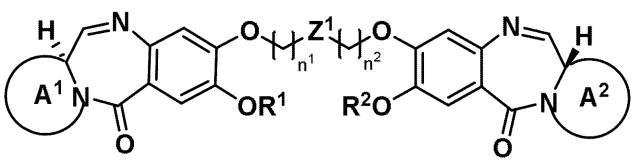
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年6月7日(2022.6.7)

【国際公開番号】WO2019/229536
【公表番号】特表2021-525730(P2021-525730A)
【公表日】令和3年9月27日(2021.9.27)
【出願番号】特願2020-566662(P2020-566662)
【国際特許分類】
C07D519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
【FI】
C07D519/00 311
C07D519/00 CSP
A61P 35/00
A61K 39/395 E
A61K 39/395 G
A61K 39/395 C
A61K 39/395 L
A61K 39/395 T
A61K 39/395 U
A61K 45/00
A61K 47/68

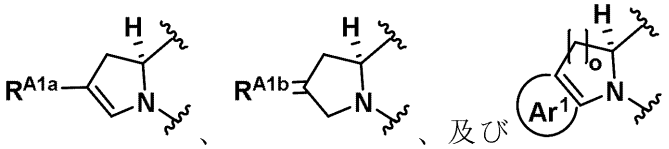
【手続補正書】
【提出日】令和4年5月30日(2022.5.30)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



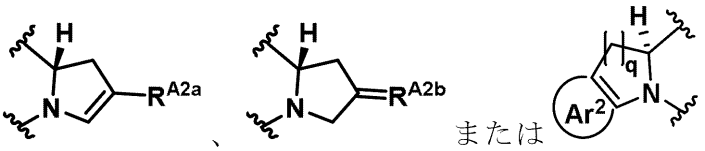
（Ｉ）

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
Ａ１及びＡ２は、各々独立して、ヘテロ環式環、好ましくは、５員環または６員環を表し、任意に、１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール環に縮合し、または１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール環で置換され、

Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、アルキル基、好ましくは、低級アルキル基であり、
Ｚ１は、メチレンまたは結合基であり、
ｎ１及びｎ２は、各々独立して、１～５の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
Ａ１が、
【化２】

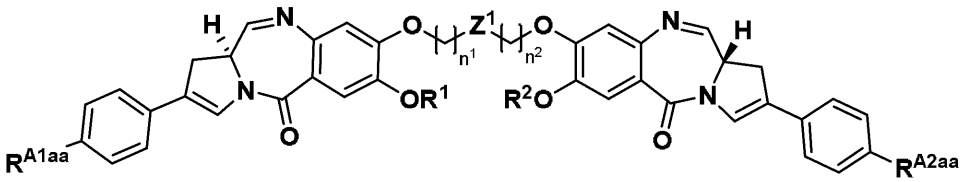


から選択され、
ここで、
ＲＡ１ａは、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
ＲＡ１ｂは、ＣＨＲＡ１ｂａであり、
ＲＡ１ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ１は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｐＮ（ＲＡ１ｃａ）２で置換され、各ＲＡ１ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、ｐは、０～５の値を有する整数であり、
ｏは、１または２の値を有する整数である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ａ２が、
【化３】

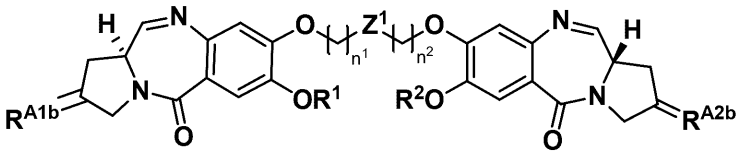


であり、ここで、
ＲＡ２ａは、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
ＲＡ２ｂは、ＣＨＲＡ２ｂａであり、
ＲＡ２ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ２は、アリールまたはヘテロアリールであり、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１つ以上のＲＡ２ｃで置換され、
ＲＡ２ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｒＮ（ＲＡ２ｃａ）２であり、
各ＲＡ２ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
ｑは、１または２の値を有する整数であり、
ｒは、０～５の値を有する整数である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）：

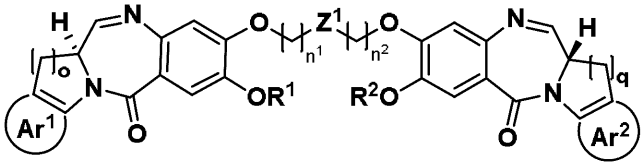
【化４】



(Ia)



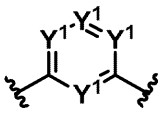
(Ib)



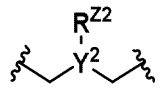
(Ic)

の構造を有する請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
ＲＡ１ａａ及びＲＡ２ａａは、各々独立して、Ｈ、ＯＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり、
ＲＡ１ｂは、ＣＨＲＡ１ｂａであり、
ＲＡ１ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
ＲＡ２ｂは、ＣＨＲＡ２ｂａであり、
ＲＡ２ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ１は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｐＮ（ＲＡ１ｃａ）２で置換され、
各ＲＡ１ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
Ａｒ２は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｒＮ（ＲＡ２ｃａ）２で置換され、
各ＲＡ２ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
ｐ及びｒは、各々独立して、０～５の値を有する整数であり、
ｏ及びｑは、各々独立して、１または２の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
Ｒ１及びＲ２がメチルである、請求項１に記載の化合物。

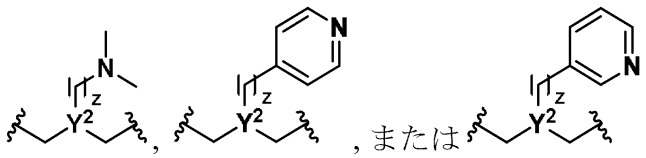
【請求項６】
Ｚ１がメチレンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
Ｚ１が
【化５】



であり、ここで、
Ｙ１は、ＣＲＹ１またはＮであるが、Ｙ１の１つのみがＮであり、
ＲＹ１は、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または（ＣＨ２）ｙ（ＲＹ１ａ）であり、
ＲＹ１ａは、アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり、
ｙは、１～約１０の値を有する整数である、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
Ｚ１が
【化６】

