

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年2月15日 (2018.2.15)

【公表番号】特表2017-507912(P2017-507912A)

【公表日】平成29年3月23日 (2017.3.23)

【年通号数】公開・登録公報2017-012

【出願番号】特願2016-545803(P2016-545803)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/32 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/32

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 37/02

C 1 2 Q 1/02

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月4日 (2018.1.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I b ) :

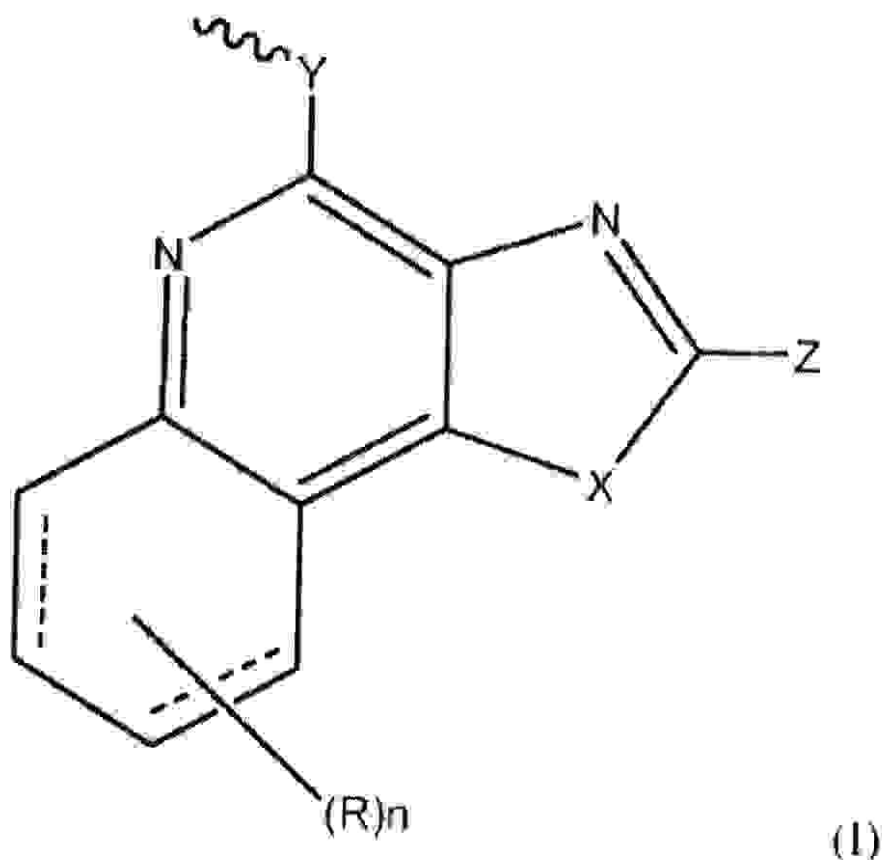
T M - L - A M ( I b )

の構造を有する化合物であって、

式中、T M は、腫瘍細胞の腫瘍抗原に特異的または優先的に結合する免疫グロブリンを含む標的部分であり、ここで、前記腫瘍抗原は、C D 2、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 7、C D 5 2、C D 5 6、C D 7 9、5 T 4、A G S - 5、A G S - 1 6、アンジオポエチン 2、B T - 0 6 2、B T L A、C A I X、癌胎児性抗原、C T L A 4、クリプト、E r b B 1、E r b B 2、E r b B 3、E r b B

4、EGFL7、EGFR、EpCAM、EphA2、EphA3、EphB2、FAP、葉酸受容体、ガングリオシドGM3、GD2、gp100、gpA33、GPNMB、Her2、ICOS、IGF1R、KIR、LAG-3、ルイスY、メソテリン、c-MET、MN炭酸脱水酵素IX、MUC1、MUC16、ネクチン-4、NKGD2、NOTCH、OX40、OX40L、PD-1、PDL1、PSCA、PSMA、RANKL、ROR1、ROR2、SLC44A4、シンデカン-1、TACI、TAG-72、テネシン、TIM3からなる群から選択され、Lはリンカーであり、AMは式(I)：

