

【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、

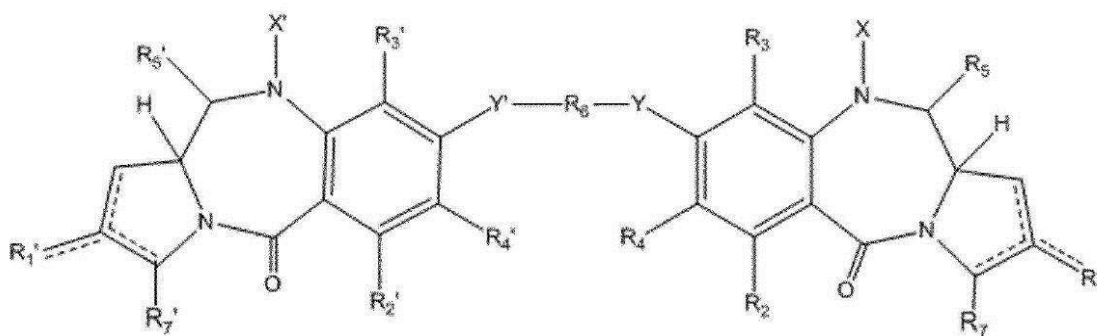
L は、リンカーを示し、

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ニ量体プロドラッグを示し、

n は、1～20 の整数である]

【化 1】

[化1a]



[式中、

点線は、任意の二重結合を表し、

R_1 は、H、OH、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、CN、 R^m 、 OR^m 、 $=CH-R^m$ 、 $=C(R^m)_2$ 、 $O-SO_2-R^m$ 、 CO_2R^m 、 COR^m 、ハロ及びジハロから選択され、

$R^{m'}$ は、 R^m 、 CO_2R^m 、 COR^m 、CHO、 CO_2H 及びハロから選択され、

R^m は、置換又は無置換の $C_1 \sim 12$ アルキル、置換又は無置換の $C_2 \sim 12$ アルケニル、置換又は無置換の $C_2 \sim 12$ アルキニル、置換又は無置換の $C_5 \sim 20$ アリール、置換又は無置換の $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、置換又は無置換の $C_3 \sim 6$ 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、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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ずれか1つ以上で置換され、又は R^m はXであり、

R_2 、 R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 $NR^mR^{m'}$ 、 NO_2 、 Me_3Sn 及びハロから選択され、

R_4 は、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 $NR^mR^{m'}$ 、 NO_2 、 Me_3Sn 、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 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、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 $C_3 \sim 6$ 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 $C_5 \sim 12$ アリール、置換又は無置換の5～7員のヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)R^n$ 、 $-OS(O)_2R^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-S(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NR^nC(O)OR^o$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^nS(O)R^o$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-NR^nS(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^nS(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^n$ 及び $-C(O)NR^nR^{n'}$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_5 \sim 12$ 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、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_5 \sim 12$ 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、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_5 \sim 12$ 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)、

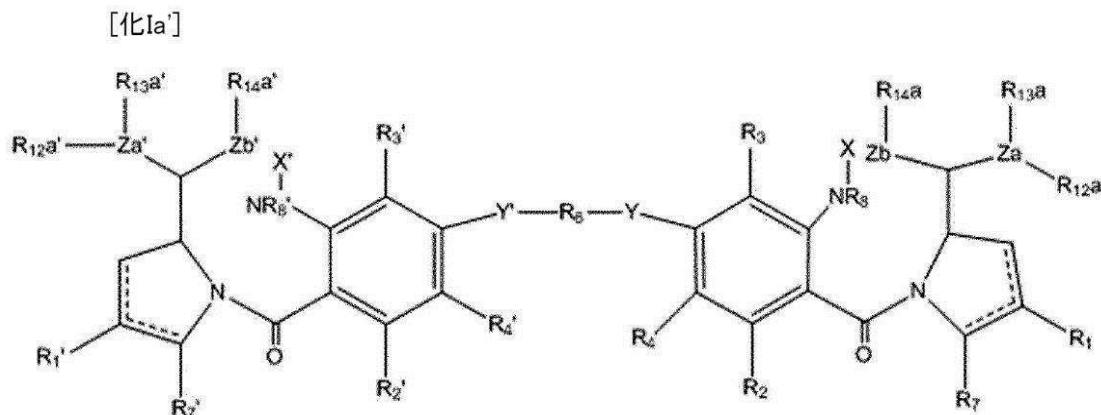
Y 及び Y' は、それぞれ独立して、 O 、 S 及び $N(H)$ から選択され、

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、 $-OR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)R^r$ 、 $-OS(O)_2R^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-S(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-S(O)_2NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)_2NR^rR^{r'}$ 、 $-NR^rR^{r'}$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)OR^s$ 、 $-NR^rC(O)NR^sR^{s'}$ 、 $-NR^rS(O)R^s$ 、 $-NR^rS(O)_2R^s$ 、 $-NR^rS(O)NR^sR^{s'}$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^sR^{s'}$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^s$ 又は $-C(O)NR^rR^{r'}$ 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】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び X は、化学式1aにおいて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 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)R^m$ 、 $-OS(O)_2R^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-S(O)_2NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)_2NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)OR^n$ 、 $-NR^mC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)R^n$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-NR^mS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)OR^m$ 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1a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 $C_2 \sim 6$ 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 $C_5 \sim 10$ 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、 $-C(O)R^{15a}$ 、 $-C(O)OR^{15a}$ 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)、 $C_1 \sim 6$ 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、 $C_5 \sim 10$ 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、 $C_5 \sim 10$ 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、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、 $-OR^o$ 、 $-OC(O)R^o$ 、 $-OC(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)R^o$ 、 $-OS(O)_2R^o$ 、 $-SR^o$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^o$ 、 $-S(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-S(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oC(O)R^p$ 、 $-NR^oC(O)OR^p$ 、 $-NR^oC(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)R^p$ 、 $-NR^oS(O)_2R^p$ 、 $-NR^oS(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)_2NR^pR^{p'}$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 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員のヘテロシクロアルキル若しくは

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、 $C_1 \sim 6$ 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、 $C_5 \sim 10$ アリール、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(式中、 R^n 、 $R^{n'}$ 、 R^o 、 $R^{o'}$ 、 R^p 及び $R^{p'}$ 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)、及び

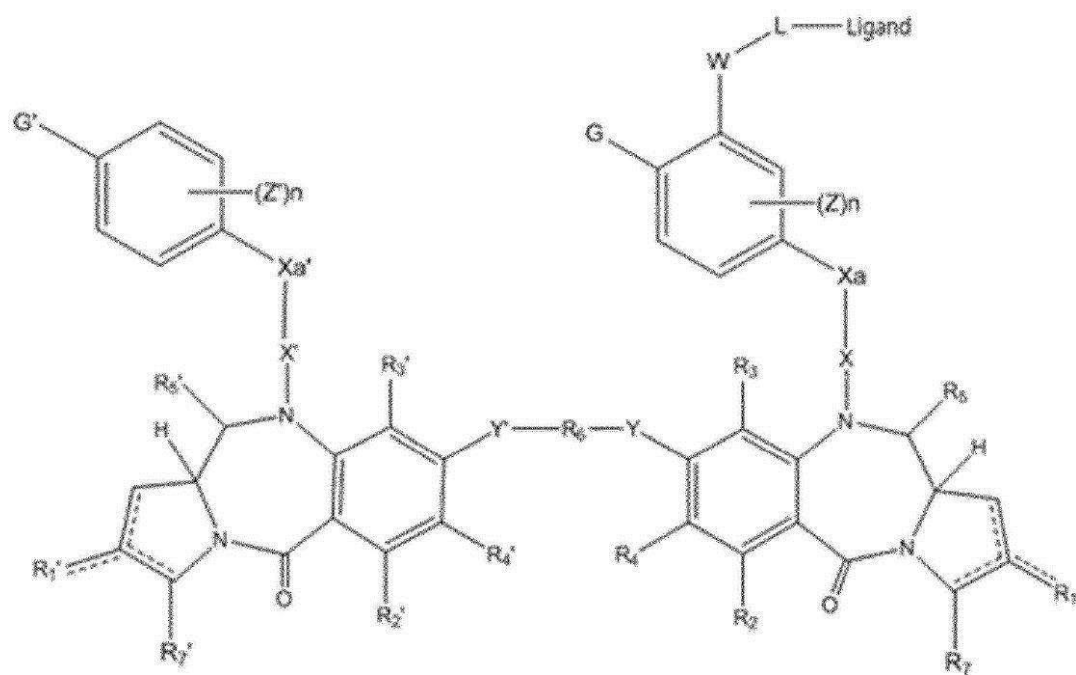
R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_7' 及び R_8' は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 について、それぞれ、定義された通りである]

【請求項2】

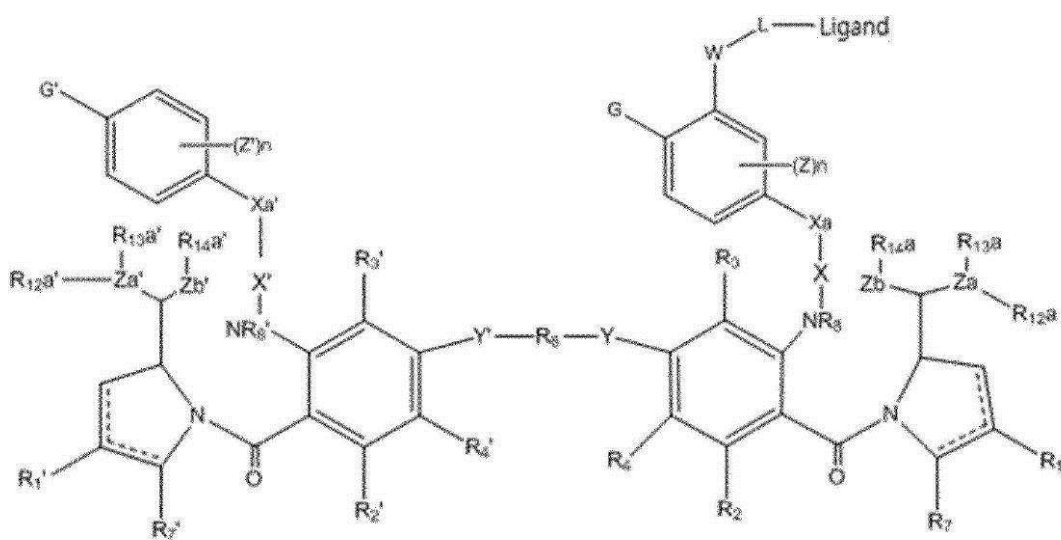
以下の化学式IIIa又はIIIbによって表される構造を有する、請求項1に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】

