

【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3年5月13日(2021.5.13)

【公表番号】特表2020-512270(P2020-512270A)

【公表日】令和2年4月23日(2020.4.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-016

【出願番号】特願2019-515212(P2019-515212)

【国際特許分類】

C 07 D 519/00	(2006.01)
A 61 K 31/551	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 19/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 K 47/64	(2017.01)

【F I】

C 07 D 519/00	3 1 1
C 07 D 519/00	C S P
A 61 K 31/551	
A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02	
A 61 P 17/06	
A 61 P 19/00	
A 61 P 9/10	
A 61 K 47/64	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月29日(2021.3.29)

【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】

以下の化学式IIaによって表される構造を有するコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩。

[化IIa]

Ligand-(L-D)_n

[式中、

Ligandは、リガンドを示し、

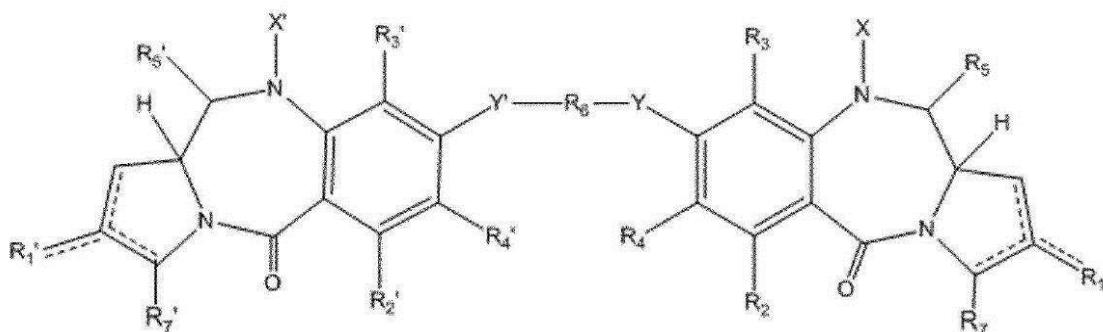
Lは、リンカーを示し、

Dは、以下の化学式Ia又はIa'によって表される構造を有するピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグを示し、

nは、1~20の整数である]

【化1】

[化Ia]



[式中、

点線は、任意の二重結合を表し、

R_1 は、H、OH、=O、=CH₂、CN、R^m、OR^m、=CH-R^{m'}、=C(R^{m'})₂、O-SO₂-R^m、CO₂R^m、COR^m、ハロ及びジハロから選択され、

R^{m'}は、R^m、CO₂R^m、COR^m、CHO、CO₂H及びハロから選択され、

R^mは、置換又は無置換のC₁~₁₂アルキル、置換又は無置換のC₂~₁₂アルケニル、置換又は無置換のC₂~₁₂アルキニル、置換又は無置換のC₅~₂₀アリール、置換又は無置換のC₅~₂₀ヘテロアリール、置換又は無置換のC₃~₆シクロアルキル、置換又は無置換の3~7員のヘテロシクリル、置換又は無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル及び置換又は無置換の5~7員のヘテロアリールから選択され、ここで、C₁~₁₂アルキル、C₁~₁₂アルコキシ、C₂~₁₂アルケニル、C₂~₁₂アルキニル、C₅~₂₀アリール、C₅~₂₀ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル又は5~7員のヘテロアリールが、置換されている場合、C₁~₁₂アルキル、C₁~₁₂アルコキシ、C₂~₁₂アルケニル、C₂~₁₂アルキニル、C₅~₂₀アリール、C₅~₂₀ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル又は5~7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C₁~₁₂アルキル、C₂~₁₂アルケニル、C₂~₁₂アルキニル、C₅~₂₀アリール、C₅~₂₀ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル及び5~7員のヘテロアリールから選択されるいづれか1つ以上で置換され、又はR^mはXであり、

R₂、R₃及びR₅は、それぞれ独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^{m'}、NO₂、Me₃Sn及びハロから選択され、

R₄は、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^{m'}、NO₂、Me₃Sn、ハロ、置換又は無置換のC₁~₆アルキル、置換又は無置換のC₁~₆アルコキシ、置換又は無置換のC₂~₆アルケニル、置換又は無置換のC₂~₆アルキニル、置換又は無置換のC₃~₆シクロアルキル、置換又は無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC₅~₁₂アリール、置換又は無置換の5~7員のヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)Rⁿ、-OS(O)₂Rⁿ、-SRⁿ、-S(O)Rⁿ、-S(O)₂Rⁿ、-S(O)NRⁿR^{n'}、-S(O)₂NRⁿR^{n'}、-OS(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)₂NRⁿR^{n'}、-NRⁿR^{n'}、-NRⁿC(O)R^o、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^oR^o、-NRⁿS(O)R^o、-NRⁿS(O)₂R^o、-NRⁿS(O)NR^oR^o、-NRⁿS(O)₂NR^oR^o、-C(O)Rⁿ、-C(O)ORⁿ及び-C(O)NRⁿR^{n'}から選択され、ここで、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₂アリール及び5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₂アリール及び5~7員のヘテロアリール中の水素原子は、それぞれ独立して、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、C₅~₁₂アリール、5~7員のヘテロアリール、-OR^p、-OC(O)R^p、-OC(O)NR^pR^{p'}、-OS(O)R^p、-OS(O)₂R^p、-SR^p、-S(O)R^p、-S(O)₂R^p、-S(O)NR^pR^{p'}、-S(O)₂NR^pR^{p'}、-OS(O)NR^pR^{p'}、-OS(O)₂NR^pR^{p'}、-NR^pR^{p'}、-NR^pC(O)R^q、-NR^pC(O)OR^q、-NR^p

$C(O)NR^qR^{q'}$ 、 $-NR^pS(O)R^q$ 、 $-NR^pS(O)_2R^q$ 、 $-NR^pS(O)NR^qR^{q'}$ 、 $-NR^pS(O)_2NR^qR^{q'}$ 、 $-C(O)R^p$ 、 $-C(O)OR^p$ 又は $-C(O)NR^pR^p$ で置換されていてもよく、

R^n 、 R^o 、 R^p 及び R^q は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{2\sim 7}$ アルケニル、 $C_{2\sim 7}$ アルキニル、 $C_{3\sim 13}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリールから選択され、

X 及び X' は、それぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-S(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ 、 $-C(O)NR^*$ 、 $-S(O)_2NR^*$ 、 $-P(O)R'NR^*$ 、 $-S(O)NR^*$ 及び $-PO_2NR^*$ から選択され(式中、*は、リンカーが結合する部分を示し、 R 及び R' は、それぞれ独立して、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、ハロ、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 8}$ アルキル、置換若しくは無置換の $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、置換若しくは無置換の $C_{3\sim 20}$ ヘテロアリール、置換若しくは無置換の $C_{5\sim 20}$ アリール、又はモノ若しくはジ $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノを示し、ここで、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロアリール及び $C_{5\sim 20}$ アリールは、置換されている場合、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 NNH_2 、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ及び $C_{6\sim 12}$ アリールから選択される置換基で置換される)、

Y 及び Y' は、それぞれ独立して、O、S及びN(H)から選択され、

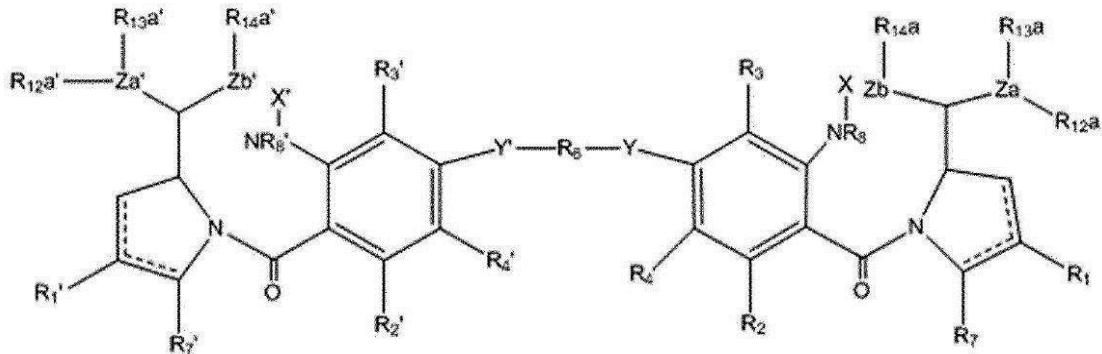
R_6 は、置換若しくは無置換の、飽和又は不飽和の $C_{3\sim 12}$ 炭化水素鎖であり、ここで、鎖は、1つ以上のヘテロ原子、NMe又は置換若しくは無置換の芳香環によって中断されていてもよく、鎖又は芳香環は、鎖若しくは芳香環上のいずれか1つ以上の水素原子の位置で、-NH、 $-NR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R$ 又は $-[CH_2CH_2O]_n-R$ で置換されていてもよく、又は無置換でもよく(式中、 R^m 及びRは、それぞれ、 R^m 及びRについて、上記に定義された通りであり、nは、1~12の整数である)、及び

R_7 は、H、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換若しくは無置換の $C_{2\sim 6}$ アルケニル、置換若しくは無置換の $C_{2\sim 6}$ アルキニル、置換若しくは無置換の $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換若しくは無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換の $C_{6\sim 10}$ アリール、置換若しくは無置換の5~7員のヘテロアリール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-S(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-NR^tC(O)R^s$ 、 $-NR^tC(O)OR^s$ 、 $-NR^tC(O)NR^sR^s$ 、 $-NR^tS(O)R^s$ 、 $-NR^tS(O)_2R^s$ 、 $-NR^tS(O)NR^sR^s$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)OR^s$ 又は $-C(O)NR^tR^{t'}$ を示し、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリール中の水素原子は、それぞれ独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5~7員のヘテロアリール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-S(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-NR^tR^{t'}$ 、 $-NR^tC(O)R^u$ 、 $-NR^tC(O)OR^u$ 、 $-NR^tC(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^tS(O)R^u$ 、 $-NR^tS(O)_2R^u$ 、 $-NR^tS(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^tS(O)_2NR^uR^u$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)OR^t$ 又は $-C(O)NR^tR^{t'}$ で置換され、

R^r 、 $R^{r'}$ 、 R^s 、 $R^{s'}$ 、 R^t 、 $R^{t'}$ 、 R^u 及び $R^{u'}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{2\sim 7}$ アルケニル、 $C_{2\sim 7}$ アルキニル、 $C_{3\sim 13}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{5\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリールから選択される]、

【化2】

[化Ia']



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇及びXは、化学式Iaにおいて定義された通りであり、

R₈は、H、ハロ、置換又は無置換のC_{1～6}アルキル、置換又は無置換のC_{2～6}アルケニル、置換又は無置換のC_{2～6}アルキニル、置換又は無置換のC_{3～6}ヘテロアルキル、置換又は無置換の3～7員のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC_{5～10}アリール、置換又は無置換の5～7員のヘテロアリール、-CN、-NO₂、-NCO、-OH、OR^m、-OC(O)R^m、-OC(O)NR^mR^{m'}、-OS(O)R^m、-OS(O)₂R^m、-SR^m、-S(O)R^m、-S(O)₂R^m、-S(O)NR^mR^{m'}、-S(O)₂NR^mR^{m'}、-OS(O)NR^mR^{m'}、-OS(O)₂NR^mR^{m'}、-NR^mR^{m'}、-NR^mC(O)R^m、-NR^mC(O)ORⁿ、-NR^mC(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)Rⁿ、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-NR^mS(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)₂NRⁿR^{n'}、-C(O)R^m、-C(O)OR^m及び-C(O)NR^mR^{m'}から選択され、ここで、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}ヘテロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール又は5～7員のヘテロアリールが置換されている場合、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}ヘテロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール又は5～7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}ヘテロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール、5～7員のヘテロアリール、-OR^m、-OC(O)R^m、-OC(O)NR^mR^{m'}、-OS(O)R^m、-OS(O)₂R^m、-SR^m、-S(O)R^m、-S(O)₂R^m、-S(O)NR^mR^{m'}、-S(O)₂NR^mR^{m'}、-OS(O)NR^mR^{m'}、-OS(O)₂NR^mR^{m'}、-NR^mR^{m'}、-NR^mC(O)R^m、-NR^mC(O)ORⁿ、-NR^mC(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)Rⁿ、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-NR^mS(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)₂NRⁿR^{n'}、-C(O)R^m、-C(O)OR^m又は-C(O)NR^mR^{m'}で置換され(式中、R^m、R^{m'}、Rⁿ及びR^{n'}は、化学式Iaにおいて、上記に定義された通りである)、

Z_a及びZ_bは、それぞれ独立して、O、N又はSを示し、

R^{12a}、R^{13a}及びR^{14a}は、それぞれ独立して、H、置換若しくは無置換のC_{1～6}アルキル、置換若しくは無置換のC_{2～6}アルケニル、置換若しくは無置換のC_{2～6}アルキニル、置換若しくは無置換のC_{3～6}シクロアルキル、置換若しくは無置換の3～7員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換のC_{5～10}アリール、置換若しくは無置換の5～7員のヘテロアリール、-C(O)R^{15a}、-C(O)OR^{15a}又は-C(O)NR^{15a}R^{15a'}を示し(式中、R^{15a}及びR^{15a'}は、R^mについて、定義された通りである)、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール及び5～7員のヘテロアリールが置換されている場合、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール及び5～7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それ各自立して、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{3～6}シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、C_{5～10}アリール及び5～7員のヘテロシクロアルキル、5～7員のヘテロアリール、-OR^o、-OC(O)R^o、-OC(O)NR^oR^{o'}、-OS(O)R^o、-OS(O)₂R^o、-SR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-S(O)NR^oR^{o'}、-S(O)₂NR^oR^{o'}、-OS(O)NR^oR^{o'}、-OS(O)₂NR^oR^{o'}、-NR^oR^{o'}、-NR^oC(O)R^p、-NR^oC(O)OR^p、-NR^oC(O)NR^pR^{p'}、-NR^oS(O)R^p、-NR^oS(O)₂R^p、-NR^oS(O)NR^pR^{p'}、-NR^oS(O)₂NR^pR^{p'}、-C(O)R^o、-C(O)OR^o又は-C(O)NR^oR^{o'}で置換され、