【化1】



の構造により表される活性化部分であり、  
式中、破線は結合または結合の不在を表し、

【化2】



は前記リンカーに結合される点であり；

Xは、Sまたは-NR<sub>1</sub>であり、R<sub>1</sub>は-W<sub>0</sub> W<sub>1</sub> W<sub>2</sub> W<sub>3</sub> W<sub>4</sub>であり、

W<sub>0</sub>は、結合、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、または-アルキル-S-アルキル-であり、

W<sub>1</sub>は、結合、-O-、または-NR<sub>2</sub>-であり、ここでR<sub>2</sub>は、水素、アルキ

ルまたはアルケニルであり、

$W_2$  は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、または $-S(O)_2$  であり、

$W_3$  は、結合、 $-NR_3-$  であり、ここで  $R_3$  は、水素、アルキルまたはアルケニルであり、

$W_4$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NH_2$ 、ニトロ、 $-$ アルキル-ヒドロキシル、 $-$ アルキル-アリール、 $-$ アルキル-ヘテロアリール、 $-$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-O-R_4$ 、 $-O$ -アルキル- $R_4$ 、 $-$ アルキル- $O-R_4$ 、 $-C(O)-R_4$ 、 $-$ アルキル- $C(O)-R_4$ 、 $-$ アルキル- $C(O)-O-R_4$ 、 $-C(O)-O-R_4$ 、 $-S-R_4$ 、 $-S(O)_2-R_4$ 、 $-NH-S(O)_2-R_4$ 、 $-$ アルキル- $S-R_4$ 、 $-$ アルキル- $S(O)_2-R_4$ 、 $-NHR_4$ 、 $-NR_4R_4$ 、 $-NH$ -アルキル- $R_4$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び $-SH$  からなる群より選択される1つまたは複数の置換基により任意選択的に置換され、ここで  $R_4$  は独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-$ アルキル-ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはハロアルキルであり；

$Z$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-N(R_5)_2$ 、 $-$ アルコキシ-アルキル、 $-$ アルコキシ-アルケニル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ - $O$ -アルキル、 $-O-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-N(R_5)_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-CO$ -アリール、及び $-CO$ -ヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により任意選択的に置換されることができ、ここで各  $R_5$  は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-$ アルキル-アリール、または $-$ アルキル-ヘテロアリールであり；

$R$  は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NH_2$ 、ニトロ、 $-$ アルキル-ヒドロキシル、 $-$ アルキル-アリール、 $-$ アルキル-ヘテロアリール、 $-$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-O-R_4$ 、 $-O$ -アルキル- $R_4$ 、 $-$ アルキル- $O-R_4$ 、 $-C(O)-R_4$ 、 $-C(O)-NH-R_4$ 、 $-C(O)-NR_4R_4$ 、 $-$ アルキル- $C(O)-R_4$ 、 $-$ アルキル- $C(O)-O-R_4$ 、 $-C(O)-O-R_4$ 、 $-O-C(O)-R_4$ 、 $-S-R_4$ 、 $-C(O)-S-R_4$ 、 $-S-C(O)-R_4$ 、 $-S(O)_2-R_4$ 、 $-NH-S(O)_2-R_4$ 、 $-$ アルキル- $S-R_4$ 、 $-$ アルキル- $S(O)_2-R_4$ 、 $-NHR_4$ 、 $-NR_4R_4$ 、 $-NH$ -アルキル- $R_4$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、及び $-SH$  からなる群より選択される1つまたは複数の置換基により任意選択的に置換され、ここで  $R_4$  は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $-$ アルキル-ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはハロアルキルであり；

$n$  は、0、1、2、3、または4であり；

$Y$  は、 $-NR_6R_7$ 、 $-CR_6R_7R_8$ 、または $-$ アルキル- $NH_2$  であり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-N(R_5)_2$ 、 $-$ アルコキシ-アルキル、 $-$ アルコキシ-アルケニル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ - $O$ -アルキル、 $-C(O)-N(R_5)_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-CO$ -アリール、及び $-CO$ -ヘテロアリールからなる群より選択される1つまたは複数の置換基により任意選択的に置換されることができ、

