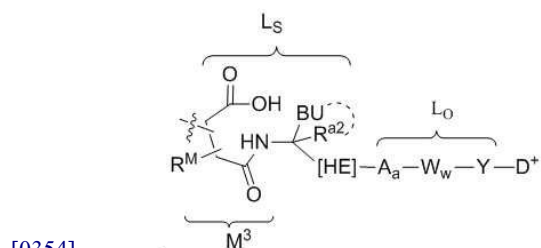
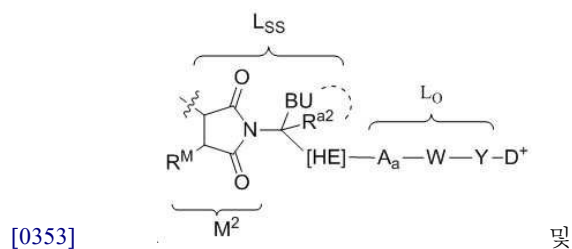
[0348] 특히 바람직한 구체예에서, -Y(W')-D⁺는 다음의 구조를 가진다:



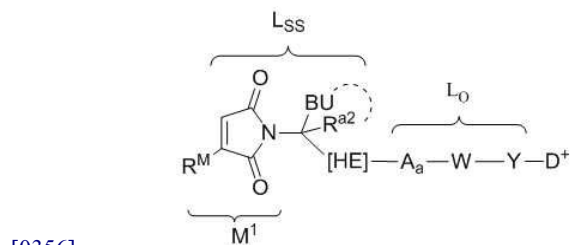
[0350] 1.3 L_R - L_0 링커 단위

[0351] 때때로 그것들이 리간드 약물 콘쥬게이트의 링커 단위인 것을 나타내기 위하여 L_R '- L_0 - 또는 L_{SS} '- L_0 -로서 표시되는, 리간드 약물 콘쥬게이트의 $-L_R$ - L_0 -, $-L_{SS}$ - L_0 -, 또는 $-L_S$ - L_0 - 링커 단위 또는 약물 링커 화합물의 L_R - L_0 - 또는 L_{SS} - L_0 - 링커 단위의 구체예들의 한 그룹에서, 본원에 개시된 $-W$ - Y - D^+ 또는 $-Y(W')$ - D^+ 구조 중 임의의 것에서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)는 NAMPT 헤드 (H_N) 단위의 헤테로아릴 질소 원자가 H_N^+ 로서 자기-희생 스페이스 단위에 대한 공유 부착에 의해 사차화되고, 상기 부착은 헤테로아릴의 방향족성을 보유하거나 사차화된 골격 질소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리 시스템을 형성함으로써 파괴되는 NAMPTi 화합물을 나타낸다. 후자의 경우에, D^+ 의 NAMPTi 화합물로서의 방출은 더 이상 사차화되지 않는 골격 질소 원자를 가진 헤테로아릴의 방향족성을 복원시킨다. 바람직한 구체예에서, 그렇게 사차화된 질소 원자는 각각 H_N 또는 H_N -DA-에 의해 표시된 피리미딘 모방물 또는 니코틴아미드 모방물을 포함하는 선택적으로 치환된 6-원 헤테로방향족 고리 시스템의 그것이어서, 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자의 사차화는 그것의 방향족성을 보유한 사차화된 피리미딘 모방물로서 H_N^+ 또는 사차화된 니코틴아미드 모방물로서 H_N^+ -DA-를 제공한다.

[0352] L_0 가 s1의 구조의 것이고 비환형 또는 환형 염기 단위를 갖는 것인 이들 구체예 중 일부에서, 식 1a의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 내의 사차화된 약물 링커 모이어티의 $-L_{SS}$ - L_0 - D^+ 및 식 1b의 이것의 가수분해 산물 $-L_S$ - L_0 - D^+ (이때 첨자 p는 그것의 형성이 바람직한 구체예에서 비환형 또는 환형 염기 단위에 의해 촉매되는 p'에 의해 대체됨)는 각각 다음의 구조:



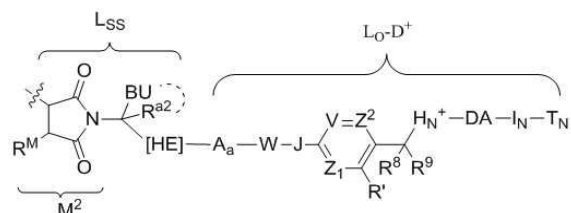
[0354] 를 가지며, 식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 각각 다음 구조를 가지고:



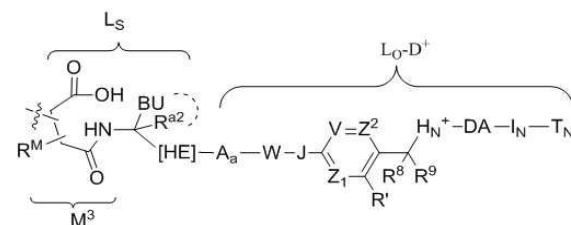
[0355] 여기서 펩타이드 절단 가능한 단위로서의 W에 대한 프로테아제 작용은 D^+ 의 NAMPTi 화합물로서의 방출을 개시하며, 파선은, L_S 의 M^3 모이어티의 경우, 그것의 산 또는 아마이드 작용기에 인접한 탄소 원자에 대한 리간드 단위의 공유 결합을 나타내고, 이때 R^M 은 나머지 작용기에 인접한 탄소에 결합되며; 점곡선은 부재하는 BU가 비환형 염

기 단위이고 R^{a2} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일 때, 및 존재하는 BU 및 R^{a2} 가 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 환형 염기 단위를 한정할 때 선택적 고리화를 나타내고; A는 선택적 제1 스트레치 단위이며; 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내고; [HE]는 선택적인 가수분해-증강 단위이며; R^M 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; Y는 이차 링커에 대해 본원에서 기술된 것과 같은 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위이며; 및 D^+ 는 사차화된 NAMPT 약물 단위이다.

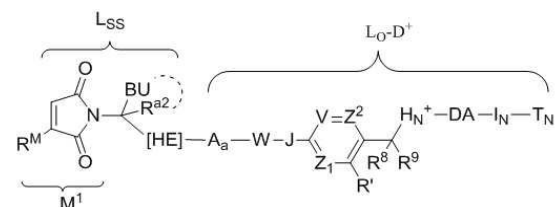
[0358] 바람직한 구체예에서, L_0 가 첨자 p가 p'에 의해 대체되며 비환형 또는 환형 염기 단위를 갖고 Y는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위인 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 s1 구조의 것인 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 및 $-L_S-L_0-D^+$ 는 각각 다음의 구조를 가지며:



[0359] 및



[0360] ,
[0361] 식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음 구조를 가지고:



[0362] ,
[0363] 여기서 표시된 M^1 잔기는 말레이미드 모이어티를 나타내며, 여기서 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 미치는 프로테아제 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하고, 이때 H_N 는 NAMPT 헤드 단위이며 H_N^+ 는 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 H_N^+ 를 포함하는 질소-함유 5- 또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자는 사차화되며, DA는 H_N^+ 에 다시 선택적으로 고리화되는 NAMPT 도너 엑셉터 단위이고; I_N 는 NAMPT 상호연결 단위이며, T_N 은 그 자체로 또는 I_N 으로 다시 선택적으로 고리화되는 NAMPT 꼬리 단위이고, 파선은, L_S 의 M^3 모이어티의 경우, 그것의 산 또는 아마이드 작용기에 인접한 탄소 원자에 대한 리간드 단위의 공유 결합을 나타내며, 이때 R^M 은 나머지 작용기에 인접한 탄소에 결합되고; 점곡선은 부재하는 BU가 비환형 염기 단위이고 R^{a2} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일 때, 및 존재하는 BU 및 R^{a2} 가 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 환형 염기 단위를 한정할 때 선택적 고리화를 나타내며; A는 선택적 제1 스트레치 단위이고; 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내며; [HE]는 선택적인 가수분해-증강 단위이고; R^M 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며; V, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, 여기서 독립적으로 선택된 R^{24} 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이며; R' 는 수소, 전자 주는 기 또는

전자 π 는 기이고; R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 이것들이 부착되는 벤질 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴이며; J는 선택적으로 치환된 헤테로원자, 예컨대 -O- 또는, $-N(R^{33})$ 을 포함하는, 선택적으로 치환된 -NH-이고, 이때 R^{33} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다; 및

[0364]

바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 R^{24} 는 수소, 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이고; R'는 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이고, R'는 수소이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다. 다른 바람직한 구체예에서, J는 -NH-이고 V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이며 나머지는 $=C(R^{24})$ -이고, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기, 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시, 또는 전자 π 는 기, 바람직하게는 $-NO_2$ 이며, R'는 수소이고, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 는 각각 =CH-이고 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, J'는 -NH-이고 R'는 수소이다. 이들 구체예에서, 표시된 M^2 및 M^3 잔기는 각각 석신이미드 모이어티 및 석신산 아마이드 모이어티를 나타낸다.

[0365]

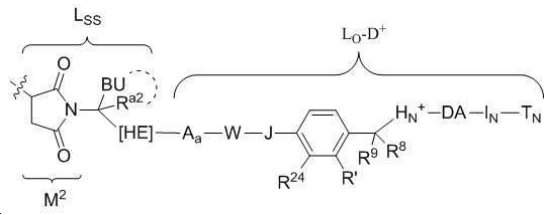
전술한 구체예 중 임의의 한 구체예에서, 바람직하게는 V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 R^{24} 는 수소, an 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이고; R'는 수소, 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이고, R'는 수소이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다. 다른 바람직한 구체예에서, J는 -NH-이고 V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이며 나머지는 $=C(R^{24})$ -이고, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기, 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시, 또는 전자 π 는 기이며 R'는 수소이고, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 다른 바람직한 구체예에서 V, Z^1 , Z^2 는 각각 =CH-이고 R^8 및 R^9 는 독립적으로 of 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, J는 -NH-이고 R'는 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기이다.

[0366]

다른 바람직한 구체예에서, 식 Ia의 약물 링커 화합물의 $L_{SS}-L_0-D^+$, 또는 식 1a 또는 식 1b 각각의 리간드 약물 콘쥬게이트의 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 또는 $-L_S-L_0-D^+$ 의 전술한 구체예들 중 임의의 한 구체예에서, 바람직하게는 R^8 및 R^9 는 각각 수소이고, [HE]는 $-C(=O)-$ 이며, V, Z^1 , Z^2 중 하나는 $=C(R^{24})$ 이고 (여기서 R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 π 는 기임) 나머지는 =CH-이며 R'는 수소이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 각각 수소이고, [HE]는 $-C(=O)-$ 이며, V, Z^1 , Z^2 는 각각 =CH-이고, R'는 전자 π 는 기 또는 전자 주는 기이다. 보다 바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 는 각각 =CH-이고 R^8 및 R^9 는 각각 수소이며, J는 -NH-이고 R'는 수소이다.

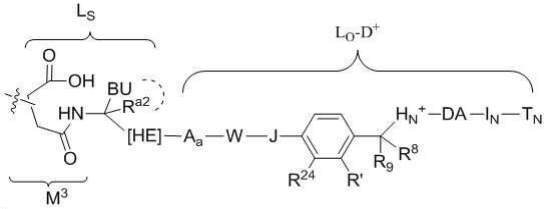
[0367]

다른 바람직한 구체예에서, 식 Ia의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 내의 사차화된 약물 링커 모이어티의 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 및 식 1b의 이것의 가수분해 산물 $-L_S-L_0-D^+$ (둘 다에서 첨자 p는 p'에 의해 대체되고 L_0 는 구조 s1의 것이어서 A, W 및 Y는 D^+ 와 관련하여 선형 형태로 있음)는 각각 다음에 의해 표시되며:



[0368]

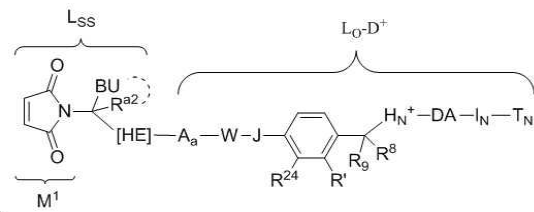
및



[0369]

[0370]

식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



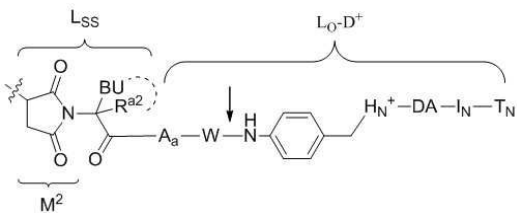
[0371]

[0372]

식에서 $-D^+$ 는 $-H_N^+-DA-IN-T_N$ 의 식을 가지며 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 대한 프로테아제 작용은 식 $H_N^+-DA-IN-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서의 D^+ 의 방출을 개시하고, R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이며 R' 는 수소이거나, 또는 R^{24} 는 수소이고 R' 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이거나, 또는 R^{24} 및 R' 는 둘 다 수소이며; W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고, 점곡선 및 기타 가변 기는 앞서 펩타이드-절단 가능한 이차 링커에 비환형 또는 환형 염기 단위를 가지는 리간드 약물 콘주게이트의 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 기술된 것과 같다.

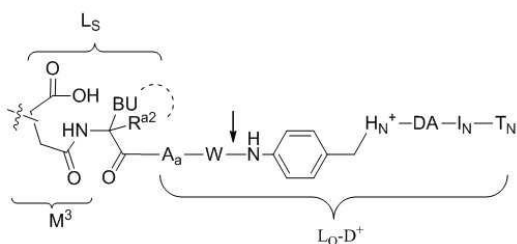
[0373]

이들 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에서, 바람직하게는 J는 $-NH-$ 이다. L_0 의 A, W 및 Y가 D^+ 와 관련하여 선형 형태로 있는 보다 바람직한 구체예에서, 식 1b에서 식 $-L_{ss}-L_0-D^+$ 의 것인 또는 식 $-L_s-L_0-D^+$ 의 그것의 가수분해 산물인, 첨자 p가 p'로 대체되어 있는 식 1a의 리간드 약물 콘주게이트 화합물 내의 사차화된 약물 링커 모이어티, 이때 둘 다에서 첨자 p는 p'에 의해 대체되며 D^+ 는 $-H_N^+-DA-IN-T_N$ 의 식을 가지는 두 모이어티는 각각 다음의 구조:



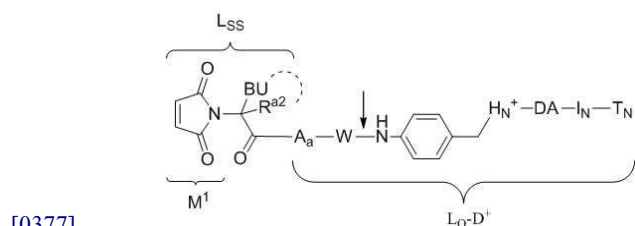
[0374]

및



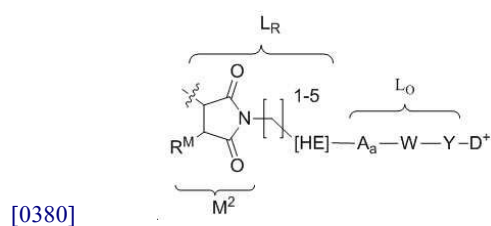
[0375]

[0376] 를 가지고, 식 1a에서 식 $L_{SS}-L_0-D^+$ 의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음의 구조:

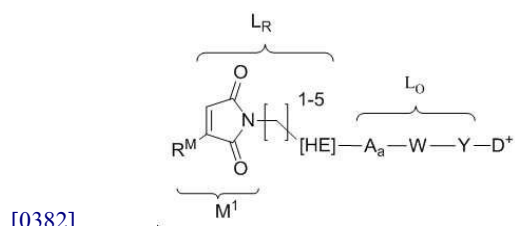


[0378] 를 가지며, 식에서 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 은 $-D^+$ 를 나타내고; 표시된 W-N 결합의 프로테아제 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서의 D^+ 의 방출을 개시하고 상기 $-L_0-D^+$ 하위구조의 임의의 하나에서 W는 아미노산 또는 다이펩타이드로 이루어진 또는 구성된 펩타이드 절단 가능한 단위이며, 아미노산 또는 다이펩타이드 모이어티는 W의 먼 단부에 있고 표시된 결합은 자유롭게 순환하는 혈청 프로테아제와 비교하여 세포내에 있는 프로테아제에 의해 특이적으로 절단 가능한 아마이드 결합이며 나머지 가변 기는 비환형 또는 환형 염기 단위 및 펩타이드 절단 가능한 이차 링커를 가지는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

[0379] L_0 가 구조 s1의 것이고 염기 단위를 갖지 않는 다른 구체예에서, 첨자 p가 식 1의 p'에 의해 대체되어 있는 리간드 약물 콘주게이트 조성물 또는 그것의 화합물 내의 사차화된 약물 링커 모이어티의 $-L_R-L_0-D^+$ 는 다음의 구조:

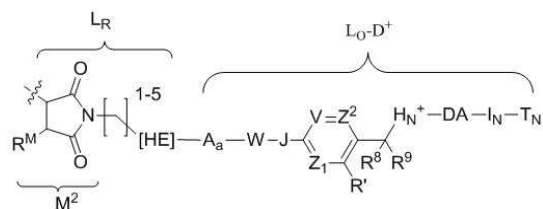


[0381] 를 가지고 식 1의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음의 구조:



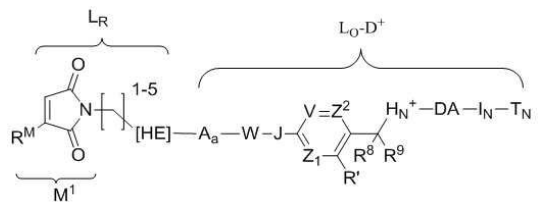
[0383] 를 각각 가지며, 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 미치는 프로테아제 작용은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하고, 파선은 리간드 단위의 공유 결합을 나타내며; A는 선택적인 제1 스트레처 단위이고; 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내며; [HE]는 선택적인 가수분해-증강 단위이고; R^M 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며; Y는 이차 링커에 대해 본원에서 기술된 것과 같은 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위이고; 및 D^+ 는 사차화된 NAMPT 약물 단위이다.

[0384] 바람직한 구체예에서, L_0 가 첨자 p가 식 1의 p'에 의해 대체되어 있고 염기 단위를 갖지 않으며 Y는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위인 리간드 약물 콘주게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 구조 s1의 것인 $-L_R-L_0-D^+$ 는 다음의 구조를 가지며:



[0385]

[0386] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가지고:



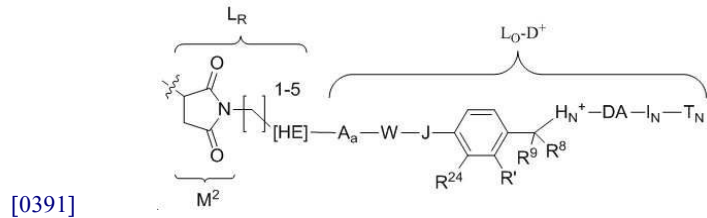
[0387]

[0388] 여기서 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 미치는 프로테아제 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하고, 여기서 H_N 은 NAMPT 헤드 단위이며 H_N^+ 는 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 이때 H_N^+ 를 포함하는 질소-함유 5- 또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자는 사차화되며, DA는 H_N^+ 에 다시 선택적으로 고리화되는 NAMPT 도너 억셉터 단위이고, I_N 은 NAMPT 상호연결 단위이며, T_N 은 그 자체적으로 또는 I_N 에 다시 선택적으로 고리화되는 NAMPT 꼬리 단위이고, 파선은 리간드 단위의 공유 결합을 나타내며; A는 선택적인 제1 스트레치 단위이고; 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내며; [HE]는 선택적인 가수분해-중강 단위이고; R^M 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며; V, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, 여기서 독립적으로 선택되는 R^{24} 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이며; R' 는 수소, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이고; R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 이것들이 부착되는 벤질 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴이며; J는 선택적으로 치환된 헤테로원자, 예컨대 -O- 또는 -N(R^{33})-를 포함하는, W-N 결합의 절단시 자기 회생을 개시하기 위한 J의 필요조건과 일치하는 선택적으로 치환된 -NH-이고, 여기서 R^{33} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

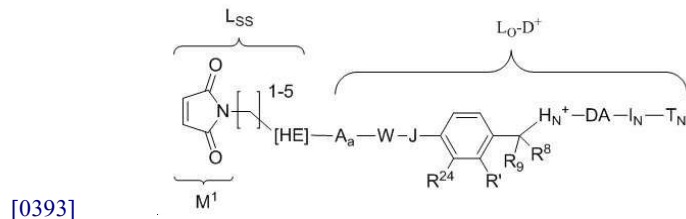
[0389]

바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 =C(R^{24})-이며, 여기서 R^{24} 는 수소, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이고; R' 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 바람직한 구체예에서, V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이고 나머지는 =N- 또는 =C(R^{24})-이며, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이고, R' 는 수소이며 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다. 다른 바람직한 구체예에서, J는 -NH-이고 V, Z^1 , Z^2 중 둘은 =CH-이며 나머지는 =C(R^{24})-이고, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기, 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시, 또는 전자 끄는 기, 바람직하게는 $-NO_2$ 이며, R' 는 수소이고, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구체예에서 V, Z^1 , Z^2 는 각각 =CH-이고 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 및 $-CH_2CH_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, J는 -NH-이고 R' 는 수소이다. 이들 구체예에서, 표시된 M^2 잔기는 석신이미드 모이어티를 나타낸다.

[0390] 다른 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 식 1의 p'에 의해 대체되고, L_0 가 구조 s1의 것이어서 A, W 및 Y가 D^+ 와 관련하여 선형 형태로 있는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 그것의 화합물 내에서 염기 단위를 갖지 않는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 그것의 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티의 $-L_R-L_0-D^+$ 는 다음에 의해 표시되며:

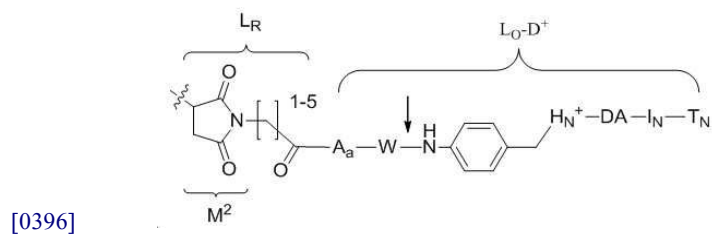


[0392] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

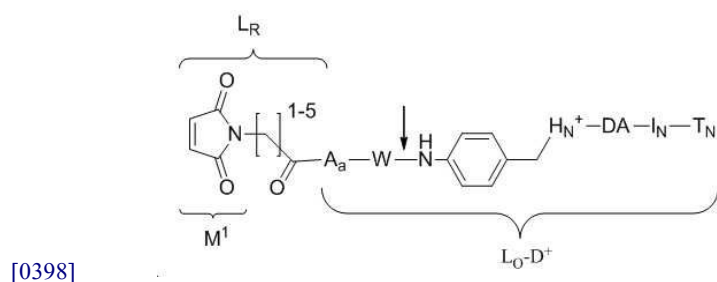


[0394] 식에서 $-D^+$ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 의 식을 가지며 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W에 미치는 프로테아제 작용은 식 $H_N^+-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하고, R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이고 R'는 수소이거나, 또는 R^{24} 는 수소이고 R'는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이거나, 또는 R^{24} 및 R'는 둘 다 수소이며; 점극선 및 다른 가변 기는 펩타이드-절단 가능한 이차 링커에 비환형 또는 환형 염기 단위를 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트의 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

[0395] 이들 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에서, 바람직하게는 J는 $-NH-$ 이다. L_0 의 A, W 및 Y가 D^+ 와 관련하여 선형 형태로 있는 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 식 1의 첨자 p'에 의해 대체된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물 내의 식 $-L_R-L_0-D^+$ 의 사차화된 약물 링커 모이어티 (D^+ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 의 식을 가짐)는 다음의 구조를 가지며:



[0397] 식 I의 식 $L_R-L_0-D^+$ 의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음 구조를 가지고:

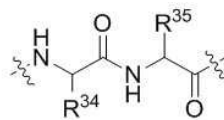


[0399] 식에서 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 은 $-D^+$ 를 나타내며; 표시된 W-N 결합의 프로테아제 절단은 식 $H_N^+-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물

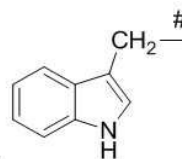
로서 D^+ 의 방출을 나타내고 상기 $-L_0-D^+$ 하위구조 중 임의의 하나에서 W는 아미노산 또는 다이펩타이드로 이루어지거나 구성되고 아미노산 또는 다이펩타이드 모이어티는 W의 먼 단부에 있으며 표시된 결합은 자유롭게 순환하는 혈청 프로테아제와 비교하여 세포내에 있는 프로테아제에 의해 특이적으로 절단 가능한 아미드 결합이고 나머지 가변 기는 비환형 또는 환형 염기 단위 및 펩타이드 절단 가능한 이차 링커를 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트 및 약물 링커 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

[0400]

W가 다이펩타이드로 구성된 펩타이드 절단 가능한 단위인 상기 구체예들 중 임의의 한 구체예에서 그 다이펩타이드는 세포내 프로테아제에 의해 인식된다. 바람직하게, 그 프로테아제는 카텝신 프로테아제이고 카텝신 프로



테아제에 의해 인식되는 바람직한 다이펩타이드는 의 구조를 가지며 식에서 R^{34} 는 벤질,

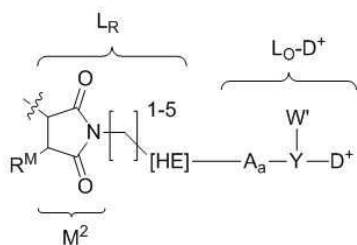


메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 이거나 또는 의 구조를 가지고, 식에서

파운드 기호 (#)는 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 R^{35} 는 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$ 이고, 다이펩타이드 N-말단에 있는 파선은 A 및/또는 A_0 의 존재 또는 부재에 따라 A 또는 A_0 에 대한 또는 L_{SS} 또는 L_S 에 대한 공유 결합 부위를 나타내며, 다이펩타이드 C-말단에 있는 파선은 J 또는 J로서의 $-NH-$ 에 대한 공유 결합 부위를 나타낸다.

[0401]

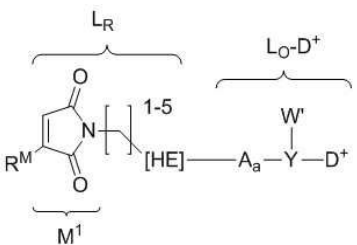
다른 L_R-L_0 구체예에서, L_0 가 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위를 함유하여서 L_0 는 구조 s2의 것이고, D^+ 와 관련하여 식과 구성형태의 A, W' 및 Y를 가지는 식 1의 p'에 의해 첨자 p가 대체된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 식 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 의 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음 구조를 가지며:



[0402]

[0403]

식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음 구조를 가지고:



[0404]

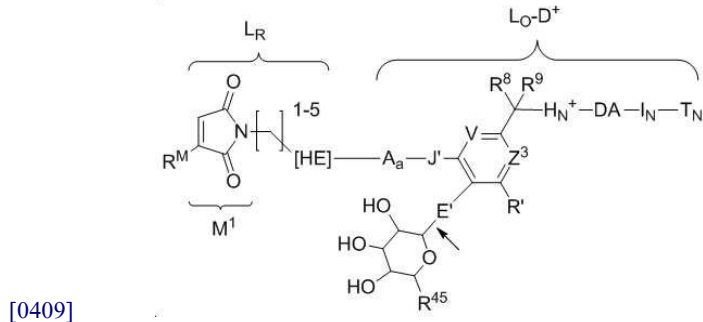
[0405]

식에서 파선은 리간드 단위의 공유 결합을 나타내며; A는 선택적인 제1 스트레치 단위이고; 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내며; [HE]는 선택적인 가수분해 인헨서 단위이고; R^M 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며, W'는 글리코시다제의 인식 부위를 나타내기 위해 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')를 통해 Y에 결합된 글리코시드-결합된 탄수화물 (Su) 모이어티를 나타내고 E'가 W'-E' 결합의 절단시 자기 희생을 시작한다는 필요조건과 일치하며, Y는 상기에서 이차 링커에 대해 기술된 것과 같은 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서

단위이고, D^+ 는 사차화된 NAMPT 약물 단위이며, W' 의 글리코시드 결합에 대한 글리코시다제 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시한다.

[0406] 바람직한 구체예에서, W 가 식 $-Y(W)-$ 의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되어서 L_0 는 구조 s2의 것인 식 1의 p' 에 의해 첨자 p 가 대체되고 비환형 또는 환형 염기 단위를 갖지 않으며 Y 는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위인 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 $-L_R-L_0-D^+$ 는 다음의 구조를 가지며:

[0407] ,
[0408] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가지고:

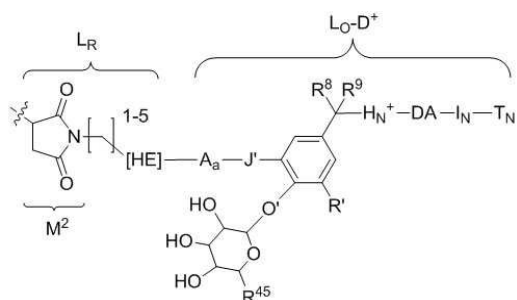


여기서 표시된 글리코시드 결합에 대한 글리코시다제 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물의 방출을 개시하며 H_N 는 NAMPT 헤드 단위이고, H_N^+ 는 사차화된 NAMPT 헤드 단위로 사차화 부위로서 그 단위를 포함하는 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 헤테로사이클릴의 골격 질소 원자를 가지며, DA 는 H_N^+ 에 다시 선택적으로 고리화하는 NAMPT 도너 억셉터 단위이고, I_N 는 NAMPT 상호연결 단위이며, T_N 은 그 자체에 또는 I_N 에 다시 선택적으로 고리화하는 NAMPT 꼬리 단위이고, V 및 Z^3 은 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{24})-$ 이며, 여기서 독립적으로 선택되는 R^{24} 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 전자 주는 또는 전자 끄는 기이고; R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 이 둘이 부착되는 벤질 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴이며; J' 및 E' 는 독립적으로 선택된 선택적으로 치환된 헤테로원자, 예컨대 $-O-$, 또는 $-N(R^{33})$ 을 포함하는, $W'-N$ 결합의 절단시 자기 희생을 개시하기 위한 E' 의 필요조건과 일치하는 선택적으로 치환된 $-NH-$ 이고, 여기서 각각의 R^{33} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고; 파선은 리간드 단위의 공유 결합을 나타내며; 나머지 가변 기는 앞서 상기에서 정의된 것과 같다.

[0411] 바람직한 구체예에서, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 바람직한 구체예에서, J' 는 $-NH-$ 이다. 보다 바람직한 구체예에서, V 및 Z^3 중 하나는 $=N-$ 또는 $=C(R^{24})$ 이고, 여기서 R^{24} 는 전자 끄는 기이고 다른

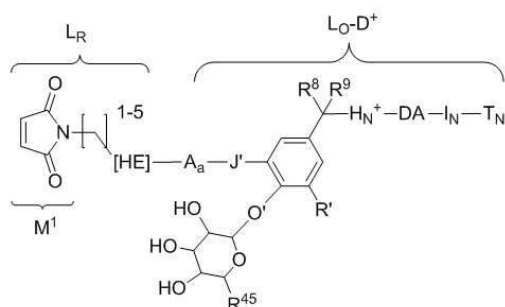
하나는 =CH-이며; R'⁸는 수소 또는 전자 끄는 기이고; R'⁸ 및 R'⁹는 독립적으로 수소, -CH₃ 및 -CH₂CH₃으로 이루어지는 군으로부터 선택되며; J'는 -NH-이다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, V 및 Z³은 각각 =CH-이고 R'는 수소이며; R'⁸ 및 R'⁹는 독립적으로 수소, -CH₃ 및 -CH₂CH₃으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; J'는 -NH-이다. 이들 구체예 중 임의의 한 구체예에서 표시된 M² 및 M³ 잔기는 각각 석신이미드 모이어티 및 석신산 아마이드 모이어티를 나타낸다.

[0412] 보다 바람직한 구체예에서, W가 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물에서 W를 대체하는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위이고 첨자 p가 식 1의 p'에 의해 대체되어서 L₀가 D⁺와 관련하여 A, W' 및 Y가 직교 구성형태로 있는 구조 s2의 것이며, 이때 D⁺는 -H_N⁺-DA-I_N-T_N의 식을 가지는 -L_R-L₀-D⁺는 다음에 의해 표시되며:



[0413] ,

[0414] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

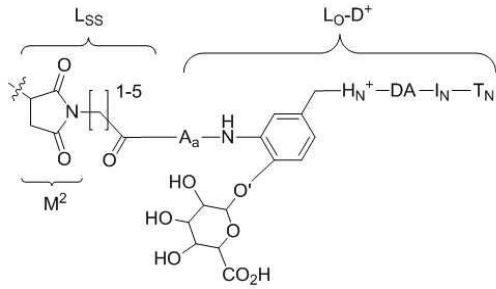


[0415] ,

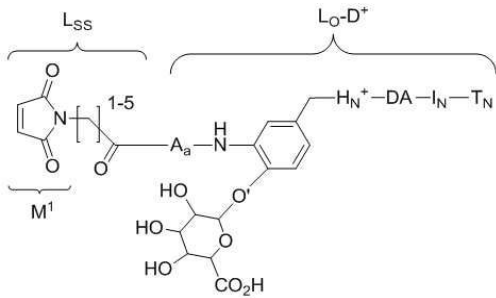
[0416] 식에서 O'는 글리코시드-결합된 산소 원자를 나타내며, 이 결합은 식 H_N-DA-I_N-T_N의 NAMPTi 화합물로서 D⁺의 방출을 개시하기 위해 글리코시다제에 의해 절단 가능하고, 가변 기는 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물에서 글루쿠로니드-기반 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

[0417] 이들 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에서, 바람직하게는 R'⁸, R'⁹ 중 하나는 수소이고 다른 하나는 수소, C₁-C₄ 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다. 다른 이러한 구체예에서 바람직하게는 J'는 -O-, -S- 또는 -N(R³³)이며, 여기서 R³³은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고 및/또는 R'는 수소 또는 전자 끄는 기이다. 보다 바람직한 구체예에서 J'는 -NH-이고 R'는 수소이다.

[0418] L₀의 A, W' 및 Y가 D⁺와 관련하여 직교 구성형태로 있는 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 D⁺가 -H_N⁺-DA-I_N-T_N의 식을 가지는 식 1a 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물에서 식 -L_R-L₀-D⁺의 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:

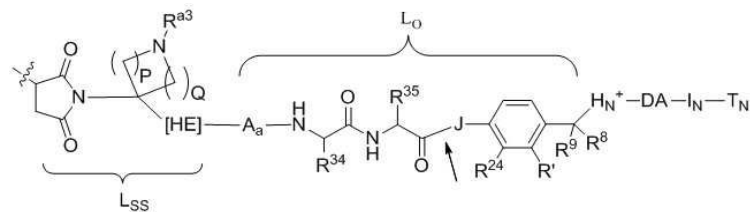


식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

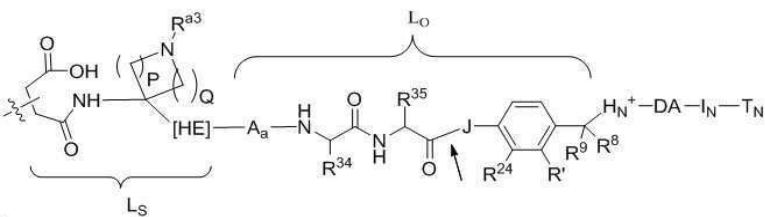


여기서 O'는 글리코시드-결합된 산소 원자를 나타내며, 이 결합은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D⁺의 방출을 개시하기 위해 글리코시다제에 의해 절단 가능하고, 다른 가변 기는 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 약물 링커 화합물에서 글루쿠로니드-기반 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

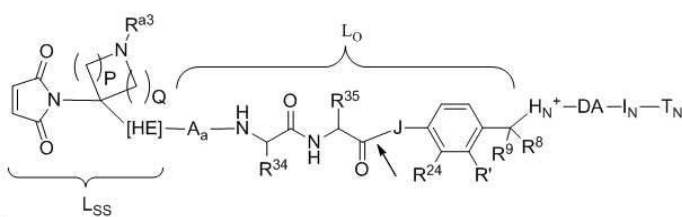
W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 헤테로사이클로 환형 염기 단위를 가지는 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 구조 s1의 L₀를 가지는 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 -L_{ss} 및 -L_s 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되고:



및



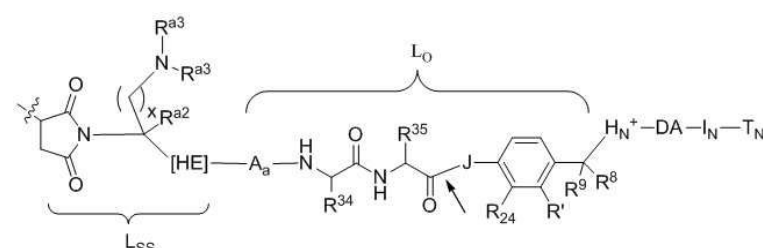
식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되며:

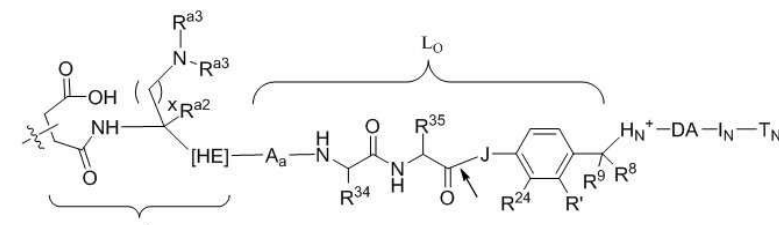


여기서 첨자 P는 1 또는 2이고; 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며; R^{a3}은 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택

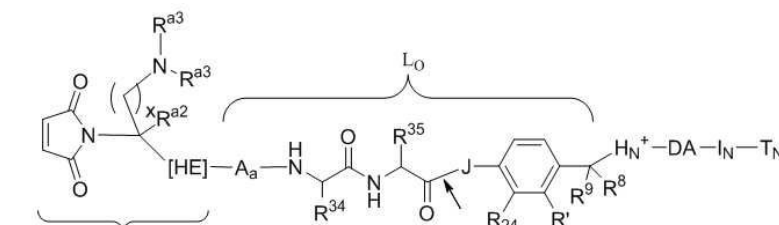
적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이고, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이며, R^{PEG2} 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬렌이고, R^{a3} 에 결합된 염기 질소는 선택적으로 양자화되거나 염 형태로, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있거나, 또는 R^{a3} 은 적합한 산-불안정한 보호기와 같은 질소 보호기이며, J' 는 $-N(R^{33})-$, O 또는 S 이고, 여기서 R^{33} 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며; 및

[0429] W 가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 비환형 염기 단위를 갖는 식 s1의 L_0 를 가지는 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 $-L_{SS}$ 및 $-L_S$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되며:

[0430]  및

[0431] 

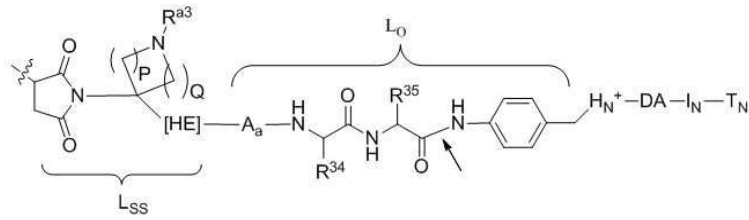
[0432] 식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

[0433] 

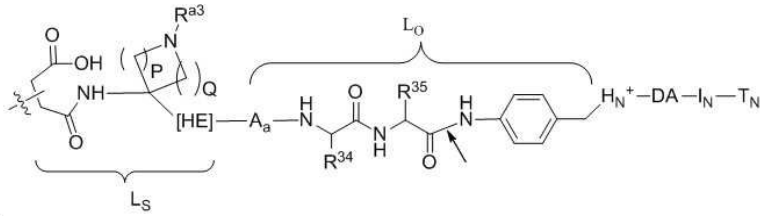
[0434] 식에서 L_0 내의 표시된 $W-J$ 결합의 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물의 방출을 나타내고, HE는 선택적인 가수분해 증강 단위이며, A는 선택적인 제1 스트레처 단위이고, 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내며; 첨자 x는 1 또는 2이고, R^{a2} 는 수소 또는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이며; R^{a3} 은, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이거나, 또는 두 R^{a3} 은 그것들이 부착되는 질소와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 헤테로사이클릴을 한정하고, 그렇게 한정된 염기성 일차, 이차 또는 삼차 아민은 선택적으로 양자화되거나 염 형태로, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있고;

[0435] R^{34} 및 R^{35} 는 앞서 펩타이드 절단 가능한 단위에 대해 정의된 것과 같으며 나머지 가변 기는 이들 펩타이드 절단 가능한 단위로 구성된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

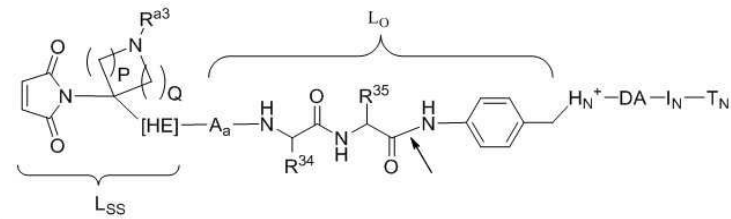
[0436] 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 W 가 펩타이드 절단 가능한 단위이며 헤테로사이클로 환형 염기 단위를 갖는, 식 1a 또는 식 1b의 구조 s1의 L_0 를 갖는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 $-L_{SS}$ 또는 $-L_S$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되며:



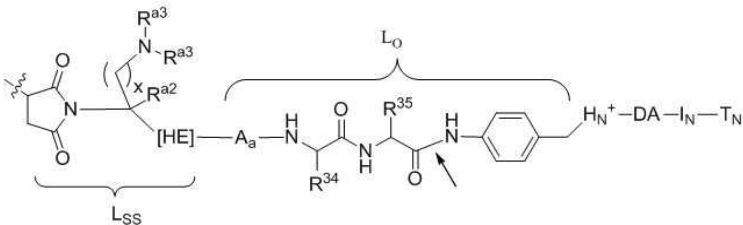
및



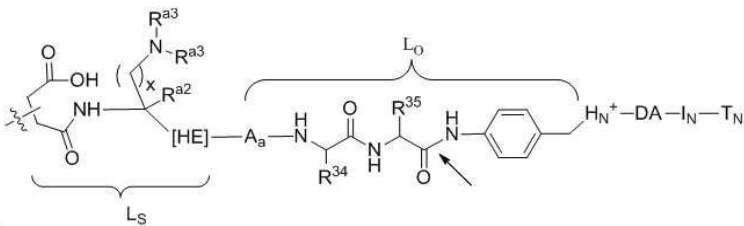
식 Ia의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



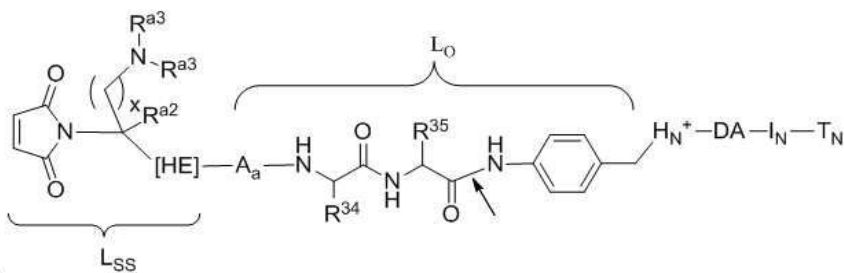
첨자 p가 p'에 의해 대체되고 구조 s1의 L₀를 가지며 W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 비환형 염기 단위를 갖는 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 -L_{SS} 및 -L_S 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되며:



및



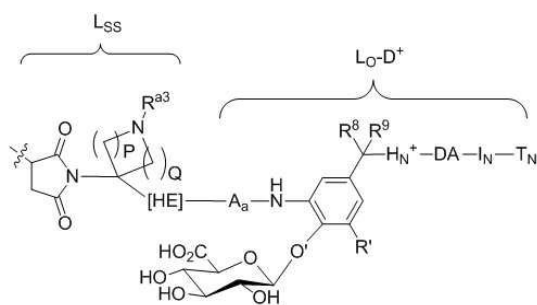
식 Ia의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



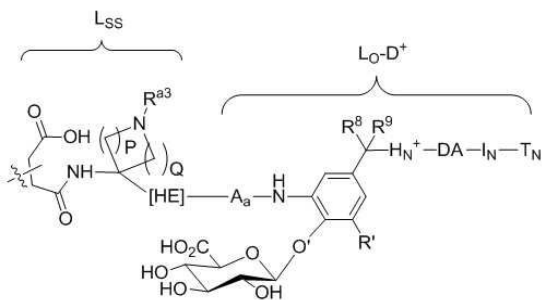
식에서 L₀ 내의 표시된 아닐리드 결합의 프로테아제 절단은 식 H_N-DA-I_N-T_N을 가지는 NAMPTi 화합물 또는 이것의

유도체로서 D^+ 의 방출을 개시하며, T_N , I_N , DA 및 H_N/H_N^+ 는 NAMPTi 화합물 및 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 정의된 것과 같고, R^{a3} 이 결합되는 염기 질소는 R^{a3} 이 질소 보호기 이외의 것일 때 선택적으로 양자화되며, R^{34} 및 R^{35} 는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같고 나머지 가변 기는 펩타이드 절단 이차 링커를 가지는 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

[0447] 다른 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 L₀가 구조 s2의 것인 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트 화합물에서 W를 대체하는 글루쿠로니드 단위, 및 리간드 약물 콘주게이트 화합물 내의 헤테로사이클로 환형 염기 단위를 갖는 L_{SS}- 및 L_S-함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되며:

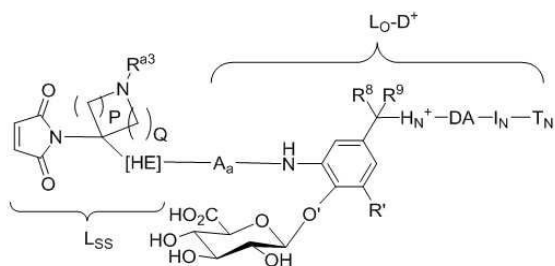


[0448] 및



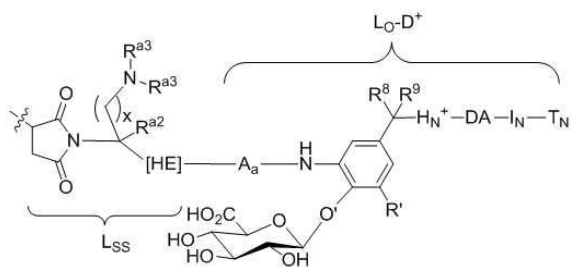
[0449]

[0450] 식 Ia의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

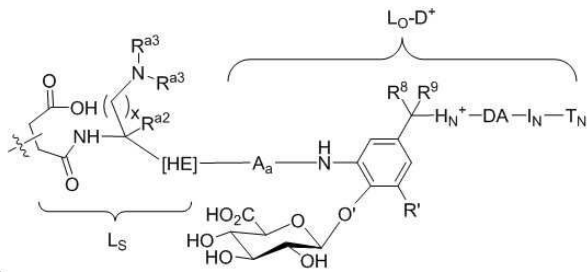


[0451]

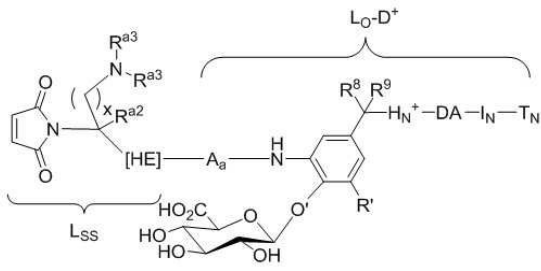
[0452] 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 내에서 L₀가 구조 s2의 것인 클루루로니드 단위, 및 비환형 염기 단위를 가지는 L_{SS}⁻ 및 L_S-함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 각각 다음에 의해 표시되며:



[0453]  및



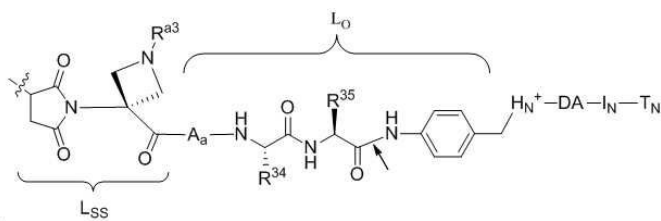
식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



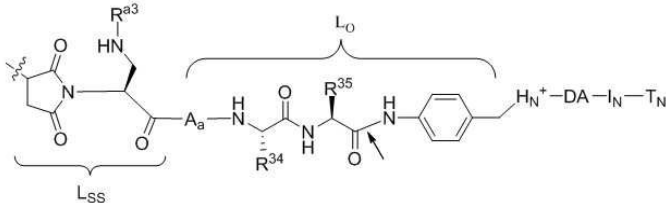
식에서 D^+ 는 $-HN^+-DA-I_N-T_N$ 이며 O' 는 글리코시드-결합된 산소 원자이고, 이것에 대한 결합은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능하며, 첨자 x 는 1 또는 2이고, R^{a2} 는 수소 또는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이며; R^{a3} 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이거나, 또는 두 R^{a3} 이 그것들의 부착되는 질소와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 헤테로사이클릴을 한정하고,

그렇게 한정된 염기 일차, 이차 또는 삼차 아민은 선택적으로 양자화되거나 또는 염 형태로, 바람직하게는 제약 학적으로 허용되는 염 형태로 있으며, O' 는 글리코시드-결합된 산소를 나타내고, 그것에 대한 결합은 글리코시다제에 의해 절단 가능하며; 다른 가변 기는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물의 글루쿠로니드-기반 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

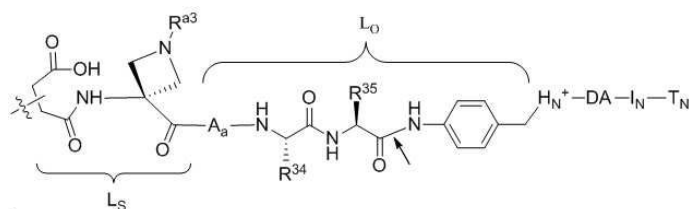
보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되고 구조 $s1$ 의 L_0 를 가지며, W 가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지는 식 1a의 리간드 약물 콘주게이트 화합물 내에서 $-L_{ss}$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



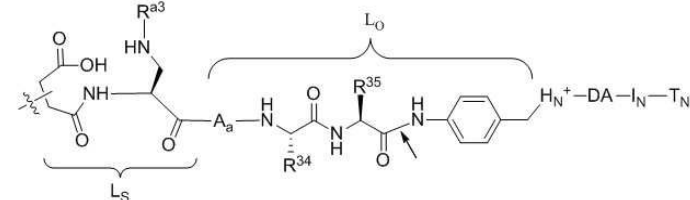
또는



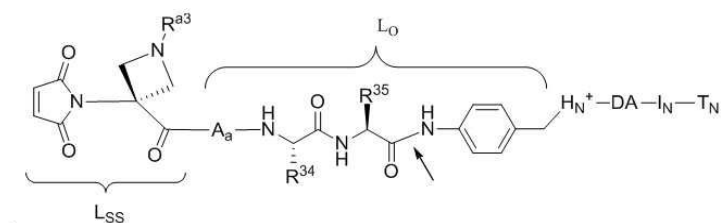
첨자 p 가 사차화된 상기 약물 링커 모이어티의 제어된 가수분해로부터의 p' 에 의해 대체된 식 1b의 리간드 약물 콘주게이트 화합물 내에서 보다 바람직한 L_s -함유 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



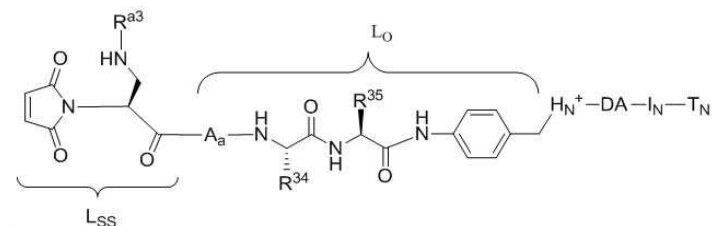
또는



식 Ia의 상응하는 보다 바람직한 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되며:

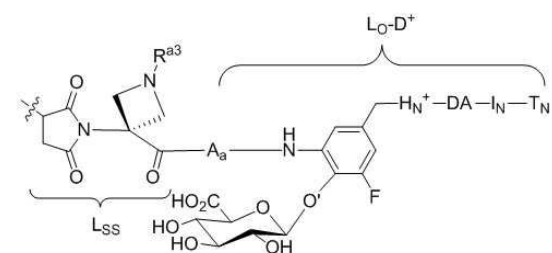


또는

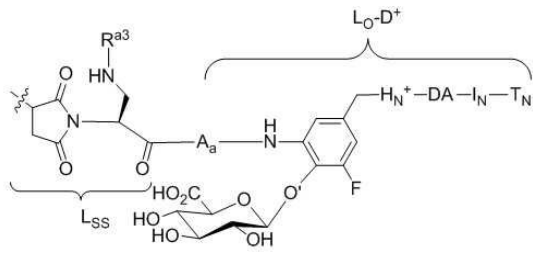


식에서 D^+ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 이고 표시된 아닐리드 결합의 프로테아제 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하고, 가변 기는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지는 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 기술된 것과 같으며 R^{a3} 이 결합되는 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 또는 R^{a3} 이 질소 보호기 이외의 것일 때 염 형태로, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

다른 보다 바람직한 구체예에서 L_0 가 구조 s2의 것이고 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1a의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 내에서 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 갖는 글루쿠로니드 단위를 가지는 $-L_{ss}$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



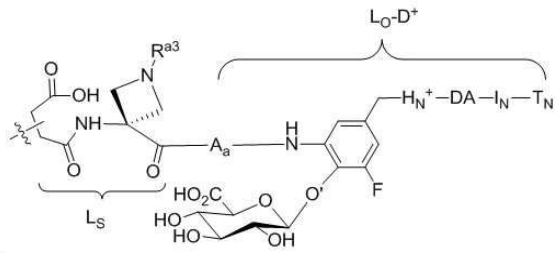
또는



[0471]

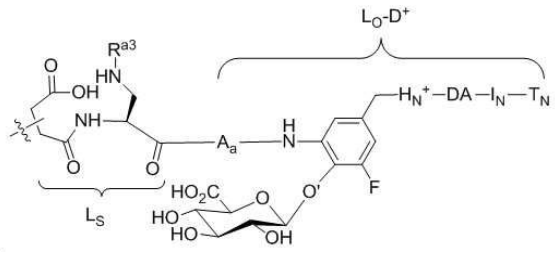
[0472]

첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물에서 상기 L_{SS}-함유 약물 링커 모이어티의 제 어된 가수분해로부터의 L_S-함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되고:



[0473]

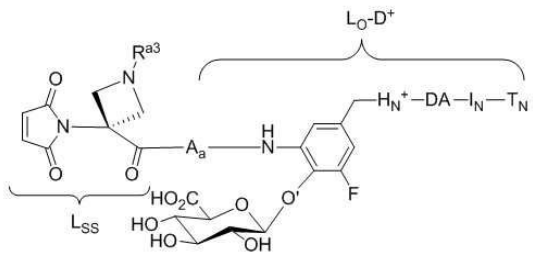
또는



[0474]

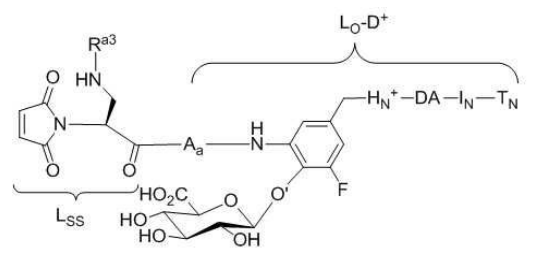
[0475]

식 1a의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되며:



[0476]

또는



[0477]

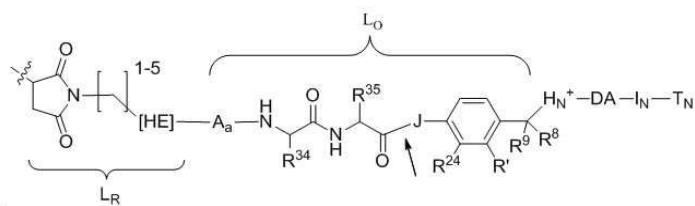
[0478]

식에서 D⁺는 -HN⁺-DA-IN-TN이고 O'는 글리코시드 결합된 산소 원자를 나타내며, 그것에 대한 결합은 식 H_N-DA-IN-TN의 NAMPTi 화합물로서 D⁺의 방출을 개시하기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능하고, 다른 가변 기는 헤테 로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지는 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물 및 리간 드 약물 콘쥬게이트 및 약물 링커 화합물에서 글루쿠로니드-기반 이차 링커에 대해 앞서 기술된 것과 같으며 R^{a3} 이 결합되는 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 또는 R^{a3}이 질소 보호기 이외의 것일 때 염 형태로, 바람직하 게는 제약학적으로 허용되는 염 형태로 있다.

