(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2009-517467

(P2009-517467A)

(43)公表日　平成21年4月30日(2009.4.30)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07K 16/00	(2006.01)	C07K 16/00		4B063
A61K 39/395	(2006.01)	A61K 39/395	C	4C085
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00		4H045
C07K 5/062	(2006.01)	A61K 39/395	L	
C07K 16/32	(2006.01)	C07K 5/062		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 275 頁）　最終頁に続く

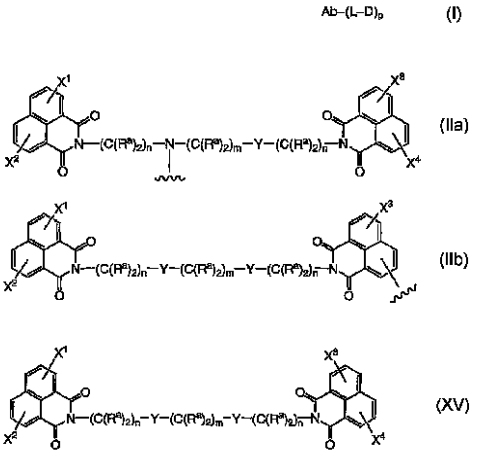
(21)出願番号　特願2008-543262 (P2008-543262)
(86)(22)出願日　平成18年1月30日 (2006.1.30)
(85)翻訳文提出日　平成20年7月25日 (2008.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/003210
(87)国際公開番号　WO2007/064345
(87)国際公開日　平成19年6月7日 (2007.6.7)
(31)優先権主張番号　11/311,591
(32)優先日　平成17年11月29日 (2005.11.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　596168317
ジェネンテック・インコーポレーテッド
ＧＥＮＥＮＴＥＣＨ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国カリフオルニア・９４０８０－４９９０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】複素環置換ビス－１，８－ナフタルイミド化合物、抗体薬物コンジュゲート、および使用方法

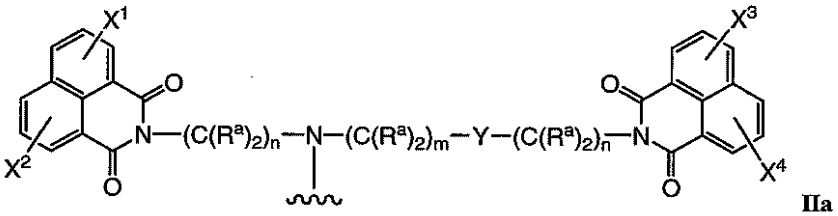
(57)【要約】
本発明は、式Ｉによって表される抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）化合物を含むビス１，８ナフタルイミド化合物に関する。この場合、式ＩＩａおよびＩＩｂを有する１つ以上の１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分（Ｄ）は、波線を通してリンカー（Ｌ）により抗体（Ａｂ）に共有結合で連結されている。本発明は、式ＸＶを有する複素環置換１，８ビス－ナフタルイミド化合物にも関する。本発明は、高増殖性疾患および他の疾患を治療するための有効量の式Ｉ　ＡＤＣまたは式ＸＶ複素環置換１，８ビス－ナフタルイミド化合物を含む医薬組成物にも関する。本発明は、有効量の式Ｉ　ＡＤＣまたは式ＸＶ化合物を患者に投与することを含む、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するための方法にも関する。

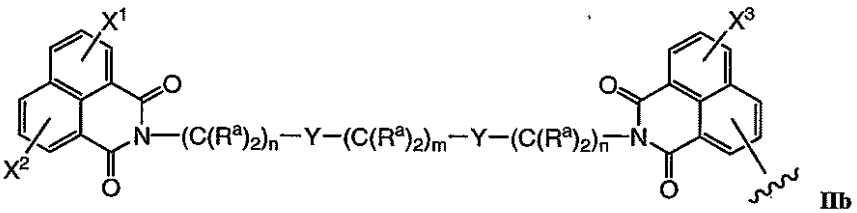


【特許請求の範囲】
【請求項１】
１つ以上の１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分にリンカーによって共有結合で取り付けられた抗体を含む、抗体－薬物コンジュゲート化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は、下記式Ｉを有し：
【化１】



［式中、
Ａｂは、抗体であり；
Ｌは、Ａｂに共有結合で取り付けられたリンカーであり、Ｌは、Ｄに共有結合で取り付けられており；
Ｄは、式ＩＩａおよびＩＩｂから選択される１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分：
【化２】





（波線は、Ｌへの共有結合を示し；
Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）、Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$、ＯまたはＳであり；
Ｒ^{a}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＳＲ^{b}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環から独立して選択され；または一緒になる場合、同じ炭素原子上の２つのＲ^{a}基がカルボニル（＝Ｏ）を形成し、もしくは異なる炭素原子上の２つのＲ^{a}基が炭素原子数３から７の炭素環式、複素環式またはアリール環を形成し；
Ｒ^{b}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環から独立して選択され；ここで、
Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリールおよびＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$置換複素環は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルスルホネート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルチオール、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＳＲ^{b}

、－$SO_2N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－CO_2R^b、－$C(=O)N(R^b)_2$、－CN、－N_3、－NO_2、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_8トリフルオロアルキル、C_1－C_8アルキル、C_3－C_{12}炭素環、C_6－C_{20}アリール、C_2－C_{20}複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネートおよびホスフェートから選択される１つ以上の置換基で独立して置換されており；

mは、１、２、３、４、５または６であり；

nは、１、２および３から独立して選択され；

X^1、X^2、X^3およびX^4は、F、Cl、Br、I、OH、－$N(R^b)_2$、－$N(R^b)_3^+$、－$N(R^b)C(=O)R^b$、－$N(R^b)C(=O)N(R^b)_2$、－$N(R^b)SO_2(R^b)_2$、－$N(R^b)SO_2R^b$、OR、$OC(=O)R^b$、$OC(=O)N(R^b)_2$、C_1－C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－SO_2R^b、－SO_2Ar、－SOAr、－SAr、－$SO_2N(R^b)_2$、－SOR^b、－CO_2R^b、－$C(=O)N(R^b)_2$、－CN、－N_3、－NO_2、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_8トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択されるか；または

X^1とX^2が一緒に、およびX^3とX^4が一緒に、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－を独立して形成する）

であり；

Dは、独立して、１つより多くのX^1、X^2、X^3またはX^4を有することがあり；Dが、１つより多くのののX^1、X^2、X^3またはX^4を有する場合には、２つのX^1、X^2、X^3およびX^4は、縮合C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環またはC_1－C_{20}置換複素環を形成することがあり；ならびに

pは、１から２０の整数である］。

【請求項２】

pが、２から８である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

mが、３であり、nが、２である、請求項１に記載の化合物。

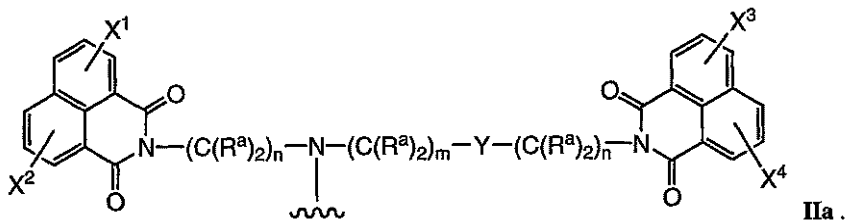
【請求項４】

それぞれのR^aが、Hである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Dが、下記式ＩＩａから選択される１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分である、請求項１に記載の化合物：

【化３】



IIa.

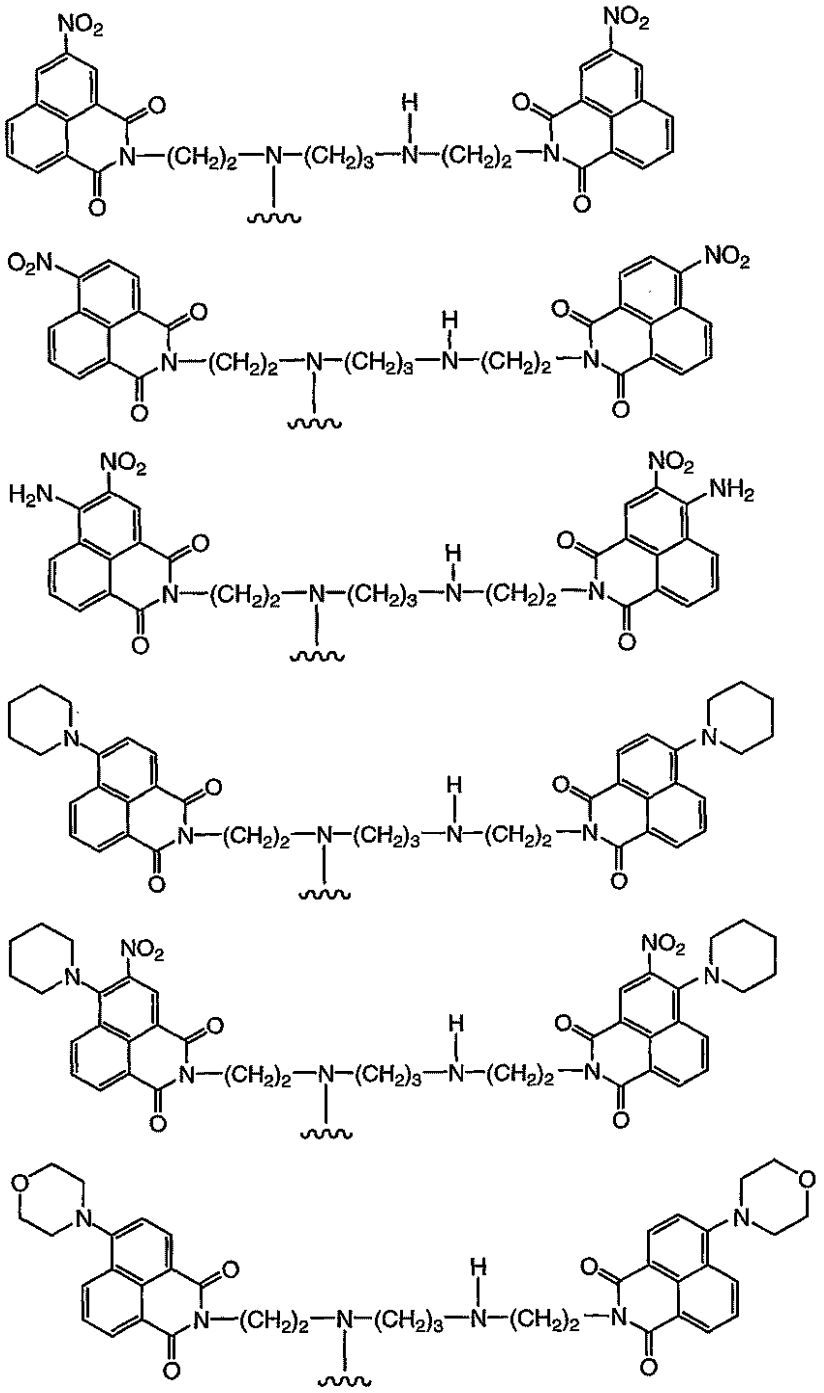
【請求項６】

Yが、N（R^b）であり；nが、２であり；mが、３であり；ならびにR^aおよびR^bが、Hである、請求項１に記載の化合物。

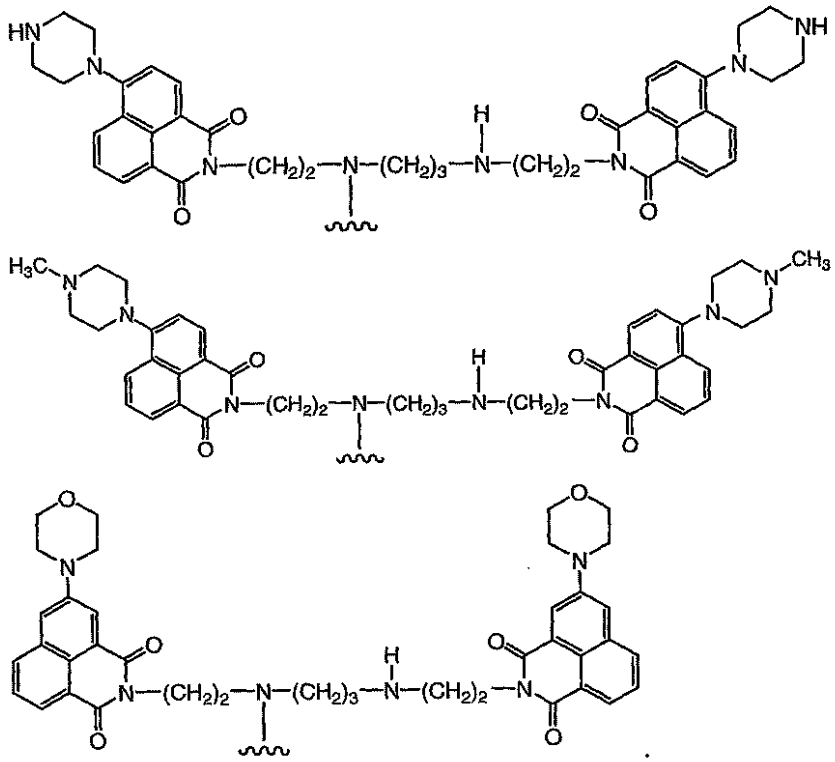
【請求項７】

Dが、下記構造から選択される、請求項６に記載の化合物：

【化４】



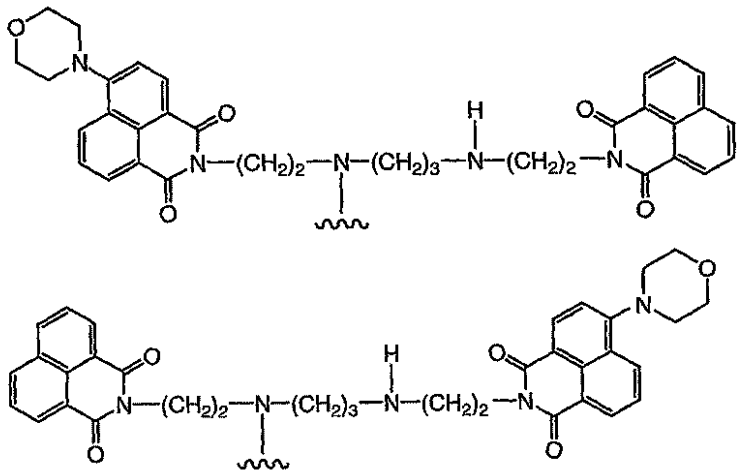
【化５】



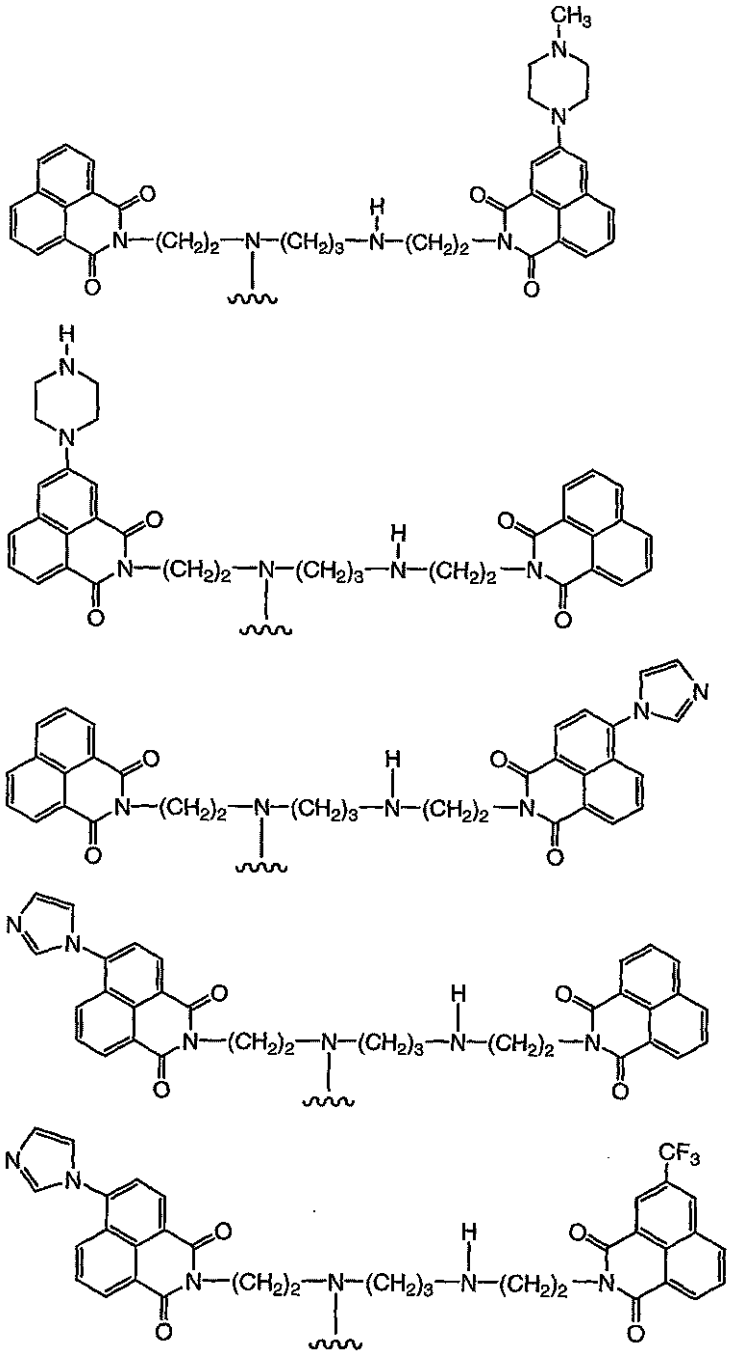
【請求項８】

Ｄが、下記構造から選択される、請求項６に記載の化合物：

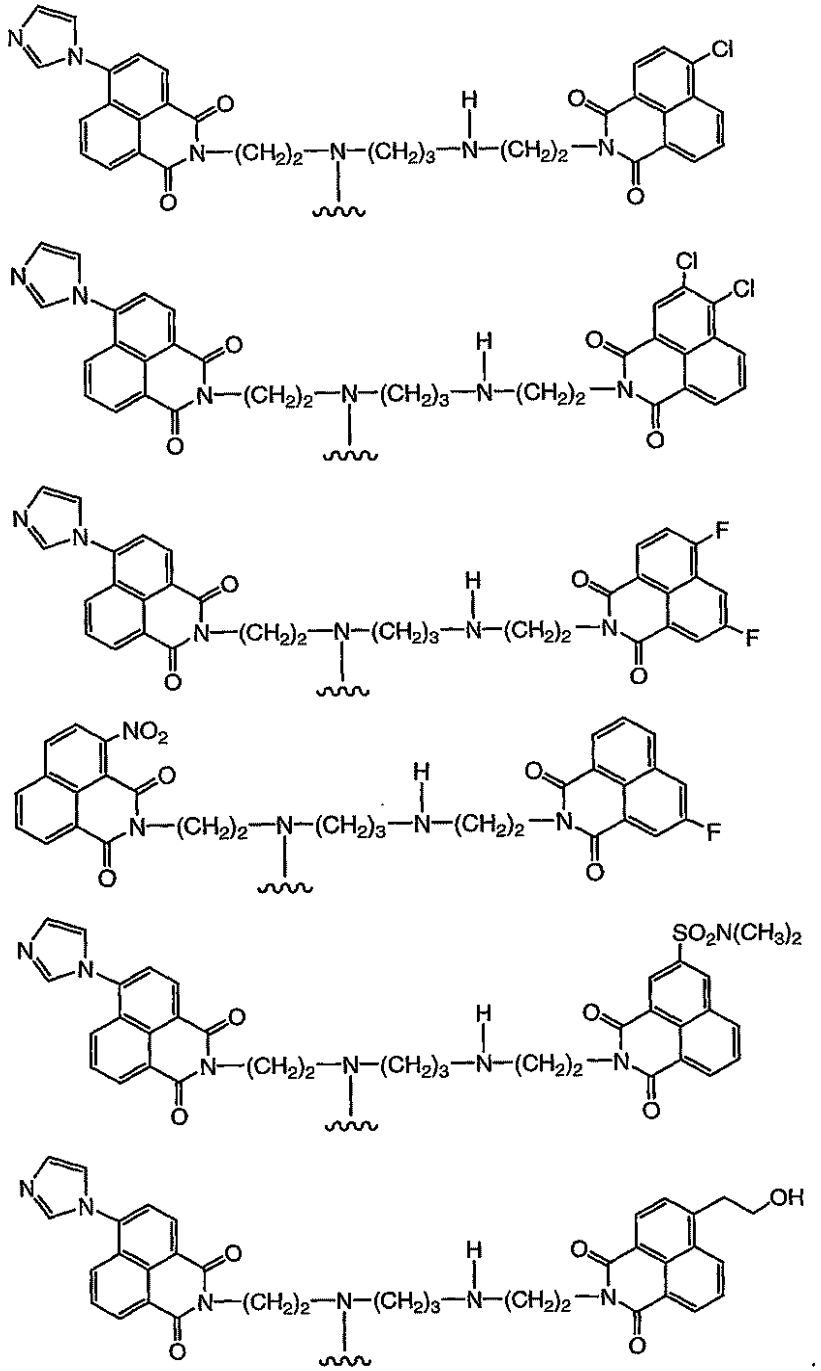
【化６】



【化７】



【化８】



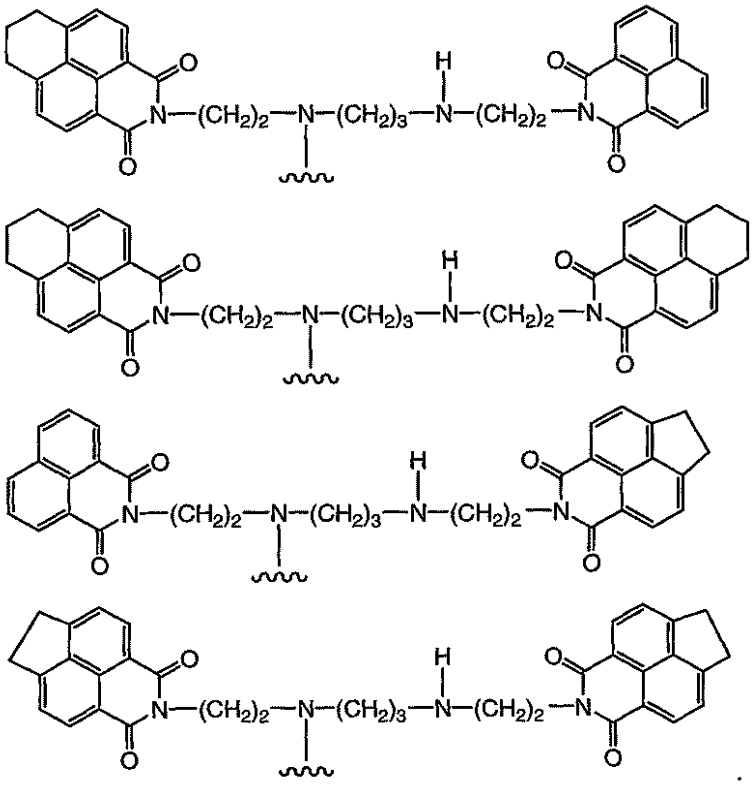
【請求項９】

X^1とX^2が一緒に、またはX^3とX^4が一緒に、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－を独立して形成する、請求項５に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｄが、下記構造から選択される、請求項９に記載の化合物：

