

§ は、基 A K との結合部位を示し、

§ § は、窒素原子との結合部位を示し、

A K は、A K₁ または A K₂ であり、

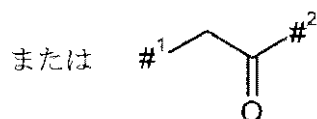
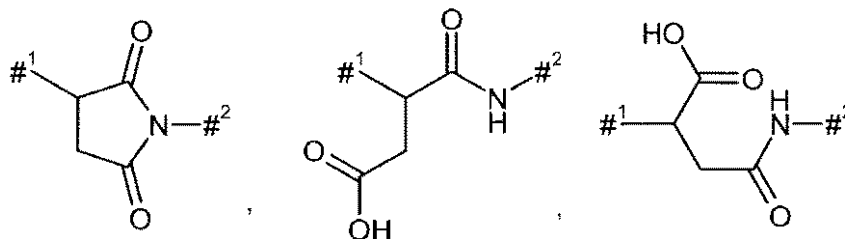
ここで、

A K₁ は、その硫黄原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

A K₂ は、その窒素原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

G は、A K = A K₁ の場合、式：

【化 2】



で示される基であり、

式中、

#¹ は、基 A K₁ の硫黄原子との結合部位を示し、

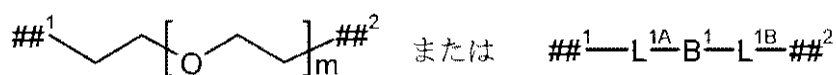
#² は、基 L¹ との結合部位を示すか、

または

G は、A K = A K₂ の場合、カルボニルであり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₁ ~ C₁₀) アルカンジイルまたは式：

【化 3】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数字であり、

##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

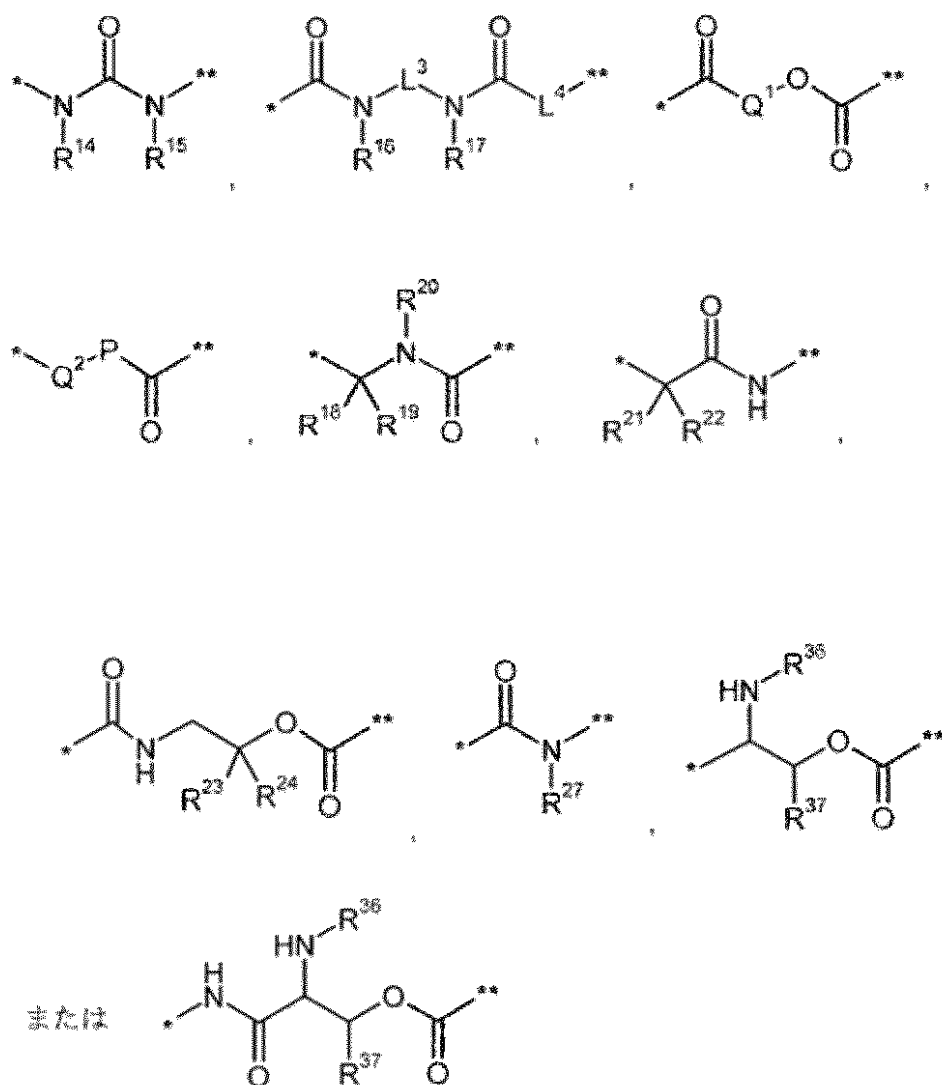
B¹ は、式：

The figure displays two chemical structures. The left structure is an amide where a carbonyl group is bonded to a nitrogen atom (R²⁹) which is also bonded to a substituent labeled ##5, and another nitrogen atom (R³⁰) which is bonded to a substituent labeled ##6. The right structure is a bis-amide where two carbonyl groups are connected by a central linker L. Each carbonyl is bonded to a nitrogen atom (R³¹ and R³² respectively), each of which is also bonded to a substituent labeled ##5 and ##6.

1, 2-、1, 3-または1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の2個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて(C₃~C₆)シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Bは、結合または式：

【化6】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

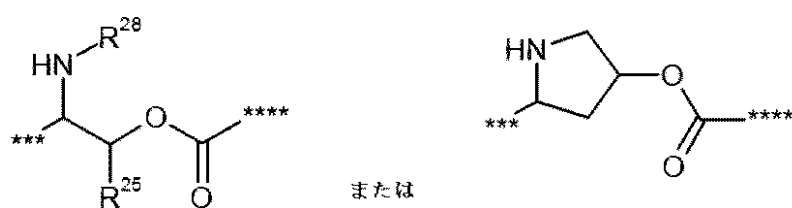
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または ($\text{C}_2 \sim \text{C}_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化7】



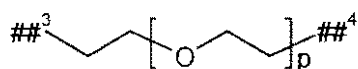
で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

$***$ は、 L^2 との結合部位を示し、
 R^{25} は、水素またはメチルであり、
 R^{28} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、
 Q^1 は、4～7員ヘテロ環であり、
 Q^2 は、3～7員炭素環または4～7員ヘテロ環であり、
 R^{14} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{15} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、
 または
 R^{14} および R^{15} は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、
 R^{16} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{17} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、
 または
 R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、
 R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{19} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、
 R^{20} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、
 または
 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{22} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに3～7員炭素環を形成し、
 R^{23} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{24} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{27} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{36} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、
 R^{37} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{36} および R^{37} は、これらが結合している原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 $(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルまたは式：

【化8】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

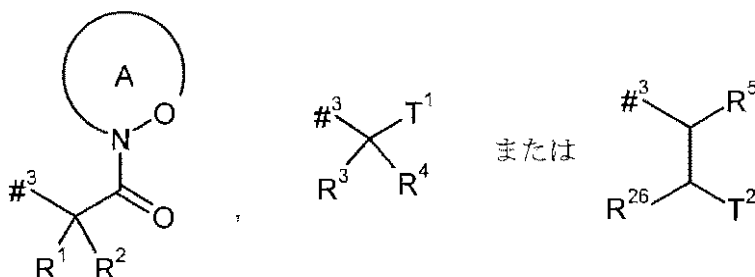
$(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群

から相互に独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基により置換されてもよく、
 かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 9】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

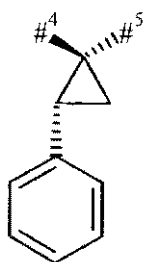
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、下記式：

【化 10】



で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

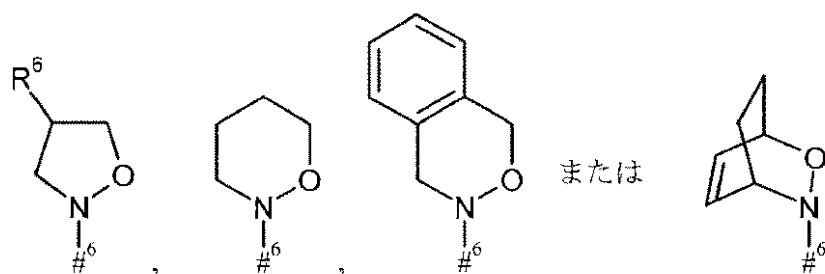
式中

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 1】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

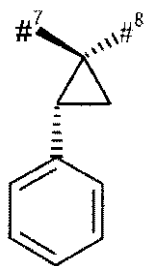
R³ は、水素またはメチルであり、

R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 2】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ で示される基であり、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

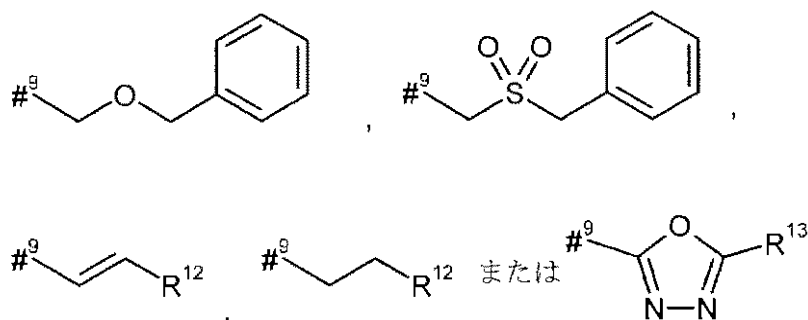
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに 4~7 員ヘテロ環を形成し、

R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素、メチルまたは式：

【化 1 3】



で示される基であり、

式中、

$\#^9$ は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2】

n は、1～20の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

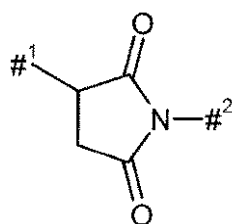
ここで、

AK_1 は、C4.4aと結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基Gに結合しており、

AK_2 は、C4.4aと結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

G は、 $AK = AK_1$ の場合、式：

【化 1 4】

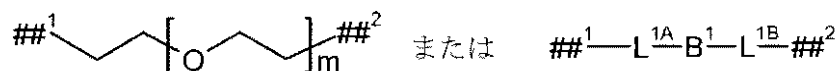


で示される基であり、

式中、

$\#^1$ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、基 L¹ との結合部位を示し、
 または
 G は、A K = A K₂ の場合、カルボニルであり、
 L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイル または 式：
 【化 1 5】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数字であり、

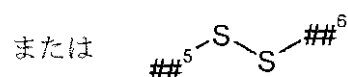
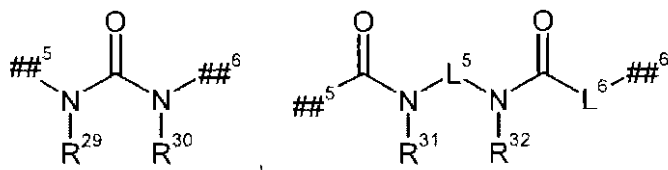
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルであり、

B¹ は、式：

【化 1 6】



で示される基であり、

式中、

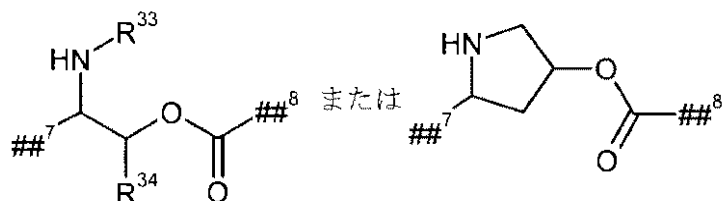
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合であり、

L⁶ は、結合または式：

【化 1 7】



で示される基であり、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、

##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、

R³³ は、水素、メチルカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニルで

あり、

R^{34} は、水素またはメチルであり、

R^{29} は、水素であり、

R^{30} は、水素であり、

R^{31} は、水素またはメチルであり、

R^{32} は、水素またはメチルであり、

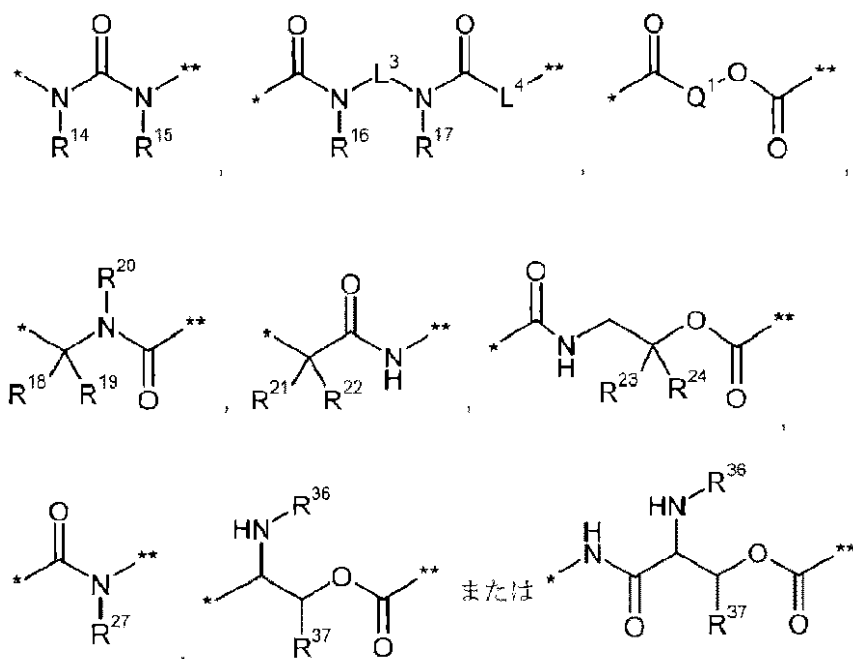
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

かつ

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基により置換されてもよく、

Bは、結合または式：

【化18】



で示される基であり、

式中、

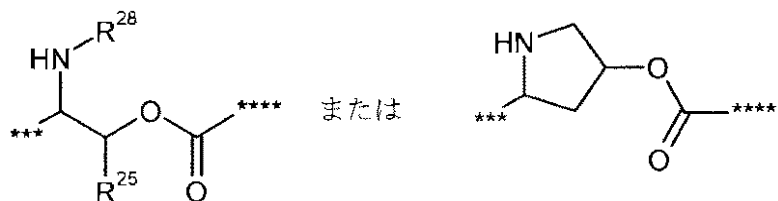
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化19】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

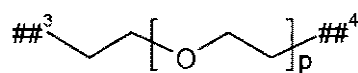
R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであ

り、

Q^{14} は、4～7員ヘテロ環であり、
 R^{14} は、水素であり、
 R^{15} は、水素であり、
 R^{16} は、水素またはメチルであり、
 R^{17} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、
 R^{18} は、水素であり、
 R^{19} は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、
 R^{20} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、
 R^{23} は、メチルであり、
 R^{24} は、水素またはメチルであり、
 R^{27} は、水素であり、
 R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、
 R^{37} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{36} および R^{37} は、これらが結合している原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化20】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

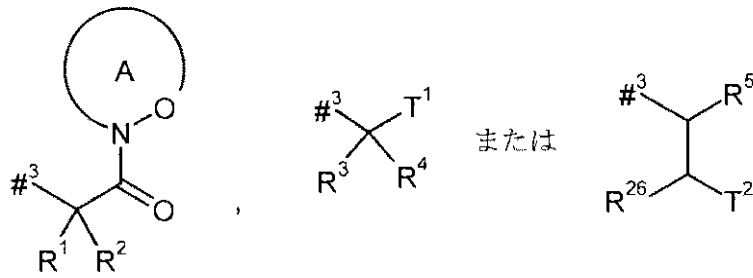
$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基により置換されてもよく、

Dは、式：

【化 2 1】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

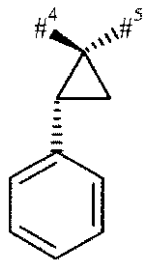
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 2 2】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

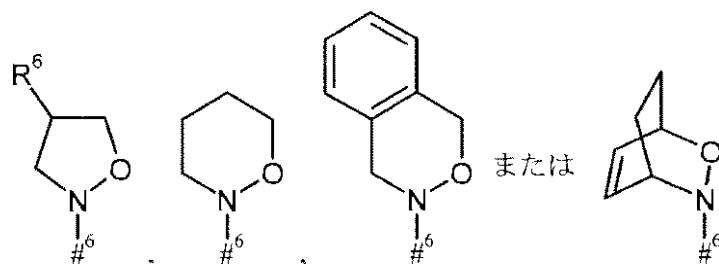
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 2 3】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

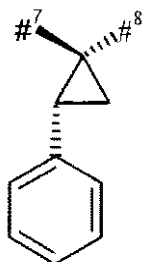
R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニル

エチルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 2 4】



で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T^1 との結合部位を示し、

T^1 は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素またはメチルであり、

R^9 は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

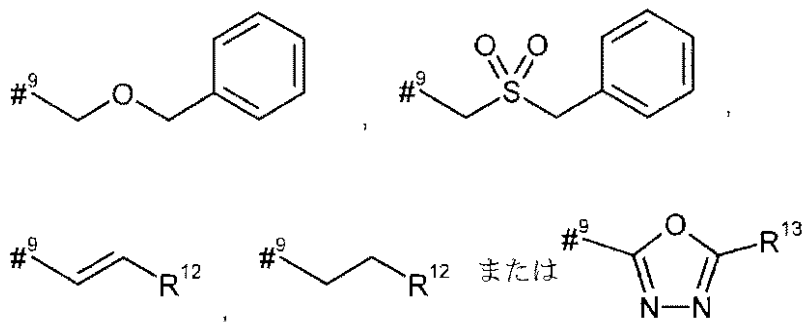
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素、メチルまたは式：