[0479] 상기의 바람직한 및 보다 바람직한 구체예에서, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티 내에서 L_{SS} 및 L_S 구성요소는 각각 $M^2-A_R(BU)-A_0-$ 및 $M^3-A_R(BU)-A_0-$ 의 일반식을 예로 들 수 있으며, 여기서 BU는 환형 염기 단위이고 A_0 로서의 [HE]는 $-C(=O)-$ 이며, M^2 는 석신이미드 모이어티이고 M^3 은 석신산 아마이드 모이어티이며, 약물 링커 화합물의 L_{SS} 는 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 의 일반식을 예로 들 수 있고, 여기서 BU는 환형 염기 단위로 구성된 리간드 약물 콘쥬게이트의 대표적인 L_{SS} 모이어티에 대한 전구체인 환형 염기 단위이며, 여기서 M^1 은 말레이미드 모이어티이고 A_0 로서의 [HE]는 $-C(=O)-$ 이다.

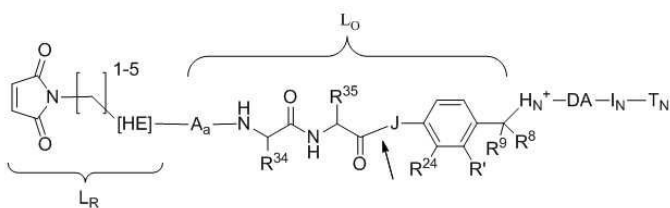
[0480] 상기 구체예들 중 일부에서 첨자 a가 1일 때, A, 또는 이것의 하위단위는 L_R 이 L_{SS} 또는 L_S 이고, 바람직하게는 독립적으로 선택된 아민-함유 산 (예컨대, 아미노산 잔기)에 상응하는 구조를 가지는 상기 $L_R-L_0-D^+$ 구조 중 임의의 하나에서 A_0 에 결합되고, 여기서 아민-함유 산의 카르복실산 말단은 에스테르 또는 아마이드로서, 바람직하게는 아마이드로서 W에 결합되며, 그것의 N-말단은 카르보닐-함유 작용기를 통해 식 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 또는 $M^2-A_R(BU)-A_0-$ 의 L_{SS} 에 또는 식 $M^3-A_R(BU)-A_0-$ 의 L_S 에 결합되며, 여기서 BU는 환형 염기 단위이다. 이들 구체예 중 여러 구체예에서 A_0 는 [HE]이거나 [HE]로 구성되고, 여기서 HE는 카르보닐-함유 작용기여서 그것의 카르보닐 탄소는, 첨자 a가 0일 때 W의 N-말단에 결합되거나, 또는 첨자 a가 1일 때 A 또는 이것의 하위단위의 N-말단에 결합된다.

[0481] W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 염기 단위를 갖지 않는 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 구조 s1의 L_0 를 가지는 식 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 L_R -함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



[0482] ,

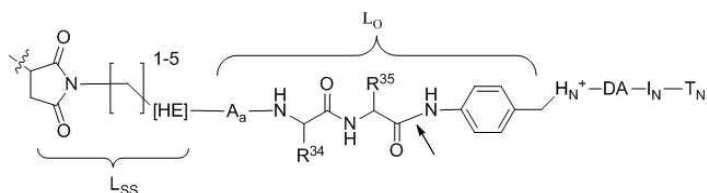
[0483] 식 1의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



[0484] ,

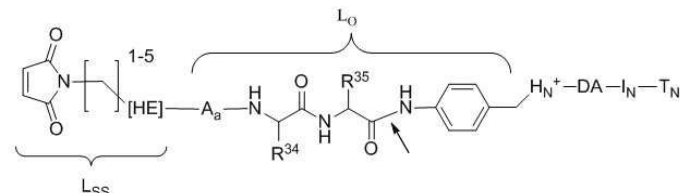
[0485] 식에서 J는 $-N(R^{33})-$, O 또는 S이며, 여기서 R^{33} 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; L_0 내에서 표시된 W-J 결합의 절단은 d식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물의 방출을 개시하며, HE는 선택적인 가수분해 증강 단위이고, A는 선택적인 제1 스트레처 단위이며, 첨자 a는 0 또는 1로, 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내고; R^{34} 및 R^{35} 는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같으며 나머지 가변 기는 이들 펩타이드 절단 가능한 단위로 구성된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 정의된 것과 같아.

[0486] 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p가 p'에 의해 대체되고 W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 헤테로사이클로 환형 염기 단위를 갖는 구조 s1의 L_0 를 가지는 식 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 $-L_R$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



[0487]

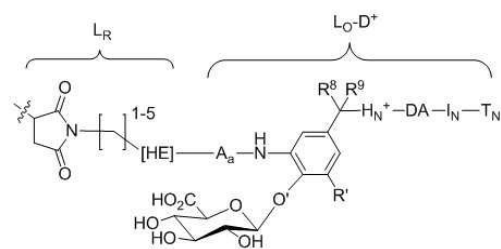
[0488] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



[0489]

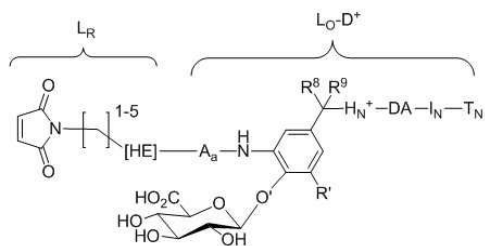
[0490] 식에서 L_O 내의 표시된 아미노드 결합의 프로테아제 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 을 갖는 NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체의 방출을 개시하며, 여기서 T_N , I_N , DA 및 H_N/H_N^+ 는 NAMPTi 화합물 및 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 정의된 것과 같고, R^{a3} 이 결합되는 염기 질소는 R^{a3} 이 질소 보호기 이외의 것일 때 선택적으로 양자화되고, R^{34} 및 R^{35} 는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같으며 나머지 가변 기는 펩타이드 절단 이차 링커를 갖는 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

[0491] 다른 바람직한 구체예에서 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되고 L_O 가 구조 $s2$ 의 것이며 염기 단위를 갖지 않는 식 1의 리간드 약물 콘주게이트에서 W 를 대체하는 식 $-Y(W)-$ 의 글루쿠로니드 단위를 갖는 $-L_R$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음의 구조를 가지며:



[0492]

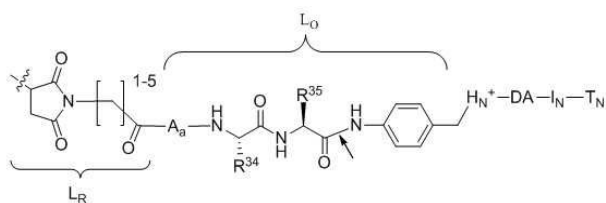
[0493] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



[0494]

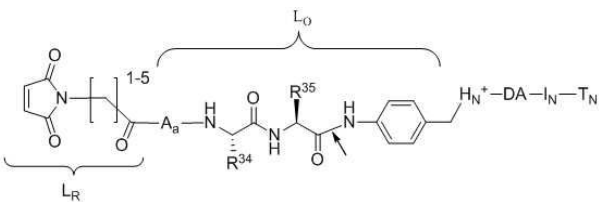
[0495] 식에서 D^+ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 이며, 여기서 O' 는 글리코시드-결합된 산소를 나타내고, 이것에 대한 결합은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능하며; 다른 가변 기는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물의 글루쿠로니드-기반 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

[0496] 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되고 구조 $s1$ 의 L_O 를 가지며, 이때 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이고 염기 단위를 갖지 않는 식 1a의 리간드 약물 콘주게이트 화합물내의 $-L_R$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



[0497]

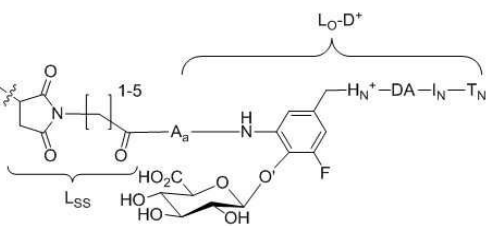
[0498] 식 I의 상응하는 보다 바람직한 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:



[0499] , 또는

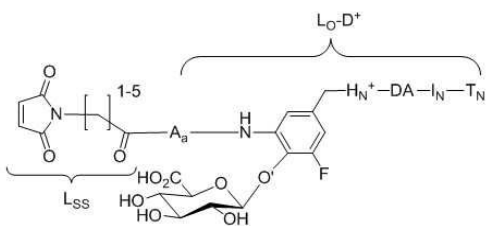
[0500] 식에서 D^+ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 이고 표시된 아닐리드 결합의 프로테아제 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하며, 가변 기는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물에서 펩타이드 절단 가능한 이차 링커를 갖는 사차화된 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

[0501] 다른 보다 바람직한 구체예에서 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 I의 리간드 약물 콘주게이트 화합물 내에서 L_O 가 구조 s2의 것인 글루쿠로니드 단위를 가지며 염기 단위를 갖지 않는 $-L_R$ 함유 사차화된 약물 링커 모이어티는 다음에 의해 표시되며:



[0502]

[0503] 식 I의 상응하는 약물 링커 화합물은 다음에 의해 표시되고:

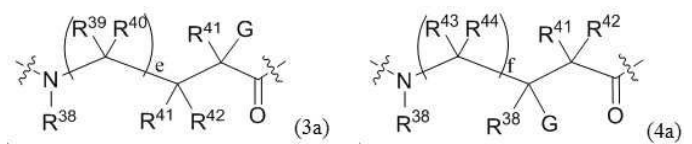


[0504]

[0505] 식에서 D^+ 는 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 이고 O'는 글리코시드 결합된 산소 원자를 나타내며, 이것에 대한 결합은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능하고, 다른 가변 기는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물에서 글루쿠로니드-기반 이차 링커를 갖는 약물 링커 모이어티 및 약물 링커 화합물에 대해 앞서 기술된 것과 같다.

[0506] 상기의 바람직한 및 보다 바람직한 구체예에서, 리간드 약물 콘주게이트의 사차화된 약물 링커 모이어티 내에서 염기 단위를 갖지 않는 L_R 구성요소는 각각 $M^2-A_R-A_0-$ 및 $M^3-A_R-A_0-$ 의 일반식을 예로 들 수 있으며, 식에서 A_0 로서의 [HE]는 $-C(=O)-$ 이고, M^2 는 석신이미드 모이어티이며, 약물 링커 화합물의 L_R 은 $M^1-A_R-A_0-$ 의 일반식을 예로 들 수 있고, 이것은 염기 단위를 갖지 않는 대표적인 L_R 모이어티에 대한 전구체이며, M^1 은 말레이미드 모이어티이고 A_0 로서의 [HE]는 $-C(=O)-$ 이다.

- [0507] 상기 구체예의 일부에서 첨자 a가 1일 때, A는, 단일 단위로서 존재할 때 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1, 식 1a 또는 식 1b의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이들 식 중 어느 하나의 조성물의 화합물에서 상기 $-L_R-L_0-D^+$, $-L_{SS}-L_0-D^+$ 또는 $-L_S-L_0-D^+$ 구조 중 어느 하나 또는 식 I, 식 1a 또는 식 1b의 상기 $L_R-L_0-D^+$ 또는 $L_{SS}-L_0-D^+$ 약물 링커 화합물 구조 중 하나에서 A_0 에 결합되고, 바람직하게는 독립적으로 선택된 아민-함유 산 (예컨대, 아미노산 잔기)에 상응하는 구조를 가지며 아민-함유 산의 카르복실산 말단은 에스테르 또는 아마이드로서, 바람직하게는 아마이드로서 W에 결합되고, 이것의 N-말단은 카르보닐-함유 작용기를 통해 식 $M^1-A_R-A_0-$ 또는 $M^2-A_R-A_0-$ 의 L_R , 식 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 또는 $M^2-A_R(BU)-A_0-$ 의 L_{SS} , 또는 식 $M^3-A_R(BU)-A_0-$ 의 L_S 에 결합되며, 여기서 단위 및 BU는 환형 염기 단위이다. 이들 구체예 중 여러 구체예에서 A_0 는 [HE]이거나 [HE]로 구성되며, 여기서 HE는 카르보닐-함유 작용기여서 이것의 카르보닐 탄소가 W가 펩타이드 절단 가능한 단위일 때 W의 N-말단에 결합되거나 W가 식 $-Y(W)-$ 의 글루쿠로니드 단위일 때 A의 N-말단에 결합된다.
- [0508] 상기 구체예 중 다른 구체예에서, 첨자 a가 1일 때, A는, 둘 이상의 구별되는 하위단위로서 존재할 때 독립적으로 선택된 아민-함유 산 (예컨대, 아미노산 잔기)에 상응하며, A의 가까운 하위단위는 하위단위의 아민 작용기를 통해 A_0 의 카르보닐-함유 작용기에 결합되고 A의 먼 하위단위의 카르복시 말단은 에스테르 또는 아마이드로서 W에 결합된다. 이들 구체예 중 여러 구체예에서 A_0 는 [HE]이거나 또는 [HE]로 구성되고, 여기서 HE는 카르보닐-함유 작용기여서 이것의 카르보닐 탄소는 W가 펩타이드 절단 가능한 단위일 때 W의 N-말단에 결합하거나, 또는 W가 글루쿠로니드 단위일 때 A 또는 이것의 하위단위의 N- 말단에 결합된다.
- [0509] 다른 구체예에서 A, 또는 이것의 하위단위는, $-L^P(PEG)-$ 의 식을 가지며, 여기서 L^P 는 병렬 연결기 단위이고 PEG는 PEG 단위이다. 이들 구체예에서, PEG 단위는 총 2 내지 36개의 에틸렌옥시 모노머 단위를 함유하고 L^P 는 W에 공유 부착된 아민-함유 산 잔기, 바람직하게는 아미노산 잔기로 구성된다. 보다 바람직한 구체예에서, 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 a 약물 링커 화합물의 약물 링커 모이어티의 링커 단위 내의 L^P 의 공유 부착은 아마이드 작용기를 통한 것이다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, PEG 단위는 총 4 내지 24개의 인접한 에틸렌옥시 모노머 단위를 함유한다.
- [0510] 상기 중 임의의 하나에서, $-L_R-L_0-D^+$ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 염기 단위를 갖지 않고, $-L_{SS}-L_0-D^+$ 및 $-L_S-L_0-D^+$ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지며, $L_R-L_0-D^+$ 약물 링커 화합물 구조는 염기 단위를 갖지 않고, 및 $L_{SS}-L_0-D^+$ 약물 링커 화합물 구조는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지며; 이것들은 프로테아제 절단 가능한 펩타이드 절단 가능한 단위를 가지고, 바람직하게는 R^{34} 는 메틸, 이소프로필 또는 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이고 R^{35} 는 메틸, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다.
- [0511] 상기 중 임의의 하나에서, $-L_R-L_0-D^+$ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 염기 단위를 갖지 않고, $-L_{SS}-L_0-D^+$ 및 $-L_S-L_0-D^+$ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지며, $L_R-L_0-D^+$ 약물 링커 화합물 구조는 염기 단위를 갖지 않고, 및 $L_{SS}-L_0-D^+$ 약물 링커 화합물 구조는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지며; 이것들은 글리코시다제 절단 가능한 글루쿠로니드 단위를 가지고 바람직하게는 R^{45} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이다.
- [0512] A, W', Y가 D^+ 와 관련하여 직교 구성형태로 있고, 제1 스트레처 단위 (A)는 단일 단위이거나 둘 이상의 하위단위, 바람직하게는 2개의 하위단위로 존재하며, 여기서 단일 단위 또는 각각의 하위단위는 독립적으로 식 (3) 또는 식 (4)에 대해 앞서 정의된 구조를 가지거나 식 (3a) 또는 식 (4a)의 구조를 가지고:



[0513]

[0514]

여기서, 첨자 e 또는 f는 0 또는 1이며 G 및 R³⁹ 내지 R⁴⁴는 앞서 정의된 것과 같고 식 (3), (3a), (4) 및 (4a) 구조 중 임의의 하나의 카르보닐 모이어티에 대한 파선은 바람직하게는 아마이드 작용기를 통한 A의 J'에 대한 부착 부위를 나타내며 이들 구조 중 어느 하나의 아미노 모이어티에 대한 파선은 제2 스트레치 단위 A₀의 카르보닐-함유 작용기에 대한 또는 A₀로서 [HE]의 카르보닐 탄소에 대한 부착 부위를 나타낸다. 식 (3) 또는 식 (4)의 바람직한 구체예에서 L'는 부재하고 (즉, 첨자 q는 0임) G는 수소, -CO₂H 또는 -NH₂ 또는 자연적으로 발생하는 아미노산, 예컨대 아스파르트산, 글루탐산 또는 리신의 측쇄이다. 다른 바람직한 구체예에서, L' 및 K는 탄소이고 R⁴¹, R⁴², R⁴³ 및 R⁴⁴는 각각의 경우에 수소이다. 다른 바람직한 구체예에서 R³⁸ 내지 R⁴⁴는 각각의 경우에 수소이다. 다른 바람직한 구체예는 K가 질소이고 R⁴¹, R⁴² 중 하나가 없으며 다른 것은 수소인 식 (3)을 가진다. 다른 바람직한 구체예는 첨자 r이 1이고, K가 질소이며 R⁴¹, R⁴² 중 하나가 없고 다른 것은 수소인 식 (4)를 가진다. 다른 바람직한 구체예에서 구조 (3)의 첨자 p 및 q는 둘 다 0이거나 또는 구조 (4)의 첨자 q 및 r은 둘 다 0이다. 다른 바람직한 구체예는 첨자 p 및 q가 둘 다 0이고 K가 R⁴¹ 및 R⁴²와 함께 -C(=O)-인 구조 (3)을 가진다. 다른 바람직한 구체예는 첨자 q가 1이고 L'는 R⁴³ 및 R⁴⁴와 함께 -C(=O)-인 구조 (4)를 가진다.

[0515]

A, W, Y가 D⁺와 관련하여 선형 구성형태로 있는 바람직한 구체예에서, W', Y 및 D⁺가 직교 구성형태로 있는 바람직한 구체예에 대해 상기에서 기술된 것과 동일한 가변 기호를 가지는 제1 스트레치 단위 (A)가 존재한다. 이러한 바람직한 구체예에서, 식 (3), (3a), (4) 및 (4a) 구조 중 임의의 하나의 카르보닐 모이어티에 대한 파선은 A가 싱글 단위일 때 A의, 또는 A가 다중 하위단위를 가질 때 이것의 먼 쪽 하위단위의, 펩타이드 절단 가능한 단위로서 W의 N-말단에 대한 부착 부위를 나타내며, 이들 구조 중 어느 하나의 아미노 모이어티에 대한 파선은 A가 다중 하위단위를 가질 때 A의 가까운 쪽 하위단위의 카르보닐-함유 작용기에 대한, 또는 A가 단일 별개 단위일 때 A₀로서 [HE]의 카르보닐 탄소에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0516]

다른 바람직한 구체예에서, A 및 A₀는 둘 다 존재하고 A 또는 이것의 하위단위는 식 (3), (3a), (4) 및 (4a)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 구체예에서, A 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-함유 산 잔기이다. 보다 바람직한 구체예에서, A 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-함유 산 잔기이다.

[0517]

상기 중 임의의 하나에서 -L_R-L₀-D⁺ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 염기 단위를 갖지 않으며, -L_{SS}-L₀-D⁺ 및 -L_S-L₀-D⁺ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지고, L_R-L₀-D⁺ 약물 링커 화합물 구조는 염기 단위를 갖지 않으며, 및 L_{SS}-L₀-D⁺ 약물 링커 화합물 구조는 제1 선택적 스트레치 단위가 존재하는 헤테로사이클로 환형 염기 단위 또는 비환형 염기 단위를 가지고, A 또는 이것의 하위단위에 상응하는 바람직한 아민-함유 산 잔기는 -NH-X¹-C(=O)-의 구조를 가지며, 여기서 X¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬렌이다.

[0518]

특히 바람직한 리간드 약물 콘쥬게이트는 L에 결합된 상기 -L_R-L₀-D⁺, -L_{SS}-L₀-D⁺ 및 -L_S-L₀-D⁺ 리간드 약물 콘쥬게이트 하위구조 중 임의의 하나에 의해 표시되며, 식에서 L은 L_R, L_{SS} 또는 L_S 모이어티에 결합된 항체 리간드 단위이다.

[0519]

1.3.1 리간드 단위

[0520]

발명의 일부 구체예에서, 리간드 단위가 존재한다. 리간드 단위 (L)는 표적화된 모이어티에 특이적으로 결합하는 리간드 약물 콘쥬게이트의 표적화 모이어티이다. 리간드 단위는 표적화된 모이어티로서 작용하는 세포 구성 요소에, 또는 관심 있는 다른 표적화된 분자에 선택적으로 및 특이적으로 결합한다. 리간드 단위는 리간드 약물

콘주게이트의 사차화된 약물 (D^+) 단위를 표적화하고 특정 표적 세포 집단에 제공하는 작용을 하며 리간드 단위는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 선택적으로 방출하기 위해 표적 세포 집단과 상호작용한다. 리간드 단위를 제공하는 표적화제로는, 한정하는 것은 아니지만, 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드를 들 수 있다. 예시적인 리간드 단위로는, 한정하는 것은 아니지만, 항체, 예컨대 전장 항체 및 이것의 항원 결합 단편, 인터페론, 림포카인, 호르몬, 성장 인자 및 콜로니-자극 인자와 같은, 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드에 의해 제공된 것들을 들 수 있다. 다른 적합한 리간드 단위는 비타민, 영양분-수송 분자, 또는 임의의 다른 세포 결합 분자 또는 물질로부터의 리간드 단위이다. 일부 구체예에서 리간드 단위는 비항체 단백질 표적화제로부터 유래된다. 다른 구체예에서, 리간드 단위는 항체와 같은 단백질 표적화제로부터 유래된다. 바람직한 표적화제는 예컨대 적어도 약 80 Kd의 분자량을 가지는 더 큰 분자량 단백질이다.

[0521] 표적화제는 염기 단위를 갖지 않는 L_R 모이어티, 또는 사차화된 약물-링커 모이어티에 공유적으로 부착된 리간드 단위를 형성하기 위하여 환형 또는 비환형 염기 단위를 함유하는, 약물 링커 화합물의 L_{SS} 모이어티와 반응하고, 여기서 사차화된 약물-링커 모이어티는 식 $-L_R-L_0-D^+$ 또는 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 를 가진다. 표적화제는 필요한 수의 약물-링커 모이어티를 수용하기 위하여 적절한 수의 부착 부위를 갖거나 부착 부위이며, 그것들이 자연적으로 발생하거나 자연적으로 발생하지 않거나간에 (예컨대 조작됨) 첨자 p로 정의된다. 예를 들어, 첨자 p의 값이 6 내지 14가 되기 위해서는 표적화제는 6 내지 14개의 약물-링커 모이어티에 대해 결합을 형성할 수 있다.

[0522] 표적화제는 표적화제의 반응성 또는 활성화 가능한 헤테로원자 또는 헤테로원자-함유 작용기를 통해 약물 링커 화합물의 링커 단위의 L_R 또는 L_{SS} 모이어티에 대한 결합을 형성할 수 있다. 표적화제에 존재할 수 있는 반응성 또는 활성화 가능한 헤테로원자 또는 헤테로원자-함유 작용기로는 황 (한 구체예에서, 표적화제의 티올 작용기로부터), C=O (한 구체예에서, 표적화제의 카르보닐 또는 카르복실기로부터) 및 질소 (한 구체예에서, 표적화제의 일차 또는 이차 아미노 기로부터)를 들 수 있다. 일부 구체예에서 반응성 또는 활성화 가능한 헤테로원자는 표적화제의 천연 상태로, 예를 들어 자연적으로 발생하는 항체로 표적화제 상에 존재하거나, 또는 다른 구체예에서는 화학적 변형 또는 유전자 조작을 통해 표적화제로 도입된다.

[0523] 한 구체예에서, 표적화제는 티올 작용기를 가지며 그것으로부터 유래된 리간드 단위는 티올 작용기의 황 원자를 통해 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티에 부착된다.

[0524] 다른 구체예에서, 표적화제는 염기 단위를 갖지 않는 L_R 의, 한정하는 것은 아니지만, *N*-하이드록시석신이미드, 펜타플루오로페닐, 및 *p*-니트로페닐 에스테르를 포함한, 활성화된 에스테르와 반응함으로써 리간드 단위로부터의 질소 원자와 약물 링커 화합물의 링커 단위로부터의 C=O 작용기 사이에 아마이드 결합을 초래하는 리신 잔기를 가진다.

[0525] 또 다른 구체예에서, 표적화제는 하나 이상의 티올 작용기를 도입하기 위해 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 리신 잔기를 가진다. 그 표적화제로부터의 리간드 단위는 도입된 티올 작용기의 황 원자를 통해 링커 단위 에 부착된다. 리신을 변형시키기 위해 사용되는 시약으로는, 한정하는 것은 아니지만, *N*-석신이미딜 *S*-아세틸티오아세테이트 (SATA) 및 2-이미노티올란 염산염 (Traut 시약)을 포함한다.

[0526] 또 다른 구체예에서, 표적화제는 하나 이상의 반응성 티올 작용기를 갖도록 화학적으로 변형되는 하나 이상의 탄수화물 기를 가진다. 그 표적화제로부터의 리간드 단위는 도입된 티올 작용기의 황 원자를 통해 링커 단위 에 부착되거나, 또는 표적화제는 알데하이드 (-CHO) 기를 제공하기 위하여 산화되는 하나 이상의 탄수화물 기를 가진다 (예컨대, Laguzza, *et al.*, 1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55 참조). 상응하는 알데하이드는 그런 후 친전자성 질소 원자를 가지는 약물 링커 화합물의 L_R 모이어티와 반응할 수 있다. 표적화제 상의 카르보닐 기와 반응할 수 있는 L_R 상의 다른 반응성 부위는, 한정하는 것은 아니지만, 하이드라진 및 하이드록실아민을 포함한다. 약물 링커 모이어티의 부착을 위한 단백질의 변형을 위한 다른 프로토콜은 Coligan *et al.*, *Current Protocols in Protein Science*, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (본원에 참조로 포함됨)에서 기술된다.

[0527] 바람직한 구체예에서, 때때로 그것이 각각 약물 링커 화합물의 L_R 또는 L_{SS} 에 대한 전구체인 것을 표시하기 위해 L_R' 또는 L_{SS}' 로서 표시되는 L_R 또는 L_{SS} 의 반응성 기는 말레이미드 (M^1) 모이어티이고 약물 링커 모이어티의 L_R 또는 L_{SS} 에 대한 L 의 공유 부착은 표적화제의 반응성 티올 작용기의 황 원자를 통해 이루어져서 티오-치환된 석

신이미드 (M^2) 모이어티가 마이클 첨가를 통해 형성된다. 일부 구체예에서 반응성 티올 작용기는 표적화제 상에 표적화제의 천연 상태로, 예를 들어, 자연적으로 발생하는 잔기로 존재하거나, 또는 다른 구체예에서 화학적 변형 및/또는 유전자 조작을 통해 표적화제에 도입된다.

- [0528] 바이오콘쥬게이트에 대하여 약물 콘쥬게이션의 부위가 콘쥬게이션의 용이함, 결과적으로 얻어지는 바이오콘쥬게이트의 생물물리학적 특성에 대한 영향인 약물-링커 안정성, 및 시험관내 세포독성을 포함한 많은 매개변수에 영향을 줄 수 있는 것으로 관찰되었다. 사차화된 약물-링커 안정성과 관련하여, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 이것의 화합물을 제공하기 위한 표적화제에 대한 사차화된 약물-링커 모이어티의 콘쥬게이션 부위는 때때로 콘쥬게이션된 사차화된 약물-링커 모이어티가 제거 반응을 진행하는 능력 및 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위로부터 리간드 약물 콘쥬게이트의 환경에 존재하는 대체 반응성 티올 작용기, 예컨대 혈장에 있을 때 알부민, 유리 시스템, 또는 글루타티온의 반응성 시스템인 티올의 황 원자로 전달될 사차화된 약물 링커 모이어티에 대해 영향을 미친다. 약물 링커 모이어티에 대한 공유 부착 부위로는, 예를 들어 선택된 시스템인 조작된 부위뿐만 아니라 감소된 사슬간 다이설파이드로부터의 부위를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 리간드 약물 콘쥬게이트는 제거 반응에 덜 민감한 부위에 있는 티올 잔기에 (예컨대, Kabat에서 나타낸 것과 같이 EU 지수에 따라 위치 239)콘쥬게이션되고 다른 구체예에서 이들 덜 민감한 부위는 원하는 사차화된 약물 로딩을 이루기 위해 다른 부위에 부가하여 사용된다.
- [0529] 또 다른 구체예에서, 표적화제는 항체의 것이고 반응성 티올 작용기는 항체에, 예를 들어 시스템인 잔기의 도입에 의해 화학적으로 도입된다. 따라서, 일부 구체예에서, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 링커 단위는 도입된 시스템인 잔기의 황 원자를 통해 사차화된 약물 링커 모이어티에 콘쥬게이션된다.
- [0530] 그러므로, 보다 바람직한 구체예에서, 표적화제는 항체이고 반응성 티올 작용기는 사슬간 다이설파이드의 환원에 의해 생성되어서, 링커 단위는 리간드 단위의 감소된 사슬간 다이설파이드의 시스템인 잔기(들)에 콘쥬게이션된다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, 표적화제는 항체이고 반응성 티올 작용기는 리간드 단위 및 유전자 조작에 의해 도입된 시스템인 잔기(들)의 환원된 사슬간 다이설파이드의 시스템인 잔기(들)로부터 유래된다.
- [0531] 콘쥬게이트가 항체 대신 비면역반응성 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드 리간드를 포함할 때, 유용한 비면역반응성 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드 리간드로는, 한정하는 것은 아니지만, 트랜스페린, 표피 성장 인자 ("EGF"), 붐베신, 가스트린, 가스트린-방출 펩타이드, 혈소판-유래 성장 인자, IL-2, IL-6, 형질전환 성장 인자 ("TGF", 예컨대 TGF- α 및 TGF- β), 백시니아 성장 인자 ("VGF"), 인슐린 및 인슐린-유사 성장 인자 I 및 II, 소마토스타틴(somatostatin), 렉틴 및 저밀도 리포단백질로부터의 아포단백질을 들 수 있다.
- [0532] 특히 바람직한 표적화제로는, 온전한 항체를 포함한 항체이다. 실제로, 본원에서 기술된 임의의 구체예에서, 리간드 단위는 항체의 리간드 단위일 수 있다. 유용한 단클론성 항체는 면역화된 동물의 혈청으로부터 유래된 항체 분자의 이종성 집단이다. 유용한 단클론성 항체는 특정 항원 결정기 (예컨대, 암세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 펩타이드, 탄수화물, 화합물질, 핵산, 또는 이것들의 단편)에 대한 항체의 균일한 집단이다. 관심 있는 항원에 대한 단클론성 항체 (mAb)는 일부 구체예에서 배양 중의 연속적인 세포주에 의한 항체 분자의 생성을 제공하는, 당업계에서 임의의 기법을 사용함으로써 제조된다.
- [0533] 유용한 단클론성 항체로는, 한정하는 것은 아니지만, 인간 단클론성 항체, 인간화된 단클론성 항체, 또는 키메라 인간-마우스 (또는 다른 종) 단클론성 항체를 들 수 있다. 항체는 전장 항체 및 이것의 항원 결합 단편을 포함한다. 인간 단클론성 항체는 당업계에 알려져 있는 많은 기법 중 임의의 한 기법에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, Teng *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80:7308-7312; Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72-79; 및 Olsson *et al.*, 1982, *Meth. Enzymol.* 92:3-16).
- [0534] 일부 구체예에서, 항체는 표적 세포 (예컨대, 암세포 항원, 바이러스 항원, 또는 미생물 항원)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 종양 세포 또는 매트릭스에 결합된 다른 항체의 기능적으로 활성인 단편, 유도체 또는 유사체이다. 이런 견지에서, "기능적으로 활성"은 단편, 유도체 또는 유사체가 표적 세포에 면역특이적으로 결합할 수 있는 것을 의미한다. 어떤 CDR 서열이 항원에 결합하는지를 알아보기 위하여, CDR 서열을 함유한 합성 펩타이드가 때때로 당업계에 공지된 임의의 결합 검정 방법에 의해 항원과의 결합 검정 (예컨대, BIA 코어 검정)에 사용된다 (예컨대, Kabat *et al.*, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E *et al.*, 1980, *J. Immunology* 125(3):961-969 참조).
- [0535] 다른 유용한 항체로는 예컨대, 한정되는 것은 아니지만, F(ab')₂ 단편, Fab 단편, Fvs, 단일 사슬 항체, 디아바

디, 트라이아바디, 테트라바디, scFv, scFv-FV, 또는 항체와 동일한 특이성을 가진 임의의 다른 분자와 같은 항체의 단편을 포함한다.

[0536] 추가적으로, 재조합 항체, 예컨대 일부 구체예에서 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조되는, 인간 및 비인간 부분 둘 다를 포함하는 키메라 및 인간화된 단클론성 항체가 유용한 항체이다. 키메라 항체는 상이한 부분이 상이한 동물 중, 예를 들어, 쥐과의 단클론성 및 인간 면역글로불린 불변 영역으로부터 유래된 가변 영역을 가지는 것들로부터 유래되는 분자이다. (예컨대, 미국 특허 제 4,816,567호; 미국 특허 제 4,816,397호, 이것들은 전문이 참조로 본원에 포함됨). 인간화된 항체는 비인간 종으로부터의 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터의 프레임워크 영역을 가지는 비인간 종으로부터의 항체 분자이다 (예컨대, 미국 특허 제 5,585,089호, 그 전문이 참조로 본원에 포함됨). 이러한 키메라 및 인간화된 단클론성 항체는 당업계에 공지된 재조합 DNA 기법들 중 임의의 한 기법에 의해, 예를 들어 국제 공보 번호 WO 87/02671; 유럽 특허 공보 번호 0 184 187; 유럽 특허 공보 번호 0 171 496; 유럽 특허 공보 번호 0 173 494; 국제 공보 번호 WO 86/01533; 미국 특허 제 4,816,567호; 유럽 특허 공보 번호 012 023; Berter *et al.*, *Science* (1988) 240:1041-1043; Liu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1987) 84:3439-3443; Liu *et al.*, *J. Immunol.* (1987) 139:3521-3526; Sun *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1987) 84:214-218; Nishimura *et al. Cancer. Res.* (1987) 47:999-1005; Wood *et al.*, *Nature* (1985) 314:446-449; Shaw *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* (1988) 80:1553-1559; Morrison, *Science* (1985) 229:1202-1207; Oi *et al. BioTechniques* (1986) 4:214; 미국 특허 제 5,225,539호; Jones *et al.*, *Nature* 1986) (321:552-525; Verhoeyan *et al.*, *Science* (1988) 239:1534; 및 Beidler *et al.*, *J. Immunol.* (1988)141:4053-4060 (이것들은 각각 참조로 본원에 구체적으로 포함됨)에 기술된 것과 같은 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0537] 완전히 인간 항체가 특히 바람직하며 일부 구체예에서는 내인성 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 없지만, 인간 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 있는 형질도입 마우스를 사용하여 제조된다.

[0538] 항체는 유사체 및 유도체를 포함하는데, 이것들은 어느 것이든 변형된, 즉, 이러한 공유 부착이 항체가 그것의 항원 결합 면역특이성을 보유하는 것을 허용하는 한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의하여 변형된다. 예를 들어, 한정하는 것이 아니라, 항체의 유도체 및 유사체는, 예컨대 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의해 유도체화, 단백질 가수분해 절단, 세포의 항체 단위 또는 다른 단백질에의 결합, 등에 의해 추가로 변형된 것들을 포함한다. 한정하는 것은 아니지만, 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 존재 하에 대사적 합성, 등을 포함한 공지된 기법에 의한 수많은 화학적 변형 중 임의의 하나가 사용될 수 있다. 추가적으로, 일부 구체예에서 유사체 또는 유도체는 하나 이상의 비천연 아미노산을 함유한다.

[0539] 일부 구체예에서 항체는 Fc 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기에 변형 (예컨대, 치환, 삭제 또는 첨가)을 가진다. 특히, 이러한 항체는 항-Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 것으로 확인된 아미노산 잔기의 변형을 가진다 (예컨대, 국제 공보 WO 97/34631 (그 전문이 참조로 본원에 포함됨) 참조).

[0540] 일부 바람직한 구체예에서, 암 치료용으로 공지된 항체가 사용될 수 있다. 다른 특정 구체예에서, 자가면역 질환의 치료를 위한 항체가 발명의 조성물 및 방법에 따라 사용된다.

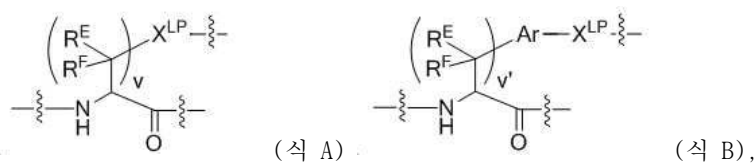
[0541] 특정 구체예에서, 유용한 항체는 활성화된 림프구 상에서 발현된 수용체 또는 수용체 복합체에 결합할 수 있다. 이들 구체예 중 일부에서, 수용체 또는 수용체 복합체는 면역글로불린 유전자 수퍼패밀리 구성원, TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원, 인테그린, 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, 주요 조직적합성 단백질, 렉틴, 또는 보체 제어 단백질을 포함한다.

[0542] 일부 구체예에서, 항체는 CD19, CD30, CD33, CD70 또는 Liv-1에 특이적으로 결합할 것이다.

[0543] 항체는 인간화된 항-CD33 항체 (예컨대 US 2013/0309223 참조, 그 전문이 본원에 참조로 및 모든 목적에 대해 포함됨), 인간화된 항-베타6 항체 (예컨대, WO 2013/123152 참조, 그 전문이 본원에 참조로 및 모든 목적에 대해 포함됨), 인간화된 항-Liv-1 항체 (예컨대, US 2013/0259860 참조, 그 전문이 본원에 참조로 및 모든 목적에 대해 포함됨), 또는 인간화된 AC10 (hAC10) 항체 (예컨대, US 8,257,706 참조, 그 전문이 본원에 참조로 및 모든 목적에 대해 포함됨)일 수 있다. 링커 단위의 항체 리간드 단위에 대한 예시적인 부착은 티오에테르 결합을 통한 것이다. 티오에테르 결합은 사슬간 다이설파이드 결합 환원(들), 도입된 시스테인 잔기, 및 이것들의 조합에 후속하여 형성된다.

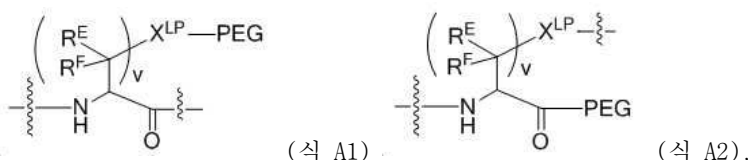
[0544] **1.3.2 병렬 연결기 단위**

[0545] 일부 구체예에서 A 또는 A₀는 식 A 또는 식 B의 구조를 가지는 병렬 연결기 단위 (L^P)이고:



[0547] 식에서 첨자 v는 1 내지 4 범위의 정수이며; 첨자 v'는 0 내지 4 범위의 정수이고; X^{LP}는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄이거나 또는 -O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, 및 -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-, 또는 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 이때 각각의 R^{LP}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 바람직하게는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{LP} 중 두 개는 그것들의 개재하는 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하고 임의의 나머지 R^{LP}는 앞서 정의된 것과 같으며; Ar은 선택적으로 치환된 C₆-C₂₄ 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 헤테로아릴렌, 바람직하게는 선택적으로 치환된 페닐렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₂₄ 아릴 및 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터, 바람직하게는 수소 및 선택적으로 치환된 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^E 및 R^F는 그것들이 부착되는 동일한 탄소와 함께, 또는 이들 탄소와 함께 인접한 탄소로부터의 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 C₃-C₂₀ 카르보사이클로, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하고 이때 임의의 나머지 R^E 및 R^F 치환기는 앞서 정의된 것과 같으며; 파선은 리간드 약물 콘주게이트 또는 약물 링커 화합물 구조 내에서 식 A 또는 식 B 구조의 공유 부착을 나타낸다.

[0548] 일부 구체예에서, -L^P(PEG)-는 식 A1 또는 A2의 구조를 가지며:



[0550] 식에서 가변 기는 식 A에서 정의된 것과 같다.

[0551] 바람직한 구체예에서, L^P는 식 A1의 구조를 가지며 이때 X^{LP}는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄에 의해 제공된다.

[0552] 식 A, 식 A1, 식 A2 또는 식 B의 바람직한 구체예에서, R^E 및 R^F는 -H, 및 -C₁-C₄ 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 식 A, 식 A1 또는 식 A2의 바람직한 구체예에서, X^{LP}는 -O-, -NH-, -S- 및 -C(=O)-로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0553] 일부 구체예에서, L^P는 각각 D- 또는 L-입체화학적 구성형태로 있는 리신, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 페니실라민, 세린 및 트레오닌으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0554] 다른 구체예에서, L^P는 각각 D- 또는 L-입체화학적 구성형태로 있는 리신, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 및 페니실라민으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

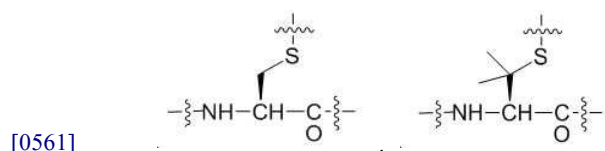
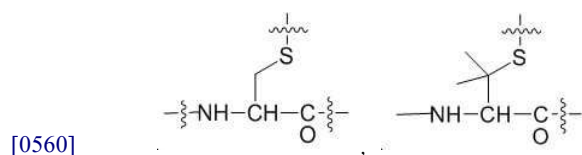
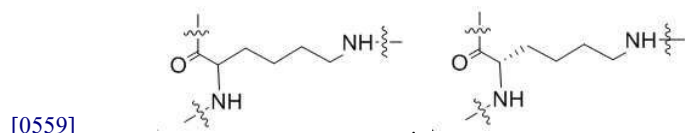
[0555] 다른 구체예에서, L^P는 D- 또는 L-입체화학적 구성형태로 있는 티올 함유 아미노산 잔기이다. 티올 함유 아미노

산은 바람직하게는 시스테인, 호모시스테인, 또는 페니실라민이다.

[0556] 다른 구체예에서, L^P 는 아미노알칸다리오산 잔기이다. 바람직한 아미노알칸다리오산은 N-알킬아미노알칸다리오산, 2-아미노헥산다리오산, 2-아미노헵탄다리오산 및 2-아미노옥탄다리오산 (H-Asu-OH)이다.

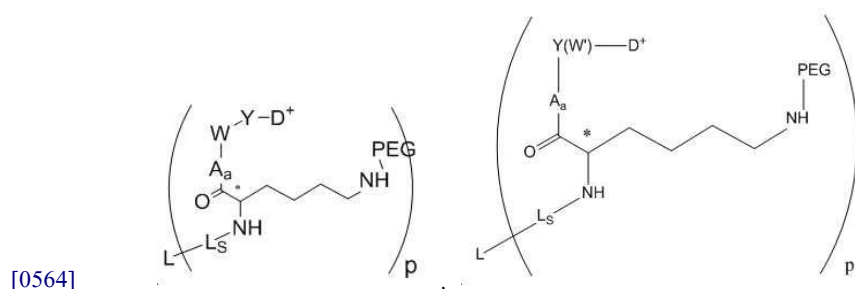
[0557] 다른 구체예에서, L^P 는 다이아미노알칸산알칸산 잔기이다. 바람직한 다이아미노알칸산은 N-알킬-di아미노-알칸산, N,N-di알킬아미노-알칸산, α, γ -다이아미노부티르산 (H-Dab-OH), 및 α, β -다이아미노프로피온산이다.

[0558] 바람직한 구체예에서 L^P 에 대한 리신, 시스테인 또는 페니실라민 아미노산 잔기가 하기에 보여진다:



[0562] 식에서 파선은 약물 링커 모이어티 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위 내의 PEG 및 L^P (PEG)-의 L^P 에 대한 공유 부착점을 나타낸다.

[0563] L^P 단위로서 리신을 가지는 바람직한 리간드-약물 콘쥬게이트는 하기에 제시되며, 식에서 L, L_S , A, A_0 , W, W' , Y, D^+ , PEG, 및 첨자 a 및 p는 본원에서 기술된 것과 같다. 표시된 (*) 위치에서의 (R)- 및 (S)-입체이성질체는 본원에서 사용에 적합하다.



[0565] 1.3.3 PEG 단위

[0566] 본원에서 교시되는 PEG 단위는 리간드 약물 콘쥬게이트 내의 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위(들) 및 사차화된 약물-링커 모이어티의 다른 소수성 구성요소를 마스킹하는 소수성의 적합한 수준을 부여하기 위해 설계된다. 그 이유로, 본원에서 교시되는 PEG 단위의 포함은 그것의 리간드 단위에 상응하는 또는 그것에 포함되는 콘쥬게이션되지 않은 표적화제와 비교하여 결과적으로 얻어지는 리간드 약물 콘쥬게이트의 약물동역학에 부정적으로 영향을 미치는 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위에 특히 적합하다. 이들 더 불량한 약물동역학은 더 큰 혈장 제거를 포함하며, 이것은 때때로 리간드 약물 콘쥬게이트의 사차화된 NAMPT 약물 단위에 포함되는 또는 그것에 상응하는 소수성 NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체의 소수성에 기여한다. 그러므로, 콘쥬게이션되지 않은 표적화제에 비해 더 큰 혈장 제거 및 그에 따라 더 낮은 혈장 노출을 나타내는 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위를 가지는 리간드 약물 콘쥬게이트는 그 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위가 부착되는, 식 $-L^P$ (PEG)-의 스트레처 단위

또는 이것의 하위단위를 갖는 링커 단위에 의해 이익을 얻을 것이며, 여기서 L^P 는 병렬 연결기 단위이고 PEG는 PEG 단위이다. 그것의 링커 단위가 이러한 스트레처 단위로 구성되는 리간드-약물 콘주게이트는 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위의 소수성 사차화된 약물-링커 모이어티 내의 병렬 배향 및 L^P 에 부착된 PEG 단위로 인해 더 선호되는 약물동역학적 특성을 가질 것이고, 그로써 약물-링커 모이어티의 다른 소수성 구성요소에 의해 추가로 약화될 수 있는 소수성 사차화된 NAMPT 약물 단위의 소수성이 혈장 제거에 미치는 부정적 영향은 유의하게 감소되거나 본질적으로 제거된다 (즉, 약물-링커 모이어티의 소수성이 마스킹된다).

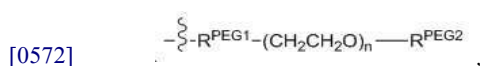
[0567] PEG 단위는 병렬 연결기 단위에서 리간드-약물 콘주게이트 (또는 이것의 중간체)에 직접 부착될 것이다. PEG 단위의 다른 말단 (또는 말단들)은 자유로울 것이고 묶이지 않을 것이며 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 다른 적합한 작용기의 형태를 취할 수 있다. 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 다른 적합한 작용기는 말단 PEG 하위단위에 대한 캡으로서 작용하며, PEG 단위의 PEG 캡핑 단위로서 언급된다. 당업자는 PEG 단위가 반복되는 폴리 에틸렌 글리콜 하위단위를 포함하는 것 외에 또한 (예컨대, 서로에 대한 다중 PEG 사슬의 결합을 용이하게 하기 위하여 또는 병렬 연결기 단위에 대한 커플링을 용이하게 하기 위하여) 비PEG 물질을 함유할 수 있는 것을 인지할 것이다. 비PEG 물질은 반복되는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 하위단위의 부분이 아닌 PEG 단위의 원자를 나타낸다. 일부 구체예에서, PEG 단위는 비PEG 요소를 통해 서로에게 연결된 두 모노머 PEG 사슬을 포함한다.

[0568] 그러므로, 일부 구체예에서, PEG 단위는 L^P 의 전구체인 L^P 의 반응성 작용기를 통해 L^P 의 아미노산 잔기에 공유 결합된다. 반응성 작용기는 활성화된 PEG 분자가 결합될 수 있는 것들이다 (예컨대, 유리 아미노 또는 카르복실기). 예를 들어, N-말단 아미노산 잔기 및 리신 (K) 잔기는 유리 아미노기를 가지며; C-말단 아미노산 잔기는 유리 카르복실기를 가진다. 설프하이드릴 기 (예컨대, 시스테인 잔기 상에서 발견됨)가 또한 PEG 단위의 L^P 에의 부착을 위해 L^P 의 반응성 작용기로서 사용될 수 있다. 또한, 폴리펩타이드의 C-말단에서 특이적으로 활성화된 기 (예컨대 하이드라지드, 알데하이드, 및 방향족-아미노 기)를 도입하기 위한 효소-보조된 방법이 기술되어 있다 (Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* **184**:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* **2**:154; 및 Gaertner et al. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**:7224 참조).

