

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-523422

(P2024-523422A)

(43)公表日 令和6年6月28日(2024.6.28)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
C 0 7 D	491/22 (2006.01)	C 0 7 D 491/22	C S P 4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
C 0 7 K	16/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/00	Z N A
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全263頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-578035(P2023-578035)	(71)出願人	522362109
(86)(22)出願日	令和4年6月16日(2022.6.16)		ミンファイ ファーマシューティカル (ハンチョウ) リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年2月19日(2024.2.19)		中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 チョーチ
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/099053		アン ハンチョウ チエンタン ニュー エ
(87)国際公開番号	WO2022/262789		リア ヘキシアン テクノロジー センター
(87)国際公開日	令和4年12月22日(2022.12.22)		ビルディング 4 スイート 4 - 4 0 1
(31)優先権主張番号	202110673571.1	(71)出願人	521320209
(32)優先日	令和3年6月17日(2021.6.17)		ミンファイ ファーマシューティカル (シャンハイ) リミテッド
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		イ ブードン ニュー エリア チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー ト
			レード ゾーン ジャリリュエ ロード 3 3 8 ビルディング 6 スイート 6 3 0 5 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗腫瘍化合物およびその応用

(57)【要約】

抗腫瘍化合物およびその応用であって、具体的には、リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩に関する。また、前記リガンドコンジュゲートの調製方法およびその応用に関する。

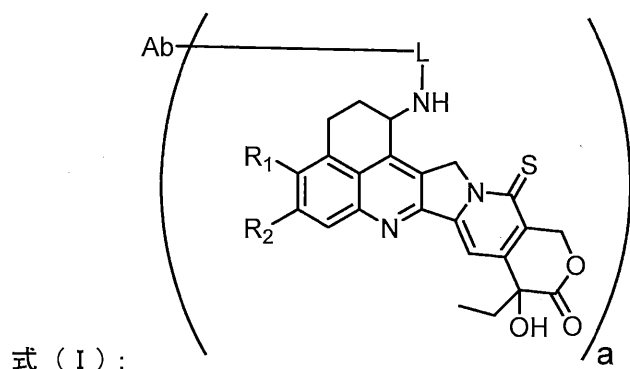
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、

前記リガンドコンジュゲートは、式 (I) に示される構造を含み、

【化 1】



10

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

20

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L は、任意選択で置換されたリンカーであり、

Ab は、リガンドであり、 a は、0 よりも大きい数値であり、 a は、小数または整数であることを特徴とする、前記リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

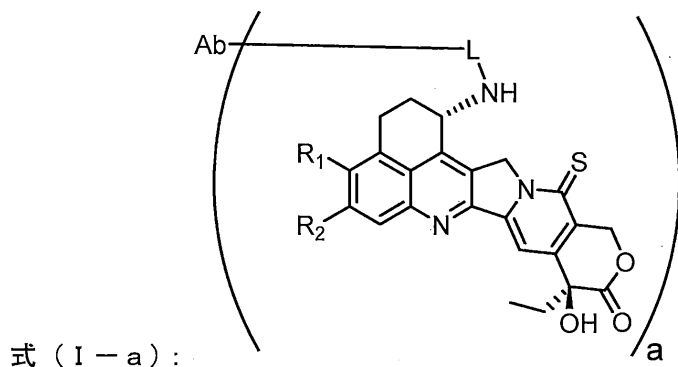
30

【請求項 2】

リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、

前記リガンドコンジュゲートは、式 (I - a) に示される構造を含み、

【化 2】



40

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキ

50

ル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L は、任意選択で置換されたリンカーであり、

Ab は、リガンドであり、a は、0 よりも大きい数値であり、a は、小数または整数であることを特徴とする、前記リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

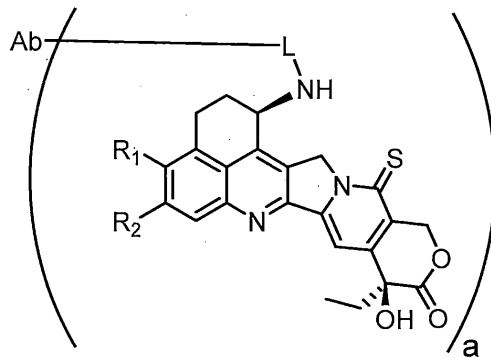
10

【請求項 3】

リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、

前記リガンドコンジュゲートは、式 (I - b) に示される構造を含み、

【化 3】



式 (I - b) :

20

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

30

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L は、任意選択で置換されたリンカーであり、

Ab は、リガンドであり、a は、0 よりも大きい数値であり、a は、小数または整数であることを特徴とする、前記リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 4】

前記 L は、リンカー - L₁ - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ - であることを特徴とする

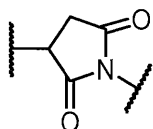
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 5】

前記 L₁ は、任意選択で置換された

50

【化 4】



であり、前記 L₁ は、前記 A b に直接連結されることを特徴とする

請求項 4 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 6】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - 、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - および任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - からなる群から選択される基であり、

X₁ は、- O - 、任意選択で置換された - C(O) - NH - 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択され、p は、2 ~ 8 の整数から選択されることを特徴とする

請求項 4 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 7】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - であることを特徴とする

請求項 6 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8】

n は、2 であることを特徴とする

30

請求項 6 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 9】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - である。ことを特徴とする

請求項 6 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 10】

40

X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C(O) - NH - からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 9 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 11】

m₁ は、2 であることを特徴とする

請求項 9 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

50

【請求項 12】

m_2 は、2であることを特徴とする

請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 13】

X_1 は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基であることを特徴とする

請求項 9 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 14】

X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基であることを特徴とする

請求項 13 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 15】

X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基であることを特徴とする

請求項 13 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 16】

m_1 は、0であることを特徴とする

請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 17】

m_2 は、1であることを特徴とする

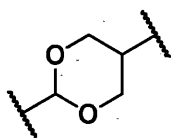
請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 18】

X_1 は、任意選択で置換された

【化 5】



であることを特徴とする

40

請求項 9 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 19】

X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基であることを特徴とする

請求項 9 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 20】

m_1 は、1であることを特徴とする

50

請求項 18 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 21】

m 2 は、0 であることを特徴とする

請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 22】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - であることを特徴とする 10

請求項 6 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 23】

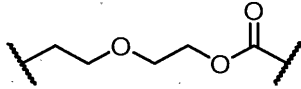
p は、5 であることを特徴とする

請求項 22 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 24】

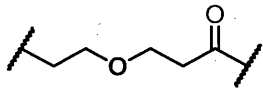
前記 L₂ は、任意選択で置換された

【化 6】



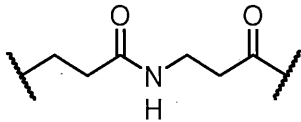
、任意選択で置換された

【化 7】



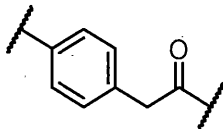
、任意選択で置換された

【化 8】



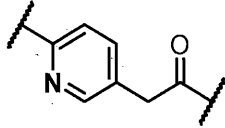
、任意選択で置換された

【化 9】



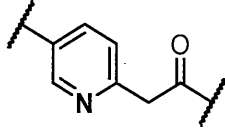
、任意選択で置換された

【化 1 0】



、任意選択で置換された

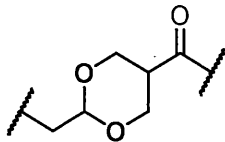
【化 1 1】



10

、任意選択で置換された

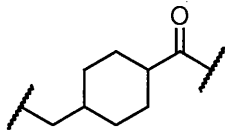
【化 1 2】



20

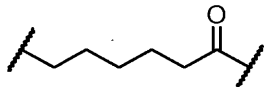
、任意選択で置換された

【化 1 3】



および任意選択で置換された

【化 1 4】



30

からなる群から選択される構造であることを特徴とする

請求項 4 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 2 5】

前記 L₃ は、ペプチド残基であることを特徴とする

請求項 4 ~ 24 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 2 6】

前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基であることを特徴とする

請求項 4 ~ 25 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、ま

50

たはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 27】

前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基であることを特徴とする

請求項 4 ~ 26 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 28】

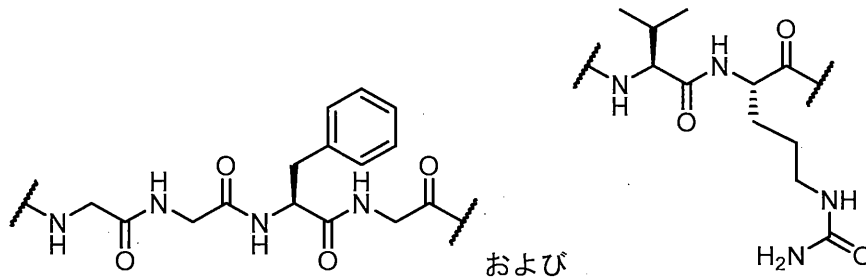
前記 L₃ は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Gly - Phe - Gly -) および -バリン-シトルリン-(- Val - Cit -) からなる群から選択されるペプチド残基であることを特徴とする

請求項 4 ~ 27 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 29】

前記 L₃ は、

【化 15】



からなる群から選択される構造であることを特徴とする

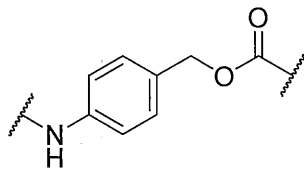
請求項 4 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 30】

前記 L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

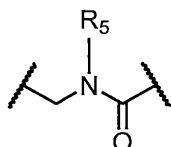
【化 16】



であり、

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【化 17】



10

20

30

40

50

であり、

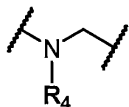
R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 4 ~ 29 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 31】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 18】



10

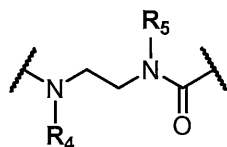
であることを特徴とする

請求項 30 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 32】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 19】



20

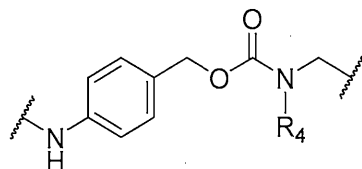
であることを特徴とする

請求項 30 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 33】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 20】



30

であることを特徴とする

請求項 30 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

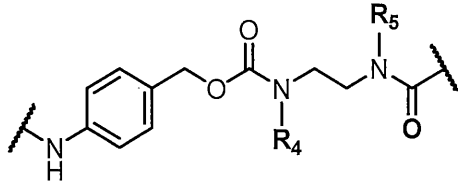
【請求項 34】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

40

50

【化 2 1】



であることを特徴とする

請求項 30 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 3 5】

前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 30 ~ 34 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 3 6】

前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることを特徴とする

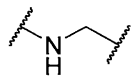
20

請求項 30 ~ 35 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 3 7】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

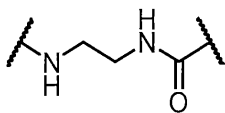
【化 2 2】



、任意選択で置換された

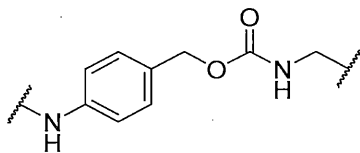
30

【化 2 3】



、任意選択で置換された

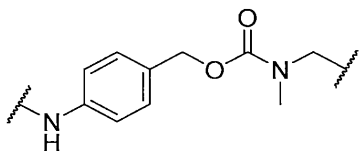
【化 2 4】



40

、任意選択で置換された

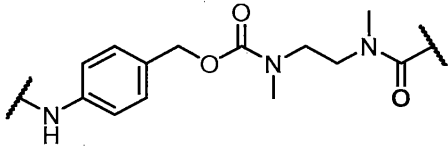
【化 2 5】



50

および任意選択で置換された

【化 2 6】



からなる群から選択される構造であることを特徴とする

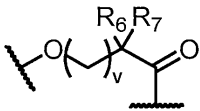
請求項 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 3 8】

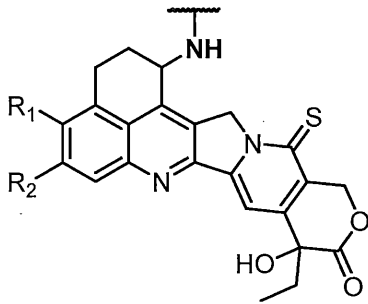
前記 L₅ は、任意選択で置換された

【化 2 7】



であり、前記 L₅ は、

【化 2 8】



の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

30

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

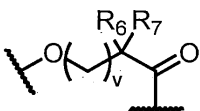
請求項 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 3 9】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

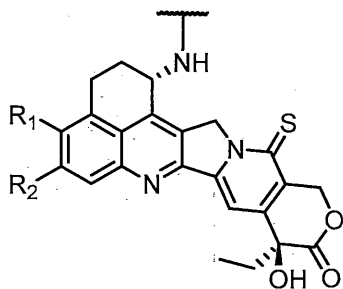
【化 2 9】



であり、前記 L₅ は、

50

【化 3 0】



10

の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

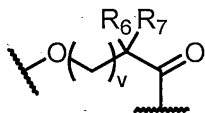
請求項 4 ~ 38 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 4 0】

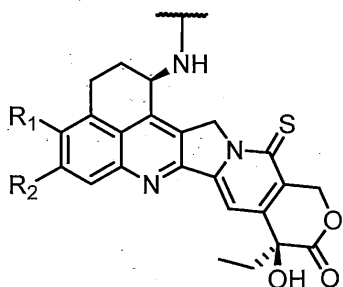
前記 L₅ は、任意選択で置換された

【化 3 1】



であり、前記 L₅ は、

【化 3 2】



30

の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

40

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

請求項 4 ~ 39 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 4 1】

前記 R₆ は、水素であることを特徴とする

50

請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 42】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 43】

前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 42 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 44】

前記 R₆ は、トリフルオロメチル基であることを特徴とする

請求項 42 ~ 43 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 45】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であることを特徴とする

請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 46】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であることを特徴とする

請求項 45 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 47】

前記 R₇ は、水素であることを特徴とする

請求項 38 ~ 46 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 48】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することを特徴とする

請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 49】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することを特徴とする

請求項 48 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 50】

v は、0 であることを特徴とする

請求項 38 ~ 49 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

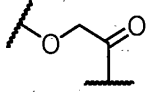
v は、1であることを特徴とする

請求項 3 8 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 5 2】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

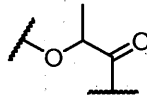
【化 3 3】



10

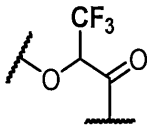
、任意選択で置換された

【化 3 4】



、任意選択で置換された

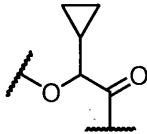
【化 3 5】



20

、任意選択で置換された

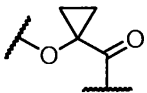
【化 3 6】



30

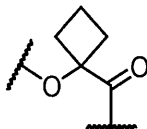
、任意選択で置換された

【化 3 7】



、任意選択で置換された

【化 3 8】

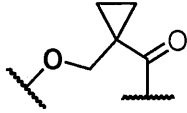


40

、任意選択で置換された

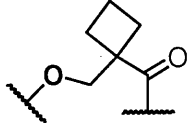
50

【化 3 9】



および任意選択で置換された

【化 4 0】



10

からなる群から選択される構造であることを特徴とする

請求項 4 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 5 3】

前記 A b は、抗体またはその抗原結合断片であることを特徴とする

請求項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 5 4】

前記抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 5 3 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 5 5】

前記抗体は、モノクローナル抗体であることを特徴とする

請求項 5 3 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 5 6】

前記抗原結合断片は、F a b、F a b、F v 断片、F (a b ')₂、F (a b)₂、s c F v、d i - s c F v、V H H および d A b からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 5 3 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 5 7】

前記 A b は、H E R 2 抗体および / または T R O P 2 抗体を含むことを特徴とする

請求項 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 5 8】

前記 A b は、重鎖可変領域の H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含み、前記 H C D R 1 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 1 に示されたとおりであり、前記 H C D R 2 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 2 に示されたとおりであり、前記 H C D R 3 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 3 に示されたとおりであることを特徴とする

50

請求項 1 ~ 57 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 59】

前記 A b は、軽鎖可変領域の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含み、前記 L C D R 1 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 4 に示されたとおりであり、前記 L C D R 2 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 5 に示されたとおりであり、前記 L C D R 3 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 6 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 58 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 60】

前記 A b は、重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 7 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 59 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 61】

前記 A b は、軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 8 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 60 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 62】

前記 A b は、重鎖を含み、前記重鎖のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 9 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 61 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 63】

前記 A b は、軽鎖を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 10 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 62 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 64】

前記 A b は、重鎖可変領域の H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含み、前記 H C D R 1 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 11 に示されたとおりであり、前記 H C D R 2 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 12 に示されたとおりであり、前記 H C D R 3 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 13 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 1 ~ 57 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 65】

前記 A b は、軽鎖可変領域の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含み、前記 L C D R 1 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 14 に示されたとおりであり、前記 L C D R 2 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 15 に示されたとおりであり、前記 L C D R 3 のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 16 に示されたとおりであることを特徴とする

50

請求項 6 4 に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 6 6】

前記 A b は、重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 1 7 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 6 4 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 6 7】

前記 A b は、軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 1 8 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 6 8】

前記 A b は、重鎖を含み、前記重鎖のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 1 9 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 6 4 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 6 9】

前記 A b は、軽鎖を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 2 0 に示されたとおりであることを特徴とする

請求項 6 4 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 7 0】

リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、

前記リガンドコンジュゲートは、

10

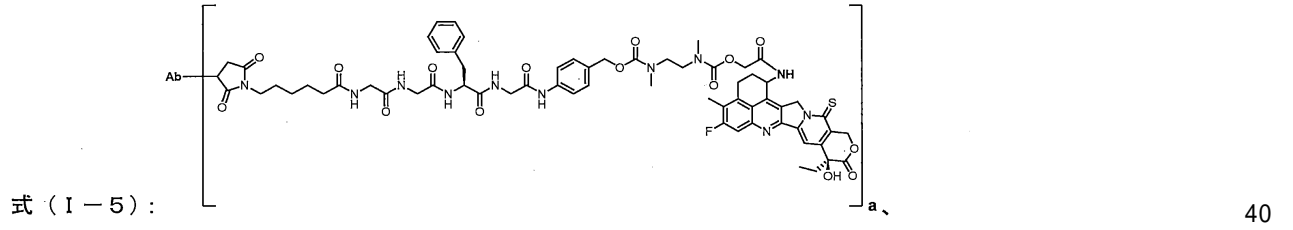
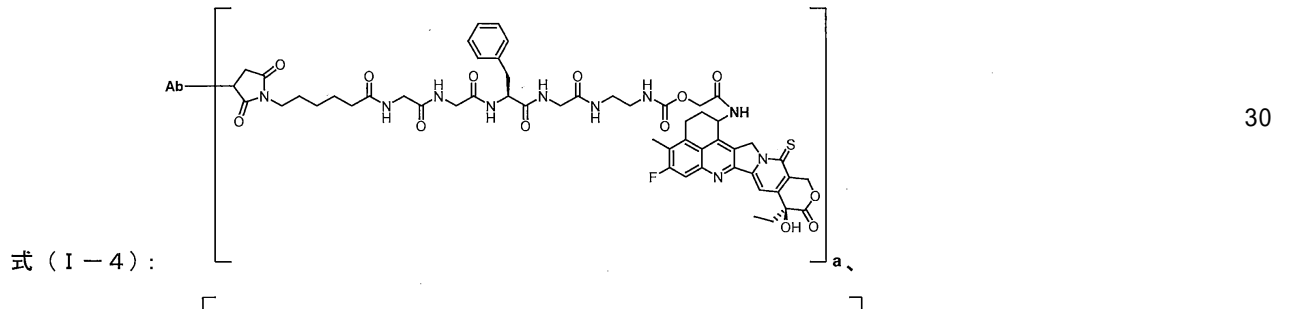
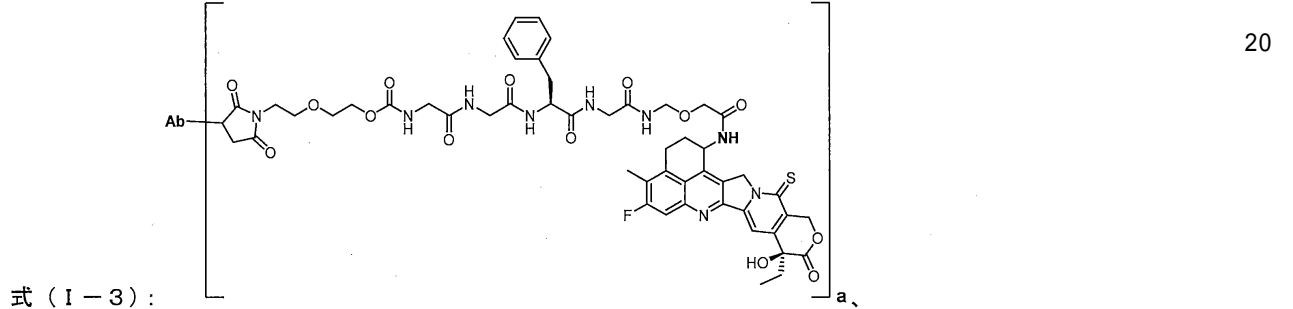
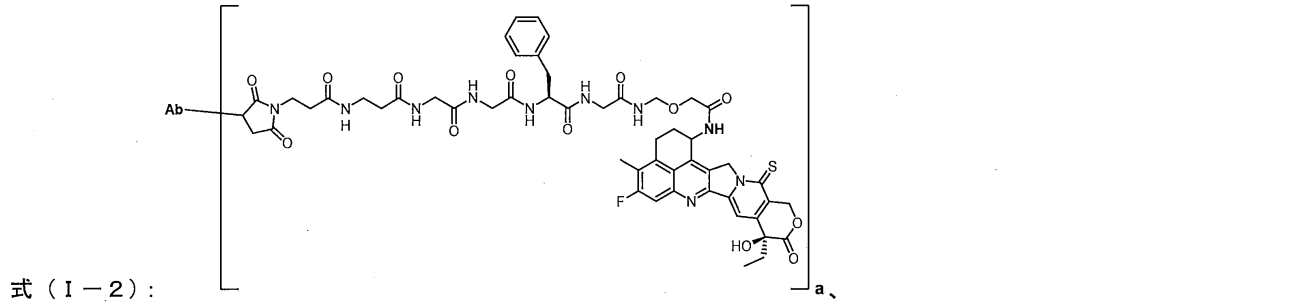
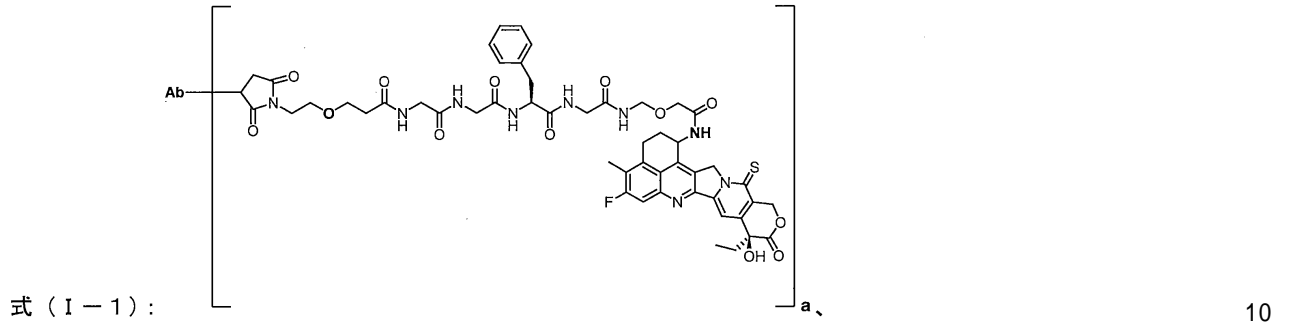
20

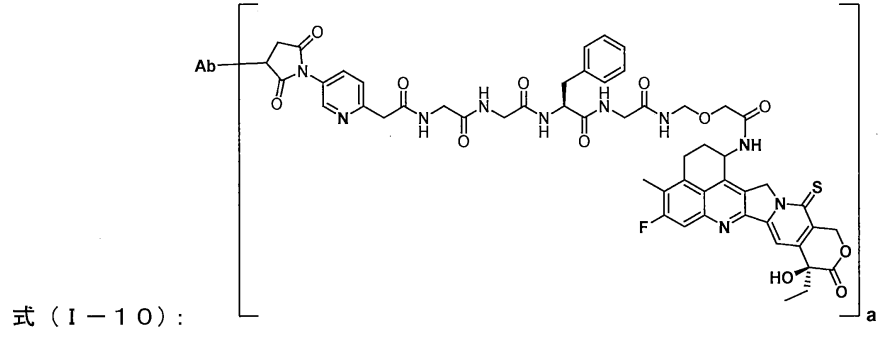
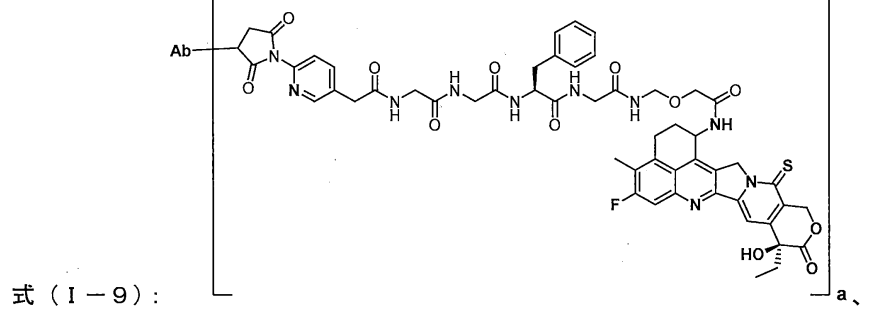
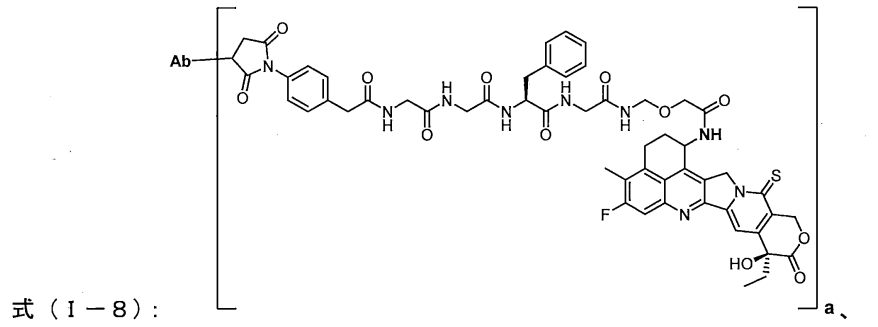
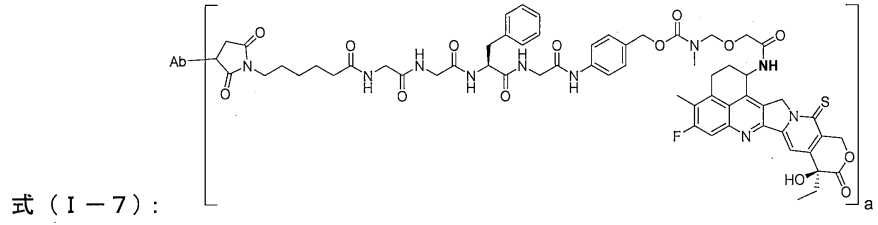
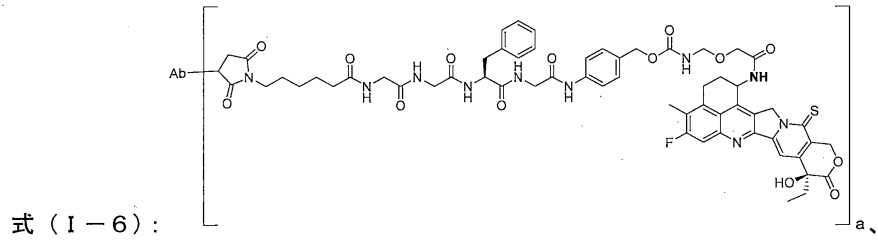
30

40

50

【化 4 1】



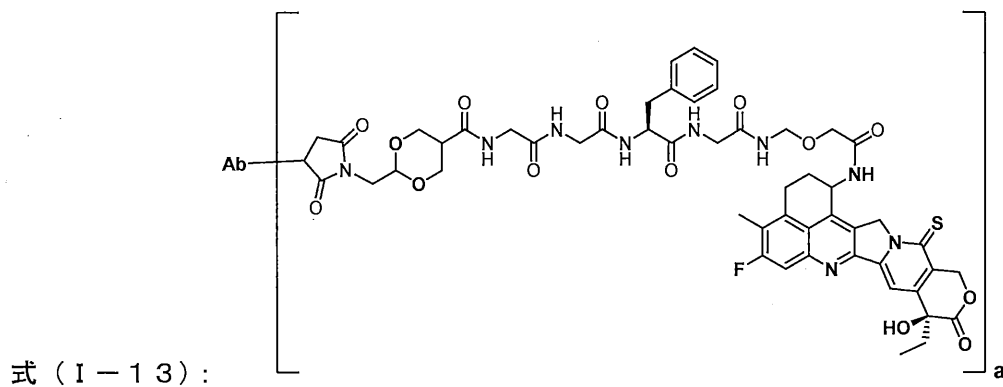
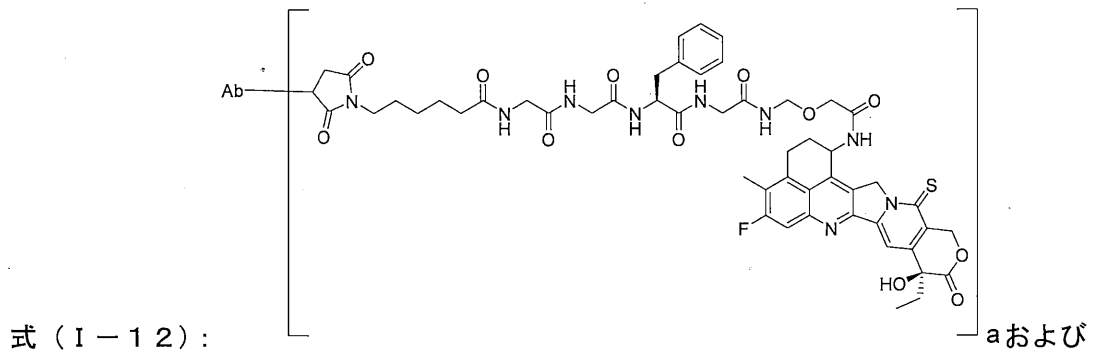
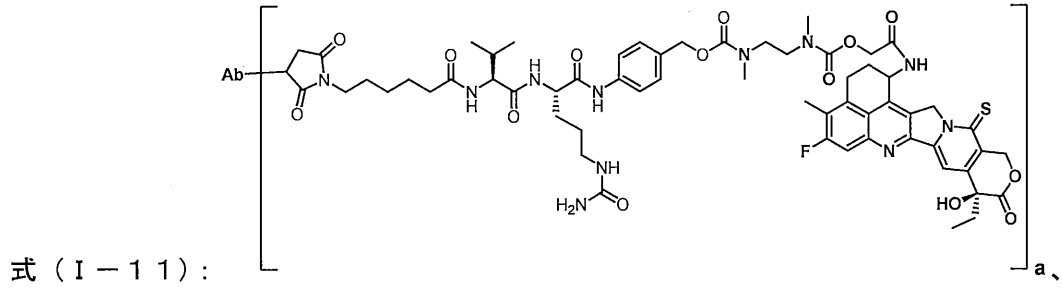


10

20

30

40



からなる群から選択される構造であり、

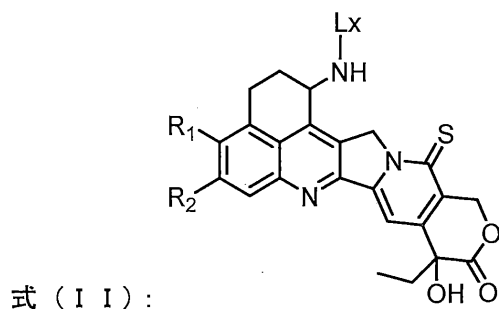
ここで、Abは、リガンドであり、aは、0より大きい数であり、aは、小数または整数であることを特徴とする、前記リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項71】

化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、

前記リガンドコンジュゲートは、式 (II) に示される構造を含み、

【化42】



10

20

30

40

50

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

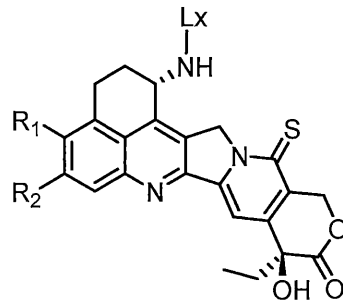
L_x は、連結基であり、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ であり、前記 L_{1x} は、リガンドに直接連結されることができることを特徴とする、前記化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 7 2】

化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、前記リガンドコンジュゲートは、式 (I I - a) に示される構造を含み、

【化 4 3】



20

式 (I I - a) :

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

30

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L_x は、連結基であり、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ であり、前記 L_{1x} は、リガンドに直接連結されることができることを特徴とする、前記化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

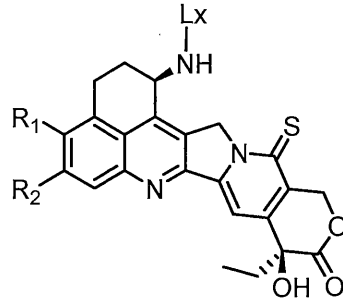
【請求項 7 3】

化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、前記リガンドコンジュゲートは、式 (I I - b) に示される構造を含み、

40

50

【化 4 4】



式 (I I - b) :

10

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L_x は、連結基であり、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ であり、前記 L_{1x} は、リガンドに直接連結されることができることを特徴とする、前記化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 7 4】

前記 L_{1x} は、前記リガンドのスルフヒドリル基に直接連結されることができることを特徴とする

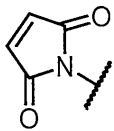
請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 7 5】

前記 L_{1x} は、任意選択で置換された

30

【化 4 5】



であることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 7 6】

前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1} - X_1 - (CH_2)_{m2} - C(O) -$ 、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n - C(O) -$ および任意選択で置換された $-(CH_2)_p - C(O) -$ からなる群から選択される基を含み、

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O) - NH -$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択され、 p は、2 ~ 8 の整数から選択されることを特徴とする

50

請求項 7 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 7 7】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂ C H₂ O)_n - C (O) - であることを特徴とする

請求項 7 6 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 7 8】

n は、2 であることを特徴とする

請求項 7 7 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 7 9】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂)_{m1} - X₁ - (C H₂)_{m2} - C (O) - を含むことを特徴とする

請求項 7 6 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 0】

X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C (O) - N H - からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 7 9 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 1】

m₁ は、2 であることを特徴とする

請求項 7 9 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 2】

m₂ は、2 であることを特徴とする

請求項 7 9 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 3】

X₁ は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基であることを特徴とする

請求項 7 9 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 4】

X₁ は、任意選択で置換されたフェニル基であることを特徴とする

請求項 8 3 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 8 5】

X₁ は、任意選択で置換されたピリジル基であることを特徴とする

請求項 8 3 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマ

10

20

30

40

50

一、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 86】

m 1 は、0であることを特徴とする

請求項 83 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 87】

m 2 は、1であることを特徴とする

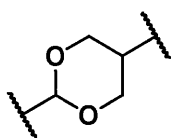
請求項 83 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 88】

X₁ は、任意選択で置換された

【化 46】



20

であることを特徴とする

請求項 79 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 89】

X₁ は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基であることを特徴とする

請求項 79 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 90】

m 1 は、1であることを特徴とする

請求項 88 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 91】

m 2 は、0であることを特徴とする

請求項 88 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 92】

前記 L₂ は、任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ であることを特徴とする

請求項 76 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 93】

p は、5であることを特徴とする

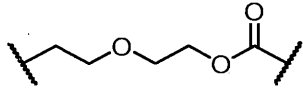
請求項 92 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

50

【請求項 9 4】

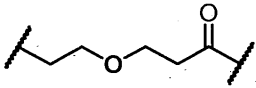
前記 L₂ は、任意選択で置換された

【化 4 7】



、任意選択で置換された

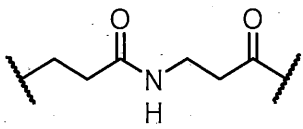
【化 4 8】



10

、任意選択で置換された

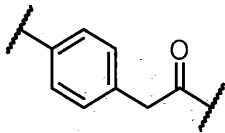
【化 4 9】



20

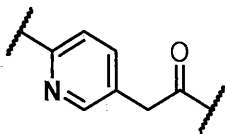
、任意選択で置換された

【化 5 0】



、任意選択で置換された

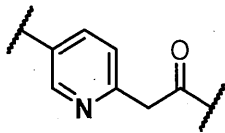
【化 5 1】



30

、任意選択で置換された

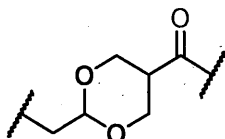
【化 5 2】



40

、任意選択で置換された

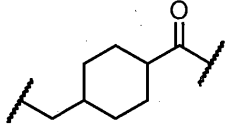
【化 5 3】



、任意選択で置換された

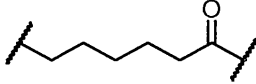
50

【化 5 4】



および任意選択で置換された

【化 5 5】



10

の構造から選択されることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 9 5】

前記 L₃ は、ペプチド残基であることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 9 6】

前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基であることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 9 7】

前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基であることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 9 8】

前記 L₃ は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Gly - Phe - Gly -) および -バリン-シトルリン-(- Val - Cit -) からなる群から選択されるペプチド残基であることを特徴とする

40

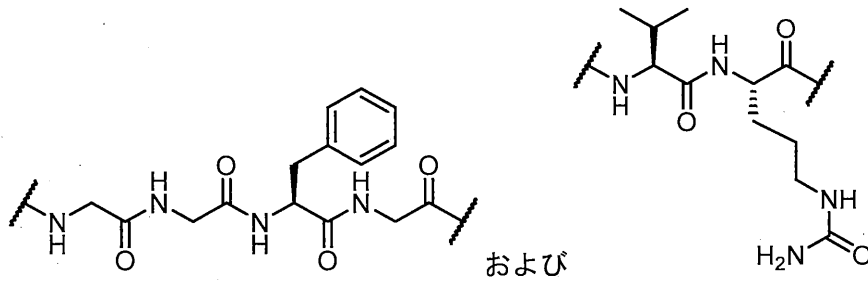
請求項 7 1 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 9 9】

前記 L₃ は、

50

【化 5 6】



10

の構造から選択されることを特徴とする

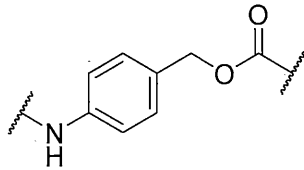
請求項 7 1 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 0 0】

前記 L_4 は、任意選択で置換された $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$ であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【化 5 7】

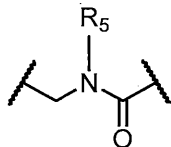


20

であり、

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【化 5 8】



30

であり、

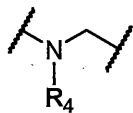
R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 0 1】

前記 L_4 は、任意選択で置換された

【化 5 9】



40

であることを特徴とする

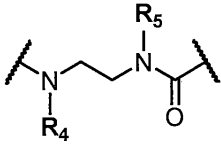
請求項 1 0 0 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

50

【請求項 102】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 60】



であることを特徴とする

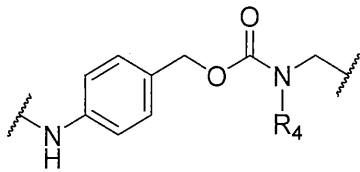
請求項 100 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 103】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 61】



20

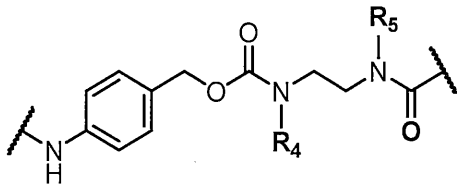
であることを特徴とする

請求項 100 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 104】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 62】



30

であることを特徴とする

請求項 100 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 105】

前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることを特徴とする

40

請求項 100 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 106】

前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることを特徴とする

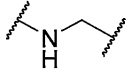
請求項 100 ~ 105 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

50

【請求項 107】

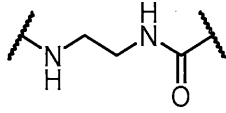
前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 63】



、任意選択で置換された

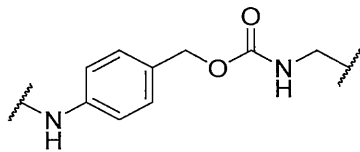
【化 64】



10

、任意選択で置換された

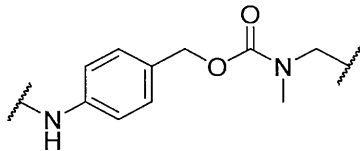
【化 65】



20

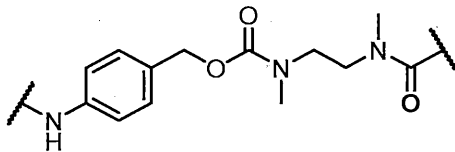
、任意選択で置換された

【化 66】



および任意選択で置換された

【化 67】



30

の構造から選択されることを特徴とする

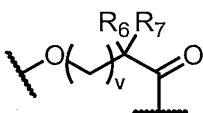
請求項 71 ~ 106 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 108】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

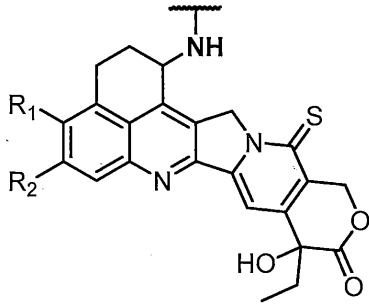
【化 68】



であり、前記 L₅ は、

50

【化 6 9】



10

の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

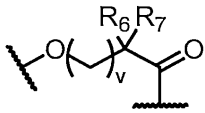
請求項 71 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 109】

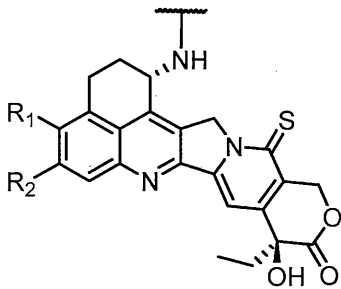
前記 L₅ は、任意選択で置換された

【化 7 0】



であり、前記 L₅ は、

【化 7 1】



30

の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

40

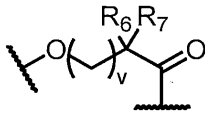
ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

請求項 71 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

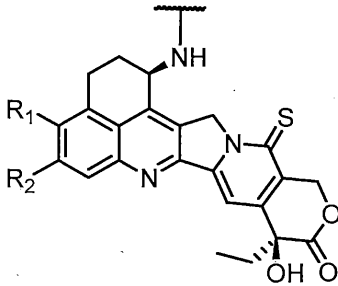
【請求項 110】

50

前記 L₅ は、任意選択で置換された
【化 7 2】



であり、前記 L₅ は、
【化 7 3】



の式の構造に直接連結され、

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

請求項 7 1 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 1 1】

前記 R₆ は、水素であることを特徴とする

請求項 1 0 8 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 1 2】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 1 0 8 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 1 3】

前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 1 1 2 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 1 4】

前記 R₆ は、トリフルオロメチル基であることを特徴とする

請求項 1 1 2 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 1 5】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であることを特徴とする

10

20

30

40

50

請求項 108 ~ 110 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 116】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であることを特徴とする

請求項 115 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 117】

前記 R₇ は、水素であることを特徴とする

請求項 108 ~ 116 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 118】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することを特徴とする

請求項 108 ~ 110 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 119】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することを特徴とする

請求項 118 に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 120】

v は、0 であることを特徴とする

請求項 108 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 121】

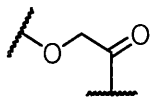
v は、1 であることを特徴とする

請求項 108 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 122】

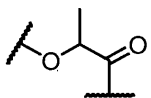
前記 L₅ は、任意選択で置換された

【化 7 4】



、任意選択で置換された

【化 7 5】



、任意選択で置換された

10

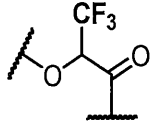
20

30

40

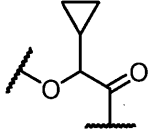
50

【化 7 6】



、任意選択で置換された

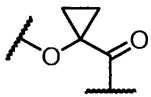
【化 7 7】



10

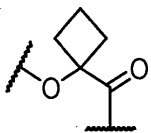
、任意選択で置換された

【化 7 8】



、任意選択で置換された

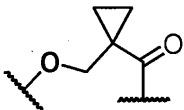
【化 7 9】



20

、任意選択で置換された

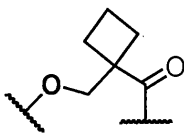
【化 8 0】



30

および任意選択で置換された

【化 8 1】



からなる群から選択される構造であることを特徴とする

40

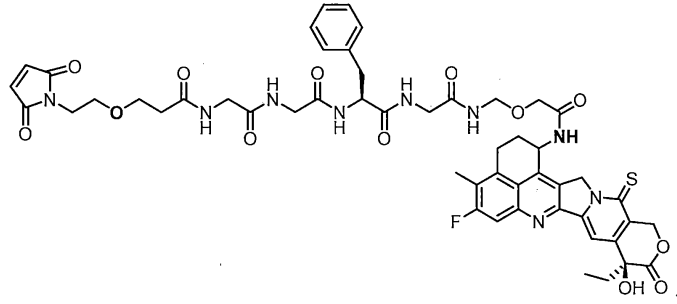
請求項 7 1 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 2 3】

化合物またはその互変異性体、メソマー、セلامي体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、前記化合物は、

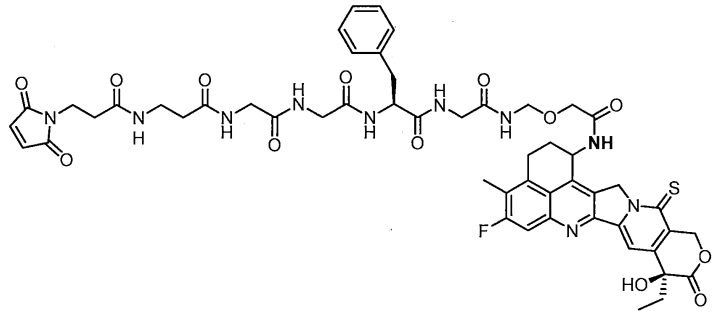
50

【化 8 2】



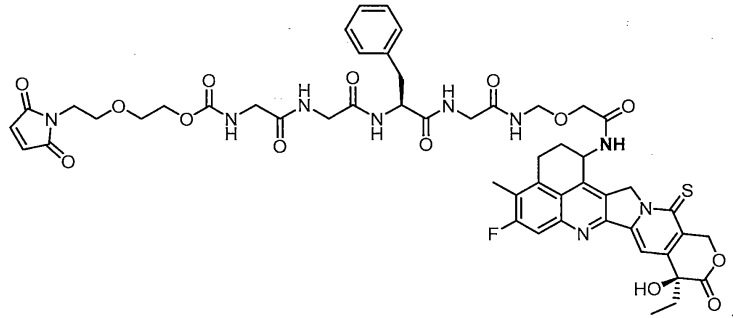
式 (II-1) :

10



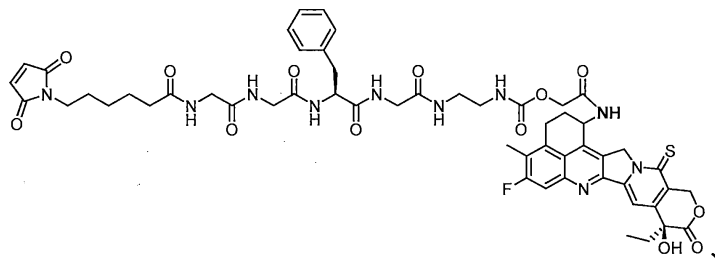
式 (II-2) :

20



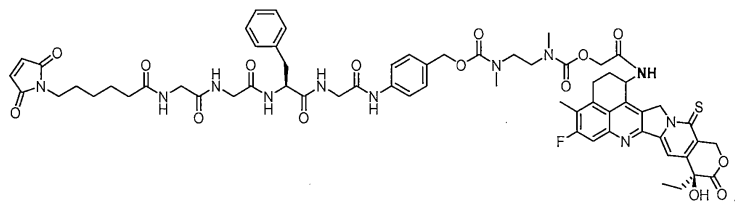
式 (II-3) :

30



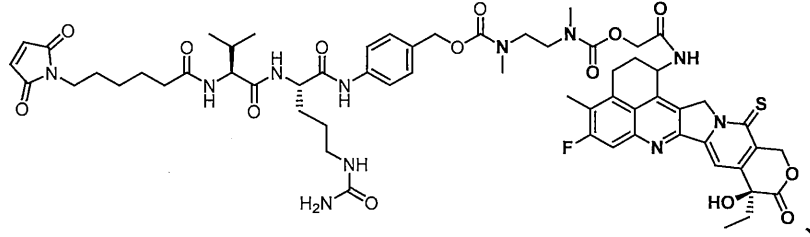
式 (II-4) :

40

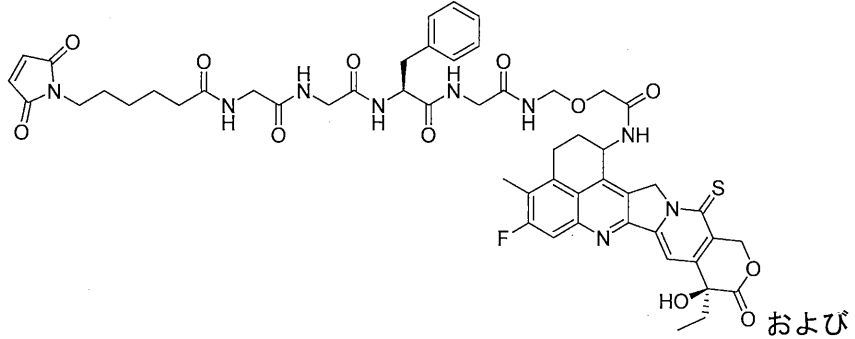


式 (II-5) :

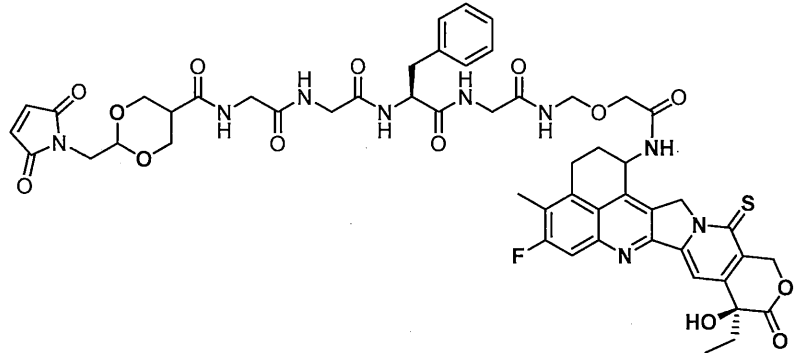
50



式 (II-11):



式 (II-12):



式 (II-13):

の構造から選択されることを特徴とする、前記化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

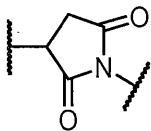
【請求項124】

薬物ユニットとリガンドとを連結してリガンド-薬物コンジュゲートを得るための式 (L-1) に示されるようなリンカーであって、



ここで、 L_1 は、任意選択で置換された

【化83】



であり、

前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ の群の基から選択され、

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択

10

20

30

40

50

されることを特徴とする、前記式 (L - 1) に示されるようなリンカー。

【請求項 1 2 5】

n は、2 であることを特徴とする

請求項 1 2 4 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 2 6】

X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C (O) - NH - からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 2 7】

m₁ は、2 であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 6 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 2 8】

m₂ は、2 であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 2 9】

X₁ は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 0】

X₁ は、任意選択で置換されたフェニル基であることを特徴とする

請求項 1 2 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 1】

X₁ は、任意選択で置換されたピリジル基であることを特徴とする

請求項 1 2 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 2】

m₁ は、0 であることを特徴とする

請求項 1 2 9 ~ 1 3 1 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 3】

m₂ は、1 であることを特徴とする

請求項 1 2 9 ~ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 4】

X₁ は、任意選択で置換された

10

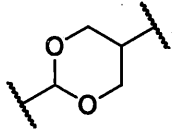
20

30

40

50

【化 8 4】



であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 1 3 5】

X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 6】

m_1 は、1 であることを特徴とする

請求項 1 3 4 ~ 1 3 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 1 3 7】

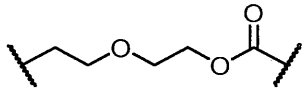
m_2 は、0 であることを特徴とする

請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 8】

前記 L_2 は、任意選択で置換された

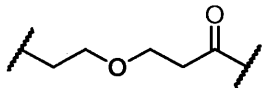
【化 8 5】



30

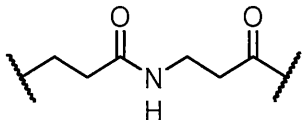
、任意選択で置換された

【化 8 6】



、任意選択で置換された

【化 8 7】

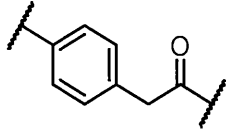


40

、任意選択で置換された

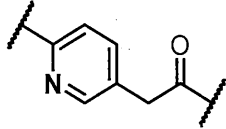
50

【化 8 8】



、任意選択で置換された

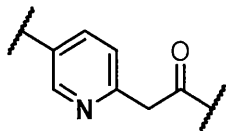
【化 8 9】



10

、任意選択で置換された

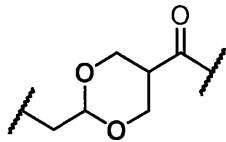
【化 9 0】



20

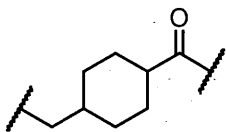
、任意選択で置換された

【化 9 1】



および任意選択で置換された

【化 9 2】



30

からなる群から選択される構造であることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 3 9】

前記 L₃ は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Gly - Phe - Gly -) および -バリン-シトルリン-(- Val - Cit -) からなる群から選択されるペプチド残基であることを特徴とする

40

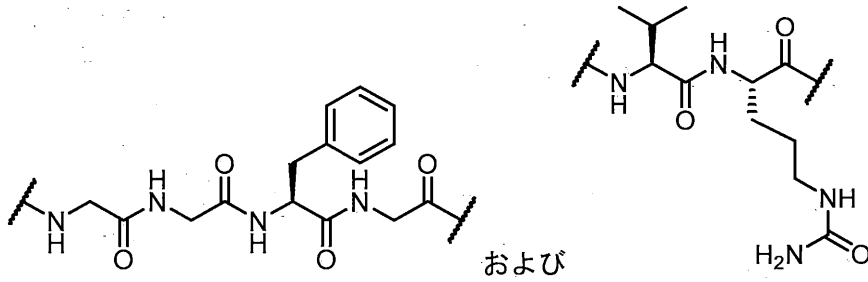
請求項 1 2 4 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 4 0】

前記 L₃ は、

50

【化 9 3】



10

からなる群から選択される構造であることを特徴とする

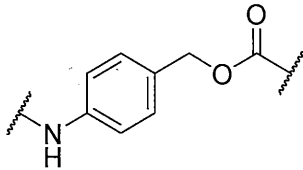
請求項 1 2 4 ~ 1 3 9 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 4 1】

前記 L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【化 9 4】

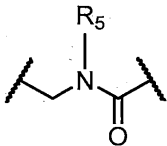


20

であり、

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【化 9 5】



30

であり、

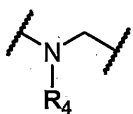
R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物、

【請求項 1 4 2】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 9 6】



40

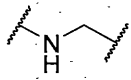
であることを特徴とする

請求項 1 4 1 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

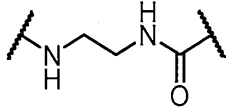
【請求項 1 4 3】

50

前記 L₄ は、任意選択で置換された
【化 9 7】

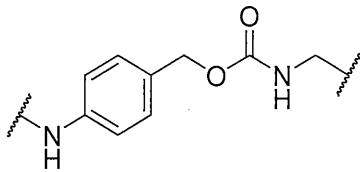


、任意選択で置換された
【化 9 8】



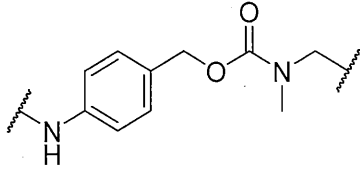
10

、任意選択で置換された
【化 9 9】



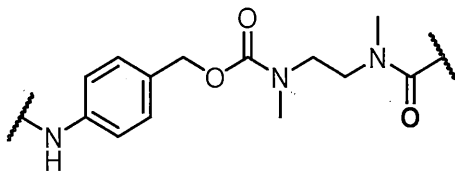
20

、任意選択で置換された
【化 1 0 0】



および任意選択で置換された
【化 1 0 1】

30



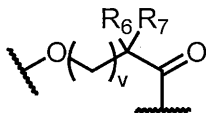
の構造から選択されることを特徴とする

請求項 1 4 1 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 1 4 4】

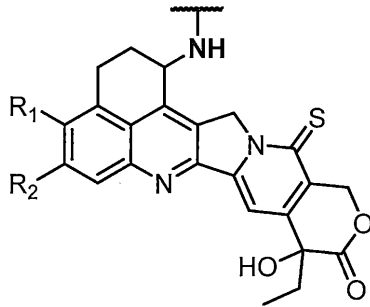
前記 L₅ は、任意選択で置換された
【化 1 0 2】



であり、前記 L₅ は、

50

【化 1 0 3】



10

の式の構造に直接連結され、

R₆およびR₇は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、またはR₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換されたC₁-C₈アルキル基、任意選択で置換されたC₁-C₈ハロアルキル基および任意選択で置換されたC₁-C₈重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