【化 2 5】



で示される基であり、

式中、

9 は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルで

あり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項1に記載の一般式(Ia)で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項3】

n は、1～10の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

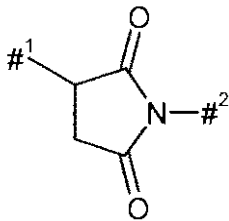
ここで、

AK_1 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基Gに結合しており、

AK_2 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

Gは、 $AK = AK_1$ の場合、式：

【化26】



で示される基であり、

式中、

$\#^1$ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

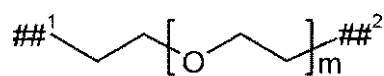
$\#^2$ は、基 L^1 との結合部位を示し、

または

Gは、 $AK = AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖($C_2 \sim C_6$)アルカンジイルまたは式：

【化27】



で示される基であり、

式中、

m は、2または3の数字であり、

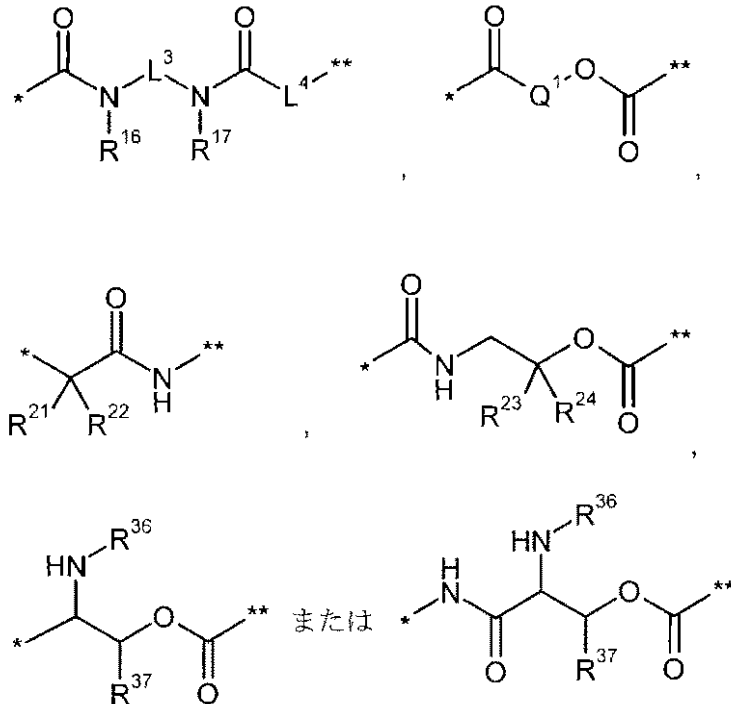
¹ は、基 G との結合部位を示し、

² は、基 B との結合部位を示し、

(C₂ ~ C₆) アルカンジイルは、1 個 または 2 個 のメチル置換基で置換されてもよい、

B は、結合または式：

【化 2 8】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式：

【化 2 9】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニルであ

り、

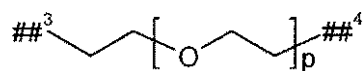
Q¹ は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

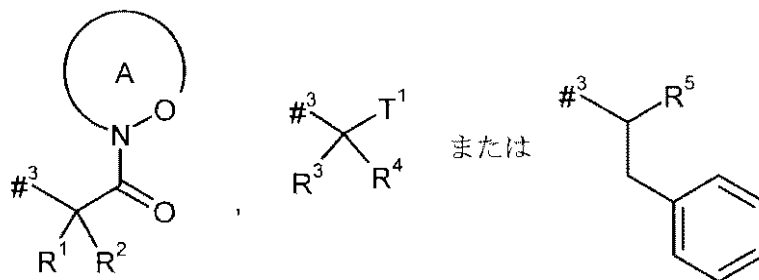
R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、
 R^{23} は、メチルであり、
 R^{24} は、水素であり、
 R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、
 R^{37} は、水素またはメチルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
 【化30】

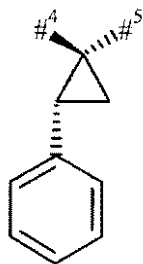


で示される基であり、
 式中、
 p は、2～6の数字であり、
 ##³ は、基Bとの結合部位を示し、
 ##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D は、式：
 【化31】



で示される基であり、
 式中、
 #³ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R^1 は、水素であり、
 R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 3 2】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

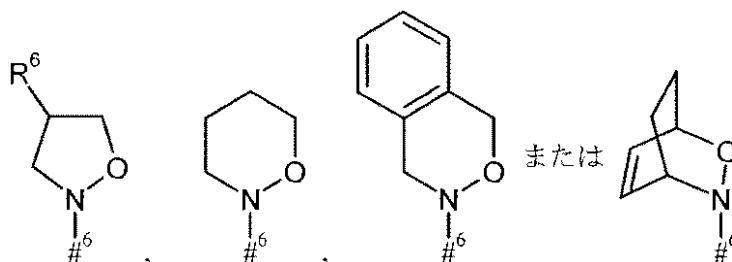
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 3 3】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

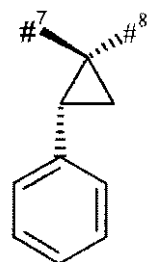
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - イン
ドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 3 4】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

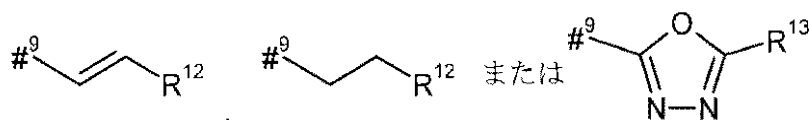
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化35】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-CHCH_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項1または2に記載の一般式(Ia)で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項4】

nは、1～10の数字であり、

AKは、AK₂であり、

ここで、

AK₂は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

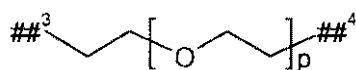
Gは、カルボニルであり、

L¹は、結合であり、

Bは、結合であり、

L²は、直鎖(C₃～C₆)アルカンジイルまたは式：

【化36】



で示される基であり、

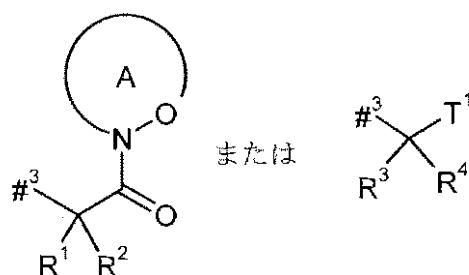
式中、

pは、2または3の数字であり、

##³ は、基Bとの結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：
【化 3 7】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

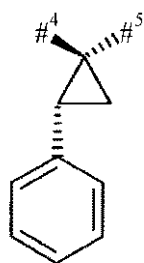
R¹ は、水素であり、

R² は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか

、
または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 3 8】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

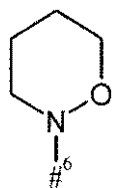
、
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 3 9】



で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

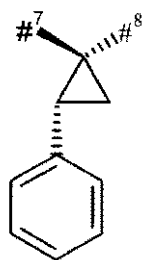
#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか

、
または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
【化 4 0】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T^1 との結合部位を示し、

T^1 は、式： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ で示される基であり、

式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*tert*-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素であり、

R^9 は、水素またはベンジルであり、

$R^{3,5}$ は、メチルである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤 - 薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 5】

n は、1 ~ 10 の数字であり、

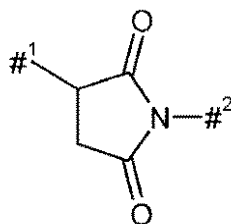
AK は、 AK_1 であり、

ここで、

AK_1 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

G は、式：

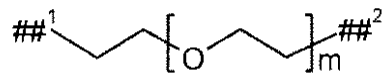
【化 4 1】



で示される基であり、

式中

#¹ は、基 $A K_1$ のシステイン残基との結合部位を示し、
 #² は、基 L^1 との結合部位を示し、
 L^1 は、結合、直鎖 ($C_3 \sim C_5$) アルカンジイルまたは式：
 【化 4 2】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

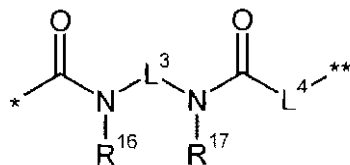
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

($C_3 \sim C_5$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 4 3】



で示される基であり、

式中、

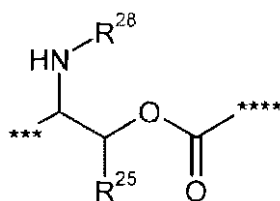
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化 4 4】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、

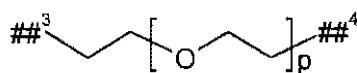
R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

、
 L^2 は、直鎖 ($C_3 \sim C_5$) アルカンジイルまたは式：
 【化 4 5】



で示される基であり、

式中、

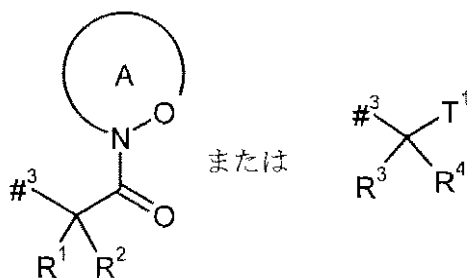
p は、2 または 3 の数字であり、

$##^3$ は、基 B との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化 4 6】



で示される基であり、

式中、

$#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

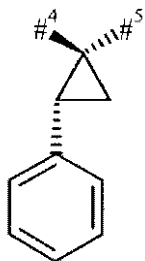
R^2 は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか

、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 4 7】



で示される ($1S, 2R$)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

、

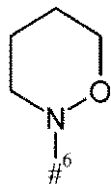
式中、

$#^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$#^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 4 8】



で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

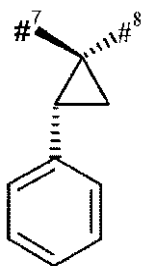
R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか

、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 4 9】



で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素またはベンジルであり、

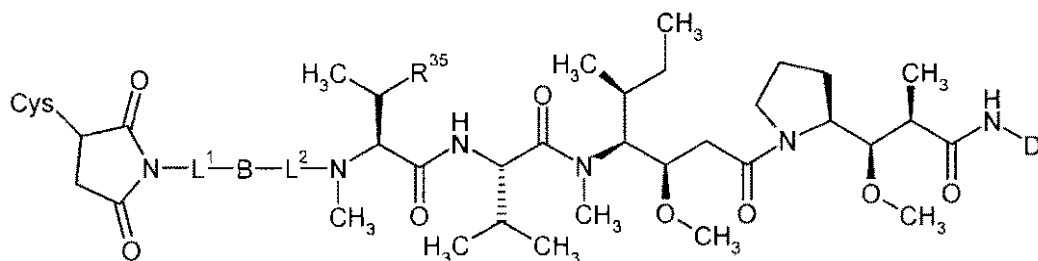
R^{3 5} は、メチルである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 6】

式 (XXX a) :

【化 5 0】



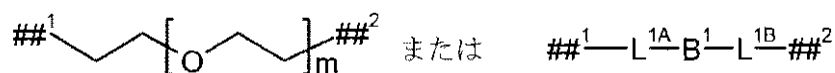
(XXX a)

〔式中、

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₁ ~ C₁₀) アルカンジイル または 式：

【化 5 1】



で示される基であり、

式中

m は、2 ~ 6 の数字であり、

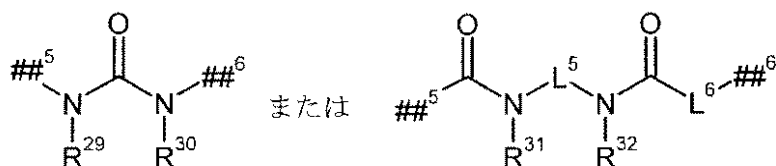
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

B¹ は、式：

【化 5 2】



で示される基であり、

式中、

##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合または (C₂ ~ C₄) アルカンジイルであり、

L⁶ は、結合であり、

R²⁹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³⁰ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R²⁹ および R³⁰ は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R³¹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³² は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R³¹ および R³² は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

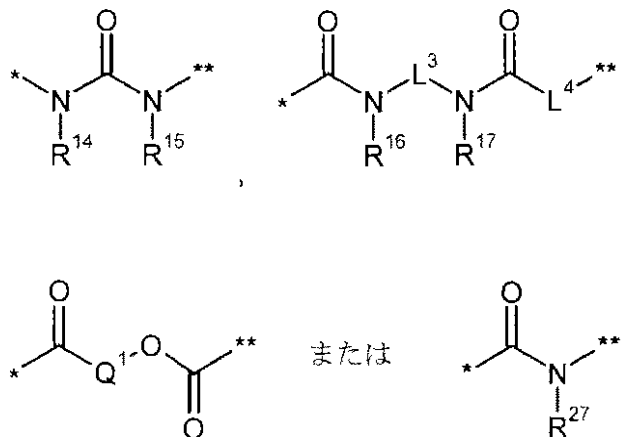
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルであり、かつ

($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式：

【化 5 3】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合または ($C_2 \sim C_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合であり、

Q^1 は 4～7 員ヘテロ環であり、

R^{14} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{15} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{16} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{17} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

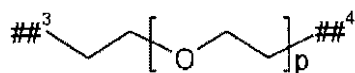
または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{27} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 5 4】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6 の数字であり、

#³ は、基 B との結合部位を示し、

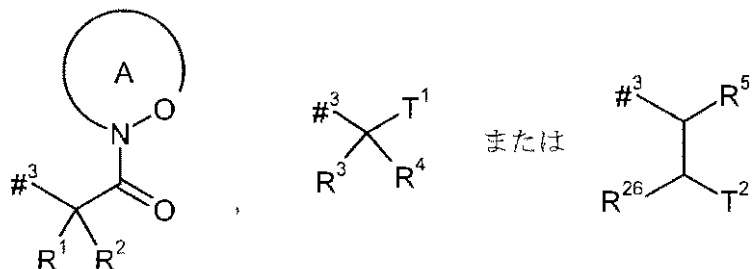
#⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群から選択される 1～4 個の置換基により置換されてもよく、
かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 5 5】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

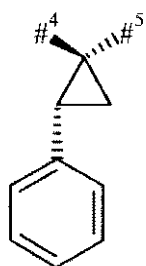
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 5 6】



で示される ($1S, 2R$)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

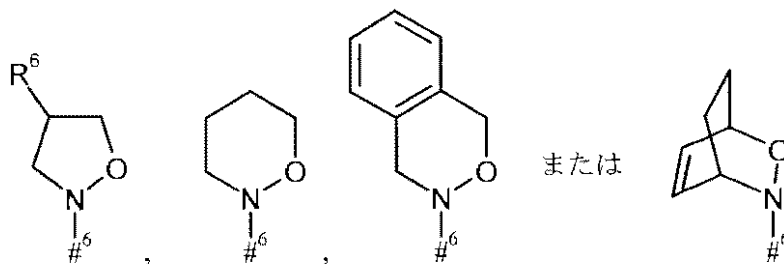
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 5 7】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

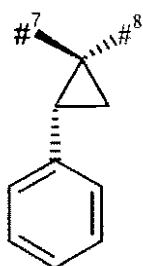
R³ は、水素またはメチルであり、

R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 5 8】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

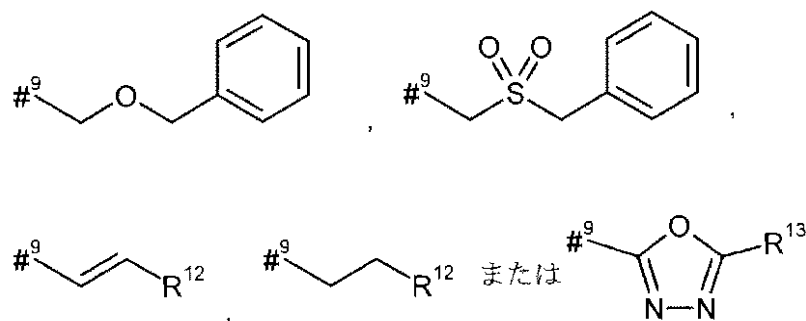
または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：
【化 5 9】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

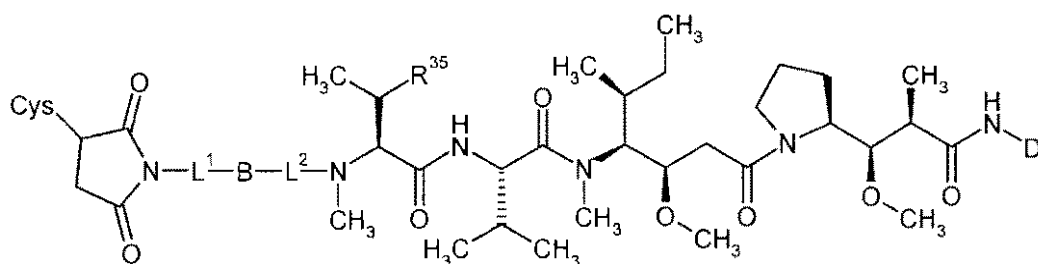
R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 7】

式 (XXX a) :

【化 6 0】



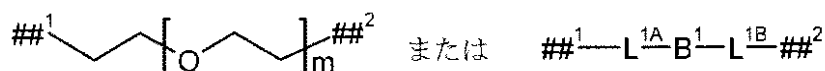
(XXX a)

