

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年7月20日(2006.7.20)

【公表番号】特表2006-510571(P2006-510571A)

【公表日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-013

【出願番号】特願2003-573017(P2003-573017)

【国際特許分類】

C 07 K	4/00	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	31/06	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 K	5/103	(2006.01)
C 07 K	14/47	(2006.01)
C 07 K	14/655	(2006.01)
C 07 K	16/00	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
C 12 N	9/99	(2006.01)

【F I】

C 07 K	4/00	Z N A
A 61 K	39/395	C
A 61 P	1/00	
A 61 P	19/02	
A 61 P	29/00	
A 61 P	29/00	1 0 1
A 61 P	31/06	
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 0 1
C 07 K	5/103	
C 07 K	14/47	
C 07 K	14/655	
C 07 K	16/00	
A 61 K	37/02	
C 12 N	9/99	

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月31日(2006.5.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

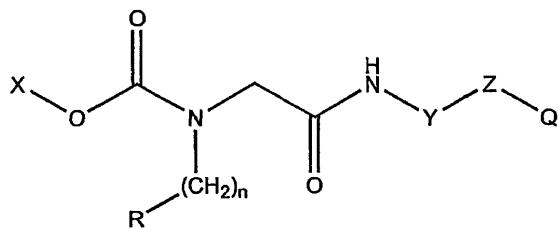
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



(式中、

Xが細胞毒性剤または治療剤であり；

nが0～6の整数であり、(CH₂)_nが置換もしくは非置換の直鎖または分岐鎖であり、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、環状、ヘテロ環状、芳香族、またはヘテロ芳香族基であり；

RがN(R₁R₂)、OR₁、またはSR₁であり、ここでR₁とR₂が独立に水素または低級アルキル基であり；

Yが親水性スペーサー配列であるか、または除外され；

Zが、QのN末端またはQの互換性のある側鎖のアミノ基によりQに結合している場合には、Qの少なくとも50%の生物活性を保つ結合ペプチドであり、式

A-B-C-E-F

(式中、

AがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、もしくはL-Serであるか、または削除され；

BがD-LysもしくはD-Tyrであるか、または削除され；

CがLys、Ser、hSer、Thr、Nle、Abu、Nva、(2、3、もしくは4)3-ピリジル-Ala(Pal)、Orn、Dab、Dap、4-NH₂-Phe、D-4-OH-Pro、もしくはL-4-OH-Proであるか、または削除され；

EがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり；かつ

FがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、L-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり、

但し、A、B、C、およびEがそれぞれTyr、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、FがLysでなく；かつA、B、C、およびEがそれぞれLys、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、EがTyrまたはLysでなく；かつAとBが削除され、かつCとEがそれぞれLysとTyrである場合には、FがTyrまたはLysでないものとする)

を有するものであり；かつ

Qが標的化部分であり、または除外される)

により表される抱合体化合物。

【請求項2】

Xが細胞毒性剤である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

細胞毒性剤がアルキル化剤、抗生物質、代謝拮抗剤、チューブリン阻害剤、トポイソメラーゼIもしくはII阻害剤、ホルモン作用剤もしくは拮抗剤、アポトーシス剤、または免疫調整剤である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

細胞毒性剤がカンプトテシン、ホモカンプトテシン、コルヒチン、コンブレタスタチン、ドリストチン、ドキソルビシン、メトトレキセート、ポドフィロトキシン、リゾキシン、リゾキシンD、タキソール、パクリタキソール、CC1065、マイタンシノイド、またはこれらの誘導体もしくは類似体である、請求項2記載の化合物。

【請求項5】

親水性スペーサー配列が化合物の親水性体内分布を増大させるペプチドである、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

ペプチドが式U(V-V)_nを有し、UがD-Pro、L-Pro、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、サルコシン、Lys、Orn、Dab、Dap、4-NH₂-Phe、または(NH₂-(CH₂)_m-COOH)（式中、mが2から10までである（2と10を含む））であるか、または削除される）であり；各VがD-Ser、L-Ser、D-Thr、L-Thr、D-Gln、L-Gln、D-Asn、L-Asu、D-4-OH-Pro、またはL-4ヒドロキシ-Proからなる群から独立に選択され；かつnが1から50までである（1と50を含む）、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

Vが独立にD-SerまたはL-Serである、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

少なくとも1つのVがD-アミノ酸である、請求項6記載の化合物。

【請求項9】

親水性スペーサー配列が親水性ポリマーである、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

親水性ポリマーがポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、HPMA (N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド) もしくはHPMAコポリマー、-，-ポリ(N-ヒドロキシエチル)-DL-アスパルトアミド (PHEA)、または-，-ポリ(N-ヒドロキシプロピル)-DL-アスパルトアミドである、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

