

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和3年4月8日(2021.4.8)

【公表番号】特表2020-510656(P2020-510656A)  
 【公表日】令和2年4月9日(2020.4.9)  
 【年通号数】公開・登録公報2020-014  
 【出願番号】特願2019-546401(P2019-546401)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 47/54 (2017.01)  
 C 0 7 K 5/083 (2006.01)  
 C 0 7 K 5/103 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/537 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/65 (2017.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【F I】

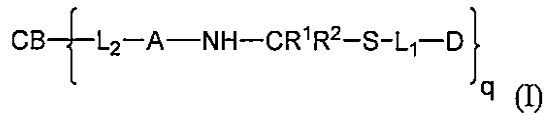
A 6 1 K 47/54  
 C 0 7 K 5/083 Z N A  
 C 0 7 K 5/103  
 C 0 7 K 16/46  
 C 0 7 K 14/47  
 C 0 7 K 16/28  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 31/537  
 A 6 1 K 39/395 C  
 A 6 1 K 39/395 L  
 A 6 1 K 47/65  
 A 6 1 K 45/00  
 C 1 2 N 15/13

【手続補正書】  
 【提出日】令和3年2月26日(2021.2.26)  
 【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】

下式：

## 【化 1】



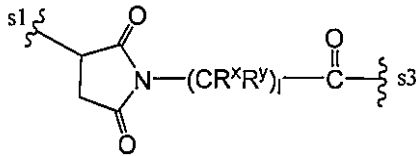
によって表される細胞結合剤 - 細胞傷害性薬物コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩

[式中、

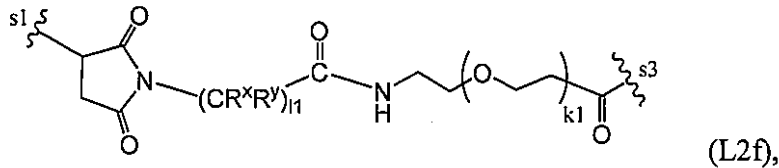
CB は、細胞結合剤であり；

L<sub>2</sub> は、下式：

## 【化 2】



(L2d), または



(L2f),

によって表され

[式中、

s 1 は、前記細胞結合剤 CB に接続している部位を示し、s 3 は、前記 A 基に接続している部位を示し；

R<sup>x</sup> 及び R<sup>y</sup> は、両方とも H であり；

l 及び l 1 は、それぞれ、2 ~ 6 の整数であり；

k 1 は、1 ~ 5 の整数である]；

A は、1 個のアミノ酸残基または 2 ~ 20 個のアミノ酸残基を含むペプチドであり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、H または C<sub>1-3</sub> アルキルであり；

L<sub>1</sub> は、スペーサーであり；

D-L<sub>1</sub>-SH は、細胞傷害性薬物であり；

q は、1 ~ 20 の整数である]。

## 【請求項 2】

(i) R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの少なくとも 1 個が、H であるか；

(ii) R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれ独立に、H または Me であるか；

(iii) R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの一方が、H であり、他方が、Me であるか；あるいは

(iv) R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が両方とも、H である、

請求項 1 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 3】

(i) L<sub>1</sub> が、-L<sub>1</sub>'-C(=O)-であり；L<sub>1</sub>' が、アルキレンまたはシクロアルキレンであり、ここで、L<sub>1</sub> 中の前記 -C(=O)-部分が、D に接続しているか；

(ii) L<sub>1</sub> が、-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>-C(=O)-であり；R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立に、H または Me であるか；あるいは

(iii) L<sub>1</sub> が、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>-C(=O)-である、

請求項 1 又は 2 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 4】

( i ) A が、プロテアーゼによって切断可能なペプチドであるか ;

( i i ) A が、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドであるか ;

( i i i ) A が、それぞれ独立に L または D 異性体としての Ala、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、セリノ-Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 及び Val からなる群から選択される、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  と共有結合しているアミノ酸を有するペプチドであるか ;

( i v ) A が、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、D-Val-Ala、Val-Cit、D-Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Ala、Phe-N<sup>9</sup>-トシル-Arg、Phe-N<sup>9</sup>-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Ala-Ala、D-Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala-D-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu ( 配列番号 1 )、 $-Ala-Leu-Ala-Leu$  ( 配列番号 2 )、 $Gly-Phe-Leu-Gly$  ( 配列番号 3 )、Val-Arg、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Gln-Val、Asn-Ala、Gln-Phe、Gln-Ala、D-Ala-Pro、及び D-Ala-tBu-Gly からなる群から選択され、ここで、各ペプチド中の第 1 のアミノ酸は、L<sub>2</sub> 基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  に接続しているか ; あるいは

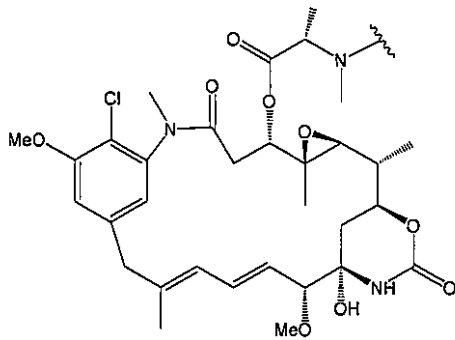
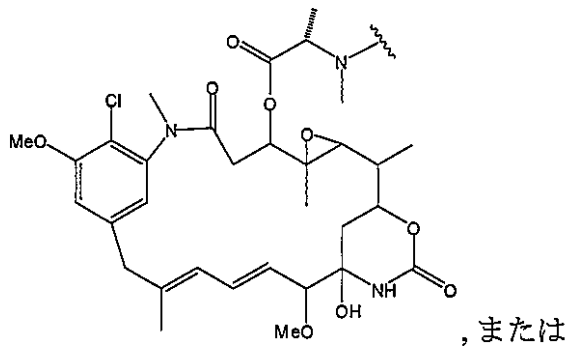
( v ) A が、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、または D-Ala-tBu-Gly である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

D が、下式：

## 【化3】

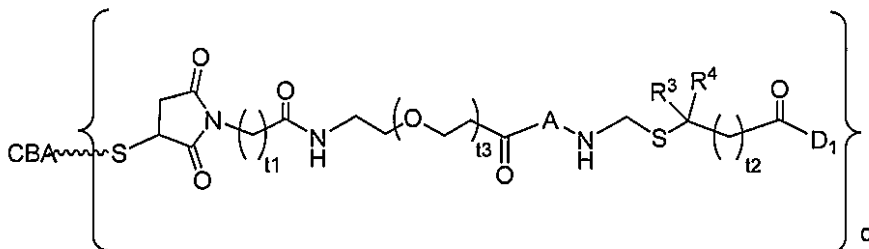
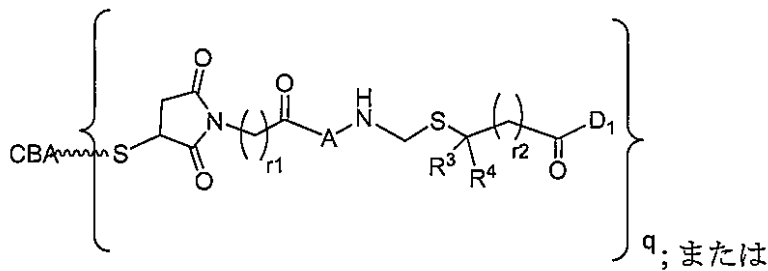


によって表される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項6】

下式：

## 【化4】



によって表される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩

[式中、

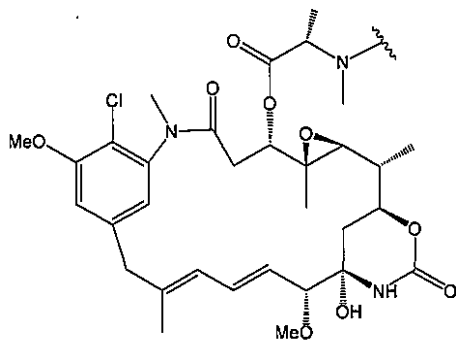
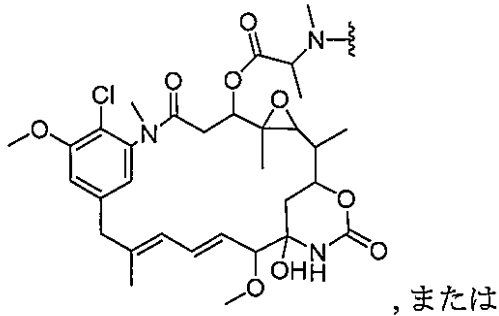
## 【化5】



は、C y sチオール基を介して前記  $L_2$  基に接続している前記細胞結合剤であり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立に、H または Me であり；  
 $r_1$ 、及び  $t_1$  は、それぞれ独立に、1 ~ 6 の整数であり；  
 $r_2$ 、及び  $t_2$  は、それぞれ独立に、1 ~ 7 の整数であり；  
 $t_3$  は、1 ~ 12 の整数であり；  
 $D_1$  は、下式：

【化 6】



によって表される]。

【請求項 7】

A が、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、または D - Ala - tBu - Gly である、請求項 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

$r_1$  が、2 ~ 4 の整数であり； $r_2$  が、3 ~ 5 の整数である、請求項 6 又は 7 に記載のコンジュゲート。

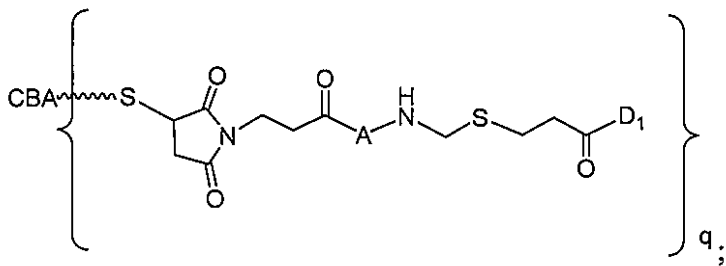
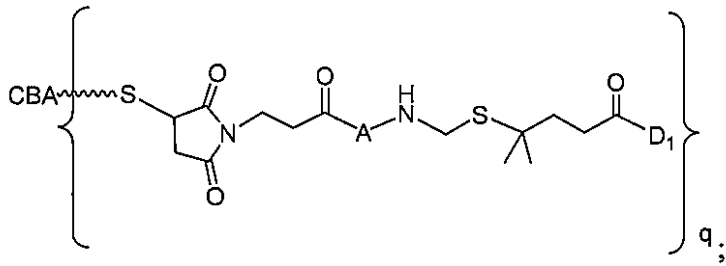
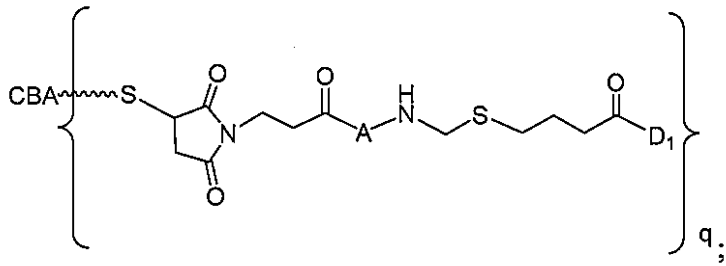
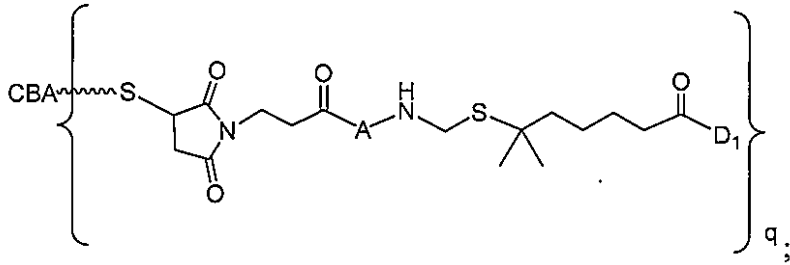
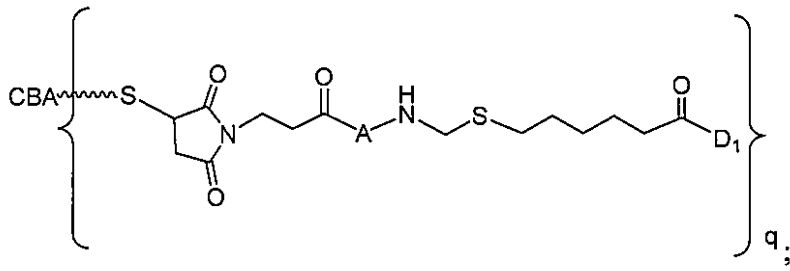
【請求項 9】

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me であるか、あるいは、 $R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、H である、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

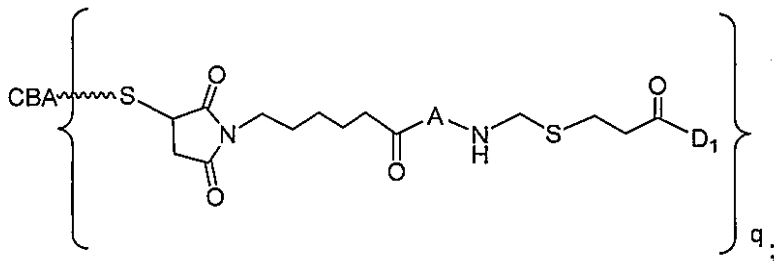
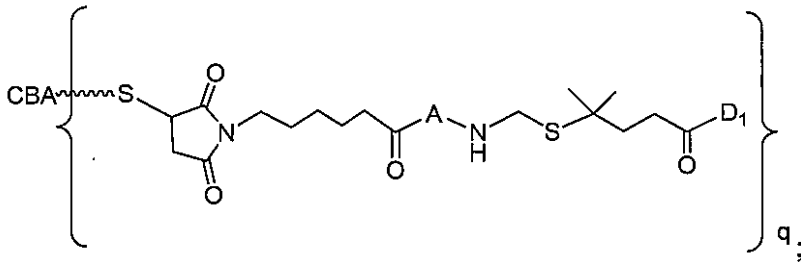
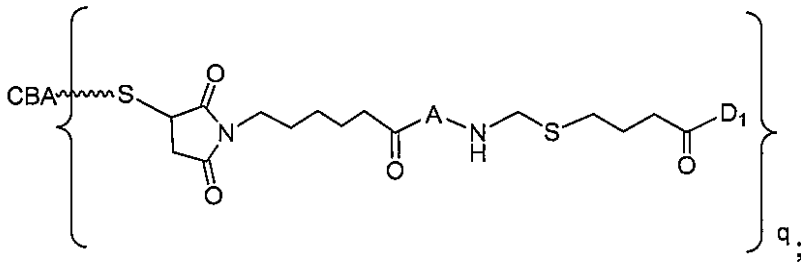
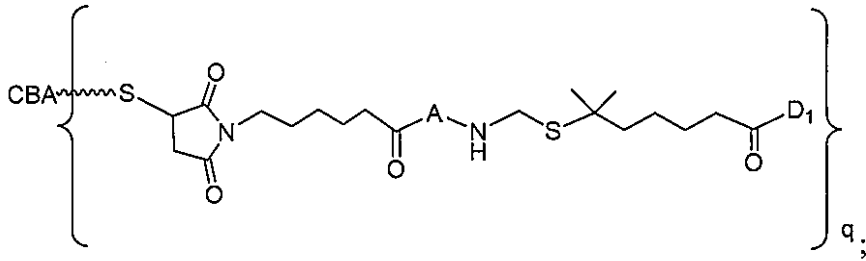
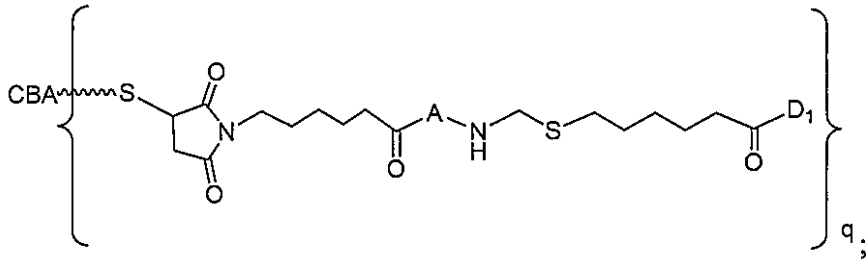
【請求項 10】

下式：

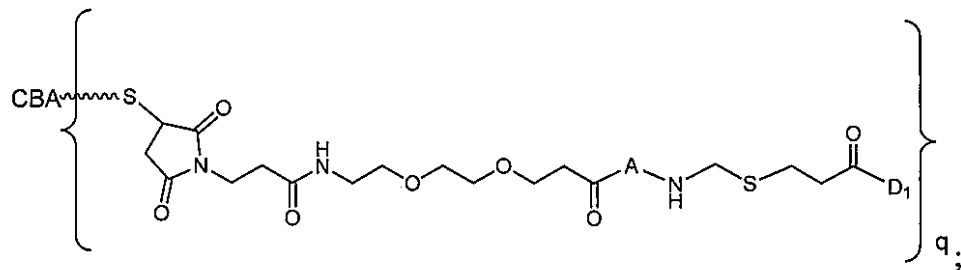
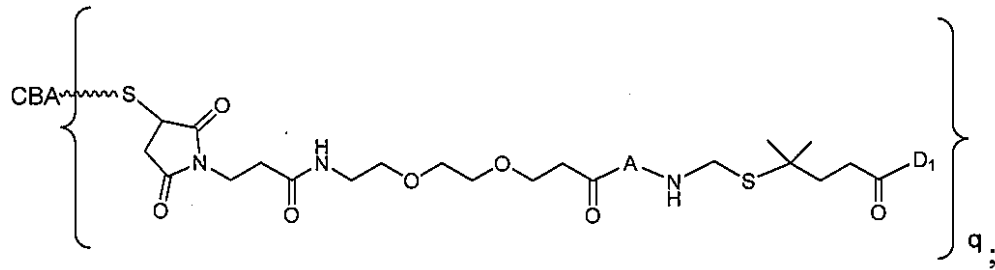
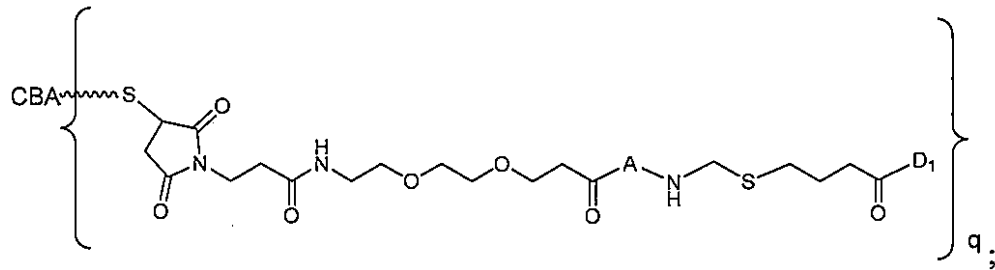
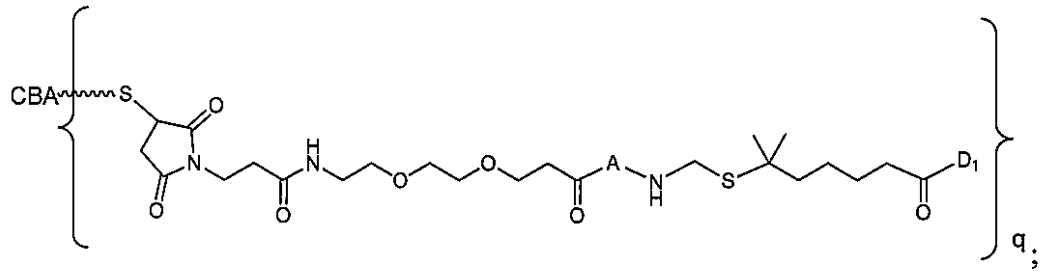
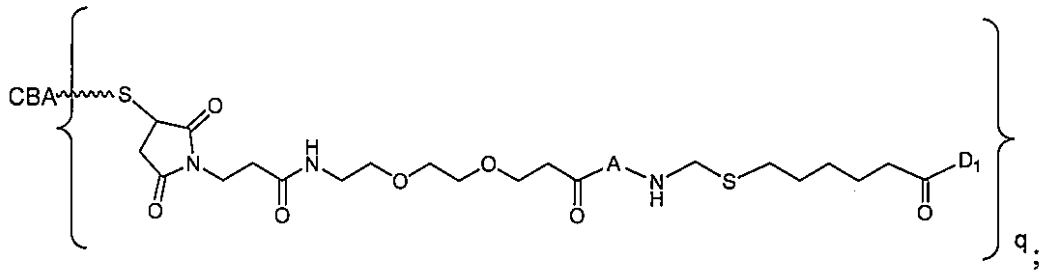
【化 7】



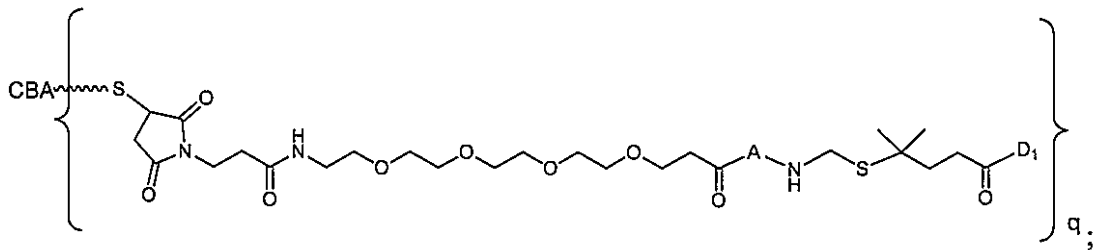
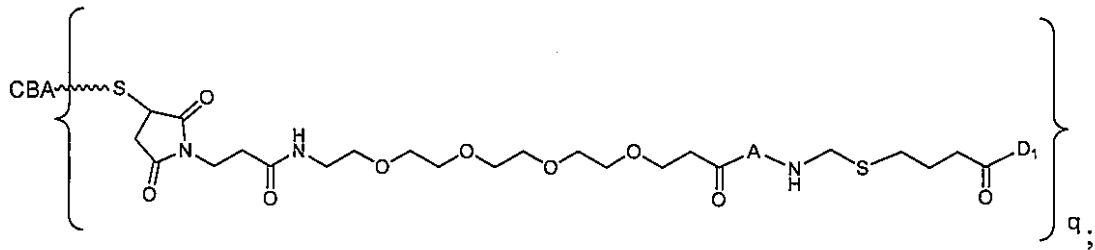
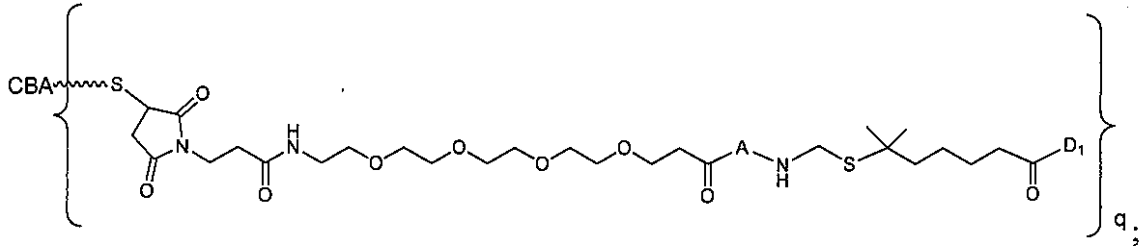
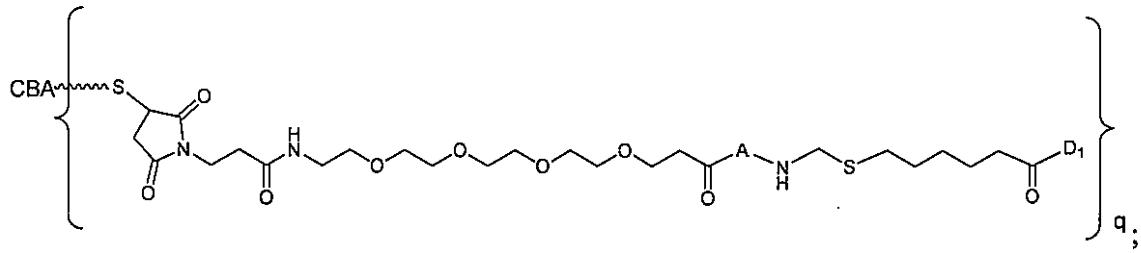
【化 8】