[式中、

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 6 1】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

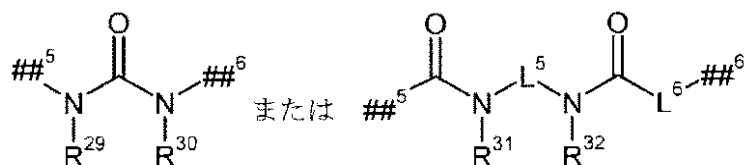
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

B^1 は、式：

【化 6 2】



で示される基であり、

式中、

$##^5$ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

$##^6$ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L^5 は、結合であり、

L^6 は、結合であり、

R^{29} は、水素であり、

R^{30} は、水素であり、

R^{31} は、水素またはメチルであり、

R^{32} は、水素またはメチルであり、

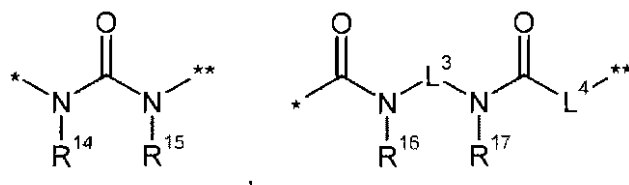
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

かつ

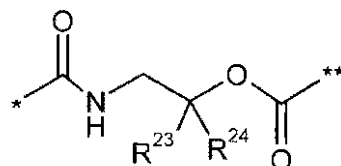
($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 6 3】



または



で示される基であり、

式中、

$*$ は、 L^1 との結合部位を示し、

$**$ は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

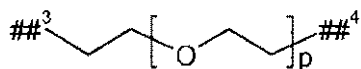
R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

、
 $R^{2\ 3}$ は、メチルであり、
 $R^{2\ 4}$ は、水素またはメチルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
 【化 6 4】



で示される基であり、

式中、

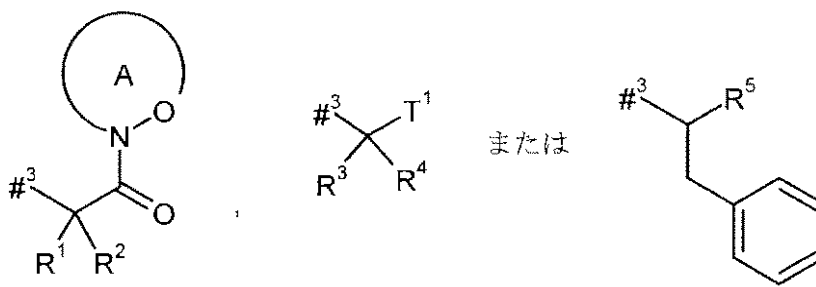
p は、2 または 3 の数字であり、

$##^3$ は、基 B との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化 6 5】



で示される基であり、

式中、

$#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

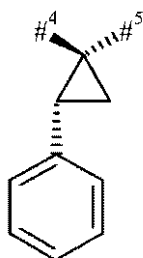
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 6 6】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

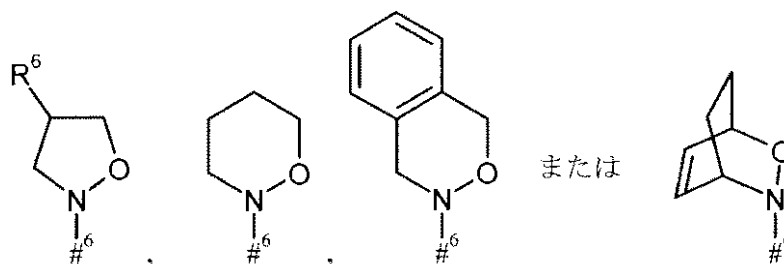
式中、

$#^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$#^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 6 7】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

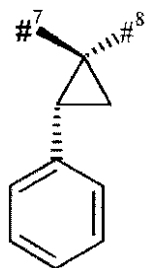
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 6 8】



で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

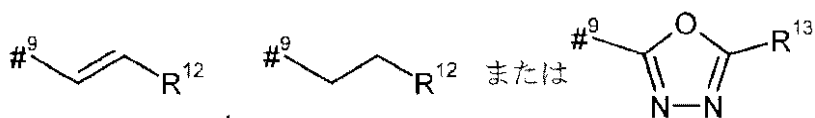
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに4～7員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 6 9】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

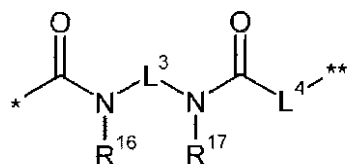
【請求項 8】

Cys は、側鎖の硫黄原子を介して スクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合または直鎖 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) アルカンジイルであり、

B は、結合または式：

【化 7 0】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

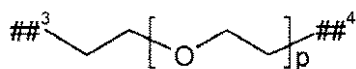
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであり、

L² は、直鎖 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 7 1】



で示される基であり、

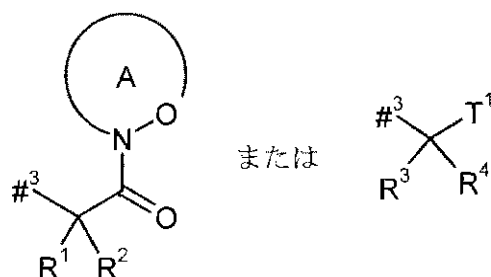
式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：
【化 7 2】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

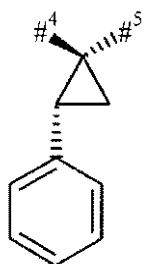
R¹ は、水素であり、

R² は、ベンジルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 7 3】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

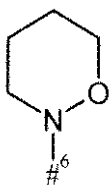
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 7 4】



で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

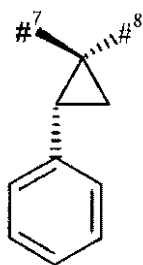
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 7 5】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

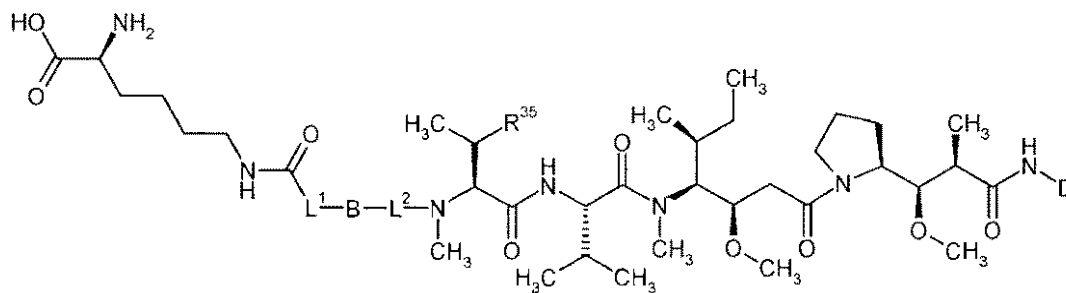
R³⁵ は、メチルである、

請求項 6 または 7 に記載の式 (XXX a) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 9】

式 (XXX I) :

【化 7 6】

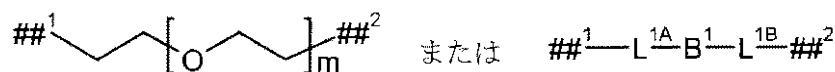


(XXX I)

〔式中、

L¹ は、結合、直鎖 (C₁ ~ C₁₀) アルカンジイル、または式：

【化 7 7】



で示される基であり、

式中、

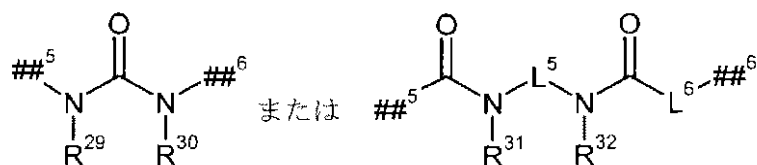
m は、2 ~ 6 の数字であり、

##¹ は、隣接カルボニル基との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

B¹ は、式：
【化 7 8】



で示される基であり、

式中、

##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合または (C₂ ~ C₄) アルカンジイルであり、

L⁶ は、結合であり、

R²⁹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³⁰ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R²⁹ および R³⁰ は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R³¹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³² は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R³¹ および R³² は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

L^{1B} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

かつ

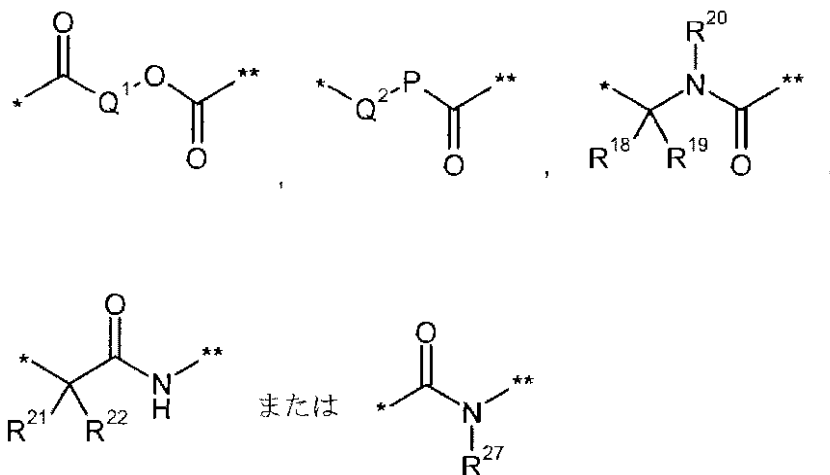
(C₁ ~ C₁₀) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されてもよく、

かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式：

【化 7 9】

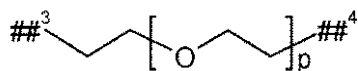


で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

* * は、 L^2 との結合部位を示し、
 P は、O または NH であり、
 Q^1 は、4～7 員ヘテロ環であり、
 Q^2 は、3～7 員炭素環または 4～7 員ヘテロ環であり、
 R^{18} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^{19} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログ もしくは 異性体の側鎖であり、
 R^{20} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、
 または
 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^{22} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに 3～7 員炭素環を形成し、
 R^{27} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：
 【化 80】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

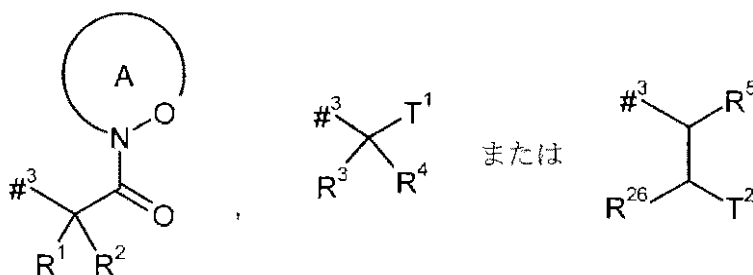
($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、

かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 81】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素またはメチルであり、

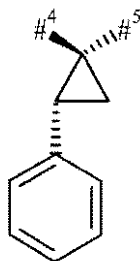
R^2 は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル

、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化82】



で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

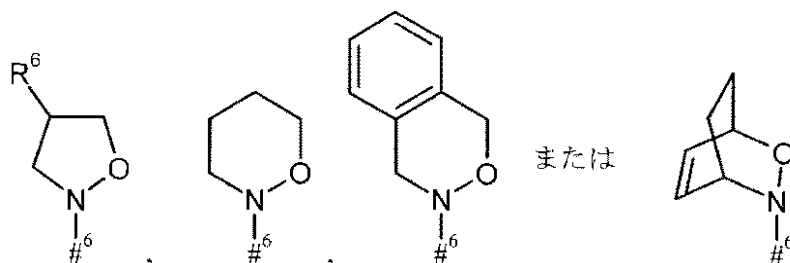
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化83】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

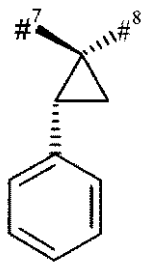
R³ は、水素またはメチルであり、

R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 8 4】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであるか、

または

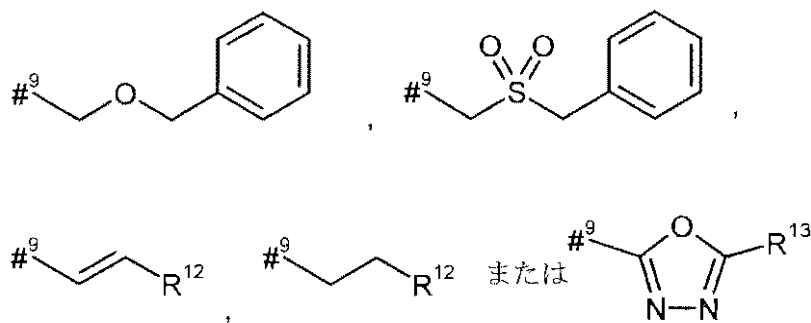
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 8 5】



で示される基であり、

式中、

9 は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであり、

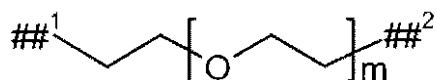
R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 10】

L^1 は、結合、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 86】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

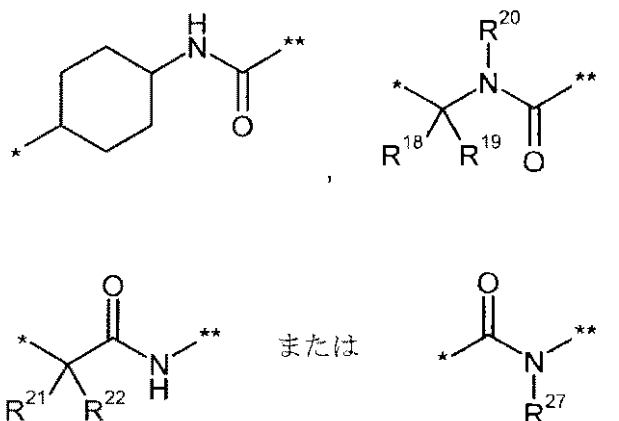
$##^1$ は、隣接カルボニル基との結合部位を示し、

$##^2$ は、基 B との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 87】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{18} は、水素であり、

R^{19} は、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは 1-メチルプロパン-1-イルであり、

R^{20} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

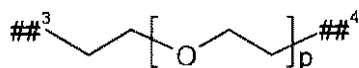
または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R^{27} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 8 8】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

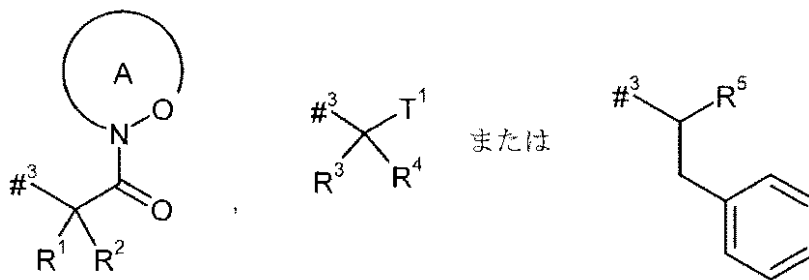
(C₂ ~ C₆) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

かつ

1, 4- の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されてフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 8 9】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

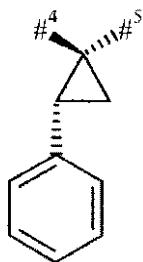
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 9 0】



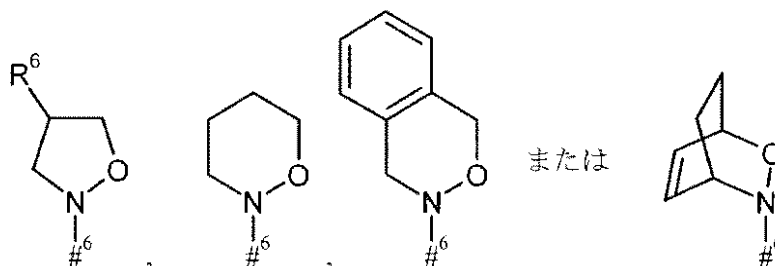
で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN－O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：
【化91】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

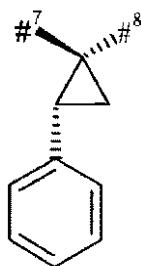
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化92】



で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される 基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

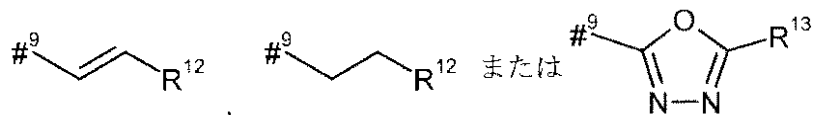
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 9 3】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項 9 に記載の式 (XXXI) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

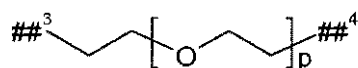
【請求項 11】

L¹ は、結合であり、

B は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 9 4】



で示される基であり、

式中、

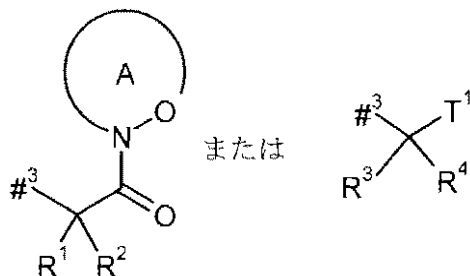
p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化 9 5】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

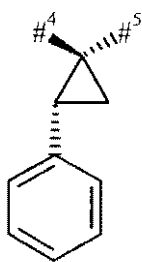
R¹ は、水素であり、

R² は、ベンジルまたは 1H-インドール-3-イル メチル であるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 9 6】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