ここで  $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ア

ルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、- - アルキル - ヒドロキシル、- - アルキル - C ( O ) - O - R<sub>9</sub>、- - アルキル - C ( O ) - R<sub>9</sub>、または - アルキル - O - C ( O ) - R<sub>9</sub> であり、ここで各 R<sub>5</sub> は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、- - アルキル - アリール、または - アルキル - ヘテロアリールであり、ここで R<sub>9</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、またはハロアルキルであり；

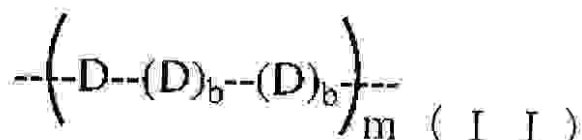
X 及び Z は一緒になって、任意選択的に ( 5 ~ 9 ) 員環を形成し得る、

化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

L が式 ( I I ) :

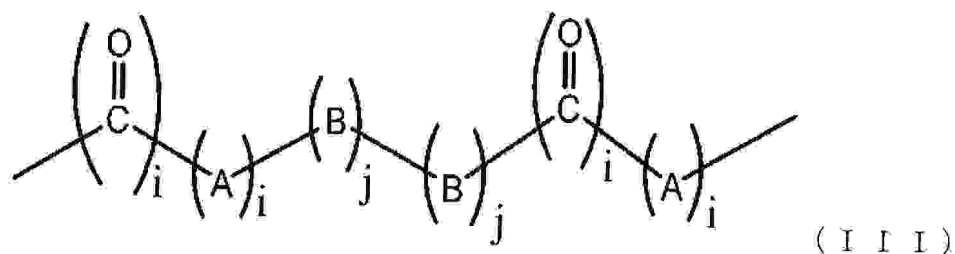
【化 3】



の構造により表され、

m は、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 b は独立して、0 または 1 であり、D は独立して、式 ( I I I ) :

【化 4】



の構造により表され、

式中、各 i は独立して、0 または 1 であり；

各 j は独立して、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；

各 A は独立して、S、O、または N - R<sub>a</sub> であり、ここで R<sub>a</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルコキシであり；

各 B は独立して、アルキル、アルケニル、- - O - アルキル - 、- - アルキル - O - - 、- - S - アルキル - - 、- - アルキル - S - - 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはペプチドであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、- - アルキル - アリール、- - アルキル - ヘテロアリール、- - アルキル - ヘテロシクリル、- - O - R<sub>4</sub>、- - O - アルキル - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - O - R<sub>4</sub>、- - S - R<sub>4</sub>、- - S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>4</sub>、- - N H R<sub>4</sub>、- - N H - アルキル - R<sub>4</sub>、ハロゲン、- - C N、- - N O<sub>2</sub>、及び - S H からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択的に置換され、ここで R<sub>4</sub> は、アルキル、アルケニル、- - アルキル - ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはハロアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が - N R<sub>1</sub> であり、R<sub>1</sub> がアルキル、- - アルキル - W<sub>4</sub>、- - アルキル - O - W<sub>4</sub>、- - アルキル - N H - C ( O ) - W<sub>4</sub>、- - アルコキシ - N H - C ( O ) - W<sub>4</sub>、- - アルキル - N H - C ( O ) - N H - W<sub>4</sub>、- - アルコキシ - N H - C ( O ) - N H - W<sub>4</sub>、- - アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - W<sub>4</sub>、または - - アルキル - N H - C ( S ) - W<sub>4</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

X が S である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

Z が、水素、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロアルキルであり、そのそれぞれがヒドロキシル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シアノ、- - アルコキシ - アルキル、ニトロ、及び - N ( R<sub>5</sub> )<sub>2</sub> からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択的に置換され、ここで各 R<sub>5</sub> が独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、- - アルキル - アリール、または - アルキル - ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