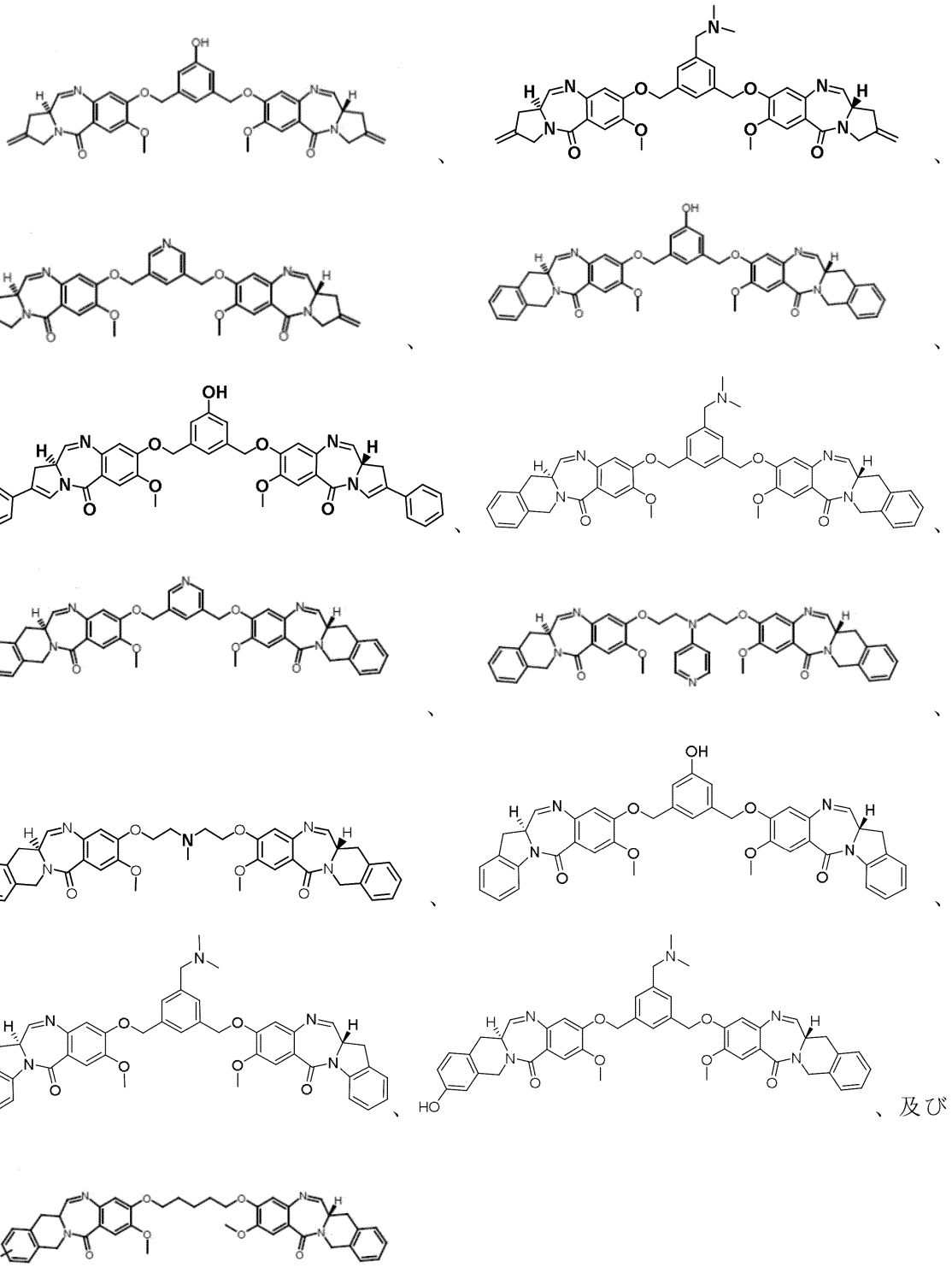


であり、ここで、
Ｙ２は、ＣＲＹ２またはＮであり、
ＲＹ２は、Ｈまたはアルキル、好ましくは、低級アルキルであり、
ＲＺ２は、（ＣＨ２）ｚＲＺ２ａであり、
ＲＺ２ａは、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール、またはヘテロアリールであり、
ｚは、０～約１０の値を有する整数である、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
Ｚ１が、
【化７】



である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
以下から選択される化合物：

【化８】



またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１１】

請求項１に記載の化合物、開裂可能なリンカー、及び標的化剤を含む複合体であって、前記開裂可能なリンカーは、前記化合物を前記標的化剤に開裂可能に結合する、前記複合体。

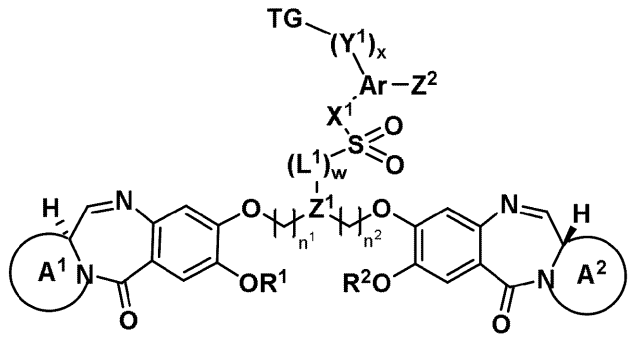
【請求項１２】

前記標的化剤が、細胞結合剤である、請求項１１に記載の複合体。

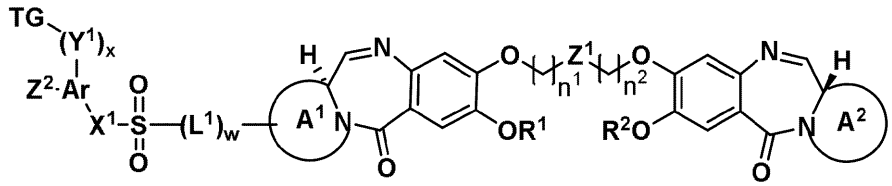
【請求項１３】

さらに、所望の標的受容体または標的細胞と関連する他の分子に対して結合特異性を有す

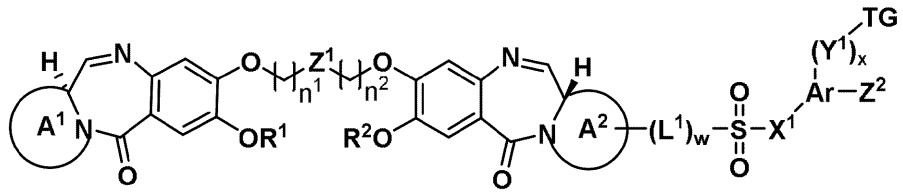
る標的化部分を含む、請求項１１に記載の複合体。
【請求項１４】
式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）
【化９】



