

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年4月2日 (2015.4.2)

【公表番号】特表2014-521591 (P2014-521591A)

【公表日】平成26年8月28日 (2014.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-046

【出願番号】特願2013-554574 (P2013-554574)

【国際特許分類】

C 07 D 519/00 (2006.01)

A 61 K 31/5513 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 47/42 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 519/00 3 1 1

C 07 D 519/00 C S P

A 61 K 31/5513

A 61 K 47/48

A 61 K 47/42

A 61 K 39/395 Y

A 61 P 35/00

A 61 P 37/02

A 61 P 19/00

A 61 P 31/12

A 61 P 11/00

A 61 P 25/00

A 61 P 1/18

A 61 P 13/12

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 P 35/02

A 61 K 45/00 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月10日 (2015.2.10)

【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

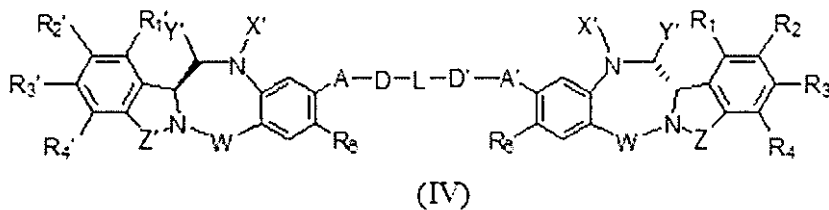
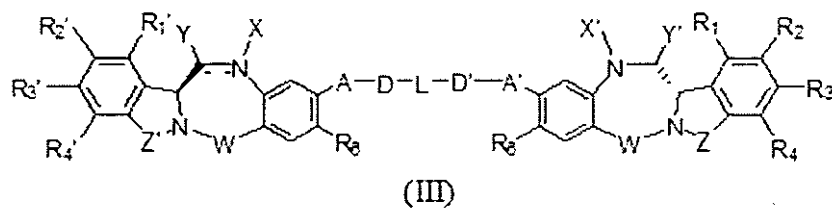
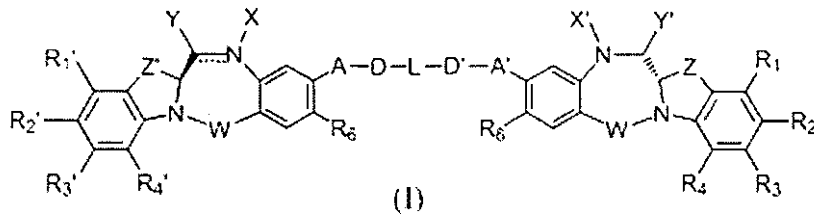
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞傷害性化合物であって、細胞結合剤（CBA）に細胞傷害性化合物を共有結合することができる、それに結合した反応性基を有する結合基を含み、前記細胞傷害性化合物が以下の式：

【化 1】



のいずれか 1 つ、または薬学的に許容可能なその塩によって表され、式中、

N と C の間の二重線

【化 2】

==

は、単結合または二重結合を表し、それが二重結合であるとき X は存在せず、Y は - H、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキルであり、そして、それが単結合であるとき X は - H、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、またはアミン保護部分であることを条件とし；

Y は - H であるか、- OR、- OCOR'、- OCOOR'、- OCONR'R''、- NR'R''、- NR'COR''、- NR'NR'R''、任意選択的に置換された 5 員または 6 員の窒素含有複素環（例えば、ピペリジン、テトラヒドロピロール、ピラゾール、モルホリンなど）、- NR'（C=NH）NR'R'' で表されるグアニジナム、アミノ酸、または、P' がアミノ酸もしくは 2 から 20 の間のアミノ酸単位を含有するポリペプチドである - NRCOP' で表されるペプチド、- SR、- SOR'、- SO₂M、- SO₃M、- OSO₃M、ハロゲン、シアノおよびアジドから選択される脱離基であり；または、

Y はサルファイト（HSO₃、HSO₂、または陽イオンと共に形成される HSO₃⁻、SO₃²⁻ もしくは HSO₂⁻ の塩）、メタバイサルファイト（H₂S₂O₅、または陽イオンと共に形成される S₂O₅²⁻ の塩）、モノ、ジ、トリ、およびテトラチオホスフェート（PO₃SH₃、PO₂S₂H₂、POS₃H₂、PS₄H₂、また

は陽イオンと共に形成される PO_3S^{3-} 、 $\text{PO}_2\text{S}_2^{3-}$ 、 POS_3^{3-} もしくは PS_4^{3-} の塩)、チオホスフェートエステル ($\text{R}^i\text{O})_2\text{PS}(\text{OR}^i)$ 、 $\text{R}^i\text{S}-$ 、 R^iSO 、 R^iSO_2 、 R^iSO_3 、チオスルファート (HS_2O_3 、または陽イオンと共に形成される $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ の塩)、ジチオニト (HS_2O_4 、または陽イオンと共に形成される $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ の塩)、ホスホロジチオエート ($\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^k)(\text{S})(\text{OH})$ 、または陽イオンと共に形成されるその塩)、ヒドロキサム酸 ($\text{R}^k\text{C}(=\text{O})\text{NOH}$ 、または陽イオンと共に形成される塩)、ホルムアルデヒドスルホキシレート ($\text{HOCCH}_2\text{SO}_2^-$ 、または陽イオンと共に形成される、 $\text{HOCCH}_2\text{SO}_2^-\text{Na}^+$ などの $\text{HOCCH}_2\text{SO}_2^-$ の塩)、またはそれらの混合物であり、式中、 R^i は 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであって、 $-\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ および $-\text{PO}_3\text{H}$ から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され； R^i は、本明細書に記載されるアルキルの置換基で任意選択的にさらに置換されることができ； R^j は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであり； R^k は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

M は - H、または陽イオンであり；

R は、それぞれの出現に関して、- H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐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 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$ 、6 ~ 18 個の炭素原子を有する任意選択的に置換されたアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 5 員 ~ 18 員のヘテロアリール環、または O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環からなる群より独立して選択され；

R' と R'' はそれぞれ、- H、- OH、- OR、- NHR、- NR_2 、- COR、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐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 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$ 、ならびに O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環から独立して選択され；

R^c は - H、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する置換型もしくは非置換型の直鎖もしくは分岐アルキル、またはそれに結合した前記反応性基を有する前記結合基であり；

n は 1 から 24 までの整数であり；

W は C = O、C = S、 CH_2 、BH、SO および SO_2 から選択され；

X' は - H、アミン保護基、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$ 、6 ~ 18 個の炭素原子を有する任意選択的に置換されたアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 5 員 ~ 18 員のヘテロアリール環、ならびに O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環から選択され；

Y' は - H、オキソ基、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、任意選択的に置換された 6 員 ~ 18 員のアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 5 員 ~ 18 員のヘテロアリール環、1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環から選択され；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' および R_4' はそれぞれ、- H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{R}^c$ 、ハロゲン、グアニジニウム [$-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$]、- OR、

- NR' R' ', - NO₂、- NCO、- NR' COR' ', - SR、- SOR' で表されるスルフォキシド、- SO₂ R' で表されるスルホン、スルホネート - SO₃ - M⁺、スルファート - OSO₃ - M⁺、- SO₂ NR' R' ' で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、- COR'、- OCOR'、- OCONR' R' '、およびそれに結合した前記反応性基を有する前記結合基からなる群より独立して選択され；

R₆ は - H、- R、- OR、- SR、- NR' R' '、- NO₂、ハロゲン、またはそれに結合した前記反応性基を有する前記結合基であり；

Z と Z' は - (CH₂)_n -, - (CH₂)_n -, - CR₇ R₈ - (CH₂)_{n a} -, - (CH₂)_n -, - NR₉ - (CH₂)_{n a} -, - (CH₂)_n -, - O - (CH₂)_{n a} -, および - (CH₂)_n -, - S - (CH₂)_{n a} -, から独立して選択され；

n' と n a' は同一であるか異っており、そして、0、1、2 および 3 から選択され；

R₇ と R₈ は同一であるか異っており、そして、それぞれ - H、- OH、- SH、- COOH、- NHR'、ポリエチレングリコール単位 - (OCH₂CH₂)_n -, アミノ酸、2 ~ 6 アミノ酸を担持するペプチド単位、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキルから独立して選択され；

R₉ は - H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、ポリエチレングリコール単位 - (OCH₂CH₂)_n - から独立して選択され；

A と A' は同一であるか異っており、そして、- O -, オキソ (- C (= O) -)、- CRR' O -, - CRR' -, - S -, - CRR' S -, - NR₅ および - CRR' N (R₅) - から独立して選択され、

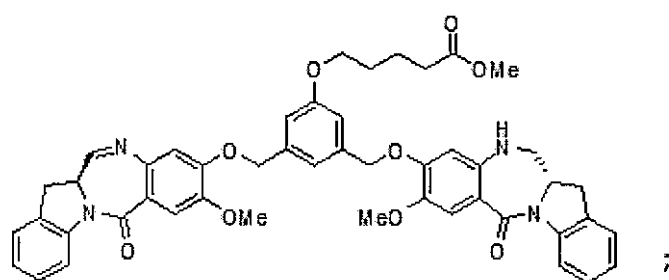
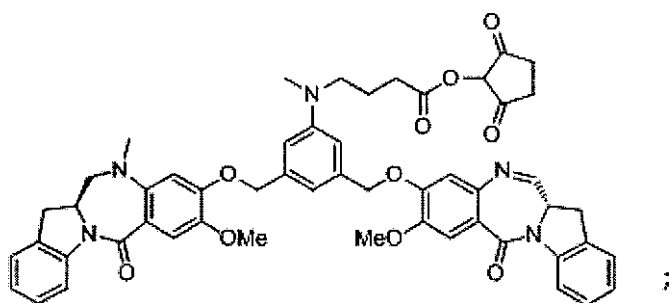
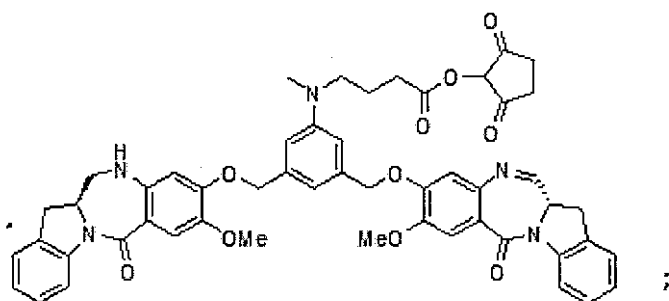
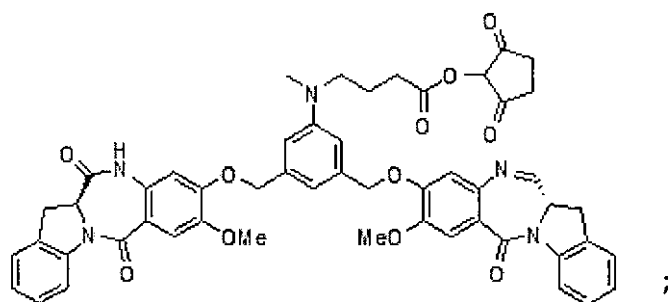
R₅ は、それぞれの出現に関して、独立して - H、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖もしくは分岐アルキルであり；