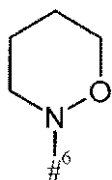
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 9 7】



で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

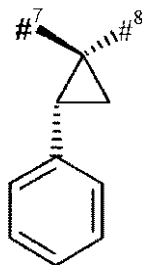
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 9 8】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

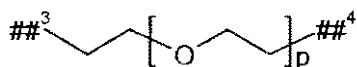
T¹ は、式：- C (= O) - O R⁷ または - C (= O) - N R⁸ R⁹ で示される基であり、

R³⁵ は、メチルである、

【請求項 1 2】

【請求項 13】

【化 9 9】



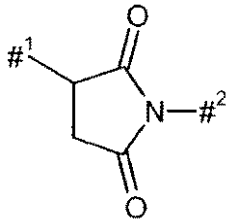
⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体、または請求項 6 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 14】

G は、式：

【化 100】



で示される基であり、

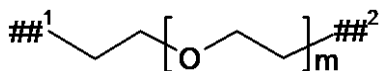
式中、

#¹ は、基 AK₁ のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、基 L¹ との結合部位を示し、

L¹ は、直鎖 (C₃－C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 101】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

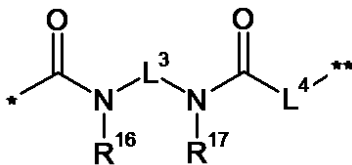
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃－C₅) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基により置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 102】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

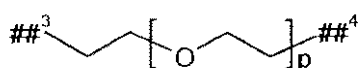
** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン－1, 2－ジイルであり、

L⁴ は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₃－C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 103】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

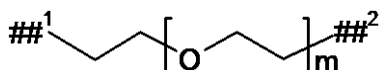
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 15】

L¹ は、直鎖 (C₃－C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 104】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

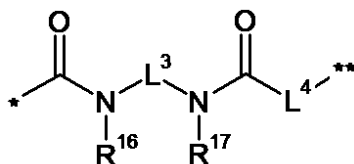
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃－C₅) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基により置換されてもよく、

B は、式：

【化 105】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

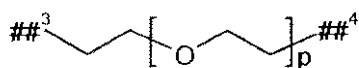
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素であり、

R¹⁷ は、水素であり、

L² は、直鎖 (C₃－C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 106】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

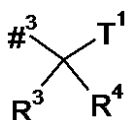
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 16】

D は、式：

【化 1 0 7】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであり、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

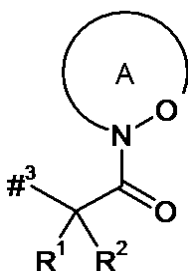
R⁹ は、水素ある、

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、または請求項 6、7、9 および 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 13～15 のいずれか 1 項に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 17】

D は、式：

【化 1 0 8】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

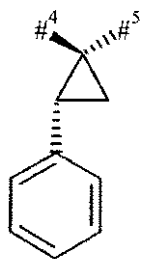
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 0 9】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

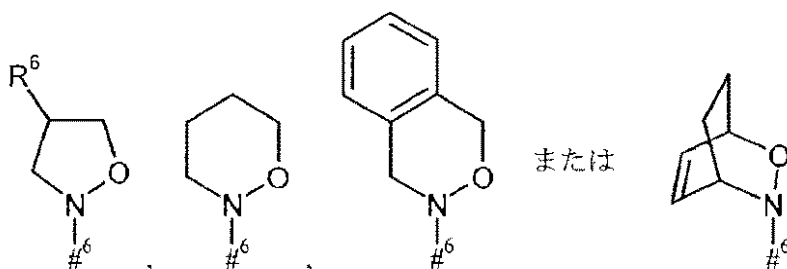
式中、

⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 基を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 1 0】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

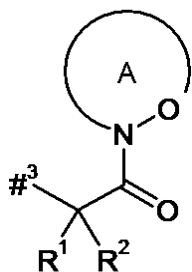
R ⁶ は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシである、

請求項 1 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤 - 薬物複合体、または請求項 6 もしくは 9 に記載の化合物、または請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 1 8】

D は、式：

【化 1 1 1】



で示される基であり、

式中、

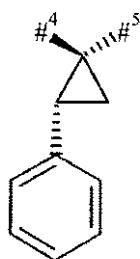
³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R ¹ は、水素であり、

R ² は、ベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - イン
ドール - 3 - イルメチルであるか、

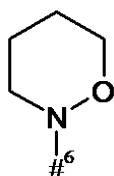
または

【化 1 1 2】



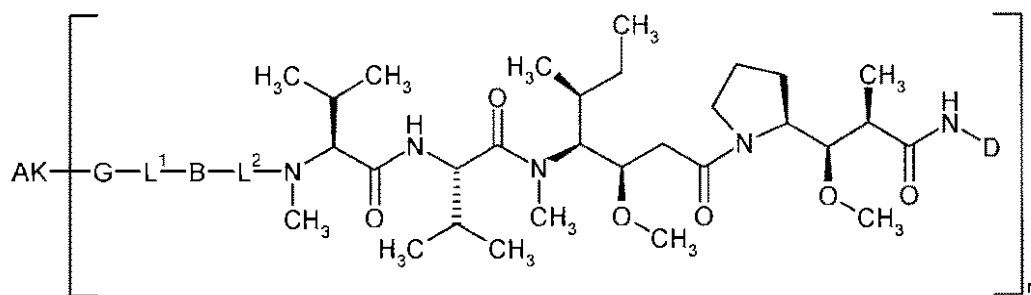
内部に N-O 基を有する環 A は、式：

【化 1 1 3】



請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体、または請求項 6、7、9 もしくは 10 に記載の化合物、または請求項 13～15 のいずれか 1 項に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは前記塩の溶媒和物

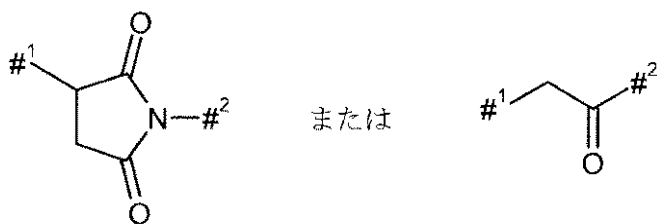
【化 1 1 4】



(I)

A K₉は、その窒素原子を介して基Gに結合している結合剤であり、

G は、 $AK = AK_1$ の場合、式：
【化 1 1 5】



で示される基であり、

式中、

#¹ は、基 AK_1 の硫黄原子との結合部位を示し、

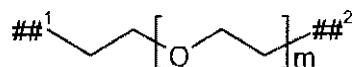
#² は、基 L^1 との結合部位を示すか、

または

G は、 $AK = AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 1 6】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ～ 6 の数字であり、

##¹ は、基 G との結合部位を示し、

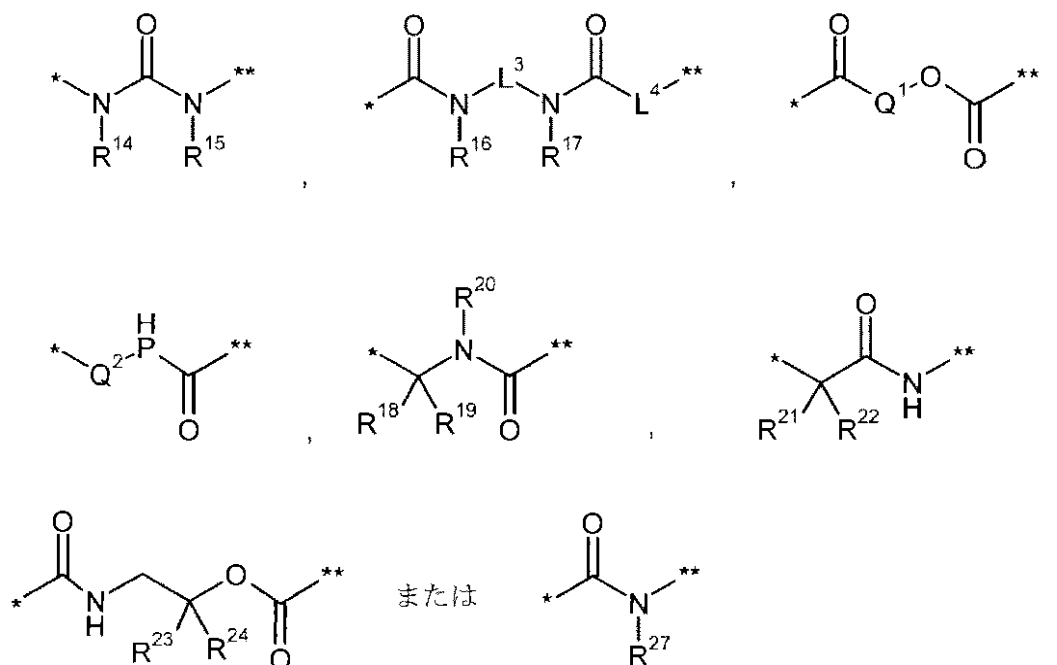
##² は、基 B との結合部位を示し、

($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、1 ～ 4 個のメチル置換基で置換されてもよく、
かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式：

【化 1 1 7】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

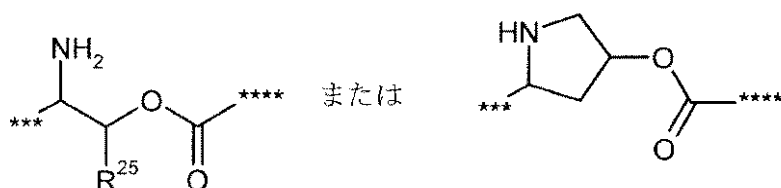
** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L³ は、結合または (C₂ ~ C₄) アルカンジイルであり、

L⁴ は、結合または式：

【化 1 1 8】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、水素またはメチルであり、

Q¹ は、4 ~ 7 員ヘテロ環であり、

Q² は、3 ~ 7 員炭素環または 4 ~ 7 員ヘテロ環であり、

R¹⁴ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R¹⁵ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R¹⁴ および R¹⁵ は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R¹⁶ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R¹⁷ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、

R^{19} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、

R^{20} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、

R^{22} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに 3 ～ 7 員炭素環を形成し、

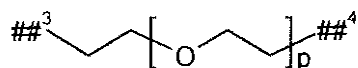
R^{23} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルまたは式：

【化 1 1 9】



で示される基であり、

式中、

p は、2 ～ 6 の数字であり、

$##^3$ は、基 B との結合部位を示し、

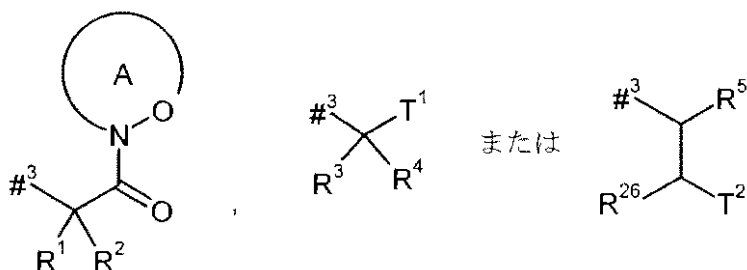
$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

$(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルは、1 ～ 4 個のメチル置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 1 2 0】



で示される基であり、

式中、

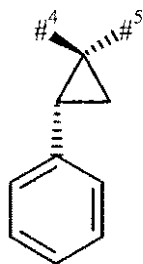
$#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
【化 1 2 1】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

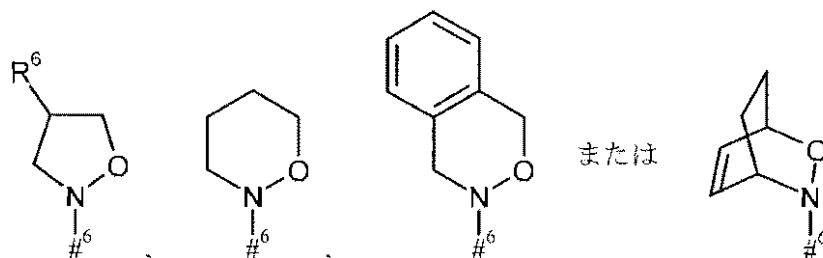
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 2 2】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R^6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

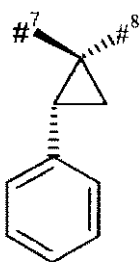
R^3 は、水素であり、

R^4 は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 2 3】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し

、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、T¹ は、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{R}^{10}$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{11}$ で示される基であり、

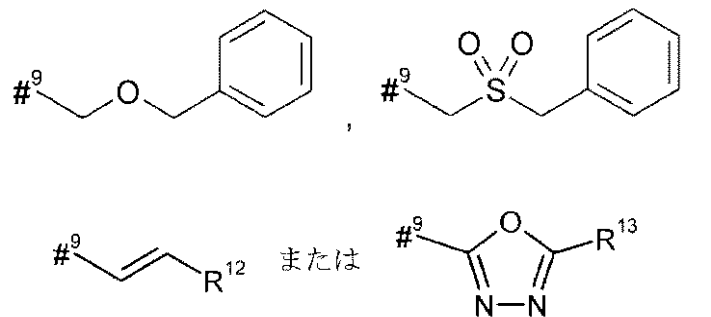
式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、R⁸ は、水素またはメチルであり、R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、R¹⁰ は、ベンゾイルであり、R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化124】

で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである]で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項20】

n は、1～50の数字であり、

AK は、AK₁ または AK₂ であり、ここで、AK₁ は、抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、その硫黄原子を介して基 G に結合しており、AK₂ は、抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、その窒素原子を介して基 G に結合しており、G、L¹、B、L² および D は、請求項19で示された定義を有する、請求項19に記載の一般式(I) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和

物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 1】

n は、1 ～ 2 0 の数字であり、

A K は、A K₁ または A K₂ であり、

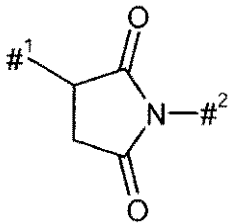
ここで、

A K₁ は、C 4 . 4 a と結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

A K₂ は、C 4 . 4 a と結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリジン残基の NH 側鎖を介して基 G に結合しており、

G は、A K = A K₁ の場合、式：

【化 1 2 5】



で示される基であり、

式中、

#¹ は、基 A K₁ のシステイン残基との結合部位を示し、

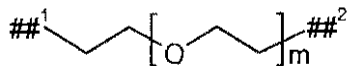
#² は、基 L¹ との結合部位を示すか、

または

G は、A K = A K₂ の場合、カルボニルであり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ～ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 1 2 6】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ～ 6 の数字であり、

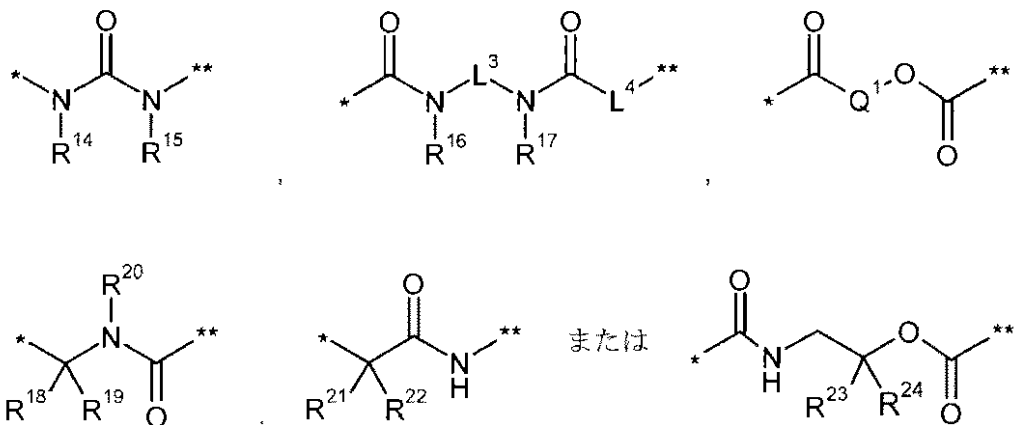
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₂ ～ C₆) アルカンジイルは、1 個 または 2 個 のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 1 2 7】



で示される基であり、

式中、

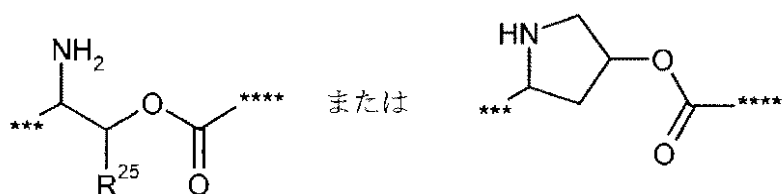
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化 1 2 8】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

Q^1 は、4～6員炭素環またはピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

、

R^{18} は、水素であり、

R^{19} は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、

R^{20} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し

、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

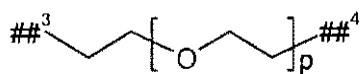
または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
【化 1 2 9】



で示される基であり、

式中、

p は、2 ～ 6 の数字であり、

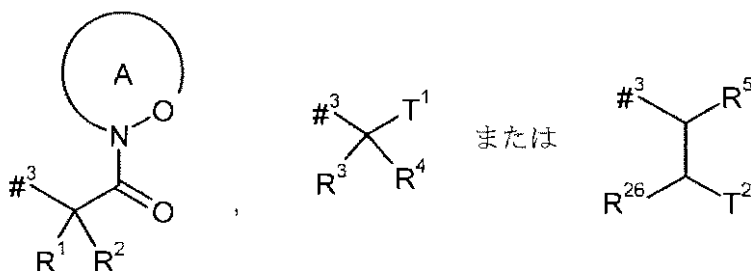
##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