（ＩＩ）



（ＩＩａ）



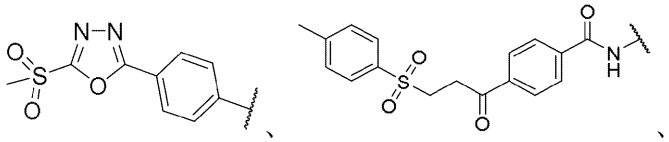
（ＩＩｂ）

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
Ａ１及びＡ２は、各々独立して、ヘテロ環式環、好ましくは、５員環または６員環であり、任意に、アリールもしくはヘテロアリール環に縮合し、またはアリールもしくはヘテロアリール環で置換され、
Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、アルキル基であり、
Ｚ１は結合基であり、
ｎ１及びｎ２は、各々独立して、１～５の値を有する整数であり、
Ｚ２は、存在しないか、または結合基であり、
Ｌ１は、存在する場合は、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子、好ましくは、ＯまたはＮを介してＳＯ２に結合する結合基であり、Ｌ１とＳＯ２の間の結合の開裂が、Ｌ１とＺ１、Ａ１もしくはＡ２の間の結合の開裂を促進するように選択され、
Ｘ１は、－Ｏ－、－ＣＲｂ２－、または－ＮＲａ－、好ましくは－Ｏ－であり、
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくは、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
Ｙ１は、－（ＣＲｂ２）ｙＮ（Ｒａ）－、－（ＣＲｂ２）ｙＯ－、または－（ＣＲｂ２）ｙＳ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され、ここで、Ｘ１及びＹ１は、Ａｒの隣接する原子上に配置され、
ＴＧは、活性化時に、ＳＯ２と反応して活性薬剤を置換し、Ｘ１－ＳＯ２とＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成することが可能なＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基であり、
ｗ及びｘは、各々独立して、０または１の値を有する整数であり、

各Ｒａは、独立して、水素または低級アルキルであり、
各Ｒｂは、独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または
２つのＲｂは、それらが結合する炭素原子と一緒になって、３～５員環、好ましくは３～４員環を形成し、
ｙは、１～約１０の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１５】
Ｚ２が、イソシアニド、イソチオシアニド、２－ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド（－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ２－ハロ）、マレイミド、ジエン、アルケン、ハライド、トシレート、アルデヒド、スルホネート、

【化１０】

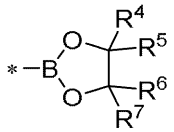


、

－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２、ケトン、Ｃ８－Ｃ１０シクロアルキニル、－ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＮＨ２、－ＳＨ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｎ３、－ＮＨ２、－ＳＯ３Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ≡Ｃ－Ｒａ、及び－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）２から選択される１つ以上の基を含む結合基であり、ＲａはＣ１－Ｃ１０アルキルである、請求項１４に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１６】
ＴＧが、－ＮＯ２、－ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ２）ｒＣ（Ｏ）Ｒ１、－ＮＨＮＨ２、－ＢＲ２Ｒ３、ニトロベンジル、または

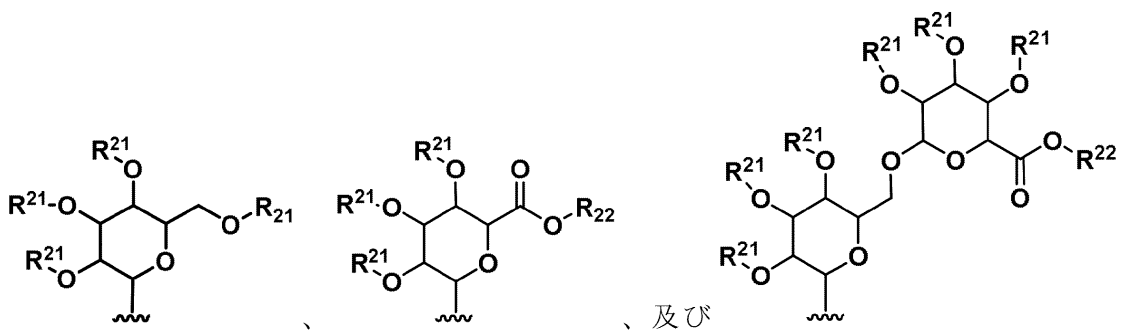
【化１１】



であり、ここで、
Ｒ１は、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはヒドロキシであり、
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、各々独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｒは、１、２、３、４、または５の値を有する整数である、請求項１４に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１７】
ＴＧが、

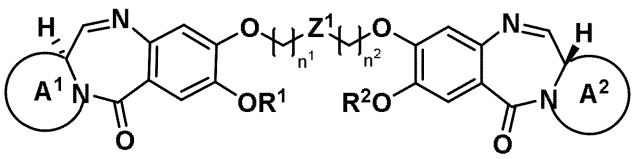
【化１２】



、及び

、及び

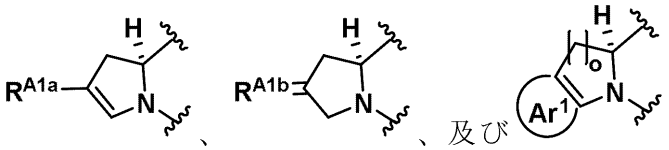
から選択され、
ここで、
各Ｒ２１は、独立して、水素またはアセチルであり、
Ｒ２２は、水素または低級アルキルである、請求項１４に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１８】
式（ＩＩＩ）：
（Ｄ－Ｌ）ｄｌ－ＬＧ－（ＣＢ）ｃｂ
（ＩＩＩ）
の構造を有する複合体またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
ＬＧは、結合基であり、
ＣＢは、細胞結合剤であり、
ｃｂ及びｄｌは、各々独立して、１～２０、好ましくは、１～１０の値を有する整数であり、
各Ｄ－Ｌは、独立して、請求項１に記載の化合物の構造を有する基である、前記複合体またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１９】
請求項１～１０及び１４～１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項１１～１３もしくは１８のいずれか１項に記載の複合体、もしくはその医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項２０】
がんの治療のために医薬品を製造するための、請求項１～１０及び１４～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、あるいは請求項１１～１３または１８のいずれか１項に記載の複合体、またはその医薬的に許容される塩の使用。
【請求項２１】
がんの治療または予防のための、請求項１９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】０４７７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４７７】
均等物
本発明の特定の実施形態を論じてきたが、上記明細書は例示であって、限定ではない。本発明の多くの変型は、本明細書及び下記特許請求の範囲を検討した上で当業者には明らかとなるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの均等物の全範囲とともに、及び本明細書をかかる変型とともに参照することによって決定されるべきである。
（付記）
（付記１）
式（Ｉ）：
【化１３０】



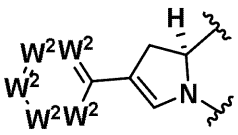
（Ｉ）

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩であって、

式中、
Ａ１及びＡ２は、各々独立して、ヘテロ環式環、好ましくは、５員環または６員環を表し、任意に、１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール環に縮合し、または１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール環で置換され、
Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、アルキル基、好ましくは、低級アルキル基であり、
Ｚ１は、メチレンまたは結合基であり、
ｎ１及びｎ２は、各々独立して、１～５の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
（付記２）
Ａ１が、
【化１３１】

