

【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1月7日(2021.1.7)

【公表番号】特表2020-512276(P2020-512276A)  
 【公表日】令和2年4月23日(2020.4.23)  
 【年通号数】公開・登録公報2020-016  
 【出願番号】特願2019-527831(P2019-527831)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 7/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5517 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/04  
 A 6 1 P 35/00 Z N A  
 A 6 1 K 31/5517  
 A 6 1 K 47/68  
 C 0 7 K 7/06

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月20日(2020.11.20)

【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】

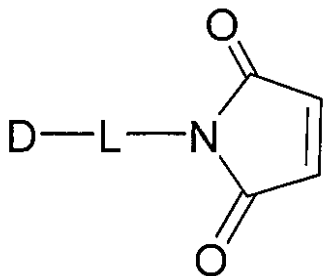
【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞結合剤 - 細胞傷害剤コンジュゲートを調製する方法であって、

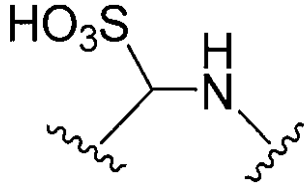
(a) 以下の式：

【化1】



またはその薬学的に許容される塩で表されるイミン含有細胞傷害剤のイミン部分を1.9 ~ 5.0のpHの水溶液中で、二酸化硫黄、亜硫酸水素塩、またはメタ亜硫酸水素塩と反応させて、以下の式：

【化 2】



またはその薬学的に許容される塩で表される修飾イミン部分を含む修飾細胞傷害剤を形成するステップ、及び

(b) 前記修飾細胞傷害剤を細胞結合剤と反応させて、前記細胞結合剤 - 細胞傷害剤コンジュゲートを形成するステップ、  
を含み、

D が、イミン含有ベンゾジアゼピン化合物であり、L が、リンカーである、前記方法。

【請求項 2】

D が、イミン含有インドリノベンゾジアゼピンまたはイミン含有ピロロベンゾジアゼピン (PBD) 化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ (a) の前記反応が、2.9 ~ 4.0 の pH、2.9 ~ 3.7 の pH、3.1 ~ 3.5 の pH、3.2 ~ 3.4 の pH、または 3.3 の pH で実施される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ (a) の前記反応が、緩衝液の存在下で実施される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

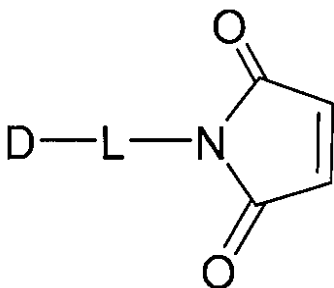
前記緩衝液が、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、コハク酸緩衝液、及びリン酸緩衝液である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

細胞結合剤 - 細胞傷害剤コンジュゲートを調製する方法であって、

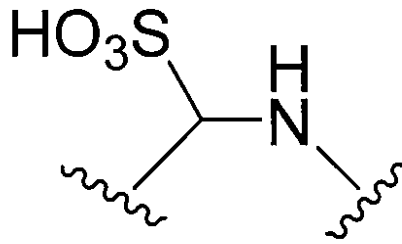
(a) 以下の式：

【化 3】



またはその薬学的に許容される塩で表されるイミン含有細胞傷害剤のイミン部分を、緩衝液の不存在下で、水溶液中で、二酸化硫黄、亜硫酸水素塩、またはメタ亜硫酸水素塩と反応させて、以下の式：

## 【化 4】



またはその薬学的に許容される塩で表される修飾イミン部分を含む修飾細胞傷害剤を形成するステップ、及び

(b) 前記修飾細胞傷害剤を細胞結合剤と反応させて、前記細胞結合剤 - 細胞傷害剤コンジュゲートを形成するステップ、  
を含み、

D が、イミン含有ベンゾジアゼピン化合物であり、L が、リンカーである、前記方法。

## 【請求項 7】

(i) 前記亜硫酸水素塩 0.5 ~ 5 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.25 ~ 2.5 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させるか；

(ii) 前記亜硫酸水素塩 0.8 ~ 2.0 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.4 ~ 1.0 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させるか；

(iii) 前記亜硫酸水素塩 1.1 ~ 1.6 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.55 ~ 0.8 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させるか；または

(iv) 前記亜硫酸水素塩 1.4 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.7 当量を、イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させる、

請求項 1 ~ 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

ステップ (a) の前記反応が、

(i) 2.9 ~ 3.7 の pH で実施され、前記亜硫酸水素塩 1.0 ~ 1.8 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.5 ~ 0.9 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させるか；

(ii) 3.1 ~ 3.5 の pH で実施され、前記亜硫酸水素塩 1.1 ~ 1.6 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.55 ~ 0.8 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させるか；または

(iii) 3.3 の pH で実施され、前記亜硫酸水素塩 1.4 当量または前記メタ亜硫酸水素塩 0.7 当量を、前記イミン含有細胞傷害剤 1 当量と反応させる、

請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 9】

ステップ (a) の前記反応が、有機溶媒及び水の混合物中で実施される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 10】

ステップ (a) の前記反応が、ジメチルアセトアミド (DMA) 及び水の混合物中で実施される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

ステップ (a) において、前記イミン含有細胞傷害剤を、亜硫酸水素ナトリウムまたはメタ亜硫酸水素ナトリウムと反応させる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記修飾細胞傷害剤が、ステップ (b) における前記細胞結合剤との反応前に、精製されていない、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