【化９】



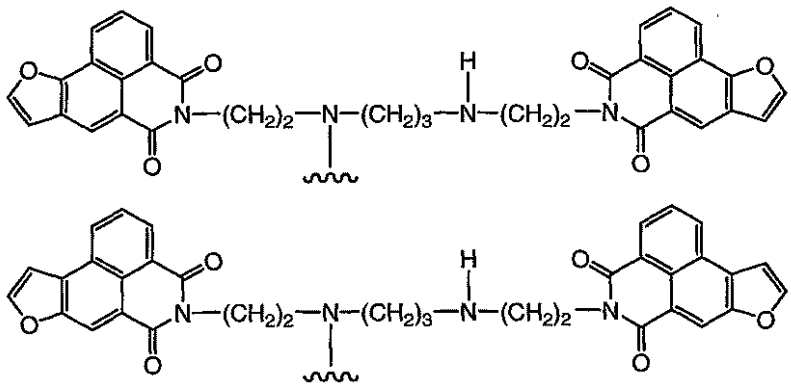
【請求項１１】

隣接する炭素原子上の２つのＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}またはＸ^{4}が、縮合Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環を形成する、請求項５に記載の化合物。

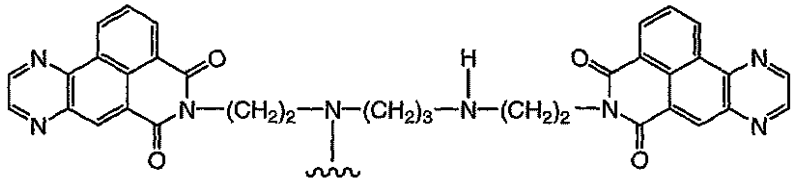
【請求項１２】

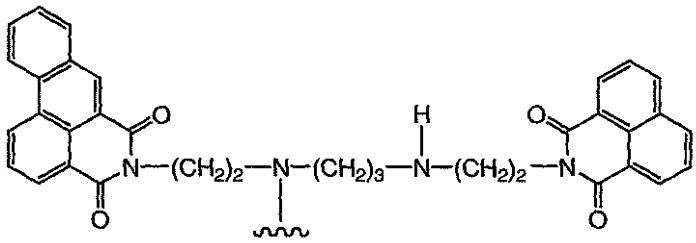
Ｄが、下記構造から選択される、請求項１１に記載の化合物：

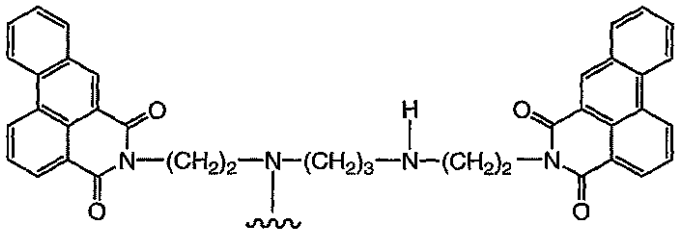
【化１０】

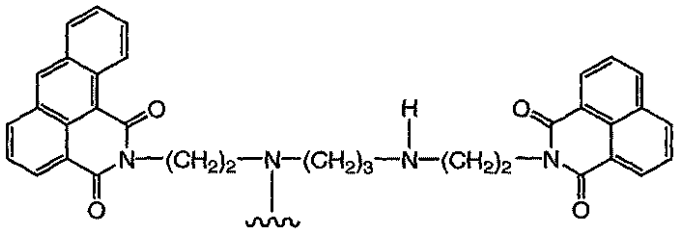


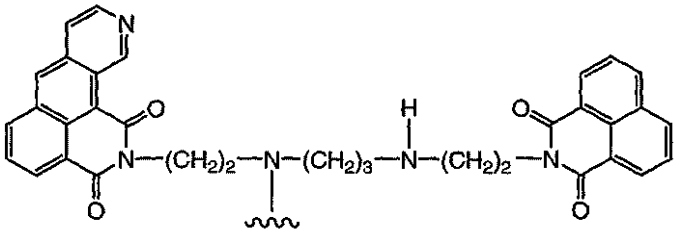
【化１１】

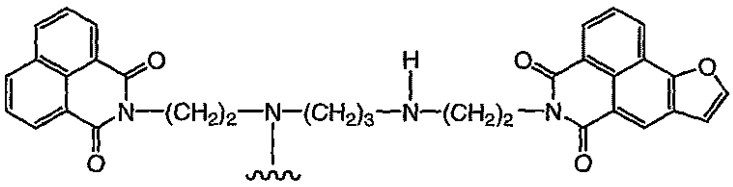




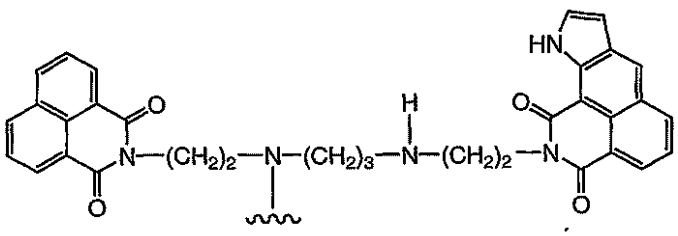








【化１２】



【請求項１３】

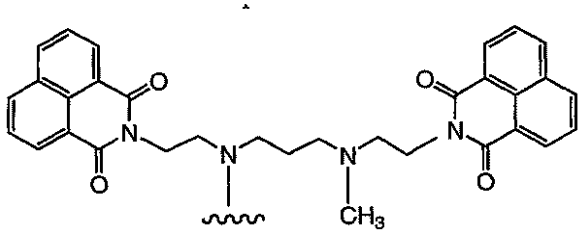
Ｙが、Ｎ（Ｒ^{b}）であり；ｍが、３であり；およびｎが、２である、請求項５に記載の化

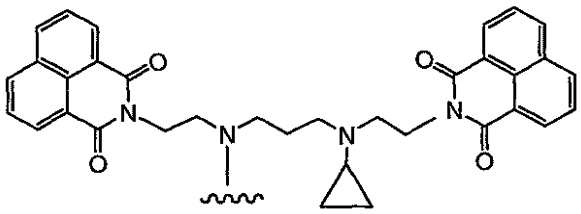
合物。

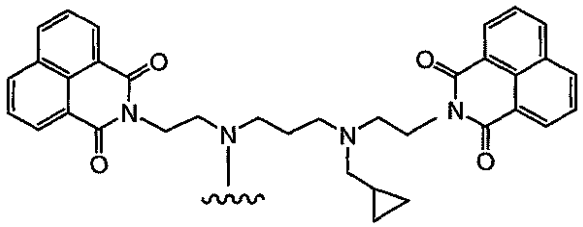
【請求項１４】

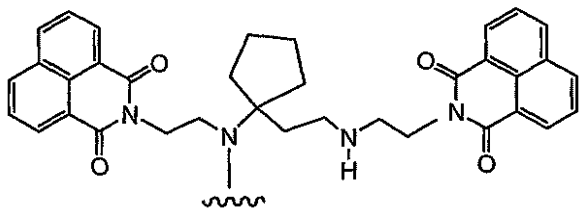
Ｄが、下記構造から選択される、請求項１３に記載の化合物：

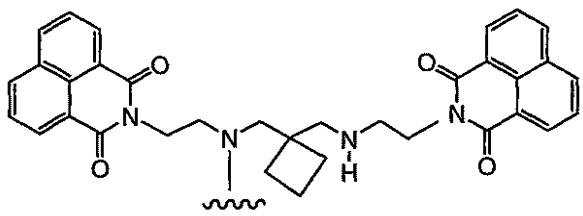
【化１３】



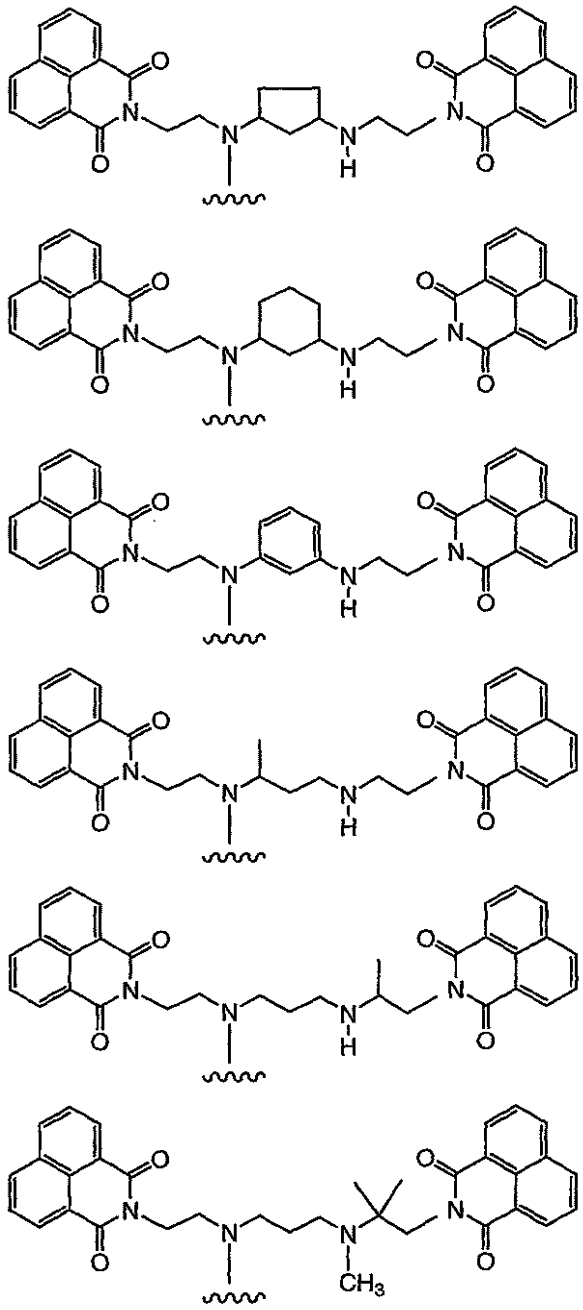




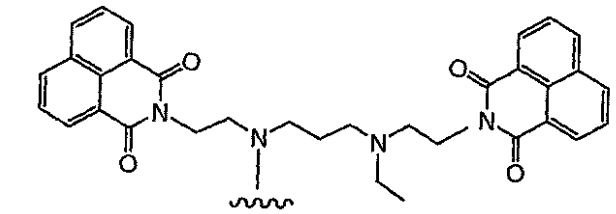


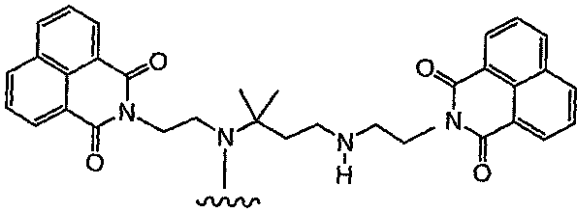


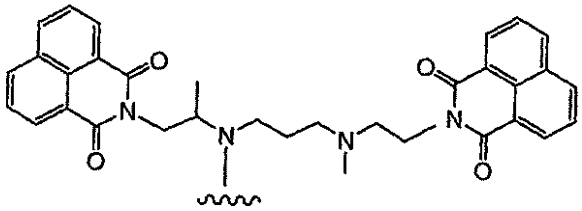
【化１４】

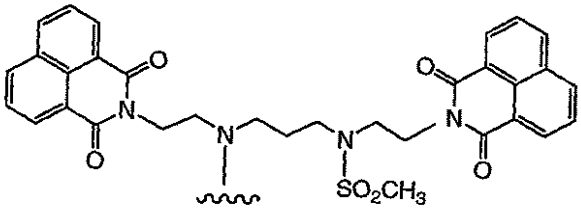


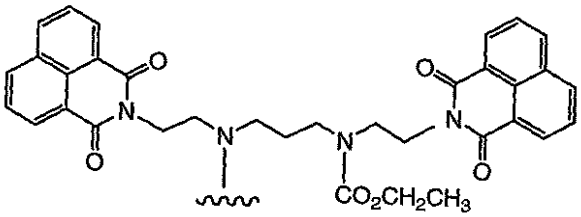
【化１５】

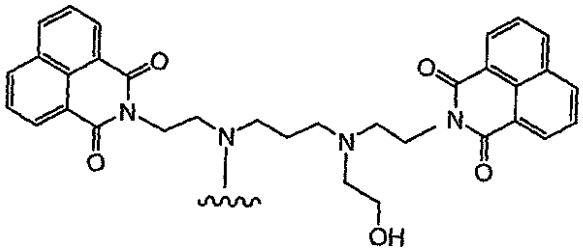




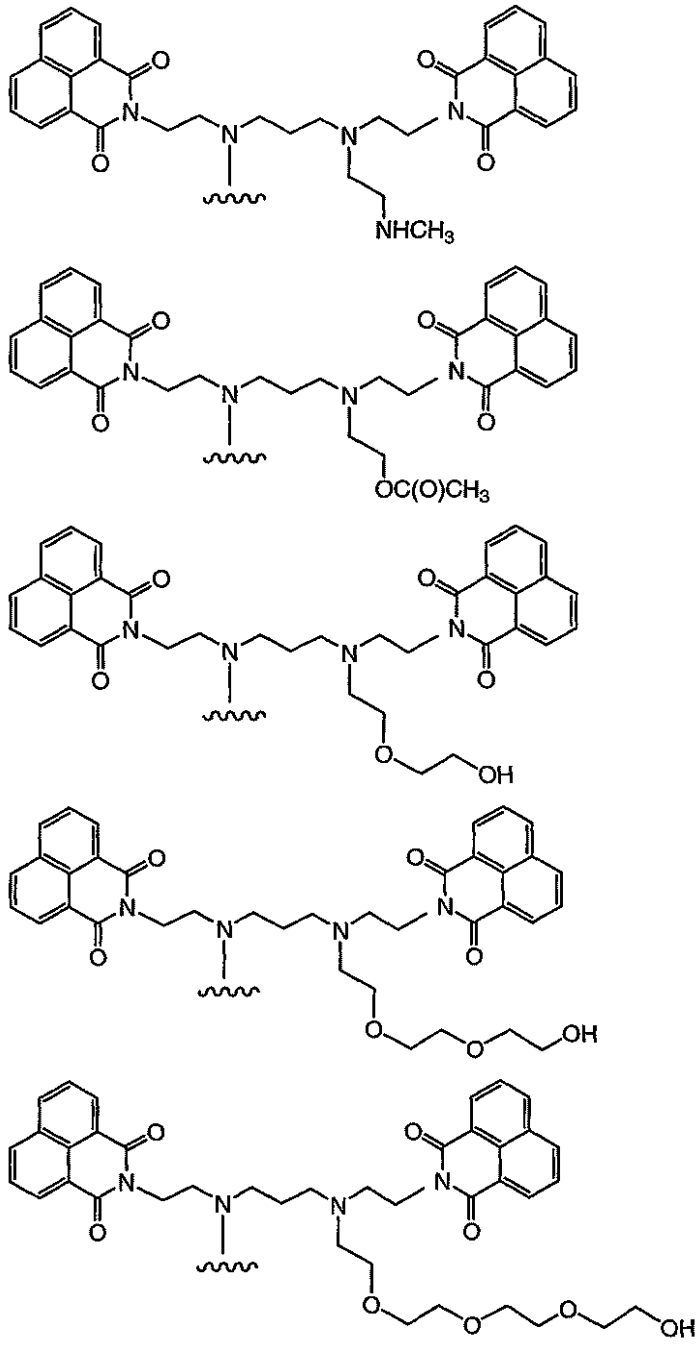




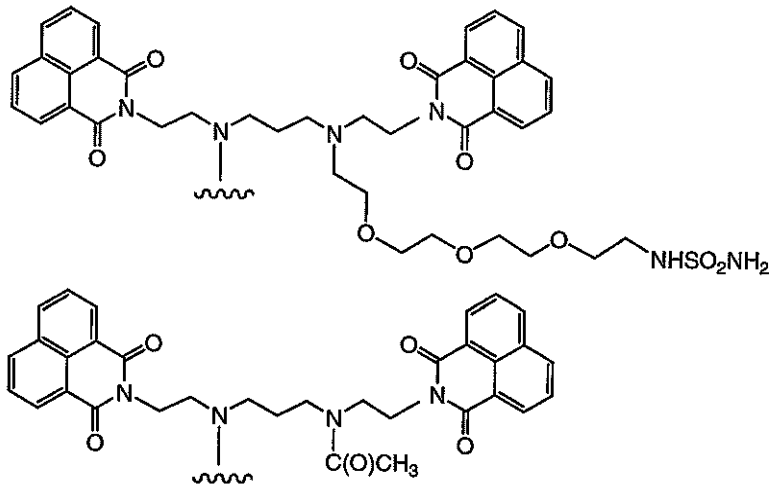




【化１６】

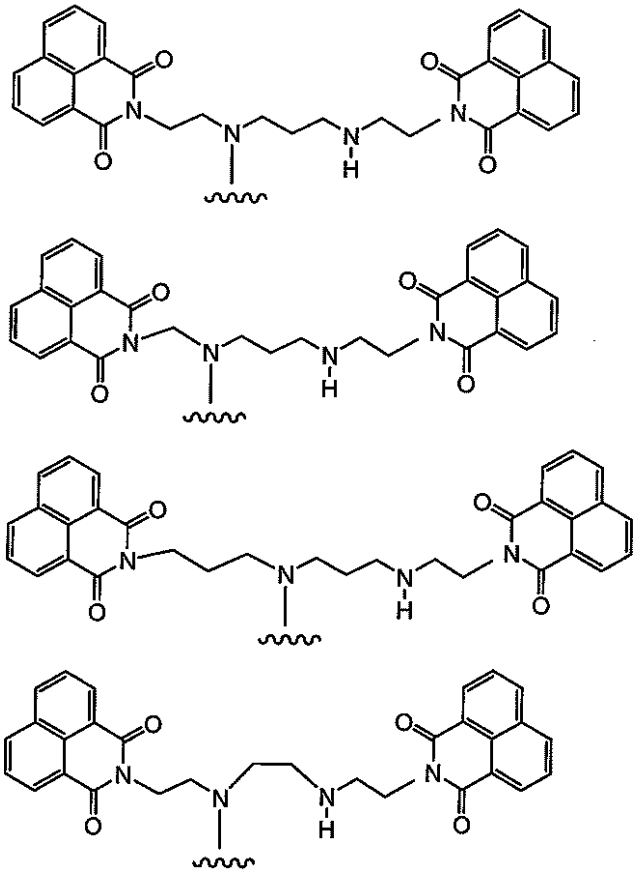


【化１７】

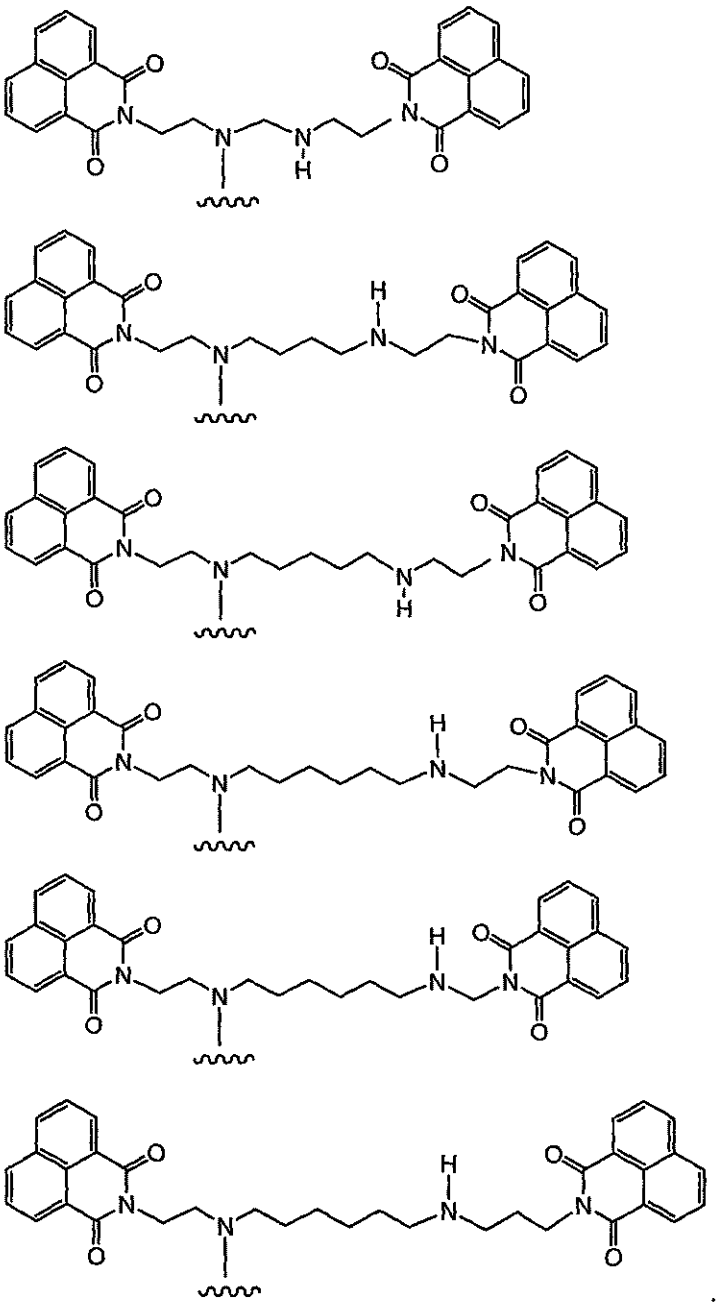


【請求項１５】
Ｙが、Ｎであり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、Ｈであり、ならびにＤが、下記構造から選択される、請求項５に記載の化合物：

【化１８】

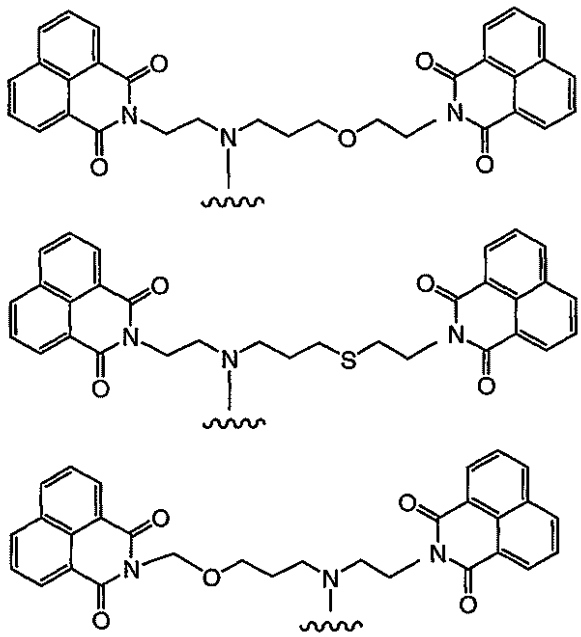


【化１９】

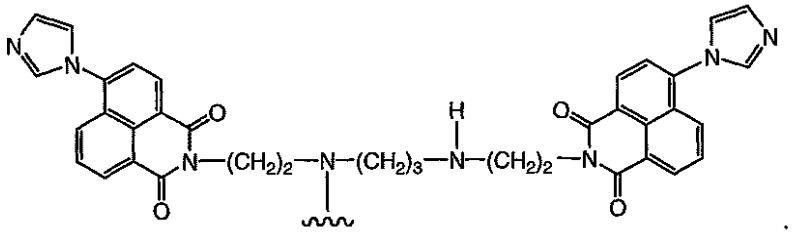


【請求項１６】
Ｒ^{b}が、Ｈである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ^{b}が、ＣＨ$_{3}$である、請求項５に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｙが、ＯまたはＳである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｄが、下記構造から選択される、請求項１８に記載の化合物：

