



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110799217 A

(43)申请公布日 2020.02.14

(21)申请号 201880042426.X

(22)申请日 2018.04.27

(30)优先权数据

62/490,733 2017.04.27 US

62/573,987 2017.10.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/030018 2018.04.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/201087 EN 2018.11.01

(71)申请人 西雅图基因公司

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 C·S·诺伊曼 K·奥利瓦

R·里昂 K·P·王

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A61K 47/68(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07H 15/203(2006.01)

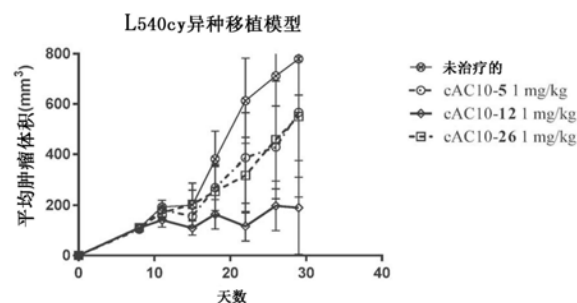
权利要求书63页 说明书210页 附图1页

(54)发明名称

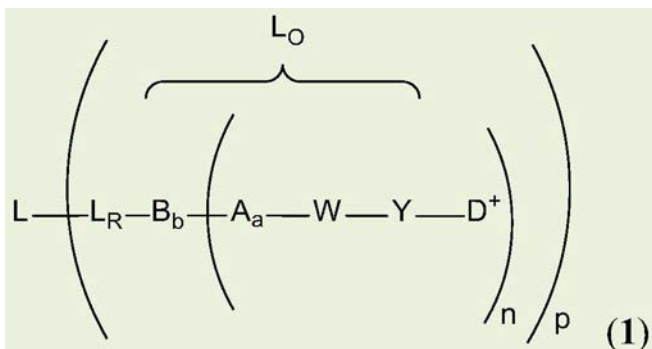
季铵化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸补救途径抑制剂缀合物

(57)摘要

公开了化合物和组合物,其中NAMPT药物单元经接头单元通过季铵化缀合至靶向配体单元, NAMPT抑制剂化合物或其衍生物在被靶向作用位点释放。还公开了使用本发明的化合物和组合物用于治疗疾病的方法,所述疾病的特征在于被靶向异常细胞,例如癌症或自体免疫疾病的异常细胞。



1. 一种配体药物缀合物组合物,其由式1表示:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

L为配体单元;

W为肽可裂解单元,或

W-Y替换为式-Y(W')的葡糖苷酸单元,其中W'表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分;和

Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;

D⁺为季铵化NAMPT药物单元(D⁺),其通过季铵化骨架的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基的芳族氮原子或季铵化骨架的部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基的非芳族氮原子共价连接至所述式1组合物结构的其余部分,

其中,对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的非酶或酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,所述NAMPTi化合物包含任选取代的C₅-C₂₄或C₉-C₂₄杂芳基,所述杂芳基具有先前所述的季铵化骨架的氮原子;

其中所述配体药物缀合物化合物表示为式1,其中下标p替换为p';

L_R为主要接头,其通过L₀互相连接所述配体单元和药物单元,其中L₀为存在的任选的次要接头;

下标a和b独立地为0或1,分别表示A或B的不存在或存在;

下标n为1、2、3或4;

A为第一任选的延伸单元;

当下标b为1且下标n为2、3或4时,B为支化单元,或B不存在,当下标n为1时,使下标b为0,

其中A和B各自为独立选择的单一单元或任选地由2、3或4个独立选择的亚单元构成或组成;和

下标p为1至24范围内的数字且下标p'为1至24范围内的整数。

2. 根据权利要求1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述季铵化NAMPT药物单元由下述通式结构表示:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

H_N⁺为季铵化NAMPT前端单元,作为D⁺的季铵化组分,其中该组分的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系,其骨架的氮原子为季铵化至L₀的位点,如至H_N⁺的波浪线所示;

DA为供体-接受体单元,其中所述供体-接受体单元为或由氢键供体或接受体官能团构成,且结合至所述5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位或所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子,通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将DA形式环化回所述6元含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子,导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,

其中DA的所述结合与所述5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子有关,且其中至所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的相邻的碳原子的所述形式环化在所述环化不存在的情况下基本上保持DA的所述供体或接受体官能团的氢结合能力;

I_N 为互连单元,其中所述互连单元为或由 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $O-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $O-$ 或 $-X^2-C_3-C_{20}$ 杂环- $[C(=O)]_{0,1}-$ 构成,其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环为任选取代的;

X^1 为任选取代的 C_5-C_7 亚烷基;

X^2 不存在或为任选取代的 C_1-C_4 亚烷基;

T_N 为NAMPT尾端单元,其中所述NAMPT尾端单元为或由任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基构成,其所述氨基氮或羰基碳与 I_N 结合,或

T_N 为或包含任选取代的苯甲酰胺部分或其生物电子等排体,其所述酰胺氮原子与 I_N 结合,该原子任选环化回 I_N 或 T_N 的其余部分,或

T_N 为或包含任选取代的 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基或其组合,其独立地以联芳基的形式选择,其芳族原子与 I_N 或 T_N 的其余部分结合;和

其中 T_N 或其所述其余部分与 I_N 结合,其中所述其余部分为任选取代的 C_2-C_7 杂亚烷基或任选取代的 C_5-C_6 杂环,和

其中对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元,所述前段单元为完全芳族的任选取代的 C_5-C_{24} 或 C_9-C_{24} 杂芳基,所述杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系,所述环体系具有先前所述的季铵化骨架的氮原子,且其它变量基团如先前定义,

其中所述NAMPTi化合物的 H_N -或 H_N-DA -能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体在其烟酰胺结合位点相互作用。

3. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元为吡啶模拟物和 H_N^+ 为其中所述吡啶模拟物的骨架的芳族氮原子经季铵化的单元。

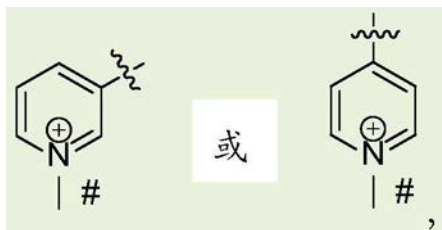
4. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述供体接受体(DA)单元包含任选取代的酰胺官能团或其生物电子等排体,或其中 H_N-DA 为烟酰胺模拟物,且 H_N^+-DA 为其中 H_N^+ 的5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子经季铵化的模拟物。

5. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元的所述6元含氮的杂芳族环体系为吡啶的体系,通过引入的芳族氧、硫或任选取代的氮原子将DA任选环化回所述吡啶芳族环体系,使得 H_N 含有6-5稠合的芳族环体系,且 H_N^+ 为其中所述吡啶芳族环体系在其骨架的氮原子处经季铵化的单元,

特别地,其中所述NAMPT前端(H_N)单元具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ 具有下述结构:

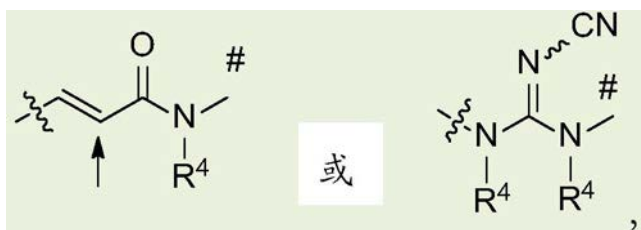


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;

波浪线表示共价连接至DA的位点,且与其相邻的芳族碳原子为通过DA的所述任选的形式环化至 H_N/H_N^+ 的位点。

6. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述供体接受体(DA)单元为丙烯酰胺DA单元,其任选地环化至其所连至的 H_N/H_N^+ 的含氮的芳族环体系的相邻的骨架的碳原子,或为酰胺生物电子等排体,特别是丙烯酰胺DA单元或酰胺生物电子等排体,其具有下述结构:



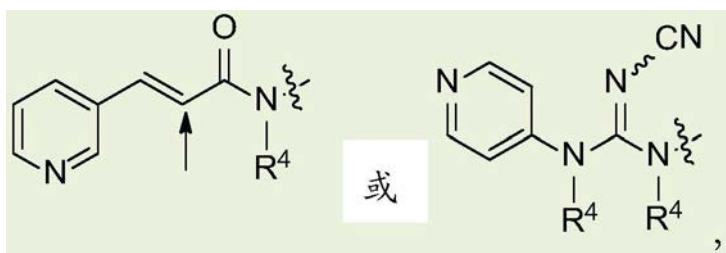
或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;

DA任选地环化至 H_N/H_N^+ ,其中通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子,所述环化为至靠近所述羰基碳的所述丙烯酰胺DA单元的 sp^2 碳原子(如所示)的环化;

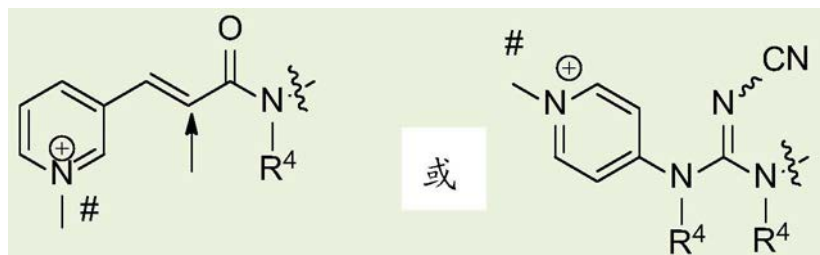
波浪线表示共价连接至 H_N/H_N^+ 的位点,且与其相邻的所示碳原子为通过所述丙烯酰胺DA的所述任选的环化的位点;和

井号(#)表示共价连接至 I_N 的位点。

7. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中 H_N -DA-为烟酰胺模拟物,其具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ -DA具有下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^4 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和

井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点,和

其中通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子,靠近所述羰基碳的所述 sp^2 碳原子为任选环化至 H_N/H_N^+ 的位点(如所示)。

8. 根据权利要求2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为氨基醇部分,其具有下述结构:



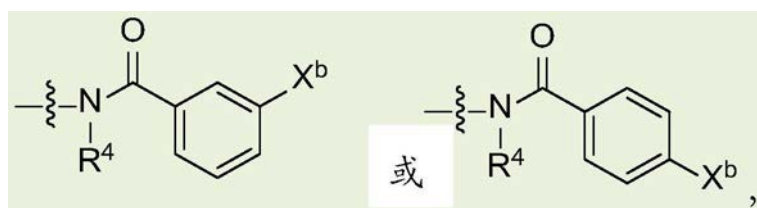
其中

R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点,

或

其中所述尾端(T_N)单元为或包含任选取代的苯甲酰胺部分,其通过其酰胺氮原子共价连接至 I_N 或 T_N 的其余部分,特别是其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构:



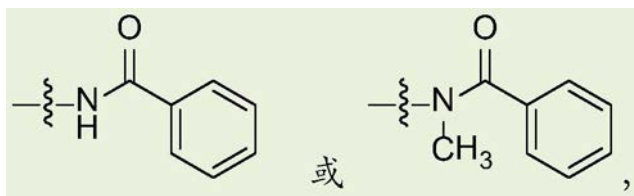
其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$,其任选经取代;

R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点;和

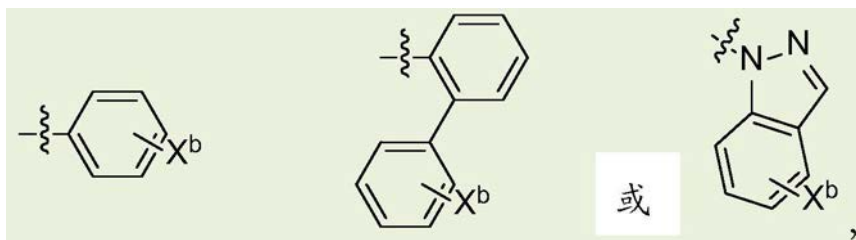
其中所述苯甲酰胺部分任选地环化至 I_N ,其中所述苯甲酰胺部分的酰胺氮为所述环化的位点,以使 R^4 替换为共价键,

更特别地,其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构:



或

其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为或包含任选取代的(杂)芳基或联芳基部分,特别地,其分别具有下述结构:

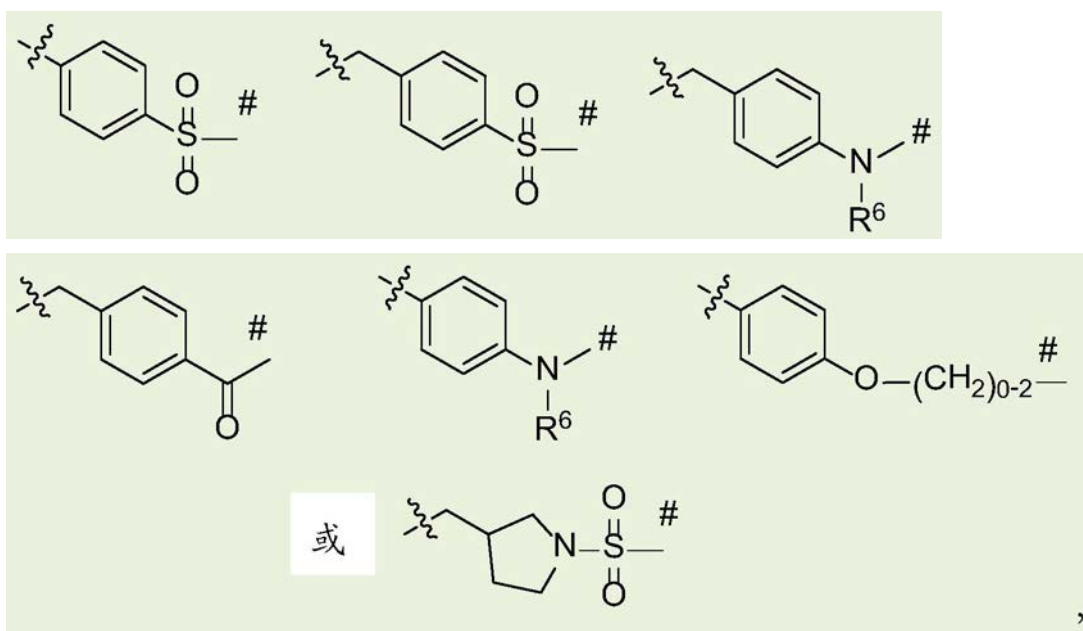


其中

其中X^b为-H、卤素、-OH、任选取代的C₁-C₄烷氧基、任选取代的C₁-C₄烷基或-NH₂,其任选取取代;

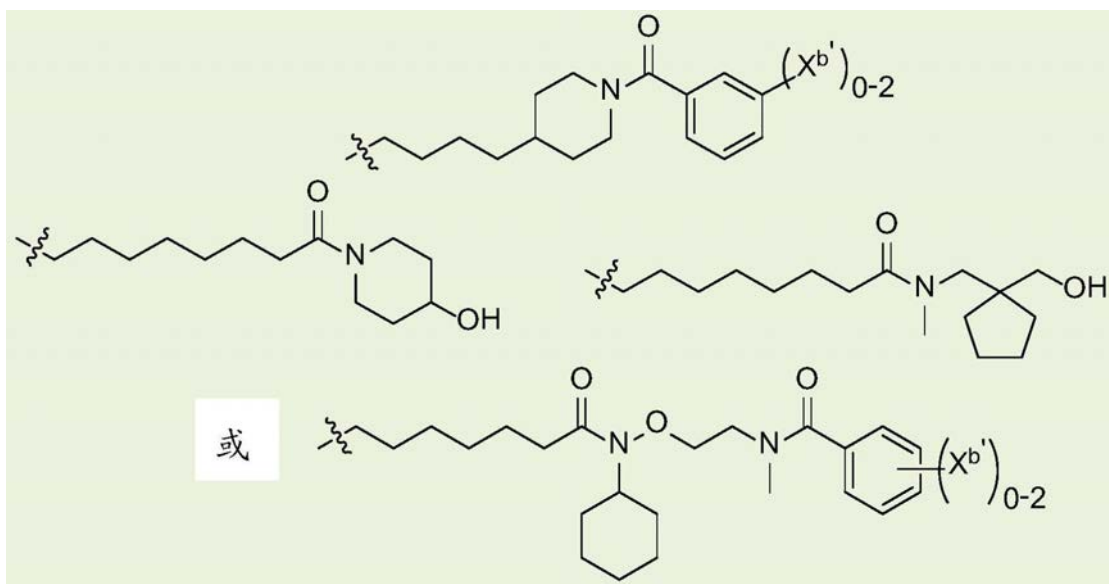
波浪线表示共价连接至I_N的位点。

9. 根据权利要求8所述的配体药物缀合物组合物,其中I_N为-CH₂-(CH₂)₃₋₇-CH₂-、-CH₂-(CH₂)₃₋₇-CH₂-O-、-CH₂-(CH₂)₃₋₇-C(=O)-、-CH₂-(CH₂)₃₋₇-S(=O)₂-或-CH₂-(CH₂)₃₋₇-S(=O)-,或其中I_N具有下述结构:



其中波浪线表示共价连接至DA的位点且井号(#)表示共价连接至T_N的位点;和R⁶为氢、C₁-C₄烷基、-CH₂CH=C(CH₃)₂或-CH₂-C≡CH。

10. 根据权利要求8所述的配体药物缀合物组合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

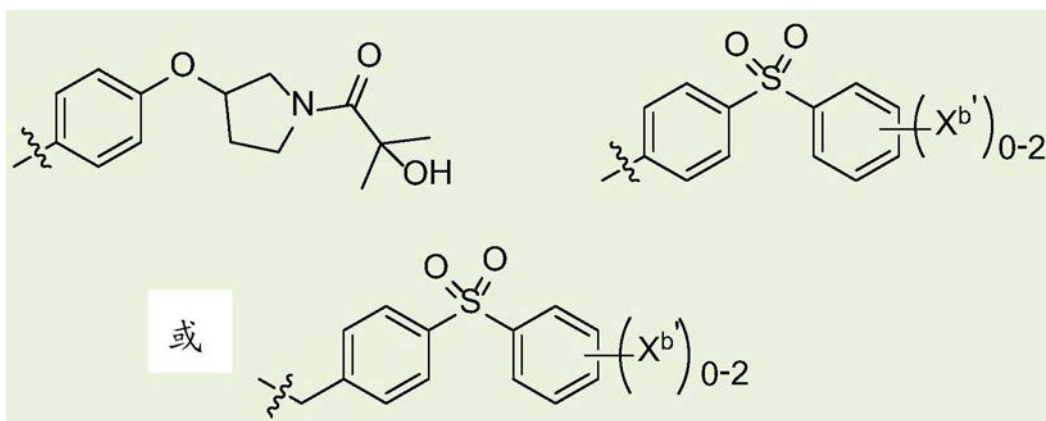


其中

$X^{b'}$ 当存在时,独立地选自卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基和- NH_2 ,其任选经取代;和

波浪线表示共价连接至DA的位点,或

其中- I_N - T_N 具有下述结构:

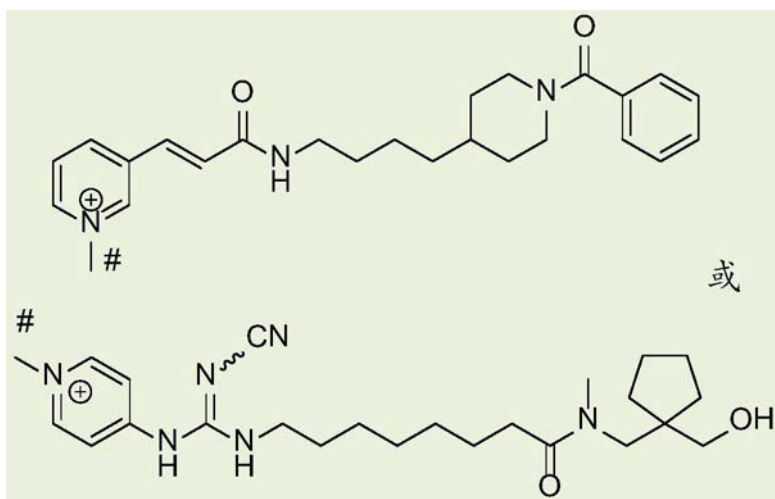


其中

$X^{b'}$ 若存在,选自-OH和 NH_2 ,其任选经取代,以及卤素,其前提是当下标n为2时, $X^{b'}$ 中的一个为-OH或- NH_2 ,其任选经取代,或卤素,且另一个为卤素;和

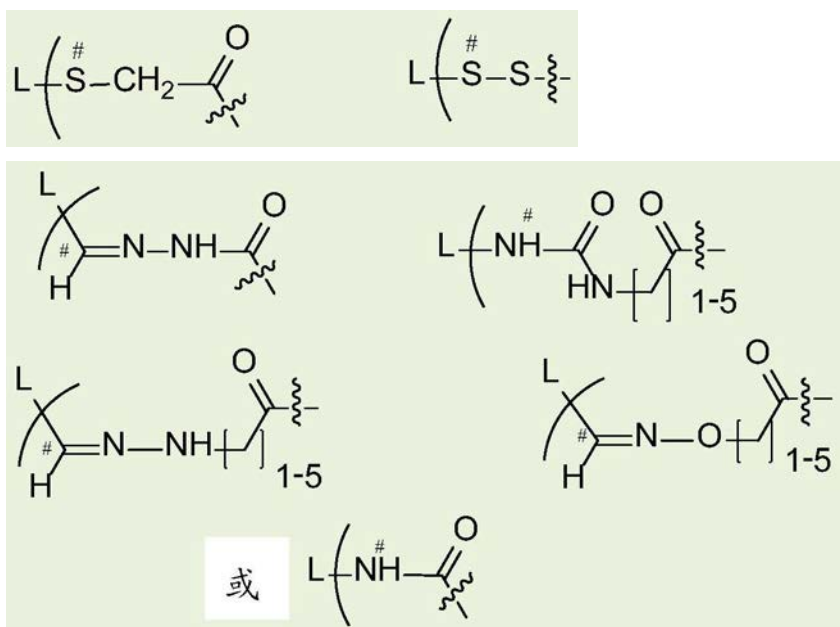
波浪线表示共价连接至DA的位点。

11. 根据权利要求1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元具有下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中井号(#)表示通过 L_0 的季铵化的位点。

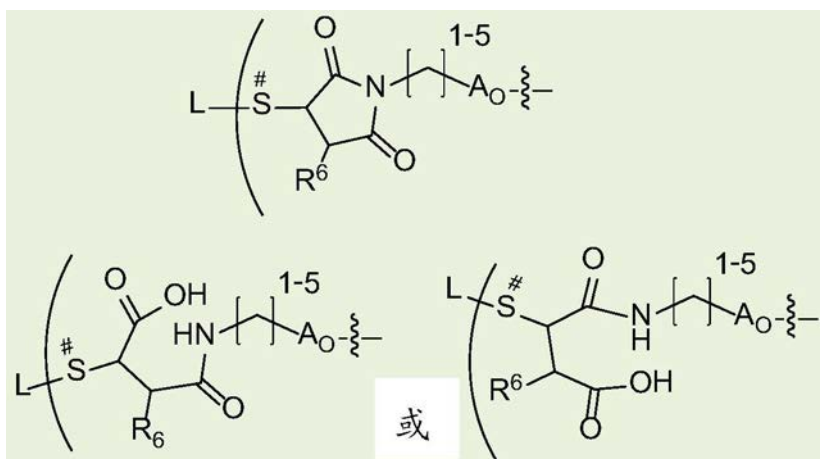
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中 $L-$ (L_R- 具有下述结构:



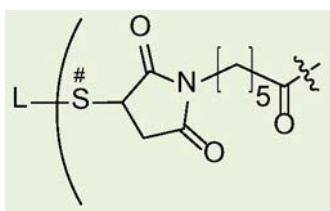
或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

L 为配体单元,且所示的(#)原子来自所述配体单元;并且其中波浪线表示共价连接至所述缀合物结构的其余部分的位点,或

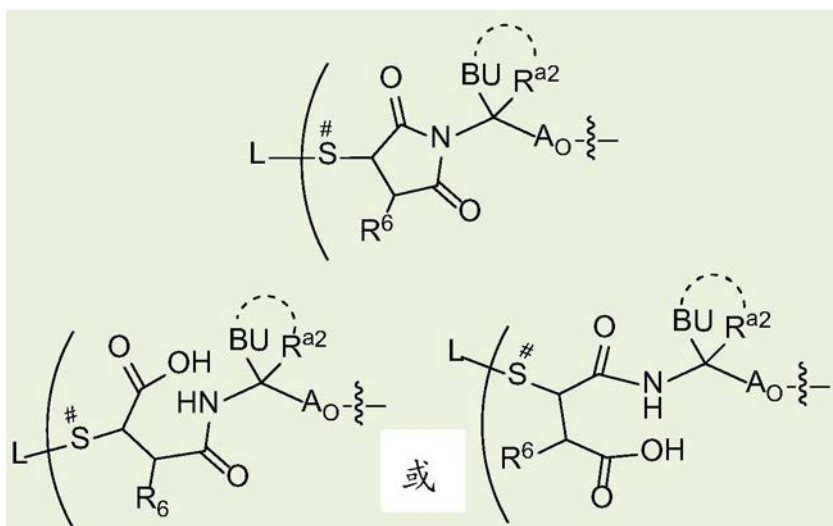
其中 $L-$ (L_R- 具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中
 L为配体单元,且所示的(#)硫原子来自所述配体单元;
 R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;
 A_0 为第二任选的延伸单元;和
 波浪线表示共价连接至所述缀合物结构的其余部分的位点,
 特别是,其具有下述结构:



或其中L- (L_R -具有下述结构:



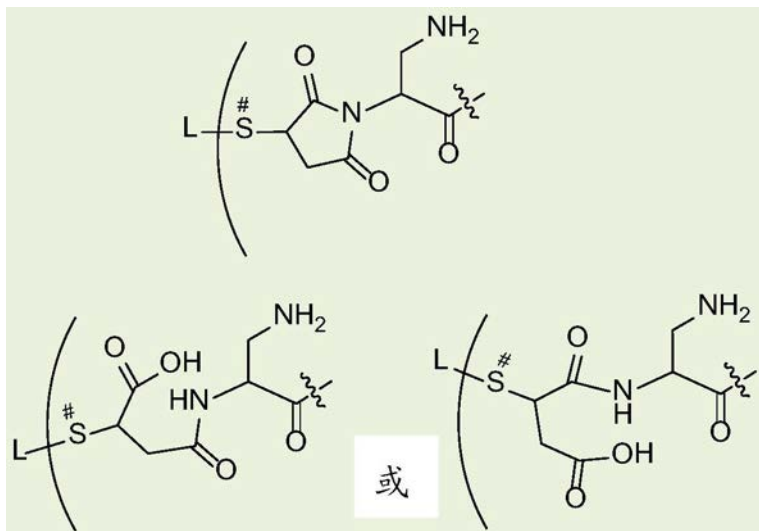
或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中
 L为配体单元,且所示的(#)硫原子来自所述配体单元;和
 R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;
 A_0 为第二任选的延伸单元;
 BU为碱性单元;
 R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基;

虚线曲线表示任选的环化,以使在所述环化不存在时,BU为非环状的碱性单元,或在所述环化存在时,BU为环化的碱性单元,其中 R^{a2} 和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_{20} 杂环,所述杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子,

其中所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护,取决于所述碱性氮原子的取代度,或任选经质子化;和

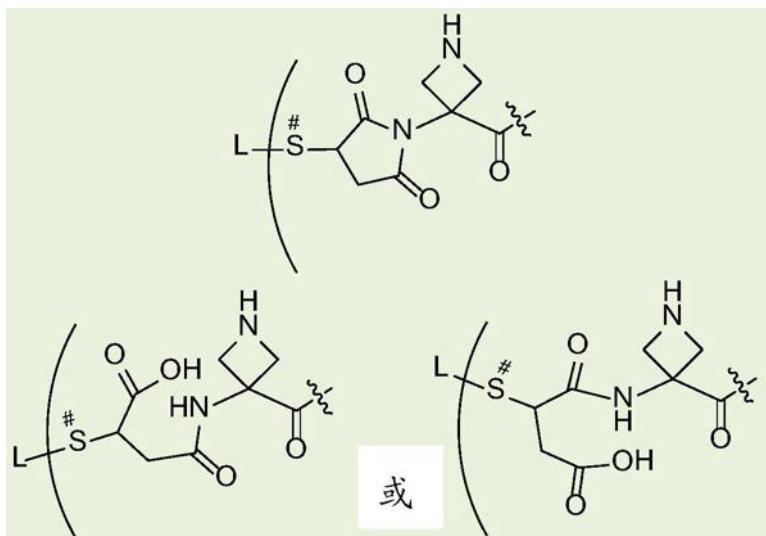
波浪线表示共价连接至所述缀合物结构的其余部分的位点,

特别是,其具有下述结构:



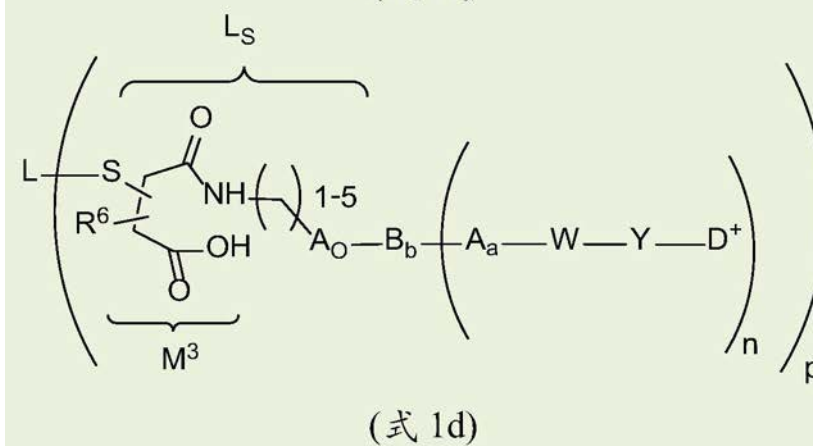
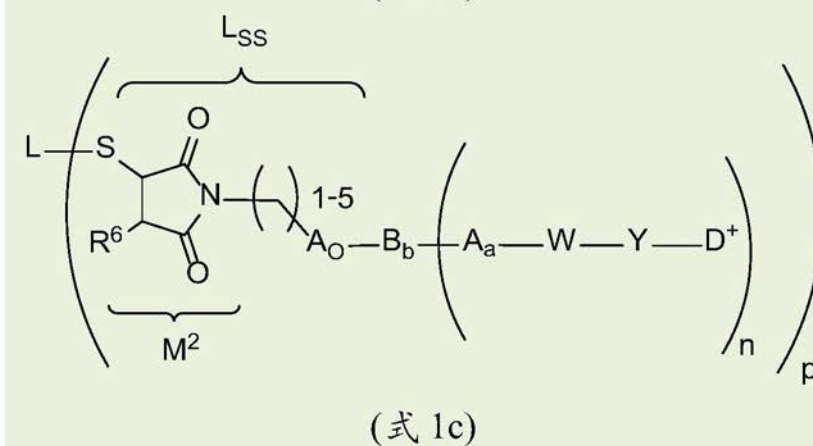
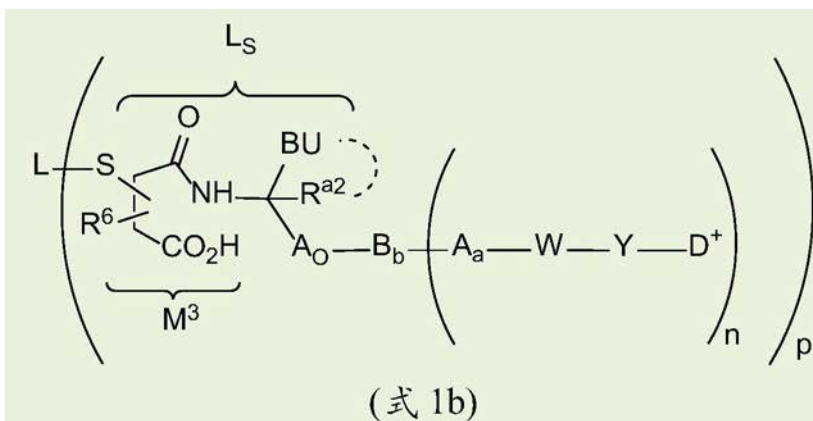
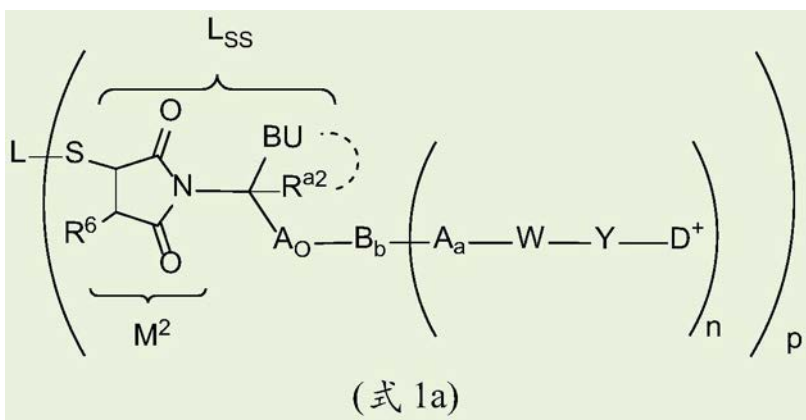
或其盐,特别是药学上可接受的盐,或

特别是,其具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求12所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为式1a和/或式1b所述的结构,或表示为式1c和/或式1d所述的结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中
L为配体单元;

S为所述配体单元的硫原子,其在式1b或式1d中与所示的琥珀酸酰胺(M³)部分的羧酸官能团的α或β碳原子结合;

R⁶为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,其在式1b或式1d中结合至与经L-S-取代的所述碳相邻的饱和碳原子;

A₀为第二任选的延伸单元;和

W为肽可裂解单元,或

W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其中W'表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分;

Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;

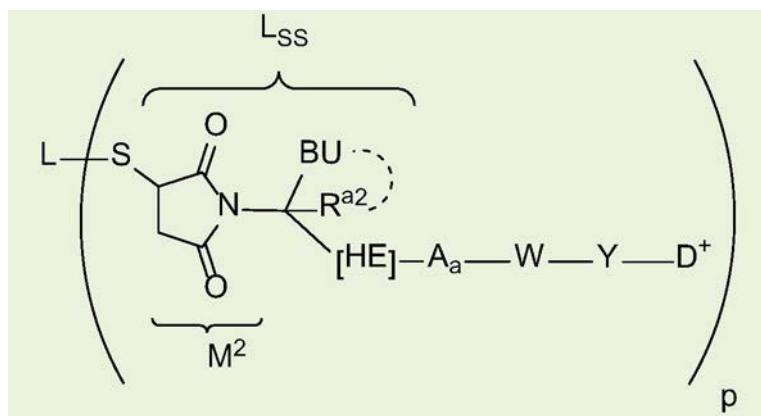
BU为碱性单元且R^{a2}为任选取代的C₁-C₁₂烷基;和

虚线曲线表示任选的环化,以使在所述环化不存在时,BU为非环状的碱性单元,或在所述环化存在时,BU为环化的碱性单元,其中R^{a2}和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₂₀杂环,所述杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子,

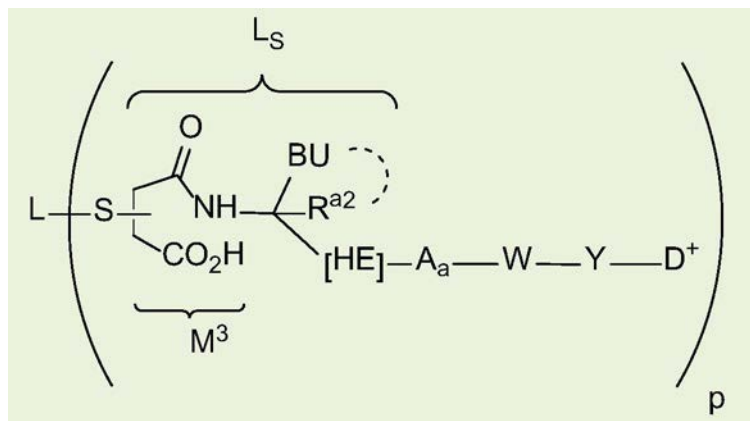
其中所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护,取决于所述碱性氮原子的取代度,或任选经质子化,和

其中,对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,和

其中所述配体药物缀合物化合物表示为式1a、式1b、式1c或式1d,其中下标p替换为p',特别是,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或

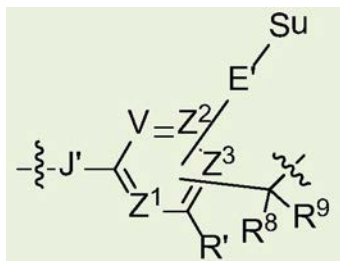


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中[HE]作为A₀是任选的水解促进单元;

W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键,以引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,或

W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡萄糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;

J'为独立选择的任选取代的杂原子;

V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,

其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,

其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-,且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,

前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;

R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或

R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环;和

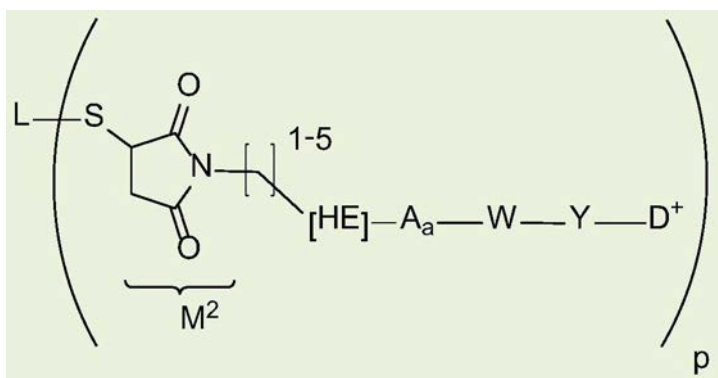
R'为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和

其中当下标a为1时,与J'相邻的波浪线表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至A的位点,或当下标a为0时,表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点;且与所述-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点;和

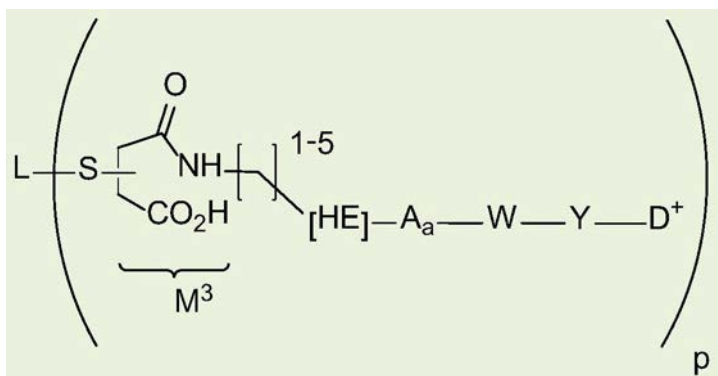
其中,导致裂解其糖苷键的对所述葡萄糖苷酸单元的糖苷酶作用引发从所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物;和

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或特别地,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



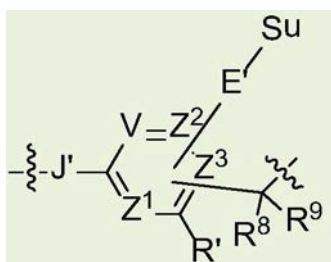
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,

其中[HE]作为A₀是任选的水解促进单元;

W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解在所述组合物的配体药物缀合物化合物药物接头部分内的W-J'键,以引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,或

W-Y替换为式-Y(W')-的葡糖苷酸单元,其具有下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐,其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;

J'为独立选择的任选取代的杂原子;

V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,

其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,

其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-,且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=

$C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为 $-E'-Su$,

前提是所述 $-C(R^8)(R^9)-$ 和 $-E'-Su$ 部分彼此为邻位或对位;

R^8 和 R^9 独立地为氢, 或 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基或 C_2-C_{12} 炔基, 其任选经取代, 或 C_6-C_{20} 芳基或 C_5-C_{20} 杂芳基, 其任选经取代, 或

R^8 和 R^9 与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的 C_5-C_{20} 碳环; 和

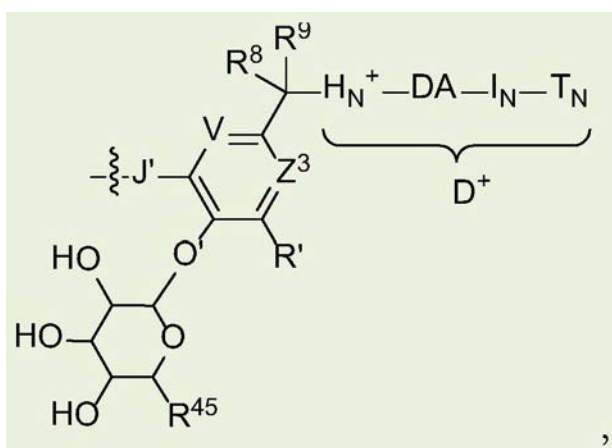
R' 为氢或 $-NO_2$, 或其它吸电子基团或 $-OC_1-C_6$ 烷基, 或其它供电子基团; 和

其中当下标 a 为 1 时, 与 J' 相邻的波浪线表示所述葡糖苷酸单元共价连接至 A 的位点, 或当下标 a 为 0 时, 表示所述葡糖苷酸单元共价连接至所示的 L_{ss} 或 L_s 主要接头的位点; 且与所述 $-C(R^8)(R^9)-$ 部分相邻的波浪线表示所述葡糖苷酸单元共价连接至 D^+ 的位点; 和

其中, 导致其糖苷键裂解的对所述葡糖苷酸单元的糖苷酶作用引发从所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化 NAMPT 药物 (D^+) 单元作为 NAMPTi 化合物; 和

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构, 其中下标 p 替换为 p' 。

14. 根据权利要求 13 所述的配体药物缀合物组合物, 其中 $W-Y$ 替换为式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元, 其 $-Y(W')-D^+$ 具有下述结构:



以盐形式, 特别是以药学上可接受的盐形式, 其中

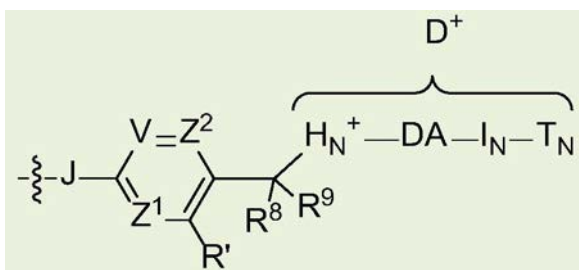
R' 为氢或 $-NO_2$ 或其它吸电子基团;

R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

其中 $-O'$ 表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧杂原子, 其中在所述配体药物缀合物组合物的化合物内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化 NAMPT 药物 (D^+) 单元作为 NAMPTi 化合物,

或

其中 W 为肽可裂解单元, 其 $-Y-D^+$ 具有下述结构:

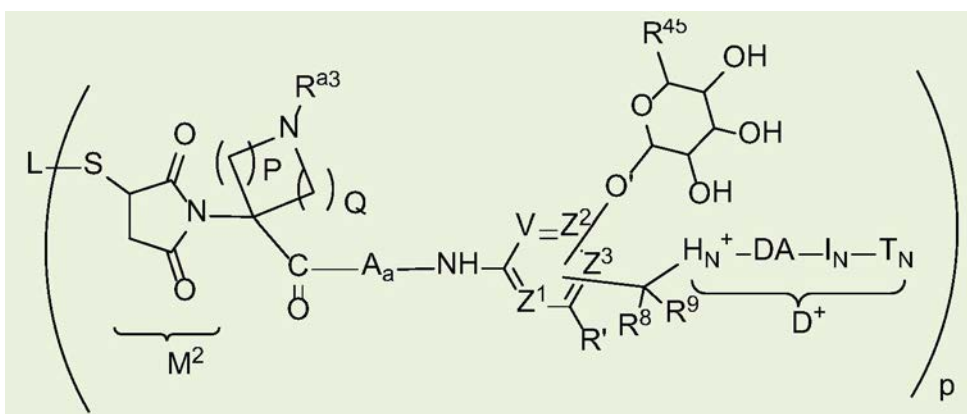


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

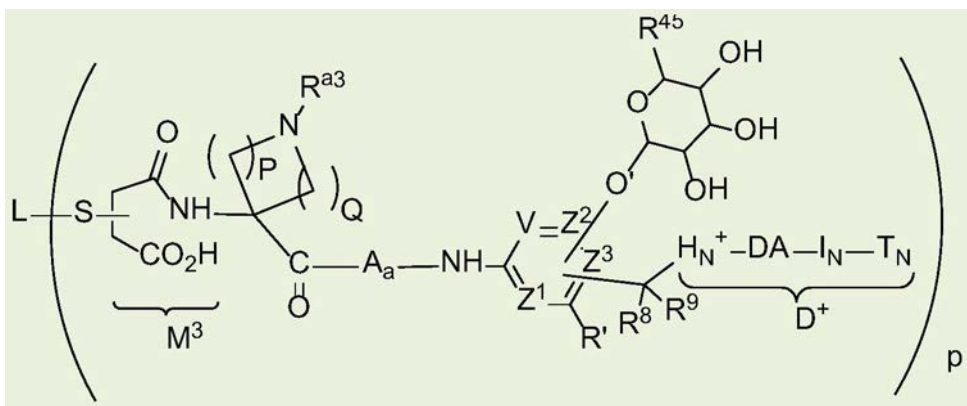
R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团;

J为如波浪线所示的结合至W的任选取代的杂原子,其中该键在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内经蛋白酶的裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

15. 根据权利要求13所述的配体药物缀合物组合物,其中W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

下标P为1、2或3;

下标Q的范围为1至6;

R' 为氢或 $-NO_2$ 或其它吸电子基团;

R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

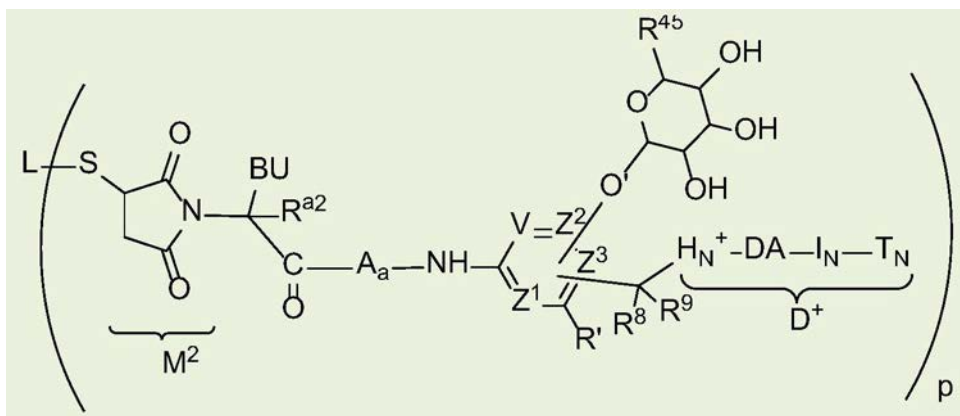
R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1-C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1-C_4 烷基;和

其中,结合至 R^{a3} 的所述碱性氮原子任选经质子化,和

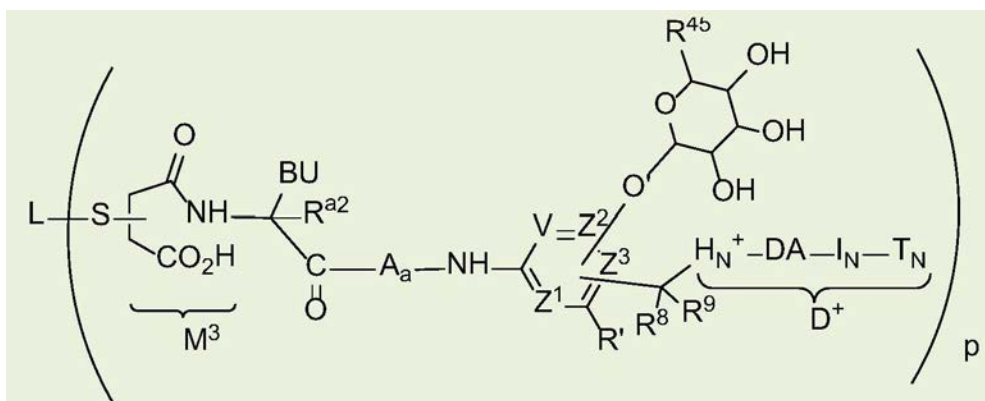
其中 $-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧杂原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

其中,所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标 p 替换为 p' ,

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或 $-NO_2$ 或其它吸电子基团;

R^{4b} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

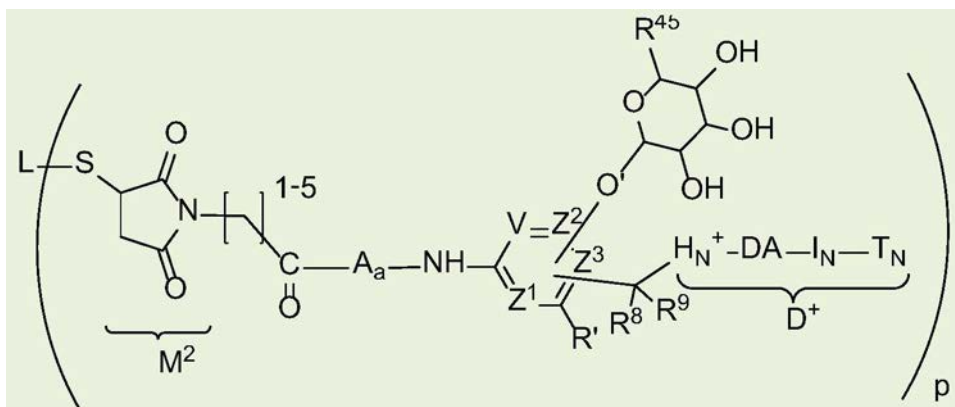
BU 具有结构 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$, R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_4 烷基-,或 $(C_5-C_{10}$ 杂芳基)- C_1-C_4 烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 环烷基; R^{a3} 独立地为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义 C_3-C_6 杂环基,其中所述碱性氮为骨架的原子;

其中结合至 R^{a3} 的 BU 的所述碱性氮原子任选经质子化;和

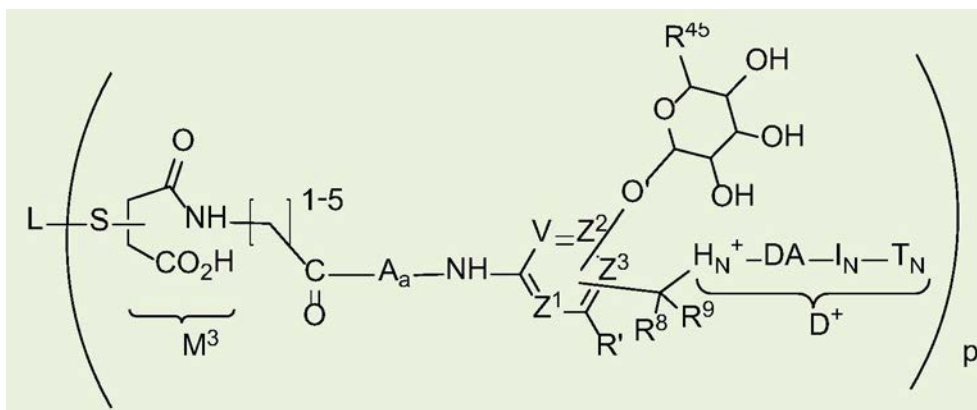
其中 $-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中所述组合物或化合物表示为下述结构：



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团:

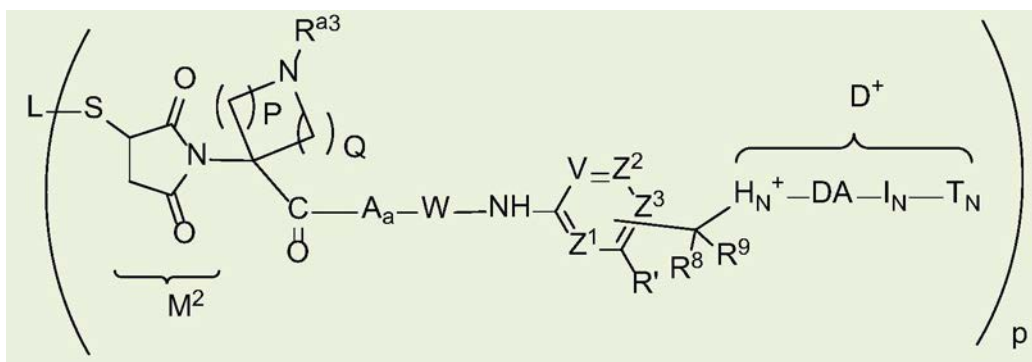
R⁴⁵ 为 -CH₂OH 或 -CO₂H:

R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;和

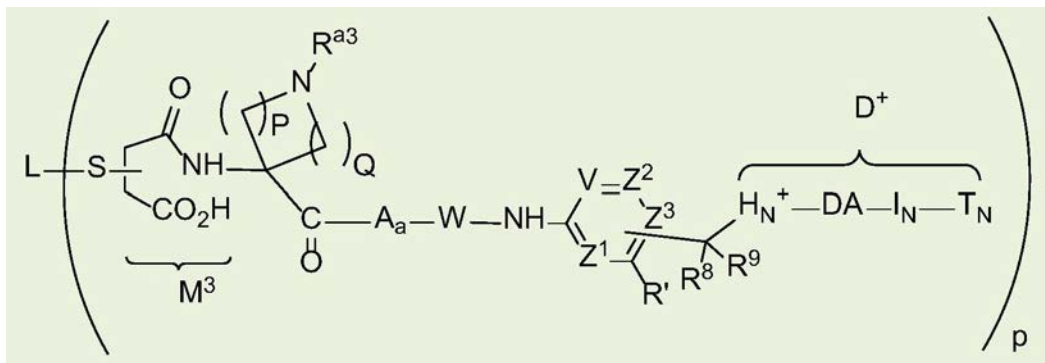
其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中W为肽可裂解单元,且所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

下标P为1、2或3;

下标Q的范围为1至6;

R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

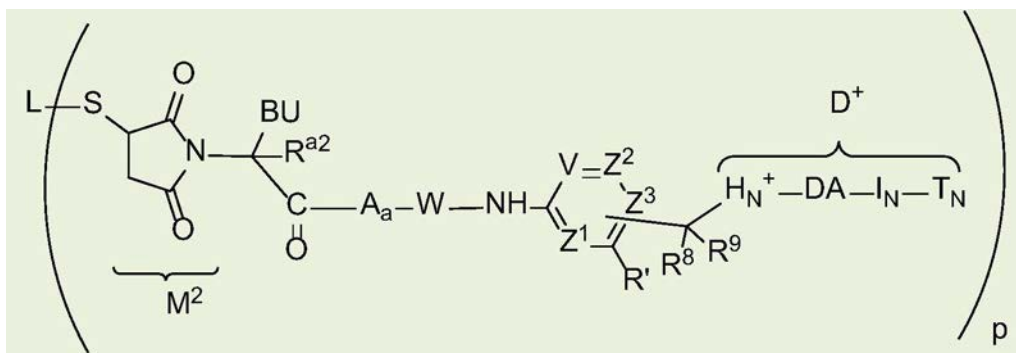
R^{a3}为-H或任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,且R^{PEG2}为-H或C₁-C₄烷基;和

其中,结合至R^{a3}的所述碱性氮原子任选经质子化,和

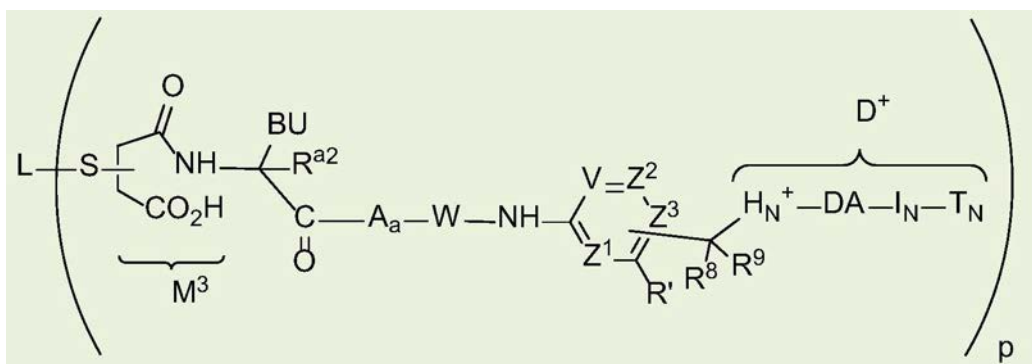
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或者,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团;

R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

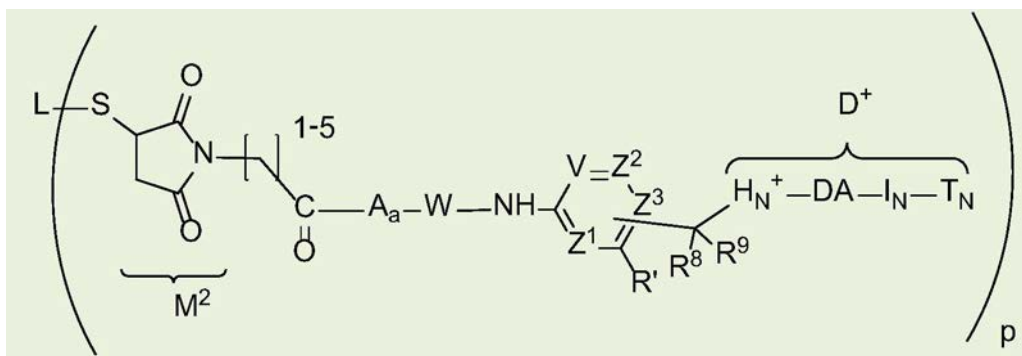
BU具有结构 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_4 烷基-,或 $(C_5-C_{10}$ 杂芳基)- C_1-C_4 烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 环烷基;

其中,结合至 R^{a3} 的BU的所述碱性氮原子任选经质子化;和

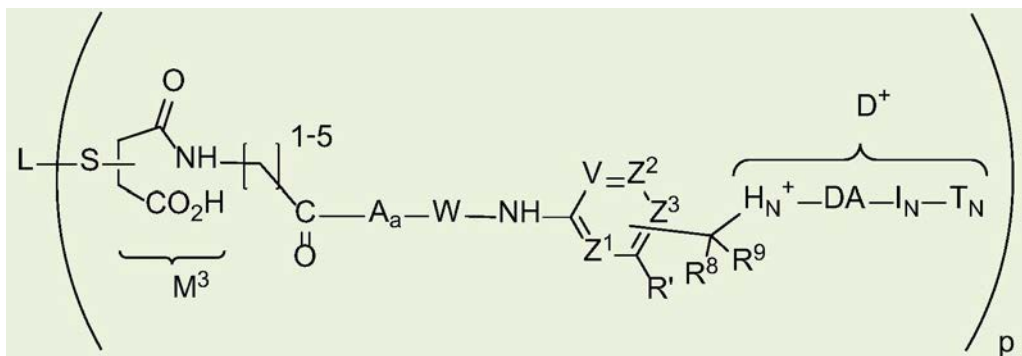
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' ,

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

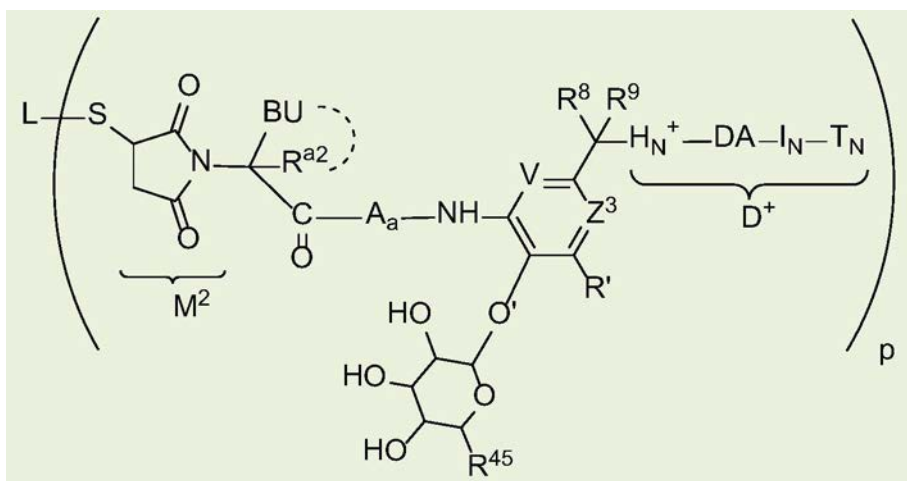
R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团；

R^{a2} 为氢或C₁-C₆烷基，

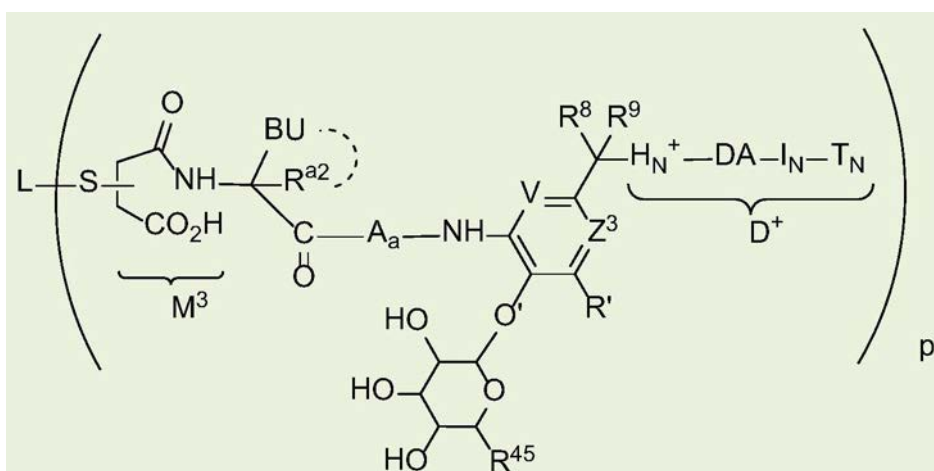
其中，对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键，其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物，

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构，其中下标p替换为 p' ，

特别地，W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元，其中所述组合物表示为下述结构：



和/或



以盐形式，特别是以药学上可接受的盐形式，其中

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团；

R^{45} 为-CH₂OH或-CO₂H；

BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1} 各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-, 或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-, 其任选经取代, 或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基; R^{a3} 独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基, 其中所述碱性氮为骨架的原子;

R^{a2} 为氢或C₁-C₆烷基, 其任选地环化至BU, 如虚线曲线所示, 其中当 R^{a2} 为C₁-C₆烷基时, R^{a1}

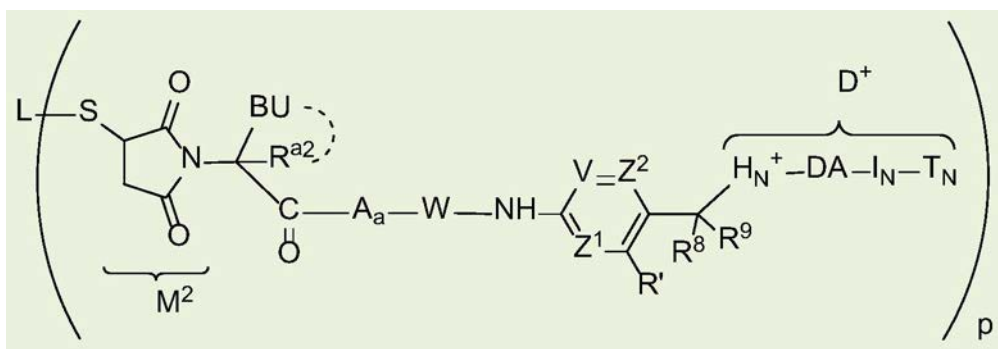
中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键；

其中，结合至 R^{a3} 的BU的所述碱性氮原子任选经质子化；和

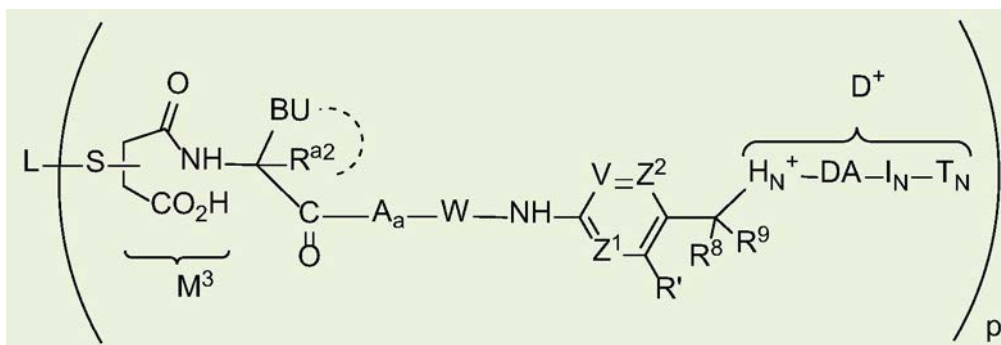
其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子，其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物，

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构，其中下标p替换为 p' ，

或特别地，W为肽可裂解单元且所述组合物表示为下述结构：



和/或



以盐形式，特别是以药学上可接受的盐形式，其中

R' 为氢或- OC_1-C_6 烷基或其它供电子基团；

R^{45} 为- CH_2OH 或- CO_2H ；

BU具有结构- $[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$ ， R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、(C_6-C_{10} 芳基)- C_1-C_4 烷基-，或(C_5-C_{10} 杂芳基)- C_1-C_4 烷基-，其任选经取代，或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 环烷基； R^{a3} 独立地为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义 C_3-C_6 杂环基，其中所述碱性氮为骨架的原子；

R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基，其任选地环化至BU，如虚线曲线所示，其中当 R^{a2} 为 C_1-C_6 烷基时， R^{a1} 中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键；

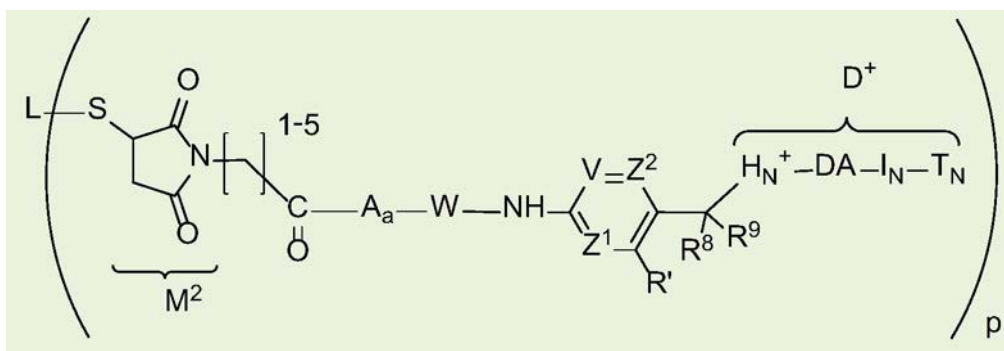
其中，结合至 R^{a3} 的BU的所述碱性氮原子任选经质子化；和

其中，对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键，其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物，

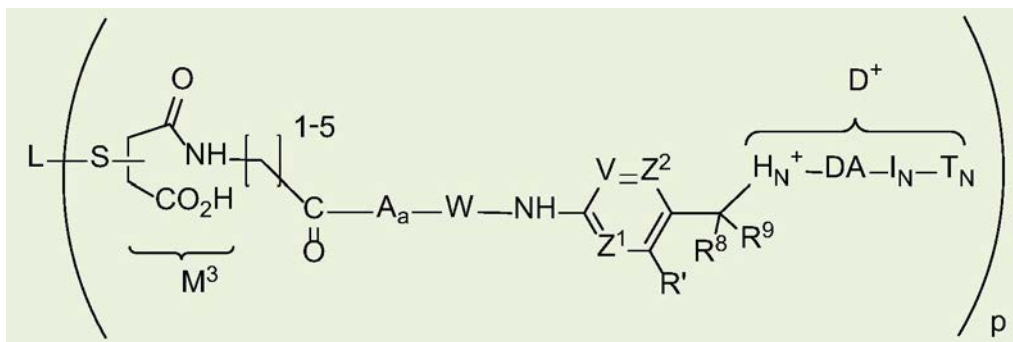
其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构，其中下标p替换为

p' ,

或者,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

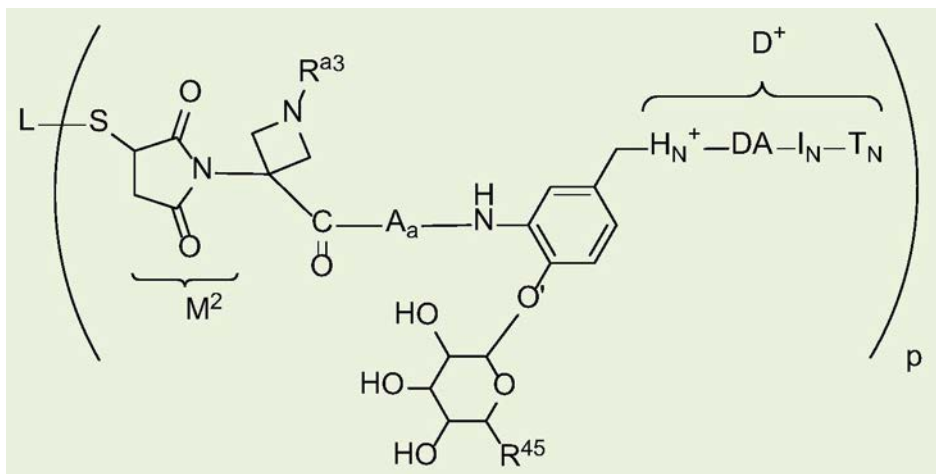
R¹ 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H,

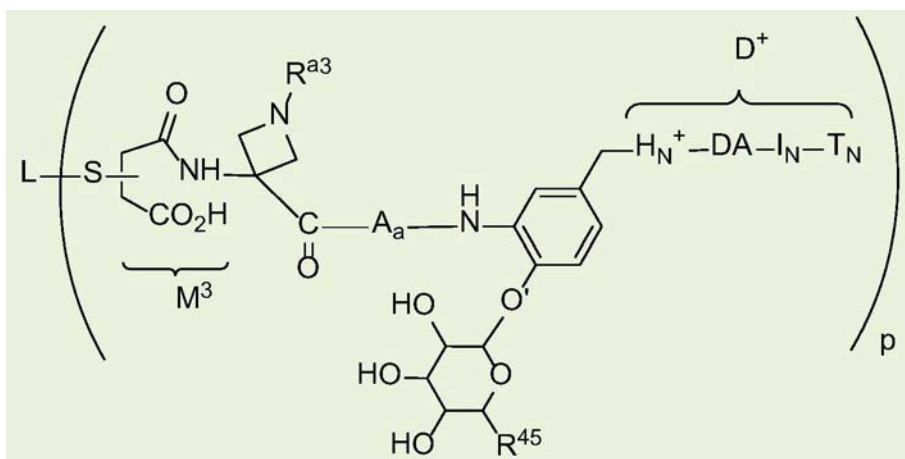
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

16. 根据权利要求15所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;

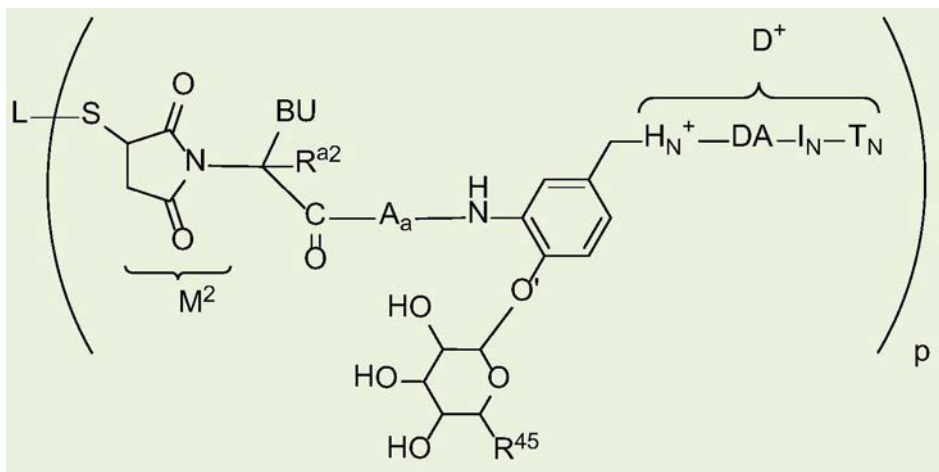
R^{a3} 为 $-\text{H}$ 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-\text{C}_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为 $-\text{H}$ 或 C_1 - C_4 烷基;和

其中,结合至 R^{a3} 的所述碱性氮原子任选经质子化;

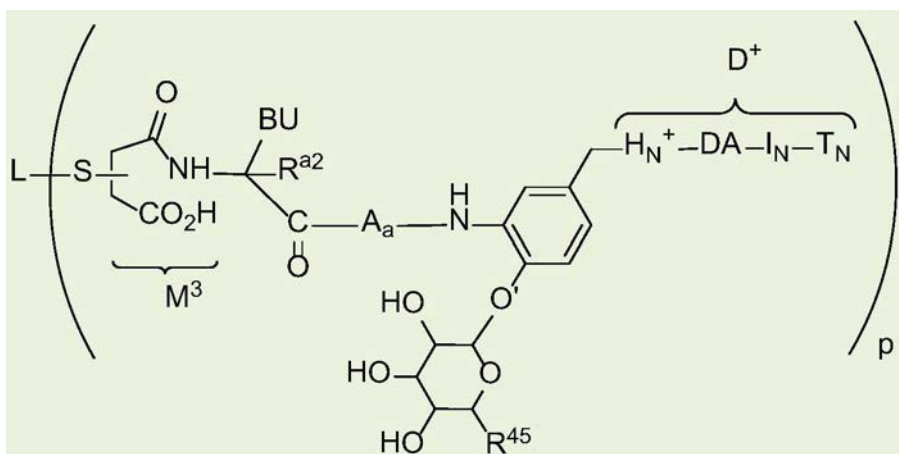
$-\text{O}'$ -表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标 p 替换为 p' ,

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



或其药学上可接受的盐,其中

R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

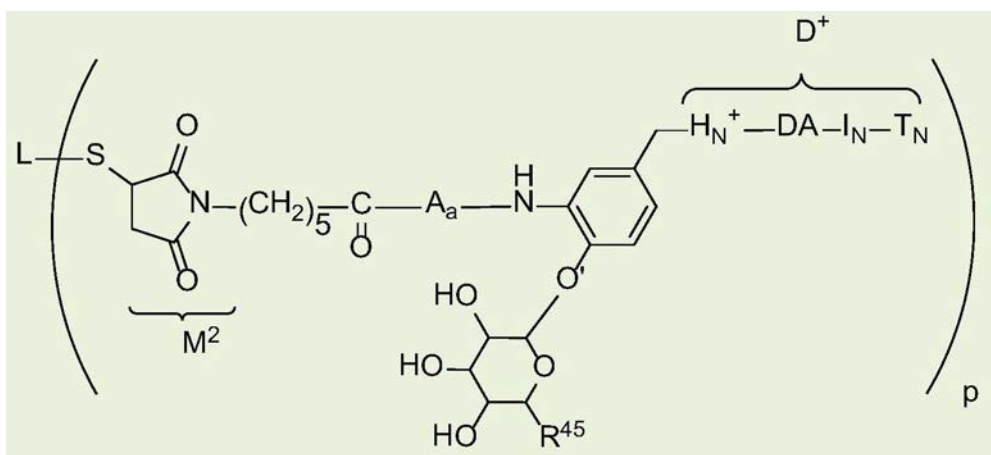
BU为-CH₂-NH₂,其任选地经质子化;

R^{a2}为氢;和

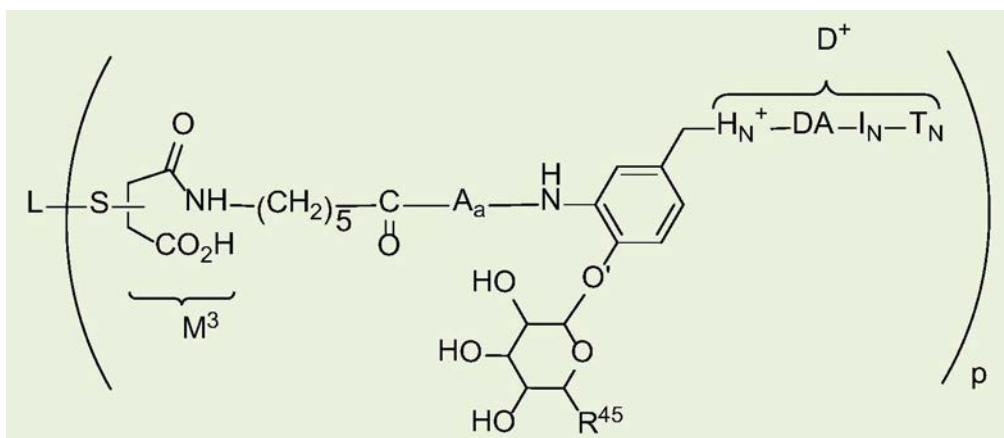
-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



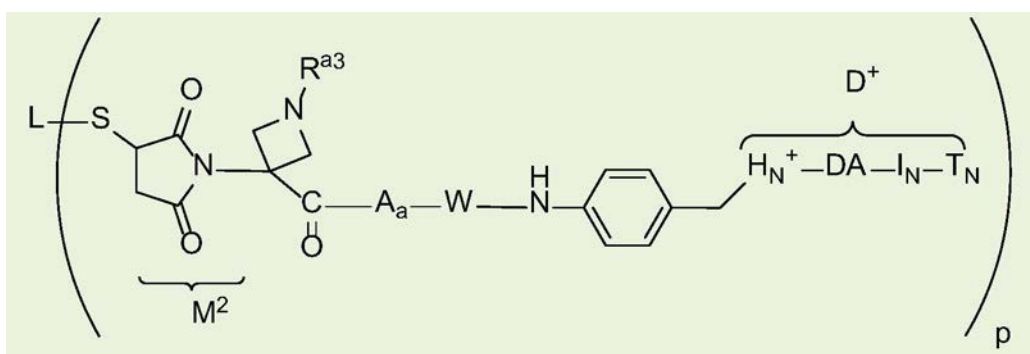
或其药学上可接受的盐,其中

R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;和

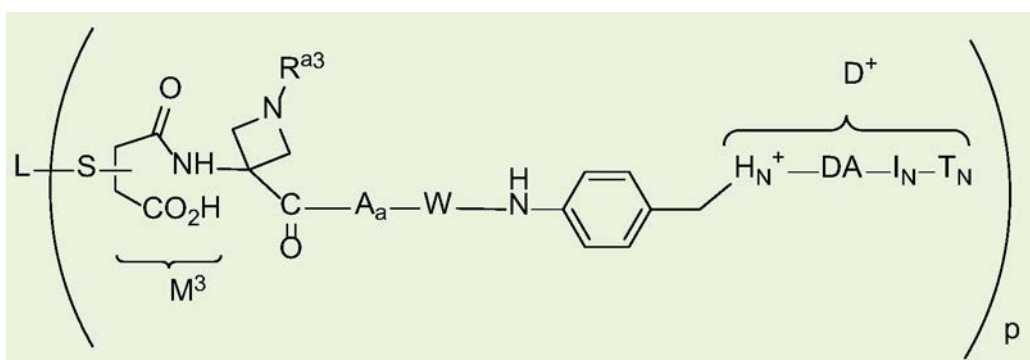
-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

W为肽可裂解单元;

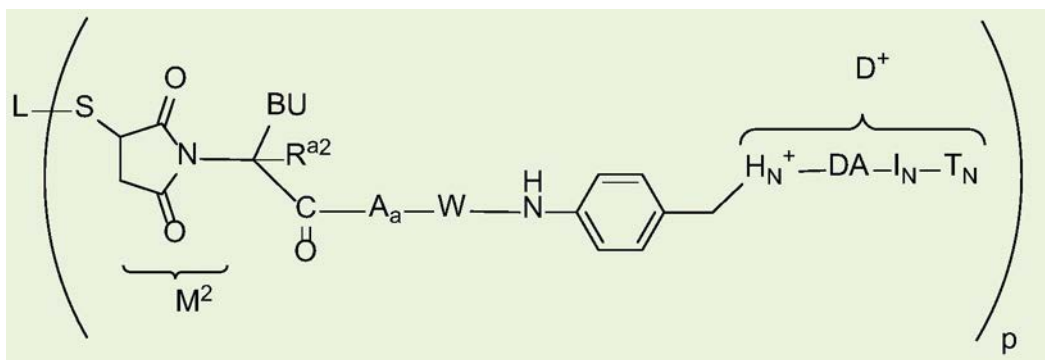
R³为-H或任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,且R^{PEG2}为-H或C₁-C₄烷基;和

其中,结合至R³的所述碱性氮原子任选经质子化;和

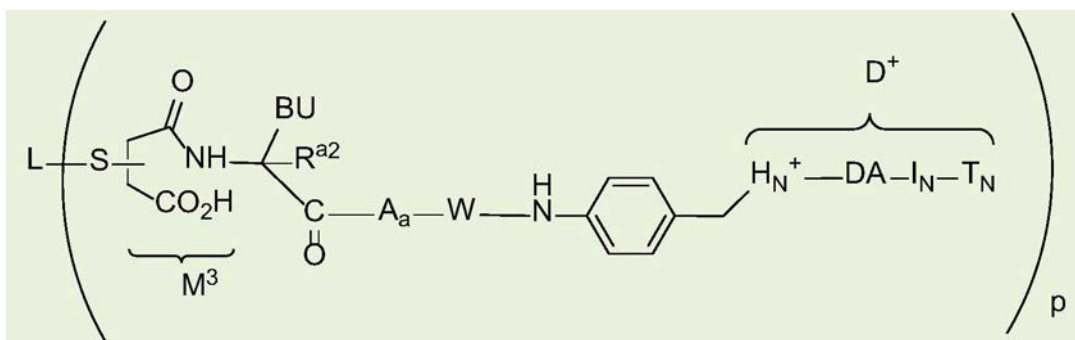
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物或其衍生物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

W为肽可裂解单元;

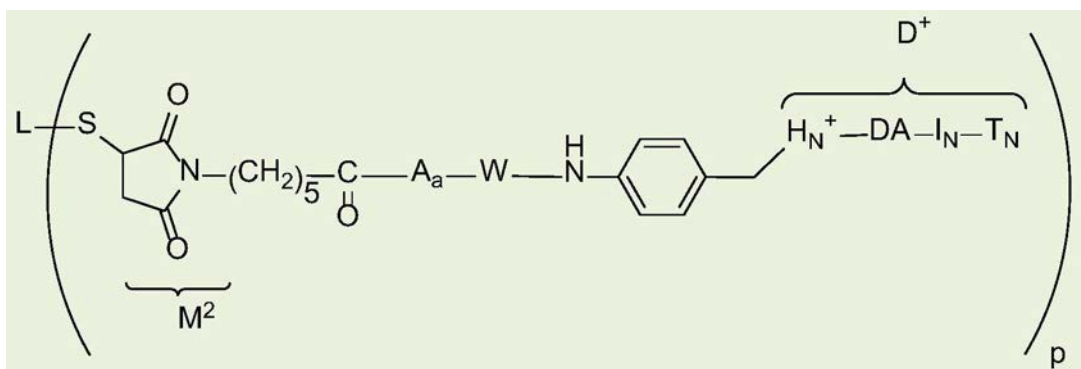
BU为-CH₂-NH₂,其任选地经质子化;

R^{a2}为氢;和

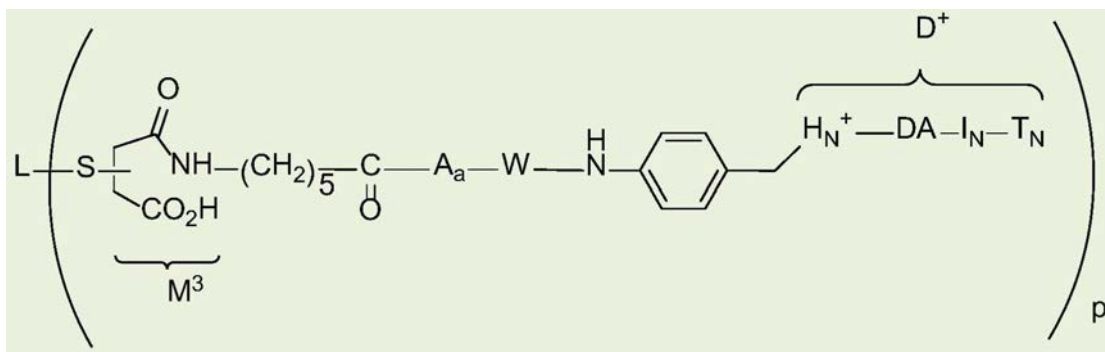
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p',

或其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



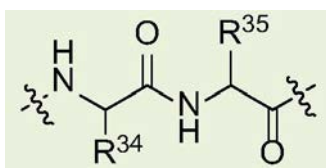
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

W为肽可裂解单元,

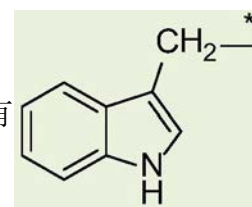
其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解所述W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物,

其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

17. 根据权利要求13所述的配体药物缀合物组合物,其中W为肽可裂解单元,其包含含有二肽的肽序列,所述二肽具有下述结构:



其中R³⁴为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH(OH)CH₃或具有



的

结构,其中星号表示与所述二肽骨架共价连接的所述位点;和

R³⁵为甲基、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂或-(CH₂)₂CO₂H;和

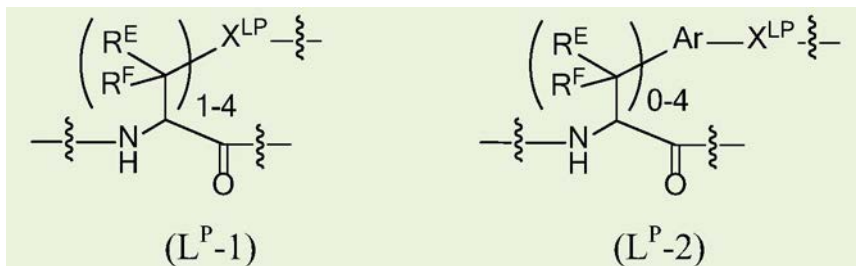
其中与羰基碳原子相邻的波浪线表示共价连接至Y的位点,且与氮原子相邻的波浪线表示所述二肽共价连接至所述肽序列的其余部分的位点,

其中所述共价连接是通过酰胺键进行的,且其中所述二肽提供至Y的酰胺键的蛋白酶

裂解的识别位点,以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,

特别地,其中所述二肽选自-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-和-Trp-Cit-,其中Cit为瓜氨酸。

18. 根据权利要求13所述的配体药物缀合物组合物,其中A或其亚单元为 $-L^P(PEG)-$,其中 $-L^P-$ 或其亚单元具有式 L^P-1 或 L^P-2 的结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

X^{LP} 选自 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 和 C_3-C_8 杂环;

其中 R^{LP} 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基,或 R^{LP} 中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义 C_5-C_6 杂环,且任何其余的 R^{LP} 如前述所定义;

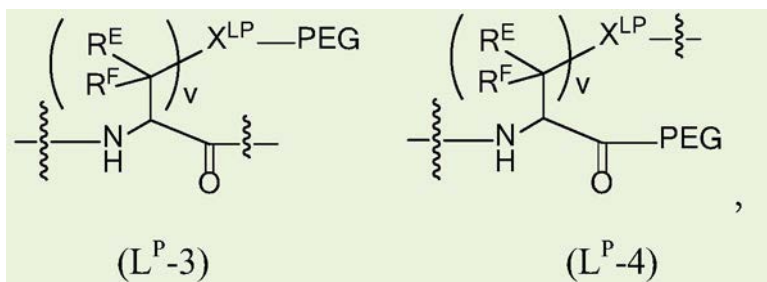
Ar为 C_6-C_{10} 亚芳基或 C_5-C_{10} 杂亚芳基,其任选经取代;

R^E 和 R^F 各自独立地选自-H、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 亚烷基、任选取代的 C_6-C_{10} 亚芳基和任选取代的 C_5-C_{10} 杂亚芳基,

或 R^E 和 R^F 与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3-C_6 碳环,或来自相邻的碳原子的 R^E 和 R^F 与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的 C_5-C_6 碳环,任何其余的 R^E 和 R^F 如前述所定义;和

其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示在表示所述配体药物缀合物组合物的结构内式 L^P-1 或式 L^P-2 的共价连接,

或其中 $-L^P(PEG)-$ 具有式 L^P-3 或式 L^P-4 的结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

下标v为1至4范围内的整数;

X^{LP} 选自 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ 和 C_3-C_8 杂环;

其中 R^{LP} 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基,或 R^{LP} 中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义 C_5-C_6 杂环,且任何其余的 R^{LP} 如前述所定义;

Ar为 C_6-C_{10} 亚芳基或 C_5-C_{10} 杂亚芳基,其任选经取代;

R^E 和 R^F 各自独立地选自-H、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 亚烷基、任选取代的

C₆-C₁₀亚芳基和任选取代的C₅-C₁₀杂亚芳基,

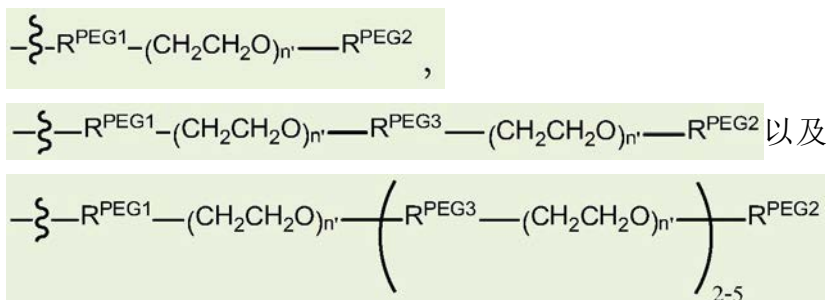
或R^E和R^F与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₆碳环,或来自相邻的碳原子的R^E和R^F与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的C₅-C₆碳环,任何其余的R^E和R^F如前述所定义,或

其中-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-的侧链由天然的或非天然的氨基酸侧链提供;和

其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示在表示所述配体药物缀合物组合物的结构内式L^P-1或式L^P-2的共价连接,

特别是在上述式的任一项中,R^E和R^F独立地选自-H和-C₁-C₄烷基,以及X^{LP}选自-O-、-NH-、-S-和-C(=O)-;

并且在L^P-3或L^P-4中,PEG具有选自下述的结构:



其中波浪线表示与所述并行连接体单元(L_P)的X^{LP}的连接位点;

下标n' 范围独立地为1至72;

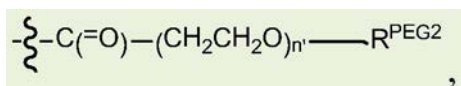
R^{PEG1}为任选的PEG连接单元;

R^{PEG2}为PEG封端单元;和

R^{PEG3}为PEG偶联单元,

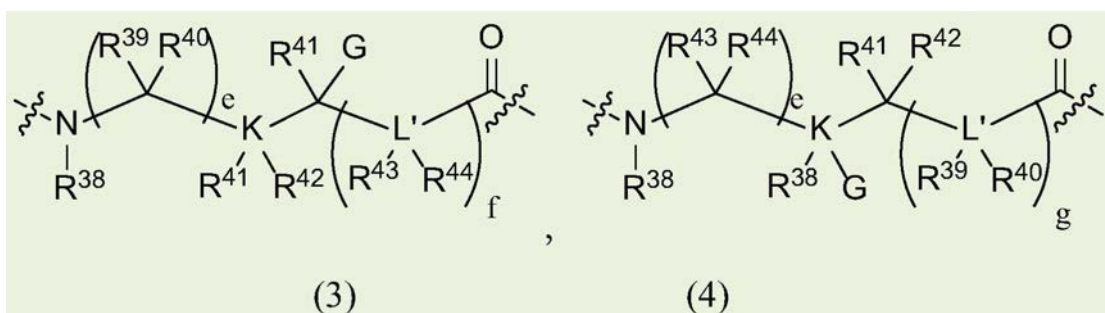
或

X^{LP}-PEG具有下述结构:



其中下标n' 为8、12或24且R^{PEG2}为H或-CH₃,

或A或其亚单元具有式(3)或式(4)的结构:



其中波浪线表示在所述组合物结构内的共价连接;

其中K和L' 独立地为C、N、O或S,其前提是当K或L' 为O或S时,至K的R⁴¹和R⁴²或至L' 的R⁴³和R⁴⁴不存在,且当K或L' 为N时,至K的R⁴¹、R⁴²中的一个或至L' 的R⁴²、R⁴³中的一个不存在,并且其前提是没有两个相邻的L' 被独立选为N、O或S;

其中下标e和f独立地为0至12的范围内选取的整数,且下标g为1至12范围内的整数;

其中G为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO₂H、CO₂R^{PR},其中R^{PR}为适当的保护基团,或

G为-N(R^{PR})(R^{PR}),其中R^{PR}独立地为保护基团或R^{PR}一同形成适合的保护基团,或

G为-N(R⁴⁵)(R⁴⁶),其中R⁴⁵、R⁴⁶中的一个为氢或R^{PR},其中R^{PR}为适合的保护基团,且另一个为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

其中R³⁸为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

R³⁹-R⁴⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

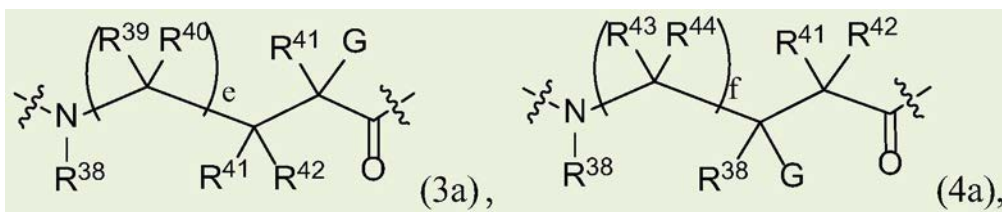
R³⁹、R⁴⁰与两者所连接至的碳原子一同,或当K为碳原子时,R⁴¹、R⁴²与两者均连接至的K一同定义C₃-C₆碳环,且R⁴¹-R⁴⁴如本文所定义,

或当L'为碳原子时,R⁴³、R⁴⁴与两者均连接至的L'一同定义C₃-C₆碳环,且R³⁹-R⁴²如本文所定义,

或R⁴⁰和R⁴¹,或R⁴⁰和R⁴³,或R⁴¹和R⁴³与两者所连接至的碳原子或杂原子以及介于那些碳原子和/或杂原子之间的原子一同定义C₅-C₆碳环或C₅-C₆杂环,且R³⁹、R⁴⁴以及R⁴⁰-R⁴³的其余部分如本文所定义,

其前提是当K为O或S时,R⁴¹和R⁴²不存在,并且当K为N时,R⁴¹、R⁴²中的一个不存在,且当L'为O或S时,R⁴³和R⁴⁴不存在,且当L'为N时,R⁴³、R⁴⁴中的一个不存在,

特别地具有以下式:



其中下标e和f独立地为0或1,

或A或其亚单元为α-氨基、β-氨基或另一种含胺的酸残基。

19. 根据权利要求13所述的配体药物缀合物组合物,其中所述配体单元为完整抗体或其抗原结合片段,由此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,其中经所述抗体配体单元靶向的所述部分为异常细胞的可接近的细胞表面抗原,当与所述组合物的ADC化合物结合时,所述细胞表面抗原能够细胞内化,并且与远离所述异常细胞位点的正常细胞相比,所述细胞表面抗原以在所述异常细胞上更多的拷贝数存在,

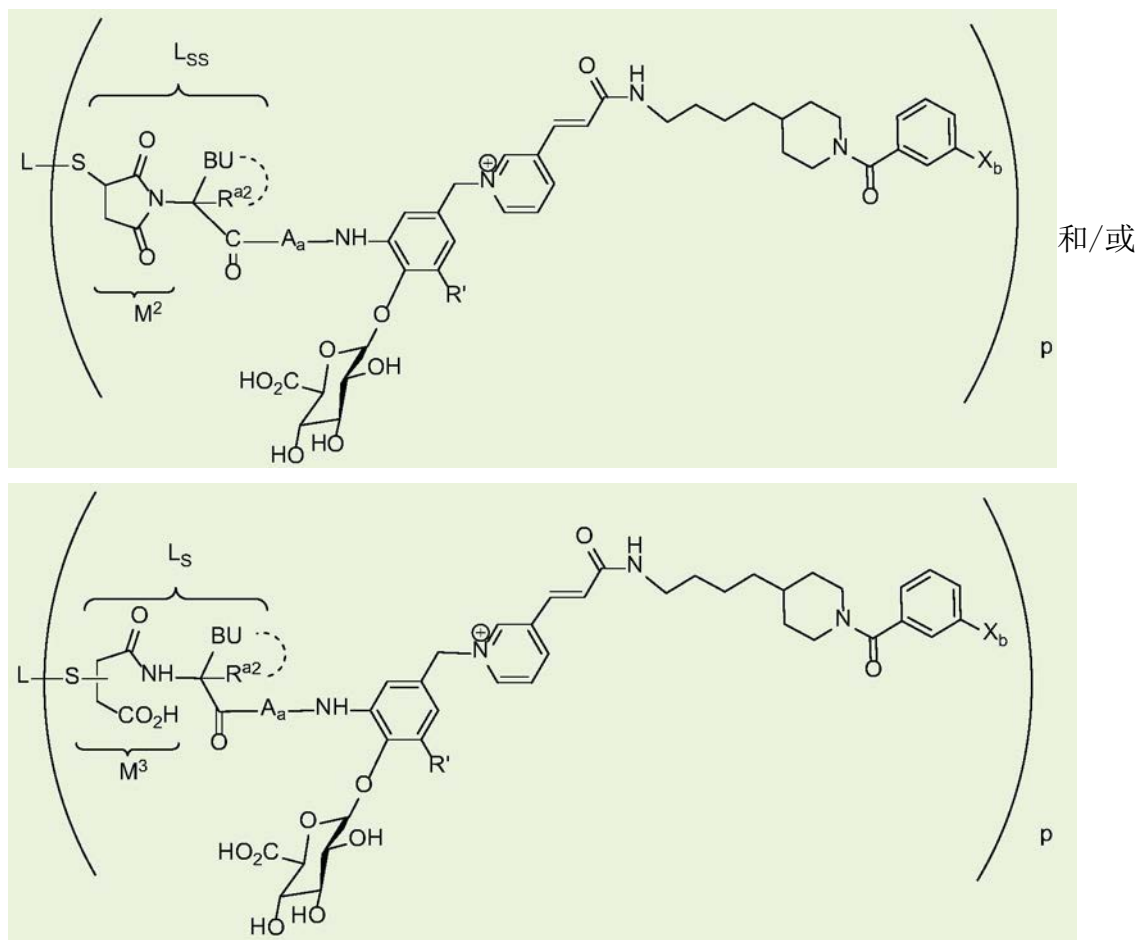
或其中所述配体单元为在异常细胞上的可接近的细胞表面受体的同源配体,当与所述组合物的配体药物缀合物化合物结合时,所述同源配体能够细胞内化,且其中与正常细胞相比,所述受体以在所述异常细胞上更多的拷贝数存在,

或其中所述配体单元为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,其中经所述抗体配体单元靶向所述部分为在异常细胞附近的血管上皮细胞的可接近的细胞表面抗原,其中所述抗原能够细胞内化结合的ADC,并且与远离所述异常细胞位点的正常上皮细胞相比,所述抗原在所述细胞上以更高拷贝数存在。

20. 根据权利要求19所述的配体药物缀合物组合物,其中所述配体单元为完整抗体且下标p为约2、约4或约8,且其中结合至各个琥珀酸(M²)部分或琥珀酸酰胺(M³)部分的所述抗

体配体单元的各个硫原子为所述完整抗体的半胱氨酸残基的硫原子,或其中各个半胱氨酸残基为所述抗体或其抗原结合片段的重链或轻链中引入的半胱氨酸残基。

21. 根据权利要求1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;

下标a为1且A为氨基酸残基;

BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或

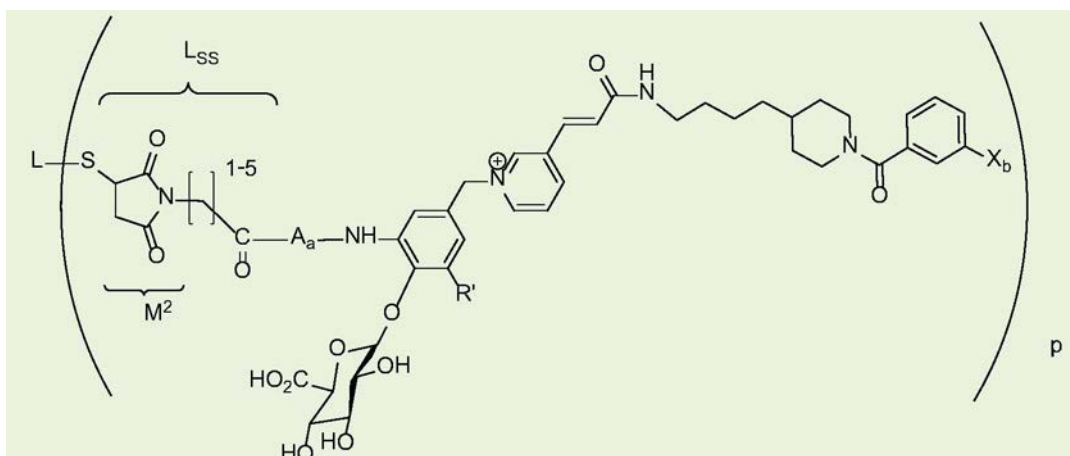
BU与作为 C_1-C_6 烷基的 R^{a2} 以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和

R' 为氢或 $-NO_2$;和

X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$.

或

其中所述组合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;

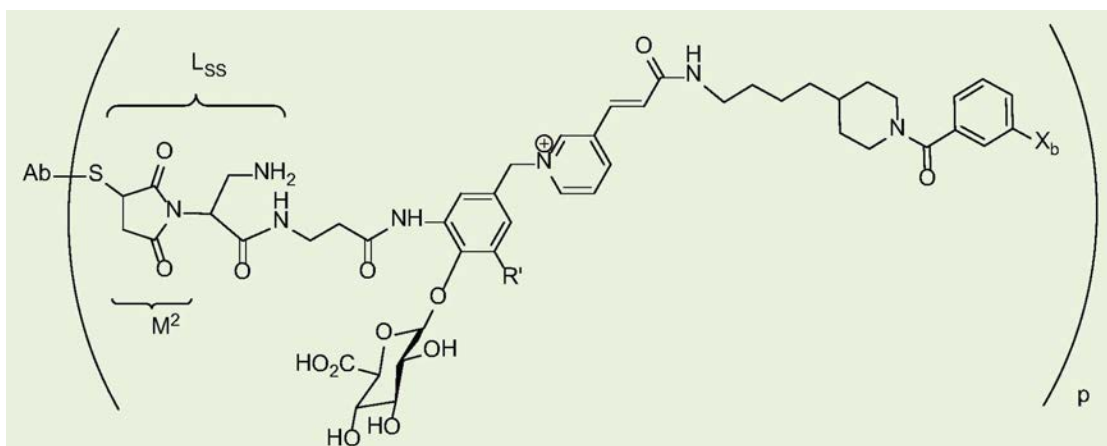
下标a为1且A为氨基酸残基;

R' 为氢或-NO₂; 和

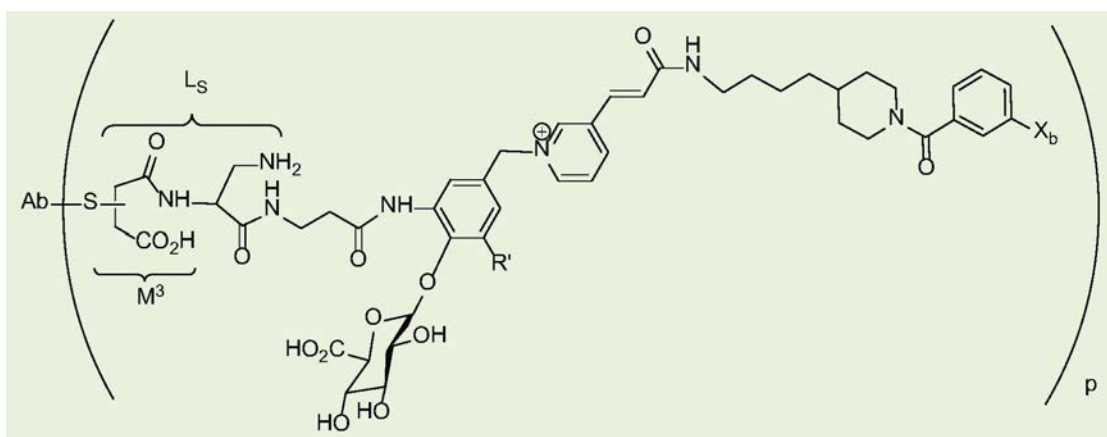
X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$,

特别地

其中所述组合物表示为下述结构:



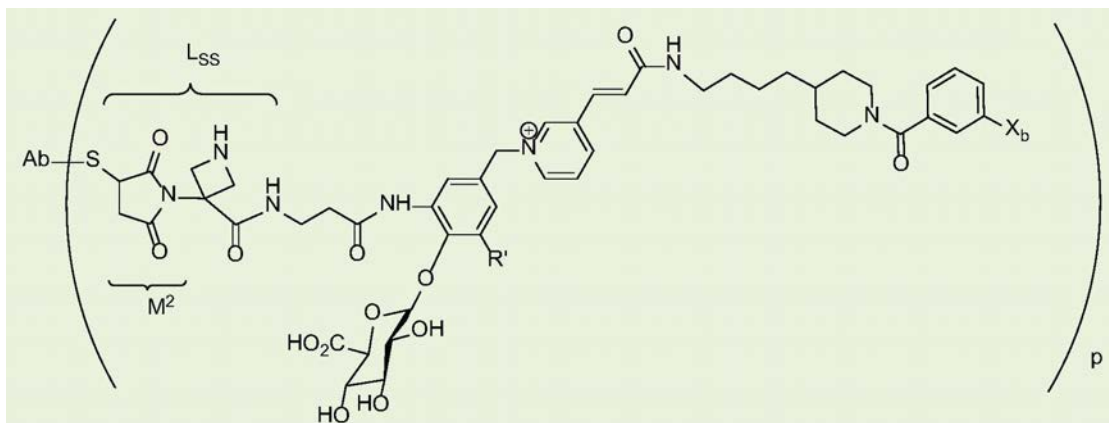
和/或



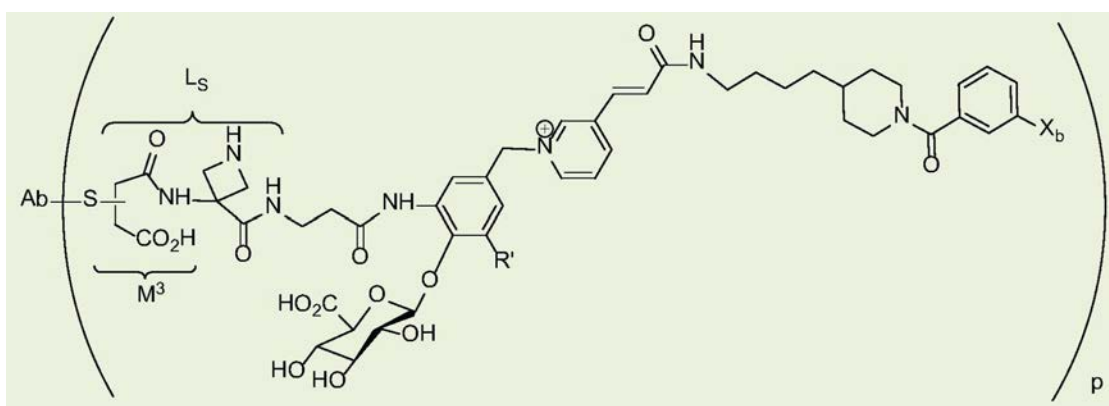
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8,

或特别地，

其中所述组合物表示为下述结构：

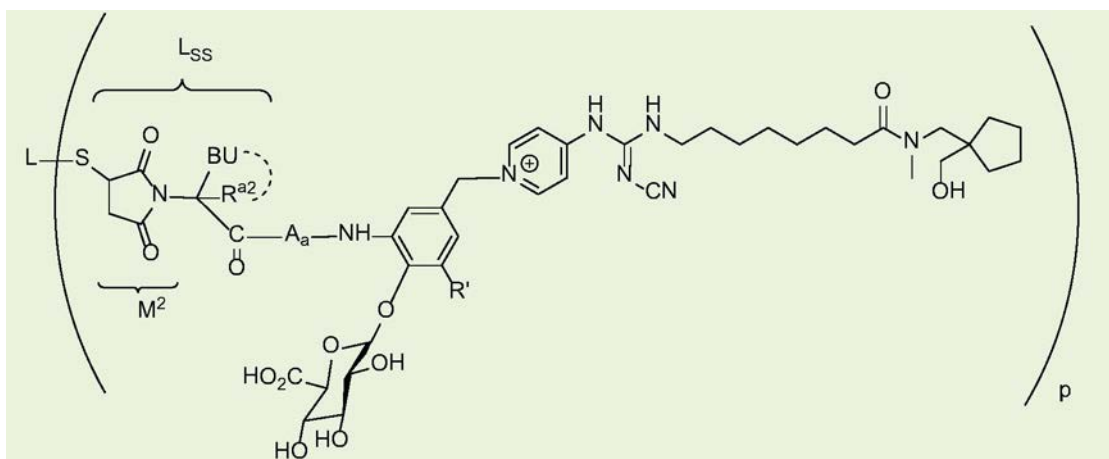


和/或

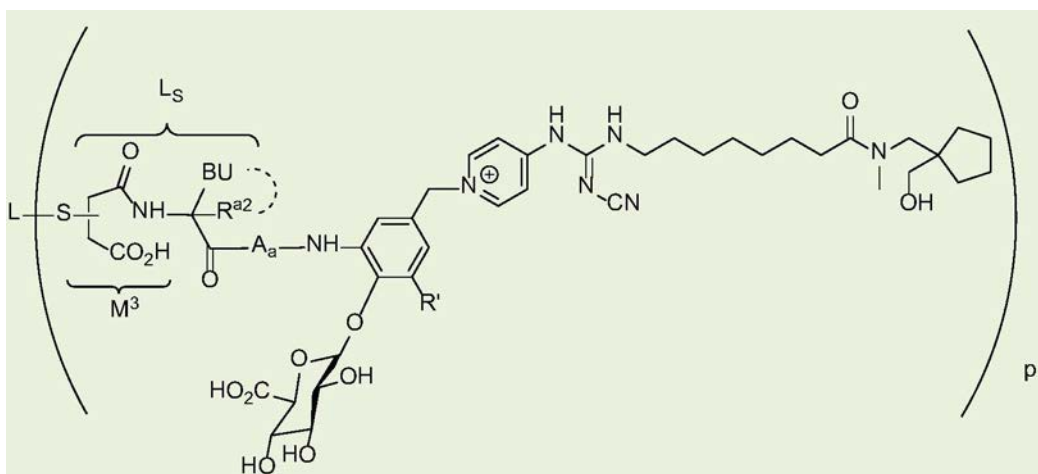


以盐形式，特别是以药学上可接受的盐形式，其中Ab为抗体配体单元；S为所述抗体的硫原子；且下标p为约8。

22. 根据权利要求1所述的配体药物缀合物组合物，其中所述组合物表示为下述结构：



和/或



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;

下标a为1且A为氨基酸残基;

BU为非环状的碱性单元,以使所述虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或

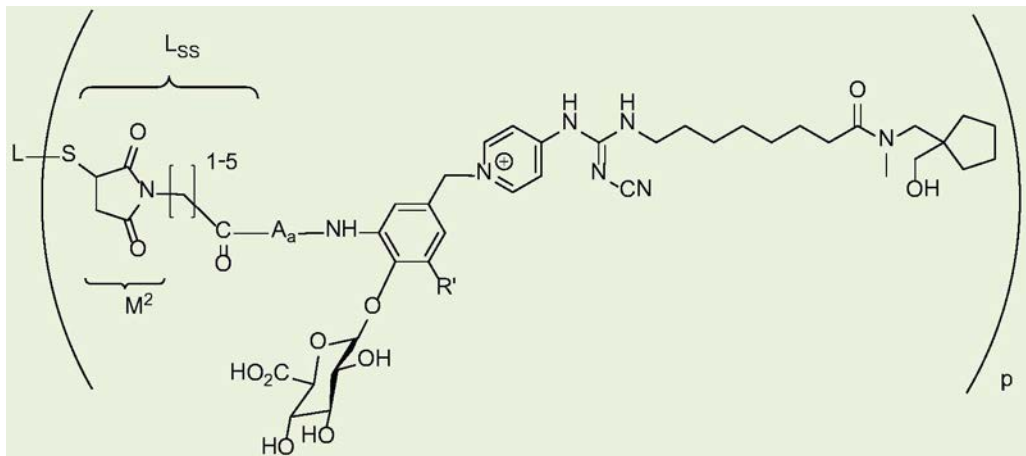
BU与作为 C_1 - C_6 烷基的 R^{a2} 以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和

R' 为氢或 $-NO_2$;和

X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$,

或

其中所述组合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;

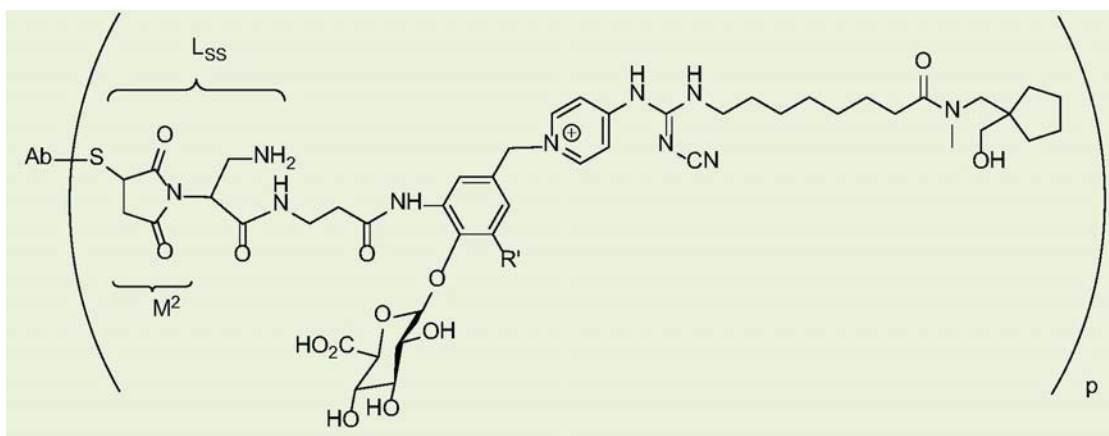
下标a为1且A为氨基酸残基;

R' 为氢或 $-NO_2$;和

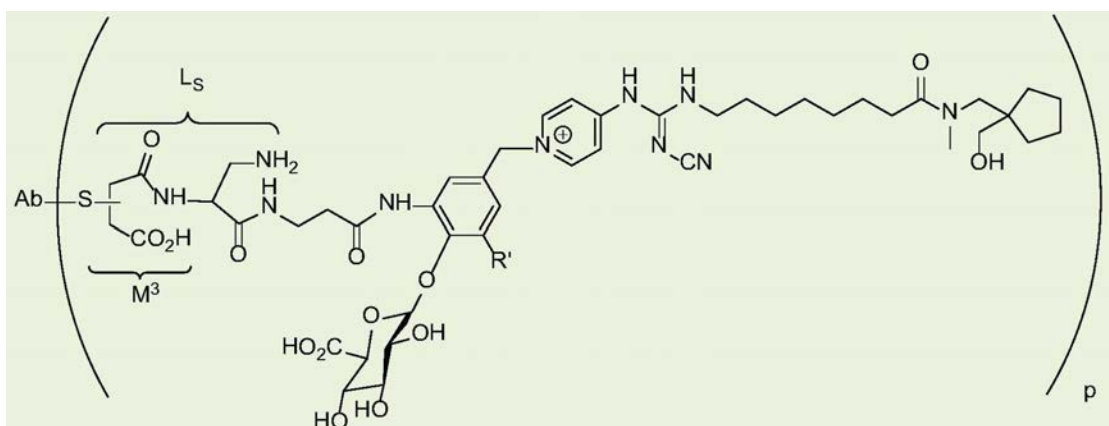
X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$,

特别是

其中所述组合物表示为下述结构:



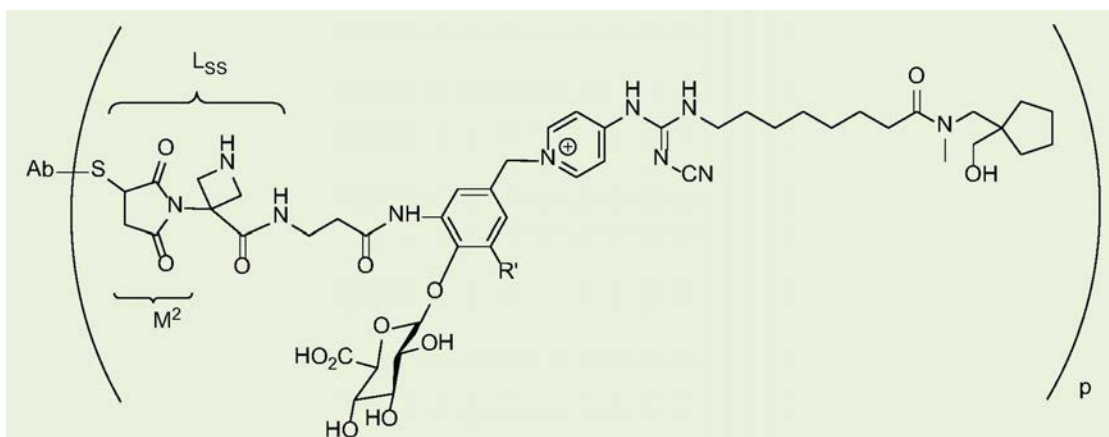
和/或



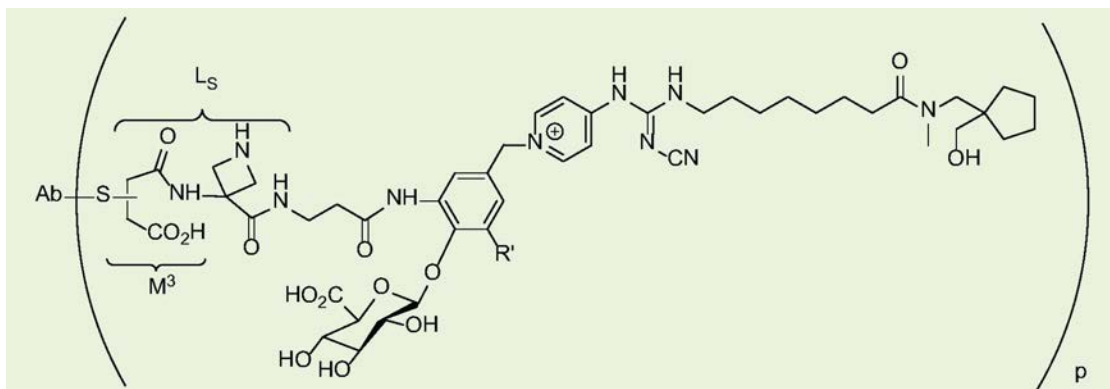
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8,

或特别地

其中所述组合物表示为下述结构:

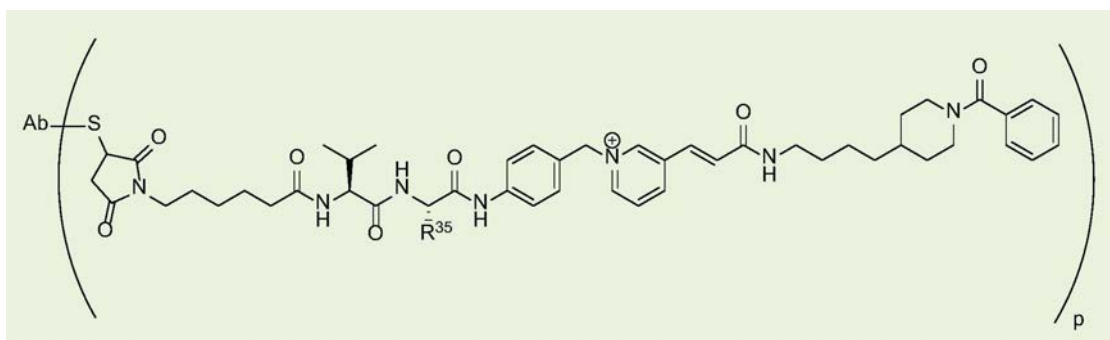


和/或

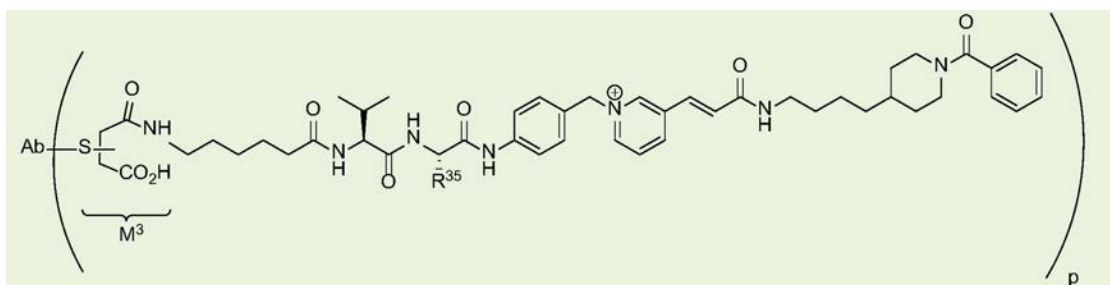


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

23. 根据权利要求1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



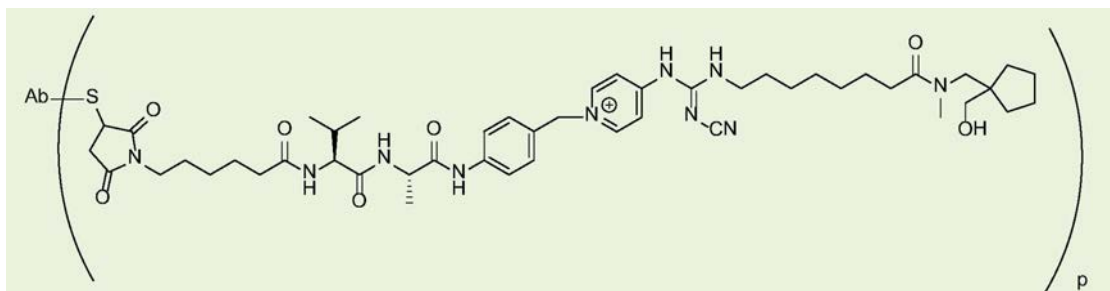
和/或



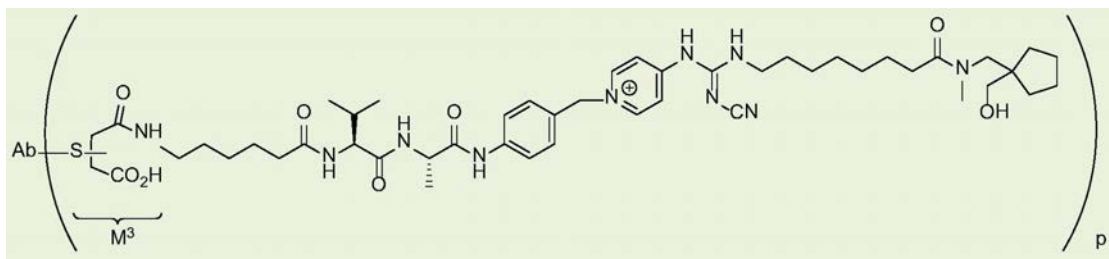
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8,

或,

其中所述组合物表示为下述结构:



和/或



以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

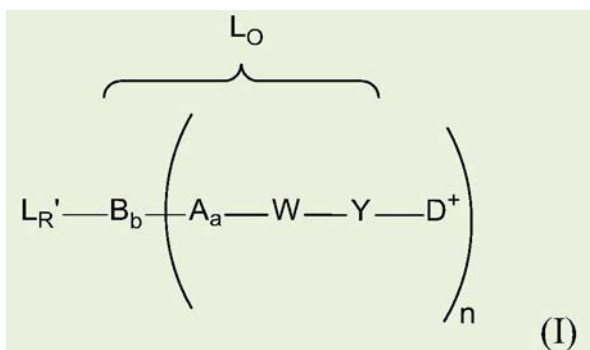
24. 一种制剂,其包含权利要求1和21-23中任一项的配体药物缀合物组合物,以及1种、2种、3种或以上的赋形剂,特别地,

其中所述制剂为药学上可接受的制剂或其前体,特别地,其中所述药学上可接受的制剂为适合于向受试者静脉内注射的液体,且所述药学上可接受的制剂前体为适合于重构为向受试者静脉内注射的溶液的固体,和

其中所述配体药物缀合物组合物在所述制剂中以用于治疗过度增殖疾病或病况的有效量存在,特别地,其中所述过度增殖疾病或病况为癌症,更特别地,其中所述癌症为白血病或淋巴瘤。

25. 一种通过将肿瘤细胞或癌细胞暴露于有效量的权利要求1和21-23中任一项的配体药物缀合物来抑制所述肿瘤细胞或癌细胞的增殖或导致所述肿瘤或癌细胞凋亡的方法。

26. 一种药物接头化合物,其表示为式I:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

所示的 L_o 为任选的存在的接头;