標的化部分が生物活性ペプチドである、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

生物活性ペプチドがソマトスタチン、ボンベシン、KiSSペプチド、ウロテンシンIIペプチド、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) IおよびIIペプチド、オクトレオチド、デプレオチド、バプレオチド、血管作用性腸管ペプチド (VIP)、コレシストキニン (CCK)、インスリン様成長因子 (IGF)、RGD含有ペプチド、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) ペプチド、ニューロテンシン、カルシトニン、抗腫瘍抗体の相補性決定領域を含むペプチド、グルタチオン、アミノ酸配列YIGSRを含む白血球親和性ペプチド、血小板因子-4 (PF-4) とリジンに富む配列のヘパリン結合領域、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、-アミロイドペプチド、-オピオイド拮抗剤、アネキシン-V、エンドテリン、インターロイキン (IL) -1、IL-1ra、IL-2、IL-8、ロイコトリエンB4 (LTB4)、走化性ペプチド、GP IIb/IIIa受容体拮抗剤、上皮成長因子、ヒト好中球エラスター-ゼ阻害剤、プラスミン阻害剤、抗菌性ペプチド、アプチサイドP280、アプチサイドP274、トロンボスポンジン受容体、ビチスタチン、下垂体アデニリルシクラーゼ1型受容体 (PAC1)、フィブリン鎖、またはこれらの誘導体もしくは類似体である、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

生物活性ペプチドが抗体または抗体断片である、請求項11記載の化合物。

【請求項14】

白血球親和性ペプチドがP483Hである、請求項12記載の化合物。

【請求項15】

-オピオイド拮抗剤がITIPP (psi) である、請求項12記載の化合物。

【請求項16】

走化性ペプチドがN-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン-リジン (fMLF) である、請求項12記載の化合物。

【請求項17】

GP IIb/IIIa受容体拮抗剤がDMP444である、請求項12記載の化合物。

【請求項18】

ヒト好中球エラスター-ゼ阻害剤がEPI-HNE-2またはEPI-HNE-4である、請求項12記載の化合物。

【請求項 19】

トロンボスポンジン受容体がTP-1300である、請求項12記載の化合物。

【請求項 20】

生物活性ペプチドが哺乳動物の体内の細胞または組織に化合物を標的化する、請求項11記載の化合物。

【請求項 21】

標的化部分が、哺乳動物の体内の細胞または組織に化合物を標的化するファージディスプレイライブラリまたはその保存的置換から誘導されるペプチドである、請求項1記載の化合物。

【請求項 22】

細胞または組織が癌細胞、白血球細胞、心臓組織、脳組織、または結核に罹った結節を含む、請求項20または21記載の化合物。

【請求項 23】

組織が腫瘍または増殖性血管形成血管である、請求項20または21記載の化合物。

【請求項 24】

血管が眼中にあるものである、請求項23記載の化合物。

【請求項 25】

Qがソマトスタチンペプチドである、請求項1記載の化合物。

【請求項 26】

Qがボンベシンペプチドである、請求項1記載の化合物。

【請求項 27】

抗体がモノクローナル抗体またはこれらの断片である、請求項13記載の化合物。

【請求項 28】

ZがD-Ser-Nle-D-Ser-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 29】

ZがD-Ser-Lys-D-Ser-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 30】

ZがD-Ser-Lys-D-Tyr-D-Tyrである、請求項1記載の化合物。

【請求項 31】

ZがD-Ser-Lys-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 32】

ZがD-Ser-Ser-D-Lys-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 33】

ZがD-Ser-Ser-D-Lys-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 34】

ZがD-Ser-Nle-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 35】

ZがD-Ser-Pal-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 36】

ZがD-Ser-Thr-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 37】

ZがLys-D-Ser-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 38】

ZがSer-D-Lys-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 39】

ZがSer-D-Lys-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 40】

ZがNle-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 41】

ZがLys-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 2】

ZがPal-D-Lys-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 3】

ZがThr-D-Tyr-D-Serである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 4】

ZがD-Ser-D-Lysである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 5】

ZがD-Ser-D-Tyrである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 6】

ZがD-Lys-D-Lysである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 7】

ZがD-Lys-D-Tyrである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 8】

ZがD-Tyr-D-Lysである、請求項1記載の化合物。

【請求項 4 9】

Zが式

E-F

(式中、

EがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Gln、またはL-Glnであり；および

FがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、L-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnである)を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 5 0】