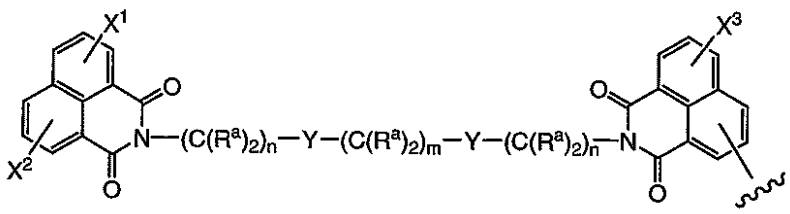
【化２０】



【請求項２０】
X^1およびX^2が、C_1－C_{20}複素環である、請求項５に記載の化合物。
【請求項２１】
X^1およびX^2の一方または両方が、１－イミダゾリルである、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
X^1およびX^2が、１，８ナフタルイミド基の４位の１－イミダゾリルである、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｄが、下記構造を有する、請求項２２に記載の化合物：
【化２１】

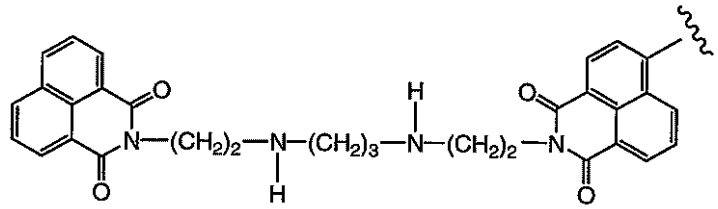


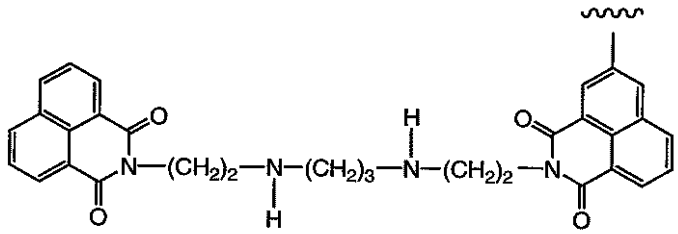
【請求項２４】
前記抗体－薬物コンジュゲートが、Ｈ－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（ビス４－イミダゾリルＥ）２０３である、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｄが、下記式ＩＩｂから選択される１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分である、請求項１に記載の化合物：
【化２２】

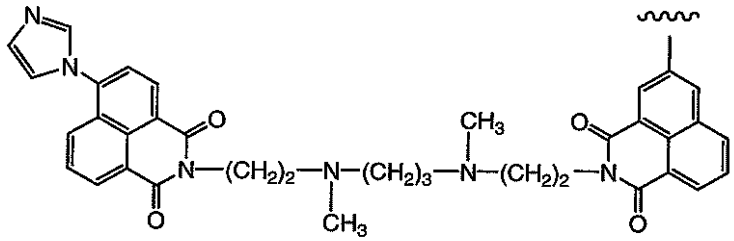


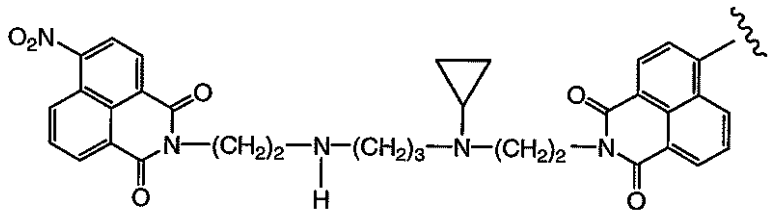
IIb.

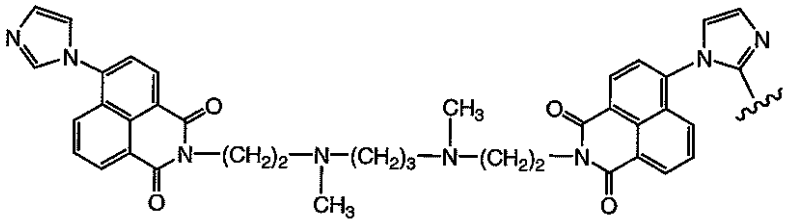
【請求項２６】
Ｙが、Ｎ（Ｒ^{b}）であり、Ｄが、下記構造から選択される、請求項２５に記載の化合物：
【化２３】



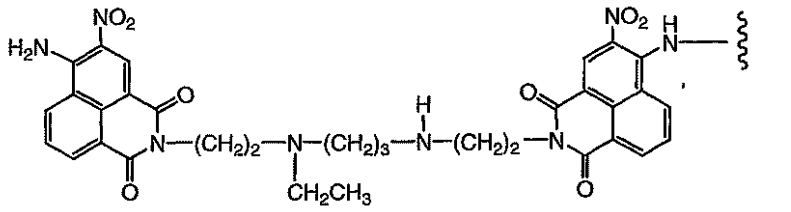


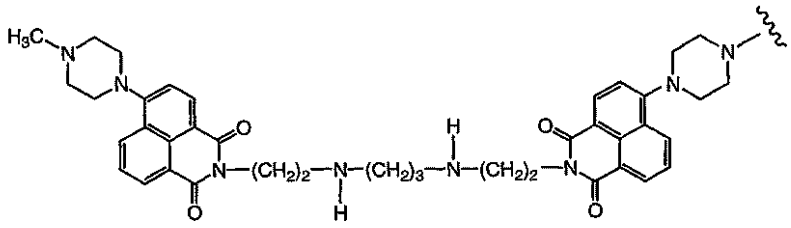


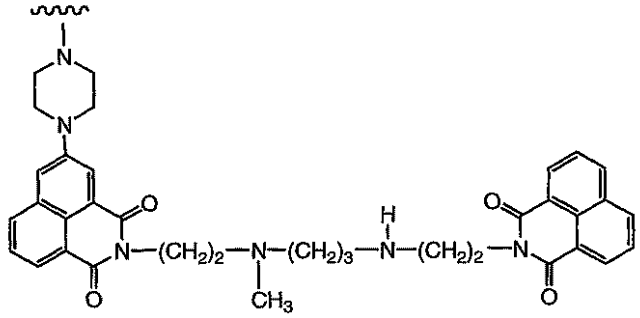


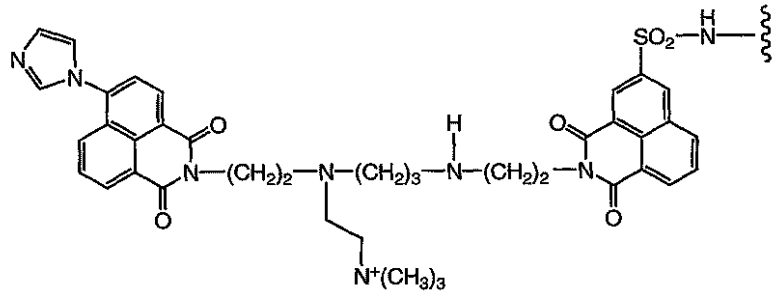


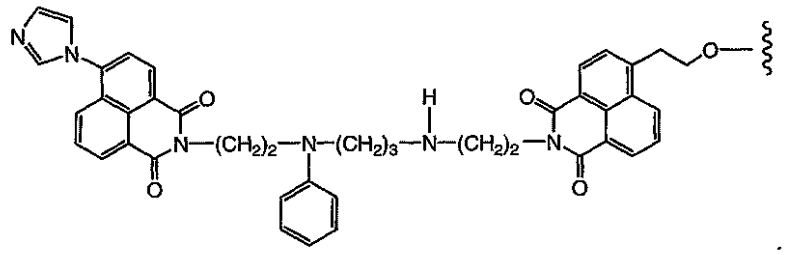
【化２４】





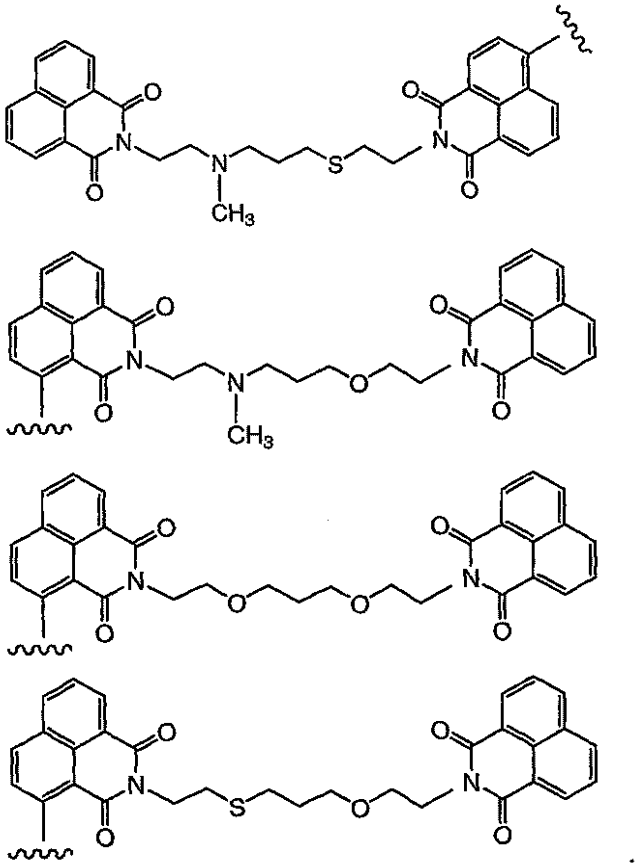




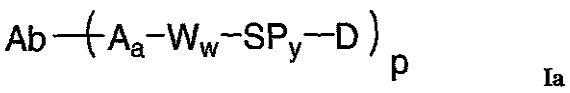


【請求項２７】
１つまたは２つのＹが、ＯまたはＳである、請求項２５に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｄが、下記構造から選択される、請求項２７に記載の化合物：

【化２５】



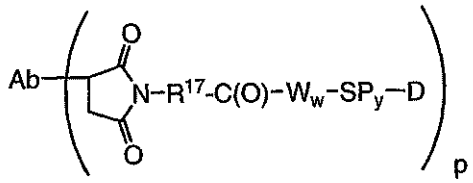
【請求項２９】
Ｒ^{b}が、Ｈである、請求項２５に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ^{b}が、ＣＨ$_{3}$である、請求項２５に記載の化合物。
【請求項３１】
式Ｉａを有する、請求項１に記載の化合物：
【化２６】



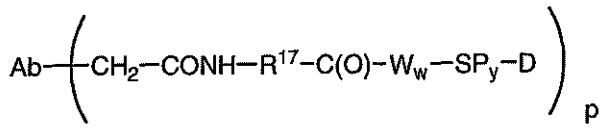
Ia

（式中、
Ａは、ストレッチャーユニットであり、
ａは、０または１であり、
それぞれのＷは、独立して、アミノ酸ユニットであり、
ｗは、０から１２の範囲の整数であり、
ＳＰは、スペーサーユニットであり、
ｙは、０、１または２である）。
【請求項３２】
下記式から選択される、請求項３１に記載の化合物：

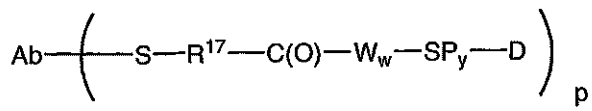
【化２７】



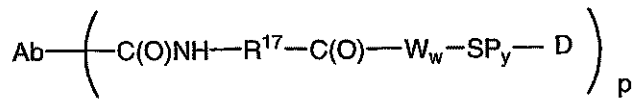
IIIa



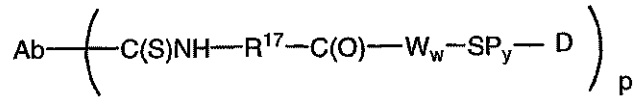
IIIb



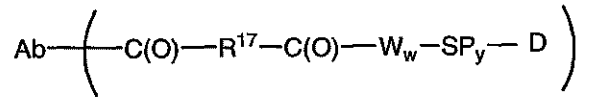
IV



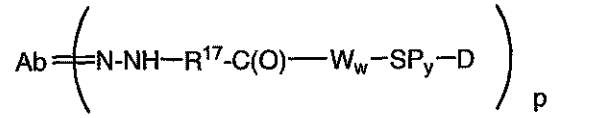
Va



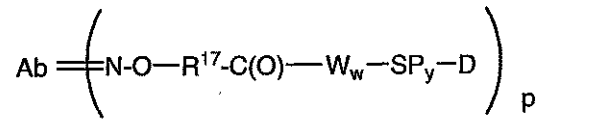
Vb



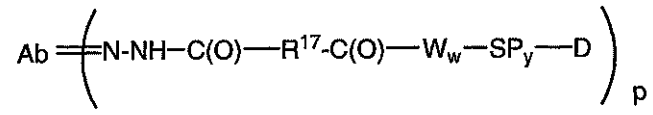
Vc



VIa



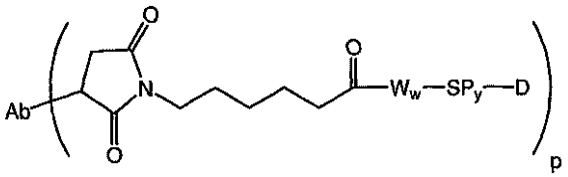
VIb



VIc

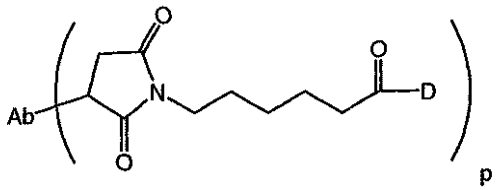
（式中、
Ｒ１７は、（ＣＨ２）ｒ、Ｃ３－Ｃ８カルボシクリル、Ｏ－（ＣＨ２）ｒ、アリーレン、（ＣＨ２）ｒ－アリーレン、－アリーレン－（ＣＨ２）ｒ－、（ＣＨ２）ｒ－（Ｃ３－Ｃ８カルボシクリル）、（Ｃ３－Ｃ８カルボシクリル）－（ＣＨ２）ｒ、Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｒ－（Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクリル）、－（Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクリル）－（ＣＨ２）ｒ－、－（ＣＨ２）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２）ｒ、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ（ＣＨ２）ｒ－、－（ＣＨ２）ｒＯ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ（ＣＨ２）ｒ－、－（ＣＨ２）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ（ＣＨ２）ｒ－、－（ＣＨ２）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ（ＣＨ２）ｒ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－、および－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒＣ（Ｏ）ＮＲｂ（ＣＨ２）ｒ－から選択され；
ここで、ｒは、１－１０の範囲の整数から独立して選択される）。

【請求項３３】
下記式を有する、請求項３２に記載の化合物：
【化２８－１】

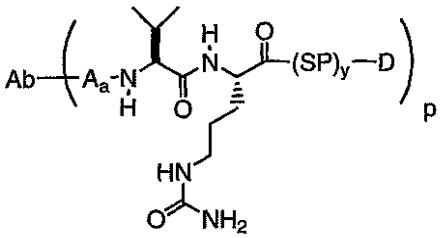


.

【請求項３４】
下記式を有する、請求項３３に記載の化合物：
【化２８－２】

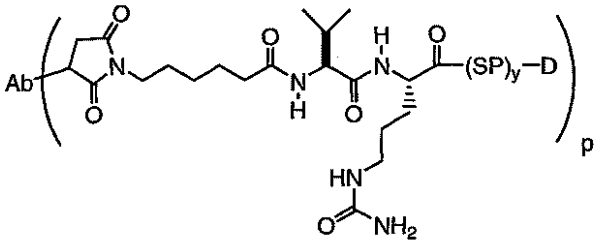


（式中、ｗおよびｙは、それぞれ０である）。
【請求項３５】
下記式を有する、請求項３１に記載の化合物：
【化２８－３】



.

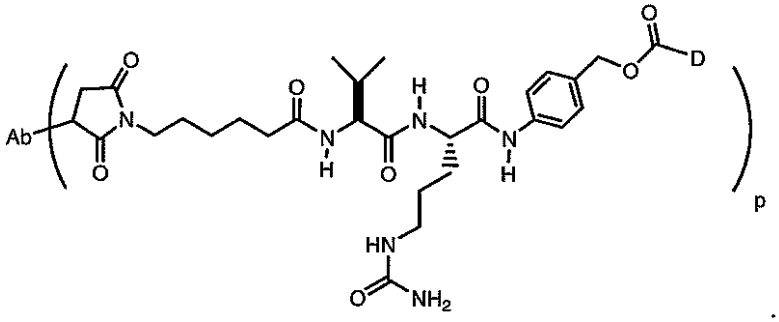
【請求項３６】
下記式を有する、請求項３５に記載の化合物：
【化２８－４】



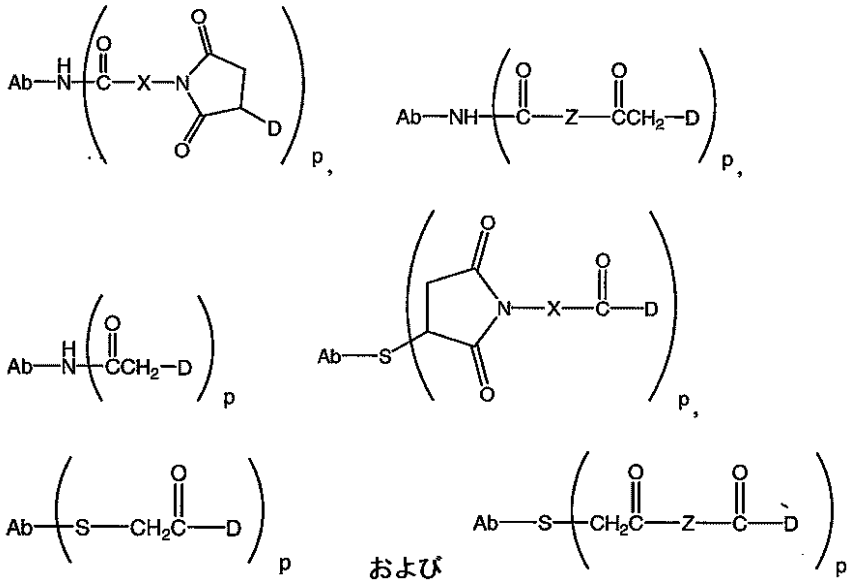
.

【請求項３７】
下記式を有する、請求項３６に記載の化合物：

【化２９】



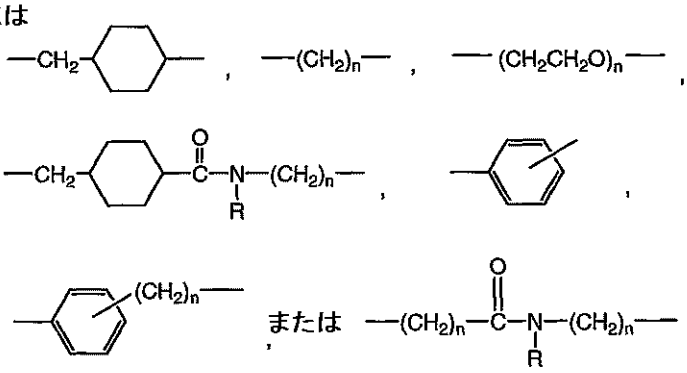
【請求項３８】
ｗが、２から１２の範囲の整数である、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３９】
ｗが、２である、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
W_wが、－バリン－シトルリン－である、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４１】
W_wが、－アラニン－フェニルアラニン－である、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４２】
下記構造から選択される、請求項１に記載の化合物：
【化３０】



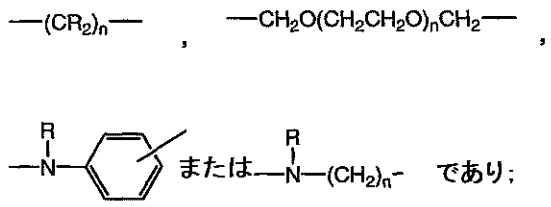
および

【化３１】

（式中、Ｘは



Ｚは



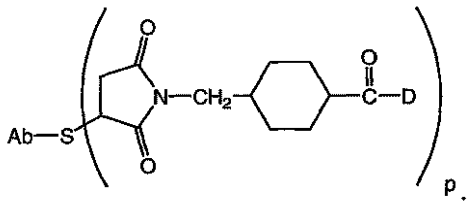
；

Ｒは、独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；ならびに
ｎは、１から１２である）。

【請求項４３】

下記構造を有する、請求項４２に記載の化合物：

【化３２】



【請求項４４】

前記抗体が、（１）－（３６）から選択される１つ以上の腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する、請求項１に記載の化合物：

（１）ＢＭＰＲ１Ｂ（骨形態発生タンパク質ＩＢ型受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００１２０３）；

（２）Ｅ１６（ＬＡＴ１、ＳＬＣ７Ａ５、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００３４８６）；

（３）ＳＴＥＡＰ１（６回膜貫通型前立腺上皮抗原、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０１２４４９）；

（４）０７７２Ｐ（ＣＡ１２５、ＭＵＣ１６、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ３６１４８６）；

（５）ＭＰＦ（ＭＰＦ、ＭＳＬＮ、ＳＭＲ、巨核球増強因子、メソセリン、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００５８２３）；

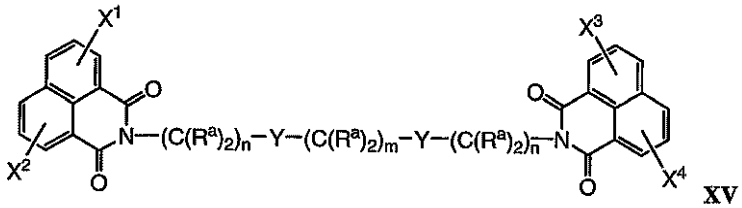
（６）Ｎａｐｉ３ｂ（ＮＡＰＩ－３Ｂ、ＮＰＴＩＩｂ、ＳＬＣ３４Ａ２、溶質キャリアファミリー３４（リン酸ナトリウム）、メンバー２、２型ナトリウム依存性リン酸輸送体３ｂ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００６４２４）；

（７）Ｓｅｍａ　５ｂ（ＦＬＪ１０３７２、ＫＩＡＡ１４４５、Ｍｍ．４２０１５、ＳＥＭＡ５Ｂ、ＳＥＭＡＧ、Ｓｅｍａｐｈｏｒｉｎ　５ｂ　Ｈｌｏｇ、セマ・ドメイン、７トロンボスポンジンリピート（１型および１型様）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）および短い

