(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-184232
(P2012-184232A)
(43)公開日　平成24年9月27日(2012.9.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/605	(2006.01)	C07K	14/605	ZNA	4B024
C07K 16/26	(2006.01)	C07K	16/26		4C084
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02		4C086
A61K 38/26	(2006.01)	A61K	37/28		4C206
A61K 31/64	(2006.01)	A61K	31/64		4H045

審査請求 有　請求項の数 45　ＯＬ　（全 203 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-89113(P2012-89113)
(22)出願日　平成24年4月10日(2012.4.10)
(62)分割の表示　特願2009-544484(P2009-544484)の分割
原出願日　平成20年1月7日(2008.1.7)
(31)優先権主張番号　60/879,048
(32)優先日　平成19年1月5日(2007.1.5)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/939,831
(32)優先日　平成19年5月23日(2007.5.23)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/945,319
(32)優先日　平成19年6月20日(2007.6.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　509129244
コヴェックス・テクノロジーズ・アイルランド・リミテッド
アイルランド国　カウンティ・コーク　リンガスキディー　オペレーションズ・サポート・グループ
(74)代理人　100096666
弁理士　室伏　良信
(74)代理人　100131934
弁理士　▲高▼橋　宏次
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚

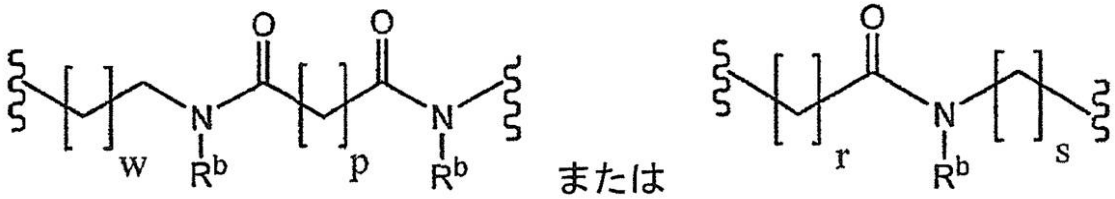
最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルカゴン様タンパク質１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）アゴニスト化合物

(57)【要約】　（修正有）
【課題】抗体中の結合性部位と連結しているグルカゴン様タンパク質１受容体標的化剤－リンカー複合体を含むグルカゴン様タンパク質１受容体標的化化合物を提供する。糖尿病または糖尿病に関連する状態を予防または治療するための方法を含む、化合物の様々な使用を提供する。
【解決手段】インスリン分泌を促進し、血中グルコースレベルを低下させる新規化合物、ならびにこれらの化合物を作製および使用する方法に関する。特に、本発明は、グルカゴン様タンパク質１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）と結合し、該受容体を活性化する化合物を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
R^1-H^1Aib$^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9L^{10}S^{11}K^{12}Q^{13}M^{14}E^{15}E^{16}E^{17}A^{18}V^{19}R^{20}L^{21}F^{22}I^{23}E^{24}W^{25}L^{26}K^{27}N^{28}G^{29}G^{30}P^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}S^{39}$-X^{40}-R^2$　の配列のペプチドを含む化合物、その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ、または薬学的に許容できる塩
[ここで、
R^1は、存在しないか、CH_3、$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2CH_3$、$C(O)CH_2CH_2CH_3$、または$C(O)CH(CH_3)CH_3$であり、
R^2は、存在しないか、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、$NHCH(CH_3)CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、
また、L^{10}、S^{11}、K^{12}、Q^{13}、M^{14}、E^{16}、E^{17}、V^{19}、R^{20}、L^{21}、E^{24}、L^{26}、K^{27}、N^{28}、S^{32}、S^{33}、G^{34}、A^{35}、P^{36}、P^{37}、P^{38}、S^{39}、またはX^{40}のうちの1つは連結残基（LR）であり、そして
LRはＫ、Ｒ、Ｙ、Ｃ、Ｔ、Ｓ、リシンの相同体（Ｋ（ＳＨ）を含む）、ホモシステインおよびホモセリンを含む群から選択され、
X^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、
連結残基は、式-X-Y-Z’-を有する直鎖または分岐鎖の中間体リンカーL’を介して抗体中の結合性部位に対して共有結合するようになっている
[ここで、Xは存在しないか、Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、Ｆ、ＣＬ、ＢｒおよびＩからなる群より選択される原子を含む生物学的に適合する接続鎖であり、ポリマーまたはブロックコポリマーを含んでよく、
Ｙは、存在しないか、または少なくとも環構造を含む認識基であり、
Ｚ’は、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側との共有結合を含む結合部分である]。]
。
【請求項２】
Ｘが、ＧＡ標的化剤の連結残基に結合しており、置換または非置換であり、$-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$、$-R^{22}-$シクロアルキル$-R^{23}-$、$-R^{22}-$アリール$-R^{23}-$および$R^{22}-$ヘテロシクリル$-R^{23}-$からなる群より選択され、ここで、
R^{22}およびR^{23}は、それぞれ独立に、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、$-NR^b-$、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$アルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{2\sim50}$アルケニレン、または置換もしくは非置換の$C_{2\sim50}$ヘテロアルケニレンからなる群より選択され、
R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル$-C_{0\sim6}$アルキル、または置換および非置換のアリール$-C_{0\sim6}$アルキルからなる群より選択され、
ｔ＝２～５０であり、
R^{22}およびR^{23}のサイズは、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子となるようなものである、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^{22}が、$-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-S(O)_{0\sim2}-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-S(O)_{0\sim2}-NR^b-(CH_2)_v-$および$-(CH_2)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_v-$からなる群より選択され、ここで、ｕおよびｖは独立に、０～２０であり、

R^{23}が、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{b}－、置換または非置換の直鎖または分岐鎖Ｃ$_{1\sim50}$アルキレン、置換または非置換の直鎖または分岐鎖Ｃ$_{1\sim50}$ヘテロアルキレン、置換または非置換の直鎖または分岐鎖Ｃ$_{2\sim50}$アルケニレン、および置換または非置換のＣ$_{2\sim50}$ヘテロアルケニレンからなる群より選択され、構造



［式中、ｐは２～４５であり、ｗは１～２０であり、ｒは１～２０であり、ｓは０～２０であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0\sim6}$アルキル、または置換および非置換のアリール－Ｃ$_{0\sim6}$アルキルからなる群より選択される］

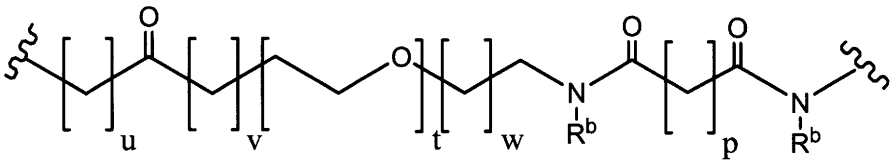
を有することができ、

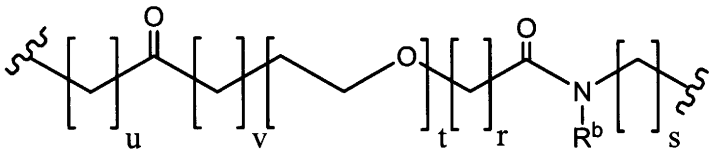
R^{22}およびR^{23}のサイズは、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子となるようなものである、

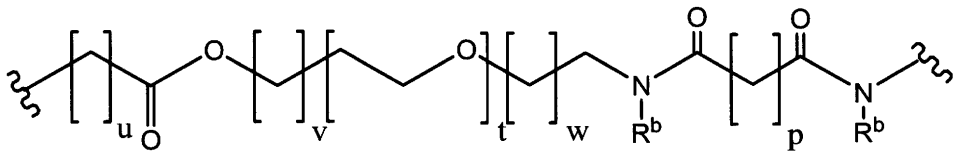
請求項２に記載の化合物。

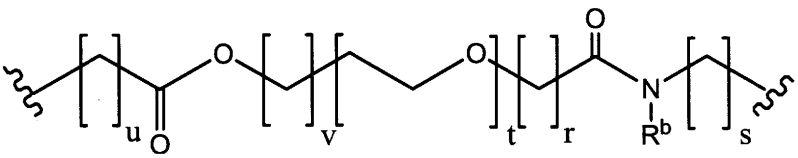
【請求項４】

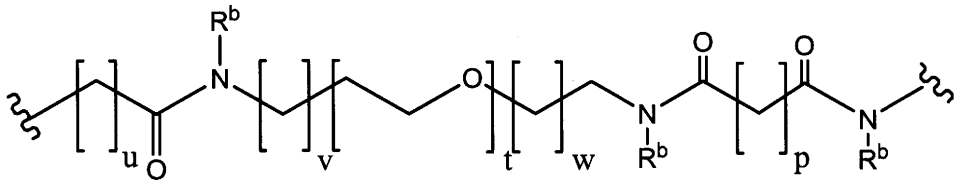
Ｘが、



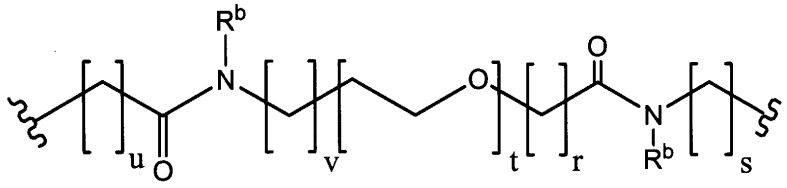




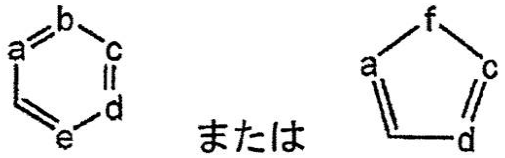




および



からなる群より選択される構造を有する、請求項１に記載の化合物
［式中、Ｘの主鎖長は、１～１００個の原子である］。
【請求項５】
環構造Ｙが存在し、置換あるいは非置換の構造



を有する、請求項１から4のいずれか一項に記載の化合物
［式中、ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、それぞれ独立に、炭素または窒素であり、ｆは、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、Ｙは、十分な原子価の２つの環位置においてＸおよびＺまたはＺ’に独立に結合しており、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅまたはｆのうちの４つ以下は

、同時に窒素であり、好ましくは、環構造中のａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、それぞれ炭素である］。

【請求項６】

Yがフェニルである、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

Ｚ’が、存在する場合、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールアルキル、置換ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され、ここで、少なくとも１個の置換基は、１，３－ジケトン部分、アシルβ－ラクタム、活性エステル、α－ハロケトン、アルデヒド、マレイミド、ラクトン、無水物、α－ハロアセトアミド、アミン、ヒドラジドもしくはエポキシドであるか、または、１，３－ジケトン部分、アシルβ－ラクタム、活性エステル、α－ハロケトン、アルデヒド、マレイミド、ラクトン、無水物、α－ハロアセトアミド、アミン、ヒドラジドもしくはエポキシドを有する、抗体中の結合性部位におけるアミノ酸の側鎖へのアミノ基の付加によって形成される生成物である、

請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

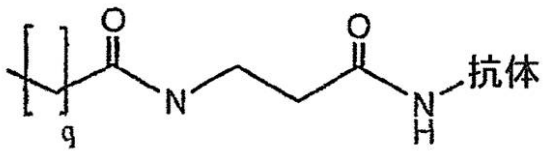
少なくとも１個の置換基が、置換１，３－ジケトンまたはアシルβ－ラクタム、および、１，３－ジケトン部分またはアシルβ－ラクタムを有する、抗体中の結合性部位におけるアミノ酸の側鎖へのアミノ基の付加によって形成される生成物からなる群より選択される、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

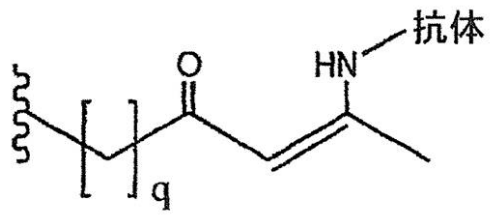
Ｚ’が、置換１，３－ジケトン、アシルβ－ラクタム、アルキル置換１，３ジケトンおよびアルキル置換アシルβ－ラクタムからなる群より選択される部分を有する、抗体中の結合性部位におけるアミノ酸の側鎖へのアミノ基の付加によって形成される生成物である、請求項７および８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

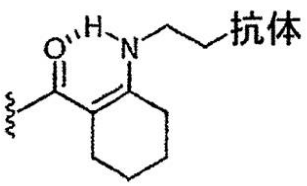
Ｚ’が、構造



または



または



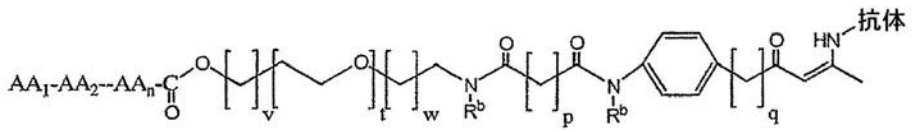
を有する、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物

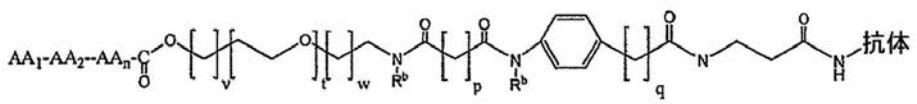
［式中、ｑ＝０～５であり、抗体は、抗体中の結合性部位における側鎖との共有結合であ

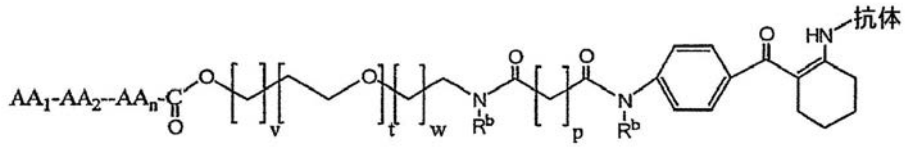
る］。

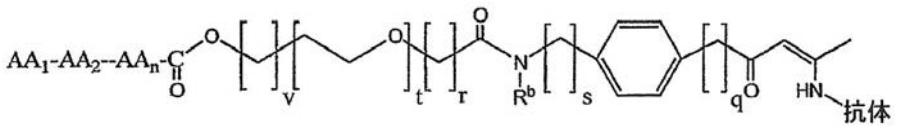
【請求項１１】

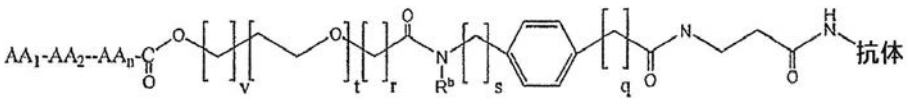
下記からなる群から選ばれる式を含む、請求項1から10に記載の化合物

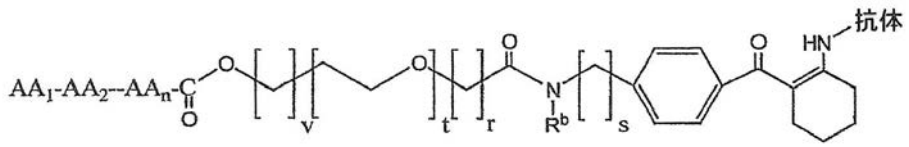


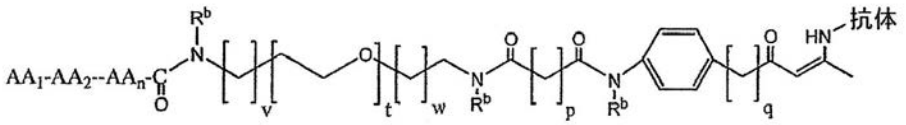


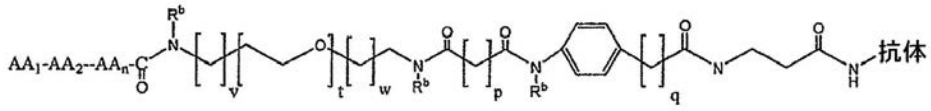


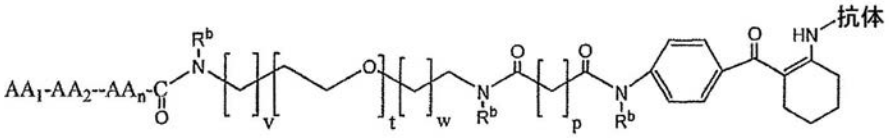


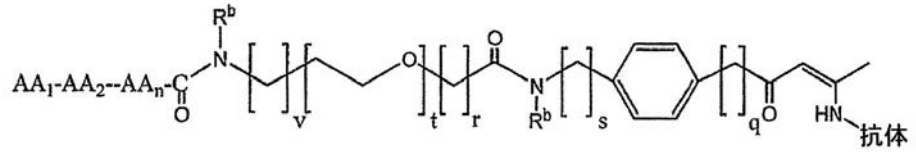


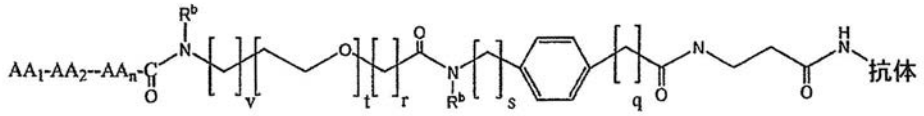


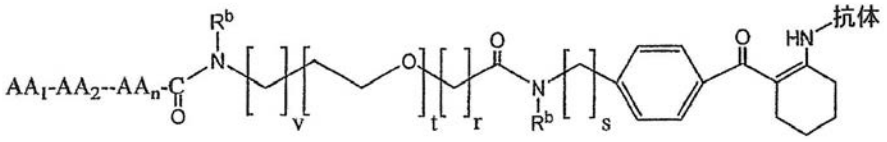


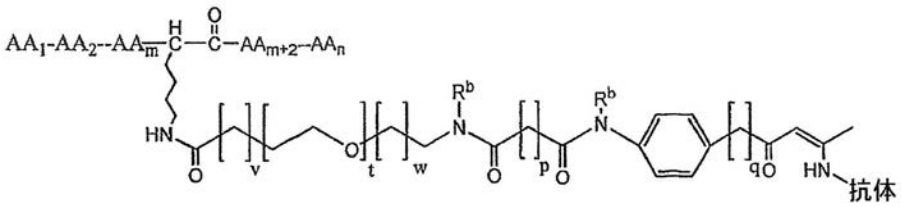


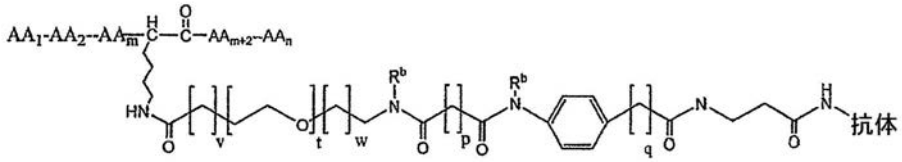


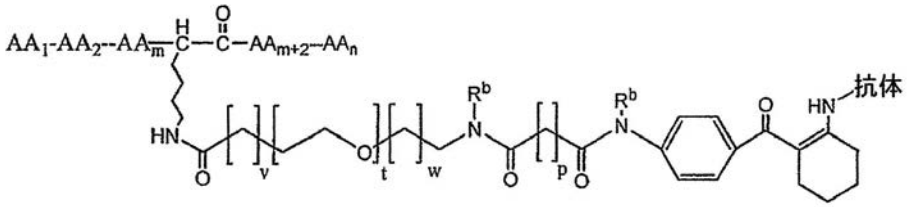

AA1-AA2--AAn
抗体

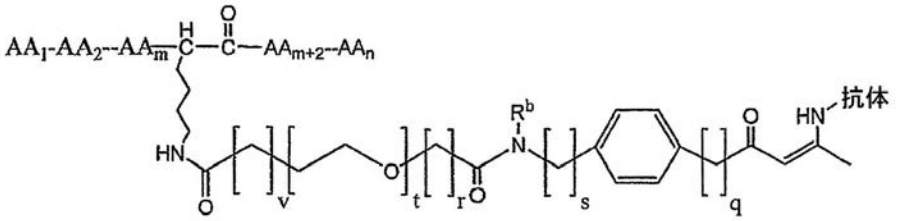

AA1-AA2--AAn
抗体

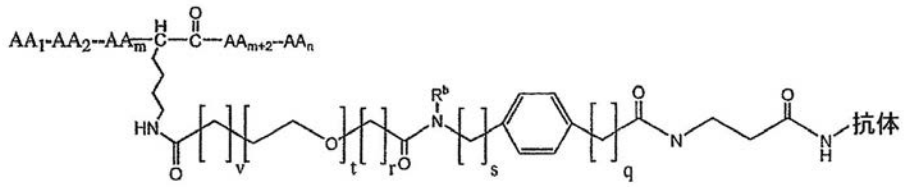

AA1-AA2--AAn
抗体

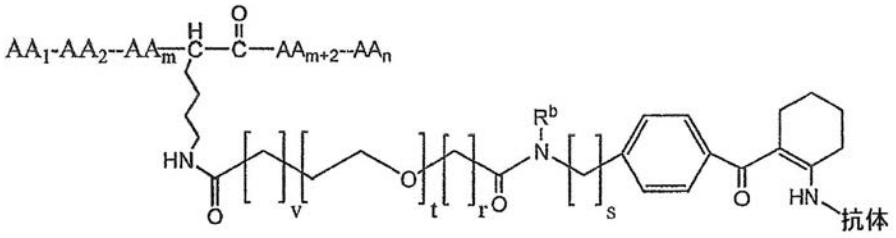

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

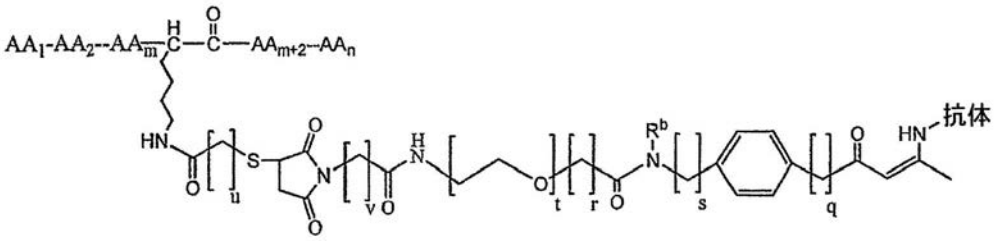

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

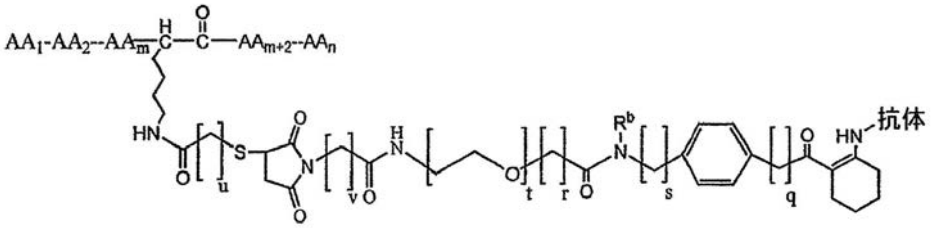

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

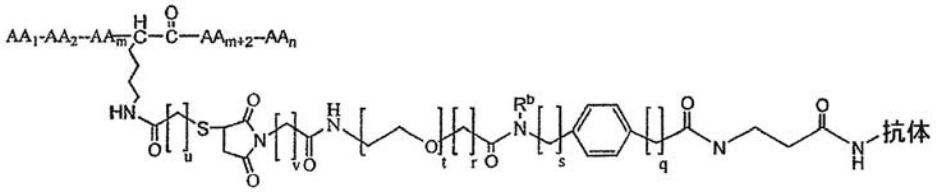

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

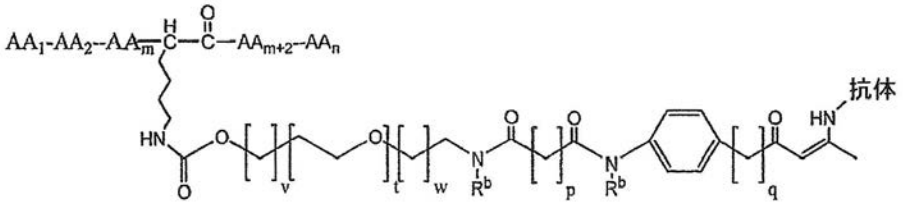

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

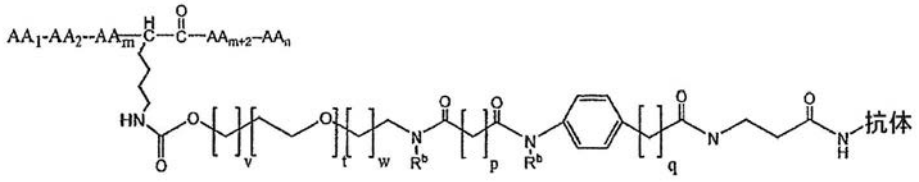

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

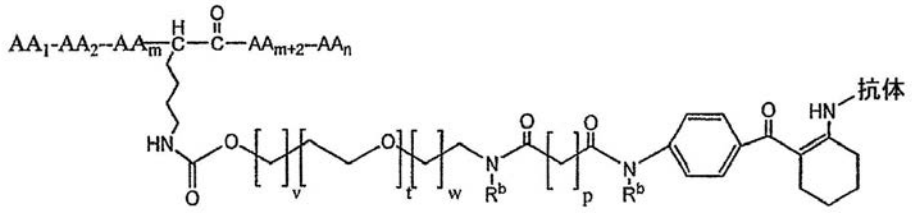

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

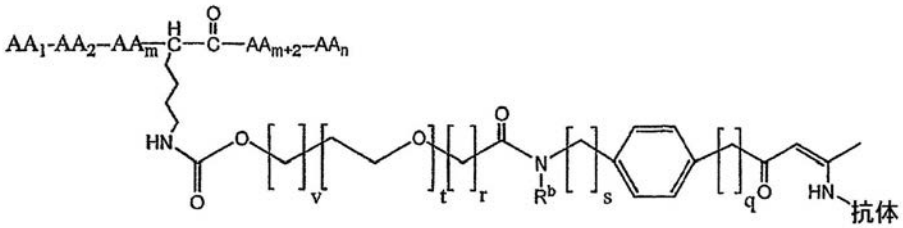

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

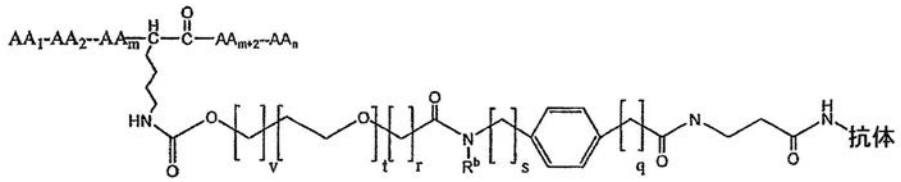

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

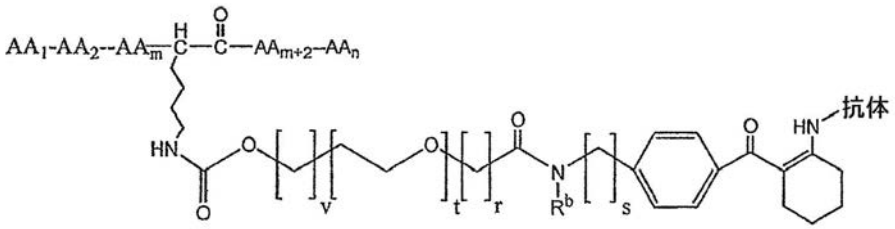

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

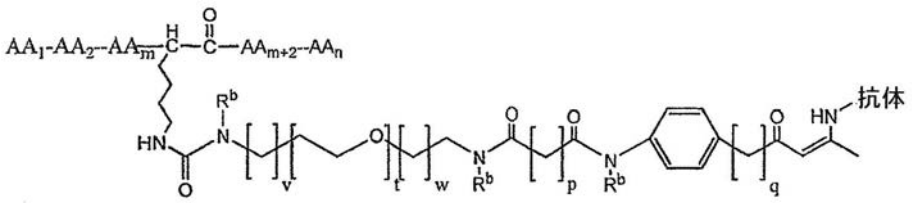

AA1-AA2--AAm-AAm+2--AAn
抗体

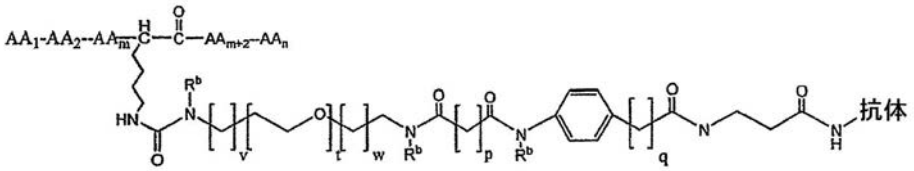

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

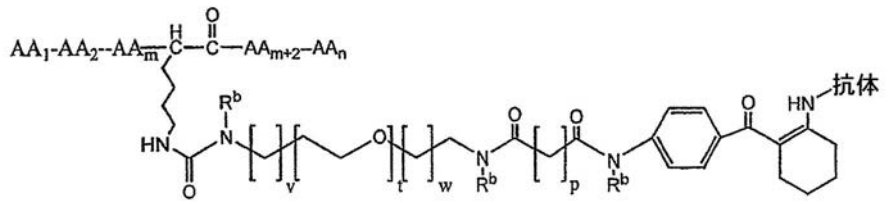

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

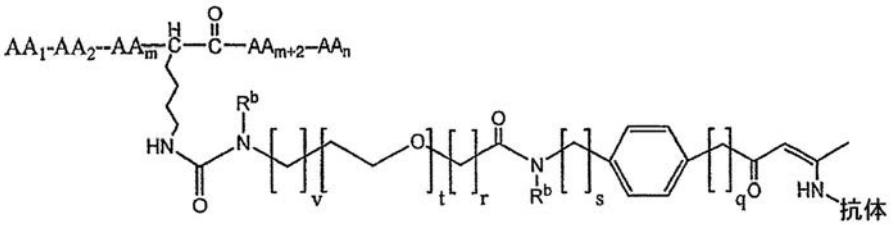

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

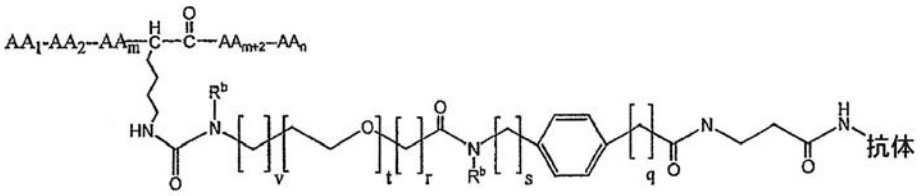

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体


AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体

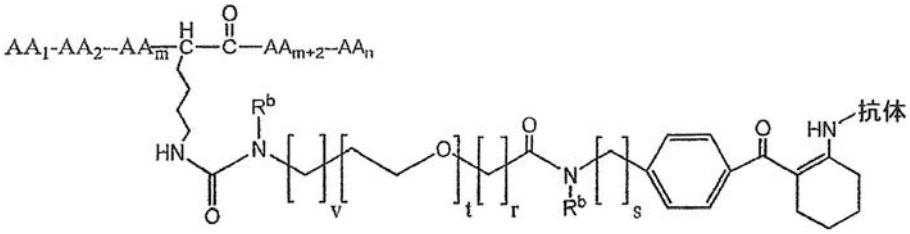

AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体


AA1-AA2--AAm
AAm+2--AAn
抗体





および



[ここで、AA_1-AA_2-AA_m-CH-CO-AA_{m+2}-AA_n、およびA_1-AA_2-AA_n-COO-はペプチドであり、uは0、1、2、3、4、または5であり、vは0、1、2、3、4、または5であり、ｒは1、2、3、4、または5であり、sは1、2、3、4、または5であり、tは1、2、3、4、5、または6であり、wは1、2、3、4、または5であり、pは1、2、3、4、または5であり、qは0、1、2、または3であり、

R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。]。

【請求項１２】

Xの主鎖長が、1～50個の原子である、請求項4から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

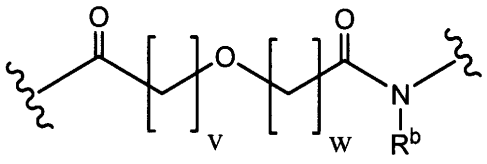
Xの主鎖長が、1～25個の原子である、請求項12に記載の化合物。

【請求項１４】

Xの主鎖長が、1～15個の原子である、請求項13に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｘが

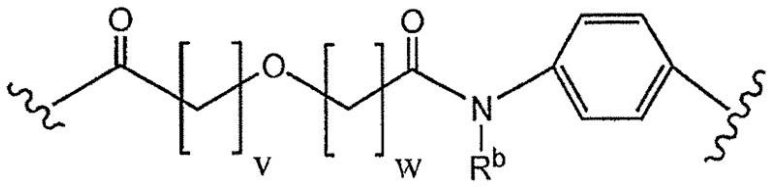


である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物

［式中、ｖおよびｗは、Ｘの主鎖長が６～１２個の原子となるように選択される］。

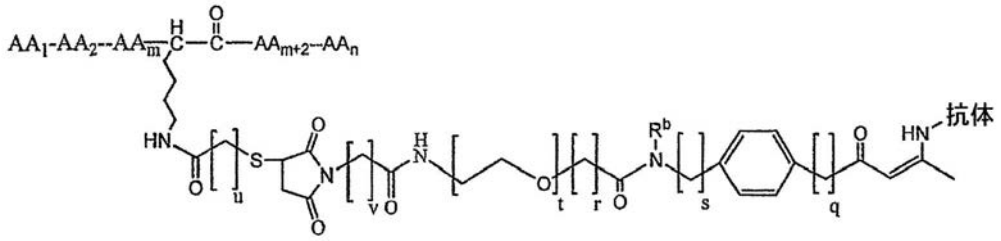
【請求項１６】

Ｘ－Ｙが



である、請求項15に記載の化合物
［ｖは１または２であり、ｗは１または２であり、Ｒ^{b}は水素である］。

【請求項１７】
式



[ここで、AA_1-AA_2-AA_m-CH-CO-AA_{m+2}-AA_nはペプチドであり、uは0、1、または2であり、vは1または2であり、rは1または2であり、sは0であり、tは1、2、または3であり、qは1または2であり、そしてＲ^{b}は水素である。]
を含む、請求項11に記載の化合物。

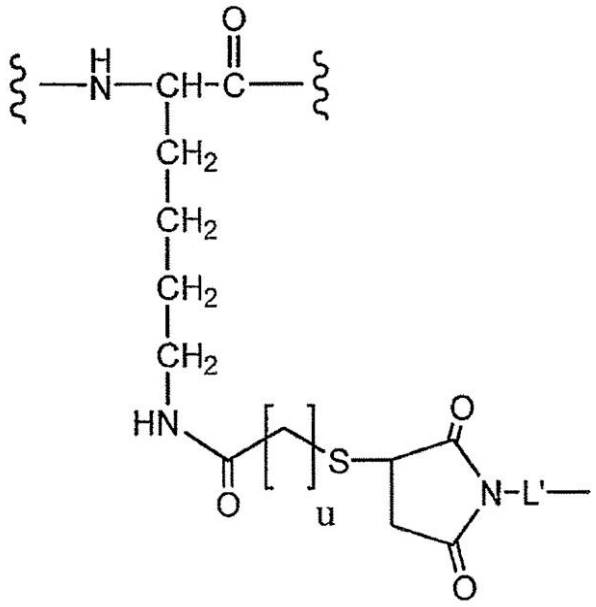
【請求項１８】
uが2、vが2、tが2、rが2、およびqが2である、請求項17に記載の化合物。

【請求項１９】
前記連結残基が、Ｋ、Ｙ、Ｔおよびリシンの相同体（Ｋ（ＳＨ）を含む）からなる群より選択される、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】
前記連結残基がＫである、請求項19に記載の化合物。

【請求項２１】
前記連結残基がＫ（ＳＨ）である、請求項19に記載の化合物。

【請求項２２】
リンカーL’と、それに結合する連結残基が、式



［式中、ｕは、１、２または３である］で表わされる、請求項21に記載の化合物。

【請求項２３】

R^1がＣ（Ｏ）CH_3である、請求項1から22に記載の化合物。

【請求項２４】

R^2がNH_2、である、請求項1から23に記載の化合物。

【請求項２５】

S^{11},
K^{12}, Q^{13}, M^{14}, E^{16}, E^{17},
V^{19}, R^{20}, L^{21}, E^{24}, L^{26},
K^{27}, N^{28}, S^{32}, G^{34}, P^{36},
P^{38}, または X^{40}のうちの1つが連結残基と置換されている、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

S^{11},
K^{12}, Q^{13}, M^{14}, E^{16}, E^{17},
V^{19}, R^{20}, L^{21}, E^{24}, K^{27},
N^{28}, S^{32}, G^{34}, P^{36}, P^{38},
または X^{40}のうちの1つが連結残基と置換されている、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

S^{11},
K^{12}, Q^{13}, M^{14}, E^{16}, E^{17},
V^{19}, R^{20}, L^{21}, E^{24}, K^{27},
N^{28}, P^{38}, または
X^{40}のうちの1つが連結残基と置換されている、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

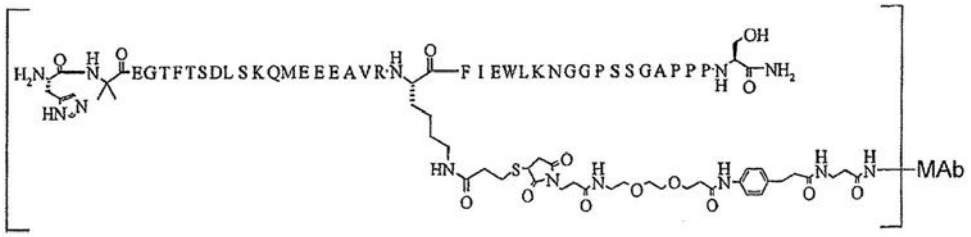
【請求項２８】

K^{12},
M^{14}, V^{19}, R^{20}, L^{21}, または E^{24}のうちのいずれか1つが連結残基と置換されている、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物。

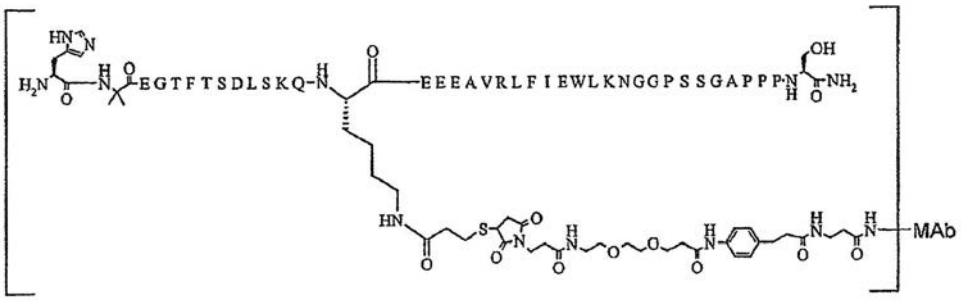
【請求項２９】

M^{14},
V^{19}, R^{20}, または L^{21}のうちのいずれか1つが連結残基と置換されている、請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物。

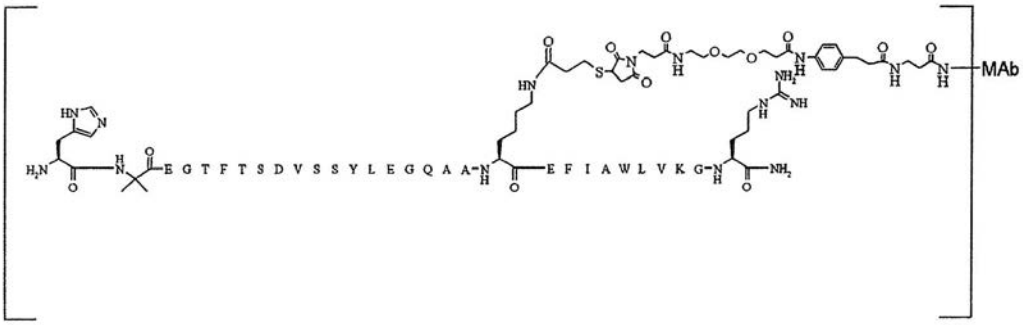
【請求項３０】
M^{14}が連結残基と置換されている、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
下記からなる群から選ばれる式を含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物。



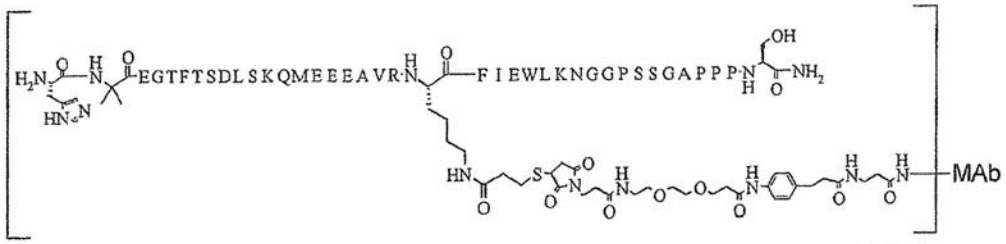
1または2



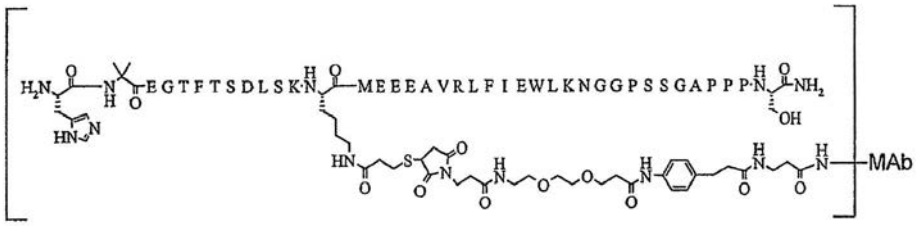
1または2



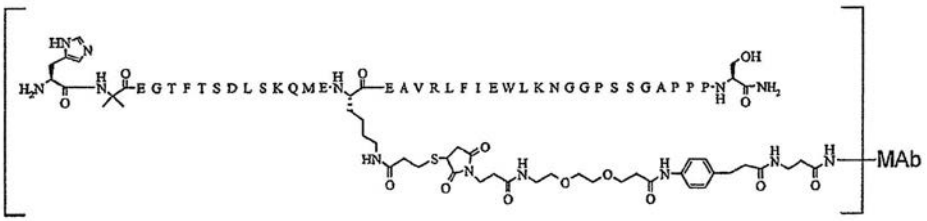
1または2



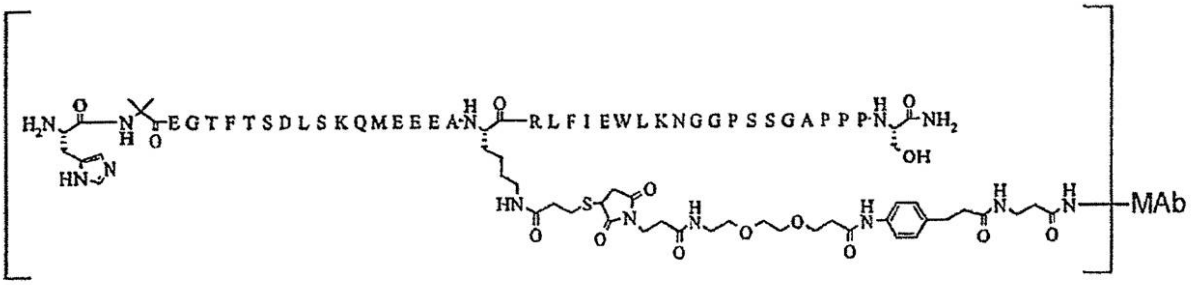
1または2



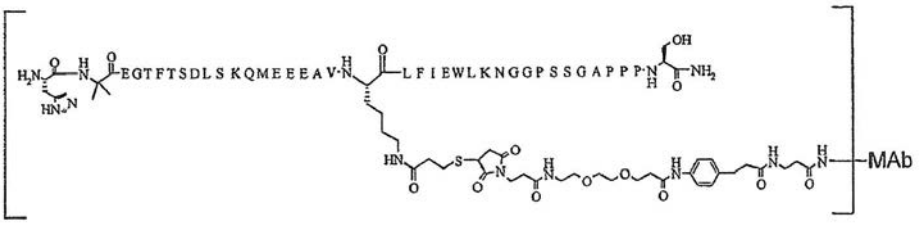
1または2



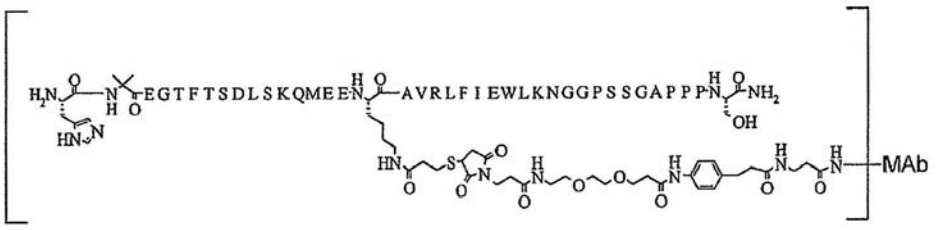
1または2



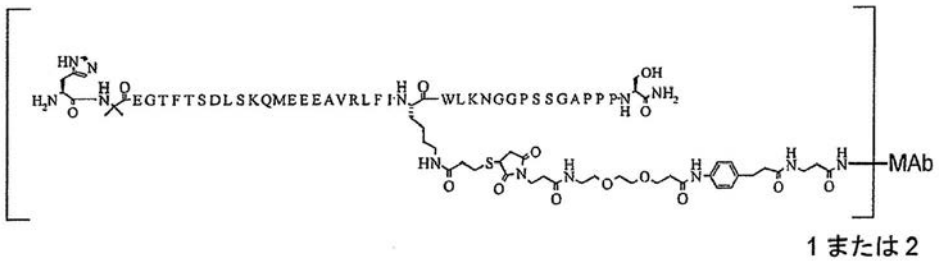
1または2



1または2



1または2



[式中、－Mbは、抗体中の結合性部位との共有結合である]。

【請求項３２】
前記抗体が、触媒抗体である、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
前記抗体が、アルドラーゼ抗体である、請求項32に記載の化合物。
【請求項３４】
抗体が、ｈ３８ｃ２由来のV_HおよびV_Lドメインを含む全長抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、F_v、ｄｓF_v、ｓｃF_v、V_H、ダイアボディまたはミニボディである、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
前記抗体が、全長抗体である、請求項1～34のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
抗体が、ｈ３８ｃ２由来のV_HおよびV_LドメインならびにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４からなる群より選択される定常ドメインを含む抗体である、請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
抗体が、配列番号７９で表される可変軽鎖配列および配列番号８０で表される可変重鎖配列を有するｈ３８Ｃ２である、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
治療有効量の請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。
【請求項３９】
スルホニル尿素、ビグアニド、チアゾリジンジオン、αグルコシダーゼ阻害剤およびメグリチニドからなる群より選択される治療有効量の化合物をさらに含む、請求項38に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
個体の血中グルコースレベルを減少させる方法における、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４１】
個体の血中グルコースレベルを減少させるための、治療有効量の、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４２】
個体の糖尿病を治療する方法における、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４３】
個体の糖尿病を治療するための、治療有効量の、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４４】
個体のインスリン分泌を増大させる方法における、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４５】

個体のインスリン分泌を増大させるための、治療有効量の、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物または請求項38および39のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２００７年１月５日に出願された米国仮特許出願第６０／８７９，０４８号、２００７年５月２３日に出願された米国仮特許出願第６０／９３９，８３１号および２００７年６月２０日に出願された米国仮特許出願第６０／９４５，３１９号の優先権を主張し、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本発明は、インスリン分泌を促進し、血中グルコースレベルを低下させる新規化合物、ならびにこれらの化合物を作製および使用する方法に関する。特に、本発明は、グルカゴン様タンパク質１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）と結合し、該受容体を活性化する化合物に関する。

【背景技術】

【０００３】

ＩＩ型糖尿病は、最も多く見られる形態の糖尿病である。この疾患は、インスリン耐性および膵β細胞不全によって引き起こされ、グルコース刺激によるインスリン分泌の減少をもたらす。インクレチンは、グルコース依存性のインスリン分泌を刺激し、グルカゴン分泌を阻害する化合物であり、ＩＩ型糖尿病の治療のための魅力的な候補として浮上した。β細胞機能をインビトロで改善することがわかっている２種のインクレチンは、グルコースインスリン分泌促進ポリペプチド（ＧＩＰ）およびグルカゴン様ペプチド（７～３６）アミド（ＧＬＰ－１）である。糖尿病β細胞はその作用に比較的耐性があるため、ＧＩＰは魅力的な治療用候補ではないように思われる。しかしながら、糖尿病β細胞は、ＧＬＰ－１の効果に対して感受性がある。

【０００４】

インスリン分泌を増大させることおよびグルカゴン分泌を減少させることに加えて、３０アミノ酸のＧＬＰ－１ペプチドは、プロインスリン遺伝子転写を刺激し、胃内容排出時間を遅くし、食物摂取量を低減する。ＧＬＰ－１は、推定７回膜貫通型ドメイン受容体であるグルカゴン様ペプチド１受容体（ＧＬＰ－１Ｒ）と結合することにより、その生理学的効果を発揮する。

【０００５】

ＧＬＰ－１の治療的使用の欠点は、そのインビボ半減期が短い（１～２分）ことである。このように半減期が短いのは、ジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－ＩＶ）によるペプチドの迅速な崩壊の結果である。これは、ＧＬＰ－１Ｒ活性を刺激する能力を維持しながら半減期の増大を呈するＧＬＰ－１類似体の同定または開発につながった。これらの類似体の例は、エキセンディン－４およびＧＬＰ－１－Ｇｌｙ８を含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

半減期の増大を示しながらインスリン分泌促進活性を維持する数種のＧＬＰ－１類似体が開発されたが、薬物動態プロファイルを改善したＧＬＰ－１Ｒアゴニストの必要性は依然としてある。

【０００７】

この明細書におけるいかなる技術の参照も、その参照された技術が共通の一般知識の一部を形成することのいかなる形態または示唆の肯定でもなく、そのように解釈されるべきではない。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本明細書において開示されるのは、１種または複数のＧＬＰ－１Ｒアゴニストペプチドを、１種または複数の抗体中の結合性部位と共有結合させることによって形成される組成物、ならびにこれらの組成物を作製および使用する方法である。いくつかの実施形態において、インビボ半減期を改善したＧＬＰ－１Ｒアゴニスト（ＧＡ）化合物が提供される。ＧＡ標的化化合物は、ＧＡ標的化剤を、直接的にまたは介在リンカーを介して、抗体中の結合性部位と共有結合させることによって形成される。本発明の標的化化合物および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物も提供される。

【０００９】

いくつかの実施形態において、ＧＬＰ－１Ｒアゴニスト（ＧＡ）ペプチドが提供される。一部の態様において、本発明は、ＧＬＰ－１受容体のペプチドアゴニストであるＧＡ標的化剤であって、

$R^1-H^1x^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9x^{10}S^{11}x^{12}x^{13}x^{14}E^{15}x^{16}x^{17}A^{18}x^{19}x^{20}x^{21}F^{22}x^{23}x^{24}x^{25}x^{26}x^{27}x^{28}x^{29}x^{30}x^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}-R^2$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化剤を提供し、

ここで、

R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、

R^2は、存在しないか、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、ＮＨＯＣＨ３、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、

x^2は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｄ－Ａｌａ等のブロッキング基であり（ここで、位置x^2の文脈における「ブロッキング基」という用語は、ＤＰＰ－４切断等のいくつかの切断反応をブロックすることができる残基または基を指す）、x^{10}は、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＡであり、x^{12}はＳまたはＫであり、x^{13}はＱまたはＹであり、x^{14}は、Ｇ、Ｃ、Ｆ、Ｙ、Ｗ、ＭまたはＬであり、x^{16}は、Ｋ、Ｄ、ＥまたはＧであり、x^{17}はＥまたはＱであり、x^{19}は、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＡであり、x^{20}は、Ｏｒｎ、Ｋ（ＳＨ）、ＲまたはＫであり、x^{21}はＬまたはＥであり、x^{23}はＩまたはＬであり、x^{24}はＡまたはＥであり、x^{25}はＷまたはＦであり、x^{26}はＬまたはＩであり、x^{27}は、Ｉ、ＫまたはＶであり、x^{28}は、Ｒ、Ｏｒｎ、ＮまたはＫであり、x^{29}はＡｉｂまたはＧであり、x^{30}は、任意のアミノ酸、好ましくはＧまたはＲであり、x^{31}はＰであるかまたは存在せず、x^{32}はＳであるかまたは存在せず、x^{33}はＳであるかまたは存在せず、x^{34}はＧであるかまたは存在せず、x^{35}はＡであるかまたは存在せず、x^{36}はＰであるかまたは存在せず、x^{37}はＰであるかまたは存在せず、x^{38}はＰであるかまたは存在せず、x^{39}はＳであるかまたは存在せず、x^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、加えて、ここで、x^{10}、x^{11}、x^{12}、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{17}、x^{19}、x^{20}、x^{21}、x^{24}、x^{26}、x^{27}、x^{28}、x^{32}、x^{33}、x^{34}、x^{35}、x^{36}、x^{37}、x^{38}、x^{39}またはx^{40}のうちの１つは、抗体中の結合性部位と中間体リンカーを介して共有結合可能な求核性側鎖を含む連結残基（－［ＬＲ］－）で置換されており、該連結残基はＫ（ＳＨ）である。これらの実施形態において、x^2はＡｉｂであってよい。

【００１０】

本発明の化合物は、

【００１１】

【表１】

R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号172),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号173),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111),
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112),
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169),
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号171),
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116),
R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123), および
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号124).

からなる群より選択される１種または複数の化合物と実質的に相同の配列を含むペプチドを含み得る。

【００１２】

本発明の化合物は、

【００１３】

【表２】

R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39),
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116),
R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121),
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122),および
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123).

からなる群より選択される１種または複数の化合物と実質的に相同の配列を含むペプチドを含み得る。

【００１４】

本発明の化合物は、

【００１５】
【表３】

R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号172),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号173),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111),
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112),
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169),
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114), および
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115).

からなる群より選択される１種または複数の化合物と実質的に相同の配列を含むペプチドを含み得る。
【００１６】
本発明の化合物は、
【００１７】
【表４】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111),
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112),
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169),
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113),および
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115).

からなる群より選択される１種または複数の化合物と実質的に相同の配列を含むペプチドを含み得る。
【００１８】
本発明の化合物は、
【００１９】

【表５】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111),
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112),
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169),
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113),および
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115).

からなる群より選択される配列を含むペプチドを含み得る。

【００２０】

本発明の化合物は、

【００２１】

【表６】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110),
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111),および
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112).

からなる群より選択される配列を含むペプチドを含み得る。

【００２２】

いくつかの態様において、本発明は、ＧＬＰ－１受容体のペプチドアゴニストであるＧＡ標的化剤であって、

$R^1-H^1x^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9x^{10}S^{11}x^{12}x^{13}x^{14}E^{15}x^{16}x^{17}A^{18}x^{19}x^{20}x^{21}F^{22}x^{23}x^{24}x^{25}x^{26}x^{27}x^{28}x^{29}x^{30}x^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}-R^2$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化剤を提供し、

ここで、

R^1は、存在しないか、CH_3、C（O）CH3、C（O）CH_2CH_3、C（O）$CH_2CH_2CH_3$またはC（O）CH（CH_3）CH_3であり、

R^2は、存在しないか、OH、NH_2、NH（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、$NHCH(CH_3)CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、

x^2は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＤ－Ａｌａ等のブロッキング基であり、x^{10}は、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＡであり、x^{12}は、ＳまたはＫであり、x^{13}は、ＱまたはＹであり、x^{14}は、Ｇ、Ｃ、Ｆ、Ｙ、Ｗ、ＭまたはＬであり、x^{16}は、Ｋ、Ｄ、ＥまたはＧであり、x^{17}は、ＥまたはＱであり、x^{19}は、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＡであり、x^{20}は、Ｏｒｎ、Ｋ（ＳＨ）、ＲまたはＫであり、x^{21}は、ＬまたはＥであり、x^{23}は、ＩまたはＬであり、x^{24}は、ＡまたはＥであり、x^{25}は、ＷまたはＦであり、x^{26}は、ＬまたはＩであり、x^{27}は、Ｉ、ＫまたはＶであり、x^{28}は、Ｒ、Ｏｒｎ、ＮまたはＫであり、x^{29}は、ＡｉｂまたはＧであり、x^{30}は、任意のアミノ酸、好ましくはＧまたはＲであり、x^{31}はＰであるかまたは存在せず、x^{32}はＳであるかまたは存在せず、x^{33}はＳであるかまたは存在せず、x^{34}はＧであるかまたは存在せ

ず、x^{35}はＡであるかまたは存在せず、x^{36}はＰであるかまたは存在せず、x^{37}はＰであるかまたは存在せず、x^{38}はＰであるかまたは存在せず、x^{39}はＳであるかまたは存在せず、x^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、

ここで、前記ペプチドは、中間体リンカー（Ｌ’）を介して抗体中の結合性部位と共有結合しており、Ｌ’は、Ｃ末端または連結残基（－［ＬＲ］－）の求核性側鎖のいずれかと共有結合しており、そのため、－［ＬＲ］－は、Ｋ、Ｒ、Ｙ、Ｃ、Ｔ、Ｓ、リシンの相同体（Ｋ（ＳＨ）を含む）、ホモシステインおよびホモセリンを含む群から選択され、存在する場合、x^{10}、x^{11}、x^{12}、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{17}、x^{19}、x^{20}、x^{21}、x^{24}、x^{26}、x^{27}、x^{28}、x^{32}、x^{33}、x^{34}、x^{35}、x^{36}、x^{37}、x^{38}、x^{39}またはx^{40}のうちの１つを置換している。

【００２３】

いくつかの態様において、本発明は、

$R^{1}-H^{1}Aib^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}V^{10}S^{11}S^{12}Y^{13}x^{14}E^{15}x^{16}Q^{17}A^{18}x^{19}x^{20}E^{21}F^{22}I^{23}A^{24}x^{25}L^{26}x^{27}x^{28}x^{29}R^{30}-R^{2}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化剤を提供し、

ここで、x^{14}は、Ｇ、Ｃ、Ｆ、Ｙ、ＷまたはＬであり、x^{16}は、Ｋ、Ｄ、ＥまたはＧであり、x^{19}は、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＡであり、x^{20}は、Ｏｒｎ、ＲまたはＫであり、x^{25}はＷまたはＦであり、x^{27}はＩまたはＶであり、x^{28}はＲまたはＫであり、x^{29}はＡｉｂまたはＧである。

【００２４】

いくつかの態様において、本発明は、

$R^{1}-H^{1}Aib^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}L^{10}S^{11}K^{12}Q^{13}M^{14}E^{15}E^{16}E^{17}A^{18}V^{19}R^{20}L^{21}F^{22}I^{23}E^{24}W^{25}L^{26}K^{27}N^{28}G^{29}G^{30}P^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}S^{39}-R^{2}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化剤を提供する。

【００２５】

いくつかの態様において、連結残基は、Ｋ、Ｙ、Ｔおよびリシンの相同体（Ｋ（ＳＨ）を含む）からなる群より選択される。該連結残基はＫ（Ｌ）であってよく、ここで、Ｋ（Ｌ）は、リンカーＬに結合して備わっているリシンであり、ここで、Ｌは、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖と共有結合を形成することができる。

【００２６】

この明細書、特許請求の範囲、ならびに添付の図面および配列表全体を通して、「（Ｌ）」は、前述の残基と共有結合的に接続されたリンカーを指示するために用いられる。アミノ酸残基ロイシンを記述する場合、単一のアミノ酸コード「Ｌ」が使用される。リンカーを表す括弧の使用「（Ｌ）」およびロイシンを表す括弧の不在「Ｌ」、ならびに使用法の文脈により、当業者は２つの用語の混同を回避することができる。

【００２７】

連結残基は、x^{11}、x^{12}、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{17}、x^{19}、x^{20}、x^{21}、x^{24}、x^{27}、x^{28}、x^{32}、x^{34}、x^{38}およびＣ末端からなる群より選択することができる。連結残基は、x^{11}、x^{12}、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{19}、x^{20}、x^{21}、x^{27}、x^{28}、x^{32}およびx^{34}からなる群より選択することができる。連結残基は、x^{11}、x^{12}、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{19}、x^{20}およびx^{21}からなる群より選択することができる。連結残基は、x^{13}、x^{14}、x^{16}、x^{19}、x^{20}およびx^{21}からなる群より選択することができる。x^{14}は連結残基であってよい。

【００２８】

本発明の一部の態様において、R^{1}はＣ（Ｏ）CH_{3}であり、それにより、ＧＡ標的化剤のアミノ末端をアセチル化する。

【００２９】

本発明の一部の態様において、R^2はNH_2であり、それにより、ＧＡ標的化剤のカルボキシ末端をアミド化する。

【００３０】

一部の実施形態において、本発明は、

$Hx^2EGTFTSDx^{10}x^{11}x^{12}x^{13}x^{14}Ex^{16}x^{17}Ax^{19}x^{20}x^{21}Fx^{23}x^{24}x^{25}x^{26}x^{27}x^{28}x^{29}x^{30}x^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}x^{40}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化化合物を提供し、

ここで、

x^2は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＤ－Ａｌａ等のブロッキング基であり、x^{10}は、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＡであり、x^{11}は連結残基またはＳであり、x^{12}は、連結残基、ＳまたはＫであり、x^{13}は、連結残基、ＱまたはＹであり、x^{14}は、連結残基、Ｇ、Ｃ、Ｆ、Ｙ、Ｗ、ＭまたはＬであり、x^{16}は、連結残基、Ｋ、Ｄ、ＥまたはＧであり、x^{17}は、連結残基、ＥまたはＱであり、x^{19}は、連結残基、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＡであり、x^{20}は、連結残基、Ｏｒｎ、Ｋ（ＳＨ）、ＲまたはＫであり、x^{21}は、連結残基、ＬまたはＥであり、x^{23}は、連結残基、ＩまたはＬであり、x^{24}は、連結残基、ＡまたはＥであり、x^{25}は連結残基または芳香族残基であり、x^{26}は、連結残基、ＬまたはＩであり、x^{27}は、連結残基、Ｉ、ＫまたはＶであり、x^{28}は、連結残基、Ｒ、Ｏｒｎ、ＮまたはＫであり、x^{29}は、連結残基、ＡｉｂまたはＧであり、x^{30}は、連結残基、任意のアミノ酸またはＧであり、x^{31}は、連結残基、Ｐ、Ｋ（ＳＨ）であるかまたは存在せず、x^{32}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{33}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{34}は、連結残基、Ｇであるかまたは存在せず、x^{35}は、連結残基、Ａであるかまたは存在せず、x^{36}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{37}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{38}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{39}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、そのため、ＧＡ標的化化合物は、求核性側鎖を含む１個の連結残基であって、Ｋ、Ｒ、Ｃ、ＴおよびＳを含む群から選択される連結残基を含有する。

【００３１】

連結残基はＫであってよい。

【００３２】

Ｎ末端はキャップされていなくてよい。

【００３３】

連結残基の側鎖は、抗体中の結合性部位と直接的にまたは中間体リンカーを介して共有結合可能であってよい。一部の実施形態において、連結残基の側鎖は、抗体中の結合性部位と直接的にまたは中間体リンカーを介して共有結合している。

【００３４】

一部の実施形態において、x^{26}はＬである。一部の実施形態において、x^{11}はＳである。一部の実施形態において、x^{25}はＷまたはＦである。一部の実施形態において、x^{25}はＷである。x^2はＡｉｂであってよい。

【００３５】

本発明の一部の態様において、本発明は、

$HAibEGTFTSDx^{10}Sx^{12}x^{13}x^{14}Ex^{16}x^{17}Ax^{19}x^{20}x^{21}Fx^{23}x^{24}x^{25}Lx^{27}x^{28}x^{29}x^{30}x^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化化合物を含む。

【００３６】

一部の態様において、本発明は、

$H^1x^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9L^{10}S^{11}K^{12}Q^{13}M^{14}E^{15}E^{16}E^{17}A^{18}V^{19}R^{20}L^{21}F^{22}I^{23}E^{24}x^{25}L^{26}K^{27}N^{28}G^{29}G^3$

^{0}Ｐ^{31}Ｓ^{32}Ｓ^{33}Ｇ^{34}Ａ^{35}Ｐ^{36}Ｐ^{37}Ｐ^{38}Ｓ^{39}ｘ^{40}
と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化化合物を含み、
ここで、
ｘ^{2}は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＤ－Ａｌａ等のブロッキング基であり、
ｘ^{25}は、連結残基または芳香族残基であり、
残基Ｐ^{31}～Ｓ^{39}のうちの１つまたは複数は存在しなくてよく、
ｘ^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、
残基Ｓ^{11}～ｘ^{40}のうちの１つは、共有結合を形成するのに適している側鎖を含む連結残基であって、Ｋ、Ｒ、Ｃ、ＴおよびＳを含む群から選択される連結残基である。

【００３７】
一部の実施形態において、本発明のＧＡ標的化剤は、少なくとも残基Ｐ^{31}Ｓ^{32}Ｓ^{33}Ｇ^{34}Ａ^{35}Ｐ^{36}Ｐ^{37}Ｐ^{38}およびＳ^{39}を含むものと実質的に相同のペプチド配列を含むｔｒｐ－ｃａｇｅを含む。その他の実施形態において、ｔｒｐ－ｃａｇｅを含む残基またはすべてのｔｒｐ－ｃａｇｅのうちの１つまたは複数は、ＧＡ標的化剤中に存在していない。