W为肽可裂解单元,或

W-Y替换为式-Y(W')的葡糖苷酸单元,其中 W' 表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分;和

Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;

D^+ 为季铵化NAMPT药物单元(D^+),其通过季铵化骨架的任选取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基的芳族氮原子或季铵化骨架的部分不饱和的或部分芳族的任选取代的 C_9 - C_{24} 杂环基的非芳族氮原子共价连接至所述式1组合物结构的其余部分,

其中,对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/ W' 的非酶或酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,所述NAMPTi化合物包含任选取代的 C_5 - C_{24} 或 C_9 - C_{24} 杂芳基,所述杂芳基具有先前所述的季铵化骨架的氮原子;

L_R' 为主要接头,其具有能够与靶向部分形成共价键的官能团,所述部分成为式I的配体药物缀合物化合物的所述配体单元,其中下标_p替换为下标_{p'},其中其它可变基团如对该式所定义。

下标_a和_b独立地为0或1,分别表示A或B的不存在或存在;

下标_n为1、2、3或4;

A为第一任选的延伸单元;

当下标_b为1且下标_n为2、3或4时,B为支化单元,或当下标_n为1时,B不存在,使下标_b为0,

其中A和B各自为独立选择的单一单元或任选地由2、3或4个独立选择的亚单元构成或组成;和

下标_p为1至24范围内的数字且下标_{p'}为1至24范围内的整数。

27. 根据权利要求26所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)表示为下述通式结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

H_N⁺为季铵化NAMPT前端单元,其作为D⁺的季铵化组分,其中该组分的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系,其骨架的氮原子为季铵化至L₀的位点,如至H_N⁺的波浪线所示;

DA为供体-接受体单元,其中所述供体-接受体单元为或包含氢键供体或接受体官能团,且结合至所述5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位或所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子,通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将DA形式环化回所述6元含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子,导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,

其中DA的所述结合与所述5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子有关,且其中在所述环化不存在的情况下,至所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的相邻的碳原子的所述形式环化基本上保持DA的所述供体或接受体官能团的氢结合能力;

I_N为互连单元,其中所述互连单元为或包含-X¹-[C(=O)]_{0,1}-、-X¹-S(=O)_{1,2}-、-X²-C₆-C₂₄亚芳基-[C(=O)]_{0,1}-、-X²-C₆-C₂₄亚芳基-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-、-X²-C₆-C₂₄亚芳基-O-、-X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-[C(=O)_{0,1}]-、-X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-、-X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-O-或-X²-C₃-C₂₀杂环-[C(=O)_{0,1}]-,其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环为任选取代的;

X¹为任选取代的C₅-C₇亚烷基;

X²不存在或为任选取代的C₁-C₄亚烷基;

T_N为NAMPT尾端单元,其中所述NAMPT尾端单元为或包含任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基,其氨基氮或羰基碳与I_N结合,或

T_N为或包含任选取代的苯甲酰胺部分或其生物电子等排体,其酰胺氮原子与I_N结合,任选地将该原子环化回I_N或T_N的其余部分,或

T_N为或包含任选取代的C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基或其组合,其独立地以联芳基的形式选

择,其芳族原子与 I_N 或 T_N 的其余部分结合;和

其中 T_N 或其其余部分与 I_N 结合,其中所述其余部分为任选取代的 C_2 - C_7 杂亚烷基或任选取代的 C_5 - C_6 杂环,和

其中,对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,该单元作为式 H_N - DA - I_N - T_N 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元,所述前端单元为完全芳族的 C_5 - C_{24} 或 C_9 - C_{24} 杂芳基,其任选经取代,所述杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系,所述环体系具有先前所述的季铵化骨架的氮原子,且其它变量基团如先前定义,

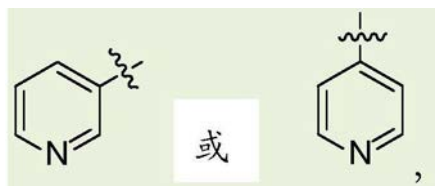
其中所述NAMPTi化合物的 H_N -或 H_N - DA -能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体在其烟酰胺结合位点相互作用。

28. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元为吡啶模拟物,且 H_N^+ 为其中所述吡啶模拟物的骨架的芳族氮原子经季铵化的单元。

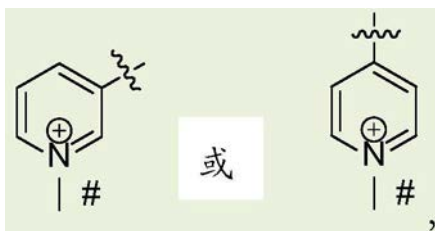
29. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述供体接受体(DA)单元包含任选取代的酰胺官能团或其生物电子等排体,或其中 H_N - DA 为烟酰胺模拟物,且 H_N^+ - DA 为其中 H_N^+ 的5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子经季铵化的模拟物。

30. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元的所述6元含氮的杂芳族环体系为吡啶的环体系,通过引入的芳族氧、硫或任选取代的氮原子将 DA 任选环化回所述吡啶芳族环体系,以使 H_N 含有6-5稠合的芳族环体系,且 H_N^+ 为其中所述吡啶芳族环体系在其骨架的氮原子经季铵化的单元,

特别地,其中所述NAMPT前端(H_N)单元具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ 具有下述结构:

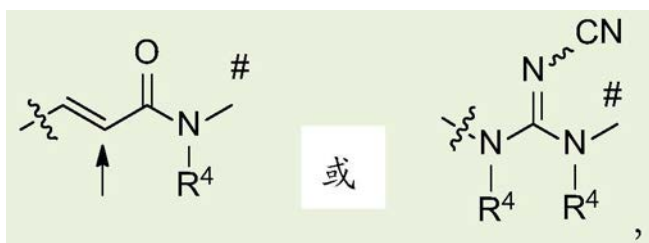


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;

波浪线表示共价连接至 DA 的位点,且与其相邻的芳族碳原子为通过 DA 的所述任选的形式环化至 H_N/H_N^+ 的位点。

31. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述供体接受体(DA)单元为丙烯酰胺 DA 单元,其任选地环化至其所连至的 H_N/H_N^+ 的含氮的芳族环体系的相邻的骨架的碳原子,或为酰胺生物电子等排体,特别是丙烯酰胺 DA 单元或酰胺生物电子等排体,其具有下述结构:

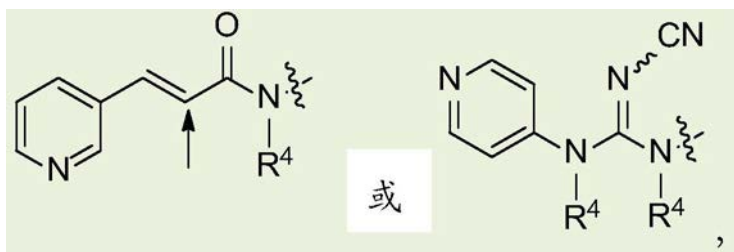


或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;
DA任选地环化至 H_N/H_N^+ ,其中所述环化为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子,至靠近羰基碳的所述丙烯酰胺DA单元的 sp^2 碳原子(如所示)的环化;

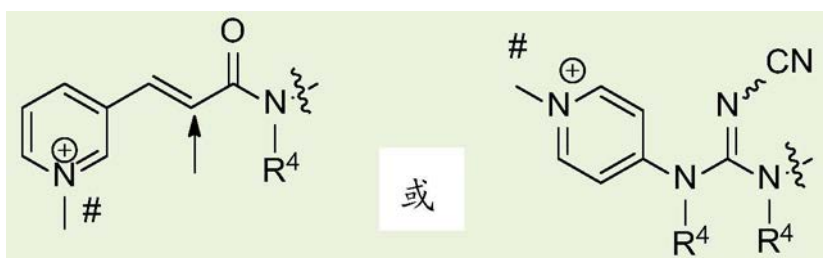
波浪线表示共价连接至 H_N/H_N^+ 的位点,且与其相邻的所示碳原子为通过所述丙烯酰胺DA的所述任选的环化的位点;和

井号(#)表示共价连接至 I_N 的位点。

32. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中 H_N -DA-为烟酰胺模拟物,其具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ -DA具有下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^4 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和

井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点,和

其中,靠近所述羰基碳的 sp^2 碳原子为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子任选环化至 H_N/H_N^+ 的位点(如所示)。

33. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为氨基醇部分,其具有下述结构:



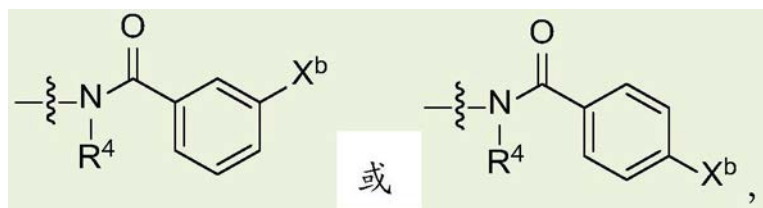
其中

R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点，

或

其中所述尾端(T_N)单元为或包含任选取代的苯甲酰胺部分，其通过其酰胺氮原子共价连接至 I_N 或 T_N 的其余部分，特别是其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构：



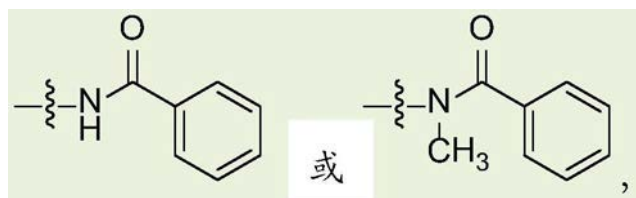
其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代；

R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基；和

波浪线表示共价连接至 I_N 的位点；和

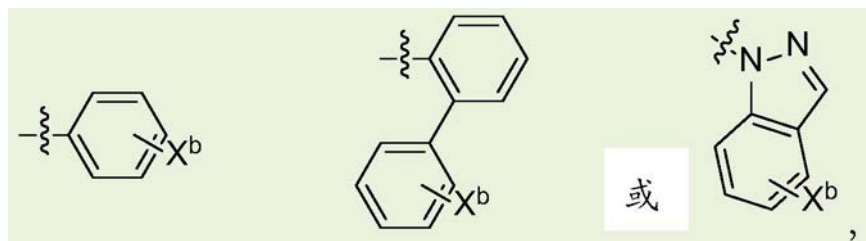
其中所述苯甲酰胺部分任选地环化至 I_N ，其中所述苯甲酰胺部分的酰胺氮为所述环化的位点，以使 R^4 替换为共价键，

更特别地，其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构：



或

其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为或包含任选取代的(杂)芳基或联芳基部分，其特别地分别具有下述结构：

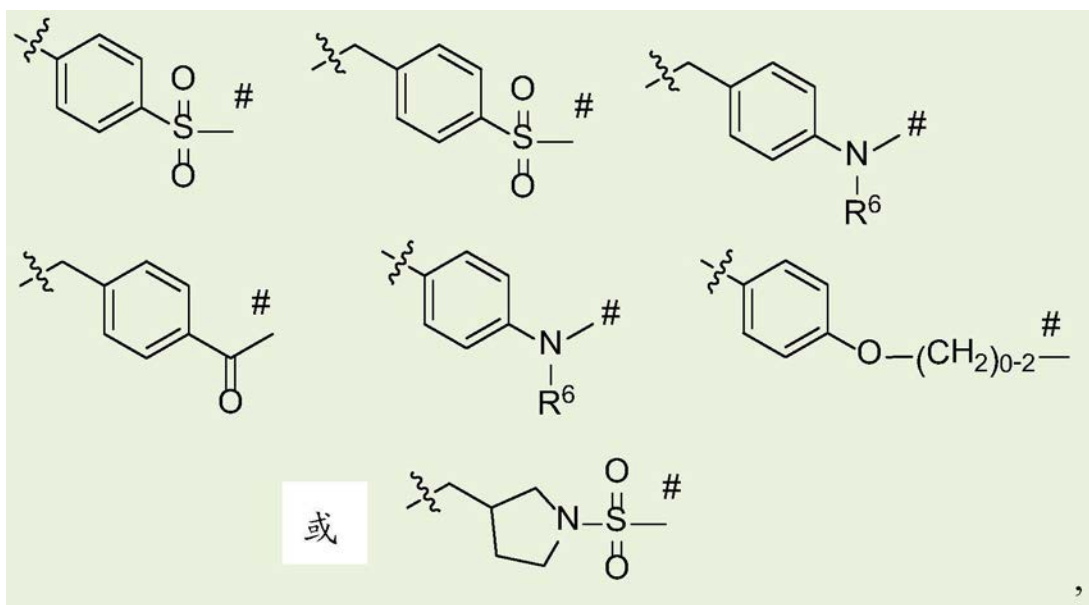


其中

其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代；

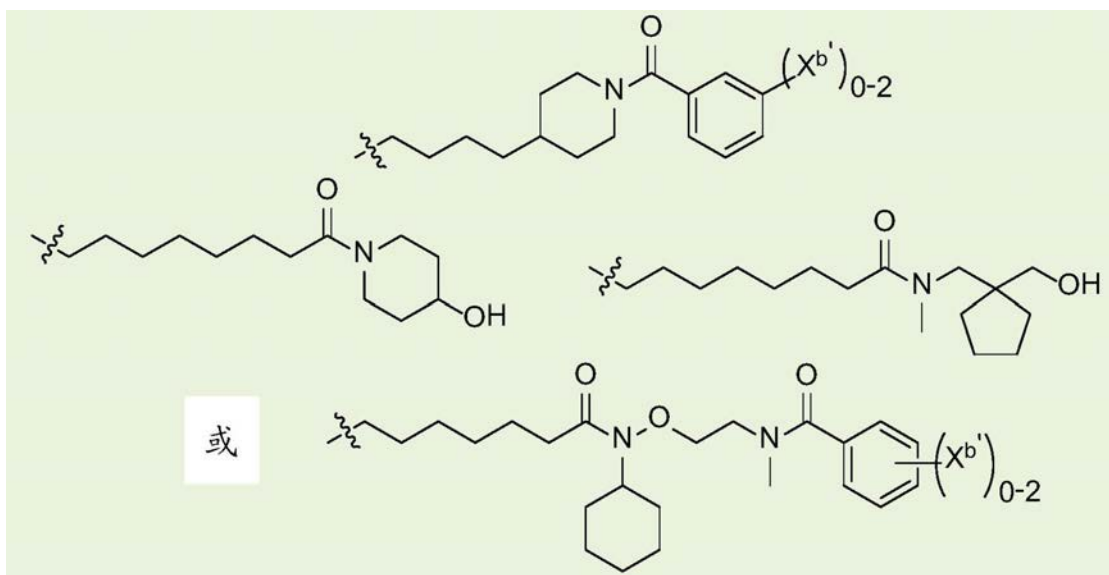
波浪线表示共价连接至 I_N 的位点。

34. 根据权利要求27所述的药物接头化合物，其中 I_N 为 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ ，或其中 I_N 具有下述结构：



其中波浪线表示共价连接至DA的位点且井号(#)表示共价连接至T_N的位点;和R⁶为氢、C₁-C₄烷基、-CH₂CH=C(CH₃)₂或-CH₂-C≡CH。

35. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

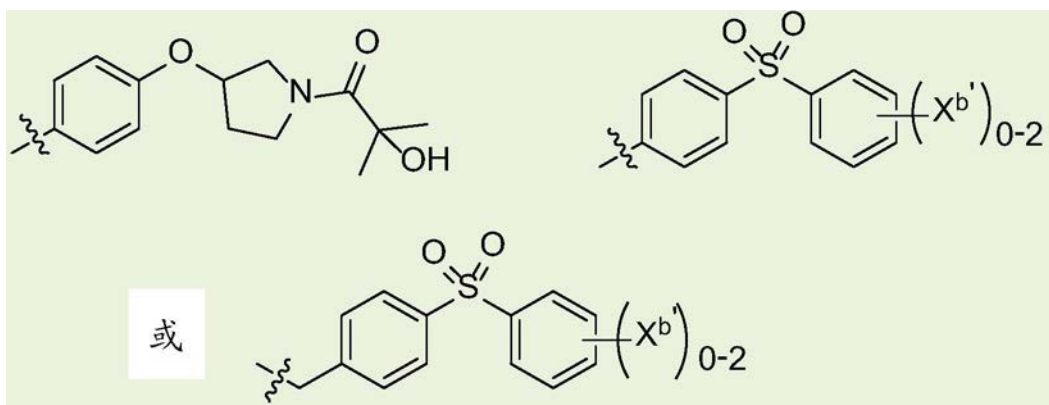


其中

X^{b'} 当存在时,独立地选自卤素、-OH、任选取代的C₁-C₄烷氧基、任选取代的C₁-C₄烷基和-NH₂,其任选经取代;和

波浪线表示共价连接至DA的位点,或

其中-I_N-T_N具有下述结构:

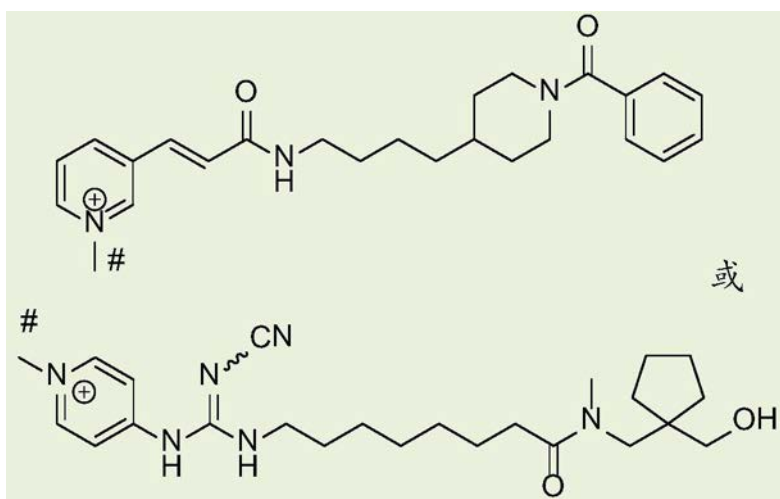


其中

$X^{b'}$ 若存在,选自-OH和 NH_2 ,其任选经取代,和卤素,其前提是当下标n为2时, X^b 中的一个为-OH或- NH_2 ,其任选经取代,或卤素,且另一个为卤素;和

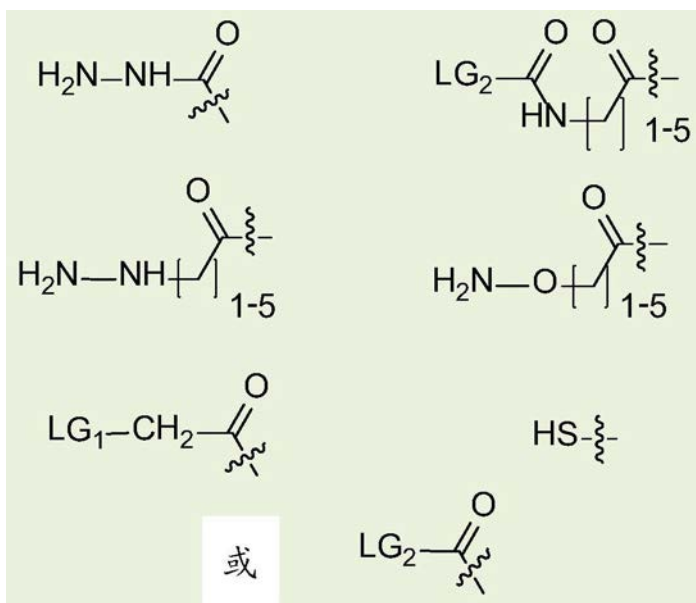
波浪线表示共价连接至DA的位点。

36. 根据权利要求26所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元具有下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中井号(#)表示通过 L_0 的季铵化的位点。

37. 根据权利要求26至36中任一项所述的药物接头化合物,其中 L_R' -具有下述结构:



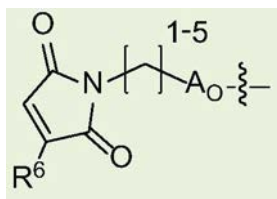
或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

LG₁为离去基团,用于通过靶向剂亲核物的亲核置换;

LG₂为离去基团,用于与靶向剂形成酰胺键,或为-OH以提供可活化的羧酸用于与靶向剂形成酰胺键;和

波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点,或

其中L_R'-具有下述结构:



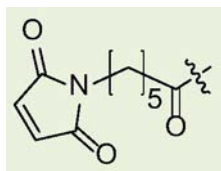
其中

R⁶为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

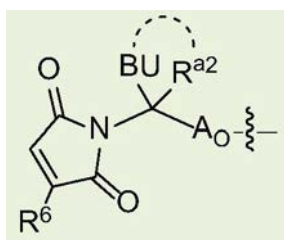
A₀为第二任选的延伸单元;和

波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点,

特别地具有下述结构:



或其中L_R'-具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

A_0 为第二任选的延伸单元;

BU为碱性单元;

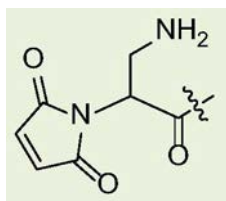
R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基;

虚线曲线表示任选的环化,以使在所述环化不存在时,BU为非环状的碱性单元,或在所述环化存在时,BU为环化的碱性单元,其中 R^{a2} 和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_{20} 杂环,所述杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子,

其中所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护,取决于所述碱性氮原子的取代度,或任选经质子化;和

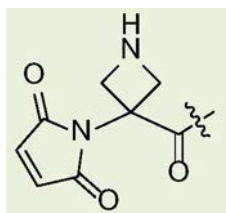
波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点,

特别是,其具有下述结构:



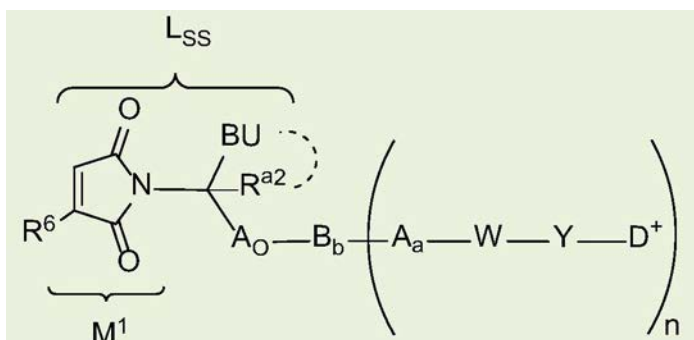
或其盐,特别是药学上可接受的盐,或

特别是,其具有下述结构:

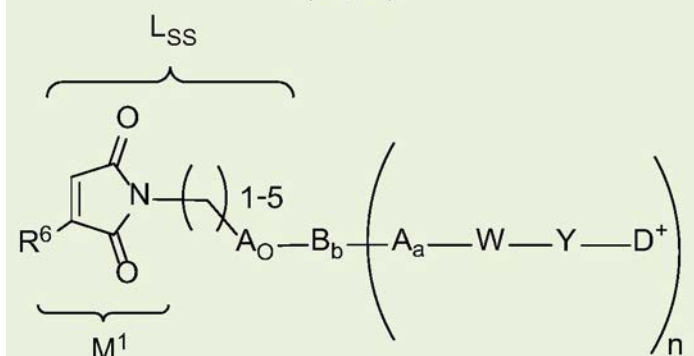


或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为式Ia或式Ib所述的结构:



(式 Ia)



(式 Ib)

以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

A_0 为第二任选的延伸单元;和

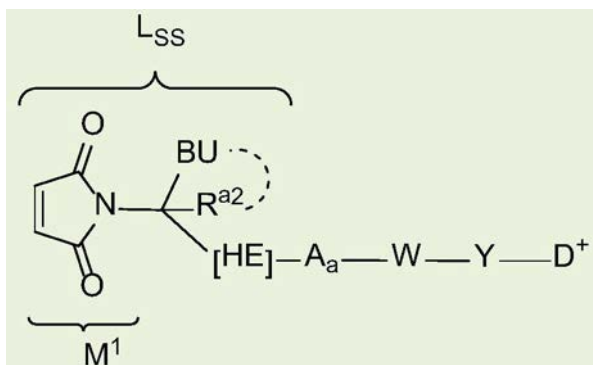
W 为肽可裂解单元,或

W - Y 替换为式- $Y(W')$ -的葡萄糖苷酸单元,其中 W' 表示通过任选取代的杂原子与 Y 进行糖苷结合的碳水化合物部分;

Y 为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;

其中对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

特别地,其中所述化合物表示为下述结构:



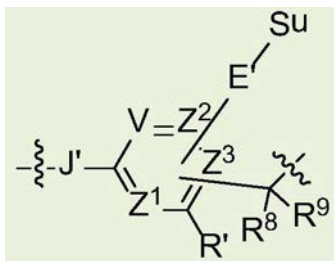
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[HE]作为A₀是任选的水解促进单元；

W为肽可裂解单元，且Y为自毁性间隔单元，其包含PAB或PAB-型部分，

其中，对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键，以引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物，或

W-Y替换为式-Y(W')-的葡糖苷酸单元，其具有下述结构：



或其盐，特别是药学上可接受的盐，其中Su为碳水化合物部分，且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子，以使Su-E'为W'，且所述葡糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元；

J'为独立选择的任选取代的杂原子；

V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-，其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基，其任选经取代，以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-，

其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分，

其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-，其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-，且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-，其中R²⁴为-E'-Su，

前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位；

R⁸和R⁹独立地为氢，或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基，其任选经取代，或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基，其任选经取代，或

R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环；和

R'为氢或-NO₂，或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基，或其它供电子基团；和

其中与J'相邻的波浪线表示当下标a为1时，所述葡糖苷酸单元共价连接至A的位点，或当下标a为0时，连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点；和与所述-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点；和

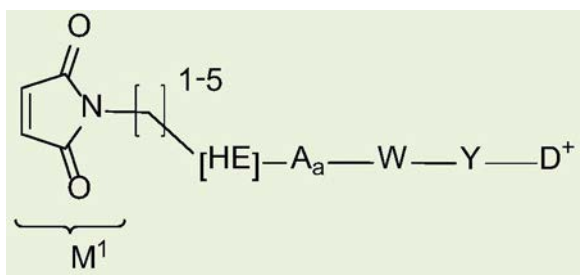
其中，导致其糖苷键裂解的对所述葡糖苷酸单元的糖苷酶作用引发从所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物；

其中所述配体药物缀合物化合物具有与式1所述的组合物相对应的结构，其中下标p替换为p'；和

其中BU的碱性官能团为任选经质子化的，或其碱性氮原子任选经保护，

或，

其中所述化合物表示为下述结构：



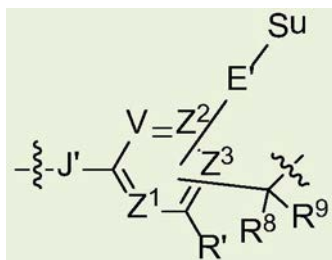
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[HE]作为A₀是任选的水解促进单元;

W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用导致在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-Y键裂解,引发释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物,或

W-Y替换为式-Y(W')-的葡糖苷酸单元,其具有下述结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;

J'为独立选择的任选取代的杂原子;

V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,

其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,

其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,

前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;

R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或

R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环;和

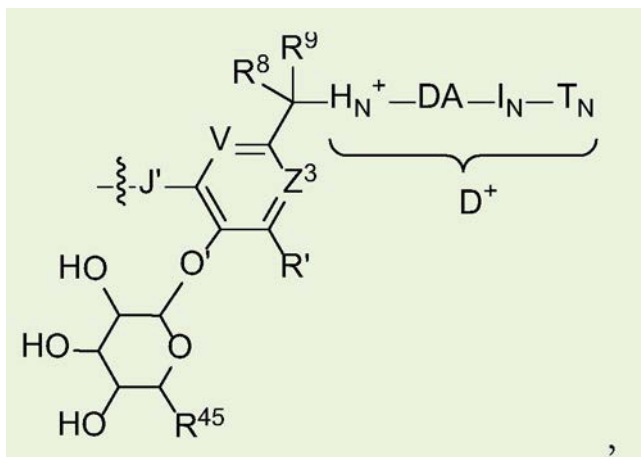
R'为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和

其中与J'相邻的波浪线表示当下标a为1时,所述葡糖苷酸单元共价连接至A的位点,或当下标a为0时,连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点;和与所述-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点;和

其中,对所述葡糖苷酸单元的糖苷酶作用导致其糖苷键在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的裂解,引发释放所述

季铵化NAMPT药物 (D^+) 单元作为NAMPTi化合物,

特别是W-Y替换为式-Y (W') -的葡萄糖苷酸单元,-Y (W') - D^+ 具有下述结构:



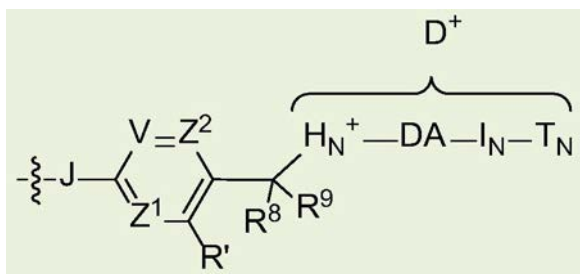
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或- NO_2 或其它吸电子基团;和

R^{45} 为- CH_2OH 或- CO_2H ,

或

特别地W为肽可裂解单元,-Y- D^+ 具有下述结构:

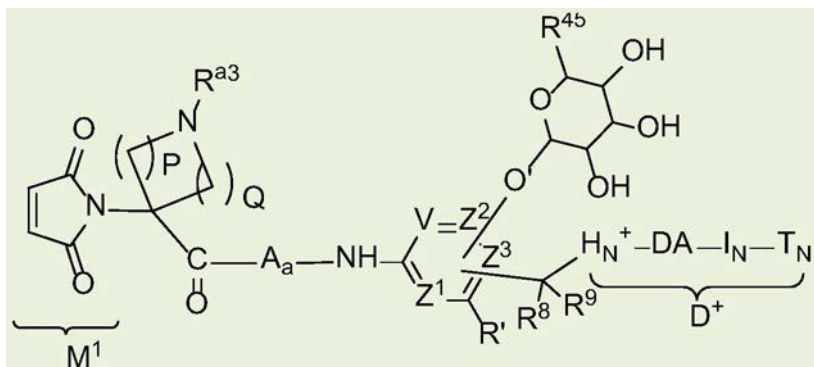


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或- OC_1-C_6 烷基或其它供电子基团;

J为如波浪线所示的结合至W的任取代的杂原子,其中该键在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物 (D^+) 单元,该单元作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物。

39. 根据权利要求38所述的药物接头化合物,其中W-Y替换为式-Y (W') -的葡萄糖苷酸单元,其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

下标P为1、2或3；

下标Q的范围为1至6；

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团；

R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H；

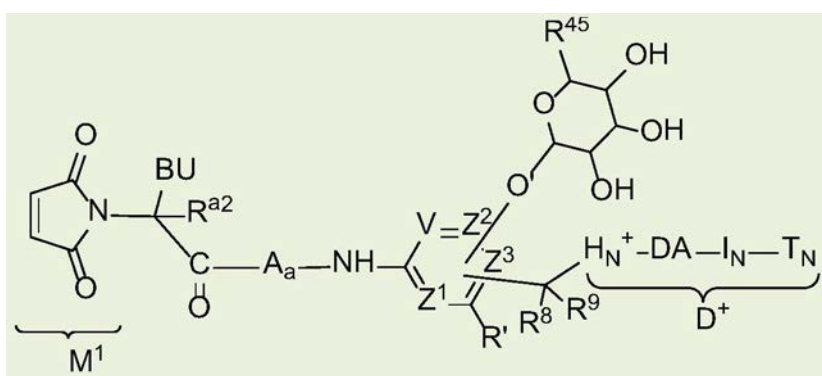
R^{a3}为-H或任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,且R^{PEG2}为-H或C₁-C₄烷基;和

其中,结合至R^{a3}的碱性氮原子任选经质子化,或R^{a3}为适合的胺保护基团,和

其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧杂原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团；

R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H；

R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基；

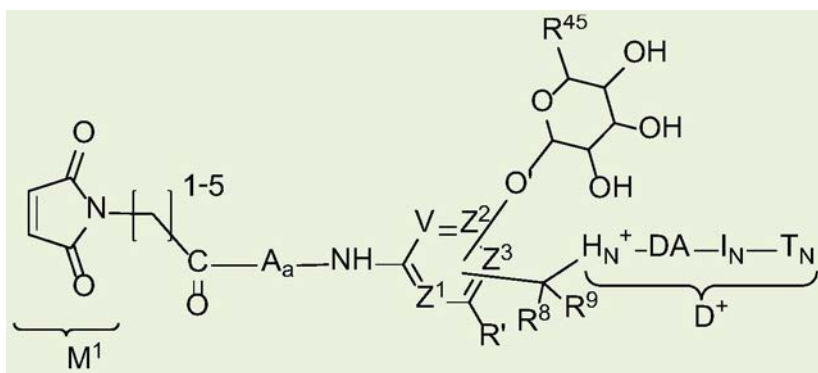
BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}),R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或R^{a3}与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中所述碱性氮为骨架的原子;

其中BU的碱性官能团任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;和

其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;

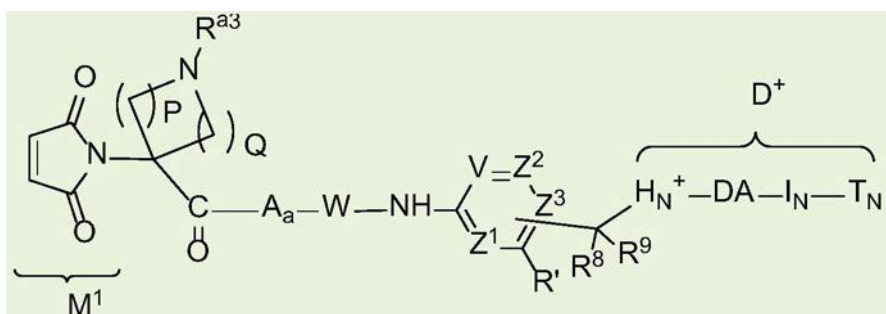
R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;和

其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中W为肽可裂解单元,且所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

下标P为1、2或3;

下标Q的范围为1至6;

R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

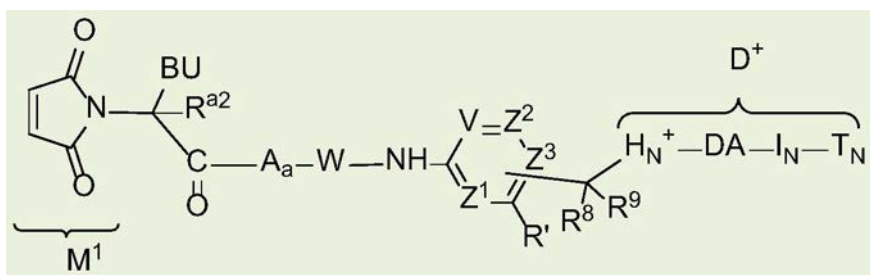
R^{a3}为-H或任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,且R^{PEG2}为-H或C₁-C₄烷基;和

其中,结合至R^{a3}的碱性氮原子任选经质子化,或R^{a3}为适合的胺保护基团,和

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构:



以适合的盐形式,其中

R¹ 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;

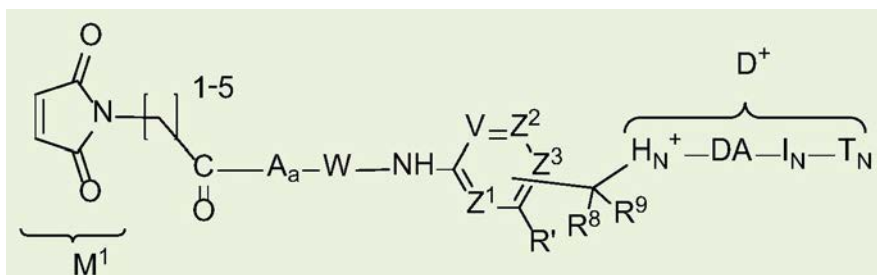
BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;

其中结合的BU的碱性官能团任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;和

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构:



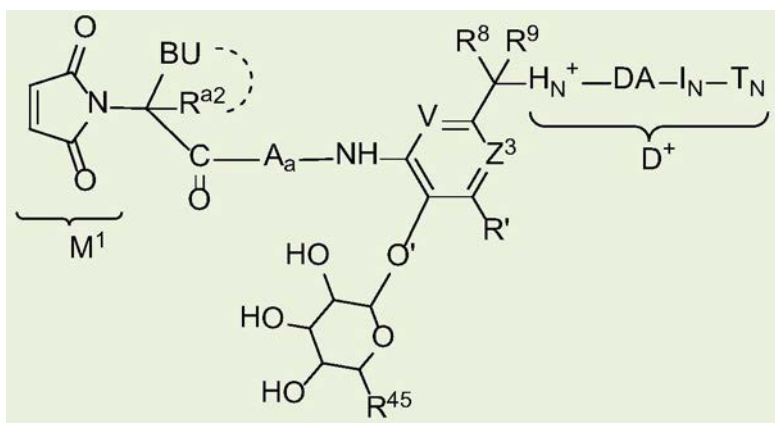
以适合的盐形式,其中

R¹ 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基,

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

40. 根据权利要求38所述的药物接头化合物,其中W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;

R^{45} 为-CH₂OH或-CO₂H;

BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1} 各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;
 R^{a3} 独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中碱性氮为骨架的原子;

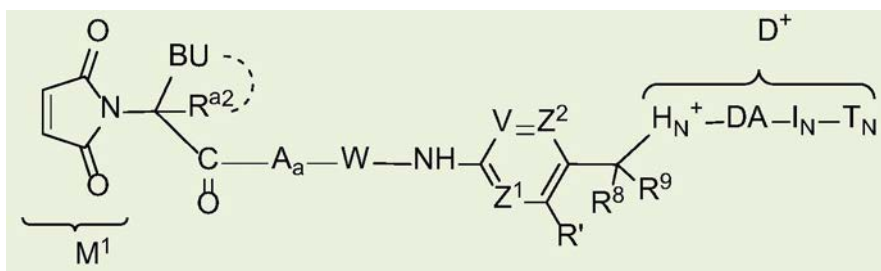
R^{a2} 为氢或C₁-C₆烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,其中当 R^{a2} 为C₁-C₆烷基时, R^{a1} 中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键;

其中BU的碱性官能团任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;和

其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

或

W为肽可裂解单元,且所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

R^{45} 为-CH₂OH或-CO₂H;

BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1} 各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;
 R^{a3} 独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中碱性氮为骨架的原子;

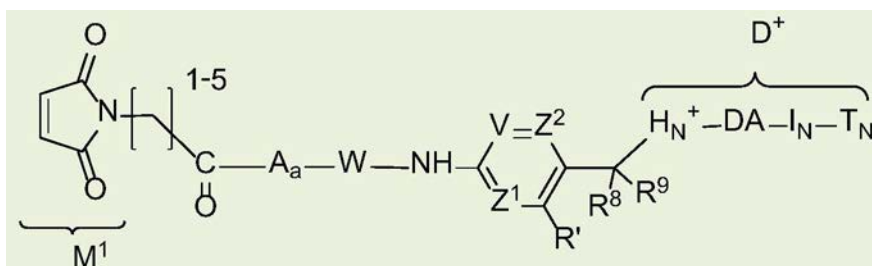
R^{a2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,其中当 R^{a2} 为 C_1 - C_6 烷基时, R^{a1} 中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键;

其中BU的碱性官能团任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;和

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构:



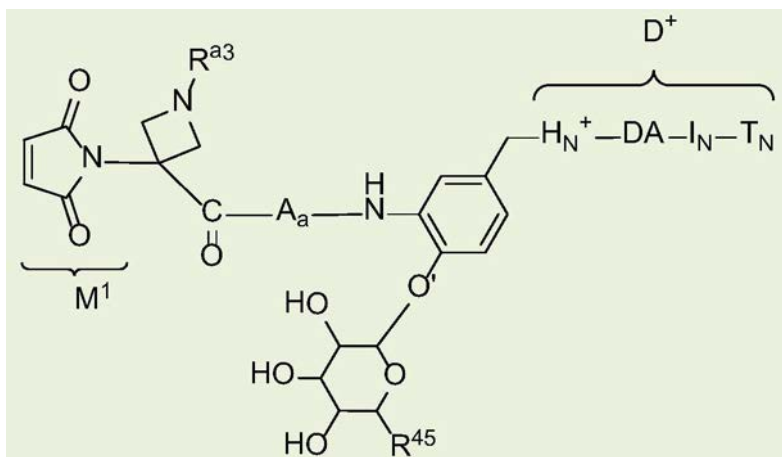
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团;

R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$,

其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

特别是W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,且所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

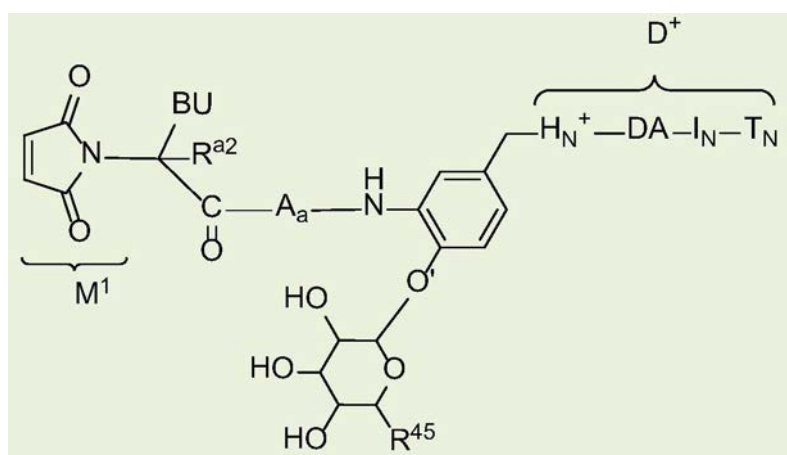
R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 烷基;和

其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子任选经质子化,或 R^{a3} 为适合的胺保护基团;

$-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

或

其中所述化合物表示为下述结构：



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

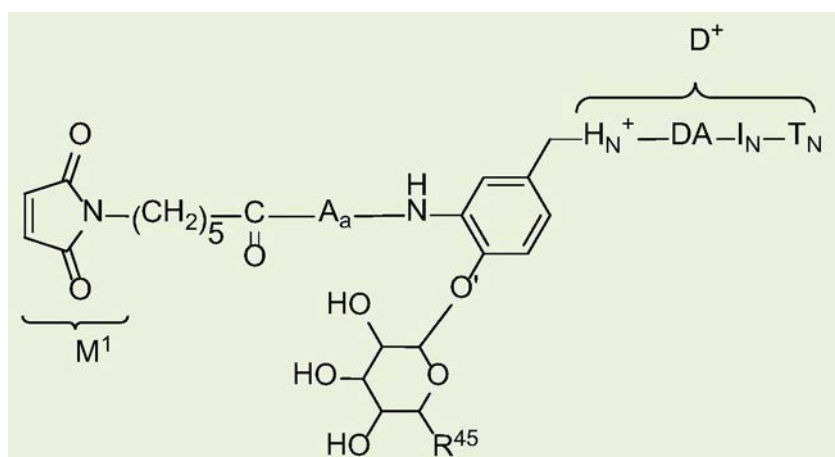
R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;

BU为 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$,其任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;

R^{a2} 为氢;和

$-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

或所述化合物表示为下述结构：

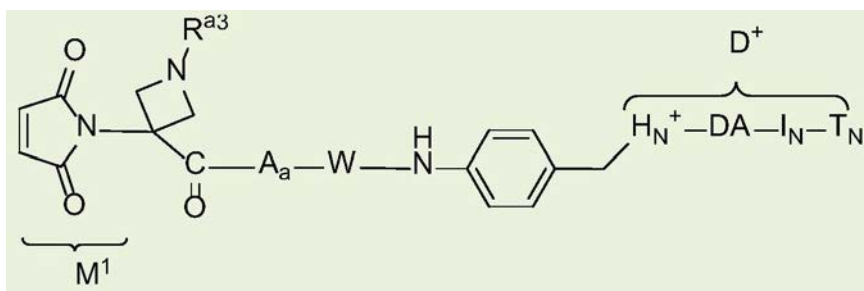


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;和

$-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,或

W为肽可裂解单元,且所述化合物表示为下述结构：



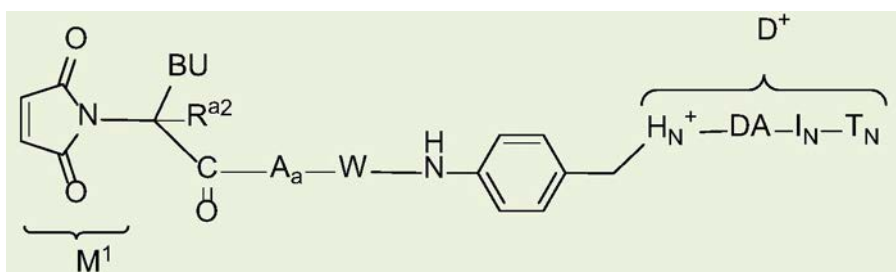
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

R^3 为-H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$, 其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基, 且 R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 烷基; 和

其中, 结合至 R^3 的碱性氮原子任选经质子化; 和

其中, 对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解 $W-NH$ 键, 其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

或表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

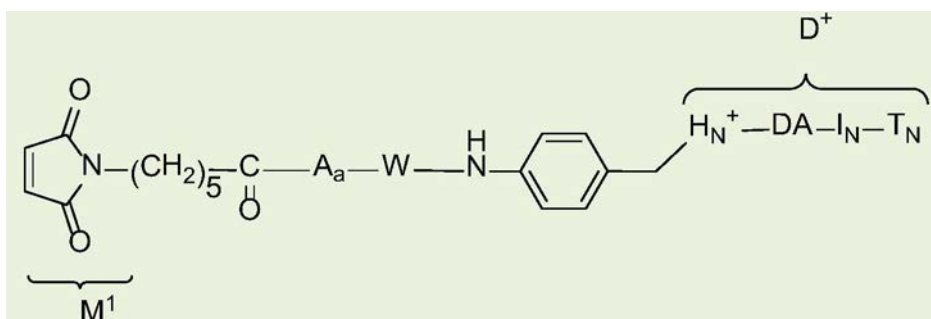
BU为 $-CH_2-NH_2$, 其任选地经质子化;

R^2 为氢; 和

其中, 对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解 $W-NH$ 键, 其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,

或

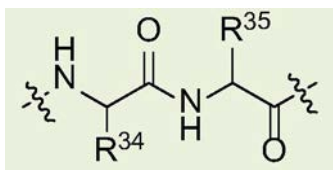
所述化合物表示为下述结构:



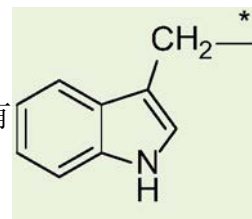
以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解 $W-NH$ 键, 其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

41. 根据权利要求38所述的药物接头化合物,其中W为肽可裂解单元,其包含含有二肽的肽序列,所述二肽具有下述结构:



其中 R^{34} 为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 或具有



的

结构,其中星号表示与所述二肽骨架共价连接的位点;和

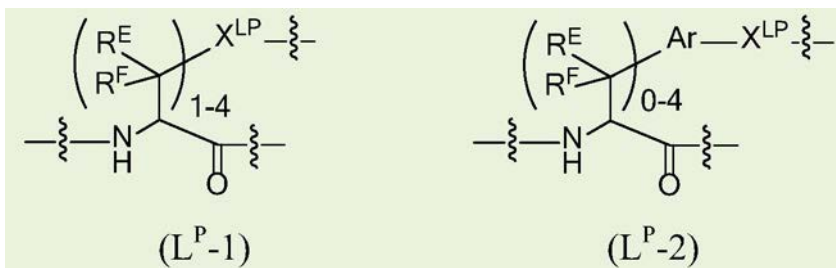
R^{35} 为甲基、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$;和

其中与羰基碳原子相邻的波浪线表示共价连接至Y的位点,且与氮原子相邻的波浪线表示所述二肽共价连接至所述肽序列的其余部分的位点,

其中所述共价连接为通过酰胺键,且其中所述二肽提供所述酰胺键至Y的蛋白酶裂解的识别位点,以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,

特别地,其中所述二肽选自 $-\text{Phe-Lys-}$ 、 $-\text{Val-Ala-}$ 、 $-\text{Val-Lys-}$ 、 $-\text{Ala-Lys-}$ 、 $-\text{Val-Cit-}$ 、 $-\text{Phe-Cit-}$ 、 $-\text{Leu-Cit-}$ 、 $-\text{Ile-Cit-}$ 、 $-\text{Phe-Arg-}$ 和 $-\text{Trp-Cit-}$,其中Cit为瓜氨酸。

42. 根据权利要求38所述的药物接头化合物,其中A或其亚单元为 $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$,其中 $-\text{L}^{\text{P}}-$ 或其亚单元具有式 $\text{L}^{\text{P}}-1$ 或 $\text{L}^{\text{P}}-2$ 的结构:



或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中

X^{LP} 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{LP}}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(\text{=NR}^{\text{LP}})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$ 和 C_3-C_8 杂环;

其中 R^{LP} 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基,或 R^{LP} 中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义 C_5-C_6 杂环,且任何其余的 R^{LP} 如前述所定义;

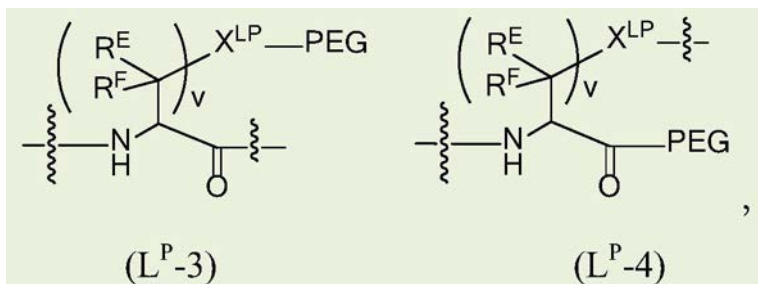
Ar为 C_6-C_{10} 亚芳基或 C_5-C_{10} 杂亚芳基,其任选经取代;

R^{E} 和 R^{F} 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 亚烷基、任选取代的 C_6-C_{10} 亚芳基和任选取代的 C_5-C_{10} 杂亚芳基,

或 R^{E} 和 R^{F} 与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3-C_6 碳环,或来自相邻的碳原子的 R^{E} 和 R^{F} 与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的 C_5-C_6 碳环,任何其余的 R^{E} 和 R^{F} 如前述所定义;和

其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示在表示所述配体

药物缀合物组合物的结构内式L^P-1或式L^P-2的共价连接，
 或其中-L^P(PEG)-具有式L^P-3或式L^P-4的结构：



或其盐，特别是药学上可接受的盐，其中

下标v为1至4范围内的整数；

X^{LP}选自 -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})-和C₃-C₈杂环；

其中R^{LP}各自独立地选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基，或R^{LP}中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义C₅-C₆杂环，且任何其余的R^{LP}如前述所定义；

Ar为C₆-C₁₀亚芳基或C₅-C₁₀杂亚芳基，其任选经取代；

R^E和R^F各自独立地选自-H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆亚烷基、任选取代的C₆-C₁₀亚芳基和任选取代的C₅-C₁₀杂亚芳基，

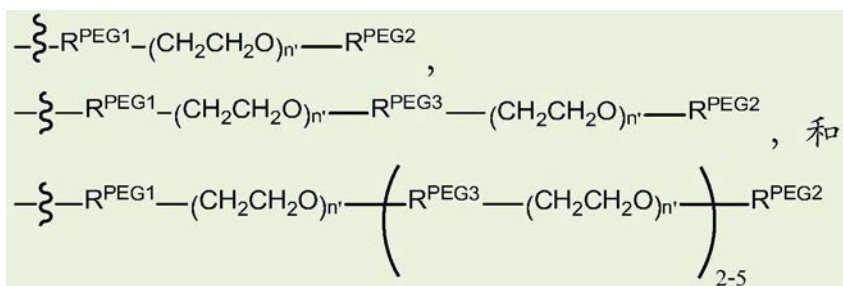
或R^E和R^F与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₆碳环，或来自相邻的碳原子的R^E和R^F与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的C₅-C₆碳环，任何其余的R^E和R^F如前述所定义，或

其中-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-的侧链通过天然的或非天然的氨基酸侧链提供；和

其中，波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点，且其它波浪线表示在表示所述配体药物缀合物组合物的结构内式L^P-1或式L^P-2的共价连接，

特别是在上述式的任一项中，R^E和R^F独立地选自-H和-C₁-C₄烷基，且X^{LP}选自-O-、-NH-、-S-和-C(=O)-；

且在L^P-3或L^P-4中，PEG具有选自下述的结构：



其中波浪线表示与并行连接体单元(L_P)的X^{LP}的连接位点；

下标n'独立地在1至72的范围内；

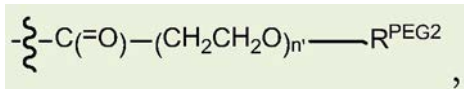
R^{PEG1}为任选的PEG连接单元；

R^{PEG2}为PEG封端单元；和

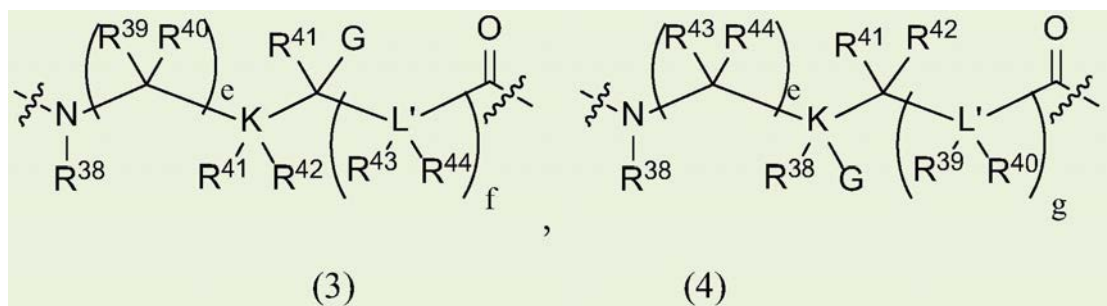
R^{PEG3}为PEG偶联单元，

或

X^{LP}-PEG具有下述结构：



其中下标 n' 为8、12或24且 R^{PEG2} 为H或 --CH_3 ，
或A或其亚单元具有式(3)或式(4)的结构：



其中波浪线表示在所述组合物结构内的共价连接；

其中K和 L' 独立地为C、N、O或S，其前提是当K或 L' 为O或S时，至K的 R^{41} 和 R^{42} 或至 L' 的 R^{43} 和 R^{44} 不存在，且当K或 L' 为N时，至K的 R^{41} 、 R^{42} 中的一个或至 L' 的 R^{42} 、 R^{43} 中的一个不存在，并且其前提是没有两个相邻的 L' 被独立选为N、O或S；

其中下标e和f独立地为0至12的范围内选取的整数，且下标g为1至12范围内的整数；

其中G为氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 --OH 、 --OR^{PR} 、 $\text{--CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{PR}}$ ，其中 R^{PR} 为适当的保护基团，
或

G为 $\text{--N(R}^{\text{PR}})(\text{R}^{\text{PR}})$ ，其中 R^{PR} 独立地为保护基团或 R^{PR} 一同形成适合的保护基团，或

G为 $\text{--N(R}^{45})(\text{R}^{46})$ ，其中 R^{45} 、 R^{46} 中的一个为氢或 R^{PR} ，其中 R^{PR} 为适合的保护基团，且另一个为氢或任选取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基；

其中 R^{38} 为氢或任选取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基；

$\text{R}^{39}\text{--R}^{44}$ 独立地选自氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

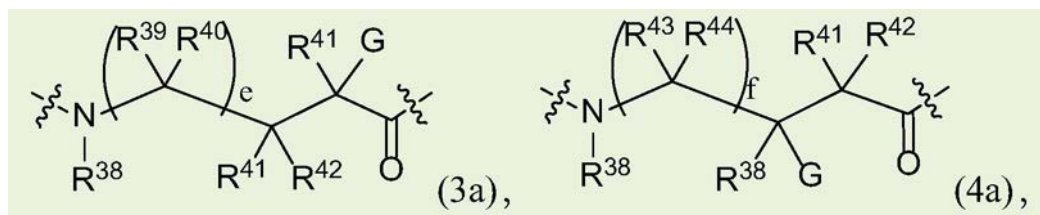
R^{39} 、 R^{40} 与两者所连接至的碳原子一同，或当K为碳原子时， R^{41} 、 R^{42} 与两者均连接至的K一同定义 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 碳环，且 $\text{R}^{41}\text{--R}^{44}$ 如本文所定义，

或当 L' 为碳原子时， R^{43} 、 R^{44} 与两者均连接至的 L' 一同定义 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 碳环，且 $\text{R}^{39}\text{--R}^{42}$ 如本文所定义，

或 R^{40} 和 R^{41} ，或 R^{40} 和 R^{43} ，或 R^{41} 和 R^{43} 与两者所连接至的碳原子或杂原子以及介于那些碳原子和/或杂原子之间的原子一同定义 $\text{C}_5\text{--C}_6$ 碳环或 $\text{C}_5\text{--C}_6$ 杂环，且 R^{39} 、 R^{44} 以及 $\text{R}^{40}\text{--R}^{43}$ 的其余部分如本文所定义，

其前提是当K为O或S时， R^{41} 和 R^{42} 不存在，且当K为N时， R^{41} 、 R^{42} 中的一个不存在，且当 L' 为O或S时， R^{43} 和 R^{44} 不存在，且当 L' 为N时， R^{43} 、 R^{44} 中的一个不存在，

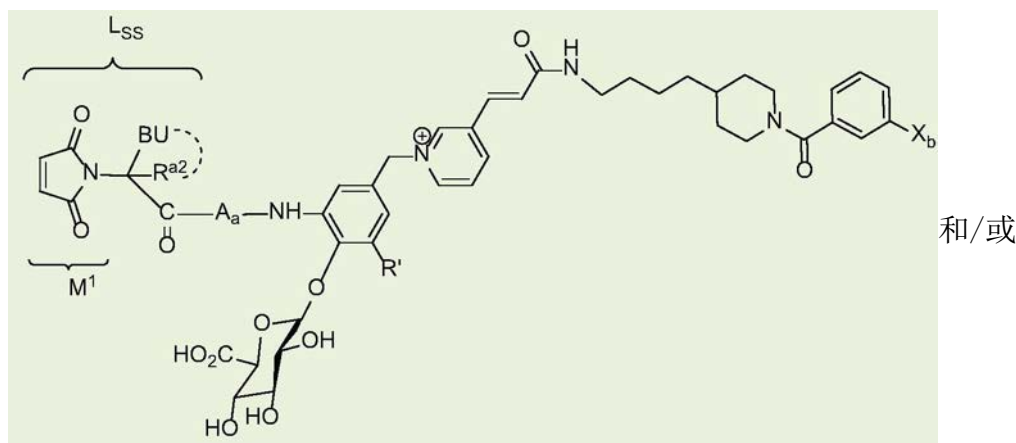
特别地具有以下式：



其中下标e和f独立地为0或1，

或A或其亚单元为 α -氨基、 β -氨基或另一种含胺的酸残基。

43. 根据权利要求27所述的药物接头化合物, 其中所述组合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

下标a为1且A为氨基酸残基;

BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或

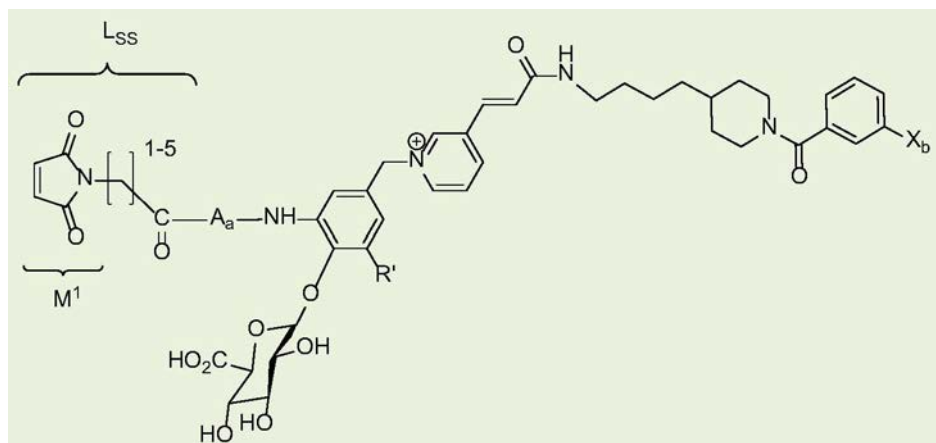
BU与作为C₁-C₆烷基的R^{a2}以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和

R' 为氢或-NO₂; 和

X^b 为-H、-OH或-NH₂

或

其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

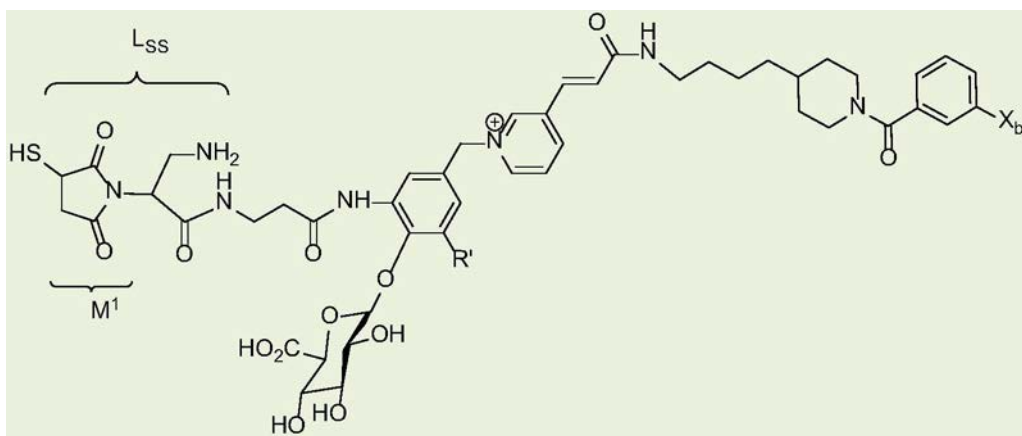
下标a为1且A为氨基酸残基;

R' 为氢或-NO₂; 和

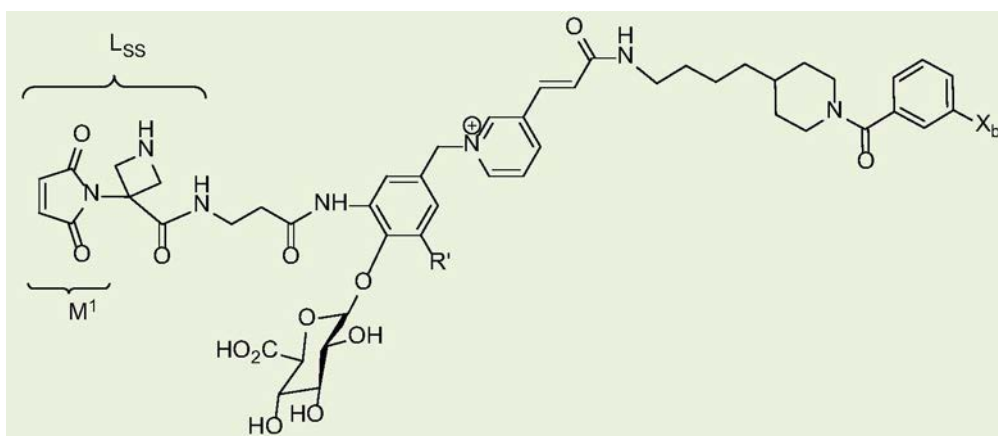
X^b 为-H、-OH或-NH₂,

特别是

其中所述化合物表示为下述结构:

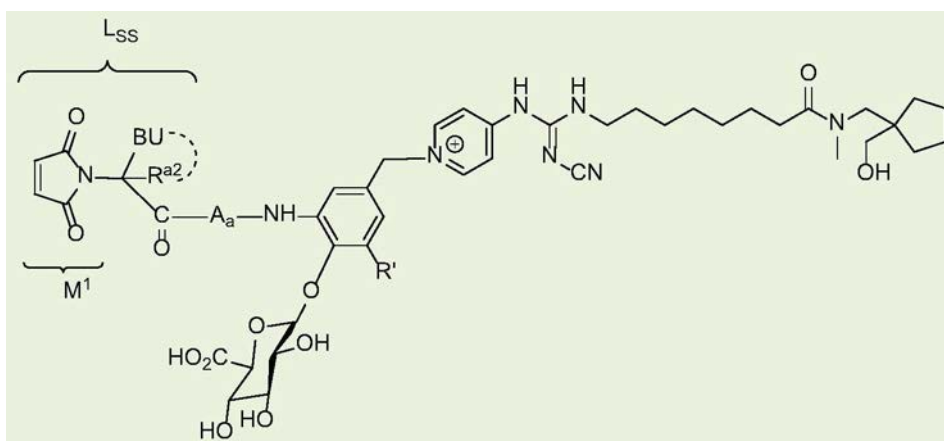


以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,
或特别地,
其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式。

44. 根据权利要求27所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中
下标a为1且A为氨基酸残基;

BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且R^{a2}为氢,或

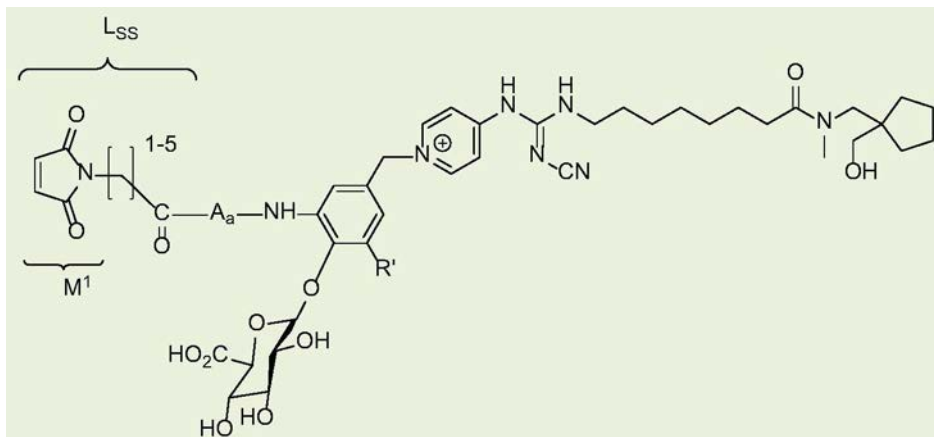
BU与作为C₁-C₆烷基的R^{a2}以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线
曲线存在;和

R' 为氢或-NO₂;和

X^b 为-H、-OH或-NH₂,

或

其中所述组合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

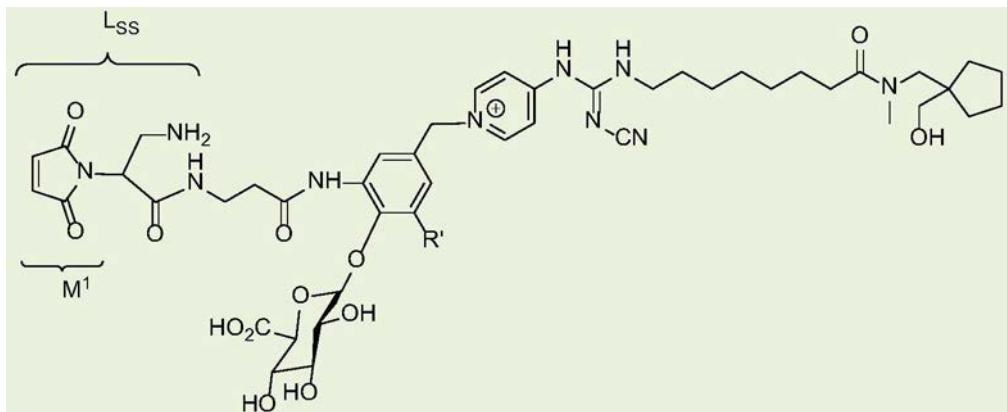
下标a为1且A为氨基酸残基;和

R' 为氢或-NO₂;和

X^b 为-H、-OH或-NH₂,

特别地

其中所述化合物表示为下述结构:



以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,

或特别地

其中所述化合物表示为下述结构:

季铵化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸补救途径抑制剂缀合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有2017年4月27日提交的美国申请号62/490,733和2017年10月18日提交的美国申请号62/573,987的优先权,这两者的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 本发明涉及用于靶向递送化合物的配体-药物缀合物,所述化合物抑制与给定疾病状态相关的异常细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的细胞内产生。与远离异常细胞的位点的正常细胞相比,异常细胞(通常为异常哺乳动物细胞)由于其持续或增强的代谢活性而具有增加的能量需求。满足那些需求的ATP水平依赖于相当的NAD⁺水平,用于在氧化磷酸化和糖酵解途径中穿梭电子,这两个途径都有助于真核细胞中的ATP产生。除了满足增加的能量需求之外,由于各种胞内酶(包括聚(ADP核糖)聚合酶(PARP),单(ADP核糖)转移酶(ART)和sirturin)使所述辅因子转换,因此需要连续产生NAD⁺。认为癌细胞(异常细胞的一种类型)对维持胞内NAD⁺浓度以支持其能量需求的破坏特别敏感,这是因为相对于远离所述癌细胞的位点的正常细胞,所述辅因子的转换显著增加。这种更高的敏感性也可能归因于那些异常细胞更多地依赖于糖酵解途径来产生ATP而不是氧化磷酸化途径,前者在所述任务中效率较低,即使在那些癌细胞不处于低氧条件下时。

[0004] 真核细胞中NAD⁺的细胞内浓度是通过从色氨酸开始的从头途径产生,或者通过从饮食中摄取含吡啶的前体(如烟酸,烟酰胺和烟酰胺核糖)或通过在NAD⁺消耗酶的活动之后重复使用这些化合物而更有效地通过补救途径产生。在哺乳动物细胞中,烟酰胺优先于烟酸被补救,以用于胞内补充NAD⁺,其速率限制酶是烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)。NAMPT从烟酰胺和5-磷酸- α -D-核糖1-二磷酸(PRPP)合成烟酰胺单核苷酸(NMN),随后通过烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶将NMN转化为NAD⁺。通过补救途径抑制NAD⁺合成应消耗细胞内NAD⁺,这是因为其被将其用作底物的上述酶消耗。随后,足够程度地抑制癌细胞中的NAMPT应导致胞内ATP浓度降低到不再足以维持这些异常细胞的持续代谢活动的水平,随后这应导致其死亡。

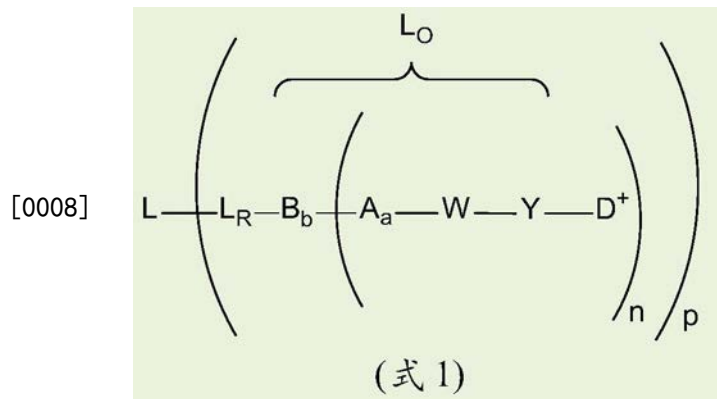
[0005] 由于其在补救途径中的核心作用和癌细胞对胞内NAD⁺浓度破坏的更大敏感性,其干扰维持足够水平的ATP以支持其增强或持久的代谢活动,已探索通过烟酰胺的小分子模拟物靶向NAMPT来治疗癌症。与癌细胞一样,在炎症性疾病状态(如类风湿性关节炎,红斑狼疮和炎症性肠病)中持续活化的炎症性细胞(如多形核细胞(PMNC)和中性粒细胞),也表现出NAMPT mRNA和/或蛋白质水平升高,以维持足够水平的NAD以支持这些异常细胞的持续代谢活动。因此,NAMPT抑制剂也可用于治疗那些疾病。然而,对正常细胞的细胞毒性,包括血小板减少、贫血、高血糖和电解质功能障碍,导致开发NAMPT抑制剂,当作为游离药物给药时,作为治疗任何疾病状态的治疗剂的反复失败。

[0006] 因此,本领域长期存在未满足的需求:改善NAMPT抑制剂(NAMPTi)化合物的耐受性(通常反映为治疗指数的升高),以用于治疗可归因于对ATP具有高度和/或持续需求(其需要相当的细胞内NAD⁺浓度的支持)的异常细胞的疾病状态。对应于或并入NAMPTi化合物作

为季铵化药物单元 (D^+) 且其配体单元靶向那些异常细胞或这类细胞附近的本文所描述的配体药物缀合物,解决了所述未满足的需求。

发明内容

[0007] 本发明的主要实施方案为由式1表示的配体药物缀合物组合物:



[0009] 或其盐,优选其药学上可接受的盐,其中L为配体单元;W为肽可裂解单元,且Y为自毁性(self-immolative)间隔单元,其包含PAB或PAB型部分,或W-Y替换为式-Y(W')的葡萄糖苷酸单元,其中W'表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分,其中Y如前述所定义; D^+ 为季铵化NAMPT药物单元,其通过季铵化骨架的任选取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基的芳族氮原子或季铵化骨架的部分不饱和的或部分芳族的任选取代的 C_9 - C_{24} 杂环基的非芳族氮原子共价连接至所述式1组合物结构的其余部分。

[0010] 其中对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的非酶或酶作用引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,作为包含任选取代的 C_5 - C_{24} 或 C_9 - C_{24} 杂芳基的NAMPTi化合物,该杂芳基具有骨架的非季铵化芳族氮原子,该原子对应于先前的季铵化骨架的氮原子;和其中所述配体药物缀合物化合物表示为式1,其中下标p替换为p';

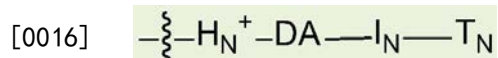
[0011] 所述配体药物缀合物中的 L_R 为主要接头,其通过 L_o 互连所述配体单元和季铵化药物单元,其中 L_o 为存在的任选的次要接头;下标a和b独立地为0或1,分别意指A或B的不存在或存在;下标n为1、2、3或4;A为第一任选的延伸单元;当下标b为1且下标n为2、3或4时,B为存在的支化单元,或B不存在,以使当下标n为1时下标b为0,其中A和B各自为独立选择的单一单元或任选地由2、3或4个独立选择的亚单元构成或组成;且下标p为1至24范围内的数字,且下标p'为1至24范围内的整数。

[0012] 在一些方面,配体药物缀合物组合物或其化合物的配体单元为抗体的单元,由此定义抗体药物缀合物(ADC)组合物或化合物,且经其靶向抗体配体单元识别的被靶向部分为异常细胞的细胞表面抗原,其中所述被靶向抗原如此与所述识别结合,能够使所述组合物的配体药物缀合物化合物细胞内化,其中相对于远离异常细胞的位点的正常细胞的拷贝数,所述抗原通常在异常细胞上以更高的拷贝数存在。

[0013] 在其它方面,配体药物缀合物组合物或其化合物的抗体配体单元识别在异常细胞附近存在的抗原,其中相对于远离异常细胞的位点的正常细胞的拷贝数,所述抗原通常以更高的拷贝数存在,其中与被靶向抗原的结合最终在异常细胞附近释放所述季铵化NAMPT药物单元,作为NAMPTi化合物,然后,所述NAMPTi化合物从该释放进入异常细胞。

[0014] 在那些方面的任一方面中,季铵化NAMPT药物单元在异常细胞内从所述组合物的配体药物缀合物化合物释放,作为NAMPTi化合物,或在被所述配体药物缀合物靶向的异常细胞附近释放,从而发挥在异常细胞中细胞内抑制NAMPT的治疗效果。

[0015] 在一些方面,季铵化NAMPT药物单元(D^+)表示为下述通用结构:



[0017] 以盐的形式,优选以药学上可接受的盐的形式, H_N^+ 为季铵化NAMPT前端单元,作为 D^+ 的季铵化成分,其中该成分的任选取代的 C_5-C_{24} 杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的 C_9-C_{24} 杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系,其骨架的氮原子为 L_0 的季铵化位点,如至 H_N^+ 的所述波浪线所示:

[0018] DA为供体-受体单元,其中所述供体-受体单元为或包含氢键供体或受体官能团,且其结合至5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位的或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子,通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将DA形式环化回6元含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子,导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,

[0019] 其中DA的所述结合与该5或6元含氮的环体系的骨架的氮原子有关,且其中,在所述形式环化不存在时,所述形式环化至6元含氮的环体系的相邻的碳原子基本上保持DA的所述供体或受体官能团的氢结合能力;

[0020] I_N 为NAMPT互连单元,其中所述NAMPT互连单元为或包含 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $O-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $O-$ 或 $-X^2-C_3-C_{20}$ 杂环- $[C(=O)]_{0,1}-$,其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环任选经取代;以及,其中 X^1 为任选取代的 C_5-C_7 亚烷基;且 X^2 不存在或为任选取代的 C_1-C_4 亚烷基;

[0021] T_N 为NAMPT尾端单元,其中所述NAMPT尾端单元为或包含任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基,其氨基氮或羰基碳与 I_N 结合,或

[0022] T_N 为或包含任选取代的苯甲酰胺部分,其酰胺氮原子与 I_N 结合,该原子任选环化回 I_N 或 T_N 的其余部分,或

[0023] T_N 为或包含任选取代的芳基或联芳基部分,其芳族骨架的原子与 I_N 结合,或与所述 T_N 的其余部分结合;和

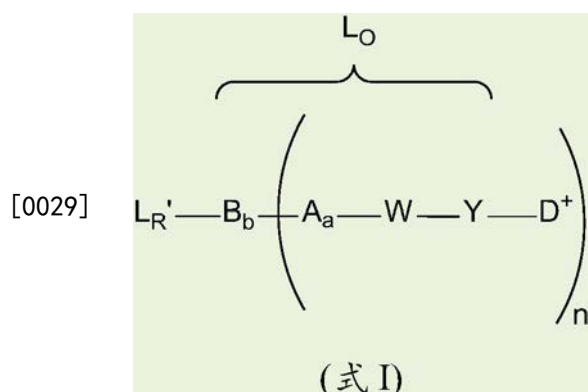
[0024] 其中 T_N 或其其余部分与 I_N 结合,其中所述其余部分,若存在,为任选取代的 C_2-C_7 杂亚烷基或任选取代的 C_5-C_6 杂环,和

[0025] 其中对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元,其为完全芳族的任选取代的 C_5-C_{24} 或 C_9-C_{24} 杂芳基,该杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系,DA任选的环化至该杂芳基的相邻的骨架的碳原子,且其它变量基团如先前定义;和

[0026] 其中所述NAMPTi化合物的 H_N -或 H_N-DA -能够在它的烟酰胺结合位点与有酶能力的NAMPT同源二聚体相互作用。

[0027] 季铵化NAMPT药物单元的各个方面经本发明所述的实施方案进一步描述。

[0028] 其它主要的本发明所述的实施方案提供通常称作药物接头化合物的化合物,其具有式I的结构:



[0030] 或其盐,包括其药学上可接受的盐,其中 L_R' 为所述药物接头化合物的主要接头,其具有能够与靶向部分形成共价键的官能团,该靶向部分成为式1的配体药物缀合物化合物的配体单元,其中下标p替换为下标p',其中其它可变基团如该式所定义;以及,其中对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的非酶或酶作用引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,作为包含任选取代的 C_5 - C_{24} 或 C_9 - C_{24} 杂芳基的NAMPTi化合物,该杂芳基具有先前的季铵化骨架的氮原子,DA任选的环化至所述杂芳基的相邻的骨架的碳原子,例如那些其中释放的NAMPTi化合物具有式 H_N -DA- I_N - T_N 的杂芳基,其中该可变基团如前述所定义。

[0031] NAMPTi化合物或其中间体(其具有任选取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基,该杂芳基能够季铵化用于与靶向剂缀合以提供式1的配体药物缀合物化合物)的季铵化避免了对化合物进行预先处理,或为此目的在化合物中引入处理的需要,后者可负面地影响如此修饰的释放的母体NAMPT化合物的生物活性。

[0032] 附图简述

[0033] 图1显示了在L540cy异种移植模型中,在植入肿瘤后,未经治疗的SCID小鼠的肿瘤体积(mm^3)相对于用 1mg/Kg (i.p.) 抗体药物缀合物(8季铵化NAMPT药物单元/Ab)治疗的那些小鼠随时间(天)的变化,该缀合物由嵌合抗体cAC10制备,其靶向由异种移植模型的植入肿瘤细胞表达的Ag2(CD30),该抗体由药物接头化合物5、12和26制备。

具体实施方式

[0034] 定义

[0035] 如本文所用且除非上下文另有说明或暗示,否则本文使用的术语具有下文定义的含义。除非另有禁忌或暗示,例如,在那些定义和整个说明书中包含相互排斥的要素或选项,否则在上下文允许的情况下,术语“一(a/an)”意指一个或多个,且术语“或”意指“和/或”。因此,除非上下文另有明确规定,否则如说明书和所附权利要求书中所使用的单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包含多个指示对象。

[0036] 在本公开中的各个位置,例如,在任何公开的实施方案中或在权利要求书中,提到了“包含”一个或多个特定组分、要素或步骤的化合物、组合物或方法。本发明的实施方案还具体包含是那些特定组分、要素或步骤或由其组成或基本上由其组成的那些化合物、组合物或方法。术语“由...构成”与术语“包含”可互换使用,且被解释为等同的术语。例如,所公

开的“包含”组分或步骤的组合物、装置、制品或方法是开放式的,且其包含或被理解为是那些组合物或方法加上另外的组分或步骤。然而,那些术语不涵盖出于其预期目的会破坏所公开的组合物、装置、制品或方法的功能的未列举的要素。类似地,所公开的“由组分或步骤组成”的组合物、装置、制品或方法是封闭式的,且其不包含或不被理解为是具有可观量的另外的组分或另外的步骤的那些组合物或方法。此外,术语“基本上由.....构成”允许包含出于其预期目的对所公开的组合物、装置、制品或方法的功能有可忽略的或没有实质性影响的未列举的要素,如本文中进一步定义。本文使用的章节标题仅用于组织目的,且不应被理解为限制所描述的主题。除非另有说明,否则采用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学常规方法。

[0037] 当与为了描述化合物或组合物的特定性质而提供的数值或值的范围结合使用时,如本文所用的“约”指示所述值或值的范围可偏离到本领域的普通技术人员认为合理同时仍然描述特定性质的程度。合理的偏差包括在测量、确定或推导特定性质时使用的仪器的准确度或精度范围内的偏差。具体而言,在此上下文中使用时,术语“约”指示数值或值的范围可以在所述值或值的范围的基础上变化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%或0.01%,典型地为10%到0.5%,更典型地为5%到1%,同时仍然描述特定性质。

[0038] 当在配体药物缀合物的式中用作下标p的修饰词时,在本文中定义为表示季铵化药物单元或季铵化药物接头部分在配体药物缀合物组合物中配体药物缀合物化合物的分布中的平均数,术语“约”表示制备这些组合物时,在本领域中通常期望的载药量变化。在一个实施例中,当缀合至来自抗体的还原的链间二硫键的半胱氨酸残基时,其提供了8个潜在的缀合位点,并且期望的药物载量为4,通常会获得含有少量较高负载和较低负载的缀合物化合物物种的组合物,以及后者有时包括未缀合的抗体。在那种情况下,所得的组合物特征可为下标p的范围为3.5至4.4,或3.6至4.3,或3.8至4.2。在另一个实施例中,当要通过使用过量的药物接头化合物将来自链间二硫键还原的所有8个半胱氨酸残基进行缀合,则通常得到的配体药物缀合物组合物只能具有少量的较低负载的缀合物化合物物种,其中仅存在可忽略的量的未缀合的抗体。在那种情况下可获得的缀合物组合物的特征在于下标p为7.5至8、7.6至8、7.7至8、7.8至8或7.9至8。

[0039] 如本文所用的“基本上保留”、“基本上保留的”以及类似术语是指化合物、组合物或其部分的性质、特征、功能或活性未检测到变化或在测定相关结构的化合物、组合物或部分的相同活性、特征或性质的实验误差之内。

[0040] 如本文所用的“大体上保留”、“大体上保留的”以及类似术语是指化合物、组合物或其部分的物理性质或特征的测量值在统计学上不同于相关结构的另一种化合物、组合物或部分的相同物理性质的测定结果,但这种差异并不说明在用于评估所述活性或性质的适合的生物测试系统中生物活性或药理学性质存在统计学上显著的或有意义的差异(即,基本上保留生物活性或性质)。因此,短语“大体上保留”是关于化合物或组合物的物理性质或特征对与所述物理性质或特征明确相关的生理化学或药理学性质或生物活性的影响而言的。

[0041] 如本文所用的“可忽略地”或“可忽略的”是指杂质质量低于HPLC分析的定量水平,且如果存在杂质,那么所述杂质占所述杂质所污染的组合物约0.5%到约0.1w/w%或更低。

根据上下文,那些术语还可能意味着在测量值或结果之间没有观察到统计学上显著的差异或在用于获得那些值的仪器的实验误差之内。通过实验确定的参数值的可忽略的差异并不意味着以所述参数为特征的杂质以可忽略的量存在。同样地,由于杂质的存在而产生的可忽略的结果并不意味着该杂质以可忽略的量存在。

[0042] 如本文所用的“主要含有”、“主要具有”以及类似术语是指混合物的主要组分。当混合物具有两种组分时,那么主要组分占混合物的超过50wt%。对于三种或更多种组分的混合物,主要组分是在混合物中以最大量存在的组分,且可以占或不占混合物质量的大部分。

[0043] “吸电子基团”作为本文所用的术语是指这样的官能团或电负性原子,其吸引电子密度远离通过诱导和/或通过共振与其结合的原子,无论哪个更具优势(即官能团或原子可以通过共振给予电子,但总体上还是通过诱导吸电子的),且倾向于使阴离子或富电子部分稳定。吸电子效应通常以诱导方式,虽然是衰减形式,传递给与已通过吸电子基团(EWG)而变成缺电子的结合原子相连的其它原子,从而增强较远的反应中心的亲电性或减弱其亲核性。

[0044] 吸电子基团一般选自 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{op}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-SO_3H_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{op}$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$ 、 $-NO$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_3^+$ 和其盐,其中X为-F、-Br、-Cl或-I,且其中R'为氢或 R^{op} ,其中 R^{op} 选自别处对于任选取代基所描述的组,且在一些方面,其独立地选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_5 - C_{24} 杂芳基、 C_5 - C_{10} 杂芳基、 C_5 - C_6 杂芳基、 C_6 - C_{24} 芳基和 C_6 - C_{10} 芳基,且在其它的方面独立地选自 C_1 - C_6 烷基和苯基。EWG也可作为芳基(例如,苯基)或杂芳基,取决于它的取代和某些缺电子杂芳基基团(例如,吡啶)。因此,在一些方面,“吸电子基团”进一步涵盖缺电子 C_5 - C_{24} 杂芳基和 C_6 - C_{24} 芳基,其进一步地经吸电子取代基取代。更通常地,吸电子基团选自 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 和 $-X$,其中X为通常独立选自-F和-Cl的卤素,且 R^{op} 为 C_1 - C_6 烷基或苯基。取决于它的取代基,任选取代的烷基部分也可作为吸电子基团,因此在这种情况下将由术语吸电子基团涵盖。

[0045] “供电子基团”作为本文所用的术语是指这样的官能团或电正性原子,其增加通过诱导和/或通过共振与其结合的原子的电子密度,无论哪个更具优势(即,官能团或原子可以诱导方式吸电子,但总体上还是通过共振给予电子),且倾向于使阳离子或贫电子系统稳定。供电子效应通常通过共振传递给与已通过供电子基团(EDG)而变成富电子的结合原子相连的其它原子,从而增加较远的反应中心的亲核性或降低其亲电性。通常,供电子基团选自 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 和 $N(R')_2$,其中各个R'为氢或 R^{op} ,其中 R^{op} 为独立选择的 C_1 - C_{12} 烷基,典型地 C_1 - C_6 烷基。取决于它们的取代基, C_6 - C_{24} 芳基、 C_5 - C_{24} 杂芳基或不饱和的 C_3 - C_{12} 烷基部分也可作为供电子基团,且在一些方面,该部分由术语供电子基团涵盖。

[0046] 如本文所用的“部分”意指分子或化合物的特定链段、片段或官能团。化学部分有时指示为被并入或连接到分子、化合物或化学式(即其取代基或可变基团)的化学实体。

[0047] 除非另有说明,否则对于本文通过给定范围的碳原子所述的任何取代基或部分,指定的范围意指描述任何单独数量的碳原子。因此,提及例如“任选取代的 C_1 - C_4 烷基”或“任选取代的 C_2 - C_6 烯基”具体意指存在如本文中所定义的任选取代的1、2、3或4个碳的烷基部分,或存在如本文中所定义的任选取代的2、3、4、5或6个碳的烯基部分。所有这些数字标记

都明确地旨在公开所有单个碳原子基团；且因此，“任选取代的C₁-C₄烷基”包括甲基、乙基、三碳烷基和四碳烷基，包括其所有位置异构体，无论是取代的还是未取代的。因此，当烷基部分经取代时，数字标记是指未取代的基础部分，且不打算包括可存在于所述基础部分的取代基中的未直接连接至所述基础部分的烷基碳原子。对于通过给定范围的碳原子鉴定的如本文中定义的酯、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲，指定范围包含各自官能团的羰基碳。因此，C₁酯是指甲酸酯，且C₂酯是指乙酸酯。

[0048] 本文所描述的有机取代基、部分和基团，以及本文所描述的其它任何其它部分，通常将排除不稳定的部分，除非这些不稳定的部分是瞬时物种，人们可以用它来制备具有足够化学稳定性的化合物用于一种或多种本文所描述的用途。具体地排除通过操作本文提供的定义产生具有五价碳的取代基、部分或基团。

[0049] “烷基”如本文所用，其本身或作为另一个术语的一部分，除非上下文另有说明或暗示，是指甲基或连续的碳原子的集合，其中一个碳原子是单价的，其中一个或多个所述碳原子是饱和的（即，包含一个或多个的sp³碳）且以伯、仲、叔或环排列，即以直链、支链、环排列或其一些组合共价连接在一起。在一些方面，当连续的饱和碳原子处于环排列时，这种烷基部分称为如本文中进一步定义的碳环基。

[0050] 当将烷基部分称为马库什结构或另一有机部分的取代基时，通过烷基取代基的sp³碳，该烷基单键连接至与其相关的马库什结构或其它有机部分。因此，本文所用的烷基取代基至少包含一个饱和的部分，并且还可包含一个或多个不饱和的部分或基团。因此，烷基取代基可能另外包含1个、2个、3个或以上，典型地1个、2个或3个，更典型地1或2个独立选择的双键和/或三键，以定义不饱和的烷基取代基，并可被如本文对于任选取代基所定义的其它部分取代（即，任选取代），该任选取代基不包括烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯基和炔基。饱和的、未经取代的烷基取代基包含饱和的碳原子（即，sp³碳）而没有sp²或sp碳原子。不饱和的烷基取代基包含至少一个饱和的sp³碳原子，该原子在与其缔合的马库什结构或其它有机部分的连接位点上为单价的，并且至少有两个sp²或sp碳原子彼此缀合在一起。

[0051] 除非上下文另有说明或暗示，否则术语“烷基”将指示饱和、非环烷基，其中所述烷基为甲基或具有指示数量的共价连接的饱和碳原子，例如，“C₁-C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”意指含有1个饱和碳原子（即，甲基）或2、3、4、5或6个连续非环饱和碳原子的饱和的烷基部分或基团，且“C₁-C₈烷基”是指具有1个饱和碳原子或2、3、4、5、6、7或8个连续饱和和非环碳原子的饱和的烷基部分或基团。除非另有说明，否则烷基部分或基团中饱和碳原子的数量的范围为1至50，1至30，典型地1至20，或1至12，且更典型地1至8、1至6或1至4。在一些方面，烷基是指饱和的C₁-C₈烷基，且在其它的方面为饱和的C₁-C₆或饱和的C₁-C₄烷基部分，后者有时称作低级烷基。当碳原子的数量未指明时，饱和的烷基部分、基团或取代基具有1至8个饱和的碳原子，且不饱和的烷基部分、基团或取代基总共具有1至8个饱和的和不饱和的非芳族碳原子，其中至少一个碳原子为单价的sp³碳原子且否则为完全饱和。在一些方面，烷基部分为未经取代的且在其它的方面它经1至4个，典型地1至3个，或1或2个独立选择的如本文所定义的部分取代，该部分包括如本文对于任选的取代基所定义的取代基，该取代基不包括烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯基或炔基。当烷基部分为不饱和时，该部分涵盖不为甲基的饱和的如本文所定义的烷基部分，但在所述连续的碳链内含有双键和/或三键官能团，典型地一个该官能团，且典型地为不饱和的C₃-C₁₂部分，且更典型地为不饱和的C₃-C₈部分或不饱和

的C₃-C₆烷基部分,且可为未经取代的或在所述不饱和的烷基部分的饱和的和/或不饱和的碳原子处类似取代的(即,任选取代的)。

[0052] 在一些方面,当指明烷基取代基、部分或基团时,物种为那些由从母体烷烃去除氢原子衍生的(即,成为单价的),且由以下示例:甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(异丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(异丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基、-C(CH₃)₃)、戊基、异戊基和仲戊基,且在其它的方面,烷基取代基、部分或基团为或额外地示例为其它直链的和支链的链烷基部分。

[0053] “亚烷基”如本文所用,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,是指饱和的、支链的或直链的二烷基,其为经取代的或未经取代的,其中一个或多个所述碳原子为饱和的(即,包含一个或多个sp³碳),碳原子的规定数量的范围为1至50或1至30,典型地1至20或1至12个碳原子,更典型地1至8、1或6、或1至4个碳原子,并具有2个基团中心(即,为二价的),该基团中心由从母体烷烃的相同的或2个不同的饱和的(即,sp³)碳原子去除2个氢原子衍生而来。在一些方面,亚烷基部分为如本文所定义的烷基基团,其中氢原子从另一它的饱和的碳或从烷基基团的基团碳去除从而形成二元基团。在其它方面,亚烷基部分为或进一步涵盖在二价部分内,该部分由从母体烷基部分的饱和的碳原子去除氢原子衍生而来,且非限制性地示例为亚甲基(-CH₂-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等二元基团。通常,亚烷基为支链的或直链的烃,该烃仅包含sp³碳(即,即使有基团碳原子也为完全饱和的),且在一些方面,为未经取代的。在其它方面,亚烷基含有一个或多个双键和/或三键官能团形式的内部不饱和位点,典型地1或2个,更典型地1个该官能团,从而所述不饱和的亚烷基部分的末端碳为单价的sp³碳原子。在其它方面,所述亚烷基取代有1至4个,典型地1至3个,或1或2个取代基,如本文对于在饱和的亚烷基部分的饱和的碳原子或不饱和的亚烷基部分的饱和的和/或不饱和的碳原子处的任选的取代基所定义。该任选的取代基不包括芳基烷基、杂芳基烷基、烯基、炔基和烷基,除非烷基描述为包含A₀,或作为碱性单元的组分。

[0054] “碳环基”如本文所用,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,是指单环的、双环的或三环的环体系的基团,其中各个形成所述环体系的原子(即,骨架的原子)为碳原子,且其中在环体系的各个环中一个或多个这些碳原子为饱和的(即,包含一个或多个sp³碳)。因此,碳环基为饱和碳的环排布但也可含有不饱和的碳原子,并因此它的碳环的环可为饱和的或部分不饱和的或可与芳族环体系稠合,其中与碳环和芳族环体系稠合的点为各个这些环体系的相邻的碳。

[0055] 当碳环基用作马库什基团(即,取代基)时,通过参与所述碳环基部分的碳环的环体系的碳原子,该碳环基连接至与其缔合的马库什式或另一有机部分,前提是所述碳原子不为芳族的。该碳原子可为来自饱和的或不饱和的碳环基的碳环的环的单价的sp³碳原子或来自不饱和的碳环基的不饱和的环的sp²碳。当包含所述碳环基取代基的烯烃部分的不饱和的碳连接至与其缔合的马库什式时,该碳环基有时称作环烯基取代基。碳环基部分、基团或取代基中的碳原子的数量定义为它的碳环的环体系的骨架的碳原子总数。除非另有指明,否则该数字的范围为3至50或3至30,典型地为3至20或3至12,更典型地为3至8或3至6个骨架的碳原子,例如,C₃-C₈碳环基意指含3、4、5、6、7或8个碳环碳原子的碳环基取代基、部分或基团,且C₃-C₆碳环基意指含3、4、5或6个碳环碳原子的碳环基取代基、部分或基团。在一些

方面,碳环基为未经取代的,且在其它的方面,其衍生自从母体环烷烃或环烯烃的骨架的环原子去除1个氢原子。代表性的C₃-C₈碳环基为环丙基、环丁基、环戊基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、环庚基、1,3-环庚二烯基、1,3,5-环庚三烯基、环辛基和环辛二烯基。

[0056] 因此,碳环基取代基、部分或基团通常在它的碳环的环体系内具有3、4、5、6、7、8个碳原子,且可含有环外或环内双键或环内三键或两者的组合,其中所述环内双键或三键或两者的组合不形成 $4n+2$ 个电子的环状的缀合体系。双环的环体系可共享2个碳原子,且三环的环体系可总共共享3或4个碳原子。在一些方面,碳环基为可经取代的(即,任选取代的)C₃-C₈或C₃-C₆碳环基,其可经一个或多个或1至4个,典型地1至3个,或1或2个对于烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基和烷基芳基描述的部分取代,和/或经其它部分包括如本文对于任选的取代基所定义的取代基取代,且在一些方面为未经取代的。在其它方面,环烷基部分、基团或取代基为C₃-C₆环烷基,其选自环丙基、环戊基和环己基,或为涵盖该基团的C₃-C₈环烷基,且进一步涵盖其它环状的部分,该部分在它们的环的环体系中具有不多于8个碳原子。当碳原子的数量未指明时,碳环基部分、基团或取代基在它的碳环的环体系中具有3至8个碳原子,并因此为C₃-C₈环烷基。

[0057] “碳环”其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,否则是指如上定义的任选取代的碳环基,其中它的环烷基环体系的另一个氢原子已被去除(即,它为二价的),并且除非另有说明,其为C₃-C₅₀或C₃-C₃₀碳环,典型地为C₃-C₂₀或C₃-C₁₂碳环,更典型地为C₃-C₈或C₃-C₆碳环,并且在一些方面为未经取代的。当碳原子的数量未指明时,碳环部分、基团或取代基在它的碳环的环体系中具有3至8个碳原子,并因此为C₃-C₈碳环。在一些方面,其它氢原子从所述环烷基的单价的碳原子中去除,以形成二价的碳原子。在那些方面,碳环部分、基团或取代基为以螺环体系的形式C₃-C₆碳环,并选自环丙-1,1-二基、环丁基-1,1-二基、环戊-1,1-二基和环己-1,1-二基,或者为C₃-C₈碳环,涵盖该基团并进一步涵盖在其它二价的环状的部分中,该部分在它们的环的环体系中具有不多于8个碳原子。碳环可为饱和的或不饱和的碳环,和/或可为不经取代的或未经取代的,以对于碳环基部分描述的相同的方式。若为不饱和的,所述碳环部分的1个或2个单价的碳原子可为sp²碳原子,其来自相同的或不同的双键官能团,或两个单价的碳原子可为sp³碳原子。

[0058] “烯基”作为本文使用的术语,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,是指包含一个或多个双键官能团(例如,-CH=CH-部分)的有机部分、取代基或基团,或包含1、2、3、4、5或6个或以上,典型地1、2或3个该官能团,更典型地1个该官能团的有机部分、取代基或基团,并且在一些方面,可经芳基部分或基团(例如,苯基)取代(即,任选取代),或可含有非芳族连接的伯、仲、叔或环状的碳原子,即直链的、支链的、环状的或其任何组合作为碱性部分的一部分,除非所述烯基取代基、部分或基团为乙烯基部分(例如,-CH=CH₂部分)。具有多个双键的烯基部分、基团或取代基可具有连续排列(即1,3-丁二烯基部分)或含有一个或多个居间的饱和碳原子而不连续排列或以其组合方式排列的双键,其前提是双键的环状连续排列不形成 $4n+2$ 个电子的环状缀合体系(即,不为芳族的)。

[0059] 烯基部分、基团或取代基含有至少一个sp²碳原子,其中该碳原子为二价的并且以双键结合至与其缔合的另一有机部分或马库什结构,或在互相缀合中含有至少2个sp²碳原子,其中1个sp²碳原子为单价的并且以单键结合至与其缔合的另一有机部分或马库什结

构。通常,当烯基用作马库什基团(即,为取代基)时,通过它的烯基官能团中的 sp^2 碳,所述烯基以单键结合至与其缔合的马库什式或另一有机部分。在一些方面,当指明烯基部分时,物种包含对应于任何本文描述的具有一个或多个内双键的、任选取代的烷基或碳环基、基团、部分或取代基的那些,其中其 sp^2 碳原子为单价的且单价的部分衍生自从母体烯烃化合物的 sp^2 碳去除氢原子。这种单价的部分非限制性地示例为乙烯基($-CH=CH_2$)、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、异丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、环戊烯基、1-甲基-环戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和环己烯基。在一些方面,术语烯基涵盖那些和/或其它直链的、环状的和支链的,所有含碳部分含有至少一个双键官能团,其中1个 sp^2 碳原子为单价的。

[0060] 烯基部分中的碳原子的数量定义为定义其作为烯基取代基的烯基官能团的 sp^2 碳原子数量,且附接至各个这些 sp^2 碳的连续的非芳族碳原子的总数不包括所述烯基部分为可变基团的其它部分或马库什结构的任何碳原子以及从任选的取代基至所述烯基部分的任何碳原子。当所述双键官能团以双键结合至马库什结构(例如, $=CH_2$)时,该数字的范围为1至50个或1至30个,典型地1至20个或1至12个,更典型地为1至8个、1至6个或1至4个碳原子,或当所述双键官能团以单键结合至所述马库什结构(例如, $-CH=CH_2$)时,其范围为2至50个,典型地2至30个、2至20个或2至12个,更典型地2至8个、2至6个或2至4个碳原子。例如, C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_8 烯基意指含2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烯基部分,其中至少2个为互相缀合的 sp^2 碳原子,且1个这些碳原子为单价的,并且 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 烯基意指含2、3、4、5或6个碳原子的烯基部分,其中至少2个为互相缀合的 sp^2 碳,其中1个这些碳原子为单价的。在一些方面,烯基取代基或基团为具有两个互相缀合的 sp^2 碳的 C_2 - C_6 或 C_2 - C_4 烯基部分,其中1个这些碳原子为单价的,并且在其它的方面,该烯基部分为未经取代的或取代有1至4个或以上,典型地1至3个,更典型地1或2个独立选择的如本文对于任选的取代基所定义的取代基,不包括烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯基和炔基。当不指定碳原子的数量时,烯基部分、基团或取代基具有2至8个碳原子。

[0061] “亚烯基”如本文所用,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,否则是指这样的有机部分、取代基或基团,其包含如前对具有规定数量碳原子的烯基描述的一个或多个双键部分,且具有2个基团中心,其衍生自从母体烯烃中的烯基官能团的相同的或2个不同的 sp^2 碳原子或来自2个不同的烯基官能团的2个 sp^2 碳原子去除2个氢原子。在一些方面,亚烯基部分为烯基基团的部分,如本文所定义的,其中氢原子从所述烯基基团的双键官能团的相同的或不同的 sp^2 碳原子被去除,或从来自不同的双键的官能团的 sp^2 碳去除,以提供二元基团。通常,亚烯基部分涵盖含有结构 $-C=C-$ 或 $-C=C-X^1-C=C-$ 的二元基团,其中 X^1 不存在或为任选取代的饱和的亚烷基,如本文所定义,其通常为 C_1 - C_6 亚烷基,其更典型地为未取代的。亚烯基部分中的碳原子的数量定义为它的烯基官能团的 sp^2 碳原子的数量,该官能团定义它为亚烯基部分,且附接至各个它的 sp^2 碳的连续的非芳族碳原子的总数不包括其它部分或马库什结构的任何碳原子,其中所述烯基部分存在为可变基团。除非另有说明,该数字的范围为2至50个或2至30个,典型地2至20个或2至12个,更典型地2至8个、2至6个或2至4个碳原子。例如, C_2 - C_8 亚烯基或 C_2 - C_8 亚烯基意指含有2、3、4、5、6、7或8个碳原子的亚烯基部分,其中至少2个为 sp^2 碳,其中1个为二价的或两个为单价的,其互相缀合,且 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚烯基意指含有2、3、4、5或6个碳原子的烯基部分,其中至少2个为 sp^2 碳,其中至少2个为 sp^2 碳,其中1个为二价的或两个为单价的,其互相缀合。在一些

方面,亚烯基部分为C₂-C₆或C₂-C₄亚烯基,其具有2个互相缀合的sp²碳,其中2个sp²碳原子均为单价的,且在一些方面为未经取代的。当碳原子的数量未指明时,亚烯基部分具有2至8个碳原子并且为未经取代的或以对于烯基部分相同的方式取代的。

[0062] “芳基”作为本文使用的术语,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,是指具有芳族或稠合的芳族环体系的有机部分、取代基或基团,该体系没有环杂原子,包括或包含1、2、3或4至6个芳族环,各个芳族环独立地任选经取代,典型地包含1至3个芳族环,更典型地1或2个芳族环,各个芳族环独立地任选经取代,其中所述环仅由参与环状缀合的4n+2电子(Hückel规则)体系的碳原子构成,典型地6、10或14个电子,这些碳原子中的一些可额外地参与和杂原子的外环缀合(交叉缀合的,例如,苯醌)。芳基取代基、部分或基团通常由6个、8个、10个或以上的连续的芳族碳原子构成,最高至24个以包括C₆-C₂₄芳基,且在一些方面,为C₆-C₂₀或C₆-C₁₂芳基。芳基取代基、部分或基团任选经取代,且在一些方面为未经取代的,或取代有1个、2个、3个或以上,典型地1或2个独立选择的如本文对于烷基、烯基、炔基或本文描述的其它部分所定义的取代基,包括其它芳基或杂芳基以形成联芳基和任选的如本文所定义的取代基。在其它方面,芳基为C₆-C₁₀芳基,例如苯基、萘基和菲基。由于中性芳基部分中的芳香性需要偶数个数或电子,应理解的是,该部分给定的范围将不涵盖具有奇数芳族碳的物种。当芳基用作马库什基团(即,取代基)时,所述芳基通过所述芳基基团的芳族碳连接至与其缔合的马库什式或另一有机部分。

[0063] “杂环基”作为本文所用的术语,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,否则是指碳环基,其中一个或多个但不是所有在碳环体系内的骨架的碳原子以及它们连接的氢原子替代为独立选择的杂原子或杂原子部分,当允许时任选经以下取代,包括但不限于N/NH、O、S、Se、B、Si和P,其中2个或以上杂原子或杂原子部分,典型地2个可互相相邻或在相同的环体系内被一个或多个碳原子分离开,通常被1至3碳原子分离开。那些杂原子或杂原子部分通常为N/NH、O和S。杂环基通常含有单价的骨架的碳原子或单价的杂原子或杂原子部分,且具有总共1至10个杂原子和/或杂原子部分,典型地总共1至5个或更典型地总共1至3个,或1个或2个,其前提是并非所有杂环基中杂环的环中任一个中的骨架的原子为杂原子和/或杂原子部分(即,在各个环状的环中至少一个碳原子不被替代,且在一个环状的环中至少一个碳被替代),其中当允许时,在该环中各个杂原子或杂原子部分独立地经选自N/NH、O和S任选取代,其条件是任一环不含有2个相邻的O或S原子。示例性杂环基和杂芳基统称作杂环,见于:Paquette,Leo A.;“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968),特别是第1、3、4、6、7和9章;“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley& Sons,New York,1950至今),特别是第13、14、16、19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.1960,82:5545-5473尤其是5566-5573)。

[0064] 当杂环基用作马库什基团(即,作为取代基)时,该杂环基的饱和的或部分不饱和的杂环状的环通过该杂环的环的碳原子或杂原子连接至与其缔合的马库什结构或其它部分,其中这种连接不会导致该碳或杂原子的不稳定或不允许的形式氧化态。在这种情况下,杂环基为单价的部分,其中定义其为杂环基的该杂环体系的杂环的环为非芳族的,但可与碳环、芳基或杂芳基环稠合,并包括苯基-(即,苯并)稠合的杂环部分。

[0065] 在一些方面,杂环基为C₃-C₅₀或C₃-C₃₀碳环基,典型地C₃-C₂₀或C₃-C₁₂碳环基,更典型

地C₃-C₈或C₃-C₆碳环基,其中1、2或3个或以上、但不是所有它的环烷基环体系的碳都与它连接的氢一起被替代,典型地1、2、3或4个,更典型地1或2个替代为杂原子或杂原子部分,其独立地选自N/NH、O和S,当允许时任选取代,并因此为C₃-C₅₀或C₃-C₃₀杂环基,典型地C₃-C₂₀或C₃-C₁₂杂环基,更典型地C₃-C₆或C₅-C₆杂环基,其中该下标表示该杂环基的杂环的环体系的骨架的原子总数(包括它的碳原子和杂原子),其条件是任一环不含有2个相邻的O或S原子。在那些方面,杂环基通常含有0至2个N、0个2个O或0个1个S骨架的杂原子,任选经取代的或其一些组合,条件是至少一个所述杂原子在该杂环基的杂环的环体系中存在。杂环基可为饱和的或部分不饱和的和/或未经取代的或在骨架的碳原子处经氧代(=O)部分取代的,如在吡咯烷-2-酮中一样,和/或在骨架的杂原子处经1或2个氧代部分取代,从而含有如示例的经氧化的杂原子,但不限于-N(=O)、-S(=O)-或-S(=O)₂-。饱和的或不饱和的杂环基可为取代的或进一步取代有烷基、(杂)芳基烷基、烯基、炔基或如本文所定义的其他部分,包括任选的如本文所定义的取代基或2、3个或以上的组合,典型地1或2个该取代基。在某些方面,杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基。

[0066] “杂芳基”作为本文所用的术语,其本身或作为另一个术语的一部分,除非上下文另有说明或暗示,否则是指芳基部分、基团或如本文所定义的取代基,其中一个或多个但并非所有芳基的芳族环体系的芳族碳替换为杂原子。在所述杂芳基环体系的环中,杂芳基通常含有总共1至4个骨架的杂原子,其前提是并非该杂芳基中的任一环体系的所有所述骨架的原子为杂原子,该骨架的原子当允许时任选经取代,并具有0至3个N、1至3个N或0至3个N骨架的杂原子,典型地0至1个O和/或0至1个S骨架的杂原子,其前提是至少一个骨架的杂原子存在。杂芳基可为单环的、双环的或多环的。多环的杂芳基通常为C₅-C₅₀或C₅-C₃₀杂芳基,更典型地为C₅-C₂₀或C₅-C₁₂杂芳基,双环的杂芳基通常为C₅-C₁₀杂芳基,且单环的杂芳基通常为C₅-C₆杂芳基,其中该下标表示杂芳基的芳族环体系的骨架的原子总数(包括它的碳原子和杂原子)。在一些方面,杂芳基为双环的芳基部分,其中一个1、2、3、4个或以上,典型地1、2或3个所述芳族环的碳原子以及它们连接的母体双环的芳基部分的氢原子被替代为独立选择的杂原子或杂原子部分,或为单环的芳基部分,其中一个1、2、3个或以上,典型地1或2个所述芳族环的碳原子以及它们连接的母体单环的芳基部分的氢原子被替代为独立选择的杂原子或杂原子部分,其中当允许时,所述杂原子或杂原子部分任选经取代,包括N/NH、O和S,其前提是并非所有任一个芳族环体系的所述骨架的原子在母体芳基部分中被替代为杂原子,且更典型地被替代为氧(-O-)、硫(-S-)、氮(=N-)或-NR-,从而所述氮杂原子为任选经取代的,其中R为-H、氮保护基团或任选经取代的C₁-C₂₀烷基或为任选经取代的C₆-C₂₄芳基或C₅-C₂₄杂芳基,以形成杂联芳基。在其它方面,1、2或3个所述芳族环的碳原子以及它们连接的母体芳基部分的氢原子被替代为经另一有机部分以保持环状的缀合的体系的形式取代的氮。在其它方面,母体芳基部分的芳族碳基团替代为芳族氮基团。在那些方面的任一方面中,所述氮、硫或氧杂原子通过与该环体系中的附近的原子的 π -键或通过所述杂原子上的孤对电子参与缀合的体系。在其它方面,杂芳基具有如本文所定义的杂环基的结构,其中杂环体系已被芳香化。

[0067] 通常,杂芳基为单环的,其在一些方面为5元或6元杂芳族环体系。5元杂芳基为单环的C₅-杂芳基,其在它的杂芳族环体系内含有1至4个芳族碳原子以及所需的芳族杂原子数。6元杂芳基为单环的C₆杂芳基,其在它的杂芳族环体系内含有1至5芳族碳原子以及所需

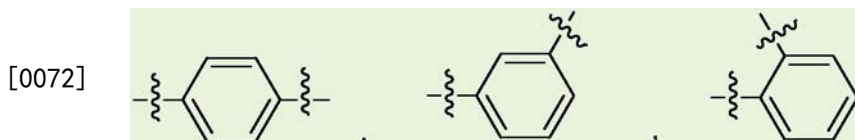
的芳族杂原子数。5元杂芳基具有4、3、2或1个芳族杂原子，且6元杂芳基包括具有5、4、3、2或1个芳族杂原子的杂芳基。 C_5 -杂芳基为单价的部分，该部分衍生自从骨架的芳族碳去除氢原子或从骨架的芳族杂原子去除电子，当允许时，从母体芳族杂环化合物去除，该化合物一些方面选自吡咯、呋喃、噻吩、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、三唑和四唑。6元的 C_6 杂芳基为单价的部分，其衍生自从芳族碳去除氢原子或从芳族杂原子去除电子，当允许时，从母体芳族杂环化合物去除，该化合物在某些方面选自吡啶、哒嗪、嘧啶和三嗪。杂芳基可为取代的或进一步取代有烷基、(杂)芳基烷基、烯基或炔基或芳基或其它杂芳基，以形成杂联芳基或如本文所定义的其他部分，包括任选的如本文所定义的取代基或2、3个或以上、典型地1或2个此类取代基的组合。

[0068] “杂环”，作为本文所用的术语，其本身或作为另一个术语的一部分，除非上下文另有说明或暗示，否则是指如上文所定义的杂环基部分、基团或取代基，当允许时，从不同的碳原子去除氢原子或电子，或从并未以基团形式的氮环原子(若存在)去除电子，以提供二价的部分。

[0069] “芳基烷基”或“杂芳基烷基”作为本文使用的术语，其本身或作为另一个术语的一部分，是指结合至烷基部分的芳基或杂芳基部分，即(芳基)-烷基-，其中烷基和芳基基团如上所述。通常，芳基烷基为 $(C_6-C_{24}$ 芳基)- C_1-C_{20} 烷基-部分、基团或取代基，且杂芳基烷基为 $(C_5-C_{24}$ 杂芳基)- C_1-C_{20} 烷基-部分、基团或取代基。当(杂)芳基烷基用作马库什基团(即，取代基)时，所述(杂)芳基烷基的烷基部分通过它的烷基部分的 sp^3 碳连接至与其缔合的马库什基团。在一些方面，芳基烷基为 $(C_6-C_{24}$ 芳基)- C_1-C_{12} 烷基-或 $(C_6-C_{20}$ 芳基)- C_1-C_{12} 烷基-，典型地 $(C_6-C_{12}$ 芳基)- C_1-C_{12} 烷基-或 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_{12} 烷基-，更典型地 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_6 烷基-非限制性地示例为 $C_6H_5-CH_2-$ 、 $C_6H_5-CH(CH_3)CH_2-$ 和 $C_6H_5-CH_2-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 。(杂)芳基烷基可为未经取代的或以对于(杂)芳基和烷基部分所述的相同方式经取代的。

[0070] “亚芳基”或“杂亚芳基”如本文所用，其本身或作为另一个术语的一部分，除非上下文另有说明或暗示，为在另一有机部分内形成2个共价键(即，它为二价的)的芳族或杂芳族二元基团部分，其中该键以邻、间或对构型。亚芳基以及一些杂亚芳基包括通过从如本文所定义的母体芳基或杂芳基部分、基团或取代基去除氢原子的二价的物种。其它杂亚芳基为二价的物种，其中从母体芳族杂环的2个不同的芳族碳原子去除氢原子，以形成二元基团物种，或从芳族碳原子或杂原子去除氢原子以及从来自母体芳族杂环的不同的芳族杂原子去除另一个氢原子或电子，以形成二元基团物种，其中1个芳族碳原子和1个芳族杂原子为单价的或2个不同的芳族杂原子各自为单价的。杂亚芳基进一步包括那些，其中杂原子和/或杂原子部分替代母体亚芳基的一个或多个但并非所有芳族碳原子。

[0071] 非限制性的示例性亚芳基，其在其余位置任选经取代，为苯基-1,2-亚基、苯基-1,3-亚基以及苯基-1,4-亚基，如下述结构中所示：



[0073] “5元含氮的杂亚芳基”在它的杂芳族环体系中含有至少一个芳族氮原子，且其为二价的并且在结构上与如上所述的5元含氮的杂芳基相似。同样地，“6元含氮的杂亚芳基”为二价的且在结构上与如上所述的6元氮杂芳基相似。

[0074] “杂烷基”如通过它本身或与其它术语联合本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指任选取代的直链的或支链的烃,其完全饱和或含有1至3个不饱和度以及具有1至12个碳原子和1至6个杂原子,典型地1至5个杂原子,更典型地1个或2个杂原子或杂原子部分,其选自O、N/NH、Si和S,当允许时任选经取代,且包括各个氮和硫原子独立地任选地被氧化为N-氧化物、亚砷或砷,其中所述杂原子经1或2个氧代(=O)取代基取代,或具有一个或多个的任选地季铵化的氮原子。O、N/NH、S和/或Si的杂原子或杂原子部分可在任何所述杂烷基基团的内部位置或所述杂烷基的经任选取代的烷基基团的末端位置被替换。在一些方面,所述杂烷基为完全饱和的或含有1个饱和度并包含1至6个碳原子和1至2杂原子,且在其它的方面该杂烷基为未经取代的。杂烷基的非限制性的实例为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。多达2个杂原子可为连续的,如示例为 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0075] 杂烷基通常通过它的连续的杂原子和非芳族碳原子的个数指明,除非另有说明或通过上下文指明。因此, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 均为 C_4 -杂烷基和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$,且 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 均为 C_5 杂烷基。杂烷基可在它的杂原子或杂原子组分为未经取代的或取代(即,任选取代)有任一本文所描述的部分,包括如本文所定义的任选的取代基,和/或在它的烷基组分取代有1至4或以上,典型地1至3或1或2个独立选择的如本文所定义的部分,包括如本文所定义的任选的取代基,不包括烷基、(杂)芳基烷基、烯基和炔基。

[0076] “杂亚烷基”如通过它本身或与其它术语联合本文所用,除非上下文另有说明或暗示,意指通过从母体杂烷基去除氢原子或杂原子电子以提供二价的部分的衍生自杂烷基(如上文讨论)的二价的基团,示例为但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,其杂原子可在它的任选取代的亚烷基链内部或可占据1个或2个它的任选取代的亚烷基链的末端,从而这些杂原子的1个或2个为单价的。当杂亚烷基为接头单元的组分时,除非被上下文指明或暗示,否则该组分在接头单元中的两种取向都可行。

[0077] “氨基烷基”如通过它本身或与其它术语联合本文所用,除非上下文另有说明或暗示,是指具有结合至1个如上文所定义的亚烷基部分的基团末端的碱性氮以提供伯胺的部分、基团或取代基,其中所述碱性氮不被进一步取代,或以提供仲胺或叔胺,其中所述碱性胺进一步分别取代有1个或2个独立选择的任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基部分,如上所述。在一些方面,所述任选取代的烷基为 C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_6 烷基且在其它的方面该烷基为未经取代的。在其它方面,所述碱性氮与它的取代基一同定义任选取代的 C_3 - C_8 杂环基,其含有所述碱性氮作为骨架的原子,典型地以含氮的任选取代的 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6 杂环基的形式。

[0078] 当氨基烷基用作马库什结构的可变基团时,所述氨基烷基的亚烷基部分通过该部分的单价的 sp^3 碳连接至与其缔合的马库什式,该部分为上述亚烷基的其它基团末端。当部分自稳性接头单元(L_{ss})或自稳的接头单元(L_{s})如本文所定义时,氨基烷基为示例性非环状的碱性单元。氨基烷基通常由它的亚烷基部分的连续的碳原子数表示。因此, C_1 氨基烷基非限制性地示例为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 C_2 氨基烷基非限制性地示例为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在其中氨基烷基为亚烷基部分的取代基的那些情况下,就这些亚烷基部分中每个的碳数而言,分别处理该亚烷基部分的碳原子和该氨基烷基的亚烷基部分。

[0079] “任选取代的烷基”、“任选取代的烯基”、“任选取代的炔基”、“任选取代的芳基烷基”、“任选取代的杂环”、“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”、“任选取代的杂芳基烷基”以及类似的术语是指如本文所定义或公开的烷基、烯基、炔基、芳基烷基杂环、芳基、杂芳基、杂芳基烷基,或其它取代基、部分或基团,其中该取代基、部分或基团的氢原子或杂原子电子任选地替代为不同的部分或基团,或其中脂环状的碳链(包含那些取代基、部分或基团的1个)通过用不同的部分或基团替代该链的碳原子被中断。在一些方面,烯基官能团替代烷基取代基的2个连续的 sp^3 碳原子,其前提是所述烷基部分的基团碳不被替代,使得任选取代的烷基成为不饱和的烷基取代基。

[0080] 在前述取代基、部分或基团中任一个中替代氢或杂原子电子的任选的取代基独立地选自 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基、羟基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_6-C_{24} 芳基氧基、氰基、卤素、硝基、 C_1-C_{20} 氟烷氧基和氨基,其涵盖 $-NH_2$ 和单取代、二取代以及三取代的氨基基团以及其经保护的衍生物,或选自 $-X$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')$ (R^{OP})、 $-N(R^{OP})_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR' C(=O)H$ 、 $-NR' C(=O)R^{OP}$ 、 $-NR' C(=O)R^{OP}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-OP(=O)(OR')(OR^{OP})$ 、 $-OP(OH)_3$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{OP})$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R^{OP}$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(=S)OR^{OP}$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')(R^{OP})_2$ 、 $-C(=NR)NH_2$ 、 $-C(=NR)N(R')R^{OP}$ 和其盐,其中各个X独立地选自卤素: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$;以及,其中各个 R^{OP} 独立地选自 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 C_2-C_{20} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 杂环基、 C_5-C_{24} 杂芳基、保护基团和前药部分或 R^{OP} 中的2个与它们所连接的杂原子一同定义 C_3-C_{24} 杂环基;和 R' 为氢或 R^{OP} ,其中在一些方面, R^{OP} 选自 C_1-C_{20} 烷基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 杂环基、 C_5-C_{24} 杂芳基和保护基团。

[0081] 在一些方面,存在的任选的取代基选自 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{OP}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{OP}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{OP})$ 、 $-NR'(R^{OP})_2$ 、 $-N(R^{OP})_3$ 、 $=NH$ 、 $=NR^{OP}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR' C(=O)H$ 、 $NR' C(=O)R^{OP}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{OP}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NR'R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-C(=S)R^{OP}$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')R^{OP}$ 、 $-C(=NR')N(R^{OP})_2$ 和其盐,其中X各自独立地选自 $-F$ 和 $-Cl$, R^{OP} 通常选自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂环基、 C_5-C_{10} 杂芳基和保护基团;且 R' 通常独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂环基、 C_5-C_{10} 杂芳基和保护基团,其独立地选自 R^{OP} 。

[0082] 在其它方面,存在的任选的取代基选自 $-X$ 、 $-R^{OP}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{OP}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{OP})$ 、 $-N(R^{OP})_2$ 、 $-N(R^{OP})_3$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)R^{OP}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{OP}$ 、 $-C(=O)N(R^{OP})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{OP}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{OP}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(R^{OP})$ 、 $-C(=O)N(R^{OP})_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^{OP})$ 、 $-C(=NR')N(R^{OP})_2$ 、保护基团和其盐,其中各个X为 $-F$; R^{OP} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基和保护基团;且 R' 选自氢、 C_1-C_6 烷基和保护基团,其独立地选自 R^{OP} 。

[0083] 在那些方面的一些中,任选的存在的烷基取代基选自 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{OP})$ 、 $-N(R^{OP})_2$ 、 $-N(R^{OP})_3$ 、 $-C(=NR)NH_2$ 、 $-C(=NR)NH(R^{OP})$ 和 $-C(=NR)N(R^{OP})_2$,其中 R' 和 R^{OP} 如对于任一上述 R' 或 R^{OP} 基团所定义。在那些方面的其它方面,所述 R' 和/或 R^{OP} 取代基与它们所连接的氮原子一同提供碱性单元(BU)的碱性官能团,如当 R^{OP} 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基时。如上所述的亚烷基、碳环基、碳环、芳基、亚芳基、杂烷基、杂亚烷基、杂环基、杂环、杂芳基和杂亚芳基基团为