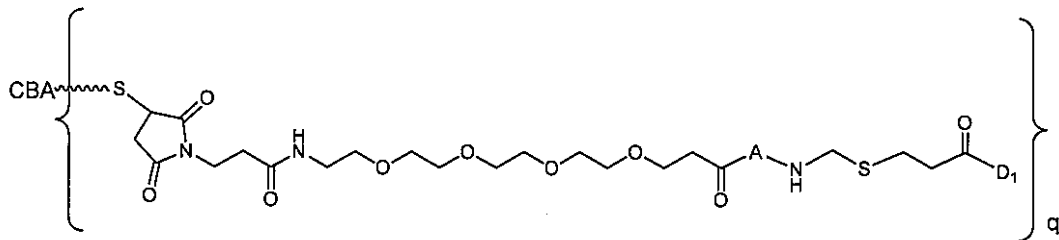
【化9】



【化10】



または

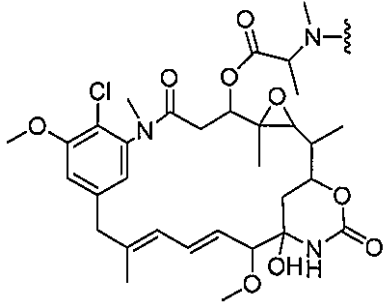


によって表される、請求項6に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩  
[式中、

Aは、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyであり、

D<sub>1</sub>は、下式：

【化 1 1】

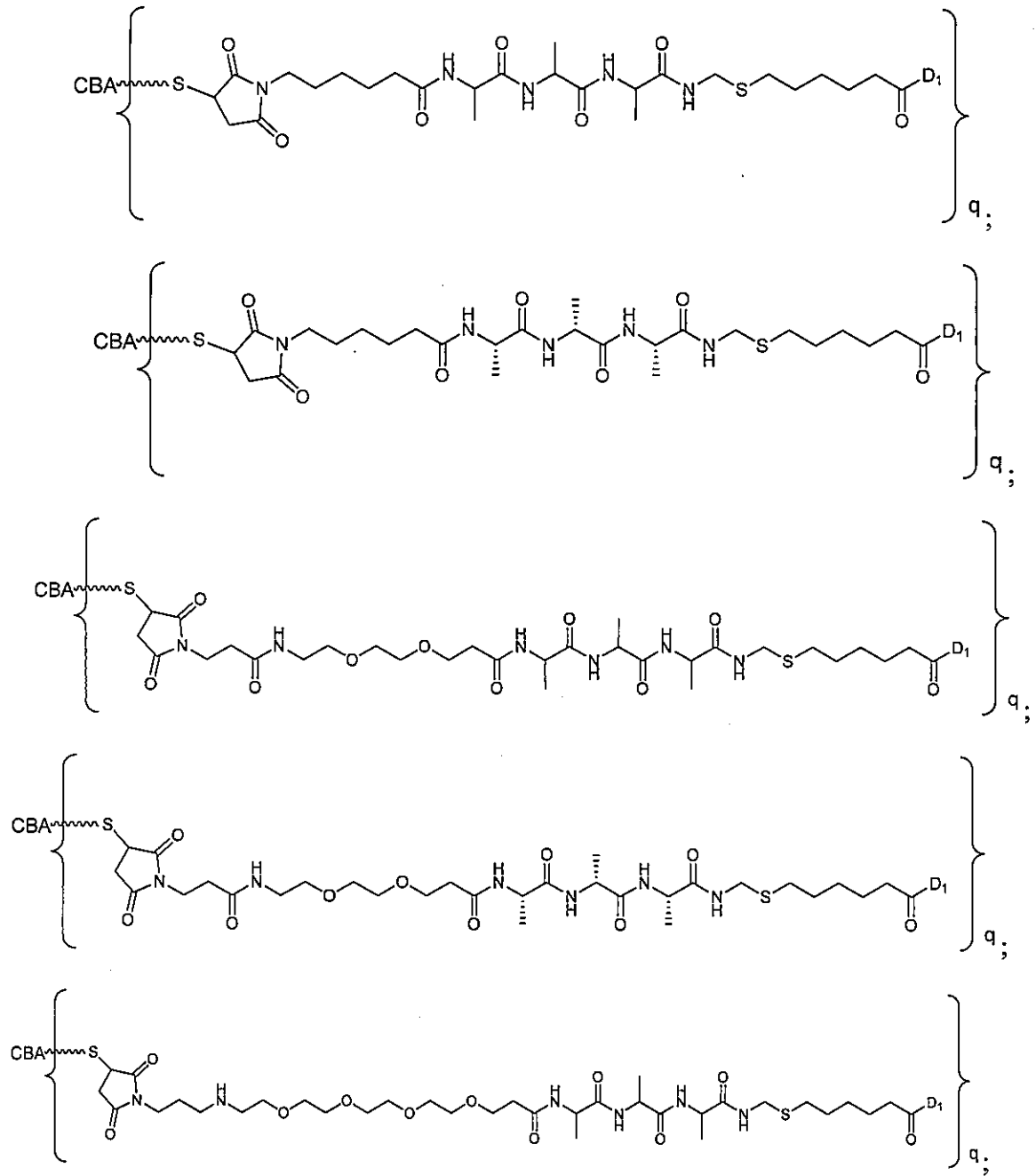


によって表される]。

【請求項 1 1】

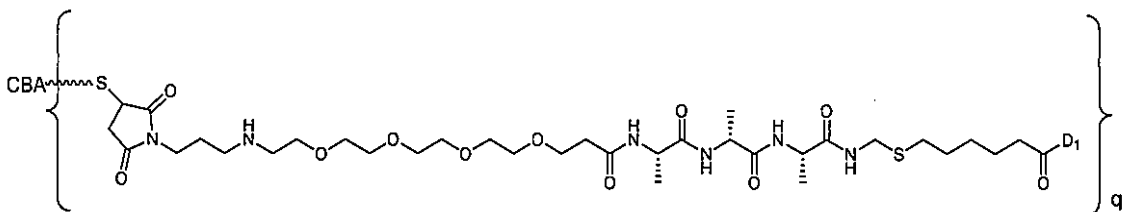
下式：

## 【化 1 2】



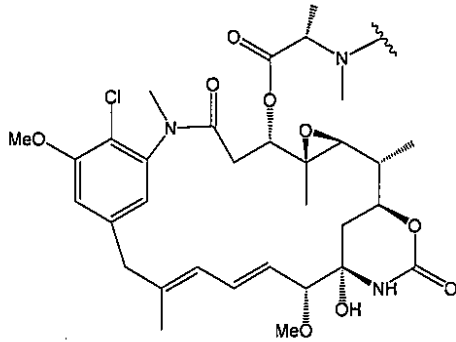
または

## 【化 1 3】



によって表される、請求項 10 に記載のコンジュゲート  
 [ 式中、D<sub>1</sub> は、下式：

## 【化 1 4】

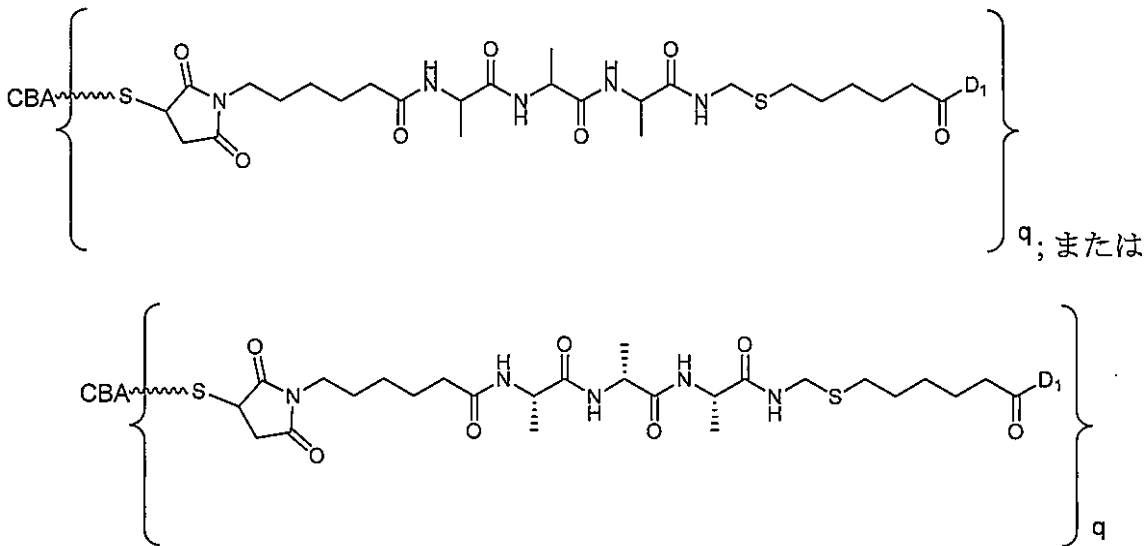


によって表される]。

## 【請求項 1 2】

下式：

## 【化 1 5】



によって表される、請求項 1 1 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 3】

前記細胞結合剤が：

( i ) 抗体もしくはその抗原結合断片、再表面化抗体もしくはその再表面化抗体断片、ヒト化抗体もしくはそのヒト化抗体断片、一本鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する一本鎖抗体断片、モノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、または標的細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体断片、プロボディ、ナノボディ、リンホカイン、ホルモン、ビタミン、成長因子、コロニー刺激因子、栄養素輸送分子、B i c y c l e s (登録商標)ペプチド、またはペントリンであるか；

( i i ) 抗体またはその抗原結合断片であるか；

( i i i ) 再表面化抗体もしくはその再表面化抗体断片、モノクローナル抗体もしくはそのモノクローナル抗体断片、ヒト化抗体もしくはそのヒト化抗体断片、またはキメラ抗体もしくはそのキメラ抗体断片であるか；あるいは

( i v ) 抗葉酸受容体抗体もしくはその抗体断片、抗 E G F R 抗体もしくはその抗体断片、抗 C D 3 3 抗体もしくはその抗体断片、抗 C D 1 9 抗体もしくはその抗体断片、抗 M u c 1 抗体もしくはその抗体断片、抗 C D 3 7 抗体もしくはその抗体断片、または抗 C D 1 2 3 抗体もしくはその抗体断片である、

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 4】

下式：

【化16】

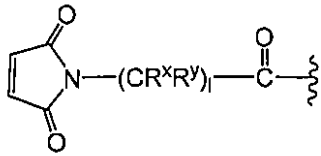


によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩

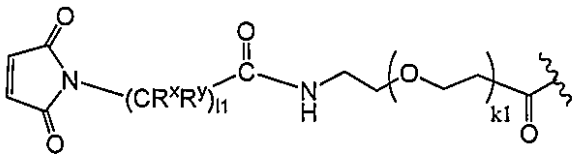
[式中、

$L_2'$  は、以下

【化17】



(L2d'), または



(L2f)

の構造式によって表され；

$R^x$  及び  $R^y$  が両方とも、Hであり；

$l$  及び  $l_1$  が、それぞれ、2～6の整数であり；

$k_1$  は、1～12の整数であり；

Aは、1個のアミノ酸または2～20個のアミノ酸を含むペプチドであり；

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、Hまたは  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$L_1$  は、スペーサーであり；

D -  $L_1$  - SHは、細胞傷害性薬物であり；

qは、1～20の整数である]。

【請求項15】

(i)  $R^1$  及び  $R^2$  のうちの少なくとも1個が、Hであるか；

(ii)  $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立に、HまたはMeであるか；

(iii)  $R^1$  及び  $R^2$  のうちの一方が、Hであり、他方が、Meであるか；あるいは

(iv)  $R^1$  及び  $R^2$  が両方とも、Hである、

請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

(i)  $L_1$  が、 $-L_1' - C(=O) -$ であり； $L_1'$  が、アルキレンまたはシクロアルキレンであるか；

(ii)  $L_1$  が、 $-CR^3R^4 - (CH_2)_{1-8} - C(=O) -$ であり； $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立に、HまたはMeであるか；あるいは

(iii)  $L_1$  が、 $-(CH_2)_{4-6} - C(=O) -$ である、

請求項14または15に記載の化合物。

【請求項17】

(i) Aが、プロテアーゼによって切断可能なペプチドであるか；

(ii) Aが、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドであるか；

(iii) Aが、それぞれ独立にLまたはD異性体としてのAla、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、セリノ-Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr及びValからなる群から選択される、 $-NH - CR^1R^2 - S - L_1 - D$ と共有結合しているアミノ酸を有

するペプチドであるか；

(iv) Aが、Gly - Gly - Gly、Ala - Val、Val - Ala、D - Val - Ala、Val - Cit、D - Val - Cit、Val - Lys、Phe - Lys、Lys - Lys、Ala - Lys、Phe - Cit、Leu - Cit、Ile - Cit、Phe - Ala、Phe - N<sup>9</sup> - トシル - Arg、Phe - N<sup>9</sup> - ニトロ - Arg、Phe - Phe - Lys、D - Phe - Phe - Lys、Gly - Phe - Lys、Leu - Ala - Leu、Ile - Ala - Leu、Val - Ala - Val、Ala - Ala - Ala、D - Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala - D - Ala、Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号1)、 - Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号2)、Gly - Phe - Leu - Gly (配列番号3)、Val - Arg、Arg - Arg、Val - D - Cit、Val - D - Lys、Val - D - Arg、D - Val - Cit、D - Val - Lys、D - Val - Arg、D - Val - D - Cit、D - Val - D - Lys、D - Val - D - Arg、D - Arg - D - Arg、Ala - Ala、Ala - D - Ala、D - Ala - Ala、D - Ala - D - Ala、Ala - Met、Gln - Val、Asn - Ala、Gln - Phe、Gln - Ala、D - Ala - Pro、及びD - Ala - tBu - Glyからなる群から選択され、ここで、各ペプチド中の第1のアミノ酸は、L<sub>2</sub>基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は、-NH - CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> - S - L<sub>1</sub> - Dに接続しているか；あるいは

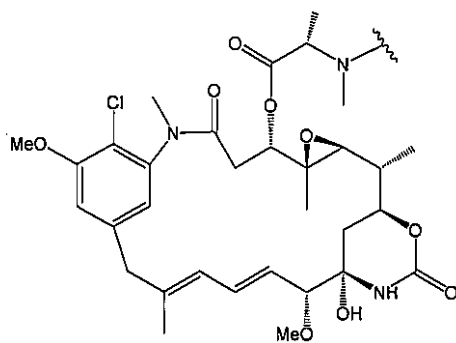
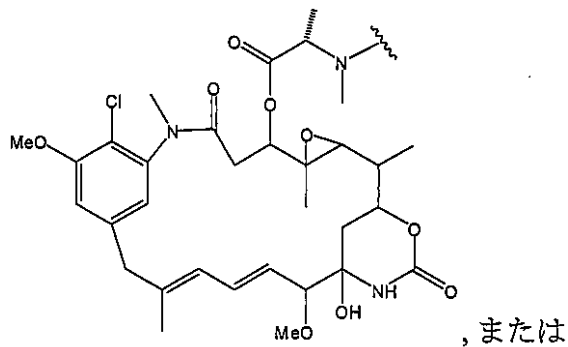
(v) Aが、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、またはD - Ala - tBu - Glyである、

請求項14～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

Dが、下式：

【化18】

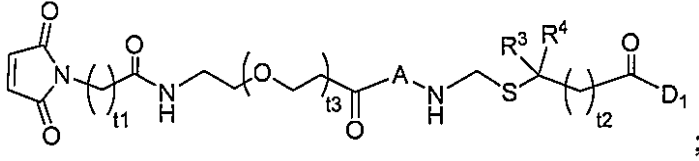
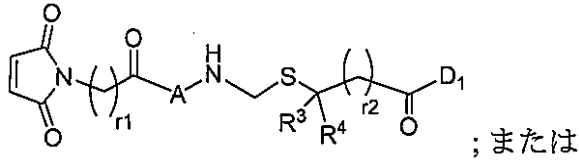


によって表される、請求項14～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

下式：

## 【化 19】



によって表される、請求項 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[ 式中、

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立に、H または Me であり；

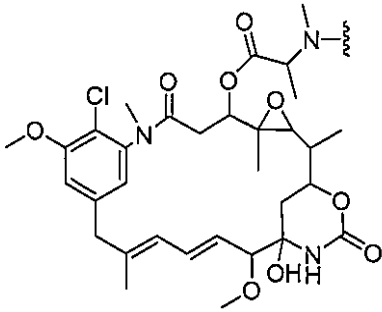
$r_1$ 、及び  $t_1$  は、それぞれ独立に、1 ~ 6 の整数であり；

$r_2$ 、及び  $t_2$  は、それぞれ独立に、1 ~ 7 の整数であり；

$t_3$  は、1 ~ 12 の整数であり；

$D_1$  は、下式：

## 【化 20】



によって表される]。

## 【請求項 20】

A が、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、または D - Ala - tBu - Gly である、請求項 19 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$r_1$  が、2 ~ 4 の整数であり； $r_2$  が、3 ~ 5 の整数である、請求項 19 または 20 に記載の化合物。

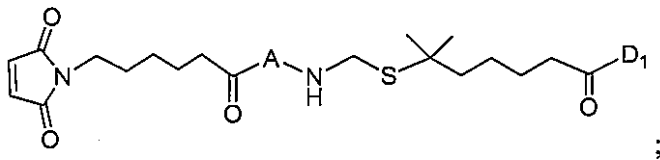
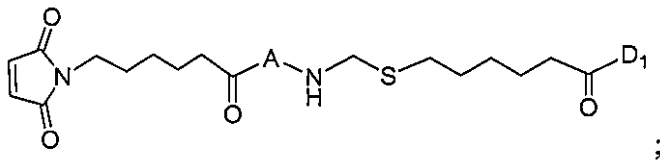
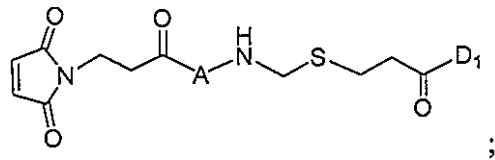
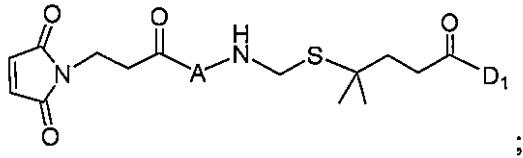
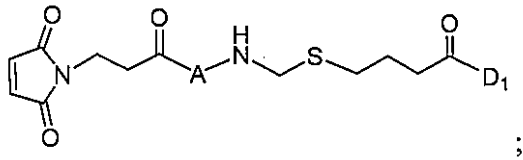
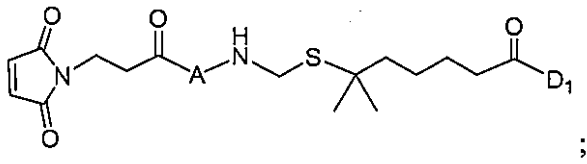
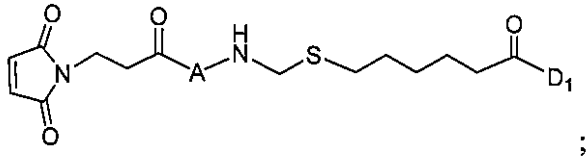
## 【請求項 22】

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me であるか、あるいは、 $R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、H である、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

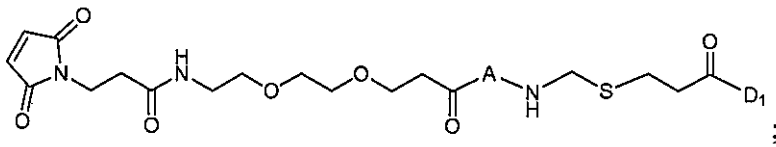
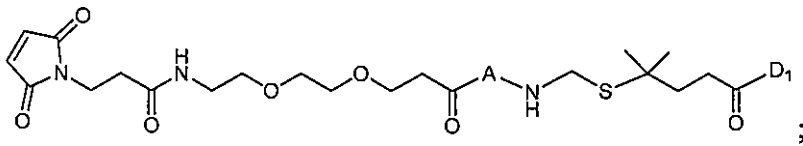
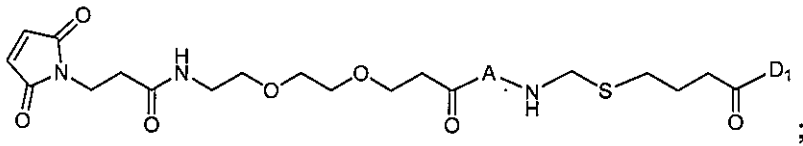
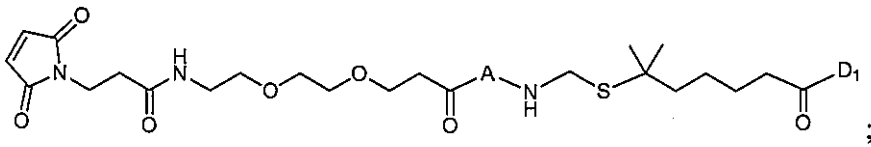
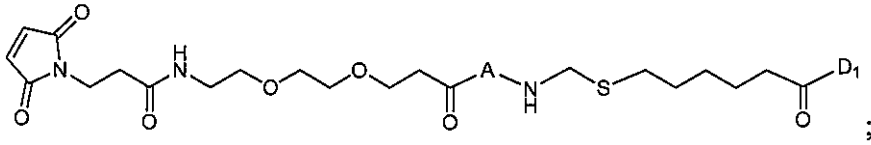
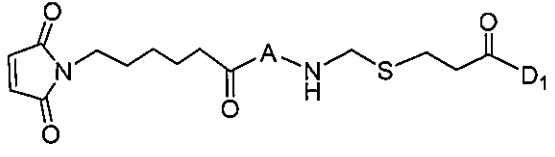
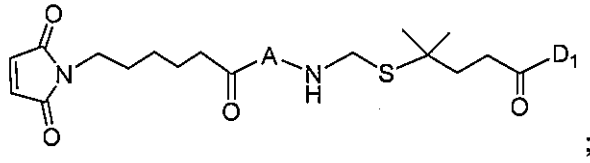
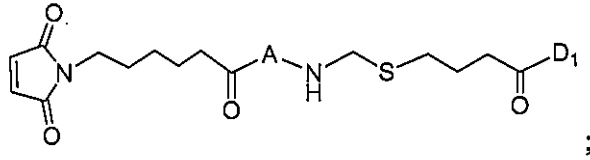
## 【請求項 23】