R^{13a}及びR^{14a}は、これらが結合する原子と結合して、3～7員のヘテロシクリル若しくは

3~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、又はR^{13a}及びR^{14a}は、これらが結合する原子と結合して、3~7員のヘテロアリールを形成してもよく、ここで、3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル又は3~7員のヘテロアリール中に存在するそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{5~10}アリール、5~7員のヘテロアリール、-OR°、-OC(O)R°、-OC(O)NR°R°'、-OS(O)R°、-OS(O)₂R°、-SR°、-S(O)R°、-S(O)₂R°、-S(O)NR°R°'、-S(O)₂NR°R°'、-OS(O)NR°R°'、-OS(O)₂NR°R°'、-NR°R°'、-NR°C(O)R°、-NR°C(O)OR°、-NR°C(O)NR°R°'、-NR°S(O)R°、-NR°S(O)₂R°、-NR°S(O)NR°R°'、-NR°S(O)₂NR°R°'、-C(O)R°、-C(O)OR°又は-C(O)NR°R°'で置換され(式中、Rⁿ、R^{n'}、R°、R°'、R°及R°'は、それぞれ独立して、H、C_{1~7}アルキル、C_{2~7}アルケニル、C_{2~7}アルキニル、C_{3~13}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{5~10}アリール及び5~7員のヘテロアリールから選択される)、及び

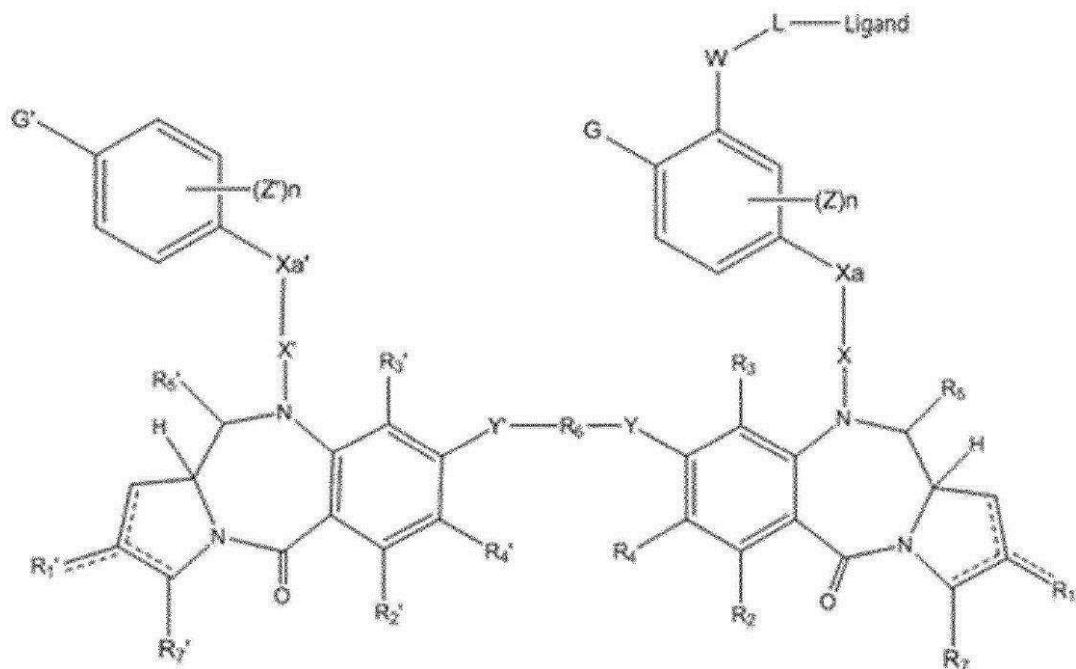
R₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₇'及びR₈'は、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈について、それぞれ、定義された通りである]

【請求項2】

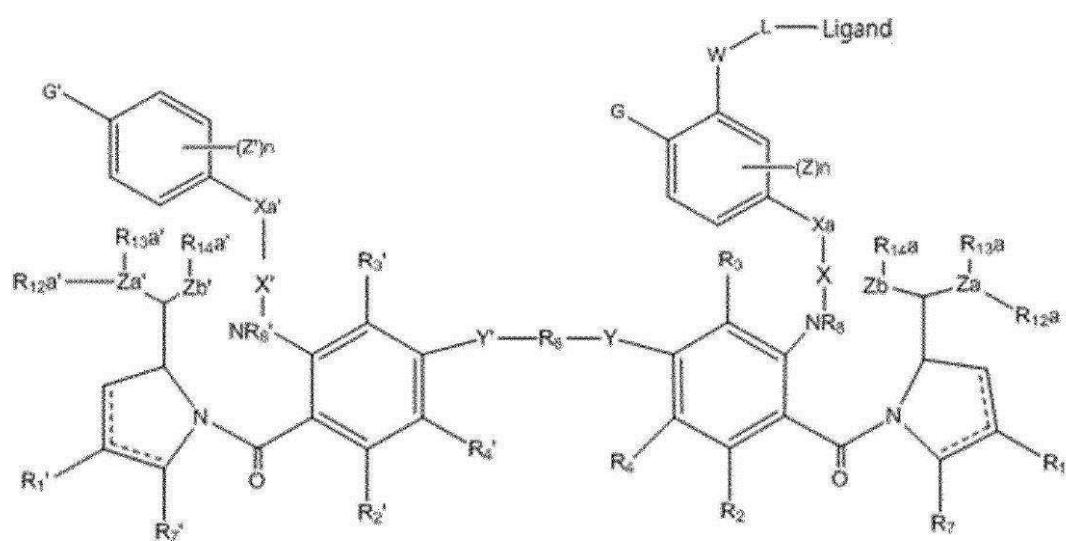
以下の化学式IIIa又はIIIbによって表される構造を有する、請求項1に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩。

【化3】

[化IIIa]



[化IIIb]



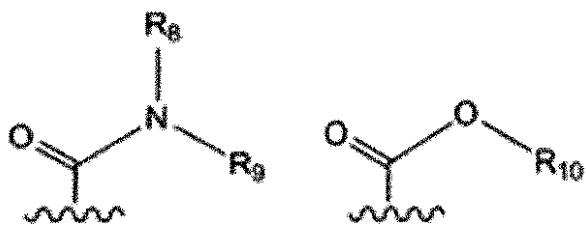
[式中、

Xa 及び Xa' は、それぞれ独立して、結合又は置換若しくは無置換の $C_{1~6}$ アルキレンを示し、ここで、 $C_{1~6}$ アルキレンは、置換されている場合、水素、 $C_{1~8}$ アルキル又は $C_{3~8}$ シクロアルキルで置換され、

G 及び G' は、グルクロニド基、ガラクトシド基、又はグルクロニド基若しくはガラクトシド基の任意の誘導体を示し、

Z 及び Z' は、H、 $C_{1~8}$ アルキル、ハロ、 NO_2 、 CN 、

【化4】



、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択され、

R₈、R₉及びR₁₀は、それぞれ独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~6}アルケニル及びC_{1~6}アルコキシから選択され、mは、0~12であり、

nは、1~3の整数であり、それぞれのZは、nが2以上の整数である場合、互いに、同一又は異なっていてもよく、

Wは、-C(O)-、-C(O)NR''-、-C(O)O-、-S(O)₂NR''-、-P(O)R'''NR''-、-S(O)NR''-又は-PO₂NR''を示し(式中、R''及びR'''は、それぞれ独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{1~8}アルコキシ、C_{1~8}アルキルチオ、モノ若しくはジC_{1~8}アルキルアミノ、C_{3~20}ヘテロアリール又はC_{6~20}アリールを示す)、

Lは、分枝単位、連結単位及び結合単位から選択される1つ以上の単位、又はこれらの単位の組み合わせを示し、ここで、

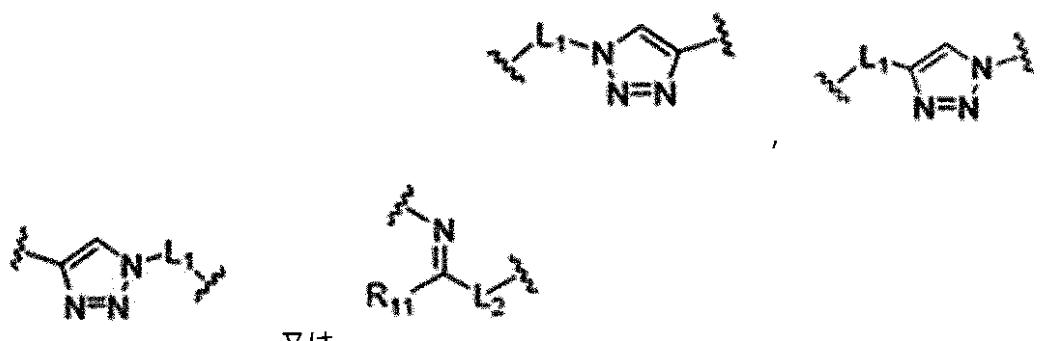
連結単位は、Wと結合単位、Wと分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位とW、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、C_{2~100}アルケニル(ここで、アルケニルの炭素原子は、N、Oから選択される1つ以上のヘテロ原子で置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-C(O)O-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-C(O)-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-C(O)-、-S(O)₂NR''''-、-P(O)R'''''NR''''-、-S(O)NR''''-又は-PO₂NR''''-であり(式中、R'''''及びR''''は、それぞれ独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{1~8}アルコキシ、C_{1~8}アルキルチオ、モノ若しくはジC_{1~8}アルキルアミノ、C_{3~20}ヘテロアリール又はC_{6~20}アリールを示し、s、t、u及びvは、それぞれ独立して、0~10の整数を示す)、

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり(式中、rは、0~10の整数であり、pは、0~12の整数であり、qは、1~20の整数であり、Vは、単結合、-O-又は-S-を示す)、

結合単位は、

【化5】



、又は

であり、

L₁は、単結合又はC_{2~30}アルケニルを示し、R₁₁は、H又はC_{1~10}アルキルを示し、L₂は、C_{2~30}アルケニルを示し、

Ligandは、抗原-結合部分を示す】

【請求項3】

点線が、R₁を有する炭素とR₇を有する炭素、又はR_{1'}を有する炭素とR_{7'}を有する炭素との間の二重結合の存在を表す、請求項1又は2に記載のコンジュゲート。

【請求項4】

R_1 が、置換又は無置換の $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換又は無置換の $C_{2\sim 6}$ アルケニル、置換又は無置換の $C_{5\sim 7}$ アリール及び置換又は無置換の $C_{3\sim 6}$ ヘテロアリールから選択される、請求項1~3のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項5】

R_2 、 R_3 及び R_5 が、それぞれ独立して、H又はOHを示す、請求項1~4のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

R_4 が、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシを示す、請求項1~5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項7】

R_4 が、メトキシ、エトキシ又はブトキシを示す、請求項1~6のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

X及び X' が、それぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ 及び $-C(O)NR^*$ から選択され、

R は、それぞれ独立して、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 NNH_2 、ハロ、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 8}$ アルキル又は置換若しくは無置換の $C_{1\sim 8}$ アルコキシを示し、ここで、 $C_{1\sim 8}$ アルキル又は $C_{1\sim 8}$ アルコキシは、置換されている場合、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 NNH_2 又はハロで置換される、

請求項1~7のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項9】

Y及び Y' が、0を示す、請求項1~8のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項10】

R_6 が、置換若しくは無置換の、飽和又は不飽和の $C_{3\sim 8}$ 炭化水素鎖を示し、ここで、

鎖は、1つ以上のヘテロ原子、又は置換若しくは無置換の芳香環によって中断されてもよく、ここで、ヘテロ原子は、O、S又はN(H)であり、芳香環は、ベンゼン、ピリジン、イミダゾール又はピラゾールであり、鎖又は芳香環は、鎖又は芳香環上のいずれか1つ以上の水素原子の位置で、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R$ 又は $-[CH_2CH_2O]_n-R$ で置換されていてもよく、

nは、1~6の整数である、

請求項1~9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

リンカーが、X又は X' と結合する、請求項1~9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

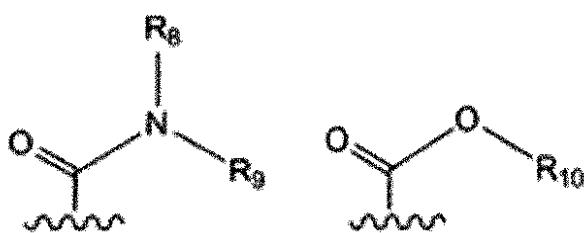
nが、1~10の整数である、請求項1~9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

Xa 及び Xa' が、それぞれ独立して、結合又は $C_{1\sim 3}$ アルキルを示す、請求項1~12のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

Z又は Z' が、H、

【化6】

、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択される(式中、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim 3}$ アルキル及び $C_{1\sim 3}$ アルコキシから選択され、mは、1~6の整数である)、請求項1~13のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 5】

Wが、-C(O)-、-C(O)NR''-又は-C(O)O-を示し(式中、R''はH又はC₁~₈アルキルを示す)、

Lが、分枝単位、連結単位及び結合単位から選択される1つ以上の単位、又はこれらの単位の組み合わせを示し、

連結単位は、Wと結合単位、Wと分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位とW、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、C₂~₈アルケニル(ここで、アルケニルの炭素原子は、N、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子で置換されていてもよく、アルケニルは、1つ以上のC₁~₆アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、-C(O)-、-C(O)NR'--、-C(O)O-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-C(O)-又は-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-C(O)-であり、