D は、式：

【化 1 3 0】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

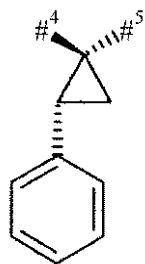
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 3 1】

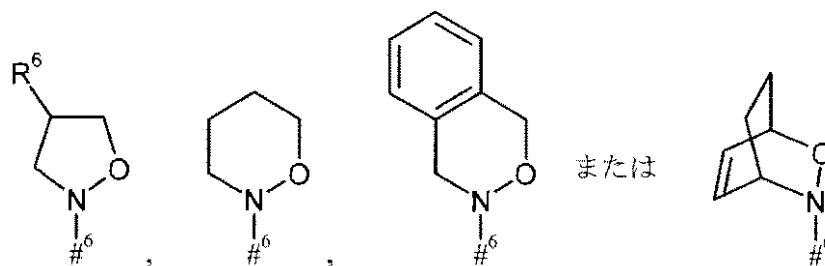


で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 内部に N—O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：
 【化 1 3 2】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

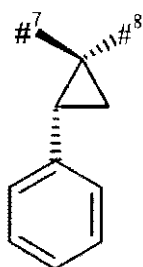
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 3 3】



で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

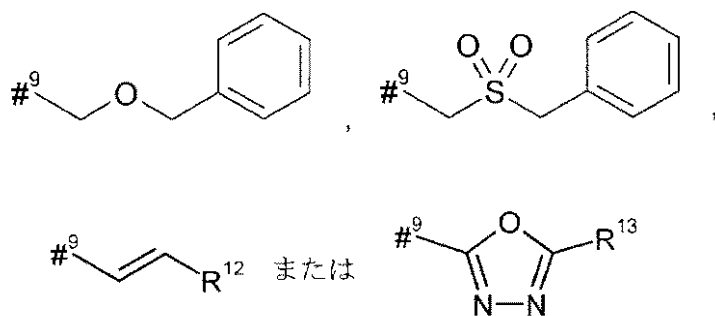
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに 4～7 員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 1 3 4】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである、

請求項 19 もしくは 20 に記載の一般式 (I) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 22】

n は、1~10 の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

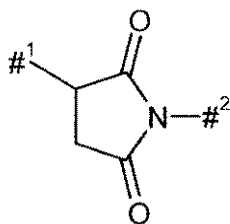
ここで、

AK_1 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の6つのCDR配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

AK_2 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の6つのCDR配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基 G に結合しており、

G は、 $\text{AK} = \text{AK}_1$ の場合、式：

【化 1 3 5】



で示される基であり、

式中、

#¹ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

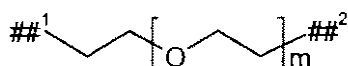
#² は、基 L^1 との結合部位を示し、

または

G は、 $A K = A K_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 3 6】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

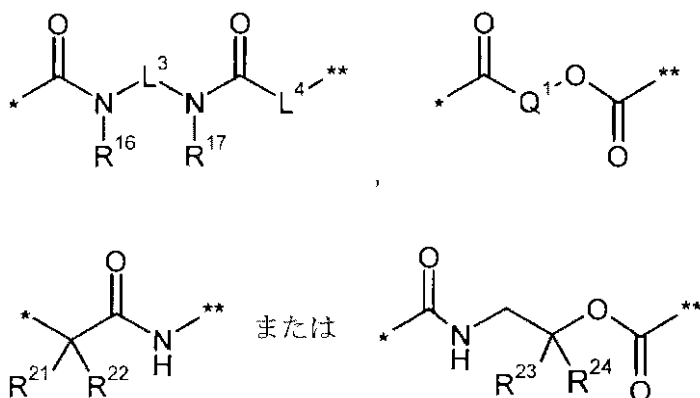
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基と置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 1 3 7】



で示される基であり、

式中、

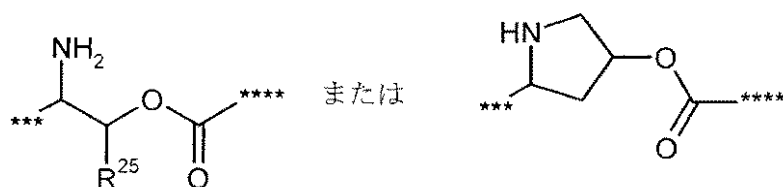
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化 1 3 8】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

Q^1 は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、
または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

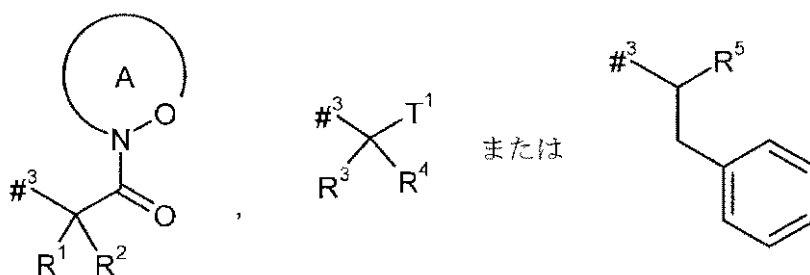
R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

D は、式：

【化139】



で示される基であり、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

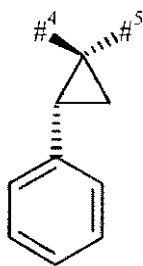
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化140】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

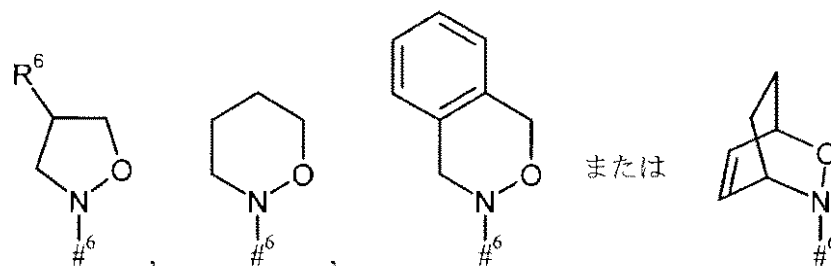
式中、

$\#^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$\#^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 4 1】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

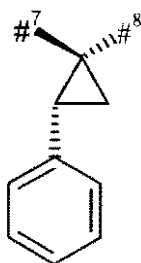
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 4 2】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

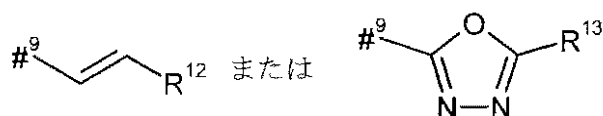
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素または式：

【化 1 4 3】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルである、

請求項 19～21 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

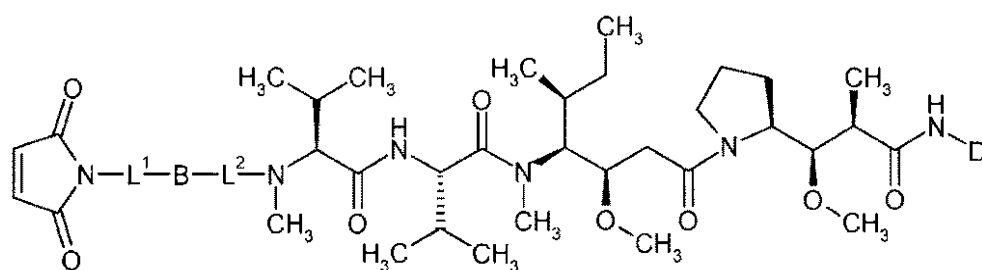
【請求項 23】

請求項 19～22 のいずれか 1 項に記載の本発明の一般式 (I) で示される結合剤－薬物複合体の調製方法であって、

結合剤の緩衝液中溶液を、

[A] 適切な還元剤と混合し、その後、式 (II)：

【化 144】

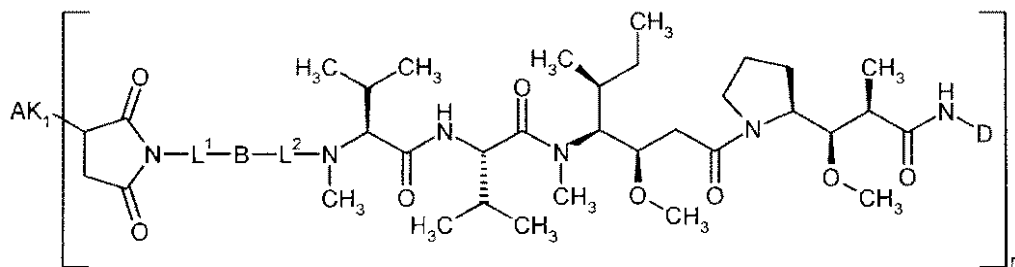


(II)

[式中、D、 L^1 、B および L^2 は、それぞれ、請求項 19～22 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式 (I-A)：

【化 145】



(I-A)

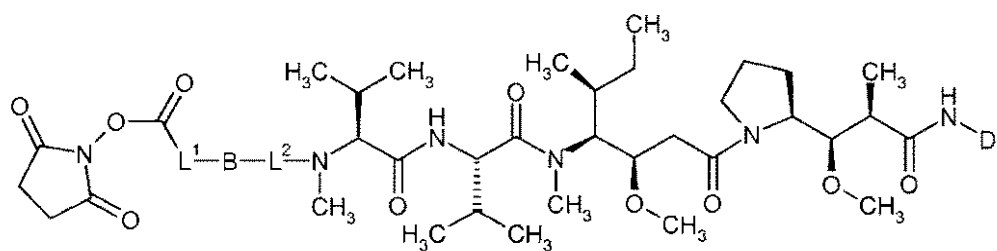
[n、 AK_1 、D、 L^1 、B および L^2 は、それぞれ、請求項 19～22 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される結合剤－薬物複合体を得るか、

または

[B] 式 (III)：

【化 1 4 6】

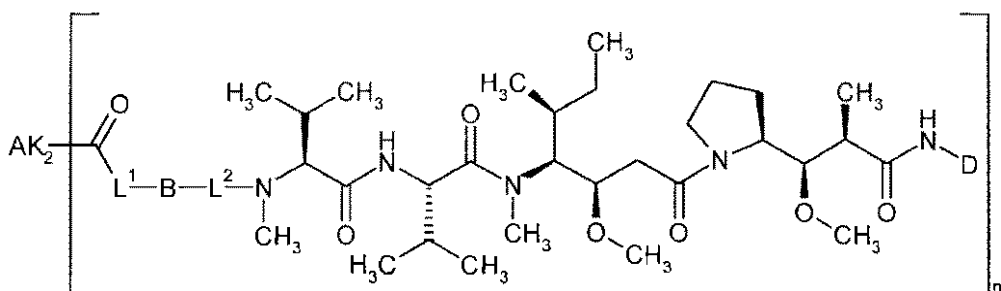


(I I I)

[D、L¹、BおよびL²は、それぞれ、請求項19～22のいずれか1項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式(I-B)：

【化 1 4 7】



(I - B)

[n、AK₂、D、L¹、BおよびL²は、それぞれ、請求項19～22のいずれか1項で示された定義を有する]

で示される結合剤－薬物複合体を得る、
という点を特徴とする方法。

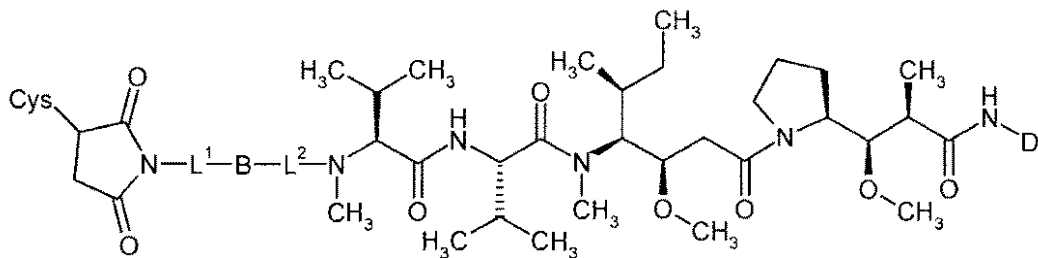
【請求項24】

AK₁およびAK₂の各々が抗体B01-3、B01-10もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体である、請求項23に記載の方法により調製された結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項25】

式(X X X)：

【化 1 4 8】



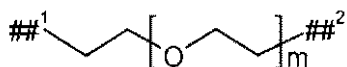
(X X X)

[式中、

Cysは、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹は、結合、直鎖(C₁～C₁₀)アルカンジイルまたは式：

【化149】



で示される基であり、

式中、

mは、2～6の数字であり、

##¹は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

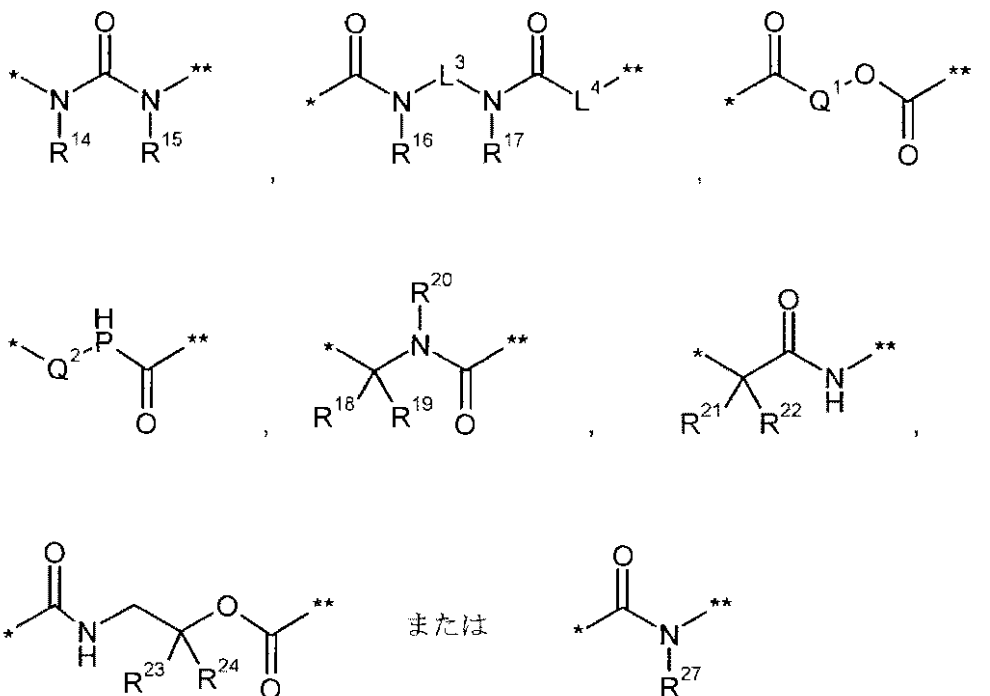
##²は、基Bとの結合部位を示し、

(C₁～C₁₀)アルカンジイルは、1～4個のメチル置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2-、1, 3-または1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の2個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて(C₃～C₆)シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Bは、結合または式：

【化150】



で示される基であり、

式中、

*は、L¹との結合部位を示し、

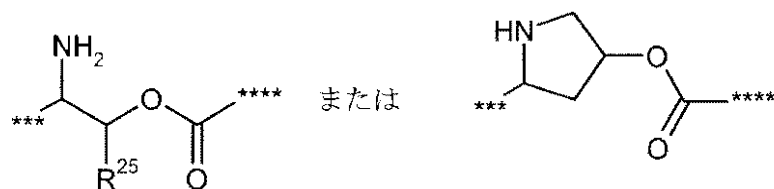
**は、L²との結合部位を示し、

Pは、OまたはNHであり、

L³は、結合または(C₂～C₄)アルカンジイルであり、

L⁴は、結合または式：

【化 1 5 1】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L²との結合部位を示し、

R²⁵ は、水素またはメチルであり、

Q¹ は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

Q² は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

R¹⁴ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁵ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁴ および R¹⁵ は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R¹⁶ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁷ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R¹⁸ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁹ は、水素、または天然α-アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、

R²⁰ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁹ および R²⁰ は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、

R²¹ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R²² は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R²¹ および R²² は、これらが結合している原子とともに3～7員炭素環を形成し、

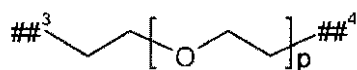
R²³ は、(C₁～C₄)アルキルであり、

R²⁴ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R²⁷ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

L² は、直鎖(C₂～C₁₀)アルカンジイルまたは式：

【化 1 5 2】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

##³ は、基Bとの結合部位を示し、

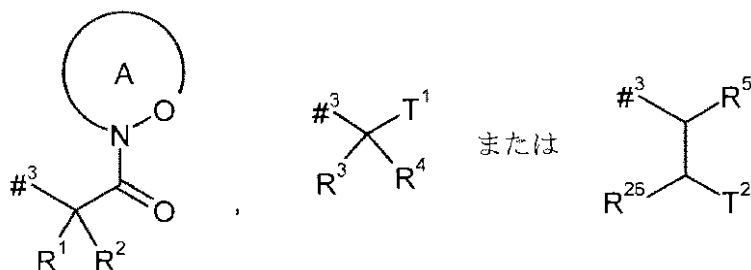
⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

(C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルは、1 ~ 4 個のメチル置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2-、1, 3-または1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて(C₃ ~ C₆)シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Dは、式：

【化153】



で示される基であり、

式中、

³ は、窒素原子との結合部位を示し、

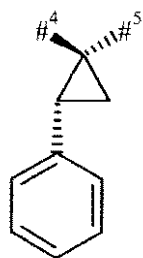
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化154】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