細胞質ドメイン、（セマフォリン）５Ｂ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＢ０４０８７８）；
（８）ＰＳＣＡ ｈｌｇ（２７０００５０Ｃ１２Ｒｉｋ、Ｃ５３０００８Ｏ１６Ｒｉｋ、ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ２７０００５０Ｃ１２、ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ２７０００５０Ｃ１２遺伝子、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ３５８６２８）；
（９）ＥＴＢＲ（エンドセリンＢ型受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ２７５４６３）；
（１０）ＭＳＧ７８３（ＲＮＦ１２４、仮説タンパク質ＦＬＪ２０３１５、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０１７７６３）；
（１１）ＳＴＥＡＰ２（ＨＧＮＣ＿８６３９、ＩＰＣＡ－１、ＰＣＡＮＡＰ１、ＳＴＡＭＰ１、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴＭＰ、前立腺癌関連遺伝子１、前立腺癌関連タンパク質１、６回膜貫通型前立腺上皮抗原２、６回膜貫通型前立腺タンパク質、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ４５５１３８）；
（１２）ＴｒｐＭ４（ＢＲ２２４５０、ＦＬＪ２００４１、ＴＲＰＭ４、ＴＲＰＭ４Ｂ、一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーＭ、メンバー４、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０１７６３６）；
（１３）ＣＲＩＰＴＯ（ＣＲ、ＣＲ１、ＣＲＧＦ、ＣＲＩＰＴＯ、ＴＤＧＦ１、奇形癌由来成長因子、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００３２０３またはＮＭ＿００３２１２）；
（１４）ＣＤ２１（ＣＲ２（補体受容体２）またはＣ３ＤＲ（Ｃ３ｄ／エプスタイン・バーウイルス受容体）またはＨｓ．７３７９２Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ２６００４）；
（１５）ＣＤ７９ｂ（ＣＤ７９Ｂ、ＣＤ７９β、ＩＧｂ（免疫グロブリン関連ベータ）、Ｂ２９、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０００６２６）；
（１６）ＦｃＲＨ２（ＩＦＧＰ４、ＩＲＴＡ４、ＳＰＡＰｌＡ（ホスホターゼアンカータンパク質１ａを含有するＳＨ２ドメイン）、ＳＰＡＰ１Ｂ、ＳＰＡＰ１Ｃ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０３０７６４）；
（１７）ＨＥＲ２（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ１１７３０）；
（１８）ＮＣＡ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ１８７２８）；
（１９）ＭＤＰ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＢＣ０１７０２３）；
（２０）ＩＬ２０Ｒα（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ１８４９７１）；
（２１）Ｂｒｅｖｉｃａｎ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ２２９０５３）；
（２２）ＥｐｈＢ２Ｒ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００４４４２）；
（２３）ＡＳＬＧ６５９（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＸ０９２３２８）；
（２４）ＰＳＣＡ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＪ２９７４３６）；
（２５）ＧＥＤＡ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ２６０７６３）；
（２６）ＢＡＦＦ－Ｒ（Ｂ細胞活性化因子受容体、ＢＬｙＳ受容体３、ＢＲ３、ＮＰ＿４４３１７７．１）；および
（２７）ＣＤ２２（Ｂ細胞受容体ＣＤ２２－Ｂアイソフォーム、ＮＰ－００１７６２．１）；
（２８）ＣＤ７９ａ（ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９α、免疫グロブリン関連アルファ、Ｉｇベータ（ＣＤ７９Ｂ）と共用結合的に相互作用し、その表面でＩｇＭ分子と複合体を形成し、Ｂ細胞分化に関与するシグナルを伝達するＢ細胞特異的タンパク質、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７７４．１）；
（２９）ＣＸＣＲ５（バーキットリンパ腫受容体１、ＣＸＣＬ１３ケモカインによって活性化され、リンパ球移動および体液性防御の際に機能し、ＨＩＶ－２感染ならびにことによるとＡＩＤＳ、リンパ腫、骨髄腫および白血病の発現の際に一定の役割を果すＧタンパク質結合受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７０７．１）；
（３０）ＨＬＡ－ＤＯＢ（ペプチドに結合し、それらをＣＤ４＋Ｔリンパ球に提示する、ＭＨＣクラスＩＩ分子（Ｉａ抗原）のベータサブユニット、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッシ

ョン番号ＮＰ＿００２１１１．１）；
（３１）Ｐ２Ｘ５（シナプス伝達および神経発生に関与し得るプリン作動性受容体Ｐ２Ｘリガンド依存イオンチャネル、細胞外ＡＴＰによりゲートされるイオンチャネル、欠如は特発性利尿筋不安定性の病態生理の一因となり得る、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００２５５２．２）；
（３２）ＣＤ７２（Ｂ細胞分化抗原ＣＤ７２、Ｌｙｂ－２、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７７３．１）；
（３３）ＬＹ６４（Ｂ細胞活性化およびアポトーシスを調節するリンパ球抗原６４（ＲＰ１０５）、ロイシンリッチリピート（ＬＲＲ）ファミリーのＩ型膜貫通型タンパク質、機能の喪失は、全身性エリテマトーデスを有する患者における疾患活動性増加と関係がある、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００５５７３．１）；
（３４）ＦＣＲＨ１（Ｂリンパ球分化の際に一定の役割を有し得るＦｃ受容体様タンパク質１、Ｃ２型Ｉｇ様およびＩＴＡＭドメインを含有する免疫グロブリンＦｃドメインについての推定的受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿４４３１７０．１）；
（３５）ＩＲＴＡ２（転座関連免疫グロブリンスーパーファミリー受容体２、Ｂ細胞発生およびリンパ腫発生の際に可能な役割を有する推定的免疫受容体；転座による遺伝子の脱調節が一部のＢ細胞悪性疾患の際に発生する、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿１１２５７１．１）；および
（３６）ＴＥＮＢ２（ＥＧＦ／成長因子のヘレグリンファミリーおよびフォリスタチンに関連した推定的膜貫通型プロテオグリカン、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ１７９２７４）。
【請求項４５】
前記抗体が、ＥｒｂＢ遺伝子によってコードされた受容体に特異的に結合する、請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項４６】
前記抗体が、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３およびＨＥＲ４から選択されるＥｒｂＢ受容体に特異的に結合する、請求項４５に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項４７】
前記ＨＥＲ２受容体の細胞外ドメインに特異的に結合し、ＨＥＲ２受容体を過剰発現する腫瘍細胞の成長を阻害する、請求項４６に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項４８】
前記抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、抗体フラグメント、キメラ抗体またはヒト化抗体である、請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項４９】
前記抗体が、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７およびｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラスツズマブ）から選択されるヒト化抗体である、請求項４６に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項５０】
前記抗体が、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラスツズマブ）である、請求項４９に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項５１】
前記抗体が、Ｆａｂフラグメントである、請求項４８に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物。
【請求項５２】
有効量の請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤、担体もしくは賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項５３】
チューブリン形成モジュレータ、トポイソメラーゼ阻害剤およびＤＮＡ結合剤から選択される治療有効量の化学療法薬をさらに含む、請求項５２に記載の医薬組成物。

【請求項５４】
腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するために有効である量の請求項１に記載の化合物で細胞培養培地中の腫瘍細胞または癌細胞を処理することを含む、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるかまたはそれらの増殖を阻害するための方法。
【請求項５５】
癌治療用薬物の調製における請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物の使用。
【請求項５６】
請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物に細胞を暴露すること；および該細胞への該抗体－薬物コンジュゲート化合物の結合の程度を判定することを含む、癌細胞を検出するためのアッセイ。
【請求項５７】
前記細胞が、乳房腫瘍細胞である、請求項５６に記載のアッセイ。
【請求項５８】
結合の程度が、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）によりＥｒｂＢをコードしている核酸のレベルを測定することによって判定される、請求項５６に記載のアッセイ。
【請求項５９】
結合の程度が、免疫組織化学（ＩＨＣ）によって判定される、請求項５６に記載のアッセイ。
【請求項６０】
請求項１に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物と、
容器と、
癌を治療するために該化合物を使用できることを示す添付文書またはラベルと
を含む製品。
【請求項６１】
前記添付文書またはラベルが、ＥｒｂＢ２受容体の過剰発現を特徴とする癌を治療するために該化合物を使用できることを示す、請求項６０に記載の製品。
【請求項６２】
前記癌が、乳癌である、請求項６０に記載の製品。
【請求項６３】
１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分と抗体とをコンジュゲートさせることを含む、抗体薬物コンジュゲート化合物の製造方法。
【請求項６４】
下記式ＸＶを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：
【化３３】



XV

［式中、
Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）、Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$、ＯまたはＳであり；
Ｒ^{a}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＳＲ^{b}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、

C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；または一緒になる場合、同じ炭素原子上の２つのR^a基がカルボニル（＝Ｏ）を形成し、もしくは異なる炭素原子上の２つのR^a基が炭素原子数３から７の炭素環式、複素環式またはアリール環を形成し；

R^bは、Ｈ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；ここで、

C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}置換アリールおよびC_2－C_{20}置換複素環は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（R^b）$_2$、－Ｎ（R^b）$_3^+$、C_1－C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、C_1－C_8アルキルスルホネート、C_1－C_8アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、C_1－C_8アルキルヒドロキシル、C_1－C_8アルキルチオール、－ＳＯ$_2$$R^b$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｓ$R^b$、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^b$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－ＣＯ$_2$$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^b$）$_2$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、$C_1$－$C_8$アルコキシ、$C_1$－$C_8$トリフルオロアルキル、$C_1$－$C_8$アルキル、$C_3$－$C_{12}$カルボシクリル、$C_6$－$C_{20}$アリール、$C_2$－$C_{20}$複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネートおよびホスフェートから選択される１つ以上の置換基で独立して置換されており；

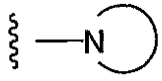
ｍは、１、２、３、４、５または６であり；

ｎは、１、２および３から独立して選択され；

X^1、X^2、X^3およびX^4は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（R^b）$_2$、－Ｎ（R^b）$_3^+$、－Ｎ（R^b）Ｃ（＝Ｏ）R^b、－Ｎ（R^b）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$、－Ｎ（R^b）ＳＯ$_2$（R^b）$_2$、－Ｎ（R^b）ＳＯ$_2$$R^b$、ＯＲ、ＯＣ（＝Ｏ）$R^b$、ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^b$）$_2$、$C_1$－$C_8$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－ＳＯ$_2$$R^b$、－ＳＯ$_2$Ａｒ、－ＳＯＡｒ、－ＳＡｒ、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^b$）$_2$、－ＳＯ$R^b$、－ＣＯ$_2$$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^b$）$_2$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、$C_1$－$C_8$アルコキシ、$C_1$－$C_8$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；またはX^1とX^2が一緒に、およびX^3とX^4が一緒に、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を独立して形成し；ならびに

X^1、X^2、X^3およびX^4のうちの少なくとも１つは、下記構造を有する窒素連結C_1－C_{20}ヘテロシクリル：

【化３４】



（この式中の波線は、１，８ナフタルイミド炭素への取り付け部位を示す）

であるが、但し、

X^1、X^2、X^3およびX^4のうちの少なくとも１つが、１，８ナフタルイミドの３位の窒素連結C_1－C_{20}ヘテロシクリルであり、R^aのそれぞれが、ＨまたはC_1－C_8アルキルであるときには、Ｙは、Ｎ（R^b）でないことを条件とする］。

【請求項６５】

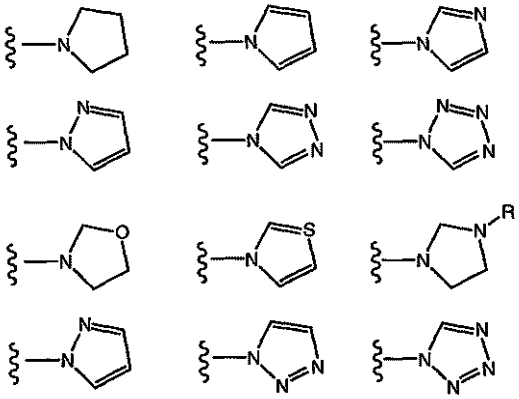
前記窒素連結C_1－C_{20}ヘテロシクリルが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロール、ピロリジニル、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾリル、イミダゾリジニル、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾ

リン、ピペリジン、ピペラジニル、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾール、イソインドールの位置２、またはイソインドリン、モルホリンの位置４、および９カルバゾリル（β－カルボリニル）から選択される、請求項６４に記載の化合物。

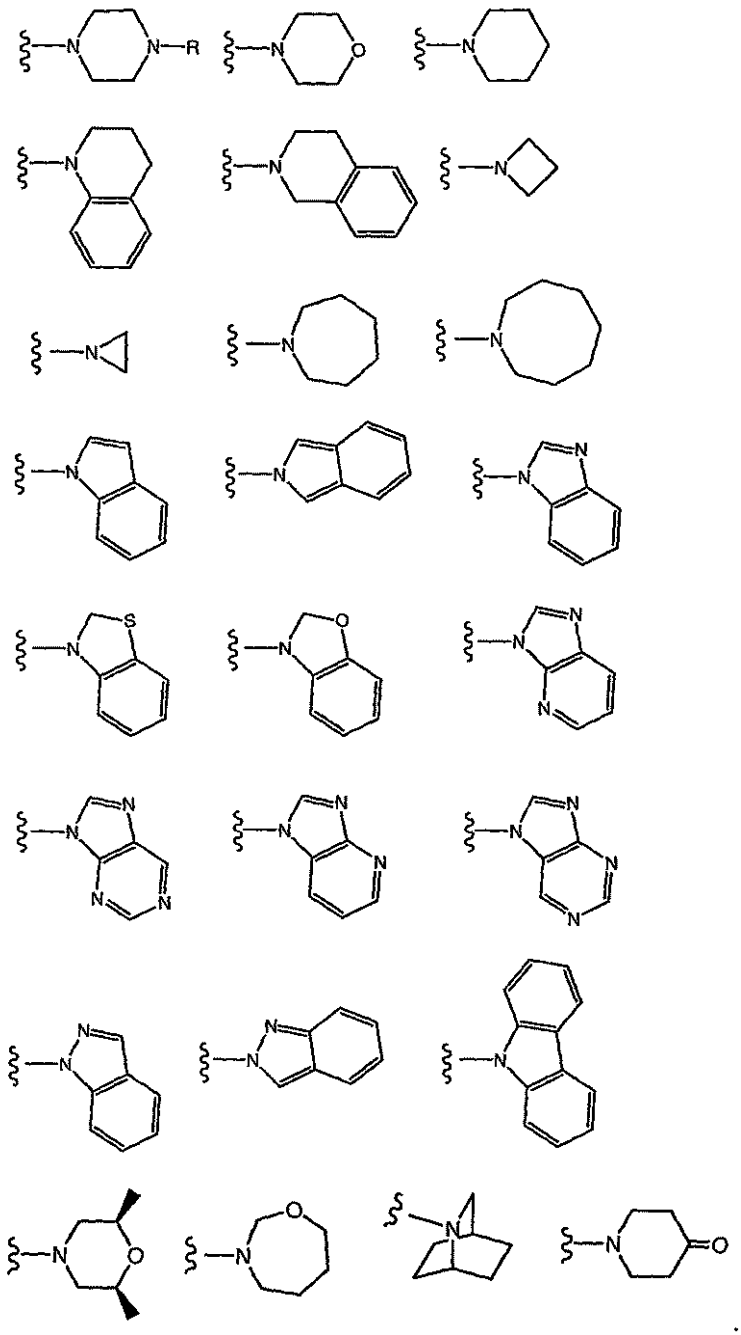
【請求項６６】

前記窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルが、下記構造から選択される、請求項６４に記載の化合物：

【化３５】

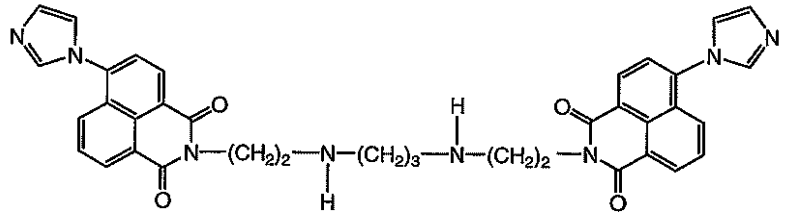


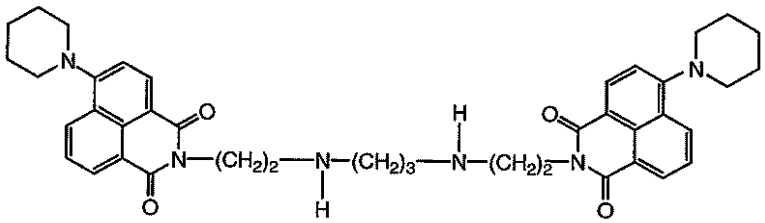
【化３６】

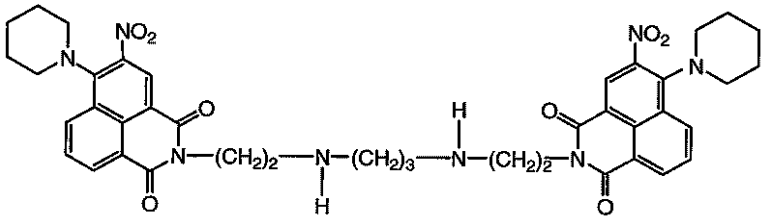


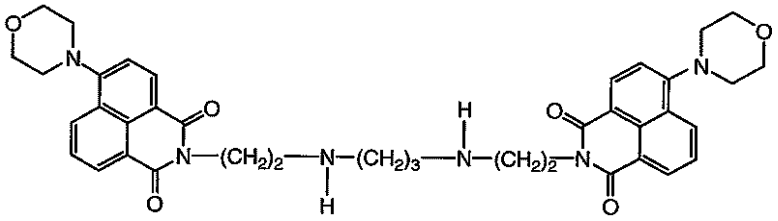
【請求項６７】
ｍが、３であり、ｎが、２である、請求項６４に記載の化合物。
【請求項６８】
それぞれのＲ[a]が、Ｈである、請求項６４に記載の化合物。
【請求項６９】
Ｙが、Ｎ（Ｒ[b]）であり；ｎが、２であり；ｍが、３であり；Ｒ[a]およびＲ[b]が、Ｈである、請求項６４に記載の化合物。
【請求項７０】
下記構造から選択される、請求項６９に記載の化合物：