[化IIIa]



[化IIIb]



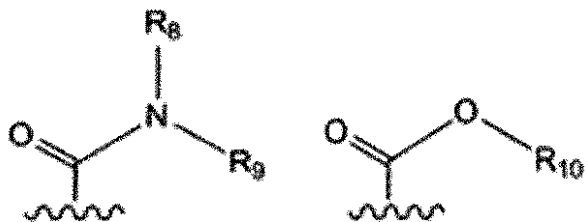
[式中、

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及びZ'は、H、C₁～₈アルキル、ハロ、NO₂、CN、

【化 4】



、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択され、

R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_1 \sim 6$ 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るもよく、

W は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR''-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR''-$ 、 $-P(O)R'''NR''-$ 、 $-S(O)NR''-$ 又は $-PO_2NR''$ を示し(式中、 R'' 及び R''' は、それぞれ独立して、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 $C_6 \sim 20$ 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、

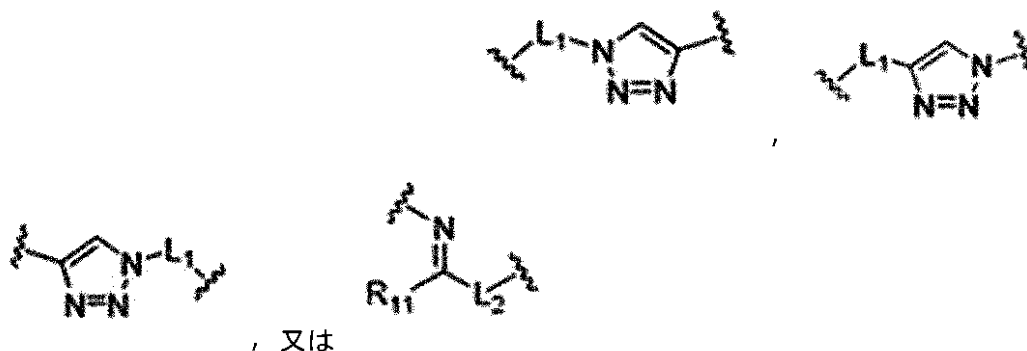
連結単位は、 W と結合単位、 W と分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位と W 、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、 $C_2 \sim 100$ 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、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'''-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-$ 、 $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR''''-$ 、 $-P(O)R''''NR''''-$ 、 $-S(O)NR''''-$ 又は $-PO_2NR''''$ であり(式中、 R'''' 及び R''''' は、それぞれ独立して、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、0~10の整数を示す)、

連結単位は、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ 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】



であり、

L_1 は、単結合又は $C_2 \sim 30$ アルケニルを示し、 R_{11} は、H又は $C_1 \sim 10$ アルキルを示し、 L_2 は、 $C_2 \sim 30$ 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、 R_1 を有する炭素と R_7 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、O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いてもよく、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。

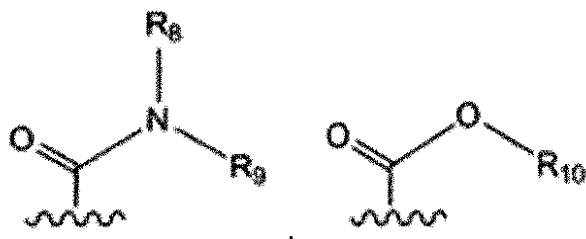
【請求項 13】

X_a 及び $X_{a'}$ 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 15】

Wが、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''''-$ 又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ を示し(式中、 R'''' はH又は $\text{C}_1 \sim 8$ 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、 $\text{C}_2 \sim 8$ 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 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''''-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_v-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-$ 又は $-(\text{CH}_2)_u-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_v-\text{C}(\text{O})-$ であり、

R'''' は、H、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルチオ、モノ若しくはジ $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim 20$ ヘテロアリール又は $\text{C}_5 \sim 20$ 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、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$ であり、

rは、0～10の整数であり、

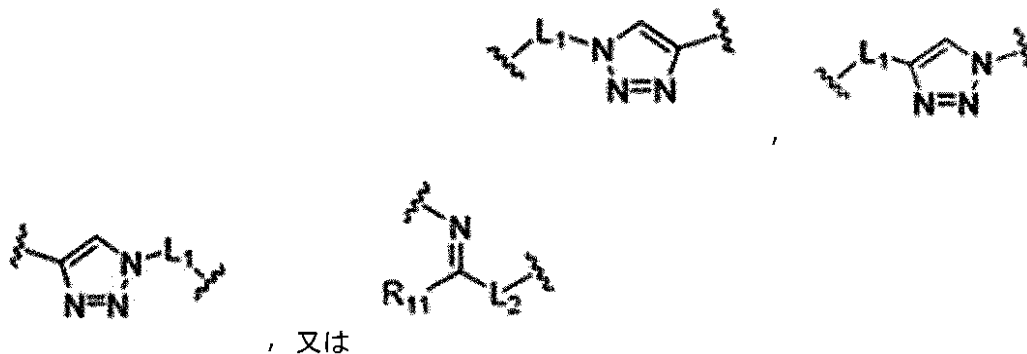
pは、0～12の整数であり、

qは、1～20の整数であり、

Vは、単結合又は $-\text{O}-$ を示し、

結合単位は、

【化 7】



であり、

L_1 は、単結合又は $\text{C}_2 \sim 8$ アルケニルを示し、 R_{11} は、H又は $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを示し、 L_2 は、 $\text{C}_2 \sim 8$ アルケニルを示し、

連結単位は、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$ 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 $-\text{O}-$ 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 16】

連結単位は、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$ であり、

rは、0、1、又は2であり、

pは、2であり、

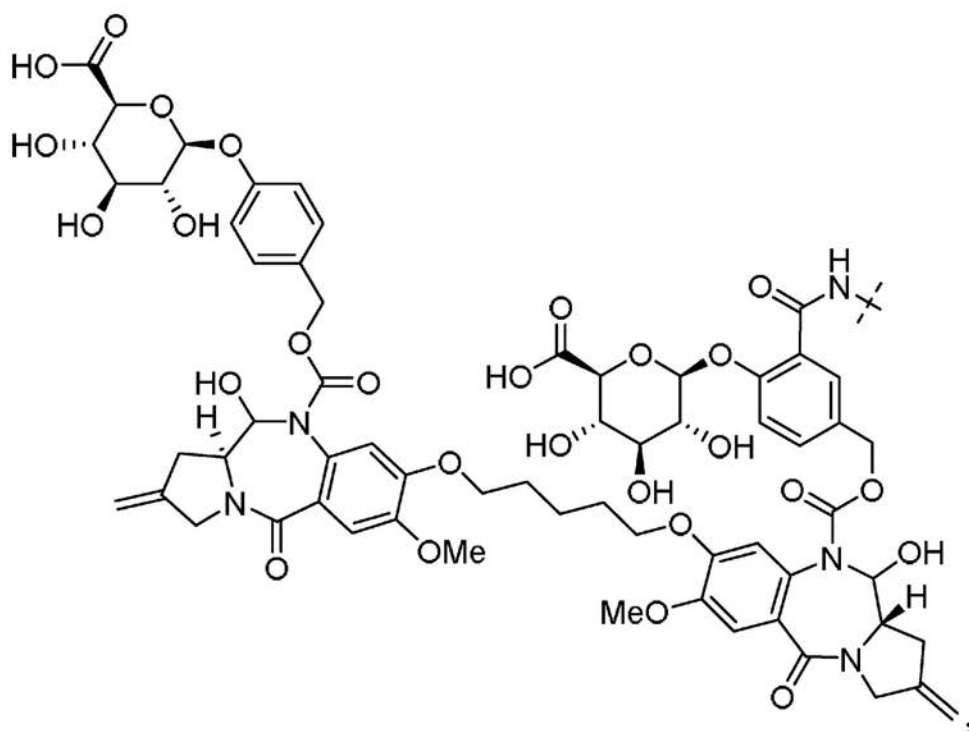
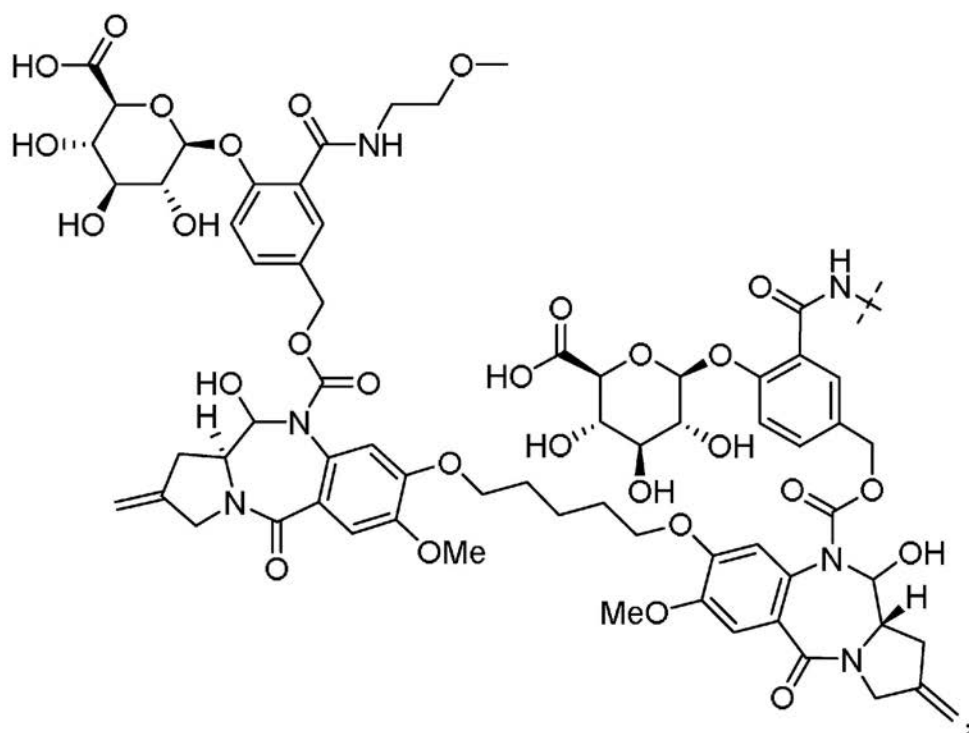
qは、2、3、又は6であり、