【００３８】
連結残基は、Ｓ^{11}、Ｋ^{12}、Ｑ^{13}、Ｍ^{14}、Ｅ^{16}、Ｅ^{17}、Ｖ^{19}、Ｒ^{20}、Ｌ^{21}、Ｉ^{23}、Ｅ^{24}、Ｌ^{26}、Ｋ^{27}、Ｎ^{28}、Ｇ^{29}およびＧ^{30}のうちの１つ、またはＰ^{31}、Ｓ^{32}、Ｓ^{33}、Ｇ^{34}、Ａ^{35}、Ｐ^{36}、Ｐ^{37}、Ｐ^{38}もしくはＳ^{39}のうちの１つ、あるいはＸ^{40}を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号３、配列番号１７２、配列番号４、配列番号１７３、配列番号１１５、配列番号１１４、配列番号１１３、配列番号１６９配列番号１１２、配列番号１１１、配列番号１１０、配列番号１０９、配列番号１０８、配列番号１０７、配列番号１０６、配列番号１０５、配列番号１０４、配列番号１０３、配列番号１７０、配列番号１０２、配列番号１６８、配列番号１０１、配列番号１００、配列番号９９、配列番号３１、配列番号３０、配列番号２９、配列番号２８、配列番号２７、配列番号２６、配列番号２５、配列番号２４、配列番号２３、配列番号２２、配列番号２１、配列番号２０、配列番号１９、配列番号１８、配列番号１７、配列番号１６、配列番号１５、配列番号１４および配列番号５によって例示されている。

【００３９】
そのような実施形態はまた、配列番号３２、配列番号３４、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号６５、配列番号６６、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５および配列番号７６によって例示されている。

【００４０】
一部の実施形態において、連結残基は、Ｋ^{12}、Ｑ^{13}、Ｍ^{14}、Ｅ^{16}、Ｅ^{17}、Ｖ^{19}、Ｒ^{20}、Ｌ^{21}、Ｉ^{23}、Ｅ^{24}、Ｌ^{26}、Ｋ^{27}およびＮ^{28}のうちの１つを置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号１６９、配列番号１１２、配列番号１１１、配列番号１１０、配列番号１０９、配列番号１０８、配列番号１０７、配列番号１０６、配列番号１０５、配列番号１０４、配列番号１０３、配列番号１７０、配列番号１０２、配列番号２８、配列番号２７、配列番号２６、配列番号２５、配列番号２４、配列番号２３、配列番号２２、配列番号２１、配列番号２０、配列番号１９、配列番号１８および配列番号５によって例示されている。

【００４１】

連結残基はI[23]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２１および配列番号１０５によって例示されている。

【００４２】

連結残基はL[26]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号１９および配列番号１０３によって例示されている。

【００４３】

連結残基はK[12]であってよい。そのような実施形態は、配列番号５によって例示されている。

【００４４】

一部の実施形態において、連結残基は、Q[13]、M[14]、E[16]、E[17]、V[19]、R[20]、L[21]およびE[24]のうちの１つを置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号１１２、配列番号１１１、配列番号１１０、配列番号１０９、配列番号１０８、配列番号１０７、配列番号１０６、配列番号１０４、配列番号２８、配列番号２７、配列番号２６、配列番号２５、配列番号２４、配列番号２３、配列番号２２および配列番号２０によって例示されている。

【００４５】

連結残基はQ[13]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２８および配列番号１１２によって例示されている。

【００４６】

一部の実施形態において、連結残基は、M[14]、E[16]、E[17]、V[19]、R[20]、L[21]およびE[24]のうちの１つを置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号１１１、配列番号１１０、配列番号１０９、配列番号１０８、配列番号１０７、配列番号１０６、配列番号１０４、配列番号２７、配列番号２６、配列番号２５、配列番号２４、配列番号２３、配列番号２２および配列番号２０によって例示されている。

【００４７】

連結残基はE[24]であってよい。そのような実施形態は、配列番号２０および配列番号１０４によって例示されている。

【００４８】

一部の実施形態において、連結残基は、M[14]、E[16]、E[17]、V[19]、R[20]およびL[21]のうちの１つを置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号１１１、配列番号１１０、配列番号１０９、配列番号１０８、配列番号１０７、配列番号１０６、配列番号２７、配列番号２６、配列番号２５、配列番号２４、配列番号２３および配列番号２２によって例示されている。

【００４９】

連結残基はM[14]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２７および配列番号１１１によって例示されている。

【００５０】

連結残基はE[16]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２６および配列番号１１０によって例示されている。

【００５１】

連結残基はE[17]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２５および配列番号１０９によって例示されている。

【００５２】

連結残基はV[19]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２４および配列番号１０８によって例示されている。

【００５３】

連結残基はR[20]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２３および配列番号１０７によって例示されている。

【００５４】

連結残基はL[21]を置換していてよい。そのような実施形態は、配列番号２２および配

列番号１０６によって例示されている。

【００５５】

一部の実施形態において、本発明のＧＡ標的化剤は、少なくとも残基$P^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}$および$S^{39}$を含むものと実質的に相同のペプチド配列を含むｔｒｐ－ｃａｇｅを含む。その他の実施形態において、ｔｒｐ－ｃａｇｅのうちの１つまたは複数またはすべては、ＧＡ標的化剤中に存在していない。

【００５６】

一部の実施形態において、本発明は、

$H^{1}x^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}x^{10}x^{11}x^{12}x^{13}x^{14}E^{15}x^{16}x^{17}Ax^{19}x^{20}x^{21}F^{22}x^{23}x^{24}x^{25}x^{26}x^{27}x^{28}x^{29}x^{30}x^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}x^{40}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化化合物を提供し、

ここで、

x^{2}は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、ＬまたはＩ等のブロッキング基であり、x^{10}は、Ｖ、Ｌ、ＩまたはＡであり、x^{11}は連結残基またはＳであり、x^{12}は、連結残基、ＳまたはＫであり、x^{13}は、連結残基またはＹであり、x^{14}は、連結残基、Ｇ、Ｃ、Ｆ、Ｙ、ＷまたはＬであり、x^{16}は、連結残基、Ｋ、Ｄ、ＥまたはＧであり、x^{17}は、連結残基またはＱであり、x^{19}は、連結残基、Ｌ、Ｉ、ＶまたはＡであり、x^{20}は、連結残基、Ｏｒｎ、Ｋ（ＳＨ）、ＲまたはＫであり、x^{21}は、連結残基またはＥであり、x^{23}は、連結残基またはＩであり、x^{24}は、連結残基またはＡであり、x^{25}は連結残基または芳香族残基であり、x^{26}は、連結残基またはＬであり、x^{27}は、連結残基、ＩまたはＶであり、x^{28}は、連結残基、Ｒ、ＯｒｎまたはＫであり、x^{29}は、連結残基、Ａｉｂ またはＧであり、x^{30}は、連結残基またはＧであり、x^{31}は、連結残基、Ｐ、Ｋ（ＳＨ）であるかまたは存在せず、x^{32}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{33}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{34}は、連結残基、Ｇであるかまたは存在せず、x^{35}は、連結残基、Ａであるかまたは存在せず、x^{36}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{37}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{38}は、連結残基、Ｐであるかまたは存在せず、x^{39}は、連結残基、Ｓであるかまたは存在せず、x^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、

そのため、ＧＡ標的化化合物は、求核性側鎖を含む１個の連結残基であって、Ｋ、Ｒ、Ｃ、ＴおよびＳを含む群から選択される連結残基を含有する。

【００５７】

一部の実施形態において、x^{2}はＡｉｂである。一部の実施形態において、x^{31}はＡｉｂである。

【００５８】

一部の実施形態において、x^{16}はＥである。一部の実施形態において、x^{19}はＶである。

【００５９】

一部の実施形態において、本発明は、

$H^{1}Aib^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}x^{10}x^{11}x^{12}x^{13}x^{14}E^{15}E^{16}x^{17}AV^{19}x^{20}x^{21}F^{22}x^{23}x^{24}x^{25}x^{26}x^{27}x^{28}x^{29}x^{30}Aib^{31}x^{32}x^{33}x^{34}x^{35}x^{36}x^{37}x^{38}x^{39}x^{40}$

と実質的に相同の配列を含むペプチドを含むＧＡ標的化化合物を提供する。

【００６０】

一部の実施形態において、本発明は、配列

$H^{1}Aib^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}V^{10}S^{11}S^{12}Y^{13}L^{14}E^{15}E^{16}Q^{17}A^{18}V^{19}K^{20}E^{21}F^{22}I^{23}A^{24}W^{25}L^{26}I^{27}K^{28}G^{29}R^{30}Aib^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}S^{39}x^{40}$

と実質的に相同の配列を含むＧＡ標的化化合物を含み、

ここで、残基Aib^{31}～S^{39}のうちの１つまたは複数は存在しなくてよく、x^{40}は

連結残基であるかまたは存在せず、ここで、残基S^{11}～x^{40}のうちの１つは、共有結合を形成するのに適している側鎖を含む連結残基であって、Ｋ、Ｒ、Ｃ、ＴおよびＳを含む群から選択される連結残基である。そのような実施形態は、配列番号５７、配列番号６４、配列番号６５、配列番号６６、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１および配列番号７２によって例示されている。

【００６１】

一部の実施形態において、本発明は、配列

$H^{1}x^{2}E^{3}G^{4}T^{5}F^{6}T^{7}S^{8}D^{9}V^{10}S^{11}S^{12}Y^{13}L^{14}E^{15}G^{16}Q^{17}A^{18}A^{19}K^{20}E^{21}F^{22}I^{23}A^{24}x^{25}L^{26}V^{27}K^{28}G^{29}R^{30}P^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}S^{39}x^{40}$

と実質的に相同の配列を含むＧＡ標的化化合物を含み、

ここで、

x^{2}は、Ａｉｂ、Ａ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、ＬまたはＩ等のブロッキング基であり、

x^{25}は連結残基または芳香族残基であり、

残基P^{31}～S^{39}のうちの１つまたは複数は存在しなくてよく、

x^{40}は連結残基であるかまたは存在せず、

ここで、残基S^{11}～x^{40}のうちの１つは、求核性側鎖を含む連結残基であって、Ｋ、Ｒ、Ｃ、ＴおよびＳを含む群から選択される連結残基である。

そのような実施形態は、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６および配列番号３７によって例示されている。

【００６２】

一部の実施形態において、本発明のＧＡ標的化剤は、少なくとも残基$P^{31}S^{32}S^{33}G^{34}A^{35}P^{36}P^{37}P^{38}$および$S^{39}$を含む配列と実質的に相同のペプチド配列を含むｔｒｐ－ｃａｇｅを含む。その他の実施形態において、ｔｒｐ－ｃａｇｅを含む残基またはすべてのｔｒｐ－ｃａｇｅのうちの１つまたは複数は、ＧＡ標的化剤中に存在していない。

【００６３】

連結残基はＫであってよい。

【００６４】

Ｎ末端はキャップされていなくてよい。

【００６５】

連結残基の側鎖は、抗体中の結合性部位と直接的にまたは中間体リンカーを介して共有結合可能であってよい。一部の実施形態において、連結残基の側鎖は、抗体中の結合性部位と直接的にまたは中間体リンカーを介して共有結合している。

【００６６】

いくつかの実施形態において、これらのペプチドは、それだけに限らないが、

【００６７】

【表７－１】

R^{1}-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^{2} (配列番号3)

R^{1}-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^{2} (配列番号172)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^{2} (配列番号4)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^{2} (配列番号173)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^{2} (配列番号5)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG-R^{2} (配列番号6)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN-R^{2} (配列番号7)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN-R^{2} (配列番号8)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN-R^{2} (配列番号9)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^{2} (配列番号10)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^{2} (配列番号11)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS-R^{2} (配列番号12)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSK(ベンゾイル) QMEEEAVRLFIEWLK(ベンゾイル) NGGPSSGAPPPS-R^{2}(配列番号13)

R^{1}-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R^{2} (配列番号14)

【００６８】
【表７－２】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R^2 (配列番号15)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R^2 (配列番号16)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS-R^2 (配列番号17)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号18)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号19)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号20)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号21)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号22)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号25)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111)
R^1-HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号28)
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112)
R^1-HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号29)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169)
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK-R^2 (配列番号30)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS-R^2 (配列番号31)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-R^2 (配列番号32)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号33)
R^1-HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号34)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号35)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRK-R^2 (配列番号36)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号37)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYGEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号40)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号41)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号42)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号43)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号44)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号45)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号46)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号47)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号48)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号49)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号50)

【００６９】

【表７－３】

R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号51)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOrnEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号52)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKAibR-R^2 (配列番号53)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号54)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRAibR-R^2 (配列番号55)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOrnAibR-R^2 (配列番号56)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号57)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号58)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号59)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号60)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号61)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号62)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号63)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号171)
R^1-HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号64)
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116)
R^1-HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号65)
R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号66)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号67)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号68)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号69)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R^2 (配列番号70)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R^2 (配列番号71)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号72)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号124)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR-R^2 (配列番号73)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(ベンゾイル) AibR-R^2 (配列番号74)
R^1-H(トランス3-ヘキサノイル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号75)
R^1-H(3-アミノフェニルアセチル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号76)

を含む、本明細書に記載されているＧＡ標的化化合物からなる群より選択され、

R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、

R^2は、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【００７０】

いくつかの実施形態において、これらのペプチドは、それだけに限らないが、

【００７１】

【表８】

R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR (配列番号125)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRK (配列番号126)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGK (配列番号127)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKAibR (配列番号128)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR (配列番号35)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKGR (配列番号129)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVRAibRK (配列番号130)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRAibRK (配列番号131)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVRGRK (配列番号132)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVKAibR (配列番号133)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKGRK (配列番号134)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVKGRK (配列番号135)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVRAibR (配列番号136)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRAibRK (配列番号137)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVRGRK (配列番号138)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKAibRAK (配列番号139)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRAK (配列番号140)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKGRAK (配列番号141)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKAibRK (配列番号142)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRK (配列番号36)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKGRK (配列番号143)
R^1-H(D-Ala)EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK (配列番号144)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAibKEFIAWLVKGRK (配列番号145)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEEAAREFIEWLVRGRK (配列番号146)

を含む、本明細書に記載されているＧＡ標的化化合物からなる群より選択され、
ここで、
R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、
R^2は、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、ＮＨＯCH_3、ＮＨＯCH_2CH_3、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【００７２】

本発明の一実施形態において、ＧＡ標的化化合物は、配列番号１または配列番号２のいずれかと少なくとも８０％のアミノ酸相同性を有する配列を含む。
R^1－ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ（配列番号１）［Ｇｌｐ－１］
R^1－ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ（配列番号２）［エキセンディン－４］

【００７３】

ＧＡ標的化化合物は、式
$X^1X^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9X^{10}S^{11}X^{12}X^{13}X^{14}E^{15}X^{16}X^{17}A^{18}X^{19}X^{20}X^{21}F^{22}I^{23}X^{24}W^{25}L^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}$
のアミノ酸配列を含んでよく、
ここで、
X^1は、Ｌ－ヒスチジン、Ｄ－ヒスチジン、デスアミノ－ヒスチジン、２－アミノ－ヒスチジン、β－ヒドロキシ－ヒスチジン、ホモヒスチジン、Ｎα－アセチル－ヒスチジン

、α－フルオロメチル－ヒスチジン、α－メチル－ヒスチジン、３－ピリジルアラニン、２－ピリジルアラニンまたは４－ピリジルアラニンであり、X^2は、Ａ、Ｄ－Ａｌａ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｋ、Ａｉｂ、（１－アミノシクロプロピル）カルボン酸、（１－アミノシクロブチル）カルボン酸、１－アミノシクロペンチル）カルボン酸、（１－アミノシクロヘキシル）カルボン酸、（１－アミノシクロヘプチル）カルボン酸または（１－アミノシクロオクチル）カルボン酸であり、X^{10}はＶまたはＬであり、X^{12}は、Ｓ、ＫまたはＲであり、X^{13}はＹまたはＱであり、X^{14}はＬまたはＭであり、X^{16}は、Ｇ、ＥまたはＡｉｂであり、X^{17}は、Ｑ、Ｅ、ＫまたはＲであり、X^{19}はＡまたはＶであり、X^{20}は、Ｋ、ＥまたはＡであり、X^{21}はＥまたはＬであり、X^{24}は、Ａ、ＥまたはＲであり、X^{27}はＶまたはＫであり、X^{28}は、Ｋ、Ｅ、ＮまたはＲであり、X^{29}はＧまたはＲであり、X^{30}は、Ｒ、ＧまたはＫであり、X^{31}は、Ｇ、Ａ、Ｅ、Ｐ、Ｋ、アミドであるかまたは存在せず、X^{32}は、Ｋ、Ｓ、アミドであるかまたは存在せず、X^{33}は、Ｓ、Ｋ、アミドであるかまたは存在せず、X^{34}は、Ｇ、アミドであるかまたは存在せず、X^{35}は、Ａ、アミドであるかまたは存在せず、X^{36}は、Ｐ、アミドであるかまたは存在せず、X^{37}は、Ｐ、アミドであるかまたは存在せず、X^{38}は、Ｐ、アミドであるかまたは存在せず、X^{39}は、Ｓ、アミドであるかまたは存在せず、X^{40}はアミドであるかまたは存在せず、

ただし、X^{32}、X^{33}、X^{34}、X^{35}、X^{36}、X^{37}、X^{38}、X^{39}またはX^{40}が存在しない場合は、各下流アミノ酸残基も存在しない。

【００７４】

本発明の別の実施形態において、本発明のＧＡ標的化化合物は、式

$X^1X^2E^3G^4T^5F^6T^7S^8D^9V^{10}S^{11}X^{12}Y^{13}L^{14}E^{15}X^{16}X^{17}A^{18}A^{19}X^{20}E^{21}F^{22}I^{23}X^{24}W^{25}L^{26}V^{27}X^{28}X^{29}X^{30}X^{31}X^{32}$

のアミノ酸配列を含んでよく、

ここで、X^1は、Ｌ－ヒスチジン、Ｄ－ヒスチジン、デスアミノ－ヒスチジン、２－アミノ－ヒスチジン、β－ヒドロキシ－ヒスチジン、ホモヒスチジン、Ｎα－アセチル－ヒスチジン、α－フルオロメチル－ヒスチジン、α－メチル－ヒスチジン、３－ピリジルアラニン、２－ピリジルアラニンまたは４－ピリジルアラニンであり、X^2は、Ａ、Ｄ－Ａｌａ、Ｇ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｋ、Ａｉｂ、（１－アミノシクロプロピル）カルボン酸、（１－アミノシクロブチル）カルボン酸、１－アミノシクロペンチル）カルボン酸または（１－アミノシクロヘキシル）カルボン酸、（１－アミノシクロヘプチル）カルボン酸または（１－アミノシクロオクチル）カルボン酸であり、X^{12}はＳ、ＫまたはＲであり、X^{16}はＧ、ＥまたはＡｉｂであり、X^{17}はＱ、Ｅ、ＫまたはＲであり、X^{20}はＫ、ＥまたはＴであり、X^{24}はＡ、ＥまたはＲであり、X^{28}はＫ、ＥまたはＲであり、X^{29}はＧまたはＡｉｂであり、X^{30}はＲまたはＫであり、X^{31}はＧ、Ａ、ＥまたはＫであり、X^{32}は、Ｋ、アミドであるかまたは存在しない。

【００７５】

本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、ジペプチジルアミノペプチダーゼＩＶ保護されている。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、本明細書において開示されているＤＰＰ－ＩＶ加水分解アッセイを使用し、配列番号１の加水分解の速度よりも低速で、ＤＰＰ－ＩＶによって加水分解される。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤のA^2は、別のアミノ酸残基（X^2）によって置換されていた。一部の実施形態において、X^2はＡｉｂである。本発明の別の実施形態において、X^1は、Ｄ－ヒスチジン、デスアミノ－ヒスチジン、２－アミノ－ヒスチジン、［ベータ］－ヒドロキシ－ヒスチジン、ホモヒスチジン、Ｎα－アセチル－ヒスチジン、α－フルオロメチル－ヒスチジン、α－メチル－ヒスチジン、３－ピリジルアラニン、２－ピリジルアラニンおよび４－ピリジルアラニンからなる群より選択される。

【００７６】

本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２と比較

すると、交換、付加または欠失された１２個以下のアミノ酸残基を含む。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２と比較すると、交換、付加または欠失された６個以下のアミノ酸残基を含む。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２と比較すると、交換、付加または欠失された４個以下のアミノ酸残基を含む。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２と比較すると、交換、付加または欠失された２個以下のアミノ酸残基を含む。本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、遺伝子コードによってコードされていない４個以下のアミノ酸残基を含む。

【００７７】

本発明の別の実施形態において、ＧＡ標的化化合物は

ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫＫＫＫＫ－アミド（配列番号１４７）

である。

【００７８】

一部の実施形態において、本発明は、ＧＬＰ－１と実質的に相同であるＧＡ標的化剤を提供する。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１（配列番号１）と少なくとも９５％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも９０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも８０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも７０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも６０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも５３％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１と少なくとも５０％相同であってよい。

【００７９】

一部の実施形態において、本発明は、エキセンディン－４（配列番号２）と実質的に相同であるＧＡ標的化剤を提供する。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも９５％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも９０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも８０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも７０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも６０％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも５３％相同であってよい。本発明のＧＡ標的化剤は、エキセンディン－４と少なくとも５０％相同であってよい。

【００８０】

いくつかの実施形態において、式Ｉを有するＧＡ標的化剤－リンカー複合体が提供され、

Ｌ－［ＧＡ標的化剤］　（Ｉ）

式中、

［ＧＡ標的化剤］はＧＬＰ－１Ｒのペプチドアゴニストである。いくつかの実施形態において、［ＧＡ標的化剤］は、それだけに限らないが、

【００８１】

【表９－１】

R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号3)
R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号172)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号4)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号173)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号5)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG-R^2 (配列番号6)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN-R^2 (配列番号7)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN-R^2 (配列番号8)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN-R^2 (配列番号9)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号10)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号11)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号12)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(ベンゾイル) QMEEEAVRLFIEWLK(ベンゾイル) NGGPSSGAPPPS-R^2(配列番号13)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R^2 (配列番号14)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R^2 (配列番号15)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R^2 (配列番号16)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS-R^2 (配列番号17)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号18)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号19)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号20)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号21)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号22)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号25)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111)
R^1-HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号28)
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112)
R^1-HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号29)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169)
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK-R^2 (配列番号30)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS-R^2 (配列番号31)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-R^2 (配列番号32)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号33)
R^1-HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号34)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号35)

【００８２】

【表９－２】

R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRK-R^2 (配列番号36)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号37)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYGEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号40)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号41)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号42)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号43)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号44)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号45)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号46)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号47)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号48)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号49)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号50)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号51)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOrnEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号52)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKAibR-R^2 (配列番号53)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号54)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRAibR-R^2 (配列番号55)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOrnAibR-R^2 (配列番号56)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号57)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号58)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号59)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号60)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号61)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号62)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号63)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号171)
R^1-HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号64)
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116)
R^1-HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号65)
R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号66)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号67)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号68)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号69)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R^2 (配列番号70)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R^2 (配列番号71)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号72)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号124)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR-R^2 (配列番号73)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(ベンゾイル) AibR-R^2 (配列番号74)
R^1-H(トランス3-ヘキサノイル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号75)
R^1-H(3-アミノフェニルアセチル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号76)

を含む、本明細書に記載されているＧＡ標的化化合物からなる群より選択されるペプチド、ならびにＣ末端トランケーションおよびこれらのペプチドから形成することができる類似体のいずれか、ならびに薬学的に許容できるその塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物およびプロドラッグであり、

ここで、

R^1は、存在しないか、CH_3、C（O）CH3、C（O）CH_2CH_3、C（O）$CH_2CH_2CH_3$またはC（O）CH（CH_3）CH_3であり、

R^2は、OH、NH_2、NH（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH$

$_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、
Ｌは式－Ｘ－Ｙ－Ｚ－を有するリンカー部分であり、式中、
Ｘは、存在していてもよく、ＧＡ標的化剤を含む残基のうちの１つに結合している、生物学的に適合するポリマー、ブロックコポリマーＣ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）もしくはその塩、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基であり、
Ｙは、少なくとも環構造を含む存在していてもよい認識基であり、
Ｚは、抗体中の結合性部位において側鎖と共有結合することができる反応基である。

【００８３】
一部の実施形態において、Ｘは、ＧＡ標的化剤の、カルボキシ末端、Ｓ側鎖、Ｋ側鎖、Ｋ（ＳＨ）側鎖、Ｔ側鎖またはＹ側鎖に結合している。

【００８４】
その他の態様において、本発明は、

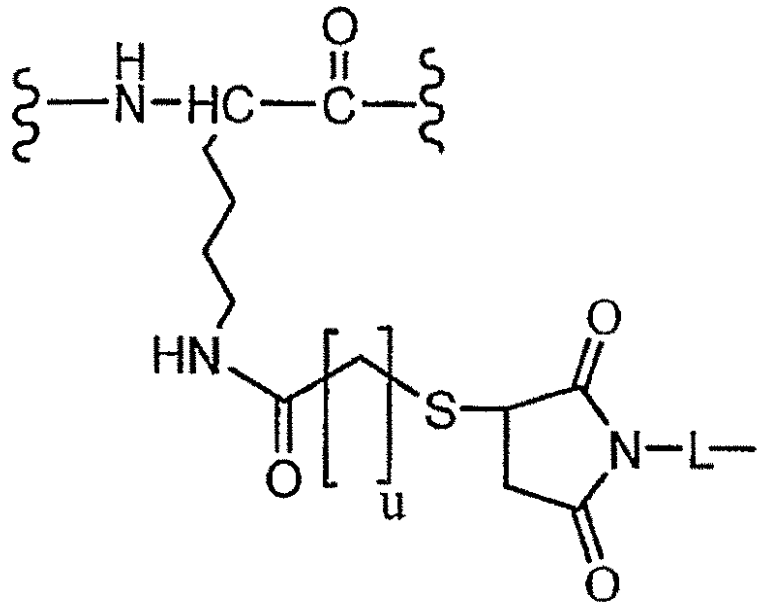
【００８５】
【表１０】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(L)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号148)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(L)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号149)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(L)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号150)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(L)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号151)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(L)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号164)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(L)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号152)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(L)-R^2 (配列番号153)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(L)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号154)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(L)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号155)

からなる群より選択される式を有する化合物を提供し、
ここで、
R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、$C(O)CH_2CH_3$、$C(O)CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、
R^2は、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、
Ｋ（Ｌ）は、リンカーＬと共有結合しているリシン残基である。いくつかの実施形態において、Ｋ（Ｌ）は

【００８６】

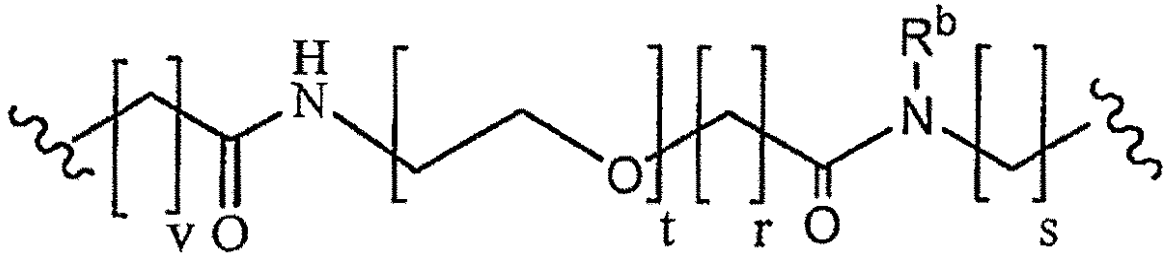
【化１】



［式中、ｕは、１、２または３である］であり、
－Ｌ－は、式－Ｘ－Ｙ－Ｚ－を有するリンカー部分であり、式中、
Ｘは

【００８７】

【化２】



［式中、ｖは、０、１、２または３であり、ｔは、１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは、０、１または２であり、
R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール$C_{0\sim6}$アルキルである］であり、
Ｙは、少なくとも環構造を含む認識基であり、
Ｚは、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖と共有結合を形成することができる反応基である。

【００８８】

一部の実施形態において、Ｙは、置換されていてもよい構造

【００８９】

【化３】



を有し、
式中、ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、独立に、炭素または窒素であり、ｆは、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、Ｙは、十分な原子価の任意の２つの環位置においてＸおよびＺに独立に結合しており、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅまたはｆのうちの４つ以下は、同時に窒素である。

【００９０】

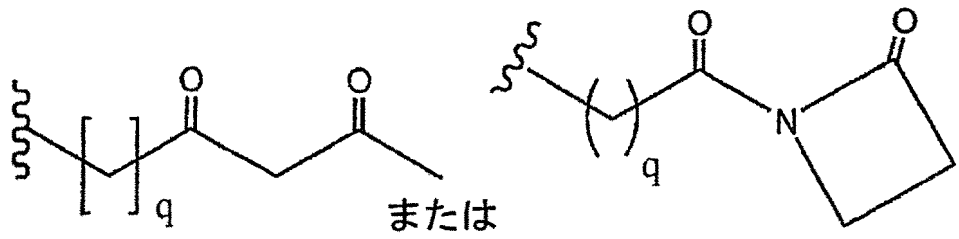
一部の実施形態において、Ｚは、置換１，３－ジケトンまたはアシルβ－ラクタムからなる群より選択される。

【００９１】

一部の実施形態において、Ｚは、構造

【００９２】

【化４】



を有し、
式中、ｑ＝０、１、２、３、４または５である。その他の実施形態において、ｑ＝１、２または３である。

【００９３】

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｘは
－Ｒ^{22}－Ｐ－Ｒ^{23}－または－Ｒ^{22}－Ｐ－Ｒ^{21}－Ｐ’－Ｒ^{23}－
であり、
式中、
ＰおよびＰ’は、独立に、ポリエチレンオキシド、ポリエチルオキサゾリン、ポリ－Ｎ－ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシエチルメタクリレートおよびポリアクリルアミド等のポリオキシアルキレンオキシド類、ポリマー主鎖またはポリマー側鎖のいずれか上にアミン基を有するポリリシン、ポリオルニチン、ポリアルギニンおよびポリヒスチジン等のポリアミン類、ポリアミノスチレン、ポリアミノアクリレート、ポリ（Ｎ－メチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノアクリレート）、ポリ（アミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ－メチルアミノ－メタクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノメタクリレート）、ポリ（エチレンイミン）等の非ペプチドポリアミン類、ポリ（Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル

アミノアクリレートクロリド）、ポリ（メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド）等の第四級アミン類のポリマー、コンドロイチン硫酸－Ａ（４－硫酸）、コンドロイチン硫酸－Ｃ（６－硫酸）およびコンドロイチン硫酸－Ｂ等のプロテオグリカン類、ポリセリン、ポリスレオニン、ポリグルタミン等のポリペプチド類、キトサン、ヒドロキシエチルセルロース等の天然または合成多糖類、ならびに脂質類からなる群より選択され、

R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、それぞれ独立に、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、$-NR^{b}-$、アミド、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$アルキレン、または置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$ヘテロアルキレンであり、

R^{b}は、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルであり、

R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子となるように選択される。

【００９４】

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｘは、［ＧＡ標的化剤］中のアミノ酸残基に結合しており、置換されていてもよい$-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$、$-R^{22}-$シクロアルキル$-R^{23}-$、$-R^{22}-$アリール$-R^{23}-$または$-R^{22}-$ヘテロシクリル$-R^{23}-$であり、ここで、ｔは０～５０である。

【００９５】

一部の実施形態において、Ｘは、ＧＡ標的化剤の、カルボキシ末端、Ｓ側鎖、Ｋ側鎖、Ｋ（ＳＨ）側鎖、Ｔ側鎖またはＹ側鎖に結合している。

【００９６】

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、R^{22}は、$-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(S)-NR^{b}-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-C(O)-NR^{b}-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-NR^{b}-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-S(O)_{0\sim2}-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_u-S(O)_{0\sim2}-NR^{b}-(CH_2)_v-$または$-(CH_2)_u-P(O)(OR^{b})-O-(CH_2)_v-$であり、式中、ｕおよびｖは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【００９７】

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、R^{21}およびR^{23}は、独立に、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_v-$、$-(CH_2)_r-C(S)-NR^{b}-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-NR^{b}-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-NR^{b}-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-S(O)_{0\sim2}-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-S(O)_{0\sim2}-NR^{b}-(CH_2)_s-$または$-(CH_2)_r-P(O)(OR^{b})-O-(CH_2)_s-$であり、式中、ｒ、ｓおよびｖは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【００９８】

式Ｉの一部の実施形態において、ｔ＞１である場合、またはＸが、$-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$、$-R^{22}-$シクロアルキル$-R^{23}-$、$-R^{22}-$アリール$-R^{23}-$もしくは$-R^{22}-$ヘテロシクリル$-R^{23}-$である場合、Ｙは存在している。

【００９９】

式Ｉに従う例示的な化合物は、図１および３に例示されている。

【０１００】

式ＩＩに例示されている本発明の別の態様は、介在リンカーＬ’を介して抗体中の結合性部位と共有結合しているＧＡ標的化剤を含むＧＡ標的化化合物である。ＧＡ標的化化合物の抗体部は、この用語が本明細書で使用される場合、全（全長）抗体、固有の抗体断片またはその他任意の形態の抗体を含み得る。一実施形態において、抗体は、ヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むマウスアルドラーゼ抗体のヒト化型である。別の実施形態において、抗体は、マウスアルドラーゼ抗体由来の可変領域およびヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むキメラ抗体である。さらなる実施形態において、抗体は、天然または天然ヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来のポリペプチド配列を含むマウスアルドラーゼ抗体の完全ヒト型である。

抗体－Ｌ’－［ＧＡ標的化剤］　（ＩＩ）

式中、

［ＧＡ標的化剤］は、ＧＬＰ－１Ｒのペプチドアゴニストである。いくつかの実施形態において、［ＧＡ標的化剤］は、それだけに限らないが、

【０１０１】

【表１１－１】

R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2　(配列番号3)
R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2　(配列番号172)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2　(配列番号4)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2　(配列番号173)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号5)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG-R^2　(配列番号6)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN-R^2　(配列番号7)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN-R^2　(配列番号8)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN-R^2　(配列番号9)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号10)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号11)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号12)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(ベンゾイル) QMEEEAVRLFIEWLK(ベンゾイル) NGGPSSGAPPPS-R^2(配列番号13)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R^2　(配列番号14)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2　(配列番号99)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R^2　(配列番号15)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2　(配列番号100)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R^2　(配列番号16)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2　(配列番号101)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS-R^2　(配列番号17)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2　(配列番号168)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号18)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号102)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号19)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号170)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号103)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号20)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号104)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号21)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号105)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2　(配列番号22)

【０１０２】

【表１１－２】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号25)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111)
R^1-HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号28)
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112)
R^1-HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号29)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169)
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK-R^2 (配列番号30)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS-R^2 (配列番号31)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-R^2 (配列番号32)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号33)
R^1-HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号34)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号35)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRK-R^2 (配列番号36)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号37)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYGEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号40)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号41)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号42)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号43)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号44)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号45)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号46)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号47)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号48)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号49)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号50)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号51)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOrnEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号52)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKAibR-R^2 (配列番号53)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号54)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRAibR-R^2 (配列番号55)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOrnAibR-R^2 (配列番号56)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号57)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号58)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号59)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号60)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号61)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号62)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号63)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号171)
R^1-HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号64)
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116)
R^1-HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号65)

【０１０３】

【表１１－３】

R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号66)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号67)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号68)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号69)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R^2 (配列番号70)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R^2 (配列番号71)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号72)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号124)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR-R^2 (配列番号73)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(ベンゾイル) AibR-R^2 (配列番号74)
R^1-H(トランス3-ヘキサノイル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号75)
R^1-H(3-アミノフェニルアセチル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号76)

を含む、本明細書に記載されているＧＡ標的化化合物からなる群より選択されるペプチド、ならびにＣ末端トランケーションおよびこれらのペプチドから形成することができる類似体のいずれか、ならびに薬学的に許容できるその塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物およびプロドラッグであり、

ここで、

R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、

R^2は、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、ＮＨＯＣＨ３、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、

Ｌ’は式－Ｘ－Ｙ－Ｚ’を有するリンカー部分であり、式中、

Ｘは、ＧＡ標的化剤を含む残基のうちの１つと結合している生物学的に適合するポリマーまたはブロックコポリマーであり、

Ｙは、少なくとも環構造を含む存在していてもよい認識基であり、

Ｚは、抗体中の結合性部位において側鎖と共有結合している基である。

【０１０４】

式ＩＩの化合物の一部の実施形態において、Ｘは

$-R^{22}-P-R^{23}-$または$-R^{22}-P-R^{21}-P'-R^{23}-$

であり、

式中、

ＰおよびＰ’は、独立に、ポリエチレンオキシド、ポリエチルオキサゾリン、ポリ－Ｎ－ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシエチルメタクリレートおよびポリアクリルアミド等のポリオキシアルキレンオキシド類、ポリマー主鎖またはポリマー側鎖のいずれか上にアミン基を有するポリリシン、ポリオルニチン、ポリアルギニンおよびポリヒスチジン等のポリアミン類、ポリアミノスチレン、ポリアミノアクリレート、ポリ（Ｎ－メチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノアクリレート）、ポリ（アミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ－メチルアミノ－メタクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノメタクリレート）、ポリ（エチレンイミン）等の非ペプチドポリアミン類、ポリ（Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアミノアクリレートクロリド）、ポリ（メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド）等の第四級アミン類のポリマー、コンドロイチン硫酸－Ａ（４－硫酸）、コ

ンドロイチン硫酸－Ｃ（６－硫酸）およびコンドロイチン硫酸－Ｂ等のプロテオグリカン類、ポリセリン、ポリスレオニン、ポリグルタミン等のポリペプチド類、キトサン、ヒドロキシエチルセルロース等の天然または合成多糖類、ならびに脂質類からなる群より選択され、

R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、それぞれ独立に、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^b－、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$アルキレン、または置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖$C_{1\sim50}$ヘテロアルキレンであり、

R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルであり、

R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子となるように選択される。

【０１０５】

式ＩＩの化合物の一部の実施形態において、Ｘは、［ＧＡ標的化剤］中のアミノ酸残基に結合しており、置換されていてもよい－R^{22}－［CH_2－CH_2－Ｏ］$_t$－R^{23}－、－R^{22}－シクロアルキル－R^{23}－、－R^{22}－アリール－R^{23}－または－R^{22}－ヘテロシクリル－R^{23}－であり、ここで、ｔは０～５０である。

【０１０６】

式ＩＩの化合物の一部の実施形態において、R^{22}は、－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｃ（Ｏ）－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｃ（Ｓ）－NR^b－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｃ（Ｏ）－NR^b－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－NR^b－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｏ－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_u$－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－NR^b－（CH_2）$_v$－または－（CH_2）$_u$－Ｐ（Ｏ）（OR^b）－Ｏ－（CH_2）$_v$－であり、式中、ｕおよびｖは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【０１０７】

式ＩＩの化合物の一部の実施形態において、R^{21}およびR^{23}は、独立に、－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｃ（Ｏ）－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（CH_2）$_v$－、－（CH_2）$_r$－Ｃ（Ｓ）－NR^b－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｃ（Ｏ）－NR^b－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－NR^b－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｏ－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（CH_2）$_s$－、－（CH_2）$_r$－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－NR^b－（CH_2）$_s$－または－（CH_2）$_r$－Ｐ（Ｏ）（OR^b）－Ｏ－（CH_2）$_s$－であり、式中、ｒ、ｓおよびｖは、独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【０１０８】

式ＩＩの化合物の一部の実施形態において、［ＧＡ標的化剤］は、

【０１０９】

【表１２】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(L')NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号156)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(L')FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号157)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(L')LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号158)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(L')RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号159)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(L')EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号160)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(L')-R^2 (配列番号161)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(L')EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号162)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(L')EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号163)

からなる群より選択されるペプチドであり、

ここで、

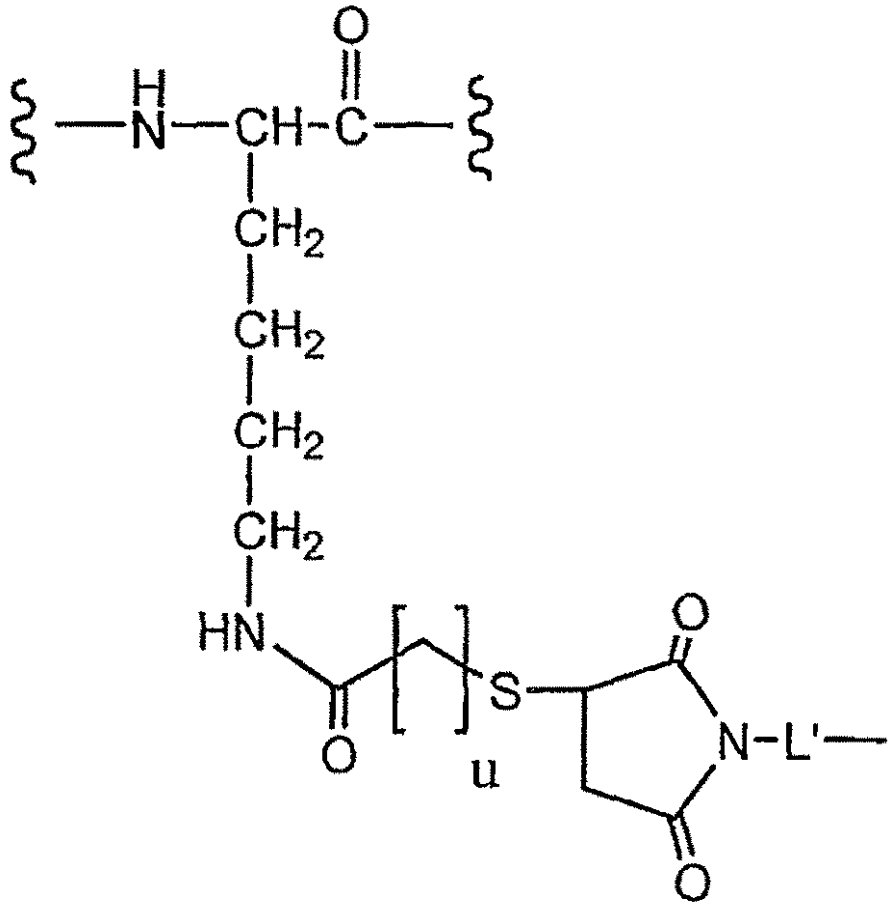
R^1は、存在しないか、CH_3、C（O）CH3、C（O）CH_2CH_3、C（O）$CH_2CH_2CH_3$またはC（O）CH（CH_3）CH_3であり、

R^2は、OH、NH_2、NH（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物であり、

K（L）は、リンカーL’と共有結合しているリシン残基である。いくつかの実施形態において、K（L’）は

【０１１０】

【化５】



ならびに薬学的に許容できるその塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物およびプロドラッグ

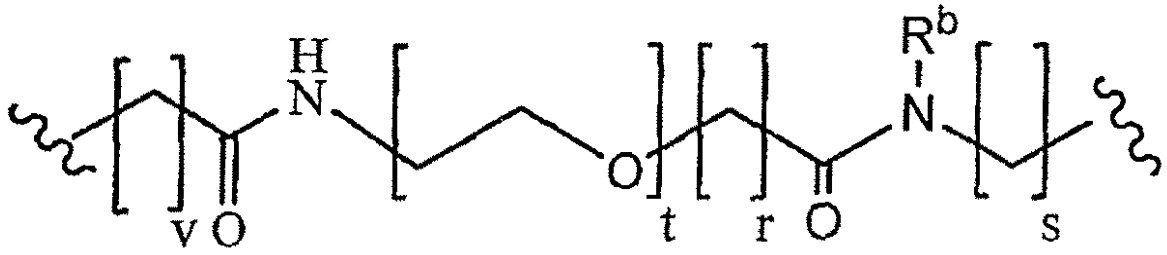
［式中、ｕは、１、２または３である］であり、

－L’－は、式－X－Y－Zを有するリンカー部分であり、式中、

Xは

【０１１１】

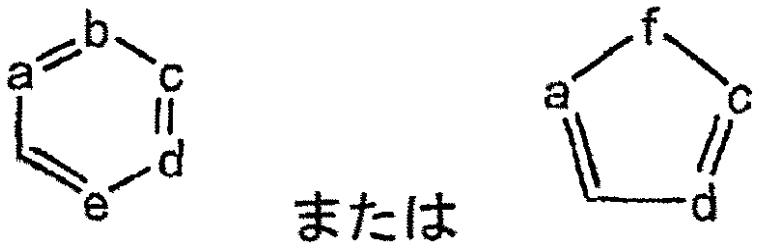
【化６】



［式中、ｖは、０、１、２または３であり、ｔは、１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは、０、１または２であり、
R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール$C_{0\sim6}$アルキルである］であり、
Ｙは、少なくとも環構造を含む認識基であり、
Ｚ’は、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖との共有結合を含む結合部分である。

【０１１２】
一部の実施形態において、Ｙは、置換されていてもよい構造

【０１１３】
【化７】

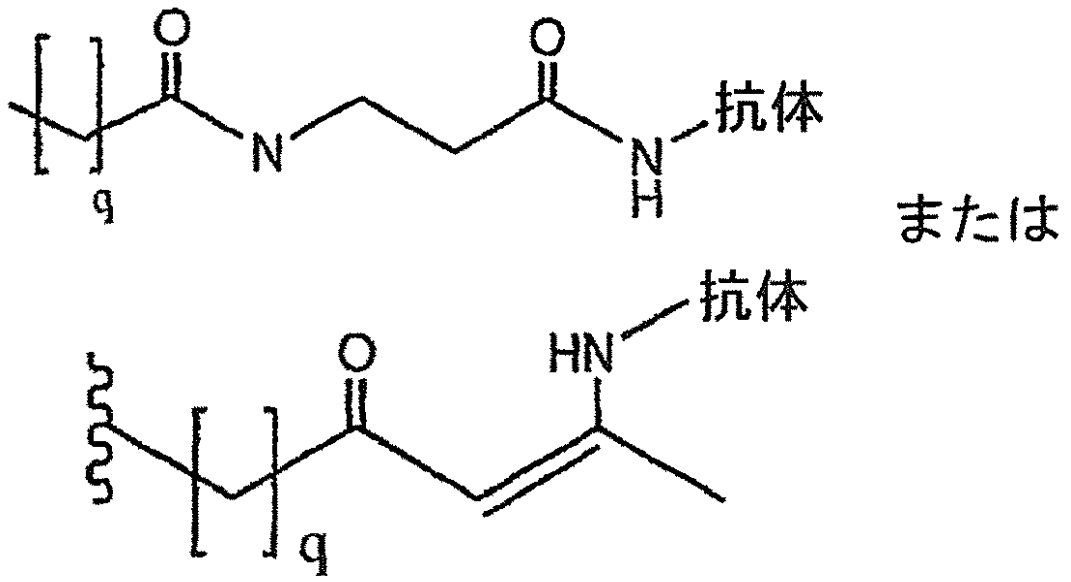


を有し、
式中、ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、独立に、炭素または窒素であり、ｆは、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、Ｙは、十分な原子価の任意の２つの環位置においてＸおよびＺに独立に結合しており、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅまたはｆのうちの４つ以下は、同時に窒素である。

【０１１４】
一部の実施形態において、Ｚ’は、構造

【０１１５】

【化８】



を有し、
式中、ｑ＝０、１、２、３、４または５であり、－Ｎ－抗体は、アミノ基を担持する抗体中の結合性部位におけるアミノ酸側鎖との共有結合を指す。その他の態様において、ｑ＝１、２または３である。

【０１１６】

式ＩＩＩに例示されている本発明の別の態様は、同じであっても異なっていてもよい２種のＧＡ標的化剤が、それぞれ抗体中の結合性部位と共有結合している、ＧＡ標的化化合物である。ＧＡ標的化化合物の抗体部は、この用語が本明細書で使用される場合、全（全長）抗体、固有の抗体断片またはその他任意の形態の抗体を含み得る。一実施形態において、抗体は、ヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むマウスアルドラーゼ抗体のヒト化型である。別の実施形態において、抗体は、マウスアルドラーゼ抗体由来の可変領域およびヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むキメラ抗体である。さらなる実施形態において、抗体は、天然または天然ヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤまたはＩｇＥ抗体由来のポリペプチド配列を含むマウスアルドラーゼ抗体の完全ヒト型である。

抗体［－Ｌ’－［ＧＡ標的化剤］］$_2$　（ＩＩＩ）

式中、［ＧＡ標的化剤］、抗体およびＬ’は、式ＩＩに従って定義された通りである。

【０１１７】

式Ｉに従う例示的な化合物は、図２および４に例示されている。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、対象における糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療するための方法であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物またはその医薬誘導体を該対象に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、対象におけるインスリン分泌を増大させるための方法であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物またはその医薬誘導体を該対象に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、対象における血中グルコースレベルを減少させる方法であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物またはその医薬誘導体を該対象に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１２１】
いくつかの実施形態において、糖尿病もしくは糖尿病に関連する状態を治療するため、または、インスリン分泌を増大もしくは血中グルコースレベルを減少させるための薬剤を生み出すための、ＧＡ標的化化合物およびその医薬誘導体の使用が提供される。
【０１２２】
本発明の一部のＧＡ標的化化合物は、
【０１２３】
【表１３】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号22)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)

を含む。
【０１２４】
本発明の一部のＧＡ標的化化合物は、
【０１２５】
【表１４】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111)

を含む。
【０１２６】
本発明の一部のＧＡ標的化化合物は、
【０１２７】
【表１５】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(L)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号149)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(L)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号150)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(L)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号151)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(L)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号164
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(L)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号152)

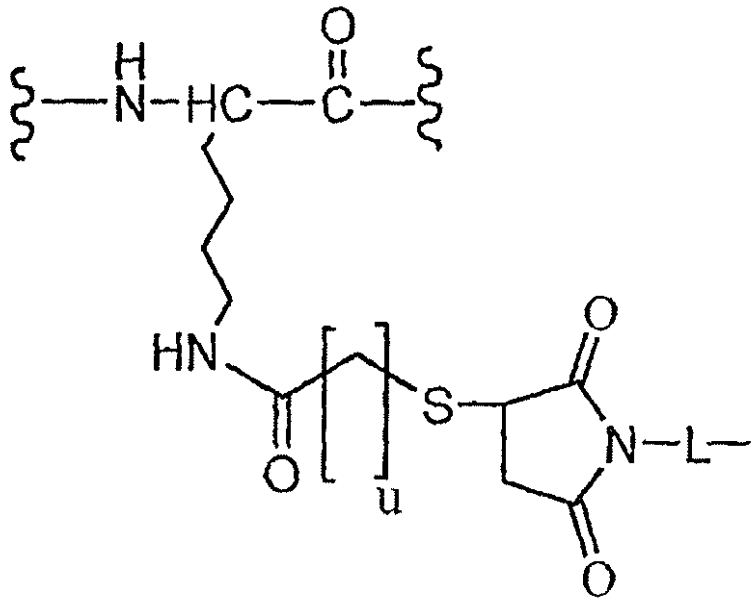
を含み、ここで、Ｋ（Ｌ）は、リンカーＬに結合して備わっているリシンであり、ここで、Ｌは、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖と共有結合を形成することができる。
【０１２８】
本発明の一部の化合物は、
【０１２９】

【表１６】

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(L')FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号157)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(L')LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号158)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(L')RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号159)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(L')EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号165)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(L')EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号160)

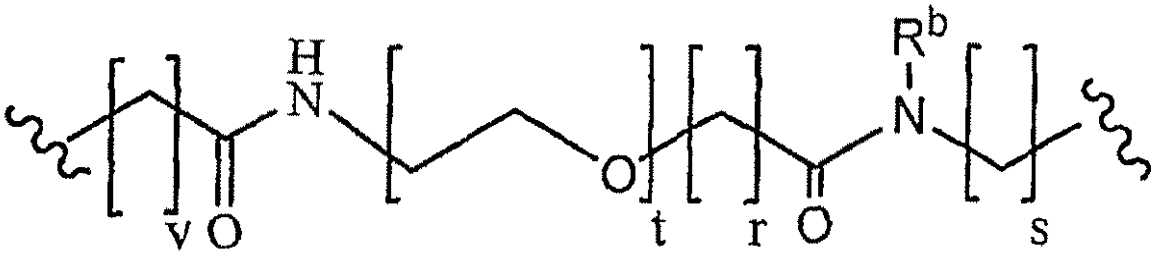
を含み、
ここで、Ｋ（Ｌ’）は、リンカーＬ’に結合して備わっているリシンであり、ここで、Ｌ’は、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖と共有結合を形成することができる。いくつかの実施形態において、Ｋ（Ｌ’）は

【０１３０】
【化９】



［式中、ｕは、１、２または３である］であり、
－Ｌ－は、式－Ｘ－Ｙ－Ｚ－または－Ｘ－Ｙ－Ｚ’のうちの一方を有するリンカーであり、
Ｘは

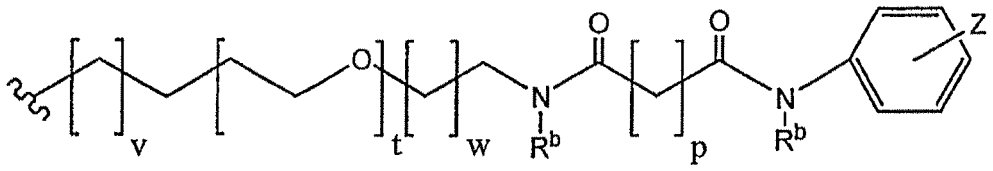
【０１３１】
【化１０】



［式中、ｖは、０、１、２または３であり、ｔは、１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは、０、１または２であり、
R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$

アルキルである］であり、
Ｙは、少なくとも環構造を含む存在していてもよい認識基であり、
Ｚは、抗体中の結合性部位においてアミノ酸側鎖と共有結合を形成することができる反応基である。
【図面の簡単な説明】
【０１３２】
【図１ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図１ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図２ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図２ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図３】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４】式ＩＩまたは式ＩＩＩに従う一実施形態を例示する図である。
【図５Ａ】本発明の標的化剤－リンカー複合体の固相合成を例示する図である。
【図５Ｂ】本発明の標的化剤－リンカー複合体の固相合成を例示する図である。
【図６】ｍ３８ｃ２（配列番号７７および７８）、ｈ３８ｃ２（配列番号７９および８０）、ならびにヒト生殖細胞系ＤＰＫ－９（配列番号８１）、ＤＰ－４７（配列番号８２）、ＪＫ４（配列番号８３）およびＪＨ４（配列番号８４）の可変ドメインのアミノ酸配列アラインメントを例示する図である。フレームワーク領域（ＦＲ）および相補性決定領域（ＣＤＲ）は、Ｋａｂａｔらによって定義されている。アスタリスクは、ｍ３８ｃ２とｈ３８ｃ２との間またはｈ３８ｃ２とヒト生殖細胞系との間の差異をマークしている。
【図７】リンカー反応基としての役割を果たすことができる様々な構造を示す図である。構造Ａ中のＸは、Ｎ、Ｃまたはその他任意のヘテロ原子であってよい。構造Ａ～Ｃ中のＲ’$_1$、Ｒ’$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、例えば、Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）またはその塩を含む置換基を表す。これらの置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基等の基を含んでもよい。Ｒ’$_2$およびＲ$_3$は、構造ＢおよびＣに例示されている通りの環状構造の一部であってよい。構造Ａ～Ｃは、抗体中の結合性部位の、表面にアクセス可能な反応性求核基（例えば、リシンまたはシステイン側鎖）と可逆的な共有結合を形成する。例えば、構造Ａは、ＸがＮである場合ならびにＲ’$_1$およびＲ$_3$が環状構造の一部を形成する場合、反応性求核剤と不可逆的な共有結合を形成することができる。構造Ｄ～Ｇは、抗体中の結合性部位において、反応性求核基と非可逆的な共有結合を形成することができる。これらの構造において、Ｒ”$_1$およびＲ”$_2$は、Ｃ、Ｏ、Ｎ、ハロゲン化物またはメシルもしくはトシル等の離脱基を表す。
【図８】抗体中の結合性部位における反応性アミノ酸側鎖による反応性修飾に適しており、したがってリンカー反応基としての役割を果たし得る、様々な求電子剤を示す図である。主要なもの：（Ａ）アシルβ－ラクタム、（Ｂ）単純ジケトン、（Ｃ）スクシンイミド活性エステル、（Ｄ）マレイミド、（Ｅ）リンカーを有するハロアセトアミド、（Ｆ）ハロケトン、（Ｇ）シクロヘキシルジケトンおよび（Ｈ）アルデヒド。波線は、残りのリンカーまたは標的化剤との結合点を指示している。Ｘはハロゲンを指す。
【図９】抗体中の結合性部位における求核性（「ｎｕ」）側鎖の、図７中の化合物Ａ～Ｇへの付加を示す図である。
【図１０】抗体中の結合性部位における求核性側鎖の、図８中の化合物Ａ～Ｈへの付加を示す図である。
【図１１】
【０１３３】

【化１１】

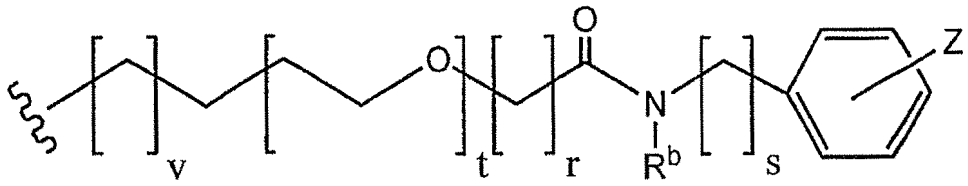


の合成を示す図である。

【図１２】

【０１３４】

【化１２】

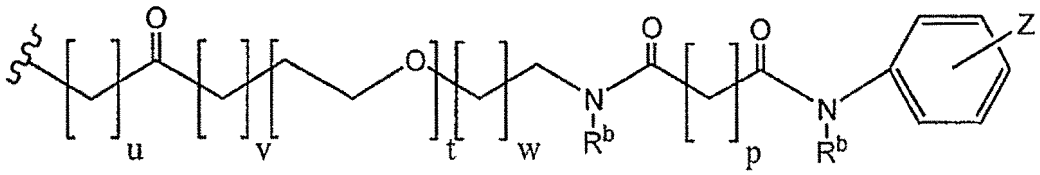


の合成を示す図である。

【図１３】

【０１３５】

【化１３】

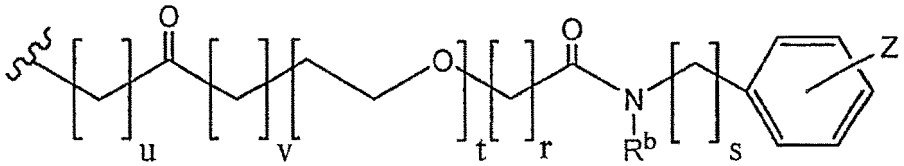


の合成を示す図である。

【図１４】

【０１３６】

【化１４】

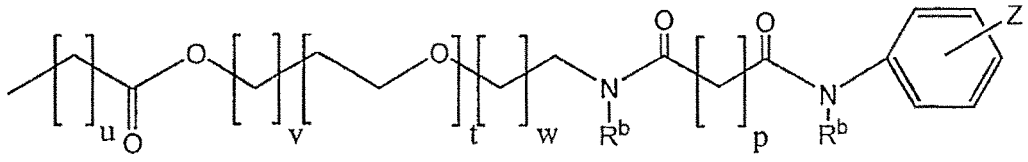


の合成を示す図である。

【図１５】

【０１３７】

【化１５】

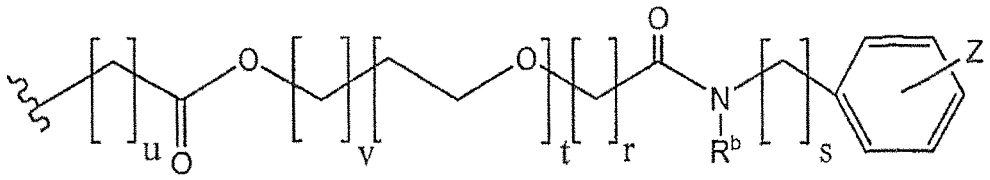


の合成を示す図である。

【図１６】

【０１３８】

【化１６】

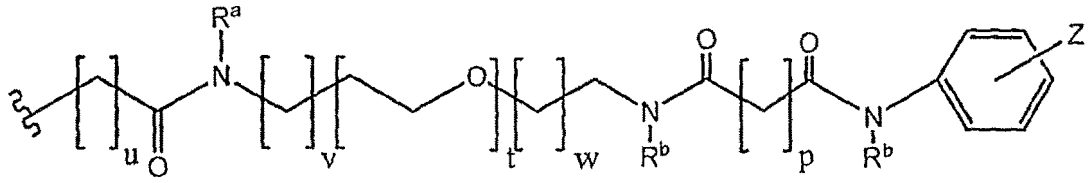


の合成を示す図である。

【図１７】

【０１３９】

【化１７】

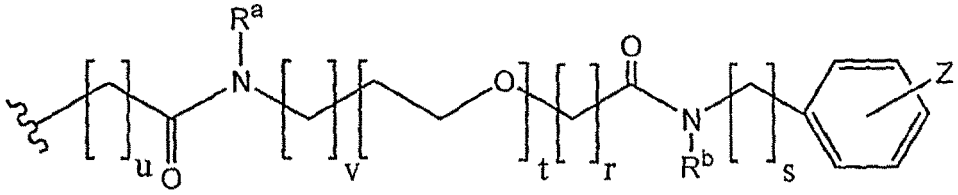


の合成を示す図である。

【図１８】

【０１４０】

【化１８】

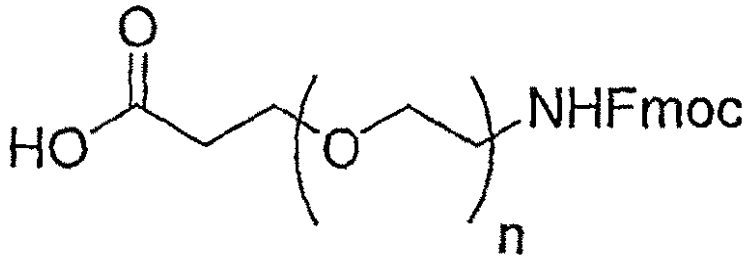


の合成を示す図である。

【図１９】

【０１４１】

【化１９】

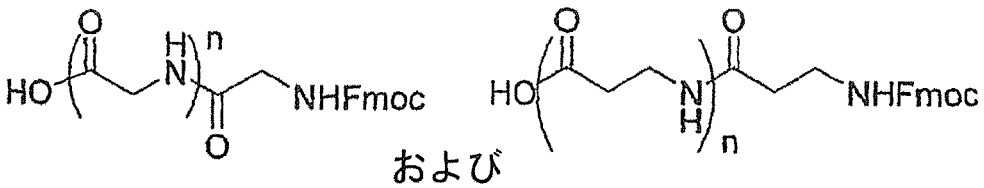


の合成を示す図である。

【図２０】

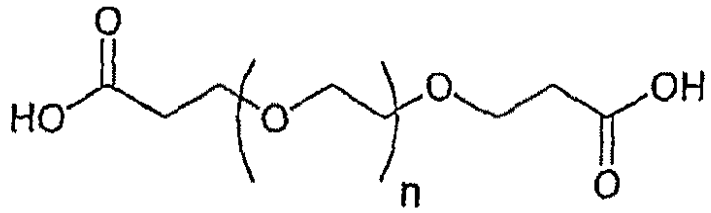
【０１４２】

【化２０】

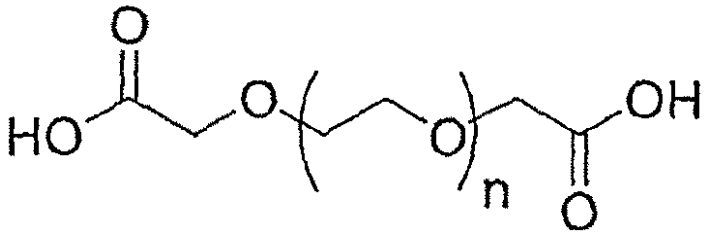


および

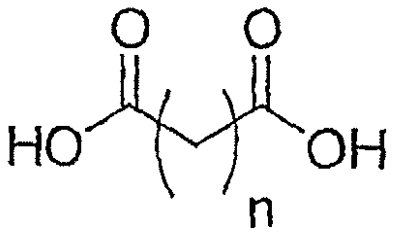
の合成を示す図である。
【図２１】
【０１４３】
【化２１】



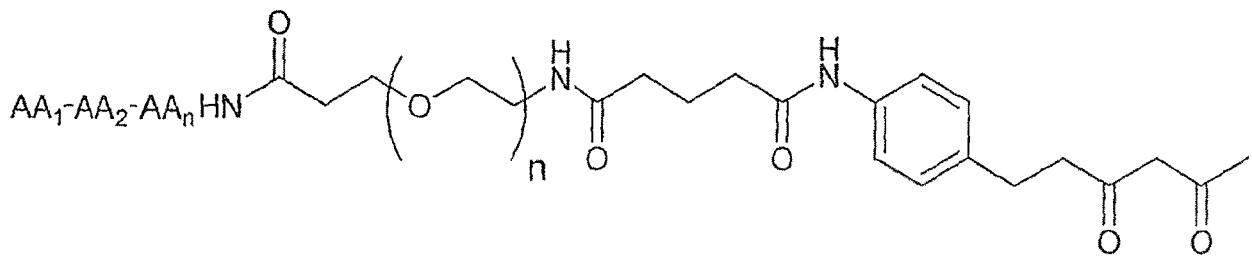
の合成を示す図である。
【図２２】
【０１４４】
【化２２】



の合成を示す図である。
【図２３】
【０１４５】
【化２３】

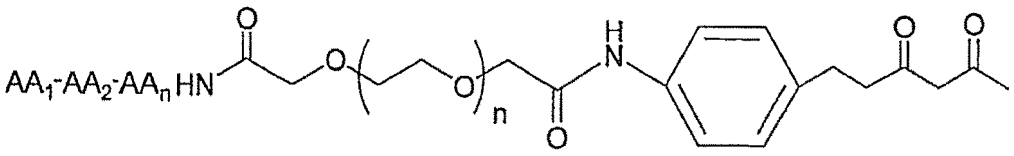


の合成を示す図である。
【図２４】
【０１４６】
【化２４】

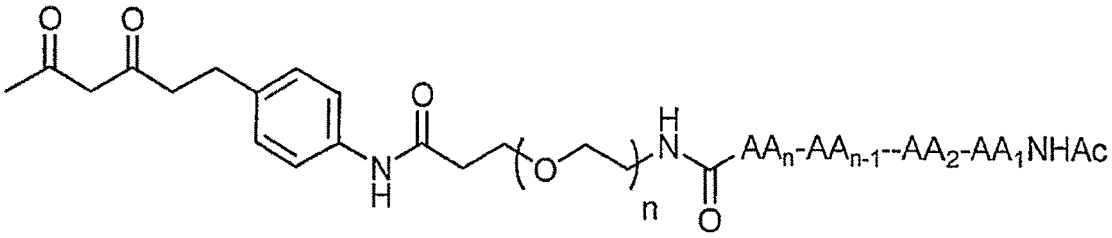


の合成を示す図である。
【図２５】

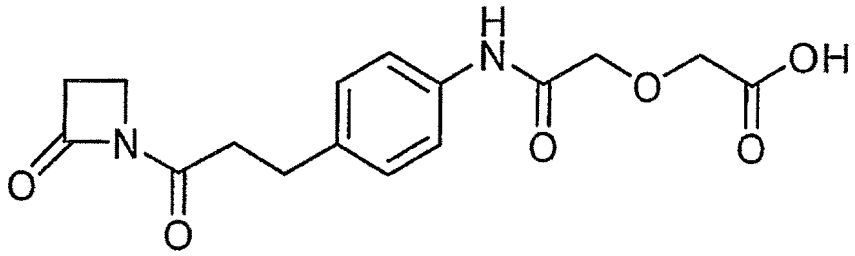
【０１４７】
【化２５】



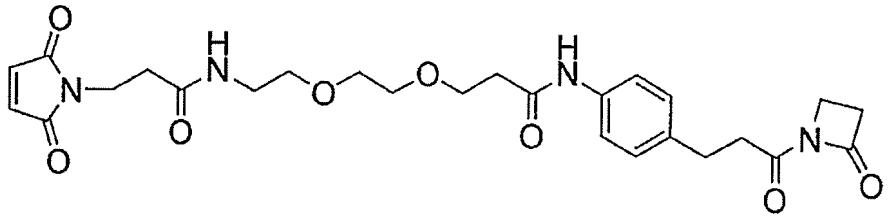
の合成を示す図である。
【図２６】
【０１４８】
【化２６】



の合成を示す図である。
【図２７】哺乳動物発現ベクターＰＩＧＧ－ｈ３８ｃ２を例示する図である。９ｋｂベクターは、双方向性ＣＭプロモーター構築物によって駆動される重鎖γ１および軽鎖κ発現カセットを含む。
【図２８】
【０１４９】
【化２７】



