

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年9月24日 (2015.9.24)

【公表番号】特表2014-515753(P2014-515753A)

【公表日】平成26年7月3日 (2014.7.3)

【年通号数】公開・登録公報2014-035

【出願番号】特願2014-505641(P2014-505641)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 0 7 K 1/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 5/02 (2006.01)

C 1 2 N 9/88 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

C 0 7 K 1/10

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 5/02

C 1 2 N 9/88

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月3日 (2015.8.3)

【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

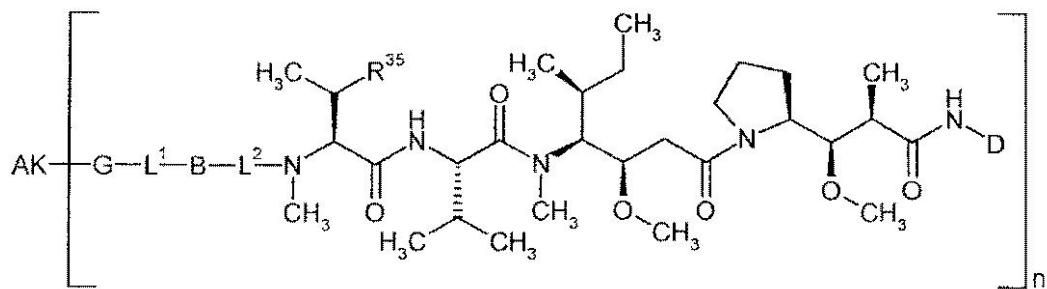
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I a) :

【化 1】

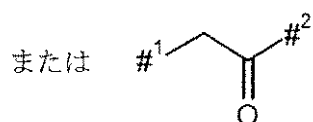
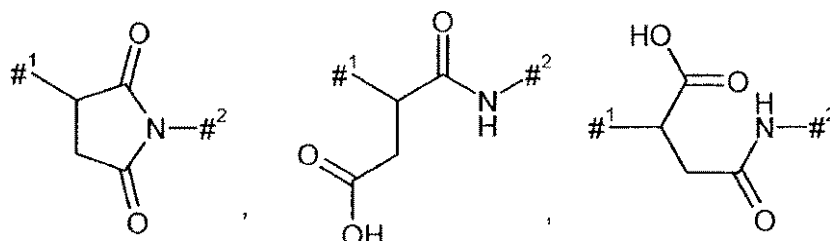


(I a)

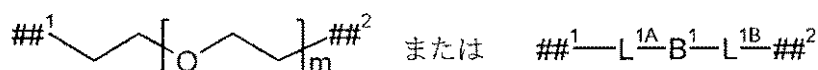
[式中、

n は、1～50の数字であり、基 §-G-L¹-B-L²-§ § は、リンカーであり、ここで、§ は、基 AK との結合部位を示し、§ § は、窒素原子との結合部位を示し、AK は、AK₁ または AK₂ であり、ここで、AK₁ 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、AK₂ 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=AK₁ の場合、式：

【化 2】

で示される基であり、式中、#¹ は、基 AK₁ 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、またはG は、AK=AK₂ 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、

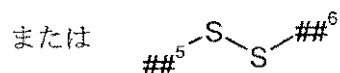
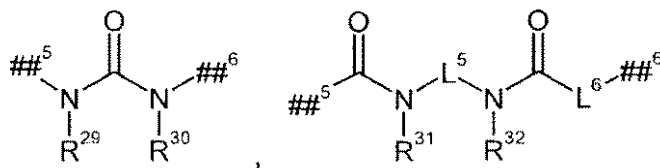
##¹は、基Gとの結合部位を示し、

##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：

【化4】



で示される基であり、

式中、

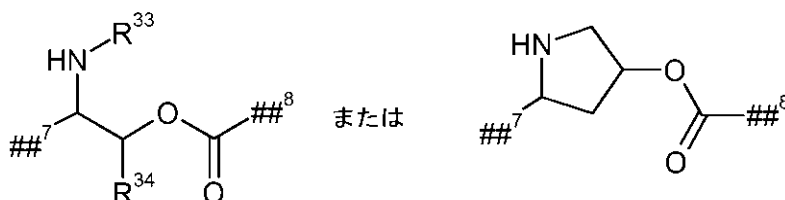
##⁵は、基L^{1A}との結合部位を示し、

##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、結合または式：

【化5】



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、(C₁－C₄)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、

R³⁴は、水素またはメチルであり、

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

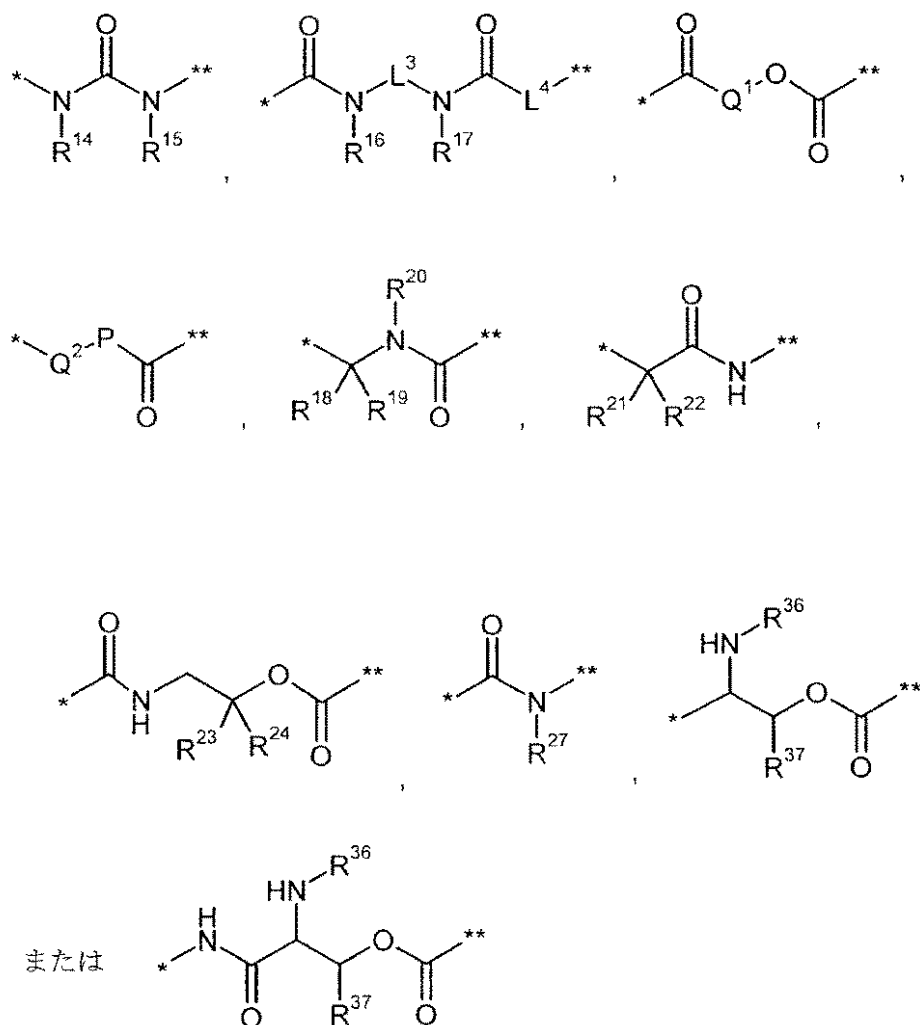
(C₁－C₁₀)アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる

群より互い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、(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、L¹ との結合部位を示し、

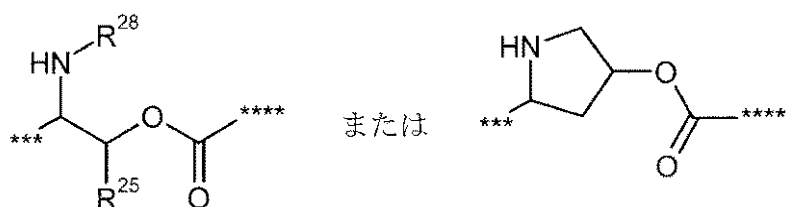
** は、L² との結合部位を示し、

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 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、 $(C_1 - C_4)$ 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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

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

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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、 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{36} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ 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、

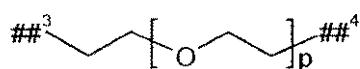
R^{37} は、水素またはメチルであるか、

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 $(C_2 - C_{10})$ 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、

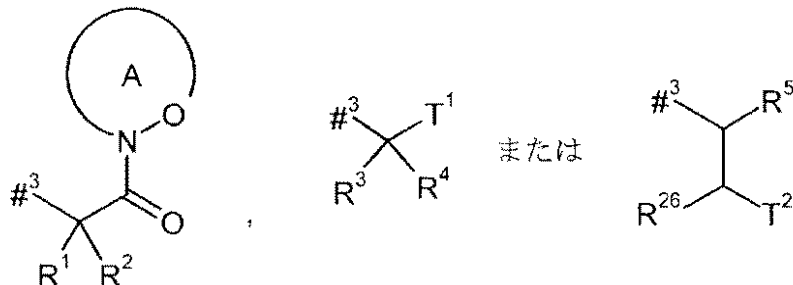
(C₂ - C₁₀) アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる群より互いに独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基により置換されてもよく、

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、(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 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、

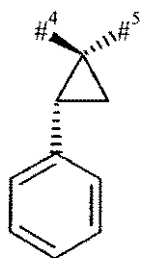
R ¹ は、水素またはメチルであり、

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

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 10】



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、

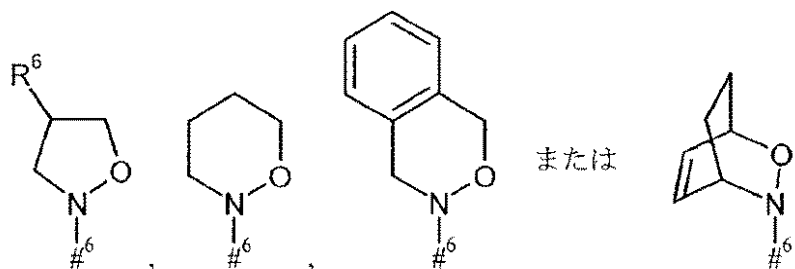
式中、

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】



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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

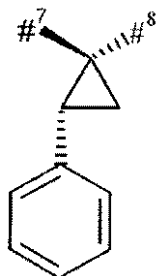
R³ は、水素またはメチルであり、

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、

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

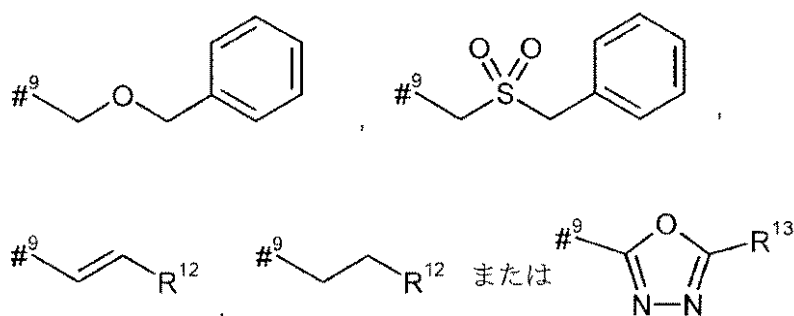
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに4～7員ヘテロ環を形成し、

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 1 3】



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ルであり、

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 2】

n は、1～20 の数字であり、

AK は、AK₁ または AK₂ であり、

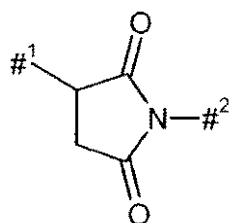
ここで、

AK₁ は、EGFR と結合する抗体または抗原結合抗体断片である結合剤であり、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、

AK₂ は、EGFR と結合する抗体または抗原結合抗体断片である結合剤であり、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 = AK₁ の場合、式：

【化 1 4】



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、

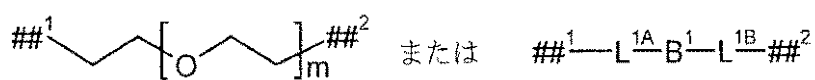
#² は、L¹ 基との結合部位を示し、

または

G は、AK = AK₂ 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、

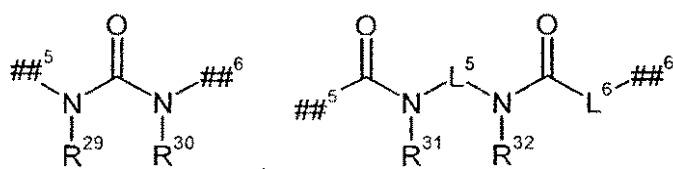
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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、

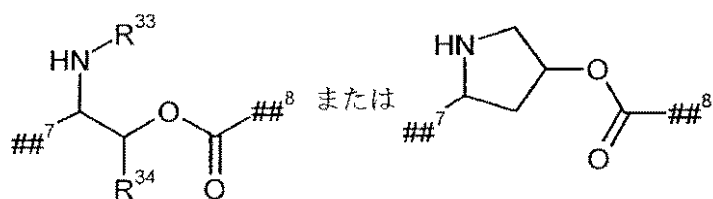
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##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、