类似经取代的或为未经取代的。

[0084] “任选取代的杂原子”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指官能团或其它有机部分内的杂原子,其中所述杂原子不被进一步取代或取代有任一具有单价的碳原子的上述部分,其包括但不限于烷基、环烷基、烯基、芳基、杂环基、杂芳基、杂烷基和(杂)芳基烷基-或被经1个或2个氧代(=O)取代基的取代氧化。在一些方面,“任选取代的杂原子”是指芳族或非芳族-NH-部分,其为未经取代的或其中氢原子替换为上述取代基中的任何一个。在其它方面,“任选取代的杂原子”是指杂芳基的芳族骨架的氮原子,其中该杂原子的电子替换为上述取代基中的任何一个。为了涵盖那些方面的两个方面,所述氮杂原子有时称作任选取代的N/NH。

[0085] 因此,对于那些方面的任一个方面,存在的氮原子的任选的取代基选自任选取代的C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₂₀烷基-和(C₅-C₂₄杂芳基)-C₁-C₂₀烷基-,如那些在本文中定义的术语。在其它方面,存在氮原子的任选的取代基独立地选自任选取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-和(C₅-C₂₄杂芳基)-C₁-C₁₂烷基-,选自C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₈烷基-和(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₈烷基-,或选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆烷基-和(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₆烷基-。

[0086] 在一些方面,存在的任选取代基替代在烷基或亚烷基部分、基团或取代基的非环状的碳链中连接至其的碳原子和氢原子,以提供C₃-C₁₂杂烷基或C₃-C₁₂杂亚烷基,且为此目的,其一般选自-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-、和-NHC(=O)O,其中-NH-为任选取代的杂原子部分,该取代通过它的氢原子被独立选择的来自前面对于-NH-任选的取代基所述的基团的取代基替代。

[0087] 在其它方面,当PAB或PAB-型自毁性间隔单元在自毁性间隔单元内的可变基团J/J'为任选取代的-NH-时,如本发明的实施方案所述,氮原子通过它的氢原子被取代基(该取代基在接头单元的W-J键裂解时适当地保持它的氮孤对电子的定位)替代而被取代,以允许所述自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的自毁,该部分包含所述任选取代的氮原子。在其它方面,当葡萄糖苷酸单元的W'和Y之间的糖苷键的可变基团E'为任选取代的-NH-部分时,如本发明的实施方案所述,所述氮原子在取代时,其连接的氢原子被取代基替代,该取代基在其参与糖苷键时适当地保持它的氮孤对电子的定位,从而允许在所述糖苷键裂解时,该葡萄糖苷酸单元的所述自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的自毁,并提供糖苷酶裂解的识别位点,从而裂解与该键的自发的水解有效地竞争。在葡萄糖苷酸单元中,J'(其为与所述接头单元(LU)的其余部分的连接位点)为-O-、-S-或任选取代的NH,其中与LU的其余部分的键在正常生理学条件下或在被靶向异常细胞内或附近不受酶或非酶的裂解。

[0088] “O-连接的部分”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,是指部分、基团或取代基,其直接地通过该O-连接的部分的氧原子连接至与其缔合的马库什结构或另一有机部分。单价的O-连接的部分通常为-OH、-OC(=O)R^b(酰基氧基),其中R^b为-H、任选取代的饱和的C₁-C₂₀烷基、任选取代的不饱和的C₃-C₂₀烷基、任选取代的C₃-C₂₀环烷基,其中所述环烷基部分为饱和的或部分不饱和的、任选取代的C₃-C₂₀烯基、任选取代的C₂-C₂₀炔基、任选取代的

C₆-C₂₄芳基、任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或任选取代的C₃-C₂₄杂环基,或R^b为任选取代的C₁-C₁₂烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₂-C₁₂烯基、任选取代的C₂-C₁₂炔基或任选取代的苯基,且其中单价的O-连接的部分进一步涵盖醚基团,其为任选取代的C₁-C₁₂烷基氧基(即,C₁-C₁₂脂肪族醚),其中它的烷基部分为饱和的或任选取代的C₃-C₁₂烷基氧基,其中它的烷基部分为不饱和的,或C₆-C₁₀芳基氧基或C₅-C₁₀杂芳基氧基,其中它的芳基或杂芳基部分为任选取代的。

[0089] 在其它方面,单价的O-连接的部分为单价的部分,其选自任选取代的苯氧基、任选取代的C₁-C₈烷基氧基(即,C₁-C₈脂肪族醚)和-OC(=O)R^b,其中R^b为任选取代的C₁-C₈烷基,其通常为饱和的或为不饱和的任选取代的C₃-C₈烷基。

[0090] 在其它方面,O-连接的部分为单价的部分,其选自-OH和饱和的C₁-C₆烷基醚、不饱和的C₃-C₆烷基醚,其任选经取代,和-OC(=O)R^b,其中R^b通常为C₁-C₆饱和的烷基、C₃-C₆不饱和的烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基或苯基,其任选经取代,或选自除了-OH和/或苯基的基团,或R^b为单价的部分,其选自C₁-C₆饱和的烷基、C₃-C₆不饱和的烷基和C₂-C₆烯基,其任选经取代,或未经取代的O-连接的取代基,其选自饱和的C₁-C₆烷基醚、不饱和的C₃-C₆烷基醚和-OC(=O)R^b,其中R^b为未经取代的饱和的C₁-C₆烷基或不饱和的C₃-C₆烷基。

[0091] 其它示例性O-连接的取代基通过如本文公开的对氨基甲酸酯和碳酸脂的定义来提供,其中该取代基的氨基甲酸酯或碳酸脂官能团的单价的以单键结合的氧原子结合至与其缔合的马库什结构或其它有机部分。

[0092] 在其它方面,与碳O-连接的部分为二价的且涵盖=O和-X-(CH₂)_n,-Y-,其中X和Y独立地为S和O,且下标n'为2或3,以形成螺环体系,其具有与X和Y均连接的碳。

[0093] “卤素”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指氟、氯、溴或碘,且通常为-F或-Cl。

[0094] “保护基团”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指这样的部分,其防止其所连接的原子或官能团参与不需要的反应或大幅降低这种能力。原子或官能团的典型保护基团在Greene(1999),“Protective groups in organic synthesis,3rded.”,Wiley Interscience中给出。例如氧、硫和氮的杂原子的保护基团有时用于最小化或避免其与亲电化化合物的不需要的反应。其它时候,保护基团用于降低或消除未受保护的杂原子的亲核性和/或碱性。受保护的氧的非限制性实例由-OR^{PR}给出,其中R^{PR}为羟基的保护基团,其中羟基通常被保护为酯(例如,乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)。羟基的其它保护基团避免其干扰有机金属试剂或其它强碱性试剂的亲核性,出于所述目的,羟基通常被保护为醚,包含(但不限于)烷基或杂环基醚(例如甲基或四氢吡喃基醚)、烷氧基甲基醚(例如甲氧基甲基醚或乙氧基甲基醚)、任选取代的芳基醚和硅烷基醚(例如,三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基(TES)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBS/TBDMS)、三异丙基硅烷基(TIPS)和[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]-甲基硅烷基(SEM))。氮保护基团包含如-NHR^{PR}或-N(R^{PR})₂中针对伯胺或仲胺的那些保护基团,其中R^{PR}中的至少一个是氮原子保护基团或两个R^{PR}一起定义氮原子保护基团。

[0095] 当保护基团能够在分子中其它地方实现所期望的化学转化所需的反应条件下以及期望时在新形成的分子的纯化期间防止或大体上避免不需要的副反应或保护基团的过早丢失,且可以在不会对所述新形成的分子的结构或立体化学完整性产生不利影响的条件下

下去除时,保护基团适合于保护。在一些方面,适合的保护基团为前述对于保护官能团所述的那些。在其它方面,适合的保护基团为在肽偶联反应中使用的保护基团。例如,适合用于非环状的或环状的碱性单元的碱性氮原子的保护基团为酸不稳定的氨基甲酸酯保护基团,例如叔丁基氧基羰基(BOC)。

[0096] “酯”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指具有结构 $-C(=O)-O-$ 以定义酯官能团的取代基、部分或基团,其中该结构所述羰基碳原子不直接与另一个杂原子连接但直接地与氢或与其缔合的有机部分的另一个碳原子连接,且其中单价的氧原子在不同的碳原子与相同的有机部分连接以提供内酯或与其它有机部分连接。通常,除了酯官能团之外,酯包含或由连接至所述官能团任一端的有机部分组成,该官能团各自独立地含有1至50个碳原子,典型地1至20个碳原子或更典型地1至8个、1至6个或1至4个碳原子以及0至10个独立选择的杂原子(例如,O、S、N、P、Si,但通常为O、S和N),典型地0个2这种杂原子。

[0097] 当酯为与其缔合的马库什结构或其它有机部分的取代基或可变基团时,该取代基通过酯官能团的单价的氧原子作为示例性单价的O-连接的部分(有时称作酰氧基)结合至所述结构或其它有机部分。在这种情况下,连接至所述酯官能团的羰基碳的有机部分通常为 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 C_2-C_{20} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基、 C_3-C_{24} 杂环基或为这些任一项的取代的衍生物,例如,具有1、2、3或4个取代基,更典型地为 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、 C_3-C_{10} 杂环基或这些任一项的取代的衍生物,例如,具有1、2或3个取代基,或为 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基或苯基或这些任一项的取代的衍生物,例如,具有1或2个取代基,其中各个独立选择的取代基如本文对任选的烷基取代基所定义,或为未经取代的 C_1-C_6 烷基或未经取代的 C_2-C_6 烯基。

[0098] 示例性的酯类举例而非限制性地为乙酸酯、丙酸酯、异丙酸酯、异丁酸酯、丁酸酯、戊酸酯、异戊酸酯、己酸酯、异己酸酯、己酸酯、庚酸酯、辛酸酯、苯基乙酸酯酯类以及苯甲酸酯酯类或具有结构 $-OC(=O)R^b$,其中 R^b 如对于酰氧基O-连接的部分所定义且一般选自甲基、乙基、丙基、异丙基、3-甲基-丙-1-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丙-2-烯-1-基和乙烯基。

[0099] “醚”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指这样的有机部分、基团或取代基,其包含或含有1、2、3、4或以上不结合至羰基部分的-O- (即,氧基) 部分,典型地1或2个,其中没有2个-O-部分直接彼此相邻(即,直接连接)。通常,醚含有式-O-有机部分,其中有机部分如对于结合至酯官能团的有机部分所描述,或如本文对于任选取代的烷基或任选取代的烯基基团所描述。当醚记载为与其缔合的马库什结构或其它有机部分的取代基或可变基团时,该醚官能团的氧连接至与其缔合的马库什式或其它有机部分,且有时称为“烷氧基”基团,其为示例性O-连接的部分。在一些方面,烷氧基取代基为 C_1-C_{20} 烷氧基或 C_1-C_{12} 烷氧基,其任选地经1、2、3或4个取代基取代,典型地1、2或3个,且在其它的方面为 C_1-C_8 烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基,其任选地经1或2取代基取代,其中各自独立选择的取代基如本文对任选的烷基取代基所定义,且在其它方面,醚O-连接的取代基为未经取代的、饱和的 C_1-C_4 烷氧基或未经取代的、不饱和的 C_3-C_4 烷氧基,例如,举例而非限制性地,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和烯丙基氧基(即, $-OCH_2CH=CH_2$)。

[0100] “酰胺”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指具有结构 $R-C(=O)N(R^c)$ -或 $-C(=O)N(R^c)_2$ 的具有任选取代的官能团的部分,该结构没有其它杂原子直接地连接至所述羰基碳,且其中各个 R^c 独立地为氢、保护基团或有机部分,且R为氢或有机部分,其

中独立选择的有机部分如本文对于结合至酯官能团的有机部分所描述或如本文对于任取代的烷基基团或任取代的烯基基团所描述。当酰胺记载为与其缔合的马库什结构或其它有机部分的取代基或可变基团时,酰胺官能团的酰胺氮原子或羰基碳原子结合至该结构或其它有机部分。通过它的酰胺氮原子,结合至与其缔合的马库什结构或其它部分的酰胺为示例性N-连接的部分。酰胺通常通过使酰卤(例如酰氯)与含有伯胺或仲胺的分子缩合来制备。或者,使用肽合成领域中众所周知的酰胺偶联反应,其时常通过含羧酸分子的活性酯进行。通过肽偶联方法进行的酰胺键的示例性制备提供于以下文献中: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) 43:419-443。用于制备活化羧酸的试剂提供于Han,et al. “Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis”Tet. (2004) 60:2447-2476中。

[0101] 如本文所用的“碳酸脂”意指含有结构为 $-O-C(=O)-O-$ 的官能团的取代基、部分或基团,该结构定义碳酸脂官能团。通常,如本文所用的碳酸脂基团包含结合至 $-O-C(=O)-O-$ 结构的一端的有机部分,其中所述有机部分如本文对结合至酯官能团的有机部分所描述且因而具有有机部分 $-O-C(=O)-O-$ 的式,其中该氧基团结合至另一个独立选择的有机部分。当碳酸脂记载为与其缔合的马库什结构或其它有机部分的取代基或可变基团时,碳酸脂官能团的单价的单结合的氧原子之一连接至该结构或有机部分,且另一个氧原子结合至另一有机部分的碳原子,如前对结合至酯官能团的有机部分所述,或如本文对任取代的烷基或任取代的烯基所描述。在这种情况下,碳酸脂为示例性O-连接的部分。

[0102] 如本文所用的“氨基甲酸酯”意指含有任取代的表示为 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 或 $-O-C(=O)N(R^c)_2$ 或 $-O-C(=O)NH$ (任取代的烷基)或 $-O-C(=O)N$ (任取代的烷基) $_2$ 的氨基甲酸酯官能团结构的取代基、部分或基团,其中任取代的烷基为示例性氨基甲酸酯官能团取代基,其中各个 R^c 以及任取代的烷基为独立选择的,其中独立选择的 R^c 为氢、保护基团或有机部分,其中所述有机部分如本文对结合至酯官能团的有机部分所描述或如本文对任取代的烷基或任取代的烯基所描述。当氨基甲酸酯基团含有任取代的表示为 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 的氨基甲酸酯官能团结构时,该氨基甲酸酯基团额外地含有有机部分,其独立选自 R^c ,其中该其它有机部分如本文对结合至酯官能团的有机部分所描述,且其结合至 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ 结构,其中所得结构具有式 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ 的有机部分或 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ 的有机部分。当氨基甲酸酯记载为与其缔合的马库什结构或其它有机部分的取代基或可变基团时,所述氨基甲酸酯官能团的单价的、单结合的氧原子(O-连接的)或单价的氮原子(N-连接的)连接至与其缔合的马库什式。氨基甲酸酯取代基的连接在该取代基所指的上下文中明确指出(N-或O-连接的)或暗示。本文所描述的O-连接的氨基甲酸酯为示例性单价的O-连接的部分,且本文所描述的N-连接的氨基甲酸酯为示例性N-连接的部分。

[0103] 除非另有说明或上下文暗示,否则本文所用的“抗体”是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和具有抗原结合的抗体片段,其前提为该抗体或其片段或此类物种集合中的多种抗体或其片段(其可能被去糖基化或彼此至少部分地由于序列突变和/或糖基化模式而不同)在抗体或其片段上对与所需数量的季铵化的药物-接头部分的共价连接具有所需的位点数目。完整抗体的天然形式是四聚体,

且由两对相同的免疫球蛋白链组成,每对具有一条轻链和一条重链。在每对中,轻链和重链可变区(VL和VH)一起主要负责与抗原的结合。轻链和重链可变结构域由被三个高变区中断的框架区组成,高变区也被称为“互补决定区”或“CDR”。恒定区可被免疫系统识别并与免疫系统相互作用(参见,例如,Janeway et al., (2001), “Immunol.Biology, 5th ed.”, Garland Publishing, New York)。抗体可以具有任何类型(例如, IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)、类别(例如, IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂)或亚类,但通常为完整的IgG₁或其片段。所述抗体可衍生自任何适合的物种。在一些方面,所述抗体是人或鼠源的抗体,或者是人的、人源化的或嵌合的抗体。能够与抗原结合的抗体或其抗体片段是示例性的靶向剂,其作为配体单元对应于本发明的配体药物缀合物或并入本发明的配体药物缀合物中,在这些情况下,其有时被称为抗体配体单元。在一些方面,抗体或其抗原-结合片段具有用于连接药物接头化合物的接头单元的反应性官能团,并且在其他方面,其被修饰为具有用于连接至该接头单元的反应性官能团。抗体的定义涵盖了这两个方面。示例性的修饰是抗体铰链区中链间二硫键的还原,以提供经还原的抗体,该抗体具有与药物接头化合物的接头单元中的马来酰亚胺官能团反应的游离半胱氨酸硫醇官能团。

[0104] 在一些方面,抗体选择性地和特异性地结合至过度增殖的或过度刺激的哺乳动物细胞(其为异常细胞)上的表位,其中与不打算被靶向的正常细胞相比,所述表位优先由被靶向异常细胞显示或是被靶向异常细胞更特有的,或与不打算被靶向的正常细胞(其通常不局限于异常细胞)相比,表位优先在异常细胞附近显示,且是异常细胞特有的,或是异常细胞附近的被靶向正常细胞更特有的。在那些方面,哺乳动物细胞通常为人细胞。

[0105] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“单克隆抗体”是指从大体上均质性抗体群体获得的抗体,即除了可能少量存在的可能天然存在的突变或糖基化模式的差异之外,构成所述群体的各个抗体是相同的。单克隆抗体(mAb)是高度特异性的,针对单个抗原位点。修饰语“单克隆”指示抗体的特征是从大体上均质性抗体群体获得的,且不应理解为需要通过任何特定方法产生抗体。

[0106] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“抗体片段”是指完整抗体中包含所述完整抗体的抗原结合位点或可变区且仍然能够结合完整抗体的同源抗原的部分。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段、双抗体、三抗体、四抗体、线性抗体、单链抗体分子、scFv、scFv-Fc、由抗体片段形成的多特异性抗体片段、由Fab表达文库产生的片段或任何上述抗体的免疫特异性结合靶抗原(例如,癌细胞抗原、免疫细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)的表位结合片段。

[0107] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“细胞毒性药物”是指衍生自配体药物缀合物的化合物或代谢物,其对过度增殖的细胞、过度活化的免疫细胞或其它异常细胞具有抗生存作用。在一些方面,细胞毒性药物直接作用于那些细胞,或通过作用于支持过度增殖或其它异常细胞的存活和/或生长的异常脉管系统而间接起作用,或细胞毒性药物在浸润的过度活化的免疫细胞位点内起作用。通常,由细胞毒性药物作用的异常细胞是哺乳动物细胞,更通常是人类细胞。细胞毒性药物的细胞毒性活性可表示为IC₅₀值,IC₅₀值是有效浓度,通常是每单位体积的摩尔量,在该浓度,体外细胞模型体系中的一半癌细胞在暴露于细胞毒性剂后存活。因此,IC₅₀值取决于模型。通常,并入配体药物缀合物中的细胞毒性剂在由过度增殖细胞组成的体外细胞模型中将具有在100nM至0.1pM之间或更典型地在大约

10nM至1pM之间的IC₅₀值。在这种模型中,高毒性细胞毒性药物的IC₅₀值通常约为100pM或更低。尽管在具有MDR表型的异常细胞中逆转对细胞毒性或细胞抑制性药物的抗性的化合物本身并不具有细胞毒性,但它们有时被包括为细胞毒性药物或细胞抑制性药物,其发挥的抗增殖作用不依赖于细胞杀伤但其作用仍然保留,这是由于抑制了过度增殖细胞、过度刺激的免疫细胞或其它异常细胞的细胞分裂。作为未缀合的游离药物,NAMPTi化合物通常表现出陡峭的剂量响应曲线,表明阈值量的NAD⁺消耗对于细胞毒性是必需的。此外,对于最大细胞毒性,持续暴露于NAMPTi化合物可能是必需的,以便将胞内ATP消耗到不能逃避细胞死亡的量,如果允许NAD⁺水平反弹则会发生。

[0108] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的术语“选择性结合”和“选择性地结合”是指抗体、其片段或作为配体药物缀合物中的靶向部分的抗体配体单元,其能够以免疫选择性和特异性的方式与它相应的被靶向抗原结合而不与许多其它抗原结合。通常,抗体或其片段以至少约 1×10^{-7} M,且优选约 1×10^{-8} M至 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M或 1×10^{-11} M的亲合力结合其被靶向抗原,且其与所述预定抗原的结合亲和力是其与不是紧密相关抗原的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)的结合亲和力的至少两倍,其中当作为抗体配体单元并入配体药物缀合物中时,大体上保留了所述亲和力。

[0109] 在本文中使用的术语“配体-药物缀合物”,除非上下文另有说明或暗示,是指化合物或此类化合物的集合,所述化合物包含对应于或并入靶向剂的配体(L)单元;季铵化的NAMPT药物(D⁺)单元(从配体药物缀合物化合物释放后提供NAMPTi化合物),其中所述配体药物缀合物的靶向配体单元选择性地与其同源被靶向部分结合;和接头单元(LU),该接头单元将L和D⁺互连。在一些情况下,配体药物缀合物化合物的集合被称为配体药物缀合物组合物,其中各个配体药物缀合物化合物的主要区别在于与每个配体单元结合的季铵化NAMPT药物单元或季铵化药物接头部分的数目和/或所述配体单元上所述季铵化NAMPT药物单元或季铵化药物接头部分的结合位置。在其它情况下,术语配体药物缀合物适用于组合物的单个成员(即配体药物缀合物化合物)。当使用摩尔过量的药物接头化合物与来自完全还原的链间抗体二硫化物的半胱氨酸硫醇缀合时,如此获得的抗体药物缀合物组合物通常具有一致或接近一致的抗体药物缀合物化合物集合,其中许多缀合物化合物具有的药物接头的负载量为8,因此该组合物可能含有少量或可忽略的较低负载量的物种。

[0110] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“靶向剂”是指试剂,其能够选择性地与被靶向部分结合,且当作为配体单元并入配体药物缀合物时,或当配体药物缀合物的配体单元在结构上与靶向剂相对应或并入靶向剂的结构使得配体单元是缀合物的靶向部分时,其基本上保留了所述能力。在一些方面,靶向剂是抗体或其片段,其能够以免疫选择性和特异性方式结合可接近的抗原,该抗原是异常细胞特有的,或以比正常细胞更高的拷贝数存在,或为特定于周围环境的可接近的抗原,在该周围环境中发现这些细胞的程度降低了不良事件的数量和/或严重程度,这些不良事件通常与预计提供期望治疗指数的等摩尔量游离药物的给药有关。在其它方面,该靶向剂是受体配体,其选择性结合可接近的受体,该受体是异常细胞或其它不需要的细胞特有的,或在这些细胞上具有更高的丰度,或该受体配体与周围环境(在该环境中发现异常细胞)的细胞特有的可接近的受体结合。通常,靶向剂是如本文所定义的抗体,其以免疫选择性和特异性方式结合至异常哺乳动物细胞的被靶向部分,更通常为异常人类细胞的被靶向部分。

[0111] 如本文所定义的“被靶向部分”是被靶向剂或配体药物缀合物的靶向部分特异性识别的部分,该靶向部分是对应于或并入所述靶向剂的其配体单元。在一些方面,被靶向部分存在于异常细胞上、之内或附近,并且与不打算被靶向的正常细胞相比或与这些细胞的环境(其中异常细胞通常不存在)相比,通常以更大的丰度或拷贝数存在于那些细胞上。被靶向部分丰度的差异应足够大,以减少通常与预计提供期望治疗指数的等摩尔量的游离NAMPT抑制剂化合物给药有关的不良事件的数量或严重性。

[0112] 在一些方面,所述被靶向部分为可与抗体以免疫选择性和特异性方式结合的抗原,该抗体为并入为或对应于配体药物缀合物组合物或其化合物中的抗体配体单元的示例性靶向剂。在其它方面,靶向部分是细胞外可接近的细胞膜受体的配体的靶向部分,所述受体可在结合由并入所述受体配体或在结构上与所述受体配体对应的配体药物缀合物或其化合物的配体单元提供的同源靶向部分时内化,或能够在结合细胞表面受体之后被动或促进运输配体药物缀合物化合物。在一些方面,被靶向部分存在于异常哺乳动物细胞上或存在于这种异常细胞的环境所特有的哺乳动物细胞上。在一些方面,被靶向部分是异常哺乳动物细胞的抗原,更通常是异常人细胞的被靶向部分。

[0113] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“靶细胞”、“被靶向细胞”或类似术语是预期的细胞,配体药物缀合物被设计成与其相互作用,以便抑制该细胞的增殖或其它不需要的活性。在一些方面,被靶向细胞是过度增殖细胞或过度活化的免疫细胞,其是示例性异常细胞。通常,那些异常细胞是哺乳动物细胞,且更通常是人类细胞。在其它方面,被靶向细胞在异常细胞附近内,使得配体药物缀合物对附近细胞的作用对异常细胞具有预期作用。例如,附近的细胞可以是肿瘤的异常脉管系统所特有的上皮细胞。通过配体药物缀合物组合物或其化合物靶向那些血管细胞将对这些细胞具有细胞毒性或细胞抑制作用,据信这将导致营养物向肿瘤附近异常细胞的递送的抑制。这种抑制通过在这些细胞附近释放其季铵化的细胞毒性药物有效负载(例如作为NAMPTi化合物的季铵化的NAMPT药物单元),间接对异常细胞产生细胞毒性或细胞抑制作用,并也可对附近的异常细胞具有直接的细胞毒性或细胞抑制作用。

[0114] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的术语“抗原”是能够与未缀合抗体或其抗原-结合片段,或与由抗体配体单元(其并入未缀合抗体或在结构上与未缀合抗体对应)构成的抗体药物缀合物化合物特异性结合的部分。在一些方面,相对于远离异常细胞的位点的正常细胞,抗原是优先由异常细胞展示的细胞外可接近的细胞表面蛋白、糖蛋白或碳水化合物,通常是蛋白质或糖蛋白。在一些情况下,展示抗原的异常细胞是哺乳动物中的过度增殖细胞,其包括癌细胞。在其它情况下,展示抗原的异常细胞是哺乳动物中的过度活化的免疫细胞。在其它方面,由具有季铵化的细胞毒性或细胞抑制性药物单元(包括季铵化NAMPT药物单元)的抗体药物缀合物化合物的抗体配体单元特异性结合的抗原,存在于哺乳动物中的过度增殖的细胞或过度活化的免疫细胞的特定环境中,相比于没有这类异常细胞的通常由正常细胞所经历的环境而言。在其它方面,细胞表面抗原在具有季铵化的细胞毒性或细胞抑制性药物单元(包括季铵化NAMPT药物单元)的抗体药物缀合物组合物的缀合物化合物选择性地结合后能够内化。在内化后,所述组合物的抗体药物缀合物化合物的接头单元的细胞内处理释放它的季铵化的药物单元作为非季铵化的细胞毒性或细胞抑制性化合物,其包括释放季铵化NAMPT药物单元,该单元作为NAMPTi化合物。与抗体药物缀合物可

接近细胞表面的过度增殖细胞相关的抗原包括例如但不限于CD19、CD70、CD30和CD33。

[0115] 除非上下文另有说明或暗示,否则“抗体药物缀合物”在本文使用所述术语时是指配体药物缀合物,其中所述缀合物的靶向部分是抗体的靶向部分,其中呈抗体配体单元形式的抗体与季铵化NAMPT药物单元(D^+)通过居间接头单元共价缔合。在一些方面,该术语是指缀合物化合物的集合(即,群体或多个),就其蛋白质序列而言具有基本上相同的抗体配体单元,但是具有以分布为特征的季铵化药物接头部分的可变负载,该部分是对于每个缀合物化合物和/或连接的季铵化药物单元的可变位置(例如,当多个此类化合物中任意2个抗体药物缀合物化合物中的季铵化NAMPT药物单元的数目相同,但它们与以配体单元形式的靶向剂连接的位点的位置不同时),否则相对于所述配体单元具有基本相同的结构,这允许糖基化的变化和靶向剂的肽序列中的突变差异结转到抗体配体单元中,在那些情况下,当所述靶向剂为单克隆抗体时,并允许通常预期的多克隆抗体作为所述靶向剂的糖基化模式和蛋白质序列有其它差异。在那些方面中,抗体药物缀合物由抗体药物缀合物组合物的缀合物化合物的每个抗体配体单元的平均季铵化的药物接头或季铵化NAMPT药物单元负载量来描述,分别取决于药物接头部分的接头单元内是否存在分支。由本文描述的方法获得的抗体药物缀合物组合物具有通式 $Ab-(L_R-L_0-D^+)_p$,其中Ab为抗体配体单元, D^+ 为季铵化NAMPT药物单元,下标p为季铵化的药物接头部分或季铵化NAMPT药物单元(其通过它的接头单元与所述抗体配体单元连接)的平均数,且 L_R-L_0 定义接头单元,其中 L_R 是主要接头,之所以如此命名是因为需要该组分存在于抗体药物缀合物的接头单元中,并且其中 L_0 是存在的任选次要接头,并且易受酶作用(例如蛋白酶或糖苷酶)或非酶促作用(例如在低氧条件下还原,或较低的pH下水解),以释放季铵化的NAMPT药物单元作为NAMPTi化合物。在一些方面,该裂解在异常细胞的环境中增强,或在其靶向抗体配体单元与其在异常细胞上存在的同源抗原的结合后,所述组合物的抗体药物缀合物化合物的细胞内化发生。

[0116] 在一些方面,下标p为约2至约20,或约2至约16,或约2至约12,或约2至约10的数,并且在一些方面为约2、约4或约8。用相同的通式描述所述组合物的抗体药物缀合物化合物,其中下标p被 p' 代替,其中 p' 是2至20、2至16、2至12或2至10的整数,并且在一些方面为2、4或8。来自缀合反应的制剂中每个配体单元的季铵化NAMPT药物单元或季铵化的药物接头部分的平均数可通过常规方法表征,例如质谱、ELISA测定法、HIC和/或HPLC。在某些情况下,可通过例如反相HPLC或电泳的方法来实现均相配体-药物缀合物的分离、提纯和表征,其中p为具有其它载药量的配体药物缀合物组合物中的配体药物缀合物化合物的集合中的某个值(即,p基本上变为 p')。

[0117] “配体单元”作为本文所用的术语,除非上下文另有说明或暗示,否则是指配体药物缀合物组合物或化合物的靶向部分,其能够选择性地与其同源被靶向部分结合并并入或对应于靶向剂的结构。配体单元(L)包括但不限于来自受体配体、针对细胞表面抗原的抗体和转运蛋白底物的那些。在一些方面,与正常细胞相比,被配体药物缀合物组合物的缀合物化合物结合的受体、抗原或转运蛋白以更高的丰度存在于异常细胞上,从而减少不良事件的数量和/或严重性,有望达到理想的治疗指数。在其它方面,与远离异常细胞的位点的正常细胞相比,被所述组合物的配体药物缀合物化合物结合的受体、抗原或转运蛋白以更高的丰度存在于异常细胞附近的正常细胞上,从而选择性地将近的异常细胞暴露于释放的NAMPTi化合物。本发明所述的实施方案进一步描述配体单元的多个方面,包括抗体配体单

元。

[0118] “接头单元”作为本文所用的术语,除非上下文另有说明或暗示,否则是指配体药物缀合物中插入季铵化NAMPT药物单元(D^+)与配体单元(L)之间并与其共价连接的有机部分,如那些术语在本文中所定义。接头单元(LU)包含作为该单元所需的组分的主要接头(L_R),以及任选的次要接头(L_0),该次要接头存在并插入配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分内的 L_R 和 D^+ 之间,或在药物接头化合物的 D^+ 和 L_R' 之间, L_R' 能够转化为 L_R 并因此有时描述为 L_R 的前体。在一些方面, L_R 包含琥珀酰亚胺(M^2)或琥珀酸酰胺(M^3)部分,且有时进一步在配体药物缀合物化合物的接头单元内包含碱性单元(非环状的或环状的),且在其它方面,主要接头在药物接头化合物中包含马来酰亚胺(M^1)部分,并且有时表示为 L_R' 以表明它可为配体药物缀合物的 L_R 的前体,且进一步包含碱性单元(非环状的或环状的),以受保护的形式或质子化的形式。

[0119] 由于本文所述的药物接头化合物有时由马来酰亚胺(M^1)部分构成,因此靶向剂的连接转化为配体单元,靶向剂通过靶向剂的反应性硫醇官能团与这种药物接头化合物,以将来自该反应性硫醇官能团的硫原子迈克尔加成到 M^1 的马来酰亚胺环体系上的方式发生连接。当所述靶向剂是抗体时,在某些方面,反应性硫醇由抗体的半胱氨酸硫醇提供,该半胱氨酸硫醇由二硫键还原和/或天然抗体氨基酸残基的其他化学修饰和/或通过基因工程引入而产生。作为该加成的结果,配体药物缀合物化合物的接头单元包含具有硫代-取代的琥珀酰亚胺环体系的琥珀酰亚胺(M^2)部分。由于存在作为自稳性接头(L_{SS})一部分的非环状的或环状的碱性单元(其中配体药物缀合物中的 L_R 为 L_{SS}),因此在受控条件下该环系随后发生水解,生成琥珀酸-酰胺(M^3)部分,其是自稳性接头(L_S)的组分,如本文进一步所述。结果,配体药物缀合物化合物中的 L_{SS} 被水解,使得作为 L_R 的 L_{SS} 变为 L_S 。如本文进一步描述的,由于碱性单元(BU)的质子化状态适当地接近琥珀酰亚胺环体系,因此该水解是可控的。如果在 L_R 中不存在碱性单元,则琥珀酰亚胺部分的水解仍可发生,但是可能以不受控制的方式发生。

[0120] “主要接头”作为本文所用的术语,除非上下文另有说明或暗示,否则是指接头单元(LU)的所需组件,且对于本发明的配体药物缀合物和药物接头化合物在一些方面为自稳性(L_{SS})接头或对于配体药物缀合物为自稳的(L_S)接头,如本文进一步所描述。药物接头化合物或配体药物缀合物中的 L_{SS} 主要接头的特征分别在于马来酰亚胺(M^1)或琥珀酰亚胺(M^2)部分,而配体药物缀合物组合物或其化合物中的 L_S 主要接头的特征在于琥珀酸酰胺(M^3)部分。本发明的 L_{SS} 或 L_S 主要接头的特征也在于, C_1 - C_{12} 亚烷基部分分别结合至 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺环体系的酰亚胺氮,或 M^3 的酰胺氮,其中在一些方面,亚烷基部分取代有非环状的碱性单元,且可为进一步取代有任选的取代基,或在其它方面,并入环状的碱性单元且为任选取代的。具有 L_{SS} 主要接头的药物接头化合物通常一般表示为 $L_{SS}-L_0-D^+$,而具有 L_{SS} 主要接头的配体药物缀合物通常一般表示为 $L-(L_{SS}-L_0-D^+)_p$,且具有 L_S 主要接头的那些通常一般表示为 $L-(L_S-L_0-D^+)_p$,其中所述可变基团如本文前述所定义。

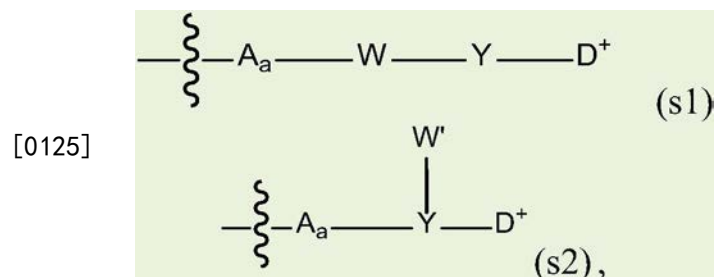
[0121] “次要接头”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指接头单元(LU)中的有机部分,其中所述次要接头(L_0)为任选的存在的该单元的组分,且互连季铵化的细胞毒性或细胞抑制性药物单元,例如季铵化NAMPT药物单元,以及主要接头(L_R)(其在一些方面为药物接头化合物或配体药物缀合物的自稳性(L_{SS})接头),或在 L_{SS} 水解后,为配体药物

缀合物的自稳的 (L_S) 接头。通常, L_R 通过2个接头单元组分之间共享的杂原子或官能团连接至 L_0 , 其中 L_0 包含具有PAB或PAB-型部分的自毁性间隔单元 (Y), 以及肽可裂解单元。在那些方面, W、Y和 D^+ 以线性构型排布, 如表示为 $-W-Y-D^+$, 其中W为肽可裂解单元且结合至 D^+ 的Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元。在其它方面, L_0 包含葡萄糖苷酸单元, 其中具有PAB或PAB-型自毁性部分的自毁性间隔单元通过糖苷可裂解键连接至碳水化合物部分 (Su), 其中将Su连接至Y的所述碳水化合物部分和所述糖苷杂原子 (E') 称作 W' , 从而 W' 、Y和 D^+ 以正交的构型排布, 如表示为 $-Y(W')-D^+$, 其中结合至 W' 和 D^+ 的Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元。

[0122] 在那些方面的任一方面中, 当 L_U 连接至大于一个季铵化的药物单元时, 次要接头可进一步包含第一任选的延伸单元 (A) 和/或支化单元 (B)。第一任选的延伸单元当存在时任选地通过B的中介性连接 L_R (其在一些方面为 L_{SS} 或 L_S), 取决于B的存在或不存在, 至次要接头的其余部分, 或通过次要接头的 $-W-Y$ -或 $-Y(W')$ -任选地以 A_0 (其为第二任选的延伸单元 (L_R 的组分)) 的形式, 其中共价连接至W或 W' 的Y为具有PAB或PAB-型部分的自毁性间隔单元。

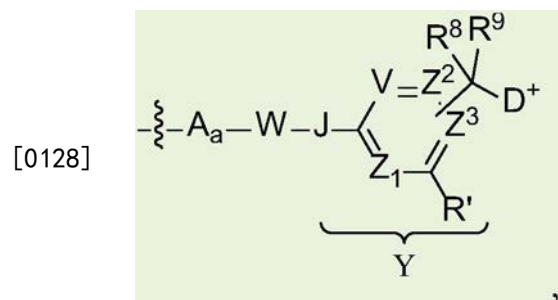
[0123] 因为作为肽可裂解单元的W或葡萄糖苷酸单元的 W' 连接至自毁性间隔单元, 对W/ W' 的酶作用导致自毁性间隔单元的片段化, 伴随着释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。自毁性间隔单元的所述片段化通过来自本文所述的间隔单元的PAB或PAB-型部分的 D^+ 的1,4-或1,6-消除发生。

[0124] 当只有1个季铵化NAMPT药物单元连接至 L_U 时, 示例的接头单元中结合至 D^+ 的次要接头 (L_0) 通常表示为结构s1或结构s2:



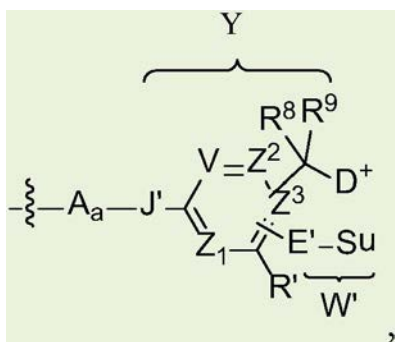
[0126] 其中所述可变基团如本文所定义。在结构s1中, Y为如本文所描述的自毁性间隔单元 (Y), 其中它的PAB或PAB-型部分结合至 D^+ , 且W为肽可裂解单元。在结构s2中, Y为如本文所描述的自毁性间隔单元 (Y), 其中它的PAB或PAB-型部分取代有葡萄糖苷酸单元的 W' 以及 D^+ , 且在配体药物缀合物中进一步取代有 $-L_R-A_a-$ (L_R 结合至配体单元 (L)), 或在药物接头化合物中进一步取代有 $L_R'-A_a-$ 。

[0127] 通常, 具有结构s1的次要接头, 其中下标a为0或1, 表示为:



[0129] 和具有结构s2的次要接头, 其中下标a为0或1, 表示为:

[0130]



[0131] 其中J/J'、V、Z¹、Z²、Z³、R'、R⁸和R⁹如在PAB或PAB-型自毁性间隔单元的实施方案中所定义,且E'和Su如在式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元的实施方案中所定义,其中所述A_a-W-J'-和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基在结构s1的次要接头中的中心的(杂)亚芳基上彼此为邻位或对位,或-E'-Su(即,W')和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基在结构s2的次要接头中的中心的(杂)亚芳基上彼此为邻位或对位。

[0132] “马来酰亚胺部分”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指药物接头化合物的主要接头的组分,有时表示为L_R',且在一些方面,为自稳性接头,有时表示为L_{SS}',以指示其可为配体药物缀合物的L_R/L_{SS}的前体。马来酰亚胺部分(M¹)能够通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子参与迈克尔加成(即,1,4-缀合物加成),以提供硫代-取代的琥珀酰亚胺(M²)部分,其中所述硫代取代基为配体单元,该配体单元并入或对应于如本文在配体药物缀合物组合物或其化合物中所描述的靶向剂的结构。药物接头化合物的M¹部分通过其酰亚胺氮连接至主要接头的其余部分。除了酰亚胺氮以外,M¹部分通常未经取代,但是在其马来酰亚胺环体系的环状的双键处可被不对称取代。这样的取代可导致靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子在区域化学上优选的缀合物加成到马来酰亚胺环体系的受阻较少或较缺电子的双键碳原子上(取决于更主要贡献)。该缀合物加成产生琥珀酰亚胺(M²)部分,其被配体单元通过由靶向剂提供的硫醇官能团的硫原子硫代-取代。药物接头化合物中的L_R组分是M¹的酰亚胺氮的取代基,并将L_R连接到接头单元的其余部分,它是所需的延伸单元A_R,如本文进一步所述。

[0133] “琥珀酰亚胺部分”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指一种类型的主要接头的组分,其又是配体药物缀合物的接头单元的组分,并且由靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子对药物接头化合物中的马来酰亚胺部分(M¹)的马来酰亚胺环体系的迈克尔加成得到。琥珀酰亚胺(M²)部分因此包含硫代-取代的琥珀酰亚胺环体系,其酰亚胺氮原子通过其任选取代的C₁-C₁₂亚烷基部分被主要接头的其余部分取代。当主要接头是自稳性接头时,该部分并入环状碱性单元或被非环状碱性单元取代,如其他地方所述,并且任选地在其琥珀酰亚胺环体系上可能已存在于M¹前体上的取代基取代。在一些方面,在琥珀酰亚胺环体系上不存在那些任选的取代基,并且在其他方面,C₁-C₁₂亚烷基部分被A₀取代,该A₀为第二任选的延伸单元并且当存在时是在其与酰亚胺氮原子连接位点的远端位置的主要接头的组分。反过来,C₁-C₁₂亚烷基部分直接共价连接至次要接头,或通过A₀间接连接。

[0134] 当存在于配体药物缀合物化合物中的自稳性接头(L_{SS})中时,硫代-取代的琥珀酰亚胺(M²)部分的琥珀酰亚胺环体系的水解(其因周围存在的非环状的或环状的碱性单元而为pH可控的),由于其被硫代取代基的不对称取代,可在自稳定的接头(L_S)中提供琥珀酸-酰胺(M³)部分的区域化学异构体。这些异构体的相对量将至少部分归因于M²的两个羰基碳

的反应性差异,这可部分归因于 M^1 前体中存在的任何取代基。当具有 M^2 部分的 L_R 不包含碱性单元但是与该碱性单元提供的受控水解相比高度可变时,也预期在一定程度上发生水解。

[0135] “琥珀酸-酰胺部分”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指配体药物缀合物内接头单元的自稳的接头(L_S)的组分,并具有琥珀酰胺半酸(有时称为琥珀酰胺)的结构,其酰胺氮被 L_S 的另一个组分取代,其中该组分为任选取代的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分,在某些方面,其并入环状的碱性单元和/或任选经 A_0 取代,或在其他方面被非环状的碱性单元取代和/或任选被 A_0 取代,且其中琥珀酸酰胺(M^3)部分进一步被 L - S -取代,其中 L 是并入靶向剂的配体单元, S 是来自该靶向部分的硫原子。琥珀酸-酰胺(M^3)部分是由于自稳性主要接头中的琥珀酰亚胺(M^2)部分的硫代-取代的琥珀酰亚胺环体系水解后其羰基-氮键之一断裂所致,该水解被碱性单元辅助。因此,琥珀酸-酰胺部分具有游离的羧酸官能团和酰胺官能团,其氮杂原子连接至主要接头的其余部分,并取决于其 M^2 前体的水解位点,该杂原子在该羧酸或酰胺官能团的 α 碳处被 L - S -取代。不受理论的束缚,据信,上述产生琥珀酸-酰胺(M^3)部分的水解在配体药物缀合物中提供了接头单元,该接头单元不太可能通过消除硫代取代基而遭受其靶向配体单元的缀合物的过早损失。

[0136] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“自稳定接头”是指配体药物缀合物中的接头单元的主要接头中的含 M^2 的组分,或指药物接头化合物中的接头单元的含 M^1 的组分,其中该组分可称为 L_{SS}' ,以表明它是配体药物缀合物中 L_{SS} 的含 M^2 组分的前体,然后在受控的水解条件下转化为相应的自稳的接头(L_S)。 L_{SS} 的碱性单元组分促进水解,使得最初由 L_{SS} 构成的配体药物缀合物由于现在由 L_S 构成的接头单元(LU)变得更能抵抗其配体单元的过早损失。 L_{SS} 部分,除其 M^1 或 M^2 部分外,还包含 A_R , A_R 是所需的延伸单元,如本文进一步所述。

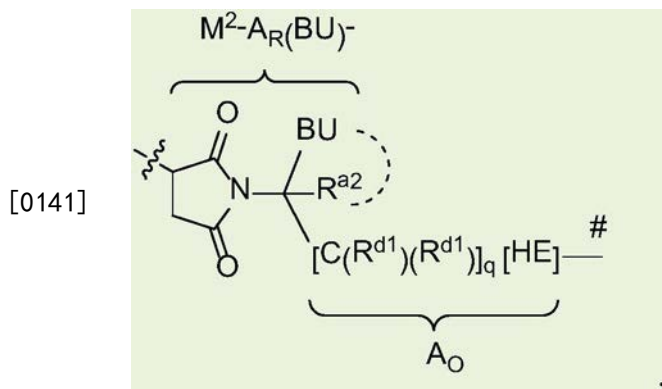
[0137] 在本发明的上下文中,药物接头化合物的 L_{SS} (有时表示为 L_{SS}' 以表示它为 L_{SS} 在配体药物缀合物中的前体)含有所需要的延伸单元 A_R 以及马来酰亚胺(M^1)部分,通过它们靶向剂连接为配体单元。在一些方面, A_R 的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分与药物接头化合物中的 M^1 的马来酰亚胺环体系的酰亚胺氮连接,且与接头单元的其余部分连接,后者任选地通过 L_{SS} 的 A_0 发生,其中 A_0 为任选的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分的取代基。在那些方面的一些方面, A_0 由任选取代的吸电子杂原子或官能团组成或构成,在本文中称为水解促进(HE)单元,其在一些方面,除了BU之外,可提高如本文所进一步描述的配体药物缀合物化合物的对应 L_{SS} 中的 M^2 部分向自稳的(L_S)部分的水解速率。在将药物接头化合物并入配体药物缀合物中后, L_{SS} 现在含有被配体单元硫代-取代的琥珀酰亚胺(M^2)部分(即,配体单元连接通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子与 M^1 的马来酰亚胺环体系的迈克尔加成发生)。

[0138] 在一些方面,环化的碱性单元(cBU)在结构上对应于非环状碱性单元,其通过与所述单元的碱性氮进行形式环化,使得环状碱性单元结构作为任选取代的螺 C_4 - C_{12} 杂环被并入 A_R 中。在这类构建体中,螺碳与 M^1 的马来酰亚胺酰亚胺氮连接,且因此与 M^2 中的所述氮连接,且任选地通过 A_0 进一步与接头单元的其余部分连接,在一些方面, A_0 为或包含水解-促进(HE)单元。在所述方面,环状的BU有助于 M^2 的琥珀酰亚胺部分以定性地类似于非环状碱性单元的方式水解成其由 M^3 表示的对应的开环形式,该水解也可通过HE来促进。

[0139] 在一些方面,根据本发明,配体药物缀合物的药物接头化合物中的 L_{SS} 部分(有时示为 L_{SS}' 以表示它可为 L_{SS} 的前体)分别由通式 M^1 - A_R (BU)- A_0 -或 M^2 - A_R (BU)- A_0 -表示,其中 A_R (BU)是所需的并入环状碱性单元的延伸单元(A_R)或被非环状碱性单元取代, M^1 和 M^2 分别是

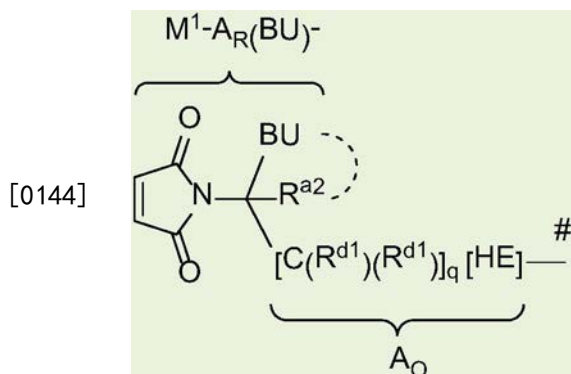
马来酰亚胺和琥珀酰亚胺部分,且A₀是第二任选的延伸单元,其在一些方面由HE组成或构成。

[0140] 对于一些配体药物缀合物化合物,示例性但非限制性的L_{SS}结构表示为:



[0142] 其中所述波浪线表示共价连接至配体单元的位点,该井号(#)表示共价连接至L₀的位点,所述虚线曲线表示任选的环化,从而当存在时,BU为环状的碱性单元或当不存在时,BU为非环状的碱性单元,[C(R^{d1})(R^{d1})]_q-[HE]部分为L_{SS}的A₀,其中存在A₀,其中HE为任选的水解-促进单元,下标q为0或范围为1至6的整数;各个R^{d1}独立地选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基,或R^{d1}中的两个、其所连接的碳原子和任何居间的碳原子定义任选取代的C₃-C₈碳环,且其余R^{d1}(如果有的话)独立地为氢或任选取代的C₁-C₆;且R^{a2}为任选取代的C₁-C₁₂烷基,其在环状碱性单元中与BU和R^{a2}所连接的碳原子一起定义具有骨架的仲或叔碱性氮原子的任选取代的螺C₄-C₁₂杂环,使得与其中R^{a2}是氢且BU被氢置换的相应缀合物相比,环状碱性单元能够提高所示琥珀酰亚胺(M²)部分的水解速率,以在适合的pH提供琥珀酸酰胺(M³)部分,其中R^{a2}为氢和BU替换为氢,和/或基本上保持相应缀合物水解速率的增加,在所述相应缀合物中,R^{a2}是氢,且BU是前述缀合物(其中R^{a2}是氢且BU被氢置换)上的非环状BU。

[0143] 其它示例性的在药物接头化合物中存在的L_{SS}' 结构通常用作制备配体药物缀合物组合物的中间体,其表示为:



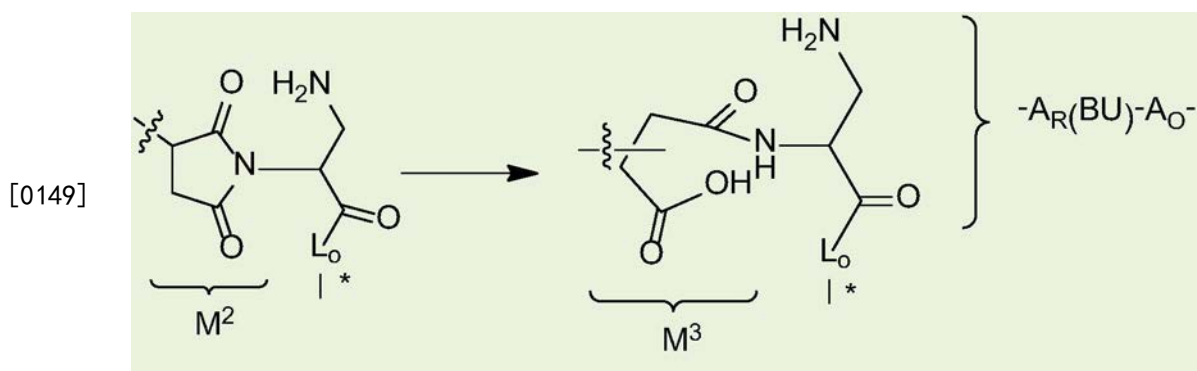
[0145] 其中BU和其它变量基团如上文对于配体药物缀合物中的L_{SS}结构和对于所述以及其它示例性L_{SS}结构的实施方案中所定义。当具有自稳性接头前体(L_{SS}) (其包含马来酰亚胺部分)的药物接头化合物用于制备配体药物缀合物时,该L_{SS}' 部分转换为具有琥珀酰亚胺部分的L_{SS}部分。

[0146] “自稳的接头”是衍生自配体药物缀合物中的自稳性接头(L_{SS})的含M²部分的有机部分,其在受控条件下经历水解,从而提供自稳的接头(L_S)的对应的M³部分,其中所述LU组

件不太可能逆转靶向部分与含 M^1 部分的缩合反应,所述含 M^1 部分提供初始的含 M^2 的 L_{SS} 部分。除了 M^3 部分之外,自稳的接头(L_S)包含并入环状碱性单元或被非环状碱性单元取代的 A_R ,其中 A_R 共价连接至 M^3 和该接头单元的其余部分,其中 L_S 为组分。 M^3 部分是从配体药物缀合物中 L_{SS} 的琥珀酰亚胺部分(M^2)的转化获得,其中 M^2 部分具有硫代-取代的琥珀酰亚胺环体系,其由靶向部分的反应性硫醇官能团的硫原子与药物接头化合物中的 L_{SS} 部分的 M^1 的马来酰亚胺环体系的迈克尔加成产生,其中与 M^2 中的对应取代基相比,所述由 M^2 衍生的部分对其硫代取代基的消除具有降低的反应性。在那些方面,由 M^2 衍生的部分具有对应于 M^2 的琥珀酸-酰胺(M^3)部分的结构,其中 M^2 经历了其琥珀酰亚胺环体系的其羰基-氮键中的一个的水解,BU的碱性官能团因为其适当的接近性(由于该连接)所以能帮助水解。因此,所述水解的产物具有羧酸官能团和在其酰胺氮被 L_U 的其余部分取代的酰胺官能团,所述酰胺氮对应于含 M^2 的 L_{SS} (L_S 的前体)中的酰亚胺氮。在一些方面,碱性官能团是非环状碱性单元的伯、仲或叔胺或环状碱性单元的仲胺或叔胺。在其它方面,BU的碱性氮是如在胍基部分中的任选经取代的碱性官能团的杂原子。在任一方面,通过减少所述碱性氮的质子化状态(其增强所述反应性),BU的碱性官能团对碱催化水解的反应性受pH控制。

[0147] 因此,自稳的接头(L_S)通常具有 M^3 部分的结构,其共价结合到并入环状碱性单元或被非环状碱性单元取代的 A_R ,其中 A_R 又共价结合到次要接头 L_0 ,任选地通过 A_0 。其 M^3 、 A_R 、 A_0 和BU组分以及 L_0 以所指示的方式排列的 L_S 由式 $M^3-A_R(BU)-A_0-L_0-$ 或 $M^3-A_R(BU)-A_0-L_0-$ 表示,其中BU表示任一类型的碱性单元(环状或非环状)。

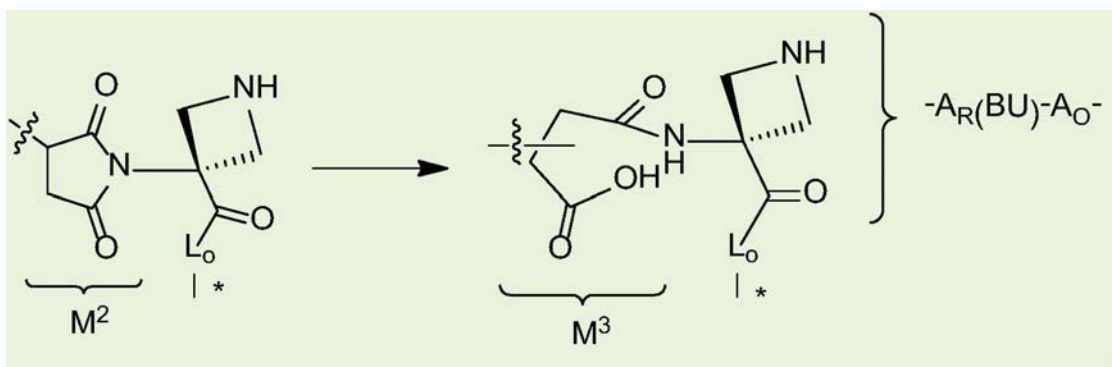
[0148] 具有 M^2 或 M^3 ;且 $A_R(BU)$ 、 A_0 和 L_0 以上文所指示的方式排列,其中BU是非环状的,这样的 L_{SS} 和 L_S 部分的示例性非限制性结构显示为例如但不限于:



[0150] 其中所指示的 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{C}(=\text{O})-$ 部分是 $-A_R(BU)-A_0-$,其中BU是非环状碱性单元,其中 A_R 分别与 M^2 或 M^3 的酰亚胺或酰胺氮共价结合,且被非环状碱性单元 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代,且其中 A_0 由[HE]构成,其与 L_0 结合,其中[HE]是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。那些示例性结构含有琥珀酰亚胺(M^2)部分或来自在将 L_{SS} 转化为 L_S 时 M^2 的琥珀酰亚胺环水解的琥珀酸-酰胺(M^3)部分。

[0151] 具有 M^2 或 M^3 且 $A_R(BU)$ 和 A_0 组分以上文所指示的方式与 L_0 结合,其中BU作为环状碱性单元被并入 A_R 中,这样的 L_{SS} 和 L_S 部分的示例性结构显示为例如但不限于:

[0152]



[0153] 其中在这些 $A_R(BU)-A_O$ 部分中,BU为杂环环状碱性单元,其结构对应于 $A_R(BU)$ 部分中的非环状碱性单元的氨基烷基,其中非环状碱性单元的碱性氮已经通过 R^{a2} 返回与 α 碳原子进行至少部分形式环化到 M^2 的琥珀酰亚胺氮,所述 M^2 与非环状碱性单元连接。上述 L_{SS} 和 L_S 结构中的每一个中的波浪线指示衍生自靶向剂的反应性硫醇官能团的配体单元的硫原子在所述硫原子与对应的药物接头化合物中的 M^1 部分的马来酰亚胺环体系迈克尔加成时的共价连接位点。上述每个结构中的星号(*)指示药物单元与式 $-M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ 的 $-L_{SS}-L_O-$ 和 L_S-L_O- 结构的共价连接位点,其中BU是环状的或非环状的。因为 M^2 的琥珀酰亚胺环体系由于其硫取代基而被不对称取代,所以如本文所定义的琥珀酸-酰胺(M^3)部分的区域化学异构体相对于所释放的羧酸基团的位置不同可导致 M^2 水解。在上述结构中,与 L_O 连接的羰基官能团举例说明了如本文中所定义的水解促进[HE],其中[HE]是与 $-A_R(BU)$ 和 L_O 共价连接的 L_{SS} 或 L_S 的所指示的 A_O 组分。

[0154] $-M^3-A_R(BU)-$ 部分,其中BU是非环状或环状碱性单元,表示自稳的接头(L_S)部分的示例性结构,这样命名是因为与式 $M^2-A_R(BU)$ 的对应 L_{SS} 部分相比,这些结构不大可能消除配体单元的硫取代基,且从而造成所述靶向部分的过早丢失。在不受理论束缚的情况下,可认为稳定性增加是由于与 M^2 相比, M^3 中的构象灵活性更大,其不再将硫取代基限制在有利于E2消除的构象中。

[0155] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“碱性单元”是指如本文所描述的自稳定性接头(L_{SS})部分内的有机部分,其通过BU参与包括 L_{SS} 的 M^2 部分内的琥珀酰亚胺环体系的碱催化的水解(即,催化水分子水加成到其中一个琥珀酰亚胺羰基-氮键上),而被带入对应 L_S 部分中。在一些方面,碱催化的水解在与 L_{SS} 连接的靶向配体单元可耐受的受控条件下引发。在其它方面,碱催化的水解是在由 L_{SS} 构成的药物接头化合物与靶向剂接触时引发的,其中靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子的迈克尔加成有效地与药物接头化合物的 L_{SS} M^1 部分的水解竞争。在不受理论束缚的情况下,以下方面描述了用于设计适合的碱性单元的各种考虑。在这样一个方面,非环状碱性单元的碱性官能团和其在 L_{SS} 中相对于其 M^2 组分的相对位置针对BU与 M^2 的羰基形成氢键的能力来加以选择,这有效地增加其亲电性且因此增加了其对水攻击的敏感性。在另一个这种方面,进行那些选择以使得水分子被引导到 M^2 羰基,水分子的亲核性通过与BU的碱性官能团的氢键结合而增加。在第三个这种方面,进行那些选择以使得碱性氮在质子化后,通过诱导性吸电子,在一定程度上会促进不希望有的过量的药物接头化合物对过早水解的需要补偿,而不增加琥珀酰亚胺羰基的亲电性。在最后一个这种方面,那些机制的一些组合有助于催化 L_{SS} 受控水解成 L_S 。

[0156] 通常,可通过任何上述机制方面起作用的非环状碱性单元由1个碳原子或2到6个

连续碳原子构成,更通常是1个碳原子或2个或3个连续碳原子,其中碳原子将非环状碱性单元的碱性氨基官能团与其所连接的 L_{SS} 部分的其余部分连接。为了使碱性胺氮处于所需的接近度以帮助琥珀酰亚胺(M^2)部分水解为其对应的开环琥珀酸酰胺(M^3)部分,非环状碱性单元的含胺碳链通常在所述部分相对于 A_R 与 M^2 的琥珀酰亚胺氮(且因此与其对应的 M^1-A_R 结构的马来酰亚胺氮)的连接位点的 α 碳处与 L_{SS} 的 A_R 连接。通常,非环状碱性单元中的所述 α 碳具有(S)立体化学构型或对应于L-氨基酸的 α 碳的构型。

[0157] 如先前所描述,呈非环状形式的BU或呈环化形式的BU通常通过任选取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_{SS} 的 M^1 或 M^2 或 L_S 的 M^3 连接,其中所述部分并入环化的碱性单元且被非环状碱性单元取代,且分别与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺氮结合,或与 M^3 的酰胺氮结合。在一些方面,并入环状碱性单元的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_0 共价结合,且通常通过 A_0 的醚、酯、碳酸酯、脲、二硫化物、酰胺氨基甲酸酯或其它官能团的中间体,更通常是通过醚、酰胺或氨基甲酸酯官能团发生。同样地,呈非环状形式的BU通常通过任选取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_{SS} 的 M^1 或 M^2 或 L_S 的 M^3 连接,包括被 A_0 任选的取代,其中亚烷基部分在 C_1-C_{12} 亚烷基部分的同一碳处被非环状碱性单元取代,所述 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺环体系的亚氨基氮原子或在 M^2 的琥珀酰亚胺环体系水解之后与 M^3 的酰胺氮连接。

[0158] 在一些方面,环状碱性单元通过将非环状碱性单元与任选取代的 C_1-C_{12} 烷基(R^{a2})形式环化并与非环状碱性单元相同的 α 碳结合,而并入非环状BU的结构,从而形成螺环体系,使得将环状碱性单元并入 A_R 的结构而不是如当BU是非环状时 A_R 的取代基中。在那些方面,形式环化是与非环状碱性单元的碱性胺氮,从而提供环状碱性单元作为任选取代的对称或不对称螺 C_4-C_{12} 杂环,这取决于两个 α 碳取代基中的相对碳链长度和其中形式环化的位点,其中碱性氮现在是碱性骨架杂原子。为了使环化基本上保持环状碱性单元中非环状碱性单元的碱性质,非环状碱性单元氮的碱性氮原子应是伯胺或仲胺而不是叔胺的氮原子,因为那样将在环状碱性单元的杂环中产生季铵化骨架的氮。在非环状碱性单元向环状碱性单元形式环化的那一方面,为了基本上保留碱性氮在 L_{SS} 转化为 L_S 中帮助 M^2 水解为 M^3 的能力,在这些主要接头中产生的环状碱性单元的结构通常将使其碱性氮定位,使得在碱性氮杂原子与 A_R 组分的螺 α 碳之间存在不超过三个,且通常是一个或两个居间碳原子。被并入到 A_R 中的环状碱性单元和具有那些作为组分的 L_{SS} 和 L_S 部分通过本发明的实施方案进一步描述。

[0159] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“水解促进单元”是指吸电子基团或部分,其为 L_{SS} 部分和其水解产物 L_S 的任选的取代基。当存在时,水解促进(HE)单元为第二任选的延伸单元(A_0)或其亚单元,其为 A_R 的取代基并且因此为 L_{SS} 的另一组分,其中 A_R 与 M^2 部分的酰亚胺氮结合,使得HE的吸电子效应可以增加所述部分中的琥珀酰亚胺羰基的亲电性,以使其转化为 L_S 的 M^3 部分。在 A_R 分别并入环状碱性单元或非环状碱性单元或被其取代的情况下,HE对 M^2 的羰基基团的潜在效应被调整,所述潜在效应通过任一类型的BU的诱导和前述效应来提高水解为 M^3 的水解速率,使得在由包含 $M^1-A_R(BU)-[HE]$ -结构的药物接头化合物制备配体药物缀合物期间,不会发生明显程度的 M^1 的过早水解。相反,BU和[HE]促进在受控条件(如有意地增加pH从而减少所述碱性单元的质子化时)下的水解(即,配体药物缀合物化合物的 $-M^2-A_R(BU)-[HE]$ -部分转化为其对应的 $-M^3-A_R(BU)-[HE]$ -部分)的组合效果,使得不需要过度的摩尔过量的药物接头化合物来补偿其 M^1 部分的水解。因此,靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子与 M^1 的马来酰亚胺环体系的迈克尔加成通常以与 M^1 水解有效竞争的

速率发生,所述加成得到与 M^2 的琥珀酰亚胺环体系连接的靶向配体单元。在不受理论束缚的情况下,可以认为,在低pH,例如当BU的碱性胺呈TFA盐形式时,药物接头产物中 M^1 的过早水解比使用适当的缓冲剂将pH升高到适合碱催化的pH时慢得多,且可接受的摩尔过量的药物接头化合物可足够补偿由于过早 M^1 水解而造成的任何丢失,所述水解发生在完成或接近于完成靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子与药物接头化合物的 M^1 部分的迈克尔加成的时间过程中。

[0160] 如前所讨论,任何类型的碱性单元对羰基水解的促进取决于其官能团的碱性和所述碱性官能团相对于 M^1/M^2 羰基的距离。通常,HE单元是远离与由其衍生的 M^2 或 M^3 结合的 A_R 末端的羰基部分(即,酮或 $-C(=O)-$)或其它含羰基官能团,且还提供 L_{SS} 或 L_S 与次要接头(L_0)的共价连接。除酮以外的含羰基官能团包括酯、氨基甲酸酯、碳酸酯和脲。当HE是除酮以外的含羰基官能团时,所述官能团的羰基部分通常与 A_R 结合,其中 A_0 包含或由该官能团构成并与 L_0 共享。在一些方面,HE单元可在 A_R 内与 A_R 共价结合的酰亚胺氮距离足够远,使得观察不到对含 M^2 部分的琥珀酰亚胺羰基-氮键的水解敏感性的可辨别或微小的效应,而是主要由BU驱除。

[0161] “延伸单元”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,是指接头单元的主要或次要接头中将靶向配体单元与更接近药物单元的接头单元的其它居间组分物理隔离的有机部分。 A_R 延伸单元为在 L_{SS} 或 L_S 主要接头中的所需组分,因为它提供所述碱性单元,尽管没有连接或并入BU的其相应的结构有时指示为 A_R 。当不存在 L_0 的第一任选的延伸单元(A)和/或 L_{SS}/L_S 的第二任选的延伸单元(A_0)的一个或两个的 L_{SS} 主要接头提供的配体单元的空间释放不足时,那些任选的接头单元的存在可为需要的,以允许有效加工配体药物缀合物的季铵化的药物接头部分中的接头单元,用于释放它的季铵化的细胞毒性或细胞抑制性药物单元,例如释放季铵化NAMPT药物单元,作为NAMPTi化合物。或者,除了空间释放之外,为了在制备药物接头化合物中易于合成,可以包括那些任选的组分。第一或第二任选的延伸单元(A或 A_0)可各自独立地是单一不同的单元或可包含多个亚单元。通常,A或 A_0 是一个不同的单元或具有2至4个不同的亚单元。在某些方面,A或 A_0 或任何一个的亚单元的式为 $-L^P(PEG)-$,其可变基团在其他位置定义。

[0162] 在一些方面,除了与药物接头化合物的 M^1 或配体药物缀合物化合物的 M^2/M^3 共价连接之外, A_R 任选地通过 A_0 结合至次要接头,其中 A_0 作为 A_R 的取代基且因此为 L_{SS}/L_S 的组分,其包含或由含羰基的官能团构成,该官能团可作为水解-促进(HE)单元用于促进 L_{SS} 至 L_S 的转化速率,该转化被并入 A_R 的环状碱性单元催化或被作为 A_R 取代基的非环状碱性单元催化。在那些方面的一些中, A_R (其中 A_0 不存在)或 A_R-A_0 (其中 A_0 存在)通过 L_0 的支化单元结合至次要接头(L_0),若在式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中,下标n为2或以上,其要求下标b为1。在其它方面,若下标n为1,其要求下标b为0,则 A_R 任选地通过 L_{SS} 或 L_S 的第二任选的延伸单元(A_0)结合至次要接头(L_0),或当下标a为1时, A_R 或 A_0 通过 L_0 的第一任选的延伸单元(A)结合至 L_0 ,或当下标a为0时,通过W结合,且组分W、Y和 D^+ 线性地排布(即,排布为 $-W-Y-D^+$),其中W为肽可裂解单元。在其它方面,当下标a为0时, L_{SS} 或 L_S 的 A_R (其中 A_0 不存在)或 A_R-A_0 (其中 A_0 存在)结合至式 $-Y(W')-$ 的葡萄糖苷酸单元的Y,使得W、Y和 D^+ 正交地排布(即,排布为 $-Y(W')-D^+$),或当下标a为1时,结合至 L_0 的A。

[0163] 在配体药物缀合物或药物接头化合物中的一些接头单元含有式 $-L^P(PEG)-W-Y-$,

其中下标a为1,且A或其亚单元在式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中为 $-L^P(\text{PEG})-$,且其中W为肽可裂解单元,或含有式 $-L^P(\text{PEG})-Y(W')$,其中下标a为1,且A或其亚单元在式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中为 $-L^P(\text{PEG})-$,其中 $-Y(W')$ 为葡糖苷酸单元,其中 L^P 为并行连接体单元且PEG为PEG单元。

[0164] 通常,当下标a为1时,第一任选的延伸单元(A)存在且含有1个碳原子或2-6个连续的碳原子,该碳原子连接A至 A_R 或至第二任选的延伸单元(A_0),其分别取决于主要接头的 A_0 不存在或存在,当下标b为0时,或当下标b为1时连接至B,通过1个官能团并连接A至W,其中W为肽可裂解单元,或在次要接头内通过另一个官能团连接至葡糖苷酸单元的Y。在式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib的一些方面,下标a为0,以使不存在第一延伸单元,或下标a为1,其中A为 α -氨基酸、 β -氨基酸或其它含胺的酸残基,以使A结合至 A_R ,其中 A_0 不存在,或 A_R-A_0 ,其中 A_0 存在或连至B,且通过酰胺官能团连至W或 $-Y(W')$ 的Y。在其它方面,当存在 A_0 并包括或包含水解-促进单元(HE)时,A结合至 A_R 的 A_0 。

[0165] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“支化单元”是指作为接头单元(LU)的任选组分的三官能或多官能有机部分。支化单元(B)可以是单个不同的单元,或可以由多个亚单元组成,以在一个以上的季铵化的细胞毒性或细胞抑制性药物单元,包括季铵化NAMPT药物(D^+)单元,典型地2、3或4个,连接至配体药物缀合物化合物或药物接头化合物中的季铵化的药物接头部分的接头单元(LU)时,提供所需的共价连接位点。在式1、式1a、式1b的配体药物缀合物中,或式I、式Ia或式Ib的药物接头化合物中,当 B_b 的下标b为1时指示支化单元的存在,当在这些结构式中的任一个中的下标n大于1时发生。支化单元至少是三官能的,以便被并入具有2个连接的季铵化药物单元的次要接头单元(L_0)中。在n为1的方面中,如下标b为0时所示,不存在支化单元。由于每个LU具有多个 D^+ 单元,具有支化单元的药物接头或配体药物缀合物化合物具有包含式 $-B-A_a-W-Y-$ 的接头单元,其中下标a为0或1,且W为肽可裂解单元,或具有含式 $-B-A_a-Y(W')$ 的接头单元,其中下标a为0或1,其中在该式内的 $-Y(W')$ 为葡糖苷酸单元。因为A可含有式 $-L^P(\text{PEG})-$,在那些情况下,当下标b为0时,接头单元可含有式 $-L_P(\text{PEG})-W-Y-$ 或 $-L^P(\text{PEG})-Y(W')$,或当下标b为1时,可含有式 $-B-L_P(\text{PEG})-W-Y-$ 或 $-B-L^P(\text{PEG})-Y(W')$ 。

[0166] 在一些方面,具有功能化侧链的天然或非天然的氨基酸或其它含胺的酸化合物用作支化单元或其亚单元。在一些方面,B为以L-或D-构型的赖氨酸、谷氨酸或天冬氨酸部分,其中 ϵ -氨基、 γ -羧酸或 β -羧酸官能团分别与它们的氨基和羧酸末端一起在LU的其余部分内与B互连,且连接至 D^+ 中的2个。

[0167] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“可裂解单元”是指在接头单元内提供反应性位点的有机部分,其中与通常不存在于异常细胞位点或远离异常细胞位点的正常细胞相比,对所述位点的反应性在异常细胞内或周围更大,所述异常细胞例如过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞,其在一些方面是由于在这些位置中更高量的酶或非酶活性,这些活性足以导致减少通常与给药等摩尔量的游离药物有关的不良事件的数量和/或严重性,其有望提供所需的治疗指数,都是对接头单元的反应性位点的作用导致异常细胞优先暴露于从具有所述接头单元的配体药物缀合物化合物释放的细胞毒性或细胞抑制性化合物,例如NAMPTi化合物。由NAMPTi化合物释放的引起的暴露通过对具有所述可裂解单元的接头单元的酶或非酶作用引发。在本发明的一些方面,可裂解的单元含有酶可裂解的反应

性位点,与远离异常细胞的位点的正常细胞或正常细胞附近相比,该酶在过度增殖、免疫刺激或其他异常细胞内或周围的活性或丰度更大,这导致通常与等摩尔量的游离药物的给药有关的不良事件的数量和/或严重性降低。在本发明的那些方面的一些方面中,可裂解单元是蛋白酶的底物,使得式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中的W是肽可裂解单元,其在某些方面是调节蛋白酶的底物。在其他方面,可裂解的单元为式-Y(W')-的葡糖苷酸单元,其替代式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中的W,其中所述葡糖苷酸单元为糖苷酶的底物。在那些方面的任一方面中,蛋白酶或糖苷酶有时位于被靶向细胞内(即,可裂解的单元的反应位点分别是可被蛋白酶或糖苷酶裂解的肽键或糖苷键),或肽或可裂解单元的糖苷键,并且能够被细胞内调节蛋白酶、水解酶或糖苷酶选择性地裂解。在那些方面中的一些方面中,与血清蛋白酶、水解酶或糖苷酶的酶作用相比,在将配体药物缀合物化合物细胞内化到被靶向异常细胞中之后,反应性位点更可能被酶作用。

[0168] 提供可裂解键的官能团包括,举例而非限制性地,形成酰胺键的羧酸或氨基基团,如在肽键中,该肽键对通过蛋白酶的酶裂解敏感,相对于远离异常细胞的位点的正常细胞,该蛋白酶优选通过异常细胞或通过被靶向细胞内的调节蛋白酶产生或分泌。提供可裂解键的其它官能团存在于具有糖苷键的糖或碳水化合物中,所述糖或碳水化合物是糖苷的底物,与正常细胞相比,糖苷有时可能优先由异常细胞产生。或者,对于加工接头单元以释放季铵化NAMPT药物单元(作为NAMPTi化合物)所需的蛋白酶或糖苷酶不需要与正常细胞相比优先由异常细胞产生,条件是正常细胞分泌加工酶没有达到会因为过早释放D⁺作为所述NAMPTi化合物而引起不期望的副作用的程度。在其它情况下,可分泌所需的蛋白酶或糖苷酶,但是为了避免不期望的药物过早释放,本发明的一些方面通常要求加工酶在异常细胞附近分泌且保持定位于所述环境,无论是由异常细胞或附近的正常细胞响应于由异常细胞引起的异常环境而产生。在那方面,作为肽可裂解单元的W或葡糖苷酸单元的W'被选择用于相比于自由循环的酶分别优先被异常细胞环境中或内的蛋白酶或糖苷酶作用。在那些情况下,配体药物缀合物化合物不太可能在非目标的正常细胞附近释放D⁺作为NAMPTi化合物,它也不会以任何明显的程度内化进入正常细胞,所述正常细胞确实会在胞内产生但不分泌旨在通过所内化的配体药物缀合物化合物作用的酶,因为这类细胞不太可能展示所述化合物进入所需的被靶向部分或不太可能具有足够拷贝数的所述被靶向部分。

[0169] 在一些方面,式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib的肽可裂解单元(W)包含氨基酸或包含或由一个或多个非连续序列的氨基酸构成,该氨基酸为异常细胞内存在的蛋白酶或定位于这些异常细胞环境的蛋白酶提供底物。因此,W可包含二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分或由其组成,所述肽部分通过与自毁性间隔单元(Y)的PAB或PAB-型部分的酰胺键并入接头单元,其中所述肽部分为该蛋白酶提供识别序列。在其他方面,将式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib的W替换为-Y(W')-,有时称作葡糖苷酸单元,其中W'为经过糖苷键通过可被糖苷酶裂解的任选取代的杂原子(E')连接至葡糖苷酸单元的自毁性间隔单元(Y)的PAB或PAB-型部分的碳水化合物部分(Su),该糖苷酶优先被异常细胞产生或被发现于具有该间隔单元和碳水化合物部分的配体药物缀合物化合物有选择性进入的这种细胞中,这是由于被靶向部分在异常细胞上的存在。

[0170] “间隔单元”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指配体药物缀合物或药物接头化合物的接头单元内的次要接头(L₀)的组分,其共价结合至季铵化NAMPT药物

单元 (D^+)，且在一些方面，若式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中的下标b为0时，也共价结合至第一任选的延伸单元 (A)，或者，若在这些式中任一个中下标b为1，则与支化单元 (B) 结合，或者，若A和B不存在 (即，下标a和b均为0)，则与第二任选的延伸单元 (A_0) 结合，或者若这些其它接头单元组分均不存在，则与 A_R 结合。在一些方面，Y共价结合至W和 D^+ ，其中W为肽可裂解单元且Y能够自毁，从而Y为自毁性间隔单元。在其它方面，Y为式-Y (W') 的葡萄糖苷酸单元的组分，其中结合至 W' 的Y为自毁性间隔单元，从而在 W' 和Y之间的糖苷键裂解以后，释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。

[0171] 通常，在1种构型中，W、Y和 D^+ 与结合至式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中的Y的 D^+ 线性地排布，其中W为肽可裂解单元，以使对W的蛋白酶作用引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。通常，在另一种构型中，其中配体药物缀合物含有式-Y (W') -的葡萄糖苷酸单元，其中式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib的次要接头 (L_0) 内的W替换为该单元，其中葡萄糖苷酸单元的 W' 和 D^+ 共价结合至Y，其中Y为自毁性间隔单元，且Y反过来也结合至A、B、 A_0 或 L_R ，这取决于A、B和/或 A_0 的存在或不存在，使得 W' 与 L_0 的其余部分为正交的。如之前一样，糖苷酶作用之后是Y的自毁以释放 D^+ 作为游离的细胞毒性或细胞抑制性药物，例如NAMPTi化合物，其包含含氮的杂芳基，其中骨架的氮不再为季铵化的。在任一种构型中，Y也可用作将肽可裂解单元或葡萄糖苷酸的裂解位点与 D^+ 隔开，以避免该单元的空间相互作用，这种相互作用可干扰W/ W' 的裂解。

[0172] 通常，自毁性间隔单元包含或由PAB或PAB-型部分构成，该部分结合至如本文所定义的NAMPT药物单元 (D^+)，使得肽可裂解单元或葡萄糖苷酸的酶加工激活自毁性PAB或PAB-型部分的自毁灭，从而引发释放季铵化NAMPT药物单元，作为NAMPTi化合物。在一些方面，自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分通过蛋白酶可裂解的酰胺 (或酰苯胺) 官能团共价结合至 D^+ 和作为肽可裂解单元的W，而在其它方面，PAB或PAB-型部分通过糖苷酶可裂解的糖苷键共价结合至 D^+ 和葡萄糖苷酸单元的 W' 。

[0173] 在那些方面的任一方面中，季铵化NAMPT药物单元通过该单元的含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族组分的季铵化骨架的氮原子直接地连接至所述自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分，其中该组分对应于烟酰胺的吡啶基部分或为其生物电子等排体，并当所述季铵化NAMPT药物单元从组合物的配体药物缀合物化合物作为NAMPT抑制剂 (NAMPTi) 化合物释放时，保持在它的烟酰胺结合位点与有酶能力的NAMPT同源二聚体相互作用的能力。通常，所述含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族组分 (其氮原子为季铵化的) 为NAMPT前端 (H_N) 单元的组分，其中当所述季铵化NAMPT药物单元从配体药物缀合物化合物作为NAMPTi化合物释放时，该单元能够在被烟酰胺的吡啶杂环占据的结合位点与有酶能力的NAMPT同源二聚体相互作用。在那些方面的一些中，所述季铵化的氮为5或6元部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的氮，该体系包含通用结构 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物中的 H_N 。

[0174] 在上述方面中的任一项中，其中W为肽可裂解单元，自毁性间隔单元 (Y) 的PAB或PAB-型部分连接至季铵化NAMPT药物单元 (D^+)，且通过酰胺或酰苯胺官能团连接至W，且由于Y的PAB或PAB-型部分的自发的自毁灭，对该官能团的酶作用导致释放 D^+ ，以提供NAMPTi化合物，该化合物有时具有式 $H_N-DA-I_N-T_N$ ，其中 T_N 、 I_N 、DA和 H_N 如本文对NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元所定义。在其它方面，自毁性间隔单元 (Y) 的PAB或PAB-型部分通过糖苷键连接至季铵化NAMPT药物单元 (D^+) 和葡萄糖苷酸单元的 W' ，使得由于Y的PAB或PAB-型部分的

自发的自毁灭,该键的酶裂解引发释放 D^+ ,以提供NAMPTi化合物,该化合物有时具有式 $H_N-DA-I_N-T_N$,其中 H_N 、 DA 、 I_N 和 T_N 如本文所定义。在那些情况下,其中季铵化的位点为5或6元部分不饱和的杂环体系的骨架的氮原子,释放 D^+ 导致该环体系的芳香化,使得所释放出来的NAMPTi化合物具有含有5或6元芳族环体系的NAMPTi前端单元,该体系的骨架的氮原子不再为季铵化的。

[0175] 如本文所用的“自毁性部分”是指在间隔单元(Y)内的双官能部分,其中所述自毁性部分通过该季铵化的药物单元的部分不饱和的含氮的杂环或杂芳族组分的季铵化骨架的氮共价连接至 D^+ ,其中该组分对应于烟酰胺的吡啶基部分,且当所述季铵化NAMPT药物单元从组合物的配体药物缀合物化合物作为NAMPT抑制剂(NAMPTi)化合物释放时,该组分能够在它的烟酰胺结合位点与有酶能力的NAMPT同源二聚体相互作用,并且还通过任选取代的杂原子(J)共价连接至W的氨基酸残基,其中W为肽可裂解单元,或与任选取代的杂原子糖苷杂原子(E')共价连接,结合至式 $-Y(W')$ -的葡糖苷酸单元的 W' 的碳水化合物部分(Su),以使所述自毁性部分将这些季铵化的药物接头组分并入除非被活化否则通常稳定的三方分子,其中J或 E' 的这种取代被允许的前提条件是,在活化后,这种取代与如本身所述的自毁所需的供电子性质是一致的。

[0176] 活化后,与W的共价键(其中W为肽可裂解单元)或替代W的式 $-Y(W')$ -的葡糖苷酸单元中 W' 的糖苷键被裂解,使得 D^+ 通过以下方式自发与三方分子分离:所述自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分自毁灭,导致释放NAMPTi化合物,该化合物不再具有季铵化的氮。在那些方面的任一方面中,在包含季铵化NAMPT药物单元(D^+)的配体药物缀合物化合物和具有自毁性间隔单元(其中它的PAB或PAB-型部分与 D^+ 结合)的接头单元被细胞内化后,在一些情况下Y发生自毁灭。

[0177] 在一些方面,介入 D^+ 和Y的任选取代的杂原子J(其中J结合至作为肽可裂解单元的W)之间的自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的组分具有式 $-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-C(R^8)=C(R^9)-$ 或 $-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-C(R^8)=C(R^9)-$,其中(杂)亚芳基为任选取代的,其中 R^8 和 R^9 如本发明所述的实施方案所描述,且典型地为 C_6-C_{10} 亚芳基 $-CH_2-$ 或 C_5-C_{10} 杂亚芳基 $-CH_2-$,其中所述(杂)亚芳基任选地经供电子基团取代。

[0178] 在其它方面,式 $-Y(W')$ -的葡糖苷酸单元中的自毁性间隔单元(Y)的PAB或PAB-型部分的组分替代W且介于 D^+ 和 W' 中的任选取代的杂原子 E' 之间,该组分具有式 $-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-C(R^8)=C(R^9)-$ 或 $-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-C(R^8)=C(R^9)-$,其中(杂)亚芳基为任选取代的,且典型地为 C_6-C_{10} 亚芳基 $-CH_2-$ 或 C_5-C_{10} 杂亚芳基 $-CH_2-$,其中所述(杂)亚芳基任选地经吸电子基团取代,其中 R^8 和 R^9 如本发明所述的实施方案所描述,其中居间组分的中心的(杂)亚芳基在药物接头化合物中也取代有 $-A_a-L_R$,或在配体药物缀合物化合物中取代有 $-A_a-L_R-$,具有葡糖苷酸-基接头单元,且否则为任选取代的,其中A为第一任选的延伸单元,下标a为0或1且 L_R 为主要接头。在那些方面, $-A_a-L_R-$ 通过任选取代的杂原子(J')或包含 J' 的官能团(其独立地选自 E')结合至中心的(杂)亚芳基。

[0179] 在任一方面中,自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的居间组分能够通过1,4或1,6-消除进行片段化,以形成亚氨基醌甲基化物或相关结构,在J和W之间的蛋白酶可裂解键

的裂解或W'的糖苷酶可裂解键的裂解时,伴随D⁺的释放。在一些方面,具有与J或与W'和-A_a-L_R-结合的上述的中心的(杂)亚芳基组分的自毁性间隔单元示例为任选取代的对氨基苄基醇(PAB)部分、邻或对氨基苄基乙缩醛部分,或电子上与PAB基团相似(即PAB-型)的其他芳族化合物的残基,例如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物(参见,例如,Hay et al.,1999, Bioorg.Med.Chem.Lett.9:2237)或那些对氨基苄基醇(PAB)部分的苯基基团替换为杂亚芳基的化合物。

[0180] 在葡萄糖苷酸单元中,与W'和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺或-C(R⁸)=C(R⁹)-D⁺结合的中心的(杂)亚芳基有时被吸电子基团取代,这有时可增加糖苷裂解的速率,但可能降低自毁性部分间隔单元片段化以释放D⁺作为NAMPTi化合物的速率,这是由于该片段化的强制性副产物醌甲基化物中间体的不稳定性。

[0181] 不受理论的束缚,肽可裂解-基接头单元中的自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的中心亚芳基或杂亚芳基基团的芳族碳被J取代,其中J的供电子杂原子连接至肽可裂解-基接头单元中W的裂解位点,使得该杂原子的供电子能力被削弱(即,通过将自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分并入肽可裂解-基接头单元,EDG能力被遮蔽)。其它所需的所述杂(亚芳基)的取代基为连接至所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)的任选取代的苄基的碳,其中所述苄基的碳连接至中心的(杂)亚芳基的另一个芳族碳原子,其中携带被削弱供电子杂原子的所述芳族碳与该其它芳族碳原子相邻(即,1,2-关系),或在其它芳族碳原子去除的两个额外位置(即,1,4-关系)。

[0182] 同样地,在葡萄糖苷酸-基接头单元中,它的自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的中心的(杂)亚芳基基团通过糖苷键取代有W',其中该键的任选取代的杂原子(E')的供电子能力被削弱(即,通过将自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分并入葡萄糖苷酸-基接头单元,EDG能力被遮蔽)。其它所需的所述杂(亚芳基)的取代基为(1)药物接头化合物中的式-A_a-L_R或配体药物缀合物化合物中的-A_a-L_R-的接头单元的其余部分,其中所述接头单元的其余部分连接至中心的(杂)亚芳基的第二芳族碳原子,以及(2)连接至所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)的苄基的碳,其中所述苄基的碳连接至中心的(杂)亚芳基的第三芳族碳原子,其中携带被削弱供电子杂原子的所述芳族碳与该第三芳族碳原子相邻(即,1,2-关系),或在第三芳族碳原子去除的两个额外位置(即,1,4-关系)。

[0183] 在任一类型的接头单元中,选择EDG杂原子,使得在处理作为肽可裂解单元的W的裂解位点或代替W的葡萄糖苷酸单元的W'时,被掩蔽的杂原子的供电子能力被还原,从而触发了1,4-或1,6-消除以从苄基取代基中将-D⁺作为NAMPTi化合物排出。本发明的实施方案示例了示例性但非限制性的具有那些自毁性部分的自毁性部分以及自毁性间隔单元。

[0184] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“NAMPTi化合物”是指能够通过抑制细胞内烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)发挥其治疗作用的化合物,该转移酶以其酶活性形式作为同源二聚体存在。NAMPTi化合物或其衍生物通常与有酶能力的NAMPT二聚体的两个单体之间的界面中的狭窄的隧道(15X 6埃)结合,其中单体的氨基酸序列彼此反平行排列,并且有时分为四个组分:NAMPT前端单元(H_N)、供体-接受体单元(DA)、互连单元(I_N)和尾端单元(T_N),它们按给定的顺序排列。通常,式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物通过具有含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系(包含H_N⁺)的季铵化骨架的氮原子并入或结构上对应于式H_N⁺-DA-I_N-T_N的季铵化NAMPT药物单元。

[0185] 可用于实践本发明的NAMPTi化合物包含在以下中描述的那些: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.eta 1.(2015)“Inhibition of nicotinamide phosphoribosyl-transferase (NAMPT) as a therapeutic strategy”Pharmacol Ther.151:16-31;Zak,M.et al.(2015)“Identification of nicotinamide phosphoribosyltransferase (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 NamPRTase 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 abalogues of FK866,an inhibitor of NAD salvage” ChemMedChem 3:771-779,其结构具体地通过引用并入本文。

[0186] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“季铵化NAMPT药物单元”是指配体药物缀合物或药物接头化合物的组分,其通过所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)的季铵化的氮原子共价连接至所述配体药物缀合物或药物接头化合物的接头单元,并对接头单元进行必需的酶或非酶作用以活化它的自毁性间隔单元之后,该组分从配体药物缀合物或药物接头化合物作为NAMPTi化合物释放,使得所述氮原子不再为季铵化的。

[0187] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“NAMPT前端单元”是指NAMPTi化合物的组分,其共价连接至或并入至少部分该化合物的供体接受体单元,并且在它酶转化

为烟酰胺单核苷酸之前 (NMN), 其能够与通常被烟酰胺占据的有酶能力的NAMPT的结合位点相互作用, 且其通常为C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的或部分芳族C₈-C₂₄杂环基, 任选经取代的, 其中两者均包含任选取代的5或6元含氮的杂芳族环体系, 其骨架的氮原子在一些方面为季铵化NAMPT药物单元的季铵化位点, 其并入或对应于所述NAMPTi化合物。

[0188] 在那些方面, 其中所述NAMPT前端(H_N)单元并入至少部分所述供体接受体(DA)单元, 这种并入通常以5或6元杂芳族或部分芳族或部分不饱和的外环的环体系的形式稠合至任选取代的H_N的5或6元含氮的杂芳族环体系, 其中该DA单元至少部分形式环化回该环体系的相邻的骨架的碳原子, 从而定义H_N-DA单元。通常, 在这种情况下, 当H_N为任选取代的6元含氮的杂芳族环体系时, DA环化回该环体系以部分或完全芳族6,5-或6,6-稠合的环体系的形式提供H_N-DA部分。

[0189] 在一些方面, 当这些单体形成有酶能力的NAMPT同源二聚体且其中各个NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列时, 所述H_N单元能够与在NAMPT的一个单体上的Phe 193和/或另一单体的Tyr 18' 相互作用。该相互作用通常通过与那2个氨基酸残基的1个或2个芳族侧链的 π - π 偏移堆积相互作用进行。含氮的C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的C₉-C₂₄杂环基通常在一般生理学条件下为弱碱性的或保持不带电荷。因此, H_N单元的pKa的范围通常为约-2至约7, 并包括吡啶模拟物, 如本文所描述的。那些和其它H_N单元经本发明所述的实施方案进一步描述。

[0190] “季铵化NAMPT前端单元”如本文所用, 除非上下文另有说明或暗示, 否则是指季铵化NAMPT药物单元的组分, 其共价连接至或并入至少部分所述化合物的供体接受体单元, 且从药物接头或配体药物缀合物化合物释放后, 转化为NAMPTi化合物的NAMPT前端单元, 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的结合位点相互作用, 该位点通常在它酶转化为烟酰胺单核苷酸(NMN)之前被烟酰胺占据。在一些方面, H_N或H_N-DA-的5或6元含氮的杂芳族环体系的骨架的氮原子的季铵化导致其中该杂芳族环体系的芳香性被保持的H_N⁺或H_N⁺-DA-。在其它方面, 导致季铵化NAMPT热单元(H_N⁺)的所述季铵化中断了H_N的芳香性, 从而形成部分不饱和的杂环体系, 但是在从药物接头或配体药物缀合物化合物释放之后, 该芳香性被恢复。在其它方面, 吡啶模拟物的吡啶部分的弱碱性骨架的氮原子为季铵化NAMPT药物单元的季铵化的位点。

[0191] “吡啶模拟物”如本文所用, 除非上下文另有说明或暗示, 是指NAMPT前端单元(H_N), 其中该单元的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或部分芳族或不饱和的C₈-C₂₄杂环基具有pKa约-2至约7且没有其它氮原子pKa大于7的骨架的芳族氮原子, 并因此为弱碱性的, 且能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的烟酰胺结合位点通过包括被烟酰胺的吡啶部分啮合的那些的相互作用来相互作用。作为H_N单元的吡啶模拟物包括吡啶-3-基和吡啶-4-基, 当适当时, 其为任选取代的和/或任选地稠合至任选取代的C₅杂芳基或C₆杂(芳基), 其中吡啶基通过该部分的骨架的芳族碳原子连接至供体接受体(DA)单元, 任选地环化回相邻的骨架的芳族碳原子。那些和其它吡啶模拟物以及它们相关的季铵化NAMPT药物单元经本发明所述的实施方案进一步描述。

[0192] 在一些方面, DA在所述环体系的相邻骨架碳原子处, 形式上通过DA的杂原子或通过在H_N与DA之间引入的氧、硫或氮杂原子(任选地经取代), 任选地环化回吡啶模拟物, 所述吡啶模拟物通常由芳族6元含氮环体系构成。在任一情况下, 作为所述形式环化的结果, 所

述供体接受体 (DA) 单元的至少一部分通常以任选取代的5元杂芳族环体系或任选取代的6元非芳族环体系的形式并入 H_N 中,以便定义通常具有任选取代的完全芳族的6,5-稠合环体系或部分芳族6,6-稠合环体系的 H_N -DA。在那些情况下,为所述形式环化所引入的任选取代的杂原子包括-O-、S(=O)₀₋₂和式-N(R)-的那些,其中R为氢、任选取代的烷基、任选取代的C₆-C₂₄芳基和任选取代的C₅-C₂₄杂芳基。在其它方面,所述单元在所述环体系的相邻骨架碳原子处,通过在 H_N 与DA之间所引入的任选取代的亚甲基,任选地形式环化回吡啶模拟物,所述吡啶模拟物通常包括任选取代的6元含氮的杂芳族环体系。该形式环化也导致所述供体接受体 (DA) 单元部分并入 H_N 中,但通常以任选取代的非芳族5元环体系的形式并入到其中,以便定义通常具有任选取代的、部分芳族的6,5稠合环体系的 H_N -DA部分。

[0193] “NAMPT供体-接受体单元”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物(D⁺)单元的组分,其结合至或至少部分并入该化合物的NAMPT前端(H_N)单元或D⁺的季铵化NAMPT前端(H_N^+)单元,且也与互连单元(I_N)结合。 H_N/H_N^+ 和DA的组合(有或没有经形式环化的所述并入)表示为式 H_N -DA或 H_N^+ -DA。供体-接受体(DA)单元包含任选取代的氢键供体或接受体官能团,其中该官能团的杂原子连接至 H_N/H_N^+ ,或DA为包含该官能团的有机部分,其中该有机部分的碳原子共价结合至 H_N/H_N^+ ,其在一些方面为氢键供体或接受体官能团所连接的碳原子。在那些方面,DA的杂原子或碳原子与骨架的芳族碳原子在5元含氮的杂芳族环体系(其包含 H_N/H_N^+)的2位或3位,或在6元含氮的包含 H_N 的杂芳族环体系的3位或4位,或在6元季铵化的含氮的包含 H_N^+ 的杂芳族环体系的3位或4位连接。

[0194] 在一些方面,包含 H_N 的杂芳族环体系的芳香性在季铵化以后维持,供体-接受体(DA)单元通过DA的杂原子,或通过任选取代的非芳族碳原子或引入的任选取代的氮、氧或硫原子,或在6元季铵化的含氮的部分不饱和的杂环环体系(其包含 H_N^+)的3位或4位,任选地形式环化回任一含氮的杂芳族环体系(其包含 H_N/H_N^+)的相邻的骨架的碳原子。在其它方面,其中有供体-接受体(DA)单元的形式环化, H_N 的杂芳族环体系的芳香性在季铵化后被中断。

[0195] 在任一方面,所述形式环化通常至任选取代的6元含氮的环体系(其含有 H_N/H_N^+),以定义 H_N -DA或 H_N^+ -DA部分,该部分通常具有经任选取代的、部分芳族或完全芳族的稠合6,5-或6,6-环体系。在那些方面,DA与 H_N -DA的所述结合与5或6元含氮的芳族环体系的骨架的氮原子有关,且其中所述任选的DA与 H_N -DA的环化通常至所述6元含氮的杂芳族环体系的相邻的碳原子。在上述DA与 H_N -DA的形式环化的任一方面中,所述形式环化发生以基本上保持DA的供体或接受体官能团氢键能力,该能力在所述环化之前就已经存在。

[0196] 在一些方面,氢键供体或接受体官能团为或包含任选取代的酰胺官能团,使得DA能够在烟酰胺结合位点与和烟酰胺的酰胺官能团相同的相互作用中的一种或多种进行相互作用,且因此能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的Ser 275相互作用,其中各个NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。所述相互作用通常通过氢键与所述氨基酸残基的羟基侧链发生,和/或能够与选自Asp 219、Ser 241和Val 242的一个或多个氨基酸残基直接通过氢键或间接通过涉及中间水分子的氢键网络而相互作用。本发明的实施方案进一步描述那些和其它DA单元。

[0197] “丙烯酸酰胺供体-接受体”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,是指在NAMPTi化合物内的供体接受体(DA)单元的子集,或并入或对应于该NAMPTi化合物的季铵化NAMPT药物(D⁺)单元,具有任选取代的C₂-C₂₀亚烯基,其中定义其为亚烯基部分的sp²碳之一结合至

任选取代的酰胺官能团的羰基碳,其氮原子为NAMPT互连(I_N)单元的连接位点,且其中酰胺官能团远端的亚烯基部分的另一个 sp^2 碳为该DA单元与任选取代的5或6元含氮的杂芳族环体系(包含 H_N/H_N^+)的共价连接位点,且其中季铵化之后 H_N 的芳香性被保持,或结合至任选取代的6元季铵化的含氮的部分不饱和的或芳族环体系(包含 H_N^+),且其中季铵化之后 H_N 的芳香性被中断。

[0198] 当丙烯酰胺DA单元至少部分形式环化回 H_N 的任选取代的含氮的杂芳族环体系的相邻骨架碳原子时,其通常通过靠近酰胺官能团的亚烯基部分的 sp^2 碳原子,通过在该近端 sp^2 碳原子与相邻碳原子之间所引入的氧、硫或氮杂原子(任选取代的)而环化回6元包含 H_N 的杂芳族环体系,以便定义与 H_N 的6元含氮的杂芳族环体系耦合的5-元杂芳族环体系。这类供体接受体单元的生物电子等排体包括在丙烯酰胺供体-接受体单元的定义中,且是通过将 H_N/H_N^+ 和 I_N 单元接合在一起,同时由于有酶能力的NAMPT同源二聚体的界面内的母体结构的酰胺官能团而保留多个相互作用,在空间上和功能上等同于该类型的DA单元的有机部分。

[0199] “烟酰胺模拟物”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,否则是指NAMPTi化合物的 H_N -DA-,或并入或对应于该化合物的季铵化NAMPT药物(D^+)单元的 H_N^+ -DA-,其中DA结合至该化合物的互连单元,且其中 H_N 为吡啶模拟物,且 H_N^+ 为其季铵化的版本,而且DA结合至相对于吡啶模拟物的弱碱性骨架的氮原子的第3位,在一些方面,其为季铵化NAMPT药物单元中的季铵化的位点,且其中释放的NAMPTi化合物中 H_N 以及DA的氢键供体或接受体官能团的吡啶模拟物能够在有酶能力的NAMPT同源二聚体的烟酰胺结合位点处相互作用,当 D^+ 作为NAMPTi化合物释放时,以与如前面所描述的与烟酰胺的吡啶和酰胺官能团相同的相互作用中一种或多种。

[0200] “NAMPT尾端单元”如本文所用,除非上下文另有说明或暗示,是指并入或对应于该化合物的NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物(D^+)单元的组分,其结合至该化合物的互连(I_N)单元。在一些方面, T_N 为或包含任选取代的氨基-醇残基或任选取代的羧酸-醇残基,其氨基氮或羰基碳原子与 I_N 结合或结合至与 I_N 结合的 T_N 的其余部分。在其它方面, T_N 为或包含任选取代的苯甲酰胺部分,其酰胺氮原子与 I_N 结合或结合至与 I_N 结合的 T_N 的其余部分,该原子任选地环化回 I_N 或 T_N 的其余部分,其中任一任选的环化涵盖在式 I_N - T_N 中。在其它方面, T_N 为或包含芳基或联芳基部分。 T_N 芳基部分包括具有 C_6 - C_{24} 亚芳基或 C_5 - C_{24} 杂亚芳基的那些,且 T_N 联芳基部分包括具有独立选择的 C_6 - C_{24} 亚芳基或 C_5 - C_{24} 杂亚芳基或其组合的那些。在上述方面的任一方面,其中 T_N 的其余部分与 I_N 结合,该其余部分通常为任选取代的 C_2 - C_{20} 杂亚烷基或任选取代的 C_3 - C_{20} 杂环或其组合,更典型地为 C_2 - C_7 杂亚烷基或 C_5 - C_6 杂环或其组合。在那些方面, C_3 - C_{20} 杂环或 C_5 - C_6 杂环通常为饱和的或部分不饱和的。在一些方面, T_N 取代有极性官能团,例如-OH或-NH₂,其朝向溶剂-可接近的空间向外突出(project)并在一些情况下可参与有酶能力的NAMPT同源二聚体结合口袋内的氢键。

[0201] 在一些方面, T_N 或 I_N - T_N 能够参与和通过Ile 309、Pro 307、Val 350、Ile 378和Ala 379形成的疏水性裂区的一种或多种相互作用,和/或能够与一个或多个有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的氨基酸残基(该残基选自Tyr 188、Lys 189、Ala 379、Asn 377、Glu 376、Val 350、Arg 349和Pro 307)相互作用,其中各个NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。那些以及其它 T_N 单元经本发明所述的实施方案进一步描述。

[0202] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文所用的“NAMPT互连单元”是指NAMPTi化合物或其衍生物的组分,或所述化合物或衍生物的季铵化NAMPT药物单元的组分,其将其供体接受体(DA)和尾端(TN)单元相互连接。在一些方面, I_N 通常参与同疏水性侧氨基酸侧链进行的范德华力相互作用,所述侧氨基酸侧链衬砌(line)DA和尾端单元之间的区域中的隧道,且允许尾端单元参与一种或多种前述相互作用,以锚定NAMPTi化合物进入二聚体界面。通常,还选择互连单元的长度,以允许在NAMPTi化合物与有酶能力的NAMPT同源二聚体结合时将 T_N 朝向溶剂可接近的空间突出。为此目的, I_N 通常具有或由选自 C_1 - C_8 亚烷基、 C_6 - C_{24} 亚芳基或其组合的疏水残基构成,其中 H_N -DA连接位点远端的疏水残基的末端任选地进行官能化以与 T_N 单元连接。那些官能团包含 $-O-$ 、 $-S(=O)_{1,2}$ 和 $-C(=O)-$ 。在其它方面, I_N 另外由任选取代的 C_2 - C_{12} 杂亚烷基或任选取代的 C_5 - C_{20} 杂环构成,其在一些方面任选地进行官能化以与 T_N 共价连接。虽然 I_N 的疏水残基可能能够在两个NAMPT单体之间的有酶能力的二聚体界面中具有疏水性相互作用,但那些相互作用可能对NAMPTi化合物与酶的结合没有有意义地贡献,因此,在一些方面, I_N 在所释放的季铵化NAMPT药物单元中进行那些相互作用的能力视为是任选的。通过本发明的实施方案进一步描述 I_N 单元。

[0203] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“血液恶性肿瘤”是指源自淋巴或骨髓来源的细胞的血细胞肿瘤,且与术语“液体肿瘤”同义。血液恶性肿瘤可分为惰性、中度侵袭性或高度侵袭性。

[0204] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“淋巴瘤”是指通常从淋巴来源的过度增殖细胞发展出来的血液恶性肿瘤。淋巴瘤有时分为两种主要类型:霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma,HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)。淋巴瘤还可以根据最类似于癌细胞的正常细胞类型根据表型标记、分子标记或细胞标记进行分类。所述分类下的淋巴瘤亚型包含(但不限于)成熟B细胞赘生物、成熟T细胞和自然杀伤(natural killer,NK)细胞赘生物、霍奇金淋巴瘤和免疫缺陷相关的淋巴增殖性病症。淋巴瘤亚型包括前体T细胞成淋巴细胞性淋巴瘤(有时称为成淋巴细胞性白血病,因为T细胞成淋巴细胞在骨髓中产生)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤(有时称为由于外周血参与引起的白血病)、MALT淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、蕈样肉芽肿(mycosis fungoides)以及其更具侵袭性的变异塞扎里病(Sézary's disease)、未另行规定的外周T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤的结节性硬化以及霍奇金淋巴瘤的混合细胞亚型。

[0205] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“白血病”是指通常从骨髓来源的过度增殖细胞发展出来的血液恶性肿瘤,且包含(但不限于)急性成淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia,AML)、慢性成淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)和急性单核细胞性白血病(acute monocytic leukemia,AMoL)。其它白血病包括毛细胞白血病(hairy cell leukemia,HCL)、T细胞淋巴细胞性白血病(T-cell lymphatic leukemia,T-PLL)、大颗粒淋巴细胞性白血病和成人T细胞白血病。

[0206] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“过度增殖细胞”是指异常细胞,其特征在于不需要的细胞增殖或异常高速率的细胞分裂或持续的细胞分裂状态或与其周

围正常组织的活性无关或不协调的其它细胞活性。在一些方面,过度增殖细胞是过度增殖的哺乳动物细胞。在其它方面,过度增殖细胞是如本文中所定义的过度刺激的免疫细胞,其细胞分裂或活化状态在刺激停止后还持续存在,刺激最初唤起其持续性细胞分裂或活化的变化。在其它方面,过度增殖细胞是转化的正常细胞或癌细胞,且其不受控制和进行性的细胞增殖状态可能导致良性、潜在恶性(恶化前)或完全恶性的肿瘤。由转化的正常细胞或癌细胞产生的过度增殖病况包含(但不限于)被表征为以下的病况:癌前期、增生、发育异常、腺瘤、肉瘤、胚细胞瘤、癌瘤、淋巴瘤、白血病或乳头状瘤。癌前期通常被定义为表现出组织学变化的病变,并与增加的癌症发展风险相关,且有时具有癌症所特有的分子性质和表型性质中的一些但不是所有。激素相关或激素敏感的癌前期包括但不限于:前列腺上皮内瘤形成(prostatic intraepithelial neoplasia,PIN)、特别是高级PIN(high-grade PIN,HGPIN)、非典型小腺泡增生(atypical small acinar proliferation,ASAP)、宫颈发育异常(cervical dysplasia)以及原位导管癌。增生通常是指器官或组织内细胞的增殖超过通常所见的,可导致器官整体增大或良性肿瘤的形成或生长。增生包括(但不限于)子宫内膜增生(子宫内膜异位症)、良性前列腺增生和导管增生。

[0207] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“正常细胞”是指经历与以下相关的协调的细胞分裂的细胞:维持正常组织的细胞完整性,或补充受调节的细胞周转所需的循环淋巴细胞或血细胞,或因为损伤而需要的组织修复,或由病原体暴露或其它细胞损伤引起的受调节的免疫或炎症反应,其中所唤起的细胞分裂或免疫反应在完成必要的维持、补充或病原体清除后停止。正常细胞包括正常增殖细胞、正常休眠细胞和正常活化的免疫细胞。

[0208] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“正常休眠细胞”是指处于其静息G₀状态且未被应激或有丝分裂原刺激的非癌细胞,或者是正常无活性或未经过促炎细胞因子暴露而被活化的免疫细胞。

[0209] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“过度刺激的免疫细胞”是指先天性或适应性免疫中所涉及的细胞,其特征在于在最初唤起增殖或刺激的变化刺激停止后出现或在没有任何外部损伤的情况下出现的异常持续增殖或不适当的刺激状态。通常,持续增殖或不适当的刺激状态导致疾病状态或病况特有的慢性炎症状态。在一些情况下,可最初引起增殖或刺激的变化刺激不是由于外部损伤,而是在内部衍生的,如在自身免疫疾病中。在一些方面,过度刺激的免疫细胞是促炎症性免疫细胞,其通过慢性促炎细胞因子暴露而被过度活化。

[0210] 在本发明的一些方面,LDC组合物的配体药物缀合物化合物结合优先由异常增殖或被不适当地或持续地活化的促炎免疫细胞展示的抗原。那些免疫细胞包含经典活化的巨噬细胞或1型T辅助(Th1)细胞,其产生干扰素- γ (INF- γ)、白介素-2 (IL-2)、白介素-10 (IL-10) 和肿瘤坏死因子- β (TNF- β),其是涉及巨噬细胞和CD8⁺ T细胞活化的细胞因子。

[0211] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“糖苷酶”是指能够酶促裂解糖苷键的蛋白质。通常,待裂解的糖苷键存在于作为配体药物缀合物或药物接头化合物的可裂解单元的葡萄糖苷酸单元中。有时,作用于配体药物缀合物的糖苷酶在胞内存在于过度增殖细胞、过度活化的免疫细胞或其它异常细胞中,与正常细胞相比,配体药物缀合物优先接近这些细胞,这可归功于其配体单元的靶向能力。有时,糖苷酶对异常的或不需要的细胞更具

特异性,或与正常细胞相比优先由异常的或不需要的细胞分泌,或与待给药配体药物缀合物的预期受试者的血清中通常所存在的糖苷酶的量相比,以更大的量存在于异常细胞附近。通常,具有式 $-W'(Y)-$ 的葡糖苷酸单元内的糖苷键将碳水化合物部分(Su)的 α -或 β -构型的异头碳(anomeric carbon)与自毁性延伸单元(Y)通过任选取代的杂原子(E')连接,使得 W' 为 $Su-E'$,并被糖苷酶作用。在一些方面,与碳水化合物部分(Su)形成糖苷键的 E' 是自毁性延伸单元(Y)中的自毁性部分的酚氧原子,使得所述键的糖苷裂解触发 D^+ 作为NAMPTi化合物的1,4-或1,6-消除。

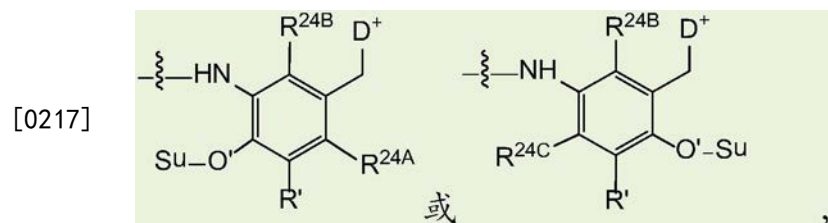
[0212] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“葡糖苷酸单元”是指配体药物缀合物或药物接头化合物的基于葡糖苷酸的接头单元的组分,其在被糖苷酶作用时释放季铵化的以游离NAMPTi化合物形式与其连接的季铵化的药物单元(D^+),且由通式 $-Y(W')$ 表示,其中Y是与 D^+ 连接的自毁性间隔单元,且 W' 为通过糖苷键共价连接至Y的碳水化合物部分,糖苷键是糖苷酶的裂解位点。

[0213] 在一些方面,含葡糖苷酸单元的药物接头化合物表示为式 $L_{SS}-B_b-(A_a-Y_y(W')-D^+)_n$,其中 L_{SS} 为 $M^1-A_R(BU)-A_0-$,且配体药物缀合物表示为 $L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 或 $L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$,其中 L_{SS} 为 $M^2-A_R(BU)-A_0$,且 L_S 为 $M^3-A_R(BU)-A_0-$,其中 A_0 为第二任选的延伸单元,其在一些方面至少部分用作水解-促进(HE)单元,且A为第一任选的延伸单元,其中在一些方面,A或其亚单元具有式 $-L^P(PEG)-$,其中 $-L^P$ 和PEG分别为如本文对并行连接体单元和PEG单元所定义;BU表示非环状的或环的碱性单元,且下标a和b独立地为0或1,且下标n为1、2、3或4,其中B为支化单元,且当下标n为2、3或4时它存在,使得当下标a为1时,下标b为1且其中A为第一延伸单元。

[0214] 在那些方面的一些中, $-Y(W')$ -具有式 $(Su-O')-Y-$,其中Su为碳水化合物部分,Y为自毁性间隔单元,该单元具有与Su糖苷结合的PAB或PAB-型自毁性部分,其中 O' 作为 E' 表示糖苷酶可裂解的糖苷键的氧原子,其中季铵化NAMPT药物(D^+)单元直接地通过其季胺化胺氮与Y的自毁性部分结合,其中 $Su-O'$ -连接至Y的自毁性部分的任选取代的(杂)亚芳基,且 D^+ 通过任选取代的苳基的碳连接至该(杂)亚芳基,使得引发释放 D^+ 的自毁,从而提供游离的NAMPTi化合物。尽管这种 $-Y(W')$ -部分称作葡糖苷酸单元,但是 W' 的Su不限于葡糖醛酸残基。

[0215] 通常,具有式 $(Su-O')-Y-$ 的葡糖苷酸单元(其中 $-O'$ -表示糖苷键的氧,且Su为碳水化合物部分)表示为本文对自毁性间隔单元(Y)所描述的结构,其中结合至Y的PAB或PAB-型部分的中心的(杂)亚芳基部分的 E' 为氧原子,该杂原子通过该部分的异头碳原子结合至碳水化合物部分(Su)。

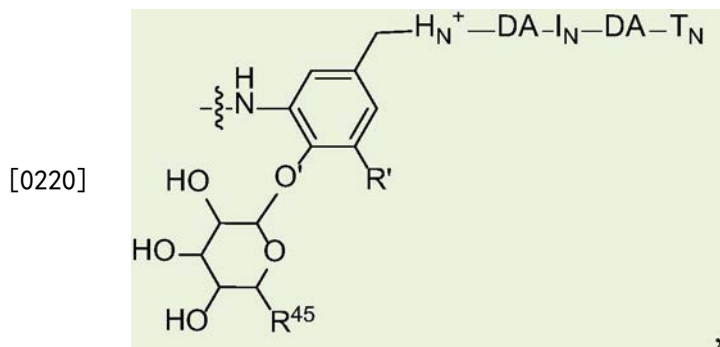
[0216] 在一些方面,连接至 D^+ 的此类部分包括式 $(Su-O')-Y-D^+$ 的那些,其具有下述结构:



[0218] 其中 R^{24A} 、 R^{24B} 和 R^{24C} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、其它供电子基团(EDG)以及卤素、硝基和其它吸电子基团(EWG),或左边结构中的 R^{2A} 和 R' 或右边结构中的 R^{24C} 和 R'

与它们所连至的芳族碳一同限定苯并稠合的C₅-C₆碳环,且为了NAMPTi化合物或衍生物适当有效的释放,进行选择以使通过糖苷酶的酶作用从糖苷键释放的酚-OH的供电子能力、糖苷酶对选择性裂解的敏感性以及亚胺基醌甲基化物中间体的稳定性(来自1,4-或1,6-消除的片段化)通过D⁺的离去能力得到平衡。上述结构中的(Su-O')-Y-部分是代表性式-Y(W')-的葡萄糖酸单元。当与葡萄糖醛酸成糖苷键时,能够酶促裂解所述糖苷键的糖苷酶是葡萄糖醛酸酶。

[0219] 那些方面的一些中, $-(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-\text{D}^+$ 具有下述结构:



[0221] 其中 H_N^+ 为季铵化的位点,且对应于或并入对应的或并入的式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物的 H_N ; R^{45} 为-OH或-CO₂H且其余可变基团如对NAMPTi化合物和季铵化NAMPT药物单元所定义。本发明所述的实施方案提供了进一步对那些以及其它葡糖苷酸单元的描述。

[0222] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“碳水化合物部分”是指具有经验式 $C_m(H_2O)_n$ 的单糖的单价基团,其中n等于m,含有醛部分,呈其半缩醛形式或其衍生物,其中所述式中的 CH_2OH 部分已被氧化成羧酸(例如,葡萄糖中的 CH_2OH 基团氧化产生葡糖醛酸)。通常,碳水化合物部分(Su)是环己糖,例如吡喃糖,或环戊糖,例如呋喃糖的一价基团。通常,吡喃糖是 β -D构象的葡糖苷酸或己糖。在一些情况下,吡喃糖是 β -D-葡糖苷酸部分(即 β -D-葡糖醛酸,其通过可被 β -葡糖醛酸酶裂解的糖苷键与自毁性型间隔单元的自毁性部分连接)。有时,碳水化合物部分是未取代的(例如,是天然存在的环己糖或环戊糖)。其它时候,碳水化合物部分可以是 β -D-葡糖苷酸衍生物,例如葡糖醛酸,其中其羟基部分中的一个或多个,通常是1个或2个独立地被选自卤素和 C_1 - C_4 烷氧基的部分置换。

[0223] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用的“蛋白酶”是指能够酶促裂解羧基-氮键,例如通常在肽中发现的酰胺键的蛋白质。蛋白酶分成主要的六类:丝氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、谷氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和金属蛋白酶,如此命名主要负责裂解其底物的羧基-氮键的活性位点中的催化残基。蛋白酶的特征在于各种特异性,其取决于羧基-氮键的N-末端和/或C-末端侧的残基的同一性。

[0224] 当W是肽可裂解单元时,其通过可被蛋白酶裂解的酰胺或其它含羰基-氮的官能团结合至式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib中的自毁性间隔单元(Y),裂解位点通常局限于由存在于异常细胞中或在存在这些异常细胞的环境所特有的细胞内的蛋白酶所识别的那些,异常细胞包括过度增殖细胞和过度刺激的免疫细胞。在那些情况下,蛋白酶可以或可以不优先存在于或以更大的丰度发现于被具有所述肽可裂解单元的配体药物缀合物靶向的细胞内,因为它对没有其配体单元针对的被靶向部分或没有足够拷贝数的被靶向部分的细胞的接近性不太好,从而因为缀合物的免疫学特异性摄取而具有不利影响。其它时候,与正常细胞相比或与发现那些正常细胞而没有异常细胞的典型环境相比,蛋白酶优先由异常细胞

或由发现那些异常细胞的环境中的细胞分泌。因此,在分泌蛋白酶的那些情况下,与远离异常细胞的位点的正常细胞相比,通常需要蛋白酶优先存在于或以更大的丰度发现于配体药物缀合物所靶向的细胞附近。

[0225] 当并入配体药物缀合物组合物中时,包含W作为肽可裂解单元且通过碳-氮键与Y结合的肽将为裂解所述键的蛋白酶呈现识别序列,导致接头单元碎裂,从而发生从组合物的缀合物化合物中释放NAMPTi化合物。有时,识别序列由存在于异常细胞中的细胞内蛋白酶选择性识别,与正常细胞相比,配体药物缀合物对异常细胞具有优选接近性,这是因为其配体单元靶向异常细胞,或与远离异常细胞附近的正常细胞相比,优先由异常细胞产生,目的是将NAMPTi化合物适当地递送到所期望的作用位点。在一些方面,肽对循环蛋白酶具有抗性,以最小化D⁺作为NAMPTi化合物的过早释放,且从而减轻对所释放的化合物的不希望的全身暴露。在那些方面中的一些方面,肽将在其序列顺序中具有一个或多个非天然或非经典氨基酸以便具有那种抗性。在那个方面和其它方面,由蛋白酶特异性裂解的酰胺键由异常细胞产生或存在于异常细胞内,且有时是酰苯胺键,其中所述酰苯胺的氮是具有一个先前针对这种部分所定义的结构自毁性部分的新生供电子杂原子(即,J)。因此,蛋白酶对肽可裂解单元中这种肽序列的作用导致从接头单元碎裂而释放季铵化NAMPT药物单元作为NAMPTi化合物,所述接头单元碎裂通过PAB或PAB型自毁性间隔单元的中心(杂)亚芳基部分的1,4-或1,6-消除而发生。

[0226] 调节性蛋白酶通常位于细胞内且是调节细胞活性所必需的,包括细胞维持、增殖或其它细胞内活性,其有时在异常细胞中变得异常或失调。在一些情况下,当W针对与其细胞外存在相比优先存在于细胞内的蛋白酶时,所述蛋白酶通常是调节性蛋白酶。在一些情况下,那些蛋白酶包括组织蛋白酶。组织蛋白酶包括丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶A、组织蛋白酶G、天冬氨酸蛋白酶组织蛋白酶D、组织蛋白酶E和半胱氨酸蛋白酶、组织蛋白酶B、组织蛋白酶C、组织蛋白酶F、组织蛋白酶H、组织蛋白酶K、组织蛋白酶L1、组织蛋白酶L2、组织蛋白酶O、组织蛋白酶S、组织蛋白酶W和组织蛋白酶Z。

[0227] 在其它情况下,当W为肽可裂解单元,其针对与远离异常细胞的正常细胞相比优先在细胞外分布于异常细胞(例如过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞)附近的蛋白酶时,所述分布是因为由异常细胞或邻近细胞优先分泌,这些细胞的蛋白酶分泌是过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞的环境所特有的。在那些情况中的一些情况下,蛋白酶是金属蛋白酶。通常,那些蛋白酶参与组织重塑,这有助于过度增殖细胞的侵袭性或过度活化的免疫细胞的不期望的积累,这通常导致这些细胞的进一步募集。

[0228] 本文所用的“细胞内裂解”、“胞内裂解”和类似术语是指被靶向细胞内对配体药物缀合物或类似物发生的代谢过程或反应,从而使缀合物的所述季铵化NAMPT药物单元与配体单元之间通过其接头单元形成的共价连接被破坏,导致在被靶向细胞内释放D⁺作为NAMPTi化合物。

[0229] 除非上下文另有说明或暗示,否则“生物利用度”是指给药患者的给定量药物的全身可用性(即血液/血浆水平)。生物利用度是绝对术语,其指示从所给药的剂型达到一般循环的时间(速率)和药物总量(程度)的度量。

[0230] 除非上下文另有说明或暗示,否则“受试者”是指具有过度增殖、炎症或免疫病症或归属异常细胞的其它病症或容易患上这类病症的人类、非人类灵长类动物或哺乳动物,

其将通过给药有效量的配体药物缀合物而受益。受试者的非限制性实例包括人类、大鼠、小鼠、豚鼠、猴、猪、山羊、牛、马、狗、猫、鸟和家禽。通常，受试者为人类、非人类灵长类动物、大鼠、小鼠或狗。

[0231] 除非上下文另有说明或暗示，否则“抑制(inhibit)”、“.....的抑制(inhibition of)”等术语意指以可测量的量降低，或完全阻止不期望的活性或结果。在一些方面，不期望的结果或活性与异常细胞有关且包括疾病状态下的过度增殖或过度刺激或其它失调的细胞活性。配体药物缀合物对这种失调的细胞活性的抑制通常相对于未处理的细胞(用媒剂假处理)在适合的测试系统中，如在细胞培养物(体外)或异种移植物模型(体内)中测定。通常，作为阴性对照，使用配体药物缀合物，其靶向不存在的抗原或在感兴趣的异常细胞上具有低的拷贝数或具有蛋白-碱配体单元，例如抗体，其经过基因工程改造而无法识别任何已知抗原。