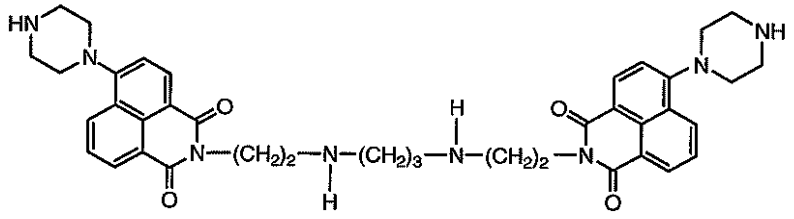
【化３７】

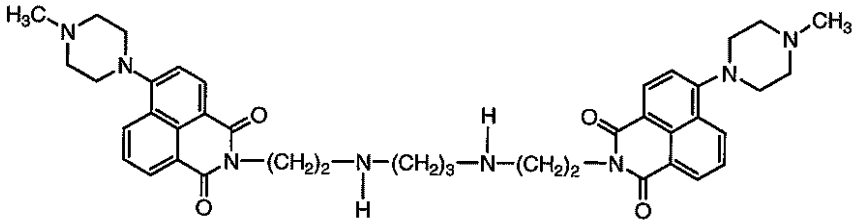




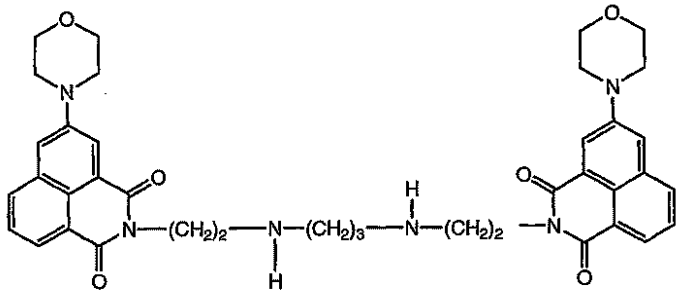








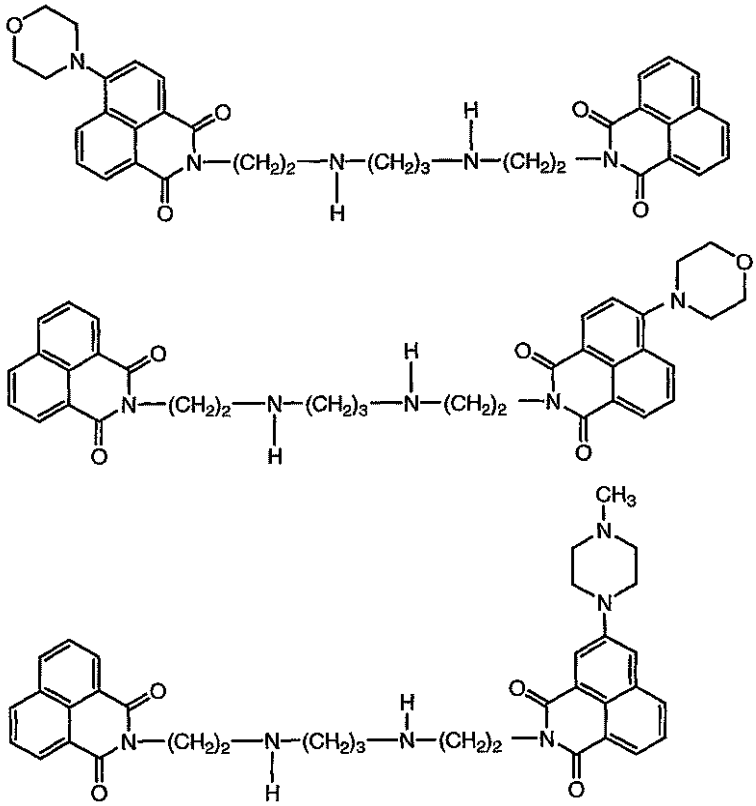
【化３８】



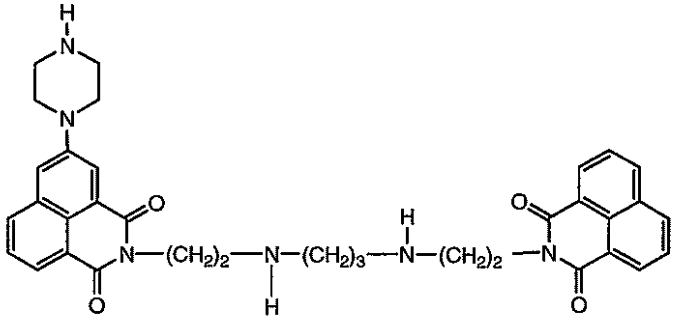
【請求項７１】

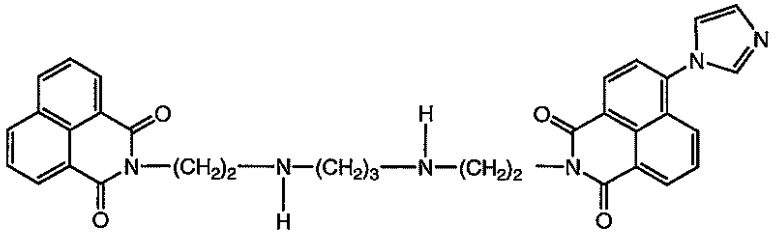
下記構造から選択される、請求項６９に記載の化合物：

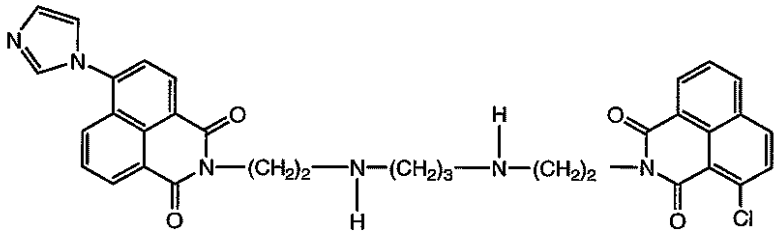
【化３９】

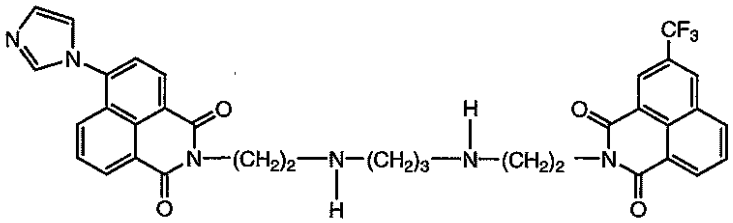


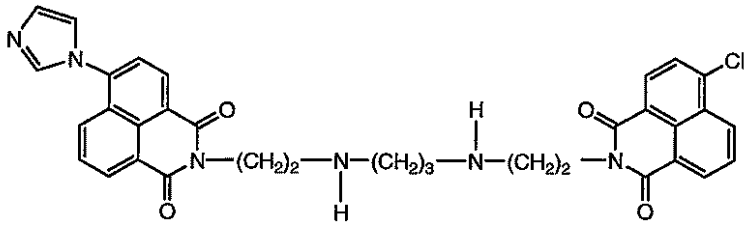
【化４０】



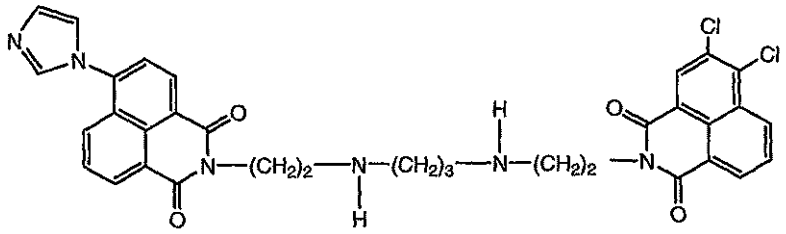


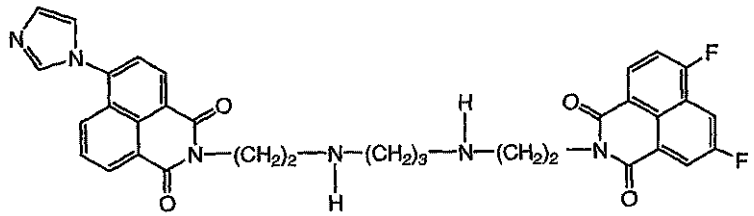


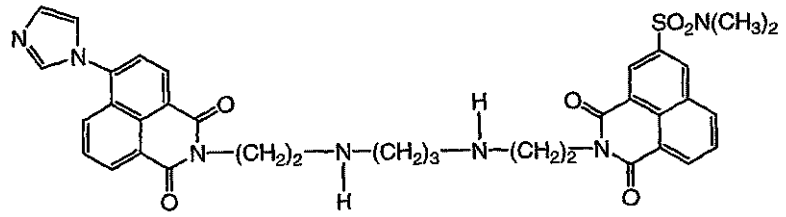


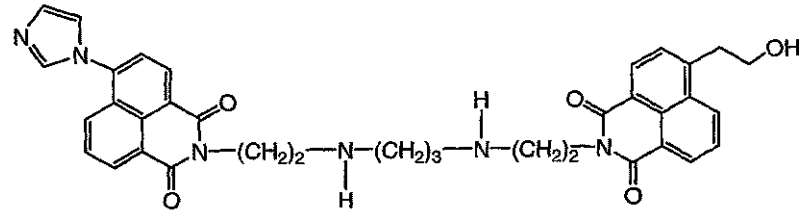


【化４１】









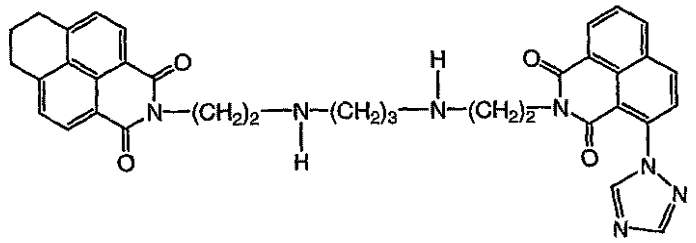
【請求項７２】

Ｘ^{1}とＸ^{2}が一緒に、およびＸ^{3}とＸ^{4}が一緒に、独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－を形成する、請求項６４に記載の化合物。

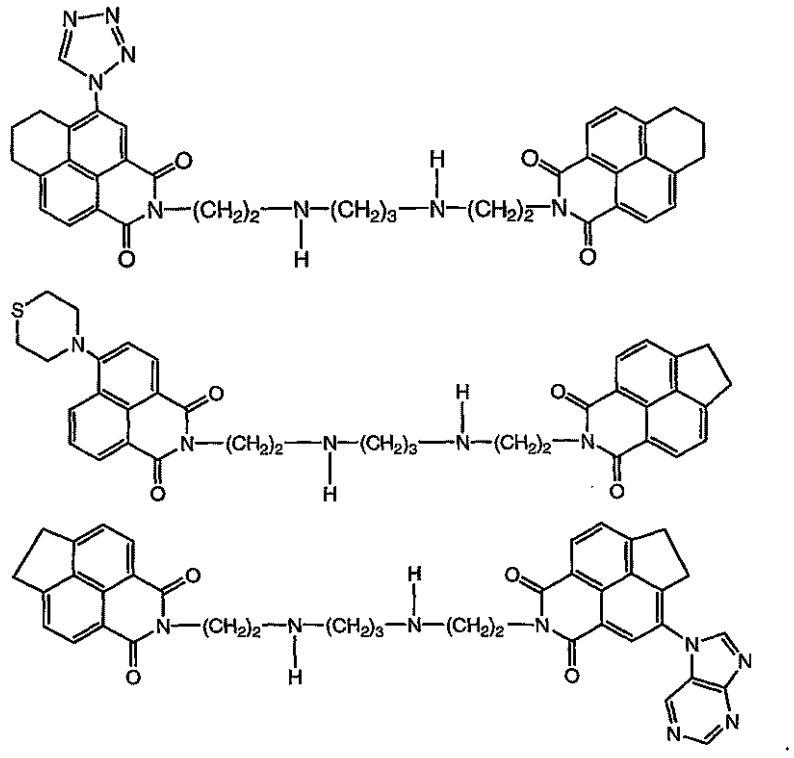
【請求項７３】

下記構造から選択される、請求項７２に記載の化合物：

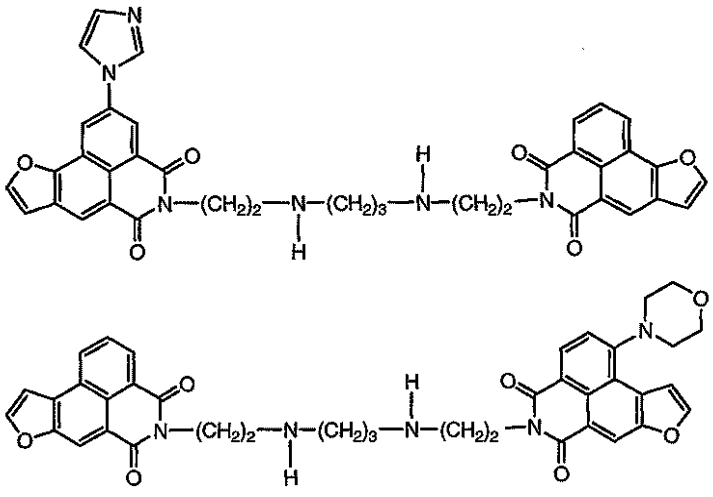
【化４２】



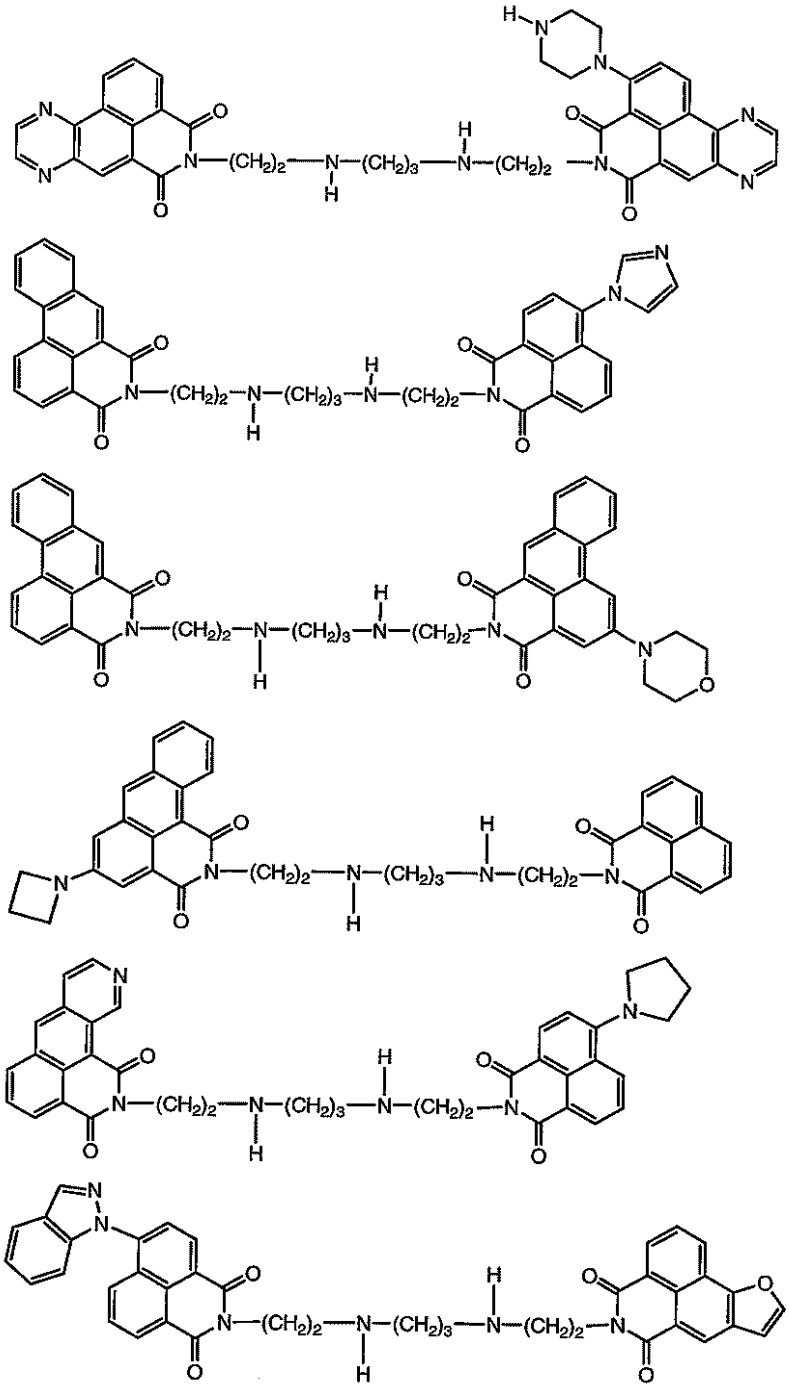
【化４３】



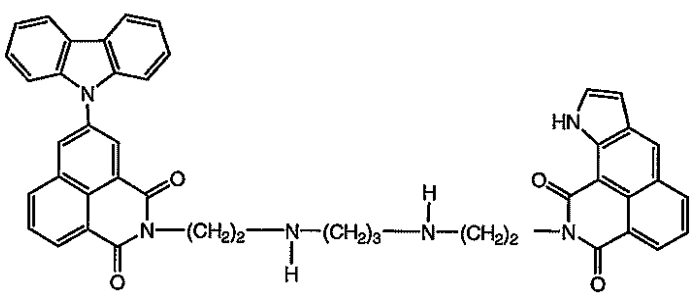
【請求項７４】
隣接する炭素原子上の２つのＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}またはＸ^{4}が、縮合Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環を形成する、請求項６４に記載の化合物。
【請求項７５】
下記構造から選択される、請求項７４に記載の化合物：
【化４４】



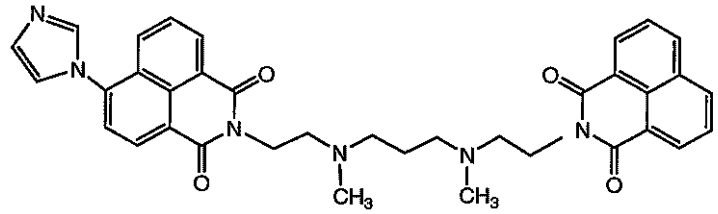
【化４５】

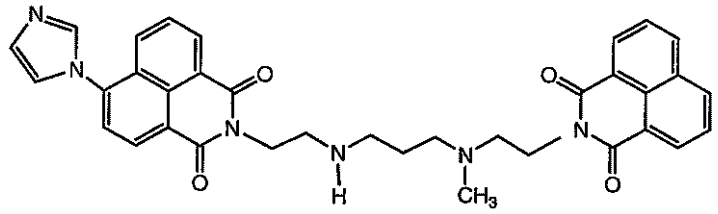


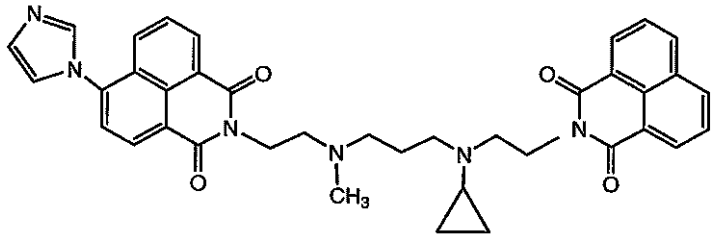
【化４６】

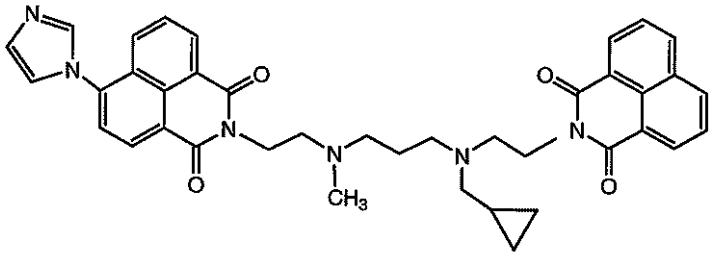


【請求項７６】
Ｙが、Ｎ（Ｒ^{b}）であり；ｍが、３であり；およびｎが、２である、請求項６４に記載の化合物。
【請求項７７】
下記構造から選択される、請求項７６に記載の化合物：
【化４７】