[0569] PEG 단위의 부착은 결과적으로 얻어진 리간드-약물 콘주게이트의 약물동역학에 두 가지 잠재적 영향을 나타낼 수 있다. 원하는 영향은 약물-링커의 노출된 소수성 요소들에 의해 유도된 비특이적 상호작용의 감소로부터 발생하는 제거의 감소 (및 결과적으로 노출의 증가)이다. 두 번째 영향은 바람직하지 않을 수 있고 그것의 사차화된 약물 링커 모이어티의 링커 단위에 $-L^P(\text{PEG})-$ 모이어티를 가지는 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 분자량의 증가로부터 발생할 수 있는 부피 및 분포율의 감소로 인한 것이다. PEG 하위단위의 수를 증가시키는 것은 콘주게이트의 유체역학적 반경을 증가시켜서, 감소된 확산성을 초래한다. 결국, 감소된 확산성은 리간드-약물 콘주게이트가 종양 안으로 침투하는 능력을 감소시킬 수 있다 (Schmidt and Wittrup, *Mol. Cancer Ther.* (2009) **8**:2861-2871). 이들 두 경합하는 약물동역학적 영향으로 인해, 투여된 리간드 약물 콘주게이트 조성물의 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 제거를 감소시키고 그로써 혈장 노출을 증가시키기에 충분히 크지만, 의도된 표적화된 세포 집단에 도달하는 리간드-약물 콘주게이트 화합물의 능력을 감소시킬 수 있을 그것의 확산성을 크게 감소시킬 수 있을 정도로는 크지 않은 PEG 단위를 가지는 것이 바람직하다.

[0570] 바람직한 구체예에서, PEG 단위는 2 내지 72개, 2 내지 60개, 2 내지 48개, 2 내지 36개 또는 2 내지 24개 하위단위, 또는 4 내지 72개, 4 내지 60개, 4 내지 48개, 4 내지 36개 또는 4 내지 24개 하위단위 또는 6 내지 72개, 6 내지 60개, 6 내지 48개, 6 내지 36개 또는 6 내지 24개 하위단위, 또는 8 내지 72개, 8 내지 60개, 8 내지 48개, 8 내지 36개 또는 8 내지 24개 하위단위, 또는 12 내지 72개, 12 내지 60개, 12 내지 48개, 12 내지 36개 또는 12 내지 24개 하위단위, 또는 8 내지 36개, 8 내지 24개 또는 8 내지 12개 하위단위를 가지는 유도체화된 선형 단일 PEG 사슬이다.

[0571] 본원에 제공된 구체예들 중 임의의 구체예에서 사용하기 위한 바람직한 선형 PEG 단위는 다음과 같다:



[0573]
$$\text{---R}^{\text{PEG1}}\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{---R}^{\text{PEG3}}\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}\text{---R}^{\text{PEG2}}$$
, 및

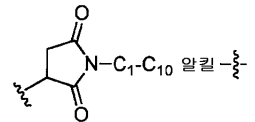
[0574]
$$\text{---R}^{\text{PEG1}}\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n'}\text{---}\left(\text{R}^{\text{PEG3}}\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\right)_e\text{---R}^{\text{PEG2}}$$

[0575] 식에서 파선은 병렬 연결기 단위의 L^P 에 대한 부착 부위를 나타내며; R^{PEG1} 은 PEG 부착 단위이고, R^{PEG2} 는 PEG 캡핑 단위이며; R^{PEG3} 는 PEG 커플링 단위 (즉, 다중 PEG 하위단위 사슬을 함께 커플링하기 위한)이고, 첨자 n 은 2 내지 72, 바람직하게는 4 내지 72, 보다 바람직하게는 6 내지 72, 8 내지 72, 10 내지 72, 12 내지 72, 6 내지 24 또는 8 내지 24로부터 선택되며, 8 내지 12가 특히 바람직하고; 첨자 e 는 2 내지 5이며; 각각의 첨자 n' 는 1 내지 72로부터 독립적으로 선택된다.

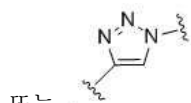
[0576] 보다 바람직한 구체예에서, PEG 단위에는 72 또는 36개 이하의 PEG 하위단위가 있다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, 첨자 n 은 8 또는 약 8, 12 또는 약 12, 또는 24 또는 약 24이다.

[0577] PEG 부착 단위 (R^{PEG1})는 PEG 단위의 부분이고 PEG 단위를 PEG 단위의 작용기를 통해 병렬 연결기 단위 (L^P)에 연결시키는 작용을 한다. PEG 단위의 L^P 에 대한 부착을 위한 작용기로는 다이설파이드 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하기 위한 설파하이드릴 기, 하이드라존 결합을 형성하기 위한 알데하이드, 케톤, 또는 하이드라진 기, 옥심 결합을 형성하기 위한 하이드록실아민, 펩타이드 결합을 형성하기 위한 카르복실 또는 아미노 기, 에스테르 결합을 형성하기 위한 카르복실 또는 하이드록시 기, 설포아미드 결합을 형성하기 위한 설포산, 카바메이트 결합을 형성하기 위한 알코올, 및 설포아미드 결합 카바메이트 결합 또는 아미드 결합을 형성하기 위한 아민을 들 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서 PEG 단위는 다이설파이드, 티오에테르, 하이드라존, 옥심, 펩타이드, 에스테르, 설포아미드, 카바메이트, 또는 아미드 결합을 통해 L^P 에 부착된다.

[0578] 일부 구체예에서, R^{PEG1} 은 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- CO_2- , $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{O}-$, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- CO_2- , $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{S}-$, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬-, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬-, $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{O}-$, $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-$, $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- CO_2- , $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{S}-$,

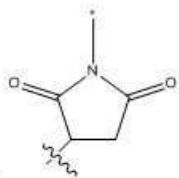


는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}-$, $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- CO_2- , $=\text{N}(\text{O}$ 또는 $\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{S}-$,



또는 이고, 여기서 각각의 경우에 C_1-C_{10} 은 선택적으로 치환된다.

[0579] 바람직한 구체예에서, R^{PEG1} 은 $-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, 트리아졸-결합된 기, 또는 $-\text{S}-$, 또는 말레이미도-결합된 기, 예



컨대 이며, 식에서 파선은 L^P 에 대한 부착 부위를 나타내고 별표는 PEG 단위 내에서의 부착 부위를 나타낸다.

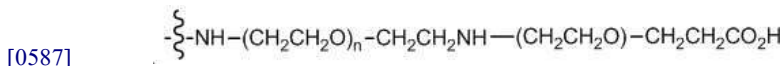
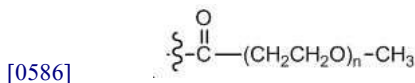
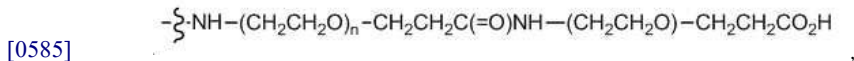
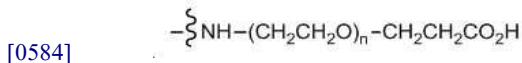
[0580] PEG 캡핑 단위 (R^{PEG2})는 PEG 단위의 부분이며 PEG 단위를, PEG 단위의 묶인 단부에서 먼 쪽에 있는, 그것의 묶이지 않은 단부에서 종결시키는 작용을 한다.

[0581] 예시적인 구체예에서, R^{PEG2} 는 독립적으로 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 알킬, $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 알킬- CO_2H , $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 알킬- OH , $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 알킬- NH_2 , $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ 알킬), 또는 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 알킬- $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 각각의 C_1-C_3 알킬은 독립적으로 선택

되며 C_1-C_{10} , C_2-C_{10} 및 C_1-C_3 은 선택적으로 치환된다.

[0582] R^{PEG3} 은 인접한 PEG 하위단위의 선형 서열이 있을 때 PEG 단위 내에 함유되고 이들 서열을 단일한 선형 사슬로 연합시키는 작용을 하는 PEG 단위의 부분이다. 예시적인 구체예에서, R^{PEG3} 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬- $C(O)-NH-$, $-C_1-C_{10}$ 알킬- $NH-C(O)-$, $-C_2-C_{10}$ 알킬- $NH-$, $-C_2-C_{10}$ 알킬- $O-$, $-C_1-C_{10}$ 알킬- $S-$, 또는 $-C_2-C_{10}$ 알킬- $NH-$ 이고, 여기서 C_1-C_{10} 알킬 및 C_2-C_{10} 알킬은 선택적으로 치환된다.

[0583] 본원에 제공된 임의의 구체예에서 사용될 수 있는 바람직한 선형 PEG 단위는 다음과 같다:



[0588] 식에서 파선은 L^P 에 대한 공유 부착을 나타내고, 각각의 첨자 n 은 4 내지 72, 6 내지 72, 8 내지 72, 10 내지 72, 12 내지 72, 6 내지 24, 또는 8 내지 24로부터 독립적으로 선택된다. 일부 측면으로, 첨자 n 은 약 8, 약 12, 또는 약 24이다.

[0589] PEG 하위단위를 언급할 때, 맥락에 따라, 하위단위의 수는 평균 수를 나타낼 수 있다는 것, 예컨대 리간드-약물 콘주게이트 또는 중간체 화합물의 집단을 언급할 때 (예컨대, 약물 링커 화합물), 및/또는 다분산성 PEG를 사용할 때 평균 수를 나타낼 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[0590] 1.3.4 절단 가능한 단위

[0591] 절단 가능한 단위는 리간드 약물 콘주게이트의 약물 링커 모이어티 내의 이차 링커의 구성요소이거나 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위의 구성요소이며 여기서 절단 가능한 단위는 효소적으로 또는 비효소적으로 작용할 때 이차 링커 내의 공유 결합의 파괴를 초래하여 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+)의 방출이 개시되는 반응성 부위를 제공한다. 일부 구체예에서, 그 사이트에 대한 반응성은 정상 세포와 비교하여, 극도로 비정상 세포인 과증식 세포 또는 과자극된 면역 세포 내에서 또는 그 주변에서 더 커서, 그 부위에 대한 작용은 D^+ 가 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 방출될 때 그 화합물의 비정상 세포에 대한 우선적인 노출을 초래한다. 이들 구체예 중 일부에서, 절단 가능한 단위는 정상 세포와 비교하여 그것의 활성 또는 풍부함이 과증식하는, 면역-자극 또는 다른 비정상 또는 원치 않는 세포 내에서 또는 그 주변에서 더 큰 또는 그것의 활성 또는 풍부함이 비정상 세포 또는 원치 않는 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포의 근접한 곳에서 더 큰 효소에 의해 절단 가능한 반응성 부위를 함유한다. 바람직한 구체예에서 W 또는 W' 는 효소 기질을 제공하며, 이때 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위의 형태로 있고 W' 는 글리코시드 결합된 탄수화물 모이어티이며 이들 경우에 W 는 식 $-Y(W')$ 의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고, 이때 Y 는 자기-희생 스페이서 단위이다. 이들 구체예 중 일부에서, W 또는 W' 는 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 표적화된 비정상 세포로의 세포 내부화에 후속하여 효소적으로 작동할 가능성이 더 많다. 그 내부화는 표적화된 비정상 세포의 세포 막에서 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 표적화 모이어티 (즉, 리간드 단위)에 의해 인식된 표적화된 모이어티의 더 큰 표시로 인해 정상 세포와 비교하여 그런 세포에서 일어날 가능성이 더 많다. 그러므로, 표적화된 세포는 그것의 사차화된 NAMPT 약물 단위의 방출시 리간드 약물 콘주게이트 화합물로부터 이탈된 NAMPTi 화합물에 대해 세포내적으로 노출될 가능성이 더 많을 것이다. 절단 가능한 단위는 일부 구체예에서 표적화된 부위의 조건 하에서 또는 표적화된 세포 내에서 절단에 민감한 하나 또는 다수의 부위를 포함하며, 다른 구체예에서는 단지 하나의 그러한 부위를 가진다.

[0592] 펩타이드 절단 가능한 단위는 프로테아제, 바람직하게는 조절 프로테아제에 대한 기질이고, W' 는 글리코시다제에 대한 기질이며, 여기서 프로테아제 또는 글리코시다제는 표적화된 세포에 세포내적으로 위치한다 (즉, W 또

는 W'의 반응성 부위는 각각, 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 펩타이드 결합 또는 글리코시드 결합이다). 이들 구체예에서 W/W'의 펩타이드 또는 글리코시드 결합은 혈청 프로테아제 또는 글리코시다제와 비교하여 세포내 조절 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 선택적으로 절단될 수 있다. 이들 세포내 조절 프로테아제 또는 글리코시다제는 보다 바람직한 구체예에서 비정상 세포 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 표적화된 비정상 세포에 더 특이적이다. 다른 구체예에서, W/W'는 비정상 세포 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 표적화된 비정상 세포에 의해 더 많은 양으로 분비된 프로테아제 또는 글리코시다제에 대한 기질이어서 W 또는 W'는 각각 분비된 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 선택적으로 절단될 수 있다. 또 다른 구체예에서 W/W'는 주변에 있는 다른 정상 세포와 비교하여 비정상 세포의 환경에 특유한, 정상 세포 내에 또는 정상 세포에 의해 우선적으로 분비된 프로테아제 또는 글리코시다제에 대한 기질이다.

[0593] 다른 구체예에서, 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 주변에 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포의 환경에 특유한 표적화된 정상 세포에 우선적으로 내부화되어서 콘주게이트 화합물의 효소적 작용 W/W'는 사차화된 NAMPT 약물 단위를 NAMPTi 화합물로서 방출시킴으로써 가까이 있는 비정상 세포를 그 NAMPTi 화합물에 대해 우선적으로 노출시킬 것이다.

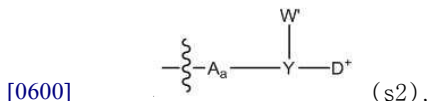
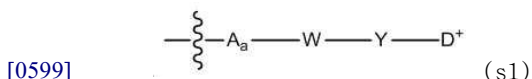
[0594] 이들 구체예 중 임의의 한 구체예에서, 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 약물 링커 또는 사차화된 약물 링커 모이어티의 W 또는 W'는 자기 희생 모이어티로 구성된 또는 이루어진 스페이서 단위 (Y)에 공유 부착되어서 효소적 작용 W 또는 W'가 그 약물 링커 또는 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티의 $-W-Y-D^+$ 또는 $-Y(W')-D^+$ 의 $Y-D^+$ 내에서, 사차화된 NAMPT 헤드 단위의 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴의 골격 질소 원자가 더 이상 사차화되지 않는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 방출하도록 그 단위의 자기 파괴를 촉발시키며, 여기서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위를 나타내고 $-Y(W')-$ 는 W를 대체하는 글루쿠로니드 단위이다.

[0595] NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 방출하기 위해 링커 단위의 프로세싱에 필요한 프로테아제 또는 글리코시다제 효소는 정상 세포와 비교하여 표적화된 비정상 세포에 의해 우선적으로 생성될 필요는 없으며, 단 프로세싱 효소는 약물 화합물 또는 모이어티의 조기 방출로부터 바람직하지 못한 부작용을 유발할 수도 있을 정도로 정상 세포에 의해 분지되지 않는다. 다른 경우에, 필요한 프로테아제 또는 글리코시다제 효소는 분비될 수 있지만, 사차화된 NAMPT 약물 단위의 바람직하지 못한 조기 방출을 피하기 위하여, 비정상 세포에 의해 유발된 비정상 환경에 대한 반응으로 비정상 세포에 의해 또는 가까운 정상 세포에 의해 생성되든지간에, 프로세싱 효소가 비정상 세포와 가까운 곳에서 분비되고 그 환경에 국한되는 것을 유지하는 것이 바람직하다. 그런 관점에서 펩타이드 절단 가능한 단위로서의 W 또는 글루쿠로니드 단위의 W' (이때 W는 $-Y(W')-$ 에 의해 대체됨)는 자유롭게 순환하는 효소와 대조적으로 비정상 세포의 환경에서 또는 비정상 세포의 환경 내에서 프로테아제 또는 글리코시다제에 의해 우선적으로 작용받도록 선택된다. 이들 경우에, 리간드 약물 콘주게이트 화합물은 그것의 사차화된 NAMPT 약물 단위를 NAMPTi 화합물로서 의도되지 않은 정상 세포 가까이에서 방출할 가능성이 더 적거나 세포내에서 생성하지만 리간드 약물 콘주게이트 화합물에 대한 작용에 대해 의도된 효소를 분비하지 않는 정상 세포로, 그러한 세포는 리간드 약물 콘주게이트 화합물에 의한 유입에 필요한 표적화된 모이어티를 나타낼 가능성이 더 적기 때문에, 내부화되지 않을 것이다.

[0596] 일부 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위로서의 W는 아미노산으로 구성되거나 또는 비정상 세포 내에 존재하는 프로테아제 또는 이들 비정상 세포의 환경에 국한된 프로테아제에 대한 기질을 제공하는 아미노산들의 하나 이상의 서열로 구성되거나 이루어진다. 그러므로, 펩타이드 절단 가능한 단위는 자기-희생 Y의 자기-희생 모이어티에 결합된 아미드 결합을 통해 링커 단위로 통합된 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 헵타펩타이드, 옥타펩타이드, 노나펩타이드, 데카펩타이드, 운테카펩타이드 또는 도데카펩타이드 모이어티로 구성되거나 이루어지며, 여기서 그 모이어티는 그 프로테아제에 대한 인식 서열이다. 다른 측면으로, W를 대체하는 식 $-Y(W')-$ 의 글루쿠로니드 단위에서 W'는 비정상 세포에 의해 또는 비정상 세포의 환경에 특유한 가까운 곳의 정상 세포에서 우선적으로 생성된, 또는 자기-희생 스페이서 단위 및 탄수화물 모이어티를 가지는 리간드 약물 콘주게이트가 의도되지 않은 정상 세포와 비교하여 표적화된 세포 상의 표적화된 모이어티의 더 많은 존재로 인해 선택적으로 유입되는 그러한 세포 내에서 발견된 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글루쿠로니드의 자기-희생 스페이서 단위 (Y)의 자기-희생 모이어티에 부착된 선택적으로 치환된 헤테로원자 (E')에 대한 글리코시드 결합을 가지는 탄수화물 모이어티 (Su)이고, 여기서 헤테로원자는 허용되는 경우 본원에서 기술된 것과 같은 선택적으로 치환될 수 있다.

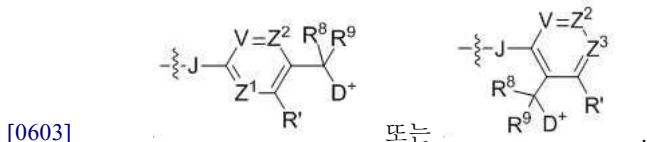
[0597] 1.3.4 스페이서 단위

[0598] 이차 링커 (L_0)는 단지 하나의 그러한 약물 단위에 부착되고 PAB 또는 PAB-관련 자기-희생 스페이서 단위를 가지는 링커 단위의 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)에 결합될 때 s1 또는 s2의 구조에 의해 표시되며:



[0601] 여기서 구조 s1에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고, Y는 PAB 또는 PAB-타입 자기-희생 스페이서 단위이며 펩타이드 절단 가능한 단위의, 바람직하게는 W와 Y 사이의 펩타이드 결합은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위하여 프로테아제에 의해 절단 가능하고, 구조 s2는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위로 W-Y를 대체함으로써 구조 s1과 관련되며, 이때 Y는 PAB 또는 PAB-타입 스페이서 단위이고 W'는 글리코시드-결합 탄수화물이며 여기서 W'와 Y 사이의 글리코시드 결합은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 개시하기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능하고, 어느 하나의 식에서 A는 선택적인 제1 스트레처 단위이며 첨자 a는 각각 A의 부재 또는 존재를 나타내는 0 또는 1이다.

[0602] 예시적인 PAB 또는 PAB-관련 자기-희생 모이어티는 $-D^+$ 에 결합된 이차 링커에 존재할 때 감추어진 전자 주는 기(EDG) 및 D^+ 에 직접 결합된 벤질 탄소에 의해 치환된 중심 아릴렌 또는 헤테로아릴렌을 가지며, 여기서 감추어진 EDG 및 벤질 탄소 치환기는 서로에 대해 오르토 또는 파라 위치에 있다 (즉, 1,2 또는 1,4 치환 패턴). D^+ 및 펩타이드 절단 가능한 단위에 직접 결합된 PAB 또는 PAB-관련 자기-희생 모이어티를 가지며 이때 중심 (헤테로)아릴렌은 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출을 허용하기 위하여 1,4- 또는 1,6-단편화를 허용하는 선행요건인 1,2 또는 1,4 치환 패턴을 가지는 자기-희생 스페이서 단위의 예시의, 그러나 비제한적인 구조는 다음에 의해 표시되고:

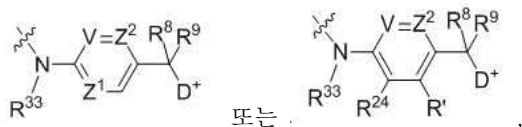


[0604] 여기서 J에 대한 파선은 J를 통한 또는 J를 포함하는 작용기를 통한 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 공유 부착 부위를 나타내며, 여기서 J는 본원에 기술된 바와 같이 허용되는 경우 선택적으로 치환된 헤테로원자이며 (특정한 선택적으로 치환된 -NH- 모이어티에서와 같이), D^+ 는 사차화된 NAMPT 약물 단위이고, V, Z^1 , Z^2 , Z^3 은 독립적으로 =N 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 각각의 R^{24} 는 수소 및 선택적으로 치환된, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_6 - C_{24} 아릴, $(C_6-C_{24}$ 아릴)- C_1 - C_{12} 알킬-, C_5 - C_{24} 헤테로아릴 및 $(C_5-C_{24}$ 헤테로아릴)- C_1 - C_{12} 알킬-, 할로젠 및 다른 전자 끄는 기 및 전자 주는 기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; R'는 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_6 - C_{24} 아릴, $(C_6-C_{24}$ 아릴)- C_1 - C_{12} 알킬-, C_5 - C_{24} 헤테로아릴, 또는 C_5 - C_{24} 헤테로아릴)- C_1 - C_{12} 알킬, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이며; 및 R^8 및 R^9 는 수소, 선택적으로 치환된, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_6 - C_{24} 아릴 및 C_5 - C_{24} 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^8 및 R^9 는 이것들이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_3 - C_{20} 카르보사이클로를 한정한다. 바람직한 구체예에서, V, Z^1/Z^3 , Z^2 중 하나 이상은 =CH-이고 임의의 나머지는 -N= 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 R^{24} 는 수소 이외의 것이다. 다른 바람직한 구체예에서 R'는 수소 또는 -OCH₃ 및 -OCH₂CH₃과 같은 C_1 - C_6 알콕시를 포함하는 전자 주는 기이거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소이고 다른 하나는 수소 또는 C_1 - C_4 알킬이다. 보다 바람직한 구체예에서 V, Z^1/Z^3 및 Z^2 중 둘 이상은 =CH-이고 임의의 나머지는

$-N=$ 또는 $=C(R^{24})-$ 이며, 여기서 R^{24} 는 수소 이외의 것이다. 이들 바람직한 구체예 중 임의의 한 구체예에서, 보다 바람직한 것은 R^8 , R^9 및 R' 가 각각 수소인 것들이다.

[0605]

일부 구체예에서, 펩타이드 절단 가능한 단위로 구성된 링커 단위에서 D^+ 에 결합된 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 가지는 자기-희생 스페이서 단위는 다음의 구조를 가지며:

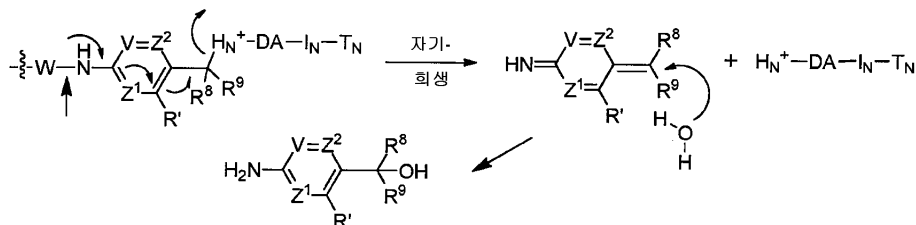


[0607]

여기서 질소 원자에 인접한 파선은 W에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 이때 W에 대한 그 결합은 프로테아제에 의해 절단 가능하며, R^{33} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이어서 $-N(R^{33})$ 은 적절하게 치환된 예시적인 선택적으로 치환된 헤테로원자, 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_4 알킬, 보다 바람직하게는 수소, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 보다 바람직한 구체예에서, R^{33} 은 수소여서 질소 원자는 형태 $-NH-$ 의 치화되지 않은 헤테로원자이고, V, Z^1 및 Z^2 는 각각 $=CH-$ 이며 R^{24} 및 R' 는 수소가거나 또는 V, Z^1 및 Z^2 중 하나는 $-N=$ 또는 $=C(R^{24})-$ 이고, 여기서 R^{24} 는 전자 주는 기 또는 전자 주는 기이거나 또는 V, Z^1 및 Z^2 의 각각은 $=CH-$ 이고 R^{24} 또는 R' 는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기이다. 바람직한 R^{24} 및 R' 전자 주는 기는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 보다 바람직하게는, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 이다. 보다 바람직한 구체예에서 V, Z^1 및 Z^2 의 각각은 $=CH-$ 이고 R^{24} 및 R' 는 각각 수소이다.

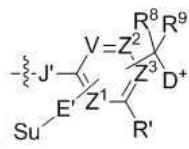
[0608]

이론에 얽매이지 않는 한, R^{33} 이 $-H$ 인 Y의 자기 희생의 메커니즘은 펩타이드 절단 가능한 단위를 가지는 리간드 약물 콘주게이트 및 약물 링커 화합물에 대해 다음과 같이 예시된다:



[0610]

일부 구체예에서, 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위인 구조 s2에 나타난 바와 같은 $-Y(W')-D^+$ 는 다음의 구조를 가지며:

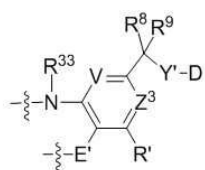


[0612]

여기서 J' 는 O, S 및 선택적으로 치환된 $-NH-$ 를 포함하는, 본원에서 기술되는 것과 같이 허용되는 경우 선택적으로 치환된 헤테로원자이고, J' 에 대한 파선은 바람직하게는 L_{SS} 또는 L_S 인 L_R 에 대한, 또는 이차 링커의 나머지에 대한 상기 헤테로원자 또는 그 헤테로원자로 구성된 작용기를 통한 안정적인 (즉, 효소적으로 처리되지 않거나 또는 표적화된 부위에서 안정적인) 공유 결합 부위를 나타내며; J' 로부터 독립적으로 선택된 E' 는 전자 주는 모이어티, 예컨대 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R^{33})-$ 이고, 여기서 R^{33} 은 상기 정의된 것과 같으며, E' 의 전자 주는 능력은 W' 의 탄수화물 모이어티 (Su)에 대한 그것의 결합에 의해 약화되고, 이때 E' 에 결합된 Su는 글리코시다제에 대한 절단 부위를 제공하며, E' 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 모이어티의 벤질 탄소는 V, Z^1 , Z^2 또는 Z^3 에 의해 정의된 위치에서 중심 (헤테로)아릴렌에 결합되고, 이때 V, Z^1 , Z^2 , Z^3 중 적어도 두 개는 $=C(R^{24})-$ 일 것을 필요로 하고, 여기

서 하나의 R^{24} 치환기는 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 모이어티이며 다른 것은 W' 이어서, W' 와 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 모이어티는 NAMPTi 화합물로서 D^+ 를 방출하기 위하여 절단시 1,4- 또는 1,6-단편화를 허용하기 위해 1,2 또는 1,4 관계에 있게 되며; 나머지 가변 기는 펩타이드 절단 가능한 단위에 결합되는 PAB 또는 PAB-관련 자기-희생 스페이서 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같다. 바람직한 구체예에서, J' 는 $-O-$, $-N(R^{33})-$ 이고, 여기서 R^{33} 은 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이며, J' 에 대한 결합 및 사차화된 약물 링커 모이어티의 나머지는 절단 가능하도록 의도되지 않는다. 다른 바람직한 구체예에서, 나머지 V , Z^1 , Z^2 , Z^3 가변 기 중 하나 또는 둘은 W' 에 결합되지 않으며 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 는 $=CH-$ 이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 를 포함하는 전자 끄는 기이거나, 또는 R^8 , R^9 중 하나는 수소이고 다른 하나는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 보다 바람직한 구체예에서 V , Z^1 , Z^2 , Z^3 으로부터의 두 개의 나머지 가변 기는 $=CH-$ 이다.

[0613] 일부 구체예에서, 구조 s2의 이차 링커- D^+ 모이어티에 대해, D^+ 에 결합된 PAB 또는 PAB-타입 모이어티를 가지는 자기-희생 스페이서 단위는 다음의 구조를 가지며:



[0614]

[0615] 여기서 가변 기는 앞서 정의된 것과 같다. 바람직한 구체예에서, V , Z^3 은 둘 다 $=CH-$ 이다. 다른 바람직한 구체예에서 R^{33} 은 수소이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, R^8 및 R^9 는 각각 수소이고 R' 는 수소이다.

[0616] 자기-희생 모이어티의 중심 (헥테로)아릴렌은 그것이 통합되어 들어가는 리간드 약물 콘주게이트의 물리화학적 특성을 개선하기 위하여 (예컨대, 소수성을 감소시키기 위하여) 및/또는 프로테아제 또는 글리코시다제 절단에 대한 결합의 민감성을 증가시키기 위하여, D^+ 의 방출을 조정하기 위하여 1,2- 또는 1,4- 제거의 동역학에 영향을 주기 위해 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, W' 의 E' 가 정의에 의해 글리코시다제 절단에 대한 민감성을 증가시키기 위하여 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글루쿠로니드 단위 내에서 글리코시드 결합의 산소 원자일 때 R' 는 글리코시다제 절단에 대한 민감성을 증가시키기 위해 의도된 전자 끄는 기일 수 있다.

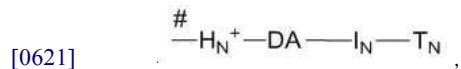
[0617] 자기-희생 구조의 예시적이고 비제한적인 실례는 Alouane 등에 의해 "Self-immolative spacers: Kinetic aspects, structure-property relationships, and applications" *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015): 54: 7492-7509; Blencowe et al. "Self-immolative spacers in polymeric delivery systems" *Polym. Chem.* (2011) 2: 773-790; Greenwald et al. "Drug delivery systems employing 1,4- or 1,6-elimination: Poly(ethylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds" *J. Med. Chem.* (1999) 42: 3657-3667에서; 및 미국 특허 제 7,091,186호; 7,754,681호; 7,553,816호; 및 7,989,434호에서 제공되며, 이것들은 모두 그 전문이 참조로 본원에 포함되며 그 안에 제공된 구조 및 가변 기는 참조로 구체적으로 포함된다.

[0618] 1.4 사차화된 NAMPT 약물 단위

[0619] 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)는 첨자 p 가 p' 에 의해 대체된 식 1, 식 1a 또는 식 1b 리간드 약물 콘주게이트 화합물의 링커 단위, 또는 식 I 또는 식 Ia의 약물 링커 화합물의 링커 단위의 L_0 에, 바람직하게는 그것의 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위를 통해 공유 부착되며, 리간드 약물 콘주게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 방출될 때 그 단위는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있는 NAMPTi 화합물의 NAMPT 헤드 단위 (H_N)가 된다. 그 방출은 콘주게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물의 링커 단위의 이차 링커 (L_0)에서의 효소적 프로세싱에 후속하여 일어난다. 식 1a 및 식 Ia에서, W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이고, 이것은 프로테아제에 의해, 바람직하게는 Y 에 대한 펩타이드 결합의 절단에 의해 프로세싱될 수 있으며, 이때 Y 는 자기-희생 스페이서 단위이고, 식 1b 및 식 Ib에서, W 는 $-Y(W')$ 에 의해 대체되며, 글루쿠로니드 단위이고, 여기서 Y 는 자기-희생 스페이서 단위이고 W' 는 글리코시다제에 의해 절단될 수 있

는 글리코시드 결합을 통해 그 스페이서 단위에 부착된다.

[0620] 바람직한 구체예에서, 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위는 적합한 염 형태, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 형태의 다음 일반식을 가지며:

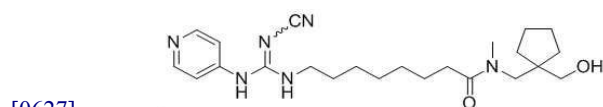
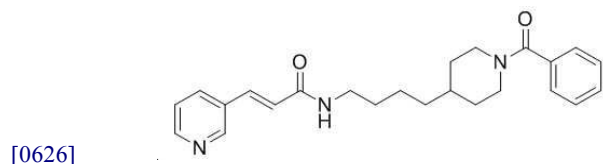


[0622] 여기서 파운드 기호 (#)는 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I 또는 식 Ia에서 H_N^+ 의 사차화된 질소를 통한 L_0 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; H_N^+ 는 사차화된 NAMPT 헤드 단위이며, DA는 NAMPT 도너-억셉터 단위이고, I_N 은 NAMPT 상호연결 단위이며 T_N 은 NAMPT 꼬리 단위이다.

[0623] 이들 구체예에서, H_N^+ 는 NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체의 H_N 을 포함하거나 이것에 상응하고 H_N 을 포함하는 헤테로아릴의 골격 질소 원자를 통한 L_0 에 대한 부착을 통해 H_N 의 사차화로부터 정식으로 유래되며, 이때 헤테로아릴의 방향족성은 H_N^+ 내에서 유지되거나 파괴된다. 그 정식 사차화는 그것이 사차화된 NAMPT 약물 단위의 나머지로써의 그러한 화합물이 $-H_N^+$ 또는 $-H_N^+ - DA$ 를 제공하기 위한 H_N 또는 $H_N - DA$ 의 공유 부착에 후속하여 구성될 수 있는 제조 방식에 대한 유추를 만들지 않기 때문에 사차화된 NAMPT 약물 단위의 정체성을 제한하지 않는다. 나아가, 사차화된 질소는, 예를 들어 H_N^+ 가 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리 시스템으로 구성될 때와 같이, H_N^+ 에 대한 전구체의 사차화된 질소일 수 있고, 그것은 나중에 전체적으로 방향족화된다.

[0624] 한 구체예에서, 식 $H_N - DA - I_N - T_N$ (식에서 H_N 은 NAMPT 헤드 단위이고 다른 가변 기는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대해 기술된 것과 같음)의 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출의 개시는 리간드 단위의 이차 링커에서 펩타이드 절단 가능한 단위의 프로테아제 절단으로부터 일어난다. 다른 구체예에서, D^+ 방출의 개시는 식 $H_N - DA - I_N - T_N$ 의 NAMPTi 화합물을 제공하기 위하여 이차 링커의 글루쿠로니드 단위의 글리코시다제 절단으로 일어난다. 바람직한 구체예에서, $W - D^+$ (여기서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위임)의 공유 결합은 프로테아제에 의해 절단된다. 다른 구체예에서, NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출의 개시는 Y가 자기-희생 단위인 식 1, 식 1a, 식 1b, 식 I 또는 식 Ia에서 W를 대체하는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위의 글리코시다제 절단으로부터 일어난다. H_N^+ 가 부분적으로 불포화된 헤테로환형 고리 시스템으로 구성된 이들 구체예 중 어느 하나에서 D^+ 의 방출은 NAMPTi 화합물을 초래하여서 헤테로환형 고리 시스템이 H_N 을 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로 전환된다.

[0625] NAMPT 헤드 (H_N), NAMPT 도너 억셉터 (DA), NAMPT 상호연결 (I_N) 및 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위의 조합에 의해 제공된 특히 바람직한 NAMPTi 화합물은 다음의 구조, 및, 한정하는 것은 아니지만 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 염을 가진다:



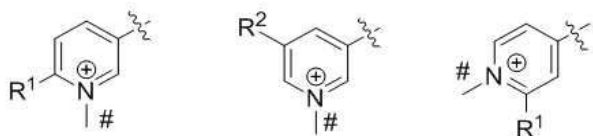
[0628] 1.4.1 사차화된 NAMPT 헤드 단위

[0629] 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위는 식 $-H_N^+ - DA - I_N - T_N$ 의 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 구성요소이며 여기서 H_N^+

는 D^+ 의 NAMPT 도너 역셉터 (DA) 단위에 전체적으로 또는 부분적으로 공유 부착되거나 포함하며 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물에서 H_N 으로서 방출될 때 그것의 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN)로의 효소적 전환 전에 보통 니코틴아미드의 피리딘 모이어티에 의해 차지된 NAMPT의 결합 부위와 상호작용할 수 있다. 일부 구체예에서 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위, 또는 H_N^+-DA 모이어티 (여기서 H_N^+ 는 적어도 부분적으로 DA 단위를 포함함)는, 선택적으로 치환된, C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 C_8-C_{24} 헤테로사이클릴이고 이들 중 어느 하나는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로 환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된다. 이들 구체예에서 H_N^+ 단위는 적어도 부분적으로 DA 단위를 포함하며, 이러한 포함은 바람직하게는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 방향족 또는 비방향족 고리 시스템의 형태를 취하고, 여기서 H_N^+ 를 포함하는 선택적으로 치환된 6-원 질소 헤테로방향족 고리 시스템의 탄소 골격을 통해 H_N^+ 에 부착된 DA 단위는, 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6 융합된 고리 시스템을 가지는 H_N^+-DA 모이어티를 한정하기 위해, 본원에서 기술된 방식으로 그 고리 시스템에 정식으로 고리화된다.

[0630] 바람직한 구체예에서, H_N^+ 는 모방물의 골격 질소 원자가 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물의 L_0 에 의해 사차화된 피리딘 모방물의 그것이고, 이때 피리딘 모방물의 사차화 전의 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 방향족 C_8-C_{24} 헤테로사이클릴은 약 -2 내지 약 7의 pKa를 가지며, 이때 다른 골격 질소 원자는 7보다 큰 pKa를 가지므로 약염기성이거나, 또는 정상적인 생리적 조건 하에 본질적으로 변화하지 않은 채로 유지되고, H_N^+ 가 H_N 으로 전환되도록 D^+ 가 NAMPTi 화합물로서 방출될 때 니코틴아미드의 피리딘 모이어티에 의해 맞물린 하나 이상의 상호작용에 의해 효소적으로 경합성인 NAMPT 다이머의 니코틴아미드 결합 부위와 상호작용할 수 있다.

[0631] 일부 바람직한 구체예에서, 피리딘 모방물은 6-원 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되고, 이것의 골격 질소 원자는 사차화되어 H_N^+ 를 제공하고 보다 바람직하게는 적절한 경우, 선택적으로 치환된 및/또는 선택적으로 치환된 C_5 또는 C_6 헤테로환에 선택적으로 융합된, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이며, 여기서 피리딘일 모이어티는 방향족 탄소 원자에 의해 도너 역셉터 (DA) 단위에 부착된다. 따라서, 사차화된 피리딘 모방물로부터의 보다 바람직한 H_N^+ 는 다음 구조들 중 하나를 가지는 것들, 또는 이것의 염, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염으로부터 유래되며:



[0632]

[0633] 식에서 R^1 은 수소, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기, 바람직하게는 수소, $-NH_2$ 또는 클로로이고; R^2 는 할로젠, 바람직하게는 플루오로이며; 파운드 기호는 약물 링커 화합물의 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티의 L_0 의 부착 부위를 나타내고; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 그에 대한 인접한 방향족 탄소 원자는 H_N^+ 가 DA의 적어도 부분을 포함하는 H_N^+-DA 를 제공하기 위한 DA에 의한 정식 선택적 고리화 부위이다.

[0634] 다른 바람직한 구체예에서, 피리딘 모방물은 5,6-융합된 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되고, 이것의 골격 질소 원자는 H_N^+ 를 제공하기 위하여 사차화된다.

[0635] 일부 보다 바람직한 구체예에서, DA는 H_N^+ 에 공유 부착되며 여기서 그 단위는 선택적으로 치환된 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된 사차화된 피리딘 모방물이며, 여기서 그 고리 시스템의 골격 방향족

탄소 원자에 대한 그 부착은 H_N^+ 로의 복귀 고리화 없이 일어난다.

[0636] 다른 보다 바람직한 구체예에서, DA는 H_N^+ -DA 모이어티를 형성하기 위하여 그 고리 시스템의 인접한 골격 방향족 탄소에서 선택적으로 치환된 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템을 가지는 사차화된 피리딘 모방물에 다시 적어도 부분적으로 정식으로 고리화되며 이때 DA는 적어도 부분적으로 H_N^+ 에 포함된다. 이들 바람직한 구체예 중 일부에서, DA의 헤테로원자를 통한 또는 H_N^+ 와 DA 사이에 도입된, 선택적으로 치환된 산소, 황 또는 질소 헤테로원자를 통해 정식 고리화가 일어나며, 어느 경우든 전체적으로 방향족 또는 부분적으로 방향족 6,5-융합된 고리 시스템을 가지는 H_N^+ -DA 모이어티를 한정하기 위하여 도너 역셉터 (DA) 단위의 적어도 일부분을 5-원 방향족 고리 시스템의 형태의 H_N^+ 로 통합시킨다.

[0637] H_N^+ 가 적어도 부분적으로 DA를 통합하는 H_N^+ -DA 모이어티를 형성하기 위하여 인접한 골격 방향족 탄소에서 사차화된 피리딘 모방물로 다시 DA가 정식으로 고리화되는 다른 바람직한 구체예에서, 선택적으로 치환된 메틸렌을 통해 그 인접한 골격 탄소 원자에 고리화된 DA는 부분적으로 방향족 6,5-융합된 고리 시스템을 가지는 H_N^+ -DA 모이어티를 한정하기 위하여 H_N^+ 와 DA 사이에 비방향족 5-원 고리의 형태로 도입된다. H_N^+ -DA 모이어티를 한정하는 이들 구체예는 때때로 사차화된 니코틴아미드 모이어티로서 포괄적으로 언급되며 그 H_N^+ -DA 모이어티를 갖는 D^+ 가 식 H_N -DA- I_N - T_N 의 NAMPTi 화합물로서 방출될 때 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 또는 전체적으로 방향족 사차화된 니코틴아미드 모방물을 초래한다.

[0638] 상기 언급된 구체예 중 임의의 한 구체예에서, 보다 바람직하게는 피리딘 모방물로서의 H_N 또는 니코틴아미드 모방물로서의 H_N -DA는 각각 H_N^+ 및 H_N^+ -DA로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위에 상응하거나 그것에 포함되고, 약물 링커 화합물, 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 사차화된 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 D^+ 의 방출시, NAMPT의 한 모노머 상에서 Phe 193과 및/또는 이들 모노머가 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer를 형성할 때 다른 모노머의 Tyr 18'와 상호작용할 수 있고, 여기서 각 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다. 이론에 의해 얽매이지 않는 한 이런 상호작용은 이들 두 아미노산 자기의 하나 또는 둘 다의 방향족 측쇄로의 π - π 겹셋 스택킹에 의해 일어날 수 있다.

[0639] 1.4.2 NAMPT 도너 역셉터 단위

[0640] NAMPT 도너-역셉터 (DA) 단위는 NAMPT 헤드 (H_N)단위에 H_N -DA 모이어티로서 결합된 또는 적어도 부분적으로 그것에 포함된 또는 사차화된 NAMPT 헤드 (H_N^+) 단위에 적어도 부분적으로 포함된 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구성요소이고 또한 그 화합물 또는 사차화된 단위의 NAMPT 상호연결 (I_N) 단위에 결합된다. 도너-역셉터 (DA) 단위는 수소 결합 도너 또는 역셉터 작용기로 구성되며, 여기서 그 작용기의 헤테로원자는 H_N/H_N^+ 에 부착되거나, 또는 DA는 그 작용기로 구성된 유기 모이어티이고 이때 유기 모이어티의 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 부착되며, 일부 구체예에서 수소 결합 도너 또는 역셉터 작용기가 부착되는 탄소 원자이고, 일부 구체예에서 DA의 유기 모이어티의 작용기 헤테로원자 또는 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 의 5-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 탄소 골격 원자에 부착된다.

[0641] 다른 구체예에서, DA의 유기 모이어티의 작용기 헤테로원자 또는 탄소 원자의 부착은 H_N 의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템, 또는 H_N^+ 의 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 일어나며, 이때 DA의 헤테로원자를 통해 또는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 방향족 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 선택적으로 어느 하나의 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자로 정식으로 다시 DA 단위의 고리화가 일어나서 선택적으로 치환된, 부분적으로 방향족 또는 전

체적으로 방향족 융합된 고리 시스템을 가지는 H_N -DA 모이어티, 또는 선택적으로 치환된 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 고리 시스템을 가지는 H_N^+ -DA 모이어티가 초래된다.

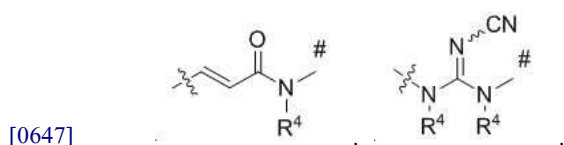
[0642] 어느 한 구체예에서, 상기 DA의 결합은 HN의 5- 또는 6-원 질소-함유 방향족 고리 시스템 또는 H_N^+ 의 부분적으로 불포화된 또는 부분적인 전체적으로 방향족 헤테로환형 고리 시스템의 골격 질소 원자에 관련되며 질소-함유 헤테로방향족 또는 헤테로환형 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 대한 상기 정식의 선택적인 고리화는 정식 고리화 전의 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유한다.

[0643] 바람직한 구체예에서, H_N 은 피리미딘 모방물이어서 DA의 피리딘 모방물로의 복귀 정식 고리화가 있거나 없는 H_N -DA- 모이어티는 니코틴아미드 모방물이다. DA가 피리딘 모이어티로 다시 적어도 부분적으로 정식으로 고리화되는 이들 구체예에서, 이것은 적어도 부분적으로 DA 단위를 포함하는 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 형성하기 위하여 그렇게 하는 것이다. 그러므로, H_N^+ 및 H_N^+ -DA-의 바람직한 구체예에서, DA의 정식 고리화가 없는 사차화된 피리딘 또는 니코틴아미드 모방물은 골격 질소 원자가 사차화되고 그것에 DA가 결합되는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. DA가 적어도 부분적으로 H_N^+ 에 다시 정식으로 고리화되는 그런 구체예에서, H_N^+ -DA-는 그것의 6-원 부분적으로 불포화된 또는 방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되고 적어도 부분적으로 DA 단위를 포함하는 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 가지는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 헤테로사이클릴 또는 그것의 6-원 방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되고 적어도 부분적으로 DA 단위를 포함하는 6,5-융합된 헤테로아릴이다.

[0644] 다른 바람직한 구체예에서, DA는 DA의 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기인 선택적으로 치환된 아미드 작용기로 구성되며, 니코틴아미드 결합 부위에서 니코틴아미드의 아미드 작용기와 동일한 하나 이상의 상호작용과 상호작용할 수 있다. 사차화된 NAMPT 약물 단위의 DA는 그러므로 일부 구체예에서 리간드 약물 콘주게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 방출될 때 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 Ser 275와 상호작용할 수 있고, 이때 각각의 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다. 이들 구체예 중 일부에서, DA의 아미드 작용기는 Ser 275와 그 아미노산 잔기의 하이드록실 측쇄에서 수소 결합을 통해 상호작용할 수 있고, 및/또는 또한 Asp 219, Ser 241, 및 Val 242로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기와 직접적으로 수소 결합을 통해 또는 간접적으로 물 분자(들)의 중재를 포함하는 수소 결합 네트워크(들)을 통해 상호작용할 수 있다.

[0645] 보다 바람직한 구체예에서, DA는 수소 결합 도너 또는 억셉터로서 작용하는 선택적으로 치환된 아미드 작용기, 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐렌에 의해 특성화되는 아크릴아미드 도너 억셉터 단위이고, 여기서 알케닐렌의 sp^2 탄소 중 하나는 아미드 작용기의 카르보닐 탄소에 결합되며, 그것의 질소 원자는 NAMPT 상호연결 (I_N) 단위에 대한 부착 부위이고, 아미드 작용기에 부착되지 않는 알케닐렌의 또 다른 sp^2 탄소는 H_N 의 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템 또는 H_N^+ 의 5-또는 6-원 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템에 대한 그 DA 단위의 공유 부착 부위이다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, DA는 그 아크릴아미드 도너 억셉터 단위의 생체등배전자체이다. 아크릴아미드 DA 단위의 아크릴아미드 생체등배전자체는 효소적으로 경합성인 NAMPT 다imer의 계면 내에서 모 화합물에 기인할 수 있는 다수의 상호작용을 유지하면서 H_N/H_N^+ 및 I_N 단위와 함께 연합됨으로써 DA 단위의 그 유형과 입체적으로 및 기능적으로 동등한 유기 모이어티이다.

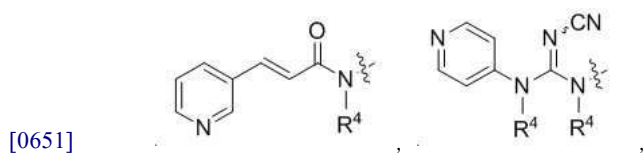
[0646] 바람직한 아크릴아미드 DA 및 아미드 생체등배전자체 DA 단위는 각각 다음의 구조 및, 한정하는 것은 아니지만 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염을 가지거나 그것으로 구성되며:



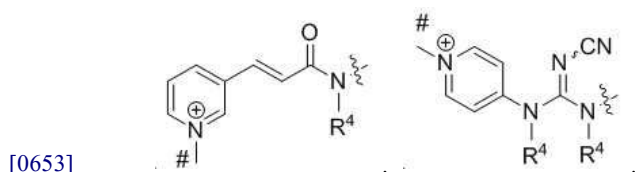
[0648] 여기서 파운드 기호 (#)는 DA의 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 파선은 H_N/H_N^+ 또는 H_N/H_N^+ 에 결합되는 DA의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 아크릴아미드 DA 단위의 먼 곳의 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 대한 상기 정식의 선택적인 고리화 부위이며; 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터, 바람직하게는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 보다 바람직하게는 각각의 R^4 는 수소이다.

[0649] 아크릴아미드 DA 단위가 H_N 의 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자로 다시 적어도 부분적으로 정식으로 고리화될 때 또는 아크릴아미드 DA 단위가 H_N^+ 의 선택적으로 치환된 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자로 다시 적어도 부분적으로 정식으로 고리화될 때 그것은 특히 바람직한 구체예에서 H_N 의 6-원 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템에 대해 또는 H_N^+ 의 6-원 선택적으로 치환된 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 통해 그 가까운 sp^2 탄소 원자와 인접한 탄소 원자 사이에 도입된, 선택적으로 치환된, 산소, 황 또는 질소 헤테로원자를 통해 아미드 작용기에 가까운 알케닐렌 모이어티의 sp^2 탄소 원자를 통해, H_N 의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템 또는 H_N^+ 의 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템에 융합된 5-원 헤테로방향족 고리 시스템을 한정하기 위하여 그렇게 하는 것이다. 6-원 선택적으로 치환된 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템은 피리딘 모방물이고 그것에 결합된 DA는 아크릴아미드 DA 단위이며, DA가 이제껏 기술된 정식 방식으로 H_N 에 다시 선택적으로 고리화되는 H_N -DA 모이어티는 때때로 니코틴아미드 모방물로서 언급된다. 6-원 선택적으로 치환된 질소-함유 부분적으로 불포화된 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템이 사차화된 피리딘 모방물의 그것이고 그것에 결합된 DA가 아크릴아미드 DA 단위일 때, DA가 이제껏 기술된 정식 방식으로 선택적으로 H_N^+ 에 다시 고리화되는 H_N^+ -DA 모이어티는 때때로 사차화된 니코틴아미드 모방물로서 언급된다. 다른 H_N -DA 또는 H_N^+ -DA 모이어티 또는 니코틴아미드 또는 사차화된 니코틴아미드 모방물은 상기 기술된 것과 같은 아미드 작용기 또는 그것의 생체등배전자체를 가지거나 그것으로 구성되며, 그런 정식 고리화 전에 H_N 또는 H_N^+ 가 각각 피리딘 또는 사차화된 피리딘 모방물인 그런 구체예에서, 입체적으로 허용되는 경우 H_N 또는 H_N^+ 에 대해 다시 선택적으로 정식 고리화가 이루어진다.

[0650] DA가 H_N 에 다시 고리화되지 않은 특히 바람직한 H_N -DA 모이어티 또는 니코틴아미드 모방물은 다음의 구조, 또는 이것의 염, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



[0652] DA가 H_N^+ 에 다시 고리화되지 않은 특히 바람직한 H_N^+ -DA 모이어티 또는 사차화된 니코틴아미드 모방물은 다음의 구조, 또는 이것의 염 형태, 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염 형태를 가지며:



[0654] 식에서 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터, 바람직하게는 수소, 메틸

및 에틸로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 보다 바람직하게는 각각의 R^4 는 수소이며; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 파운드 기호 (#)는 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 L_0 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0655] H_N/H_N^+ 에 대한 DA의 복귀 정식 고리화가 있거나 없는, 본원에서 기술된 H_N/H_N^+ 및 DA 단위의 다양한 조합에 의해 정식으로 유도 가능한, 상기에서 구체적으로 열거되지 않은 다른 H_N -DA 또는 니코틴아미드 모방물 및 다른 H_N^+ -DA 또는 니코틴아미드 모방물이 고려되며, NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체가 그것의 MM2 최소화된 형태로 있을 때, H_N 의 5- 또는 6-원 질소 헤테로방향족 고리 시스템의 DA에 결합되지 않은 약염기성 또는 본질적으로 대전되지 않은 질소와 그 질소 원자로부터 가장 멀리 떨어져 있는 DA의 원자 사이의 거리가 약 7.0 내지 약 7.3 옹스트롬, 보다 바람직하게는 약 7.1 내지 약 7.2 옹스트롬의 범위인 H_N 과 DA 조합이 바람직하다. 따라서 H_N^+ 및 DA의 바람직한 조합은 H_N -DA에서 H_N 의 또는 니코틴아미드 모방물의 약염기성 또는 본질적으로 대전되지 않은 질소의 사차화로부터 정식으로 유도될 수 있다. 다른 바람직한 조합에서 DA에 결합된 H_N/H_N^+ 의 원자와 그 최소화된 형태에서 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 부착된 NAMPT 상호연결 (I_N) 단위의 원자 사이의 거리는 약 8.0 옹스트롬 내지 약 9.5 옹스트롬, 보다 바람직하게는 약 8.3 옹스트롬 내지 약 9.2 옹스트롬의 범위에 있다.