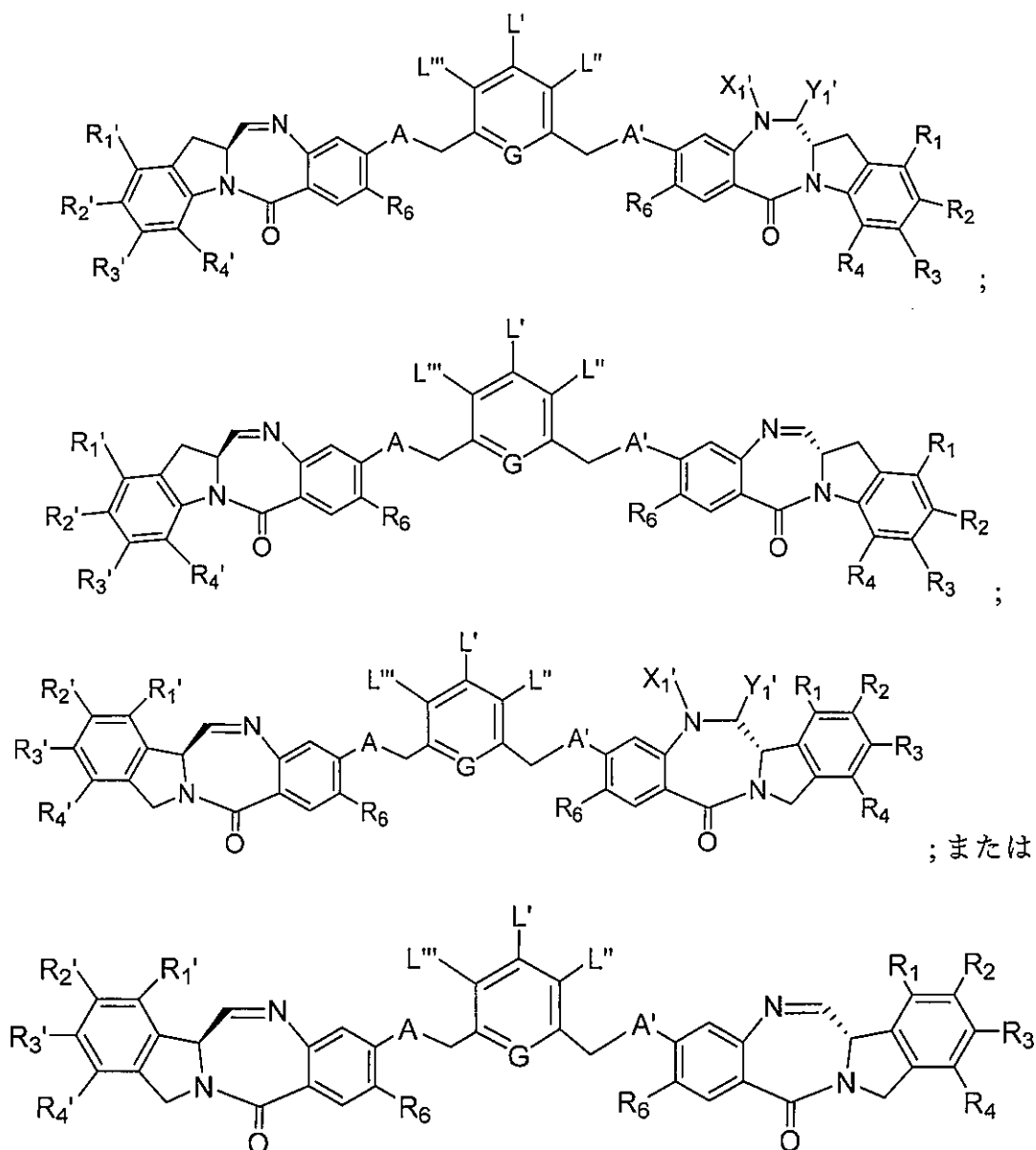
## 【請求項 13】

ステップ (b) の前記反応が、4 ~ 9 の pH、5 ~ 8.5 の pH、または 5.5 ~ 6.5 の pH で実施される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

D が、以下の式：

【化 5】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、L'、L''、及びL'''のうちの1つは、以下の式：

- Z<sub>1</sub> - P<sub>1</sub> - Z<sub>2</sub> - R<sub>x1</sub> - C(=O) - (A')、または

- N(R<sup>e</sup>) - R<sub>x1</sub> - C(=O) - (D')、で表され、

他の2つは、それぞれ独立して、-H、1~10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> - R<sup>c</sup>、ハロゲン、グアニジニウム [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>]、-OR、-NR'R''、-NO<sub>2</sub>、-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NR'R''、シアノ、アジド、-COR'、-OCOR'、及び-OCONR'R''から選択され、

前記Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>の一方は、-C(=O)-であり、他方は、-NR<sub>5</sub>-であり、

$P_1$  は、アミノ酸残基または2～20のアミノ酸残基を含有するペプチドであり、

$R_{x_1}$  は、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

$R^e$  は、-H、1～10の炭素原子を有する直鎖状、分枝状もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、または $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ であり、 $R^k$  は、-H、2級アミノ(例えば、 $-NHR^{101}$ )もしくは3級アミノ( $-NR^{101}R^{102}$ )基を任意に有する、1～6つの炭素原子を有する直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、または5もしくは6員窒素含有複素環であり、 $R^{101}$ 及び $R^{102}$ は、それぞれ独立して、1～10の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、