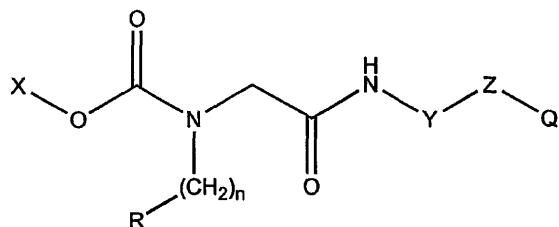
Rが1~20個の炭素原子を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項 5 1】

Rが1~8個の炭素原子を含む、請求項50記載の化合物。

【請求項 5 2】

式



(式中、Xが細胞毒性剤または治療剤であり；

nが0~6の整数であり、(CH₂)_nが置換もしくは非置換の直鎖または分岐鎖であり、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、環状、ヘテロ環状、芳香族、またはヘテロ芳香族基であり；

RがN(R₁R₂)、OR₁、またはSR₁であり、R₁とR₂が独立に水素または低級アルキル基であり；

Yが親水性スペーサー配列であるか、または除外され；

Zが、QのN末端またはQの互換性のある側鎖のアミノ基によりQに結合している場合には、Qの少なくとも50%の生物活性を保つ結合ペプチドであり、式

A-B-C-E-F

(式中、

AがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、もしくはL-Serであるか、または削除され；

BがD-LysもしくはD-Tyrであるか、または削除され；

CがLys、Ser、hSer、Thr、Nle、Abu、Nva、(2、3、もしくは4)3-ピリジル-Ala(Pal)、Orn、Dab、Dap、4-NH₂-Phe、D-4-OH-Pro、もしくはL-4-OH-Proであるか、または削除され；

EがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり；かつ

FがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、L-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり、

但し、A、B、C、およびEがそれぞれTyr、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、FがLysでなく；かつA、B、C、およびEがそれぞれLys、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、EがTyrまたはLysでなく；かつAとBが削除され、かつCとEがそれぞれLysとTyrである場合には、FがTyrまたはLysでないものとする)

を有するものであり；かつ

Qが標的化部分であるか、または除外される)

を有する治療的に有効な量の化合物を疾患に罹っている被験者に投与することを含む疾患を治療する方法。

【請求項 5 3】

Xが細胞毒性剤である、請求項52記載の方法。

【請求項 5 4】

細胞毒性剤がカンプトテシン、ホモカンプトテシン、コルヒチン、コンブレタスタチン、ドリストチチン、ドキソルビシン、メトトレキセート、ポドフィロキシン、リゾキシン、リゾキシンD、タキソール、パクリタキソール、CC1065、マイタンシノイド、またはこれらの誘導体もしくは類似体である、請求項53記載の方法。

【請求項 5 5】

親水性スペーサー配列が化合物の親水性体内分布を増大させるペプチドである、請求項52記載の方法。

【請求項 5 6】

ペプチドが式U(V-V)_nを有し、UがD-Pro、L-Pro、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、サルコシン、Lys、Orn、Dab、Dap、4-NH₂-Phe、または(NH₂-(CH₂)_m-COOH)(式中、mが2から10までである(2と10を含む))であるか、または削除される)であり；各VがD-Ser、L-Ser、D-Thr、L-Thr、D-Gln、L-Gln、D-Asn、L-Asn、D-4-OH-Pro、またはL-4ヒドロキシ-Proからなる群から独立に選択され；かつnが1から50までである(1と50を含む)、請求項55記載の方法。

【請求項 5 7】

Vが独立にD-SerまたはL-Serである、請求項56記載の方法。

【請求項 5 8】

少なくとも1つのVがD-アミノ酸である、請求項56記載の方法。

【請求項 5 9】

親水性スペーサー配列が親水性ポリマーである、請求項52記載の方法。

【請求項 6 0】

親水性ポリマーがポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル、またはポリビニルアルコールである、請求項59記載の方法。

【請求項 6 1】

標的化部分が生物活性ペプチドである、請求項52記載の方法。

【請求項 6 2】

生物活性ペプチドがソマトスタチン、ポンベシン、KiSSペプチド、ウロテンシンIIペプチド、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)IおよびIIペプチド、オクトレオチド、