n が 1 または 2 であり、R がアリールまたはヘテロアリールであり、そのそれぞれが、ヒドロキシル、アルコキシ、- - アルキル - ヒドロキシル、- - O - R<sub>4</sub>、- - O - アルキル - R<sub>4</sub>、- - アルキル - O - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - NH - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - NR<sub>4</sub> R<sub>4</sub>、- - アルキル - C ( O ) - R<sub>4</sub>、- - アルキル - C ( O ) - O - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - O - R<sub>4</sub>、- - O - C ( O ) - R<sub>4</sub>、- - S - R<sub>4</sub>、- - C ( O ) - S - R<sub>4</sub>、- - S - C ( O ) - R<sub>4</sub>、- - S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>4</sub>、- - NH - S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>4</sub>、- - アルキル - S - R<sub>4</sub>、- - アルキル - S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>4</sub>、- - NHR<sub>4</sub>、- - NR<sub>4</sub> R<sub>4</sub>、- - NH - アルキル - R<sub>4</sub>、ハロゲン、- - CN、及び - SH からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択的に置換され、ここで R<sub>4</sub> が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、- - アルキル - ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはハロアルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Y が - NH<sub>2</sub>、- - アルキル - NH<sub>2</sub> であり、そのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

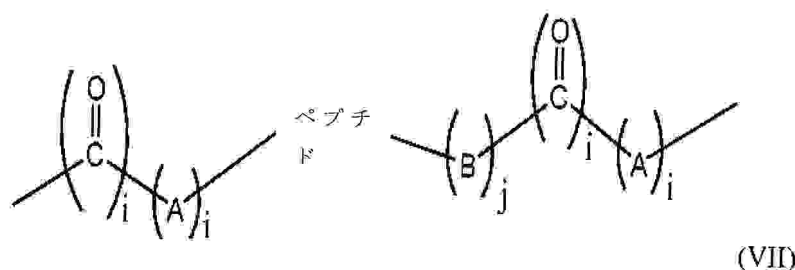
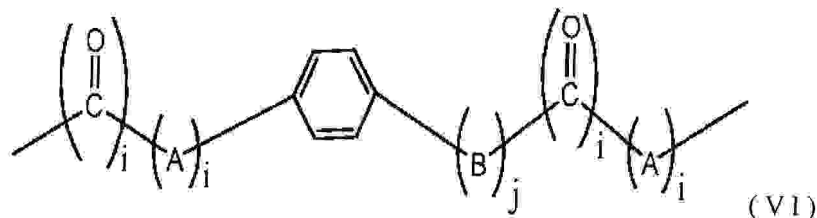
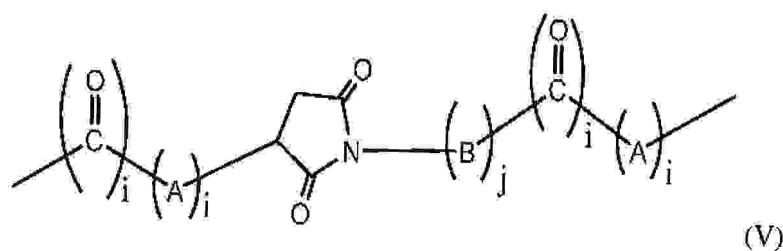
AM が、2 - プロピルチアゾロ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、1 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - a , a - ジ - メチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - エタノール、1 - ( 4 - アミノ - 2 - エチルアミノメチルイミダゾ - [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) ブチル - ] メタンスルホンアミド、4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - a a - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - エタノール、4 - アミノ - a a - ジメチル - 2 - メトキシエチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - エタノール、1 - { 2 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) プロボキシ ] エチル } - 2 - ( エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ) ブチル ] - n ' - ブチル尿素、N 1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 1 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド、N - ( 2 - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エトキシ } エチル ) - n ' - フェニル尿素、1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - ( エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、1 - { 4 - [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) スルホニル ] ブチル } - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、N - ( 2 - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] エトキシ } エチル ) - n ' - シクロヘキシル尿素、N - { 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロピル } - n ' - ( 3 - シアノフェニル ) チオ尿素、N - [ 3 - ( 4 - アミノ - 2 - ブチル -