下式：

【化 2 1】

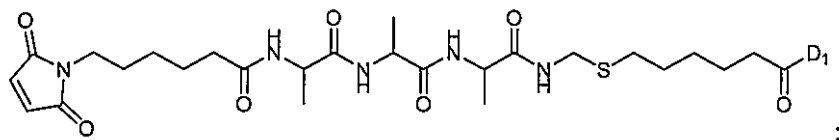


【化 2 2】

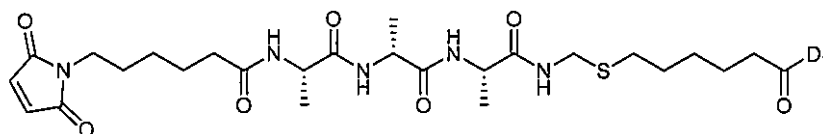




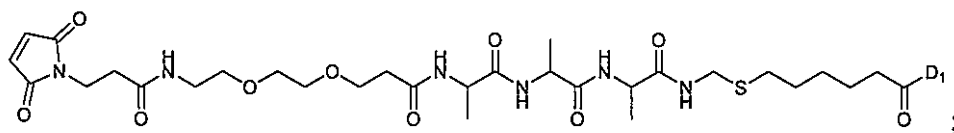
## 【化 2 5】



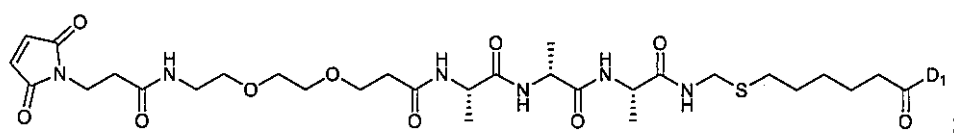
;



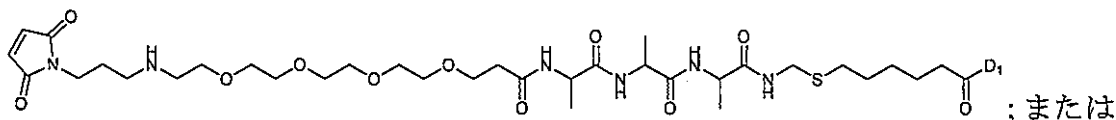
;



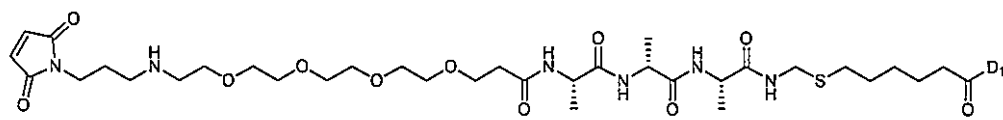
;



;



;または

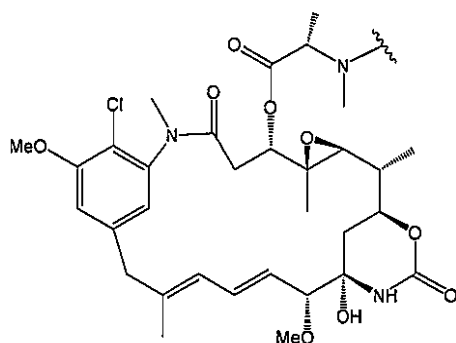


,

によって表される、請求項 2 3 に記載の化合物

[ 式中、D<sub>1</sub> は、下式：

## 【化 2 6】



によって表される ]。

## 【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは請求項 1 4 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

哺乳類において、異常な細胞増殖を阻害する、または増殖性障害を処置する方法における使用のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは請求項 1 4 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

方法ががんを処置するための方法である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

前記がんが、腎臓癌、乳癌（例えば、三種陰性乳癌（TNBC））、結腸癌、脳癌、前立腺癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腎臓癌、膵臓癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌）、頭頸部癌、黒色腫、結腸直腸癌、胃癌、扁平上皮癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、睾丸癌、絨毛上皮腫、メルケル細胞癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、及び平滑筋肉腫）、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）、骨髄異形成症候群（MDS）、腹膜癌、ファロピウス管癌、子宮癌または白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、急性単球性白血病、前骨髄球性白血病、好酸球性白血病、急性リンパ芽急性白血病（例えば、B-ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML））から選択される、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記がんが、非小細胞肺癌、TNBC、胃癌、結腸直腸癌または膵臓癌である、請求項28に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0452

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0452】

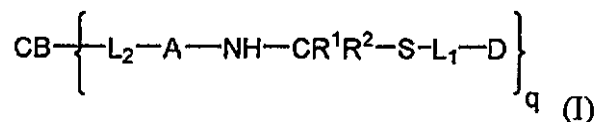
2. コンジュゲート26c

CD-1マウスに、単回10mg/kg用量の26cまたはM9346A-C442-mal-SPDB-DM4を注射した。血液を注射後2分目、24時間目及び72時間目に採取した。葉酸受容体-Fc融合タンパク質での親和性捕捉を用いて、ADCを血漿から精製し、サンプルをサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）及び質量分析法（MS）によって分析した。DMまたはDM4の喪失を時間に対する正規化分解パーセントとして測定し、図27にプロットしている。26cのin vivo安定性は、M9346A-C442-mal-SPDB-DM4よりも高く、2分時点（0.2対7.3%）及び24時間時点（5.2対16.5%）で観察された少ない分解によって実証されたとおりである。M9346A-C442-mal-SPDB-DM4での72時間サンプル濃度は薄すぎて、正規化分解パーセント値を得ることができなかった。

[1]

下式：

【化1-A】



によって表される細胞結合剤-細胞傷害性薬物コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩

[式中、

CBは、細胞結合剤であり；

L<sub>2</sub>は、存在しないか、またはスペーサーであり；

Aは、1個のアミノ酸残基または2~20個のアミノ酸残基を含むペプチドであり；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、HまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり；

L<sub>1</sub>は、スペーサーであり；

D-L<sub>1</sub>-SHは、細胞傷害性薬物であり；

qは、1~20の整数である。]

[2]

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のうち少なくとも1個が、Hである、[1]に記載のコンジュゲート。

[3]

$R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立に、H または Me である、[ 1 ] に記載のコンジュゲート。

[ 4 ]

$R^1$  及び  $R^2$  のうちの一方が、H であり、他方が、Me である、[ 3 ] に記載のコンジュゲート。

[ 5 ]

$R^1$  及び  $R^2$  が両方とも、H である、[ 1 ] に記載のコンジュゲート。

[ 6 ]

$L_1$  が、 $-L_1'-C(=O)-$  であり； $L_1'$  が、アルキレンまたはシクロアルキレンであり、ここで、 $L_1$  中の前記  $-C(=O)-$  部分が、D に接続している、[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

[ 7 ]

$L_1'$  が、 $C_{1-10}$  アルキレンである、[ 6 ] に記載のコンジュゲート。

[ 8 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{1-8}-C(=O)-$  であり； $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立に、H または Me である、[ 6 ] に記載のコンジュゲート。

[ 9 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{3-5}-C(=O)-$  である、[ 8 ] に記載のコンジュゲート。

[ 10 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me である、[ 8 ] または [ 9 ] に記載のコンジュゲート。

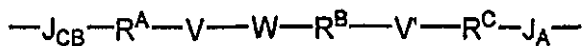
[ 11 ]

$L_1$  が、 $-(CH_2)_{4-6}-C(=O)-$  である、[ 6 ] に記載のコンジュゲート。

[ 12 ]

$L_2$  が、次の構造式：

【化 2 - A】



によって表される、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート

[ 式中、

$R^A$  は、アルキレン、シクロアルキルアルキレンまたはアリーレンであり；

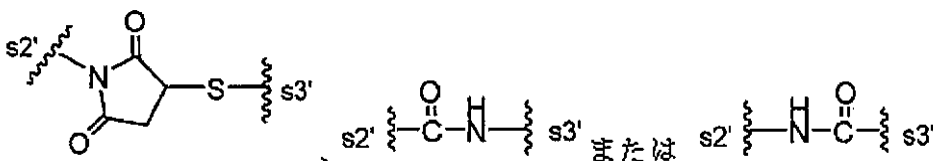
$R^B$  及び  $R^C$  は、それぞれ独立に、存在しないか、アルキレン、シクロアルキレン、またはアリーレンであり；

$V$  及び  $V'$  は、それぞれ独立に、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、または  $-(CH_2-CH_2-O)_p-$  であり；

$p$  は、0 または 1 ~ 10 の整数であり；

$W$  は、存在しないか、

【化 3 - A】

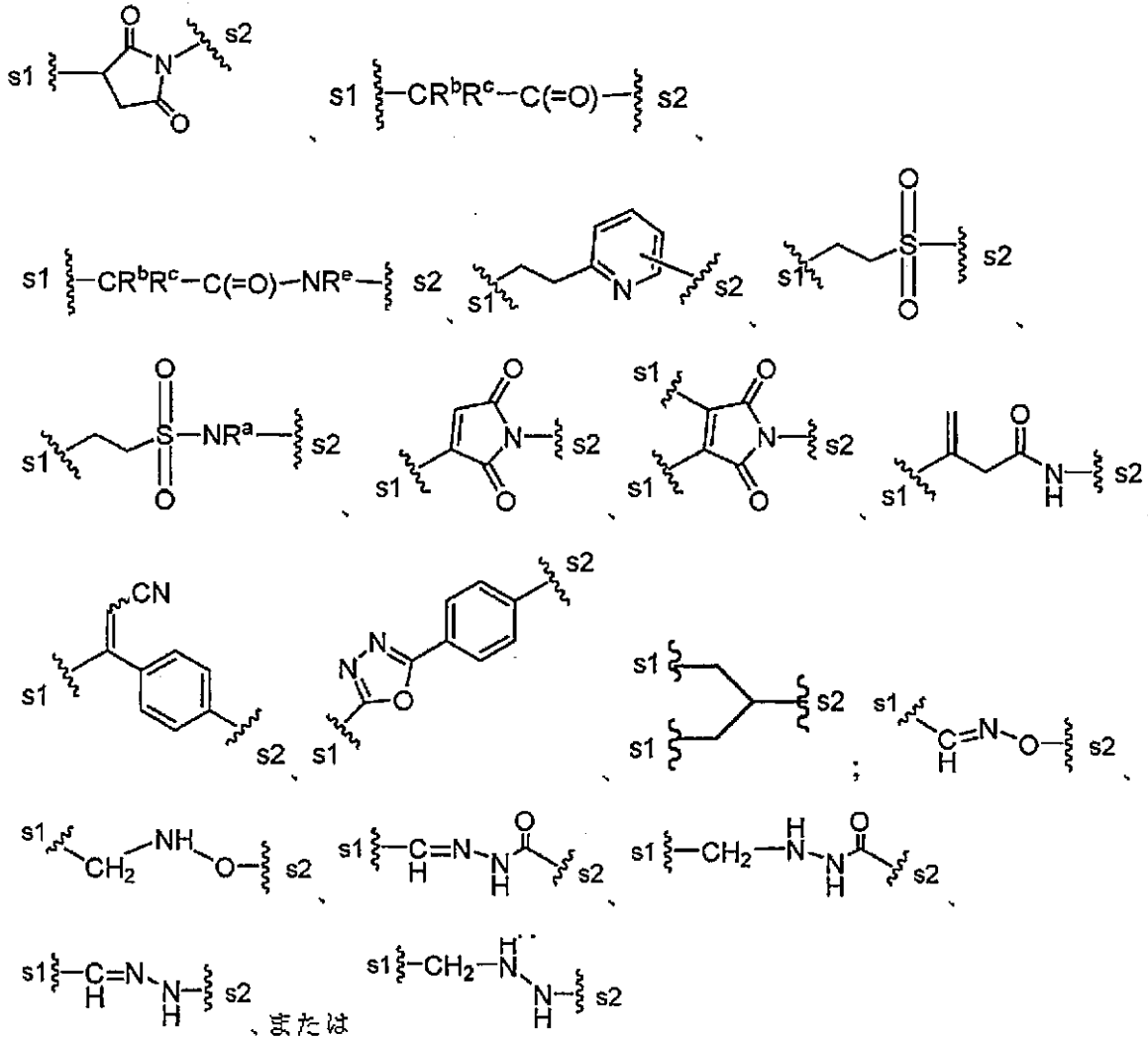


であり、

ここで、 $s2'$  は、 $V$ 、 $R^A$  または  $J_{CB}$  に接続している部位を示し、 $s3'$  は、 $R^B$ 、 $V'$ 、 $R^C$  または  $J_A$  に接続している部位を示し；

$J_{CB}$  は、 $-C(=O)-$ 、

## 【化 4 - A】



であり、ここで、 $s1$ は、細胞結合剤CBに接続している部位を示し、 $s2$ は、 $R^A$ に接続している部位を示し；

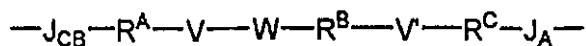
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^e$ は、それぞれの出現について独立に、Hまたはアルキルであり；

$J_A$ は、 $-C(=O)-$ である]。

[13]

$L_2$ が、次の構造式：

## 【化 5 - A】



によって表され、

$R^A$ が、アルキレン、シクロアルキルアルキレンまたはアリーレンであり；

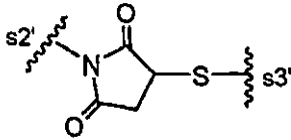
$R^B$ 及び $R^C$ が、それぞれ独立に、存在しないか、アルキレン、シクロアルキレン、またはアリーレンであり；

$V$ 及び $V'$ が、それぞれ独立に、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、または $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ であり；

$p$ が、0または1～10の整数であり；

$W$ が、存在しないか、または

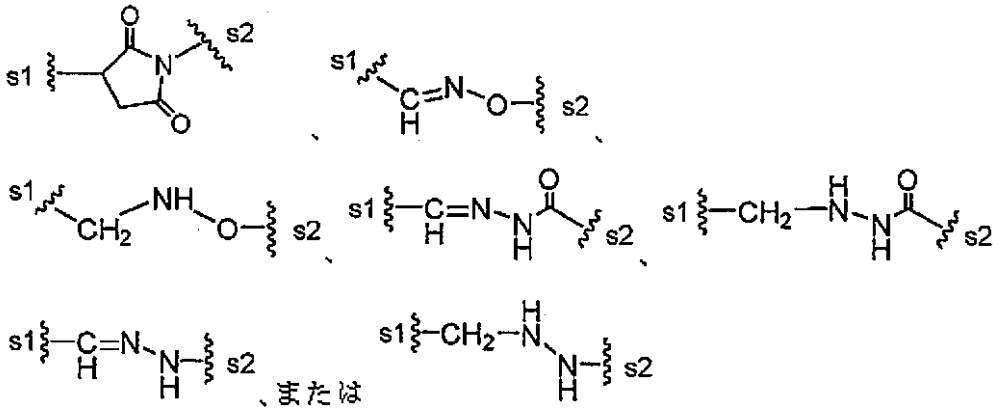
## 【化 6 - A】



であり；

$J_{CB}$  が、 $-C(=O)-$ 、

## 【化 7 - A】



であり、ここで、 $s1$  は、前記細胞結合剤  $CB$  に接続している部位を示し、 $s2$  は、 $R^A$  に接続している部位を示し；

$J_A$  は、 $-C(=O)-$  である、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

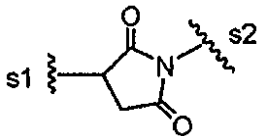
[ 1 4 ]

$p$  が 0 であり、 $R^C$  が存在しない、[ 1 2 ] または [ 1 3 ] に記載のコンジュゲート。

[ 1 5 ]

$J_{CB}$  が、 $-C(=O)-$  または

## 【化 8 - A】

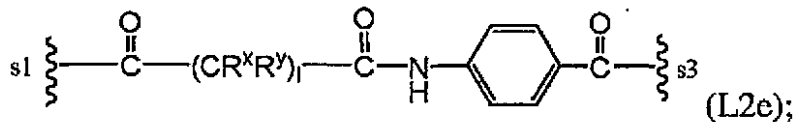
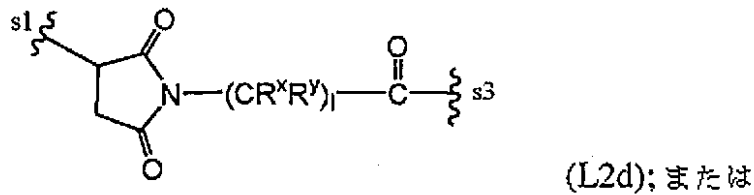
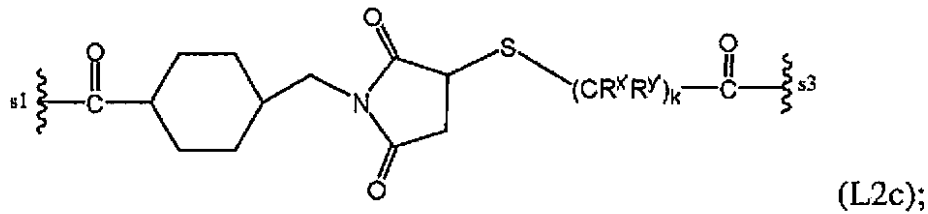
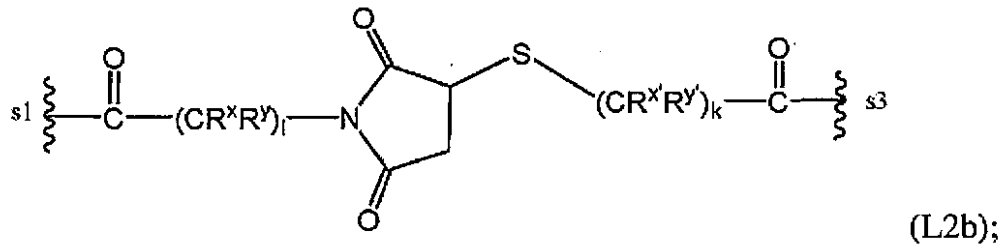
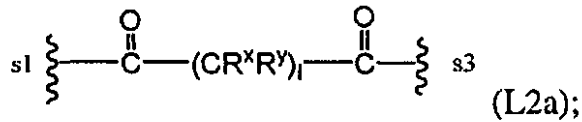


である、[ 1 2 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

[ 1 6 ]

$L_2$  が、次の構造式：

【化 9 - A】



によって表される、[ 1 2 ] ~ [ 1 5 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート

[ 式中、

$R^x$ 、 $R^y$ 、 $R^{x'}$  及び  $R^{y'}$  は、それぞれの出現について独立に、H、-OH、ハロゲン、 $-\text{O}-$ ( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NR}_{40}\text{R}_{41}\text{R}_{42}^+$ 、または -OH、ハロゲン、 $-\text{SO}_3\text{H}$  もしくは  $-\text{NR}_{40}\text{R}_{41}\text{R}_{42}^+$  で任意選択で置換されている  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{41}$  及び  $\text{R}_{42}$  は、それぞれ独立に、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$l$  及び  $k$  は、それぞれ独立に、1 ~ 10 の整数であり；

$s1$  は、前記細胞結合剤 CB に接続している部位を示し、 $s3$  は、前記 A 基に接続している部位を示す]。

[ 1 7 ]

$R^x$ 、 $R^y$ 、 $R^{x'}$  及び  $R^{y'}$  がすべて、H である、[ 1 6 ] に記載のコンジュゲート

。

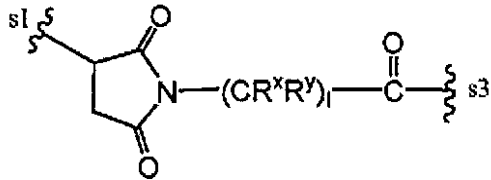
[ 1 8 ]

$l$  及び  $k$  は、それぞれ独立に、2 ~ 6 の整数である、[ 1 6 ] または [ 1 7 ] に記載のコンジュゲート。

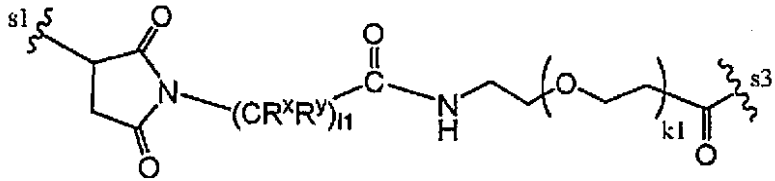
[ 1 9 ]

$L_2$  が、次の構造式：

【化10-A】



(L2d)、または



(L2f);

によって表される、[12]～[15]のいずれか1項に記載のコンジュゲート

[式中、

R<sup>x</sup>及びR<sup>y</sup>は、両方ともHであり；

l及びl<sub>1</sub>は、それぞれ、2～6の整数であり；

k<sub>1</sub>は、1～5の整数である]。

[20]

Aが、プロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[1]～[19]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[21]

Aが、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[20]に記載のコンジュゲート。

[22]

Aが、それぞれ独立にLまたはD異性体としてのAla、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、セリノ-Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr及びValからなる群から選択される、-NH-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-S-L<sub>1</sub>-Dと共有結合しているアミノ酸を有するペプチドである、[1]～[21]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[23]

-NH-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-S-L<sub>1</sub>-Dに接続しているアミノ酸が、Lアミノ酸である、[1]～[22]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[24]

Aが、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、D-Val-Ala、Val-Cit、D-Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Ala、Phe-N<sup>9</sup>-トシル-Arg、Phe-N<sup>9</sup>-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Ala-Ala、D-Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala-D-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号1)、-Ala-Leu-Ala-Leu(配列番号2)、Gly-Phe-Leu-Gly(配列番号3)、Val-Arg、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Gln-Val、Asn-Ala、Gln-Phe、Gln-Ala、D-Ala-Pro、及びD-Ala-tBu-Glyからなる群から選択され、ここで、各ペ