[0232] 除非上下文另有说明或暗示，否则术语“治疗有效量”是指可有效治疗哺乳动物的疾病或病况的具有季铵化NAMPT药物单元的NAMPTi化合物或配体药物缀合物的量。在癌症的情况下，治疗有效量的所述NAMPTi化合物或配体药物缀合物可以减少癌细胞的数量；减小肿瘤大小；抑制(即，在一定程度上减缓且优选停止)癌细胞浸润到外周器官中；抑制(即，在一定程度上减缓且优选停止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤生长；和/或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。在所述NAMPTi化合物或配体药物缀合物可以抑制生长和/或杀伤现有癌细胞的程度上，它可以是细胞生长抑制或细胞毒性的。对于癌症治疗，功效可以例如通过评定疾病进展时间(TTP)，测定反应率(RR)和/或总存活期(OS)来测量。

[0233] 在由过度刺激的免疫细胞引起的免疫紊乱的情况下，治疗有效量的药物可以减少过度刺激的免疫细胞的数量，其刺激和/或浸润到其它正常组织的程度和/或在一定程度上缓解与由过度刺激的免疫细胞引起的免疫系统失调相关的一种或多种症状。对于由过度刺激的免疫细胞引起的免疫紊乱，功效可以例如通过评定一种或多种炎症性替代物来测量，包括一种或多种细胞因子水平，例如IL-1 β 、TNF α 、INF γ 和MCP-1的水平，或经典活化的巨噬细胞数量。

[0234] 在本发明的一些方面，配体药物缀合物化合物与被靶向细胞(即，异常细胞，例如过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞)的表面上的抗原缔合，且缀合物化合物随后通过受体介导的内吞作用被摄入被靶向细胞内。一旦进入细胞内，缀合物的接头单元内的一个或多个裂解单元被裂解，导致释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物。这样释放的化合物随后在胞质溶胶内自由迁移并诱导细胞毒性或细胞生长抑制活性，或在过度刺激的免疫细胞的情况下或者可以抑制促炎信号转导。在本发明的另一方面，所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)在被靶向细胞外但在被靶向细胞附近从配体药物缀合物化合物释放，使得由该释放所得的NAMPTi化合物随后能够穿过细胞而不是在远端位点过早释放。

[0235] 除非上下文另有说明或暗示，否则“载体”是指与化合物一起给药的稀释剂、佐剂或赋形剂。这类药物载体可以是液体，例如水和油，包括石油、动物油、植物油或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油。载体可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素。此外，可以使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中，当向受试者给药时，化合物或组合物和药学上可接受的载体是无菌的。当静脉内给药化合物时，水是示例性载体。盐水溶液和右旋糖水溶液和甘油溶液也可用作

液体载体,特别是用于可注射溶液。适合的药物载体还包括赋形剂,例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水和乙醇。如果需要,本发明的组合物还可含有少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0236] 除非上下文另有说明,否则“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和类似术语是指用于防止复发或减少复发可能性的治疗性治疗或预防性措施,其中目的是抑制或减缓(减轻)不期望的生理变化或病症,例如癌症或由慢性炎症引起的组织损伤的发展或扩散。通常,这类治疗性治疗的有益的或所期望的临床结果包括但不限于减轻症状、减轻疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、延迟或减缓疾病进展、改善或缓解疾病状态以及好转(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。所述术语还可以意指与不接受治疗的受试者的预期存活期或生活质量相比,延长受试者的存活期或存活质量。需要治疗的受试者包括已经具有病况或病症的受试者以及容易患上病况或病症的受试者。

[0237] 在癌症或与慢性炎症相关的疾病状态的背景下,所述术语包括以下任一个或所有:抑制肿瘤细胞、癌细胞或肿瘤的生长、抑制肿瘤细胞或癌细胞的复制、抑制肿瘤细胞或癌细胞的传播、减轻总体肿瘤负担或减少癌细胞数量、抑制促炎免疫细胞的复制或刺激、抑制或减少失调的免疫系统的慢性炎症状态或降低具有自身免疫病况或疾病的受试者所经历的突发的频率和/或强度或改善与癌症或过度免疫刺激的疾病或病况相关的一种或多种症状。

[0238] 除非上下文另有说明,否则如本文所用的“盐形式”是指与抗衡阳离子和/或抗衡阴离子离子缔合以形成总体中性物种的带电化合物。因此,盐形式包括与抗衡阴离子离子缔合的质子化形式的化合物。这种盐形式可以由同一个化合物内的碱性官能团和酸官能团的相互作用产生,或包括带负电荷的分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它抗衡阴离子。在一些方面,化合物的盐形式分别通过母体化合物的碱性官能团或酸官能团与外部酸或碱的相互作用而发生。在其它方面,与抗衡阴离子缔合的化合物的带电荷原子在不能发生自发解离为中性物种(不改变母体化合物的结构完整性)的意义上是永久性的,如当氮原子为季铵化的药物单元所示例的季铵化的时。抗衡离子可为使母体化合物上的相反电荷稳定的任何带电有机或无机部分。此外,盐形式的化合物在其结构中可具有多于一个带电原子。在母体化合物的多个带电原子是盐形式的一部分的情况下,化合物的所述盐形式可以具有多个抗衡离子。因此,化合物的盐形式可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0239] 当化合物的碱性官能团如伯胺、仲胺或叔胺或其它碱性胺官能团与适合的pKa的有机或无机酸相互作用以使碱性官能团质子化时,或当具有适合的pKa的化合物(如羧酸)的酸官能团与氢氧化物盐(如NaOH或KOH)或适合强度的有机碱(如三乙胺)相互作用以使酸官能团去质子化时,通常获得不涉及季铵化的氮原子的化合物的盐形式。在一些方面,盐形式的化合物含有至少一个碱性胺官能团且因此可以与该胺基团(其包括环状或非环状碱性单元的碱性胺官能团)形成酸加成盐。

[0240] 除非上下文另有说明,否则如本文所用的“药学上可接受的盐”是指化合物的盐形式,其中其抗衡离子对于将盐形式给药至预期受试者是可接受的,且包括无机和有机抗衡阳离子和抗衡阴离子。对于碱性胺官能团来说,例如对于环状或非环状碱性单元中的碱性

胺官能团来说,示例性药学上可接受的抗衡阴离子包括(但不限于)硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0241] 通常,药学上可接受的盐选自在P.H.Stahl and C.G.Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002中所描述的那些。盐的选择取决于药品必须展现的性质,包括在取决于预期给药途径的各种pH值下的足够的水溶性、适合处理的具有流动特征和低吸湿性(即,吸水性相对于相对湿度)的结晶度以及确定化学稳定性和固态稳定性所需的保存期,如在加速条件下呈冻干制剂时(即,用于确定在40℃和75%相对湿度储存时的降解或固态变化)。

[0242] 除非上下文另有说明,否则如本文所用的“装载量 (loading)”、“药物负载 (drug loading)”、“有效负载装载量 (payload loading)”和类似术语是指配体药物缀合物组合物的配体药物缀合物化合物群体中的有效负载(“有效负载”和“药物”在本文中可与“生物活性化合物或其衍生物”互换使用)的平均数量。所述组合物还可以包括没有缀合药物的物种,其药物负载通过每个配体单元所连接的D⁺单元或季铵化的药物接头部分的分布来表征。其它物种可包含每个配体单元具有相同数量的季铵化的NAMPT药物单元或季铵化的药物接头部分的那些缀合物化合物,但其各自的季铵化的药物接头部分与接头单元的连接位点不同,但另外大体上具有相对于配体单元相同的结构,其对于抗体配体单元允许糖基化的变化和肽序列的突变差异,如前所述。药物负载可以在每个配体单元1到24个季铵化的NAMPT药物单元(D⁺)或包括1-4个D⁺的季铵化的药物接头部分的范围内,且有时被称为DAR或药物与靶向部分的比率,其中配体药物缀合物的所述靶向部分为其配体单元。

[0243] 本文所描述的配体药物缀合物组合物所具有的DAR值通常在1到24的范围内,且在一些方面在1到约10、约2到约8、约2到约6、约2到约5或约2到约4的范围内。通常,DAR值是约2、约4、约6、约8或约10。配体药物缀合物组合物的每个配体单元的缀合药物的平均数量或DAR值可以通过常规方法表征,例如UV/可见光谱、质谱、ELISA分析和HPLC。还可以测定定量DAR值。在一些情况下,可以通过使用反相HPLC或电泳的方法实现具有特定DAR值的均质性配体药物缀合物化合物的分离、纯化和表征。DAR可能受到靶向剂上的连接位点的数量的限制,所述靶向剂将作为其配体单元并入配体药物缀合物中。

[0244] 例如,当靶向剂为抗体,且连接位点为半胱氨酸硫醇官能团的硫原子时,抗体可以仅具有一个或几个对含有M¹-Ar (BU)-的部分(例如药物接头化合物)的马来酰亚胺环体系具有足够反应性的,以便进行迈克尔加成。有时,半胱氨酸硫醇官能团来自在该二硫键还原以前参与抗体的链间二硫键的半胱氨酸残基。其它时候,半胱氨酸硫醇官能团是不参与链间二硫键,而是通过基因工程引入的半胱氨酸残基的官能团。有时,在缀合反应期间,小于理论最大值的季铵化NAMPT药物单元或具有这些单元的季铵化的药物接头部分与抗体缀合。

[0245] I. 实施方案

[0246] 本文提供配体药物缀合物组合物和化合物,和其药物接头化合物前体和其中间物,其中所述组合物的配体药物缀合物化合物能够优先将NAMPTi化合物递送到过度增殖细

胞、过度活化的免疫细胞活其它异常细胞,或能够优先将所述化合物递送到这类异常细胞附近,包括与正常细胞与相比优先递送到附近的正常细胞或递送到远离这些异常细胞的正常细胞附近,且因此适用于治疗特征在于这些异常细胞的疾病和病况。

[0247] 1.1概述:

[0248] 配体药物缀合物具有三个主要组分:(1)配体单元,其并入或对应于靶向剂,与存在于通常不存在这些异常细胞的正常细胞之上、之内或附近的其它部分相比,所述靶向剂与存在于异常细胞之上、之内或附近的被靶向部分选择性结合,或与正常细胞或通常不存在异常细胞的正常细胞的环境相比,被靶向部分以更大的拷贝数存在于异常细胞之上、之内或附近;(2)并入或对应于NAMPTi化合物的结构的季铵化的药物单元(D⁺),且其具有在5或6元含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系中的季铵化骨架的氮原子,作为季铵化的氮原子的位点,以及(3)接头单元,其将D⁺和配体单元相互连接,且能够条件性地释放D⁺作为NAMPTi化合物,其中所述释放优选是在异常细胞内或附近或在与远离异常细胞位点的正常细胞相对的异常细胞的环境特有的被靶向正常细胞内或附近,以达到理想的治疗指数。

[0249] 用于本发明的NAMPTi化合物是通过抑制细胞内NAMPT而主要或选择性地对哺乳动物细胞发挥其生物学作用(例如细胞毒性、细胞抑制性作用)的NAMPTi化合物。在一些实施方案中,NAMPT化合物与烟酰胺在它的有酶能力的NAMPT同型二聚体的结合位点竞争性竞争,且在這些情況下,可或不通过酶进行磷酸核糖基化以形成单核苷酸。在不受理论束缚的情况下,如此形成的单核苷酸代谢物也可比烟酰胺单核苷酸(NMN)更慢地从NAMPT释放,因此导致酶的产物抑制和/或当释放时可在烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶(NMNAT)转化NMN为NAD中抑制所述烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶。NAD补救途径的那些步骤中的任一步骤的抑制可能由于其5'-磷酸基的单核苷酸代谢物的细胞内捕获而更加延长,这抑制了从具有季铵化NAMPT药物单元(其并入或对应于所述NAMPTi化合物)的配体药物缀合物化合物靶向的细胞外排。

[0250] 在一些方面,由缀合物的靶向配体单元识别的被靶向部分是胞外展示的膜蛋白的表位,且与正常细胞相比优先在异常细胞上发现。针对异常细胞(即,被靶向细胞)的特异性来自配体药物缀合物的配体(L)单元。在一些实施方案中,所述配体单元为抗体的单元(示例性但非限制性靶向剂),其中配体单元大体上保留了抗体识别异常哺乳动物细胞的能力。这种配体单元有时被称为抗体配体单元。

[0251] 在一些实施方案中,优选的是,配体单元所靶向的膜蛋白具有足够的拷贝数,且在配体药物缀合物化合物通过其配体单元结合时内化,以在细胞内递送有效量的NAMPTi化合物以发挥细胞毒性、细胞生长抑制、免疫抑制或抗炎性作用。

[0252] 待并入或对应于季铵化的NAMPT药物单元的NAMPTi化合物当以未缀合形式给药时可能呈现出不利的外周作用。由于在配体药物缀合物中以季铵化的NAMPT药物单元的形式时选择性递送,这类化合物可以更好地耐受。为了那个目的,配体药物缀合物的接头单元不仅仅是用作靶向配体单元与季铵化的NAMPT药物单元之间的桥梁的被动结构,还必须经过精心的工程改造,以便相对于配体药物缀合物的给药位点具有足够的稳定性,直到其被递送到被靶向位点为止,从而防止季铵化的NAMPT药物单元过早释放,且随后应有效地将其作为游离的NAMPTi化合物释放。为了完成那項任务,具有反应性硫原子或硫醇或含硫醇官能团的靶向剂优选地与具有式M₁-A_R(BU)-A₀-的药物接头化合物的含L_{SS}部分反应,以在配体药

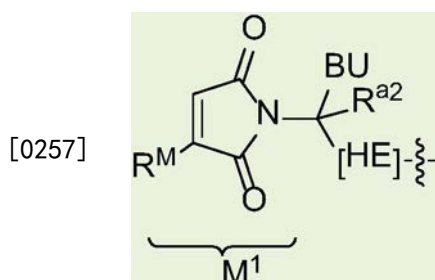
物缀合物内形成具有式 $M^2-AR(BU)-A_0$ -的含 L_{SS} 部分,其在受控水解条件下可转化为具有式 $M^3-AR(BU)-A_0$ -的含 L_S 部分,其中BU是环状或非环状碱性单元, M_1 、 M_2 和 M_3 分别是马来酰亚胺、琥珀酰亚胺和琥珀酸酰胺部分,且 AR 是所需的延伸单元,且 A_0 是第二任选的延伸单元。因此,优选的配体药物缀合物包含靶向配体单元、季铵化的NAMPT药物单元(D^+)和具有 L_{SS} 或 L_S 作为主要接头(L_R)的居间接头单元(LU),其中 L_R 与配体单元结合且通过次要接头(L_0)与 D^+ 结合,使得 L_0 的一个组分与 L_R 连接,且 L_0 的同一个或不同组分与 D^+ 连接。

[0253] 1.1具有碱性单元(BU)的主要接头(L_R):

[0254] 主要接头(L_R)为配体药物缀合物、药物接头化合物或其它中间体的接头单元的组分,且优选地具有环状的或非环状的碱性单元,因而定义 L_R 为自稳性接头(L_{SS})或自稳的接头(L_S)。在该配体药物缀合物中,当 L_R 为 L_{SS} 时, L_R 通过琥珀酰亚胺(M^2)部分连接至配体单元,或当 L_R 为 L_S 时,通过琥珀酸酰胺(M^3)部分连接,其中后者主要接头由 M^2 部分的水解获得,该水解由它的碱性单元(BU)介导,或 L_R 能够通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子与 L_{SS} 的马来酰亚胺(M^1)部分相互作用来进行连接,如 L_R 在药物接头化合物或其它中间体中一样。

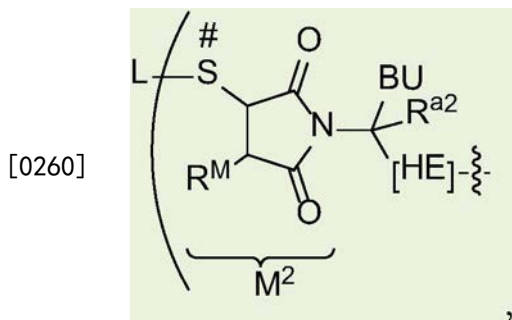
[0255] 1.1.1非环状碱性单元

[0256] 在一些实施方案中, L_R -为具有式 $M^1-AR(BU)-A_0$ -的药物接头化合物中的 L_{SS} 主要接头,其中BU为非环状的碱性单元。示例性该式的 L_{SS} 主要接头,其中 A_0 为水解-促进(HE)单元,表示为式I中的亚结构,其中 L_R 替换为下述的 L_{SS} :



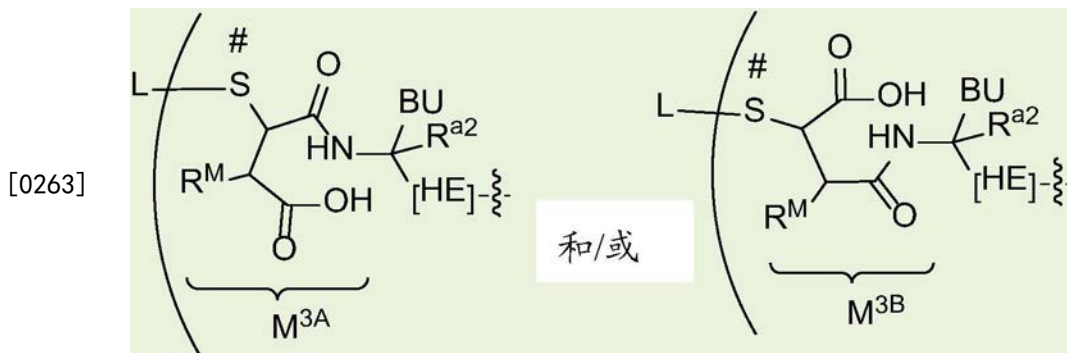
[0258] 其中所示 M^1 部分为马来酰亚胺部分,BU为非环状的碱性单元,所述波浪线表示共价结合至 $-L_0-D^+$, R^M 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基,HE为任选的水解-促进单元,且 R^{a2} 为氢或任选取代的 C_1-C_8 烷基。非环状的碱性单元在一些实施方案中包含任选取代的 C_1-C_6 亚烷基,其中它的基团中心中的一个结合至与 R^{a2} 相同的碳,其中该碳相对于所述 M^1 部分的酰亚胺氮位于 α 位,且其它基团中心结合至BU的碱性胺官能团。为了避免马来酰亚胺环体系通过碱性催化过早水解,所述碱性胺官能团的碱性氮通常质子化为盐的形式,或所述碱性胺官能团的碱性胺经酸不稳定的保护基团保护,使得去保护导致质子化的BU。对于前一项排除过早水解的策略,所述碱性官能团的碱性胺可为伯胺、仲胺或叔胺,而对于后一项策略,所述碱性官能团的碱性胺可为伯或仲胺。

[0259] 在与靶向剂的反应性硫醇官能团相互作用时,在药物接头化合物中,式 $M^1-AR(BU)-$ 的 L_{SS} 主要接头转化为在季铵化的药物接头部分中的式 $L-M^2-AR(BU)-A_0$ -的 $L-L_{SS}$ -亚结构,该接头部分结合至式1a或式1b的配体药物缀合物的L,其中式1的L- (L_R -替换为 $L-$ ($L_{SS}-$,如下述亚结构示例:



[0261] 其中HE作为在水解-促进单元中的A₀,且所示的M²部分为琥珀酰亚胺部分,其中该部分经L-S-硫代-取代;以及,其中L为配体单元,其并入或对应于所述靶向剂,且所示的(#)硫原子衍生自所述靶向剂的反应性硫醇或含硫醇的官能团;所述波浪线表示共价连接至L₀的位点;BU为非环状的碱性单元,且其余可变基团如对于上文对应的M¹-A_R(BU)-亚结构所定义,其中BU为非环状的碱性单元,

[0262] 对于由所述非环状的碱性单元介导的琥珀酰亚胺环体系的受控的水解,具有上述L-M²-A_R(BU)-A₀-亚结构的L-L_{SS}-部分转化为具有对于结合至季铵化的药物接头部分的配体单元的L_S主要接头的部分,如示例为亚结构:



[0264] 其中,式1a或式1b的配体药物缀合物组合物的缀合物化合物的药物接头部分,其中式1的L-(L_R-替换为L-(L_S-,可表示为具有单一结合至L的上述L_S主要接头,或具有两者的混合物,统称作L-(M³-A_R(BU)-A₀-,其中BU为非环状的碱性单元且其余可变基团如前述对它们含M²的前体所定义,其中所示M^{3A}和M^{3B}部分为经L-S-硫代-取代的琥珀酸酰胺(M³)部分,且其中上述L-(M^{3A}-A_R(BU)-A₀-和L-(M^{3B}-A_R(BU)-A₀-构成缀合物化合物混合物的贡献取决于L-(M²-A_R(BU)-A₀-前体的琥珀酸(M²)部分的琥珀酰亚胺环体系的两个羰基碳对于碱催化的水解的相对反应活性。

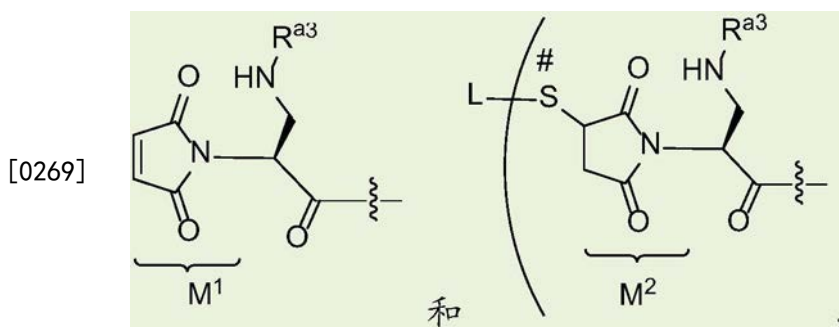
[0265] 在优选的实施方案中,上述M¹-A_R(BU)-A₀-,L-(M²-A_R(BU)-A₀-和L-(M³-A_R(BU)-A₀-亚结构中任一项中的R^{a2}为-H、-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。在其它优选的实施方案中,[HE]作为A₀在那些结构中任一项中为-C(=O)-。在那些实施方案中的任一个实施方案中,BU优选地具有式-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_x-N(R^{a3})(R^{a3}),其中下标x为0、1、2或3,各个R^{a1}独立地选自氢和C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-和(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆碳环;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或氮保护基团,或与它们所连接的氮原子一同定义任选取代的C₃-C₆杂环或2个R^{a3}一同定义氮保护基团。

[0266] 在更优选的实施方案中,非环状的BU具有式-(CH₂)_xNH₂、-(CH₂)_xNHR^{a3}或-(CH₂)_xN

(R^{a3})₂, 其中下标x为1至4范围内的整数, 特别优选1或2; 以及在各种情况下, R^{a3} 独立地为氢、-CH₃或-CH₂CH₃, 或2个 R^{a3} 与它们所连至的氮一同定义氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基杂环基, 其中如此定义的碱性伯胺、仲胺或叔胺为任选质子化的或为以盐的形式, 优选地作为药学上可接受的盐的形式。

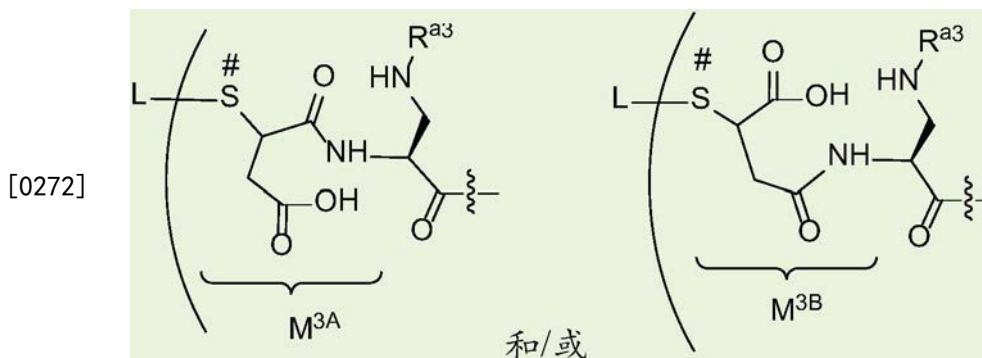
[0267] 在那些更优选的实施方案的一些中, R^{a2} 为氢, 并且在该和上述实施方案的任一个中, 具有-CH₂-NH₂或-CH₂CH₂-NH₂结构的非环状的BU为特别优选的。式1a或式1b的配体药物缀合物, 其中 R^{a2} 为氢, 且所述非环状的碱性单元为-CH₂-NH₂, 可用作对应的缀合物的比较物, 其中BU为环状的碱性单元, 其结构并入 A_R 的结构中且形式上衍生自非环状的BU与在上述 L_{SS} 或 L_S 结构中任一项中的 R^{a2} 的环化, 其中 R^{a2} 不为氢, 如本文所定义。在那些更优选的实施方案中任一项中, R^M 优选为氢或C₁-C₄烷基, 更优选氢。

[0268] 在特别优选的实施方案中, 式I、式Ia或式Ib内药物接头化合物的 L_{SS} 主要接头, 其中式I的 L_R 替换为具有非环状的碱性单元的 L_{SS} 或季铵化的药物接头部分的 L_{SS} , 该部分结合至式1a或式1b的配体药物缀合物化合物的配体单元, 其中式1的L- (L_R -替换为具有非环状的碱性单元的L- (L_{SS} , 分别表示为以下亚结构:



[0270] 其中 R^{a3} 优选为氢、C₁-C₄烷基或氮保护基团, 且其中当 R^{a3} 为氢或C₁-C₄烷基时, 与 R^{a3} 连接的碱性氮原子为任选质子化的或以药学上可接受的盐的形式。

[0271] L_S 主要接头衍生自在受控条件下非环状的碱性单元辅助的那些 L_{SS} 主要接头的水解。来自水解的示例性但非限制性的式1a或式1b的亚结构, 其中配体单元结合至季铵化的药物接头部分, 其中式1的L- (L_R -替换为L- (L_S -, 表示为:



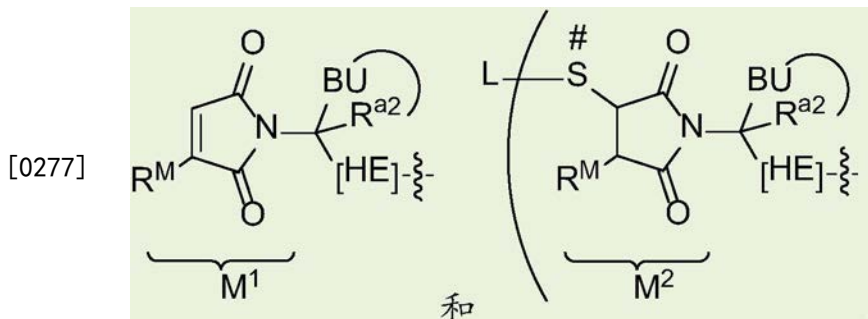
[0273] 其中硫代取代基L-S-结合至对于琥珀酸(M^3)酰胺部分的羧酸官能团或酰胺官能团 α 位的碳或为两种区域异构体的混合物, 且其中 R^{a3} 为氢、C₁-C₄烷基或氮保护基团, 且其中与 R^{a3} 连接的碱性氮原子为任选质子化的或以药学上可接受的盐的形式, 当 R^{a3} 为氢或C₁-C₄烷基时。

[0274] 在特别优选的实施方案中, R^{a3} 为氢, 其中与 R^{a3} 连接的碱性氮原子经质子化或以药

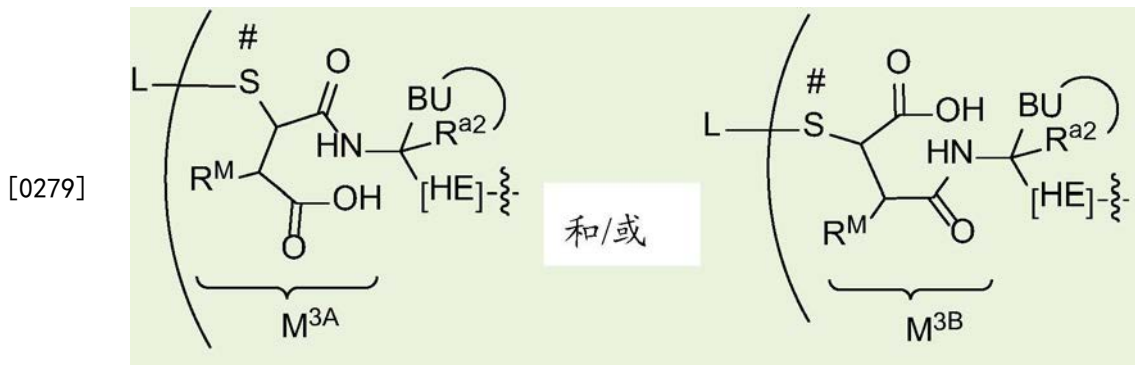
学上可接受的盐的形式,或 R^{a3} 为 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC)。

[0275] 1.1.2环状碱性单元

[0276] 如上所述,在一些实施方案中,具有环状碱性单元的 L_{SS} 部分或 L - (L_{SS} 亚结构对应于任一项上述 $M^1-A_R(BU)-A_0$ -、 L -和 $M^2-A_R(BU)-A_0$ -式,其中 R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基,如分别示例为以下亚结构:



[0278] 在式Ia的药物接头化合物内,其中式I的 L_R 替换为 L_{SS} ,或在药物接头部分内与在式1a或式1b内的 L 结合,其中式1的 L - (L_R -替换为 L - (L_{SS} -,其对应于上述 L - ($M^3-A_R(BU)-A_0$ -式的任一项,其中 R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基,如示例为以下亚结构:



[0280] 其中BU形式环化至 R^{a2} 从而得到环状碱性单元,如实曲线所示,且其余可变基团定义于对应的 L_{SS} 和 L_S 部分,其中BU为非环状的。

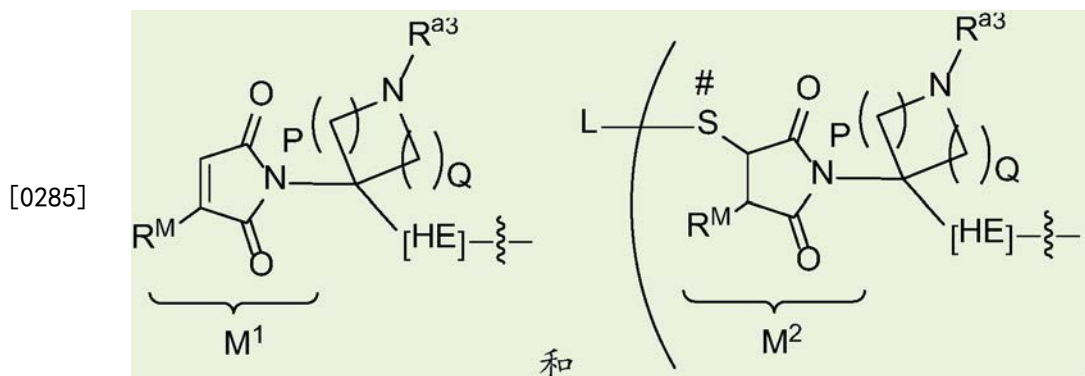
[0281] 优选地,环状的BU的碱性氮能够增加式1a或式1b的琥珀酰亚胺(M^2)部分的水解速率,其中式1的 L - (L_R -替换为 L - (L_{SS} -,以分别提供所示的式1a或式1b的琥珀酸酰胺(M^3)部分,其中式1的 L - (L_R -在相比于对应的缀合物的适合的pH替换为 L - (L_S -,其中 R^{a2} 为氢和BU不存在。更优选地,其中BU为非环状的碱性单元的对应的缀合物提供的水解促进被具有形式上衍生自该非环状的BU的非环状的碱性单元的缀合物基本上保持。

[0282] 形式上,一组实施方案中的环状碱性单元包括衍生自下列的那些:从非环状的碱性单元的伯或仲碱性胺官能团的碱性氮原子去除氢原子,以及通过从 R^{a2} 的任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基碳链的碳上去除氢原子以形成亚烷基部分然后在它们的基团中心合并碱性氨基和亚烷基部分,以形成对应的螺 C_4 - C_{12} 杂环,其中该基团氮原子变成所述杂环的碱性骨架的杂原子,从而导致碱性仲胺或叔胺。

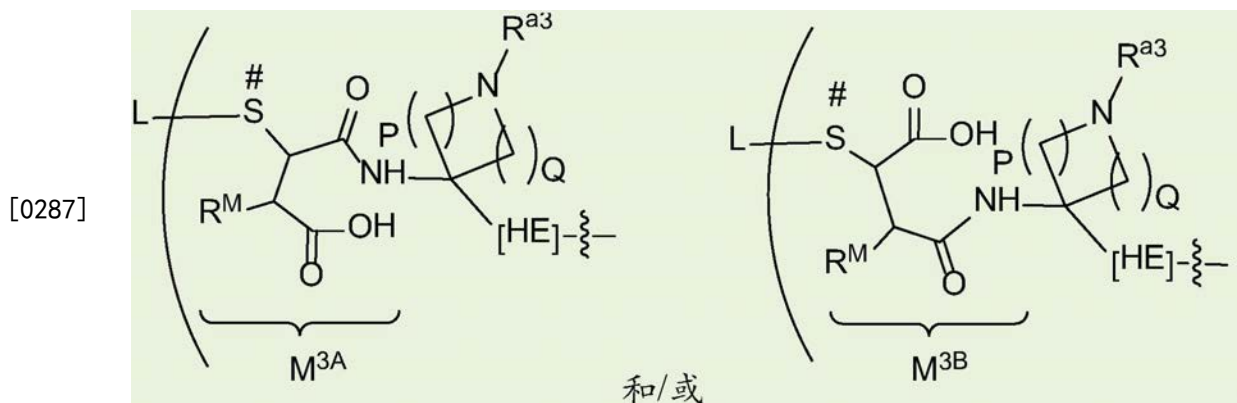
[0283] 优选地,所述螺 C_4 - C_{12} 杂环的碱性骨架的氮原子为从 M^1/M^2 的酰亚胺氮去除的1个或2个碳原子,且因此优选地在 M^2 受控的水解后,从 M^3 对应的酰胺氮去除相同的数目碳原子。

[0284] 式Ia的药物接头化合物的 L_{SS} 主要接头或季铵化的药物接头部分的 L_{SS} 主要接头,该部分结合至式1a的配体单元,其中式I的 L_R 替换为 L_{SS}' (为式1a的配体药物缀合物中的 L_{SS}

的前体),或其中式1的L-(L_R-替换为L-(L_{SS}-,其中在各个式中,BU为具有螺杂环的环状的碱性单元,其中BU的碱性胺官能团碱性氮原子为骨架的原子,分别示例为以下亚结构:



[0286] 且L_S为对季铵化的药物接头部分的主要接头,该部分结合至式1b的配体单元,其中式1的L-(L_R-替换为L-(L_S-和BU为环状碱性单元,它们各自具有螺杂环,其中碱性胺官能团的碱性氮为骨架的原子,其示例为以下亚结构:

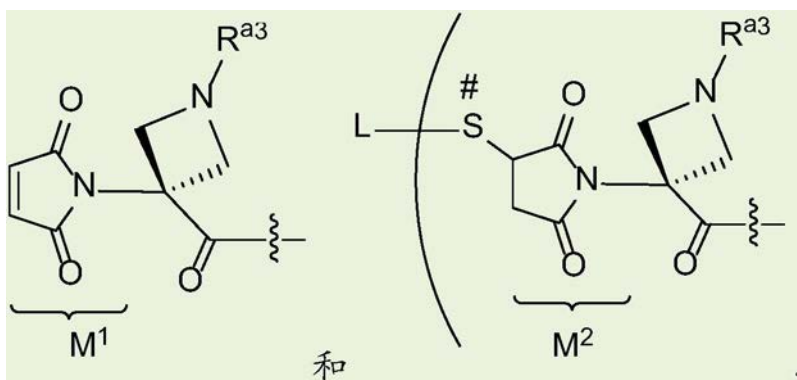


[0288] 其中R^M为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;下标P为1或2;下标Q的范围为1至6;以及,其中R^{a3}为-H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,R^{PEG2}为-H或C₁-C₄亚烷基,其中所述结合至R^{a3}的碱性氮为任选质子化的或为以盐的形式,优选地药学上可接受的盐的形式,或R^{a3}为氮保护基团,例如适合的酸不稳定的保护基团,且其余可变基团如前述对具有对应的非环状的碱性单元的L_{SS}和L_S主要接头所定义。在优选的实施方案中,下标P为1且下标Q为1、2或3或下标P为2,且下标Q为1或2。

[0289] 用于伯或仲胺的碱性胺氮的适合的酸不稳定的保护基团包括烷基氧基羰基基团,例如-C(=O)O-t-Bu (BOC)。在上述结构中任一项中,其中BU为环状的碱性单元,[HE]优选为-C(=O)-。在那些优选的实施方案中任一项中,R^M优选为氢或C₁-C₄烷基,更优选氢。

[0290] 在更优选的实施方案中,式Ia的药物接头化合物的L_{SS}主要接头,其中式I的L_R替换为L_{SS}并具有环状碱性单元和季铵化的药物接头部分的L_{SS}主要接头,该部分结合至式1a的配体单元,其中式1的L-(L_R-替换为L-(L_{SS}-并具有环状碱性单元,分别示例为以下亚结构:

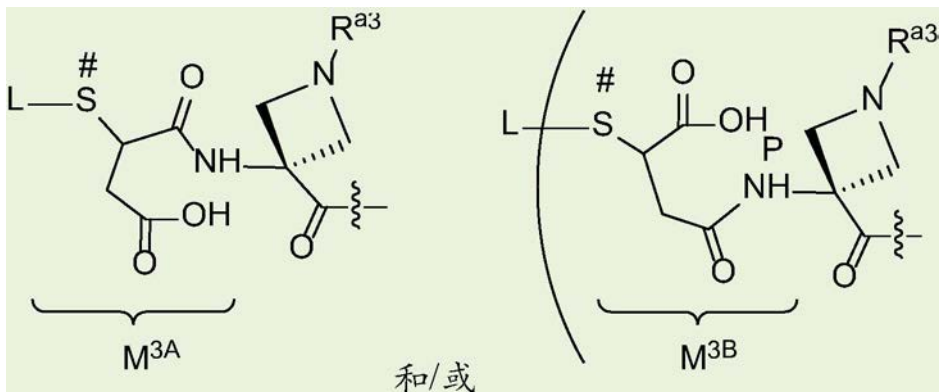
[0291]



[0292] 其中 R^{a3} 为 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) 或为氢, 其中在后者实施方案中, 结合至 R^{a3} 的氮原子为任选质子化的或以盐的形式, 优选地以药学上可接受的盐的形式。

[0293] 在更优选的实施方案中, 季铵化的药物接头部分的 L_S 主要接头, 该部分结合至在式1b的配体药物缀合物中的配体单元, 其中式1的 L - (L_R -替换为 L - (L_S - (其衍生自对配体药物缀合物通过上述 L_{SS} 主要接头的环状碱性单元的受控的水解), 示例为以下亚结构:

[0294]



[0295] 其中硫代取代基 L - (S -硫代-取代基结合至羧酸官能团或琥珀酸(M^3) 酰胺部分的酰胺官能团的 α 碳, 或为两种区域异构体的混合物, 且 R^{a3} 为 $-C(=O)O-t-Bu$ (BOC) 或为氢, 其中在后者实施方案中, 结合至 R^{a3} 的氮原子为任选质子化的或以盐的形式, 优选地以药学上可接受的盐的形式。

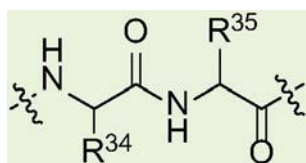
[0296] 1.2次要接头 (L_0) :

[0297] 配体药物缀合物或药物接头化合物或其中间体的接头单元中的次要接头为位于主要接头 (L_R) 和季铵化NAMPT药物单元 (D^+) 之间的有机部分。次要接头 (L_0) 经受酶或非酶的加工, 从而释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。在那些实施方案中, 可裂解的单元存在于 L_0 中以允许该加工。在一些式1、式1a或式Ia的配体药物缀合物或式I或式Ia的药物接头化合物的实施方案中, W 为肽可裂解单元, 以使 L_0 呈现通过经蛋白酶的酶加工的裂解位点, 以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。在那些实施方案中, 自毁性间隔单元 (Y) 介于 W 和季铵化NAMPT药物单元之间, 其中 Y 的PAB或PAB-型部分连接至 W 和 D^+ 。在式1、式1a、式I或式Ia的实施方案中, L_0 的酶加工发生在式- $Y(W')$ -的葡萄糖苷酸单元, 替代这些式中的 W , 其中 W' 为通过糖苷键内任选取代的杂原子 (E') 结合至自毁性间隔单元 (Y) 的碳水化合物部分 (Su), 其中该键允许通过糖苷酶的 L_0 的酶加工, 以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物。

[0298] 在一些实施方案中, 肽可裂解单元 (W) 为在过度增殖的细胞、过度活化的免疫细胞或其它异常细胞内或在其附近存在的细胞的蛋白酶提供底物。优选的肽可裂解单元为不被

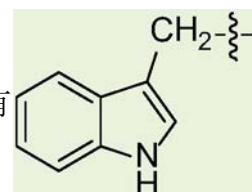
蛋白酶识别或不善被蛋白酶识别的单元,该蛋白酶可被远离被靶向异常细胞的位点的正常细胞分泌。其它优选的不被蛋白酶识别或不善被蛋白酶识别的肽可裂解单元具有系统循环,从而最小化季铵化的药物单元从它的配体药物缀合物非靶向的释放,这将引起非期望的作为该季铵化的药物单元缀合的NAMPTi化合物的系统暴露。更优选的肽可裂解单元为被蛋白酶识别成底物的那些,该蛋白酶为溶酶体中发现的调节蛋白酶或蛋白酶,在与配体药物缀合物化合物的配体单元选择性地和特异性地结合的膜表面受体的内化作用后,溶酶体为配体药物缀合物有时会被运送到的细胞的隔室。调节的和溶酶体的蛋白酶为示例性细胞内蛋白酶。

[0299] 在一个实施方案中,W为式1、式1a、式1b、式I、式Ia或式Ib的次要接头内的肽可裂解单元,其包含或由氨基酸构成,例如谷氨酸,或二肽部分,其具有下述结构:



其中波浪线表示包含该次要接头的接头单元内的共价连接的位点,

且R³⁴为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH(OH)CH₃或R³⁴具有



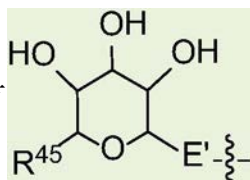
的结

构,其中波浪线表示共价连接至所述二肽骨架的位点,且R³⁵为甲基、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂或-(CH₂)₂CO₂H,其中二肽部分提供蛋白酶的识别位点,优选地调节蛋白酶或溶酶体的蛋白酶。

[0300] 在优选的实施方案中,肽可裂解单元包括或包含二肽。在另一个实施方案中,所述肽可裂解单元包含或由所述二肽缬氨酸-瓜氨酸(val-cit或vc)构成。在另一个实施方案中,所述肽可裂解单元包含或由二肽苏氨酸-谷氨酸(thr-glu)构成。在那些实施方案中的任一个实施方案中,氨基酸或二肽部分通过酰胺键共价连接至自毁性间隔单元(Y)的自毁性部分。在那些实施方案的一些中,该酰胺键在丙氨酸或瓜氨酸的羧酸官能团的羰基碳和任选取代的胺之间,其氮原子结合至PAB或PAB-型自毁性部分的任选取代的中心的(杂)亚芳基并有时称作酰苯胺键。在其它优选的实施方案中,该酰胺键在谷氨酸的α-羧酸官能团的羰基碳和任选取代的胺之间,其氮原子结合至PAB或PAB-型自毁性部分中的中心的任选取代的(杂)亚芳基。因此,在那些实施方案中,自毁性部分包含自毁性间隔单元的任选取代的芳基胺或杂芳基胺部分,该自毁性间隔单元与上述的氨基酸或二肽部分的羧酸官能团通过氨基氮结合至该(杂)芳基胺部分的酰苯胺键连接。

[0301] 在另一个实施方案中,式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元在次要接头内替代式1、式1a、式1b、式I或式Ia中的W,该葡萄糖苷酸单元包含糖苷结合的碳水化合物部分(W'),该部分具有糖苷酶的识别位点。在优选的实施方案中,糖苷酶在胞内定位于由包含所述葡萄糖苷酸单元的配体药物缀合物靶向的细胞。在那些实施方案中,W'为结合至糖苷杂原子(E')的碳水化合物部分(Su),其中Su和E'之间的键为糖苷键,其中Su-E'提供糖苷酶裂解该键的识别位点。

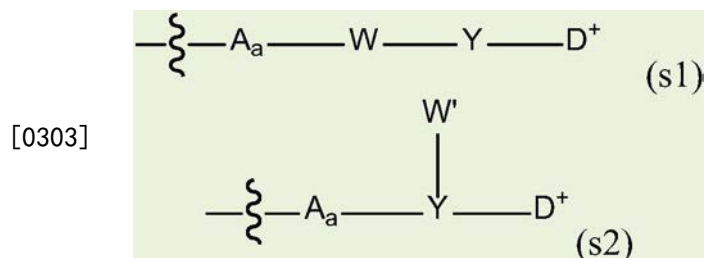
在那些实施方案中, W' 优选地具有



的结构, 其中 R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$ 且 E'

为杂原子部分, 例如 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$, 其被任选取代的 C_1-C_6 烷基任选地取代的, 其结合至碳水化合物部分 (Su) 且结合至自毁性间隔单元 Y 的自毁性部分 (如波浪线所示), 其中与碳水化合物部分的键提供糖苷酶的识别位点。优选地, 该位点被溶酶体糖苷酶识别。在一些实施方案中, 所述糖苷酶为葡糖苷酸酶, 使得 R^{45} 为 $-CO_2H$ 。

[0302] 在优选的实施方案中, 除了肽可裂解单元之外, L_0 也包含第一延伸单元 (A)。在那些实施方案的一些中, A 或其亚单元为 $-L^P(PEG)-$ 。在其它优选的实施方案中, 除了葡糖苷酸单元之外, L_0 包含第一延伸单元 (A)。在那些实施方案的任一个实施方案中, A 或其亚单元有时为 $-L^P(PEG)-$, 其中 L^P 为并行连接体单元且 PEG 为 PEG 单元。当 L_0 含有肽可裂解单元时, A、W 和 Y 相对于 D^+ 为直链的关系排布, 如 s1 的 $-L_0-D^+$ 结构所示。当 L_0 含有具有式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元时, A、W' 和 Y 相对于 D^+ 为正交的关系排布, 如 s2 的 $-L_0-D^+$ 结构所示。



[0304] 其中任一结构中的波浪线表示与配体药物缀合物或药物接头化合物的 L_R 共价结合的位点, 且下标 a 为 0 或 1, 其中在两者中式 Y 为自毁性间隔单元。当下标 a 为 1 时, A 之前的波浪线表示该 L_0 亚单元与式 I 或式 I 主要接头 (L_R) 的共价结合, 优选地与式 1a 或式 Ia 的 L_{SS} 或与式 1b 的 L_S 结合, 代替式 I 或式 I 的 L_R 。当下标 a 为 0 时, 波浪线表示共价结合至式 I 或式 I 中的 L_R 、至式 1a 或式 Ia 的 L_{SS} 或式 1b 的 L_S 。

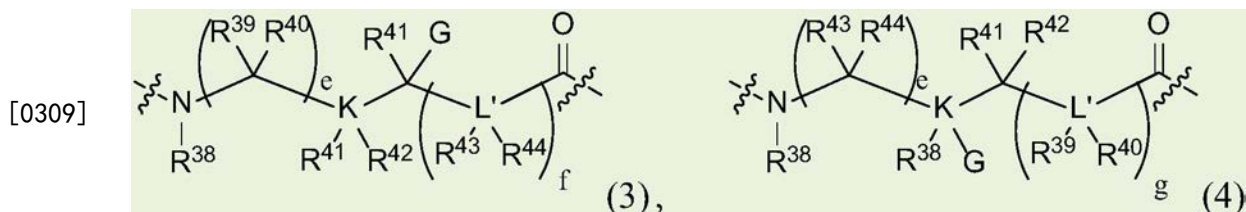
[0305] 在优选的实施方案中, 在结构 s1 或 s2 中, 下标 a 为 1。在那些实施方案的一些中, $-A_0$ 也存在, 其共价连接至 A。在那些优选的实施方案中的一些中, A 或其亚单元为 $-L^P(PEG)-$ 。在那些优选的结构 s1 或结构 s2 的实施方案的任一个实施方案中, 结合至 W 或 W' 的间隔单元 (Y) 为自毁性间隔单元, 其包含 PAB 或 PAB-型自毁性部分。

[0306] 在式 I、式 1a 或式 Ib 的配体药物缀合物, 或式 I 或式 Ia 的药物接头化合物中的结构 s1 的那些实施方案中, D^+ 通过它的 NAMPT 前端单元结合至接头单元, 以使 W-Y 键的蛋白酶裂解引起的 NAMPTi 化合物具有式 $H_N-DA-I_N-T_N$, 其中可变基团 T_N 、 I_N 、DA 和 H_N 如对于 NAMPTi 化合物或季铵化 NAMPT 药物单元的实施方案所定义。在式 I、式 Ia 或式 1b 的配体药物缀合物或式 I 或式 Ia 的药物接头化合物中的结构 s2 的那些实施方案中, D^+ 结合至接头单元中的葡糖苷酸单元, 其中, 在这些式中任一项中, W 通过它的 NAMPT 前端单元替换为 $-Y(W')$ 以使 $W'-Y$ 键的糖苷酶裂解引起的 NAMPTi 化合物具有式 $H_N-DA-I_N-T_N$, 其中可变基团 T_N 、 I_N 、DA 和 H_N 如对于 NAMPTi 化合物或季铵化 NAMPT 药物单元的实施方案所定义。

[0307] L_0 中的一些示例性 A/A₀、W 和 Y 部分的结构和其取代基在 WO 2004/010957、WO 2007/038658、美国专利号 6,214,345、7,498,298、7,968,687 和 8,163,888, 以及美国专利公布号

2009-0111756、2009-0018086和2009-0274713中描述,且这些公开内容通过引用具体地并入本文。

[0308] 在一些实施方案中,A或其亚单元具有以下结构



[0310] 其中波浪线表示在接头单元的其余部分内的共价连接,且其中至任一结构的羰基部分的波浪线表示与包含W的二肽部分的氨基末端的共价连接的位点,其中W为肽可裂解单元且A、W和Y相对于D⁺为线性排布,或至任一结构的羰基部分的波浪线表示与本文所描述的自毁性间隔单元的PAB或PAB-型部分的共价连接,其中-(W')Y-为替代W的葡萄糖苷酸单元,其中W'结合至Y,且A、W'和Y相对于D⁺为正交排布,且其中至任一结构的氨基部分的波浪线表示与A的另一个亚单元的含羰基的官能团共价连接的位点,或与配体药物缀合物或药物接头化合物中的L_R或L_{SS}共价连接的位点,或与配体药物缀合物的L_S共价连接的位点,若A为单个离散单元,优选地通过A₀;和

[0311] 其中K和L'独立地为C、N、O或S原子,其前提是当K或L'为O或S时,至K的R⁴¹和R⁴²或至L'的R⁴³和R⁴⁴不存在,且当K或L'为N时,至K的R⁴¹、R⁴²中的一个或至L'的R⁴²、R⁴³的一个不存在,并且其前提是没有两个相邻的L'被独立选为N、O或S原子;

[0312] 其中下标e和f独立地为0至12的范围内选取的整数,且下标g为1至12范围内的整数:

[0313] 其中G为氢;任选取代的C₁-C₆烷基;-OH;-OR^{PR};-CO₂H;CO₂R^{PR},其中R^{PR}为适合的保护基团;-N(R^{PR})(R^{PR}),其中R^{PR}独立地为保护基团或R^{PR}一同形成适合的保护基团;或-N(R⁴⁵)(R⁴⁶),其中R⁴⁵、R⁴⁶中的一个为氢或R^{PR},其中R^{PR}为适合的保护基团,且其它为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

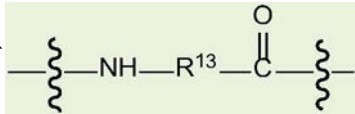
[0314] 其中R³⁸为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;R³⁹-R⁴⁴独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或R³⁹、R⁴⁰均与它们所连至的碳一同包含C₃-C₆环烷基,或当K为C时R⁴¹、R⁴²与它们所连至的K一同,或当L'为C时R⁴³、R⁴⁴与它们所连至的L'一同包含C₃-C₆环烷基,或R⁴⁰和R⁴¹,或R⁴⁰和R⁴³,或R⁴¹和R⁴³与它们所连至的碳或杂原子和介于那些碳和/或杂原子之间的原子一同包含5或6元碳环或杂环,其前提是当K为O或S原子时,R⁴¹和R⁴²不存在,当K为N时,R⁴¹、R⁴²中的一个不存在,当L'为O或S原子时,R⁴³和R⁴⁴不存在,且当L'为N时,R⁴³、R⁴⁴中的一个不存在。

[0315] 在一些实施方案中,式(3)或式(4)的R³⁸为氢。在其它实施方案中,-K(R⁴¹)(R⁴²)为-(CH₂)-。在其它实施方案中,当下标e不为0时,R³⁹和R⁴⁰在每次出现时为氢。在其它实施方案中,当下标f不为0时,-L(R⁴³)(R⁴⁴)-在每次出现时为-CH₂-。

[0316] 在优选的实施方案中,G为-CO₂H。在其它优选的实施方案中,K和/或L为C。在其它优选的实施方案中,下标e或f为0。在其它优选的实施方案中,下标e+f为1至4范围内的整数。

[0317] 在一些实施方案中,A或其亚单元具有以下结构:-NH-C₁-C₁₀亚烷基-C(=O)-、-NH-

C₁-C₁₀亚烷基-NH-C(=O)-C₁-C₁₀亚烷基-C(=O)-、-NH-C₁-C₁₀亚烷基-C(=O)-NH-C₁-C₁₀亚烷基-C(=O)-、-NH-(CH₂CH₂O)_s-CH₂-C(=O)-、-NH-(C₃-C₈碳环)-C(=O)-、-NH-(C₆-C₁₀亚芳基)-C(=O)-、和-NH-(C₃-C₈杂环)-C(=O)。

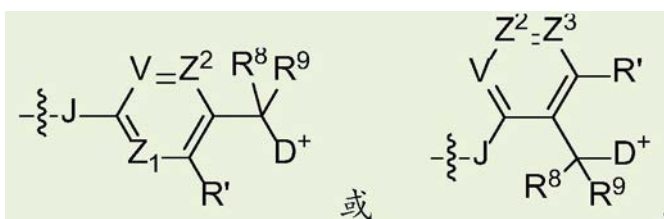
[0318] 在其它实施方案中,A或其亚单元具有  的结构,其中R¹³

为-C₁-C₁₀亚烷基-、-C₃-C₈碳环-、-C₆-C₁₀亚芳基-、-C₁-C₃₀杂亚烷基-、-C₃-C₈杂环-、-C₁-C₁₀亚烷基-C₆-C₁₀亚芳基-、-C₆-C₁₀亚芳基-C₁-C₁₀亚烷基-、-C₁-C₁₀亚烷基-(C₃-C₈碳环)-、-(C₃-C₈碳环)-C₁-C₁₀亚烷基-、-C₁-C₁₀亚烷基-(C₃-C₈杂环)-、-(C₃-C₈杂环)-C₁-C₁₀亚烷基-、-(CH₂CH₂O)₁₋₁₀-(CH₂)₁₋₃-或-(CH₂CH₂NH)₁₋₁₀-(CH₂)₁₋₃-。在一些实施方案中,R¹³为-C₁-C₁₀亚烷基-或-C₁-C₃₀杂亚烷基-。在一些实施方案中,R¹³为-C₁-C₁₀亚烷基-、-(CH₂CH₂O)₁₋₁₀-(CH₂)₁₋₃-或-(CH₂CH₂NH)₁₋₁₀-(CH₂)₁₋₃-。在一些实施方案中,R¹³为-C₁-C₁₀亚烷基-聚乙二醇或-聚乙烯亚胺。

[0319] 在更优选的实施方案中,A或其亚单元在结构上对应于α-氨基酸-、β-氨基酸部分或其它含胺的酸残基。作为单一单元或具有亚单元A₁₋₄的A的其他实施方案在对配体药物缀合物的接头单元(具有式-L_R-L₀-、-L_{SS}-L₀-、L_S-L₀)或药物接头化合物的接头单元(具有式L_R-L₀-或L_{SS}-L₀-)的实施方案中描述。

[0320] 在上述实施方案的任一项中,L₀的自毁性间隔单元在W/W'的酶加工之后能够进行1,4-或1,6-消除反应,其导致W/W'和自毁性间隔单元Y的PAB或PAB-型部分之间的键裂解。在具有肽可裂解单元的那些实施方案中,在式1、式1a或式1b的配体药物缀合物的接头单元的L₀或式I或式Ia的药物接头化合物的接头单元的L₀内,W和Y相对于D⁺线性排布,从而-Y-D⁺优选地具有下述结构:

[0321]



[0322] 其中D⁺为对应于或并入NAMPTi化合物的季铵化NAMPT药物单元,J为任选取代的杂原子,其供电子能力因与W的共价结合被削弱,该能力在W-J键裂解时恢复,以允许Y的片段化,释放D⁺作为NAMPTi化合物;

[0323] V、Z¹、Z²独立地为=N-或=C(R₂₄)-,其中R²⁴独立地选自氢、卤素、-NO₂、-CN、-OR²⁵、-SR²⁶、-N(R²⁷)(R²⁸)、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆杂烷基和-C(R²⁹)=C(R³⁰)-R³¹,其中R²⁵为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₆-C₁₀杂芳基,R²⁶为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基,R²⁷和R²⁸独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基或2个R²⁷和R²⁸与它们所连至的氮一同定义任选取代的5或6元杂环基,R²⁹和R³⁰独立地为氢,或任选取代的C₁-C₆烷基,且R³¹为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₅-C₁₀杂芳基、-C(=O)OR³²或-C(=O)NR³²,其中R³²为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₂₄芳基或任选取代的C₅-C₂₄杂芳基,或当V、Z²或Z²、Z³各自为-C(R²⁴)-时,相邻的R²⁴取代基与它们所连至的芳族碳原子一同定义C₅-C₆碳环或杂环,其任选经取代,稠合至Y的中心的(杂)亚

芳基;

[0324] R^8 和 R^9 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或与它们所连至的苣基的碳一同定义任选取代的 C_3 - C_6 碳环,或 R^8 、 R^9 中的一个为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基且另一个为任选取代的 C_5 - C_{10} 芳基或 C_5 - C_{10} 杂芳基;和 R' 为氢或 $-NO_2$,或其它吸电子基团或为 $-OCH_3$ 或其它供电子基团或为任选取代的 C_1 - C_6 烷基或经任选取代的 C_2 - C_6 杂烷基;和

[0325] R' 为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或为卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或其它吸电子基团,或为 $-OCH_3$ 或其它供电子基团,或当 Z^1 或 Z^3 为 $=C(R^{24})-$ 时,其中 R^{24} 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_2 - C_6 杂烷基, R' 和相邻的 R^{24} 取代基与它们所连至的芳族碳原子一同定义 C_5 - C_6 碳环或杂环,其任选经取代,稠合至Y的中心的(杂)亚芳基。

[0326] 在优选的实施方案中,季铵化NAMPT药物单元(D^+)通过它的季铵化NAMPT前端(H_N^+)单元通过包含 H_N^+ 的含氮的5或6元部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的季铵化骨架的氮原子连接至 L_0 ,从而释放 D^+ 提供式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中可变基团 T_N 、 I_N 、 DA 和 H_N/H_N^+ 如对于NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元的实施方案所定义,其中 H_N 包含含氮的5或6元杂芳族环体系;和 V 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 独立地为 $-C(R^{24})=$ 或 $-N=$;

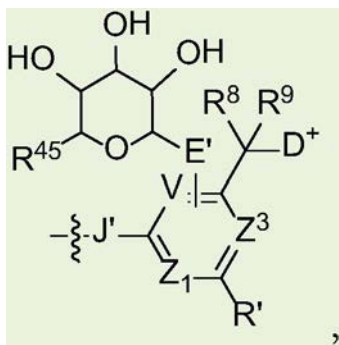
[0327] R^{24} 独立地选自氢、卤素、 $-NO_2$ 和任选取代的 C_1 - C_6 烷基, R^8 、 R^9 中的一个为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基且另一个为氢;和 R' 为氢或为 $-NO_2$ 或其它吸电子基团或为 $-OCH_3$ 或其它供电子基团;且J为 $-N(R^{33})-$,其中 R^{33} 如对于 R^{32} 定义的,且优选为氢或甲基,

[0328] 其中至J的波浪线表示 $-N(R^{33})-$ 的氮原子与式1、式1a、式1b、式I或式Ia的W的共价结合,从而抑制J的供电子能力,以适当地稳定自毁性间隔单元的中心的(杂)亚芳基组分,且其中通过蛋白酶的肽可裂解单元的W的酶加工导致该能力的去抑制,如当J结合至肽可裂解单元的含羰基的官能团的羰基部分时。作为该加工的结果,引发释放上述的中心的(杂)亚芳基组分的苣基的取代基(即, D^+)以提供NAMPTi化合物,其在优选的实施方案中具有式 $H_N-DA-I_N-T_N$,其中可变基团 T_N 、 I_N 、 DA 和 H_N 如对于NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元所述。

[0329] 在其它优选的实施方案中,不多于2个 R^{24} 不为氢。在其它优选的实施方案中,1个或2个 R^8 和 R^9 为氢或J为 $-NH-$ 。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自为 $=CH-$ 或 V 、 Z^1 、 Z^2 之一或 V 、 Z^1 、 Z^3 之一为 $=C(R^{24})$,其中 R^{24} 为吸电子基团且其余部分为 $=CH-$ 。在更优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 各自为 $=CH-$;和 R^8 和 R^9 各自为氢。在其它更优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 各自为 $=CH-$,且 R^8 和 R^9 各自为氢且J'为 $-NH-$ 。

[0330] 在具有式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元的实施方案中,其中式1、式1a、式1b、式I或式Ia的W被该葡糖苷酸单元替代, W' 和Y在接头单元的 L_0 内相对于 $-D^+$ 正交排布,其中Y为具有它的PAB或PAB-型部分的自毁性间隔单元,该部分通过任选取代的杂原子(E')结合至糖苷结合的碳水化合物(Su)部分,从而显示出糖苷酶的识别位点。在那些实施方案中,Y和 W' 相对于 $-D^+$ 的正交的排布表示为下述结构:

[0331]



其中J'和E'独立地选自-O-、S-和任选取代的NH,包括-N

(R³³)-,其中R³³如对于R³²定义的,优选氢或甲基;

[0332] V、Z¹和Z³独立地为-C(R²⁴)=或-N=;R²⁴独立地选自氢、卤素、-NO₂、-CN、-OR²⁵、-SR²⁶、-N(R²⁷)(R²⁸)、-C(R²⁹)=C(R³⁰)-R³¹、W'、任选取代的C₁-C₆烷基和任选取代的C₂-C₆杂烷基;

[0333] 其前提是W'的E'结合至V、Z¹、Z³之一,其中该可变基团定义为=C(R²⁴)-(即,R²⁴之一为式Su-E'-的W'-),从而W'和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺部分为1,2或1,4关系,且其前提是其它V、Z¹、Z²定义为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴不为W';和R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;和

[0334] 其中R²⁵为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或经任选取代的C₅-C₁₀杂芳基;R²⁶为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基,且R²⁷和R²⁸独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基或R²⁷和R²⁸均与它们所连至的氮一同定义任选取代的5或6元杂环基,R²⁹和R³⁰独立地为氢,或任选取代的C₁-C₆烷基,且R³¹为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₅-C₁₀杂芳基、-CN、-C(=O)OR³²或-C(=O)NR³²;其中R³²为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₆-C₁₀杂芳基;

[0335] R⁸和R⁹独立地为氢或任选取代的C₁-C₆烷基或与两者均连至的苺基碳一同定义任选取代的C₃-C₆碳环或R⁸、R⁹中的一个为氢或任选取代的C₁-C₆烷基且另一个为任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基;R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

[0336] R'为氢、任选取代的C₁-C₆烷基,或为-NO₂,或其它吸电子基团,或为-OCH₃或其它供电子基团,或当Z¹或Z³为=C(R²⁴)-时,其中R²⁴为任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₂-C₆杂烷基,R'和相邻的R²⁴取代基与它们所连至的芳族碳原子一同定义C₅-C₆碳环或杂环环,其任选取代,耦合至Y的中心的(杂)亚芳基;和

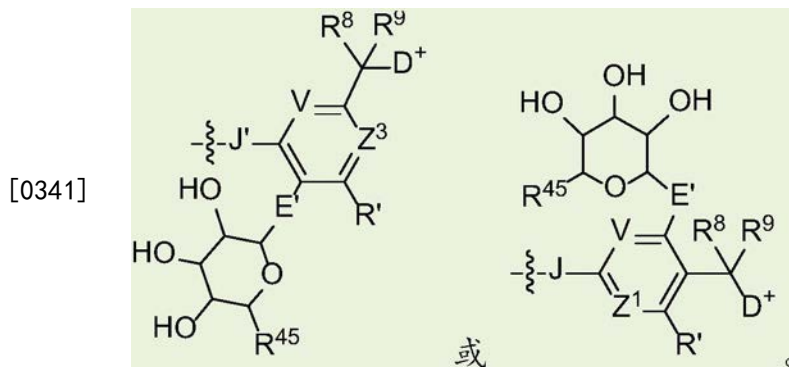
[0337] 至J'的波浪线表示若下标a为1,J'与A的官能团的共价结合,或若下标a为0且A₀存在(例如,当J'结合至L₀的A或L_R的A₀的含羰基的官能团的羰基部分),与A₀的共价结合,或若A和A₀均不存在,与A_R的共价结合;

[0338] 并且其中糖苷酶对W'-E'的酶加工导致去抑制E'作为供电子基团触发从PAB或PAB-型自毁性间隔单元Y的中心的(杂)亚芳基中1,4-或1,6-消除苺基的取代基的能力。结果,引发该加工的释放,释放D⁺作为NAMPTi化合物,其在优选的实施方案中具有式H_N-DA-I_N-T_N,其中可变基团T_N、I_N、DA和H_N如对NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元所述。

[0339] 在优选的实施方案中,不被至W'的键替代的至少一个R²⁴为吸电子基团,优选地卤素,或V¹、Z²、Z³之一为=N-且其余部分为=C(R²⁴),其中R²⁴取代基之一替换为至W'的键。在其它优选的实施方案中,R'为吸电子基团,优选地-NO₂。

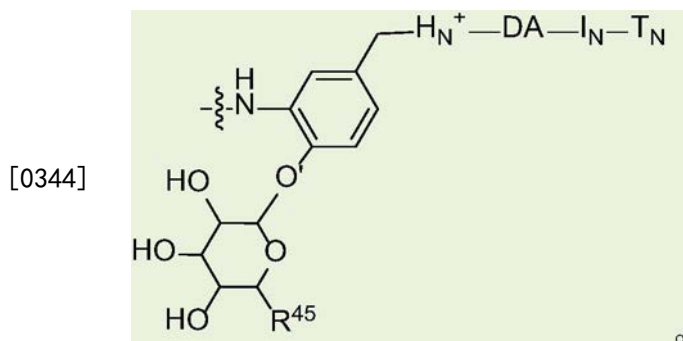
[0340] 在其它优选的实施方案中,正交排布,其涉及结合至W'的Y和D⁺的自毁性部分,表

示为下述结构：



[0342] 其中可变基团如前所述。在更优选的上述正交排布的实施方案中， $-E'$ 为 $-O-$ 或 $-NH-$ ，其中氧作为糖苷结合的杂原子表示为 O' ，且 V 和 Z^3/Z^1 各自为 $=C(R^{24})$ ，其中 R^{24} 独立地为氢或吸电子基团。在其它优选的实施方案中， R^8 和 R^9 为氢以及 V 和 Z^1 之一或 V 和 Z^3 之一为 $=CH-$ 且另一个为 $=C(R^{24})-$ ，其中 R^{24} 为吸电子基团，优选地卤素。在其它优选的实施方案中， E' 为 O' 且 J' 为 $-NH$ ， $V, Z^1/Z^2$ 各自为 $=CH-$ ，且 R' 为氢或吸电子基团，优选地 $-NO_2$ 。

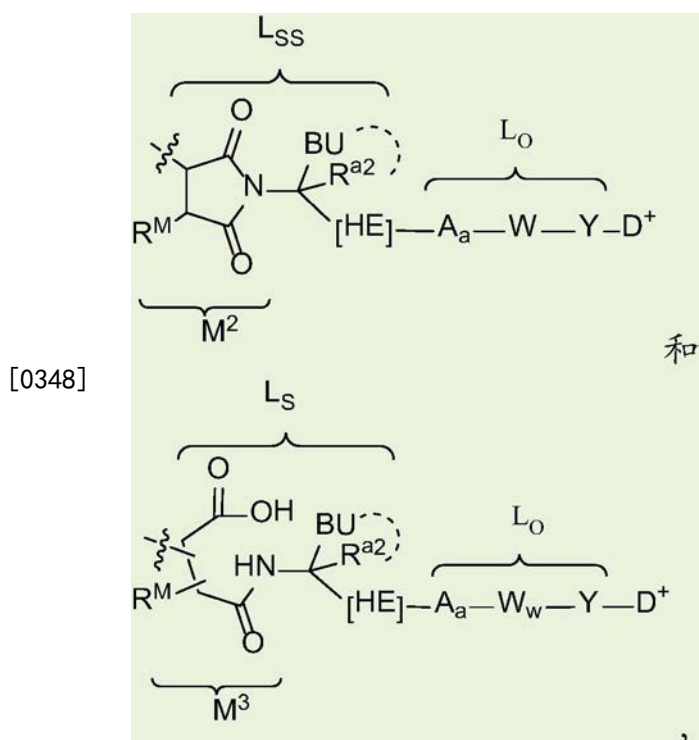
[0343] 在特别地优选的实施方案中， $-Y(W')-D^+$ 具有下述结构：



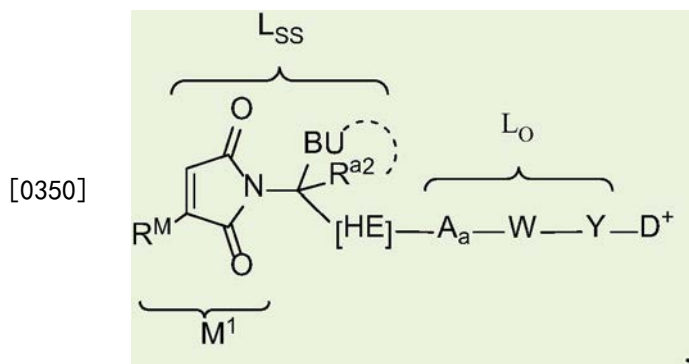
[0345] 1.3 L_R-L_0 接头单元

[0346] 在配体药物缀合物的 $-L_R-L_0-$ 、 $-L_{SS}-L_0-$ 或 $-L_S-L_0-$ 接头单元或药物接头化合物的 L_R-L_0- 或 $L_{SS}-L_0-$ 接头单元 (有时称作 $L_R'-L_0-$ 或 $L_{SS}'-L_0-$ 以指示它们为配体药物缀合物的接头单元的前体) 的一组实施方案中，季铵化 NAMPT 药物单元 (D^+) 在本文公开的任一个 $-W-Y-D^+$ 或 $-Y(W')-D^+$ 结构中表示 NAMPTi 化合物，其中它的 NAMPT 前端 (H_N) 单元的杂芳基氮原子被与自毁性间隔单元的共价连接季铵化作为 H_N^+ ，其中所述连接保持杂芳基的芳香性或通过形成具有季铵化骨架的氮原子的部分不饱和的杂环环体系间断。在后一种情况下，释放 D^+ 作为 NAMPTi 化合物保持其骨架的氮原子不再季铵化的杂芳基的芳香性。在优选的实施方案中，如此季铵化的氮原子为任选取代的 6 元杂芳族环体系的氮原子，该体系包含嘧啶模拟物或烟酰胺模拟物，其分别表示为 H_N 或 H_N-DA- ，从而所述杂芳族环体系的骨架的氮原子的季铵化提供 H_N^+ 作为季铵化的嘧啶模拟物或 H_N^+-DA- 作为季铵化的烟酰胺模拟物，该模拟物保持它的芳香性。

[0347] 在那些实施方案的一些中，其中 L_0 具有结构 s_1 并具有非环状的或环状的碱性单元，式 1a 的配体药物缀合物化合物内的季铵化的药物接头部分的 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 以及式 1b 中它的水解产物 $-L_S-L_0-D^+$ (其中下标 p 替换为 p' ，在优选的实施方案中它的形成被非环状的或环状的碱性单元催化) 分别具有以下结构：



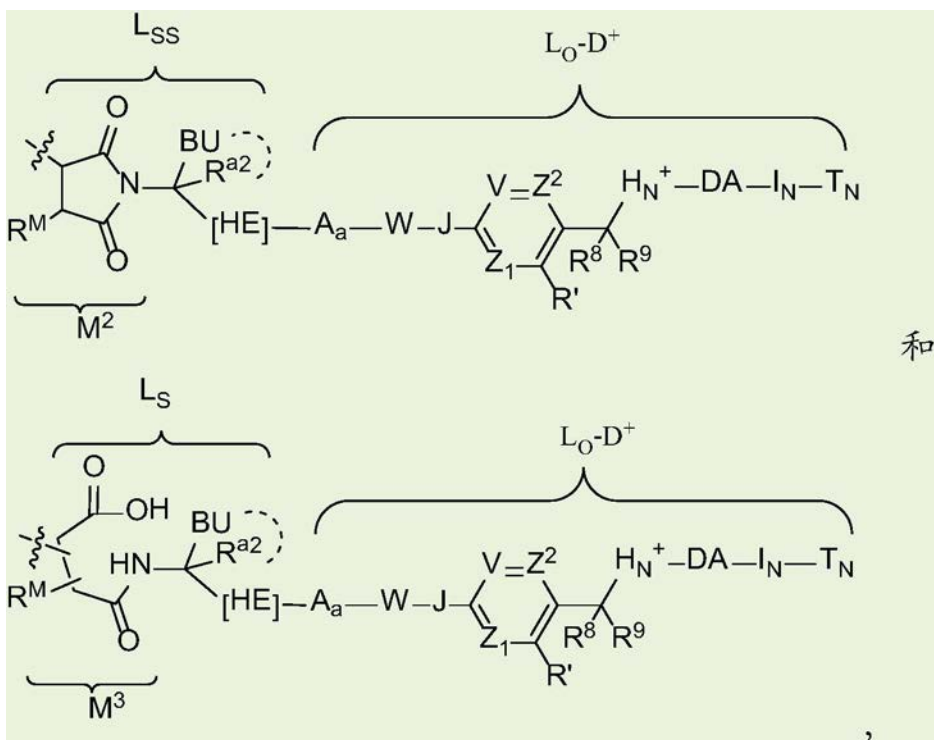
[0349] 且对应的式Ia的药物接头化合物分别具有下述结构:



[0351] 其中对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放D⁺作为NAMPTi化合物,波浪线表示配体单元的共价结合,其对于L_S中的M³部分是至与它的酸或酰胺官能团相邻的碳原子,R^M与其余的官能团相邻的碳结合;虚线曲线表示任选的环化,从而当不存在时BU为非环状的碱性单元且R^{a2}为任选取代的C₁-C₆烷基,且当存在时,BU和R^{a2}与两者所连接至的碳原子一同定义环状碱性单元;A为任选的第一延伸单元;下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;[HE]为任选的水解-促进单元;R^M为氢或C₁-C₄烷基;Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元,如本文对于次要接头所定义的;和D⁺为季铵化NAMPT药物单元。

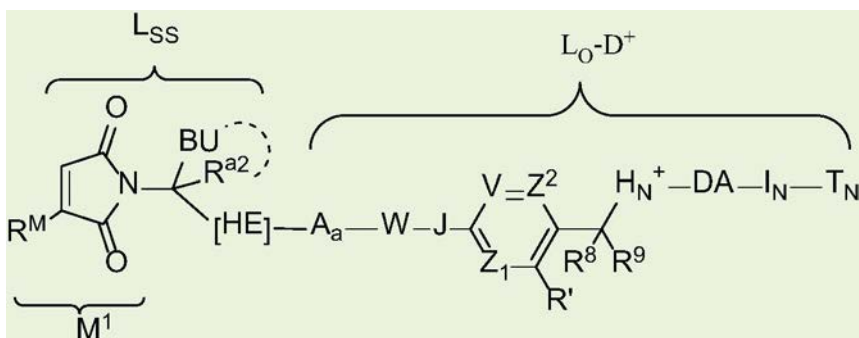
[0352] 在优选的实施方案中, $-L_{SS}-L_0-D^+$ 和 $-L_S-L_0-D^+$, 其中 L_0 在式 1a 或式 1b 的配体药物缀合物化合物中具有结构 s1, 其中下标 p 替换为 p' 并具有非环状的或环状的碱性单元且 Y 为 PAB 或 PAB- 型自毁性间隔单元, 分别具有以下结构:

[0353]



[0354] 且对应的式Ia的药物接头化合物具有下述结构：

[0355]



[0356] 其中所示的M¹残基表示马来酰亚胺部分，其中对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放D⁺作为式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物，其中H_N为NAMPT前端单元且H_N⁺为季铵化NAMPT前端单元，其中包含H_N⁺的含氮的5或6元部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的骨架氮原子为季铵化的，DA为任选的环化回H_N⁺的NAMPT供体接受体单元，I_N为NAMPT互连单元，T_N为任选的环化回它本身或至I_N的NAMPT尾端单元，波浪线表示配体单元的共价结合，其对于L_S中的M³部分是至与它的酸或酰胺官能团相邻的碳原子，R^M与其余的官能团相邻的碳结合；虚线曲线表示任选的环化，从而当不存在时BU为非环状的碱性单元且R^{a2}为任选取代的C₁-C₆烷基，且当存在时，BU和R^{a2}与两者所连接至的碳原子一同定义环状碱性单元；A为任选的第一延伸单元；下标a为0或1，分别指示A不存在或存在；[HE]为任选的水解-促进单元；R^M为氢或C₁-C₄烷基；V、Z¹和Z²独立地为=N-或=C(R²⁴)-，其中独立选择的R²⁴为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、供电子基团或吸电子基团；R'为氢、供电子基团或吸电子基团；R⁸和R⁹独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或与它们所连至的苄基的碳一同定义任选取代的C₃-C₆碳环，或R⁸、R⁹中的一个为氢或任选取代的C₁-C₆烷基且另一个为任选取代的C₆-C₁₀芳基或任选取代的C₅-C₁₀杂芳基；J为任选取代的杂原子，例如-O-或任选取代的-NH-，其包括-N(R³³)-，其中R³³为氢或任选取代的C₁-C₆烷基；和

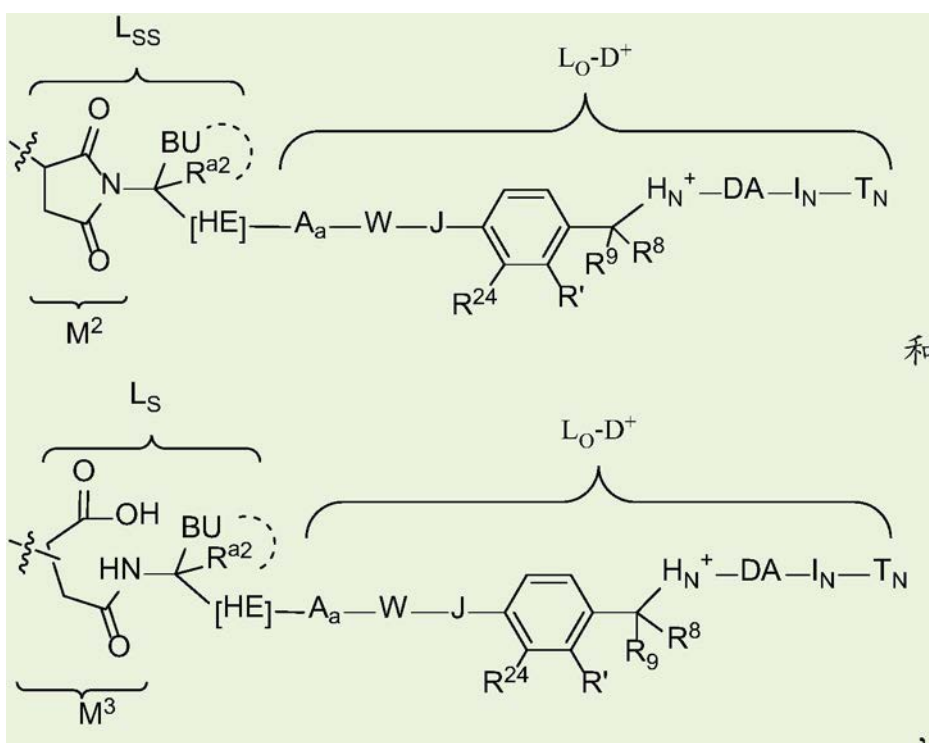
[0357] 在优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为氢、供电子基团或吸电子基团; R' 为供电子基团或吸电子基团, 且 R^8 和 R^9 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为供电子基团或吸电子基团, R' 为氢以及 R^8 和 R^9 独立地为氢、 C_1-C_4 烷基或任选取代的苯基。在其它优选的实施方案中, J 为 $-NH-$ 且 V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且该其余的为 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为供电子基团, 优选地为 C_1-C_6 烷氧基, 或吸电子基团, 优选地为 $-NO_2$, 且 R' 为氢, 且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 、和 $-CH_2CH_3$ 。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 各自为 $=CH-$, 且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 、和 $-CH_2CH_3$, J' 为 $-NH-$, 且 R' 为氢。在那些实施方案中, 所示的 M^2 和 M^3 残基分别表示琥珀酰亚胺部分以及琥珀酸酰胺部分。

[0358] 在前述实施方案中任一项中, 优选地 V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为氢、供电子基团或吸电子基团; R' 为氢、供电子基团或吸电子基团, 且 R^8 和 R^9 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为供电子基团或吸电子基团, R' 为氢且 R^8 和 R^9 独立地为氢、 C_1-C_4 烷基或任选取代的苯基。在其它优选的实施方案中, J 为 $-NH-$ 且 V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=C(R^{24})-$, 其中 R^{24} 为供电子基团, 优选地为 C_1-C_6 烷氧基, 或吸电子基团, 且 R' 为氢, 且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 各自为 $=CH-$, 且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$, J 为 $-NH-$, 且 R' 为供电子基团或吸电子基团。

[0359] 在其它优选的实施方案中, 在式Ia的药物接头化合物的式 $L_{SS}-L_0-D^+$ 或式1a或式1b的配体药物缀合物的式 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 或 $-L_S-L_0-D^+$ 的各自的前述实施方案中任一项中, 优选地 R^8 和 R^9 各自为氢, $[HE]$ 为 $-C(=O)-$, 且 V 、 Z^1 、 Z^2 之一为 $=C(R^{24})$, 其中 R^{24} 为供电子基团或吸电子基团且其余的为 $=CH-$, 且 R' 为氢, 或 R^8 和 R^9 各自为氢、 $[HE]$ 为 $-C(=O)-$, 且 V 、 Z^1 、 Z^2 各自为 $=CH-$, 且 R' 为吸电子基团或供电子基团。在更优选的实施方案中, 各个 V 、 Z^1 、 Z^2 为 $=CH-$, 且 R^8 和 R^9 各自为氢、 J 为 $-NH-$, 且 R' 为氢。

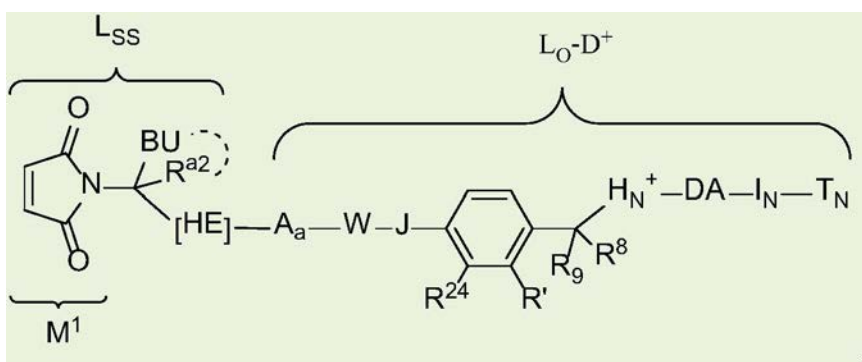
[0360] 在其它优选的实施方案中, 式Ia的配体药物缀合物化合物内的季铵化的药物接头部分的 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 和式1b中它的水解产物 $-L_S-L_0-D^+$ (在两者中, 下标 p 替换为 p' 且 L_0 具有结构1s, 从而A、W和Y相对于 D^+ 为线性构型) 分别表示为:

[0361]



[0362] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为：

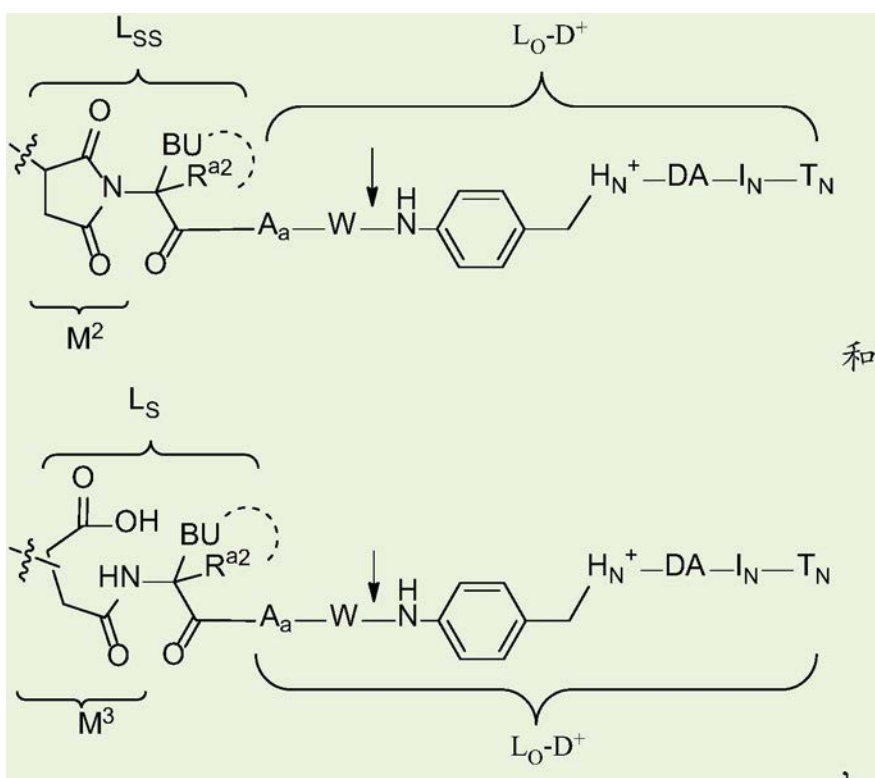
[0363]



[0364] 其中 $-D^+$ 具有式 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 且对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物, R^{24} 为供电子基团或吸电子基团,且 R' 为氢,或 R^{24} 为氢和 R' 为供电子基团或吸电子基团,或 R^{24} 和 R' 均为氢;且W为肽可裂解单元,且虚线曲线和其他可变基团如前面对于在肽-可裂解次要接头中具有非环状的或环状的碱性单元的配药物缀合物中的季铵化的药物接头部分所描述。

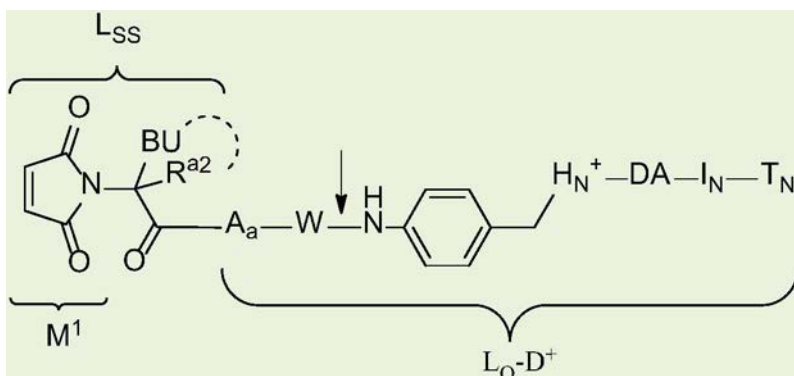
[0365] 在那些季铵化的药物接头部分和药物接头化合物中,优选地J为 $-NH-$ 。在更优选的实施方案中,其中 L_0 中的A、W和Y相对于 D^+ 为线性构型,在式1a的配体药物缀合物化合物内的季铵化的药物接头部分(其中下标p替换为 p' 具有式 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 或为式1b中的它的式 $-L_S-L_0-D^+$ 水解产物,在两者中下标p替换为 p' ,且其中 D^+ 具有式 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$)分别具有以下结构:

[0366]



[0367] 且对应的式Ia中的式L_{SS}-L₀-D⁺的药物接头化合物具有下述结构:

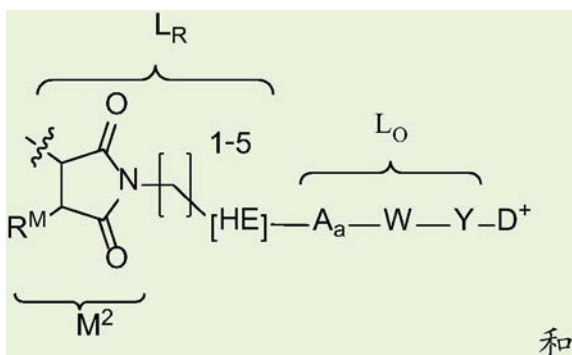
[0368]



[0369] 其中-H_N⁺-DA-IN-T_N表示-D⁺;其中所示的W-N键的蛋白酶裂解引发释放D⁺作为式H_N-DA-IN-T_N的NAMPTi化合物,且其中在上述-L₀-D⁺亚结构中任一项中,W为包括或包含氨基酸或二肽的肽可裂解单元,其中所述氨基酸或二肽部分在W的远端的末端且所示的键为相对于自由循环的血清蛋白酶特异性地被细胞内蛋白酶裂解的酰胺键,且其中剩余的可变基团如前述对配体药物缀合物中的季铵化的药物接头部分以及具有非环状的或环状的碱性单元和肽可裂解次要接头的药物接头化合物所定义。

[0370] 在其它实施方案中,其中L₀具有结构s1且不具有碱性单元,在配体药物缀合物组合物或其化合物内的季铵化的药物接头部分的-L_R-L₀-D⁺(其中下标p替换为式1的p')具有下述结构:

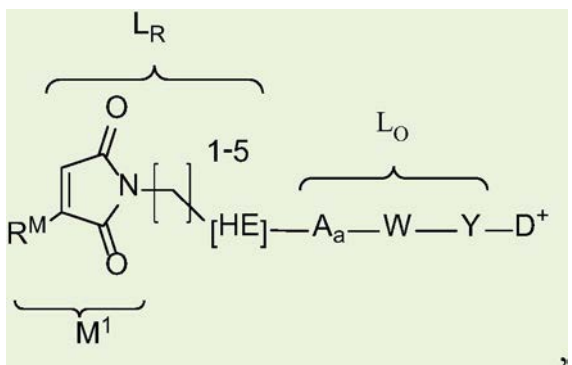
[0371]



[0372]

且对应的式I的药物接头化合物分别具有下述结构：

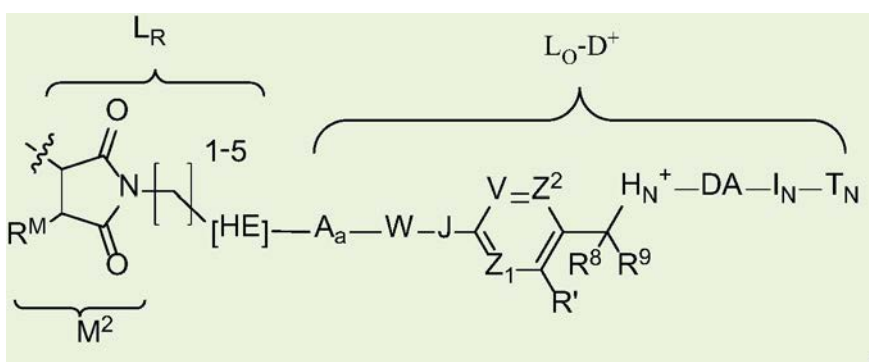
[0373]



[0374] 其中对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放D⁺作为NAMPTi化合物,波浪线表示配体单元的共价结合;A为任选的第一延伸单元;下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;[HE]为任选的水解-促进单元;R^M为氢或C₁-C₄烷基;Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元,如本文对于次要接头所定义的;和D⁺为季铵化NAMPT药物单元。

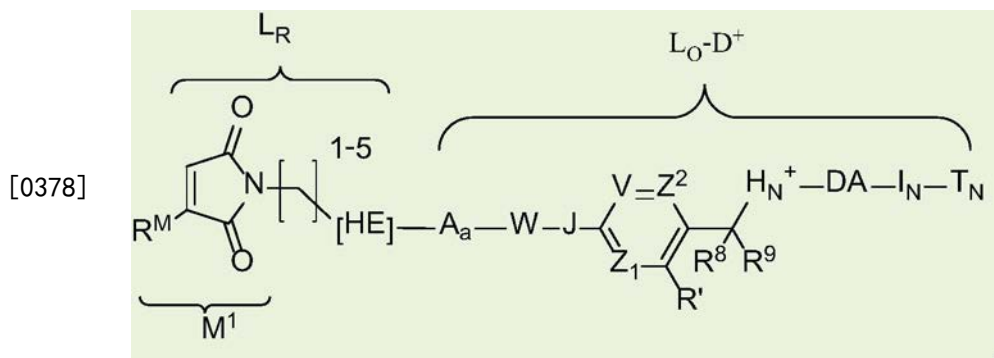
[0375] 在优选的实施方案中,-L_R-L_O-D⁺,其中L_O具有配体药物缀合物组合物或其化合物的结构s1(其中下标p替换为式1的p'且不具有碱性单元且Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元)具有下述结构:

[0376]



[0377]

且对应的式I的药物接头化合物具有下述结构：

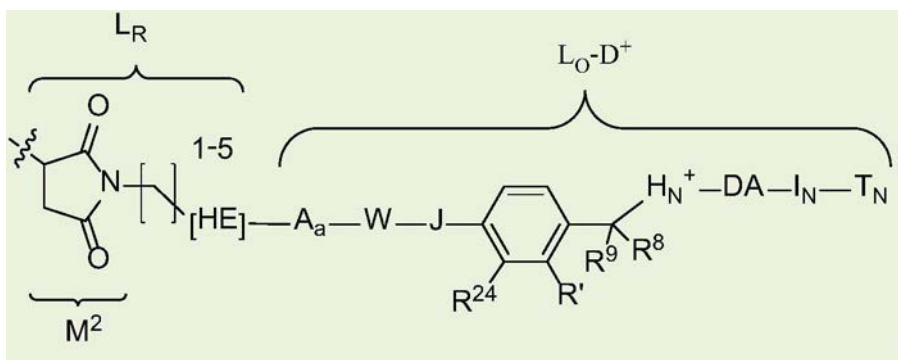


[0379] 其中对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元且 H_N^+ 为季铵化NAMPT前端单元,其中包含 H_N^+ 的含氮的5或6元部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的骨架氮原子为季铵化的,DA为任选的环化回 H_N^+ 的NAMPT供体受体单元, I_N 为NAMPT互连单元, T_N 为任选的环化回它本身或 I_N 的NAMPT尾端单元,波浪线表示配体单元的共价结合;A为任选的第一延伸单元;下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;[HE]为任选的水解-促进单元; R^M 为氢或 C_1-C_4 烷基; V 、 Z^1 和 Z^2 独立地为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$,其中独立选择的 R^{24} 为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、供电子基团或吸电子基团; R' 为氢、供电子基团或吸电子基团; R^8 和 R^9 独立地为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或与它们所连至的苜基的碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 碳环,或 R^8 、 R^9 中的一个为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基且另一个为任选取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选取代的 C_5-C_{10} 杂芳基;J为任选取代的杂原子,例如 $-O-$ 或任选取代的 $-NH-$,与J对于引发W-N键的裂解的自毁的要求一致,其包括 $-N(R^{33})$,其中 R^{33} 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基。

[0380] 在优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 为氢、供电子基团或吸电子基团; R' 为供电子基团或吸电子基团,且 R^8 和 R^9 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 为供电子基团或吸电子基团, R' 氢和 R^8 和 R^9 独立地为氢、 C_1-C_4 烷基或任选取代的苜基。在其它优选的实施方案中,J为 $-NH-$ 且 V 、 Z^1 、 Z^2 中的2个为 $=CH-$ 且其余的为 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 为供电子基团,优选地为 C_1-C_6 烷氧基,或吸电子基团,优选地 $-NO_2$,且 R' 为氢,且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 。在其它优选的实施方案中, V 、 Z^1 、 Z^2 各自为 $=CH-$,且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$,J为 $-NH-$,且 R' 为氢。在那些实施方案中,所示的 M^2 残基表示琥珀酰亚胺部分。

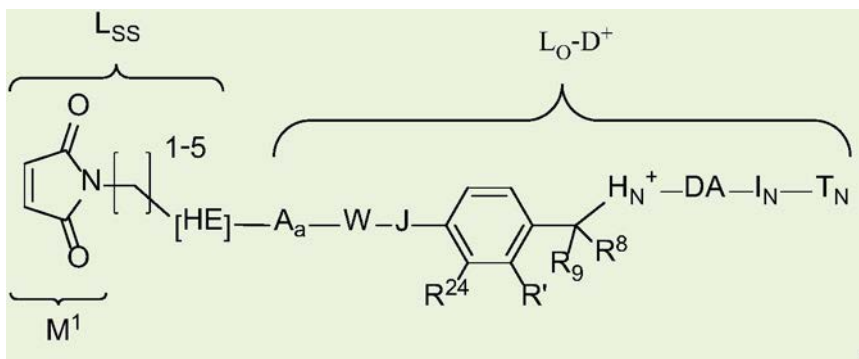
[0381] 在其它优选的实施方案中,在配体药物缀合物组合物或其化合物中的季铵化的药物接头部分的 $-L_R-L_O-D^+$ (其中下标p替换为式1的 p' ,式1在配体药物缀合物组合物或其化合物内不具有碱性单元,在该组合物或其化合物中 L_O 具有结构s1,使得A、W和Y相对于 D^+ 为线性构型)表示为:

[0382]



[0383] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:

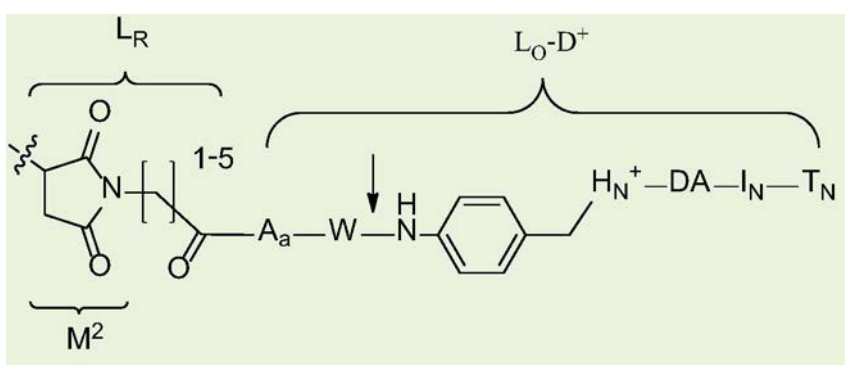
[0384]

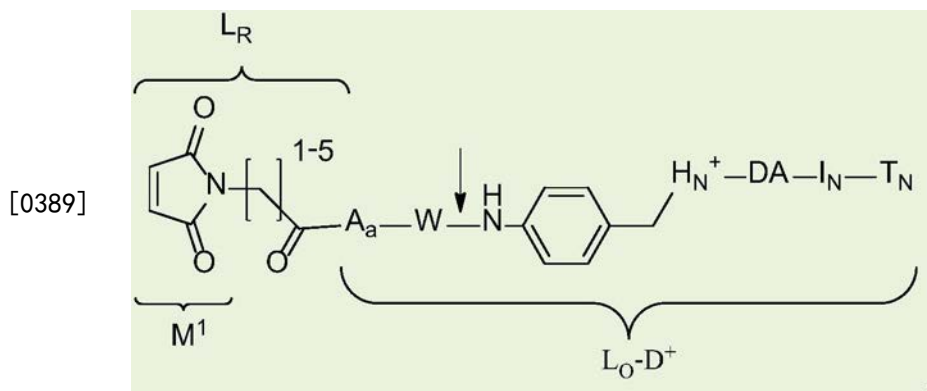


[0385] 其中 $-D^+$ 具有式 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 且对作为肽可裂解单元的W的蛋白酶作用引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物, R^{24} 为供电子基团或吸电子基团,且 R' 为氢,或 R^{24} 为氢和 R' 为供电子基团或吸电子基团,或 R^{24} 和 R' 均为氢;以及虚线曲线和其它可变基团如前对于在肽-可裂解次要接头中具有非环状的或环状的碱性单元的配药物缀合物中的季铵化的药物接头部分所述。

[0386] 在那些季铵化的药物接头部分和药物接头化合物中,优选地J为 $-NH-$ 。在更优选的实施方案中,其中 L_0 中的A、W和Y相对于 D^+ 为线性构型,在配体药物缀合物组合物或其化合物内(其中下标p替换为式I的 p' ,其中 D^+ 具有式 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$)的式 $-L_R-L_0-D^+$ 的季铵化的药物接头部分具有下述结构:

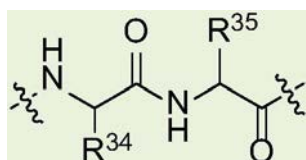
[0387]

[0388] 且对应的式I的式 $L_R-L_0-D^+$ 的药物接头化合物具有下述结构:



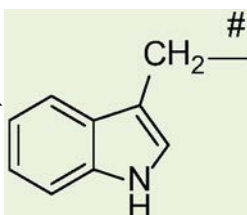
[0390] 其中 $\text{HN}^+-\text{DA}-\text{IN}-\text{TN}$ 表示 D^+ ；其中所示的 $\text{W}-\text{N}$ 键的蛋白酶裂解引发释放 D^+ 作为式 $\text{HN}-\text{DA}-\text{IN}-\text{TN}$ 的NAMPTi化合物，且其中在上述 L_0-D^+ 亚结构中任一项中， W 包括或包含氨基酸或二肽，其中所述氨基酸或二肽部分在 W 的远端的末端，且所示的键为相对于自由循环的血清蛋白酶特异性地被细胞内蛋白酶裂解的酰胺键，且其中其余的可变基团如前述对配体药物缀合物中的季铵化的药物接头部分以及具有非环状的或环状的碱性单元和肽可裂解次要接头的药物接头化合物所定义。

[0391] 在上述实施方案的任一项中，其中 W 为肽可裂解单元，其包含被细胞内蛋白酶识别的二肽。优选地，该蛋白酶为组织蛋白酶，其中优选的二肽被具有结构



的组织蛋白酶识别，其中 R^{34} 为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-

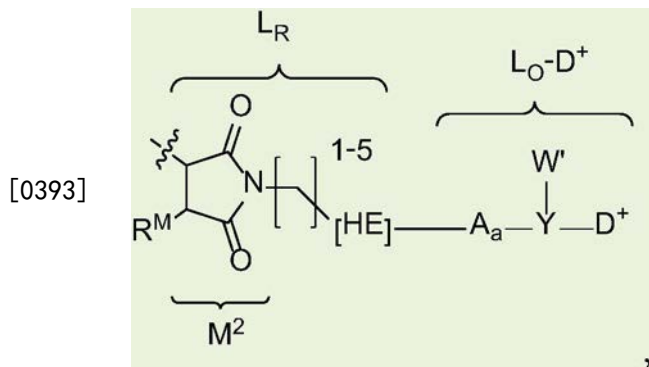
$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 或具有



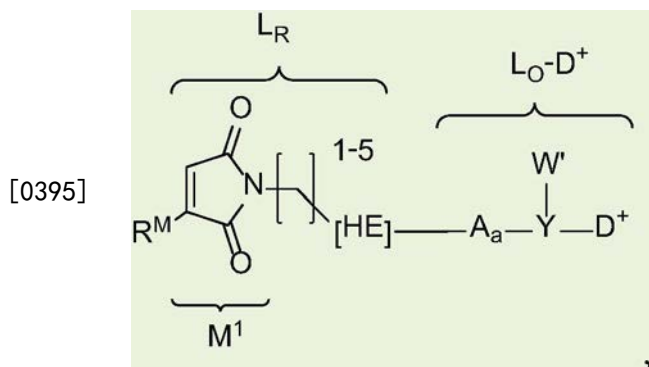
的结构，其中井号(#)表示共价连接至二肽骨架的位点，

且 R^{35} 为甲基、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ，其中在二肽N-末端的波浪线表示共价结合至 A 或 A_0 或至 L_{SS} 或 L_S 的位点，其取决于存在或不存在 A 和/或 A_0 ，且在二肽C-末端的波浪线表示共价结合至 J 或 $-\text{NH}-$ 作为 J 的位点。

[0392] 在其它 $\text{L}_\text{R}-\text{L}_0$ 实施方案中，配体药物缀合物组合物或其化合物的式 $\text{L}_{\text{SS}}-\text{L}_0-\text{D}^+$ 的季铵化的药物接头部分(其中下标 p 替换为式1的 p' ，其中 L_0 含有式 $-\text{Y}(\text{W}')$ 的葡糖苷酸单元，以使 L_0 具有结构s2，该结构具有 A 、 W' 和 Y 以相对于 D^+ 的正交的构型)具有下述结构：

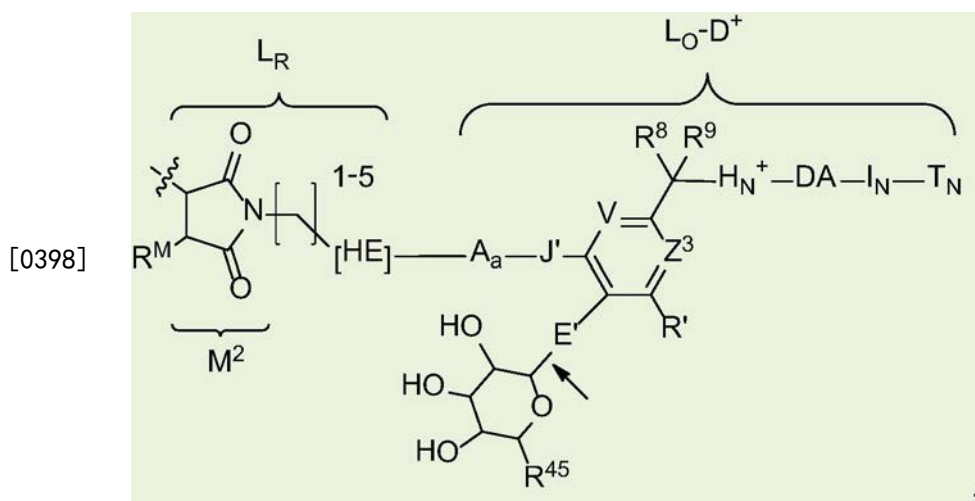


[0394] 且对应的式I的药物接头化合物具有下述结构:

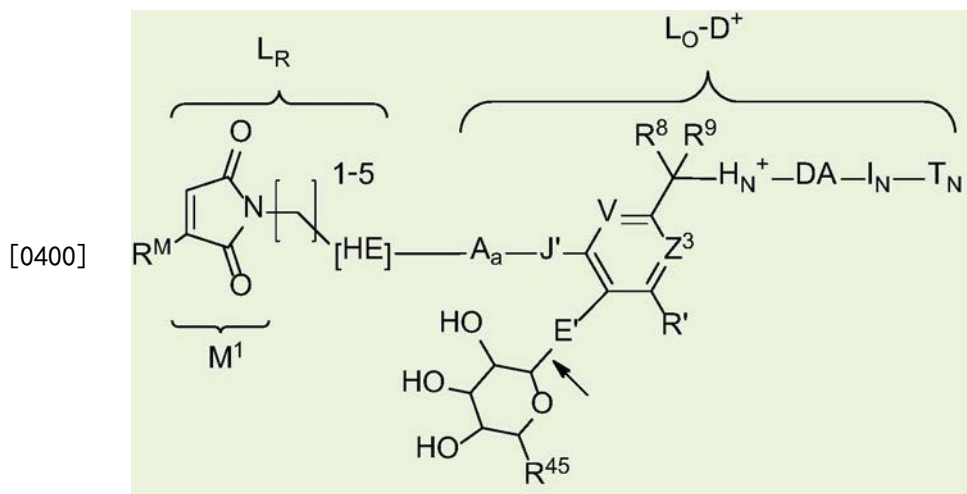


[0396] 其中波浪线表示配体单元的共价结合;A为任选的第一延伸单元;下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;[HE]为任选的水解促进单元; R^M 为氢或 C_1-C_4 烷基, W' 表示通过任选取代的结合至Y的杂原子(E')糖苷结合的碳水化合物(Su)部分,从而显示出糖苷酶的识别位点,且与 E' 引发 $W'-E'$ 键的裂解的自毁的要求一致,其中Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元,如上对于次要接头所述,且 D^+ 为季铵化NAMPT药物单元,其中对 W' 糖苷键的糖苷酶作用引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物。

[0397] 在优选的实施方案中,在配体药物缀合物组合物或其化合物中的 $-L_R-L_O-D^+$ (其中下标p替换为式1的 p' ,其中W替换为式-Y(W)-的葡糖苷酸单元,使得 L_O 具有结构s2且没有非环状的或环状的碱性单元且Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元)具有以下结构:



[0399] 且对应的式I的药物接头化合物具有下述结构:

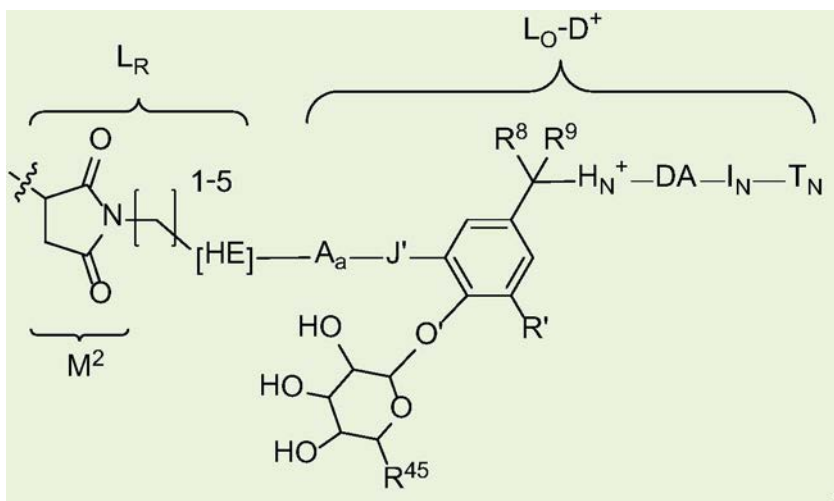


[0401] 其中对所示的糖苷键的糖苷酶作用引发释放式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元, H_N^+ 为季铵化NAMPT前端单元,该单元具有杂芳基或部分不饱和的或部分芳族杂环基(包含该单元作为季铵化的位点)的骨架的氮原子,DA为任选的环化回 H_N^+ 的NAMPT供体受体单元, I_N 为NAMPT互连单元, T_N 为任选的环化回它本身或 I_N 的NAMPT尾端单元,V和 Z^3 独立地为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})-$,其中独立选择的 R^{24} 为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或供电子或吸电子基团; R^8 和 R^9 独立地为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基或与两者均连至的苄基碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 碳环,或 R^8 、 R^9 中的一个为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基且另一个为任选取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选取代的 C_5-C_{10} 杂芳基; J' 和 E' 为独立选择的任选取代的杂原子,例如 $-O-$ 或任选取代的 $-NH-$,其与 E' 对于引发 $W'-N$ 键的裂解的自毁的要求一致,其包括 $-N(R^{33})$,其中各个 R^{33} 独立地为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基; R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;以及波浪线表示配体单元的共价结合;且其余可变基团如前述所定义。

[0402] 在优选的实施方案中, R^8 和 R^9 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。在其它优选的实施方案中, J' 为 $-NH-$ 。在更优选的实施方案中,V和 Z^3 之一为 $=N-$ 或 $=C(R^{24})$,其中 R^{24} 为吸电子基团且另一个为 $=CH-$; R' 为氢或吸电子基团; R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$;和 J' 为 $-NH-$ 。在其它更优选的实施方案中,V和 Z^3 各自为 $=CH-$,且 R' 为氢; R^8 和 R^9 独立地选自氢、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$;且 J' 为 $-NH-$ 。在那些实施方案中的任一个实施方案中,所示的 M^2 和 M^3 残基分别表示琥珀酰亚胺部分以及琥珀酸酰胺部分。

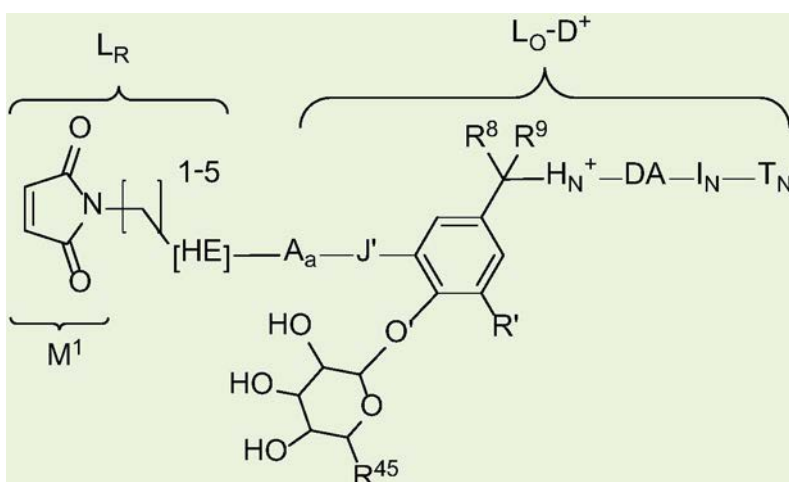
[0403] 在更优选的实施方案中, $-L_R-L_O-D^+$ 中的W为配体药物缀合物组合物或其化合物中替代W的式 $-Y(W')$ 的葡萄糖苷酸单元,其中下标 p 替换为式1的 p' ,使得 L_O 具有结构s2,其中A、 W' 和Y相对于 D^+ 为正交的构型,其中 D^+ 具有式 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$, $-L_R-L_O-D^+$ 表示为:

[0404]



[0405] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:

[0406]

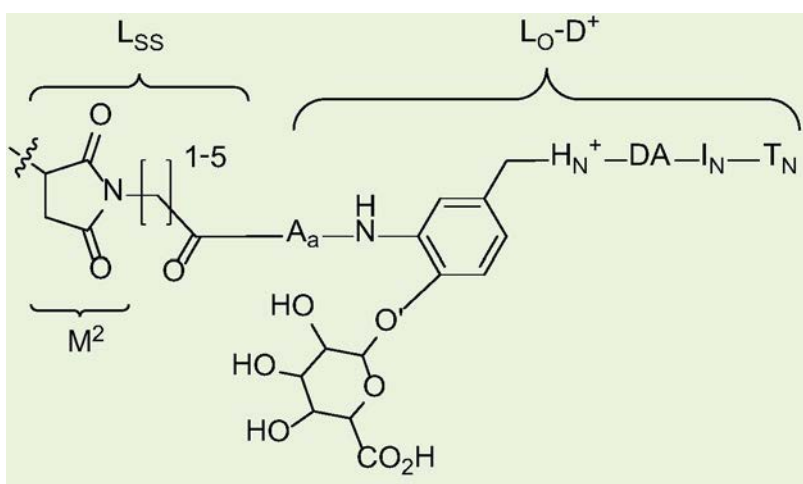


[0407] 其中O' 表示糖苷结合的氧原子, 与其的键可被糖苷酶裂解以引发释放D⁺作为式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物, 且其中可变基团如上文对葡萄糖苷酸-基季铵化的药物接头部分在配体药物缀合物或药物接头化合物中所述。

[0408] 在那些季铵化的药物接头部分和药物接头化合物中, 优选地R⁸、R⁹中的一个为氢且另一个为氢、C₁-C₄烷基或任选取代的苯基。在其它这种实施方案中, 优选地J' 为-O-、-S-或-N(R³³), 其中R³³为氢或C₁-C₄烷基和/或R' 为氢或吸电子基团。在更优选的实施方案中, J' 为-NH-, 且R' 为氢。

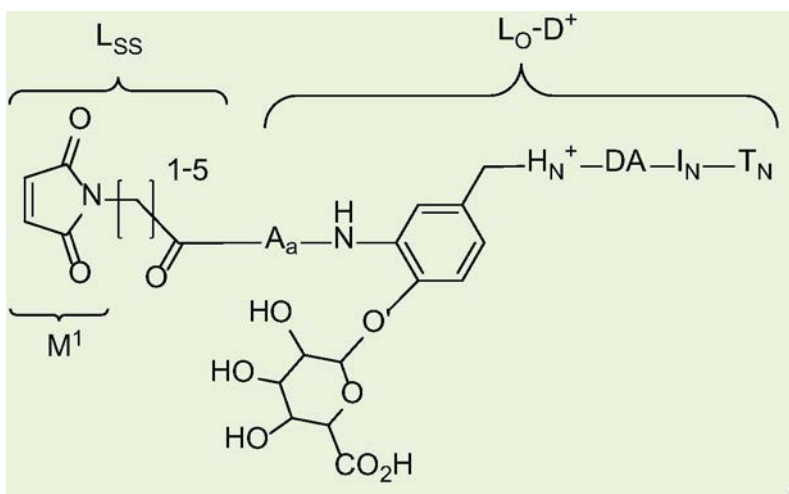
[0409] 在更优选的实施方案中, 其中L₀中的A、W' 和Y为相对于D⁺为正交的构型, 在式1a配体药物缀合物组合物或其化合物(其中下标p替换为p', 其中D⁺具有式-H_N⁺-DA-I_N-T_N)中的式-L_R-L₀-D⁺的季铵化的药物接头部分表示为:

[0410]



[0411] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:

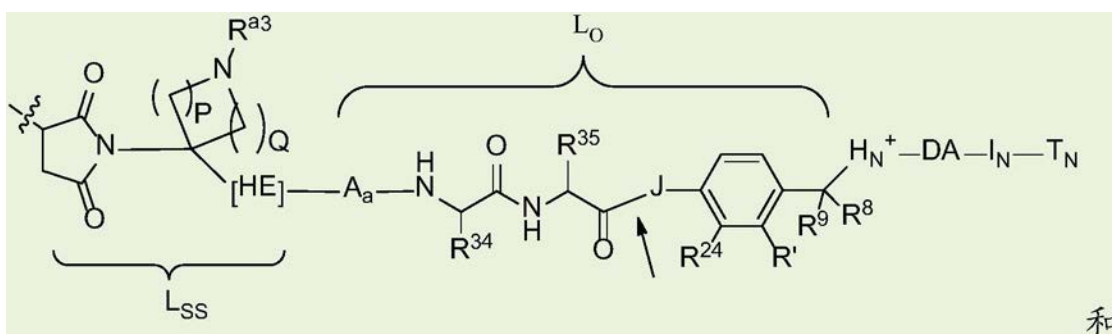
[0412]



[0413] 其中O'表示糖苷结合的氧原子, 与其的键可被糖苷酶裂解以引发释放D⁺作为式H_N-DA-IN-T_N的NAMPTi化合物, 且其它可变基团如上文对葡萄糖苷酸-基季铵化的药物接头部分在配体药物缀合物或药物接头化合物中所述。

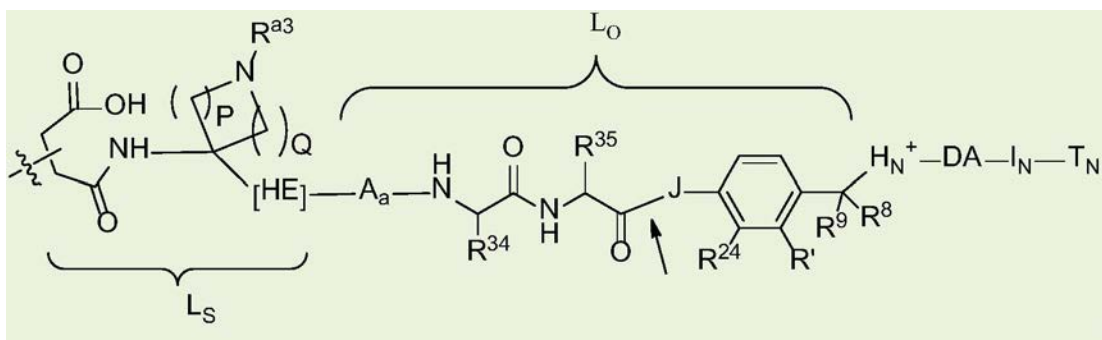
[0414] 在优选的实施方案中, 其中W作为肽可裂解单元并具有杂环环状的碱性单元, 含有-L_{SS}和-L_S以及具有结构s1的L_O的式1a或式1b的配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分(其中下标p替换为p')分别表示为:

[0415]



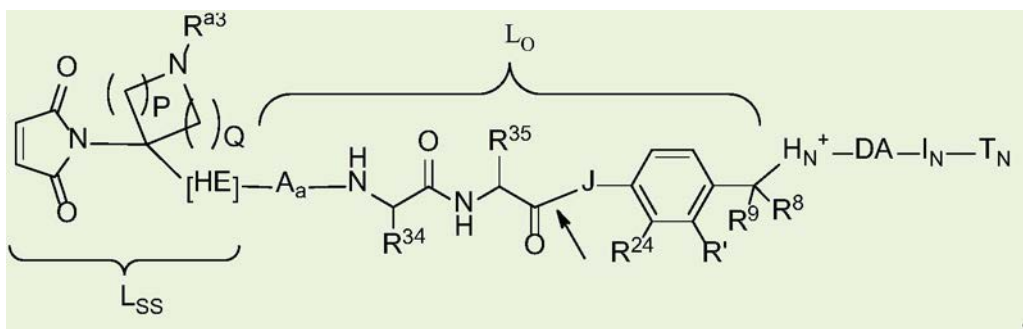
和

[0416]



[0417] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:

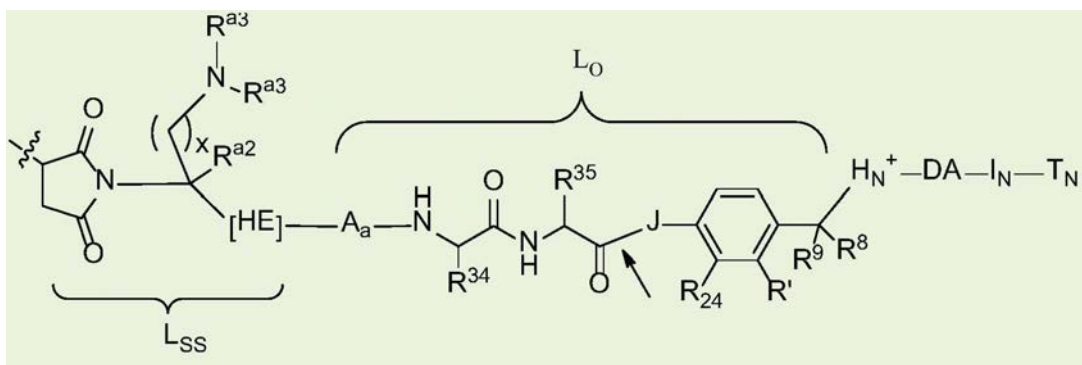
[0418]



[0419] 其中下标P为1或2;下标Q的范围为1至6;以及,其中 R^{a3} 为-H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$, 其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基, R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 亚烷基,其中结合至 R^{a3} 的碱性氮为任选质子化的或以盐的形式,优选地以药学上可接受的盐的形式,或 R^{a3} 为氮保护基团,例如适合的酸不稳定的保护基团,且 J' 为-N(R^{33})-、O或S,其中 R^{33} 为氢或 C_1 - C_4 烷基;和

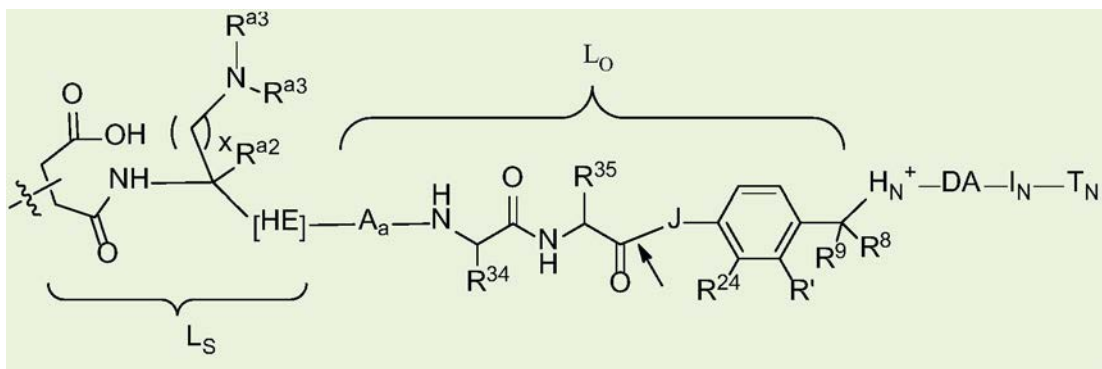
[0420] 含有 $-L_{SS}$ 和 $-L_S$ 、具有式s1的 L_O 并具有非环状的碱性单元的式1a或式1b的配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分(其中W为肽可裂解单元)分别表示为:

[0421]

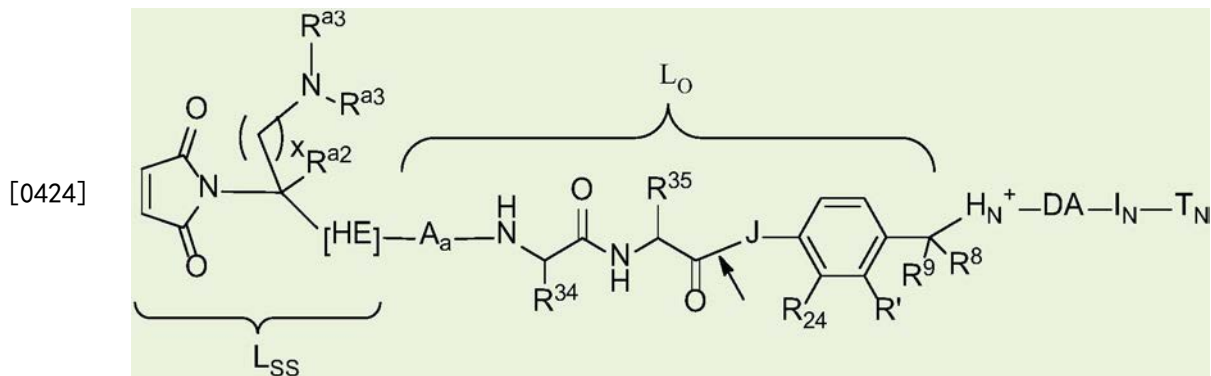


和

[0422]



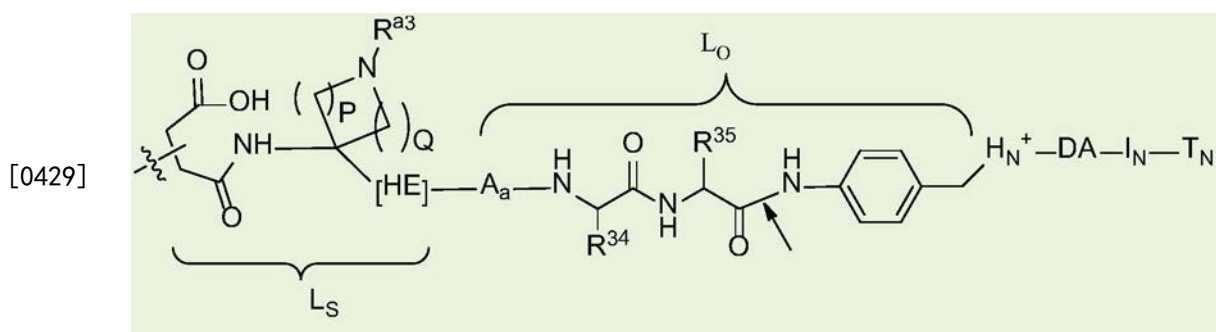
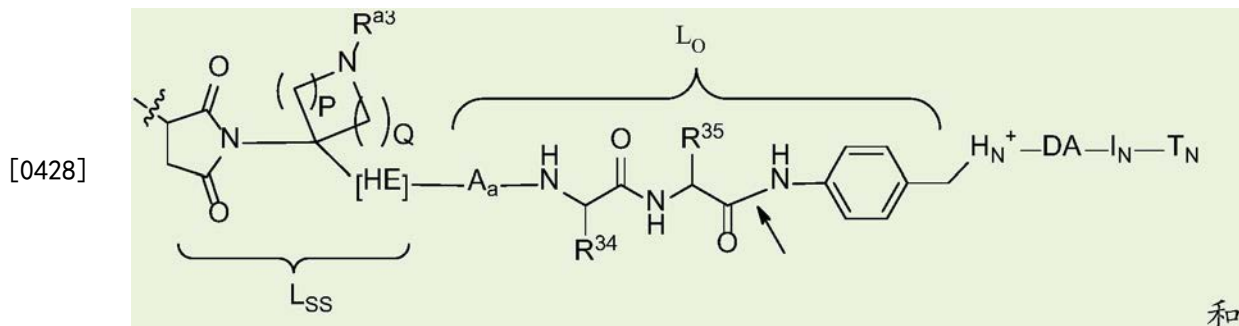
[0423] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:



[0425] 其中所示的W-J键在L₀内的裂解引发释放式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物,HE为任选的水解促进单元,A为任选的第一延伸单元,下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;下标x为1或2,R^{a2}为氢或-CH₃或-CH₂CH₃;R^{a3},在各种情况下,独立地为氢、-CH₃或-CH₂CH₃,或2个R^{a3}与它们所连至的氮一同定义氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基杂环基,其中如此定义的碱性伯胺、仲胺或叔胺为任选质子化的或以盐的形式,优选地以药学上可接受的盐的形式;

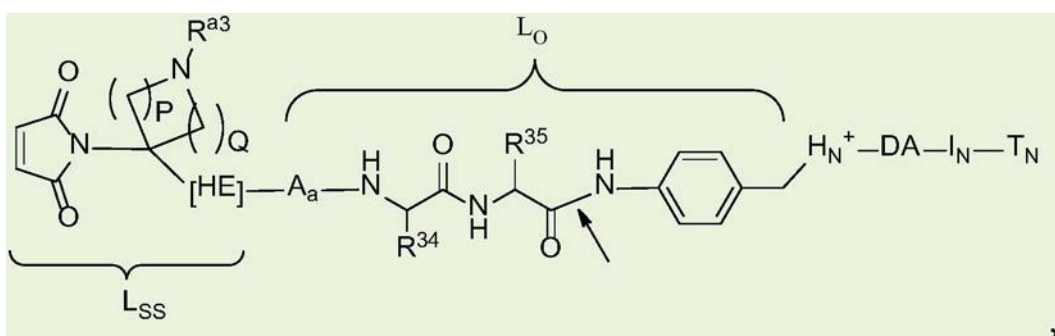
[0426] R³⁴和R³⁵如前述对于肽可裂解单元所定义,且其余可变基团如前述对包含这些肽可裂解单元的药物接头部分和药物接头化合物所定义。

[0427] 在更优选的实施方案中,包含-L_{ss}或-L_s、具有在式1a或式1b中的结构s1的L₀并具有杂环环状的碱性单元的配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部(其中下标p替换为p',且W为肽可裂解单元)分别表示为:



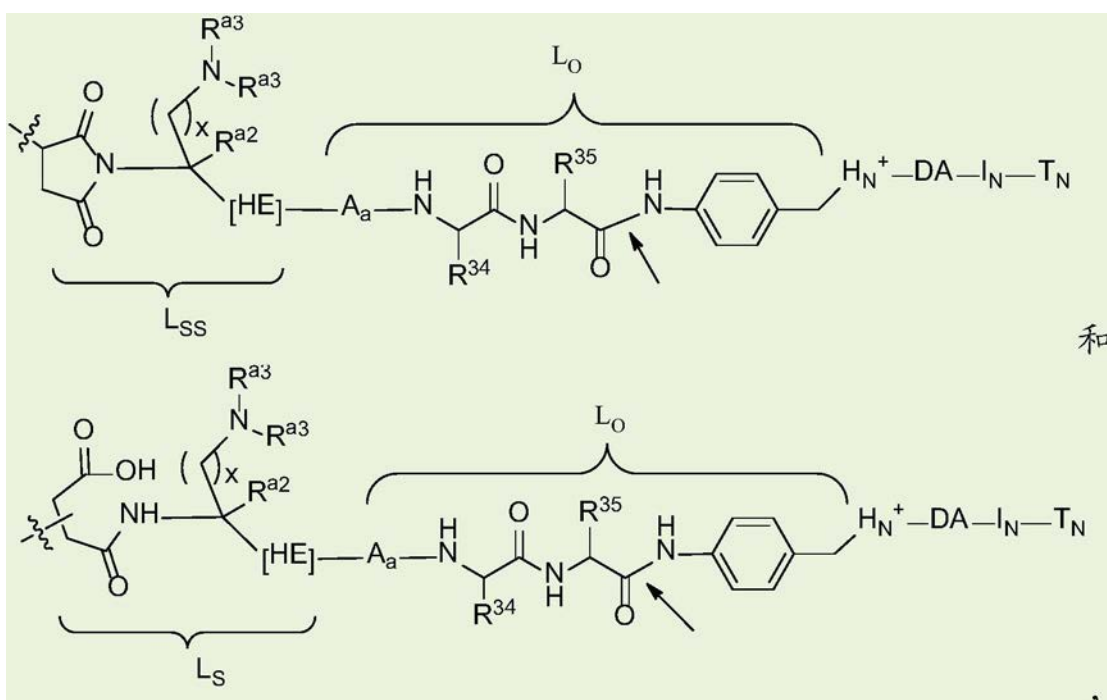
[0430] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:

[0431]



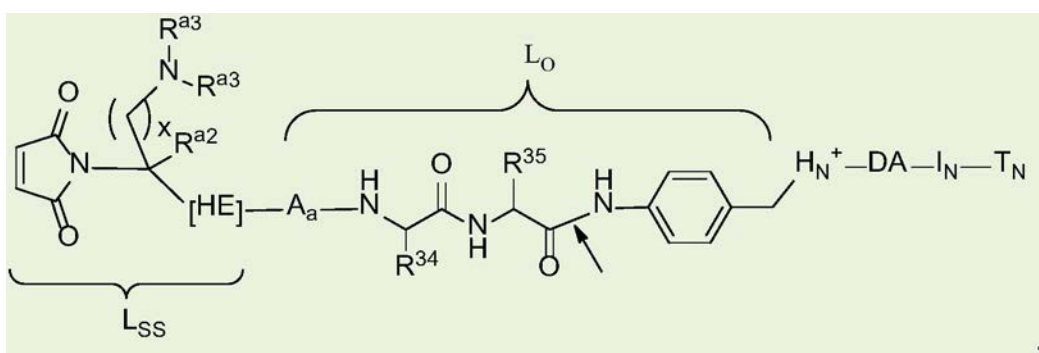
[0432] 且包含 $-L_{ss}$ 和 $-L_s$ 、具有结构s1的 L_o 和具有非环状的碱性单元的在式1a或式1b的配体药物缀合物化合物(其中下标p替换为 p')的季铵化的药物接头部分(其中W为肽可裂解单元)分别表示为:

[0433]



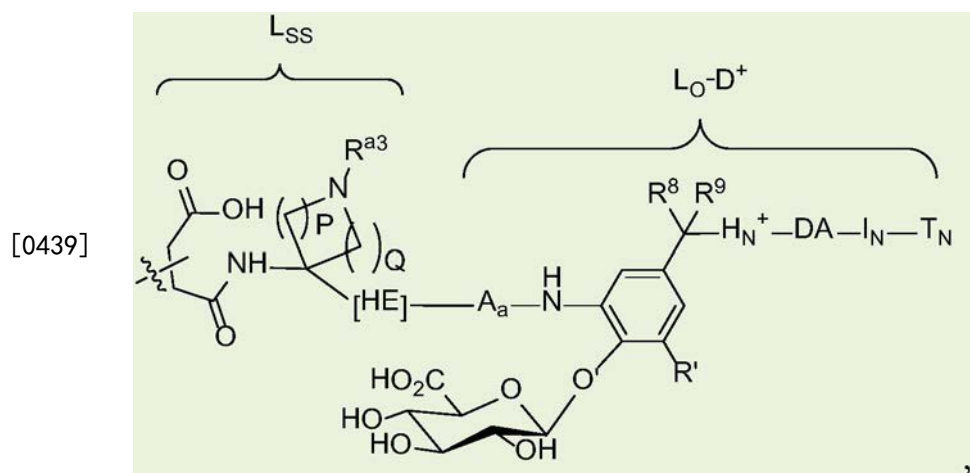
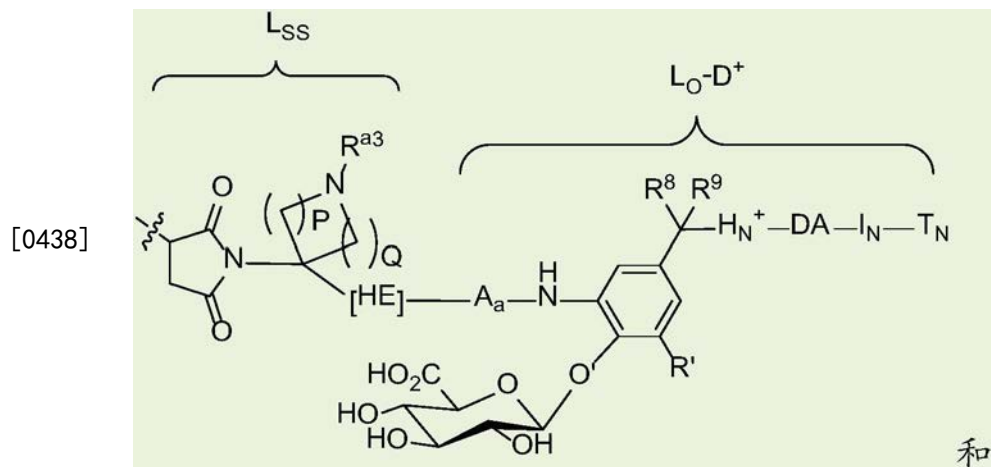
[0434] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:

[0435]

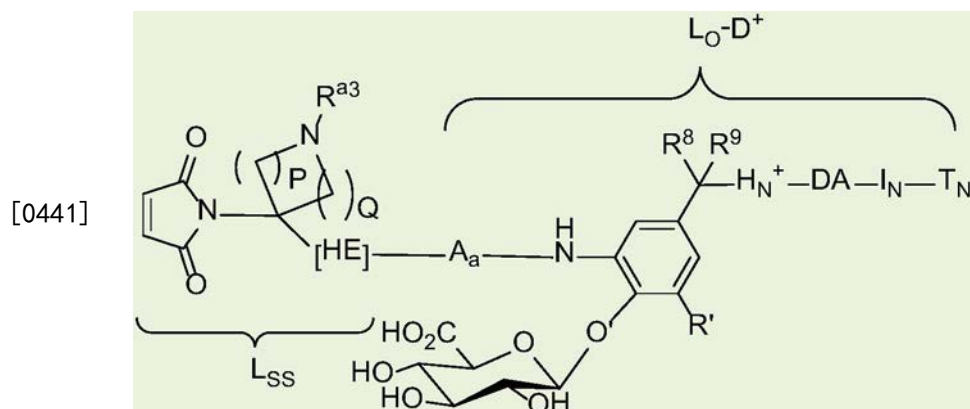


[0436] 其中所示的酰苯胺键在 L_o 内的蛋白酶裂解引发释放 D^+ 作为具有式 $H_N-DA-IN-T_N$ 的NAMPTi化合物或它的衍生物,其中 T_N 、 I_N 、 DA 和 H_N/H_N^+ 如对于NAMPTi化合物和季铵化NAMPT药物单元所定义, R^{a3} 所结合的碱性氮为任选质子化的(当 R^{a3} 不为氮保护基团时),且 R^{34} 和 R^{35} 如前述对于肽可裂解单元所定义,且其余可变基团如前述对于具有肽裂解次要接头的季铵化的药物接头部分和药物接头化合物所定义。

[0437] 在其它优选的实施方案中,含 L_{ss} 和 L_s 的季铵化的药物接头部分(具有葡萄糖苷酸单元替代式1a或式1b的配体药物缀合物化合物中的W,其中下标p替换为 p' ,且 L_0 具有结构s2,以及在配体药物缀合物化合物内的杂环环状的碱性单元)分别具有以下结构:

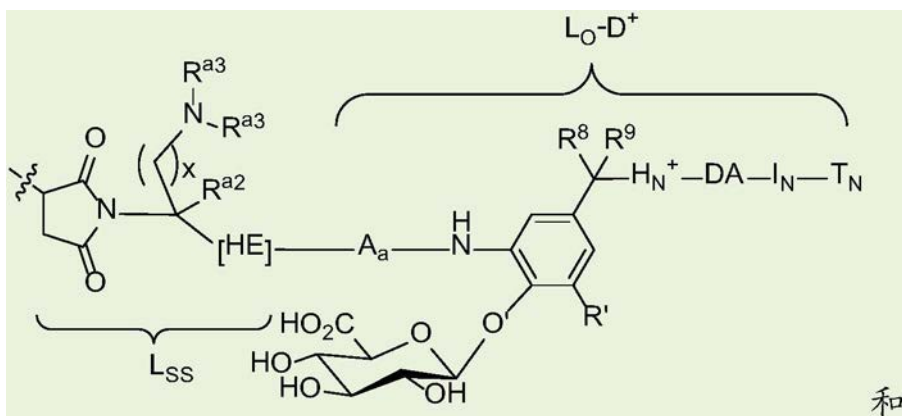


[0440] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:



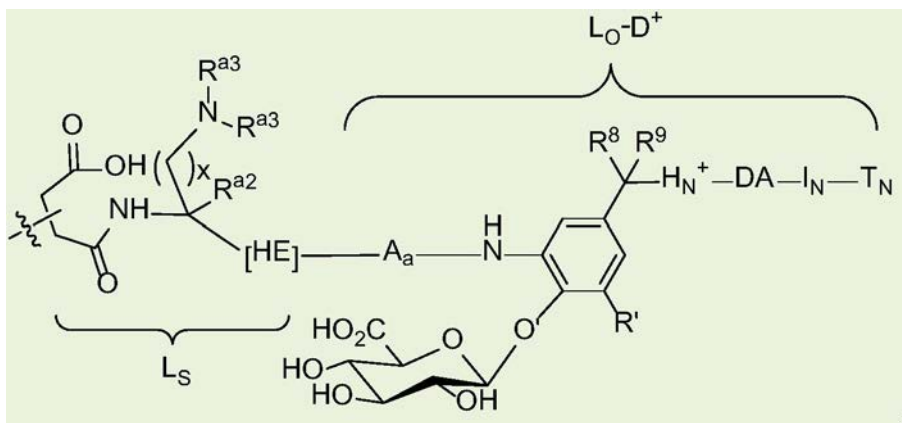
[0442] 且含有 L_{ss} 和 L_s 的季铵化的药物接头部分(其具有葡萄糖苷酸单元,其中 L_0 具有结构s2,以及在式1a或式1b的配体药物缀合物化合物内的非环状的碱性单元,其中下标p替换为 p')分别具有以下结构:

[0443]



和

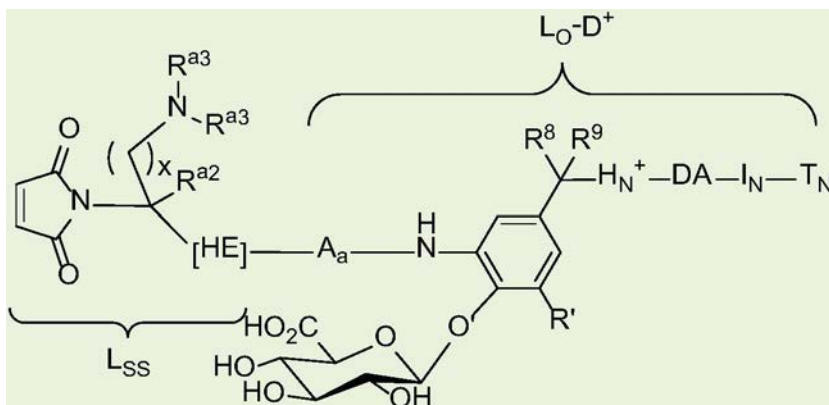
[0444]



,

[0445] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:

[0446]

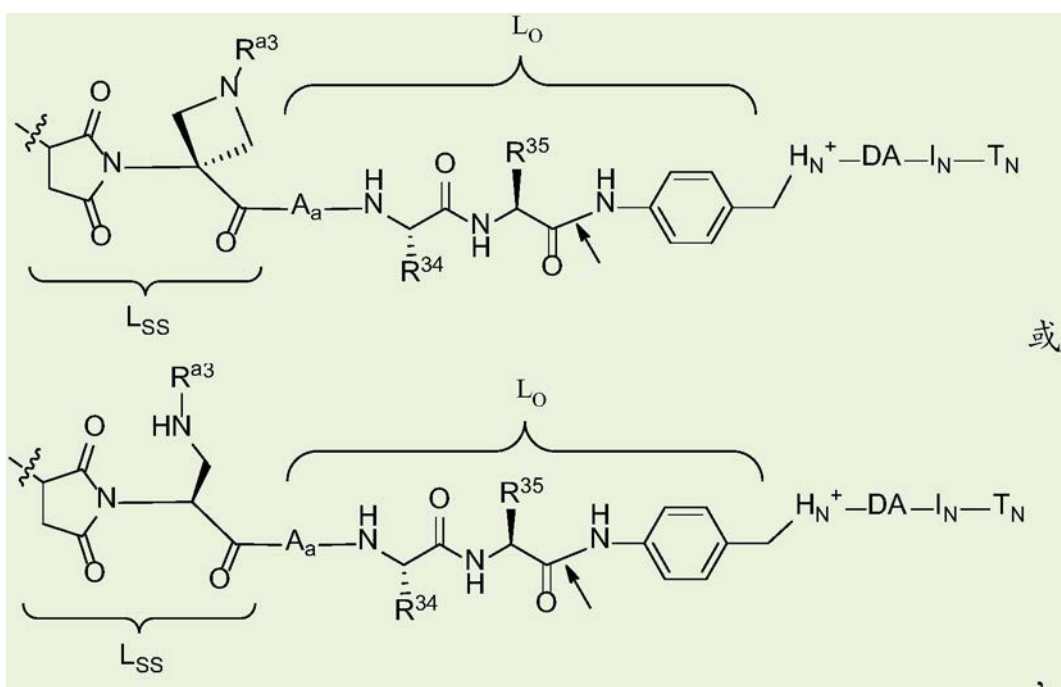


[0447] 其中D⁺为-H_N⁺-DA-I_N-T_N且O'表示糖苷结合的氧原子, 与其的键可被糖苷酶裂解以引发释放D⁺作为式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物, 下标x为1或2, R^{a2}为氢或-CH₃或-CH₂CH₃; R^{a3}, 在各种情况下, 独立地为氢、-CH₃或-CH₂CH₃, 或2个R^{a3}与它们所连至的氮一同定义氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基杂环基,

[0448] 其中如此定义的碱性伯胺、仲胺或叔胺为任选质子化的或以盐的形式, 优选地以药学上可接受的盐的形式, 且其中O'表示糖苷结合的氧, 与其的键可被糖苷酶裂解; 以及其它变量基团如前对在配体药物缀合物和药物接头化合物中的葡萄糖酸-基季铵化的药物接头部分所述。

[0449] 在更优选的实施方案中, 在式1a的配体药物缀合物化合物内包含-L_{SS}的季铵化的药物接头部分(其中下标p替换为p'并具有结构s1的L₀, 其中W为肽可裂解单元, 以及具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元)表示为:

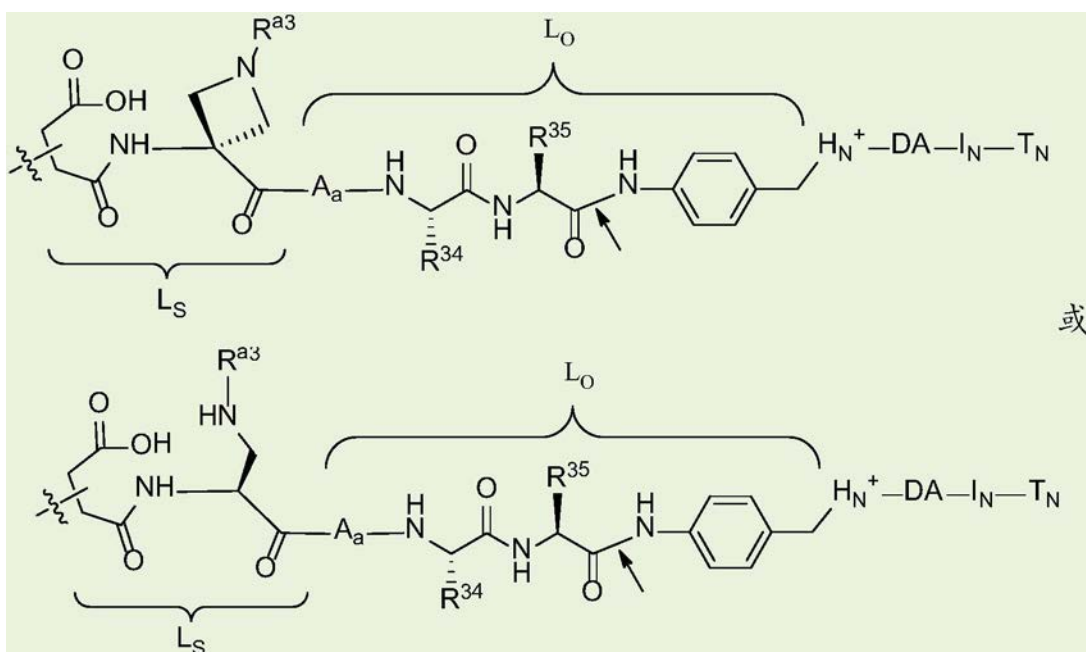
[0450]



或

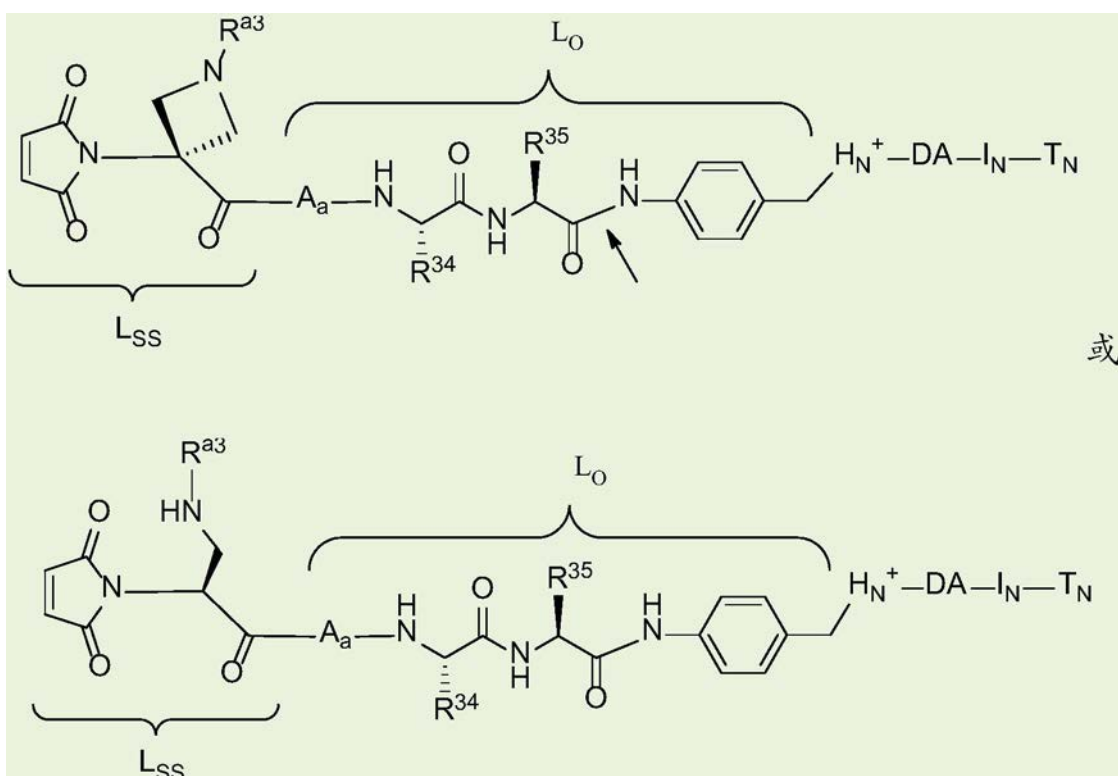
[0451] 并且更优选的在式1b的配体药物缀合物化合物内含 L_S 的药物接头部分,其中下标 p 替换为 p' ,来自季铵化的上述药物接头部分的受控的水解,表示为:

[0452]



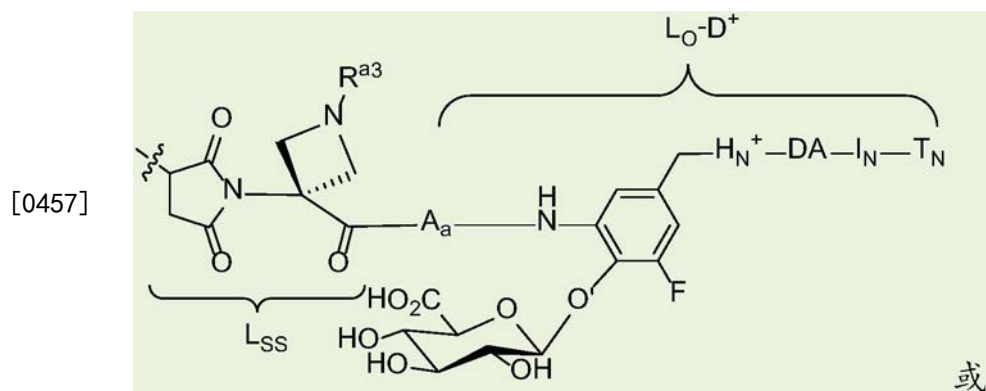
或

[0453] 且对应的更优选的式Ia的药物接头化合物表示为:

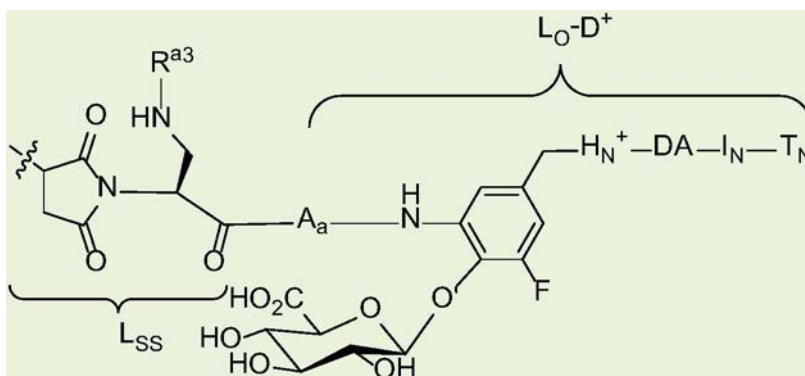


[0455] 其中 D^+ 为 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 且所示的酰苯胺键的蛋白酶裂解引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中可变基团如前对具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的季铵化的药物接头部分和药物接头化合物和配体药物缀合物和药物接头化合物中的肽可裂解次要接头所述,且其中当 R^{a3} 不为氮保护基团时, R^{a3} 所结合的氮原子为任选质子化的或以盐的形式,优选地以药学上可接受的盐的形式。

[0456] 在其它更优选的实施方案中,含有 $-L_{ss}$ 的季铵化的药物接头部分(具有葡萄糖苷酸单元,其中 L_o 具有结构s2,以及在式1a的配体药物缀合物化合物内具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元,其中下标p替换为p')表示为:

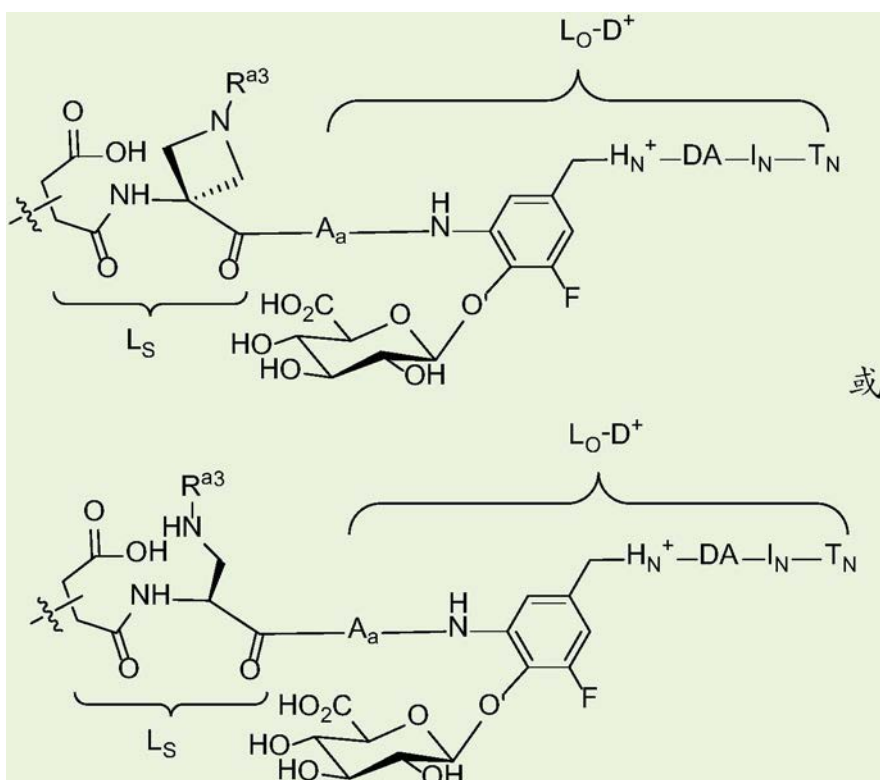


[0458]



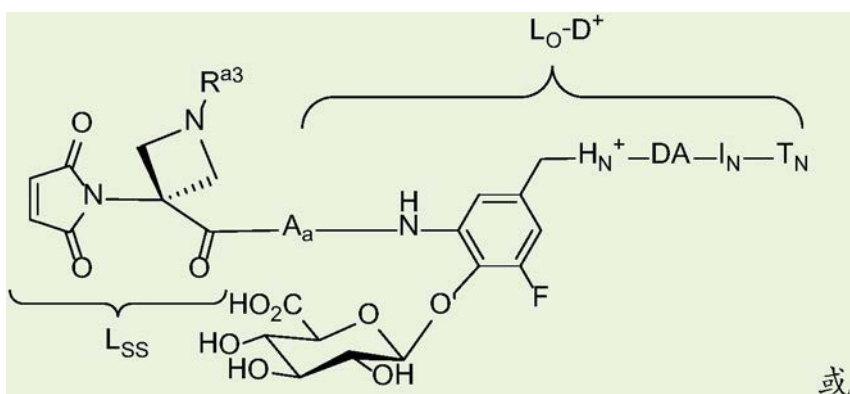
[0459] 含 L_s 的季铵化的药物接头部分来自上述含 L_{ss} 的式1b的配体药物缀合物化合物中的药物接头部分的受控的水解,其中下标 p 替换为 p' ,该季铵化的药物接头部分具有以下结构:

[0460]

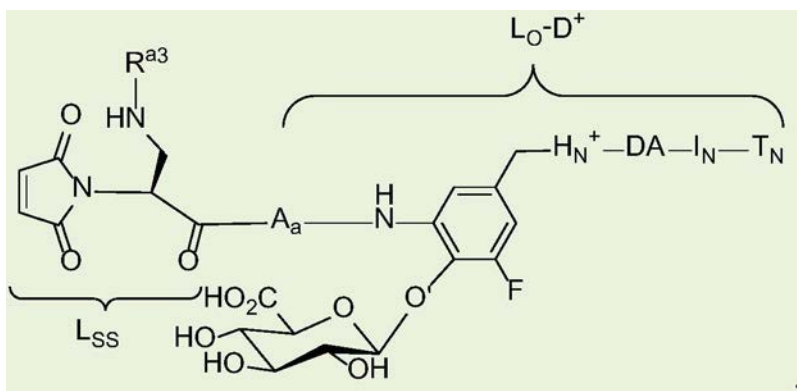


[0461] 且对应的式Ia的药物接头化合物表示为:

[0462]



[0463]



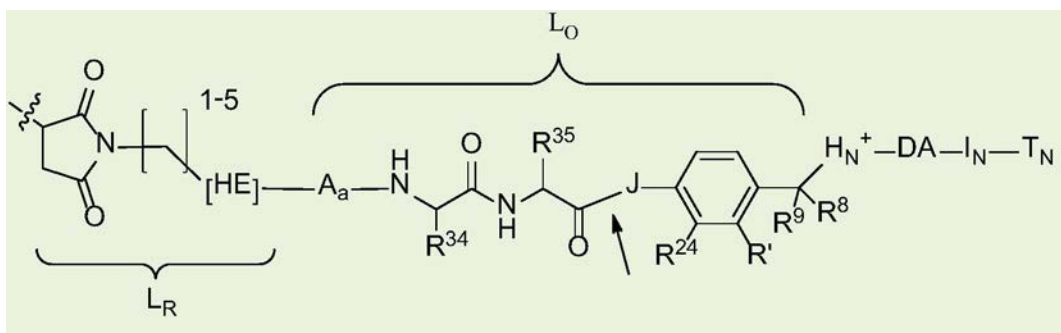
[0464] 其中 D^+ 为 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 且 O' 表示糖苷结合的氧原子, 与它的键可被糖苷酶裂解以引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物, 且其它变量基团如前对于在配体药物缀合物和药物接头化合物中具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元和葡萄糖酸-基次要接头的药物接头部分和药物接头化合物所述, 且其中当 R^{a3} 不为氮保护基团时, R^{a3} 所结合的氮原子为任选质子化的或以盐的形式, 优选地以药学上可接受的盐的形式。

[0465] 在上述优选的和更优选的实施方案中, 配体药物缀合物组合物或其化合物的季铵化的药物接头部分内的 L_{SS} 和 L_S 组分分别示例通式 $M^2-AR(BU)-A_0-$ 和 $M^3-AR(BU)-A_0-$, 其中BU为环状的碱性单元, 且其中[HE]作为 A_0 为 $-C(=O)-$, 其中 M^2 为琥珀酰亚胺部分和 M^3 为琥珀酸酰胺部分, 且药物接头化合物的 L_{SS} 示例了通式 $M^1-AR(BU)-A_0-$, 其中BU为环状的碱性单元, 其为代表性的包含环状的碱性单元的配体药物缀合物的 L_{SS} 部分的前体, 其中 M^1 为马来酰亚胺部分且[HE]作为 A_0 为 $-C(=O)-$ 。

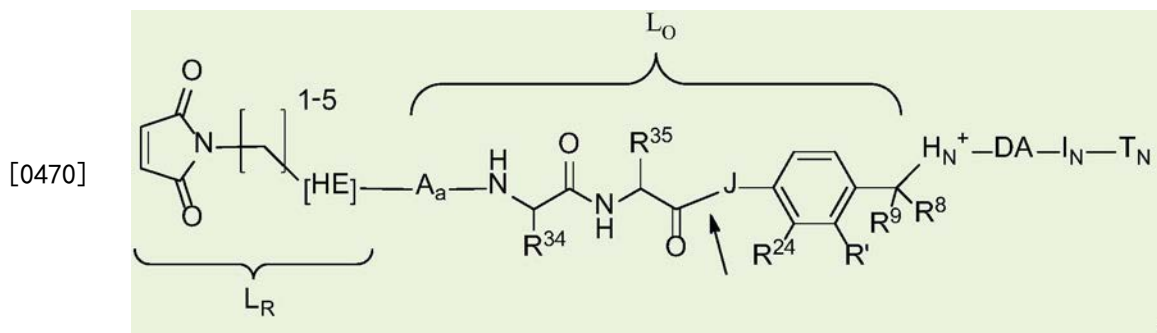
[0466] 在上述实施方案的一些中, 当下标a为1时, A或其亚单元, 且在上述 $L_R-L_O-D^+$ 结构中任一项中结合至 A_0 , 其中 L_R 为 L_{SS} 或 L_S , 优选地具有对应于独立选择的含胺的酸(例如, 氨基酸残基)的结构, 其中含胺的酸的羧酸末端结合至W作为酯或酰胺, 优选地作为酰胺, 且它的N-末端通过含羰基的官能团结合至式 $M^1-AR(BU)-A_0-$ 或 $M^2-AR(BU)-A_0-$ 的 L_{SS} 或式 $M^3-AR(BU)-A_0-$ 的 L_S , 其中BU为环状的碱性单元。在那些实施方案的一些中, A_0 为[HE]或包含[HE], 其中HE为含羰基的官能团, 使得当下标a为0时, 它的羰基碳结合至W的N-末端, 或当下标a为1时, 结合至A或其亚单元的N-末端。

[0467] 在优选的实施方案中, 其中W为肽可裂解单元且不具有碱性单元, 含有 L_R -的式1的配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分(其中下标p替换为 p' 并具有结构s1的 L_O)表示为:

[0468]

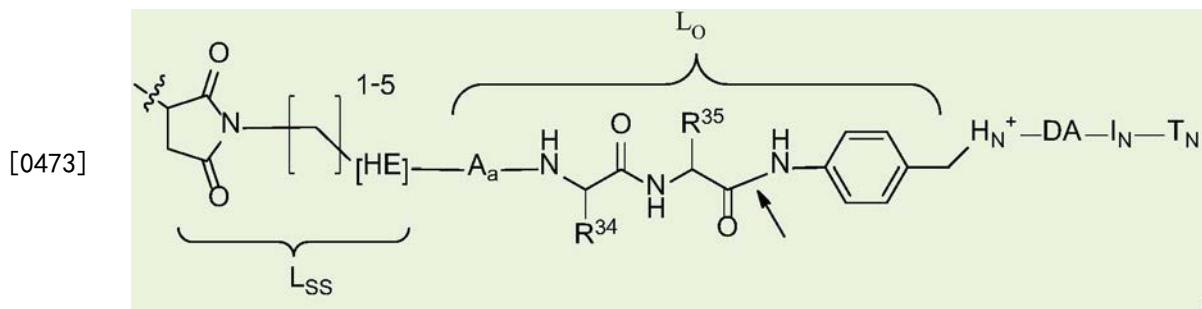


[0469] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:

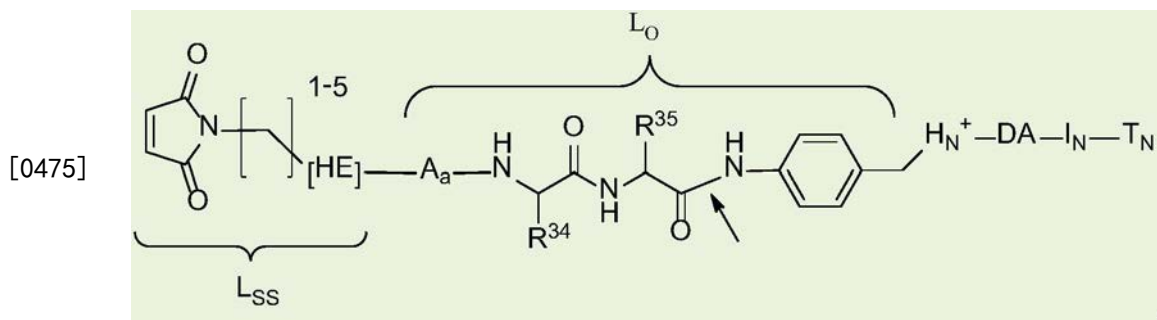


[0471] 其中J为-N(R³³)-、O或S,其中R³³为氢或C₁-C₄烷基;和所示的W-J键在L₀内的裂解引发释放式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物,HE为任选的水解促进单元,A为任选的第一延伸单元,下标a为0或1,分别指示A不存在或存在;以及R³⁴和R³⁵如前述对于肽可裂解单元所定义,且其余可变基团如前述对包含这些肽可裂解单元的药物接头部分和药物接头化合物所定义。

[0472] 在更优选的实施方案中,含有-L_R的式1的配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分(其中下标p替换为p',以及具有结构s1的L₀,其中W为肽可裂解单元,并具有杂环环状的碱性单元)表示为:



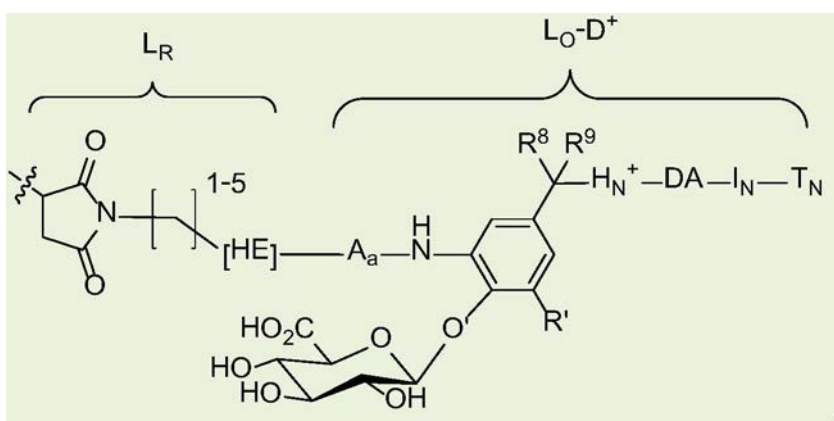
[0474] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:



[0476] 其中所示的酰苯胺键在L₀内的蛋白酶裂解引发释放具有式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物或它的衍生物,其中T_N、I_N、DA和H_N/H_N⁺如对于NAMPTi化合物和季铵化NAMPT药物单元所定义,R^{a3}所结合的碱性氮为任选质子化的(当R^{a3}不为氮保护基团时),且R³⁴和R³⁵如前述对于肽可裂解单元所定义,且其余可变基团如前述对于具有肽裂解次要接头的季铵化的药物接头部分和药物接头化合物所定义。

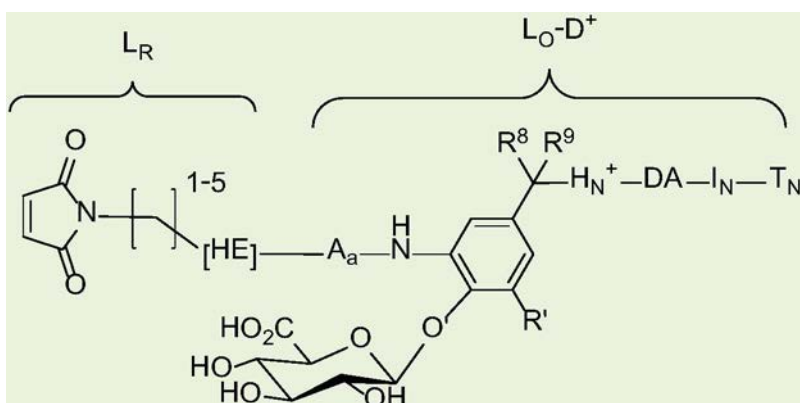
[0477] 在其它优选的实施方案中,含有-L_R的季铵化的药物接头部分(具有式-Y(W)-的葡萄糖苷酸单元代替式1的配体药物缀合物中的W,其中下标p替换为p',以及L₀具有结构s2且不具有碱性单元)具有下述结构:

[0478]



[0479] 且对应的式I的药物接头化合物表示为:

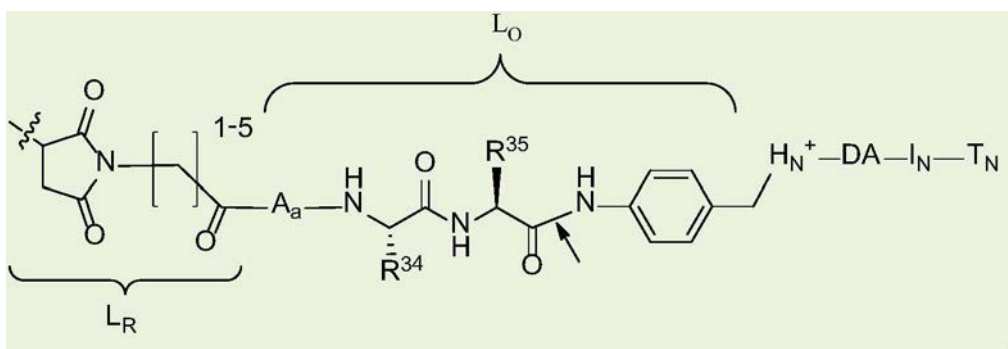
[0480]



[0481] 其中 D^+ 为 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$,其中 O' 表示糖苷结合的氧,与其的键可被糖苷酶裂解以引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物;以及其它变量基团如前对在配体药物缀合物和药物接头化合物中的葡萄糖酸-基季铵化的药物接头部分所述。

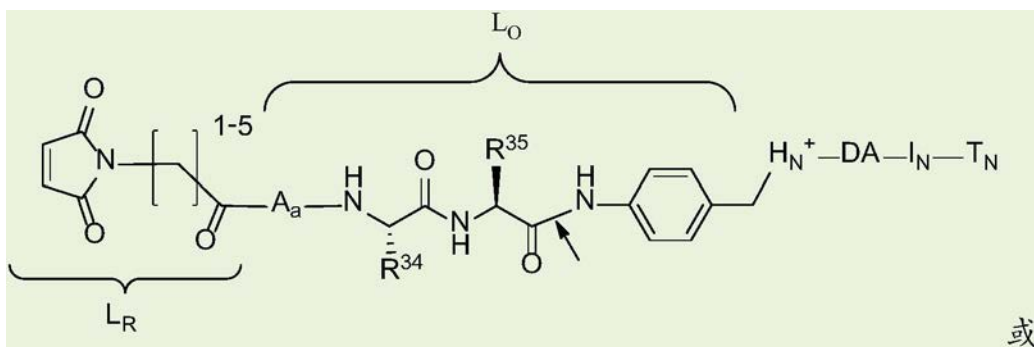
[0482] 在更优选的实施方案中,在式1a的配体药物缀合物化合物内包含 $-L_R$ 的季铵化的药物接头部分(其中下标 p 替换为 p' ,以及具有结构s1的 L_0 ,其中 W 为肽可裂解单元,且不具有碱性单元)表示为:

[0483]



[0484] 且对应的更优选的式I的药物接头化合物表示为:

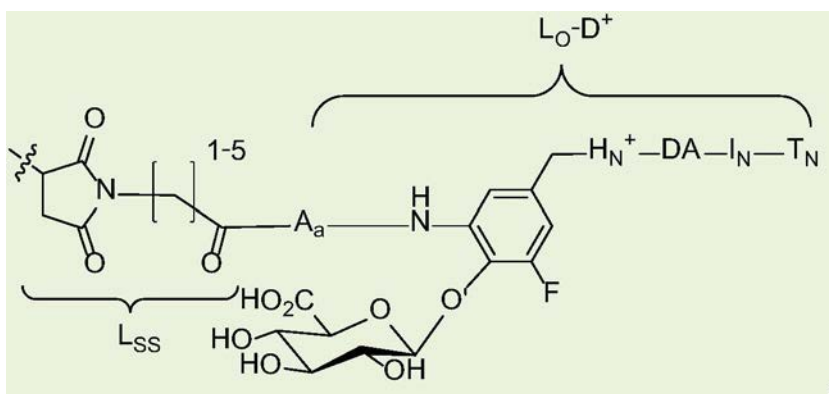
[0485]



[0486] 其中 D^+ 为 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ ，且所示的酰苯胺键的蛋白酶裂解引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物，其中可变基团如前对季铵化的药物接头部分和药物接头化合物（具有配体药物缀合物和药物接头化合物中的肽可裂解次要接头）所述。

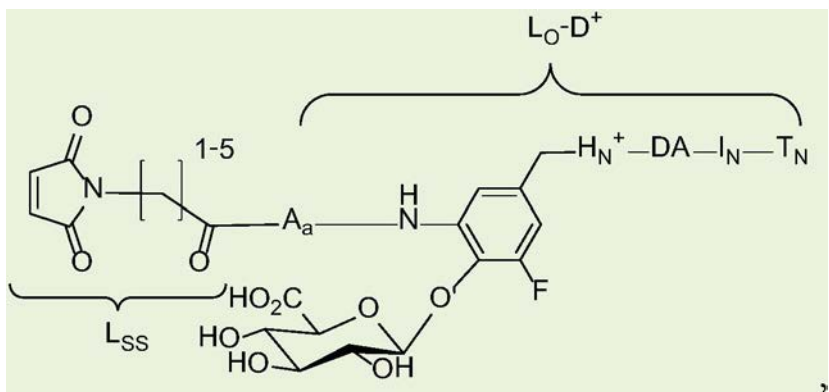
[0487] 在其它更优选的实施方案中，含有 $-L_R$ 的季铵化的药物接头部分（具有葡萄糖苷酸单元，其中 L_O 具有结构s2且在式1的配体药物缀合物化合物内不具有碱性单元，其中下标p替换为p'）表示为：

[0488]



[0489] 且对应的式I的药物接头化合物表示为：

[0490]



[0491] 其中 D^+ 为 $-H_N^+-DA-I_N-T_N$ 且 O' 表示糖苷结合的氧原子，与 O' 的键可被糖苷酶裂解以引发释放 D^+ 作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物，且其它变量基团如前对在配体药物缀合物和药物接头化合物中具有葡萄糖苷酸-基次要接头的药物接头部分和药物接头化合物所述。

[0492] 在上述优选的和更优选的实施方案中，在配体药物缀合物的季铵化的药物接头部分内不具有碱性单元的 L_R 组分分别示例通式 $M^2-A_R-A_0-$ 和 $M^3-A_R-A_0-$ ，其中 $[HE]$ 作为 A_0 为 $-C(=O)-$ ，其中 M^2 为琥珀酰亚胺部分，且药物接头化合物的 L_R 示例通式 $M^1-A_R-A_0-$ ，其为代表性的不具有碱性单元的配体药物缀合物的 L_R 部分的前体，其中 M^1 为马来酰亚胺部分且 $[HE]$ 作为 A_0 为 $-C(=O)-$ 。

[0493] 在上述实施方案的一些中,当下标a为1时,当A以单一单元存在时,A结合至在式1、式1a或式1b的配体药物缀合物组合物或这些式(其中下标p替换为p')的任一个的其化合物中的上述 $-L_R-L_O-D^+$ 、 $-L_{SS}-L_O-D^+$ 或 $-L_S-L_O-D^+$ 结构中任一项,或式I、式Ia或式Ib的上述 $L_R-L_O-D^+$ 或 $L_{SS}-L_O-D^+$ 药物接头化合物结构之一中的 A_0 ,优选地具有对应于独立选择的含胺的酸(例如,氨基酸残基)的结构,其中含胺的酸的羧酸末端结合至W作为酯或酰胺,优选地作为酰胺,且它的N-末端通过含羰基的官能团结合至式 $M^1-A_R-A_0-$ 或 $M^2-A_R-A_0-$ 的 L_R 、式 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 或 $M^2-A_R(BU)-A_0-$ 的 L_{SS} 或式 $M^3-A_R(BU)-A_0-$ 的 L_S ,其中单元和BU为环状的碱性单元。在那些实施方案的一些中, A_0 为[HE]或包含[HE],其中HE为含羰基的官能团,使得当W为肽可裂解单元时,它的羰基碳结合至W的N-末端,或当W为式-Y(W)-的葡糖苷酸单元时结合至A的N-末端。

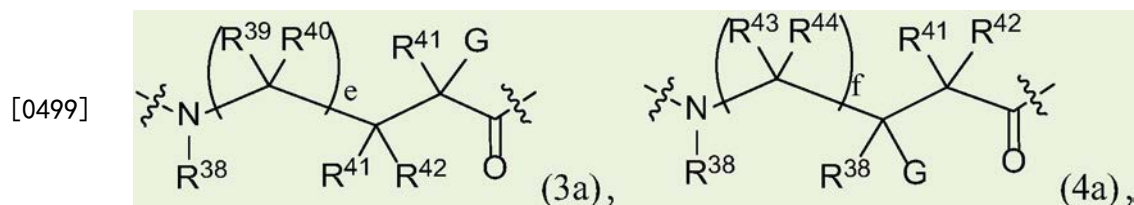
[0494] 在其它上述实施方案中,当下标a为1时,当A以两个或以上对应于独立选择的含胺的酸(例如,氨基酸残基)不同的亚单元存在时,A的相邻亚单元通过该亚单元的胺官能团结合至 A_0 的含羰基的官能团,且A的远端亚单元的羧酸末端结合至W作为酯或酰胺。在那些实施方案的一些中, A_0 为[HE]或包含[HE],其中HE为含羰基的官能团,使得当W为肽可裂解单元时,它的羰基碳结合至W的N-末端,或当W为葡糖苷酸单元时,结合至A或其亚单元的N-末端。

[0495] 在其它实施方案中,A或其亚单元具有式 $-L^P(PEG)-$,其中 L^P 为并行连接体单元,且PEG为PEG单元。在那些实施方案中,PEG单元含有总共2至36个亚乙基氧基单体单元,且 L^P 包含含胺的酸残基,优选地氨基酸残基,共价连接至W。在更优选的实施方案中, L^P 在配体药物缀合物或药物接头化合物的药物接头部分的接头单元内的共价连接是通过酰胺官能团进行的。在其它更优选的实施方案中,PEG单元含有总共4至24个连续的亚乙基氧基单体单元。

[0496] 在上述不具有碱性单元的 $-L_R-L_O-D^+$ 配体药物缀合物亚结构,具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的 $-L_{SS}-L_O-D^+$ 和 $-L_S-L_O-D^+$ 配体药物缀合物亚结构,不具有碱性单元的 $L_R-L_O-D^+$ 药物接头化合物结构,和具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的 $L_{SS}-L_O-D^+$ 药物接头化合物结构的任一项中;且具有蛋白酶可裂解肽可裂解单元,优选地 R^{34} 为甲基、异丙基或 $-CH(OH)CH_3$,且 R^{35} 为甲基、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 或 $-(CH_2)_2CO_2H$ 。

[0497] 在上述不具有碱性单元的 $-L_R-L_O-D^+$ 配体药物缀合物亚结构,具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的 $-L_{SS}-L_O-D^+$ 和 $-L_S-L_O-D^+$ 配体药物缀合物亚结构,不具有碱性单元的 $L_R-L_O-D^+$ 药物接头化合物结构,和具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的 $L_{SS}-L_O-D^+$ 药物接头化合物结构的任一项中;且具有糖苷酶可裂解的葡糖苷酸单元,优选地 R^{45} 为 $-CO_2H$ 。

[0498] 在优选的实施方案中,其中A、W'、Y相对于 D^+ 为正交的构型,第一延伸单元(A)存在为单一单元或具有2个或以上亚单元,优选地2个,其中所述单一单元或各个亚单元独立地具有前述对于式(3)或式(4)定义的结构或具有式(3a)或式(4a)的结构:



[0500] 其中下标e或f为0或1,且G和 $R^{39}-R^{44}$ 如前述所定义,且至式(3)、(3a)、(4)和(4a)结

构任一项的羰基部分的波浪线表示A至J'的连接位点,优选地通过酰胺官能团,且其中至这些结构中任一项的氨基部分的波浪线表示至第二延伸单元A₀的含羰基的官能团或至[HE]作为A₀的羰基碳的连接位点。在优选的式(3)或式(4)的实施方案中,L'不存在(即,下标q为0)且G为氢、-CO₂H或-NH₂或天然存在的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸或赖氨酸)的侧链。在其它优选的实施方案中,L'和K为碳,且R⁴¹、R⁴²、R⁴³和R^{w4}在每次出现时为氢。在其它优选的实施方案中,R³⁸-R⁴⁴在每次出现时为氢。其它优选的实施方案具有式(3),其中K为氮,且R⁴¹、R⁴²中的1个不存在且另一个为氢。其它优选的实施方案具有式(4),其中下标r为1,K为氮,且R⁴¹、R⁴²中的1个不存在且另一个为氢。在其它优选的实施方案中,结构(3)的下标p和q均为0,或结构(4)的下标q和r均为0。其它优选的实施方案具有结构(3),其中下标p和q均为0,且K与R⁴¹和R⁴²一同为-C(=O)-。其它优选的实施方案具有结构(4),其中下标q为1且L'与R⁴³和R⁴⁴一同为-C(=O)-。

[0501] 在优选的实施方案中,其中A、W、Y相对于D⁺为线性构型,第一延伸单元(A)以具有如上述优选的实施方案(其中W'、Y和D⁺为正交的构型)相同的可变基团倾向存在。在该优选的实施方案中,当A为单一单元时,至式(3)、(3a)、(4)和(4a)结构的任一项的羰基部分的波浪线表示A至作为肽可裂解单元的W的N-末端的连接位点,或当A具有多个亚单元时,表示其远端的亚单元至作为肽可裂解单元的W的N-末端的连接位点,且当A具有多个亚单元时,至这些结构任一项的氨基部分的波浪线表示至A的相邻亚单元的含羰基的官能团的连接位点,或当A为单个离散单元时,至作为A₀的[HE]的羰基碳的连接位点。

[0502] 在其它优选的实施方案中,A和A₀均存在且A或它的亚单元独立地选自式(3)、(3a)、(4)和(4a)。在更优选的实施方案中,A或其亚单元为α-氨基、β-氨基或其它含胺的酸残基。在更优选的实施方案中,A或其亚单元为α-氨基、β-氨基或其它含胺的酸残基。

[0503] 在上述不具有碱性单元的-L_R-L₀-D⁺配体药物缀合物亚结构,具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的-L_{SS}-L₀-D⁺和-L_S-L₀-D⁺配体药物缀合物亚结构,不具有碱性单元的L_R-L₀-D⁺药物接头化合物结构,和具有杂环环状的碱性单元或非环状的碱性单元的L_{SS}-L₀-D⁺药物接头化合物结构的任一项中,其中第一任选的延伸单元存在,优选的对应于A或其亚单元的含胺的酸残基具有结构-NH-X¹-C(=O)-,其中X¹为任选取代的C₁-C₆-亚烷基。

[0504] 特别优选的配体药物缀合物表示为任一项上述结合至L的-L_R-L₀-D⁺、-L_{SS}-L₀-D⁺和-L_S-L₀-D⁺配体药物缀合物亚结构,其中L为结合至L_R、L_{SS}或L_S部分的抗体配体单元。

[0505] 1.3.1配体单元

[0506] 在本发明的一些实施方案中,存在配体单元。配体单元(L)为与被靶向部分特异性结合的配体药物缀合物的靶向部分。所述配体单元可选择性地和特异性地结合至用作被靶向部分的细胞组分,或其它目标被靶向分子结合。所述配体单元的作用是将配体药物缀合物的季铵化的药物(D⁺)单元靶向并呈现给所述配体单元与之相互作用的特定靶细胞群体,以选择性释放D⁺作为NAMPTi化合物。提供配体单元的靶向剂包括但不限于蛋白质、多肽和肽。示例性的配体单元包括但不限于由蛋白质、多肽和肽提供的那些,例如抗体,例如全长抗体及其抗原结合片段、干扰素、淋巴因子、激素、生长因子和集落刺激因子。其它适合的配体单元是来自维生素、营养素运输分子或任何其它细胞结合分子或物质的那些配体单元。在一些实施方案中,配体单元来自非抗体蛋白靶向剂。在其它实施方案中,配体单元来自蛋白质靶向剂,例如抗体。优选的靶向剂是较大分子量的蛋白质,例如具有至少约80Kd的

分子量。

[0507] 靶向剂与不具有碱性单元的 L_R 部分或含有环状的或非环状的碱性单元的药物接头化合物的 L_{SS} 部分反应,以形成共价连接至季铵化的药物-接头部分的配体单元,其中所述季铵化的药物-接头部分具有式 $-L_R-L_0-D^+$ 或 $-L_{SS}-L_0-D^+$ 。所述靶向剂具有或被修饰为具有适当数目的连接位点,以适应下标 p 定义的必需数量的药物-接头部分,无论它们是天然存在的还是非天然存在的(例如,工程改造的)。例如,为了使下标 p 的值为6至14,靶向剂必须能够与6至14个药物-接头部分形成键。

[0508] 靶向剂能够通过靶向剂的反应性或可活化的杂原子或含杂原子的官能团与药物接头化合物的接头单元的 L_R 或 L_{SS} 部分形成键。可存在于靶向剂上的反应性或可活化的杂原子或含杂原子的官能团包括硫(在一个实施方案中,来自靶向剂的硫醇基团)、 $C=O$ (在一个实施方案中,来自靶向剂的羰基或羧基基团)和氮(在一个实施方案中,来自靶向剂的伯或仲氨基基团)。在一些实施方案中,反应性或可活化的杂原子以靶向剂的天然状态(例如天然存在的抗体)存在于靶向剂上,或者在其它实施方案中,通过化学修饰或基因工程引入到靶向剂中。

[0509] 在一个实施方案中,靶向剂具有硫醇官能团以及由其衍生的配体单元通过硫醇官能团的硫原子连接至配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分。

[0510] 在另一个实施方案中,靶向剂具有赖氨酸残基,其与不具有碱性单元的 L_R 的活化酯(包括但不限于 N -羧基琥珀酰亚胺、五氟苯基和对硝基苯基酯)反应,因此导致配体单元中的氮原子与药物接头化合物的接头单元中的 $C=O$ 官能团之间的酰胺键。

[0511] 在另一个实施方案中,靶向剂具有一个或多个赖氨酸残基,可对其进行化学修饰以引入一个或多个硫醇官能团。通过引入的硫醇官能团的硫原子将所述配体单元从该靶向剂连接至接头单元。用于修饰赖氨酸的试剂包括但不限于 N -琥珀酰亚胺基 S -乙酰硫代乙酸酯(SATA)和2-亚氨基硫杂环戊烷基盐酸盐(Traut试剂)。

[0512] 在另一个实施方案中,靶向剂具有一个或多个经化学修饰以具有一个或多个反应性硫醇官能团的碳水化合物基团。来自该靶向剂的配体单元通过引入的硫醇官能团的硫原子与接头单元相连,或者该靶向剂具有一个或多个被氧化以提供醛($-CHO$)基团的碳水化合物基团(参见,例如,Laguzza, et al., 1989, J. Med. Chem. 32 (3): 548-55)。然后,相应的醛能够与具有亲核氮原子的药物接头化合物的 L_R 部分反应。 L_R 上能够与靶向剂上的羰基反应的其它反应性位点包括但不限于肼和羟胺。用于修饰蛋白质以连接药物接头部分的其他方案在Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) 中描述(以引用的方式并入本文)。

[0513] 在优选的实施方案中, L_R 或 L_{SS} 的反应性基团(有时分别表示为 L_R' 或 L_{SS}' ,以指示其为药物接头化合物的 L_R 或 L_{SS} 的前体)为马来酰亚胺(M^1)部分,且 L 与药物接头部分的 L_R 或 L_{SS} 的共价连接是通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子完成的,使得通过迈克尔加成形成硫代-取代的琥珀酰亚胺(M^2)部分。在一些实施方案中,反应性硫醇官能团以靶向剂的天然状态(例如天然存在的残基)存在于靶向剂上,或者在其它实施方案中,通过化学修饰和/或基因工程引入到靶向剂中。

[0514] 已经观察到对于生物缀合物,药物缀合的位点可影响许多参数,包括缀合的容易程度、药物-接头的稳定性、对所得生物缀合物的生物物理性质的影响以及体外细胞毒性。

关于季铵化的药物-接头的稳定性,季铵化的药物-接头部分与靶向剂的缀合位点以提供配体药物缀合物或其化合物有时会影响缀合的季铵化的药物-接头部分经历消除反应的能力,并使季铵化的药物接头部分从配体药物缀合物化合物的配体单元转移到所述配体药物缀合物的环境中存在的替代性的反应性硫醇官能团,例如,白蛋白中反应性半胱氨酸硫醇的硫原子、游离半胱氨酸或血浆中的谷胱甘肽。共价连接至药物接头部分的位点包括,例如,来自还原的链间二硫键以及选择的半胱氨酸工程位点。在一些实施方案中,本文所述的配体药物缀合物在不易发生消除反应的位点(例如,根据Kabat所述的EU索引的位置239)与硫醇残基缀合,且在其它实施方案中,除了其它位点以外,还使用了这些敏感性较低的位点来实现期望的季铵化药物负载。

[0515] 在另一个实施方案中,所述靶向剂是抗体的靶向剂,并且例如通过引入半胱氨酸残基将反应性硫醇官能团化学引入该抗体中。因此,在一些实施方案中,配体药物缀合物化合物的接头单元通过引入的半胱氨酸残基的硫原子与季铵化的药物接头部分缀合。

[0516] 因此,在更优选的实施方式中,所述靶向剂为抗体,且所述反应性硫醇官能团通过还原链间二硫键生成,使得接头单元与所述配体单元的还原链间二硫键的半胱氨酸残基缀合。在其它更优选的实施方案中,靶向剂为抗体,且反应性硫醇官能团来自通过基因工程引入的半胱氨酸残基和所述配体单元的还原的链间二硫键的半胱氨酸残基。

[0517] 当缀合物包含非免疫反应性蛋白、多肽或肽配体而不是抗体时,有用的非免疫反应性蛋白、多肽或肽配体包括但不限于转铁蛋白、表皮生长因子(“EGF”)、蛙皮素、胃泌素、胃泌素释放肽、血小板衍生生长因子、IL-2、IL-6、转化生长因子(“TGF”),例如TGF- α 和TGF- β ,牛痘生长因子(“VGF”)、胰岛素和胰岛素类生长因子I和II、生长抑素、凝集素和来自低密度脂蛋白的载脂蛋白。

[0518] 特别优选的靶向剂是抗体,包括完整抗体。实际上,在本文描述的任何实施方案中,配体单元可为抗体的配体单元。有用的多克隆抗体是衍生自免疫动物的血清的抗体分子的异质群。有用的单克隆抗体是针对特定抗原决定簇(例如癌细胞抗原、病毒抗原、微生物抗原、蛋白质、肽、碳水化合物、化学物质、核酸或其片段)的抗体同质群。通过使用本领域已知的任何技术来制备针对感兴趣抗原的单克隆抗体(mAb),在某些实施方案中,该技术通过培养中的连续细胞系提供抗体分子的产生。

[0519] 有用的单克隆抗体包括但不限于人单克隆抗体、人源化单克隆抗体或嵌合人-小鼠(或其它物种)单克隆抗体。所述抗体包括全长抗体及其抗原结合片段。人单克隆抗体可通过本领域已知的多种技术中的任何一种来制备(例如,Teng et al.,1983,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.80:7308-7312;Kozbor et al.,1983,Immunology Today 4:72-79;和Olsson et al.,1982,Meth.Enzymol.92:3-16)。

[0520] 在一些实施方案中,所述抗体是与靶细胞(例如癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原)免疫特异性结合的抗体的功能活性片段、抗体的衍生物或类似物或与肿瘤细胞或基质结合的其它抗体。在这方面,“功能活性”意指片段、衍生物或类似物能够免疫特异性结合至被靶向细胞。为了确定哪些CDR序列结合抗原,有时通过本领域已知的任何结合测定方法(例如,BIA核心测定)将含有CDR序列的合成肽用于与抗原的结合测定中(参见,例如,Kabat et al.,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest,Fifth Edition,National Institute of Health,Bethesda,Md;Kabat E et al.,1980,J.Immunology125

(3):961-969)。

[0521] 其它有用的抗体包括抗体片段,例如但不限于F(ab')₂片段、Fab片段、Fv、单链抗体、双抗体、三抗体、四抗体、scFv、scFv-Fv或任何其它与抗体具有相同特异性的分子。

[0522] 此外,在一些实施方案中,使用标准重组DNA技术制备的重组抗体,例如包括人和非人部分的嵌合和人源化单克隆抗体,都是有用的抗体。嵌合抗体为其中不同部分来自不同的动物物种的分子,例如具有源自鼠单克隆的可变区和人免疫球蛋白恒定区的那些。(参见,例如,美国专利第4,816,567号;和美国专利第4,816,397号,通过引用其整体并入本文)。人源化抗体是来自非人类物种的抗体分子,具有一个或多个来自非人类物种的互补决定区(CDR)和来自人类免疫球蛋白分子的框架区。(参见,例如,美国专利第5,585,089号,通过引用其整体并入本文)。这样的嵌合和人源化单克隆抗体可以通过本领域已知的任何一种重组DNA技术来产生,例如使用以下描述的方法,每种方法均通过引用具体地并入本文:国际公布号W0 87/02671;欧洲专利公布号0 184 187;欧洲专利公布号0 171 496;欧洲专利公布号0 173 494;国际公布号W0 86/01533;美国专利号4,816,567;欧洲专利公布号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;美国专利号5,225,539;Jones et al.,Nature 1986(321:552-525;Verhoeyan et al.,Science(1988)239:1534;和Beidler et al.,J.Immunol.(1988)141:4053-4060。

[0523] 特别优选完全人抗体,并且在一些实施方案中,使用不能表达内源性免疫球蛋白重链和轻链基因,但可以表达人重链和轻链基因的转基因小鼠产生该抗体。

[0524] 抗体包括被修饰的类似物和衍生物,即通过任何类型分子的共价连接修饰,只要这种共价连接允许抗体保留其抗原结合免疫特异性。例如但不限于,包括已经被进一步修饰的那些的抗体的衍生物和类似物,例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/阻断基团衍生、蛋白水解裂解、与细胞的抗体单元或其它蛋白的连接等而被修饰的那些。可使用通过已知技术进行的多种化学修饰中的任何一种,包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、在衣霉素存在下的代谢合成等。此外,在一些实施方案中,所述类似物或衍生物包含一种或多种非天然氨基酸。

[0525] 在一些实施方案中,抗体在与Fc受体相互作用的氨基酸残基中具有修饰(例如,取代、缺失或添加)。特别地,这样的抗体在鉴定为参与抗-Fc结构域与FcRn受体之间的相互作用的氨基酸残基中具有修饰(参见,例如,国际公开号W0 97/34631,通过引用其整体并入本文)

[0526] 在一些优选的实施方案中,可使用治疗癌症的已知抗体。在另一具体实施方案中,根据本发明所述的组合物和方法使用用于治疗自体免疫疾病的抗体。

[0527] 在某些实施方案中,有用的抗体能够与活化淋巴细胞上表达的受体或受体复合物结合。在那些实施方案的一些中,所述受体或受体复合物包含免疫球蛋白基因超家族成员、TNF受体超家族成员、整合素、细胞因子受体、趋化因子受体、主要组织相容性蛋白、凝集素

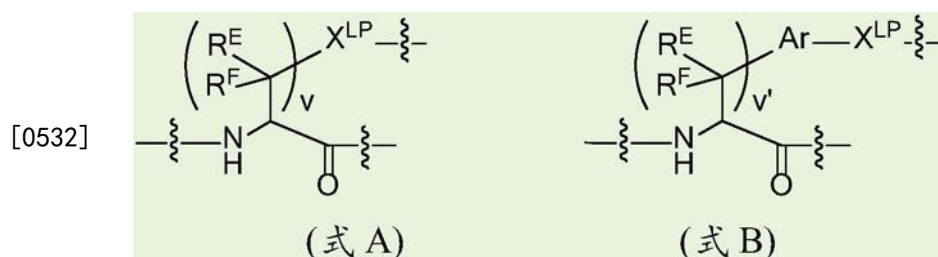
或补体对照蛋白。

[0528] 在一些实施方案中,所述抗体特异性地与CD19、CD30、CD33、CD70或Liv-1结合。

[0529] 该抗体可以是人源化抗CD33抗体(US 2013/0309223,出于所有目的,通过其整体引用并入本文)、人源化抗-β6抗体(参见,例如,WO 2013/123152,出于所有目的,通过其整体引用并入本文)、人源化抗-Liv-1抗体(例如参见US 2013/0259860,出于所有目的,通过其整体引用并入本文)或人源化AC10(hAC10)抗体(参见,例如,US 8,257,706,出于所有目的,通过其整体引用并入本文)。接头单元与抗体配体单元的示例性连接通过硫醚键。在链间二硫键还原,引入的半胱氨酸残基及其组合之后形成硫醚键。

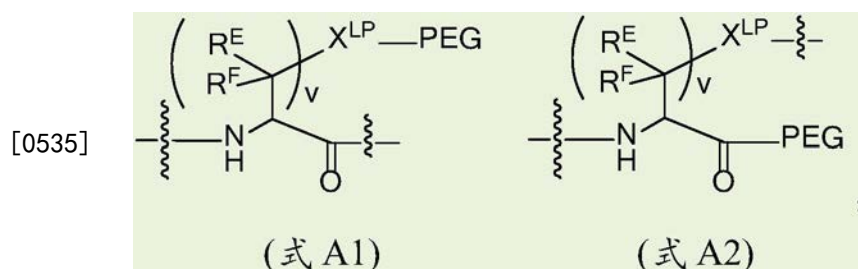
[0530] 1.3.2 并行连接体单元

[0531] 在一些实施方案中,A或A₀为并行连接体单元(L^P),其具有式A或式B的结构:



[0533] 其中下标v为1至4范围内的整数;下标v'为范围为0至4的整数;X^{LP}通过天然的或非天然的氨基酸侧链提供或选自-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-和-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-,或杂环,其中R^{LP}各自独立地选自氢和任选取代的C₁-C₁₂烷基,优选地为氢以及任选取代的C₁-C₆烷基或R^{LP}中的2个与它们的居间原子一同定义任选取代的C₃-C₂₀杂环基,优选地任选取代的C₃-C₆杂环基,且任何剩余的R^{LP}如前述所定义;Ar为任选取代的C₆-C₂₄亚芳基或任选取代的C₅-C₂₄杂亚芳基,优选地任选取代的亚苯基;R^E和R^F各自独立地选自-H、任选取代的C₁-C₁₂烷基、任选取代的C₆-C₂₄芳基和任选取代的C₅-C₂₄杂芳基,优选地选自氢和任选取代的苯基,或R^E和R^F与它们所连至的相同的碳一同,或来自相邻碳的R^E和R^F与这些碳一同定义任选取代的C₃-C₂₀碳环,优选地任选取代的C₃-C₆碳环,任何其余的R^E和R^F取代基如前述所定义;以及其中波浪线表示在配体药物缀合物或药物接头化合物结构内的式A或式B结构的共价连接。

[0534] 在一些实施方案中,-L^P(PEG)-具有式A1或A2的结构:



[0536] 其中可变基团如式A中定义。

[0537] 在优选的实施方案中,L^P具有式A1的结构,其中X^{LP}通过天然的或非天然的氨基酸侧链提供。

[0538] 在优选的式A、式A1、式A2或式B的实施方案中,R^E和R^F独立地选自-H和-C₁-C₄烷基。在优选的式A、式A1或式A2的实施方案中,X^{LP}选自-O-、-NH-、-S-和-C(=O)-。

[0539] 在一些实施方案中,L^P选自赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、青霉胺、丝氨酸

和苏氨酸,其各自以D-或L-立体化学构型。

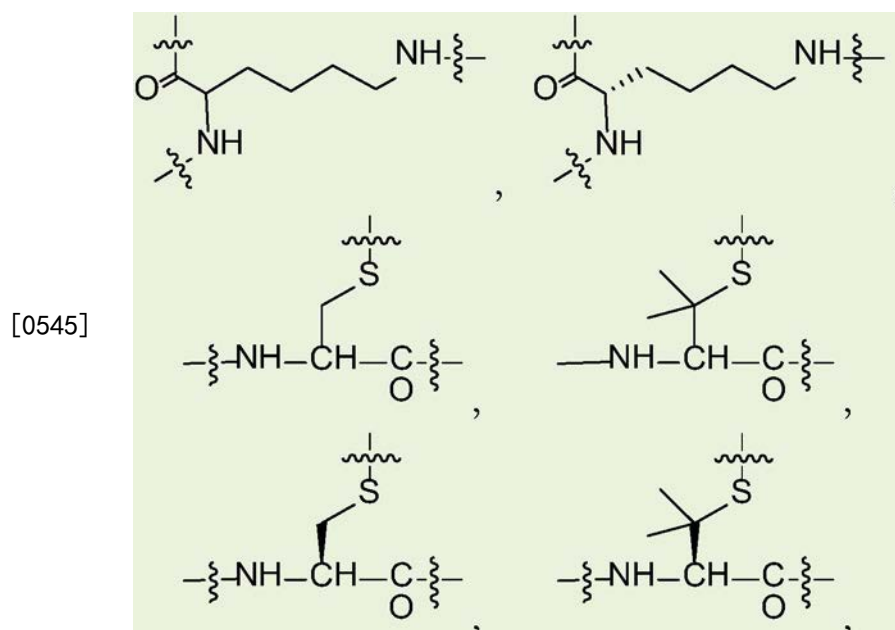
[0540] 在其它实施方案中, L^P 选自赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸和青霉胺,其各自以D-或L-立体化学构型。

[0541] 在其它实施方案中, L^P 为含有D-或L-立体化学构型的氨基酸残基的硫醇。硫醇含有的氨基酸优选为半胱氨酸、高半胱氨酸或青霉胺。

[0542] 在其它实施方案中, L^P 为氨基链烷双酸残基。优选的氨基链烷双酸为N-烷基氨基链烷双酸、2-氨基己二酸、2-氨基庚二酸和2-氨基辛二酸(H-Asu-OH)。

[0543] 在其它实施方案中, L^P 为二氨基烷酸残基。优选的二氨基烷酸为N-烷基-二氨基-烷酸、N,N-二烷基氨基-烷酸、 α, γ -二氨基丁酸(H-Dab-OH)以及 α, β -二氨基丙酸。

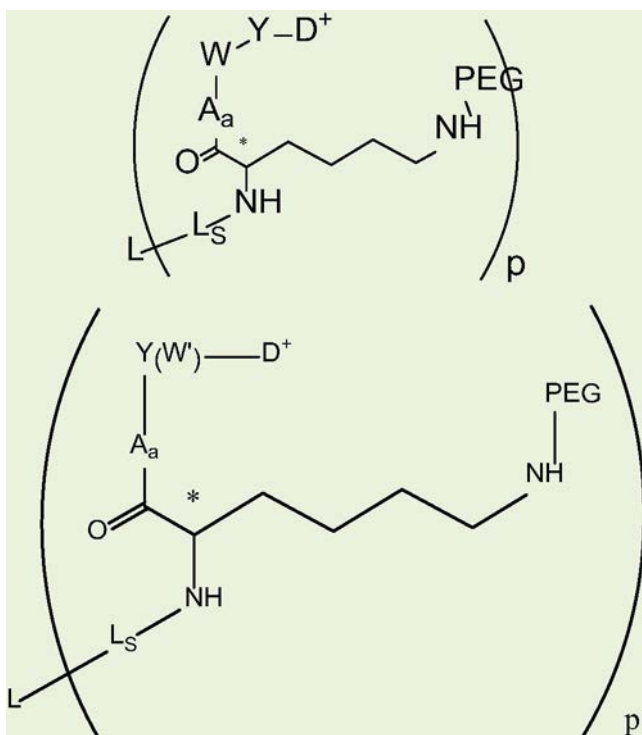
[0544] 在优选的实施方案中, L^P 的赖氨酸、半胱氨酸或青霉胺氨基酸残基如下所示:



[0546] 其中波浪线表述与PEG和 L^P (PEG)-的 L^P 在药物接头部分或药物接头化合物的接头单元内的共价连接。

[0547] 优选的配体-药物缀合物(具有赖氨酸作为 L^P 单元)如下所示,其中L、 L_S 、A、 A_0 、W、 W' 、Y、 D^+ 、PEG和下标a以及p如本文所描述。(R)-和(S)-区域异构体在所示的(*)位置对于本文的用途为适合的。

[0548]



[0549] 1.3.3 PEG单元

[0550] 如本文所教导的PEG单元被设计成赋予配体药物缀合物内的季铵化的药物-接头部分的疏水性季铵化的NAMPT药物单元和其他疏水性组分的适合水平的疏水性掩蔽。出于该原因,本文所教导的PEG单元的并入特别适用于疏水性季铵化NAMPT药物单元,与对应于或并入其配体单元的未缀合靶向剂相比,它会对所得的配体药物缀合物的药代动力学产生负面影响。那些较差的药代动力学包括更大的血浆清除率,这有时归因于并入或对应于配体药物缀合物的季铵化NAMPT药物单元的疏水性NAMPTi化合物或其衍生物的疏水性。因此,具有疏水性季铵化NAMPT药物单元的配体药物缀合物相对于未缀合的靶向剂显示出明显更大的血浆清除率和相应地更低血浆暴露,该配体药物缀合物将受益于接头单元,其与该疏水性季铵化NAMPT药物单元连接,具有式 $-L^P(\text{PEG})-$ 的延伸单元或其亚单元,其中 L^P 是并行连接体单元,PEG是PEG单元。其接头单元由此类延伸单元构成的配体-药物缀合物由于疏水性季铵化NAMPT药物单元的和连接到 L^P 的PEG单元的疏水性季铵化药物-接头部分内的平行取向,而具有那些更有利的药物动力学性质,从而充分降低了或基本消除了(即,药物-接头部分的疏水性被屏蔽)疏水性季铵化NAMPT药物单元的疏水性对血浆清除率的负面影响,该负面影响可被药物-接头部分的其它疏水性组分进一步加剧。

[0551] PEG单元将在并行连接体单元处直接连接到配体-药物缀合物(或其中间体)。该PEG单元的另一个末端(或末端)将是游离的并且不受束缚,并且可采取甲氧基、羧酸、醇或其他适合的官能团的形式。甲氧基、羧酸、醇或其他适合的官能团充当PEG单元的末端PEG亚单元的帽(cap),称作PEG封端单元。本领域技术人员将理解,除了包含重复的聚乙二醇亚单元之外,PEG单元还可包含非PEG材料(例如,以促进多个PEG链彼此的偶联或促进与并行连接体单元的偶联)。非PEG材料是指PEG单元中不属于重复的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 亚单元的原子。在一些实施方案中,PEG单元包含经由非PEG元件彼此连接的两个单体PEG链。

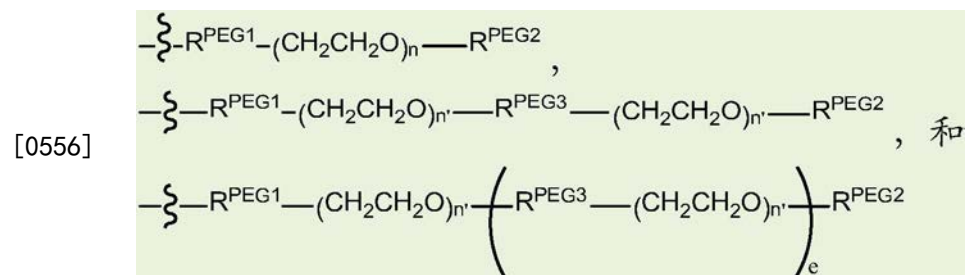
[0552] 因此,在一些实施方案中,PEG单元通过 L^P 的反应性官能团(其为 L^P 的前体)共价结

合至 L^P 的氨基酸残基。反应性官能团是活化的PEG分子可以结合的那些(例如,游离氨基或羧基基团)。例如,N-末端氨基酸残基和赖氨酸(K)残基具有游离氨基基团;且C-末端氨基酸残基具有游离羧基基团。巯基基团(例如,在半胱氨酸残基上发现的)也可以用作 L^P 的反应性官能团,用于将PEG单元连接至 L^P 。另外,已描述用于在多肽的C-末端特异性引入活化的基团(例如,酰肼、醛基和芳族-氨基基团)的酶辅助方法(参见Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* 184:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* 2:154; 和Gaertner et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:7224]。

[0553] PEG单元的连接可对所得配体-药物缀合物的药代动力学产生两个潜在影响。期望的影响是清除率的下降(以及随之而来的暴露度的增加),这是由药物-接头的暴露的疏水性元素引起的非特异性相互作用的降低而引起的。第二个影响可为不期望的,且由于体积和分布速率的降低,这可由在其季铵化的药物接头部分的接头单元中具有 $-L^P$ (PEG)-部分的配体药物缀合物化合物的分子量增加所致。PEG亚单元数量的增加会增加缀合物的流体力学半径,从而导致扩散性降低。继而,降低的扩散性可降低配体-药物缀合物渗透入肿瘤的能力(Schmidt and Wittrup, *Mol. Cancer Ther.* (2009) 8:2861-2871)。由于这两种竞争的药代动力学作用,期望具有足够大的PEG单元以降低所给药的配体药物缀合物组合物的配体药物缀合物化合物的清除率,从而增加血浆暴露,但又不至于大到大大地减少其扩散性,其可降低配体-药物缀合物化合物达到预期的被靶向细胞群的能力。

[0554] 在优选的实施方案中,PEG单元为衍生化直链的单PEG链,其具有2至72个、2至60个、2至48个、2至36个或2至24个亚单元,或4至72个、4至60个、4至48个、4至36个或4至24个亚单元,或6至72个、6至60个、6至48个、6至36个或6至24个亚单元,或8至72个、8至60个、8至48个、8至36个或8至24个亚单元,或12至72个、12至60个、12至48个、12至36个或12至24个亚单元,或8至36个、8至24或8至12个亚单元。

[0555] 用于本文提供的实施方案的任一项的优选的直链的PEG单元如下:



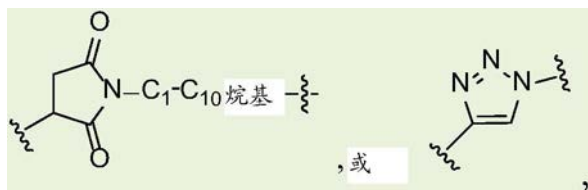
[0557] 其中波浪线表示并行连接体单元至 L^P 的连接位点; R^{PEG1} 为PEG连接单元, R^{PEG2} 为PEG封端单元; R^{PEG3} 为PEG偶联单元(即,用于多个PEG亚单元链一同偶联),下标n选自至72,优选地为4至72,更优选地为6至72、8至72、10至72、12至72、6至24或8至24,特别优选8至12;下标e为2至5;和各个下标 n' 独立地选自1至72。

[0558] 在更优选的实施方案中,在PEG单元中存在不多于72或36个PEG亚单元。在其它更优选的实施方案中,下标n为8或约8、12或约12,或24或约24。

[0559] PEG连接单元(R^{PEG1})为PEG单元的一部分,且作用为通过PEG单元的官能团连接所述PEG单元至并行连接体单元(L^P)。用于所述PEG单元与 L^P 连接的官能团包括巯基以形成二硫键,或硫醚键、醛、酮或肼基团以形成腙键,羟基胺以形成肟键,羧基或氨基基团以形成肽键,羧基或羟基以形成酯键,磺酸形成磺酰胺键,醇以形成氨基甲酸酯键和胺以形成磺酰胺

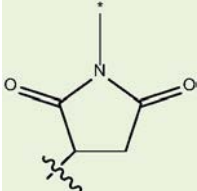
键或氨基甲酸酯键或酰胺键。因此,在一些实施方案中,PEG单元通过二硫键、硫醚、胺、肟、肟、酯、磺酰胺、氨基甲酸酯或酰胺键连接至 L^P 。

[0560] 在一些实施方案中, R^{PEG1} 为 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- $O-$ 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- CO_2- 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-$ 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- $S-$ 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- $C(O)-NH-$ 、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- CO_2- 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $S-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $C(O)-NH-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $-CH_2CH_2SO_2-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-CH_2C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $=N-(O或NH)-C_1-C_{10}$ 烷基- $O-$ 、 $=N-(O或NH)-C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-$ 、 $=N-(O或NH)-C_1-C_{10}$ 烷基- CO_2- 、 $=N-(O或NH)-C_1-C_{10}$ 烷基- $S-$ 、



其中在各种情况下, C_1-C_{10} 任选经取代。

[0561] 在优选的实施方案中, R^{PEG1} 为 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、三唑-连接的基团,或 $-S-$ 或马来酰

亚胺连接的基团,例如  其中波浪线表示与 L^P 的连接位点且星号表示在PEG单

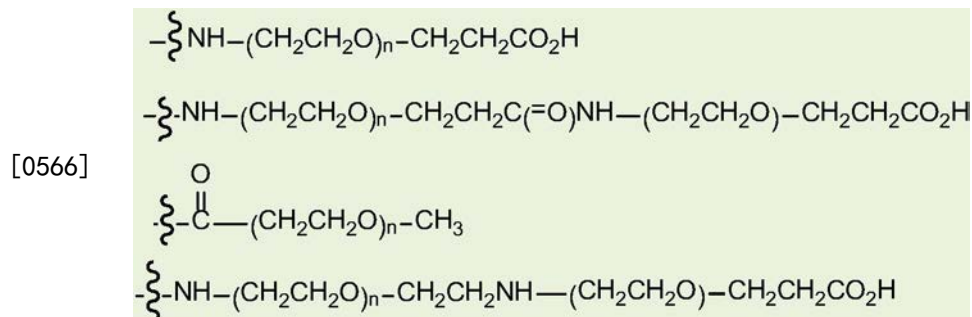
元内的连接位点。

[0562] PEG封端单元(R^{PEG2})为PEG单元的一部分并在其非束缚端终止PEG单元,该非束缚端位于PEG单元束缚端的远端。

[0563] 在示例性实施方案中, R^{PEG2} 独立地为 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- CO_2H 、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- OH 、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- NH_2 、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- $NH(C_1-C_3烷基)$ 或 $-C_2-C_{10}$ 烷基- $N(C_1-C_3烷基)_2$,其中各个 C_1-C_3 烷基为独立选择的,且其中 C_1-C_{10} 、 C_2-C_{10} 和 C_1-C_3 任选经取代。

[0564] 当PEG单元中包含两个连续的PEG亚单元的线性序列时, R^{PEG3} 为PEG单元的一部分,并起着将这些序列连接在一起形成单一线性链的作用。在示例性实施方案中, R^{PEG3} 为 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $C(O)-NH-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- $NH-$ 、 $-C_2-C_{10}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- $S-$ 或 $-C_2-C_{10}$ 烷基- $NH-$,其中 C_1-C_{10} 烷基和 C_2-C_{10} 烷基任选经取代。

[0565] 优选的可用于本文提供的实施方案的任一项的直链的PEG单元如下:



[0567] 其中波浪线表示与 L^P 共价连接的位点,且各个下标 n 独立地选自4至72、6至72、8至72、10至72、12至72、6至24或8至24。在一些方面,下标 n 为约8、约12或约24。

[0568] 应当理解,当指PEG亚单元时,并取决于上下文,亚单元的数目可以代表平均数,例

如,当指配体-药物缀合物或中间体化合物(例如,药物接头化合物)的群体和/或当使用多分散的PEG时。

[0569] 1.3.4可裂解单元

[0570] 可裂解单元是配体药物缀合物的药物接头部分内的次要接头的组分,或者是药物接头化合物的接头单元的组分,其中所述可裂解单元提供了在酶作用或非酶作用时的反应性位点,导致次要接头内的共价键断裂,从而引发释放季铵化NAMPT药物(D^+)作为NAMPTi化合物。在一些实施方案中,与正常细胞相比,在过度增殖的细胞或过度刺激的免疫细胞(其是示例性异常细胞)之内或周围,对该位点的反应性更大,使得在从配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放 D^+ 作为NAMPTi化合物时,对该位点的作用导致优先暴露于所述NAMPTi化合物的异常细胞。在那些实施方案中的一些中,可裂解单元含有可被酶裂解的反应性位点,与正常细胞相比,该酶在过度增殖、免疫刺激或其他异常或不需要细胞内或周围的活性或丰度更大,或者其活性或丰度比远离异常或不需要细胞位点的正常细胞附近更大。在优选的实施方案中,W或W' 提供了酶底物,其中在其中W以-Y(W') 的葡糖苷酸单元放置的情况下,W为肽可裂解单元的形式,W' 为糖苷结合的碳水化合物部分,其中Y是自毁性间隔单元。在那些实施方案中的一些中,W或W' 更可能在配体药物缀合物化合物细胞内化成被靶向异常细胞后进行酶操作。与正常细胞相比,该内化作用更可能发生在那些细胞中,这是由于配体药物缀合物化合物的靶向部分(即,配体单元)识别的被靶向部分在被靶向异常细胞的细胞膜上的呈现更大。因此,被靶向细胞在其季铵化NAMPT药物单元释放后,更有可能在细胞内暴露于从配体药物缀合物化合物释放的NAMPTi化合物。在一些实施方案中,可裂解单元包含一个或多个在被靶向位点的情况下或被靶向细胞内易裂解的位点,且在其他实施方案中,仅具有一个这样的位点。

[0571] 肽可裂解单元为蛋白酶的底物,优选地调节蛋白酶的底物,且W' 为糖苷酶的底物,其中所述蛋白酶或糖苷酶位于被靶向细胞(即,W或W' 的反应性位点分别为肽键或糖苷键,可被蛋白酶或糖苷酶裂解)的细胞内。在那些实施方案中,相对于血清蛋白酶或糖苷酶,W/W' 的肽或糖苷键能够选择性地被细胞内调节蛋白酶或糖苷酶裂解。在更优选的实施方案中,相对于远离异常细胞的位点的正常细胞,那些细胞内调节蛋白酶或糖苷酶针对被靶向异常细胞更有特异性。在其它实施方案中,相对于远离异常细胞的位点的正常细胞,W/W' 为由被靶向异常细胞以更大量分泌的蛋白酶或糖苷酶的底物,使得W或W' 能够选择性地被分泌的蛋白酶或糖苷酶分别裂解。在其它实施方案中,W/W' 为蛋白酶或糖苷酶的底物,存在于正常细胞内或优先被其分泌,相对于其它在外周的正常细胞,该正常细胞为异常细胞的环境特有的。

[0572] 在其它实施方案中,配体药物缀合物化合物被优先内化至被靶向正常细胞内,该正常细胞相对于在外周的正常细胞为对异常细胞的环境特有的,使得该缀合物化合物的酶作用W/W' 将释放季铵化NAMPT药物单元作为NAMPTi化合物,从而优先暴露附近的异常细胞至该NAMPTi化合物。

[0573] 在那些实施方案中的任一个实施方案中,配体药物缀合物化合物的药物接头或季铵化的药物接头部分中的W或W' 共价连接至间隔单元(Y),该间隔单元包含或由自毁性部分构成,使得酶作用W或W' 在-W-Y- D^+ 或-Y(W')- D^+ 的Y- D^+ 内触发该药物接头或配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分的该单元的自毁灭,以释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,其中季

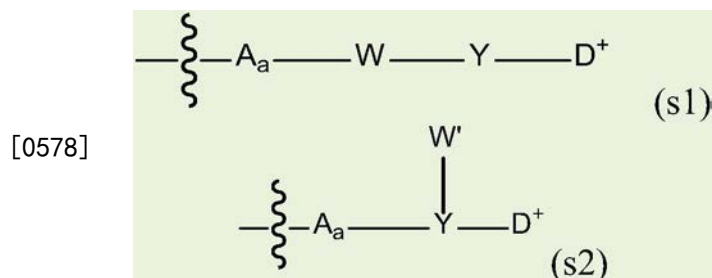
铵化的NAMPT前端单元的杂环基或杂芳基的骨架的氮原子不再为季铵化的,其中W表示肽可裂解单元且 $-Y(W')-$ 为代替W的葡萄糖苷酸单元。

[0574] 与正常细胞相比,处理接头单元以释放 D^+ 作为NAMPTi化合物所需的蛋白酶或糖苷酶不必优先由被靶向异常细胞产生,前提是正常细胞不会在一定程度上分泌加工酶,该程度会导致药物化合物或部分的过早释放产生不期望副作用。在其他情况下,可分泌所需的蛋白酶或糖苷酶,但是为了避免季铵化NAMPT药物单元的不期望的过早释放,优选将加工酶分泌在异常细胞附近并保持定位于该环境,无论是否由异常细胞或附近正常细胞响应由异常细胞引起的异常环境产生。在这方面,选择W作为肽可裂解单元或葡萄糖苷酸单元的 W' ,其中W替换为 $-Y(W')-$,与自由循环的酶相比,优先受异常细胞环境中或之内的蛋白酶或糖苷酶的作用。在那些情况下,配体药物缀合物化合物不太可能在非目标的正常细胞附近释放其季铵化NAMPT药物单元作为NAMPTi化合物,也不太可能被内化进入正常细胞(其在细胞内产生但不分泌目标作用于配体药物缀合物化合物的酶),因为这种细胞不太可能表现出配体药物缀合物的进入所需的被靶向部分。

[0575] 在一些实施方案中,作为肽可裂解单元的W氨基酸构成或由一个或多个氨基酸序列构成或组成,这些氨基酸序列为存在于异常细胞内的蛋白酶或位于这些异常细胞的环境中的蛋白酶提供底物。因此,肽可裂解单元可由二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分构成,或由其组成,所述肽部分通过结合到自毁性Y的自毁性部分的酰胺键并入接头单元,其中该部分是该蛋白酶的识别序列。在其他方面,用式 $-Y(W')-$ 的葡萄糖苷酸单元中的 W' 代替W,其中 W' 是与任选取代的杂原子(E')具有糖苷键的碳水化合物部分(Su),其中杂原子可如本文所述在允许的情况下任选地被取代,该杂原子连接至葡萄糖苷酸的自毁性间隔单元(Y)的自毁性部分,该糖苷键可被糖苷酶裂解,糖苷酶由异常细胞优先产生或在特异于异常细胞的环境的附近正常细胞中,或在具有该自毁性间隔单元和碳水化合物部分的配体药物缀合物具有选择性进入的这些细胞中,该选择性进入是由于与非预期的正常细胞相比,被靶向细胞上被靶向部分的更多存在。

[0576] 1.3.4间隔单元

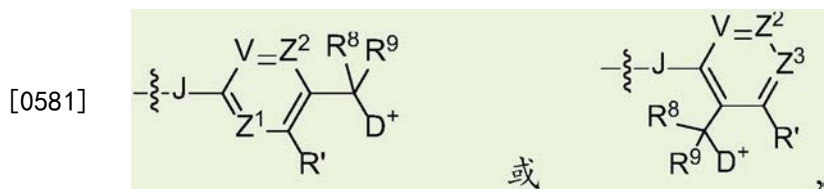
[0577] 次要接头(L_0)当结合至只连接一种季铵化NAMPT药物单元的接头单元中季铵化NAMPT药物单元(D^+)并具有PAB或PAB-相关的自毁性间隔单元时,该次要接头表示为s1或s2的结构:



[0579] 其中,在结构s1中,W为肽可裂解单元,Y为PAB或PAB-型自毁性间隔单元,且其中肽可裂解单元的肽键,优选地在W和Y之间,为蛋白酶可裂解的,以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,且其中结构s2通过用式 $-Y(W')-$ 的葡萄糖苷酸单元替代W-Y,与结构s1相关,其中Y为所述PAB或PAB-型间隔单元,且 W' 为糖苷结合的碳水化合物,其中 W' 和Y之间的糖苷键为蛋白酶可裂解的以引发释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,且其中在任一式中,A均为任选的第一延伸单元

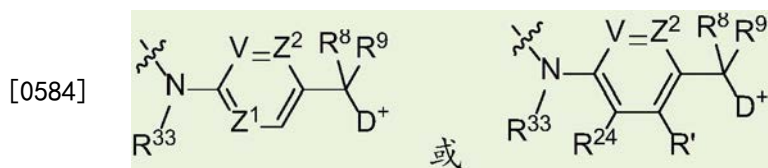
且下标a为0或1,分别指示A不存在或存在。

[0580] 示例性PAB或PAB-相关的自毁性部分,当存在于与 $-D^+$ 结合的次要接头中时,具有中心亚芳基或杂亚芳基,其经掩蔽的供电子基团(EDG)和直接与 D^+ 结合的苄基的碳取代,其中掩蔽的EDG和苄基的碳取代基彼此为邻位或对位(即,1,2或1,4取代模式)。示例性但非限制性的自毁性间隔单元的结构具有PAB或PAB-相关的自毁性部分,该部分直接地与 D^+ 和肽可裂解单元结合,其中中心的(杂)亚芳基具有所需的1,2或1,4取代模式,该模式允许1,4-或1,6-片段化以释放 D^+ 作为NAMPTi化合物,该自毁性间隔单元的结构表示为:



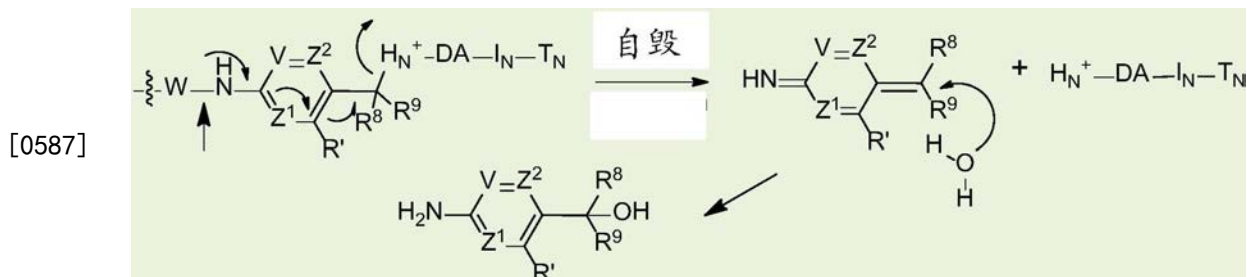
[0582] 其中至J的波浪线表示共价连接至肽可裂解单元的位点,其通过J或通过包含J的官能团,其中J为杂原子,当允许时任选经取代,如本文所定义的(如在某些任选取代的 $-NH-$ 部分中), D^+ 为季铵化NAMPT药物单元,且其中V、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 独立地为 $=N$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_6 - C_{24} 芳基、 $(C_6$ - C_{24} 芳基)- C_1 - C_{12} 烷基-、 C_5 - C_{24} 杂芳基和 $(C_5$ - C_{24} 杂芳基)- C_1 - C_{12} 烷基-,其任选经取代,卤素和其它吸电子基团和供电子基团; R' 为氢或 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_6 - C_{24} 芳基、 $(C_6$ - C_{24} 芳基)- C_1 - C_{12} 烷基-、 C_5 - C_{24} 杂芳基,或 C_5 - C_{24} 杂芳基)- C_1 - C_{12} 烷基-,其任选经取代,供电子基团或吸电子基团;且 R^8 和 R^9 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_6 - C_{24} 芳基和 C_5 - C_{24} 杂芳基,其任选经取代,或2个 R^8 和 R^9 与它们所连至的碳原子一同定义任选取代的 C_3 - C_{20} 碳环。在优选的实施方案中,V、 Z^1/Z^3 、 Z^2 的一个或多个为 $=CH-$,且任何其余的为 $=N$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 不为氢。在其它优选的实施方案中, R' 为氢或供电子基团,包括 C_1 - C_6 烷氧基,例如 $-OCH_3$ 和 $-OCH_2CH_3$,或 R^8 、 R^9 中的一个为氢且另一个为氢或 C_1 - C_4 烷基。在更优选的实施方案中,V、 Z^1/Z^3 和 Z^2 的两个或以上为 $=CH-$,且任何其余的为 $=N$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 不为氢。在那些优选的实施方案中任一项中,更优选的为其中 R^8 、 R^9 和 R' 各自为氢的那些。

[0583] 在一些实施方案中,具有结合至包含肽可裂解单元的接头单元中的 D^+ 的PAB或PAB-型部分的自毁性间隔单元具有下述结构:

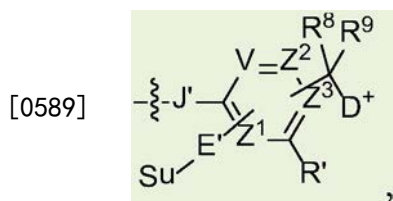


[0585] 其中与氮原子相邻的波浪线表示共价连接至W的位点,其中至W的该键为蛋白酶可裂解的,且 R^{33} 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基,使得 $-N(R^{33})$ 为示例性的任选取代的杂原子,该杂原子经适当地取代,优选地氢或 C_1 - C_4 烷基,更优选地为氢、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在更优选的实施方案中, R^{33} 为氢,所得所述氮原子为未经取代的以 $-NH-$ 的形式的杂原子,且V、 Z^1 和 Z^2 各自为 $=CH-$,且 R^{24} 和 R' 为氢或V、 Z^1 和 Z^2 中的1个为 $=N$ 或 $=C(R^{24})-$,其中 R^{24} 为供电子基团或供电子基团或各个V、 Z^1 和 Z^2 为 $=CH-$,且 R^{24} 或 R' 为供电子基团或吸电子基团。优选的 R^{24} 和 R' 供电子基团为任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基,更优选地为 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。在更优选的实施方案中,各个V、 Z^1 和 Z^2 为 $=CH-$,且 R^{24} 和 R' 各自为氢。

[0586] 不受理论约束,配体药物缀合物和具有肽可裂解单元的药物接头化合物的Y的自毁机理(其中 R^{33} 为-H)图解如下:

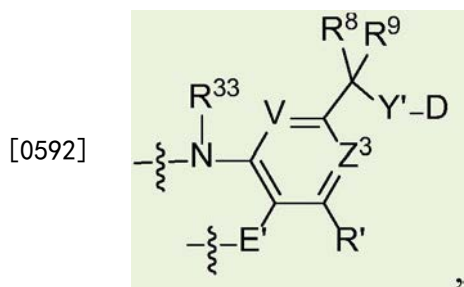


[0588] 在一些实施方案中, $-Y(W')-D^+$ 如结构s2所示,其中式 $-Y(W')$ -的葡萄糖苷酸单元具有下述结构:



[0590] 其中 J' 为任选取代的杂原子,当允许时,如本文所定义的,包括O、S和任选取代的-NH-,且至 J' 的波浪线表示与 L_R (其优选为 L_{SS} 或 L_S)或与次要接头的其余部分通过所述杂原子或包含该杂原子的官能团稳定共价结合的位点(即,为非酶加工的或在被靶向位点为稳定的); E' ,独立选自 J' ,为供电子部分,例如-O-、-S-或-N(R^{33})-,其中 R^{33} 如上所定义,其中 E' 的供电子能力被它与 W' 的碳水化合物部分(Su)的结合减弱,其中 W' 为-E'-Su,其中结合至 E' 的Su提供糖苷酶的裂解位点,且 E' 和-C(R^8)(R^9)- D^+ 部分的苯基的碳在V、 Z^1 、 Z^2 或 Z^3 定义的位置结合至中心的(杂)亚芳基,这要求至少V、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 的2个为=C(R^{24})-,其中1个 R^{24} 取代基为所述-C(R^8)(R^9)- D^+ 部分,且另一个为 W' ,使得 W' 和-C(R^8)(R^9)- D^+ 部分是1,2或1,4的关系,从而允许1,4-或1,6-片段化裂解以释放 D^+ 作为NAMPTi化合物;且其余可变基团如前述对PAB或PAB-相关的自毁性间隔单元所定义,该间隔单元结合至肽可裂解单元。在优选的实施方案中, J' 为-O-、-N(R^{33})-,其中 R^{33} 优选为氢或 C_1 - C_4 烷基,其中至 J' 的键和该季铵化的药物接头部分的其余部分并非旨在可裂解。在其它优选的实施方案中,1个或2个不结合至 W' 和-C(R^8)(R^9)- D^+ 的其余的V、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 可变基团为=CH-。在其它优选的实施方案中, R' 为氢或吸电子基团,包括- NO_2 ,或 R^8 、 R^9 中的一个为氢且另一个为氢或 C_1 - C_4 烷基。在更优选的实施方案中,来自V、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 的两个其余可变基团为=CH-。

[0591] 在一些实施方案中,对于结构s2的次要接头- D^+ 部分,自毁性间隔单元具有与 D^+ 结合的PAB或PAB-型部分,具有下述结构:



[0593] 其中可变基团如前述所定义。在优选的实施方案中,V、 Z^3 均为=CH-。在其它优选

的实施方案中, R^{33} 为氢。在其它更优选的实施方案中, R^8 和 R^9 各自为氢和 R' 为氢。

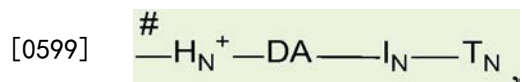
[0594] 自毁性部分的中心的(杂)亚芳基可被进一步取代以影响1,2-或1,4-消除的动力学,从而调节 D^+ 的释放,以改善并入其中的配体药物缀合物的理化性质(例如降低疏水性)和/或增加该键对蛋白酶或糖苷酶裂解的敏感性。例如,当 W' 的 E' 是定义为可由糖苷酶裂解以增加对糖苷酶裂解敏感性的葡萄糖苷酸单元内糖苷键的氧原子时, R' 可为旨在增加对糖苷酶裂解的敏感性的吸电子基团。

[0595] 自毁性结构的示例性和非限制性实例提供如下:Alouane et al. "Self-immolative spacers: Kinetic aspects, structure-property relationships, and applications" *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015): 54: 7492-7509; Blencowe et al. "Self-immolative linkers 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: 3657-3667; 和在美国专利号7,091,186; 7,754,681; 7,553,816中; 和7,989,434,所有这些均通过引用其整体并入本文,其中提供的结构和可变基团具体地通过引用并入本文。

[0596] 1.4季铵化NAMPT药物单元

[0597] 季铵化NAMPT药物单元(D^+)共价连接至式1、式1a或式1b配体药物缀合物化合物的接头单元的 L_0 ,其中下标 p 被 p' 代替,或式I或式Ia的药物接头化合物的接头单元,优选地通过其季铵化的NAMPT前端(H_N^+)单元,随后从所述配体药物缀合物化合物或药物接头化合物中释放出来,该单元成为NAMPTi化合物的NAMPT前端单元(H_N),其能够在它的烟酰胺结合位点与有酶能力的NAMPT同源二聚体相互作用。该释放在缀合物化合物或药物接头化合物的接头单元的次要接头(L_0)中进行酶加工之后发生。在式1a和式Ia中, W 为肽可裂解单元,其能够通过蛋白酶,优选通过与 Y 的肽键的裂解来处理,其中 Y 为自毁性间隔单元,在式1b和式1b中, W 替换为葡萄糖苷酸单元- $Y(W')$,其中 Y 为自毁性间隔单元,并且 W' 通过糖苷键与该间隔单元相连,该糖苷键能够被糖苷酶裂解。

[0598] 在优选的实施方案中,季铵化NAMPT药物(D^+)单元具有以下通式:



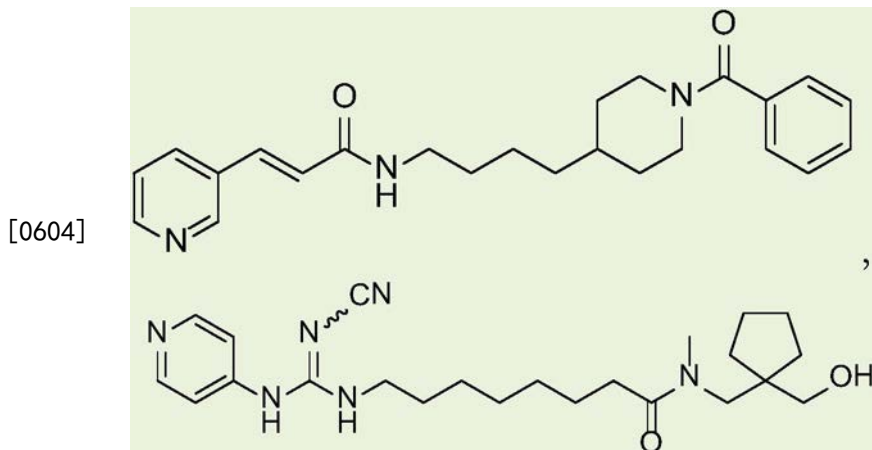
[0600] 以适合的盐的形式,优选为药学上可接受的形式,其中井号(#)表示通过式1、式1a、式1b、式I或式Ia中 H_N^+ 的季铵化的氮共价连接至 L_0 的位点; H_N^+ 为季铵化NAMPT前端单元,DA为NAMPT供体-接受体单元, I_N 为NAMPT互连单元且 T_N 为NAMPT尾端单元。

[0601] 在那些实施方案中, H_N^+ 并入或对应于NAMPTi化合物或其衍生物的 H_N ,并且通过包含 H_N 的杂芳基的骨架氮原子通过连接至 L_0 而从 H_N 的季铵化形式衍生而来,其中杂芳基的芳香性在 H_N^+ 内维持或中断。该形式的季铵化不限于季铵化NAMPT药物单元的身份,因为它不能推断此类化合物的制备方式,因为可以在 H_N 或 H_N -DA共价连接后构建季铵化NAMPT药物单元的其余部分从而得到 $-H_N^+$ 或 $-H_N^+$ -DA。此外,季铵化的氮可以是 H_N^+ 的前体的氮,例如当 H_N^+ 由具有被季铵化的骨架氮原子的部分不饱和的杂环体系构成,然后被完全芳香化时。

[0602] 在一个实施方案中,释放 D^+ 作为式 H_N -DA- I_N - T_N 的NAMPTi化合物开始于在配体单元的次要接头中肽可裂解单元的蛋白酶裂解,其中 H_N 是NAMPT前端单元,其它变量基团如对季铵化NAMPT药物单元所述。在另一个实施方案中, D^+ 释放的开始于次要接头中的葡萄糖苷酸单

元的糖苷酶裂解,以提供式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物。在优选的实施方案中,其中W为肽可裂解单元的 $W-D^+$ 的共价键被蛋白酶裂解。在另一个实施方案中,释放 D^+ 作为NAMPTi化合物开始于式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元的糖苷酶裂解,其替代了式1、式1a、式1b、式I或式Ia中的W,其中Y为自毁性单元。在其中 H_N^+ 由部分不饱和杂环体系构成的那些实施方案中的任一个中, D^+ 的释放产生NAMPTi化合物,使得杂环体系转化为包含 H_N 的杂芳族环体系。

[0603] NAMPT前端(H_N)、NAMPT供体接受体(DA)、NAMPT互连(I_N)和NAMPT尾端(T_N)单元的组合提供的特别优选的NAMPTi化合物具有以下结构:



[0605] 和其盐,包括但不限于药学上可接受的盐。

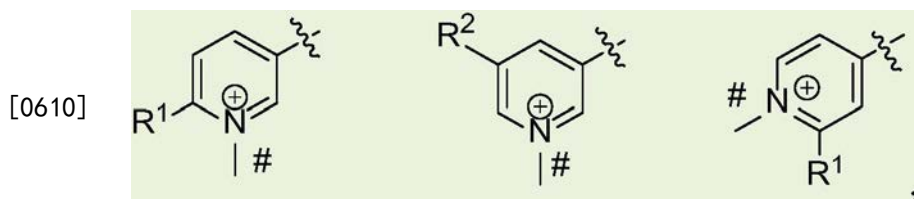
[0606] 1.4.1季铵化NAMPT前端单元

[0607] 季铵化NAMPT前端(H_N^+)单元是式 $H_N^+-DA-I_N-T_N$ 的季铵化NAMPT药物(D^+)单元的组分,其中 H_N^+ 共价地连接至或并入全部或部分 D^+ 的NAMPT供体接受体(DA)单元,并在它酶转化为烟酰胺单核苷酸(NMN)之前,在式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物中作为 H_N 释放出来时,能够与通常被烟酰胺的吡啶部分占据的NAMPT的结合位点相互作用。在一些实施方案中,季铵化NAMPT前端(H_N^+)单元,或 H_N^+-DA 部分(其中 H_N^+ 至少部分并入DA单元)为 C_5-C_{24} 杂芳基或部分不饱和的或部分芳族 C_8-C_{24} 杂环基,其任选经取代,其任一包含任选取代的5或6元含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系。在那些实施方案中,其中 H_N^+ 单元至少部分并入DA单元,该并入优选地以任选取代的5或6元芳族或非芳族环体系的形式发生,其中通过任选取代的6元氮杂芳族环体系(包含 H_N^+)的碳骨架连接至 H_N^+ 的DA单元以本文所描述的方式形式环化至该环体系,从而定义 H_N^+-DA 部分,其具有部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6稠合环体系。

[0608] 在优选的实施方案中, H_N^+ 为吡啶模拟物的 H_N^+ ,其中所述模拟物的骨架的氮原子通过配体药物缀合物化合物或药物接头化合物的 L_0 季铵化,其中所述吡啶模拟物的任选取代的 C_5-C_{24} 杂芳基或部分芳族 C_8-C_{24} 杂环基在季铵化之前具有约-2至约7的pKa,且其它骨架的氮原子的pKa不大于7并因此为弱碱性或在正常生理条件下仍保持基本不带电荷,且当 D^+ 作为NAMPTi化合物释放时,该杂芳基或杂环基能够与有酶能力的NAMPT二聚体的烟酰胺结合位点通过烟酰胺吡啶部分参与的一种或多种相互作用来相互作用,使得 H_N^+ 转化为 H_N 。

[0609] 在一些优选的实施方案中,吡啶模拟物包含6元任选取代的含氮的杂芳族环体系,其骨架的氮原子为季铵化的以提供 H_N^+ 且更优选地为吡啶-3-基或吡啶-4-基,任选经取代和/或任选地稠合至任选取代的 C_5 或 C_6 杂环(若适当),其中吡啶基部分通过芳族碳原子连接

至供体接受体 (DA) 单元。因此,更优选的 H_N^+ 来自季铵化的吡啶模拟物,那些具有以下结构中的1个:



[0611] 或其盐,优选药学上可接受的盐,其中 R^1 为氢、供电子基团或吸电子基团,优选地氢、 $-NH_2$ 或氯; R^2 为卤素,优选地氟;井号表示配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分或药物接头化合物的 L_0 的连接位点;以及波浪线表示共价连接至DA的位点,且与其相邻的芳族碳原子为经DA任选形式环化的位点以提供 H_N^+-DA ,其中 H_N^+ 并入至少部分DA。

[0612] 在其它优选的实施方案中,吡啶模拟物包含5,6-稠合的任选取代的含氮的杂芳族环体系,其骨架的氮原子经季铵化以提供 H_N^+ 。

[0613] 在一些更优选的实施方案中,DA共价连接至 H_N^+ ,其中该单元为季铵化的吡啶模拟物,该模拟物包含任选取代的6元含氮的杂芳族环体系,其中与该环体系的骨架的芳族碳原子的所述连接在不环化回 H_N^+ 的情况下发生。

[0614] 在其它更优选的实施方案中,DA在该环体系的相邻骨架的芳族碳处至少部分形式环化回季铵化的吡啶模拟物(具有任选取代的6元含氮的杂芳族环体系)以形成 H_N^+-DA 部分,其中DA至少部分并入 H_N^+ 。在那些优选的实施方案的一些中,形式环化通过DA的杂原子或通过氧、硫或氮杂原子发生,该杂原子任选经取代并在 H_N^+ 和DA之间引入,其在各种情况下并入至少一部分供体接受体 (DA) 单元至以5元芳族环体系的形式 H_N^+ ,从而定义具有完全芳族的或部分芳族的6,5-稠合环体系的 H_N^+-DA 部分。

[0615] 在其它优选的实施方案中,其中DA在相邻的骨架的芳族碳至少部分形式环化回季铵化的吡啶模拟物,以形成 H_N^+-DA 部分,其中 H_N^+ 至少部分并入DA,DA通过任选取代的亚甲基环化至该相邻的骨架的碳原子,该亚甲基在 H_N^+ 和DA之间以非芳族5元环的方式引入,从而定义具有部分芳族6,5-稠合环体系的 H_N^+-DA 部分。那些定义 H_N^+-DA 部分的实施方案有时统称作季铵化的烟酰胺部分,且当具有所述 H_N^+-DA 部分的 D^+ 作为式 $H_N-DA-IN-T_N$ 的NAMPTi化合物释放时,导致部分不饱和的或部分或完全芳族的季铵化的烟酰胺模拟物。

[0616] 在上述的实施方案中任一项中,更优选地 H_N 作为吡啶模拟物或 H_N-DA 作为烟酰胺模拟物对应于或并入季铵化NAMPT药物(D^+)单元分别作为 H_N^+ 和 H_N^+-DA ,且在释放 D^+ 作为来自药物接头化合物的NAMPTi化合物或配体药物缀合物化合物的季铵化的药物接头部分时,能够与NAMPT的单体上的Phe 193和/或其它单体的Tyr 18' 相互作用(当这些单体形成有酶能力的NAMPT同源二聚体时),且其中各个NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。不受理论的束缚,那些相互作用可以通过与那2个氨基酸残基的1个或2个芳族侧链的 $\pi-\pi$ 偏移堆积而发生。

[0617] 1.4.2 NAMPT供体接受体单元

[0618] NAMPT供体-接受体 (DA) 单元为NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元的组分,该药物单元结合至或至少部分并入作为 H_N-DA 部分的NAMPT前端(H_N)单元或并入所述季铵化NAMPT前端(H_N^+)单元并且也结合至该化合物或季铵化的单元的NAMPT互连(IN)单元。供体-接受体 (DA) 单元包含氢键供体或接受体官能团,其中该官能团杂原子连接至 H_N/H_N^+ ,或DA为

有机部分,其包含该官能团,其中该有机部分的碳原子连接至 H_N/H_N^+ ,其在一些实施方案中为与氢键供体或受体官能团连接的碳原子,其中在一些实施方案中,DA的有机部分的官能团杂原子或碳原子与 H_N/H_N^+ 的5元含氮的杂芳族环体系的2位或3位的碳骨架的原子连接。

[0619] 在其它实施方案中,DA的有机部分的官能团杂原子或碳原子的连接在 H_N 的6元含氮的杂芳族环体系或 H_N^+ 的6元含氮的部分不饱和的杂环环体系的3位或4位,其中DA单元形式上任选地环化回含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子,通过DA的杂原子或通过引入的任选取代的非芳族碳原子或芳族任选取代的氮、氧或硫原子,导致 H_N -DA部分具有任选取代的、部分芳族或完全芳族的稠合环体系,或 H_N^+ -DA部分具有任选取代的部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的环体系。

[0620] 在其它实施方案中,DA的所述结合与 H_N 的5或6元含氮的芳族环体系或 H_N^+ 的部分不饱和的或部分完全芳族的杂环环体系的骨架的氮原子有关,且其中,在形式环化之前,至含氮的杂芳族或杂环环体系的相邻的骨架的碳原子的所述任选的形式环化基本上保持DA的供体或受体官能团的氢结合能力。