R³⁴ は、水素またはメチルであり、

R²⁹ は、水素であり、

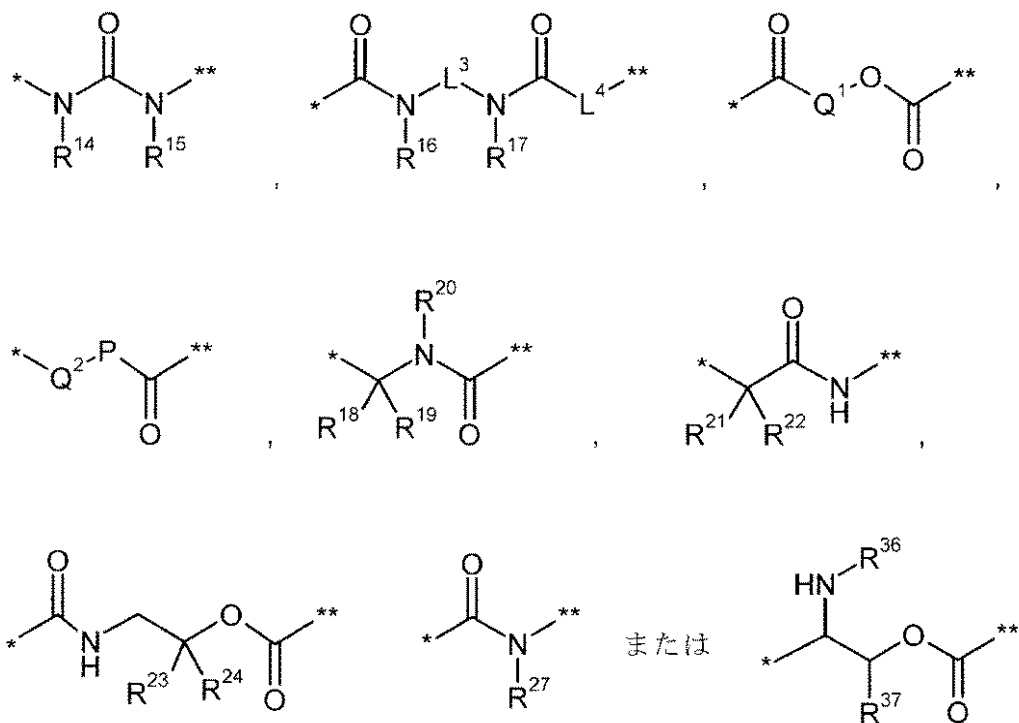
R³⁰ は、水素であり、

R³¹ は、水素またはメチルであり、

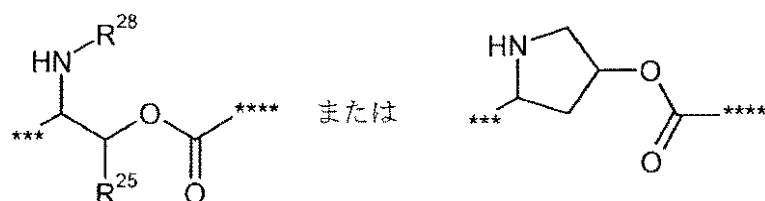
R³² は、水素またはメチルであり、

L^{1B} は、直鎖 (C₂ - C₆) アルカンジイルであり、

【化 1 8】



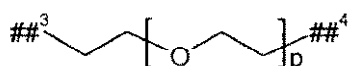
【化 1 9】



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 ($C_2 - C_6$) 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、

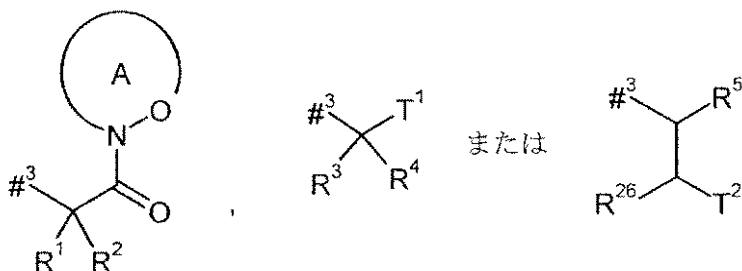
$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 - C_{10}$) 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21】



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、

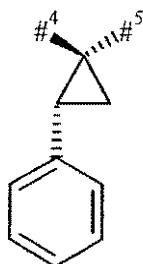
R^1 は、水素であり、

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22】



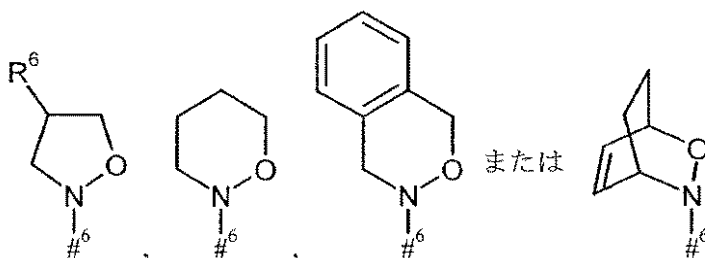
で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化23】



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、

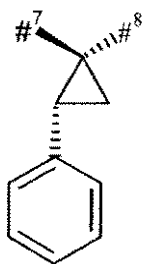
R^3 は、水素であり、

R^4 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、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^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24】



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 T^1 との結合部位を示し、

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

$H-NH-R^{10}$ 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

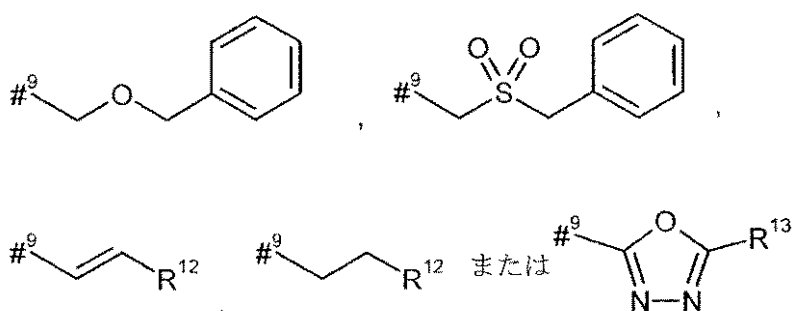
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

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25】



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ルであり、

T^2 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、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシルである、

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、

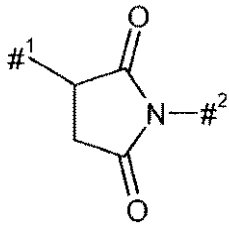
ここで、

AK_1 は、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブ 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、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブ 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 2 6】



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、

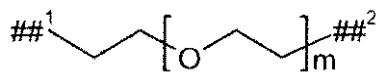
#² は、基 L¹ との結合部位を示し、

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 2 7】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

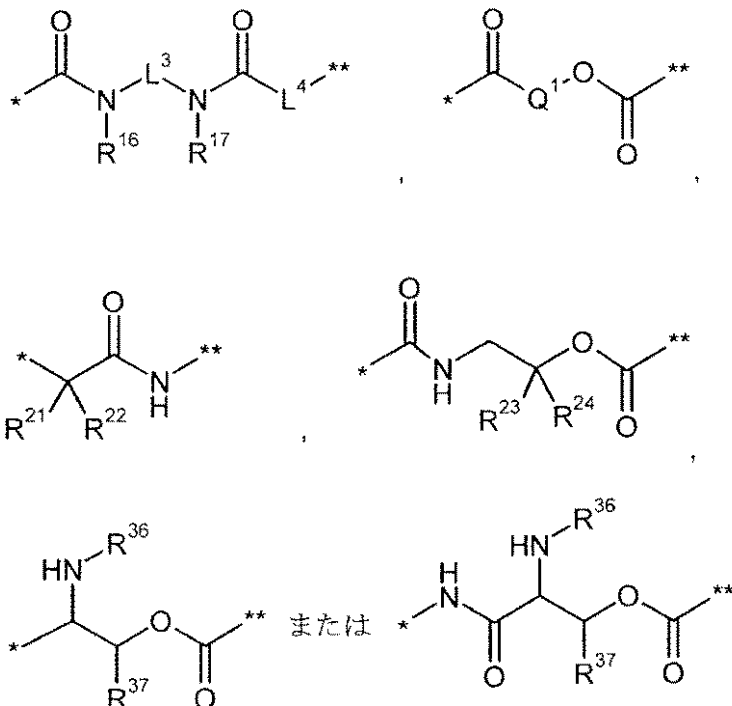
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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く、

B は、結合または式：

【化 2 8】



で示される基であり、

式中、

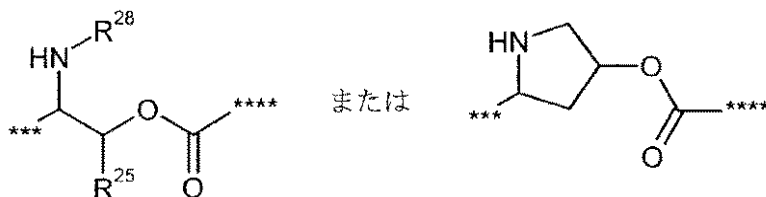
* は、 L^1 との結合部位を示し、

* * 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29】



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、

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、

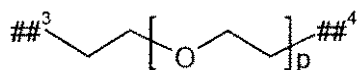
R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり

、

R^{37} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化30】



で示される基であり、

式中、

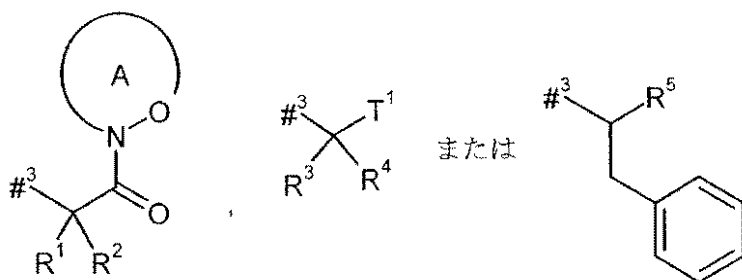
p は、2 ~ 6 の数字であり、

##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 3 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、

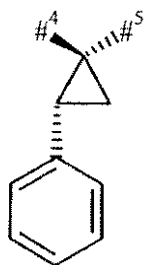
R¹ は、水素であり、

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 3 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、

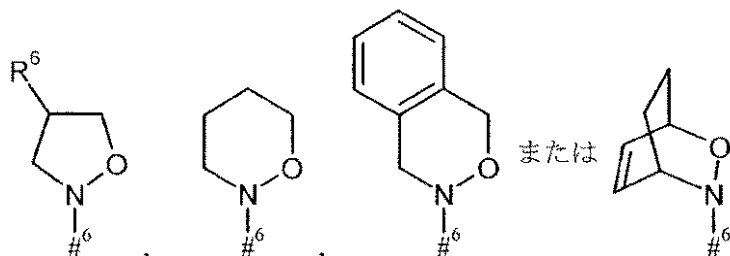
式中、

#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基を有する環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、

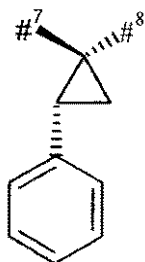
R⁶ は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジル、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^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 T^1 との結合部位を示し、

T^1 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、

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、

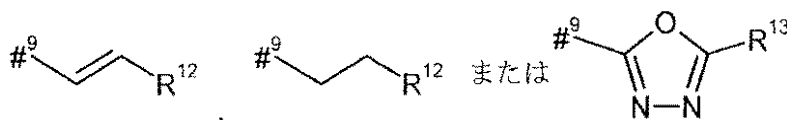
R^8 は、水素またはメチルであり、

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、メチルまたは式：

【化 3 5】



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、

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^{35} は、メチルまたはヒドロキシルである、

請求項 1 または 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 4】

n は、1 ~ 10 の数字であり、

AK は、 AK_2 であり、

ここで、

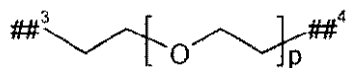
AK_2 は、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブであり、そのリジン残基の NH 側鎖を介して基 G に結合しており、

G は、カルボニルであり、

L^1 は、結合であり、

B は、結合であり、

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) アルカンジイルまたは式：
【化 3 6】



で示される基であり、

式中、

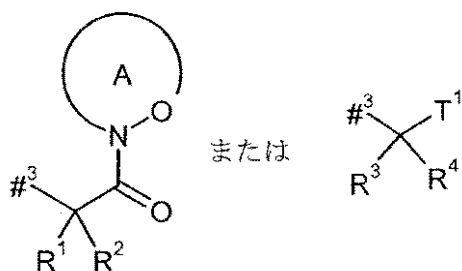
p は、2 または 3 の数字であり、

$##^3$ 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、

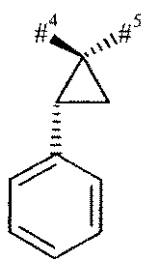
R^1 は、水素であり、

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 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、

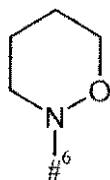
式中、

$#^4$ 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 基を有する環 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、

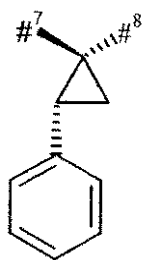
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジル、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、

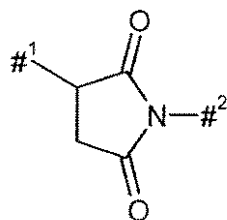
AK は、AK 1 であり、

ここで、

AK 1 は、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブであり、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、

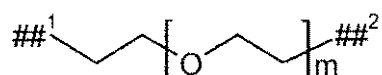
式中

#¹ は、基 A K₁ のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、基 L¹ との結合部位を示し、

L¹ は、結合、直鎖 (C₃ - C₅) 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、

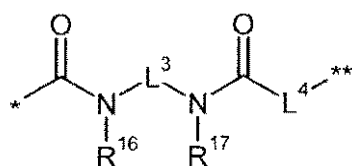
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃ - C₅) 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、

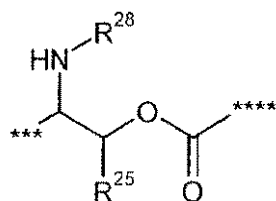
* は、L¹ との結合部位を示し、

** 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 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、

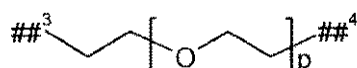
または

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 ($C_3 - C_5$) 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、

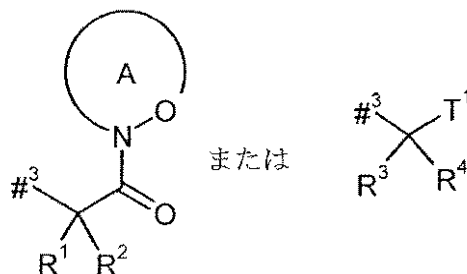
p は、2 または 3 の数字であり、

##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、

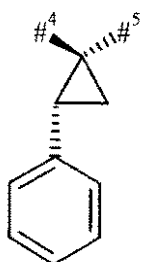
R^1 は、水素であり、

R^2 は、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

、

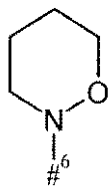
式中、

#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 基を有する環 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、

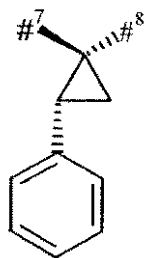
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 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 (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： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ 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、