R'--は、H、C₁~₈アルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₁~₈アルコキシ、C₁~₈アルキルチオ、モノ若しくはジC₁~₈アルキルアミノ、C₃~₂₀ヘテロアリール又はC₅~₂₀アリールであり、

s、t、u及びvは、それぞれ独立して、0~5の整数であり、

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり、

rは、0~10の整数であり、

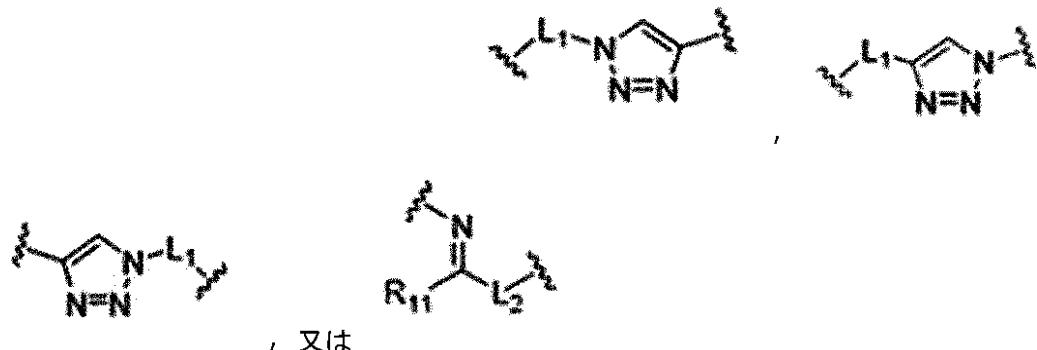
pは、0~12の整数であり、

qは、1~20の整数であり、

Vは、単結合又は-O-を示し、

結合単位は、

【化7】



であり、

L₁は、単結合又はC₂~₈アルケニルを示し、R₁₁は、H又はC₁~₆アルキルを示し、L₂は、C₂~₈アルケニルを示し、

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり、

rは、0~8の整数であり、

pは、1~12の整数であり、

qは、1~10の整数であり、

Vは、単結合又は-O-を示す、

請求項2~14のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 6】

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり、

rは、0、1、又は2であり、

pは、2であり、

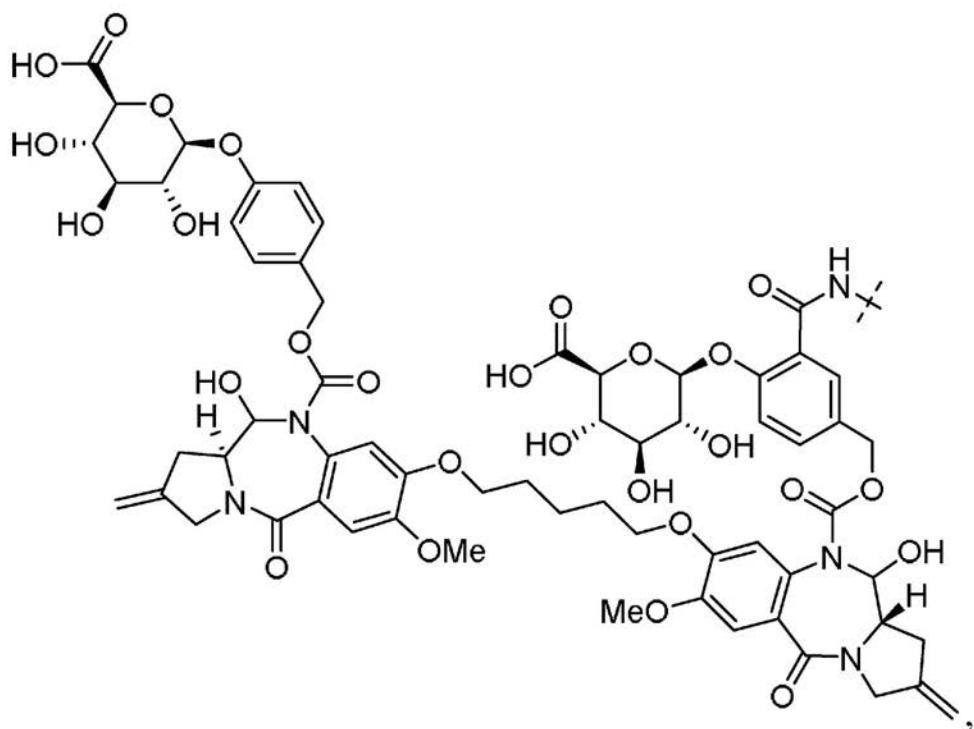
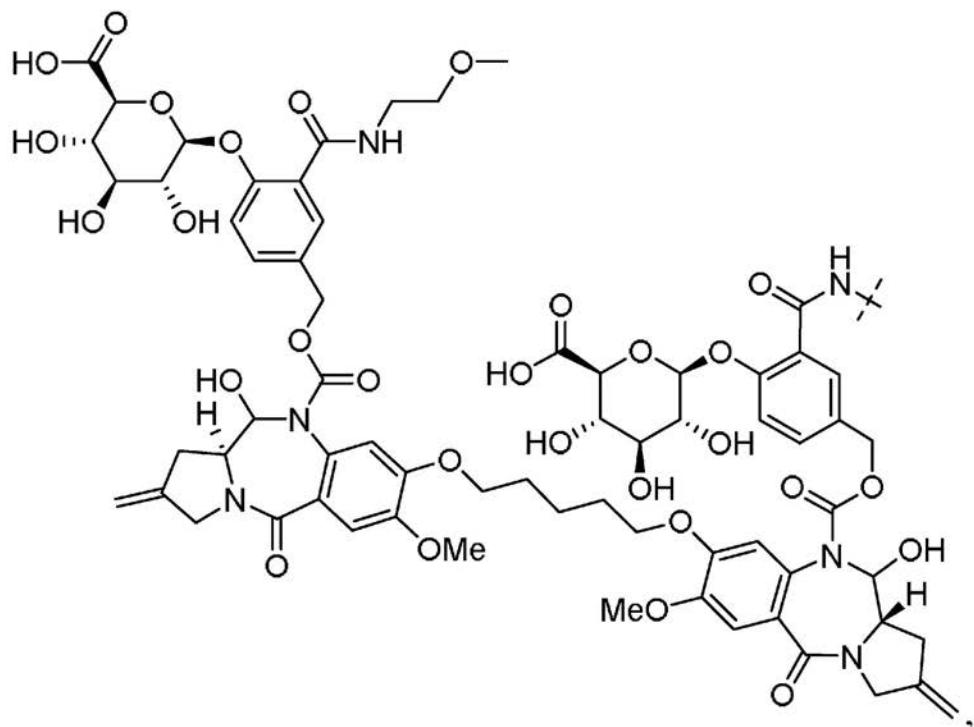
qは、2、3、又は6であり、

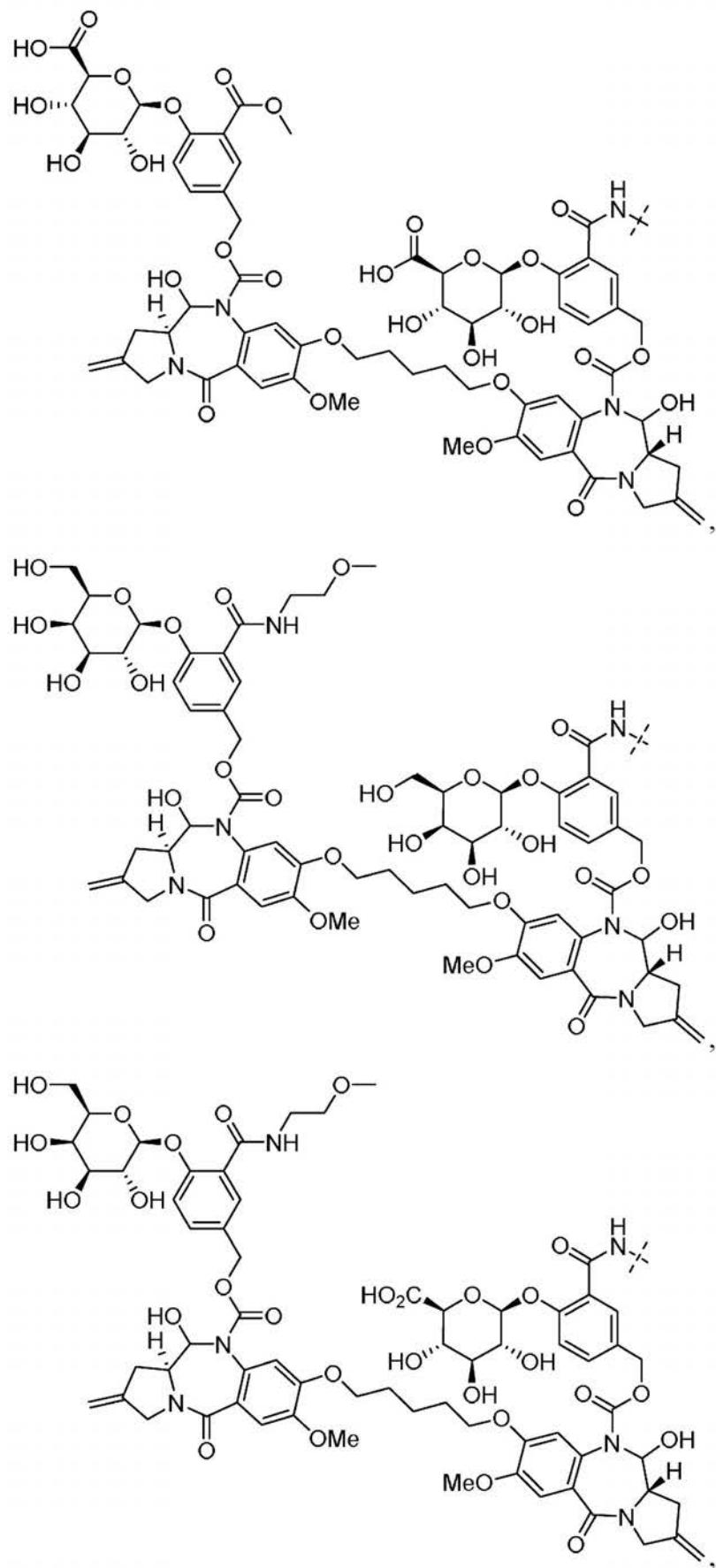
Vは、-O-である、

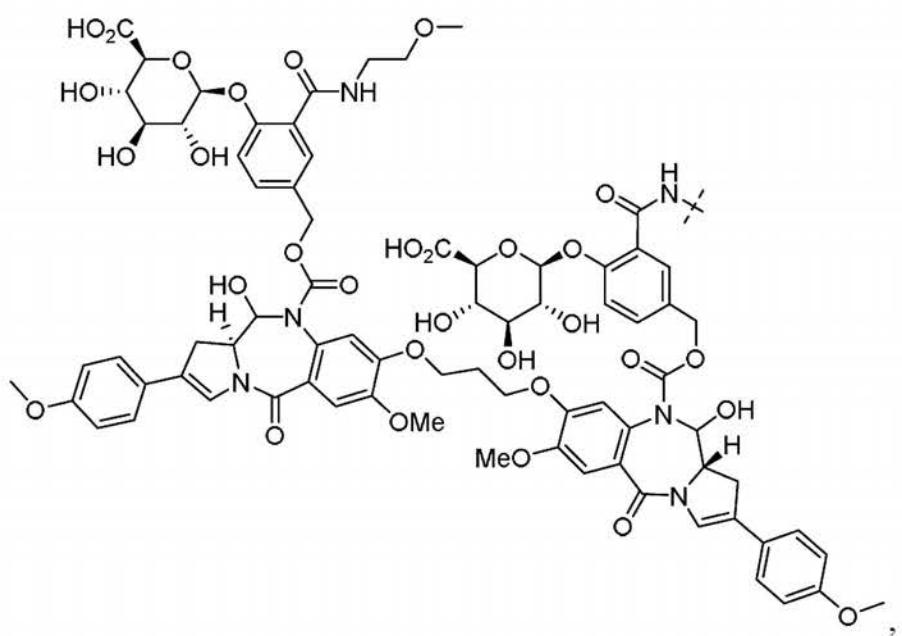
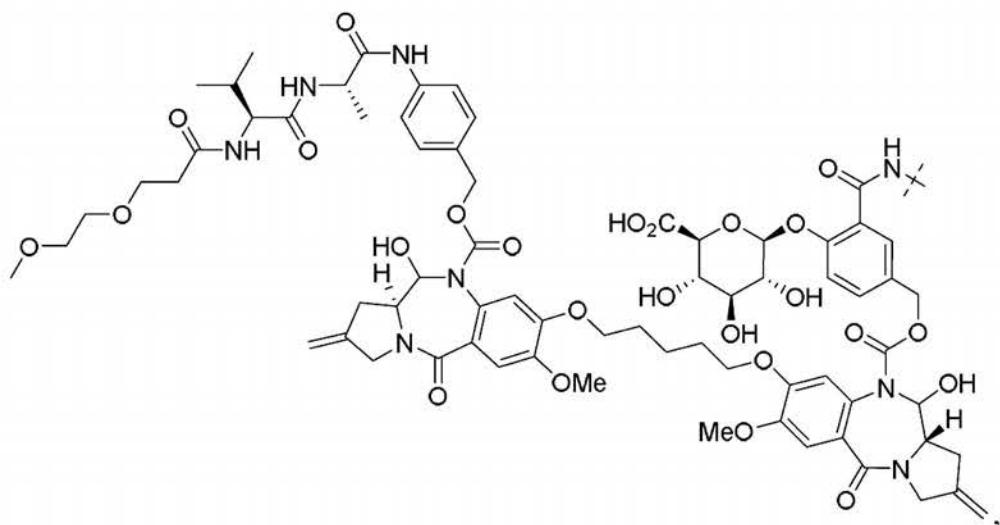
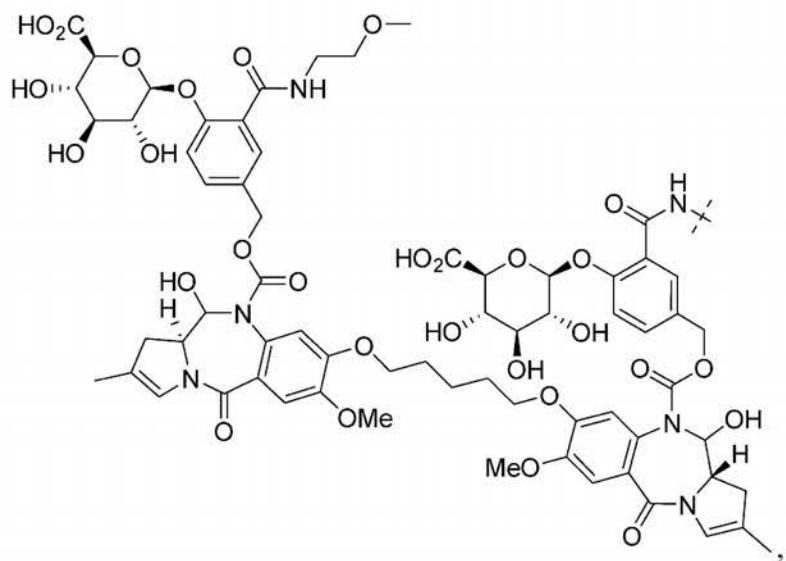
請求項15に記載のコンジュゲート。