D と D' は同一であるか異っており、そして、独立して、存在しないか、1 ~ 10 個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびアミノ酸、2 ~ 6 アミノ酸を担持するペプチド、およびポリエチレングリコール単位 (- OCH₂CH₂)_n - からなる群より選択され；

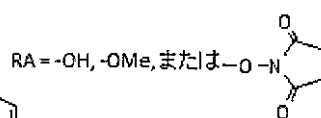
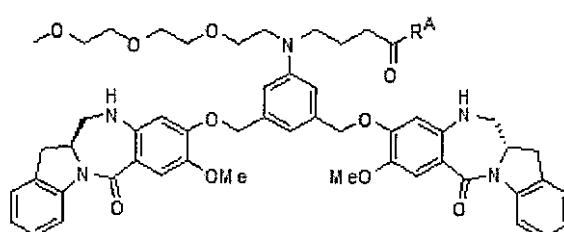
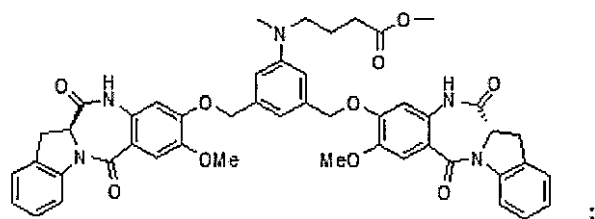
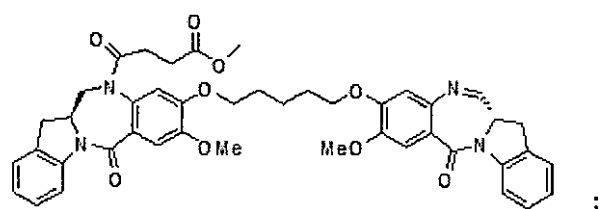
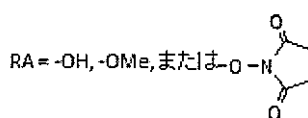
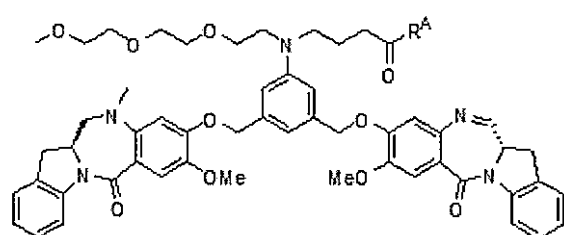
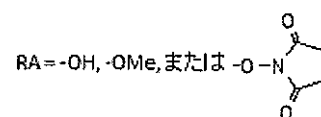
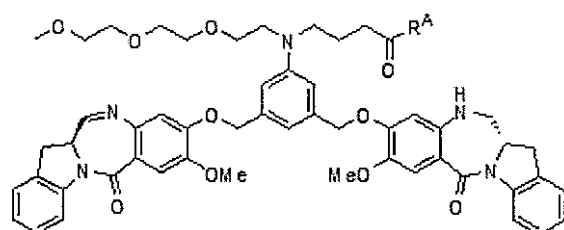
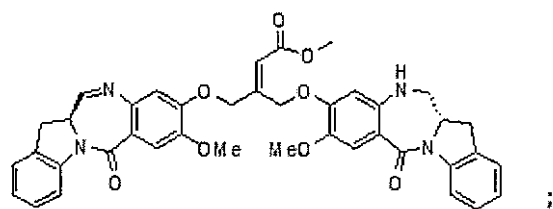
L は存在しないか、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、ポリエチレングリコール単位 (- OCH₂CH₂)_n -, 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状アルキルまたはアルケニル、またはフェニル基、O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 18 員の複素環または 5 員 ~ 18 員のヘテロアリアル環であり、前記のアルキルまたはアルケニルは、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基で任意選択的に置換され；フェニルまたは複素環またはヘテロアリアル環は任意選択的に置換され得るが、前記の置換基が、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基であり得；

前記化合物が、

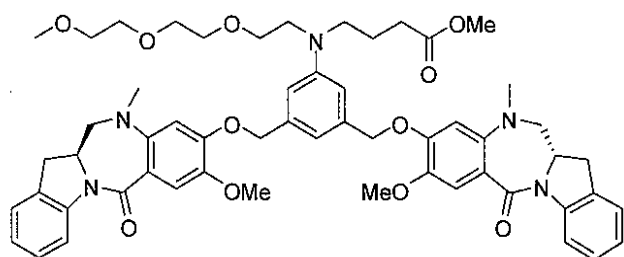
【化 3】



【化 4】



【化 5】



のいずれか 1 つではないことを条件とする、
細胞傷害性化合物。

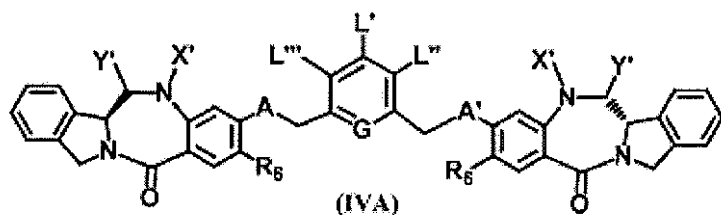
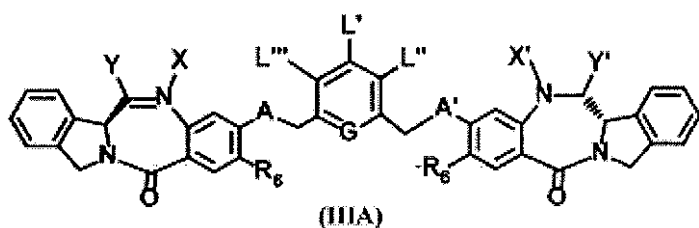
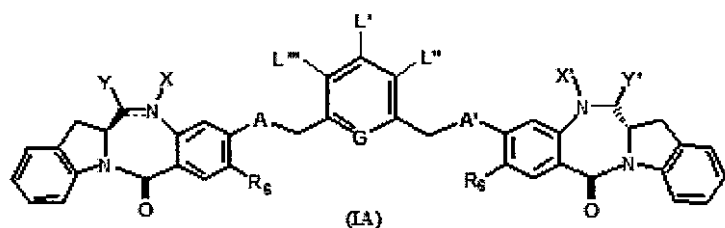
【請求項 2】

Y が -OR、-OCOR'、-OCOOR'、-OCONR'R''、-NR'R''、
-NR'COR''、-NR'NR'R''、任意選択的に置換された 5 員または 6 員
の窒素含有複素環（例えば、ピペリジン、テトラヒドロピロール、ピラゾール、モルホリンなど）、
-NR' (C=NH) NR'R'' で表される Guanidinium、アミノ酸、または
P' がアミノ酸もしくは 2 から 20 の間のアミノ酸単位を含有するポリペプチドである
-NRCOP' で表されるペプチド、-SR、-SOR'、-SO₂M、-SO₃M、
-OSO₃M、ハロゲン、シアノおよびアジドから選択される脱離基である、請求項 1 に
記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が以下の式：

【化 6】



のいずれか 1 つ、または薬学的に許容可能なその塩によって表され、式中、

L'、L'' および L''' は同一であるか異っており、-H、1 個から 10 個ま
での炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐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 - (OCH₂CH₂)_n - R^c、ハロ
ゲン、Guanidinium [-NH (C=NH) NH₂]、-OR、-NR'R''、-NO
₂、-NR'COR''、-SR、-SOR' で表されるスルフォキシド、-SO₂R'

で表されるスルホン、スルホネート - SO_3M 、スルファート - OSO_3M 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{OCONR}'\text{R}''$ 、およびそれに結合した前記反応性基を有する前記結合基から独立して選択され； L' 、 L'' および L''' のうちの1つだけが、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基であることを条件とし、そして

G が $-\text{CH}-$ または $-\text{N}-$ から選択される、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L' がそれに結合した前記反応性基を有する前記結合基であり、そして、 L'' と L''' が $-\text{H}$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

L' が以下の式：



によって表され、式中、

W' と V は同一であるか異っており、そして、それぞれ独立して、存在しないか、 $-\text{CR}^e\text{R}^{e'}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^e-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^e)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{R}^e)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{R}^e)-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SS}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ 、またはアミノ酸、または 2 ~ 8 アミノ酸を有するペプチドから選択され；

R^x と R^y は同一であるか異っており、そして、それぞれ独立して、存在しないか、1 ~ 10 個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、6 ~ 10 個の炭素原子を担持するアリール、または O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を担持する 3 員 ~ 8 員の複素環であり；

R^e と $\text{R}^{e'}$ は同一であるか異っており、そして、 $-\text{H}$ 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐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 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}^k$ から選択され、式中、 R^k は $-\text{H}$ 、第二級アミノ基（例えば、 $-\text{NHR}^{101}$ ）もしくは第三級アミノ基（ $-\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ ）を任意選択的に担持する 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状アルキル、または、ピペリジンもしくはモルホリンなどの 5 員もしくは 6 員の窒素含有複素環であり、式中、 R^{101} と R^{102} は、それぞれ独立して、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐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；好ましくは、 R^{101} と R^{102} は、それぞれ独立して、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであり；

n は 1 から 24 までの整数であり；

J は、それに結合した前記反応性基を含み、そして、マレイミド、ハロアセタミド、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SSR}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{SH}$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ および $-\text{COE}$ から選択され、 $-\text{COE}$ は、限定されないが、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、スルフォ-テトラフルオロフェニル（例えば、4-スルフォ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル）エステルおよ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を表し、式中、 R^c は $-\text{H}$ 、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する置換型もしくは非置換型の直鎖もしくは分岐アルキルであり、ならびに

R^d がフェニル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4-ニトロフェニル）、ジニトロフェニル（例えば、2 または 4-ニトロフェニル）、カルボキシニトロフェニル（例えば、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル）、ピリジルまたはニトロピリジル（例えば、

4 ニトロピリジル) から選択される、
請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

J が -SH、-SSR^d、マレイミドまたは N ヒドロキシスクシンイミドエステルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

W' が -O-、-N(R^e)- または -N(R^e)-C(=O)- であり；

R^e が -H、-Me または -(CH₂-CH₂-O)_n-Me であり；

n が 2 から 6 までの整数であり；

R^x が、1～6 個の炭素原子を担持する直鎖または分岐アルキルであり；

V と R^y が存在せず；ならびに

J が -COE である、

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

-COE が N ヒドロキシスクシンイミドエステルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

L' が以下の式：

-NR^e-[CR₁, , R₂, ,]_a-S-[CR₃, , R₄, ,]_b-COE
によって表される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 10】

Chemical structures 1-4 illustrate different linker modifications between two indole-3-carboxamide units. The linker consists of a central phenyl ring connected via methoxy (-OCH₃) groups to two indole-3-carboxamide moieties. The indole-3-carboxamide moieties are further substituted with a methoxy group and a methyl group. The linker is terminated by a thiol group (-SH) or a thiolate group (-S⁻).