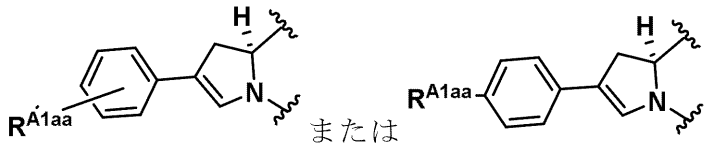


から選択され、
ここで、
ＲＡ１ａは、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
ＲＡ１ｂは、ＣＨＲＡ１ｂａであり、
ＲＡ１ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ１は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アリール、またはヘテロアリールで置換され、
ｏは、１または２の値を有する整数である、付記１に記載の化合物。
（付記３）
Ａｒ１が、アリールまたはヘテロアリールであり、任意に１つ以上のＲＡ１ｃで置換され、ここで、ＲＡ１ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｐＮ（ＲＡ１ｃａ）２であり、各ＲＡ１ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、ｐは、０～５の値を有する整数である、付記２に記載の化合物。
（付記４）
Ａ１が
【化１３２】

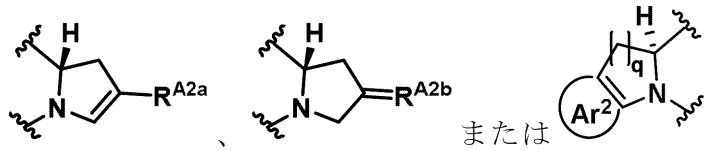


であり、ここで、各Ｗ２は、独立して、ＣＲＡ１ａａまたはＮであり、ＲＡ１ａａは、Ｈ、ＯＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノである、付記２または３に記載の化合物。
（付記５）
Ａ１が、

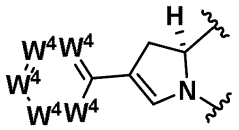
【化１３３】



である、付記４に記載の化合物。
（付記６）
Ａ２が、
【化１３４】



であり、ここで、
ＲＡ２ａは、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
ＲＡ２ｂは、ＣＨＲＡ２ｂａであり、
ＲＡ２ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ２は、アリールまたはヘテロアリールであり、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１つ以上のＲＡ２ｃで置換され、
ＲＡ２ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｒＮ（ＲＡ２ｃａ）２であり、
各ＲＡ２ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
ｑは、１または２の値を有する整数であり、
ｒは、０～５の値を有する整数である、付記１～５のいずれか１項に記載の化合物。
（付記７）
Ａ２が
【化１３５】

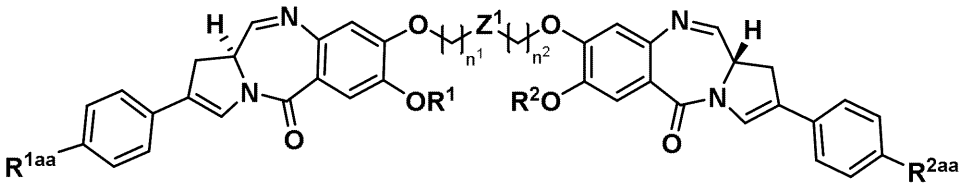


であり、ここで、各Ｗ４は、独立して、ＣＲＡ２ａａまたはＮであり、ＲＡ２ａａは、Ｈ、ＯＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノである、付記１～５のいずれか１項に記載の化合物。
（付記８）
Ａ２が、
【化１３６】

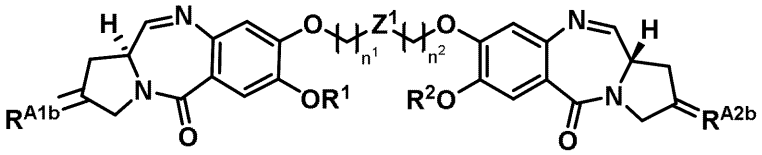


である、付記７に記載の化合物。
（付記９）
式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）：

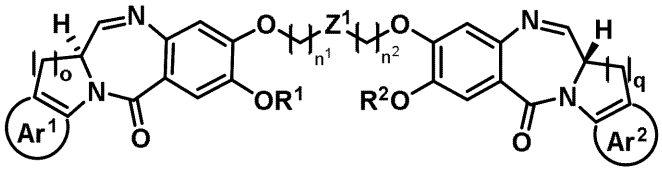
【化１３７】



（Ｉａ）



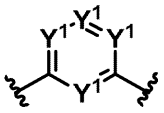
（Ｉｂ）



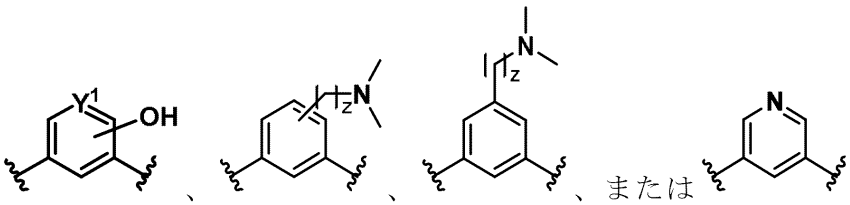
（Ｉｃ）

の構造を有する付記１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
ＲＡ１ａａ及びＲＡ２ａａは、各々独立して、Ｈ、ＯＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり、
ＲＡ１ｂは、ＣＨＲＡ１ｂａであり、
ＲＡ１ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
ＲＡ２ｂは、ＣＨＲＡ２ｂａであり、
ＲＡ２ｂａは、Ｈ、ハロゲン、アルキル、－ＣＯ２－アルキル、ＣＨＯ、またはＣＯ２Ｈであり、
Ａｒ１は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アリール、またはヘテロアリールで置換され、
ＲＡ１ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｐＮ（ＲＡ１ｃａ）２であり、
各ＲＡ１ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
Ａｒ２は、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは、６員のアリールまたはヘテロアリールであり、任意に１回以上、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アリール、またはヘテロアリールで置換され、
ＲＡ２ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｒＮ（ＲＡ２ｃａ）２であり、
各ＲＡ２ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、
ｏ及びｑは、各々独立して、１または２の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
（付記１０）
Ａｒ１が、アリールまたはヘテロアリールであり、任意に１つ以上のＲＡ１ｃで置換され、ここで、ＲＡ１ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｐＮ（ＲＡ１ｃａ）２であり、各ＲＡ１ｃａは

