

【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 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-515880 (P2019-515880A)

【公表日】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報 2019-022

【出願番号】特願 2018-549266 (P2018-549266)

【国際特許分類】

C 0 7 C 311/51 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/77 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 311/51 C S P

C 0 7 K 5/10 Z N A

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/77

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/06

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 11 日 (2020.3.11)

【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】

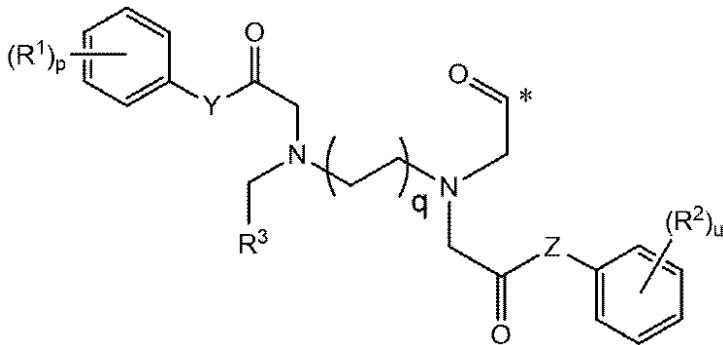
【請求項 1】

式 B - L - D

[式中、

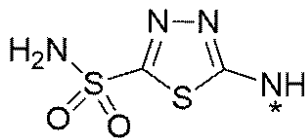
B は、式

【化 1】



または

【化 2】



(式中、

各 R^1 および R^2 は、独立して、 H 、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OS(O)R^4$ 、 $-OS(O)_2R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-NR^4S(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、および $-C(O)NR^4R^5$ からなる群から選択され；

R^3 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、および $-C(O)NR^7R^7$ からなる群から選択され；

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^8-$ であり；

Z は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^9-$ であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^4' 、 R^5' 、 R^6 、 R^7 、 R^7' 、 R^8 、および R^9 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されるか、または R^6 および R^8 は、一緒になって、 R^3 から Y への共有結合を形成して、6 員環を形成し；

p は、1 ~ 4 の整数であり；

u は、0 ~ 4 の整数であり；

q は、1 ~ 3 の整数であり；ならびに

* は、前記抱合体の残部への共有結合を示す)

で示される結合リガンドであり；

L は、少なくとも 1 個の放出可能なリンカーを含むリンカーであり；ならびに

D は、薬剤である]

で示される抱合体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

(a) p が、1 であり、

(b) u が、1 であり、

(c) q が、1 であり、

(d) R^1 が、 $-S(O)_2NR^4R^5$ であり、

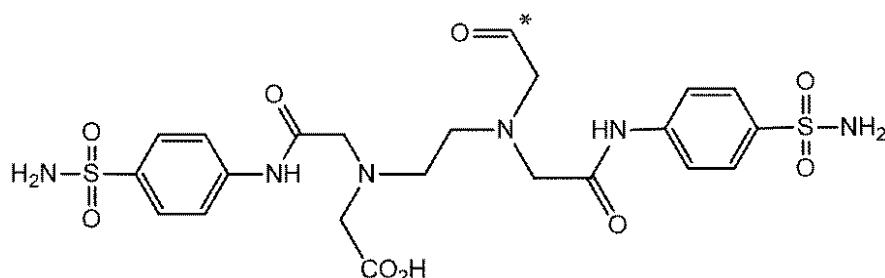
(e) R^1 が、 R^1 が結合している環のパラ位において $-S(O)_2NR^4R^5$ であり、

(f) R^2 が、 $-S(O)_2NR^4R^5$ であり、

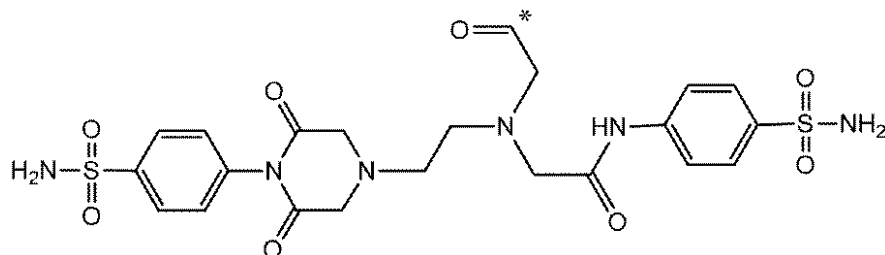
(g) R^2 が、 R^2 が結合している環のパラ位において $-S(O)_2NR^4R^5$ であり

【請求項 3】

【化 3】



【化 4】



【請求項4】

前記リンカーが、式 A s p - A s p、式 A s p - A s p - A s p、または式 L y s - A s p - L y s - A s p - L y s のアミノ酸部分を含むものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

少なくとも 1 個の放出可能なリンカーが、

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{31} \\ | \end{array} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S---S---X}^6\text{---O---C(=O)---*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{31} \\ | \end{array} \text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S---S---X}^6\text{---O---C(=O)---*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{31} \\ | \end{array} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S---S---X}^6\text{---O---C(=O)---*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{31} \\ | \end{array} \text{---CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{---CH}_2\text{---S---S---X}^6\text{---O---C(=O)---*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{31} \\ | \end{array} \text{---CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{---CH}_2\text{---S---S---X}^6\text{---O---C(=O)---*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{36} \\ | \end{array} \text{---CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{---CH}_2\text{---S---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{---N*} \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{*N} \begin{array}{c} \text{R}^{36} \\ | \end{array} \text{---CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{---CH}_2\text{---S---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{---N*} \\ \text{O} \end{array}$$