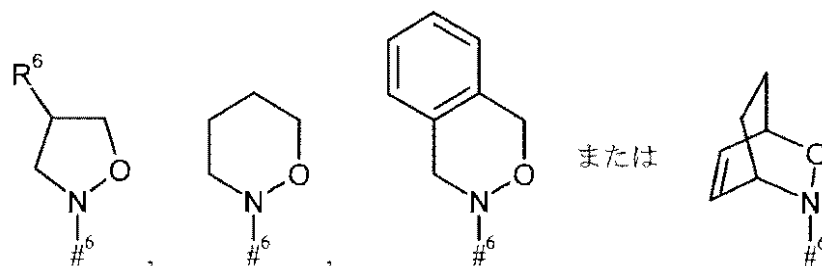
式中、

⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 5 5】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

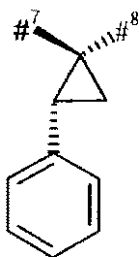
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドル-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 5 6】



で示される (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

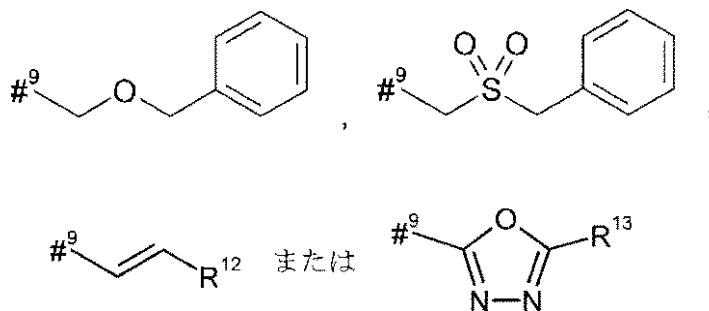
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに 4～7 員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 1 5 7】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである]

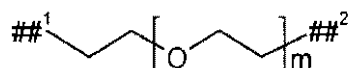
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 26】

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L^1 は、結合、直鎖 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 5 8】



で示される基であり、

式中、

m は、2～6 の数字であり、

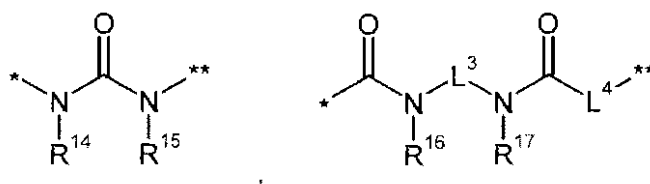
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

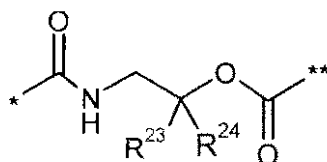
($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 1 5 9】



または



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

* * は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

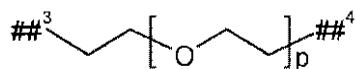
、

R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化160】



で示される基であり、

式中、

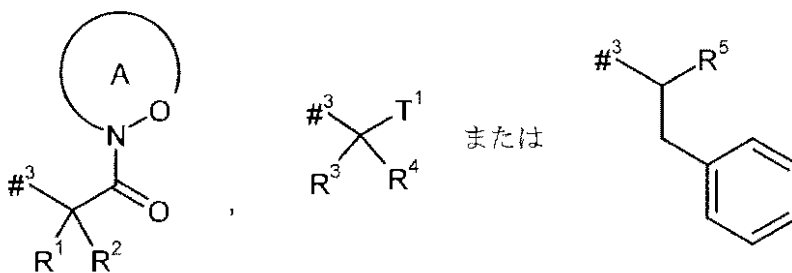
p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化161】



で示される基であり、

式中、

##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

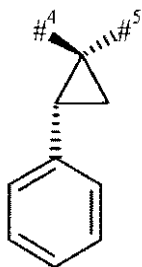
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 2】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

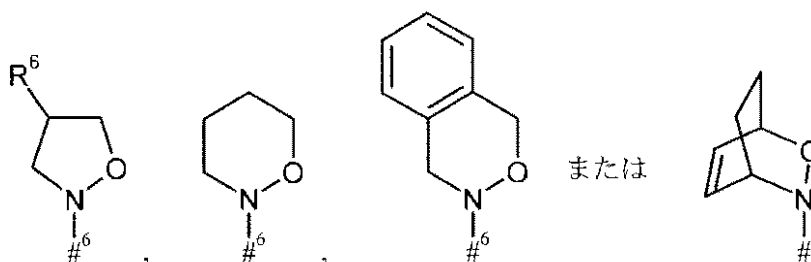
式中、

⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 6 3】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R ⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

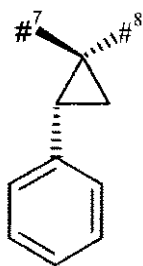
R ³ は、水素であり、

R ⁴ は、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R ³ および R ⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 4】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、

式中、

⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

⁸ は、基 T ¹ との結合部位を示し、

T ¹ は、式： - C (= O) - O R ⁷ 、 - C (= O) - N R ⁸ R ⁹ 、 - C (= O) - N

$\text{H}-\text{NH}-\text{R}^{10}$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{11}$ で示される基であり、
式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素またはメチルであり、

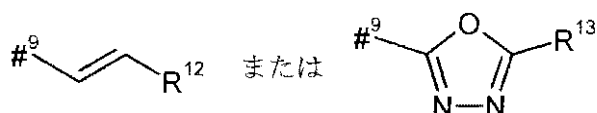
R^9 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピルまたはベンジルであり、

R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素または式：

【化 1 6 5】



で示される基であり、

式中、

$\#^9$ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

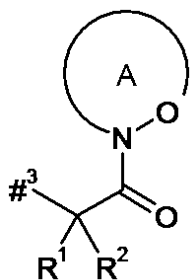
R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルである、

請求項 2 5 に記載の式 (XXX) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 7】

D は、式：

【化 1 6 6】



で示される基であり、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

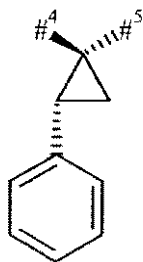
R^1 は、水素であり、

R^2 は、ベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 7】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

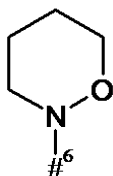
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 基を有する環 A は、式：

【化 1 6 8】



で示されるヘテロ環であり、

式中、

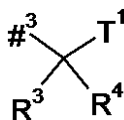
6 は、カルボニル基との結合部位を示す、

請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤 - 薬物複合体、
または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の
溶媒和物。

【請求項 2 8】

D は、式：

【化 1 6 9】



で示される基であり、

式中、

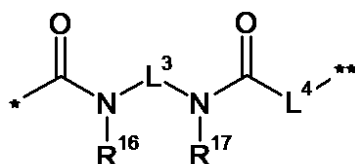
T 1 は、- C (= O) - O H または - C (= O) - N H 2 である、

請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤 - 薬物複合体、
または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の
溶媒和物。

【請求項 2 9】

B は、結合または式：

【化 1 7 0】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

* * は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 および L^4 は、結合であり、

R^{16} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{17} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルである、

請求項 19～22 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤－薬物複合体、または請求項 25 もしくは 26 に記載の化合物、または請求項 27 もしくは 28 に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは前記塩の溶媒和物。

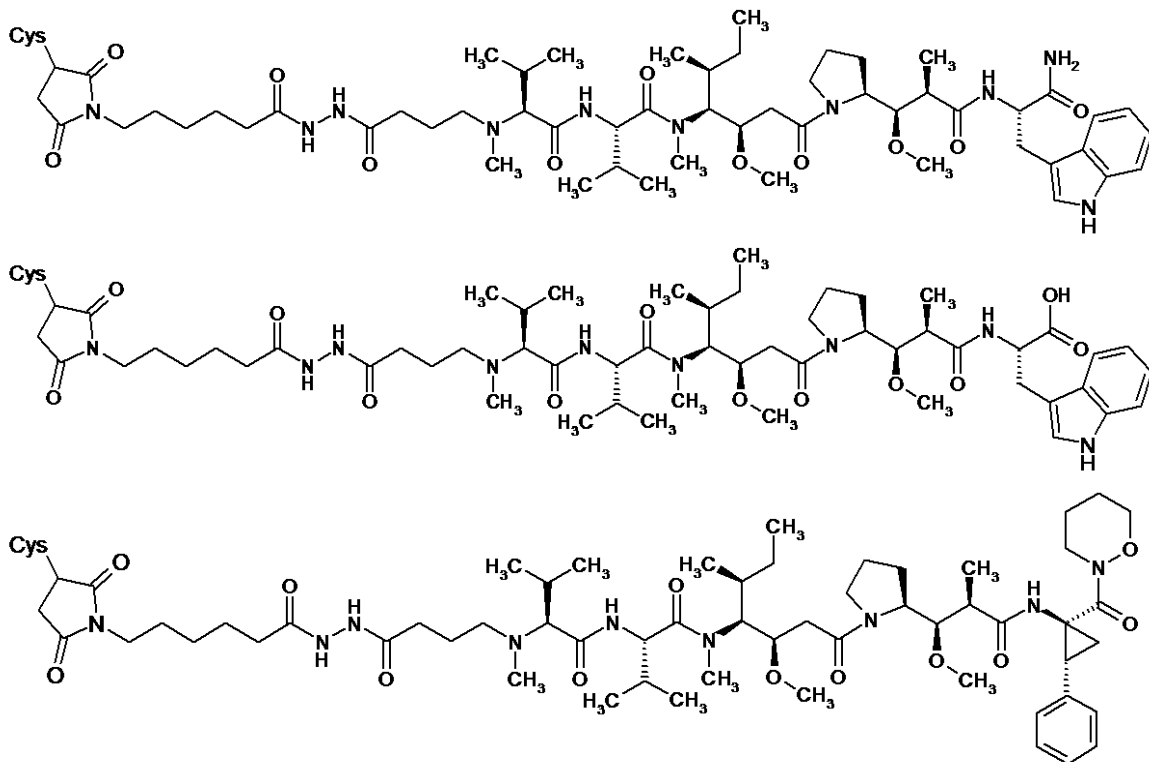
【請求項 30】

n が 1～10 である、請求項 1、2、19、20 および 21 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) または (Ia) で示される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

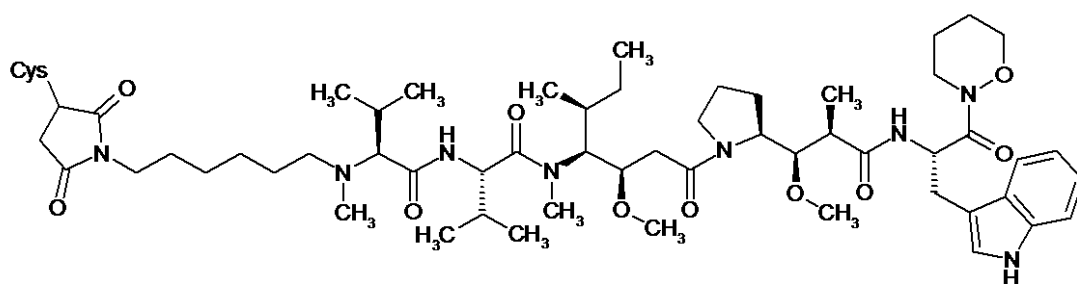
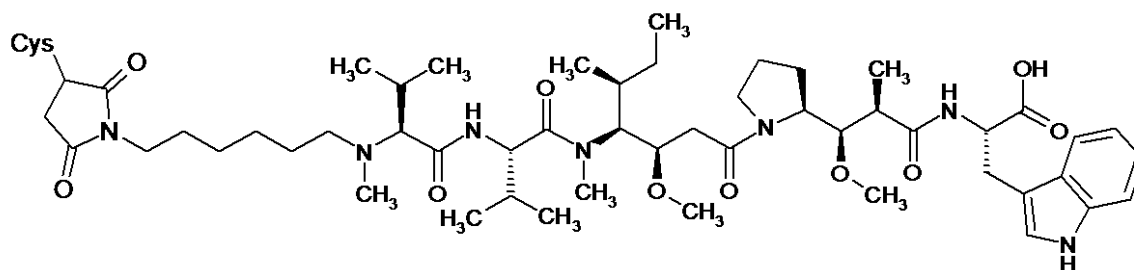
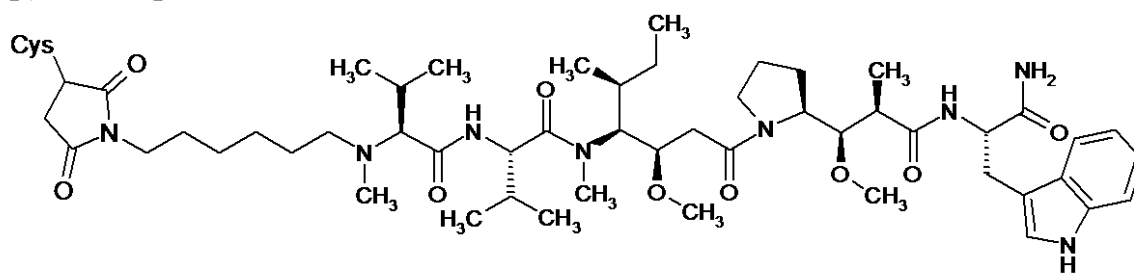
【請求項 31】