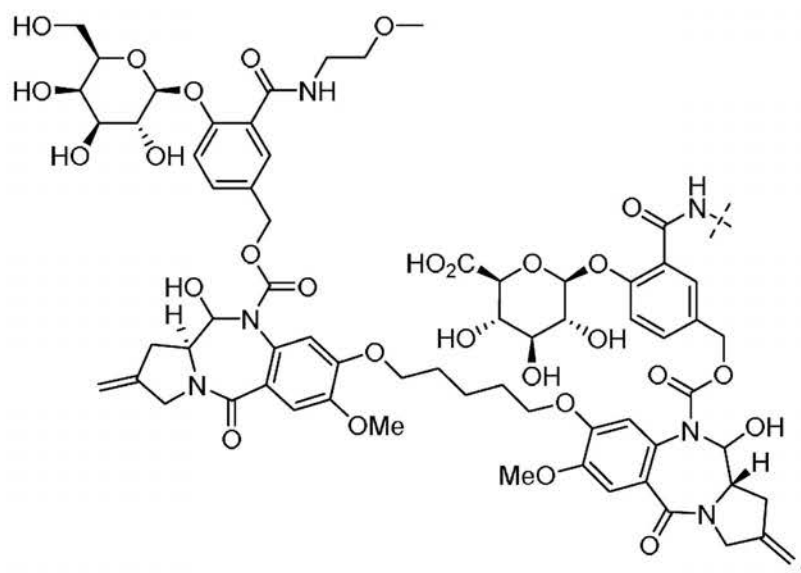
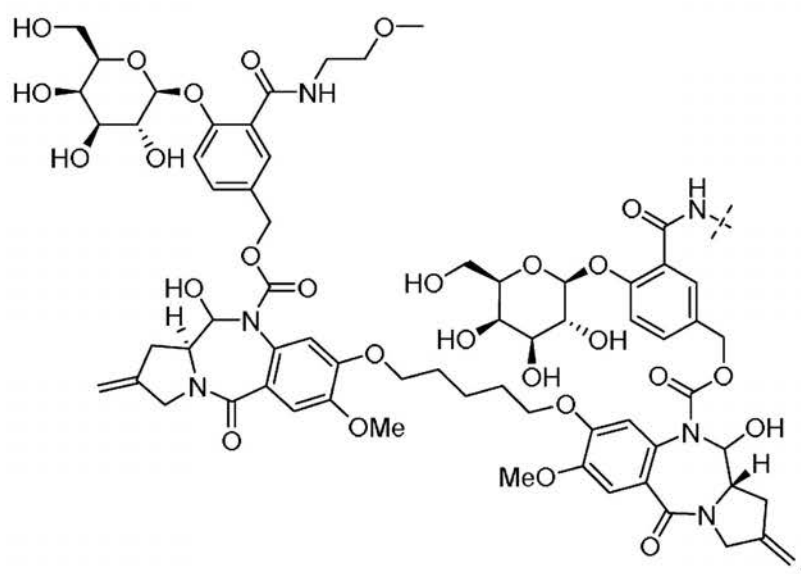
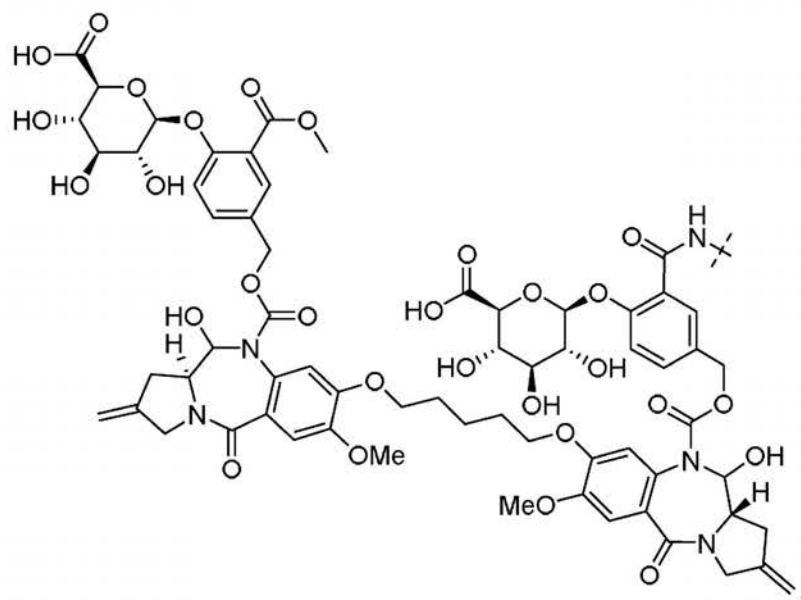
Vは、 $-\text{O}-$ である、

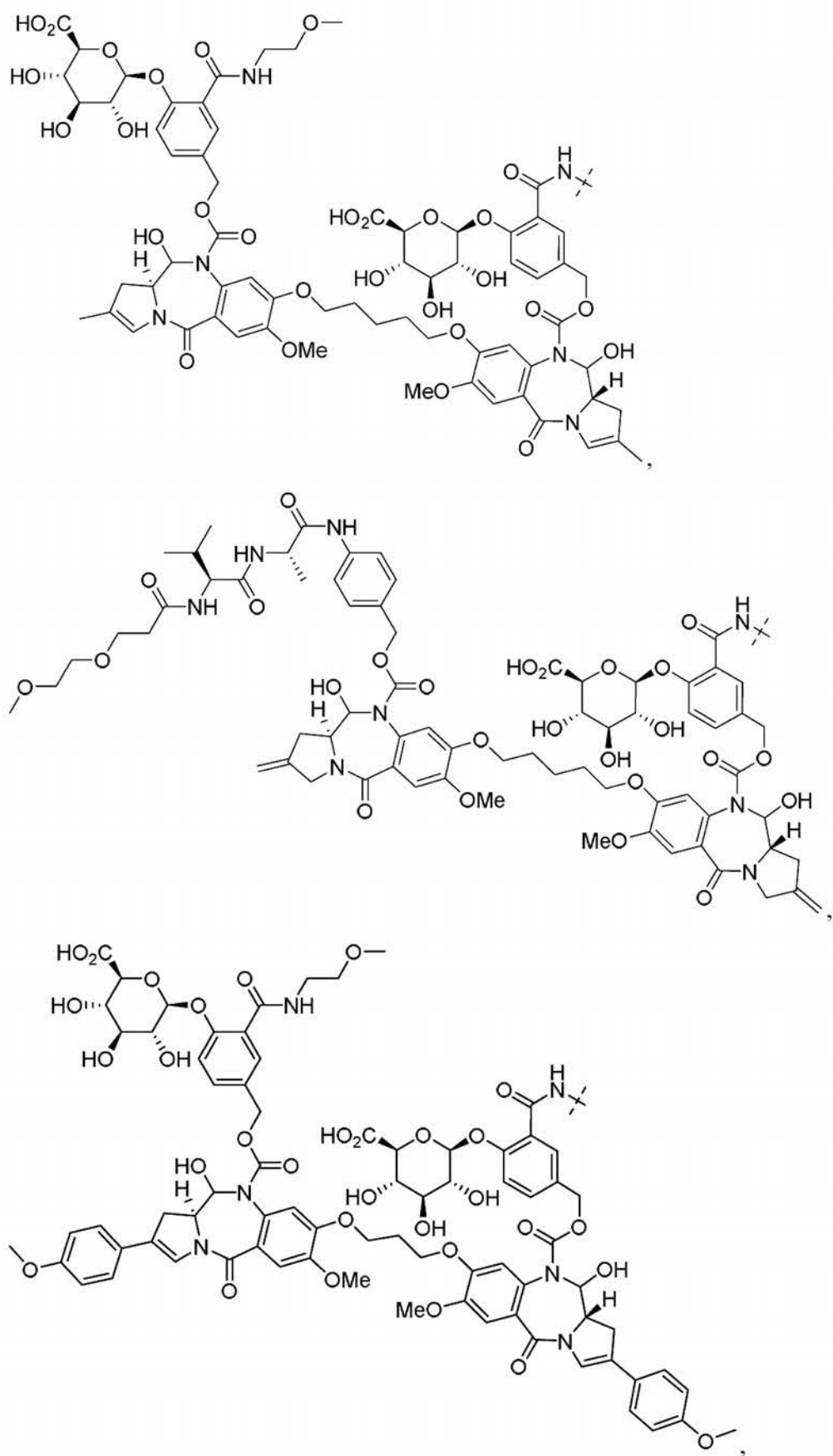
請求項15に記載のコンジュゲート。

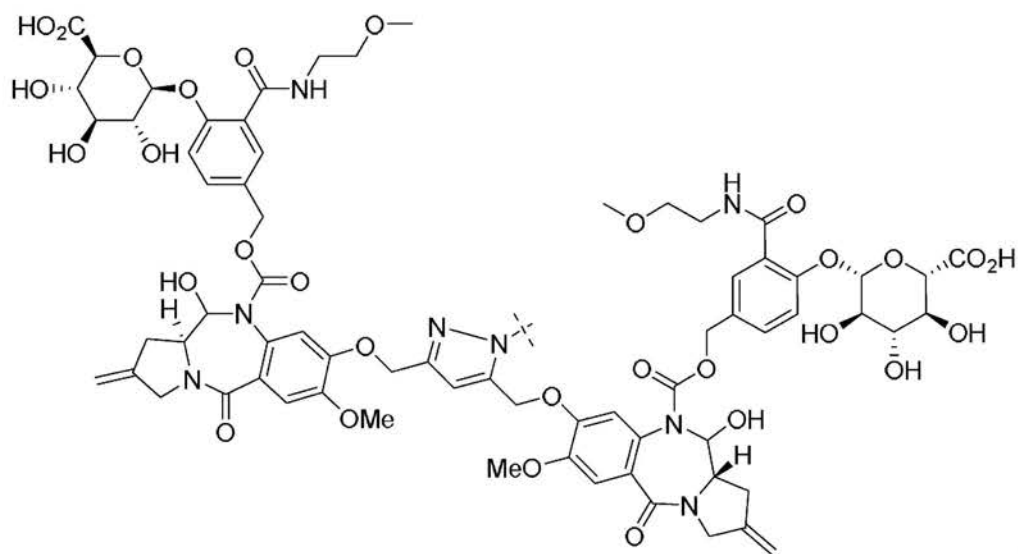
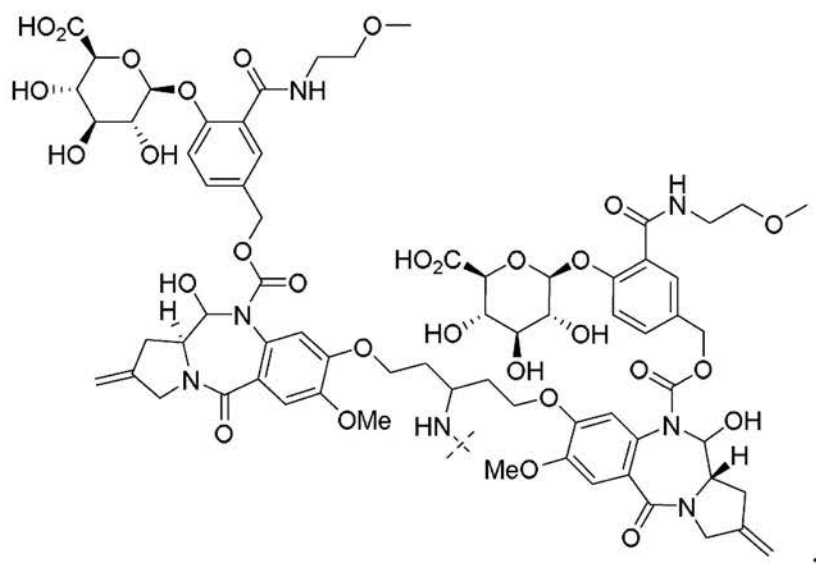
【請求項 17】