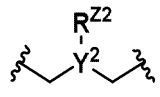
、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、ｐは、０～５の値を有する整数である、付記９に記載の化合物。
（付記１１）
Ａｒ２が、アリールまたはヘテロアリールであり、任意に１つ以上のＲＡ１ｃで置換され、ここで、ＲＡ２ｃは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、アルキル、アルコキシ、ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－アルキル、または（ＣＨ２）ｒＮ（ＲＡ２ｃａ）２であり、各ＲＡ２ｃａは、独立して、Ｈまたはアルキルから選択され、ｒは、０～５の値を有する整数である、付記９または１０に記載の化合物。
（付記１２）
Ｒ１及びＲ２が同じである、付記１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
（付記１３）
Ｒ１及びＲ２がメチルである、付記１２に記載の化合物。
（付記１４）
Ｚ１がメチレンである、付記１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
（付記１５）
Ｚ１が
【化１３８】



であり、ここで、
Ｙ１は、ＣＲＹ１またはＮであるが、Ｙ１の１つのみがＮであり、
ＲＹ１は、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または（ＣＨ２）ｙ（ＲＹ１ａ）であり、
ＲＹ１ａは、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールであり、
ｙは、１～約１０の値を有する整数である、付記１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
（付記１６）
Ｚ１が、
【化１３９】

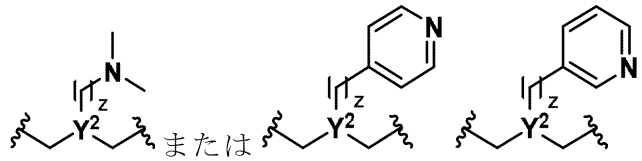


である、付記１５に記載の化合物。
（付記１７）
Ｚ１が
【化１４０】



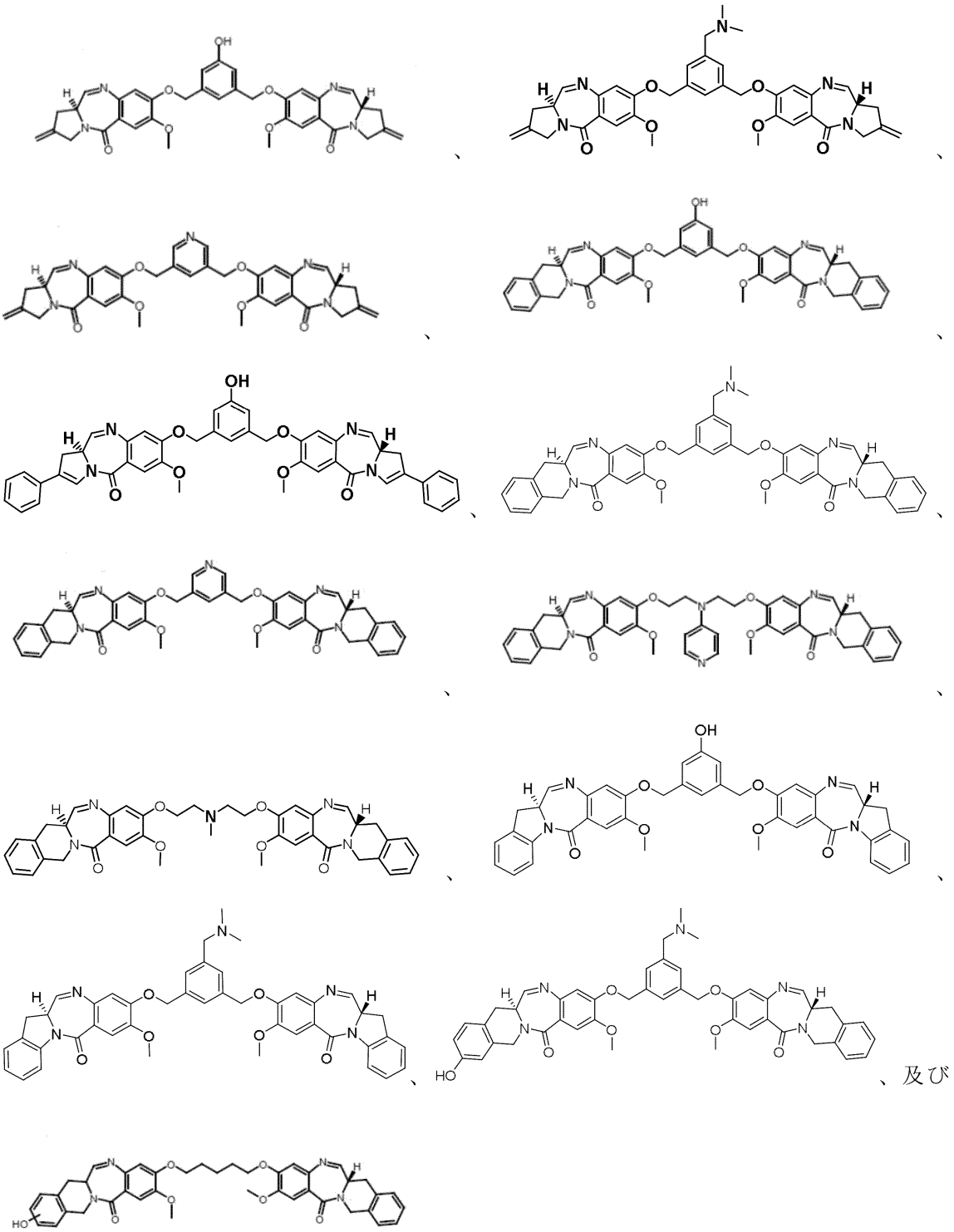
であり、ここで、
Ｙ２は、ＣＲＹ２またはＮであり、
ＲＹ２は、Ｈまたはアルキル、好ましくは、低級アルキルであり、

ＲＺ２は、（ＣＨ２）ｚＲＺ２ａであり、
ＲＺ２ａは、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールであり、
ｚは、０～約１０の値を有する整数である、付記１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
（付記１８）
Ｚ１が、
【化１４１】



である、付記１７に記載の化合物。
（付記１９）
以下から選択される化合物：

【化１４２】



またはその医薬的に許容される塩。

（付記２０）

付記１～１９のいずれか１項に記載の化合物、開裂可能なリンカー、及び標的化剤を含む複合体であって、前記開裂可能なリンカーは、前記化合物を前記標的化剤に開裂可能に結合する、前記複合体。