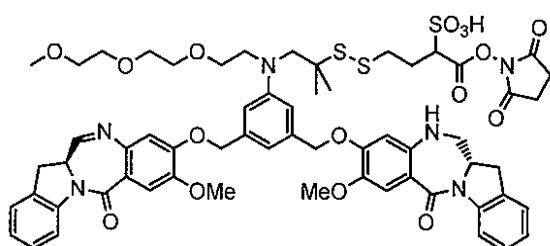
Structure 1: The linker is terminated by a thiol group (-SH). The indole-3-carboxamide moieties are substituted with a methoxy group and a methyl group.

Structure 2: The linker is terminated by a thiol group (-SH). The indole-3-carboxamide moieties are substituted with a methoxy group and a methyl group.

Structure 3: The linker is terminated by a thiolate group (-S⁻). The indole-3-carboxamide moieties are substituted with a methoxy group and a methyl group.

Structure 4: The linker is terminated by a thiolate group (-S⁻). The indole-3-carboxamide moieties are substituted with a methoxy group and a methyl group.

【化 8】



Y が - H または - SO₃M であり（例えば、Y は - SO₃M である）、そして、M が - H または薬学的に許容可能な陽イオンである、
請求項 5 に記載の化合物。

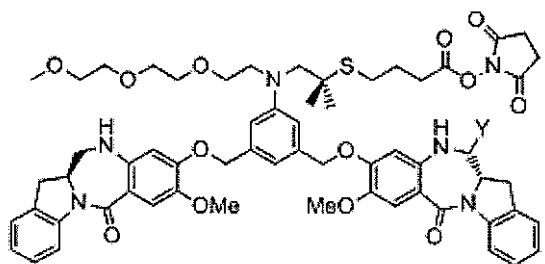
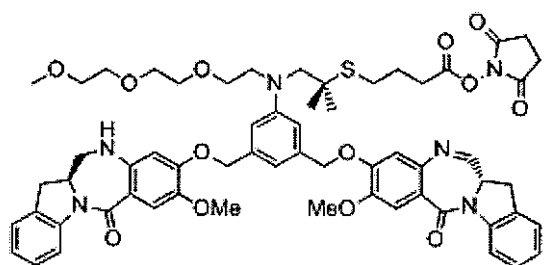
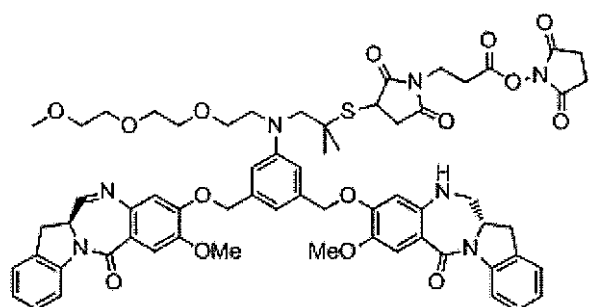
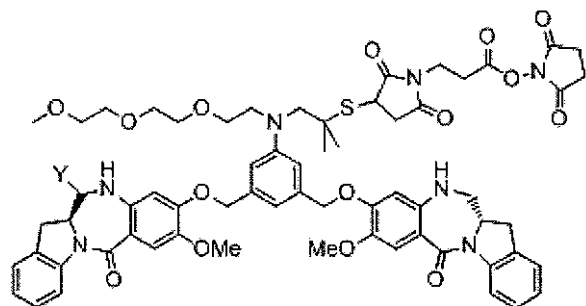
【請求項 1 1】

L' が以下の式：

-NR^e - [CR₁, , R₂, ,]_a - S - Cy - [CR₃, , R₄, ,]_b - COE
 によって表される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

【化 9】



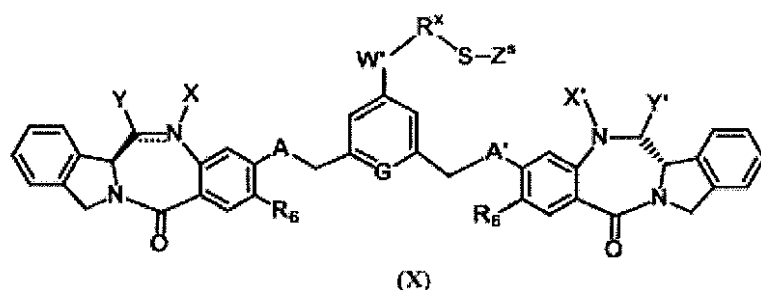
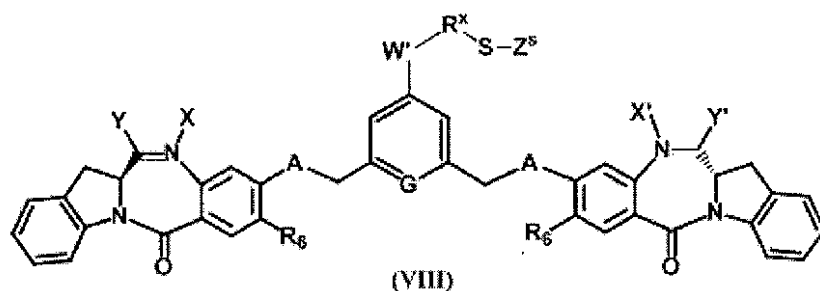
または薬学的に許容可能なその塩、であって、

Y が -H または -SO₃M であり（例えば、Y は -SO₃M である）、そして、M が -H または薬学的に許容可能な陽イオンである、
 請求項 5 に記載の化合物。

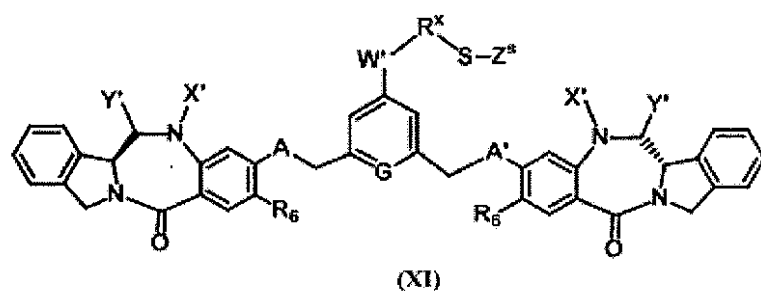
【請求項 1 3】

前記化合物が以下の式：

【化 1 0】



、および



または薬学的に許容可能なその塩、のいずれか 1 つによって表され、式中、
N と C の間の二重線

【化 1 1】

==

は、単結合または二重結合を表し、それが二重結合であるとき X は存在せず、Y は - H であり、そして、それが単結合であるとき X は - H、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、またはアミン保護基から選択される（好ましくは、X は - H である）ことを条件とし；

Y は - H、- OR、- OCOR'、- SR、- NR'R''、- SO₃M、- SO₂M または - OSO₃M から選択され、式中、M は - H、または Na⁺ もしくは K⁺ などの陽イオンであり；

R は - H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐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 - (CH₂CH₂O)_n - R^c であり、式中、n は 1 から 24 までの整数であり、そして、R^c は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであり；

R' と R'' は同一であるか異っており、そして、- H、- OH、- OR、- NRR^g、- COR、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、6 個から 18 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換されたアリール、O、S、N および P から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環、n が 1 から 24 までの整数である、好ましくは n が 2、4 または 8 である PEG 基 - (CH₂CH₂O)_n - R^c から選択され；そして、R^g は - H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任

意選択的に置換された直鎖、分岐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 - (CH₂CH₂O)_n - R^c であり；

X' は、- H、- OH、1個から10個までの炭素原子を有する置換型または非置換型の直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、フェニル、およ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個から10個までの炭素原子を有する置換型または非置換型の直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニルからなる群より選択され；

A と A' は - O - および - S - から選択され；

W' は存在しないか、- O -、- N(R^e) -、- N(R^e) - C(=O) -、- N(C(=O)R^e) -、- S - または - CH₂ - S -、- CH₂NR^e - から選択され；

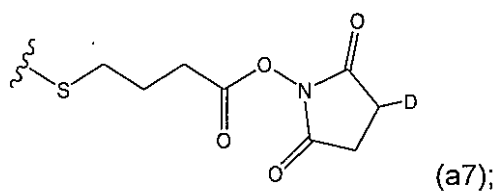
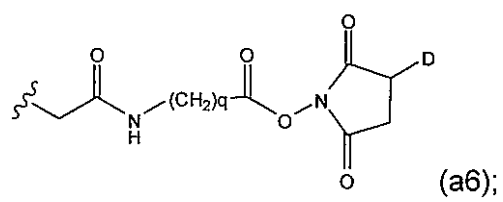
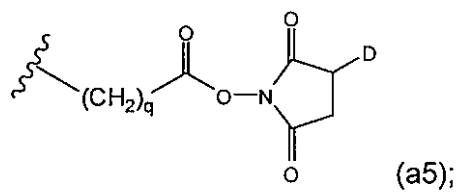
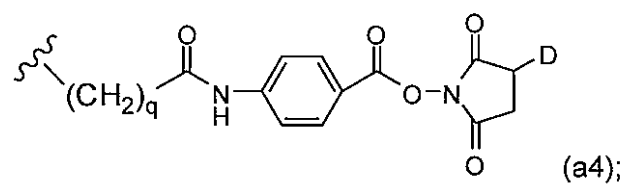
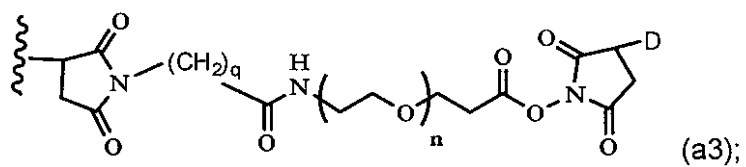
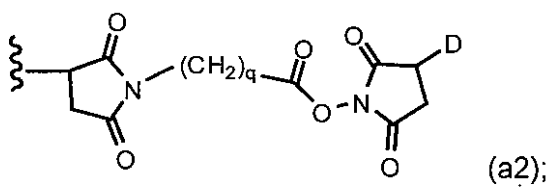
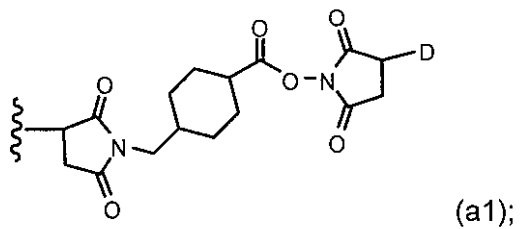
R^x は存在しないか、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状アルキルから選択され；

R^e は - H、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐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 - (CH₂-CH₂-O)_n - R^k であり、式中、R^k は - H、第二級アミノ基（例えば、- NHR^{1 0 1}）もしくは第三級アミノ基（- NR^{1 0 1}R^{1 0 2}）を任意選択的に担持する1～6個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状アルキル、または、ピペリジンもしくはモルホリンなどの5員もしくは6員の窒素含有複素環であり、式中、R^{1 0 1}とR^{1 0 2}は、それぞれ独立して、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐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；