[0656] 1.4.3 NAMPT 상호연결기 단위

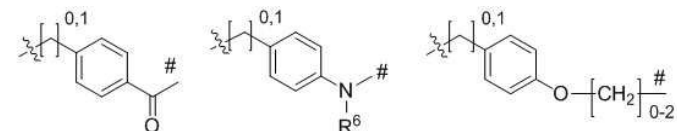
[0657] NAMPT 상호연결기 (I_N) 단위는 도너 역셉터 (DA)와 꼬리 (T_N) 단위를 연결시키는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구성요소이다. I_N 은 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머에서 DA와 꼬리 단위 사이의 영역에서 터널을 구축하고 NAMPTi 화합물의 다이머 계면으로의 고정을 위해 꼬리 단위가 상기 언급된 상호작용 중 하나 이상의 상호작용으로 맞물리는 것을 허용하는 소수성 측 아미노산 측쇄와 반데르 발스 상호작용으로 얹힐 수 있다. 전형적으로, 상호연결 단위의 길이는 또한 약물 링커 또는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 D^+ 의 방출로부터 유발되는 NAMPTi 화합물의 결합시에 용제 접근 가능한 공간을 향한 T_N 의 돌출을 허용하도록 선택된다. 그 목적을 위해, I_N 의 바람직한 구체에는 선택적으로 치환된 C_1 - C_8 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6 - C_{24} 아릴렌, 선택적으로 치환된 C_5 - C_6 헤테로아릴렌, 또는 이것들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 소수성 잔기로 구성되며, 여기서 H_N -DA 또는 H_N^+ -DA에 대한 부착 부위에서 먼 소수성 잔기의 말단은 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위에 대한 부착을 위해 선택적으로 기능화되거나 또는 I_N 은 선택적으로 치환된 C_2 - C_{12} 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_5 - C_{20} 헤테로사이클로 또는 선택적으로 치환된 $-C_6$ - C_{20} 아릴- (C_1-C_4) 알킬로 구성되거나 또는 추가적으로 함유한다 - H_N -DA 또는 H_N^+ -DA에 대한 부착 부위에 대해 멀리 떨어져 있는 I_N 의 말단은 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위에 대한 부착을 위해 선택적으로 기능화된다. 일부 비제한적인 구체예에서, 선택적인 기능화는 선택적으로 치환된 $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NH-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 에 의해 제공된다.

[0658] NAMPTi 화합물 및 사차화된 NAMPT 약물 단위에서 H_N/H_N^+ , DA 및 I_N 의 바람직한 조합에서, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터의 그 사차화된 약물 단위의 방출로부터의 NAMPTi 화합물의 I_N 또는 I_N^- T_N 은 NAMPT의 Val 242, Ile 309, Ile 351, 및 His 191로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 모노머의 하나 이상, 바람직하게는 둘 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 이때 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다.

[0659] 다른 바람직한 구체예에서, I_N 단위는 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^1-S(=O)_{1,2}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $O-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $O-$ 또는 $-X^2-C_3-C_{20}$ 헤테로사이클로- $[C(=O)]_{0,1}-$ 이거나 이것들로 구성되고, 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며, X^1 은 선택적으로 치환된 C_5 - C_7 알킬렌

이고 X^2 는 부재하거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 보다 바람직한 구체예에서, I_N 은 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 또는 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 이다. 이들 구체예 중 일부에서 X_1 또는 X_2 의 탄소 원자는 T_N 의 다시 I_N 에 대한 선택적인 고리화 부위이다.

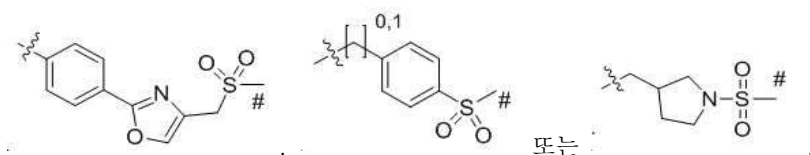
[0660] 다른 보다 바람직한 구체예에서, I_N 은 다음의 구조를 가지거나 그것으로 구성되며:



[0661]

[0662] 여기서 파선은 DA 또는 DA에 결합된 I^N 의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 파운드 기호 (#)는 T_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 포화된 또는 불포화된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-C\equiv CH$ 이다.

[0663] 다른 보다 바람직한 구체예에서 I_N 은 다음의 구조를 가지거나 그것으로 구성된다:



[0664]

[0665] 1.4.4 NAMPT 꼬리 단위

[0666] NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는 상호연결 (I_N) 단위에 결합되는 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 구성 요소이다. 일부 구체예에서, NAMPT 꼬리 (T_N) 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 선택적으로 치환된 카르복실산-알코올 잔기로 구성되고, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소 원자는 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 결합된다.

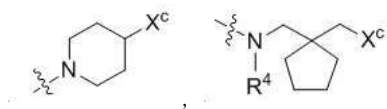
[0667] 다른 구체예에서, T_N 은 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티로 구성되고, 그것의 아미드 질소 원자는 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 결합되며, 이때 그 원자의 I_N 또는 T_N 의 나머지에 대한 다시 정식의 선택적인 고리화가 있고, 여기서 상기 고리화는 I_N-T_N 의 식 내에 포함된다. 일부 구체예에서, 그 선택적 고리화는 본원에서 정의된 I_N 의 X^1 또는 X^2 의 탄소 원자에 대한 것이다. 어느 하나의 경우에, 벤즈아미드 모이어티의 방향족 고리는 바람직하게는 벤즈아미드 모이어티의 아미드 카르보닐 탄소 원자가 부착되는 부위에 대해 위치 3 또는 4에서 하이드록실, 티올 또는 아미노 잔기로 선택적으로 치환된다.

[0668] 다른 구체예에서, T_N 은 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 바이아릴의 형태로 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것들로 구성되고, 이것의 방향족 원자는 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 결합되며, 여기서 방향족 고리(들)는 독립적으로, 선택적으로 치환된 하이드록실, 티올 및 아미노 잔기, 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 치환기들로 선택적으로 치환되거나 또는 T_N 은 질소-함유 C_5-C_{20} 헤테로사이클릭이거나 그것으로 구성되고, 이것의 골격 질소 원자는 I_N 에 공유적으로 부착된다.

[0669] T_N 의 상기 바람직한 그룹의 임의의 한 구체예에서, I_N 에 대한 결합에 대한 T_N 의 나머지는 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_{20} 헤테로사이클로 또는 이것들의 조합이다.

[0670] 보다 바람직한 T_N 단위는 다음의 구조 및, 한정하는 것은 아니지만 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 이것의 염을 가지며:

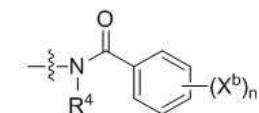
[0671]



, 식에서 X^c 는 수소, 할로젠, -OH 또는 C_1 - C_4 알콕시이고; R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 바람직하게는 수소 또는 메틸이며; 파선은 I_N 의 나머지에 결합되는 T_N 또는 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0672]

다른 바람직한 구체에 T_N 단위는 다음의 구조를 가지거나 그것으로 구성된 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이거나 그것으로 구성되며:

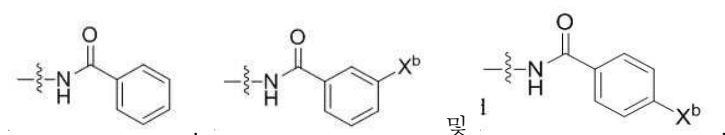


[0673]

식에서 첨자 n 은 0, 1 또는 2이고; X^b 는 존재하는 경우, 선택적으로 치환된 NH_2 , -OH, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알킬, 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 단 첨자 n 이 2일 때 X^b 중 하나는 선택적으로 치환된 NH_2 , -OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 C_1 - C_4 알킬, 또는 할로젠이고 다른 하나는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알콕시 또는 C_1 - C_4 알킬, 또는 할로젠이며 X^b 에 의해 선택적으로 치환된 페닐은 5- 또는 6-원 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템에 선택적으로 융합되고; R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 바람직하게는 수소, 메틸 또는 에틸이며; 파선은 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 벤즈아미드 모이어티의 아미드 질소 원자는 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 대한 T_N 의 정식의 선택적 고리화 부위여서 그 질소 원자에 부착된 R^4 는 결합에 의해 대체된다.

[0675]

보다 바람직한 구체에서 T_N 단위는 다음의 구조를 가지는 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이며:

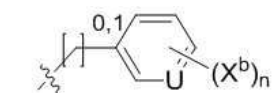


[0676]

식에서 X^b 는 선택적으로 치환된 $-NH_2$, -OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 C_1 - C_4 알킬, 선택적으로 치환된, 또는 할로젠, 바람직하게는 $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃ 또는 -CH₃, 보다 바람직하게는 -F 또는 -Cl이고; 파선은 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타내며, 벤즈아미드 모이어티의 아미드 질소 원자는 I_N 에 대한 T_N 의 선택적인 고리화 부위여서 아미드 질소가 결합에 의해 대체된다.

[0678]

또 다른 바람직한 구체에서, T_N 단위는 다음 구조, 및 한정하는 것은 아니지만 제약학적으로 허용되는 염을 포함하여 이것의 염을 가지는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이거나 그것으로 구성되며:

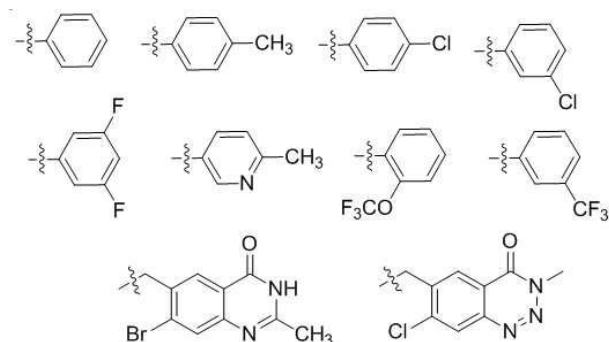


[0679]

(식에서 U 는 $=C(R^{24})-$ 또는 $=N-$ 이고 첨자 n 은 0, 1 또는 2이며, 선택적으로 아릴이 5- 또는 6-원 헤테로환형 또는 헤테로방향족 고리 시스템에 융합됨), 식에서 첨자 n 은 0, 1 또는 2이고; R^{24} 는 수소 또는 X^b 이며 이때 각각의 X^b 는 선택적으로 치환된 NH_2 , -OH, C_1 - C_4 알콕시 및 C_1 - C_4 알킬, 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 파선은 I_N 또는 I_N 에 결합된 T_N 의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다. 이들 구체에 중 일부에서, 첨자 n 은 0이고 R^{24} 는 수소이다. 다른 구체에서, 첨자 n 은 0이고 R^{24} 는 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 예컨대 -CH₃ 또는 -CF₃이다. 다른 구체에서 첨자 n 은 1이고, R^{24} 는 수

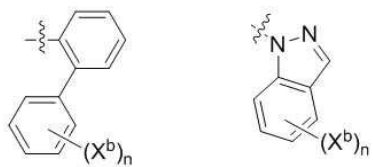
소 또는 할로젠, 바람직하게는 할로젠일 때 -Cl 또는 -F이며, X^b 는 독립적으로 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 예컨대 $-OCH^3$ 또는 $-OCF_3$ 이다.

[0680] 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티로 구성된 T_N 단위의 비제한적인 실례는 다음의 구조를 가지거나:



[0681]

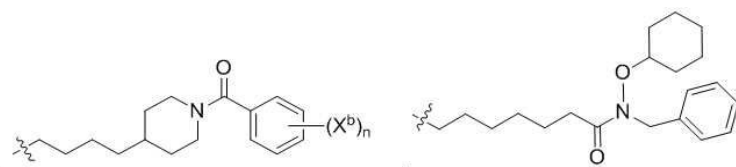
[0682] 또는 바이아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이거나 그것으로 구성되고, 그것의 방향족 골격 원자는 다음의 비제한적인 실례, 및 한정하는 것은 아니지만 제약학적으로 허용되는 염을 포함한 이것의 염에 의해 예시되고:



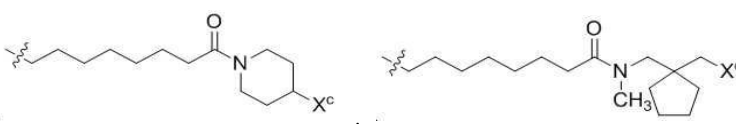
[0683]

[0684] 식에서 첨자 n 및 X^b 는 아릴 모이어티를 가지는 T_N 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같다.

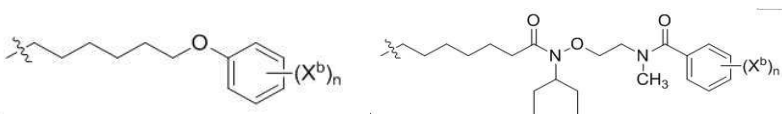
[0685] T_N 및 I_N 단위의 바람직한 조합 (즉, $-I_N-T_N$)은 다음의 구조를 가지며:



[0686]



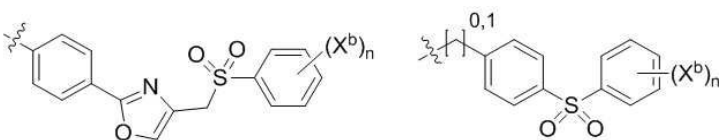
[0687]



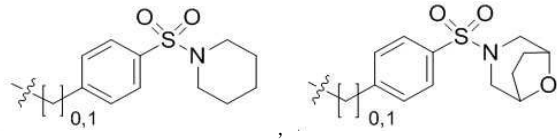
[0688]

[0689] 식에서 X^b 및 첨자 n은 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대한 NAMPT 꼬리 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같고 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다. 바람직하게, 첨자 n이 1 또는 2일 때, X^b 는 독립적으로 할로젠이고, 보다 바람직하게는 -F와 -Cl로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0690] 다른 바람직한 I_N-T_N 모이어티는 다음의 구조를 가지며:



[0691]



[0692]

[0693]

식에서 X^b , 첨자 n 및 파선은 NAMPTi 화합물 또는 사차화된 NAMPT 약물 단위에 대한 NAMPT 꼬리 단위에 대해 앞서 정의된 것과 같다. 바람직한 구체예에서, 첨자 n 은 1이고 X^b 는 $-CH_3$, $-Cl$, $-F$ 또는 $-OCF_3$ 이거나 또는 첨자 n 은 2이고 X^b 는 Cl 및 F 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0694]

구체적으로 열거되지 않은, 상기 H_N/H_N^+ , DA 및 I_N 단위 중 임의의 하나와 조합된 T_N 단위가 또한 고려된다. 바람직한 조합에서, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 방출된 사차화된 NAMPT 약물 단위의 T_N 은 하나 이상의, 바람직하게는 둘 이상의, 보다 바람직하게는 셋 이상의, Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 및 Ala 379로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 다이머의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 이때 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다. T_N 의 다른 바람직한 구체예는 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 방출된 사차화된 NAMPT 약물 단위의 T_N 이며, 여기서 T_N 또는 I_N-T_N 은 하나 이상의, 바람직하게는 둘 이상, 보다 바람직하게는 셋 이상의, Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 및 Pro 307로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 다이머의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 이때 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가진다.

[0695]

상기에서 구체적으로 열거되지 않은, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 약물 링커 화합물의 NAMPT 화합물 또는 이것의 유도체에서 또는 그 화합물 또는 유도체의 NAMPT 약물 단위에서 다른 T_N 단위는, NAMPT 화합물 또는 그것의 유도체가 그것의 MM2 최소화된 형태로 있을 때, 바람직하게는 약 5.5 내지 약 7.0 옹스트롬의 범위에 있는 또는 보다 바람직하게는 약 5.9 옹스트롬의, 그 화합물 또는 유도체의 콘쥬게이션 부위로서 작용하는 헤테로 원자로부터, 또는 그것의 상응하는 사차화된 NAMPT 약물 단위의 콘쥬게이션 부위로부터, IN에 부착되는 TN의 원자까지의 거리를 가진다.

[0696]

1.5 과증식 상태의 치료

[0697]

일부 구체예에서, 본원에 기술된 리간드-약물 콘쥬게이트는, 대상체 또는 환자에서 암을 치료하는 것을 포함하여, 종양 또는 암세포의 세포자멸사를 유발하는, 종양 세포 또는 암세포의 증식의 억제에 의하여 대상체 또는 환자에서 암을 치료하는 것을 포함하여, 과증식 상태를 치료하기 위해 유용하다. 그러므로, 리간드-약물 콘쥬게이트는 암의 치료를 위한 다양한 환경에서 그에 따라 사용된다. 그 목적에 대해, 리간드-약물 콘쥬게이트는 비정상 세포의 환경에 특유한 가까운 정상 세포로의 전달을 포함하여, 종양 세포 또는 암세포 또는 그러한 세포들의 근접한 곳에 NAMPTi 화합물을 전달하기 위해 사용된다. 이론에 의해 얽매이지 않는 한, 한 구체예에서, 리간드-약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위는 암세포 또는 다른 종양 관련 세포 항원 또는 수용체의 세포 표면 항원 에피토프에 결합하거나 그것과 회합하고, 리간드-약물 콘쥬게이트의 그 결합 또는 회합 시에 리간드-약물 콘쥬게이트는 항원- 또는 수용체-매개된 세포내이입 또는 다른 내부화 메커니즘을 통해 표적화된 세포 안으로 흡수 (내부화)될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 항원은 종양 세포 또는 암세포에 부착되거나 또는 종양 세포 또는 암세포와 관련된 세포의 기질 단백질이다. 다른 바람직한 구체예에서, 항원은 비정상 세포의 환경에 특유한 가까운 정상 세포의 것이다. 링커 단위의 구성요소에 따라 효소적 또는 비효소적 절단 가능한 메커니즘을 통해 일단 표적화된 세포 내부로 들어가면, 사차화된 NAMPT 약물 단위는 세포 내에서 NAMPTi 화합물로서 방출된다. 대체 구체예에서, 사차화된 NAMPT 약물 단위는 종양 세포 또는 암세포와 근접한 곳에서 리간드-약물 콘쥬게이트로부터 절단되고, D^+ 의 방출로부터의 NAMPTi 화합물이 계속해서 세포를 침투한다.

[0698]

그러므로 리간드-약물 콘쥬게이트는 NAMPTi 화합물의 콘쥬게이션-특이적 종양 또는 암 표적화, 그로써 그 약물의 일반적인 독성의 감소를 제공한다.

[0699]

일부 구체예에서, 링커 단위는 혈액에서 리간드-약물 콘쥬게이트를 안정화시키지만, 일단 세포 내부에 들어가면 NAMPTi 화합물을 자유롭게 해줄 수 있다.

- [0700] 한 구체예에서, 리간드 단위는 종양 세포 또는 암세포에 결합한다.
- [0701] 다른 구체예에서, 리간드 단위는 종양 세포 또는 암세포의 표면에 있는 종양 세포 또는 암세포 항원의 에피토프에 결합하는 항체 리간드 단위이다.
- [0702] 또 다른 구체예에서, 리간드 단위는 종양 세포 또는 암세포와 회합된 세포의 기질 단백질의 것인 종양 세포 또는 암세포 항원과 회합된 에피토프에 결합하는 항체 리간드 단위이다.
- [0703] 특정 종양 세포 또는 암세포에 대한 리간드 단위의 특이성은 가장 효과적으로 치료되고 원하는 치료 지수를 가지는 그런 종양 또는 암을 결정하기 위한 중요한 고려사항이다. 예를 들어, BR96 항체 리간드 단위를 가지는 리간드-약물 콘주게이트는 때때로 폐, 유방, 결장, 난소, 및 췌장의 암종을 포함하여 항원 양성(positive) 암종을 치료하는 데 유용하다. 또 다른 비제한적인 실례로서, 항-CD30 또는 항-CD70 결합 항체 리간드 단위를 가지는 리간드-약물 콘주게이트가 때때로 혈액학적 악성종양을 치료하는데 유용하다.
- [0704] 리간드-약물 콘주게이트로 치료될 수 있는 암의 바람직한 유형은 고체 종양 및 혈액-유래 암, 예컨대 급성 및 만성 백혈병, 및 림프종이다.
- [0705] 리간드-약물 콘주게이트에 의한 치료에 대한 고체 종양은, 한정하는 것은 아니지만, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척색종, 혈관육종, 내막육종, 림프관 육종, 림프관 내피육종, 활액종, 중피종, 유잉종양, 평활근 육종, 횡문근 육종, 결장암, 대장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 코암, 인후암, 편평상피세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭종암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간암종, 담관 암종, 용모막 암종(choriocarcinoma), 정상피종(seminoma), 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 폐암, 상피 암종, 신경교종, 다형 교모세포종(glioblastoma multiforme), 성상세포종, 수질 모세포종, 두개 인두종, 뇌종양, 송과종, 혈관모세포종(hemangioblastoma), 음향 신경종, 희돌기세포교종(oligodendroglioma), 수막종(meningioma), 피부암, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 예로 들 수 있다.
- [0706] 리간드-약물 콘주게이트에 의한 치료에 대한 혈액-유래 암은, 한정하는 것은 아니지만, 급성 림프모세포성 백혈병 "ALL", 급성 림프모세포성 B 세포 백혈병, 급성 림프모세포성 T 세포 백혈병, 급성 골수모세포성 백혈병 "AML", 급성 전골수구성 백혈병 "APL", 급성 단백혈구성 백혈병, 급성 적백혈구성 백혈병, 급성 거핵모세포성 백혈병, 급성 골수단핵세포성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 급성 미분화성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 "CML", 만성 림프구성 백혈병 "CLL", 털세포 백혈병, 및 다발성 골수종을 예로 들 수 있다.
- [0707] 급성 및 만성은 림프모세포성, 골수성, 림프구성, 및 골수구성 백혈병을 포함한다.
- [0708] 림프종은 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 및 진성적혈구증가증을 포함한다.
- [0709] 암은 종양, 전이, 또는 과증식 세포에 의해 특성화된 다른 질환 또는 장애로부터 유래된 것들을 포함하며, 이들은 항체-약물 콘주게이트 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있거나 그것의 진행이 억제된다.
- [0710] 다른 구체예에서, 바람직하게는 유효량의 리간드-약물 콘주게이트 조성물 및 화학요법제를 그것을 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여함으로써, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 한 구체예에서 리간드-약물 콘주게이트와 조합된 화학요법제로 처리될 암은 화학요법제에 대해 난치성인 것으로 나타나지 않았다. 다른 구체예에서, 리간드-약물 콘주게이트와 조합된 화학요법제로 처리될 암은 화학요법제에 대해 난치성이다. 리간드-약물 콘주게이트 조성물은 암에 대한 치료로서 수술을 또한 진행한 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0711] 일부 구체예에서, 대상체 또는 환자는 또한 추가적인 치료, 예컨대 방사선 요법을 받는다. 특정 구체예에서, 리간드-약물 콘주게이트는 상이한 표적화 리간드 단위를 가지는 또 다른 리간드-약물 콘주게이트일 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 또 다른 화학요법제와 동시에, 또는 방사선 요법과 함께 투여된다. 또 다른 특정 구체예에서, 비표적화된 화학요법제 또는 방사선 요법은 리간드-약물 콘주게이트의 투여 전 또는 후에 투여된다.
- [0712] 일부 구체예에서, 리간드-약물 콘주게이트와 조합되어 사용된 화학요법제는 일련의 회기에 걸쳐 투여된다. 화학요법제의 임의의 하나 또는 조합, 예컨대 주의 기준 화학요법제(들)이 투여될 수 있다.
- [0713] 추가적으로, 리간드-약물 콘주게이트로의 암 치료 방법은 화학요법 또는 방사선 요법이 치료받는 대상체 또는

환자에 대해 너무 독성인 것으로 증명되었거나 너무 독성인 것으로 증명될 수 있는, 예컨대 허용할 수 없는 또는 견딜 수 없는 부작용을 초래하는 경우에 화학요법 또는 방사선 요법에 대한 대안으로서 제공된다. 치료받는 대상체 또는 환자는, 선택적으로, 치료가 허용할 수 있는 또는 견딜 수 있는 것으로 나타났는지에 따라 수술, 방사선 요법 또는 화학요법과 같은 또 다른 암 치료로 치료될 수 있다.

[0714] 1.6 LDC를 포함하는 제약학적 조성물

[0715] 본 발명은 본원에 기술된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 제약학적 조성물은 리간드 약물 콘쥬게이트가 리간드 단위가 결합하는 항원의 발현과 관련된 장애의 치료를 위해 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여되는 것을 허용하는 임의의 형태로 있다. 예를 들어, 제한 없이, 제약학적 조성물은 액체 또는 동결건조 고체의 형태로 있다. 항체 약물 콘쥬게이트의 투여의 바람직한 경로는 비경구이다. 리간드 약물 콘쥬게이트의 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 및 흉골내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 리간드 약물 콘쥬게이트를 포함하는 제약학적 조성물은 제약학적으로 허용되는 액체 용액의 형태로 정맥내로 투여된다.

[0716] 제약학적 조성물은 환자에게 조성물을 투여할 때 화합물이 생체이용될 수 있는 것을 허용하기 위하여 제제화된다. 이러한 조성물은 하나 이상의 투여 단위 형태를 취할 수 있는데, 예를 들어, 적합한 액체 담체의 첨가시 용액 또는 현탁액으로서 재구성될 때 동결건조된 고체는 단일 투여 단위를 제공할 수 있다.

[0717] 제약학적 조성물을 제조할 때 사용된 물질은 바람직하게는 사용된 양에서 무독성이다. 당업자에게는 제약학적 조성물 중의 활성 성분(들)의 최적 투여량이 다양한 인자에 따라 좌우될 것임이 명백할 것이다. 관련 인자로는, 제한 없이, 동물의 유형 (예컨대, 인간), 제약학적 조성물의 특정 형태, 투여 방식, 및 사용된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 들 수 있다.

[0718] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 액체 형태로 있다. 바람직한 구체예에서, 액체는 주사에 의한 전달에 유용하다. 주사에 의한 투여용 조성물에는, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 완충제, 안정화제 및 등장성 작용제 중 하나 이상이 바람직하게 포함된다.

[0719] 액체 조성물은, 그것이 용액, 현탁액 또는 다른 유사 형태이거나간에, 바람직하게는 다음 부형제 중 하나 이상을 포함한다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용 물, 식염수 용액, 바람직하게는 생리 식염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 고정 오일, 예컨대 용매 또는 현탁 매질로서 작용할 수 있는 합성 모노 또는 다이글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 사이클로덱스트린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산 나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아미노산, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 계면활성제, 예컨대 비이온성 계면활성제, 폴리올; 및 염화 나트륨 또는 텍스트로오스와 같은 등장성 조정을 위한 작용제. 비경구 조성물의 일부 구체예에서, 그 조성물은 유리, 플라스틱 또는 다른 물질로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다중-용량 바이알에 봉입된다. 생리 식염수는 예시적인 보조제이다. 주사 가능한 제약학적 조성물은 바람직하게는 멸균되고 제약학적으로 허용되는 형태의 상기 부형제 중 하나 이상으로 구성된다.

[0720] 특정 장애 또는 상태의 치료에 효과적인 리간드 약물 콘쥬게이트의 양은 장애 또는 상태의 성질에 따라 좌우될 것이고, 바람직하게 표준 임상 기법에 의해 결정된다. 또한, 시험관내 또는 생체내 검정은 최적 투여량 범위를 확인하는 것을 돕기 위하여 선택적으로 사용된다. 조성물에 사용될 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 질환 또는 장애의 중증도에 따라 좌우될 것이고, 전문가의 판단 및 각 대상체의 또는 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다.

[0721] 제약학적 조성물은 의도된 과증식 질환 또는 상태를 치료하기 위하여 적합한 투여량이 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여되기 위해 얻어지도록 유효량의 LDC 조성물을 포함한다. 전형적으로, 이 양은 제약학적 조성물의 적어도 약 0.01 중량%이다.

[0722] 정맥내 투여의 경우, 제약학적 조성물은 바람직하게 동물의 체중 kg당 약 0.01 내지 약 100 mg의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 포함한다. 한 이러한 구체예에서, 제약학적 조성물은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 1 내지 약 100 mg의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 투여되는 양은 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 체중 kg당 약 0.1 내지 약 25 mg의 범위이다.

[0723] 일반적으로, 환자에게 투여된 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위이다. 일부 구체예에서, 대상체 또는 환자에게 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 대상체 또는 환자에게 투여된 투여량

은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 범위이다. 일부 구체예에서, 대상체 또는 환자에게 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 범위이다. 일부 구체예에서, 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이다. 일부 구체예에서, 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 범위이다. 일부 구체예에서, 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이다. 일부 구체예에서, 투여된 투여량은 대상체 또는 환자의 체중 kg당 약 0.1 내지 4 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 3.2 mg/kg, 또는 보다 바람직하게는 0.1 내지 2.7 mg/kg의 범위이다.

[0724] 리간드 약물 콘쥬게이트는 임의의 편리한 경로에 의하여, 예를 들어 주입 또는 거환 주사에 의하여, 상피 또는 점액피부 라이닝 (예컨대, 구강 점막, 직장 및 장 점막)을 통한 흡수에 의하여 투여된다. 투여는 전신성이거나 국지성이다. 다양한 전달 시스템이 알려져 있는데, 예컨대, 리포솜에의 캡슐화, 미세입자, 미소캡슐, 캡슐이 알려져 있고, 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 화합물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물 또는 조성물이 대상체 또는 환자에게 투여된다.

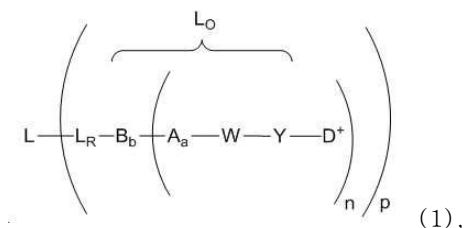
[0725] 한 구체예에서, 리간드 약물 콘쥬게이트는 기본적인 과정에 따라 대상체, 특히, 인간인 환자에게 정맥내 투여를 위해 적응된 제약학적 조성물로서 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 담체 또는 비히클은 멸균된 등장성 수성 완충 용액이다. 필요하다면, 조성물은 또한 가용화제를 포함한다. 정맥내 투여용 조성물은 선택적으로 주사 부위에서 통증을 덜어주기 위한 리가노케인(lignocaine)과 같은 국소 마취제를 포함한다. 일반적으로, 성분들은 별도로 또는 함께 혼합되어 단위 투여 형태로, 예를 들어, 활성제의 양을 표시하는 앰플 또는 봉지와 같은 밀폐 밀봉된 용기 중의 건조 동결건조된 분말 또는 물이 없는 농축물로서 공급된다. 리간드 약물 콘쥬게이트가 주입에 의해 투여될 때, 그것은 예를 들어 멸균된 제약학적 등급의 물 또는 식염수를 함유한 주입 보틀로 분배될 것이다. 리간드 약물 콘쥬게이트가 주사에 의해 투여될 때, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 식염수 앰플이 제공될 수 있다.

[0726] 제약학적 조성물은 일반적으로 멸균된, 실질적으로 등장성으로서 전체적으로 미국 식품의약국의 모든 의약품 제조 품질 관리 기준 (GMP)을 따라 제제화된다.

[0727] 1.7 번호로 표시하는 구체예들

[0728] 다음의 번호를 매긴 구체예들은 발명의 추가 측면을 기술하며 어떠한 방식으로든 발명을 제한하려는 의도가 아니다.

[0729] 1. 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 식 1에 의해 표시되는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0730]

[0731] 식에서 L은 리간드 단위이고; W는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는 W-Y는 식 -Y(W')의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 이때 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이 어티를 나타내고; Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며; D⁺는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 헤테로아릴의 사차화된 골격 방향족 질소 원자, 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C₉-C₂₄ 헤테로사이클릴의 사차화된 골격 비방향족 질소 원자를 통해 식 1 조성물 구조의 나머지에 공유 부착된 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)이고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 C₅-C₂₄ 또는 C₉-C₂₄ 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시할 수 있으며;

[0732] 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1에 의해 표시되고; L_R은 L₀를 통해 리간드 단

위와 약물 단위를 상호연결시키는 일차 링커이며, 여기서 L_0 는 존재하는 선택적인 이차 링커이고; 첨자 a 및 b 는 독립적으로 0 또는 1로, 각각 A 또는 B의 부재 또는 존재를 나타내며; 첨자 n 은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 제1 선택적 스트레치이며; B는 첨자 b 가 1이고 첨자 n 이 2, 3 또는 4일 때 분지화 단위이거나, 또는 B는 첨자 b 가 0이 되도록, 첨자 n 이 1일 때 부재하며, A와 B의 각각은 독립적으로 선택된 단일 단위이거나 또는 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 하위단위로 선택적으로 구성되거나 이루어지고; 첨자 p 는 1 내지 24 범위의 수이며 첨자 p' 는 1 내지 24 범위의 정수이다.

[0733] 2. 사차화된 NAMPT 약물 단위가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 일반 구조에 의해 표시되는, 구체에 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0734]

[0735] 식에서 H_N^+ 는 D^+ 의 사차화된 구성요소로서 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 여기서 그 구성요소의 선택적으로 치환된 C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9 - C_{24} 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며, 이것의 골격 질소 원자는 H_N^+ 에 대한 파선에 의해 나타난 것과 같은, L_0 에 대한 사차화 부위이고;

[0736] DA는 도너-억셉터 단위이며 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 그것으로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며, 이때 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 DA의 선택적인 정식 고리화가 일어나 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템이 초래되고, 여기서 상기 DA의 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자에 관련되며 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 정식 고리화는 실질적으로 상기 고리화의 부재시에 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 보유하고;

[0737] I_N 은 상호연결 단위이며, 여기서 상호연결 단위는 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^1-S(=O)_{1,2}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌-O-, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌-O- 또는 $-X^2-C_3-C_{20}$ 헤테로사이클로- $[C(=O)]_{0,1}-$ 이거나 이것들로 구성되고, 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며; X^1 은 선택적으로 치환된 C_5 - C_7 알킬렌이고; X^2 는 부재하거나 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬렌이며;

[0738] T_N 은 NAMPT 꼬리 단위이고, 여기서 NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 이것들로 구성되며, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N 에 결합되거나, 또는 T_N 은 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것들로 구성되고, 이것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되며, 이때 그 원자는 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 다시 선택적으로 고리화되거나, 또는 T_N 은 선택적으로 치환된 C_6 - C_{24} 아릴, C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 바이아릴 형태로 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것들로 구성되고, 그것의 방향족 원자는 I_N 또는 T_N 의 나머지에 결합되며; 여기서 T_N 또는 그것의 나머지는 I_N 에 결합되고, 여기서 상기 나머지는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_5 - C_6 헤테로사이클로이며, 및

[0739] 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 식 H_N -DA- I_N - T_N 의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시할 수 있고, 여기서 H_N 은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된, 선택적으로 치환된, 전체적

으로 방향족 C₅-C₂₄ 또는 C₉-C₂₄ 헤테로아릴인 NAMPT 헤드 단위이며, 다른 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고, 여기서 NAMPTi 화합물의 H_N⁻ 또는 H_N-DA는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있다.

[0740] 3. NAMPT 헤드 (H_N) 단위가 피리딘 모방물이고 H_N⁺는 피리딘 모방물의 골격 방향족 질소 원자가 사차화되어 있는 그 단위인, 구체예 2의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0741] 4. 도너 엑셉터 (DA) 단위가 선택적으로 치환된 아미드 작용기 또는 그것의 생체등배전자체로 구성되는, 구체예 2 또는 3의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

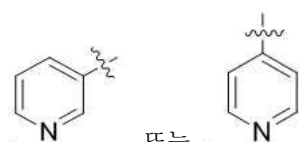
[0742] 5. H_N-DA가 니코틴아미드 모방물이고 H_N⁺-DA는 H_N⁺의 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되어 있는 그 모방물인, 구체예 2의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0743] 6. NAMPT 헤드 (H_N) 단위의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템이 피리딘의 그것이고 이때 DA가 도입된 방향족 산소, 황 또는 선택적으로 치환된 질소 원자를 통해 피리딘 방향족 고리 시스템으로 다시 선택적으로 고리화되어서, H_N이 6-5 융합된 방향족 고리 시스템을 함유하고 H_N⁺는 피리딘 방향족 고리 시스템이 그것의 골격 질소 원자에서 사차화되어 있는 그 단위인, 구체예 2의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0744] 7. 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출로부터의 H_N이 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 한 모노머 상의 Phe 193 및/또는 다른 모노머의 Tyr 18'와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 2 내지 6 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

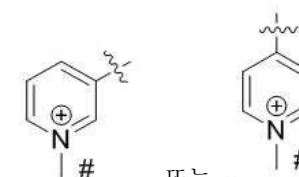
[0745] 8. 상기 NAMPT 헤드 단위 상호작용(들)은 Phe 193 및/또는 Tyr 18'의 방향족 측쇄(들)과의 π-π 스택킹을 통한 것인 구체예 7의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0746] 9. NAMPT 헤드 (H_N) 단위가 다음의 구조:



[0747] 또는 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지며,

[0748] H_N⁺은 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조:



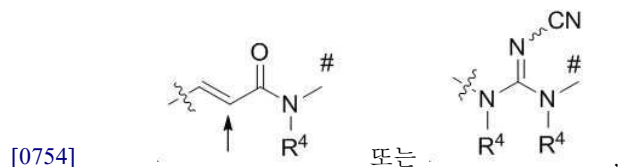
[0749] 를 가지는, 구체예 2의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물로서, 식에서 파운드 기호 (#)는 L₀에 대한 공유 부착점을 나타내며; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 그것에 대한 인접한 방향족 탄소 원자는 DA에 의한 H_N/H_N⁺에의 상기 선택적 정식 고리화 부위이다.

[0750] 10. 도너 엑셉터 (DA) 단위는 그것이 부착되는 H_N/H_N⁺의 질소-함유 방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 선택적으로 고리화된 아크릴아미드 DA 단위이거나, 또는 아미드 생체등배전자체인, 구체예 2 내지 9 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0751] 11. 방출된 NAMPT 약물 단위의 도너 엑셉터 (DA) 단위가 Asp 219, Ser 241, Val 242 및 Ser 275로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 2 내지 10 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

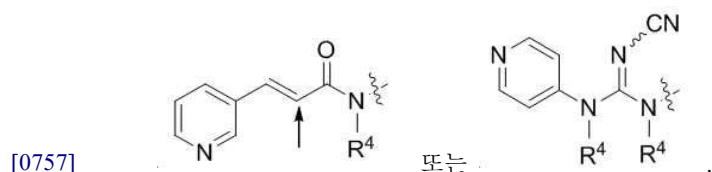
[0752] 12. 상기 상호작용(들)은 직접 또는 간접적으로 물 분자(들)의 중재를 포함하는 수소 결합 네트워크(들)을 통한 수소 결합인, 구체에 11의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0753] 13. 도너-억셉터 (DA) 단위가 각각 다음의 구조, 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 아크릴아미드 DA 단위 또는 아미드 생체등배전자체인, 구체에 2 내지 11 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

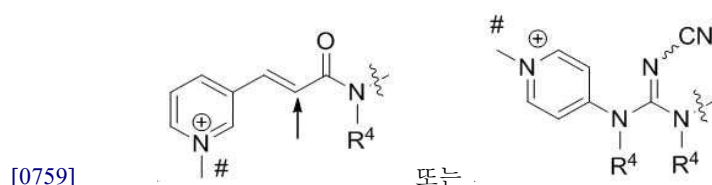


[0755] 식에서 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; DA는 H_N/H_N^+ 에 대해 선택적으로 고리화되며, 여기서 상기 고리화는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통한 카르보닐 탄소 (표시된 바와 같음)에 가까운 아크릴아미드 DA 단위의 sp^2 탄소 원자에 대한 것이고; 파선은 H_N/H_N^+ 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며 그것에 인접한 표시된 탄소 원자는 아크릴아미드 DA에 의한 상기 선택적 고리화 부위이고; 파운드 기호 (#)는 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0756] 14. H_N -DA-는 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히, 제약학적으로 허용되는 염:



[0758] 을 가지며, H_N^+ -DA는 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조:



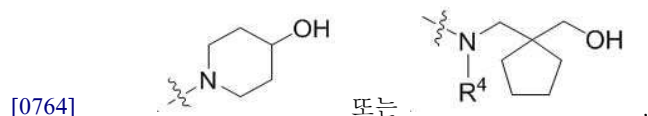
[0760] 를 가지는 니코틴아미드 모방물인, 구체에 2의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물로서, 식에서 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내며; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 여기서 카르보닐 탄소에 가까운 sp^2 탄소 원자가 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통한 H_N/H_N^+ 에 대한 선택적 고리화 부위 (표시된 것과 같음)이다.

[0761] 15. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 단위의 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위 또는 $-I_N-T_N-$ 는 Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 및 Ala 379로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체에 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0762] 16. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 단위의 T_N 또는 $-I_N-T_N-$ 는 Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 및 Pro 307로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체에 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트

조성물.

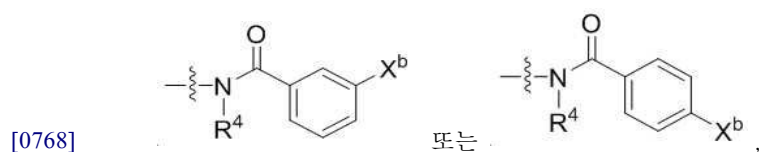
- [0763] 17. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 다음 구조를 가지는 아미노 알코올 모이어티인, 구체예 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0765] 식에서 R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

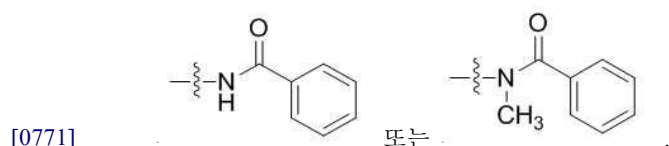
- [0766] 18. 꼬리 (T_N) 단위가 I_N 또는 T_N 의 나머지에 그것의 아미드 질소 원자를 통해 공유 부착된 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티이거나 그것으로 구성되는, 구체예 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

- [0767] 19. 벤즈아미드 모이어티가 다음의 구조를 가지는, 구체예 18의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



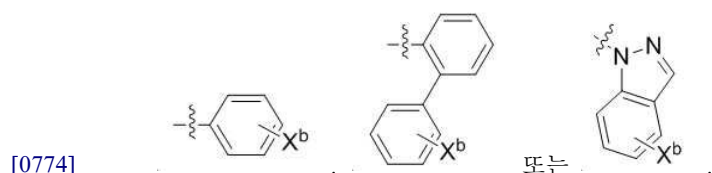
[0769] 식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고; ; R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이며; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 여기서 벤즈아미드 모이어티는 I_N 에 선택적으로 고리화되며, 여기서 벤즈아미드 모이어티의 아미드 질소는 상기 고리화 부위여서 R^4 는 공유 결합에 의해 대체된다.

- [0770] 20. 벤즈아미드 모이어티가 다음의 구조를 가지는, 구체예 19의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



- [0772] 21. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 그것으로 구성되는, 구체예 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

- [0773] 22. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 각각 다음 구조를 가지는 아릴, 헤테로아릴 또는 바이아릴 모이어티인, 구체예 21의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0775] 식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

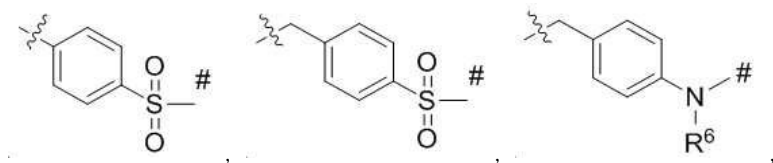
- [0776] 23. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 I_N 이 NAMPT의 Val 242, Ile 309, Ile 351, 및 His 191로 이루어진 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer의 NMAPT 모노머의 하나 이상의 아미노산과 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가

지는, 구체예 2 내지 22 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

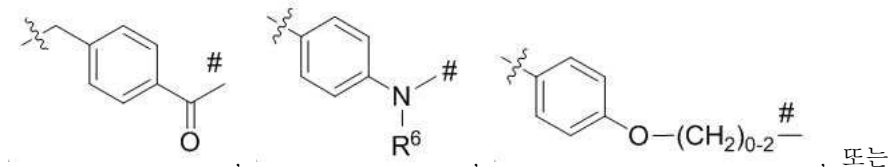
[0777] 24. I_N 이 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{3-7}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{3-7}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{3-7}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{3-7}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{3-7}-\text{S}(=\text{O})-$ 인, 구체예 2 내지 22 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0778] 25. I_N 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 2 내지 22 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

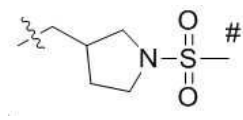
[0779]



[0780]



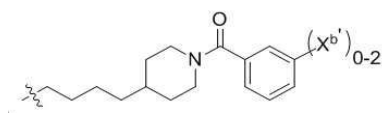
[0781]



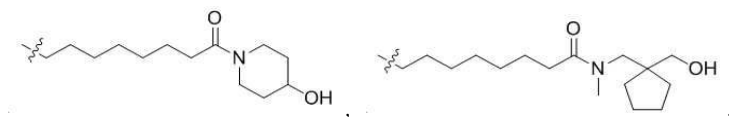
[0782] 식에서 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 파운드 기호 (#)는 T_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며; R^6 은 수소, C_1-C_4 알킬, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다.

[0783] 26. $-I_N-T_N$ 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

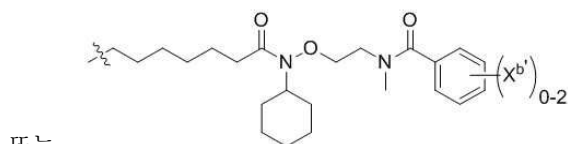
[0784]



[0785]



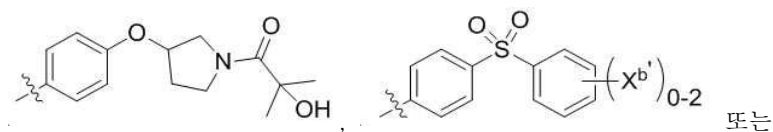
[0786]

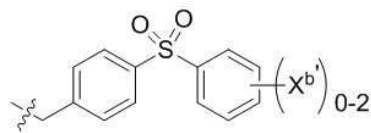


[0787] 식에서 $X^{b'}$ 는 존재할 때 할로젠, $-\text{OH}$, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 $-\text{NH}_2$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0788] 27. $-I_N-T_N$ 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 2 내지 14 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

[0789]





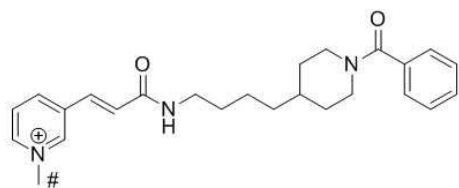
[0790]

[0791]

식에서 X^b 는 존재하는 경우 -OH 및 선택적으로 치환된 NH_2 , 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 단 첨자 n이 2일 때 X^b 중 하나는 -OH 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$, 또는 할로젠이고 다른 하나는 할로젠이며; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

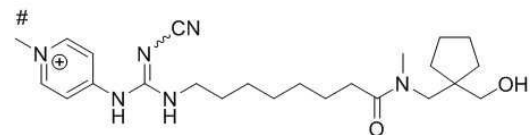
[0792]

28. 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조를 가지는, 구체예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0793]

또는



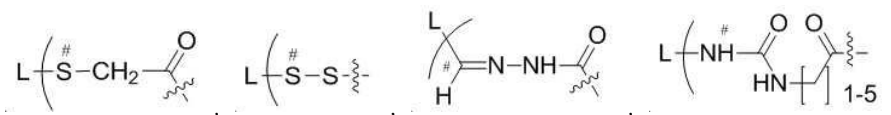
[0794]

[0795]

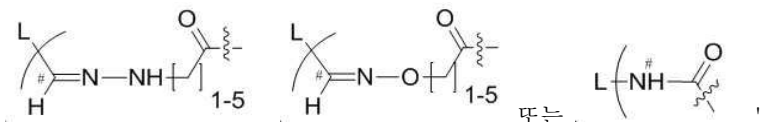
식에서 파운드 기호 (#)는 L_0 에 의한 사차화 부위를 나타낸다.

[0796]

29. $L-(L_R-$ 이 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 1 내지 28 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0797]



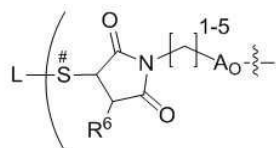
[0798]

[0799]

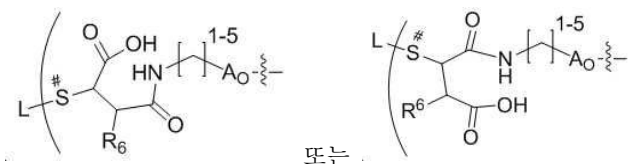
식에서 L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 원자는 리간드 단위로부터 유래되며; 파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0800]

30. $L-(L_R-$ 이 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 1 내지 28 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0801]

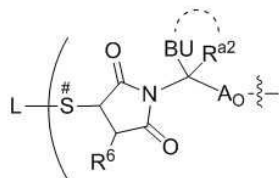


[0802]

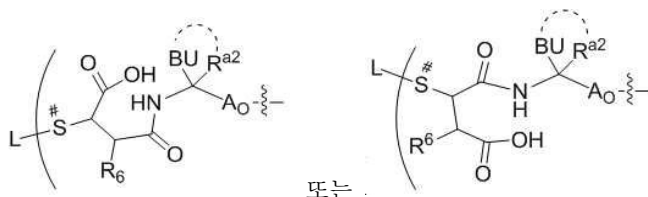
또는

[0803] 식에서 L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 황 원자는 리간드 단위로부터 유래되며; R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0804] 31. L-(L_R-이 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 1 내지 28 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



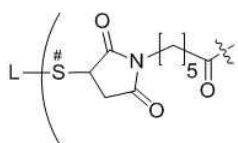
[0805]



[0806]

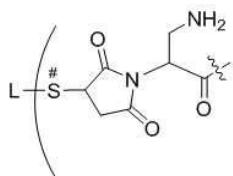
[0807] 식에서 L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 황 원자는 리간드 단위로부터 유래되며; R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며; BU는 염기 단위이고; R^{a2} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이고; 점곡선은 상기 고리화의 부재시에 B가 비환형 염기 단위이거나 상기 고리화의 존재 하에 BU가 환형 염기 단위이도록 선택적 고리화를 나타내며, 여기서 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차 아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_{20} 헤테로사이클로를 한정하며, 여기서 비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 선택적으로 질소 보호기에 의해 적합하게 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되고; 파선은 콘쥬게이트 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[0808] 32. L-(L_R-이 다음 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 30의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

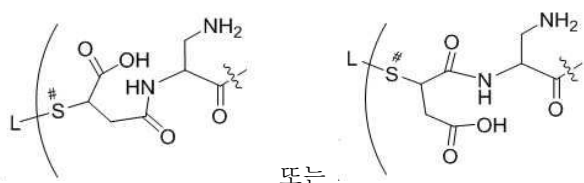


[0809]

[0810] 33. L-(L_R-이 다음 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 31의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

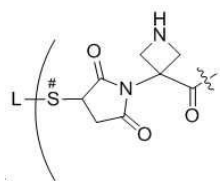


[0811]

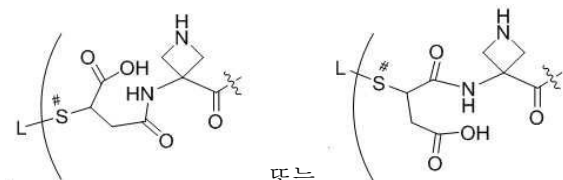


[0812]

- [0813] 34. L-(L_R-이 다음 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 31의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

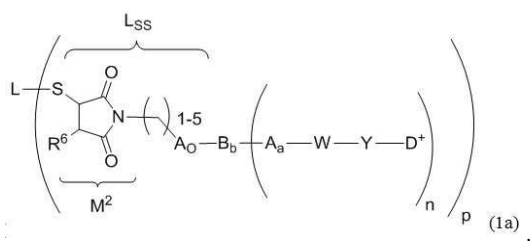


[0814]

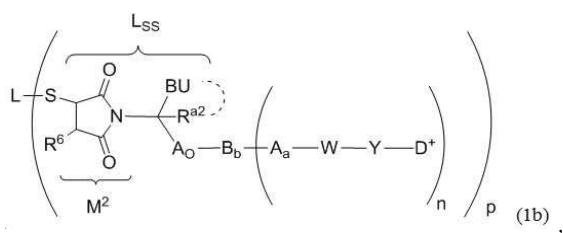


[0815]

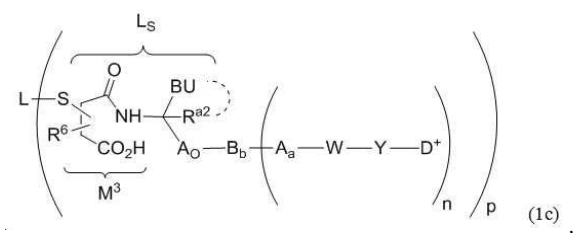
- [0816] 35. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의, 식 1a 및/또는 식 1b의 구조(들)에 의해 표시되거나 또는 식 1c 및/또는 식 1d의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1 내지 28 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



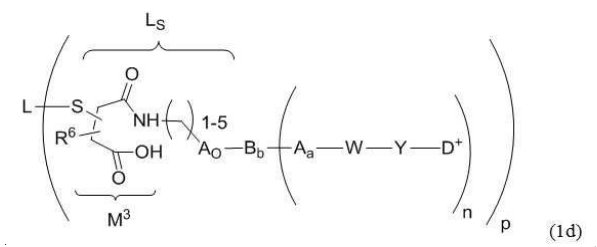
[0817]



[0818]



[0819]



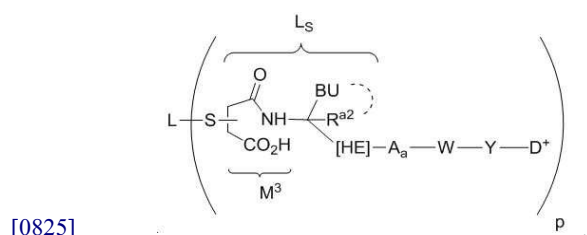
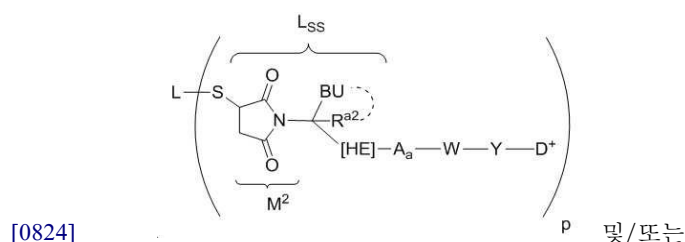
[0820]

- [0821] 식에서 L은 리간드 단위이고; S는 리간드 단위의 황 원자이며, 식 1b 또는 식 1d는 표시된 석신산 아마이드 (M³) 모이어티의 카르복실산 작용기에 대해 α 또는 β인 탄소 원자에 결합되고; R⁶은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 식 1b 또는 식 1d는 L-S-에 의해 치환된 탄소에 인접한 포화된 탄소 원자에 결합되고; A₀는 제2 선택적 스트레치 단위이며; W는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는 W-Y는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위 에 의해 대체되고, 여기서 W'는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이

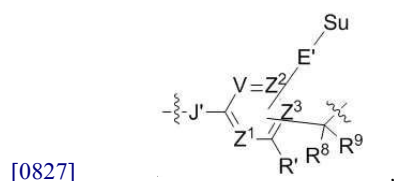
어티를 나타내며; Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성된 자기-희생 스페이서 단위이고;

[0822] BU는 염기 단위이며 R^{a2} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이고; 점곡선은 상기 고리화의 부재시에 BU가 비환형 염기 단위이거나 상기 고리화의 존재 하에 BU가 환형 염기 단위이도록 선택적 고리화를 나타내며, 여기서 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차 아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_{20} 헤테로사이클로를 한정하고, 여기서 비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 선택적으로 질소 보호기에 의해 적합하게 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되고, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체된 식 1a, 식 1b, 식 1c 또는 식 1d에 의해 표시된다.