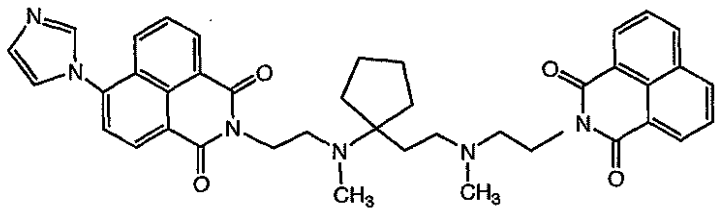


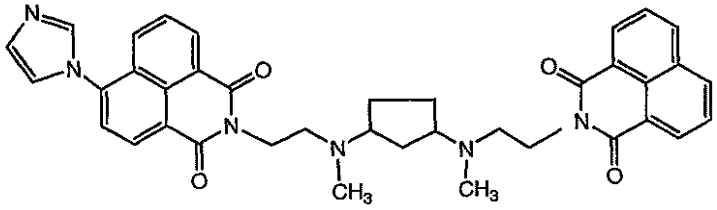


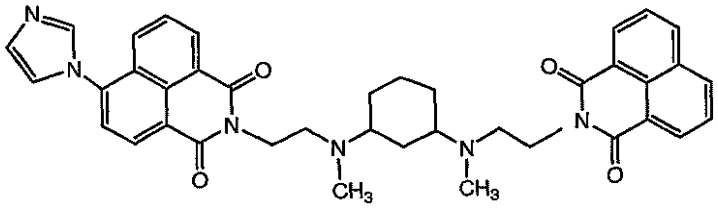


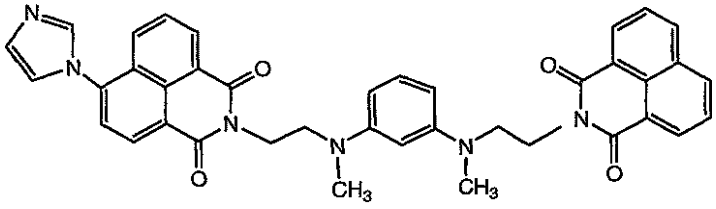


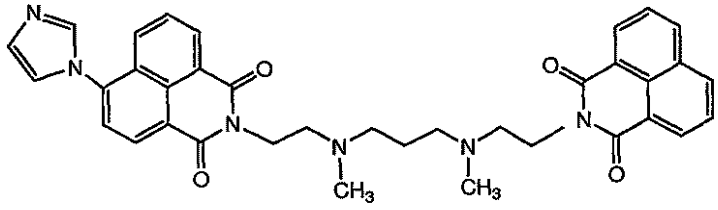
【化４８】

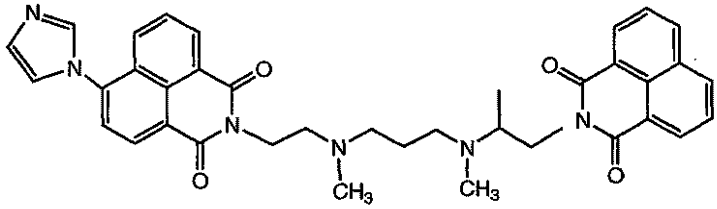




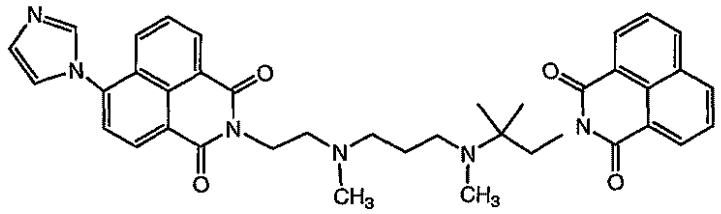


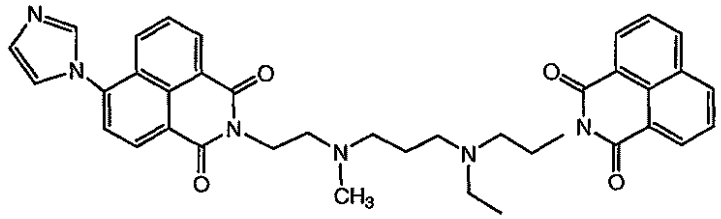


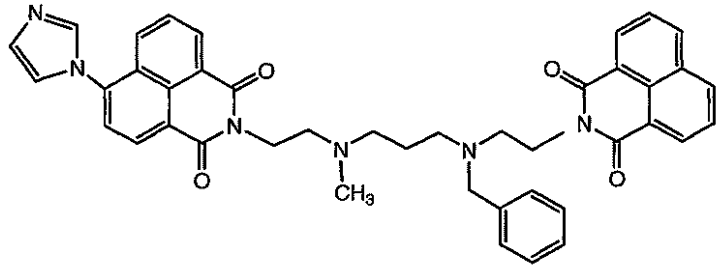


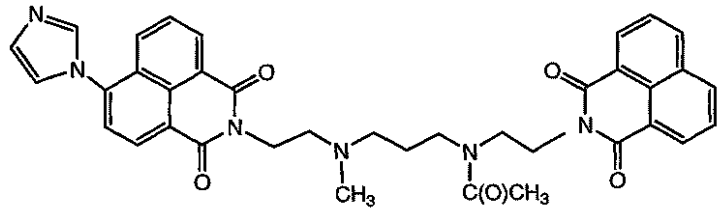


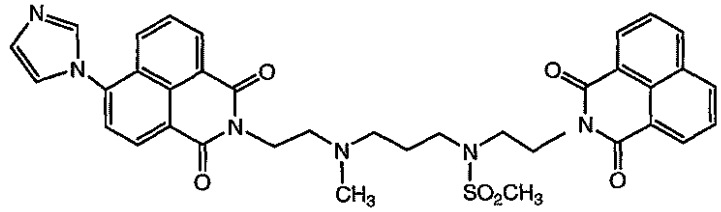
【化４９】

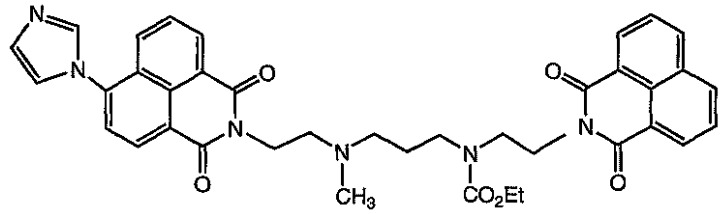




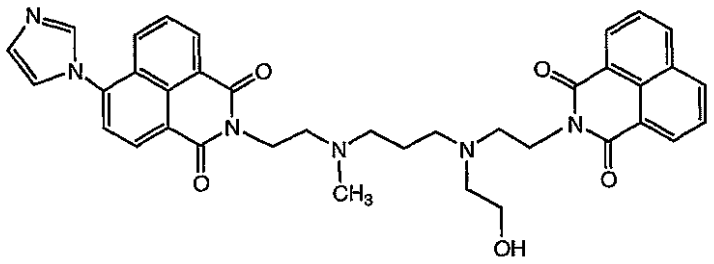


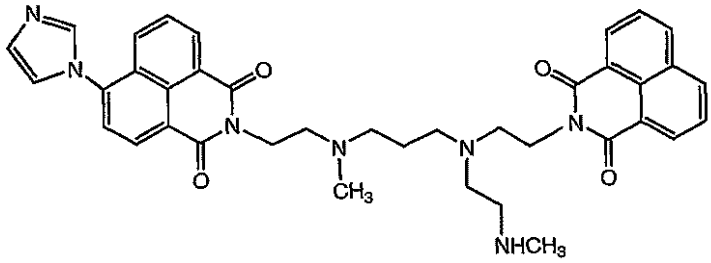


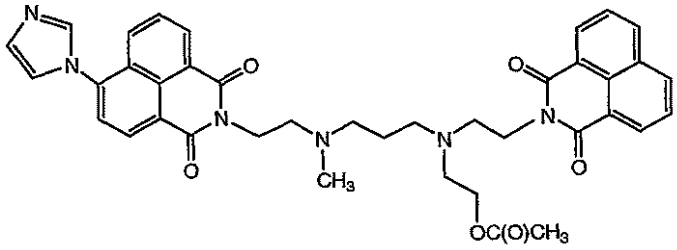


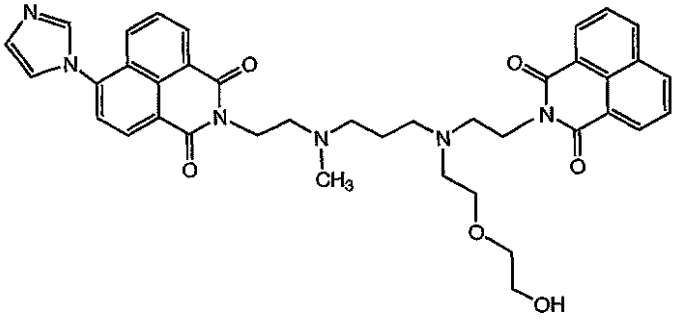


【化５０】

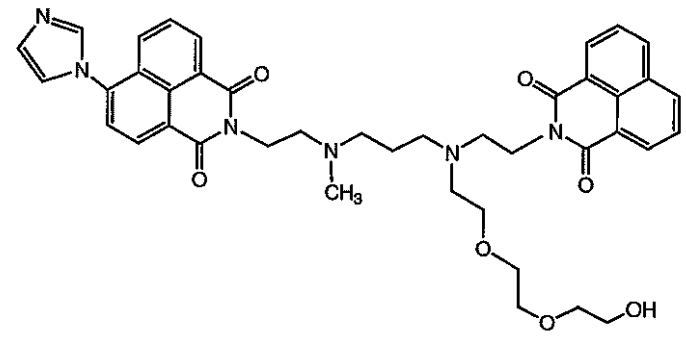


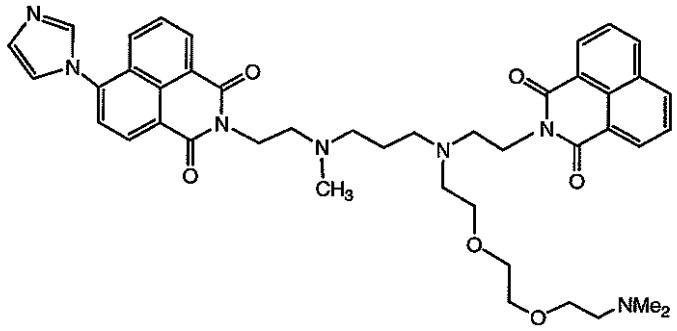


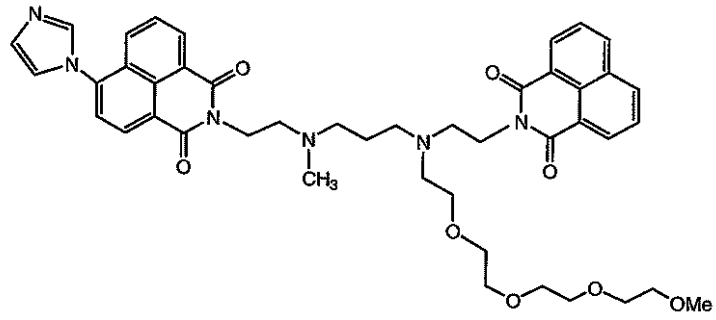


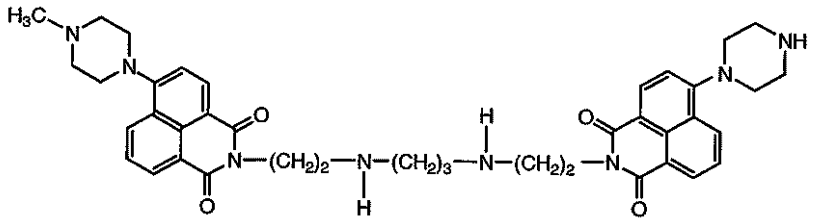


【化５１】

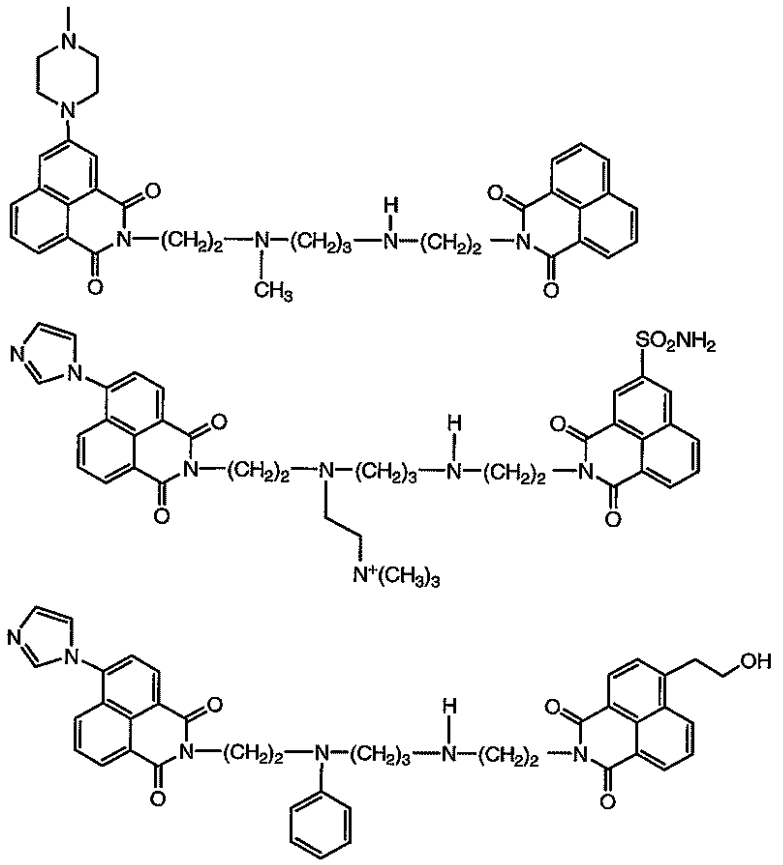




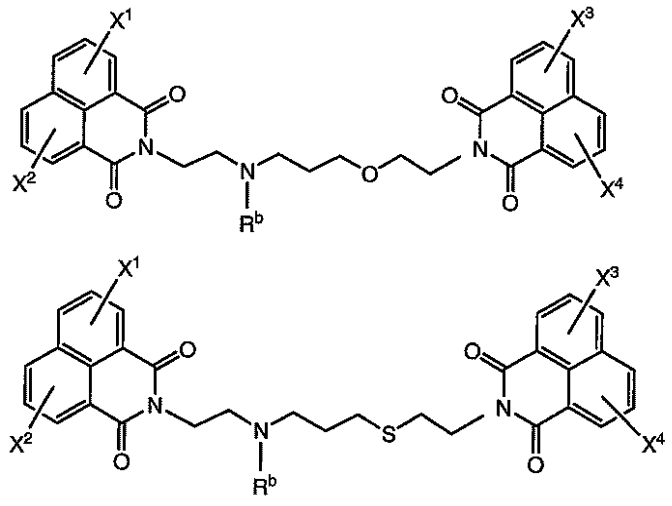




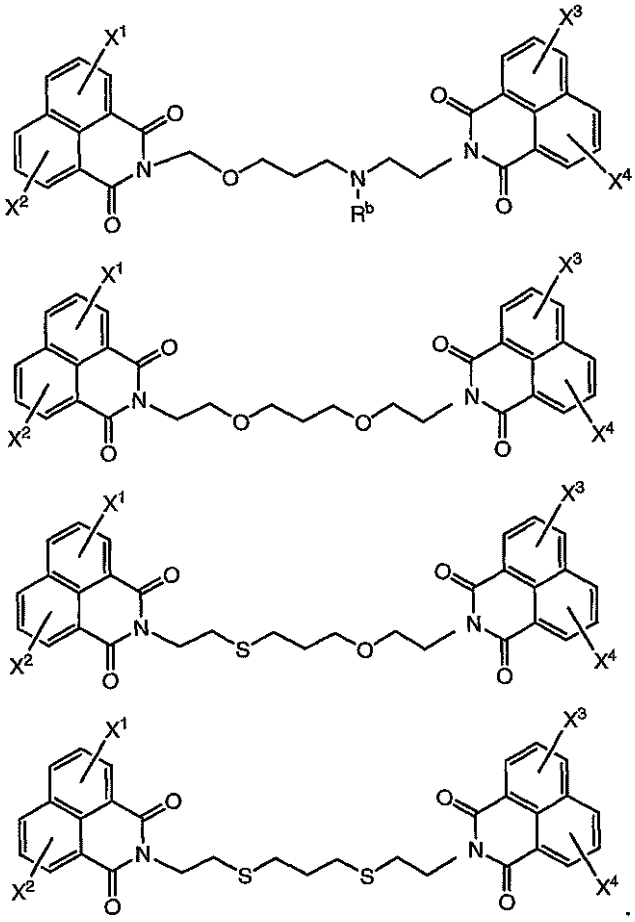
【化５２】



【請求項７８】
下記構造から選択される、請求項６４に記載の化合物：
【化５３】



【化５４】



【請求項７９】
Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]およびＸ[4]が、１－イミダゾリルである、請求項７８に記載の化合物。
【請求項８０】
Ｘ[1]およびＸ[4]が、１，８ナフタルイミド基の４位の１－イミダゾリルである、請求項７９の化合物。
【請求項８１】
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－エチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（３，６－ジオキサオクタニレン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－グリシル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アラニル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－カルボエトキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－メチルエトキシエトキシアセチルオキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－トリフルオロメチルアセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－３－メルカプトプロピル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（１－Ｎ－アセチル，３－Ｎ－トリフルオロメチルアセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－３－メルカプトプロピオニル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（１－Ｎ－（３－メルカプトプロピオニル），３－Ｎ－アセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－アミノ，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリミジニウム）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリミジニウム）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド・トリフルオロ酢酸塩；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－（４－メチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペラジン）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－４－ピペラジノ，４－ブロモ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－アセチル，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－４，５－ジヒドロ－イミダゾリウム）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（４－アセチルピペラジノ）－４－ジメチルアミノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（Ｎ－イミダゾリル）－４－ヒドロキシ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ－４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル），４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－イミダゾリル１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－１Ｎ－（３－チオ，１，２，４トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－１Ｎ－（３－チオ，１，２，４トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）；
Ｎ－（ｔ－ブチルグルタルアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルグリシル）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（４－メルカプトプロピルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ｔ－ブチルグルタルアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルバリン）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－４－ピペラジニル，４－（４Ｎ－（３－メルカプトプロピル）－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル，Ｎ－ｔ－ブチルオキシバリン）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ｔ－ブチルオキシカルボニル）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－グルタルアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；

Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－（３－ヒドロキシピペリジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ジメチルアミノ，４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（３－（Ｎ－メチル）－ブチルアミド，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，３－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－シクロプロピルメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－シクロプロピルメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－（ピペラジニル），４－Ｎ－（４－Ｂｏｃ－ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－（２－（２－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｂｏｃ，Ｎ[2]－（２－（２－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｂｏｃ，Ｎ[2]－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｂｏｃ，Ｎ[2]－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－Ｂｏｃ，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，３－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（３－アミノプロピル）アミノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（６－アミノヘキシル）アミノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ－テトラエトキシ）－１，８ナフタルイミド；

Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（３－ｔ－ブチルプロピオネート－テトラエトキシ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－チオール，４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ジチオ－（２－ピリジル），４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ジチオ－（３－プロピオン酸），４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｂｏｃ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）トリエトキシ）プロピオンアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－グリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル）グリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル）アラニル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスグリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビス（Ｎ－メチルグリシル），Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；および
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビス（Ｎ－メチルアラニル），Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド
から選択される、請求項６４に記載の化合物。

【請求項８２】
有効量の請求項７４に記載の化合物と薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項８３】
チューブリン形成モジュレータ、トポイソメラーゼ阻害剤およびＤＮＡ結合剤から選択される治療有効量の化学療法薬をさらに含む、請求項８２に記載の医薬組成物。

【請求項８４】
腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるかまたはそれらの増殖を阻害するために有効な量の請求項６４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で、細胞培養培地中の腫瘍細胞または癌細胞を処理することを含む、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるかまたはそれらの増殖を阻害するための方法。

【請求項８５】
癌治療用薬物の調製における請求項６４に記載の抗体－薬物コンジュゲート化合物の使用。

【請求項８６】
ＨＥＲ２受容体およびＥＧＦ受容体からなる群より選択される成長因子受容体を過剰発現する腫瘍細胞の成長を阻害する方法であって、該成長因子受容体に特異的に結合する請求項６４に記載の化合物を患者に投与することを含み、ここで、該化合物は、その患者における腫瘍細胞の成長を阻害するために有効な量で投与される、方法。

【請求項８７】
前記化合物と併用で化学療法薬を投与することをさらに含む、請求項８６に記載の方法。

【請求項８８】
請求項６４に記載の化合物に細胞を暴露すること；およびそれらの細胞への該化合物の結合の程度を判定することを含む、癌細胞を検出するためのアッセイ。

【請求項８９】

前記細胞が、乳房腫瘍細胞である、請求項８８に記載のアッセイ。
【請求項９０】
結合の程度が、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）によりＥｒｂＢをコードしている核酸のレベルを測定することによって判定される、請求項８８に記載のアッセイ。
【請求項９１】
結合の程度が、免疫組織化学（ＩＨＣ）によって判定される、請求項８８に記載のアッセイ。
【請求項９２】
請求項６４に記載の化合物と、
容器と、
癌を治療するために該化合物を使用できることを示す、該容器に添付された添付文書または貼られたラベルと
を含む製品。
【請求項９３】
前記添付文書またはラベルが、ＥｒｂＢ２受容体の過剰発現を特徴とする癌を治療するために前記化合物を使用できることを示す、請求項９２に記載の製品。
【請求項９４】
前記癌が、乳癌である、請求項９２に記載の製品。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
米国特許法施行規則§１．５３（ｂ）に基づいて出願されたこの本出願は、米国特許法§１１９（ｅ）に基づいて２００４年１２月１日に出願された米国仮特許出願第６０／６３２６１３の優先権を主張する、２００５年１１月２９日に出願された米国本出願第１１／３１１５９１号の米国特許法§１２０に基づく利益を主張する、一部継続出願である。これら双方の出願は、その全体が参考として援用される。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、一般には、抗癌活性を有する化合物に関し、より具体的には、複素環置換ビス－１，８ナフタルイミド化学療法薬、および抗体にコンジュゲートしたビス－１，８－ナフタルイミド化学療法薬に関する。本発明は、哺乳動物細胞または関連する病的状態のインビトロ、インサイチューおよびインビボ治療のための前記化合物の使用方法にも関する。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
最大の有効性および最少の毒性を達成するためのターゲット細胞、組織および腫瘍への薬物および他の薬剤の送達の改善は、長年にわたって少なからぬ研究の対象になってきた。インビボでも、インビトロでも、生物活性分子の細胞への有効な移入方法を開発すべく、多数の試みがなされてきたがた、完全に申し分がないと証明されたものはない。薬物とその細胞内ターゲットとの会合を最適にし、同時に薬物の、例えば隣接細胞への、細胞間再分布を最少にすることは、多くの場合、困難または非効率的である。
【０００４】
癌、免疫疾患および血管形成性疾患を有する患者のターゲットを絞った治療のために、モノクローナル抗体療法が確立された。一例、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．；Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）は、細胞ベースのアッセイにおいて、ヒト上皮成長因子受容体２タンパク質、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）の細胞外ドメインに高い親和性（Ｋｄ＝５ｎＭ）で選択的に結合する、組換えＤＮＡ由来ヒト化モノクローナル抗体である（ＵＳ ５８２１３３７；ＵＳ ６

０５４２９７；ＵＳ ６４０７２１３；ＵＳ ６６３９０５５；Ｃｏｕｓｓｅｎｓ Ｌら、（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１１３２－９；Ｓｌａｍｏｎ ＤＪら、（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：７０７－１２）。トラスツズマブは、ＨＥＲ２に結合するマウス抗体（４Ｄ５）の相補性決定領域（ｃｄｒ）を有するヒトフレームワーク領域を含有する、ＩｇＧ１カッパ抗体である。トラスツズマブは、ＨＥＲ２抗原に結合し、その結果、癌性細胞の成長を阻害する。トラスツズマブは、ヒト化抗体であるため、患者における任意のＨＡＭＡ（ヒト抗マウス抗体）応答を最小にする。トラスツズマブが、ＨＥＲ２を過剰発現するヒト腫瘍細胞の増殖を阻害することは、インビトロアッセイにおいても、動物においても、証明されている（Ｈｕｄｚｉａｋ ＲＭら、（１９８９）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ９：１１６５－７２；Ｌｅｗｉｓ ＧＤら、（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ；３７：２５５－６３；Ｂａｓｅｌｇａ Ｊら、（１９９８）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５８：２８２５－２８３１）。トラスツズマブは、抗体依存性細胞障害、ＡＤＣＣの媒介因子である（Ｈｏｔａｌｉｎｇ ＴＥら、（１９９６）［要約］．Ｐｒｏｃ．Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ａｍ Ａｓｓｏｃ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ；３７：４７１；Ｐｅｇｒａｍ ＭＤら、（１９９７）［要約］．Ｐｒｏｃ Ａｍ Ａｓｓｏｃ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ；３８：６０２）。インビトロでのトラスツズマブ媒介ＡＤＣＣは、ＨＥＲ２を過剰発現しない癌細胞と比較して、ＨＥＲ２過剰発現性癌細胞に対して優先的に発揮されることが証明された。腫瘍がＨＥＲ２タンパク質を過剰発現しており、転移性疾患についての１つ以上の化学療法レジメンを受けている、転移性乳癌患者の治療には、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）が単剤として指示される。腫瘍がＨＥＲ２タンパク質を過剰発現しており、転移性疾患についての化学療法を受けていない、転移性乳癌患者の治療には、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）がパクリタキセルと併用で指示される。ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）は、以前に広範な抗癌療法を受けたＥｒｂＢ２過剰発現性転移性乳癌患者において臨床的に有効である（Ｂａｓｅｌｇａら、（１９９６）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１４：７３７－７４４）。

【０００５】

癌の治療において腫瘍細胞を死滅させるまたは阻害するために細胞障害剤または細胞増殖抑制剤を局所送達するための、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、すなわち免疫コンジュゲート、の使用（Ｓｙｒｉｇｏｓ ａｎｄ Ｅｐｅｎｅｔｏｓ（１９９９）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １９：６０５－６１４；Ｎｉｃｕｌｅｓｃｕ－Ｄｕｖａｚ ａｎｄ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ（１９９７）Ａｄｖ．Ｄｒｇ．Ｄｅｌ．Ｒｅｖ．２６：１５１－１７２；ＵＳ ４９７５２７８）は、理論的には、薬物部分の腫瘍およびそれらの細胞内蓄積へのターゲット設定送達を可能にするが、これらのコンジュゲート型薬剤の全身投与は、排除しようとする腫瘍細胞ばかりでなく正常な細胞にも許容できない毒性レベルをもたらす場合がある（Ｂａｌｄｗｉｎら、（１９８６）Ｌａｎｃｅｔ ｐｐ．（Ｍａｒ．１５，１９８６）：６０３－０５；Ｔｈｏｒｐｅ，（１９８５）「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ」，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ａ．Ｐｉｎｃｈｅｒａら（ｅｄ．ｓ），ｐｐ．４７５－５０６）。その結果、最小の毒性で最大の有効性が求められる。ＡＤＣを設計および精製する努力は、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）の選択性ならびに薬物連結特性および薬物放出特性に傾けられた。ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体の両方が、これらの戦略において有用であると報告されている（Ｒｏｗｌａｎｄら、（１９８６）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．，２１：１８３－８７）。これらの方法において使用される薬物としては、ダウノマイシン、ドキソルビシン、メトトレキサートおよびビンデシンが挙げられる（Ｒｏｗｌａｎｄら、（１９８６）上記）。抗体－毒素コンジュゲートにおいて使用される毒素としては、細菌毒素、例えばジフテリア毒素、植物毒素、例えばリシン、小分子毒素、例えばゲルダナマイシン（Ｍａｎｄｌｅｒら（２０００）Ｊｏｕｒ．ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．９２（１９）：１５７３－１５８１；Ｍａｎｄｌ

ｅｒら（２０００）Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １０：１０２５－１０２８；Ｍａｎｄｌｅｒら（２００２）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．１３：７８６－７９１）、メイタンシノイド（ＵＳ ２００５０１６９９３３ Ａ１；ＥＰ １３９１２１３；Ｌｉｕら、（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：８６１８－８６２３）、およびカリケアマイシン（Ｌｏｄｅら（１９９８）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５８：２９２８；Ｈｉｎｍａｎら（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：３３３６－３３４２）が挙げられる。前記毒素は、チューブリン結合、ＤＮＡ結合、またはトポイソメラーゼ阻害をはじめとするメカニズムによって細胞障害効果および細胞増殖抑制効果をもたらす。一部の細胞障害薬は、大きな抗体またはタンパク質受容体リガンドとコンジュゲートしたとき、失活するか、あまり活性でなくなる傾向がある。

【０００６】

ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標）（イブリツモマブ・チウキセタン、Ｂｉｏｇｅｎ／Ｉｄｅｃ）は、正常および悪性Ｂリンパ球の表面で見出されるＣＤ２０抗原に対するマウスＩｇＧ１カッパモノクローナル抗体と、チオウレアリンカーキレーターによって結合された^{111}Ｉｎまたは^{90}Ｙ放射性同位元素とから成る、抗体－放射性同位元素コンジュゲートである（Ｗｉｓｅｍａｎら（２０００）Ｅｕｒ．Ｊｏｕｒ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．２７（７）：７６６－７７；Ｗｉｓｅｍａｎら（２００２）Ｂｌｏｏｄ ９９（１２）：４３３６－４２；Ｗｉｔｚｉｇら（２００２）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０（１０）：２４５３－６３；Ｗｉｔｚｉｇら（２００２）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０（１５）：３２６２－６９）。ＺＥＶＡＬＩＮは、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）に対する活性を有するが、投与は、殆どの患者において、重度で長期の血球減少を生じさせる。ＭＹＬＯＴＡＲＧ（商標）（ゲムツズマブ・オゾガマイシン、Ｗｙｅｔｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、カリケアマイシンに連結されたｈｕ ＣＤ３３抗体から成る抗体薬物コンジュゲート、は、２０００年に、注射による急性骨髄性白血病の治療用に認可された（Ｄｒｕｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｔｕｒｅ（２０００）２５（７）：６８６；ＵＳ ４９７０１９８；ＵＳ ５０７９２３３；ＵＳ ５５８５０８９；ＵＳ ５６０６０４０；ＵＳ ５６９３７６２；ＵＳ ５７３９１１６；ＵＳ ５７６７２８５；ＵＳ ５７７３０１）。カンツズマブ・メルタンシン（Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎ，Ｉｎｃ．）、ジスルフィドリンカーＳＰＰによりメイタンシノイド薬物部分に連結されたｈｕＣ２４２から成る抗体薬物コンジュゲート、は、ＣａｎＡｇを発現する癌、例えば大腸癌、膵臓癌、胃癌およびその他、の治療のためにＩＩ相試験に進んでいる。ＭＬＮ－２７０４（Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍ．，ＢＺＬ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ，Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎ Ｉｎｃ．）、メイタンシノイド薬物部分、ＤＭ１、に連結された抗前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）モノクローナル抗体から成る抗体薬物コンジュゲート、は、可能な前立腺腫瘍治療について開発中である。オーリスタチンペプチド、オーリスタチンＥ（ＡＥ）およびモノメチルオーリスタチン（ＭＭＡＥ）、ドラスタチンの合成類似体は、ｃＢＲ９６（癌腫上のＬｅｕｗｉｓ Ｙに特異的）；ｃＡＣ１０（血液悪性疾患上のＣＤ３０に特異的）および他の抗体（ＵＳ ２００５０２３８６４９ Ａ１）をはじめとするキメラモノクローナル抗体とコンジュゲートされ、治療薬開発中である（Ｄｏｒｏｎｉｎａら（２００３）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２１（７）：７７８－７８４）。