および

各 $R^{3\ 1}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{3\ 2}$ 、 $-OC(O)R^{3\ 2}$ 、 $-OC(O)NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-OS(O)R^{3\ 2}$ 、 $-OS(O)_2R^{3\ 2}$ 、 $-SR^{3\ 2}$ 、 $-S(O)R^{3\ 2}$ 、 $-S(O)_2R^{3\ 2}$ 、 $-S(O)NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-S(O)_2NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-OS(O)NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ 、 $-NR^{3\ 2}C(O)R^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 2}C(O)OR^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 2}C(O)NR^{3\ 3}R^{3\ 3'}$ 、 $-NR^{3\ 2}S(O)R^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 2}S(O)_2R^{3\ 3}$ 、 $-NR^{3\ 2}S(O)NR^{3\ 3}R^{3\ 3'}$ 、 $-NR^{3\ 2}S(O)_2NR^{3\ 3}R^{3\ 3'}$ 、 $-C(O)R^{3\ 2}$ 、 $-C(O)OR^{3\ 2}$ 、または $-C(O)NR^{3\ 2}R^{3\ 2'}$ で適宜置換されていてもよく；

各 X^6 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_6 - C_{10}$ アリール - ($C_1 - C_6$ アルキル) であって、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_6 - C_{10}$ アリール - ($C_1 - C_6$ アルキル) における各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{3,4}$ 、 $-OC(O)$

R^{34} 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、
 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、
 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、
 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、
 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、
 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、
 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$ 、または $-C(O)NR^{34}R^{34'}$ で
 適宜置換されていてもよく；

各 R^{32} 、 $R^{32'}$ 、 R^{33} 、 $R^{33'}$ 、 R^{34} 、 $R^{34'}$ 、 R^{35} 、および $R^{35'}$ は、独立して、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^{36} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{37}$ 、 $-OC(O)R^{37}$ 、 $-OC(O)NR^{37}R^{37'}$ 、 $-OS(O)R^{37}$ 、 $-OS(O)_2R^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-S(O)R^{37}$ 、 $-S(O)_2R^{37}$ 、 $-S(O)NR^{37}R^{37'}$ 、 $-S(O)_2NR^{37}R^{37'}$ 、 $-OS(O)NR^{37}R^{37'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{37}R^{37'}$ 、 $-NR^{37}R^{37'}$ 、 $-NR^{37}C(O)R^{38}$ 、 $-NR^{37}C(O)OR^{38}$ 、 $-NR^{37}C(O)NR^{38}R^{38'}$ 、 $-NR^{37}S(O)R^{38}$ 、 $-NR^{37}S(O)_2R^{38}$ 、 $-NR^{37}S(O)NR^{38}R^{38'}$ 、 $-NR^{37}S(O)_2NR^{38}R^{38'}$ 、 $-C(O)R^{37}$ 、 $-C(O)OR^{37}$ 、または $-C(O)NR^{37}R^{37'}$ で適宜置換されていてもよく；

R^{37} 、 $R^{37'}$ 、 R^{38} 、および $R^{38'}$ は、各々独立して、H、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに

各 * は、前記抱合体の残部への共有結合を示す]

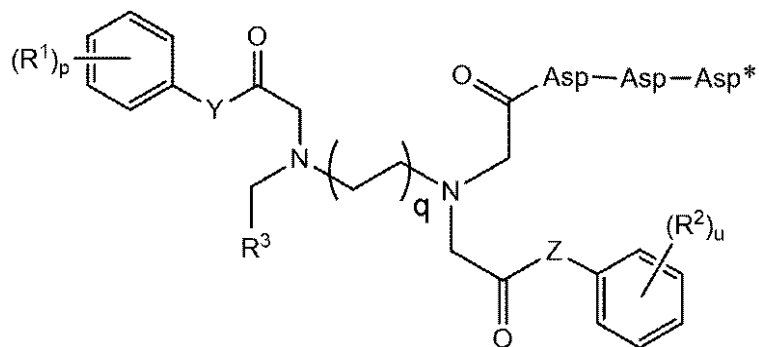
からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

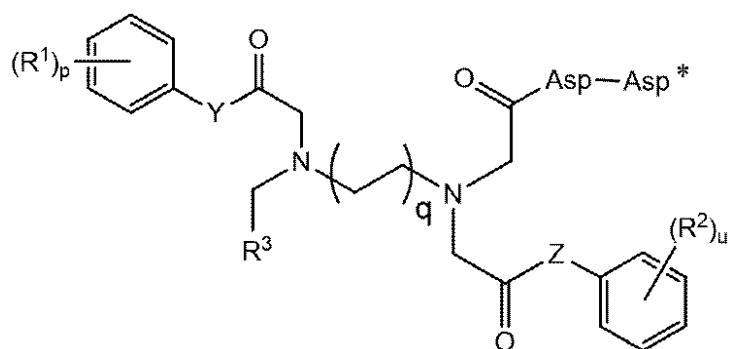
前記リンカーが、ヒドラジンを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