[0823] 36. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 35의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0826] 식에서 A_0 로서의 [HE]는 선택적인 가수분해 증강 단위이고; W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성된 자기-희생 스페이서 단위이고, 여기서 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합을 절단할 수 있어서 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시할 수 있거나, 또는 W-Y는 다음 구조를 가지는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:

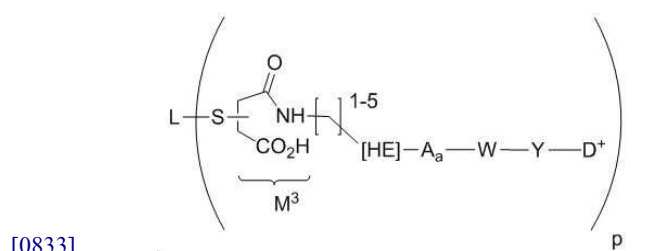
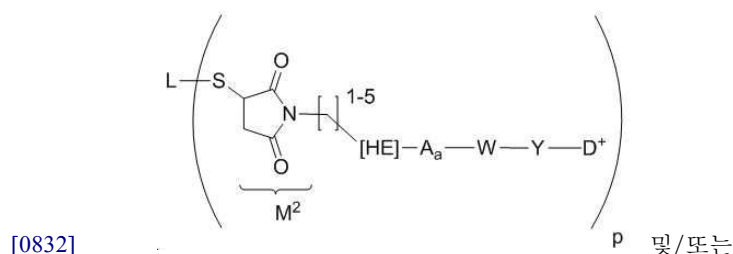


[0828] 식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위이도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며; J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고; V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 =N- 또는 $=C(R^{24})$ -이며, 여기서 각각의 R^{24} 는 수소 및, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 및 C_2-C_{12} 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 $-C(R^8)(R^9)$ -로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단 하나 및 유일하게 하나의 $-C(R^8)(R^9)$ - 모이어티 및 하나 및 유일하게 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며, 여기서 V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 하나는 $=C(R^{24})$ -이고 여기서 R^{24} 는 $-C(R^8)(R^9)$ -이며, V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 또 다른 하나는 $=C(R^{24})$ -이고 여기서 R^{24} 는 -E'-Su이며, 단 $C(R^8)(R^9)$ - 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토 또는 파라 위치에 있고;

[0829] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_2-C_{12} 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 C_5-C_{20} 헤테로아릴이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 카르보사이클로를 한정하며; R' 는 수소 또는 $-NO_2$, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이고; 및

[0830] J' 에 인접한 파선은 첨자 a 가 1일때 A 에 대한 또는 첨자 a 가 0일 때 표시된 L_{ss} 또는 L_s 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; $-C(R^8)(R^9)-$ 모이어티에 인접한 파선은 D^+ 에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하기 위해 그것의 글리코시드 결합을 절단할 수 있으며; 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

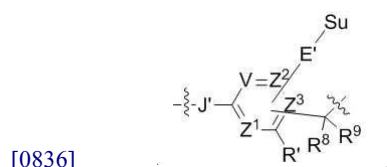
[0831] 37. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 35의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0833]

[0834] 식에서 A_0 로서의 $[HE]$ 는 선택적인 가수분해 증강 단위이고; W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이고, 여기서 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하기 위하여 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 $W-J'$ 결합을 절단할 수 있거나, 또는

[0835] $W-Y$ 는 다음의 구조를 가지는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:



[0836]

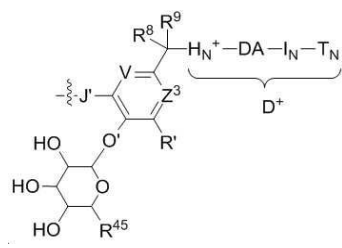
[0837] 식에서 Su 는 탄수화물 모이어티이고 $-E'$ -는 $Su-E'$ 가 W' 이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W' 에 결합된 자기-희생 스페이서 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며; J' 는 선택적으로 치환된 독립적으로 선택된 헤테로원자이고; V , Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{24})-$ 이며, 여기서 각각의 R^{24} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 및 C_2-C_{12} 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, $-E'-Su$, 및 $-C(R^8)(R^9)-$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로

선택되고, 단 하나 및 유일한 하나의 $-C(R^8)(R^9)-$ 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 $-E'-Su$ 모이어티가 존재하며, 여기서 V , Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 하나는 $=C(R^{24})-$ 이고, 여기서 R^{24} 는 $-C(R^8)(R^9)-$ 이며 V , Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 다른 하나는 $=C(R^{24})-$ 이고, 여기서 R^{24} 는 $-E'-Su$ 이며, 단 $-C(R^8)(R^9)-$ 및 $-E'-Su$ 모이어티는 서로에 대해 오르토 또는 *파라*의 위치이고;

[0838] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_2-C_{12} 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 C_6-C_{20} 아릴 또는 C_5-C_{20} 헤테로아릴이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 카르보사이클로를 한정하며; R' 는 수소 또는 $-NO_2$, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이고; 및

[0839] 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하기 위하여 그것의 글리코시드 결합을 절단할 수 있으며; 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

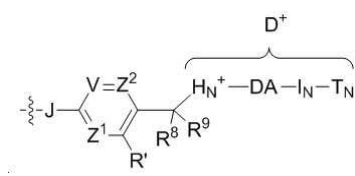
[0840] 38. $W-Y$ 가 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고 그것에 대한 $-Y(W')-D^+$ 는 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는, 구체에 35, 36 또는 37의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0841]

[0842] 식에서 R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고; R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이며; 여기서 $-O'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내며, 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물의 화합물 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[0843] 39. W 가 펩타이드 절단 가능한 단위이며 그것에 대한 $-Y-D^+$ 는 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는, 구체에 35, 36 또는 37의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:

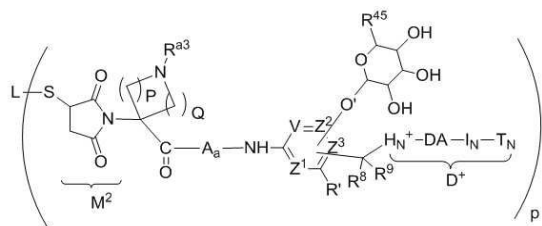


[0844]

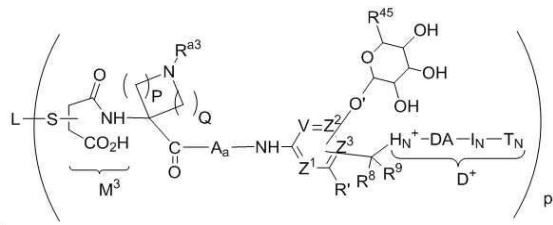
[0845] 식에서 R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

[0846] J 는 파선에 의해 표시된 것과 같이 W 에 결합된 선택적으로 치환된 헤테로원자이며, 여기서 프로테아제에 의한 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내의 그 결합의 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[0847] 40. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 36의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물 또는 화합물:



[0848] 및/또는



[0849]

[0850]

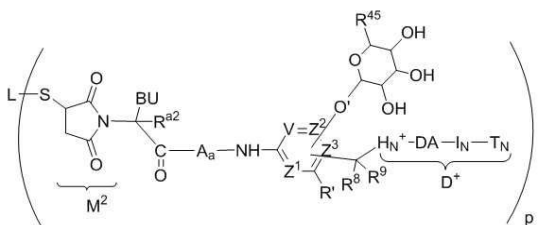
식에서 첨자 P는 1, 2 또는 3이고; 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며; cR'는 수소 또는 $-\text{NO}_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고; cR^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며; R^{a3} 은 $-\text{H}$, 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴), 또는 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$ 이고, 여기서 R^{PEG1} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌이며, R^{PEG2} 는 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고; 여기서 R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며, 및

[0851]

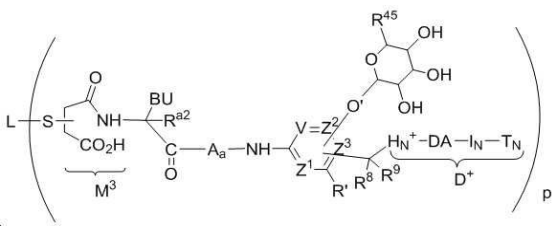
$-\text{O}'$ -는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내고, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내의 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0852]

41. 조성물 또는 화합물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 36의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0853] 및/또는



[0854]

[0855]

식에서 R'는 수소 또는 $-\text{NO}_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고; R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며; R^{a2} 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0856]

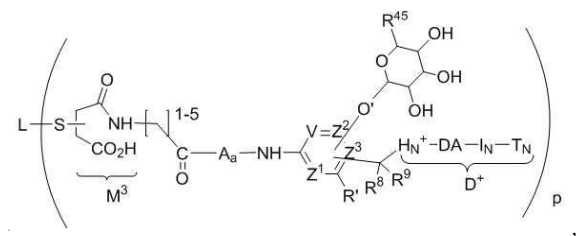
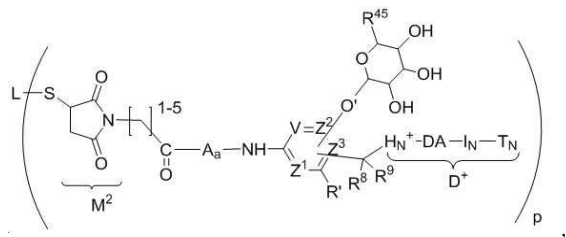
BU는 $-\text{[C(R}^{a1}\text{)(R}^{a1}\text{)]-[C(R}^{a1}\text{)(R}^{a1}\text{)]}_{0-3}-\text{N(R}^{a3}\text{)(R}^{a3}\text{)}$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 헤테로아릴, ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-, 또는 ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다

부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며; R^{a3}에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

[0857] -O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며,

[0858] 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

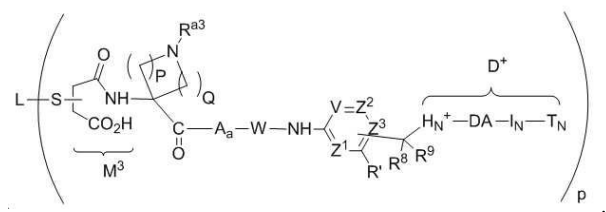
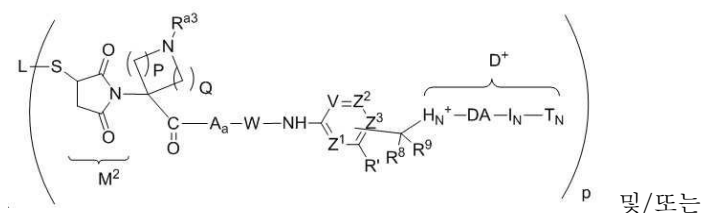
[0859] 42. 조성물 또는 화합물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 37의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0862] 식에서 R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고; R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며; R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0863] -O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0864] 43. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 36의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

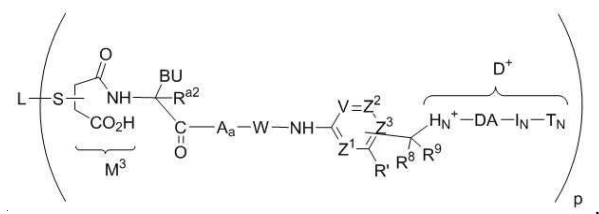
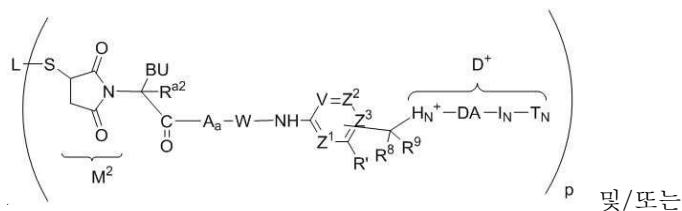


[0867] 식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; 첨자 P는 1, 2 또는 3이며; 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이고; R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며; R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로

치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이고, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이며, R^{PEG2} 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며,

[0868] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0869] 44. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 36의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

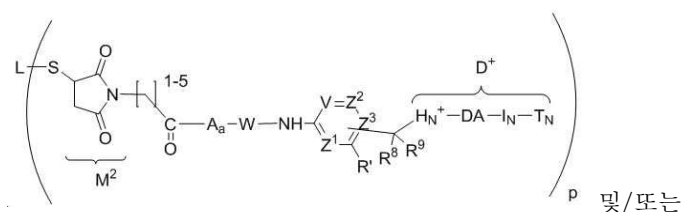


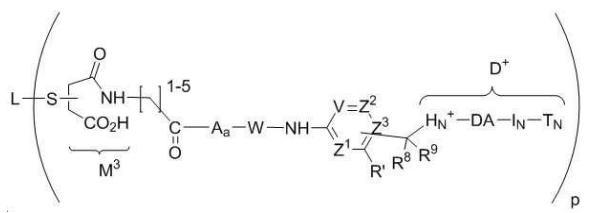
[0872] 식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; R'는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며; R^{a2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0873] BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 이 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고; 여기서 R^{a3} 에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며; 및

[0874] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0875] 45. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 37의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:





[0877]

[0878]

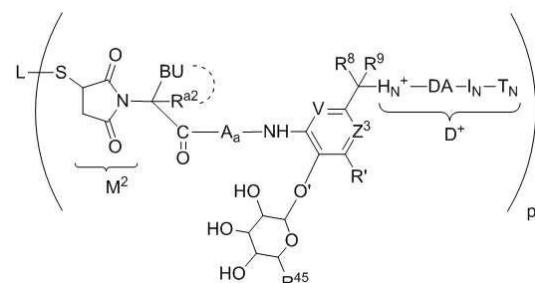
식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; R'는 수소 또는 -OC₁₋₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며; R^{a2}는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고,

[0879]

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

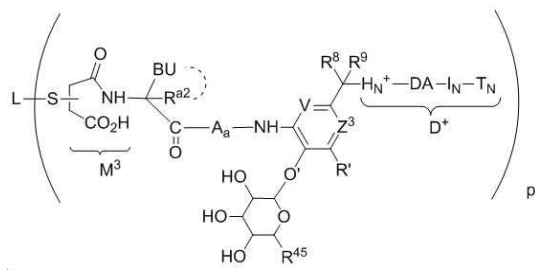
[0880]

46. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)로의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0881]

및/또는



[0882]

[0883]

식에서 R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고; R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

[0884]

BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 구조를 가지고, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁₋₄ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, (C₆₋₁₀ 아릴)-C₁₋₄ 알킬-, 또는 (C₅₋₁₀ 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬을 한정하며; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 이 둘이 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃₋₆ 헤테로사이클릴을 한정하고; R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, 선택적으로 BU에 고리화된 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁₋₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되고; R^{a3}에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되며; 및

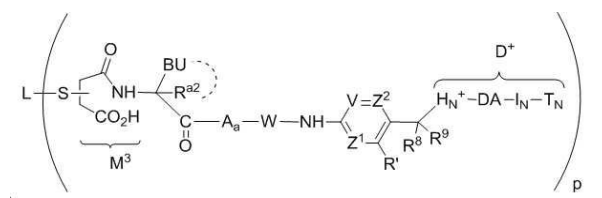
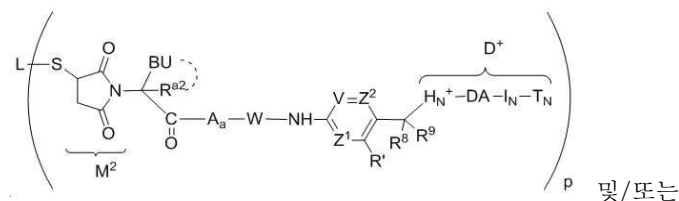
[0885]

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자

p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0886]

47. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0889]

식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; R'는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며; R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고;

[0890]

BU는 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, $(C_6-C_{10}$ 아릴)- C_1-C_4 알킬-, 또는 $(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴)- C_1-C_4 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다가 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C_3-C_6 헤테로사이클릴을 한정하며; R^{a2} 는 점곡선에 의해 표시되는 바와 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0891]

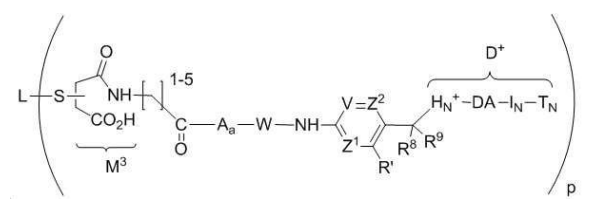
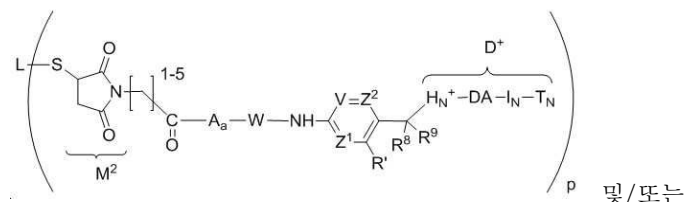
R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2} 가 C_1-C_6 알킬일 때 R^{a2} 의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며; R^{a3} 에 결합된 BU의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

[0892]

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0893]

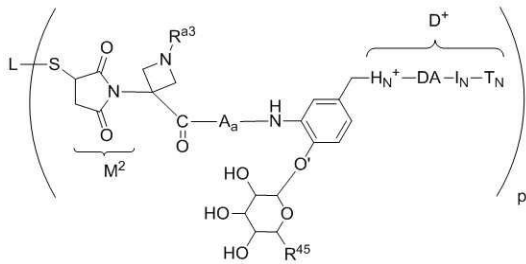
48. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 37의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



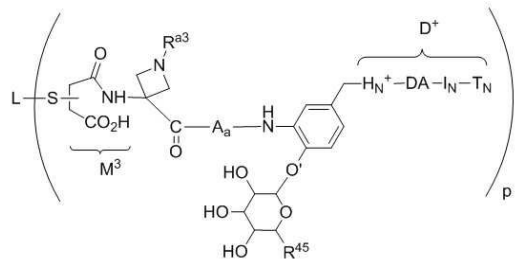
[0896] 식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; R'는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며; R⁴⁵는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고,

[0897] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0898] 49. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0899] 및/또는

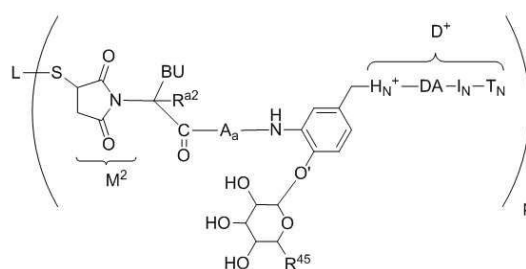


[0900]

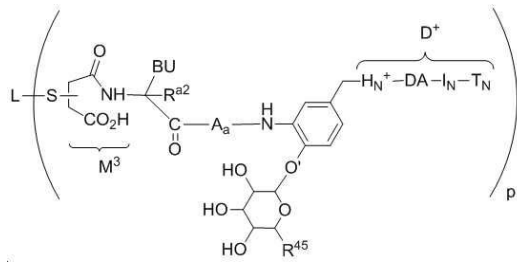
[0901] 식에서 R⁴⁵는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고; R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고;

[0902] -O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0903] 50. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체에 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0904] 및/또는



[0905]

[0906]

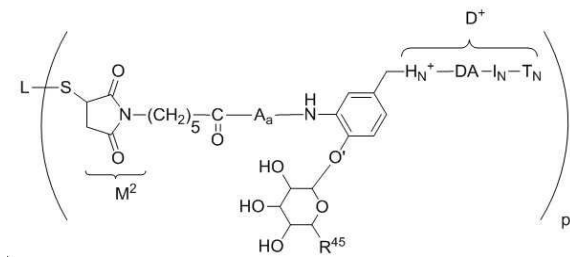
[0907]

식에서 R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고; BU는 선택적으로 양자화되는 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 이며; R^{a2} 는 수소이고; 및

$-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하고, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

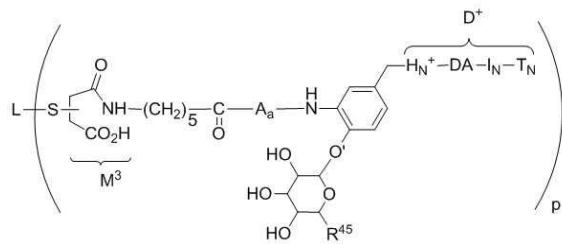
[0908]

51. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체예 37의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0909]

및/또는



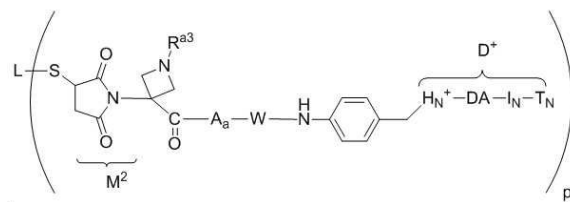
[0910]

[0911]

식에서 R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며; $-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

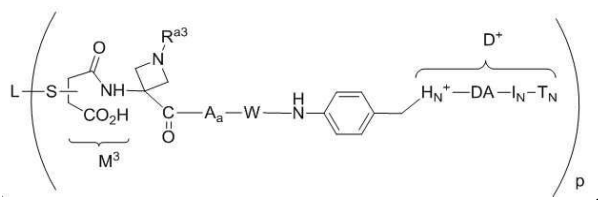
[0912]

52. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0913]

및/또는



[0914]

[0915]

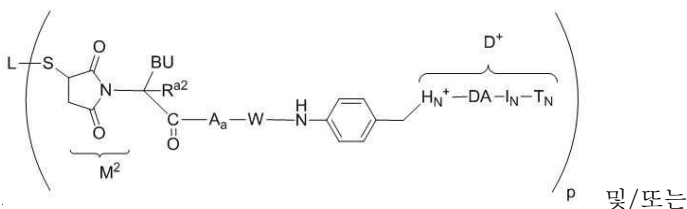
식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

[0916]

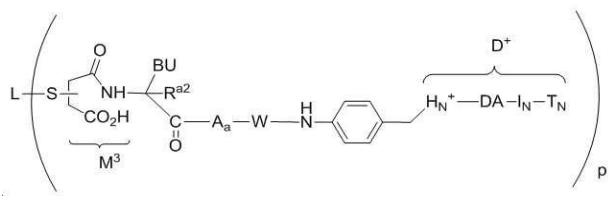
펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물 또는 이것의 유도체로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0917]

53. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 36의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0918]



[0919]

[0920]

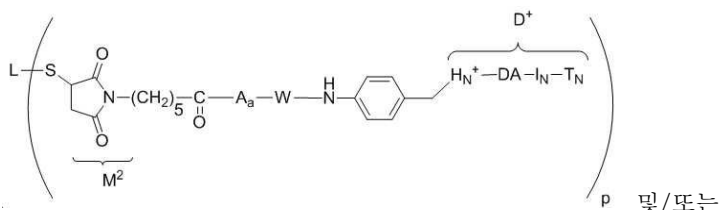
식에서 W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고; BU는 선택적으로 양자화되는 -CH₂-NH₂이며; R^{a2}는 수소이고;

[0921]

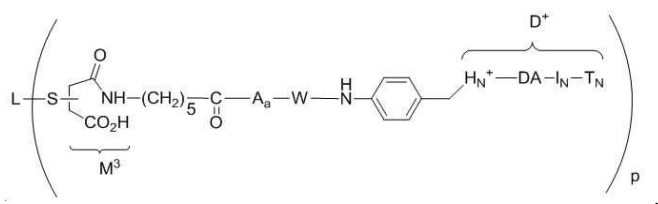
펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있으며, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시하고, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

[0922]

54. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 37의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0923]



식에서 W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이며,

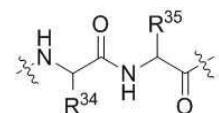
펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단할 수 있고, 여기서 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 그 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시하며, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨가 p가 p'에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것이다.

55. W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 그 단위는 다이펩타이드로 구성되며 여기서 다이펩타이드는, 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하기 위하여 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합 또는 J'가 -NH일 때 W-NH 결합의 조절 또는 리소좀성 프로테아제에 의한 절단에 대해 상기 프로테아제에 대한 인식 부위를 제공하고,

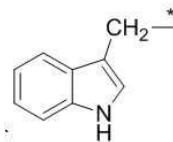
리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p 가 p' 에 의해 대체되어 있는 조성물에 상응하는 구조의 것인.

선행 구체예들 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

56. W가 다음의 구조를 가지거나 그것으로 구성되는, 구체예 55의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



식에서 R³⁴는 벤질, 메틸, 이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, -CH(OH)CH₃이거나 또는 의 구조를 가지며, 식에서 별표는 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; R³⁵는 메틸, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₃NH(C=O)NH₂, -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, 또는 -(CH₂)₂CO₂H이며; 여기서 다이펩타이드는 프로테아제에 대한 인식 부위를 제공하고 파선은 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조로의 다이펩타이드의 공유 부착점을 나타낸다.



57. 다이펩타이드가 -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg-, 및 -Trp-Cit-로 구성되는 군으로부터 선택되며, 여기서 Cit는 시트룰린인, 구체예 55의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

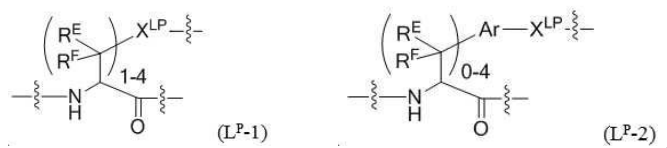
58. A 또는 이것의 하위단위가 -LP(PEG)-인, 구체예 1 내지 57 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

59. -LP- 또는 이것의 하위단위가 선택적으로 치환된, 아미노알칸다이오산, 다이아미노알칸산, 황-치환된 알칸다이오산, 황-치환된 아미노알칸산, 다이아미노알칸올, 아미노알칸다이올, 하이드록실 치환된 알칸다이오산, 하이드록실 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 여기서 치환된 황은 환원된 또는 산화된 형태로 있는, 구체에 58의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

60. $-L^P$ 또는 이것의 하위단위가 리신, 아르기닌, 아스파라긴, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모 시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파르트산, 티로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 여기서 아미노산은 D- 또는 L-구성형태로 있는, 구체예 58의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

61. L_p 또는 이것의 하위단위가 **D-** 또는 **L-**구성형태의 리신, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 페니실라민, 세린 또는 트레오닌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체예 58의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

[0938] 62. $-L^P-$ 또는 이것의 하위단위가 식 L^P-1 또는 L^P-2 의 다음 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 58의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



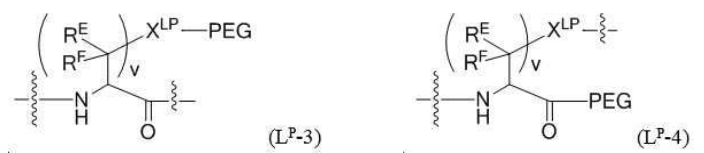
[0939]

[0940] 식에서 X^{LP} 는 $-O-$, $-NR^{LP}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{LP} 중 두 개는 그것들이 부착되는 탄소 및 그것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같으며; Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이고;

[0941] 각각의 R^E 및 R^F 는 $-H$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^E 및 R^F 는 그것들이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F 는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_6 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^E 및 R^F 는 앞서 정의된 것과 같으며; 및

[0942] 파선 중 하나는 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2 의 공유 부착을 나타낸다.

[0943] 63. $-L^P(PEG)-$ 가 다음 식 L^P-3 또는 식 L^P-4 의 구조 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 58의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0944]

[0945] 식에서 첨자 v 는 1 내지 4 범위의 정수이고; X^{LP} 는 $-O-$, $-NR^{LP}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며; 각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{LP} 중 둘은 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 그것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같으며; Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이고;

[0946] 각각의 R^E 및 R^F 는 $-H$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^E 및 R^F 는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F 는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된

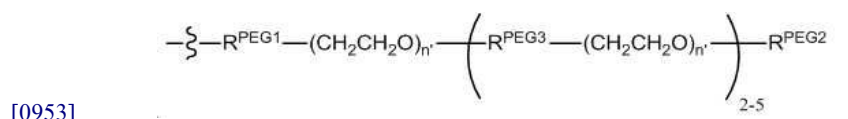
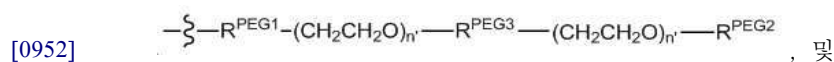
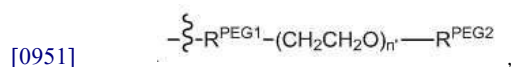
C₅-C₆ 카르보사이클로를 한정하며, 임의의 나머지 R^E 및 R^F는 앞서 정의된 것과 같거나, 또는

[0947] $-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-$ 의 측쇄는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄에 의해 제공되고; 파선 중 하나는 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2의 공유 부착을 나타낸다.

[0948] 64. R^E 및 R^F가 -H, 및 -C₁-C₄ 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는, 구체예 62 또는 63의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

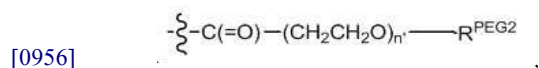
[0949] 65. X^{LP}가 -O-, -NH-, -S- 및 -C(=O)-로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체예 62, 63 또는 64의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

[0950] 66. PEG가 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체예 58 내지 65 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



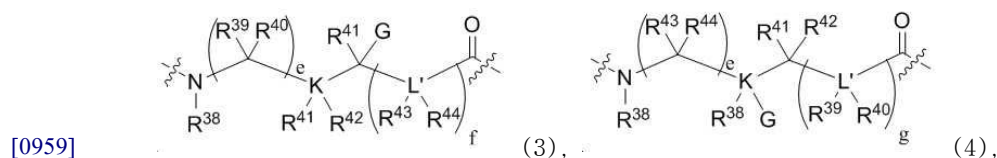
[0954] 식에서 파선은 병렬 연결기 단위 (L_p)의 X^{LP}에 대한 부착 부위를 나타내며; 첨자 n'는 독립적으로 1 내지 72의 범위이고; R^{PEG1}은 선택적인 PEG 부착 단위이며; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 단위이고; 및 R^{PEG3}은 PEG 커플링 단위이다.

[0955] 67. -X^{LP}-PEG가 다음의 구조를 가지는, 구체예 58 내지 65 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0957] 식에서 첨자 n'는 8, 12 또는 24이고 R^{PEG2}는 H 또는 -CH₃이다.

[0958] 68. A 또는 이것의 하위단위가 다음 식 (3) 또는 식 (4)의 구조를 가지는, 구체예 1 내지 67 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0960] 식에서 파선은 조성물 구조 내의 공유 부착을 나타내고; K 및 L'는 독립적으로 C, N, O 또는 S이며, 단 K 또는 L'가 O 또는 S일 때, K에 대한 R⁴¹ 및 R⁴² 또는 L'에 대한 R⁴³ 및 R⁴⁴는 없고, K 또는 L'가 N일 때, K에 대한 R⁴¹, R⁴² 중 하나 또는 L'에 대한 R⁴³, R⁴⁴ 중 하나가 없으며, 단 두 인접한 L'는 N, O, 또는 S로서 독립적으로 선택되고; 첨자 e 및 f는 0 내지 12 범위의 독립적으로 선택된 정수이며, 첨자 g는 1 내지 12 범위의 정수이고;

[0961] G는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -OH, -OR^{PR}, -CO₂H, CO₂R^{PR}이며, 여기서 R^{PR}은 적합한 보호기거나, 또는 G는 -N(R^{PR})(R^{PR})이고, 여기서 R^{PR}은 독립적으로 보호기이거나 또는 R^{PR}은 함께 적합한 보호기를 형성하거나,

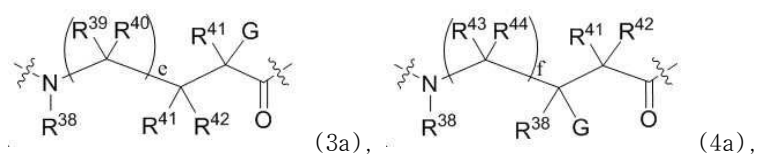
[0962] 또는 G는 -N(R⁴⁵)(R⁴⁶)이고, 여기서 R⁴⁵, R⁴⁶ 중 하나는 수소 또는 R^{PR}이며, 여기서 R^{PR}은 적합한 보호기이고, 다른

하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; R^{38} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0963] $R^{39}-R^{44}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^{39} , R^{40} 은 그것들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 또는 R^{41} , R^{42} 는 그 둘이 부착되는 K와 함께, K가 탄소 원자일 때, C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하며, $R^{41}-R^{44}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나, 또는 R^{43} , R^{44} 는 그 둘이 부착되는 L'와 함께, L'가 탄소 원자일 때, C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하고, $R^{39}-R^{42}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} , 또는 R^{40} 및 R^{43} , 또는 R^{41} 및 R^{43} 은 그 둘이 부착되는 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자 사이에 개재하는 원자 및/또는 헤테로원자와 함께 C_5-C_6 카르보사이클로 또는 a C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하며, R^{39} , R^{44} 및 $R^{40}-R^{43}$ 의 나머지는 본원에서 정의된 것과 같고, 단 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42} 는 없고, K가 N일 때, R^{41} , R^{42} 중 하나는 없으며, L'가 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44} 는 없으며, L'가 N일 때, R^{43} , R^{44} 중 하나는 없거나, 또는

[0964] A, 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-함유 산 잔기이다.

[0965] 69. 식 (3) 또는 식 (4)가 다음 식 (3a) 또는 식 (4a)의 구조를 가지는, 구체에 68의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물:



[0967] 식에서 첨자 e 및 f는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0968] 70. 리간드 단위가 항체이고, 그러써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드를 한정하며,

[0969] 여기서 항체 리간드 단위에 의해 표적화된 모이어티는 조성물의 ADC 화합물에 결합되었을 때 세포 내부화를 할 수 있는 비정상 세포의 접근 가능한 세포 표면 항원이고 비정상 세포의 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 더 큰 복사 수로 존재하는, 구체에 1 내지 69 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

[0970] 71. 리간드 단위가 조성물의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물에 결합되었을 때 세포 내부화를 할 수 있는 비정상 세포 상의 접근 가능한 세포 표면 수용체의 동족 리간드이고, 수용체는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에서 더 큰 복사 수로 존재하는, 구체에 1 내지 69 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

[0971] 72. 리간드 단위가 항체이고, 그러써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, 항체 리간드 단위에 의해 표적화된 모이어티는 비정상 세포에 가까이 있는 혈관 내피 세포의 접근 가능한 세포 표면 항원이고, 상기 항원은 결합된 ADC의 세포 내부화를 할 수 있으며 비정상 세포 부위로부터 멀리 떨어져 있는 정상 내피 세포와 비교하여 상기 세포에서 더 큰 복사 수로 존재하는, 구체에 1 내지 69 중 어느 하나의 리간드-약물 콘쥬게이트 조성물.

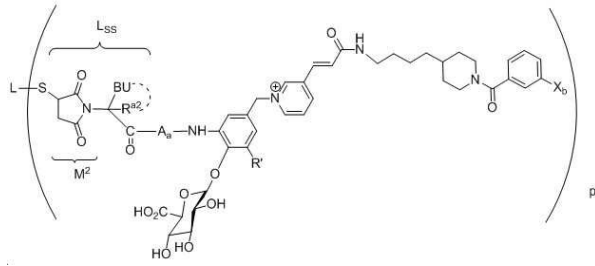
[0972] 73. 첨자 p가 약 2, 약 4, 또는 약 8인, 구체에 1 내지 72 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0973] 74. 석신이미드 (M^2) 또는 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티가 존재하고 그것의 리간드 단위가 항체 또는 이것의 항원-결합 단편임으로써, 항체 리간드 단위를 한정하며, 석신산 (M^2) 모이어티 또는 석신산 아마이드 (M^3) 모이어티에 결합된 항체 리간드 단위의 황 원자는 항체 또는 이것의 항원-결합 단편의 시스테인 잔기의 황 원자인, 선행 구체에 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

[0974] 75. 시스테인 잔기가 항체 또는 이것의 항원-결합 단편의 중쇄 또는 경쇄에서 도입된 시스테인 잔기인, 구체에 74의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물.

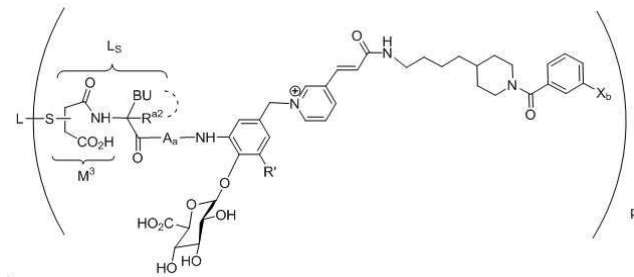
[0975] 76. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체

예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0976]

및/또는



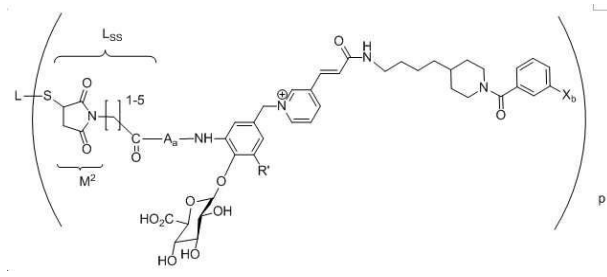
[0977]

[0978]

식에서 L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고; BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2} 가 수소이거나, 또는 BU는 점곡선이 존재하도록 C_1-C_6 알킬로서 R^{a2} 및 그 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 환형 염기 단위를 한정하며; R^1 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이다.

[0979]

77. 조성물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



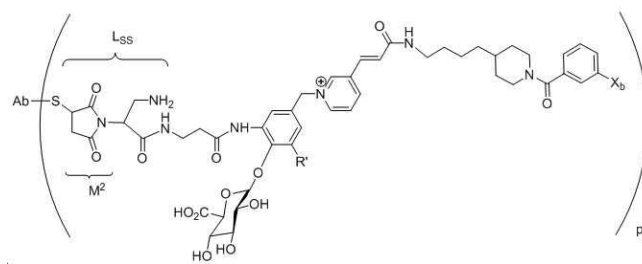
[0980]

[0981]

식에서 L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고; R^1 는 수소 또는 $-NO_2$ 이며; X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이다.

[0982]

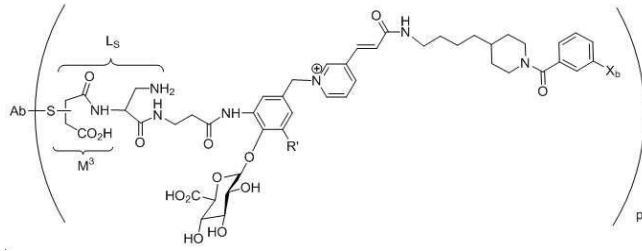
78. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 76의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[0983]

[0984]

및/또는



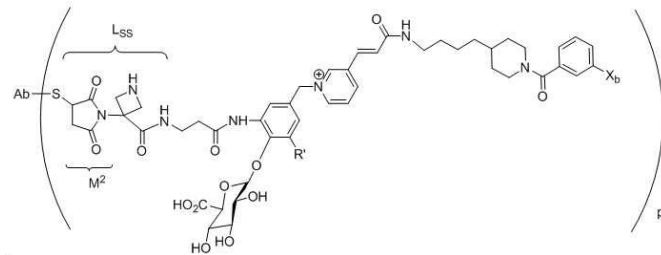
[0985]

[0986]

[0987]

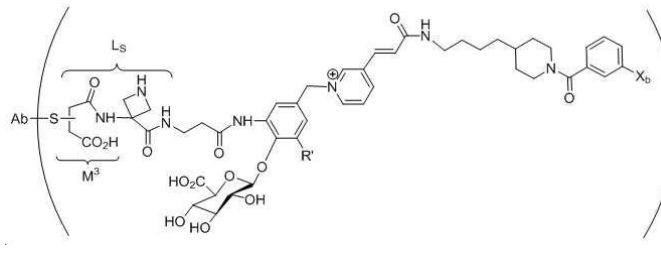
식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

79. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 76의 리간드 약물 콘주게이트 조성물:



[0988]

및/또는



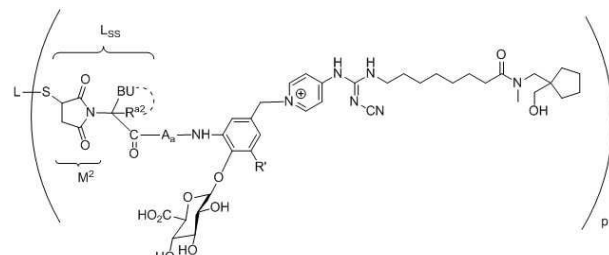
[0989]

[0990]

[0991]

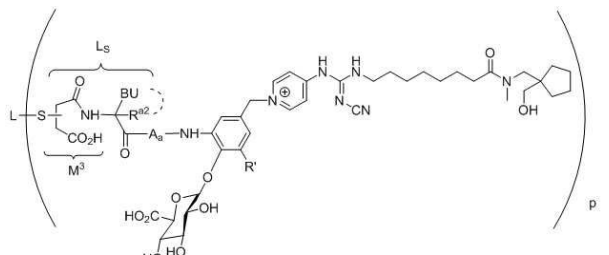
식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

80. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1의 리간드 약물 콘주게이트 조성물:



[0992]

및/또는



[0993]

[0994]

[0995]

식에서 L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘주게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2}가 수소이거나, 또는 BU는 점곡선이 존재하도록 C₁-C₆ 알킬

로서 R^{a2} 및 그 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 환형 염기 단위를 한정하며;

[0996] R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이다.

[0997] 81. 조성물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

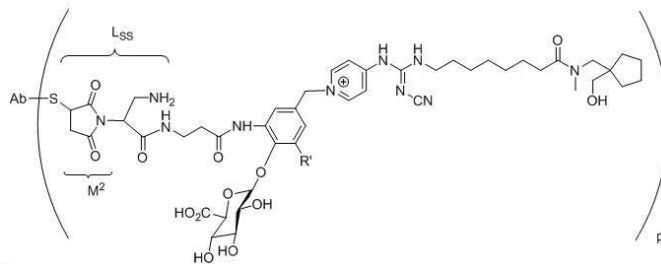
[0998]

[0999] 식에서 L은 항체이고, 그로써 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)의 항체 리간드 단위를 한정하며, S는 항체의 황 원자이고; 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

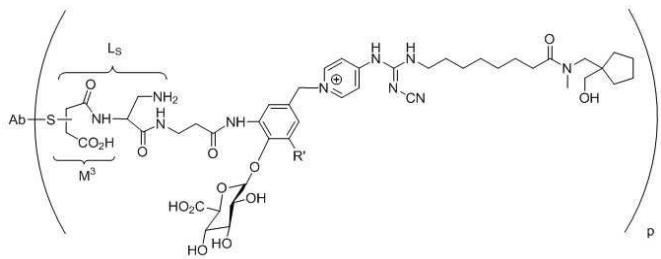
[1000] R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이며; X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이다.

[1001] 82. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 80의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

[1002]



및/또는

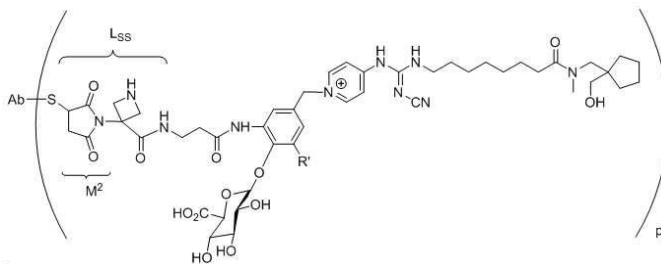


[1003]

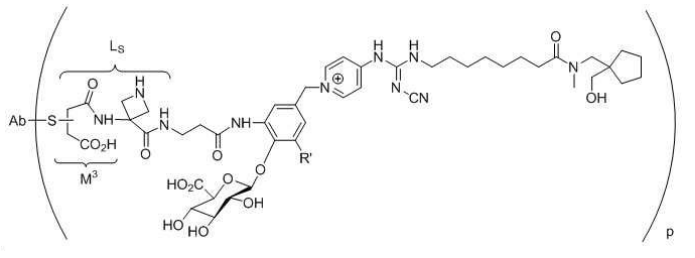
[1004] 식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

[1005] 83. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 80의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:

[1006]



및/또는



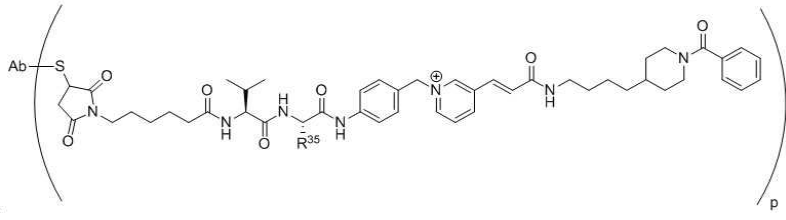
[1007]

[1008]

[1009]

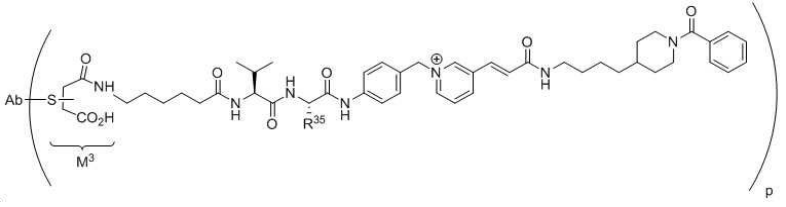
식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

84. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[1010]

및/또는



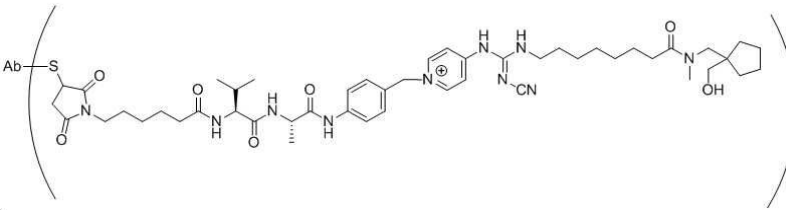
[1011]

[1012]

식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

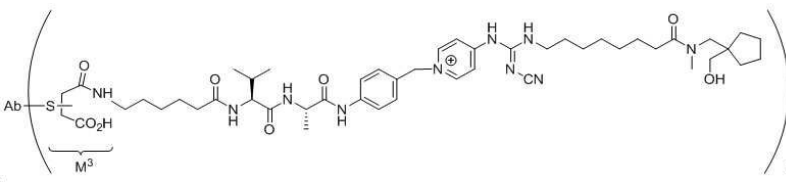
[1013]

85. 조성물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음 구조(들)에 의해 표시되는, 구체예 1의 리간드 약물 콘쥬게이트 조성물:



[1014]

및/또는



[1015]

[1016]

식에서 Ab는 항체 리간드 단위이고; S는 항체의 황 원자이며; 첨자 p는 약 8이다.

[1017]

86. 구체예 1 내지 85 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 항체 약물 콘쥬게이트 조성물 및 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 부형제를 포함하는 제제.

[1018]

87. 제제가 제약학적으로 허용되는 제제 또는 이것의 전구체인, 구체예 86의 제제.

[1019]

88. 제약학적으로 허용되는 제제 전구체가 대상체에게 정맥내 주사하기 위한 용액으로서 재구성되기에 적합한 고체인, 구체예 87의 제제.

[1020]

89. 제약학적으로 허용되는 제제가 대상체에게 정맥내 주사하기 위해 적합한 액체인, 구체예 87의 제제.

[1021]

90. 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 항체 약물 콘쥬게이트 조성물이 과증식성 질환 또는 상태의 치료를 위한 유효

량으로 제제에 존재하는, 구체예 86 내지 89 중 어느 하나의 제제.

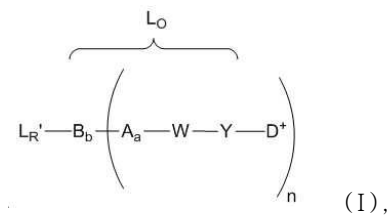
91. 구체예 1 내지 85 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 항체 약물 콘쥬게이트 조성물의 유효량을 상기 질환 또는 상태를 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 과증식성 질환 또는 상태의 치료 방법.

92. 과증식성 질환 또는 상태가 암인, 구체예 91의 방법.

93. 암이 백혈병 또는 림프종인, 구체예 91의 방법.

94. 종양 세포 또는 암세포의 증식을 억제하거나, 또는 종양 또는 암세포의 세포자멸사를 유발시키는 방법으로서, 구체예 1 내지 85 중 어느 하나의 리간드 약물 콘쥬게이트 또는 항체 약물 콘쥬게이트 조성물의 유효량에 상기 세포를 노출시킴으로써 종양 세포 또는 암세포의 증식을 억제하거나, 또는 종양 또는 암세포의 세포자멸사를 유발시키는 방법.

95. 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 식 I에 의해 표시되는 약물 링커 화합물:



식에서 L_0 는, 표시된 바와 같이, 존재하는 선택적인 링커이고;

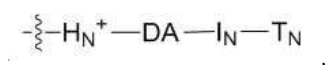
W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는 $\text{W}-\text{Y}$ 는 식 $-\text{Y}(\text{W}')$ 의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며, 여기서 W' 는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y 에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내고; Y 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이며; D^+ 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴의 사차화된 골격 방향족 질소 원자, 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9-C_{24} 헤테로사이클릴의 사차화된 골격 비방향족 질소 원자를 통해 식 1 조성물 구조의 나머지에 공유 부착된 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)이고;

물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W' 에 대한 비효소적 또는 효소적 작용은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 또는 C_9-C_{24} 헤테로아릴로 구성된 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+)의 방출을 개시할 수 있으며;

L_R' 는 첨자 p 가 첨자 p' 에 의해 대체되어 있는 식 I의 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 리간드 단위가 되는 표적화 모이어티에 대해 공유 결합을 형성할 수 있는 작용기를 가진 일차 링커이고, 다른 가변 기는 그 식에 대해 앞서 정의된 것과 같으며;

첨자 a 및 b 는 독립적으로 0 또는 1로, 각각 A 또는 B 의 부재 또는 존재를 나타내고; 첨자 n 은 1, 2, 3 또는 4이며; A 는 제1 선택적 스트레처 단위이고; B 는 첨자 b 가 1이고 첨자 n 이 2, 3 또는 4일 때 분지화 단위이거나, 또는 B 는 첨자 n 이 1일 때 부재하여, 첨자 b 는 0이며, A 와 B 의 각각은 독립적으로 선택된 단일 단위이거나 또는 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 하위단위로 선택적으로 구성되거나 이루어지고; 첨자 p 는 1 내지 24 범위의 수이며 첨자 p' 는 1 내지 24 범위의 정수이다.