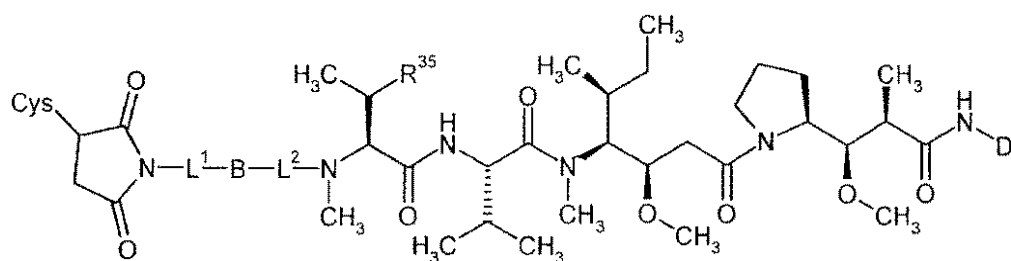
R³⁵ は、メチルである、

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】



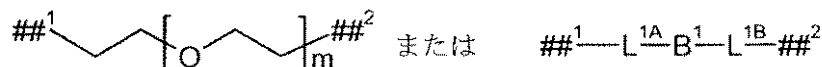
(X X X a)

〔式中、

C y s 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、

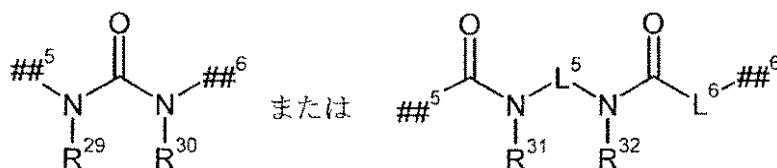
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##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 (C₂ - C₁₀) アルカンジイルであり、

かつ

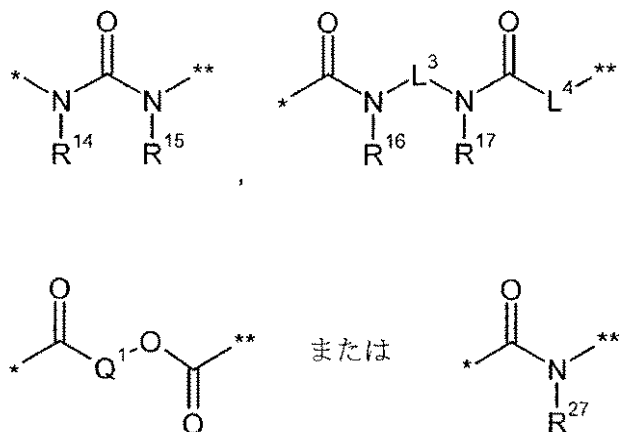
(C₁ - C₁₀) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる群より選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されてもよく、

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 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 $(C_2 - C_4)$ 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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

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

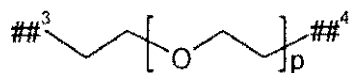
または

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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ 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、

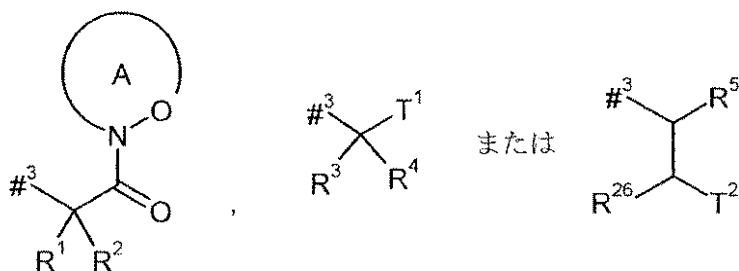
$(C_2 - C_{10})$ アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる群から選択される1～4個の置換基により置換されてもよく、

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、 $(C_3 - C_6)$ 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、

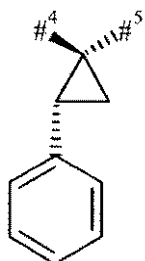
R¹ は、水素またはメチルであり、

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、

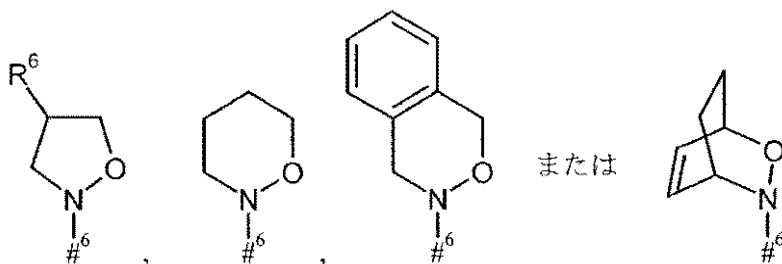
式中、

#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基を有する環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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

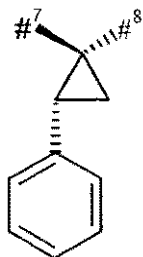
R³ は、水素またはメチルであり、

R^4 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

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58】



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 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

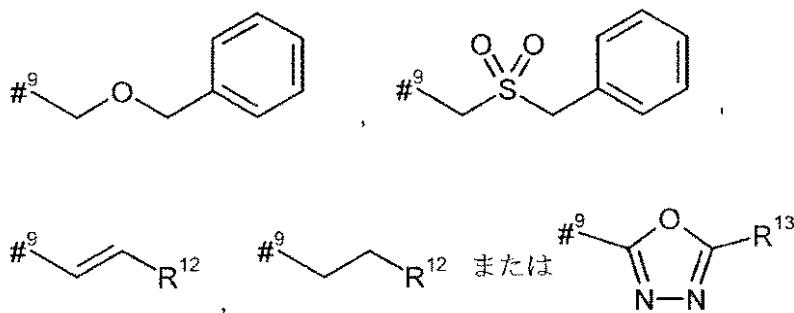
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

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59】



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、

$R^{1\ 3}$ 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、

$R^{2\ 6}$ は、水素またはヒドロキシルであり、

T^2 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、

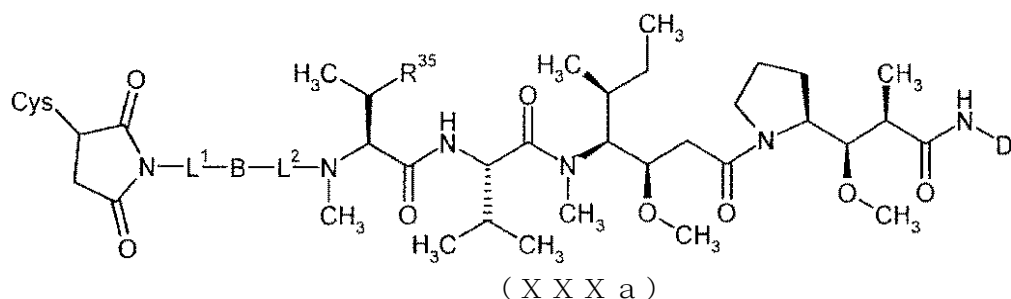
$R^{3\ 5}$ は、メチルまたはヒドロキシルである]

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 7】

式 (XXX a) :

【化 6 0】

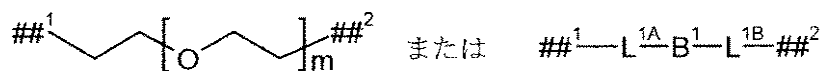


[式中、

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、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_2 - C_6$) 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、

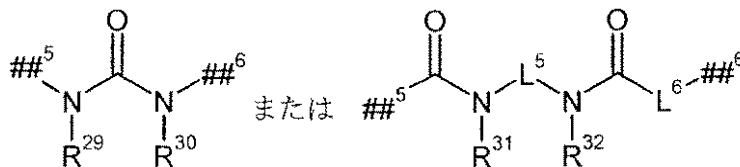
$##^1$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$##^2$ は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 - C_6$) 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、

$R^{2\ 9}$ は、水素であり、

$R^{3\ 0}$ は、水素であり、

$R^{3\ 1}$ は、水素またはメチルであり、

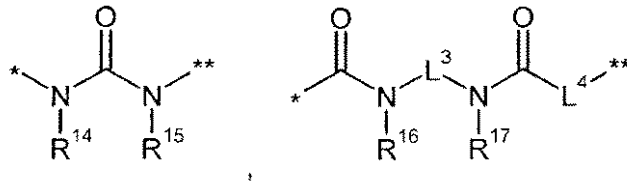
R^{32} は、水素またはメチルであり、

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

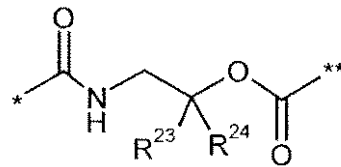
($C_2 - C_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基で置換されてもよく、

Bは、結合または式：

【化63】



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

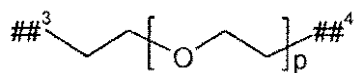
、

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 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化64】



で示される基であり、

式中、

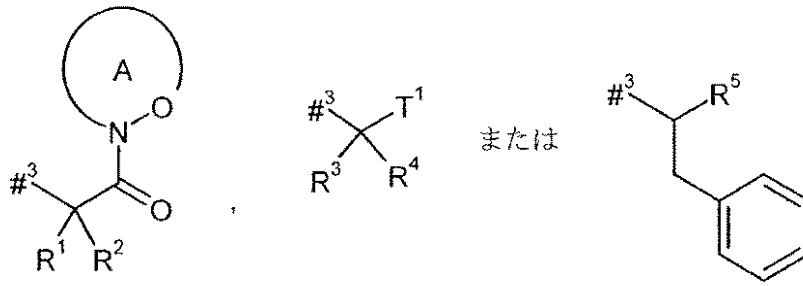
p は、2 または 3 の数字であり、

##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、

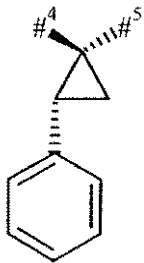
R¹ は、水素であり、

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 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、

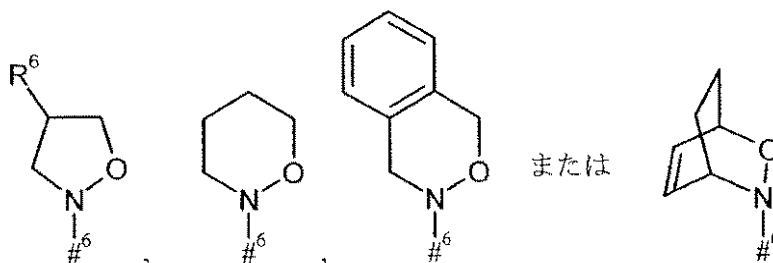
式中、

#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 基を有する環 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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

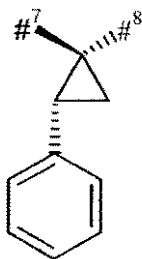
R³ は、水素であり、

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

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 6 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 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

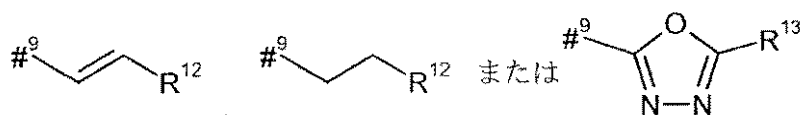
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、

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で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 6 9】



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、

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^{35} は、メチルまたはヒドロキシルである]

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。

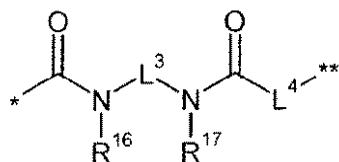
【請求項 8】

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 ($C_2 - C_6$) 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、 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、結合であり、

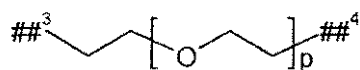
L^4 は、結合であり、

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り、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) 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、

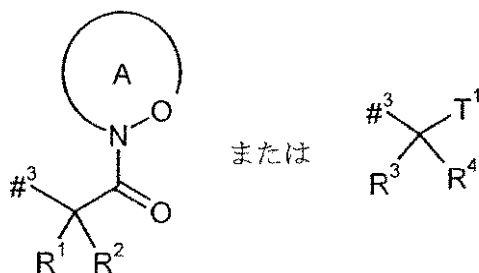
p は、2 または 3 の数字であり、

##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、

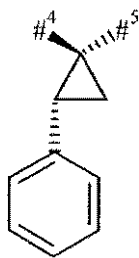
R^1 は、水素であり、

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 7 3】



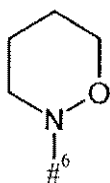
で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、
式中、

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 基を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 7 4】



で示される 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、

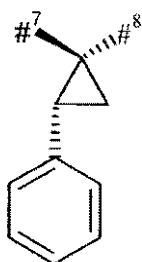
R 3 は、水素であり、

R 4 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

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 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 T 1 との結合部位を示し、

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

式中、

R 7 は、水素であり、

R 8 は、水素であり、

R 9 は、水素であり、

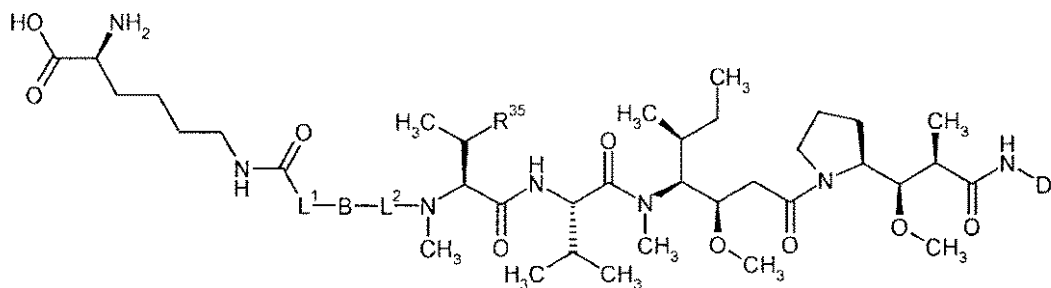
R 3 5 は、メチルである、

請求項 6 または 7 に記載の式 (X X X 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 (XXXI) :

【化 76】

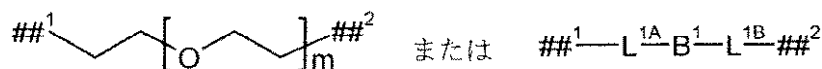


(XXXI)