20

または、R₁およびR₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

ここで、vは、少なくとも0である数から選択されることを特徴とする

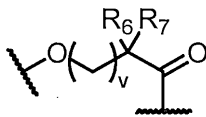
請求項124～143のいずれか1項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 4 5】

前記L₅は、任意選択で置換された

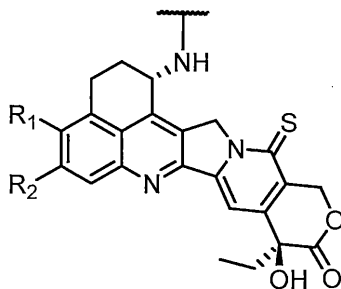
30

【化 1 0 4】



であり、前記L₅は、

【化 1 0 5】



40

の式の構造に直接連結され、

R₆およびR₇は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基およ

50

び任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

10

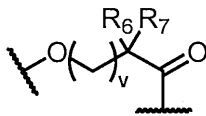
ここで、 v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 4 4 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 4 6】

前記 L_5 は、任意選択で置換された

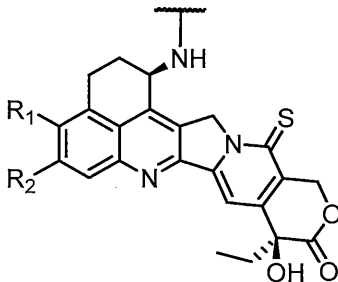
【化 1 0 6】



20

であり、前記 L_5 は、

【化 1 0 7】



30

の式の構造に直接連結され、

R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

40

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

ここで、 v は、少なくとも 0 である数から選択されることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

50

【請求項 147】

前記 R₆ は、水素であることを特徴とする

請求項 144 ~ 146 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 148】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 144 ~ 146 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 149】

前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基であることを特徴とする

請求項 148 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 150】

前記 R₆ は、トリフルオロメチル基であることを特徴とする

請求項 148 ~ 149 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

20

【請求項 151】

前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であることを特徴とする

請求項 144 ~ 146 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 152】

前記 R₇ は、水素であることを特徴とする

請求項 144 ~ 151 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 153】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することを特徴とする

請求項 144 ~ 146 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 154】

R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することを特徴とする

請求項 153 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

40

【請求項 155】

v は、0 であることを特徴とする

請求項 144 ~ 154 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 156】

v は、1 であることを特徴とする

請求項 144 ~ 154 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー

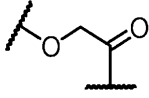
50

一、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 157】

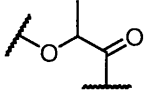
前記 L₅ は、任意選択で置換された

【化 108】



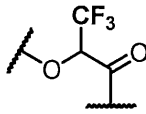
、任意選択で置換された

【化 109】



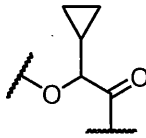
、任意選択で置換された

【化 110】



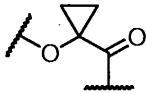
、任意選択で置換された

【化 111】



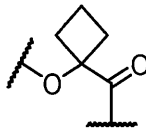
、任意選択で置換された

【化 112】



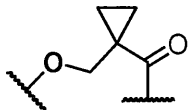
、任意選択で置換された

【化 113】



、任意選択で置換された

【化 114】



および任意選択で置換された

10

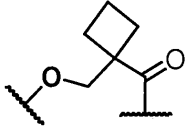
20

30

40

50

【化 1 1 5】



の構造から選択されることを特徴とする

請求項 1 2 4 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

10

【請求項 1 5 8】

リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって前記リンカーは、

20

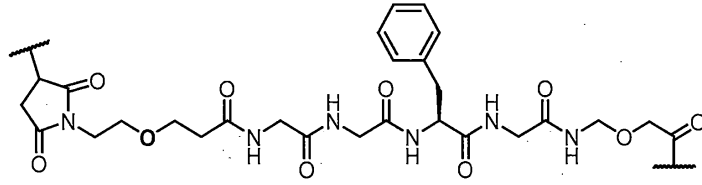
30

40

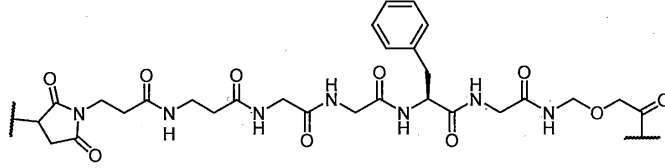
50

【化 1 1 6】

式 (L-1-1):

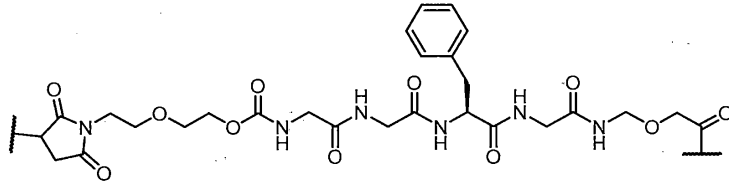


式 (L-1-2):

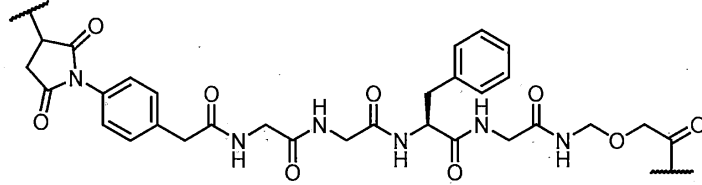


10

式 (L-1-3):

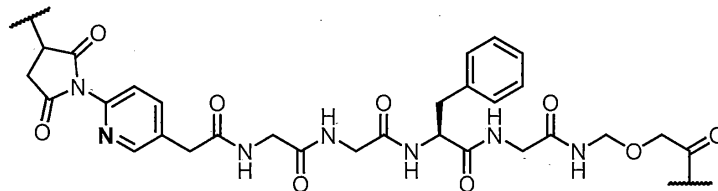


式 (L-1-4):

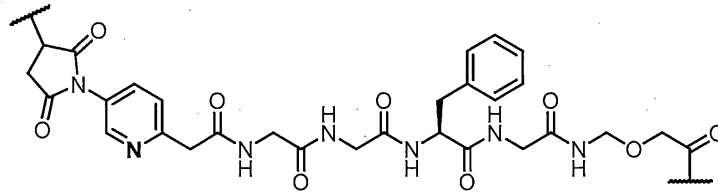


20

式 (L-1-5):

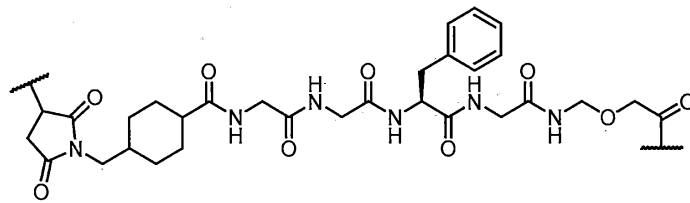


式 (L-1-6):

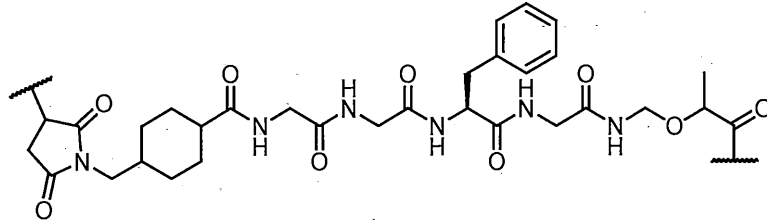


30

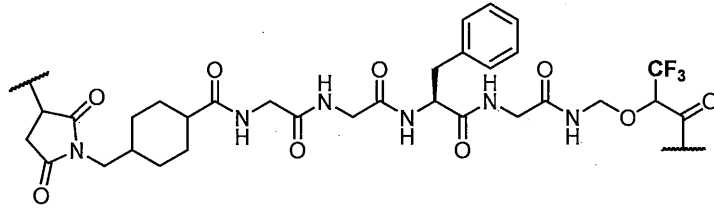
式 (L-1-7):



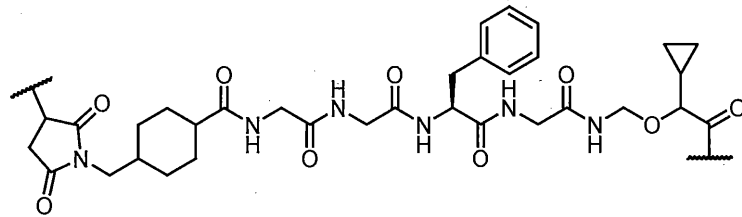
40



式 (L-1-8):

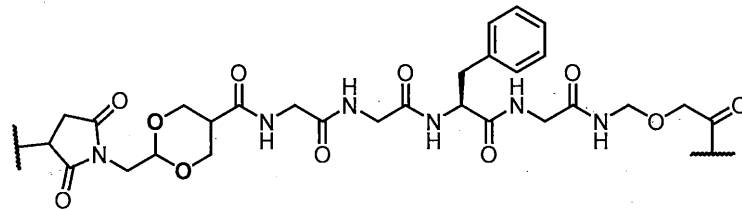


式 (L-1-9):



式 (L-1-10):

および



式 (L-1-11):

10

20

30

40

50

からなる群から選択される構造を含むことを特徴とする、前記リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

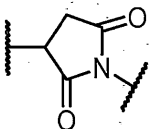
【請求項159】

薬物ユニットとリガンドとを連結してリガンド-薬物コンジュゲートを得るための式 (L-2) に示されるようなリンカーであって、

式 (L-2) : - L₁ - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ -

L₁ は、任意選択で置換された

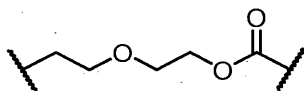
【化117】



であり、

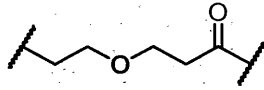
L₂ は、任意選択で置換された

【化118】



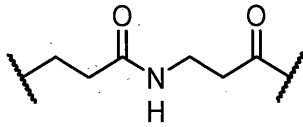
、任意選択で置換された

【化 1 1 9】



、任意選択で置換された

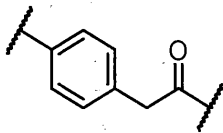
【化 1 2 0】



10

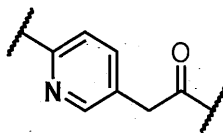
、任意選択で置換された

【化 1 2 1】



、任意選択で置換された

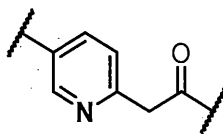
【化 1 2 2】



20

、任意選択で置換された

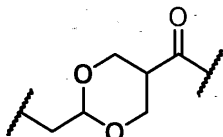
【化 1 2 3】



30

、任意選択で置換された

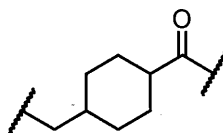
【化 1 2 4】



40

、任意選択で置換された

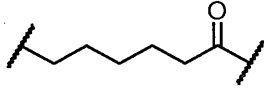
【化 1 2 5】



および任意選択で置換された

50

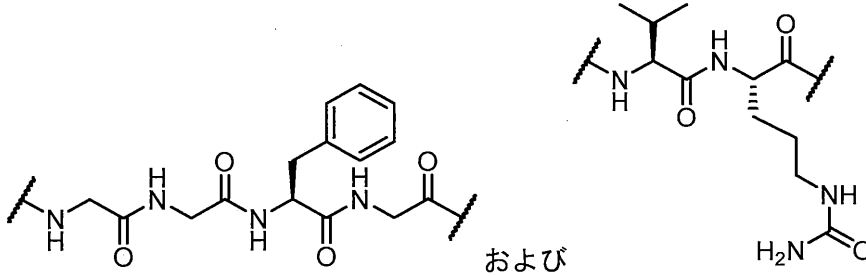
【化 1 2 6】



からなる群から選択される構造であり、

L₃は、

【化 1 2 7】



10

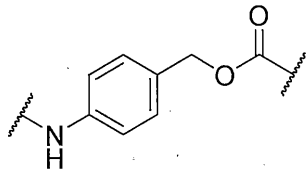
からなる群から選択される構造であり、

L₄は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - であり、

L_{4a}は、存在しないか、または L_{4a}は、任意選択で置換された

20

【化 1 2 8】

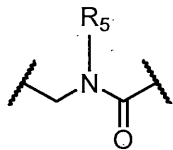


であり、

L_{4b}は、存在しないか、または L_{4b}は、任意選択で置換された

【化 1 2 9】

30



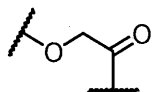
であり、L_{4a}およびL_{4b}は、同時に存在しないのではなく、

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択され、

前記L₅は、任意選択で置換された

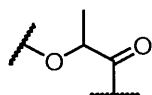
40

【化 1 3 0】



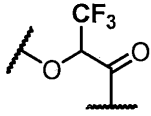
、任意選択で置換された

【化 1 3 1】

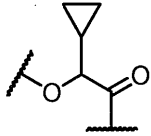


50

、任意選択で置換された
【化 1 3 2】

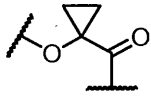


、任意選択で置換された
【化 1 3 3】



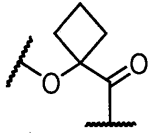
10

、任意選択で置換された
【化 1 3 4】

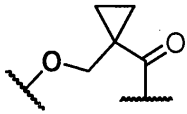


20

、任意選択で置換された
【化 1 3 5】

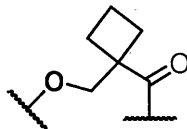


、任意選択で置換された
【化 1 3 6】



30

および任意選択で置換された
【化 1 3 7】



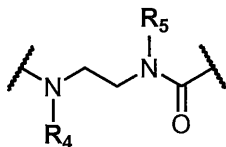
40

からなる群から選択される構造であることを特徴とする、前記式 (L - 2) に示されるようなリンカー。

【請求項 1 6 0】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 1 3 8】



50

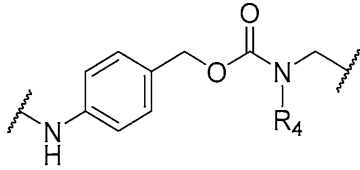
であることを特徴とする

請求項 1 5 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 6 1】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 1 3 9】



10

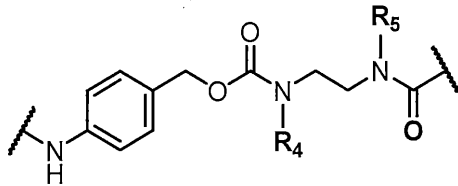
であることを特徴とする

請求項 1 5 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 6 2】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【化 1 4 0】



20

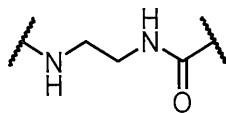
であることを特徴とする

請求項 1 5 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 6 3】

前記 L₄ は、任意選択で置換された

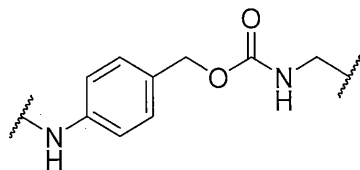
【化 1 4 1】



30

、任意選択で置換された

【化 1 4 2】

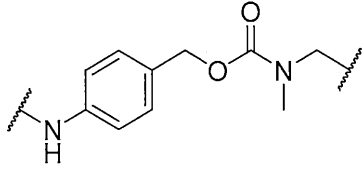


40

、任意選択で置換された

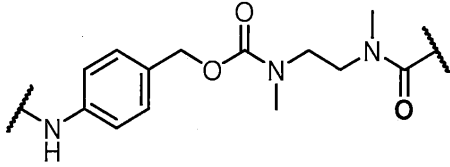
50

【化 1 4 3】



および任意選択で置換された

【化 1 4 4】



10

の構造から選択されることを特徴とする

請求項 1 5 9 に記載のリンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 1 6 4】

20

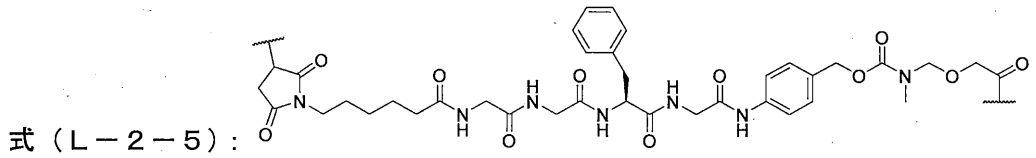
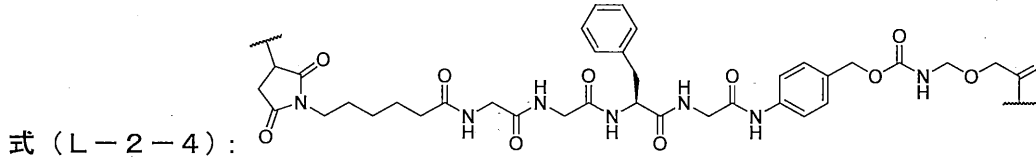
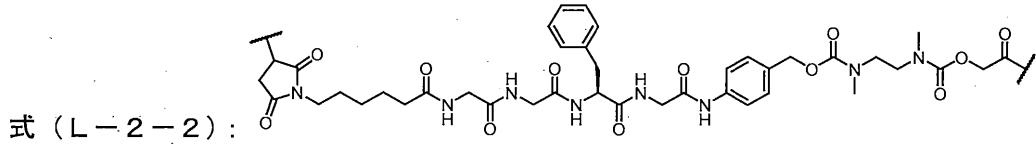
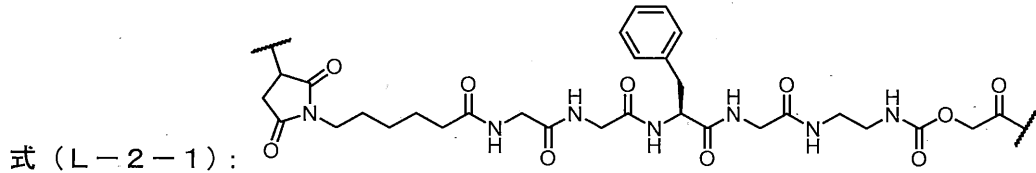
リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物であって、前記リンカーは、

30

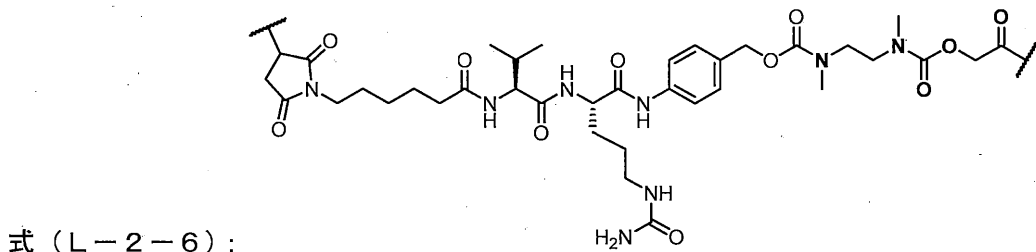
40

50

【化 1 4 5】



び



10

20

からなる群から選択される構造を含むことを特徴とする、前記リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

30

【請求項 1 6 5】

医薬組成物であって、

それは、請求項 1 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲート、またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および / または請求項 7 1 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、ならびに任意選択で薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする、前記医薬組成物。

40

【請求項 1 6 6】

腫瘍を治療および / または予防するための薬物の調製における、請求項 1 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載のリガンドコンジュゲート、またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、請求項 7 1 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物、および / または請求項 1 6 5 に記載の医薬組成物の用途。

【請求項 1 6 7】

前記腫瘍は、HER 2 および TROP 2 のターゲットの発現に関連する腫瘍から選択されることを特徴とする

50

請求項 166 に記載の用途。

【請求項 168】

前記ターゲット発現に関連する前記腫瘍は、前記ターゲットの発現が高い腫瘍および / または前記ターゲットが陽性である腫瘍を含むことを特徴とする

請求項 167 に記載の用途。

【請求項 169】

前記腫瘍は、固形腫瘍および / または血液腫瘍を含むことを特徴とする

請求項 166 ~ 168 のいずれか 1 項に記載の用途。

【請求項 170】

前記腫瘍は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がんおよび頭頸部がんからなる群から選択されることを特徴とする

10

請求項 166 ~ 169 のいずれか 1 項に記載の用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本出願は、生物医学の分野に関し、具体的には、抗腫瘍化合物およびその応用に関する

【0002】

[背景技術]

抗体 - 薬物コンジュゲート (antibody drug conjugate、ADC) は、モノクローナル抗体または抗体断片を安定な化学リンカー化合物を介して生物学的活性を有する細胞毒素に結合することで、正常細胞および腫瘍細胞の表面抗原結合に対する抗体の特異性および細胞毒性物質の高い効率を十分に利用し、抗腫瘍効果を発揮する。カンプトテシン誘導体エキサテカンが抗体薬物コンジュゲート (ADC) に応用されることが文献で報告されているが、当該分野では、より優れた治療効果、より高い安全性を有する ADC 薬物をさらに開発する必要がある。

20

【0003】

[発明の概要]

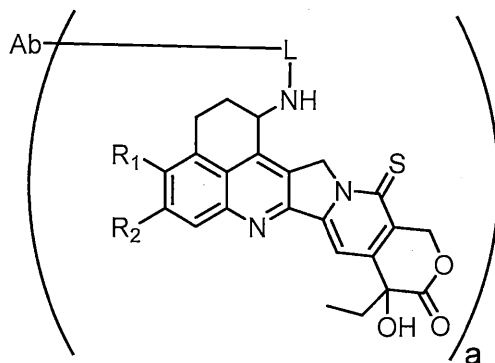
[課題を解決するための手段]

一態様において、本出願は、リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物を提供し、ここで、前記リガンドコンジュゲートは、式 (I) に示される構造を含み、

30

【0004】

【化 1】



40

式 (I):

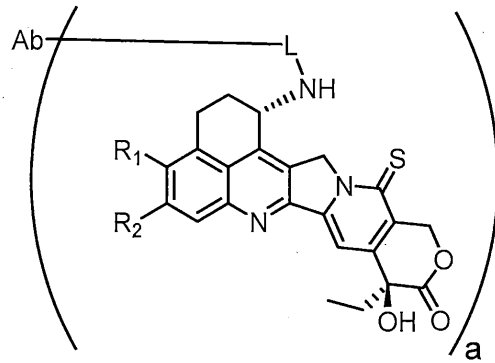
【0005】

一実施形態において、前記式 (I) に示される構造は、(I - a) に示される構造を含む。

50

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



式 (I - a) :

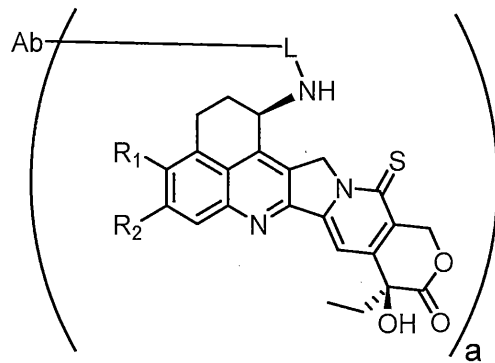
10

【 0 0 0 7 】

一実施形態において、前記式 (I) に示される構造は、 (I - b) に示される構造を含む。

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



式 (I - b) :

20

【 0 0 0 9 】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

30

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L は、任意選択で置換されたリンカーであり、

A b は、リガンドであり、a は、0 よりも大きい数値であり、a は、小数または整数である。

40

【 0 0 1 0 】

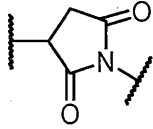
式 (I) に示される構造において、前記 L は、リンカー - $L_1 - L_2 - L_3 - L_4 - L_5$ - である。

式 (I) に示される構造において、前記 L_1 は、任意選択で置換された

【 0 0 1 1 】

50

【化 4】



であり、前記 L₁ は、前記 A b に直接連結される。

【0012】

式 (I) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - 、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - および任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - からなる群から選択される基であり、

X₁ は、- O - 、任意選択で置換された - C(O) - NH - 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択され、p は、2 ~ 8 の整数から選択される。

【0013】

式 (I) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - である。

式 (I) に示される構造において、ここで、n は、2 である。

【0014】

式 (I) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - である。

式 (I) に示される構造において、X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C(O) - NH - からなる群から選択される。

【0015】

式 (I) に示される構造において、ここで、m₁ は、2 である。

式 (I) に示される構造において、ここで、m₂ は、2 である。

式 (I) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基である。

【0016】

式 (I) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたフェニル基である。

式 (I) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたピリジル基である。

【0017】

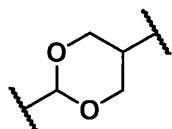
式 (I) に示される構造において、ここで、m₁ は、0 である。

式 (I) に示される構造において、ここで、m₂ は、1 である。

式 (I) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換された

【0018】

【化 5】



である。

【0019】

式 (I) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基である。

式 (I) に示される構造において、ここで、m₁ は、1 である。

【0020】

式(I)に示される構造において、ここで、 m_2 は、0である。

式(I)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ である。

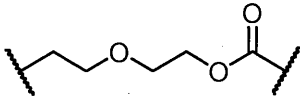
【0021】

式(I)に示される構造において、ここで、 p は、5である。

式(I)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0022】

【化6】

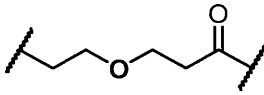


10

、任意選択で置換された

【0023】

【化7】

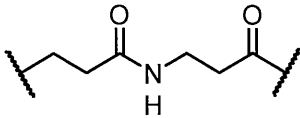


20

、任意選択で置換された

【0024】

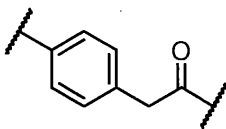
【化8】



、任意選択で置換された

【0025】

【化9】

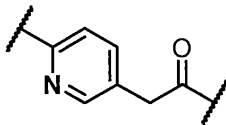


30

、任意選択で置換された

【0026】

【化10】



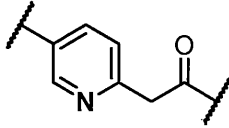
40

、任意選択で置換された

【0027】

50

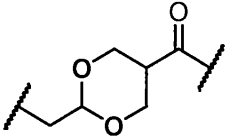
【化 1 1】



、任意選択で置換された

【0028】

【化 1 2】

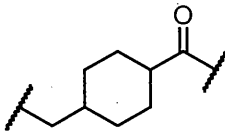


10

、任意選択で置換された

【0029】

【化 1 3】

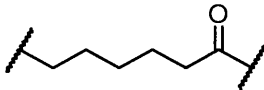


20

および任意選択で置換された

【0030】

【化 1 4】



の構造から選択される。

30

【0031】

式 (I) に示される構造において、前記 L_3 は、ペプチド残基である。

式 (I) に示される構造において、前記 L_3 は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基である。

【0032】

式 (I) に示される構造において、前記 L_3 は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基である。

40

【0033】

式 (I) に示される構造において、前記 L_3 は、 $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$)、 $-$ グリシン $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$) および $-$ バリン $-$ シトルリン $-$ ($-$ Val $-$ Cit $-$) からなる群から選択されるペプチド残基である。

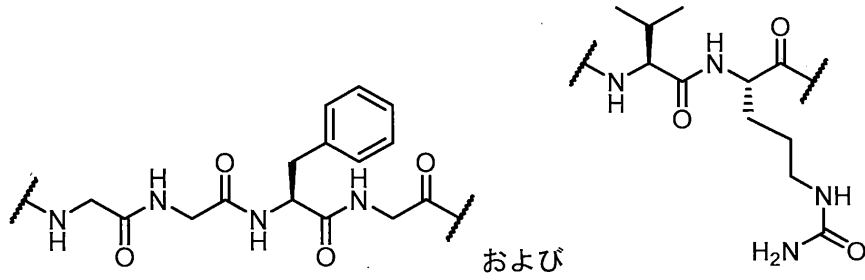
【0034】

式 (I) に示される構造において、前記 L_3 は、

【0035】

50

【化 1 5】



10

の構造から選択される。

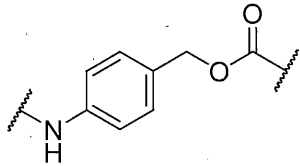
【0036】

式(I)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された $-L_{4a}-NR_{4-C}H_2-L_{4b}-$ であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【0037】

【化 1 6】



20

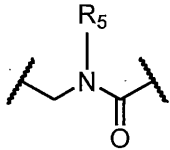
であり、

【0038】

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0039】

【化 1 7】



30

であり、

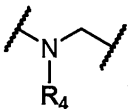
【0040】

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択される。

式(I)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0041】

【化 1 8】



40

である。

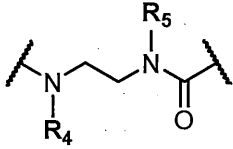
【0042】

式(I)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0043】

50

【化 1 9】



である。

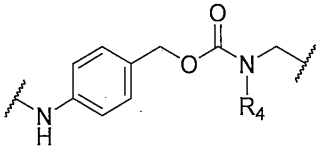
【0044】

式 (I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

10

【0045】

【化 2 0】



である。

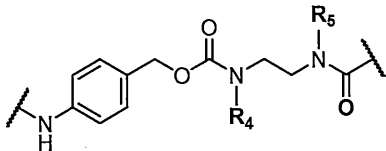
【0046】

式 (I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

20

【0047】

【化 2 1】



である。

【0048】

式 (I) に示される構造において、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択される。

30

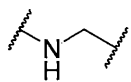
式 (I) に示される構造において、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択される。

【0049】

式 (I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0050】

【化 2 2】

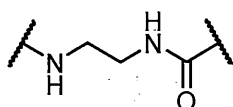


40

、任意選択で置換された

【0051】

【化 2 3】

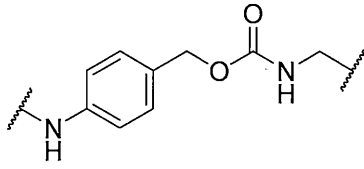


、任意選択で置換された

50

【 0 0 5 2 】

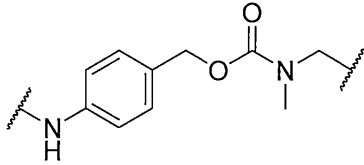
【 化 2 4 】



、任意選択で置換された

【 0 0 5 3 】

【 化 2 5 】

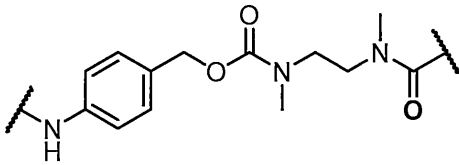


10

および任意選択で置換された

【 0 0 5 4 】

【 化 2 6 】



20

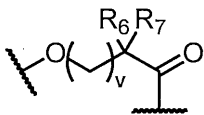
の構造から選択される。

【 0 0 5 5 】

式 (I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 0 5 6 】

【 化 2 7 】

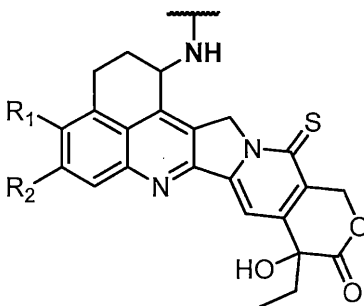


30

であり、前記 L₅ は、

【 0 0 5 7 】

【 化 2 8 】



40

の式の構造に直接連結され、

50

【 0 0 5 8 】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

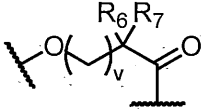
ここで、*v* は、少なくとも 0 である数から選択される。

【 0 0 5 9 】

式 (I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 0 6 0 】

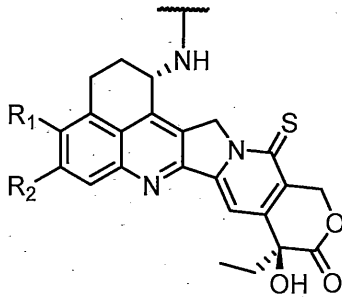
【 化 2 9 】



であり、前記 L₅ は、

【 0 0 6 1 】

【 化 3 0 】



の式の構造に直接連結され、

【 0 0 6 2 】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

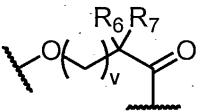
ここで、*v* は、少なくとも 0 である数から選択される。

【 0 0 6 3 】

式 (I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 0 6 4 】

【 化 3 1 】



であり、前記 L₅ は、

【 0 0 6 5 】

10

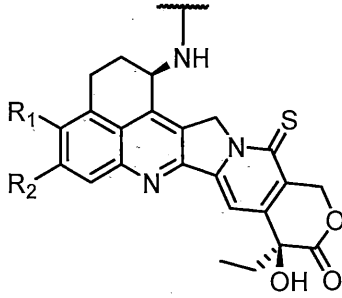
20

30

40

50

【化 3 2】



10

の式の構造に直接連結され、

【0066】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、 ν は、少なくとも 0 である数から選択される。

【0067】

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、水素である。

20

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基である。

【0068】

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基である。

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、トリフルオロメチル基である。

【0069】

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基である。

式 (I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロプロピル基である。

30

【0070】

式 (I) に示される構造において、前記 R₇ は、水素である。

式 (I) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成する。

【0071】

式 (I) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成する。

式 (I) に示される構造において、ここで、 ν は、0 である。

【0072】

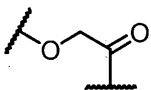
式 (I) に示される構造において、ここで、 ν は、1 である。

40

式 (I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0073】

【化 3 3】

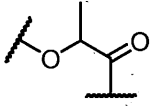


、任意選択で置換された

【0074】

50

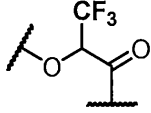
【化 3 4】



、任意選択で置換された

【0075】

【化 3 5】

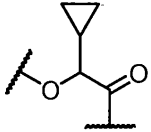


10

、任意選択で置換された

【0076】

【化 3 6】

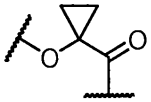


20

、任意選択で置換された

【0077】

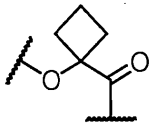
【化 3 7】



、任意選択で置換された

【0078】

【化 3 8】

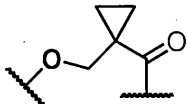


30

、任意選択で置換された

【0079】

【化 3 9】

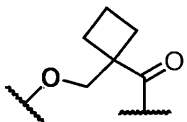


40

および任意選択で置換された

【0080】

【化 4 0】



50

の構造から選択される。

【0081】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、抗体またはその抗原結合断片である。

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体からなる群から選択される。

【0082】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記抗体は、モノクローナル抗体である。

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記抗原結合断片は、F a b、F a b、F v断片、F (a b ')₂、F (a b)₂、s c F v、d i - s c F v、V H H およびd A bからなる群から選択される。

【0083】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、H E R 2抗体および/またはT R O P 2抗体を含む。

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、重鎖可変領域のH C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3を含み、前記H C D R 1のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 1に示されたとおりであり、前記H C D R 2のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 2に示されたとおりであり、前記H C D R 3のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 3に示されたとおりである。

【0084】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、軽鎖可変領域のL C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3を含み、前記L C D R 1のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 4に示されたとおりであり、前記L C D R 2のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 5に示されたとおりであり、前記L C D R 3のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 6に示されたとおりである。

【0085】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 7に示されたとおりである。

【0086】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 8に示されたとおりである。

【0087】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、重鎖を含み、前記重鎖のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 9に示されたとおりである。

【0088】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、軽鎖を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 10に示されたとおりである。

【0089】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、重鎖可変領域のH C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3を含み、前記H C D R 1のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 11に示されたとおりであり、前記H C D R 2のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 12に示されたとおりであり、前記H C D R 3のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 13に示されたとおりである。

【0090】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記A bは、軽鎖可変領域のL C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3を含み、前記L C D R 1のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 14に示されたとおりであり、前記L C D R 2のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 15に示されたとおりであり、前記L C D R 3のアミノ酸配列は、S E Q I D N O : 16に示されたとおりである。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記 A b は、重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 17 に示されたとおりである。

【 0 0 9 2 】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記 A b は、軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 18 に示されたとおりである。

【 0 0 9 3 】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記 A b は、重鎖を含み、前記重鎖のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 19 に示されたとおりである。 10

【 0 0 9 4 】

本出願のリガンドコンジュゲートにおいて、ここで、前記 A b は、軽鎖を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 20 に示されたとおりである。

【 0 0 9 5 】

別の態様において、本出願は、リガンドコンジュゲートまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記リガンドコンジュゲートは、

【 0 0 9 6 】

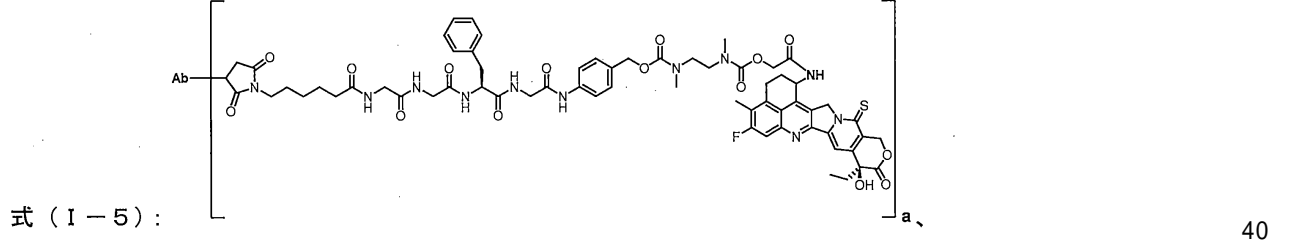
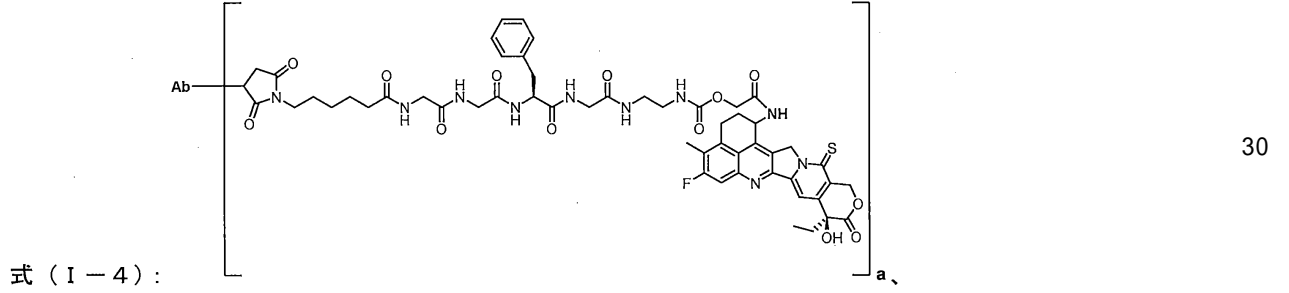
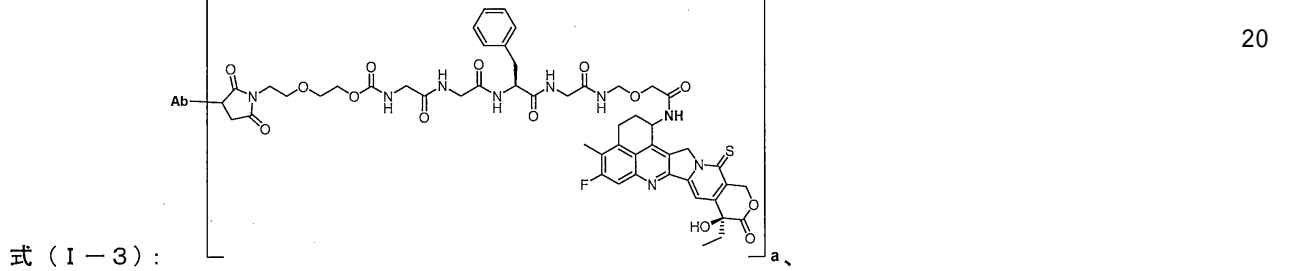
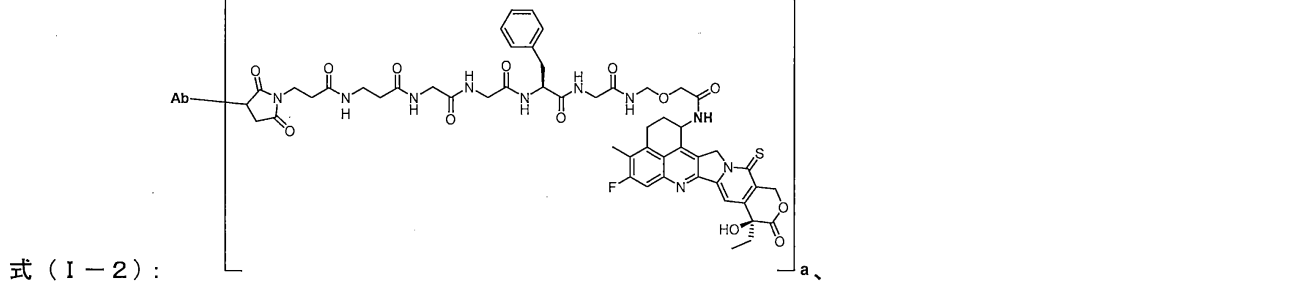
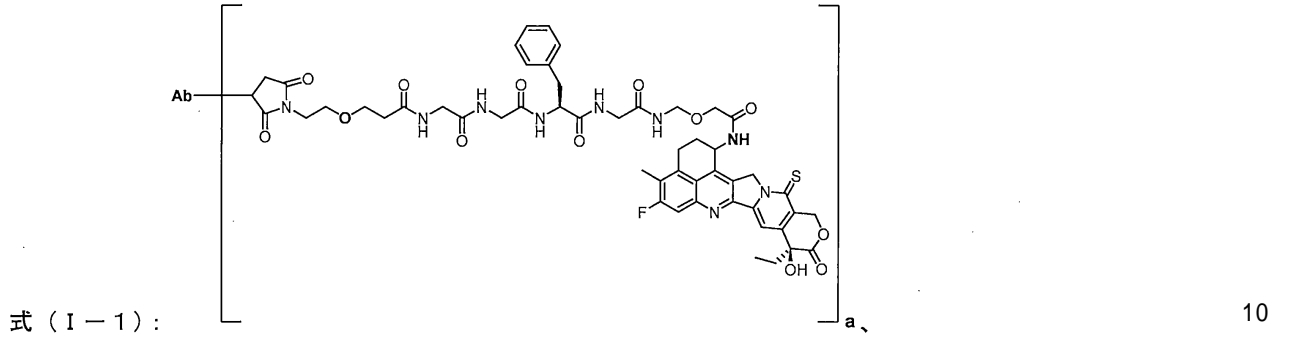
20

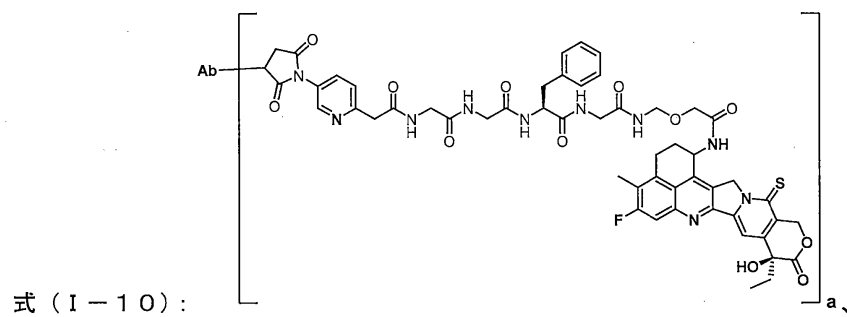
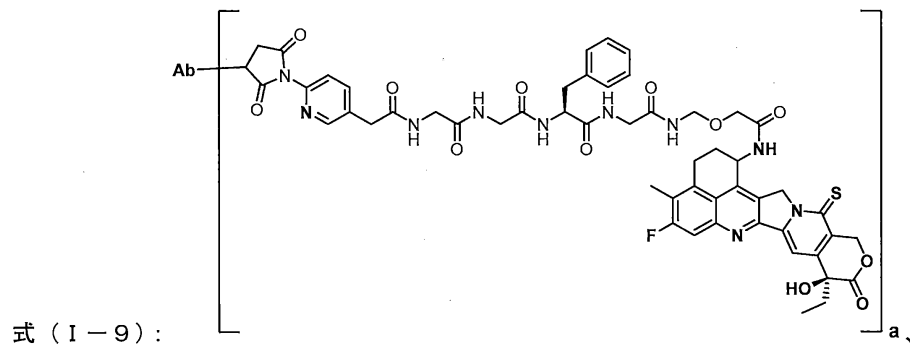
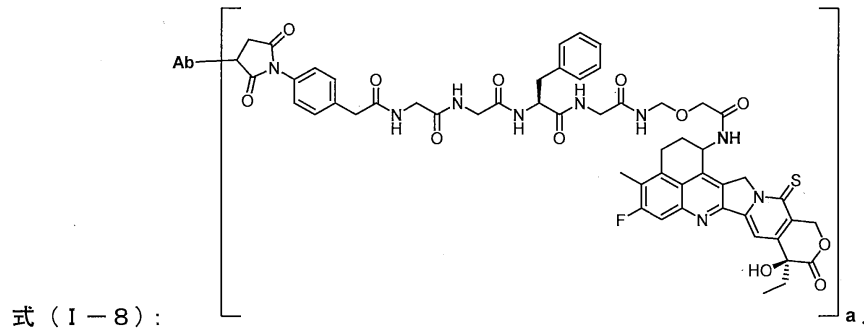
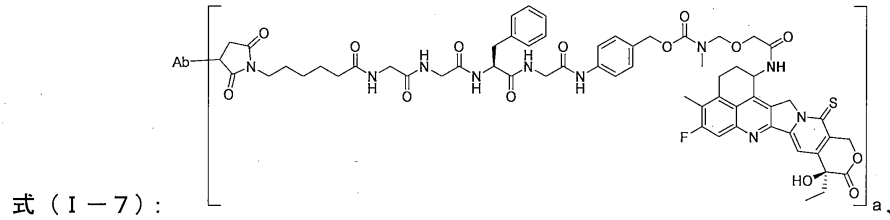
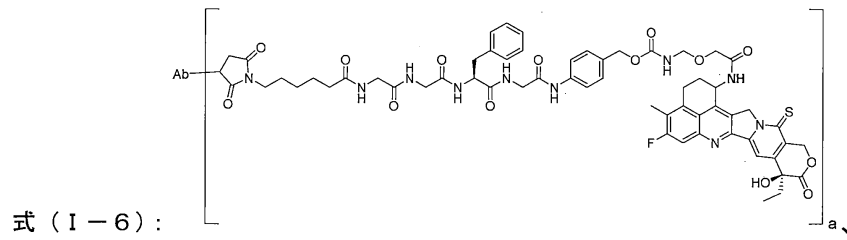
30

40

50

【化 4 1】





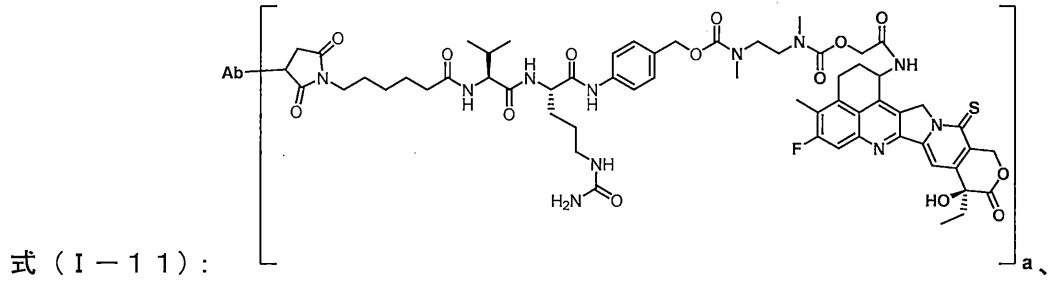
10

20

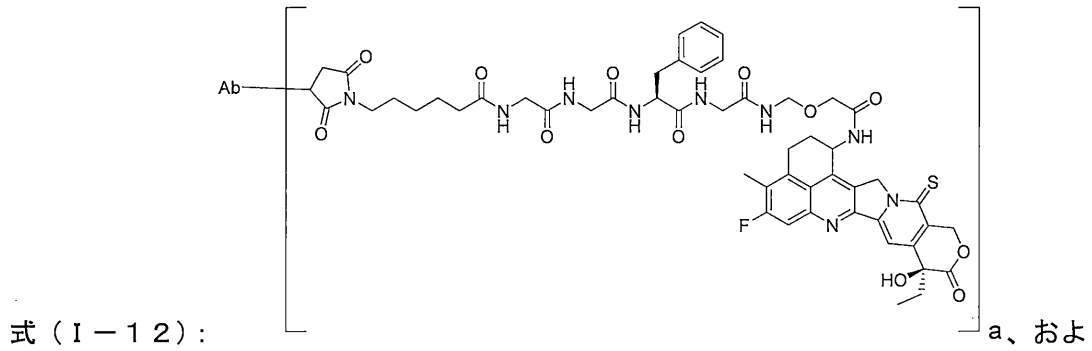
30

40

50

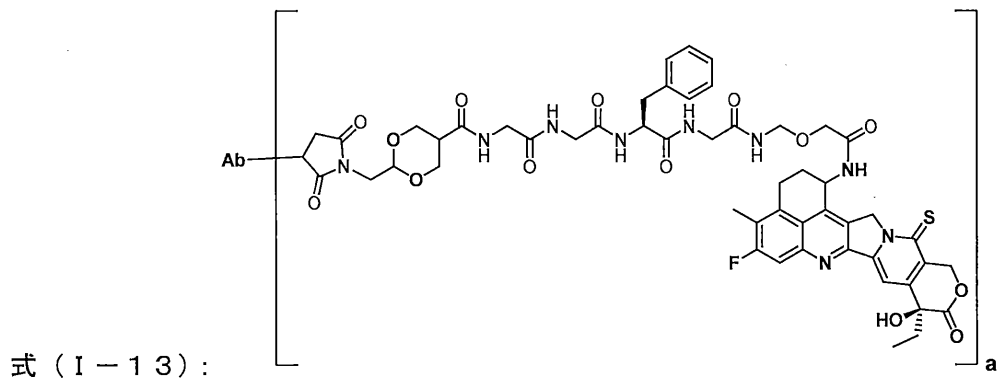


10



び

20



30

の構造から選択され、

【0097】

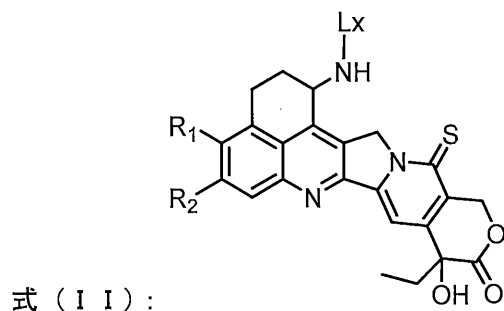
ここで、Abは、リガンドであり、aは、0より大きい数であり、aは、小数または整数である。

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記リガンドコンジュゲートは、式 (II) に示される構造を含み、

【0098】

40

【化42】



50

【0099】

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成し、

L_x は、連結基であり、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ であり、前記 L_{1x} は、リガンドに直接または間接連結される。

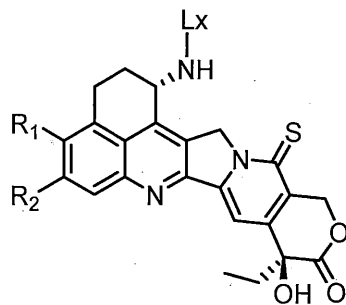
10

【0100】

一実施形態において、前記式 (II) に示される構造は、式 (II-a) に示される構造を含む。

【0101】

【化43】



20

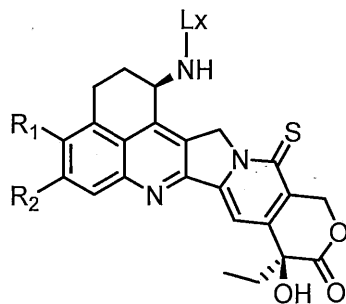
式 (II-a):

【0102】

一実施形態において、前記式 (II) に示される構造は、式 (II-b) に示される構造を含む。

【0103】

【化44】



30

式 (II-b):

40

【0104】

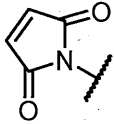
式 (II) に示される構造において、前記 L_{1x} は、前記リガンドのスルフィドリル基に直接または間接連結される。

式 (II) に示される構造において、前記 L_{1x} は、任意選択で置換された

【0105】

50

【化 4 5】



である。

【0106】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m_1}-X_1-(CH_2)_{m_2}-C(O)-$ 、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ からなる群から選択される基を含み、

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択され、 p は、2 ~ 8 の整数から選択される。

【0107】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ を含む。

式 (I I) に示される構造において、ここで、 n は、2 である。

【0108】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m_1}-X_1-(CH_2)_{m_2}-C(O)-$ である。

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、 $-O-$ および任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ からなる群から選択される。

【0109】

式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_1 は、2 である。

式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_2 は、2 である。

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基である。

【0110】

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基である。

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基である。

【0111】

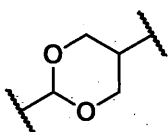
式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_1 は、0 である。

式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_2 は、1 である。

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された

【0112】

【化 4 6】



である。

【0113】

式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基

である。

式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_1 は、1 である。

【 0 1 1 4 】

式 (I I) に示される構造において、ここで、 m_2 は、0 である。

式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された - (C H ₂)_p - C (O) - である。

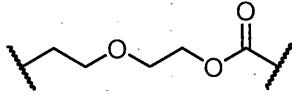
【 0 1 1 5 】

式 (I I) に示される構造において、ここで、 p は、5 である。

式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された

【 0 1 1 6 】

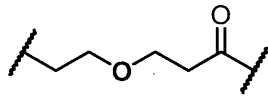
【 化 4 7 】



、任意選択で置換された

【 0 1 1 7 】

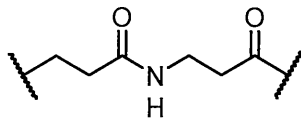
【 化 4 8 】



、任意選択で置換された

【 0 1 1 8 】

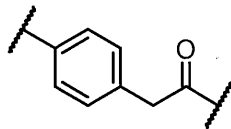
【 化 4 9 】



、任意選択で置換された

【 0 1 1 9 】

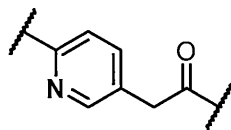
【 化 5 0 】



、任意選択で置換された

【 0 1 2 0 】

【 化 5 1 】



、任意選択で置換された

【 0 1 2 1 】

10

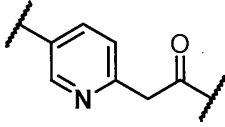
20

30

40

50

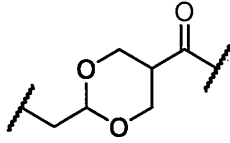
【化 5 2】



、任意選択で置換された

【0 1 2 2】

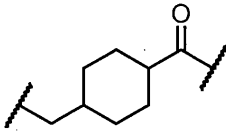
【化 5 3】



、任意選択で置換された

【0 1 2 3】

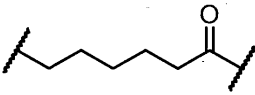
【化 5 4】



および任意選択で置換された

【0 1 2 4】

【化 5 5】



の構造から選択される。

【0 1 2 5】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、ペプチド残基である。

式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基である。

【0 1 2 6】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸から構成されるペプチド残基である。

【0 1 2 7】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、 $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$)、 $-$ グリシン $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$) および $-$ バリン $-$ シトルリン $-$ ($-$ Val $-$ Cit $-$) からなる群から選択されるペプチド残基である。

【0 1 2 8】

式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、

【0 1 2 9】

10

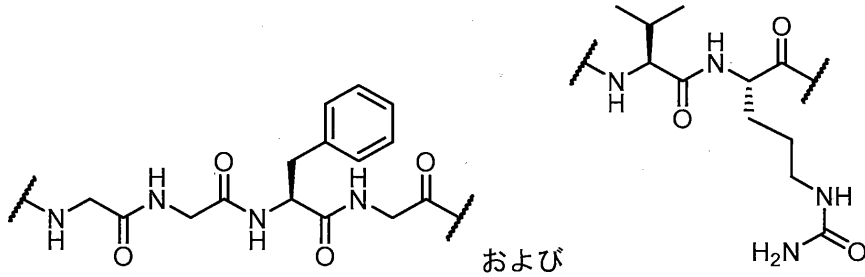
20

30

40

50

【化56】



10

からなる群から選択される構造を含む。

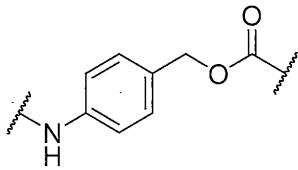
【0130】

式(II)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された $-L_{4a}-N$
 $R_4-CH_2-L_{4b}-$ であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【0131】

【化57】



20

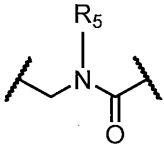
であり、

【0132】

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0133】

【化58】



30

であり、

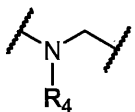
【0134】

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択される。

式(II)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0135】

【化59】



40

である。

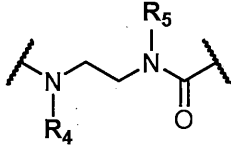
【0136】

式(II)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0137】

50

【化60】



である。

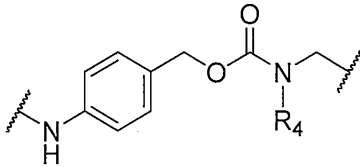
【0138】

式(I I)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

10

【0139】

【化61】



である。

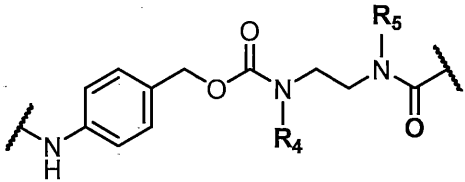
【0140】

式(I I)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

20

【0141】

【化62】



である。

【0142】

式(I I)に示される構造において、前記R₄は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択される。式(I I)に示される構造において、前記R₅は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択される。