1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ] ベン  
 ズアミド、 2 - ブチル - 1 - [ 3 - ( メチルスルホニル ) プロピル ] - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、 N - { 2 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル )  
 - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] - 1 , 1 - ジメチルエチル } - 2  
 - エトキシアセトアミド、 1 - [ 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 7 - ( ピリジン - 4  
 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] - 2 - メチルプロパン -  
 2 - オール、 1 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - 7 - ( ピリジン - 3 - イル )  
 - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オ  
 ル、 N - { 3 - [ 4 - アミノ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - ( メ  
 トキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 7 - イル ] フェニル } メタン  
 スルホンアミド、 1 - [ 4 - アミノ - 7 - ( 5 - ヒドロキシメチルピリジン - 3 - イル )  
 - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] -  
 2 - メチルプロパン - 2 - オール、 3 - [ 4 - アミノ - 2 - ( エトキシメチル ) - 7 - ( ピ  
 リジン - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ] プロパン -  
 1 , 2 - ジオール、 1 - [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] - 3 - プロピル尿素、 1 -  
 [ 2 - ( 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1  
 - イル ) - 1 , 1 - ジメチルエチル ] - 3 - シクロペンチル尿素、 1 - [ ( 2 , 2 - ジメ  
 チル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] - 2 - ( エトキシメチル ) - 7 - ( 4  
 - ヒドロキシメチルフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 - アミン、  
 4 - [ 4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル )  
 - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 7 - イル ] - N - メトキシ - N - メチルベン  
 ズアミド、 2 - エトキシメチル - N 1 - イソプロピル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ -  
 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 , 4 - ジアミン、 1 - [ 4 - アミノ - 2 - エ  
 チル - 7 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル  
 ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、 N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) ブチル ] メタンスルホンアミド、 及び N - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - ブチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン  
 - 1 - イル ) ブチル ] - n ' - シクロヘキシル尿素からなる群より選択される化合物であ  
 る、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記リンカー部分内の D が式 ( V ) ~ ( V I I ) :

## 【化 5】



の構造から選択され、A、B、i 及び j は上に定義される、請求項 2 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

前記免疫グロブリンが、前記腫瘍細胞上の腫瘍抗原に特異的に結合する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記免疫グロブリンが、抗体またはその機能性断片を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記免疫グロブリンが、Rituxan (リツキシマブ)、Herceptin (トラスツマブ)、Erbix (セツキシマブ)、Vectibix (パニツムマブ)、Arzerra (オフアツムマブ)、Benlysta (ベリムマブ)、Yervoy (イピリムマブ)、Perjeta (ペルツズマブ)、トレメリムマブ、ニボルマブ、ダセツズマブ、ウレルマブ、MPDL3280A、ランプロリズマブ、プリナツモマブ、アルデスロイキン；アテムツズマブ (aemtuzumab)；アリトレチノイン；アロプリノール；アルトレタミン；アミフォスチン；アナストロゾール；三酸化ヒ素；アスバラギナーゼ；BCG 生菌；ベキサロテンカプセル；ベキサロテンゲル；プレオマイシン；静注用ブスルファン；経口用ブスルファン；カルステロン；カペシタビン；カルボプラチン；カルムスチン；ポリフェプロサン 20 インプラントを伴うカルムスチン；セレコキシブ；クロラムブシル；シスプラチン；クラドリピン；シクロホスファミド；シタラビン；シタラビンリボソーム；ダカルバジン；ダクチノマイシン；アクチノマイシン D；ダルベポエチン (dabepoetin alfa)；ダウノルビシンリボソーム；ダウノルビシン、ダウノマイシン；デニロイキンジフチトックス、デクスラゾキサン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシンリボソーム；プロピオン酸ドロモスタノロン；エリオット B 液；エピルビシン；エポエチン (epoetin)；エストラムスチン；リン酸エトボシド；エトボシド (VP-16)；エキセメスタン；フィルグラスチム；フロクスウリジン (動注用)；フルダラビン；フルオロウラシル (5-FU)；フルベストラント；ゲムツズマブオゾガマイシン；ゴセレリン酢酸塩；ヒドロキシ尿素；イブリットモマブチウキセ