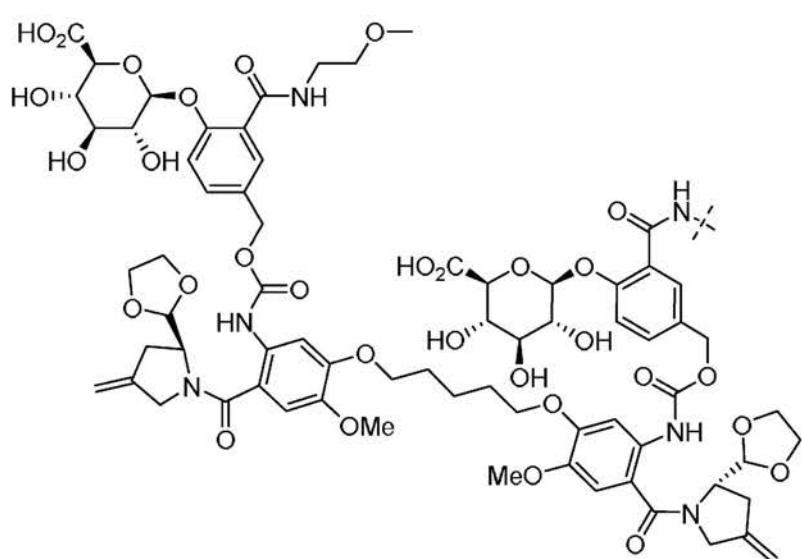
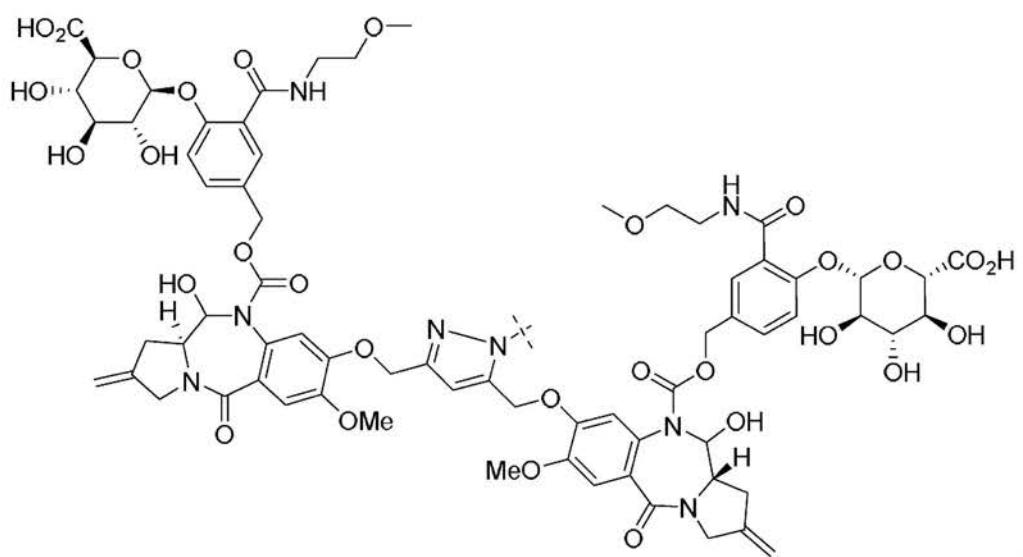
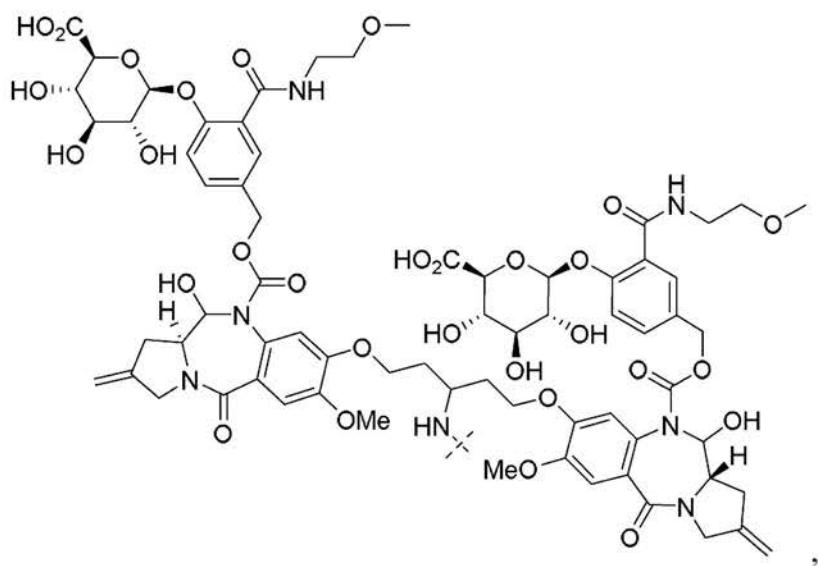
【請求項 1 7】

Dが、
【化 8】









から選択される構造を有し、破線を重ねた結合は、Lとの連結点を表す、請求項1に記載の

コンジュゲート。

【請求項 1 8】

リガンドが、タンパク質である、請求項1～17のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 9】

タンパク質が、抗体である、請求項18に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 0】

タンパク質が、イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識され得る1つ以上のアミノ酸モチーフを有する、請求項18又は19に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 1】

イソプレノイドトランスフェラーゼが、FTアーゼ(すなわち、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ)又はGGTアーゼ(すなわち、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ)である、請求項20に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 2】

アミノ酸モチーフが、CYYX、XXCC、XCXC又はCXXである

(式中、

Cは、システインを示し、

Yは、脂肪族アミノ酸を示し、

Xは、イソプレノイドトランスフェラーゼの基質特異性を決定するアミノ酸を示す)、請求項20又は21に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 3】

請求項1～22のいずれか1項に記載のコンジュゲートを含む、増殖性疾患の処置における使用のための医薬組成物。

【請求項 2 4】

増殖性疾患が、新生物、腫瘍、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維性疾患及びアテローム性動脈硬化症から選択される、請求項23に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 5】

増殖性疾患が、がんである、請求項23に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 6】

がんが、肺がん、小細胞肺がん、消化器がん、結腸直腸がん、大腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫及びメラノーマから選択される、請求項25に記載の使用のための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 0 2】

本発明による、ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートは、がん等の増殖性疾患の標的化及び特異的処置において、使用することができる。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

(1) ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、

-C(O)O*、-S(O)O*、-C(O)*、-C(O)NR*、-S(O)₂NR*、-P(O)R'NR*、-S(O)NR*及び-PO₂NR*からなる群から選択されるいずれか1つが、独立して、ピロロベンゾジアゼピン二量体のN10位及びN'10位のそれぞれと結合する

(式中、*は、リンカーが結合する部分を示し、

R及びR'は、それぞれ独立して、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、ハロ、

置換若しくは無置換のC₁～₈アルキル、置換若しくは無置換のC₃～₈シクロアルキル、置換若しくは無置換のC₁～₈アルコキシ、置換若しくは無置換のC₁～₈アルキルチオ、置換若しくは無置換のC₃～₂₀ヘテロアリール、置換若しくは無置換のC₅～₂₀アリール、又はモノ若しくはジC₁～₈アルキルアミノを示し、ここで、

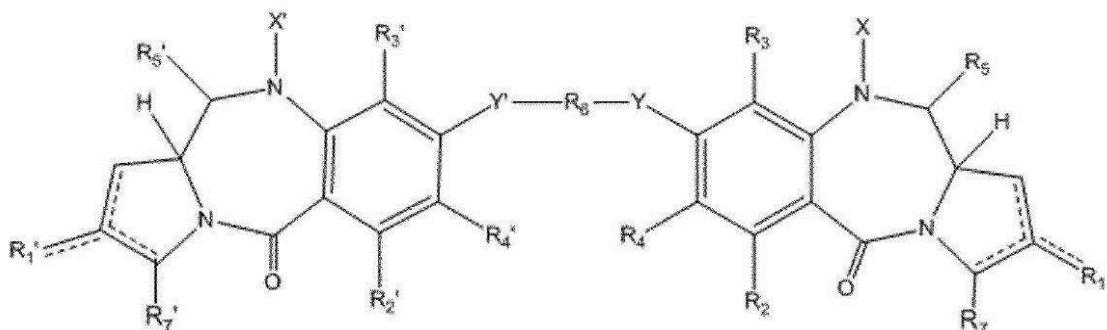
C₁～₈アルキル、C₃～₈シクロアルキル、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルチオ、C₃～₂₀ヘテロアリール及びC₅～₂₀アリールは、置換されている場合、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ及びC₆～₁₂アリールからなる群から選択される置換基で置換される)。

ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(2) ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグが、以下の化学式Ia又はIa'によって表される構造を有する、(1)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【化75】

[化Ia]



[式中、

点線は、C1とC2との間又はC2とC3との間の任意の二重結合の存在を表し、

R₁は、H、OH、=O、=CH₂、CN、R^m、OR^m、=CH-R^{m'}、=C(R^{m'})₂、O-SO₂-R^m、CO₂R^m、COR^m、ハロ及びジハロからなる群から選択され

(式中、R^{m'}は、R^m、CO₂R^m、COR^m、CHO、CO₂H及びハロからなる群から選択され、

R^mは、置換又は無置換のC₁～₁₂アルキル、置換又は無置換のC₂～₁₂アルケニル、置換又は無置換のC₂～₁₂アルキニル、置換又は無置換のC₅～₂₀アリール、置換又は無置換のC₃～₆シクロアルキル、置換又は無置換の3～7員のヘテロシクリル、置換又は無置換の3～7員のヘテロシクロアルキル及び置換又は無置換の5～7員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、

C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂アルコキシ、C₂～₁₂アルケニル、C₂～₁₂アルキニル、C₅～₂₀アリール、C₅～₂₀ヘテロアリール、C₃～₆シクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、3～7員のヘテロシクロアルキル又は5～7員のヘテロアリールが、置換されている場合、

C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂アルコキシ、C₂～₁₂アルケニル、C₂～₁₂アルキニル、C₅～₂₀アリール、C₅～₂₀ヘテロアリール、C₃～₆シクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、3～7員のヘテロシクロアルキル又は5～7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C₁～₁₂アルキル、C₂～₁₂アルケニル、C₂～₁₂アルキニル、C₅～₂₀アリール、C₅～₂₀ヘテロアリール、C₃～₆シクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、3～7員のヘテロシクロアルキル及び5～7員のヘテロアリールからなる群から選択されるいづれか1つ以上で置換される)、

R₂、R₃及びR₅は、それぞれ独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^{m'}、NO₂、Me₃Sn及びハロからなる群から選択され

(式中、R^m及びR^{m'}は、上記に定義の通りである)、

R₄は、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^{m'}、NO₂、Me₃Sn、ハロ、置換又は無

置換のC_{1~6}アルキル、置換又は無置換のC_{1~6}アルコキシ、置換又は無置換のC_{2~6}アルケニル、置換又は無置換のC_{2~6}アルキニル、置換又は無置換のC_{3~6}シクロアルキル、置換又は無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC_{5~12}アリール、置換又は無置換の5~7員のヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)Rⁿ、-OS(O)₂Rⁿ、-SRⁿ、-S(O)Rⁿ、-S(O)NRⁿR^{n'}、-S(O)₂NRⁿR^{n'}、-OS(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)₂NRⁿR^{n'}、-NRⁿR^{n'}、-NRⁿC(O)R^o、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^oR^o、-NRⁿS(O)R^o、-NRⁿS(O)NR^oR^o、-NRⁿS(O)₂NR^oR^o、-C(O)Rⁿ、-C(O)ORⁿ及び-C(O)NRⁿR^{n'}からなる群から選択され、ここで、

C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{5~12}アリール及び5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{5~12}アリール及び5~7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~6}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{5~12}アリール、5~7員のヘテロアリール、-OR^p、-OC(O)R^p、-OC(O)NR^pR^{p'}、-OS(O)R^p、-OS(O)₂R^p、-SR^p、-S(O)R^p、-S(O)NR^pR^{p'}、-S(O)₂NR^pR^{p'}、-OS(O)NR^pR^{p'}、-OS(O)₂NR^pR^{p'}、-NR^pR^{p'}、-NR^pC(O)R^q、-NR^pC(O)OR^q、-NR^pC(O)NR^qR^{q'}、-NR^pS(O)R^q、-NR^pS(O)₂R^q、-NR^pS(O)NR^qR^{q'}、-NR^pS(O)₂NR^qR^{q'}、-C(O)R^p、-C(O)OR^p又は-C(O)NR^pR^pで置換されていてもよく

(式中、Rⁿ、R^o、R^p及びR^qは、それぞれ独立して、H、C_{1~7}アルキル、C_{2~7}アルケニル、C_{2~7}アルキニル、C_{3~13}シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C_{6~10}アリール及び5~7員のヘテロアリールからなる群から選択される)、

-C(O)O*、-S(O)O*、-C(O)*、-C(O)NR*、-S(O)₂NR*、-P(O)R'NR*、-S(O)NR*及び-PO₂NR*からなる群から選択されるいずれか1つは、独立して、X及びX'のそれぞれと結合し

(式中、*は、リンカーが結合する部分を示し、

R及びR'は、それぞれ独立して、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、ハロ、置換若しくは無置換のC_{1~8}アルキル、置換若しくは無置換のC_{3~8}シクロアルキル、置換若しくは無置換のC_{1~8}アルコキシ、置換若しくは無置換のC_{1~8}アルキルチオ、置換若しくは無置換のC_{3~20}ヘテロアリール、置換若しくは無置換のC_{5~20}アリール、又はモノ若しくはジC_{1~8}アルキルアミノを示し、ここで、