$R$  は、出現毎に独立して、-H、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ 、6～18の炭素原子を有する任意に置換されているアリール、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている5～18員ヘテロアリール環、または独立してO、S、N、及びPから選択される1～6つのヘテロ原子を含有する任意に置換されている3～18員複素環式環からなる群より選択され、

$R'$ 及び $R''$ は、それぞれ独立して、-H、-OH、-OR、-NHR、-NR<sub>2</sub>、-COR、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ 、ならびに、独立してO、S、N、及びPから選択される1～6つのヘテロ原子を有する任意に置換されている3～18員複素環式環から選択され、

$R^c$  は、-H、または1～4つの炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状もしくは分枝状アルキルであり、

$n$  は、1～24の整数であり、

$X_1'$  は、-H、アミン保護基、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ 、6～18の炭素原子を有する任意に置換されているアリール、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている5～18員ヘテロアリール環、ならびに独立してO、S、N、及びPから選択される1～6つのヘテロ原子を含有する、任意に置換されている3～18員複素環式環から選択され、

$Y_1'$  は、-H、オキソ基、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、任意に置換されている6～18員アリール、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている5～18員ヘテロアリール環、1～6つのヘテロ原子を有する任意に置換されている3～18員複素環式環から選択され、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3'$ 、及び $R_4'$ は、それぞれ独立して、-H、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ 、ハロゲン、 Guanidinium [ $-NH(C=NH)NH_2$ ]、-OR、-NR'R''、-NO<sub>2</sub>、-NCO、-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NR'R''、シアノ、アジド、-COR'、-OCOR'、及び-OCONR'R''からなる群より選択され、

$R_6$  は、-H、-R、-OR、-SR、-NR'R''、-NO<sub>2</sub>、またはハロゲンであり、

$G$  は、-CH-または-N-であり、

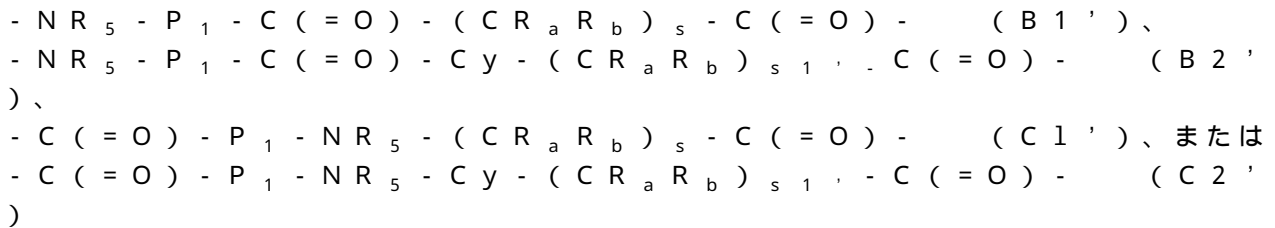
$A$ 及び $A'$ は、同じか、または異なっており、独立して、-O-、オキソ(-C(=O)-)、-CRR'O-、-CRR'-、-S-、-CRR'S-、-NR<sub>5</sub>、及び-CRR'N(R<sub>5</sub>)-から選択され、

R<sub>5</sub> は、出現毎に独立して、-H、または1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状または分枝状アルキルである)で表される、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

L' および L'' が双方ともに、-Hであり；

L' が、以下の式：



(式中、

R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、出現毎にそれぞれ独立して、-H、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、または荷電置換基もしくはイオン化可能な基 Q であり、

s は、1～6の整数であり、

s1' は、0または1～6の整数であり、

Cy は、ハロゲン、-OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、または八員(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルで任意に置換されている5または6つの環炭素原子を有する環状アルキルである)で表される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>1'</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3'</sub> 及び R<sub>4'</sub> は全て、-Hであり、