の合成を示す図である。
【図２９】２０原子ＡＺＤマレイミドリンカー
【０１５０】
【化２８】



の合成を示す図である。
【図３０】ＧＡ標的化ペプチド中において使用するための側鎖修飾リシンの合成を示す図である。
【図３１】ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号２２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－

リンカー複合体の合成を示す図である。
【図３２】ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号３２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－リンカー複合体の合成を示す図である。
【図３３】ヒト化３８ｃ２　ＩｇＧ１の一実施形態の軽鎖および重鎖のアミノ酸配列を例示する図である。
【図３４】図１～４のリンカーを介し、リシン残基またはＫ（ＳＨ）残基によって（指示されている位置で、例えば、Ｋ１１は、ＫまたはＫ（ＳＨ）残基によって１１位で連結していることを意味する）ｈ３８ｃ２抗体と連結している、下記の通りの本発明の配列番号Ｋ１１：配列番号２９、Ｋ１２：配列番号５、Ｋ１３：配列番号２８、Ｋ１４：配列番号２７、Ｋ１６：配列番号２６、Ｋ１７：配列番号２５、Ｋ１９：配列番号２４、Ｋ２０：配列番号２３、Ｋ２１：配列番号２２、Ｋ２３：配列番号２１、Ｋ２４：配列番号２０、Ｋ２６：配列番号１９、Ｋ２７：配列番号１３２、Ｋ２８：配列番号１８、Ｋ３８：配列番号１４、Ｃ：配列番号３、Ｃ１～３０：配列番号３０、Ｋ２１　１～３３：配列番号３１のうちの１つに従うペプチドを含む本発明の化合物の皮下半減期（ＳＣ　Ｔ１／２）およびパーセントバイオアベイラビリティを示す図である。ＳＣ　Ｔ１／２（皮下半減期）は、マウスへの化合物のＳＣ注射およびＥＬＩＳＡによる化合物濃度の検出によって得られた。ＳＣバイオアベイラビリティは、ＩＶ注射されたマウスからの化合物の曲線下面積とＳＣ注射されたマウスからの同じ化合物の曲線下面積との比率を表す。
【図３５】グルコース耐性試験（ＧＴＴ）の結果を示す図である。図３５において使用されている０．３ｍｇ／ｋｇの単回ＳＣ用量－本発明の化合物は、図１～４に示されているリンカー構造を介してヒト化アルドラーゼ抗体ｈ３８ｃ２と複合した特定の配列番号で呼ばれる。化合物は、上記で指示されている通り、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで投薬した（ここでも、ＫまたはＫ（ＳＨ）置換を介し、各アミノ酸位置で連結されている）。Ａ：４８時間試験および７２時間試験からのデータのアマルガム化。Ｂ：４８時間データ。Ｃ：７２時間データ。
【図３６Ａ】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。
【図３６Ｂ】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。
【図３６Ｃ】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。
【図３６Ｄ】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。
【図３７Ａ】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。
【図３７Ｂ】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。
【図３７Ｃ】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。
【図３７Ｄ】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。
【図３８ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図３８ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図３９ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図３９ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図４０ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４０ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図４１ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４１ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

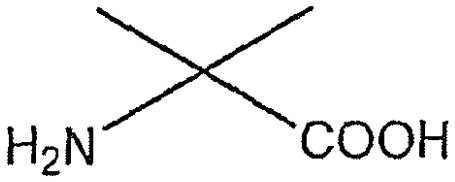
【図４２ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４２ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図４３ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４３ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図４４ａ】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４４ｂ】式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【発明を実施するための形態】
【０１５１】
定義
下記略号、用語および語句は、本明細書において、以下で定義される通りに使用される。

【０１５２】
【表１７】

アミノ酸	1文字の略号	3文字の略号
2-アミノイソ酪酸	--	Aib2またはAib
アラニン	A	Ala
アルギニン	R	Arg
アスパラギン	N	Asn
アスパラギン酸	D	Asp
システイン	C	Cys
グルタミン酸	E	Glu
グルタミン	Q	Gln
グリシン	G	Gly
ヒスチジン	H	His
イソロイシン	I	Ile
ロイシン	L	Leu
リシン	K	Lys
メチオニン	M	Met
ノルロイシン	--	Nle
オルニチン	--	Orn
フェニルアラニン	F	Phe
プロリン	P	Pro
セリン	S	Ser
スレオニン	T	Thr
トリプトファン	W	Trp
チロシン	Y	Tyr
バリン	V	Val

【０１５３】
接頭辞「Ｄ」による別段の指示（例えば、Ｄ－ＡｌａまたはＮ－Ｍｅ－Ｄ－Ｉｌｅ）がない限り、本明細書に記載されているペプチド中のアミノ酸およびアミノアシル残基のα炭素の立体化学は、天然または「Ｌ」配置である。Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇの「Ｒ」および「Ｓ」指定は、ペプチドのＮ末端のいくつかのアシル置換基におけるキラル中心の立体化学を特定するために使用される。指定「Ｒ，Ｓ」は、２つの鏡像異性体形態のラセミ混合物を指示することが意図されている。この命名法は、Ｒ．Ｓ．Ｃａｈｎら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．、５：３８５～４１５（１９６６

）において記述されているものに追従する。
【０１５４】
Ｄ－Ｈは、Ｄヒスチジンを指す。
【０１５５】
２－アミノイソ酪酸は、本明細書で使用される場合、下記構造
【０１５６】
【化２９】



を有する。
【０１５７】
「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義で使用される。本明細書で使用される場合、これらの用語は、１個または複数のアミノ酸残基が、対応する自然発生的なアミノ酸の人工の化学的類似体であるアミノ酸ポリマーに当てはめ得る。これらの用語は、自然発生的なアミノ酸ポリマーにも当てはまる。アミノ酸は、ペプチドの結合機能が維持される限り、Ｌ形態であってもＤ形態であってもよい。ペプチドは、ペプチド中の２種の非隣接アミノ酸の間において、例えば、主鎖と主鎖、側鎖と主鎖、および側鎖と側鎖環化の分子内結合を有する、環状であってよい。環状ペプチドは、当該技術分野において既知の方法によって調製することができる。例えば、米国特許第６，０１３，６２５号；Ｓ．Ｃｈｅｎｇら、Ｊ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：１～８（１９９４）を参照されたい。
【０１５８】
すべてのペプチド配列は、一般に認められている慣習に従って記載されており、それにより、α－Ｎ末端アミノ酸残基は左側に、α－Ｃ末端アミノ酸残基は右側にある。本明細書で使用される場合、「Ｎ末端」という用語は、ペプチド中のアミノ酸の遊離α－アミノ基を指し、「Ｃ末端」という用語は、ペプチド中のアミノ酸の遊離カルボン酸末端を指す。基によってＮ－終端されているペプチドは、Ｎ末端アミノ酸残基のα－アミノ窒素上に基を担持するペプチドを指す。基によってＮ－終端されているアミノ酸は、α－アミノ窒素上に基を担持するアミノ酸を指す。
【０１５９】
概して、「置換（されている）」は、その中に含有されている水素原子との１つまたは複数の結合が、それだけに限らないが、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩ等のハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基およびエステル基等の基中の酸素原子；チオール基、アルキルスルフィド基、アリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基等の基中の硫黄原子；アミン類、アミド類、アルキルアミン類、ジアルキルアミン類、アリールアミン類、アルキルアリールアミン類、ジアリールアミン類、Ｎ－オキシド類、イミド類およびエナミン類等の基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基およびトリアリールシリル基等の基中のケイ素原子；ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子等、非水素または非炭素原子との結合によって置き換えられている、以下で定義される通りの基を指す。置換アルキル基、置換シクロアルキル基および他の置換基は、（１つまたは複数の）炭素または（１つまたは複数の）水素原子との１つまたは複数の結合が、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基中の酸素またはイミン類、オキシム類、ヒドラゾン類およびニトリル類等の基中の窒素等のヘテロ原子との結合によって置き換えられている基も含む。本明細書で用いられる場合、「置換されていてもよい」基は、置換されていても非置換であってもよい。したがって、例えば「置換されていてもよいアルキル」は、置換アルキル基およ

び非置換アルキル基の両方を指す。

【０１６０】

「非置換アルキル」という語句は、ヘテロ原子を含有しないアルキル基を指す。したがって、該語句は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等の直鎖アルキル基を含む。該語句は、それだけに限らないが、例として提供される下記を含む直鎖アルキル基の分岐鎖異性体も含む：－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）他。該語句は、シクロアルキル基を含まない。したがって、非置換アルキル基という語句は、第一アルキル基、第二アルキル基および第三アルキル基を含む。非置換アルキル基は、親化合物中の１個または複数の炭素原子、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子と結合していてよい。考えられる非置換アルキル基は、１～２０個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基を含む。あるいは、そのような非置換アルキル基は、１～１０個の炭素原子を有するか、または１～約６個の炭素原子を有する低級アルキル基である。その他の非置換アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基を含み、メチル、エチル、プロピルおよび－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$を含む。

【０１６１】

「置換アルキル」という語句は、（１つまたは複数の）炭素または（１つまたは複数の）水素との１つまたは複数の結合が、それだけに限らないが、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩ等のハロゲン化物中のハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基およびエステル基等の基中の酸素原子；チオール基、アルキルスルフィド基、アリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基等の基中の硫黄原子；アミン類、アミド類、アルキルアミン類、ジアルキルアミン類、アリールアミン類、アルキルアリールアミン類、ジアリールアミン類、Ｎ－オキシド類、イミド類およびエナミン類等の基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基およびトリアリールシリル基等の基中のケイ素原子；ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子等、非水素および非炭素原子との結合によって置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基を指す。置換アルキル基は、（１つまたは複数の）炭素または（１つまたは複数の）水素原子との１つまたは複数の結合が、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基中の酸素またはイミン類、オキシム類、ヒドラゾン類およびニトリル類等の基中の窒素等のヘテロ原子との結合によって置き換えられている基も含む。置換アルキル基は、数ある中でも、炭素または水素原子との１つまたは複数の結合が、フッ素原子との１つまたは複数の結合によって置き換えられている、アルキル基を含む。置換アルキル基の一例は、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメチル基を含有するその他のアルキル基である。その他のアルキル基は、置換アルキル基がヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ基またはヘテロシクリルオキシ基を含有するように、炭素または水素原子との１つまたは複数の結合が、酸素原子との結合によって置き換えられているものを含む。さらに他のアルキル基は、アミン、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、（アルキル）（アリール）アミン、ジアリールアミン、ヘテロシクリルアミン、（アルキル）（ヘテロシクリル）アミン、（アリール）（ヘテロシクリル）アミンまたはジヘテロシクリルアミン基を有するアルキル基を含む。

【０１６２】

「非置換アルキレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置

換アルキル基を指す。したがって、メチレン、エチレンおよびプロピレンは、それぞれ非置換アルキレンの例である。「置換アルキレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換アルキル基を指す。置換または非置換の低級アルキレン基は、１～約６個の炭素を有する。

【０１６３】

「非置換シクロアルキル」という語句は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の環式アルキル基、ならびに本明細書において定義されている通りの直鎖および分岐鎖アルキル基で置換されているそのような環を指す。該語句は、それだけに限らないが、アダマンチルノルボルニル、ビシクロ［２．２．２］オクチル等の多環式アルキル基、ならびに本明細書において定義されている通りの直鎖および分岐鎖アルキル基で置換されているそのような環も含む。したがって、該語句は、数ある中でもメチルシクロヘキシル基を含むであろう。該語句は、ヘテロ原子を含有する環式アルキル基を含まない。非置換シクロアルキル基は、親化合物中の１個または複数の炭素原子、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子と結合していてよい。一部の実施形態において、非置換シクロアルキル基は、３～２０個の炭素原子を有する。その他の実施形態において、そのような非置換アルキル基が３～８個の炭素原子を有することもあれば、そのような基が３～７個の炭素原子を有することもある。

【０１６４】

「置換シクロアルキル」という語句は、「置換アルキル」が非置換アルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換シクロアルキル基に対して有する。したがって、該語句は、それだけに限らないが、オキソシクロヘキシル、クロロシクロヘキシル、ヒドロキシシクロペンチルおよびクロロメチルシクロヘキシル基を含む。

【０１６５】

「非置換アリール」という語句は、ヘテロ原子を含有しないアリール基を指す。したがって、該語句は、それだけに限らないが、フェニル、ビフェニル、アントラセニルおよびナフテニル等の基を含む。「非置換アリール」という語句は、ナフタレン等の縮合環を含有する基を含むが、トリル等のアリール基が本明細書において下述の通りの置換アリール基であるとみなされるように、環員のうちの１つと結合しているアルキルまたはハロ基等の他の基を有するアリール基を含まない。典型的には、非置換アリールは、６～約１０個の炭素原子を有する低級アルキルであってよい。１つの非置換アリール基はフェニルである。非置換アリール基は、親化合物中の１個または複数の炭素原子、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子と結合していてよい。

【０１６６】

「置換アリール」という語句は、「置換アルキル」が非置換アルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換アリール基に対して有する。しかしながら、置換アリール基は、芳香族炭素のうちの１個が、本明細書に記載されている非炭素または非水素原子のうちの１個と結合しているアリール基も含み、アリール基の１個または複数の芳香族炭素が、本明細書において定義されている通りの置換および／または非置換アルキル、アルケニルまたはアルキニル基と結合しているアリール基も含む。これは、アリール基の２個の炭素原子が、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の２個の原子と結合して縮合環系（例えば、ジヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチル）を定義する結合アレンジメントを含む。したがって、「置換アリール」という語句は、数ある中でも、それだけに限らないが、トリルおよびヒドロキシフェニルを含む。

【０１６７】

「非置換アルケニル」という語句は、少なくとも１つの二重結合が２個の炭素原子間に実在することを除き、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基に関して記述されたもの等、直鎖および分岐鎖ならびに環式基を指す。例は、数ある中でも、それだけに限らないが、ビニル、－ＣＨ＝Ｃ（Ｈ）（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝Ｃ（Ｈ）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝Ｃ（Ｈ）（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニ

ル、ペンタジエニルおよびヘキサジエニルを含む。低級非置換アルケニル基は、１～約６個の炭素を有する。

【０１６８】

「置換アルケニル」という語句は、「置換アルキル」が非置換アルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換アルケニル基に対して有する。置換アルケニル基は、非炭素または非水素原子が別の炭素と二重結合している炭素と結合しているアルケニル基、および非炭素または非水素原子のうちの１個が別の炭素との二重結合に関わっていない炭素と結合しているアルケニル基を含む。例えば、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＣＨ$_3$および－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＯＨはいずれも置換アルケニルである。ＣＨ$_2$基が－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_3$等のカルボニルによって置き換えられているオキソアルケニルも、置換アルケニルである。

【０１６９】

「非置換アルケニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置換アルケニル基を指す。したがって、－ＣＨ＝ＣＨ－は非置換アルケニレンの例である。「置換アルケニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換アルケニル基を指す。

【０１７０】

「非置換アルキニル」という語句は、少なくとも１つの三重結合が２個の炭素原子間に実在することを除き、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基に関して記述されたもの等、直鎖および分岐鎖基を指す。例は、数ある中でも、それだけに限らないが、－Ｃ≡Ｃ（Ｈ）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－Ｃ（Ｈ$_2$）Ｃ≡Ｃ（Ｈ）、－Ｃ（Ｈ）$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_3$）および－Ｃ（Ｈ）$_2$Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）を含む。非置換低級アルキニル基は、１～約６個の炭素を有する。

【０１７１】

「置換アルキニル」という語句は、「置換アルキル」が非置換アルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換アルキニル基に対して有する。置換アルキニル基は、非炭素または非水素原子が別の炭素と三重結合している炭素と結合しているアルキニル基、および非炭素または非水素原子が別の炭素との三重結合に関わっていない炭素と結合しているアルキニル基を含む。例は、それだけに限らないが、ＣＨ$_2$基が、数ある中でも、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_3$および－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ≡ＣＨ等のカルボニルによって置き換えられているオキソアルキニルを含む。

【０１７２】

「非置換アルキニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置換アルキニル基を指す。したがって、－Ｃ≡Ｃ－は、非置換アルキニレンの例である。「置換アルキニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換アルキニル基を指す。

【０１７３】

「非置換アラルキル」という語句は、非置換アルキル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのアリール基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基を指す。例えば、メチル（－ＣＨ$_3$）は非置換アルキル基である。メチルの炭素がベンゼンの炭素と結合していた場合等、メチル基の水素原子がフェニル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換アラルキル基（すなわち、ベンジル基）である。したがって、該語句は、数ある中でも、それだけに限らないが、ベンジル、ジフェニルメチルおよび１－フェニルエチル（－ＣＨ（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）（ＣＨ$_3$））等の基を含む。

【０１７４】

「置換アラルキル」という語句は、「置換アリール」が非置換アリール基に対して有するのと同じ意味を非置換アラルキル基に対して有する。しかしながら、置換アラルキル基は、基のアルキル部分の炭素または水素結合が、非炭素または非水素原子との結合によって置き換えられている基も含む。置換アラルキル基の例は、数ある中でも、それだけに限

らないが、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）および－ＣＨ$_2$（２－メチルフェニル）を含む。

【０１７５】

「非置換アラルケニル」という語句は、非置換アルケニル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのアリール基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルケニル基を指す。例えば、ビニルは非置換アルケニル基である。ビニルの炭素がベンゼンの炭素と結合していた場合等、ビニル基の水素原子がフェニル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換アラルケニル基（すなわち、スチリル基）である。したがって、該語句は、数ある中でも、それだけに限らないが、スチリル、ジフェニルビニルおよび１－フェニルエテニル（－Ｃ（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）（ＣＨ$_2$））等の基を含む。

【０１７６】

「置換アラルケニル」という語句は、「置換アリール」が非置換アリール基に対して有するのと同じ意味を非置換アラルケニル基に対して有する。しかしながら、置換アラルケニル基は、基のアルケニル部分の炭素または水素結合が、非炭素または非水素原子との結合によって置き換えられている基も含む。置換アラルケニル基の例は、数ある中でも、それだけに限らないが、－ＣＨ＝Ｃ（Ｃｌ）（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）および－ＣＨ＝ＣＨ（２－メチルフェニル）を含む。

【０１７７】

「非置換アラルキニル」という語句は、非置換アルキニル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのアリール基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキニル基を指す。例えば、アセチレンは非置換アルキニル基である。アセチレンの炭素がベンゼンの炭素と結合していた場合等、アセチレン基の水素原子がフェニル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換アラルキニル基である。したがって、該語句は、数ある中でも、それだけに限らないが、－Ｃ≡Ｃ－フェニルおよび－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－フェニル等の基を含む。

【０１７８】

「置換アラルキニル」という語句は、「置換アリール」が非置換アリール基に対して有するのと同じ意味を非置換アラルキニル基に対して有する。しかしながら、置換アラルキニル基は、基のアルキニル部分の炭素または水素結合が、非炭素または非水素原子との結合によって置き換えられている基も含む。置換アラルキニル基の例は、数ある中でも、それだけに限らないが、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ（Ｂｒ）（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）および－Ｃ≡Ｃ（２－メチルフェニル）を含む。

【０１７９】

「非置換ヘテロアルキル」という語句は、炭素鎖が、Ｎ、ＯおよびＳから選定される１個または複数のヘテロ原子によって中断されている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基を指す。Ｎを含有する非置換ヘテロアルキルは、炭素鎖中にＮＨまたはＮ（非置換アルキル）を有し得る。したがって、非置換ヘテロアルキルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、チオエーテル、アルキルアミノアルキル、アミノアルキルオキシおよび他のそのような基を含む。典型的には、非置換ヘテロアルキル基は、１～５個のヘテロ原子、特に１～３個のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、非置換ヘテロアルキルは、例えば、エチルオキシエチルオキシエチルオキシ等のアルコキシアルコキシアルコキシ基を含む。

【０１８０】

「置換ヘテロアルキル」という語句は、「置換アルキル」が非置換アルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロアルキル基に対して有する。

【０１８１】

「非置換ヘテロアルキレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置換ヘテロアルキル基を指す。したがって－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－はいずれも非置換ヘテロアルキレンの例である。「置換ヘテロアル

キレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換ヘテロアルキル基を指す。

【０１８２】

「非置換ヘテロアルケニル」という語句は、炭素鎖が、Ｎ、ＯおよびＳから選定される１個または複数のヘテロ原子によって中断されている、本明細書において定義されている通りの非置換アルケン基を指す。Ｎを含有する非置換ヘテロアルケニルは、炭素鎖中にＮＨまたはＮ（非置換アルキルまたはアルケン）を有し得る。「置換ヘテロアルケニル」という語句は、「置換ヘテロアルキル」が非置換ヘテロアルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロアルケニル基に対して有する。

【０１８３】

「非置換ヘテロアルケニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置換ヘテロアルケニル基を指す。したがって、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ＝ＣＨ－は非置換ヘテロアルケニレンの例である。「置換ヘテロアルケニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換ヘテロアルケニル基を指す。

【０１８４】

「非置換ヘテロアルキニル」という語句は、炭素鎖が、Ｎ、ＯおよびＳから選定される１個または複数のヘテロ原子によって中断されている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキニル基を指す。Ｎを含有する非置換ヘテロアルキニルは、炭素鎖中にＮＨまたはＮ（非置換アルキル、アルケンまたはアルキン）を有し得る。「置換ヘテロアルキニル」という語句は、「置換ヘテロアルキル」が非置換ヘテロアルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロアルキニル基に対して有する。

【０１８５】

「非置換ヘテロアルキニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価非置換ヘテロアルキニル基を指す。したがって、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－は非置換ヘテロアルキニレンの例である。「置換ヘテロアルキニレン」という語句は、本明細書において定義されている通りの二価置換ヘテロアルキニル基を指す。

【０１８６】

「非置換ヘテロシクリル」という語句は、それだけに限らないが、Ｎ、ＯおよびＳ等、その１個または複数がヘテロ原子である３個以上の環員を含有する、例えば、キヌクリジル等、単環式、二環式および多環式の環化合物を含む、芳香族および非芳香族の環化合物両方を指す。「非置換ヘテロシクリル」という語句は、ベンズイミダゾリル等の縮合複素環を含むが、２－メチルベンズイミダゾリル等の化合物が置換ヘテロシクリル基であるように、環員のうちの１つと結合しているアルキルまたはハロ基等の他の基を有するヘテロシクリル基を含まない。ヘテロシクリル基の例は、それだけに限らないが、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリル等）、テトラゾリル（例えば、１Ｈ－テトラゾリル、２Ｈ　テトラゾリル等）等の１～４個の窒素原子を含有する不飽和３～８員環；それだけに限らないが、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等の１～４個の窒素原子を含有する飽和３～８員環；それだけに限らないが、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル等の１～４個の窒素原子を含有する縮合不飽和複素環基；それだけに限らないが、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル等）等の１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含有する不飽和３～８員環；それだけに限らないが、モルホリニル等の１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含有する飽和３～８員環；１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル（例えば、２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジニル等）；それだけに限らないが、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル

（例えば、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル等）等の１～３個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含有する不飽和３～８員環；それだけに限らないが、チアゾロジニル等の１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含有する飽和３～８員環；それだけに限らないが、チエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等の１～２個の硫黄原子を含有する飽和および不飽和３～８員環；それだけに限らないが、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアジニル（例えば、２Ｈ－１，４－ベンゾチアジニル等）、ジヒドロベンゾジアジニル（例えば、２Ｈ－３，４－ジヒドロベンゾジアジニル等）等の１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環、それだけに限らないが、フリル等の酸素原子を含有する不飽和３～８員環；ベンゾジオキソリル（例えば、１，３－ベンゾジオキソイル等）等の１～３個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環；それだけに限らないが、ジヒドロオキサチイニル等の酸素原子および１～２個の硫黄原子を含有する不飽和３～８員環；１，４－オキサチアン等の１～３個の酸素原子および１～２個の硫黄原子を含有する飽和３～８員環；ベンゾチエニル、ベンゾジチイニル等の１～２個の硫黄原子を含有する不飽和縮合環；ならびに、ベンゾオキサチイニル等の酸素原子および１～３個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環を含む。ヘテロシクリル基は、環中の１個または複数のＳ原子が、１または２個の酸素原子と二重結合している上述のもの（スルホキシドおよびスルホン）も含む。例えば、ヘテロシクリル基は、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェンオキシドおよびテトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシドを含む。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、５または６個の環員を含有する。その他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、テトラゾール、チオモルホリン、該チオモルホリンのＳ原子が１個または複数のＯ原子と結合しているチオモルホリン、ピロール、ホモピペラジン、オキサゾリジン－２－オン、ピロリジン－２－オン、オキサゾール、キヌクリジン、チアゾール、イソオキサゾール、フランおよびテトラヒドロフランを含む。

【０１８７】

「置換ヘテロシクリル」という語句は、環員のうちの１つが、置換アルキル基および置換アリール基に関して上述したもの等の非水素原子と結合している、本明細書において定義されている通りの非置換ヘテロシクリル基を指す。例は、数ある中でも、それだけに限らないが、２－メチルベンズイミダゾリル、５－メチルベンズイミダゾリル、５－クロロベンズチアゾリル、１－メチルピペラジニルおよび２－クロロピリジルを含む。

【０１８８】

「非置換ヘテロアリール」という語句は、本明細書において定義されている通りの非置換芳香族ヘテロシクリル基を指す。したがって、非置換ヘテロアリール基は、それだけに限らないが、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾチアゾリルを含む。「置換ヘテロアリール」という語句は、本明細書において定義されている通りの置換芳香族ヘテロシクリル基を指す。

【０１８９】

「非置換ヘテロシクリルアルキル」という語句は、非置換アルキル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのヘテロシクリル基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキル基を指す。例えば、メチル（－CH_3）は非置換アルキル基である。メチルの炭素がピリジンの炭素２（ピリジンのＮと結合している炭素のうちの１個）またはピリジンの炭素３もしくは４と結合している場合等、メチル基の水素原子がヘテロシクリル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換ヘテロシクリルアルキル基である。

【０１９０】

「置換ヘテロシクリルアルキル」という語句は、「置換アラルキル基」が非置換アラルキル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロシクリルアルキル基に対して有する。

しかしながら、置換ヘテロシクリルアルキル基は、非水素原子が、それだけに限らないが、ピペリジニルアルキル基のピペリジン環中の窒素原子等、ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル基中のヘテロ原子と結合している基も含む。

【０１９１】

「非置換ヘテロシクリルアルケニル」という語句は、非置換アルケニル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのヘテロシクリル基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルケニル基を指す。例えば、ビニルは非置換アルケニル基である。ビニルの炭素がピリジンの炭素２またはピリジンの炭素３もしくは４と結合している場合等、ビニル基の水素原子がヘテロシクリル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換ヘテロシクリルアルケニル基である。

【０１９２】

「置換ヘテロシクリルアルケニル」という語句は、「置換アラルケニル」が非置換アラルケニル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロシクリルアルケニル基に対して有する。しかしながら、置換ヘテロシクリルアルケニル基は、非水素原子が、それだけに限らないが、ピペリジニルアルケニル基のピペリジン環中の窒素原子等、ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル基中のヘテロ原子と結合している基も含む。

【０１９３】

「非置換ヘテロシクリルアルキニル」という語句は、非置換アルキニル基の水素または炭素結合が、本明細書において定義されている通りのヘテロシクリル基との結合で置き換えられている、本明細書において定義されている通りの非置換アルキニル基を指す。例えば、アセチレンは非置換アルキニル基である。アセチレンの炭素がピリジンの炭素２またはピリジンの炭素３もしくは４と結合している場合等、アセチレン基の水素原子がヘテロシクリル基との結合によって置き換えられている場合、化合物は非置換ヘテロシクリルアルキニル基である。

【０１９４】

「置換ヘテロシクリルアルキニル」という語句は、「置換アラルキニル」が非置換アラルキニル基に対して有するのと同じ意味を非置換ヘテロシクリルアルキニル基に対して有する。しかしながら、置換ヘテロシクリルアルキニル基は、非水素原子が、それだけに限らないが、ピペリジニルアルキニル基のピペリジン環中の窒素原子等、ヘテロシクリルアルキニル基のヘテロシクリル基中のヘテロ原子と結合している基も含む。

【０１９５】

「非置換アルコキシ」という語句は、水素原子との結合が、本明細書において定義されている通りの別様の非置換アルキル基の炭素原子との結合によって置き換えられている、ヒドロキシル基（－ＯＨ）を指す。

【０１９６】

「置換アルコキシ」という語句は、水素原子との結合が、本明細書において定義されている通りの別様の置換アルキル基の炭素原子との結合によって置き換えられている、ヒドロキシル基（－ＯＨ）を指す。

【０１９７】

「薬学的に許容できる塩」は、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、または塩基性もしくは酸性アミノ酸との塩を含む。無機塩基の塩は、例えば、ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属；カルシウムおよびマグネシウムまたはアルミニウム等のアルカリ土類金属；ならびにアンモニアを含む。有機塩基の塩は、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンを含む。無機酸の塩は、例えば、塩酸、ヒドロホウ酸、硝酸、硫酸およびリン酸を含む。有機酸の塩は、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびｐ－トルエンスルホン酸を含む。塩基性アミノ酸の塩は、例えば、アルギニン、リシンおよびオルニチンを含む。酸性アミノ酸は、例えば、アスパラギン酸お

よびグルタミン酸を含む。

【０１９８】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。異性体形態の濃度は、化合物が見られる環境に依存することになり、例えば、化合物が固体であるか、有機または水溶液であるかに応じて異なり得る。例えば、水溶液中において、ケトンは、典型的には、そのエノール形態と平衡状態にある。したがって、ケトンおよびそのエノールを、互いの互変異性体と称する。当業者であれば容易に了解するように、多種多様な官能基およびその他の構造が互変異性を呈し得、式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩを有する化合物の互変異性体はすべて本発明の範囲内である。

【０１９９】

本発明に従う化合物は、溶媒和、とりわけ水和されていてよい。水和は、化合物もしくは化合物を含む組成物の製造中に発生し得るか、または、水和は、化合物の吸湿性により経時的に発生し得る。

【０２００】

いくつかの実施形態は、プロドラッグと称される誘導体である。「プロドラッグ」という表現は、薬学的または治療的に活性な薬物の誘導体、例えばエステル類およびアミド類の名称であり、ここで、誘導体は、薬物と比較して増強された送達特徴および治療的価値を有し、酵素的または化学的過程によって薬物に転換される。例えば、Ｒ．Ｅ．Ｎｏｔａｒｉ、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．、１１２：３０９～３２３（１９８５）；Ｎ．Ｂｏｄｏｒ、Ｄｒｕｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｔｕｒｅ　６：１６５～１８２（１９８１）；Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編）の第１章、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９８５）；およびＡ．Ｇ．Ｇｉｌｍａｎら、Ｇｏｏｄｍａｎ　Ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、第８版、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ（１９９０）を参照されたい。したがって、プロドラッグは、薬物の代謝安定性もしくは輸送特徴を変更する、薬物の副作用もしくは毒性を遮断する、薬物の香味を改良する、または薬物の他の特徴もしくは特性を変更するように設計することができる。

【０２０１】

本発明の化合物は、描写から明らかなように、任意またはすべての不斉原子における富化または分解された光学異性体を含む。ラセミおよびジアステレオマー混合物の両方、ならびに個々の光学異性体は、その鏡像異性的またはジアステレオ異性的パートナーが実質的にないように、単離または合成することができる。そのような立体異性体はすべて本発明の範囲内である。

【０２０２】

「カルボキシ保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、化合物の他の官能部位を巻き込む反応が行われる間、カルボン酸官能性をブロックまたは保護するために用いられるカルボン酸保護エステル基を指す。カルボキシ保護基は、例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる、Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、１５２～１８６ページ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９８１）において開示されている。加えて、カルボキシ保護基はプロドラッグとして使用することができ、これにより、カルボキシ保護基を、例えば酵素加水分解によってインビボで容易に切断し、生物学的に活性な親を放出することができる。Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａは、参照することにより本明細書に組み込まれる、「Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ　ａｓ　Ｎｏｖｅｌ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ　Ｓｅｒｉｅｓの第１４巻、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９７５）においてプロドラッグ概念の徹底した考察を提供している。そのようなカルボキシ保護基は当業者に既知であり、その開示が参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許第３，８４０，５５６号および第３，７１９，６６７号、Ｓ．Ｋｕｋｏｌｊａ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．

、９３：６２６７～６２６９（１９７１）、ならびにＧ．Ｅ．Ｇｕｔｏｗｓｋｉ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、２１：１７７９～１７８２（１９７０）に記述されている通り、ペニシリンおよびセファロスポリン分野におけるカルボキシル基の保護に広く使用されている。カルボキシル基を含有する化合物のプロドラッグとして有用なエステル類の例は、例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる、Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ：Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ（Ｅ．Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編）の１４～２１ページ、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８７）において見ることができる。代表的なカルボキシ保護基は、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキル（例えば、メチル、エチルまたは第三ブチル等）；ハロアルキル；アルケニル；シクロアルキルおよびシクロヘキシル、シクロペンチル等のその置換誘導体；シクロアルキルアルキルおよびシクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル等のその置換誘導体；アリールアルキル、例えばフェネチルまたはベンジルおよびアルコキシベンジルまたはニトロベンジル基等のその置換誘導体；アリールアルケニル、例えばフェニルエテニル等；アリールおよびその置換誘導体、例えば５－インダニル等；ジアルキルアミノアルキル（例えば、ジメチルアミノエチル等）；アセトキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリトキシメチル、イソブチリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、１－（プロピオニルオキシ）－１－エチル、１－（ピバロイルオキシル）－１－エチル、１－メチル－１－（プロピオニルオキシ）－１－エチル、ピバロイルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル等のアルカノイルオキシアルキル基；シクロプロピルカルボニルオキシメチル、シクロブチルカルボニルオキシメチル、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル等のシクロアルカノイルオキシアルキル基；ベンゾイルオキシメチル、ベンゾイルオキシエチル等のアロイルオキシアルキル；ベンジルカルボニルオキシメチル、２－ベンジルカルボニルオキシエチル等のアリールアルキルカルボニルオキシアルキル；メトキシカルボニルメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル、１－メトキシカルボニル－１－エチル等のアルコキシカルボニルアルキル；メトキシカルボニルオキシメチル、ｔ－ブチルオキシカルボニルオキシメチル、１－エトキシカルボニルオキシ－１－エチル、１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ－１－エチル等のアルコキシカルボニルオキシアルキル；ｔ－ブチルオキシカルボニルアミノメチル等のアルコキシカルボニルアミノアルキル；メチルアミノカルボニルアミノメチル等のアルキルアミノカルボニルアミノアルキル；アセチルアミノメチル等のアルカノイルアミノアルキル；４－メチルピペラジニルカルボニルオキシメチル等の複素環カルボニルオキシアルキル；ジメチルアミノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル等のジアルキルアミノカルボニルアルキル；（５－ｔ－ブチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル等の（５－（アルキル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）アルキル；ならびに、（５－フェニル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル等の（５－フェニル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）アルキルである。

【０２０３】

「Ｎ保護基」または「Ｎ保護された」という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ酸もしくはペプチドのＮ末端を保護すること、または合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護することを意図されている基を指す。よく使用されるＮ保護基は、例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる、Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８１）において開示されている。Ｎ保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、ａ－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイル等のアシル基；ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル等のスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオ

キシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２，－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニル等のカルバメート形成基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチル等のアルキル基；および、トリメチルシリル等のシリル基を含む。一部の実施形態において、Ｎ保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）およびベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。

【０２０４】

本明細書で使用される場合、「ハロ」「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを指す。

【０２０５】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸または他の化合物の略号は、別段の指示がない限り、それらの一般的用法、認識されている略号またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ、Ｂｉｏｃｈｅｍ.、１１：９４２～９４４（１９７２）と一致する。

【０２０６】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋」は、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動および高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）等、そのような純度を評価するために当業者によって使用される標準的な分析方法によって測定した際に、容易に検出可能な不純物がないように思われるほどに十分に均質であること、または、さらなる精製が、物質の酵素的および生物学的活性等の物理的および化学的特性を検出可能に変更しないように実質的に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成するための、化合物の精製の方法は、当業者に既知である。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってよい。そのような事例において、さらなる精製により、化合物の特異的活性を増大させることができる。

【０２０７】

本明細書で使用される場合、「生物学的活性」は、化合物、組成物または他の混合物のインビボ投与に帰する、化合物、組成物もしくは他の混合物のインビボ活性または生理学的応答を指す。したがって、生物学的活性は、そのような化合物、組成物および混合物の治療効果および薬学的活性を包含する。

【０２０８】

本明細書で使用される場合、「薬物動態」は、血清中における投与された化合物の経時的な濃度を指す。薬力学は、標的および非標的組織中における投与された化合物の経時的な濃度ならびに標的組織（効能）および非標的組織（毒性）に対する効果を指す。例えば、薬物動態または薬力学における改良は、不安定な結合を使用すること、または任意のリンカーの化学的性質を改変すること（溶解度、電荷等を変化させること等）等により、特定の標的化剤または生物学的剤用に設計することができる。

【０２０９】

本明細書で用いられる場合、「有効量」および「治療有効量」という語句は、そのレシピエントに対して有益な効果、例えば、症状の寛解を与えるのに十分高い濃度を提供する

のに十分な用量を指す。任意の特定の対象のための特異的な治療有効用量レベルは、治療されている障害、障害の重症度、特定化合物の活性、投与経路、化合物の浄化速度、治療の持続期間、化合物と合わせてまたは同時発生的に使用される薬物、対象の年齢、体重、性別、食生活および全体的な健康、ならびに医療技術および科学において既知の同様の要因を含む種々の要因に依存することになる。「治療有効量」を決定する際に考慮される様々な概論は、当業者に既知であり、例えば、Ｇｉｌｍａｎ，Ａ．Ｇ．ら、Ｇｏｏｄｍａｎ Ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、第８版、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ（１９９０）；およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１７版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ（１９９０）において記述されている。

【０２１０】

一態様において、本発明は、ＧＡ標的化剤が抗体中の結合性部位と共有結合している様々な標的化化合物を提供する。

【０２１１】

別の態様において、本発明は、ＧＡ標的化剤の少なくとも１つの物理的または生物学的特徴を変更する方法を含む。該方法は、直接的にまたはリンカーを介してのいずれかで、ＧＡ標的化剤を抗体中の結合性部位と共有結合させるステップを含む。修飾することができるＧＡ標的化剤の特徴は、それだけに限らないが、結合親和性、崩壊（例えば、プロテアーゼによる）に対する脆弱性、薬物動態、薬力学、免疫原性、溶解度、親油性、親水性、疎水性、安定性（より安定またはより不安定のいずれか、および計画された崩壊）、剛性、柔軟性、抗体結合の調節等を含む。また、特定のＧＡ標的化剤の生物学的潜在能は、抗体によって提供される（１つまたは複数の）エフェクター機能の添加によって増大させることができる。例えば、抗体は、補体媒介性エフェクター機能等のエフェクター機能を提供する。いかなる理論にも束縛されることは望まず、ＧＡ標的化化合物の抗体部は、概して、よりサイズの小さいＧＡ標的化剤の半減期をインビボで延長することができる。したがって、一態様において、本発明は、ＧＡ標的化剤の有効循環半減期を増大させるための方法を提供する。

【０２１２】

別の態様において、本発明は、ＧＡ標的化剤を、抗体中の結合性部位に共有結合的に結合させることによって、抗体の結合活性を調節するための方法を提供する。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、抗原との抗体結合の実質的な低減は、抗原が抗体中の結合性部位に接触することを、連結している（１つまたは複数の）ＧＡ標的化剤が立体的に妨げていることに起因する場合がある。あるいは、抗体結合の実質的な低減は、共有結合によって修飾された抗体中の結合性部位のアミノ酸側鎖が、抗原との結合のために重要である場合に生じ得る。対照的に、抗原との抗体結合の実質的な増大は、抗原が抗体中の結合性部位に接触することを、連結している（１つまたは複数の）ＧＡ標的化剤が立体的に妨げていない場合、および／または共有結合によって修飾された抗体中の結合性部位のアミノ酸側鎖が、抗原との結合のために重要でない場合に生じ得る。

【０２１３】

別の態様において、本発明は、ＧＬＰ－１Ｒに対する結合特異性を生み出すために抗体中の結合性部位を修飾する方法を含む。そのような方法は、抗体中の結合性部位における反応性アミノ酸側鎖を、本明細書において記述されている通りのＧＡ標的化剤－リンカー化合物のリンカー上の化学的部分と共有結合させるステップを含み、ここで、ＧＡ標的化剤は、ＧＬＰ－１Ｒに特異的である。リンカーの化学的部分は、ＧＡ標的化剤－リンカー化合物が抗体中の結合性部位と共有結合している場合、ＧＡ標的化剤がＧＬＰ－１Ｒに結合することができるように、ＧＡ標的化剤から十分に離れている。一実施形態において、抗体は、共有結合前にはＧＬＰ－１Ｒに対して約１×１０^{-5}モル／リットル未満の親和性を有するであろう。しかしながら、抗体がＧＡ標的化剤－リンカー化合物と共有結合した後、修飾された抗体は、好ましくは、標的分子に対して、少なくとも約１×１０^{-6}モ

ル／リットル、または、少なくとも約１×１０$^{-7}$モル／リットル、または、少なくとも１×１０$^{-8}$モル／リットル、または少なくとも１×１０$^{-9}$モル／リットル、または、少なくとも約１×１０$^{-10}$モル／リットルの親和性を有する。

【０２１４】

ＧＡ標的化剤

一実施形態において、ＧＡ標的化剤は

Ｒ^{1}－ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－Ｒ^{2}（配列番号１）であり、

ここで、

Ｒ^{1}は、存在しないか、ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$であり、

Ｒ^{2}は、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣ$_6$Ｈ$_5$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＯＣＨ$_3$、ＮＨＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【０２１５】

配列番号１は、２位のアラニンにおけるジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）によるＧＬＰ－１の切断によって生み出された３０アミノ酸ＧＬＰ－１（７～３６）である。Ｄ．Ｊ．Ｄｒｕｃｋｅｒ、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、１４２：５２１～５２７（２００１）。ＧＬＰ－１（７～３６）はＧＬＰ－１Ｒアゴニストとして機能し、グルコース依存性のインスリン分泌の増大をもたらす。しかしながら、ＧＬＰ－１（７～３６）の半減期はわずか数分間である。

【０２１６】

別の実施形態において、ＧＡ標的化剤は

Ｒ^{1}－ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－Ｒ^{2}（配列番号２）であり、

ここで、

Ｒ^{1}は、存在しないか、ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$であり、

Ｒ^{2}は、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_3$）、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＨＣ$_6$Ｈ$_5$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＯＣＨ$_3$、ＮＨＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【０２１７】

配列番号２は、３９アミノ酸ペプチドエキセンディン－４である。ＧＬＰ－１（７～３６）と同様に、エキセンディン－４はＧＬＰ－１Ｒアゴニストとして機能し、グルコース依存性のインスリン分泌を刺激する。しかしながら、ＧＬＰ－１（７～３６）とは異なり、エキセンディン－４はＤＰＰ－ＩＶによる切断に耐性がある。ＧＬＰ－１（７～３６）およびエキセンディン－４のＮ末端領域は、ほぼ同一であり、顕著な差異は２番目のアミノ酸残基である。この残基は、ＧＬＰ－１（７～３６）中ではアラニンであるが、エキセンディン－４中ではグリシンである。Ｎ末端領域中のこの単一のアミノ酸は、エキセンディン－４のＤＰＰ－ＩＶ消化に対する耐性に関与する。エキセンディン－４とＤＬＰ－１（７～３６）との間の別の顕著な差異は、Ｔｒｐ－ｃａｇｅを形成する、エキセンディン－４のＣ末端における９個の追加のアミノ酸残基の存在である。

【０２１８】

配列番号１または配列番号２のペプチドに加えて、本明細書で開示されている通りのＧＡ標的化剤は、これらの配列の類似体であってよい。そのような類似体は、例えば、バイオアベイラビリティの増大、安定性の増大、糖尿病治療プロファイルの改善、食欲制御の改善、体重制御の改善、グルコース耐性の改善、膵島細胞アッセイ反応性および／または宿主免疫認識の低減等、追加の有利な特色を有し得る。本明細書で使用される場合、配列

番号１または配列番号２のペプチドの類似体は、本質的に配列番号１または配列番号２の配列を有するが、１つまたは複数のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失、またはそれらの組合せを伴うペプチドである。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２を含むが、１つまたは複数のアミノ酸置換を伴う。ＧＡ標的化剤中のアミノ酸置換の１つの考えられる分類は、配列番号１または配列番号２の構造を安定化することが予測されるアミノ酸変化を含むであろう。配列番号１または配列番号２を利用して、当業者は、コンセンサス配列を容易にまとめ、これらのコンセンサス配列から、好ましいアミノ酸置換を表す保存アミノ酸残基を解明することができる。アミノ酸置換は、保存性質であってもよく、また非保存性質であってもよい。保存アミノ酸置換は、例えば、グルタミン酸（Ｅ）からアスパラギン酸（Ｄ）へのアミノ酸置換等、配列番号１または配列番号２の１種または複数のアミノ酸を、同様の電荷、サイズおよび／または疎水性の特徴のアミノ酸で置き換えることからなる。非保存置換は、例えば、グルタミン酸（Ｅ）からバリン（Ｖ）への置換等、配列番号１または配列番号２の１種または複数のアミノ酸を、異種の電荷、サイズおよび／または疎水性の特徴を有するアミノ酸で置き換えることからなる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２の類似体を含むが、２位の２－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ２）がグリシン残基（または、必要に応じてアラニン）を置換している。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２を含むが、１個または複数の残基がリシンで置換されている。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２を含むが、１つまたは複数のアミノ酸挿入を伴う。アミノ酸挿入は、単一のアミノ酸残基または残基の伸長部からなってよい。挿入は、ペプチドのカルボキシ末端またはペプチド内部の位置で為され得る。そのような挿入は、概して、長さ２～１０アミノ酸の範囲となる。関心対象のペプチドのカルボキシ末端において為される挿入は、より広いサイズ範囲のものであってよく、約２～約２０アミノ酸が可能であると考えられる。そのような挿入が、ＧＬＰ－１Ｒアゴニスト活性を依然として呈するペプチドをもたらす限り、１つまたは複数のそのような挿入を配列番号１または配列番号２に導入してよい。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化ペプチドは、配列番号２のアミノ酸配列を含むが、１個または複数のリシン残基が挿入されている。例えば、一実施形態において、ＧＡ標的化剤は

R^1－ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫ－R^2（配列番号３）

であり、ここで、

R^1は、存在しないか、CH_3、Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$またはＣ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）CH_3であり、

R^2は、ＯＨ、NH_2、ＮＨ（CH_3）、ＮＨCH_2CH_3、ＮＨ$CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_3、ＮＨ$CH_2CH_2CH_2CH_3$、ＮＨＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、ＮＨC_6H_5、ＮＨ$CH_2CH_2OCH_3$、ＮＨＯCH_3、ＮＨＯCH_2CH_3、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【０２２２】

配列番号３のＧＡ標的化剤は、カルボキシ末端における余分なリシン残基の付加以外は配列番号２と同一である。

【０２２３】

同様の実施形態において、ＧＡ標的化剤は

R^1－ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲＫ－R^2（配

列番号３３）
であり、ここで、
R^1は、存在しないか、CH_3、C（O）CH3、$C(O)CH_2CH_3$、$C(O)CH_2CH_2CH_3$またはC（O）CH（CH_3）CH_3であり、
R^2は、OH、NH_2、NH（CH_3）、$NHCH_2CH_3$、$NHCH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_3、$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、NHCH（CH_3）CH_2CH_3、NHC_6H_5、$NHCH_2CH_2OCH_3$、$NHOCH_3$、$NHOCH_2CH_3$、カルボキシ保護基、脂質脂肪酸基または炭水化物である。

【０２２４】

配列番号３３のＧＡ標的化剤は、カルボキシ末端における余分なリシン残基の付加以外は配列番号１と同一である。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化剤は、配列番号１または配列番号２を含むが、１つまたは複数のアミノ酸欠失を伴う。そのような欠失は、ペプチドのカルボキシ末端からのトランケーションを含み得るか、またはペプチド内部の位置からの１個または複数のアミノ酸の除去を含み得る。そのような欠失には、単一の点欠失、２個以上の連続する残基の連続欠失または点および連続欠失の組合せが関与し得る。そのような欠失が、ＧＬＰ－１Ｒアゴニスト活性を依然として呈するペプチドをもたらす限り、１つまたは複数のそのような欠失を配列番号１または配列番号２に導入してよい。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される通りのＧＡ標的化ペプチドは、配列番号２のアミノ酸配列を含むが、１個または複数のアミノ酸がペプチドのカルボキシ末端から欠失されている。

【０２２６】

適切な例示的な配列番号１および配列番号２の類似体を、以下の表Ｉに記載し、一般式フォーマットで本明細書に記述する。表Ｉ中のペプチド配列は、アミノ（左）からカルボキシ（右）末端へ列挙されている。

【０２２７】

【表１８－１】

表I

配列番号1および配列番号2の類似体

R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号3)
R^1-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号172)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号4)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号173)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号5)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG-R^2 (配列番号6)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN-R^2 (配列番号7)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN-R^2 (配列番号8)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN-R^2 (配列番号9)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号10)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号11)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号12)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(ベンゾイル)QMEEEAVRLFIEWLK(ベンゾイル)NGGPSSGAPPPS-R^2(配列番号13)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R^2 (配列番号14)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R^2 (配列番号99)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R^2 (配列番号15)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R^2 (配列番号100)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R^2 (配列番号16)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS-R^2 (配列番号101)

【０２２８】

【表１８－２】

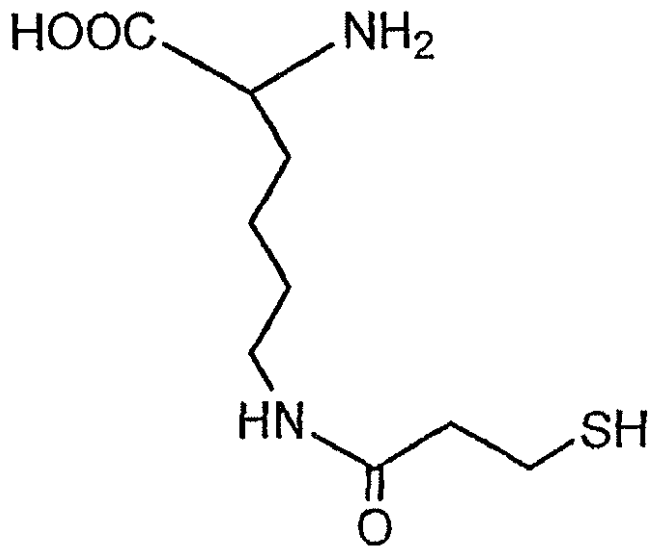
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS-R^2 (配列番号17)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS-R^2 (配列番号168)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号18)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号102)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号19)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号170)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号103)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号20)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号104)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号21)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号105)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号22)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号106)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号107)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号108)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号25)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号109)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号110)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号111)
R^1-HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号28)
R^1-HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号112)
R^1-HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号29)
R^1-HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号169)
R^1-HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号113)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK-R^2 (配列番号30)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R^2 (配列番号114)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS-R^2 (配列番号31)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS-R^2 (配列番号115)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-R^2 (配列番号32)
R^1-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号33)
R^1-HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号34)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号35)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibRK-R^2 (配列番号36)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK-R^2 (配列番号37)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)-R^2 (配列番号38)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR-R^2 (配列番号39)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYGEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号40)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号41)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号42)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号43)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号44)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号45)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号46)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号47)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号48)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号49)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号50)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号51)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOmEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号52)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKAibR-R^2 (配列番号53)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号54)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRAibR-R^2 (配列番号55)

【０２２９】

【表１８－３】

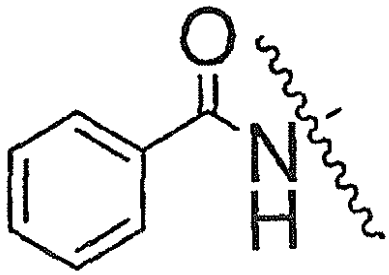
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOrnAibR-R^2 (配列番号56)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号57)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号58)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYYEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号59)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号60)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号61)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAibR-R^2 (配列番号62)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号63)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS-R^2 (配列番号171)
R^1-HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号64)
R^1-HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号116)
R^1-HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号65)
R^1-HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号117)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号66)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号118)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号67)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号119)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号68)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号120)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号69)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号121)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R^2 (配列番号70)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR-R^2 (配列番号122)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R^2 (配列番号71)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR-R^2 (配列番号123)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK-R^2 (配列番号72)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)-R^2 (配列番号124)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR-R^2 (配列番号73)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(ベンゾイル) AibR-R^2 (配列番号74)
R^1-H(トランス3-ヘキサノイル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号75)
R^1-H(3-アミノフェニルアセチル) AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号76)

【０２３０】
Ｋ（ＳＨ）は、本明細書で使用される場合、
【０２３１】
【化３０】

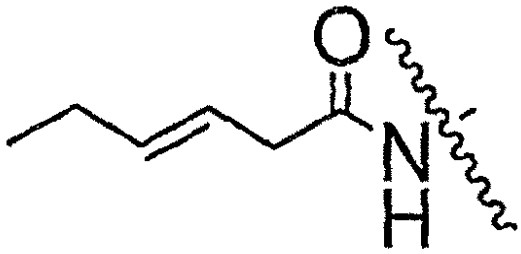


を指す。
【０２３２】
Ｋ（ベンゾイル）は、本明細書で使用される場合、下記構造

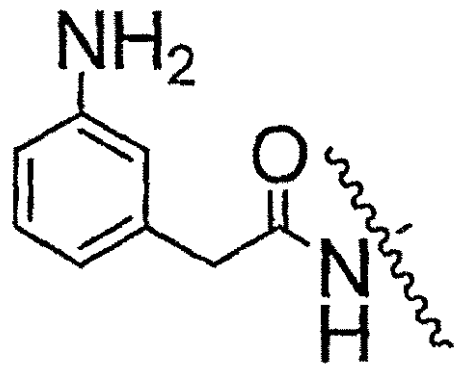
【０２３３】
【化３１】



を有するベンゾイルキャップと連結しているリシン残基を指す。
【０２３４】
「トランス－３－ヘキサノイル」は、本明細書で使用される場合、ＧＡ標的化ペプチドと連結しており、下記構造
【０２３５】
【化３２】



を有するキャップを指す。
【０２３６】
「３－アミノフェニルアセチル」は、本明細書で使用される場合、ＧＡ標的化ペプチドと連結しており、下記構造
【０２３７】
【化３３】



を有するキャップを指す。
【０２３８】
ＧＡ標的化化合物は、当該技術分野において既知の技能を使用して調製することができる。典型的には、ペプチジルＧＡ標的化剤の合成が第１のステップであり、本明細書において記述されている通りに行われる。その後、標的化剤は、接続成分（リンカー）との連結のために誘導体化され、続いてこれが抗体と合わせられる。当業者であれば、使用され

る特異的な合成ステップは３種の成分の厳密な性質に依存することを容易に理解するであろう。したがって、本明細書において記述されているＧＡ標的化剤－リンカー複合体およびＧＡ標的化化合物は、容易に合成することができる。

【０２３９】

ＧＡ標的化剤ペプチドは、当業者に既知である多くの技能によって合成することができる。固相ペプチド合成のための、多くの技能の概要は、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ ｔｈｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（Ｗｉｌｌｉａｍｓら編）、ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ、ＦＬ（１９９７）において見ることができる。

【０２４０】

典型的には、所望のペプチド性ＧＡ標的化剤ペプチドは、当該技術分野において既知の手順に従って固相上で順次合成される。例えば、米国特許出願第１０／２０５，９２４号（公開番号第２００３／００４５４７７Ａ１号を参照されたい。）リンカーは、固相上の一部または全部においてペプチドに結合させてもよく、また樹脂からのペプチドの除去後、液相技能を使用して添加してもよい（図５Ａおよび５Ｂを参照）。例えば、Ｎ保護されたアミノおよびカルボン酸含有連結部分は、４－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル－ポリ（スチレン－１％ジビニルベンゼン）等の樹脂に結合していてよい。Ｎ保護基は、適当な酸（例えば、ＢｏｃではＴＦＡ）または塩基（例えば、Ｆｍｏｃではピペリジン）によって除去することができ、ペプチド配列は、正常なＣ末端からＮ末端への方式で発生することができる（図５Ａを参照）。あるいは、ペプチド配列を最初に合成し、リンカーをカラム上のペプチドに添加してもよい（図５Ｂ参照）。また別の方法は、合成中に適当な側鎖を脱保護するステップと、適切に反応性のリンカーによって誘導体化するステップとを伴う。例えば、リシン側鎖は、脱保護してもよく、また活性エステルを有するリンカーと反応させてもよい。あるいは、既に側鎖に結合している適切に保護されたリンカー部分を持つアミノ酸誘導体、またはいくつかの事例において、α－アミノ窒素を、成長ペプチド配列の一部として添加してよい。

【０２４１】

固相合成の終了時、標的化剤－リンカー複合体は、遷移または単一動作のいずれかで、樹脂から除去され、脱保護される。標的化剤－リンカー複合体の除去および脱保護は、樹脂結合ペプチド－リンカー複合体を、切断試薬、例えば、チアニソール、水またはエタンジチオール等のトリフルオロ酢酸含有スカベンジャーで処理することにより、単一動作で遂行することができる。標的化剤の脱保護および放出後、標的化剤ペプチドのさらなる誘導体化を行ってよい。

【０２４２】

完全に脱保護された標的化剤－リンカー複合体は、下記種類：酢酸形態の弱塩基性樹脂上でのイオン交換；非誘導体化ポリスチレン－ジビニルベンゼン（例えば、ＡＭＢＥＲＬＩＴＥ ＸＡＤ）上での疎水性吸着クロマトグラフィー；シリカゲル吸着クロマトグラフィー；カルボキシメチルセルロース上でのイオン交換クロマトグラフィー；例えば、ＳＥＰＨＡＤＥＸ Ｇ－２５、ＬＨ－２０または向流分配上での分配クロマトグラフィー；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、とりわけ、オクチル－またはオクタデシルシリル－シリカ結合相カラムパッキング上での逆相ＨＰＬＣのうちのいずれかまたはすべてを用いる一連のクロマトグラフステップによって精製される。

【０２４３】

抗体

本明細書で使用される場合、「抗体」は、Ｂ細胞の産物である免疫グロブリンとその変異体、ならびにＴ細胞の産物であるＴ細胞受容体（ＴｃＲ）とその変異体を含む。免疫グロブリンは、免疫グロブリンκおよびλ、α、γ、δ、ε、およびμ定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子によって実質的にコードされる、１つまたは複数のポリペプチドを含むタンパク質である。軽鎖は、κまたはλのいずれかに分類される。重鎖は、γ、μ、α、δ、またはεとして分類され、これらはそれぞれ、免疫グロブ

リンクラスである、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥを定義する。重鎖のサブクラスも知られている。例えば、ヒトのＩｇＧ重鎖は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４サブクラスのいずれかとなり得る。

【０２４４】

典型的な免疫グロブリン構造単位は、四量体を含むことが知られている。各四量体は、ポリペプチド鎖の２つの同一の対から構成され、各対は、１本の「軽」鎖（約２５ｋＤ）と１本の「重」鎖（約５０～７０ｋＤ）を有する。各鎖のＮ末端は、主に抗原認識に関与する、約１００から１１０またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を画定する。用語可変軽鎖（$Ｖ_{Ｌ}$）および可変重鎖（$Ｖ_{Ｈ}$）は、それぞれこれらの軽鎖および重鎖を指す。抗体のアミノ酸は、天然であっても非天然であってもよい。

【０２４５】

２つの重鎖および２つの軽鎖を含有する抗体は、これらが２つの結合部位を有するという点で二価である。典型的な天然の二価の抗体はＩｇＧである。抗体は、ＩｇＡの二量体形態および五量体ＩｇＭ分子の場合のように、多価となることができる。抗体は、例えば、ＦａｂまたはＦａｂ’断片の場合などのように一価となることもできる。

【０２４６】

抗体は、全長のインタクトな抗体として、または様々なペプチダーゼもしくは化学物質で消化することによって生成された、いくつかのよく特徴付けられた断片として存在する。したがって、例えば、ペプシンは、ヒンジ領域中のジスルフィド結合の下方で抗体を消化することによって、Ｆａｂの二量体である$Ｆ（ａｂ’）_{２}$を生成し、これ自体は、ジスルフィド結合によって$Ｖ_{Ｈ}－ＣＨ_{１}$に連結された軽鎖である。$Ｆ（ａｂ’）_{２}$は、温和な条件下で還元されることによって、ヒンジ領域中のジスルフィド結合を切断することができ、これによって$Ｆ（ａｂ’）_{２}$二量体をＦａｂ’単量体に転換する。Ｆａｂ’単量体は、本質的にヒンジ領域の一部を有するＦａｂ断片である（他の抗体断片のより詳細な説明については、例えば、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｗ．Ｅ．Ｐａｕｌ編）、Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ、Ｎ．Ｙ．（１９９３）を参照されたい）。インタクトな抗体の消化の観点から様々な抗体断片が定義されるが、当業者は、任意の様々な抗体断片を、化学的に、または組換えＤＮＡ法を利用することによって、新規に合成することができることを理解するであろう。したがって、本明細書で使用される場合、用語抗体には、全抗体の修飾によって生成された抗体断片、新規に合成された抗体断片、または組換えＤＮＡ法から得た抗体断片も含まれる。組換え技術によって生成された抗体断片は、タンパク質プロセシングによってわかっている断片を含んでもよく、利用可能でないまたはタンパク質プロセシングによってこれまでわかっていない独特の断片であってもよい。抗体全体および抗体断面は、天然のアミノ酸も非天然のアミノ酸も含有することができる。当業者は、全抗体よりも抗体断片を使用するほうが有利である状況があることを認識するであろう。例えば、より小さいサイズの抗体断片により、急速なクリアランスが可能になり、固形腫瘍へのアクセスを改善することができる。

【０２４７】

Ｔ細胞受容体（ＴｃＲ）は、２本の鎖から構成される、ジスルフィドで連結されたヘテロ二量体である。この２本の鎖は、抗体ヒンジ領域に類似している、短く拡張された一続きのアミノ酸中で、Ｔ細胞原形質膜のちょうど外側で一般にジスルフィド結合されている。各ＴｃＲ鎖は、１つの抗体様可変ドメインと１つの定常ドメインから構成されている。全ＴｃＲは、約９５ｋＤの分子質量を有し、個々の鎖は、３５から４７ｋＤまでサイズが変動している。例えば、可変領域などの受容体の部分も、ＴｃＲの意味の範囲内に包含されており、これは、当技術分野で周知の方法を使用して可溶性タンパク質として生成することができる。例えば、米国特許第６，０８０，８４０号、ならびにＡ．Ｅ．ＳｌａｎｅｔｚおよびＡ．Ｌ．Ｂｏｔｈｗｅｌｌ、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２１：１７９～１８３（１９９１）には、Ｔｈｙ－１のグリコシルホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）膜アンカー配列に、ＴｃＲの細胞外ドメインをスプライスすることによって調製される可溶性Ｔ細胞受容体が記載されている。この分子は、細胞表面上にＣＤ３が存在しない中で

発現され、ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼＣ（ＰＩ－ＰＬＣ）での処理によって膜から切断することができる。可溶性ＴｃＲは、本質的に米国特許第５，２１６，１３２号およびＧ．Ｓ．Ｂａｓｉら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ １５５：１７５～１９１（１９９２）に記載されているように、ＴｃＲ可変ドメインを抗体重鎖CH_2もしくはCH_3ドメインにカップリングすることによって、またはＥ．Ｖ．Ｓｈｕｓｔａら、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１８：７５４～７５９（２０００）もしくはＰ．Ｄ．Ｈｏｌｌｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９７：５３８７～５３９２（２０００）に記載されているように、可溶性ＴｃＲ単鎖としても調製することができる。本発明の一実施形態では、ＴｃＲ「抗体」を可溶性抗体として使用する。ＴｃＲ中の結合性部位は、抗体について上記で考察した同じ方法を使用して、ＣＤＲ領域および他のフレームワーク残基を参照することによって同定することができる。