タン；イダルビシン；イホスファミド；イマチニブメシル酸塩；インターフェロン - 2 a；インターフェロン - 2 b；イリノテカン；レトロゾール；ロイコボリン；レバミゾール；ロムスチン（CCNU）；メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）；酢酸メゲストロール；メルファラン（L-PAM）；メルカプトプリン（6-MP）；メスナ；メトトレキセート；メトキサレン；マイトマイシンC；ミトタン；ミトキサントロン；ナンドロロンフェンプロピオナート；ノフェツモマブ（nfetumomab）；LOddC；オブレレベキン（orelvekin）；オキサリプラチン；バクリタキセル；パミドロネート；ペガデマゼ；ペガスパルガーゼ；ペグフィルグラスチム；ペントスタチン；ピボプロマン；プリカマイシン；ミトラマイシン；ポルフィマーナトリウム；プロカルバジン；キナクリン；ラスブリカーゼ；サルグラモスチム；ストレプトゾシン；テルビジン（talbuvidine）（LDT）；タルク；タモキシフェン；テモゾロミド；テニボシド（VM-26）；テストラクトン；チオグアニン（6-TG）；チオテバ；トポテカン；トレミフェン；トシツモマブ；トレチノイン（ATRA）；ウラシルマスタード；バルルビシン；バルトルシタピン（モノバルLDC）；ビンブラスチン；ビノレルビン；ゾレドロネート；及びそれらの混合物を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

有効量の請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物及び1つまたは複数の薬学的に許容され得る担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】

有効量の追加の治療剤をさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記追加の治療剤が抗癌剤である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記抗癌剤が、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼI及びIIの阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤、抗アンドロゲン剤、GNRHモジュレータまたはそれらの混合物である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

腫瘍細胞に前記化合物を投与することを含む前記腫瘍細胞の増殖を阻害するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項18】

対象に前記化合物を投与することを含む前記対象における疾患を処置するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項19】

前記疾患が、胃、結腸、直腸、肝臓、膵臓、肺、乳房、子宮頸部、子宮体部、卵巣、精巣、膀胱、腎臓部、脳/CNS、頭頸部、喉、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、ユーイング肉腫、小細胞肺癌、絨毛癌、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、有毛細胞白血病、口腔/咽頭、食道、喉頭またはリンパ腫から選択された癌である、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

対象内の疾患を処置するための医薬品の製造における請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項21】

対象内の疾患を処置するための医薬品の製造における請求項13～16のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項22】

式(Ib)：

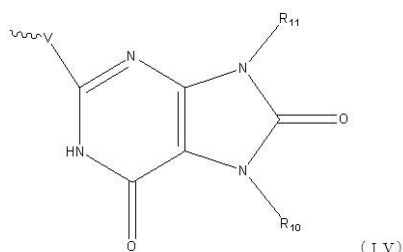
TM-L-AM(Ib)

の構造を有する化合物であって、

式中、TMは標的部分であり、Lはリンカーであり、AMは式(IV)：



## 【化 6】



の構造により表される活性化部分であり、

式中、

## 【化 7】



は前記リンカーへの結合点であり；

V は、 $-NR_6R_7$  であり、 $R_6$  及び  $R_7$  のそれぞれは独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、 $-$ アルキル $-$ ヒドロキシル、 $-$ アルキル $-C(O)-O-R_9$ 、 $-$ アルキル $-C(O)-R_9$ 、または $-$ アルキル $-O-C(O)-R_9$  であり、ここで  $R_9$  は、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、またはハロアルキルであり；

$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルであり、そのそれぞれは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、 $-N(R_5)_2$ 、 $-$ アルコキシ $-$ アルキル、 $-$ アルコキシ $-$ アルケニル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-O-$ アルキル、 $-C(O)-N(R_5)_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-CO-$ アリール、及び $-CO-$ ヘテロアリールからなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択的に置換され、ここで各  $R_5$  は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-$ アルキル $-$ アリール、または $-$ アルキル $-$ ヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2 3】

有効量の請求項 2 2 に記載の化合物及び 1 つまたは複数の薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

有効量の追加の治療剤をさらに含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 4 5】

(付記 2 2)

前記疾患が、胃、結腸、直腸、肝臓、脾臓、肺、乳房、子宮頸部、子宮体部、卵巣、精巣、膀胱、腎臓部、脳 / CNS、頭頸部、喉、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性

骨髄腫、白血病、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、ユーイング肉腫、小細胞肺癌、絨毛癌、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、有毛細胞白血病、口腔ノ咽頭、食道、喉頭またはリンパ腫から選択された癌である、付記21に記載の方法。