R<sub>6</sub> は、-OMeであり、

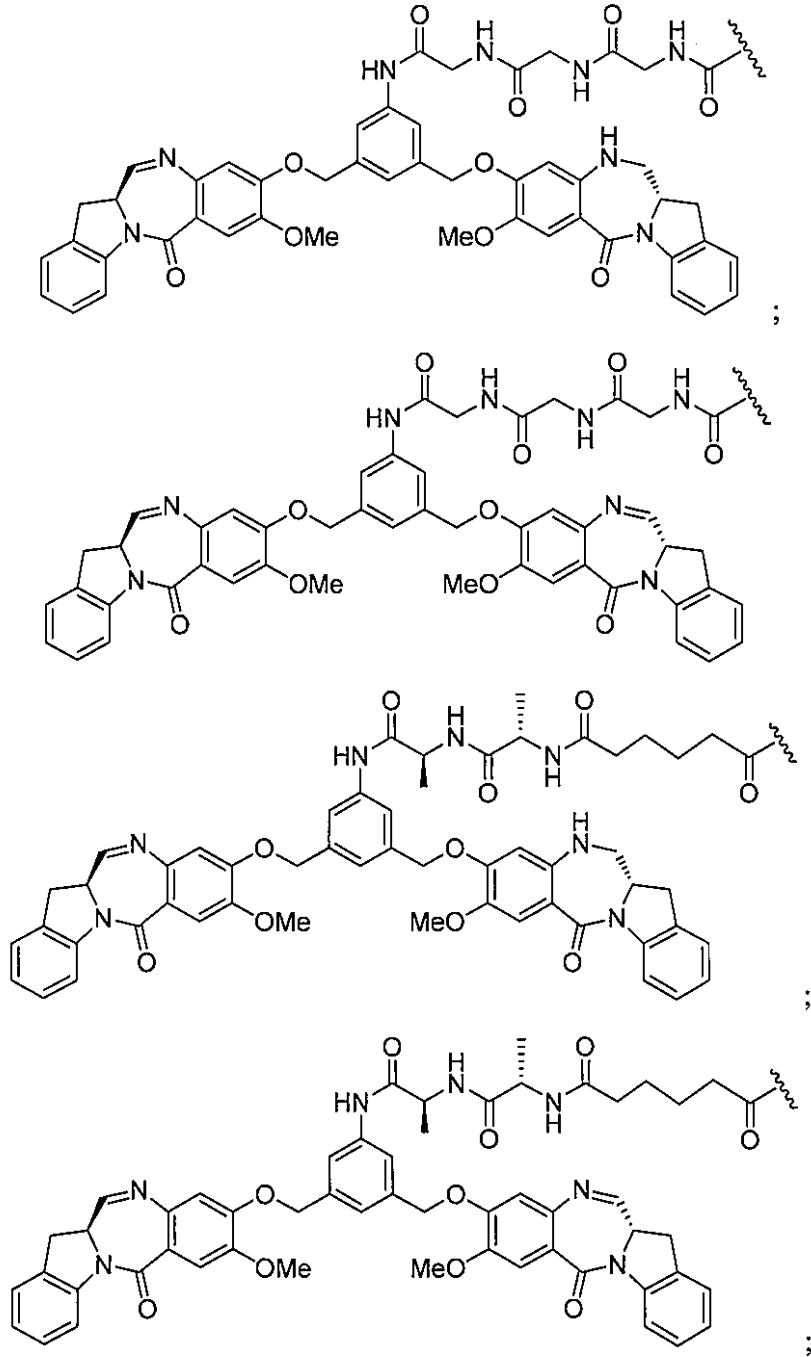
X<sub>1'</sub> 及び Y<sub>1'</sub> は双方ともに、-Hであり、

A 及び A' が、-O-である、請求項14または15に記載の方法。

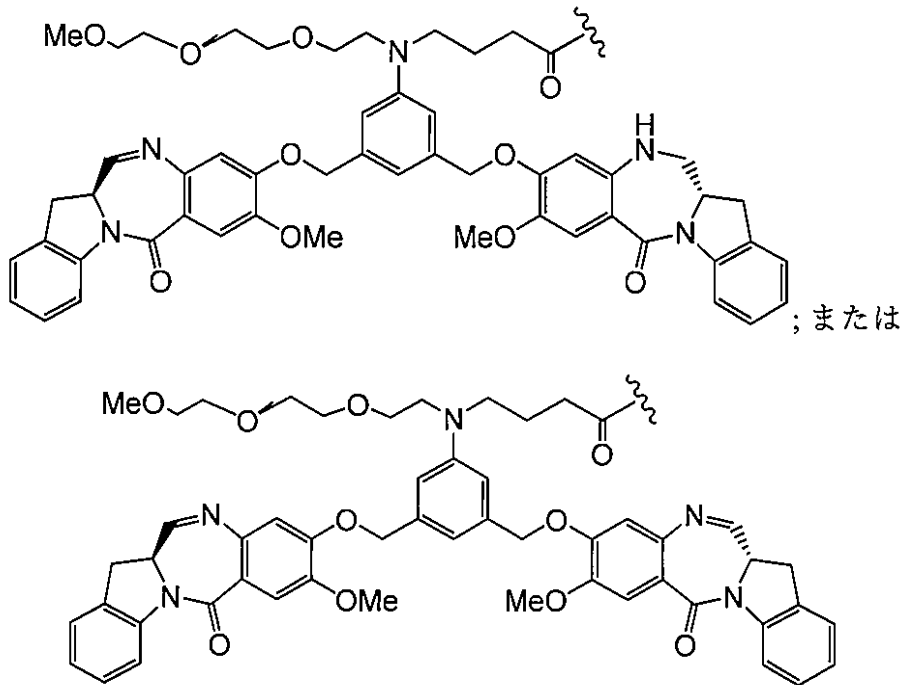
【請求項17】

D が、以下の構造式：

【化 6】



## 【化7】

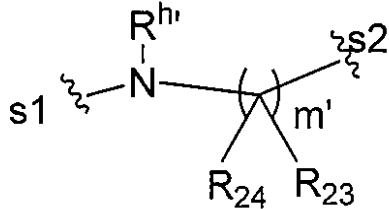


またはその薬学的に許容される塩で表される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 18】

- L - が、以下の構造式：

## 【化8】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、s1は、Dに共有結合している部位であり、s2は、マレイミド基に共有結合している部位であり、

R<sub>23</sub>及びR<sub>24</sub>は、出現毎に独立して、Hまたは任意に置換されているアルキルであり、

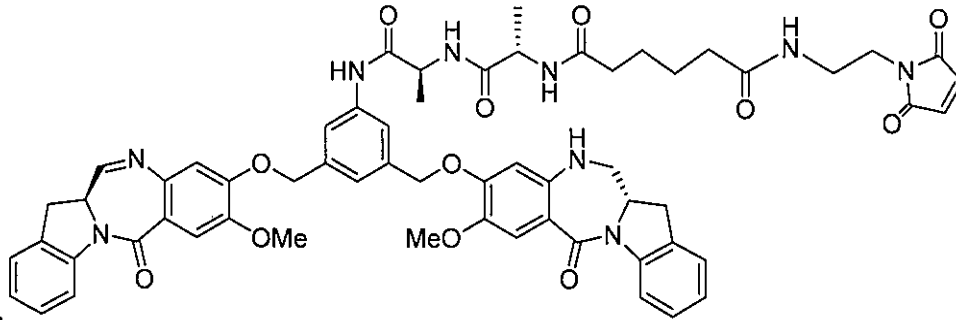
m'は、0～10の整数であり、

R<sup>h'</sup>は、Hまたは任意に置換されているアルキルである)で表される、請求項 1～17のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 19】