下記の構造式のいずれか 1 つを有する化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

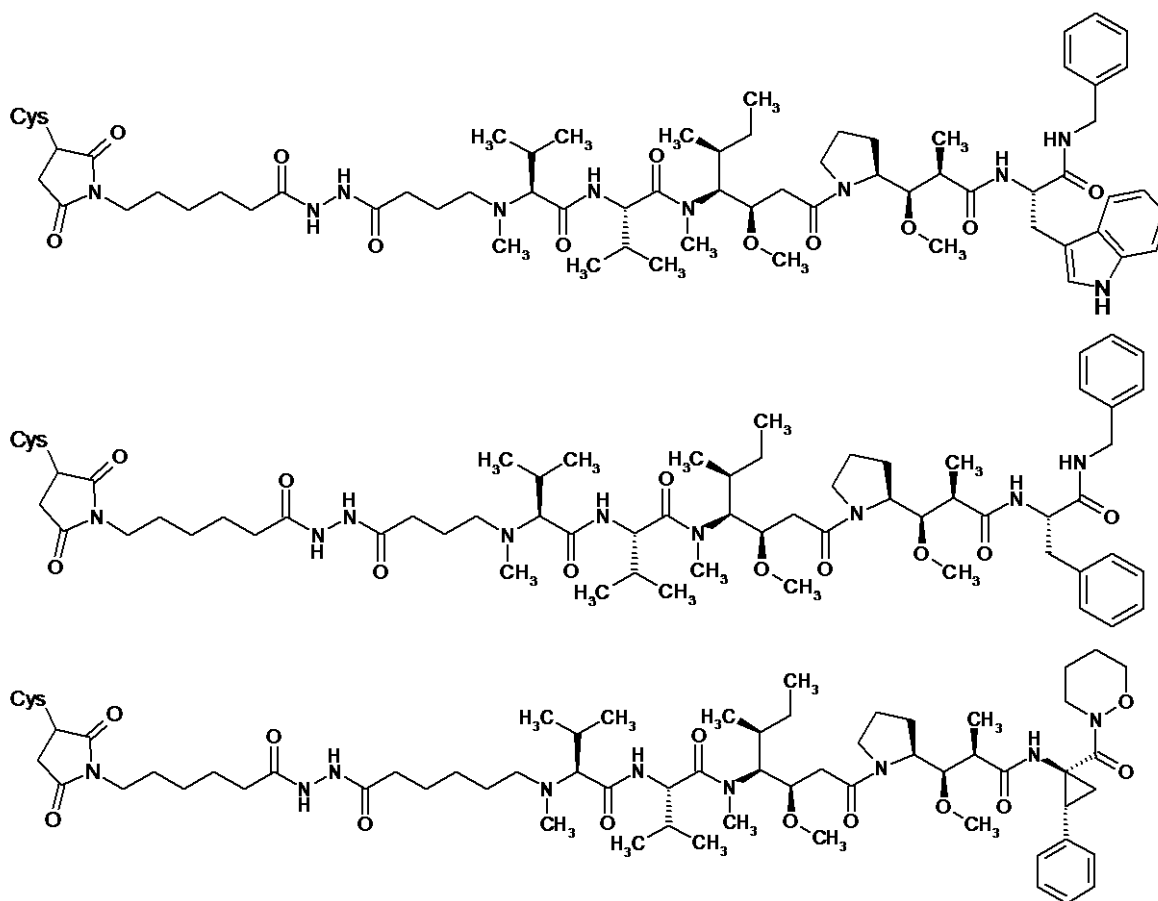
【化 171】



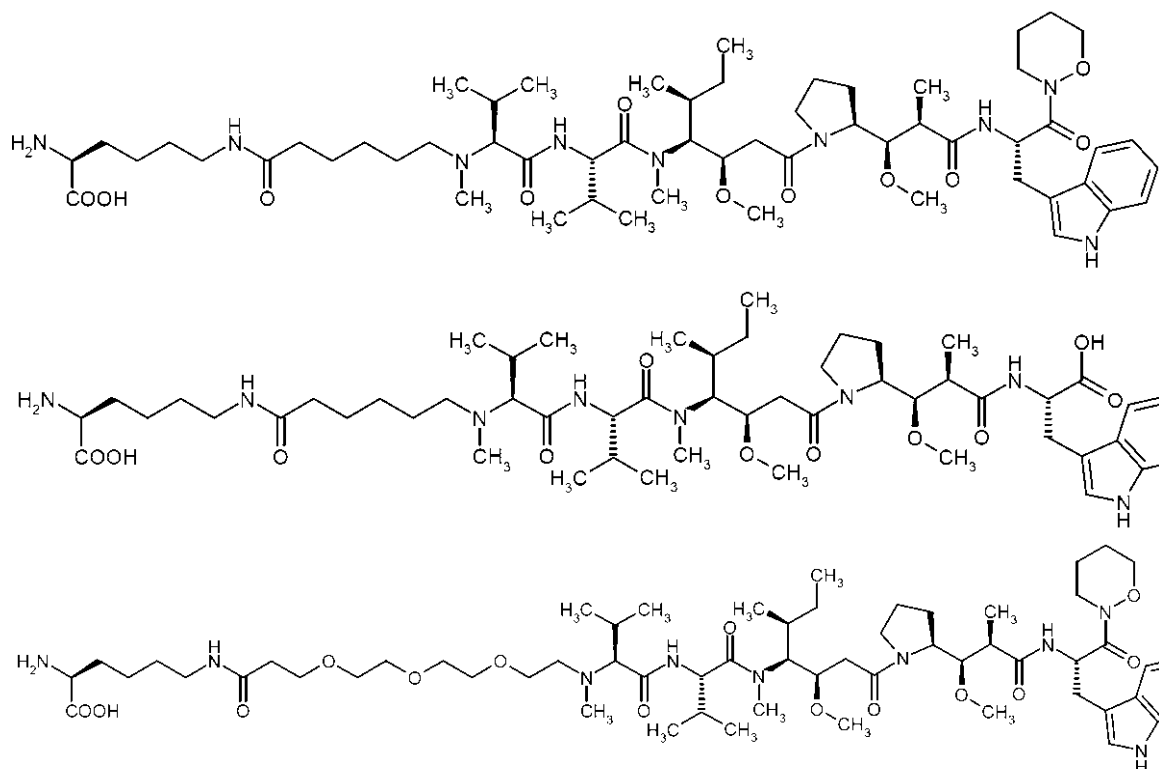
【化 1 7 2】



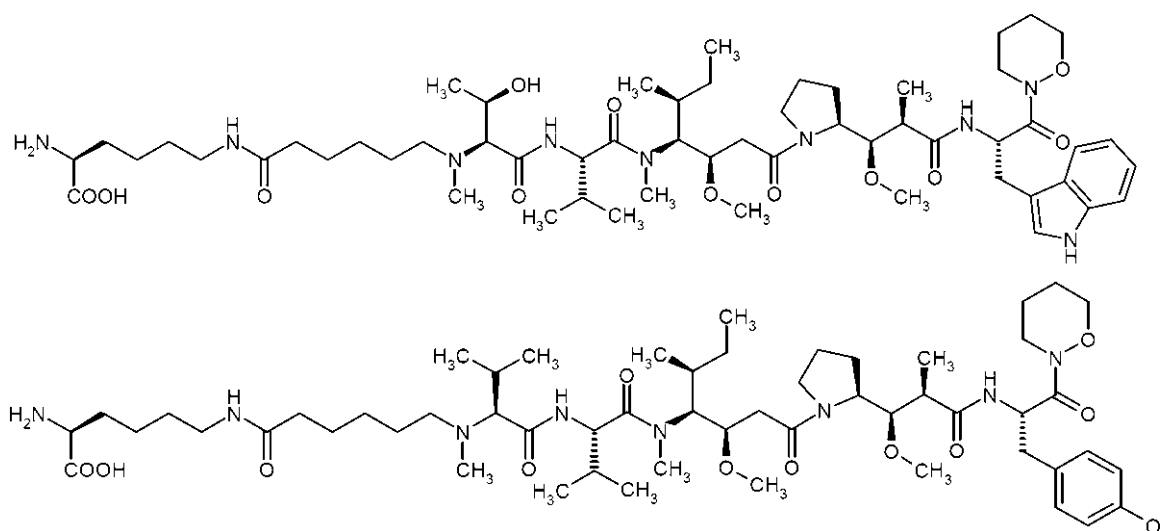
【化 1 7 3】



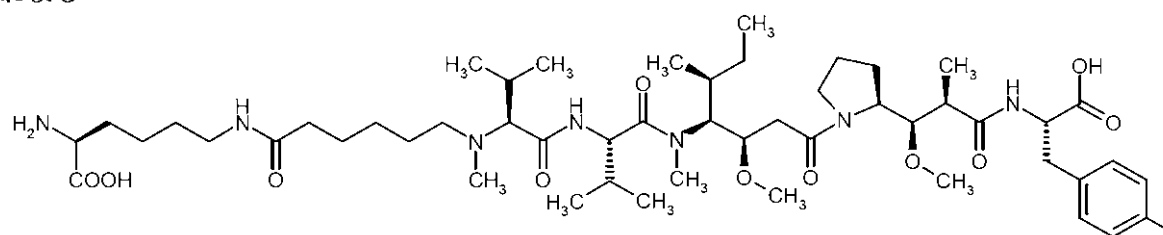
【化 1 7 4】



【化 1 7 5】



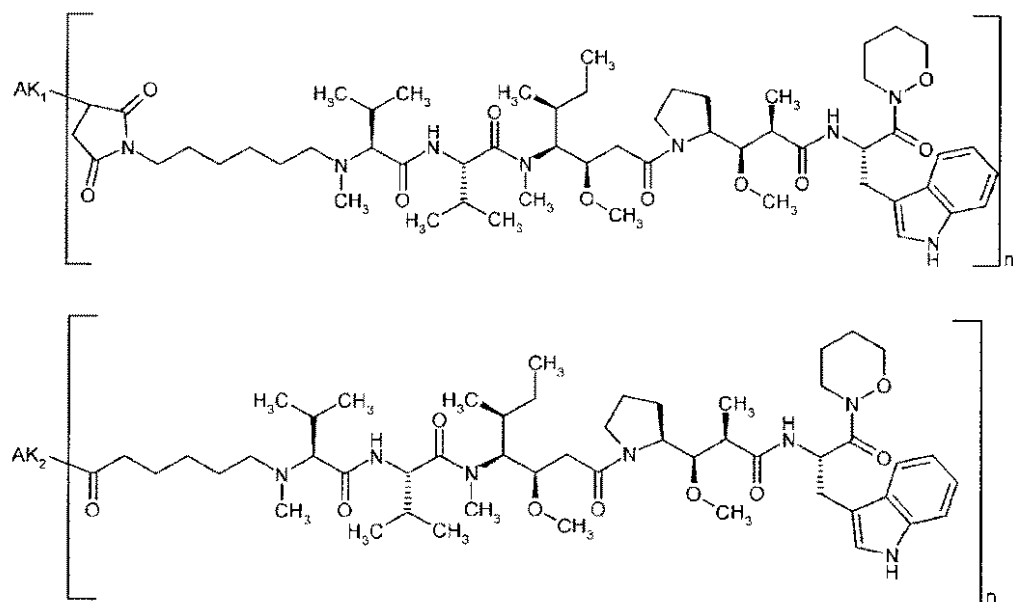
および



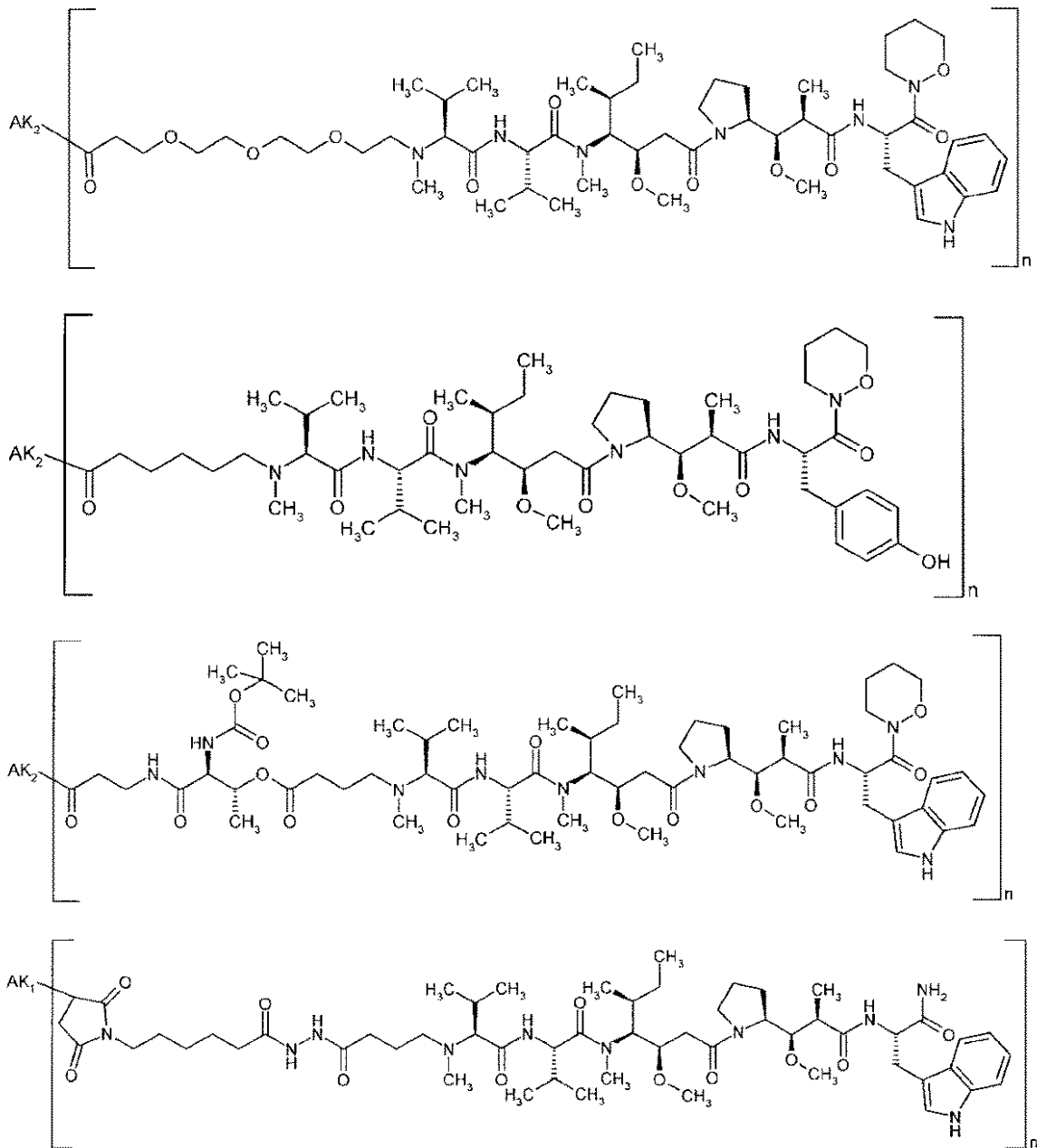
【請求項 3 2】

以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

【化 1 7 6】



【化 1 7 7】



〔式中、

 n は、2 ～ 8 の数字であり、

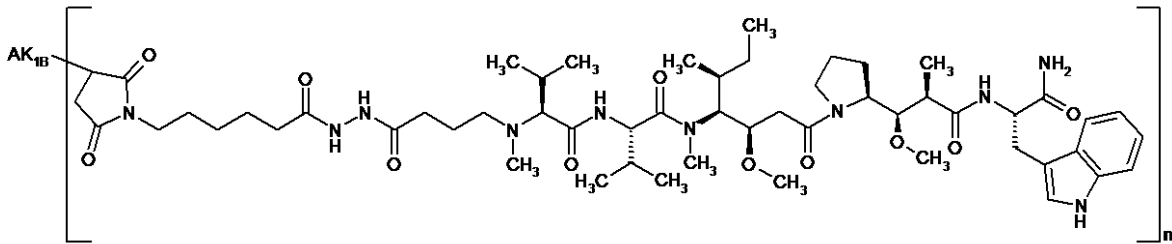
AK_1 は、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤であり、

AK_2 は、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤である〕。

【請求項 3 3】

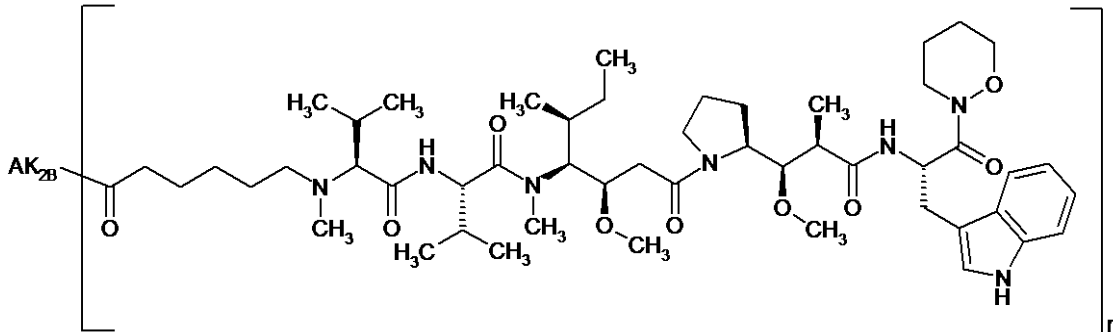
以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

【化 1 7 8】



および

【化 1 7 9】



〔式中、

n は、2 ～ 8 の数字であり、AK_{1B} は、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤であり、AK_{2B} は、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤である〕。

【請求項 3 4】

AK₁ は、C 4 . 4 a と結合するヒトもしくはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合しており、

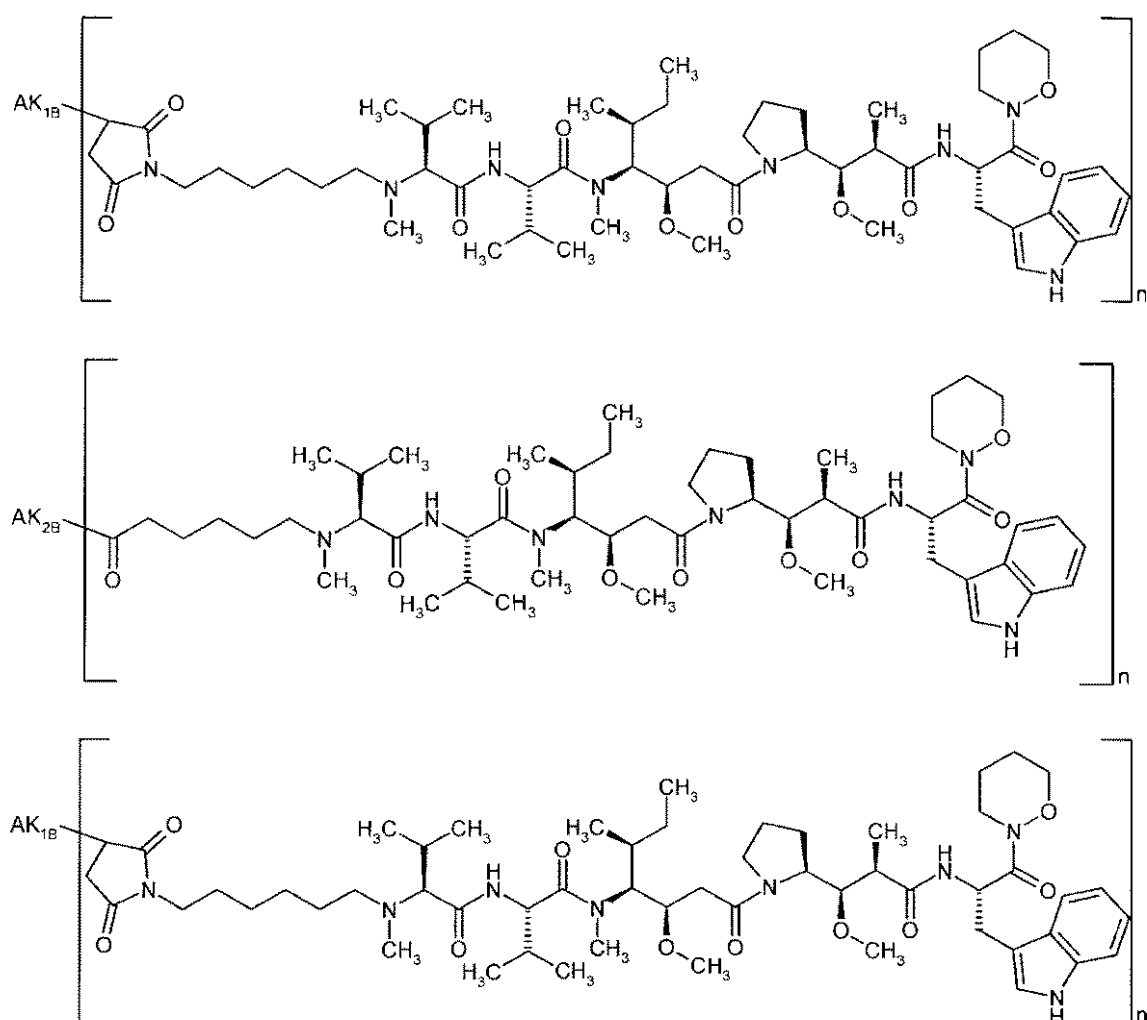
、

AK₂ は、C 4 . 4 a と結合するヒトもしくはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している、
請求項 3 2 に記載の結合剤－薬物複合体。