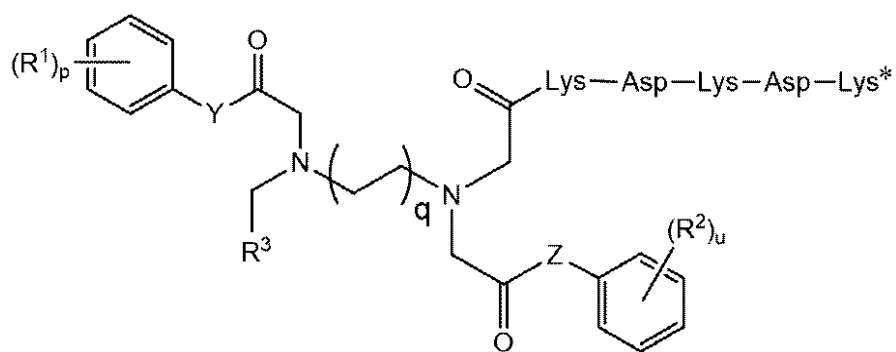
【化6】



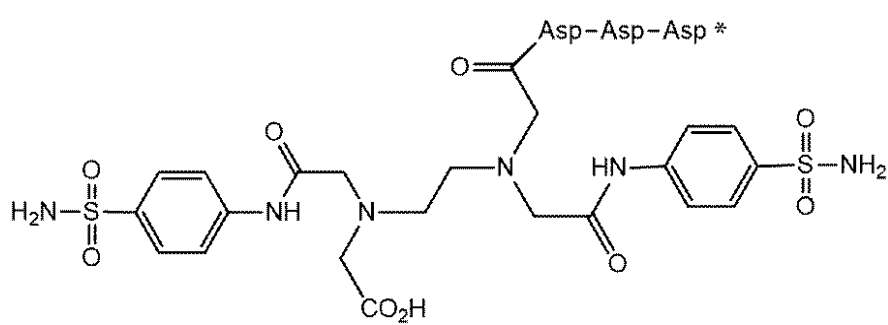
【化 7】



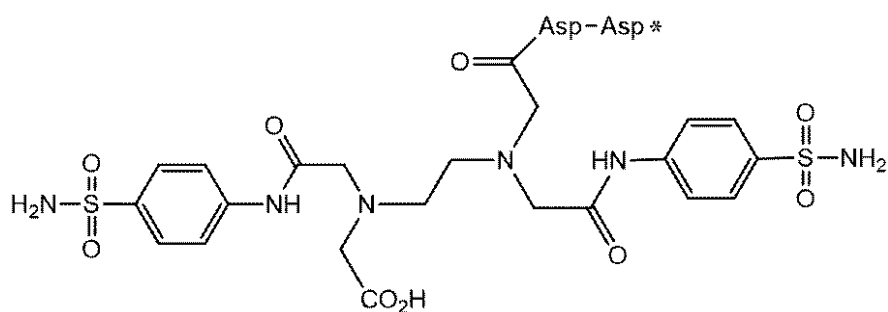
【化 8】



【化 9】

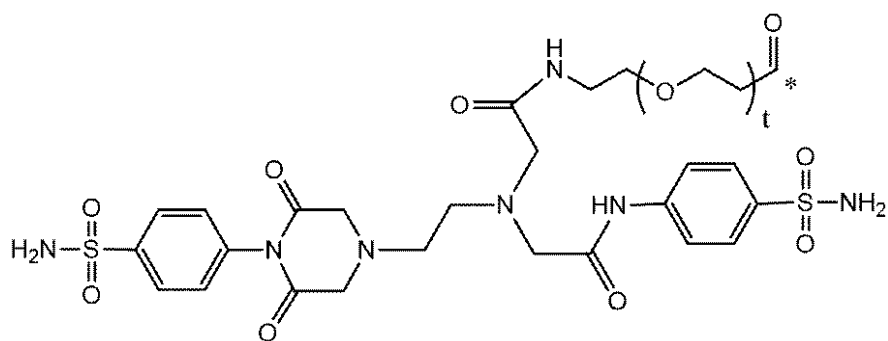


【化 10】

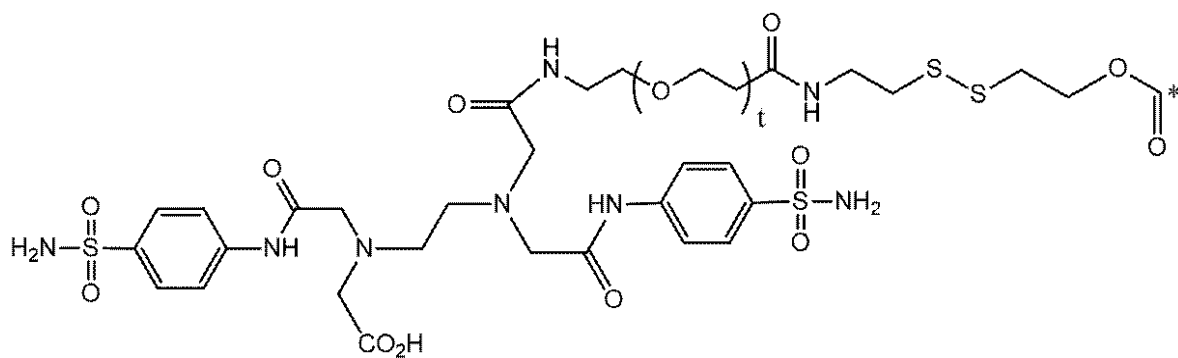


NC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(NC(=O)N(CC(C(=O)O)CN(CCNC(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)N)cc2)CCNC(=O)C*)cc1
$$\text{(R}^1\text{)}_p \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Y} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{(CH}_2\text{)}_q \text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{(OCH}_2\text{)}_t \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{O}^*$$
O=C1CN(CCCN(CCC(=O)NCCOCC(=O)O)CC(=O)NCCOCC(=O)O)C(=O)N1c2ccccc2[illegible]