C_{1~8}アルキル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{1~8}アルコキシ、C_{1~8}アルキルチオ、C_{3~20}ヘテロアリール及びC_{5~20}アリールは、置換されている場合、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ及びC_{6~12}アリールからなる群から選択される置換基で置換される)、

Y及びY'は、それぞれ独立して、O、S及びN(H)からなる群から選択され、

R₆は、置換若しくは無置換の、飽和又は不飽和のC_{3~12}炭化水素鎖を示し、ここで、

鎖は、1つ以上のヘテロ原子、NMe又は置換若しくは無置換の芳香環によって中断されていてもよく、

鎖又は芳香環は、鎖若しくは芳香環上のいずれか1つ以上の水素原子の位置で、-NH、-NR^m、-NHC(O)R^m、-NHC(O)CH₂-[OCH₂CH₂]_n-R又は-[CH₂CH₂O]_n-Rで置換されていてもよく、又は無置換でもよく

(式中、R^m及びRは、それぞれ、R^m及びRについて、上記に定義された通りであり、

nは、1~12の整数である)、及び

R₇は、H、置換若しくは無置換のC_{1~6}アルキル、置換若しくは無置換のC_{2~6}アルケニル、置換若しくは無置換のC_{2~6}アルキニル、置換若しくは無置換のC_{3~6}シクロアルキル、置換若しくは無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換のC_{6~10}アリール、置換若しくは無置換の5~7員のヘテロアリール、-OR^r、-OC(O)R^r、-OC(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)R^r、-OS(O)₂R^r、-SR^r、-S(O)R^r、-S(O)NR^rR^{r'}、-S(O)₂NR^rR^{r'}、-OS(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)₂NR^rR^{r'}、-NR^rR^{r'}、-NR^rC(O)R^s、-NR^rC(O)OR^s、-NR^rC(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)R^s、-NR^rS(O)₂R^s、-NR^rS(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)₂NR^sR^{s'}、-C(O)R^r、-C(O)OR^s又は-C(O)NR^r

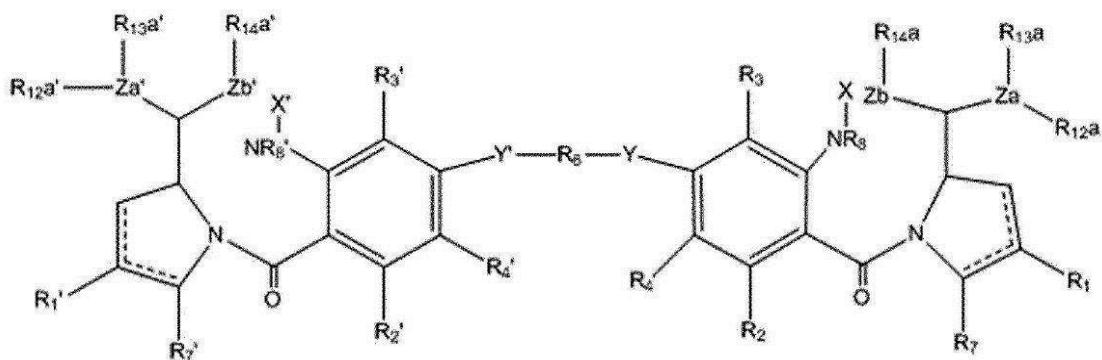
$R^{r'}$ を示し、ここで、

$C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、5~7員のヘテロアリール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-S(O)_2NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-OS(O)NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-OS(O)_2NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-NR^{t'}R^{t''}$ 、 $-NR^{t'}C(O)R^u$ 、 $-NR^{t'}C(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^{t'}S(O)R^u$ 、 $-NR^{t'}S(O)_2R^u$ 、 $-NR^{t'}S(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^{t'}S(O)_2NR^uR^u$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)NR^{t'}R^{t''}$ 又は $-C(O)NR^{t'}R^{t''}$ で置換される

(式中、 R^r 、 $R^{r'}$ 、 R^s 、 $R^{s'}$ 、 R^t 、 $R^{t'}$ 、 R^u 及び $R^{u'}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{2\sim 7}$ アルケニル、 $C_{2\sim 7}$ アルキニル、 $C_{3\sim 13}$ シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{5\sim 10}$ アリール及び5~7員のヘテロアリールからなる群から選択される)]、

【化76】

[化Ia']



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び X は、化学式Iaにおいて、上記に定義された通りであり、

R_8 は、H、ハロ、置換又は無置換の $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換又は無置換の $C_{2\sim 6}$ アルケニル、置換又は無置換の $C_{2\sim 6}$ アルキニル、置換又は無置換の $C_{3\sim 6}$ ヘテロアルキル、置換又は無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換の $C_{5\sim 10}$ アリール、置換又は無置換の5~7員のヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OH$ 、 OR^m 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^m'$ 、 $-OS(O)R^m$ 、 $-OS(O)_2R^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)NR^mR^m'$ 、 $-S(O)_2NR^mR^m'$ 、 $-NR^mR^m'$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)OR^n$ 、 $-NR^mC(O)NR^nR^n'$ 、 $-NR^mS(O)R^n$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-NR^mS(O)NR^nR^n'$ 、 $-NR^mS(O)_2NR^nR^n'$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)OR^m$ 及び $-C(O)NR^mR^m'$ からなる群から選択され、ここで、

$C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ ヘテロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{5\sim 10}$ アリール又は5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ ヘテロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{5\sim 10}$ アリール又は5~7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ ヘテロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、 $C_{5\sim 10}$ アリール、5~7員のヘテロアリール、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^m'$ 、 $-OS(O)R^m$ 、 $-OS(O)_2R^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)NR^mR^m'$ 、 $-S(O)_2NR^mR^m'$ 、 $-OS(O)NR^mR^m'$ 、 $-OS(O)_2NR^mR^m'$ 、 $-NR^mR^m'$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NR^mC(O)OR^n$ 、 $-NR^mC(O)NR^nR^n'$ 、 $-NR^mS(O)R^n$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-NR^mS(O)NR^nR^n'$ 、 $-NR^mS(O)_2NR^nR^n'$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)OR^m$ 又は $-C(O)NR^mR^m'$ で置換され

(式中、 R^m 、 $R^{m'}$ 、 R^n 及び $R^{n'}$ は、化学式Iaにおいて、上記に定義された通りである)、

Z_a 及び Z_b は、それぞれ独立して、O、N又はSを示し、

R^{12a} 、 R^{13a} 及び R^{14a} は、それぞれ独立して、H、置換若しくは無置換の $C_{1\sim 6}$ アルキル、

置換若しくは無置換のC₂~₆アルケニル、置換若しくは無置換のC₂~₆アルキニル、置換若しくは無置換のC₃~₆シクロアルキル、置換若しくは無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換のC₅~₁₀アリール、置換若しくは無置換の5~7員のヘテロアリール、-C(O)R^{15a}、-C(O)OR^{15a}又は-C(O)NR^{15a}R^{15a}を示し

(式中、R^{15a}及びR^{15a'}は、R^mについて、定義された通りである)、

C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₀アリール及び5~7員のヘテロアリールが置換されている場合、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₀アリール及び5~7員のヘテロアリール中のそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₀アリール、5~7員のヘテロアリール、-OR°、-OC(O)R°、-OC(O)NR°R°'、-OS(O)R°、-OS(O)₂R°、-SR°、-S(O)R°、-S(O)₂R°、-S(O)NR°R°'、-OS(O)NR°R°'、-OS(O)₂NR°R°'、-NR°R°'、-NR°C(O)R°、-NR°C(O)OR°、-NR°C(O)NR°R°'、-NR°S(O)R°、-NR°S(O)₂R°'、-NR°S(O)NR°R°'、-NR°S(O)₂NR°R°'、-NR°C(O)R°、-C(O)R°、-C(O)OR°又は-C(O)NR°R°'で置換され、R^{13a}及びR^{14a}は、これらが結合する原子と結合して、3~7員のヘテロシクリル若しくは3~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、又はR^{13a}及びR^{14a}は、これらが結合する原子と結合して、3~7員のヘテロアリールを形成してもよく、ここで、

3~7員のヘテロシクリル、3~7員のヘテロシクロアルキル又は3~7員のヘテロアリール中に存在するそれぞれの水素原子は、それぞれ独立して、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₃~₆シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₀アリール、5~7員のヘテロアリール、-OR°、-OC(O)R°、-OC(O)NR°R°'、-OS(O)R°、-OS(O)₂R°、-SR°、-S(O)R°、-S(O)₂R°、-S(O)NR°R°'、-S(O)₂NR°R°'、-OS(O)NR°R°'、-OS(O)₂NR°R°'、-NR°R°'、-NR°C(O)R°、-NR°C(O)OR°、-NR°C(O)NR°R°'、-NR°S(O)R°、-NR°S(O)₂R°、-NR°S(O)NR°R°'、-NR°S(O)₂NR°R°'、-C(O)R°、-C(O)OR°又は-C(O)NR°R°'で置換され

(式中、Rⁿ、R^{n'}、R°、R°'、R°及R°'は、それぞれ独立して、H、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₂~₇アルキニル、C₃~₁₃シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、C₅~₁₀アリール及び5~7員のヘテロアリールからなる群から選択される)、及びR₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₇'及びR₈'は、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈について、それぞれ、定義された通りである]

(3) 点線が、C₂とC₃との間の二重結合の存在を表す、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(4) R₁が、置換又は無置換のC₁~₆アルキル、置換又は無置換のC₂~₆アルケニル、置換又は無置換のC₅~₇アリール及び置換又は無置換のC₃~₆ヘテロアリールからなる群から選択される、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(5) R₂、R₃及びR₅が、それぞれ独立して、H又はOHを示す、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(6) R₄が、C₁~₆アルコキシを示す、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(7) R₄が、メトキシ、エトキシ又はブトキシを示す、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(8) X及びX'が、それぞれ独立して、-C(O)O*、-C(O)*及び-C(O)NR*からなる群から選択される

(式中、Rは、それぞれ独立して、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、ハロ、置換若しくは無置換のC₁~₈アルキル又は置換若しくは無置換のC₁~₈アルコキシを示し、

ここで、 $C_{1\sim 8}$ アルキル又は $C_{1\sim 8}$ アルコキシは、置換されている場合、H、OH、N₃、CN、N₂O、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂又はハロで置換される)、

(1)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(9)Y及びY'が、0を示す、(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(10)R₆が、置換若しくは無置換の、飽和又は不飽和の $C_{3\sim 8}$ 炭化水素鎖を示し、ここで、

鎖は、1つ以上のヘテロ原子、又は置換若しくは無置換の芳香環によって中断されてもよく、ここで、

ヘテロ原子は、O、S又はN(H)であり、芳香環は、ベンゼン、ピリジン、イミダゾール又はピラゾールであり、

鎖又は芳香環は、鎖又は芳香環上のいずれか1つ以上の水素原子の位置で、-NHC(O)CH₂-[OCH₂CH₂]_n-R又は-[CH₂CH₂O]_n-Rで置換されていてもよい

(式中、Rは、Rについて、(2)に定義された通りであり、

nは、1~6の整数である)、

(2)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(11)以下の化学式IIaによって表される構造を有するコンジュゲート、又はコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

[化IIa]

Ligand-(L-D)_n

[式中、

Ligandは、リガンドを示し、

Lは、リンカーを示し、

Dは、(1)~(10)のいずれかに記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグを示し、

リンカーは、(1)に記載のDのN10位、N10'位若しくはN10位及びN10'位で、Dと結合するか、又は

(2)~(10)のいずれかに記載のDのX、X'若しくはX及びX'を介して、Dと結合し、

nは、1~20の整数である]

(12)リンカーが、(1)に記載のDのN10位及びN10'位で、Dと結合するか、又は

(2)~(10)のいずれかに記載のDのX及びX'を介して、Dと結合する、

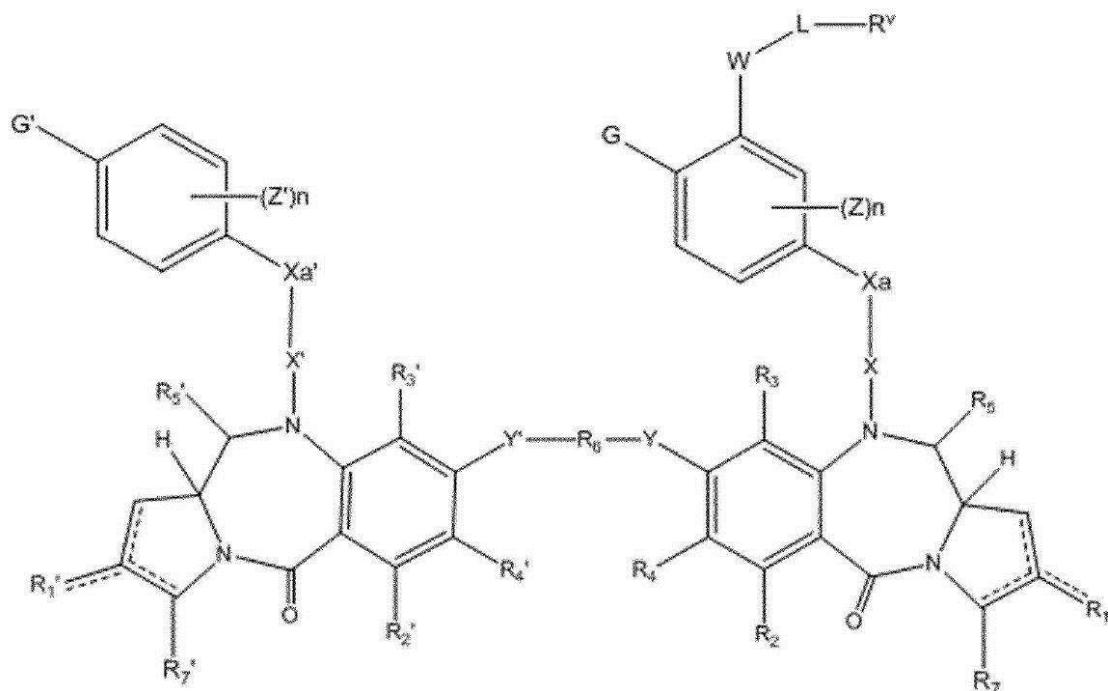
(11)に記載のコンジュゲート、又はコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(13)nが、1~10の整数である、(11)に記載のコンジュゲート、又はコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