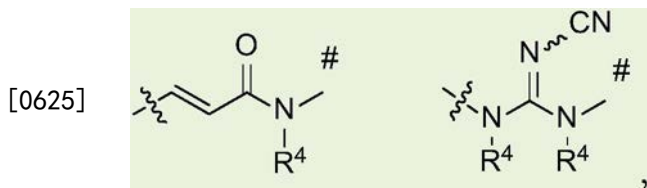
[0621] 在优选的实施方案中, H_N 为嘧啶模拟物,使得具有或不具有DA形式环化回吡啶模拟物的 H_N -DA-部分为烟酰胺模拟物。在那些实施方案中,其中DA至少部分形式环化回吡啶部分,以形成部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,该体系至少部分并入DA单元。因此,在 H_N^+ 和 H_N^+ -DA-的优选的实施方案中,不具有DA的形式环化的季铵化的吡啶或烟酰胺模拟物为5或6元杂芳基,其中骨架的氮原子为季铵化的且与DA结合。在那些实施方案中,其中DA至少部分形式环化回 H_N^+ , H_N^+ -DA-为部分不饱和的或部分芳族杂环基,其具有6,5-或6,6-稠合的环体系,其中它的6元部分不饱和的或芳族环体系的骨架的氮原子为季铵化的并至少部分并入DA单元或为6,5-稠合的杂芳基,其中它的6元芳族环体系的骨架的氮原子为季铵化的并至少部分并入DA单元。

[0622] 在其它优选的实施方案中,DA包含任选取代的酰胺官能团,其为DA的氢键供体或受体官能团,且能够在烟酰胺结合位点利用与烟酰胺的酰胺官能团相同的一种或多种相互作用进行相互作用。因此,在一些实施方案中,当从配体药物缀合物化合物或药物接头化合物中释放时,在季铵化NAMPT药物单元中的DA可与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的Ser275相互作用,其中各个NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。在那些实施方案的一些中,DA的酰胺官能团能够与Ser 275在该氨基酸残基的羟基侧链通过氢键相互作用,和/或能够与一个或多个氨基酸残基相互作用,该残基选自Asp 219、Ser 241和Val 242,该相互作用直接地通过氢键或间接地通过涉及水分子的中间形态的氢键网络进行。

[0623] 在更优选的实施方案中,DA为丙烯酰胺供体受体单元,其特征为任选取代的酰胺官能团(其作为氢键供体或受体)和任选取代的 C_2-C_{20} 亚烯基,且其中亚烯基的 sp^2 碳中的1个结合至所述酰胺官能团的羰基碳,其氮原子为连接至NAMPT互连(I_N)单元的位点,且其中另一个未连接至酰胺官能团的亚烯基的 sp^2 碳为该DA单元与任选取代的 H_N 的5或6元含氮的杂芳族环体系或 H_N^+ 的5或6元部分不饱和的杂环或杂芳族环体系共价连接的位点。在其它更优选的实施方案中,DA为该丙烯酰胺供体受体单元的生物电子等排体。丙烯酰胺DA单元的丙烯酰胺生物电子等排体为有机部分,通过将 H_N/H_N^+ 和 I_N 单元连接在一起,同时保留多种归因于具有酶能力的NAMPT二聚体的界面内母体化合物的相互作用,该有机部分在空

间上和功能上均等同于该类型的DA单元。

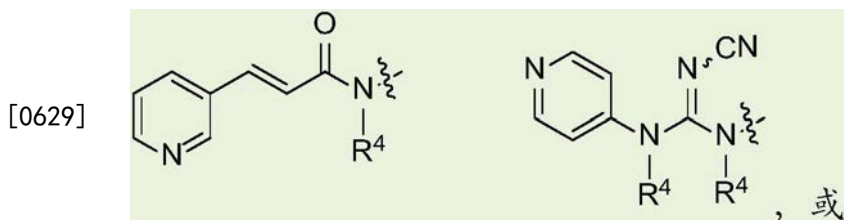
[0624] 优选的丙烯酰胺DA和酰胺生物电子等排体DA单元分别具有或包含以下结构：



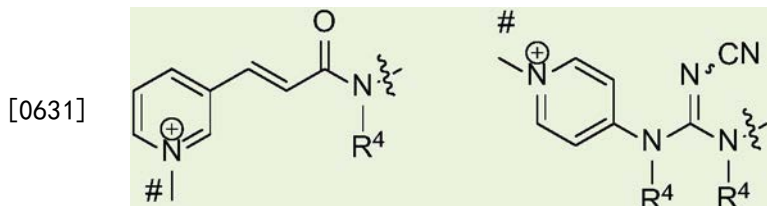
[0626] 和其盐,包括但不限于药学上可接受的盐,其中井号(#)表示DA至 I_N 共价连接的位点;波浪线表示共价连接至 H_N/H_N^+ 或DA的其余部分(其结合至 H_N/H_N^+)的位点,且丙烯酰胺DA单元的远端的碳原子为任选的形式环化至 H_N/H_N^+ 的位点;和 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基,优选地选自氢、甲基和乙基,更优选地,各个 R^4 为氢。

[0627] 当丙烯酰胺DA单元至少部分形式环化回 H_N 的任选取代的含氮的杂芳族环体系的相邻的骨架的碳原子时或当丙烯酰胺DA单元至少部分形式环化回 H_N^+ 的任选取代的含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的相邻的骨架的碳原子时,特别优选的实施方案是环化至 H_N 的6元任选取代的含氮的杂芳族环体系,或 H_N^+ 的6元任选取代的含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系,通过与酰胺官能团邻近的亚烯基部分的 sp^2 碳原子通过氧、硫或氮杂原子,其任选经取代,在该邻近的 sp^2 碳原子和相邻的碳原子之间引入,从而定义耦合至 H_N 的6元含氮的杂芳族环体系或 H_N^+ 的6元含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系的5元杂芳族环体系。当6元任选取代的含氮的杂芳族环体系为吡啶模拟物且与其结合的DA为丙烯酰胺DA单元时, H_N -DA部分(其中DA以如此描述的形式方式任选地环化回 H_N)有时称作烟酰胺模拟物。当6元任选取代的含氮的部分不饱和的杂环或杂芳族环体系为季铵化的吡啶模拟物的环体系且与其结合的DA为丙烯酰胺DA单元时, H_N^+ -DA部分(其中DA以如此描述的形式方式任选地环化回 H_N^+)有时称作季铵化的烟酰胺模拟物。其它 H_N -DA或 H_N^+ -DA部分或烟酰胺或季铵化的烟酰胺模拟物具有或包含如上所述的酰胺官能团或其生物电子等排体,在那些实施方案中任选地形式环化回 H_N 或 H_N^+ ,其中 H_N 或 H_N^+ 在该形式环化之前分别为吡啶或季铵化的吡啶模拟物,若空间允许的话。

[0628] 特别优选的 H_N -DA部分或烟酰胺模拟物(其中DA不环化回 H_N)具有下述结构:



[0630] 其盐,优选地药学上可接受的盐,且特别优选的 H_N^+ -DA部分或季铵化的烟酰胺模拟物(其中DA不环化回 H_N^+)具有下述结构:



[0632] 以盐的形式,优选地以药学上可接受的盐的形式,

[0633] 其中 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基,优选地选自氢、甲基和乙基,更优选地各个 R^4 为氢;波浪线表示共价连接至 I_N 的位点;且井号(#)表示共价连接至药物缀合物化合物或配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 L_0 的位点。

[0634] 以上未具体列举的其它 H_N -DA或烟酰胺模拟物和其它 H_N^+ -DA或烟酰胺模拟物(其可通过本文所述的 H_N/H_N^+ 和DA单元的各种组合形式上衍生,其中DA形式环化或不形式环化回 H_N/H_N^+)考虑 H_N 和DA的优选组合,当NAMPTi化合物或其衍生物处于其MM2最小化构象时,该组合具有弱碱或不带电荷的氮(不与 H_N 的5或6元氮杂芳族环体系的DA结合)和与该氮原子距离最远的DA的原子之间的距离的范围为约7.0至约7.3埃,更优选地约7.1至约7.2埃。因此, H_N^+ 和DA的优选组合形式上可衍生自 H_N -DA的 H_N 中或烟酰胺模拟物中的弱碱性或基本不带电荷的氮的季铵化。在其它优选的组合中,结合至DA的 H_N/H_N^+ 的原子与NAMPT尾端(T_N)单元所连接的NAMPT互连(I_N)单元的原子之间的距离为最小化构型的范围约为约8.0埃至约9.5埃,更优选约8.3埃至约9.2埃。

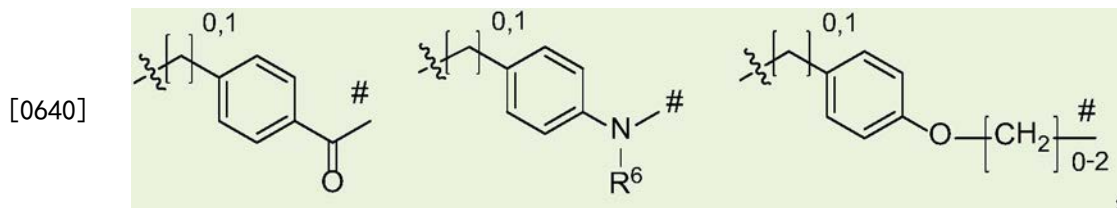
[0635] 1.4.3 NAMPT互连体单元

[0636] NAMPT互连体(I_N)单元是将其供体接受体(DA)和尾端(T_N)单元互连的NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元的组分。在一些实施方案中, I_N 能够参与与疏水侧氨基酸侧链的范德华相互作用,所述疏水侧氨基酸侧链衬砌在有酶能力的NAMPT同源二聚体中的DA和尾端单元之间的区域中的隧道,并允许尾端单元参与一种或多种上述相互作用以将NAMPTi化合物锚定到二聚体界面中。通常,还选择互连单元的长度,以使NAMPTi化合物结合时 T_N 向溶剂可接近的空间的突出,这是由从药物接头或配体药物缀合物化合物中释放 D^+ 所致。为此, I_N 的优选实施方案包含选自任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_6 - C_{24} 亚芳基、任选取代的 C_5 - C_6 杂亚芳基或其组合的疏水残基,其中 H_N -DA或 H_N^+ -DA连接位点远端的疏水残基的末端任选地被官能化以连接到NAMPT尾端(T_N)单元或 I_N 包含或另外包含任选取代的 C_2 - C_{12} 杂亚烷基、任选取代的 C_5 - C_{20} 杂环或任选取代的 $-C_6$ - C_{20} 芳基- (C_1 - C_4) 烷基-,其中 I_N (其远离与 H_N -DA或 H_N^+ -DA的连接位点)的末端任选地被官能化以与NAMPT尾端(T_N)单元连接。在一些非限制性实施方案中,任选的官能化由 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NH-$ 或 $-C(=O)NH-$ 提供,其任选经取代。

[0637] 在优选的NAMPTi化合物和季铵化NAMPT药物单元中的 H_N/H_N^+ 、DA和 I_N 的组合中,来自该季铵化药物单元从配体药物缀合物化合物或药物接头化合物释放的NAMPTi化合物的 I_N 或 I_N-T_N 能够与一个或多个,优选地两个或以上有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自NAMPT的Val 242、Ile 309、Ile 351和His 191,其中NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

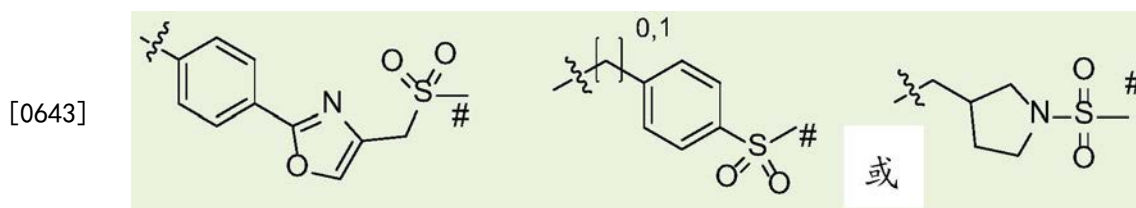
[0638] 在其它优选的实施方案中, I_N 单元为或包含 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基- $O-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基- $O-$ 或 $-X^2-C_3-C_{20}$ 杂环- $[C(=O)]_{0,1}-$,其中亚芳基、杂亚芳基和杂环任选经取代,其中 X^1 为任选取代的 C_5 - C_7 亚烷基, X^2 不存在或为任选取代的 C_1 - C_4 亚烷基。在更优选的实施方案中, I_N 为 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 。在那些实施方案的一些中, X_1 或 X_2 的碳原子为 T_N 任选环化回 I_N 的位点。

[0639] 在其它更优选的实施方案中, I_N 具有或包含下述结构:



[0641] 其中波浪线表示共价连接至 DA 或 I_N 的其余部分 (其结合至 DA) 的位点, 且井号 (#) 表示共价连接至 T_N 的位点; 且 R^6 为氢或任选取代的饱和的或不饱和的 C_1-C_6 烷基, 优选地 C_1-C_4 烷基、 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 或 $-CH_2-C\equiv CH$ 。

[0642] 在其它更优选的实施方案中, I_N 具有或包含下述结构:



[0644] 1.4.4 NAMPT 尾端单元

[0645] NAMPT 尾端 (T_N) 单元为结合至其互连 (I_N) 单元的 NAMPTi 化合物或季铵化 NAMPT 药物单元的组分。在一些实施方案中, NAMPT 尾端 (T_N) 单元包含任选取代的氨基-醇残基或任选取代的羧酸-醇残基, 其氨基氮或羧基碳原子与 I_N 或结合至 I_N 的 T_N 的其余部分结合。

[0646] 在其它实施方案中, T_N 包含任选取代的苯甲酰胺部分, 其酰胺氮原子与 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分结合, 该原子任选地形式环化回 I_N 或 T_N 的其余部分, 其中所述环化涵盖在式 I_N-T_N 内。在一些实施方案中, 该任选的环化是至如本文所定义的 I_N 的 X^1 或 X^2 的碳原子。在各种情况下, 苯甲酰胺部分的芳族环任选地经羟基、硫醇或氨基残基取代, 优选地在相对于苯甲酰胺部分的酰胺羰基碳原子连接的位点的 3 位或 4 位。

[0647] 在其它实施方案中, T_N 为或包含任选取代的 C_5-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基或其组合, 其独立地以联芳基的形式选择, 其芳族原子与 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分结合, 其中芳族环任选地独立地经 1 个或选自羟基、硫醇和氨基残基 (其任选地经取代) 以及卤素的取代基取代, 或 T_N 为或包含含氮的 C_5-C_{20} 杂环基, 其骨架的氮原子共价连接至 I_N 。

[0648] 在 T_N 的实施方案的上述优选的基团中任一项中, 用于结合至 I_N 的 T_N 的其余部分优选为任选取代的 C_2-C_4 杂亚烷基或任选取代的 C_3-C_{20} 杂环或其组合。

[0649] 更优选的 T_N 单元为或包含氨基醇残基, 其具有以下结构:

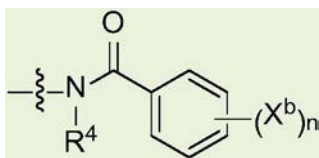


和其盐, 包括但不限于药学上可接受的盐, 其中 X^C 为

氢、卤素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基; R^4 为氢或任选取代的 C_1-C_4 烷基, 优选地氢或甲基; 以及波浪线表示共价连接至 T_N 的其余部分 (其与 I_N 结合) 或至 I_N 的位点。

[0650] 其它优选的实施方案 T_N 单元为或包含任选取代的苯甲酰胺部分, 具有或包含以下结构:

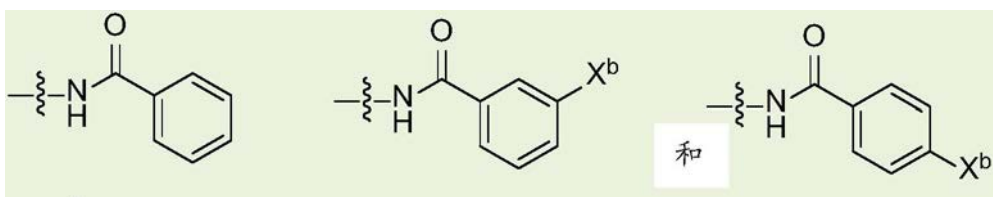
[0651]



[0652] 其中下标n为0、1或2; X^b 若存在,选自 NH_2 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基(其任选经取代)和卤素,其前提是当下标n为2时, X^b 中的一个为 NH_2 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基(其任选经取代)或卤素,和另一个为 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基(其任选经取代)或卤素,且其中经 X^b 任选取代的苯基任选地稠合至5元或6元杂环或杂芳族环体系; R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基,优选氢、甲基或乙基;以及波浪线表示共价连接至 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分的位点,且苯甲酰胺部分的酰胺氮原子为 T_N 至 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分的任选的形式环化的位点,使得连接至该氮原子的 R^4 替换为键。

[0653] 在更优选的实施方案中, T_N 单元为任选取代的苯甲酰胺部分,其具有以下结构:

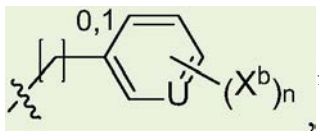
[0654]



[0655] 其中 X^b 为任选取代的 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基(其任选经取代)或卤素,优选地为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_3$,更优选地 $-\text{F}$ 或 $-\text{Cl}$;以及波浪线表示共价连接至 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分的位点,且苯甲酰胺部分的酰胺氮原子为 T_N 至 I_N 的任选的环化的位点,使得与该酰胺氮连接的氢原子替换为键。

[0656] 在其它优选的实施方案中, T_N 单元为或包含芳基或杂芳基部分,其具有下述结构:

[0657]

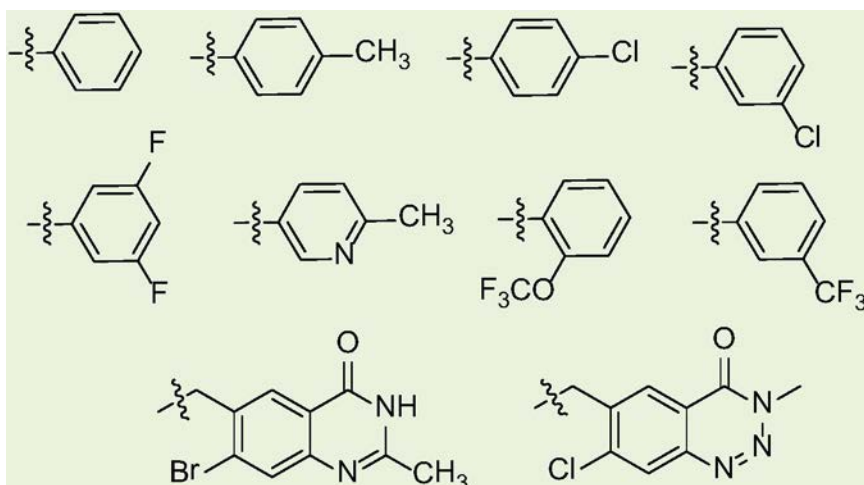


其中U为 $=\text{C}(\text{R}^{24})-$ 或 $=\text{N}-$,下标n为0、1或2,芳基任选地稠

合至5或6元杂环或杂芳族环体系,和其盐,包括但不限于药学上可接受的盐,其中下标n为0、1或2;其中 R^{24} 为氢或 X^b ,其中 X^b 各自独立地选自 NH_2 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷基(其任选经取代)和卤素,且波浪线表示共价连接至 I_N 或与 I_N 结合的 T_N 的其余部分的位点。在那些实施方案的一些中,下标n为0,且 R^{24} 为氢。在其它实施方案中,下标n为0,且 R^{24} 为卤素或任选取代的 C_1 - C_4 烷基,例如 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施方案中,下标n为1, R^{24} 为氢或卤素,当为卤素时优选 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$,且 X^b 独立地为卤素、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基,例如 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

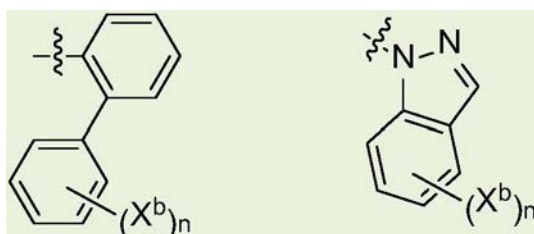
[0658] 包含芳基或杂芳基部分的 T_N 单元的非限制性的实例具有下述结构:

[0659]



[0660] 或者,为或包含联芳基或杂芳基部分,其芳族骨架的原子与I_N结合,如示例为非限制性实例:

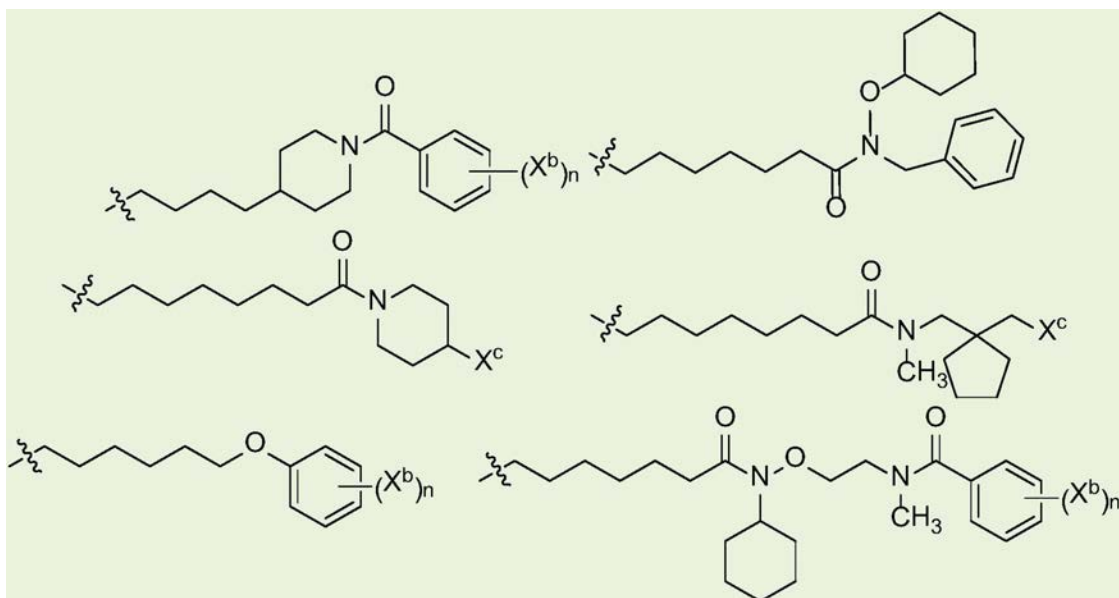
[0661]



[0662] 和其盐,包括但不限于药学上可接受的盐,其中如前述对于具有芳基部分的T_N单元定义下标n和X^b。

[0663] 优选的T_N和I_N单元的组合(即,-I_N-T_N)具有以下结构:

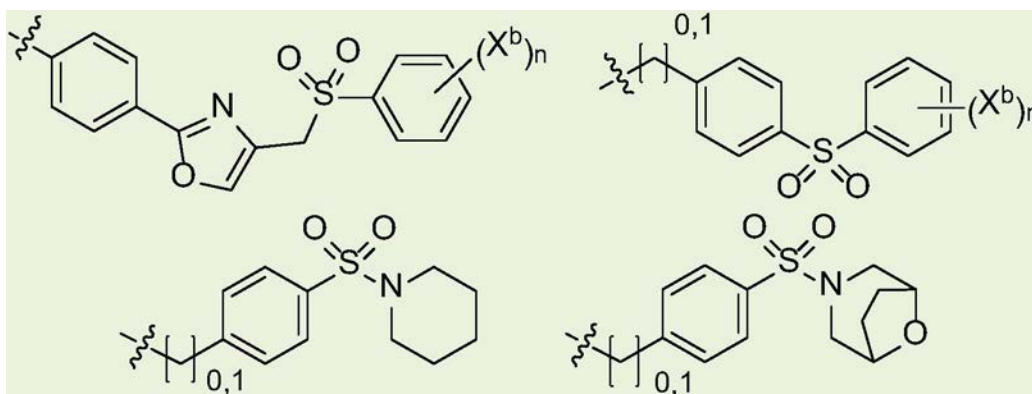
[0664]



[0665] 其中X^b和下标n如前述对NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元的NAMPT尾端单元所定义,且波浪线表示共价连接至DA的位点。优选地,当下标n为1或2时,X^b独立地为卤素,更优选地选自-F和-Cl。

[0666] 其它优选的I_N-T_N部分具有以下结构:

[0667]



[0668] 其中 X^b 、下标 n 和波浪线如前述对于NAMPTi化合物或季铵化NAMPT药物单元的NAMPT尾端单元所定义。在优选的实施方案中，下标 n 为1且 X^b 为 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 或 $-OCF_3$ 或下标 n 为2，且 X^b 独立地选自Cl和F。

[0669] 还涵盖与上述 H_N/H_N^+ 、DA和 I_N 单元(没有具体列举)中的任何一个组合的 T_N 单元。在优选的组合中，从配体药物缀合物化合物或药物接头化合物作为NAMPT化合物释放的季铵化NAMPT药物单元的 T_N 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个，优选两个或更多个，且更优选三个或更多个氨基酸残基相互作用，所述氨基酸残基选自Ile309、Pro 307、Val 350、Ile 378和Ala 379，其中NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。 T_N 的其它优选实施方案是从配体药物缀合物化合物或药物接头化合物作为NAMPT化合物释放的季铵化NAMPT药物单元的那些，其中 T_N 或 I_N-T_N 能够与选自有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个，优选两个或更多个，且更优选三个或更多个氨基酸残基相互作用，所述氨基酸残基选自Tyr 188、Lys189、Ala 379、Asn 377、Glu376、Val 350、Arg 349和Pro 307，其中NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0670] NAMPTi化合物或其衍生物中的其它 T_N 单元，或上文未具体列举的配体药物缀合物化合物或药物接头化合物中的该化合物或衍生物的NAMPT药物单元中的其它 T_N 单元，从用作该化合物或衍生物的缀合位点的杂原子或从其对应的季铵化NAMPT药物单元的缀合位点，到与 I_N 连接的 T_N 的原子，在NAMPTi化合物或其衍生物呈其MM2最小化构型时，优选具有介于约5.5到约7.0埃的范围内，或更优选地约5.9埃的距离。

[0671] 1.5治疗过度增殖的病症

[0672] 在一些实施方案中，本文所述的配体-药物缀合物可用于治疗过度增殖病症，包括通过抑制肿瘤细胞或癌细胞的增殖、导致肿瘤或癌细胞凋亡来治疗受试者或患者中的癌症，包括治疗受试者或患者的癌症。因此，配体-药物缀合物相应地在多种环境中用于治疗癌症。为此，配体-药物缀合物用于将NAMPTi化合物递送至肿瘤细胞或癌细胞或此类细胞附近，包括递送至异常细胞环境特有的附近正常细胞。不受理论的束缚，在一个实施方案中，配体-药物缀合物的配体单元与癌细胞或其它与肿瘤相关的细胞抗原或受体的细胞表面抗原表位结合或缔合，并且与该配体-药物缀合物的结合或缔合能够通过抗原或受体介导的内吞作用或其它内化机制被吸收(内化)到被靶向细胞中。在一些优选的实施方案中，抗原附着于肿瘤细胞或癌细胞，或为与肿瘤细胞或癌细胞相关的细胞外基质蛋白。在另一个优选的实施方案中，抗原是异常细胞的环境特有的附近正常细胞的抗原。一旦进入被靶向细胞，通过酶或非酶的可裂解机制，取决于接头单元的组分，季铵化的NAMPT药物单元以

NAMPTi化合物的形式在细胞内释放。在替代的实施方案中,季铵化NAMPT药物单元从肿瘤细胞或癌细胞附近的配体-药物缀合物中裂解,并且来自D⁺释放的NAMPTi化合物随后穿透细胞。

[0673] 因此,配体-药物缀合物提供了NAMPTi化合物的缀合特异性肿瘤或癌症靶向,从而降低了该药物的一般毒性。

[0674] 在一些实施方案中,接头单元使血液中的配体-药物缀合物稳定,但是一旦进入细胞内就能够释放NAMPTi化合物。

[0675] 在一个实施方案中,配体单元结合至肿瘤细胞或癌细胞。

[0676] 在另一个实施方案中,配体单位是抗体配体单元,其与在肿瘤细胞或癌细胞表面上的肿瘤细胞或癌细胞抗原的表位结合。

[0677] 在另一个实施方案中,配体单元为抗体配体单元,其结合至与肿瘤细胞或癌细胞抗原缔合的表位,该抗原具有与肿瘤细胞或癌细胞缔合的细胞外基质蛋白。

[0678] 配体单元对特定肿瘤细胞或癌细胞的特异性对于确定得到最有效治疗以及具有理想的治疗指数的那些肿瘤或癌症为重要的考虑因素。例如,具有BR96抗体配体单元的配体药物缀合物有时用于治疗抗原阳性癌,包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌和胰腺癌。作为另一非限制性的实例,具有抗CD30或抗CD70结合抗体配体单元的配体-药物缀合物有时对治疗血液恶性肿瘤有用。

[0679] 优选的可经配体药物缀合物治疗的癌症类型为实体肿瘤和血源性癌症,例如急性和慢性白血病,以及淋巴瘤。

[0680] 经配体药物缀合物治疗的实体肿瘤示例为但不限于:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、咽喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管肺癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦尔姆斯氏瘤(Wilms'tumor)、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、皮肤癌、黑素瘤、成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤。

[0681] 经配体药物缀合物治疗的血源性癌症示例为但不限于:急性成淋巴细胞性白血病“ALL”、急性成淋巴细胞性B细胞白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、急性成髓细胞性白血病“AML”、急性早幼粒细胞性白血病“APL”、急性成单核细胞性白血病、急性红白血病性白血病、急性巨核细胞白血病、急性单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性未分化白血病、慢性髓细胞性白血病“CML”、慢性淋巴细胞性白血病“CLL”、毛细胞白血病和多发性骨髓瘤。

[0682] 急性和慢性包括成淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病和髓细胞性白血病。

[0683] 淋巴瘤包括霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、重链疾病和真性红细胞增多症。

[0684] 癌症包括来自以过度增殖细胞为特征的肿瘤、转移或其它疾病或病症的那些,可以通过给药抗体药物缀合物组合物来治疗癌症或抑制其进展。

[0685] 在其它实施方案中,提供了用于治疗癌症的方法,优选通过向有此需要的受试者或患者给药有效量的配体药物缀合物组合物和化疗剂。在一个实施方案中,尚未发现用化疗剂与配体药物缀合物组合治疗的癌症是化疗剂难治的。在另一个实施方案中,用化疗与配体药物缀合物组合治疗的癌症是化疗剂难治的。配体药物缀合物组合物可给药至还经历过手术来治疗癌症的受试者或患者。

[0686] 在一些实施方案中,所述受试者或患者还接受另外的治疗,例如放射治疗。在特定实施方案中,配体-药物缀合物与另一化疗剂或与放射治疗同时施用,该化疗剂可为或可不为具有不同被靶向配体单元的另一配体药物缀合物。在另一个特定实施方案中,非靶向的化疗剂或放射治疗在给药配体药物缀合物之前或之后施用。

[0687] 在一些实施方案中,与配体药物缀合物组合使用的化疗剂在一段时间内给药。可给药化疗剂的任一种或其组合,例如标准护理化疗剂。

[0688] 另外,提供了用配体药物缀合物治疗癌症的方法作为化疗或放疗的替代方案,其中化疗或放疗已被证实或可证实为毒性太大,例如,导致对被治疗的受试者或患者来说不可接受或难以忍受的副作用。被治疗的受试者或患者可任选地用另一种癌症治疗方法,例如手术、放疗或化疗来治疗,这取决于发现哪种治疗是可接受的或可忍受的。

[0689] 1.6包含LDC的药物组合物

[0690] 本发明提供药物组合物,其包括本文所描述的配体药物缀合物组合物和药学上可接受的载体。药物组合物呈任何允许将配体药物缀合物给药至有此需要的受试者或患者以治疗与配体单元所结合的抗原的表达相关的病症的形式。例如,但非限制性地,药物组合物呈液体或冻干固体的形式。优选的抗体药物缀合物的给药途径为肠胃外给药。配体药物缀合物的肠胃外给药包括皮下注射、静脉内、肌肉内和胸骨内注射或输注技术。在其它优选的实施方案中,包括配体药物缀合物的药物组合物以药学上可接受的液体溶液形式静脉内给药。

[0691] 配制药物组合物,以便在将组合物给药至患者时使化合物具有生物可利用性。这类组合物可以采用一个或多个剂量单位的形式,其中例如,当在加入适合的液体载体重构为溶液或悬浮液时,冻干的固体可以提供单一剂量单位。

[0692] 用于制备药物组合物的材料优选在使用量下无毒。对于本领域普通技术人员显而易见的是,药物组合物中活性成分的最佳剂量将取决于多种因素。相关因素包含(但不限于)动物的类型(例如人类)、药物组合物的特定形式、给药方式和所采用的配体药物缀合物组合物。

[0693] 在一些实施方案中,药物组合物呈液体的形式。在优选的实施方案中,液体用于通过注射递送。在通过注射给药的组合物中,优选包括表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0694] 液体组合物,无论是溶液、悬浮液还是其它类似形式,优选包含以下赋形剂中的一种或多种:无菌稀释剂(例如注射用水)、盐水溶液(优选生理盐水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗氯化钠、可用作溶剂或悬浮介质的不挥发性油(如合成的甘油单酯或甘油二酯)、聚乙二醇、甘油、环糊精、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂,如苄醇或对羟基苯甲酸甲

酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如氨基酸、乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;清洁剂,如非离子表面活性剂、多元醇;以及用于调节张力的试剂,例如氯化钠或右旋糖。在肠胃外组合物的实施方案中,该组合物封装在由玻璃、塑料或其它材料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水是示例性佐剂。可注射药物组合物优选是无菌的且包含一种或多种以药学上可接受的形式上述赋形剂。

[0695] 在治疗特定病症或病状中有效的配体药物缀合物的量将取决于病症或病状的性质,其优选地通过标准临床技术确定。此外,任选地采用体外或体内分析来帮助确定最佳剂量范围。组合物中使用的精确剂量还将取决于给药途径和疾病或病症的严重性,且应根据从业者的判断和每个患者或受试者的情况来决定。

[0696] 药物组合物包含有效量的LDC组合物,使得将获得适合向有需要的受试者给药用于治疗期望的过度增殖疾病或病况的剂量。通常,该量是至少约0.01重量%的药物组合物。

[0697] 对于静脉内给药,药物组合物优选地包含每kg动物体重约0.01至约100mg的配体药物缀合物组合物。在一个这样的实施方案中,药物组合物包括每kg受试者或患者的体重约1至约100mg的配体药物缀合物组合物。在优选的实施方案中,给药量的范围为约0.1至约25mg/kg体重的配体药物缀合物组合物。

[0698] 通常,向患者给药的配体药物缀合物组合物的剂量的范围为约0.01mg/kg至约100mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,向受试者或患者给药的剂量为约0.01mg/kg至约15mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,向受试者或患者给药的剂量的范围为约0.1mg/kg至约15mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,向受试者或患者给药的剂量的范围为约0.1mg/kg至约20mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,所给药的剂量的范围为约0.1mg/kg至约5mg/kg或约0.1mg/kg至约10mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,所给药的剂量的范围为约1mg/kg至约15mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,所给药的剂量的范围为约1mg/kg至约10mg/kg受试者或患者的体重。在一些实施方案中,在治疗周期中,所给药的剂量的范围约0.1至4mg/kg,优选地0.1至3.2mg/kg,或更优选地为0.1至2.7mg/kg受试者或患者的体重。

[0699] 通过任何方便的途径给药配体药物缀合物,例如通过输注或快速浓射、通过上皮或粘膜皮肤衬里(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜)吸收。给药为全身性的或局部的。已知各种递送系统,例如,包封在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊中,且可用于向由此需要的受试者或患者给药化合物。在某些实施方案中,向受试者或患者给药超过一种配体药物缀合物化合物或组合物。

[0700] 在一个实施方案中,根据常规程序将配体药物缀合物配制成为适于向受试者(特别是为人的患者)的静脉内给药的药物组合物。通常,用于静脉内给药的载体或媒剂为无菌等渗水性缓冲溶液。必要时,该组合物还包含增溶剂。用于静脉内给药的组合物任选地包含局部麻醉剂,例如利多卡因,以缓解注射部位的疼痛。一般来说,成分单独地或以单位剂量的形式混合在一起给予,例如作为干燥的冻干粉末或无水浓缩物,在密封容器如安瓿或小袋中,指出活性剂的量。当通过输注给药配体药物缀合物时,其可例如用含有无菌药用级水或盐水的输液瓶分散。当通过注射给药配体药物缀合物时,可提供一安瓿的无菌注射用水或盐水,以便可在给药前混合成分。

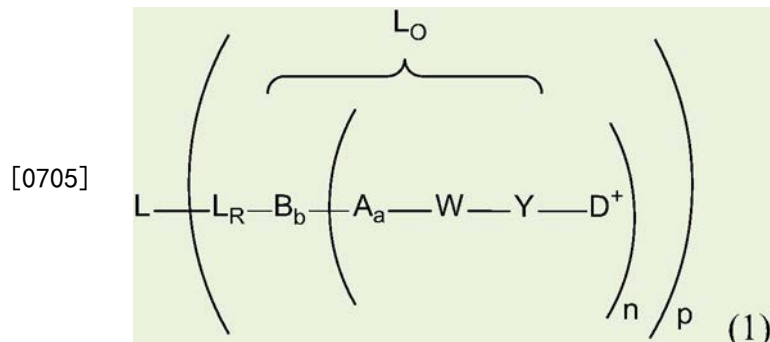
[0701] 药物组合物一般配制成无菌的,大体上等渗的且完全符合美国食品和药物管理局

的所有良好生产规范 (GMP) 的规定。

[0702] 1.7编号的实施方案

[0703] 下列编号的实施方案描述了本发明的进一步的方面,且其无意以任何方式限制本发明。

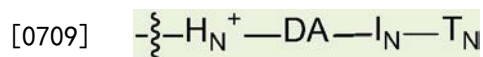
[0704] 1. 配体药物缀合物组合物,其由式1表示:



[0706] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L为配体单元;W为肽可裂解单元,或W-Y替换为式-Y(W')的葡糖苷酸单元,其中W'表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分;和Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;D⁺为季铵化NAMPT药物单元(D⁺),其通过季铵化骨架的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基的芳族氮原子或季铵化骨架的部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基的非芳族氮原子共价连接至所述式1组合物结构的其余部分,其中,对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的非酶或酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元,该单元作为包含任选取代的C₅-C₂₄或C₉-C₂₄杂芳基的NAMPTi化合物,所述杂芳基具有先前所述的季铵化骨架的氮原子;

[0707] 其中所述配体药物缀合物化合物表示为式1,其中下标p替换为p';L_R为主要接头,其通过L₀互相连接所述配体单元和药物单元,其中L₀为存在的任选的次要接头;下标a和b独立地为0或1,分别表示A或B的不存在或存在;下标n为1、2、3或4;A为第一任选延伸单元;B为支化单元,当下标b为1且下标n为2、3或4,或B不存在,以使下标b为0,当下标n为1,其中A和B各自为独立选择的单一单元或任选地由2、3或4个独立选择的亚单元构成或组成;且下标p为1至24范围内的数字且下标p'为1至24范围内的整数。

[0708] 2. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述季铵化NAMPT药物单元表示为下述通式结构:



[0710] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中H_N⁺为季铵化NAMPT前端单元,该单元作为D⁺的季铵化组分,其中该组分的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系,其骨架的氮原子为季铵化至L₀的位点,如至H_N⁺的波浪线所示;

[0711] DA为供体-接受体单元,其中所述供体-接受体单元为或包含氢键供体或接受体官能团,且结合至所述5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位或所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子,通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将DA形式环化回所述6元含氮的环体系的相邻的骨

架的碳原子,导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,其中DA的所述结合与所述5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子有关,且其中在所述环化不存在的情况下,至所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的相邻的碳原子的所述形式环化基本上保持DA的所述供体或受体官能团的氢结合能力;

[0712] I_N 为互连单元,其中所述互连单元为或包含 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-O-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-O-$ 或 $-X^2-C_3-C_{20}$ 杂环 $-[C(=O)]_{0,1}-$,其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环为任选取代的; X^1 为任选取代的 C_5-C_7 亚烷基; X^2 不存在或为任选取代的 C_1-C_4 亚烷基;

[0713] T_N 为NAMPT尾端单元,其中所述NAMPT尾端单元为或包含任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基,其氨基氮或羧基碳与 I_N 结合,或 T_N 为或包含任选取代的苯甲酰胺部分或其生物电子等排体,其酰胺氮原子与 I_N 结合,任选地将该原子环化回 I_N 或 T_N 的其余部分,或 T_N 为或包含任选取代的 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基或其组合,其独立地以联芳基的形式选择,其芳族原子与 I_N 或 T_N 的其余部分结合;以及,其中 T_N 或其其余部分与 I_N 结合,其中所述其余部分为任选取代的 C_2-C_7 杂亚烷基或任选取代的 C_5-C_6 杂环,和

[0714] 其中对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,该单元作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元,其为完全芳族的 C_5-C_{24} 或 C_9-C_{24} 杂芳基,其任选经取代,所述杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系,所述环体系具有先前所述的季铵化骨架的氮原子,且其它变量基团如先前定义,其中所述NAMPTi化合物的 H_N -或 H_N-DA -能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体在其烟酰胺结合位点相互作用。

[0715] 3.实施方案2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元为吡啶模拟物且 H_N^+ 为其中所述吡啶模拟物的骨架的芳族氮原子经季铵化的单元。

[0716] 4.实施方案2或3所述的配体药物缀合物组合物,其中所述供体受体(DA)单元包含任选取代的酰胺官能团或其生物电子等排体。

[0717] 5.实施方案2所述的配体药物缀合物组合物,其中 H_N-DA 为烟酰胺模拟物,且 H_N^+-DA 为其中 H_N^+ 的5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子经季铵化的模拟物。

[0718] 6.实施方案2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元的6元含氮的杂芳族环体系为吡啶环体系,通过引入的芳族氧、硫或任选取代的氮原子将DA任选环化回所述吡啶芳族环体系,以使 H_N 含有6-5稠合的芳族环体系且 H_N^+ 为其中所述吡啶芳族环体系在它的骨架的氮原子经季铵化的单元。

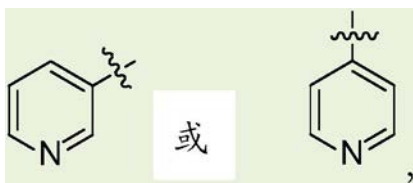
[0719] 7.实施方案2至6中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中来自所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元的释放的 H_N 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的一个单体上的Phe 193和/或另一个单体的Tyr 18'相互作用,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0720] 8.实施方案7所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端单元相互作用是通过与Phe 193和/或Tyr 18'的芳族侧链的 $\pi-\pi$ 堆叠进行的。

[0721] 9.实施方案2所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元具有下

述结构:

[0722]



[0723] 或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ 具有以下结构

[0724]



[0725] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;波浪线表示共价连接至DA的位点,且与其相邻的芳族碳原子为通过DA的所述任选的形式环化至 H_N/H_N^+ 的位点。

[0726] 10. 实施方案2至9中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述供体接受体(DA)单元为丙烯酰胺DA单元,其任选地环化至其所连至的 H_N/H_N^+ 的含氮的芳族环体系的相邻的骨架的碳原子,或为酰胺生物电子等排体。

[0727] 11. 实施方案2至10中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述释放的NAMPT药物单元的所述供体接受体(DA)单元能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Asp 219、Ser 241、Val 242和Ser 275,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0728] 12. 实施方案11所述的配体药物缀合物组合物,其中所述DA相互作用为直接地或间接地通过涉及水分子的中间形态的氢键网络的氢键。

[0729] 13. 实施方案2至11中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述供体-接受体(DA)单元为丙烯酰胺DA单元或酰胺生物电子等排体,其分别具有以下结构:

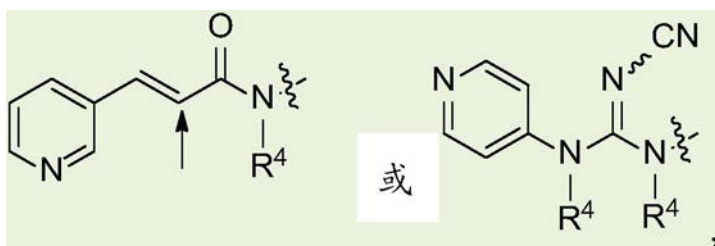
[0730]



[0731] 或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;DA任选地环化至 H_N/H_N^+ ,其中所述环化为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子,至靠近所述羰基碳的所述丙烯酰胺DA单元的 sp^2 碳原子(如所示)的环化;波浪线表示共价连接至 H_N/H_N^+ 的位点,且与其相邻的所示碳原子为通过所述丙烯酰胺DA的所述任选的环化的位点;且井号(#)表示共价连接至 I_N 的位点。

[0732] 14. 实施方案2所述的配体药物缀合物组合物,其中 H_N -DA-为烟酰胺模拟物,其具有下述结构:

[0733]

[0734] 或其盐,特别是药学上可接受的盐,且 H_N^+ -DA具有下述结构:

[0735]



[0736] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R_4 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;且波浪线表示共价连接至 I_N 的位点,且其中靠近所述羰基碳的所述 sp^2 碳原子为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子任选环化至 $\text{H}_\text{N}/\text{H}_\text{N}^+$ 的位点(如所示)。

[0737] 15. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中释放为NAMPTi化合物时所述NAMPT尾端(T_N)单元或所述季铵化NAMPT药物单元的 $-\text{I}_\text{N}-\text{T}_\text{N}-$ 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Ile 309、Pro 307、Val 350、Ile 378和Ala 379,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0738] 16. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中释放为NAMPTi化合物时所述季铵化NAMPT药物单元的 T_N 或 $-\text{I}_\text{N}-\text{T}_\text{N}-$ 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Tyr 188、Lys 189、Ala 379、Asn 377、Glu 376、Val 350、Arg 349和Pro 307,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0739] 17. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为氨基醇部分,其具有下述结构:

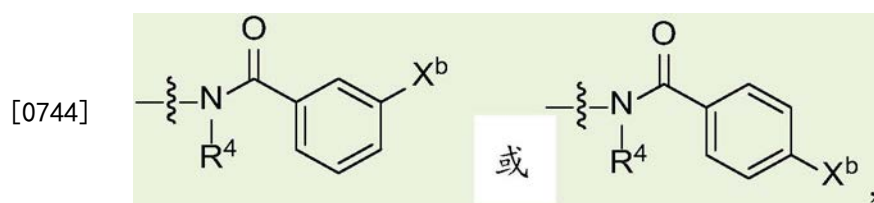
[0740]



[0741] 其中 R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和波浪线表示共价连接至 I_N 的位点。

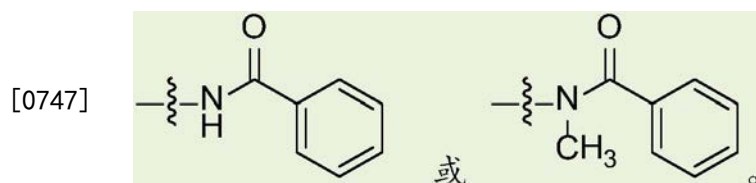
[0742] 18. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述尾端(T_N)单元为或包含任选取代的苯甲酰胺部分,其通过其酰胺氮原子共价连接至 I_N 或 T_N 的其余部分。

[0743] 19. 实施方案18所述的配体药物缀合物组合物,其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构:



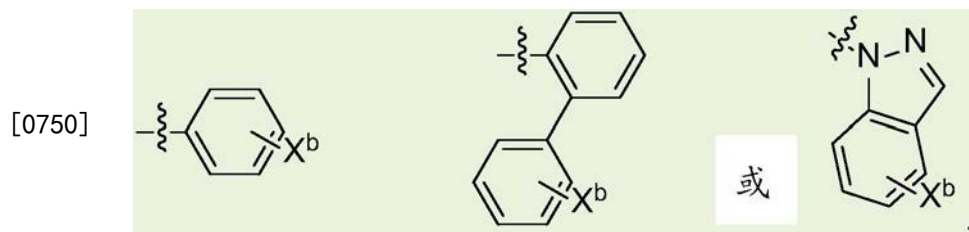
[0745] 其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代； R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基；和波浪线表示共价连接至 I_N 的位点；以及，其中所述苯甲酰胺部分任选地环化至 I_N ，其中所述苯甲酰胺部分的酰胺氮为所述环化的位点，以使 R^4 替换为共价键。

[0746] 20. 实施方案19所述的配体药物缀合物组合物，其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构：



[0748] 21. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物，其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为或包含任选取代的(杂)芳基或联芳基部分。

[0749] 22. 实施方案21所述的配体药物缀合物组合物，其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为芳基、杂芳基或联芳基部分，其分别具有下述结构：

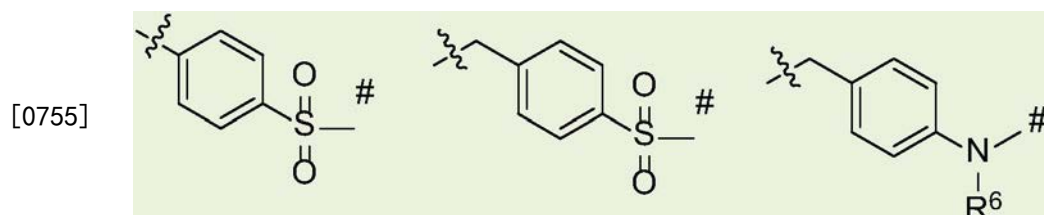


[0751] 其中， X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代；和波浪线表示共价连接至 I_N 的位点。

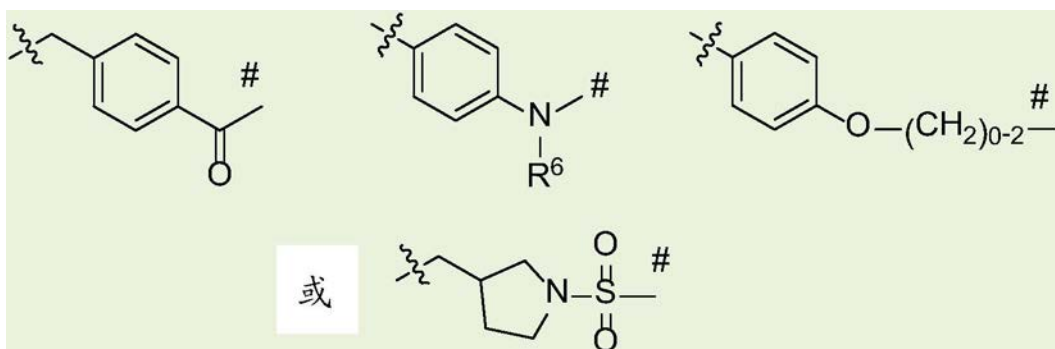
[0752] 23. 实施方案2至22中任一项所述的配体药物缀合物组合物，其中释放为NAMPTi化合物时所述季铵化NAMPT药物单元(D^+)的 I_N 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸相互作用，该氨基酸选自NAMPT的Val 242、Ile 309、Ile 351和His 191，其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[0753] 24. 实施方案2至22中任一项所述的配体药物缀合物组合物，其中 I_N 为 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 。

[0754] 25. 实施方案2至22中任一项所述的配体药物缀合物组合物，其中 I_N 具有下述结构：



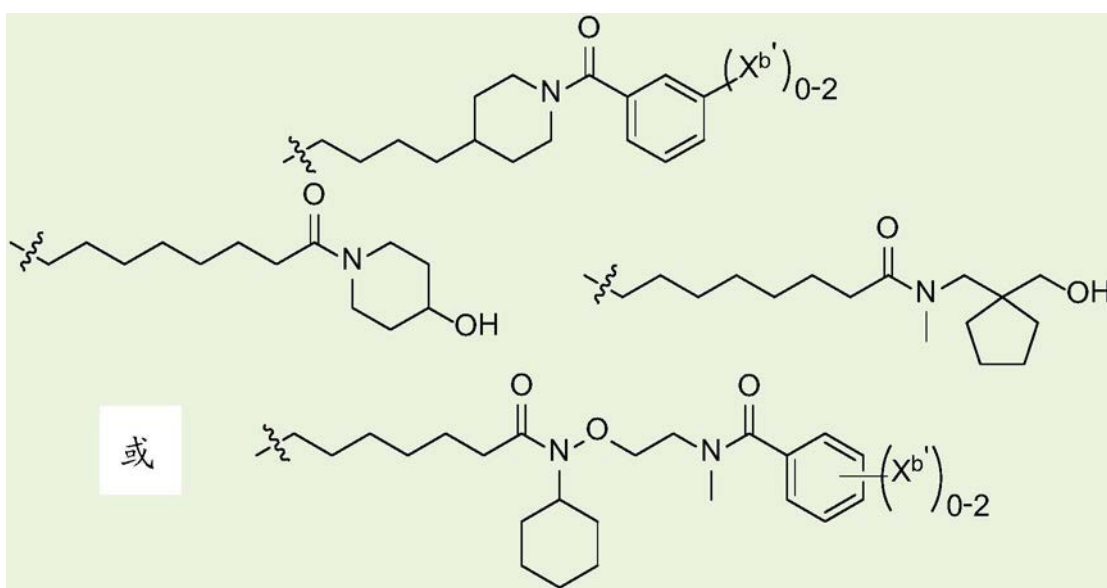
[0756]



[0757] 其中波浪线表示共价连接至DA的位点且井号(#)表示共价连接至T_N的位点;和R⁶为氢、C₁-C₄烷基、-CH₂CH=C(CH₃)₂或-CH₂-C≡CH。

[0758] 26. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

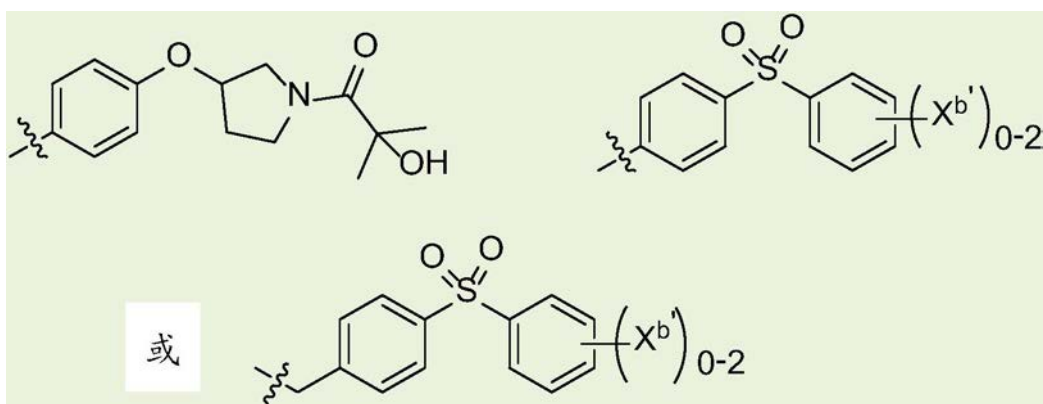
[0759]



[0760] 其中当X^{b'}存在时,其独立地选自卤素、-OH、任选取代的C₁-C₄烷氧基、任选取代的C₁-C₄烷基和-NH₂,其任选经取代;和波浪线表示共价连接至DA的位点。

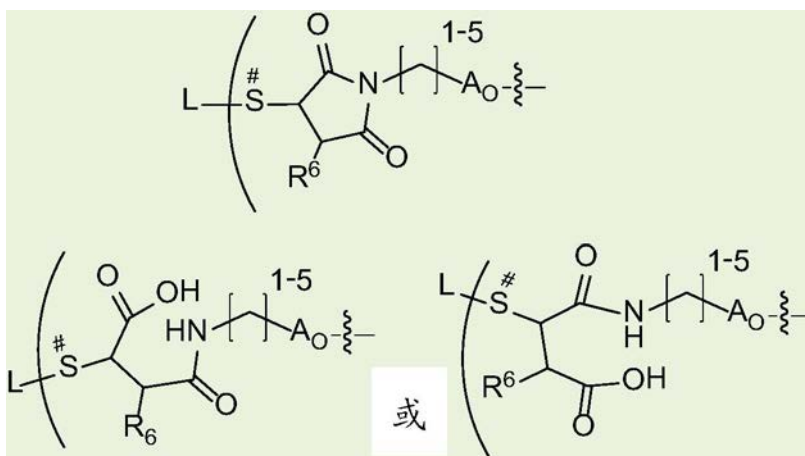
[0761] 27. 实施方案2至14中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

[0762]



[0763] 其中X^{b'}若存在,选自-OH和NH₂,其任选经取代,和卤素,其前提是当下标n为2时,X^{b'}中的一个为-OH或-NH₂,其任选经取代,或卤素,且另一个为卤素;且波浪线表示共价连接至

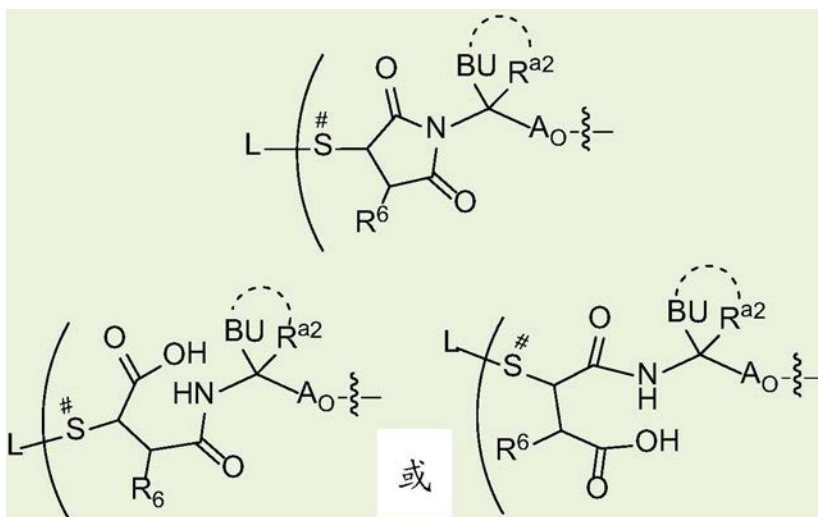
[0771]



[0772] 或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中L为配体单元,且所示的(#)硫原子来自所述配体单元; R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基; A_0 为第二任选的延伸单元;以及波浪线表示共价连接至所述缀合物结构的其余部分的位点。

[0773] 31.实施方案1至28中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中L-(L_R -具有下述结构:

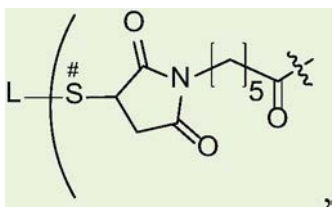
[0774]



[0775] 或其盐,特别是药学上可接受的盐,其中L为配体单元,且所示的(#)硫原子来自所述配体单元;且 R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基; A_0 为第二任选的延伸单元;BU为碱性单元; R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基;虚线曲线表示任选的环化,以使在所述环化不存在时,BU为非环状的碱性单元,或在所述环化存在时,BU为环化的碱性单元,其中 R^{a2} 和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_{20} 杂环,该杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子,其中取决于所述碱性氮原子的取代度,所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护,或任选经质子化;且波浪线表示共价连接至所述缀合物结构的其余部分的位点。

[0776] 32.实施方案30所述的配体药物缀合物组合物,其中L-(L_R -具有下述结构:

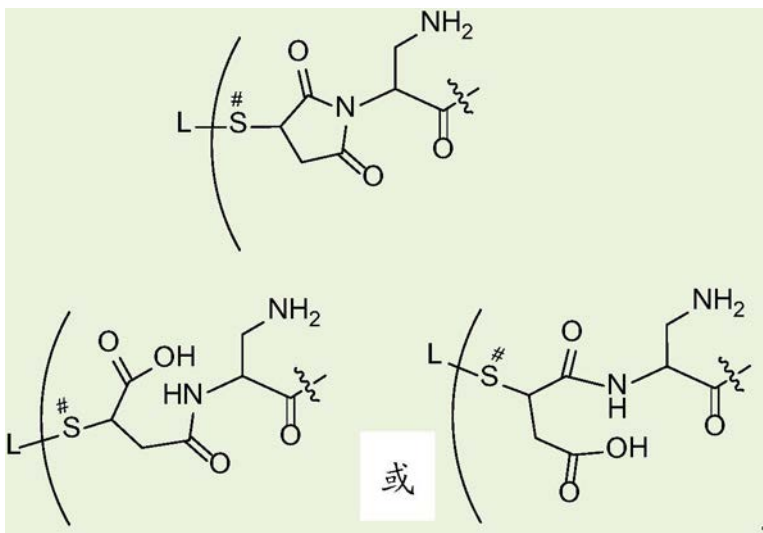
[0777]



[0778] 或其盐,特别是药学上可接受的盐。

[0779] 33. 实施方案31所述的配体药物缀合物组合物,其中L-(L_R-具有下述结构:

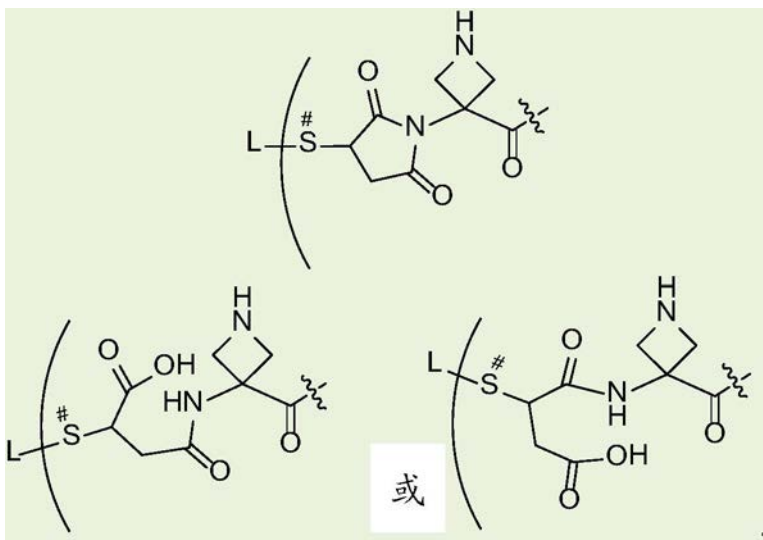
[0780]



[0781] 或其盐,特别是药学上可接受的盐。

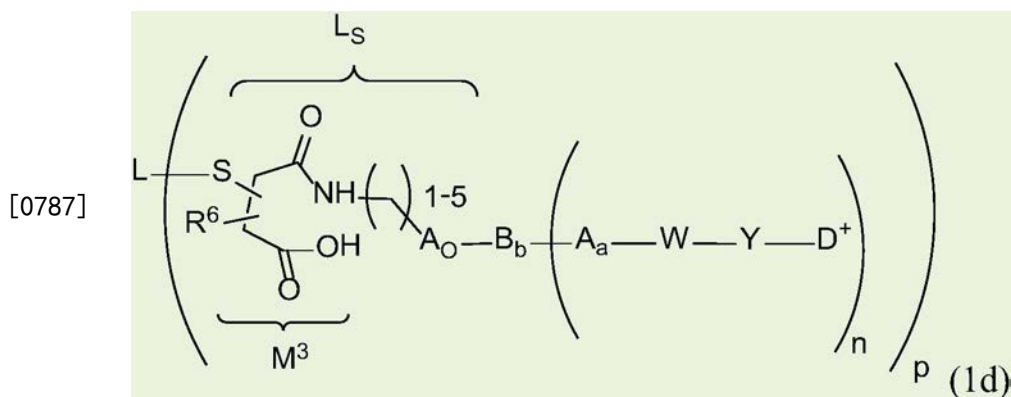
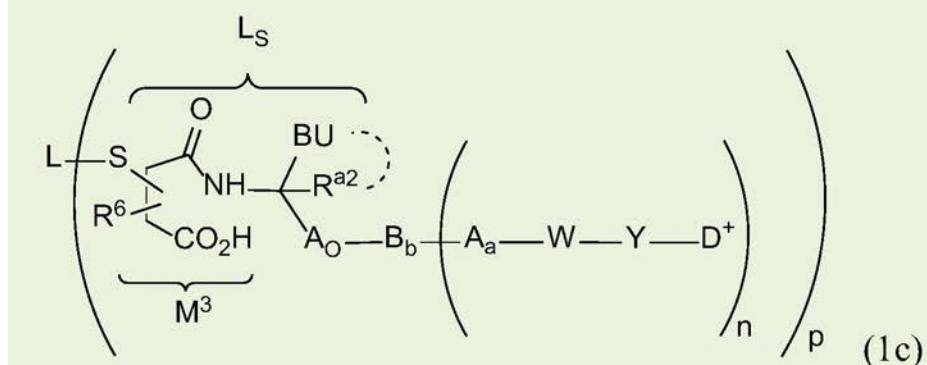
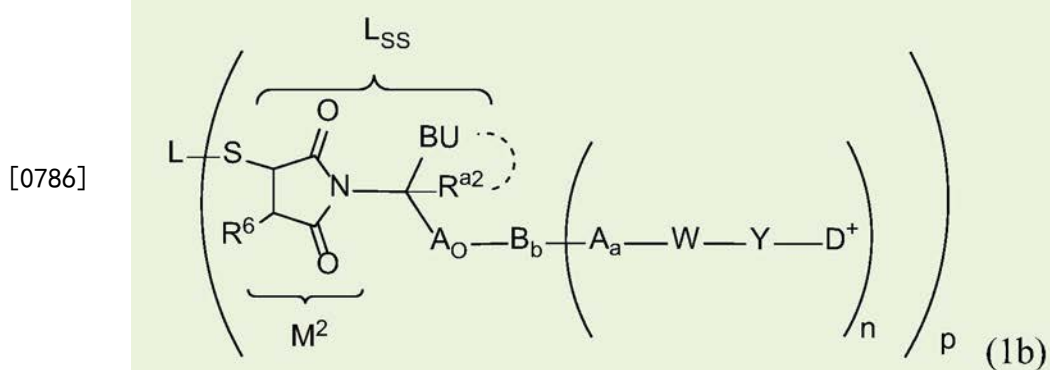
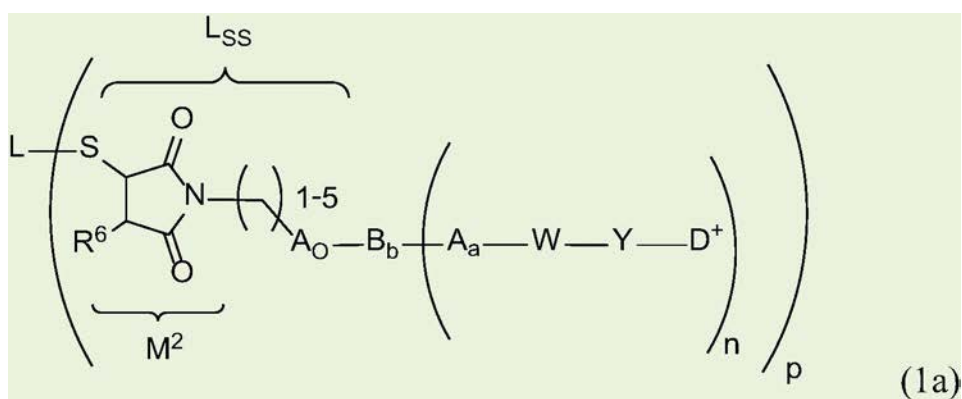
[0782] 34. 实施方案31所述的配体药物缀合物组合物,其中L-(L_R-具有下述结构:

[0783]



[0784] 或其盐,特别是药学上可接受的盐。

[0785] 35. 实施方案1至28中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为式1a和/或式1b所述的结构,或表示为式1c和/或式1d所述的结构:

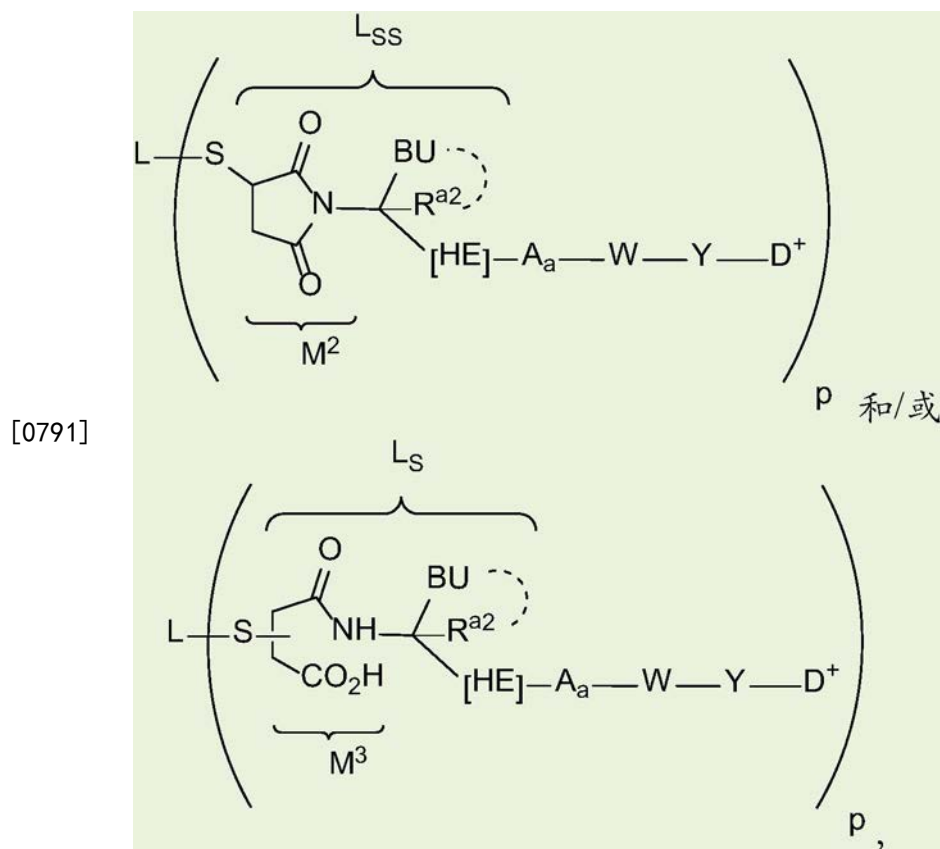


[0788] 以盐形式,特别是药学上可接受的盐形式,其中L为配体单元;S为所述配体单元的硫原子,其在式1b或式1d中与所示的琥珀酸酰胺(M³)部分的羧酸官能团的α或β碳原子结合;R⁶为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,其在式1b或式1d中结合至与经L-S-取代的碳相邻的饱和碳原子;A₀为第二任选的延伸单元;且W为肽可裂解单元,或W-Y替换为式-Y(W')-的葡糖

苷酸单元,其中W'表示通过任选取代的杂原子与Y进行糖苷结合的碳水化合物部分;Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分;

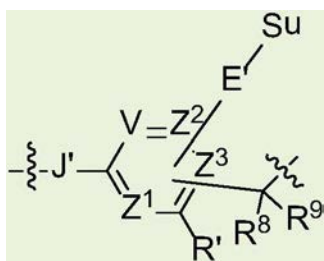
[0789] BU为碱性单元且R^{a2}为任选取代的C₁-C₁₂烷基;且虚线曲线表示任选的环化,以使在所述环化不存在时,BU为非环状的碱性单元,或在所述环化存在时,BU为环化的碱性单元,其中R^{a2}和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₂₀杂环,该杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子,其中取决于所述碱性氮原子的取代度,所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护,或为任选经质子化的,且其中对所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的酶作用引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,且其中所述配体药物缀合物化合物表示为式1a、式1b、式1c或式1d,其中下标p替换为p'。

[0790] 36. 实施方案35所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



[0792] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中[HE]作为A₀是任选的水解促进单元;W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键,以引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,或W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其具有下述结构:

[0793]



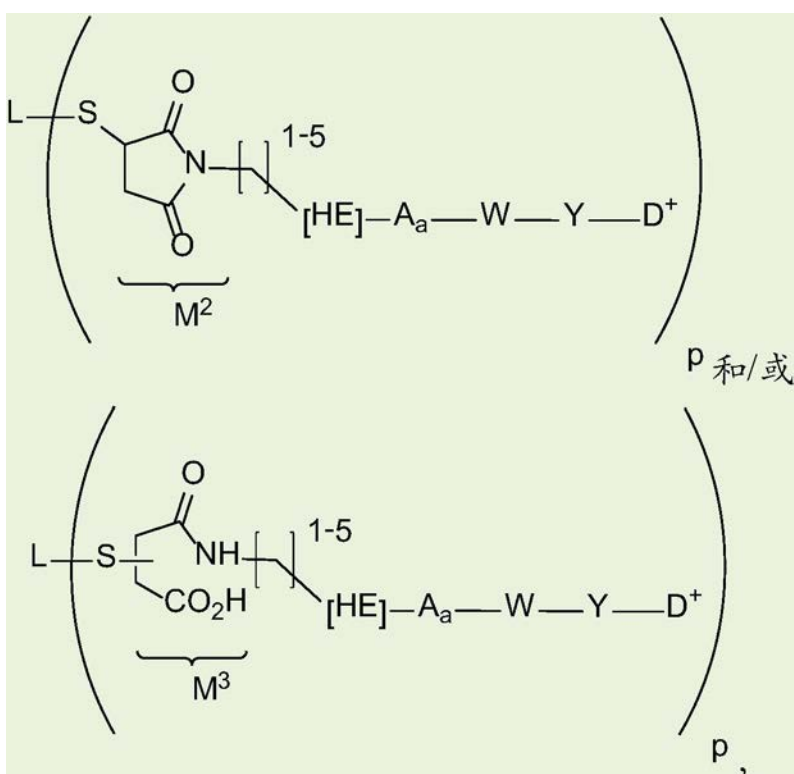
[0794] 其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡萄糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;J'为独立选择的任选取代的杂原子;V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;

[0795] R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环;且R'为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和

[0796] 其中与J'相邻的波浪线表示当下标a为1时,所述葡萄糖苷酸单元共价连接至A的位点,或当下标a为0时,连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点;且与-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点;以及,其中,对所述葡萄糖苷酸单元的糖苷酶作用能够裂解它的糖苷键,以引发从所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物;以及,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0797] 37.实施方案35所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

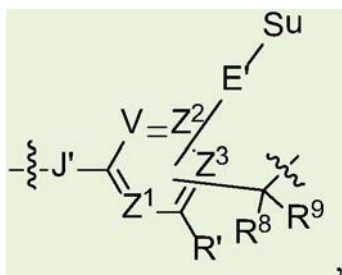
[0798]



[0799] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中[HE]作为A₀是任选的水解促进单元;W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键,以引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,或

[0800] W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其具有下述结构:

[0801]



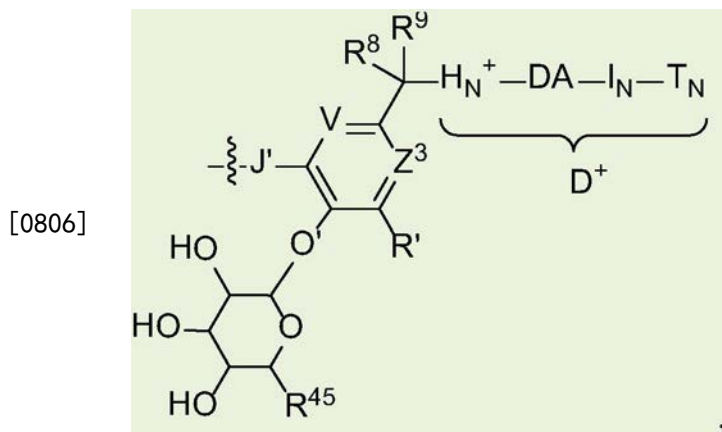
[0802] 其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡萄糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;J'为独立选择的任选取代的杂原子;V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-,且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;

[0803] R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代

的C₅-C₂₀碳环;和R' 为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和

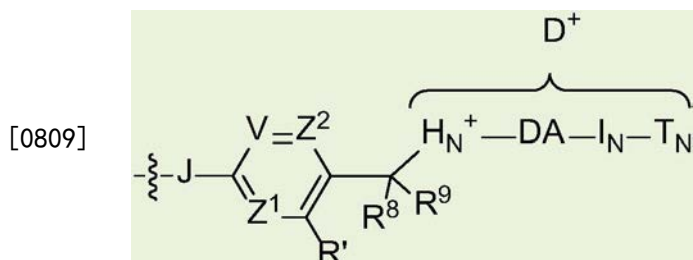
[0804] 其中,对所述葡萄糖苷酸单元的糖苷酶作用能够裂解它的糖苷键,以引发从述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物;以及,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0805] 38.实施方案35、36或37所述的配体药物缀合物组合物,其中W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,-Y(W')-D⁺具有下述结构:



[0807] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;其中-O' -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧杂原子,其中在所述配体药物缀合物组合物的化合物内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[0808] 39.实施方案35、36或37所述的配体药物缀合物组合物,其中W为肽可裂解单元,-Y-D⁺具有下述结构:

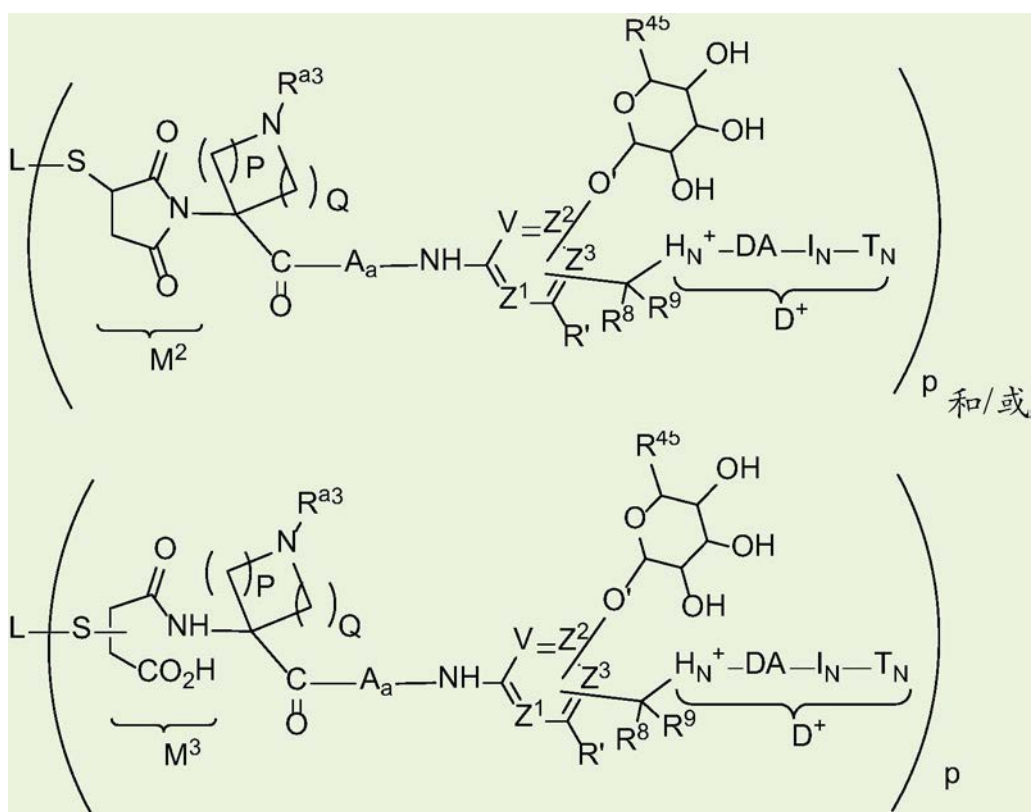


[0810] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

[0811] J为如波浪线所示的结合至W的任选取代的杂原子,其中该键在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内经蛋白酶的裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[0812] 40.实施方案36所述的配体药物缀合物组合物或化合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0813]

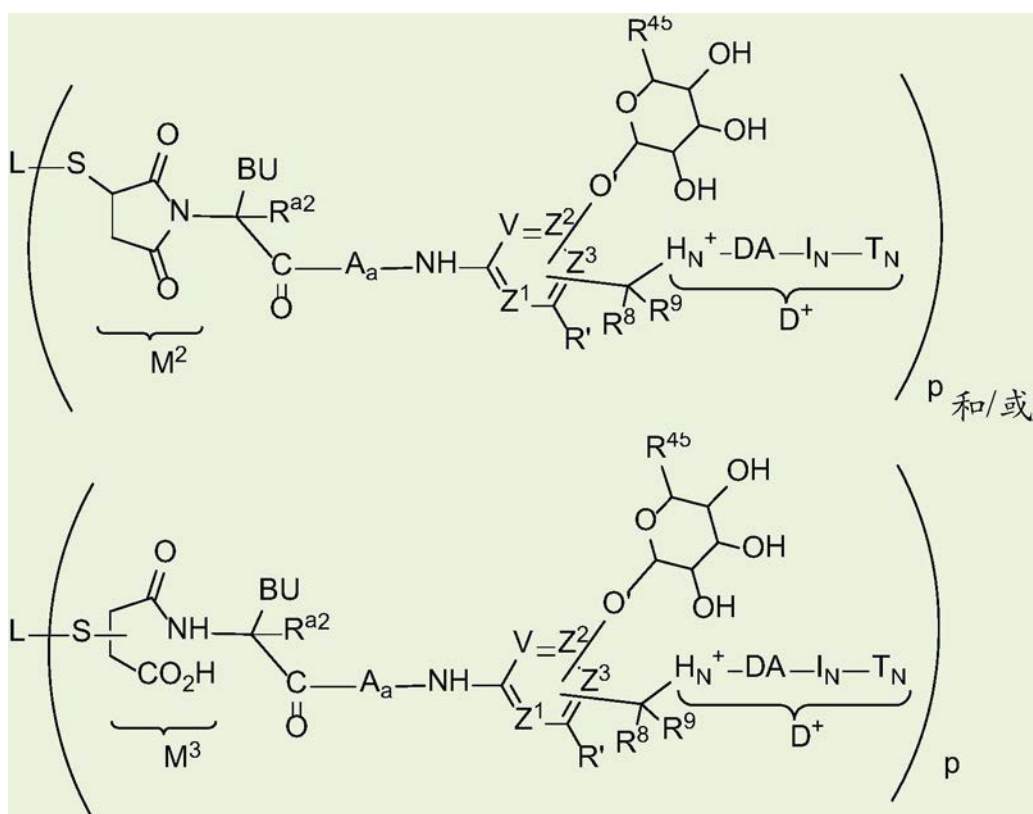


[0814] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中下标P为1、2或3;下标Q的范围为1至6; cR' 为氢或 $-NO_2$ 或其它吸电子基团; cR^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$; R^{a3} 为 $-H$ 或任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基) 或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1-C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为 $-H$ 或 C_1-C_4 烷基;且其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子为任选质子化的,和

[0815] 其中 $-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧杂原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物 (D^+) 单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0816] 41. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物或化合物表示为下述结构:

[0817]



[0818] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐的形式,其中R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;

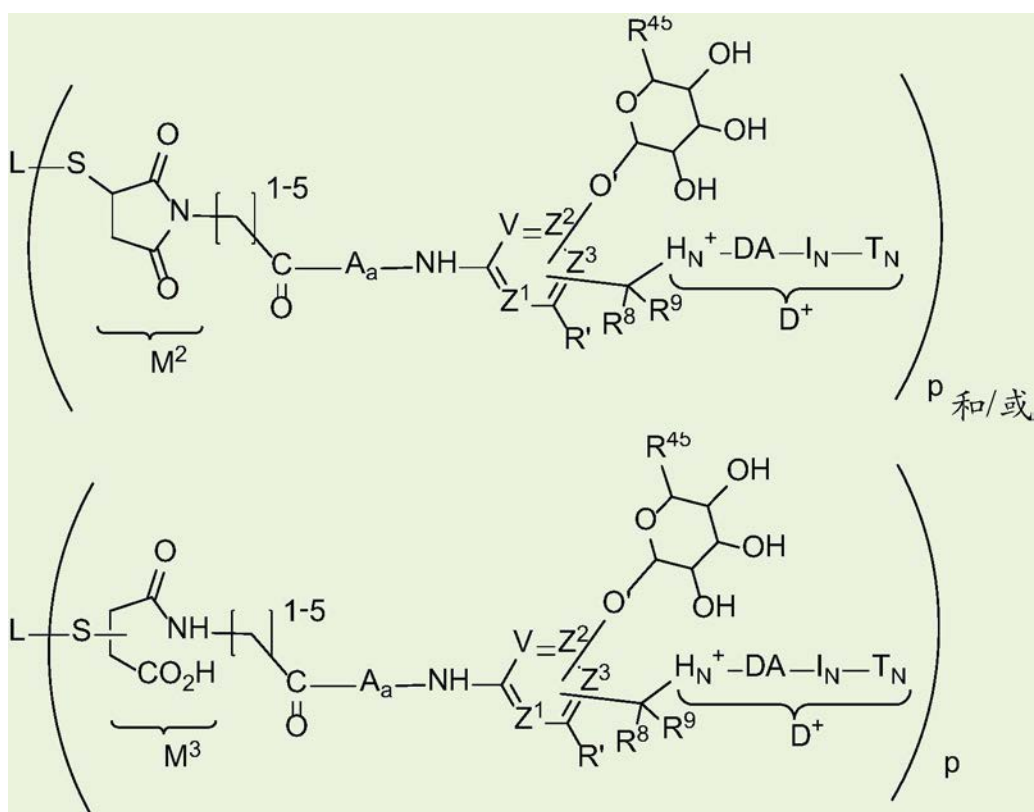
[0819] BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}),R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或R^{a3}与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中碱性氮为骨架的原子;其中,结合至R^{a3}的BU的碱性氮原子任选经质子化;和

[0820] 其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,

[0821] 其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0822] 42.实施方案37所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物或化合物表示为下述结构:

[0823]

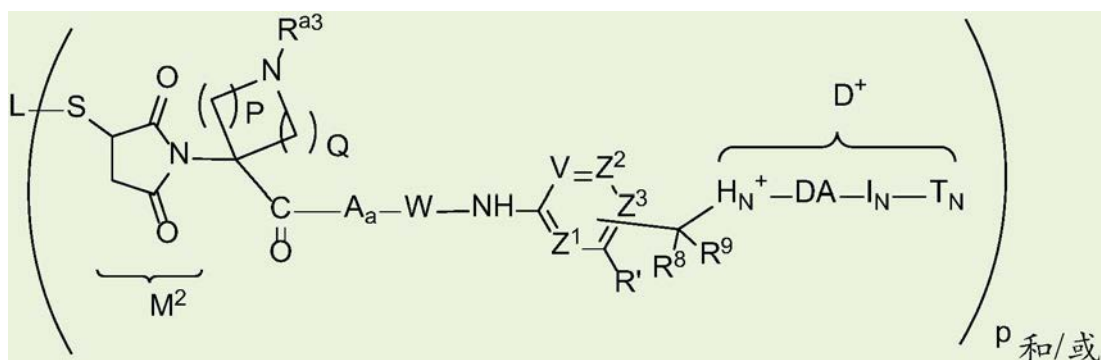


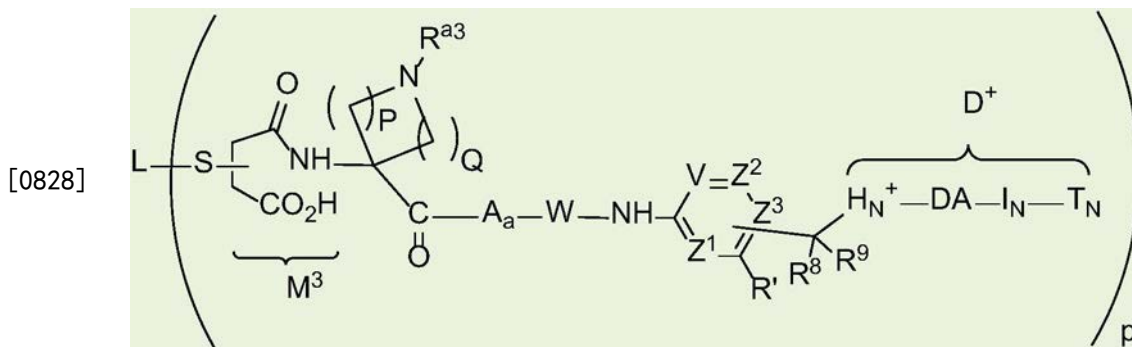
[0824] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R' 为氢或 $-NO_2$ 或其它吸电子基团; R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$; R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0825] 且其中 $-O'$ 表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标 p 替换为 p' 。

[0826] 43. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0827]

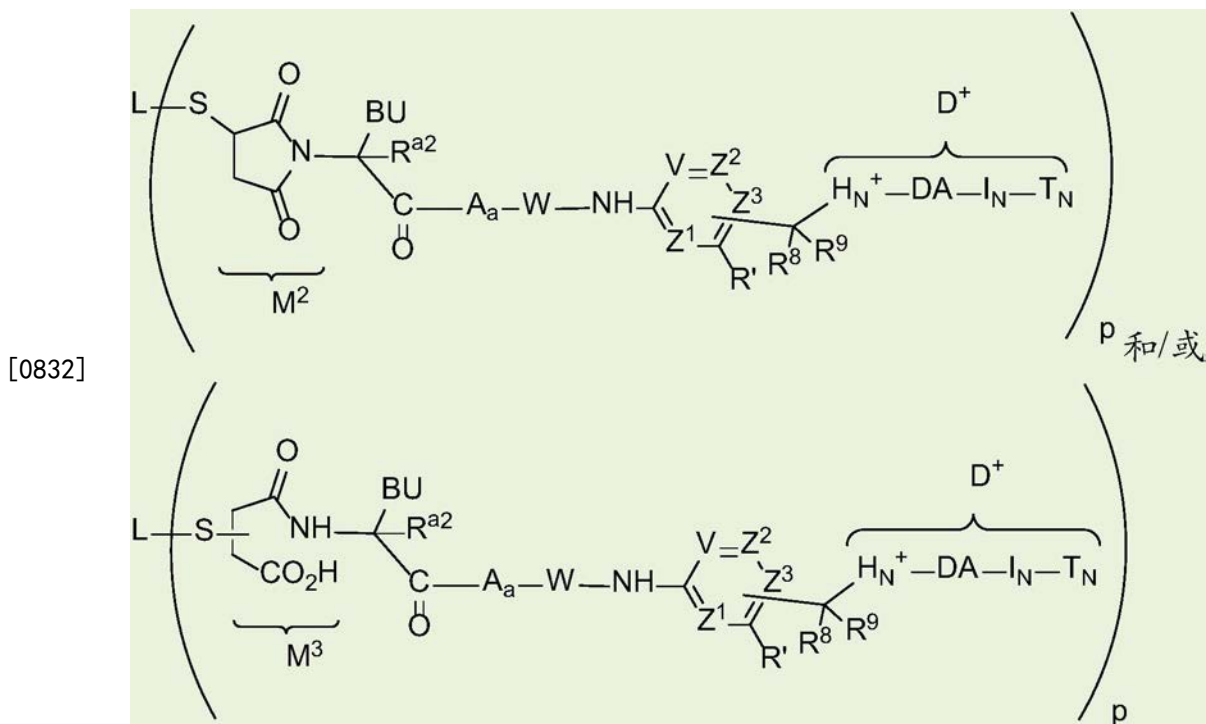




[0829] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元;下标P为1、2或3;下标Q的范围为1至6; R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团; R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 亚烷基- $(C_6-C_{10}$ 芳基)或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1-C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1-C_4 烷基;且其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子为任选质子化的,和

[0830] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0831] 44.实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

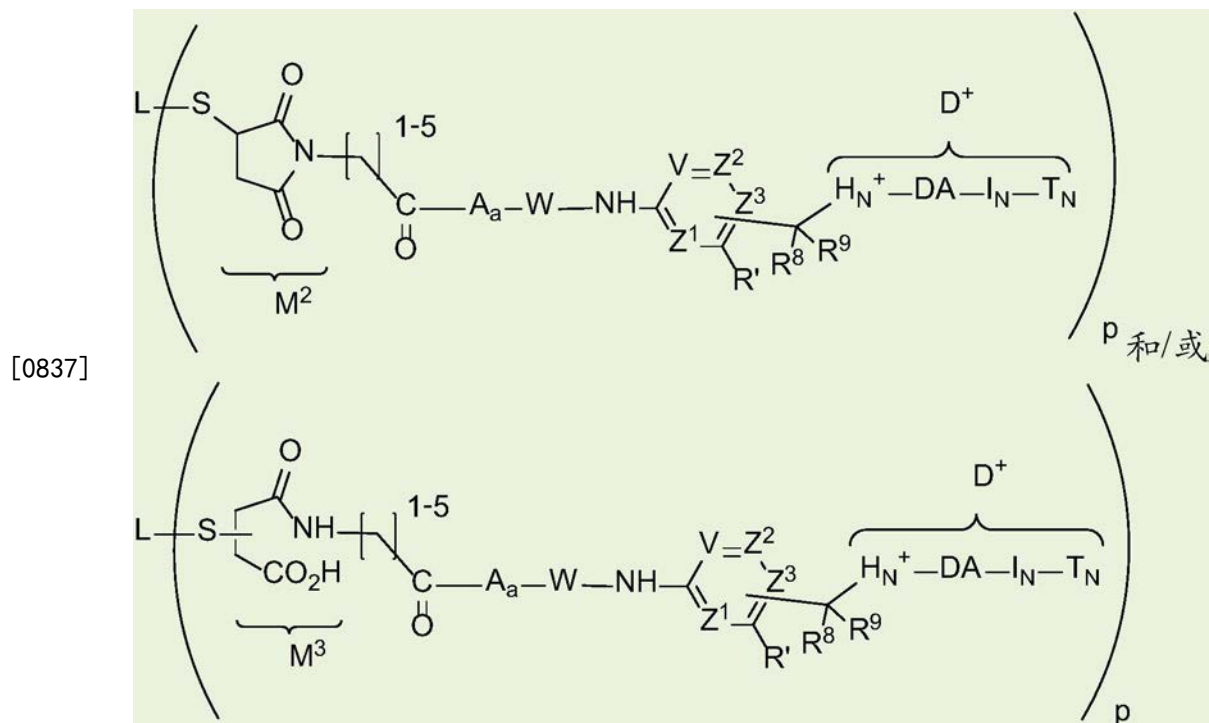


[0833] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元; R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团; R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0834] BU具有结构 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$, R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_4 烷基-或 $(C_5-C_{10}$ 杂芳基)- C_1-C_4 烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 环烷基;其中,结合至 R^{a3} 的BU的碱性氮原子任选经质子化;和

[0835] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物 (D^+) 单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0836] 45. 实施方案37所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

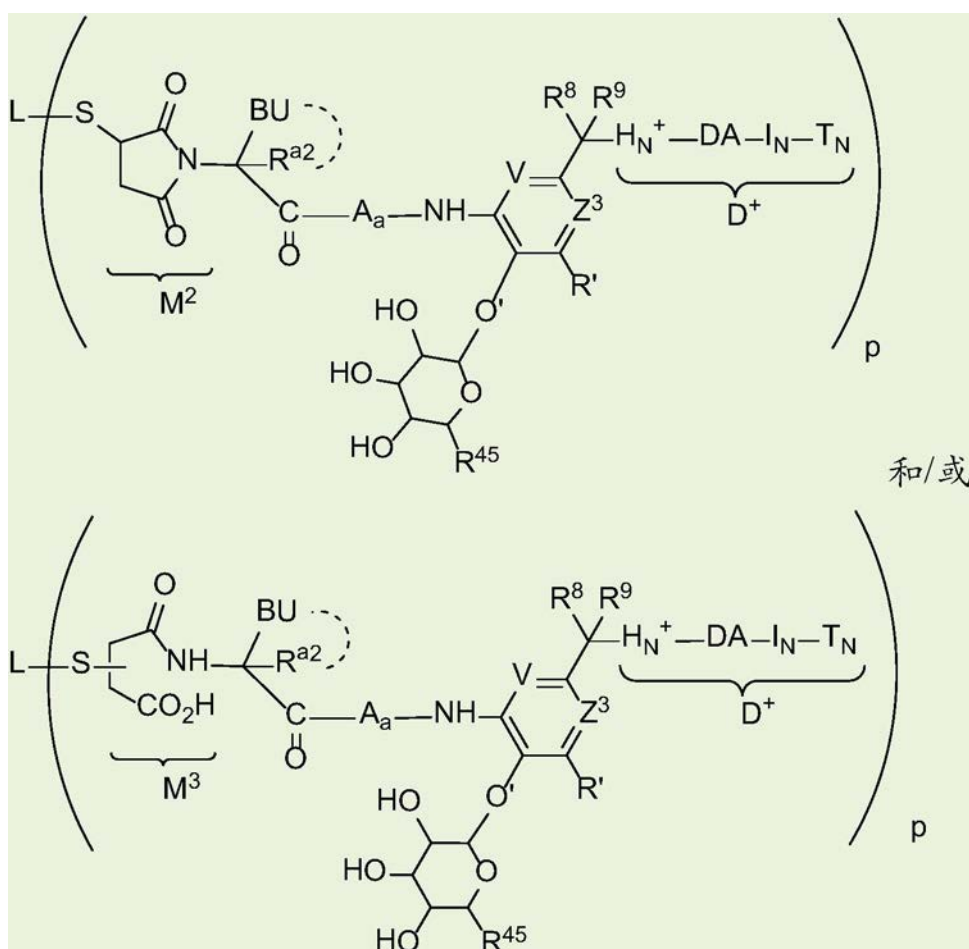


[0838] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元; R' 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团;且 R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基,

[0839] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物 (D^+) 单元作为NAMPTi化合物,且其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0840] 46. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0841]



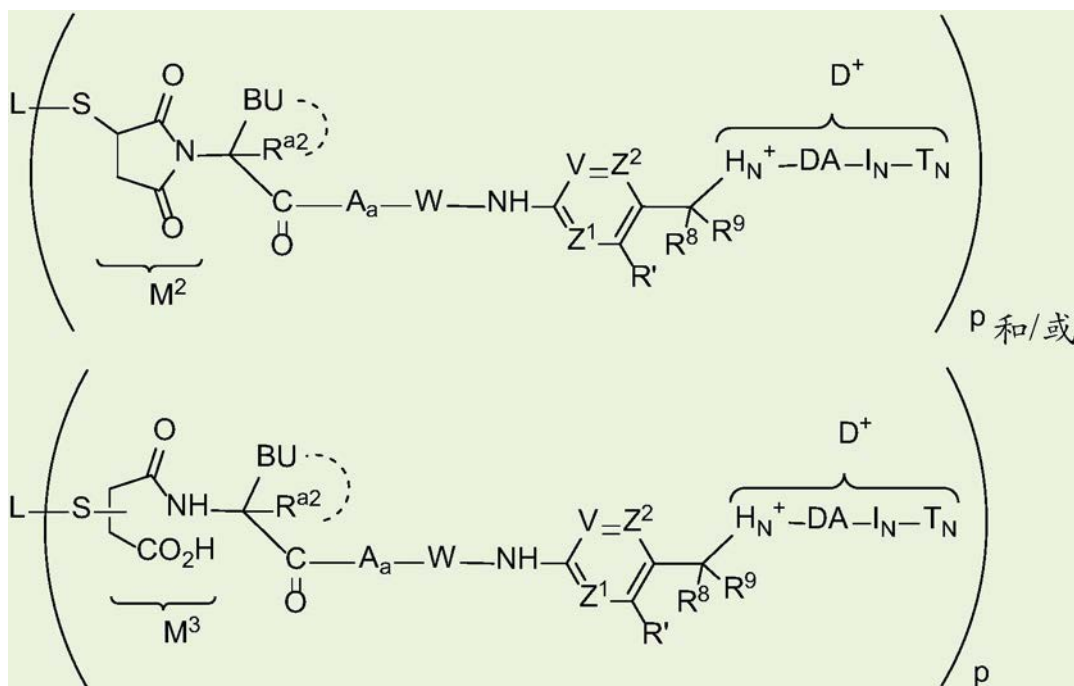
[0842] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中R'为氢或-NO₂或其它吸电子基团;R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

[0843] BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}),R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或R^{a3}与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中碱性氮为骨架的原子;R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,其中当R^{a2}为C₁-C₆烷基时,R^{a1}中的一个或R^{a3}中的一个替代为与R^{a2}的碳原子的键;其中,结合至R^{a3}的BU的碱性氮原子任选经质子化;和

[0844] 其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物,且其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0845] 47.实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0846]



[0847] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元; R^1 为氢或 $-OC_1-C_6$ 烷基或其它供电子基团; R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

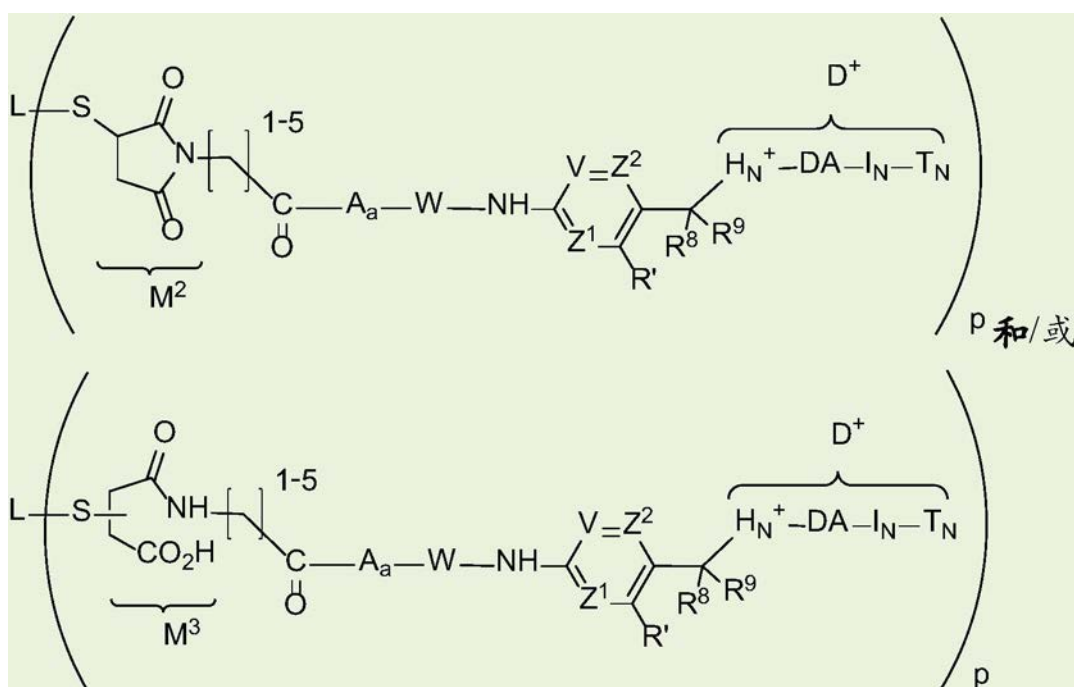
[0848] BU具有结构 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]_0-3-N(R^{a3})(R^{a3})$, R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、 $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_4 烷基-或 $(C_5-C_{10}$ 杂芳基)- C_1-C_4 烷基-,其任选经取代,或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3-C_6 环烷基; R^{a3} 独立地为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义 C_3-C_6 杂环基,其中碱性氮为骨架的原子; R^{a2} 为氢或 C_1-C_6 烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,

[0849] 其中当 R^{a2} 为 C_1-C_6 烷基时, R^{a1} 中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键;其中,结合至 R^{a3} 的BU的碱性氮原子任选经质子化;和

[0850] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0851] 48.实施方案37所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0852]

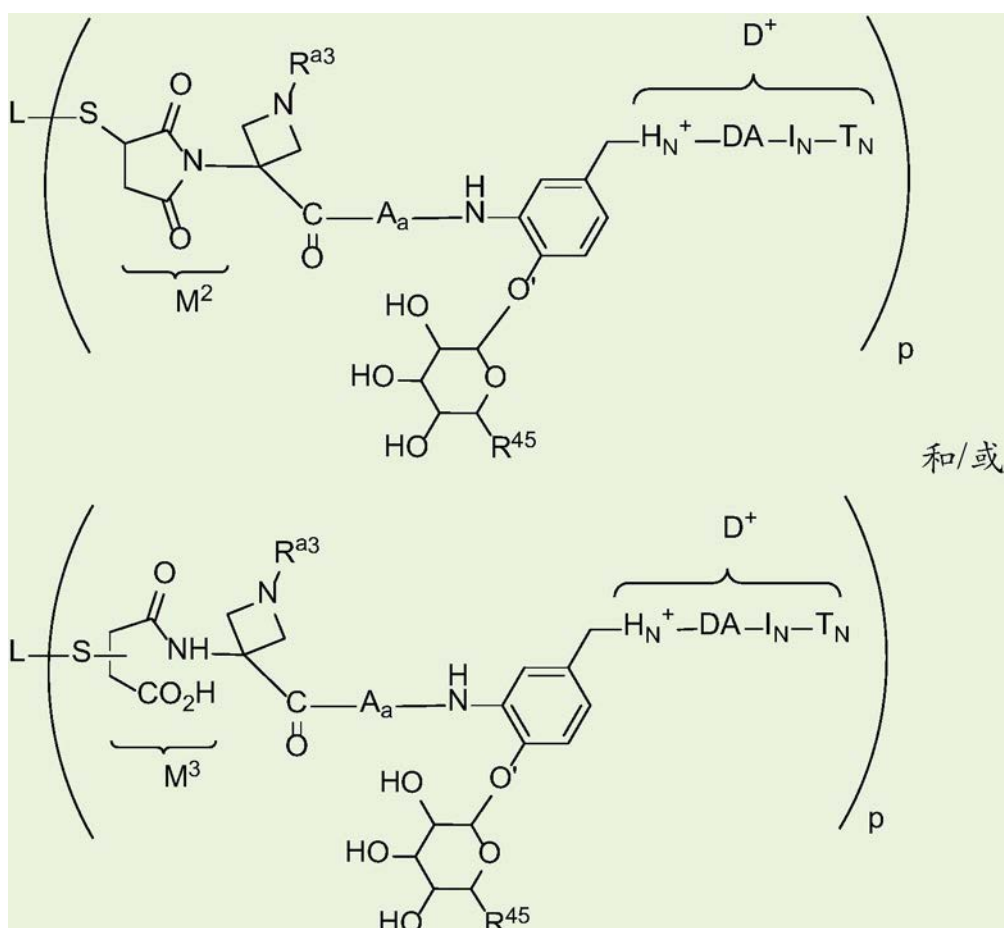


[0853] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元;R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H,

[0854] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物 (D⁺) 单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0855] 49.实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0856]

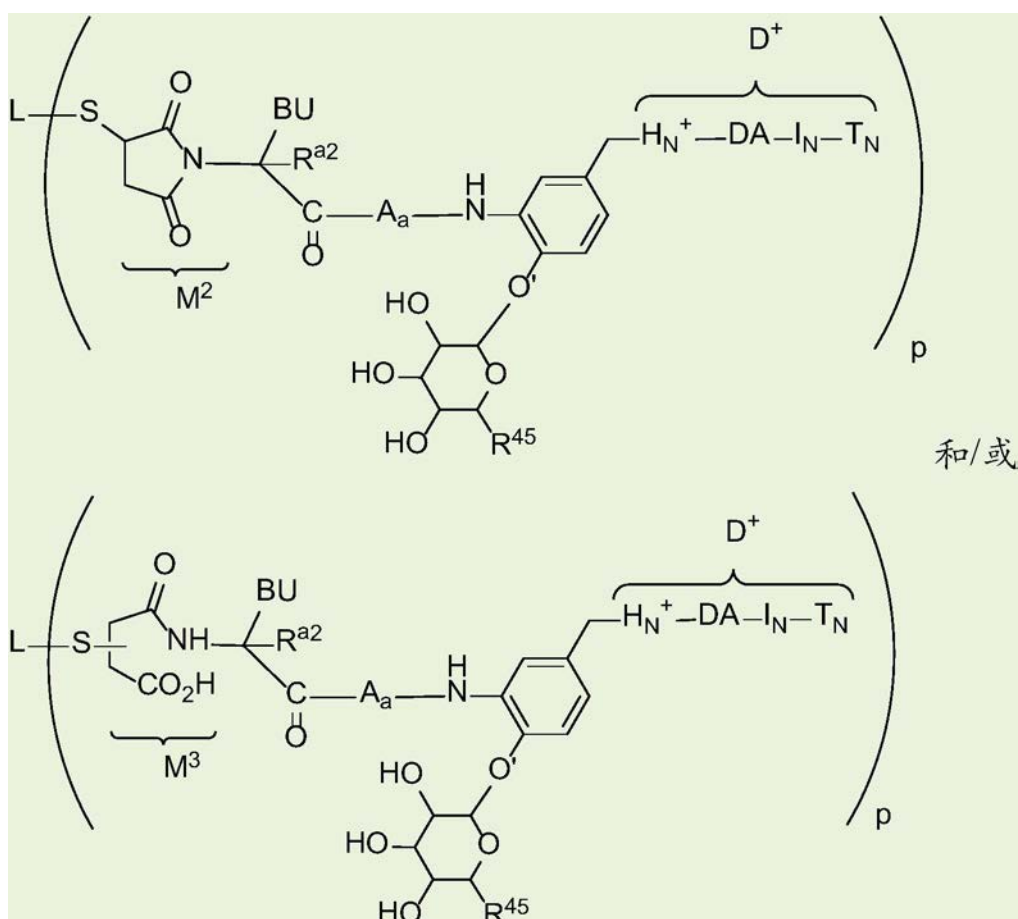


[0857] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$; R^{a3} 为 $-\text{H}$ 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-\text{C}_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) $_{1-36}$ - R^{PEG2} ,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为 $-\text{H}$ 或 C_1 - C_4 烷基;和其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子任选经质子化;

[0858] $-\text{O}'-$ 表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标 p 替换为 p' 。

[0859] 50. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0860]

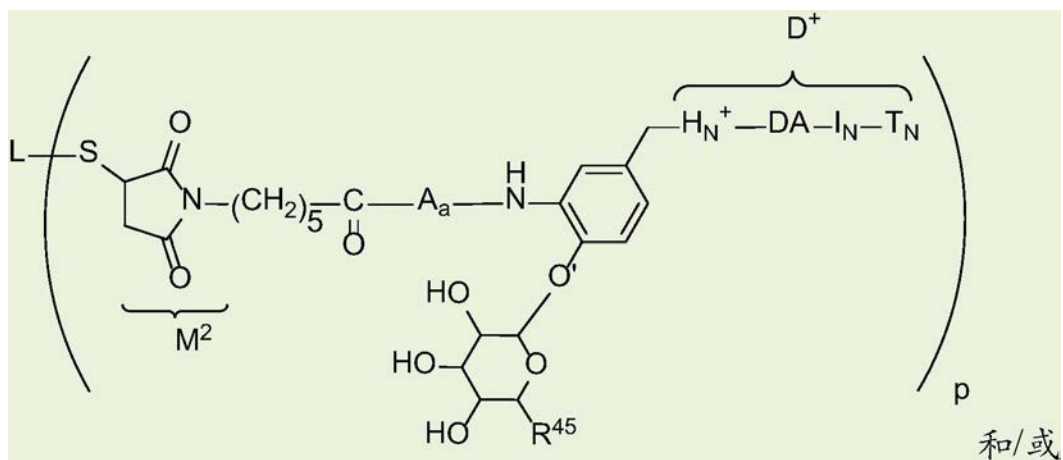


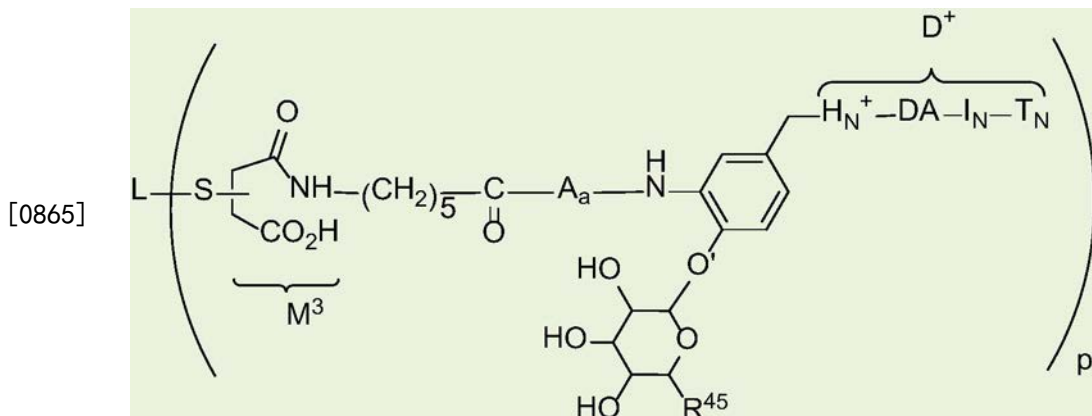
[0861] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;BU为 $-CH_2-NH_2$,其任选地经质子化; R^{a2} 为氢;和

[0862] $-O'$ 表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标 p 替换为 p' 。

[0863] 51. 实施方案37所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

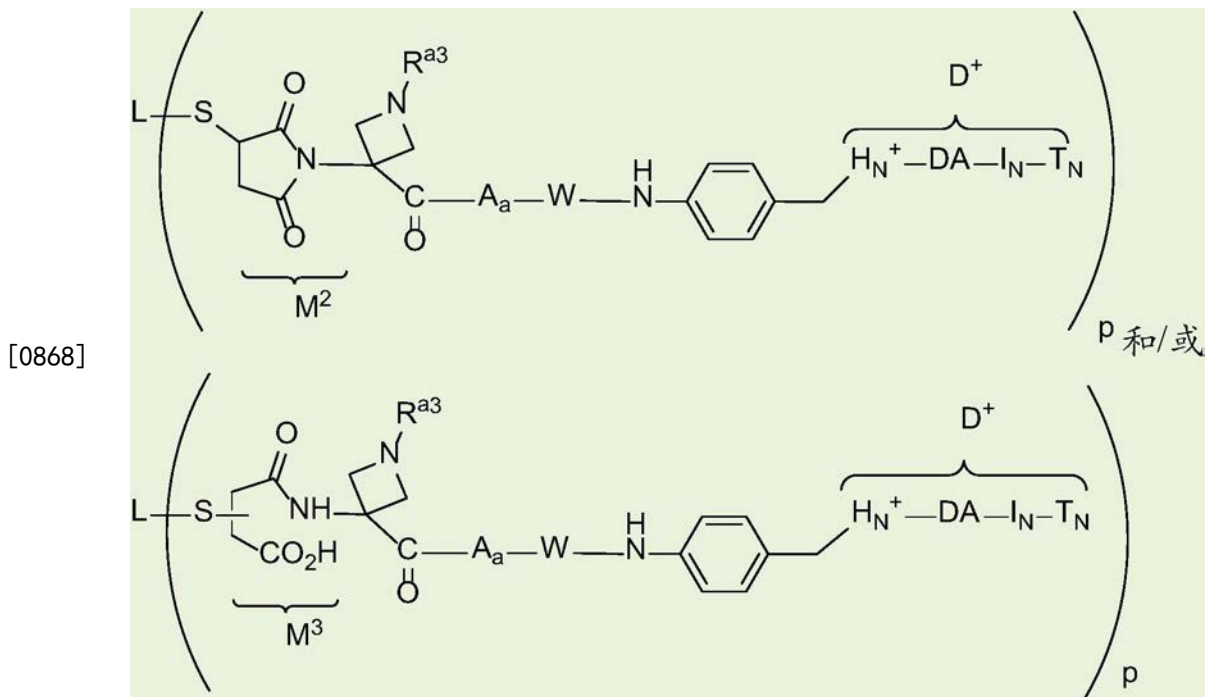
[0864]





[0866] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;且 $-O^-$ 表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0867] 52. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

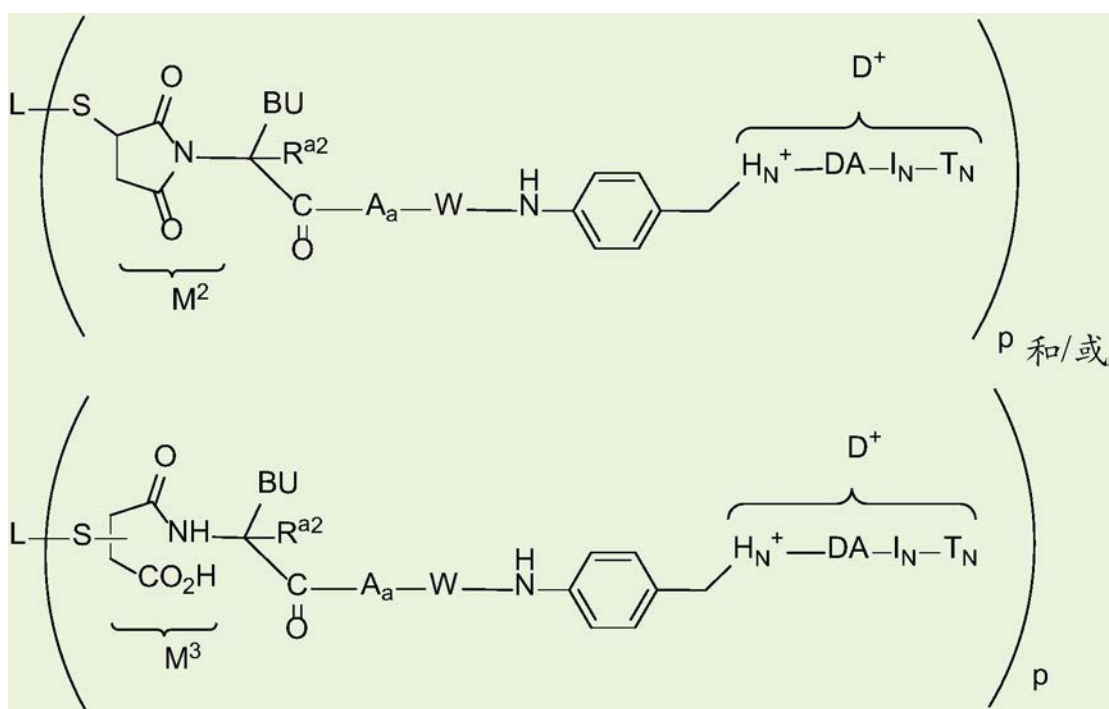


[0869] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元; R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 烷基;和其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子任选经质子化;和

[0870] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物或其衍生物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

[0871] 53. 实施方案36所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0872]

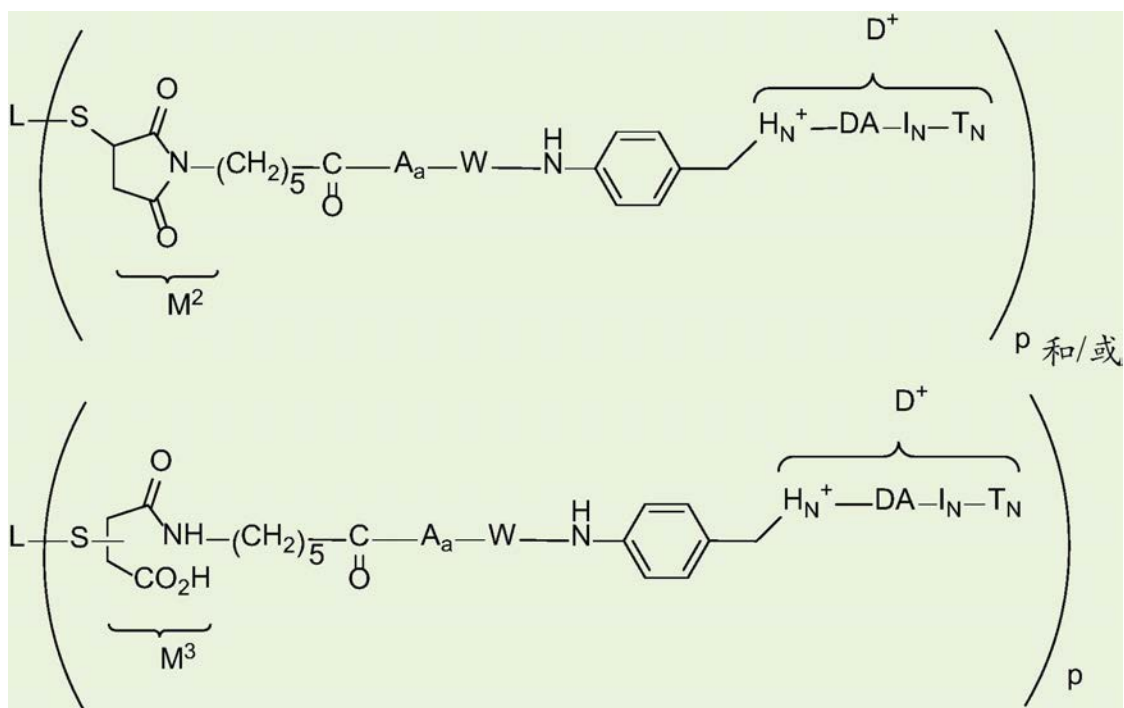


[0873] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元;BU为 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$,其任选地经质子化; $\text{R}^{\text{a}2}$ 为氢;

[0874] 且其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为 p' 。

[0875] 54. 实施方案37所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0876]



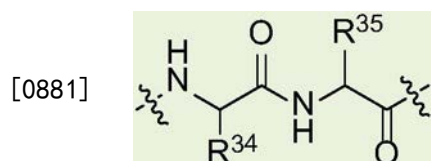
[0877] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中W为肽可裂解单元,其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用能够裂解W-NH键,其中在所述组合物的配体药物缀合物化合物

的药物接头部分内的所述裂解引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物单元 (D^+) 作为NAMPTi化合物,其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为p'。

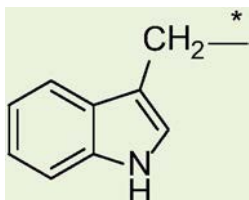
[0878] 55. 前述实施方案中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中W为肽可裂解单元,该单元包含二肽,其中当J' 为-NH时,在所述组合物的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内,所述二肽提供调节或溶酶体蛋白酶的识别位点,以通过所述蛋白酶裂解W-J' 键或W-NH键,从而引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物单元 (D^+) 作为NAMPTi化合物,

[0879] 其中所述配体药物缀合物化合物具有与所述组合物相对应的结构,其中下标p替换为下标p'。

[0880] 56. 实施方案55所述的配体药物缀合物组合物,其中W具有或包含下述结构:



[0882] 其中 R^{34} 为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH(OH)CH₃ 或具有



的结构,其中星号表示共价连接至所述二肽骨架的位点;和 R^{35} 为甲基、-

(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂或-(CH₂)₂CO₂H;其中所述二肽提供蛋白酶的识别位点,且其中波浪线表示所述二肽共价连接至表示所述配体药物缀合物组合物的结构的点。

[0883] 57. 实施方案55所述的配体药物缀合物组合物,其中所述二肽选自-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-和-Trp-Cit-,其中Cit为瓜氨酸。

[0884] 58. 实施方案1至57中任一项所述的配体药物缀合物组合物,其中A或其亚单元为-LP (PEG) -。

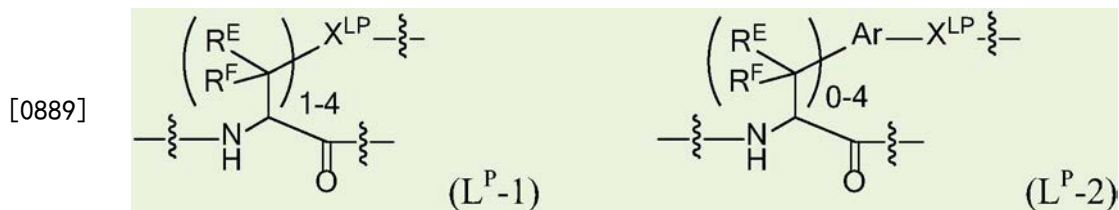
[0885] 59. 实施方案58所述的配体药物缀合物组合物,其中-LP-或其亚单元为氨基链烷双酸、二氨基烷酸、硫取代的链烷双酸、硫取代的氨基烷酸、二氨基烷醇、氨基烷二醇、羟基取代的链烷双酸、羟基取代的氨基烷酸或硫取代的氨基烷醇残基,其任选经取代,其中所述取代的硫以还原的或氧化的形式。

[0886] 60. 实施方案58所述的配体药物缀合物组合物,其中-L^P-或其亚单元为赖氨酸、精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、鸟氨酸、瓜氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、酪氨酸、组氨酸或色氨酸的氨基酸残基,其中所述氨基酸为D-或L-构型。

[0887] 61. 实施方案58所述的配体药物缀合物组合物,其中LP或其亚单元选自赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、青霉胺、丝氨酸或苏氨酸,其为D-或L-立体化学构型。

[0888] 62. 实施方案58所述的配体药物缀合物组合物,其中-L^P-或其亚单元具有式L^P-1或

L^P-2的结构:

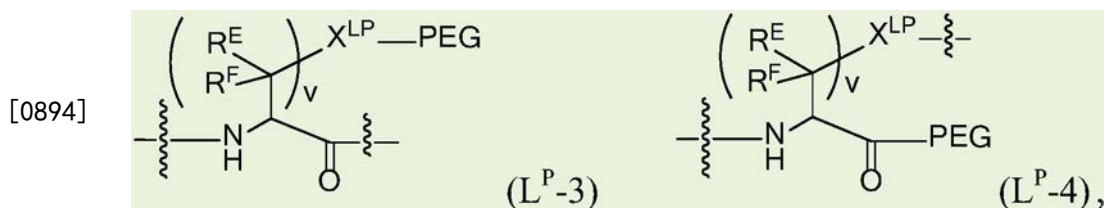


[0890] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中X^{LP}选自-O-、-NR^{LP}-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-和C₃-C₈杂环;其中R^{LP}各自独立地选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基,或R^{LP}中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义C₅-C₆杂环,且任何其余的R^{LP}如前述所定义;Ar为C₆-C₁₀亚芳基或C₅-C₁₀杂亚芳基,其任选经取代;