Dが、
【化 8】

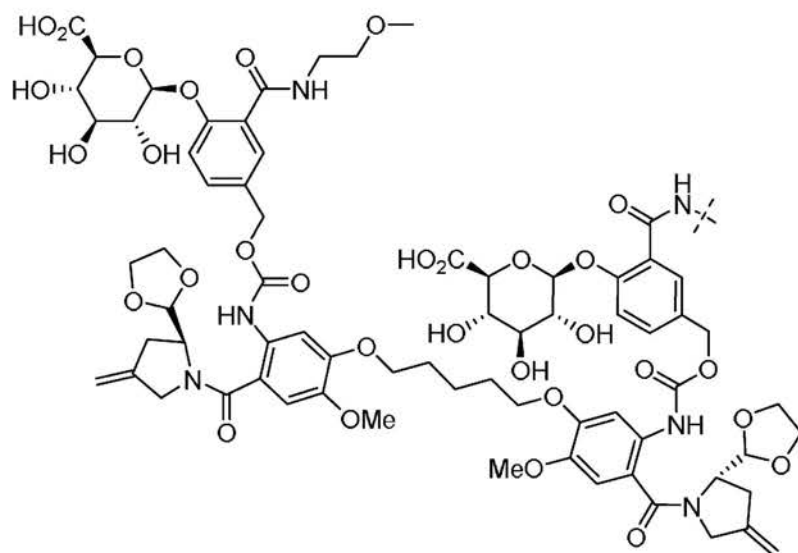








, 及び



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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

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 22】

アミノ酸モチーフが、CY₁Y₂X、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 23】

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 24】

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 25】

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 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、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カボ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】0402

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0402】

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、NHNH₂、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)、

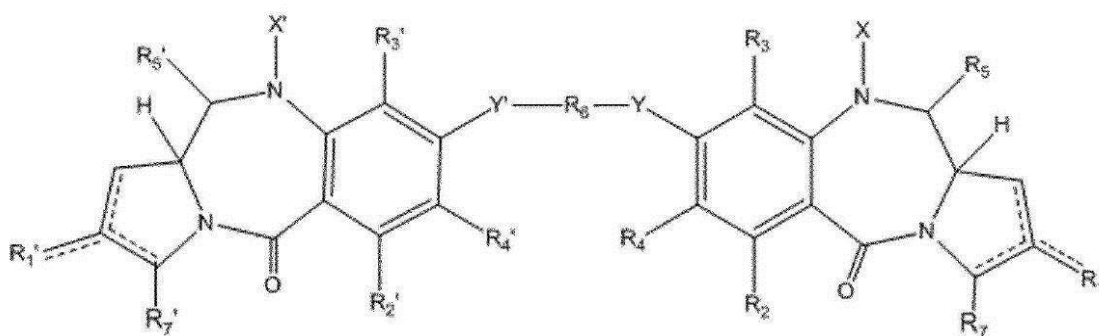
ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(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、

R_1 は、H、OH、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、CN、 R^m 、 OR^m 、 $=CH-R^m$ 、 $=C(R^m)_2$ 、 $O-SO_2-R^m$ 、 CO_2R^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 、 CO_2R^m 、 COR^m 、CHO、 CO_2H 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 $C_1 \sim 12$ アルキル、置換又は無置換の $C_2 \sim 12$ アルケニル、置換又は無置換の $C_2 \sim 12$ アルキニル、置換又は無置換の $C_5 \sim 20$ アリール、置換又は無置換の $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、置換又は無置換の $C_3 \sim 6$ 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、

$C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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、

$C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_5 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ 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ずれか1つ以上で置換される)、

R_2 、 R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 $NR^mR^{m'}$ 、 NO_2 、 Me_3Sn 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)、

R_4 は、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 $NR^mR^{m'}$ 、 NO_2 、 Me_3Sn 、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、 $-CN$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^n$ 、 $-OS(O)R^n$ 、 $-OS(O)_2R^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)NR^nR^n$ 、 $-S(O)_2NR^nR^n$ 、 $-OS(O)NR^nR^n$ 、 $-OS(O)_2NR^nR^n$ 、 $-NR^nR^n$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NR^nC(O)OR^o$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^o$ 、 $-NR^nS(O)R^o$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-NR^nS(O)NR^oR^o$ 、 $-NR^nS(O)_2NR^oR^o$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^n$ 及び $-C(O)NR^nR^n$ 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、 $-OR^p$ 、 $-OC(O)R^p$ 、 $-OC(O)NR^pR^p$ 、 $-OS(O)R^p$ 、 $-OS(O)_2R^p$ 、 $-SR^p$ 、 $-S(O)R^p$ 、 $-S(O)_2R^p$ 、 $-S(O)NR^pR^p$ 、 $-S(O)_2NR^pR^p$ 、 $-OS(O)NR^pR^p$ 、 $-OS(O)_2NR^pR^p$ 、 $-NR^pR^p$ 、 $-NR^pC(O)R^q$ 、 $-NR^pC(O)OR^q$ 、 $-NR^pC(O)NR^qR^q$ 、 $-NR^pS(O)R^q$ 、 $-NR^pS(O)_2R^q$ 、 $-NR^pS(O)NR^qR^q$ 、 $-NR^pS(O)_2NR^qR^q$ 、 $-C(O)R^p$ 、 $-C(O)OR^p$ 又は $-C(O)NR^pR^p$ で置換されていてもよく

(式中、 R^n 、 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 $-PO_2NR^*$ 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 、 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_{1-8} 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 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SH 、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、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、

R_6 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、 $-NH$ 、 $-NR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R$ 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

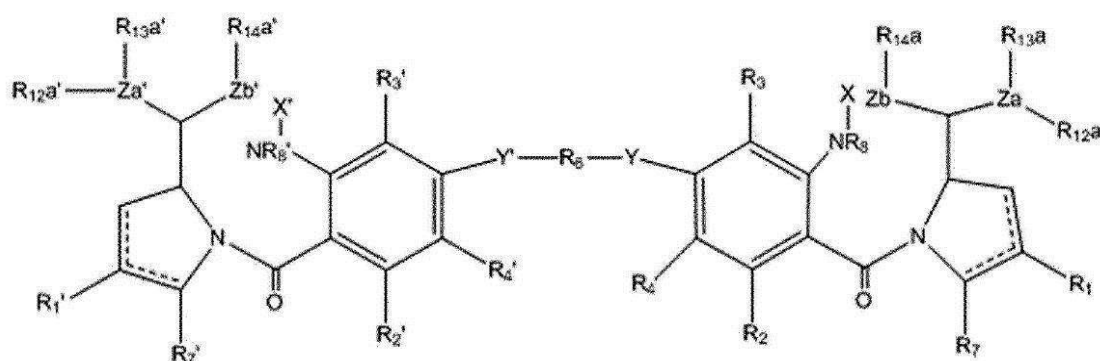
R_7 は、 H 、置換若しくは無置換の C_{1-6} アルキル、置換若しくは無置換の C_{2-6} アルケニル、置換若しくは無置換の C_{2-6} アルキニル、置換若しくは無置換の C_{3-6} シクロアルキル、置換若しくは無置換の3~7員のヘテロシクロアルキル、置換若しくは無置換の C_{6-10} アリール、置換若しくは無置換の5~7員のヘテロアリール、 $-OR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^r$ 、 $-OS(O)R^r$ 、 $-OS(O)_2R^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-S(O)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-OS(O)NR^rR^r$ 、 $-OS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)OR^s$ 、 $-NR^rC(O)NR^sR^s$ 、 $-NR^rS(O)R^s$ 、 $-NR^rS(O)_2R^s$ 、 $-NR^rS(O)NR^sR^s$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^sR^s$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 又は $-C(O)NR^r$

$R^{t'}$ 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それぞれの酸素原子は、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 $-C(O)NR^tR^{t'}$ で置換される

(式中、 R^t 、 $R^{t'}$ 、 R^s 、 $R^{s'}$ 、 R^u 、 $R^{u'}$ 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1a]



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及びXは、化学式1a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 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)R^m$ 、 $-OS(O)_2R^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-S(O)_2NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-OS(O)_2NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)OR^n$ 、 $-NR^mC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)R^n$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-NR^mS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)OR^m$ 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酸素原子は、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1a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 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、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、 $-OR^o$ 、 $-OC(O)R^o$ 、 $-OC(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)R^o$ 、 $-OS(O)_2R^o$ 、 $-SR^o$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^o$ 、 $-S(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-S(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oC(O)R^p$ 、 $-NR^oC(O)OR^p$ 、 $-NR^oC(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)R^p$ 、 $-NR^oS(O)_2R^p$ 、 $-NR^oS(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)_2NR^pR^{p'}$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 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員のヘテロシクロアルキル若しくは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員のヘテロシクロアルキル、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、 $-OR^o$ 、 $-OC(O)R^o$ 、 $-OC(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)R^o$ 、 $-OS(O)_2R^o$ 、 $-SR^o$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^o$ 、 $-S(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-S(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-OS(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^oC(O)R^p$ 、 $-NR^oC(O)OR^p$ 、 $-NR^oC(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)R^p$ 、 $-NR^oS(O)_2R^p$ 、 $-NR^oS(O)NR^pR^{p'}$ 、 $-NR^oS(O)_2NR^pR^{p'}$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 又は $-C(O)NR^oR^{o'}$ で置換され