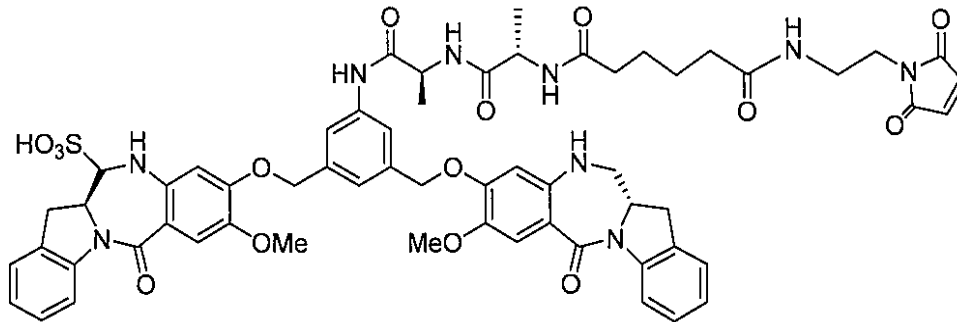
前記イミン含有細胞傷害剤が、以下の式：

【化 9】



またはその薬学的に許容される塩で表され、前記修飾細胞傷害剤が、以下の式：

【化 10】

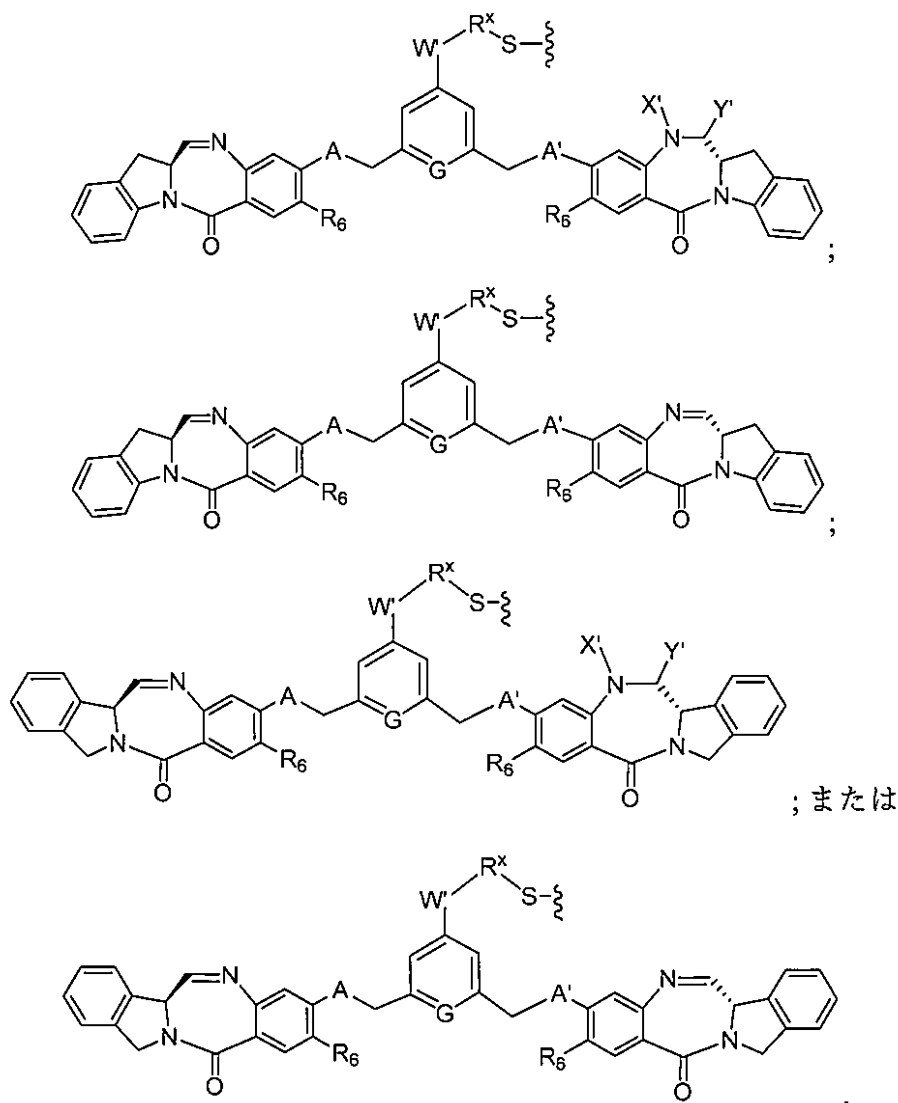


またはその薬学的に許容される塩で表される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

D が、以下の式：

## 【化 1 1】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、 $X'$  は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $1 \sim 10$  の炭素原子を有する置換もしくは非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、フェニル、及びアミン保護基からなる群より選択され、