デプレオチド、バブレオチド、血管作用性腸管ペプチド (VIP)、コレシストキニン (CCK)、インスリン様成長因子 (IGF)、RGD含有ペプチド、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) ペプチド、ニューロテンシン、カルシトニン、抗腫瘍抗体の相補性決定領域を含むペプチド、グルタチオン、アミノ酸配列YIGSRを含む白血球親和性ペプチド、血小板因子-4 (PF-4) およびリジンに富む配列のヘパリン結合領域、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、 α -アミロイドペプチド、 α -オピオイド拮抗剤、アネキシン-V、エンドテリン、インターロイキン (IL)-1、IL-1ra、IL-2、IL-8、ロイコトリエンB4 (LTB4)、走化性ペプチド、GP IIb/IIIa受容体拮抗剤、上皮成長因子、ヒト好中球エラスターーゼ阻害剤、プラスミン阻害剤、抗菌性ペプチド、アプチサイドP280、アプチサイドP274、トロンボスポンジン受容体、ビチスタチン、下垂体アデニリルシクラーゼI型受容体 (PAC1)、フィブリン鎖、またはこれらの誘導体もしくは類似体である、請求項61記載の方法。

【請求項 6 3】

生物活性ペプチドが抗体または抗体断片である、請求項61記載の方法。

【請求項 6 4】

白血球親和性ペプチドがP483Hである、請求項62記載の方法。

【請求項 6 5】

α -オピオイド拮抗剤がITIPP (psi) である、請求項62記載の方法。

【請求項 6 6】

走化性ペプチドがN-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン-リジン (fMLFK) である、請求項62記載の方法。

【請求項 6 7】

GP IIb/IIIa受容体拮抗剤がDMP444である、請求項62記載の方法。

【請求項 6 8】

ヒト好中球エラスターーゼ阻害剤がEPI-HNE-2またはEPI-HNE-4である、請求項62記載の方法。

【請求項 6 9】

トロンボスponジン受容体がTP-1300である、請求項62記載の方法。

【請求項 7 0】

生物活性ペプチドが哺乳動物の体内の細胞または組織に化合物を標的化する、請求項61記載の方法。

【請求項 7 1】

標的化部分が哺乳動物の体内の細胞または組織に化合物を標的化するファージディスプレイライブリまたはその誘導体もしくは類似体から誘導されるペプチドである、請求項52記載の方法。

【請求項 7 2】

細胞または組織が癌細胞、白血球細胞、心臓組織、脳組織、または結核に罹った結節を含む、請求項70または71記載の方法。

【請求項 7 3】

組織が腫瘍または増殖性血管形成血管である、請求項70または71記載の方法。

【請求項 7 4】

血管が眼中にあるものである、請求項73記載の方法。

【請求項 7 5】

Qがソマトスタチンまたはこれらの類似体、ボンベシンまたはこれらの類似体、または抗体である、請求項52記載の方法。

【請求項 7 6】

Qがソマトスタチンペプチドである、請求項52記載の方法。

【請求項 7 7】

Qがボンベシンペプチドである、請求項52記載の方法。

【請求項 7 8】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項63記載の方法。

【請求項 7 9】

ZがD-Ser-Nle-D-Ser-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 0】

ZがD-Ser-Lys-D-Ser-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 1】

ZがD-Ser-Lys-D-Tyr-D-Tyrである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 2】

ZがD-Ser-Lys-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 3】

ZがD-Ser-Ser-D-Lys-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 4】

ZがD-Ser-Ser-D-Lys-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 5】

ZがD-Ser-Nle-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 6】

ZがD-Ser-Pal-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 7】

ZがD-Ser-Thr-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 8】

ZがLys-D-Ser-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 8 9】

ZがSer-D-Lys-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 0】

ZがSer-D-Lys-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 1】

ZがNle-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 2】

ZがLys-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 3】

ZがPal-D-Lys-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 4】

ZがThr-D-Tyr-D-Serである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 5】

ZがD-Ser-D-Lysである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 6】

ZがD-Ser-D-Tyrである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 7】

ZがD-Lys-D-Lysである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 8】

ZがD-Lys-D-Tyrである、請求項52記載の方法。

【請求項 9 9】

ZがD-Tyr-D-Lysである、請求項52記載の方法。

【請求項 1 0 0】

Zが式

E-F

(式中、

EがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Gln、またはL-Glnであり；および

FがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、L-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨ

ー D-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnである)を有する、請求項52記載の方法。

【請求項101】

疾患が炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、末端肥大症、結核、肺、胸、脳、眼、前立腺または結腸の腫瘍；神経内分泌起源の腫瘍；または不適切な血管増殖を引き起こす血管形成である、請求項52記載の方法。