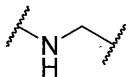
【0143】

式(I I)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

30

【0144】

【化63】



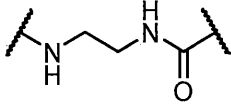
、任意選択で置換された

【0145】

40

50

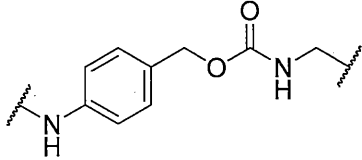
【化 6 4】



、任意選択で置換された

【0 1 4 6】

【化 6 5】

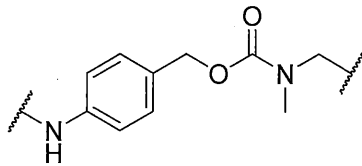


10

、任意選択で置換された

【0 1 4 7】

【化 6 6】

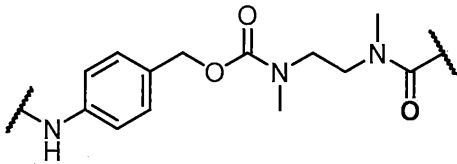


20

および任意選択で置換された

【0 1 4 8】

【化 6 7】



30

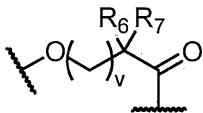
の構造から選択される。

【0 1 4 9】

式 (I I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 1 5 0】

【化 6 8】

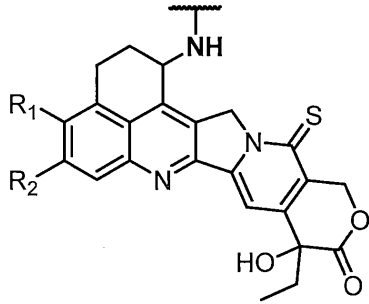


40

であり、前記 L₅ は、

【0 1 5 1】

【化 6 9】



10

の式の構造に直接連結され、

【0152】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択される。

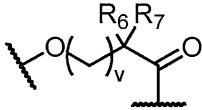
【0153】

20

式 (I I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0154】

【化 7 0】

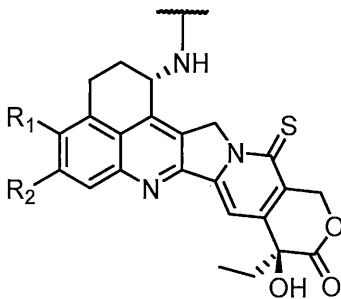


であり、前記 L₅ は、

【0155】

30

【化 7 1】



40

の式の構造に直接連結され、

【0156】

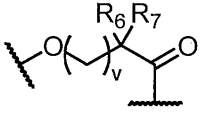
R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択される。

【0157】

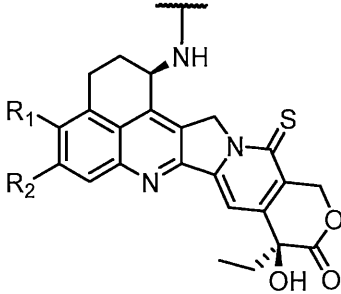
50

式 (I I) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された
 【 0 1 5 8 】
 【 化 7 2 】



であり、前記 L₅ は、
 【 0 1 5 9 】
 【 化 7 3 】

10



20

の式の構造に直接連結され、
 【 0 1 6 0 】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択される。

【 0 1 6 1 】

30

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、水素である。

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基である。

【 0 1 6 2 】

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基である。

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、トリフルオロメチル基である。

【 0 1 6 3 】

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基である。

40

式 (I I) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロプロピル基である。

【 0 1 6 4 】

式 (I I) に示される構造において、前記 R₇ は、水素である。

式 (I I) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成する。

【 0 1 6 5 】

式 (I I) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成する。

式 (I I) に示される構造において、ここで、v は、0 である。

50

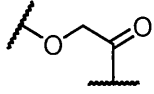
【0166】

式(II)に示される構造において、ここで、 v は、1である。

式(II)に示される構造において、前記 L_5 は、任意選択で置換された

【0167】

【化74】

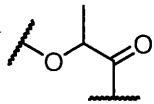


、任意選択で置換された

10

【0168】

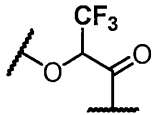
【化75】



、任意選択で置換された

【0169】

【化76】

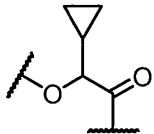


、任意選択で置換された

20

【0170】

【化77】

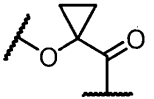


30

、任意選択で置換された

【0171】

【化78】

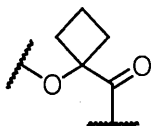


40

、任意選択で置換された

【0172】

【化79】

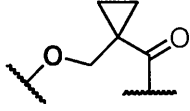


、任意選択で置換された

50

【0173】

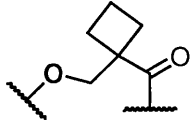
【化 8 0】



および任意選択で置換された

【 0 1 7 4】

【化 8 1】



10

の構造から選択される。

【 0 1 7 5】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記リガンドコンジュゲートは、

【 0 1 7 6】

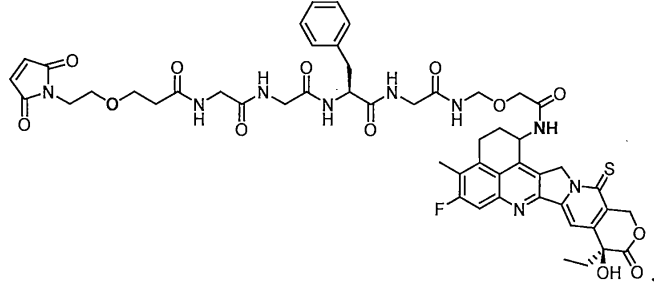
20

30

40

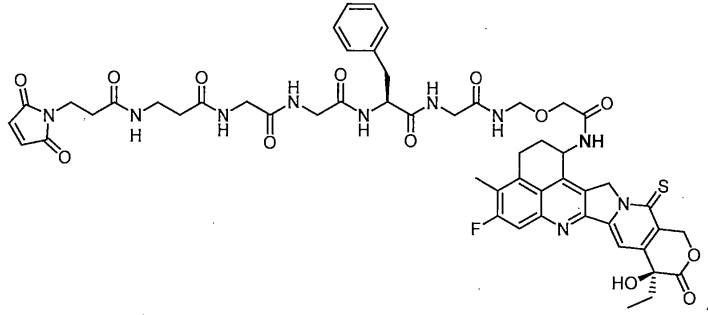
50

【化 8 2】



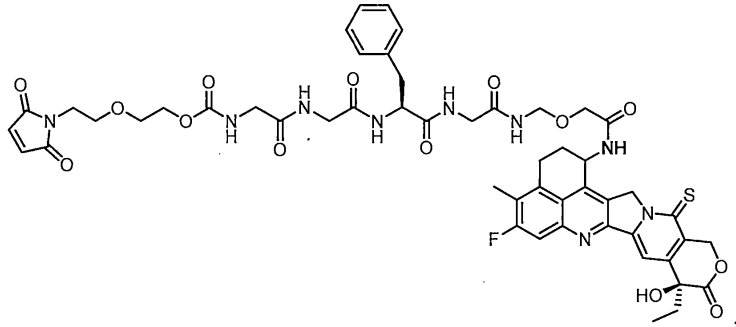
式 (I I - 1) :

10



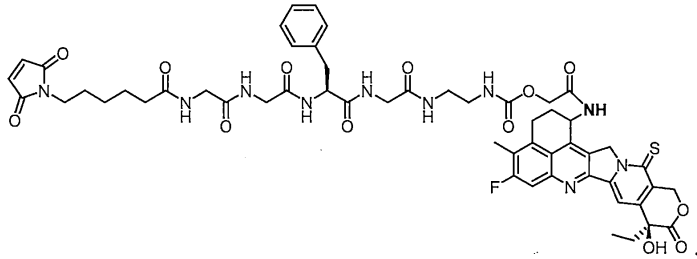
式 (I I - 2) :

20



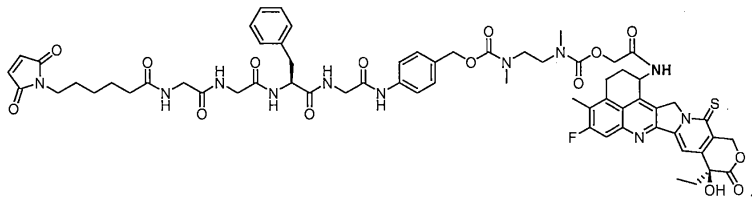
式 (I I - 3) :

30



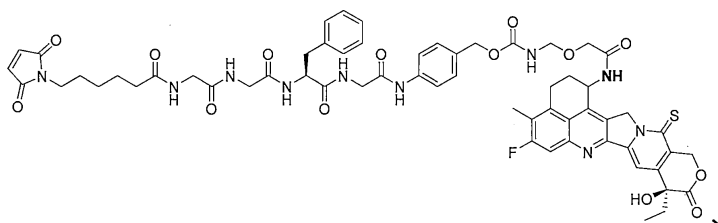
式 (I I - 4) :

40

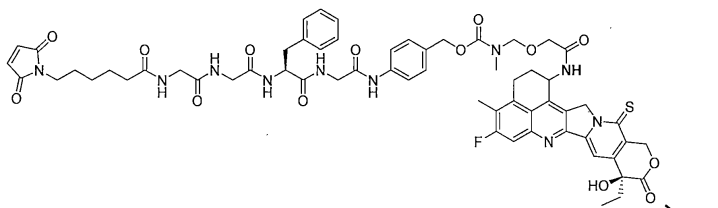


式 (I I - 5) :

50

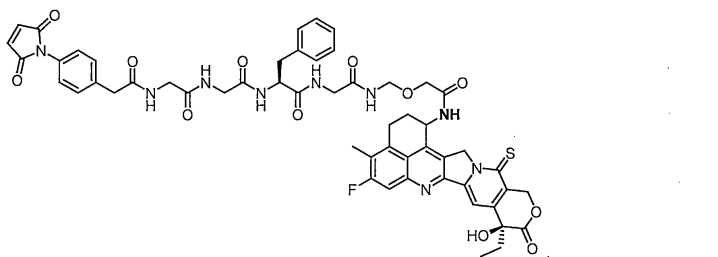


式 (II-6):



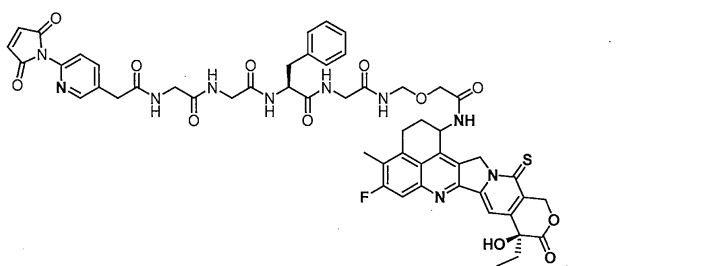
10

式 (II-7):

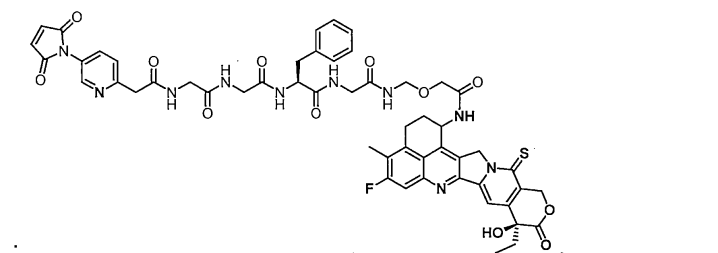


式 (II-8):

20

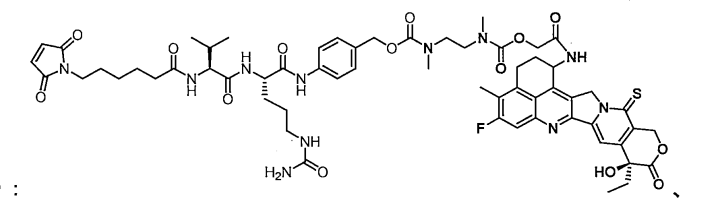


式 (II-9):



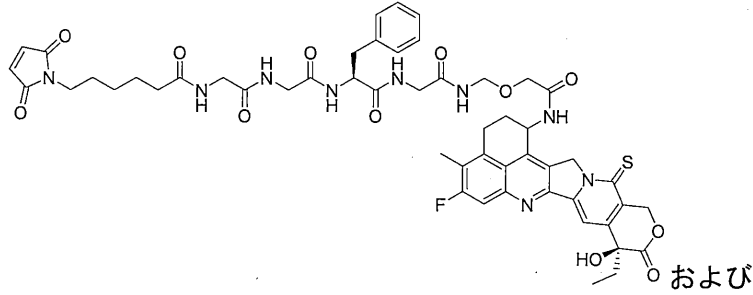
30

式 (II-10):

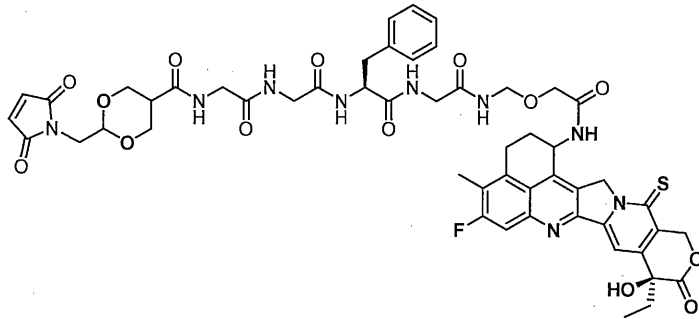


式 (II-11):

40



10



20

の構造から選択される。

【0177】

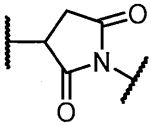
別の態様において、本出願は、薬物ユニットとリガンドとを連結してリガンド - 薬物コンジュゲートを得るための式 (L-1) に示されるようなリンカーをさらに提供し、

式 (L-1) : - L₁ - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ -

ここで、L₁ は、任意選択で置換された

【0178】

【化83】



30

であり、

【0179】

前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - および任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - の群の基から選択され、

X₁ は、- O -、任意選択で置換された - C(O) - NH -、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

40

ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である整数から選択され、

式 (L-1) に示される構造において、ここで、n は、2 である。

【0180】

式 (L-1) に示される構造において、X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C(O) - NH - からなる群から選択される。

式 (L-1) に示される構造において、ここで、m₁ は、2 である。

【0181】

式 (L-1) に示される構造において、ここで、m₂ は、2 である。

式 (L-1) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたアリール基およ

50

び任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基である。

【0182】

式(L-1)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基である。

式(L-1)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基である。

【0183】

式(L-1)に示される構造において、ここで、 m_1 は、0である。

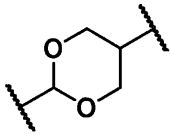
式(L-1)に示される構造において、ここで、 m_2 は、1である。

式(L-1)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された

10

【0184】

【化84】



である。

【0185】

式(L-1)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基である。

20

式(L-1)に示される構造において、ここで、 m_1 は、1である。

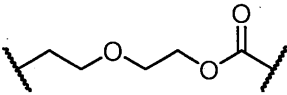
【0186】

式(L-1)に示される構造において、ここで、 m_2 は、0である。

式(L-1)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0187】

【化85】

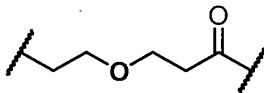


30

、任意選択で置換された

【0188】

【化86】

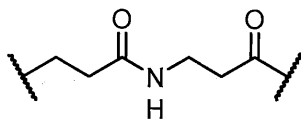


、任意選択で置換された

【0189】

40

【化87】

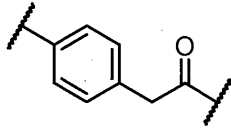


、任意選択で置換された

【0190】

50

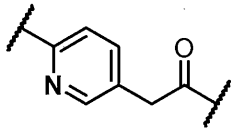
【化 8 8】



、任意選択で置換された

【0191】

【化 8 9】

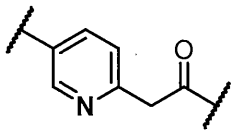


10

、任意選択で置換された

【0192】

【化 9 0】

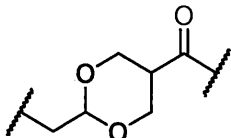


20

、任意選択で置換された

【0193】

【化 9 1】

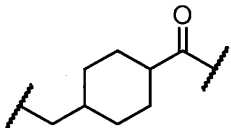


30

および任意選択で置換された

【0194】

【化 9 2】



の構造から選択される。

40

【0195】

式(L-1)に示される構造において、前記L₃は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Gly - Phe - Gly -)および-バリン-シトルリン-(- Val - Cit -)からなる群から選択されるペプチド残基である。

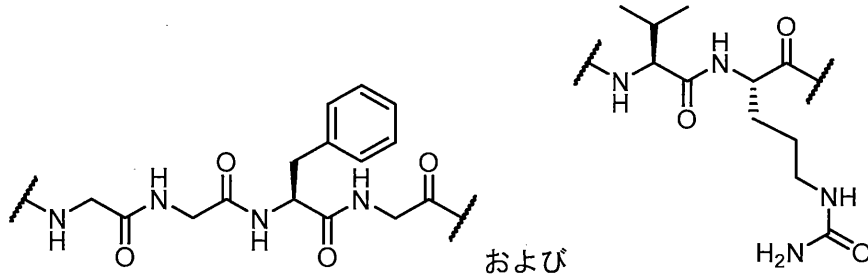
【0196】

式(L-1)に示される構造において、前記L₃は、

【0197】

50

【化93】



10

からなる群から選択される構造である。

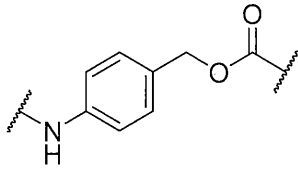
【0198】

式(L-1)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された-L_{4a}-NR₄-CH₂-L_{4b}-であり、

L_{4a}は、存在しないか、またはL_{4a}は、任意選択で置換された

【0199】

【化94】



20

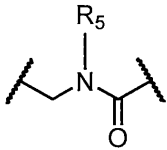
であり、

【0200】

L_{4b}は、存在しないか、またはL_{4b}は、任意選択で置換された

【0201】

【化95】



30

であり、

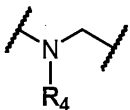
【0202】

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択される。

式(L-1)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0203】

【化96】



40

である。

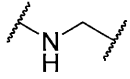
【0204】

式(L-1)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0205】

50

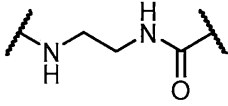
【化 9 7】



、任意選択で置換された

【0 2 0 6】

【化 9 8】

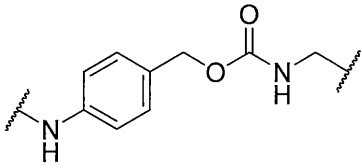


10

、任意選択で置換された

【0 2 0 7】

【化 9 9】

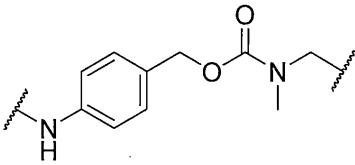


20

、任意選択で置換された

【0 2 0 8】

【化 1 0 0】

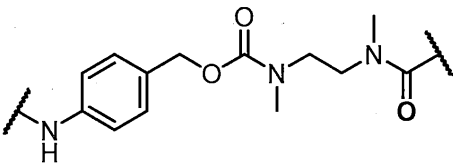


30

および任意選択で置換された

【0 2 0 9】

【化 1 0 1】



40

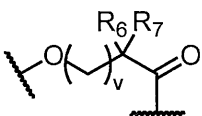
の構造から選択される。

【0 2 1 0】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 2 1 1】

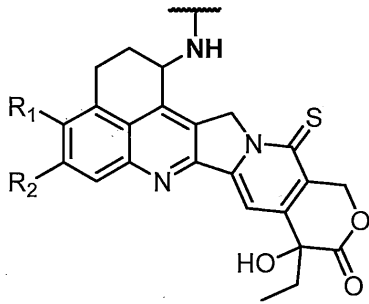
【化 1 0 2】

であり、前記 L₅ は、

50

【 0 2 1 2 】

【 化 1 0 3 】



10

の式の構造に直接連結され、

【 0 2 1 3 】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、*v* は、少なくとも 0 である数から選択される。

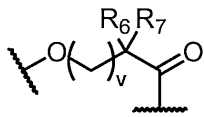
20

【 0 2 1 4 】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 2 1 5 】

【 化 1 0 4 】

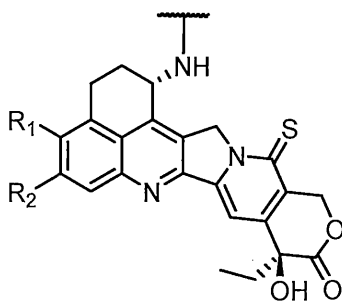


であり、前記 L₅ は、

【 0 2 1 6 】

30

【 化 1 0 5 】



40

の式の構造に直接連結され、

【 0 2 1 7 】

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、*v* は、少なくとも 0 である数から選択される。

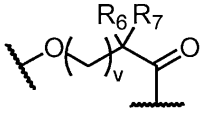
【 0 2 1 8 】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

50

【 0 2 1 9 】

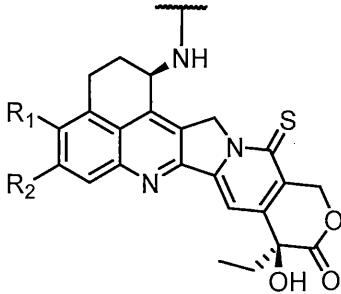
【 化 1 0 6 】



であり、前記 L₅ は、

【 0 2 2 0 】

【 化 1 0 7 】



10

の式の構造に直接連結され、

【 0 2 2 1 】

20

R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されるか、または R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成し、

ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択される。

【 0 2 2 2 】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₆ は、水素である。

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたメチル基である。

30

【 0 2 2 3 】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₆ は、フッ素によって置換されたメチル基である。

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₆ は、トリフルオロメチル基である。

【 0 2 2 4 】

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₆ は、任意選択で置換されたシクロアルキル基である。

式 (L - 1) に示される構造において、前記 R₇ は、水素である。

【 0 2 2 5 】

式 (L - 1) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成する。

40

式 (L - 1) に示される構造において、R₆ および R₇ は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成する。

【 0 2 2 6 】

式 (L - 1) に示される構造において、ここで、v は、0 である。

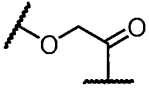
式 (L - 1) に示される構造において、ここで、v は、1 である。

式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 2 2 7 】

50

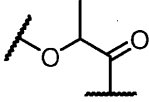
【化 1 0 8】



、任意選択で置換された

【 0 2 2 8】

【化 1 0 9】

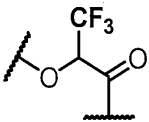


10

、任意選択で置換された

【 0 2 2 9】

【化 1 1 0】

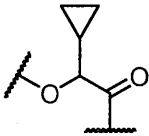


20

、任意選択で置換された

【 0 2 3 0】

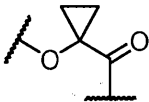
【化 1 1 1】



、任意選択で置換された

【 0 2 3 1】

【化 1 1 2】

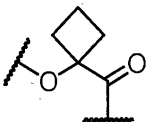


30

、任意選択で置換された

【 0 2 3 2】

【化 1 1 3】

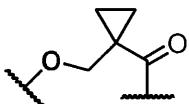


40

、任意選択で置換された

【 0 2 3 3】

【化 1 1 4】

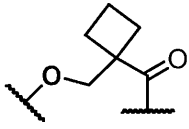


50

および任意選択で置換された

【 0 2 3 4 】

【 化 1 1 5 】



の構造から選択される。

【 0 2 3 5 】

別の態様において、本出願は、リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記リンカーは、

【 0 2 3 6 】

10

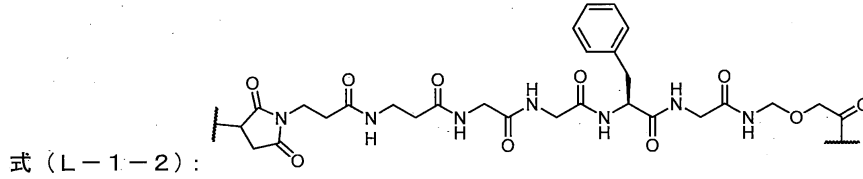
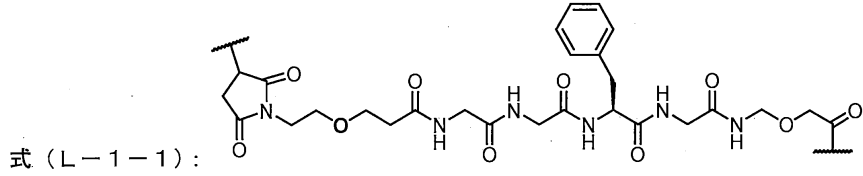
20

30

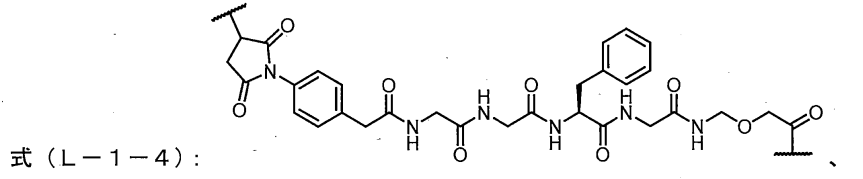
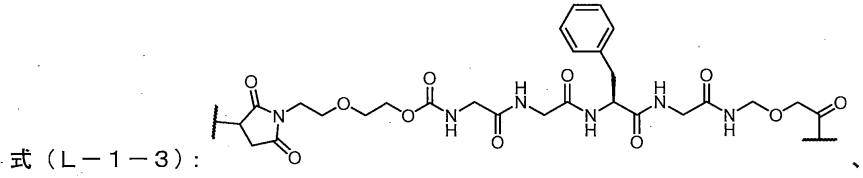
40

50

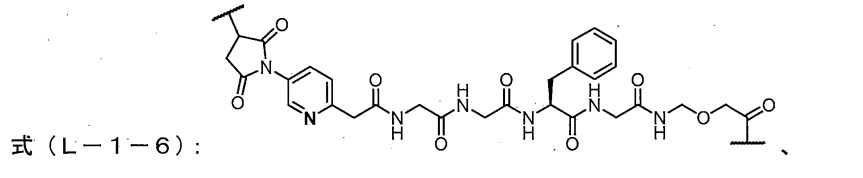
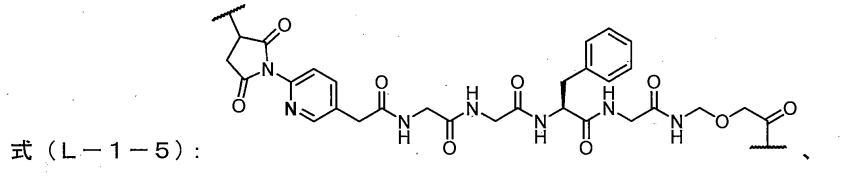
【化 1 1 6】



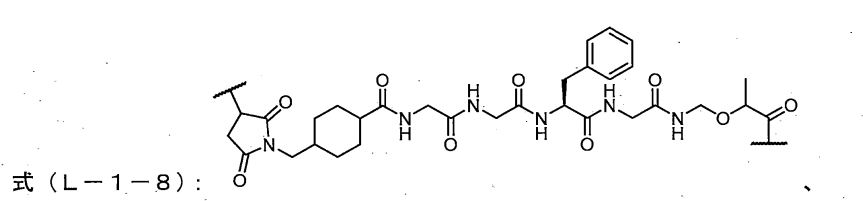
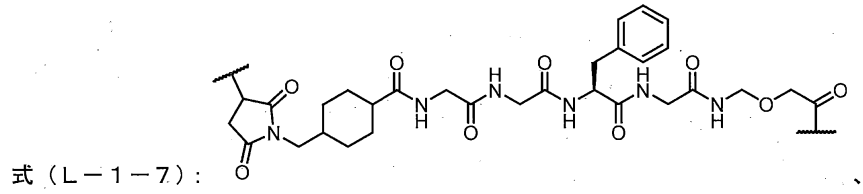
10



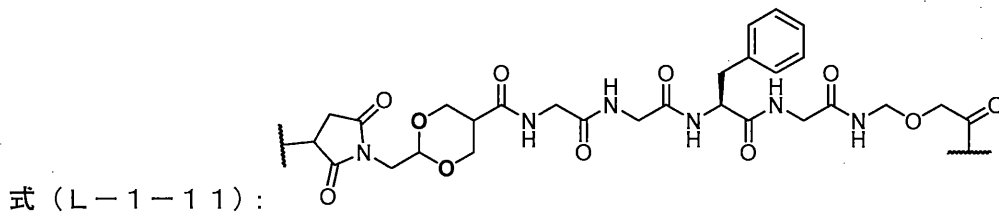
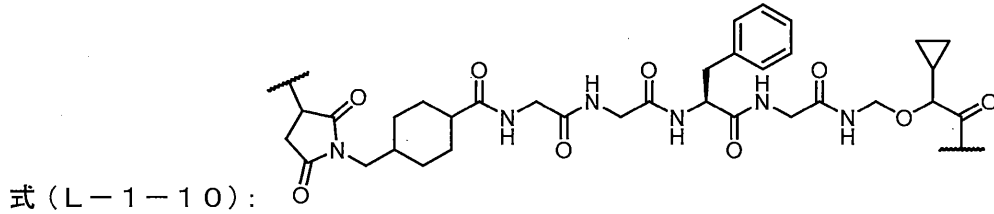
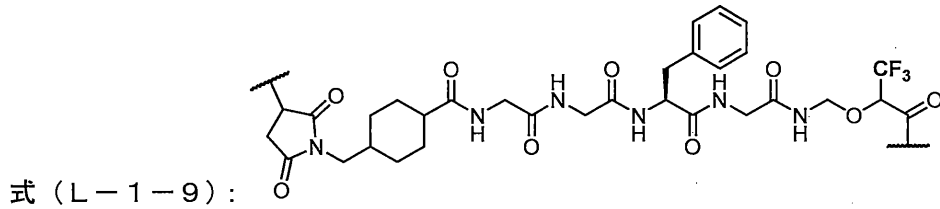
20



30



40



からなる群から選択される構造を含む。

【0237】

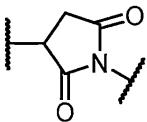
別の態様において、本出願は、薬物ユニットとリガンドとを連結してリガンド - 薬物コンジュゲートを得るための式 (L-2) に示されるようなリンカーをさらに提供し、

式 (L-2) : - L₁ - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ -

L₁ は、任意選択で置換された

【0238】

【化117】



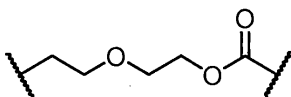
であり、

【0239】

L₂ は、任意選択で置換された

【0240】

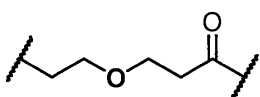
【化118】



、任意選択で置換された

【0241】

【化119】



10

20

30

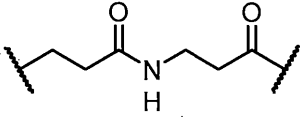
40

50

、任意選択で置換された

【0242】

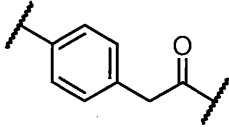
【化120】



、任意選択で置換された

【0243】

【化121】

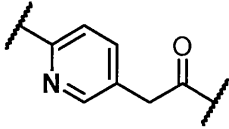


10

、任意選択で置換された

【0244】

【化122】

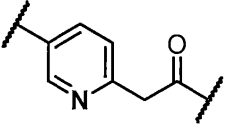


20

、任意選択で置換された

【0245】

【化123】

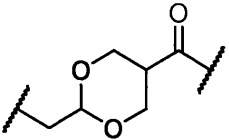


30

、任意選択で置換された

【0246】

【化124】

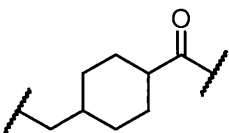


40

、任意選択で置換された

【0247】

【化125】

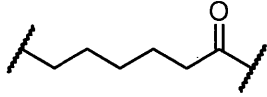


および任意選択で置換された

【0248】

50

【化 1 2 6】



からなる群から選択される構造であり、

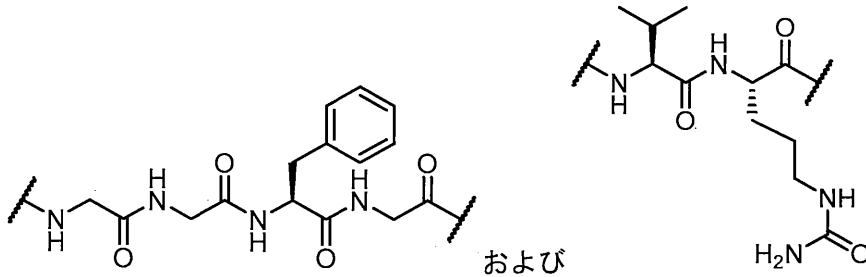
【0 2 4 9】

L₃ は、

【0 2 5 0】

【化 1 2 7】

10



および

H₂N

からなる群から選択される構造である。

20

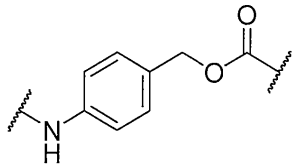
【0 2 5 1】

L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - であり、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【0 2 5 2】

【化 1 2 8】



30

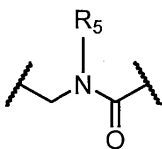
であり、

【0 2 5 3】

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0 2 5 4】

【化 1 2 9】



40

であり、L_{4a} および L_{4b} は、同時に存在しないのではなく、

【0 2 5 5】

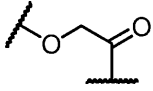
R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択され、

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 2 5 6】

50

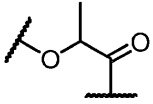
【化 1 3 0】



、任意選択で置換された

【0 2 5 7】

【化 1 3 1】

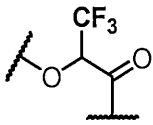


10

、任意選択で置換された

【0 2 5 8】

【化 1 3 2】

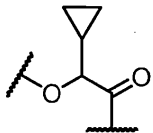


20

、任意選択で置換された

【0 2 5 9】

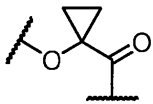
【化 1 3 3】



、任意選択で置換された

【0 2 6 0】

【化 1 3 4】

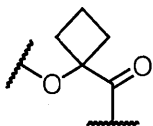


30

、任意選択で置換された

【0 2 6 1】

【化 1 3 5】

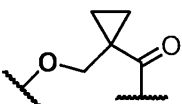


40

、任意選択で置換された

【0 2 6 2】

【化 1 3 6】

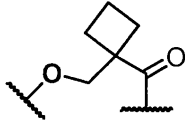


50

および任意選択で置換された

【0263】

【化137】



からなる群から選択される構造である。

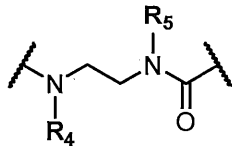
【0264】

10

式(L-2)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0265】

【化138】



である。

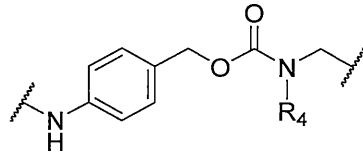
【0266】

20

式(L-2)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0267】

【化139】



である。

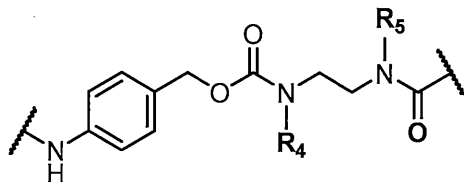
【0268】

30

式(L-2)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0269】

【化140】



である。

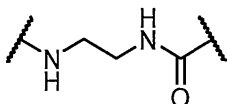
【0270】

40

式(L-2)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0271】

【化141】

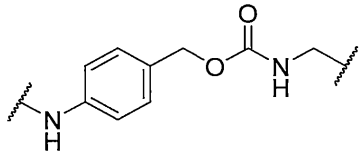


、任意選択で置換された

50

【 0 2 7 2 】

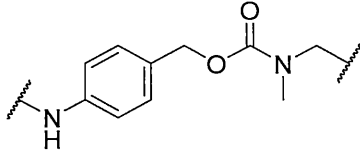
【 化 1 4 2 】



、任意選択で置換された

【 0 2 7 3 】

【 化 1 4 3 】

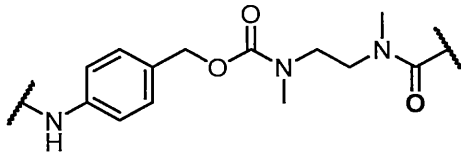


10

および任意選択で置換された

【 0 2 7 4 】

【 化 1 4 4 】



20

の構造から選択される。

【 0 2 7 5 】

別の態様において、本出願は、リンカーまたはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容さ

30

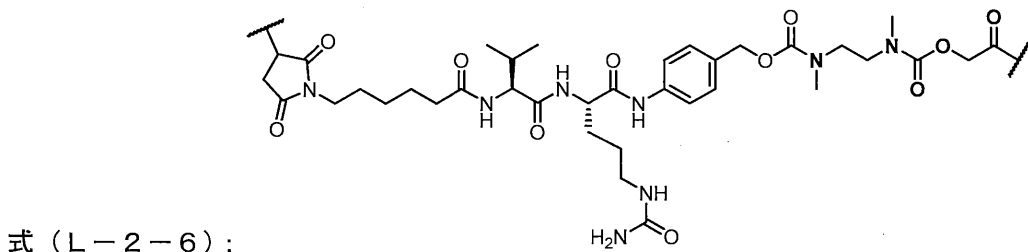
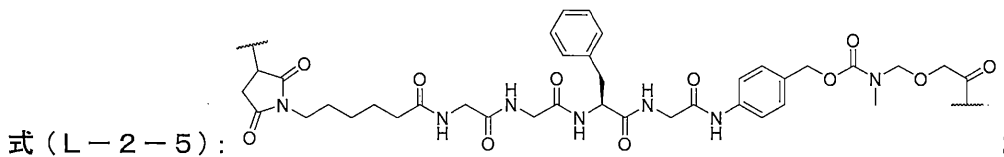
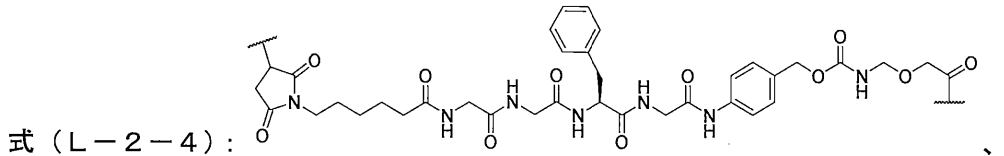
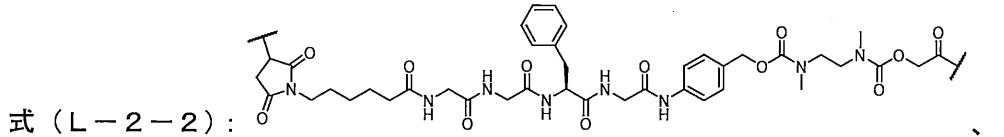
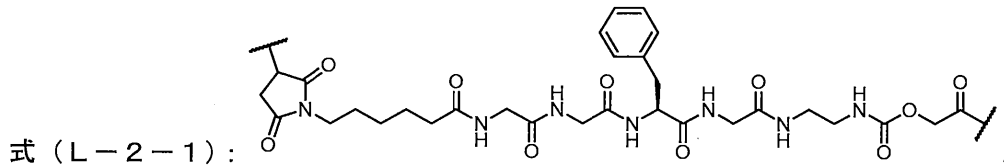
れる塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記リンカーは、

【 0 2 7 6 】

40

50

【化 1 4 5】



からなる群から選択される構造を含む。

【0277】

別の態様において、本出願は、本出願のリガンドコンジュゲート、またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および/または本出願の化合物、ならびに任意選択で薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物をさらに提供する。

【0278】

別の態様において、本出願は、腫瘍を治療および/または予防するための薬物の調製における、本出願のリガンドコンジュゲート、またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物、本出願の化合物、および/または本出願の医薬組成物の用途をさらに提供する。

【0279】

一実施形態において、前記腫瘍は、HER2およびTROP2のターゲットの発現に関連する腫瘍から選択される。

一実施形態において、前記前記ターゲットの発現に関連する腫瘍は、前記ターゲットの発現が高い腫瘍および/または前記ターゲットが陽性である腫瘍を含む。

【0280】

一実施形態において、前記腫瘍は、固形腫瘍および/または血液腫瘍を含む。

一実施形態において、前記腫瘍は、乳がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がんおよび甲状腺がんからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 1 】

一実施形態において、前記腫瘍は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がんおよび頭頸部がんからなる群から選択される。

【 0 2 8 2 】

〔 発明の効果 〕

当業者であれば、以下の詳細な説明から本出願の他の態様および利点を容易に理解するであろう。以下の詳細な説明において、本出願の例示的な実施形態のみが示され、説明される。当業者が理解するように、本出願の内容により、当業者は、本出願に言及される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示された具体的な実施形態に変更を加えることができる。対応的に、本出願の明細書における記載は、例示に過ぎず、限定的なものではない。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 2 8 3 】

以下、特定の具体的な実施例を挙げて本願発明の実施形態について説明するが、本技術に精通した者であれば、本明細書に開示された内容から本願発明の他の利点および効果を容易に理解することができる。用語の定義

本出願において、「リガンド」という用語は、通常、標的細胞に関連する抗原または受容体を識別および結合できる高分子化合物を指す。リガンドの役割は、リガンドに結合する標的細胞群に薬物を提示することであり、これらのリガンドは、タンパク質ホルモン、レクチン、成長因子、抗体または細胞、受容体および/または抗原に結合できる他の分子を含むが、これらに限定されない。本出願において、リガンドは、A bとして表示されることができ、リガンド抗原は、リガンド上のヘテロ原子を介して、接続ユニットと接続結合を形成し、抗体またはその抗原結合断片であり得、前記抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体またはマウス抗体から選択されることができ、前記抗体は、モノクローナル抗体であり得る。例えば、前記抗体は、HER2およびTROP2からなる群から選択されるターゲットを標的とする抗体またはその抗原結合断片であり得る。

20

【 0 2 8 4 】

本出願において、「Trop2」、「TROP2」という用語は、通常、1回膜貫通I型細胞膜タンパク質を指す。本出願において、「Trop2」という用語は、スプライスアイソフォームを含む、Trop2のホモログ、変異体およびアイソフォームをさらに含むことができる。「Trop」という用語は、変異体タンパク質（包括アイソフォーム）である限り、Trop2ホモログ、変異体およびアイソフォーム中の一つまたは複数の配列を有するタンパク質、ならびに当該配列の断片をさらに含む。Trop2は、ヒトTrop2であり得る。例えば、UniProt登録番号P09758は、Trop2および配列の説明を提供する。

30

【 0 2 8 5 】

本出願において、「HER2」という用語は、通常、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）を指す。例えば、「HER2」という用語は、任意のヒト供給源からの任意の天然HER2を指す。当該用語は、「全長」および未プロセシングのHER2、ならびに細胞内でのプロセシングに由来する任意の形態のHER2（例えば、成熟タンパク質）を含む。当該用語は、スプライス変異体または対立遺伝子変異体等のHER2の天然に存在する変異体およびアイソフォームも含む。例えば、UniProt登録番号P04626には、HER2および配列の説明が提供される。

40

【 0 2 8 6 】

本出願において、「トラスツズマブ」という用語は、通常、HER2を標的とする抗体を指す。例えば、トラスツズマブ（Trastuzumab）は、US20060275305A1に記載されている。本出願において、トラスツズマブは、トラスツズマブの重鎖可変領域CDR1-3および軽鎖可変領域CDR1-3を含む抗体または抗原結合断片を指すことができる。本出願において、トラスツズマブは、トラスツズマブの重鎖可変領

50

域および軽鎖可変領域を含む抗体または抗原結合断片を指すことができる。

【0287】

本出願において、「ペプチド残基」という用語は、通常、一つまたは複数のアミノ酸残基が結合して形成される残基を含むことを指す。例えば、ポリペプチド残基内の一つまたは複数のアミノ酸は、任意選択で置換されてもよい。例えば、本出願のポリペプチド残基は、グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン (G l y - G l y - P h e - G l y) を含むことができる。

【0288】

本出願において、「薬物ユニット」という用語は、通常、抗体または抗原結合断片を直接的にまたは間接的に結合させて免疫コンジュゲートを形成する化学部分を指す。例えば、「薬物ユニット」は、本明細書に記載の抗腫瘍活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。例えば、薬物ユニットは、トポイソメラーゼ阻害剤を含む。

10

【0289】

本出願において、「抗腫瘍活性化合物」という用語は、通常、腫瘍細胞の増殖速度、生存率または転移活性を低下させる能力を有する化合物を指す。例えば、抗腫瘍活性は、治療中に起こる異常細胞の成長速度の減少または腫瘍サイズの安定化もしくは縮小によって、あるいは治療なしの対照と比較した治療による生存期間の延長によって証明されることができる。抗腫瘍活性は、異種移植モデル等の公認のインビトロまたはインビボ腫瘍モデルを使用して評価することができる。

【0290】

本出願において、「トポイソメラーゼ阻害剤」という用語は、通常、トポイソメラーゼ I 阻害剤およびトポイソメラーゼ II 阻害剤を含む化合物またはその誘導体を指す。トポイソメラーゼ I 阻害剤の例としては、カンプトテシンおよびその類似体を含むが、これらに限定されない。例えば、トポイソメラーゼ (t o p o i s o m e r a s e) は、DNA の一本または二本の鎖のホスホジエステル結合を切断し、次いでそれを巻き戻して封止することによって DNA 鎖の数を修正する酵素を指す。

20

【0291】

本出願において、「カンプトテシン類似体」という用語は、通常、カンプトテシンと構造的に類似するか、またはカンプトテシンに派生する化合物を指す。例えば、カンプトテシンの構造は、CAS 登録番号 7689-03-4 に記載されている。例えば、カンプトテシン類似体は、エキサテカン (E x a t e c a n , C A S 登録番号 171335-80-1) を指す場合がある。

30

【0292】

本出願において、「腫瘍」という用語は、通常、任意の新しい病理学的組織増殖を指す。本出願の場合、血管生成は、腫瘍の特徴の一部である。腫瘍は、良性の場合、悪性の場合がある。「腫瘍」という用語は、一般に、良性または悪性腫瘍を指すのに使用されるが、「癌」という用語は、一般に、転移性または非転移性であり得る悪性腫瘍を指すのに使用される。研究のために、当業者に周知の方法によって容易に入手可能な資源から、これらの腫瘍組織を分離することができる。

【0293】

本出願において、「アルキル基」という用語は、通常、アルカンから水素原子を除去して派生される残基を指す。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよく、置き換えられても置き換えられなくてもよい。「アルキル基」という用語は、通常、1~20 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の基、例えば、1~12 個の炭素原子、例えば、1~6 個の炭素原子を含む鎖アルキル基であり得る、親アルカンの同じ炭素原子または二つの異なる炭素原子から水素原子を除去することによって派生される残基を有する、飽和の直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の非限定的な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、プロピル基、ブチル基等を含むが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよく、置き換えられても置き換えられなくてもよく、例えば、置換される場合、置換基は、利用可能な任意の結合点で置換さ

40

50

れることができ、前記置換基は、独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基およびオキソ基から選択される一つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、例えば、水素、プロチウム、重水素、三重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ または C_{1-6} 脂肪族基であり得る。

10

【0294】

本出願において、「アルキレン基」という用語は、通常、1~20個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の基であり得る、親アルカンの同じ炭素原子または二つの異なる炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される二つの残基を有する、飽和の直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素基を指し、例えば、「メチレン基」という用語は、一つの炭素原子の基から二つの水素原子によって派生される残基を指す場合がある。メチレン基は、置換されていても非置換であってもよく、置き換えられても置き換えられなくてもよく、例えば、1~12個の炭素原子、例えば、1~6個の炭素原子を含むアルキレン基が挙げられる。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン($-CH_2-$)、1,1-エチレン($-CH(CH_3)-$)、1,2-エチレン($-CH_2CH_2-$)、1,1-プロピレン($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-プロピレン($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)および1,5-ブチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等を含むが、これらに限定されない。アルキレン基は、置換されていても非置換であってもよく、置き換えられても置き換えられなくてもよく、例えば、置換される場合、置換基は、利用可能な任意の結合点で置換されていてもよく、前記置換基は、独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基およびオキソ基から選択される一つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、例えば、水素、プロチウム、重水素、三重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ または C_{1-6} 脂肪族基であり得る。メチレン基またはアルキレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

20

30

【0295】

本出願において、「アルケニル基」という用語は、通常、一つまたは複数の二重結合を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。アルケニル基の具体例としては、アリル基、ホモアリル基、ビニル基、クロチル基、ブテニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基等を含む。一つ以上の二重結合を有する C_{2-6} 鎖アルケニル基の具体例としては、ブタジエニル基、ペンタジエニル基、ヘキサジエニル基およびヘキサトリエニル基、およびそれらの分枝形態を含む。不飽和結合(二重結合)の一は、炭素鎖の任意の一であり得る。アルケニル基は、置換されていても、非置換であってもよい。

40

【0296】

本出願において、「アルケニレン基」という用語は、通常、アルケンの炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。例えば、アリーレン基、ビニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基およびヘキセニレン基等であり得る。アルケニレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0297】

50

本出願において、「アルキニル基」という用語は、通常、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、ブチニル等の不飽和の直鎖または分岐鎖アルキニル基を指す。アルキニル基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0298】

本出願において、「アルキニレン基」という用語は、通常、アルキンの炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。例えば、エチニレン基、プロピニレン基、プロパルギレン基、ブチニレン基等であり得る。アルキニレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0299】

本出願において、「アリール基」という用語は、通常、芳香環から一つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。「芳香環」という用語は、共役電子系を有する6~14員全炭素単環式または縮合多環式（即ち、隣接する炭素原子対を共有する環である）を指し、6~10員であり得、例えば、ベンゼンおよびナフタレンであり得る。前記芳香環は、ヘテロアリール基、複素環基またはシクロアルキル環に縮合することができ、ここで、親構造に結合している環は、アリール環である。アリール基は、置換されていても非置換であってもよく、置換される場合、置換基は、一つまたは複数の以下の基であり得、それは、独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、およびヘテロシクロアルキルチオ基からなる群から選択される。アリール基は、置換されていても、非置換であってもよい。

10

20

【0300】

本出願において、「アリーレン基」という用語は、通常、芳香環の炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。例えば、フェニレン基およびナフチレン基であり得る。アリーレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0301】

本出願において、「ヘテロアリール基」という用語は、通常、複素芳香環の炭素原子から一つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。「複素芳香環」という用語は、1~4個のヘテロ原子、5~14個の環原子を含む複素芳香族系を指し、ここで、ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される。ヘテロアリール基は、5~10員であり得、5員または6員であり得、例えば、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリル基、N-アルキルピロリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基等である。前記ヘテロアリール環は、アリール基、複素環基またはシクロアルキル基環に縮合することができ、ここで、親構造に結合している環は、ヘテロアリール環である。ヘテロアリール基は、任意選択で置換されていても置換されていなくてもよく、置換される場合、置換基は、一つまたは複数の以下の基であり得、それは、独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、およびヘテロシクロアルキルチオ基からなる群から選択される。ヘテロアリール基は、置換されていても、非置換であってもよい。

30

40

【0302】

本出願において、「ヘテロアリーレン基」という用語は、通常、複素芳香環の炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。例えば、フリリデン基、チエニレン基、ピリジレン基、ピロレン基、ピリミジニレン基、ピラジニレン基、イミダゾリレン基、テトラゾリレン基等であり得る。ヘテロアリーレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0303】

50

本出願において、「脂環式基」という用語は、通常、脂肪環の同じ炭素原子または複数の異なる炭素原子から水素原子を除去することによって派生される残基を指す。「シクロアルカン」という用語は、通常、飽和または部分不飽和の単環式または多環式環状炭化水素を指し、炭素環は、3～20個の炭素原子を含み、3～12個の炭素原子を含むことができ、3～10個の炭素原子を含むことができ、3～8個の炭素原子を含むことができる。脂環式基の非限定的な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基等を含み、多環式炭素環は、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環を含むことができる。脂環式基は、置換されていても、非置換であってもよい。本出願において、「炭素環基」という用語は、通常、炭素環を有する炭素原子から一つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。「炭素環」という用語は、通常、飽和または部分不飽和の単環式または多環式環状炭化水素を指し、炭素環は、3～20個の炭素原子を含み、3～12個の炭素原子を含むことができ、3～10個の炭素原子を含むことができ、3～8個の炭素原子を含むことができる。単環式炭素環の非限定的な例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタン等を含み、多環式炭素環は、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環を含むことができる。炭素環基は、置換されていても、非置換であってもよい。場合によっては、脂環および炭素環は、交換可能に使用されることができる。

10

20

【0304】

本出願において、「部分不飽和」という用語は、通常、環状構造における環分子間に少なくとも一つの二重結合または三重結合を含むことを指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和を有する環状構造を含むが、本出願で定義される芳香環または複素芳香環を含むことを意図するものではない。「不飽和」という用語は、一部が一つまたは複数の不飽和度を有することを指す。

【0305】

本出願において、「脂肪族シクリレン基」という用語は、通常、脂環の炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。例えば、シクロプロパニレン基、シクロブタニレン基、シクロペンタニレン基、シクロペンテニレン基、シクロヘキサニレン基、シクロヘキセニレン基、シクロヘキサジエニレン基、シクロヘプタニレン基、シクロヘプタトリエニレン基、シクロオクタニレン基等であり得、多環式炭素環は、スピロ環、縮合環および架橋環の炭素環を含むことができる。脂肪族シクリレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

30

【0306】

本出願において、「脂肪族複素環基」という用語は、通常、安定な非芳香族の3員～7員単環式炭素環構造、融合7員～10員二環式複素環構造または架橋6員～10員二環式複素環構造を指し、これらの環状構造は、飽和または部分飽和であり得、炭素原子を加えて、これらの環状構造は、一つまたは複数のヘテロ原子をさらに含み、ここで、ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される。例えば、1～4個の上で定義したヘテロ原子を含む。脂肪族複素環環状構造上の原子を指すために使用される場合、「窒素」という用語は、置換反応が発生した窒素を含むことができる。例えば、脂肪族複素環基は、「ヘテロシクロアルキル基」を含むことができ、ヘテロシクロアルキル基は、安定な非芳香族3員～7員単環式アルカン構造、融合7員～10員二環式複素環構造または架橋6員～10員二環式複素環構造を指すことができ、炭素原子を加えて、これらの環状構造は、一つまたは複数のヘテロ原子をさらに含むことができ、ここで、ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される。例えば、1～4個の上で定義したヘテロ原子を含む。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていても、非置換であってもよい。脂肪族複素環基は、置換されていても、非置換であってもよい。

40

【0307】

50

本出願において、「脂肪族ヘテロシクリレン基」という用語は、通常、脂肪族複素環の炭素原子から二つの水素原子を除去することによって派生される残基を指す。脂肪族ヘテロシクリレン基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0308】

本出願において、「任意に」または「任意選択で」という用語は、通常、その後に説明されるイベントまたは環境が発生してもよいが、必ずしも発生する必要のないことを指し、当該説明は、当該イベントまたは環境が発生する場合、または発生しない場合を含む。例えば、「アルキル基によって任意に置換された複素環基」とは、アルキル基が存在してもよいが、必ずしも存在しなくてもよいことを指し、当該説明は、複素環基がアルキル基によって置換される場合、および複素環基がアルキル基によって置換されない場合を含むことができる。

10

【0309】

本出願において、「置換」という用語は、通常、基中の一つまたは複数の水素原子、例えば、最多5個の、例えば、1~3個の水素原子が、対応する数の置換基によって独立して置換されることを指す。置換基は、可能な化学位置にのみ存在し、当業者は、過度の努力をせずに（実験または理論によって）可能な置換または不可能な置換を決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシ基は、不飽和（例えば、エチレン）結合を有する炭素原子に結合する場合は、不安定になる可能性がある。例えば、任意選択で置換された置換基は、水素、プロチウム、重水素、三重水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基およびオキソ基から任意に選択され、例えば、水素、プロチウム、重水素、三重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)C(O)H$ 、 $-C(O)CH_2C(O)H$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N(H)SO_2H$ または C_{1-6} 脂肪族基であり得る。

20

【0310】

本出願において、当業者に知られるように、「アルキル基」、「アルケニル基」、「シクロアルキル基」等のような用語は、特定の場合に基に存在する原子の数を示す標識の前に付く場合があり、例えば、 C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルカルボニルアミノ基等であり、「C」の後に続く下付き数字は、基に存在する炭素原子の数を示す。例えば、 C_3 アルキル基とは、三つの炭素原子を有するアルキル基（例えば、*n*-プロピル基、イソプロピル基）を指し、 C_{1-10} において、基のメンバーは、1~10個の範囲内の任意の数の炭素原子を有することができる。

30

【0311】

基中の一つまたは複数の水素原子は、例えば、最多5個、例えば、1~3個の水素原子が互いに独立して対応する数の置換基によって置換される。置換基は、可能な化学位置にのみ存在し、当業者は、過度の努力をせずに（実験または理論によって）可能な置換または不可能な置換を決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシ基は、不飽和（例えば、オレフィン性）結合を有する炭素原子に結合する場合は、不安定になる可能性がある。