[式中、

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

【化 77】

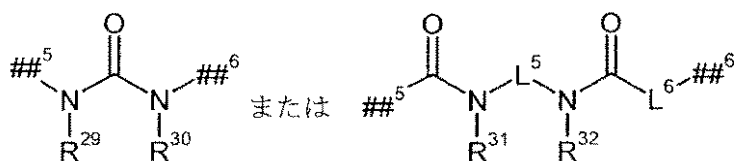


で示される基であり、

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^1 との結合部位を示し、 L^{1A} は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) アルカンジイルであり、 B^1 は、式：

【化 78】



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、結合または ($C_2 - C_4$) アルカンジイルであり、 L^6 は、結合であり、 R^{29} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであり、 R^{30} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであるか、

または

 R^{29} および R^{30} 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^{31} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであり、 R^{32} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであるか、

または

 R^{31} および R^{32} 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、

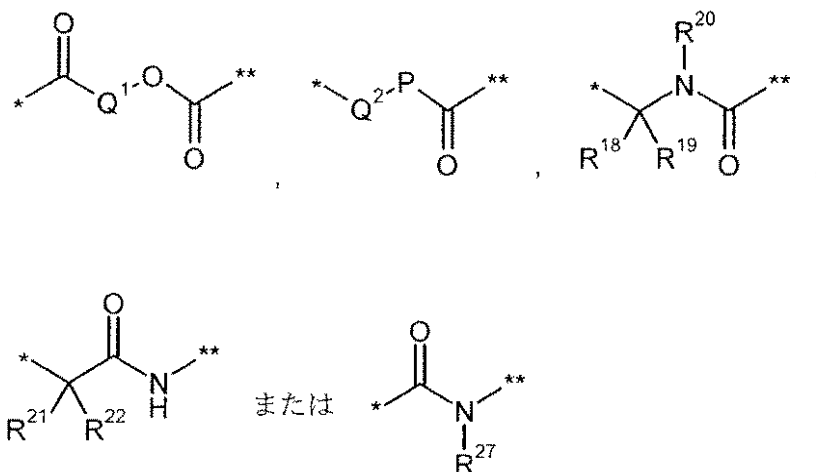
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) アルカンジイルであり、
かつ

($C_1 - C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシル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、($C_3 - C_6$) 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 79】



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、

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 ($C_1 - C_4$) 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 ($C_1 - C_4$) 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 ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

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

または

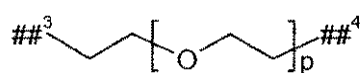
R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに 3～7 員炭素環を形成し

、

R^{27} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) 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、

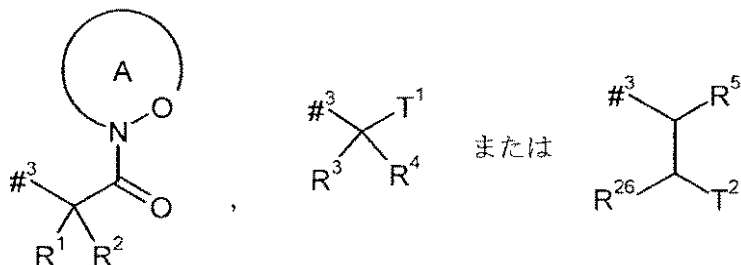
(C₂ - C₁₀) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される1～4個の置換基で置換されてもよく、

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、

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、

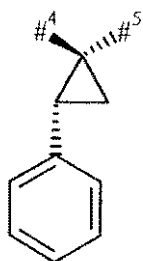
R¹ は、水素またはメチルであり、

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、

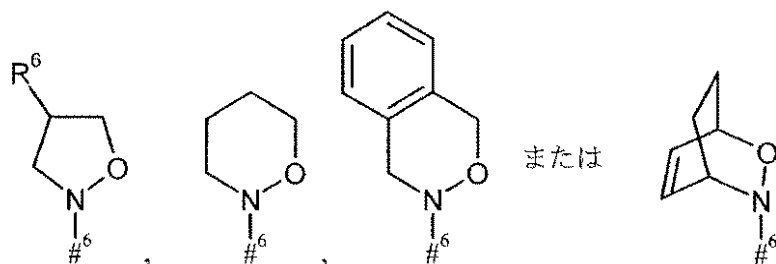
式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 8 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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

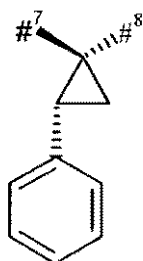
R³ は、水素またはメチルであり、

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 (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

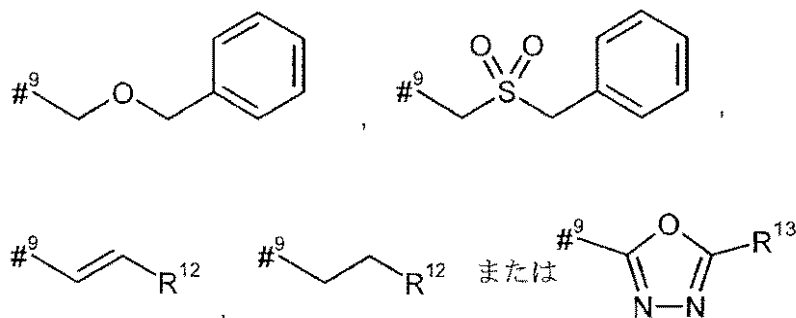
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

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 8 5】



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ルであり、

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、

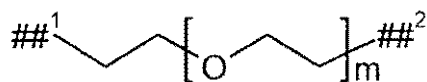
R^{35} は、メチルまたはヒドロキシルである]

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 10】

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

【化 8 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、

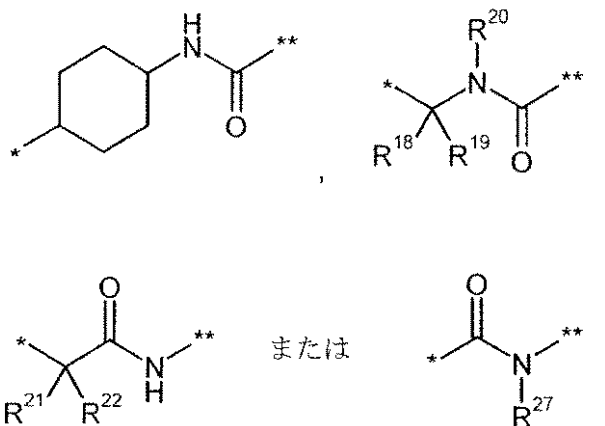
##¹ は、隣接カルボニル基との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

($\text{C}_2 - \text{C}_6$) 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 8 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、

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 ($C_1 - C_4$) 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、

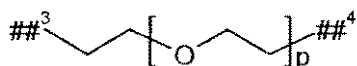
または

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 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化88】



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、

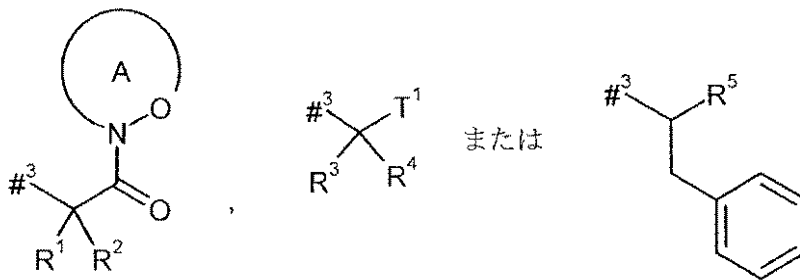
($C_2 - C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

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89】



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、

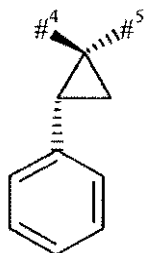
R^1 は、水素であり、

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 9 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、

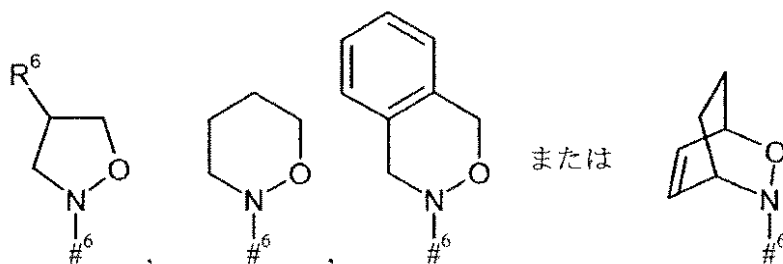
式中、

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 9 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、

R^6 は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

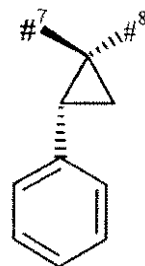
R^3 は、水素であり、

R^4 は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、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 9 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、

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、

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

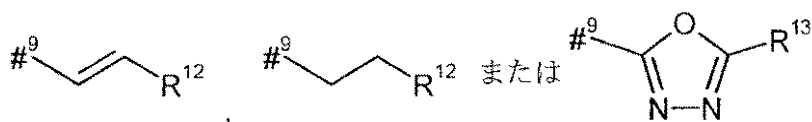
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

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93】



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ルである、

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94】



で示される基であり、

式中、

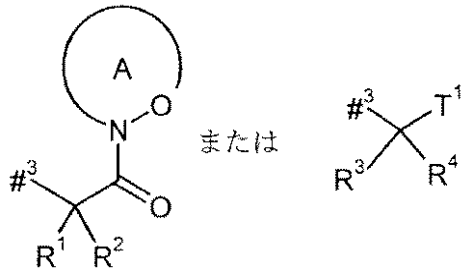
p は、2 または 3 の 数字 であり、

##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、

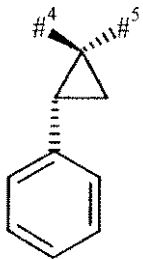
R¹ は、水素であり、

R² は、ベンジルまたは 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 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、

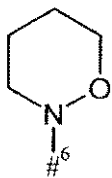
式中、

#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 基を有する環 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、

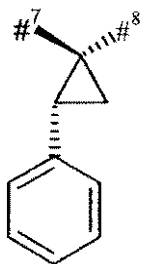
R³ は、水素であり、

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)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、

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 9 または 10 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 12】

下記の群から選択される、請求項 6 記載の式 (XXXa) もしくは請求項 9 記載の (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：

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミド、

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミド、

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート、および

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N

ーメチルー Lーバリンアミド。

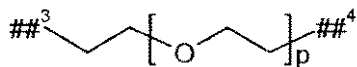
【請求項 1 3】

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 9 9】



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、

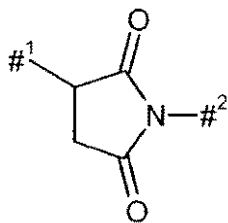
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤ー薬物複合体、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 1 4】

G は、式：

【化 1 0 0】



で示される基であり、

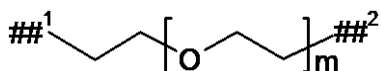
式中、

#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 1 0 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、

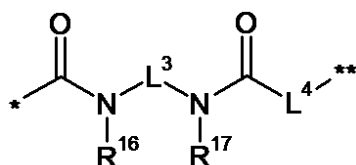
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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 1 0 2】

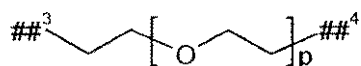


で示される基であり、

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、 L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 0 3】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

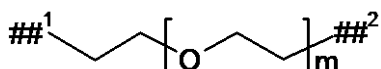
##³ は、基 B との結合部位を示し、##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

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、または請求項 6 もしくは 7 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 1 5】

 L^1 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 0 4】



で示される基であり、

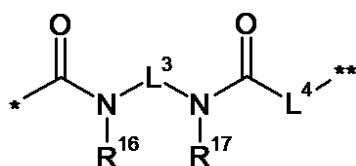
式中、

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、 $(C_3 - C_5)$ 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 1 0 5】



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、結合であり、

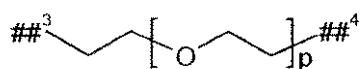
L^4 は、結合であり、

R^{16} は、水素であり、

R^{17} は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) 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、

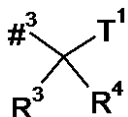
$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示す、

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、または請求項 6 もしくは 7 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 16】

D は、式：

【化 107】



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^3 は、水素であり、

R^4 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、

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、水素であり、

R^8 は、水素であり、

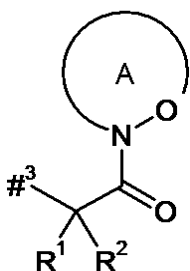
R^9 は、水素ある、

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 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、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 17】

D は、式：

【化 108】



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、

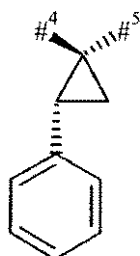
R¹ は、水素またはメチルであり、

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109】



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、

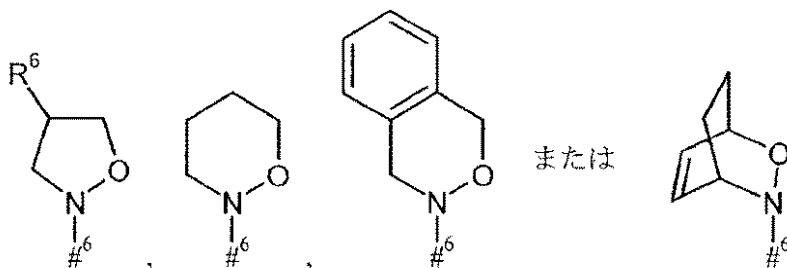
式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化110】



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、

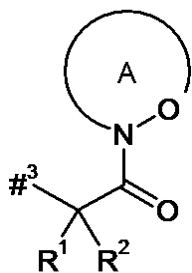
R⁶ は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシである、

請求項1に記載の一般式(Ia)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18】

Dは、式：

【化 1 1 1】



の基であり、

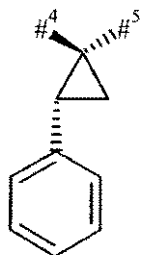
式中、

#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、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 1 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