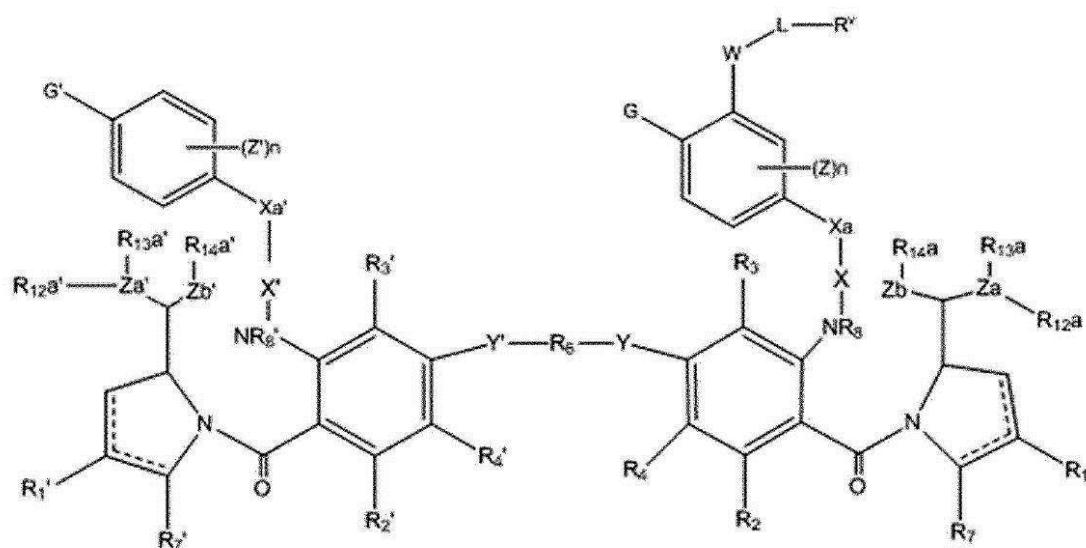
(14)以下の化学式IIb又はIIb'によって表される構造を有するピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【化77】

[化IIb]



[化IIb']



[式中、

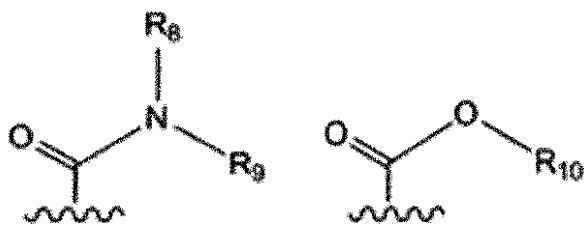
点線、*R*₁、*R*₂、*R*₃、*R*₄、*R*₅、*R*₆、*R*₇、*X*、*Y*、*R*₁'、*R*₂'、*R*₃'、*R*₄'、*R*₅'、*R*₇'、*X*'、*Y*'、*R*₈、*Z*_a、*Z*_b、*R*_{12a}、*R*_{13a}、*R*_{14a}、*R*₈'、*Z*_a'、*Z*_b'、*R*_{12a}'、*R*_{13a}'及び*R*_{14a}'は、それぞれ、化学式Ia及び化学式Ia'によって表される化合物について、(2)に定義された通りであり

*Xa*及び*Xa'*は、それぞれ独立して、結合又は置換若しくは無置換のC₁~6アルキレンを示し、ここで、C₁~6アルキレンは、置換されている場合、水素、C₁~8アルキル又はC₃~8シクロアルキルで置換され、

*G*及び*G'*は、グルクロニド基、ガラクトシド基、又はグルクロニド基若しくはガラクトシド基の任意の誘導体を示し、

*Z*は、H、C₁~8アルキル、ハロ、NO₂、CN、

【化78】



、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ からなる群から選択され

(式中、R₈、R₉及びR₁₀は、それぞれ独立して、H、C_{1～8}アルキル、C_{2～6}アルケニル及びC_{1～6}アルコキシからなる群から選択され、mは、0～12である)、

nは、1～3の整数であり、それぞれのZは、nが2以上の整数である場合、互いに、同一又は異なっていてもよく、

Wは、-C(O)-、-C(O)NR''-、-C(O)O-、-S(O)₂NR''-、-P(O)R'''NR''-、-S(O)NR''-又は-PO₂NR''を示し(式中、R''及びR'''は、それぞれ独立して、H、C_{1～8}アルキル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{1～8}アルコキシ、C_{1～8}アルキルチオ、モノ若しくはジC_{1～8}アルキルアミノ、C_{3～20}ヘテロアリール又はC_{6～20}アリールを示す)、

Lは、分枝単位、連結単位及び結合単位、又はこれらの単位の組み合わせからなる群から選択される1つ以上の単位を示し、ここで、

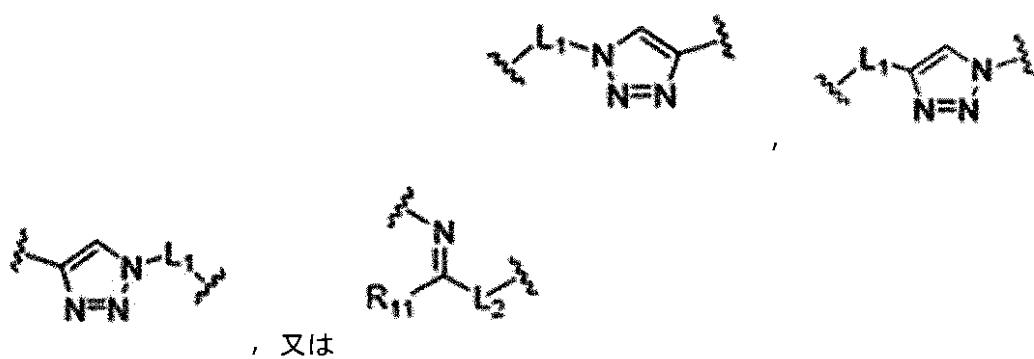
連結単位は、Wと結合単位、Wと分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位とW、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、C_{2～10}アルケニル(ここで、アルケニルの炭素原子は、N、O及びSからなる群から選択される1つ以上のヘテロ原子で置換されていてもよく、アルケニルは、1つ以上のC_{1～20}アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、-C(O)-、-C(O)NR''-、-C(O)O-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-C(O)-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-C(O)-、-S(O)₂NR''-、-P(O)R'''NR''-、-S(O)NR''-又は-PO₂NR''-であり(式中、R''及びR'''は、それぞれ独立して、H、C_{1～8}アルキル、C_{3～8}シクロアルキル、C_{1～8}アルコキシ、C_{1～8}アルキルチオ、モノ若しくはジC_{1～8}アルキルアミノ、C_{3～20}ヘテロアリール又はC_{6～20}アリールを示し、s、t、u及びvは、それぞれ独立して、0～10の整数を示す)、

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり(式中、rは、0～10の整数であり、pは、0～12の整数であり、qは、1～20の整数であり、Vは、単結合、-O-又は-S-を示す)、

結合単位は、

【化79】



、又は

であり(式中、L₁は、単結合又はC_{2～30}アルケニルを示し、R₁₁は、H又はC_{1～10}アルキルを示し、L₂は、C_{2～30}アルケニルを示す)、

R^Vは、-NH₂、N₃、置換若しくは無置換のC_{1～12}アルキル、C_{1～12}アルキニル、C_{1～3}アルコキシ、置換若しくは無置換のC_{3～20}ヘテロアリール、C_{3～20}ヘテロシクリル又は置換若しくは無置換のC_{5～20}アリールを示し、ここで、

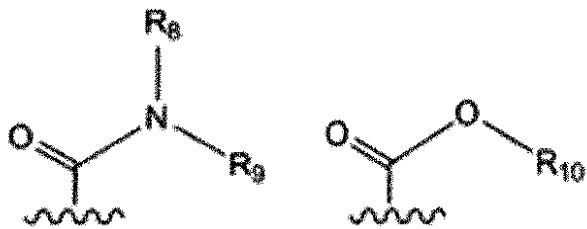
C_{1～12}アルキル、C_{3～20}ヘテロアリール、C_{3～20}ヘテロシクリル又はC_{5～20}アリールが

置換されている場合、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロシクリル又は $C_{5\sim 20}$ アリール中に存在する1つ以上の水素原子は、それぞれ独立して、OH、=O、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルオキシ、カルボキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、ホルミル、 $C_{3\sim 8}$ アリール、 $C_{5\sim 12}$ アリールオキシ、 $C_{5\sim 12}$ アリールカルボニル又は $C_{3\sim 6}$ ヘテロアリールで置換される】

(15) Xa及びXa'が、それぞれ独立して、結合又は $C_{1\sim 3}$ アルキルを示す、(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(16) Zが、H、

【化80】



、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ からなる群から選択される

(式中、R₈、R₉及びR₁₀は、それぞれ独立して、H、 $C_{1\sim 3}$ アルキル及び $C_{1\sim 3}$ アルコキシからなる群から選択され、mは、1~6である)、

(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(17) Wが、-C(O)-、-C(O)NR'''-又は-C(O)O-を示し(式中、R'''はH又は $C_{1\sim 8}$ アルキルを示す)、

しが、分枝単位、連結単位及び結合単位、又はこれらの単位の組み合わせからなる群から選択される1つ以上の単位を示し、ここで、

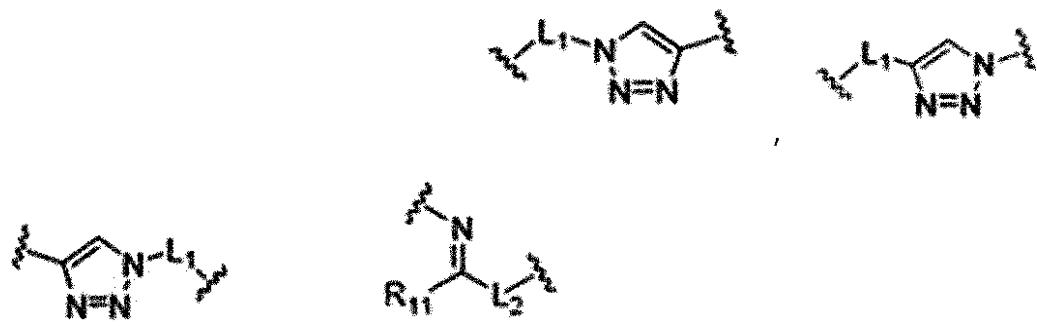
連結単位は、Wと結合単位、Wと分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位とW、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、 $C_{2\sim 8}$ アルケニル(ここで、アルケニルの炭素原子は、N、O及びSからなる群から選択される1つ以上のヘテロ原子で置換されていてもよい、アルケニルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-C(O)O-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-、-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-、-(CH₂)_s-NHC(O)-(CH₂)_t-C(O)-又は-(CH₂)_u-C(O)NH-(CH₂)_v-C(O)-であり(式中、R'''は、H、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、モノ若しくはジ $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロアリール又は $C_{5\sim 20}$ アリールを示し、s、t、u及びvは、それぞれ独立して、0~5の整数を示す)、

連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-であり(式中、rは、0~10の整数であり、pは、0~12の整数であり、qは、1~20の整数であり、Vは、単結合又は-O-を示す)、

結合単位は、

【化 8 1】



, 又は

であり(式中、L₁は、単結合又はC₂～₈アルケニルを示し、R₁₁は、H又はC₁～₆アルキルを示し、L₂は、C₂～₈アルケニルを示す)、及び

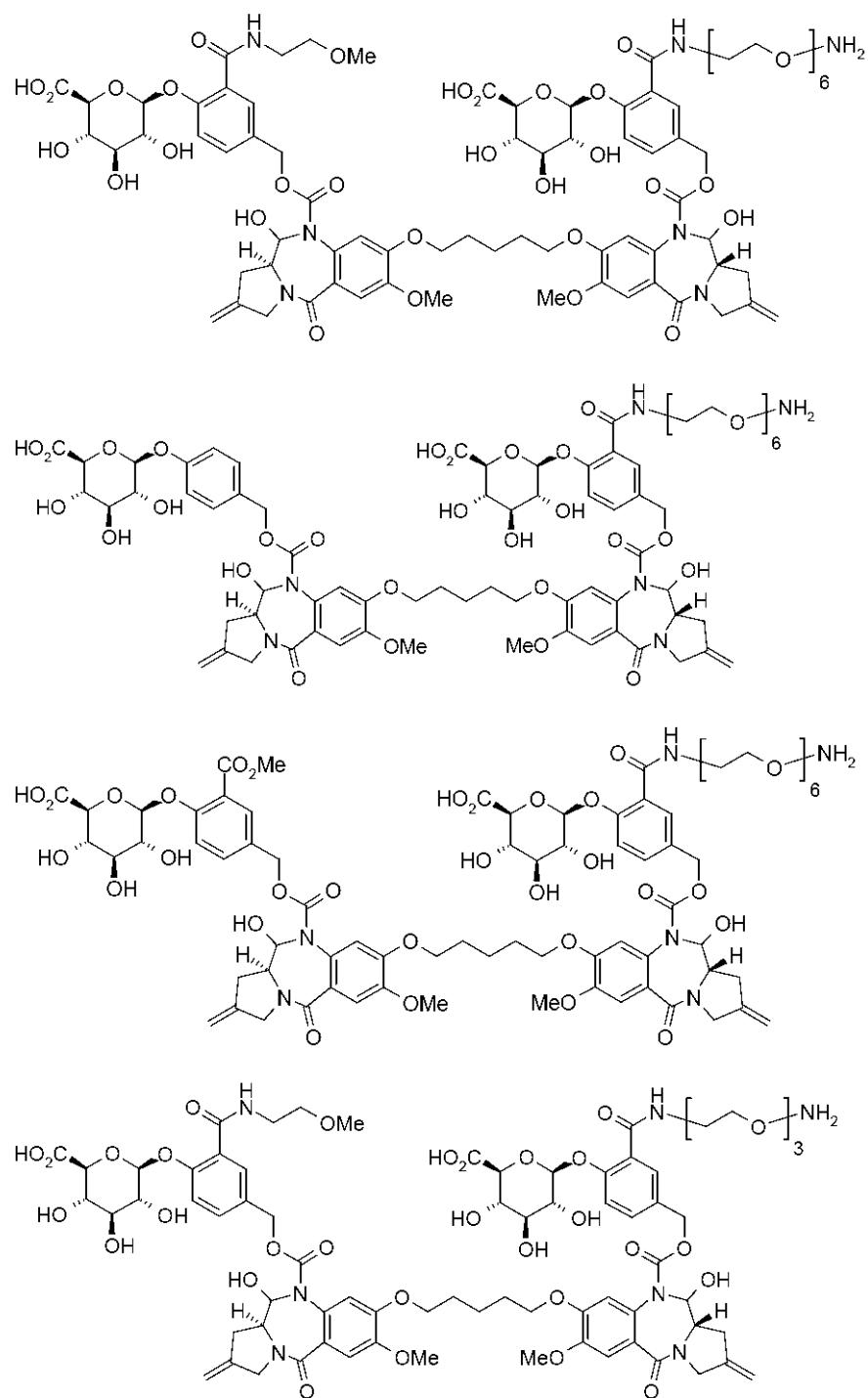
連結単位は、-(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-である