96. 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 일반 구조에 의해 표시되는, 구체예 95의 약물 링커 화합물:



식에서 H_N^+ 는 D^+ 의 사차화된 구성요소로서의 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 여기서 그 구성요소의 선택적으로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9-C_{24} 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며, 그것의 골

격 질소 원자는 H_N^+ 에 대한 파선에 의해 표시된 것과 같이, L_0 에 대한 사차화 부위이고;

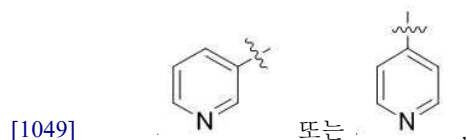
- [1036] DA는 도너-억셉터 단위이며 여기서 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 그것으로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며 이때 DA는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 선택적으로 정식 고리화하여 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 초래하고,
- [1037] DA의 상기 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 정식 고리화는 상기 고리화의 부재 시 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유하고;
- [1038] I_N 는 상호연결 단위이며, 여기서 상호연결 단위는 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^1-S(=O)_{1,2}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아틸렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아틸렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아틸렌-O-, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아틸렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아틸렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아틸렌-O- 또는 $-X^2-C_3-C_{20}$ 헤테로사이클로- $[C(=O)]_{0,1}-$ 이거나 이것들로 구성되고; 여기서 아틸렌, 헤테로아틸렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며; X^1 은 선택적으로 치환된 C_5-C_7 알킬렌이고; X^2 는 부재하거나 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이며;
- [1039] T_N 는 NAMPT 꼬리 단위이고, 여기서 NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 이것들로 구성되며, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N 에 결합되거나, 또는 T_N 는 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티 또는 이것의 생체등배전자체이거나 그것들로 구성되고, 이것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되며, 이때 그 원자는 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 다시 선택적으로 고리화되거나, 또는 T_N 는 선택적으로 치환된 C_6-C_{24} 아틸, C_5-C_{24} 헤테로아틸 또는 바이아틸 형태로 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것들로 구성되고, 그것의 방향족 원자는 I_N 또는 T_N 의 나머지에 결합되며;
- [1040] 여기서 T_N 또는 그것의 나머지는 I_N 에 결합되고, 상기 나머지는 선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로사이클로이며, 및
- [1041] 약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위를 방출시키고, 여기서 H_N 은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된, 선택적으로 치환된, 전체적으로 방향족 C_5-C_{24} 또는 C_9-C_{24} 헤테로아틸인 NAMPT 헤드 단위이며, 다른 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고, 여기서 NAMPTi 화합물의 H_N^- 또는 H_N-DA -는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer와 상호작용할 수 있다.
- [1042] 97. NAMPT 헤드 (H_N) 단위가 피리딘 모방물이고 H_N^+ 는 피리딘 모방물의 골격 방향족 질소 원자가 사차화되어 있는 그 단위인, 구체에 96의 약물 링커 화합물.
- [1043] 98. 도너 억셉터 (DA) 단위가 선택적으로 치환된 아미드 작용기 또는 이것의 생체등배전자체로 구성되는, 구체에 96 또는 97의 약물 링커 화합물.
- [1044] 99. H_N-DA -가 니코틴아미드 모방물이고 H_N^+-DA -가 H_N^+ 의 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자가 사차화되어 있는 그 모방물인, 구체에 96의 약물 링커 화합물.
- [1045] 100. NAMPT 헤드 단위의 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템이 피리딘의 그것이고 이때 DA는 도입된 방향족 산소, 황 또는 선택적으로 치환된 질소 원자를 통해 피리딘 방향족 고리 시스템에 다시 선택적으로 고리화되

어서 H_N 이 6-5 융합된 방향족 고리 시스템을 함유하게 되고, 피리딘 방향족 고리 시스템은 그것의 골격 질소 원자에서 사차화되는, 구체예 96의 약물 링커 화합물.

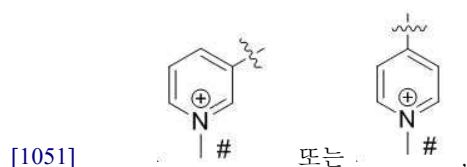
[1046] 101. NAMPTi 화합물로서 방출된 사차화된 NAMPT 약물 단위의 H_N 이 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 한 모노머 상에서 Phe 193 및/또는 다른 모노머의 Tyr 18'와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 96 내지 100 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1047] 102. 상기 NAMPT 헤드 단위 상호작용(들)은 Phe 193 및/또는 Tyr 18'의 방향족 측쇄(들)과의 $\pi-\pi$ 스택킹을 통하는, 구체예 101의 약물 링커 화합물.

[1048] 103. NAMPT 헤드 단위가 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지고:



[1050] H_N^+ 은 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는, 구체예 96의 약물 링커 화합물:



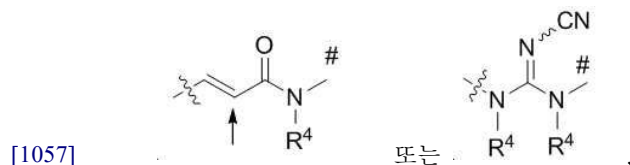
[1052] 식에서 파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내며; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 그것에 대한 인접한 방향족 탄소 원자는 H_N/H_N^+ 에 대한 DA에 의한 상기 선택적 정식 고리화 부위이다.

[1053] 104. 도너 엑셉터 단위 (DA)가 그것이 부착되는 H_N/H_N^+ 의 질소-함유 방향족 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 선택적으로 고리화된 아크릴아미드 DA 단위인, 구체예 90 내지 97 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1054] 105. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 도너 엑셉터 (DA) 단위가 Asp 219, Ser 241, Val 242 및 Ser 275로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 96 내지 104 중 어느 하나의 약물 링커 화합물..

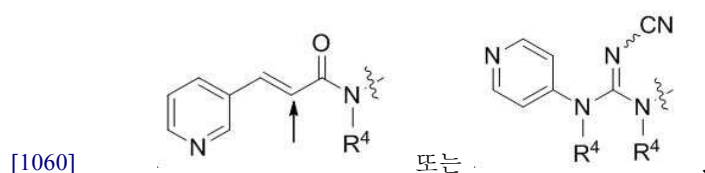
[1055] 106. 상기 DA 상호작용(들)은 직접 또는 간접적으로 물 분자(들)의 중재를 포함하는 수소 결합 네트워크(들)을 통한 수소 결합인, 구체예 105의 약물 링커 화합물.

[1056] 107. 도너-엑셉터 (DA) 단위가 각각 다음의 구조, 또는 이것의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 96 내지 104 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.:

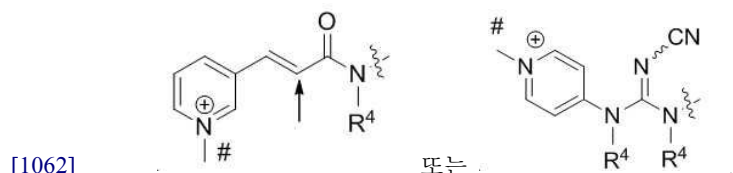


[1058] 식에서 각각의 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; DA는 H_N/H_N^+ 에 선택적으로 고리화되며, 여기서 상기 고리화는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통해 (표시된 것과 같은) 카르보닐 탄소에 가까운 아크릴아미드 DA 단위의 sp^2 탄소 원자에 대한 것이고, 그것에 인접한 표시된 탄소 원자는 아크릴아미드 DA에 의한 상기 선택적 고리화 부위이며; 파운드 기호 (#)는 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1059] 108. H_N -DA가 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히, 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지며:



[1061] H_N^+ -DA는 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조를 가지는, 구체예 101의 약물 링커 화합물:

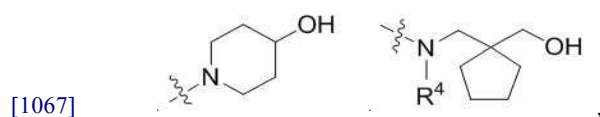


[1063] 식에서 R^4 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 파운드 기호 (#)는 L_0 에 대한 공유 부착점을 나타내며; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, 여기서 카르보닐 탄소에 가까이 있는 sp^2 탄소 원자가 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 방향족 헤테로원자를 통한 H_N/H_N^+ 에 대한 선택적 고리화 부위 (표시된 것과 같음)이다.

[1064] 109. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 NAMPT 꼬리 (T_N) 단위 또는 $-I_N-T_N$ 는 Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 및 Ala 379로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1065] 110. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 T_N 또는 $-I_N-T_N$ 는 Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 및 Pro 307로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다이머의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

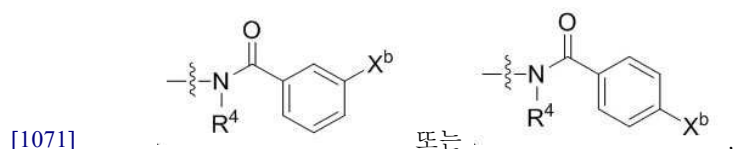
[1066] 111. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 다음의 구조를 가지는 아미노 알코올 모이어티인, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



[1068] 식에서 R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

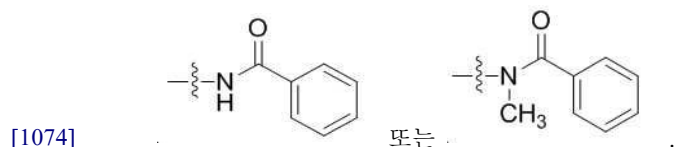
[1069] 112. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 I_N 또는 T_N 의 나머지에, 그것을 통해 아미드 질소 원자에 공유 부착된 선택적으로 치환된 벤즈아미드이거나 그것으로 구성되는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1070] 113. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 다음의 구조를 가지는 벤즈아미드 모이어티인, 구체예 112의 약물 링커 화합물:



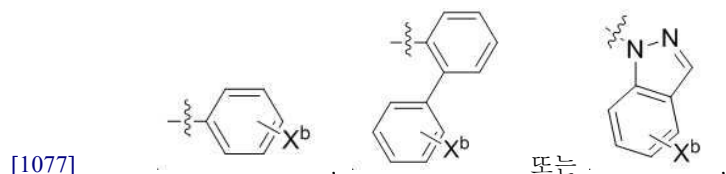
[1072] 식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고; R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이며; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 여기서 벤즈아미드 모이어티는 I_N 에 선택적으로 고리화되며 이때 벤즈아미드 모이어티의 아미드 질소가 상기 고리화의 부위여서 R^4 는 공유 결합에 의해 대체된다.

[1073] 114. 벤즈아미드 모이어티가 다음의 구조를 가지는, 구체예 113의 약물 링커 화합물:



[1075] 115. NAMPT 꼬리 (T_N) 단위가 선택적으로 치환된 (헤테로)아릴 또는 바이아릴 모이어티이거나 또는 그것으로 구성되는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1076] 116. NAMPT 꼬리 단위가 각각 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 아릴, 헤테로아릴 또는 바이아릴 모이어티인, 구체예 115의 약물 링커 화합물:

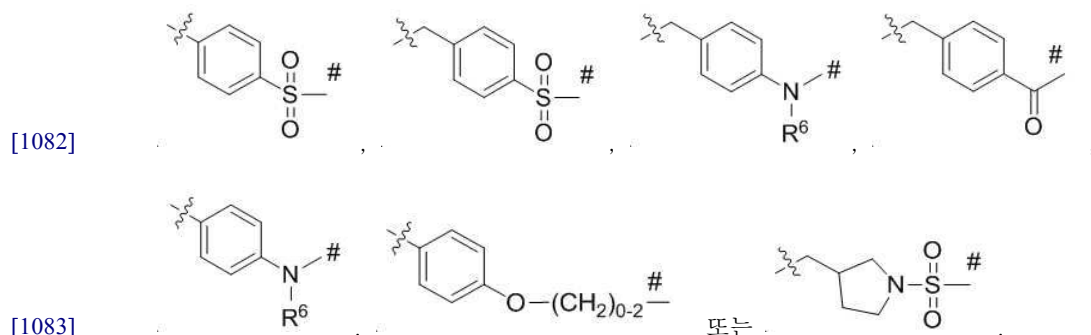


[1078] 식에서 X^b 는 -H, 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 이고; 파선은 I_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1079] 117. NAMPTi 화합물로서 방출될 때 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위는 NAMPT의 Val 242, Ile 309, Ile 351, 및 His 191로 이루어지는 군으로부터 선택된 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다имер의 NAMPT 모노머의 하나 이상의 아미노산과 상호작용할 수 있고, 여기서 NAMPT 모노머는 NCBI 참조 서열 NP_005737.1의 아미노산 서열을 가지는, 구체예 96 내지 116 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1080] 118. I_N 이 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 또는 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 인, 구체예 96 내지 116 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

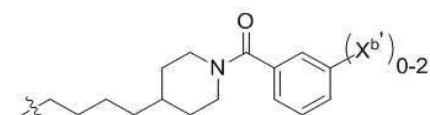
[1081] 119. I_N 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 96 내지 116 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



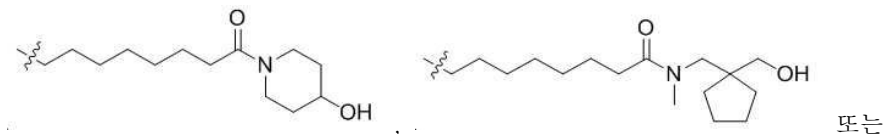
[1084] 식에서 파선은 DA 에 대한 공유 부착 부위를 나타내고 파운드 기호 (#)는 T_N 에 대한 공유 부착 부위를 나타내며; R^6 은 수소, C_1-C_4 알킬, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2-C\equiv CH$ 이다.

[1085] 120. $-I_N-T_N$ 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:

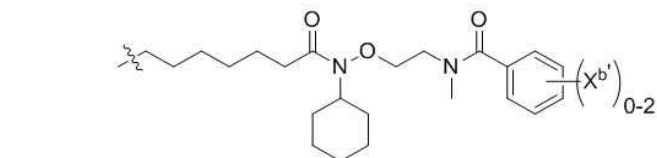
[1086]



[1087]



[1088]



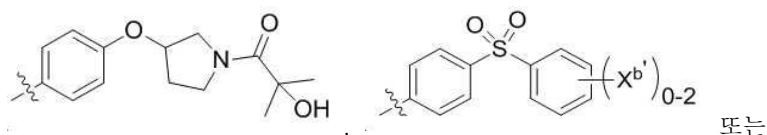
[1089]

식에서 $X^{b'}$ 는 존재할 때 할로젠, -OH, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 $-NH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

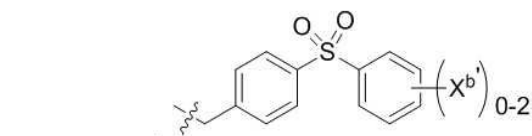
[1090]

121. $-I_N-T_N$ 이 다음의 구조를 가지는, 구체예 96 내지 108 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:

[1091]



[1092]



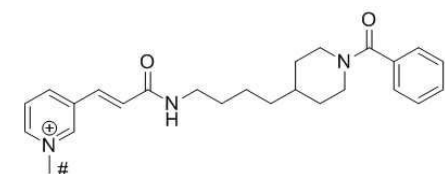
[1093]

식에서 $X^{b'}$ 는 존재하는 경우 -OH 및 선택적으로 치환된 NH_2 , 및 할로젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 단 첨자 n이 2일 때 $X^{b'}$ 중 하나는 -OH 또는 선택적으로 치환된 $-NH_2$, 또는 할로젠이고 다른 하나는 할로젠이고; 파선은 DA에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1094]

122. 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는, 구체예 96의 약물 링커 화합물:

[1095]



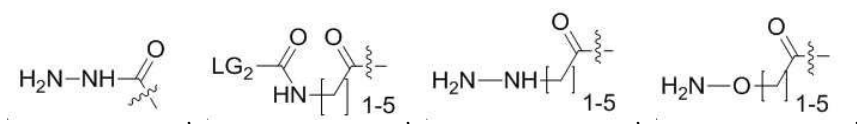
[1096]

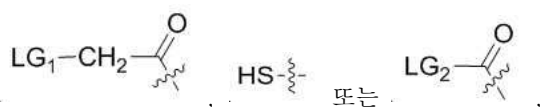
식에서 파운드 기호 (#)는 L_0 에 의한 사차화 부위를 나타낸다.

[1097]

123. L_R' -가 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히, 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 95 내지 122 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:

[1098]





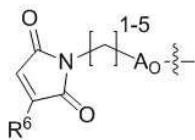
[1099]

[1100]

식에서 LG₁은 표적화제 친핵체에 의한 친핵성 대체를 위한 이탈기이고; LG₂는 표적화제에 대한 아마이드 결합 형성을 위한 이탈기이거나, 또는 표적화제에 대한 아마이드 결합 형성을 위한 활성화 가능한 카르복실산을 제공하기 위한 -OH이며; 파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1101]

124. L_R'-가 다음의 구조를 가지는, 구체에 95 내지 122 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



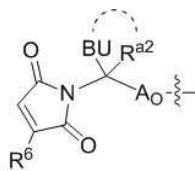
[1102]

[1103]

식에서 R⁶은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; A₀는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1104]

125. L_R'-가 다음의 구조 또는 이것의 염을 가지는, 구체에 95 내지 122 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



[1105]

[1106]

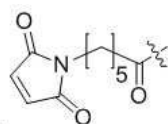
식에서 L은 리간드 단위이고 표시된 (#) 황 원자는 리간드 단위로부터 유래하며; R⁶은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; A₀는 제2 선택적 스트레처 단위이며; BU는 염기 단위이고; R^{a2}는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이며; 점곡선은 선택적 고리화를 나타내서 상기 고리화의 부재시에;

[1107]

BU는 비환형 염기 단위이거나 또는 상기 고리화 BU의 존재 하에 R^{a2} 및 BU는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 BU의 이차 또는 삼차 아민 작용기의 골격 염기 질소 원자를 함유하는 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₂₀ 헤테로사이클로를 한정하는 고리화된 염기 단위이고, 여기서 비환형 염기 단위 또는 환형 염기 단위의 염기 질소 원자는 염기 질소 원자의 치환도에 따라 질소 보호기에 의해 선택적으로 보호되거나, 또는 선택적으로 양자화되며; 파선은 약물 링커 화합물 구조의 나머지에 대한 공유 부착 부위를 나타낸다.

[1108]

126. L_R'-가 다음의 구조를 가지는, 구체에 124의 약물 링커 화합물:



[1109]

[1110]

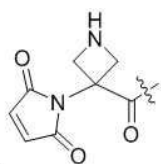
127. L_R'-가 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체에 125의 약물 링커 화합물:



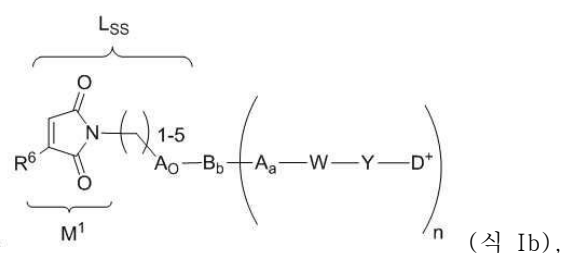
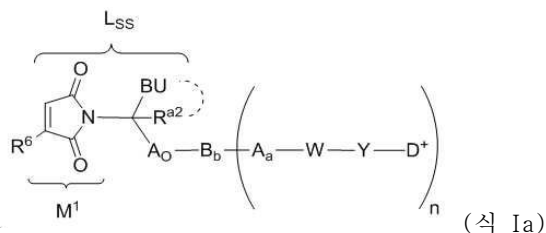
[1111]

[1112]

128. L_R'-가 다음의 구조 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체에 125의 약물 링커 화합물:



129. 화합물이 다음의 식 Ia 또는 식 Ib의 구조 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염에 의해 표시되는, 구체예 95의 약물 링커 화합물:



식에서

R^6 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

A_0 는 제2 선택적 스트레처 단위이며; 및

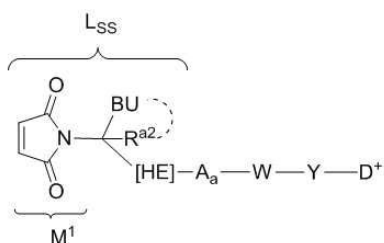
W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이거나, 또는

$W-Y$ 는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고, 여기서 W' 는 선택적으로 치환된 헤테로원자를 통해 Y 에 글리코시드 결합하는 탄수화물 모이어티를 나타내며;

Y 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성되는 자기-희생 스페이서 단위이고;

여기서 약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W' 에 대한 효소적 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

130. 화합물이 다음의 구조(들) 또는 이것의 염, 특히, 이것의 제약학적으로 허용되는 염에 의해 표시되는, 구체예 129의 약물 링커 화합물:



식에서

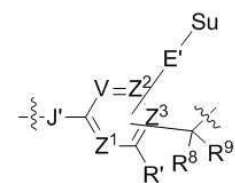
A_0 로서의 $[HE]$ 는 선택적인 가수분해 증강 단위이고;

W 는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y 는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성된 자기-희생 스페이서 단위이며,

약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 $W-J'$ 결합의 절단을 촉매하는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 그 리간드 약물 콘

쥬게이트 화합물로부터 NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하거나, 또는

[1130] W-Y는 다음의 구조를 가지는 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:



[1131] ,

[1132] 식에서 Su는 탄소화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

[1133] J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

[1134] V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{24})-$ 이며, 여기서 각각의 R^{24} 는 수소 및 선택적으로 치환된, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 및 C_2-C_{12} 알키닐, 및 할로젠, 전자 π 는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 $-C(R^8)(R^9)-$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[1135] 단 하나 및 유일한 하나의 $-C(R^8)(R^9)-$ 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

[1136] 여기서 V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 하나는 $=C(R^{24})-$ 이고 이때 R^{24} 는 $-C(R^8)(R^9)-$ 이며 V, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 다른 하나는 $=C(R^{24})-$ 이고 이때 R^{24} 는 -E'-Su이며,

[1137] 단 $-C(R^8)(R^9)-$ 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토이거나 *para*이고;

[1138] R^8 및 R^9 은 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_2-C_{12} 알키닐, 또는 선택적으로 치환된, C_6-C_{20} 아릴 또는 C_5-C_{20} 헤테로아릴이거나, 또는

[1139] R^8 및 R^9 은 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 카르보사이클로를 한정하고; 및

[1140] R'는 수소 또는 $-NO_2$, 또는 다른 전자 π 는 기 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이며; 및

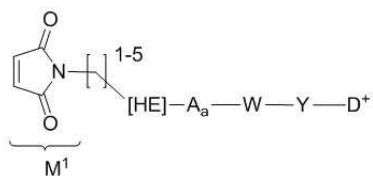
[1141] J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일 때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; $-C(R^8)(R^9)-$ 모이어티에 인접한 파선은 D^+ 에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; 및

[1142] 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 그것의 글리코시드 결합의 절단을 초래하여 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티로부터 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하고;

[1143] 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물은 첨자 p가 p'에 의해 대체되어 있는 식 1의 조성물에 상응하는 구조의 것이며; 및

[1144] BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 그것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호된다.

[1145] 131. 화합물이 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 구조(들)에 의해 표시되는, 구체에 130의 약물 링커 화합물:



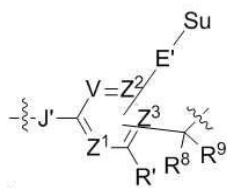
[1146]

[1147] 식에서 A₀로서의 [HE]는 선택적인 가수분해 증강 단위이고;

[1148] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며, Y는 PAB 또는 PAB-타입 모이어티로 구성된 자기-희생 스페이서 단위이고,

[1149] 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 W-J' 결합의 절단을 초래하는 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시하거나, 또는

[1150] W-Y는 다음의 구조를 가지는 식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되며:



[1151]

[1152] 식에서 Su는 탄수화물 모이어티이고 -E'-는 Su-E'가 W'이고 글루쿠로니드 단위 구조의 나머지가 W'에 결합된 자기-희생 스페이서 단위가 되도록 글리코시다제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합의 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내며;

[1153] J'는 선택적으로 치환된, 독립적으로 선택된 헤테로원자이고;

[1154] V, Z¹, Z² 및 Z³은 독립적으로 =N- 또는 =C(R²⁴)-이며, 여기서 각각의 R²⁴는 수소 및 선택적으로 치환된, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 및 C₂-C₁₂ 알키닐, 및 할로젠, 전자 끄는 기, 전자 주는 기, -E'-Su, 및 -C(R⁸)(R⁹)-로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[1155] 단 하나 및 유일한 하나의 -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티 및 하나 및 유일한 하나의 -E'-Su 모이어티가 존재하며,

[1156] 여기서 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 하나는 =C(R²⁴)-이고 이때 R²⁴는 -C(R⁸)(R⁹)-이며 V, Z¹, Z² 및 Z³ 중 다른 하나는 =C(R²⁴)-이고 이때 R²⁴는 -E'-Su이며,

[1157] 단 -C(R⁸)(R⁹)- 및 -E'-Su 모이어티는 서로에 대해 오르토이거나 *파라*이고;

[1158] R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐 또는 C₂-C₁₂ 알키닐, 또는 선택적으로 치환된, C₆-C₂₀ 아릴 또는 C₅-C₂₀ 헤테로아릴이거나, 또는

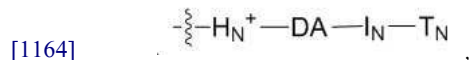
[1159] R⁸ 및 R⁹는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₂₀ 카르보사이클로를 한정하고; 및

[1160] R'는 수소 또는 -NO₂, 또는 다른 전자 끄는 기 또는 -OC₁-C₆ 알킬, 또는 다른 전자 주는 기이며; 및

[1161] J'에 인접한 파선은 첨자 a가 1일 때 A에 대한 또는 첨자 a가 0일 때 표시된 L_{SS} 또는 L_S 일차 링커에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내고; -C(R⁸)(R⁹)- 모이어티에 인접한 파선은 D⁺에 대한 글루쿠로니드 단위의 공유 부착 부위를 나타내며; 및

[1162] 글루쿠로니드 단위에 대한 글리코시다제 작용은 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 그것의 글리코시드 결합의 절단을 초래하여 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시한다.

[1163] 132. 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)가 염 형태(들)의, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태(들)의 다음의 일반 구조에 의해 표시되는, 구체에 129 내지 131 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



[1165] 식에서 H_N^+ 는 D^+ 의 사차화된 구성요소로서의 사차화된 NAMPT 헤드 단위이고 여기서 그 구성요소의 선택적으로 치환된 C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 부분적으로 불포화된 또는 부분적으로 방향족 선택적으로 치환된 C_9 - C_{24} 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성되며, 그것의 골격 질소 원자는 H_N^+ 에 대한 과선에 의해 표시된 것과 같이, L_0 에 대한 사차화 부위이고;

[1166] DA는 도너-억셉터 단위이며 여기서 도너-억셉터 단위는 수소 결합 도너 또는 억셉터 작용기이거나 그것으로 구성되고 5-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 2 또는 3에서 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 위치 3 또는 4에서 탄소 골격 원자에 결합되며, 이때 DA는 도입된 선택적으로 치환된 비방향족 탄소 원자 또는 선택적으로 치환된 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 6-원 질소-함유 고리 시스템의 인접한 골격 탄소 원자에 다시 선택적으로 정식 고리화하여 부분적으로 불포화된, 부분적으로 방향족 또는 전체적으로 방향족 6,5- 또는 6,6-융합된 고리 시스템을 초래하고,

[1167] DA의 상기 결합은 5- 또는 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 골격 질소 원자와 관련되며 6-원 질소-함유 부분적으로 불포화된 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 인접한 탄소 원자에 대한 상기 정식 고리화는 상기 고리화의 부재 시 DA의 도너 또는 억셉터 작용기의 수소 결합 능력을 실질적으로 보유하고;

[1168] I_N 는 상호연결 단위이며, 여기서 상호연결 단위는 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^1-S(=O)_{1,2}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_6-C_{24}$ 아릴렌-O-, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[C(=O)]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌- $[S(=O)]_{1,2}]_{0,1}-$, $-X^2-C_5-C_{24}$ 헤테로아릴렌-O- 또는 $-X^2-C_3-C_{20}$ 헤테로사이클로- $[C(=O)]_{0,1}-$ 이거나 이것들로 구성되고, 여기서 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로사이클로는 선택적으로 치환되며;

[1169] X^1 은 선택적으로 치환된 C_5 - C_7 알킬렌이고;

[1170] X^2 는 부재하거나 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬렌이며;

[1171] T_N 는 NAMPT 꼬리 단위이고, 여기서 NAMPT 꼬리 단위는 선택적으로 치환된 아미노-알코올 잔기 또는 카르복실산-알코올 잔기이거나 이것들로 구성되며, 그것의 아미노 질소 또는 카르보닐 탄소는 I_N 에 결합되거나, 또는

[1172] T_N 는 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티 또는 이것의 생체동배전자체이거나 그것들로 구성되고, 이것의 아미드 질소 원자는 I_N 에 결합되며, 이때 그 원자는 I_N 에 또는 T_N 의 나머지에 다시 선택적으로 고리화되거나, 또는

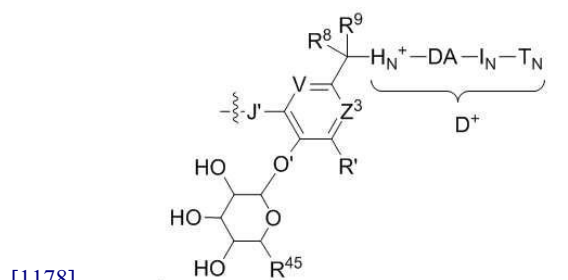
[1173] T_N 는 선택적으로 치환된 C_6 - C_{24} 아릴, C_5 - C_{24} 헤테로아릴 또는 바이아릴 형태로 독립적으로 선택된 이것들의 조합이거나 그것들로 구성되고, 그것의 방향족 원자는 I_N 또는 T_N 의 나머지에 결합되며;

[1174] 여기서 T_N 또는 그것의 나머지는 I_N 에 결합되고, 상기 나머지는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_5 - C_6 헤테로사이클로이며, 및

[1175] 약물 링커 화합물의 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티의 W/W'에 대한 효소적 작용은 식 H_N -DA- I_N - T_N 의 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위를 방출시키고, 여기서 H_N 은 앞서 사차화된 골격 질소 원자를 가지는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로방향족 고리 시스템으로 구성된, 선택적으로 치환된, 전체적으로 방향족 C_5 - C_{24} 또는 C_9 - C_{24} 헤테로아릴인 NAMPT 헤드 단위이며, 다른 가변 기는 앞서 정의된 것과 같고,

[1176] 여기서 NAMPTi 화합물의 H_N^- 또는 H_N-DA^- 는 그것의 니코틴아미드 결합 부위에서 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종 다이머와 상호작용할 수 있다.

[1177] 133. W-Y가 식 $-Y(W')$ -의 글루쿠로니드 단위에 의해 대체되고 그것에 대해 $-Y(W')-D^+$ 는 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조를 가지는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:

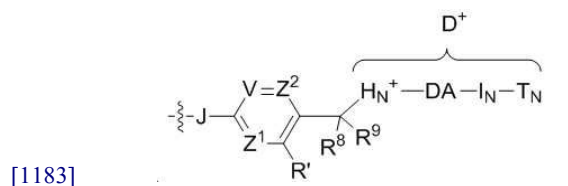


[1179] 식에서

[1180] R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고; 및

[1181] R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이다.

[1182] 134. W가 캡타이드 절단 가능한 단위이고 그것에 대해 $-Y-D^+$ 는 다음의 구조 또는 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:

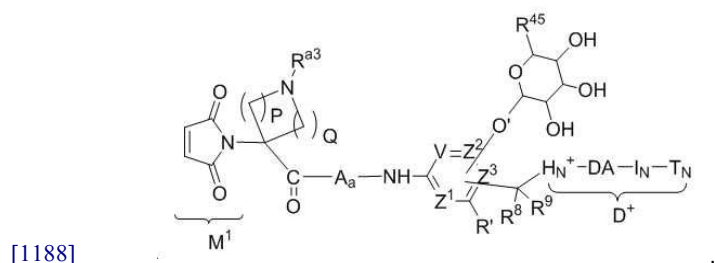


[1184] 식에서

[1185] R' 는 수소 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

[1186] J는 파선에 의해 표시되는 바와 같이 W에 결합된 선택적으로 치환된 헤테로원자이며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 그 결합의 절단은 식 $H_N-DA-I_N-T_N$ 의 NAMPTi 화합물로서의 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1187] 135. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



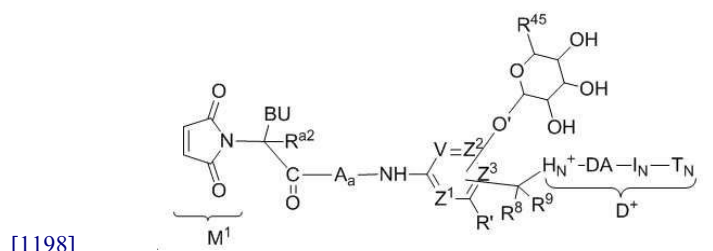
[1189] 식에서

[1190] 첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

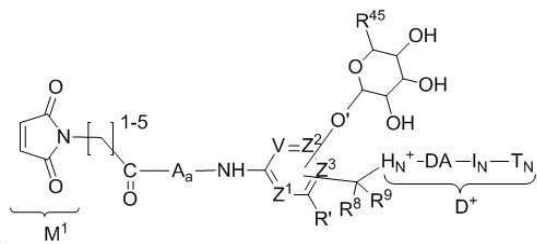
[1191] 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

[1192] R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

- [1193] R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며;
- [1194] R^{a3} 은 $-\text{H}$, 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌- $(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴), 또는 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-$ $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$ 이고, 여기서 R^{PEG1} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌이며, R^{PEG2} 는 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고; 및
- [1195] R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3} 은 적합한 아민 보호기이고,
- [1196] $-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O -글리코시드 결합의 산소 헤테로원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.
- [1197] **136.** 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



- [1199] 식에서
- [1200] 첨자 P는 1, 2 또는 3이고;
- [1201] 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;
- [1202] R' 는 수소 또는 $-\text{NO}_2$ 또는 다른 전자 끌는 기이고;
- [1203] R^{45} 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며;
- [1204] R^{a2} 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;
- [1205] BU는 $-\text{[C(R}^{a1})(\text{R}^{a1})]\text{-[C(R}^{a1})(\text{R}^{a1})]_{0-3}\text{-N(R}^{a3})(\text{R}^{a3})}$ 의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 헤테로아릴, $(\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-, 또는 $(\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 헤테로아릴)- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1} 은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나 또는 R^{a3} 은 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 헤테로사이클릴을 한정하며;
- [1206] BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및
- [1207] $-\text{O}'-$ 는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O -글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.
- [1208] **137.** 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1209]

[1210]

[1211]

[1212]

[1213]

[1214]

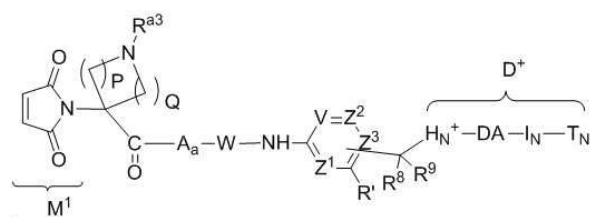
[1215]

[1216]

[1217]

- 식에서
- 첨자 P는 1, 2 또는 3이고;
- 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;
- R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고;
- R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;
- R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고; 및
- O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시한다.

138. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1218]

[1219]

[1220]

[1221]

[1222]

[1223]

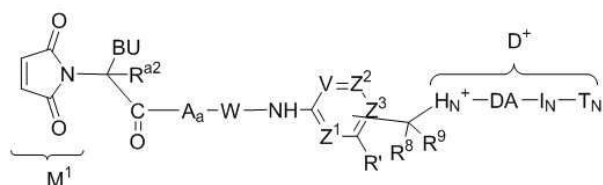
[1224]

[1225]

[1226]

[1227]

- 식에서
- W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며;
- 첨자 P는 1, 2 또는 3이고;
- 첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;
- R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 주는 기이고;
- R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; 및
- R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3}은 적합한 아민 보호기이고,
- 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시한다.
- 139.** 화합물이 적합한 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1228]

[1229]

[1230]

[1231]

[1232]

[1233]

[1234]

[1235]

[1236]

[1237]

[1238]

식에서

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며;

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

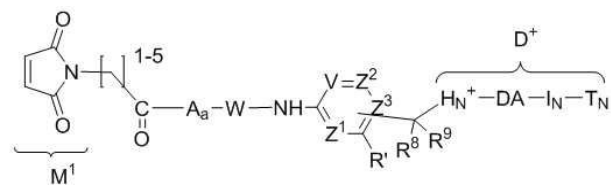
R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 구조를 가지며, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}이 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하고;

결합된 BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 그것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시한다.

140. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1239]

[1240]

[1241]

[1242]

[1243]

[1244]

[1245]

[1246]

[1247]

식에서

W는 펩타이드 절단 가능한 단위이며;

첨자 P는 1, 2 또는 3이고;

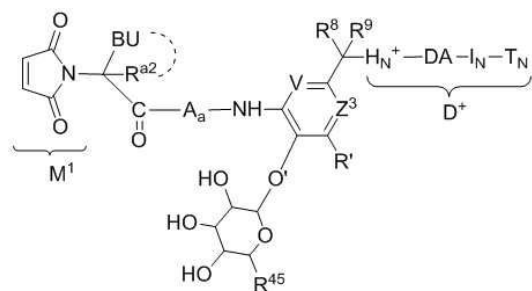
첨자 Q는 1 내지 6의 범위이며;

R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이고;

R^{a2}는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D⁺)의 방출을 개시한다.

141. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1248]

[1249] 식에서

[1250] R'는 수소 또는 -NO₂ 또는 다른 전자 끄는 기이고;

[1251] R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이며;

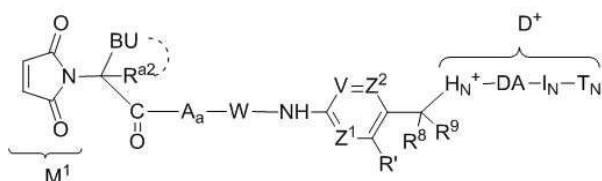
[1252] BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 구조를 가지고, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 둘 다가 부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며;

[1253] R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁-C₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며;

[1254] BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

[1255] -O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시한다.

[1256] **142.** 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 **132**의 약물 링커 화합물:



[1257]

[1258] 식에서

[1259] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고;

[1260] R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며;

[1261] R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이고;

[1262] BU는 -[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3})의 식을 가지며, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₅-C₁₀ 헤테로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)-C₁-C₄ 알킬-, 또는 (C₅-C₁₀ 헤테로아릴)-C₁-C₄ 알킬-이거나, 또는 두 R^{a1}은 그것들이 부착되는 탄소(들) 및 임의의 개재하는 탄소와 함께 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬을 한정하고; R^{a3}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^{a3}은 둘 다가

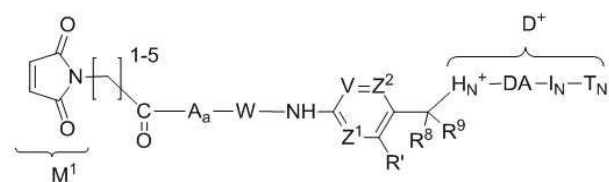
부착되는 질소 원자와 함께 염기 질소가 골격 원자인 C₃-C₆ 헤테로사이클릴을 한정하며;

[1263] R^{a2}는 점곡선에 의해 표시되는 것과 같이, BU에 선택적으로 고리화된 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 R^{a1} 중 하나 또는 R^{a3} 중 하나는 R^{a2}가 C₁-C₆ 알킬일 때 R^{a2}의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체되며;

[1264] BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고; 및

[1265] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하고, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시한다.

[1266] 143. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1267] ,

[1268] 식에서

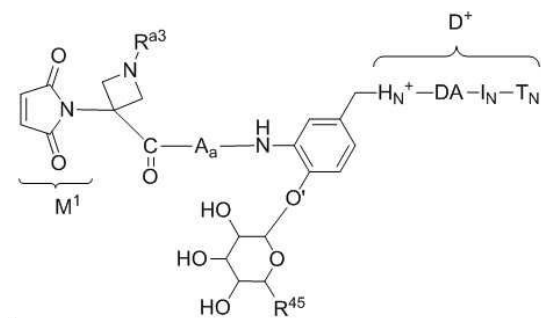
[1269] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고;

[1270] R'는 수소 또는 -OC₁-C₆ 알킬 또는 다른 전자 주는 기이며;

[1271] R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이고,

[1272] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D⁺) 단위의 방출을 개시한다.

[1273] 144. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1274] ,

[1275] 식에서

[1276] R⁴⁵는 -CH₂OH 또는 -CO₂H이고;

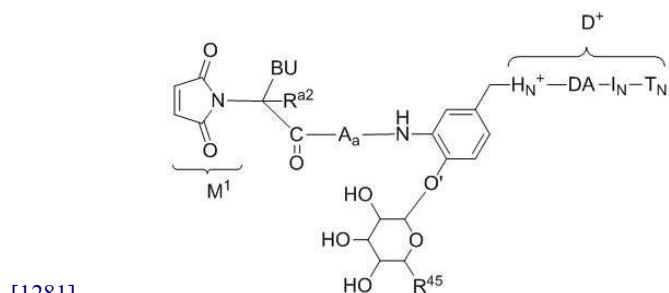
[1277] R^{a3}은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -C₁-C₄ 알킬렌-(C₆-C₁₀ 아릴), 또는 -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}이며, 여기서 R^{PEG1}은 C₁-C₄ 알킬렌이고, R^{PEG2}는 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

[1278] R^{a3}에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나, 또는 R^{a3}은 적합한 아민 보호기이고,

[1279] -O'-는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는

약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1280] 145. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1281]

[1282] 식에서

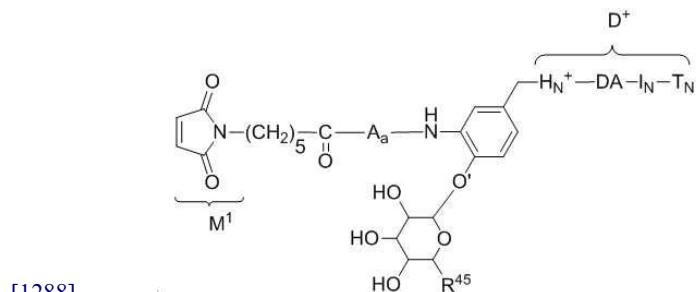
[1283] R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고;

[1284] BU는 선택적으로 양자화된 $-CH_2-NH_2$ 이거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되며;

[1285] R^{a2} 는 수소이고; 및

[1286] $-O'$ -는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1287] 146. 화합물이 적합한 염 형태의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



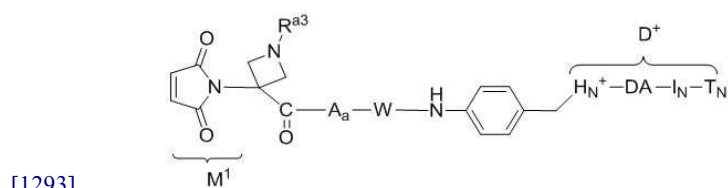
[1288]

[1289] 식에서

[1290] R^{45} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$ 이고; 및

[1291] $-O'$ -는 글리코시다제에 의해 절단 가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1292] 147. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1293]

[1294] 식에서

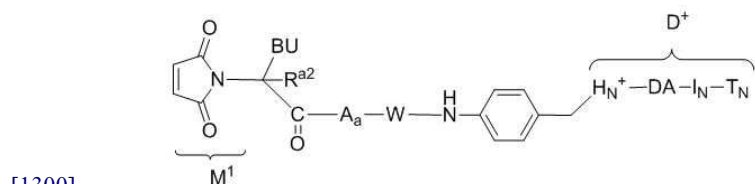
[1295] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고;

[1296] R^{a3} 은 -H, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬렌- $(C_6-C_{10}$ 아릴), 또는 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$ 이며, 여기서 R^{PEG1} 은 C_1-C_4 알킬렌이고, R^{PEG2} 는 -H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[1297] R^{a3} 에 결합된 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되고; 및

[1298] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1299] 148. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음의 구조에 의해 표시되는, 구체에 132의 약물 링커 화합물:



[1301] 식에서

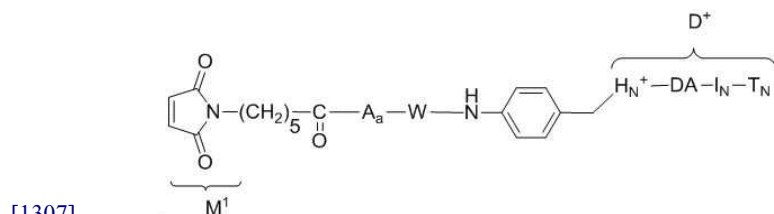
[1302] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고;

[1303] BU는 선택적으로 양자화된 $-CH_2-NH_2$ 이며;

[1304] R^{a2} 는 수소이고; 및

[1305] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1306] 149. 화합물이 적합한 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체에 132의 약물 링커 화합물:



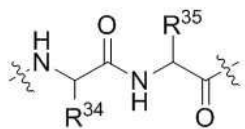
[1308] 식에서

[1309] W는 펩타이드 절단 가능한 단위이고,

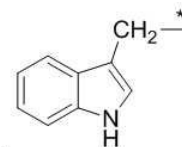
[1310] 펩타이드 절단 가능한 단위에 대한 프로테아제 작용은 W-NH 결합을 절단하며, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 상기 절단은 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 (D^+) 단위의 방출을 개시한다.

[1311] 150. W가 펩타이드 절단 가능한 단위이고 그 단위는 다이펩타이드로 구성되며 여기서 다이펩타이드는, 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 콘쥬게이트 화합물의 약물 링커 모이어티 내에서 NAMPTi 화합물로서 사차화된 NAMPT 약물 단위 (D^+)의 방출을 개시하는, W-J' 결합 또는 J'가 -NH일 때 W-NH 결합의 조절 또는 리소좀성 프로테아제에 의한 절단에 대해 상기 프로테아제에 대한 인식 부위를 제공하는, 선행하는 약물 링커 화합물 구체에 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

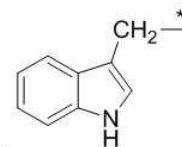
[1312] 151. W가 다음의 구조를 가지는, 구체에 150의 약물 링커 화합물:



[1313]



[1314]

식에서 R^{34} 는 벤질, 메틸, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이거나 또는 의 구조를 가지며, 식에서 별표는 다이펩타이드 골격에 대한 공유 부착 부위를 나타내고; 및

[1315]

R^{35} 는 메틸, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이며; 및

[1316]

파선은 약물 링커 화합물을 나타내는 구조 안으로의 다이펩타이드의 공유 부착점을 나타낸다.

[1317]

152. W가 -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg-, 및 -Trp-Cit-로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 Cit는 시트룰린인, 구체에 **151**의 약물 링커 화합물.

[1318]

153. A 또는 이것의 하위단위가 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ 인, 구체에 **95** 내지 **152** 중 어느 하나의 약물 링커 화합물.

[1319]

154. $-\text{L}^{\text{P}}-$ 또는 이것의 하위단위가 선택적으로 치환된, 아미노알칸다디오산, 다이아미노알칸산, 황-치환된 알칸다디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 다이아미노알칸올, 아미노알칸다이올, 하이드록실 치환된 알칸다디오산, 하이드록실 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 여기서 치환된 황은 환원된 또는 산화된 형태로 있는, 구체에 **153**의 약물 링커 화합물.

[1320]

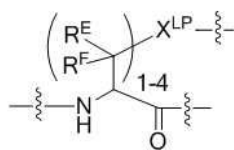
155. $-\text{L}^{\text{P}}-$ 또는 이것의 하위단위가 리신, 아르기닌, 아스파라긴, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파르트산, 티로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이며, 여기서 아미노산은 D- 또는 L-구성형태로 있는, 구체에 **153**의 약물 링커 화합물.

[1321]

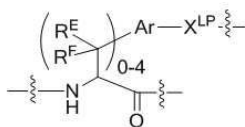
156. L_{P} 또는 이것의 하위단위가 D- 또는 L-입체화학적 구성형태의 리신, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 페니실라민, 세린 또는 트레오닌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체에 **153**의 약물 링커 화합물.

[1322]

157. $-\text{L}^{\text{P}}-$ 또는 이것의 하위단위가 다음의 식 $\text{L}^{\text{P}}-1$ 또는 $\text{L}^{\text{P}}-2$ 의 구조, 또는 이것의 염, 특히 이것의 제약학적으로 허용되는 염을 가지는, 구체에 **153**의 약물 링커 화합물:



(식 $\text{L}^{\text{P}}-1$)



(식 $\text{L}^{\text{P}}-2$),

[1324]

식에서 X^{LP} 는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{LP}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{LP}})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, 및 C_3-C_8 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

[1325]

각각의 R^{LP} 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP} 는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 이것들의 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP} 는 앞서 정의된 것과 같으며;

[1326]

Ar은 선택적으로 치환된, C_6-C_{10} 아릴렌 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이고;

[1327]

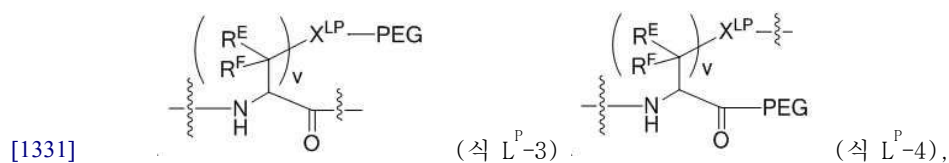
각각의 R^{E} 및 R^{F} 는 $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_6-

C₁₀ 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[1328] 또는 R^E 및 R^F는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₆ 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^E 및 R^F는 앞서 정의된 것과 같으며; 및

[1329] 파선 중 하나는 약물 링커 화합물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2의 공유 부착을 나타낸다.

[1330] 158. -L^P(PEG)-가 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 식 L^P-3 또는 식 L^P-4의 구조를 가지는, 구체예 153의 약물 링커 화합물:



[1332] 식에서

[1333] 첨자 v는 1 내지 4의 범위의 정수이고;

[1334] X^{LP}는 -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})-, 및 C₃-C₈ 헤테로사이클로로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

[1335] 각각의 R^{LP}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두 R^{LP}는 그것들이 부착되는 탄소 원자 및 이것들의 개재하는 원자와 함께 C₅-C₆ 헤테로사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^{LP}는 앞서 정의된 것과 같으며;

[1336] Ar은 선택적으로 치환된, C₆-C₁₀ 아릴렌 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌이고;

[1337] 각각의 R^E 및 R^F는 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킬렌, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌 및 선택적으로 치환된 C₅-C₁₀ 헤테로아릴렌으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[1338] 또는 R^E 및 R^F는 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 스피로 C₃-C₆ 카르보사이클로를 한정하거나, 또는 인접한 탄소 원자로부터의 R^E 및 R^F는 이들 원자 및 임의의 개재하는 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C₅-C₆ 카르보사이클로를 한정하고 임의의 나머지 R^E 및 R^F는 앞서 정의된 것과 같거나, 또는

[1339] -[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-의 측쇄는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄에 의해 제공되고; 및

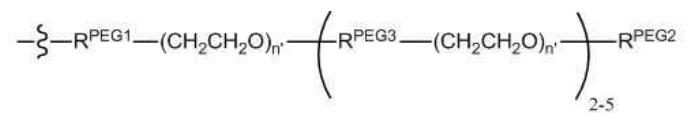
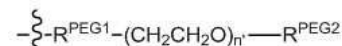
[1340] 파선 중 하나는 약물 링커 화합물을 나타내는 구조 내에서 PEG 단위의 공유 부착 부위를 나타내고 다른 파선은 식 L^P-1 또는 식 L^P-2의 공유 부착을 나타낸다.

[1341] 159. R^E 및 R^F가 -H, 및 -C₁-C₄ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체예 157 또는 158의 약물 링커 화합물.

[1342] 160. X^{LP}가 -O-, -NH-, -S- 및 -C(=O)-로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 구체예 157, 158 또는 159의 약물 링커 화합물.

[1343] 161. PEG가 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 구체예 153 내지 160 중 어느 하나의 약물

링커 화합물:



식에서 파선은 병렬 연결기 단위 (L_P)의 X^{LP} 에 대한 부착 부위를 나타내고;

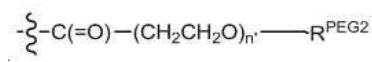
첨자 n' 는 독립적으로 1 내지 72의 범위이며;

R^{PEG1} 은 선택적인 PEG 부착 단위이고;

R^{PEG2} 는 PEG 캡핑 단위이며; 및

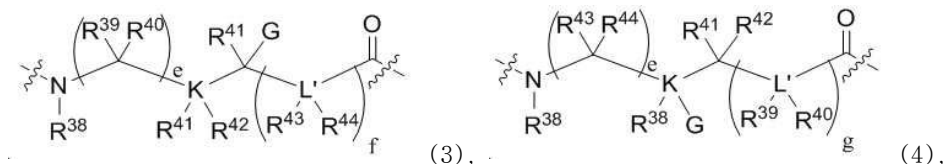
R^{PEG3} 은 PEG 커플링 단위이다.