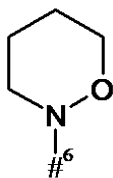
、

式中、

#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 1 3】



で示されるヘテロ環であり、

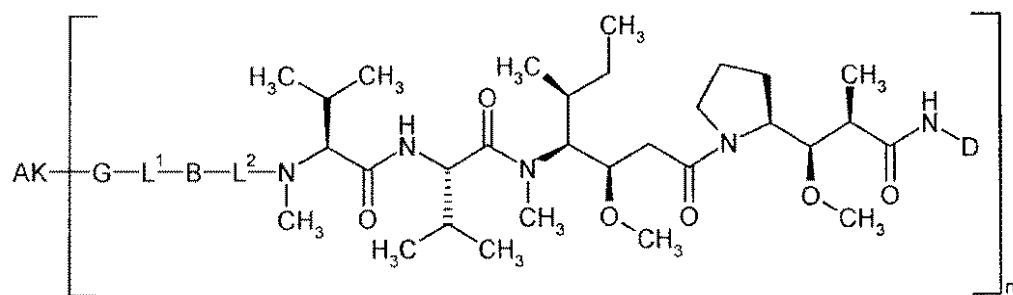
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示す、請求項 1～3 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、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 19】

一般式 (I)：

【化 1 1 4】



(I)

[式中、

n は、1～50の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

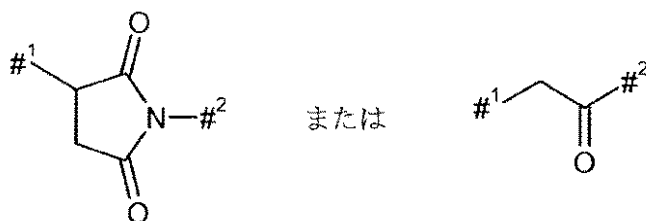
ここで、

AK_1 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、

AK_2 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、

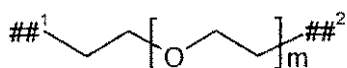
$\#^2$ は、基 L^1 との結合部位を示すか、

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 ($C_1 - C_{10}$) 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、

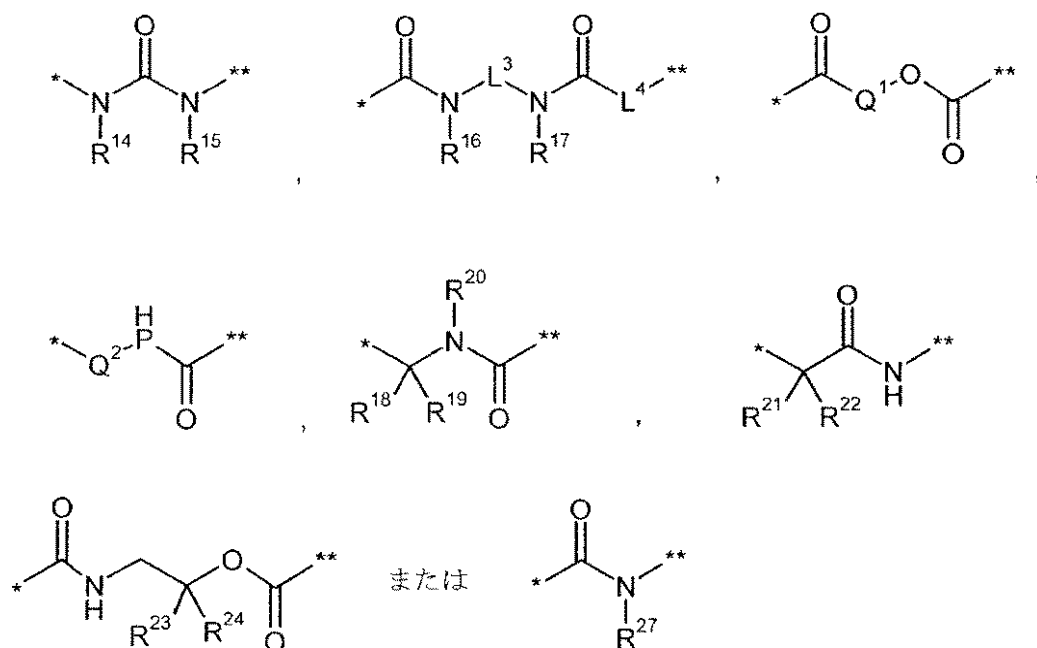
$\#^2$ は、基 B との結合部位を示し、

($C_1 - C_{10}$) 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、($C_3 - C_6$) 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、 L^1 との結合部位を示し、

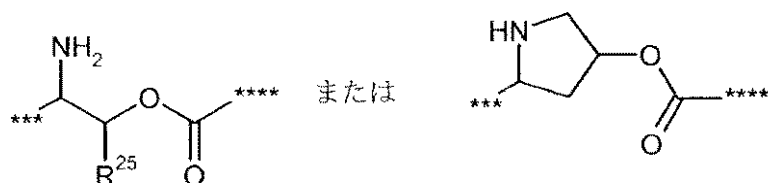
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または $(C_1 - C_4)$ アルカンジイルであり、

L^4 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、 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、

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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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、

$R^{1\ 8}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

$R^{1\ 9}$ 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、

$R^{2\ 0}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、

または

$R^{1\ 9}$ および $R^{2\ 0}$ 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

、

$R^{2\ 1}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

$R^{2\ 2}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、

または

$R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ 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

、

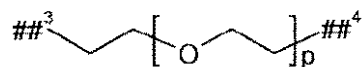
$R^{2\ 3}$ は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

$R^{2\ 4}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

$R^{2\ 7}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ 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、

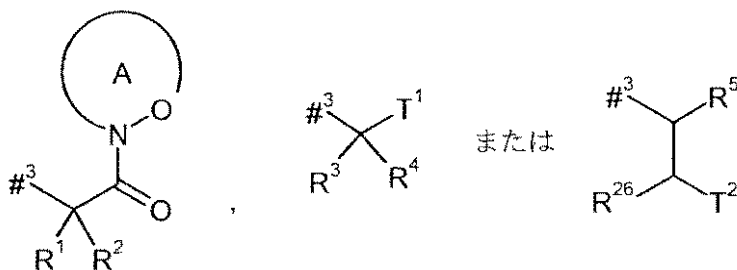
$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

$(C_2 - C_{10})$ 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、 $(C_3 - C_6)$ 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、

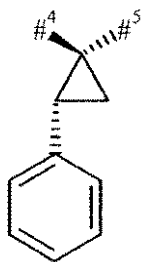
R^1 は、水素であり、

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、

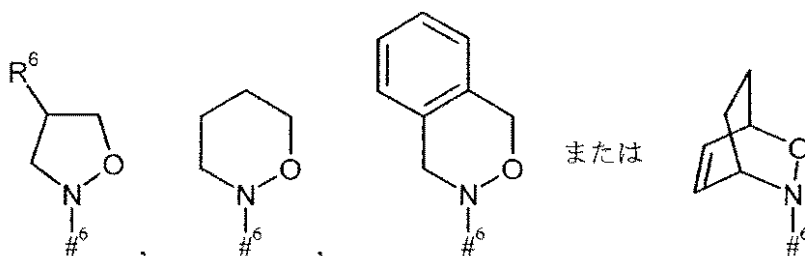
式中、

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 基を有する環 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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

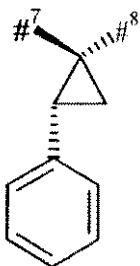
R 3 は、水素であり、

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 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 H - N H - R 1 0 または - C H 2 - O - R 1 1 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

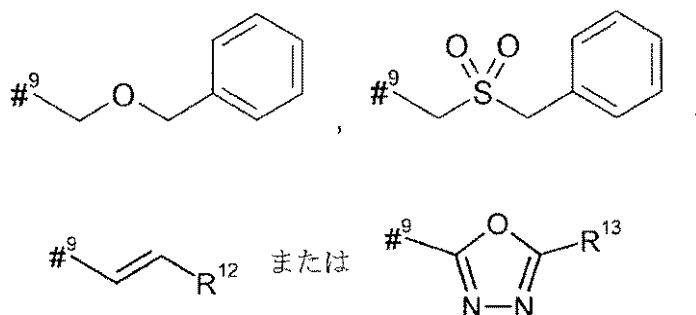
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

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で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124】



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ルであり、

T^2 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の数値であり、

AK は、*AK*₁ または *AK*₂ であり、

ここで、

*AK*₁ 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、

*AK*₂ 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、

n、*G*、*L*¹、*B*、*L*² 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21】

n は、1～20の数値であり、

AK は、*AK*₁ または *AK*₂ であり、

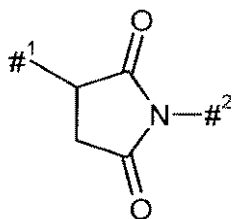
ここで、

*AK*₁ は、*EGFR* と結合する抗体または抗原結合抗体断片であり、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、E G F R と結合する抗体または抗原結合抗体断片であり、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、

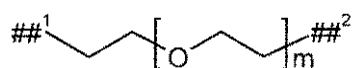
#² は、基 L¹ との結合部位を示すか、

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、

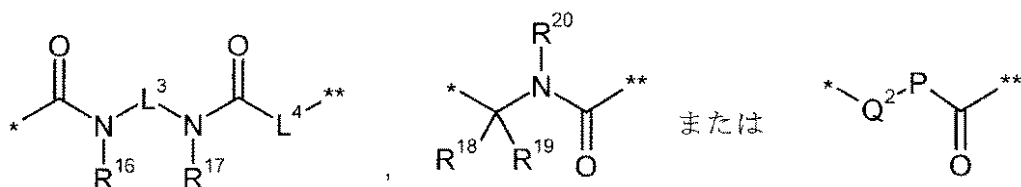
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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、L¹ との結合部位を示し、

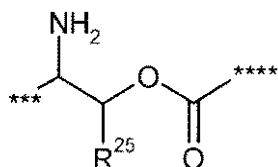
** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ 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^{24} は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、

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^{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

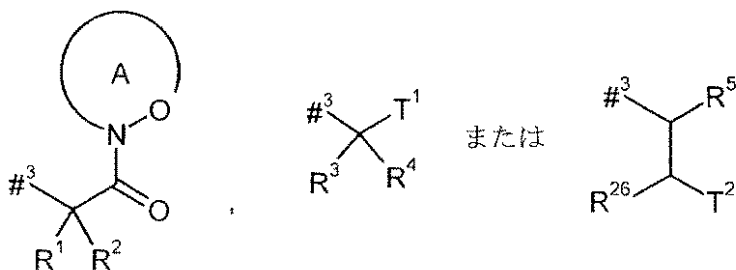
、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルであり、

($C_2 - C_6$) 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129】



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、

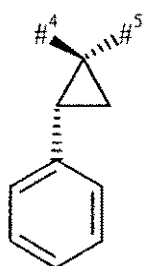
R^1 は、水素であり、

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130】



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

、

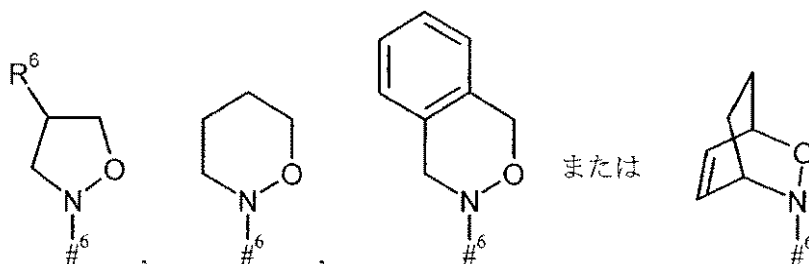
式中、

#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 基を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 3 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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

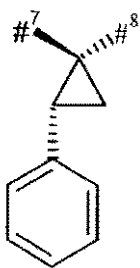
R³ は、水素であり、

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 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、

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

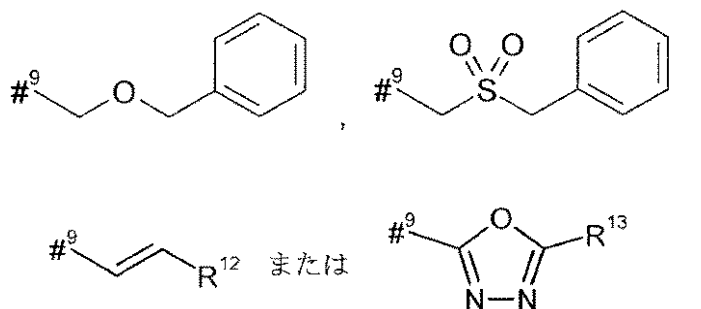
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに 4~7 員ヘテロ環を形成し、

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 3】



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ルであり、

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 2 2】

n は、1 ~ 10 の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

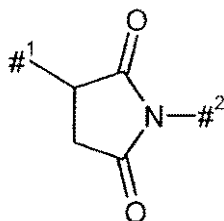
ここで、

AK_1 は、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブであり、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、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブであり、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 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、

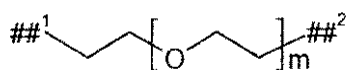
#² は、基 L^1 との結合部位を示し、

または

G は、 $\text{AK} = \text{AK}_2$ の場合、カルボニルであり、

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

【化 1 3 5】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

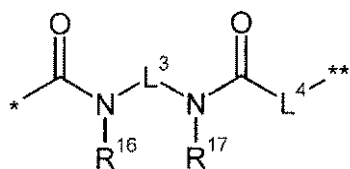
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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 個のメチル置換基と置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 1 3 6】



で示される基であり、

式中、

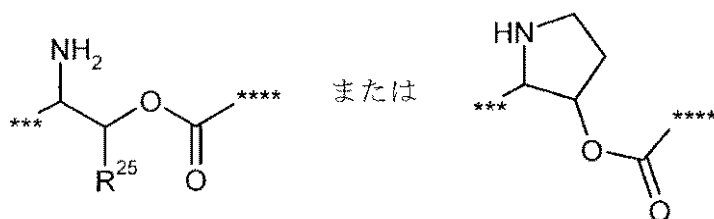
* は、L¹ との結合部位を示し、

** 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 1 3 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、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

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

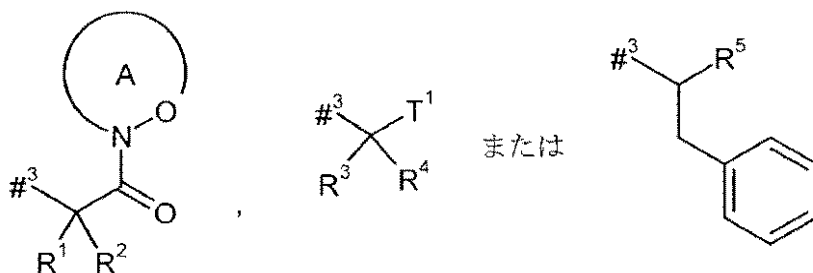
R¹⁶ および R¹⁷ は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