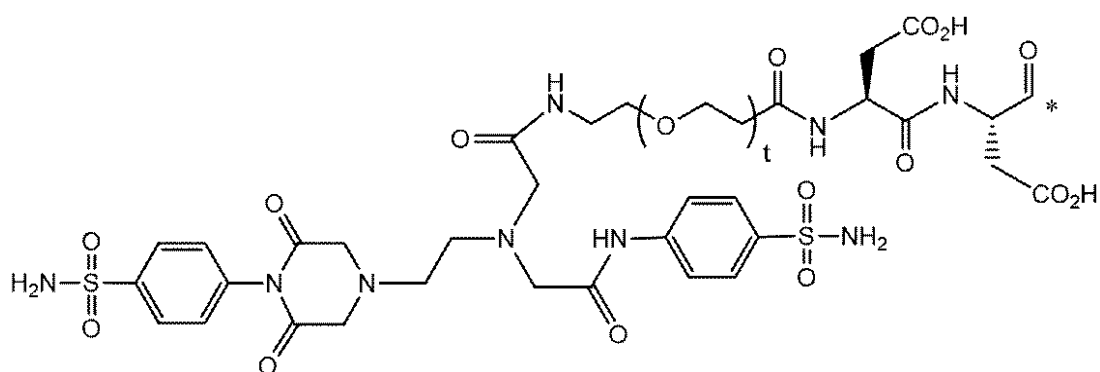
【化 1 5】



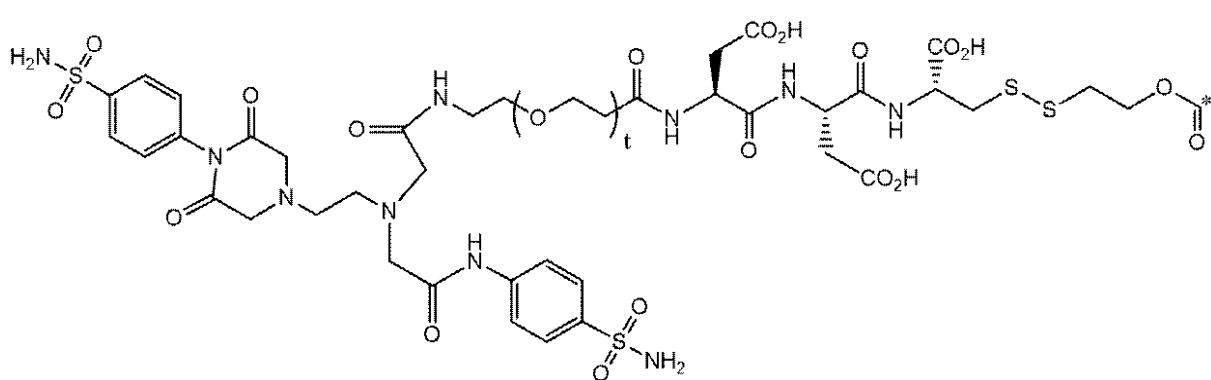
【化 1 6】



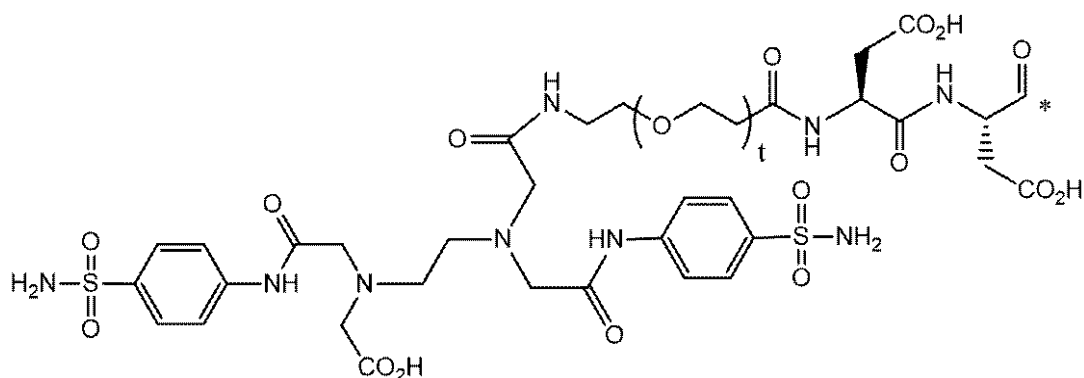
【化 1 7】



【化 1 8】

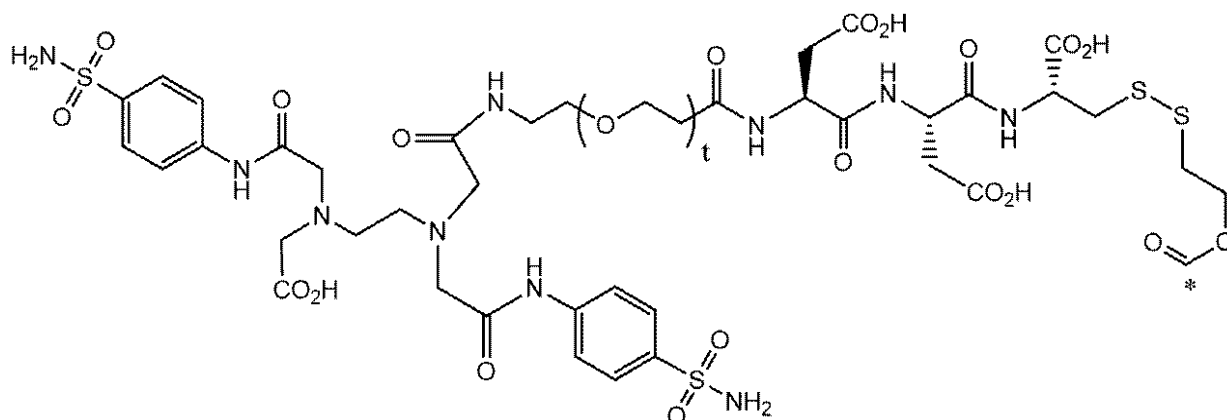


【化 19】



、および

【化 20】



[式中、 t は、1 ~ 40 の整数であり、ならびに各 $*$ は、前記抱合体の残部への共有結合を示す]

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

t が、12 である、請求項 7 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

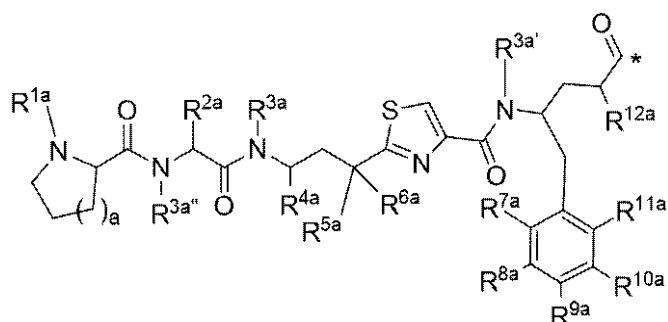
【請求項 9】

D が、ピンカアルカロイド、クリプトフィシン、ボルテゾミブ、チオボルテゾミブ、ツブリシン、アミノプテリン、ラパマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エベロリムス、 α -アマニチン、ベルカリン、ジデムニン B、ゲルダナマイシン、プルパラノール A、イスピネシブ、ブデソニド、ダサチニブ、エボシロン、メイタンシン、およびチロシンキナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 10】

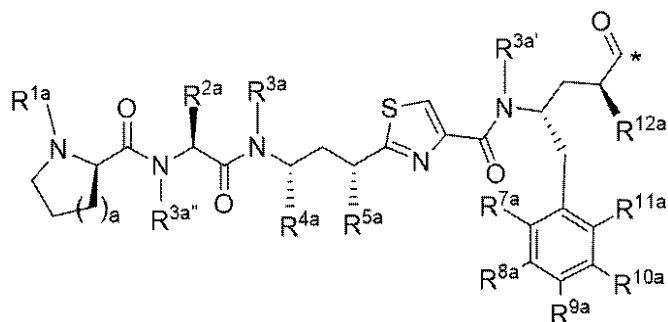
前記薬剤が、式

【化 21】



または式

【化 2 2】



[式中、

R^{1a} 、 R^{3a} 、 $R^{3a'}$ 、および $R^{3a''}$ は、各々独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{13a}$ 、 $-OC(O)R^{13a}$ 、 $-OC(O)NR^{13a}$ 、 $-OS(O)R^{13a}$ 、 $-OS(O)_2R^{13a}$ 、 $-SR^{13a}$ 、 $-SC(O)R^{13a}$ 、 $-S(O)R^{13a}$ 、 $-S(O)_2R^{13a}$ 、 $-S(O)_2OR^{13a}$ 、 $-S(O)NR^{13a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13a}$ 、 $-OS(O)NR^{13a}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13a}$ 、 $-NR^{13a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)NR^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)_2NR^{14a}$ 、 $-P(O)(OR^{13a})_2$ 、 $-C(O)R^{13a}$ 、 $-C(O)OR^{13a}$ 、または $-C(O)NR^{13a}$ で適宜置換されていてもよく；

R^{2a} 、 R^{4a} 、および R^{12a} は、各々独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

R^{5a} および R^{6a} は、各々独立して、 H 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-OR^{15a}$ 、 $-SR^{15a}$ 、および $-NR^{15a}$ からなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{16a}$ 、 $-SR^{16a}$ 、 $-NR^{16a}$ 、 $-C(O)R^{16a}$ 、 $-C(O)OR^{16a}$ 、または $-C(O)NR^{16a}$ で適宜置換されていてもよい；あるいは R^{5a} および R^{6a} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)-$ を形成し；