162. $-X^{LP}\text{---PEG}$ 가 다음의 구조를 가지는, 구체예 157 내지 160 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



식에서 첨자 n' 는 8, 12 또는 24이고 R^{PEG2} 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

163. A 또는 이것의 하위단위가 다음 식 (3) 또는 식 (4)의 구조를 가지는, 구체예 95 내지 152 중 어느 하나의 약물 링커 화합물:



식에서 파선은 조성물 구조 내에서 공유 부착을 나타내고;

K 및 L' 는 독립적으로 C, N, O 또는 S이며, 단 K 또는 L' 가 O 또는 S일 때, K에 대한 R^{41} 및 R^{42} 또는 L' 에 대한 R^{43} 및 R^{44} 는 부재하고, K 또는 L' 가 N일 때, K에 대한 R^{41} , R^{42} 중 하나 또는 L' 에 대한 R^{42} , R^{43} 중 하나는 부재하며, 단 두 인접한 L' 는 N, O, 또는 S로서 독립적으로 선택되지 않고;

첨자 e 및 f는 0 내지 12의 범위인 독립적으로 선택된 정수이며, 첨자 g는 1 내지 12 범위의 정수이고;

G는 수소, 선택적으로 치환된 $C_1\text{--}C_6$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{PR}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{PR}}$ 이며, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호기이거나, 또는

G는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})(\text{R}^{\text{PR}})$ 이고, 여기서 R^{PR} 는 독립적으로 보호기이거나 또는 R^{PR} 는 함께 적합한 보호기를 형성하거나, 또는

G는 $-\text{N}(\text{R}^{45})(\text{R}^{46})$ 이며, 여기서 R^{45} , R^{46} 중 하나는 수소 또는 R^{PR} 이고, 여기서 R^{PR} 는 적합한 보호기이며, 다른 하나는 수소 또는 선택적으로 치환된 $C_1\text{--}C_6$ 알킬이고;

R^{38} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $C_1\text{--}C_6$ 알킬이며;

$R^{39}\text{--}R^{44}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 $C_1\text{--}C_6$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이

루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[1365] R^{39} , R^{40} 은 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께, 또는 R^{41} , R^{42} 은 이 둘이 부착되는 K와 함께 K가 탄소 원자일 때 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하고, $R^{41}-R^{44}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나,

[1366] 또는 R^{43} , R^{44} 은 이 둘이 부착되는 L'와 함께 L'가 탄소 원자일 때 C_3-C_6 카르보사이클로를 한정하며, $R^{39}-R^{42}$ 는 본원에서 정의된 것과 같거나,

[1367] 또는 R^{40} 및 R^{41} , 또는 R^{40} 및 R^{43} , 또는 R^{41} 및 R^{43} 은 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자 및/또는 헤테로원자 사이에 개재하는 원자와 함께 C_5-C_6 카르보사이클로 또는 C_5-C_6 헤테로사이클로를 한정하고, R^{39} , R^{44} 및 $R^{40}-R^{43}$ 의 나머지는 앞서 정의된 것과 같으며,

[1368] 단 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42} 는 부재하고, K가 N일 때, R^{41} , R^{42} 중 하나는 부재하며, L'가 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44} 는 부재하고, L'가 N일 때, R^{43} , R^{44} 중 하나는 부재하거나, 또는

[1369] A, 또는 이것의 하위단위는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-함유 산 잔기이다.

[1370] 164. 식 (3) 또는 식 (4)가 다음 식 (3a) 또는 식 (4a)의 구조를 가지는, 구체예 163의 약물 링커 화합물:



[1372] 식에서 첨자 e 및 f는 독립적으로 0 또는 1이다.

[1373] 165. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1375] 식에서 BU의 염기 작용기는 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고;

[1376] 첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

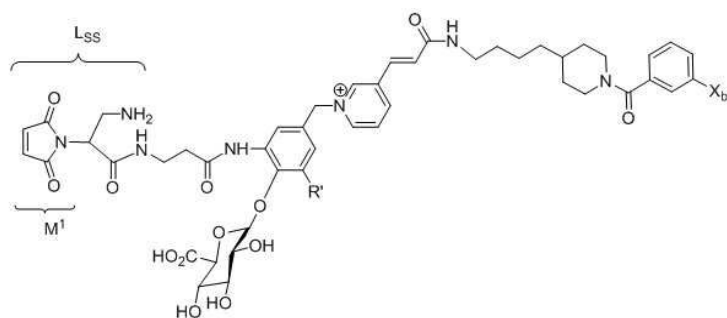
[1377] BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2} 는 수소이거나, 또는

[1378] BU는 C_1-C_6 알킬로서 R^{a2} 및 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 점곡선이 존재하도록 환형 염기 단위를 한정하며; 및

[1379] R' 는 수소 또는 $-NO_2$ 이고; 및

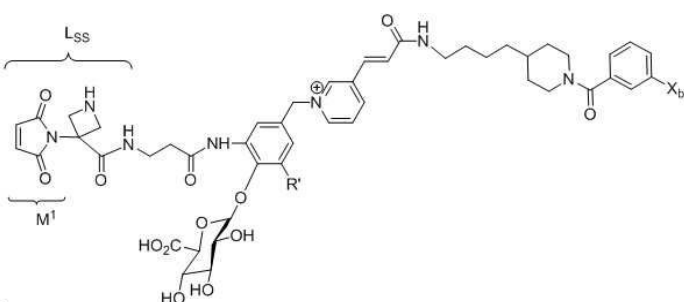
[1380] X^b 는 $-H$, $-OH$ 또는 $-NH_2$ 이다.

[1381] 166. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



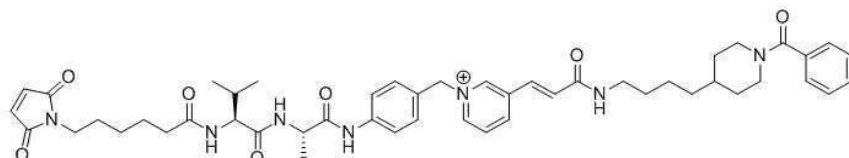
식에서 L_{SS} 의 염기 작용기는 선택적으로 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호된다.

167. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:

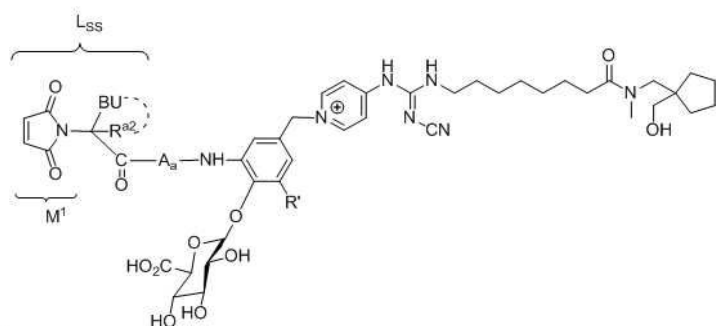


식에서 L_{SS} 의 염기 작용기는 선택적으로 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호된다.

168. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



169. 화합물이 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



식에서 BU의 염기 작용기는 선택적으로 선택적으로 양자화되거나, 또는 이것의 염기 질소 원자는 선택적으로 보호되고;

첨자 a는 1이며 A는 아미노산 잔기이고;

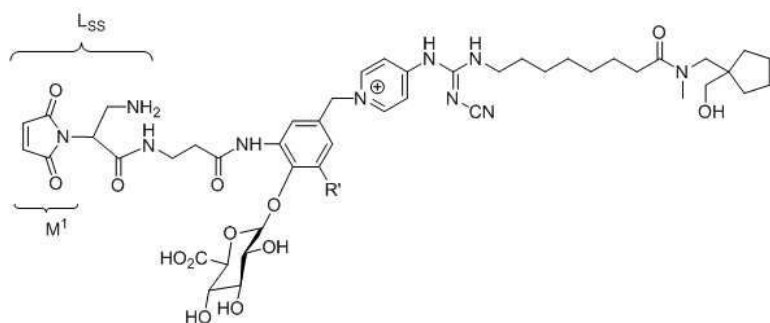
BU는 점곡선이 부재하도록 비환형 염기 단위이고, R^{a2} 는 수소이거나, 또는

[1394] BU는 C₁-C₆ 알킬로서 R^{a2} 및 이 둘이 부착되는 탄소 원자와 함께 점곡선이 존재하도록 환형 염기 단위를 한정하며; 및

[1395] R'는 수소 또는 -NO₂이고; 및

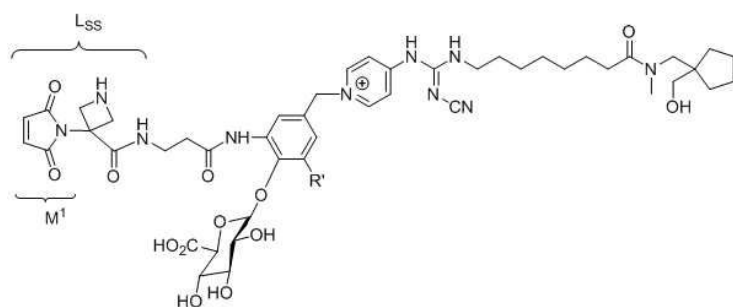
[1396] X^b는 -H, -OH 또는 -NH₂이다.

[1397] 170. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



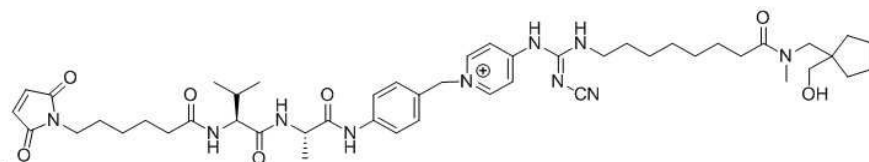
[1398] ,
[1399] 식에서 L_{ss}의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 보호된다.

[1400] 171. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1401] ,
[1402] 식에서 L_{ss}의 염기 질소 원자는 선택적으로 양자화되거나 보호된다.

[1403] 172. 화합물이 염 형태, 특히 제약학적으로 허용되는 염 형태의 다음 구조에 의해 표시되는, 구체예 132의 약물 링커 화합물:



[1404]
[1405] **실시예**

[1406] **일반적 정보.** 모든 상업적으로 이용 가능한 무수 용매들을 추가의 정제 없이 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피를 Biotage Isolera One 플래시 정제 시스템 (Charlotte, NC) 상에서 수행하였다. UPLC-MS를 Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 역상 칼럼이 장착된 Waters Acquity H-Class 초고성능 LC가 인터페이스되어 있는 Waters Xevo G2 ToF 질량 분석기 상에서 수행하였다. 산성 이동상 (0.1% 포름산)은 1.43분에 걸쳐 물 중의 3% 내지 95% 아세토니트릴 구배로 구성되었고 (유량 = 0.7 mL/분) 0.36분에 걸쳐 기준선 상태로 복귀시켰다. 예비용 HPLC를 Waters 2998 PDA 검출기가 구성되어 있는 Waters 2545 용매 전달 시스템 상에서 수행하였다. 생성물을 C12 Phenomenex Synergi 역상 칼럼 (10.0-50 mm 직경 x 250 mm 길이, 4 μm, 80 Å) 상에서 물 중의 0.05% 트라이플루오로아세트산 (용매 A) 및 아세토니트릴 중의 0.05% 트라이플루오로아세트산 (용매 B)으로 용

출하면서 정제하였다. 정제 방법은 일반적으로 5% 용매 B에서 95% 용매 B로 경사가 있는, 용매 A 내지 용매 B의 선형 구배로 구성되었고; 유량은 칼럼 직경에 따라 달랐다. NMR 스펙트럼 데이터를 Vari Mercury 400 MHz 분광계 상에서 수집하였다. 결합 상수 (J)를 헤르츠로 기록한다.

[1407] **NAMPT 효소 제조.** C-말단 6xHis 태그를 함유한 NAMPT를 pET28a 벡터 (Novagen)를 사용하여 대장균에서 발현시켰다. 단백질을 니켈 친화성 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 50 mM Tris, 100 mM NaCl, pH 7로 완충제를 교환하였고 순간 냉동시켰다.

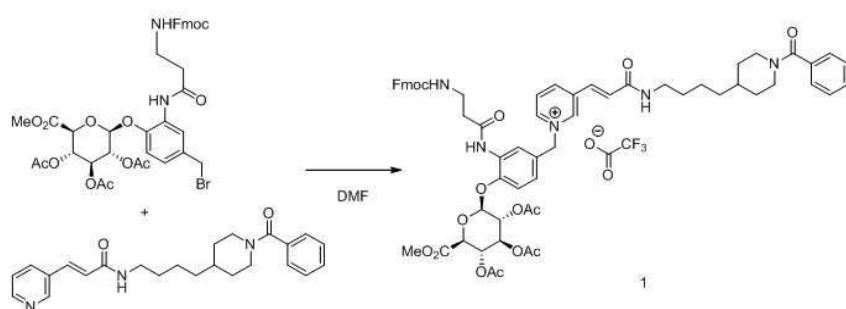
[1408] **형광 편광 검정.** FP 검정에 사용하기 위한 형광 프로브 분자를 (E)-N-(4-(1-(4-(2-하이드록시에톡시)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드의 플루오레세인-5-카르보닐 아지드의 다이아세테이트와의 반응 (Curtius 재배열을 경유함) 후, 이어서 실시예 20에 의해 기술되는 것과 같이 아세테이트 기의 비누화에 의해 제조하였다. 검정은 384-웰 플레이트에서 웰당 30 μ L로 실시하였다. 검정 완충액을 50 mM HEPES, 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 125 μ M ATP, 0.5 mM 베타-메르캅토에탄올, 및 0.005% BSA로 구성하였다. NAMPT를 120 nM로 사용하고 형광 프로브 분자를 30 nM로 사용하였다. 테스트 물품을 ~1000 nM 내지 0.5 nM의 희석 시리즈로서 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 인큐베이션한 후에, 형광 편광을 Envision 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 곡선 맞춤을 4-매개변수 로그(억제제 농도) 대비 반응 모델을 사용하여 GraphPad Prism에서 수행하였다.

[1409] **시험관내 NAD 검정:** 로그-단계 성장으로 배양한 세포를 20% FBS가 보충된 150 μ L RPMI 1640을 함유하고 있는 96-웰 플레이트에 24시간 동안 시딩하였다. 세포 배양 배지 중의 유리 약물 또는 항체-약물 콘주게이트의 연속 희석을 4x 작업 농도에서 제조하였고; 50 μ L의 각 희석을 96-웰 플레이트에 첨가하였다. ADC의 첨가 후에, 세포를 테스트 물품과 함께 2 내지 4일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. NAD 수준을 NAD-GloTM (Promega, Madison, WI)으로 평가하였고 발광을 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. IC₅₀ 값을 본원에서 미처리 대조군과 관련하여 NAD 수준에 50% 감소를 초래한 농도로서 정의한다.

[1410] **시험관내 세포독성 검정:** 로그-단계 성장으로 배양한 세포를 20% FBS가 보충된 150 μ L RPMI 1640을 함유하고 있는 96-웰 플레이트에 24시간 동안 시딩하였다. 세포 배양 배지 중의 유리 약물 또는 항체-약물 콘주게이트의 연속 희석을 4x 작업 농도에서 제조하였고; 50 μ L의 각 희석을 96-웰 플레이트에 첨가하였다. ADC의 첨가 후에, 테스트 물품과 함께 4일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 96시간 후에, 성장 억제제를 CellTiter-GloTM (Promega, Madison, WI)에 의해 평가하였고 발광을 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. IC₅₀ 값을 본원에서 미처리 대조군과 관련하여 세포 성장에 50% 감소를 초래한 농도로서 정의한다.

[1411] **생체내 이종이식 모델.** 모든 실험을 국제 실험동물 인증 협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)에 의해 완전히 인가받은 시설에서 동물실험윤리위원회에 따라 수행하였다. 효능 실험을 L540cy 호지킨 림프종 모델에서 실시하였다. 세포 현탁액으로서의 종양 세포를 면역 손상된 SCID 마우스의 피하에 이식하였다. 종양 이식할 때, 평균 종양 부피가 약 100 mm³에 도달하였을 때 마우스를 무작위로 연구 그룹 (그룹 당 5마리 마우스)으로 배정하였다. ADC 또는 대조군을 복강내 주사를 통해 1회 투여하였다. 시간의 함수로서의 종양 부피를 식 (L x W²)/2를 사용하여 측정하였다. 종양 부피가 750 mm³에 도달했을 때 동물들을 안락사시켰다. 지속적 퇴행을 보이는 마우스를 이식 후 10 내지 12주 후에 종결시켰다.

[1412] **사차화된 NAMPT 약물 링커 화합물의 제조.**

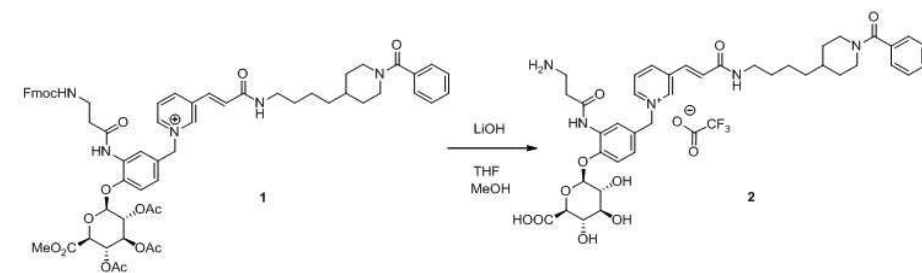


[1413] **실시예 1.** 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-(4-(1-벤조일피

페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (1):

[1415]

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트 (16 mg, 0.02 mmol) 및 NAMPT 억제제 화합물 (E)-N-(4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (7.7 mg, 0.02 mmol)를 무수 DMF (200 μ l)에 용해시키고 55°C에서 4시간 동안 가열하였다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) 15(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정을 따라 제조하였다. NAMPT 억제제 화합물을 계획 1 (R =H)의 과정을 따라 제조하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, DMSO로 희석하고, 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.0 mg, 0.013 mmol, 68%)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.96분; m/z = 953.5 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.37 - 1.18 (m, 5H), 1.13 - 0.93 (m, 2H).



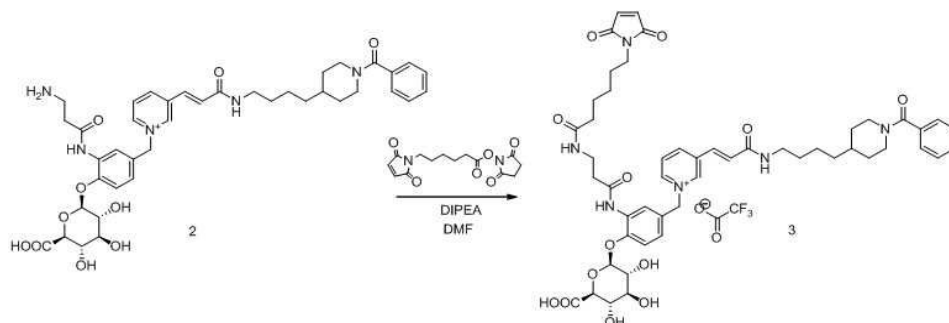
[1416]

[1417]

실시예 2. 1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (2):

[1418]

화합물 1 (5.4 mg, 4.8 μ mol)을 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (400 μ L)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 240 μ L, 48 μ mol)을 첨가하였다. 반응을 얼음 위에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 4시간 후 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.6 mg, 4.7 μ mol, 98%)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.83분; m/z = 760.4 $[M]^+$.

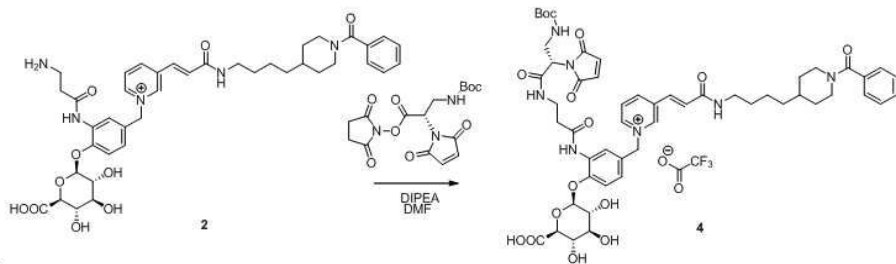


[1419]

[1420]

실시예 3. 3-((E)-3-((4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)핵산아미도)프로판아미도)벤질)피리딘-1-이온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (3):

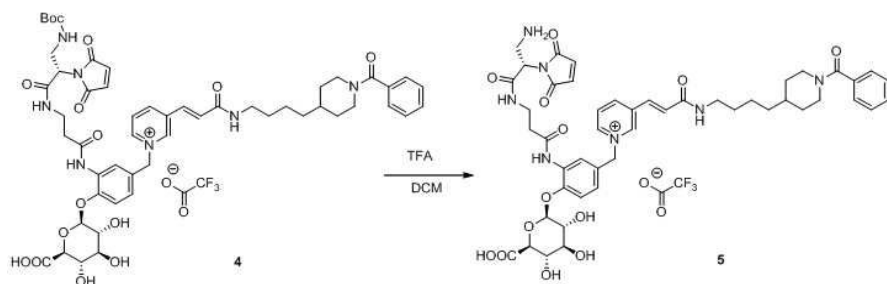
[1421] 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (1.6 mg, 5.2 μ mol)를 DMF (100 μ L)에 용해시켰다. 결과적으로 얻어진 용액을 화합물 **2** (3.6 mg, 4.7 μ mol)에 첨가한 후 DIPEA (2.5 μ L, 14 μ mol)를 첨가하였다. 반응을 격렬하게 혼합한 후, 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 반응을 DMSO로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 mg, 2.8 μ mol, 60%)을 얻어 mc-GlucQ-FK866으로서 언급하였다. LCMS: t_R = 0.96분; m/z = 953.5 $[M]^+$.



[1422]

[1423] **실시예 4.** 3-((E)-3-((4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1-(3-(3-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)피리딘-1-이온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**4**):

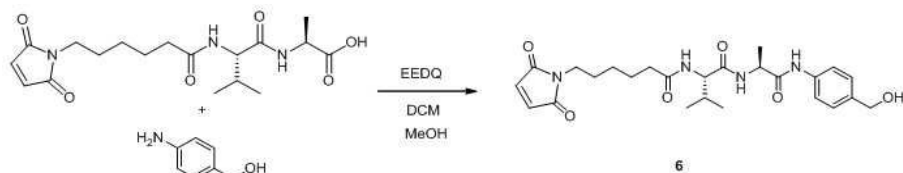
[1424] 화합물 **2** (8.9 mg, 0.009 mmol)를 무수 DMF (500 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (4.7 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판노에이트 (5.2 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응을 HOAc (5 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석한 후 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.9 mg, 0.008 mmol, 86.6%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.47분; m/z = 1026.40 $[M]^+$.



[1425]

[1426] **실시예 5.** 1-(3-(3-((S)-3-아미노-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시-테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**5**):

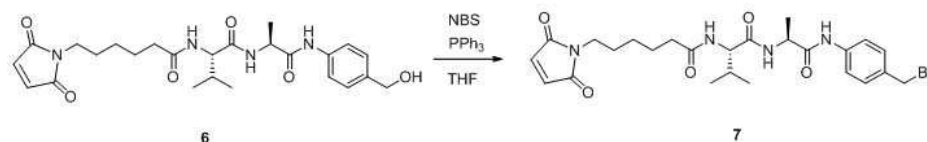
[1427] 화합물 **4** (8.9 mg, 0.008 mmol)를 DCM (300 μ L)에 현탁시키고 TFA를 첨가하였다 (60 μ L). 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후에 균질하게 되었다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 용매를 진공에 의해 제거하고 미정제 생성물을 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었고 MDP-Pr-GlucQ-FK866 (8.9 mg, 0.008 mmol, 98.8%)으로서 언급하였다. LCMS: t_R = 1.16분; m/z = 926.27 $[M]^+$



[1428]

[1429] **실시예 6.** 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-N-((S)-1-(((S)-1-((4-(하이드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)헥산아미드 (**6**):

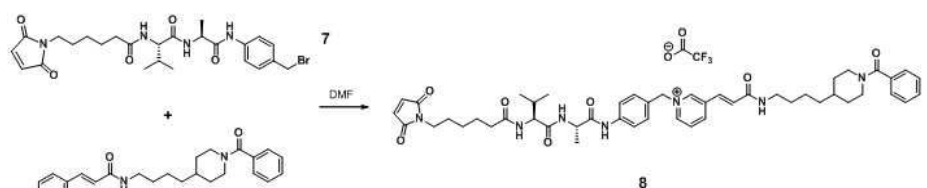
[1430] (6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일)-L-발릴-L-알라닌 (500 mg, 1.31 mmol) 및 (4-아미노페닐)메탄올 (170 mg, 1.38 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 거기에 무수 DCM (5 mL) 및 무수 MeOH (500 μ L)를 넣고 교반하여 고체를 용해시켰다. EEDQ (357 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 진공하에 제거하고 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 3-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (579 mg, 91%)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.95분; m/z = 973.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 + $CDCl_3$) δ 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H).



[1431]

[1432] **실시예 7:** *N*-(*S*)-1-((*S*)-1-((4-(브로모메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미드 (7):

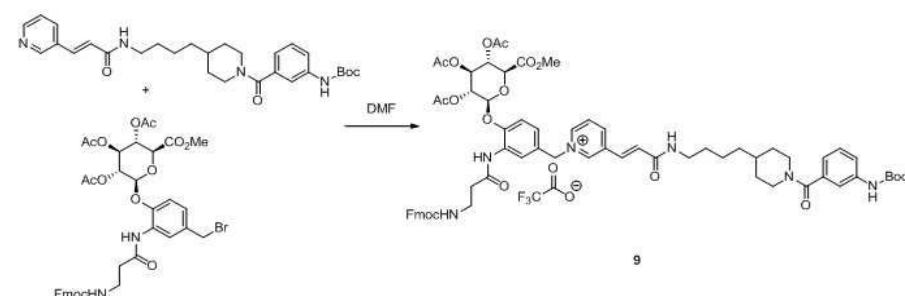
[1433] 화합물 6 (73.3 mg, 0.15 mmol) 및 트라이페닐포스핀 (59.3 mg, 0.23 mmol)을 THF (1.5 mL)에 현탁시키고 간단하게 음파처리하였다. NBS (40.2 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 추가 부분의 트라이페닐포스핀 (59.3 mg, 0.23 mmol) 및 NBS (40.2 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 2-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 화합물 7을 함유한 분획은 또한 오염시키는 트라이페닐포스핀 산화물을 보였고; 이들을 조합하고 농축하여 표제 화합물의 불순한 제제 (63 mg)를 얻었고 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.



[1434]

[1435] **실시예 8.** 3-((*E*)-3-((4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1-(4-((*S*)-2-((*S*)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (8):

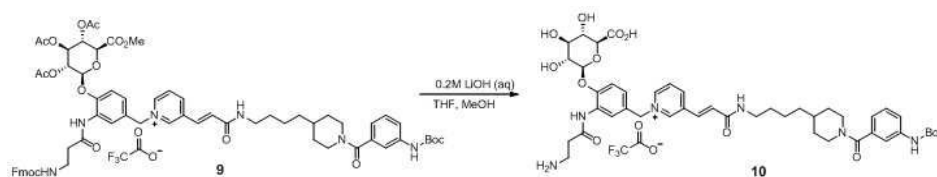
[1436] 화합물 7의 불순한 제제를 DMF 중의 용액으로서 준비하였다 (20 mg/mL). (*E*)-*N*-(4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (5.0 mg, 0.013 mmol)를 무수 DMF (150 μ L)에 용해시키고, 300 μ L의 화합물 7의 용액을 첨가하였다. 반응을 45°C에서 가열하였다. 1시간 후, LCMS는 모든 화합물 7이 소모된 한편 잔류하는 피리딘 구성요소를 검출할 수 있었다. 추가로 20 μ L의 화합물 7 용액을 첨가하였다. 30분 후에, 반응을 실온으로 냉각시킴, DMSO로 희석하고, 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었고 mc-val-ala-PABQ-FK866 (4.9 mg, 0.006 mmol, 45%)으로서 언급하였다. LCMS: t_R = 1.09분; m/z = 860.5 $[M]^+$.



[1437]

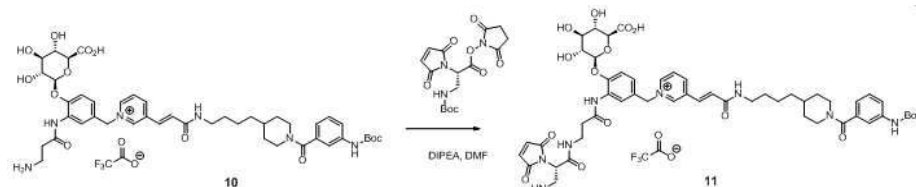
실시예 9. 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트라이아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (9):

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트 (100 mg, 0.123 mmol) 및 tert-부틸 (E)-3-(4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)피페리딘-1-카르보닐)페닐)카바메이트 (52 mg, 0.103 mmol)를 무수 DMF (800 μ L)에 용해시키고 반응을 최대 55°C로 3시간 동안 가열하였다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) 15(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정에 따라 제조하였다. 3시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (106.2 mg, 0.079 mmol, 76.6%)을 얻었다. LCMS: t_R = 2.02분; m/z = 1237.82 [M]⁺.



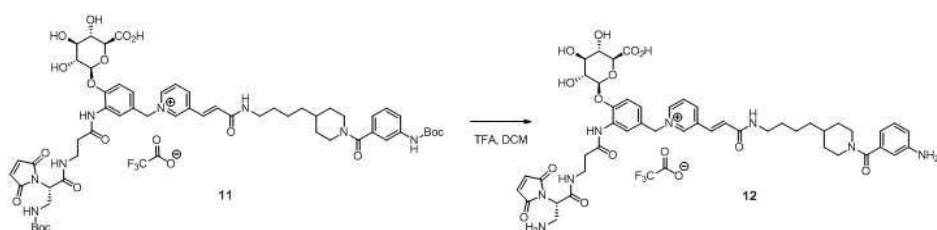
실시예 10. 1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (10):

화합물 9 (45.5 mg, 0.037 mmol)를 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (1.8 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 1.8 mL, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 40분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 4시간 후 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO 및 물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (19.2 mg, 0.022 mmol, 59.7%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.39분; m/z = 875.43 [M]⁺.



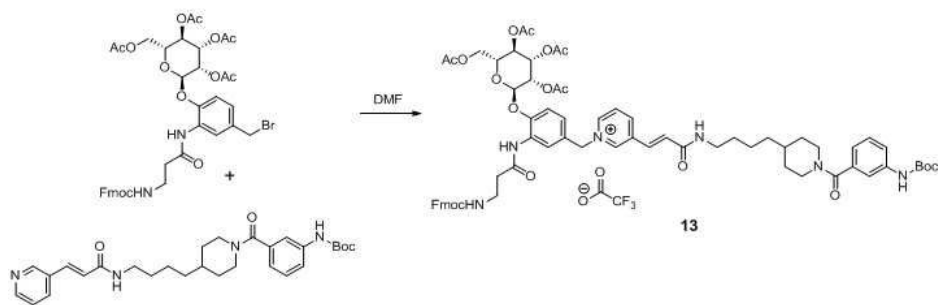
실시예 11. 1-(3-(3-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (11):

화합물 10 (11.2 mg, 0.011 mmol)을 무수 DMF (600 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (5.9 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판노에이트 (8.6 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 30분 후, 반응을 HOAc (5 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.4 mg, 0.009 mmol, 80.5%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.61분; m/z = 1141.66 [M]⁺.



[1447] **실시예 12.** 1-(3-(3-((S)-3-아모니오-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-아모니오 벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**12**):

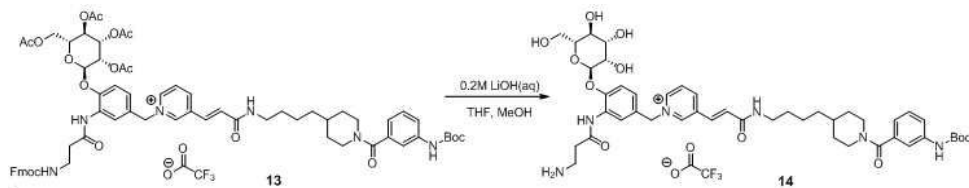
[1448] 화합물 **11** (10.4 mg, 0.008 mmol)을 DCM (240 μ L)에 현탁시키고 TFA (60 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후에 균질하게 변화하였다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 MDP-Pr-GlucQ-6050으로서 언급하는 표제 화합물 (8.7 mg, 0.007 mmol, 81.8%)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.96분; m/z = 941.21 $[M]^+$.



[1449]

[1450] **실시예 13.** 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 (**13**):

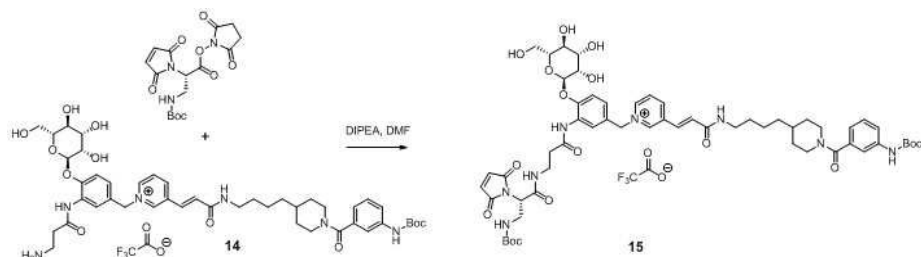
[1451] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트 (109.3 mg, 0.132 mmol) 및 tert-부틸 (E)-3-(4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)피페리딘-1-카르보닐)페닐)카바메이트 (51.6 mg, 0.102 mmol)를 무수 DMF (800 μ L)에 용해시키고 최대 55 $^{\circ}$ C로 2시간 동안 가열하였다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) **15**(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정에 따라 제조하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, DMSO 및 물로 희석하고, 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (108.2 mg, 0.079 mmol, 77.8%)을 얻었다. LCMS: t_R = 2.00분; m/z = 1251.40 $[M]^+$.



[1452]

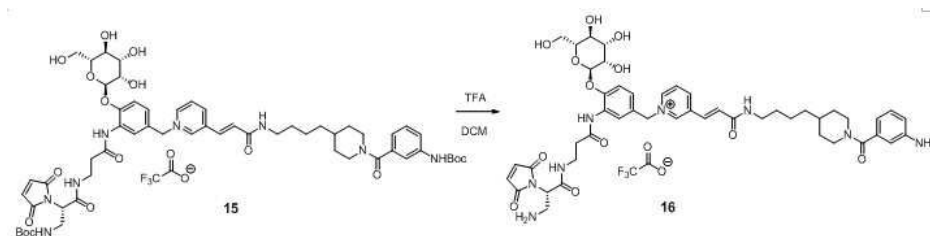
[1453] **실시예 14.** 1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트라이하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**14**):

[1454] 화합물 **13** (50.8 mg, 0.037 mmol)을 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (1.8 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 1.86 mL, 0.372 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 3시간 후, 반응을 아세트산 (20 μ L)으로 산성화한 후, DMSO/물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.6 mg, 0.019 mmol, 50.8 %)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.84분; m/z = 861.39 $[M]^+$.



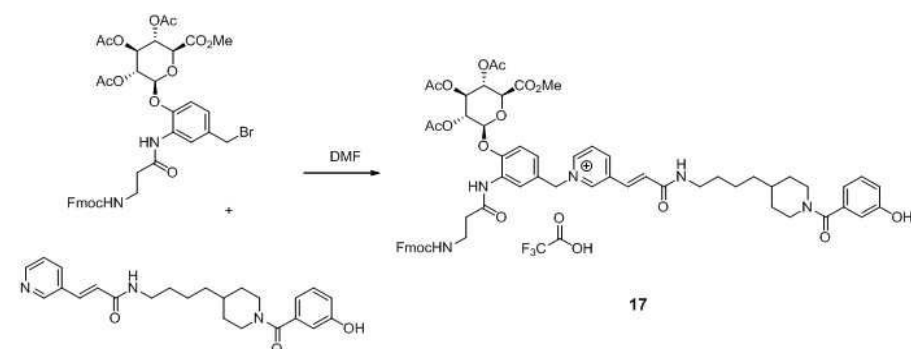
실시예 15: 1-(3-(3-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트라이하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트 (15):

화합물 **14** (10.2 mg, 0.011 mmol)를 무수 DMF (300 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (9.3 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판노에이트 (6.12 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 30분 후에, 반응을 HOAc (10 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.3 mg, 0.008 mmol, 77.5%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.58분; m/z = 1127.79 [M]⁺.



실시예 16. 1-(3-(3-((S)-3-암모니오-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트라이하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-암모니오벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트 (16):

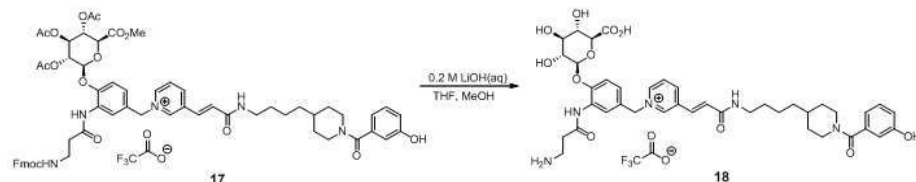
화합물 **15** (10.3 mg, 0.008 mmol)를 DCM (240 μ L)에 현탁시키고 TFA (60 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후에 균질하게 변화하였다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 MDP-Pr-ManQ-6050으로서 언급하는 표제 화합물 (5.4 mg, 0.004 mmol, 51.3%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.45분; m/z = 1027.46 [M]⁺.



실시예 17. 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트라이아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트 (17):

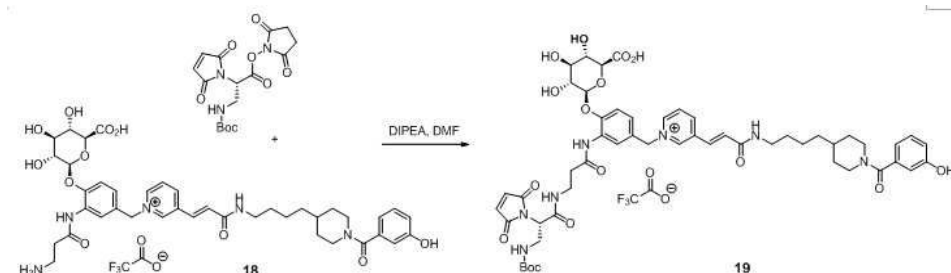
(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페놀

시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트 (46.6 mg, 0.057 mmol) 및 (E)-N-(4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (20.0 mg, 0.048 mmol)를 무수 DMF (600 μ L)에 용해시켰다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) **15**(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 최대 55°C로 10시간 동안 가열하였다. 10시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (60.1 mg, 0.048 mmol, 83.5%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.81분; m/z = 1138.75 $[M]^+$.



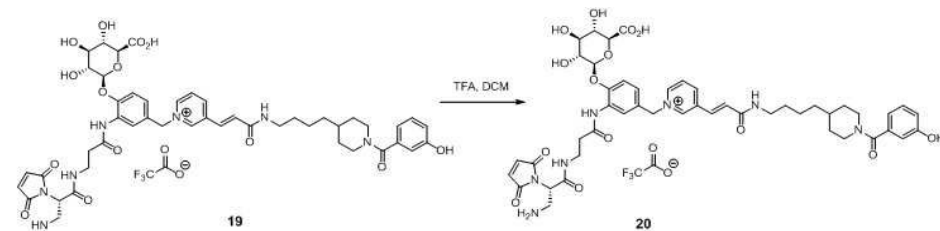
실시예 18. 1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (18):

화합물 17 (60.1 mg, 0.048 mmol)을 THF의 1:1 혼합물 (2.4 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 2.4 mL, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 4시간 후에 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO/물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (25.4 mg, 0.025 mmol, 53%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.06분; m/z = 776.18 $[M]^+$.

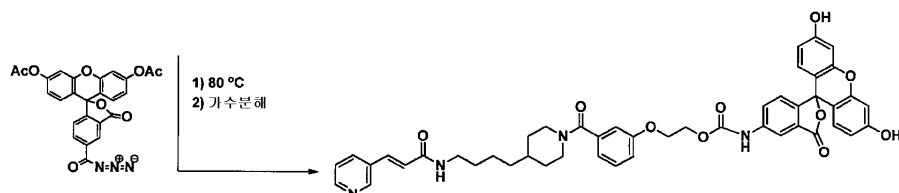
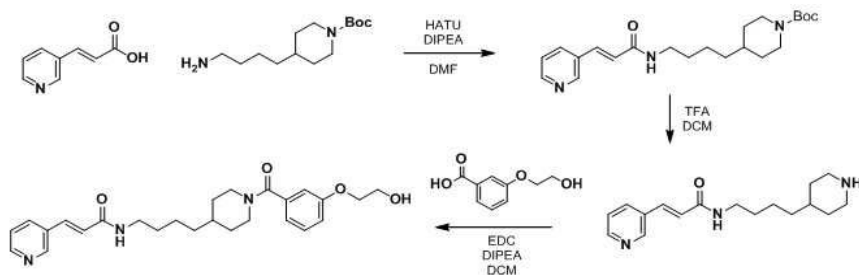


실시예 19. 1-(3-(3-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (19):

화합물 18 (10 mg, 0.01 mmol)을 무수 DMF (400 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (5.2 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판오에이트 (4.6 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응을 HOAc (5 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.3 mg, 0.005 mmol, 54.7%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.34분; m/z = 1142.70 $[M]^+$.



실시예 20. 형광 편광 검정을 위한 NAMPTi 플루오로포어의 제조



단계 1: (2E)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-에노산 (698 mg, 4.68 mmol)을 DMF (24 mL)에 용해시키고 DIPEA (2 mL, 11.7 mmol) 및 HATU (1.80 g, 4.68 mmol)로 처리하였다. 45분 후에, *tert*-부틸 4-(4-아미노부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.90 mmol)를 DMF (8 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 재용해시킨 후 물로 1회, 포화된 NaHCO_3 으로 2회, 및 식염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (E)-4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.16 g, 3.00 mmol, 77%)를 얻었다. LCMS: $t_R = 1.22$ 분; $m/z = 388.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.78 – 8.71 (m, 1H), 8.57 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18 – 3.90 (m, 2H), 3.40 (td, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.76 – 2.55 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 – 1.31 (m, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 1.07 (qd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H).

단계 2: 단계 1로부터의 *tert*-부틸 (E)-4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.06 g, 2.75 mmol)를 다이클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고 TFA (3 mL)로 90분 동안 처리하였다. 반응을 진공에서 농축시키고, 1:1 MeCN:H₂O에 재용해시키고, 다시 (E)-N-(4-(피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드로 2-TFA 염으로서 농축하였다 (1.30 g, 2.69 mmol, 98%). LCMS: $t_R = 0.46$ 분; $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.01 – 8.93 (m, 1H), 8.74 (dd, $J = 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.60 (dtt, $J = 8.2, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 6H), 2.95 (td, m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 6H).

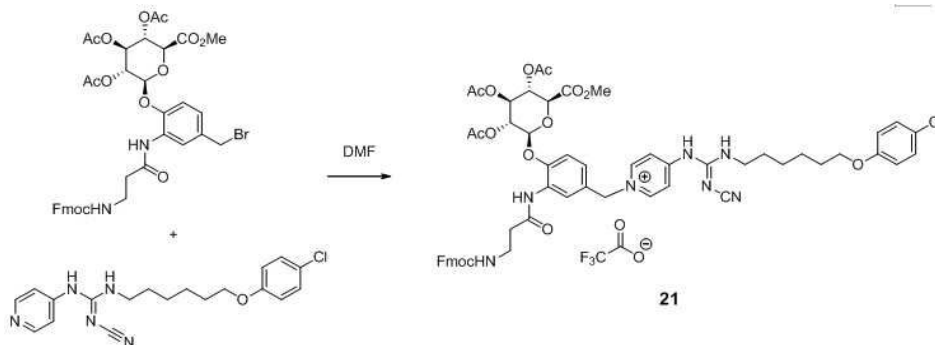
단계 3: (E)-N-(4-(피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 TFA 염 (30 mg, 0.058 mmol) 및 3-(2-하이드록시에톡시)벤조산 (0.058 mmol)이 들어 있는 반응 용기에 DCM 중의 EDC의 0.25 M 용액 (350 μL , 0.087 mmol)을 첨가한 후 DCM (350 μL , 0.087 mmol) 및 DIPEA (51 μL , 0.29 mmol) 중의 DMAP의 0.25 M 용액을 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 EtOAc에 재용해하고 물로 2회, 포화된 NH_4Cl 로 1회, 및 식염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 얻어진 중간체 생성물을 DCM 중의 30% TFA로 30분 동안 처리한 후, 진공에서 농축하였다. 예비용 HPLC에 의한 정제로 (E)-N-(4-(1-(3-(2-하이드록시에톡시)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드를 얻었다. LCMS: $t_R = 0.79$ 분; $m/z = 452.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 4: (E)-N-(4-(1-(3-(2-하이드록시에톡시)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드를 플루오레세인-5-카르보닐 아지드의 다이아세테이트로 Curtius 재배열을 경유하여 농축한 후 아세테이트를 가수분해하였다.

실시예 20: 1-(3-(3-((S)-3-암모니오-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미드

도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-3-((E)-3-((4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (20):

- [1479] 화합물 19 (6.3 mg, 0.0054 mmol)를 DCM (300 μ L)에 현탁하고 TFA를 첨가하였다 (60 μ L). 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후에 균질하게 변화하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 용매를 진공 하에 제거하고 미정제 생성물을 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 MDPr-GlucQ-6048로서 언급하는 표제 화합물 (5.9 mg, 0.0050 mmol, 92.5%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.08분; m/z = 942.28 [M]⁺.



[1480]

- [1481] **실시예 21.** 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-4-((E)-3-(6-(4-클로로페녹시)헥실)-2-시아노구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (21):

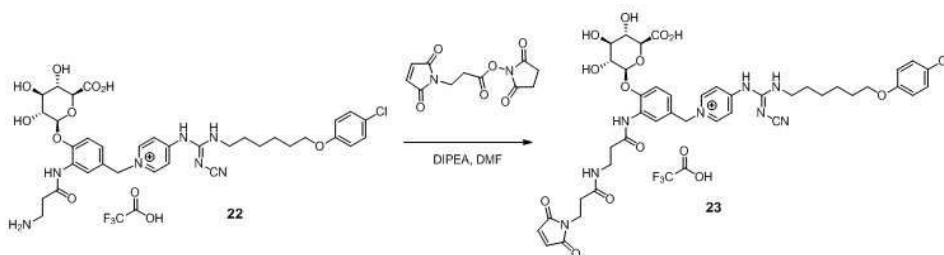
- [1482] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리아세톡시 트리아아세테이트 (48.1 mg, 0.059 mmol) 및 (E)-N-(4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (14.7 mg, 0.040 mmol)를 무수 DMF (500 μ L)에 용해시켰다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) 15(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정을 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 최대 55°C로 2시간 동안 가열하였다. 2시간 후, 반응을 실온으로 냉각하고 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (36.8 mg, 0.033 mmol, 84.4%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.47분; m/z = 1102.66 [M]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 5.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.50 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.69 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.56 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H).

[1483]

- [1484] **실시예 22.** 1-(3-(3-암모니오프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-4-((E)-3-(6-(4-클로로페녹시)헥실)-2-시아노구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (22):

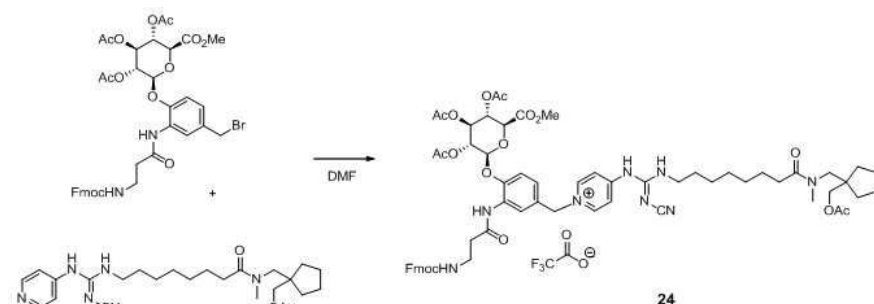
- [1485] 화합물 21 (36.8 mg, 0.03 mmol)을 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (1.6 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 1.51 mL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 4시간 후에 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO/물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정

제하여 표제 화합물 (16.0 mg, 0.017 mmol, 54.6%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.51$ 분; $m/z = 740.48$ $[M]^+$.



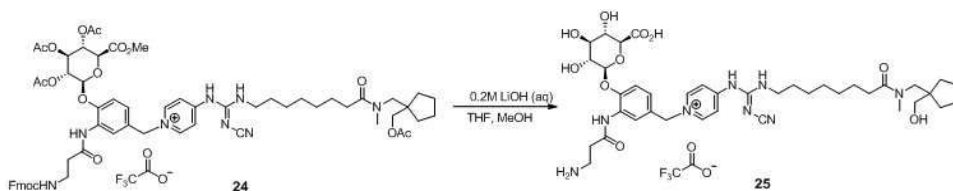
실시예 23. 1-(4-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-(3-(3-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)프로판아미도)-프로판아미도)벤질)-4-((*E*)-3-(6-(4-클로로페녹시)헥실)-2-시아노구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**23**):

화합물 **22** (16.0 mg, 0.017 mmol)를 무수 DMF (400 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (8.6 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)프로피오네이트 (5.7 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 반응을 HOAc (8 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 MDP-*r*-GlucQ-CHS828로서 언급하는 표제 화합물 (9.6 mg, 0.009 mmol, 57.9%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.60$ 분; $m/z = 891.15$ $[M]^+$.



실시예 24. 1-(3-(3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-트라이아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질)-4-((*E*)-3-(8-(((1-(아세톡시메틸)사이클로펜틸)메틸)-(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)-2-시아노구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**24**):

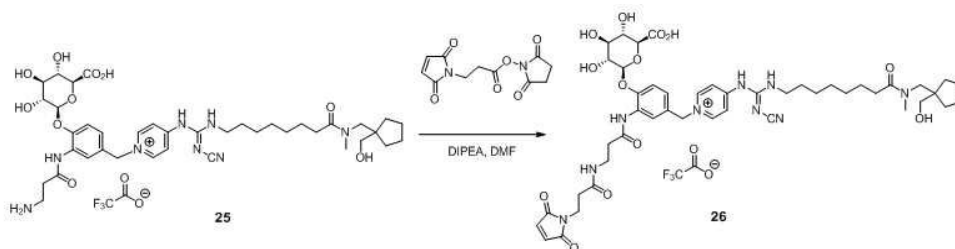
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트 (40 mg, 0.05 mmol) 및 (*E*)-(1-((8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-*N*-메틸옥탄아미도)메틸)사이클로펜틸)메틸 아세테이트 (19.5 mg, 0.041 mmol)를 무수 DMF (800 μ L)에 용해시키고 반응을 최대 55°C로 8시간 동안 가열하였다. 사차화제로서 벤질 브로마이드 투입을 *Mol. Cancer Ther.* (2016) **15**(5): 938-945 (그 내용은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)의 과정을 따라 제조하였다. 8시간 후, 반응을 실온으로 냉각하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (34.9 mg, 0.029 mmol, 70.1%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 2.11$ 분; $m/z = 1201.72$ $[M]^+$.



실시예 25. 1-(3-(3-암모니오프로판아미도)-4-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질)-4-((*E*)-2-시아노-3-(8-(((1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)메틸)-(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (**25**):

화합물 **24** (34.9 mg, 0.027 mmol)를 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (1.4 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시

킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 1.3 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 4시간 후 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO 및 물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.4 mg, 0.020 mmol, 76.0%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.28$ 분; $m/z = 797.43 [M]^+$.



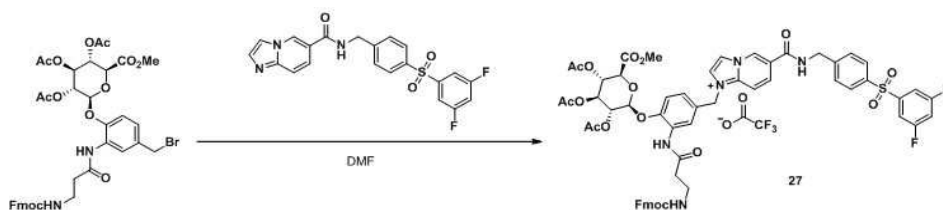
[1495]

[1496]

실시예 26. 1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-(3-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-프로판아미도)벤질)-4-((E)-2-시아노-3-(8-(((1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)메틸)-(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)구아니디노)피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (26):

[1497]

화합물 25 (16.0 mg, 0.016 mmol)를 무수 DMF (500 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (8.2 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도 에이트 (5.4 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 반응을 HOAc (8 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.6 mg, 0.009 mmol, 57.9%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.36$ 분; $m/z = 948.29 [M]^+$.



[1498]

[1499]

실시예 27. 1-(3-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트라이아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-6-((4-((3,5-다이플루오로페닐)설포닐)벤질)카바모일)-이미다조[1,2-a]피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (27):

[1500]

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-프로판아미도)-4-(브로모메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트 (22.8 mg, 0.028 mmol) 및 N-(4-((3,5-다이플루오로페닐)설포닐)벤질)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (10 mg, 0.023 mmol)를 무수 DMF (500 μ L)에 용해시키고 반응을 최대 55°C로 밤새 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (28.1 mg, 0.022 mmol, 78.7%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 2.05$ 분; $m/z = 1158.06 [M]^+$.