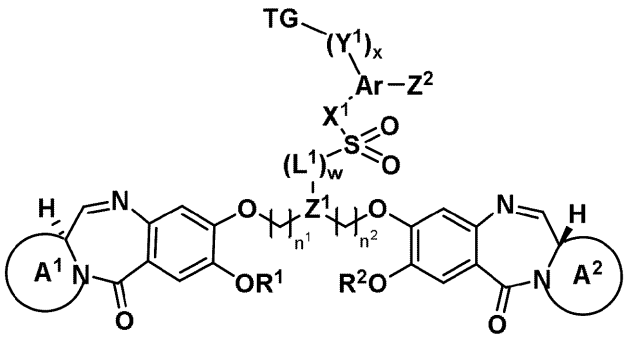
（付記２１）

前記標的化剤が、細胞結合剤である、付記２０に記載の複合体。

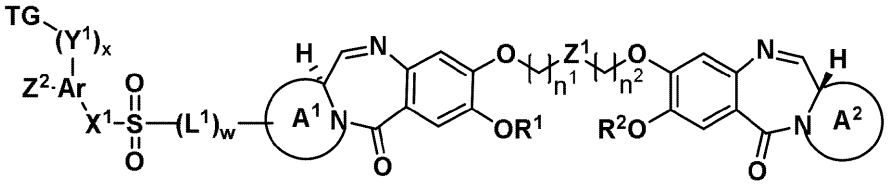
（付記２２）

前記リンカーが、化学反応（例えば、物理化学反応及び／または生体反応）を経て求核へ

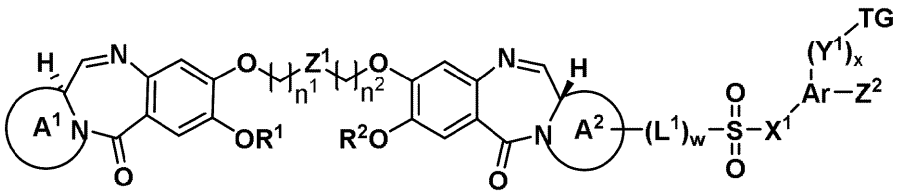
テロ原子を放出することが可能な官能基、ならびに前記求核ヘテロ原子の近位に位置するＳＯ２官能基を含む、付記２０または２１に記載の複合体。
（付記２３）
前記ＳＯ２官能基が、前記求核ヘテロ原子と分子内環化反応で反応し、前記活性薬剤を放出することが可能である、付記２２に記載の複合体。
（付記２４）
さらに、所望の標的受容体または、標的細胞と関連する他の分子に対して結合特異性を有する標的化部分（例えば、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体等）を含む、付記２０～２３のいずれか１項に記載の複合体。
（付記２５）
式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）
【化１４３】



（ＩＩ）



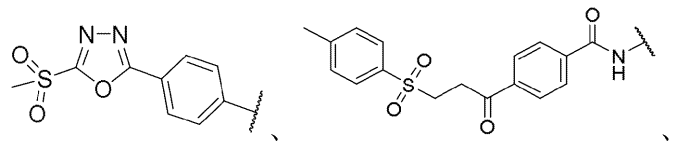
（ＩＩａ）



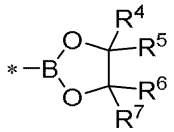
（ＩＩｂ）

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
Ａ１及びＡ２は、各々独立して、ヘテロ環式環、好ましくは、５員環または６員環を表し、任意に、アリールもしくはヘテロアリール環に縮合し、またはアリールもしくはヘテロアリール環で置換され、
Ｒ１及びＲ２は、各々独立して、アルキル基であり、
Ｚ１は結合基であり、
ｎ１及びｎ２は、各々独立して、１～５の値を有する整数であり、
Ｚ２は、存在しないか、または結合基であり、
Ｌ１は、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子、好ましくは、ＯまたはＮを介してＳＯ２に結合する結合基であり、Ｌ１とＳＯ２の間の結合の開裂が、Ｌ１とＺ１の間の結合の開裂を促進して活性薬剤を放出するように選択され、
Ｘ１は、－Ｏ－、－ＣＲｂ２－、または－ＮＲａ－、好ましくは－Ｏ－であり、
Ａｒは、環、例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロ

アルキル、好ましくは、アリールまたはヘテロアリールを表し、
Y^1は、－（CR^b_2）$_y$N（R^a）－、－（CR^b_2）$_y$O－、または－（CR^b_2）$_y$S－であり、yが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され、
ここで、X^1及びY^1は、Ａｒの隣接する原子上に配置され、
ＴＧは、活性化時に、SO_2と反応してＺを置換し、Ｘ－SO_2とＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成することが可能なＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基であり、
ｗ及びｘは、各々独立して、０または１の値を有する整数であり、
各R^aは、水素または低級アルキルであり、
各R^bは、独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または
２つのR^bは、それらが結合する炭素原子と一緒になって、３～５員環、好ましくは３～４員環を形成し、
ｙは、１～約１０の値を有する整数である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
（付記２６）
X^1が－Ｏ－である、付記２５に記載の化合物。
（付記２７）
Ａｒがアリールである、付記２５または２６に記載の化合物。
（付記２８）
Ａｒが、フェニルまたはナフチルである、付記２７に記載の化合物。
（付記２９）
Z^2が、イソシアニド、イソチオシアニド、２－ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド（－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2－ハロ）、マレイミド、ジエン、アルケン、ハライド、トシレート（ＴｓＯ$^-$）、アルデヒド、スルホネート（Ｒ－SO_3^-）、
【化１４４】

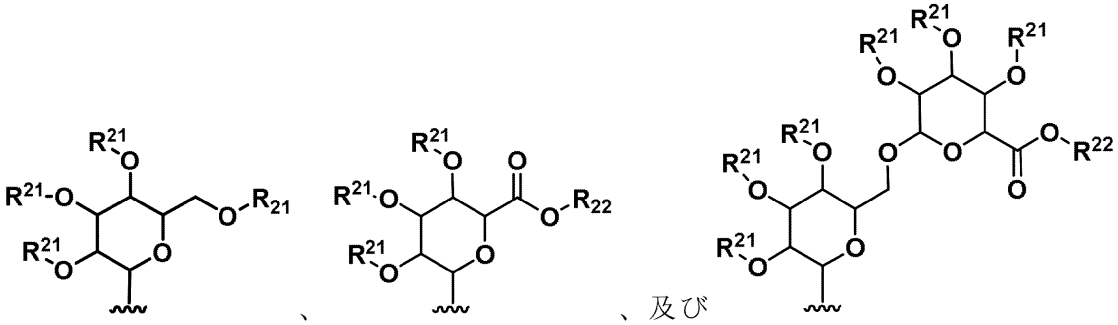


ホスホン酸（－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$）、ケトン、C_8－C_{10}シクロアルキニル、－ＯＨ、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＮH_2、－ＳＨ、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）、アセチレン（－Ｃ≡ＣＨ）、アジド（－N_3）、アミノ（－NH_2）、スルホン酸（－SO_3Ｈ）、アルキノン誘導体（－Ｃ（Ｏ）Ｃ≡Ｃ－R^a）、及びジハイドロジェンホスフェート（－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$）から選択される１つ以上の基を含む結合基である、付記２５～２８のいずれか１項に記載の化合物。
（付記３０）
ｘが０である、付記２５～２８のいずれか１項に記載の化合物。
（付記３１）
ＴＧが、－NO_2、－ＯＣ（Ｏ）（CH_2）$_r$Ｃ（Ｏ）R^1、－ＮＨＮH_2、－BR^2R^3、または
【化１４５】