各 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、および R^{11a} は、独立して、 H 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17a}$ 、 $-SR^{17a}$ 、 $-S(O)_2OR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}$ 、 $-P(O)(OR^{17a})_2$ 、 $-C(O)R^{17a}$ 、 $-C(O)OR^{17a}$ 、および $-C(O)NR^{17a}$ からなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{18a}$ 、 $-SR^{18a}$ 、 $-NR^{18a}$ 、 $-C(O)R^{18a}$ 、 $-C(O)OR^{18a}$ 、または $-C(O)NR^{18a}$ で適宜置換されていてもよく；

各 R^{13a} 、 $R^{13a'}$ 、 R^{14a} 、 $R^{14a'}$ 、 R^{15a} 、 $R^{15a'}$ 、 R^{16a} 、 $R^{16a'}$ 、 R^{17a} 、および $R^{17a'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および 5 ~ 7 員ヘテロアリールからなる群から

選択されるものであって、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CO_2H$ で適宜置換されていてもよく；

各 R^{18a} および $R^{18a'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19a}$ 、 $-P(O)(OR^{19a})_2$ 、および $-S(O)_2OR^{19a}$ からなる群から選択され、

各 R^{19a} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールから選択され；

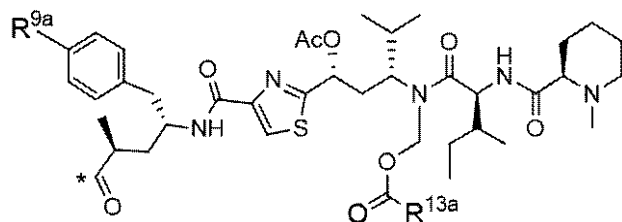
a は、1、2、または3であり；ならびに

* は、前記抱合体の残部への共有結合を示す]

で示されるテトラペプチドであるか、あるいは

前記薬剤が、式

【化23】



[式中、

R^{9a} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17a}$ 、 $-SR^{17a}$ 、 $-S(O)_2OR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}R^{17a'}$ 、 $-P(O)(OR^{17a})_2$ 、 $-C(O)R^{17a}$ 、 $-C(O)OR^{17a}$ 、および $-C(O)NR^{17a}R^{17a'}$ からなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{18a}$ 、 $-SR^{18a}$ 、 $-NR^{18a}R^{18a'}$ 、 $-C(O)R^{18a}$ 、 $-C(O)OR^{18a}$ 、または $-C(O)NR^{18a}R^{18a'}$ で適宜置換されていてもよく；

各 R^{13a} 、 R^{17a} 、および $R^{17a'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールからなる群から選択されるものであって、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CO_2H$ で適宜置換されていてもよく；

各 R^{18a} および $R^{18a'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19a}$ 、 $-P(O)(OR^{19a})_2$ 、および $-S(O)_2OR^{19a}$ からなる群から選択され、

各 R^{19a} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールから選択され；ならびに

* は、前記抱合体の残部への共有結合を示す]

で示されるテトラペプチドである、請求項1～9のいずれか1項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

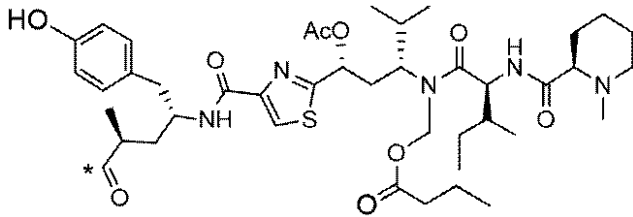
前記薬剤が、天然に存在するツブリシン、好ましくは、ツブリシンA、ツブリシンB、

ツブリシン C、ツブリシン D、ツブリシン E、ツブリシン F、ツブリシン G、ツブリシン H、およびツブリシン I からなる群から選択されるものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