[1501]

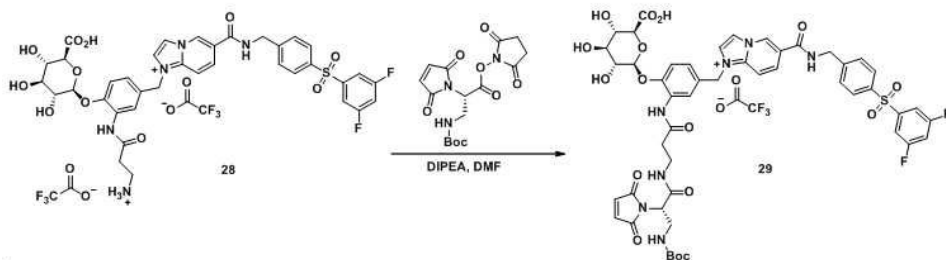
[1502]

실시예 28. 1-(3-(3-암모니오프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-6-((4-((3,5-다이플루오로페닐)설포닐)벤질)카바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (28):

[1503]

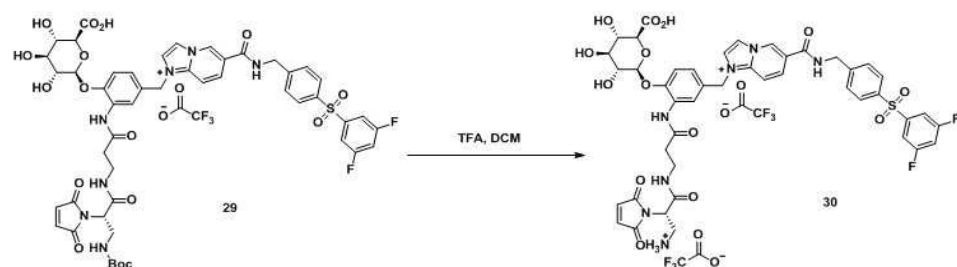
화합물 27 (28.1 mg, 0.022 mmol)을 MeOH와 THF의 1:1 혼합물 (1.2 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음에서 냉각시

킨 후 LiOH 용액 (0.2 M, 1.1 mL, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응을 얼음에서 30분 동안 냉각시킨 후, 실온으로 가온하였다. 3시간 후 반응을 아세트산의 액적으로 산성화한 후, DMSO/물로 희석하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (14.0 mg, 0.014 mmol, 61.9%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.22$ 분; $m/z = 796.17$ [M]⁺.



실시예 29. 1-(3-(3-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-6-(((4-((3,5-다이플루오로페닐)-설포닐)벤질)-카바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (29):

화합물 28 (14 mg, 0.012 mmol)을 무수 DMF (400 μ L)에 용해시킨 후 DIPEA (6.3 μ L)를 첨가하였다. 그런 후 무수 DMF (100 μ L) 중의 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판오에이트 (6.0 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 30분 후에, 반응을 HOAc (6 μ L)로 산성화하고, DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.3 mg, 0.009 mmol, 72.8%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.55$ 분; $m/z = 1062.10$ [M]⁺.

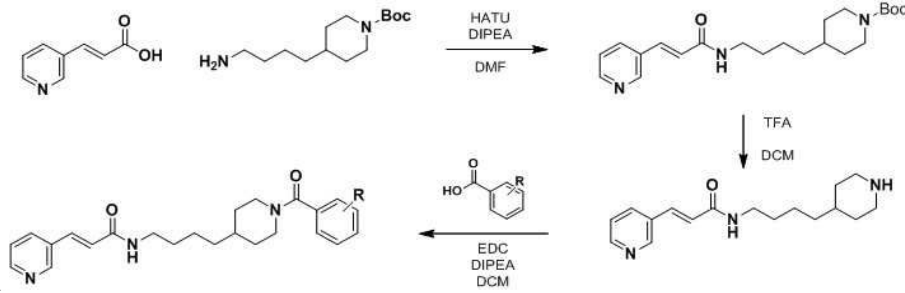


실시예 30. 1-(3-(3-((S)-3-암모니오-2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-6-(((4-((3,5-다이플루오로페닐)설포닐)벤질)-카바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-1-이움 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (30):

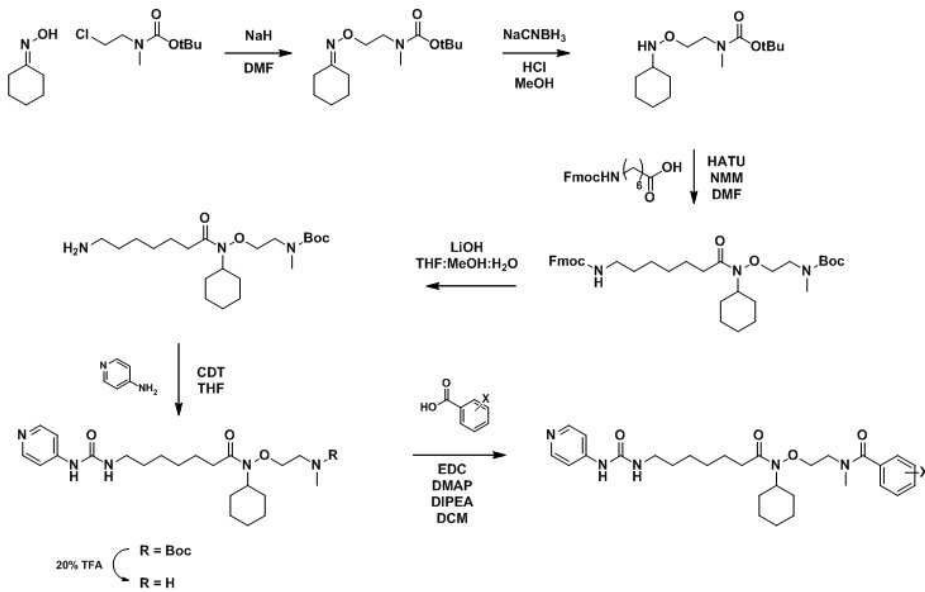
화합물 29 (10.3 mg, 0.009 mmol)를 DCM (240 μ L)에 용해시키고 TFA를 첨가하였다 (60 μ L). 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후에 균질하게 변하였다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 용매를 진공에 의해 제거하고 미정제 생성물을 DMSO/물로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.9 mg, 0.008 mmol, 95%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.24$ 분; $m/z = 962.07$ [M]⁺.

NAMPT 억제제 화합물의 제조

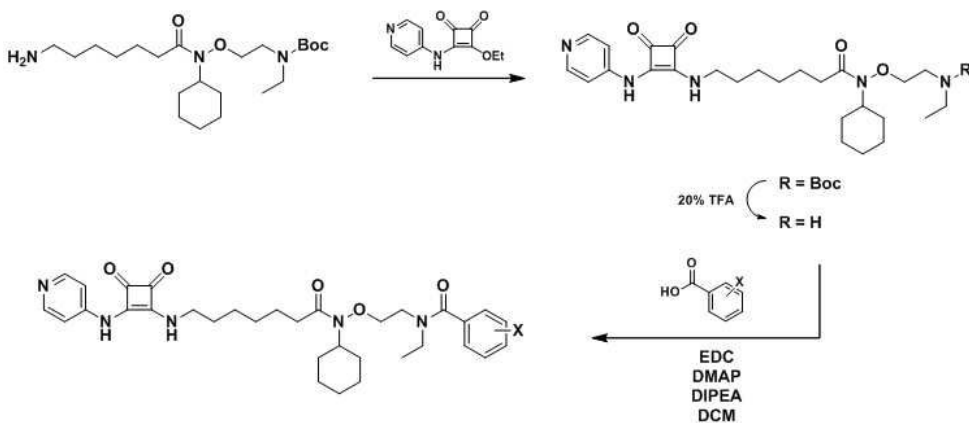
계획 1: H_N-DA가 피리딘-비닐유사 아미드 모이어티이고 NAMPT 꼬리 단위가 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티인 NAMPTi 화합물 유도체의 예시적인 제조.



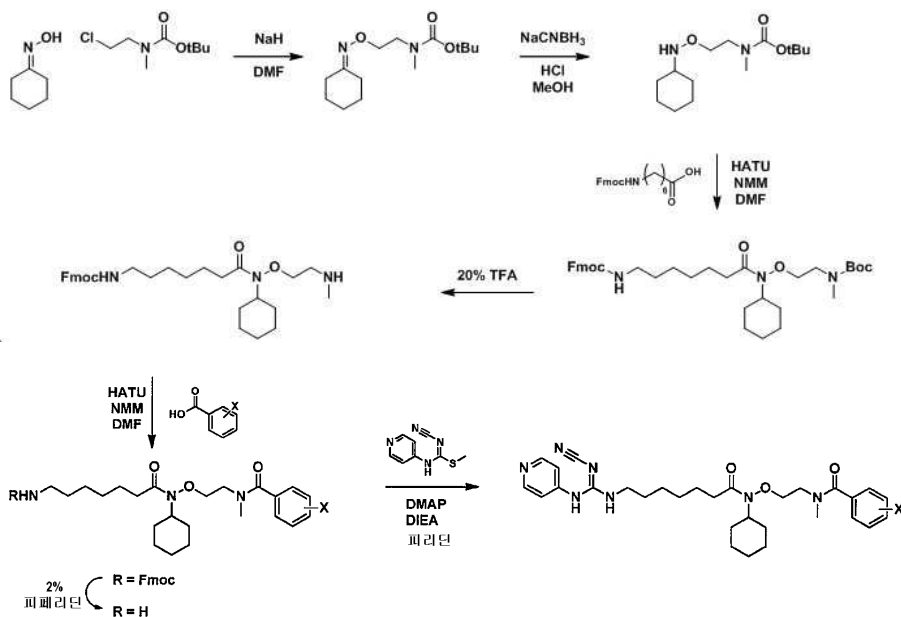
[1513] **계획 2:** H_N-DA가 피리딜-우레아 모이어티이고 NAMPT 꼬리 단위가 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티인 NAMPTi 화합물 유도체의 예시적인 제조.



[1515] **계획 3:** H_N-DA가 피리딜-스퀘어아미드 모이어티이고 NAMPT 꼬리 단위가 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티인 NAMPTi 화합물 유도체의 예시적인 제조.

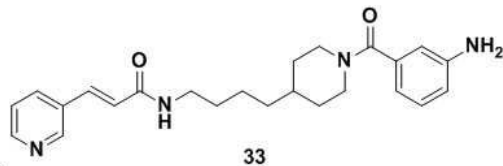


[1517] **계획 4:** H_N-DA가 피리딜-스퀘어아미드 모이어티이고 NAMPT 꼬리 단위가 선택적으로 치환된 벤즈아미드 모이어티인 NAMPTi 화합물 유도체의 대체 예시 제조.



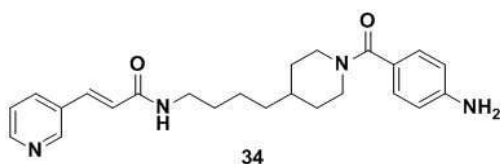
실시예 31: *tert*-부틸 (*E*)-4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (**31**): (2*E*)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-에노산 (698 mg, 4.68 mmol)을 DMF (24 mL)에 용해시키고 DIPEA (2 mL, 11.7 mmol) 및 HATU (1.80 g, 4.68 mmol)로 처리하였다. 5분 후에, *tert*-부틸 4-(4-아미노부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.90 mmol)를 DMF (8 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 재용해시킨 후 물로 1회, 포화된 NaHCO₃으로 2회, 및 식염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.16 g, 3.00 mmol, 77%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.22분; m/z = 388.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.45 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.40 (td, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.31 (m, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (qd, J = 12.5, 4.4 Hz, 2H).

실시예 32. (*E*)-*N*-(4-(피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (**32**): 화합물 **31** (1.06 g, 2.75 mmol)을 다이클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고 TFA (3 mL)로 90분 동안 처리하였다. 반응을 진공에서 농축하고, 1:1 MeCN:H₂O에 재용해시키고, 다시 농축하여 표제 화합물을 2-TFA 염 (1.30 g, 2.69 mmol, 98%)으로서 얻었다. LCMS: t_R = 0.46분; m/z = 288.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.74 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 8.60 (dtt, J = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 6H), 2.95 (td, m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 6H).



실시예 33. (*E*)-*N*-(4-(1-(3-아미노벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (**33**): 화합물 **32** (30 mg, 0.058 mmol) 및 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤조산 (14 mg, 0.058 mmol)이 들어 있는 반응 용기에 DCM (350 μ L, 0.087 mmol) 중의 EDC의 0.25 M 용액을 첨가하고 이어서 DCM (350 μ L, 0.087 mmol) 및 DIPEA (51 μ L, 0.29 mmol) 중의 DMAP의 0.25 M 용액을 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 EtOAc에 용해시키고 물로 2회, 포화된 NH₄Cl로 1회, 및 식염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 얻어진 중간체 생성물을 DCM 중의 30% TFA로 30분 동안 처리한 후, 진공에서 농축하였다. 예비용 HPLC에 의한 정제로 표제 화합물 (22.1 mg, 0.042 mmol, 73%)을 얻

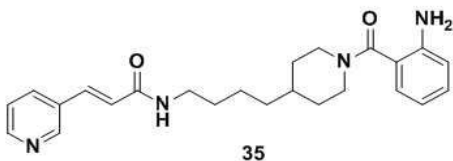
었다. LCMS: $t_R = 0.66$ 분; $m/z = 407.3$ $[M+H]^+$.



[1524]

[1525]

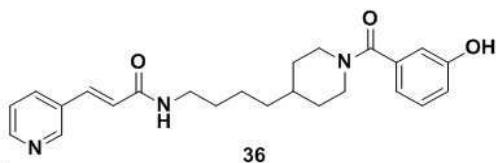
실시예 34. *(E)-N-(4-(1-(4-아미노벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (34)*: 표제 화합물을 4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤조산을 출발 산으로서 사용하여 화합물 32 및 33에 대한 방법에 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.67$ 분; $m/z = 407.3$ $[M+H]^+$.



[1526]

[1527]

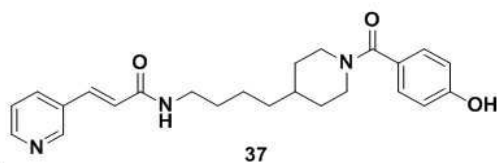
실시예 35. *(E)-N-(4-(1-(2-아미노벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (35)*: 표제 화합물을 2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤조산을 출발 산으로서 사용하여 화합물 32 및 33에 대한 방법에 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.88$ 분; $m/z = 407.3$ $[M+H]^+$.



[1528]

[1529]

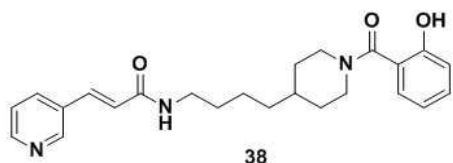
실시예 36. *(E)-N-(4-(1-(3-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (36)*: 화합물 32 (30 mg, 0.058 mmol) 및 3-하이드록시벤조산 (8.0 mg, 0.058 mmol)이 들어 있는 반응 용기에 DCM (350 μ L, 0.087 mmol) 중의 EDC의 0.25 M 용액을 첨가한 후 DCM (350 μ L, 0.087 mmol) 및 DIPEA (51 μ L, 0.29 mmol) 중의 DMAP의 0.25 M 용액을 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반한 후, 진공 농축하였다. 예비용 HPLC에 의한 정제로 표제 화합물 (12.1 mg, 0.023 mmol, 40%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 0.79$ 분; $m/z = 408.3$ $[M+H]^+$.



[1530]

[1531]

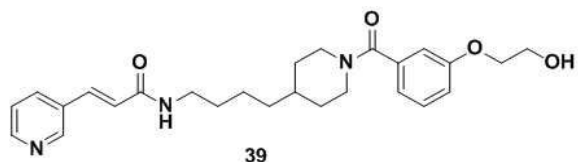
실시예 37. *(E)-N-(4-(1-(4-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (37)*: 표제 화합물을 화합물 36에 대한 방법에 따라 출발 산으로서 4-하이드록시벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.74$ 분; $m/z = 408.3$ $[M+H]^+$.



[1532]

[1533]

실시예 38. *(E)-N-(4-(1-(2-하이드록시벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (38)*: 표제 화합물을 화합물 36에 대한 방법에 따라 출발 산으로서 2-하이드록시벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.18$ 분; $m/z = 408.2$ $[M+H]^+$.

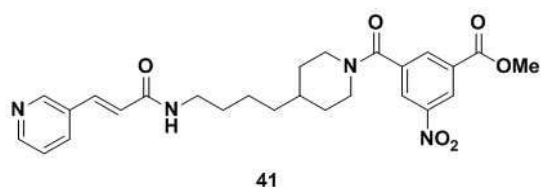


[1534]

[1535] **실시예 39.** (E)-N-(4-(1-(3-(2-하이드록시에톡시)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (39): 표제 화합물을 화합물 36에 대한 방법에 따라 출발 산으로서 3-(2-하이드록시에톡시)벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: t_R = 0.79분; m/z = 452.3 $[M+H]^+$.

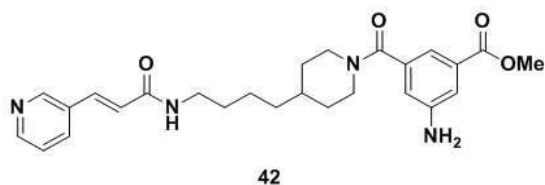
[1536]

[1537] **실시예 40.** (E)-N-(4-(1-(4-(2-하이드록시에톡시)벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드 (40): 표제 화합물을 화합물 36에 대한 방법에 따라 출발 산으로서 4-(2-하이드록시에톡시)벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: t_R = 0.74분; m/z = 452.3 $[M+H]^+$.



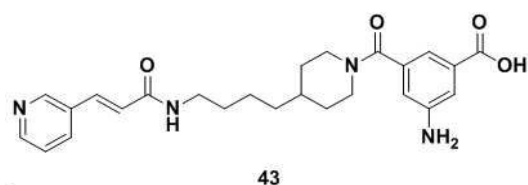
[1538]

[1539] **실시예 41.** 메틸 (E)-3-니트로-5-(4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)-피페리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (41): 표제 화합물을 화합물 32에 대한 방법에 따라 출발 산으로서 3-(메톡시카르보닐)-5-니트로벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: t_R = 1.10분; m/z = 495.4 $[M+H]^+$.



[1540]

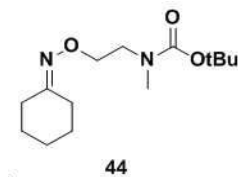
[1541] **실시예 42.** 메틸 (E)-3-아미노-5-(4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)-피페리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (42): 10:1 MeOH:AcOH 중의 41 (35 mg, 0.057 mmol)의 교반된 용액에 Zn 미분 (~40 mg)을 일부씩 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 셀라이트 플리그를 통해 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 DMSO에 재용해하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 0.052 mmol, 91%)을 얻었다. LCMS: t_R = 0.89분; m/z = 465.4 $[M+H]^+$.



[1542]

[1543] **실시예 43.** (E)-3-아미노-5-(4-(4-(3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)부틸)-피페리딘-1-카르보닐)벤조산 (43): 1:1 MeOH:THF (500 μ L) 중의 42 (5.0 mg, 0.011 mmol)의 교반된 용액에 0.2 M 용액의 LiOH (269 μ L, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 1 M HCl로 킨칭하였다. 반응을 진공 농축한 후, DMSO에 재용해하고 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.9 mg, 0.007 mmol, 64%)을 얻었다. LCMS: t_R =

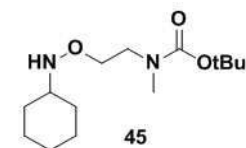
0.75분; $m/z = 451.4$ $[M+H]^+$.



[1544]

[1545]

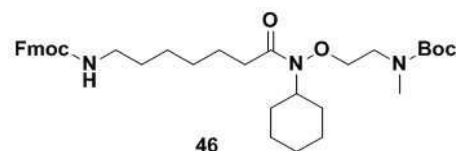
실시예 44. *tert*-부틸 (2-((사이클로헥실리덴아미노)옥시)에틸)(메틸)-카바메이트 (**44**): 사이클로헥사논 옥심 (478 mg, 4.22 mmol)을 8 mL DMF에 취하고 얼음 수조에서 냉각시켰다. NaH (338 mg, 14.08 mmol, 미네랄 오일에 60% 분산됨)를 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 아르곤 하에 교반한 후, 그 지점에서 2 mL DMF 중의 *tert*-부틸 (2-클로로에틸)(메틸)카바메이트 (818 mg, 4.22 mmol)를 첨가하고, 얼음 수조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 3시간 동안 60℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 진공 농축하고, 잔류물을 포화 NH_4Cl 과 에테르 사이에 분배하였다. 수성 추출물을 추가로 에테르로 추출하고, 조합한 유기 추출물을 0.5M NaOH로 1회, 식염수로 1회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (696 mg, 2.57 mmol, 61%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.56$ 분; $m/z = 293.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ : 1.46 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 6H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.40-3.54 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H).



[1546]

[1547]

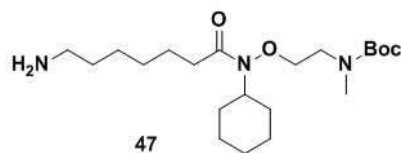
실시예 45. *tert*-부틸 (2-((사이클로헥실아미노)옥시)에틸)(메틸)카바메이트 (**45**): 화합물 **44** (696 mg, 2.57 mmol)를 10 mL MeOH에 취하고 얼음 수조에서 냉각시켰다. 소량의 메틸 오렌지를 첨가한 후, 시아노보로하이드라이드 나트륨 (323 mg, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액에, MeOH 중의 2 M HCl을 색이 분홍색으로 변할 때까지 첨가하였다. 30분 동안 얼음에서 교반한 후, 얼음 수조를 제거하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후, 물에 현탁하고, 그때 혼합물의 pH를 6 N KOH로 9로 조정하고, 동부피의 식염수로 희석하고, CH_2Cl_2 로 4회 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여 화합물 **37** (534 mg, 1.96 mmol, 76%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.56$ 분; $m/z = 293.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ : 1.02-1.33 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.66-2.85 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.30-3.53 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 5.50 (br s, 1H).



[1548]

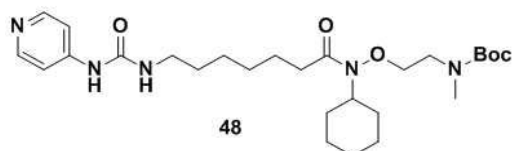
[1549]

실시예 46. *tert*-부틸 (12-((Fmoc-아미노)옥시)도데카노이트-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,11-다이옥소-2,13-다이옥사-4,12-다이아자펜타데칸-15-일)(메틸)카바메이트 (**46**): 5 mL DMF 중의 Fmoc-아미노헵탄산 (720 mg, 1.96 mmol), NMM (0.26 mL, 2.36 mmol), 및 HATU (894 mg, 2.36 mmol)의 용액을 5 mL 을 중의 화합물 **45** (534 mg, 1.96 mmol)에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 진공 농축하고, EtOAc로 희석하고 포화된 NaHCO_3 용액으로 2회 세척하였다. 수성 추출물을 다시 EtOAc로 추출하고, 조합한 유기 추출물을 식염수로 1회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여 표제 화합물 (339 mg, 0.55 mmol, 28%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.82$ 분; $m/z = 621.3$ $[M+H]^+$.



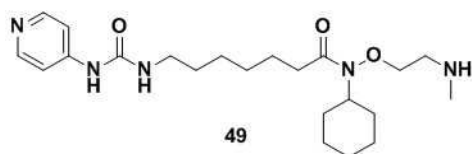
[1550]

[1551] **실시예 47.** *tert*-부틸 (2-((7-아미노-*N*-사이클로헥실헵탄아미도)옥시)에틸)(메틸)카바메이트 (**47**): 화합물 **47**을 화합물 **46**으로부터 화합물 **80**의 탈보호 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_r = 1.06$ 분; $m/z = 400.4$ $[M+H]^+$.



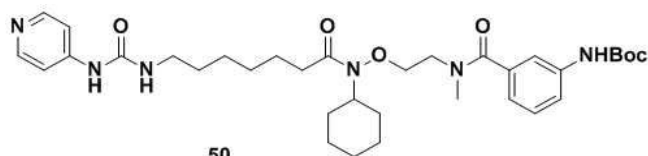
[1552]

[1553] **실시예 48.** *tert*-부틸 (2-((*N*-사이클로헥실-7-(3-(피리딘-4-일)우레이도)-헵탄아미도)옥시)에틸)(메틸)카바메이트 (**48**): 카보닐 다이트라이아졸 (358 mg, 2.18 mmol) 및 4-아미노피리딘 (68.4 mg, 0.73 mmol)을 15 mL THF에서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 1회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 10 mL THF에 현탁시키고 용해도를 위해 DIEA (0.25 mL, 1.45 mmol) 및 2mL DMF가 첨가된 10 mL THF 중의 화합물 **47**에 첨가하였고, 반응을 실온에서 아르곤 하에 2.5시간 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (183 mg, 0.35 mmol, 49%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 1.14$ 분; $m/z = 520.4$ $[M+H]^+$.



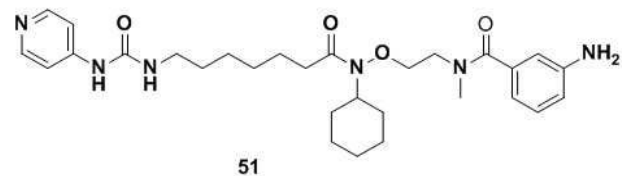
[1554]

[1555] **실시예 49.** *N*-사이클로헥실-*N*-(2-(메틸아미노)에톡시)-7-(3-(피리딘-4-일)우레이도)헵탄아미드 (**49**): 표제 화합물을 화합물 **48**로부터 화합물 **32**의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.73$ 분; $m/z = 420.4$ $[M+H]^+$.



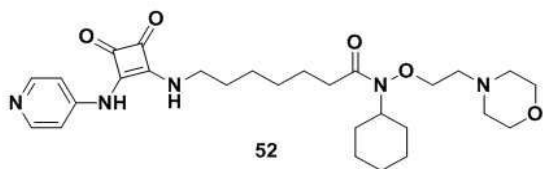
[1556]

[1557] **실시예 50.** *tert*-부틸 (3-((2-((*N*-사이클로헥실-7-(3-(피리딘-4-일)우레이도)-헵탄아미도)옥시)에틸)(메틸)카바모일)페닐)카바메이트 (**50**): 표제 화합물을 화합물 **49**로부터 화합물 **33**의 제조시의 커플링 방법에 따라 산 구성요소로서 3-((*tert*-부톡시카르보닐)-아미노)벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.17$ 분; $m/z = 639.5$ $[M+H]^+$.



[1558]

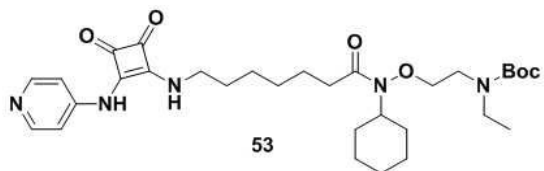
[1559] **실시예 51.** 3-아미노-*N*-(2-((*N*-사이클로헥실-7-(3-(피리딘-4-일)우레이도)-헵탄아미도)옥시)에틸)-*N*-메틸벤즈아미드 (**51**): 표제 화합물을 **50**로부터 화합물 **32**의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.89$ 분; $m/z = 539.4$ $[M+H]^+$.



[1560]

[1561]

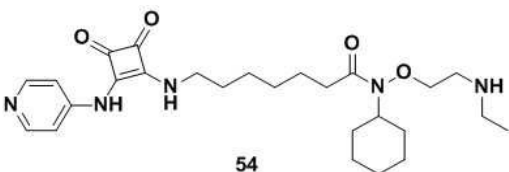
실시예 52. N-사이클로헥실-7-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(2-모르폴리노)헵탄아미드 (52): 표제 화합물을 W02010/23307 A1 (그 과정은 본원에 참조로 구체적으로 포함됨)에 따라 제조하였다.



[1562]

[1563]

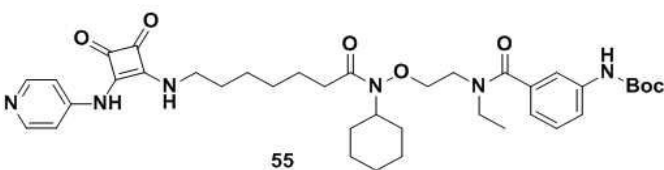
실시예 53. tert-부틸 (2-((N-사이클로헥실-7-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)헵탄아미도)옥시)에틸(에틸)카바메이트 (53): 2 mL MeCN 중의, tert-부틸 (2-((사이클로헥실리텐아미노)옥시)에틸(에틸)-카바메이트로부터 출발하여 화합물 47에 대한 과정에 따라 제조한 tert-부틸 (2-((7-아미노-N-사이클로헥실-헵탄아미도)옥시)에틸(에틸)카바메이트 (78.3 mg, 0.15 mmol)의 TFA 염의 용액에 DIEA (77.5 μ L, 0.45 mmol) 및 3-에톡시-4-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-다이온 (32.4 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고 반응을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (49.2 mg, 0.070 mmol, 47%)을 얻었다. LCMS: t_R = 1.35분; m/z = 586.4 $[M+H]^+$.



[1564]

[1565]

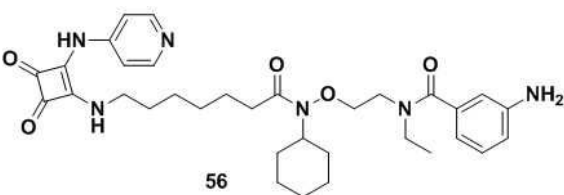
실시예 54. N-사이클로헥실-7-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(2-에틸아미노)헵탄아미드 (54): 표제 화합물을 화합물 53으로부터 화합물 32의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: t_R = 0.81분; m/z = 486.3 $[M+H]^+$.



[1566]

[1567]

실시예 55. tert-부틸 (3-((2-((N-사이클로헥실-7-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)헵탄아미도)옥시)에틸(에틸)카바모일)페닐)-카바메이트 (55): 표제 화합물을 화합물 54로부터 화합물 33의 제조를 위한 커플링 방법에 따라 출발 산으로서 3-((tert-부톡시카르보닐)-아미노)벤조산을 사용하여 제조하였다. LCMS: t_R = 1.36분; m/z = 705.4 $[M+H]^+$.



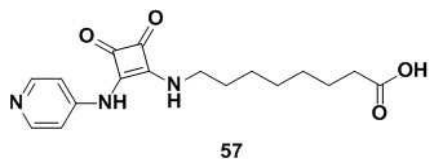
[1568]

[1569]

실시예 56. 3-아미노-N-(2-((N-사이클로헥실-7-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)

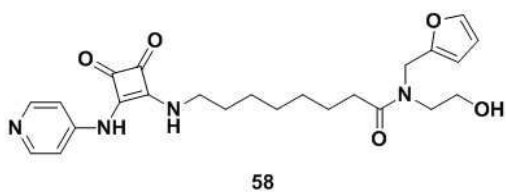
아미노)헵탄아미도)옥시)에틸)-N-에틸벤즈아미드 (56):

[1570] 표제 화합물을 화합물 55로부터 화합물 33을 제공하는 탈보호 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.08$ 분; $m/z = 605.4$ $[M+H]^+$.



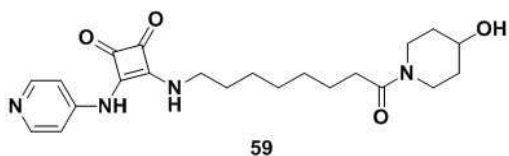
[1571]

[1572] 실시예 57. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)옥탄산 (57): 표제 화합물을 화합물 53의 방법에 의해 출발 아민으로서 8-아미노옥탄산을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.68$ 분; $m/z = 332.2$ $[M+H]^+$.



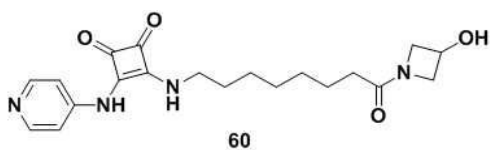
[1573]

[1574] 실시예 58. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)-N-(2-하이드록시에틸)옥탄아미드 (58): 표제 화합물을 화합물 57 및 2-((푸란-2-일메틸)아미노)에탄-1-올로부터 화합물 31의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.82$ 분; $m/z = 455.3$ $[M+H]^+$.



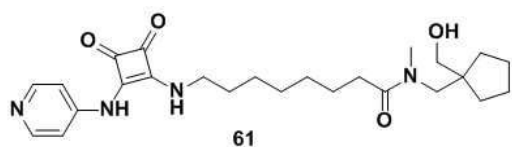
[1575]

[1576] 실시예 59. 3-((8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-다이온)아미노)-8-옥소옥틸)아미노)-4-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-다이온 (59): 표제 화합물을 화합물 57 및 피페리딘-4-올로부터 화합물 32의 제조에서의 커플링 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.68$ 분; $m/z = 415.3$ $[M+H]^+$.



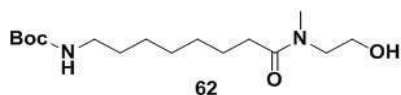
[1577]

[1578] 실시예 60. 3-((8-((3-하이드록시아제티딘-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-4-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-다이온 (60): 표제 화합물을 화합물 57 및 아제티딘-3-올로부터 화합물 33의 제조에서의 커플링 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.65$ 분; $m/z = 387.2$ $[M+H]^+$.



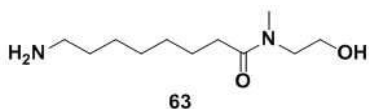
[1579]

[1580] 실시예 61. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-((1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)메틸)-N-메틸옥탄아미드 (61): 표제 화합물을 화합물 47 및 (1-((메틸아미노)-메틸)사이클로펜틸)메탄올로부터 화합물 31의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.98$ 분; $m/z = 457.3$ $[M+H]^+$.

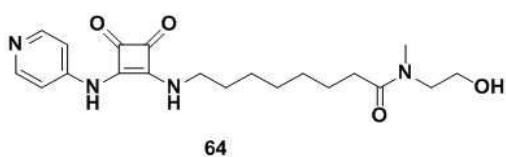


실시예 62. *tert*-부틸 (8-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)-카바메이트 (62):

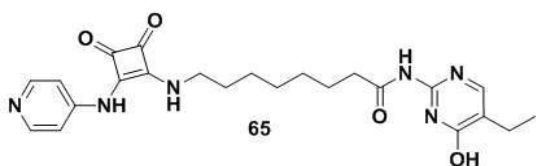
표제 화합물을 8-((*tert*-부톡시카르보닐)-아미노)옥탄산 및 2-(메틸아미노)에탄-1-올로부터 화합물 33의 제조에
서의 커플링 방법에 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.13$ 분; $m/z = 339.3$ $[M+Na]^+$.



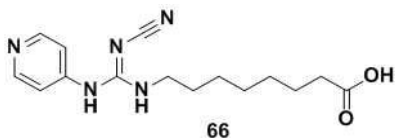
실시예 63. 8-아미노-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸옥탄아미드 (63): 표제 화합물을 화합물 62로부터 화합물 33
을 제공하는 탈보호 방법에 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.44$ 분; $m/z = 217.3$ $[M+H]^+$.



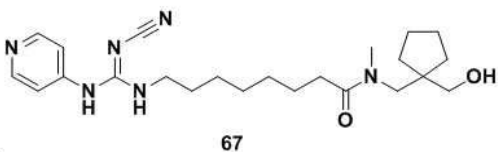
실시예 64. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-
N-메틸옥탄아미드 (64): 표제 화합물을 화합물 63으로부터 화합물 53의 제조를 위한 축합 방법을 따라 제조하였
다. LCMS: $t_R = 0.70$ 분; $m/z = 389.4$ $[M+H]^+$.



실시예 65. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(5-에틸-4-하이드록시피
리미딘-2-일)옥탄아미드 (65): 표제 화합물을 화합물 31의 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 57을 사용하여 제
조하였다. LCMS: $t_R = 0.79$ 분; $m/z = 453.26$ $[M+H]^+$.

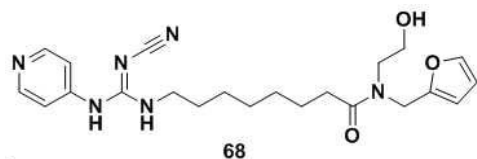


실시예 66. (*E*)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)옥탄산 (66): 17 mL 피리딘 중의 (*Z*)-N'-시아노-N-(피
리딘-4-일)메틸설파닐메탄이미드아미드 (695 mg, 3.62 mmol), 8-아미노옥탄산 (576 mg, 3.62 mmol), DMAP (486
mg, 3.98 mmol), 및 DIEA (1.90 mL, 10.85 mmol)의 용액을 70°C에서 아르곤 하에 밤새 가열하고, 진공에서 농
축하고, 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (668 mg, 2.20 mmol, 61%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 0.63$ 분;
 $m/z = 304.2$ $[M+H]^+$.

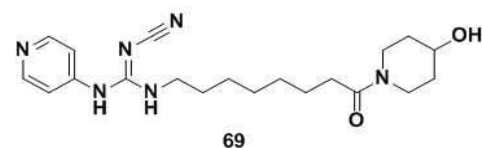


실시예 67. (*E*)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-((1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)메틸)-N-메틸옥

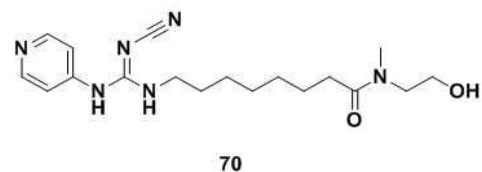
탄아미드 (67): 표제 화합물을 화합물 66 및 (1-((메틸아미노)-메틸)사이클로펜틸)메탄올로부터 화합물 31의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.92$ 분; $m/z = 429.3$ $[M+H]^+$.



실시예 68. (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-(푸란-2-일메틸)-N-(2-하이드록시에틸)옥탄아미드 (68): 표제 화합물을 화합물 66 및 2-((푸란-2-일메틸)아미노)에탄-1-올로부터 화합물 31의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.79$ 분; $m/z = 427.3$ $[M+H]^+$.

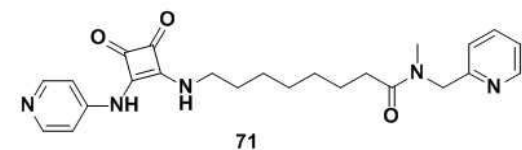


실시예 69. (E)-2-시아노-1-(8-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-8-옥소옥틸)-3-(피리딘-4-일)구아니딘 (69): 표제 화합물을 화합물 66 및 피페리딘-4-올로부터 화합물 31의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.95$ 분; $m/z = 387.3$ $[M+H]^+$.

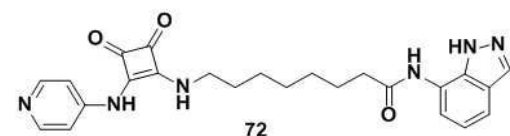


실시예 70. (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸옥탄아미드 (70):

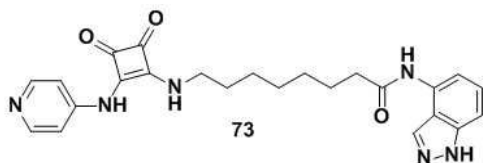
표제 화합물을 화합물 63 및 (Z)-N'-시아노-N-(피리딘-4-일)메틸설파닐메탄이미드아미드로부터 화합물 66의 방법에 의해 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.66$ 분; $m/z = 361.4$ $[M+H]^+$.



실시예 71. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-메틸-N-(피리딘-2-일메틸)옥탄아미드 (71): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 57을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.63$ 분; $m/z = 436.28$ $[M+H]^+$.



실시예 72. 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(1H-인다졸-7-일)옥탄아미드 (72): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 57을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.80$ 분; $m/z = 447.26$ $[M+H]^+$.



[1605]

[1606] **실시예 73.** 8-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)-N-(1H-인다졸-4-일)옥탄아미드 (73): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 57을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.76$ 분; $m/z = 447.26$ $[M+H]^+$.

[1607]

[1608] **실시예 74.** (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-(1H-인다졸-7-일)옥탄아미드 (74): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 66을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.82$ 분; $m/z = 419.26$ $[M+H]^+$.

[1609]

[1610] **실시예 75.** (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-메틸-N-(피리딘-2-일메틸)옥탄아미드 (75): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 66을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.65$ 분; $m/z = 408.29$ $[M+H]^+$.

[1611]

[1612] **실시예 76.** (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-(1H-인다졸-4-일)옥탄아미드 (76): 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 66을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.77$ 분; $m/z = 419.26$ $[M+H]^+$.

[1613]

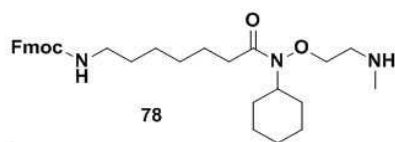
실시예 77. (E)-8-(2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니디노)-N-(5-에틸-4-하이드록시피리미딘-2-일)옥탄아미드 (77):

[1614]

[1615] 표제 화합물을 화합물 31의 커플링 방법을 따라 출발 산으로서 화합물 66을 사용하여 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.75$ 분; $m/z = 425.27$ $[M+H]^+$

[1616]

실시예 78. (9H-플루오렌-9-일)메틸 (7-(사이클로헥실(2-(메틸아미노)-에톡시)아미노)-7-옥소헵틸)카바메이트 (78):

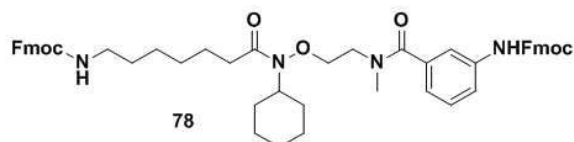


[1617]

[1618] 표제 화합물을 화합물 46으로부터 화합물 32의 탈보호 방법에 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.18$ 분; $m/z = 522.30$ $[M+H]^+$.

[1619]

실시예 79. (9H-플루오렌-9-일)메틸 7-((2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-N-메틸벤즈아미도)에톡시)(사이클로헥실)아미노)-7-옥소헵틸 카바메이트 (79):

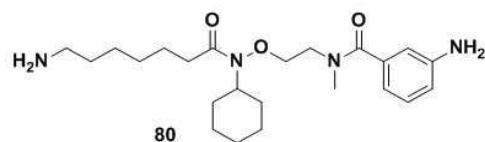


[1620]

[1621] 표제 화합물을 화합물 78로부터 화합물 31의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.82$ 분; $m/z = 864.41$ $[M+H]^+$.

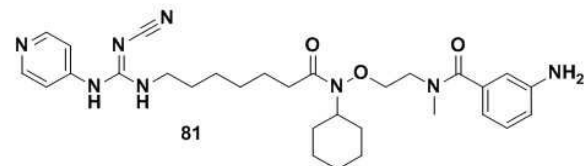
[1622]

실시예 80. 3-아미노-N-(2-((7-아미노-N-사이클로헥실헵탄아미도)옥시)에틸)-N-메틸벤즈아미드 (80):



[1623]

[1624] 화합물 79 (42.0 mg, 0.049 mmol)를 DMF 중의 1 mL 2% 피페리딘에 취하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 예비용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (27.9 mg, 0.043 mmol, 88%)을 얻었다. LCMS: $t_R = 0.77$ 분; $m/z = 419.27$ $[M+H]^+$.

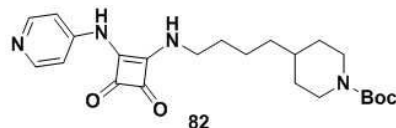


[1625]

[1626] **실시예 81.** (E)-3-아미노-N-(1-시아노-11-사이클로헥실-10-옥소-2-(피리딘-4-일아미노)-12-옥사-1,3,11-트라이아자테트라데크-1-엔-14-일)-N-메틸벤즈아미드 (81): 표제 화합물을 화합물 80으로부터 화합물 66의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.86$ 분; $m/z = 563.30$ $[M+H]^+$.

[1627]

실시예 82. tert-부틸 4-(4-((3,4-다이옥소-2-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-1-엔-1-일)아미노)부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (82):



[1628]

[1629] 표제 화합물을 tert-부틸 4-(4-아미노부틸)피페리딘-1-카르복실레이트 및 3-에톡시-4-(피리딘-4-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-다이온으로부터 화합물 53의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.00$ 분; $m/z = 429.17$ $[M+H]^+$.



[1632]



[1634]



[1636]



[1638]

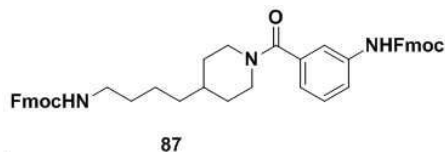
[1639]



– 246 –

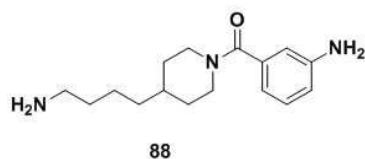
379.18 [M+H]⁺.

[1641] 실시예 87. (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-(4-(4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)부틸)피페리딘-1-카르보닐)페닐)카바메이트 (87)



[1642]

[1643] 표제 화합물을 화합물 86 및 3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)벤조산으로부터 화합물 31의 축합 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.91$ 분; $m/z = 720.49$ [M+H]⁺.

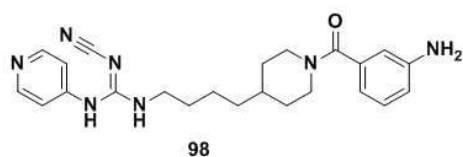


[1644]

[1645] 실시예 88. (4-(4-아미노부틸)피페리딘-1-일)(3-아미노페닐)메탄 (97): 표제 화합물을 화합물 80의 탈보호 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 0.76$ 분; $m/z = 276.24$ [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.05-1.27 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1646]

실시예 89. (Z)-1-(4-(1-(3-아미노벤조일)피페리딘-4-일)부틸)-2-시아노-3-(피리딘-4-일)구아니딘 (98):



[1647]

[1648] 표제 화합물을 화합물 88 및 (Z)-N'-시아노-N-(피리딘-4-일)메틸설파닐메탄이미드아미드로부터 화합물 66의 방법을 따라 제조하였다. LCMS: $t_R = 1.02$ 분; $m/z = 420.42$ [M+H]⁺.

[1649]

실시예 89. NAMPTi 화합물의 결합 및 세포독성. 리간드 약물 콘쥬게이트의 사차화된 NAMPT 약물 단위에 상응하는 또는 그것으로서 포함된 NAMPTi 화합물을, 일반적 방법 단락에서 기술된 것과 같이, 효소적으로 경합성인 NAMPT 동종다imer에 대한 결합에 대하여 형광 편광 검정을 사용하여 평가하고, 세포독성에 대하여 CellTiter-GloTM 검정을 사용하여 평가하였다. 이들 검정의 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

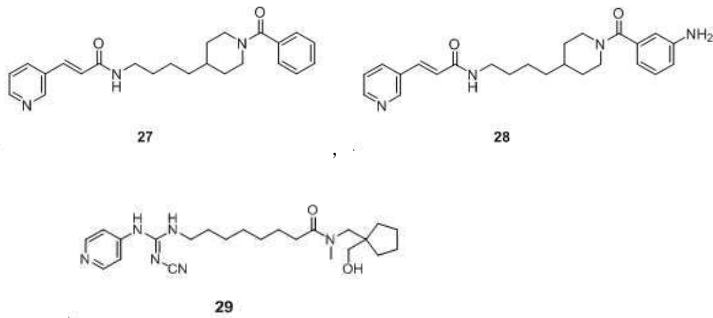
[1650]

정제된 NAMPT에 대한 결합에 대한 형광 편광 (FP) 검정, 및 세포독성 (CellTiter-Glo) 검정에서 방출된 NAMPTi 화합물에 대한 IC₅₀ 값 (nM)

링커 ID	NAMPTi ID	FP 검정 (IC ₅₀ , nM)	CellTiter-Glo 검정 (IC ₅₀ , nM)			
			Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2
3, 5, 또는 8	27	37	9.5	7.3	1.75	5.5
12	28	47		8.5	1.0	8.0
26	29	36		0.78	0.71	1.08

[1651]

Karpas 299 (비호지킨 림프종), L540cy (호지킨 림프종), Ramos (버킷 림프종), HepG2 (간세포 암종), Hep3B (간세포 암종). 표 1의 NAMPTi 화합물은 다음의 구조를 가진다:



실시예 90. 사차화된 NAMPT 콘쥬게이트의 제조:

사차화된 NAMPT 약물 단위를 가지는 항체 약물 콘쥬게이트를 말레이미드-함유 약물-링커에 의해 알킬화에 민감한 전체적으로 환원된 사슬간 다이설파이드 결합 시스테인/항체를 접촉시킴으로써 제조하였다. 피리디늄 링커 전략을 사용하는 대표적인 콘쥬게이트를 키메릭 항-Ag1, 키메릭 AC10 (항-CD30), 및 인간화된 항-Ag3)에 대해 제조하였다. Ag1은 보편적으로 나타나는 항원이고 암세포에 의해 쉽게 내부화되며, Ag2는 미국 특허 제257,706 호에 기술된 것과 같이, cAC10으로, CD30+ 암세포를 인식하고, Ag3은 간암종 세포에 의해 우선적으로 나타나는 항원이다. 모든 ADC를 8-약물/항체에서 로딩하였고 크기-축출 크로마토그래피에 의해 모노머였다.

실시예 91. 사차화된 NAMPT 콘쥬게이트의 시험관내 생물학적 활성:

표 2 (하기)의 항체 약물 콘쥬게이트 (ADC)를 콘쥬게이트의 항체 리간드 단위에 의해 선택적으로 결합할 수 있는 항원을 나타내는 다양한 암세포주에 대한 세포독성에 대해 및 NAD를 고갈시키는 능력에 대해 NAD-Glo 검정을 사용하여 테스트하였다.

표 2

사차화된 NAMPT 약물 단위를 가지는 항체-약물 콘쥬게이트의 세포독성

ADC ID	NAD 고갈 검정 (IC ₅₀ , ng/mL)					
	Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2	Hep3B	JHH-7
Ag1-3		7.0	4.4	11		
Ag2-3	28	78				
Ag2-5	5	30				
Ag2-12	5	11				
Ag2-26	9	19				
Ag3-3					12	34
Ag3-12					11	36

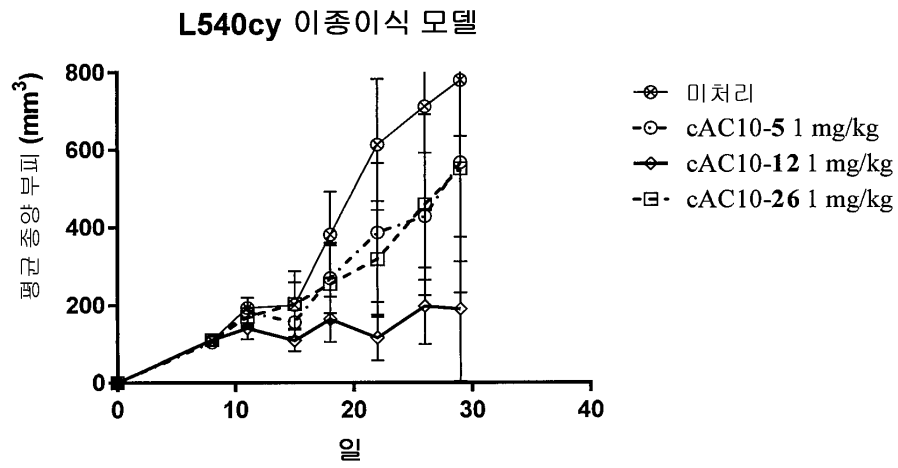
콘쥬게이트 표적화 Ag1은 테스트된 모든 세포주에 대해 강력한 활성을 나타냈다 (표 2). cAC10 콘쥬게이트는 CD30⁺ L540cy 세포에 대해 고도로 활성을 나타낸 한편, Ag3 콘쥬게이트는 Ag3⁺ Hep3B 및 JHH-7 세포에 대해 활성이었다. cAC10 ADC에 대한 활성은 그렇지 않으면 표적화된 ADC에 민감한 CD30-음성 세포주에서 관찰되지 않았고, 이것은 구성물에 대한 고도의 면역학적 특이성을 나타낸다.

실시예 92. 사차화된 NAMPT 콘쥬게이트의 생체내 생물학적 활성:

항-Ag2 키메릭 항체 cAC10을 항체당 8개의 약물을 운반하는 ADC를 제공하기 위하여 약물 링커 화합물 **5** (MDPr-GlucQ-FK866), **12** (MDPr-GlucQ-6050) 및 **26** (MDPr-GlucQ-6553)으로부터 제조하였다. 동물에게 종양 세포를 제0 일에 이식하였다. 종양은 8일째에 약 100 mm³에 도달했고, 그런 후 단일한 1 mg/kg 용량 (ip)의 ADC로 처리하였다. 치료 결과 도 1에 의해 나타난 것과 같이 ADC의 약물-링커에 따라 종양 성장 지연의 다양한 수준이 초래되었다. 치료는 잘 견뎌졌고, 체중 손실 또는 표면상의 세포독성 신호는 관찰되지 않았다.

도면

도면1



도 1