40

【0312】

本出願において、「化合物」という用語は、通常、2種または2種以上の異なる元素を有する物質を指す。例えば、本出願の化合物は、有機化合物であり得、例えば、本出願の化合物は、分子量500以下の化合物、分子量1000以下の化合物、分子量1000以上の化合物、10000以上の化合物、100000以上の化合物であり得る。本出願において、化合物は、化学結合を介して結合した化合物を指すこともでき、例えば、分子量1000以下の一つまたは複数の分子が化学結合を介して生体高分子に結合した化合物であり得、前記生体高分子は、高多糖類、タンパク質、核酸、ポリペプチド等であり得る。

50

例えば、本出願の化合物は、タンパク質が分子量 1000 以下の一つまたは複数の分子に結合した化合物、タンパク質が分子量 10000 以下の一つまたは複数の分子に結合した化合物、タンパク質が分子量 100000 以下の一つまたは複数の分子に結合した化合物を含むことができる。

【0313】

本出願において、「含む」という用語は、通常、明示的に指定された特徴を含むことを意味するが、他の要素を排除することを意味するものではない。「以上」、「以下」という用語は、通常、数字自体を含む場合を指す。

【0314】

本出願において、「約」という用語は、通常、指定値の 0.5% ~ 10% 上下の範囲内の変動、例えば、指定値の 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、または 10% 上下の範囲内の変動を指す。

【0315】

本出願において、本出願の化合物は、化合物のその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、および/またはジアステレオマーを含む。本出願において、「ジアステレオマー」という用語は、通常、二つまたはそれ以上のキラル中心を有し、且つその分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、融点、沸点、スペクトル特性および反応性等の様々な物理的特性を有する場合がある。本出願において、「互変異性体」または「互変異性体形態」という用語は、交換可能に使用され、通常、低いエネルギー障壁 (low energy barrier) を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体 (proton tautomer) (プロトンプロトトロピック互変異性体 (prototropic tautomer) としても知られている) は、ケト-エノール異性化およびイミン-エナミン異性化等のプロトン移動による相互変換を含む。原子価互変異性体 (valence tautomer) は、いくつかの結合電子の一部の再構成による相互変換を含む。本出願において、「メソマー」という用語は、通常、分子内に非対称性を含むが、分子内の全旋光度がゼロとなるような対象要素を有する原子を指す。「セラミ体」または「セラミ混合物」という用語は、等モル量の二つのエナンチオマー物質からなる物質をさす。

【0316】

本出願において、本出願の化合物の特定の原子は、1 種以上の同位体形態で存在する可能性がある。例えば、水素は、プロチウム (^1H)、重水素 (^2H) および三重水素 (^3H) の形態で存在する可能性があり、炭素は、三つの異なる同位体 (^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C) として天然に存在する可能性がある。本出願の化合物に組み込まれる同位体の例は、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、または類似な同位体を含むが、これらに限定されない。従って、これらの同位体の天然存在量と比較して、本出願の化合物は、これらの同位体の一種または複数種が豊富であり得る。当業者に知られるように、このような同位体濃縮化合物は、様々な用途に使用されることができる。例えば、重水素 (例えば ^2H) の重い同位体で置き換えられると、代謝安定性が向上するため、特定の治療上の利点が見られる可能性がある。例えば、重水素 (^2H) の自然存在量は、約 0.015% である。従って、自然界では約 6500 個の水素原子ごとに、一個の重水素原子が存在する。従って、本出願の重水素含有化合物は、一つまたは複数の位置 (場合によって) で 0.015% を超える重水素存在量を有する。別に明記しない限り、本出願に記載の構造は、一つまたは複数の同位体濃縮原子の有無のみが異なる化合物を含むこともできる。例えば、水素原子が重水素または三重水素によって置換されるか、または炭素原子が炭素 13 または炭素 14 によって置換されることを除いて、残りの部分および本出願の構造と一致する化合物は、すべて本出願の範囲内にある。

【0317】

本出願において、「医薬組成物」という用語は、通常、本出願に記載の一種または複数

10

20

30

40

50

種の化合物またはその生理学的に／薬学的に許容される塩またはプロドラッグ薬物と他の化学成分との混合物、ならびに生理学的に／薬学的に許容される担体および賦形剤等の他の成分を含むことを指す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、有効成分の吸収に有利にして、生物学的活性を発揮することができる。従来の医薬組成物の調製は、当技術分野で一般的に使用される従来技術を参照することができる。

【0318】

本出願において、「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される塩」という用語は、通常、本出願の化合物またはリガンド-薬物コンジュゲートの塩、または本出願に記載の化合物の塩を指し、このような塩は、哺乳動物に使用される場合に安全性および有効性を有し、適切な生物学的活性を有することができる。本出願の抗体-抗体薬物コンジュゲート化合物は、酸と塩を形成ことができ、薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、硝酸塩、ソルビン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、サリチル酸塩、クエン酸水素塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩を含む。

10

【0319】

本出願において、「コンジュゲート」という用語は、通常、本出願の化合物が、一つまたは複数の化学反応を通じて調製された化合物、または架橋 (bridge)、スペーサー (spacer)、または接続部分等の一つまたは複数の接続構造を通じて互いに接続

20

【0320】

本出願において、「薬学的に許容される担体」という用語は、通常、治療剤、例えば、抗体またはポリペプチド、遺伝子および他の治療剤を投与するための担体を指す。当該用語は、それ自体が組成物を投与される個体に有害な抗体の生成を誘導せず、且つ過度の毒性を伴わずに投与できる任意の薬物担体を指す。例えば、薬学的に許容される担体 (carrier) は、標的遺伝子を含むために遺伝子工学で使用される核酸ベクター (vector) と区別することができる。適切な担体は、タンパク質、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアミノ酸、アミノ酸コポリマー、脂質凝集体および不活化ウイルス顆粒等の大きく、ゆっくりと代謝される高分子であり得る。当業者には、これらの担体がよく知られている。治療組成物中の薬学的に許容される担体は、水、生理食塩水、グリセロールおよびエタノール等の液体を含むことができる。これらの担体にも、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質等の補助物質が存在することができる。

30

【0321】

本出願において、「抗体」は、通常、所望の生物学的特性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体) および抗体断片を含むことができる。抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体または他の種に由来するものであり得る。抗体は、特異的抗原を識別および結合する免疫系によって生成されるタンパク質である。標的抗原は、一般に、様々な抗体のCDRsによって識別される大量の結合部位 (エピトープとも呼ばれる) を有する。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を有する。従って、抗原には、1種以上の対応する抗体を有することができる。抗体は、全長免疫グロブリン分子または全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、目的の標的に特異的に結合する抗原またはその一部を含む分子を含み、このような標的は、癌細胞または自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を生成する細胞を含むが、これらに限定されない。本出願に記載の免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ (例えば、IgG、IgE、IgM、IgDおよびIgA)、クラス (例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2) またはサブクラスを有することができる。免疫グロブリンは、あらゆる種に由来することができる。しかしながら、一態様において、免疫グロブリンは、ヒト、マウスまたはウサギに由来する。「抗体断片」は、全長抗体の一部、一般にその抗

40

50

原結合領域または可変領域を含むことができる。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片、二重抗体、直鎖状抗体、ミニボディ(minibody)、Fab発現ライブラリーによって調製された断片、抗イディオタイプ(抗-Id)抗体；CDR(相補性決定領域)、免疫特異的に癌細胞抗原、ウイルス抗原または微生物抗原に結合する上記の任意のエピトープ-結合断片、単鎖抗体分子、ならびに抗体断片からなる多重特異性抗体を含む。本出願における抗体薬物コンジュゲートを構成する抗体は、その元の野生状態の抗原結合能力を維持することができる。従って、本出願における抗体は、例えば、抗原に特異的に結合することができる。言及される抗原は、例えば、腫瘍関連抗原(TAA)、細胞表面受容体タンパク質および他の細胞表面分子、細胞生存調節因子、細胞増殖調節因子、組織の成長および分化に関連する分子(例えば、既知または予知する機能性を有する)、リンホカイン、サイトカイン、細胞循環の調節に関与する分子、血管生成に関与する分子、ならびに血管生成に関連する分子(例えば、既知の抗体が結合する抗原は、上記のカテゴリの一つまたはサブセットであり得るが、他のサブセットは、他の特別な性質を有する分子/抗原(標的抗原と比較して)を含む)を含む。抗体薬物コンジュゲートに応用される抗体は、細胞表面受容体および腫瘍関連抗原に対する抗体を含むが、これらに限定されない。このような腫瘍関連抗原は、業界でよく知られており、業界でよく知られている抗体の調製方法および情報を使用して調製することができる。これらの標的物は、一種または複数種の癌細胞の表面で特異的に発現することができるが、一種または複数種の非癌細胞の表面では、ほとんど発現しないか、またはまったく発現しない。通常、非癌細胞の表面と比較して、このような腫瘍関連ポリペプチドは、癌細胞の表面でより過剰発現されることができる。

【0322】

本出願において、「キメラ抗体(chimeric antibody)」という用語は、通常、マウス由来の抗体によって誘導される免疫応答反応を低減することができる、マウス由来の抗体の可変領域がヒト抗体の定常領域に融合した抗体を指す。キメラ抗体の確立には、マウス由来の特異的なモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを樹立することができる、次いでマウスハイブリドーマ細胞から可変領域遺伝子をクローニングし、必要に応じてヒト抗体の定常領域遺伝子をクローニングし、マウス可変領域遺伝子をヒト定常領域遺伝子と連結してキメラ遺伝子を形成した後に発現担体に挿入することによって、真核系または原核系でキメラ抗体分子を発現させることができる。

【0323】

本出願において、CDR移植抗体(CDR-grafted antibody)としても知られる「ヒト化抗体(humanized antibody)」という用語は、通常、マウスのCDR配列をヒト抗体可変領域フレームワーク、即ち、異なる種類のヒト生殖系列抗体フレームワーク配列に移植することによって産生される抗体を指す。大量のマウスタンパク質成分を保持するキメラ抗体によって誘導される異種反応を克服することができる。このようなフレームワーク配列は、生殖系列抗体遺伝子配列を含む公的DNAデータベースまたは公開された参照文献から入手することができる。例えば、ヒトの重鎖および軽鎖可変領域遺伝子の生殖系列DNA配列は、「VBase」ヒト生殖系列配列データベースで入手することができる。

【0324】

本出願において、「完全ヒトモノクローナル抗体」とも呼ばれる「完全ヒト抗体」、「完全ヒト抗体」または「完全ヒト由来抗体」という用語は、免疫原性および毒性副作用を排除するためにヒト化することができる、その抗体の可変領域および定常領域を指す。モノクローナル抗体の開発は、それぞれ、マウス由来のモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体および完全ヒトモノクローナル抗体の四つの段階を経てきた。本出願に記載の抗体またはリガンドは、完全ヒトモノクローナル抗体であり得る。完全ヒト抗体の調製に関連する技術は、ヒトハイブリドーマ技術、EBV形質転換Bリンパ球技術、ファージディスプレイ技術(phage display)、トランスジェニックマウス抗体調製技術(transgenic mouse)および単一B細胞

胞抗体調製技術等を含む。

【0325】

本出願において、「CDR」という用語は、通常、主に抗原結合を促進する、抗体の可変ドメイン内の六つの超可変領域のうちの一つを指す。前記六つのCDRの最も一般的に使用される定義の一つは、Kabata E. A.ら、Chothiaら、およびMacCallumらによって提供されている。本出願で使用されるように、CDRのKabata定義は、軽鎖可変ドメインのCDR₁、CDR₂およびCDR₃(CDRL₁、CDRL₂、CDRL₃またはL₁、L₂、L₃)、ならびに重鎖可変ドメインのCDR₁、CDR₂およびCDR₃(CDRH₁、CDRH₂、CDRH₃またはH₁、H₂、H₃)に応用されることができる。

10

【0326】

本出願において、「スルフヒドリル基にカップリング可能な基」という用語は、通常、前記化合物Aがスルフヒドリル基を有し、前記化合物Bがスルフヒドリル基とカップリング可能な基を有し、化合物Bがスルフヒドリル基とカップリング可能な基を介して化合物Aのスルフヒドリル基と反応することにより、化合物Aと化合物Bとの結合を実現できることを指す。

【0327】

本出願において、「リンカー」という用語は、通常、一端が一つの基に接続され、もう一端が別の基に接続される化学構造断片または結合を指し、他のリンカーに接続してから薬物および/またはリガンドに接続することもできる。前記直接的または間接的接続リガンドは、前記基が共有結合を介してリガンドに直接連結されることを指すこともでき、またはリンカーを介してリガンドに接続されることを指すこともできる。例えば、リンカーは、本出願に記載のリンカーに示される構造であり得る。例えば、酸不安定性リンカー構造(例えば、ヒドラゾン)、プロテアーゼ感受性(例えば、ペプチダーゼ感受性)リンカー構造、光不安定性リンカー構造、ジメチルリンカー構造、またはジスルフィド含有リンカー構造を含む化学構造断片または結合をリンカーとして使用することができる。

20

【0328】

本出願において、「連結基」という用語は、通常、別の基に結合する能力を有する基を指す。例えば、連結基を有する化合物は、当該連結基と別の基との間のカップリング反応によって、当該化合物と別の基との結合を実現することができる。例えば、マレイミド基は、連結基として使用されることができる。

30

【0329】

本出願において、あるターゲットの「発現に関連する」疾患という用語は、通常、当該疾患の発生および/または進行が当該ターゲットの発現レベルに関連していることを指す。例えば、組織または器官からの正常細胞の発現レベルと比較して、患者の特定の組織または器官等の疾患領域からの細胞において特定のターゲットの発現レベルは、増加され、即ち、高発現される。あるいは、例えば、組織または器官からの正常細胞の発現レベルと比較して、患者の特定の組織または器官等の疾患領域からの細胞において特定のターゲットの発現レベルは、低下され、即ち、低発現される。あるいは、例えば、患者の特定の組織または器官等の疾患領域からの細胞は、特定のターゲットを発現し、即ち、陽性である。あるいは、例えば、患者の特定の組織または器官等の疾患領域からの細胞は、特定のターゲットを発現せず、即ち、陰性である。例えば、ターゲットの発現の特徴は、当技術分野で知られている標準的な測定によって決定されることができる。

40

【0330】

本出願において、「有効量」という用語は、通常、標的疾患もしくは状況を治療、緩和または予防する、または検出可能な治療効果または予防効果を示す治療剤の量を指す。特定の対象に対する正確な有効量は、当該対象の体形および健康状態、病症の性質および程度、ならびに投与するために選択される治療剤および/または治療剤の組み合わせに依存する。従って、正確な有効量を事前に指定することは、無意味である。しかしながら、特定の所与された状況の場合、一般的な実験を使用して当該有効量を決定することができ、

50

臨床医は、これを判断することができる。

【0331】

特に明記しない限り、本出願において、現れたすべての化合物は、単一のキラル化合物、または様々な異なるキラル化合物の混合物（即ち、セラミ体）等、考えられるすべての光学異性体を含むことを意図されている。本出願のすべての化合物において、各キラル炭素原子は、任意選択で、R配置もしくはS配置、またはR配置およびS配置の混合物であり得る。

【0332】

本出願において、「本出願の化合物」という用語は、通常、本出願の化合物を指す。当該用語は、本出願の化合物の様々な結晶形、薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物をさらに含む。

【0333】

本明細書で商品名が使用される場合、当該商品名には、商品名製品の製剤、その対応するジェネリック版、および商品名製品の有効医薬品成分を含むことを意図されている。

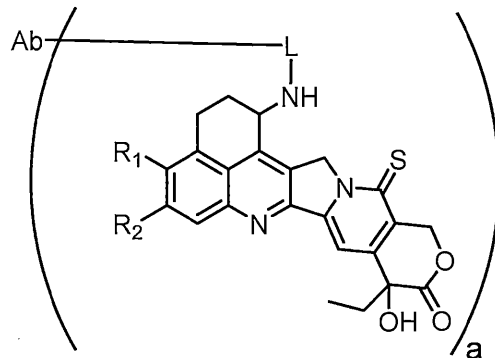
【0334】

発明の詳細な説明

一態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物を提供し、ここで、前記化合物は、式(I)に示される構造を含むことができ、

【0335】

【化146】



式 (I):

【0336】

例えば、

【0337】

10

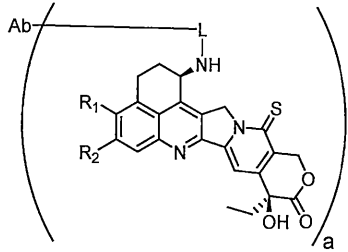
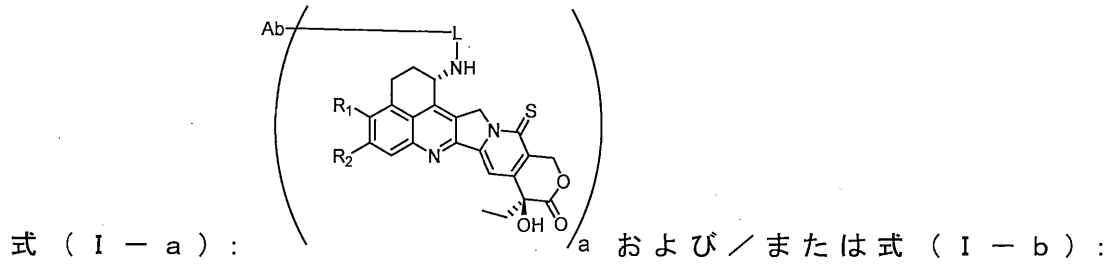
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

であり得、

【 0 3 3 8 】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

20

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

L は、任意選択で置換されたリンカーであり得、

Ab は、リガンドであり得、a は、少なくとも 0 である数値であり得る。

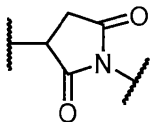
【 0 3 3 9 】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L は、リンカー L_1 を含むことができ、前記 L_1 は、リガンドに直接的または間接的に連結されることができ。例えば、前記 L_1 は、任意選択で置換された

30

【 0 3 4 0 】

【化 1 4 8】

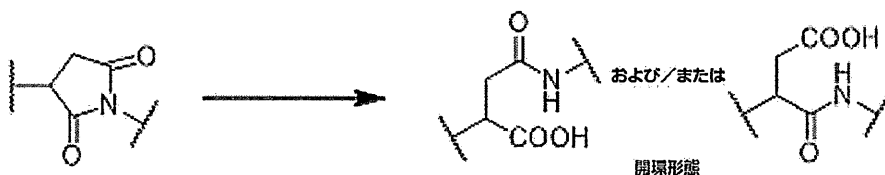


40

を含むことができる。例えば、式 (I) に示される構造における L_1 は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【 0 3 4 1 】

【化 1 4 9】



50

【0342】

例えば、式(I)に示される構造において、前記Lは、リンカーL₂をさらに含むことができる。例えば、前記L₂は、前記L₁に直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記L₂は、任意選択で置換された-(CH₂)_{m1}-X₁-(CH₂)_{m2}-C(O)-、任意選択で置換された-(CH₂CH₂O)_n-C(O)-および任意選択で置換された-(CH₂)_p-C(O)-からなる群から選択される基を含むことができ、X₁は、-O-、任意選択で置換された-C(O)-NH-、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意のヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択されることができ、ここで、m₁、m₂およびnは、それぞれ独立して、少なくとも0である数から選択されることができる。

10

【0343】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₂は、任意選択で置換された-(CH₂CH₂O)_n-C(O)-を含むことができる。例えば、ここで、nは、2であり得る。

【0344】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₂は、任意選択で置換された-(CH₂)_{m1}-X₁-(CH₂)_{m2}-C(O)-を含むことができる。例えば、X₁は、-O-および任意選択で置換された-C(O)-NH-からなる群から選択されることができる。例えば、m₁は、2であり得る。例えば、m₂は、2であり得る。

【0345】

例えば、式(I)に示される構造において、X₁は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基を含むことができる。例えば、X₁は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。例えば、X₁は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。例えば、m₁は、0であり得る。例えば、m₂は、1であり得る。

20

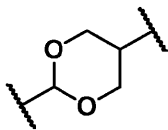
【0346】

例えば、式(I)に示される構造において、X₁は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。例えば、X₁は、任意選択で置換された

【0347】

【化150】

30



を含むことができる。例えば、X₁は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。例えば、m₁は、1であり得る。例えば、m₂は、0であり得る。

【0348】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₂は、任意選択で置換された-(CH₂)_p-C(O)-を含むことができる。例えば、pは、5であり得る。

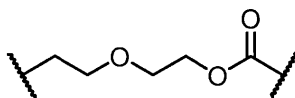
40

【0349】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₂は、任意選択で置換された

【0350】

【化151】

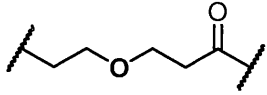


、任意選択で置換された

【0351】

50

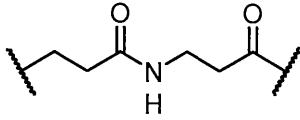
【化 1 5 2】



、任意選択で置換された

【0 3 5 2】

【化 1 5 3】

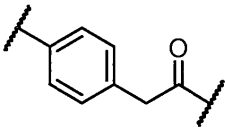


10

、任意選択で置換された

【0 3 5 3】

【化 1 5 4】

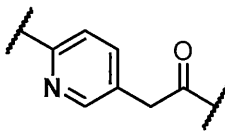


20

、任意選択で置換された

【0 3 5 4】

【化 1 5 5】

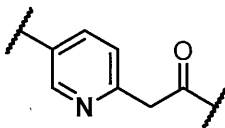


30

、任意選択で置換された

【0 3 5 5】

【化 1 5 6】

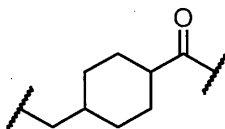


、任意選択で置換された

【0 3 5 6】

【化 1 5 7】

40

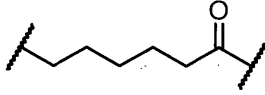


および任意選択で置換された

【0 3 5 7】

50

【化 1 5 8】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 3 5 8】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L₃ は、リンカー L₃ をさらに含むことができる。例えば、前記 L₃ は、前記 L₂ に直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができる。

10

【0 3 5 9】

例えば、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン- (- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン- (- Gly - Gly - Phe - Gly -) および -バリン-シトルリン- (- Val - Cit -) からなる群から

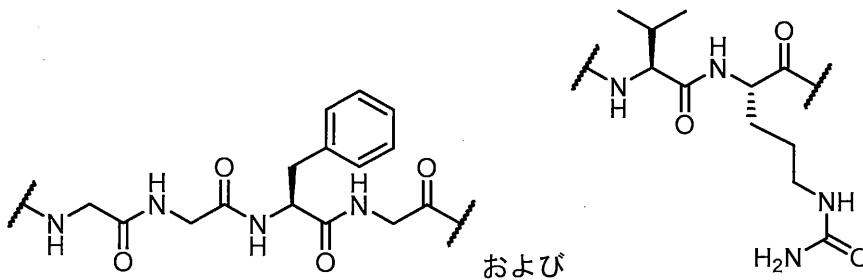
20

【0 3 6 0】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L₃ は、

【0 3 6 1】

【化 1 5 9】



30

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 3 6 2】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L₄ は、リンカー L₄ をさらに含むことができる。例えば、前記 L₄ は、前記 L₃ に直接的または間接的に連結されることができる。

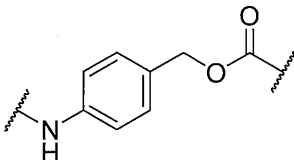
【0 3 6 3】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - を含むことができ、L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

40

【0 3 6 4】

【化 1 6 0】

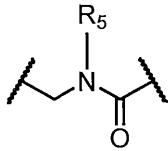


50

を含むことができ、 L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0365】

【化161】



を含むことができ、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

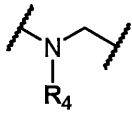
10

【0366】

例えば、式(I)に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0367】

【化162】

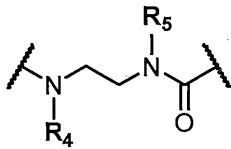


20

を含むことができる。例えば、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0368】

【化163】

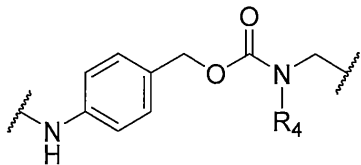


を含むことができる。例えば、前記 L_4 は、任意選択で置換された

30

【0369】

【化164】

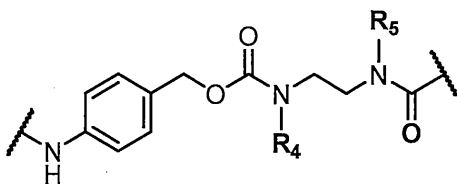


を含むことができる。例えば、前記 L_4 は、任意選択で置換された

40

【0370】

【化165】



を含むことができる。例えば、前記 R_4 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。例えば、前記 R_5 は、水素および任意選択で置換

50

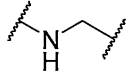
されたメチル基からなる群から選択されることができる。

【0371】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0372】

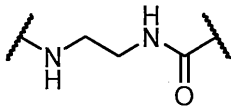
【化166】



、任意選択で置換された

【0373】

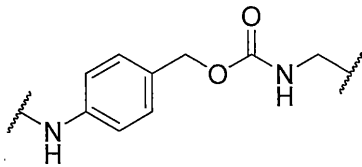
【化167】



、任意選択で置換された

【0374】

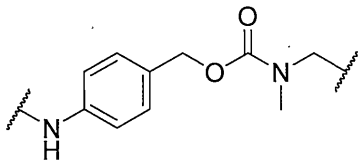
【化168】



、任意選択で置換された

【0375】

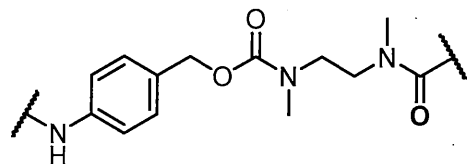
【化169】



および任意選択で置換された

【0376】

【化170】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0377】

例えば、式(I)に示される構造において、前記Lは、リンカーL₅をさらに含むことができる。例えば、前記L₅は、前記L₄に直接的または間接的に連結されることができる。

【0378】

例えば、式(I)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

10

20

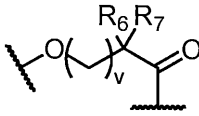
30

40

50

【 0 3 7 9 】

【 化 1 7 1 】



を含むことができ、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができるか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、 v は、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

10

【 0 3 8 0 】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 R_6 は、水素であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、トリフルオロメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。例えば、式 (I) に示される構造において、前記 R_7 は、水素であり得る。

20

【 0 3 8 1 】

例えば、式 (I) に示される構造において、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができる。例えば、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。例えば、 v は、0 であり得る。例えば、 v は、1 であり得る。

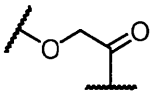
【 0 3 8 2 】

例えば、式 (I) に示される構造において、前記 L_5 は、任意選択で置換された

【 0 3 8 3 】

30

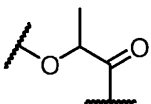
【 化 1 7 2 】



、任意選択で置換された

【 0 3 8 4 】

【 化 1 7 3 】

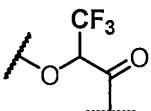


40

、任意選択で置換された

【 0 3 8 5 】

【 化 1 7 4 】

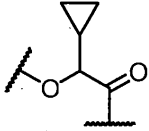


50

、任意選択で置換された

【0386】

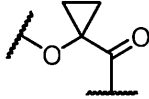
【化175】



、任意選択で置換された

【0387】

【化176】

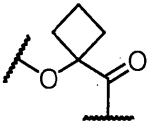


10

、任意選択で置換された

【0388】

【化177】

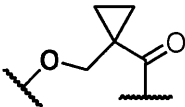


20

、任意選択で置換された

【0389】

【化178】

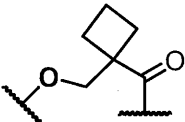


30

および任意選択で置換された

【0390】

【化179】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0391】

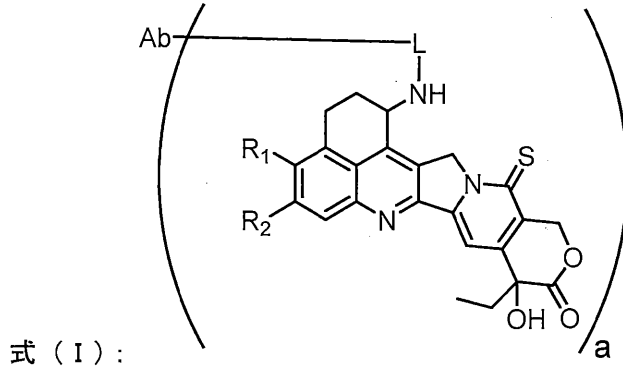
40

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(I)に示される構造を含むことができ、

【0392】

50

【化180】



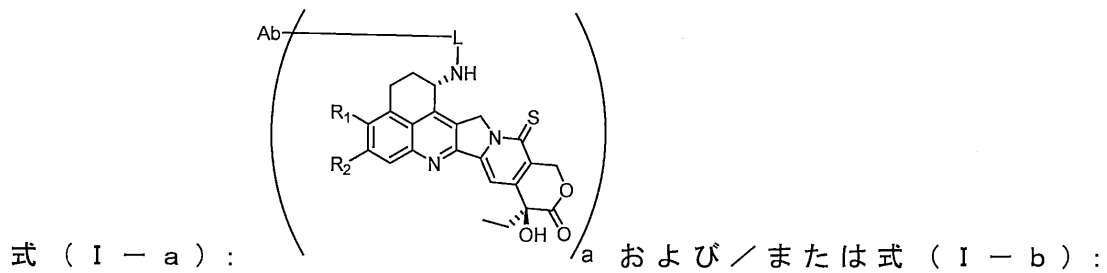
10

【0393】

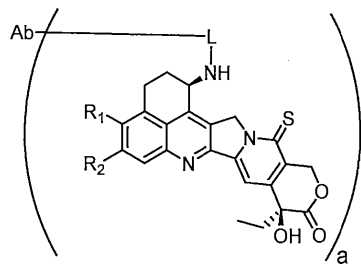
例えば、

【0394】

【化181】



20



30

【0395】

であり得、

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

40

L は、任意選択で置換されたリンカーであり得、前記 L は、 $-L_1 - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ を含むことができ、

Ab は、リガンドであり得、 a は、少なくとも 0 である数値であり得る。

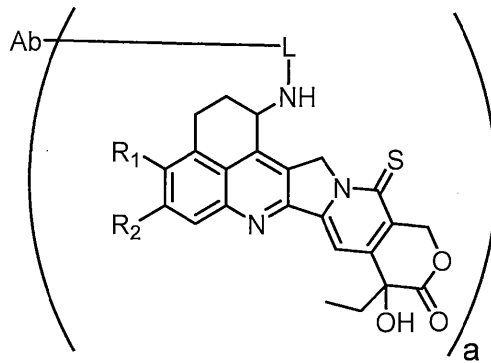
【0396】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (I) に示される構造を含むことができ、

50

【 0 3 9 7 】

【 化 1 8 2 】



式 (I) :

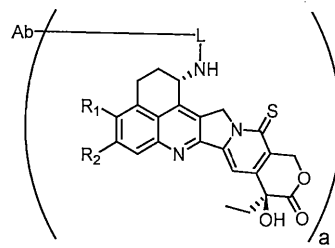
10

【 0 3 9 8 】

例えば、

【 0 3 9 9 】

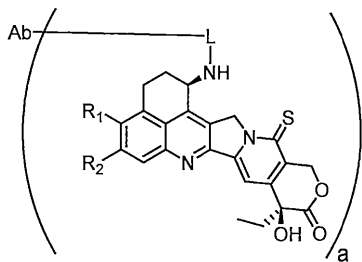
【 化 1 8 3 】



式 (I - a) :

および / または 式 (I - b) :

20



30

であり得、

【 0 4 0 0 】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

40

L は、任意選択で置換されたリンカーであり得、前記 L は、 $-L_1 - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ を含むことができ、

Ab は、リガンドであり得、 a は、少なくとも 0 である数値であり得、

ここで、前記 L_1 は、スルフィド基に連結したリンカーを含むことができ、

前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1} - X_1 - (CH_2)_{m2} - C(O) -$ 、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n - C(O) -$ および任意選択で置換された $-(CH_2)_p - C(O) -$ からなる群から選択される基を含むことができ、 X_1 は

50

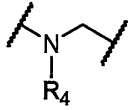
、 - O - 、任意選択で置換された - C (O) - N H - 、任意選択で置換されたフェニル基、任意選択で置換されたピリジル基、任意選択で置換された二つの酸素原子および四つの炭素原子を含むヘテロ脂環式基および任意選択で置換されたシクロヘキシル基からなる群から選択されることができ、ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができ、

前記 L_3 は、ペプチド残基を含むことができ、

前記 L_4 は、任意選択で置換された

【 0 4 0 1 】

【 化 1 8 4 】

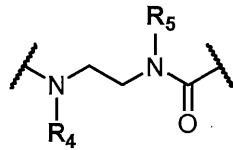


10

、任意選択で置換された

【 0 4 0 2 】

【 化 1 8 5 】

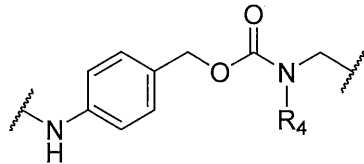


20

、任意選択で置換された

【 0 4 0 3 】

【 化 1 8 6 】

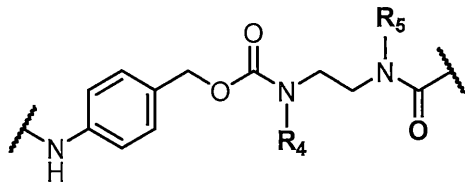


30

または任意選択で置換された

【 0 4 0 4 】

【 化 1 8 7 】



40

を含むことができる。例えば、前記 R_4 は、水素および任意選択で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群から選択されることができ、例えば、前記 R_5 は、水素および任意選択で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群から選択されることができ、

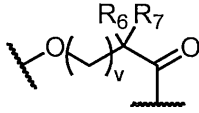
【 0 4 0 5 】

前記 L_5 は、任意選択で置換された

【 0 4 0 6 】

50

【化 1 8 8】



を含むことができ、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができるか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にな

って、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、 v は、少なくとも 0 である数から選択されることができる。例えば、本出願におけるシクロアルキルアルキル基は、シクロアルキル基によって置換されたアルキル基を指すことができ、ここで、シクロアルキルアルキル基は、別の基によって任意に置換されることができる。

10

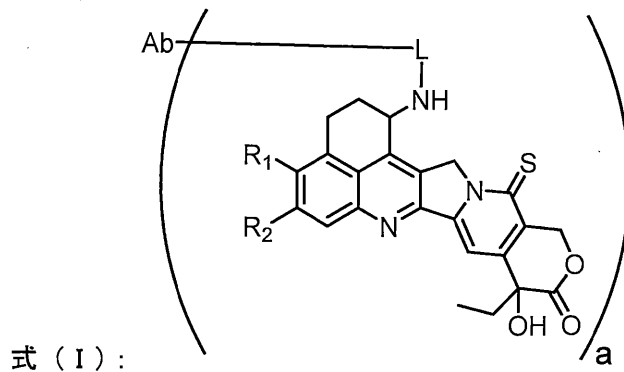
【0 4 0 7】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (I) に示される構造を含むことができ、

【0 4 0 8】

【化 1 8 9】

20



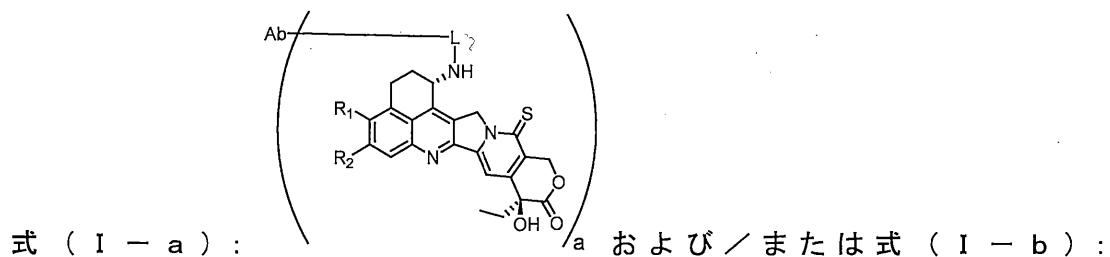
30

【0 4 0 9】

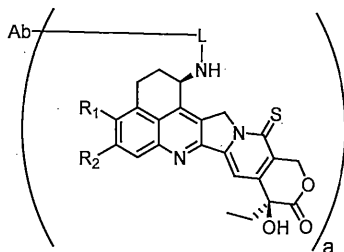
例えば、

【0 4 1 0】

【化 1 9 0】



40



50

【0411】

であり得、

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリアル基および任意選択で置換されたヘテロアリアル基からなる群から選択される構造を形成することができ、

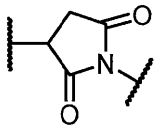
L は、任意選択で置換されたリンカーであり得、前記 L は、 $-L_1 - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ を含むことができ、

Ab は、リガンドであり得、 a は、少なくとも0である数値であり得、

ここで、前記 L_1 は、任意選択で置換された

【0412】

【化191】



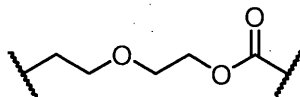
を含むことができ、

【0413】

前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0414】

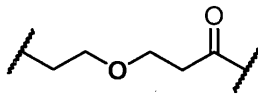
【化192】



、任意選択で置換された

【0415】

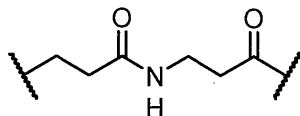
【化193】



、任意選択で置換された

【0416】

【化194】



、任意選択で置換された

【0417】

10

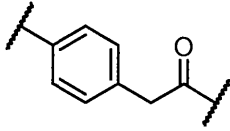
20

30

40

50

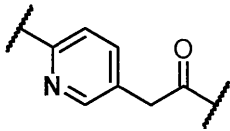
【化195】



、任意選択で置換された

【0418】

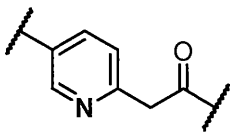
【化196】



、任意選択で置換された

【0419】

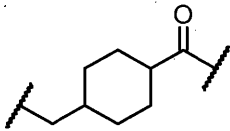
【化197】



、任意選択で置換された

【0420】

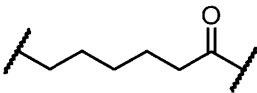
【化198】



および任意選択で置換された

【0421】

【化199】



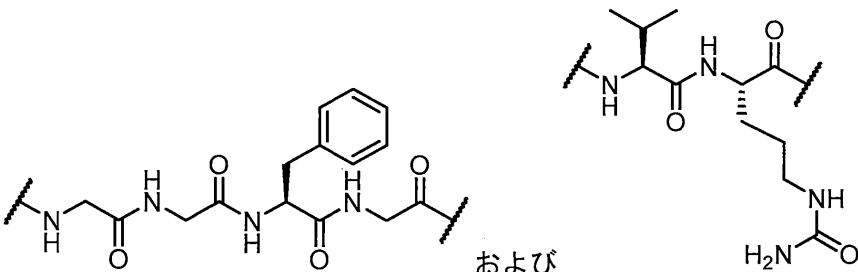
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0422】

前記L₃は、

【0423】

【化200】



および

からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0424】

【化201】

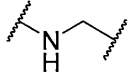
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0424】

前記L₄は、任意選択で置換された

【0425】

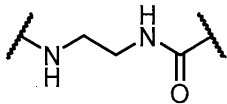
【化201】



、任意選択で置換された

【0426】

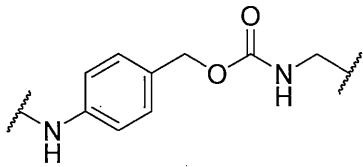
【化202】



、任意選択で置換された

【0427】

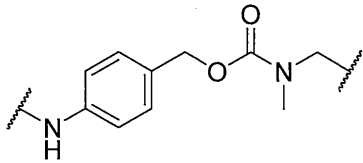
【化203】



、任意選択で置換された

【0428】

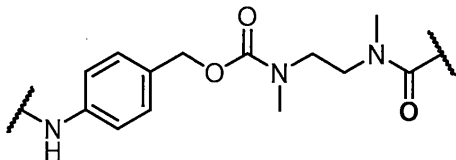
【化204】



および任意選択で置換された

【0429】

【化205】



からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0430】

前記L₅は、任意選択で置換された

【0431】

10

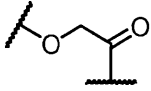
20

30

40

50

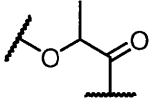
【化 2 0 6】



、任意選択で置換された

【0 4 3 2】

【化 2 0 7】

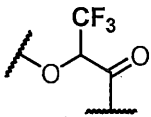


10

、任意選択で置換された

【0 4 3 3】

【化 2 0 8】

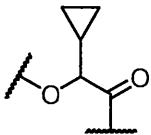


20

、任意選択で置換された

【0 4 3 4】

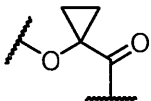
【化 2 0 9】



、任意選択で置換された

【0 4 3 5】

【化 2 1 0】

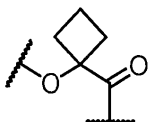


30

、任意選択で置換された

【0 4 3 6】

【化 2 1 1】

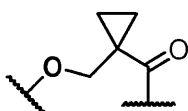


40

、任意選択で置換された

【0 4 3 7】

【化 2 1 2】

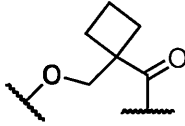


50

および任意選択で置換された

【0438】

【化213】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0439】

例えば、本出願のAbは、抗体またはその抗原結合断片を含むことができる。

例えば、ここで、前記抗体は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体からなる群から選択されることができる。例えば、ここで、前記抗体は、モノクローナル抗体を含むことができる。例えば、ここで、前記抗体は、二重特異性抗体を含むことができる。例えば、ここで、前記抗原結合断片は、Fab、Fab'、Fv断片、F(ab')₂、F(ab)₂、scFv、di-scFv、VHHおよびdAbからなる群から選択されることができる。

【0440】

例えば、ここで、前記Abは、HER2抗体およびTROP2抗体からなる群から選択されることができる。

本出願に記載のリガンドは、抗体重鎖可変領域VH中の少なくとも一つのCDRを含むことができる。前記CDRは、Kabataに従って定義されることができる。

【0441】

本出願において、前記リガンドは、HCDR1を含むことができ、前記HCDR1は、SEQ ID NO: 1および11のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記CDRは、Kabataに従って定義されることができる。

【0442】

本出願において、前記リガンドは、HCDR2を含むことができ、前記HCDR2は、SEQ ID NO: 2および12のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記CDRは、Kabataに従って定義されることができる。

【0443】

本出願において、前記リガンドは、HCDR3を含むことができ、前記HCDR3は、SEQ ID NO: 3および13のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記CDRは、Kabataに従って定義されることができる。

【0444】

本出願において、前記単離されたリガンドは、HCDR1-3を含むことができる。ここで、前記HCDR1は、SEQ ID NO: 1および11のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含み、前記HCDR2は、SEQ ID NO: 2および12のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記HCDR3は、SEQ ID NO: 3および13のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記CDR

【0445】

例えば、本出願に記載のリガンドは、HCDR1-3を含むことができ、ここで、前記HCDR1は、SEQ ID NO: 1に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記HCDR2は、SEQ ID NO: 2に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記HCDR3は、SEQ ID NO: 3に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、HER2結合能力を有することができる。前記CDRは、Kabataに従って定義されることができる。

【0446】

例えば、本出願に記載のリガンドは、HCDR1-3を含むことができ、ここで、前記

10

20

30

40

50

H C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 1 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 H C D R 2 は、S E Q I D N O : 1 2 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 H C D R 3 は、S E Q I D N O : 1 3 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、T R O P 2 結合能力を有することができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

【0447】

本出願において、前記リガンドは、抗体軽鎖可変領域 V L 中の少なくとも一つの C D R を含むことができる。本出願に記載の C D R は、K a b a t に従って定義されることができるか、または C h o t h i a に従って定義されることができるか、様々な方法によって定義される C D R 配列は、すべて本出願の保護範囲内に含まれる。

10

【0448】

本出願において、前記リガンドは、L C D R 1 を含むことができ、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 4 および 1 4 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

【0449】

本出願において、前記リガンドは、L C D R 2 を含むことができ、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 5 および 1 5 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

【0450】

本出願において、前記リガンドは、L C D R 3 を含むことができ、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 6 および 1 6 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

20

【0451】

本出願において、前記単離されたリガンドは、L C D R 1 - 3 を含むことができる。ここで、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 4 および 1 4 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 5 および 1 5 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 6 および 1 6 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含む。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

【0452】

例えば、本出願に記載のリガンドは、L C D R 1 - 3 を含むことができ、ここで、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 4 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 5 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 6 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、H E R 2 結合能力を有することができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

30

【0453】

例えば、本出願に記載のリガンドは、L C D R 1 - 3 を含むことができ、ここで、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 4 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 1 5 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 1 6 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、T R O P 2 結合能力を有することができる。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

40

【0454】

本出願において、前記リガンドは、L C D R 1 - 3 および H C D R 1 - 3 を含むことができる。ここで、前記 H C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 および 1 1 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 2 は、S E Q I D N O : 2 および 1 2 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 3 は、S E Q I D N O : 3 および 1 3 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 4 および 1 4 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C

50

D R 2 は、S E Q I D N O : 5 および 1 5 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 6 および 1 6 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含む。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

【 0 4 5 5 】

例えば、本出願に記載のリガンドは、L C D R 1 - 3 および H C D R 1 - 3 を含むことができる。ここで、前記 H C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 2 は、S E Q I D N O : 2 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 3 は、S E Q I D N O : 3 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 4 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 5 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 6 に示されるアミノ酸配列を含む。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

10

【 0 4 5 6 】

例えば、本出願に記載のリガンドは、L C D R 1 - 3 および H C D R 1 - 3 を含むことができる。ここで、前記 H C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 2 は、S E Q I D N O : 1 2 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 H C D R 3 は、S E Q I D N O : 1 3 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 1 は、S E Q I D N O : 1 4 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 2 は、S E Q I D N O : 1 5 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 L C D R 3 は、S E Q I D N O : 1 6 に示されるアミノ酸配列を含む。前記 C D R は、K a b a t に従って定義されることができる。

20

【 0 4 5 7 】

本出願において、前記リガンドは、重鎖可変領域 V H を含むことができ、前記 V H は、S E Q I D N O : 7 および 1 7 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【 0 4 5 8 】

本出願において、前記リガンドは、軽鎖可変領域 V L を含むことができ、前記 V L は、S E Q I D N O : 8 および 1 8 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【 0 4 5 9 】

本出願において、前記リガンドは、軽鎖可変領域 V L および重鎖可変領域 V H を含むことができる。ここで、前記 V H は、S E Q I D N O : 7 および 1 7 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 V L は、S E Q I D N O : 8 および 1 8 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

30

【 0 4 6 0 】

例えば、本出願に記載のリガンドは、軽鎖可変領域 V L および重鎖可変領域 V H を含むことができる。ここで、前記 V H は、S E Q I D N O : 7 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 V L は、S E Q I D N O : 8 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、H E R 2 結合能力を有することができる。

40

【 0 4 6 1 】

例えば、本出願に記載のリガンドは、軽鎖可変領域 V L および重鎖可変領域 V H を含むことができる。ここで、前記 V H は、S E Q I D N O : 1 7 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 V L は、S E Q I D N O : 1 8 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、T R O P 2 結合能力を有することができる。

【 0 4 6 2 】

本出願において、前記リガンドは、重鎖可変領域 V H 中の H C D R 1 - 3 を含むことができ、前記 V H は、S E Q I D N O : 7 および 1 7 のいずれか 1 項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

50

【0463】

本出願において、前記リガンドは、軽鎖可変領域VL中のLCDR1-3を含むことができ、前記VLは、SEQ ID NO: 8および18のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0464】

本出願において、前記リガンドは、軽鎖可変領域VL中のLCDR1-3および重鎖可変領域VH中のHCDR1-3を含むことができ、ここで、前記VHは、SEQ ID NO: 7および17のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記VLは、SEQ ID NO: 8および18のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

10

【0465】

例えば、本出願に記載のリガンドは、軽鎖可変領域VL中のLCDR1-3および重鎖可変領域VH中のHCDR1-3を含むことができ、ここで、前記VHは、SEQ ID NO: 7に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記VLは、SEQ ID NO: 8に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、HER2結合能力を有することができる。

【0466】

例えば、本出願に記載のリガンドは、軽鎖可変領域VL中のLCDR1-3および重鎖可変領域VH中のHCDR1-3を含むことができ、ここで、前記VHは、SEQ ID NO: 17に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記VLは、SEQ ID NO: 18に示されるアミノ酸配列を含むことができる。例えば、本出願に記載のリガンドは、TROP2結合能力を有することができる。

20

【0467】

本出願において、前記リガンドは、重鎖を含むことができ、前記重鎖は、SEQ ID NO: 9および19のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0468】

本出願において、前記リガンドは、軽鎖を含むことができ、前記軽鎖は、SEQ ID NO: 10および20のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0469】

本出願において、前記リガンドは、抗体軽鎖および抗体重鎖を含むことができ、ここで、前記重鎖は、SEQ ID NO: 9および19のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記軽鎖は、SEQ ID NO: 10および20のいずれか1項に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

30

【0470】

本出願において、前記リガンドは、抗体軽鎖および抗体重鎖を含むことができ、ここで、前記重鎖は、SEQ ID NO: 9に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記軽鎖は、SEQ ID NO: 10に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0471】

本出願において、前記リガンドは、抗体軽鎖および抗体重鎖を含むことができ、ここで、前記重鎖は、SEQ ID NO: 19に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記軽鎖は、SEQ ID NO: 20に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

40

【0472】

本出願の抗体は、ハイブリドーマ法、組換えDNA技術、ファージディスプレイ技術、合成技術または当該技術の組み合わせ、または当該技術分野で公知の他の技術等の当該技術分野で周知の技術を使用して調製されることができる。変異体とは、天然ポリペプチドに匹敵する生物学的活性が保持される限り、抗体のアミノ酸配列突然変異体、ならびに天然ポリペプチドの共有結合誘導体を指すことができる。アミノ酸配列突然変異体と天然アミノ酸配列との違いは、一般に、天然アミノ酸配列における一つまたは複数のアミノ酸が置換されるか、またはポリペプチド配列における一つまたは複数のアミノ酸が欠失および/または挿入されることである。欠失突然変異体は、天然ポリペプチドの断片およびN末端

50

および/またはC末端切断突然変異体を含む。通常、アミノ酸配列突然変異体は、天然配列と比較して、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%または99%以上の相同性を有する。

【0473】

例えば、ここで、前記aは、単一の抗体分子を薬物分子にカップリングして得られる抗体薬物コンジュゲートにおける薬物分子と抗体分子とのモル比の平均値として使用されることができ、aは、1～8の整数または小数であり得、例えば、aは、約1～約2、約1～約3、約1～約4、約1～約5、約1～約6、約1～約7または約1～約8であり得、例えば、mは、約2～約8、約3～約8、約4～約8、約5～約8、約6～約8、約7～約8、または約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7または約8であり得る。例えば、ここで、前記aは、疎水性クロマトグラフィー、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動、および液相質量分析からなる群から選択される方法によって測定されることができる。

10

【0474】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

【0475】

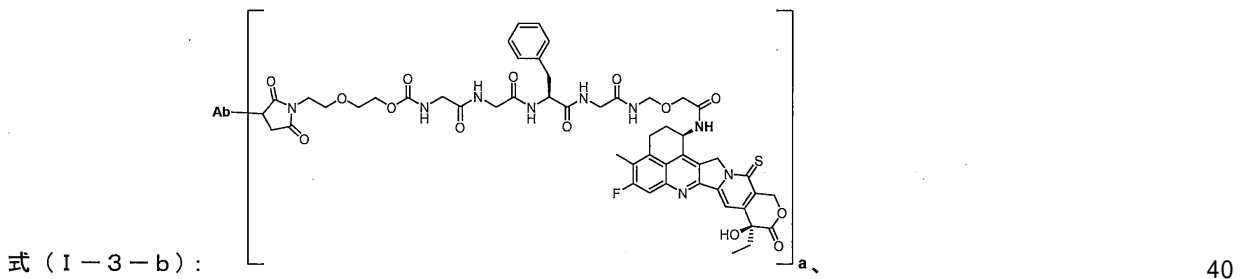
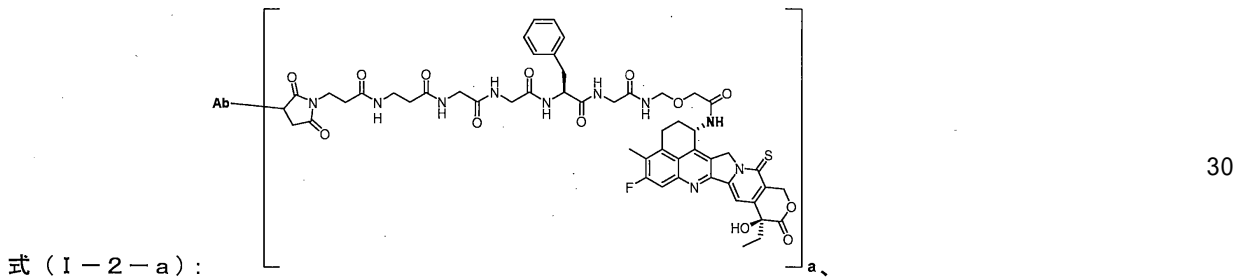
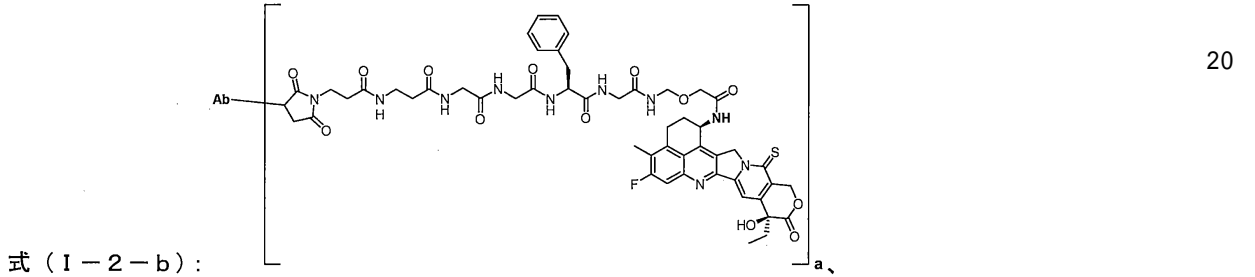
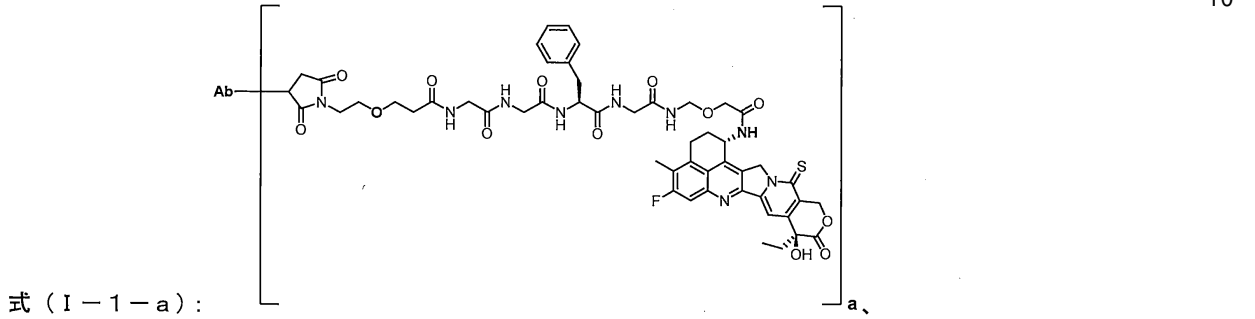
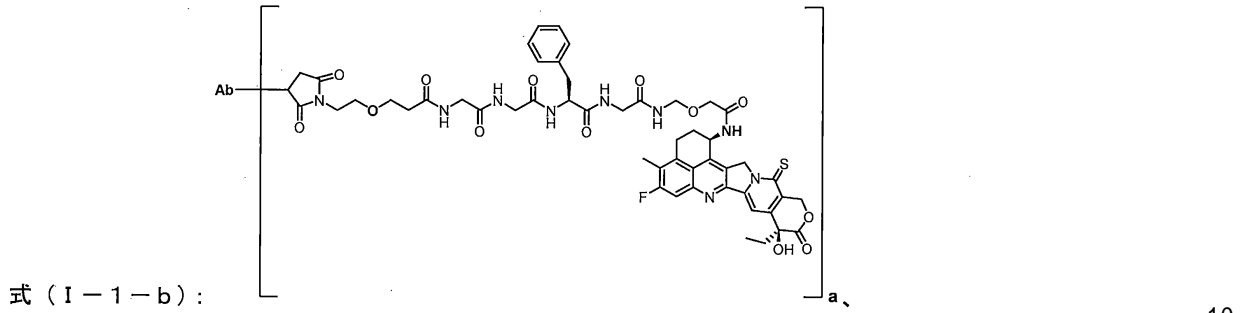
20