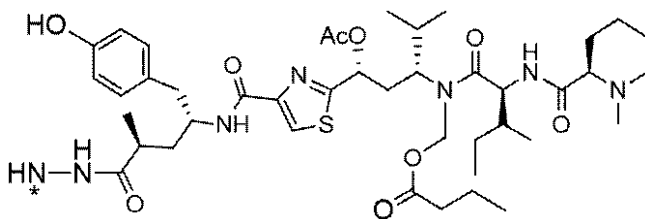
前記薬剤が、

【化 24】



および

【化 25】

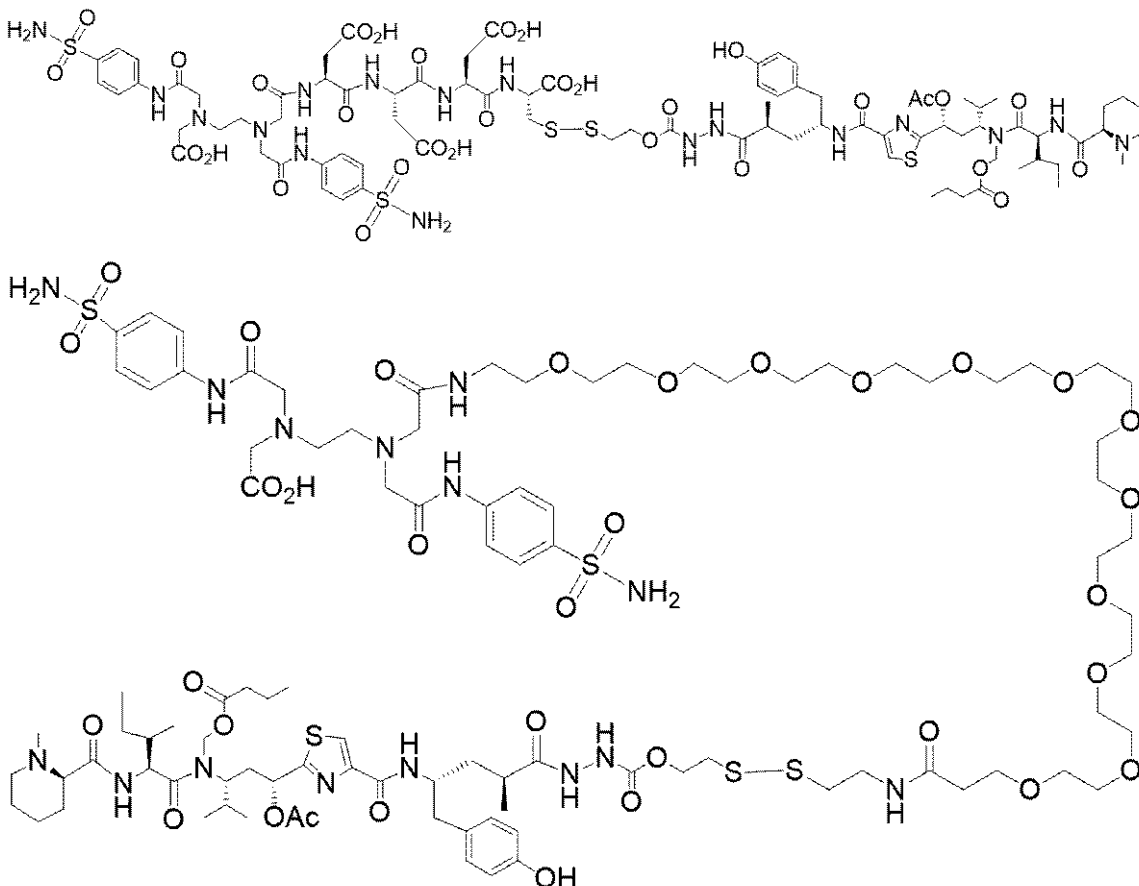


[式中、* は、前記抱合体の残部への共有結合を示す]

からなる群から選択されるものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

【化 26】



[illegible]

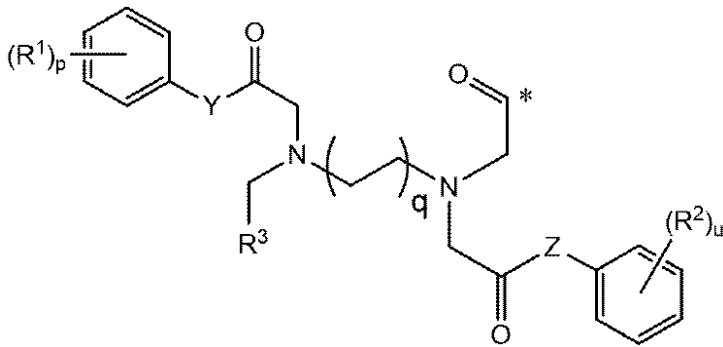
【請求項 14】

【請求項 15】

[式中、

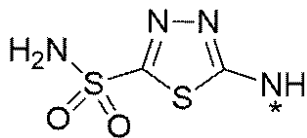
B は、式

【化 2 8】



または

【化 2 9】



(式中、

各 R^1 および R^2 は、独立して、 H 、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-OS(O)R^4$ 、 $-OS(O)_2R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-NR^4S(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、および $-C(O)NR^4R^5$ からなる群から選択され；

R^3 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、および $-C(O)NR^7R^7$ からなる群から選択され；

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^8-$ であり；

Z は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^9-$ であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^4' 、 R^5' 、 R^6 、 R^7 、 R^7' 、 R^8 、および R^9 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されるか、あるいは R^6 および R^8 は、一緒になって、 R^3 から Y への共有結合を形成して、6 員環を形成し；

p は、1 ~ 4 の整数であり；

u は、0 ~ 4 の整数であり；

q は、1 ~ 3 の整数であり；ならびに

* は、前記抱合体の残部への共有結合を示す)

で示される結合リガンドであり、；

L は、リンカーであり；ならびに

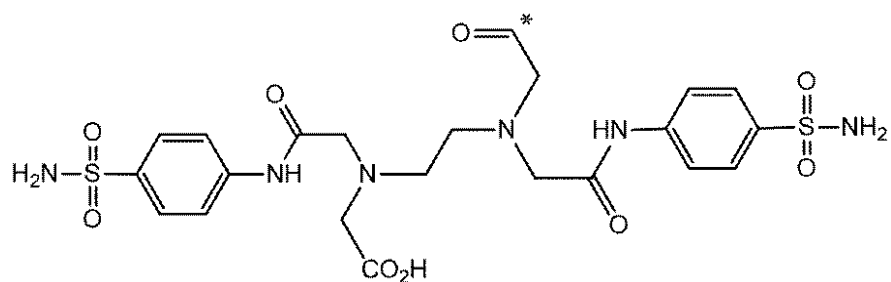
I は、イメージング剤である]