【０００７】

ＤＮＡ挿入は、腫瘍形成の進行を阻害するために提案されたメカニズムである。ビス－１，８ナフタルイミド化合物は、ＤＮＡに強く結合し、ならびに反対側の鎖上にプリン核酸塩基を積み重ねること（Ｇａｌｌｅｇｏら（１９９９）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３８（４６）：１５１０４－１５１１５）によりＤＮＡ－トポイソメラーゼＩＩ複合体（Ｂａｉｌｌｙら（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４２：４１３６－４１５０）を破壊することができる。ビス－１，８ナフタルイミド化合物は、それらの抗癌特性について調査された（Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊｏｕｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７（６）：１３９１－１３９９；Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７：２２３６－２

２４２；Ｂａｉｌｌｙら（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４２：４１３６－４１５０；Ｃａｒｒａｓｃｏら（２００３）４２：１１７５１－１１７６１；Ｂｒａｎａ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ Ｒａｍｏｓ，Ａ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ １：２３７－２５５；Ｍｅｋａｐａｔｉら（２００１）Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．９：２７５７－２７６２；ＵＳ５６４１７８２；ＵＳ ５３７６６６４）。治験抗腫瘍薬ビス－１，８ナフタルイミドメシレート（ＬＵ７９５５３、これは、エリナフィドジメシレート、Ｎ，Ｎ－ビス［１，８－ナフタルイミド）エチル］－１，３－ジアミノプロパンビスメタンスルホネート；またはＮ，Ｎ’－ビス［２－（１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズ［ｄｅ］イソキノリン－２－イル）エチル］－１，３－ジアミノプロパンジメタンスルホネート；２，２’－プロパン－１，３－ジイルビス（イミノエチレン）ビス（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズ［ｄｅ］イソキノリン－１，３－ジオン）ジメタンスルホネートとしても知られている（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｋｎｏｌｌ ＡＧ，Ｌｕｄｗｉｇｓｈａｆｅｎ，ＤＥ））は、アミノアルキルリンカー鎖によって隔てられた２つの三環式１，８－ナフタルイミド発色基から成り、その薬物をＤＮＡに二重挿入できるように設計されている（非特許文献１；非特許文献２；特許文献１；特許文献２；特許文献３；特許文献４；特許文献５）。ドイツでは、エリナフィドでの臨床試験が行われている（Ａｗａｄａら（２００３）Ｅｕｒｏ．Ｊ．ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ３９（６）：７４２－７４７）。大部分の他の公知トポイソメラーゼＩＩ阻害剤とは異なり、エリナフィドは、有意なＤＮＡ切断を生じさせず、これは、エリナフィドが異なるメカニズムによってトポイソメラーゼＩＩを阻害することを示唆している。これは、従来のトポイソメラーゼＩＩ阻害剤に耐性の癌細胞が、エリナフィドには交差耐性でないことを意味するだろう。エリナフィドは、超らせんＤＮＡ緩和アッセイによってアッセイして、５μモル濃度のＩＣ５０値で、仔ウシ胸腺から単離されたトポイソメラーゼＩも阻害する。マウス異種移植モデルにおいて、エリナフィドの反復投与レジメンにより抗腫瘍活性が実証されたが、強い計画依存性は実証されなかった（Ｂｏｕｓｑｕｅｔら（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５：１１７６－１１８０）。ヒト異種移植モデルにおいて、２０ｍｇ／ｋｇでの５回の日用量（２サイクル、第６日および第２０日に開始）、または３日ごとに５５ｍｇ／ｋｇでの２回の用量（２サイクル、第６日および第１３日に開始）、または週に４回の用量のＬＵ－７９５５３を静脈内投与したとき、ＭＸ－１（乳癌）異種移植片の完全な退縮が観察された（Ｂｏｕｓｑｕｅｔら（（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５：１１７６－１１８０）。エリナフィドが、ヒト黒色腫（ＬＯＸ）モデルにおいても治癒力のあること、ならびにヒト肺（ＬＸ－１）およびヒト結腸（ＣＸ－１）癌異種移植モデルにおいて部分的および完全な腫瘍退縮ならびに多少の治癒をもたらすことは証明されている。

【０００８】

ビス－１，８ナフタルイミド化合物の類似体をそれらの抗癌特性についてさらに試験することが望ましい。薬物動態、薬力学、代謝、効力、安全性およびバイオアベイラビリティなどの最適化された生物学的インビボ特性を有するそうした類似体を発見することが望ましい。増大した水溶性および安定性などの最適化された物理的特性を有するそうした類似体を発見することも望ましい。

【０００９】

ターゲット細胞へのそれらの送達を改善するため、ならびに最大の有効性および最少の毒性を達成するために、抗体へのコンジュゲートによるビス－１，８ナフタルイミド化合物の抗癌特性を知ることはさらに望ましい。

【特許文献１】米国特許法第４，８７４，８６３号明細書
【特許文献２】米国特許法第５，４１６，０８９号明細書
【特許文献３】米国特許法第５，６１６，５８９号明細書
【特許文献４】米国特許法第５，７８９，４１８号明細書
【特許文献５】国際公開第９５／０５３６５号パンフレット
【非特許文献１】Ｖｉｌｌａｌｏｎａ－Ｃａｌｅｒｏら（２００１）Ｊｏｕｒ．Ｃｌｉｎ

ｉｃａｌ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　１９（３）：８５７－８６９
【非特許文献２】Ｂｏｕｓｑｕｅｔら（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５５：１１７６－１１８０
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明は、癌細胞に対する生物活性を有する新規化合物を提供する。本発明の化合物は、哺乳動物における腫瘍成長を阻害することができる。本発明の化合物は、ヒト癌患者の治療に有用であり得る。
【００１１】
本発明の１つの態様は、式Ｉによって表される抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）化合物を含む：
【００１２】
【化５５－１】

$$Ab-(L-D)_p \qquad I$$

（この場合、１つ以上の１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分（Ｄ）は、リンカー（Ｌ）により抗体（Ａｂ）に共有結合で連結されている）。
【００１３】
一定の実施形態において、Ａｂは、腫瘍関連抗原または細胞表面受容体に結合する。
【００１４】
もう１つの態様において、本発明の式Ｉ　ＡＤＣの抗体は、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３およびＨＥＲ４など（しかし、これらに限定されない）の、ＥｒｂＢ遺伝子によってコードされた受容体に特異的に結合する。該抗体は、ＨＥＲ２受容体に特異的に結合することができる。
【００１５】
もう１つの態様において、本抗体－薬物コンジュゲートの抗体は、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７およびｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラスツズマブ）から選択されるヒト化抗体である。
【００１６】
さらにもう１つの態様において、本発明は、有効量の式Ｉ　ＡＤＣと薬学的に許容される担体またはビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。
【００１７】
もう１つの態様において、本発明は癌の治療方法を含み、この方法は高増殖性疾患を有する患者などの哺乳動物に、式Ｉ　ＡＤＣと薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤との製剤を投与することを含む。
【００１８】
もう１つの態様において、本発明は、腫瘍細胞または癌細胞の増殖を予防するための方法を提供し、この方法は、高増殖性疾患を有する患者などの哺乳動物に、有効量の式Ｉ　ＡＤＣを投与することを含む。
【００１９】
さらにもう１つの態様において、本発明は、癌を予防するための方法を提供し、この方法は、高増殖性疾患を有する患者に有効量の式Ｉ　ＡＤＣを投与することを含む。
【００２０】
もう１つの態様において、本発明は、有効量の式Ｉ　ＡＤＣまたはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤とを含む医薬組成物を含む。本組成物は、治療有効量の化学療法薬、例えば、チューブリン形成阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤またはＤＮＡ結合剤をさらに含む場合がある。

【００２１】
もう１つの態様において、本発明は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するための方法を含み、この方法は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するために有効である量の式Ｉ　ＡＤＣまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で、腫瘍細胞または癌細胞を処理することを含む。
【００２２】
もう１つの態様において、本発明は、細胞増殖の阻害方法を含み、この方法は、細胞培養培地中の哺乳動物細胞を本発明のＡＤＣに暴露することを含む。
【００２３】
もう１つの態様において、本発明は、自己免疫疾患を治療するための方法を含み、この方法は、自己免疫疾患を治療するために有効である量の式ＩのＡＤＣまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者、例えば高増殖性疾患を有するヒト、に投与することを含む。
【００２４】
もう１つの態様において、本発明は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害する方法を含み、この方法は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するために有効である量の式Ｉ　ＡＤＣまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を高増殖性疾患を有する患者、例えばヒト、に投与することを含む。
【００２５】
もう１つの態様において、本発明は、癌の治療方法を含み、この方法は、高増殖性疾患を有する患者、例えばヒトに、癌を治療するために有効な量の式ＩのＡＤＣまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単独で、または有効量の追加の抗癌剤と一緒に投与することを含む。
【００２６】
もう１つの態様において、本発明は、ＨＥＲ２受容体およびＥＧＦ受容体から成る群より選択される成長因子受容体を過剰発現する腫瘍細胞の成長を阻害する方法を含み、この方法は、前記成長因子受容体に特異的に結合する本発明の抗体薬物コンジュゲート化合物と化学療法薬とを患者に投与することを含み、この場合、該抗体薬物コンジュゲート化合物および該化学療法薬は、患者における腫瘍細胞の成長を阻害するために有効な量で、それぞれ、投与される。
【００２７】
もう１つの態様において、本発明は、ＥｒｂＢ２受容体の過剰発現を特徴とする疾患に罹患しやすいまたは罹患していると診断されたヒト患者を治療するための方法を含み、この方法は、ＡＤＣと化学療法薬の併用薬の有効量を投与することを含む。
【００２８】
もう１つの態様において、本発明は、癌細胞を検出するためのアッセイを含み、このアッセイは、細胞を式Ｉ　ＡＤＣに暴露すること、および該抗体－薬物コンジュゲート化合物の該細胞への結合の程度を判定することを含む。
【００２９】
もう１つの態様において、本発明は、過剰発現されたＨＥＲ２タンパク質（その存在は、異常細胞機能と相関関係がある）に特異的にターゲッティングおよび結合するＡＤＣを同定するためのアッセイ、ならびに乳房腫瘍の発生と因果関係がある乳腺の細胞増殖および／または分化の病因に関するアッセイを提供する。
【００３０】
もう１つの態様において、本発明は、本発明の抗体薬物コンジュゲート化合物と、容器と、ＥｒｂＢ受容体の過剰発現を特徴とする癌を治療するために該化合物を使用できることを示す添付文書またはラベルとを含む製品を含む。
【００３１】
もう１つの態様において、本発明は、ＥｒｂＢ受容体の過剰発現を特徴とし、抗ＥｒｂＢ抗体での治療に反応しないまたはあまりよく反応しない癌を哺乳動物において治療する

ための方法を提供し、この方法は、該哺乳動物に治療有効量の式Ｉ　ＡＤＣを投与することを含む。

【００３２】

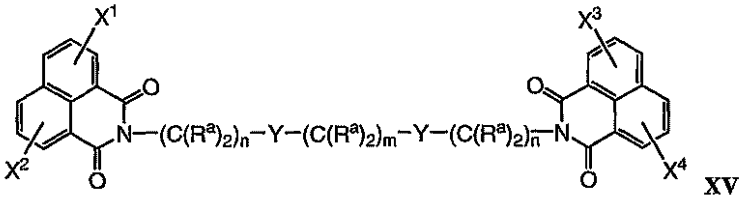
もう１つの態様において、本発明は、１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分と抗体をコンジュゲートさせることを含む、抗体薬物コンジュゲート化合物の製造方法を含む。

【００３３】

もう１つの態様において、本発明は、下記式ＸＶの構造を有する複素環置換１，８ビス－ナフタルイミド化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む：

【００３４】

【化５５－２】

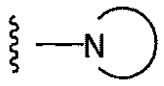


XV

（式中、Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）、Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$、ＯまたはＳであり；ならびにＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}のうちの少なくとも１つは、下記構造を有する窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル：

【００３５】

【化５６】



（この式中の波線は、１，８ナフタルイミド炭素への取り付け部位を示す）

であるが、但し、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}のうちの少なくとも１つが、１，８ナフタルイミドの３位の窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルであり、Ｒ^{a}のそれぞれが、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルであるときには、Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）でないことを条件とする）。

【００３６】

もう１つの態様において、本発明は、有効量の式ＸＶの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤とを含む、医薬組成物を含む。本医薬組成物は、チューブリン形成モジュレータ、トポイソメラーゼ阻害剤およびＤＮＡ結合剤から選択される、治療有効量の化学療法薬をさらに含む場合がある。

【００３７】

もう１つの態様において、本発明は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するための方法を含み、この方法は、腫瘍細胞または癌細胞を死滅させるまたはそれらの増殖を阻害するために有効である量の式ＸＶの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で、細胞培養培地中の腫瘍細胞または癌細胞を処理することを含む。

【００３８】

もう１つの態様において、本発明は、高増殖性疾患を有する患者に、治療有効量の式ＸＶの化合物を投与することを含む、癌の治療方法を含む。この方法は、化学療法薬、細胞障害剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン薬、免疫抑制薬および心臓保護薬から選択される、有効量の追加の化合物をさらに含む場合がある。式ＸＶの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤と配合してもよい。この方法において、前記化合物は、ＥｒｂＢ遺伝子によってコードされた受容体に特異的に結合する。

【００３９】

もう１つの態様において、本発明は、式ＸＶの化合物と、容器と、ＥｒｂＢ受容体の過

剰発現を特徴とする癌を治療するために該化合物を使用できることを示す添付文書またはラベルとを含む製品を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４０】

（例示的実施形態の詳細な説明）

さて、本発明の一定の例示的実施形態を詳細に言及しよう。それらの例を付随する構造、図、数値、式および実施例において例証する。列挙する実施形態に関連して本発明を説明することとなるが、それらが本発明をそれらの実施形態に限定するためのものではないことは理解されるであろう。下で論じることは、説明的、例証的および例示的なものであり、いずれかの添付のクレームにより定義されている範囲を限定するものとは解釈されない。それどころか、本発明は、本クレームにより定義されている本発明の範囲内に包含され得るすべての代替、修飾および等価物を包含すると解釈される。当業者は、本発明の実施の際に使用することができる、本明細書に記載するものに類似したまたはそれらと等価の多数の方法および材料を思い出すであろう。本発明は、記載されている方法および材料に決して限定されない。

【００４１】

別様に定義されていない限り、本明細書において用いる専門用語および学術用語は、本発明が属する技術分野の通常の技術者が一般に理解しているのと同じ意味を有し、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎら、（１９９４）Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；およびＪａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋと一致する。

【００４２】

商品名を本明細書において用いるとき、出願人は、その商品名の製品製剤、ジェネリック薬、およびその製品名の製品の活性医薬成分（単数または複数）を独立して包含することを意図している。

【００４３】

定義

別様に述べていない限り、以下の用語およびフレーズは、本明細書において用いる場合、以下の意味を有すると解釈する：

本明細書における用語「抗体」は、最も広い意味で用いており、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体フラグメント（それらが、所望の生物活性を示す場合に限る）を包含する。抗体は、マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、または他の種に由来する抗体であってよい。

【００４４】

「抗体フラグメント」は、完全長抗体の一部分、一般に、その抗原結合領域または可変領域を含む。抗体フラグメントの例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、およびＦｖフラグメント；ダイアボディー；線状抗体；Ｆａｂ発現ライブラリによって生産されるフラグメント、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ（相補性決定領域）、および癌細胞抗原、ウイルス抗原または微生物抗原に免疫特異的に結合することができる上のもののいずれかのエピトープ結合性フラグメント、一本鎖抗体分子；ならびに抗体フラグメントから成る多重特性抗体が挙げられる。

【００４５】

本明細書における「インタクト抗体」は、ＶＬおよびＶＨドメイン、ならびに完全軽および重鎖定常ドメインを含むものである。

【００４６】

抗体は、特定の抗原を認識し、それに結合することができる、免疫系によって産生され

るタンパク質である。（Ｊａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ　Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ）。ターゲット抗原は、一般に、非常に多数の結合部位を有し、エピトープとも呼ばれ、多数の抗体上のＣＤＲによって認識される。異なるエピトープに特異的結合するそれぞれの抗体が、異なる構造を有する。従って、１つの抗原は、１つより多くの対応する抗体を有する場合がある。

【００４７】

用語「抗体」は、本明細書で用いる場合、完全長免疫グロブリン分子、または完全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、対象となるターゲットの抗原またはその一部に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子も指し、そうしたターゲットとしては、癌細胞、または自己免疫疾患に随伴する自己免疫抗体を生産する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において開示する免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＡ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）またはサブクラスのものであり得る。前記免疫グロブリンは、いずれの種に由来するものであってもよい。しかし、１つの態様において、前記免疫グロブリンは、ヒト、マウスまたはウサギ起源のものである。

【００４８】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で用いる場合、実質的の均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある自然発生突然変異を除き、同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原結合部位に向けて、非常に特異的である。さらに、異なる決定基（エピトープ）に向けられた異なる抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、それぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に向けられている。それらの特性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されずに合成することができる点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体の特徴を示すものであり、任意の特定の方法による抗体の生産を必要とすると解釈すべきでない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒら（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５により最初に記載されたハイブリドーマ法によって製造することができ、または組換えＤＮＡ法（ＵＳ　４８１６５６７参照）によって製造することができる。「モノクローナル抗体」は、例えばＣｌａｃｋｓｏｎら（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８；Ｍａｒｋｓら（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７に記載されている技術を使用して、ファージ抗体ライブラリから単離してもよい。

【００４９】

特に、本明細書におけるモノクローナル抗体は、重鎖および／または軽鎖の一部分が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同であるが、その（それらの）鎖の残部は、別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同である「キメラ」抗体、ならびにそうした抗体のフラグメント（それらが、所望の生物活性を示す場合に限る）を包含する（ＵＳ　４８１６５６７；およびＭｏｒｒｉｓｏｎら（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ　ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５）。ここで対象となるキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿など）由来の可変ドメイン抗原結合配列とヒト定常領域配列とを含む「霊長類化」抗体が挙げられる。

【００５０】

様々な方法を利用して、モノクローナル抗体（ＭＡｂ）を生産することができる。ハイブリドーマ技術（単一タイプの抗体を生産するクローン化細胞系統を指す）は、マウス（ネズミ）、ハムスター、ラットおよびヒトをはじめとする様々な種の細胞を使用する。ＭＡｂを作製するためのもう１つの方法は、組換えＤＮＡ技術をはじめとする遺伝子工学を

使用する。これらの技術から製造されるモノクローナル抗体としては、中でも、キメラ抗体およびヒト化抗体が挙げられる。キメラ抗体は、１つより多くのタイプの種からのＤＮＡコード化領域を兼備する。例えば、キメラ抗体は、可変領域がマウスおよび定常領域がヒトに由来し得る。ヒト化抗体は、非ヒト部分を含有するとしても、大部分はヒトに由来するものである。キメラ抗体と同様に、ヒト化抗体は、完全にヒト定常領域を含有し得る。しかし、キメラ抗体とは異なり、可変領域は、部分的にヒトに由来し得る。ヒト化抗体の非ヒト合成部分は、多くの場合、マウス抗体におけるＣＤＲに由来する。いずれにせよ、これらの領域は、その抗体に特定の抗原を認識させ、それに結合させるために非常に重要である。診断および短期療法には有用であるが、マウス抗体を、有害な免疫原性反応のリスクを増大させずに、人間に長期間投与することはできない。ヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）と呼ばれるこの反応は、ヒト免疫系がそのマウス抗体を異物と認識し、それを攻撃するとき発生する。ＨＡＭＡ反応は、毒素ショックの原因となる場合があり、または死亡の原因になる場合さえある。

【００５１】

キメラおよびヒト化抗体は、投与する抗体の非ヒト化部分を最少にすることによりＨＡＭＡ反応の可能性を減少させる。さらに、キメラおよびヒト化抗体は、抗体依存性細胞障害などの二次的ヒト免疫反応を活性化する追加の利点を有する場合がある。

【００５２】

「抗体フラグメント」は、インタクト抗体の、例えばその抗原結合または可変領域を含む、部分を含む。抗体フラグメントの例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、およびＦｖフラグメント；ダイアボディー；線状抗体；一本鎖抗体分子；ならびに抗体フラグメント（単数または複数）から形成された多重特異的抗体が挙げられる。

【００５３】

「インタクト」抗体は、抗原結合性可変領域ならびに軽鎖定常領域（ＣＬ）および重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３）を含むものである。前記定常領域は、天然配列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）またはそれらのアミノ酸配列変異体であり得る。

【００５４】

インタクト抗体は、１つ以上の「エフェクター機能」（これは、抗体のＦｃ領域（天然配列Ｆｃ領域またはアミノ酸配列変異体Ｆｃ領域）に寄与し得る生物活性を指す）を有することができる。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合；補体依存性細胞障害；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞介在性細胞障害（ＡＤＣＣ）；食作用；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体；ＢＣＲ）のダウンレギュレーションなどが挙げられる。

【００５５】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、インタクト抗体は、異なる「クラス」に割り当てることができる。インタクト細胞には５つの主要クラス（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭ）があり、これらのうちの幾つかは、「サブクラス」（アイソタイプ、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２、にさらに分けることができる。これらの異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γおよびμと呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元配置は、周知である。

【００５６】

有用な非免疫活性タンパク質、ポリペプチドまたはポリペプチド抗体としては、トランスフェリン、上皮成長因子（「ＥＧＦ」）、ボンベシン、ガストリン、ガストリン放出ペプチド、血小板由来成長因子、ＩＬ－２、ＩＬ－６、形質転換成長因子（「ＴＧＦ」）、例えばＴＧＦ－αおよびＴＧＦ－β、ワクシニア成長因子（「ＶＧＦ」）、インスリンならびにインスリン様成長因子ＩおよびＩＩ、レクチン、ならびに低密度リポタンパク質からのアポタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５７】

有用なポリクローナル抗体は、免疫された動物の血清に由来する抗体分子の不均一集団

である。対象となる抗原に対するポリクローナル抗体を生産するために、当該技術分野において周知の様々な手順を使用することができる。例えば、ポリクローナル抗体の生産のために、ウサギ、マウス、ラットおよびモルモットをはじめとする（しかし、これらに限定されない）様々な宿主動物を、対象となる抗原またはその誘導体の注射により免疫することができる。宿主種に依存して、（完全および不完全）フロイントアジュバント、ミネラルゲル、例えば水酸化アルミニウム、界面活性物質、例えばリソレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油乳剤、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノールならびに潜在的に有用なヒトアジュバント、例えばＢＣＧ（カルメット・ゲラン杆菌）およびコリネバクテリウム・パルヴムをはじめとする（しかし、これらに限定されない）、様々なアジュバントを使用して免疫学的応答を増大させることができる。そうしたアジュバントも当該技術分野において周知である。