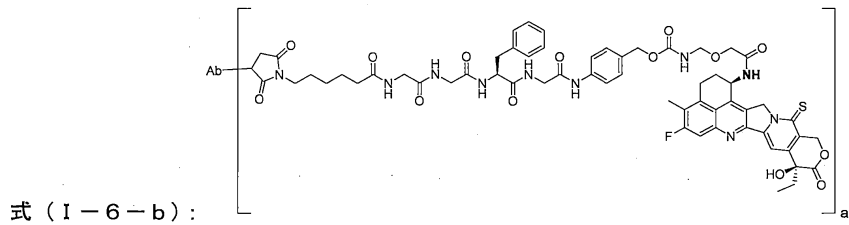
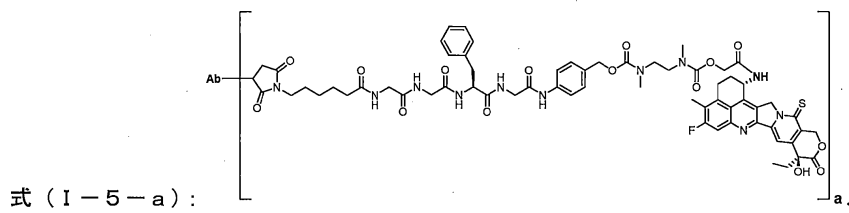
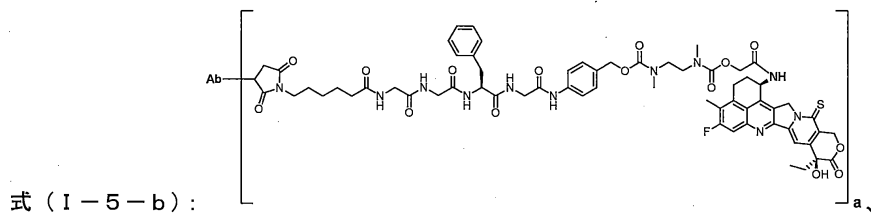
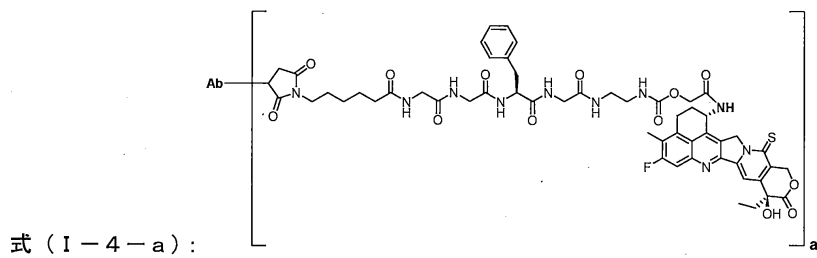
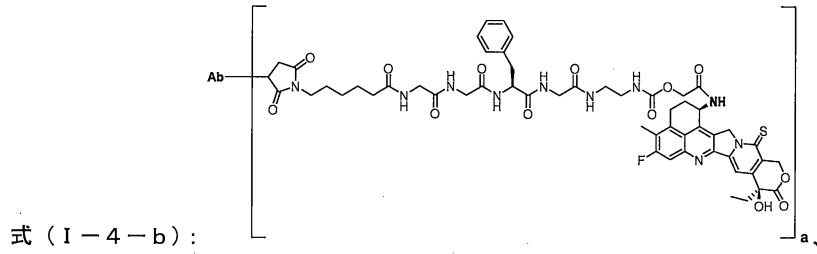
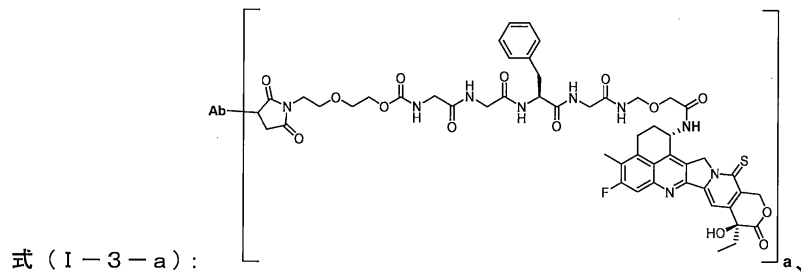
30

40

50

【化 2 1 4】





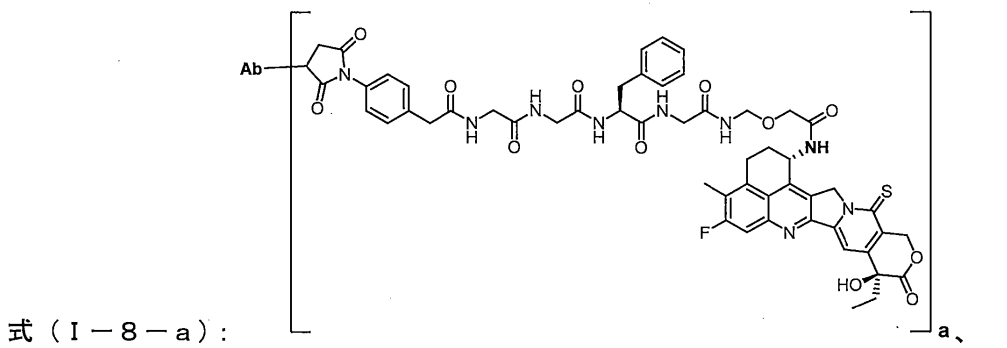
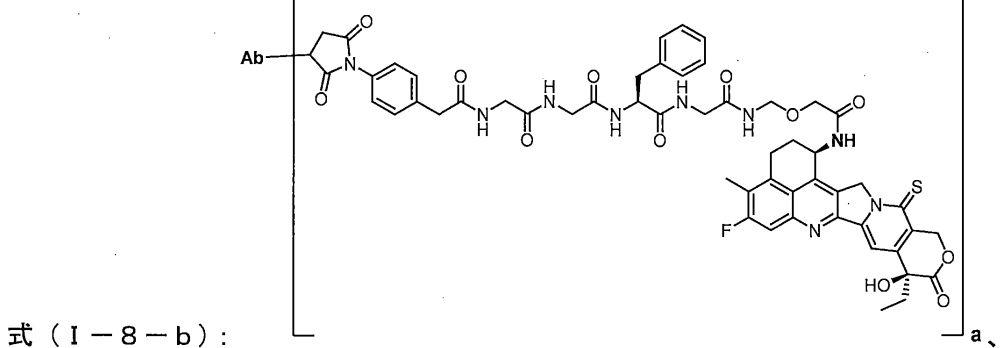
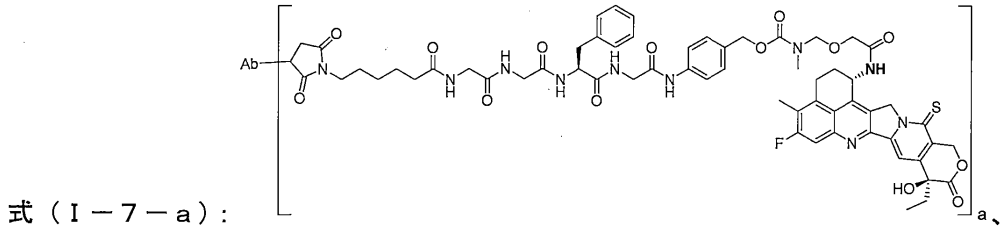
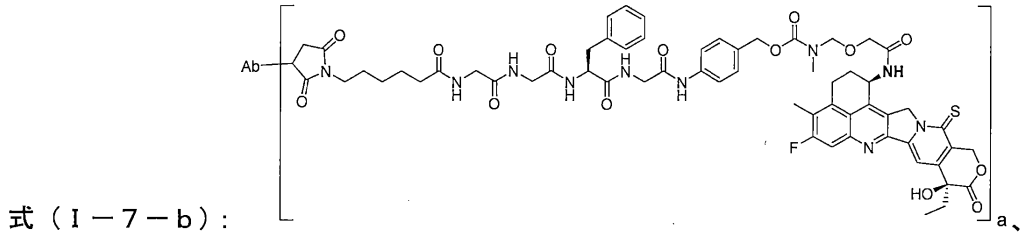
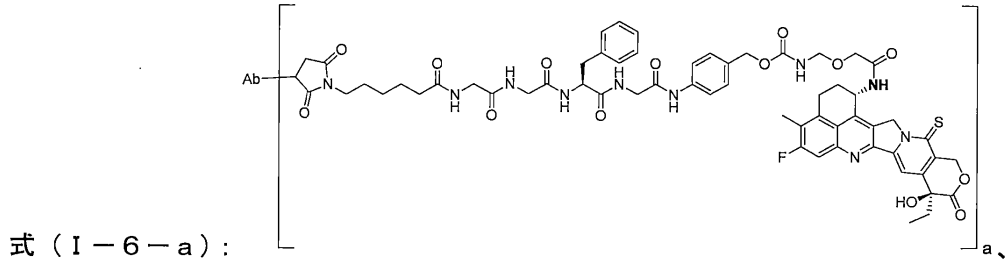
10

20

30

40

50

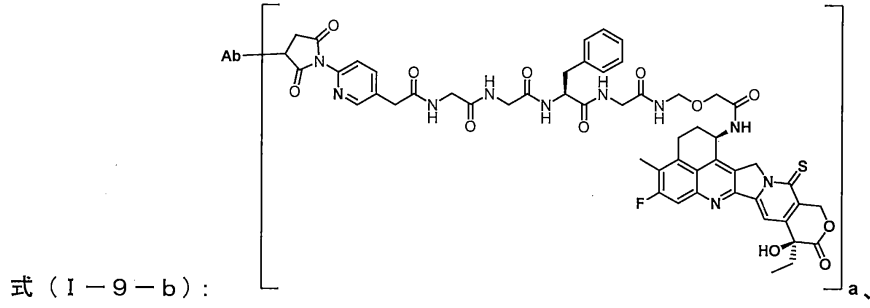


10

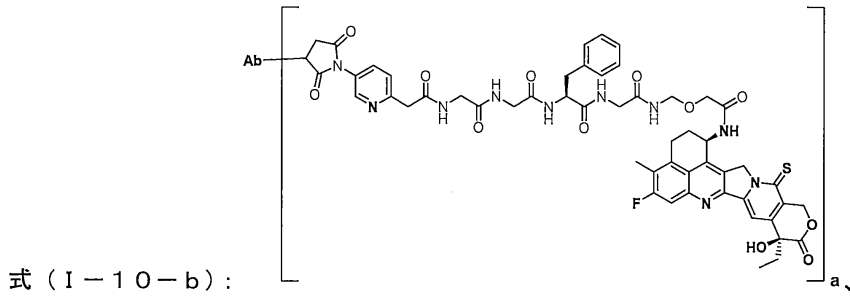
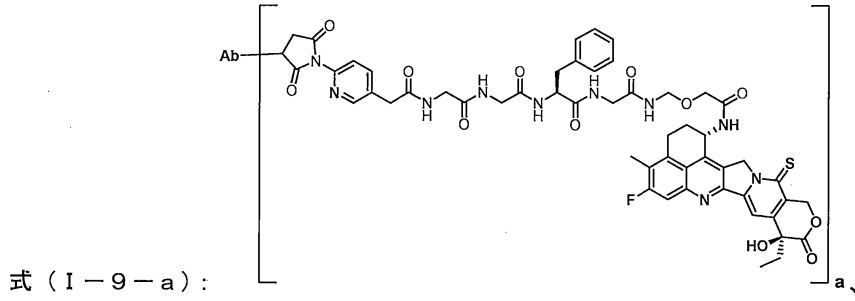
20

30

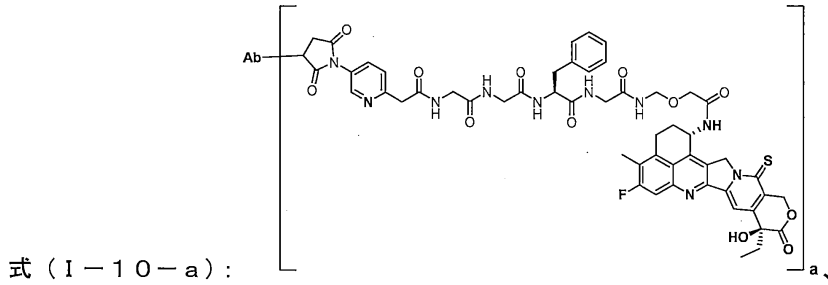
40



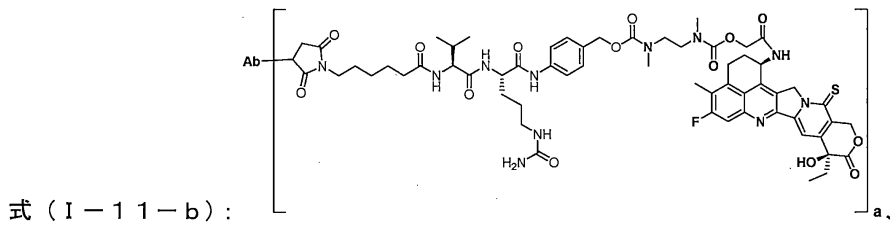
10



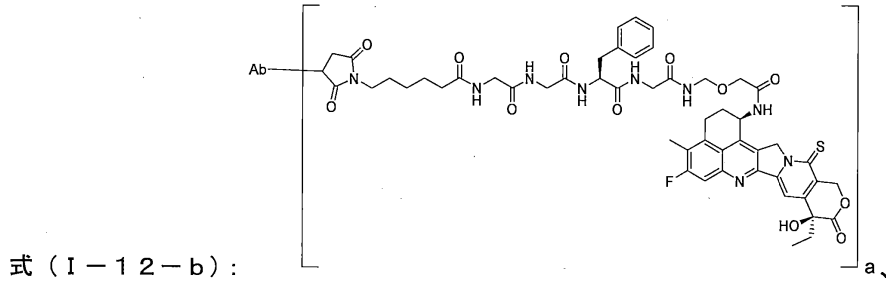
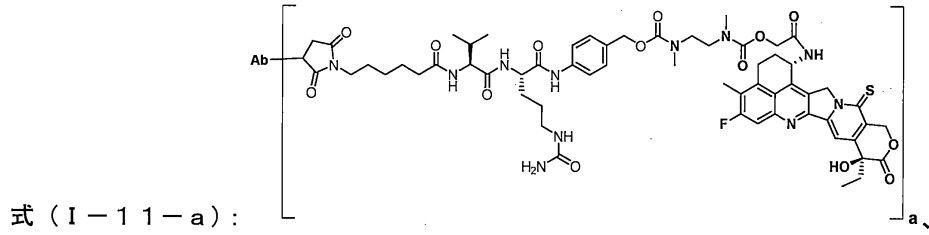
20



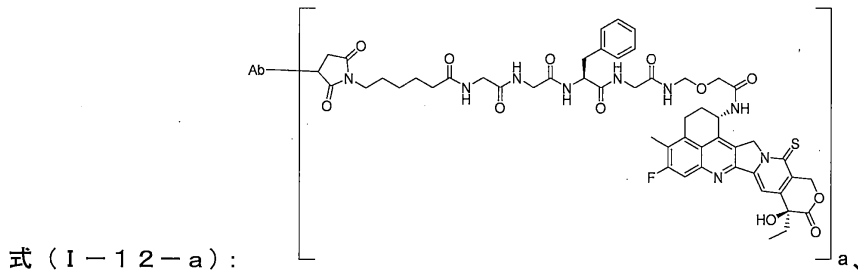
30



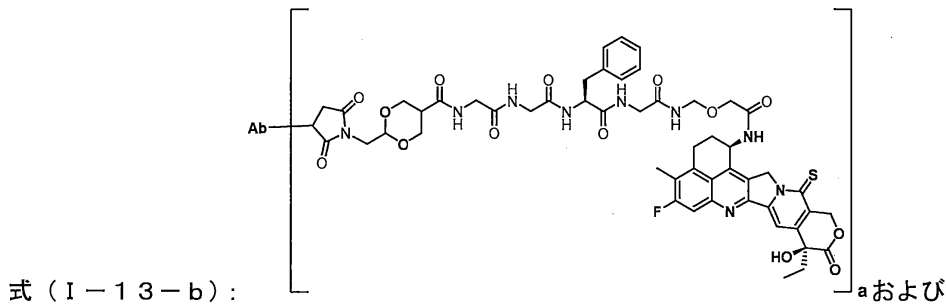
40



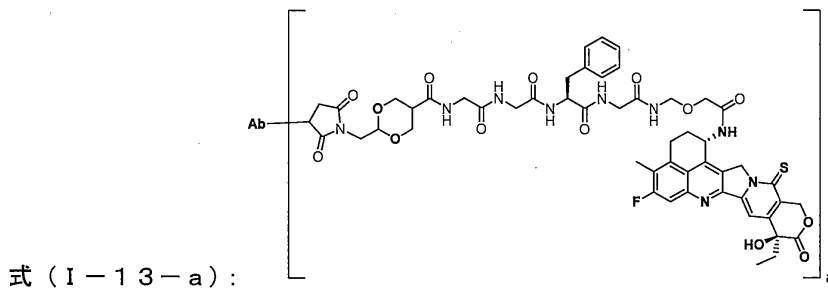
10



20



30



40

からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0476】

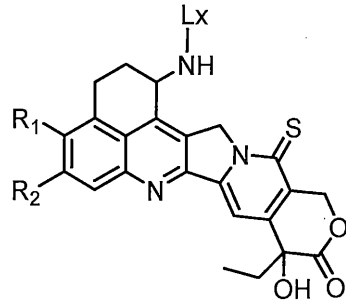
ここで、Abは、リガンドであり、aは、0よりも大きい数値であり、aは、小数または整数である。

一態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物を提供し、ここで、前記化合物は、式 (II) に示される構造を含むことができ、

【0477】

50

【化 2 1 5】



式 (II) :

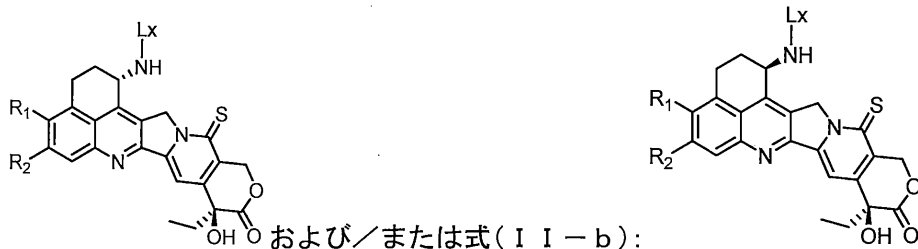
10

【0 4 7 8】

例えば、

【0 4 7 9】

【化 2 1 6】



式 (II-a) : および / または 式 (II-b) :

20

であり得、

【0 4 8 0】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

30

L_x は、連結基であり得る。

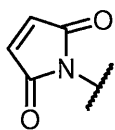
【0 4 8 1】

例えば、式 (II) に示される構造において、前記 L_x は、連結基 L_{1x} を含むことができ、前記 L_{1x} は、リガンドに直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記 L_{1x} は、リガンドのスルフヒドリル基に直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記 L_{1x} は、任意選択で置換された

【0 4 8 2】

40

【化 2 1 7】

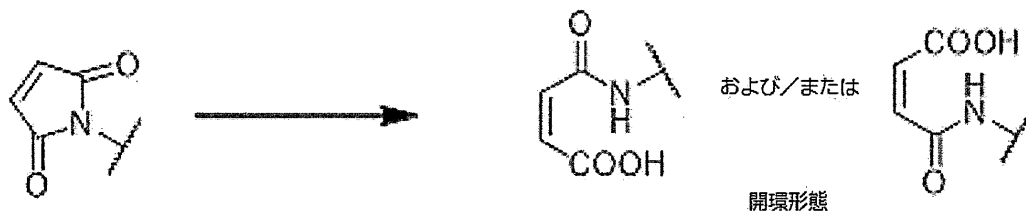


を含むことができる。例えば、式 (II) に示される構造における L_{1x} は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【0 4 8 3】

50

【化 2 1 8】



【 0 4 8 4】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_x は、リンカー L_2 をさらに含むことができる。例えば、前記 L_2 は、前記 L_{1x} に直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ 、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ からなる群から選択される基を含むことができ、 X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意のヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択されることができ、ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができ

10

【 0 4 8 5】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ を含むことができる。例えば、ここで、 n は、2 であり得る。

20

【 0 4 8 6】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ を含むことができる。例えば、 X_1 は、 $-O-$ および任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ からなる群から選択されることができる。例えば、 m_1 は、2 であり得る。例えば、 m_2 は、2 であり得る。

【 0 4 8 7】

例えば、式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。例えば、 m_1 は、0 であり得る。例えば、 m_2 は、1 であり得る。

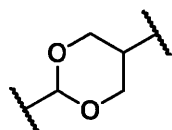
30

【 0 4 8 8】

例えば、式 (I I) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換された

【 0 4 8 9】

【化 2 1 9】



を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。例えば、 m_1 は、1 であり得る。例えば、 m_2 は、0 であり得る。

【 0 4 9 0】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ を含むことができる。例えば、 p は、5 であり得る。

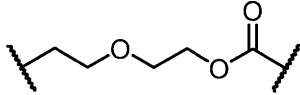
50

【0491】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された

【0492】

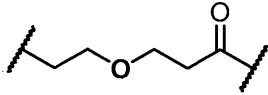
【化220】



、任意選択で置換された

【0493】

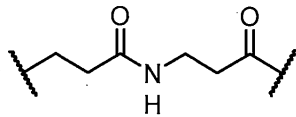
【化221】



、任意選択で置換された

【0494】

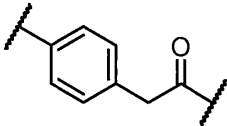
【化222】



、任意選択で置換された

【0495】

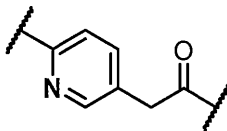
【化223】



、任意選択で置換された

【0496】

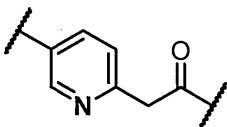
【化224】



、任意選択で置換された

【0497】

【化225】



、任意選択で置換された

【0498】

10

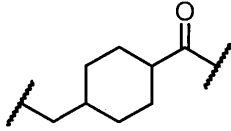
20

30

40

50

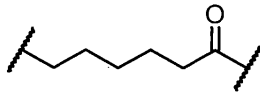
【化 2 2 6】



および任意選択で置換された

【0 4 9 9】

【化 2 2 7】



10

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 5 0 0】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_x は、リンカー L_3 をさらに含むことができる。例えば、前記 L_3 は、前記 L_2 に直接的または間接的に連結されることができる。例えば、前記 L_3 は、ペプチド残基を含むことができる。

【0 5 0 1】

例えば、前記 L_3 は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L_3 は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L_3 は、 $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$)、 $-$ グリシン $-$ グリシン $-$ フェニルアラニン $-$ グリシン $-$ ($-$ Gly $-$ Gly $-$ Phe $-$ Gly $-$) および $-$ バリン $-$ シトルリン $-$ ($-$ Val $-$ Cit $-$) からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

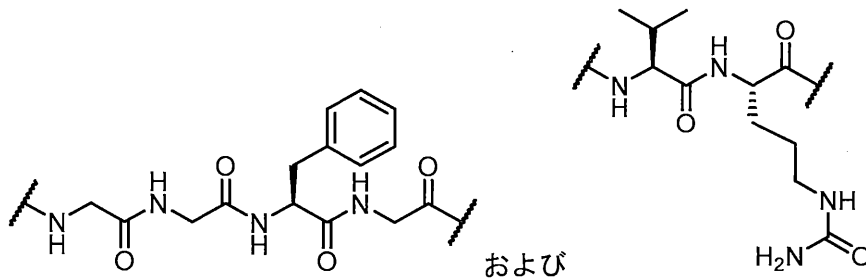
20

【0 5 0 2】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_3 は、

【0 5 0 3】

【化 2 2 8】



および

40

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 5 0 4】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_x は、リンカー L_4 をさらに含むことができる。例えば、前記 L_4 は、前記 L_3 に直接的または間接的に連結されることができる。

【0 5 0 5】

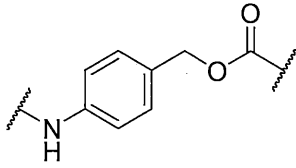
例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$ を含むことができ、 L_{4a} は、存在しないか、または L_4

50

a は、任意選択で置換された

【0506】

【化229】

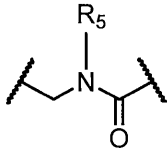


を含むことができ、L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

10

【0507】

【化230】



を含むことができ、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

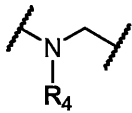
20

【0508】

例えば、式 (II) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0509】

【化231】

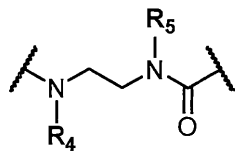


を含むことができる。例えば、前記 L₄ は、任意選択で置換された

30

【0510】

【化232】

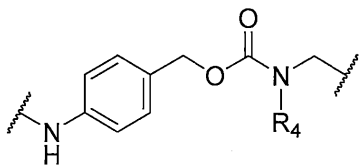


を含むことができる。例えば、前記 L₄ は、任意選択で置換された

40

【0511】

【化233】

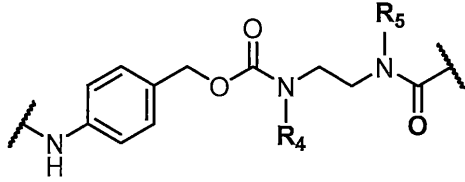


を含むことができる。例えば、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0512】

50

【化 2 3 4】



を含むことができる。例えば、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。例えば、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

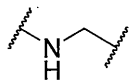
10

【0 5 1 3】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0 5 1 4】

【化 2 3 5】

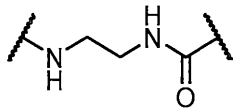


、任意選択で置換された

【0 5 1 5】

20

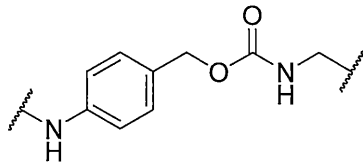
【化 2 3 6】



、任意選択で置換された

【0 5 1 6】

【化 2 3 7】

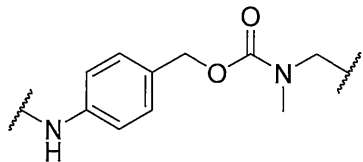


30

、任意選択で置換された

【0 5 1 7】

【化 2 3 8】



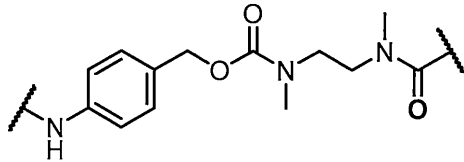
40

および任意選択で置換された

【0 5 1 8】

50

【化 2 3 9】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 5 1 9】

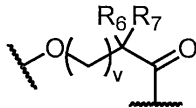
例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L x は、リンカー L 5 をさらに含むことができる。例えば、前記 L 5 は、前記 L 4 に直接的または間接的に連結されることができる。

【0 5 2 0】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L 5 は、任意選択で置換された

【0 5 2 1】

【化 2 4 0】



を含むことができ、R 6 および R 7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができるか、または R 6 および R 7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、v は、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

【0 5 2 2】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 R 6 は、水素であり得る。例えば、前記 R 6 は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R 6 は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。例えば、前記 R 6 は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R 6 は、トリフルオロメチル基であり得る。例えば、前記 R 6 は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。例えば、前記 R 6 は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。例えば、式 (I) に示される構造において、前記 R 7 は、水素であり得る。

【0 5 2 3】

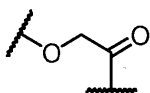
例えば、式 (I I) に示される構造において、R 6 および R 7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができる。例えば、R 6 および R 7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。例えば、v は、0 であり得る。例えば、v は、1 であり得る。

【0 5 2 4】

例えば、式 (I I) に示される構造において、前記 L 5 は、任意選択で置換された

【0 5 2 5】

【化 2 4 1】



、任意選択で置換された

【0 5 2 6】

10

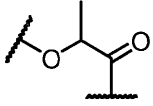
20

30

40

50

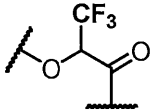
【化 2 4 2】



、任意選択で置換された

【0 5 2 7】

【化 2 4 3】

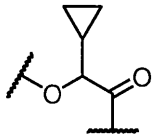


10

、任意選択で置換された

【0 5 2 8】

【化 2 4 4】

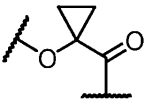


20

、任意選択で置換された

【0 5 2 9】

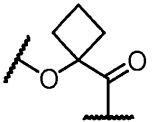
【化 2 4 5】



、任意選択で置換された

【0 5 3 0】

【化 2 4 6】

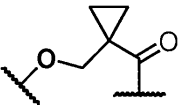


30

、任意選択で置換された

【0 5 3 1】

【化 2 4 7】



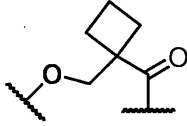
40

および任意選択で置換された

【0 5 3 2】

50

【化 2 4 8】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

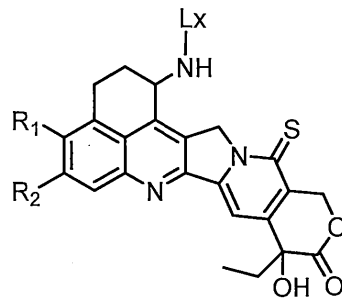
【0533】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (I I) に示される構造を含むことができ、

10

【0534】

【化 2 4 9】



式 (I I) :

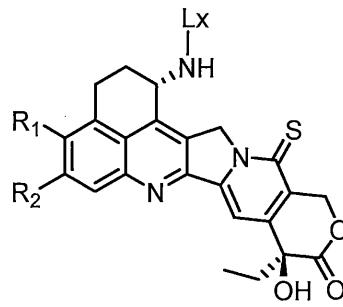
20

【0535】

例えば、

【0536】

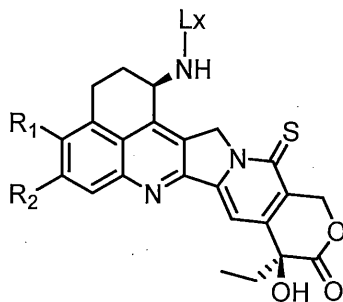
【化 2 5 0】



式 (I I - a) :

および/または式 (I I - b) :

30



40

であり得、

【0537】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキ

50

ル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができる、

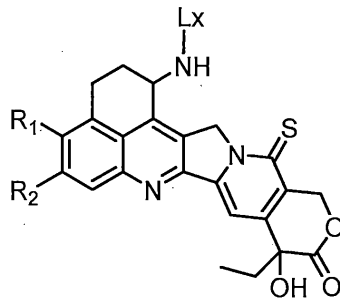
L_x は、任意選択で置換された連結基であり得、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5$ - を含むことができる。

【0538】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (II) に示される構造を含むことができ、

【0539】

【化251】



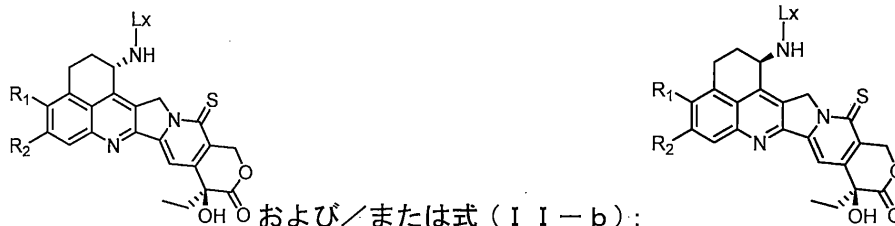
式 (II) :

【0540】

例えば、

【0541】

【化252】



式 (II-a) : および / または式 (II-b) :

であり得、

【0542】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができる、

L_x は、任意選択で置換されたリンカーであり得、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5$ - を含むことができ、

ここで、前記 L_{1x} は、スルフヒドリル基に連結できる連結基を含むことができ、

10

20

30

40

50

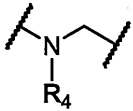
前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - 、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - および任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - からなる群から選択される基を含むことができ、X₁ は、- O - 、任意選択で置換された - C(O) - NH - 、任意選択で置換されたフェニル基、任意選択で置換されたピリジル基、任意選択で置換された二つの酸素原子および四つの炭素原子を含むヘテロ脂環式基および任意選択で置換されたシクロヘキシル基からなる群から選択されることができ、ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができ、

前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができ、

前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0543】

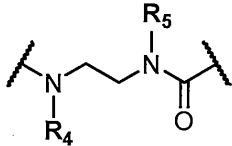
【化253】



、任意選択で置換された

【0544】

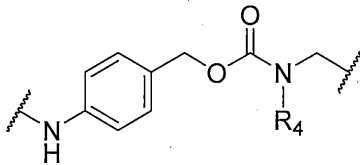
【化254】



、任意選択で置換された

【0545】

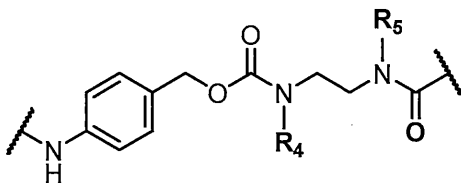
【化255】



または任意選択で置換された

【0546】

【化256】



を含むことができる。例えば、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができ。例えば、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができ、

【0547】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0548】

10

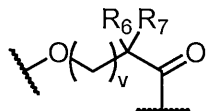
20

30

40

50

【化 2 5 7】



を含むことができ、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にな

10

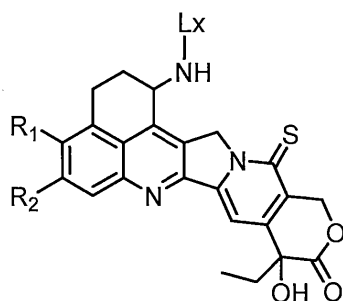
【0 5 4 9】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (I I) に示される構造を含むことができ、

20

【0 5 5 0】

【化 2 5 8】



式 (I I):

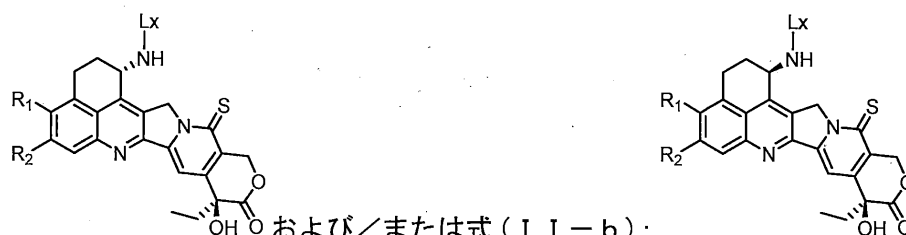
30

【0 5 5 1】

例えば、

【0 5 5 2】

【化 2 5 9】



式 (I I-a): および/または式 (I I-b):

40

であり得、

【0 5 5 3】

ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択され

50

ることができるか、

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

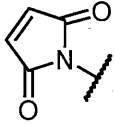
L_x は、任意選択で置換された連結基であり得、前記 L_x は、 $L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5$ - を含むことができ、

ここで、前記 L_{1x} は、任意選択で置換された

【0554】

【化260】

10



を含むことができ、

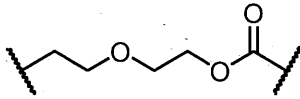
【0555】

前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0556】

【化261】

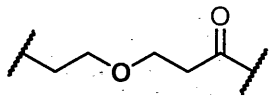
20



、任意選択で置換された

【0557】

【化262】

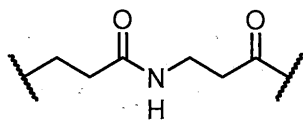


30

、任意選択で置換された

【0558】

【化263】

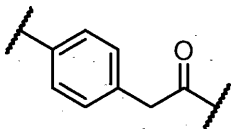


40

、任意選択で置換された

【0559】

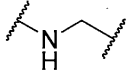
【化264】



、任意選択で置換された

50

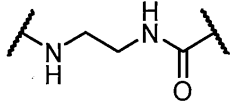
【化 2 7 0】



、任意選択で置換された

【0 5 6 8】

【化 2 7 1】

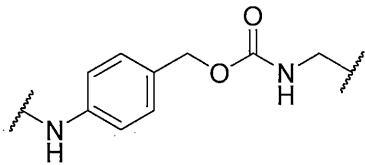


10

、任意選択で置換された

【0 5 6 9】

【化 2 7 2】

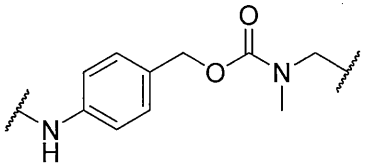


20

、任意選択で置換された

【0 5 7 0】

【化 2 7 3】

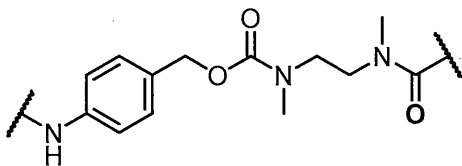


30

および任意選択で置換された

【0 5 7 1】

【化 2 7 4】



40

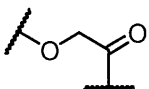
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0 5 7 2】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 5 7 3】

【化 2 7 5】

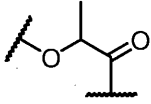


、任意選択で置換された

【0 5 7 4】

50

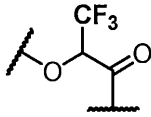
【化 2 7 6】



、任意選択で置換された

【0 5 7 5】

【化 2 7 7】

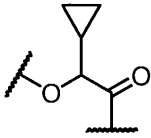


10

、任意選択で置換された

【0 5 7 6】

【化 2 7 8】

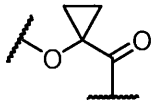


20

、任意選択で置換された

【0 5 7 7】

【化 2 7 9】

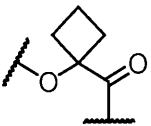


30

、任意選択で置換された

【0 5 7 8】

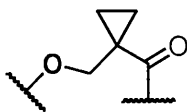
【化 2 8 0】



、任意選択で置換された

【0 5 7 9】

【化 2 8 1】



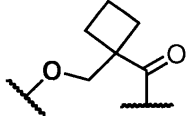
40

および任意選択で置換された

【0 5 8 0】

50

【化 2 8 2】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 5 8 1】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

10

【0 5 8 2】

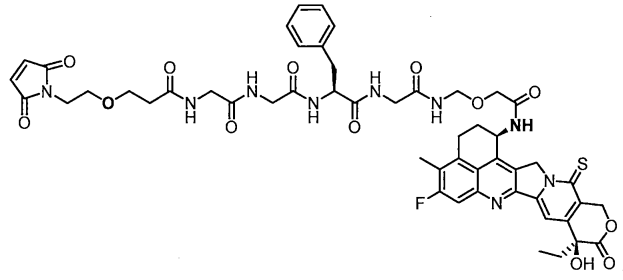
20

30

40

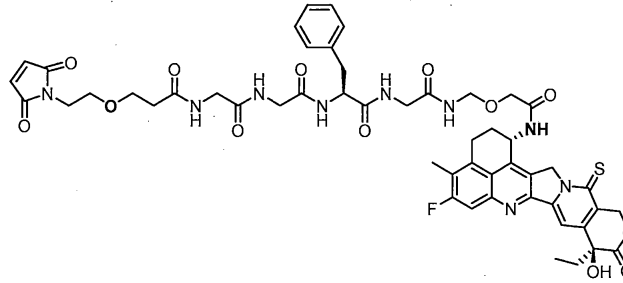
50

【化 2 8 3】

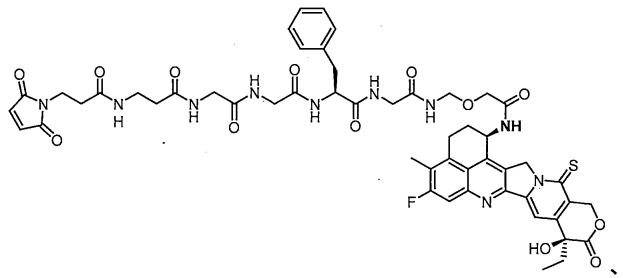


式 (II-1-b) :

10

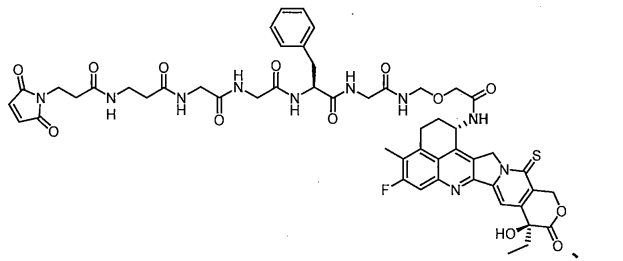


式 (II-1-a) :



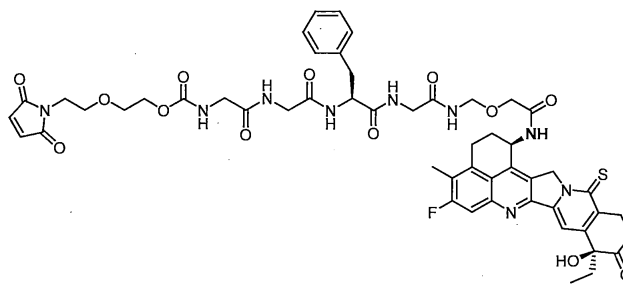
式 (II-2-b) :

20



式 (II-2-a) :

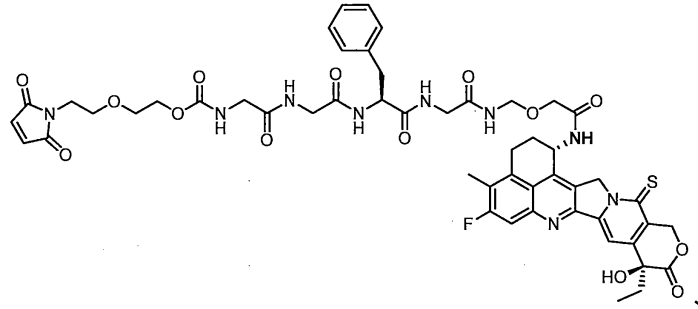
30



式 (II-3-b) :

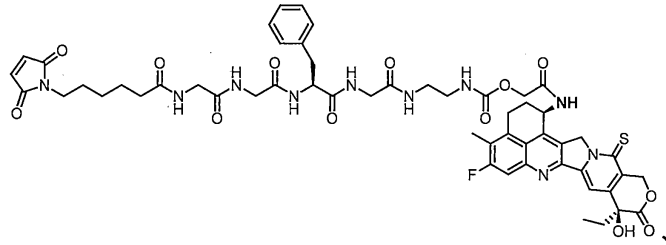
40

50

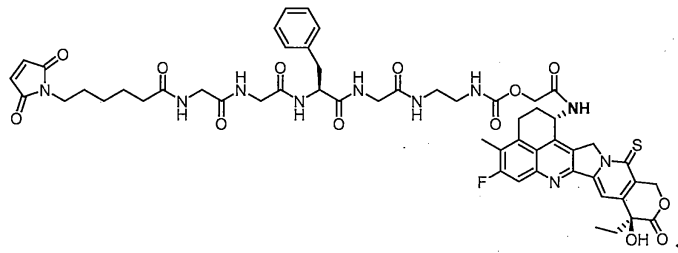


式 (II-3-a) :

10

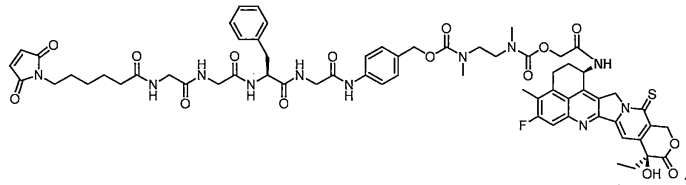


式 (II-4-b) :

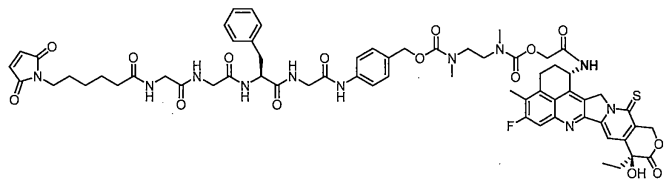


式 (II-4-a) :

20

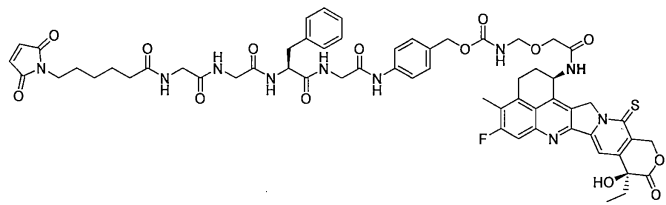


式 (II-5-b) :



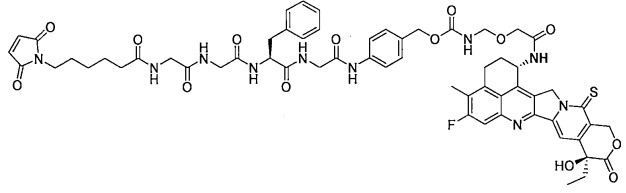
式 (II-5-a) :

30

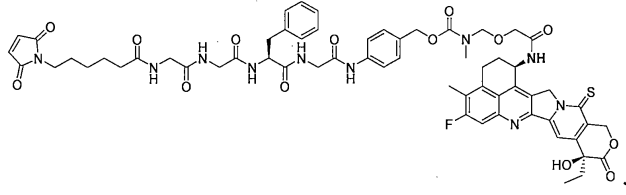


式 (II-6-b) :

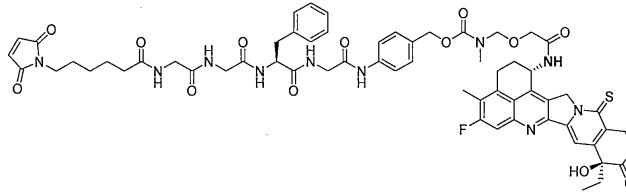
40



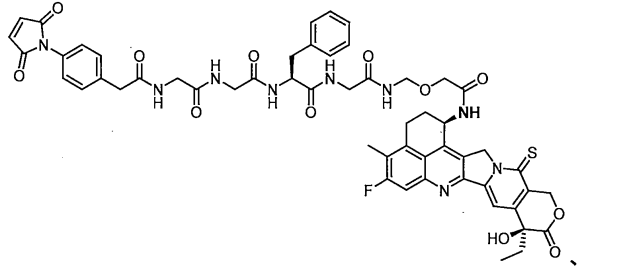
式 (II-6-a) :



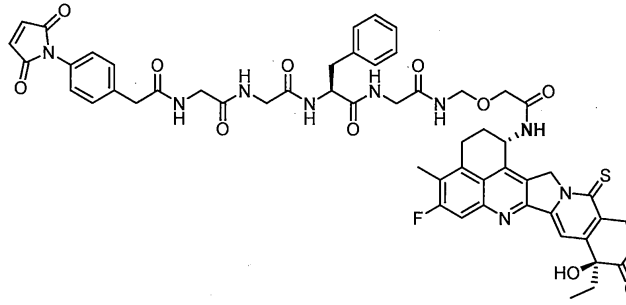
式 (II-7-b) :



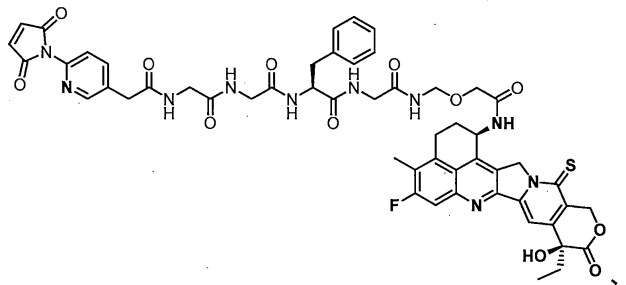
式 (II-7-a) :



式 (II-8-b) :



式 (II-8-a) :



式 (II-9-b) :

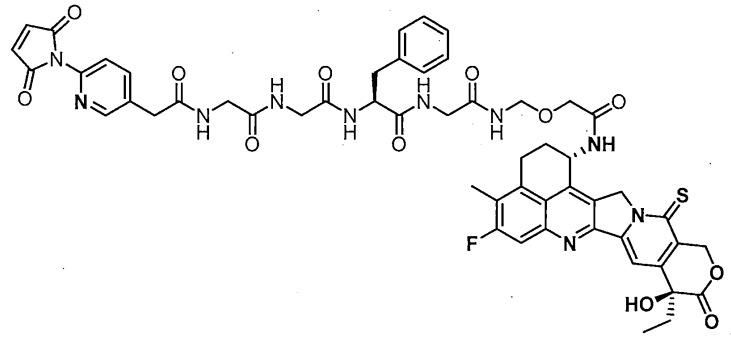
10

20

30

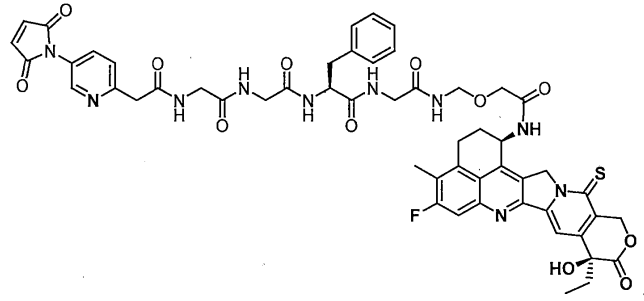
40

50



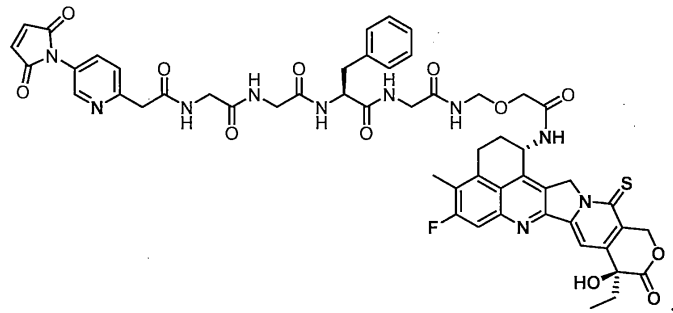
式 (II-9-a) :

10

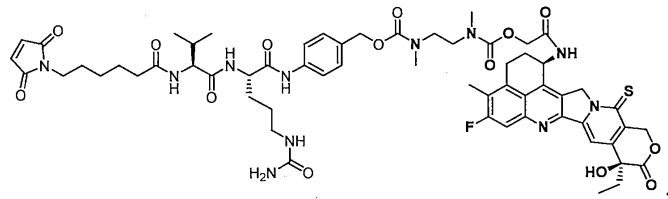


式 (II-10-b) :

20

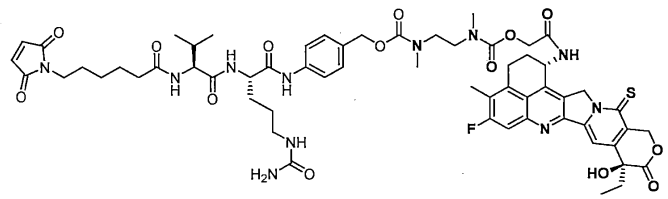


式 (II-10-a) :



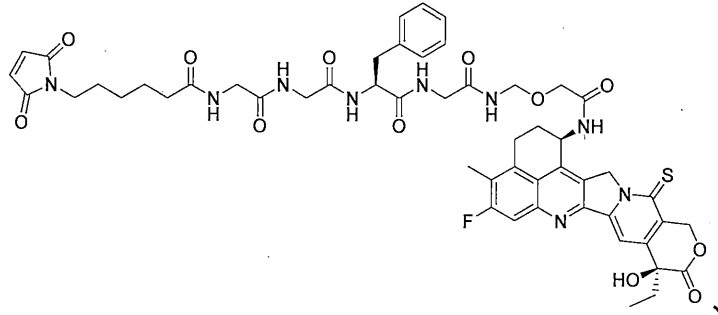
式 (II-11-b) :

30



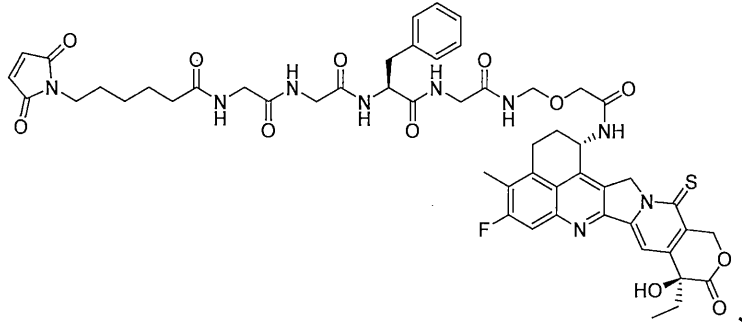
式 (II-11-a) :

40



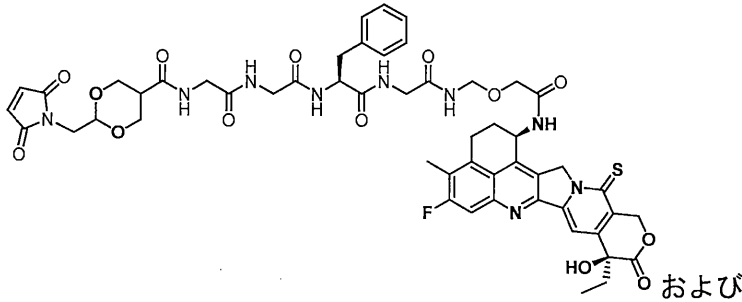
式 (II-12-b):

10



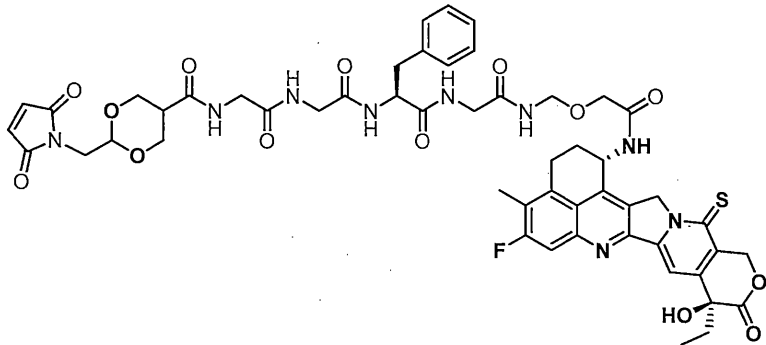
式 (II-12-a):

20



式 (II-13-b):

30



式 (II-13-a):

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0583】

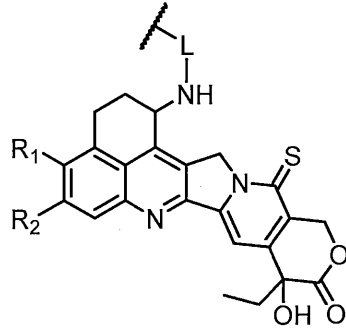
別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (III) に示される構造を含むことができ、

【0584】

40

50

【化 2 8 4】



式 (I I I) :

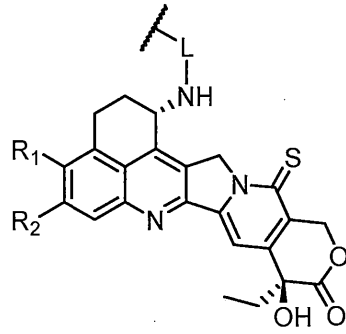
10

【 0 5 8 5】

例えば、

【 0 5 8 6】

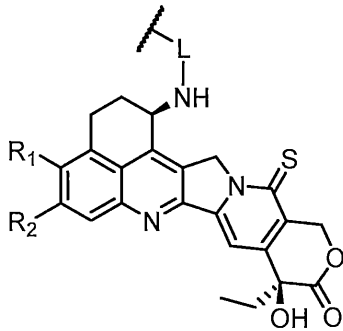
【化 2 8 5】



式 (I I I - a) :

および/または式 (I I I - b) :

20



30

【 0 5 8 7】

であり得、

ここで、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換されたC₁-C₈アルキル基、任意選択で置換されたC₁-C₈ハロアルキル基および任意選択で置換されたC₁-C₈重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

40

または、R₁およびR₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

Lは、任意選択で置換されたリンカーであり得る。

【 0 5 8 8】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記Lは、リンカーL₁を含むことが

50

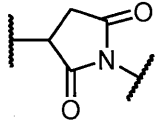
でき、前記 L_1 は、リガンドに直接的または間接的に連結されることができる。

【0589】

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L_1 は、任意選択で置換された

【0590】

【化286】

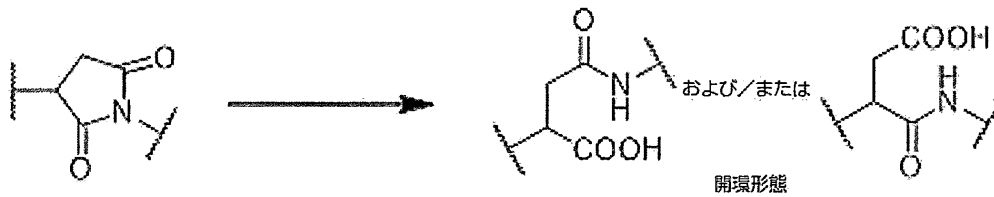


10

を含むことができる。例えば、式 (III) に示される構造における L_1 は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【0591】

【化287】



20

【0592】

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L は、リンカー L_2 をさらに含むことができる。

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L_2 は、前記 L_1 に直接的または間接的に連結されることができる。

【0593】

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ 、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ からなる群から選択される基を含むことができ、

30

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意のヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択されることができる。

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

【0594】

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ を含むことができる。

例えば、式 (III) に示される構造において、ここで、 n は、2 であり得る。

40

【0595】

例えば、式 (III) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ を含むことができる。

例えば、式 (III) に示される構造において、 X_1 は、 $-O-$ および任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ からなる群から選択されることができる。

【0596】

例えば、式 (III) に示される構造において、ここで、 m_1 は、2 であり得る。

例えば、式 (III) に示される構造において、ここで、 m_2 は、2 であり得る。

【0597】

例えば、式 (III) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたアリー

50

ル基および任意選択で置換されたヘテロアリアル基からなる群から選択される基を含むことができる。

【0598】

例えば、式(III)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。

例えば、式(III)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。

【0599】

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、 m_1 は、0であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、 m_2 は、1であり得る。

10

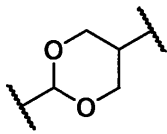
【0600】

例えば、式(III)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。

例えば、式(III)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された

【0601】

【化288】



20

を含むことができる。

【0602】

例えば、式(III)に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、 m_1 は、1であり得る。

【0603】

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、 m_2 は、0であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_p-C(O)-$ を含むことができる。