プチド中の第1のアミノ酸は、 $L_2$ 基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$ に接続している、[1]～[19]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[25]

Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyである、[24]に記載のコンジュゲート。

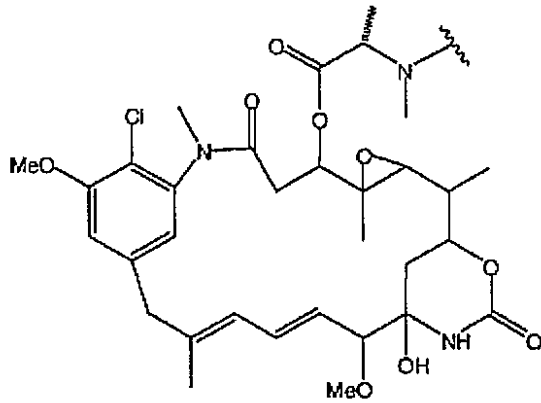
[26]

Dが、メイトンシノイドである、[1]～[25]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[27]

Dが、下式：

【化11-A】

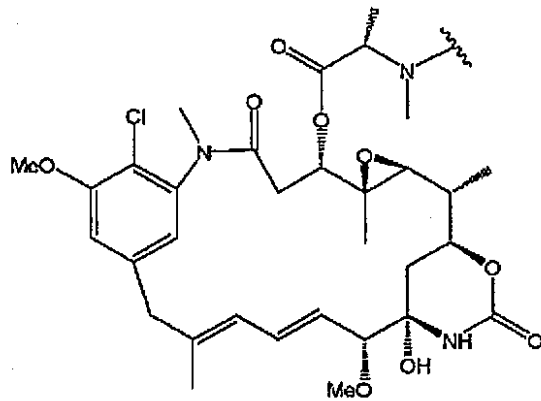


によって表される、[26]に記載のコンジュゲート。

[28]

Dが、下式：

【化12-A】

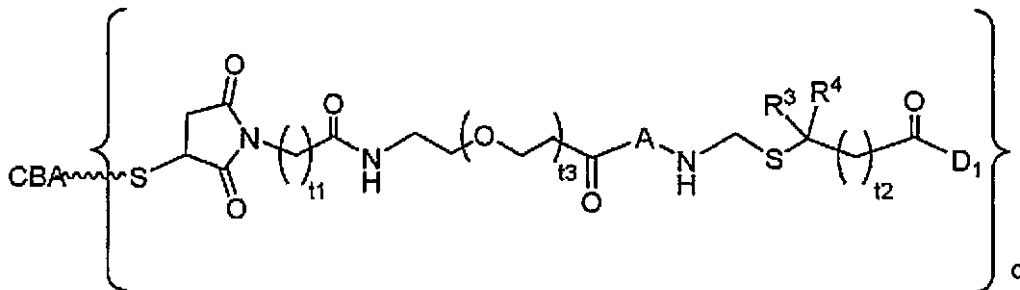
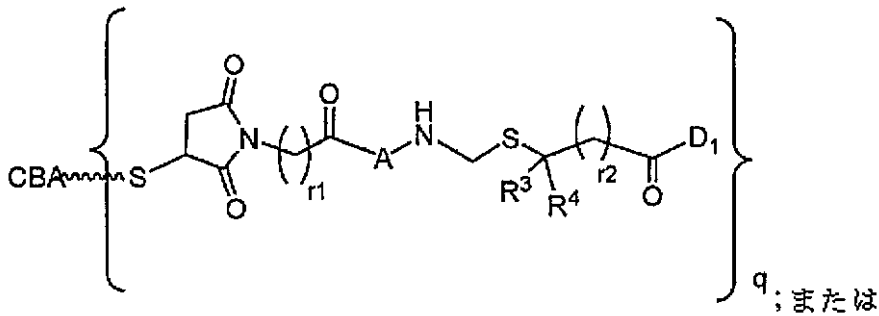
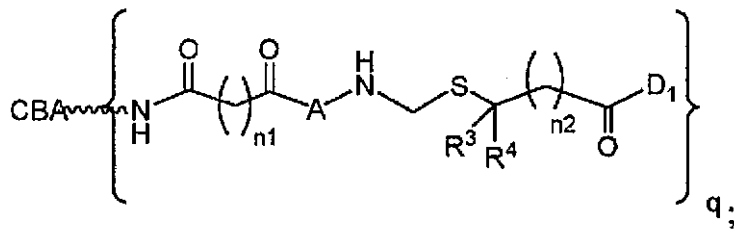
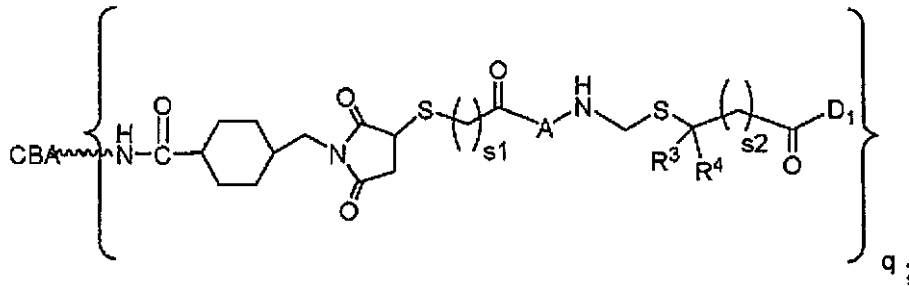
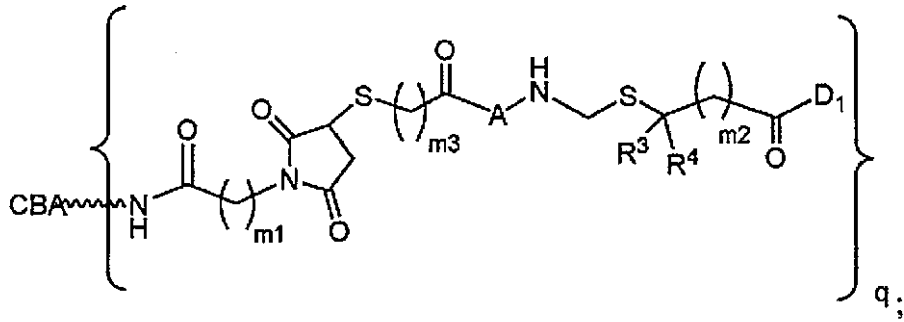


によって表される、[27]に記載のコンジュゲート。

[29]

下式：

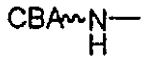
【化13-A】



によって表される、請求項1～28のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩

[式中、

【化14-A】



は、Lysアミン基を介して前記L<sub>2</sub>基に接続している前記細胞結合剤であり；

【化15-A】



は、Cysチオール基を介して前記L<sub>2</sub>基に接続している前記細胞結合剤であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立に、HまたはMeであり；

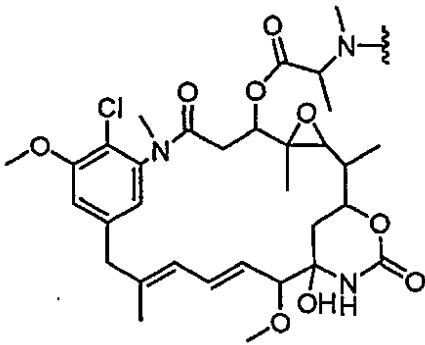
m<sub>1</sub>、m<sub>3</sub>、n<sub>1</sub>、r<sub>1</sub>、s<sub>1</sub>及びt<sub>1</sub>は、それぞれ独立に、1～6の整数であり；

m<sub>2</sub>、n<sub>2</sub>、r<sub>2</sub>、s<sub>2</sub>及びt<sub>2</sub>は、それぞれ独立に、1～7の整数であり；

t<sub>3</sub>は、1～12の整数であり；

D<sub>1</sub>は、下式：

【化16-A】

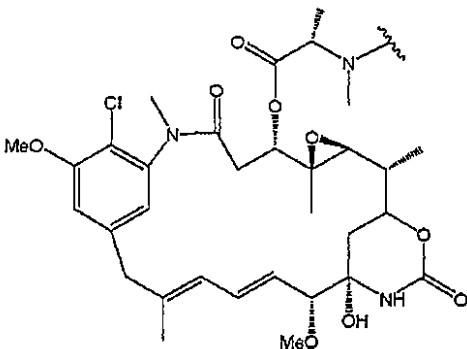


によって表される]。

[30]

D<sub>1</sub>が、下式：

【化17-A】



によって表される、[29]に記載のコンジュゲート。

[31]

Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyである、[29]または[30]に記載のコンジュゲート。

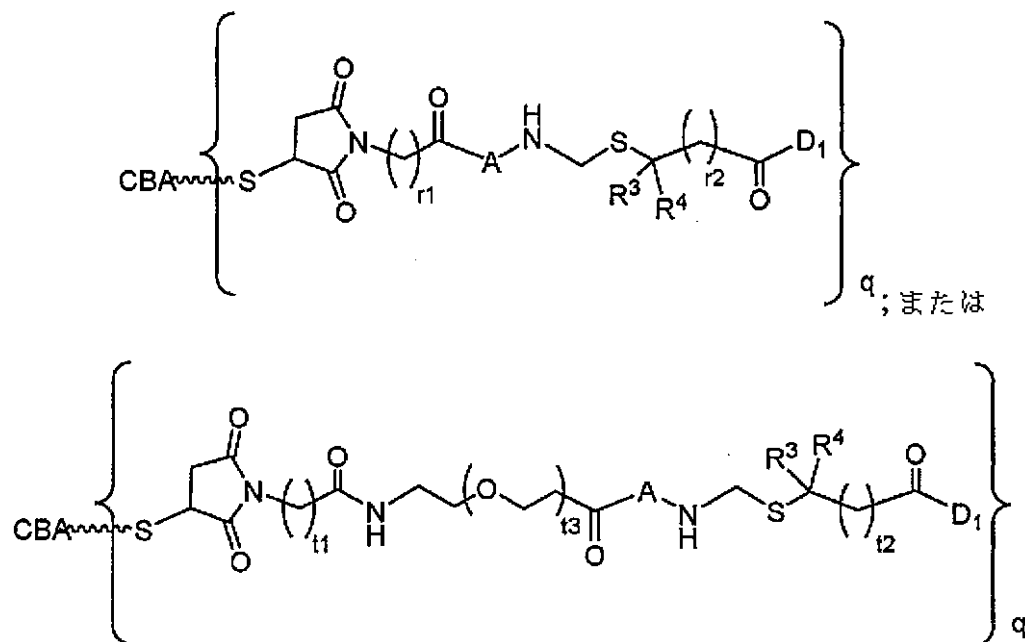
[32]

m<sub>1</sub>、r<sub>1</sub>、n<sub>1</sub>及びm<sub>3</sub>が、それぞれ独立に、2～4の整数であり；m<sub>2</sub>、n<sub>2</sub>及びr<sub>2</sub>が、それぞれ独立に、3～5の整数である、[29]～[31]のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

[33]

下式：

【化 18 - A】



によって表される、[ 29 ] ~ [ 31 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート  
 [ 式中、

r 1 及び t 1 は、それぞれ、2 ~ 6 の整数であり；

r 2 及び t 2 は、それぞれ、2 ~ 5 の整数であり；

t 3 は、2 ~ 12 の整数である ]。

[ 34 ]

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が両方とも、Me である、[ 29 ] ~ [ 33 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

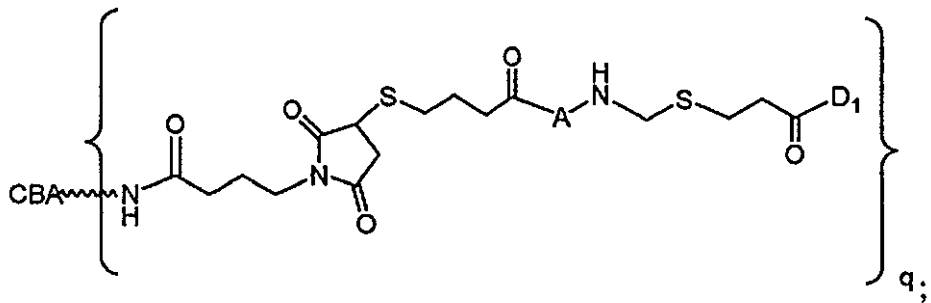
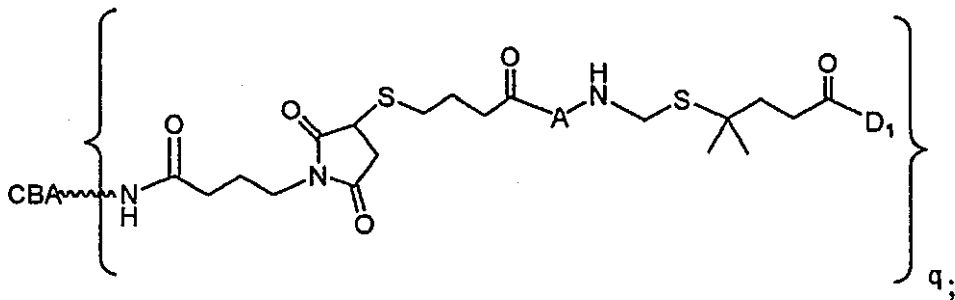
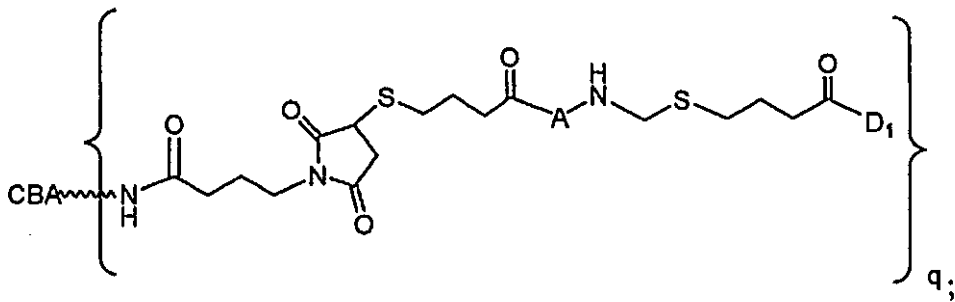
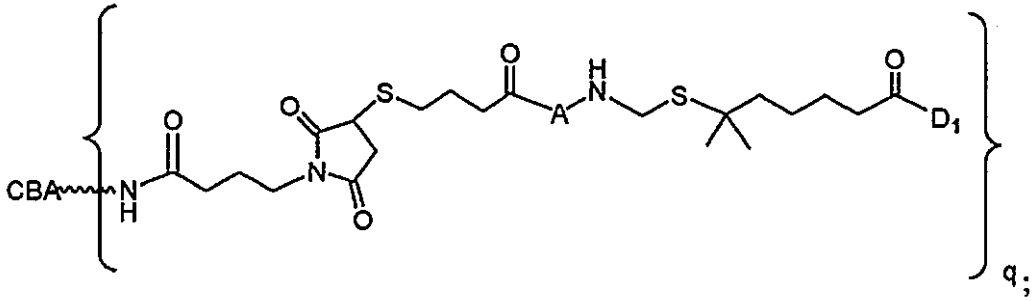
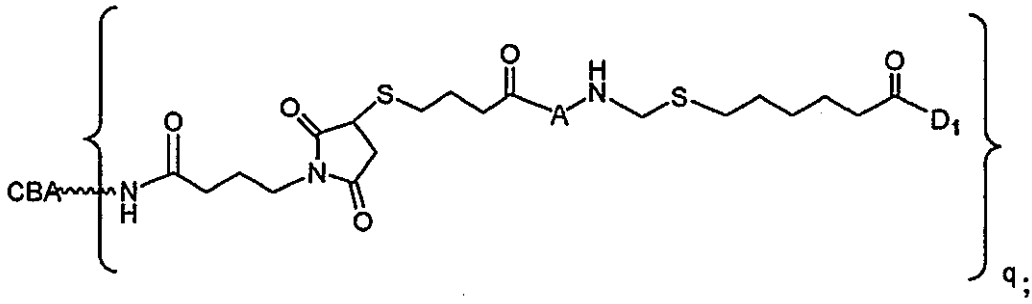
[ 35 ]

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が両方とも、H である、[ 29 ] ~ [ 33 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

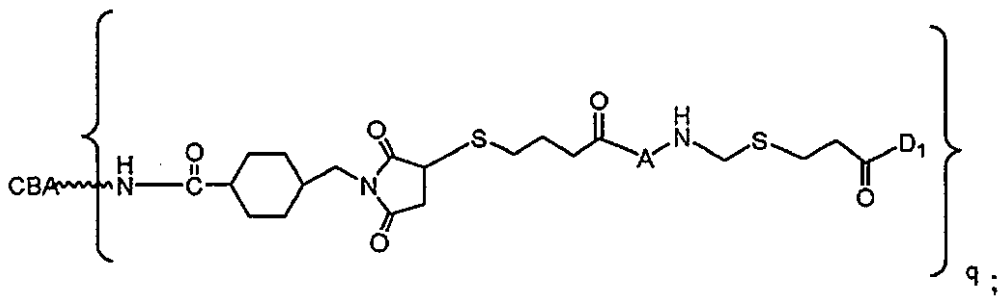
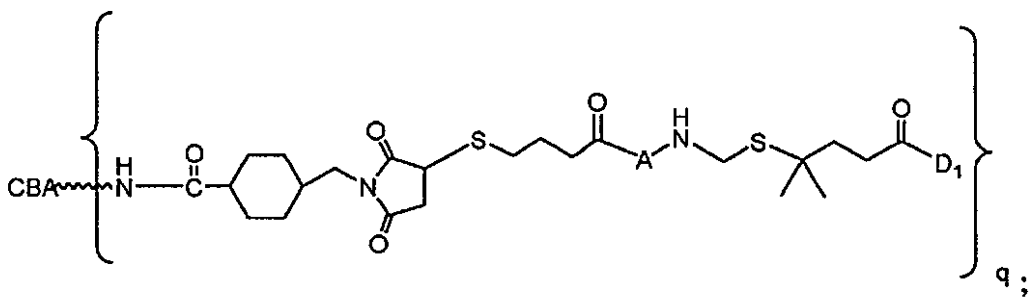
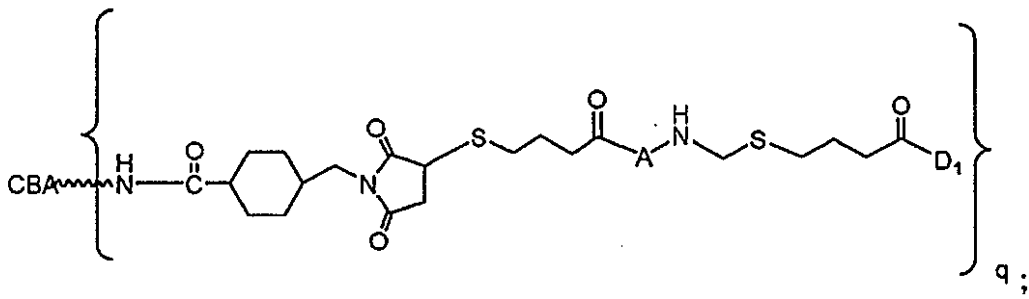
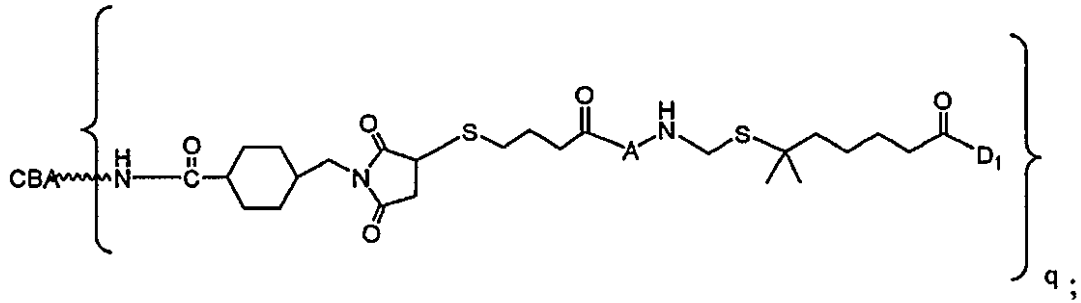
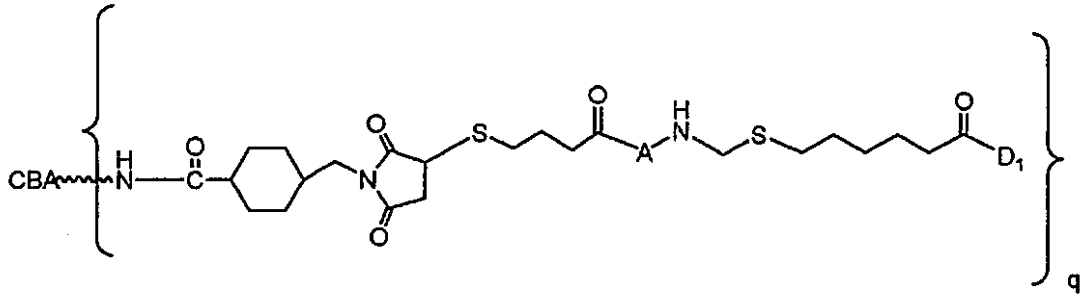
[ 36 ]