$Y'$  は、 $-H$ 、オキソ基、 $1 \sim 10$  の炭素原子を有する置換もしくは非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニルからなる群より選択され、

$A$  及び  $A'$  は、 $-O-$  及び  $-S-$  から選択され、

$W'$  は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $-N(R^e)-$ 、 $-N(R^e)-C(=O)-$ 、 $-N(C(=O)R^e)-$ 、 $-S-$ 、もしくは  $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2NR^e-$  から選択され、

$R^x$  は、存在しないか、または  $1 \sim 10$  の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルから選択され、

$R^e$  は、 $-H$ 、 $1 \sim 10$  の炭素原子を有する直鎖状、分枝状もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、または  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$  であり、 $R^k$  は、 $-H$ 、 $2$  級アミノ (例えば、 $-NHR^{101}$ ) もしくは  $3$  級アミノ ( $-NR^{101}R^{102}$ ) 基を任意に有する、 $1 \sim 6$  つの炭素原子を有する直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、または  $5$  もしくは  $6$  員窒素含有複素環であり、 $R^{101}$  及び  $R^{102}$  は、それぞれ独立して、 $1 \sim 10$  の炭素原子を有する直鎖状、分枝状もしくは環状アルキル、アル

ケニル、もしくはアルキニルであり、

$n$  は、1 ~ 24 の整数であり、

$G$  は、 $-CH-$  または  $-N-$  から選択され、

$R_6$  は、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、またはハロゲンであり、

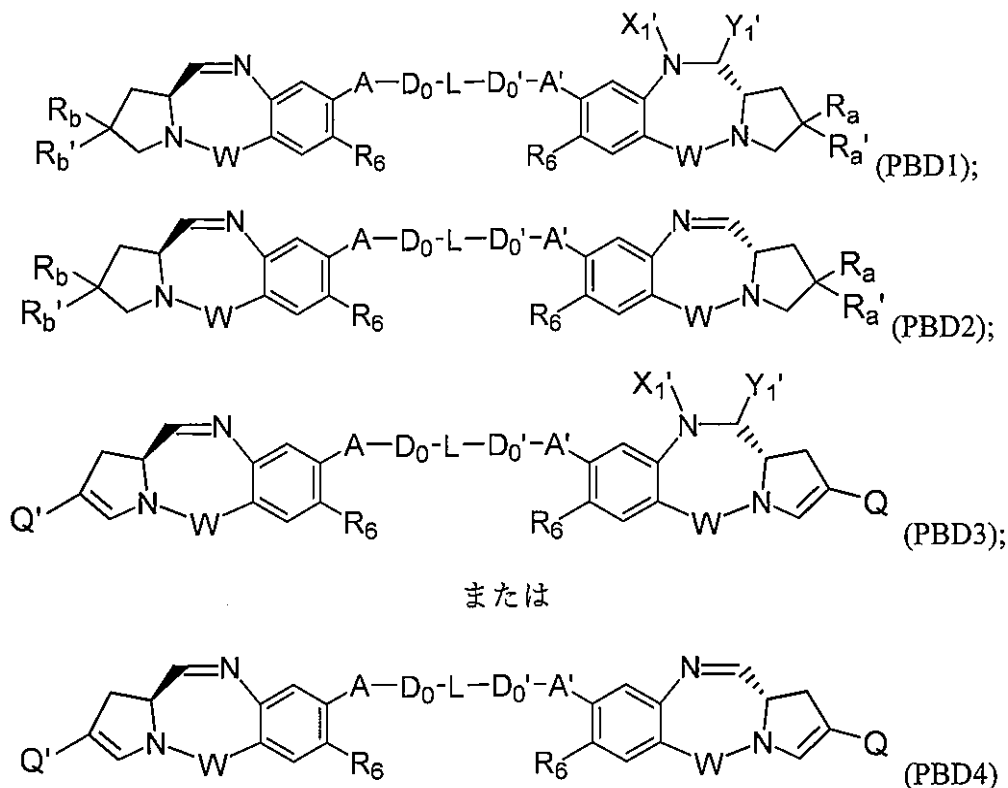
$R$  は、 $-H$ 、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、またはPEG基  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$  であり、 $n$  は、1 ~ 24 の整数であり、 $R^c$  は、1 ~ 4 つの炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキルであり、

$R'$  及び  $R''$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-NRR^g$ 、 $-COR$ 、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、6 ~ 18 の炭素原子を有する任意に置換されているアリール、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び  $P$  から選択される 1 ~ 6 つのヘテロ原子を有する任意に置換されている 3 ~ 18 員複素環式環、PEG基  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$  から選択され、 $R^g$  は、 $-H$ 、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、またはPEG基  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$  である) で表される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

$D$  が、以下の式：

【化 12】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、 $W$  は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CH_2$ 、 $BH$ 、 $SO$ 、及び  $SO_2$  から選択され、

$X_1'$  は、 $-H$ 、アミン保護基、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ 、6 ~ 18 の炭素原子を有する任意に置換されているアリール、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている 5 ~ 18 員ヘテロアリール環、ならびに独立して  $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び  $P$  から選択される 1 ~ 6 つのヘテロ原子を含有する任意に置換されている 3 ~ 18 員複素環式環から選択され、

$Y_1$  は、-H、オキソ基、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、任意に置換されている6～18員アリアル、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている5～18員ヘテロアリアル環、1～6つのヘテロ原子を有する任意に置換されている3～18員複素環式環から選択され、