30

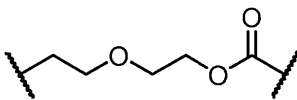
【0604】

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、 p は、5であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0605】

【化289】

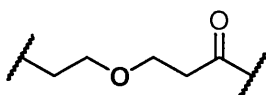


40

、任意選択で置換された

【0606】

【化290】

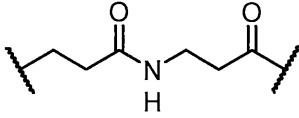


、任意選択で置換された

【0607】

50

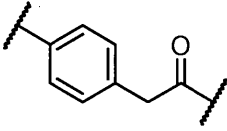
【化 2 9 1】



、任意選択で置換された

【0 6 0 8】

【化 2 9 2】

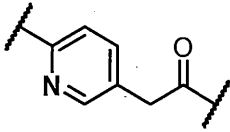


10

、任意選択で置換された

【0 6 0 9】

【化 2 9 3】

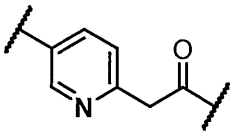


20

、任意選択で置換された

【0 6 1 0】

【化 2 9 4】

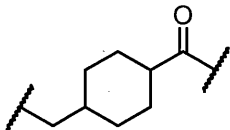


30

、任意選択で置換された

【0 6 1 1】

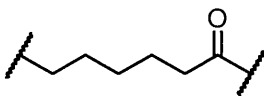
【化 2 9 5】



および任意選択で置換された

【0 6 1 2】

【化 2 9 6】



40

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 6 1 3】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L は、リンカー L₃ をさらに含むことができる。

50

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、前記 L₂ に直接的または間接的に連結されることができる。

【 0 6 1 4 】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができる。

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

10

【 0 6 1 5 】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

【 0 6 1 6 】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、 - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- G l y - P h e - G l y -)、 - グリシン - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- G l y - G l y - P h e - G l y -) および - バリン - シトルリン - (- V a l - C i t -) からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

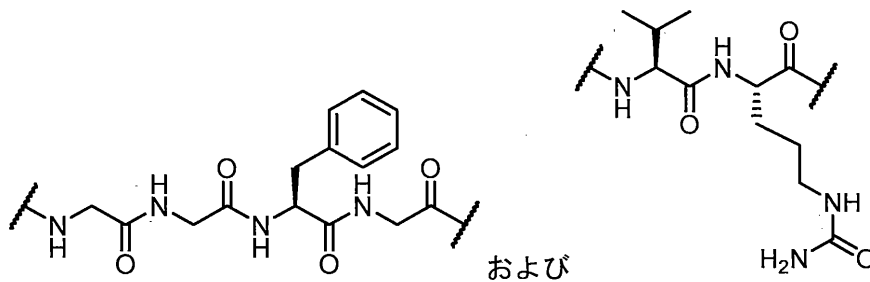
20

【 0 6 1 7 】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₃ は、

【 0 6 1 8 】

【 化 2 9 7 】



30

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【 0 6 1 9 】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L は、リンカー L₄ をさらに含むことができる。

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₄ は、前記 L₃ に直接的または間接的に連結されることができる。

40

【 0 6 2 0 】

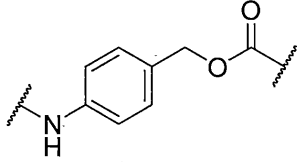
例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - N R₄ - C H₂ - L_{4b} - を含むことができ、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【 0 6 2 1 】

50

【化298】



を含むことができ、

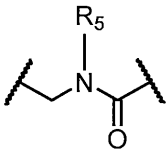
【0622】

L_{4b}は、存在しないか、またはL_{4b}は、任意選択で置換された

10

【0623】

【化299】



を含むことができ、

【0624】

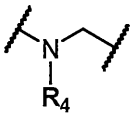
20

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

例えば、式(III)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0625】

【化300】



30

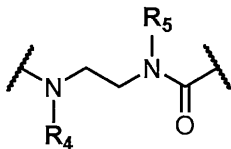
を含むことができる。

【0626】

例えば、式(III)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0627】

【化301】



40

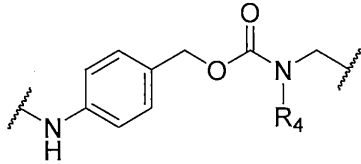
を含むことができる。

【0628】

例えば、式(III)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

【0629】

【化 3 0 2】



を含むことができる。

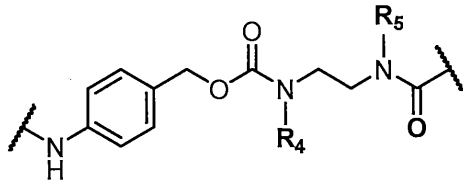
【0 6 3 0】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

10

【0 6 3 1】

【化 3 0 3】



を含むことができる。

20

【0 6 3 2】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

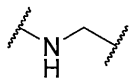
例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

【0 6 3 3】

例えば、式 (I I I) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【0 6 3 4】

【化 3 0 4】

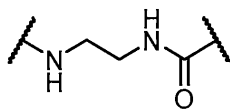


30

、任意選択で置換された

【0 6 3 5】

【化 3 0 5】

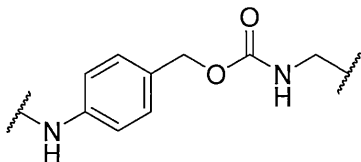


40

、任意選択で置換された

【0 6 3 6】

【化 3 0 6】

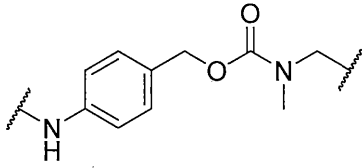


50

、任意選択で置換された

【0637】

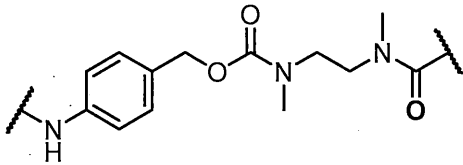
【化307】



および任意選択で置換された

【0638】

【化308】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0639】

例えば、式(III)に示される構造において、前記Lは、リンカーL₅をさらに含むことができる。

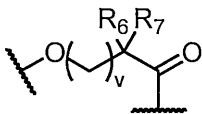
例えば、式(III)に示される構造において、前記L₅は、前記L₄に直接的または間接的に連結されることができる。

【0640】

例えば、式(III)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

【0641】

【化309】



を含むことができ、

【0642】

R₆およびR₇は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができるか、またはR₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができる。

ここで、vは、少なくとも0である数から選択されることができる。

【0643】

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、水素であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。

【0644】

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。

10

20

30

40

50

【0645】

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、トリフルオロメチル基であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。

【0646】

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、前記R₇は、水素であり得る。

【0647】

例えば、式(III)に示される構造において、R₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができる。

10

【0648】

例えば、式(III)に示される構造において、R₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。

【0649】

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、vは、0であり得る。

例えば、式(III)に示される構造において、ここで、vは、1であり得る。

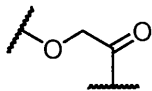
20

【0650】

例えば、式(III)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

【0651】

【化310】

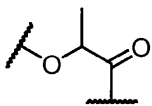


、任意選択で置換された

【0652】

30

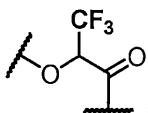
【化311】



、任意選択で置換された

【0653】

【化312】



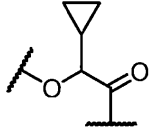
40

、任意選択で置換された

【0654】

50

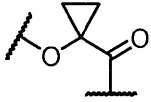
【化 3 1 3】



、任意選択で置換された

【0 6 5 5】

【化 3 1 4】

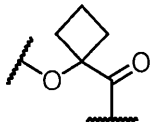


10

、任意選択で置換された

【0 6 5 6】

【化 3 1 5】

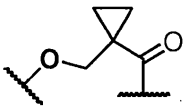


20

、任意選択で置換された

【0 6 5 7】

【化 3 1 6】

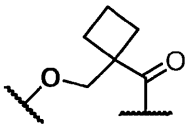


30

および任意選択で置換された

【0 6 5 8】

【化 3 1 7】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 6 5 9】

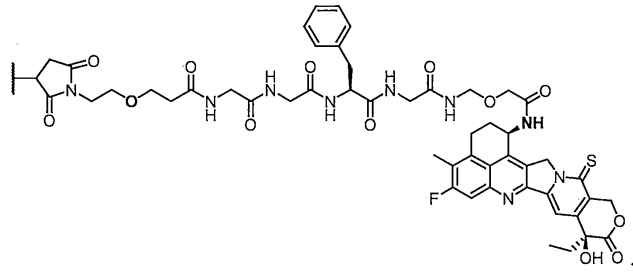
40

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

【0 6 6 0】

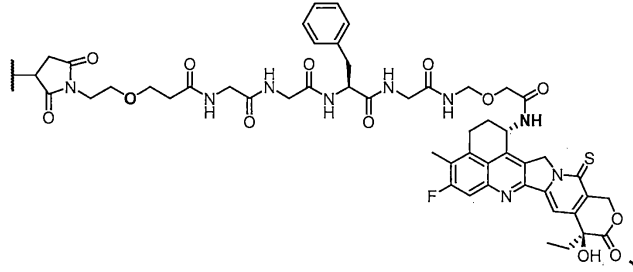
50

【化 3 1 8】

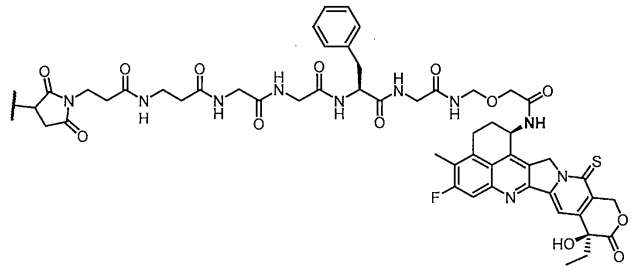


式 (III-1-b):

10

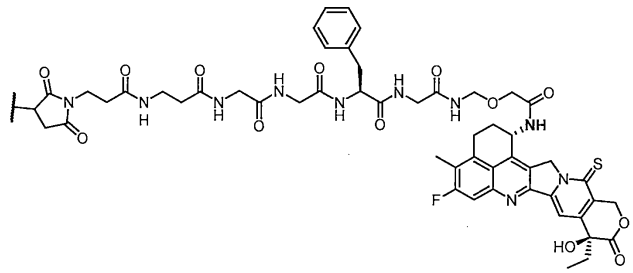


式 (III-1-a):



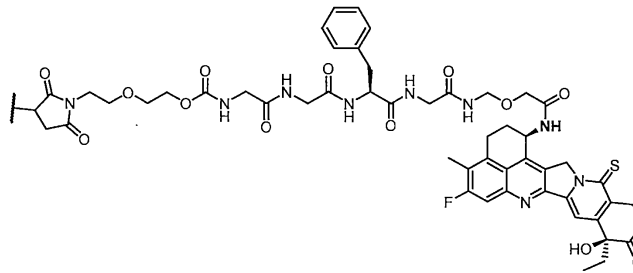
式 (III-2-b):

20



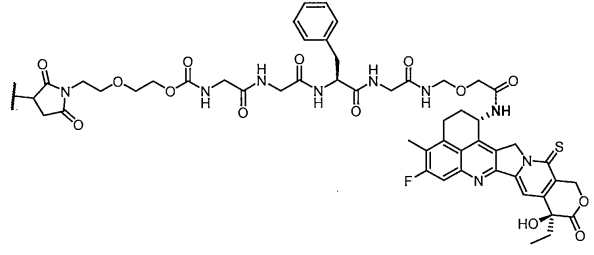
式 (III-2-a):

30

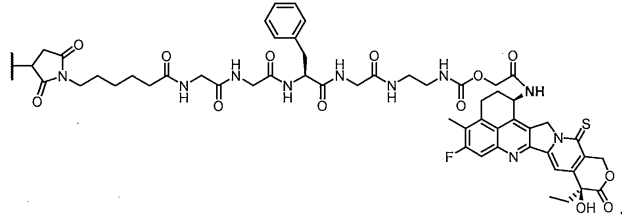


式 (III-3-b):

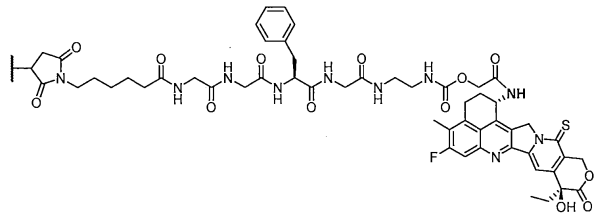
40



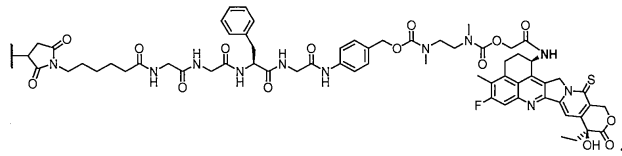
式 (III-3-a) :



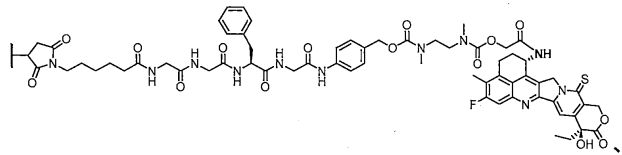
式 (III-4-b) :



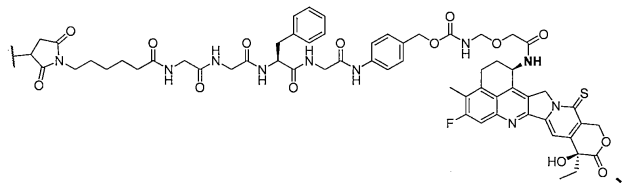
式 (III-4-a) :



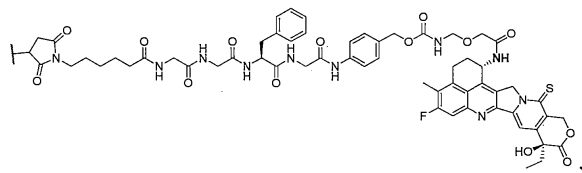
式 (III-5-b) :



式 (III-5-a) :



式 (III-6-b) :



式 (III-6-a) :

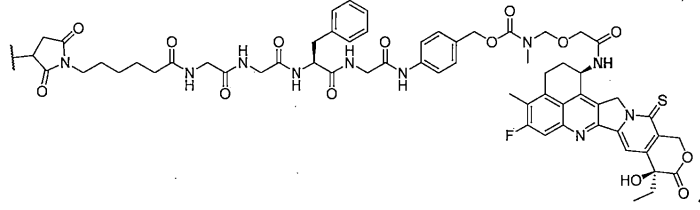
10

20

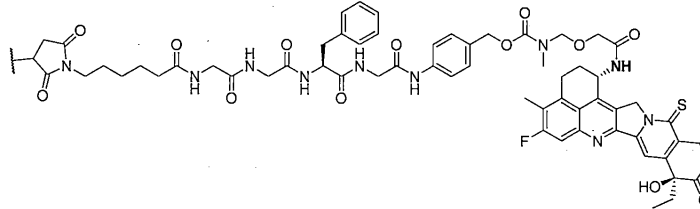
30

40

50

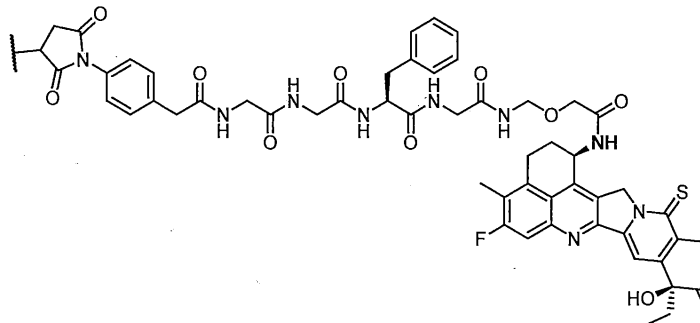


式 (I I I - 7 - b) :



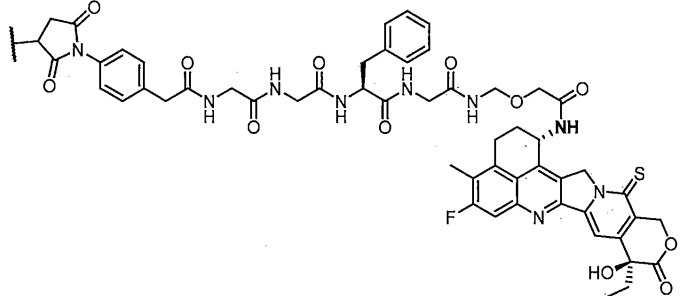
10

式 (I I I - 7 - a) :



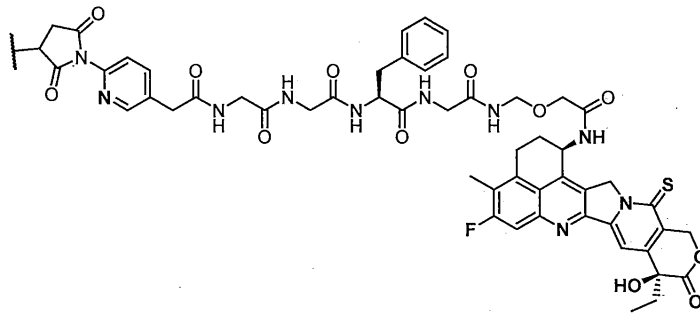
20

式 (I I I - 8 - b) :



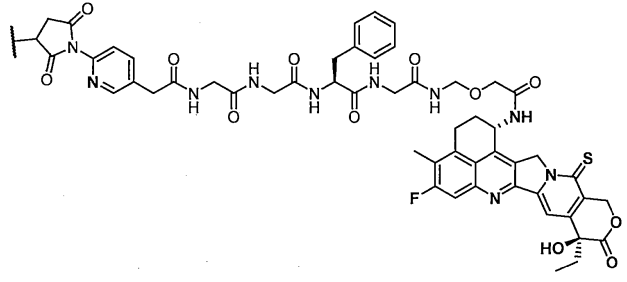
30

式 (I I I - 8 - a) :



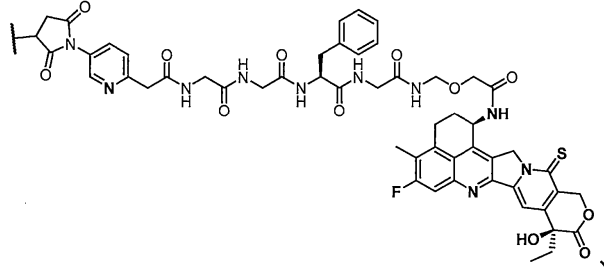
40

式 (I I I - 9 - b) :



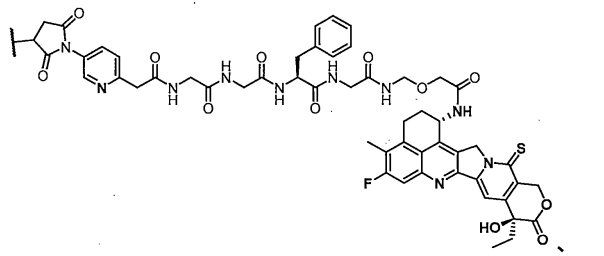
式 (I I I - 9 - a) :

10

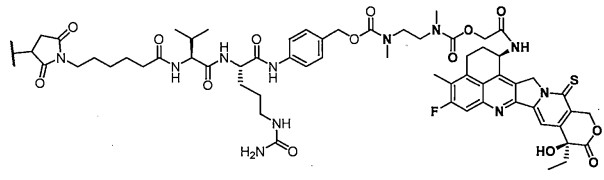


式 (I I I - 1 0 - b) :

20

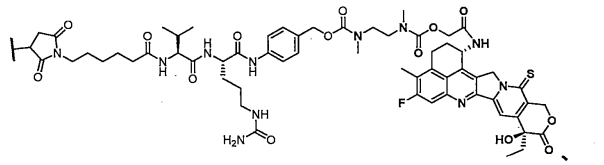


式 (I I I - 1 0 - a) :

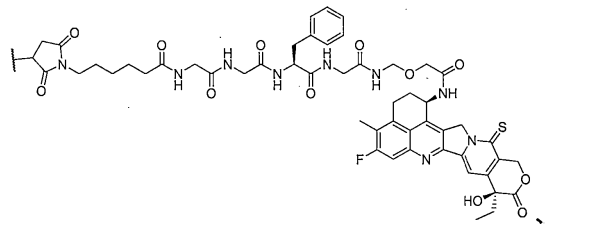


式 (I I I - 1 1 - b) :

30

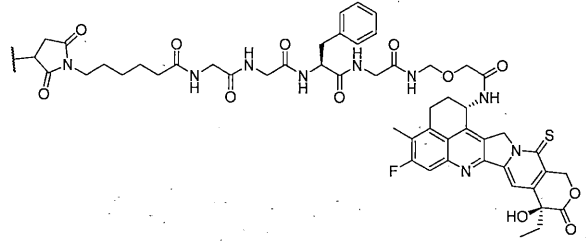


式 (I I I - 1 1 - a) :

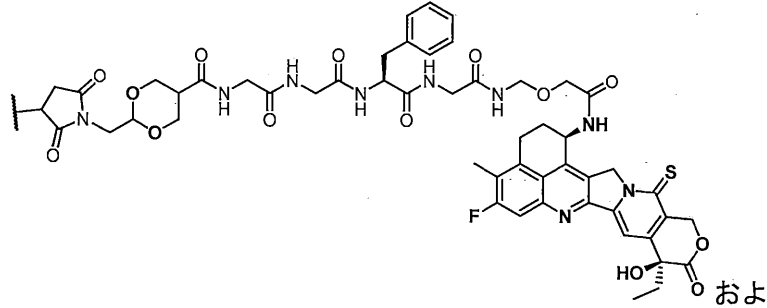


式 (I I I - 1 2 - b) :

40

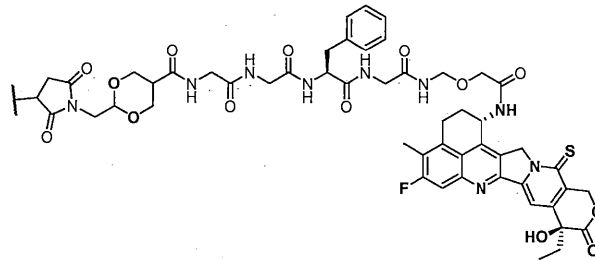


式 (III-12-a):



式 (III-13-b):

び



式 (III-13-a):

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0661】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L-1)に示される構造を含むことができ、

式(L-1): $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$

ここで、

L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 および L_5 は、それぞれ独立して、リンカーであり得、

ここで、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ からなる群から選択される基を含むことができ、

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択されることができ、

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも0である数から選択されることができる。

【0662】

例えば、式(L-1)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ を含むことができる。例えば、ここで、 n は、2であり得る。

【0663】

例えば、式(L-1)に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ を含むことができる。例えば、 X_1 は

10

20

30

40

50

、 - O - および任意選択で置換された - C (O) - N H - からなる群から選択されることができる。例えば、 m_1 は、2 であり得る。例えば、 m_2 は、2 であり得る。

【0664】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたアール基および任意選択で置換されたヘテロアール基からなる群から選択される基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。例えば、 m_1 は、0 であり得る。例えば、 m_2 は、1 であり得る。

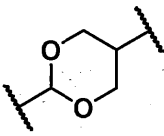
【0665】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換された

10

【0666】

【化319】



を含むことができる。例えば、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。例えば、 m_1 は、1 であり得る。例えば、 m_2 は、0 であり得る。

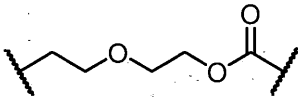
20

【0667】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された

【0668】

【化320】

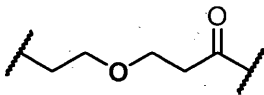


30

、任意選択で置換された

【0669】

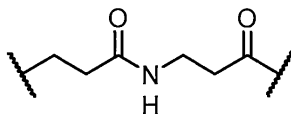
【化321】



、任意選択で置換された

【0670】

【化322】



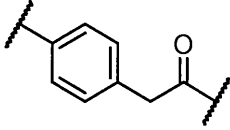
40

、任意選択で置換された

【0671】

50

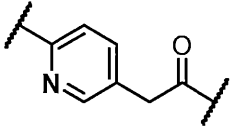
【化 3 2 3】



、任意選択で置換された

【0 6 7 2】

【化 3 2 4】

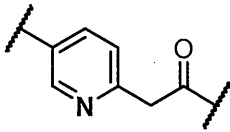


10

、任意選択で置換された

【0 6 7 3】

【化 3 2 5】

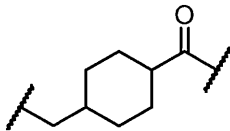


20

および任意選択で置換された

【0 6 7 4】

【化 3 2 6】



30

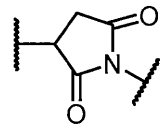
からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 6 7 5】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₁ は、任意選択で置換された

【0 6 7 6】

【化 3 2 7】



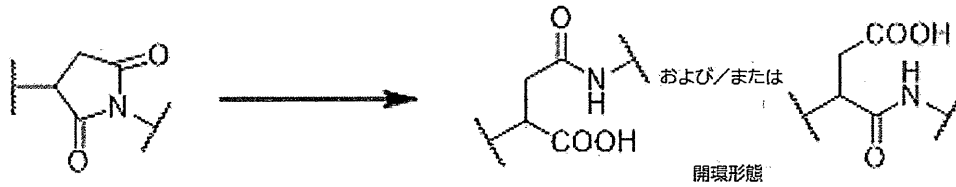
40

を含むことができる。例えば、式 (L - 1) に示される構造における L₁ は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【0 6 7 7】

50

【化 3 2 8】



【0 6 7 8】

10

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、 - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- Gly - Phe - Gly -)、 - グリシン - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- Gly - Gly - Phe - Gly -) および - バリン - シトルリン - (- Val - Cit -) からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

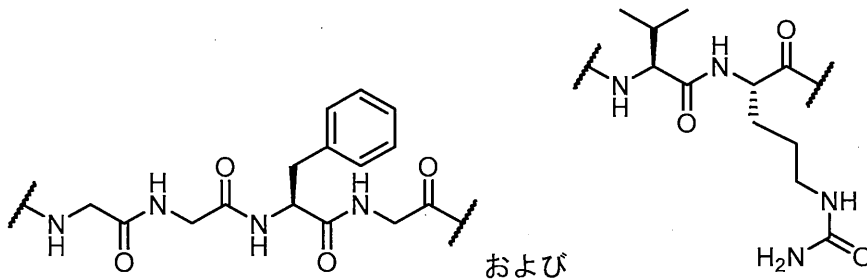
20

【0 6 7 9】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₃ は、

【0 6 8 0】

【化 3 2 9】



30

からなる群から選択される構造を含むことができる。

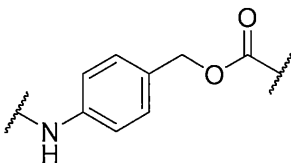
【0 6 8 1】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - を含むことができ、L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【0 6 8 2】

40

【化 3 3 0】

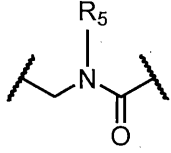


を含むことができ、L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0 6 8 3】

50

【化 3 3 1】



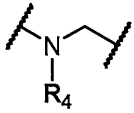
を含むことができ、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

【0 6 8 4】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0 6 8 5】

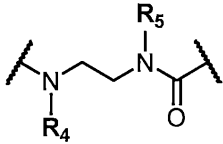
【化 3 3 2】



、任意選択で置換された

【0 6 8 6】

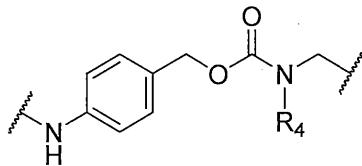
【化 3 3 3】



、任意選択で置換された

【0 6 8 7】

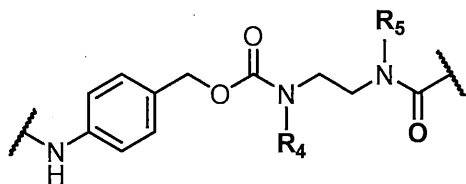
【化 3 3 4】



または任意選択で置換された

【0 6 8 8】

【化 3 3 5】



を含むことができる。例えば、前記 R_4 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。例えば、前記 R_5 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

【0 6 8 9】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

10

20

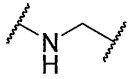
30

40

50

【 0 6 9 0 】

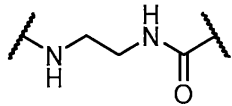
【 化 3 3 6 】



、任意選択で置換された

【 0 6 9 1 】

【 化 3 3 7 】

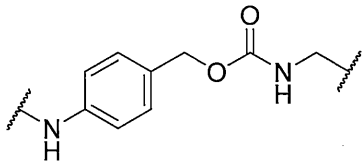


10

、任意選択で置換された

【 0 6 9 2 】

【 化 3 3 8 】

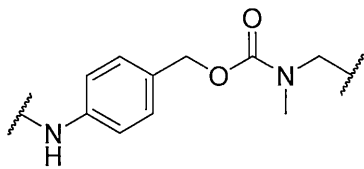


20

、任意選択で置換された

【 0 6 9 3 】

【 化 3 3 9 】

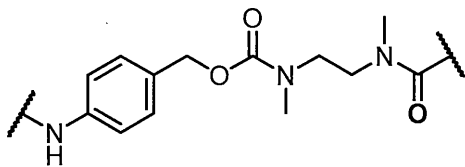


30

および任意選択で置換された

【 0 6 9 4 】

【 化 3 4 0 】



40

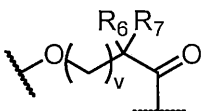
からなる群から選択される構造を含むことができる。

【 0 6 9 5 】

例えば、式 (L - 1) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 6 9 6 】

【 化 3 4 1 】

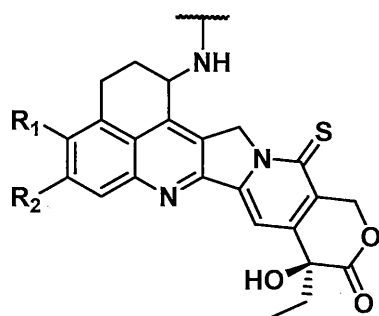


50

を含むことができ、前記 L₅ は、

【0697】

【化342】

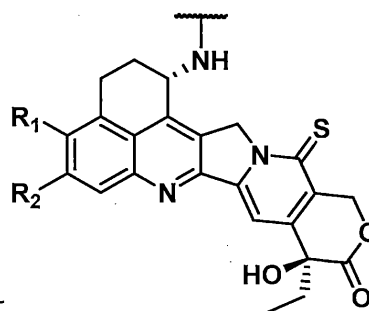
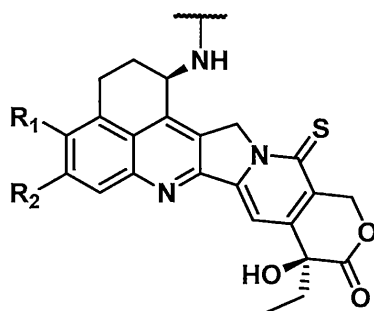


10

、例えば、

【0698】

【化343】



および/または

20

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換されたC₁-C₈アルキル基、任意選択で置換されたC₁-C₈ハロアルキル基および任意選択で置換されたC₁-C₈重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

30

【0699】

または、R₁およびR₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

R₆およびR₇は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、またはR₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、vは、少なくとも0である

40

【0700】

例えば、式(L-1)に示される構造において、前記R₆は、水素であり得る。例えば、前記R₆は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。例えば、前記R₆は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。例えば、前記R₆は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。例えば、前記R₆は、トリフルオロメチル基であり得る。例えば、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。例えば、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。例えば、前記R₇は、水素であり得る。例えば、R₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができ、

50

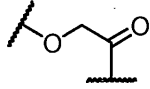
れらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。例えば、 v は、0 であり得る。例えば、 v は、1 であり得る。

【0701】

例えば、式(L-1)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

【0702】

【化344】

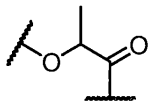


10

、任意選択で置換された

【0703】

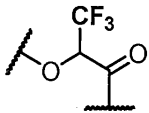
【化345】



、任意選択で置換された

【0704】

【化346】

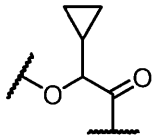


20

、任意選択で置換された

【0705】

【化347】

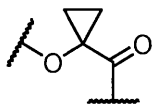


30

、任意選択で置換された

【0706】

【化348】



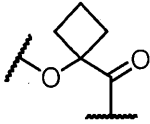
40

、任意選択で置換された

【0707】

50

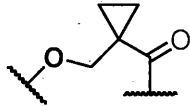
【化 3 4 9】



、任意選択で置換された

【0 7 0 8】

【化 3 5 0】

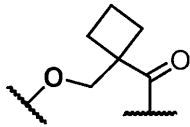


10

および任意選択で置換された

【0 7 0 9】

【化 3 5 1】



20

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 7 1 0】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L-1)に示される構造を含むことができ、

式(L-1) : $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$

ここで、

ここで、前記 L_1 は、スルフヒドリル基に連結したリンカーを含むことができ、

前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m_1}-X_1-(CH_2)_{m_2}-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ からなる群から選択される基を含むことができ、 X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたフェニル基、任意選択で置換されたピリジル基、任意選択で置換された二つの酸素原子および四つの炭素原子を含むヘテロ脂環式基および任意選択で置換されたシクロヘキシル基からなる群から選択されることができ、ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも0である数から選択されることができ、

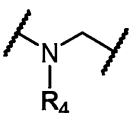
前記 L_3 は、ペプチド残基を含むことができ、前記 L_4 は、任意選択で置換された

30

40

【0 7 1 1】

【化 3 5 2】

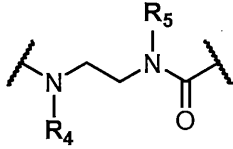


、任意選択で置換された

【0 7 1 2】

50

【化 3 5 3】

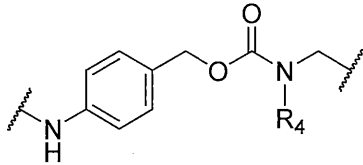


、任意選択で置換された

【0 7 1 3】

【化 3 5 4】

10

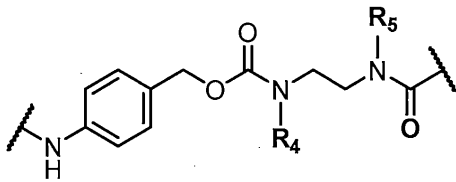


または任意選択で置換された

【0 7 1 4】

【化 3 5 5】

20



を含むことができる。例えば、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができる。例えば、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができ、

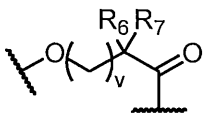
【0 7 1 5】

30

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 7 1 6】

【化 3 5 6】

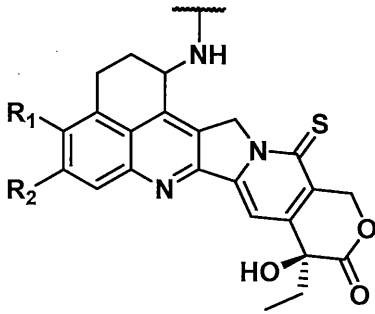
を含むことができ、前記 L₅ は、

【0 7 1 7】

40

50

【化 3 5 7】

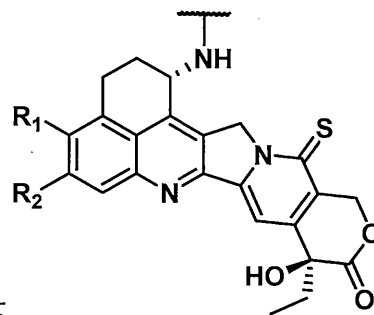
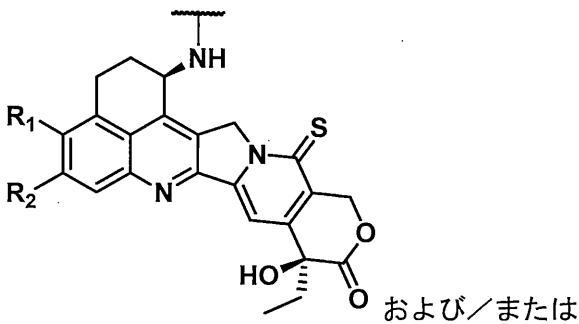


10

、例えば、

【0 7 1 8】

【化 3 5 8】



20

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

【0 7 1 9】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

30

R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、 v は、少なくとも0である数から選択されることができ、例えば、本出願におけるシクロアルキルアルキル基は、シクロアルキル基によって置換されたアルキル基を指すことができ、ここで、シクロアルキルアルキル基は、別の基によって任意に置換されることができ、

40

【0 7 2 0】

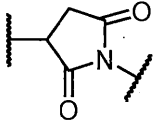
別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L-1)に示される構造を含むことができ、

式(L-1) : $-L_1 - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -$ ここで、前記 L_1 は、任意選択で置換された

【0 7 2 1】

50

【化 3 5 9】



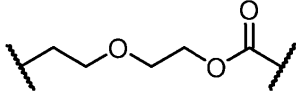
を含むことができ、

【0 7 2 2】

前記 L₂ は、任意選択で置換された

【0 7 2 3】

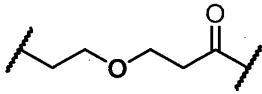
【化 3 6 0】



、任意選択で置換された

【0 7 2 4】

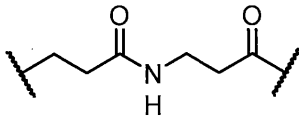
【化 3 6 1】



、任意選択で置換された

【0 7 2 5】

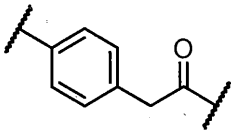
【化 3 6 2】



、任意選択で置換された

【0 7 2 6】

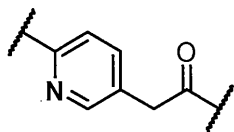
【化 3 6 3】



、任意選択で置換された

【0 7 2 7】

【化 3 6 4】



、任意選択で置換された

【0 7 2 8】

10

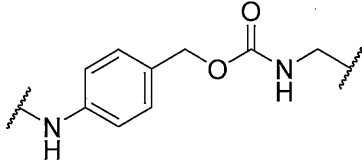
20

30

40

50

【化370】

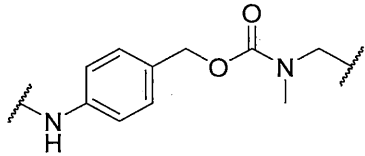


、任意選択で置換された

【0736】

【化371】

10

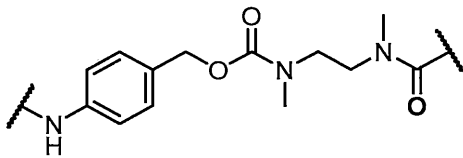


および任意選択で置換された

【0737】

【化372】

20



からなる群から選択される構造を含むことができ、

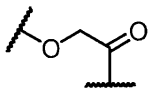
【0738】

前記L₅は、任意選択で置換された

【0739】

【化373】

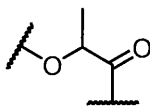
30



、任意選択で置換された

【0740】

【化374】

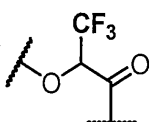


40

、任意選択で置換された

【0741】

【化375】

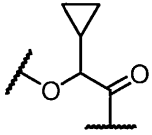


50

、任意選択で置換された

【0742】

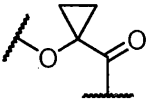
【化376】



、任意選択で置換された

【0743】

【化377】

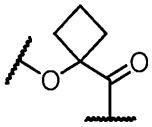


10

、任意選択で置換された

【0744】

【化378】

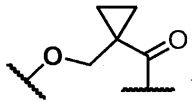


20

、任意選択で置換された

【0745】

【化379】

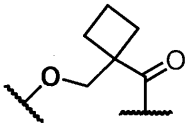


30

および任意選択で置換された

【0746】

【化380】



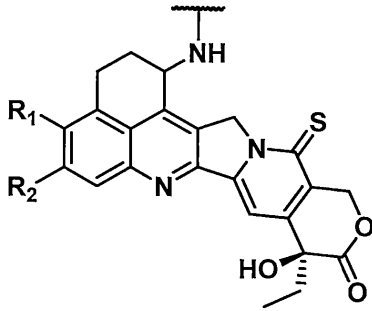
40

からなる群から選択される構造を含むことができ、前記L₅は、

【0747】

50

【化 3 8 1】

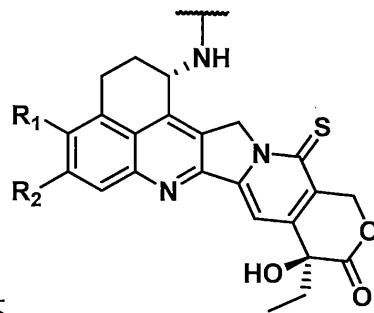
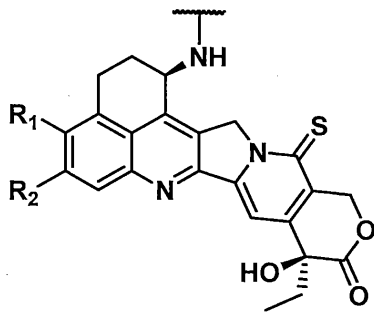


10

、例えば、

【0 7 4 8】

【化 3 8 2】



20

および/または

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

【0 7 4 9】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができる。

30

【0 7 5 0】

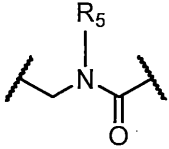
別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

【0 7 5 1】

40

50

【化 3 8 5】



を含むことができ、 L_{4a} および L_{4b} は、同時に存在しない可能性があり、

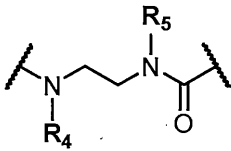
【0 7 5 6】

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。 10

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0 7 5 7】

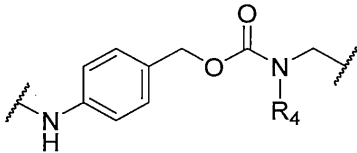
【化 3 8 6】



、任意選択で置換された

【0 7 5 8】

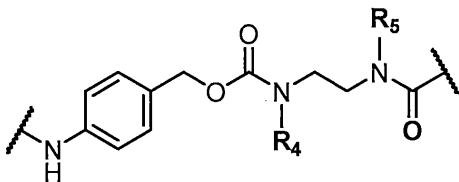
【化 3 8 7】



、または任意選択で置換された

【0 7 5 9】

【化 3 8 8】



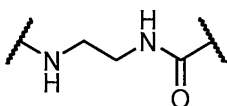
を含む。例えば、前記 R_4 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から 40
 選択されることができる。例えば、前記 R_5 は、水素および任意選択で置換されたメチル
 基からなる群から選択されることができる。

【0 7 6 0】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0 7 6 1】

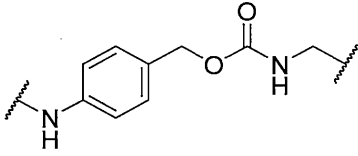
【化 3 8 9】



、任意選択で置換された

【0762】

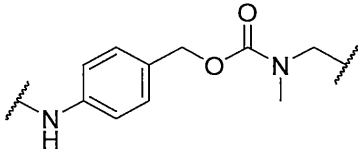
【化390】



、任意選択で置換された

【0763】

【化391】

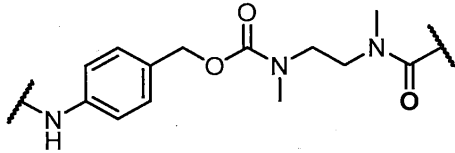


10

および任意選択で置換された

【0764】

【化392】



20

からなる群から選択される構造を含むことができる。

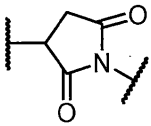
【0765】

例えば、式(L-2)に示される構造において、前記L₁は、任意選択で置換された

30

【0766】

【化393】

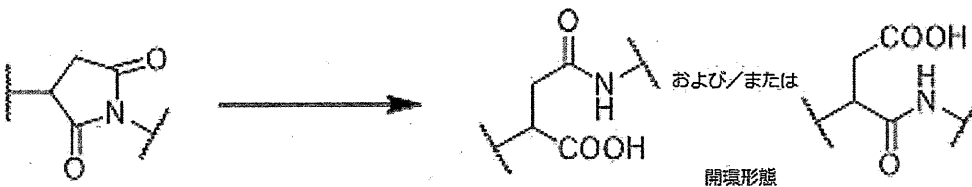


を含むことができる。例えば、式(L-2)に示される構造におけるL₁は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

40

【0767】

【化394】



【0768】

50

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂)_{m1} - X₁ - (C H₂)_{m2} - C (O) - 、任意選択で置換された - (C H₂ C H₂ O)_n - C (O) - および任意選択で置換された - (C H₂)_p - C (O) - からなる群から選択される基を含むことができ、X₁ は、 - O - 、任意選択で置換された - C (O) - N H - 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意のヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

【 0 7 6 9 】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂ C H₂ O)_n - C (O) - を含むことができる。例えば、n は、2 であり得る。

10

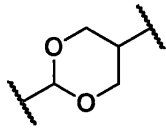
【 0 7 7 0 】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂)_{m1} - X₁ - (C H₂)_{m2} - C (O) - を含むことができる。例えば、X₁ は、 - O - および任意選択で置換された - C (O) - N H - からなる群から選択されることができる。例えば、m₁ は、2 であり得る。例えば、m₂ は、2 であり得る。例えば、X₁ は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基を含むことができる。例えば、X₁ は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。例えば、X₁ は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。例えば、m₁ は、0 であり得る。例えば、m₂ は、1 であり得る。例えば、X₁ は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。例えば、X₁ は、任意選択で置換された

20

【 0 7 7 1 】

【 化 3 9 5 】



を含むことができる。例えば、X₁ は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。例えば、m₁ は、1 であり得る。例えば、m₂ は、0 であり得る。例えば、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (C H₂)_p - C (O) - を含むことができる。例えば、p は、5 であり得る。

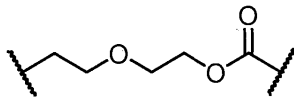
30

【 0 7 7 2 】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された

【 0 7 7 3 】

【 化 3 9 6 】

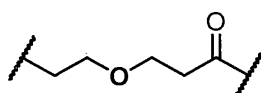


40

、任意選択で置換された

【 0 7 7 4 】

【 化 3 9 7 】

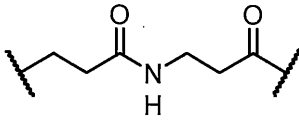


50

、任意選択で置換された

【0775】

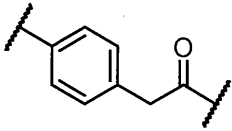
【化398】



、任意選択で置換された

【0776】

【化399】

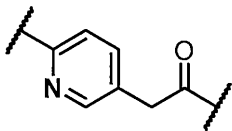


10

、任意選択で置換された

【0777】

【化400】

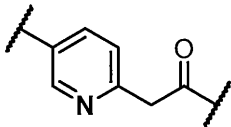


20

、任意選択で置換された

【0778】

【化401】

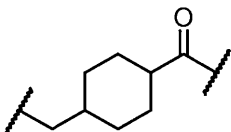


30

、任意選択で置換された

【0779】

【化402】



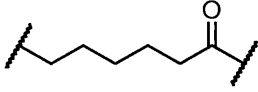
40

および任意選択で置換された

【0780】

50

【化 4 0 3】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【 0 7 8 1】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。例えば、前記 L₃ は、 - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- Gly - Phe - Gly -)、 - グリシン - グリシン - フェニルアラニン - グリシン - (- Gly - Gly - Phe - Gly -) および - バリン - シトルリン - (- Val - Cit -) からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

10

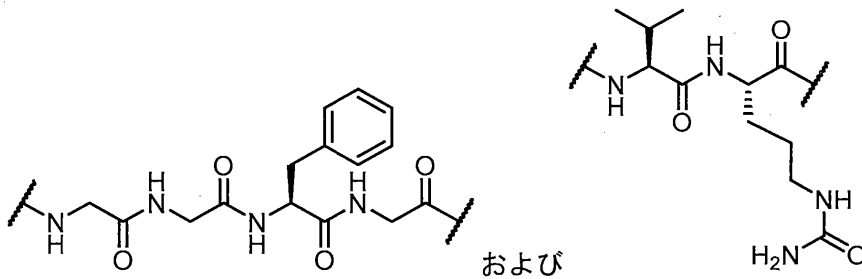
【 0 7 8 2】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₃ は、

20

【 0 7 8 3】

【化 4 0 4】



30

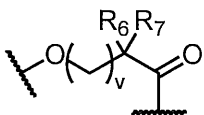
からなる群から選択される構造を含むことができる。

【 0 7 8 4】

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 7 8 5】

【化 4 0 5】



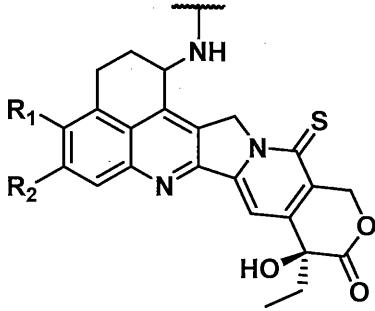
40

を含むことができ、前記 L₅ は、

【 0 7 8 6】

50

【化 4 0 6】

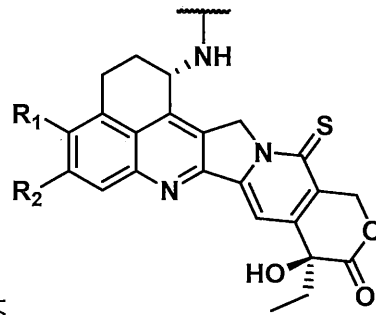
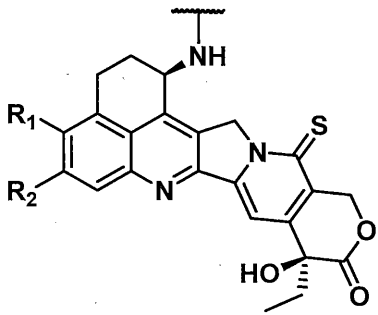


10

、例えば、

【 0 7 8 7】

【化 4 0 7】



20

および/または

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

【 0 7 8 8】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、 v は、少なくとも0である数から選択されることができ、

30

【 0 7 8 9】

例えば、式(L-2)に示される構造において、前記 R_6 は、水素であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、トリフルオロメチル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。例えば、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。例えば、前記 R_7 は、水素であり得る。例えば、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができ、例えば、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができ、例えば、 v は、0であり得る。例えば、 v は、1であり得る。

40

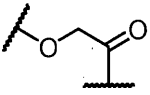
【 0 7 9 0】

50

例えば、式 (L - 2) に示される構造において、前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 7 9 1 】

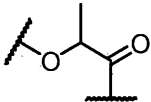
【 化 4 0 8 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 2 】

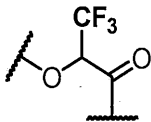
【 化 4 0 9 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 3 】

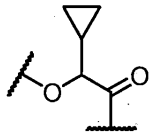
【 化 4 1 0 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 4 】

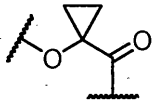
【 化 4 1 1 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 5 】

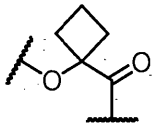
【 化 4 1 2 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 6 】

【 化 4 1 3 】



、任意選択で置換された

【 0 7 9 7 】

10

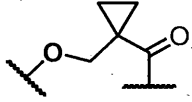
20

30

40

50

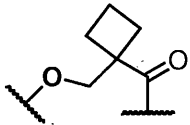
【化 4 1 4】



および任意選択で置換された

【0 7 9 8】

【化 4 1 5】



10

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0 7 9 9】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L-2)に示される構造を含むことができ、

20

式(L-2) : -L₁-L₂-L₃-L₄-L₅-ここで、前記L₁は、スルフヒドリル基に連結したリンカーを含むことができ、

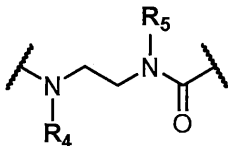
前記L₂は、任意選択で置換された-(CH₂)_{m1}-X₁-(CH₂)_{m2}-C(O)-、任意選択で置換された-(CH₂CH₂O)_n-C(O)-および任意選択で置換された-(CH₂)_p-C(O)-からなる群から選択される基を含むことができ、X₁は、-O-、任意選択で置換された-C(O)-NH-、任意選択で置換されたフェニル基、任意選択で置換されたピリジル基、任意選択で置換された二つの酸素原子および四つの炭素原子を含むヘテロ脂環式基および任意選択で置換されたシクロヘキシル基からなる群から選択されることができ、ここで、m₁、m₂およびnは、それぞれ独立して、少なくとも0である数から選択されることができ、

30

前記L₃は、ペプチド残基を含むことができ、前記L₄は、任意選択で置換された

【0 8 0 0】

【化 4 1 6】

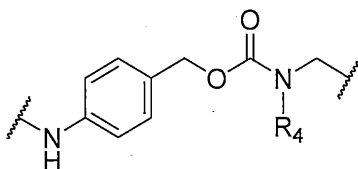


40

、任意選択で置換された

【0 8 0 1】

【化 4 1 7】

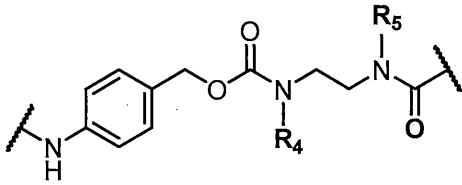


または任意選択で置換された

50

【 0 8 0 2 】

【 化 4 1 8 】



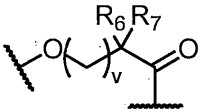
を含むことができる。例えば、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができる。例えば、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換された C₁ - C₆ アルキル基からなる群から選択されることができ、

【 0 8 0 3 】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【 0 8 0 4 】

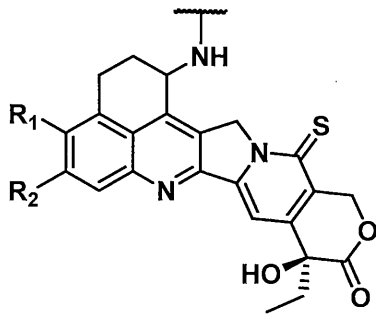
【 化 4 1 9 】



を含むことができ、前記 L₅ は、

【 0 8 0 5 】

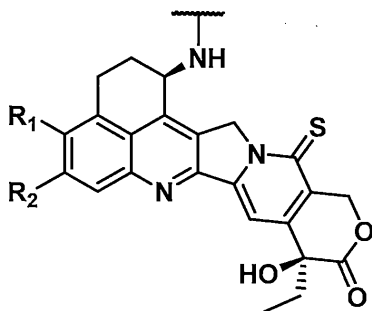
【 化 4 2 0 】



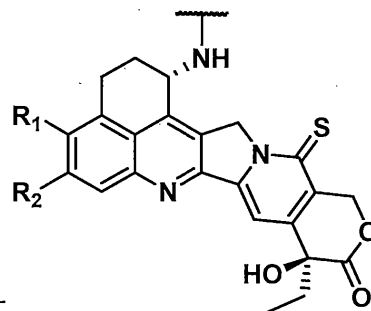
、例えば、

【 0 8 0 6 】

【 化 4 2 1 】



および/または



の式の構造に直接連結されることができ、ここで、R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された C₁ - C₈ アルキル基、任意選択で置換された C₁ - C₈ ハロアルキル基および任意選択で置換された C₁ - C₈ 重水

素化アルキル基からなる群から選択されることができるか、

【0807】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができるか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、ここで、 v は、少なくとも0である数から選択されることができる。例えば、本出願におけるシクロアルキルアルキル基は、シクロアルキル基によって置換されたアルキル基を指すことができ、ここで、シクロアルキルアルキル基は、別の基によって任意に置換されることができる。

10

【0808】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L-2)に示される構造を含むことができ、

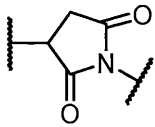
式(L-2)：-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅-

ここで、前記L₁は、任意選択で置換された

20

【0809】

【化422】



を含むことができ、

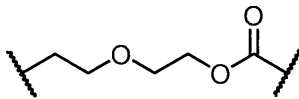
【0810】

前記L₂は、任意選択で置換された

30

【0811】

【化423】

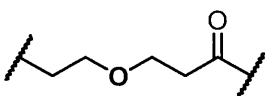


、任意選択で置換された

【0812】

【化424】

40

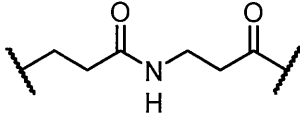


、任意選択で置換された

【0813】

50

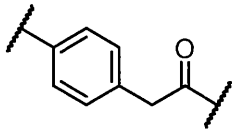
【化 4 2 5】



、任意選択で置換された

【0 8 1 4】

【化 4 2 6】

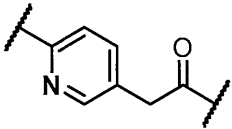


10

、任意選択で置換された

【0 8 1 5】

【化 4 2 7】

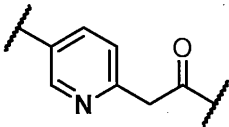


20

、任意選択で置換された

【0 8 1 6】

【化 4 2 8】

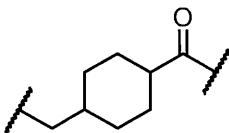


30

、任意選択で置換された

【0 8 1 7】

【化 4 2 9】

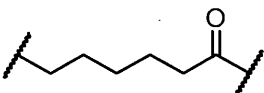


40

および任意選択で置換された

【0 8 1 8】

【化 4 3 0】



50

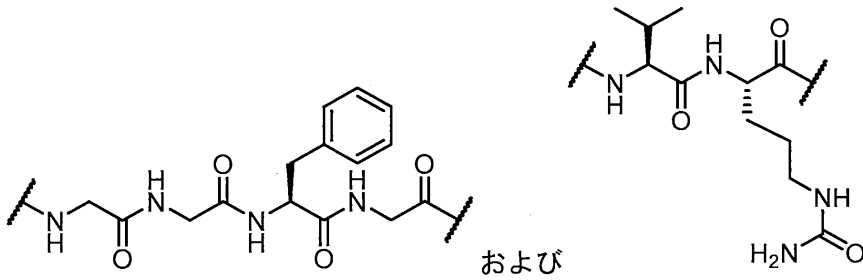
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0819】