[0891] R^E和R^F各自独立地选自-H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆亚烷基、任选取代的C₆-C₁₀亚芳基和任选取代的C₅-C₁₀杂亚芳基,或R^E和R^F与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₆碳环,或来自相邻的碳原子的R^E和R^F与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的C₅-C₆碳环,任何其余的R^E和R^F如前述所定义;和

[0892] 其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示在表示所述配体药物缀合物组合物的所述结构内式L^P-1或式L^P-2的共价连接。

[0893] 63.实施方案58所述的配体药物缀合物组合物,其中-L^P(PEG)-具有式L^P-3或式L^P-4的结构:



[0895] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中下标v为1至4范围内的整数;X^{LP}选自-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})-和C₃-C₈杂环;其中R^{LP}各自独立地选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基,或R^{LP}中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义C₅-C₆杂环,且任何其余的R^{LP}如前述所定义;Ar为C₆-C₁₀亚芳基或C₅-C₁₀杂亚芳基,其任选经取代;

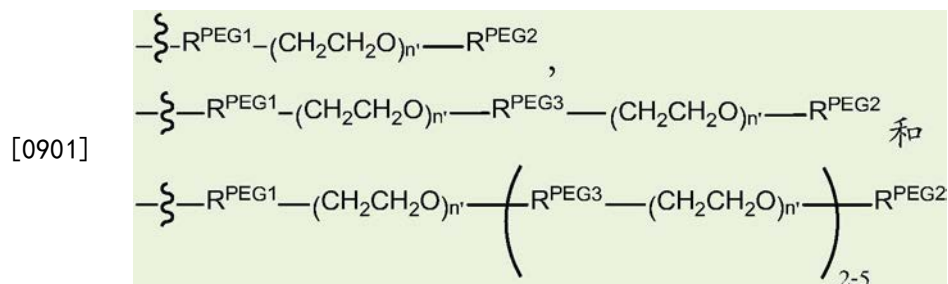
[0896] R^E和R^F各自独立地选自-H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆亚烷基、任选取代的C₆-C₁₀亚芳基和任选取代的C₅-C₁₀杂亚芳基,或R^E和R^F与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺C₃-C₆碳环,或来自相邻的碳原子的R^E和R^F与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的C₅-C₆碳环,任何其余的R^E和R^F如前述所定义,或

[0897] 其中-[C(R^E)(R^F)]_v-X^{LP}-的侧链通过天然的或非天然的氨基酸侧链提供;以及,其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示在表示所述配体药物缀合物组合物的所述结构内式L^P-1或式L^P-2的共价连接。

[0898] 64.实施方案62或63所述的配体药物缀合物组合物,其中R^E和R^F独立地选自-H和-C₁-C₄烷基。

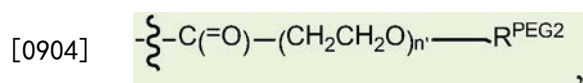
[0899] 65.实施方案62、63或64所述的配体药物缀合物组合物,其中X^{LP}选自-O-、-NH-、-S-和-C(=O)-。

[0900] 66. 实施方案58至65中任一项所述的配体药物缀合物组合物, 其中PEG具有选自下述的结构



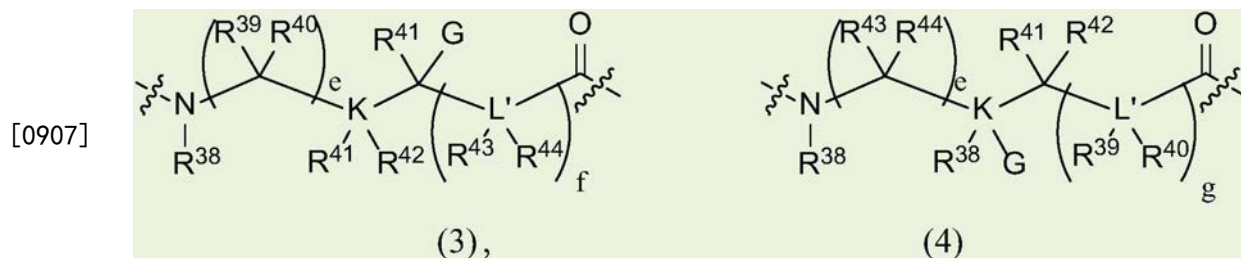
[0902] 其中波浪线表示至所述并行连接体单元 (L_P) 的 X^{LP} 的连接位点; 下标 n' 的范围独立地为1至72; R^{PEG1} 为任选的PEG连接单元; R^{PEG2} 为PEG封端单元; 和 R^{PEG3} 为PEG偶联单元。

[0903] 67. 实施方案58至65中任一项所述的配体药物缀合物组合物, 其中 $-X^{LP}-\text{PEG}$ 具有下述结构:



[0905] 其中下标 n' 为8、12或24且 R^{PEG2} 为H或 $-\text{CH}_3$ 。

[0906] 68. 实施方案1至67中任一项所述的配体药物缀合物组合物, 其中A或其亚单元具有式 (3) 或式 (4) 的结构:



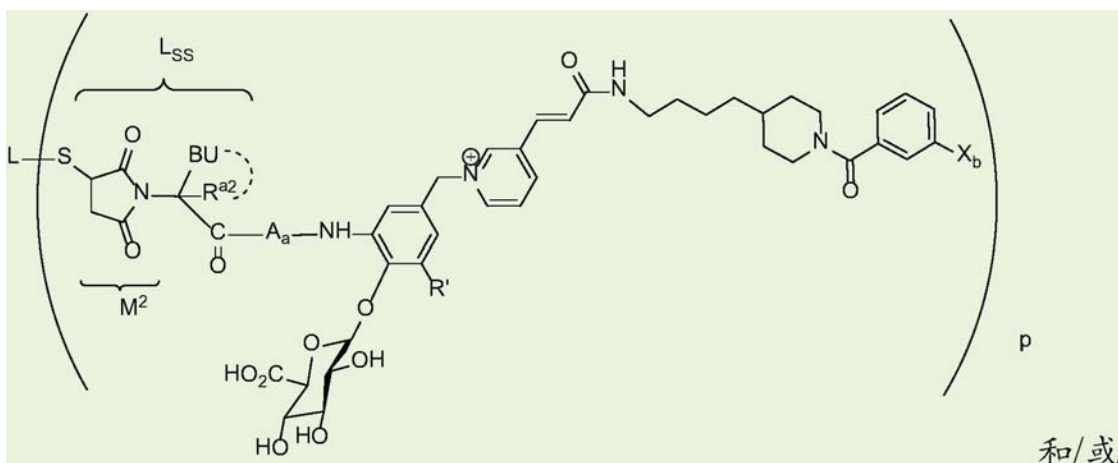
[0908] 其中波浪线表示在所述组合物结构内的共价连接; 其中K和 L' 独立地为C、N、O或S, 其前提是当K或 L' 为O或S时, 至K的 R^{41} 和 R^{42} 或至 L' 的 R^{43} 和 R^{44} 不存在, 且当K或 L' 为N时, 至K的 R^{41} 、 R^{42} 中的一个或至 L' 的 R^{42} 、 R^{43} 中的一个不存在, 并且其前提是没有两个相邻的 L' 被独立选为N、O或S; 其中下标e和f独立地为0至12的范围内选取的整数, 且下标g为1至12范围内的整数;

[0909] 其中G为氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{PR}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{PR}}$, 其中 R^{PR} 为适合的保护基团, 或G为 $-\text{N}(R^{\text{PR}})(R^{\text{PR}})$, 其中 R^{PR} 独立地为保护基团或 R^{PR} 一同形成适合的保护基团,

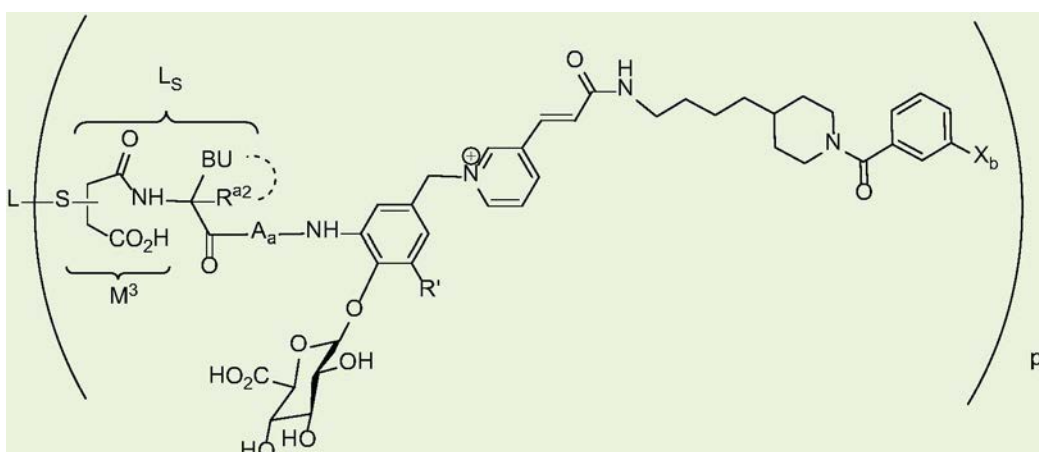
[0910] 或G为 $-\text{N}(R^{45})(R^{46})$, 其中 R^{45} 、 R^{46} 中的一个为氢或 R^{PR} , 其中 R^{PR} 为适合的保护基团, 且另一个为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基; 其中 R^{38} 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基;

[0911] $R^{39}-R^{44}$ 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 或 R^{39} 、 R^{40} 与两者所连接至的碳原子一同定义 C_3-C_6 碳环, 或当K为碳原子时, R^{41} 、 R^{42} 与两者均连接至的K一同定义 C_3-C_6 碳环, 且 $R^{41}-R^{44}$ 如本文所定义, 或当 L' 为碳原子时, R^{43} 、 R^{44} 与两者均连接至的 L' 一同定义 C_3-C_6 碳环, 且 $R^{39}-R^{42}$ 如本文所定义, 或 R^{40} 和 R^{41} , 或 R^{40} 和 R^{43} , 或 R^{41} 和 R^{43} 与两者所连接至的碳原子或杂原子以及介于那些碳原子和/或杂原子之间的原子一同定义 C_5-C_6 碳环或 C_5-C_6 杂环, 且 R^{39} 、 R^{44} 以及 $R^{40}-R^{43}$ 的其余部分如本文所定义, 其前提是当K为O或S时, R^{41} 和 R^{42} 不存在, 并当K为N时, R^{41} 、 R^{42} 中的一个不存在, 且当 L' 为O或S时, R^{43} 和

[0924]



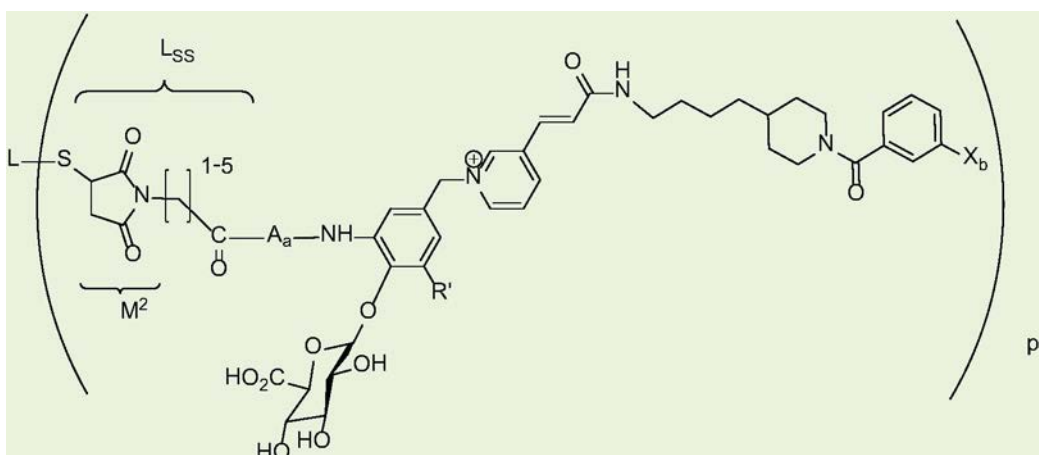
[0925]



[0926] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;下标a为1且A为氨基酸残基;BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或BU与作为 C_1-C_6 烷基的 R^{a2} 以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和 R' 为氢或 $-NO_2$;且 X^b 为-H、-OH或 $-NH_2$ 。

[0927] 77. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

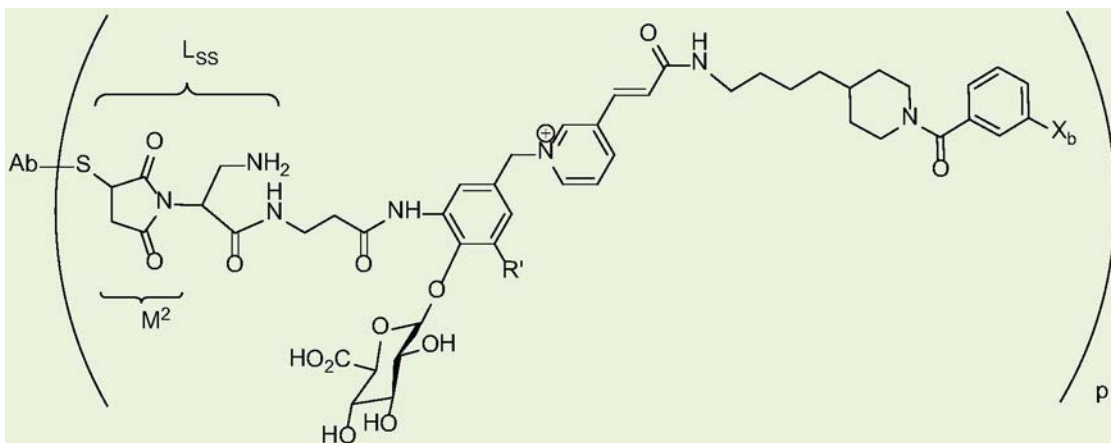
[0928]



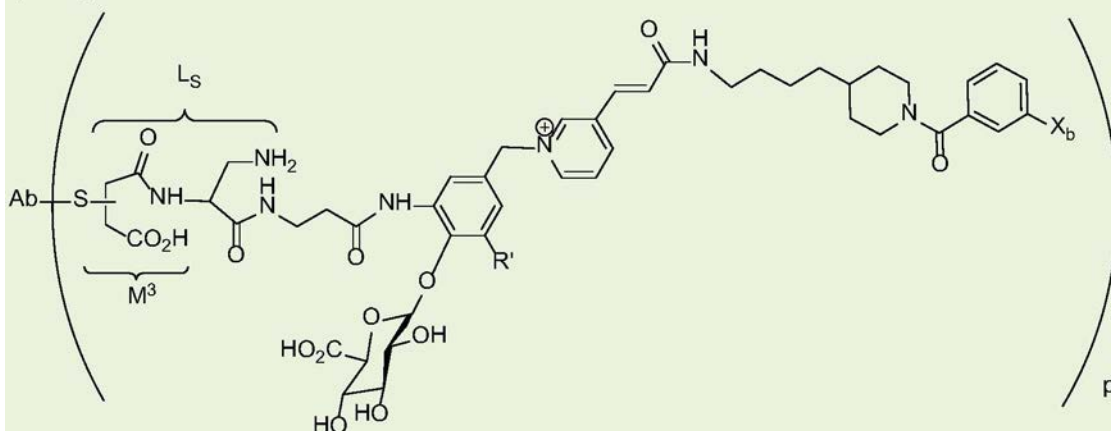
[0929] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[0930] L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;下标a为1且A为氨基酸残基;和 R' 为氢或 $-NO_2$;且 X^b 为-H、-OH或 $-NH_2$ 。

[0931] 78. 实施方案76所述的配体药物缀合物组合物, 其中所述组合物表示为下述结构:



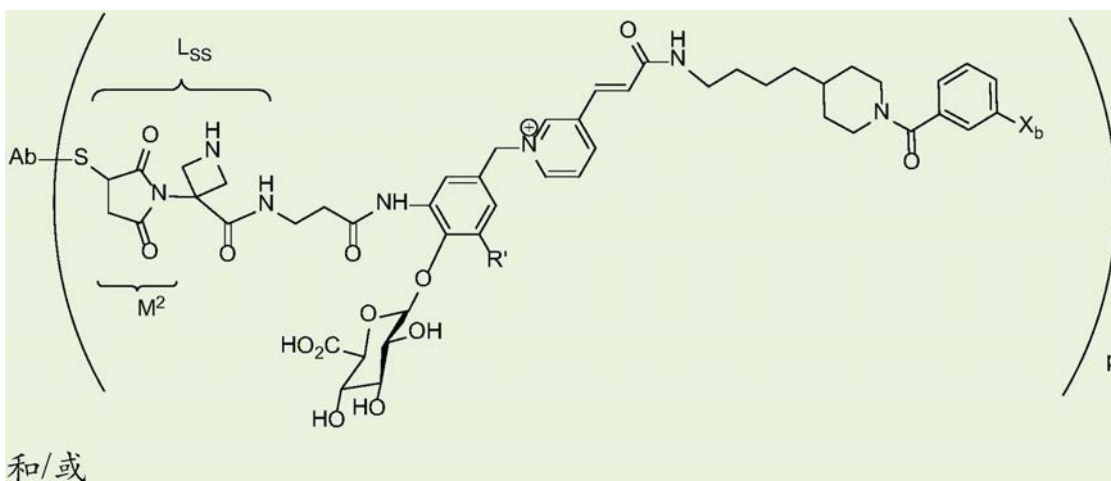
[0932] 和/或



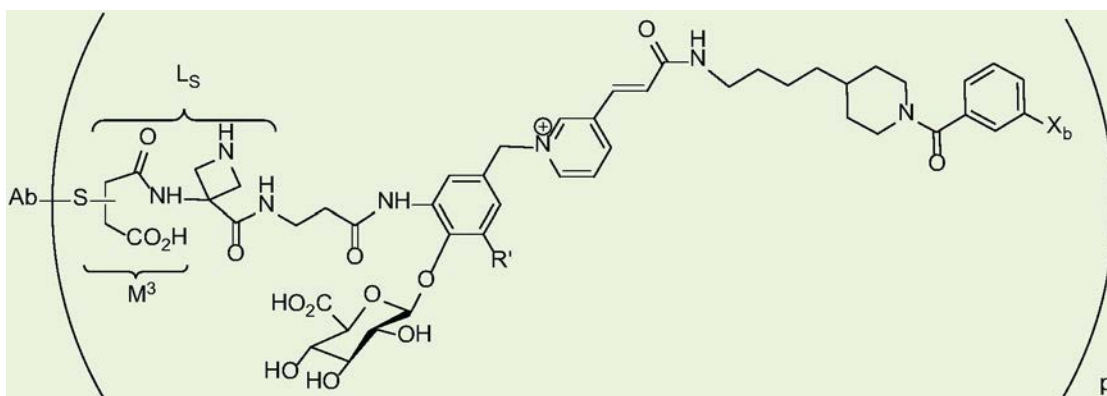
[0933] 以盐形式, 特别是以药学上可接受的盐形式, 其中Ab为抗体配体单元; S为所述抗体的硫原子; 且下标p为约8。

[0934] 79. 实施方案76所述的配体药物缀合物组合物, 其中所述组合物表示为下述结构:

[0935]

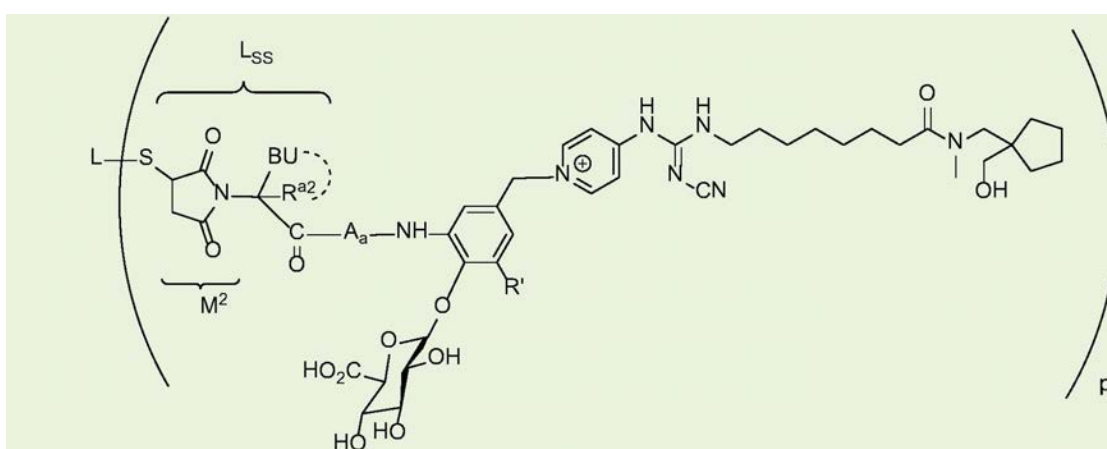


[0936]

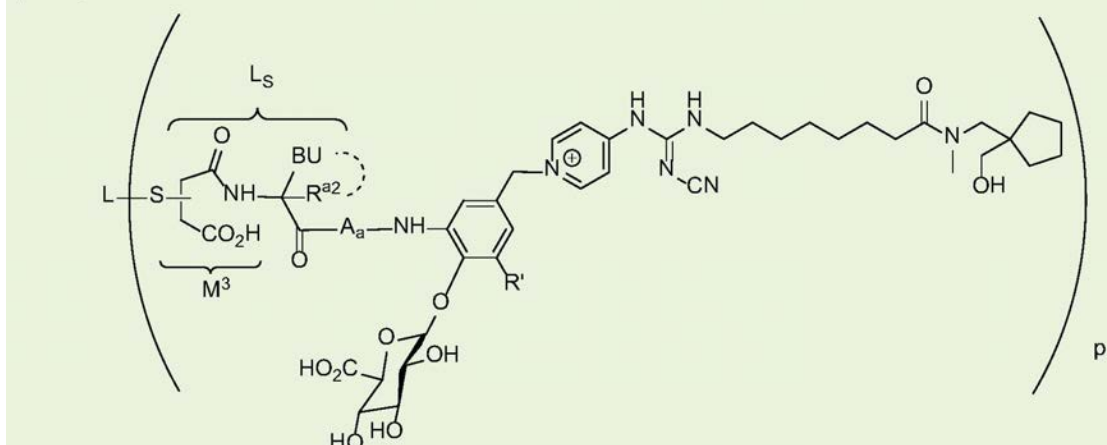


[0937] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

[0938] 80. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



[0939] 和/或



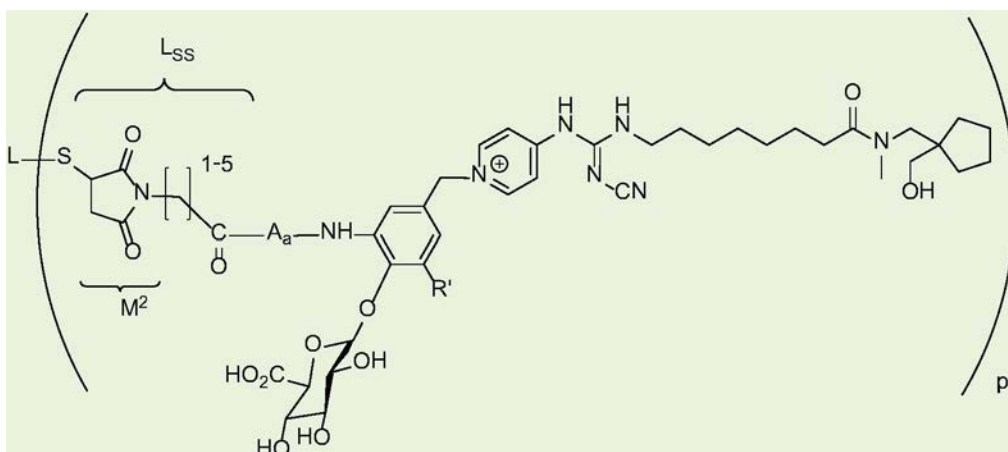
[0940] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;下标a为1且A为氨基酸残基;

[0941] BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且R^{a2}为氢,或BU与作为C₁-C₆烷基的R^{a2}以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和

[0942] R' 为氢或-NO₂;且X^b为-H、-OH或-NH₂。

[0943] 81. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0944]

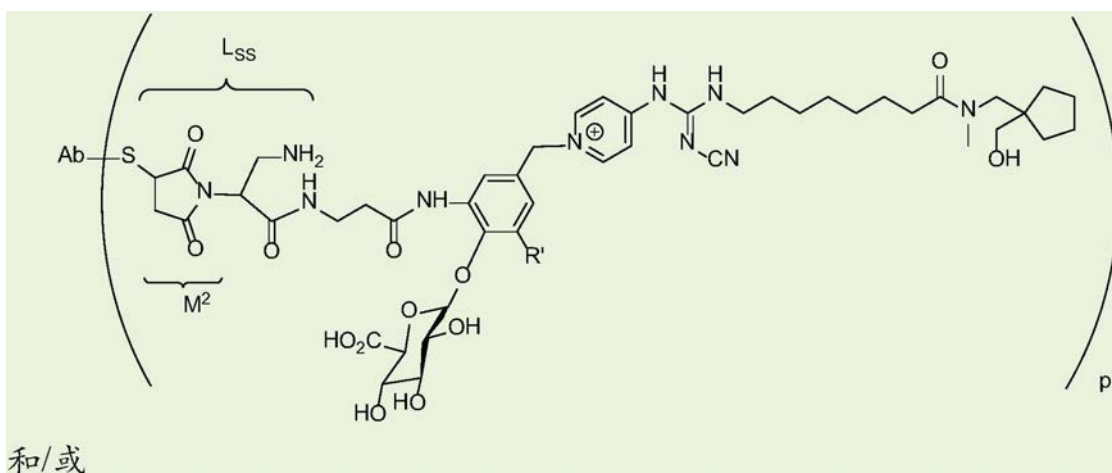


[0945] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L为抗体,因此定义抗体药物缀合物(ADC)的抗体配体单元,且S为所述抗体的硫原子;下标a为1且A为氨基酸残基;

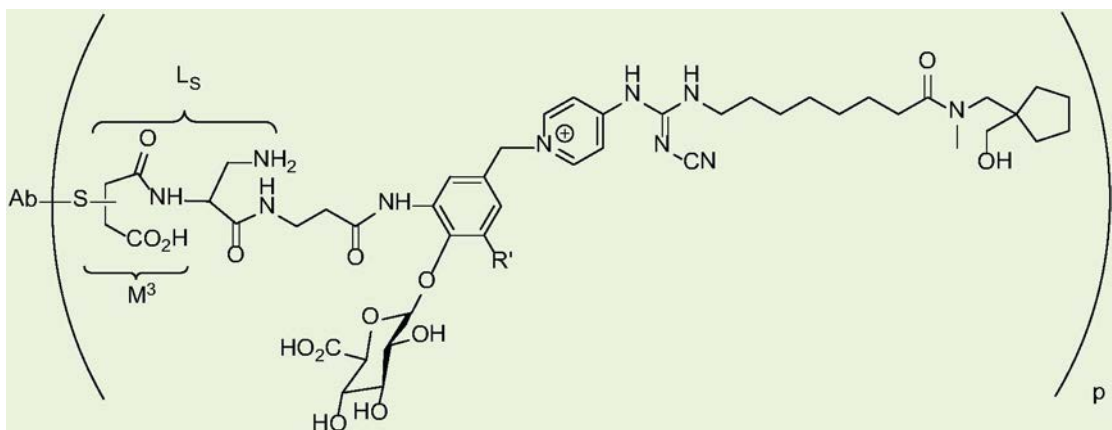
[0946] R' 为氢或-NO₂;和X^b为-H、-OH或-NH₂。

[0947] 82. 实施方案80所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

[0948]



[0949]

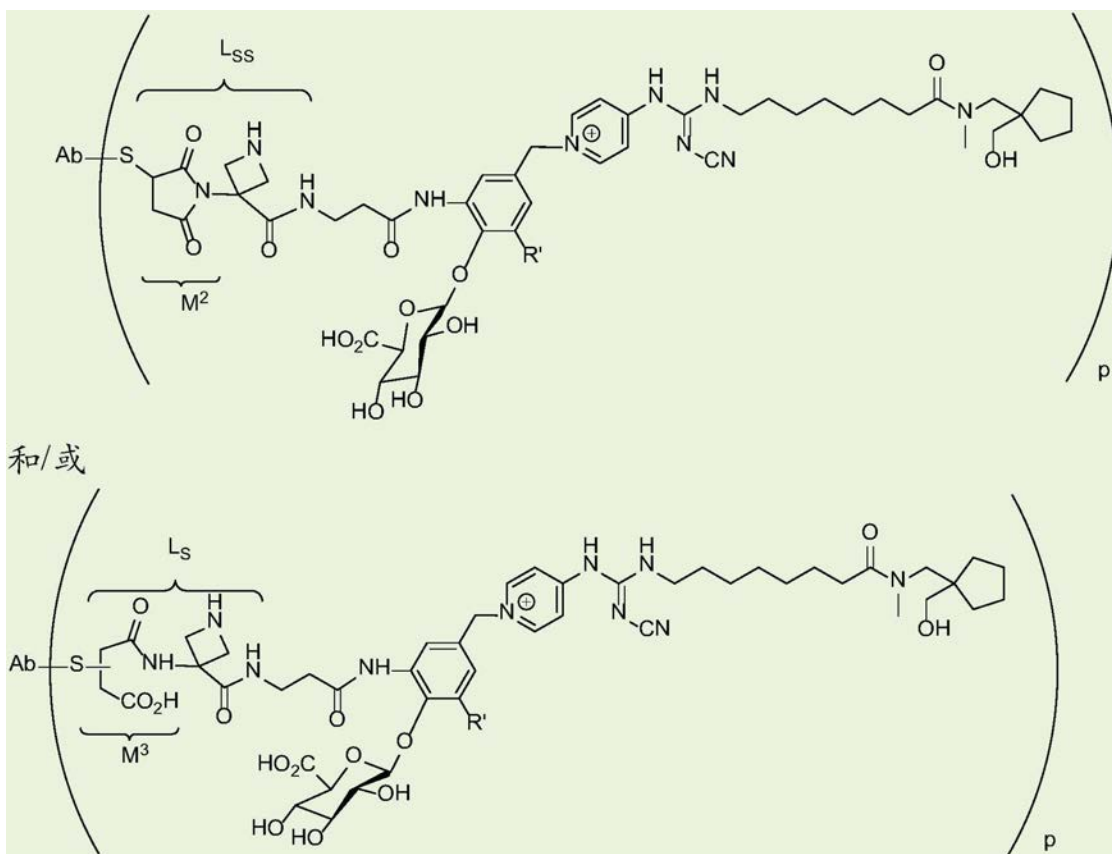


[0950] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

[0951] 83. 实施方案80所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:

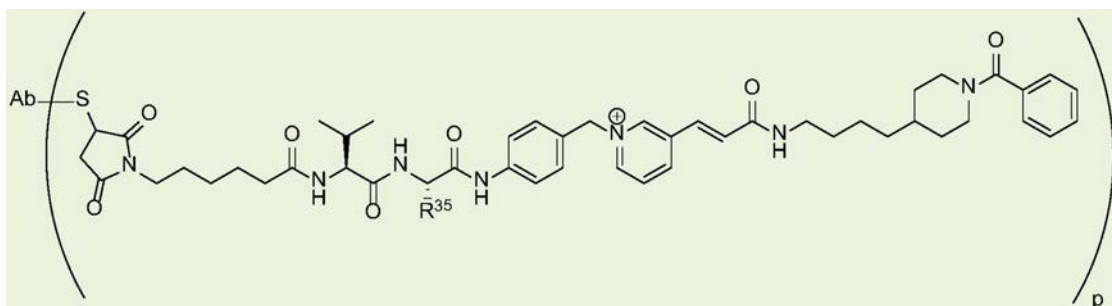
[0952]

和/或



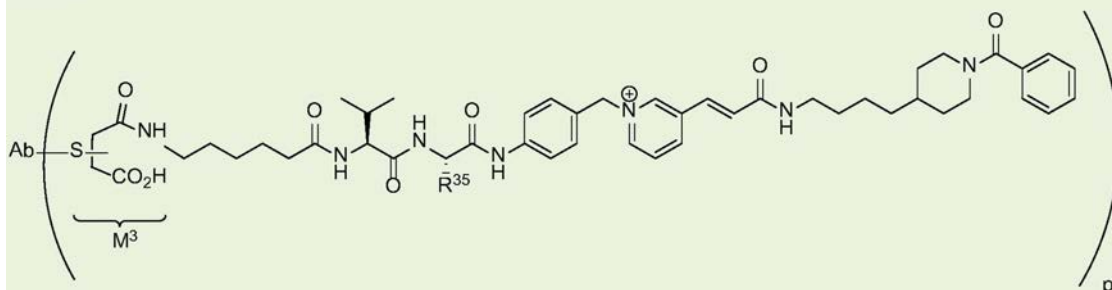
[0953] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

[0954] 84. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



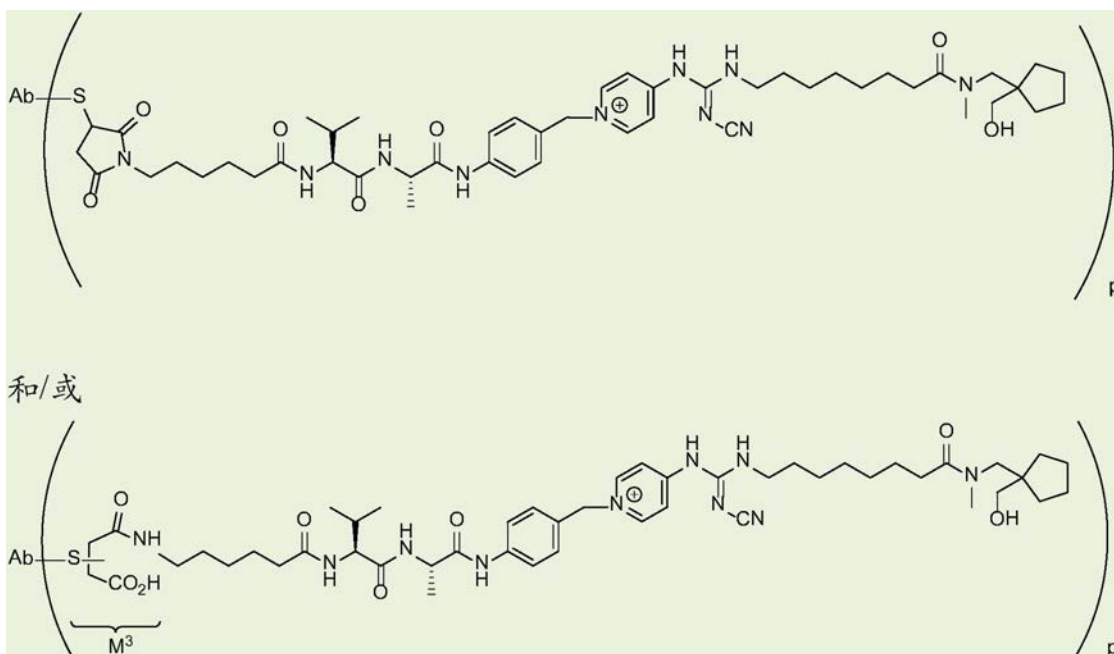
[0955]

和/或



[0956] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

[0957] 85. 实施方案1所述的配体药物缀合物组合物,其中所述组合物表示为下述结构:



[0959] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中Ab为抗体配体单元;S为所述抗体的硫原子;且下标p为约8。

[0960] 86.一种制剂,其包含实施方案1至85中任一项所述的配体药物缀合物或抗体药物缀合物组合物以及1种、2种、3种或以上的赋形剂。

[0961] 87.实施方案86所述的制剂,其中所述制剂为药学上可接受的制剂或其前体。

[0962] 88.实施方案87所述的制剂,其中所述药学上可接受的制剂前体为适合于重构为向受试者静脉内注射的溶液的固体。

[0963] 89.实施方案87所述的制剂,其中所述药学上可接受的制剂为适合于向受试者静脉内注射的液体。

[0964] 90.实施方案86至89中任一项所述的制剂,其中所述配体药物缀合物或抗体药物缀合物组合物在所述制剂中以用于治疗过度增殖疾病或病况的有效量存在。

[0965] 91.一种治疗过度增殖疾病或病况的方法,其包括向患有所述疾病或病况的患者给药有效量的实施方案1至85中任一项所述的配体药物缀合物或抗体药物缀合物组合物的步骤。

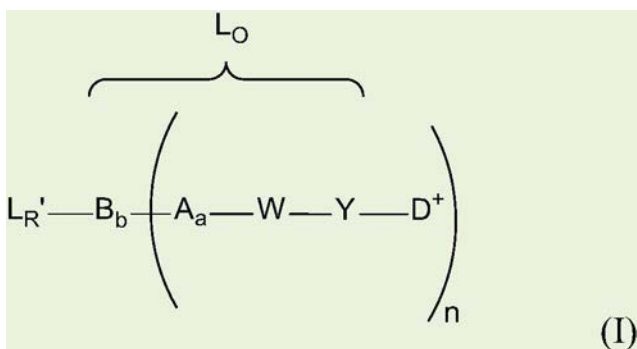
[0966] 92.实施方案91所述的方法,其中所述过度增殖疾病或病况为癌症。

[0967] 93.实施方案92所述的方法,其中所述癌症为白血病或淋巴瘤。

[0968] 94.一种抑制肿瘤细胞或癌细胞的增殖,或导致肿瘤或癌细胞凋亡的方法,其通过将所述细胞暴露于有效量的实施方案1至85中任一项所述的配体药物缀合物或抗体药物缀合物组合物。

[0969] 95.一种药物接头化合物,其表示为式I:

[0970]



[0971] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 L_O ,如所示,为任选的存在的接头;

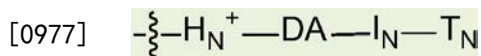
[0972] W 为肽可裂解单元,或 W - Y 替换为式 $-\text{Y}(\text{W}')$ 的葡萄糖苷酸单元,其中 W' 表示通过任选取代的杂原子与 Y 进行糖苷结合的碳水化合物部分;和 Y 为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分; D^+ 为季铵化NAMPT药物单元(D^+),其通过季铵化骨架的任选取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基的芳族氮原子或季铵化骨架的部分不饱和的或部分芳族的任选取代的 C_9 - C_{24} 杂环基的非芳族氮原子共价连接至所述式I组合物结构的其余部分,

[0973] 其中对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的非酶或酶作用能够引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,该单元作为包含任选取代的 C_5 - C_{24} 或 C_9 - C_{24} 杂芳基的NAMPTi化合物,该杂芳基具有先前所述的季铵化骨架的氮原子;

[0974] L_R' 为主要接头,其具有能够与靶向部分形成共价键的官能团,该靶向部分成为式I的配体药物缀合物化合物的配体单元,其中下标 p 替换为下标 p' ,其中其它可变基团如该式所定义;

[0975] 下标 a 和 b 独立地为0或1,分别表示 A 或 B 的不存在或存在;下标 n 为1、2、3或4; A 为第一任选的延伸单元;当下标 b 为1且下标 n 为2、3或4时, B 为支化单元,或当下标 n 为1时, B 不存在,使下标 b 为0,其中 A 和 B 各自为独立选择的单一单元或任选地由2、3或4个独立选择的亚单元构成或组成;且下标 p 为1至24范围内的数字且下标 p' 为1至24范围内的整数。

[0976] 96.实施方案95所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物单元(D^+)表示为下述通式结构:



[0978] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,

[0979] 其中 H_N^+ 为季铵化NAMPT前端单元,其作为 D^+ 的季铵化组分,其中该组分的任选取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的 C_9 - C_{24} 杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系,其骨架的氮原子为季铵化至 L_O 的位点,如至 H_N^+ 的波浪线所示;

[0980] DA 为供体-受体单元,其中所述供体-受体单元为或包含氢键供体或受体官能团,且结合至所述5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位或所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子,通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将 DA 形式环化回所述6元含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子,导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,

[0981] 其中DA的所述结合与所述5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子有关,且其中在所述环化不存在的情况下,至所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的相邻的碳原子的所述形式环化基本上保持DA的所述供体或接受体官能团的氢结合能力;

[0982] I_N 为互连单元,其中所述互连单元为或包含 $-X^1-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^1-S(=O)_{1,2}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_6-C_{24}$ 亚芳基 $-O-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-[C(=O)]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-$ 、 $-X^2-C_5-C_{24}$ 杂亚芳基 $-O-$ 或 $-X^2-C_3-C_{20}$ 杂环 $-[C(=O)]_{0,1}-$,其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环任选经取代; X^1 为任选取代的 C_5-C_7 亚烷基; X^2 不存在或为任选取代的 C_1-C_4 亚烷基;

[0983] T_N 为NAMPT尾端单元,其中所述NAMPT尾端单元为或包含任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基,其氨基氮或羰基碳与 I_N 结合,或 T_N 为或包含任选取代的苯甲酰胺部分或其生物电子等排体,其酰胺氮原子与 I_N 结合,任选地将该原子环化回 I_N 或 T_N 的其余部分,或 T_N 为或包含任选取代的 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基或其组合,其独立地以联芳基的形式选择,其芳族原子与 I_N 或 T_N 的其余部分结合;

[0984] 以及,其中 T_N 或其其余部分与 I_N 结合,其中所述其余部分为任选取代的 C_2-C_7 杂亚烷基或任选取代的 C_5-C_6 杂环,和

[0985] 其中,对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W'的酶作用释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元,该单元作为式 $H_N-DA-I_N-T_N$ 的NAMPTi化合物,其中 H_N 为NAMPT前端单元,其为完全芳族的 C_5-C_{24} 或 C_9-C_{24} 杂芳基,其任选经取代,该杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系,该环体系具有先前所述的季铵化骨架的氮原子,且其它变量基团如先前定义,其中所述NAMPTi化合物的 H_N- 或 H_N-DA- 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体在其烟酰胺结合位点相互作用。

[0986] 97. 权利要求96所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端(H_N)单元为吡啶模拟物且 H_N^+ 为其中所述吡啶模拟物的骨架的芳族氮原子经季铵化的单元。

[0987] 98. 实施方案96或97所述的药物接头化合物,其中所述供体接受体(DA)单元包含任选取代的酰胺官能团或其生物电子等排体。

[0988] 99. 实施方案96所述的药物接头化合物,其中 H_N-DA- 为烟酰胺模拟物,且 H_N^+-DA- 为其中 H_N^+ 的5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子经季铵化的模拟物。

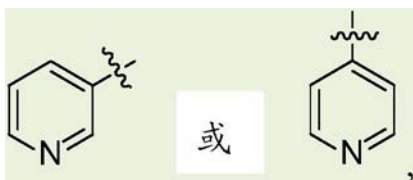
[0989] 100. 实施方案96所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端单元的所述6元含氮的杂芳族环体系为吡啶环体系,通过引入的芳族氧、硫或任选取代的氮原子将DA任选环化回所述吡啶芳族环体系,以使 H_N 含有6-5稠合的芳族环体系且 H_N^+ 为其中所述吡啶芳族环体系在其骨架的氮原子经季铵化的单元。

[0990] 101. 实施方案96至100中任一项所述的药物接头化合物,其中作为NAMPTi化合物释放的所述季铵化NAMPT药物单元的 H_N 能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的一个单体上的Phe 193和/或另一个单体的Tyr 18'相互作用,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

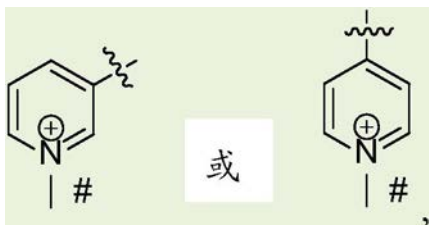
[0991] 102. 实施方案101所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端单元相互作用为通过与Phe 193和/或Tyr 18'的芳族侧链 $\pi-\pi$ 堆叠进行。

[0992] 103. 实施方案96所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT前端单元具有下述结构:

[0993]

[0994] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,且 H_N^+ 具有下述结构:

[0995]



[0996] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,

[0997] 其中井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;波浪线表示共价连接至DA的位点,且与其相邻的芳族碳原子为通过DA的所述任选的形式环化至 H_N/H_N^+ 的位点。[0998] 104.实施方案90至97中任一项所述的药物接头化合物,其中所述供体接受体单元(DA)为丙烯酰胺DA单元,其任选地环化至其所连接至的 H_N/H_N^+ 的所述含氮的芳族环体系的相邻的骨架的碳原子。[0999] 105.实施方案96至104中任一项所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元的所述供体接受体(DA)单元在释放为NAMPTi化合物时能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Asp 219、Ser 241、Val 242和Ser 275,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

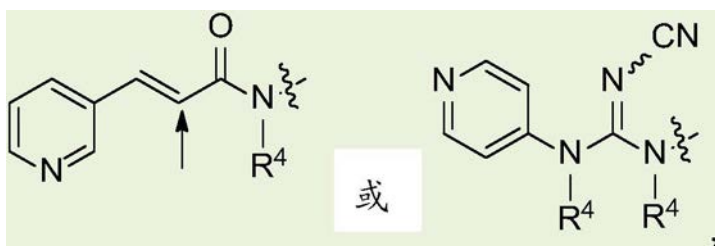
[1000] 106.实施方案105所述的药物接头化合物,其中所述DA相互作用为直接地或间接地通过涉及水分子的中间形态的氢键网络的氢键。

[1001] 107.实施方案96至104中任一项所述的药物接头化合物,其中所述供体-接受体(DA)单元分别具有下述结构:

[1002]

[1003] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中 R^4 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1-C_4 烷基;DA任选地环化至 H_N/H_N^+ ,其中所述环化为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子,至靠近羰基碳的丙烯酰胺DA单元的 sp^2 碳原子(如所示)的环化;波浪线表示共价连接至 H_N/H_N^+ 的位点,且与其相邻的所示碳原子为通过所述丙烯酰胺DA的所述任选的环化的位点;且井号(#)表示共价连接至 I_N 的位点。[1004] 108.实施方案101所述的药物接头化合物,其中 H_N -DA-具有下述结构:

[1005]

[1006] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,且 H_N^+ -DA具有下述结构:

[1007]



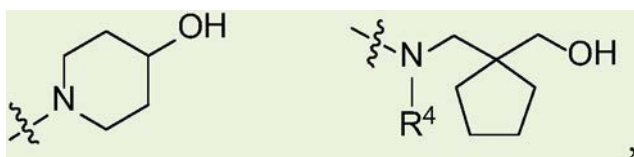
[1008] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 R^4 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和井号(#)表示与 L_0 共价连接的点;波浪线表示共价连接至 I_N 的位点,且其中,靠近羰基碳的所述 sp^2 碳原子为通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的芳族杂原子任选环化至 $\text{H}_\text{N}/\text{H}_\text{N}^+$ 的位点(如所示)。

[1009] 109. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元的所述NAMPT尾端(T_N)单元或 $-\text{I}_\text{N}-\text{T}_\text{N}-$ 在释放为NAMPTi化合物时能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Ile 309、Pro 307、Val 350、Ile 378和Ala 379,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[1010] 110. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元的 T_N 或 $-\text{I}_\text{N}-\text{T}_\text{N}-$ 在释放为NAMPTi化合物时能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸残基相互作用,该氨基酸残基选自Tyr 188、Lys 189、Ala 379、Asn 377、Glu 376、Val 350、Arg 349和Pro 307,其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[1011] 111. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为氨基醇部分,其具有下述结构:

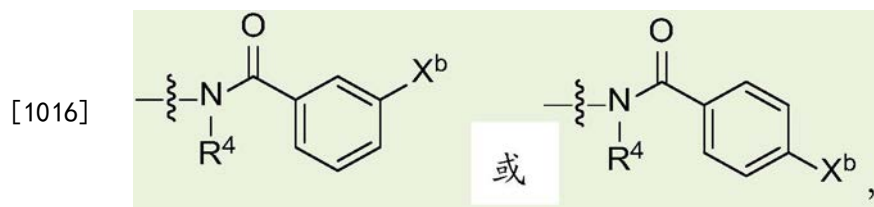
[1012]



[1013] 其中 R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;和波浪线表示共价连接至 I_N 的位点。

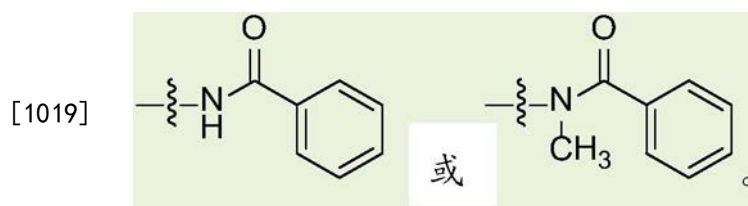
[1014] 112. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为或包含任选取代的苯甲酰胺,其通过其酰胺氮原子共价连接至 I_N 或 T_N 的其余部分。

[1015] 113. 实施方案112所述的药物接头化合物,其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为苯甲酰胺部分,其具有下述结构:



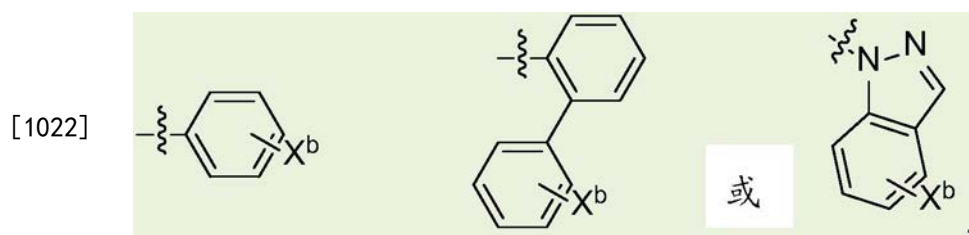
[1017] 其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代； R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基；波浪线表示共价连接至 I_N 的位点；以及，其中所述苯甲酰胺部分任选地环化至 I_N ，其中所述苯甲酰胺部分的酰胺氮为所述环化的位点，以使 R^4 替换为共价键。

[1018] 114. 实施方案113所述的药物接头化合物，其中所述苯甲酰胺部分具有下述结构：



[1020] 115. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物，其中所述NAMPT尾端(T_N)单元为或包含任选取代的(杂)芳基或联芳基部分。

[1021] 116. 实施方案115所述的药物接头化合物，其中所述NAMPT尾端单元为芳基、杂芳基或联芳基部分，其分别具有下述结构：



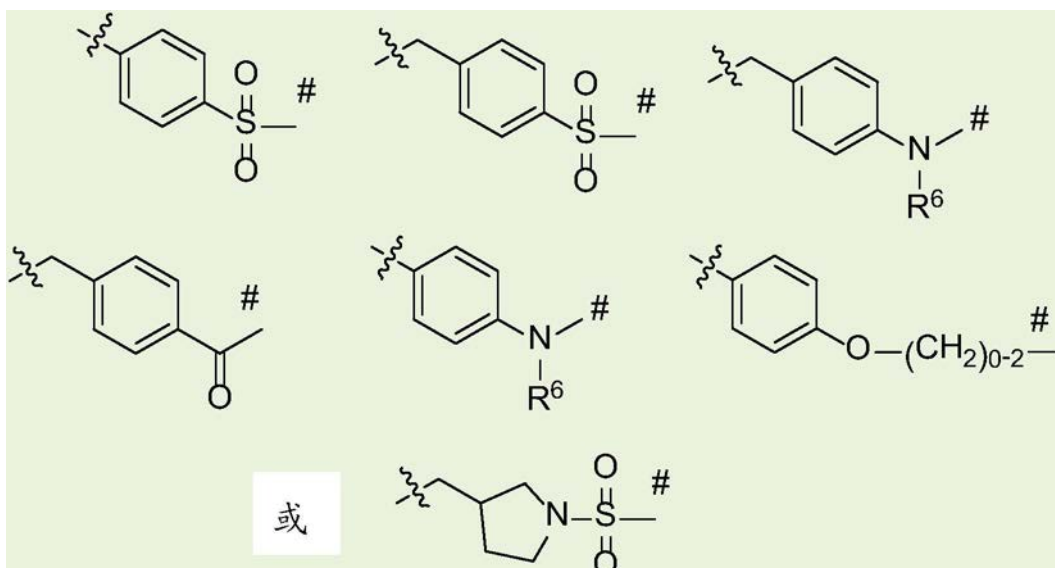
[1023] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐，其中 X^b 为-H、卤素、-OH、任选取代的 C_1 - C_4 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-NH_2$ ，其任选经取代；波浪线表示共价连接至 I_N 的位点。

[1024] 117. 实施方案96至116中任一项所述的药物接头化合物，其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元的 I_N 在释放为NAMPTi化合物时能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体的NAMPT单体的一个或多个氨基酸相互作用，该氨基酸选自NAMPT的Val 242、Ile 309、Ile 351和His 191，其中所述NAMPT单体具有NCBI参考序列NP_005737.1的氨基酸序列。

[1025] 118. 实施方案96至116中任一项所述的药物接头化合物，其中 I_N 为 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ 。

[1026] 119. 实施方案96至116中任一项所述的药物接头化合物，其中 I_N 具有下述结构：

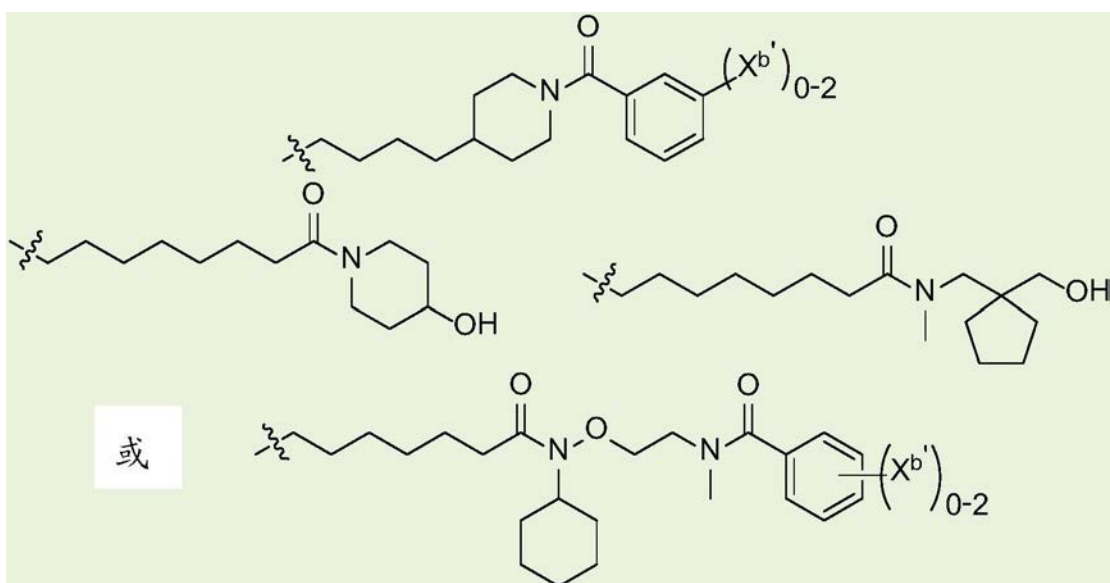
[1027]



[1028] 其中波浪线表示共价连接至DA的位点且井号(#)表示共价连接至T_N的位点;且R⁶为氢、C₁-C₄烷基、-CH₂CH=C(CH₃)₂或-CH₂-C≡CH。

[1029] 120. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

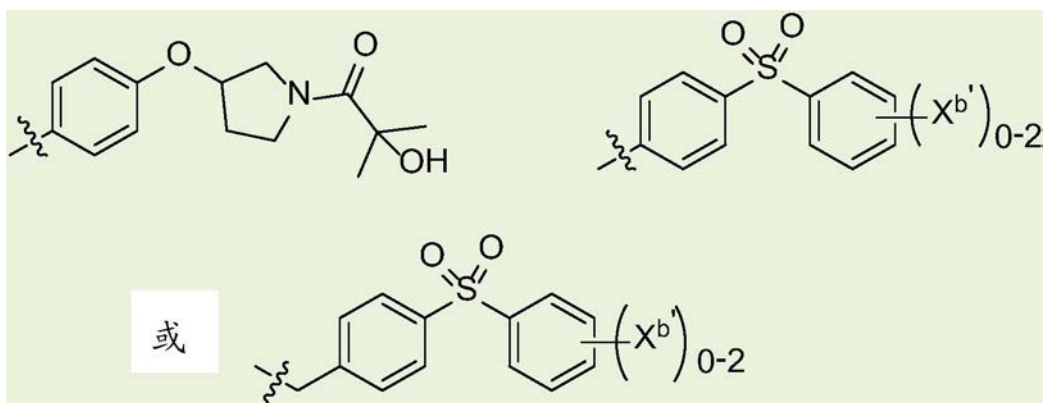
[1030]



[1031] 其中X^{b'} 当存在时,独立地选自卤素、-OH、任选取代的C₁-C₄烷氧基、任选取代的C₁-C₄烷基和-NH₂,其任选经取代;且所述波浪线表示共价连接至DA的位点。

[1032] 121. 实施方案96至108中任一项所述的药物接头化合物,其中-I_N-T_N具有下述结构:

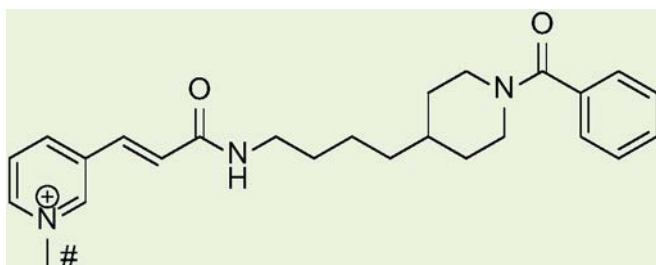
[1033]



[1034] 其中 X^b 若存在,选自 $-OH$ 和 NH_2 ,其任选经取代,和卤素,其前提是当下标 n 为2时, X^b 中的一个为 $-OH$ 或 $-NH_2$,其任选经取代,或卤素,且另一个为卤素;且波浪线表示共价连接至DA的位点。

[1035] 122. 实施方案96所述的药物接头化合物,其中所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元具有下述结构:

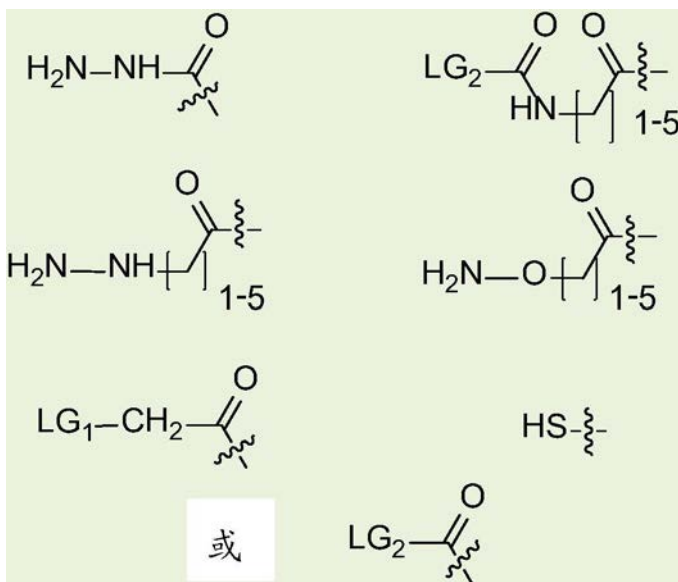
[1036]



[1037] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中井号(#)表示通过 L_0 的季铵化的位点。

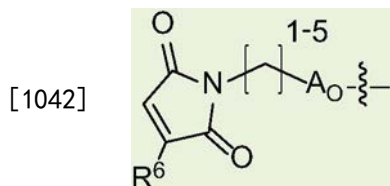
[1038] 123. 实施方案95至122中任一项所述的药物接头化合物,其中 L_R' 具有下述结构:

[1039]



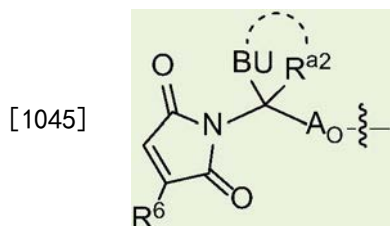
[1040] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中 LG_1 为离去基团,用于通过靶向剂亲核物的亲核置换; LG_2 为与靶向剂形成酰胺键的离去基团,或 $-OH$ 以提供可活化的羧酸用于与靶向剂形成酰胺键;且波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点。

[1041] 124. 实施方案95至122中任一项所述的药物接头化合物, 其中 L_R' -具有下述结构:



[1043] 其中 R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基; A_0 为第二任选的延伸单元; 且波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点。

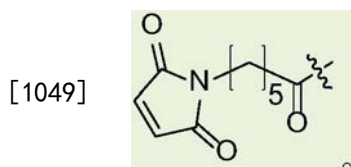
[1044] 125. 实施方案95至122中任一项所述的药物接头化合物, 其中 L_R' -具有下述结构:



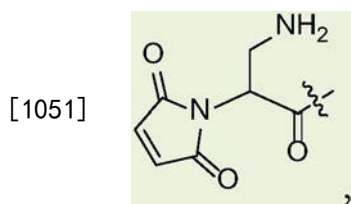
[1046] 或其盐, 其中L为配体单元, 且所示的(♯)硫原子来自所述配体单元; 且 R^6 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基; A_0 为第二任选的延伸单元; BU为碱性单元; R^{a2} 为任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基; 虚线曲线表示任选的环化, 以使在所述环化不存在时;

[1047] BU为非环状的碱性单元, 或在所述环化存在时, BU为环化的碱性单元, 其中 R^{a2} 和BU与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_{20} 杂环, 该杂环含有BU的仲胺或叔胺官能团的骨架的碱性氮原子, 其中所述非环状的碱性单元或环状的碱性单元的所述碱性氮原子任选地适当地经氮保护基团保护, 取决于所述碱性氮原子的取代度, 或任选经质子化; 且波浪线表示共价连接至所述药物接头化合物结构的其余部分的位点。

[1048] 126. 实施方案124所述的药物接头化合物, 其中 L_R' -具有下述结构:

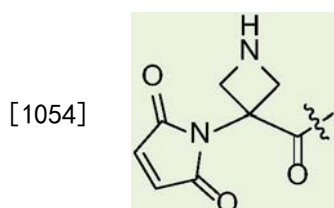


[1050] 127. 实施方案125所述的药物接头化合物, 其中 L_R' -具有下述结构:



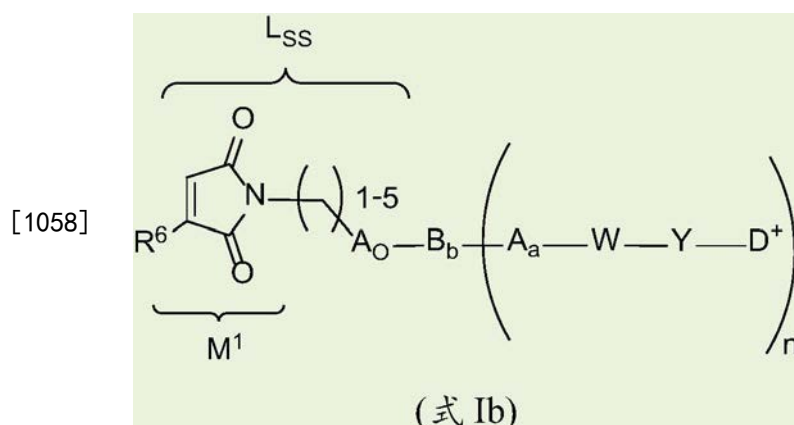
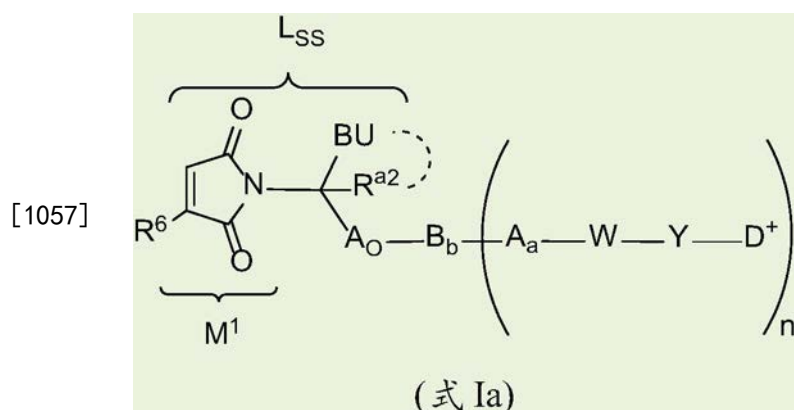
[1052] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐。

[1053] 128. 实施方案125所述的药物接头化合物, 其中 L_R' -具有下述结构:



[1055] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐。

[1056] 129. 实施方案95所述的药物接头化合物, 其中所述化合物表示为式Ia或式Ib所述的结构:



[1059] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 其中

[1060] R^6 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基;

[1061] A_0 为第二任选的延伸单元; 和

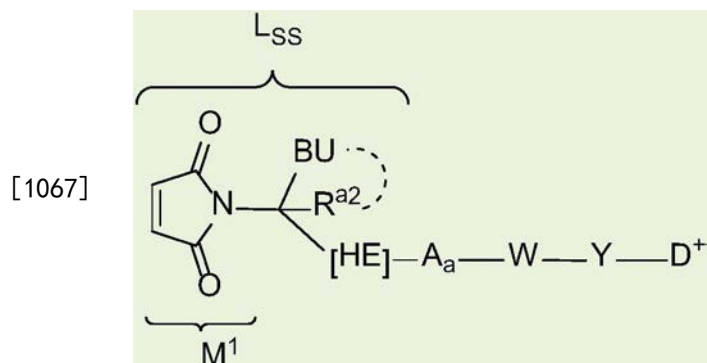
[1062] W 为肽可裂解单元, 或

[1063] $W-Y$ 替换为式 $-Y(W')$ 的葡萄糖苷酸单元, 其中 W' 表示通过任选取代的杂原子与 Y 进行糖苷结合的碳水化合物部分;

[1064] Y 为自毁性间隔单元, 其包含 PAB 或 PAB- 型部分;

[1065] 其中对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的 W/W' 的酶作用引发释放所述季铵化 NAMPT 药物 (D^+) 单元作为 NAMPTi 化合物。

[1066] 130. 实施方案129所述的药物接头化合物, 其中所述化合物表示为下述结构:



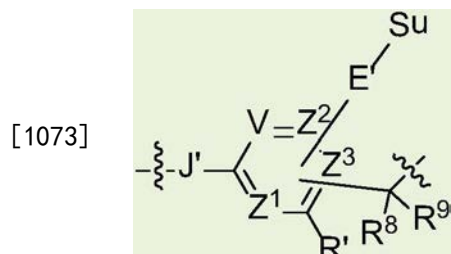
[1068] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中

[1069] [HE]作为A₀是任选的水解促进单元;

[1070] W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,

[1071] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用导致在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键裂解,引发从该配体药物缀合物化合物释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物,或

[1072] W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其具有下述结构:



[1074] 其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡萄糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;

[1075] J'为独立选择的任选取代的杂原子;

[1076] V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,

[1077] 其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,

[1078] 其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-,且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,

[1079] 前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;

[1080] R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或

[1081] R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环;和

[1082] R'为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和

[1083] 其中与J'相邻的波浪线表示当下标a为1时,所述葡萄糖苷酸单元共价连接至A的位点,或当下标a为0时,连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点;和与所述-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点;和

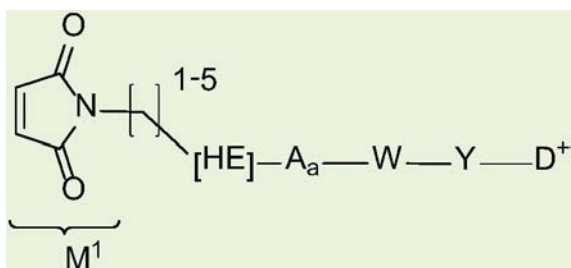
[1084] 其中,导致其糖苷键裂解的对所述葡萄糖苷酸单元的糖苷酶作用引发从所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物;

[1085] 其中所述配体药物缀合物化合物具有与式1所述的组合物相对应的结构,其中下标p替换为p';和

[1086] 其中BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护。

[1087] 131.实施方案130所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1088]



[1089] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

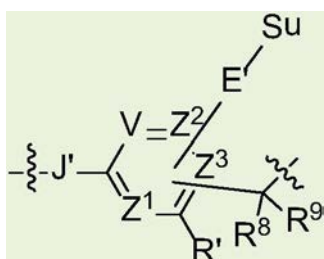
[1090] [HE]作为A₀是任选的水解促进单元;

[1091] W为肽可裂解单元,且Y为自毁性间隔单元,其包含PAB或PAB-型部分,

[1092] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用导致在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W-J'键裂解,引发释放所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)作为NAMPTi化合物,或

[1093] W-Y替换为式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元,其具有下述结构:

[1094]

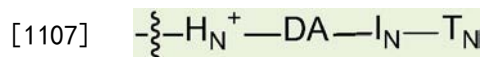


[1095] 其中Su为碳水化合物部分,且-E'-表示可经糖苷酶裂解的糖苷键的任选取代的杂原子,以使Su-E'为W',且所述葡萄糖苷酸单元结构的其余部分为结合至W'的自毁性间隔单元;

[1096] J'为独立选择的任选取代的杂原子;

[1097] V、Z¹、Z²和Z³独立地为=N-或=C(R²⁴)-,其中R²⁴各自独立地选自氢和C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基和C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,以及卤素、吸电子基团、供电子基团、-E'-Su和-C(R⁸)(R⁹)-,[1098] 其前提是存在一个且只有一个-C(R⁸)(R⁹)-部分和一个且只有一个-E'-Su部分,[1099] 其中V、Z¹、Z²和Z³的一个为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-C(R⁸)(R⁹)-,且V、Z¹、Z²和Z³的其余为=C(R²⁴)-,其中R²⁴为-E'-Su,[1100] 前提是所述-C(R⁸)(R⁹)-和-E'-Su部分彼此为邻位或对位;[1101] R⁸和R⁹独立地为氢,或C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,其任选经取代,或C₆-C₂₀芳基或C₅-C₂₀杂芳基,其任选经取代,或[1102] R⁸和R⁹与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的C₅-C₂₀碳环;和[1103] R'为氢或-NO₂,或其它吸电子基团或-OC₁-C₆烷基,或其它供电子基团;和[1104] 其中与J'相邻的波浪线表示当下标a为1时,所述葡萄糖苷酸单元共价连接至A的位点,或当下标a为0时,连接至所示的L_{SS}或L_S主要接头的位点;且与所述-C(R⁸)(R⁹)-部分相邻的波浪线表示所述葡萄糖苷酸单元共价连接至D⁺的位点;和[1105] 其中,对所述葡萄糖苷酸单元的糖苷酶作用导致其糖苷键在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的裂解,引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1106] 132. 实施方案129至131中任一项所述的药物接头化合物, 其中所述季铵化NAMPT药物单元(D⁺)表示为下述通式结构:



[1108] 以盐形式, 特别是以药学上可接受的盐形式, 其中

[1109] H_N⁺为季铵化NAMPT前端单元作为D⁺的季铵化组分, 其中该组分的任选取代的C₅-C₂₄杂芳基或部分不饱和的或部分芳族的任选取代的C₉-C₂₄杂环基包含5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系, 其骨架的氮原子为季铵化至L₀的位点, 如至H_N⁺的波浪线所示;

[1110] DA为供体-接受体单元, 其中所述供体-接受体单元为或包含氢键供体或接受体官能团, 且结合至所述5元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的2或3位或所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的3或4位的碳骨架的原子, 通过引入的任选取代的非芳族碳原子或任选取代的氮、氧或硫原子任选地将DA形式环化回所述6元含氮的环体系的相邻的骨架的碳原子, 导致部分不饱和的、部分芳族或完全芳族的6,5-或6,6-稠合的环体系,

[1111] 其中DA的所述结合与所述5或6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的骨架的氮原子有关, 且其中在所述环化不存在的情况下, 至所述6元含氮的部分不饱和的或杂芳族环体系的相邻的碳原子的所述形式环化基本上保持DA的所述供体或接受体官能团的氢结合能力;

[1112] I_N为互连单元, 其中所述互连单元为或包含-X¹-[C(=O)]_{0,1}-, -X¹-S(=O)_{1,2}-, -X²-C₆-C₂₄亚芳基-[C(=O)]_{0,1}-, -X²-C₆-C₂₄亚芳基-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-, -X²-C₆-C₂₄亚芳基-O-, -X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-[C(=O)]_{0,1}-, -X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-[S(=O)_{1,2}]_{0,1}-, -X²-C₅-C₂₄杂亚芳基-O-或-X²-C₃-C₂₀杂环-[C(=O)]_{0,1}-, 其中所述亚芳基、杂亚芳基和杂环为任选取代的;

[1113] X¹为任选取代的C₅-C₇亚烷基;

[1114] X²不存在或为任选取代的C₁-C₄亚烷基;

[1115] T_N为NAMPT尾端单元, 其中所述NAMPT尾端单元为或包含任选取代的氨基-醇残基或羧酸-醇残基, 其氨基氮或羰基碳与I_N结合, 或

[1116] T_N为或包含任选取代的苯甲酰胺部分或其生物电子等排体, 其酰胺氮原子与I_N结合, 任选地将该原子环化回I_N或T_N的其余部分, 或

[1117] T_N为或包含任选取代的C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基或其组合, 其独立地以联芳基的形式选择, 其芳族原子与I_N或T_N的其余部分结合; 和

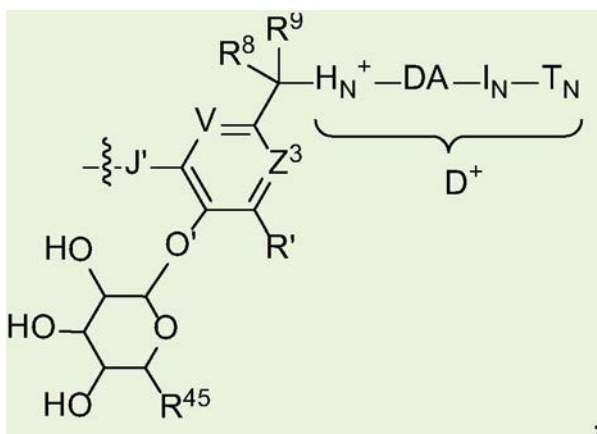
[1118] 其中T_N或其其余部分与I_N结合, 其中所述其余部分为任选取代的C₂-C₇杂亚烷基或任选取代的C₅-C₆杂环, 和

[1119] 其中, 对所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分的W/W' 的酶作用释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元, 该单元作为式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPT_i化合物, 其中H_N为NAMPT前端单元, 其为完全芳族的C₅-C₂₄或C₉-C₂₄杂芳基, 其任选经取代, 该杂芳基包含5或6元含氮的杂芳族环体系, 该环体系具有先前所述的季铵化骨架的氮原子, 且其它变量基团如先前定义,

[1120] 其中所述NAMPT_i化合物的H_N-或H_N-DA-能够与有酶能力的NAMPT同源二聚体在其烟酰胺结合位点相互作用。

[1121] 133. 实施方案132所述的药物接头化合物, 其中W-Y替换为式-Y(W')-的葡糖苷酸单元, -Y(W')-D⁺具有下述结构:

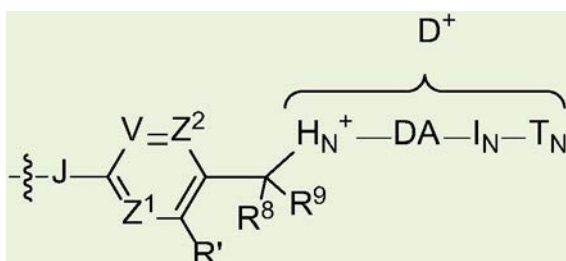
[1122]



[1123] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐的形式,其中

[1124] R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;和[1125] R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H。[1126] 134.实施方案132所述的药物接头化合物,其中W为肽可裂解单元,-Y-D⁺具有下述结构:

[1127]

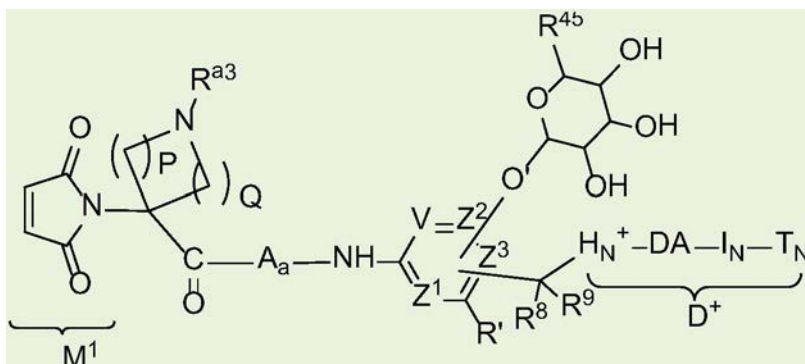


[1128] 或其药学上可接受的盐,其中

[1129] R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;[1130] J为如波浪线所示的结合至W的任选取代的杂原子,其中在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内该键的裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元,该单元作为式H_N-DA-I_N-T_N的NAMPTi化合物。

[1131] 135.实施方案132所述的药物接头化合物或化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1132]



[1133] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1134] 下标P为1、2或3;

[1135] 下标Q的范围为1至6;

[1136] R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;

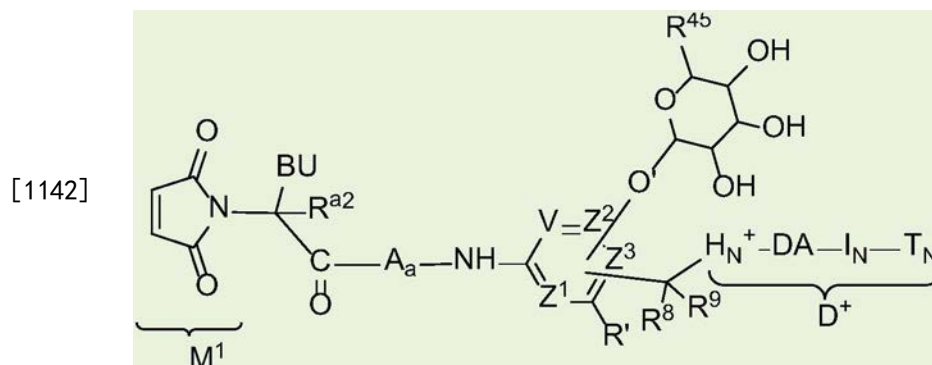
[1137] R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;

[1138] R^{a3} 为 $-\text{H}$ 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-\text{C}_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$, 其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基, 且 R^{PEG2} 为 $-\text{H}$ 或 C_1 - C_4 烷基; 和

[1139] 其中, 结合至 R^{a3} 的碱性氮原子为任选质子化的, 或 R^{a3} 为适合的胺保护基团, 和

[1140] 其中 $-\text{O}'-$ 表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧杂原子, 其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1141] 136. 实施方案132所述的药物接头化合物, 其中所述化合物表示为下述结构:



[1143] 以盐形式, 特别是以药学上可接受的盐形式, 其中

[1144] 下标 P 为1、2或3;

[1145] 下标 Q 的范围为1至6;

[1146] R' 为氢或 $-\text{NO}_2$ 或其它吸电子基团;

[1147] R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;

[1148] R^{a2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基;

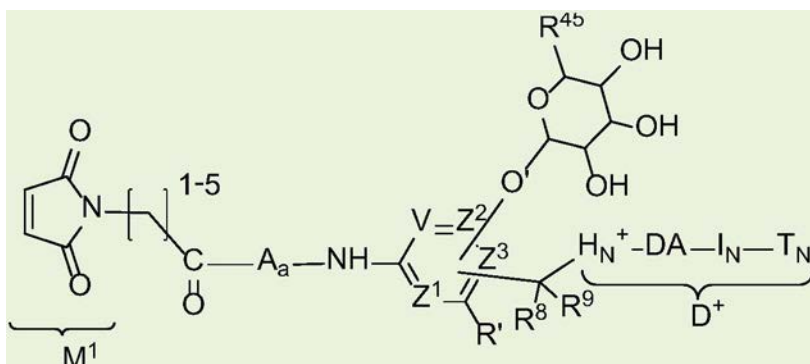
[1149] BU具有结构 $-\text{[C(R}^{a1})\text{(R}^{a1})]\text{--[C(R}^{a1})\text{(R}^{a1})]_{0-3}\text{--N(R}^{a3})\text{(R}^{a3})}$, R^{a1} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 杂芳基、(C_6 - C_{10} 芳基)- C_1 - C_4 烷基-或(C_5 - C_{10} 杂芳基)- C_1 - C_4 烷基-, 其任选经取代, 或2个 R^{a1} 与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的 C_3 - C_6 环烷基; R^{a3} 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或 R^{a3} 与两者所连至的氮原子一同定义 C_3 - C_6 杂环基, 其中所述碱性氮为骨架的原子;

[1150] 其中BU的碱性官能团为任选质子化的, 或其碱性氮原子任选经保护; 和

[1151] 其中 $-\text{O}'-$ 表示糖苷酶可裂解的 O -糖苷键的氧原子, 其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1152] 137. 实施方案132所述的药物接头化合物, 其中所述化合物表示为下述结构:

[1153]



[1154] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1155] 下标P为1、2或3;

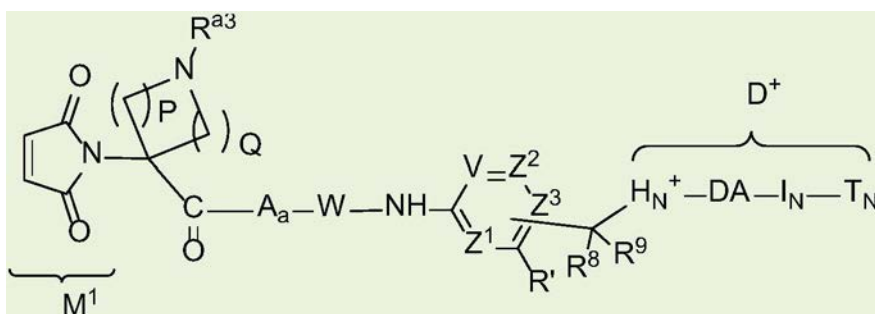
[1156] 下标Q的范围为1至6;

[1157] R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;[1158] R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;[1159] R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;和

[1160] 其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1161] 138.实施方案132所述的药物接头实施方案,其中所述化合物表示为下述结构:

[1162]



[1163] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1164] W为肽可裂解单元;

[1165] 下标P为1、2或3;

[1166] 下标Q的范围为1至6;

[1167] R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;

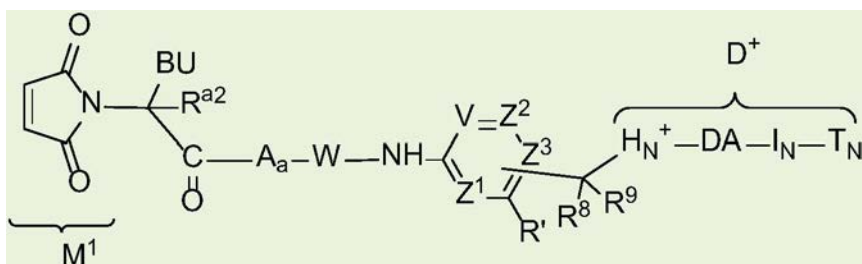
[1168] R^{a3}为-H或任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的-C₁-C₄亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)或-R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2},其中R^{PEG1}为C₁-C₄亚烷基,且R^{PEG2}为-H或C₁-C₄烷基;和

[1169] 其中,结合至R^{a3}的碱性氮原子任选经质子化,或R^{a3}为适合的胺保护基团,和

[1170] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1171] 139.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1172]



[1173] 以适合的盐形式,其中

[1174] W为肽可裂解单元;

[1175] 下标P为1、2或3;

[1176] 下标Q的范围为1至6;

[1177] R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;[1178] R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基;

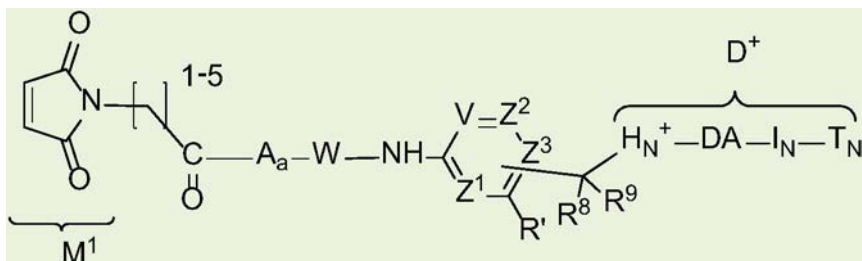
[1179] BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;

[1180] 其中结合的BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护;和

[1181] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1182] 140.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1183]



[1184] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1185] W为肽可裂解单元;

[1186] 下标P为1、2或3;

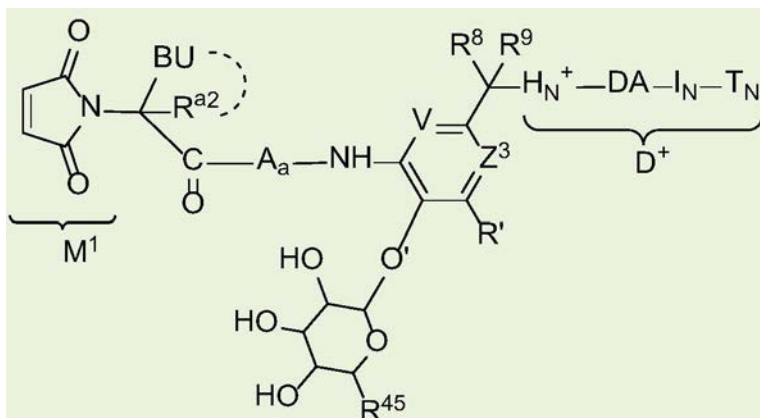
[1187] 下标Q的范围为1至6;

[1188] R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;[1189] R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基,

[1190] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1191] 141.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1192]



[1193] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1194] R' 为氢或-NO₂或其它吸电子基团;[1195] R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

[1196] BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或R^{a3}与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中所述碱性氮为骨架的原子;

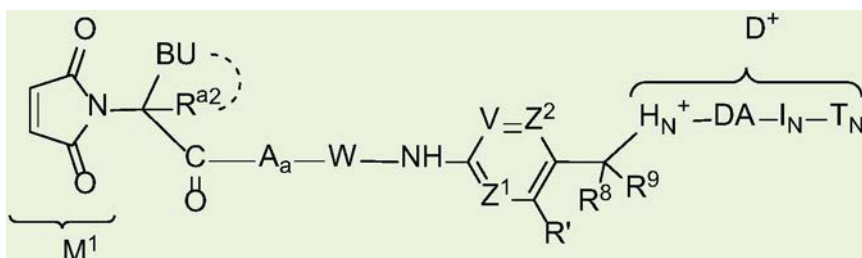
[1197] R^{a2}为氢或C₁-C₆烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,其中当R^{a2}为C₁-C₆烷基时,R^{a1}中的一个或R^{a3}中的一个替代为与R^{a2}的碳原子的键;

[1198] 其中BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护;和

[1199] 其中-O'-表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1200] 142.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1201]



[1202] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1203] W为肽可裂解单元;

[1204] R' 为氢或-OC₁-C₆烷基或其它供电子基团;[1205] R⁴⁵为-CH₂OH或-CO₂H;

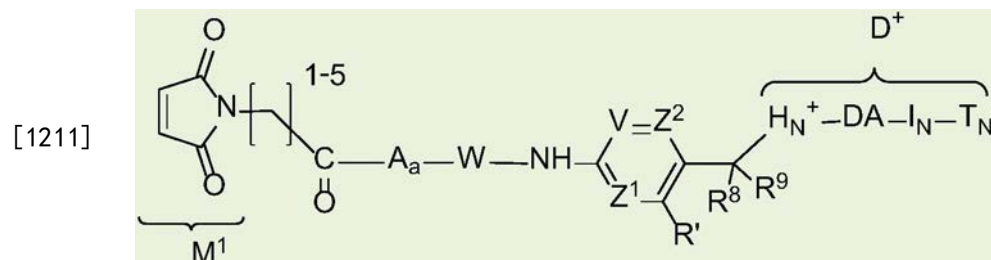
[1206] BU具有结构-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]₀₋₃-N(R^{a3})(R^{a3}), R^{a1}各自独立地为氢或C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基-或(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基-,其任选经取代,或2个R^{a1}与它们所连至的碳以及任何居间碳一同定义任选取代的C₃-C₆环烷基;R^{a3}独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基或R^{a3}与两者所连至的氮原子一同定义C₃-C₆杂环基,其中碱性氮为骨架的原子;

[1207] R^{a2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基,其任选地环化至BU,如虚线曲线所示,其中当 R^{a2} 为 C_1 - C_6 烷基时, R^{a1} 中的一个或 R^{a3} 中的一个替代为与 R^{a2} 的碳原子的键;

[1208] 其中BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护;和

[1209] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1210] 143. 权利要求132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1212] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

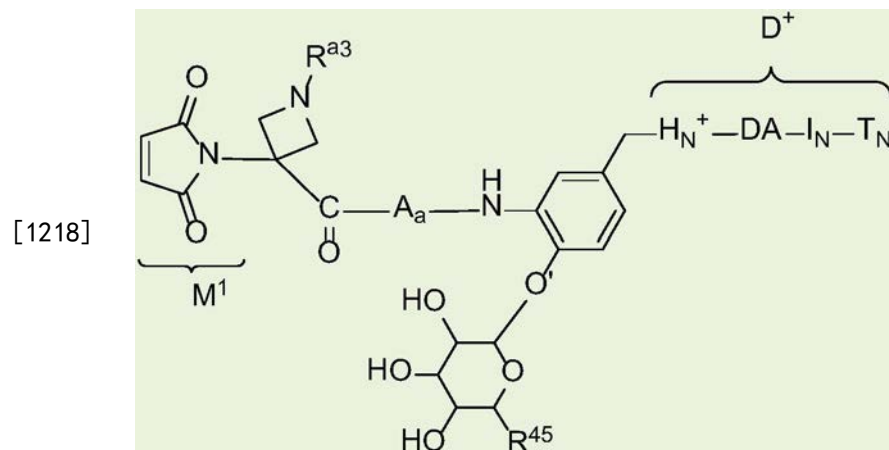
[1213] W为肽可裂解单元;

[1214] R' 为氢或 $-OC_1$ - C_6 烷基或其它供电子基团;

[1215] R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$,

[1216] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1217] 144. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1219] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1220] R^{45} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CO_2H$;

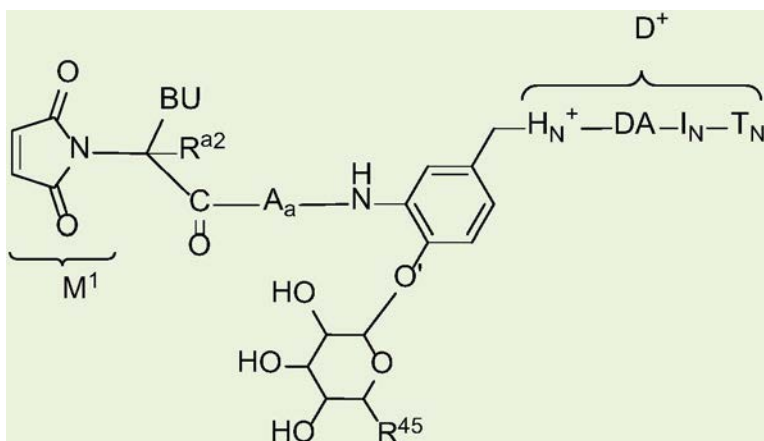
[1221] R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 烷基;和

[1222] 其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子为任选质子化的,或 R^{a3} 为适合的胺保护基团;

[1223] $-O'$ -表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1224] 145. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1225]



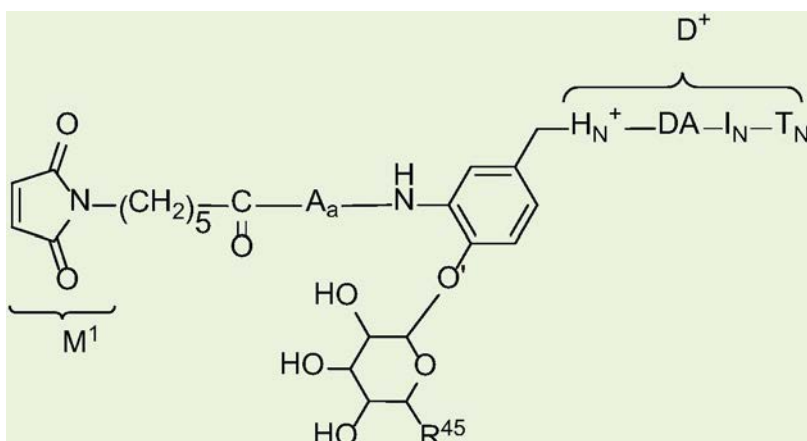
[1226] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

[1227] R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;[1228] BU为 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$,其任选经质子化,或其碱性氮原子任选经保护;[1229] R^{a2} 为氢;和

[1230] $-\text{O}'-$ 表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1231] 146.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1232]



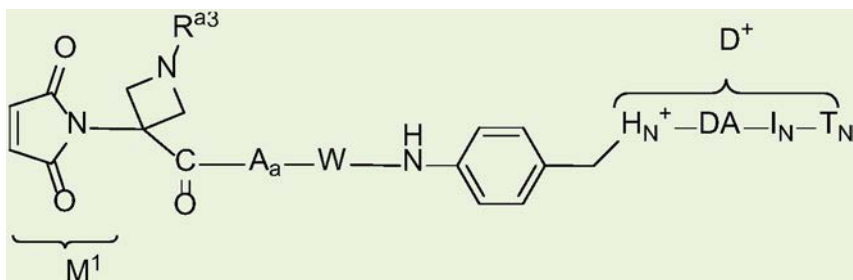
[1233] 以适合的盐形式,其中

[1234] R^{45} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$;和

[1235] $-\text{O}'-$ 表示糖苷酶可裂解的O-糖苷键的氧原子,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1236] 147.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1237]



[1238] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

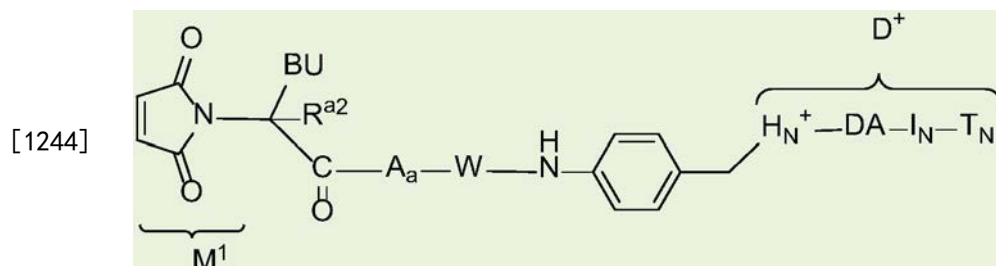
[1239] W为肽可裂解单元;

[1240] R^{a3} 为-H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 $-C_1$ - C_4 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基) 或 $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$,其中 R^{PEG1} 为 C_1 - C_4 亚烷基,且 R^{PEG2} 为-H或 C_1 - C_4 烷基;和

[1241] 其中,结合至 R^{a3} 的碱性氮原子任选经质子化;和

[1242] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1243] 148. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1245] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中

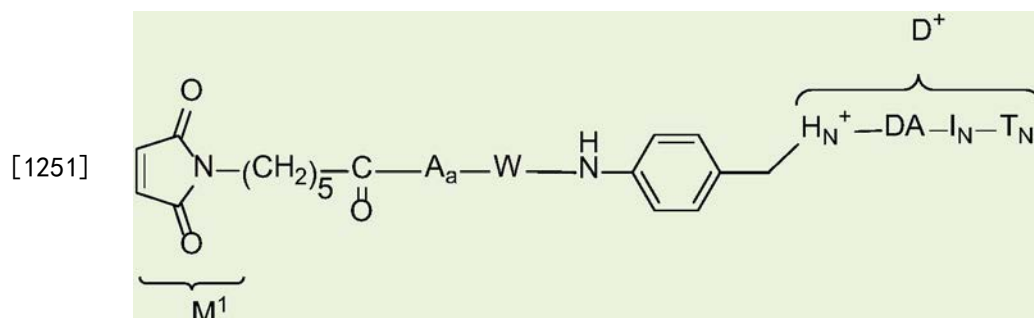
[1246] W为肽可裂解单元;

[1247] BU为 $-CH_2-NH_2$,其任选地经质子化;

[1248] R^{a2} 为氢;和

[1249] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

[1250] 149. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1252] 以适合的盐形式,其中

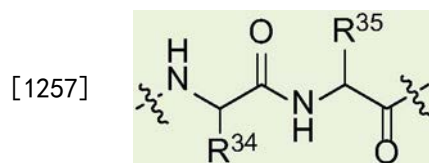
[1253] W为肽可裂解单元,

[1254] 其中,对所述肽可裂解单元的蛋白酶作用裂解W-NH键,其中所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的所述裂解引发释放所述季铵化NAMPT药物(D^+)单元作为NAMPTi化合物。

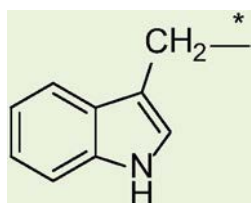
[1255] 150. 前述药物接头化合物实施方案中任一项所述的药物接头化合物,其中W为肽可裂解单元,该单元包含二肽,其中当 J' 为-NH时,所述二肽提供调节或溶酶体蛋白酶的识别位点,用于通过所述蛋白酶裂解在所述药物接头化合物或由所述药物接头化合物制备的配体药物缀合物化合物的药物接头部分内的W- J' 键或W-NH键,引发释放所述季铵化NAMPT

药物(D⁺)单元作为NAMPTi化合物。

[1256] 151. 实施方案150所述的药物接头化合物, 其中W具有下述结构:



[1258] 其中R³⁴为苄基、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-CH(OH)CH₃或具有



的结构, 其中星号表示与所述二肽骨架共价连接的位点; 和

[1259] R³⁵为甲基、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₃NH(C=O)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂或-(CH₂)₂CO₂H; 和

[1260] 其中波浪线表示二肽与表示所述药物接头化合物的结构的共价连接的点。

[1261] 152. 实施方案151所述的药物接头化合物, 其中W选自-Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-和-Trp-Cit-, 其中Cit为瓜氨酸。

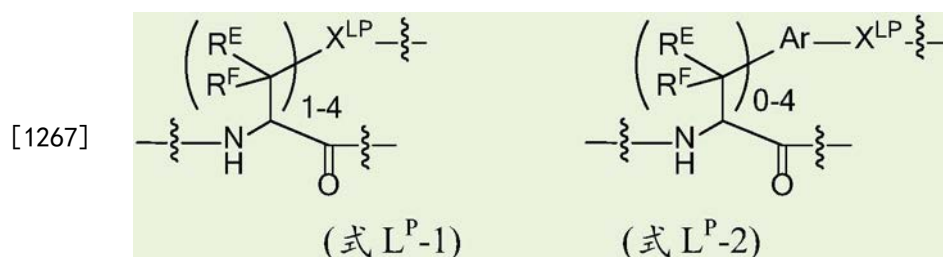
[1262] 153. 实施方案95至152中任一项所述的药物接头化合物, 其中A或其亚单元为-L^P(PEG)-。

[1263] 154. 实施方案153所述的药物接头化合物, 其中-L^P-或其亚单元为氨基链烷双酸、二氨基烷酸、硫取代的链烷双酸、硫取代的氨基烷酸、二氨基烷醇、氨基烷二醇、羟基取代的链烷双酸、经羟基取代的氨基烷酸或硫取代的氨基烷醇残基, 其任选经取代, 其中所述取代的硫以还原的或氧化的形式。

[1264] 155. 实施方案153所述的药物接头化合物, 其中-L^P-或其亚单元为赖氨酸、精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、鸟氨酸、瓜氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺、苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、酪氨酸、组氨酸或色氨酸的氨基酸残基, 其中所述氨基酸为D-或L-构型。

[1265] 156. 实施方案153所述的药物接头化合物, 其中L^P或其亚单元选自赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、青霉胺、丝氨酸或苏氨酸, 其为D-或L-立体化学构型。

[1266] 157. 实施方案153所述的药物接头化合物, 其中-L^P-或其亚单元具有式R²-1或L^P-2的结构:



[1268] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 其中

[1269] X^{LP}选自-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})-和C₃-C₈杂环;

[1270] 其中 R^{LP} 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{LP} 中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义 C_5 - C_6 杂环,且任何其余的 R^{LP} 如前述所定义;

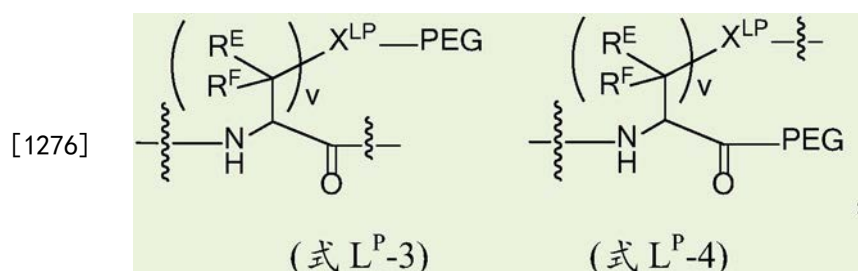
[1271] Ar为 C_6 - C_{10} 亚芳基或 C_5 - C_{10} 杂亚芳基,其任选经取代;

[1272] R^E 和 R^F 各自独立地选自-H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 亚烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基和任选取代的 C_5 - C_{10} 杂亚芳基,

[1273] 或 R^E 和 R^F 与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_6 碳环,或来自相邻的碳原子的 R^E 和 R^F 与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的 C_5 - C_6 碳环,任何其余的 R^E 和 R^F 如前述所定义;和

[1274] 其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示式 L^P -1或式 L^P -2在表示所述药物接头化合物的结构内的共价连接。

[1275] 158.实施方案153所述的药物接头化合物,其中-LP (PEG)-具有式 L^P -3或式 L^P -4的结构:



[1277] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐,其中

[1278] 其中下标 v 为1至4范围内的整数;

[1279] X^{LP} 选自-O-、- NR^{LP} -、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^{LP})-、-N(R^{LP})C(=O)-、-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-和 C_3 - C_8 杂环;

[1280] 其中 R^{LP} 各自独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{LP} 中的两个与它们所连接至的碳原子和它们的居间原子一同定义 C_5 - C_6 杂环,且任何其余的 R^{LP} 如前述所定义;

[1281] Ar为 C_6 - C_{10} 亚芳基或 C_5 - C_{10} 杂亚芳基,其任选经取代;

[1282] R^E 和 R^F 各自独立地选自-H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 亚烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基和任选取代的 C_5 - C_{10} 杂亚芳基,

[1283] 或 R^E 和 R^F 与两者所连接至的碳原子一同定义任选取代的螺 C_3 - C_6 碳环,或来自相邻的碳原子的 R^E 和 R^F 与这些原子和任何居间碳原子一同定义任选取代的 C_5 - C_6 碳环,任何其余的 R^E 和 R^F 如前述所定义,或

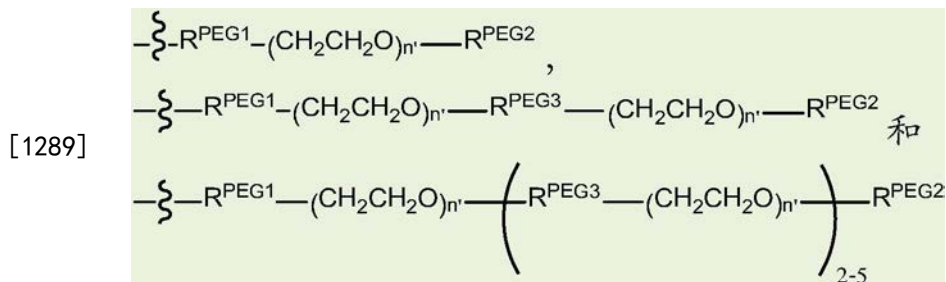
[1284] 其中-[C(R^E)(R^F)]_v- X^{LP} -的侧链通过天然的或非天然的氨基酸侧链提供;和

[1285] 其中,波浪线之一表示PEG单元的共价连接的位点,且其它波浪线表示式 L^P -1或式 L^P -2在表示所述药物接头化合物的结构内的共价连接。

[1286] 159.实施方案157或158所述的药物接头化合物,其中 R^E 和 R^F 独立地选自-H和- C_1 - C_4 烷基。

[1287] 160.实施方案157、158或159所述的药物接头化合物,其中 X^{LP} 选自-O-、-NH-、-S-和-C(=O)-。

[1288] 161.实施方案153至160中任一项所述的药物接头化合物,其中PEG具有选自下述的结构:



[1290] 其中波浪线表示与所述并行连接体单元 (L_p) 的 X^{LP} 的连接位点;

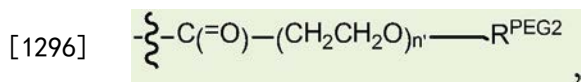
[1291] 下标 n' 的范围独立地为1至72;

[1292] R^{PEG1}为任选的PEG连接单元;

[1293] R^{PEG2} 为PEG封端单元;和

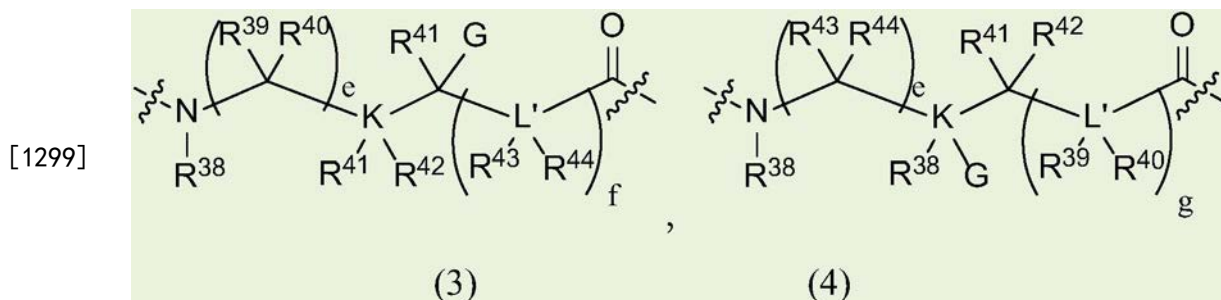
[1294] R^{PEG3} 为PEG偶联单元。

[1295] 162. 实施方案157至160中任一项所述的药物接头化合物,其中-X^{LP}-PEG具有下述结构:



[1297] 其中下标n' 为8、12或24且R^{PEG2}为H或-CH₃。

[1298] 163. 实施方案95至152中任一项所述的药物接头化合物,其中A或其亚单元具有式(3)或式(4)的结构:



[1300] 其中波浪线表示在所述组合物结构内的共价连接;

[1301] 其中K和L'独立地为C、N、O或S,其前提是当K或L'为O或S时,至K的R⁴¹和R⁴²或至L'的R⁴³和R⁴⁴不存在,且当K或L'为N时,至K的R⁴¹、R⁴²中的一个或至L'的R⁴²、R⁴³中的一个不存在,并且其前提是没有两个相邻的L'被独立选为N、O或S;

[1302] 其中下标e和f独立地为0至12的范围内选取的整数,且下标g为1至12范围内的整数;

[1303] 其中G为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、-OH、-OR^{PR}、-CO₂H、CO₂R^{PR},其中R^{PR}为适当的保护基团,或

[1304] G为-N(R^{PR})(R^{PR}),其中R^{PR}独立地为保护基团或R^{PR}一同形成适合的保护基团,或

[1305] G为-N(R⁴⁵)(R⁴⁶),其中R⁴⁵、R⁴⁶中的一个为氢或R^{PR},其中R^{PR}为适合的保护基团,且另一个为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[1306] 其中R³⁸为氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[1307] R^{39} - R^{44} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1308] R^{39} 、 R^{40} 与两者所连接至的碳原子一同,或当K为碳原子时, R^{41} 、 R^{42} 与两者均连接至的K一同定义 C_3 - C_6 碳环,且 R^{41} - R^{44} 如本文所定义,

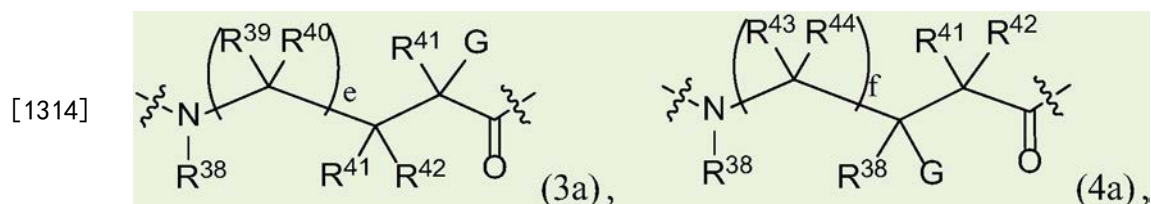
[1309] 或当 L' 为碳原子时, R^{43} 、 R^{44} 与两者均连接至的 L' 一同定义 C_3 - C_6 碳环,且 R^{39} - R^{42} 如本文所定义,

[1310] 或 R^{40} 和 R^{41} ,或 R^{40} 和 R^{43} ,或 R^{41} 和 R^{43} 与两者所连接至的碳原子或杂原子以及介于那些碳原子和/或杂原子之间的原子一同定义 C_5 - C_6 碳环或 C_5 - C_6 杂环,且 R^{39} 、 R^{44} 和 R^{40} - R^{43} 的其余部分如本文所定义,

[1311] 其前提是当K为O或S时, R^{41} 和 R^{42} 不存在,并当K为N时, R^{41} 、 R^{42} 中的一个不存在,且当 L' 为O或S时, R^{43} 和 R^{44} 不存在,且当 L' 为N时, R^{43} 、 R^{44} 中的一个不存在,或

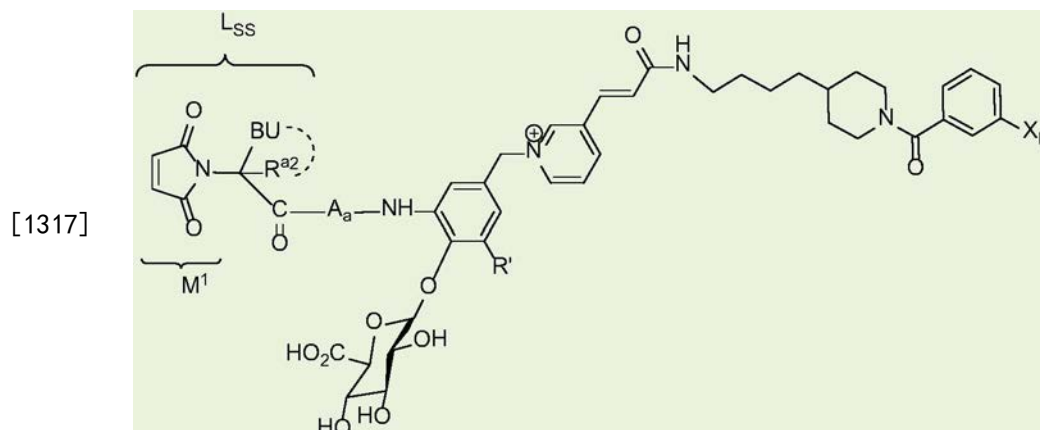
[1312] A或其亚单元为 α -氨基、 β -氨基或另一种含胺的酸残基。

[1313] 164. 实施方案163所述的药物接头化合物,其中式(3)或式(4)具有式(3a)或式(4a)的结构:



[1315] 其中下标e和f独立地为0或1。

[1316] 165. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1318] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护;

[1319] 下标a为1且A为氨基酸残基;

[1320] BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或

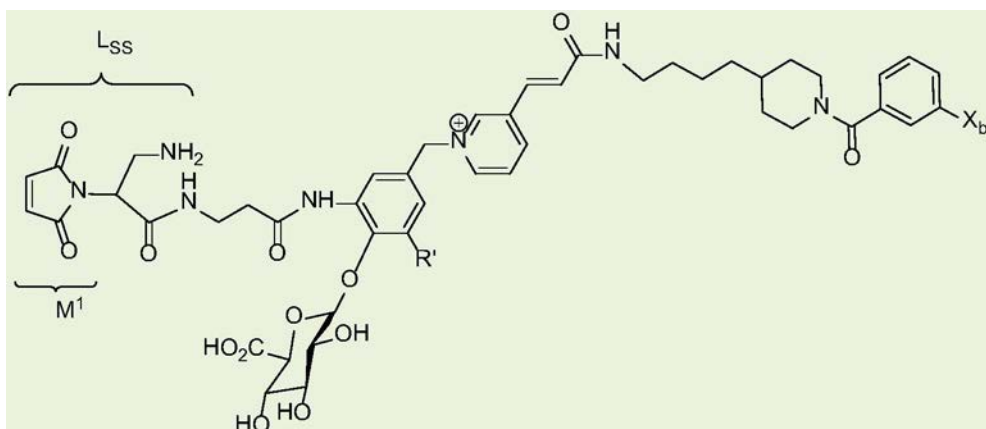
[1321] BU与作为 C_1 - C_6 烷基的 R^{a2} 以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和

[1322] R' 为氢或 $-NO_2$;和

[1323] X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。

[1324] 166. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

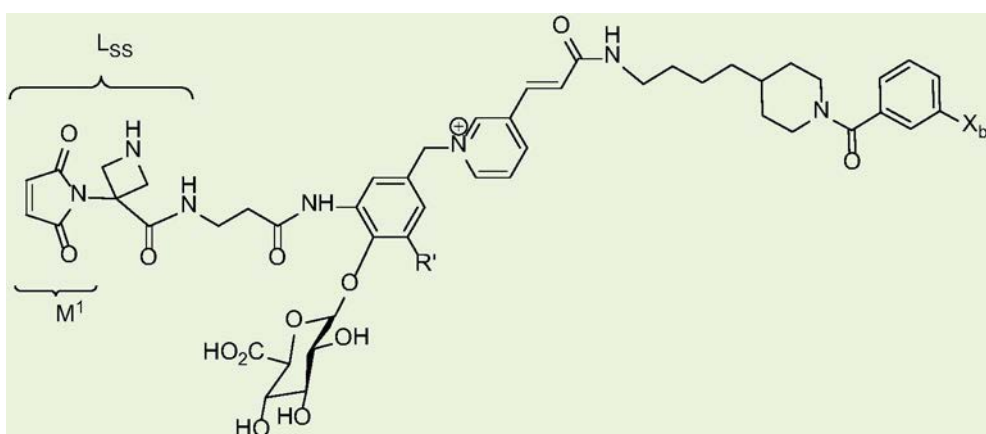
[1325]



[1326] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L_{ss}的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护。

[1327] 167. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

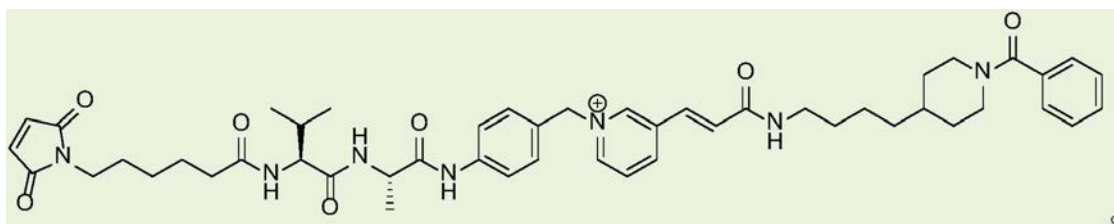
[1328]



[1329] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中L_{ss}的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护。

[1330] 168. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

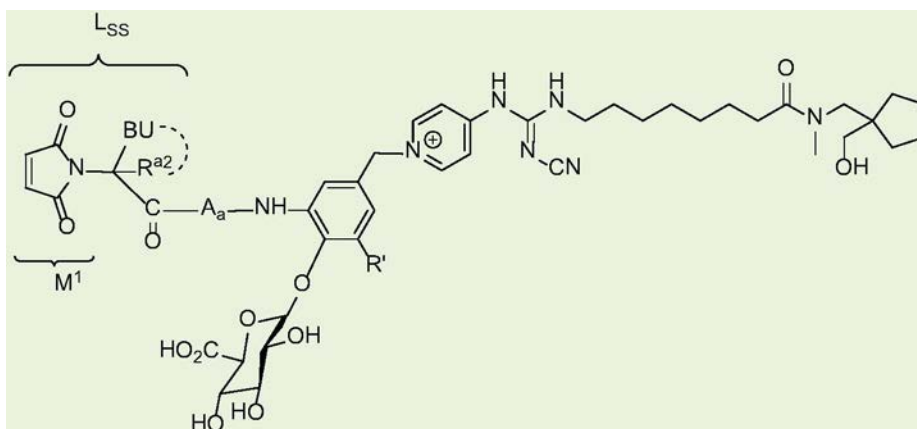
[1331]



[1332] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式。

[1333] 169. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1334]



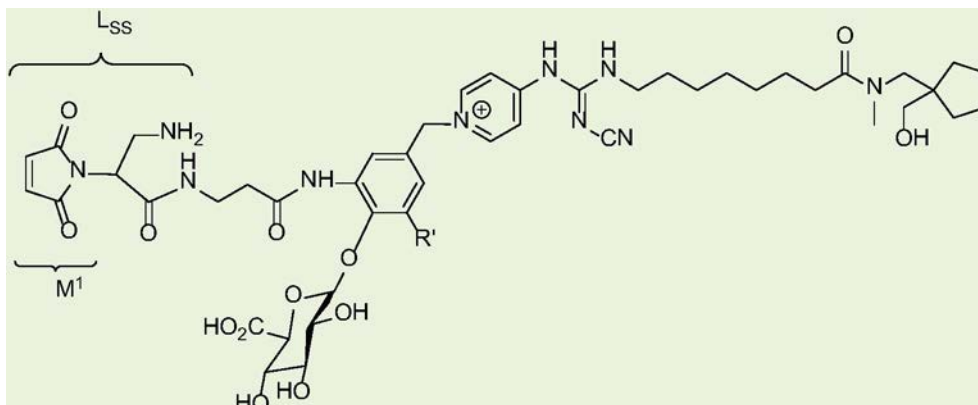
[1335] 以盐形式,其BU的碱性官能团为任选质子化的,或其碱性氮原子任选经保护;

[1336] 下标a为1且A为氨基酸残基;

[1337] BU为非环状的碱性单元,以使虚线曲线不存在,且 R^{a2} 为氢,或[1338] BU与作为 C_1 - C_6 烷基的 R^{a2} 以及两者均连接至的碳原子一同定义环状碱性单元,以使虚线曲线存在;和[1339] R' 为氢或 $-NO_2$;和[1340] X^b 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。

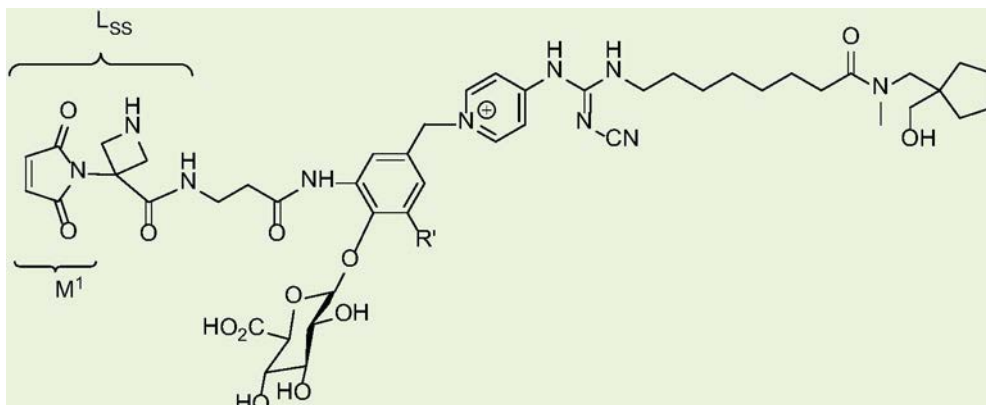
[1341] 170.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1342]

[1343] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 L_{ss} 的碱性氮原子为任选经质子化的或经保护的。

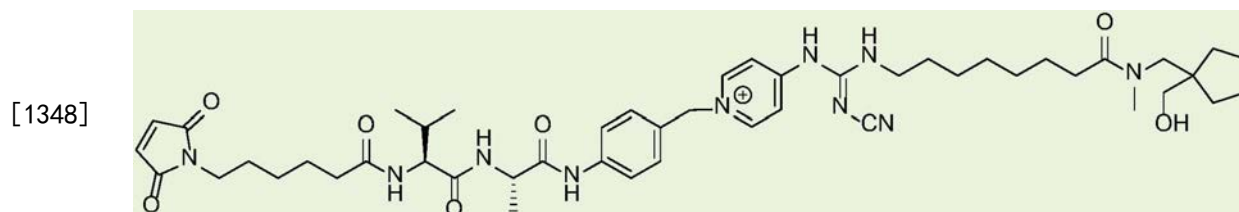
[1344] 171.实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:

[1345]

[1346] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式,其中 L_{ss} 的碱性氮原子为任选经质子

化的或经保护的。

[1347] 172. 实施方案132所述的药物接头化合物,其中所述化合物表示为下述结构:



[1349] 以盐形式,特别是以药学上可接受的盐形式。

[1350] 实施例

[1351] 一般信息. 所有可商购的无水溶剂均未经进一步提纯使用。硅胶色谱法是在 Biotage Isolera One快速纯化体系(北卡罗来纳州夏洛特)上进行的。在与配备Acquity UPLC BEH C18 2.1x 50mm, 1.7 μ m反相柱的Waters Acquity H-Class Ultra Performance LC连接的Waters Xevo G2 ToF质谱仪上进行UPLC-MS。酸性流动相(0.1%甲酸)由在1.43分钟内(流速=0.7mL/min)3%到95%的梯度的乙腈水溶液构成,在0.36分钟内返回基线状态。制备型HPLC在配置有Waters 2998 PDA检测器的Waters 2545溶剂递送体系上进行。产物经C12 Phenomenex Synergi反相柱(直径10.0-50mm x长度250mm, 4 μ m, 80A)提纯,用0.05%的三氟乙酸水溶液(溶剂A)和0.05%的在乙腈中的三氟乙酸(溶剂B)洗脱。提纯方法一般由溶剂A到溶剂B的线性梯度组成,从5%的溶剂B逐渐增加到95%的溶剂B;流速随柱直径的变化而变化。NMR光谱数据在Varian Mercury400MHz光谱仪上收集。偶合常数(J)以赫兹为单位。

[1352] 制备NAMPT酶. 使用pET28a载体(Novagen)在大肠杆菌中表达含有C末端6xHis标签的NAMPT。通过镍亲和色谱提纯该蛋白质,然后将其缓冲交换至50mM Tris, 100mM NaCl, pH 7并快速冷冻。

[1353] 荧光偏振测定. 通过(E)-N-(4-(1-(4-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺与荧光素-5-羧基叠氮化物的二乙酸酯(通过CuNius重排)的反应,然后如实施例20所述皂化乙酸酯基团,制备了用于FP测定的荧光探针分子。测定在384孔板中以每孔30 μ L进行。测定缓冲液由50mM HEPES、50mM KCl、5mM MgCl₂、125 μ M ATP、0.5mM β -巯基乙醇和0.005% BSA组成。使用120nM NAMPT,以及30nM荧光探针分子。以约1000nM至0.5nM的稀释系列添加测试物。在室温孵育4小时后,在Envision读板器上测量荧光偏振。曲线拟合是在GraphPad Prism中使用4-参数log(抑制剂浓度)对响应模型进行的。

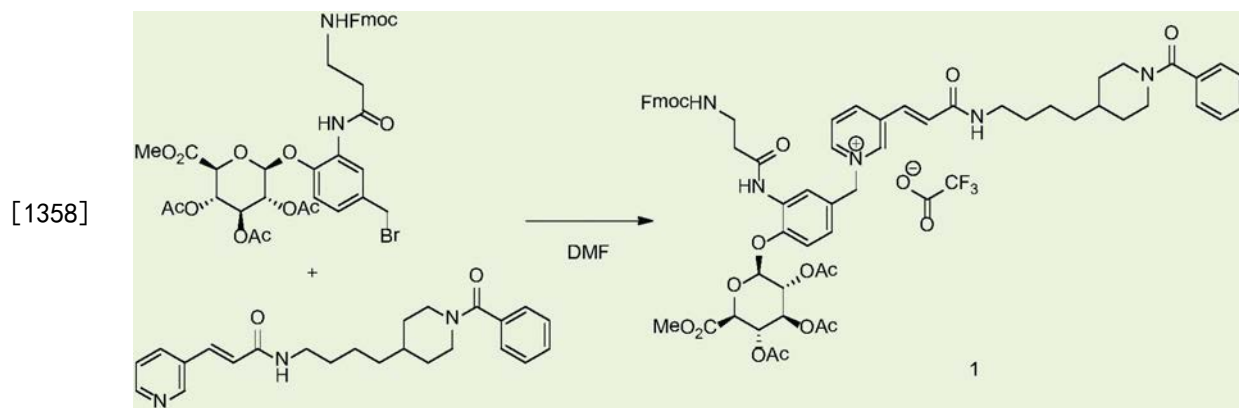
[1354] 体外NAD测定:在对数期生长中培养的细胞在含有150 μ L RPMI 1640、补充了20% FBS的96孔板中接种24小时。在细胞培养基中以4倍工作浓度制备游离药物或抗体-药物缀合物的系列稀释液;将50 μ L的每种稀释液加入96孔板中。加入ADC后,将细胞与测试物在37 $^{\circ}$ C孵育2-4天。用NAD-GloTM(Promega, Madison, WI)评估NAD水平,并在酶标仪上测量发光。IC₅₀值在这里定义为相对于未处理的对照组导致NAD水平降低50%的浓度。