【０２４８】

組換え抗体は、従来の全長抗体、タンパク分解消化からわかっている抗体断片、Ｆｖまたは単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）などの抗体断片、V_HまたはV_Lなどの単一ドメイン断片、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、ミニボディなどとすることができる。Ｆｖ抗体は、サイズが約５０ｋＤであり、軽鎖および重鎖の可変領域を含む。軽鎖および重鎖は、細菌中で別個に発現することができ、そこでこれらは集合してＦｖ断片を構築する。あるいは、２本の鎖は、操作することによって鎖間ジスルフィド結合を形成してｄｓＦｖを得ることができる。単鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）は、介在リンカー配列によって連結されたV_HおよびV_L配列ドメインを含む単一のポリペプチドであり、このポリペプチドが折り重なると、得られる３次構造は抗原結合部位の構造を模倣するようになっている。Ｊ．Ｓ．Ｈｕｓｔｏｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：５８７９～５８８３（１９８８）を参照されたい。単一ドメイン抗体は、抗体の最小機能性結合単位（サイズが約１３ｋＤ）であり、重V_H鎖または軽V_L鎖のいずれかの可変領域に対応する。米国特許第６，６９６，２４５号、ＷＯ０４／０５８８２１、ＷＯ０４／００３０１９およびＷＯ０３／００２６０９を参照されたい。単一ドメイン抗体は、細菌、酵母、および他の下等真核生物発現系において十分に発現される。ドメイン欠失抗体は、ＣＨ２など、全長抗体と比べて欠失したドメインを有する。多くの場合、そのようなドメイン欠失抗体、特にＣＨ２欠失抗体は、全長の対応物に比べてクリアランスを改善する。ダイアボディは、２つのV_Hドメインを含む第１の融合タンパク質を、２つのV_Lドメインを含む第２の融合タンパク質と会合させることによって形成される。全長抗体と同様に、ダイアボディは二価である。ミニボディは、ＣＨ３に直接または介在ＩｇＧヒンジによって連結したV_H、V_L、またはｓｃＦｖを含む融合タンパク質である。Ｔ．Ｏｌａｆｓｅｎら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．Ｄｅｓ．Ｓｅｌ．１７：３１５～３２３（２００４）を参照されたい。ドメイン欠失抗体と同様に、ミニボディは、操作されることによって全長抗体の結合特異性を保存するが、そのより小さな分子量のためにクリアランスが改善されている。

【０２４９】

抗体断片を生成するために、様々な技法が開発されてきた。従来では、これら断片は、インタクトな抗体のタンパク分解消化によって得られた（例えば、Ｋ．ＭｏｒｉｍｏｔｏおよびＫ．Ｉｎｏｕｙｅ、Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４：１０７～１１７（１９９２）；Ｍ．Ｂｒｅｎｎａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：８１～８３（１９８５）を参照されたい）。しかし、こうした断片は、現在では、組換え宿主細胞によって直接生成することができる。Ｆａｂ、Ｆｖ、およびｓｃＦｖ抗体断片はすべて、大腸菌中で発現し、大腸菌から分泌することができ、したがって、大量のこれらの断片の容易な生成を可能にしている。抗体断片は、上記に考察した抗体ファージライブラリーから単離することができる。あるいは、Ｆａｂ’－ＳＨ断片は、大腸菌から直接回収し、化学的にカップリングさせて$F(ab')_2$断片を形成することができる（Ｐ．Ｃａｒｔｅｒら、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：１６３～１６７（１９９２））。別の手法によれば、$F(ab')_2$断片は、組換え宿主細胞培養物から直接単離することができる。インビボ半減期が延長された、サルベージ受容体結合エピトープを含むＦ（ａｂ’）

$_2$断片およびＦａｂ断片は、米国特許第５，８６９，０４６号に記載されている。抗体断片を生成するための他の技術も当業者には明らかである。

【０２５０】

結合性部位は、抗原結合に関与する抗体分子の一部を指す。抗原結合部位は、重（「Ｈ」）鎖および軽（「Ｌ」）鎖のＮ末端可変（「Ｖ」）領域のアミノ酸残基によって形成される。抗体可変領域は、「高頻度可変領域」または「相補性決定領域」（ＣＤＲ）と呼ばれる、３つの高度に分岐したストレッチを含み、これらは、「フレームワーク領域」（ＦＲ）として知られる、より保存されたフランキングストレッチ同士間に介在している。抗体分子において、軽鎖の３つの高頻度可変領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）と重鎖の３つの高頻度可変領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）は、３次元空間内に互いに関連して配置されることによって、抗原結合表面またはポケットを形成する。したがって、抗体中の結合性部位は、抗体のＣＤＲを構成するアミノ酸および結合部位ポケットを構成する任意のフレームワーク残基を表す。

【０２５１】

結合性部位を構成する、特定の抗体中のアミノ酸残基の素性は、当技術分野で周知の方法を使用して求めることができる。例えば、抗体ＣＤＲは、Ｋａｂａｔらによって最初に定義された高頻度可変領域として同定することができる。Ｅ．Ａ．Ｋａｂａｔら、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、５版、Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、ＮＩＨ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．（１９９２）を参照されたい。ＣＤＲの位置も、Ｃｈｏｔｈｉａらによって最初に記述された構造的ループ構造として同定することができる。例えば、Ｃ．ＣｈｏｔｈｉａおよびＡ．Ｍ．Ｌｅｓｋ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１～９１７（１９８７）；Ｃ．Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７～８８３（１９８９）；ならびにＡ．Ｔｒａｍｏｎｔａｎｏら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：１７５～１８２（１９９０）を参照されたい。他の方法には、ＫａｂａｔとＣｈｏｔｈｉａの折衷案であり、Ｏｘｆｏｒｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ（現在はＡｃｃｅｌｒｙｓ）のＡｂＭ抗体モデル化ソフトウェアを使用して得られる「ＡｂＭ定義」、またはＲ．Ｍ．ＭａｃＣａｌｌｕｍら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２～７４５（１９９６）に示されている、ＣＤＲの「接触定義」が含まれる。下記チャートに、様々な既知の定義に基づいてＣＤＲを同定する。

【０２５２】

【表１９】

CDR	Kabat	AbM	Chothia	接触
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1 (Kabat番号付け)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..H34	H30-H35B
H1 (Chothia番号付け)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H56	H50-H58	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102	H93-H101

【０２５３】

配列単独から抗体中のＣＤＲを同定することができる一般的なガイドラインは、以下の通りである。

ＬＣＤＲ１：

開始　－　約残基２４。

前の残基は常にＣｙｓである。

後の残基は常にＴｒｐであり、典型的にはＴｙｒ－Ｇｌｎが続くが、Ｌｅｕ－Ｇｌｎ、Ｐ

ｈｅ－Ｇｌｎ、またはＴｙｒ－Ｌｅｕも続く。
長さは１０から１７残基である。
ＬＣＤＲ２：
開始　－　Ｌ１の末端後の１６残基。
前の配列は、一般にＩｌｅ－Ｔｙｒであるが、Ｖａｌ－Ｔｙｒ、Ｉｌｅ－Ｌｙｓ、またはＩｌｅ－Ｐｈｅであってもよい。
長さは一般に７残基である。
ＬＣＤＲ３：
開始　－　Ｌ２の末端後の３３残基。
前の残基はＣｙｓである。
後の配列はＰｈｅ－Ｇｌｙ－Ｘ－Ｇｌｙである。
長さは７から１１残基である。
ＨＣＤＲ１：
開始　－　約残基２６、Ｃｈｏｔｈｉａ／ＡｂＭ定義下でＣｙｓ後の４残基；開始は、Ｋａｂａｔ定義下で５残基後である。
前の配列はＣｙｓ－Ｘ－Ｘ－Ｘである。
後の残基はＴｒｐであり、典型的にはＶａｌが続くがＩｌｅまたはＡｌａも続く。
長さは、ＡｂＭ定義下で１０から１２残基であり、Ｃｈｏｔｈｉａ定義では、最後の４残基が除外される。
ＨＣＤＲ２：
開始　－　ＣＤＲ－Ｈ１のＫａｂａｔ／ＡｂＭ定義の末端後の１５残基。
前の配列は、典型的にはＬｅｕ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙであるが、いくつかの変形も可能である。
後の配列は、Ｌｙｓ／Ａｒｇ－Ｌｅｕ／Ｉｌｅ／Ｖａｌ／Ｐｈｅ／Ｔｈｒ／Ａｌａ－Ｔｈｒ／Ｓｅｒ／Ｉｌｅ／Ａｌａである。
長さは、Ｋａｂａｔ定義下で１６から１９残基であり、ＡｂＭ定義では、最後の７残基が除外される。
ＨＣＤＲ３：
開始　－　ＣＤＲ－Ｈ２の末端後の３３残基（Ｃｙｓ後の２残基）。
前の配列はＣｙｓ－Ｘ－Ｘ（典型的にはＣｙｓ－Ａｌａ－Ａｒｇ）である。
後の配列はＴｒｐ－Ｇｌｙ－Ｘ－Ｇｌｙである。
長さは３から２５残基である。

【０２５４】

ＣＤＲの外側にあるにもかかわらず、結合性部位のライニングの一部である側鎖を有することによって結合性部位の一部を構成する（すなわち、結合性部位による連鎖に利用可能である）、特定の抗体中のアミノ酸残基の素性は、分子モデル化およびＸ線結晶学などの、当技術分野で周知の方法を使用して求めることができる。例えば、Ｌ．Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３～３２７（１９８８）を参照されたい。

【０２５５】

考察したように、抗体ベースのＧＡ標的化化合物を調製するのに使用することができる抗体は、抗体中の結合性部位において反応性側鎖を必要とする。反応性側鎖は天然に存在することができ、または突然変異によって抗体中に配置することができる。抗体中の結合性部位の反応性残基は、抗体を作製するために最初に同定されるリンパ球中に存在する核酸によって残基がコードされる場合などには、抗体と付随することができる。あるいは、アミノ酸残基は、特定の残基をコードするようにＤＮＡを意図的に突然変異させることによって生じることができる（例えば、ＷＯ０１／２２９２２を参照されたい）。反応性残基は、例えば、本明細書に考察したような、ユニークコドン、ｔＲＮＡ、およびアミノアシル－ｔＲＮＡを使用して、生合成で組み込むことによって生じる非天然の残基とすることができる。別の手法では、アミノ酸残基またはその反応性官能基（例えば、求核性アミノ基またはスルフヒドリル基）は、抗体中の結合性部位におけるアミノ酸残基に結合させ

てもよい。したがって、本明細書で使用される場合、「抗体中の結合性部位におけるアミノ酸残基を通じて」起こる抗体との共有結合連鎖は、抗体中の結合性部位のアミノ酸残基に直接とするか、または抗体中の結合性部位のアミノ酸残基の側鎖に連結された化学部分を通じてとすることができることを意味する。

【０２５６】

触媒抗体は、１つまたは複数の反応性アミノ酸側鎖を含む結合性部位を有する抗体の一供給源である。そのような抗体として、アルドラーゼ抗体、βラクタマーゼ抗体、エステラーゼ抗体、アミダーゼ抗体などが挙げられる。

【０２５７】

一実施形態は、マウスモノクローナル抗体ｍＡｂ　３８Ｃ２またはｍＡｂ　３３Ｆ１２などのアルドラーゼ抗体、ならびにそのような抗体の適切にヒト化した型およびキメラ型を含む。マウスｍＡｂ　３８Ｃ２は、ＨＣＤＲ３付近であるがその外側に反応性リシンを有し、反応性免疫化によって生成され、天然アルドラーゼ酵素を機構的に模倣する新規クラスの触媒抗体のプロトタイプである。Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７８：２０８５～２０９２（１９９７）を参照されたい。使用することができる他のアルドラーゼ触媒抗体には、ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１５を有するハイブリドーマ８５Ａ２、ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１４を有するハイブリドーマ８５Ｃ７；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１７を有するハイブリドーマ９２Ｆ９；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－８２３を有するハイブリドーマ９３Ｆ３；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－８２４を有するハイブリドーマ８４Ｇ３；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１８を有するハイブリドーマ８４Ｇ１１；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１９を有するハイブリドーマ８４Ｈ９；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－８２５を有するハイブリドーマ８５Ｈ６；ＡＴＣＣアクセション番号ＰＴＡ－１０１６を有するハイブリドーマ９０Ｇ８によって産生される抗体が含まれる。反応性リシンを介して、これらの抗体は、天然アルドラーゼのエナミン機構を使用するアルドール反応および逆アルドール反応を触媒する。例えば、Ｊ．Ｗａｇｎｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７０：１７９７～１８００（１９９５）；Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７８：２０８５～２０９２（１９９７）；Ｇ．Ｚｈｏｎｇら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３８：３７３８～３７４１（１９９９）；Ａ．Ｋａｒｌｓｔｒｏｍら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．、９７：３８７８～３８８３（２０００）を参照されたい。アルドラーゼ抗体およびアルドラーゼ抗体を生成する方法は、米国特許第６，２１０，９３８号、同第６，３６８，８３９号、同第６，３２６，１７６号、同第６，５８９，７６６号、同第５，９８５，６２６号、および同第５，７３３，７５７号に開示されている。

【０２５８】

ＧＡ標的化化合物は、チオエステラーゼおよびエステラーゼ触媒抗体中の結合性部位に見出されるものなど、ＧＡ標的化剤を反応性システインに連結することによっても形成することができる。適当なチオエステラーゼ触媒抗体は、Ｋ．Ｄ．Ｊａｎｄａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１：２５３２～２５３６（１９９４）によって記載されている。適当なエステラーゼ抗体は、Ｐ．Ｗｉｒｓｃｈｉｎｇら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７０：１７７５～１７８２（１９９５）によって記載されている。反応性アミノ酸含有抗体は、反応性アミノ酸をコードするために抗体中の結合性部位残基を突然変異させること、または反応性基を含有するリンカーを含む抗体中の結合性部位におけるアミノ酸側鎖を化学的に誘導体化することを含めて、当技術分野で周知の手段によって調製することができる。

【０２５９】

本発明で使用するのに適した抗体は、従来の免疫化、インビボでの反応性免疫化によって、またはファージディスプレイを用いてなどの、インビトロでの反応選択によって得ることができる。抗体は、ヒトまたは他の動物種において産生することができる。１つの種の動物由来の抗体は、修飾することによって別の種の動物を反映することができる。例え

ば、ヒトキメラ抗体は、抗体の少なくとも１つの領域がヒト免疫グロブリン由来のものである。ヒトキメラ抗体は、ヒト由来の定常領域とともに、非ヒト動物、例えば、げっ歯類由来の可変領域を有すると典型的には理解される。対照的に、ヒト化抗体には、ヒト免疫グロブリン由来の可変フレームワーク領域のほとんどまたはすべてと、すべての定常領域とともに、非ヒト抗体由来のＣＤＲが使用される。キメラおよびヒト化抗体は、ＣＤＲ移植手法（例えば、Ｎ．Ｈａｒｄｍａｎら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　４４：４２４～４３３（１９８９）；Ｃ．Ｑｕｅｅｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８６：１００２９～１００３３（１９８９）を参照されたい）、鎖シャッフリング法（例えば、Ｒａｄｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９５：８９１０～８９１５（１９９８）を参照されたい）、分子モデル化法（例えば、Ｍ．Ａ．Ｒｏｇｕｓｋａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１：９６９～９７３（１９９４）を参照されたい）などを含めた、当技術分野で周知の方法によって調製することができる。

【０２６０】

非ヒト抗体をヒト化するための方法は、当技術分野で記載されている。ヒト化抗体は、非ヒトである供給源から、その中に導入された１つまたは複数のアミノ酸残基を有することが好ましい。これらの非ヒトアミノ酸残基は、「移入」残基と呼ばれることが多く、これらは、典型的には「移入」可変ドメインから取得される。ヒト化は、本質的に、ヒト抗体の対応配列を高頻度可変領域配列で置換することによる、Ｗｉｎｔｅｒらの方法に従って実施することができる（例えば、Ｐ．Ｔ．Ｊｏｎｅｓら　Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５２２～５２５（１９８６）；Ｌ．Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３～３２７（１９８８）；Ｍ．Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３９：１５３４～１５３６（１９８８）を参照されたい）。したがって、そのような「ヒト化」抗体は、インタクトなヒト可変ドメインより実質的に少ないドメインが、非ヒト種由来の対応配列によって置換されたキメラ抗体である（Ｓ．Ｃａｂｉｌｌｙら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８１：３２７３～３２７７（１９８４））。実際には、ヒト化抗体は、典型的には、いくつかの高頻度可変領域残基と、場合によりいくつかのフレームワーク（ＦＲ）残基が、げっ歯類抗体の類似部位由来の残基によって置換されているヒト抗体である。

【０２６１】

ヒト化抗体を作製するのに使用される、軽鎖および重鎖の両方のヒト可変ドメインの選択は、抗体がヒトの治療用途を意図されている場合、抗原性およびヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）応答を低減するために非常に重要である。いわゆる「最良適合」法によれば、ヒト化に利用されるヒト可変ドメインは、対象とするげっ歯類可変領域との高度の相同性に基づく既知のドメインのライブラリーから選択される（Ｍ．Ｊ．Ｓｉｍｓら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１５１：２２９６～２３０８（１９９３）；Ｍ．ＣｈｏｔｈｉａおよびＡ．Ｍ．Ｌｅｓｋ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１～９１７（１９８７））。別の方法では、軽鎖または重鎖の特定のサブグループのヒト抗体すべてのコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域が使用される。同じフレームワークを、いくつかの異なるヒト化抗体に使用することができる（例えば、Ｐ．Ｃａｒｔｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：４２８５～４２８９（１９９２）；Ｌ．Ｇ．Ｐｒｅｓｔａら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１５１：２６２３～２６３２（１９９３）を参照されたい）。

【０２６２】

抗体は、Ｚ基に対する高い連結親和性を保持してヒト化されることがさらに重要である。この目的を達成するために、一方法によれば、ヒト化抗体は、親配列およびヒト化配列の３次元モデルを使用して、親配列および様々な概念的ヒト化産物を分析することによって調製される。３次元免疫グロブリンモデルは、一般に利用可能であり、当業者によく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の有望な３次元コンホメーション構造を例示し、提示するコンピュータープログラムが利用可能である。これらのディスプレイの

検査により、Ｚ基への連結に関する候補免疫グロブリン配列の機能における、残基のあり得る役割の分析が可能になる。このようにして、ＦＲ残基は、レシピエントから選択し、組み合わせ、配列を移入することができ、その結果、（１つまたは複数の）標的抗原に対する増大した親和性などの所望の抗体特性が達成される。

【０２６３】

様々な形態のヒト化マウスアルドラーゼ抗体が企図されている。一実施形態では、ヒト定常ドメインC_{κ}および$C_{\gamma 1}$１を有する、ヒト化アルドラーゼ触媒抗体ｈ３８ｃ２　ＩｇＧ１またはｈ３８ｃ２　Ｆａｂを使用する。Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．３３２：８８９～８９９（２００３）には、ｈ３８ｃ２　Ｆａｂおよびｈ３８ｃ２　ＩｇＧ１を生成するのに使用することができる遺伝子配列およびベクターが開示されている。ｈ３８ｃ２　ＩｇＧ１の軽鎖および重鎖の配列は、図３３に示す。図６は、ｍ３８ｃ２（それぞれ配列番号７７および７８）と、ｈ３８ｃ２（それぞれ配列番号７９および８０）と、ヒト生殖細胞系の可変軽鎖および重鎖配列間の配列アラインメントを示す。ヒト生殖系列V_k遺伝子ＤＰＫ－９（配列番号８１）およびヒトJ_k遺伝子ＪＫ４（配列番号８３）は、κ軽鎖可変ドメインのヒト化のためのフレームワークとして使用され、ヒト生殖系列遺伝子ＤＰ－４７（配列番号８２）およびヒトJ_H遺伝子ＪＨ４（配列番号８４）は、ｍ３８ｃ２の重鎖可変ドメインのヒト化のためのフレームワークとして使用された。ｈ３８ｃ２は、任意のそのアロタイプを含めたＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４定常ドメインを利用することができる。ｈ３８ｃ２　ＩｇＧ１の一実施形態は、Ｇ１ｍ（ｆ）アロタイプを使用する。別の実施形態では、ｈ３８ｃ２の可変ドメイン（V_LおよびV_H）ならびにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４由来の定常ドメインを含むキメラ抗体を使用する。

【０２６４】

様々な形態のヒト化アルドラーゼ抗体断片も企図されている。一実施形態では、ｈ３８ｃ２　Ｆ（ａｂ’）$_2$を使用する。ｈ３８ｃ２　Ｆ（ａｂ’）$_2$は、ｈ３８ｃ２　ＩｇＧ１のタンパク質分解消化によって生成することができる。別の実施形態では、介在リンカー$(Gly_4Ser)_3$によって場合によって接続されているｈ３８ｃ２由来のV_LおよびV_Hドメインを含むｈ３８ｃ２　ｓｃＦｖを使用する。

【０２６５】

ヒト化に代わるものとして、ヒト抗体を生成することができる。例えば、免疫化（または触媒抗体の場合、反応性免疫化）すると、内在性免疫グロブリン産生のない状態で、ヒト抗体の全レパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）を現在では作製することが可能である。例えば、そのような生殖細胞系列突然変異マウス中への、キメラおよび生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子アレイ中の抗体重鎖連結領域（J_H）遺伝子のホモ接合型欠失は、抗原チャレンジの後にヒト抗体の産生をもたらすと説明された。例えば、Ａ．Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：２５５１～２５５５（１９９３）；Ａ．Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら、Ｎａｔｕｒｅ　３６２：２５５～２５８（１９９３）；Ｍ．Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎら、Ｙｅａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．７：３３～４０（１９９３）；Ｌ．Ｄ．Ｔａｙｌｏｒら　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２０：６２８７～６２９５（１９９２）；Ｍ．Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８６：６７０９～６７１３（１９８９）；およびＷＯ９７／１７８５２を参照されたい。

【０２６６】

抗体の典型的な化学誘導体化とは異なり、免疫に由来する抗体は、その結合性部位の所望の位置を特異的に標識することができ、均質な生成物の迅速かつ制御された調製を容易にしている。加えて、抗体の化学誘導体化とは異なり、１，３－ジケトンによる反応性免疫に由来する抗体は可逆的である。この可逆性により、ｍＡｂ　３８Ｃ２と結合したＧＡ標的化化合物のジケトン誘導体は、共有結合ハプテンＪＷ（Ｊ．Ｗａｇｎｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２７０：１７９７～１８００（１９９５）を参照）または関連化合物との競合により、抗体から放出できる。これは、有害反応の事例において複合体をインビボで直ち

に中和することを可能にする。あるいは、アルドラーゼ抗体および標的化化合物のβラクタム誘導体等との非可逆的な共有結合が可能である。典型的な抗ハプテン抗体とは異なり、ジケトン共有結合抗体（ｃｏｖａｌｅｎｔ ｄｉｋｅｔｏｎｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）は、ジケトンと抗体との間に形成される共有結合がｐＨ３～ｐＨ１１であるという利点を有する。その標的化剤と共有結合している抗体の付加された安定性は、配合、送達および長期保管の観点から追加の利点を提供するはずである。

【０２６７】

あるいは、ファージディスプレイ技術（例えば、Ｊ．ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら、Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２～５５３（１９９０）を参照されたい）を使用することによって、未免疫ドナー由来の免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーを使用して、インビトロでヒト抗体および抗体断片を生成することができる。この技法によれば、抗体Ｖドメイン遺伝子は、Ｍ１３またはｆｄなどの繊維状バクテリオファージの主要または微量コートタンパク質遺伝子のいずれかの中にインフレームでクローン化され、ファージ粒子表面上の機能性抗体断片として提示される。繊維状粒子は、ファージゲノムの一本鎖ＤＮＡコピーを含有するので、抗体の機能的特性に基づく選択により、これらの特性を呈する抗体をコードする遺伝子の選択ももたらされる。したがって、このファージは、Ｂ細胞のいくつかの特性を模倣する。ファージディスプレイは、様々な形式で実施することができ、例えば、Ｋ．Ｓ．ＪｏｈｎｓｏｎおよびＤ．Ｊ．Ｃｈｉｓｗｅｌｌ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：５６４～５７１（１９９３）に概説されている。Ｖ遺伝子セグメントのいくつかの供給源を、ファージディスプレイのために使用することができる。Ｔ．Ｃｌａｃｋｓｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ３５２：６２４～６２８（１９９１）は、免疫化マウスの脾臓に由来するＶ遺伝子の小さなランダムコンビナトリアルライブラリーからの抗オキサゾロン抗体の多様なアレイを単離した。未免疫ヒトドナー由来のＶ遺伝子のレパートリーを構築することができ、抗原（自己抗原を含めて）の多様なアレイに対する抗体は、本質的にＪ．Ｄ．Ｍａｒｋｓら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１～５９７（１９９１）またはＡ．Ｄ．Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓら、ＥＭＢＯ Ｊ．１２：７２５～７３４（１９９３）に記載されている技法に従って単離することができる。米国特許第５，５６５，３３２号および同第５，５７３，９０５号；ならびにＬ．Ｓ．Ｊｅｓｐｅｒｓら、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １２：８９９～９０３（１９９４）も参照されたい。

【０２６８】

上記に示したように、ヒト抗体は、インビトロで活性化されたＢ細胞によっても生成することができる。例えば、米国特許第５，５６７，６１０号および同第５，２２９，２７５号；ならびにＣ．Ａ．Ｋ．Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：３９９５～３９９９（１９８８）を参照されたい。

【０２６９】

本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列の（１つまたは複数の）修飾は企図されている。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体核酸中に適切なヌクレオチド変化を導入することによって、またはペプチド合成によって調製される。そのような修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、この残基中への挿入、および／またはこの残基の置換が含まれる。欠失、挿入、および置換の任意の組合せが行われることによって、最終のコンストラクトに達し、ただしこの最終コンストラクトは所望の特徴を有する。グリコシル化部位の数または位置を変化させることなどのアミノ酸変化も、抗体の翻訳後プロセスを変更することができる。

【０２７０】

突然変異誘発に好ましい位置である、抗体のある特定の残基または領域を同定するための有用な方法は、Ｂ．Ｃ．ＣｕｎｎｉｎｇｈａｍおよびＪ．Ａ．Ｗｅｌｌｓ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１～１０８５（１９８９）に記載されているように、「アラニン走査突然変異誘発」と呼ばれる。ここでは、標的残基の残基または基が同定され（例えば、

Ａｒｇ、Ａｓｐ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、およびＧｌｕなどの荷電残基）、中性または負に荷電したアミノ酸（Ａｌａまたはポリアラニンであることが最も好ましい）により置換されることによって、リンカーのＺ基とのアミノ酸の相互作用に影響する。次いで、置換に対して機能的感受性を示すこれらのアミノ酸位置は、置換部位で、または置換部位の代わりに、さらなるまたは他の変異体を導入することによって洗練される。したがって、アミノ酸配列変異を導入するための部位はあらかじめ決められるが、突然変異自体の性質はあらかじめ決める必要はない。例えば、所与の部位での突然変異の性能を分析するために、標的コドンまたは領域でアラニン走査またはランダム突然変異誘発が行われ、発現された抗体変異体は、Ｚと共有結合を形成する能力についてスクリーニングされる。

【０２７１】

アミノ酸配列挿入には、長さが１個の残基から１００個以上の残基を含有するポリペプチドの範囲のアミノ末端融合および／またはカルボキシル末端融合、ならびに１個または複数個のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例には、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体、または細胞毒性ポリペプチドに融合した抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異体には、抗体の血清中半減期を増大させる酵素またはポリペプチドに対する抗抗体のＮ末端またはＣ末端への融合物が含まれる。

【０２７２】

別の種類の変異体は、アミノ酸置換変異体である。これらの変異体は、異なる残基によって置換された、抗体分子中の少なくとも１個のアミノ酸残基を有する。置換突然変異誘発に関して最も興味ある部位には、高頻度可変領域が含まれるが、ＦＲ変化も企図されている。同類置換は、以下の表で、「好ましい置換」の表題の下に示されている。そのような置換によって生物学的活性の変化がもたらされる場合、アミノ酸クラスを参照して以下にさらに記載されるように、「例示的置換」と称されるより多くの置換変化を導入することができ、産物をスクリーニングすることができる。

【０２７３】

抗体の生物学的特性における実質的な修飾は、（ａ）例えば、シートもしくはらせんコンホメーションのような、置換範囲内のポリペプチド主鎖の構造、（ｂ）標的部位での分子の電荷または疎水性、または（ｃ）側鎖のバルクを維持することへの、その効果が著しく異なる置換を選択することによって達成される。天然に存在する残基は、共通の側鎖の特性に基づいてグループに分けられる。

（１）疎水性：Ｎｌｅ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ；
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；
（４）塩基性：Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；
（５）鎖配向に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；および
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

非同類置換は、これらのクラスの１つのメンバーを別のクラスのメンバーと交換することを伴うことになる。

【０２７４】

抗体の適切なコンホメーションを維持することに関与していない任意のシステイン残基は、一般にセリンと置換することによって、分子の酸化安定性を改善し、異常な架橋を防止することができる。逆に、（１つまたは複数の）システイン結合は、抗体に加えることによってその安定性を改善することができる（特に、抗体がＦｖ断片などの抗体断片である場合）。

【０２７５】

置換変異体の１つの種類は、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の１つまたは複数の高頻度可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらに展開するために選択される、（１つまたは複数の）得られた変異体は、これらが生成される親抗体と比べて、改善された生物学的特性を有することになる。そのような置換変異体を生成するのに好都合な方法は、ファージディスプレイを使用する親和性成熟を伴う。簡単に言えば、いくつかの

高頻度可変領域部位（例えば、６～７個の部位）は突然変異されて、各部位ですべての可能なアミノ置換が生じる。こうして生成された抗体変異体は、繊維状ファージ粒子から、各粒子内に詰められたＭ１３の遺伝子ＩＩＩ産物への融合物として一価の様式で提示される。次いでファージディスプレイ変異体は、本明細書に開示されるように、その生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。修飾のための候補高頻度可変領域部位を同定するために、アラニン走査突然変異誘発を実施することによって、抗原結合に大きく寄与する高頻度可変領域残基を同定することができる。あるいは、またはさらに、抗体コンジュゲート複合体の構造を分析することによって、抗体とＺ基の接触点を同定することは有益となり得る。そのような接触残基および隣接残基は、本明細書で詳述される技法による置換の候補である。そのような変異体が生成された場合、変異体のパネルは、本明細書に説明されるようにスクリーニングにかけられ、１つまたは複数の関連するアッセイにおいて優れた特性を有する抗体を、さらなる展開のために選択することができる。

【０２７６】

抗体の別の種類のアミノ酸変異体は、抗体中に見出される１つまたは複数の炭水化物部分を欠失させる、かつ／または抗体中に存在していない１つまたは複数のグリコシル化部位を添加することによって、抗体の最初のグリコシル化パターンを変更する。

【０２７７】

抗体のグリコシル化は、典型的には、Ｎ結合型かＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。Ｘ”がプロリンを除く任意のアミノ酸である、トリペプチド配列のＡｓｎ－Ｘ”－ＳｅｒおよびＡｓｎ－Ｘ”－Ｔｈｒは、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。したがって、ポリペプチド中にこれらのトリペプチド配列のいずれかが存在することにより、潜在的なグリコシル化部位が作り出される。Ｏ結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、すなわち、５－ヒドロキシプロリンまたは５－ヒドロキシリジンも使用することができるが、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへの、糖であるＮ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースのうちの１つの結合を指す。

【０２７８】

抗体へのグリコシル化部位の添加は、抗体が、上述したトリペプチド配列の１つまたは複数を含有するように（Ｎ結合型グリコシル化部位に関して）、アミノ酸配列を変更することによって達成されることが好都合である。最初の抗体の配列への１つまたは複数のセリンまたはスレオニン残基の添加、またはこれらの残基による置換によっても変更することができる（Ｏ結合型グリコシル化部位に関して）。

【０２７９】

例えば、抗体の抗原依存細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）および／または補体依存細胞毒性（ＣＤＣ）を増強または低減するために、エフェクター機能に関して本発明の抗体を修飾することが望ましい場合がある。これは、抗体のＦｃ領域中に１つまたは複数のアミノ酸置換を導入することによって達成することができる。あるいは、二重Ｆｃ領域を有し、それによって増強された補体溶解およびＡＤＣＣ能を有することができる抗体を操作することができる。Ｇ．Ｔ．Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎら、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．３：２１９～２３０（１９８９）を参照されたい。

【０２８０】

抗体の血清中半減期を増加させるために、例えば、米国特許第５，７３９，２７７号に記載されているように、抗体（特に抗体断片）中にサルベージ受容体結合エピトープを組み込むことができる。本明細書で使用される場合、用語「サルベージ受容体結合エピトープ」は、ＩｇＧ分子のインビボ血清中半減期を増加させることに関与するＩｇＧ分子（例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、またはIgG_4）のＦｃ領域のエピトープを指す。

【０２８１】

【表２０】

アミノ酸置換		
最初の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Nle	Leu
Leu (L)	Nle; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Nle	Leu

【０２８２】

リンカーおよび連結された化合物

本明細書に記載されているＧＡ標的化剤は、直接的にまたはリンカーを介して、抗体中の結合性部位と共有結合していてよい。適当なリンカーは、標的化剤と抗体との間に十分な距離を提供するように選定することができる。ＧＡ標的化化合物を調製する際に使用するためのリンカーの実施形態の一般設計は、式Ｘ－Ｙ－Ｚで示され、ここで、Ｘは接続鎖であり、Ｙは認識基であり、Ｚは反応基である。リンカーは、線形であっても分岐していてもよく、１個または複数の炭素環基または複素環基を場合により含む。リンカー長は、環周囲の最短経路をとることによって計数される芳香環等の環式部分を持つ線形原子の数の観点から見ることができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、５～１５個の原子、その他の実施形態において、１５～３０個の原子、さらに他の実施形態において、３０～５０個の原子、さらに他の実施形態において、５０～１００個の原子、さらに他の実施形態において、１００～２００個の原子の線形伸縮を有する。その他のリンカーの考慮事項は、結果として生じたＧＡ標的化化合物またはＧＡ標的化剤－リンカーの物理学的または薬物速度論的特性に対する効果、溶解度、親油性、親水性、疎水性、安定性（より安定またはより不安定のいずれか、および計画された崩壊）、剛性、柔軟性、免疫原性、抗体結合の調節、ミセルまたはリポソームに組み込まれる能力等を含む。

【０２８３】

リンカーの接続鎖Ｘは、基Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）またはその塩由来の任意の原子を含む。Ｘは、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基等の基も含み得る。一部の実施形態において、Ｘは、１つまたは複数の環構造を含み得る。一部の実施形態において、リンカ

ーは、２～１００単位を含むポリエチレングリコール等の繰り返しポリマーである。
【０２８４】
リンカーの認識基Ｙは任意選択であり、存在する場合、反応基と接続鎖との間に位置付けられている。一部の実施形態において、Ｙは、Ｚから原子１～２０個のところに位置付けられている。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、認識基は、反応基が反応性アミノ酸側鎖と反応することができるよう、反応基を抗体中の結合性部位に正しく位置決めするように作用すると考えられている。例示的な認識基は、好ましくは５または６個の原子を有する炭素環基および複素環基を含む。しかしながら、より大きい環構造を使用してもよい。一部の実施形態において、ＧＡ標的化剤は、介在リンカーを使用することなく、直接的にＹと連結されている。
【０２８５】
Ｚは、抗体中の結合性部位において反応性側鎖と共有結合を形成することができる。一部の実施形態において、Ｚは、ジケトン、アシルβ－ラクタム、活性エステル、ハロケトン、シクロヘキシルジケトン基、アルデヒド、マレイミド、活性アルケン、活性アルキン、または、概して、求核または求電子転位の影響を受けやすい離脱基を含む分子を形成するように並べられた１個または複数のＣ＝Ｏ基を含む。その他の基は、ラクトン、無水物、α－ハロアセトアミド、イミン、ヒドラジドまたはエポキシドを含み得る。抗体中の結合性部位において反応性求核基（例えば、リシンまたはシステイン側鎖）と共有結合することができる例示的なリンカー求電子性反応基は、アシルβ－ラクタム、単純ジケトン、スクシンイミド活性エステル、マレイミド、リンカーを持つハロアセトアミド、ハロケトン、シクロヘキシルジケトン、アルデヒド、アミジン、グアニジン、イミン、エネアミン（ｅｎｅａｍｉｎｅ）、ホスフェート、ホスホネート、エポキシド、アジリジン、チオエポキシド、遮断または保護されているジケトン（例えばケタール）、ラクタム、スルホネート等、イミン類、ケタール類、アセタール類およびその他任意の既知の求電子基等の遮断されたＣ＝Ｏ基を含む。一実施形態において、反応基は、アシルβ－ラクタム、単純ジケトン、スクシンイミド活性エステル、マレイミド、リンカーを持つハロアセトアミド、ハロケトン、シクロヘキシルジケトンまたはアルデヒドを形成するように並べられた１個または複数のＣ＝Ｏ基を含む。
【０２８６】
リンカー反応基または同様のそのような反応基は、特定の結合性部位において反応性残基とともに使用するために選定される。例えば、アルドラーゼ抗体による修飾のための化学的部分は、ケトン、ジケトン、βラクタム、活性エステルハロケトン、ラクトン、無水物、マレイミド、α－ハロアセトアミド、シクロヘキシルジケトン、エポキシド、アルデヒド、アミジン、グアニジン、イミン、エネアミン、ホスフェート、ホスホネート、エポキシド、アジリジン、チオエポキシド、遮断または保護されているジケトン（例えばケタール）、ラクタム、ハロケトン、アルデヒド等であってよい。
【０２８７】
抗体中の反応性スルフヒドリル基による共有結合修飾に適したリンカー反応基化学的部分は、ジスルフィド、ハロゲン化アリール、マレイミド、α－ハロアセトアミド、イソシアネート、エポキシド、チオエステル、活性エステル、アミジン、グアニジン、イミン、エネアミン、ホスフェート、ホスホネート、エポキシド、アジリジン、チオエポキシド、遮断または保護されているジケトン（例えばケタール）、ラクタム、ハロケトン、アルデヒド等であってよい。
【０２８８】
当業者であれば、抗体中の結合性部位中の反応性アミノ酸側鎖が、ＧＡ標的化剤またはそのリンカー上で求核基と反応する求電子基を有し得る一方、その他の実施形態において、アミノ酸側鎖中の反応性求核基が、ＧＡ標的化剤またはリンカー中の求電子基と反応することを容易に理解するであろう。
【０２８９】
ＧＡ標的化化合物は、数種のアプローチによって調製することができる。１つのアプロ

ーチにおいて、ＧＡ標的化剤－リンカー化合物は、抗体中の結合性部位におけるアミノ酸の側鎖との共有結合反応用に設計された１個または複数の反応基を含むリンカーを用いて合成される。標的化剤－リンカー化合物および抗体を、リンカー反応基がアミノ酸側鎖と共有結合を形成する条件下で合わせる。

【０２９０】

別のアプローチにおいて、連結は、抗体およびリンカーを含む抗体－リンカー化合物を合成することによって実現でき、ここで、該リンカーは、ＧＡ標的化剤の適当な化学的部分との共有結合反応用に設計された１個または複数の反応基を含む。ＧＡ標的化剤は、リンカー反応基との反応のために適当な部分を提供するように修飾されることが必要な場合がある。抗体－リンカーおよびＧＡ標的化剤を、リンカー反応基が標的化および／または生物学的剤と共有結合する条件下で合わせる。

【０２９１】

抗体－ＧＡ標的化化合物を形成するためのさらなるアプローチでは、二元リンカー設計（ｄｕａｌ　ｌｉｎｋｅｒ　ｄｅｓｉｇｎ）を使用する。一実施形態において、ＧＡ標的化剤と反応基を持つリンカーとを含むＧＡ標的化剤－リンカー化合物が合成される。第１のステップのＧＡ標的化剤－リンカーの反応基との反応度の影響を受けやすい、抗体と化学基を持つリンカーとを含む抗体－リンカー化合物が合成される。その後、これらの２種のリンカー含有化合物を、リンカーが共有結合する条件下で合わせ、抗体－ＧＡ標的化化合物を形成する。

【０２９２】

連結に関わることができる例示的な官能基は、例えば、エステル類、アミド類、エーテル類、ホスフェート類、アミノ、ケト、アミジン、グアニジン、イミン類、エネアミン類、ホスフェート類、ホスホネート類、エポキシド類、アジリジン類、チオエポキシド類、遮断または保護されているジケトン類（例えばケタール類）、ラクタム類、ハロケトン類、アルデヒド類、チオカルバメート、チオアミド、チオエステル、スルフィド、ジスルフィド、ホスホルアミド、スルホンアミド、尿素、チオ尿素、カルバメート、カーボネート、ヒドロキサミド等を含む。

【０２９３】

リンカーは、基Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）またはその塩由来の任意の原子を含む。リンカーは、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル基、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基等の基も含み得る。リンカーは、１つまたは複数の環構造も含み得る。本明細書で使用される場合、「環構造」は、飽和、不飽和および芳香族の炭素環、ならびに飽和、不飽和および芳香族の複素環を含む。環構造は、単環式、二環式または多環式であってよく、縮合または非縮合環を含み得る。その上、環構造は、それだけに限らないが、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基を含む、当該技術分野において既知の官能基で置換されていてもよい。上記の基および環の組合せは、ＧＡ標的化化合物のリンカー中に存在してもよい。

【０２９４】

本発明の一態様は、式Ｉを有するＧＡ標的化剤－リンカー複合体であり、

Ｌ－［ＧＡ標的化剤］　（Ｉ）

式中、［ＧＡ標的化剤］はＧＡ標的化剤ペプチドである。適切なＧＡ標的化剤ペプチドは、それだけに限らないが、配列番号１、配列番号２、および、例えばカルボキシトランケーションまたは突然変異を含む配列番号１または配列番号２の類似体、ならびに、本明細書に記載されているＧＡ標的化化合物を含む。

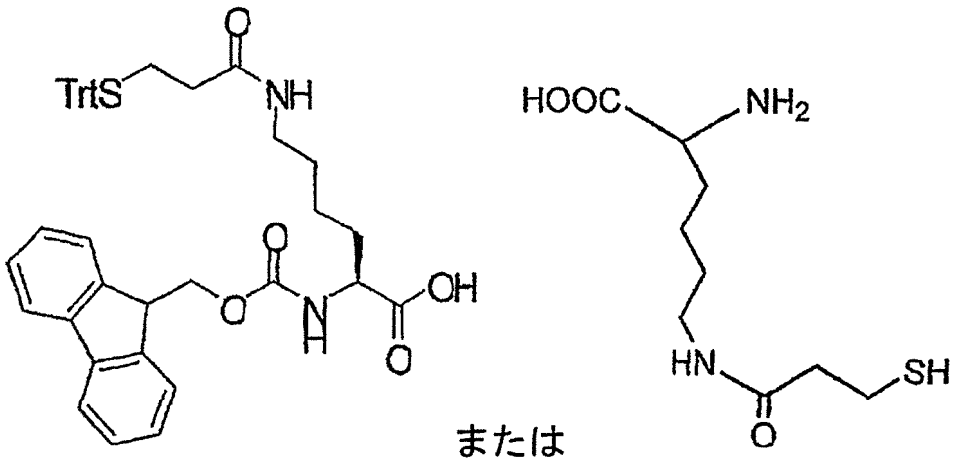
【０２９５】
リンカー部分Ｌは、ＧＡ標的化剤の、カルボキシ末端またはアミノ酸側の任意の求核性もしくは求核性側鎖に結合していてよい。ＬとＧＡ標的化剤との結合点を、本明細書においては「接合点（ｔｅｔｈｅｒｉｎｇ　ｐｏｉｎｔ）」と称する。
【０２９６】
いくつかの実施形態において、Ｌは、ＧＡ標的化剤中のアミノ酸の求核性または求電子性側鎖と連結している。例示的な求核性側鎖は、Ｌｙｓ、Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、ＴｈｒおよびＴｙｒである。Ｌが求核性側鎖と連結している実施形態において、Ｌは、求核性側鎖との共有結合反応の影響を受けやすい求電子基を含むはずである。例示的な求電子性側鎖は、ＡｓｐおよびＧｌｕである。Ｌが求電子性側鎖と連結している実施形態において、Ｌは、求電子性側鎖との共有結合反応の影響を受けやすい求核基を含むはずである。
【０２９７】
ＬがＧＡ標的化剤中のアミノ酸（連結残基）の求核性側鎖と連結しているいくつかの実施形態において、Ｌは、Ｌｙｓ残基の求核性側鎖と連結している。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｌｙｓ残基は、配列番号１の残基２０もしくは２８、または配列番号２の残基１２もしくは２７である。その他いくつかの実施形態において、Ｌｙｓ残基は、配列番号１もしくは配列番号２またはその類似体のＧＡ標的化剤のカルボキシ末端に挿入され、リンカーＬは、この追加のアミノ酸の側鎖に共有結合している。例えば、一実施形態において、ＧＡ標的化剤は
ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫ（配列番号３）、または
ＨＡｉｂＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫ（配列番号４）
である。
【０２９８】
配列番号３は、ペプチドのカルボキシ末端におけるＬｙｓ残基の挿入以外は配列番号２と同一である。配列番号４は、２位におけるＧｌｙ残基のＡｉｂ２による置換以外は配列番号３と同一である。
【０２９９】
配列番号３または配列番号４ベースの標的化剤を含む式Ｉの化合物の例は、それだけに限らないが、
ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫ（Ｌ）（配列番号１６６）；
ＨＡｉｂＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳＫ（Ｌ）（配列番号１６７）；および
R^1－ＨＡｉｂＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＫ－R^2（配列番号３０）
を含む。
【０３００】
その他いくつかの実施形態において、Ｌｙｓ残基は、配列番号１もしくは配列番号２またはその類似体の内部の位置に挿入または置換され、リンカーＬは、この追加のアミノ酸の側鎖に共有結合している。これらの実施形態の例を、以下の表ＩＩに記載する。リンカーＬの結合のための接合点としての役割を果たす挿入されたＬｙｓ残基には下線が引かれている。
【０３０１】

【表２１】

表II
リシン置換を伴う配列番号1および配列番号2ベースのGA標的化剤

R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R^2 (配列番号14)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R^2 (配列番号15)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R^2 (配列番号16)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS-R^2 (配列番号17)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号18)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号19)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号20)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号21)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号22)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号23)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号24)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号25)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号26)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号27)
R^1-HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号28)
R^1-HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R^2 (配列番号29)
R^1-HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS-R^2 (配列番号31)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKAibR-R^2 (配列番号47)
R^1-HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号64)
R^1-HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号65)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号66)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号67)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR-R^2 (配列番号68)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR-R^2 (配列番号69)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R^2 (配列番号70)
R^1-HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R^2 (配列番号71)

【０３０２】
リンカーＬがＧＡ標的化ペプチド中のＬｙｓ残基に共有結合している実施形態において、Ｌｙｓ残基は、側鎖修飾Ｌｙｓであってよい。これらの実施形態のいくつかにおいて、側鎖修飾Ｌｙｓは
【０３０３】
【化３４】



または

である。
【０３０４】
式Ｉの化合物において、Ｌは式－Ｘ－Ｙ－Ｚ－を有するリンカー部分であり、式中、
Ｘは、ＧＡ標的化剤を含む残基のうちの１つに結合している、生物学的に適合するポリマーまたはブロックコポリマーであり、
Ｙは、少なくとも環構造を含む存在していてもよい認識基であり、
Ｚは、抗体中の結合性部位において側鎖と共有結合することができる反応基である。

【０３０５】
式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｘは
－Ｒ^{２２}－Ｐ－Ｒ$^{２－}$－または－Ｒ^{２２}－Ｐ－Ｒ^{２１}－Ｐ’－Ｒ^{２３}－
であり、
式中、
ＰおよびＰ’は、独立に、ポリエチレンオキシド、ポリエチルオキサゾリン、ポリ－Ｎ－ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシエチルメタクリレートおよびポリアクリルアミド等のポリオキシアルキレンオキシド類、ポリマー主鎖またはポリマー側鎖のいずれか上にアミン基を有するポリリシン、ポリオルニチン、ポリアルギニンおよびポリヒスチジン等のポリアミン類、ポリアミノスチレン、ポリアミノアクリレート、ポリ（Ｎ－メチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノアクリレート）、ポリ（アミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ－メチルアミノ－メタクリレート）、ポリ（Ｎ－エチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメタクリレート）、ポリ（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノメタクリレート）、ポリ（エチレンイミン）等の非ペプチドポリアミン類、ポリ（Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアミノアクリレートクロリド）、ポリ（メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド）等の第四級アミン類のポリマー、コンドロイチン硫酸－Ａ（４－硫酸）、コンドロイチン硫酸－Ｃ（６－硫酸）およびコンドロイチン硫酸－Ｂ等のプロテオグリカン類、ポリセリン、ポリスレオニン、ポリグルタミン等のポリペプチド類、キトサン、ヒドロキシエチルセルロース等の天然または合成多糖類、ならびに脂質類からなる群より選択され、
Ｒ^{２１}、Ｒ^{２２}およびＲ^{２３}は、それぞれ独立に、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{ｂ}－、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖Ｃ$_{１～５０}$アルキレン、または置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖Ｃ$_{１～５０}$ヘテロアルキレンであり、
Ｒ^{ｂ}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{１～１０}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{３～７}$シクロアルキル－Ｃ$_{０～６}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{０～６}$アルキルであり、
Ｒ^{２１}、Ｒ^{２２}およびＲ^{２３}は、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子となるように選択される。

【０３０６】
式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｒ^{２２}は、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｓ（Ｏ）$_{０～２}$－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｓ（Ｏ）$_{０～２}$－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－または－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{ｂ}）－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－であり、式中、ｕおよびｖは、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【０３０７】
式Ｉの化合物のまた他の実施形態において、Ｒ^{２２}は、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－または－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$である。さらに他の実施形態において、Ｒ$^{－２}$は、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｕ}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－である。

【０３０８】
式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｒ^{２１}およびＲ^{２３}は、それぞれ独立に、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｒ}$－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｒ}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｖ}$－、－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｒ}$－Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^{ｂ}－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ}$－、－（Ｃ

$H_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-S(O)_{0\sim2}-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-S(O)_{0\sim2}-NR^b-(CH_2)_s-$または$-(CH_2)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_s-$であり、式中、ｒ、ｓおよびｖは、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。

【０３０９】

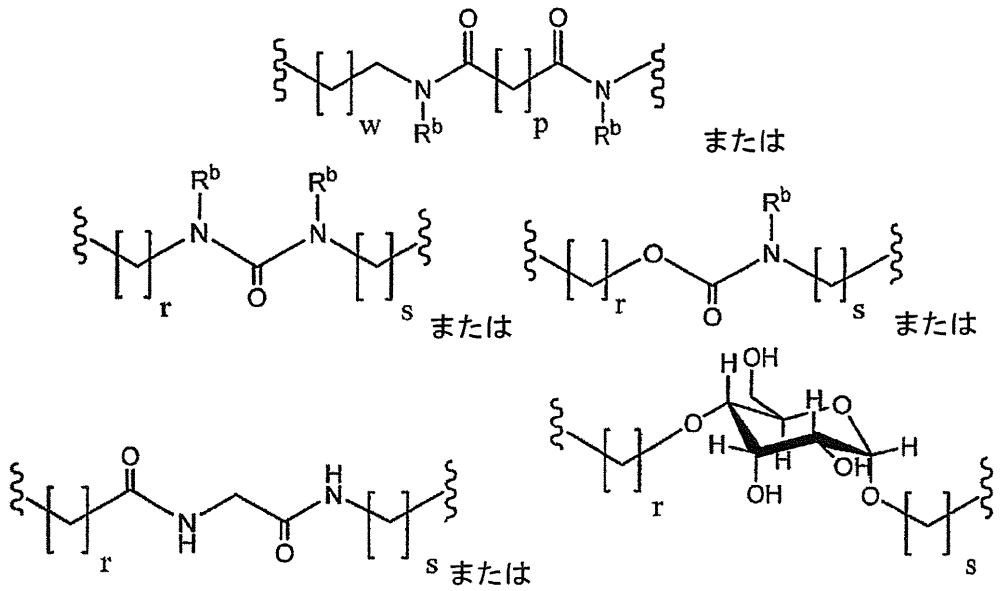
また他の実施形態において、R^{21}およびR^{23}は、それぞれ独立に、$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$または$-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s$および$-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$である。

【０３１０】

さらに他の実施形態では、R^{21}およびR^{23}は、それぞれ独立に、構造

【０３１１】

【化３５】



を有し、

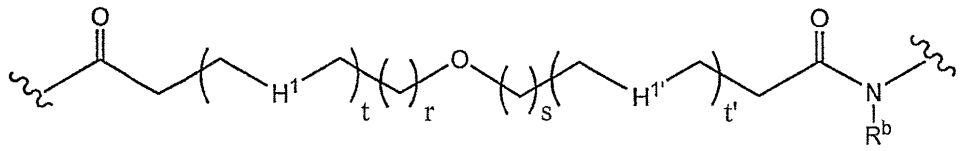
式中、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４または４５であり、ｗ、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。

【０３１２】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３１３】

【化３６】



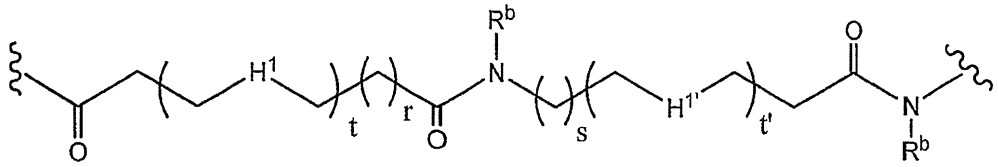
を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。

【０３１４】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３１５】

【化３７】



を有し、

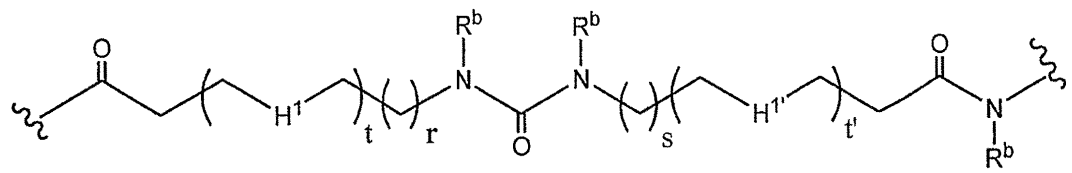
式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。

【０３１６】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３１７】

【化３８】



を有し、

式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１

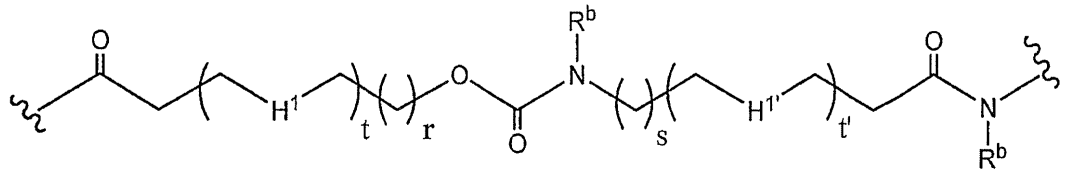
５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。

【０３１８】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３１９】

【化３９】



を有し、

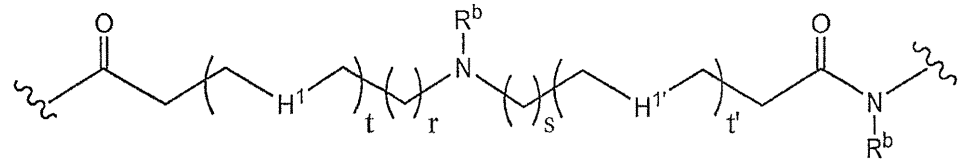
式中、H^1および$H^{1'}$は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_2$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。

【０３２０】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３２１】

【化４０】



を有し、

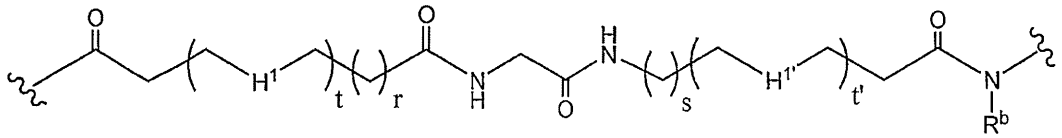
式中、H^1および$H^{1'}$は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_2$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。

【０３２２】

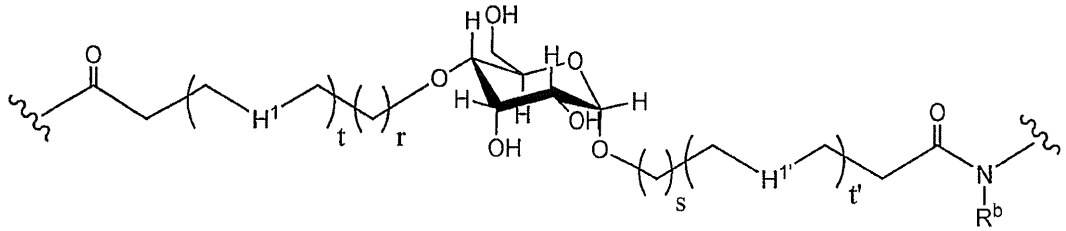
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３２３】

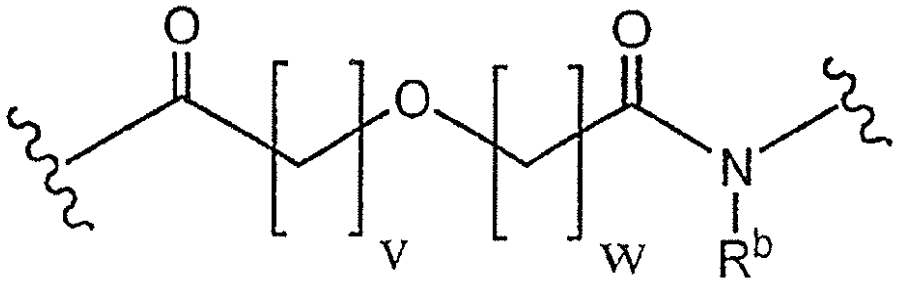
【化４１】



を有し、
式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。
【０３２４】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造
【０３２５】
【化４２】



を有し、
式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、各出現時、独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。
【０３２６】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造
【０３２７】
【化４３】



を有し、

式中、ｖおよびｗは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは１、２または３であり、ｗは１、２または３であり、Ｒ^{b}は水素である。

【０３２８】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは、式－Ｘ－Ｙ－Ｚを有するリンカー部分であり、ここで、

Ｘは、ＧＡ標的化剤を含む残基のうちの１つに結合しており、置換されていてもよい－Ｒ^{22}－［ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ］$_{t}$－Ｒ^{23}－、－Ｒ^{22}－シクロアルキル－Ｒ^{23}－、－Ｒ^{22}－アリール－Ｒ^{23}－または－Ｒ^{22}－ヘテロシクリル－Ｒ^{23}－であり、ここで、

Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、それぞれ独立に、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{b}－、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖Ｃ$_{1～50}$アルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖Ｃ$_{1～50}$ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の直鎖もしくは分岐鎖Ｃ$_{2～50}$アルケニレン、または置換もしくは非置換のＣ$_{2～50}$ヘテロアルケニレンであり、

Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルであり、

ｔは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０であり、

Ｒ^{22}およびＲ^{23}のサイズは、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子抗体－Ｎ－となるようなものであり、

Ｙは、少なくとも環構造を含む存在していてもよい認識基であり、

Ｚは、抗体中の結合性部位において側鎖と共有結合することができる反応基である。

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、ｔ＞１である場合、または－Ｘが、－Ｒ^{22}－シクロアルキル－Ｒ^{23}－、－Ｒ^{22}－アリール－Ｒ^{23}－もしくは－Ｒ^{22}－ヘテロシクリル－Ｒ^{23}－である場合、Ｙは存在している。

【０３２９】

式Ｉの化合物の一部の実施形態において、Ｘは

－Ｒ^{22}－［ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ］$_{t}$－Ｒ^{23}－であり、

ここで、

Ｒ^{22}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{b}－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｃ（Ｓ）－ＮＲ^{b}－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－ＮＲ^{b}－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－ＮＲ^{b}－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－または－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{b}）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－であり、

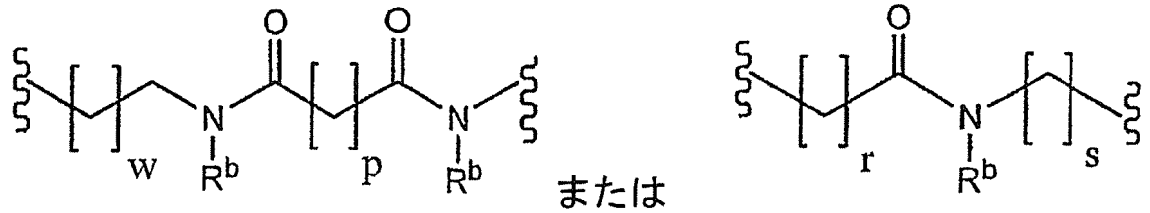
ｕおよびｖは、それぞれ独立に、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、ｔは０から５０である。

【０３３０】

Ｒ^{23}は構造

【０３３１】

【化４４】



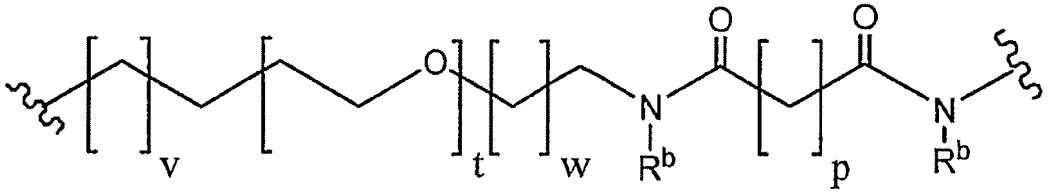
を有し、
式中、
ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、３２、４３、４４または４５であり、
ｗおよびｒは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、
ｓは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０であり、
R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルであり、
ｔ、ｕ、ｗ、ｐ、ｖ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が約２００個以下の原子抗体－Ｎ－となるようなものである。

【０３３２】

式Ｉの化合物の一実施形態において、Ｘは式

【０３３３】

【化４５】



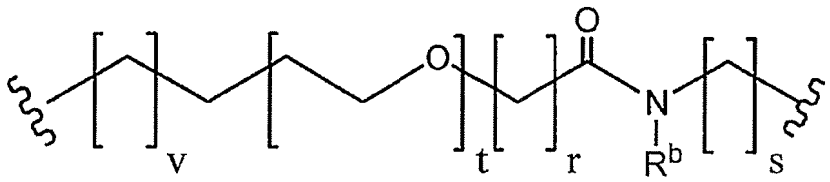
を有し、式中、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。

【０３３４】

式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは式

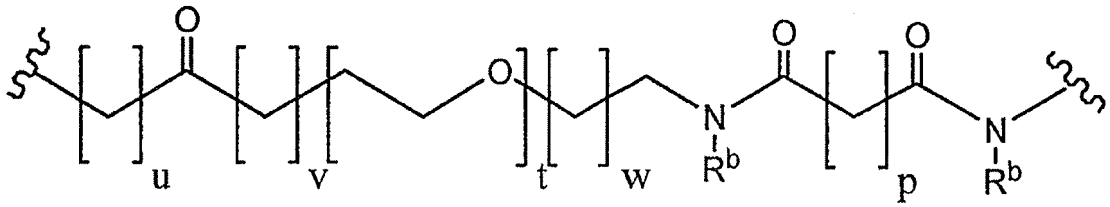
【０３３５】

【化４６】

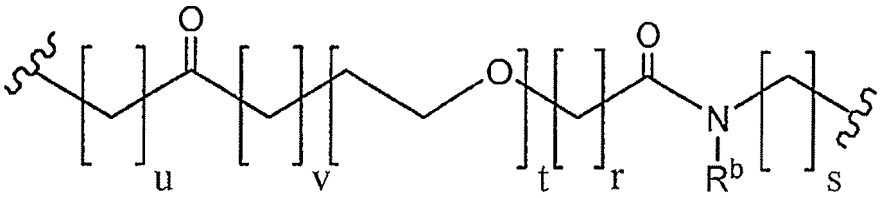


を有し、式中、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。

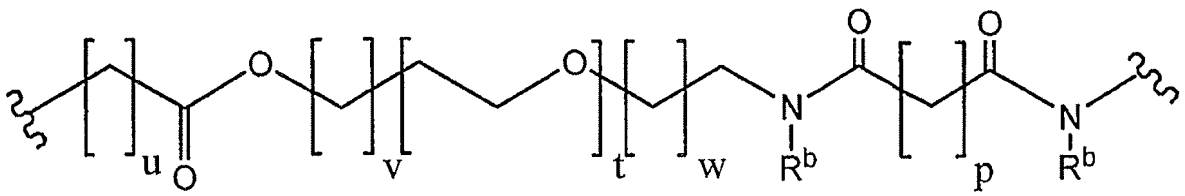
【０３３６】
式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは式
【０３３７】
【化４７】



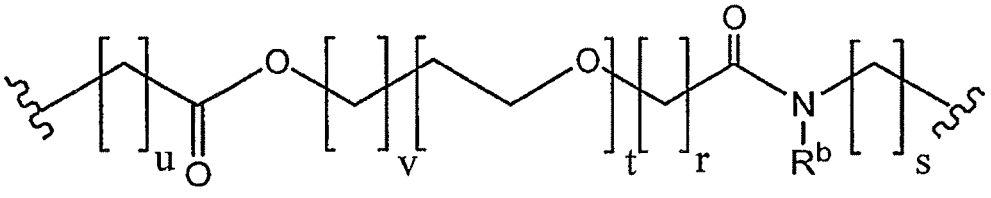
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。
【０３３８】
式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは式
【０３３９】
【化４８】