(式中、 R^n 、 $R^{n'}$ 、 R^o 、 $R^{o'}$ 、 R^p 及び $R^{p'}$ 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なる群から選択される)、及び

R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_7' 及び R_8' は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 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) R_1 が、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_{5-7} アリール及び置換又は無置換の C_{3-6} 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) R_2 、 R_3 及び R_5 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) R_4 が、 C_{1-6} 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) R_4 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、 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_{1-8} アルキル又は置換若しくは無置換の C_{1-8} 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、 $N O_2$ 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 NNH_2 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、O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) 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いてもよく、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、

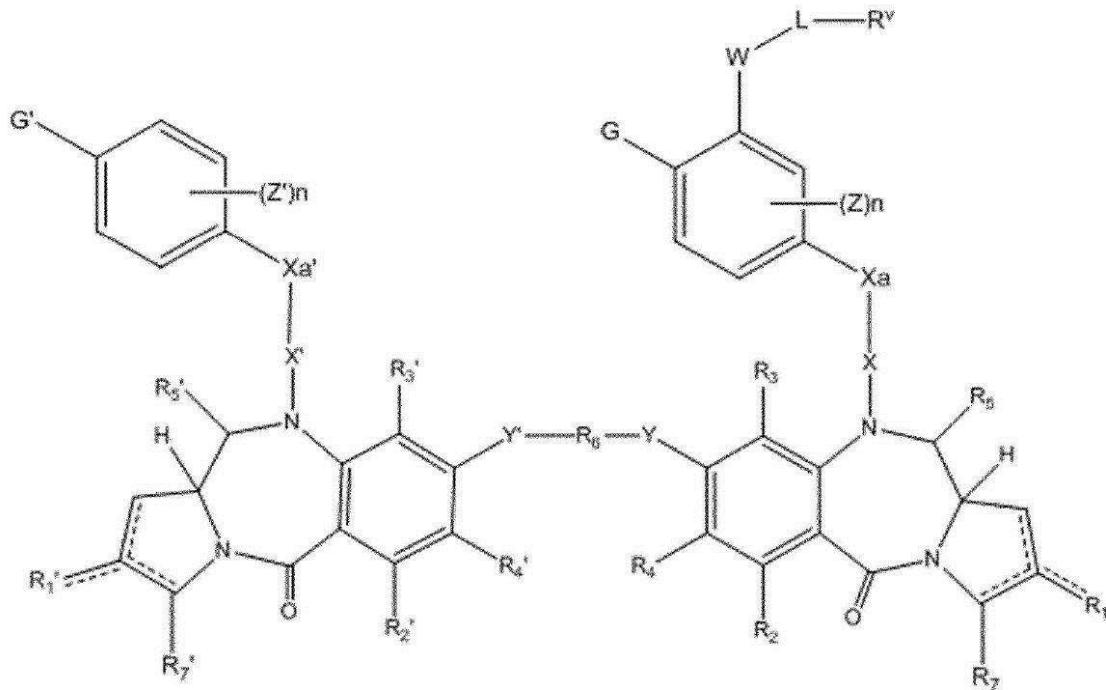
(11)に記載のコンジュゲート、又はコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(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。

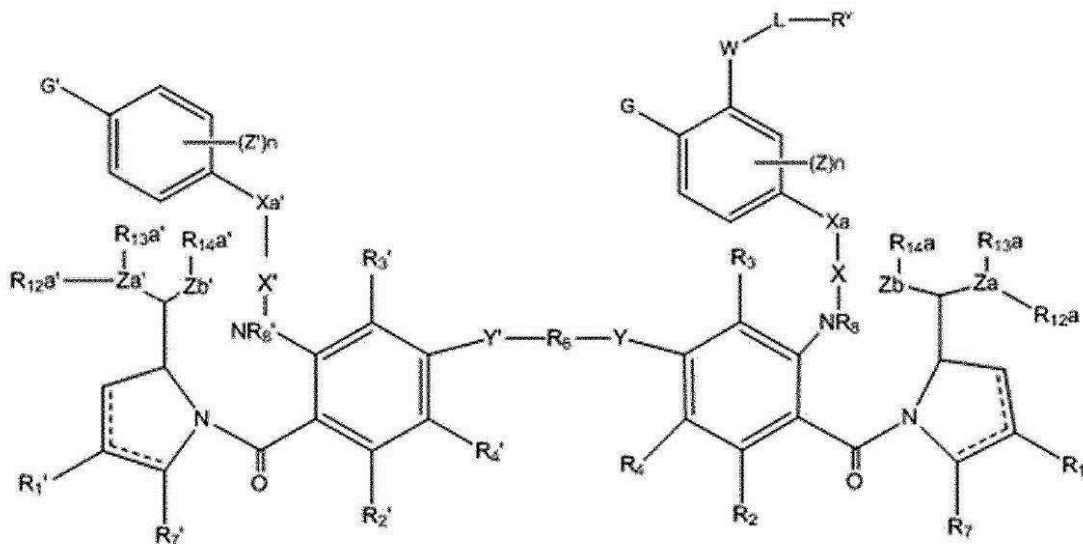
(14)以下の化学式IIb又はIIb'によって表される構造を有するピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【化 7 7】

[化IIb]



[化IIb']



[式中、

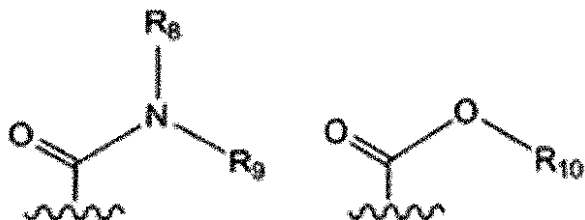
点線、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_7' 、 X' 、 Y' 、 R_8 、 Z_a 、 Z_b 、 R_{12a} 、 R_{13a} 、 R_{14a} 、 R_8' 、 Z_a' 、 Z_b' 、 R_{12a}' 、 R_{13a}' 及び R_{14a}' は、それぞれ、化学式Ia及び化学式Ia'によって表される化合物について、(2)に定義された通りであり、

X_a 及び X_a' 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 は、 H 、 C_{1-8} アルキル、ハロ、 NO_2 、 CN 、

【化 7 8】



、及び $-(CH_2)_m-OCH_3$ からなる群から選択され

(式中、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から選択され、 m は、 $0 \sim 12$ である)、

n は、 $1 \sim 3$ 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るもよく、

W は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR''-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR''-$ 、 $-P(O)R'''NR''-$ 、 $-S(O)NR''-$ 又は $-PO_2NR''$ を示し(式中、 R'' 及び R''' は、それぞれ独立して、 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 $C_6 \sim 20$ 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、

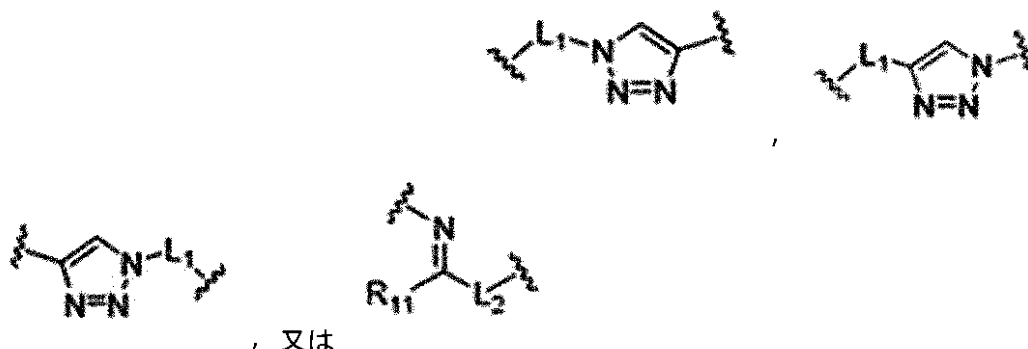
連結単位は、 W と結合単位、 W と分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位と W 、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、 $C_2 \sim 100$ 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 $C_1 \sim 20$ アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR''-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-$ 、 $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR''''-$ 、 $-P(O)R''''NR''''-$ 、 $-S(O)NR''''-$ 又は $-PO_2NR''''$ であり(式中、 R'''' 及び R''''' は、それぞれ独立して、 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、 $0 \sim 10$ の整数を示す)、

連結単位は、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ であり(式中、 r は、 $0 \sim 10$ の整数であり、 p は、 $0 \sim 12$ の整数であり、 q は、 $1 \sim 20$ の整数であり、 V は、単結合、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)、

結合単位は、

【化 7 9】



であり(式中、 L_1 は、単結合又は $C_2 \sim 30$ アルケニルを示し、 R_{11} は、 H 又は $C_1 \sim 10$ アルキルを示し、 L_2 は、 $C_2 \sim 30$ アルケニルを示す)、

R^v は、 $-NH_2$ 、 N_3 、置換若しくは無置換の $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、置換若しくは無置換の $C_3 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 20$ ヘテロシクリル又は置換若しくは無置換の $C_5 \sim 20$ アリールを示し、ここで、

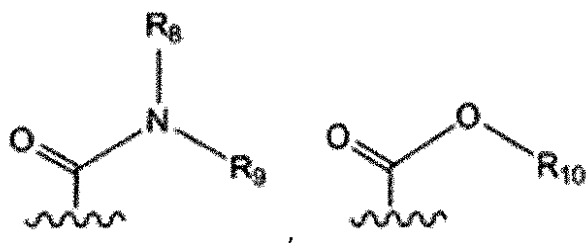
$C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 20$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 20$ ヘテロシクリル又は $C_5 \sim 20$ アリールが

置換されている場合、 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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ホルミル、 C_{3-8} アリール、 C_{5-12} アリールオキシ、 C_{5-12} アリールカルボニル又は C_{3-6} 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_{1-3} 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、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} 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_{1-8} アルキルを示す)、