下式：

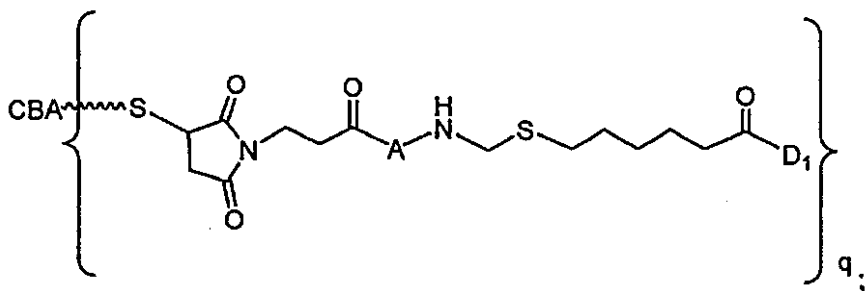
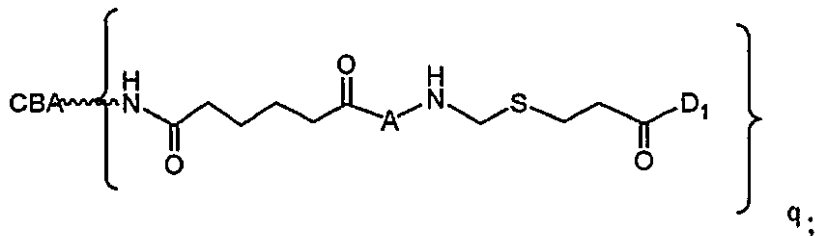
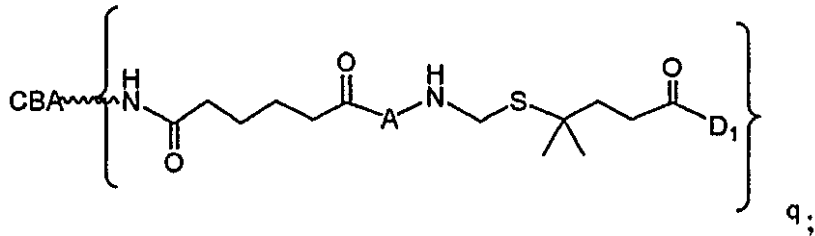
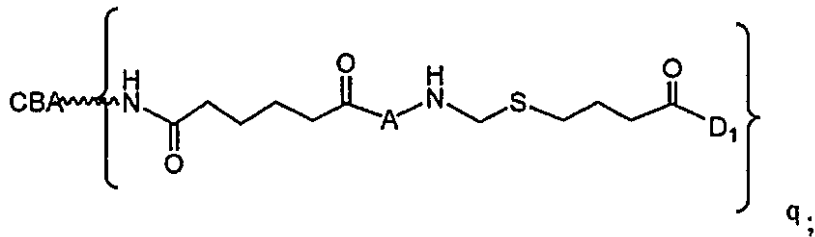
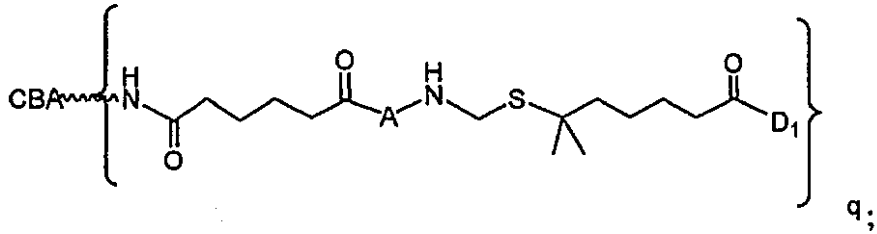
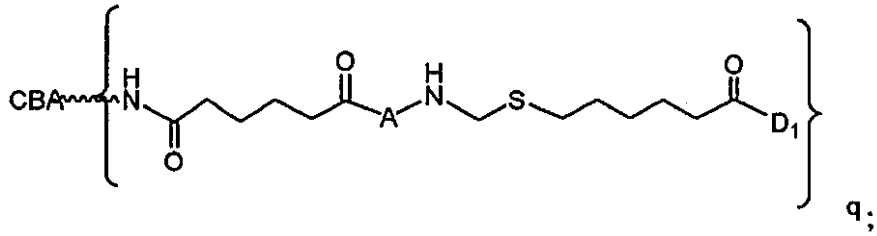
【化 19 - A】



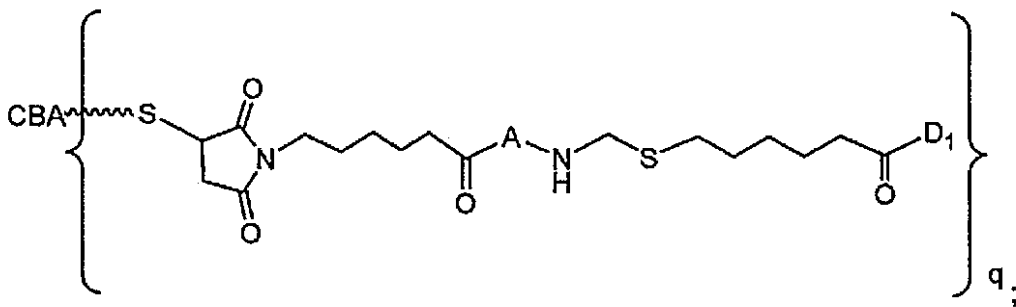
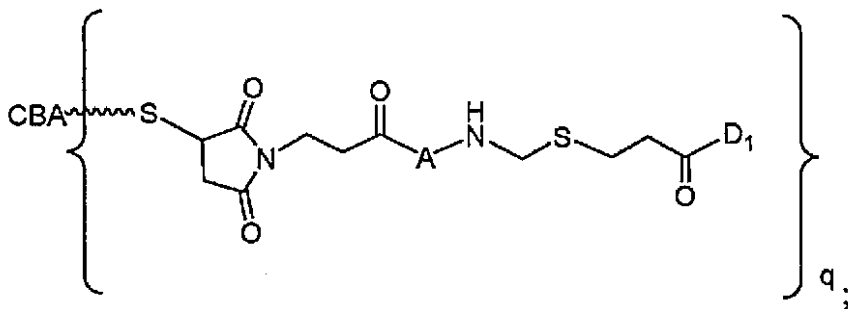
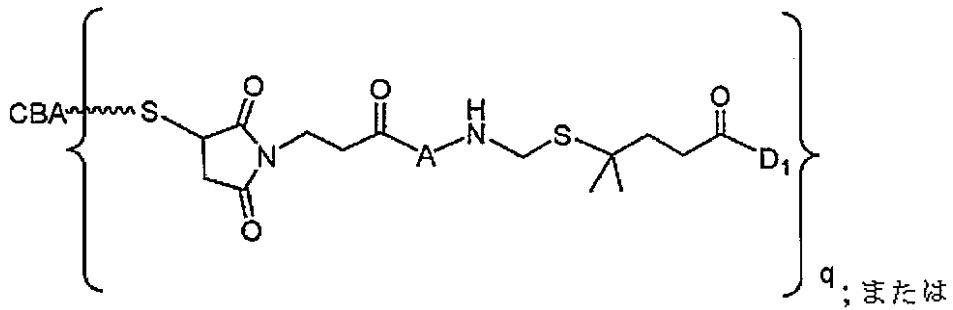
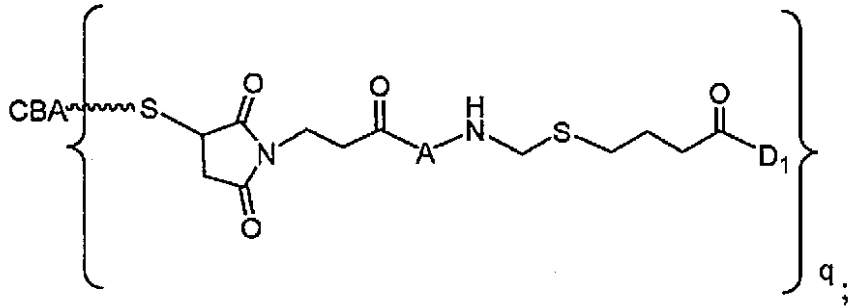
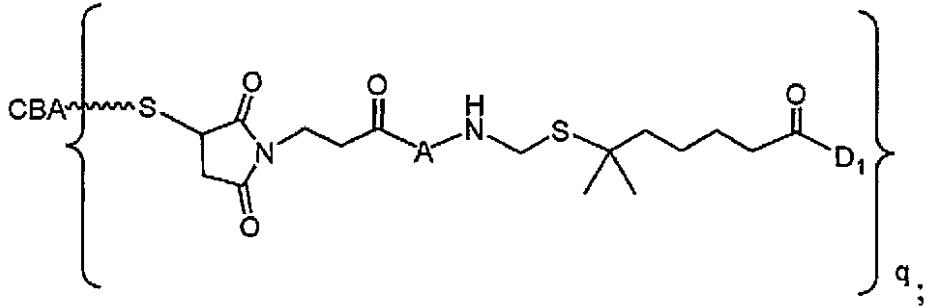
【化 20 - A】



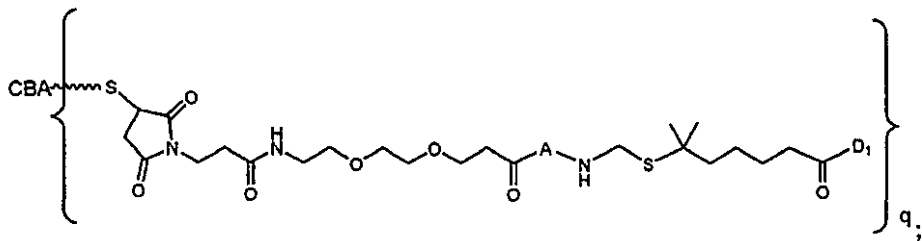
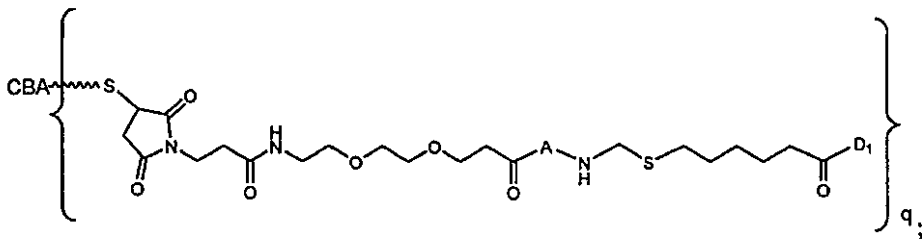
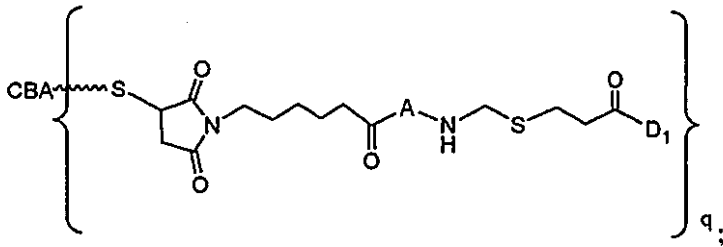
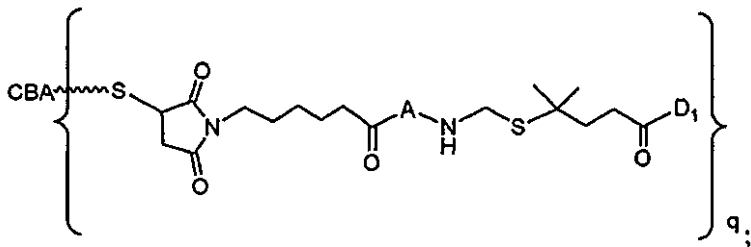
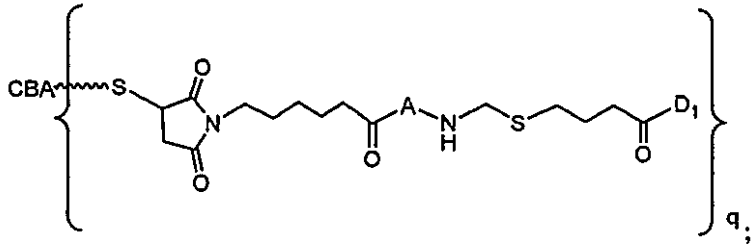
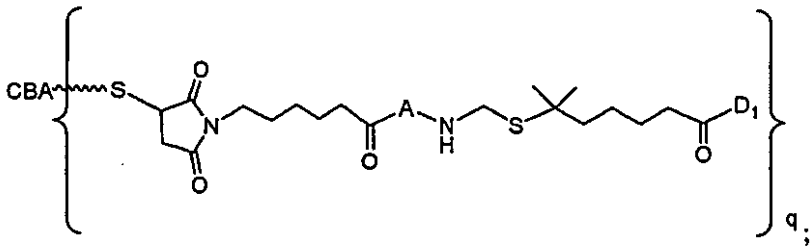
【化 2 1 - A】



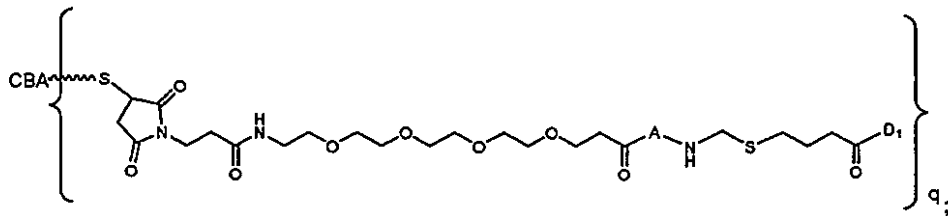
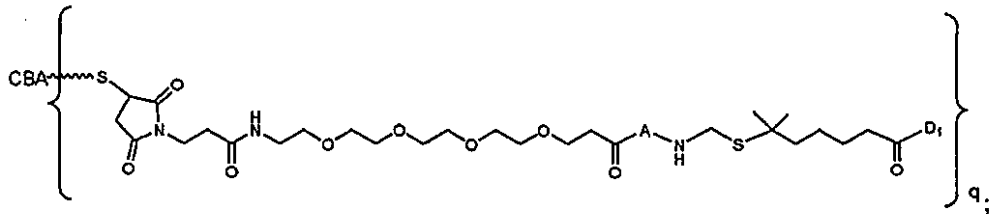
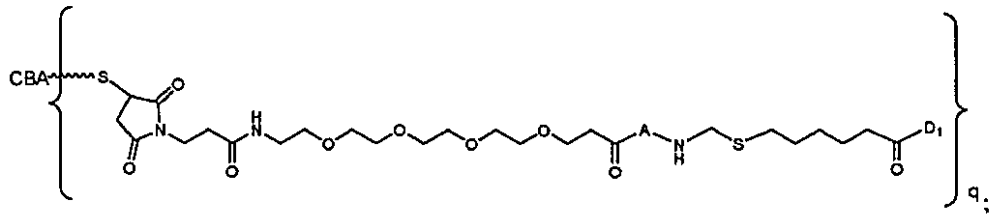
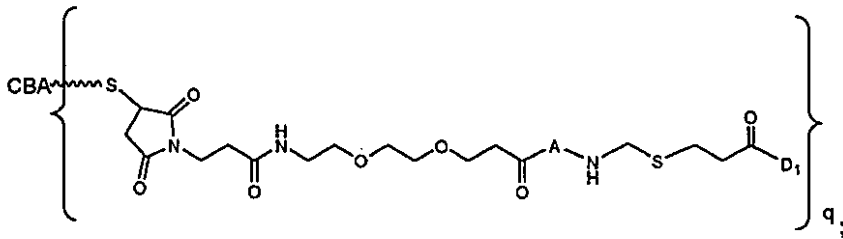
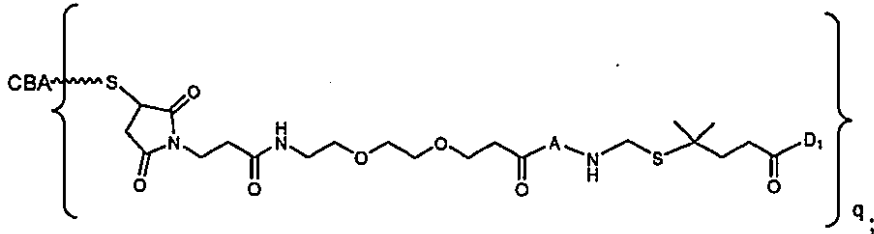
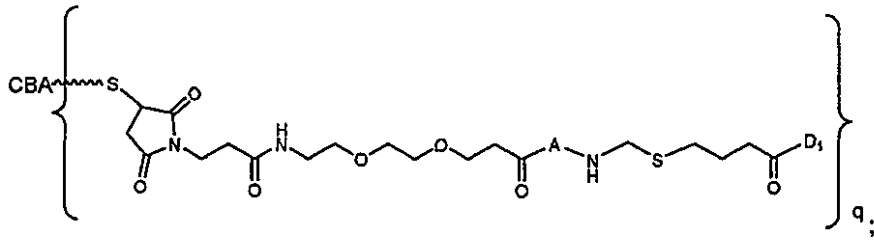
【化 2 2 - A】



【化 2 3 - A】



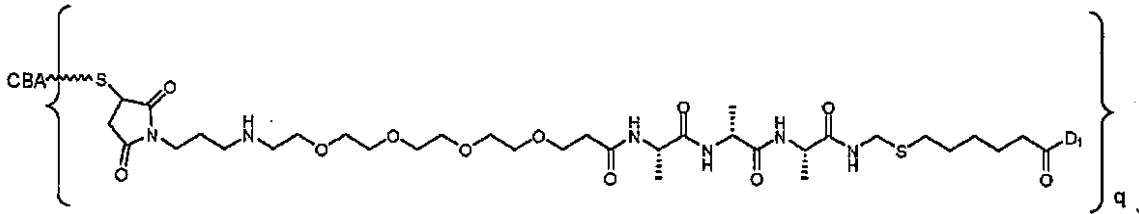
【化 2 4 - A】







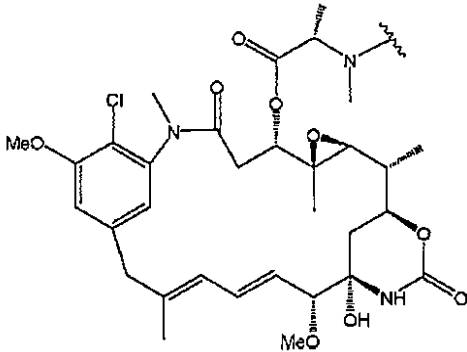
## 【化 29 - A】



によって表される、[ 36 ]に記載のコンジュゲート

[ 式中、 $D_1$  は、下式：

## 【化 30 - A】



によって表される ]。

## [ 38 ]

前記細胞結合剤が、抗体またはその抗原結合断片、一本鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する一本鎖抗体断片、モノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、または標的細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体断片、プロボディ、ナノボディ、リンホカイン、ホルモン、ビタミン、成長因子、コロニー刺激因子、栄養素輸送分子、Bicycles (登録商標) ペプチド、またはペンタリンである [ 1 ] ~ [ 37 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

## [ 39 ]

前記細胞結合剤が、抗体またはその抗原結合断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

## [ 40 ]

前記細胞結合剤が、再表面化抗体またはその再表面化抗体断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

## [ 41 ]

前記細胞結合剤が、モノクローナル抗体またはそのモノクローナル抗体断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

## [ 42 ]

前記細胞結合剤が、ヒト化抗体またはそのヒト化抗体断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

## [ 43 ]

前記細胞結合剤が、キメラ抗体またはそのキメラ抗体断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

## [ 44 ]

前記細胞結合剤が、抗葉酸受容体抗体もしくはその抗体断片、抗EGFR抗体もしくはその抗体断片、抗CD33抗体もしくはその抗体断片、抗CD19抗体もしくはその抗体断片、抗Muc1抗体もしくはその抗体断片、または抗CD37抗体もしくはその抗体断片である、[ 38 ]に記載のコンジュゲート。

[ 4 5 ]

前記細胞結合剤が、抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗体断片である、[ 3 8 ] に記載のコンジュゲート。

[ 4 6 ]

前記抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗体断片が、a) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 3 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 C D R 3 ; ならびに b) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 2、及び配列番号 3 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、[ 4 5 ] に記載のコンジュゲート。

[ 4 7 ]

前記抗 C D 1 2 3 抗体またはその抗体断片が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 4 0 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、[ 4 5 ] に記載のコンジュゲート。

[ 4 8 ]

配列番号 3 9 の N 末端から 2 番目の残基である X (または X a a) が P h e ( F ) である、[ 4 7 ] に記載のコンジュゲート。

[ 4 9 ]

配列番号 3 9 の N 末端から 2 番目の残基である X (または X a a) が V a l ( V ) である、[ 4 7 ] に記載のコンジュゲート。

[ 5 0 ]

前記抗 C D 1 2 3 抗体が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、[ 4 5 ] に記載のコンジュゲート。

[ 5 1 ]

前記抗 C D 1 2 3 抗体が、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、[ 4 5 ] に記載のコンジュゲート。

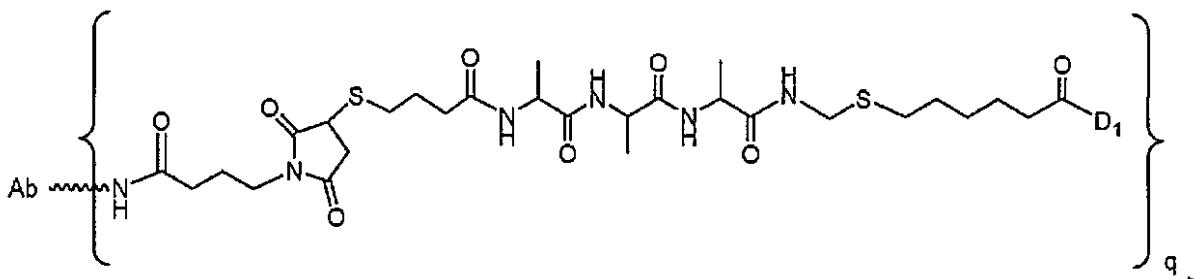
[ 5 2 ]

配列番号 4 2 または配列番号 4 4 の N 末端から 2 番目の残基である X (または X a a) が V a l である、[ 5 0 ] または [ 5 1 ] に記載のコンジュゲート。

[ 5 3 ]

下式：

【化 3 1 - A】



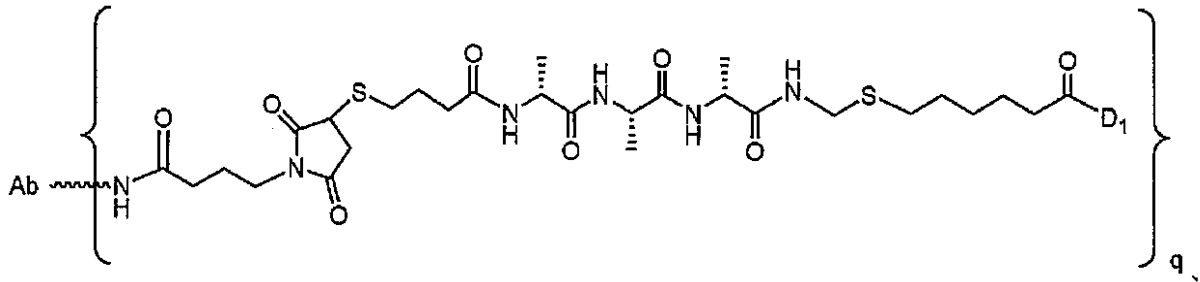
によって表される、請求項 1 に記載のコンジュゲート

[ 式中、A b は、抗葉酸受容体抗体であり ; q は、1 ~ 1 0 の整数である ]。

[ 5 4 ]

下式：

## 【化32-A】



によって表される、[1]に記載のコンジュゲート

[式中、Abは、抗葉酸受容体抗体であり；qは、1～10の整数である]。

[55]

前記抗葉酸受容体抗体が、(a)配列番号4のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1；配列番号5のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2；及び配列番号6のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；ならびに(b)配列番号7のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1；配列番号10のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2；及び配列番号9のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3を含む、[53]または[54]に記載のコンジュゲート。

[56]

前記抗葉酸受容体抗体が、配列番号14のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメイン、及び配列番号15または配列番号16のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインを含む、[53]または[54]に記載のコンジュゲート。