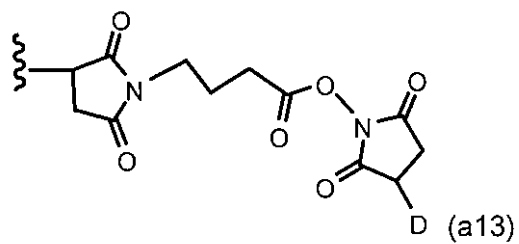
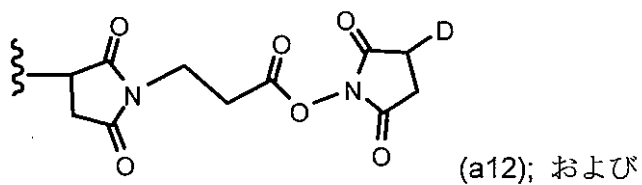
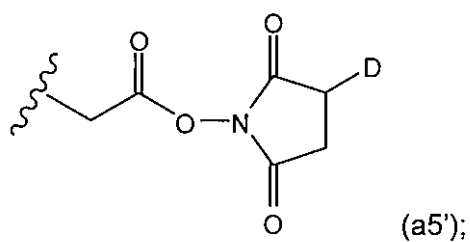
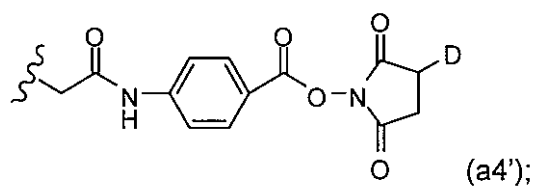
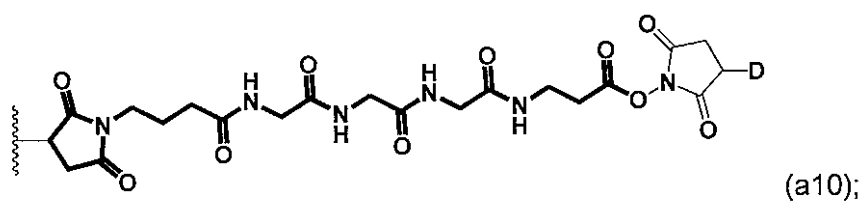
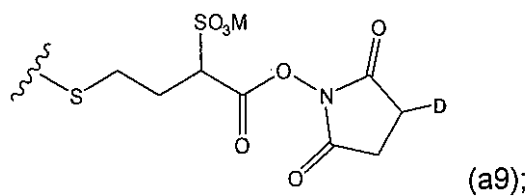
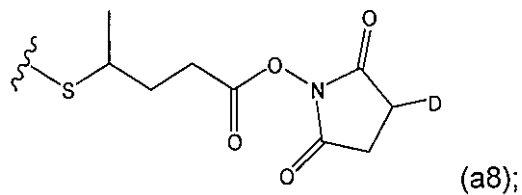
G は - CH - または - N - から選択され；

Z^s は - H であるか、以下の式：

【化 1 2】



【化 1 3】



のいずれか 1 つから選択され、式中、

q は 1 から 5 までの整数であり；

n は 2 から 6 までの整数であり；

D は - H または - SO₃M であり；

M は - H、または Na⁺ もしくは K⁺ などの陽イオンである、

請求項 1、2、3 または 5 に記載の化合物。

【請求項 14】

W' が $-N(R^e)-$ であり； R^e は $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ であり、式中、 R^k が $-H$ 、1～6 個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状アルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^k が $-H$ または $-Me$ であり、 n が 4 であり、そして、 q が 2 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^x が 1～6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^x は $-(CH_2)_p-(CR^fR^g)-$ であり、式中、 R^f と R^g はそれぞれ、 $-H$ 、または 1～4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキルから独立して選択され；そして、 p が 0、1、2 または 3 である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^f と R^g が同一であるか異なっており、そして、 $-H$ および $-Me$ から選択され；そして、 p が 1 である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

N と C の間の二重線

【化 14】

==

が、単結合または二重結合を表し、それが二重結合であるとき X は存在せず、Y は $-H$ であり、そして、それが単結合であるとき X は $-H$ であり、Y は $-OH$ または $-SO_3M$ であることを条件とし；

M が $-H$ または薬学的に許容可能な陽イオン（例えば、 Na^+ ）であり；

X' と Y' が共に $-H$ であり；

A と A' が共に $-O-$ であり；

R_6 が $-OMe$ であり；ならびに

R^x が 1～6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルである、請求項 13～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

N と C の間の二重線

【化 15】

==

が二重結合を表す、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

N と C の間の二重線

【化 16】

==

が単結合を表し、X が $-H$ 、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基、またはアミン保護基であり；そして、Y が $-H$ 、 $-OR$ 、 $-OCOR'$ 、 $-SR$ 、 $-NR'R''$ 、任意選択的に置換された 5 員または 6 員の窒素含有複素環、 $-SO_3M$ 、 $-SO_2M$ およびスルファート $-OSO_3M$ から選択される、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

Y が $-SO_3M$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ または $-NHOH$ から選択される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

Y が - S O₃ M である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

M が - H、N a⁺ または K⁺ である、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

N と C の間の二重線

【化 1 7】

==

が二重結合を表し；

Y が - H であり；

W が C = O であり；

R₁、R₂、R₁'、R₂'、R₄ および R₄' が - H であり；

R₃ または R₃' の一方が、任意選択的に、それに結合した前記反応性基を有する前記結合基であり、そして、他方が - H であり；

R₆ が - O Me であり；

Z と Z' が - C H₂ であり；

X' が - H であり；

Y' が - H であり；ならびに

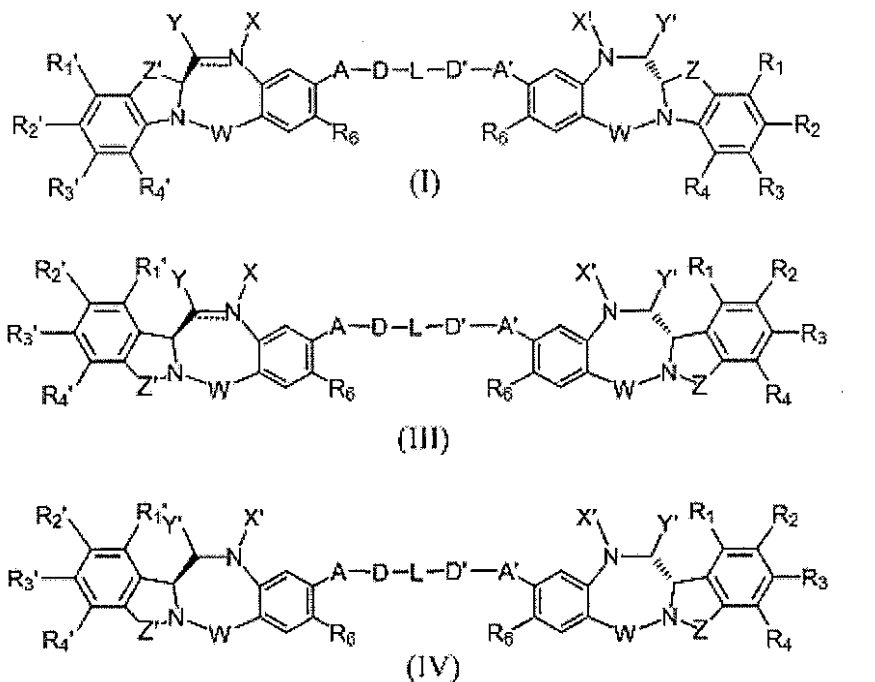
A と A' が - O - である、

請求項 1、2、3 または 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

細胞傷害性化合物および細胞結合剤 (C B A) を含む複合体であって、前記細胞傷害性化合物を前記 C B A に共有結合する結合基を前記細胞傷害性化合物が含み、そして、前記細胞傷害性化合物が以下の式：

【化 1 8】



のいずれか 1 つ、または薬学的に許容可能なその塩によって表され、式中、
N と C の間の二重線

【化 19】

二

は、単結合または二重結合を表し、それが二重結合であるとき X は存在せず、Y は - H、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキルであり、そして、それが単結合であるとき X は - H、前記結合基、またはアミン保護部分であることを条件とし；

Y は - H であるか、- OR、- OCOR'、- OCOOR'、- OCONR'R'、- NR'R'、- NR'COR'、- NR'NR'R'、任意選択的に置換された 5 員または 6 員の窒素含有複素環（例えば、ピペリジン、テトラヒドロピロール、ピラゾール、モルホリン）、- NR' (C=NH) NR'R' で表されるグアニジナム、アミノ酸、または、P' がアミノ酸もしくは 2 から 20 の間のアミノ酸単位を含有するポリペプチドである - NRCOP' で表されるペプチド、- SR、- SOR'、- SO₂M、- SO₃M、- OSO₃M、ハロゲン、シアノおよびアジドから選択される脱離基であり；または、

Y はサルファイト (HSO₃、HSO₂、または陽イオンと共に形成される HSO₃⁻、SO₃²⁻ もしくは HSO₂⁻ の塩)、メタバイサルファイト (H₂S₂O₅、または陽イオンと共に形成される S₂O₅²⁻ の塩)、モノ、ジ、トリ、およびテトラチオホスフェート (PO₃SH₃、PO₂S₂H₂、PO₃SH₂、PS₄H₂、または陽イオンと共に形成される PO₃S³⁻、PO₂S₂³⁻、PO₃³⁻ もしくは PS₄³⁻ の塩)、チオホスフェートエステル (RⁱO)₂PS(ORⁱ)、RⁱS-、RⁱSO、RⁱSO₂、RⁱSO₃、チオスルファート (HS₂O₃、または陽イオンと共に形成される S₂O₃²⁻ の塩)、ジチオニト (HS₂O₄、または陽イオンと共に形成される S₂O₄²⁻ の塩)、ホスホロジチオエート (P(=S)(OR^k')(S)(OH))、または陽イオンと共に形成されるその塩)、ヒドロキサム酸 (R^k'C(=O)NOH、または陽イオンと共に形成される塩)、ホルムアルデヒドスルホキシレート (HOCCH₂SO₂⁻、または陽イオンと共に形成される、HOCCH₂SO₂⁻Na⁺ などの HOCCH₂SO₂⁻ の塩)、またはそれらの混合物であり、式中、Rⁱ は 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであって、- N(R^j)₂、- CO₂H、- SO₃H および - PO₃H から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され；Rⁱ は、本明細書に記載されるアルキルの置換基で任意選択的にさらに置換されることができ；R^j は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであり；R^k' は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

M は - H、または陽イオンであり；

R は、それぞれの出現に関して、- H、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはポリエチレングリコール単位 - (CH₂CH₂O)_n - R^c、6 ~ 18 個の炭素原子を有する任意選択的に置換されたアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 5 員 ~ 18 員のヘテロアリール環、または O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環からなる群より独立して選択され；

R' と R'' はそれぞれ、- H、- OH、- OR、- NHR、- NR₂、- COR、1 個から 10 個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位 - (CH₂CH₂O)_n - R^c、ならびに O、S、N および P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 3 員 ~ 18 員の複素環から独立して選択され；