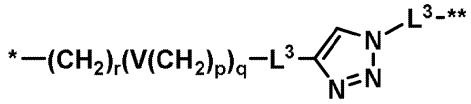
であり、ここで、
R^1は、C_1－C_6アルキルであり、
R^2及びR^3は、各々独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはヒドロキシであり、

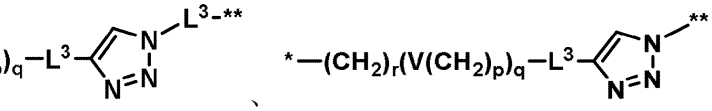
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、各々独立して、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
ｒは、１、２、３、４、または５の値を有する整数である、付記３０に記載の化合物。
（付記３２）
ＴＧが、
【化１４６】

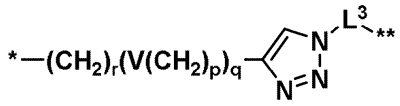


から選択され、
ここで、
各Ｒ２１は、独立して、水素またはアセチルであり、
Ｒ２２は、水素または低級アルキルである、付記２５～２８のいずれか１項に記載の化合物。
（付記３３）
ＴＧが、－ＮＯ２、－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ２）２Ｃ（Ｏ）－アルキル、及びニトロベンジルから選択される、付記２５～３２のいずれか１項に記載の化合物。
（付記３４）
式（ＩＩＩ）：
（Ｄ－Ｌ）ｄｌ－ＬＧ－（ＣＢ）ｃｂ
（ＩＩＩ）
の構造を有する複合体またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
ＬＧは、結合基であり、
ＣＢは、細胞結合剤であり、
ｃｂ及びｄｌは、各々独立して、１～約２０、好ましくは、１～約１０の値を有する整数であり、
各Ｄ－Ｌは、独立して、付記１～１６及び２２～３０のいずれか１項に記載の化合物の構造を有する基である、前記複合体またはその医薬的に許容される塩。
（付記３５）
ＬＧが、以下の少なくとも２つを含むＣ１０－Ｃ１００直鎖または分岐、飽和または不飽和アルキレン部分である、付記３４に記載の複合体：
（ｉ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、－Ｓ－及び－Ｐ－から選択される少なくとも１つのヘテロ原子、
（ｉｉ）少なくとも１つのヘテロアリーレン、
（ｉｉｉ）少なくとも１つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに
（ｉｖ）Ｃ１－Ｃ２０アルキル、Ｃ６－Ｃ２０アリールＣ１－Ｃ８アルキル、－（ＣＨ２）ｓＣＯＯＨ、及び－（ＣＨ２）ｐＮＨ２からなる群から選択される１つ以上の置換基、
ｓは、０～１０の値を有する整数であり、ｐは、１～約１０の値を有する整数である。
（付記３６）
ＬＧが、クリック化学反応を介して生成することができる官能基、例えば、トリアゾールである、付記３４に記載の複合体。
（付記３７）

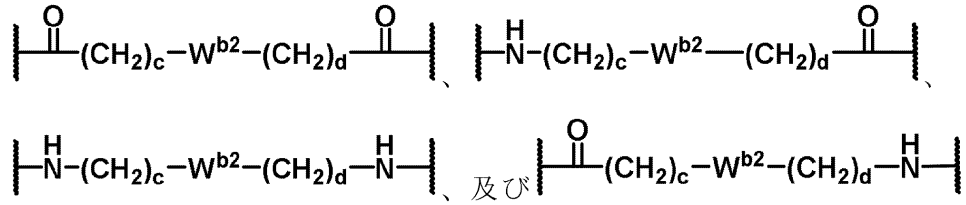
ＬＧが、
【化１４７】


、

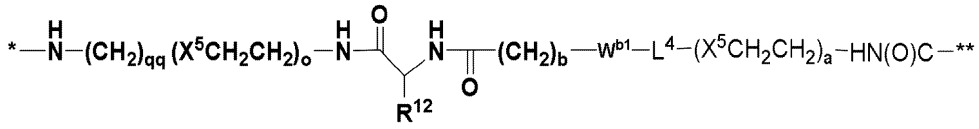

、または



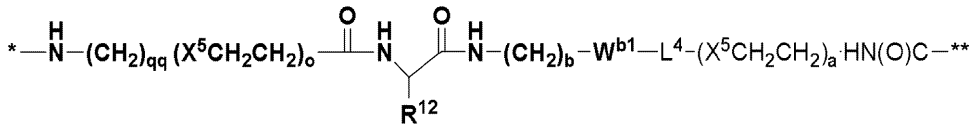
であり、
ここで、
＊は、（Ｄ－Ｌ）ｄｌへの結合点を表し、
＊＊は、ＣＢに対する結合点を表し、
各Ｖは、独立して、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ２１－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２２－、－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ２４ＳＯ２－、または－ＳＯ２ＮＲ２５－であり、
Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、及びＲ２５は、各々独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル（Ｃ６－Ｃ２０）アリール、または（Ｃ１－Ｃ６）アルキル（Ｃ３－Ｃ２０）ヘテロアリールであり、
ｒは、１～約１０の値を有する整数であり、
ｐは、０～約１０の値を有する整数であり、
ｑは、１～約１０の値を有する整数であり、
Ｌ３は単結合である、付記３４または３６に記載の複合体。
（付記３８）
ＬＧが、共有結合により直鎖状に互いにつながれた（ＣＨ２）ｂ、Ｌｃ、（Ｐ１）ａ、Ｗａ１、Ｗａ２、Ｗａ３、Ｙ３及びＹ４基を含み、ここで、
Ｗａ１、Ｗａ２、及びＷａ３は、各々独立して、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、または－ＣＨ２－であり、
Ｗｂ１は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、
Ｐ１は、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、
Ｌｃは、アルキレンであり、
Ｙ１は、－（ＣＨ２）ｑ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｘ４）ｏ－または－（ＣＨ２）ｑ－（Ｘ４ＣＨ２ＣＨ２Ｘ３）ｏ－であり、
Ｘ４は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－または－ＣＨ２－であり、
Ｙ２は、単結合または、
【化１４８】