[1355] 体外细胞毒性测定:在对数期生长中培养的细胞在含有150 μ L RPMI 1640、补充了20% FBS的96孔板中接种24小时。在细胞培养基中以4倍工作浓度制备游离药物或抗体-药物缀合物的系列稀释液;将50 μ L的每种稀释液加入96孔板中。加入ADC后,将细胞与测试物在37 $^{\circ}$ C孵育4天。96小时后,通过CellTiter-GloTM(Promega, Madison, WI)评估生长抑制,并

在酶标仪上测量发光。 IC_{50} 值在此定义为相对于未处理的对照导致细胞生长减少50%的浓度。

[1356] 体内异种移植模型.所有实验均根据动物护理和使用委员会(Animal Care and Use Committee),在实验室动物护理评估和鉴定协会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)完全认可的设施中进行。在L540cy霍奇金淋巴瘤模型中进行了功效实验。将肿瘤细胞作为细胞悬液,皮下植入免疫受损的SCID小鼠体内。植入肿瘤后,当平均肿瘤体积达到约 $100mm^3$ 时,将小鼠随机分为研究组(每组5只小鼠)。ADC或对照通过腹膜内注射给药一次。使用式 $(L \times W^2)/2$ 确定肿瘤体积与时间的关系。当肿瘤体积达到 $750mm^3$ 时,对动物实施安乐死。植入后10-12周后,表现出持久退化的小鼠被终止。

[1357] 制备季铵化NAMPT药物接头化合物

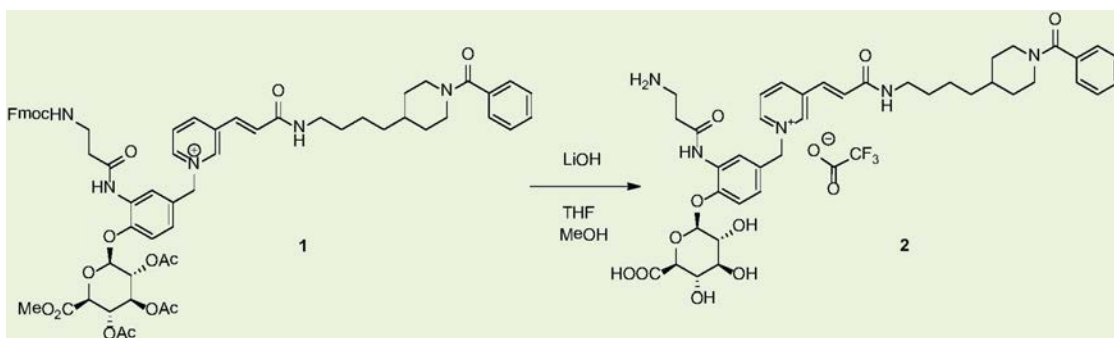


[1359] 实施例1. 1-(3-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(1):

[1360] 将三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(16mg, 0.02mmol)和NAMPT抑制剂化合物(E)-N-(4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(7.7mg, 0.02mmol)溶解于无水DMF(200 μ l)并在55 $^{\circ}$ C加热4小时。投入苄基溴作为季铵化试剂,根据Mol.Cancer Ther.(2016)15(5):938-945的程序制备,通过引用将其公开内容明确地并入本文。所述NAMPT抑制剂化合物根据方案1的程序制备(R=H)。将反应冷却至室温,用DMSO稀释,并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(15.0mg, 0.013mmol, 68%)。LCMS: $t_R=0.96min$; $m/z=953.5[M]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 69.48(s, 1H), 9.09(d, J=5.7Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 8.75(d, J=8.2Hz, 1H), 8.40(t, J=5.6Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.2, 6.1Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 7.89(dd, J=7.6, 1.1Hz, 2H), 7.68(d, J=7.5Hz, 2H), 7.55(d, J=15.7Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 3H), 7.41-7.33(m, 5H), 7.33-7.26(m, 2H), 7.15(d, J=8.5Hz, 1H), 6.92(d, J=15.8Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.64(d, J=7.8Hz, 1H), 5.49(t, J=9.7Hz, 1H), 5.19(dd, J=9.7, 7.9Hz, 1H), 5.05(t, J=9.8Hz, 1H), 4.74(d, J=9.9Hz, 1H), 4.52-4.39(m, 1H), 4.33-4.25(m, 2H), 4.21(t, J=6.9Hz, 1H), 3.62(d, J=1.1Hz, 3H), 3.53(s, 1H), 3.27(q, J=6.8Hz, 2H), 3.19(q, J=6.6Hz, 2H), 2.98(s, 1H), 2.71(d, J=7.1Hz,

1H), 2.53 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.37-1.18 (m, 5H), 1.13-0.93 (m, 2H)。

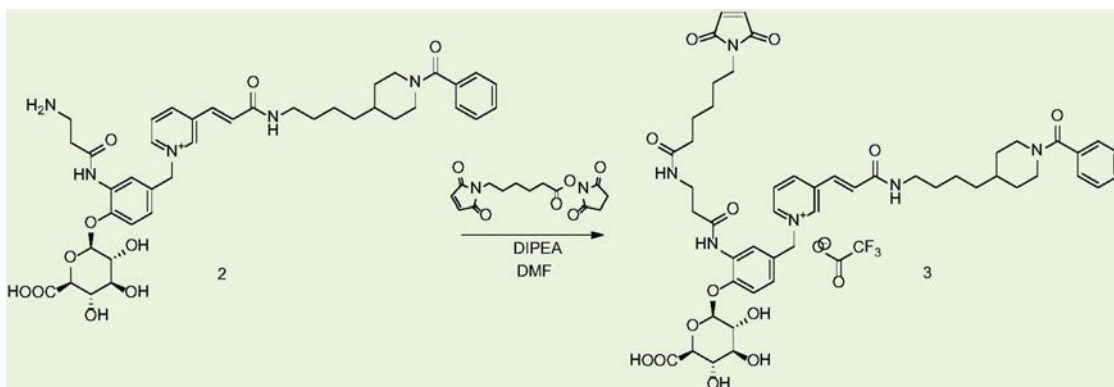
[1361]



[1362] 实施例2. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(2):

[1363] 将化合物1 (5.4mg, 4.8 μ mol) 溶解于1:1的MeOH和THF的混合物(400 μ L)中。将该溶液在冰上冷却,然后添加LiOH溶液(0.2M, 240 μ L, 48 μ mol)。在冰上搅拌反应30分钟,然后温热至室温。4小时后,用一滴乙酸将反应酸化,然后用DMSO稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(3.6mg, 4.7 μ mol, 98%)。LCMS: t_R =0.83min; m/z =760.4[M]⁺。

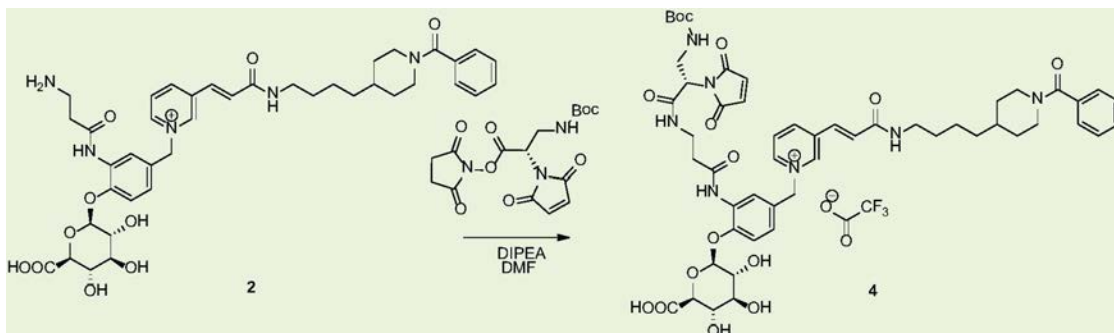
[1364]



[1365] 实施例3. 3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰氨基)丙酰氨基)苄基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(3):

[1366] 将6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(1.6mg, 5.2 μ mol)溶解于DMF(100 μ L)。将所得溶液添加至化合物2(3.6mg, 4.7 μ mol)中,然后添加DIPEA(2.5 μ L, 14 μ mol)。将反应剧烈搅拌,然后在室温孵育90分钟。将反应用DMSO稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(2.7mg, 2.8 μ mol, 60%),其称作mc-GlucQ-FK866。LCMS: t_R =0.96min; m/z =953.5[M]⁺。

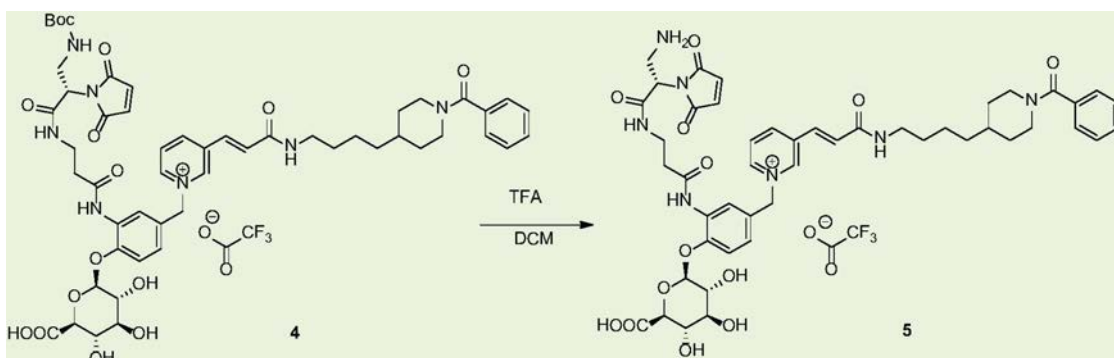
[1367]



[1368] 实施例4. 3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(3-(3-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(4):

[1369] 将化合物2(8.9mg,0.009mmol)溶解于无水DMF(500 μ l)中,然后添加DIPEA(4.7 μ L)。然后添加无水DMF(100 μ L)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(5.2mg,0.014mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。2小时后,用HOAc(5 μ L)将反应酸化,用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(8.9mg,0.008mmol,86.6%)。LCMS: t_R =1.47min; m/z =1026.40[M]⁺。

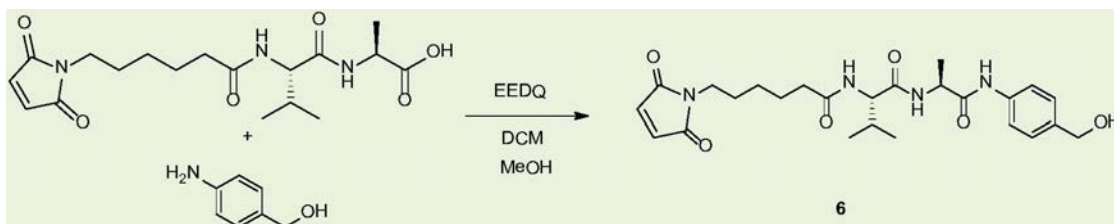
[1370]



[1371] 实施例5. 1-(3-(3-((S)-3-氨基-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(5):

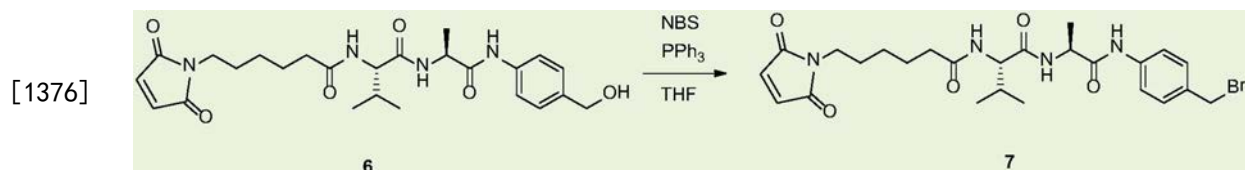
[1372] 将化合物4(8.9mg,0.008mmol)悬浮于DCM(300 μ L),并添加TFA(60 μ L)。在添加TFA后,反应混合物变为均相的。将反应在室温搅拌1小时。1小时后,溶剂经真空去除,且粗产物用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物,称作MDPr-GlucQ-FK866(8.9mg,0.008mmol,98.8%)。LCMS: t_R =1.16min; m/z =926.27[M]⁺。

[1373]



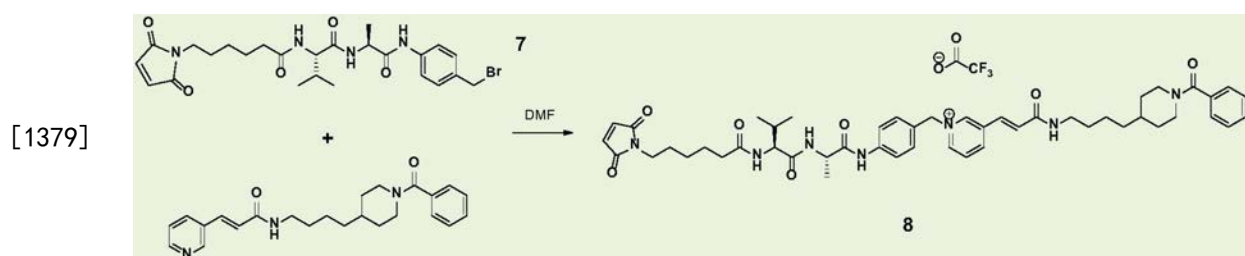
[1374] 实施例6. 6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-N-((S)-1-((S)-1-((4-(羟基甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)己酰胺(6):

[1375] 向圆底烧瓶中添加(6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰基)-L-缬氨酰基-L-丙氨酸(500mg, 1.31mmol)和(4-氨基苯基)甲醇(170mg, 1.38mmol)。添加无水DCM(5mL)和无水MeOH(500μL),并搅拌以溶解固体。添加EEDQ(357mg, 1.44mmol),并将反应在室温搅拌过夜。反应溶剂经真空去除,且粗材料经硅胶色谱法提纯(DCM中的3-10%MeOH),得到标题化合物(579mg, 91%)。LCMS: $t_R=0.95\text{min}$; $m/z=973.7[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, 甲醇- d_4 +CDCl₃) δ 7.59-7.51 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.48 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.44 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.37-1.24 (m, 2H), 0.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。



[1377] 实施例7. N-((S)-1-(((S)-1-((4-(溴甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰胺(7):

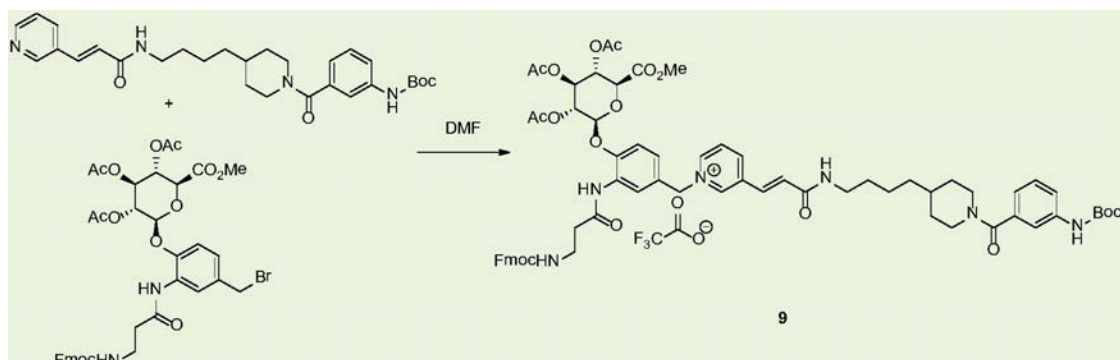
[1378] 将化合物6(73.3mg, 0.15mmol)和三苯基膦(59.3mg, 0.23mmol)悬浮于THF(1.5mL)中并进行短暂超声处理。添加NBS(40.2mg, 0.23mmol),并将反应在室温搅拌。3个小时后,添加其它部分的三苯基膦(59.3mg, 0.23mmol)和NBS(40.2mg, 0.23mmol)。4小时后,反应经硅胶色谱法(DCM中2-10%的MeOH)直接提纯。含有化合物7的级分也显示出污染三苯基膦氧化物;将这些合并和浓缩,得到不纯净的标题化合物(63mg),其直接使用无需进一步提纯。



[1380] 实施例8. 3-((E)-3-((4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)丙酰氨基)苄基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(8):

[1381] 将不纯净的化合物7制备成DMF(20mg/mL)溶液。将(E)-N-(4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(5.0mg, 0.013mmol)溶解于无水DMF(150μL),然后添加300μL化合物7的溶液。将反应在45℃加热。在1小时后,LCMS显示出消耗所有化合物7,而剩余的吡啶组分为可测量的。添加额外的20μL的化合物7溶液。30分钟后,将反应冷却至室温,用DMSO稀释,并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物,其称作mc-val-ala-PABQ-FK866(4.9mg, 0.006mmol, 45%)。LCMS: $t_R=1.09\text{min}$; $m/z=860.5[M]^+$ 。

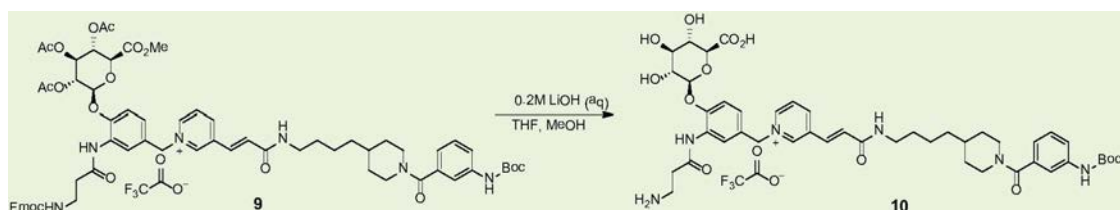
[1382]



[1383] 实施例9. 1-(3-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (9) :

[1384] 三乙酸 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (100mg, 0.123mmol) 和 (E)-3-(4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)哌啶-1-羰基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯 (52mg, 0.103mmol) 溶解于无水DMF (800μL), 并将反应加热至55℃持续3小时。投入苄基溴作为季铵化试剂, 根据Mol.Cancer Ther. (2016) 15 (5) :938-945的程序制备, 通过引用将其公开内容明确地并入本文。3个小时后, 将反应冷却至室温, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (106.2mg, 0.079mmol, 76.6%)。LCMS: $t_R = 2.02\text{min}$; $m/z = 1237.82 [M]^+$ 。

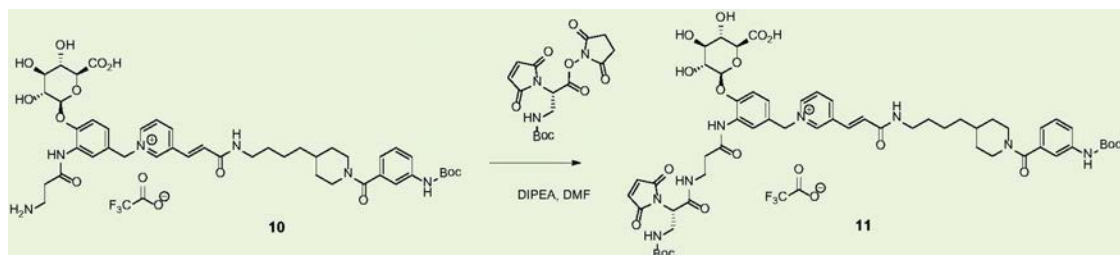
[1385]



[1386] 实施例10. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (10) :

[1387] 化合物9 (45.5mg, 0.037mmol) 溶解于1:1的MeOH和THF的混合物 (1.8mL) 中。将该溶液在冰上冷却, 然后添加LiOH溶液 (0.2M, 1.8mL, 0.37mmol)。在冰上搅拌反应40分钟, 然后温热至室温。4小时后, 用一滴乙酸将反应酸化, 然后用DMSO和水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (19.2mg, 0.022mmol, 59.7%)。LCMS: $t_R = 1.39\text{min}$; $m/z = 875.43 [M]^+$ 。

[1388]

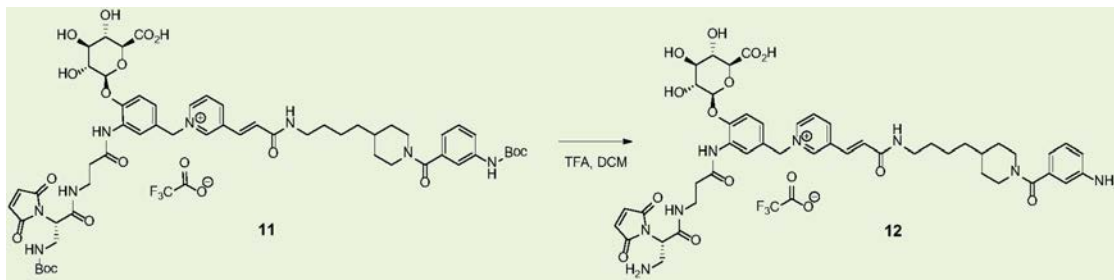


[1389] 实施例11. 1-(3-(3-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-

2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(11):

[1390] 将化合物10(11.2mg,0.011mmol)溶解于无水DMF(600 μ L),然后添加DIPEA(5.9 μ L)。然后添加在无水DMF(100 μ L)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(8.6mg,0.023mmol)。在室温搅拌反应混合物30分钟。30分钟后,反应用HOAc(5 μ L)酸化,用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(10.4mg,0.009mmol,80.5%)。LCMS: t_R =1.61min; m/z =1141.66[M]⁺。

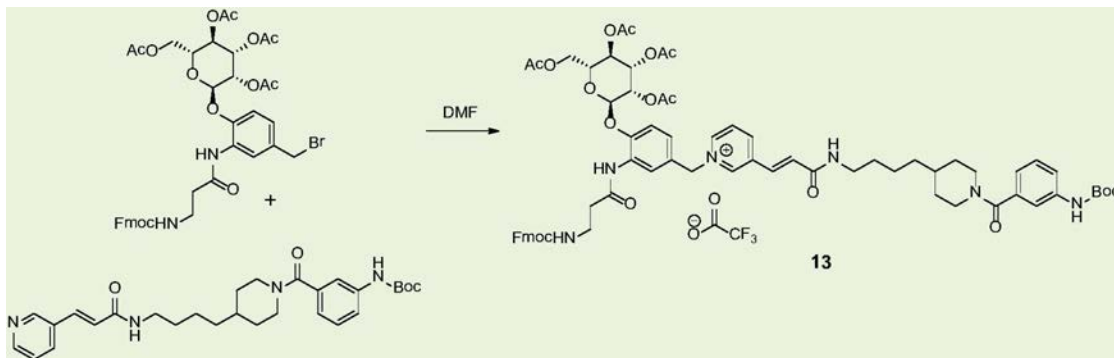
[1391]



[1392] 实施例12. 1-(3-(3-((S)-3-氨基-2-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(12):

[1393] 化合物11(10.4mg,0.008mmol)悬浮于DCM(240 μ L),并添加TFA(60 μ L)。在添加TFA后,反应混合物变为均相的。将反应在室温搅拌4小时。4小时后,真空去除溶剂,且粗产物用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物,其称作MDPr-GlucQ-6050(8.7mg,0.007mmol,81.8%)。LCMS: t_R =0.96min; m/z =941.21[M]⁺。

[1394]

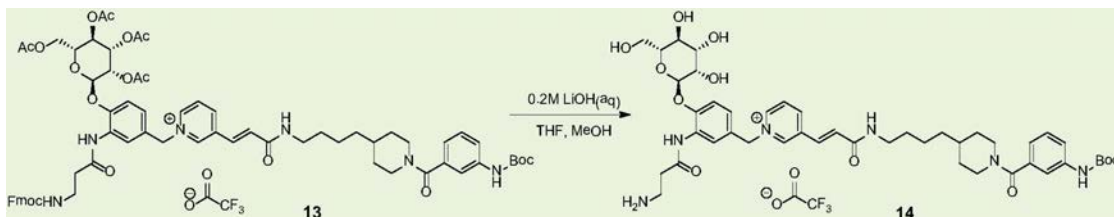


[1395] 实施例13. 1-(3-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓(13):

[1396] 将三乙酸(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(109.3mg,0.132mmol)和(E)-3-(4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(51.6mg,0.102mmol)溶解于无水DMF(800 μ L)中,并加热至55 $^{\circ}$ C持续2小时。投入苄基溴作为季铵化试剂,根据Mol.Cancer Ther. (2016) 15(5):938-945的程序制备,通过引用将其公开内容明确地并入本文。将反应冷却至室温,用DMSO和水稀释,经制备型HPLC提

纯,得到标题化合物(108.2mg,0.079mmol,77.8%)。LCMS: $t_R=2.00\text{min}$; $m/z=1251.40[M]^+$ 。

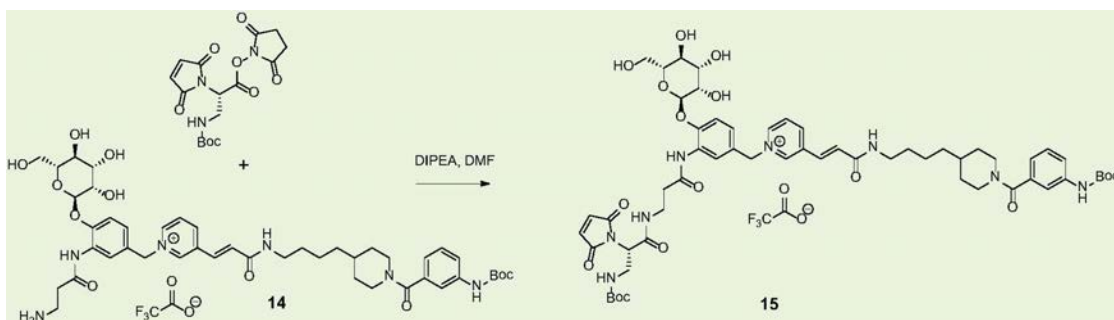
[1397]



[1398] 实施例14. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(14):

[1399] 化合物13(50.8mg,0.037mmol)溶解于1:1的MeOH和THF的混合物(1.8mL)。将该溶液在冰上冷却,然后添加LiOH溶液(0.2M,1.86mL,0.372mmol)。在冰上搅拌反应30分钟,然后温热至室温。3个小时后,用乙酸(20 μL)将反应酸化,然后用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(20.6mg,0.019mmol,50.8%)。LCMS: $t_R=0.84\text{min}$; $m/z=861.39[M]^+$ 。

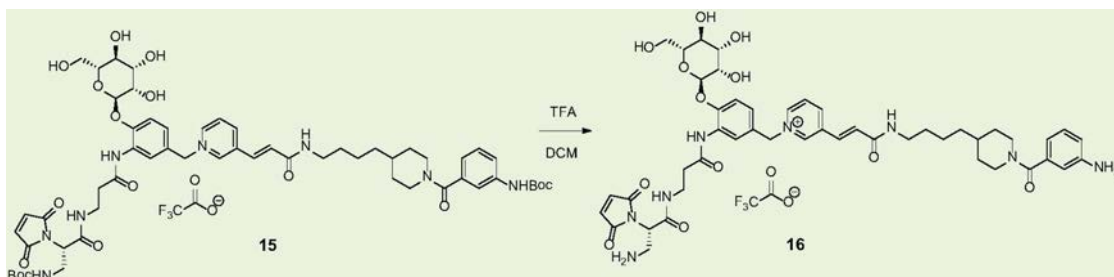
[1400]



[1401] 实施例15:1-(3-(3-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(15):

[1402] 化合物14(10.2mg,0.011mmol)溶解于无水DMF(300 μL),然后添加DIPEA(9.3 μL)。然后添加无水DMF(100 μL)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(6.12mg,0.016mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。30分钟后,反应用HAc(10 μL)酸化,用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(10.3mg,0.008mmol,77.5%)。LCMS: $t_R=1.58\text{min}$; $m/z=1127.79[M]^+$ 。

[1403]

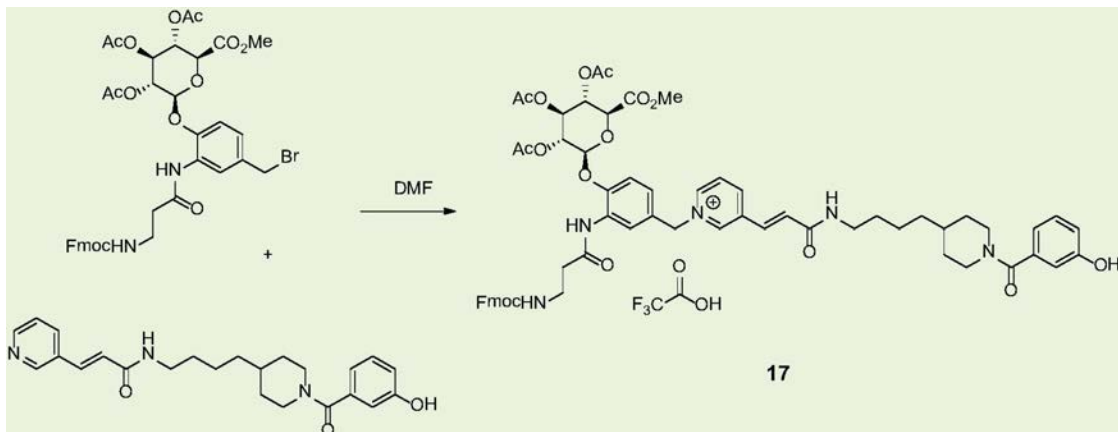


[1404] 实施例16. 1-(3-(3-((S)-3-氨基-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代

丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (16) :

[1405] 将化合物15 (10.3mg, 0.008mmol) 悬浮于DCM (240 μ L), 并添加TFA (60 μ L)。在添加TFA后, 反应混合物变为均相的。将反应在室温搅拌4小时。4小时后, 真空去除溶剂且粗产物用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (5.4mg, 0.004mmol, 51.3%), 其称作MDPr-ManQ-6050。LCMS: t_R = 1.45min; m/z = 1027.46 $[M]^+$ 。

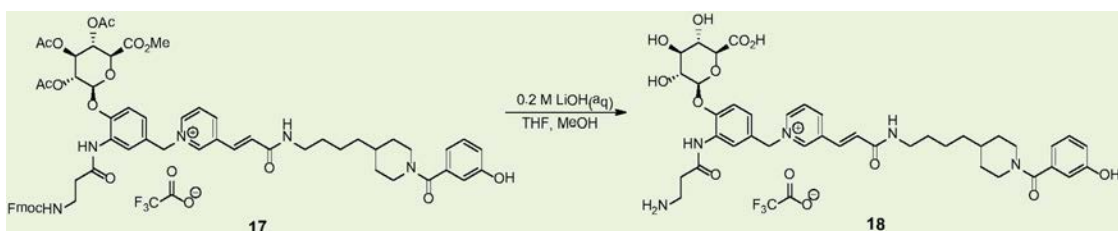
[1406]



[1407] 实施例17. 1-(3-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (17) :

[1408] 将三乙酸 (2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (46.6mg, 0.057mmol) 和 (E)-N-(4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺 (20.0mg, 0.048mmol) 溶解于无水DMF (600 μ L)。投入苄基溴作为季铵化试剂, 根据Mol.Cancer Ther. (2016) 15 (5):938-945的程序制备, 通过引用将其公开内容明确地并入本文。将反应混合物加热至55 $^{\circ}$ C持续10小时。10小时后, 将反应冷却至室温并用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (60.1mg, 0.048mmol, 83.5%)。LCMS: t_R = 1.81min; m/z = 1138.75 $[M]^+$ 。

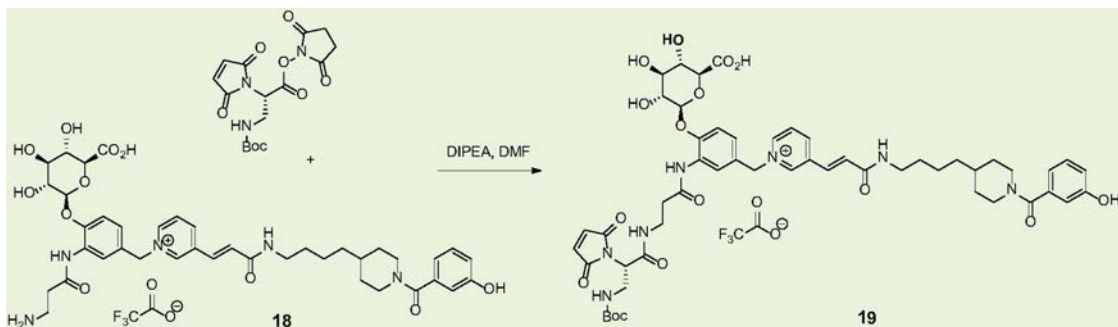
[1409]



[1410] 实施例18. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (18) :

[1411] 将化合物17 (60.1mg, 0.048mmol) 溶解于1:1的MeOH和THF的混合物 (2.4mL)。将该溶液在冰上冷却, 然后添加LiOH溶液 (0.2M, 2.4mL, 0.48mmol)。在冰上搅拌反应30分钟, 然后温热至室温。4小时后, 用一滴乙酸将反应酸化, 然后用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (25.4mg, 0.025mmol, 53%)。LCMS: t_R = 1.06min; m/z = 776.18 $[M]^+$ 。

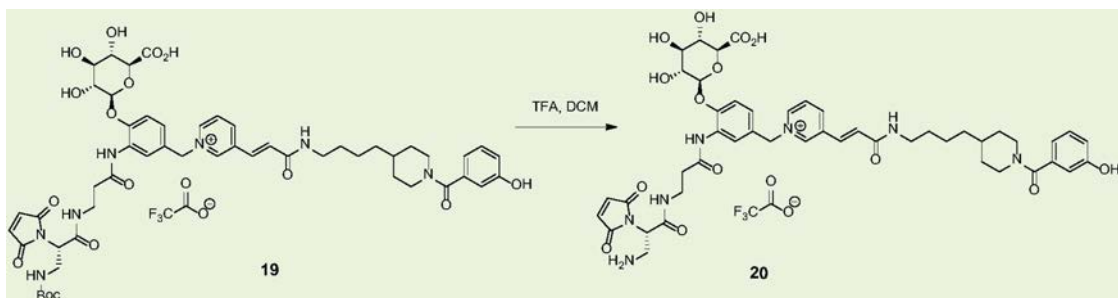
[1412]



[1413] 实施例19. 1-(3-(3-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (19) :

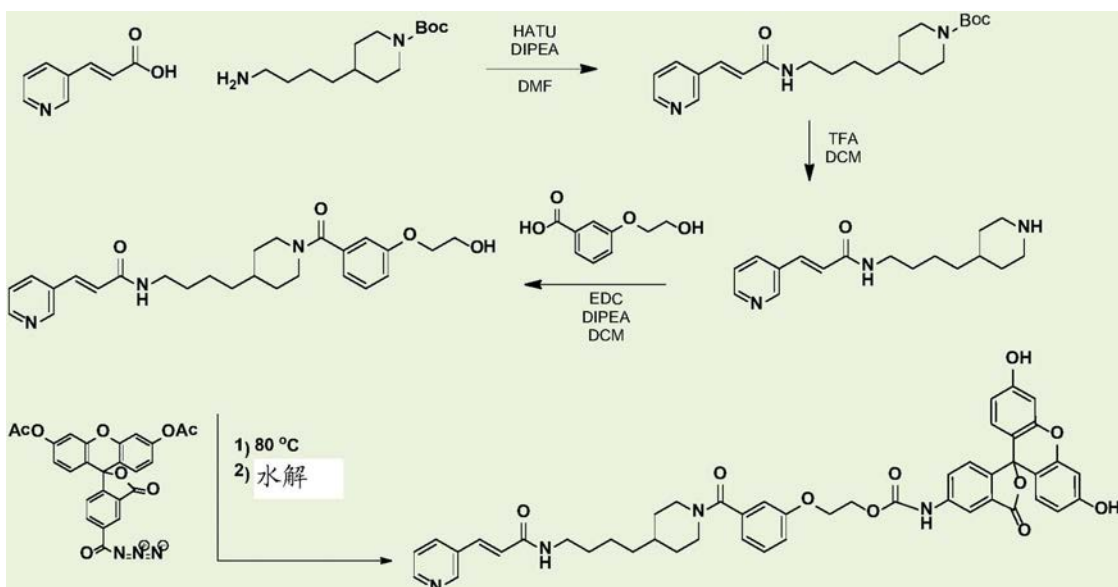
[1414] 将化合物18(10mg,0.01mmol)溶解于无水DMF(400 μ L),然后添加DIPEA(5.2 μ L)。然后添加无水DMF(100 μ L)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(4.6mg,0.012mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。2小时后,用HOAc(5 μ L)将反应酸化,用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(6.3mg,0.005mmol,54.7%)。LCMS: t_R =1.34min; m/z =1142.70[M]⁺。

[1415]



[1416] 实施例20. 制备NAMPTi荧光团,用于荧光偏振测定。

[1417]



[1418] 步骤1:将(2E)-3-(吡啶-3-基)丙-2烯酸(698mg,4.68mmol)溶解于DMF(24mL),并用DIPEA(2mL,11.7mmol)和HATU(1.80g,4.68mmol)处理。5分钟后,添加4-(4-氨基丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.00g,3.90mmol)的DMF溶液(8mL)。将反应在室温搅拌过夜。将反应溶

剂在真空中去除,并将该残余物重新溶于EtOAc,然后用水洗涤1次,用饱和的NaHCO₃洗涤两次,用盐水洗涤一次。利用Na₂SO₄干燥有机层并浓缩。粗产物经硅胶色谱法提纯(EtOAc/己烷),得到(E)-4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.16g, 3.00mmol, 77%)。LCMS: $t_R=1.22\text{min}$; $m/z=388.3[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.78-8.71 (m, 1H), 8.57 (dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.62 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.45 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18-3.90 (m, 2H), 3.40 (td, $J=7.2, 5.9\text{Hz}$, 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, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 2H)。

[1419] 步骤2: 将步骤1的(E)-4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.06g, 2.75mmol)溶解于二氯甲烷(15mL),并用TFA(3mL)处理90分钟。将反应真空浓缩,重新溶于1:1MeCN:H₂O中,然后再次浓缩得到(E)-N-(4-(哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺,其作为二TFA盐(1.30g, 2.69mmol, 98%)。LCMS: $t_R=0.46\text{min}$; $m/z=288.2[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.01-8.93 (m, 1H), 8.74 (dd, $J=5.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (dtt, $J=8.2, 1.5, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.99-7.87 (m, 1H), 7.61 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 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)。

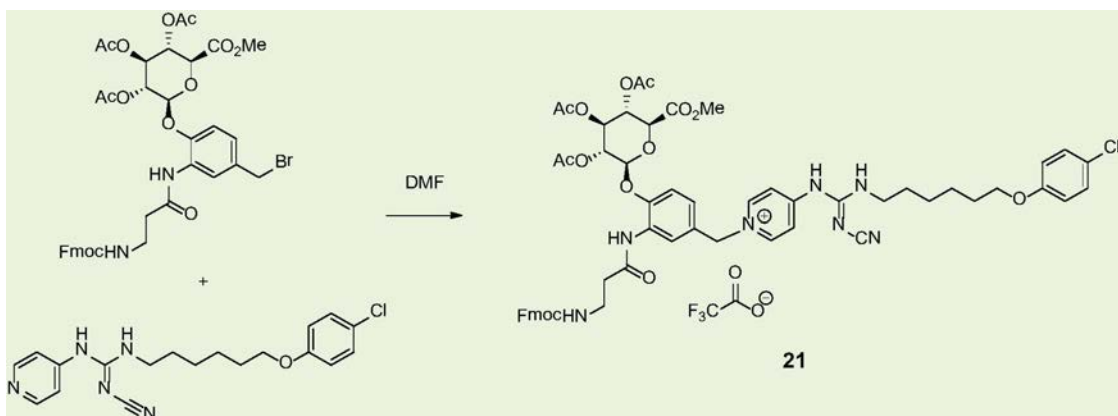
[1420] 步骤3: 向含有(E)-N-(4-(哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺TFA盐(30mg, 0.058mmol)和3-(2-羟基乙氧基)苯甲酸(0.058mmol)的反应容器中添加0.25M EDC在DCM中的溶液(350 μ L, 0.087mmol),然后添加0.25M DMAP在DCM中的溶液(350 μ L, 0.087mmol)和DIPEA(51 μ L, 0.29mmol)。搅拌反应3小时,然后真空浓缩。将该粗材料重新溶于EtOAc,并用水洗涤2次,用饱和的NH₄Cl洗涤1次,并用盐水洗涤1次。利用Na₂SO₄干燥有机层,并浓缩。所得中间产物用30%DCM中的TFA处理30分钟,然后真空浓缩。经制备型HPLC提纯得到(E)-N-(4-(1-(3-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺。LCMS: $t_R=0.79\text{min}$; $m/z=452.3[M+H]^+$ 。

[1421] 步骤4: (E)-N-(4-(1-(4-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺通过Curtius重排,与荧光素-5-羰基叠氮化物的二乙酸酯缩合,然后进行乙酸酯的水解。

[1422] 实施例20: 1-(3-(3-((S)-3-氨基-2-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-3-((E)-3-((4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(20):

[1423] 化合物19(6.3mg, 0.0054mmol)悬浮于DCM(300 μ L),并添加TFA(60 μ L)。在添加TFA后,反应混合物变为均相的。将反应在室温搅拌1小时。1小时后,真空去除溶剂,且粗产物用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(5.9mg, 0.0050mmol, 92.5%),其称作MDPr-GlucQ-6048。LCMS: $t_R=1.08\text{min}$; $m/z=942.28[M]^+$ 。

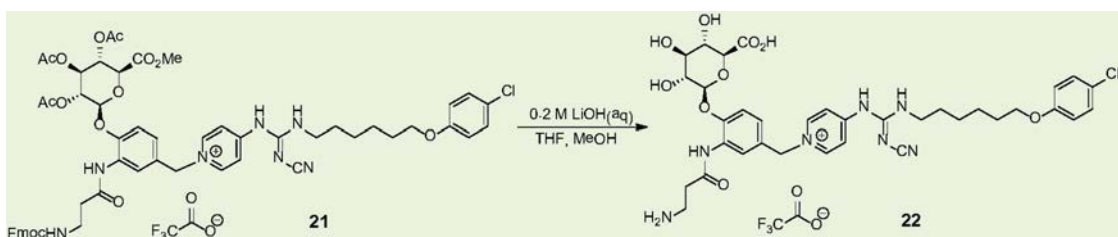
[1424]



[1425] 实施例21. 1-(3-(3-(((9H-苕-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-4-((E)-3-(6-(4-氯苯氧基)己基)-2-氰基胍基)-吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (21):

[1426] 三乙酸(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-苕-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(48.1mg, 0.059mmol)和(E)-N-(4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(14.7mg, 0.040mmol)溶解于无水DMF(500μL).投入苄基溴作为季铵化试剂,根据Mol.Cancer Ther. (2016) 15 (5):938-945的程序制备,通过引用将其公开内容明确地并入本文.反应混合物加热至55℃持续2小时.2小时后,将反应冷却至室温,用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(36.8mg, 0.033mmol, 84.4%). LCMS: $t_R=1.47\text{min}$; $m/z=1102.66[M]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.74 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.83 (m, 2H), 5.63 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.50 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.19 (dd, $J=9.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.06 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.21 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 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, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.56 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H).

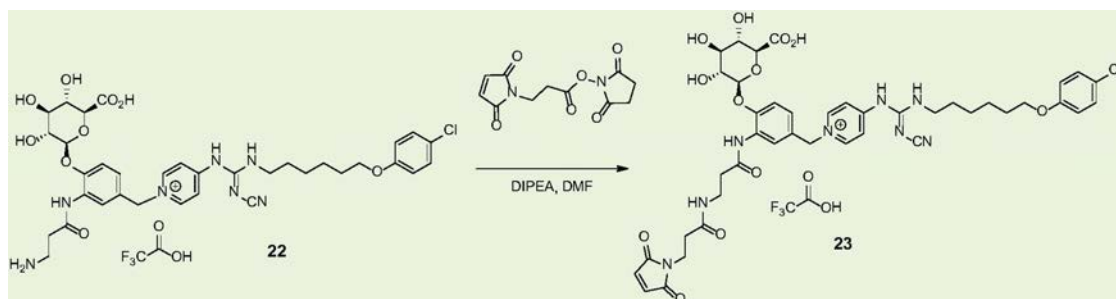
[1427]



[1428] 实施例22. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-4-((E)-3-(6-(4-氯苯氧基)-己基)-2-氰基胍基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (22):

[1429] 化合物21(36.8mg, 0.033mmol)溶解于1:1的MeOH和THF的混合物(1.6mL)中.将该溶液在冰上冷却,然后添加LiOH溶液(0.2M, 1.51mL, 0.30mmol).在冰上搅拌反应30分钟,然后温热至室温.4小时后,用一滴乙酸将反应酸化,然后用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(16.0mg, 0.017mmol, 54.6%). LCMS: $t_R=1.51\text{min}$; $m/z=740.48[M]^+$.

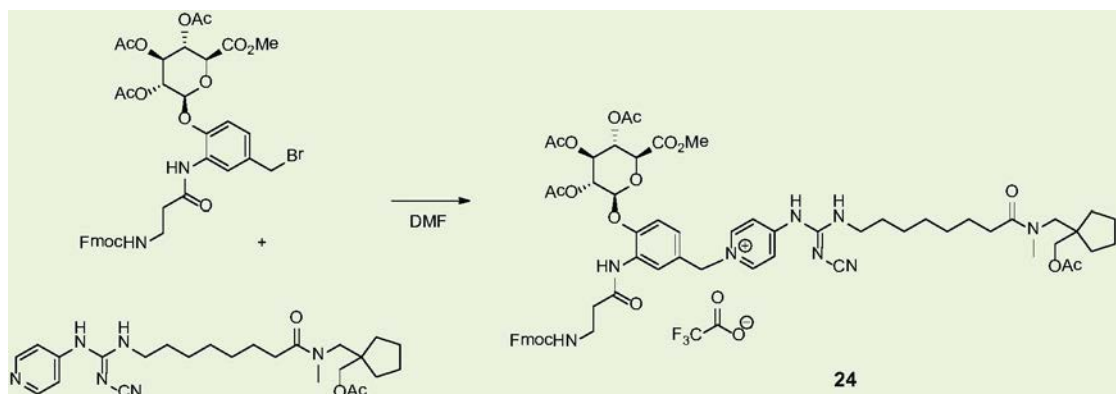
[1430]



[1431] 实施例23. 1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(3-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)-丙酰氨基)苄基)-4-(E)-3-(6-(4-氯苯氧基)己基)-2-氰基胍基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (23):

[1432] 将化合物22 (16.0mg, 0.017mmol) 溶解于无水DMF (400μL), 然后添加DIPEA (8.6μL)。然后添加无水DMF (100μL) 中的3-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯 (5.7mg, 0.021mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。1小时后, 反应用HOAc (8μL) 酸化, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (9.6mg, 0.009mmol, 57.9%), 其称作MDPr-GlucQ-CHS828。LCMS: $t_R = 1.60\text{min}$; $m/z = 891.15 [M]^+$ 。

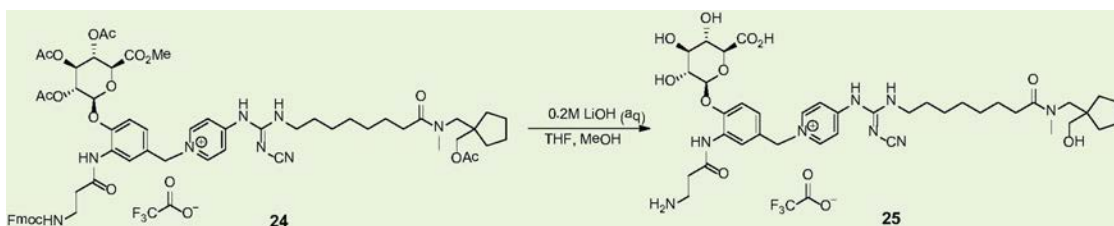
[1433]



[1434] 实施例24. 1-(3-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-4-(E)-3-(8-(((1-(乙酰氧基甲基)环戊基)甲基)-(甲基)氨基)-8-氧代辛基)-2-氰基胍基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (24):

[1435] 将三乙酸 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (40mg, 0.05mmol) 和乙酸 (E)-(1-(8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-甲基辛酰氨基)甲基)环戊基)甲基酯 (19.5mg, 0.041mmol) 溶解于无水DMF (800μL) 中, 将反应加热至55℃持续8小时。投入苄基溴作为季铵化试剂, 根据Mol.Cancer Ther. (2016) 15 (5): 938-945的程序制备, 通过引用将其公开内容明确地并入本文。8小时后, 将反应冷却至室温, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (34.9mg, 0.029mmol, 70.1%)。LCMS: $t_R = 2.11\text{min}$; $m/z = 1201.72 [M]^+$ 。

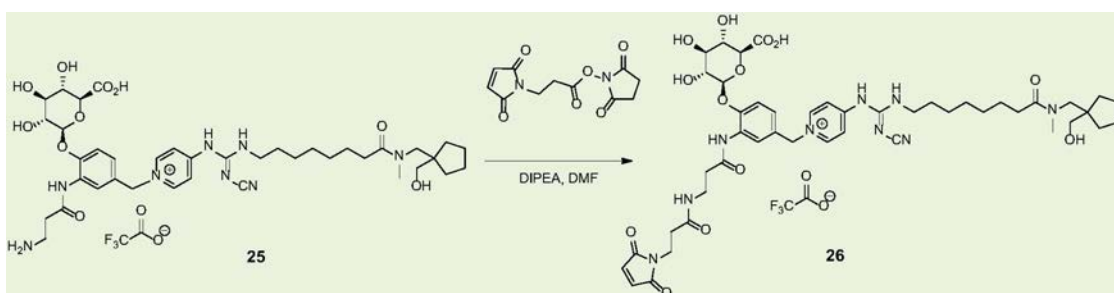
[1436]



[1437] 实施例25. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-4-((E)-2-氰基-3-(8-(((1-(羟基甲基)环戊基)甲基)-(甲基)氨基)-8-氧代辛基)胍基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (25):

[1438] 将化合物24 (34.9mg, 0.027mmol) 溶解于1:1的MeOH和THF的混合物 (1.4mL)。将该溶液在冰上冷却, 然后添加LiOH溶液 (0.2M, 1.3mL, 0.27mmol)。在冰上搅拌反应30分钟, 然后温热至室温。4小时后, 用一滴乙酸将反应酸化, 然后用DMSO和水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (18.4mg, 0.020mmol, 76.0%)。LCMS: $t_R = 1.28\text{min}$; $m/z = 797.43 [M]^+$ 。

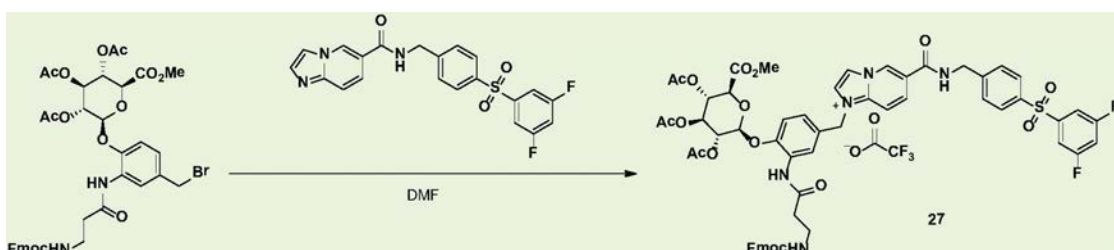
[1439]



[1440] 实施例26. 1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(3-(2,5-二氧化代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)-丙酰氨基)苄基)-4-((E)-2-氰基-3-(8-(((1-(羟基甲基)环戊基)甲基)-(甲基)氨基)-8-氧代辛基)胍基)吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (26):

[1441] 将化合物25 (16.0mg, 0.016mmol) 溶解于无水DMF (500μL), 然后添加DIPEA (8.2μL)。然后添加无水DMF (100μL) 中的3-(2,5-二氧化代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧化代吡咯烷-1-基酯 (5.4mg, 0.02mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。1小时后, 反应用HOAc (8μL) 酸化, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (9.6mg, 0.009mmol, 57.9%)。LCMS: $t_R = 1.36\text{min}$; $m/z = 948.29 [M]^+$ 。

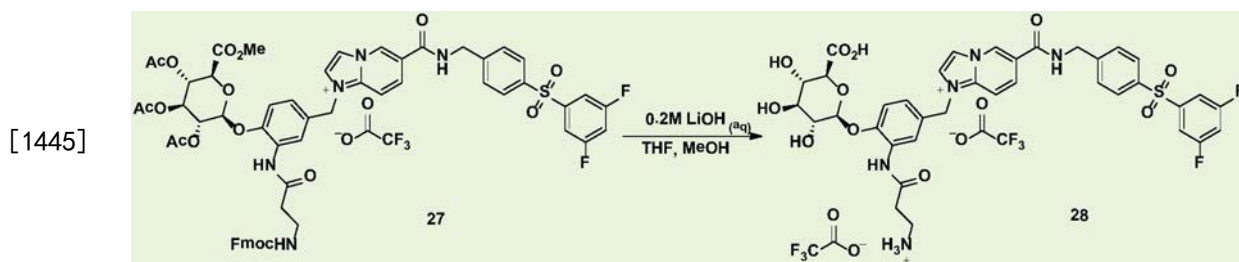
[1442]



[1443] 实施例27. 1-(3-(3-(((9H-苻-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三乙酰氧基-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-6-((4-((3,5-二氟苯基)磺酰基)苄基)氨基甲酰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (27):

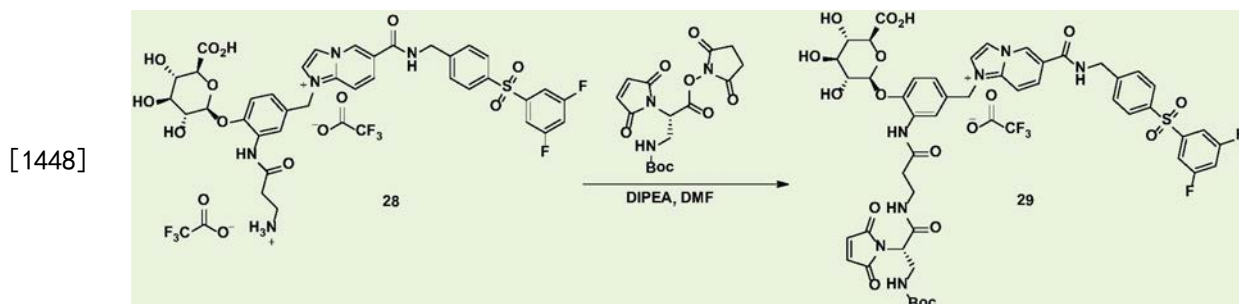
[1444] 将三乙酸 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-(((9H-苻-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丙酰氨基)-4-(溴甲基)苯氧基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (22.8mg,

0.028mmol) 和N-(4-((3,5-二氟苯基)磺酰基)苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(10mg, 0.023mmol) 溶解于无水DMF(500uL), 并将反应加热至55℃过夜。将反应冷却至室温, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物(28.1mg, 0.022mmol, 78.7%)。LCMS: $t_R = 2.05\text{min}$; $m/z = 1158.06 [M]^+$ 。



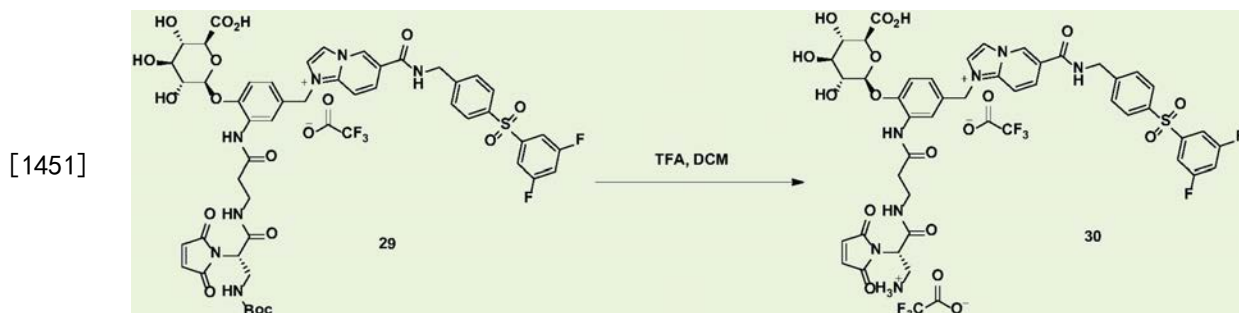
[1446] 实施例28. 1-(3-(3-氨基丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-6-((4-((3,5-二氟苯基)-磺酰基)苄基)氨基甲酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(28):

[1447] 将化合物27(28.1mg, 0.022mmol) 溶解于1:1的MeOH和THF的混合物(1.2mL)中。将该溶液在冰上冷却, 然后添加LiOH溶液(0.2M, 1.1mL, 0.22mmol)。在冰上搅拌反应30分钟, 然后温热至室温。3个小时后, 用一滴乙酸将反应酸化, 然后用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物(14.0mg, 0.014mmol, 61.9%)。LCMS: $t_R = 1.22\text{min}$; $m/z = 796.17 [M]^+$ 。



[1449] 实施例29. 1-(3-(3-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-6-((4-((3,5-二氟苯基)-磺酰基)苄基)氨基甲酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(29):

[1450] 将化合物28(14mg, 0.012mmol) 溶解于无水DMF(400uL), 然后添加DIPEA(6.3uL)。然后添加无水DMF(100uL)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(6.0mg, 0.016mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。30分钟后, 反应用HOAc(6uL)酸化, 用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物(10.3mg, 0.009mmol, 72.8%)。LCMS: $t_R = 1.55\text{min}$; $m/z = 1062.10 [M]^+$ 。

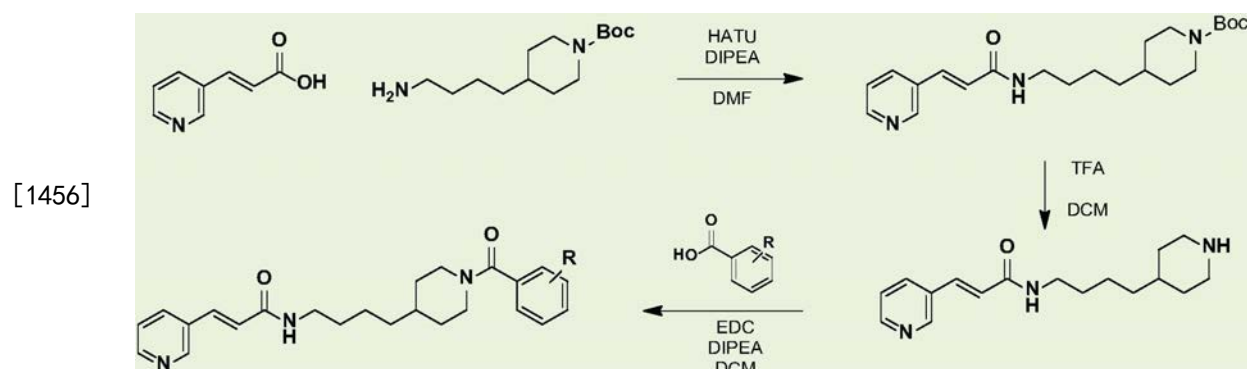


[1452] 实施例30. 1-(3-(3-((S)-3-氨基-2-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰氨基)丙酰氨基)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-羧基-3,4,5-三羟基-四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苄基)-6-((4-((3,5-二氟苯基)磺酰基)苄基)-氨基甲酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐 (30):

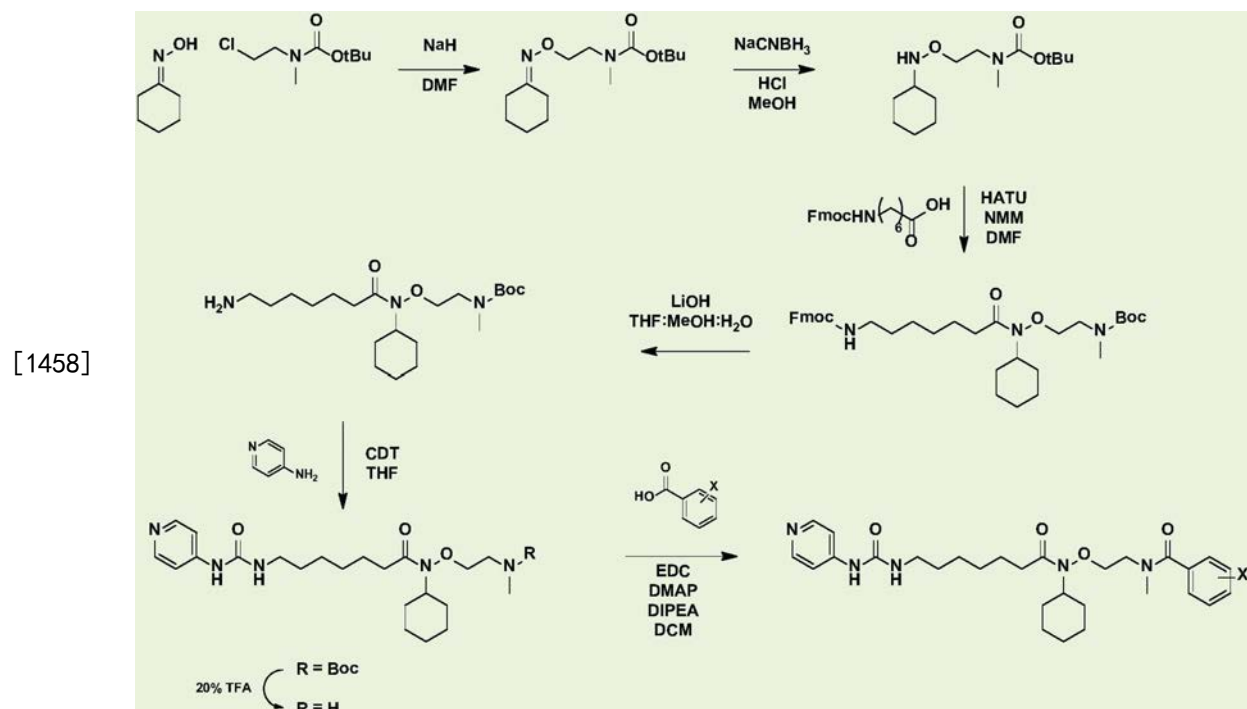
[1453] 将化合物29 (10.3mg, 0.009mmol) 悬浮于DCM (240uL), 并添加TFA (60uL)。在添加TFA后, 反应混合物变为均相的。将反应在室温搅拌4小时。4小时后, 溶剂经真空去除, 且粗产物用DMSO/水稀释并经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (9.9mg, 0.008mmol, 95%)。LCMS: $t_r = 1.24\text{min}$; $m/z = 962.07 [M]^+$ 。

[1454] 制备NAMPT抑制剂化合物

[1455] 方案1: 示例性制备NAMPTi化合物衍生物, 其中 H_N -DA为吡啶基-乙烯类似物 (vinylogous) 酰胺部分, 且NAMPT尾端单元为任选取代的苯甲酰胺部分。

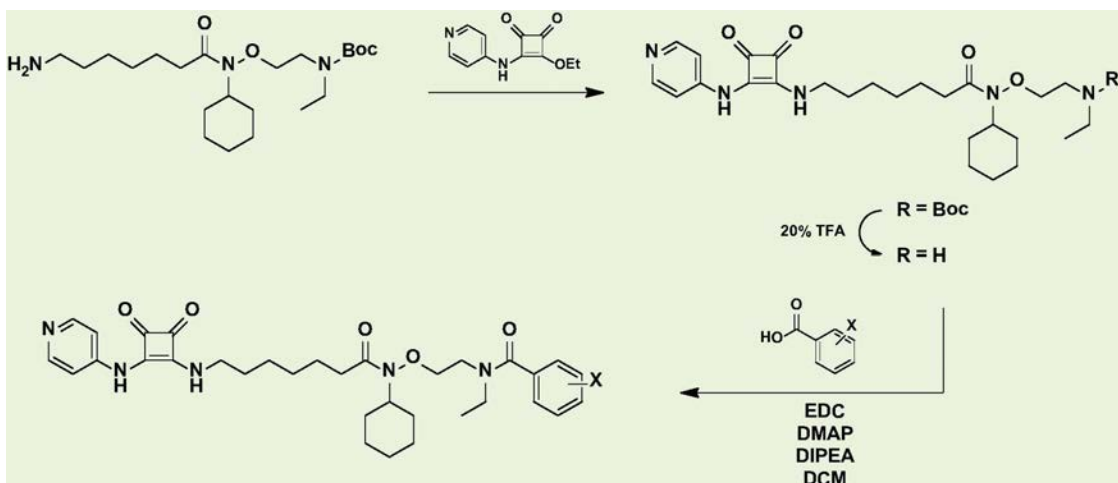


[1457] 方案2: 示例性制备NAMPTi衍生物化合物, 其中 H_N -DA为吡啶基-脲部分, 且NAMPT尾端单元为任选取代的苯甲酰胺部分。



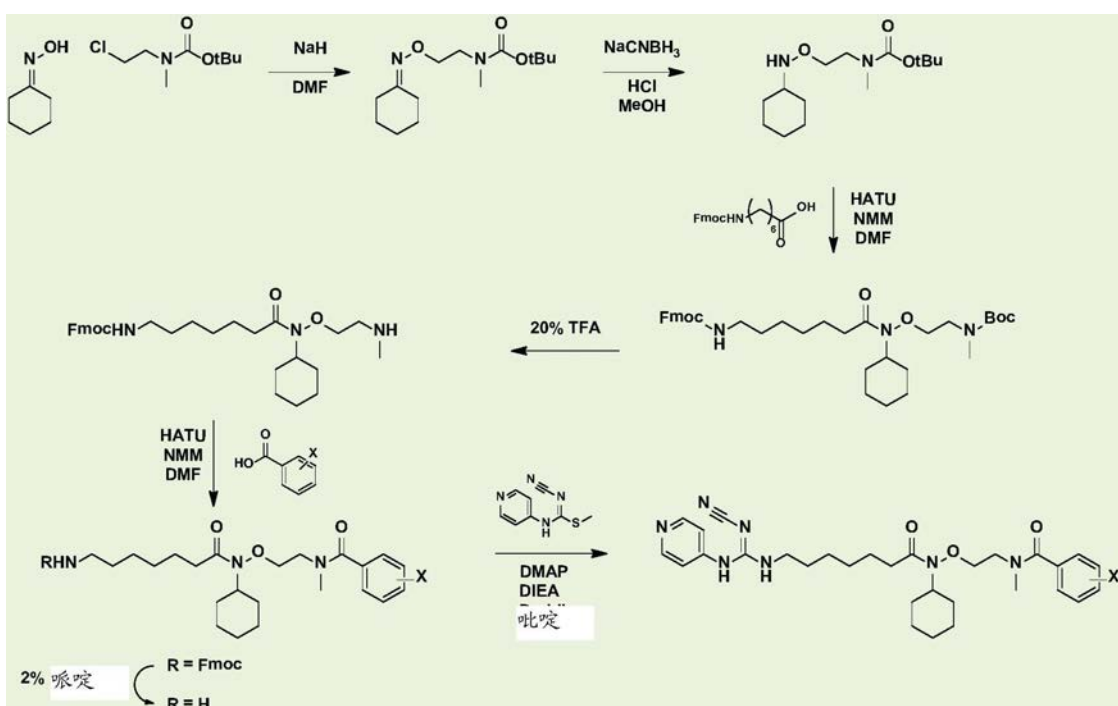
[1459] 方案3: 示例性制备NAMPTi衍生物化合物, 其中 H_N -DA为吡啶基-方酰胺部分, 且NAMPT尾端单元为任选取代的苯甲酰胺部分。

[1460]



[1461] 方案4: 替代的示例性制备NAMPTi衍生物化合物, 其中H_N-DA为吡啶基-方酰胺部分, 且NAMPT尾端单元为任选取代的苯甲酰胺部分。

[1462]



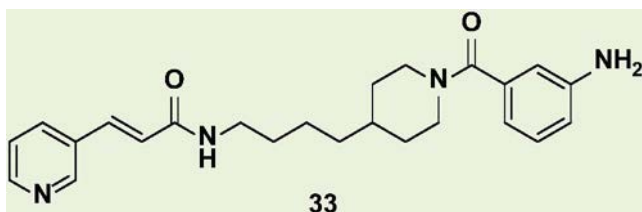
[1463] 实施例31: (E)-4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (31):

[1464] 将(2E)-3-(吡啶-3-基)丙-2烯酸 (698mg, 4.68mmol) 溶解于DMF (24mL), 并用DIPEA (2mL, 11.7mmol) 和HATU (1.80g, 4.68mmol) 处理。5分钟后, 添加4-(4-氨基丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (1.00g, 3.90mmol) 的DMF溶液 (8mL)。将反应在室温搅拌过夜。将反应溶剂在真空中去除, 并将残余物重新溶解在EtOAc中, 然后用水洗涤1次, 用饱和的NaHCO₃洗涤2次, 并用盐水洗涤1次。有机层利用Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物经硅胶色谱法提纯 (EtOAc/己烷), 得到标题化合物 (1.16g, 3.00mmol, 77%)。LCMS: t_R=1.22min; m/z=388.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.78-8.71 (m, 1H), 8.57 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.45 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.18-3.90 (m, 2H), 3.40 (td, J=7.2, 5.9Hz, 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, 4.4Hz, 2H)。

[1465] 实施例32. (E)-N-(4-(哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(32):

[1466] 将化合物31(1.06g, 2.75mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中,然后用TFA(3mL)处理90分钟。将反应真空浓缩,重新溶解于1:1的MeCN:H₂O中,然后再次浓缩至标题化合物,其为二-TFA盐(1.30g, 2.69mmol, 98%)。LCMS: $t_R=0.46\text{min}$; $m/z=288.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.01-8.93(m, 1H), 8.74(dd, $J=5.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.60(dtt, $J=8.2, 1.5, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.99-7.87(m, 1H), 7.61(d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=15.8\text{Hz}$, 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)。

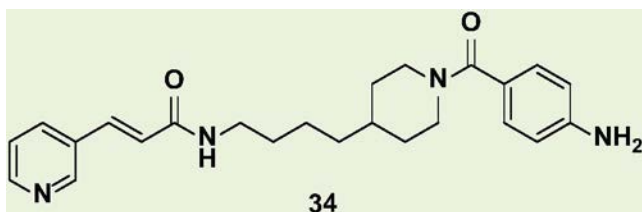
[1467]



[1468] 实施例33. (E)-N-(4-(1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(33):

[1469] 向含有化合物32(30mg, 0.058mmol)和3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(14mg, 0.058mmol)的反应容器中添加0.25M EDC在DCM中的溶液(350 μ L, 0.087mmol),然后添加0.25M DMAP在DCM中的溶液(350 μ L, 0.087mmol)和DIPEA(51 μ L, 0.29mmol)。搅拌反应3小时,然后真空浓缩。将该粗材料重新溶于EtOAc并用水洗涤2次,用饱和的NH₄Cl洗涤1次,并用盐水洗涤1次。有机层利用Na₂SO₄干燥并浓缩。所得中间产物用30%DCM中的TFA处理30分钟,然后真空浓缩。经制备型HPLC提纯得到标题化合物(22.1mg, 0.042mmol, 73%)。LCMS: $t_R=0.66\text{min}$; $m/z=407.3[M+H]^+$ 。

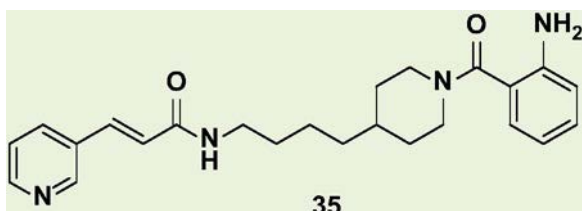
[1470]



[1471] 实施例34. (E)-N-(4-(1-(4-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(34):

[1472] 使用4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸作为起始酸,根据用于化合物32和33的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.67\text{min}$; $m/z=407.3[M+H]^+$ 。

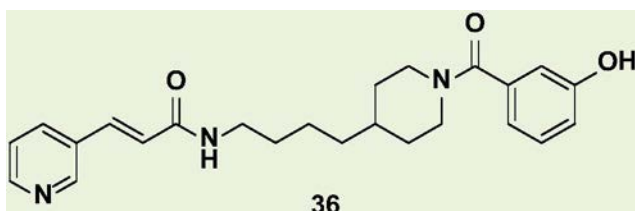
[1473]



[1474] 实施例35. (E)-N-(4-(1-(2-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(35):

[1475] 使用2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸作为起始酸,根据用于化合物32和33的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.88\text{min}$; $m/z=407.3[M+H]^+$ 。

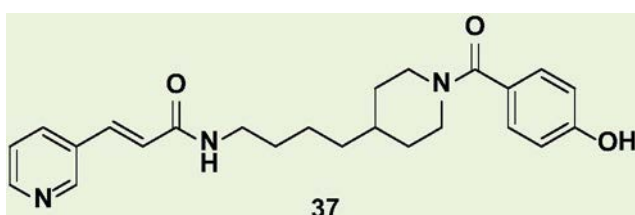
[1476]



[1477] 实施例36. (E)-N-(4-(1-(3-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(36):

[1478] 向含有化合物32 (30mg, 0.058mmol) 和3-羟基苯甲酸 (8.0mg, 0.058mmol) 的反应容器中添加0.25M EDC在DCM中的溶液 (350μL, 0.087mmol), 然后添加0.25M DMAP在DCM中的溶液 (350μL, 0.087mmol) 和DIPEA (51μL, 0.29mmol)。搅拌反应3小时, 然后真空浓缩。经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (12.1mg, 0.023mmol, 40%)。LCMS: $t_R=0.79\text{min}$; $m/z=408.3[M+H]^+$ 。

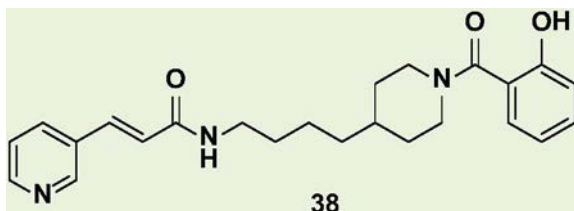
[1479]



[1480] 实施例37. (E)-N-(4-(1-(4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(37):

[1481] 使用4-羟基苯甲酸作为起始酸, 根据用于化合物36的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.74\text{min}$; $m/z=408.3[M+H]^+$ 。

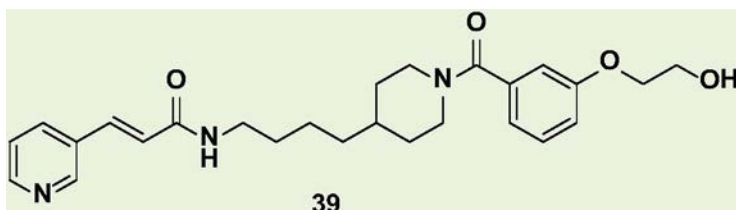
[1482]



[1483] 实施例38. (E)-N-(4-(1-(2-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(38):

[1484] 使用2-羟基苯甲酸作为起始酸, 根据化合物36所述的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.18\text{min}$; $m/z=408.2[M+H]^w$ 。

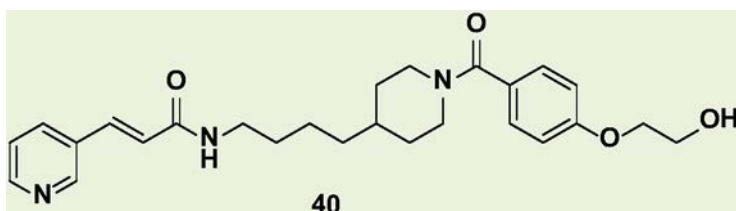
[1485]



[1486] 实施例39. (E)-N-(4-(1-(3-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(39):

[1487] 使用3-(2-羟基乙氧基)苯甲酸作为起始酸, 根据化合物36所述的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.79\text{min}$; $m/z=452.3[M+H]^+$ 。

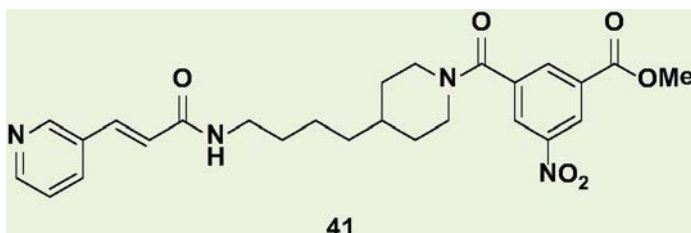
[1488]



[1489] 实施例40. (E)-N-(4-(1-(4-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺(40):

[1490] 使用4-(2-羟基乙氧基)苯甲酸作为起始酸,根据用于化合物36的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.74\text{min}$; $m/z=452.3[M+H]^+$ 。

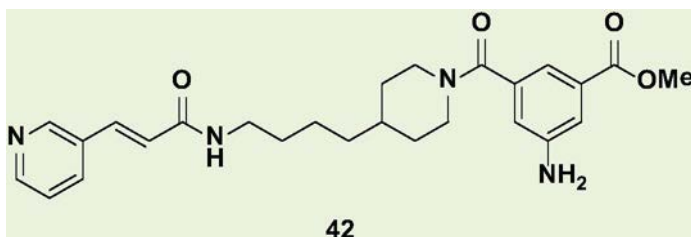
[1491]



[1492] 实施例41. (E)-3-硝基-5-(4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)-哌啶-1-羰基)苯甲酸甲基酯(41):

[1493] 使用3-(甲氧基羰基)-5-硝基苯甲酸作为起始酸,根据化合物32所述的方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.10\text{min}$; $m/z=495.4[M+H]^+$ 。

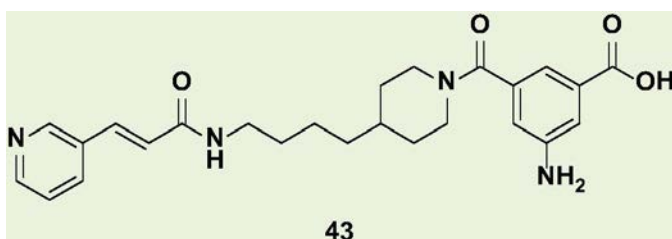
[1494]



[1495] 实施例42. (E)-3-氨基-5-(4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)-哌啶-1-羰基)苯甲酸甲酯(42):

[1496] 向搅拌的41(35mg, 0.057mmol)的10:1MeOH:AcOH溶液中分批添加Zn粉(~40mg)。2小时后,反应通过Celite塞过滤并并真空浓缩。将残余物重新溶于DMSO中,并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(24mg, 0.052mmol, 91%)。LCMS: $t_R=0.89\text{min}$; $m/z=465.4[M+H]^+$ 。

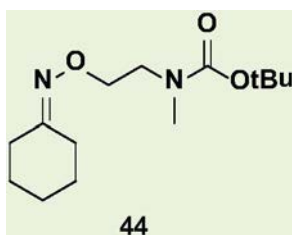
[1497]



[1498] 实施例43. (E)-3-氨基-5-(4-(4-(3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺基)丁基)-哌啶-1-羰基)苯甲酸(43):

[1499] 向搅拌的42(5.0mg, 0.011mmol)的1:1MeOH:THF(500μL)溶液中添加0.2M LiOH溶液(269μL, 0.054mmol)。将反应在室温搅拌6小时,然后用1M HCl淬灭。将反应真空浓缩,然后重新溶于DMSO中,并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(3.9mg, 0.007mmol, 64%)。LCMS: $t_R=0.75\text{min}$; $m/z=451.4[M+H]^+$ 。

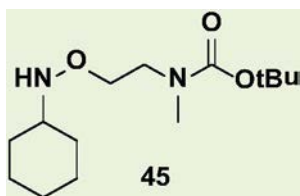
[1500]



[1501] 实施例44. (2-((环亚己基氨基)氧基)乙基)(甲基)-氨基甲酸叔丁基酯(44):

[1502] 将环己酮肟(478mg, 4.22mmol)溶于8mL DMF中,在冰浴中冷却。分批加入NaH(338mg, 14.08mmol,在矿物油中的60%分散液),并将反应混合物在氩气下于0摄氏度搅拌1小时,然后再加入溶于2mL DMF中的(2-氯乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(818mg, 4.22mmol),去除冰浴,并将反应混合物在室温搅拌20小时,然后在60℃加热3小时。将混合物冷却,过滤,将滤液真空浓缩,并将残余物在饱和NH₄Cl和乙醚之间分配。将水性萃取物再用乙醚萃取一次,并将合并的有机萃取物用0.5M NaOH洗涤1次,用盐水洗涤1次,利用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(696mg, 2.57mmol, 61%)。LCMS: $t_R=1.56\text{min}$; $m/z=293.2[M+H]^+$ 。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (s, 9H), 1.56–1.73 (m, 6H), 2.18–2.23 (m, 2H), 2.45 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.40–3.54 (m, 2H), 4.05–4.17 (m, 2H)。

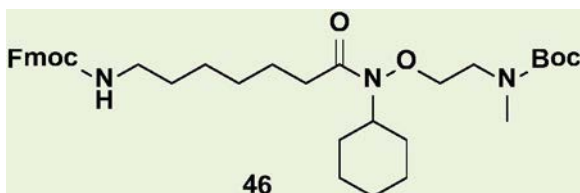
[1503]



[1504] 实施例45. (2-((环己基氨基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(45):

[1505] 将化合物44(696mg, 2.57mmol)溶于10mL MeOH中,并在冰浴中冷却。加入少量的甲基橙,然后加入氰基硼氢化钠(323mg, 5.15mmol)。向该黄色溶液中添加2M HCl在MeOH中的溶液,直至颜色变为粉红色。在冰上搅拌30分钟,然后移去冰浴,在室温搅拌4小时。将反应混合物真空浓缩,然后悬浮于水中,之后用6N KOH将混合物的pH调节至9,用等体积的盐水稀释,并用CH₂Cl₂萃取四次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物经硅胶色谱法提纯(MeOH/CH₂Cl₂)得到化合物37(534mg, 1.96mmol, 76%)。LCMS: $t_R=1.56\text{min}$; $m/z=293.2[M+H]^+$ 。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.02–1.33 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.54–1.68 (m, 2H), 1.74 (dt, $J=13.3, 3.9\text{Hz}$, 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, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 5.50 (br s, 1H)。

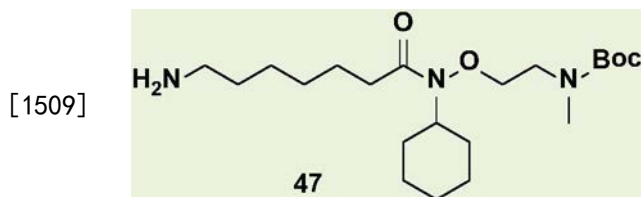
[1506]



[1507] 实施例46. (12-环己基-1-(9H-芴-9-基)-3,11-二氧代-2,13-二氧杂-4,12-二氧杂十五烷-15-基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(46):

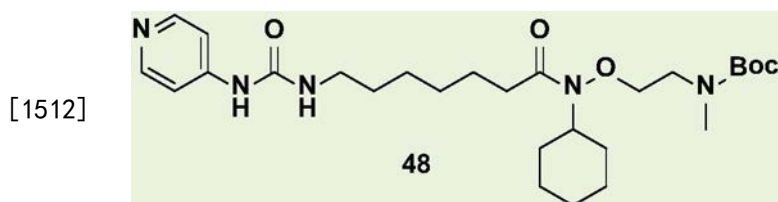
[1508] 将Fmoc-氨基庚酸(720mg, 1.96mmol)、NMM(0.26mL, 2.36mmol)和HATU(894mg, 2.36mmol)在5mL DMF中的溶液添加到5mL DMF中的化合物45(534mg, 1.96mmol)中,将反应混合物在氩气下、于室温搅拌过夜。将反应混合物在真空中部分浓缩,用EtOAc稀释,并用饱

和NaHCO₃溶液洗涤两次。将水性萃取物再次用EtOAc萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤一次,利用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物经硅胶色谱法提纯(MeOH/CH₂Cl₂),得到标题化合物(339mg,0.55mmol,28%)。LCMS: $t_R=1.82\text{min}$; $m/z=621.3[M+H]^+$ 。



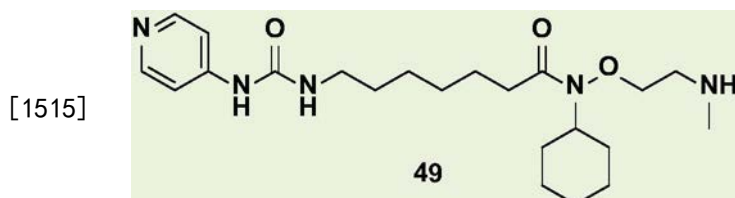
[1510] 实施例47. (2-((7-氨基-N-环己基庚酰氨基)氧基)乙基-(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(47):

[1511] 通过化合物80的脱保护方法由化合物46制备化合物47。LCMS: $t_R=1.06\text{min}$; $m/z=400.4[M+H]^+$ 。



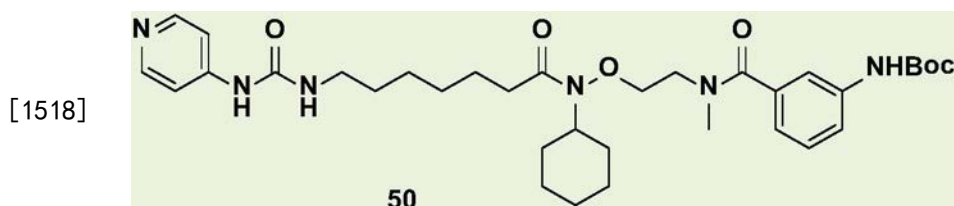
[1513] 实施例48. (2-((N-环己基-7-(3-(吡啶-4-基)脲基)-庚酰氨基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(48):

[1514] 羰基二三唑(carbonyl ditriazole)(358mg,2.18mmol)和4-氨基吡啶(68.4mg,0.73mmol)在室温于15mL THF中搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤一次,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物重新悬浮于10mL THF中,并添加至具有DIEA(0.25mL,1.45mmol)和2mL DMF的10mL THF中的化合物47中,以使其溶解,并且将反应在室温在氩气中搅拌2.5小时并真空浓缩。粗产物经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(183mg,0.35mmol,49%)。LCMS: $t_R=1.14\text{min}$; $m/z=520.4[M+H]^+$ 。



[1516] 实施例49. N-环己基-N-(2-(甲基氨基)乙氧基)-7-(3-(吡定4-基)脲基)庚酰胺(49):

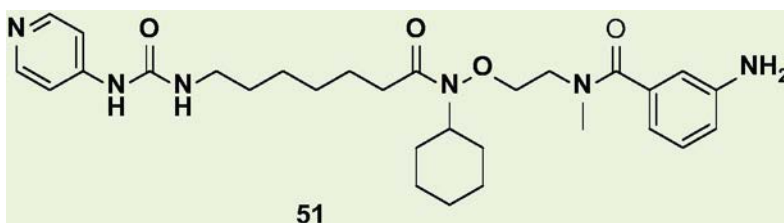
[1517] 通过化合物32所述的方法,由化合物48制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.73\text{min}$; $m/z=420.4[M+H]^+$ 。



[1519] 实施例50. (3-((2-((N-环己基-7-(3-(吡啶-4-基)脲基)-庚酰氨基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(50):

[1520] 根据制备化合物33所述的偶联方法,使用3-((叔丁氧基羰基)-氨基)苯甲酸作为酸组分,由化合物49制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.17\text{min}$; $m/z=639.5 [M+H]^+$ 。

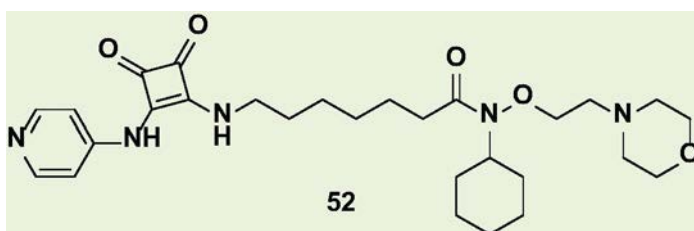
[1521]



[1522] 实施例51. 3-氨基-N-(2-((N-环己基-7-(3-(吡啶-4-基)脲基)-庚酰氨基)氧基)乙基)-N-甲基苯甲酰胺(51):

[1523] 通过化合物32所述的方法,由50制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.89\text{min}$; $m/z=539.4 [M+H]^+$ 。

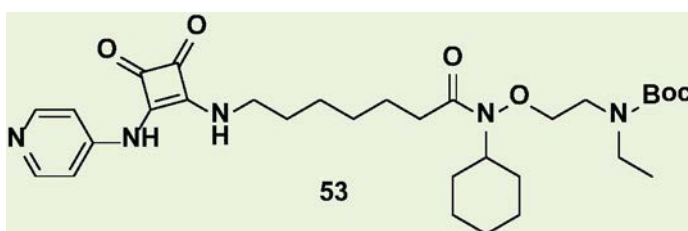
[1524]



[1525] 实施例52. N-环乙基-7-((3,4-二氧化-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(2-吗啉代乙氧基)庚酰胺(52):

[1526] 标题化合物根据W02010/23307 A1制备,其过程通过参考具体地并入本文。

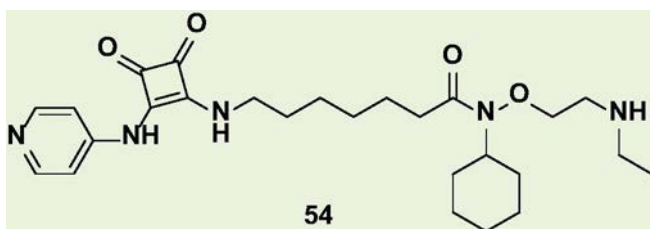
[1527]



[1528] 实施例53. (2-((N-环己基-7-((3,4-二氧化-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)庚酰氨基)氧基)乙基)(乙基)氨基甲酸叔丁基酯(53):

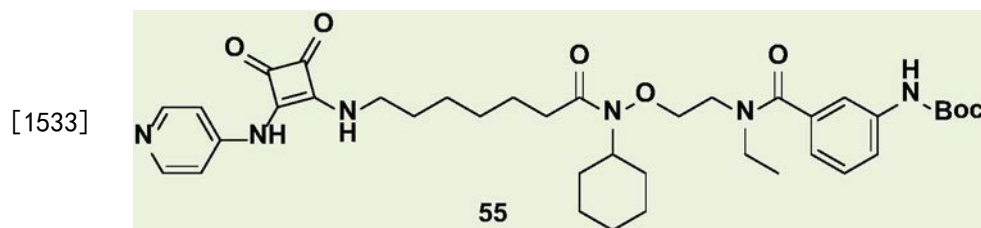
[1529] 向(2-((7-氨基-N环己基-庚酰氨基)氧基)乙基)(乙基)氨基甲酸叔丁基酯的TFA盐(其根据化合物47的过程,由(2-((环亚己基氨基)氧基)乙基)(乙基)-氨基甲酸叔丁基酯制备)(78.3mg, 0.15mmol)的2mL MeCN溶液中添加DIEA(77.5μL, 0.45mmol)和3-乙氧基-4-(吡啶-4-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(32.4mg, 0.15mmol),将反应在室温搅拌1小时,然后经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(49.2mg, 0.070mmol, 47%)。LCMS: $t_R=1.35\text{min}$; $m/z=586.4 [M+H]^+$ 。

[1530]



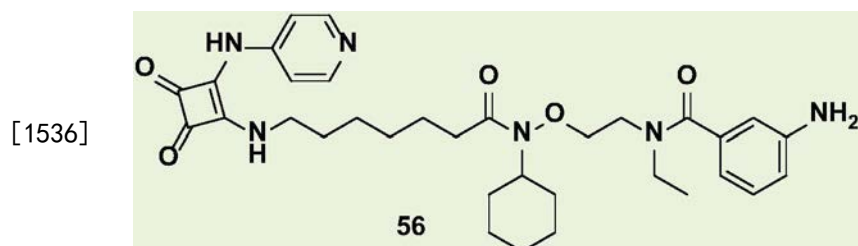
[1531] 实施例54. N-环乙基-7-((3,4-二氧化-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-7-烯-1-基)氨基)-N-(2-(乙基氨基)乙氧基)庚酰胺(54):

[1532] 通过化合物32所述的方法,由化合物53制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.81\text{min}$; $m/z=486.3[M+H]^+$ 。



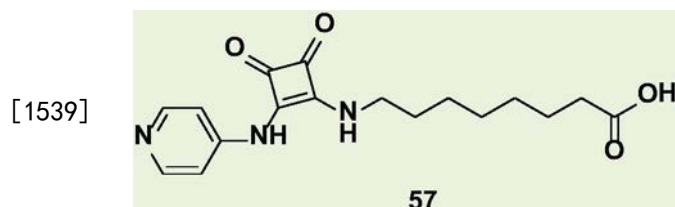
[1534] 实施例55. 3-((2-((N-环己基-7-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)庚酰氨基)氧基)乙基)(乙基)氨基甲酰基)苯基)-氨基甲酸叔丁基酯(55):

[1535] 根据制备化合物33的偶联方法,使用3-((叔丁氧基羰基)-氨基)苯甲酸作为起始酸,由化合物54制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.36\text{min}$; $m/z=705.4[M+H]^+$ 。



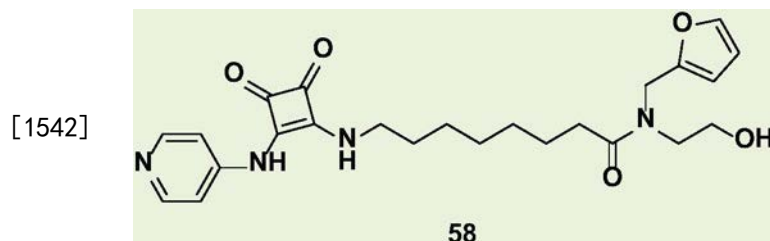
[1537] 实施例56. 3-氨基-N-(2-((N-环己基-7-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)庚酰氨基)氧基)乙基)-N-乙基苯甲酰胺(56):

[1538] 根据得到化合物33的脱保护方法,由化合物55制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.08\text{min}$; $m/z=605.4[M+H]^+$ 。



[1540] 实施例57. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)辛酸(57):

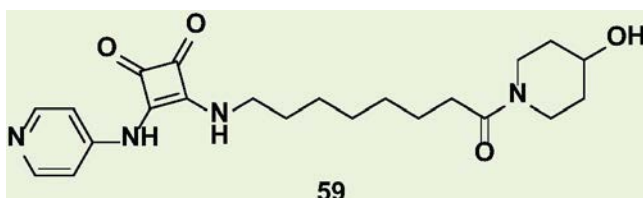
[1541] 通过化合物53所述的方法使用8-氨基辛酸作为起始胺,制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.68\text{min}$; $m/z=332.2[M+H]^+$ 。



[1543] 实施例58. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)-N-(2-羟基乙基)辛酰胺(58):

[1544] 通过化合物31所述的方法,由化合物57和2-((呋喃-2-基甲基)氨基)乙-1-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.82\text{min}$; $m/z=455.3[M+H]^+$ 。

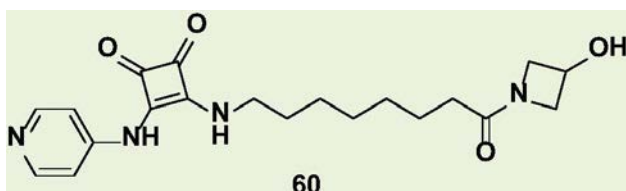
[1545]



[1546] 实施例59. 3-((8-(4-羟基哌啶-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-4-(吡啶-4-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(59):

[1547] 通过在制备化合物32中的偶合方法,由化合物57和哌啶-4-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.68\text{min}$; $m/z=415.3[M+H]^+$.

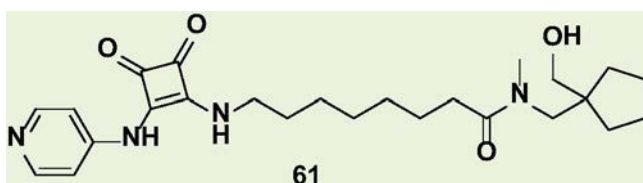
[1548]



[1549] 实施例60. 3-((8-(3-羟基氮杂环丁-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-4-(吡啶-4-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(60):

[1550] 通过在制备化合物33中的偶合方法,由化合物57和氮杂环丁-3-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.65\text{min}$; $m/z=387.2[M+H]^+$ 。

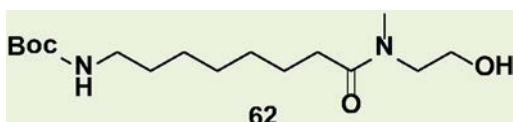
[1551]



[1552] 实施例61. 8-((3,4-二氧化-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-((1-(羟基甲基)环戊基)甲基)-N-甲基辛酰胺(61):

[1553] 通过化合物31所述的方法,由化合物47和(1-((甲基氨基)-甲基)环戊基)甲醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.98\text{min}$; $m/z=457.3[M+H]^+$ 。

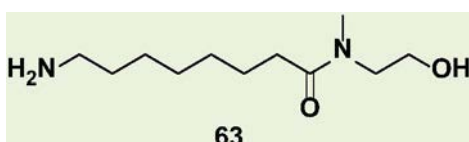
[1554]



[1555] 实施例62. (8-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-8-氧代辛基)-氨基甲酸叔丁基酯(62):

[1556] 根据制备化合物33中的偶联方法,由8-((叔丁氧基羰基)-氨基)辛酸和2-(甲基氨基)乙-1-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.13\text{min}$; $m/z=339.3[M+Na]^+$ 。

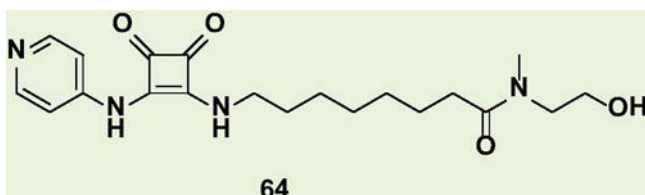
[1557]



[1558] 实施例63. 8-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-甲基辛酰胺(63):

[1559] 根据得到化合物33的脱保护方法,由化合物62制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.44\text{min}$; $m/z=217.3[M+H]^+$ 。

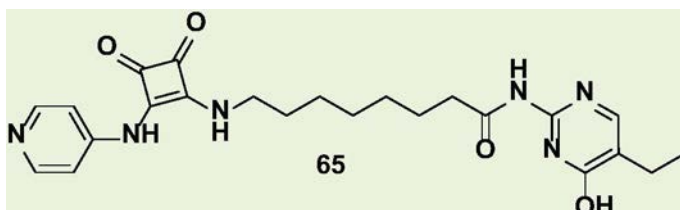
[1560]



[1561] 实施例64. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基辛酰胺 (64) :

[1562] 根据用于制备化合物53的缩合方法,由化合物63制备标题化合物。LCMS: $t_R = 0.70\text{min}$; $m/z = 389.4 [M+H]^+$ 。

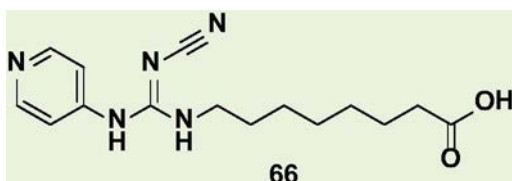
[1563]



[1564] 实施例65. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(5-乙基-4-羟基嘧啶-2-基)辛酰胺 (65) :

[1565] 根据化合物31所述的方法,使用化合物57作为起始酸制备标题化合物。LCMS: $t_R = 0.79\text{min}$; $m/z = 453.26 [M+H]^+$ 。

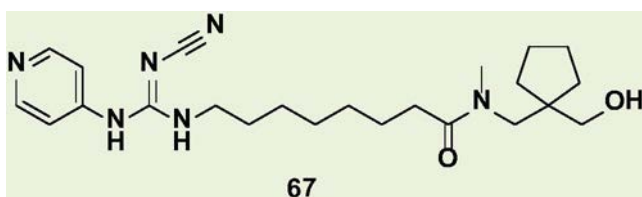
[1566]



[1567] 实施例66. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)辛酸 (66) :

[1568] 将(Z)-N'-氰基-N-(吡啶-4-基)甲基磺酰基甲脒(methanimidamide) (695mg, 3.62mmol)、8-氨基辛酸(576mg, 3.62mmol)、DMAP(486mg, 3.98mmol)和DIEA(1.90mL, 10.85mmol)在17mL吡啶中的溶液在70℃在氩气中加热过夜,在真空中浓缩,并经制备型HPLC提纯,得到标题化合物(668mg, 2.20mmol, 61%)。LCMS: $t_R = 0.63\text{min}$; $m/z = 304.2 [M+H]^+$ 。

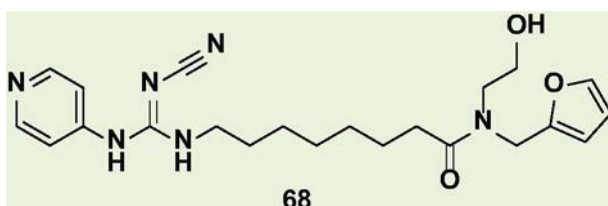
[1569]



[1570] 实施例67. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-((1-(羟基甲基)环戊基)甲基)-N-甲基辛酰胺 (67) :

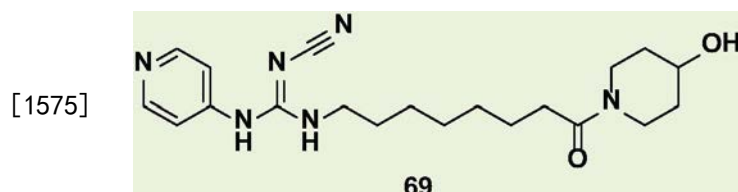
[1571] 据化合物31所述的方法,由化合物66和(1-((甲基氨基)-甲基)环戊基)甲醇制备标题化合物。LCMS: $t_R = 0.92\text{min}$; $m/z = 429.3 [M+H]^+$ 。

[1572]



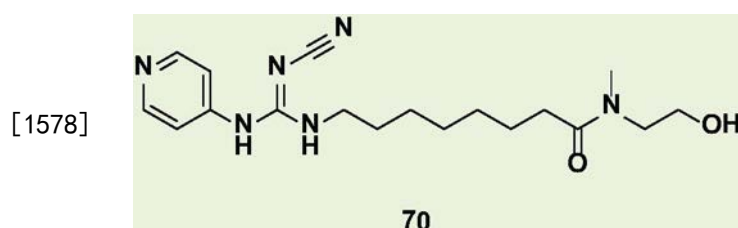
[1573] 实施例68. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-(呋喃-2-基甲基)-N-(2-羟基乙基)辛酰胺(68):

[1574] 根据化合物31所述的方法,由化合物66和2-(呋喃-2-基甲基)氨基)乙-1-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.79\text{min}$; $m/z=427.3[M+H]^+$ 。



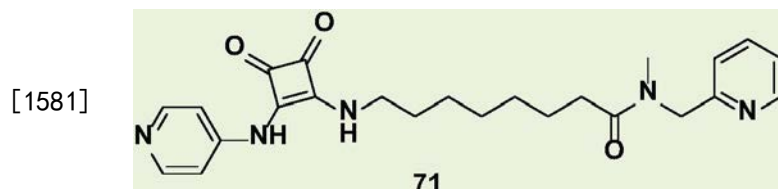
[1576] 实施例69. (E)-2-氰基-1-(8-(4-羟基哌啶-1-基)-8-氧代辛基)-3-(吡啶-4-基)胍(69):

[1577] 根据化合物31所述的方法,由化合物66和哌啶-4-醇制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.95\text{min}$; $m/z=387.3[M+H]^+$ 。



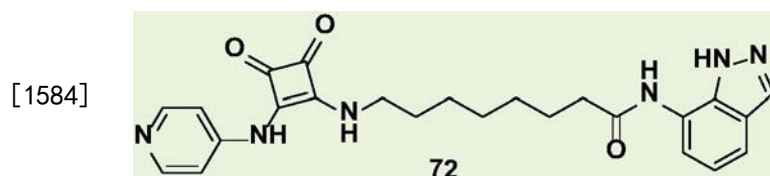
[1579] 实施例70. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基辛酰胺(70):

[1580] 通过化合物66所述的方法,由化合物63和(Z)-N'-氰基-N-(吡啶-4-基)甲基磺酰基甲脒制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.66\text{min}$; $m/z=361.4[M+H]^+$ 。



[1582] 实施例71. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)辛酰胺(71):

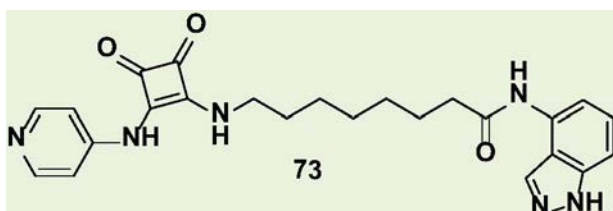
[1583] 根据化合物31所述的偶合方法,使用化合物57作为起始酸制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.63\text{min}$; $m/z=436.28[M+H]^+$ 。



[1585] 实施例72. 8-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(1H-吲唑-7-基)辛酰胺(72):

[1586] 根据化合物31所述的偶合方法,使用化合物57作为起始酸制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.80\text{min}$; $m/z=447.26[M+H]^+$ 。

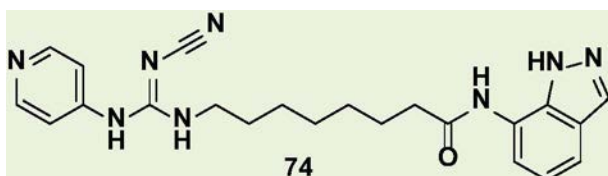
[1587]



[1588] 实施例73. 8-(3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)-N-(1H-吡唑-4-基)辛酰胺(73):

[1589] 使用化合物57作为起始酸,根据化合物31所述的偶合方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.76\text{min}$; $m/z=447.26[M+H]^+$ 。

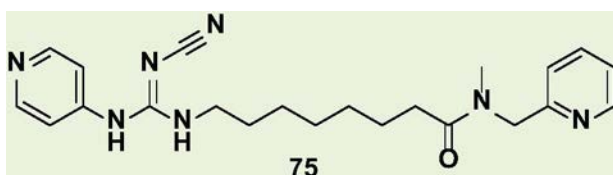
[1590]



[1591] 实施例74. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-(1H-吡唑-7-基)辛酰胺(74):

[1592] 使用化合物66作为起始酸,根据化合物31所述的偶合方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.82\text{min}$; $m/z=419.26[M+H]^+$ 。

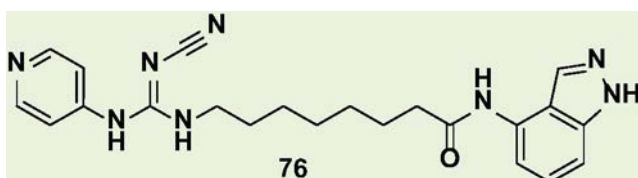
[1593]



[1594] 实施例75. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)辛酰胺(75):

[1595] 使用化合物66作为起始酸,根据化合物31所述的偶合方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.65\text{min}$; $m/z=408.29[M+H]^+$ 。

[1596]

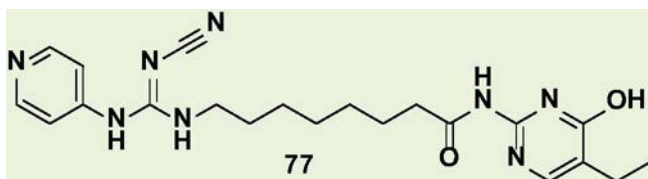


[1597] 实施例76. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-(1H-吡唑-4-基)辛酰胺(76):

[1598] 使用化合物66作为起始酸,根据化合物31所述的偶合方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.77\text{min}$; $m/z=419.26[M+H]^+$ 。

[1599] 实施例77. (E)-8-(2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍基)-N-(5-乙基-4-羟基嘧啶-2-基)辛酰胺(77):

[1600]

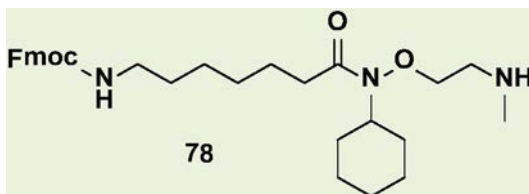


[1601] 使用化合物66作为起始酸,根据化合物31所述的偶合方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.75\text{min}$; $m/z=425.27[M+H]^+$ 。

[1602] 实施例78. (9H-芴-9-基)甲基(7-(环乙基(2-(甲基氨基)-乙氧基)氨基)-7-氧代

庚基) 氨基甲酸酯 (78) :

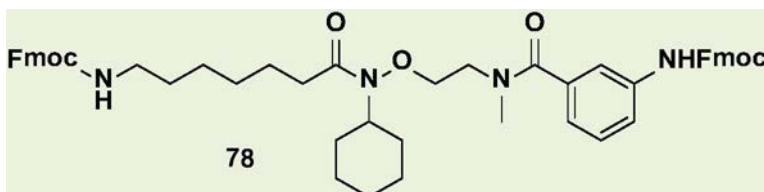
[1603]



[1604] 根据化合物32所述的脱保护方法, 由化合物46制备标题化合物。LCMS: $t_R = 1.18 \text{ min}$; $m/z = 522.30 [M+H]^+$ 。

[1605] 实施例79. (9H-芴-9-基) 甲基 (7-((2-(3-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-N-甲基苯甲酰氨基) 乙氧基) (环乙基) 氨基)-7-氧代庚基) 氨基甲酸酯 (79) :

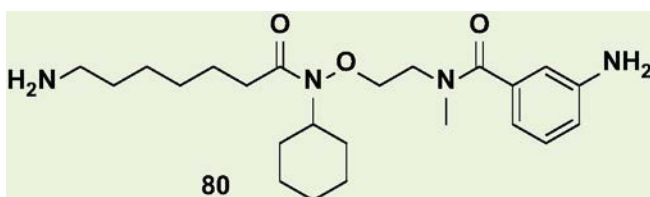
[1606]



[1607] 根据化合物31所述的方法, 由化合物78制备标题化合物。LCMS: $t_R = 1.82 \text{ min}$; $m/z = 864.41 [M+H]^+$ 。

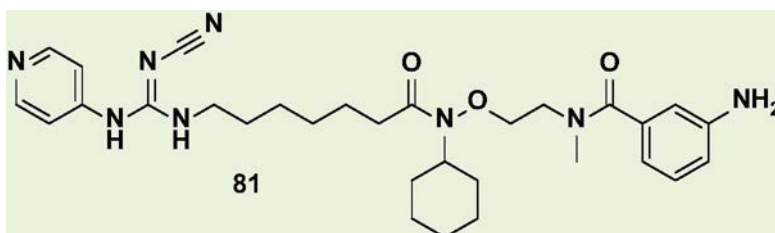
[1608] 实施例80. 3-氨基-N-(2-((7-氨基-N-环己基庚酰氨基) 氧基) 乙基)-N-甲基苯甲酰胺 (80) :

[1609]



[1610] 将化合物79 (42.0mg, 0.049mmol) 溶于1mL 2%DMF中的哌啶, 且在室温搅拌1小时。产物经制备型HPLC提纯, 得到标题化合物 (27.9mg, 0.043mmol, 88%)。LCMS: $t_R = 0.77 \text{ min}$; $m/z = 419.27 [M+H]^+$ 。

[1611]

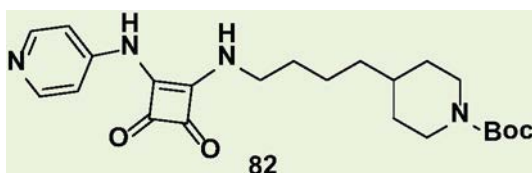


[1612] 实施例81. (E)-3-氨基-N-(1-氰基-11-环己基-10-氧代-2-(吡啶-4-基氨基)-12-氧杂-1,3,11-三氮杂十四-1-烯-14-基)-N-甲基苯甲酰胺 (81) :

[1613] 根据化合物66所述的方法, 由化合物80制备标题化合物。LCMS: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $m/z = 563.30 [M+H]^+$ 。

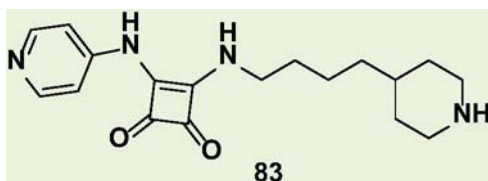
[1614] 实施例82. 4-(4-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基) 环丁-1-烯-1-基) 氨基) 丁基) 哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (82) :

[1615]



[1616] 根据化合物53所述的方法,由4-(4-氨基丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯和3-乙氧基-4-(吡啶-4-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.00\text{min}$; $m/z=429.17 [M+H]^+$ 。

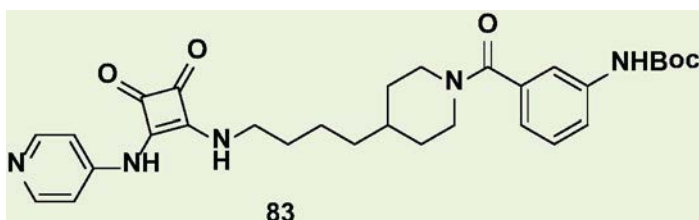
[1617]



[1618] 实施例82. 3-((4-(哌啶-4-基)丁基)氨基)-4-(吡啶-4-基氨基)-环丁-3-烯-1,2-二酮(83):

[1619] 根据化合物32所述的脱保护方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.41\text{min}$; $m/z=329.17 [M+H]^+$ 。

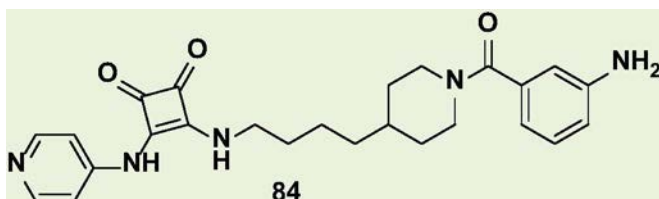
[1620]



[1621] 实施例83. (3-(4-(4-((3,4-二氧代-2-(吡啶-4-基氨基)环丁-1-烯-1-基)氨基)丁基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯二酮(83):

[1622] 根据化合物33所述的缩合方法,由化合物82和3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.00\text{min}$; $m/z=548.24 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD , δ): 1.05-1.26 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 3H), 1.84 (br d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.81 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 4.59 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dt, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (ddd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.2Hz, 1.1Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H)。

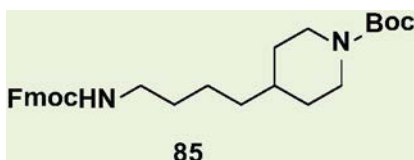
[1623]



[1624] 实施例84. 3-((4-(1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)氨基)-4-(吡啶-4-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(84):

[1625] 根据化合物32所述的脱保护方法制备标题化合物。LCMS: $t_R=0.68\text{min}$; $m/z=448.20 [M+H]^+$ 。

[1626]

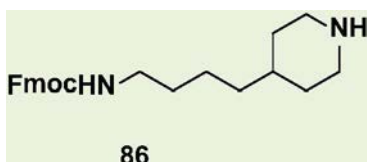


[1627] 实施例85. 4-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(85):

[1628] 4-(4-氨基丁基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(47.2mg, 0.18mmol)溶于3mL饱和碳酸氢钠溶液和1.5mL二噁烷,并在0℃缓慢添加Fmoc-Cl(71.4mg, 0.28mmol)在1.5mL二噁烷中的溶解。反应混合物在氩气中温热至环境温度过夜,然后在EtOAc和1M HCl之间分配,用盐水洗涤有机层1次,利用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱法提纯,使用由0-50%MeOH/CH₂Cl₂的梯度,得到标题化合物(74mg, 0.16mmol, 84%)。LCMS: t_R=1.76min; m/z=501.23[M+Na]⁺。

[1629] 实施例86. (9H-芴-9-基)甲基(4-(哌啶-4-基)丁基)氨基甲酸酯(86):

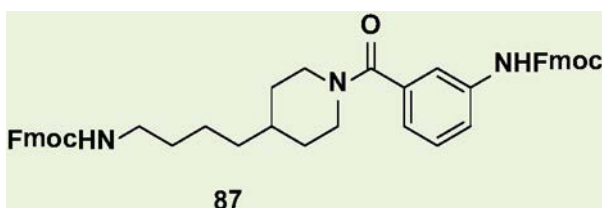
[1630]



[1631] 根据化合物32所述的脱保护方法由化合物86制备标题化合物。LCMS: t_R=1.69min; m/z=379.18[M+H]⁺。

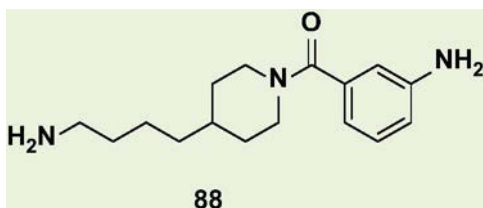
[1632] 实施例87. (9H-芴-9-基)甲基(3-(4-(4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丁基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基甲酸酯(87):

[1633]



[1634] 根据化合物31的缩合方法,由化合物86和3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)苯甲酸制备标题化合物。LCMS: t_R=1.91min; m/z=720.49[M+H]⁺。

[1635]

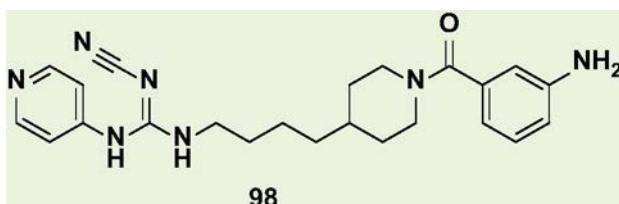


[1636] 实施例88. (4-(4-氨基丁基)哌啶-1-基)(3-氨基苯基)甲酮(97):

[1637] 根据化合物80所述的脱保护方法制备标题化合物。LCMS: t_R=0.76min; m/z=276.24[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz, 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=12.0Hz, 1H), 2.83(t, J=14.0Hz, 1H), 2.92(t, J=6.0Hz, 2H), 3.10(t, J=14.0Hz, 1H), 3.68(d, J=12.0Hz, 1H), 4.61(d, J=12.0Hz, 1H), 7.18-7.32(m, 3H), 7.48(t, J=8.0Hz, 1H)。

[1638] 实施例89. (Z)-1-(4-(1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-基)丁基)-2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍(98):

[1639]



[1640] 根据化合物66所述的方法由化合物88和(Z)-N'-氰基-N-(吡啶-4-基)甲基磺酰基甲脒制备标题化合物。LCMS: $t_R=1.02\text{min}$; $m/z=420.42 [M+H]^+$ 。

[1641] 实施例89. NAMPTi化合物的结合和细胞毒性。

[1642] 使用荧光偏振测定,评估了NAMPTi化合物(其对应于配体药物缀合物的季铵化NAMPT药物单元或作为其并入)与有酶能力的NAMPT同源二聚体的结合,以及使用CellTiter-Glo™测定细胞毒性,如在一般方法部分所述。那些测定的结果在表1中给出。

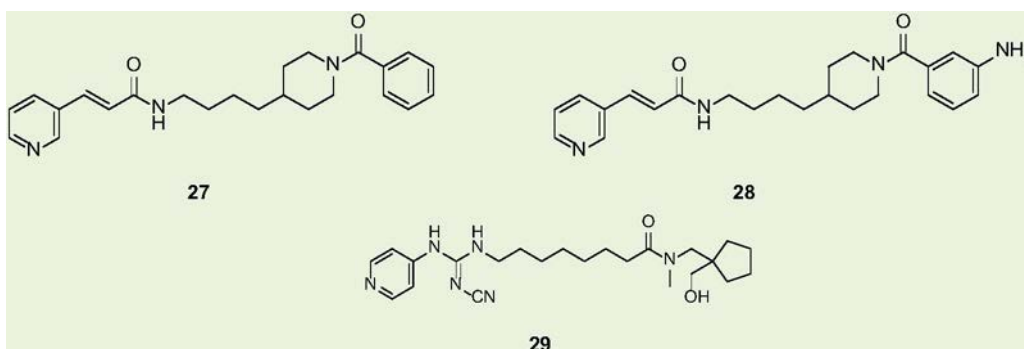
[1643] 表1:在荧光偏振(FP)测定中(与提纯的NAMPT结合)以及在细胞毒性(CellTiter-Glo)测定中释放的NAMPTi化合物的IC₅₀值(nM)

[1644]

接头 ID	NAMPTi ID	FP 测定 (IC ₅₀ , nM)	CellTiter-Glo 测定 (IC ₅₀ , nM)			
			Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2
3、5 或 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

[1645] Karpas 299 (非霍奇金淋巴瘤)、L540cy (霍奇金淋巴瘤)、Ramos (伯基特淋巴瘤)、HepG2 (肝细胞的癌瘤)、Hep3B (肝细胞的癌瘤)。表1的NAMPTi化合物具有以下结构:

[1646]



[1647] 实施例90. 制备季铵化NAMPT缀合物:

[1648] 具有季铵化NAMPT药物单元的抗体药物缀合物是通过接触具有充分还原的链间二硫键半胱氨酸的抗体/易于被含马来酰亚胺的药物-接头烷基化的抗体而制备的。使用吡啶鎓接头策略的代表性缀合物是在嵌合抗Ag1、嵌合AC10 (抗-CD30) 和人源化的抗-Ag3上制备的。通过识别的抗原确定ADC。Ag1是一种普遍存在的抗原,其很容易被癌细胞内化,Ag2是cAC10,其识别CD30⁺癌细胞,如美国专利号8,257,706所述,以及Ag3是肝癌细胞优先展示的抗原。所有ADC均以8-药物/抗体加载,并且通过尺寸排阻色谱分析为单体的。

[1649] 实施例91. 季铵化NAMPT缀合物的体外生物活性:

[1650] 测试了表2 (以下) 的抗体药物缀合物 (ADC) 对各种癌细胞系的细胞毒性,这些癌细

胞系显示出能够被缀合物的抗体配体单元选择性结合的抗原,并使用NAD-Glo测定检测了其消耗NAD的能力。

[1651] 表2:具有季铵化NAMPT药物单元的抗体-药物缀合物的细胞毒性

[1652]

ADC ID	NAD 消耗测定(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

[1653] 靶向Ag1的缀合物显示出针对所有测试的细胞系的强活性(表2)。cAC10缀合物对CD30⁺ L540cy细胞具有高度活性,而Ag3缀合物对Ag3⁺ Hep3B和JHH-7细胞具有活性。在另外对被靶向ADC敏感的CD30阴性细胞系中未观察到cAC10 ADC的活性,这表明构建体的高度免疫学特异性。

[1654] 实施例92. 季铵化NAMPT缀合物的体内生物学活性:

[1655] 抗Ag2嵌合抗体cAC10由药物接头化合物5 (MDPr-GlucQ-FK866)、12 (MDPr-GlucQ-6050) 和26 (MDPr-GlucQ-6553) 制备,以提供携带8药物/抗体的ADC。在第0天,向动物植入肿瘤细胞。在第8天,肿瘤达到~100mm³,然后用单次1mg/kg剂量(ip)的ADC治疗。取决于如图1所示的ADC的药物-接头,治疗导致不同水平的肿瘤生长延迟。治疗耐受性良好,未见体重减轻或出现外在毒性迹象。

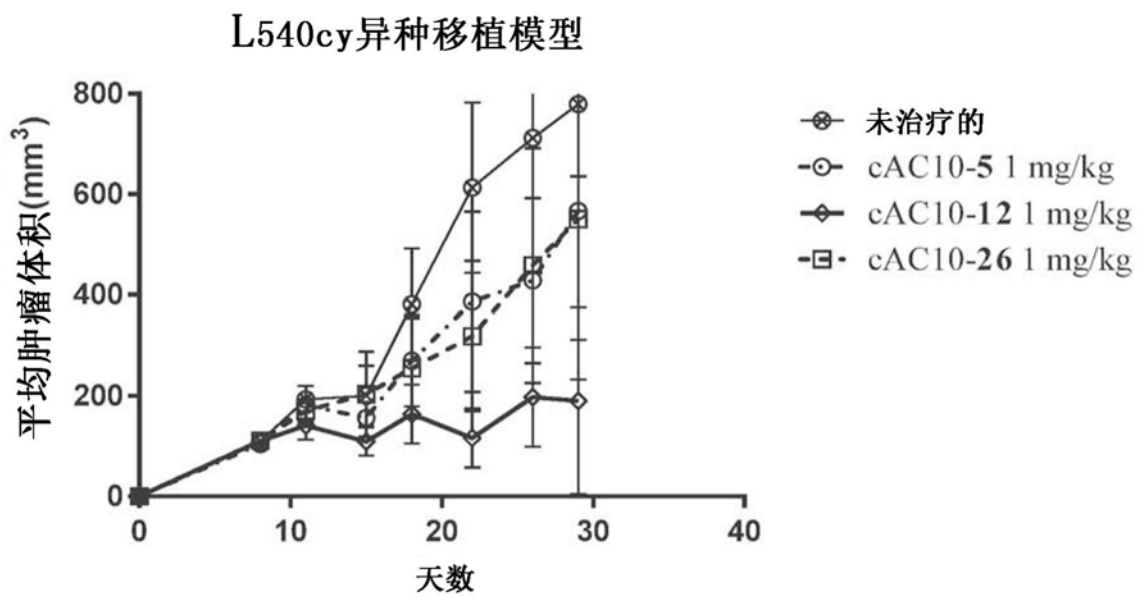


图1