前記L₃は、

【0820】

【化431】



10

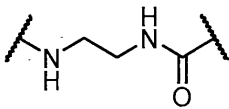
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0821】

前記L₄は、任意選択で置換された

【0822】

【化432】

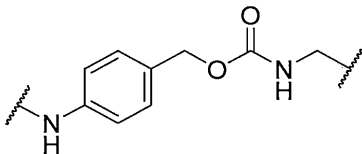


20

、任意選択で置換された

【0823】

【化433】

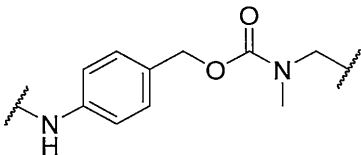


30

、任意選択で置換された

【0824】

【化434】



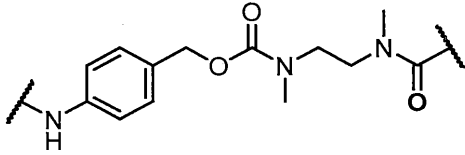
40

および任意選択で置換された

【0825】

50

【化 4 3 5】



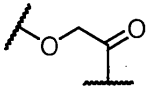
からなる群から選択される構造を含むことができ、

【0 8 2 6】

前記 L₅ は、任意選択で置換された

【0 8 2 7】

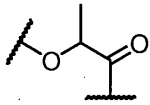
【化 4 3 6】



、任意選択で置換された

【0 8 2 8】

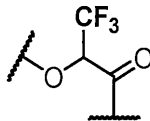
【化 4 3 7】



、任意選択で置換された

【0 8 2 9】

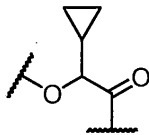
【化 4 3 8】



、任意選択で置換された

【0 8 3 0】

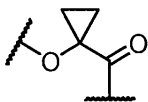
【化 4 3 9】



、任意選択で置換された

【0 8 3 1】

【化 4 4 0】



、任意選択で置換された

【0 8 3 2】

10

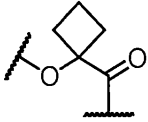
20

30

40

50

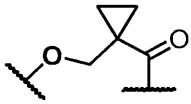
【化 4 4 1】



、任意選択で置換された

【 0 8 3 3】

【化 4 4 2】

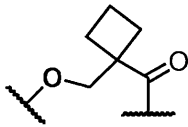


10

および任意選択で置換された

【 0 8 3 4】

【化 4 4 3】

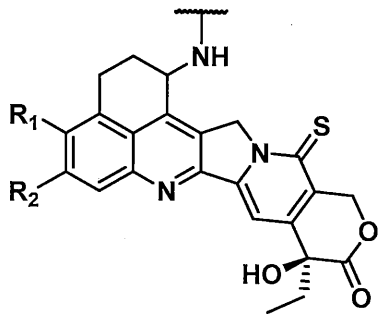


20

からなる群から選択される構造を含むことができ、前記 L₅ は、

【 0 8 3 5】

【化 4 4 4】

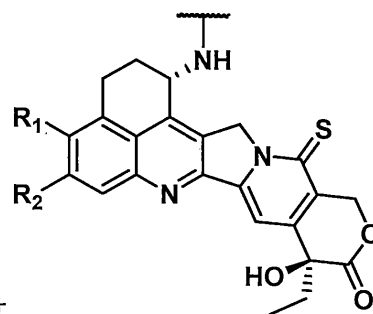
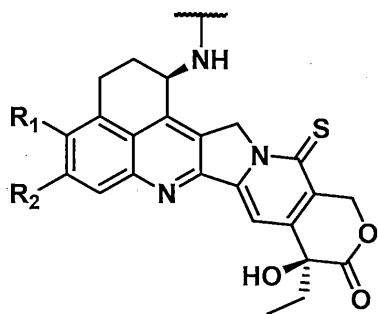


30

、例えば、

【 0 8 3 6】

【化 4 4 5】



40

および/または

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、R₁およびR₂は、それぞれ独立して

50

、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換されたC₁ - C₈アルキル基、任意選択で置換されたC₁ - C₈ハロアルキル基および任意選択で置換されたC₁ - C₈重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

【0837】

または、R₁およびR₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができる。

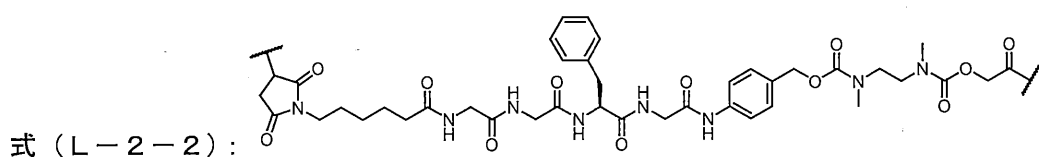
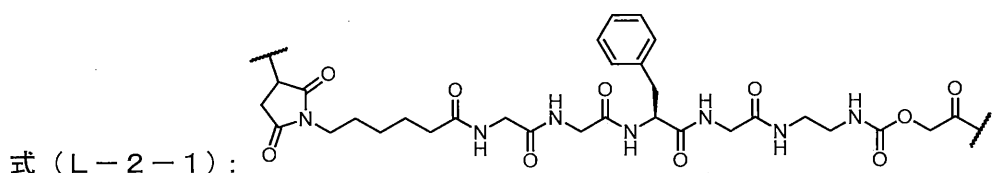
【0838】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

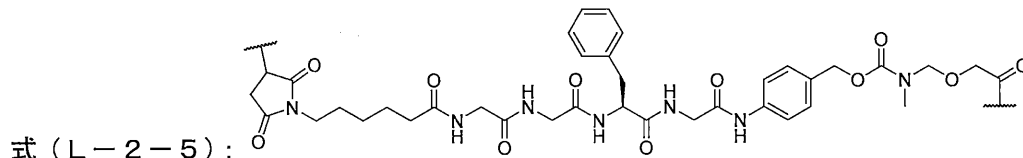
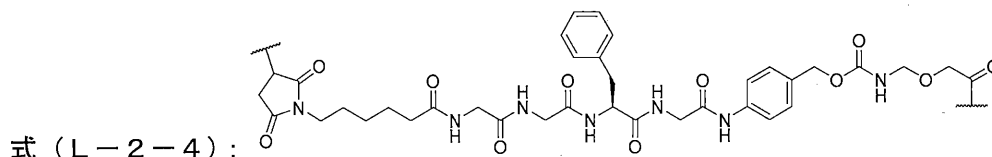
10

【0839】

【化446】

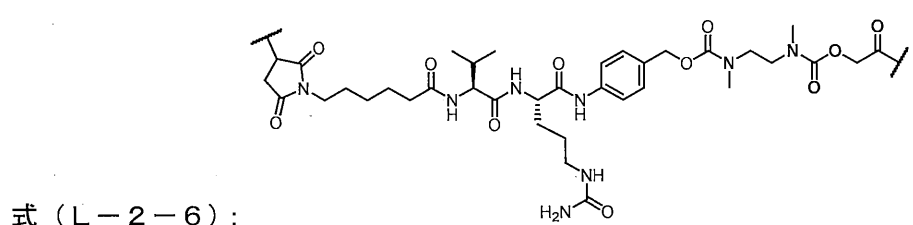


20



30

び



40

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0840】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式(L_x-1)に示される構造を含むことができ、

式(L_x-1): L_{1x} - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ -

ここで、

L_{1x}は、連結基を含むことができ、L₂、L₃、L₄およびL₅は、それぞれ独立し

50

て、リンカーであり得、

ここで、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ および任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ からなる群から選択される基を含むことができ、

X_1 は、 $-O-$ 、任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ 、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意選択で置換されたヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択されることができ、

ここで、 m_1 、 m_2 および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

【0841】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ を含むことができる。

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、ここで、 n は、2 であり得る。

【0842】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、前記 L_2 は、任意選択で置換された $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ を含むことができる。

【0843】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、 $-O-$ および任意選択で置換された $-C(O)-NH-$ からなる群から選択されることができる。

【0844】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、ここで、 m_1 は、2 であり得る。

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、ここで、 m_2 は、2 であり得る。

【0845】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基を含むことができる。

【0846】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。

【0847】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、ここで、 m_1 は、0 であり得る。

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、ここで、 m_2 は、1 であり得る。

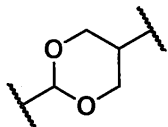
【0848】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換された

【0849】

【化447】



を含むことができる。

【0850】

例えば、式 (Lx-1) に示される構造において、 X_1 は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。

10

20

30

40

50

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、ここで、 m 1 は、 1 であり得る。

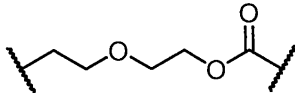
【 0 8 5 1 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、ここで、 m 2 は、 0 であり得る。

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L 2 は、任意選択で置換された

【 0 8 5 2 】

【 化 4 4 8 】

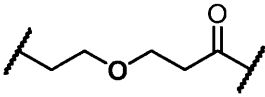


10

、任意選択で置換された

【 0 8 5 3 】

【 化 4 4 9 】

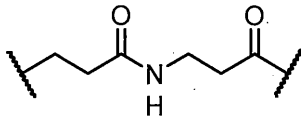


20

、任意選択で置換された

【 0 8 5 4 】

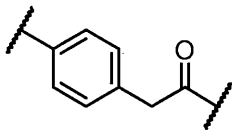
【 化 4 5 0 】



、任意選択で置換された

【 0 8 5 5 】

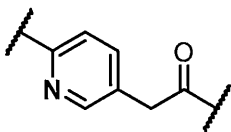
【 化 4 5 1 】



、任意選択で置換された

【 0 8 5 6 】

【 化 4 5 2 】

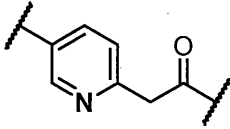


、任意選択で置換された

【 0 8 5 7 】

50

【化 4 5 3】

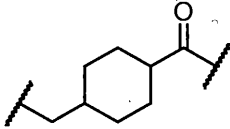


および任意選択で置換された

【0 8 5 8】

【化 4 5 4】

10



からなる群から選択される構造を含むことができる。

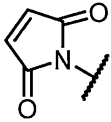
【0 8 5 9】

例えば、式 (L_x - 1) に示される構造において、前記 L_{1x} は、任意選択で置換された

20

【0 8 6 0】

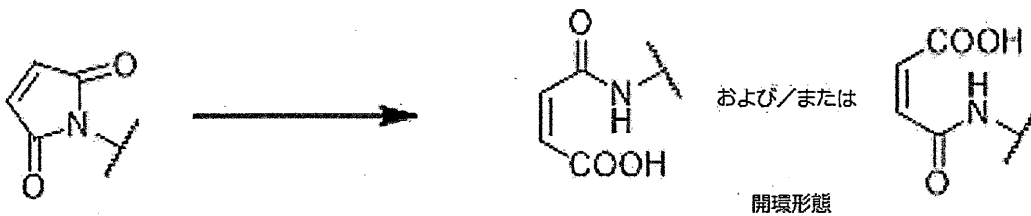
【化 4 5 5】

を含むことができる。例えば、式 (L_x - 1) に示される構造における L_{1x} は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【0 8 6 1】

【化 4 5 6】

30



【0 8 6 2】

例えば、式 (L_x - 1) に示される構造において、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むこ

40

とができる。
例えば、式 (L_x - 1) に示される構造において、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グルタミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

【0 8 6 3】

例えば、式 (L_x - 1) に示される構造において、前記 L₃ は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

50

【0864】

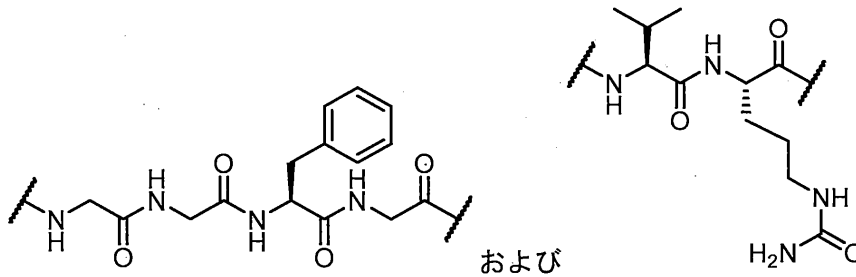
例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記L₃は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Phe - Gly -)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(- Gly - Gly - Phe - Gly -)および-バリン-シトルリン-(- Val - Cit -)からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

【0865】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記L₃は、

【0866】

【化457】



10

からなる群から選択される構造を含むことができる。

20

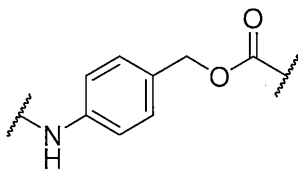
【0867】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された - L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - を含むことができ、

L_{4a}は、存在しないか、またはL_{4a}は、任意選択で置換された

【0868】

【化458】



30

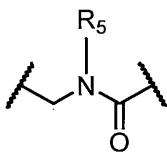
を含むことができ、

【0869】

L_{4b}は、存在しないか、またはL_{4b}は、任意選択で置換された

【0870】

【化459】



40

を含むことができ、

【0871】

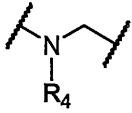
R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記L₄は、任意選択で置換された

50

【 0 8 7 2 】

【 化 4 6 0 】



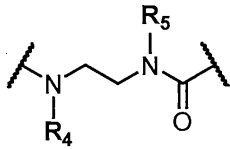
を含むことができる。

【 0 8 7 3 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【 0 8 7 4 】

【 化 4 6 1 】



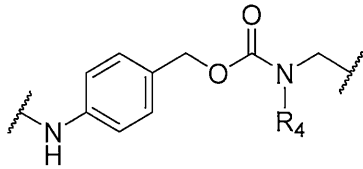
を含むことができる。

【 0 8 7 5 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【 0 8 7 6 】

【 化 4 6 2 】



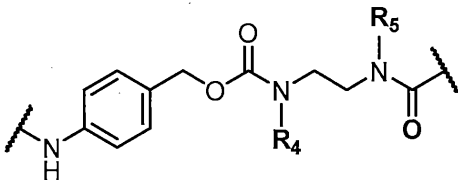
を含むことができる。

【 0 8 7 7 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【 0 8 7 8 】

【 化 4 6 3 】



を含むことができる。

【 0 8 7 9 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 R₄ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 R₅ は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

【 0 8 8 0 】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L₄ は、任意選択で置換された

【 0 8 8 1 】

10

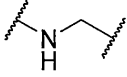
20

30

40

50

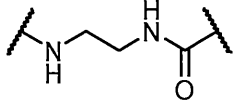
【化 4 6 4】



、任意選択で置換された

【0 8 8 2】

【化 4 6 5】

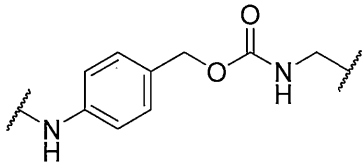


10

、任意選択で置換された

【0 8 8 3】

【化 4 6 6】

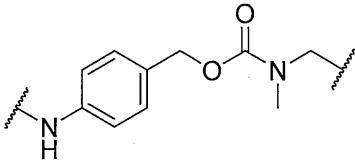


20

、任意選択で置換された

【0 8 8 4】

【化 4 6 7】

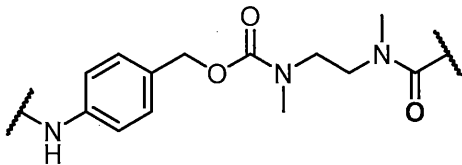


30

および任意選択で置換された

【0 8 8 5】

【化 4 6 8】



からなる群から選択される構造を含むことができる。

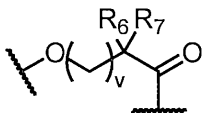
40

【0 8 8 6】

例えば、式 (L x - 1) に示される構造において、前記 L 5 は、任意選択で置換された

【0 8 8 7】

【化 4 6 9】

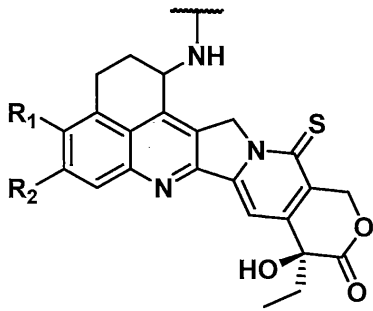


を含むことができ、前記 L 5 は、

50

【 0 8 8 8 】

【 化 4 7 0 】

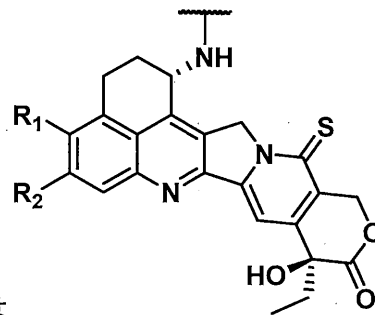
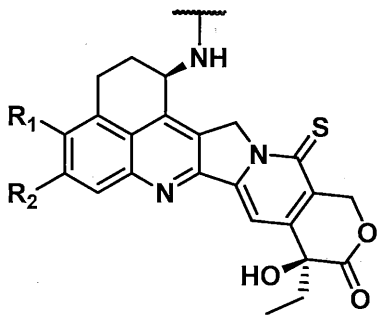


10

、例えば、

【 0 8 8 9 】

【 化 4 7 1 】



20

および/または

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

30

【 0 8 9 0 】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、

40

ここで、 v は、少なくとも0である数から選択されることができ、

【 0 8 9 1 】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記 R_6 は、水素であり得る。

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。

【 0 8 9 2 】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記 R_6 は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。

50

【0893】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記R₆は、トリフルオロメチル基であり得る。

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。

【0894】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記R₆は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記R₇は、水素であり得る。

【0895】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、R₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができる。

【0896】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、R₆およびR₇は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。

【0897】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、ここで、vは、0であり得る。

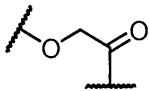
例えば、式(Lx-1)に示される構造において、ここで、vは、1であり得る。

【0898】

例えば、式(Lx-1)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

【0899】

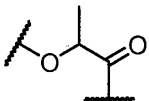
【化472】



、任意選択で置換された

【0900】

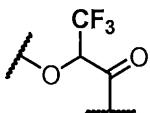
【化473】



、任意選択で置換された

【0901】

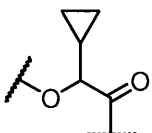
【化474】



、任意選択で置換された

【0902】

【化475】



10

20

30

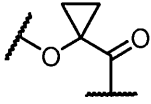
40

50

、任意選択で置換された

【0903】

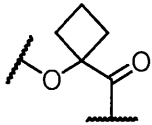
【化476】



、任意選択で置換された

【0904】

【化477】

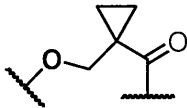


10

、任意選択で置換された

【0905】

【化478】

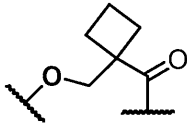


20

および任意選択で置換された

【0906】

【化479】



30

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0907】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

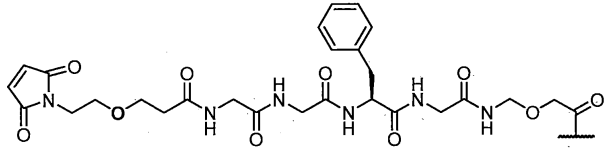
【0908】

40

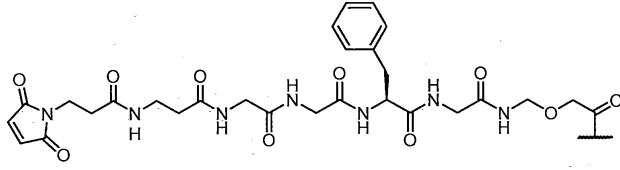
50

【化 4 8 0】

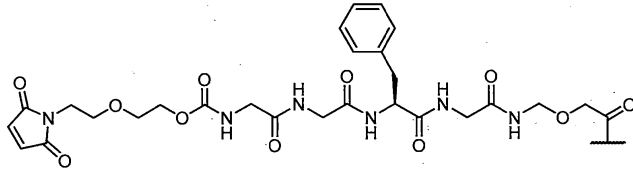
式 (Lx-1-1):



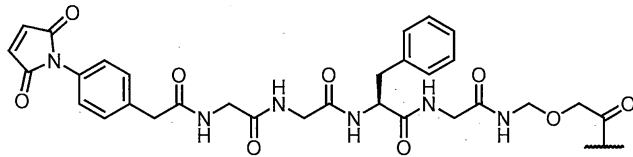
式 (Lx-1-2):



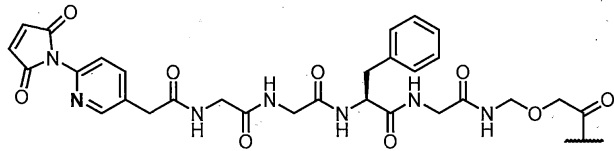
式 (Lx-1-3):



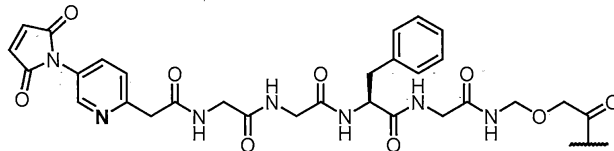
式 (Lx-1-4):



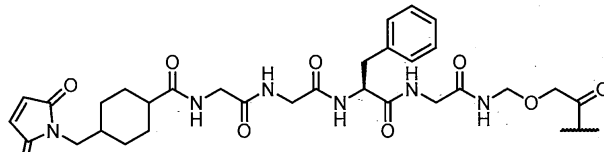
式 (Lx-1-5):



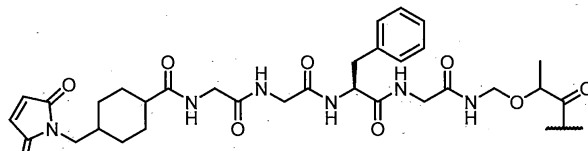
式 (Lx-1-6):



式 (Lx-1-7):



式 (Lx-1-8):



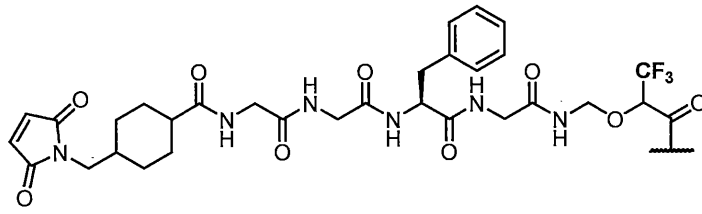
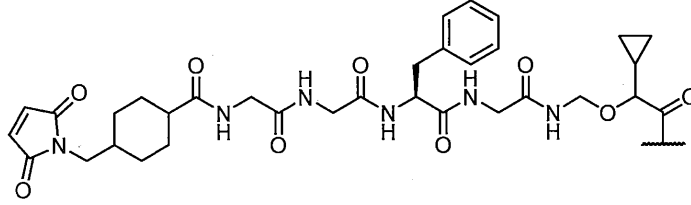
10

20

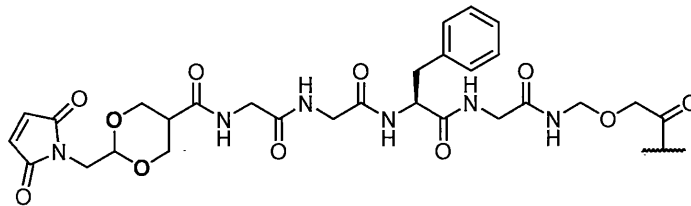
30

40

50

式 (L_x-1-9):式 (L_x-1-10):

および

式 (L_x-1-11):

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0909】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、式 (L_x-2) に示される構造を含むことができ、

式 (L_x-2) : L_{1x} - L₂ - L₃ - L₄ - L₅ -

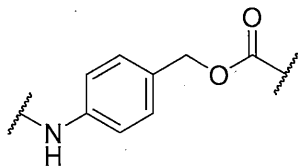
ここで、L_{1x} は、連結基を含むことができ、L₂、L₃、L₄ および L₅ は、それぞれ独立して、リンカーであり得、

L₄ は、任意選択で置換された -L_{4a} - NR₄ - CH₂ - L_{4b} - を含むことができ、

L_{4a} は、存在しないか、または L_{4a} は、任意選択で置換された

【0910】

【化481】



を含むことができ、

【0911】

L_{4b} は、存在しないか、または L_{4b} は、任意選択で置換された

【0912】

10

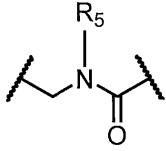
20

30

40

50

【化 4 8 2】



を含むことができ、 L_{4a} および L_{4b} は、同時に存在しない可能性があり、

【0913】

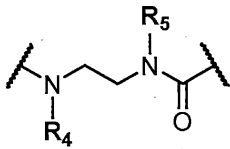
R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル基からなる群から選択されることができる。

10

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0914】

【化 4 8 3】



20

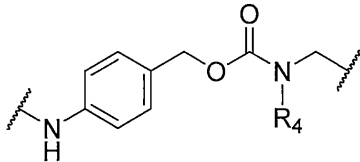
を含む。

【0915】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0916】

【化 4 8 4】



30

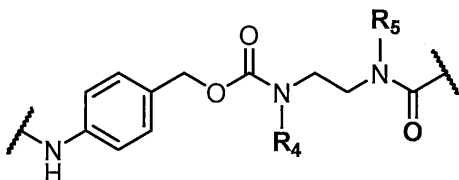
を含む。

【0917】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

【0918】

【化 4 8 5】



40

を含むことができる。

【0919】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 R_4 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 R_5 は、水素および任意選択で置換されたメチル基からなる群から選択されることができる。

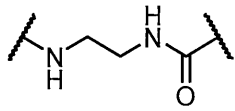
【0920】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L_4 は、任意選択で置換された

50

【 0 9 2 1 】

【 化 4 8 6 】

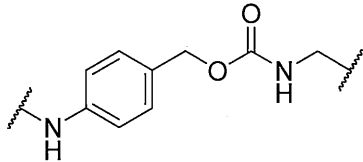


、任意選択で置換された

【 0 9 2 2 】

【 化 4 8 7 】

10

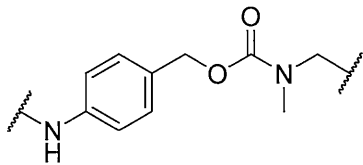


、任意選択で置換された

【 0 9 2 3 】

【 化 4 8 8 】

20

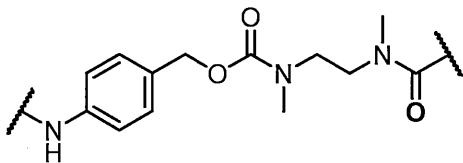


および任意選択で置換された

【 0 9 2 4 】

【 化 4 8 9 】

30



からなる群から選択される構造を含むことができる。

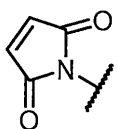
【 0 9 2 5 】

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、前記 L 1 x は、任意選択で置換された

【 0 9 2 6 】

【 化 4 9 0 】

40

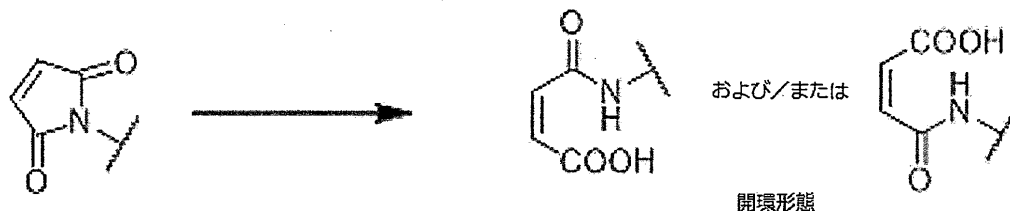


を含むことができる。例えば、式 (L x - 2) に示される構造における L 1 x は、以下の式に示される開環形態で存在することができる。

【 0 9 2 7 】

50

【化 4 9 1】



【 0 9 2 8】

10

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) -、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - および任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - からなる群から選択される基を含むことができ、

X₁ は、- O -、任意選択で置換された - C(O) - NH -、任意選択で置換されたアリール基、任意選択で置換されたヘテロアリール基、任意のヘテロ脂環式基および任意選択で置換された脂環式基からなる群から選択され、

ここで、m₁、m₂ および n は、それぞれ独立して、少なくとも 0 である数から選択されることができる。

【 0 9 2 9】

20

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - を含むことができる。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、ここで、n は、2 であり得る。

【 0 9 3 0】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_{m1} - X₁ - (CH₂)_{m2} - C(O) - を含むことができる。

【 0 9 3 1】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、- O - および任意選択で置換された - C(O) - NH - からなる群から選択されることができる。

【 0 9 3 2】

30

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、ここで、m₁ は、2 であり得る。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、ここで、m₂ は、2 であり得る。

【 0 9 3 3】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される基を含むことができる。

【 0 9 3 4】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたフェニル基を含むことができる。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたピリジル基を含むことができる。

40

【 0 9 3 5】

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、ここで、m₁ は、0 であり得る。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、ここで、m₂ は、1 であり得る。

【 0 9 3 6】

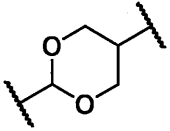
例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換された二つの酸素原子を含むヘテロ脂環式基を含むことができる。

例えば、式 (Lx - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換された

【 0 9 3 7】

50

【化 4 9 2】



を含むことができる。

【0 9 3 8】

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、X₁ は、任意選択で置換されたシクロヘキシル基を含むことができる。 10

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、ここで、m₁ は、1 であり得る。

【0 9 3 9】

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、ここで、m₂ は、0 であり得る。

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された - (CH₂)_p - C(O) - を含むことができる。

【0 9 4 0】

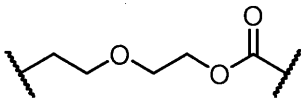
例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、ここで、p は、5 であり得る。

例えば、式 (L x - 2) に示される構造において、前記 L₂ は、任意選択で置換された

【0 9 4 1】

20

【化 4 9 3】

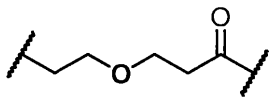


、任意選択で置換された

【0 9 4 2】

【化 4 9 4】

30

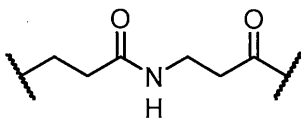


、任意選択で置換された

【0 9 4 3】

【化 4 9 5】

40

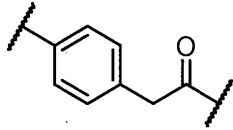


、任意選択で置換された

【0 9 4 4】

50

【化 4 9 6】

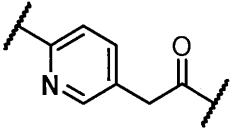


、任意選択で置換された

【 0 9 4 5】

【化 4 9 7】

10

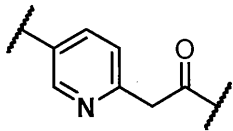


、任意選択で置換された

【 0 9 4 6】

【化 4 9 8】

20

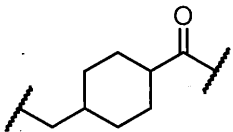


、任意選択で置換された

【 0 9 4 7】

【化 4 9 9】

30

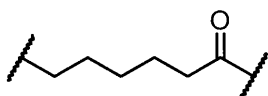


および任意選択で置換された

【 0 9 4 8】

【化 5 0 0】

40



からなる群から選択される構造を含むことができる。

【 0 9 4 9】

例えば、式 (L_x - 2) に示される構造において、前記 L₃ は、ペプチド残基を含むことができる。

例えば、式 (L_x - 2) に示される構造において、前記 L₃ は、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、メチオニン、チロシン、アラニン、スレオニン、ヒスチジン、セリン、グルタミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、グル

50

タミン酸、プロリン、シトルリン、アスパラギン酸およびグリシンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

【0950】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記L₃は、グリシン、フェニルアラニン、バリンおよびシトルリンからなる群から選択されるアミノ酸からなるペプチド残基を含むことができる。

【0951】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記L₃は、-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(-Gly-Phe-Gly-)、-グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン-(-Gly-Gly-Phe-Gly-)および-バリン-シトルリン-(-Val-Cit-)からなる群から選択されるペプチド残基を含むことができる。

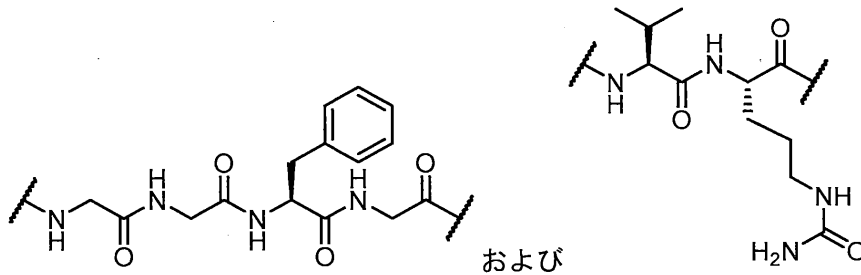
10

【0952】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記L₃は、

【0953】

【化501】



20

からなる群から選択される構造を含むことができる。

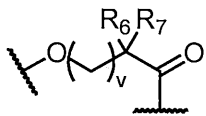
【0954】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記L₅は、任意選択で置換された

【0955】

【化502】

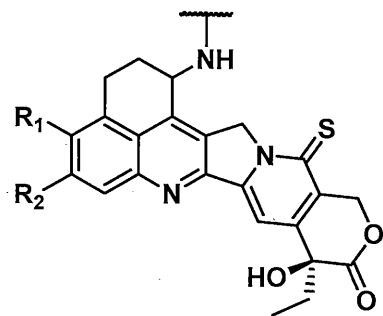
30



を含むことができ、前記L₅は、

【0956】

【化503】



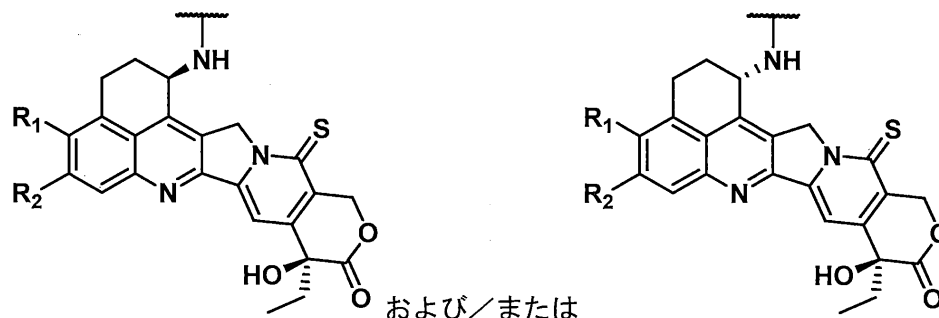
40

、例えば、

【0957】

50

【化504】



10

の式の構造に直接連結されることができ、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル基、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル基および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ 重水素化アルキル基からなる群から選択されることができ、

【0958】

または、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された脂環式基、任意選択で置換された脂肪族複素環基、任意選択で置換されたアリール基および任意選択で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される構造を形成することができ、

20

R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、水素、重水素、任意選択で置換されたアルキル基、任意選択で置換されたハロアルキル基、任意選択で置換されたシクロアルキル基および任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル基からなる群から選択されることができ、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロアルキル基を形成することができ、

ここで、 v は、少なくとも0である数から選択されることができ、

【0959】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、水素であり得る。

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたメチル基であり得る。

30

【0960】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたハロメチル基であり得る。

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、フッ素によって置換されたメチル基であり得る。

【0961】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、トリフルオロメチル基であり得る。

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロアルキル基であり得る。

40

【0962】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_6 は、任意選択で置換されたシクロプロピル基であり得る。

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記 R_7 は、水素であり得る。

【0963】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロプロピル基を形成することができる。

【0964】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、 R_6 および R_7 は、それらが結合し

50

ている原子と一緒に、任意選択で置換されたシクロブチル基を形成することができる。

【0965】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、ここで、vは、0であり得る。

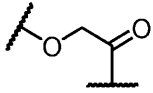
例えば、式(Lx-2)に示される構造において、ここで、vは、1であり得る。

【0966】

例えば、式(Lx-2)に示される構造において、前記L5は、任意選択で置換された

【0967】

【化505】

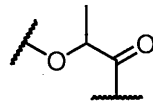


10

、任意選択で置換された

【0968】

【化506】

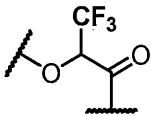


20

、任意選択で置換された

【0969】

【化507】

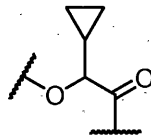


30

、任意選択で置換された

【0970】

【化508】

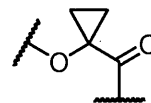


40

、任意選択で置換された

【0971】

【化509】

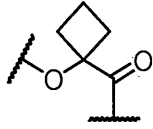


、任意選択で置換された

【0972】

50

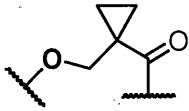
【化510】



、任意選択で置換された

【0973】

【化511】

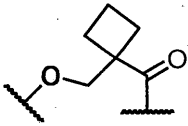


10

および任意選択で置換された

【0974】

【化512】



20

からなる群から選択される構造を含むことができる。

【0975】

別の態様において、本出願は、化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩または水和物をさらに提供し、ここで、前記化合物は、

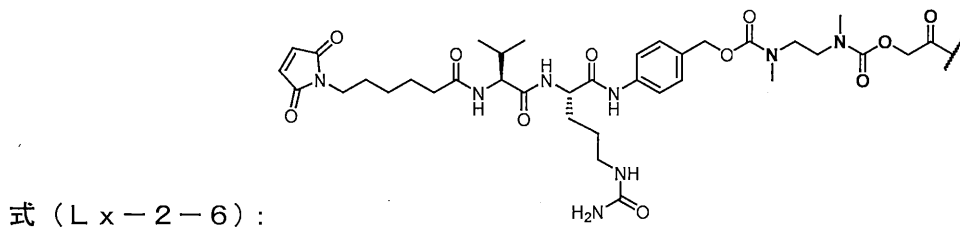
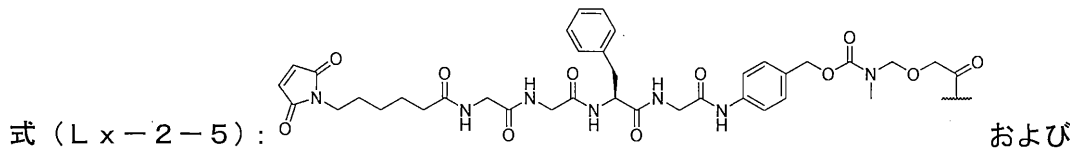
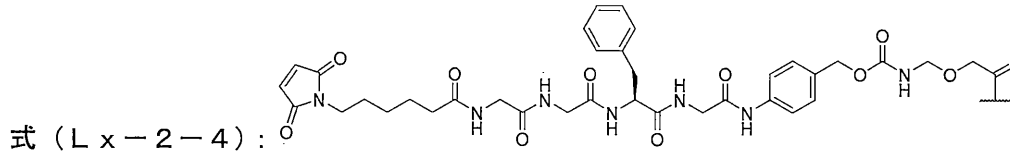
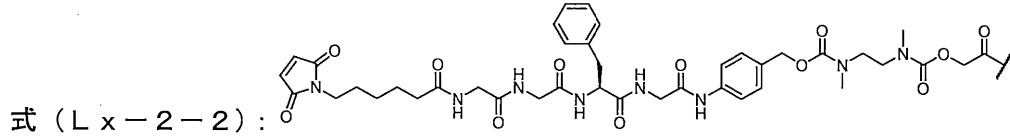
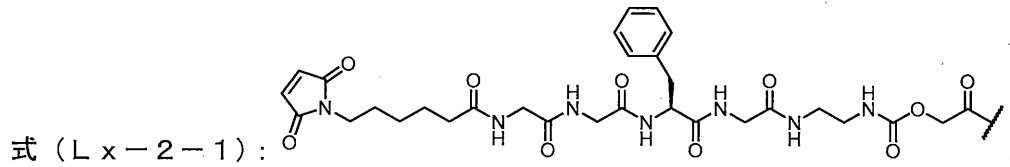
【0976】

30

40

50

【化 5 1 3】



からなる群から選択される構造を含む。

【0977】

医薬組成物

活性化化合物に加えて、本出願に記載の医薬組成物は、一種または複数種のアジュバントを含むことができ、前記アジュバントは、充填剤（希釈剤）、結合剤、湿潤剤、崩壊剤および賦形剤等の成分の群から選択されることができる。投与方法に応じて、組成物は、0.1 ~ 99 重量%の活性化化合物を含むことができる。

【0978】

有効成分を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、糖衣錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳液、硬カプセルまたは軟カプセル、またはシロップ剤等の経口投与に適した形態であり得る。医薬組成物を調製するための当該技術分野で知られている任意の方法によって、経口投与組成物を調製することができ、前記組成物は、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤または薬学的に許容される湿潤剤等を含むことができ、前記組成物は、甘味剤、香料、着色剤および防腐剤からなる群から選択される一種または複数種の成分を含むことができる。

水性懸濁液は、活性物質、および混合するための適切に調製した水性懸濁液の賦形剤を含むことができる。水性懸濁液は、一種または複数種の着色剤、一種または複数種の香料および一種または複数種の甘味剤等の一種または複数種の防腐剤を含むこともできる。油性懸濁液は、有効成分を植物油に懸濁することによって調製されることができる。油性懸濁液は、増粘剤を含むことができる。上記の甘味剤および香料を加えることもできる。

【0979】

。 50

医薬組成物は、水を加えて分散剤、湿潤剤、懸濁剤または防腐剤のうち的一种または複数種を加えることによって、水性懸濁液を調製するための分散性粉末および顆粒の形態で有効成分が提供されることもできる。甘味剤、香料および着色剤等の他の賦形剤を加えることもできる。アスコルビン酸等の抗酸化剤を加えることによってこれらの組成物が保存される。本出願の医薬組成物は、水中油乳剤の形態でもあり得る。

【0980】

医薬組成物は、滅菌注射用水溶液の形態であり得る。使用可能な許容される溶剤または溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。滅菌注射用製剤は、有効成分が油相に溶解される滅菌注射用水中油マイクロエマルジョンであり得る。例えば、有効成分を大豆油およびレンチンの混合物に溶解させる。次いで油溶液を水およびグリセロールの混合物に加え、処理してマイクロエマルジョンを形成することができる。局所的な大量注射によって、患者の血流に注射液またはマイクロエマルジョンを注射することができる。または、本出願の化合物の一定の循環濃度を維持する方式で溶液およびマイクロエマルジョンを投与することができる。このような一定な濃度を維持するために、連続静脈内薬物送達装置を使用することができる。例えば、前記装置は、静脈注射ポンプであり得る。

10

【0981】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与用の滅菌注射水または油性懸濁液の形態であり得る。既知の技術に従って、上記の本出願に記載の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、当該懸濁液を調製することができる。滅菌注射用製剤は、非経口的に許容される非毒性希釈剤または溶媒中で調製した滅菌注射溶液または懸濁液でもあり得る。または、滅菌固定油を溶媒または懸濁媒体として都合よく使用することもできる。

20

【0982】

直腸投与用の坐剤の形態で本出願の化合物を投与することができる。常温では固体であるが直腸内では液体であるため、直腸内で溶解させて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物とを混合することによって、これらの医薬組成物を調製することができる。このような物質は、ココアバター、グリセロールゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物を含む。

【0983】

当業者にはよく知られているように、薬物の投与量は、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の健康状態、患者の行動、環食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ等を含むがこれらに限定されない様々な要因に依存し、さらに、最適な治療方法、例えば、治療モード、本出願に記載の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩、および/または化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩の1日の用量または薬学的に許容される塩の種類は、従来の治療方法に従って検証することができる。

30

【0984】

予防および/または治療方法

40

本出願は、薬物の調製における、本出願の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩および/または本出願の医薬組成物の応用を提供し、本出願の薬物は、腫瘍を治療および/または予防するために使用されることができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、HER2およびTROP2のターゲットの発現に関連する腫瘍から選択されることができる。例えば、本出願に記載の前記ターゲットの発現に関連する腫瘍は、前記ターゲットの発現が高い腫瘍および/または前記ターゲットが陽性である腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、固形腫瘍および/または血液腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がんおよび甲状腺がんから

50

なる群から選択されることができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がんおよび頭頸部がんからなる群から選択されることができる。

【0985】

本出願は、腫瘍を治療および/または予防するために使用できる、本出願の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩および/または本出願の医薬組成物を提供する。例えば、本出願に記載の腫瘍は、HER2およびTROP2のターゲットの発現に関連する腫瘍から選択されることができる。例えば、本出願に記載の前記ターゲットの発現に関連する腫瘍は、前記ターゲットの発現が高い腫瘍および/または前記ターゲットが陽性である腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、固形腫瘍および/または血液腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がんおよび甲状腺がんからなる群から選択されることができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がんおよび頭頸部がんからなる群から選択されることができる。

10

【0986】

本出願は、必要とする被験者に本出願の化合物またはその互変異性体、メソマー、セラミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物形態、またはその薬学的に許容される塩および/または本出願の医薬組成物を投与することを含む、腫瘍を治療および/または予防するための方法を提供する。例えば、本出願に記載の腫瘍は、HER2およびTROP2のターゲットの発現に関連する腫瘍から選択されることができる。例えば、本出願に記載の前記ターゲットの発現に関連する腫瘍は、前記ターゲットの発現が高い腫瘍および/または前記ターゲットが陽性である腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、固形腫瘍および/または血液腫瘍を含むことができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がんおよび甲状腺がんからなる群から選択されることができる。例えば、本出願に記載の腫瘍は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がんおよび頭頸部がんからなる群から選択されることができる。

20

30

【0987】

いかなる理論によっても制限されることを意図するものではないが、以下の実施例は、本出願の化合物、調製方法および用途等を説明するためだけのものであり、本願発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0988】

実施例

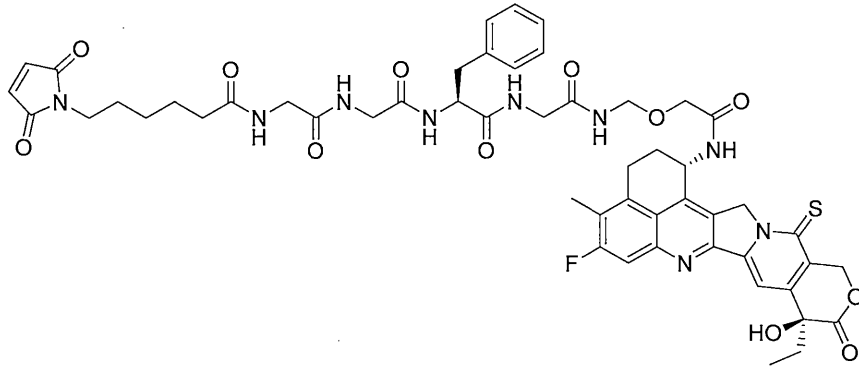
実施例 1

実施例 1 . 1

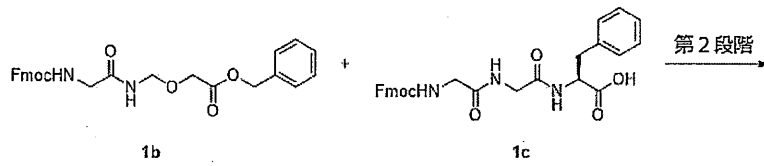
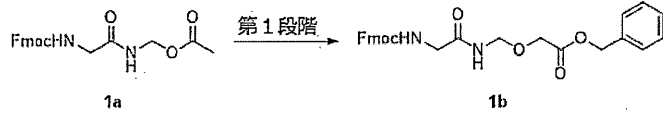
40

【0989】

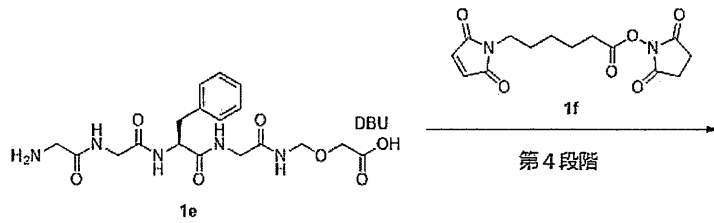
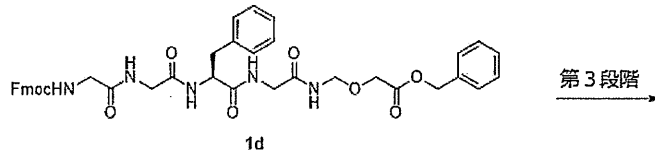
【化 5 1 4】



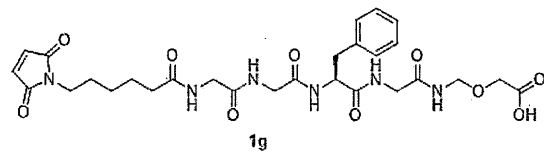
10



20

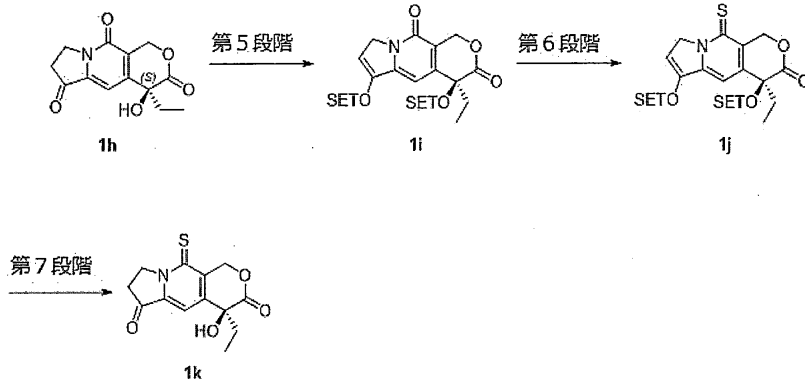


30

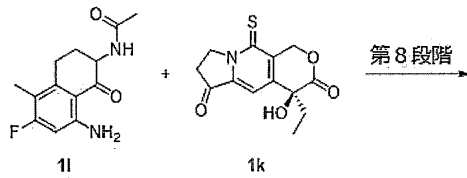


40

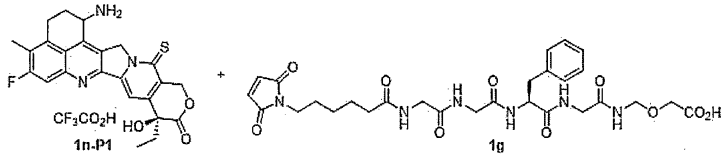
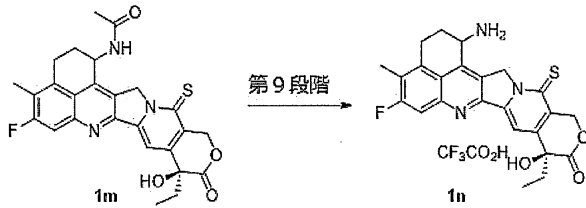
50



10

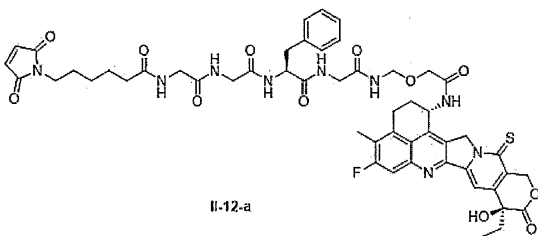


20



30

第10段階



40

【0990】

第1段階

1 Lの三口ボトルに化合物 1 a (50.00 g、135.90 mmol)、2-ヒドロキシ酢酸ベンジル (45.00 g、271.70 mmol) を順次に加え、窒素ガスで置換した後、無水テトラヒドロフラン (500 mL) を加える。反応系を氷浴に置き、無水 p-トルエンスルホン酸 (2.30 g、13.40 mmol) を加え、氷浴下で引き続き攪拌しながら2時間反応させる。反応液に水 (1 L) および酢酸エチル (1 L) を加え、分液し、有機相を重炭酸ナトリウム水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲ

50

ルカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン = 0 ~ 100%）によって精製して、化合物 1 b（27.00 g）を得、収率：42%である。

【0991】

MS - ESI 計算値 [M + Na]⁺ 497、実測値：497。

第2段階

化合物 1 b（17.00 g、35.86 mmol）を N, N - ジメチルアセトアミド（170 mL）に溶解させ、1, 8 - ジアゾピススピロ [5.4.0]ウンデカ - 7 - エン（2.78 g、18.29 mmol）を加え、窒素ガス保護下で室温で1時間反応させる。引き続き反応液に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム（4.59 g、18.29 mmol）、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール（4.59 g、34.00 mmol）、1 c（16.66 g、33.18 mmol）、1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩（6.37 g、33.18 mmol）を加え、添加終了後、引き続き室温で攪拌しながら2.5時間反応させる。反応液に2 - メチルテトラヒドロフラン（175 mL）および飽和塩化ナトリウム水溶液（260 mL）を加え、有機相を抽出分離し、水相を引き続き2 - メチルテトラヒドロフラン（100 mL × 2）で抽出し、上記の有機相を合わせ、有機相を順次に、10%クエン酸（90 mL）で1回洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム（175 mL × 3）で3回洗浄し、飽和生理食塩水（100 mL）で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で約50 mLに濃縮し、イソプロパノール（120 mL）を加え、再び約50 mLに濃縮した後にイソプロパノール（300 mL）を加え、60 °Cで昇温させて1時間攪拌し、その後溶液を0 ~ 5 °Cで冷却し、2時間攪拌し、固体をろ取し、固体を5 mLのイソプロパノールですすいで、化合物 1 d（19.00 g）を得、収率：78%である。

10

20

【0992】

第3段階

化合物 1 d（11.50 g、15.65 mmol）をテトラヒドロフラン（230 mL）および水（115 mL）の混合溶媒に溶解させ、1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0]ウンデカ - 7 - エン（10.70 g、70.39 mmol）を加え、窒素ガス雰囲気下で室温で攪拌しながら4時間反応させる。反応系をメチル t - ブチルエーテル（100 mL × 5）で5回抽出し、水相を濃縮して、黄色油状物を得、イソプロパノール（70 mL）を加えて溶解させ、当該溶液をメチル t - ブチルエーテル（700 mL）に滴下し、白色固体が析出され、白色固体をろ取し、固体をエタノールに溶解させた後に減圧下で濃縮して、白色泡状固体化合物 1 e（9.50 g）を得、収率：93%である。

30

【0993】

第4段階

化合物 1 e（1.00 g、1.53 mmol）をアセトニトリル（10 mL）および水（20 mL）の混合溶液に溶解させ、1 f（0.54 g、1.75 mmol）を加え、窒素ガス雰囲気下で室温で攪拌しながら5時間反応させる。反応系に水（20 mL）を加え、0.5 N 塩酸水溶液で pH を 3 ~ 4 に調節し、イソプロパノール / ジクロロメタン（V : V = 4 : 1、50 mL）の混合溶媒で4回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色油状物を得、ジクロロメタン / メタノール（v : v = 4 : 1、5 mL）の混合溶媒に溶解させ、当該溶液をメチル t - ブチルエーテル（100 mL）に滴下し、白色固体が析出され、白色固体をろ取して、化合物 1 g（850 mg）を得、収率：90%である。

40

【0994】

MS - ESI 計算値 [M + Na]⁺ 639、実測値：639。

第5段階

化合物 1 h（12.20 g、46.39 mmol）を三口ボトル（500 mL）に秤量し、窒素ガス置換後、反応ボトルを水浴に置き、無水 N, N - ジメチルホルムアミド（120 mL）を加え、反応系に順次にイミダゾール（15.77 g、232.00 mmol）およびトリエチルシリルクロリド（27.97 g、185.56 mmol）を加え、1

50

0 分間攪拌した後、4 - ジメチルアミノピリジン (5 . 6 6 g、4 6 . 3 9 m m o l) を加え、0 で引き続き攪拌しながら3時間反応させる。反応系をメチル t - ブチルエーテル (1 . 2 0 L) で希釈し、次いで水 (1 . 2 L) を加えて分液し、水相をメチル t - ブチルエーテル (1 . 2 L) で抽出し、有機相を合わせる。有機相を再び水 (1 . 2 0 L) で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 ~ 1 0 0 %) によって精製して、粗生成物 1 i (1 6 . 0 0 g) を得る。

【 0 9 9 5 】

第 6 段階

順次に粗生成物 1 i (1 6 . 0 0 g、3 2 . 5 9 m m o l)、ローソン試薬 (1 3 . 1 8 g、3 2 . 5 9 m m o l) を三口ボトル (1 L) に秤量し、無水トルエン (6 0 0 m L) を加え、窒素ガス置換後、反応系を 1 2 5 に昇温させて還流させながら5時間反応させる。反応液を濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 ~ 1 0 0 %) によって精製して、粗生成物 1 j (1 6 . 0 0 g) を得る。

10

【 0 9 9 6 】

第 7 段階

粗生成物 1 j (1 6 g 粗生成物) を無水テトラヒドロフラン (6 4 0 m L) に溶解させ、氷浴下でトリエチルアミノトリヒドロリド (1 1 . 9 3 g、7 4 . 0 0 m m o l) を滴下し、滴下完了後に室温にゆっくりとして攪拌しながら反応させる。室温で一晩反応させた後、反応系を酢酸エチル (1 L) で希釈し、分液し、有機相を飽和生理食塩水 (5 0 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 ~ 1 0 0 %) によって精製して、化合物 1 k (6 . 3 8 g) を得、3段階収率 : 4 9 % である。