を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。
【０３４０】
式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは式
【０３４１】
【化４９】



を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。
【０３４２】
式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは式
【０３４３】
【化５０】



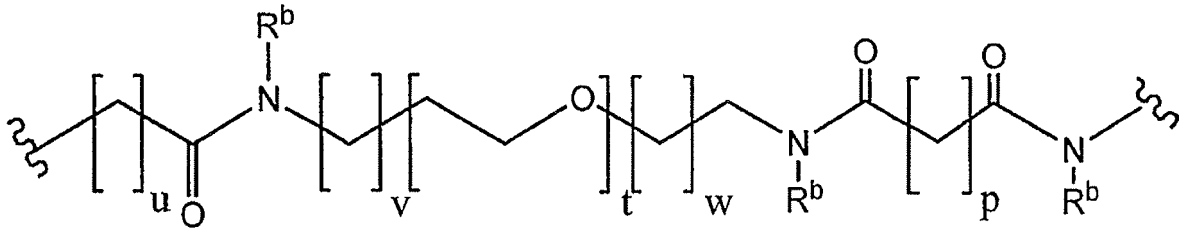
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。

【０３４４】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３４５】

【化５１】



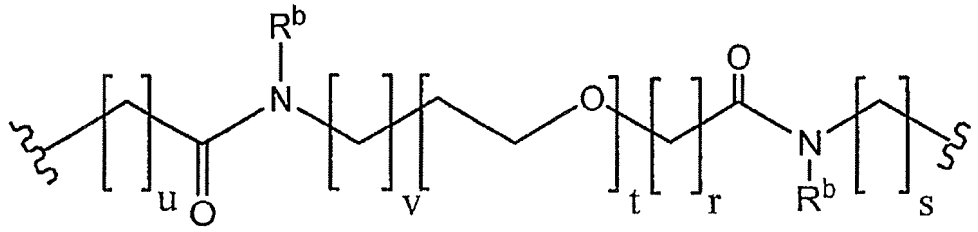
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子、または２５個未満の原子、または１５個未満の原子となるように選択される。

【０３４６】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３４７】

【化５２】



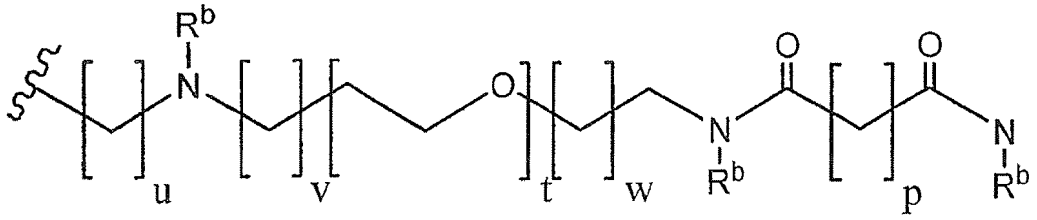
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子、または２５個未満の原子、または１５個未満の原子となるように選択される。

【０３４８】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３４９】

【化５３】



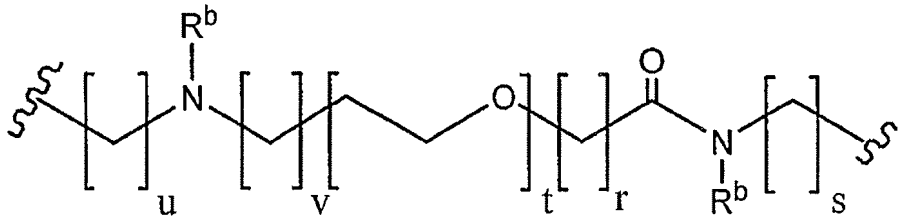
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子、または２５個未満の原子、または１５個未満の原子となるように選択される。

【０３５０】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは構造

【０３５１】

【化５４】



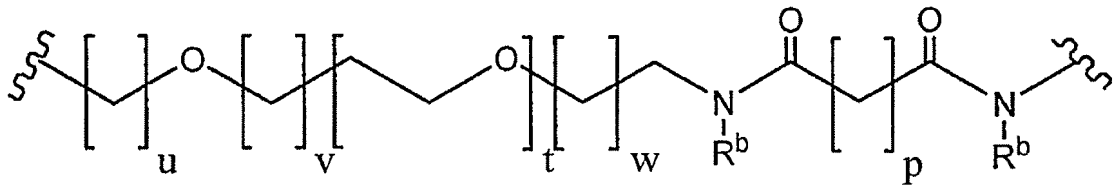
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子、または２５個未満の原子、または１５個未満の原子となるように選択される。

【０３５２】

式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは構造

【０３５３】

【化５５】



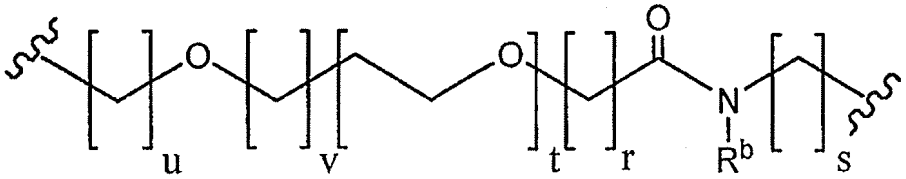
を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｗおよびｐの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。

【０３５４】

式Ｉの化合物の別の実施形態において、Ｘは構造

【０３５５】

【化５６】



を有し、式中、ｕ、ｖ、ｔ、ｒおよびｓの値は、Ｘの主鎖長が、２００個未満の原子、または１００個未満の原子、または７５個未満の原子、または５０個未満の原子となるように選択される。

【０３５６】

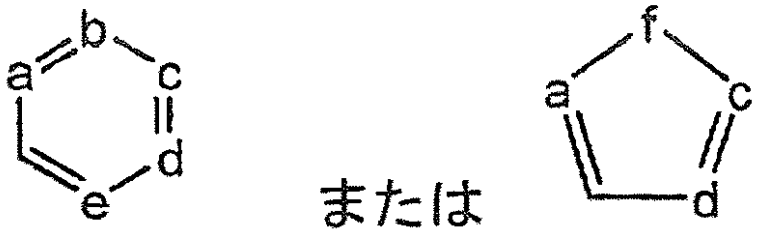
式Ｉを有する化合物［式中、Ｌは式－Ｘ－Ｙ－Ｚを有する］において、Ｙの環構造は、飽和、不飽和および芳香族の炭素環、ならびに飽和、不飽和および芳香族の複素環を含む。（１つまたは複数の）環構造は、単環式、二環式または多環式であってよく、縮合または非縮合環を含み得る。その上、（１つまたは複数の）環構造は、それだけに限らないが、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、アミジン、グアニジン、ヒドロキシルアミン、－Ｃ（Ｏ）NH_2、第二級および第三級アミド、スルホンアミド、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルならびにホスホアルキニル基を含む、当該技術分野において既知の官能基で置換されていてもよい。

【０３５７】

式Ｉを有する化合物の一部の実施形態において、Ｙの環構造は、置換されていてもよい式

【０３５８】

【化５７】



を有し、式中、

ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、独立に、炭素または窒素であり、

ｆは、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、

Ｙは、十分な原子価の任意の２つの環位置においてＸおよびＺに独立に結合しており、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅまたはｆのうちの４つ以下は、同時に窒素である。

【０３５９】

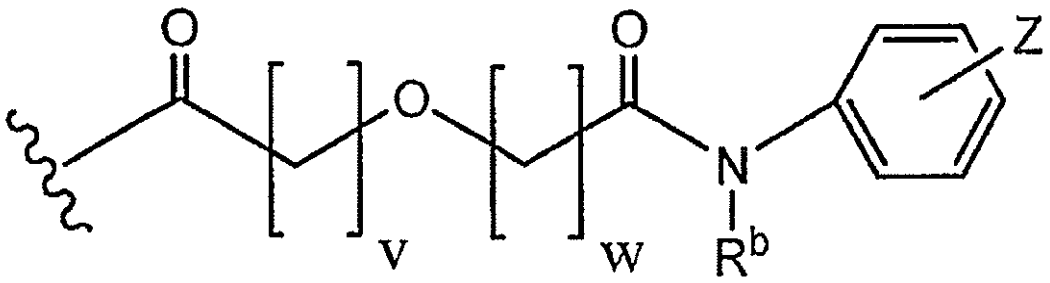
環構造を構成する原子上に残存している任意の開放原子価（ｏｐｅｎ　ｖａｌｅｎｃｅｓ）は、水素もしくは他の置換基によって、またはＸおよびＺとの共有結合的結合によって満たすことができる。例えば、ｂが炭素である場合、その原子価は、水素、ハロゲン等の置換基、Ｘとの共有結合的結合、またはＺとの共有結合的結合によって満たすことができる。一部の実施形態において、ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅが炭素それぞれ炭素であることもあれば、ａ、ｃ、ｄおよびｆがそれぞれ炭素であることもある。その他の実施形態において、ａ、ｂ、ｃ、ｄまたはｅのうちの少なくとも１個が窒素であることもあれば、またｆが酸素または硫黄であることもある。また別の実施形態において、Ｙの環構造は非置換である。一実施形態において、Ｙはフェニルである。

【０３６０】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３６１】

【化５８】

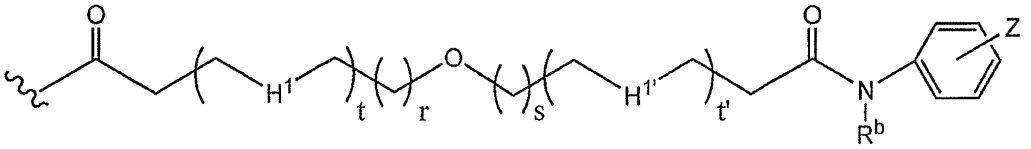


を有する。

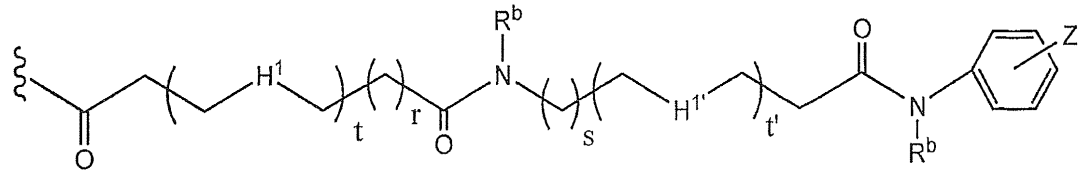
【０３６２】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、１、２、３、４または５であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの他の実施形態において、ｖは、１、２または３であり、ｗは、１、２または３である。さらに他の実施形態において、ｖは１または２であり、ｗは１または２である。

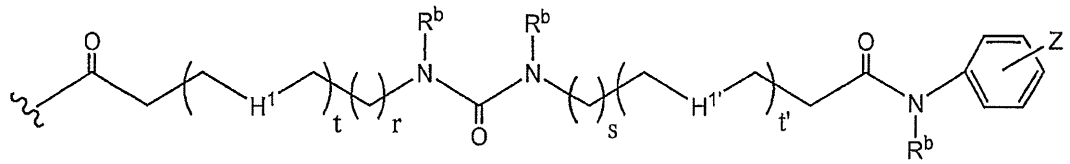
【０３６３】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造
【０３６４】
【化５９】



を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５である。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３６５】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造
【０３６６】
【化６０】

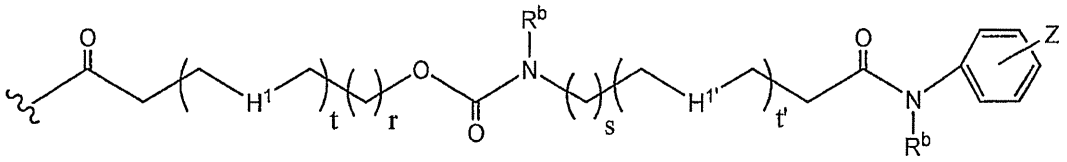


を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３６７】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造
【０３６８】
【化６１】

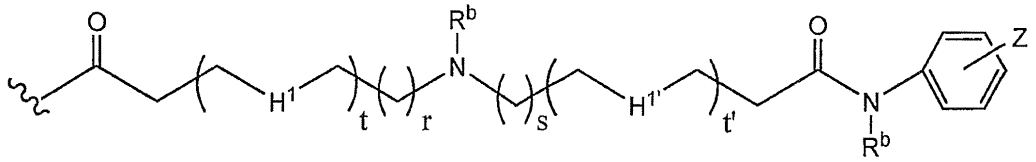


を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３６９】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

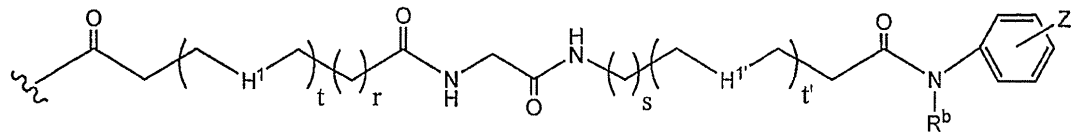
【０３７０】
【化６２】



を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３７１】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造
【０３７２】
【化６３】



を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３７３】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造
【０３７４】
【化６４】

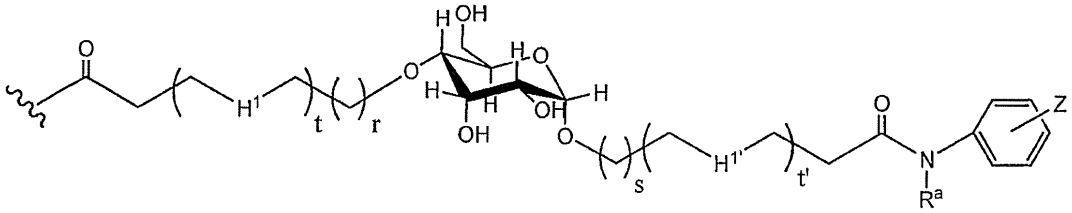


を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3～7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0～6}$アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ$^{1'}$は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。
【０３７５】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３７６】

【化６５】



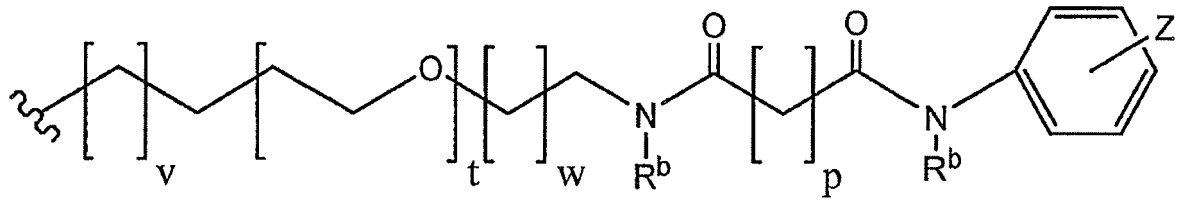
を有し、式中、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１、２、３、４または５であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０、１、２、３、４または５である。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈ^{1}およびＨ^{1}’は、それぞれ独立に、ＯまたはＣＨ$_{2}$であり、ｒおよびｓは、それぞれ独立に、１または２であり、ｔおよびｔ’は、それぞれ独立に、０または１である。

【０３７７】

式Ｉの化合物のこれらの実施形態のいくつかにおいて、Ｘ－Ｙは構造

【０３７８】

【化６６】



を有する。

【０３７９】

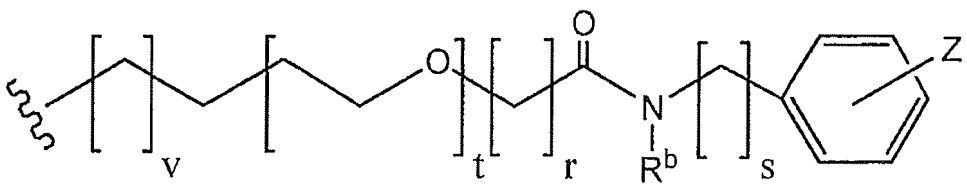
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０３８０】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３８１】

【化６７】



を有する。

【０３８２】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0\sim6}$アルキル、または置換

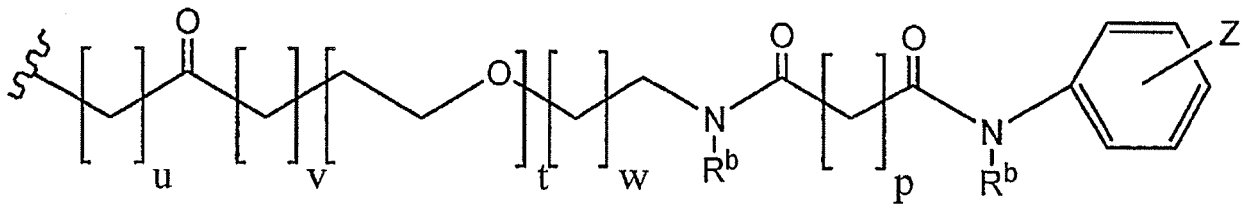
もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０３８３】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３８４】

【化６８】



を有する。

【０３８５】

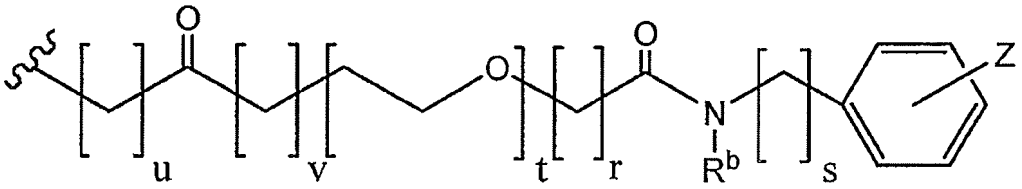
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０３８６】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３８７】

【化６９】



を有する。

【０３８８】

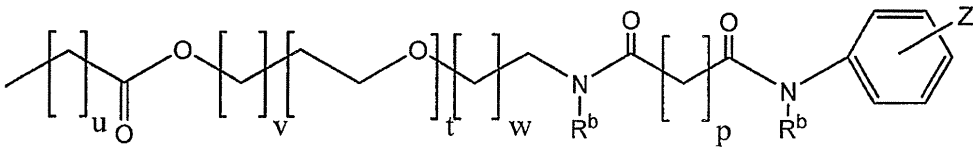
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、Ｒ^{b}は、水素、置換もしくは非置換のＣ$_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換のＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル－Ｃ$_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－Ｃ$_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０３８９】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３９０】

【化７０】



を有する。

【０３９１】

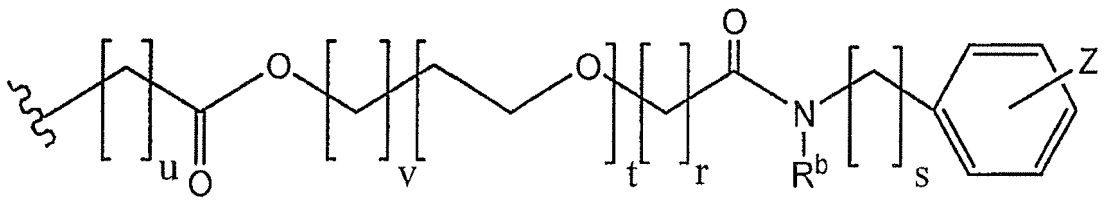
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０３９２】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３９３】

【化７１】



を有する。

【０３９４】

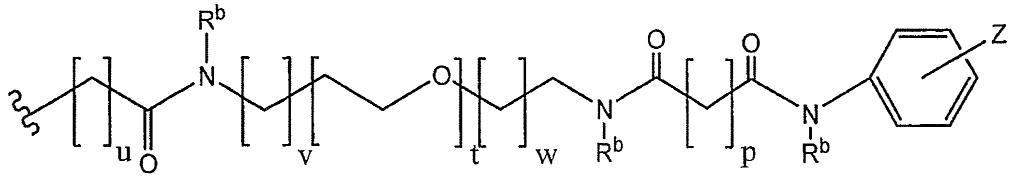
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０３９５】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３９６】

【化７２】



を有する。

【０３９７】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖ

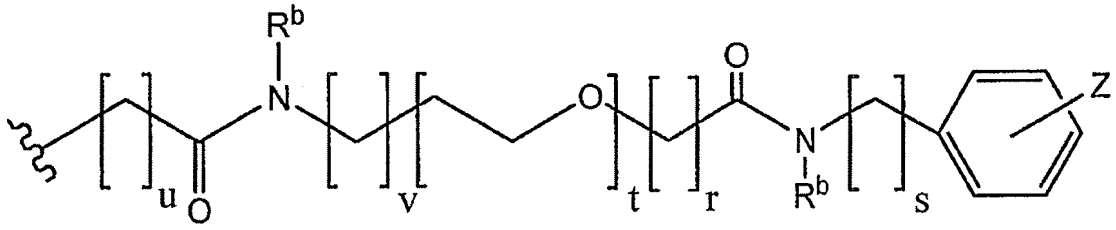
は、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０３９８】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０３９９】

【化７３】



を有する。

【０４００】

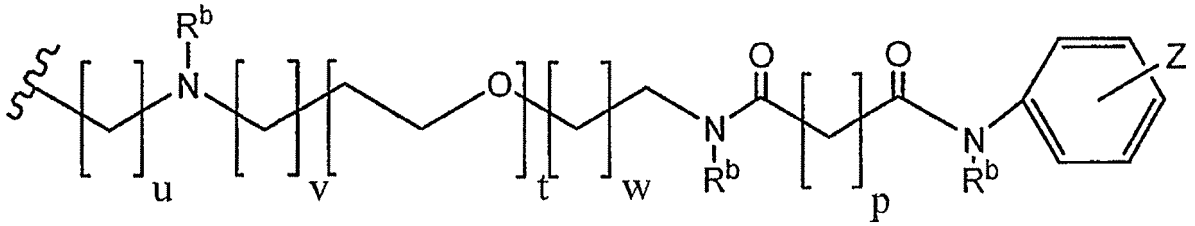
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０４０１】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０４０２】

【化７４】



を有する。

【０４０３】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態

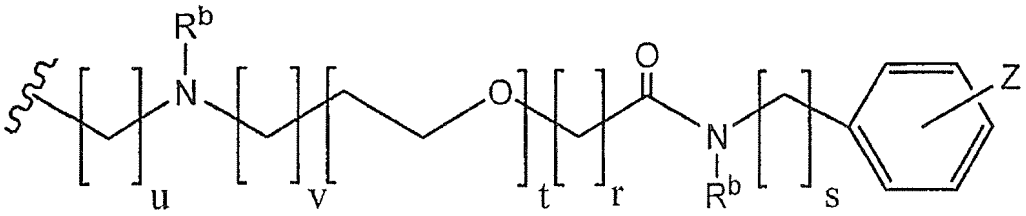
において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０４０４】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０４０５】

【化７５】



を有する。

【０４０６】

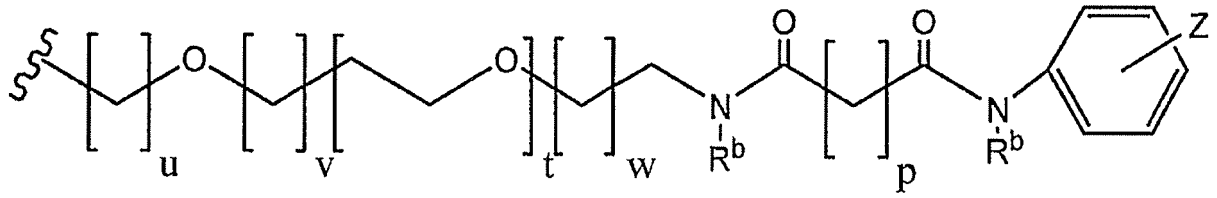
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０４０７】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０４０８】

【化７６】



を有する。

【０４０９】

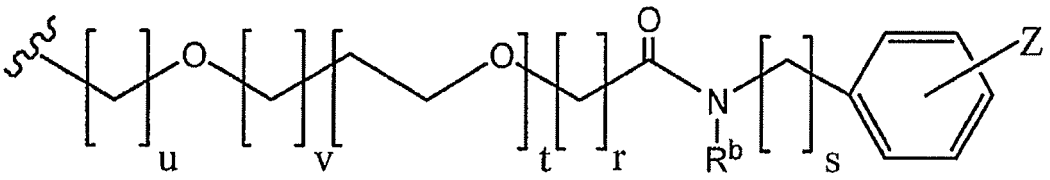
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０４１０】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０４１１】

【化７７】



を有する。

【０４１２】

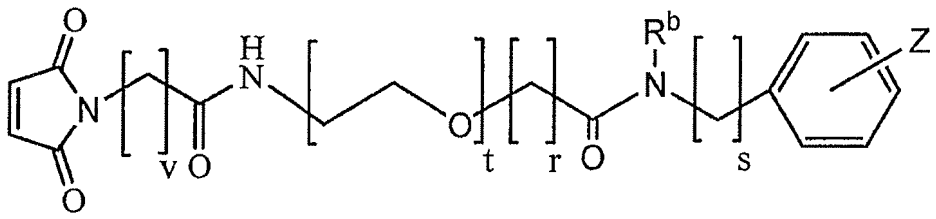
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０４１３】

一実施形態において、Ｘ－Ｙは構造

【０４１４】

【化７８】



を有する。

【０４１５】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０または１である。

【０４１６】

式Ｉを有する化合物［式中、Ｌは式－Ｘ－Ｙ－Ｚを有する］において、反応基Ｚは、抗体中の結合性部位においてアミノ酸との共有結合を形成することができる部分を含有する。例えば、Ｚは、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールアルキル、置換ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであってよく、ここで、少なくとも１個の置換基は、１，３－ジケトン部分、アシルβ－ラクタム、活性エステル、α－ハロケトン、アルデヒド、マレイミド、ラクトン、無水物、α－ハロアセトアミド、アミン、ヒドラジドまたはエポキシドである。一部のそのような実施形態において、Ｚは置換アルキルである。

【０４１７】

Ｚは、可逆的または不可逆的な共有結合を形成する基であってよい。一部の実施形態において、可逆的な共有結合は、図７に示されているもの等のジケトンＺ基を使用して形成

することができる。したがって、構造Ａ～Ｃは、抗体中の結合性部位において、反応性求核基（例えば、リシンまたはシステイン側鎖）と可逆的な共有結合を形成することができる。図７の構造Ａ～Ｃ中のＲ’$_1$、Ｒ’$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）またはその塩であってよい置換基を表す。これらの置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニルまたはスルホアルキニル基、ホスホアルキル、ホスホアルケニル、ホスホアルキニル基等の基を含んでもよい。Ｒ’$_2$およびＲ$_3$は、構造ＢおよびＣに例示されている通りの環構造を形成することもできる。図７中のＸは、ヘテロ原子であってよい。可逆的な共有結合を形成するその他のＺ基は、アミジン、イミン、および図７の構造Ｇによって包含される他の反応基を含む。図８は、可逆的な共有結合を形成する他のリンカー反応基の構造、例えば、構造Ｂ、Ｇ、Ｈを含み、ここで、Ｘは、離脱基、ＥおよびＦではない。

【０４１８】

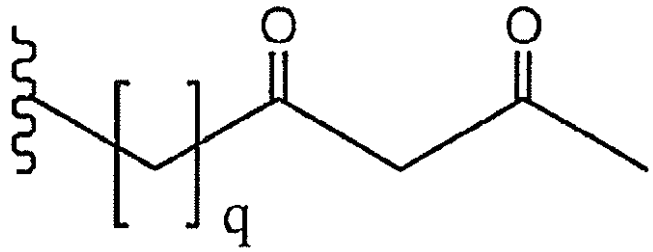
抗体中の結合性部位と不可逆的な共有結合を形成するＺ反応基は、図７の構造Ｄ～Ｇ（例えば、Ｇがイミデートである場合）ならびに図８の構造Ａ、ＣおよびＤを含む。Ｘが離脱基である場合、図８の構造ＥおよびＦは、不可逆的な共有結合を形成することもできる。そのような構造は、抗体中の結合性部位において、反応性求核基に標的化剤－リンカーを不可逆的に結合させるために有用である。

【０４１９】

他のそのような実施形態において、Ｚは１，３－ジケトン部分である。さらに他のそのような実施形態において、Ｚは、１，３－ジケトン部分により置換されているアルキルである。一実施形態において、Ｚは構造

【０４２０】

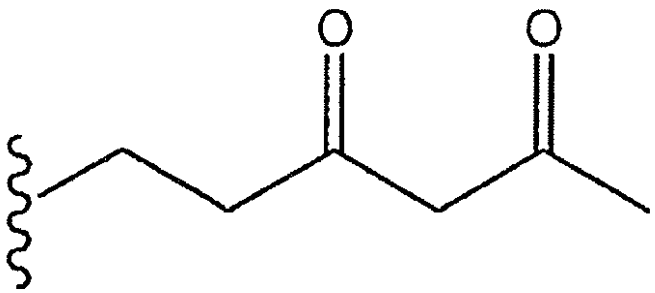
【化７９】



を有し、式中、ｑ＝０～５である。別の実施形態において、Ｚは構造

【０４２１】

【化８０】



を有する。

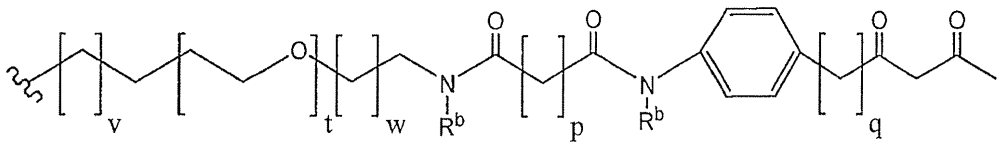
【０４２２】

ＧＡ標的化化合物において使用するため、およびＧＡ標的化剤－リンカー化合物を調製

するための１種のリンカーは、１，３－ジケトン反応基をＺとして含む。式Ｉの一実施形態において、Ｌは構造

【０４２３】

【化８１】



を有する。

【０４２４】

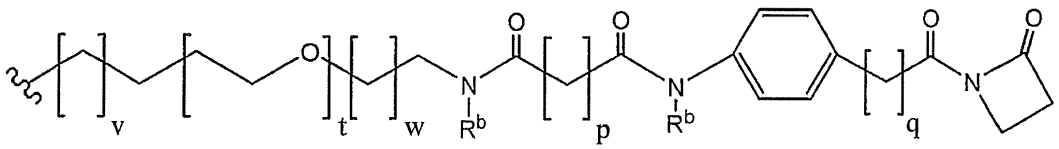
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４２５】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４２６】

【化８２】



を有する。

【０４２７】

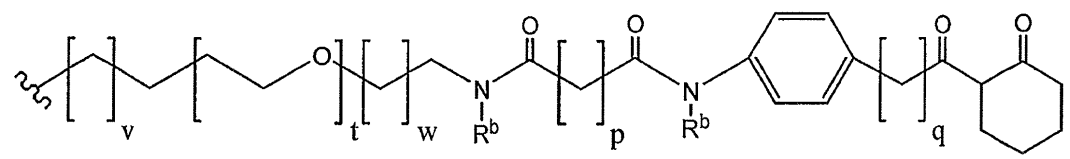
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４２８】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

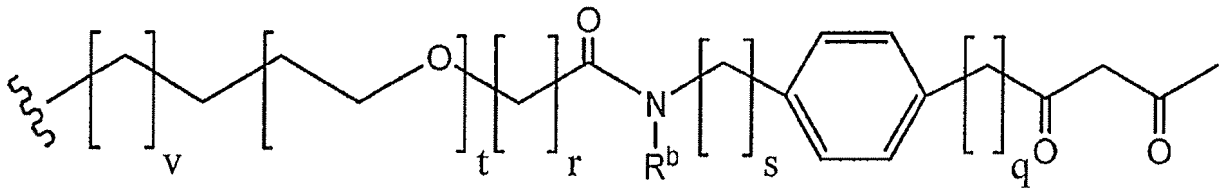
【０４２９】

【化８３】

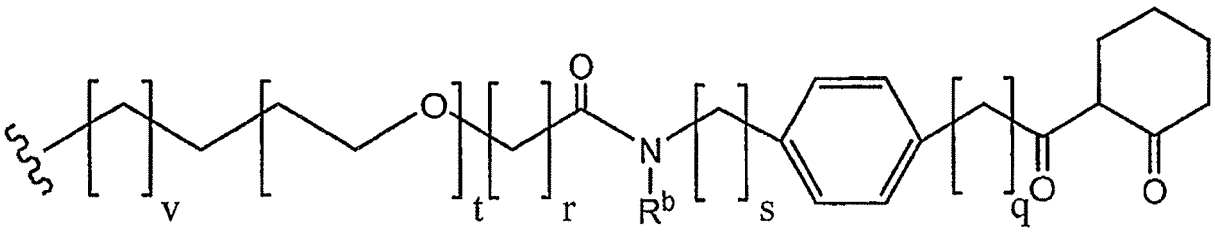


を有する。

【０４３０】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。
【０４３１】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造
【０４３２】
【化８４】



を有する。
【０４３３】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。
【０４３４】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造
【０４３５】
【化８５】



を有する。
【０４３６】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または

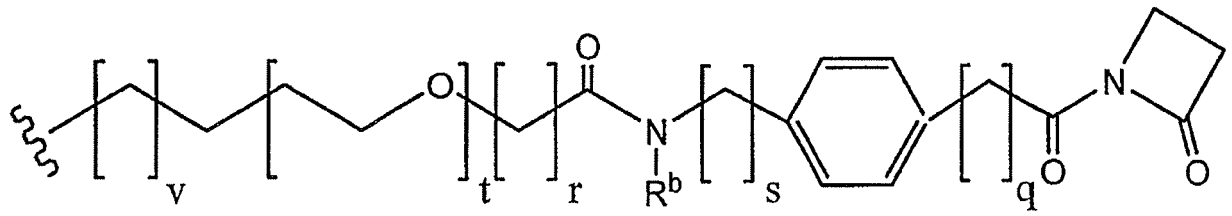
６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４３７】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４３８】

【化８６】



を有する。

【０４３９】

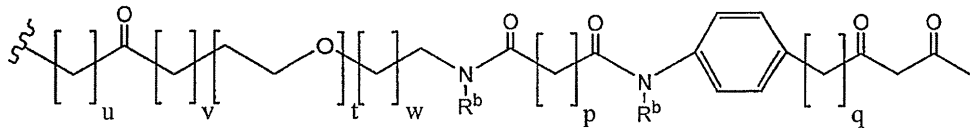
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４４０】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４４１】

【化８７】



を有する。

【０４４２】

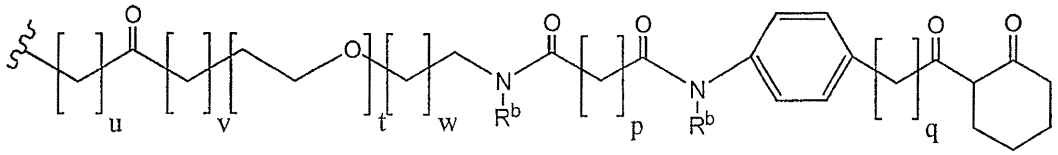
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４４３】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４４４】

【化８８】



を有する。

【０４４５】

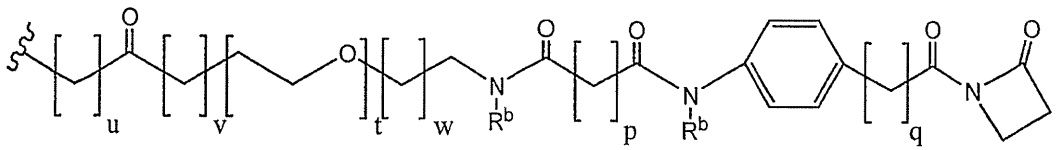
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４４６】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４４７】

【化８９】



を有する。

【０４４８】

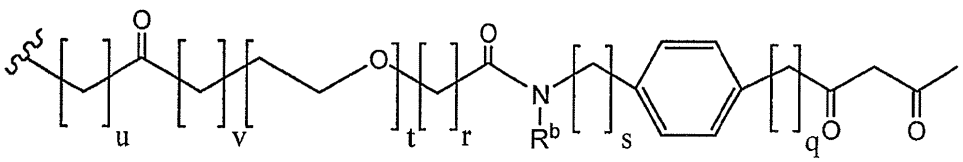
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４４９】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４５０】

【化９０】



を有する。

【０４５１】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖ

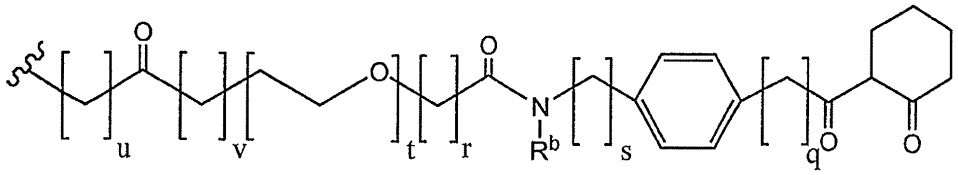
は、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４５２】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４５３】

【化９１】



を有する。

【０４５４】

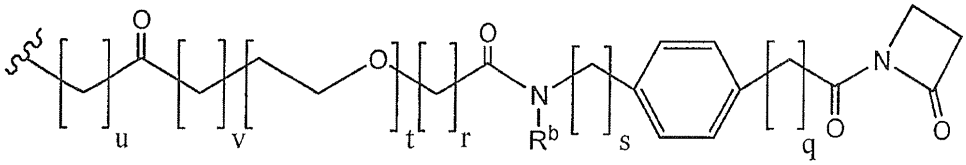
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４５５】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４５６】

【化９２】



を有する。

【０４５７】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であ

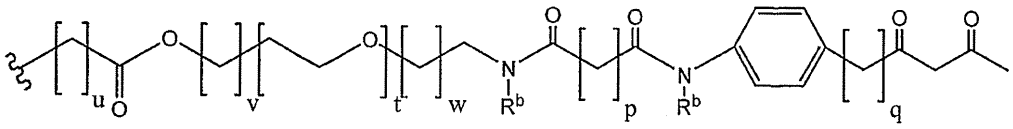
り、ｑは２または３である。

【０４５８】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４５９】

【化９３】



を有する。

【０４６０】

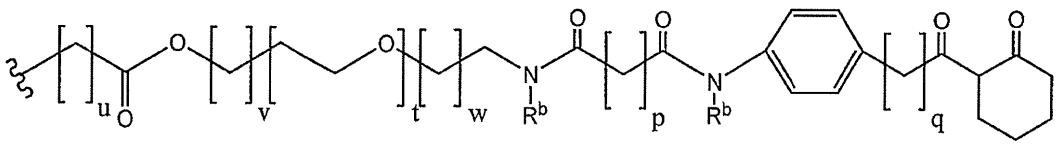
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４６１】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４６２】

【化９４】



を有する。

【０４６３】

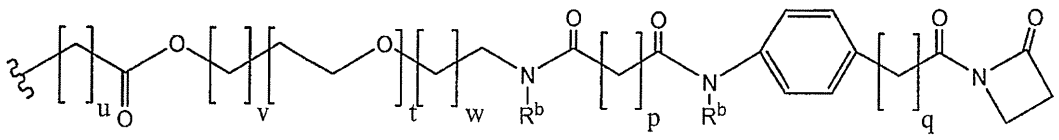
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４６４】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４６５】

【化９５】



を有する。

【０４６６】

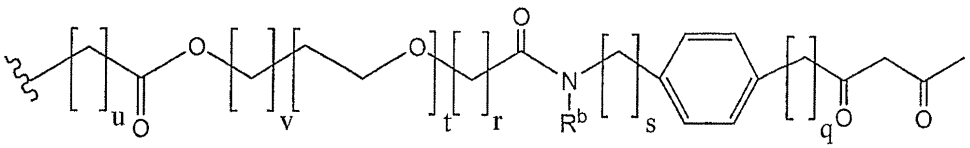
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４６７】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４６８】

【化９６】



を有する。

【０４６９】

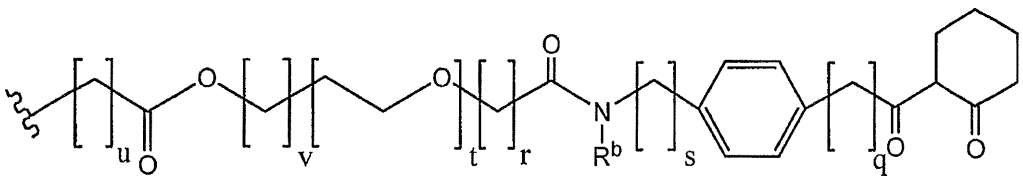
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４７０】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４７１】

【化９７】



を有する。

【０４７２】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕ

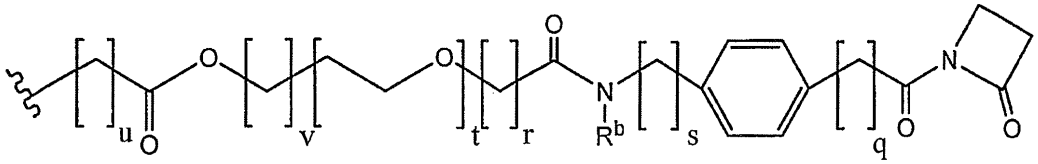
は０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４７３】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４７４】

【化９８】



を有する。

【０４７５】

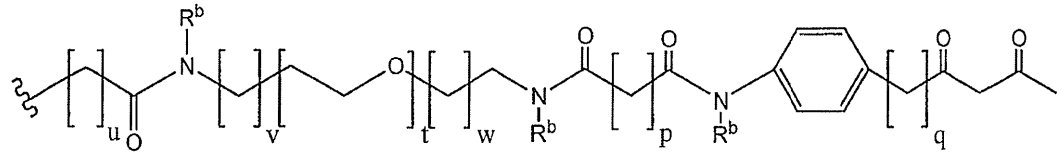
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４７６】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４７７】

【化９９】



を有する。

【０４７８】

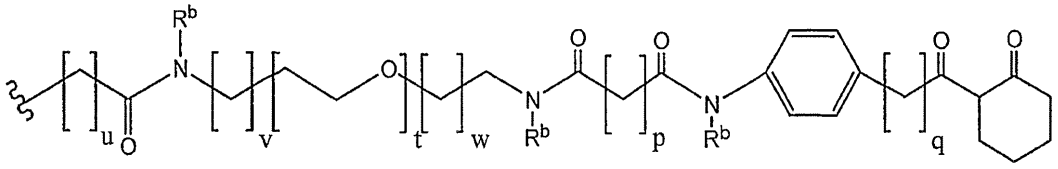
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４７９】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４８０】

【化１００】



を有する。

【０４８１】

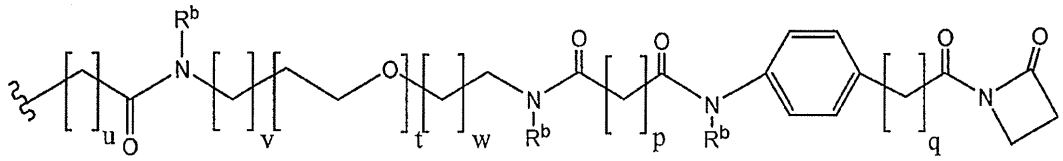
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４８２】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４８３】

【化１０１】



を有する。

【０４８４】

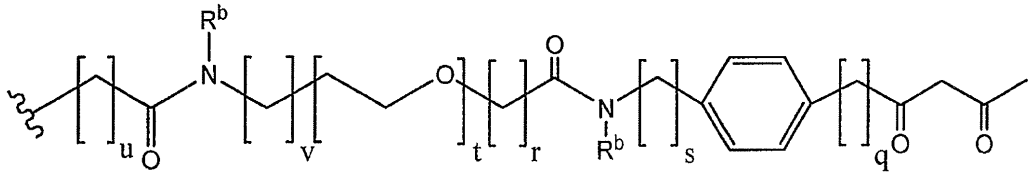
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４８５】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４８６】

【化１０２】



を有する。

【０４８７】

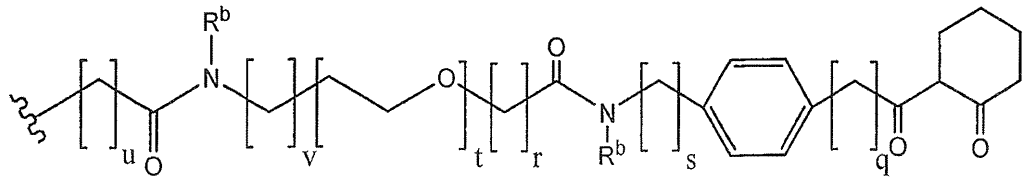
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４８８】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４８９】

【化１０３】



を有する。

【０４９０】

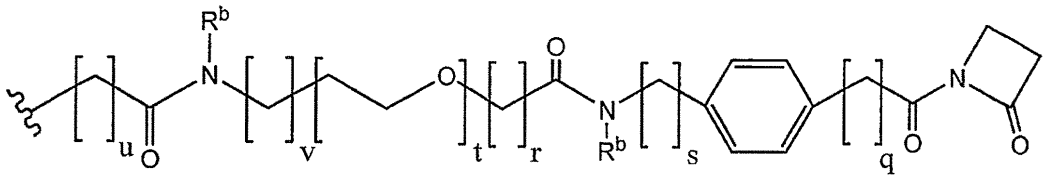
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４９１】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４９２】

【化１０４】



を有する。

【０４９３】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態に

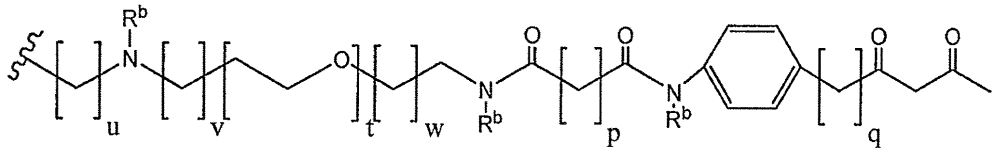
おいて、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０４９４】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４９５】

【化１０５】



を有する。

【０４９６】

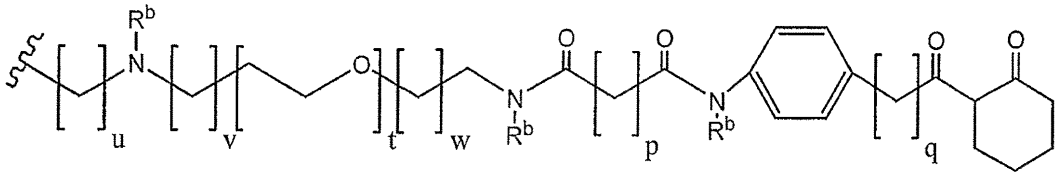
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。さらに一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０４９７】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０４９８】

【化１０６】



を有する。

【０４９９】

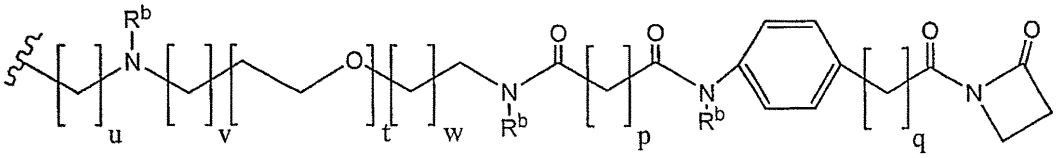
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５００】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５０１】

【化１０７】



を有する。

【０５０２】

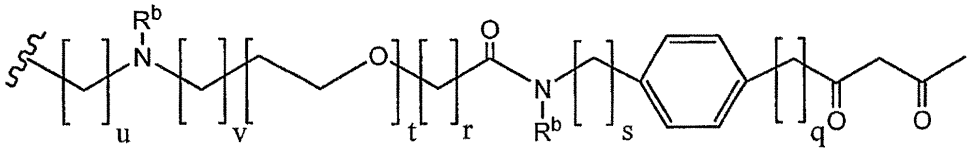
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５０３】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５０４】

【化１０８】



を有する。

【０５０５】

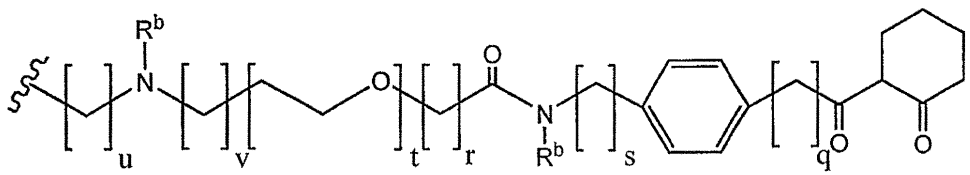
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５０６】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５０７】

【化１０９】

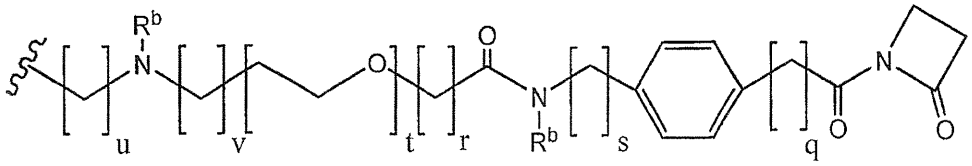


を有する。

【０５０８】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５０９】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５１０】
【化１１０】

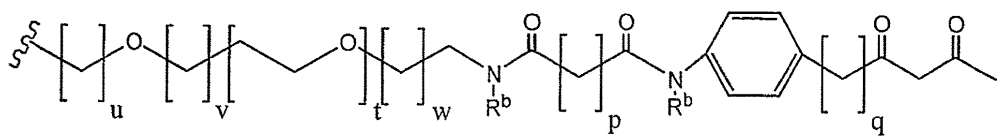


を有する。

【０５１１】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５１２】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５１３】
【化１１１】



を有する。

【０５１４】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗ

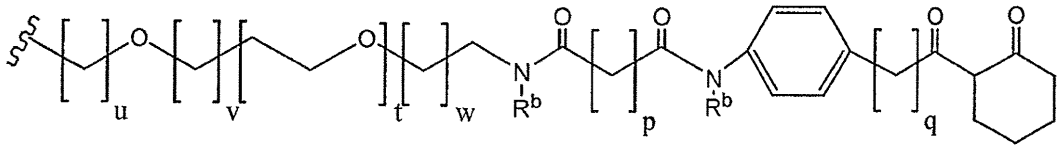
は１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。さらに他の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５１５】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５１６】

【化１１２】



を有する。

【０５１７】

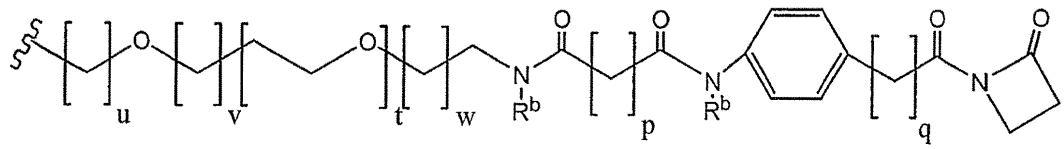
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５１８】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５１９】

【化１１３】



を有する。

【０５２０】

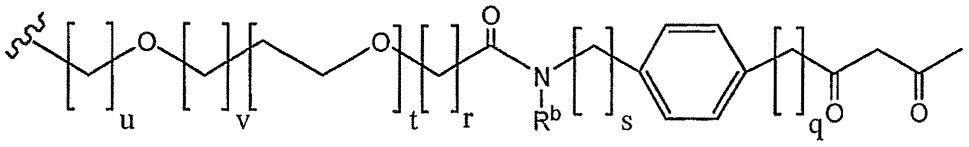
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５２１】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５２２】

【化１１４】



を有する。

【０５２３】

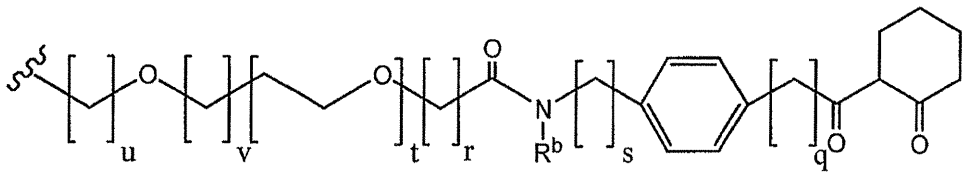
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５２４】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５２５】

【化１１５】



を有する。

【０５２６】

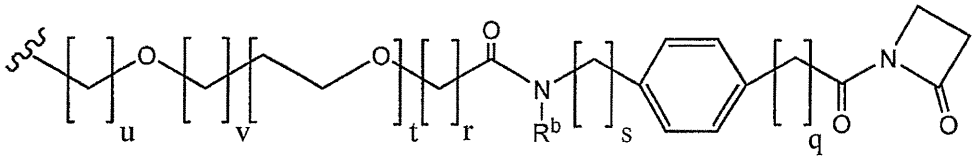
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５２７】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５２８】

【化１１６】

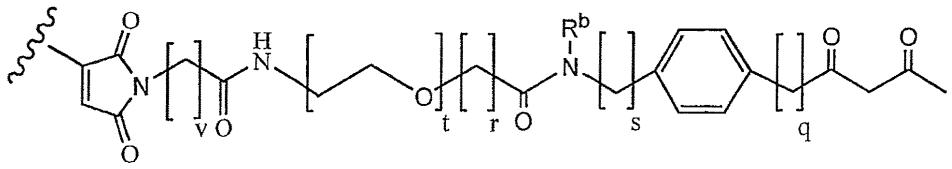


を有する。

【０５２９】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、０、１、２、３、５または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは０であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは０または１であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５３０】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５３１】
【化１１７】

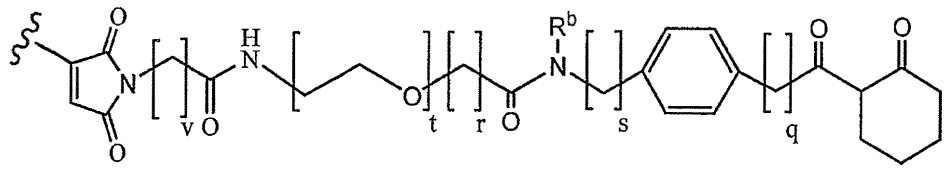


を有する。

【０５３２】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０５３３】
式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５３４】
【化１１８】



を有する。

【０５３５】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり

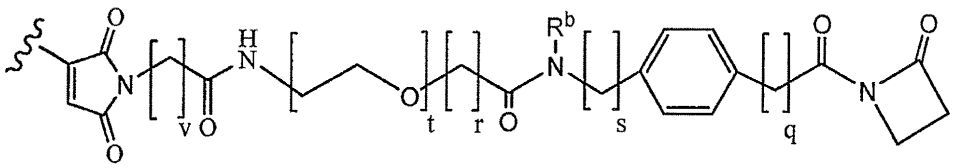
、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０５３６】

式Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌは構造

【０５３７】

【化１１９】



を有する。

【０５３８】

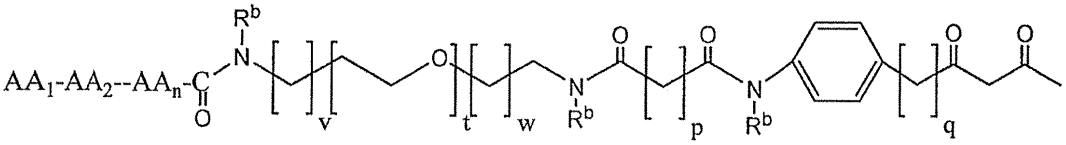
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０５３９】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５４０】

【化１２０】



を有する。

【０５４１】

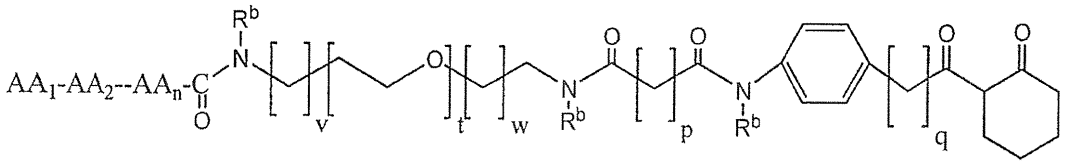
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５４２】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５４３】

【化１２１】



を有する。

を有する。

【０５４４】

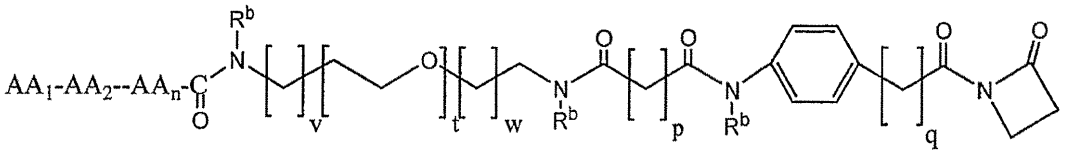
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５４５】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５４６】

【化１２２】



を有する。

【０５４７】

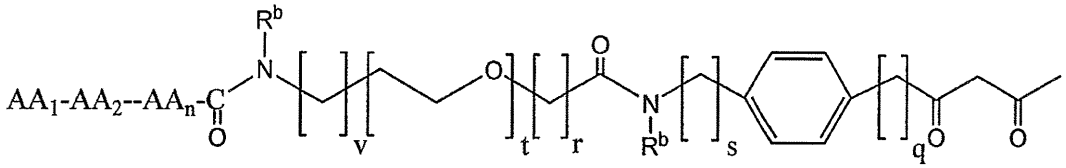
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５４８】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５４９】

【化１２３】



を有する。

【０５５０】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒ

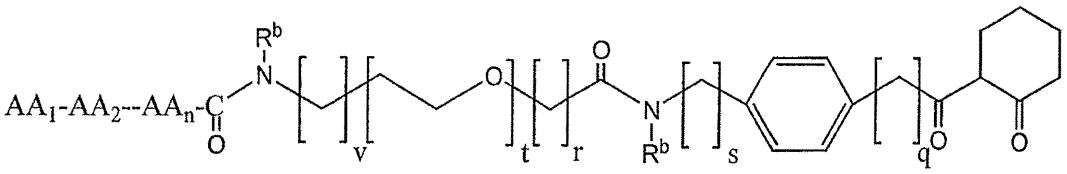
は１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５５１】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５５２】

【化１２４】



を有する。

【０５５３】

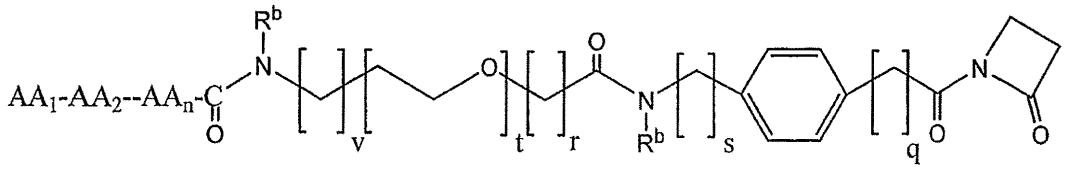
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５５４】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５５５】

【化１２５】



を有する。

【０５５６】

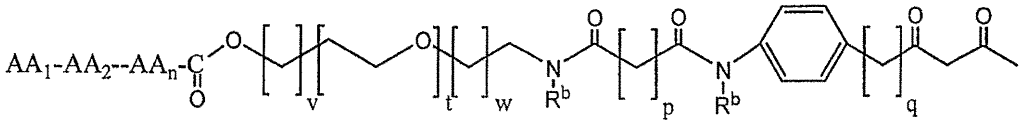
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５５７】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５５８】

【化１２６】



を有する。

【０５５９】

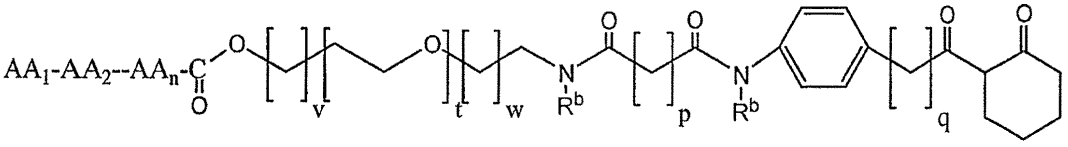
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５６０】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５６１】

【化１２７】



を有する。

【０５６２】

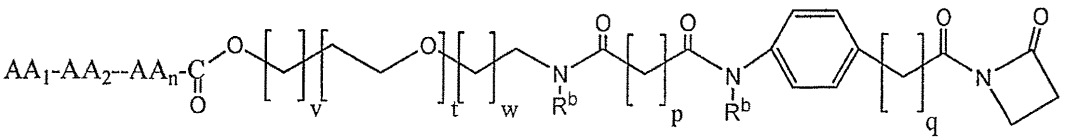
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５６３】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５６４】

【化１２８】



を有する。

【０５６５】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$

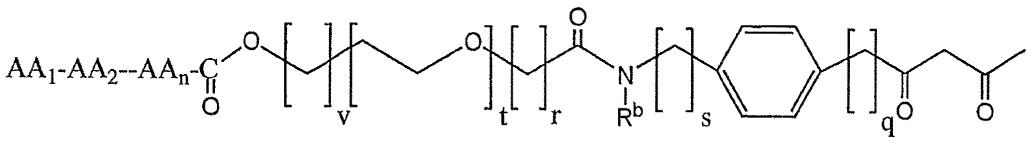
アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５６６】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５６７】

【化１２９】



を有する。

【０５６８】

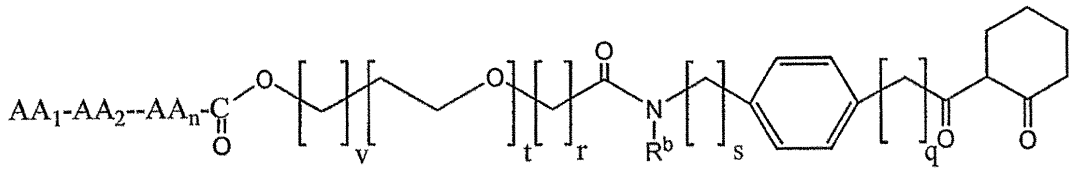
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５６９】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５７０】

【化１３０】



を有する。

【０５７１】

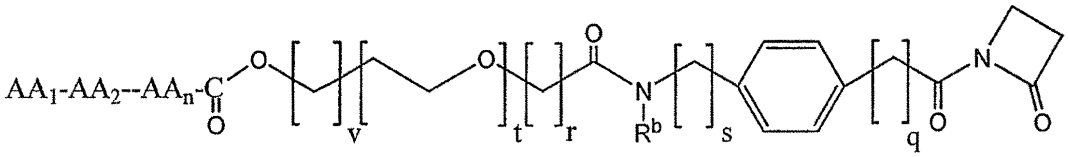
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５７２】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５７３】

【化１３１】



を有する。

【０５７４】

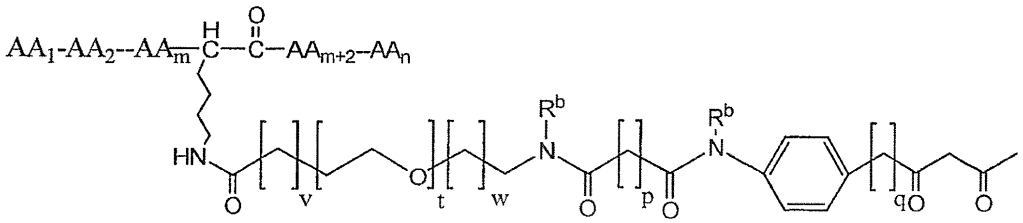
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５７５】

式Ｉに従う別の実施形態は、

【０５７６】

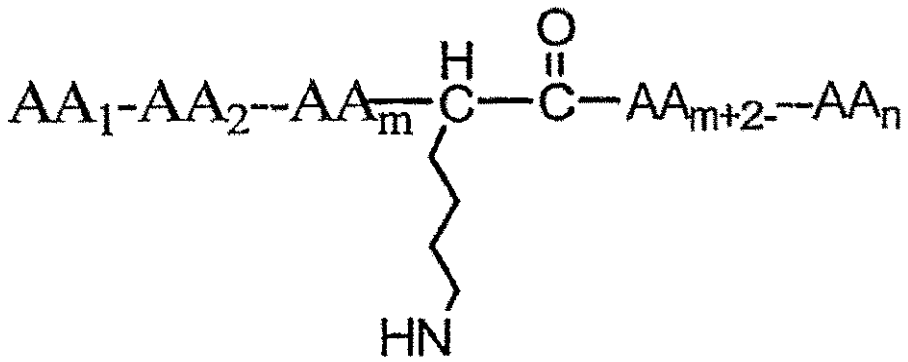
【化１３２】



であり、ここで、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５である。これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは２である。

【０５７７】

【化１３３】



は、本明細書で使用される場合、ＧＡ標的化剤を指し、ここで、「AA_1」は、Ｎ末端から計測してＧＡ標的化剤配列中の１番目のアミノ酸であり、「AA_2」は、Ｎ末端から計測してＧＡ標的化剤配列中の２番目のアミノ酸であり、「AA_n」は、Ｎ末端から計測してＧＡ標的化剤配列中のｎ番目のアミノ酸である。標的化剤は、Ｎ末端から計測して任意

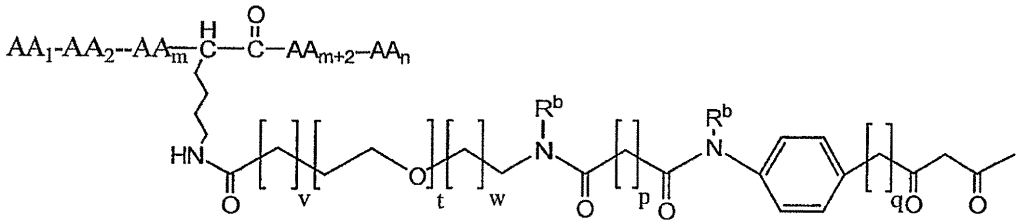
位置ｍ＋１にＬｙｓ残基をさらに含む。ＧＡ標的化剤の本体中でＬｙｓ側鎖と連結することに加えて、ＧＡ標的化剤のＮ末端またはＣ末端上でＬｙｓ側鎖と連結することも可能であることが理解されるであろう。