【請求項102】

神経内分泌起源の腫瘍がカルチノイド症候群である、請求項101記載の方法。

【請求項103】

血管が眼中にあるものである、請求項101記載の方法。

【請求項104】

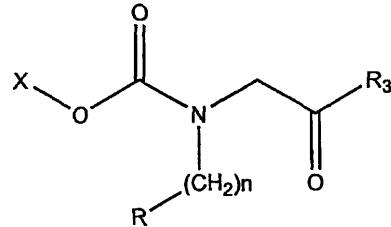
1~20個の炭素原子を含む、請求項52記載の方法。

【請求項105】

Rが1~8個の炭素原子を含む、請求項104記載の方法。

【請求項106】

式



(式中、

Xが細胞毒性剤または治療剤であり；

nが0~6の整数であり、(CH₂)_nが置換もしくは非置換の直鎖または分岐鎖であり、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、環状、ヘテロ環状、芳香族、またはヘテロ芳香族基であり；

RがN(R₁R₂)、OR₁、またはSR₁であり、R₁とR₂が独立に水素または低級アルキル基であり；かつR₃がNH(CH₂)_mSH基およびm=2~6、DもしくはLシスティン、ベンゾフェノン、またはOH基である)

により表される化合物。

【請求項107】

R₃基を使用して、化合物にペプチド、タンパク質、または抗体を結合することができる、請求項106記載の化合物。

【請求項108】

R₃がNH(CH₂)_mSHおよびm=2~6であり、かつペプチド、タンパク質、または抗体がチオール反応により化合物に結合される、請求項106記載の化合物。

【請求項109】

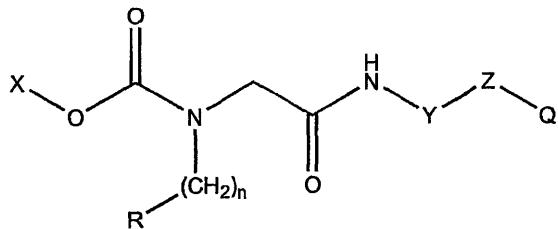
R₃がベンゾフェノンであり、かつペプチド、タンパク質、または抗体が光化学反応により化合物に結合される、請求項106記載の化合物。

【請求項110】

ベンゾフェノンがp-ベンゾイル-フェニルアラニンである、請求項109記載の化合物。

【請求項111】

疾患の治療のための薬物を製造するための抱合体化合物であって、化合物が式



(式中、

Xが細胞毒性剤または治療剤であり；

nが0～6の整数であり、(CH₂)_nが置換もしくは非置換の直鎖または分岐鎖であり、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、環状、ヘテロ環状、芳香族、またはヘテロ芳香族基であり；

RがN(R₁R₂)、OR₁、またはSR₁であり、R₁とR₂が独立に水素または低級アルキル基であり；

Yが親水性スペーサー配列であるか、または除外され；

Zが、QのN末端またはQの互換性のある側鎖のアミノ基によりQに結合している場合には、Qの少なくとも50%の生物活性を保つ結合ペプチドであり、式

A-B-C-E-F

(式中、

AがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、もしくはL-Serであるか、または削除され；

BがD-LysもしくはD-Tyrであるか、または削除され；

CがLys、Ser、hSer、Thr、Nle、Abu、Nva、(2、3、もしくは4)3-ピリジル-Ala(Pal)、Orn、Dab、Dap、4-NH₂-Phe、D-4-OH-Pro、もしくはL-4-OH-Proであるか、または削除され；

EがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり；かつ

FがD-Lys、D-Tyr、D-Ser、L-Ser、D-4-OH-Pro、L-4-OH-Pro、3-ヨード-D-Tyr、3-5ジヨード-D-Tyr、3-アスタチン-D-Tyr、3-5アスタチン-D-Tyr、3-プロモ-D-Tyr、3-5ジプロモ-D-Tyr、D-Asn、L-Asn、D-Asp、L-Asp、D-Glu、L-Glu、D-Gln、またはL-Glnであり、

但し、A、B、C、およびEがそれぞれTyr、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、FがLysでなく；かつA、B、C、およびEがそれぞれLys、Tyr、Lys、およびTyrである場合には、EがTyrまたはLysでなく；かつAとBが削除され、かつCとEがそれぞれLysとTyrである場合には、FがTyrまたはLysでないものとする)

を有するものであり；かつ

Qが標的化部分であり、または除外される)

を有する化合物の使用。

【請求項112】

疾患が炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、末端肥大症、結核、肺、胸、脳、眼、前立腺または結腸の腫瘍；神経内分泌起源の腫瘍；または不適切な血管増殖を引き起こす血管形成である、請求項111記載の使用。

【請求項113】

神経内分泌起源の腫瘍がカルチノイド症候群である、請求項111記載の使用。

【請求項114】

血管が眼中にあるものである、請求項111記載の使用。