、

L² は、直鎖 (C₂ - C₆) アルカンジイルであり、

D は、式：

【化 1 3 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、

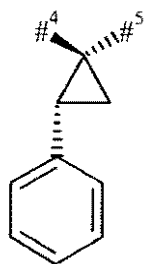
R¹ は、水素であり、

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 1 3 9】



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、

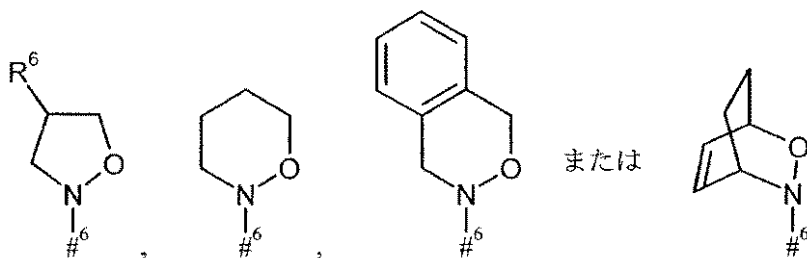
式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 4 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、

R⁶ は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

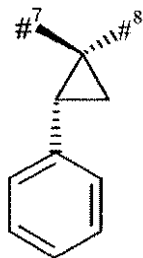
R³ は、水素であり、

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 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、

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、 - C (= O) - N R⁸ R⁹ または - C H₂ - 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、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

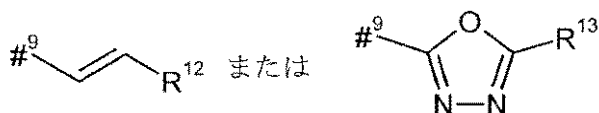
R⁸ は、水素またはメチルであり、

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 2】



で示される基であり、

式中、

9 は、 - C H C H₂ 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)₂ O H 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る、

請求項 1 9 ~ 2 1 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。

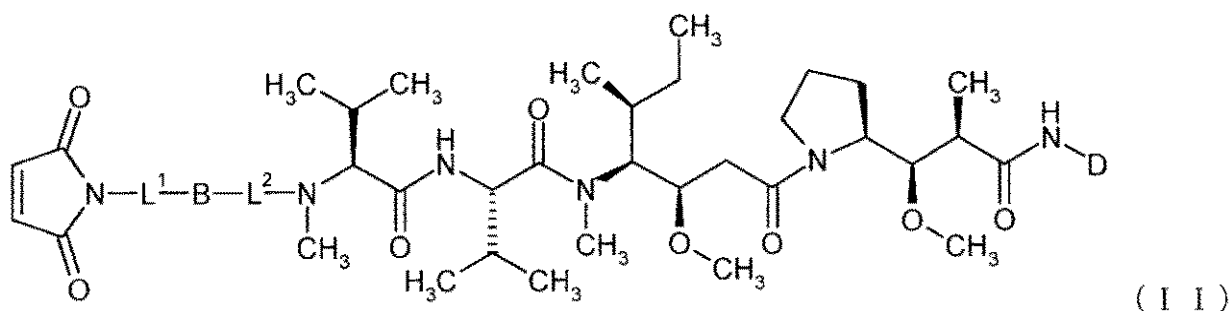
【請求項 2 3】

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) :

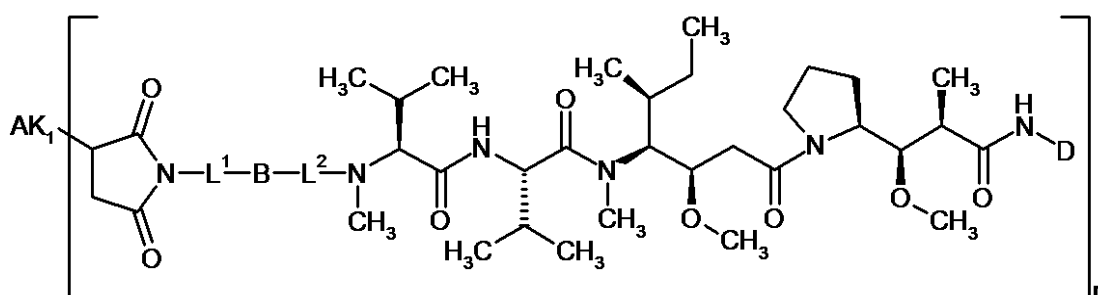
【化 1 4 3】



[式中、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 - A) :

【化 1 4 4】



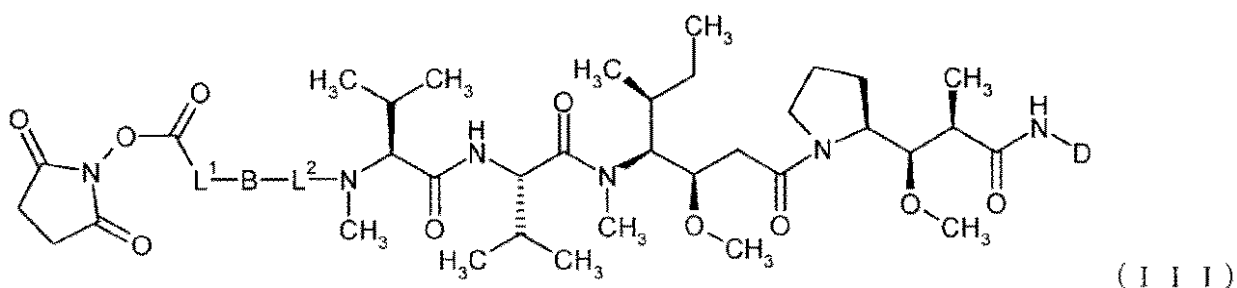
[式中、n、AK₁、D、L¹、B、およびL²は、それぞれ、請求項19～22のいずれか1項で示された定義を有する]

で示される化合物を形成するか、

または

[B] 式 (I I I) :

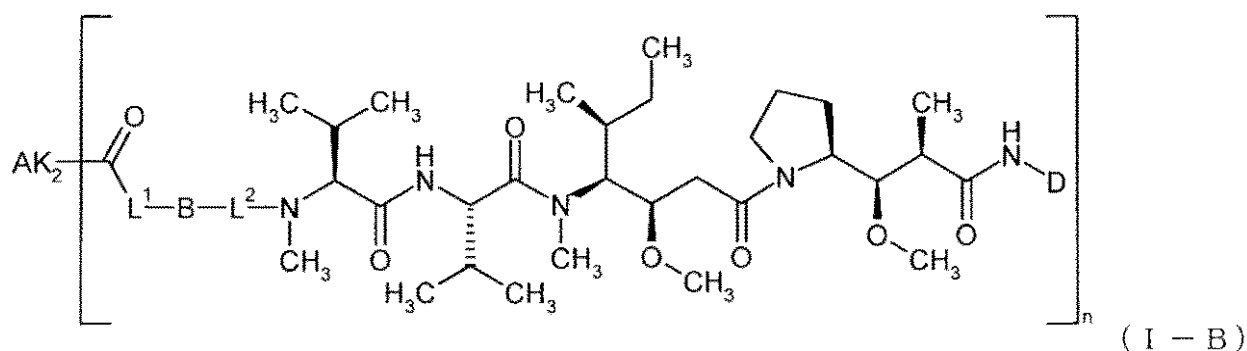
【化 1 4 5】



[式中、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 6】



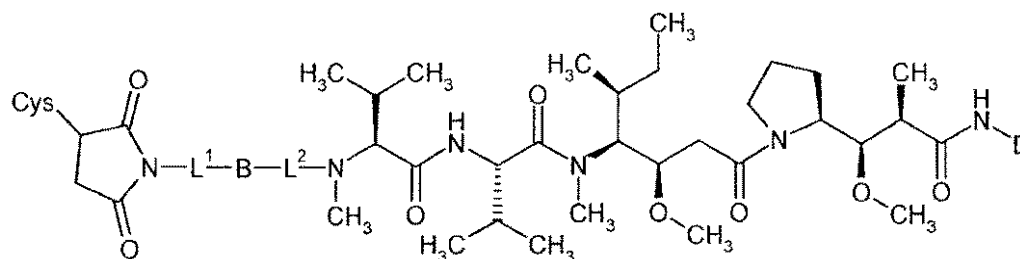
[式中、 n 、 AK_2 、 D 、 L^1 、 B 、および L^2 は、それぞれ、請求項 19～22 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物を形成する、
という点の特徴とする方法。

【請求項 24】

式 (XXX) :

【化 147】



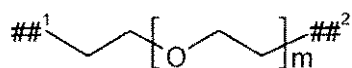
(XXX)、

[式中、

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミド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 ($C_1 - C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 148】



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、

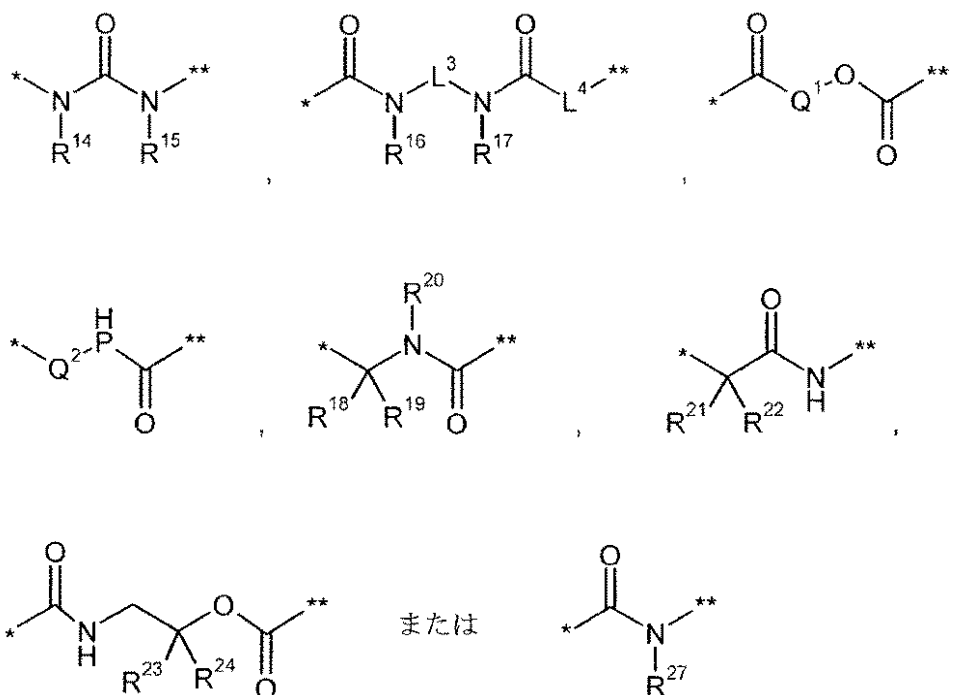
$##^2$ は、基 B との結合部位を示し、

($C_1 - C_{10}$) 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、($C_3 - C_6$) 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 4 9】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

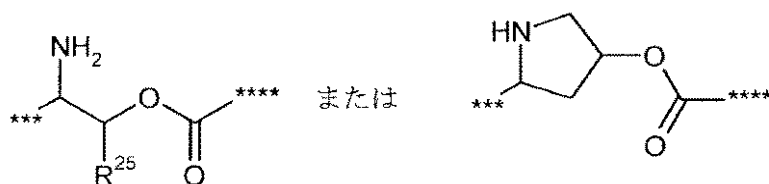
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または ($C_2 - C_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化 1 5 0】



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、

Q^1 は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

Q^2 は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

R^{14} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^{15} は、水素または ($C_1 - C_4$) 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 ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

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

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ 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、

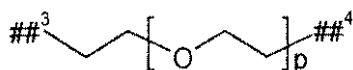
R^{23} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

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

【化 1 5 1】



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、

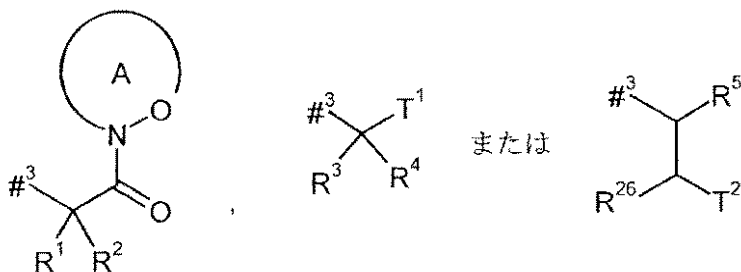
$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

$(C_2 - C_{10})$ 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、 $(C_3 - C_6)$ 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 5 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、

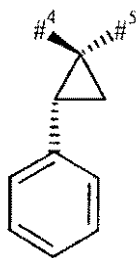
R^1 は、水素であり、

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 5 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、

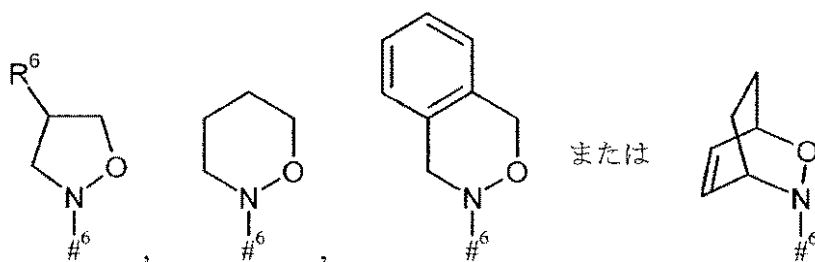
式中、

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 基を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 5 4】



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、

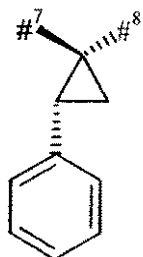
R 3 は、水素であり、

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 5 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 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 H - N H - R 1 0 または - C H 2 - O - R 1 1 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