L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、

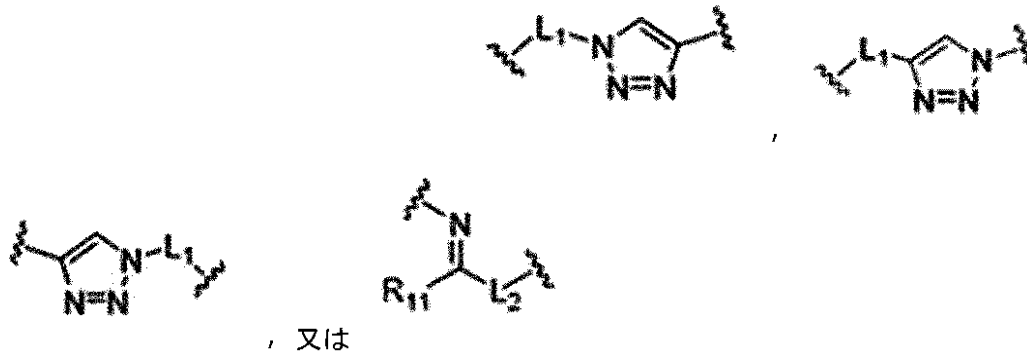
連結単位は、Wと結合単位、Wと分枝単位、分枝単位と別の分枝単位、又は分枝単位と結合単位を連結し、分枝単位は、連結単位とW、又は連結単位と別の連結単位を連結し、

分枝単位は、 C_{2-8} 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く、アルケニルは、1つ以上の C_{1-6} アルキルで更に置換されていてもよい)、親水性アミノ酸、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR''''$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-$ 、 $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-$ 、 $-(CH_2)_s-NHC(O)-(CH_2)_t-C(O)-$ 又は $-(CH_2)_u-C(O)NH-(CH_2)_v-C(O)-$ であり(式中、 R'''' は、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_{5-20} 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、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ 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】



であり(式中、 L_1 は、単結合又は $C_2 \sim 8$ アルケニルを示し、 R_{11} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルを示し、 L_2 は、 $C_2 \sim 8$ アルケニルを示す)、及び

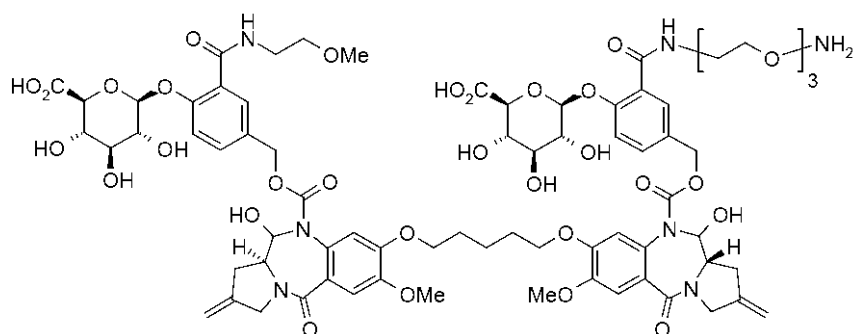
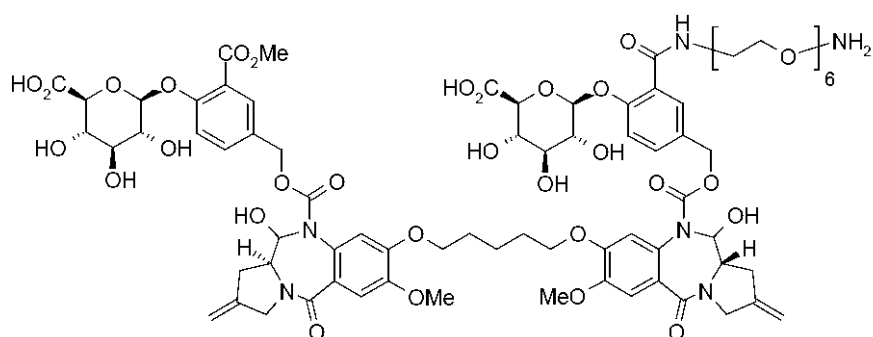
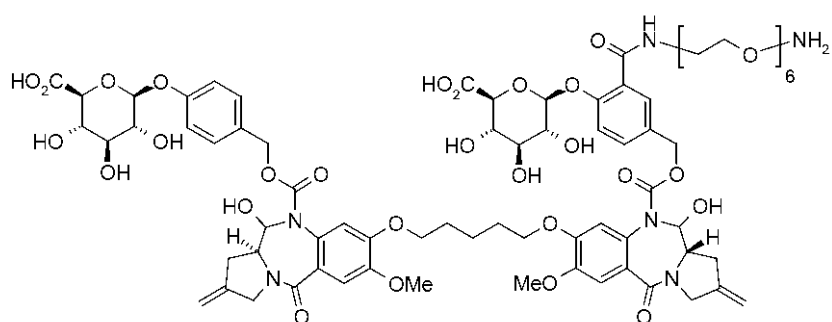
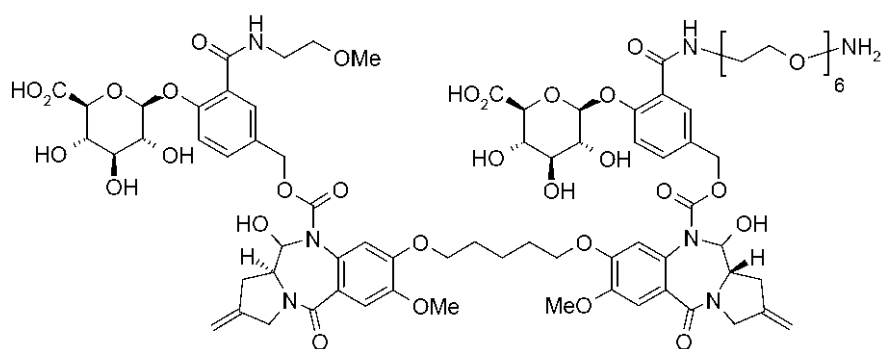
連結単位は、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ である

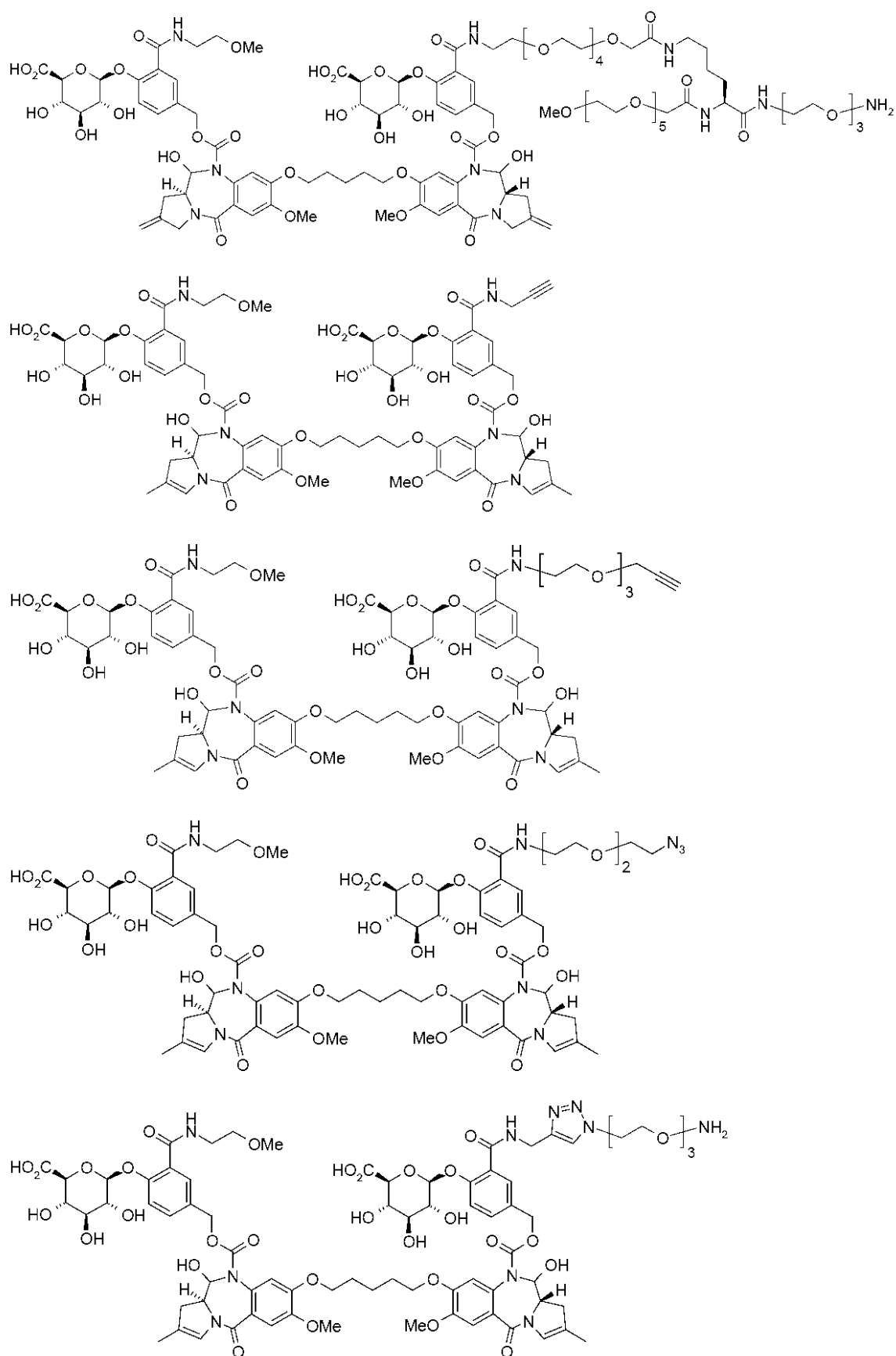
(式中、 r は、0～8の整数であり、 p は、1～12の整数であり、 q は、1～10の整数であり、 V は、単結合又は $-O-$ を示す)、