[57]

前記抗葉酸受容体抗体が、配列番号11のアミノ酸配列を有する重鎖、及び配列番号12または配列番号13のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、[53]または[54]に記載のコンジュゲート。

[58]

前記抗葉酸受容体抗体が、配列番号11のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号13のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、[53]または[54]に記載のコンジュゲート。

[59]

前記抗葉酸受容体抗体が、ATCC寄託番号PTA-10772を有するプラスミドDNAによってコードされる重鎖及びATCC寄託番号PTA-10774を有するプラスミドDNAによってコードされる軽鎖を含む、[53]または[54]に記載のコンジュゲート。

[60]

下式：

## 【化33-A】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

$L_2'$ は、存在しないか、または細胞結合剤と共有結合を形成し得る反応部分を持つスペーサーであり；

Aは、1個のアミノ酸または2～20個のアミノ酸を含むペプチドであり；

$R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、Hまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$L_1$ は、スペーサーであり；

$D-L_1-SH$ は、細胞傷害性薬物であり；

qは、1～20の整数である]。

[61]

$R^1$ 及び $R^2$ のうちの少なくとも1個が、Hである、[60]に記載の化合物。

[ 6 2 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれ独立に、H または Me である、[ 6 0 ] に記載の化合物。

[ 6 3 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの一方が、H であり、他方が、Me である、[ 6 0 ] に記載の化合物。

[ 6 4 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が両方とも、H である、[ 6 0 ] に記載の化合物。

[ 6 5 ]

L<sub>1</sub> が、- L<sub>1</sub>' - C(=O) - であり；L<sub>1</sub>' が、アルキレンまたはシクロアルキレンである、[ 6 0 ] ~ [ 6 4 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 6 6 ]

L<sub>1</sub>' が、C<sub>1</sub> - 1<sub>0</sub> アルキレンである、[ 6 5 ] に記載の化合物。

[ 6 7 ]

L<sub>1</sub> が、- C R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> - ( C H<sub>2</sub> )<sub>1</sub> - 8 - C(=O) - であり；R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立に、H または Me である、[ 6 5 ] に記載の化合物。

[ 6 8 ]

L<sub>1</sub> が、- C R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> - ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 5 - C(=O) - である、[ 6 7 ] に記載の化合物。

[ 6 9 ]

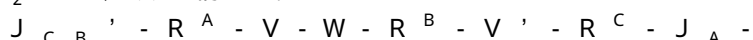
R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が両方とも、Me である、[ 6 7 ] または [ 6 8 ] に記載の化合物。

[ 7 0 ]

L<sub>1</sub> が、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 6 - C(=O) - である、[ 6 6 ] に記載の化合物。

[ 7 1 ]

L<sub>2</sub>' が、次の構造式：



によって表される、[ 6 0 ] ~ [ 7 0 ] のいずれか 1 項に記載の化合物

[ 式中、

R<sup>A</sup> は、アルキレン、シクロアルキルアルキレンまたはアリーレンであり；

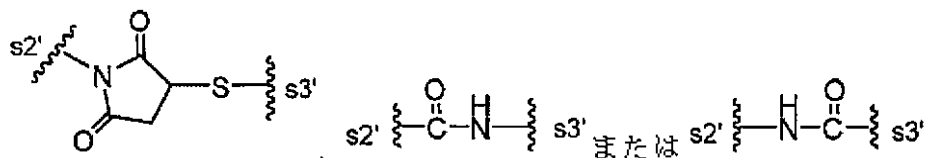
R<sup>B</sup> 及び R<sup>C</sup> は、それぞれ独立に、存在しないか、アルキレン、シクロアルキレン、またはアリーレンであり；

V 及び V' は、それぞれ独立に、- ( O - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> -、または - ( C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - O )<sub>p</sub> - であり；

p は、0 または 1 ~ 10 の整数であり；

W は、存在しないか、

【化 3 4 - A】

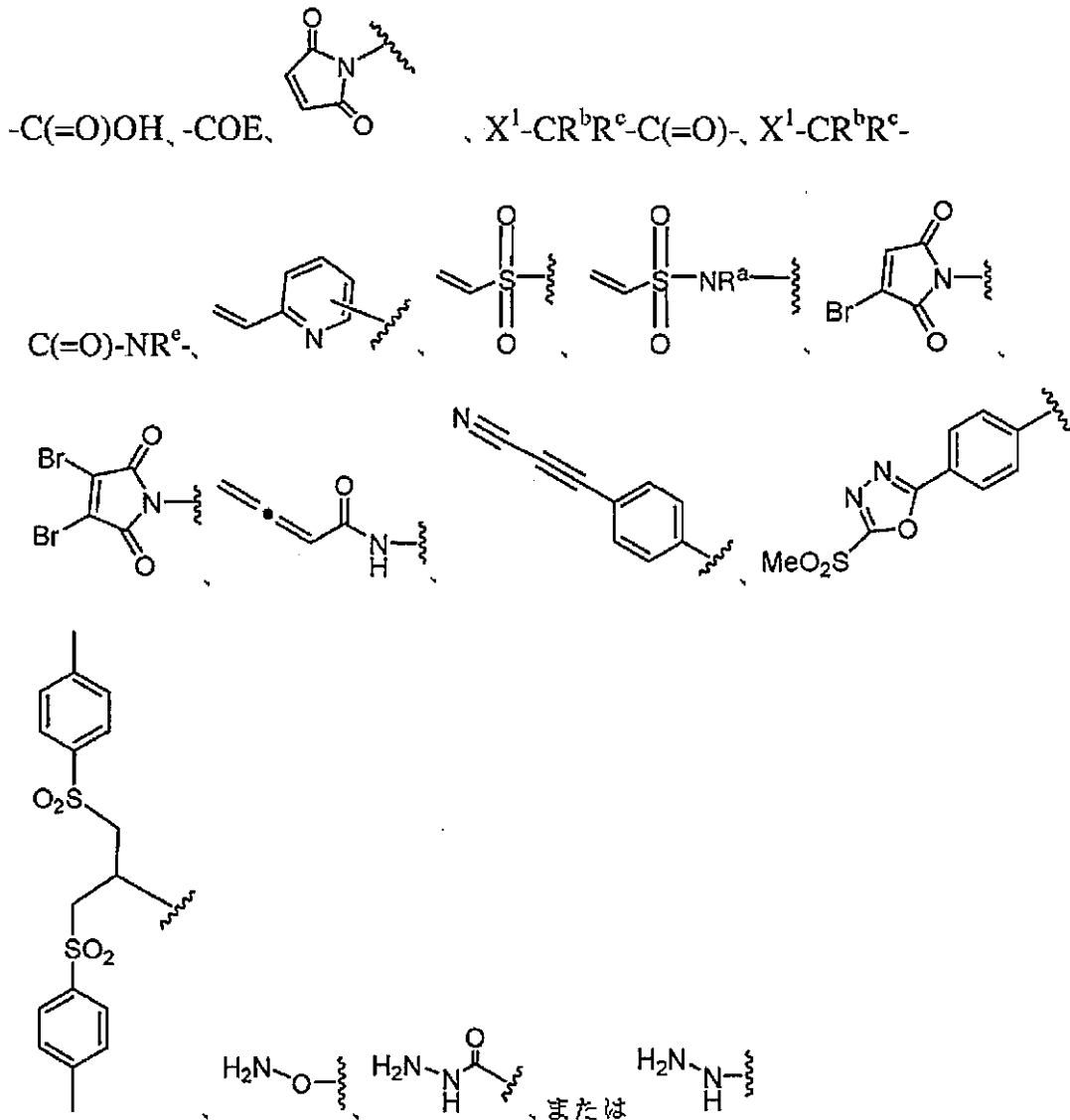


であり、

ここで、s 2' は、V、R<sup>A</sup> または J<sub>C B'</sub> に接続する部位を示し、s 3' は、R<sup>B</sup>、V'、R<sup>C</sup> または J<sub>A</sub> に接続する部位を示し；

J<sub>C B'</sub> は、

【化35-A】



であり；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^e$ は、それぞれの出現について独立に、Hまたはアルキルであり；

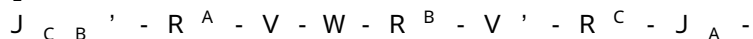
$X^1$ は、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ であり；

$COE$ は、反応性エステルであり；

$J_A$ は、 $-C(=O)-$ である]。

[72]

$L_2'$ が、次の構造式：



によって表される、[60]～[70]のいずれか1項に記載の化合物

[式中、

$R^A$ は、アルキレン、シクロアルキルアルキレンまたはアリーレンであり；

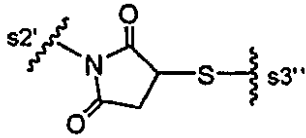
$R^B$ 及び $R^C$ は、それぞれ独立に、存在しないか、アルキレン、シクロアルキレン、またはアリーレンであり；

$V$ 及び $V'$ は、それぞれ独立に、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、または $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ であり；

$p$ は、0または1～10の整数であり；

$W$ は、存在しないか、または

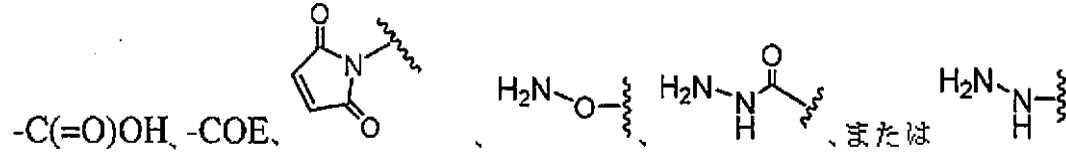
【化36-A】



であり；

J<sub>C B</sub>'は

【化37-A】



であり；

COEは、反応性エステルであり；

J<sub>A</sub>は、-C(=O)-である】。

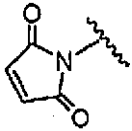
【73】

pが、0であり、R<sup>C</sup>が、存在しない、【71】または【72】に記載の化合物。

【74】

J<sub>C B</sub>'が、-C(=O)OH、-COEまたは

【化38-A】

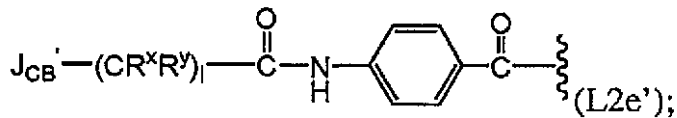
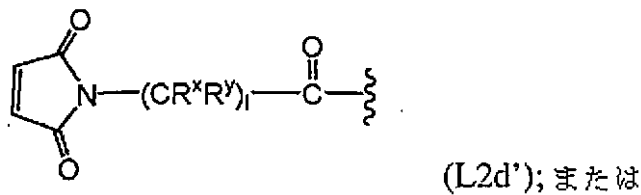
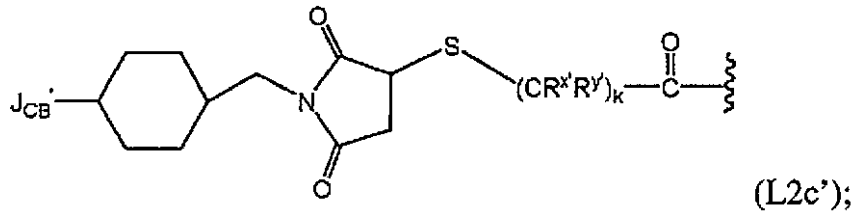
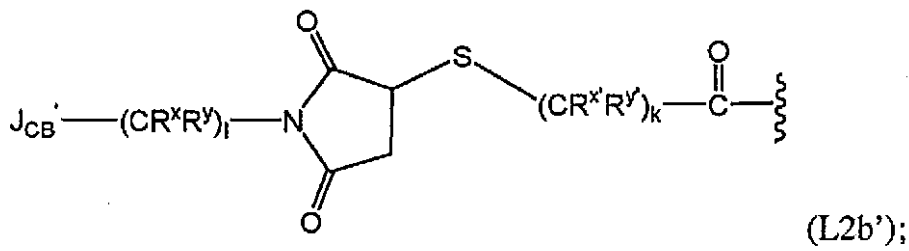
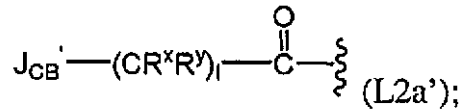


である、【71】～【73】のいずれか1項に記載の化合物。

【75】

L<sub>2</sub>'が、次の構造式：

【化 3 9 - A】



によって表される、[ 7 1 ] ~ [ 7 4 ] のいずれか 1 項に記載の化合物

[ 式中、

$R^x$ 、 $R^y$ 、 $R^{x'}$  及び  $R^{y'}$  は、それぞれの出現について独立に、H、-OH、ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>~4アルキル)、-SO<sub>3</sub>H、-NR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>R<sub>42</sub><sup>+</sup>、または-OH、ハロゲン、-SO<sub>3</sub>Hもしくは- NR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>R<sub>42</sub><sup>+</sup>で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~4アルキルであり、ここで、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>及びR<sub>42</sub>は、それぞれ独立に、HまたはC<sub>1</sub>~4アルキルであり；

l 及び k は、1 ~ 10 の整数であり；

J<sub>CB</sub>' は、-C(=O)OH または -COE である ]。

[ 7 6 ]

$R^x$ 、 $R^y$ 、 $R^{x'}$  及び  $R^{y'}$  がすべて、H である、[ 7 5 ] に記載の化合物。

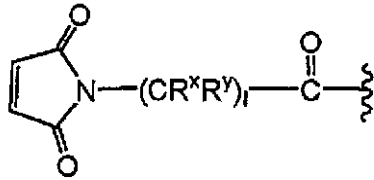
[ 7 7 ]

l 及び k がそれぞれ独立に、2 ~ 6 の整数である、[ 7 5 ] または [ 7 6 ] に記載の化合物。

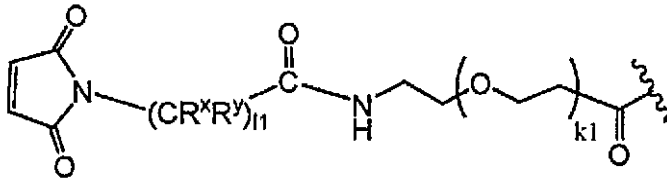
[ 7 8 ]

L<sub>2</sub>' が、次の構造式：

【化40-A】



(L2d'), または



(L2f);

によって表される、[71] ~ [74] のいずれか 1 項に記載の化合物

[式中、

$R^x$  及び  $R^y$  は両方とも、H であり；

$l$  及び  $l_1$  は、それぞれ、2 ~ 6 の整数であり；

$k_1$  は、1 ~ 12 の整数である]。

[79]

A が、プロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[60] ~ [78] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[80]

A が、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[79] に記載の化合物。

[81]

A が、それぞれ独立に L または D 異性体としての Ala、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、セリノ-Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 及び Val からなる群から選択される、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  と共有結合しているアミノ酸を有するペプチドである、[60] ~ [80] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[82]

$-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  に接続しているアミノ酸が、L アミノ酸である、[60] ~ [81] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[83]

A が、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、D-Val-Ala、Val-Cit、D-Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Ala、Phe-N<sup>9</sup>-トシル-Arg、Phe-N<sup>9</sup>-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Ala-Ala、D-Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala-D-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu (配列番号 1)、 $-Ala-Leu-Ala-Leu$  (配列番号 2)、Gly-Phe-Leu-Gly (配列番号 3)、Val-Arg、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Gln-Val、Asn-Ala、Gln-Phe、Gln-Ala、D-Ala-Pro、及び D-Ala-tBu-Gly からなる群から選択され、ここで、各ペプチド中の第 1 のアミノ酸は、L<sub>2</sub> 基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は

、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$ に接続している、[60]～[78]のいずれか1項に記載の化合物。

[84]

Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyである、[83]に記載の化合物。

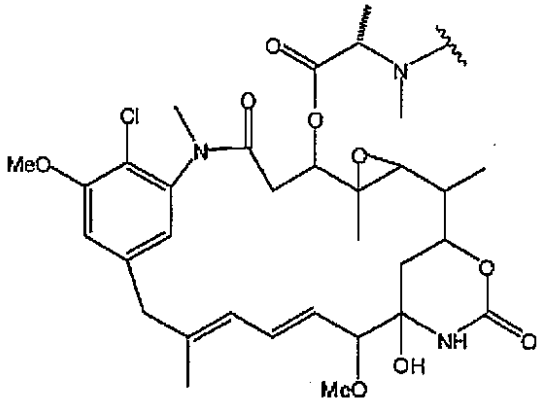
[85]

Dが、メイタンシノイドである、[60]～[84]のいずれか1項に記載の化合物。

[86]

Dが、下式：

【化41-A】

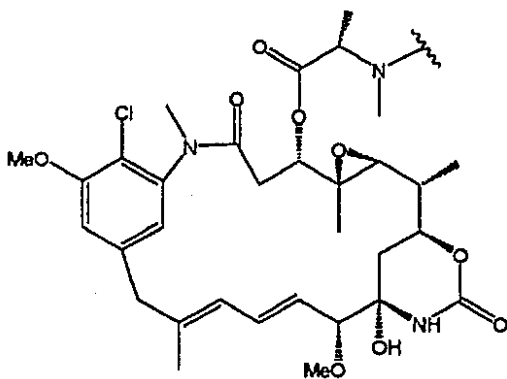


によって表される、請求項85に記載の化合物。

[87]

Dが、下式：

【化42-A】

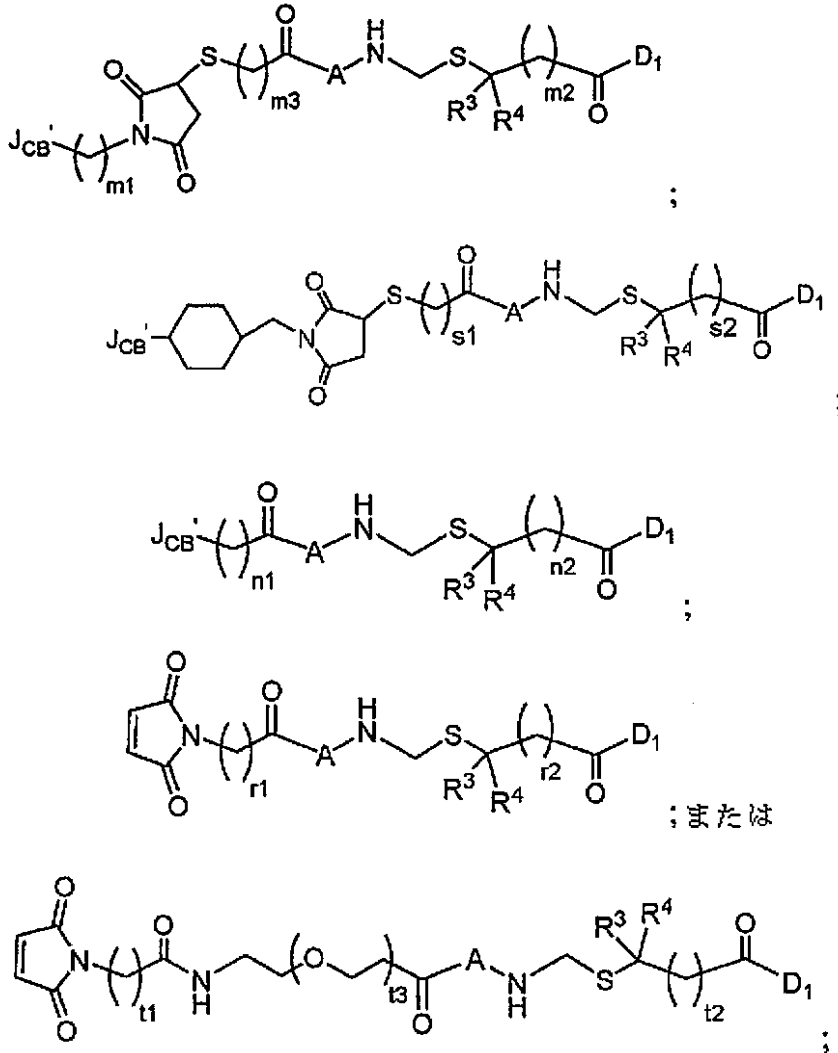


によって表される、[86]に記載の化合物。

[88]

下式：

## 【化43-A】



によって表される、[60]～[84]のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立に、HまたはMeであり；

$m_1$ 、 $m_3$ 、 $n_1$ 、 $r_1$ 、 $s_1$  及び  $t_1$  は、それぞれ独立に、1～6の整数であり；

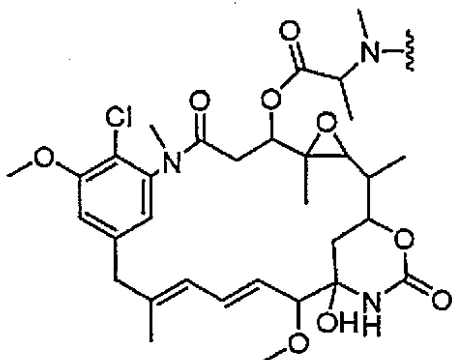
$m_2$ 、 $n_2$ 、 $r_2$ 、 $s_2$  及び  $t_2$  は、それぞれ独立に、1～7の整数であり；

$t_3$  は、1～12の整数であり；

$J_{CB'}$  は、 $-C(=O)OH$  または  $-COE$  であり；

$D_1$  は、下式：

## 【化44-A】



によって表される]。

[ 8 9 ]

A が、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、または D - Ala - tBu - Gly である、[ 8 8 ] に記載の化合物。

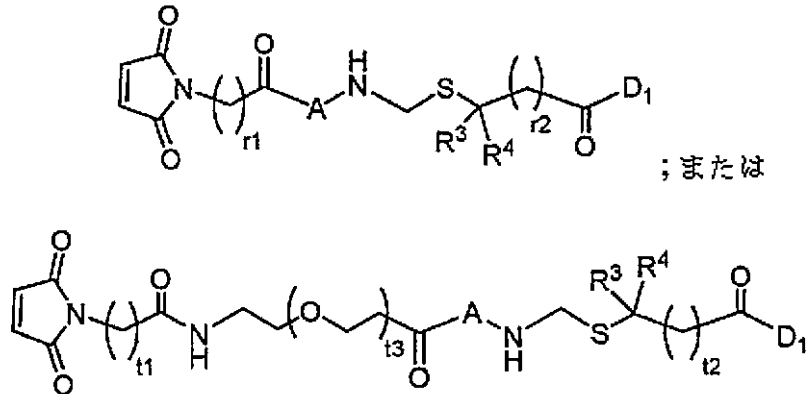
[ 9 0 ]

m 1、r 1、n 1 及び m 3 が、それぞれ独立に、2 ~ 4 の整数であり；m 2、n 2 及び r 2 が、それぞれ独立に、3 ~ 5 の整数である、[ 8 8 ] または [ 8 9 ] に記載の化合物。