R^c は - H、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する置換型もしくは非置換型の直鎖もしくは分岐アルキル、または前記結合基であり；

n は 1 から 24 までの整数であり；

WはC=O、C=S、CH₂、BH、SOおよびSO₂から選択され；

X'は-H、アミン保護基、前記結合基、1個から10個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位-(CH₂CH₂O)_n-R^c、6~18個の炭素原子を有する任意選択的に置換されたアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された5員~18員のヘテロアリール環、ならびにO、S、NおよびPから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された3員~18員の複素環から選択され；

Y'は-H、オキソ基、前記結合基、1個から10個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、任意選択的に置換された6員~18員のアリール、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含有する任意選択的に置換された5員~18員のヘテロアリール環、1~6個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された3員~18員の複素環から選択され；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₁'、R₂'、R₃'およびR₄'はそれぞれ、-H、1個から10個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位-(OCH₂CH₂)_n-R^c、ハロゲン、グアニジニウム[-NH(C=NH)NH₂]、-OR、-NR'R''、-NO₂、-NCO、-NR'COR''、-SR、-SOR'で表されるスルフォキシド、-SO₂R'で表されるスルホン、スルホネート-SO₃-M⁺、スルファート-OSO₃-M⁺、-SO₂NR'R''で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、-COR'、-OCOR'、-OCONR'R''および前記結合基からなる群より独立して選択され；

R₆は-H、-R、-OR、-SR、-NR'R''、-NO₂、ハロゲンまたは前記結合基であり；

ZとZ'は-(CH₂)_n、-、-(CH₂)_n、-CR₇R₈-(CH₂)_{n_a}、-、-(CH₂)_n、-NR₉-(CH₂)_{n_a}、-、-(CH₂)_n、-O-(CH₂)_{n_a}、-および-(CH₂)_n、-S-(CH₂)_{n_a}、-から独立して選択され；

n'とn_a'は同一であるか異っており、そして、0、1、2および3から選択され；

R₇とR₈は同一であるか異っており、そして、それぞれ-H、-OH、-SH、-COOH、-NHR'、ポリエチレングリコール単位-(OCH₂CH₂)_n-、アミノ酸、2~6アミノ酸を担持するペプチド単位、1個から10個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキルから独立して選択され；

R₉は-H、1個から10個までの炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、ポリエチレングリコール単位-(OCH₂CH₂)_n-から独立して選択され；

AとA'は同一であるか異っており、そして、-O-、オキソ(-C(=O)-)、-CRR'O-、-CRR'-、-S-、-CRR'S-、-N(R₅)-および-CRR'N(R₅)-から独立して選択され、

R₅は、それぞれの出現に関して、独立して-H、または1~10個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖もしくは分岐アルキルであり；

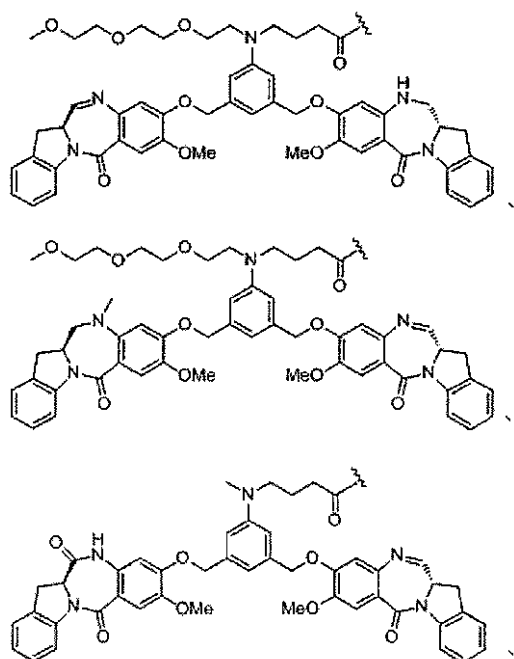
DとD'は同一であるか異っており、そして、独立して、存在しないか、1~10個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニル、およびアミノ酸、2~6アミノ酸を担持するペプチド、およびポリエチレングリコール単位(-OCH₂CH₂)_n-からなる群より選択され；

Lは存在しないか、前記結合基、ポリエチレングリコール単位(-OCH₂CH₂)_n-、1~10個の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状アルキルまたはアルケニル、またはフェニル基、O、S、NおよびPから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を有する3員~18員の複素環または5員~18員のヘテロアリール環であり、前記結合基

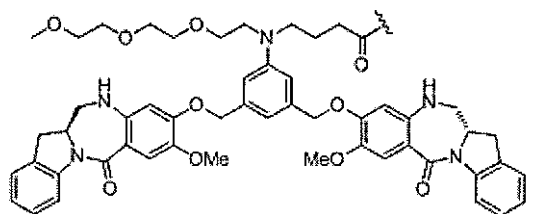
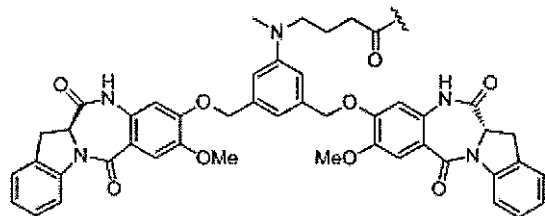
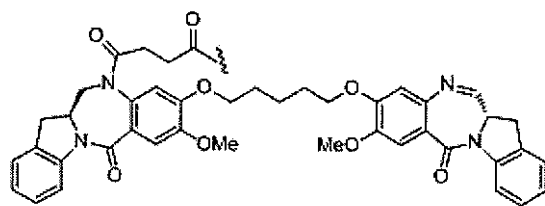
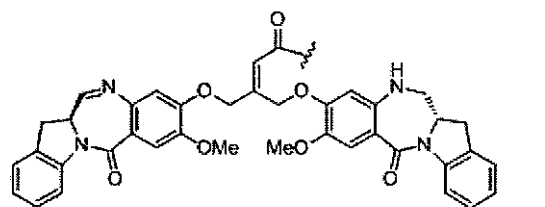
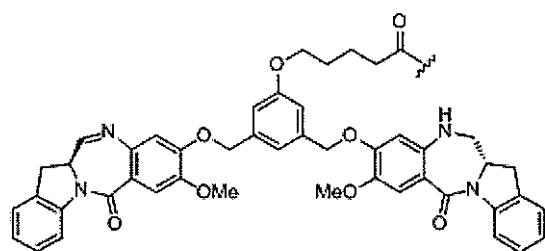
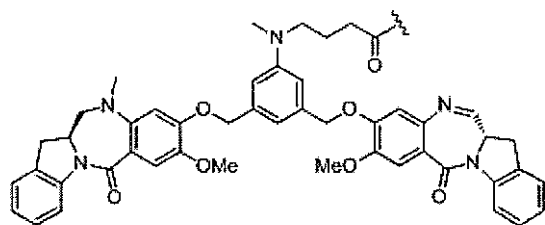
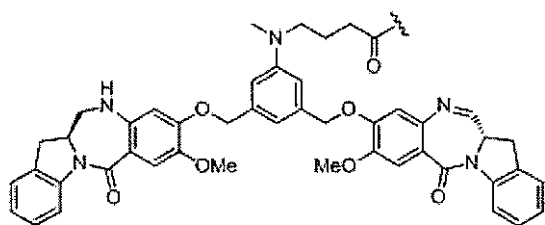
によって前記のアルキルまたはアルケニルが任意選択的に置換され；フェニルまたは複素環またはヘテロアリアル環は任意選択的に置換され得るが、前記の置換基が前記結合基であり得、

前記化合物が、

【化 20】

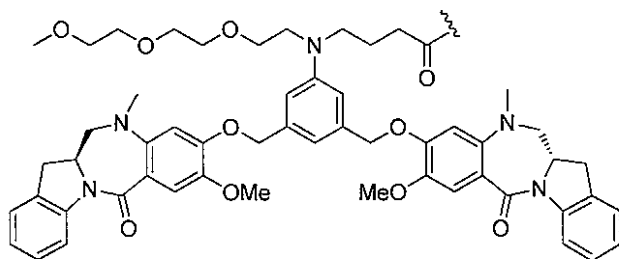


【化 2 1】



、または

【化 2 2】



ではない、
複合体。

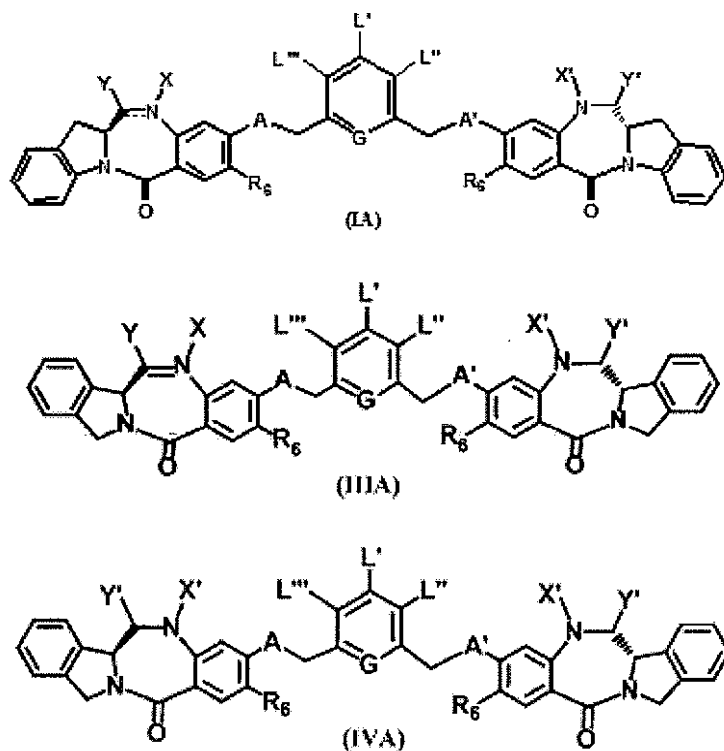
【請求項 2 7】

Y が -OR、-OCOR'、-OCOOR'、-OCONR'R''、-NR'R''、
-NR'COR''、-NR'NR'R''、任意選択的に置換された 5 員または 6 員
の窒素含有複素環（例えば、ピペリジン、テトラヒドロピロール、ピラゾール、モルホリンなど）、
-NR' (C=NH) NR'R'' で表される Guanidinium、アミノ酸、または、
P' がアミノ酸もしくは 2 から 20 の間のアミノ酸単位を含有するポリペプチドである
-NRCOP' で表されるペプチド、-SR、-SOR'、-SO₂M、-SO₃M、
-OSO₃M、ハロゲン、シアノおよびアジドから選択される脱離基である、請求項 2 6
に記載の複合体。

【請求項 2 8】

前記化合物が以下の式：

【化 2 3】



のいずれか 1 つによって表され、式中、

L'、L'' および L''' は同一であるか異っており、-H、1 個から 10 個ま
での炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐または環状アルキル、アルケニ
ルまたはアルキニル、およびポリエチレングリコール単位 - (OCH₂CH₂)_n - R^c
、ハロゲン、Guanidinium [-NH (C=NH) NH₂]、-OR、-NR'R''、
-NO₂、-NR'COR''、-SR、-SOR' で表されるスルフォキシド、-SO