20

【 0 9 9 7 】

第 8 段階

化合物 1 l (3 . 0 0 g、1 2 . 0 0 m m o l)、1 k (4 . 3 3 g、1 5 . 5 2 m m o l)、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (3 . 9 0 g、1 5 . 5 0 m m o l) および o - メチルフェノール (1 5 m L) を 5 0 0 m L の三口ボトルに加え、無水トルエン (3 0 0 m L) を加え、窒素ガス置換後に反応系を 1 2 0 に昇温させて油浴で32時間反応させる。反応系を室温に冷却し、固体不溶物をろ取する。粗生成物をメチル t - ブチルエーテル (6 0 m L) で1時間スラリー化し、ろ過し、乾燥させて、化合物 1 m (3 . 0 g) を得、収率 : 5 1 % である。

30

【 0 9 9 8 】

第 9 段階

化合物 1 m (2 . 3 0 g、4 . 6 7 m m o l) を 5 0 0 m L の一口ボトルに秤量し、6 N 塩酸水溶液 (2 3 0 m L) を加え、反応系を 1 1 0 に昇温させて還流させながら12時間反応させる。反応系を熱時ろ過して不溶物を除去し、減圧下でろ液を濃縮して、粗生成物 1 n (ジアステレオマーのグループ) を得、分取 H P L C によって精製して、化合物 1 n - P 1 (4 1 2 m g、T L C 極性が低い異性体) および 1 n - P 2 (4 9 5 m g、T L C 極性が高い異性体) を得、収率 : 3 4 % である。

40

【 0 9 9 9 】

第 1 0 段階

順次に 1 0 m L の一口ボトルに化合物 1 n - P 1 (5 0 m g、0 . 0 9 m m o l)、1 g (7 6 m g、0 . 1 2 m m o l)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (3 1 m g、0 . 1 6 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) を加え、次いで混合系に 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン (6 0 m g、0 . 4 9 m m o l) を滴下し、滴下完了後に室温で攪拌しながら3時間反応させる。反応液をメチル t - ブチルエーテル (6 0 m L) に滴下し、固体が析出され、固体をろ取し、固

50

体をジクロロメタン/メタノールの混合溶媒 (V : V = 6 : 1、30 mL) に溶解させ、濃縮して、粗生成物を得、粗生成物を液相調製により分離および精製して、化合物 I I - 12 - a (33 mg) を得、収率 : 35 % である。

【1000】

MS - ESI 計算値 [M + H]⁺ 1050、実測値 : 1050。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.65 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.06 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.99 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.28 - 7.14 (m, 5 H), 6.97 (s, 1 H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.70 - 5.60 (m, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.30 (d, J = 19.6 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 1 H), 4.18 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 - 3.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.68 (m, 2 H), 3.68 - 3.62 (m, 2 H), 3.62 - 3.58 (m, 1 H), 3.58 - 3.54 (m, 1 H), 3.38 - 3.31 (m, 2 H), 3.30 - 3.20 (m, 1 H), 3.20 - 3.08 (m, 1 H), 3.01 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.80 - 2.71 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.26 - 2.15 (m, 2 H), 2.08 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.94 - 1.82 (m, 2 H), 1.54 - 1.37 (m, 4 H), 1.25 - 1.10 (m, 2 H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

【1001】

実施例 1.2

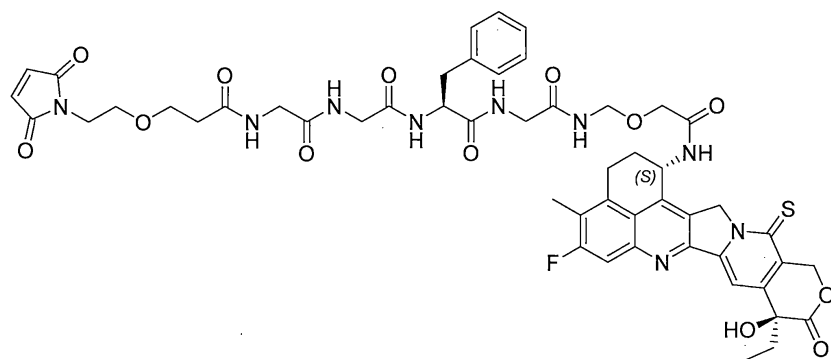
【1002】

30

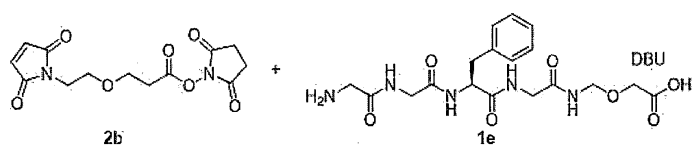
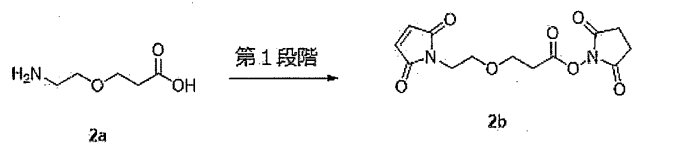
40

50

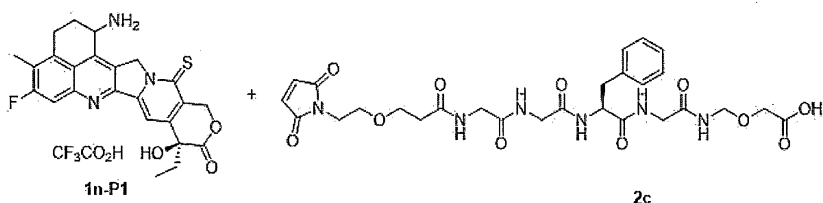
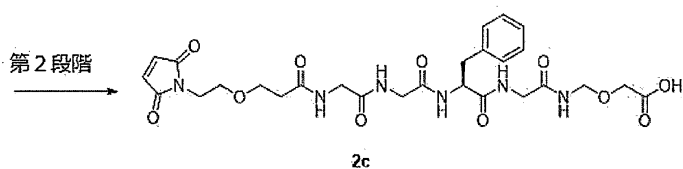
【化 5 1 5】



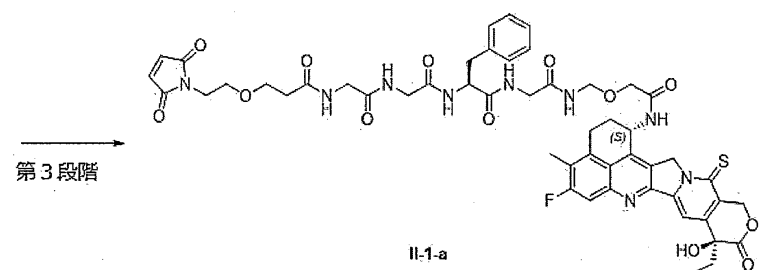
10



20



30



40

【1003】

第1段階

化合物 2a (1.00 g、7.52 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、無水マレイン酸 (0.74 g、7.52 mmol) を加え、窒素ガス雰囲気下で室温で攪拌しながら 16 時間反応させ、後で使用するために溶液 A として記録する。

【1004】

50 mL の三口ボトルに、N - ヒドロキシスクシンイミド (3.46 g、30.08 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を加え、0 °C に冷却し、無水

50

トリフルオロ酢酸 (6.31 g、30.08 mmol) を滴下し、滴下完了後に 0.5 時間攪拌し、2, 4, 6 - トリメチルピリジン (5.46 g、45.10 mmol) を加え、滴下完了後に引き続き 0.5 時間攪拌し、この反応液を上記の溶液 A に滴下し、滴下完了後に室温で攪拌しながら 16 時間反応させる。反応系に 1 N 塩酸水溶液を加えて pH を 2 ~ 3 に調節し、ジクロロメタン (50 mL) で抽出し、有機相を水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 ~ 100%) に付して、化合物 2 b (1.20 g) を得、収率 : 51% である。

【1005】

第 2 段階

化合物 2 b (0.40 g、1.29 mmol) をアセトニトリル (8 mL) および水 (16 mL) の混合溶媒に溶解させ、化合物 1 e (0.54 g、0.80 mmol) を加え、窒素ガス雰囲気下で室温で攪拌しながら 16 時間反応させ、減圧下で反応液を濃縮した後に直接分取 HPLC によって精製して、化合物 2 c (0.30 g) を得、収率 : 61% である。

【1006】

第 3 段階

10 mL の一口ボトルに順次に化合物 1 n (50 mg、0.09 mmol)、2 c (76 mg、0.12 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (31 mg、0.16 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) を加え、次いで混合系に 2, 4, 6 - トリメチルピリジン (60 mg、0.49 mmol) を滴下する。滴下完了後に室温で攪拌しながら 3 時間反応させる。反応液をメチル t - ブチルエーテル (60 mL) に滴下し、固体が析出され、固体をろ取し、固体をジクロロメタン/メタノールの混合溶媒 (V : V = 6 : 1、30 mL) に溶解させ、濃縮して、粗生成物を得、粗生成物を液相分取 HPLC によって精製して、化合物 II - 1 - a (16 mg) を得、収率 : 17% である。

【1007】

MS - ESI 計算値 [M + H]⁺ 1052、実測値 : 1052。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.65 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.14 - 8.06 (m, 2 H), 8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.28 - 7.13 (m, 5 H), 6.99 (s, 2 H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.70 - 5.60 (m, 1 H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 5.37 (d, J = 19.6 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.72 - 3.68 (m, 2 H), 3.68 - 3.63 (m, 2 H), 3.62 - 3.58 (m, 1 H), 3.58 - 3.54 (m, 3 H), 3.54 - 3.39 (m, 3 H), 3.48 - 3.43 (m, 2 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 3.06 - 2.97 (m, 1 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.70 - 2.65 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.35 - 2.28 (m, 3 H), 2.27 - 2.18 (m, 2 H), 1.94 - 1.82 (m, 2 H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【1008】

実施例 1.3

【1009】

10

20

30

40

50

粗生成物 3 b (4 . 0 0 g、3 1 . 7 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m L) に溶解させ、ビス (p - ニトロベンゼン) カーボネート (1 6 . 4 0 g、5 3 . 9 5 m m o l) を加え、3 0 に昇温させてた後に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 . 1 8 g、3 2 . 4 0 m m o l) を加え、引き続き攪拌しながら 2 時間反応させる。反応液を室温に冷却し、水 (6 0 0 m L) を加え、水相をジクロロメタン (3 0 0 m L × 2) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得る、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 ~ 1 0 0 %) によって精製して、化合物 3 c (2 . 4 0 g) を得、2 段階収率 : 1 3 % である。

【 1 0 1 2 】

10

第 3 段階

化合物 3 c (4 0 0 m g、1 . 1 4 m m o l) をアセトニトリル (8 m L) および水 (1 6 m L) の混合溶媒に溶解させ、化合物 1 e (7 6 0 m g、1 . 1 3 m m o l) を加え、窒素ガス保護下で室温で攪拌しながら 1 6 時間反応させる。反応液を直接分取 H P L C によって精製して、化合物 3 d (1 0 9 m g) を得、収率 : 1 5 % である。

【 1 0 1 3 】

第 4 段階

一口ボトル (1 0 m L) に順次に化合物 1 n - P 1 (6 9 m g、0 . 1 2 m m o l)、3 d (1 1 0 m g、0 . 1 7 m m o l)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4 4 m g、0 . 2 3 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m L) を加え、次いで混合系に 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン (8 4 m g、0 . 6 9 m m o l) を滴下する。室温で攪拌しながら 3 時間反応させる。反応液をメチル t - ブチルエーテル (7 5 m L) に滴下し、固体が析出され、固体をろ取し、固体をジクロロメタン / メタノールの混合溶媒 (V : V = 6 : 1、3 0 m L) に溶解させ、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣を分取 H P L C によって精製して、化合物 I I - 3 - a (4 5 m g) を得、収率 : 3 5 % である。

20

【 1 0 1 4 】

M S - E S I 計算値 [M + H] ⁺ 1 0 6 8 . 4、実測値 : 1 0 6 8 . 9。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 6 8 (t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 6 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 8 . 3 1 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 1 3 (m , 5 H) , 6 . 9 9 (s , 2 H) , 5 . 9 0 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 0 - 5 . 6 1 (m , 1 H) , 5 . 5 1 (s , 1 H) , 5 . 4 6 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 5 . 2 9 (d , J = 1 9 . 6 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 1 (m , 1 H) , 4 . 1 7 - 4 . 0 4 (m , 2 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 4 (m , 2 H) , 3 . 7 9 - 3 . 6 7 (m , 3 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 2 0 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 0 0 (d d , J = 1 4 . 0 , 4 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 8 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 0 . 8 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

30

40

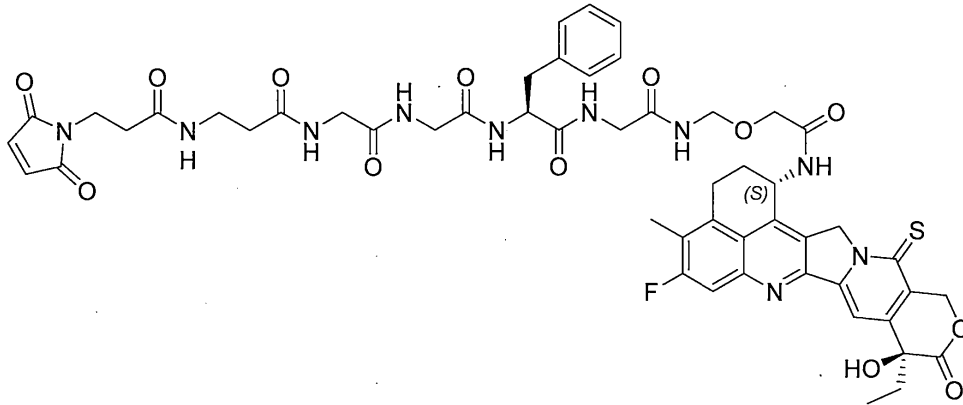
【 1 0 1 5 】

実施例 1 . 4

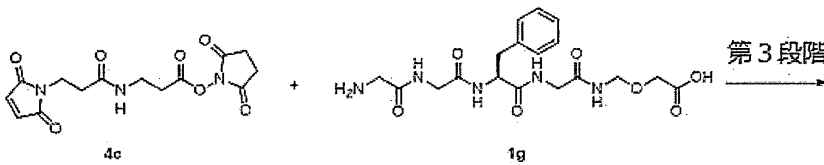
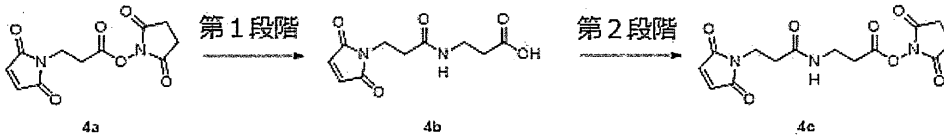
【 1 0 1 6 】

50

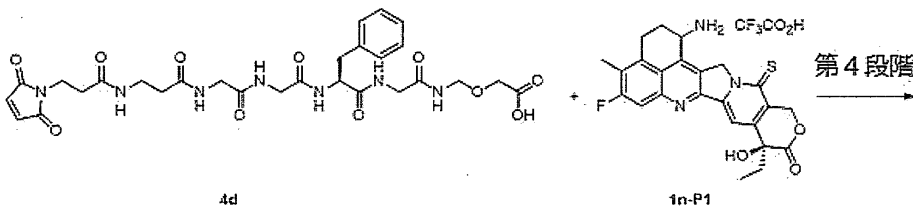
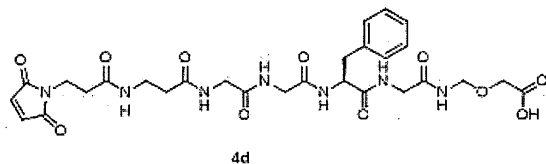
【化 5 1 7】



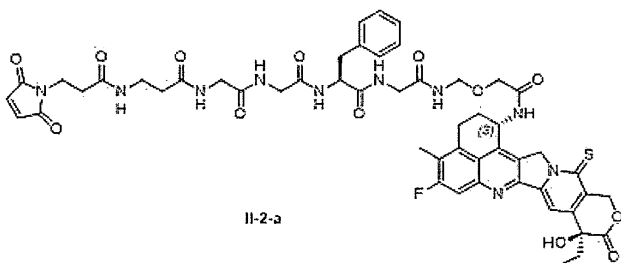
10



20



30



40

【1 0 1 7】

第 1 段階

化合物 4 a (2 . 0 0 g、7 . 5 2 m m o l) および L - アラニン (0 . 6 7 g、7 . 5 2 m m o l) をアセトニトリル (2 0 m L) に溶解させ、混合系を 0 ° に冷却し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 4 g、1 5 . 0 3 m m o l) を加え、添加完了後に室温に戻して引き続き攪拌しながら 1 6 時間反応させる。反応液に水 (1 0 0 m L) を加え、ジクロロメタン/イソプロパノール (v : v = 4 : 1、2 5 0 m L x 1 0) で抽出し、有機相を合わせ、濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 0 ~ 1 0 0 %) によって精製して、化合物 4 b (2 .

50

00 g)を得る。

【1018】

第2段階

化合物4b(1.80g、7.50mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(8mL)に溶解させ、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.85g、9.00mmol)を加え、添加完了後に30分間攪拌し、引き続きN-ヒドロキシスクシンイミド(0.95g、8.25mmol)を加え、室温で攪拌しながら16時間反応させる。反応液をろ過し、直接分取HPLCによって精製して、化合物4c(530mg)を得、収率：21%である。

【1019】

第3段階

化合物4c(0.50g、1.48mmol)をアセトニトリル(8mL)および水(16mL)の混合溶媒に溶解させ、1e(0.98g、1.50mmol)を加え、窒素ガス保護下で室温で攪拌しながら16時間反応させる。反応液を液相調製により分離および精製して、化合物4d(42mg)を得、収率：4%である。

【1020】

第4段階

一口ボトル(10mL)に順次に化合物1n-P1(26mg、0.046mmol)、4d(42mg、0.065mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(16mg、0.083mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を加え、次いで混合系に2,4,6-トリメチルピリジン(32mg、0.26mmol)を滴下する。室温で3時間反応させる。反応液をメチルt-ブチルエーテル(30mL)に滴下し、固体が析出され、固体をろ取し、固体をジクロロメタン/メタノールの混合溶媒(V:V=6:1、30mL)に溶解させ、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣を分取HPLCによって精製して、化合物II-2-a(13mg)を得、収率：26%である。

【1021】

MS-ESI計算値[M+H]⁺1079.4、実測値：1079.9。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.68(t, J=6.8Hz, 1H), 8.63(d, J=8.8Hz, 1H), 8.31(t, J=6.0Hz, 1H), 8.18(t, J=7.2Hz, 1H), 8.10(d, J=7.2Hz, 1H), 8.03(t, J=5.6Hz, 1H), 7.98(t, J=5.6Hz, 1H), 7.82(d, J=10.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.28-7.13(m, 5H), 6.98(s, 2H), 6.70(s, 1H), 5.90(d, J=16.8Hz, 1H), 5.70-5.60(m, 1H), 5.56-5.45(m, 2H), 5.36(d, J=19.6Hz, 1H), 4.68(d, J=6.8Hz, 1H), 4.53-4.42(m, 1H), 4.18-4.04(m, 2H), 3.78-3.64(m, 5H), 3.62-3.52(m, 4H), 3.22-3.14(m, 1H), 3.06-2.97(m, 1H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.68-2.65(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.34-2.16(m, 6H), 1.92-1.82(m, 2H), 0.85(t, J=7.2Hz, 3H)。

【1022】

実施例1.5

【1023】

10

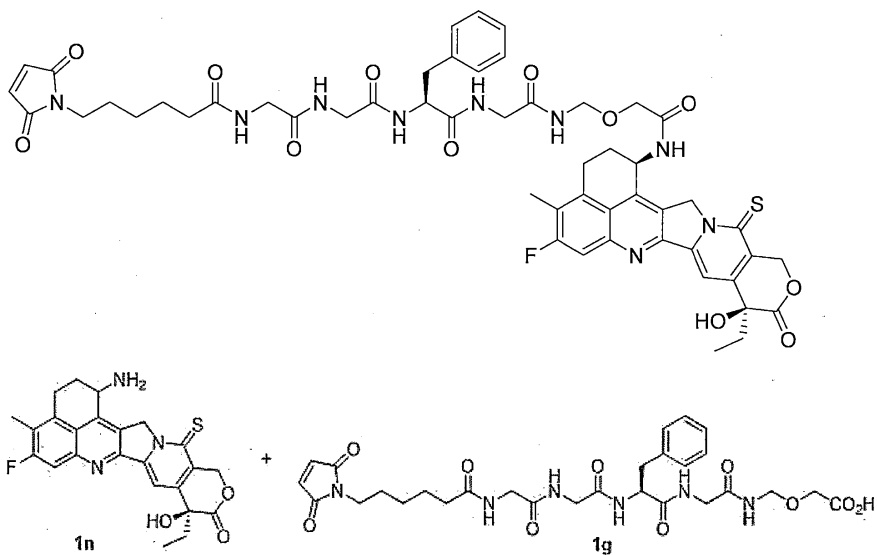
20

30

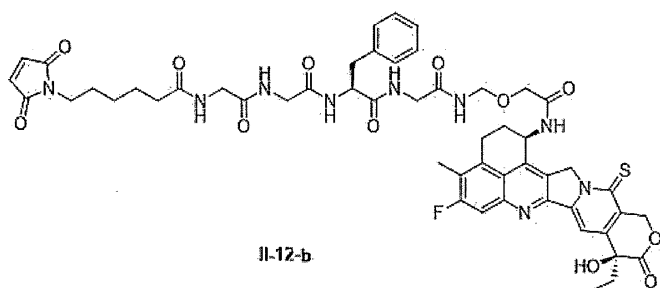
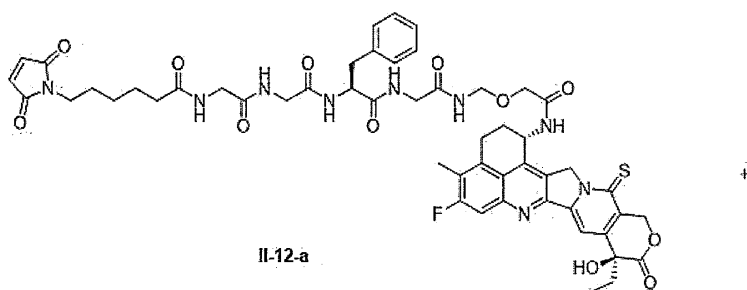
40

50

【化 5 1 8】



第1段階



【1024】

第1段階

窒素ガス保護下で0℃で、1n (24.00 mg、0.053 mmol)、1g (32.78 mg、0.053 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(17.10 mg、0.0133 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.4 mL)溶液を滴下し、再び2-(7-アゾペンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチル尿素ヘキサフルオロリン酸(24.20 mg、0.064 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.6 mL)溶液を滴下し、滴下完了後に混合系を0℃に維持して1時間反応させる。反応液を分取精製し

50

ン酸塩 (1 m g) を追加し、引き続き 1 時間反応させた後、反応系を酢酸エチル (8 0 m L) で希釈し、有機相を順次に 0 . 5 N 希塩酸 (5 m L × 1)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 0 m L × 2) および飽和生理食塩水 (1 0 m L × 5) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、化合物 X (2 m g) および Y (5 m g) を得、総収率 : 3 4 % である。

【 1 0 2 9 】

X : M S - E S I 計算値 [M + H] ⁺ 5 1 0、実測値 5 1 0。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 5 4 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 5 . 9 2 (d , J = 1 6 . 8 H z , 1 H) , 5 . 6 9 - 5 . 6 0 (m , 1 H) , 5 . 5 3 (d , J = 2 0 . 4 H z , 1 H) , 5 . 5 2 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 3 5 (d , J = 2 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 5 - 3 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 1 9 - 3 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 4 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 4 (m , 2 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

【 1 0 3 0 】

Y : M S - E S I 計算値 [M + H] ⁺ 5 1 0、実測値 5 1 0。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 5 4 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 5 . 9 2 (d , J = 1 6 . 8 H z , 1 H) , 5 . 6 9 - 5 . 6 2 (m , 1 H) , 5 . 6 2 - 5 . 5 6 (m , 1 H) , 5 . 5 5 - 5 . 4 7 (m , 2 H) , 5 . 3 3 (d , J = 2 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 6 - 3 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

【 1 0 3 1 】

実施例 2

抗体 - 薬物コンジュゲートの調製方法

抗体を 5 0 m M の P B (p H 7 . 4 ± 0 . 1) 緩衝液で透析して、抗体中間体を得る。2 0 m g の抗体中間体を取り、0 . 2 m L の 1 0 m M ジエチレントリアミン五酢酸 (D T P A) 母液を加えて、D T P A の最終濃度が 1 m M になるようにし、1 0 m M のトリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩 (T C E P) 母液を加え、還元剤 T C E P と抗体とのモル比は、(2 . 4 - 2 . 6) : 1 . 0 であり、5 0 m M の P B (p H 7 . 4 ± 0 . 1) 緩衝液を反応系に 2 m L 追加する。よく混合した後に恒温ミキサーに入れ、カップリング反応温度は、2 5 ± 2 であり、回転速度は、4 0 0 r p m であり、1 2 0 ~ 1 5 0 分間カップリング反応を行う。カップリングが完了後、氷水浴中の各反応系に順次に適量の 5 m M リンカー - 薬物 (l i n k e r - p a y l o a d) 母液を加え、リンカー - 薬物と抗体とのモル比は、(8 . 0 ~ 1 0 . 0) : 1 . 0 である。よく混合した後、恒温ミキサーに入れ、カップリング反応温度は、2 5 ± 2 であり、回転速度は、4 0 0 r p m であり、6 0 ~ 9 0 分間カップリング反応させる。カップリング完了後、限外ろ過遠心分離管を使用して A D C サンプルを透析液 (2 0 m M の H i s / H i s - H C l 、 p H 6 . 0 ± 0 . 1) に透析して、A D C 原液を得、それを等分して - 8 0 で保存する。

【 1 0 3 2 】

【表 1】

Linker-payload 化合物	抗体	抗体-薬物コンジュゲート ADC
II-1-a (実施例 1. 2)	トラスツマブ	トラスツマブ ADC I-1-a
II-2-a (実施例 1. 4)	トラスツマブ	トラスツマブ ADC I-2-a
II-3-a (実施例 1. 3)	トラスツマブ	トラスツマブ ADC I-3-a
II-12-a (実施例 1. 1)	トラスツマブ	トラスツマブ ADC I-12-a
II-12-b (実施例 1. 5)	トラスツマブ	トラスツマブ ADC I-12-b
II-1-a (実施例 1. 2)	TROP2 抗体	TROP2 抗体 ADC I-1-a

10

【1033】

20

例示的な TROP2 抗体配列は、軽鎖可変領域 VL 中の LC DR 1 - 3 および重鎖可変領域 VH 中の HC DR 1 - 3 を含むことができ、ここで、前記 VH は、SEQ ID NO : 17 に示されるアミノ酸配列を含むことができ、前記 VL は、SEQ ID NO : 18 に示されるアミノ酸配列を含むことができる。

【1034】

実施例 3

ヒト腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害検出

対数増殖期のヒト乳がん細胞 SK-BR-3 または胃がん細胞 NCI-N87 を取り、完全培地に再懸濁し、且つ適切な濃度に調整し、96 ウェル細胞培養プレートに 100 μ L / ウェルで加える。細胞培養プレートを 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ インキュベーターに入れて一晩培養する。ここで、一つの 96 ウェルのプレートに細胞懸濁液を加え、サンプルを添加する前に CTG 検出 (Cell Titer Glo assay kit, Promega, G7558) を使用し、G₀ 値として使用する。

30

【1035】

本出願の実施例 1 の方法を参照して、本出願のリンカー-薬物 (linker-payload) を得、本出願の実施例 2 の方法を参照して、本出願の抗体-薬物コンジュゲート (ADC) を得る。例えば、実施例 1 の方法を参照して、linker-payload 化合物 II-1 を得ることができ、本出願の実施例 2 の方法を参照して、任意の抗体 (例えば、HER2 抗体) とカップリングして、ADC I-1 を得ることができる。対照群のサンプルは、本出願の実施例 2 を参照して、任意の抗体 (例えば、HER2 抗体) とカップリングして調製されることができる。

40

【1036】

得られたものを HP D300 を使用して段階希釈した被験 ADC 作業溶液を細胞培養プレートに加え、二重デュプリケートウェルであり、ADC 最終濃度は、1 μ M から開始、4 倍の段階希釈を行って、合計九つの濃度を作成する。細胞培養プレートを 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ インキュベーターに入れて 120 時間培養した後、細胞プレートを取り出して室温に平衡化し、Cell Titer Glo assay kit (Promega, G7558)、多機能マイクロプレートリーダー (PerkinElmer, EnVision) を使用して発光読み取り値を検出し、XLFit を使用して有効性阻害率曲線を描き、且つ IC₅₀ および GI₅₀ 値を計算する。

50

【 1 0 3 7 】

【 表 2 】

表 1. ヒト腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害検出活性

細胞系 化合物	NCI-N87		
	最大阻害率%	絶対 IC ₅₀ (nM)	GI ₅₀ (nM)
対照群 ADC ₁	65.28	17.2	6.4
トラスツマブ ADC I-1-a	93.43	3.8	3.3
トラスツマブ ADC I-2-a	84.85	19.8	11.8
トラスツマブ ADC I-3-a	96.23	6.3	4.6
トラスツマブ ADC I-12-a	93.77/92.17	4.4/12.7	4.6/11.4

10

【 1 0 3 8 】

【 表 3 】

表 2. 腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害検出活性

細胞系 化合物	SK-BR-3		
	最大阻害率%	絶対 IC ₅₀ (nM)	GI ₅₀ (nM)
対照群 ADC ₁	84.99	5	4
トラスツマブ ADC I-1-a	92.53	8	9
トラスツマブ ADC I-2-a	98.94	4	5
トラスツマブ ADC I-3-a	91.74	6	3
トラスツマブ ADC I-12-a	92.52/99.60	7/21	8/20

20

30

【 1 0 3 9 】

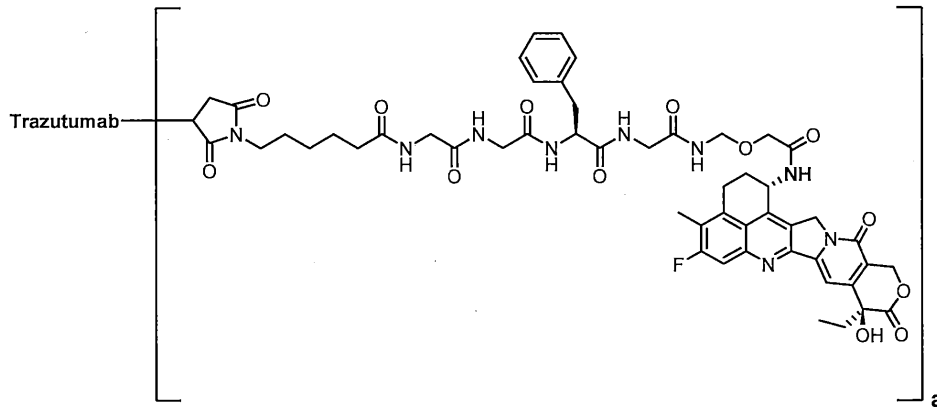
表 1 および表 2 に示されるように、活性試験結果によれば、本出願の化合物から調製した ADC は、すべて一定の抗腫瘍活性を示し、対照群 ADC₁ よりも優れている。対照群 ADC₁ の構造は、次のように示されたとおりである。

40

【 1 0 4 0 】

50

【化520】



10

【1041】

ヒト腫瘍細胞のインビトロ増殖阻害検出

対数増殖期のヒト腫瘍細胞を取り、消化後に新鮮な完全培養液に再懸濁し、且つ適切な濃度に調整し、96ウェル細胞培養プレートに150 μ L/ウェルで加える。細胞培養プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂インキュベーターに入れて一晚培養する。翌日、細胞培養プレートの対応するウェルに、試験する様々な濃度のADCサンプル(最高最終濃度1 μ M、4倍段階希釈)または緩衝液対照を加え、引き続き二酸化炭素インキュベーターに入れて120時間培養した後、試験プレートを室温に平衡化し、CellTiter Glo assay kit (Promega, G7558)、多機能マイクロプレートリーダー(Enspire 2300, PerkinElmer)を使用して発光読み取り値を検出する。次の式に従って、細胞阻害率を計算する。阻害率(%) = (1 - (RLU_{ADC} - RLU_{空白}) / (RLU_{緩衝液} - RLU_{空白})) \times 100%。XLFitを使用して有効性阻害率曲線を描き、且つIC₅₀値を計算する(表3を参照する)。実験結果は、異なるターゲットの発現レベルを有する複数の腫瘍細胞株に対するTROP2抗体ADC I-I-aの阻害活性がすべて対照群ADC 2よりも優れていることを示す(表3を参照する)。

20

30

【1042】

【表4】

表3. ヒト腫瘍細胞増殖に対する阻害活性

細胞株	TROP2抗体ADC I-I-a IC ₅₀ (nM)	対照群ADC 2 IC ₅₀ (nM)
Fadu	0.3	2.4
BxPC-3	0.8	2.0
Calu-3	2.3	27.5
MDA-MB-468	3.9	82.0
COLO ₂ 05	6.2	651.4
NCI-N87	8.9	806.8
Calu-6	10.8	675.1
MDA-MB-231	43.7	>1000
MCF-7	107.1	>1000

40

【1043】

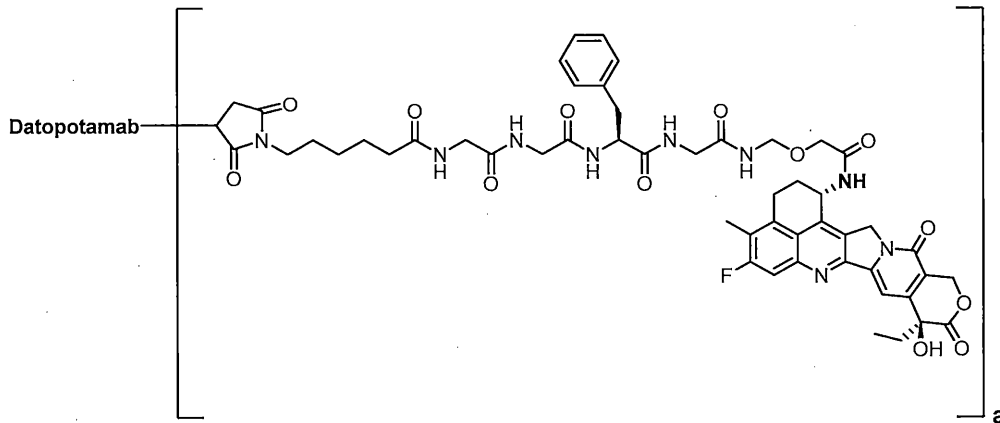
表3に示されるように、活性試験結果によれば、本出願の化合物から調製したADCは

50

、優れた抗腫瘍活性を示し、対照群 A D C 2 よりも優れている。対照群 A D C 2 の構造は、次のように示されたとおりである。

【 1 0 4 4 】

【 化 5 2 1 】



10

【 1 0 4 5 】

実施例 4

インビボ抗腫瘍効果測定

20

対数増殖期のターゲット発現が高い胃癌細胞 N C I - N 8 7 を取り、計数後に対応する濃度に調整し、氷上の無血清培地および Matrigel (C o r n i n g 3 5 6 2 3 4) の 1 : 1 混合液に再懸濁し、B A L B / c ノドマウスの右背中に 2 0 0 μ L ずつ皮下接種する。腫瘍が測定可能な範囲に成長した後、ノギスを使用して各腫瘍の長径および短径を測定し、次の式に従って腫瘍体積を計算し、 $V = (a \times b^2) / 2$ 、ここで、a は、腫瘍の長径を表わし、b は、腫瘍の短径を表わす。

【 1 0 4 6 】

平均腫瘍体積が 1 0 0 ~ 2 0 0 m m ³ に成長すると、動物を腫瘍体積に応じてランダムにグループに分ける。担癌ノドマウスに溶媒対照 (生理食塩水) または異なる用量の A D C (3 m g / k g または 1 0 m g / k g) を合計 1 回尾静脈内注射する。腫瘍の長さ、短径を週に 2 回測定し、動物の体重を記録する。各群の腫瘍体積を計数し、次の式に従って腫瘍成長阻害率 T G I を計算する。 $T G I = 1 0 0 \% \times [1 - (T V t_T - T V 0_T) / (T V t_C - T V 0_C)]$ 。ここで、 $T V t_T$ は、測定日の投与群の腫瘍体積を表わし、 $T V 0_T$ は、グループ分け時の投与群の腫瘍体積を表わし、 $T V t_C$ は、測定日の溶媒対照群の腫瘍体積を表わし、 $T V 0_C$ は、グループ分け時の溶媒対照群の腫瘍体積を表わす (表 4 を参照する) 。

30

【 1 0 4 7 】

40

50

【表 5】

表 4. NCI-N87ヌードマウスの皮下移植腫瘍の成長阻害率

化合物	用量	阻害率 TGI (%)
対照群 ADC ₁	3 mg/kg	56%
対照群 ADC ₁	10 mg/kg	108%
トラスツマブ ADC I-1 -a	3 mg/kg	71%
トラスツマブ ADC I-1 -a	10 mg/kg	111%
トラスツマブ ADC I-3 -a	3 mg/kg	67%
トラスツマブ ADC I-2 -a	3 mg/kg	80%

10

【1048】

活性試験の結果から、本出願の化合物から調製したADCは、すべて一定のインビボ抗腫瘍活性を示し、対照ADC1よりも著しく強い抗腫瘍活性を示すことができる。担癌マウスは、上記の薬物にすべてよく耐え、体重減少等の症状は起こらなかった。

20

【1049】

インビボ抗腫瘍効果測定

対数増殖期のターゲット発現が低いヒト肺がん細胞 Calu-6 を取り、細胞計数後に E MEM 培養液に再懸濁し、細胞濃度を 5×10^7 細胞/mL に調整して後で使用するために氷上に置く。注射器を使用して細胞をメスBALB/cヌードマウスに皮下注射し、各動物に $100 \mu\text{L}$ (5×10^6 細胞/匹) を接種し、Calu-6ヌードマウス移植腫瘍モデルを確立する。腫瘍が測定可能な範囲に成長した後、ノギスを使用して各腫瘍の長径および短径を測定し、次の式に従って腫瘍体積を計算し、 $V = (a \times b^2) / 2$ 、ここで、a は、腫瘍の長径を表わし、b は、腫瘍の短径を表わす。

30

【1050】

腫瘍体積が平均約 150 mm^3 に成長すると、腫瘍体積およびマウス体重に応じてランダムにグループに分ける。担癌ヌードマウスに溶媒対照（生理食塩水）または異なる用量のADC（3 mg/kg または 10 mg/kg）を週に1回、合計3回尾静脈内注射する。腫瘍の長さ、短径を週に2回測定し、動物の体重を記録する。各群の腫瘍体積を計数し、次の式に従って腫瘍成長阻害率TGIを計算する。 $TGI = 100\% \times [1 - (TV_t_T - TV_0_T) / (TV_t_C - TV_0_C)]$ 。ここで、 TV_t_T は、測定日の投与群の腫瘍体積を表わし、 TV_0_T は、グループ分け時の投与群の腫瘍体積を表わし、 TV_t_C は、測定日の溶媒対照群の腫瘍体積を表わし、 TV_0_C は、グループ分け時の溶媒対照群の腫瘍体積を表わす。実験終了時の腫瘍成長阻害率は、表5に示されたとおりである。

40

【1051】

実験結果は、TROP2抗体ADC I-I-aが3 mg/kgおよび10 mg/kgの用量でCalu-6皮下移植腫瘍の成長を阻害することができ、阻害効果が10 mg/kg用量での対照群ADC2の阻害効果よりも優れていることを示す。

【1052】

50

【表 6】

表5. Calu-6ヌードマウスの皮下移植腫瘍の成長阻害率

化合物	TROP 2抗体ADC1-I-a		対照群ADC2
用量	(3mg/kg)	(10mg/kg)	(10mg/kg)
阻害率TGI (%)	33.3%	78.0%	21.8%

【1053】

10

実施例 5

細胞増殖阻害実験

対数増殖期のKPL-4腫瘍細胞を取り、新鮮なRPMI1640培養液を使用して細胞を再懸濁し、計数し、且つ細胞懸濁液を 2×10^4 細胞/mLに調整する。細胞懸濁液を96ウェル細胞培養プレートに100 μ L/ウェルで接種し、二酸化炭素インキュベーター(37、5%CO₂)に入れて一晚培養する。翌日、細胞を接種した96ウェルプレートの一つを取り出し、室温に平衡化した後、室温に事前に平衡化してよく混合したCellTiter-Glo試薬(Promega, USA)100 μ Lを試験プレートの各ウェルに加え、暗所で30分間インキュベートした後、マイクロプレートリーダーで発光値(G₀値として記録する)を読み取り、別の平行プレートを取り、且つ異なる濃度の試験する化合物またはDMSO(最終濃度0.5%)を試験プレートの対応するウェルに加え、二酸化炭素インキュベーターで72時間培養した後、試験プレートを室温に平衡化し、且つCellTiter-Glo試薬を使用して細胞活性を検出し、G₃値として記録する。

20

【1054】

次の式に従って細胞増殖率を計算する。細胞増殖率(%) = (試験する化合物ウェルG₃平均値 - G₀平均値) / (DMSO対照ウェルG₃平均値 - G₀平均値) × 100。Graphpad Prismソフトウェアを使用して阻害曲線をフィッティングし、且つGI₅₀値を計算する(次の表を参照する)。

【1055】

30

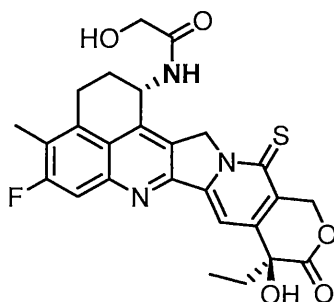
【表 7】

化合物	GI ₅₀ (nM)
X (実施例 1. 6)	13.9
Y (実施例 1. 6)	10.3
DXd	72

【1056】

40

【化 5 2 2】

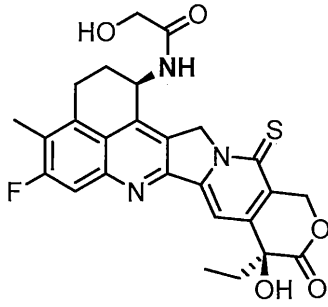


50

は、化合物 X (実施例 1 . 6) に対応し、

【 1 0 5 7 】

【 化 5 2 3 】

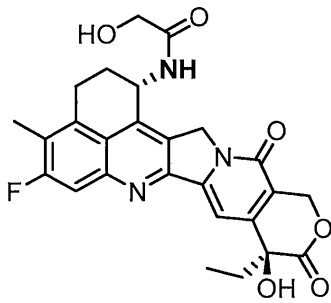


10

は、化合物 Y (実施例 1 . 6) に対応し、

【 1 0 5 8 】

【 化 5 2 4 】



20

は、D X d である。

【 1 0 5 9 】

前述の詳細な説明は、説明および例として提供されたものであり、添付の特許請求の範囲を限定することを意図したものではない。現在、本出願に記載の実施形態に対する様々な修正は、当業者には明らかであり、添付の特許請求の範囲および均等物の範囲内に留まる。

30

【 配 列 表 】

202452342200001.app

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/099053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 491/22(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D, C07K, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, pubmed, STN: 明慧医药 (杭州) 有限公司, 李傲, 喜树碱, 曲妥珠, 偶联物, deruxtecán, trastuzumab, conjugates, SEQ ID NOs: 1-10, 2806052-39-9/rn, 2806052-38-8/rn, 2806052-37-7/rn		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN-ZHANGJIANG BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 December 2020 (2020-12-30) claims 1-15	124-164
X	CN 104755494 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LTD.) 01 July 2015 (2015-07-01) claims 1-49	124-164
A	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN-ZHANGJIANG BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 December 2020 (2020-12-30) entire document	1-123, 165-170
A	CN 104755494 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LTD.) 01 July 2015 (2015-07-01) entire document	1-123, 165-170
A	WO 2019034176 A1 (SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 February 2019 (2019-02-21) entire document	1-170
A	CN 110382535 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LTD.) 25 October 2019 (2019-10-25) entire document	1-170
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
31 August 2022		14 September 2022
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/099053

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021052402 A1 (SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-170
A	WO 2017072662 A1 (NOVARTIS AG) 04 May 2017 (2017-05-04) entire document	1-170

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/099053

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/099053

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020259258	A1	30 December 2020	EP	3991754	A1	04 May 2022
				KR	20220025861	A	03 March 2022
				AU	2020301289	A1	24 February 2022
				BR	112021026580	A2	03 May 2022
				US	2022233708	A1	28 July 2022
				CN	113766933	A	07 December 2021
				CA	3144790	A1	30 December 2020
				CN	104755494	A	01 July 2015
				US	2016279259	A1	29 September 2016
				CA	3021435	A1	17 April 2014
				JP	2022008581	A	13 January 2022
				JP	6030267	B1	24 November 2016
				BR	112015006521	A2	05 September 2017
				SI	2907824	T1	29 June 2018
				KR	20220100727	A	15 July 2022
				JP	5953378	B2	20 July 2016
				NZ	746440	A	29 November 2019
				PT	2907824	T	07 June 2018
				SG	10201804788 X	A	30 July 2018
				PT	3342785	T	25 February 2020
				US	2020282073	A1	10 September 2020
				CA	2885800	A1	17 April 2014
				WO	2014057687	A1	17 April 2014
				ES	2773710	T3	14 July 2020
				US	2015297748	A1	22 October 2015
				AU	2020200548	A1	13 February 2020
				KR	20180030734	A	23 March 2018
				HR	P20180870	T1	13 July 2018
				TR	201809636	T4	23 July 2018
				KR	20150067149	A	17 June 2015
				KR	20180105271	A	27 September 2018
				CY	1120363	T1	10 July 2019
				KR	20190135559	A	06 December 2019
				SG	11201502887 W	A	28 May 2015
				KR	20220029776	A	08 March 2022
				EP	3632471	A1	08 April 2020
				TW	201811746	A	01 April 2018
				TW	202033499	A	16 September 2020
				DK	3342785	T3	23 March 2020
				RS	57278	B1	31 August 2018
				TW	201420117	A	01 June 2014
				PL	3342785	T3	07 September 2020
				PL	2907824	T3	31 August 2018
				KR	20210132240	A	03 November 2021
				PH	12018501433	A1	27 February 2019
				ZA	201501825	B	25 May 2022
				DK	2907824	T3	23 July 2018
				HK	1256631	A1	27 September 2019
				IL	238143	D0	31 May 2015
				KR	20210038728	A	07 April 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/099053

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CN	113929738	A	14 January 2022
				JP	2016196484	A	24 November 2016
				KR	20200026323	A	10 March 2020
				SI	3342785	T1	28 February 2020
				NZ	705394	A	26 October 2018
				IL	271760	A	27 February 2020
WO	2019034176	A1	21 February 2019	CN	109106951	A	01 January 2019
CN	110382535	A	25 October 2019	EP	3572428	A1	27 November 2019
				AU	2018210081	A1	08 August 2019
				KR	20190104160	A	06 September 2019
				JP	2021105063	A	26 July 2021
				IL	268102	A	26 September 2019
				WO	2018135501	A1	26 July 2018
				US	2020362032	A1	19 November 2020
				TW	201831214	A	01 September 2018
				RU	2019123616	A	19 February 2021
				BR	112019012847	A2	10 December 2019
				CA	3050668	A1	26 July 2018
				MX	2019008059	A	11 December 2019
				JP	WO2018135501	A1	07 November 2019
				JP	2020099351	A	02 July 2020
				US	2019225686	A1	25 July 2019
				CO	2019004791	A2	21 May 2019
				PH	12019501663	A1	24 February 2020
				SG	11201906554 R	A	27 August 2019
WO	2021052402	A1	25 March 2021	EP	4032892	A1	27 July 2022
				BR	112022004913	A2	07 June 2022
				IL	291337	A	01 May 2022
				CN	112125915	A	25 December 2020
				AU	2020347715	A1	07 April 2022
WO	2017072662	A1	04 May 2017	ES	2798649	T3	11 December 2020
				IL	258483	A	31 May 2018
				CU	20180033	A7	05 September 2018
				UY	36968	A	31 May 2017
				SG	11201802769 R	A	30 May 2018
				EP	3368092	A1	05 September 2018
				PH	12018500815	A1	01 October 2018
				JP	2021100931	A	08 July 2021
				TW	201722482	A	01 July 2017
				BR	112018007296	A2	23 October 2018
				CR	20180229	A	24 August 2018
				CL	2018000920	A1	15 March 2019
				AU	2016347385	A1	26 April 2018
				CN	108430515	A	21 August 2018
				US	2021346387	A1	11 November 2021
				HK	1257776	A1	25 October 2019
				RU	2018119296	A	29 November 2019
				KR	20180068989	A	22 June 2018
				EP	3797797	A1	31 March 2021
				MA	44334	A	05 September 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/099053

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 2018534297 A	22 November 2018
		CA 3001482 A1	04 May 2017
		TN 2018000112 A1	04 October 2019
		AR 106491 A1	17 January 2018
		EC SP18038868 A	31 May 2018
		MX 2018005289 A	22 June 2018
		PL 3368092 T3	07 September 2020
		PT 3368092 T	18 June 2020
		US 2017121421 A1	04 May 2017
		CO 2018004315 A2	19 July 2018
		EA 201891040 A1	31 October 2018
		PE 20181347 A1	22 August 2018

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/099053

A. 主题的分类 C07D 491/22(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, C07K, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, pubmed, STN, 明慧医药(杭州)有限公司, 李傲, 喜树碱, 曲妥珠, 偶联物, deruxtecan, trastuzumab, conjugates, SEQ ID NOs: 1-10, 2806052-39-9/rn, 2806052-38-8/rn, 2806052-37-7/rn		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020259258 A1 (上海复旦张江生物医药股份有限公司) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 权利要求1-15	124-164
X	CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 权利要求1-49	124-164
A	WO 2020259258 A1 (上海复旦张江生物医药股份有限公司) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 全文	1-123, 165-170
A	CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 全文	1-123, 165-170
A	WO 2019034176 A1 (四川百利药业有限责任公司) 2019年2月21日 (2019 - 02 - 21) 全文	1-170
A	CN 110382535 A (第一三共株式会社) 2019年10月25日 (2019 - 10 - 25) 全文	1-170
A	WO 2021052402 A1 (四川百利药业有限责任公司) 2021年3月25日 (2021 - 03 - 25) 全文	1-170
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年8月31日	国际检索报告邮寄日期 2022年9月14日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 陈皓 电话号码 86-(10)-53962068	

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/099053

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2017072662 A1 (NOVARTIS AG) 2017年5月4日 (2017 - 05 - 04) 全文	1-170

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/099053

第I栏	核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)
	<p>1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> 作为国际申请的一部分提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input checked="" type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式</p> <p>b. <input type="checkbox"/> 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:</p> <p>c. <input type="checkbox"/> 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。</p> <p>3. 补充意见:</p>

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/099053

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020259258	A1	2020年12月30日	EP	3991754	A1	2022年5月4日
				KR	20220025861	A	2022年3月3日
				AU	2020301289	A1	2022年2月24日
				BR	112021026580	A2	2022年5月3日
				US	2022233708	A1	2022年7月28日
				CN	113766933	A	2021年12月7日
				CA	3144790	A1	2020年12月30日
CN	104755494	A	2015年7月1日	LT	2907824	T	2018年6月11日
				US	2016279259	A1	2016年9月29日
				CA	3021435	A1	2014年4月17日
				JP	2022008581	A	2022年1月13日
				JP	6030267	B1	2016年11月24日
				BR	112015006521	A2	2017年9月5日
				SI	2907824	T1	2018年6月29日
				KR	20220100727	A	2022年7月15日
				JP	5953378	B2	2016年7月20日
				NZ	746440	A	2019年11月29日
				PT	2907824	T	2018年6月7日
				SG	10201804788X	A	2018年7月30日
				PT	3342785	T	2020年2月25日
				US	2020282073	A1	2020年9月10日
				CA	2885800	A1	2014年4月17日
				WO	2014057687	A1	2014年4月17日
				ES	2773710	T3	2020年7月14日
				US	2015297748	A1	2015年10月22日
				AU	2020200548	A1	2020年2月13日
				KR	20180030734	A	2018年3月23日
				HR	P20180870	T1	2018年7月13日
				TR	201809636	T4	2018年7月23日
				KR	20150067149	A	2015年6月17日
				KR	20180105271	A	2018年9月27日
				CY	1120363	T1	2019年7月10日
				KR	20190135559	A	2019年12月6日
				SG	11201502887W	A	2015年5月28日
				KR	20220029776	A	2022年3月8日
				EP	3632471	A1	2020年4月8日
				TW	201811746	A	2018年4月1日
				TW	202033499	A	2020年9月16日
				DK	3342785	T3	2020年3月23日
				RS	57278	B1	2018年8月31日
				TW	201420117	A	2014年6月1日
				PL	3342785	T3	2020年9月7日
				PL	2907824	T3	2018年8月31日
				KR	20210132240	A	2021年11月3日
				PH	12018501433	A1	2019年2月27日
				ZA	201501825	B	2022年5月25日
				DK	2907824	T3	2018年7月23日
				HK	1256631	A1	2019年9月27日
				IL	238143	DO	2015年5月31日
				KR	20210038728	A	2021年4月7日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/099053

检索报告引用的专利文件				同族专利		公布日 (年/月/日)	
				CN	113929738	A	2022年1月14日
				JP	2016196484	A	2016年11月24日
				KR	20200026323	A	2020年3月10日
				SI	3342785	T1	2020年2月28日
				NZ	705394	A	2018年10月26日
				IL	271760	A	2020年2月27日
WO	2019034176	A1	2019年2月21日	CN	109106951	A	2019年1月1日
CN	110382535	A	2019年10月25日	EP	3572428	A1	2019年11月27日
				AU	2018210081	A1	2019年8月8日
				KR	20190104160	A	2019年9月6日
				JP	2021105063	A	2021年7月26日
				IL	268102	A	2019年9月26日
				WO	2018135501	A1	2018年7月26日
				US	2020362032	A1	2020年11月19日
				TW	201831214	A	2018年9月1日
				RU	2019123616	A	2021年2月19日
				BR	112019012847	A2	2019年12月10日
				CA	3050668	A1	2018年7月26日
				MX	2019008059	A	2019年12月11日
				JP	WO2018135501	A1	2019年11月7日
				JP	2020099351	A	2020年7月2日
				US	2019225686	A1	2019年7月25日
				CO	2019004791	A2	2019年5月21日
				PH	12019501663	A1	2020年2月24日
				SG	11201906554R	A	2019年8月27日
WO	2021052402	A1	2021年3月25日	EP	4032892	A1	2022年7月27日
				BR	112022004913	A2	2022年6月7日
				IL	291337	A	2022年5月1日
				CN	112125915	A	2020年12月25日
				AU	2020347715	A1	2022年4月7日
WO	2017072662	A1	2017年5月4日	ES	2798649	T3	2020年12月11日
				IL	258483	A	2018年5月31日
				CU	20180033	A7	2018年9月5日
				UY	36968	A	2017年5月31日
				SG	11201802769R	A	2018年5月30日
				EP	3368092	A1	2018年9月5日
				PH	12018500815	A1	2018年10月1日
				JP	2021100931	A	2021年7月8日
				TW	201722482	A	2017年7月1日
				BR	112018007296	A2	2018年10月23日
				CR	20180229	A	2018年8月24日
				CL	2018000920	A1	2019年3月15日
				AU	2016347385	A1	2018年4月26日
				CN	108430515	A	2018年8月21日
				US	2021346387	A1	2021年11月11日
				HK	1257776	A1	2019年10月25日
				RU	2018119296	A	2019年11月29日
				KR	20180068989	A	2018年6月22日
				EP	3797797	A1	2021年3月31日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/099053

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		MA 44334 A	2018年9月5日
		JP 2018534297 A	2018年11月22日
		CA 3001482 A1	2017年5月4日
		TN 2018000112 A1	2019年10月4日
		AR 106491 A1	2018年1月17日
		EC SP18038868 A	2018年5月31日
		MX 2018005289 A	2018年6月22日
		PL 3368092 T3	2020年9月7日
		PT 3368092 T	2020年6月18日
		US 2017121421 A1	2017年5月4日
		CO 2018004315 A2	2018年7月19日
		EA 201891040 A1	2018年10月31日
		PE 20181347 A1	2018年8月22日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	7/06	(2006.01)	C 0 7 K	7/06
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 110000578

名古屋国際弁理士法人

(72)発明者 リー アオ

中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 チョーチアン ハンチョウ チエンタン ニュー ディストリクト ヘ
キシアン テクノロジー センター スイート 4 - 4 0 1

(72)発明者 チェン イーラー

中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 チョーチアン ハンチョウ チエンタン ニュー ディストリクト ヘ
キシアン テクノロジー センター スイート 4 - 4 0 1

(72)発明者 ツァオ グオチン

中華人民共和国 3 1 0 0 1 8 チョーチアン ハンチョウ チエンタン ニュー ディストリクト ヘ
キシアン テクノロジー センター スイート 4 - 4 0 1

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC27 EE41 EE59

4C085 AA14 BB01 CC23 DD62 EE01 GG02 GG04

4H045 AA11 BA10 BA13 DA76 EA20 FA20 FA74