【０５７８】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５７９】

【化１３４】



を有する。

【０５８０】

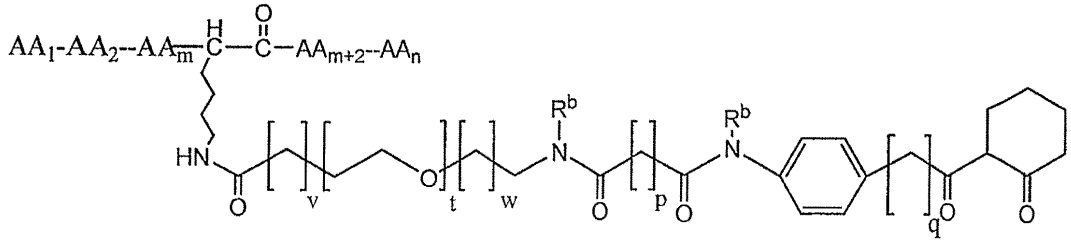
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５８１】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５８２】

【化１３５】



を有する。

【０５８３】

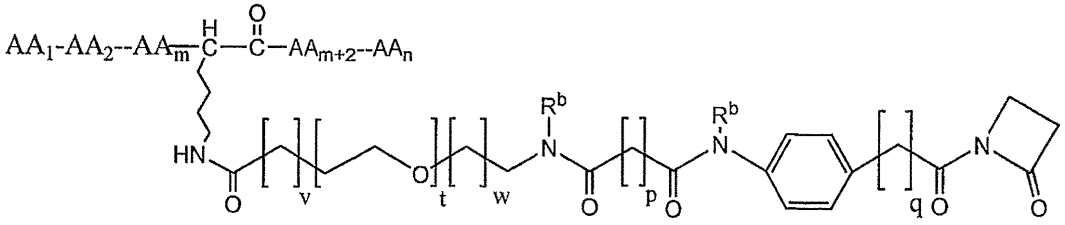
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５８４】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５８５】

【化１３６】



を有する。

【０５８６】

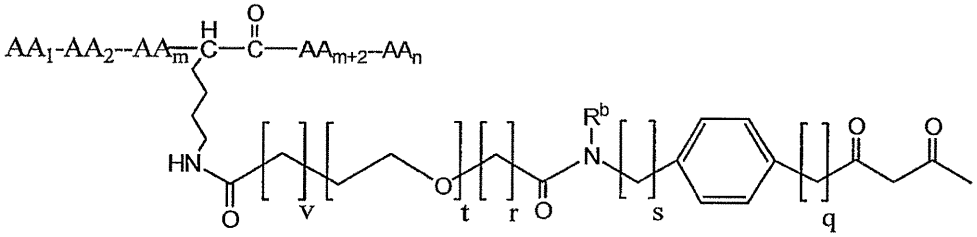
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５８７】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５８８】

【化１３７】



を有する。

【０５８９】

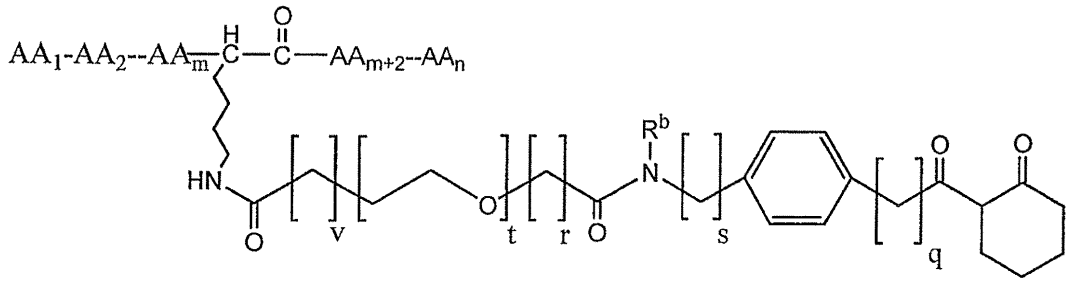
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５９０】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５９１】

【化１３８】



を有する。

【０５９２】

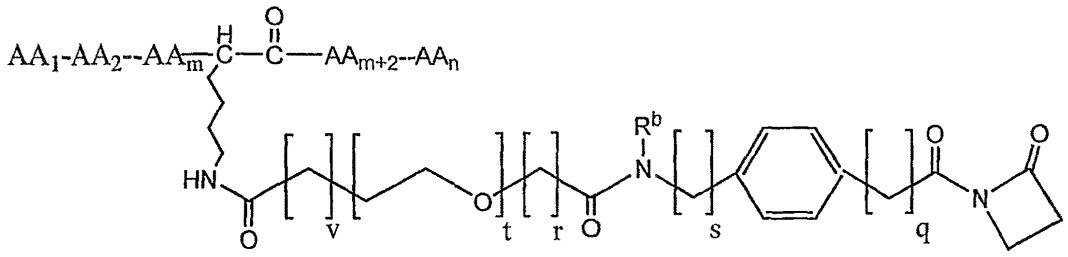
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０５９３】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５９４】

【化１３９】



を有する。

【０５９５】

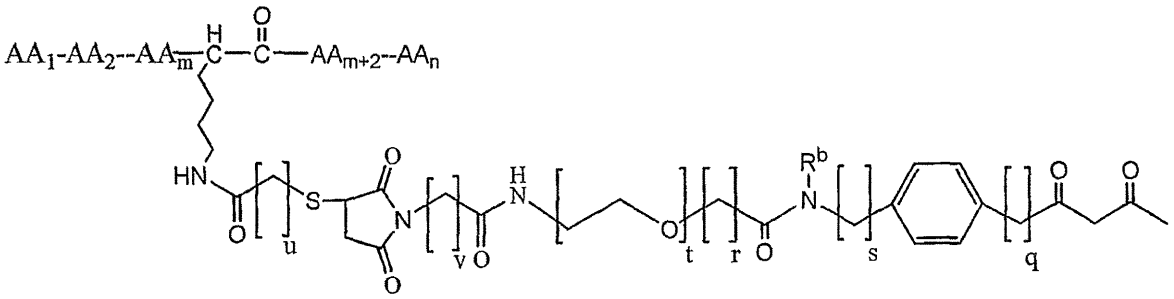
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０５９６】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０５９７】

【化１４０】



を有する。

【０５９８】

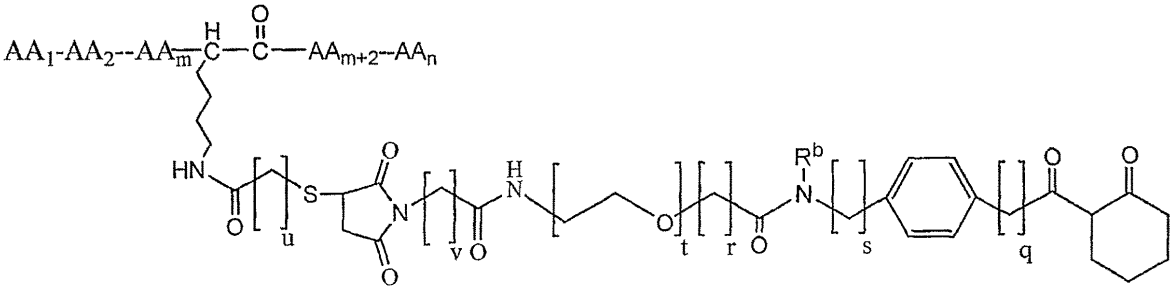
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０５９９】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６００】

【化１４１】



を有する。

【０６０１】

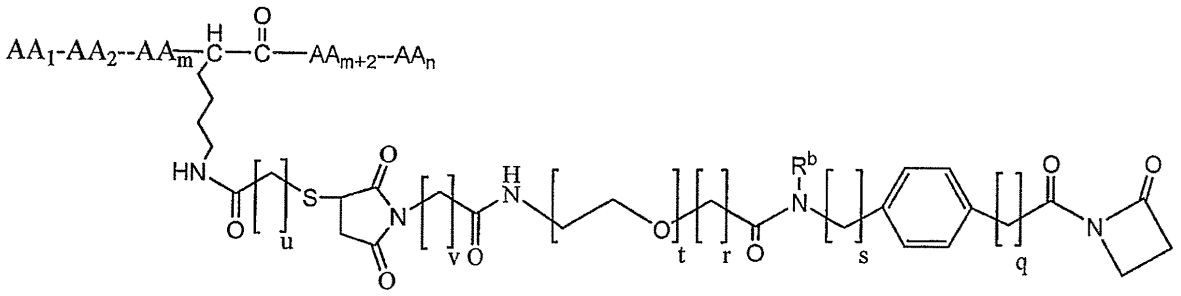
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０６０２】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６０３】

【化１４２】



を有する。

【０６０４】

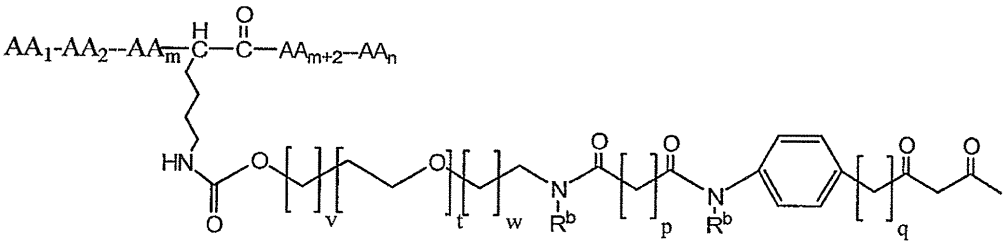
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０６０５】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６０６】

【化１４３】



を有する。

【０６０７】

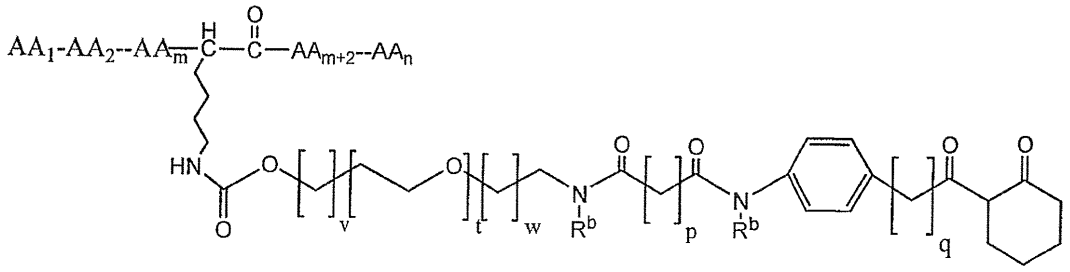
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６０８】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６０９】

【化１４４】



を有する。

【０６１０】

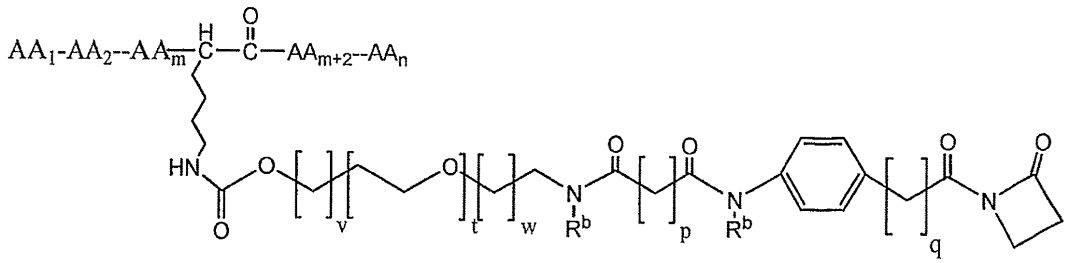
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６１１】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６１２】

【化１４５】



を有する。

【０６１３】

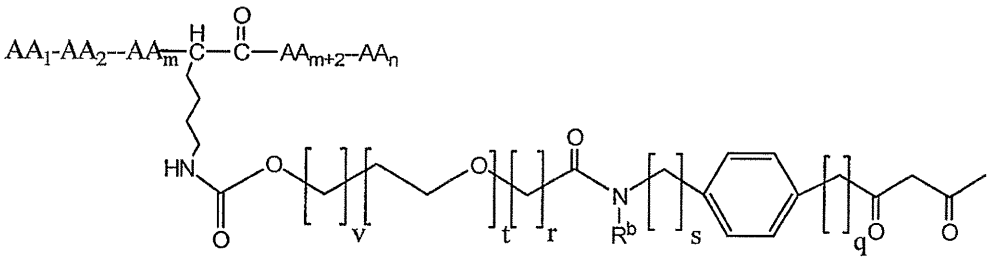
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６１４】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６１５】

【化１４６】



を有する。

【０６１６】

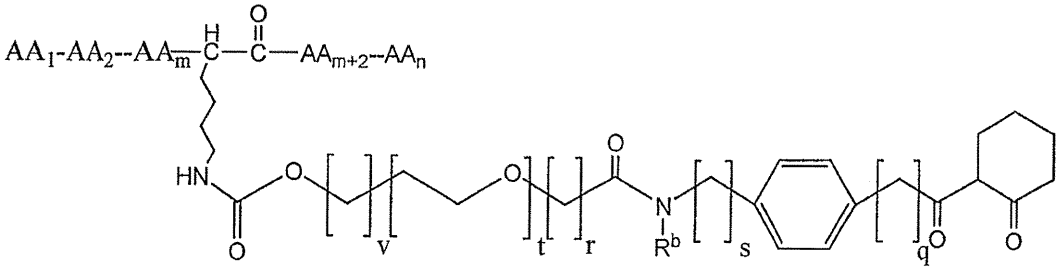
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６１７】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６１８】

【化１４７】



を有する。

【０６１９】

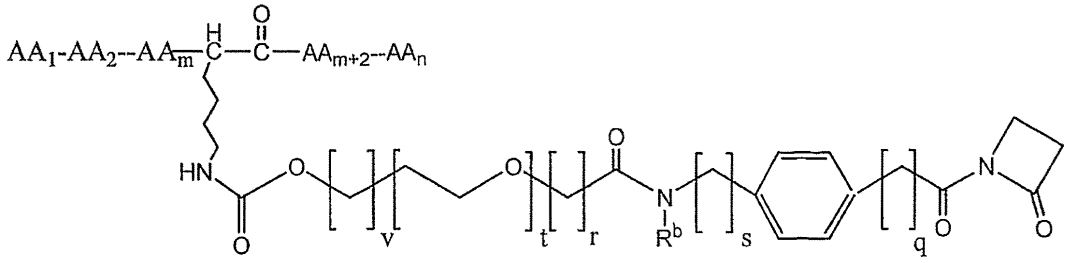
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６２０】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６２１】

【化１４８】



を有する。

【０６２２】

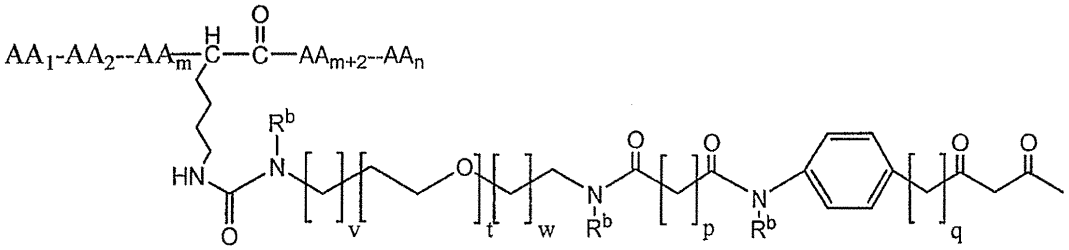
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６２３】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６２４】

【化１４９】



を有する。

【０６２５】

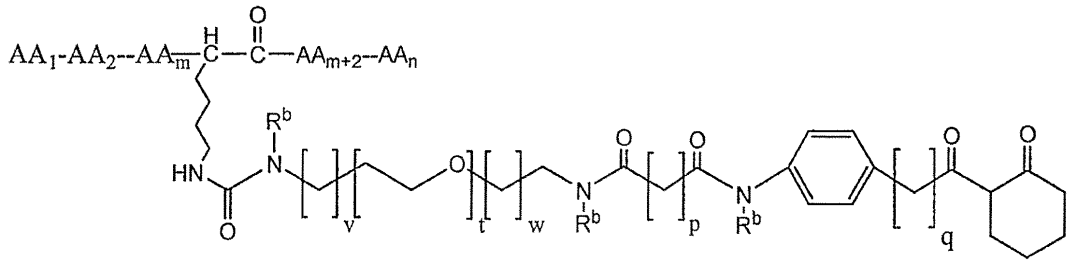
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６２６】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６２７】

【化１５０】



を有する。

【０６２８】

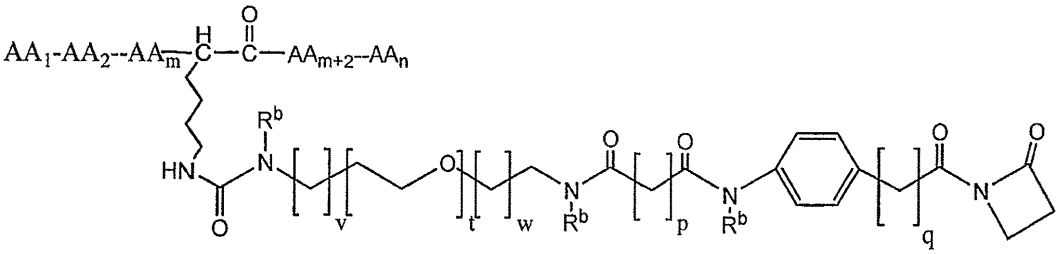
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６２９】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６３０】

【化１５１】



を有する。

【０６３１】

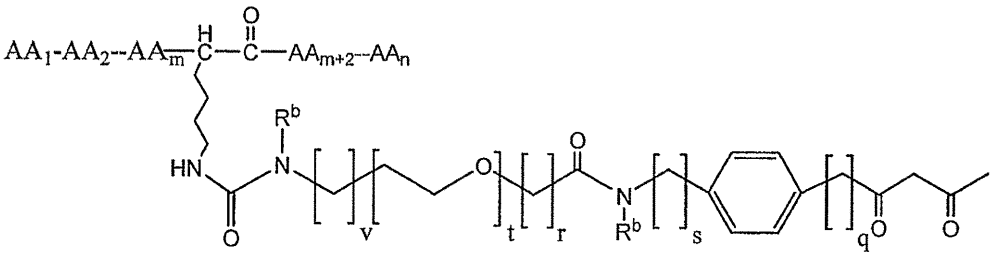
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６３２】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６３３】

【化１５２】



を有する。

【０６３４】

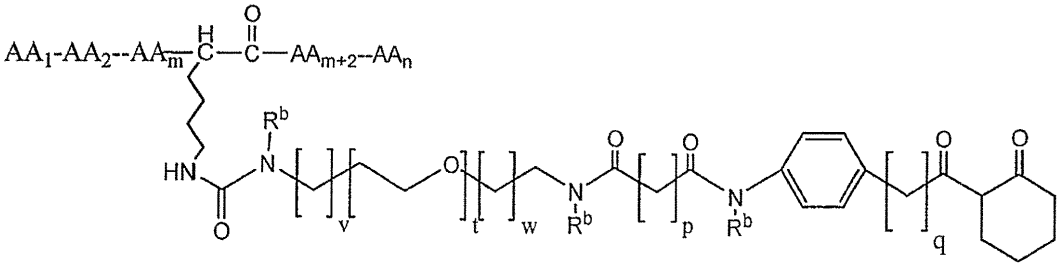
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６３５】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６３６】

【化１５３】



を有する。

【０６３７】

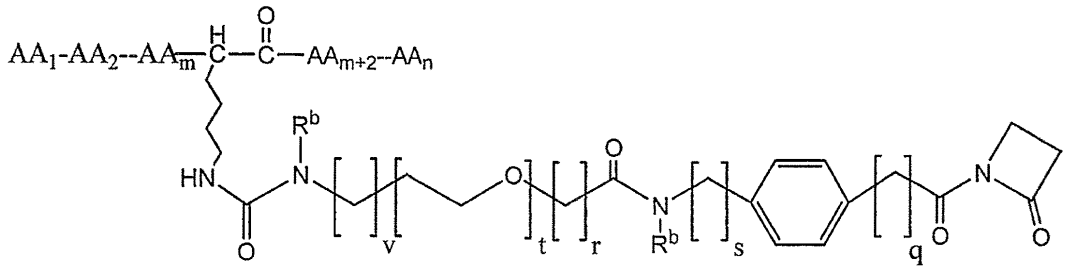
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６３８】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６３９】

【化１５４】



を有する。

【０６４０】

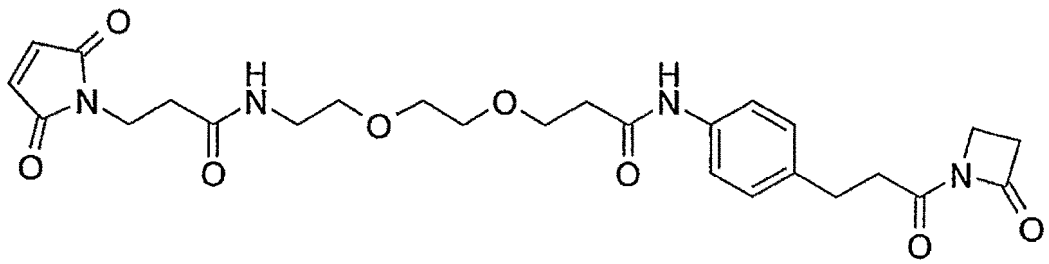
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６４１】

いくつかの実施形態において、式Ｉに従うリンカーＬは

【０６４２】

【化１５５】



である。

【０６４３】

免疫適格個体へのＧＡ標的化化合物の投与は、複合体に対する抗体の生成をもたらし得る。そのような抗体は、抗体イディオタイプを含む可変領域、および標的化剤または標的化剤を抗体と複合するために使用される任意のリンカーに方向付けることができる。ＧＡ標的化化合物の免疫原性を低減することは、長鎖ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ベースのスペーサー等をＧＡ標的化化合物に結合させる等、当該技術分野において既知の方法によって対処することができる。長鎖ＰＥＧおよび他のポリマーは、外来エピトープを表示する治療用タンパク質の免疫原性低減をもたらす、外来エピトープを遮断するその能力で知られている（Ｎ．Ｖ．Ｋａｔｒｅ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１４４：２０９～２１３（１９９０）；Ｇ．Ｅ．Ｆｒａｎｃｉｓら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．、６８：１～１８（１９９８）。あるいは、または加えて、抗体－ＧＡ標的化剤複合体の投与を受けた個体に、シクロスポリンＡ、抗ＣＤ３抗体等の免疫抑制薬を投与してよい。

【０６４４】

一実施形態において、ＧＡ標的化化合物は式ＩＩによって示され、その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ、および薬学的に許容できる塩を含む。

抗体－Ｌ’－［ＧＡ標的化剤］　（ＩＩ）

【０６４５】

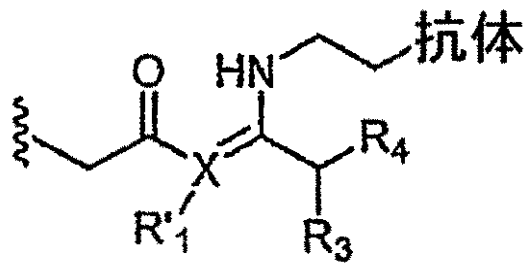
式ＩＩの化合物において、［ＧＡ標的化剤］は式Ｉで定義された通りであり、Ｌ’は、抗体を標的化剤に連結し、式－Ｘ－Ｙ－Ｚ’－を有するリンカー部分である。式ＩＩの化合物において、ＸおよびＹは式Ｉで定義された通りであり、抗体は、本明細書において定義されている通りの抗体である。図９および１０は、それぞれ、図７および８に例示されているＺ部分への、抗体中の結合性部位における、反応性の求核性側鎖の付加機構を例示する。

【０６４６】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６４７】

【化１５６】



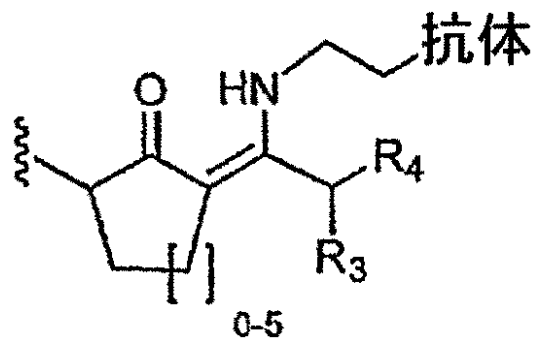
を有する。

【０６４８】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６４９】

【化１５７】



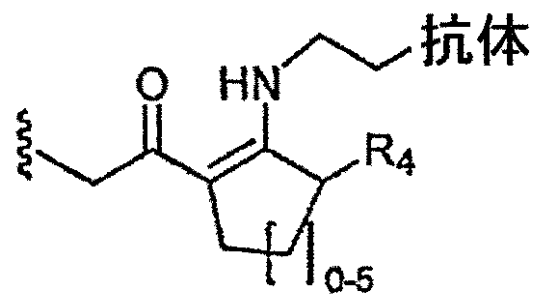
を有する。

【０６５０】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６５１】

【化１５８】



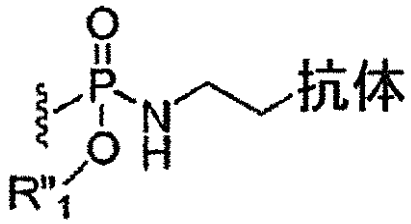
を有する。

【０６５２】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６５３】

【化１５９】



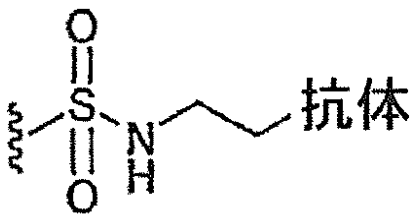
を有する。

【０６５４】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６５５】

【化１６０】



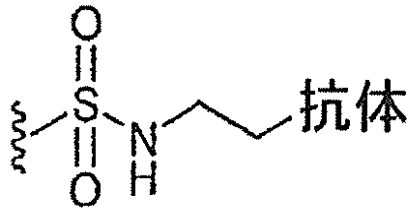
を有する。

【０６５６】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６５７】

【化１６１】



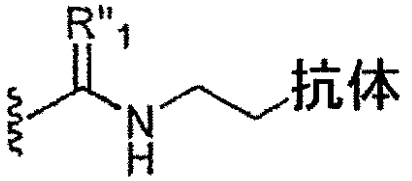
を有する。

【０６５８】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６５９】

【化１６２】



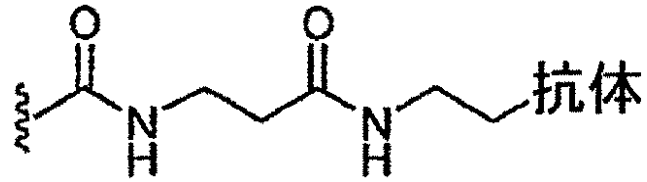
を有する。

【０６６０】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６６１】

【化１６３】



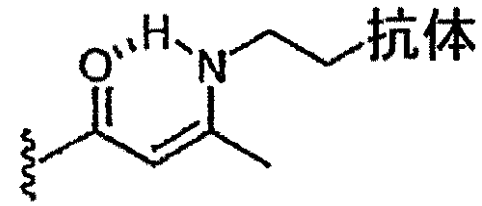
を有する。

【０６６２】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６６３】

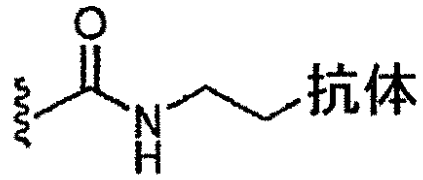
【化１６４】



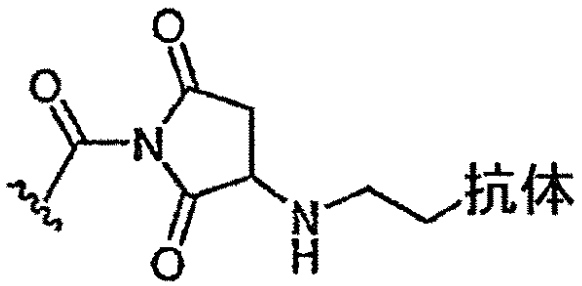
を有する。

【０６６４】

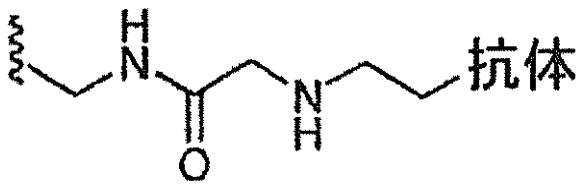
一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式
【０６６５】
【化１６５】



を有する。
【０６６６】
一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式
【０６６７】
【化１６６】

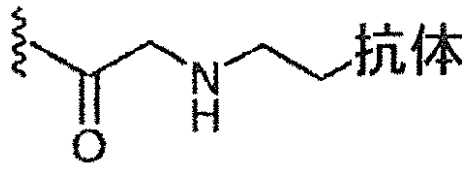


を有する。
【０６６８】
一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式
【０６６９】
【化１６７】



を有する。
【０６７０】
一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式
【０６７１】

【化１６８】



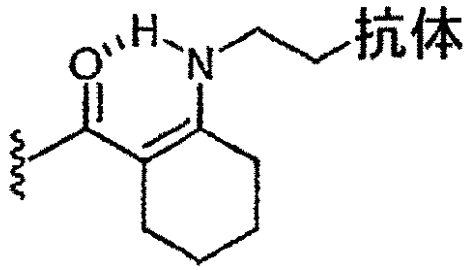
を有する。

【０６７２】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６７３】

【化１６９】



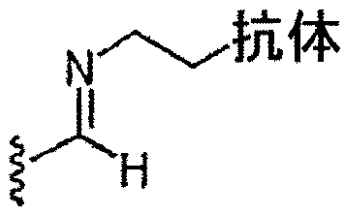
を有する。

【０６７４】

一実施形態において、抗体はアルドラーゼ触媒抗体であり、Ｚ’－抗体は式

【０６７５】

【化１７０】



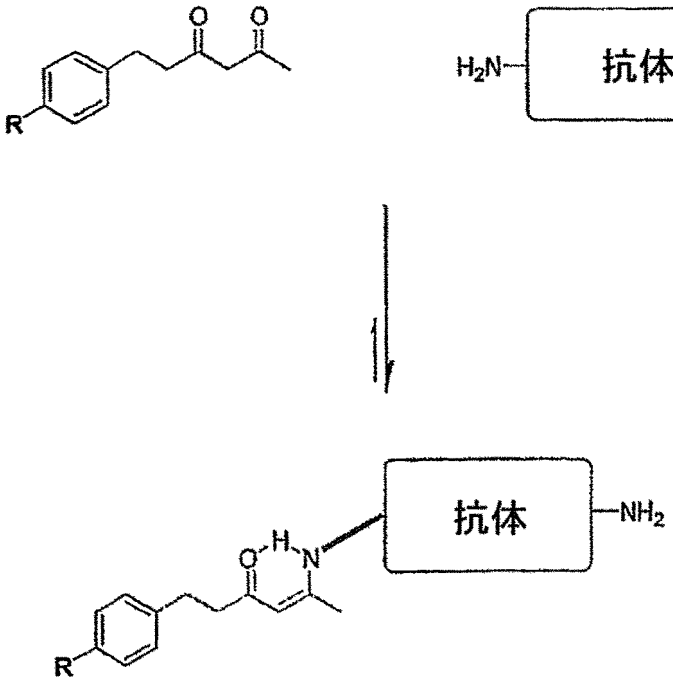
を有する。

【０６７６】

式ＩＩを有する化合物において、Ｚ’は、共有結合と抗体が結合している０～２０個の炭素原子とを含む結合部分である。リンカーが反応基（式ＩのＺ参照）としてジケトン部分を有し、抗体中の結合性部位においてリシン残基の側鎖アミノ基との連結が発生する場合について、これを以下に示す。抗体を、指示されている各結合性部位について、反応性アミノ酸側鎖を持つ二価として図式的に示す。

【０６７７】

【化１７１】

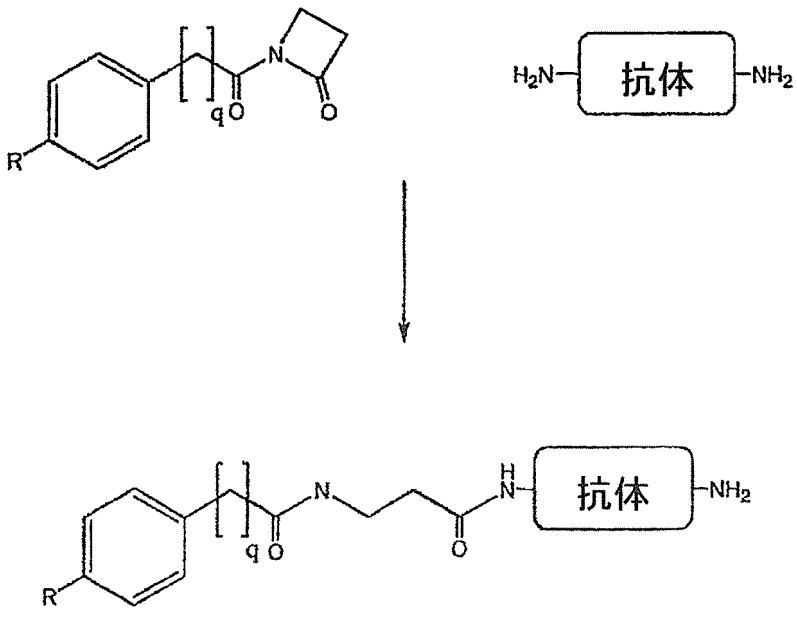


【０６７８】

以下に示す別の実施形態は、リンカーが反応基としてβラクタム部分を有し、抗体中の結合性部位においてリシン残基の側鎖アミノ基との連結が発生する場合のものである。抗体を、指示されている各結合性部位について、反応性アミノ酸側鎖を持つ二価として図式的に示す。

【０６７９】

【化１７２】

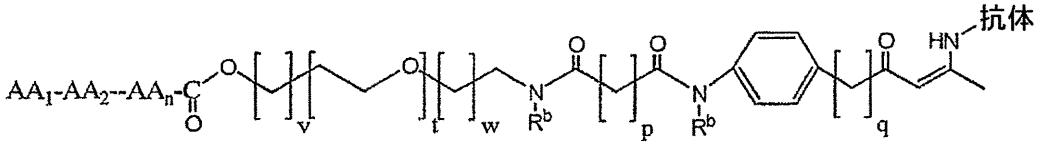


【０６８０】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６８１】

【化１７３】



を有する。

【０６８２】

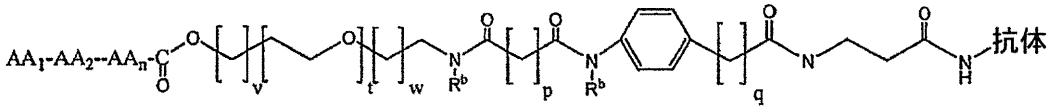
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６８３】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６８４】

【化１７４】



を有する。

【０６８５】

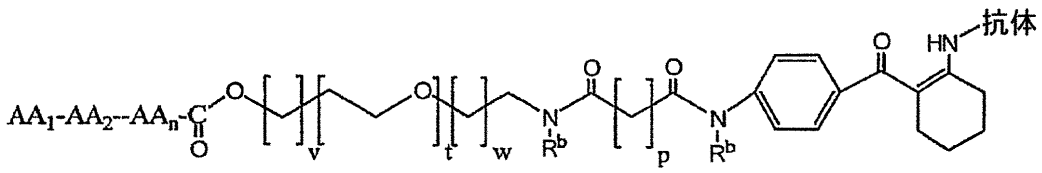
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６８６】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６８７】

【化１７５】



を有する。

【０６８８】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔ

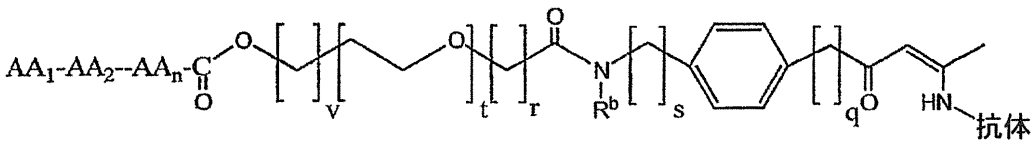
は、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０６８９】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６９０】

【化１７６】



を有する。

【０６９１】

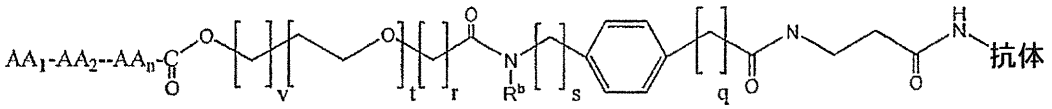
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０６９２】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６９３】

【化１７７】



を有する。

【０６９４】

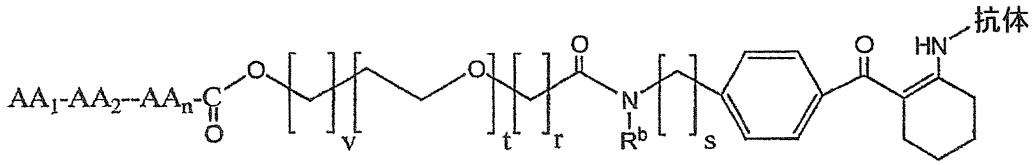
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０６９５】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６９６】

【化１７８】



を有する。

【０６９７】

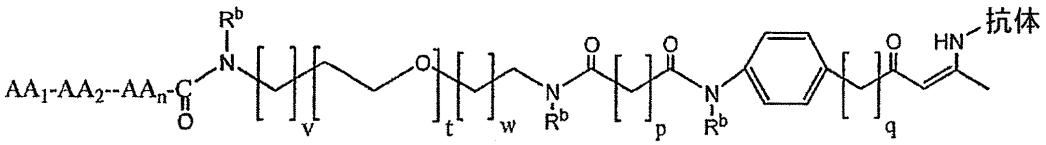
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０６９８】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０６９９】

【化１７９】



を有する。

【０７００】

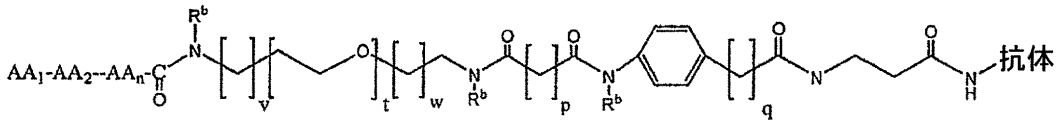
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７０１】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７０２】

【化１８０】



を有する。

【０７０３】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔ

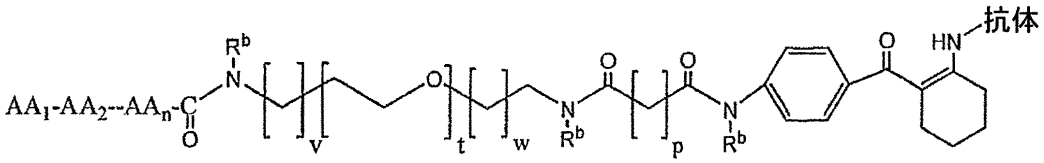
は、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７０４】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７０５】

【化１８１】



を有する。

【０７０６】

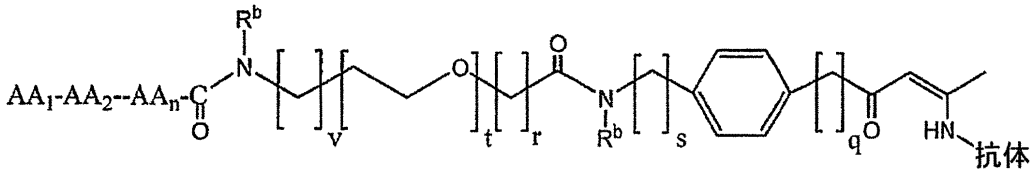
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０７０７】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７０８】

【化１８２】

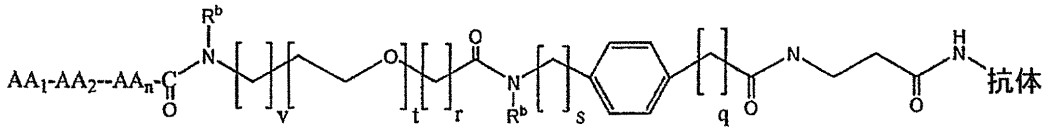


を有する。

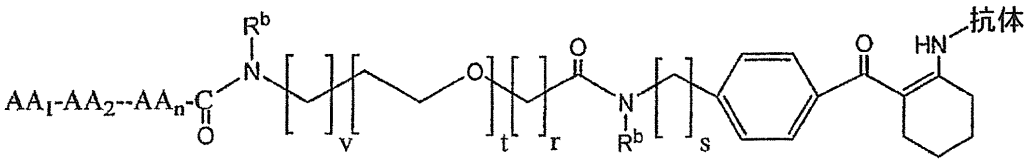
【０７０９】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７１０】
式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造
【０７１１】
【化１８３】

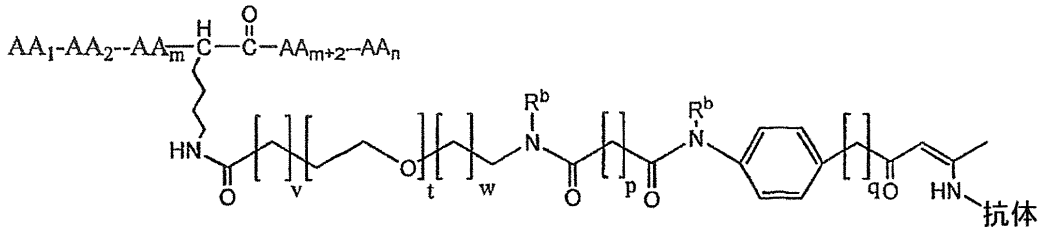


を有する。
【０７１２】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。
【０７１３】
式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造
【０７１４】
【化１８４】



を有する。
【０７１５】
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。
【０７１６】
式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造
【０７１７】

【化１８５】



を有する。

【０７１８】

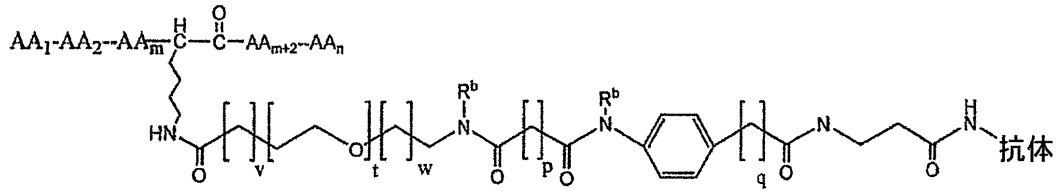
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3～7}$シクロアルキル－$C_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0～6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７１９】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７２０】

【化１８６】



を有する。

【０７２１】

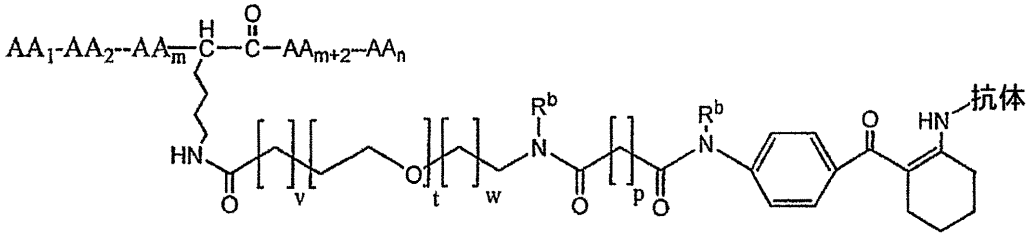
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1～10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3～7}$シクロアルキル－$C_{0～6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0～6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７２２】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７２３】

【化１８７】



を有する。

【０７２４】

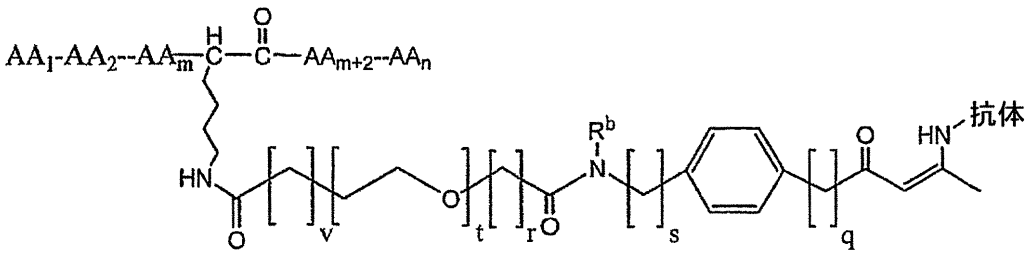
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０７２５】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７２６】

【化１８８】



を有する。

【０７２７】

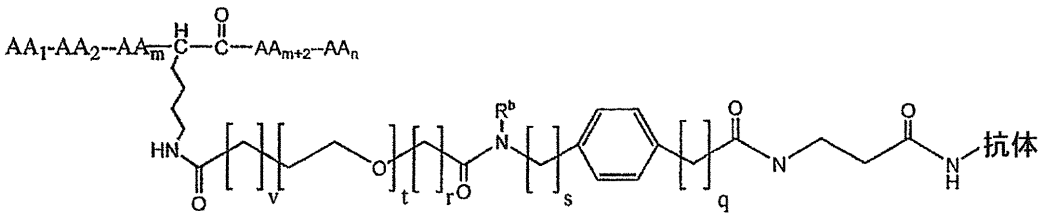
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７２８】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７２９】

【化１８９】



を有する。

【０７３０】

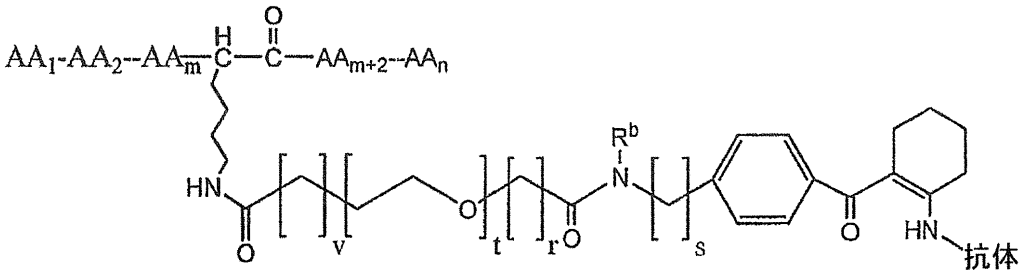
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７３１】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７３２】

【化１９０】



を有する。

【０７３３】

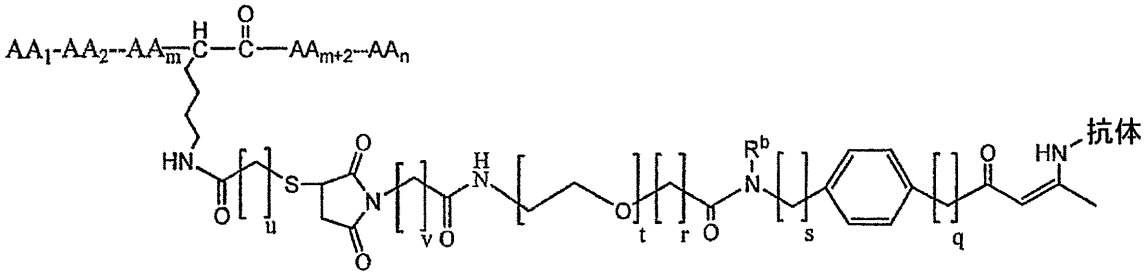
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０７３４】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７３５】

【化１９１】



を有する。

【０７３６】

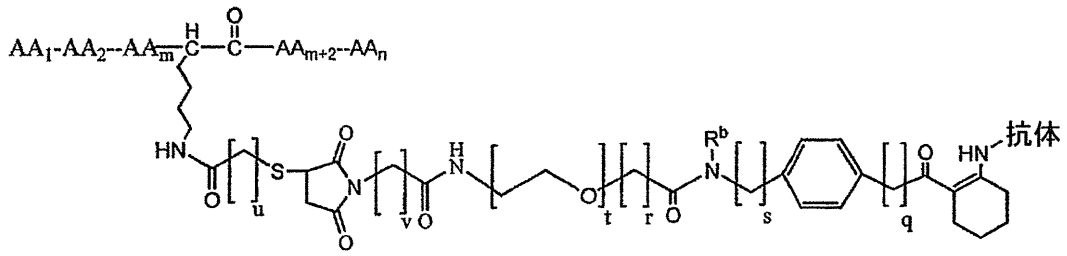
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０７３７】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７３８】

【化１９２】



を有する。

【０７３９】

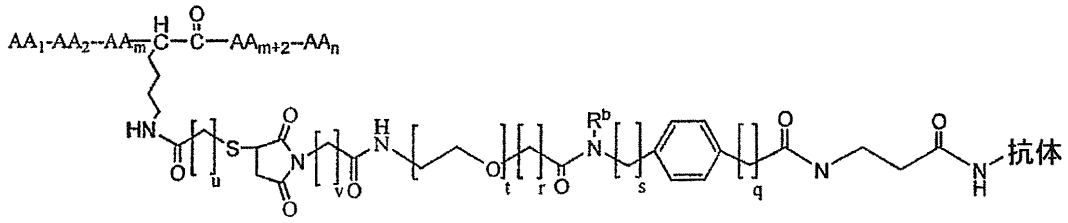
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０７４０】

式Ｉに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７４１】

【化１９３】



を有する。

【０７４２】

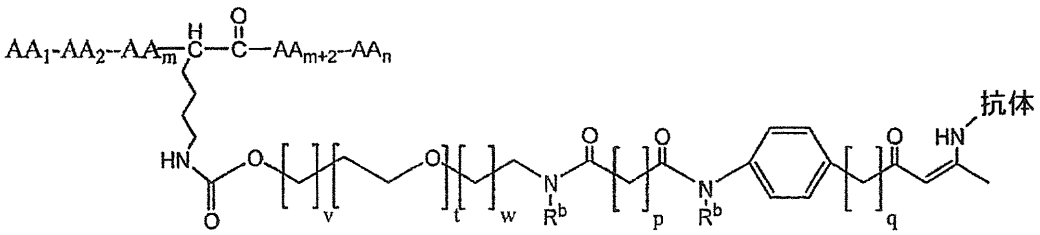
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｕは、１、２、３、４または５であり、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｕは１、２、３、４または５であり、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｕは１、２または３であり、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１または２であり、ｓは０であり、ｑは１または２である。

【０７４３】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７４４】

【化１９４】



を有する。

【０７４５】

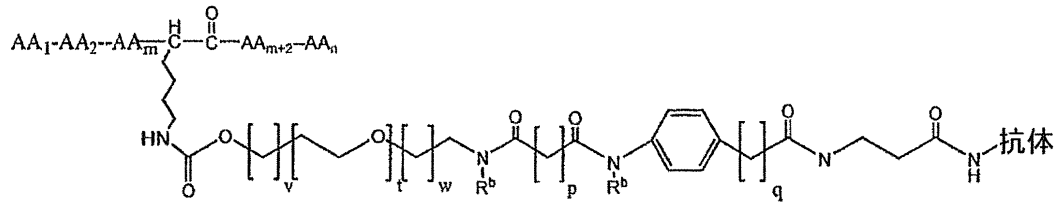
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７４６】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７４７】

【化１９５】



を有する。

【０７４８】

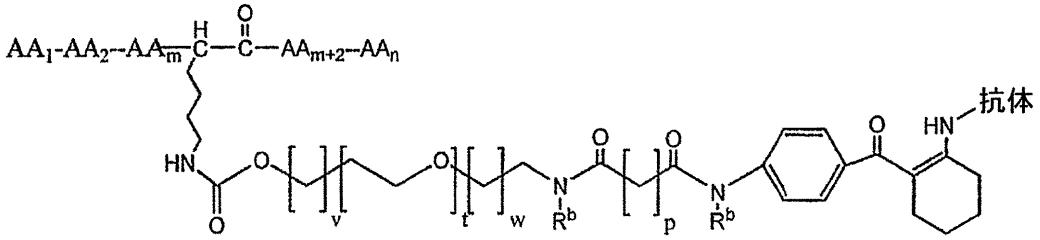
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７４９】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７５０】

【化１９６】



を有する。

【０７５１】

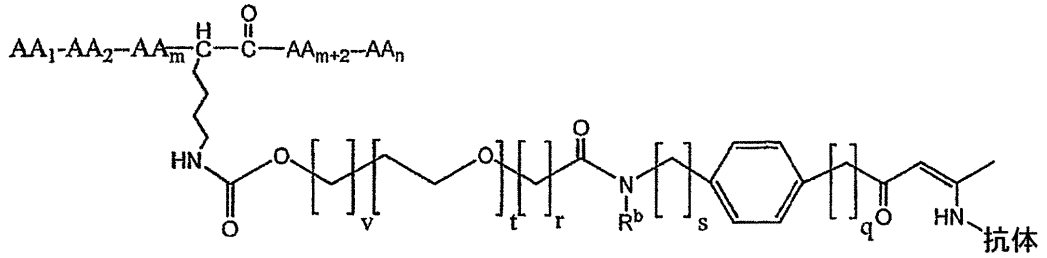
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０７５２】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７５３】

【化１９７】



を有する。

【０７５４】

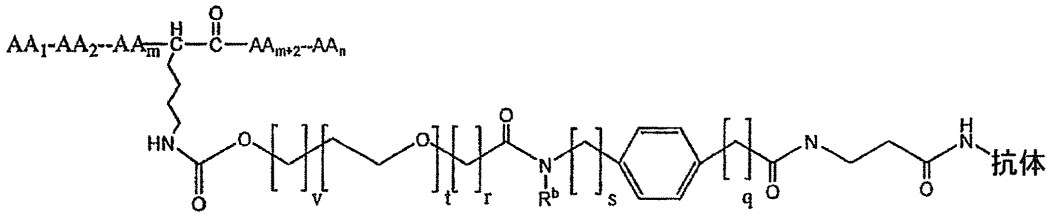
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７５５】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７５６】

【化１９８】



を有する。

【０７５７】

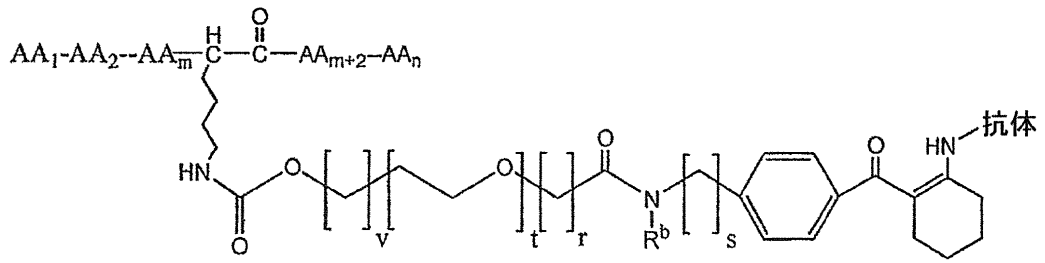
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７５８】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７５９】

【化１９９】



を有する。

【０７６０】

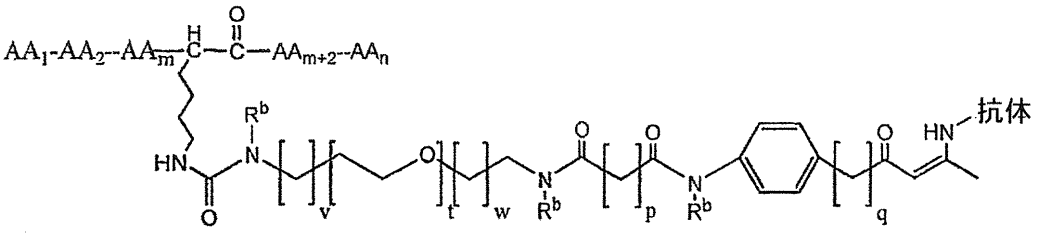
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０７６１】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７６２】

【化２００】



を有する。

【０７６３】

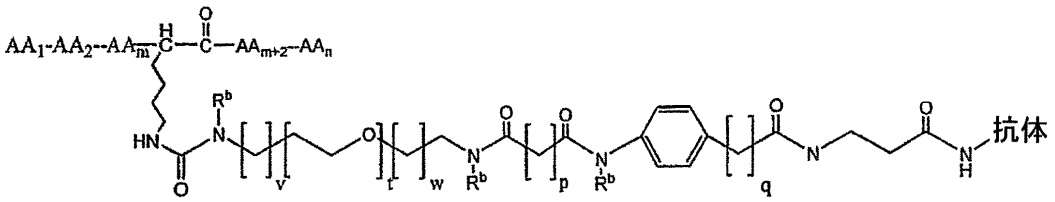
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７６４】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７６５】

【化２０１】



を有する。

【０７６６】

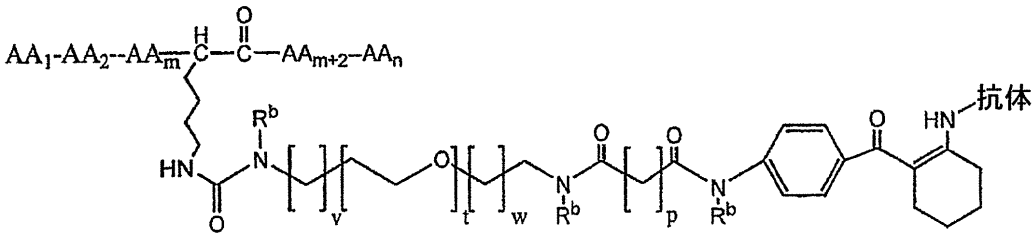
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７６７】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７６８】

【化２０２】



を有する。

【０７６９】

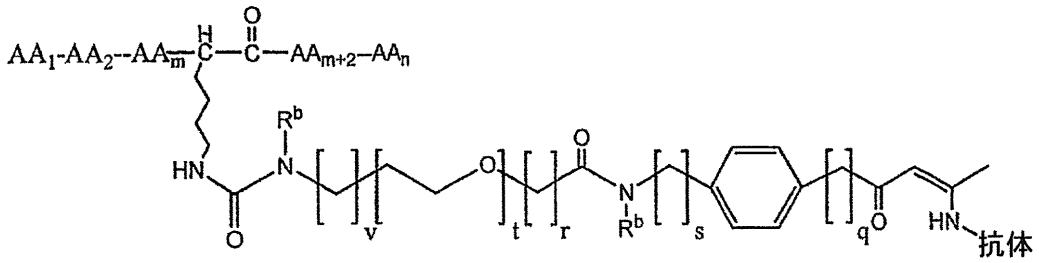
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｗは、１、２、３、４または５であり、ｐは、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｗは１であり、ｐは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１または２であり、ｗは１であり、ｐは１または２である。

【０７７０】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７７１】

【化２０３】



を有する。

【０７７２】

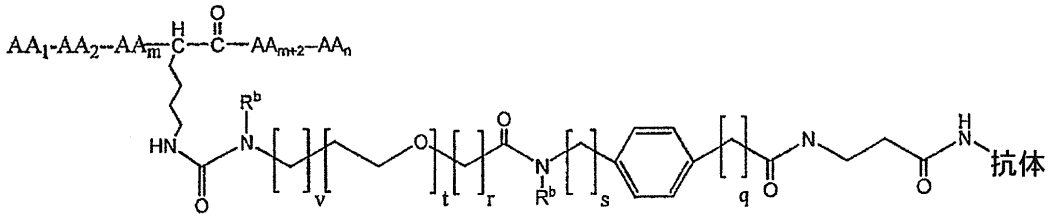
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは１または２である。

【０７７３】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７７４】

【化２０４】



を有する。

【０７７５】

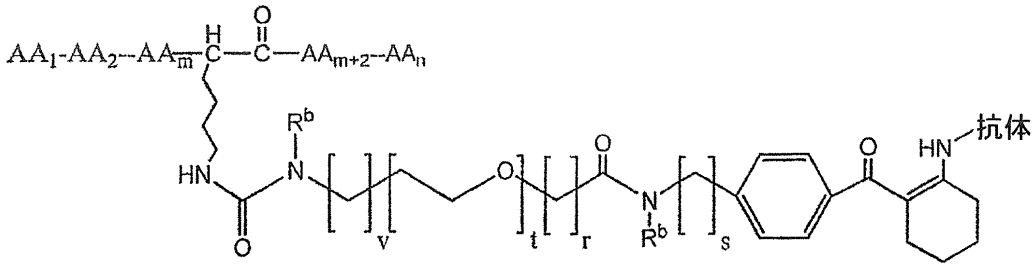
これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、ｑは、０、１、２または３であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２であり、ｑは２または３である。

【０７７６】

式ＩＩに従ういくつかの実施形態は、構造

【０７７７】

【化２０５】



を有する。

【０７７８】

これらの実施形態のいくつかにおいて、ｖは、０、１、２、３、４または５であり、ｔは、１、２、３、４、５または６であり、ｒは、１、２、３、４または５であり、ｓは、０、１、２、３、４または５であり、R^bは、各出現時、独立に、水素、置換もしくは非置換の$C_{1\sim10}$アルキル、置換もしくは非置換の$C_{3\sim7}$シクロアルキル－$C_{0\sim6}$アルキル、または置換もしくは非置換のアリール－$C_{0\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２、３、４、５または６であり、ｒは１または２であり、ｓは３である。一部の実施形態において、ｖは０であり、ｔは１、２または３であり、ｒは１であり、ｓは１または２である。

【０７７９】

あるいは、リンカーは、反応基としてアミンまたはヒドラジドを有することができ、抗体は、ジケトン部分を有するように操作することができる。非天然ジケトン含有アミノ酸は、当技術分野で周知の技法を使用して抗体中の結合性部位に容易に組み込むことができ、非天然アミノ酸を含有するタンパク質は、酵母および細菌中で産生された。例えば、Ｊ．Ｗ．Ｃｈｉｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０１：９６４～９６６（２００３）；Ｌ．Ｗａｎｇら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２９２：４９８～５００（２００１）；Ｊ．Ｗ．Ｃｈｉｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２４：９０２６～９０２７（２００２）；Ｌ．Ｗａｎｇら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２４：１８３６～１８３７（２００２）；Ｊ．Ｗ．ＣｈｉｎおよびＰ．Ｇ．Ｓｃｈｕｌｔｚ、Ｃｈｅｍｂｉｏｃｈｅｍ．３：１１３５～１１３７（２００２）；Ｊ．Ｗ．Ｃｈｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９：１１０２０～１１０２４（２００２）；Ｌ．ＷａｎｇおよびＰ．Ｇ．Ｓｃｈｕｌｔｚ、Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．（１）：１～１１（２００２）；Ｚ．Ｚｈａｎｇら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．４１：２８４０～２８４２（２００２）；Ｌ．Ｗａｎｇ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１００：５６～６１（２００３）を参照されたい。したがって、例えば、ジケトン部分を含有する非天然アミノ酸を酵母サッカロミセスセレビシアエ（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）中に挿入するために、タンパク質生合成機構に、ユニークコドン、ｔＲＮＡ、およびアミノアシル－ｔＲＮＡ合成酵素（ａａ　ＲＳ）を含めた新規成分を添加する必要がある。例えば、真核生物についてＪ．Ｗ．Ｃｈｉｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０１：９６４～９６６（２００３）に報告されているように、大腸菌由来のアンバーサプレッサーチロシル－ｔＲＮＡ合成酵素（ＴｙｒＲＳ）－$tRNA_{CUA}$対を使用することができる。アンバーコドンは、対象とする非天然アミノ酸をコードするのに使用される。次いで、突然変異体ＴｙｒＲＳおよび$tRNA_{CUA}$のライブラリーを作製し、ＴｙｒＲＳが$tRNA_{CUA}$に対象とする非天然アミノ酸、例えば、ジケトン含有アミノ酸をチャージするａａＲＳ－$tRNA_{CUA}$対について選択することができる。引き続いて、ジケトン含有アミノ酸を組み込んでいる抗体は、１つまたは複数の抗体中の結合性部位でアンバーコドンを含有している遺伝子をクローン化し、発現させることによって生成することができる。

【０７８０】

式ＩＩの化合物のいくつかの実施形態では、抗体は全長抗体である。他の実施形態では

、抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、$Ｖ_Ｈ$、$Ｖ_Ｌ$、またはｓｃＦｖである。他の実施形態では、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラヒト抗体である。さらに他の実施形態では、抗体は触媒抗体である。一実施形態では、抗体は、ヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、またはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むマウス３８ｃ２のヒト化型である。別の実施形態では、抗体は、マウス３８ｃ２由来の可変領域とヒトＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、またはＩｇＥ抗体由来の定常領域を含むキメラ抗体である。

【０７８１】

いくつかの場合では、２つ以上のＧＡ標的化剤は、１個の全長二価抗体に連結することができる。これを式ＩＩＩとして以下に示す：

抗体［－Ｌ’－［ＧＡ標的化剤］］$_2$　（ＩＩＩ）

その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ、および薬学的に許容できる塩も提供される。

【０７８２】

式ＩＩＩの化合物において、［ＧＡ標的化剤］、Ｌ’および抗体はそれぞれ、式ＩＩに定義されている。

【０７８３】

式ＩＩの化合物などの標的化化合物も、標的化剤－リンカーを、多価抗体中の結合性部位に共有結合的に連結することによって容易に合成することができる。例えば、リンカーがジケトン反応性部分を含む、ＧＡ標的化剤リンカーコンジュゲートは、０．５当量の、ｈ３８Ｃ２　ＩｇＧ１などのアルドラーゼ抗体でインキュベートすることによって、ＧＡ標的化化合物を生成することができる。あるいは、式ＩＩＩの化合物などのＧＡ標的化化合物は、本明細書に記載されるようなＧＡ標的化剤－リンカー化合物を、二価抗体の各結合性部位に共有結合的に連結することによって生成することができる。

【０７８４】

ＧＡ標的化化合物の医薬組成物

本発明の別の態様では、ＧＡ標的化化合物の医薬組成物を提供する。ＧＡ標的化化合物は、当技術分野で周知の技法を使用して投与することができる。薬剤は製剤化され、全身的に投与されることが好ましい。製剤化および投与の技法は、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、１８版、１９９０、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡに見出すことができる。注射用には、ＧＡ標的化化合物は、水溶液、エマルジョン、または懸濁液中に製剤化することができる。ＧＡ標的化化合物は、生理的に適合した緩衝液、例えば、クエン酸、酢酸、ヒスチジン、またはリン酸などを含有する水溶液中に製剤化されることが好ましい。必要な場合、そのような製剤は、様々な等張化剤、可溶化剤および／または安定化剤（例えば、塩化ナトリウムなどの塩、スクロース、マンニトール、およびトレハロースなどの糖、アルブミンなどのタンパク質、グリシンおよびヒスチジンなどのアミノ酸、ポリソルベート（ツイーン）などの界面活性物質、エタノール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールなどの共溶媒）も含有することができる。