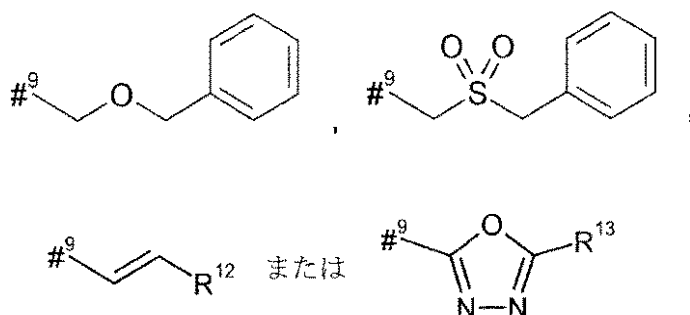
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに 4～7 員ヘテロ環を形成し、

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で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 156】



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ルであり、

T^2 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]

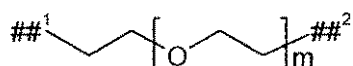
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 25】

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 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 157】



で示される基であり、

式中、

m は、2～6 の数字であり、

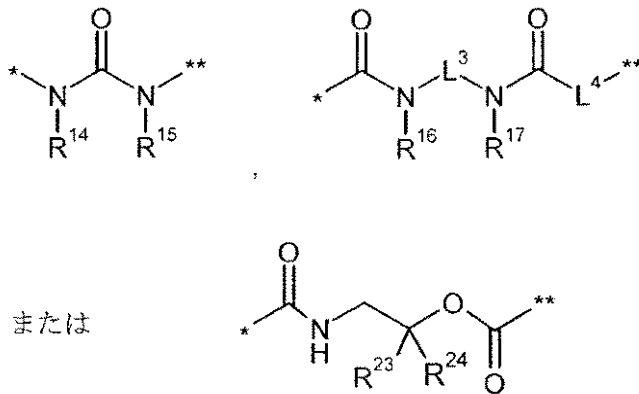
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

($C_2 - C_6$) 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 8】



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

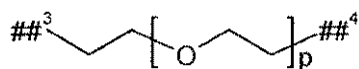
R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

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 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 5 9】



で示される基であり、

式中、

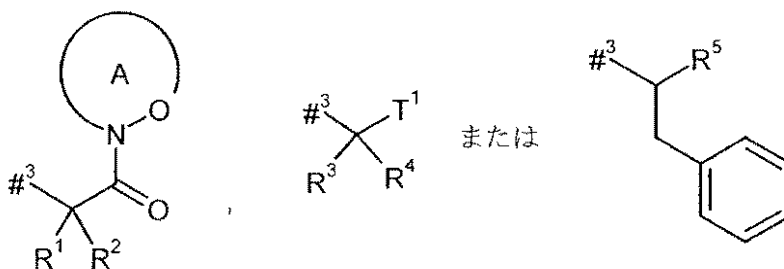
p は、2 または 3 の数字であり、

##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：

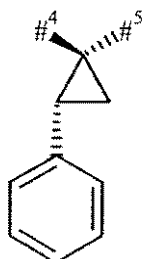
【化 1 6 0】



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、
 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161】



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、

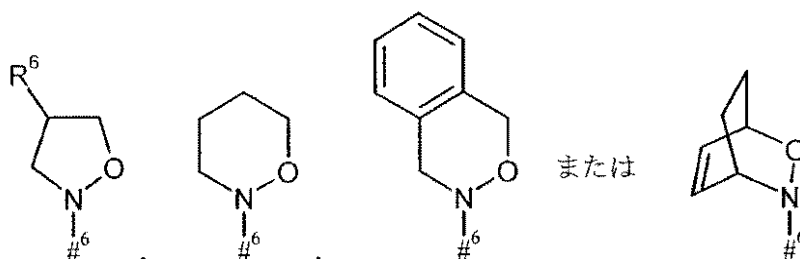
式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化162】



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、ヒドロキシルまたはベンジルオキシであり、

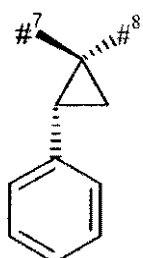
R³ は、水素であり、

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163】



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

、

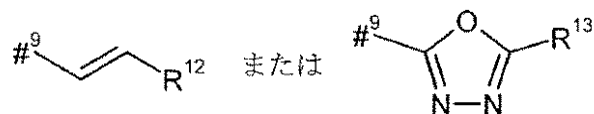
式中、

#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： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 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、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、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、水素または式：

【化164】

で示される基であり、

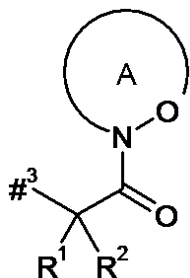
式中、

#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る、請求項 24 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 26】

D は、式：

【化165】

で示される基であり、

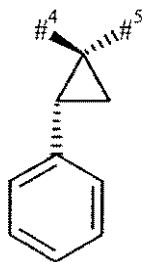
式中、

#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 1 6 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、

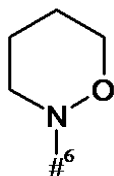
式中、

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 基を有する環 A は、式：

【化 1 6 7】



で示されるヘテロ環であり、

式中、

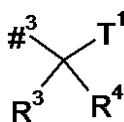
⁶ は、カルボニル基との結合部位を示す、

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 4 もしくは 2 5 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 7】

D は、式：

【化 1 6 8】



で示される基であり、

式中、

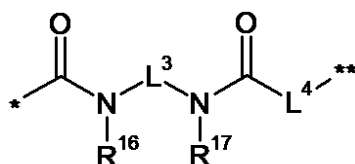
T ¹ は、 - C (= O) - O H または - C (= O) - N H ₂ である、

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 4 もしくは 2 5 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】

B は、結合または式：

【化 1 6 9】



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、結合である、

R^{16} は、水素または ($C_1 - C_4$) アルキルであり、

R^{17} は、水素または ($C_1 - C_4$) 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 24 もしくは 25 に記載の化合物、または請求項 26 もしくは 27 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 29】

n が 1～10 である、請求項 1、2、19、20 または 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 30】

n は、1～20 の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

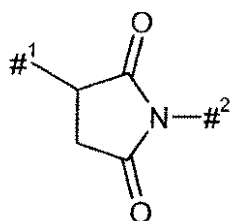
ここで、

AK_1 は、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、

AK_2 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 170】



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 ($C_2 - C_6$) アルカンジイル、または式：

【化 171】



で示される基であり、

式中、

m は、2～6 の数字であり、

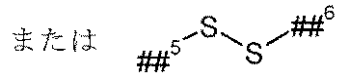
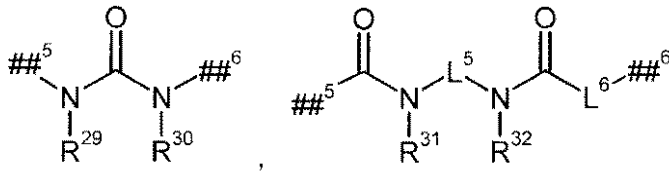
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルであり、

B^1 は、式：

【化 1 7 2】



で示される基であり、

式中、

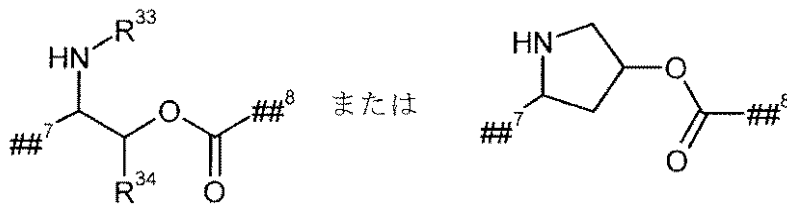
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合であり、

L⁶ は、結合、または式：

【化 1 7 3】



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、

R³⁴ は、水素またはメチルであり、

R²⁹ は、水素であり、

R³⁰ は、水素であり、

R³¹ は、水素またはメチルであり、

R³² は、水素またはメチルであり、

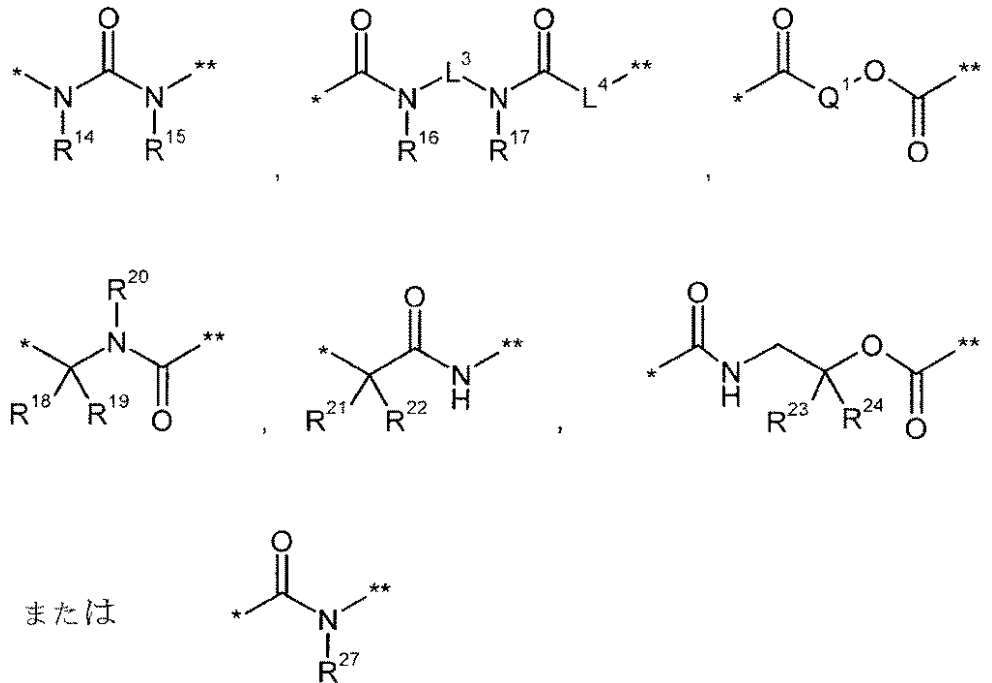
L^{1B} は、直鎖 (C₂ - C₁₀) アルカンジイルであり、

および

(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 7 4】



で示される基であり、

式中、

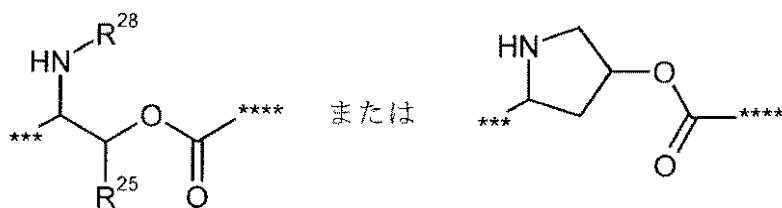
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** 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 7 5】



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^1 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、それらが結合している原子と一緒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、それらが結合している原子と一緒に、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

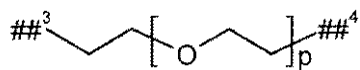
R^{21} および R^{22} は、それらが結合している原子と一緒にシクロプロピル環を形成し、

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、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：
【化176】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

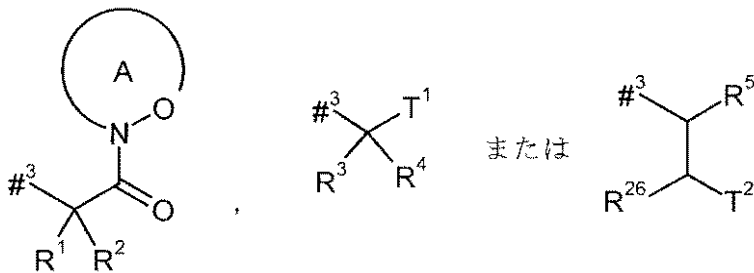
$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 - C_{10}$) 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177】



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、

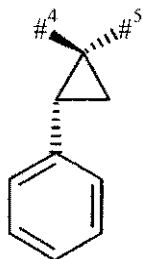
R^1 は、水素であり、

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一緒に、式：

【化 1 7 8】



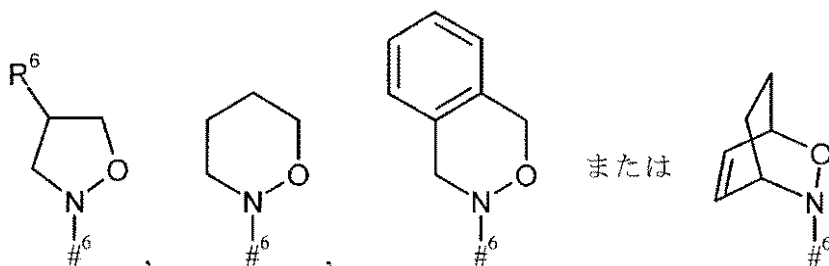
で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、
式中、

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 7 9】



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、

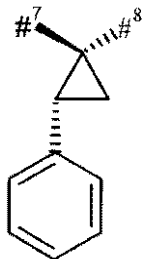
R 3 は、水素であり、

R 4 は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、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一緒に、式：

【化 1 8 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) - O R 7 、 - C (= O) - N R 8 R 9 、 - C (= O) - N H - N H - R 1 0 または - C H 2 - O - R 1 1 の基であり、

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

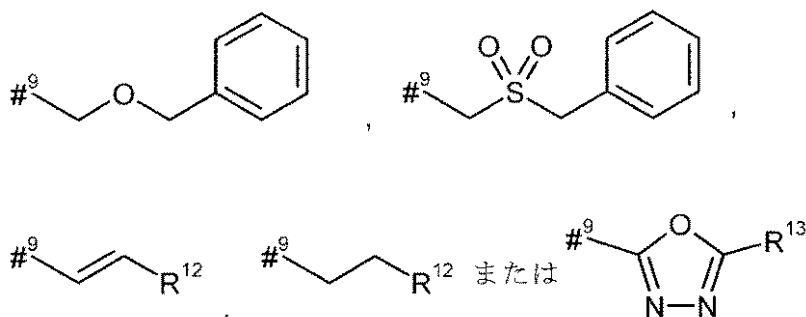
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～7 員ヘテロ環を形成し、

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で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 8 1】



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ルであり、

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ルである、

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、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 3 1】

n は、1～10 の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

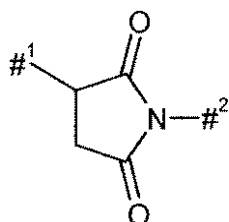
ここで、

AK_1 は、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、

AK_2 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、 $\text{AK} = \text{AK}_1$ の場合、式：