$_2 R'$ で表されるスルホン、スルホネート - $SO_3 M$ 、スルファート - $OSO_3 M$ 、- $SO_2 NR' R''$ で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、- COR' 、- $OCOR'$ 、- $OCONR' R''$ および前記結合基から独立して選択され； L' 、 L'' および L''' のうちの1つだけが前記結合基であることを条件とし、そして、

G が - CH - または - N から選択される、

請求項 26 または 27 に記載の複合体。

【請求項 29】

L' が前記結合基であり、そして、 L'' と L''' が - H である、請求項 28 に記載の複合体。

【請求項 30】

L' が以下の式：

- $W' - R^x - V - R^y - J$

によって表され、式中、

W' と V は同一であるか異なっており、そして、それぞれ独立して、存在しないか、- $CR^e R^{e'}$ -、- O -、- $O - C(=O)$ -、- $C(=O) - O$ -、- S -、- SO -、- SO_2 -、- $CH_2 - S$ -、- $CH_2 O$ -、- $CH_2 NR^e$ -、- $O - (C=O)$ -、- $O - (C=O) N(R^e)$ -、- $N(R^e)$ -、- $N(R^e) - C(=O)$ -、- $C(=O) - N(R^e)$ -、- $N(R^e) - C(=O) O$ -、- $N(C(=O) R^e)$ -、- $C(=O) - N(C(=O) R^e)$ -、- $(O - CH_2 - CH_2)_n$ -、- SS - または - $C(=O)$ -、またはアミノ酸、または 2 ~ 8 アミノ酸を有するペプチドから選択され；

R^x と R^y は同一であるか異なっており、そして、それぞれ独立して、存在しないか、1 ~ 10 個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、6 ~ 10 個の炭素原子を担持するアリール、または O 、 N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を担持する 3 員 ~ 8 員の複素環であり；

R^e と $R^{e'}$ は同一であるか異なっており、そして、- H 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐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 - $(CH_2 - CH_2 - O)_n - R^k$ から選択され、式中、 R^k は - H 、第二級アミノ基（例えば、- NHR^{101} ）もしくは第三級アミノ基（- $NR^{101} R^{102}$ ）を任意選択的に担持する 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状アルキル、または、ピペリジンもしくはモルホリンなどの 5 員もしくは 6 員の窒素含有複素環であり、式中、 R^{101} と R^{102} は、それぞれ独立して、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐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；好ましくは、 R^{101} と R^{102} は、それぞれ独立して、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであり；

n は 1 から 24 までの整数であり； ならびに

J は前記 CBA に共有結合し、そして、スクシンイミド、アセトアミド、- S -、- SS -、- $CH_2 S$ -、- $CH(Me) S$ -、- $C(Me)_2 S$ -、- NR^{c1} -、- $CH_2 NR^{c1}$ -、- $NR^{c1} N$ -、および - $C(=O)$ - から選択され、式中、 R^{c1} が - H 、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する置換型もしくは非置換型の直鎖もしくは分岐アルキルである、

請求項 29 に記載の複合体。

【請求項 31】

J が - S -、- SS -、スクシンイミド、または - $C(=O)$ - である、請求項 30 に記載の複合体。

【請求項 32】

W' が - O -、- $N(R^e)$ - または - $N(R^e) - C(=O)$ - であり；

R^e が - H 、- Me または - $(CH_2 - CH_2 - O)_n - Me$ であり；

n が 2 から 6 までの整数であり；

R^x が、1 ~ 6 個の炭素原子を担持する直鎖または分岐アルキルであり；

VとR^yが存在せず；ならびに
Jが-C(=O)-である、
請求項30に記載の複合体。

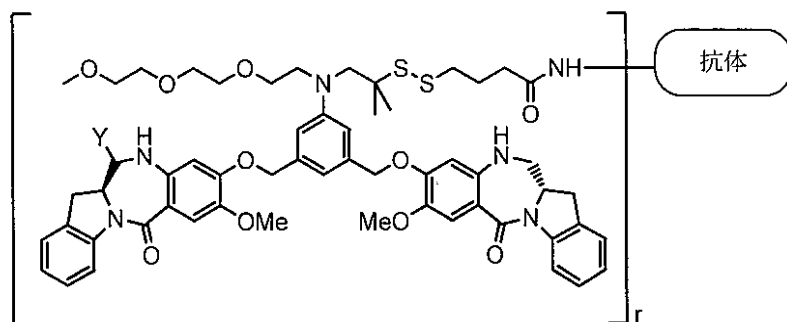
【請求項33】

L'が以下の式：

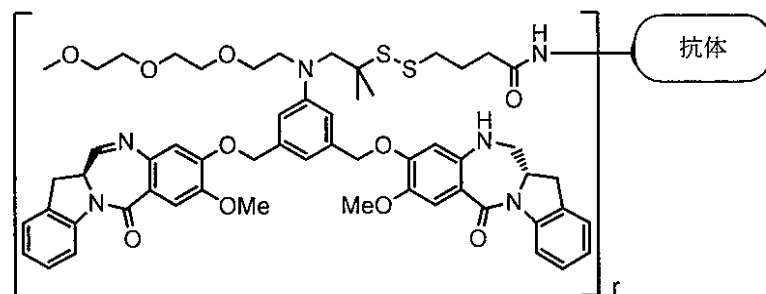
-NR^e-[CR₁, , R₂, ,]_a-S-[CR₃, , R₄, ,]_b-C(=O)-
によって表される、請求項30に記載の複合体。

【請求項34】

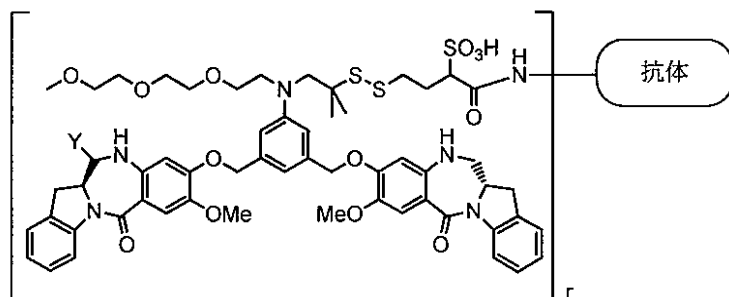
【化24】



【化25】

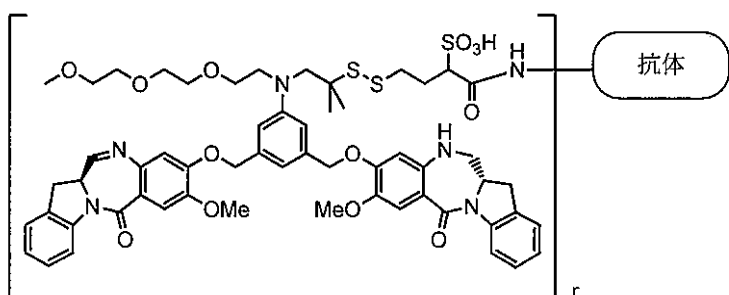


【化26】



、もしくは

【化27】

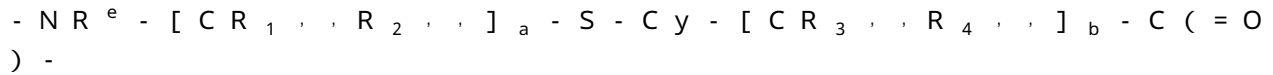


または、薬学的に許容可能なその塩であって、

r が 1 から 10 までの整数であり、 Y が $-H$ または $-SO_3M$ であり（例えば、 Y は $-SO_3M$ であり）、そして、 M が $-H$ または薬学的に許容可能な陽イオンである、
請求項 30 に記載の複合体。

【請求項 35】

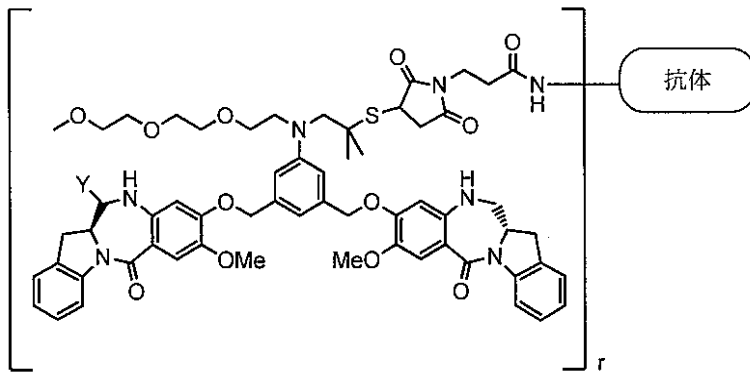
L' が以下の式：



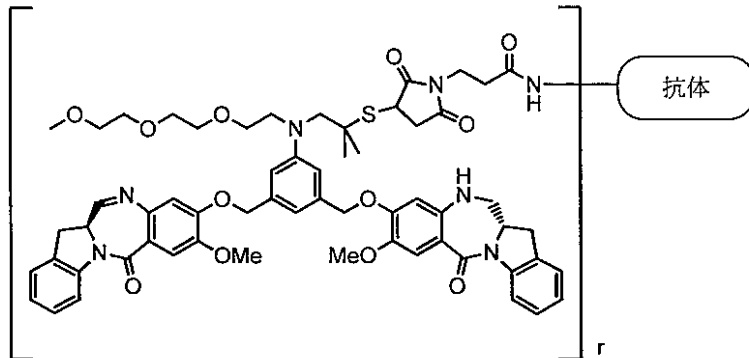
によって表される、請求項 30 に記載の複合体。

【請求項 36】

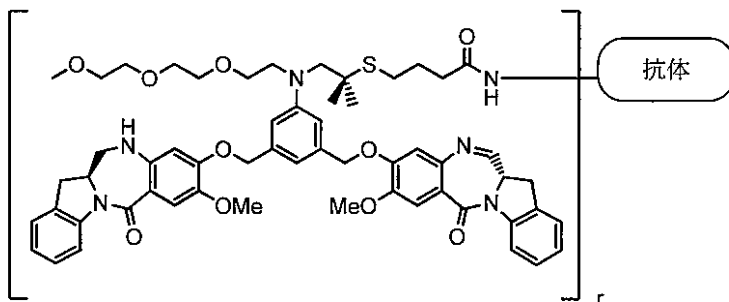
【化 28】



【化 29】



【化 30】



、または

r が 1 から 10 までの整数であり、Y が -H または -SO₃M であり（例えば、Y は -SO₃M であり）、そして、M が -H または薬学的に許容可能な陽イオンである、請求項 30 に記載の複合体。

前記抗体が h u M y 9 - 6 である、請求項 3 0、3 4 または 3 5 に記載の複合体。

前記化合物が以下の式：

Chemical structures (XIII), (X), and (XI) are shown, representing various substituted benzimidazole derivatives. Each structure consists of two benzimidazole units linked by a central group A and A' , which are connected to a central benzene ring G . The central benzene ring G is substituted with a group W' and a side chain R^x-S-Z^s . The benzimidazole units are substituted with various groups: Y and X on the left unit, and X' and Y' on the right unit. The benzimidazole rings are also substituted with R_6 and R_8 groups. The structures are labeled (XIII), (X), and (XI) respectively.