[ 9 1 ]

下式：

【化 4 5 - A】



によって表される、[ 8 8 ] に記載の化合物

[ 式中、

r 1 及び t 1 は、それぞれ、2 ~ 6 の整数であり；

r 2 及び t 2 は、それぞれ、2 ~ 5 の整数であり；

t 3 は、2 ~ 12 の整数である ]。

[ 9 2 ]

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が両方とも、Me である、[ 8 8 ] ~ [ 9 1 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

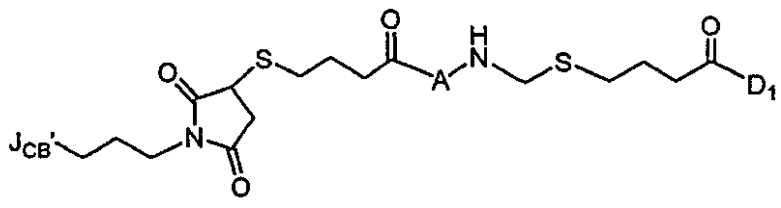
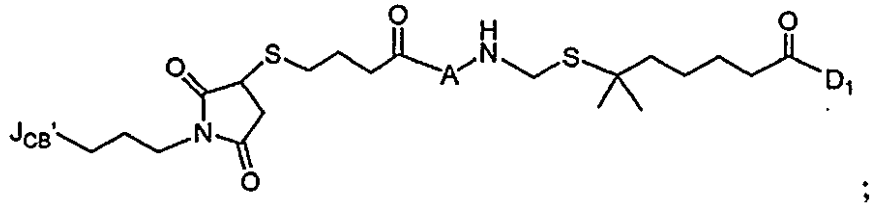
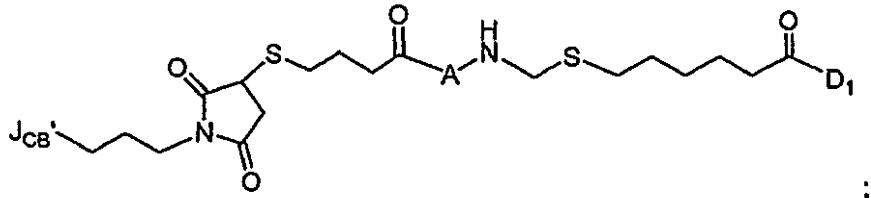
[ 9 3 ]

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が両方とも、H である、[ 8 8 ] ~ [ 9 1 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

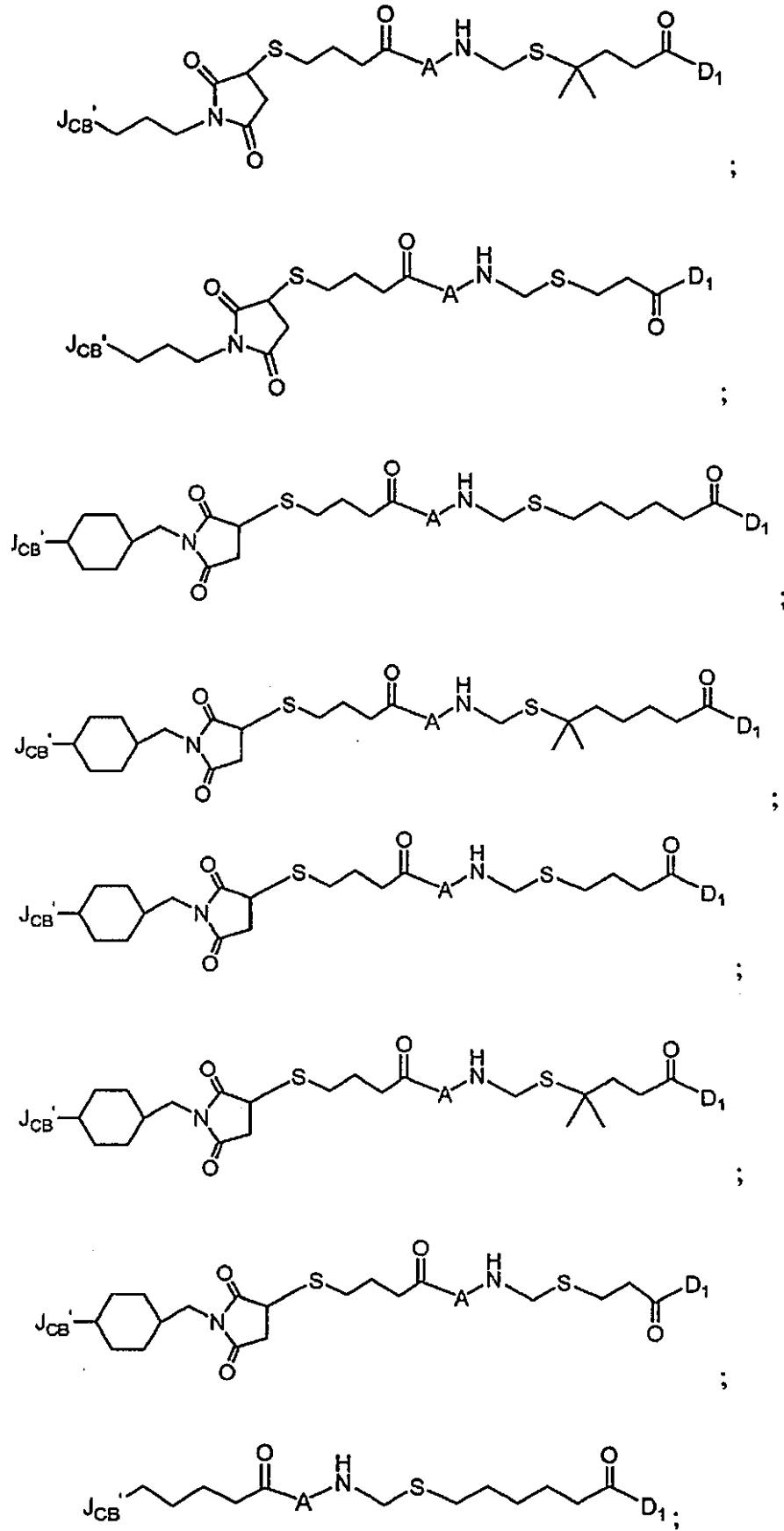
[ 9 4 ]

下式：

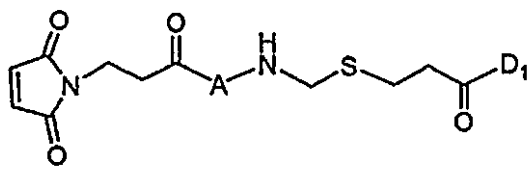
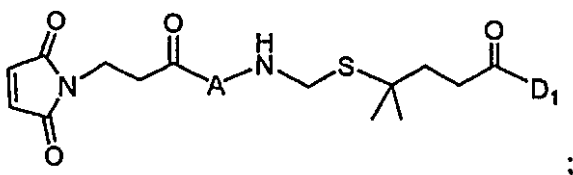
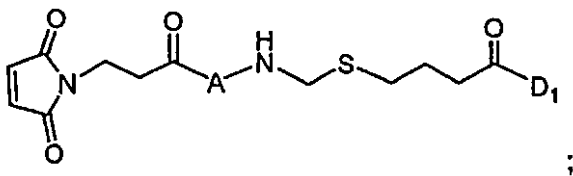
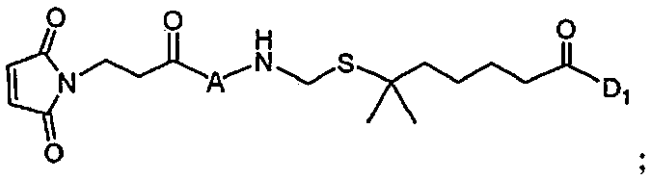
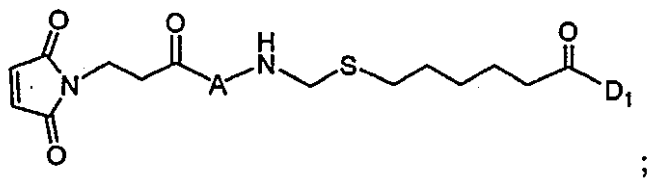
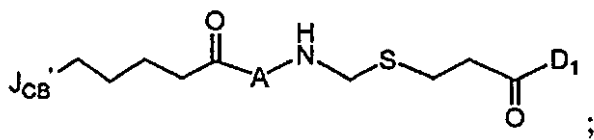
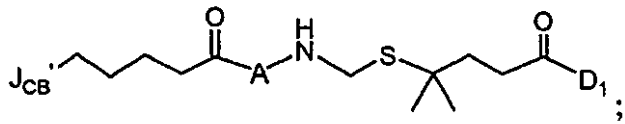
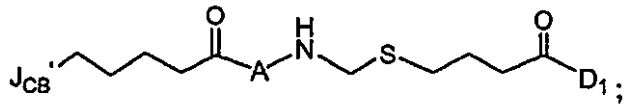
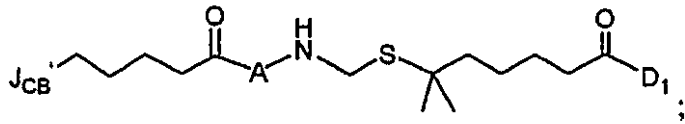
【化 4 6 - A】



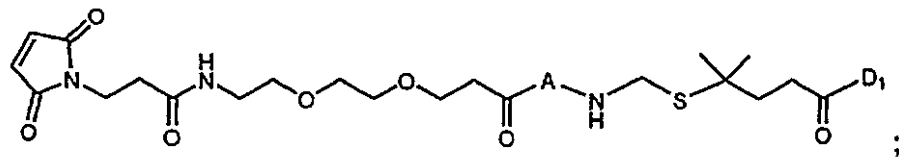
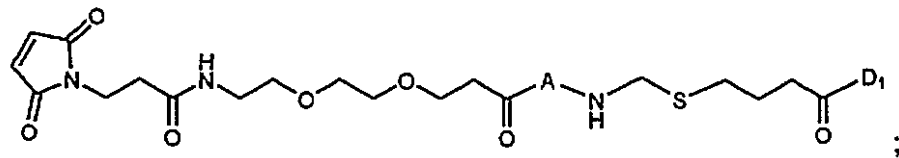
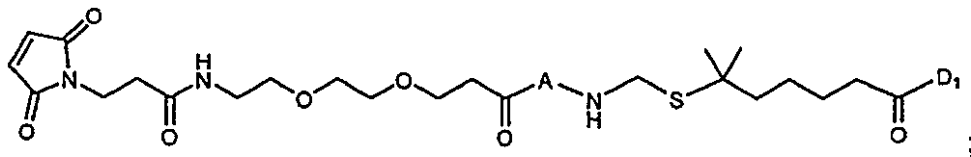
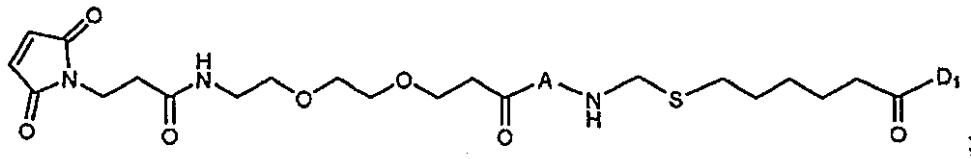
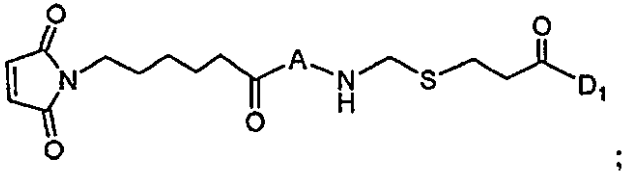
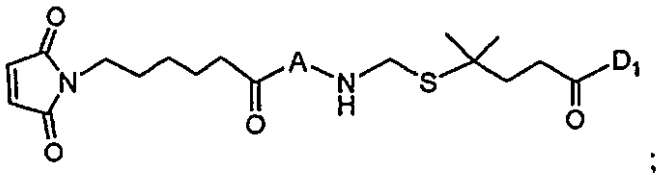
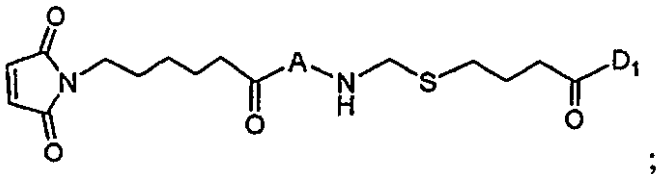
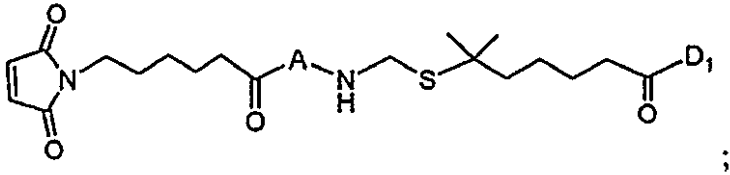
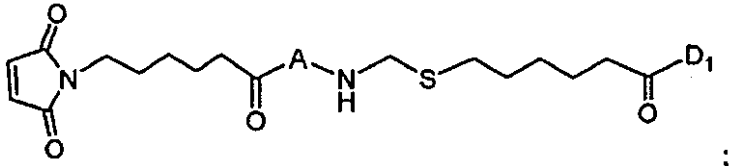
【化 47 - A】



【化 4 8 - A】



【化 49 - A】

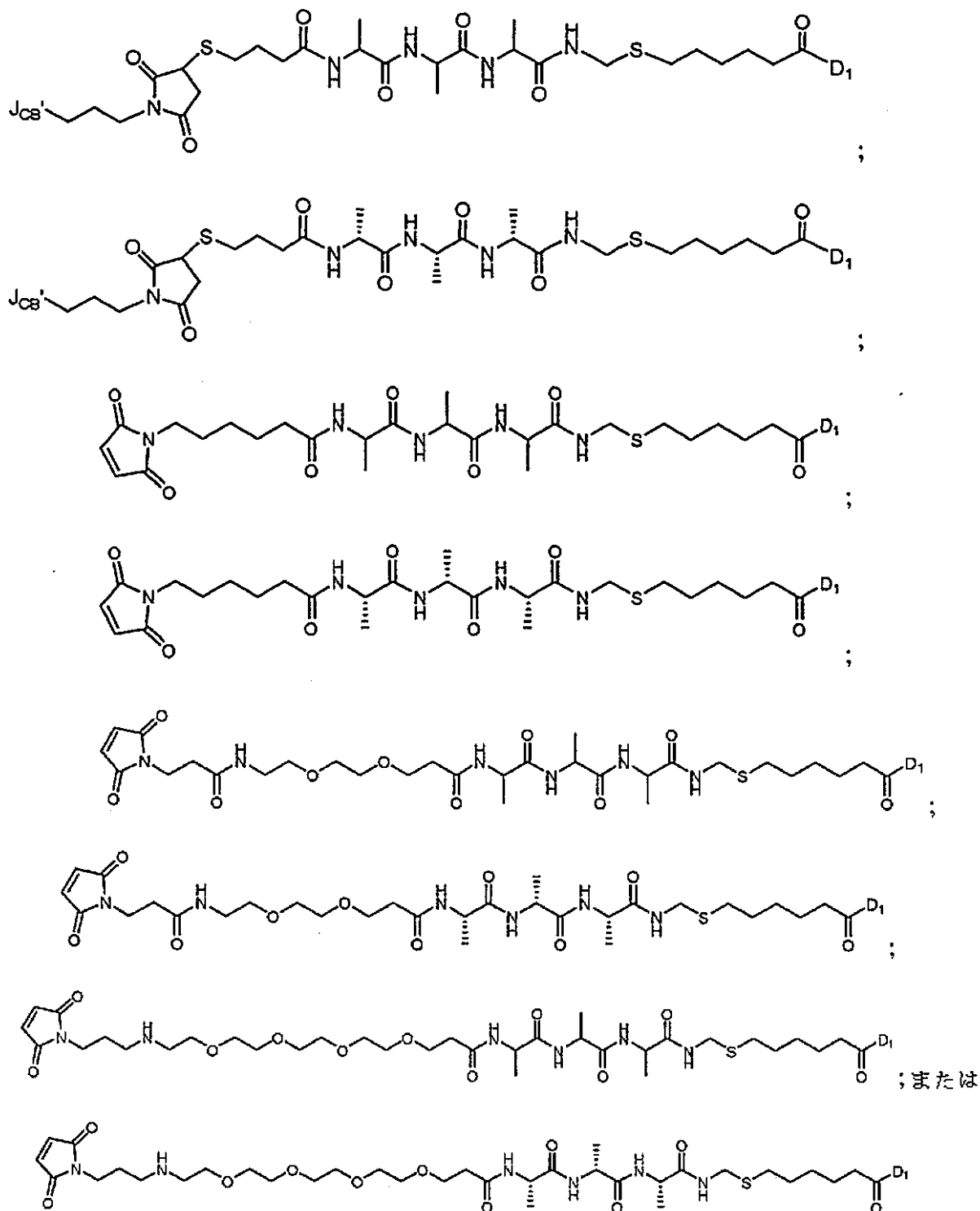




[ 9 5 ]

下式：

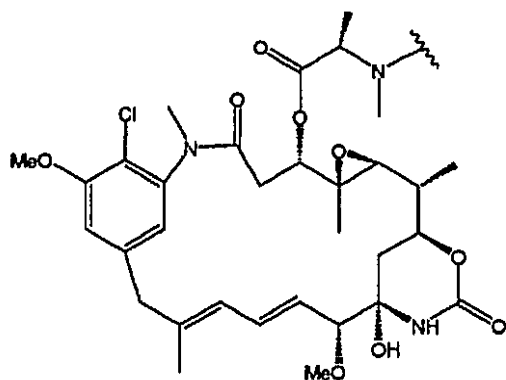
【化 5 2 - A】



によって表される、[ 9 4 ] に記載の化合物

[ 式中、D<sub>1</sub> は、下式：

## 【化53 - A】



によって表される]。

[ 96 ]

- COE が、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル、N - ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4 - ニトロフェニル）エステル、ジニトロフェニル（例えば、2, 4 - ジニトロフェニル）エステル、スルホ - テトラフルオロフェニル（例えば、4 - スルホ - 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニル）エステル、及びペンタフルオロフェニルエステルから選択される反応性エステルである、[ 60 ] ~ [ 95 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

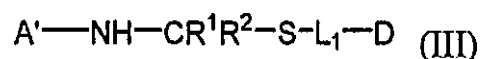
[ 97 ]

- COE が、N - ヒドロキシスクシンイミドエステルまたは N - ヒドロキシスルホスクシンイミドエステルである、[ 60 ] ~ [ 95 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 98 ]

下式：

## 【化54 - A】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩

[ 式中、

A' は、1 個のアミノ酸または 2 ~ 20 個のアミノ酸を含むペプチドであり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、H または C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルであり；

L<sub>1</sub> は、スペーサーであり；

D - L<sub>1</sub> - SH は、細胞傷害性薬物であり；

q は、1 ~ 20 の整数である]。

[ 99 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの少なくとも 1 個が、H である、[ 98 ] に記載の化合物。

[ 100 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれ独立に、H または Me である、[ 98 ] に記載の化合物。

[ 101 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの一方が、H であり、他方が、Me である、[ 100 ] に記載の化合物。

[ 102 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が両方とも、H である、[ 98 ] に記載の化合物。

[ 103 ]

L<sub>1</sub> が、- L<sub>1</sub>' - C(=O) - であり；L<sub>1</sub>' が、アルキレンまたはシクロアルキレンである、[ 98 ] ~ [ 102 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 104 ]

L<sub>1</sub>' が、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキレンである、[ 103 ] に記載の化合物。

[ 1 0 5 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{1-8}-C(=O)-$  であり； $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立に、H または Me である、[ 1 0 3 ] に記載の化合物。

[ 1 0 6 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{3-5}-C(=O)-$  である、[ 1 0 5 ] に記載の化合物。

[ 1 0 7 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me である、[ 1 0 5 ] または [ 1 0 6 ] に記載の化合物。

[ 1 0 8 ]

$L_1$  が、 $-(CH_2)_{4-6}-C(=O)-$  である、[ 1 0 3 ] に記載の化合物。

[ 1 0 9 ]

$A'$  が、プロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[ 9 8 ] ~ [ 1 0 8 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 1 0 ]

$A'$  が、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[ 1 0 9 ] に記載の化合物。

[ 1 1 1 ]

$A'$  が、それぞれ独立に L または D 異性体としての Ala、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、セリノ-Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 及び Val からなる群から選択される、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  と共有結合しているアミノ酸を有するペプチドである、[ 9 8 ] ~ [ 1 1 0 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 1 2 ]

$-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  に接続しているアミノ酸が、L アミノ酸である、[ 9 8 ] ~ [ 1 1 1 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

[ 1 1 3 ]

$A'$  が、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、D-Val-Ala、Val-Cit、D-Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Phe-Ala、Phe-N<sup>9</sup>-トシル-Arg、Phe-N<sup>9</sup>-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Ala-Ala、D-Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala-D-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu (配列番号 1)、 $-Ala-Leu-Ala-Leu$  (配列番号 2)、Gly-Phe-Leu-Gly (配列番号 3)、Val-Arg、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Gln-Val、Asn-Ala、Gln-Phe、Gln-Ala、D-Ala-Pro、及び D-Ala-tBu-Gly からなる群から選択され、ここで、各ペプチド中の第 1 のアミノ酸は、 $L_2$  基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  に接続している、[ 9 8 ] ~ [ 1 0 8 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 1 4 ]

$A'$  が、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、または D-Ala-tBu-Gly である、[ 1 1 3 ] に記載の化合物。

[ 1 1 5 ]

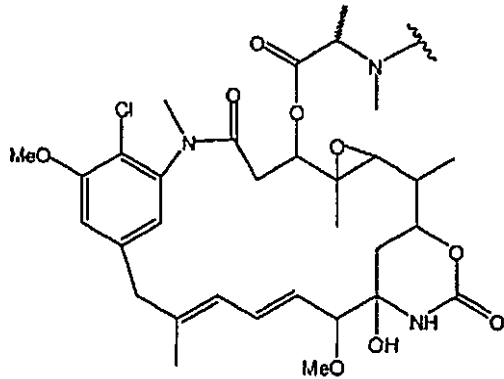
D が、メイタンシノイドである、[ 9 8 ] ~ [ 1 1 4 ] のいずれか 1 項に記載の化合物

。

[ 1 1 6 ]