で示される抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

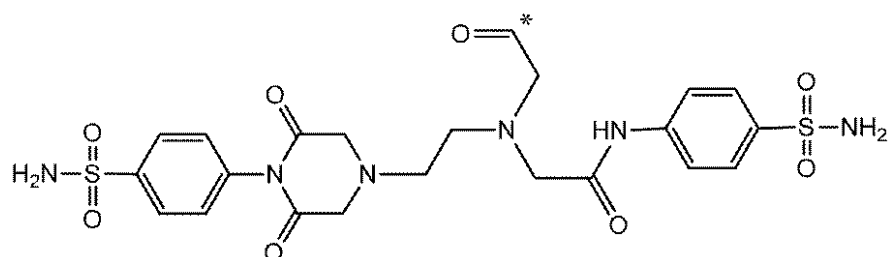
B が、式

【化 3 0】



または式

【化 3 1】



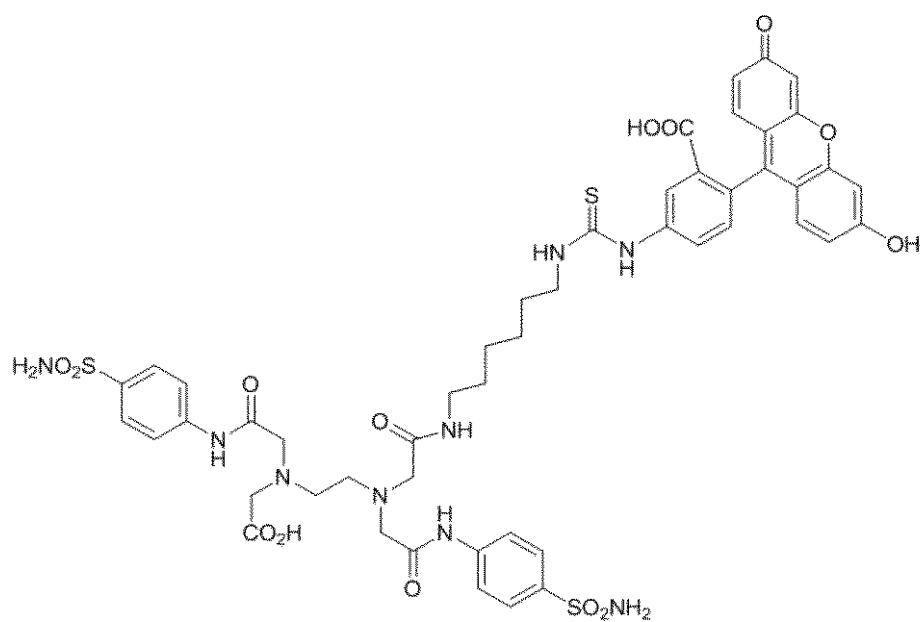
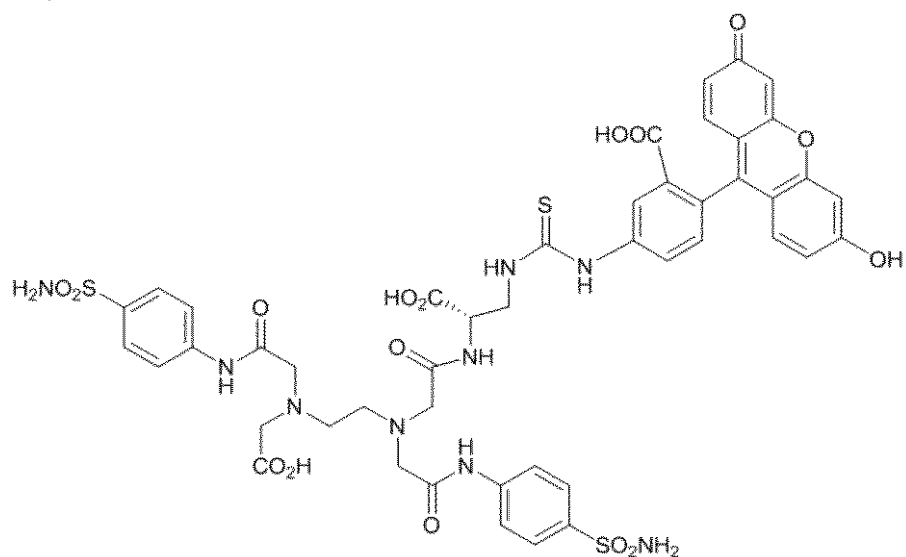
で示されるものである、請求項 15 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

I が、ローダミン色素である、請求項 15 または 16 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

【化 3 2】



The image displays several chemical structures, including a large molecule with a sulfonamide group and a sulfonamide group, and a molecule with a sulfonamide group and a sulfonamide group.

a. 前記細胞を請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の抱合体と接触させて、標識さ

れた細胞を供し、次いで

b . 前記標識された細胞を蛍光光源で視覚化することを含む方法。