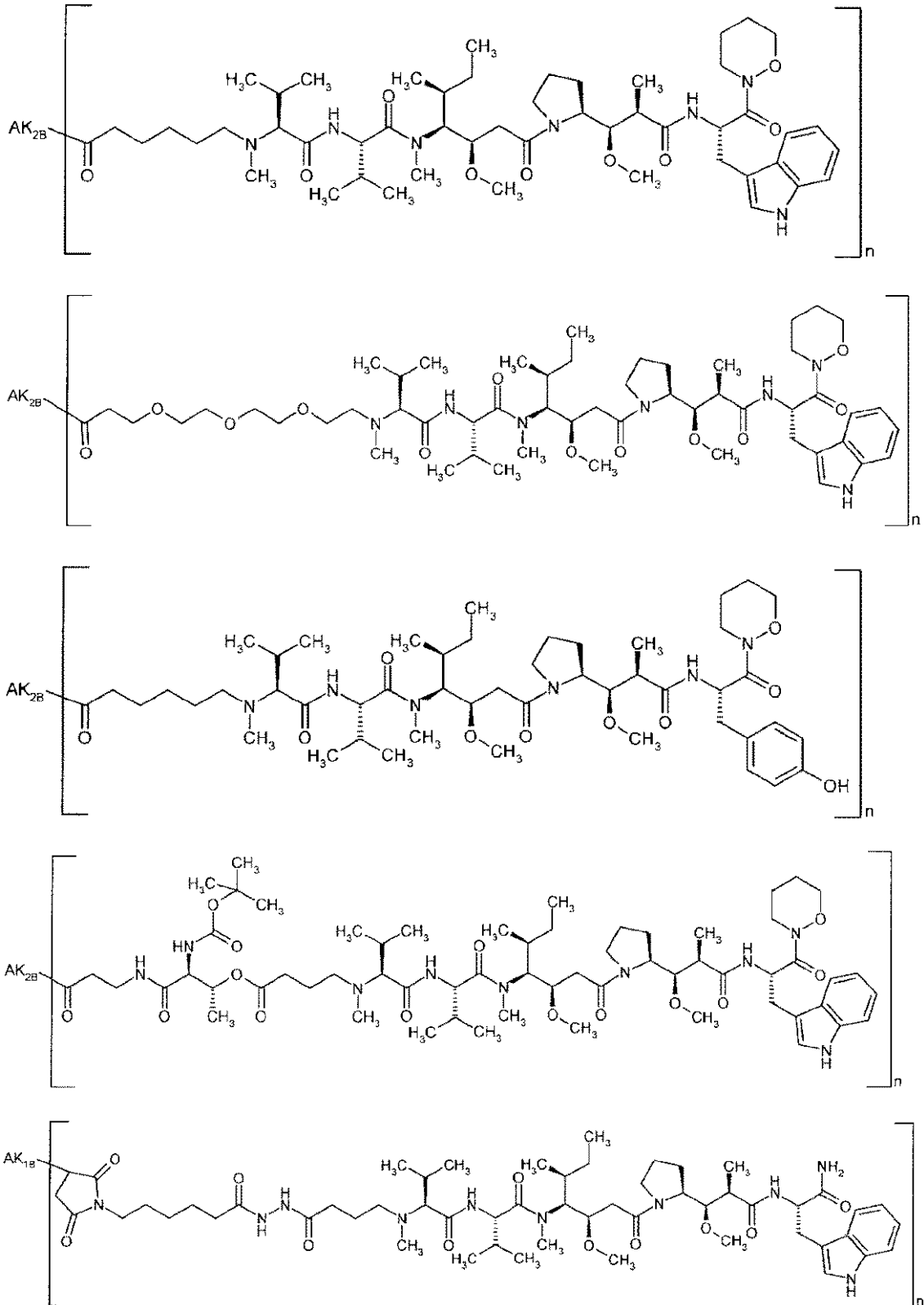
【請求項 3 5】

以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

【化 180】



【化 1 8 1】



〔式中、

 n は、2 ～ 8 の数字であり、 AK_{1B} および AK_{2B} は、B 0 1 - 3である〕。

【請求項 3 6】

結合剤が癌標的分子に結合する、請求項 1 ～ 5、1 3 ～ 2 2、2 7 ～ 3 0、3 2、3 3
および 3 5のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 37】

結合剤が細胞外の標的分子に結合する、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33、35および36 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 38】

結合剤が細胞外の癌標的分子に結合する、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および35～37 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 39】

標的分子、細胞外の標的分子、癌標的分子または細胞外の癌標的分子がタンパク質である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および35～38 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 40】

細胞外の標的分子に結合後、標的分子発現細胞により結合剤が内部に取り込まれる、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および35～39 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 41】

結合剤が結合タンパク質である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～40 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 42】

結合剤が抗体もしくはその抗原結合抗体フラグメントまたは抗体模倣物である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～41 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 43】

結合剤がモノクローナル抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～42 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 44】

結合剤がヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～43 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 45】

結合剤がインタクト抗体または修飾されたインタクト抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～44 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 46】

結合剤がIgGクラス抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～45 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 47】

結合剤が、EGFレセプター（NP__005219.2）、メソテリン（Q13421-3）、C4.4a（NP__055215.2）および炭酸脱水酵素IX（CAIX；NP__001207.2）からなる群より選択される細胞外癌標的分子に結合する、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～46 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 48】

結合剤が、EGFレセプター（NP__005219.2）、メソテリン（Q13421-3）、C4.4a（NP__055215.2）および炭酸脱水酵素IX（CAIX；NP__001207.2）からなる群より選択される細胞外癌標的分子に特異的に結合する、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～47 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 49】

結合剤がC4.4aと結合する抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33および36～48 のいずれか1項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 50】

結合剤が、C 4. 4 a の S 1 ドメイン（配列番号 1 のアミノ酸位置 1～85）に結合する抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～49 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 5 1】

結合剤が、C 4. 4 a と特異的に結合する抗体である、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～50 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 5 2】

結合剤が、C 4. 4 a との結合に対して抗体 M 3 1－B 0 1 および／または抗体 M 2 0－D 0 2－S－A と競合する抗 C 4. 4 a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～51 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 5 3】

下記抗体からなる群より選択される、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～52 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体：

配列番号 75～77 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 78～80 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－10）、

配列番号 5、9 および 13 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 17、21 および 25 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 3 1－B 0 1）、

配列番号 6、10 および 14 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 18、22 および 26 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 2 0－D 0 2－S－A）、

配列番号 7、11 および 15 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 19、23 および 27 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 6 0－G 0 3）、

配列番号 8、12 および 16 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 20、24 および 28 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（36－H 0 2）、

配列番号 45～47 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 48～50 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－3）、

配列番号 55～57 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 58～60 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－5）、

配列番号 65～67 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 68～70 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－7）、

配列番号 85～87 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 88～90 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－12）、

配列番号 95～97 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 98～100 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－4）、

配列番号 105～107 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 108～110 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－6）、

配列番号 115～117 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 118～120 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－7）、

配列番号 125～127 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 128～130 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－11）、ならびに

配列番号 135～137 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 138～140 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－13）。

【請求項 5 4】

結合剤が、下記抗体からなる群より選択される抗－C 4. 4 a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～53 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体：

配列番号 81 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 82 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体（B 0 1－7）、

配列番号 33 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 29 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M31-B01)、
配列番号 34 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 30 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M20-D02S-A)、
配列番号 35 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 31 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M60-G03)、
配列番号 36 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 32 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M36-H02)、
配列番号 51 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 52 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-3)、
配列番号 61 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 62 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-5)、
配列番号 71 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 72 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-7)、
配列番号 91 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 92 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-12)、
配列番号 101 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 102 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-4)、
配列番号 111 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 112 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-6)、
配列番号 121 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 122 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-7)、
配列番号 131 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 132 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-11)、ならびに
配列番号 141 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 142 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-13)。

【請求項 55】

結合剤が、下記抗体からなる群より選択される抗-C4、4a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、27～30、32、33 および 36～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体：

配列番号 346 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 347 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (M31-B01)、

配列番号 352 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 353 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-3)、

配列番号 364 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 365 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-10)、ならびに

配列番号 382 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 383 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-6)。

【請求項 56】

疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 1～5、13～22、27～30、および 32～55 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

【請求項 57】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 1～5、13～22、27～30、および 32～55 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

【請求項 58】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する薬物の製造のための、請求項 1～5、13～22、27～30、および 32～55 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

【請求項 59】

不活性で非毒性の薬学的に適切な賦形剤と組み合わせて、請求項 1～22 および 24～55 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体または化合物を含む、医薬。

【請求項 60】

1 つまたは複数の抗過剰増殖剤、細胞分裂阻害物質または細胞傷害性物質と組み合わせて、請求項 1～22 および 24～55 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体または化合物を含む、医薬。

【請求項 61】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 59 または 60 に記載の医薬。

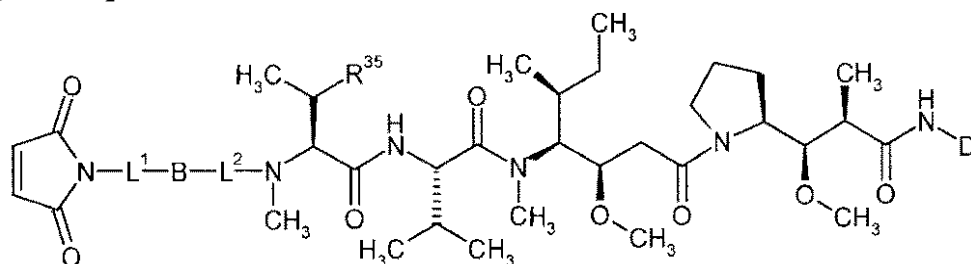
【請求項 62】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体の調製方法であって、

結合剤の緩衝液中溶液を、

[A] 適切な還元剤と混合し、その後、式 (I I a) :

【化 182】

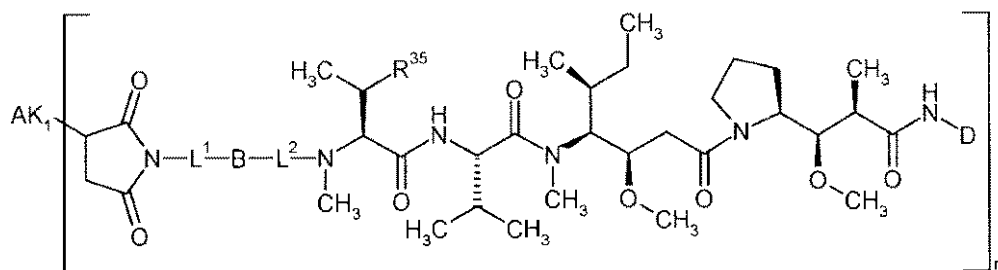


(I I a)

[式中、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は、それぞれ、請求項 1～5 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式 (I a - A) :

【化 183】



(I a - A)

[式中、n、 AK_1 、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は、それぞれ、請求項 1～5 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物を得るか、

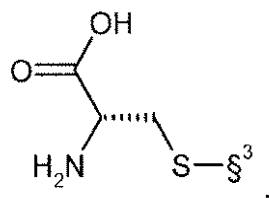
または

[B] 式 (I I I a) :

[illegible]CN(C)C(=O)[C@H](R35)C(=O)NC(=O)N(C)[C@@H](C)C[C@H](OC)CC(=O)N1CCCC1[C@H]([C@@H](OC)C(=O)N[D])C

図示した構造式で、C v s の定義は以下の通りである。

【化 6 5 8】



式中、

§³ は、リンカー トキソフォア ユニットとの連結を意味する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0740

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0740】

B-7. トキソフォア 負荷量の決定

得られた実施例に記載の P B S 緩衝液中複合体溶液の トキソフォア 負荷量は、以下のよう
に決定された。

リシン連結 A D C の トキソフォア 負荷量は、個別複合体種の分子量の質量分析測定により
決定された。この場合、最初に、抗体複合体を P N G a s e F を用いて脱グリコシル化し
、試料を酸性化して、H P L C 分離後、E S I - M i c r o T o f Q (B r u k e r D
a l t o n i k) を使って質量分析した。T I C (全イオンクロマトグラム) のシグナル
を介して全てのスペクトルを考慮し、種々の複合体種の分子量を M a x E n t D e c o
n v o l u t i o n に基づいて計算した。別の種の信号積分後、D A R (薬物 / 抗体比率
) を計算した。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0742

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0742】

システイン連結複合体の トキソフォア 負荷量を、還元、変性した A D C の逆相クロマト
グラフィーにより測定した。A D C 溶液 (1 m g / m L 、 5 0 μ L) をグアニジウム塩酸
塩 (G u H C l) (2 8 . 6 m g) および D L - ジチオトレイトール (D T T) の溶液 (5 0 0 m M 、 3 μ L) と混合した。混合物を 5 5 ° C で 1 時間インキュベートし、H P L C
で分析した。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0744

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0744】

非複合化抗体の軽鎖 (L 0) および重鎖 (H 0) との保持時間比較により検出ピークを
割り当てた。複合化試料のみに認められる検出ピークを、トキソフォア を有する軽鎖 (L
1) に、および、1 つ、2 つ、および 3 つの トキソフォア を有する重鎖 (H 1 、 H 2 、 H
3) に割り当てた。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 7 4 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 7 4 5 】

トキソフォアを持つ抗体の平均負荷量を以下のように計算した：最初に、L 0 および L 1 のトキソフォア数加重積分結果の合計を、L 0 および L 1 の単一加重積分結果の合計で除算した結果として、軽鎖負荷量を、軽鎖に属するピーク L 0 および L 1 のピーク面積（積分で計算）から計算した。同じ方式で、H 0、H 1、H 2 および H 3 のトキソフォア数加重積分結果の合計を、H 0、H 1、H 2 および H 3 の単一加重積分結果の合計で除算した結果として、重鎖負荷量を、重鎖に属するピーク H 0、H 1、H 2 および H 3 のピーク面積（積分で計算）から計算した。D A R は、軽鎖負荷量および重鎖負荷量の 2 倍の合計として、軽鎖負荷量および重鎖負荷量により与えられる。因子 2 は、抗体が、2 つの軽鎖および 2 つの重鎖から構成されるという事実を考慮している。特定の個別のケースでは、特定のピークの共溶出のために、トキソフォア負荷量を正確に決定することは不可能であろう。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 8 8 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 8 8 1 】

このアッセイを行うために、本発明の化合物の D M S O 中溶液を初期濃度 1 0 m M から水中の 1 μ M に希釈した。緩衝液の対照に加えて、重合増加効果のあるパクリタキセル、および重合抑制効果のあるビンブラスチンをアッセイ対照として、追加で実験した。測定は、ハーフベースエリアの 9 6 ウエルプレートを使って、行った。チューブリン重合の反応速度を蛍光光度計を使って 3 7 $^{\circ}$ C で 1 時間モニターした。励起波長を、3 5 5 n m とし、4 6 0 n m で発光をモニターした。最初の 1 0 分間の線形増加領域に対し、分毎の蛍光の変化（ ΔF / 分）から計算した。この変化は、微小管の重合速度を表す。試験物質の効力を重合速度の減少に基づいて定量化した。

1 μ M の濃度での M M A F の抑制値を 1 0 0 % に設定する。

表 4 は、代表的実施例によるチューブリン重合の抑制に関するデータである。

【表 5】

表 4.

実施例	トキソフォアの濃度 [μM]	トキソフォアの存在下でのチューブリン重合[%]： 1μM MMAF のチューブリン重合速度を 100% に設定
MMAF	1	100
MMAF	10	34
MMAF	100	0
115	1	45
115	10	1
116	1	80
116	10	14
117	1	60
117	10	0
71	1	88
71	10	25
72	1	109
72	10	27
73	1	120
74	1	117
74	10	64
75	1	107
75	10	25
76	1	121
76	10	35
77	1	111
77	10	45
78	1	110
117	1	78
117	10	24
126	1	102
126	10	31
127	1	88
127	10	21
128	1	90
128	10	17

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0882

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0882】

MMAF トキソフォアおよび実施例は、それらの濃度の関数として、チューブリン重合を抑制する。100 μM MMAF では、チューブリン重合は、完全に抑制される。実施例 115 は、1 μM では、1 μM MMAF の測定値の 45 % 迄チューブリン重合速度を抑制する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0884

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0884】

細胞内に放出されたトキソフォアにとって非常に重要性なのは、BからAへの透過性である $[P_{app}(B-A)]$ ：この透過性が低いほど、細胞内放出後の細胞中の実施例の滞留時間が長くなり、従って、また、生化学的標的（この例では：チューブリン）との相互作用に使える時間も長くなる。

下の表5に、このアッセイからの代表的実施例の透過性データを列挙する。

【表6】

表5

実施例	$P_{app}(B-A)$ [nm/s]
71	2
72	1.6
73	2.5
74	5
75	1
77	7
115	2
116	1
126	1.8
127	1.5

実施例は、BからAへの低い透過性 $[P_{app}(B-A)]$ を示し、従って、CaCo-2細胞中で長い滞留時間を有する。比較として、モノメチルオーリスタチンE（MMAE）およびモノメチルオーリスタチンF（MMAF）は、この検査で73nm/sの $P_{app}(B-A)$ 値を示し、従って、CaCo-2細胞中で、著しく短い滞留時間を有する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0887

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0887】

細胞内に放出されたトキソフォアにとって非常に重要性なのは、BからAへの透過性である $[P_{app}(B-A)]$ ：この透過性が低いほど、細胞内放出後の細胞中の実施例の滞留時間が長くなり、従って、また、生化学的標的（この例では：チューブリン）との相互作用に使える時間も長くなる。

下表6に、L-MDR1細胞を使って行ったこのアッセイからの代表的実施例の透過性データを示す。

【表 7】

表 6

実施例	$P_{app} (B-A)$ [nm/s]
71	3
72	3.6
73	2.1
74	3.6
75	4
77	2
115	6
116	4

実施例は、BからAへの低い透過性 [$P_{app} (B-A)$] を示し、従って、L-MDR 1 細胞中で長い滞留時間を有する。