から選択される基であり、Ｗｂ２は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、
ａは、０～１０であり、
ｂ、ｃ、及びｄは、各々独立して、１～約１０の値を有する整数であり、
ｏ及びｑは、各々独立して、１～約１０の値を有する整数である、付記３４または３６に記載の複合体。
（付記３９）
ＬＧが、式（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、（ＩＩＩｄ）、（ＩＩＩｅ）、（ＩＩＩｆ）、

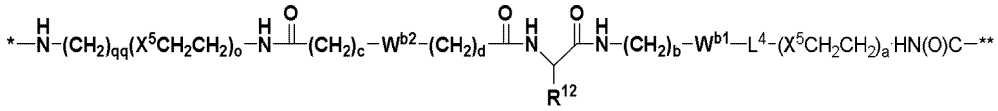
（ＩＩＩｈ）、（ＩＩＩｈ）、または（ＩＩＩｊ）：
【化１４９】



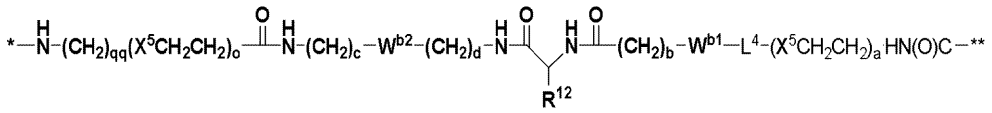
（ＩＩＩｂ）



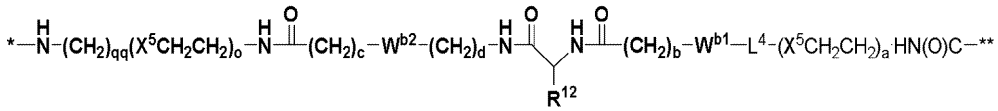
（ＩＩＩｃ）



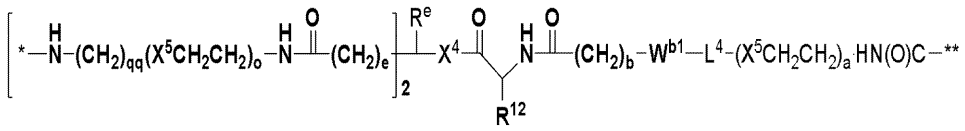
（ＩＩＩｄ）



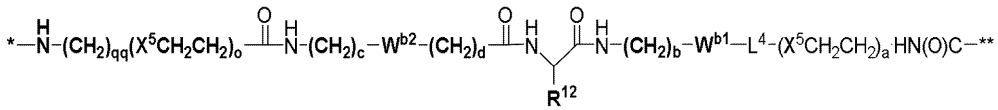
（ＩＩＩｅ）



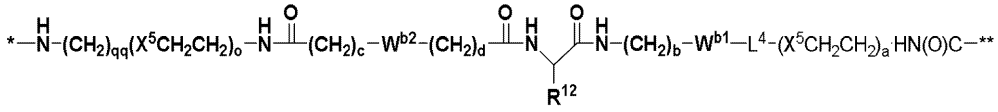
（ＩＩＩｆ）



（ＩＩＩｇ）

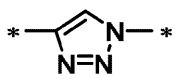
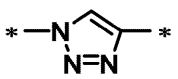


（ＩＩＩｈ）



（ＩＩＩｊ）

の結合基であり、式中、
Ｒｅはアルキルであり、
Ｘ５は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－ＣＨ２－であり、
Ｗｂ１及びＷｂ２は、各々独立して、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、
【化１５０】


、または


であり、
Ｒ１２は、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、－（ＣＨ２）ｓＣ（Ｏ）Ｒ１３または－（Ｃ

Ｈ２）ｐＮＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ１３は、ＯＨまたは－ＮＨ（ＣＨ２）ｓ’（Ｘ４ＣＨ２ＣＨ２）ｓ’Ｚ’’’－（ＣＢｍであり、
Ｒ１４及びＲ１５は、各々独立して、水素または－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ２）ｓ’（Ｘ’’’ＣＨＣＨ２）ｓ’Ｚ’’’－（ＣＢｍであり、
ｓ及びｓ’’は、各々独立して、０～約１０の値を有する整数であり、
ｍは、０または１の値を有する整数であり、
Ｘ４及びＸ５は、各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－ＣＨ２－であり、
ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｇ、ｈ、ｏ、及びｑは、各々独立して、１～約１０の値を有する整数である、付記３４～３８のいずれか１項に記載の複合体。

（付記４０）
前記細胞結合剤が、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物細胞、活性化細胞、骨髄細胞、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、またはメラノサイトから選択される標的細胞、ＣＤ４、ＣＤ６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４４、ＣＤ５６、ＥｐＣＡｍ、ＣａｎＡｇ、ＣＡＬＬＡ、またはＨｅｒ－２抗原を発現する細胞、Ｈｅｒ－３抗原またはインスリン成長因子受容体、上皮成長因子受容体、及び葉酸受容体を発現する細胞に結合する、付記３４～３９のいずれか１項に記載の複合体。

（付記４１）
前記腫瘍細胞が、乳癌細胞、前立腺癌細胞、卵巣癌細胞、結腸直腸癌細胞、胃癌細胞、扁平上皮癌細胞、小細胞肺癌細胞、及び精巣癌細胞から選択される、付記４０に記載の複合体。

（付記４２）
前記細胞結合剤が、前記標的細胞に特異的に結合する抗体、一本鎖抗体、抗体断片、前記標的細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、もしくはモノクローナル抗体断片、前記標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体、キメラ抗体断片、前記標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体、ドメイン抗体断片、リンホカイン、ホルモン、ビタミン、成長因子、コロニー刺激因子、または栄養素輸送分子である、付記４０に記載の複合体。

（付記４３）
前記抗体が、表面再形成した抗体、表面再形成した一本鎖抗体、または表面再形成した抗体断片、モノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、またはそのモノクローナル抗体断片、キメラ抗体断片、ドメイン抗体、またはドメイン抗体断片、ヒト化抗体、ヒト化一本鎖抗体、またはヒト化抗体断片である、付記４２に記載の複合体。

（付記４４）
付記１～１９及び２５～３３のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または付記２０～２４もしくは３４～４３のいずれか１項に記載の複合体、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

（付記４５）
さらに、第二の化合物を含み、これが、化学療法剤である、付記４４に記載の医薬組成物。

（付記４６）
哺乳類のがんを治療する方法であって、前記哺乳類に対して、治療有効量の付記１～１９もしくは２５～３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、あるいは付記２０～２４または３４～４３のいずれか１項に記載の複合体を投与することを含む、前記方法。

（付記４７）
さらに、前記哺乳類に対して、化学療法剤である第二の化合物を投与することを含む、付記４６に記載の方法。

（付記４８）

前記化学療法剤が、前記哺乳類に連続して投与される、付記４７に記載の方法。