【０７８５】

ＧＡ標的化化合物の使用の方法

本発明の一態様は、糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療するための方法であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物を、糖尿病または糖尿病に関連する状態に罹患している対象に投与するステップを含む方法である。ヒトにおける治療的使用には、ヒト、ヒト化またはヒトキメラ抗体が、標的化化合物の好ましい抗体形態である。

【０７８６】

本発明の別の態様は、対象におけるインスリン分泌を増大させるための方法であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物またはその医薬誘導体を該対象に投与するステップを含む方法である。

【０７８７】

本発明のまた別の態様は、対象における血中グルコースレベルを減少させるための方法

であって、治療有効量のＧＡ標的化化合物またはその医薬誘導体を該対象に投与するステップを含む方法である。

【０７８８】

投与の方法および用量

ＧＡ標的化化合物の投与経路は、筋肉内、皮下または髄内注射を含む非経口送達、ならびに、髄腔内、直接脳室内、静脈内および腹腔内送達を含み得る。一実施形態において、投与は静脈内である。ＧＡ標的化化合物は、製剤の直接注射、または標的化ＧＡ化合物製剤と、生理食塩水、Ｄ５Ｗ、乳酸加リンゲル液もしくは他のよく使用される注入媒体等の注入マトリックスとの混合物の注入のいずれかにより、非経口経路のいずれかを介して投与することができる。

【０７８９】

糖尿病または糖尿病に関連する状態を有する、ヒトを含む哺乳動物を治療する際、治療有効量のＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できる誘導体が投与される。例えば、ＧＡ標的化化合物は、体重１ｋｇ当たり０．１ｍｇから体重１ｋｇ当たり約１５ｍｇの一日の静脈内注入として投与することができる。したがって、一実施形態では、体重１ｋｇ当たり約０．５ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約０．７５ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約１．０ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約２．５ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約５ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約１０．０ｍｇの用量を提供する。別の実施形態では、体重１ｋｇ当たり約１５．０ｍｇの用量を提供する。ＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できる誘導体の用量は、１日当たり約１回から１週間当たり２回、または、毎週約１回から１カ月当たり１回の間隔で投与されるべきである。一実施形態では、約．００２ｍｇ／ｍｌから３０ｍｇ／ｍｌの、本発明に従うＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できるその誘導体のピーク血漿中濃度を達成する用量を投与する。これは、投与される成分の適切な製剤中の溶液（化学分野の当業者に既知の任意の適当な製剤溶液を使用することができる）を滅菌注射することによって達成することができる。望ましい血中レベルは、立証された分析的方法によって測定された血漿中レベルにより確認されるように、本発明に従うＧＡ標的化化合物の連続注入によって維持することができる。

【０７９０】

個体にＧＡ標的化化合物を投与するための一方法は、個体にＧＡ標的化剤－リンカーコンジュゲートを投与するステップと、これをインビボで適切な抗体中の結合性部位との共有結合化合物を形成させるステップとを含む。インビボで形成するＧＡ標的化化合物の抗体部分は、標的化剤－リンカーコンジュゲートを投与する前、投与すると同時、または投与した後に個体に投与することができる。既に考察したように、ＧＡ標的化剤は、リンカー／反応性部分を含むことができ、または抗体中の結合性部位は、適当に修飾されることによって、標的化剤に共有結合的に連結することができる。あるいは、またはさらに、抗体は、適切な免疫源で免疫化した後に、個体の血液循環中に存在することができる。例えば、触媒抗体は、担体タンパク質にコンジュゲートした基質の反応性中間体で免疫化することによって生成することができる。Ｒ．Ａ．ＬｅｒｎｅｒおよびＣ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世、Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍ．Ｓｃａｎｄ．５０：６７２～６７８（１９９６）を参照されたい。特に、アルドラーゼ触媒抗体は、Ｐ．Ｗｉｒｓｃｈｉｎｇら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７０：１７７５～１７８２（１９９５）（Ｊ．Ｗａｇｎｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７０：１７９７～１８００（１９９５）を論評して）に記載されているように、ジケトン部分に連結したキーホールリンペットヘモシニアンを投与することによって生成することができる。

【０７９１】

併用療法

本発明の別の態様において、ＧＡ標的化化合物は、糖尿病もしくは糖尿病に関連する状態を治療するため、またはインスリン分泌を増大もしくは血中グルコースレベルを減少さ

せるために使用される他の治療剤と組み合わせて使用してよい。一実施形態において、ＧＡ標的化化合物は、例えば、即効型、短時間作用型、中時間作用型または長時間作用型インスリンを含む合成ヒトインスリン等、インスリンと組み合わせて投与してよい。その他の実施形態において、ＧＡ標的化化合物は、αグルコシダーゼ阻害剤、スルホニル尿素、メグリチニド、ビグアニドまたはチアゾリジンジオン（ＴＺＤ）ファミリーに属する化合物と組み合わせて投与してよい。ＧＡ標的化化合物は、グルコキナーゼ（ＧＫ）、グルコキナーゼ調節タンパク質（ＧＫＲＰ）、脱共役タンパク質２および３（ＵＣＰ２およびＵＣＰ３）、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α（ＰＰＡＲα）、レプチン受容体（ＯＢ－Ｒｂ）、ＤＰＰ－ＩＶ阻害剤、スルホニル尿素、またはその他のインクレチンペプチド等、代謝修飾タンパク質またはペプチドと組み合わせて投与してよい。当業者であれば、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療において現在使用されている多種多様な作用物質について知っているであろう。

【０７９２】

糖尿病もしくは糖尿病に関連する状態を治療、インスリン分泌を増大または血中グルコースレベルを減少させるために使用される他の治療剤と組み合わせた、ＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できるその誘導体の潜在的な治療効能を評定するために、当該技術分野において既知の方法を使用してこれらの組合せを試験することができる。例えば、本発明に従うＧＡ標的化化合物（複数可）および別の治療剤の組合せの、インスリン分泌を増大させる能力は、インビトロのグルコース刺激によるインスリン分泌アッセイを使用して計測することができる。そのようなアッセイでは、膵β細胞を、様々な濃度のグルコースで一定期間処理し、例えば放射免疫測定等、当該技術分野において既知の方法を使用して、インスリンレベルを計測する。本発明に従うＧＡ標的化化合物（複数可）および他の治療剤のインスリン分泌に対する効果は、該剤を対象に直接投与し、様々な時点で体液試料中のインスリンレベルを計測することにより、インビボで計測することもできる。併用療法において使用するために、既知の治療剤を対象に投与するための方法は、臨床医療供給業者にはよく知られているであろう。

【０７９３】

投与されるＧＡ標的化化合物の有効用量は、生物学的半減期、バイオアベイラビリティおよび毒性等のパラメータに対処する、当業者に既知の手順によって判断することができる。ＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できるその誘導体と組み合わせて使用される治療剤の有効量は、これらの作用物質について当業者に既知の推奨用量に基づく。これらの推奨または既知のレベルは、本発明に従うＧＡ標的化化合物または薬学的に許容できる誘導体と組み合わせたこれらの用量の有効性を試験した後、挙げられている用量の１０％～５０％だけ低下させるのが好ましい。担当医は、毒性、骨髄、肝もしくは腎不全または有害な薬物－薬物相互作用により、どのようにして、およびいつ、治療を終了、中断または用量を低下させるように調整するかを知ることに留意すべきである。反対に、担当医は、臨床応答が適正でない（毒性を排除する）場合、治療をより高いレベルに調整することも知っているであろう。

【０７９４】

治療有効用量は、患者において、症状の寛解または生存期間の延長をもたらすのに十分な化合物の量を指す。ＧＡ標的化剤の有効なインビトロ濃度は、ＥＣ５０を計測することによって判断することができる。そのような作用物質のインビボでの毒性および治療効能は、例えばＬＤ５０（母集団の５０％の致死用量）およびＥＤ５０（母集団の５０％の治療有効用量）を測定するための、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって測定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、これを比率ＬＤ５０／ＥＤ５０として表現することができる。大きい治療指数を呈する化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトにおいて使用するための用量の範囲を定めるのに使用することができる。そのような化合物の用量は、毒性がほとんどまたは全くないＥＤ５０を含む循環濃度の範囲内にあるのが好ましい。用量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変

動し得る。任意の化合物について、細胞培養アッセイから、治療有効用量を最初に推定することができる。用量は、動物モデルにおいて、ＩＣ５０を含む循環血漿濃度範囲（すなわち、細胞培養物中で測定された際の未処置の対照と比較して、感染細胞からのＲＴ生成の２分の１の最大阻害を実現する試験化合物の濃度）を実現するように定めてよい。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に判断することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によって計測することができる。

【０７９５】

ＧＡ標的化化合物が他の治療剤と組み合わせて投与される実施形態において、該剤の併用効果は、ＣｈｏｕおよびＴａｌａｙの多薬物分析方法（Ｔ．Ｃ．ＣｈｏｕおよびＰ．Ｔａｌａｌａｙ、Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ　Ｒｅｇｕｌ．、２２、２７～５５（１９８４））により、方程式

【０７９６】

【化２０６】

$$CI = \frac{D_1}{(Dx)_1} + \frac{D_2}{(Dx)_2} + \frac{\alpha D_1 D_2}{(Dx)_1 (Dx)_2}$$

を使用して計算することができる。

【０７９７】

式中、ＣＩは併用指数であり、$(Dx)_1$は単独でｘパーセントの効果を生成するために必要な薬物１の用量であり、D_1はD_2と組み合わせて同じｘパーセントの効果を生成するために必要な薬物１の用量である。$(Dx)_2$および$(D)_2$の値は、同様に、薬物２に由来する。αの値は、半数効果方程式（ｍｅｄｉａｎ　ｅｆｆｅｃｔ　ｅｑｕａｔｉｏｎ）

【０７９８】

【化２０７】

$$\frac{fa}{fu} = \left(\frac{D}{Dm}\right)^m$$

を使用して用量効果曲線のプロットから測定され、

式中、ｆａは用量Ｄの影響を受けた分画であり、ｆｕは非感染分画であり、Ｄｍは５０％効果に必要な用量であり、ｍは用量－効果曲線の傾斜である。相互排他的な薬物（すなわち、同様の作用機序）については、両方の薬物単独およびそれらの平行線が半数効果プロット中に並んでいる。相互排他的でない薬物（すなわち、独立した作用機序）は半数効果プロット中に平行線を生じさせるが、混合物中では上に凹の曲線を生じさせることになる。作用物質が相互排他的である場合、αは０であり、作用物質が相互排他的でない場合、αは１である。相互排他的でないことを前提として得られる値は、相互排他的な薬物よりも常に若干大きい。１より小さいＣＩ値は相乗作用を指示し、１より大きい値は拮抗作用を指示し、１に等しい値は相加効果を指示する。

【０７９９】

併用薬物の効果は、Ｂｉｏｓｏｆｔ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＵＫ）製のＣａｌｃｕＳｙｎソフトウェアパッケージを使用して計算することもできる。

【実施例】

【０８００】

（実施例１）
ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ（配列番号１）の合成
修飾ペプチドの１００μｍｏｌスケールでの固相ペプチド合成を、Ｆｍｏｃ保護されたＰＬ－Ｒｉｎｋ樹脂（０．６８ｍｍｏｌ／ｇ、Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を用いるＦｍｏｃ化学を使用するＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザーで実施する。合成には、下記のＮ$^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ保護されたアミノ酸を利用する：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ｔＢｕｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ｔＢｕｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕｔ）－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ。手短に述べると、３０当量のＮ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）の存在下、１０当量のアミノ酸および１０当量の活性化剤Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－テトラメチル－ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）およびＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）を使用して、Ｎ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）中でカップリング反応を行い、各カップリングは２時間行う。Ｎ$^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ保護基の除去は、ＮＭＰ中の２５％（Ｖ／Ｖ）ピペリジンの溶液を使用して、４回、各回につき５分間実現する。カップリングごとに、樹脂をＮＭＰで６回洗浄する。８５％ＴＦＡ／５％ＴＩＳ／５％チオアニソールおよび５％フェノールを使用してペプチドを樹脂から切断し、続いて、ドライアイス冷却Ｅｔ$_{2}$Ｏによって沈殿させる。粗ペプチドを遠心分離し、凍結乾燥し、アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡおよび水中の０．１％ＴＦＡを移動相として用いるＣ$_{18}$カラムを使用する逆相ＨＰＬＣによって生成物を精製し、純粋な化合物を白色固体として産生する。

【０８０１】
アミノ酸およびＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）をＮＭＰ中に溶解し、配列に従って、ＨＢＴＵまたはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）を使用して活性化させる。ＨＢＴＵ活性化のために、アミノ酸、ＨＢＴＵを樹脂装填に対して１０当量で添加し、ＮＭＭを３０当量で添加する。各アミノ酸についてのＨＢＴＵ活性化は、２回、各回につき２時間実施する。ＨＡＴＵ活性化のために、アミノ酸およびＨＡＴＵを、樹脂装填に対して１０当量で添加し、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）を２０当量で添加する。各アミノ酸についてのＨＡＴＵ活性化は、３時間行う。Ｆｍｏｃ保護基の除去は、ＮＭＰ中の２５％（Ｖ／Ｖ）ピペリジンの溶液を使用して、４回、各回につき５分間実現する。カップリングごとに、樹脂をＮＭＰで６回洗浄する。８５％ＴＦＡ／５％ＴＩＳ／５％チオアニソールおよび５％フェノールを使用してペプチドを樹脂から切断し、続いて、ドライアイス冷却Ｅｔ$_{2}$Ｏによって沈殿させる。粗ペプチドを遠心分離し、凍結乾燥し、アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡおよび水中の０．１％ＴＦＡを移動相として用いるＣ$_{18}$カラムを使用する逆相ＨＰＬＣによって生成物を精製し、純粋な化合物を白色固体として産生する。

【０８０２】
（実施例２）
ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ（配列番号２）の合成
修飾ペプチドの１００μｍｏｌスケールでの固相ペプチド合成を、Ｆｍｏｃ保護されたＰＬ－Ｒｉｎｋ樹脂（０．６８ｍｍｏｌ／ｇ、Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を用いるＦｍｏｃ化学を使用するＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザーで実施する。合成には、下記のＮ$^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ保護されたアミノ酸を使用する：　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇ

ｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ、Ｆｍｏｃ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕｔ）－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ。手短に述べると、１０当量のアミノ酸および１０当量の活性化剤Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－テトラメチル－ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）またはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）をＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）とともに使用して、Ｎ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）中でカップリング反応を行う。ＨＢＴＵ活性化のために、アミノ酸、ＨＢＴＵを樹脂装填に対して１０当量で添加し、ＮＭＭを３０当量で添加する。各アミノ酸についてのＨＢＴＵ活性化は、２回、各回につき２時間実施する。ＨＡＴＵ活性化のために、アミノ酸およびＨＡＴＵを、樹脂装填に対して１０当量で添加し、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）を２０当量で添加する。各アミノ酸についてのＨＡＴＵ活性化は、３時間行う。Ｎ$^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ保護基の除去は、ＮＭＰ中の２５％（Ｖ／Ｖ）ピペリジンの溶液を使用して、４回、各回につき５分間実現する。カップリングごとに、樹脂をＮＭＰで６回洗浄する。８５％ＴＦＡ／５％ＴＩＳ／５％チオアニソールおよび５％フェノールを使用してペプチドを樹脂から切断し、続いて、ドライアイス冷却Ｅｔ$_{2}$Ｏによって沈殿させる。粗ペプチドを遠心分離し、凍結乾燥し、アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡおよび水中の０．１％ＴＦＡを移動相として用いるＣ$_{18}$カラムを使用する逆相ＨＰＬＣによって生成物を精製し、純粋な化合物を白色固体として産生する。

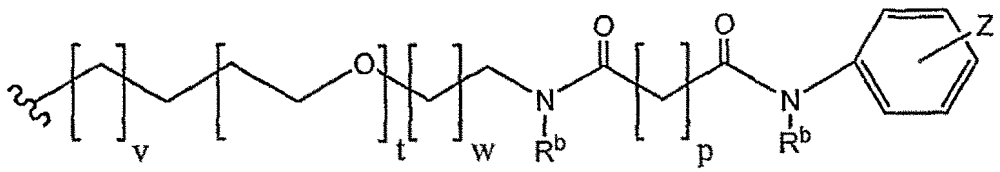
【０８０３】

（実施例３）

以下の合成を図１１に提供する。

【０８０４】

【化２０８】



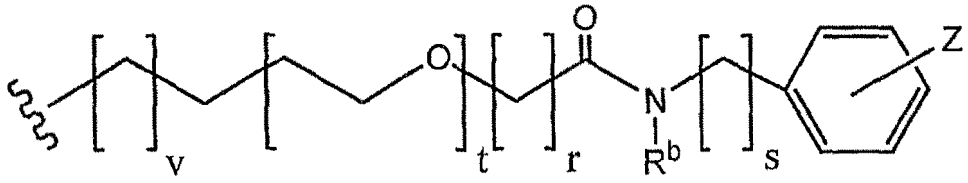
【０８０５】

（実施例４）

以下の合成を図１２に提供する。

【０８０６】

【化２０９】



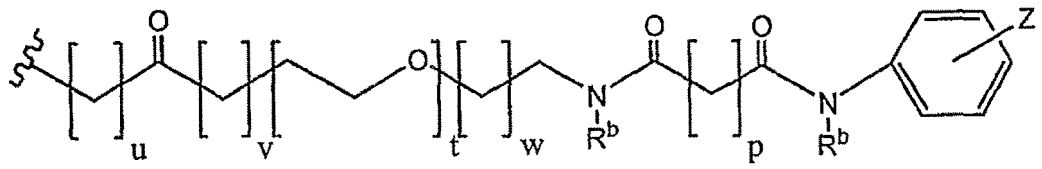
【０８０７】

（実施例５）

以下の合成を図１３に提供する。

【０８０８】

【化２１０】



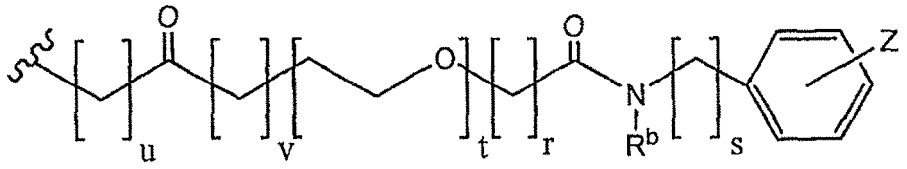
【０８０９】

（実施例６）

以下の合成を図１４に提供する。

【０８１０】

【化２１１】



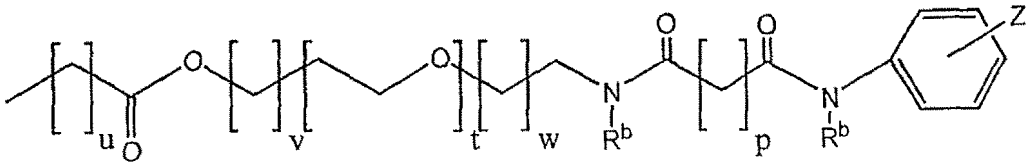
【０８１１】

（実施例７）

以下の合成を図１５に提供する。

【０８１２】

【化２１２】



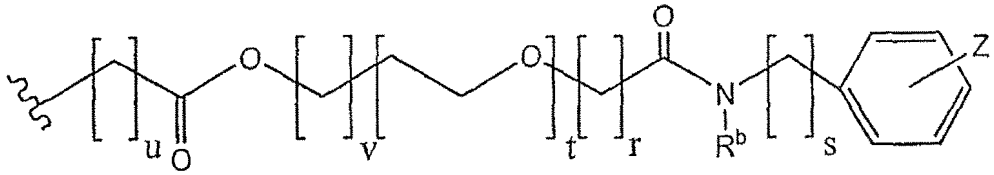
【０８１３】

（実施例８）

以下の合成を図１６に提供する。

【０８１４】

【化２１３】



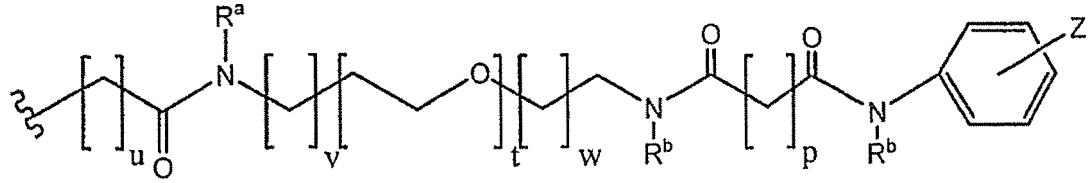
【０８１５】

（実施例９）

以下の合成を図１７に提供する。

【０８１６】

【化２１４】

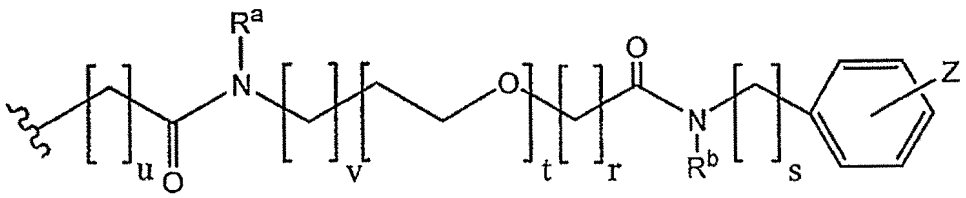


【０８１７】

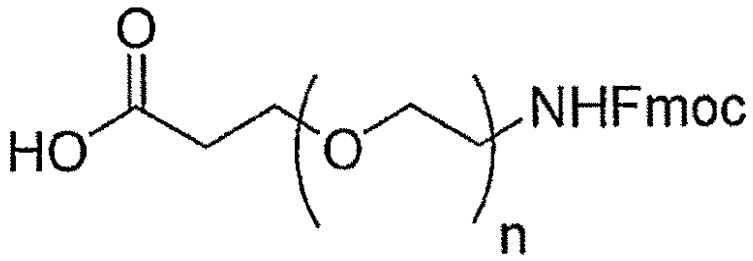
（実施例１０）

以下の合成を図１８に提供する。

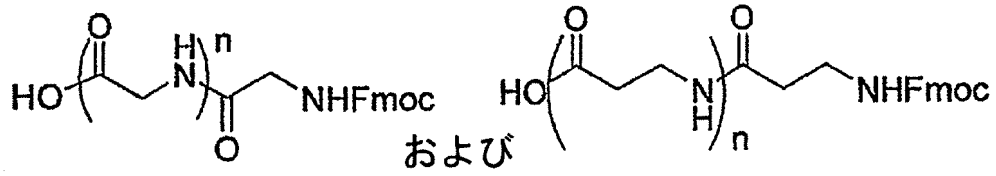
【０８１８】
【化２１５】



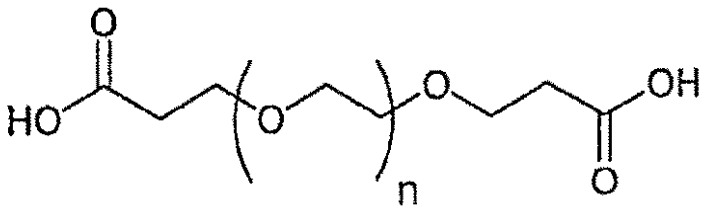
【０８１９】
（実施例１１）
以下の合成を図１９に提供する。
【０８２０】
【化２１６】



【０８２１】
（実施例１２）
以下の合成を図２０に提供する。
【０８２２】
【化２１７】

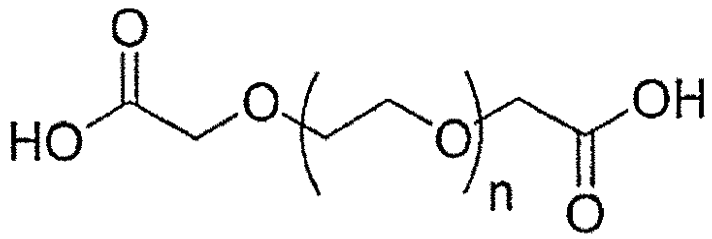


【０８２３】
（実施例１３）
以下の合成を図２１に提供する。
【０８２４】
【化２１８】

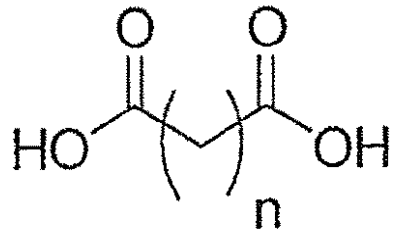


【０８２５】
（実施例１４）
以下の合成を図２２に提供する。

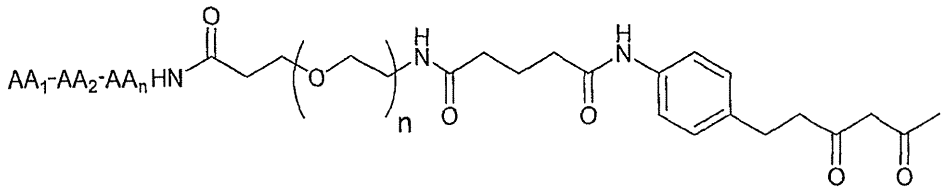
【０８２６】
【化２１９】



【０８２７】
（実施例１５）
以下の合成を図２３に提供する。
【０８２８】
【化２２０】

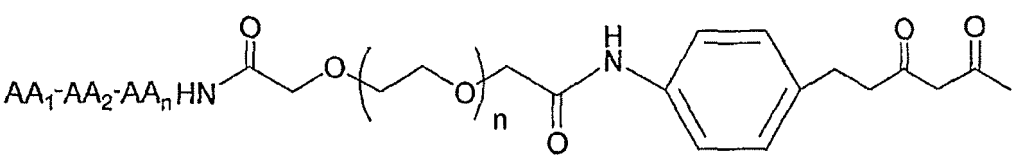


【０８２９】
（実施例１６）
以下の合成を図２４に提供する。
【０８３０】
【化２２１】



この実施例では実施例１１の化合物を使用するが、別の合成では、第１のステップにおいて実施例１２の化合物を用いることも十分に可能である。その上、この実施例ではＮ末端との連結を示すが、実施例１１および１２の化合物の左側にある遊離酸は、Ｃ、Ｋ、Ｓ、ＴまたはＹ側鎖等、ペプチド上の任意の求核性側鎖と連結してもよい。この実施例にも示すように、実施例１１および１２の化合物の右側にあるＦｍｏｃ保護されたアミノ基は、アミド結合を介して抗体認識基Ｇと連結するために使用される。

【０８３１】
（実施例１７）
以下の合成を図２５に提供する。
【０８３２】
【化２２２】



この実施例では実施例１４の化合物を使用するが、別の合成では、第１のステップにおいて実施例１３または１５の化合物を用いることも十分に可能である。その上、この実施例ではＮ末端との連結を示すが、実施例１３～１５の化合物の左側にある遊離酸は、Ｃ、Ｋ、Ｓ、ＴまたはＹ側鎖等、ペプチド上の任意の求核性側鎖と連結してもよい。この実施例にも示すように、実施例１３～１５の化合物の右側にある遊離酸は、アミド結合を介して抗体認識基Ｇと連結するために使用される。

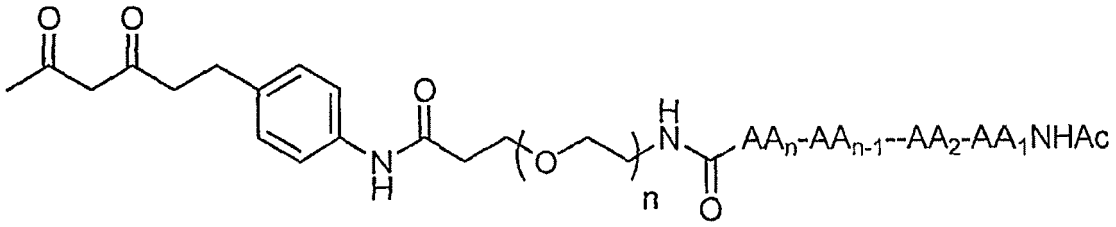
【０８３３】

（実施例１８）

以下の合成を図２６に提供する。

【０８３４】

【化２２３】



この実施例では実施例１１の化合物を使用するが、別の合成では、第１のステップにおいて実施例１２の化合物を用いることも十分に可能である。

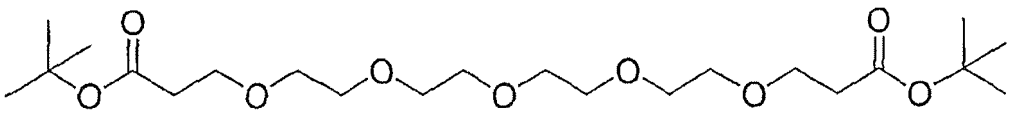
【０８３５】

（実施例１９）

３－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－エトキシ］エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

【０８３６】

【化２２４】



表題化合物は、報告されている方法を使用して調製した（Ｏ．ＳｅｉｔｚおよびＨ．Ｋｕｎｚ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、６２：８１３～８２６（１９９７））。ナトリウム金属の小片を、ＴＨＦ（２００ｍｌ）中のテトラ（エチレングリコール）（４７．５ｇ、２４４ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、ナトリウムが完全に溶解するまで撹拌した。その後、^{t}ブチルアクリレート（９４ｇ、７３０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２日間、撹拌を続けた。別のバッチの^{t}ブチルアクリレート（９４ｇ、７３０ｍｍｏｌ）を添加し、さらに２日間、撹拌を続けた。反応混合物を数滴の１Ｎ　ＨＣｌで中和し、減圧濃縮した。残留物を水中に懸濁し、酢酸エチル（３×１５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下での揮発物の蒸発により、粗生成物を無色液体として提供し、シリカゲルカラムを使用して精製した（４２ｇ、５１％）。

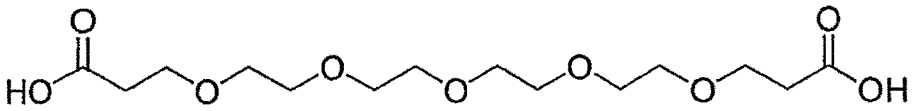
【０８３７】

（実施例２０）

３－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－カルボキシ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸の合成

【０８３８】

【化２２５】



アニソール（２０ｍｌ）中の３－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）の溶液を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸（６５ｇ）を添加した。室温で３時間後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（５０ｍｌ）と５％重炭酸ナトリウム溶液とに分配した。水層を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＮａＣｌで飽和させ、その後、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下での揮発物の除去により、生成物を無色液体として提供し、これを冷凍下で凝固させた（３．８ｇ、８２％）。

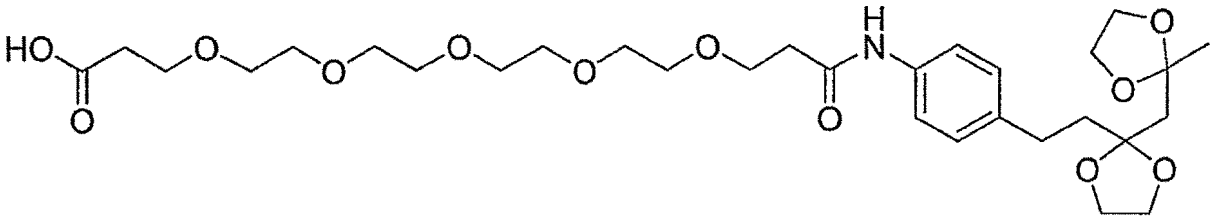
【０８３９】

（実施例２１）

３－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（４－｛２－［２－（２－メチル－［１，３］ジオキソラン－２－イルメチル）－［１，３］ジオキソラン－２－イル］－エチル｝－フェニルカルバモイル）－エトキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－プロピオン酸の合成

【０８４０】

【化２２６】



実施例２０からの化合物（０．６ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）中に溶解し、４－｛２－［２－（２－メチル－［１，３］ジオキソラン－２－イルメチル）－［１，３］ジオキソラン－２－イル］－エチル｝－フェニルアミン（０．３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、続いてＥＤＣＩ（０．２８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。室温で１時間後、反応混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発物の蒸発およびジクロロメタン中の１～１５％メタノールを用いるシリカゲルカラム上での精製により、表題化合物をガム状物（０．４７ｇ、３２％）として提供した。

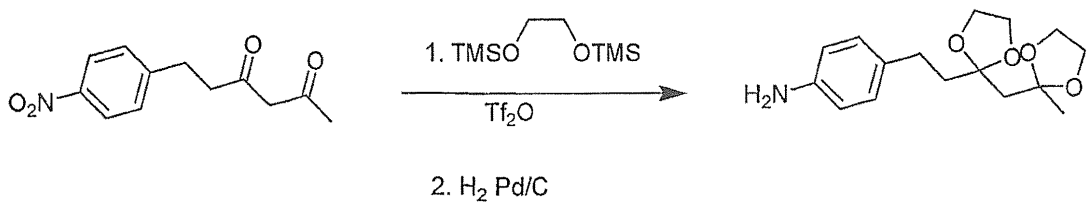
【０８４１】

（実施例２２）

４－｛２－［２－（２－メチル－［１，３］ジオキソラン－２－イルメチル）－［１，３］ジオキソラン－２－イル］－エチル｝－フェニルアミンの合成

【０８４２】

【化２２７】



清浄な炉乾燥フラスコに６－（４－ニトロ－フェニル）－ヘキサン－２，４－ジオン（３．７ｇ、１５．７２ｍｍｏｌ）を充填し、乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍｌ）、続いてビスＴ

ＭＳエチレングリコール（３８．５ｍｌ、１５７．３ｍｌ）をフラスコに添加し、結果として生じた溶液を、アルゴン下、撹拌しながら－５℃まで冷却した。ＴＭＳＯＴｆ（３００μｌ）を反応混合物に添加し、溶液を－５℃で６時間撹拌した。反応物をピリジン（１０ｍｌ）でクエンチし、飽和$NaHCO_3$中に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮し、黄色固体を生じさせた。固体をヘキサンで粉砕し、自由流動性の淡黄色固体（３．５ｇ、７２％）を生じさせ、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）中に溶解し、５０ｐｓｉの水素圧で開始するパールシェーカーで水素化した。２時間後、セライトのパッドを通して反応物をろ過し、セライトをCH_2Cl_2／ＭｅＯＨで徹底的に洗浄し、合わせた有機物を濃縮し、表題化合物（１．４６ｇ、１００％）を、静置すると凝固する油として生じさせた。

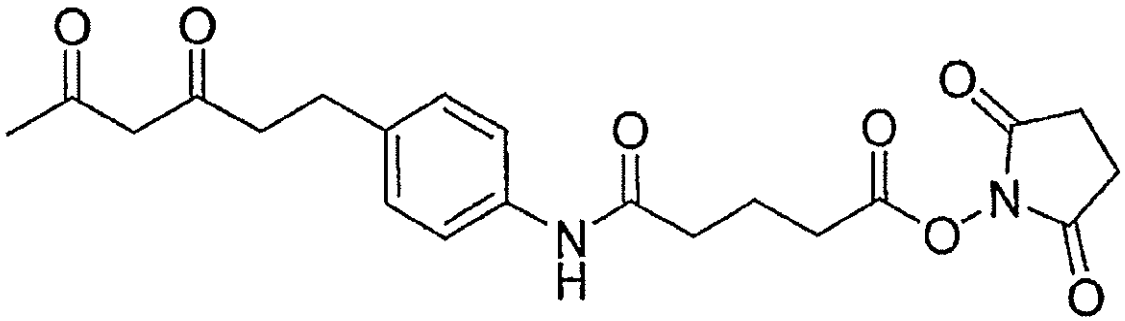
【０８４３】

（実施例２３）

４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－酪酸２，５－ジオキソピロリジン－１－イルエステル（１０）の合成

【０８４４】

【化２２８】



ステップ１

６－（４－ニトロ－フェニル）－ヘキサン－２，４－ジオン（１１）

反応槽（熱および真空乾燥ならびに磁気回転棒装備）に、テトラヒドロフランおよびリチウムジイソプロピルアミド（２Ｍヘプタン／エチルベンゼン／テトラヒドロフラン；６９．４ｍＬ、１３８．９ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を－７８℃まで冷却した。ペンタン－２，４－ジオン（７．１３ｍＬ、６９．４ｍｍｏｌ）を滴下添加し、溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。４－ニトロベンジルブロミド（１５．０ｇ、６９．４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。溶液をドライアイス／アセトン浴から除去し、室温まで加温させ、１６時間撹拌した。溶液を約０℃まで冷却し、反応物を１Ｍ　ＨＣｌでクエンチした。テトラヒドロフランを減圧下で除去した。粗材料をジクロロメタン中に溶かし、１Ｍ　ＨＣｌおよびブラインで洗浄した。水層をジクロロメタンで再度洗浄した。合わせたジクロロメタン層を乾燥し（Na_2SO_4）、減圧下で除去した。５％～１５％酢酸エチル／ヘキサンを使用して勾配フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＦＣＣ）を実施し、表題化合物（８．５ｇ、５２％；黄色固体）を産生した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ８．１４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）、δ７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、δ５．４５（ｓ，１Ｈ）、δ３．０６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．６４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．０４（ｓ，３Ｈ）。

【０８４５】

ステップ２

４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－酪酸（１２）

２００ｍＬのテトラヒドロフラン、６－（４－ニトロ－フェニル）－ヘキサン－２，４－ジオン（８．０ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）およびジヒドロ－ピラン－２，６－ジオン（３．８８ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）を、反応槽に添加した。反応槽をアルゴンで３回パージした。約２００ｍｇのパラジウム（活性炭上１０ｗｔ％）を添加した。反応槽をアルゴンで

再度パージし、バルーンを介して過剰水素を導入した。溶液を室温で１６時間撹拌した。水素を減圧下で除去し、セライトを通すろ過によって触媒を除去した。テトラヒドロフランを減圧下で除去し、表題化合物（１０．５ｇ、９７％、黄色固体）を産生した。

【０８４６】

ステップ３

４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－酪酸２，５－ジオキソピロリジン－１－イルエステル（１０）

反応槽（熱および真空乾燥ならびに磁気回転棒装備）に、４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－酪酸（１０．５３ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミド（３．８ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）および１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（６．３ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（２５０ｍＬ）を添加した。溶液を、窒素下、室温で１６時間撹拌し、その後、１０％クエン酸、ブラインで洗浄し、乾燥した（Na_2SO_4）。ジクロロメタンを減圧下で除去した。７０％酢酸エチル／ヘキサンを用いるＦＣＣにより、表題化合物（７．４ｇ、黄色固体、５４％）を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．８７（ｓ，１Ｈ）、δ７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、δ７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、δ５．４６（ｓ，１Ｈ）、δ２．８９（ｔ（＆ｍ）、Ｊ＝８．１Ｈｚ（ｔについて）、７Ｈ）、δ２．７３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．４７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．２１（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、δ２．０４（ｓ，３Ｈ）。

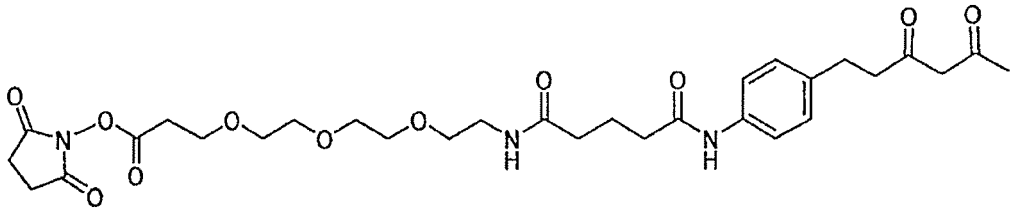
【０８４７】

（実施例２３）

３－｛２－［２－（２－｛４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－ブチリルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イルエステル、（２０）の合成

【０８４８】

【化２２９】



ステップ１

３－｛２－［２－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

Ｎａ金属（触媒）を、０℃のＴＨＦ（１００ｍＬ）中のアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．７ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）および２－［２－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－エトキシ］－エタノール（２０．７ｇ、１３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加し、混合物を終夜撹拌した。溶媒を除去し、残存油をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解した。有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を真空除去し、次のステップにそのまま使用されるであろう表題化合物に相当する油を生じさせた。（Ｍ＋１）＝２７９。

【０８４９】

ステップ２

３－｛２－［２－（２－トシルスルホニルオキシ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

塩化トシル（２２．３ｇ、１１７ｍｍｏｌ）を、（２４０ｍＬ）中の３－｛２－［２－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６．３ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）およびピリジン６０ｍＬの撹拌溶液に少量

ずつ添加し、混合物を終夜撹拌した。反応物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、有機層を分離した。水層をCH_2Cl_2（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ＨＣｌ（１Ｎ、１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を真空除去し、次のステップにそのまま使用されるであろう表題化合物に相当する油を生じさせた。（Ｍ＋１）＝４３３。

【０８５０】

ステップ３

３－｛２－［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

NaN_3（３５ｇ、５３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の３－｛２－［２－（２－トシルスルホニルオキシ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２０ｇ、４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を真空除去し、油を生じさせた。カラムクロマトグラフィーＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ（１：４）により、３－｛２－［２－（２－アジド－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、（Ｍ＋１）＝３０４に相当する油を生じさせた。ＥｔＯＡｃ中のＰｄ（炭素上５％）を使用して、水素（１気圧）下、この油を３日間水素化した。ろ過によって触媒を除去し、溶媒を真空除去し、表題化合物、（Ｍ＋１）＝２７８に相当する油を生じさせた。

【０８５１】

ステップ４

３－｛２－［２－（２－｛４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－ブチリルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の、４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－酪酸２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イルエステル（１．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、３－｛２－［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．３μＬ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で終夜撹拌した。溶媒を真空除去し、カラムクロマトグラフィーＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９５：５）を使用して残油を精製し、表題化合物を透明油、（Ｍ＋１）＝５７９として生じさせた。

【０８５２】

ステップ５

３－｛２－［２－（２－｛４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－ブチリルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イルエステル

３－｛２－［２－（２－｛４－［４－（３，５－ジオキソ－ヘキシル）－フェニルカルバモイル］－ブチリルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４００ｍｇ、０．６９２ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／CH_2Cl_2（１：１、３ｍＬ）中に溶解し、混合物を終夜撹拌した。溶媒を除去し、油を酸中間体として生じさせた。ＤＩＥＡ（５６９μＬ、３．０９ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミド（１１９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（１９７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を含有するCH_2Cl_2（４ｍＬ）中にこの油を溶解し、混合物を終夜撹拌した。溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィーＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９５：５）を使用して残油を精製し、油を表題化合物、（Ｍ＋１）＝６２０として生じさせた。

【０８５３】

（実施例２４）

ｈ３８ｃ２ベースのＧＡ標的化化合物の合成

実施例１６および１７の化合物は、下記手順によってｈ３８ｃ２と連結させることがで

きる。リン酸緩衝溶液（１０ｍｇ／ｍＬ）中の１ｍＬの抗体ｈ３８ｃ２を、１２μＬの標的化化合物の１０ｍｇ／ｍＬ原液に添加し、結果として生じた混合物を、使用前に２時間、室温で維持した。

【０８５４】

（実施例２５）

Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、３３２：８８９～８９９（２００３）は、ｈ３８ｃ２を作製する１つの方法を詳述している。下記は、この参考文献中の結果、材料および方法を詳述するものである。

【０８５５】

結果

ヒト化

ヒトＶκ遺伝子ＤＰＫ－９およびヒトＪκ遺伝子ＪＫ４を、カッパ軽鎖可変ドメインのヒト化のためのフレームワークとして使用し、ヒトＶＨ遺伝子ＤＰ－４７およびヒト$Ｊ_{Ｈ}$遺伝子$Ｊ_{Ｈ}$４を、ｍ３８Ｃ２の重鎖可変ドメインのヒト化のためのフレームワークとして使用した。Ｋａｂａｔらによって定義されている通りのすべての相補性決定領域（ＣＤＲ）残基、ならびに軽鎖および重鎖可変ドメインの両方における所定のフレームワーク残基を、ｍ３８Ｃ２からヒトフレームワークに移植した。移植されるフレームワーク残基の選択は、マウスｍＡｂ　３３Ｆ１２　Ｆａｂ（ＰＤＢ　１ＡＸＴ）の結晶構造に基づき得る。ｍＡｂ　３３Ｆ１２　Ｆａｂは、ｍ３８ｃ２と、可変ドメインにおける９２％の配列相同性および同一のＣＤＲ長を共有する。しかも、３３Ｆ１２およびｍ３８Ｃ２は、いずれも同様の触媒活性を有する。移植されるフレームワーク残基は、軽鎖中の５個の残基および重鎖中の７個の残基からなっており、ｍ３８Ｃ２の触媒活性に直接的または間接的に加担している可能性がある残基を包含している。これらは、重鎖のフレームワーク領域３（ＦＲ３）内に位置決めされているｍ３８Ｃ２、$Ｌｙｓ^{Ｈ９３}$の反応性リシンを含む。マウスｍＡｂ　３３Ｆ１２と３８Ｃ２との間に保存される６個の残基、$Ｓｅｒ^{Ｈ３５}$、$Ｖａｌ^{Ｈ３７}$、$Ｔｒｐ^{Ｈ４７}$、$Ｔｒｐ^{Ｈ１０３}$および$Ｐｈｅ^{Ｌ９８}$は、$Ｌｙｓ^{Ｈ９３}$のεアミノ基の５Å半径内にある。これらの残基も、ヒト化中に保存した。$Ｌｙｓ^{Ｈ９３}$は、マウスｍＡｂ　３３Ｆ１２および３８Ｃ２の高度に疎水性の基質結合性部位の底部に位置する。ＣＤＲ残基に加えて、多数のフレームワーク残基がこのポケットに並んでいる。これらのうち、$Ｌｅｕ^{Ｌ３７}$、$Ｇｌｎ^{Ｌ４２}$、$Ｓｅｒ^{Ｌ４３}$、$Ｖａｌ^{Ｌ８５}$、$Ｐｈｅ^{Ｌ８７}$、$Ｖａｌ^{Ｈ５}$、$Ｓｅｒ^{Ｈ４０}$、$Ｇｌｕ^{Ｈ４２}$、$Ｇｌｙ^{Ｈ８８}$、$Ｉｌｅ^{Ｈ８９}$および$Ｔｈｒ^{Ｈ９４}$をヒトフレームワークに移植した。

【０８５６】

発現

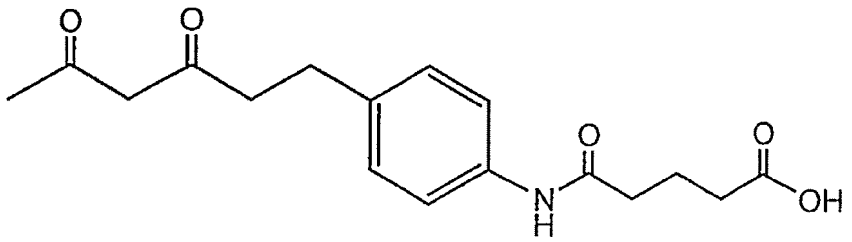
ヒト化可変ドメインをヒト定常ドメイン$Ｃ_{κ}$および$Ｃ_{γ１}$１と融合させることにより、大腸菌中に発現するＦａｂとして初めにｈ３８Ｃ２が生み出された。次に、哺乳動物細胞中におけるヒトＩｇＧ１発現のために操作されたＰＩＧＧベクターを使用して、ｈ３８ｃ２　Ｆａｂからｈ３８ｃ２　ＩｇＧを形成した。一過性に形質移入したヒト２９３Ｔ細胞由来の上清を組換えタンパク質Ａ上での親和性クロマトグラフィーに付し、約１ｍｇ／Ｌのｈ３８Ｃ２　ＩｇＧ１を産出した。ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、それに続くクマシーブルー染色によって純度を証明した。

【０８５７】

β－ジケトン化合物

【０８５８】

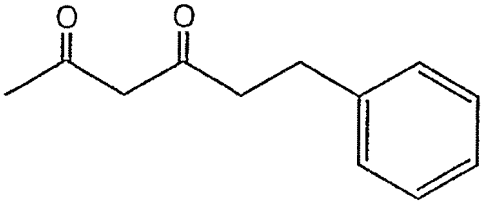
【化２３０】



i



ii



iii

β－ジケトン化合物

β－ジケトンのｍ３８ｃ２との共有結合的付加によって形成されるエナミノンは、λ_{max}＝３１８ｎｍにおいて特徴的なＵＶ吸光度を有する。ｍ３８Ｃ２　ＩｇＧと同じく、ｈ３８Ｃ２　ＩｇＧは、β－ジケトンとのインキュベーション後、特徴的なエナミノン吸光度を示した。陰性対照として、ｈ３８Ｃ２と同じＩｇＧ１アイソタイプを持つが反応性リシンを持たない組換えヒト抗－ＨＩＶ－１　ｇｐ１２０　ｍＡｂ　ｂ１２は、β－ジケトン２とのインキュベーション後、エナミノン吸光度を明らかにしなかった。β－ジケトンのｍ３８Ｃ２およびｈ３８Ｃ２との結合の定量比較に、著者らは競争ＥＬＩＳＡを使用した。β－ジケトン２および３の濃度を増大させて抗体をインキュベートし、固定化ＢＳＡ複合β－ジケトン１に対してアッセイした。見かけの平衡解離定数は、β－ジケトン２では３８μＭ（ｍ３８Ｃ２）および７．６μＭ（ｈ３８Ｃ２）、β－ジケトン３では０．４３μＭ（ｍ３８Ｃ２）および１．０μＭ（ｈ３８Ｃ２）であり、マウスおよびヒト化抗体と同様のβ－ジケトン結合特性を明らかにした。

【０８５９】

材料および方法

分子モデリング

関連アルドラーゼ抗体であるマウス３３Ｆ１２　Ｆａｂ（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｎｋ　ＩＤ：１ＡＸＴ）の結晶構造を鋳型として使用するホモロジーモデリングによって、ｈ３８Ｃ２　Ｆａｂの分子モデルを構築した。マウス３３Ｆ１２　Ｆａｂの結晶構造は、２．１５Å^{4}の分解能であらかじめ測定しておいた。ＩＮＳＩＧＨＴ　ＩＩソフトウェア（Ａｃｃｅｌｒｙｓ）内のＨＯＭＯＬＯＧＹモジュールを使用するマウス３３Ｆ１２および３８Ｃ２アミノ酸配列のアラインメントにより、双方の配列が高度に相同であることを確認した。それらは、２つの可変ドメインにおいて、２２６個のアミノ酸中１９個だけ互いに異なっており、そのＣＤＲは、同じ長さを共有する。高い配列相同性に加えて、両構造は、３８Ｃ２の低分解能結晶構造によって観測されるように、かなりの構造的類似性を呈する。モデル中の残基を、ｈ３８Ｃ２アミノ酸配列と一致するように突然変異させ、標準的な回転異性体に基づいて側鎖を置いた。その後、それぞれ１００ステップの、最急降下最小化、それに続く共役勾配最小化を使用するＩＮＳＩＧＨＴ　ＩＩ内のＤＩＳ

ＣＯＶＥＲモジュールにより、このモデルを最小化した。

【０８６０】

ｈ３８Ｃ２　Ｆａｂの構築

ｍ３８Ｃ２の可変軽鎖および重鎖ドメインの配列、ならびにヒト生殖細胞系配列ＤＰＫ－９、ＪＫ４、ＤＰ－４７およびＪＨ４（Ｖ　ＢＡＳＥ；ワールドワイドウェブサイト、ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／ｖｂａｓｅを参照）の配列を使用して、それぞれヒト化V_KおよびV_Hの合成的アセンブリのための重複オリゴヌクレオチドを設計した。配列ＮＸＳ／Ｔを持つＮ－グリコシル化部位、ならびに内部制限部位ＨｉｎｄＩＩＩ、ＸｂａＩ、ＳａｃＩ、ＡｐａＩおよびＳｆｉＩは回避した。Ｅｘｐａｎｄ　Ｈｉｇｈ　Ｆｉｄｅｌｉｔｙ　ＰＣＲシステム（Ｒｏｃｈｅ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を使用してＰＣＲを行った。ヒト化V_Kオリゴヌクレオチドは、Ｌフランクセンス（ｆｌａｎｋ　ｓｅｎｓｅ）（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７５：１３６６８～１３６７６（２０００））；

【０８６１】

【表２２】

h38C2L1 (センス; 5'-GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGCGTCACCATCACTTG-3') (配 列 番 号85); h38C2L2 (アンチセンス; 5'-ATTCAGATATGGGCTGCCATAAGTGTGCAGGAGGCTCTGACTGGAGCGGCAAGTGATGGTGACGCGGTC-3') (配 列 番 号86); h38C2L3 (センス; 5'-TATGGCAGCCCATATCTGAATTGGTATCTCCAGAAACCAGGCCAGTCTCCTAAGCTCCTGATCTAT-3') (配 列 番 号87); h38C2L4 (アンチセンス; 5'-CTGAAACGTGATGGGACACCACTGAAACGATTGGACACTTTATAGATCAGGAGCTTAGGAGACTG-3') (配 列 番 号88); h38C2L5 (センス; 5'-AGTGGTGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGTG-3') (配 列 番 号89); h38C2L6 (アンチセンス; 5'-GATCTCCACCTTGGTCCCTCCGCCGAAAGTATAAGGGAGGTGGGTGCCCTGACTACAGAAGTACACTGCAAAATCTTCAGGTTGCAG-3') (配 列 番 号90);

およびＬアンチセンスフランク（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７５：１３６６８～１３６７６（２０００））であった。ヒト化V_Hオリゴヌクレオチドは、Ｈフランクセンス（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７５：１３６６８～１３６７６（２０００））；

【０８６２】

【表２３】

h38C2H1 (センス; 5'-
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGTGGCTTGGTACAGCCTGGCGGTTCCCTGCGCCTCTCC
TGTGCAGCCTCTGGCT-3') (配 列 番 号91); h38C2H2 (アンチセンス; 5'-
CTCCAGGCCCTTCTCTGGAGACTGGCGGACCCAGCTCATCCAATAGTTGCTAAAGGTGAAGCC
AGAGGCTGCACAGGAGAG-3') (配 列 番 号92); h38C2H3 (センス; 5'-
TCTCCAGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGAGATTCGTCTGCGCAGTGACAACTACGCCAC
GCACTATGCAGAGTCTGTC-3') (配 列 番 号93); h38C2H4 (アンチセンス; 5'-
CAGATACAGCGTGTTCTTGGAATTGTCACGGGAGATGGTGAAGCGGCCCTTGACAGACTCTGC
ATAGTGCGTG-3') (配 列 番 号94); h38C2H5 (センス; 5'-
CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACGGGCATTT
ATTACTGTAAAACG-3') (配 列 番 号95); h38C2H6 (アンチセンス; 5'-
TGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCCCTGGCCCCAGTAGCTGAAACTGTAGAAGTACGTTTTAC
AGTAATAAATGCCCGTG-3') (配 列 番 号96);

Ｈフランクアンチセンス（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７５：１３６６８～１３６７６（２０００））であった。アセンブリに続いて、ヒト化V_{κ}およびV_{H}をそれぞれヒトC_{κ}および$C_{\gamma 1}$と融合させ、結果として生じた軽鎖および重鎖断片を融合し、記述されている通り、ファージミドベクターｐＣｏｍｂ３Ｘ中にＳｆｉＩ－クローン化した（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７５：１３６６８～１３６７６（２０００）；Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｎ．Ｙ．（２００１））。クローンを正しいｈ３８Ｃ２配列で富化するために、Ｆａｂをファージ上に表示し、ＢＳＡと複合した固定化β－ジケトン１（ＪＷ）に対する１ラウンドのパニングによって選択した。可溶性Ｆａｂを単一クローンから生成し、西洋ワサビペルオキシダーゼと複合したロバ抗ヒトＦ（ａｂ’）$_2$ポリクローナル抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を二次抗体として使用するＥＬＩＳＡにより、固定化ＪＷ－ＢＳＡとの結合について試験した。プライマーＯＭＰＳＥＱおよびＰＥＬＳＥＱ（Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｎ．Ｙ．（２００１））をそれぞれ使用するＤＮＡ配列決定によって、陽性クローンの配列をコードする軽鎖および重鎖を分析し、ｈ３８Ｃ２のアセンブリされたV_{κ}およびV_{H}配列を確認した。

【０８６３】

ｈ３８Ｃ２　ＩｇＧ１の構築、生成および精製

最近記述されたベクターＰＩＧＧ（Ｃ．Ｒａｄｅｒら、ＦＡＳＥＢ　Ｊ．、１６：２０００～２００２（２００２））を、ｈ３８Ｃ２　ＩｇＧ１の哺乳動物発現のために使用した。哺乳動物発現ベクターＰＩＧＧ－ｈ３８ｃ２は、図２３に例示されている。９ｋｂベクターは、双方向性ＣＭプロモーター構築物によって駆動される重鎖γ１および軽鎖κ発現カセットを含む。プライマーＰＩＧＧ－ｈ３８Ｃ２Ｈ（センス；５’－ＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＣＴＣＡＣＴＣＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ－３’）（配列番号９７）およびＧＢＡＣＫ（Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｎ．Ｙ．（２００１））を使用して、ファージミドベクターｐＣｏｍｂ３Ｘ中のｈ３８Ｃ２Ｆａｂ由来のV_{H}コード配列を増幅し、ＳａｃＩおよびＡｐａＩで消化し、適当に消化されたベクターＰＩＧＧ中にクローン化した。プライマーＰＩＧＧ－ｈ３８Ｃ２Ｌ（センス：５’－ＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＡＡＧＣＴＴＧＴＴＧＣＴＣＴＧＧＡＴＣＴ

ＣＴＧＧＴＧＣＣＴＡＣＧＧＧＧＡＧＣＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣ－３’）（配列番号９８）およびＬＥＡＤＢ（Ｃ．Ｆ．Ｂａｒｂａｓ三世ら、Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｎ．Ｙ．（２００１））を使用して、ファージミドベクターｐＣｏｍｂ３Ｘ中のｈ３８Ｃ２ Ｆａｂ由来のV_Lコード配列を増幅し、ＨｉｎｄＩＩＩおよびＸｂａＩで消化し、ｈ３８Ｃ２重鎖を既に含有する適当に消化されたベクターＰＩＧＧ中にクローン化した。中間体および最終ＰＩＧＧベクター構築物を大腸菌株ＳＵＲＥ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）中で増幅し、ＱＩＡＧＥＮ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｍａｘｉ Ｋｉｔを用いて調製した。ｈ３８Ｃ２ ＩｇＧ１は、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用するヒト２９３Ｔ細胞の一過性形質移入により、調製された最終ＰＩＧＧベクター構築物から生成した。形質移入された細胞を、ＲＰＭＩ１６４０（Ｈｙｃｌｏｎｅ）内のＧＩＢＣＯ１０％超低ＩｇＧ（＜０．１％）ＦＣＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中に２週間維持した。この期間中に、培地を収集し、３回交換した。収集した培地を、組換えタンパク質Ａ ＨｉＴｒａｐカラム（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）上での親和性クロマトグラフィーに付した。この精製ステップは、Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ ＢｉｏＰｈｏｔｏｍｅｔｅｒを使用して２８０ｎｍにおける光学密度を計測することによって測定したところ、２，３００ｍＬの収集した培地から２．４５ｍｇのｈ３８Ｃ２ ＩｇＧ１を産出した。Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ １０Ｋ透析カセット（Ｐｉｅｒｃｅ）中のＰＢＳに対する透析に続いて、Ｕｌｔｒａｆｒｅｅ－１５遠心ろ過デバイス（ＵＦＶ２ＢＴＫ４０；Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用して抗体を７６０μｇ／ｍＬまで濃縮し、０．２μｍのＡｃｒｏｄｉｓｃ １３ＭＭ Ｓ－２００シリンジフィルター（Ｐａｌｌ）を通して無菌ろ過した。最終収率は２．１３ｍｇ（８７％）であった。非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、それに続くクマシーブルー染色により、精製されたｈ３８Ｃ２ ＩｇＧ１を確認した。

【０８６４】

エナミノン形成

２５μＭの抗体中の結合性部位および１２５μＭのβ－ジケトンの最終濃度となるまで、抗体（ｈ３８Ｃ２ ＩｇＧ１またはｂ１２ ＩｇＧ１）をβ－ジケトン（ｉｉ）に添加した。この混合物を室温で１０分間インキュベートした後、ＳＯＦＴｍａｘ Ｐｒｏソフトウェア（バージョン３．１．２）を使用するＳｐｅｃｔｒａＭａｘ Ｐｌｕｓ３８４ ＵＶプレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）でＵＶスペクトルを取得した。

【０８６５】

結合アッセイ

特に断りのない限り、すべての溶液はリン酸緩衝溶液（ｐＨ７．４）であった。β－ジケトン（ｉｉ）または（ｉｉｉ）いずれかの２倍溶液（５０μＬ）を５０μＬの抗体（ｈ３８Ｃ２またはｍ３８Ｃ２のいずれか）に添加し、３７℃で１時間インキュベートさせた。ピペッティングにより、溶液を混合した。抗体の最終濃度は０．４～８ｎＭの抗体中の結合性部位であり、β－ジケトン（ｉｉ）および（ｉｉｉ）の最終濃度はそれぞれ10^{-9}～10^{-2}Ｍおよび10^{-10}～10^{-4}Ｍであった。Ｃｏｓｔａｒ３６９０ ９６－ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）の各ウェルに、ＴＢＳ中のβ－ジケトン（ｉ）のＢＳＡ複合体を１００ｎｇコーティングした。その後、ＴＢＳ中の３％（ｗ／ｖ）ＢＳＡでウェルをブロックした。その後、５０μＬの抗体／β－ジケトン混合物、続いて、西洋ワサビペルオキシダーゼと複合した、ヤギ抗ヒトＦｃ ＩｇＧポリクローナル抗体（Ｐｉｅｒｃｅ）またはウサギ抗マウスＦｃ ＩｇＧポリクローナル抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）いずれかの５０μＬの１：１，０００希釈物を添加した。これに５０μＬのＡＢＴＳ基質溶液が続いた。各添加の間、プレートを覆い、３７℃で１時間インキュベートし、その後、脱イオンH_2Oで５回洗浄した。上述の通りにして、４０５ｎｍにおける吸光度を、β－ジケトンのない反応が適当な値（０．５＜A_{405}＜１．０）に到達するまでモニターした。各ウェルについて、方程式

（ａ）を使用してＥＬＩＳＡシグナル（v_i）の分画阻害を計算し、

$$v_i = (A_o - A_i) / (A_o) \quad (a)$$

ここで、A_oは、βージケトンの不在下で得られたＥＬＩＳＡ吸光度であり、A_iは、βージケトンの存在下で得られた吸光度である。一価結合タンパク質について、可溶性βージケトン（ｆ）と結合している抗体の分画はv_iに等しい。しかしながら、ＩｇＧ抗体は二価であり、ＥＬＩＳＡシグナルは一価結合によってではなく２倍リガンド化された（ｄｏｕｂｌｙ ｌｉｇａｎｄｅｄ）抗体の存在によってのみ阻害される。したがって、二価抗体のスティーブンス補正（Ｓｔｅｖｅｎｓ ｃｏｒｒｅｃｔｉｏｎ）を使用した。

$$f_i = (v_i)^{1/2} \quad (b)$$

下記関係を使用して、見かけの平衡解離定数を測定した。

$$f_i = f_{min} + (f_{max} - f_{min})(1 + K_D / a_0)^{-1} \quad (c)$$

ここで、a_0は総βージケトン濃度に相当し、K_Dは平衡解離定数であり、f_{min}およびf_{max}は、抗体中の結合性部位が非占有または飽和している場合の実験的に決定した値をそれぞれ表す。この方程式は、K_D値が抗体濃度よりも少なくとも１０倍高い場合にのみ妥当となるため、方程式ｉｉｉによって決定されたK_D値はこの基準に合うことが検証された。ＫａｌｅｉｄａＧｒａｐｈ（バージョン３．０．５、Ａｂｅｌｂｅｃｋ ｓｏｆｔｗａｒｅ）の非線形最小二乗当てはめ手順を、調整可能なパラメータとしてのK_D、f_{max}およびf_{min}とともに使用してデータを当てはめ、方程式（ｄ）：

$$f_{norm} = (f_i - f_{min}) / (f_{max} - f_{min}) \quad (d)$$

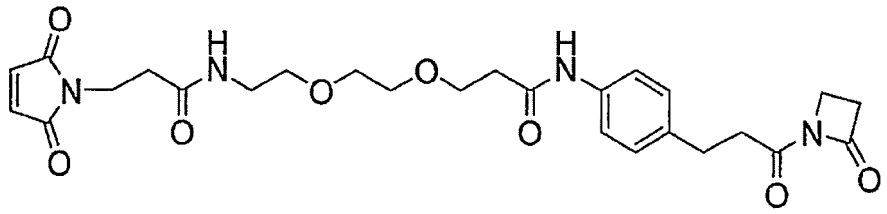
【０８６６】

（実施例２６）

２０原子ＡＺＤマレイミドリンカー

【０８６７】

【化２３１】



の合成を図２９に提供する。

【０８６８】

（実施例２７）

図２９に示されているリンカーと一緒に使用することができる、側鎖修飾Ｌｙｓの合成を図３０に提供する。

【０８６９】

（実施例２８）

ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号２２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－リンカー複合体の合成を図３１に提供する。

【０８７０】

（実施例２９）

ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号３２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－リンカー複合体の合成を図３２に提供する。

【０８７１】

（実施例３０）

インビトロでのＧＡ標的化ペプチド媒介性インスリン分泌の特性付け

配列番号１～７６で表されるアミノ酸配列（上記表Ｉを参照）を有するＧＡ標的化ペプチド類似体は、配列番号１および配列番号２のＧＡ標的化ペプチドに関して実施例１およ

び２に記載したのと同じ一般的方法を使用して生み出した。

【０８７２】

配列番号１～１３、３２、３５、および４０～４７、４９～５１、５３～５５、および５７～６３のＧＡ標的化ペプチドの、膵β細胞からのインスリン分泌をインビトロで刺激する能力は、グルコース刺激によるインスリン分泌（ＧＳＩＳ）アッセイを使用して試験した。手短に述べると、グルコースおよびＧＡ標的化ペプチドを、様々な濃度で膵β細胞培養物に添加し、インスリンレベルを経時的に計測することによってインスリン分泌を検出した。ＥＣ５０を各ペプチドについて計算した。このアッセイの結果を、以下の表ＩＩＩに記載する。