$R_6$  は、-H、-R、-OR、-SR、-NR'R'、-NO<sub>2</sub>、またはハロゲンであり、

A及びA'は、同じか、または異なっており、独立して-O-、オキソ(-C(=O)-)、-CRR'O-、-CRR'-、-S-、-CRR'S-、-NR<sub>5</sub>、及び-CRR'N(R<sub>5</sub>)-から選択され、

Rは、出現毎に独立して、-H、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、ポリエチレングリコール単位-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>、6～18の炭素原子を有する任意に置換されているアリアル、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている5～18員ヘテロアリアル環、または独立してO、S、N、及びPから選択される1～6つのヘテロ原子を含有する任意に置換されている3～18員複素環式環からなる群より選択され、

R'及びR''は、それぞれ独立して、-H、-OH、-OR、-NHR、-NR<sub>2</sub>、-COR、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>、ならびに、独立してO、S、N、及びPから選択される、1～6つのヘテロ原子を有する任意に置換されている3～18員複素環式環から選択され、

R<sup>c</sup>は、-H、または1～4つの炭素原子を有する置換もしくは非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキル、またはそこに結合している反応性基を有する連結基であり、

nは、1～24の整数であり、

R<sub>5</sub>は、出現毎に独立して、-H、または1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状または分枝状アルキルであり、

D<sub>0</sub>及びD<sub>0</sub>'は、同じか、または異なっており、独立して、存在しないか、または1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、アミノ酸、2～6つのアミノ酸を有するペプチド、及びポリエチレングリコール単位(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、

Lは、存在しないか、リンカー、ポリエチレングリコール単位(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、1～10の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキルもしくはアルケニル、任意に置換されているフェニル基、任意に置換されている3～18員複素環式環、または独立してO、S、N、及びPから選択される1～6つのヘテロ原子を有する5～18員ヘテロアリアル環であり、

R<sub>a</sub>、R<sub>a</sub>'、R<sub>b</sub>、及びR<sub>b</sub>'は、同じか、または異なっており、独立して-H、ハロゲン化物、または1～10の炭素原子を有する任意に置換されている分枝状、直鎖状、または環状アルキル基から選択されるか、あるいは、R<sub>a</sub>及びR<sub>a</sub>'ならびにR<sub>b</sub>及びR<sub>b</sub>'が共に、それぞれ=B及び=B'を含有する二重結合を形成し、

=B及び=B'は、同じか、または異なっており、独立して任意に置換されている分枝状または直鎖状アルケニルまたはカルボニル基から選択され、

Qは、Q<sub>1</sub>-Ar-Q<sub>2</sub>であり、

Q'は、Q<sub>1</sub>'-Ar'-Q<sub>2</sub>'であり、

Q<sub>1</sub>及びQ<sub>1</sub>'は、それぞれ独立して、存在しないか、1～6つの炭素原子を有する直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、または-CH=CH単位であり、

Ar及びAr'は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアリアル基を表し、

Q<sub>2</sub>及びQ<sub>2</sub>'は、それぞれ独立して、-H、リンカー、1～10の炭素原子を有する置換もしくは非置換の直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、ポリエチレングリコール単位-R<sup>c</sup>'-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>、または

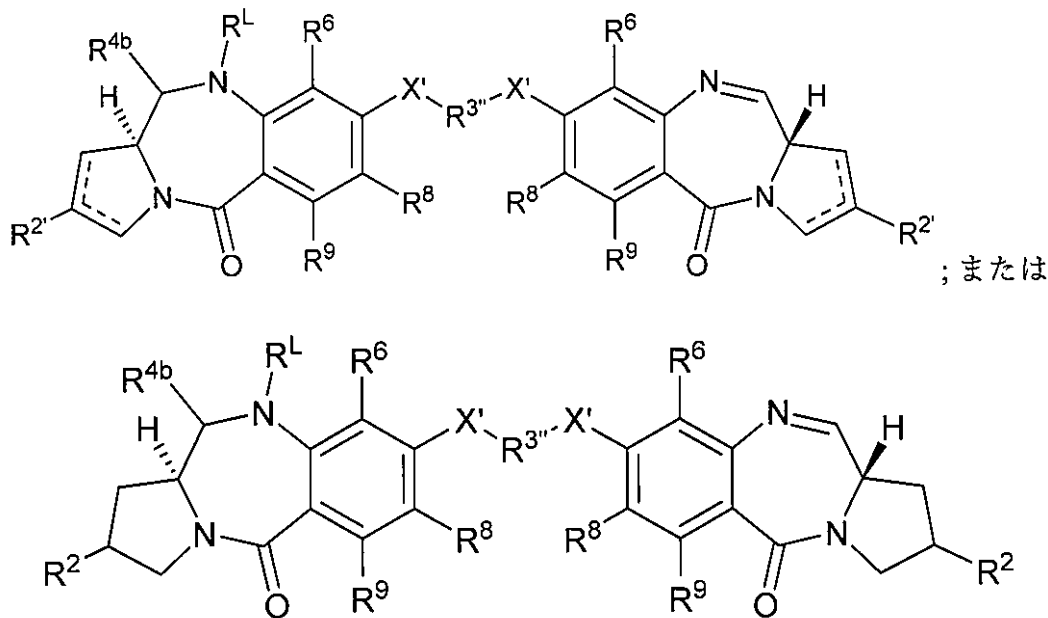
、ハロゲン、グアニジニウム [ - NH ( C = NH ) NH<sub>2</sub> ]、 - R、 - OR、 - NR' R''、 - NO<sub>2</sub>、 - NCO、 - NR' COR'、 NR' ( C = O ) OR'、 - SR、 - SOR' で表されるスルホキッド、 - SO<sub>2</sub> R' で表されるスルホン、スルホナート - SO<sub>3</sub> M、スルファート - OSO<sub>3</sub> M、SO<sub>2</sub> NR' R'' で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、 - COR'、 - OCOR'、もしくは - OCONR' R'' から選択される置換基であり、