D が、下式：

【化 5 5 - A】

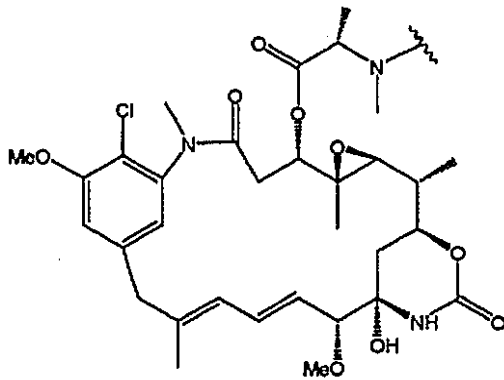


によって表される、[ 1 1 5 ] に記載の化合物。

[ 1 1 7 ]

D が、下式：

【化 5 6 - A】

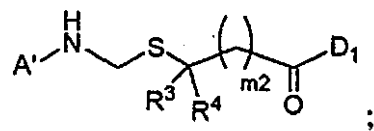


によって表される、[ 1 1 6 ] に記載の化合物。

[ 1 1 8 ]

下式：

【化 5 7 - A】

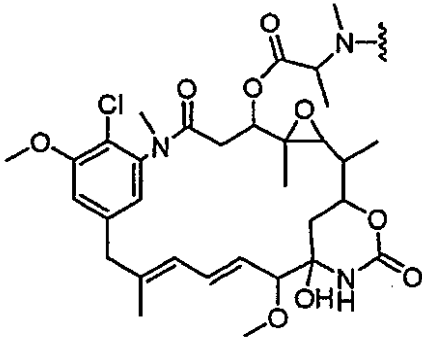


によって表される、[ 9 8 ] ~ [ 1 1 7 ] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[ 式中、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それぞれ独立に、H または Me であり；m<sub>2</sub> は、1 ~ 7 の整数であり；D<sub>1</sub> は、下式：

【化 5 8 - A】

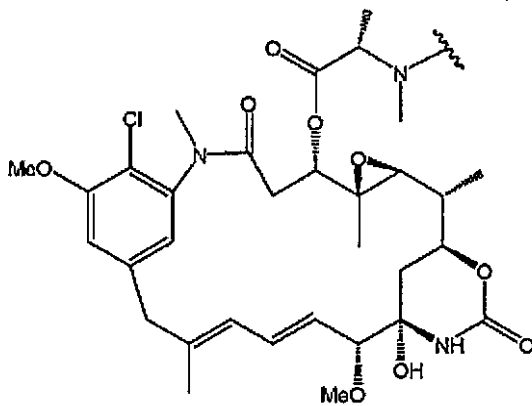


によって表される]。

[ 1 1 9 ]

$D_1$  が、下式：

【化 5 9 - A】



によって表される、[ 1 1 8 ] に記載の化合物。

[ 1 2 0 ]

$A'$  が、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、または D - Ala - tBu - Gly である、[ 1 1 8 ] または [ 1 1 9 ] に記載の化合物。

[ 1 2 1 ]

$m_2$  が、3 ~ 5 の整数である、[ 1 1 8 ] ~ [ 1 2 0 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 2 2 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me である、[ 1 1 8 ] ~ [ 1 2 1 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

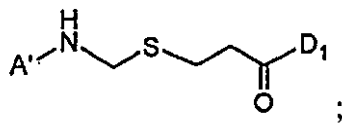
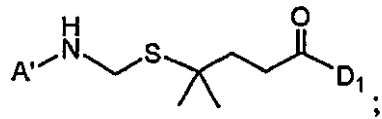
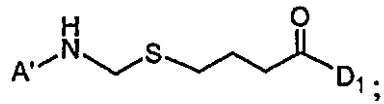
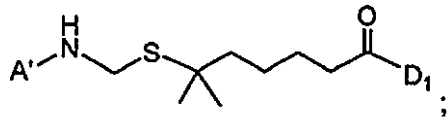
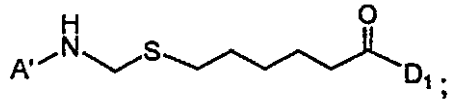
[ 1 2 3 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、H である、[ 1 1 8 ] ~ [ 1 2 1 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 2 4 ]

下式：

【化60-A】



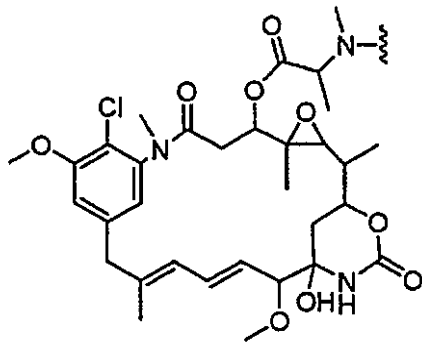
によって表される、[118]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

A'は、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyであり、

D<sub>1</sub>は、下式：

【化61-A】

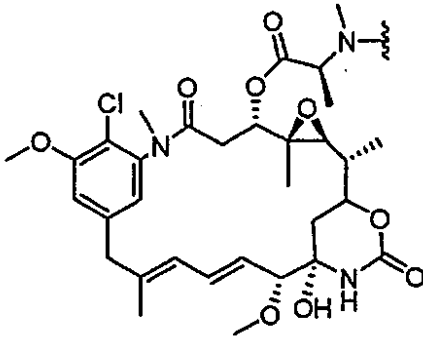


によって表される]。

[125]

D<sub>1</sub>が、下式：

【化 6 2 - A】



によって表される、[ 1 2 4 ] に記載の化合物。

[ 1 2 6 ]

下式：

【化 6 3 - A】

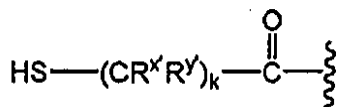


によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩

[ 式中、

L<sub>3</sub> は、下式：

【化 6 4 - A】



によって表され；

R<sup>x</sup> 及び R<sup>y</sup> は、それぞれの出現について独立に、H、-OH、ハロゲン、-O- (C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>3</sub>H、-NR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>R<sub>42</sub><sup>+</sup>、または-OH、ハロゲン、-SO<sub>3</sub>Hもしくは -NR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>R<sub>42</sub><sup>+</sup> で任意選択で置換されている C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり、ここで、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub> 及び R<sub>42</sub> は、それぞれ独立に、Hまたは C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；

k は、1 ~ 10 の整数であり；

A は、1 個のアミノ酸残基または 2 ~ 20 個のアミノ酸残基を含むペプチドであり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、Hまたは C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

L<sub>1</sub> は、スペーサーであり；

D-L<sub>1</sub>-SH は、細胞傷害性薬物であり；

q は、1 ~ 20 の整数である ]。

[ 1 2 7 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの少なくとも 1 個が、Hである、[ 1 2 6 ] に記載の化合物。

[ 1 2 8 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれ独立に、Hまたは Meである、[ 1 2 6 ] に記載の化合物。

[ 1 2 9 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの一方が、Hであり、他方が、Meである、[ 1 2 8 ] に記載の化合物。

[ 1 3 0 ]

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が両方とも、Hである、[ 1 2 6 ] に記載の化合物。

[ 1 3 1 ]

L<sub>1</sub> が、-L<sub>1</sub>'-C(=O)-であり；L<sub>1</sub>' が、アルキレンまたはシクロアルキレンである、[ 1 2 6 ] ~ [ 1 3 0 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 3 2 ]

$L_1'$  が、 $C_{1-10}$  アルキレンである、[ 1 3 1 ] に記載の化合物。

[ 1 3 3 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{1-8}-C(=O)-$  であり； $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立に、 $H$  または  $Me$  である、[ 1 3 1 ] に記載の化合物。

[ 1 3 4 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4-(CH_2)_{3-5}-C(=O)-$  である、[ 1 3 3 ] に記載の化合物。

[ 1 3 5 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、 $Me$  である、[ 1 3 3 ] または [ 1 3 4 ] に記載の化合物。

[ 1 3 6 ]

$L_1$  が、 $-(CH_2)_{4-6}-C(=O)-$  である、[ 1 3 1 ] に記載の化合物。

[ 1 3 7 ]

$R^x'$  及び  $R^y'$  が両方とも、 $H$  である、[ 1 2 6 ] ~ [ 1 3 6 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 3 8 ]

$k$  が、2 ~ 6 の整数である、[ 1 3 7 ] に記載の化合物。

[ 1 3 9 ]

$k$  が、3 である、[ 1 3 7 ] に記載の化合物。

[ 1 4 0 ]

$A$  が、プロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[ 1 2 6 ] ~ [ 1 3 9 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 4 1 ]

$A$  が、腫瘍組織で発現されるプロテアーゼによって切断可能なペプチドである、[ 1 4 0 ] に記載の化合物。

[ 1 4 2 ]

$A$  が、それぞれ独立に  $L$  または  $D$  異性体としての  $Ala$ 、 $Arg$ 、 $Asn$ 、 $Asp$ 、 $Cit$ 、 $Cys$ 、セリノ- $Cys$ 、 $Gln$ 、 $Glu$ 、 $Gly$ 、 $Ile$ 、 $Leu$ 、 $Lys$ 、 $Met$ 、 $Phe$ 、 $Pro$ 、 $Ser$ 、 $Thr$ 、 $Trp$ 、 $Tyr$  及び  $Val$  からなる群から選択される、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  と共有結合しているアミノ酸を有するペプチドである、[ 1 2 6 ] ~ [ 1 4 1 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 4 3 ]

$-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$  に接続しているアミノ酸が、 $L$  アミノ酸である、[ 1 2 6 ] ~ [ 1 4 2 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 4 4 ]

$A$  が、 $Gly-Gly-Gly$ 、 $Ala-Val$ 、 $Val-Ala$ 、 $D-Val-Ala$ 、 $Val-Cit$ 、 $D-Val-Cit$ 、 $Val-Lys$ 、 $Phe-Lys$ 、 $Lys-Lys$ 、 $Ala-Lys$ 、 $Phe-Cit$ 、 $Leu-Cit$ 、 $Ile-Cit$ 、 $Phe-Ala$ 、 $Phe-N^9$ -トシル- $Arg$ 、 $Phe-N^9$ -ニトロ- $Arg$ 、 $Phe-Phe-Lys$ 、 $D-Phe-Phe-Lys$ 、 $Gly-Phe-Lys$ 、 $Leu-Ala-Leu$ 、 $Ile-Ala-Leu$ 、 $Val-Ala-Val$ 、 $Ala-Ala-Ala$ 、 $D-Ala-Ala-Ala$ 、 $Ala-D-Ala-Ala$ 、 $Ala-Ala-D-Ala$ 、 $Ala-Leu-Ala-Leu$  (配列番号 1)、 $-Ala-Leu-Ala-Leu$  (配列番号 2)、 $Gly-Phe-Leu-Gly$  (配列番号 3)、 $Val-Arg$ 、 $Arg-Arg$ 、 $Val-D-Cit$ 、 $Val-D-Lys$ 、 $Val-D-Arg$ 、 $D-Val-Cit$ 、 $D-Val-Lys$ 、 $D-Val-Arg$ 、 $D-Val-D-Cit$ 、 $D-Val-D-Lys$ 、 $D-Val-D-Arg$ 、 $D-Arg-D-Arg$ 、 $Ala-Ala$ 、 $Ala-D-Ala$ 、 $D-Ala-Ala$ 、 $D-Ala-D-Ala$ 、 $Ala-Met$ 、 $Gln-Val$ 、 $Asn-Ala$ 、 $Gln-Phe$ 、 $Gln-Ala$ 、 $D-Ala-Pro$ 、及び  $D-Ala-tBu-Gly$  からなる群から選択され、ここで、各ペ

プチド中の第1のアミノ酸は、 $L_2$ 基に接続しており、各ペプチド中の最後のアミノ酸は、 $-NH-CR^1R^2-S-L_1-D$ に接続している、[126]～[139]のいずれか1項に記載の化合物。

[145]

Aが、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyである、[144]に記載の化合物。

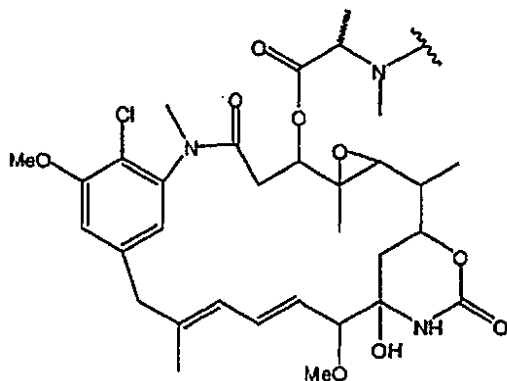
[146]

Dが、メイトンシノイドである、請求項126～145のいずれか1項に記載の化合物。

[147]

Dが、下式：

【化65-A】

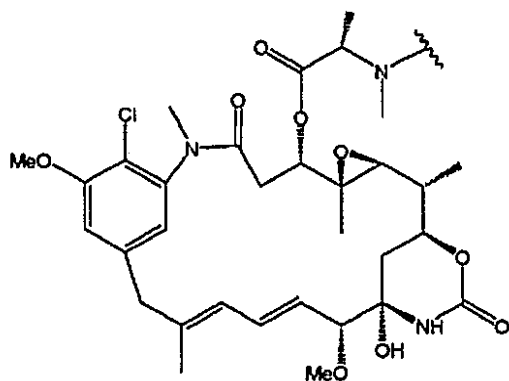


によって表される、[146]に記載の化合物。

[148]

Dが、下式：

【化66-A】

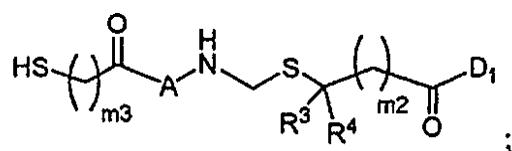


によって表される、[147]に記載の化合物。

[149]

下式：

【化67-A】



によって表される、[126]～[148]のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[ 式中、

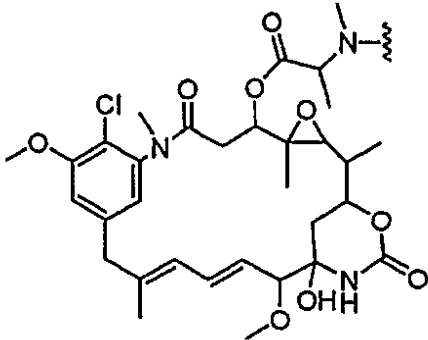
$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立に、H または Me であり；

$m_3$  は、1 ~ 6 の整数であり；

$m_2$  は、1 ~ 7 の整数であり；

$D_1$  は、下式：

【化 68 - A】



によって表される]。

[ 150 ]

A が、Ala - Ala - Ala、Ala - D - Ala - Ala、Ala - Ala、D - Ala - Ala、Val - Ala、D - Val - Ala、D - Ala - Pro、または D - Ala - tBu - Gly である、[ 149 ] に記載の化合物。

[ 151 ]

$m_3$  が、2 ~ 4 の整数であり； $m_2$  が、3 ~ 5 の整数である、[ 149 ] または [ 150 ] に記載の化合物。

[ 152 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me である、[ 149 ] ~ [ 151 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

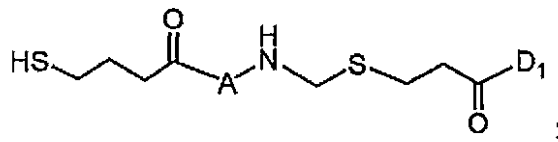
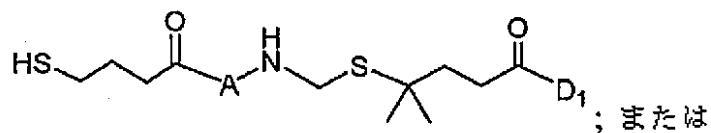
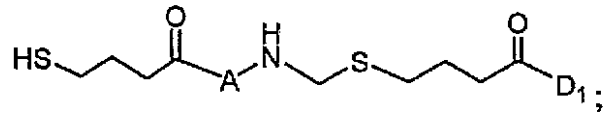
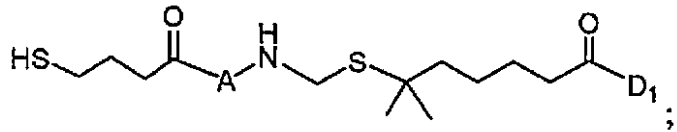
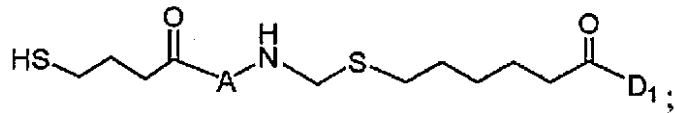
[ 153 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、H である、[ 149 ] ~ [ 151 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 154 ]

下式：

## 【化69-A】



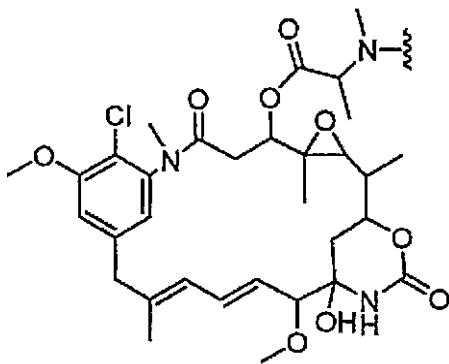
によって表される、[149]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

[式中、

Aは、Ala-Ala-Ala、Ala-D-Ala-Ala、Ala-Ala、D-Ala-Ala、Val-Ala、D-Val-Ala、D-Ala-Pro、またはD-Ala-tBu-Glyであり、

D<sub>1</sub>は、下式：

## 【化70-A】

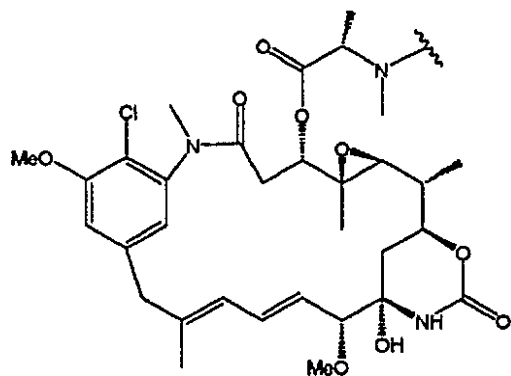


によって表される]。

[155]

D<sub>1</sub>が、下式：

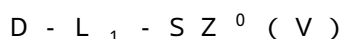
## 【化 7 1 - A】



によって表される、[ 1 5 4 ] に記載の化合物。

[ 1 5 6 ]

下式：



によって表される化合物

[ 式中、

$L_1$  は、スペーサーであり；

$Z^0$  は、H または Me であるが、ただし、 $Z^0$  が H である場合、 $L_1$  は、 $-C(=O) - (CH_2)_q -$  または  $-C(=O) - CH_2 - CH_2 - C(CH_3)_2 -$  ではなく、ここで、 $q$  は、1 ~ 3 の整数であり； $Z^0$  が Me である場合、 $L_1$  は、 $-C(=O) - (CH_2)_2 -$  または  $-C(=O) - CH_2 - CH_2 - C(CH_3)_2 -$  ではなく；

$D - L_1 - SH$  は、細胞傷害性薬物である】。

[ 1 5 7 ]

$L_1$  が、 $-L_1' - C(=O) -$  であり； $L_1'$  が、アルキレンまたはシクロアルキレンであり、ここで、 $L_1$  中の前記  $-C(=O) -$  部分が D に結合している、[ 1 5 6 ] に記載の化合物。

[ 1 5 8 ]

$L_1'$  が、 $C_{1 \sim 10}$  アルキレンである、[ 1 5 7 ] に記載の化合物。

[ 1 5 9 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4 - (CH_2)_{1 \sim 8} - C(=O) -$  であり； $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立に、H または Me である、[ 1 5 7 ] に記載の化合物。

[ 1 6 0 ]

$L_1$  が、 $-CR^3R^4 - (CH_2)_{3 \sim 5} - C(=O) -$  である、[ 1 5 9 ] に記載の化合物。

[ 1 6 1 ]

$R^3$  及び  $R^4$  が両方とも、Me である、[ 1 5 9 ] または [ 1 6 0 ] に記載の化合物。

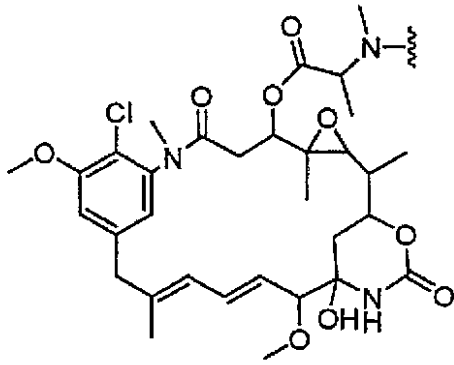
[ 1 6 2 ]

$L_1$  が、 $-(CH_2)_{4 \sim 6} - C(=O) -$  である、[ 1 5 7 ] に記載の化合物。

[ 1 6 3 ]

D が、下式：

## 【化 7 2 - A】

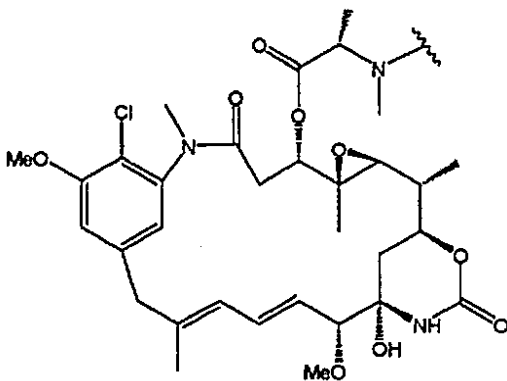


によって表される、[ 1 5 6 ] ~ [ 1 6 2 ] のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 1 6 4 ]

D が、下式：

## 【化 7 3 - A】



によって表される、[ 1 6 3 ] に記載の化合物。

[ 1 6 5 ]

[ 1 ] ~ [ 5 9 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[ 1 6 6 ]

哺乳類において、異常な細胞増殖を阻害する、または増殖性障害を処置する方法であって、前記哺乳類に、[ 1 ] ~ [ 5 9 ] のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む前記方法。

[ 1 6 7 ]

がんを処置するための、[ 1 6 6 ] に記載の方法。

[ 1 6 8 ]

前記がんが、腎臓癌、乳癌（例えば、三種陰性乳癌（TNBC））、結腸癌、脳癌、前立腺癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腎臓癌、膵臓癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌）、頭頸部癌、黒色腫、結腸直腸癌、胃癌、扁平上皮癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、睾丸癌、絨毛上皮腫、メルケル細胞癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、及び平滑筋肉腫）、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）、骨髓異形成症候群（MDS）、腹膜癌、ファロピウス管癌、子宮癌または白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、急性単球性白血病、前骨髄球性白血病、好酸球性白血病、急性リンパ芽急性白血病（例えば、B-ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML））から選択される、請求項 1 6 7 に記載の方法。

[ 1 6 9 ]

前記がんが、乳癌、卵巣癌または腎臓がんである、[ 1 6 8 ] に記載の方法。

[ 1 7 0 ]

前記がんが、子宮頸癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜がん、またはファロピウス管癌である、[ 1 6 8 ]に記載の方法。