【化 1 8 2】

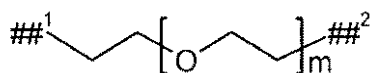


で示される基であり、

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 8 3】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

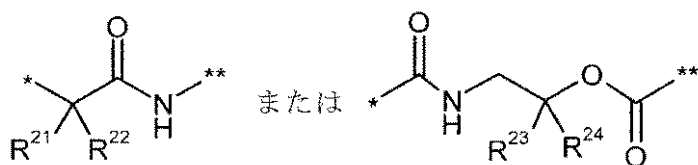
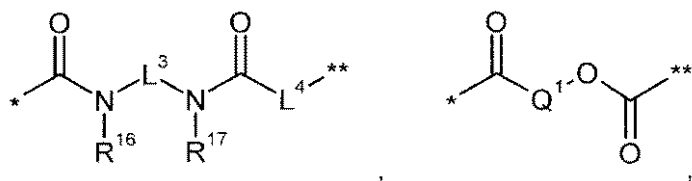
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##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く、

B は、結合または式：

【化 1 8 4】



で示される基であり、

式中、

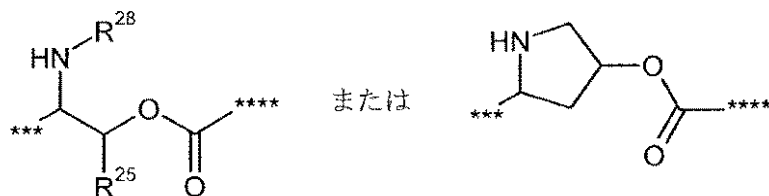
* は、L¹ との結合部位を示し、

** 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 1 8 5】



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、

Q^{16} 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、それらが結合している原子と一緒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、それらが結合している原子と一緒にシクロプロピル環を形成

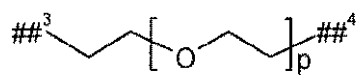
し、

R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化186】



で示される基であり、

式中、

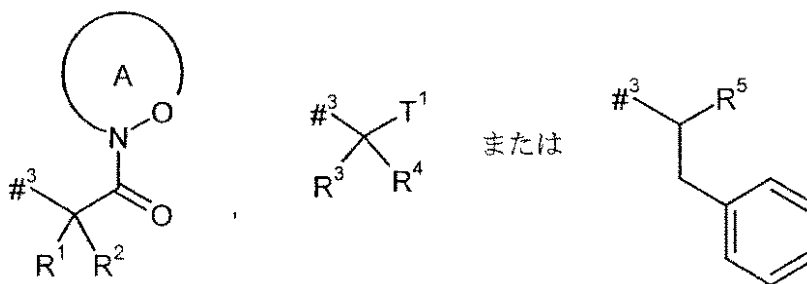
p は、2～6の数字であり、

$##^3$ 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187】



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、

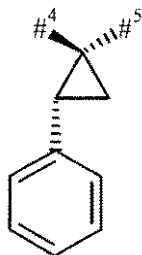
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-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一緒に、式：

【化 1 8 8】



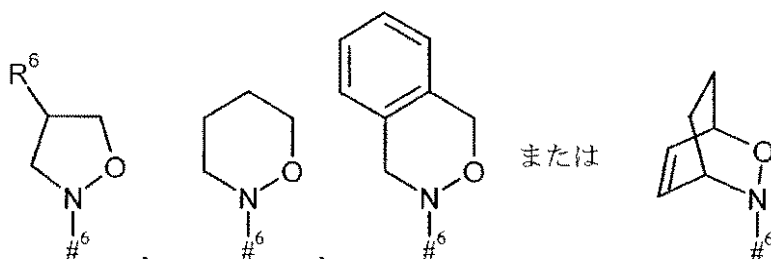
で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

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 8 9】



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り、

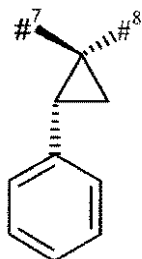
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジル、1 - 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一緒に、式：

【化 1 9 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) - O R 7 、 - C (= O) - N R 8 R 9 または - C H 2 - O
- R 1 1 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、

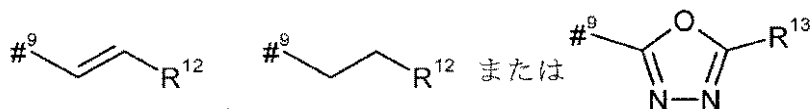
R^8 は、水素またはメチルであり、

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、メチルまたは式：

【化 1 9 1】



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、

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^{35} は、メチルまたはヒドロキシルである、

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、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 3 2】

n は、1～50 の数字であり、

AK は、結合であり、

基 $\S-G-L^1-B-\S\S$ は、リンカーであり、

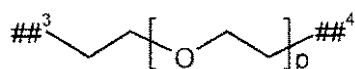
式中、

$\S$ は、基 AK との結合部位を示し、および

$\S\S$ は、窒素原子との結合部位を示し、

L^2 は、直鎖 (C_2-C_{10}) アルカンジイルまたは式：

【化 1 9 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、

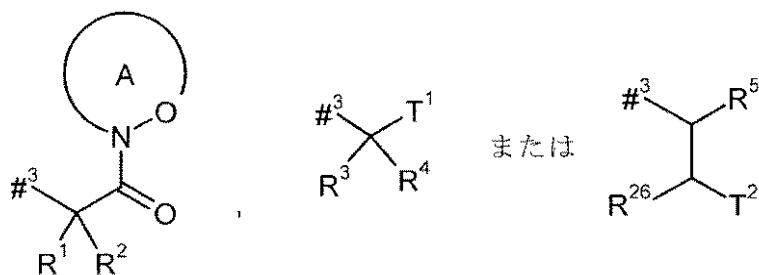
(C_2-C_{10}) アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルを含む群から相互に独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、

および

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-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 9 3】



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、

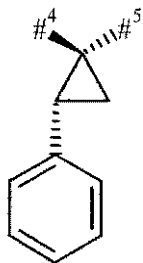
R¹ は、水素またはメチルであり、

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一緒に、式：

【化 1 9 4】



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、

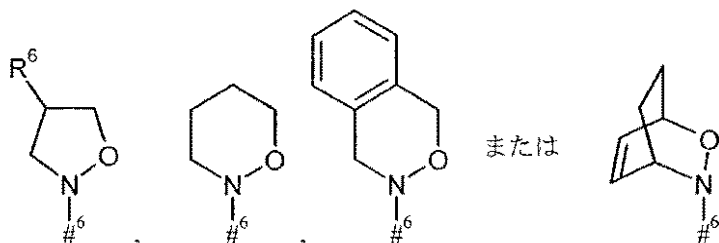
式中、

#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基を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 9 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、ヒドロキシル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、

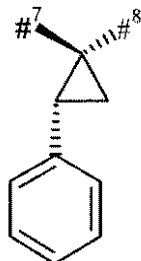
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-

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

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化196】



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 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 $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

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

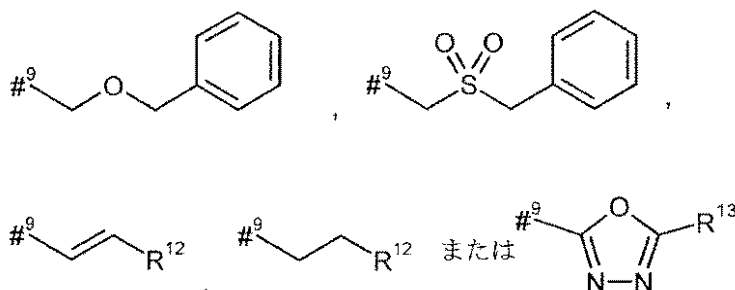
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒に4～7員ヘテロ環を形成し、

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で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197】



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ルであり、

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^{3 5} は、メチルまたはヒドロキシルである、

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、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 3 3】

前記結合剤が、癌標的分子に結合する請求項 1～5、13～22 および 26～32 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 4】

前記結合剤が、細胞外の標的分子に結合する請求項 1～5、13～22 および 26～33 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 5】

前記結合剤が、細胞外の癌標的分子に結合する請求項 1～5、13～22 および 26～34 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 6】

前記標的分子、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 および 26～35 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 7】

前記結合剤が、前記細胞外の標的分子に結合後、前記標的分子を発現している細胞により内部に取り入れられる請求項 1～5、13～22 および 26～36 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 8】

前記結合剤が、結合タンパク質である請求項 1～5、13～22 および 26～37 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 9】

前記結合剤が、抗体またはその抗原結合抗体断片または抗体模倣剤である請求項 1～5、13～22 および 26～38 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 0】

前記結合剤が、モノクローナル抗体である請求項 1～5、13～22 および 26～39 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 1】

前記結合剤が、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体である請求項 1～5、13～22 および 26～40 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 2】

前記結合剤が、インタクト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 および 26～41 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 3】

前記結合剤が、IgG クラスの抗体である請求項 1～5、13～22 および 26～42 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 4】

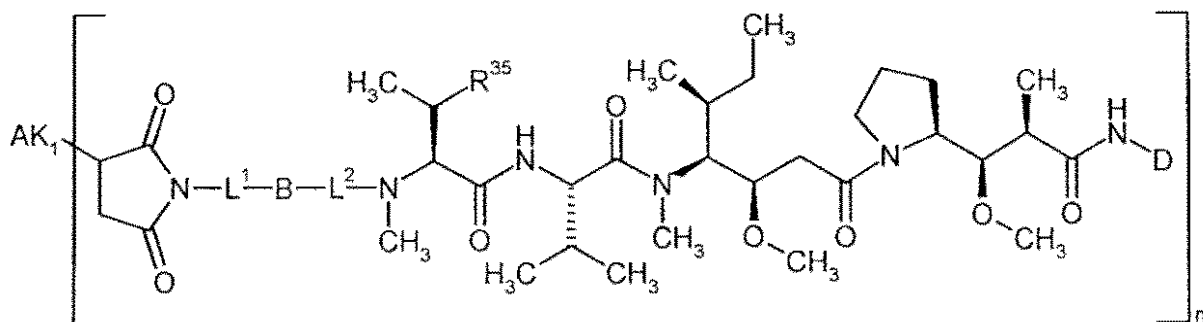
前記結合剤が、EGF 受容体 (NP__005219.2)、メソテリン (Q13421-3)、C4.4a (NP__055215.2)、炭酸脱水酵素 IX (CAIX; NP__001207.2)、Her2、グリピカン-3、TYRP1、線維芽細胞増殖因子受容体 3、1 回膜貫通タンパク I 型 ICOSLG、およびプログラム細胞死 1 リガンド 1 からなる群より選択される細胞外の癌標的分子に結合する請求項 1～5、13～22 および 26～43 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 5】

前記結合剤が、EGF 受容体 (NP__005219.2)、メソテリン (Q13421-3)、C4.4a (NP__055215.2)、炭酸脱水酵素 IX (CAIX; NP__001207.2)、グリピカン-3、TYRP1、線維芽細胞増殖因子受容体 3、1 回

で示される化合物と反応させ、式 (I a - A) :

【化 1 9 9】



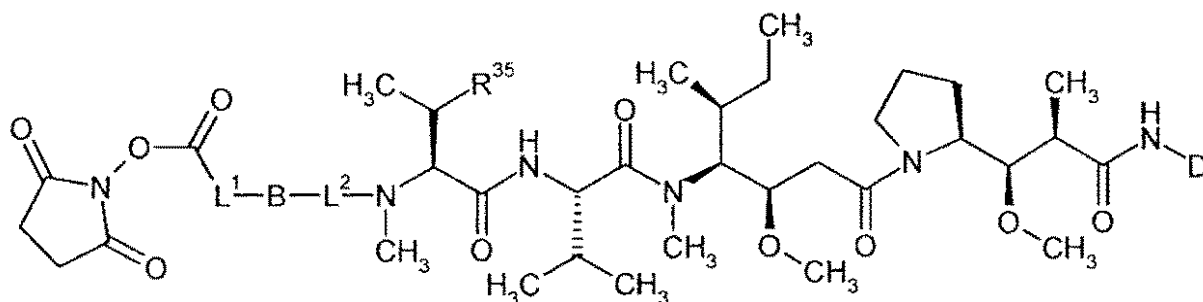
(I a - A)

〔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形成するか、

または

〔B〕 式 (I I I a) :

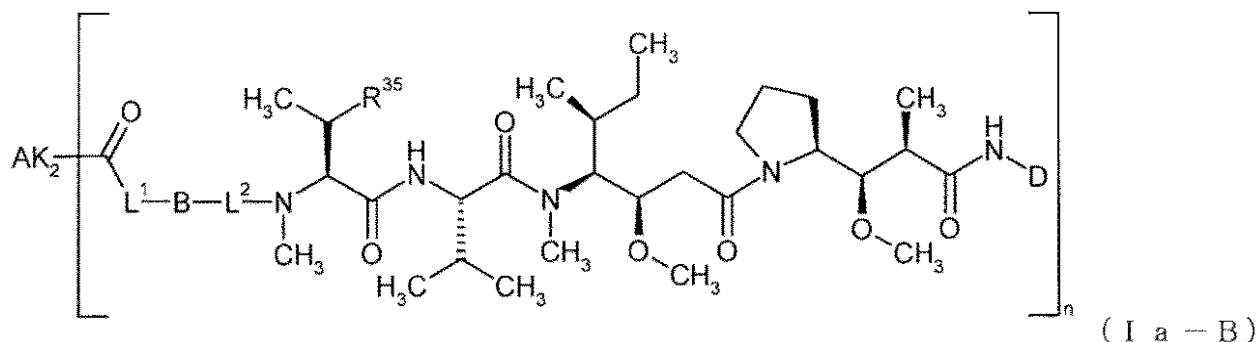
【化 2 0 0】



(I 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 - B) :

【化 2 0 1】



(I a - B)

〔式中、 n 、 AK_2 、 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形成する、
 という点の特徴とする方法。

【請求項 5 4】

AK_1 および AK_2 が、セツキシマブ、パニツムマブまたはニモツズマブである請求項 2 3 または 5 3 に記載の方法により作製された化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 5 5】

還元剤がジチオトレイトールまたはトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩からなる群から選択される、請求項２３または５３に記載の方法。