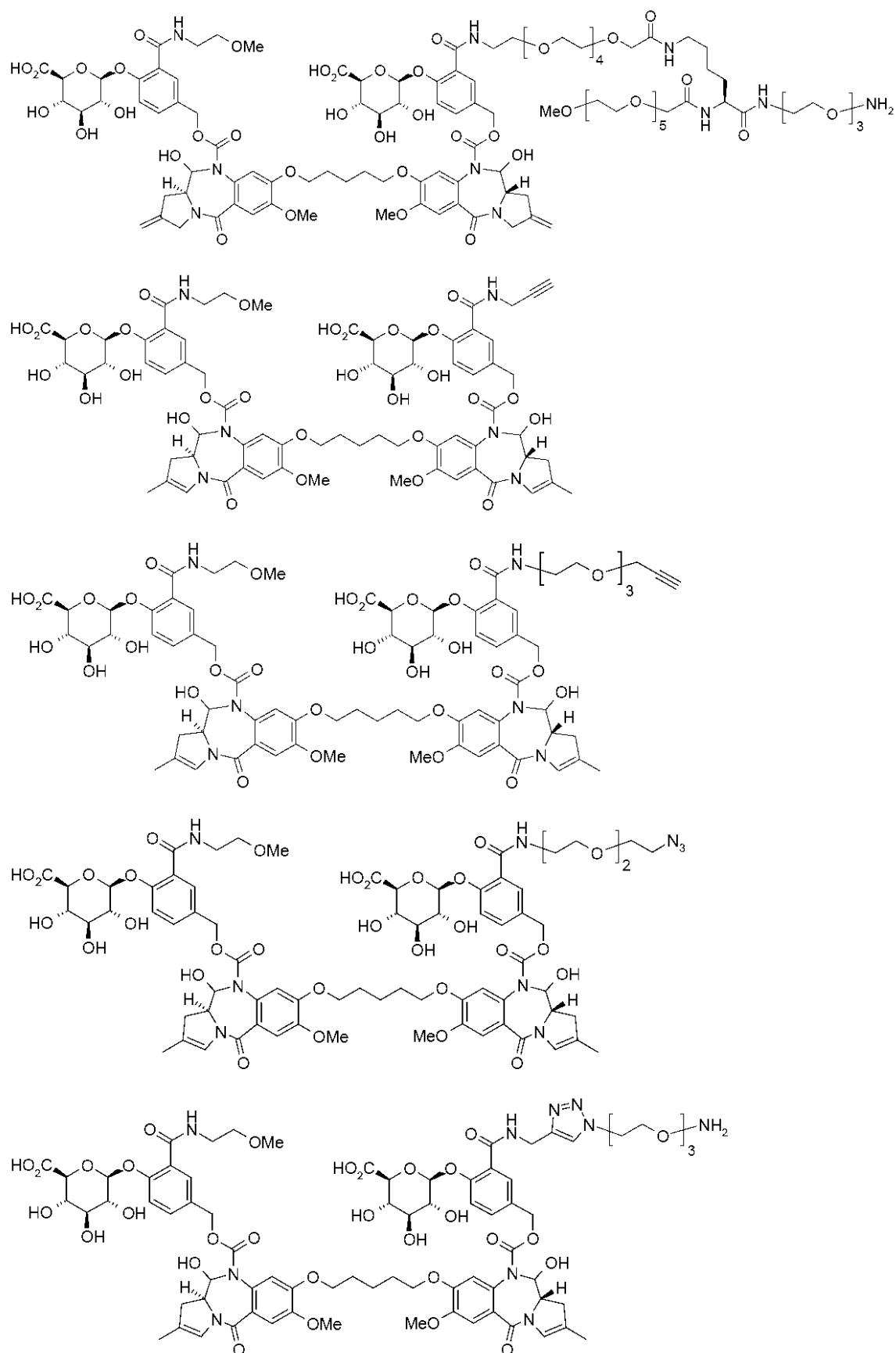
(式中、rは、0～8の整数であり、pは、1～12の整数であり、qは、1～10の整数であり、Vは、単結合又は-O-を示す)、

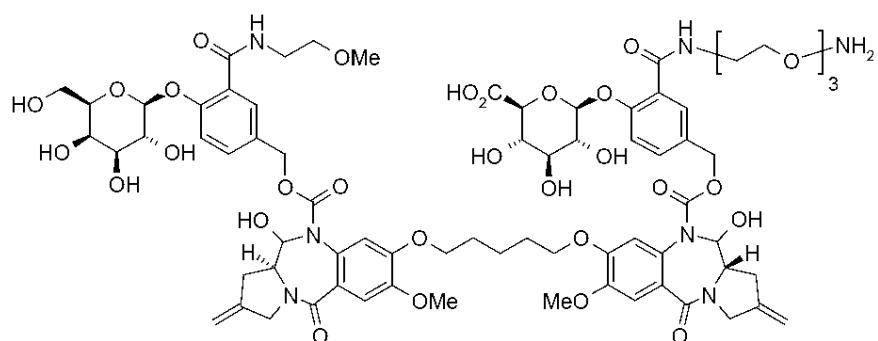
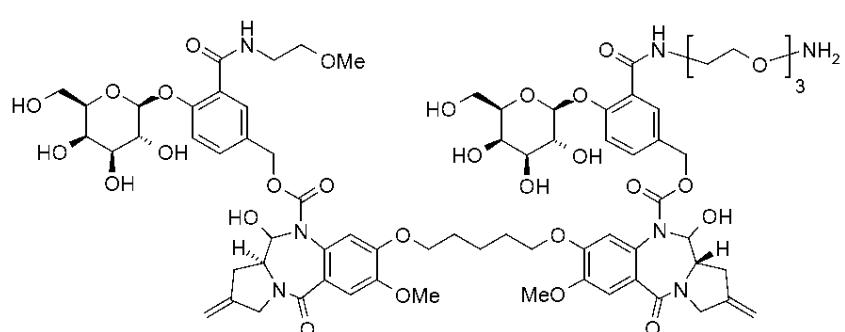
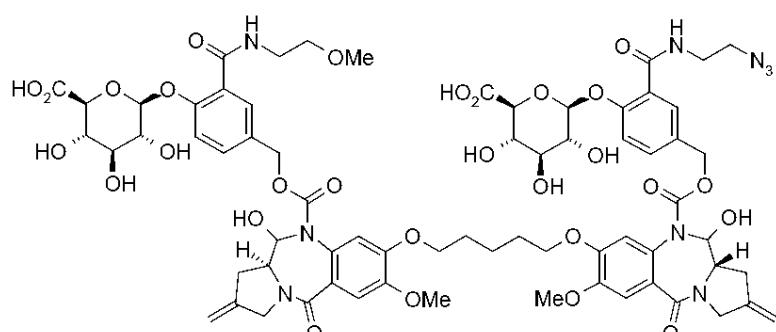
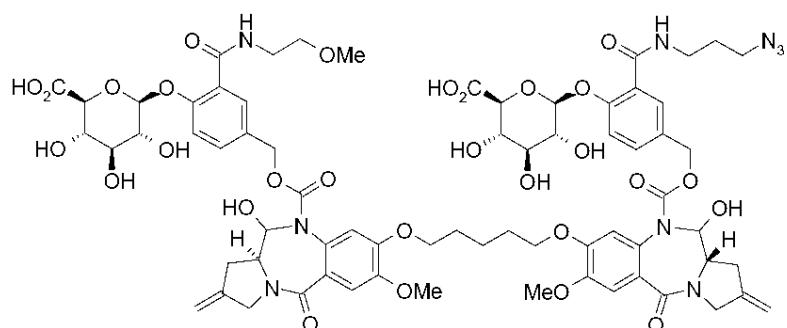
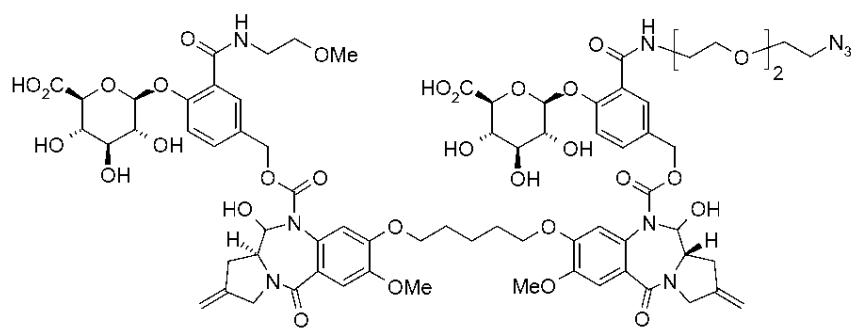
(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

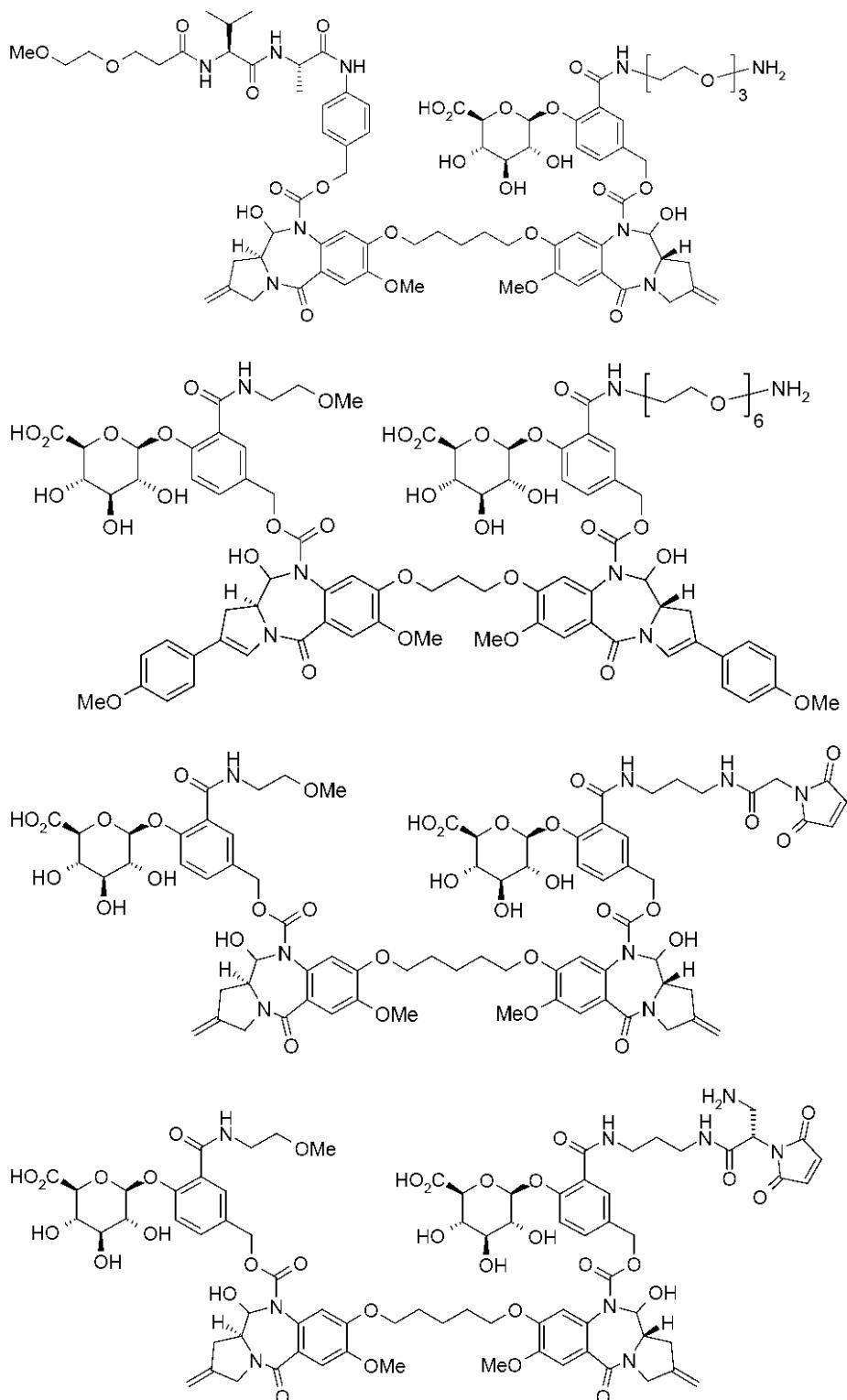
(18)ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物が、以下の化学構造を有する、(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