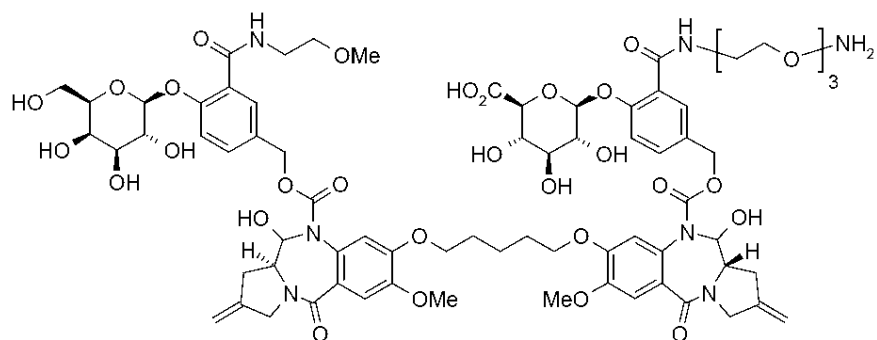
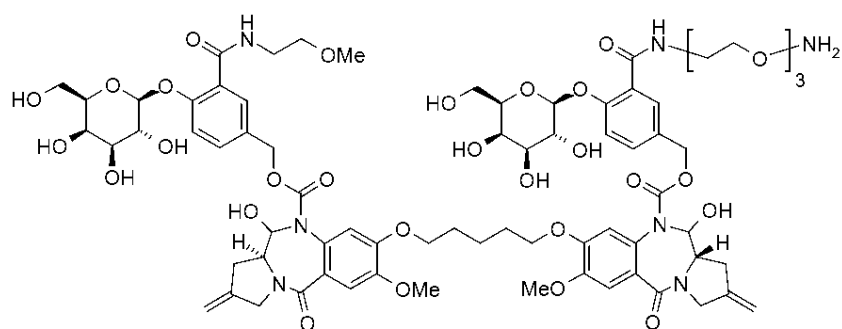
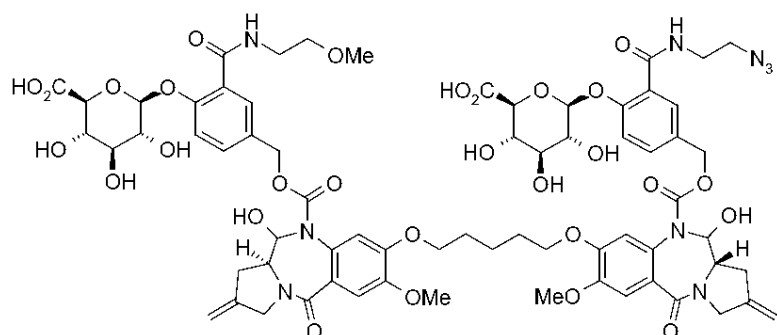
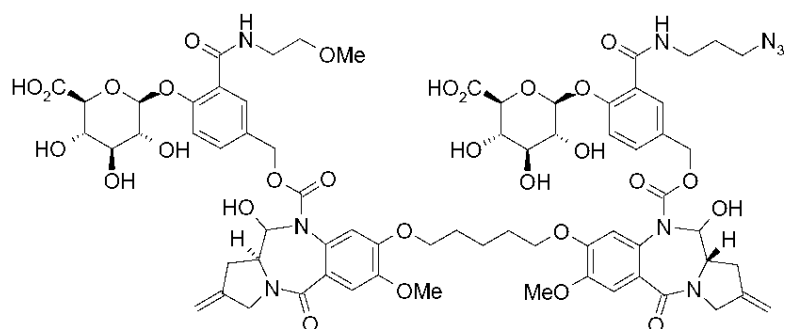
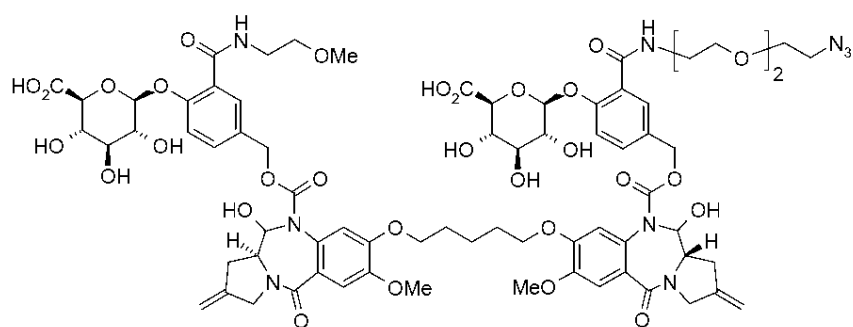
(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

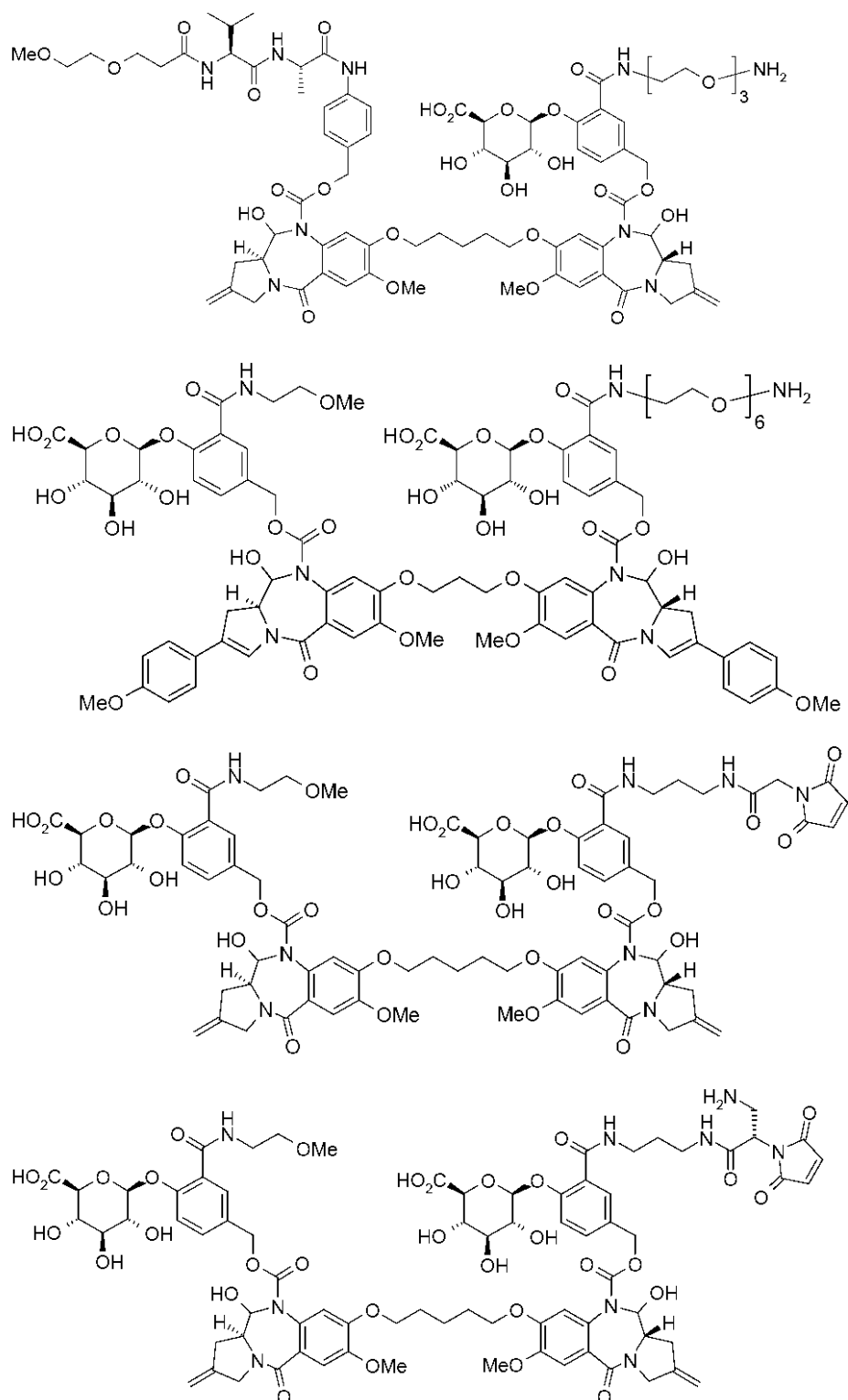
(18)ピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物が、以下の化学構造を有する、(14)に記載のピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー化合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