W' は存在しないか、-O-、-N(R^e)-、-N(R^e)-C(=O)-、-N(C(=O)R^e)-、-S-、-CH₂-S-または-CH₂NR^e-から選択され；
R^x は存在しないか、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状アルキルから選択され；

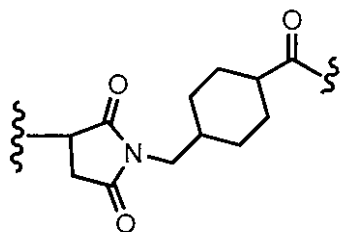
R^e は - H、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐もしくは環状アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、または - (CH₂ - CH₂ - O)_n - R^k であり、式中、R^k は - H、第二級アミノ基（例えば、- NH R^{1 0 1}）もしくは第三級アミノ基（- N R^{1 0 1} R^{1 0 2}）を任意選択的に担持する 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状ア

ルキル、または、ピペリジンもしくはモルホリンなどの 5 員もしくは 6 員の窒素含有複素環であり、式中、 R^{101} と R^{102} は、それぞれ独立して、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖、分岐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；

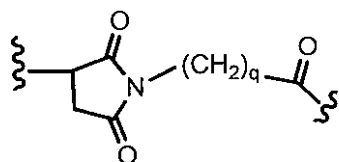
n は 2 から 6 までの整数であり；

Z^s は前記 CBA に結合し、そして、結合：

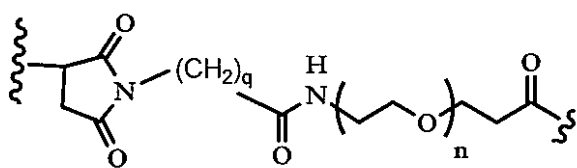
【化 3 3】



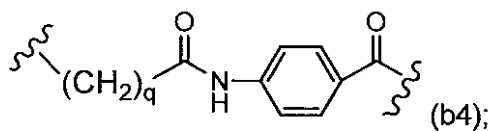
(b1);



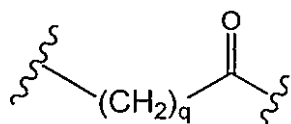
(b2);



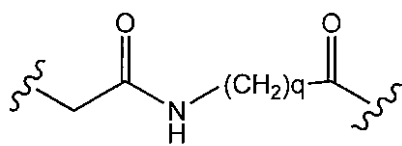
(b3);



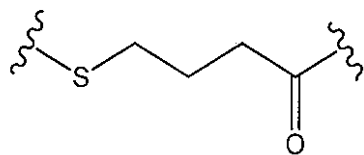
(b4);



(b5);

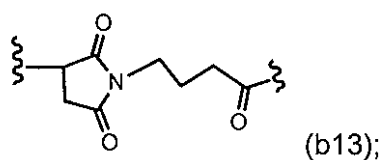
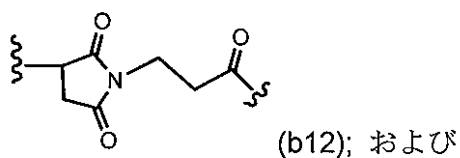
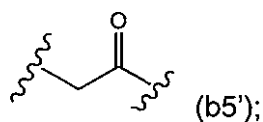
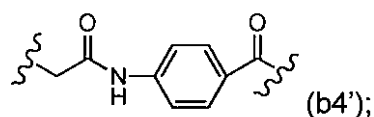
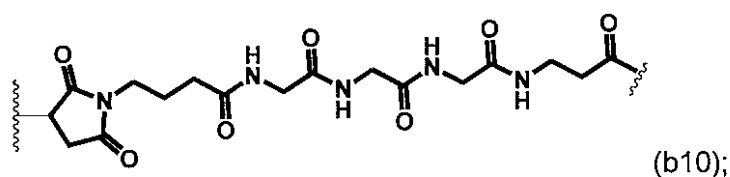
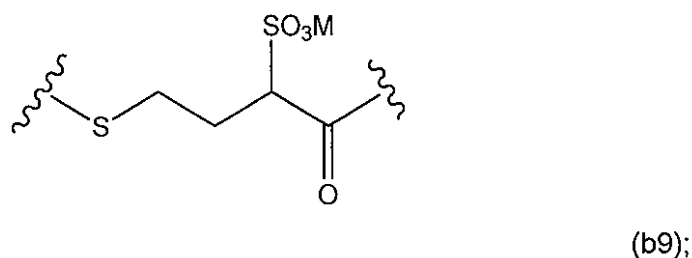
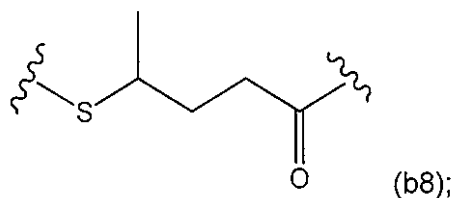


(b6);



(b7);

【化 3 4】



から選択され、式中、

q は 1 から 5 までの整数であり；そして、

M は $-H$ 、または Na^+ もしくは K^+ などの陽イオンである、

請求項 2 8 に記載の複合体。

【請求項 3 9】

W' が $-N(R^e)-$ であり； R^e は $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ であり、式中、 R^k が $-H$ 、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖、分岐環状アルキルである、請求項 3 8 に記載の複合体。

【請求項 4 0】

R^k が $-H$ または $-Me$ であり、 n が 4 であり、そして、 q が 2 である、請求項 3 9 に記載の複合体。

【請求項 4 1】

R^x が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルである、請求項 4 0 に記載

の複合体。

【請求項 4 2】

R^x は $-(CH_2)_p-(CR^fR^g)-$ であり、式中、 R^f と R^g はそれぞれ H、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキルから独立して選択され；そして、 p が 0、1、2 または 3 である、請求項 4 0 に記載の複合体。

【請求項 4 3】

R^f と R^g は同一であるか異なっており、そして、H および Me から選択され；そして、 p が 1 である、請求項 4 2 に記載の複合体。

【請求項 4 4】

N と C の間の二重線

【化 3 5】

==

が、単結合または二重結合を表し、それが二重結合であるとき X は存在せず、Y は - H であり、そして、それが単結合であるとき X は - H であり、Y は - OH または - SO₃M であることを条件とし；

M が - H または薬学的に許容可能な陽イオン（例えば、Na⁺）であり；

X' と Y' が共に - H であり；

A と A' が共に - O - であり；

R₆ が - OMe であり；ならびに

R^x が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルである、請求項 3 8 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 4 5】

N と C の間の二重線

【化 3 6】

==

が二重結合を表す、請求項 2 6 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 4 6】

N と C の間の二重線

【化 3 7】

==

が単結合を表し、X が - H、前記結合基またはアミン保護基であり；そして、Y が - H、- OR、- OCOR'、- SR、- NR'R''、任意選択的に置換された 5 員または 6 員の窒素含有複素環、- SO₃M、- SO₂M およびスルファート - OSO₃M から選択される、請求項 2 6 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 4 7】

Y が - SO₃M、- OH、- OMe、- OEt または - NHOH から選択される、請求項 4 6 に記載の複合体。

【請求項 4 8】

Y が - SO₃M である、請求項 4 7 に記載の複合体。

【請求項 4 9】

M が - H、Na⁺ または K⁺ である、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

。

【請求項 5 0】

N と C の間の二重線

【化 3 8】

==

が二重結合を表し；

Y が - H であり；

W が C = O であり；

R₁、R₂、R₁'、R₂'、R₄ および R₄' が - H であり；

R₃ または R₃' の一方が任意選択的に前記結合基であり、そして、他方が - H であり

；

R₆ が - OMe であり；

Z と Z' が - CH₂- であり；

X' が - H であり；

Y' が - H であり；ならびに

A と A' が - O - である、

請求項 26、27、28 または 38 に記載の複合体。

【請求項 51】

前記複合体が 1 ~ 10 個の細胞傷害性化合物を含み、各細胞傷害性化合物は、前記細胞傷害性化合物を前記 CBA に連結する前記結合基を含み、そして、前記複合体上の各細胞傷害性化合物が同一である、請求項 26 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 52】

前記細胞結合剤が、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生生物感染細胞、自己免疫細胞、活性化細胞、骨髄細胞、活性化 T 細胞、B 細胞またはメラニン形成細胞；CD4、CD6、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD44、CD56、EpCAM、CanAg、CALLA もしくは Her 2 抗原を発現する細胞；Her 3 抗原を発現する細胞；またはインスリン成長因子受容体を発現する細胞、上皮成長因子受容体を発現する細胞、および葉酸受容体を発現する細胞から選択される標的細胞に結合する、請求項 26 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 53】

前記細胞結合剤が抗体、単鎖抗体、前記標的細胞に特異的に結合する抗体断片、モノクローナル抗体、単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、前記標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体、ドメイン抗体、前記標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体断片、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、または栄養輸送分子である、請求項 52 に記載の複合体。

【請求項 54】

前記抗体が表面付替抗体 (resurfaced antibody)、表面付替単鎖抗体または表面付替抗体断片である、請求項 53 に記載の複合体。

【請求項 55】

前記抗体がモノクローナル抗体、単鎖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、請求項 53 に記載の複合体。

【請求項 56】

前記抗体がヒト化抗体、ヒト化単鎖抗体またはヒト化抗体断片である、請求項 53 に記載の複合体。

【請求項 57】

請求項 26 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の複合体および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 58】

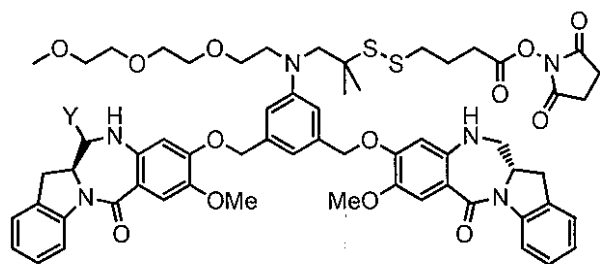
哺乳類動物において異常な細胞増殖を阻害する、または細胞増殖障害、自己免疫障害、

破骨性障害、感染性疾患、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵臓病もしくは腎臓病を治療する方法であって、治療上有効量の請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 26 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の複合体、および、任意選択的に、化学療法剤を前記哺乳類動物に投与することを含む、前記方法。