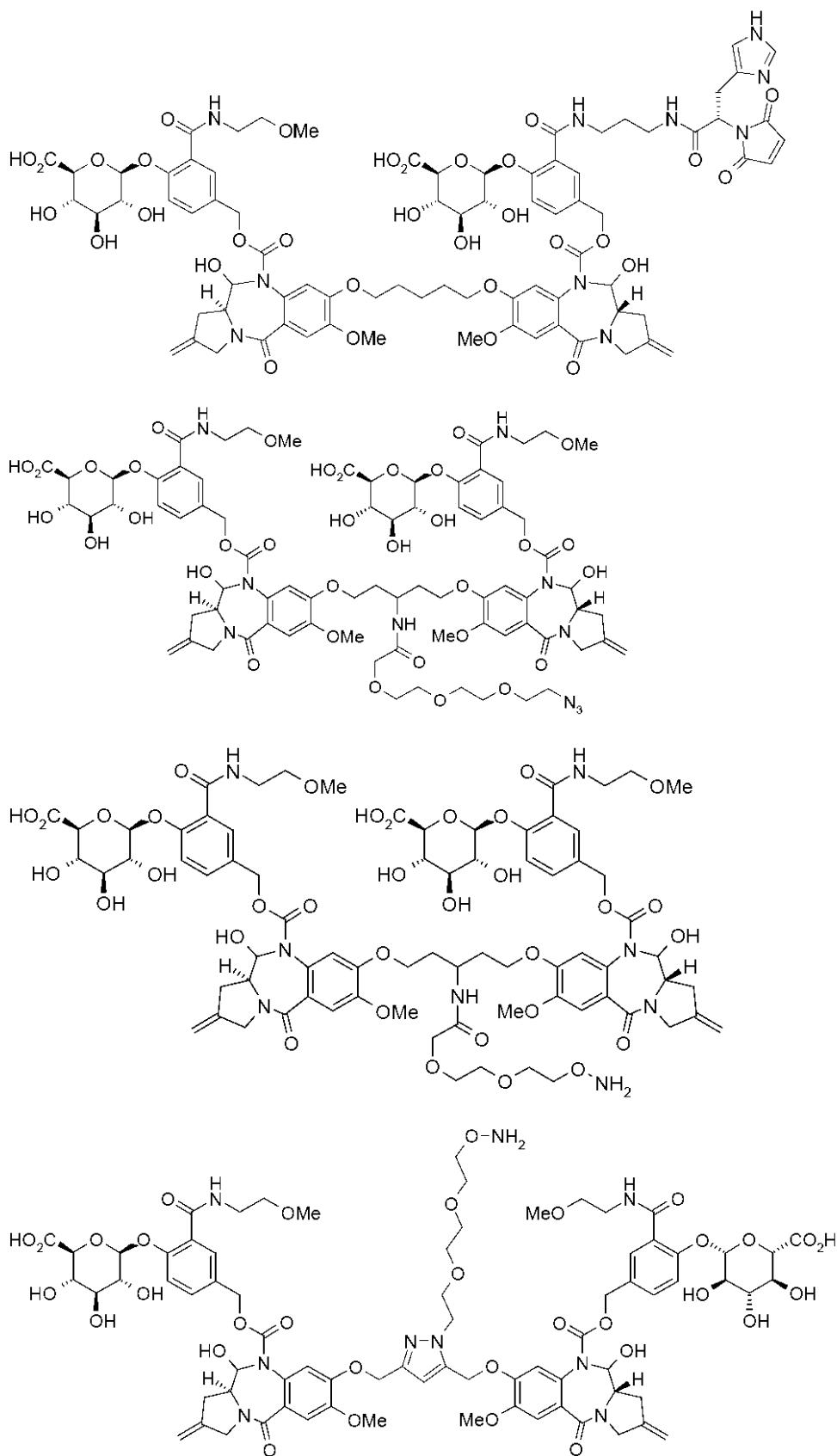
【化 8 2】

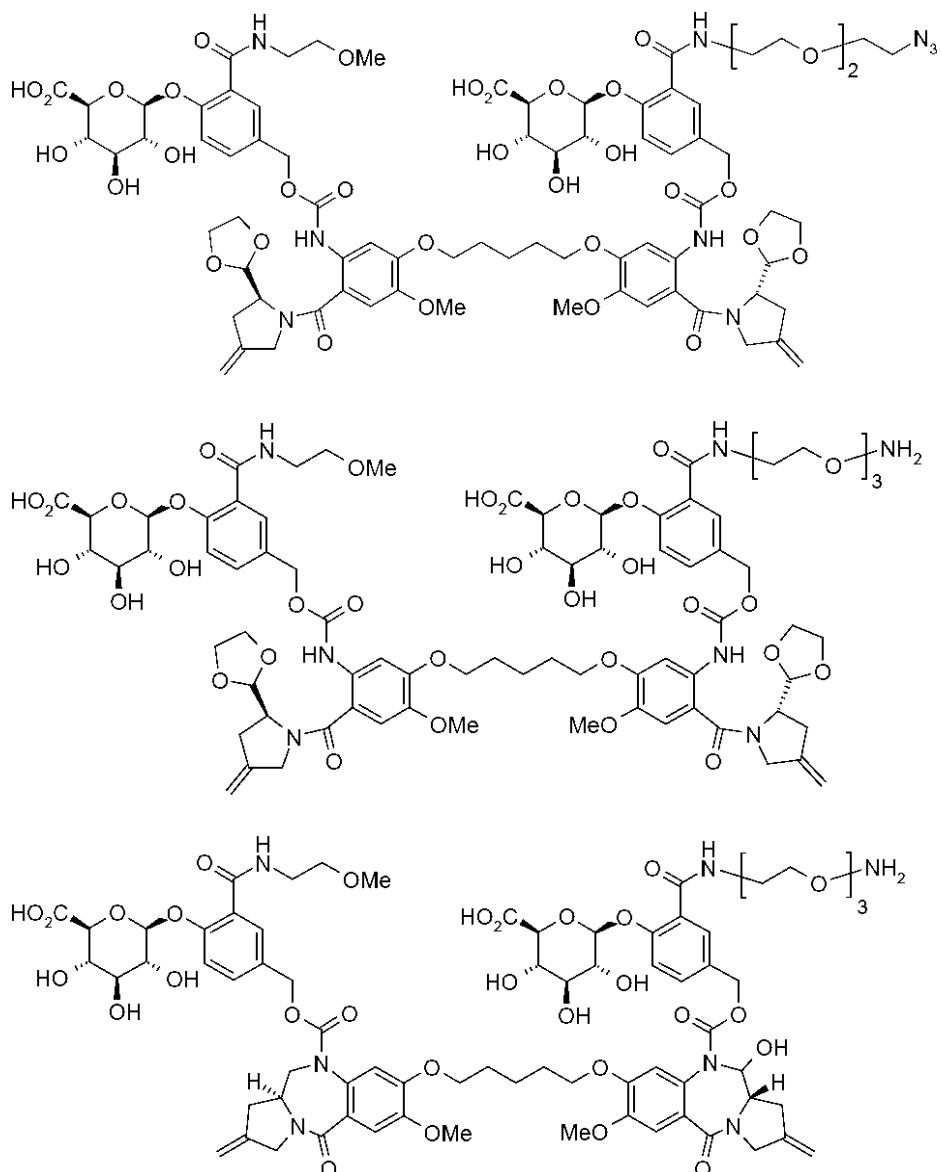




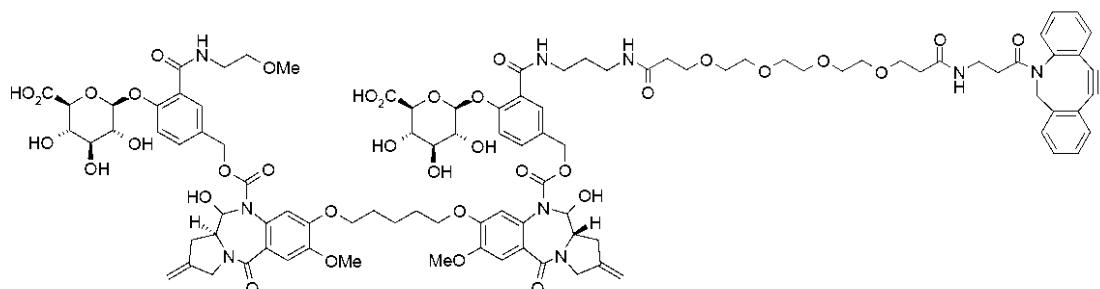








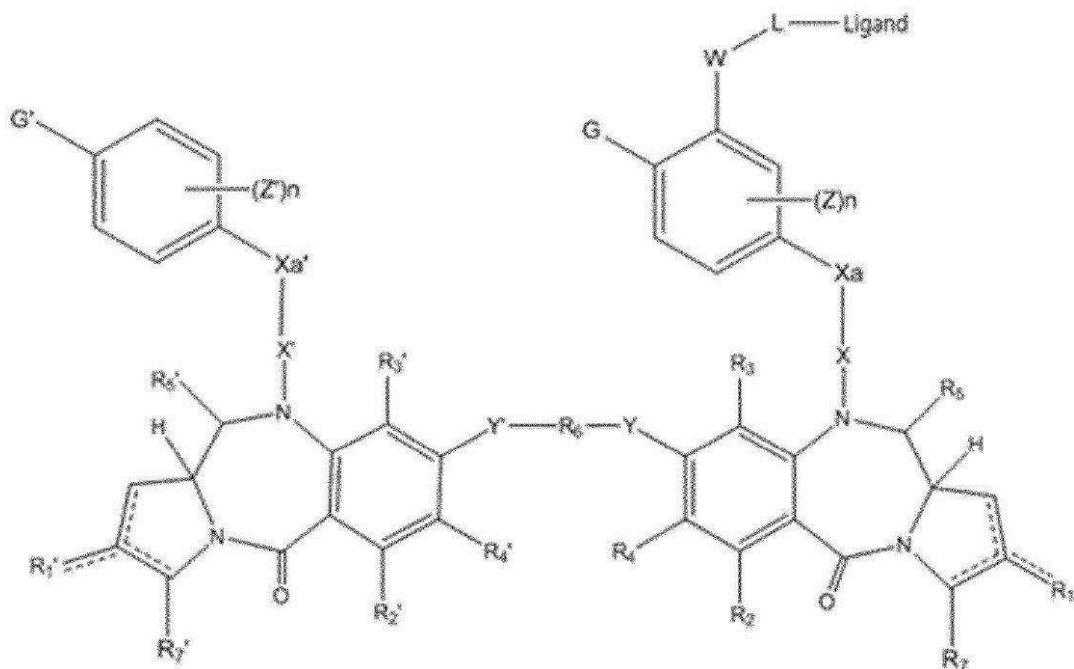
及び



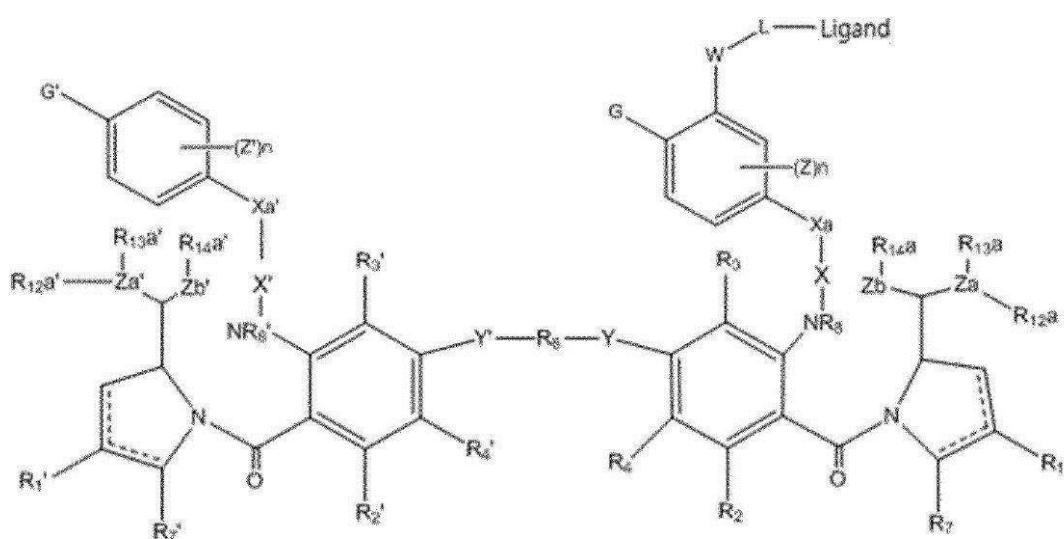
(19) 以下の化学式IIIa又はIIIbによって表される構造を有するピロロベンゾジアゼビン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【化 8 3】

[化IIIa]



[化IIIb]



[式中、

点線、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、X、Y、R₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₇'、X'、Y'、R₈、Z_a、Z_b、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R₈'、Z_a'、Z_b'、R^{12a}'、R^{13a}'及びR^{14a}'は、それぞれ、化学式Ia及び化学式Ia'によって表される化合物について、(2)に定義された通りであり

Xa、G、Z、W、L、Xa'、G'及びZ'は、それぞれ、化学式IIbによって表される化合物について、(11)に定義された通りであり、

Ligandは、抗原-結合部分を示す】

(20)Ligandが、タンパク質である、(19)に記載のピロロベンゾジアゼピンニ量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピンニ量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(21) タンパク質が、イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識され得る1つ以上のアミノ酸モチーフを有する、(20)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(22) イソプレノイドトランスフェラーゼが、FTアーゼ(ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ)又はGGTアーゼ(ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ)である、(21)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(23) アミノ酸モチーフが、CYYX、XXCC、XCXC又はCXXである

(式中、Cは、システインを示し、Yは、脂肪族アミノ酸を示し、Xは、イソプレノイドトランスフェラーゼの基質特異性を決定するアミノ酸を示す)、

(21)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(24) (19)～(23)のいずれかに記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、増殖性疾患を予防又は処置するための医薬組成物。

(25) 増殖性疾患が、新生物、腫瘍、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維性疾患及びアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される、(24)に記載の増殖性疾患を予防又は処置するための医薬組成物。

(26) がんが、肺がん、小細胞肺がん、消化器がん、結腸直腸がん、大腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、脾臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫及びメラノーマからなる群から選択される、(25)に記載の増殖性疾患を予防又は処置するための医薬組成物。

(27) (19)～(23)のいずれかに記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤

を含む、増殖性疾患を予防又は処置するための医薬組成物。

(28) (19)～(23)のいずれかに記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、

1つ以上の共治療剤、及び

薬学的に許容される賦形剤

を含む、増殖性疾患を予防又は処置するための医薬組成物。