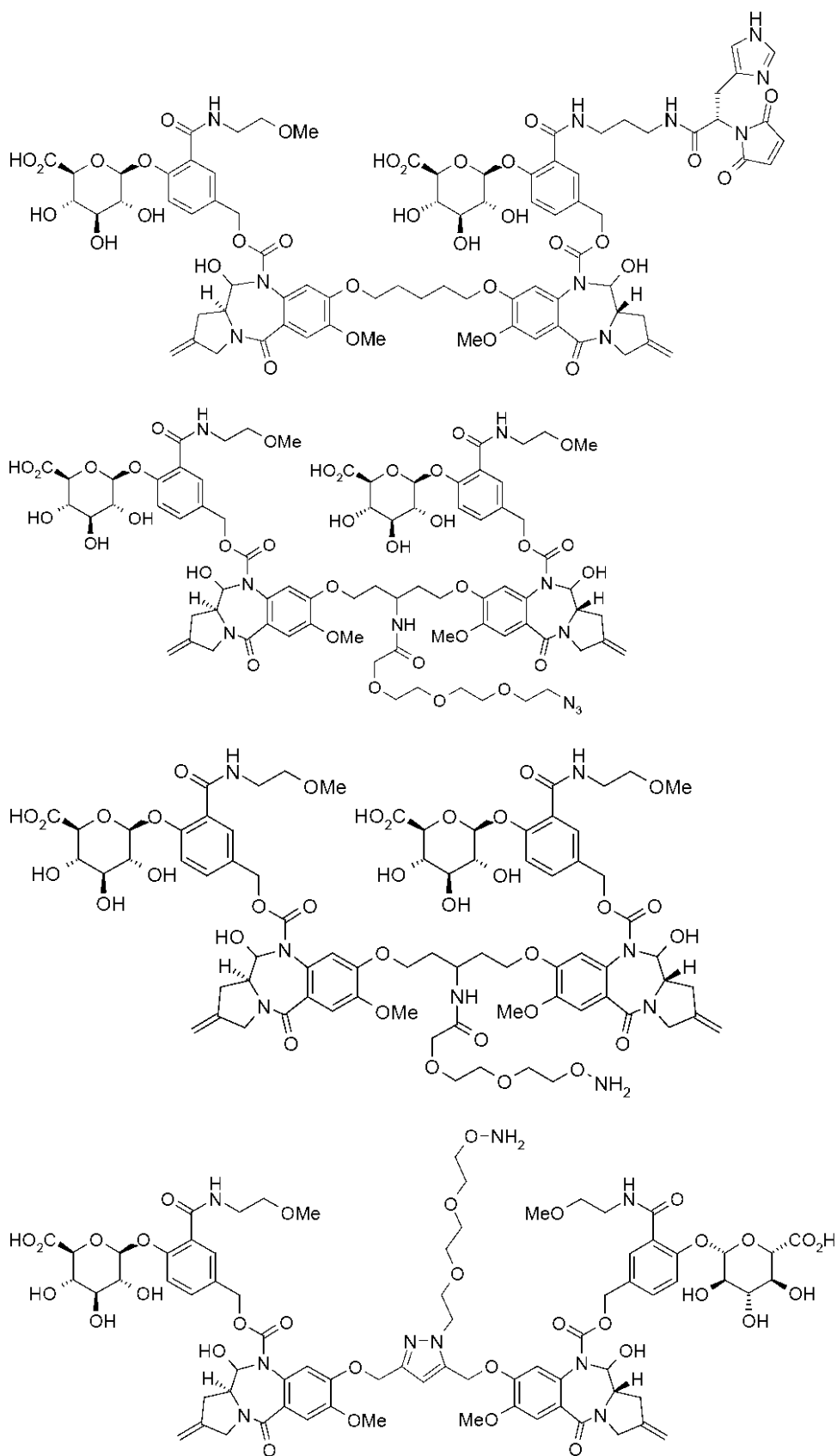
【化 8 2】

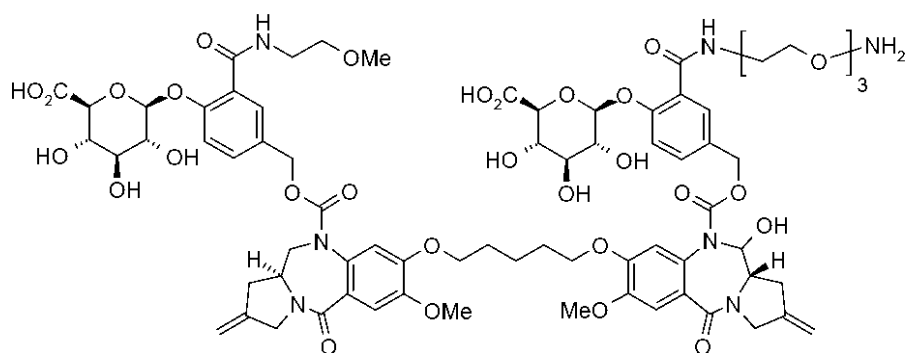
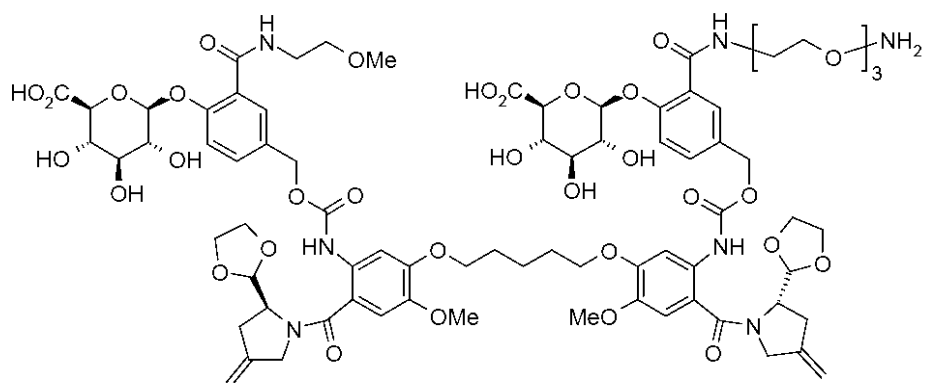
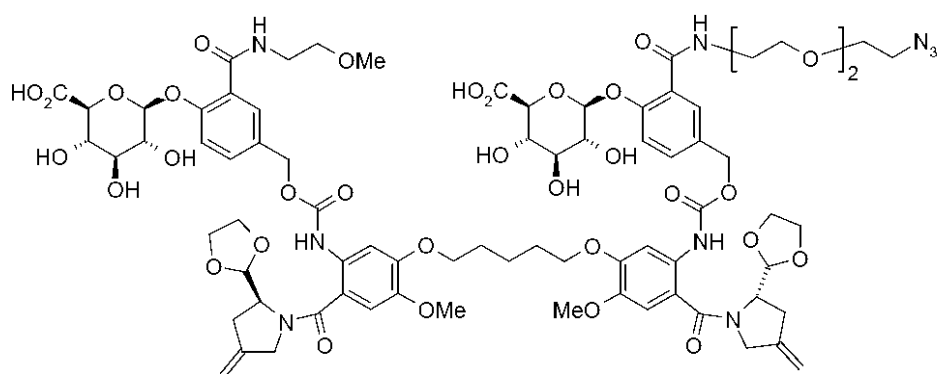




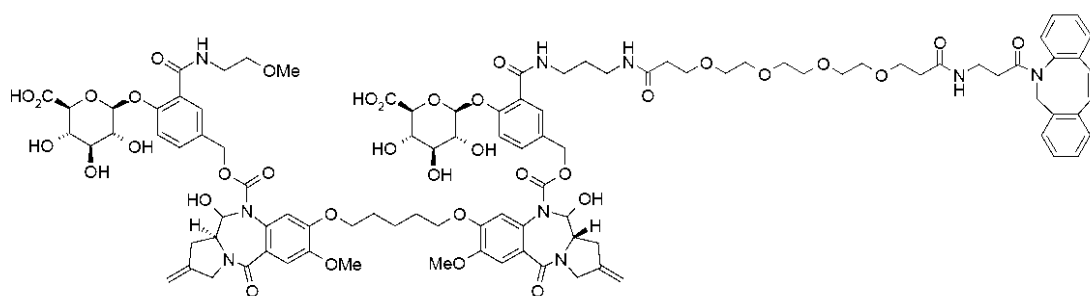






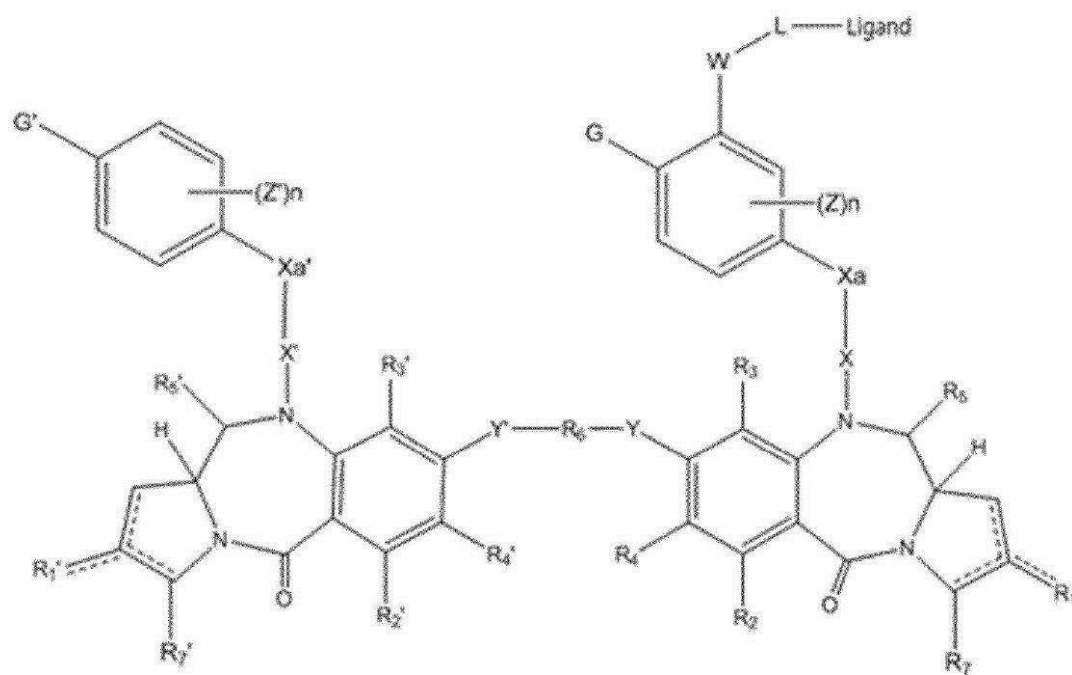


及び

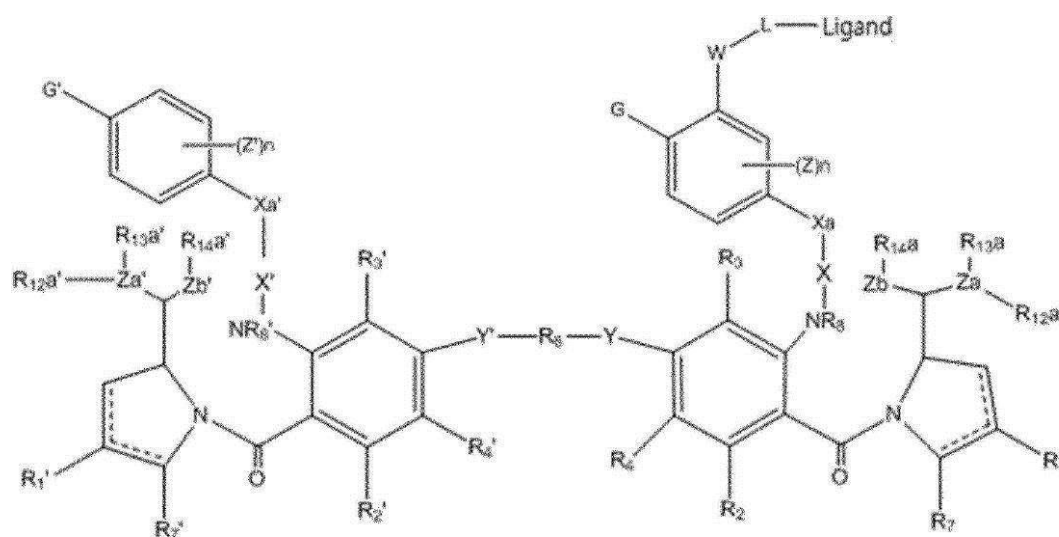


(19) 以下の化学式IIIa又はIIIbによって表される構造を有するピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲート、又はピロロベンゾジアゼピン二量体プロドラッグ-リンカー-リガンドコンジュゲートの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

[化IIIa]



[化IIIb]



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、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、

(2 0) 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。

(2 1) 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。

(2 2) 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。

(2 3) アミノ酸モチーフが、CYXX、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。

(2 4) (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。

(2 5) 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。

(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。

(2 7) (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。

(2 8) (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。