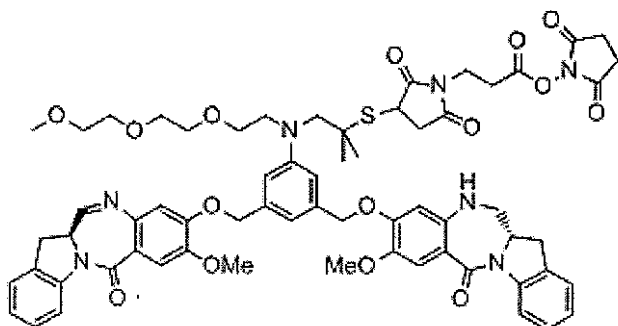
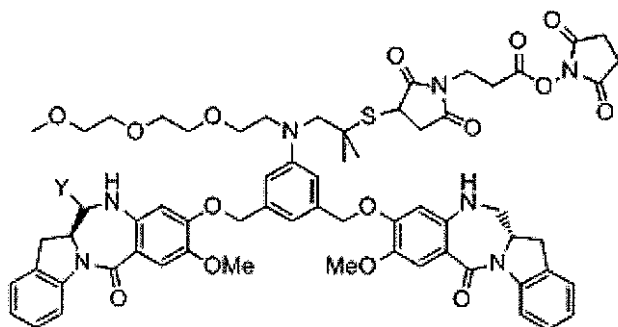
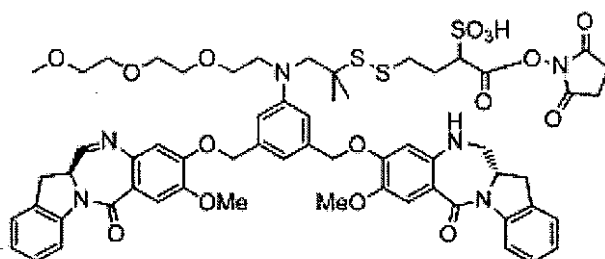
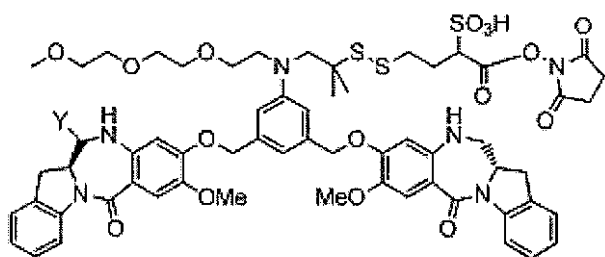
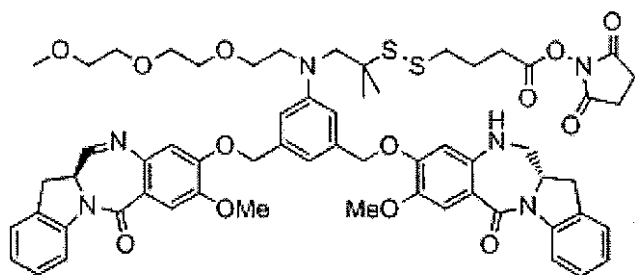
【請求項 59】

哺乳類動物において異常な細胞増殖を阻害する、または細胞増殖障害、自己免疫障害、破骨性障害、感染性疾患、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵臓病もしくは腎臓病を治療する方法であって、

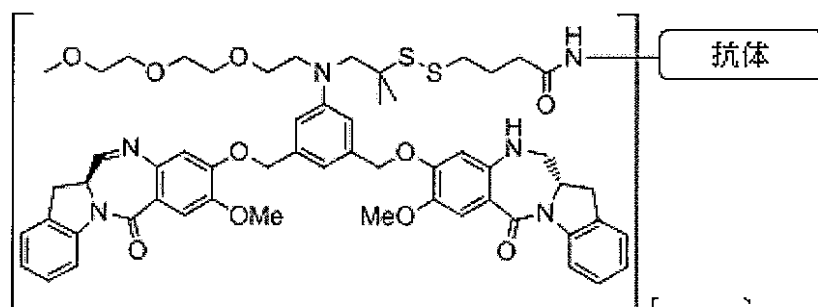
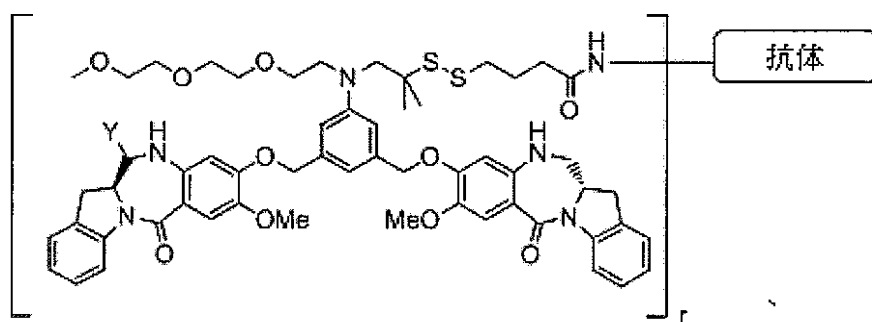
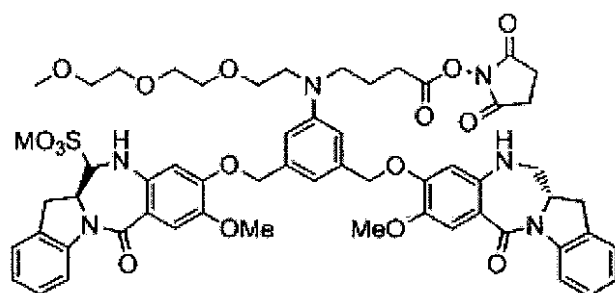
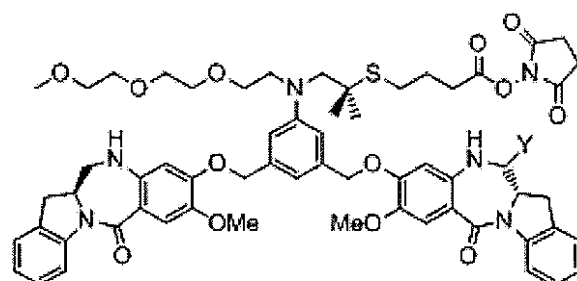
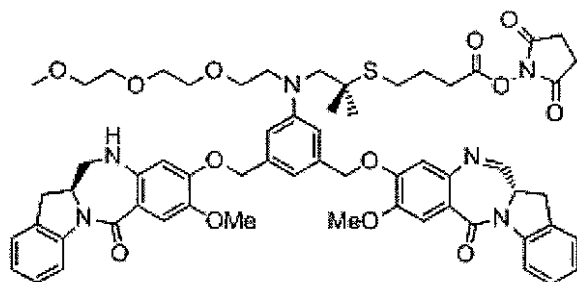
【化 39】



【化 4 0】



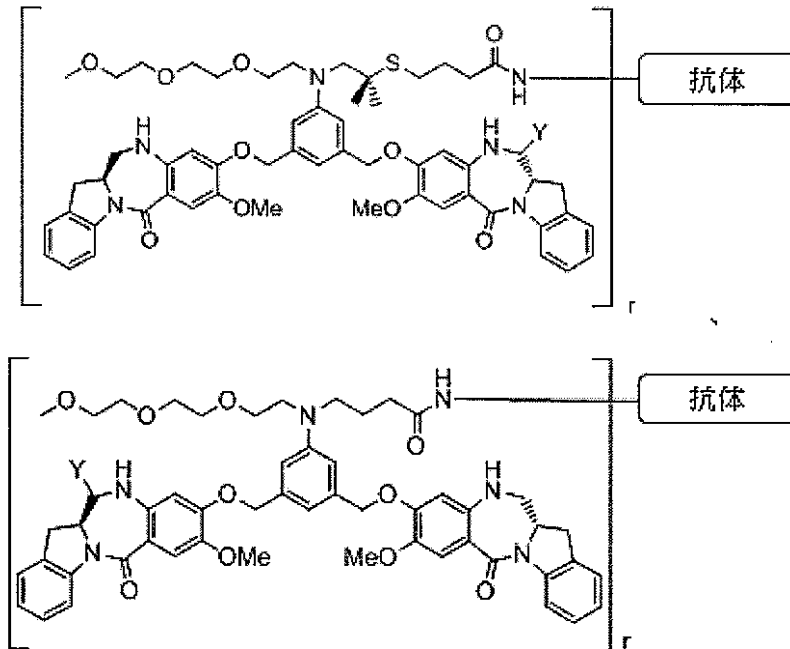
【化 4 1】



【化 4 2】



【化 4 3】



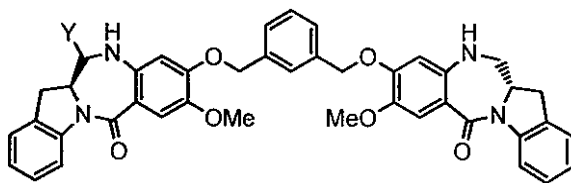
または薬学的に許容可能なその塩、から選択される化合物または複合体の治療上効果量、および、任意選択的に、治療上効果量の化学療法剤を前記哺乳類動物に投与することを含み、

式中、 r が 1 から 10 までの整数であり、 Y が $-H$ または $-SO_3M$ であり（例えば、 Y は $-SO_3M$ であり）、そして、 M が $-H$ または薬学的に許容可能な陽イオンである、方法。

【請求項 6 0】

哺乳類動物において異常な細胞増殖を阻害する、または細胞増殖障害、自己免疫障害、破骨性障害、感染性疾患、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、脾臓病もしくは腎臓病を治療する方法であって、治療上有効量の以下の式：

【化 4 4】



の化合物、またはその薬学的に許容可能なその塩と任意選択的に化学療法剤を前記哺乳類動物に投与することを含み、式中、 Y は $-H$ または $-SO_3M$ であり（例えば、 Y は $-SO_3M$ であり）、そして、 M が $-H$ または薬学的に許容可能な陽イオンである、方法。

【請求項 6 1】

前記の第 2 の化学療法剤を前記哺乳類動物に連続的または逐次的に投与する、請求項 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記方法が、癌、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、移植片対宿主病（GVHD）、移植拒絶反応、狼瘡、筋炎、感染症および免疫不全から選択される病気を治療するためのものである、請求項 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記方法が癌を治療するためのものである、請求項 5 8 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記癌が、乳癌、大腸癌、脳の癌、前立腺癌、腎臓癌、膵臓癌、卵巣癌、頭部頸部の癌、黒色腫、大腸直腸癌、胃癌、扁平上皮癌、肺小細胞癌、非肺小細胞癌、精巣癌、メルケル細胞癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、リンパ器官の癌、および白血病（急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMOL）、有毛細胞性白血病（HCL）、T細胞性前リンパ球性白血病（T-PLL）、大顆粒リンパ球性白血病、成人T細胞白血病）、リンパ腫（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ホジキンリンパ腫（結節性硬化症、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球豊富型ホジキンリンパ腫、リンパ球減少性または非減少性ホジキンリンパ腫、および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫）、非ホジキンリンパ腫（全てのサブタイプ）、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、B細胞性前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症など）、脾臓周辺帯リンパ腫、形質細胞腫瘍（形質細胞骨髄腫、形質細胞腫、モノクローナル免疫グロブリン沈着病、重鎖病）、節外周辺帯B細胞リンパ腫（MALTリンパ腫）、節性周辺帯B細胞リンパ腫（NMZL）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、T細胞前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、アグレッシブNK細胞白血病、成人T細胞白血病／リンパ腫、節外NK／T細胞リンパ腫（鼻型）、腸疾患型T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、芽球型NK細胞リンパ腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、原発性皮膚CD30陽性Tリンパ球増殖症、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫（分類不能）、未分化大細胞型リンパ腫）、多発性骨髄腫（形質細胞骨髄腫またはカーレル病）を含む血液系腫瘍から選択される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記癌が、急性骨髄性白血病（AML）である、請求項 6 4 に記載の方法。