R<sup>c</sup> は、存在しないか、または 1 ~ 5 つの炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニルから選択される) で表される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記イミン含有細胞傷害剤が、以下の式：

【化 13】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、点線は、二重結合の任意の存在を示し、

R<sup>3''</sup> は、C<sub>3-12</sub> アルキレン基であり、

各 X' は、出現毎に独立して、 - O -、 - S -、または - N ( H ) - であり、

各 R<sup>2</sup> は、独立して、 - H、 - OH、 - CN、 - R<sup>1'</sup>、 - OR<sup>1'</sup>、 - O - SO<sub>2</sub> - R<sup>1'</sup>、 - CO<sub>2</sub> R<sup>1'</sup>、 - COR<sup>1'</sup>、もしくはハロゲンから選択されるか、または、双方の R<sup>2</sup> は、総合すると、 = O、 = CH<sub>2</sub>、 = CH - R<sup>a</sup>、もしくは = C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> であり、

各 R<sup>2'</sup> は独立して、 - H、 - OH、 - CN、 - R<sup>1'</sup>、 - OR<sup>1'</sup>、 - O - SO<sub>2</sub> - R<sup>1'</sup>、 - CO<sub>2</sub> R<sup>1'</sup>、 - COR<sup>1'</sup>、またはハロゲンから選択され、

R<sup>4b</sup> は、 - OR<sup>6'</sup>、 - OCOR<sup>4'</sup>、 - OCOOR<sup>4'</sup>、 - OCONR<sup>4'</sup> R<sup>5'</sup>、 - NR<sup>4'</sup> R<sup>5'</sup>、 - NR<sup>4'</sup> COR<sup>5'</sup>、 - NR<sup>4'</sup> NR<sup>4'</sup> R<sup>5'</sup>、任意に置換されている 5 または 6 員窒素含有複素環 (例えば、ペリジン、テトラヒドロピロール、ピラゾール、モルホリン)、 - NR<sup>4'</sup> ( C = NH ) NR<sup>4'</sup> R<sup>5'</sup> で表されるグアニジニウム、アミノ酸、または - NR<sup>6'</sup> COP' で表されるペプチドから選択される脱離基であり、P' は、アミノ酸または 2 ~ 20 のアミノ酸単位を含有するポリペプチド、 - SR<sup>6'</sup>、 - SOR<sup>4'</sup>、 - SO<sub>2</sub> M、 - SO<sub>3</sub> M、 - OSO<sub>3</sub> M、ハロゲン、シアノ、及びアジドであり、

R<sup>L</sup> は、細胞結合剤 ( C B A ) と共に共有結合を形成し得るマレイミド部分を有するリ

ンカーであり、

$R^6$  及び  $R^9$  は独立して、 $-H$ 、 $-R^{1'}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{1'}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{1'}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{1'}$ 、 $-NR^{1'}R^{3'}$ 、 $-NO_2$ 、 $Me_3Sn$ 、及びハロゲンから選択され、

$R^{1'}$  及び  $R^{3'}$  は、それぞれ独立して、任意に置換されている  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、または  $C_{5-20}$  アリール基から選択され、任意に、基  $-NR^{1'}R^{3'}$  に関しては、 $R^{1'}$  及び  $R^{3'}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、任意に置換されている 4、5、6、もしくは 7 員複素環式環を形成するか、または、 $R^6 \sim R^9$  の任意の対の隣接基は共に、基  $-O-(CH_2)_p-O-$  を形成し、 $p$  は、1 もしくは 2 であり、

$R^{4'}$  及び  $R^{5'}$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{6'}$ 、 $-NHR^{6'}$ 、 $-NR^{6'}_2$ 、 $-COR^{6'}$ 、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、もしくは環状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル、ポリエチレングリコール単位  $-(CH_2CH_2O)_n-R^b$ 、または独立して  $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、または  $P$  から選択される 1 ~ 6 つのヘテロ原子を有する任意に置換されている 3 ~ 18 員複素環式環から選択され、

$R^{6'}$  は、出現毎に、独立して、 $-H$ 、1 ~ 10 の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖状、分枝状、または環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位  $-(CH_2CH_2O)_n-R^b$ 、6 ~ 18 の炭素原子を有する任意に置換されているアリール、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する任意に置換されている 5 ~ 18 員ヘテロアリール環、及び独立して  $O$ 、 $S$ 、 $N$  または  $P$  から選択される 1 ~ 6 つのヘテロ原子を有する任意に置換されている 3 ~ 18 員複素環式環から選択され、

$R^a$  は独立して、 $-R^{1'}$ 、 $-CO_2R^{1'}$ 、 $-COR^{1'}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロゲンから選択され、

$R^b$  は、 $-H$ 、または 1 ~ 4 つの炭素原子を有する置換もしくは非置換の直鎖状もしくは分枝状アルキルであり、

$M$  は、 $H$  または薬学的に許容されるカチオンであり、

$n$  は、1 ~ 24 の整数である) で表される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。