【０８７３】

【表２４】

表III

GA標的化ペプチド	EC50 (μM)
配列番号1 (GLP-1 7-36)	<10
配列番号2 (エキセンディン-4)	<10
配列番号3	<10
配列番号4	<10
配列番号5	<10
配列番号6	<10
配列番号7	<10
配列番号8	<10
配列番号9	<10
配列番号10	<10
配列番号11	<10
配列番号12	<10
配列番号13	<10
配列番号32	<10
配列番号35	<10
配列番号40	<10
配列番号41	<10
配列番号42	<10
配列番号43	<10
配列番号44	<10
配列番号45	<10
配列番号46	<10
配列番号47	<10
配列番号49	<10
配列番号50	<10
配列番号51	<10
配列番号53	<10
配列番号54	<10
配列番号55	<10
配列番号57	<10
配列番号58	<10
配列番号59	<10
配列番号60	<10
配列番号61	<10
配列番号62	<10
配列番号63	<10

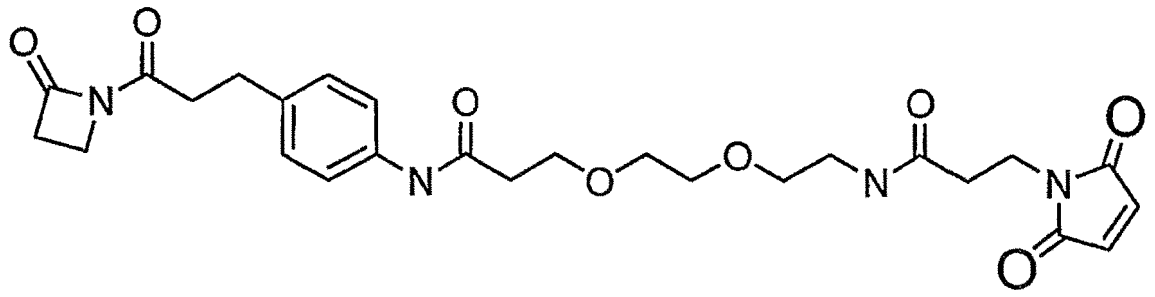
【０８７４】

（実施例２８）

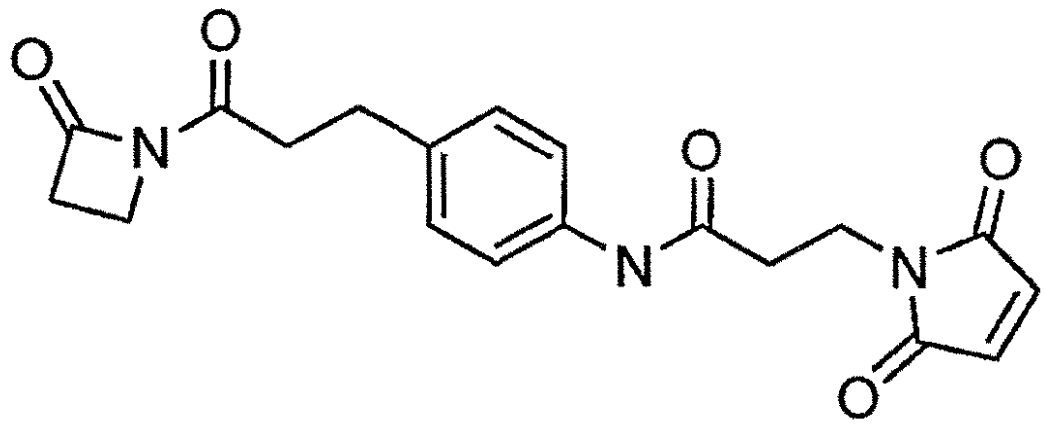
インビトロでのＧＡ標的化ペプチド－リンカー複合体媒介性インスリン分泌の特徴付け

配列番号１～７６のＧＡ標的化ペプチドを様々なリンカーと連結し、ＧＡ標的化ペプチド－リンカー複合体を生み出した。配列番号３～５、１４～３３、３５～３７、５７および６３～７２のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造

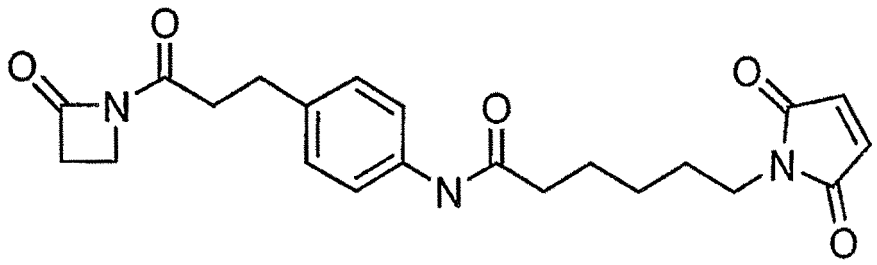
【０８７５】
【化２３２】



を有する、実施例２６で合成された２０原子ＡＺＤマレイミドリンカー（「２０原子ＡＺＤ」）と連結した。ペプチドの２０原子ＡＺＤとの連結反応は、配列番号２２および配列番号３２のＧＡ標的化ペプチドについて、それぞれ図２６および２７に例示されている。
【０８７６】
配列番号３２および３７のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造
【０８７７】
【化２３３】

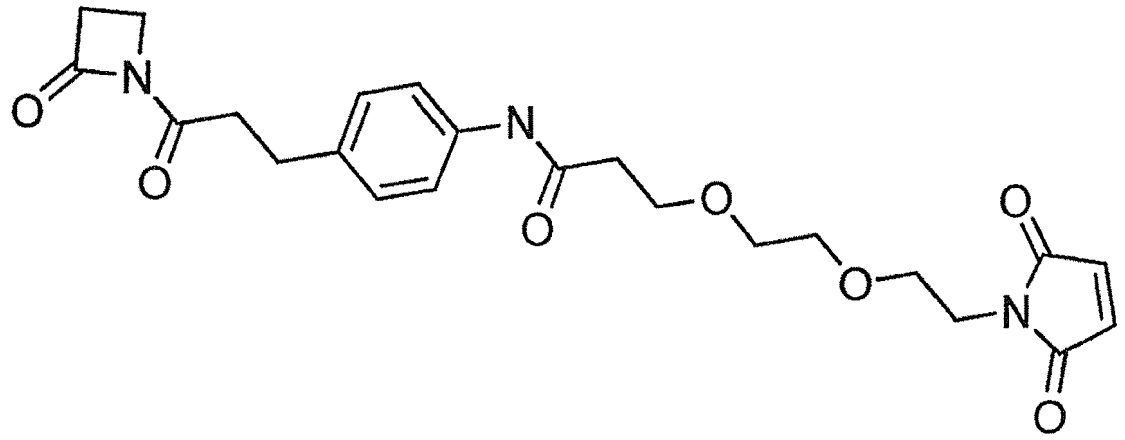


を有する１０原子ＡＺＤマレイミドリンカー「１０原子ＡＺＤ」と連結した。
【０８７８】
配列番号３７のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造
【０８７９】
【化２３４】



を有する１３原子ＡＺＤマレイミドリンカー「１３原子ＡＺＤ」と連結した。
【０８８０】
配列番号３５および３７のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造
【０８８１】

【化２３５】



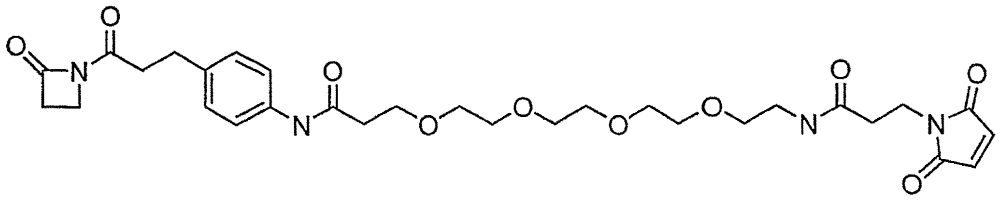
を有する１６原子ＡＺＤマレイミドリンカー「１６原子ＡＺＤ」と連結した。

【０８８２】

配列番号３５のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造

【０８８３】

【化２３６】



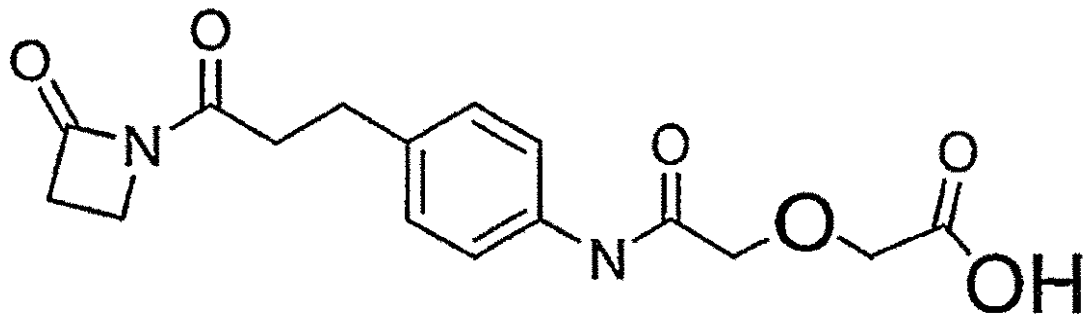
を有する２６原子ＡＺＤマレイミドリンカー「２６原子ＡＺＤ」と連結した。

【０８８４】

配列番号３３および３７のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造

【０８８５】

【化２３７】



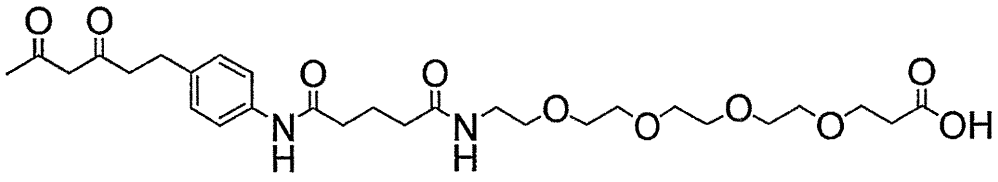
を有するリンカー「Ｇｌｙ－ＡＺＫ」と連結した。

【０８８６】

配列番号１、３３、３４および３６～３７のＧＡ標的化ペプチドを、下記構造

【０８８７】

【化２３８】



を有するリンカー「ＰＥＧ４－Ｇｌｕ－ＤＫリンカー」と連結した。これらのＧＡ標的化剤－リンカー複合体の、グルコース分泌をインビトロで刺激する能力は、実施例２７に記載されているＧＳＩＳアッセイを使用して計測した。２０原子ＡＺＤと連結されている配列番号４～５および１４～３１のＧＡ標的化ペプチドからなるそれらの複合体を、ＧＡ標的化ペプチドをリンカーと連結するための最適位置を判断するための接合歩行実験（ｔｅｔｈｅｒｅｄ　ｗａｌｋ　ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔ）に使用した。これらのペプチドのそれぞれは、異なる位置に、図３０において例示されているスキームに従う側鎖修飾Ｌｙｓ残基を含有していた。この実験の結果を、以下の表ＩＶに記載する。

【０８８８】

【表２５】

表IV

GA標的化剤－リンカー複合体	EC50 (μM)
配列番号4 – 20 原子 AZD	<10
配列番号5 – 20 原子 AZD	<10
配列番号19 – 20 原子 AZD	<10
配列番号20 – 20 原子 AZD	<10
配列番号21 – 20 原子 AZD	<10
配列番号22 – 20 原子 AZD	<10
配列番号23 – 20 原子 AZD	<10
配列番号24 – 20 原子 AZD	<10
配列番号25 – 20 原子 AZD	<10
配列番号26 – 20 原子 AZD	<10
配列番号27 – 20 原子 AZD	<10
配列番号28 – 20 原子 AZD	<10
配列番号32 – 20 原子 AZD	<10
配列番号37 – 20 原子 AZD	<10
配列番号32 – 10 原子 AZD	<10
配列番号37 – 10 原子 AZD	<10
配列番号35 – 26 原子 AZD	<10
配列番号33 – Gly-AZD	<10
配列番号1 – PEG4-Glu-DK	<10
配列番号33 – PEG4-Glu-DK	<10
配列番号34 – PEG4-Glu-DK (K20を介して連結している)	<10
配列番号34 – PEG4-Glu-DK (N末端で連結している)	<10
配列番号36 – PEG4-Glu-DK	<10
配列番号37 – PEG4-Glu-DK	<10
配列番号74 (K28を介してベンゾイルキャップと連結している)	<10
配列番号75 (N末端でトランス3-ヘキサノイルキャップと連結している)	<10
配列番号76 (N末端で3-アミノフェニルアセチルキャップと連結している)	<10

【０８８９】

（実施例２９）

グルコース耐性試験（ＧＴＴ）、体重変化および食物摂取量

本発明の例示的なＧＡ標的化化合物および剤のインビボ効能は、単回または反復投薬グ

ルコース耐性試験パラダイムを使用して評価した（図３５）。若齢雄ｏｂ／ｏｂマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）の肩甲骨間領域に、短時間手動拘束を使用して、本発明の化合物を注射体積０．２～０．３ｍｌで皮下（ＳＣ）投薬した。やせ型同腹仔対照マウス（ｎ＝８／群、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ、ＭＥ）には、同様にしてビヒクルを投薬した。食物摂取量（図３６）および累積体重変化（図３７）は、毎日午前中にモニターした（０８：００～０９：００時、０６：００時に点灯および１８：００時に消灯）。

【０８９０】

マウスに、標準的なプロトコールに続いて、経口グルコース耐性試験（ＯＧＴＴ）を受けさせた。手短に述べると、コロニー中、点灯段階の初期に、マウスを４～５時間断食させた。この期間の終了時（午後早く）、経口グルコース負荷（１．５ｇ／ｋｇ）の直前およびその後１５～１２０分の一定間隔で、マウスを尾出血させた。１２０分時点の収集後、食物をケージに戻した。グルコースレベルは、自己試験血中グルコース計量器を使用して測定し、経口グルコース負荷後の時間の関数としてのグルコースの曲線下面積（ＡＵＣ）は、線形台形公式を使用して計算した（図３５）。

【０８９１】

２３位における連結（配列番号２１）は、体重も採食も減少させず、４８時間におけるグルコース耐性を改善しなかった。１７、２４、３８位およびＣ末端における連結（配列番号２５、２０、１４、１３１、１３２）は、体重および採食量を減少させたが、７２時間におけるグルコース耐性を改善しなかった。２６位における連結（配列番号１９）は、体重も採食も減少させなかったが、４８時間におけるグルコース耐性を改善した。すべての実施例で、ＫまたはＫ（ＳＨ）残基を連結残基として使用した。本発明の一部の態様において、いくつかの条件下で良い性能を示す化合物は、いくつかの用途に適したものとなり得る。本発明のその他の態様において、複数の試験条件下で利点を提供する化合物が有利となり得る。

【０８９２】

データを、平均値±標準誤差として描写し、一方向ＡＮＯＶＡ（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ４．０、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｉｎｃ．、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）により、Ｄｕｎｎｅｔｔのポストホック試験を用いて群間差異について分析した。

【０８９３】

このように、本発明を大まかに開示し、上述の代表的な実施形態を参照して例示してきた。当業者であれば、その趣旨および範囲から逸脱することなく、本発明に様々な修正が為され得ることを認識するであろう。すべての刊行物、特許出願および交付済み特許は、参照することにより、各個別の刊行物、特許出願または交付済み特許が、参照することによりその全体が組み込まれることを具体的かつ個々に指示されているかのような場合と同程度まで、本明細書に組み込まれる。参照することにより組み込まれるテキスト中に含有されている定義は、この開示中の定義に矛盾する程度であれば除外される。

【０８９４】

「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ／ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という語および「を有する／含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という語は、本発明を参照して本明細書で使用される場合、規定された特色、整数、ステップまたは成分の存在を特定するために使用されるが、１つまたは複数の他の特色、整数、ステップ、成分またはそれらの群の存在または付加を排除しない。

【０８９５】

明確にするために別個の実施形態の文脈において記述されている本発明のいくつかの特色を、単一の実施形態において組み合わせて提供してもよいことが理解される。反対に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈において記述されている本発明の様々な特色を、別個にまたは任意の適切なサブ組合せで提供してもよい。

【０８９６】

前述から、本発明の新規概念の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、多数の修正形態および変形形態が成立し得ることが明らかであろう。本開示は、本発明の例示を記載することが意図されており、例示されている特定の実施形態に本発明を限定することは意図していないことが理解されるであろう。本開示は、添付の特許請求の範囲により、そのような修正形態すべてを特許請求の範囲内に入るものとして包括することが意図されている。

【０８９７】

いずれかの請求項中で言及されている技術的特色に参照符号が続く場合、これらの参照符号は、特許請求の範囲の明瞭度を増大させることを唯一の目的として含まれたものであり、したがって、そのような参照符号によって一例として特定されている各要素の範囲に対し、そのような参照符号は、いかなる制限効果も有さない。

【図１】

図１Ａ

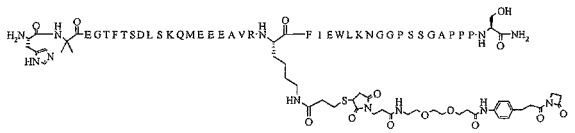
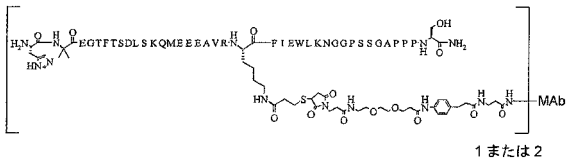


図１Ｂ



【図２】

図２Ａ

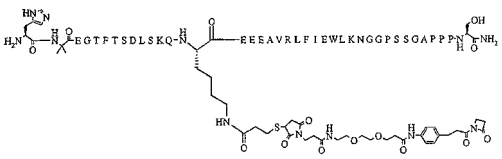
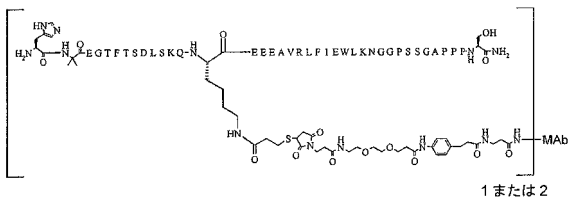
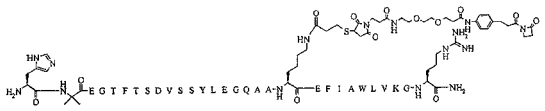


図２Ｂ



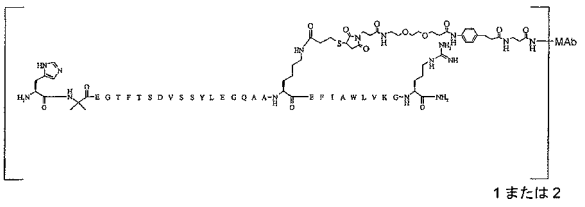
【図３】

図３



【図４】

図４



【図５】

図５Ａ

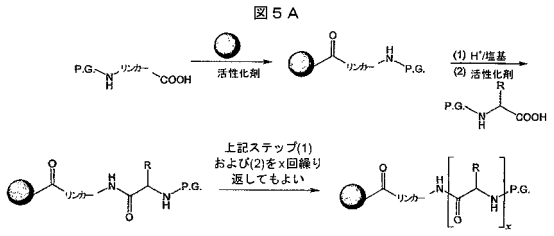
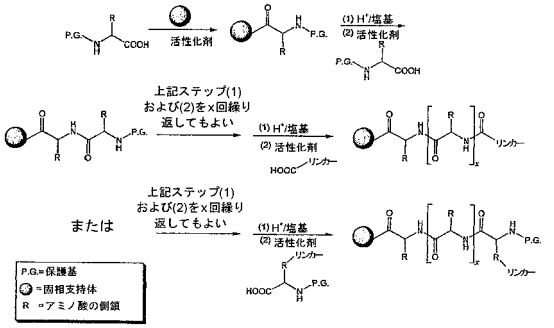
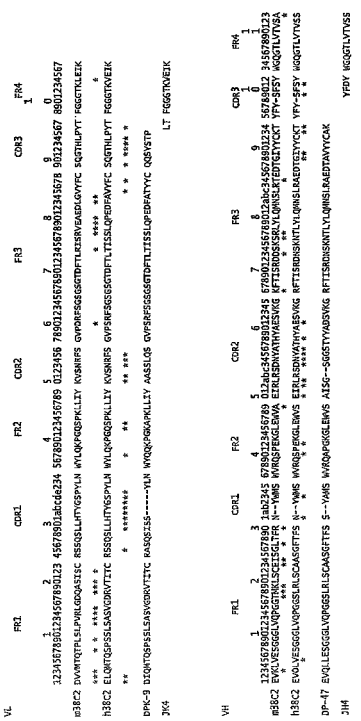


図５Ｂ



【図６】

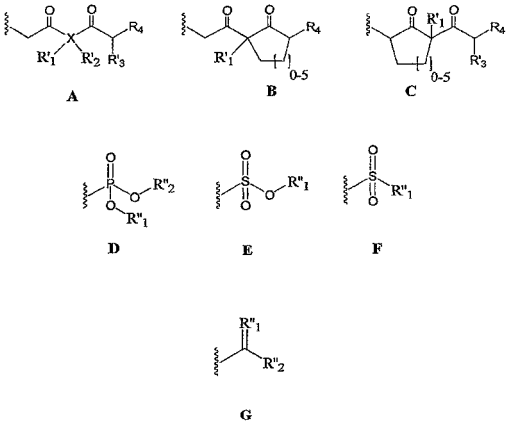
図６



【図７】

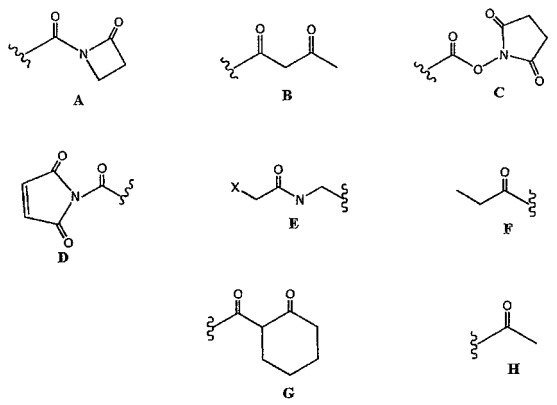
図７

リンカー反応基



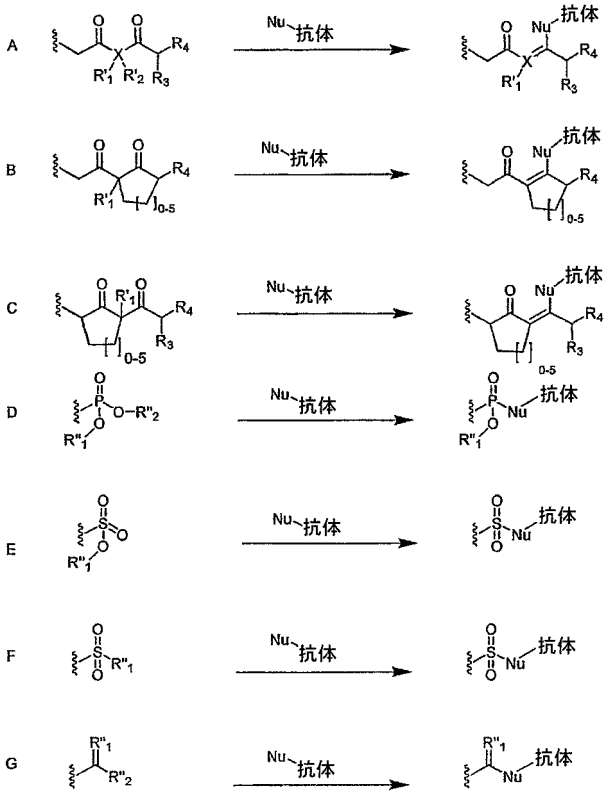
【図８】

図８



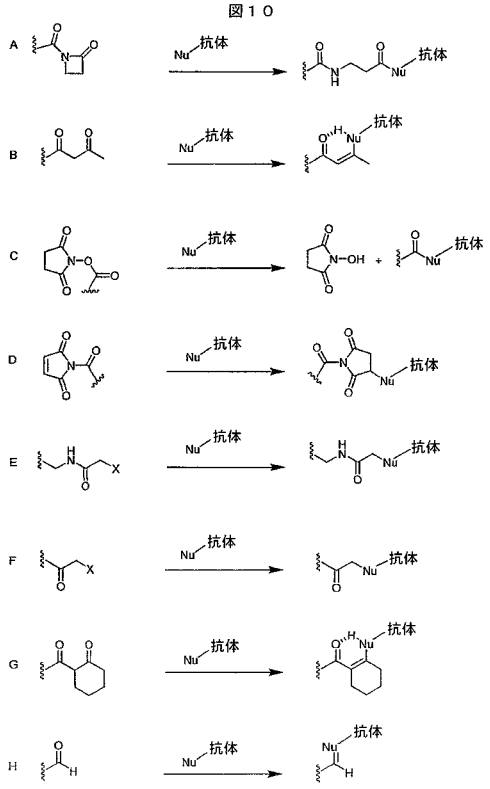
【図９】

図９



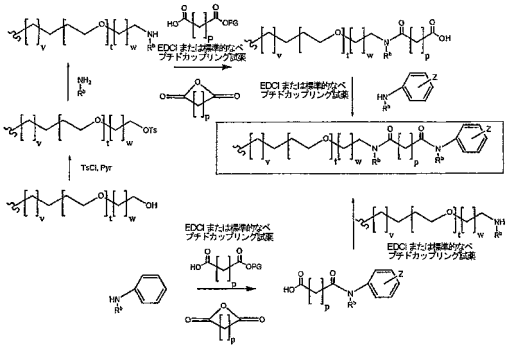
【図１０】

図１０



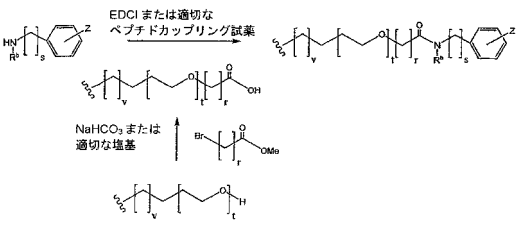
【図１１】

図１１



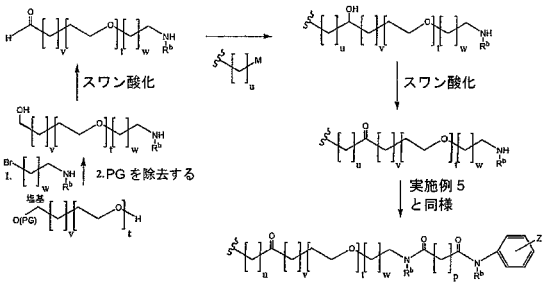
【図１２】

図１２



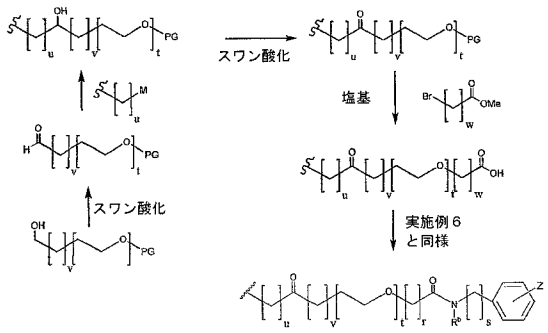
【図１３】

図１３



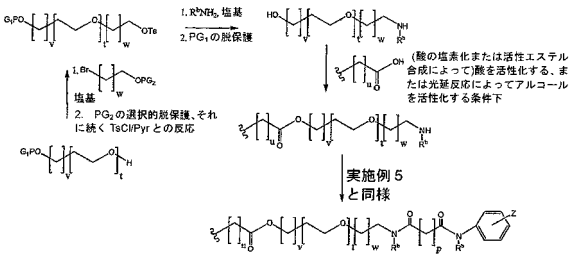
【図１４】

図１４



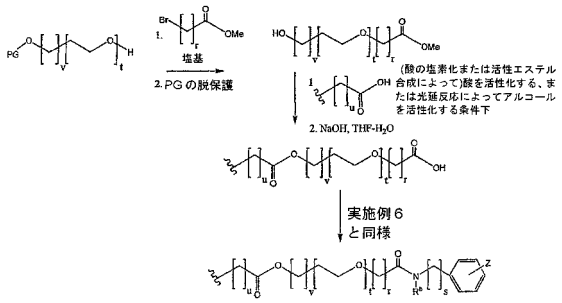
【図１５】

図１５



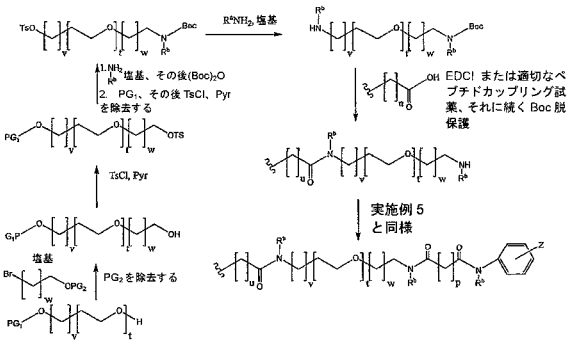
【図１６】

図１６



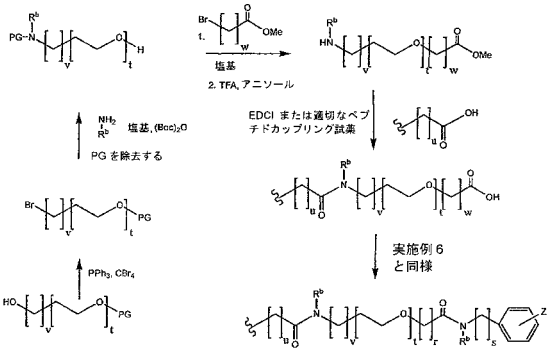
【図１７】

図１７



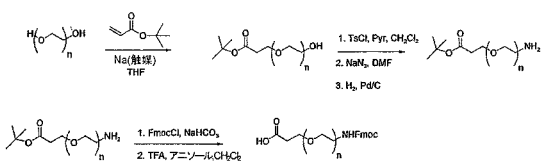
【図１８】

図１８



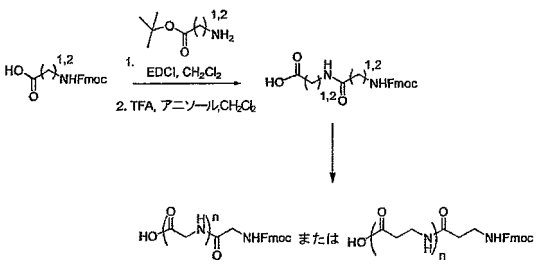
【図１９】

図１９



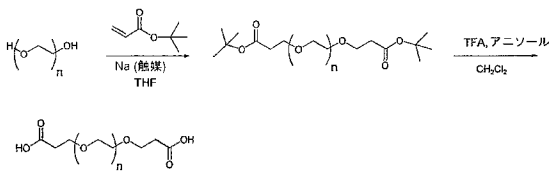
【図２０】

図２０



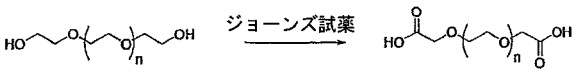
【図２１】

図２１



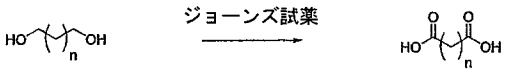
【図２２】

図２２



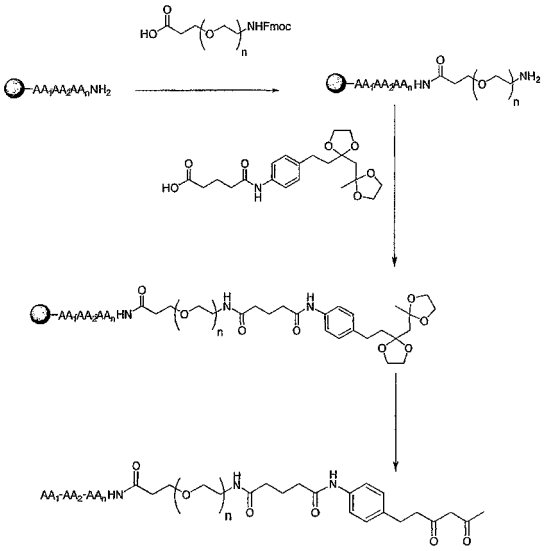
【図２３】

図２３



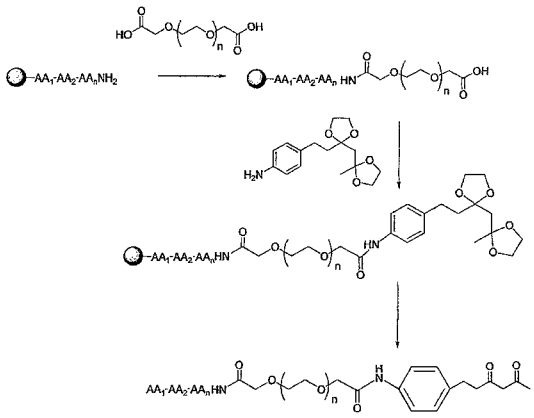
【図２４】

図２４



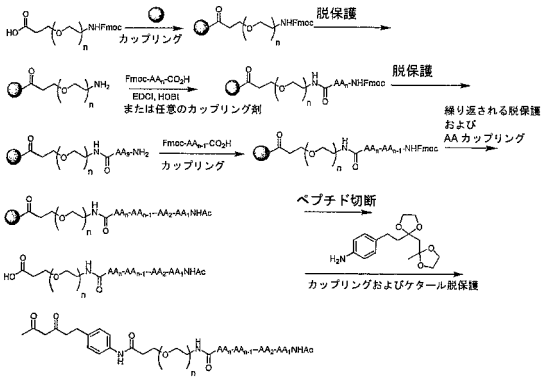
【図２５】

図２５



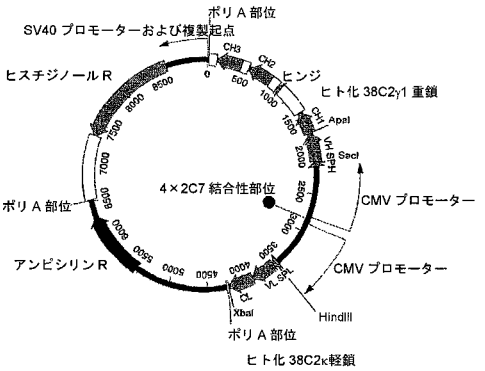
【図２６】

図２６



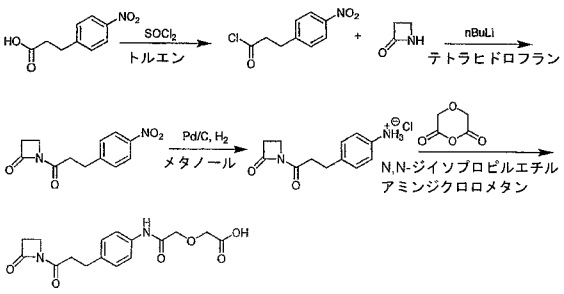
【図２７】

図２７



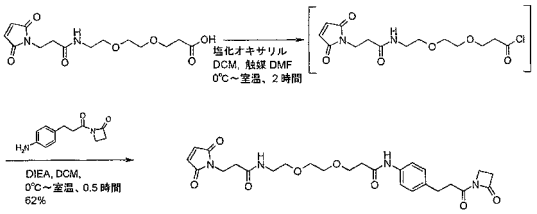
【図２８】

図２８



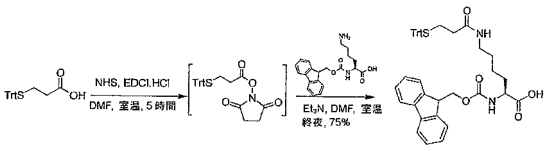
【図２９】

図２９



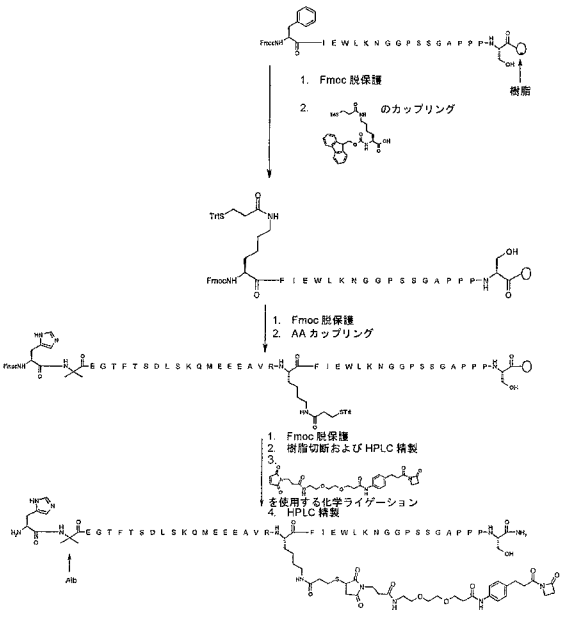
【図３０】

図３０



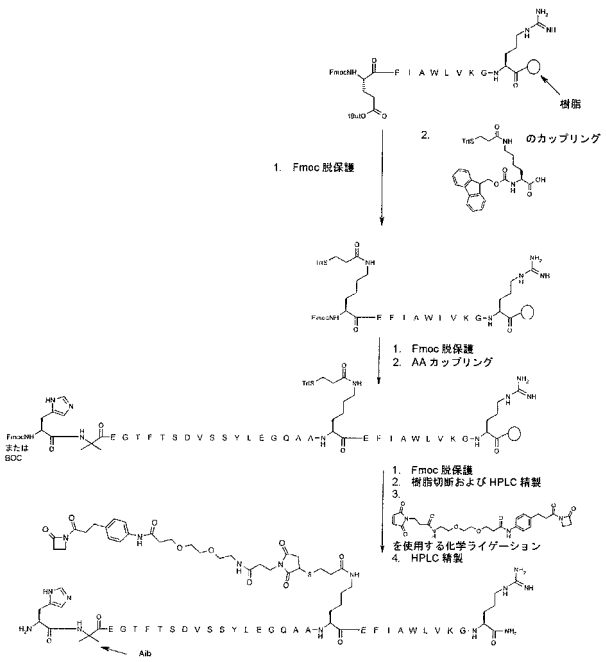
【図３１】

図３１



【図３２】

図３２



【図３３】

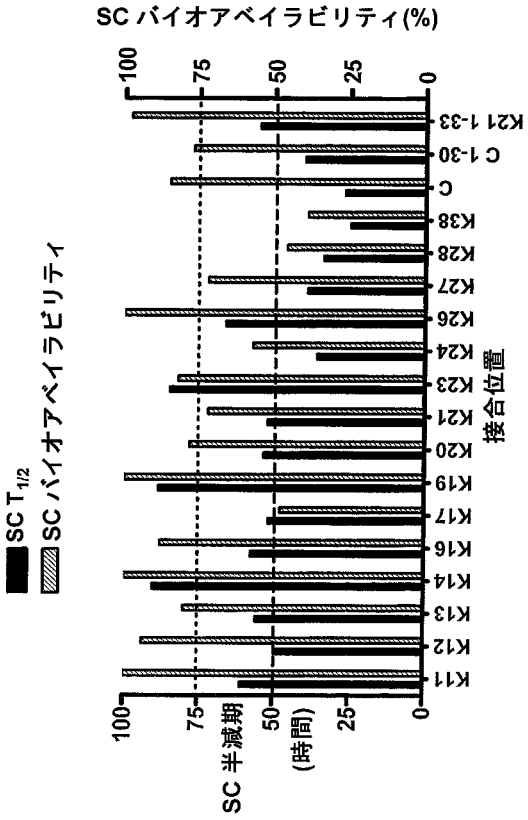
図３３

軽鎖(219 アミノ酸):
ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLLHTYGSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCSQGTHLPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

重鎖(448 アミノ酸):
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATHYAE
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTGIYYCKTYFYSFSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

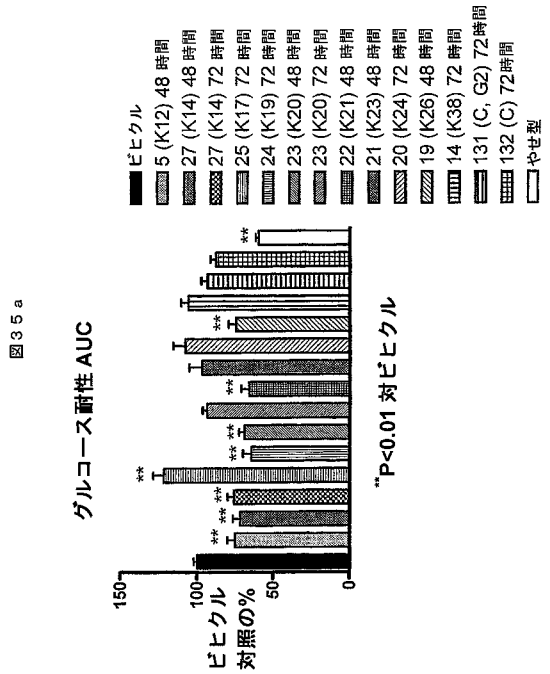
【図３４】

図３４



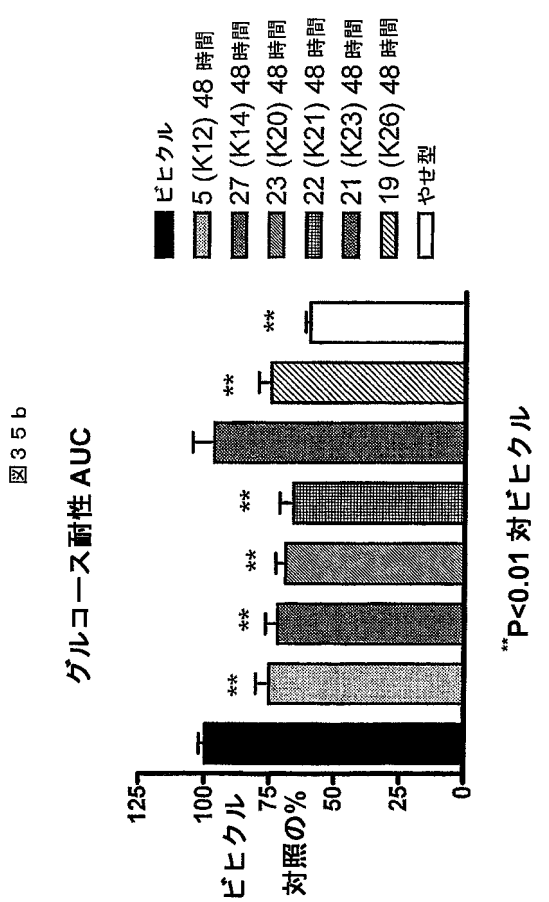
【図３５－１】

図３５ａ

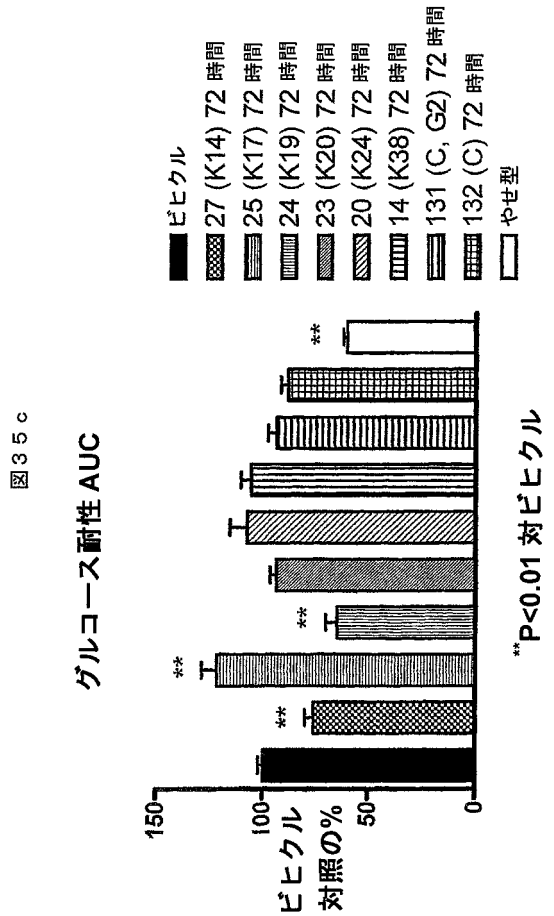


【図３５－２】

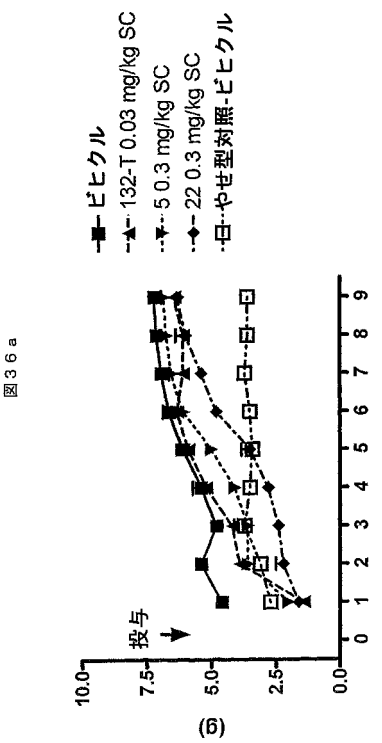
図３５ｂ



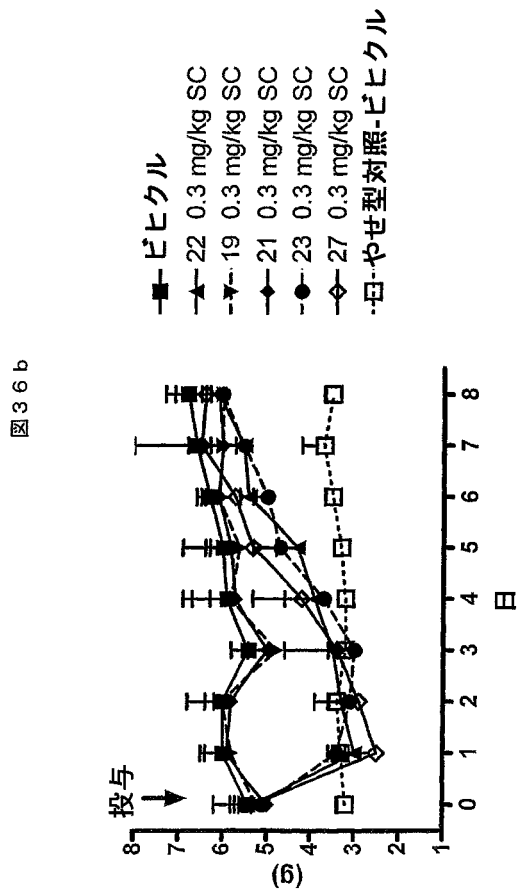
【図３５－３】



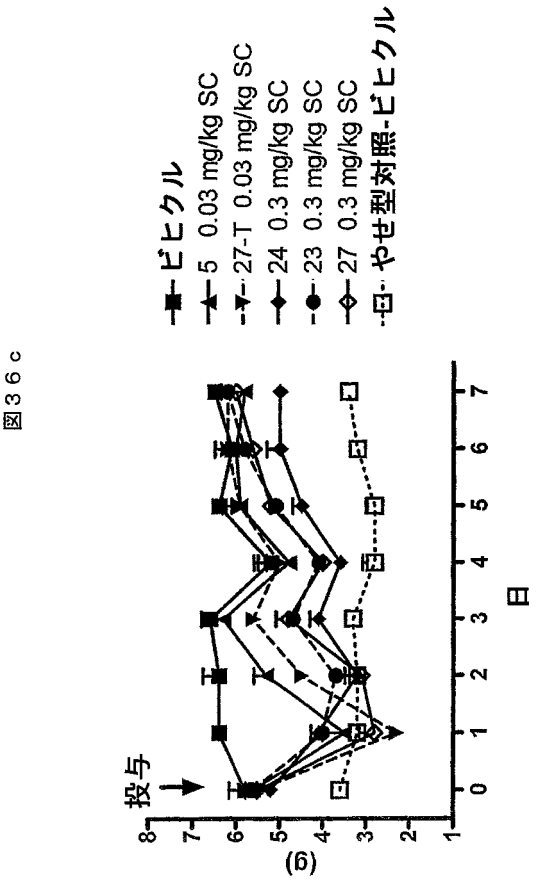
【図３６－１】



【図３６－２】



【図３６－３】



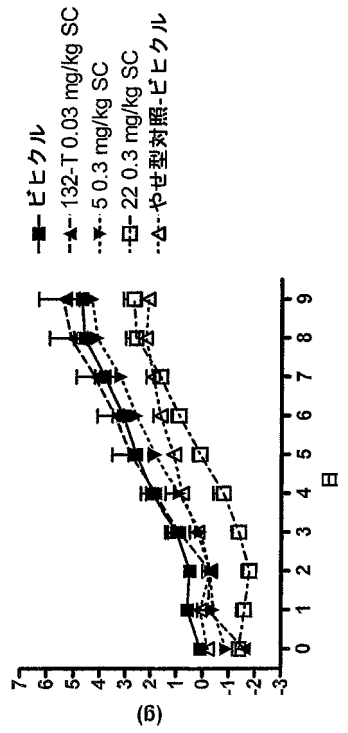
【図３６－４】

図３６ｄ



【図３７－１】

図３７ａ



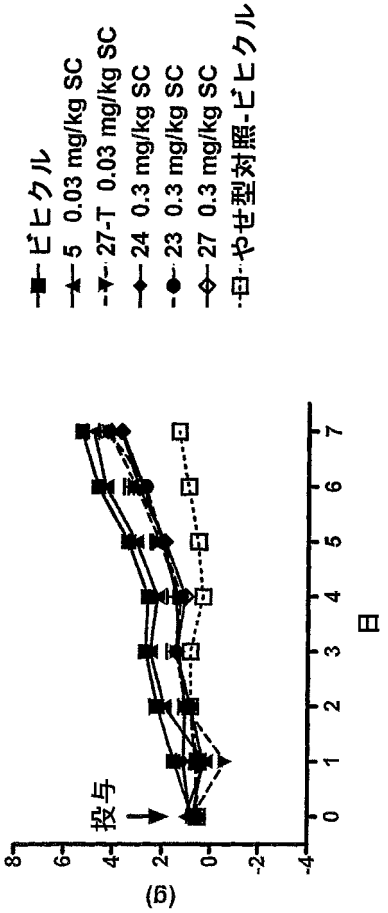
【図３７－２】

図３７ｂ



【図３７－３】

図３７ｃ



【図３７－４】

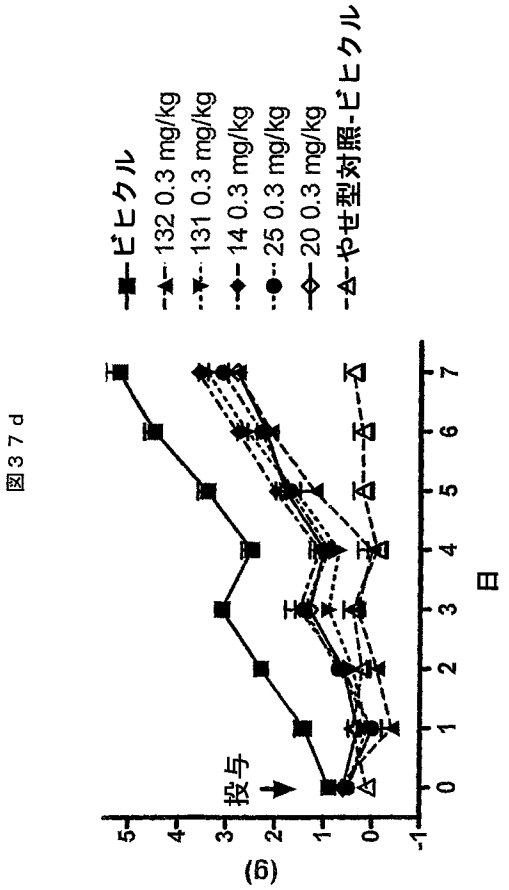


図３７ｄ

【図３８】

図３８ａ

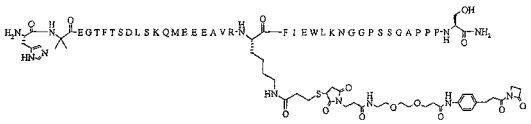
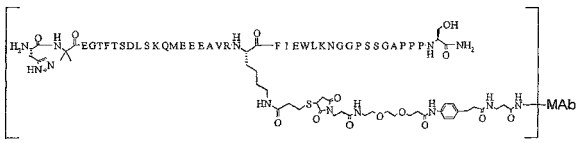


図３８ｂ



１または２

【図３９】

図３９ａ

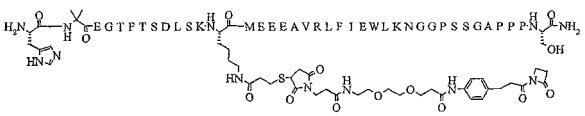
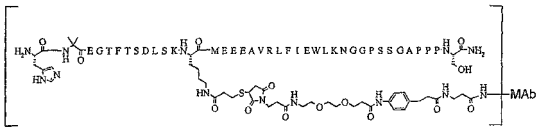


図３９ｂ



１または２

【図４０】

図４０ａ

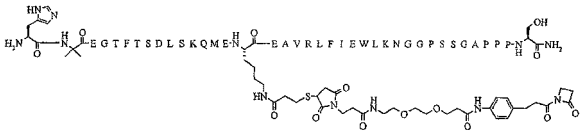
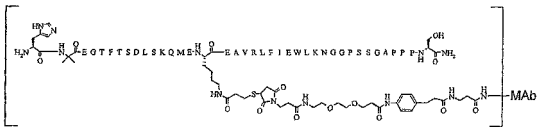


図４０ｂ



１または２

【図４１】

図４１ａ

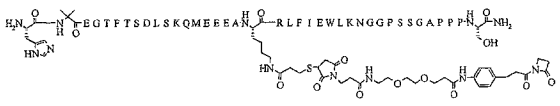
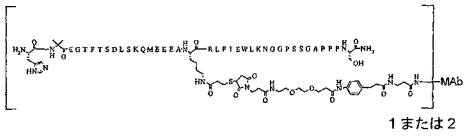


図４１ｂ



【図４２】

図４２ａ

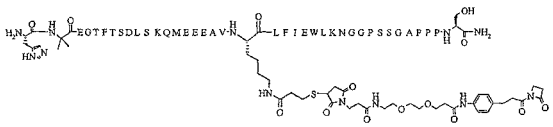
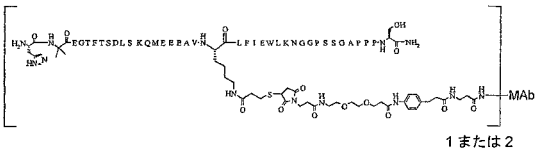


図４２ｂ



【図４３】

図４３ａ

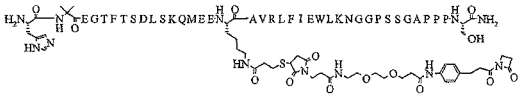
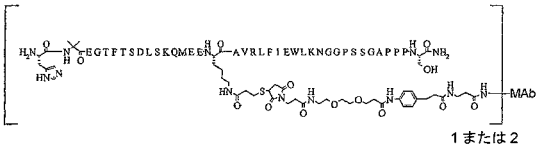


図４３ｂ



【図４４】

図４４ａ

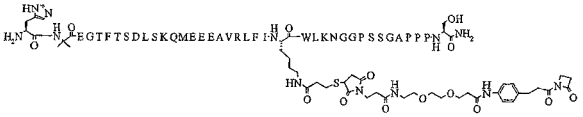
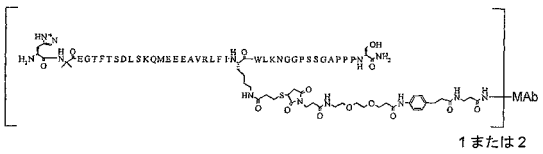
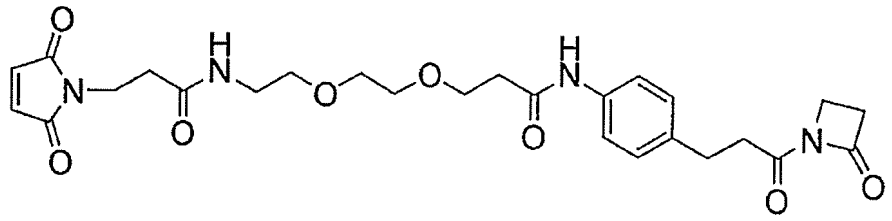


図４４ｂ



【配列表】
2012184232000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成24年4月23日(2012.4.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３２】
【図１】図１Aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図１Bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図２】図２Aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図２Bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。
【図３】式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。
【図４】式ＩＩまたは式ＩＩＩに従う一実施形態を例示する図である。
【図５】図５Aは、本発明の標的化剤－リンカー複合体の固相合成を例示する図である。図５Bは、本発明の標的化剤－リンカー複合体の固相合成を例示する図である。
【図６】ｍ３８ｃ２（配列番号７７および７８）、ｈ３８ｃ２（配列番号７９および８０）、ならびにヒト生殖細胞系ＤＰＫ－９（配列番号８１）、ＤＰ－４７（配列番号８２）、ＪＫ４（配列番号８３）およびＪＨ４（配列番号８４）の可変ドメインのアミノ酸配列アラインメントを例示する図である。フレームワーク領域（ＦＲ）および相補性決定領域（ＣＤＲ）は、Ｋａｂａｔらによって定義されている。アスタリスクは、ｍ３８ｃ２とｈ３８ｃ２との間またはｈ３８ｃ２とヒト生殖細胞系との間の差異をマークしている。
【図７】リンカー反応基としての役割を果たすことができる様々な構造を示す図である。構造Ａ中のＸは、Ｎ、Ｃまたはその他任意のヘテロ原子であってよい。構造Ａ～Ｃ中のＲ’$_1$、Ｒ’$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、例えば、Ｃ、Ｈ、Ｎ、Ｏ、Ｐ、Ｓ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）またはその塩を含む置換基を表す。これらの置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソアルキル、オキソアルケニル、オキソアルキニル、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、スルホアルキル、スルホアルケニル、スルホアルキニル、ホスホアルキル、ホスホアルケニルまたはホスホアルキニル基等の基を含んでもよい。Ｒ’$_2$およびＲ$_3$は、構造ＢおよびＣに例示されている通りの環状構造の一部であってよい。構造Ａ～Ｃは、抗体中の結合性部位の、表面にアクセス可能な反応性求核基（例えば、リシンまたはシステイン側鎖）と可逆的な共有結合を形成する。例えば、構造Ａは、ＸがＮである場合ならびにＲ’$_1$およびＲ$_3$が環状構造の一部を形成する場合、反応性求核剤と不可逆的な共有結合を形成することができる。構造Ｄ～Ｇは、抗体中の結合性部位において、反応性求核基と非可逆的な共有結合を形成することができる。これらの構造において、Ｒ”$_1$およびＲ”$_2$は、Ｃ、Ｏ、Ｎ、ハロゲン化物またはメシルもしくはトシル等の離脱基を表す。
【図８】抗体中の結合性部位における反応性アミノ酸側鎖による反応性修飾に適しており、したがってリンカー反応基としての役割を果たし得る、様々な求電子剤を示す図である。主要なもの：（Ａ）アシルβ－ラクタム、（Ｂ）単純ジケトン、（Ｃ）スクシンイミド活性エステル、（Ｄ）マレイミド、（Ｅ）リンカーを有するハロアセトアミド、（Ｆ）ハロケトン、（Ｇ）シクロヘキシルジケトンおよび（Ｈ）アルデヒド。波線は、残りのリンカーまたは標的化剤との結合点を指示している。Ｘはハロゲンを指す。
【図９】抗体中の結合性部位における求核性（「ｎｕ」）側鎖の、図７中の化合物Ａ～Ｇへの付加を示す図である。
【図１０】抗体中の結合性部位における求核性側鎖の、図８中の化合物Ａ～Ｈへの付加を示す図である。
【図１１】

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１５０】
【化２８】



の合成を示す図である。
【図３０】ＧＡ標的化ペプチド中において使用するための側鎖修飾リシンの合成を示す図である。
【図３１】ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号２２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－リンカー複合体の合成を示す図である。
【図３２】ペプチド中の側鎖修飾Ｌｙｓ残基を介し、図２９に記載の２０原子ＡＺＤマレイミドリンカーと連結している配列番号３２のＧＡ標的化ペプチドを含むＧＡ標的化剤－リンカー複合体の合成を示す図である。
【図３３】ヒト化３８ｃ２　ＩｇＧ１の一実施形態の軽鎖および重鎖のアミノ酸配列を例示する図である。
【図３４】図１～４のリンカーを介し、リシン残基またはＫ（ＳＨ）残基によって（指示されている位置で、例えば、Ｋ１１は、ＫまたはＫ（ＳＨ）残基によって１１位で連結していることを意味する）ｈ３８ｃ２抗体と連結している、下記の通りの本発明の配列番号Ｋ１１：配列番号２９、Ｋ１２：配列番号５、Ｋ１３：配列番号２８、Ｋ１４：配列番号２７、Ｋ１６：配列番号２６、Ｋ１７：配列番号２５、Ｋ１９：配列番号２４、Ｋ２０：配列番号２３、Ｋ２１：配列番号２２、Ｋ２３：配列番号２１、Ｋ２４：配列番号２０、Ｋ２６：配列番号１９、Ｋ２７：配列番号１３２、Ｋ２８：配列番号１８、Ｋ３８：配列番号１４、Ｃ：配列番号３、Ｃ１～３０：配列番号３０、Ｋ２１　１～３３：配列番号３１のうちの１つに従うペプチドを含む本発明の化合物の皮下半減期（ＳＣ　Ｔ１／２）およびパーセントバイオアベイラビリティを示す図である。ＳＣ　Ｔ１／２（皮下半減期）は、マウスへの化合物のＳＣ注射およびＥＬＩＳＡによる化合物濃度の検出によって得られた。ＳＣバイオアベイラビリティは、ＩＶ注射されたマウスからの化合物の曲線下面積とＳＣ注射されたマウスからの同じ化合物の曲線下面積との比率を表す。
【図３５－１】グルコース耐性試験（ＧＴＴ）の４８時間試験および７２時間試験からのデータのアマルガム化の結果を示す図である。ここで使用されている０．３ｍｇ／ｋｇの単回ＳＣ用量－本発明の化合物は、図１～４に示されているリンカー構造を介してヒト化アルドラーゼ抗体ｈ３８ｃ２と複合した特定の配列番号で呼ばれる。化合物は、上記で指示されている通り、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで投薬した（ここでも、ＫまたはＫ（ＳＨ）置換を介し、各アミノ酸位置で連結されている）。
【図３５－２】グルコース耐性試験（ＧＴＴ）の４８時間データである。ここで使用されている０．３ｍｇ／ｋｇの単回ＳＣ用量－本発明の化合物は、図１～４に示されているリンカー構造を介してヒト化アルドラーゼ抗体ｈ３８ｃ２と複合した特定の配列番号で呼ばれる。化合物は、上記で指示されている通り、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで投薬した（ここでも、ＫまたはＫ（ＳＨ）置換を介し、各アミノ酸位置で連結されている）。
【図３５－３】グルコース耐性試験（ＧＴＴ）の７２時間データである。ここで使用され

ている０．３ｍｇ／ｋｇの単回ＳＣ用量－本発明の化合物は、図１～４に示されているリンカー構造を介してヒト化アルドラーゼ抗体ｈ３８ｃ２と複合した特定の配列番号で呼ばれる。化合物は、上記で指示されている通り、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで投薬した（ここでも、ＫまたはＫ（ＳＨ）置換を介し、各アミノ酸位置で連結されている）。

【図３６－１】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。

【図３６－２】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。

【図３６－３】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。

【図３６－４】１日の食物摂取量：図３５で試験したのと同じ動物についての体重変化分析の結果を示す図である。

【図３７－１】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。

【図３７－２】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。

【図３７－３】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。

【図３７－４】図３５および３６で試験したのと同じ動物についての累積体重変化の図である。

【図３８】図３８aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図３８bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図３９】図３９aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図３９bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図４０】図４０aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図４０bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図４１】図４１aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図４１bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図４２】図４２aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図４２bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図４３】図４３aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図４３bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

【図４４】図４４aは、式Ｉに従う一実施形態を例示する図である。図４４bは、式ＩＩまたは式ＩＩＩのいずれかに従う一実施形態を例示する図である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/155*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155		
Ａ６１Ｋ	*31/195*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/195		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ｃ１２Ｎ	*15/09*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
			Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	

(74)代理人 100147186
弁理士 佐藤 眞紀
(74)代理人 100174447
弁理士 龍田 美幸
(72)発明者 カート ブラッドショー
アメリカ合衆国 ９２１２９ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 パイン・メイナー・コート ２９６８
(72)発明者 スクマー サカムリ
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 スイート ２００ ジュディシアル・ドライブ ９３８１ コヴェックス・リサーチ・エルエルシー内
(72)発明者 ヤンウェン フ
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 スイート ２００ ジュディシアル・ドライブ ９３８１ コヴェックス・リサーチ・エルエルシー内
(72)発明者 ブライアン オーツ
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 スイート ２００ ジュディシアル・ドライブ ９３８１ コヴェックス・リサーチ・エルエルシー内
(72)発明者 ジョエル デシャーナイス
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 スイート ２００ ジュディシアル・ドライブ ９３８１ コヴェックス・リサーチ・エルエルシー内
(72)発明者 デイヴィッド ツメルティ
アメリカ合衆国 ９２１２７ カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 ＃１０５ ウィトコム・ウェイ １０４１７

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 CA04 CA20 DA06 EA03 GA11
4C084 AA02 AA07 AA19 BA01 BA22 BA23 BA32 CA59 DB35 NA14
NA15 ZC351 ZC751
4C086 AA01 BC82 DA21 MA02 MA04 NA05 ZC35 ZC75
4C206 AA01 GA07 GA36 HA31 MA02 MA04 NA05 ZC35 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA18 EA20 FA33