【００５８】

有用なモノクローナル抗体は、特定の抗原決定基（例えば、癌細胞抗原、ウイルス抗原、微生物抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、化学物質、核酸またはそれらのフラグメント）の均一集団である。対象となる抗原に対するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、培養中の連続継代細胞系統による抗体分子の生産に備える、当該技術分野において公知の任意の技術の使用により、作製することができる。これらには、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５，Ｎａｔｕｒｅ ２５６，４９５－４９７）によって最初に記載されたハイブリドーマ技術、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（Ｋｏｚｂｏｒら、１９８３，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ４：７２）およびＥＢＶ－ハイブリドーマ技術（Ｃｏｌｅら、１９８５，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６）が挙げられるが、これらに限定されない。そうした抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＡおよびＩｇＤを含むいずれの免疫グロブリンクラスのものならびにそれらのいずれのサブクラスのものであってもよい。本発明において有用なｍＡｂを生産するハイブリドーマは、インビトロで培養することができ、またはインビボで培養することができる。

【００５９】

有用なモノクローナル抗体としては、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、抗体フラグメント、またはキメラヒト－マウス（もしくは他の種）モノクローナル抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ヒトモノクローナル抗体は、当該技術分野において公知の非常の多数の技術（例えば、Ｔｅｎｇら、１９８３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ Ｕ．Ｓ．Ａ．８０，７３０８－７３１２；Ｋｏｚｂｏｒら、１９８３，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ４，７２－７９；およびＯｌｓｓｏｎら、１９８２，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．９２，３－１６）のいずれによって作製してもよい。

【００６０】

本抗体は、二重特異性抗体であってもよい。二重特異性抗体の作製方法は、当該技術分野において公知である。完全長二重特異性抗体の伝統的な生産は、２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペアの共発現に基づき、この場合、該二鎖は異なる特性を有する（Ｍｉｌｓｔｅｉｎら、１９８３，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７－５３９）。免疫グロブリン重および軽鎖のランダムな組み合わせのため、これらのハイブリドーマ（クアドローマ）は、１０の異なる抗体分子（このうち１つだけが正しい二重特異性構造を有する）の可能性のある混合物を生産する。この正しい分子の精製（これは、通常、親和性クロマトグラフィー段階を使用して行われる）は、かなり厄介であり、産物の収率は低い。類似の手順がＷＯ９３／０８８２９、およびＴｒａｕｎｅｃｋｅｒら、ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５－３６５９（１９９１）に開示されている。

【００６１】

異なるアプローチに従って、所望の結合特異性（抗体－抗原結合部位）を有する抗体可変ドメインを免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合させる。この融合は、ヒンジ、C_H2、およびC_H3領域の少なくとも一部を含む、免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合であってもよい。第一の重鎖定常領域（C_H1）は、軽鎖結合に必要な部位を含有する

場合があり、これは、それらの融合体の少なくとも１つに存在する。免疫グロブリン重鎖融合、および所望される場合には免疫グロブリン軽鎖、をコードする配列を有する核酸を、異なる発現ベクターに挿入し、適する宿主生物にコトランスフェクトする。これは、その構築の際に使用される３つのポリペプチド鎖の不等比が最適な収率をもたらす実施形態において、３つのポリペプチドフラグメントの相互比率を調整する際の大きな自由度をもたらす。しかし、等比率での少なくとも２つのポリペプチド鎖の発現が高い収率を生じさせるとき、または比率に特定の有意性がまったくないときには、２つまたは３つすべてのポリペプチド鎖のコーディング配列を１つの発現ベクターに挿入することができる。

【００６２】

二重特異性抗体は、一方のアームに第一の結合特異性および他方のアームに（第二の結合特異性を提供する）ハイブリッド免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペアを有する、ハイブリッド免疫グロブリン重鎖を有する場合がある。この非対称構造は、二重特異性分子の二分の一だけに免疫グロブリン軽鎖が存在することが、容易な分離を可能にするので、望ましくない免疫グロブリン鎖の組み合わせからの所望の二重特異性化合物の分離を容易にする（ＷＯ　９４／０４６９０；Ｓｕｒｅｓｈら、Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１９８６，１２１：２１０；Ｒｏｄｒｉｇｕｅｓら、１９９３，Ｊ．ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１５１：６９５４－６９６１；Ｃａｒｔｅｒら、１９９２，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１０：１６３－１６７；Ｃａｒｔｅｒら、１９９５，Ｊ．ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｔｈｅｒａｐｙ　４：４６３－４７０；Ｍｅｒｃｈａｎｔら、１９９８，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１６：６７７－６８１）。こうした技術を使用して、本明細書において定義するような疾病の治療または予防におけるＡＤＣとしてのコンジュゲーションのために、二重特異性抗体を作製することができる。

【００６３】

ハイブリッドまたは二重特異性抗体は、生物学的に、すなわち細胞融合技術により、誘導することができ、または化学的に、特に、架橋剤もしくはジスルフィド架橋形成試薬を用いて誘導することができ、ならびに全抗体を含むこともあり、またはそれらのフラグメントを含むこともある（ＥＰ　１０５３６０；ＷＯ　８３／０３６７９；ＥＰ　２１７５７７）。

【００６４】

本抗体は、癌細胞抗原、ウイルス抗原もしくは微生物抗原に免疫特異的に結合する抗体または腫瘍細胞もしくはマトリックスに結合する他の抗体の機能的に活性なフラグメント、誘導体または類似体であってもよい。これに関して、「機能的に活性な」は、そのフラグメント、誘導体または類似体が、そのフラグメント、誘導体または類似体が由来する抗体が認識したものと同じ抗原を認識する抗抗イディオタイプ抗体を誘発できることを意味する。具体的に言うと、１つの例示的実施形態において、免疫グロブリン分子のイディオタイプの抗原性は、その抗原を特異的に認識するＣＤＲ配列のほうのＣ末端であるフレームワークおよびＣＤＲ配列を欠失させることによって、強化することができる。どのＣＤＲ配列が抗原に結合するかを決定するために、当該技術分野において公知の任意の結合アッセイ法（例えば、ＢＩＡ　ｃｏｒｅアッセイ）（例えば、Ｋａｂａｔら、１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ；Ｋａｂａｔ　Ｅら、１９８０，Ｊ．ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１２５（３）：９６１－９６９参照）によるその抗原での結合アッセイにおいて、それらのＣＤＲ配列を含有する合成ペプチドを使用することができる。

【００６５】

他の有用な抗体としては、可変領域を含有し、軽鎖定常領域および重鎖のＣＨ１ドメインは、その抗体分子のペプシン消化によって生じさせることができる、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、および前記Ｆ（ａｂ’）２フラグメントのジスルフィド架橋を還元することにより生成することができるＦａｂフラグメントなどの（しかし、これらに限定されない

）抗体のフラグメントを挙げることができる。他の有用な抗体は、抗体の重鎖および軽鎖二量体、またはそれらの任意の最小フラグメント、例えばＦｖもしくは一本鎖抗体（ＳＣＡ）（例えば、ＵＳ　４９４６７７８；Ｂｉｒｄ，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２；Ｈｕｓｔｏｎら、１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：５８７９－５８８３；およびＷａｒｄら、（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ　３３４：５４４－５４に記載されているとおり）、またはその抗体と同じ特異性を有する任意の他の分子である。

【００６６】

加えて、標準的な組換えＤＮＡ技術を使用して作ることができる、ヒト部分および非ヒト部分を含む組換え抗体、例えば、キメラおよびヒト化モノクローナル抗体は、有用な抗体である。キメラ抗体は、異なる部分が異なる動物種に由来する分子、例えば、マウスモノクローナル抗体由来の可変領域およびヒト免疫グロブリン定常領域を有するものである。（例えば、Ｃａｂｉｌｌｙら、ＵＳ　４８１６５６７；およびＢｏｓｓら、ＵＳ４，８１６３９７参照（これらは、それら全体が本明細書に参照により取り入れられている）。ヒト化抗体は、非ヒト種からの１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）とヒト免疫グロブリン分子からのフレームワーク領域とを有する非ヒト種からの抗体である。（例えば、Ｑｕｅｅｎ、ＵＳ５，５８５，０８９参照（これは、その全体が本明細書に参照により取り入れられている））。そうしたキメラおよびヒト化モノクローナル抗体は、当該技術分野において公知の組換えＤＮＡ技術によって、例えば、ＷＯ　８７／０２６７１；ＥＰ　１８４，１８７；ＥＰ　１７１４９６；ＥＰ　１７３４９４；ＷＯ　８６／０１５３３；ＵＳ　４８１６５６７；ＥＰ　１２０２３；Ｂｅｒｔｅｒら、１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４０：１０４１－１０４３；Ｌｉｕら、１９８７，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８４：３４３９－３４４３；Ｌｉｕら、１９８７，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：３５２１－３５２６；Ｓｕｎら、１９８７，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８４：２１４－２１８；Ｎｉｓｈｉｍｕｒａら、１９８７，Ｃａｎｃｅｒ．Ｒｅｓ．４７：９９９－１００５；Ｗｏｏｄら、１９８５，Ｎａｔｕｒｅ　３１４：４４６－４４９；Ｓｈａｗら、１９８８，Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．８０：１５５３－１５５９；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：１２０２－１２０７；Ｏｉら、１９８６，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　４：２１４；米国特許第５２２５５３９号；Ｊｏｎｅｓら、１９８６，Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５５２－５２５；Ｖｅｒｈｏｅｙａｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３９：１５３４；およびＢｅｉｄｌｅｒら、１９８８，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４１：４０５３－４０６０（これらのそれぞれは、その全体が本明細書に参照により取り入れられている）に記載されている方法を使用して、生産することができる。

【００６７】

完全ヒト抗体は、内因性免疫グロブリン重および軽鎖遺伝子を発現することはできないが、ヒト重および軽鎖遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して、生産することができる。トランスジェニックマウスを、選択された抗原、例えば、本発明のポリペプチドのすべてまたは一部で、標準的な仕方で免疫する。その抗原に向けられたモノクローナル抗体は、従来のハイブリドーマ法を使用して得ることができる。それらのトランスジェニックマウスが有するヒト免疫グロブリントランスジーンは、Ｂ細胞分化中に再配列し、その後、クラス換えおよび体細胞突然変異を受ける。従って、そうした技術を使用して、治療に有用なＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭおよびＩｇＥ抗体を生産することができる。ヒト抗体を生産するためのこの技術の論評については、Ｌｏｎｂｅｒｇ　ａｎｄ　Ｈｕｓｚａｒ（１９９５，Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３）を参照のこと。ヒト抗体およびヒトモノクローナル抗体を生産するためのこの技術ならびにそうした抗体を生産するためのプロトコルの詳細な考察については、米国特許第５６２５１２６号、同第５６３３４２５号、同第５５６９８２５号、同第５６６１０１６号、同第５５４５８０６号を参照のこと（これらのそれぞれは、その全体が本明細書に参照により取り入れられている）。他のヒト抗体は、例えば、Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．（Ｆｒｅｅ

ｍｏｎｔ，ＣＡ）およびＧｅｎｐｈａｒｍ（Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，ＣＡ）から購入することができる。

【００６８】

選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「誘導選択（ｇｕｉｄｅｄ　ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ）」と呼ばれる技術を使用して産生させることができる。このアプローチでは、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えばマウス抗体、を使用して、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択を誘導する。（Ｊｅｓｐｅｒｓら（１９９４）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１２：８９９－９０３）。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリー（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ａｎｄ　Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１））をはじめとする当該技術分野において公知の様々な技術を使用して、生産することもできる。

【００６９】

本抗体は、例えば、抗体が、その抗体でない別のタンパク質（またはその一部分、例えば、そのタンパク質のアミノ酸数少なくとも１０、２０もしくは５０の部分）のアミノ酸配列に、Ｎ末端またはＣ末端のいずれかで共有結合（例えば、ペプチド結合）によって融合されている、抗体の融合タンパク質、またはその機能的に活性なフラグメントであってもよい。前記抗体またはそのフラグメントは、他のタンパク質にその定常領域のＮ末端で共有結合により連結されていてもよい。

【００７０】

抗体は、任意のタイプの分子の共有結合での取り付けによって（しかし、そうした共有結合での取り付けが、その抗体がその抗原結合免疫特異性を保持することを許す場合に限る）修飾されている、類似体および誘導体を包含する。例えば、限定としてではないが、本抗体の誘導体および類似体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、ＰＥＧ化、リン酸化、アミド化、公知保護／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解性切断、細胞抗体ユニットまたは他のタンパク質への連結などによって、さらに修飾されているものを包含する。非常に多数の化学的修飾のいずれも、公知技術（特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの存在下での代謝合成などを含むが、これらに限定されない）によって行うことができる。加えて、前記類似体または誘導体は、１つ以上の非天然アミノ酸を含有する場合がある。

【００７１】

ＡＤＣ中の抗体としては、Ｆｃ受容体と相互作用するアミノ酸残基に修飾（例えば、置換、欠失または付加）を有する抗体が挙げられる。特に、抗体としては、抗ＦｃドメインとＦｃＲｎ受容体との相互作用に関与すると特定されたアミノ酸残基に修飾を有する抗体（例えば、ＷＯ　９７／３４６３１参照。これは、その全体が本明細書に参照により取り入れられている）が挙げられる。癌細胞抗原に対して免疫特異的な抗体は、例えば、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ（Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）から購入することができ、または例えば化学合成もしくは組換え発現技術などの当業者に公知の任意の方法によって生産することができる。癌細胞抗原に対して免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋデータベースもしくはそれに類似したデータベース、文献出版物から、または常用のクローニングおよび配列決定法によって得ることができる。

【００７２】

本発明の抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）の抗体は、ＥｒｂＢ遺伝子によってコードされた受容体に特異的に結合することができる。本抗体は、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３およびＨＥＲ４から選択されるＥｒｂＢ受容体に特異的に結合することができる。本ＡＤＣは、ＨＥＲ２受容体の細胞外ドメインに特異的に結合し、ＨＥＲ２受容体を過剰発現する腫瘍細胞の成長を阻害することができる。本ＡＤＣの抗体は、モノクローナル抗体、例えばマウスモノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であり得る。ヒト化抗体は、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７

またはｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラスツズマブ）であり得る。前記抗体は、抗体フラグメント、例えばＦａｂフラグメントである場合もある。

【００７３】

癌の治療または予防のための公知抗体をＡＤＣとしてコンジュゲートさせることができる。癌細胞抗原に対して免疫特異的な抗体は、購入することができ、または例えば組換え発現技術などの当業者に公知の任意の方法によって生産することができる。癌細胞抗原に対して免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋデータベースもしくはそれに類似したデータベース、文献出版物から、または常用のクローニングおよび配列決定法によって得ることができる。癌の治療に利用できる抗体の例としては、転移性乳癌を有する患者を治療するためのヒト化抗ＨＥＲ２モノクローナル抗体；非ホジキンリンパ腫を有する患者を治療するためのキメラ抗ＣＤ２０モノクローナル抗体であるＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）（リツキシマブ；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；卵巣癌の治療のためのマウス抗体であるＯｖａＲｅｘ（ＡｌｔａＲｅｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，ＭＡ）；結腸直腸癌の治療のためのマウスIgG_{2a}抗体であるＰａｎｏｒｅｘ（Ｇｌａｘｏ Ｗｅｌｌｃｏｍ，ＮＣ）；頭頸部癌などの上皮成長因子陽性癌の治療のための抗ＥＧＦＲ ＩｇＧキメラ抗体であるＣｅｔｕｘｉｍａｂ Ｅｒｂｉｔｕｘ（Ｉｍｃｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃ．，ＮＹ）；肉腫の治療のためのヒト化抗体であるＶｉｔａｘｉｎ（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ，Ｉｎｃ．，ＭＤ）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）の治療のためのヒト化IgG_1抗体であるＣａｍｐａｔｈ Ｉ／Ｈ（Ｌｅｕｋｏｓｉｔｅ，ＭＡ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の治療のためのヒト化抗ＣＤ３３ ＩｇＧ抗体であるＳｍａｒｔ ＭＩ９５（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ Ｌａｂｓ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；非ホジキンリンパ腫の治療のためのヒト化抗ＣＤ２２ ＩｇＧ抗体であるＬｙｍｐｈｏＣｉｄｅ（Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ，Ｉｎｃ．，ＮＪ）；非ホジキンリンパ腫の治療のためのヒト化抗ＨＬＡ－ＤＲ抗体であるＳｍａｒｔ ＩＤ１０（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ Ｌａｂｓ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；非ホジキンリンパ腫の治療のための放射性標識マウス抗ＨＬＡ－Ｄｒ１０抗体であるＯｎｃｏｌｙｍ（Ｔｅｃｈｎｉｃｌｏｎｅ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；ホジキン病または非ホジキンリンパ腫の治療のためのヒト化抗ＣＤ２ ｍＡｂであるＡｌｌｏｍｕｎｅ（Ｂｉｏ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，ＣＡ）；肺および結腸直腸癌の治療のための抗ＶＥＧＦヒト化抗体であるＡｖａｓｔｉｎ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；非ホジキンリンパ腫の治療のための抗ＣＤ２２抗体であるＥｐｒａｔｕｚａｍａｂ（Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ，Ｉｎｃ．，ＮＪおよびＡｍｇｅｎ，ＣＡ）；および結腸直腸癌の治療のためのヒト化抗ＣＥＡ抗体であるＣＥＡｃｉｄｅ（Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ，ＮＪ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７４】

癌の治療の際に有用な他の抗体としては、以下の抗原に対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない：ＣＡ１２５（卵巣の）、ＣＡ１５－３（癌腫）、ＣＡ１９－９（癌腫）、Ｌ６（癌腫）、Ｌｅｗｉｓ Ｙ（癌腫）、Ｌｅｗｉｓ Ｘ（癌腫）、アルファ・フェトプロテイン（癌腫）、ＣＡ２４２（結腸直腸の）、胎盤性アルカリホスファターゼ（癌腫）、前立腺特異的抗原（前立腺）、前立腺酸性ホスファターゼ（前立腺）、上皮成長因子（癌腫）、ＭＡＧＥ－１（癌腫）、ＭＡＧＥ－２（癌腫）、ＭＡＧＥ－３（癌腫）、ＭＡＧＥ－４（癌腫）、抗トランスフェリン受容体（癌腫）、ｐ９７（黒色腫）、ＭＵＣ１－ＫＬＨ（乳癌）、ＣＥＡ（結腸直腸の）、ｇｐ１００（黒色腫）、ＭＡＲＴ１（黒色腫）、ＰＳＡ（前立腺）、ＩＬ－２受容体（Ｔ－細胞白血病およびリンパ腫）、ＣＤ２０（非ホジキンリンパ腫）、ＣＤ５２（白血病）、ＣＤ３３（白血病），ＣＤ２２（リンパ腫）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（癌腫）、ＣＤ３８（多発性骨髄腫）、ＣＤ４０（リンパ腫）、ムチン（癌腫）、Ｐ２１（癌腫）、ＭＰＧ（黒色腫）およびＮｅｕ癌遺伝子産物（癌腫）。一部の特異的で有用な抗体としては、ＢＲ９６ ｍＡｂ（Ｔｒａｉｌ，Ｐ．Ａ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９３）２６１，２１２－２１５）、ＢＲ６４（Ｔｒａｉｌ，ＰＡら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９７）５７，１００－１０５）、ＣＤ４０抗原に対するｍＡｂ、例えば、Ｓ２Ｃ６ ｍＡｂ（Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｊ．Ａ．ら、

Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（２０００）６０：３２２５－３２３１）、ＣＤ７０抗原に対するｍＡｂ、例えば１Ｆ６ ｍＡｂ、およびＣＤ３０抗原に対するｍＡｂ、例えばＡＣ１０（Ｂｏｗｅｎ，Ｍ．Ａ．ら、（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：５８９６－５９０６；Ｗａｈｌら、２００２ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６２（１３）：３７３６－４２）が挙げられるが、これらに限定されない。腫瘍関連抗原に結合する多数の他の内在化抗体を使用することができ、それらは論評されている（Ｆｒａｎｋｅ，Ａ．Ｅ．ら、Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．（２０００）１５：４５９－７６；Ｍｕｒｒａｙ，Ｊ．Ｌ．，（２０００）Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ．，２７：６４－７０；Ｂｒｅｉｔｌｉｎｇ，Ｆ．，ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ，Ｓ．，Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９８）。

【００７５】

自己免疫疾患の治療または予防のための公知抗体をＡＤＣとしてコンジュゲートさせることができる。自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、シェーグレン症候群、免疫性血小板減少症、および多発性硬化症が挙げられる。自己免疫抗体を生産する責任を負う細胞の抗原に対して免疫特異的な抗体は、例えば化学的合成または組換え発現技法などの当業者に公知の任意の方法によって得ることができる。ＳＬＥは、インターフェロン－アルファ（ＩＦＮ－α）サイトカイン遺伝子の過剰発現によって特徴付けられる（Ｂｅｎｎｅｔｔら（２００３）Ｊｏｕｒ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９７：７１１－７２３）。１型インターフェロン（ＩＦＮ－α／β）は、狼瘡の病理発生に関して有意な役割を果す（Ｓａｎｔｉａｇｏ－Ｒａｂｅｒ（２００３）Ｊｏｕｒ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９７：７７７－７８８）。ノックアウトマウス（－ＩＦＮ－α／β）は、有意に低減された抗赤血球自己抗体、赤芽球症、溶血性貧血、抗ＤＮＡ自己抗体、腎疾患および死亡率を示した。これらの結果は、１型ＩＮＦが、マウス狼瘡を媒介すること、およびヒト狼瘡において該ＩＦＮの活性の低減が有益でありうることを示唆している。ビス１，８ナフタルイミド薬物部分にコンジュゲートした抗ＩＦＮ Ａｂは、ＳＬＥおよび他の自己免疫疾患に対して有効な治療因子であり得る。

【００７６】

もう１つの実施形態において、自己免疫疾患の治療に免疫特異的であるＡＤＣにおいて有用な抗体としては、抗核抗体；抗ｄｓ ＤＮＡ；抗ｓｓ ＤＮＡ、抗カルジオリピン抗体ＩｇＭ、ＩｇＧ；抗リン脂質抗体ＩｇＭ、ＩｇＧ；抗ＳＭ抗体；抗ミトコンドリア抗体；甲状腺抗体；ミクロソーム抗体；サイログロブリン抗体；抗ＳＣＬ－７０；抗－Ｊｏ；抗U_1ＲＮＰ；抗－Ｌａ／ＳＳＢ；抗ＳＳＡ；抗ＳＳＢ；抗壁細胞抗体；抗ヒストン；抗－ＲＮＰ；Ｃ－ＡＮＣＡ；Ｐ－ＡＮＣＡ；抗動原体；抗フィブリラリン、および抗ＧＢＭ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７７】

ＡＤＣの抗体は、自己免疫疾患に随伴するものなどの活性化されたリンパ球上で発現される受容体または受容体複合体に結合することができる。この受容体または受容体複合体は、免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーメンバー、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー、インテグリン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、主ヒストン適合性タンパク質、レクチン、または補体系対照タンパク質を含むことができる。適する免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーの非限定的な例は、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８，ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２８、ＣＤ７９、ＣＤ９０、ＣＤ１５２／ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、およびＩＣＯＳである。適するＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバーの非限定的な例は、ＣＤ２７、ＣＤ４０，ＣＤ９５／Ｆａｓ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ１３７／４－１ＢＢ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦＲ－２、ＲＡＮＫ、ＴＡＣＩ、ＢＣＭＡ、オステオプロテゲリン、Ａｐｏ２／ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＡＩＬ－Ｒ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ４およびＡＰＯ－３である。適するインテグリンの非限定的な例は、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１８、ＣＤ２９、ＣＤ４１、ＣＤ４９ａ、ＣＤ４９ｂ、ＣＤ４９ｃ、ＣＤ４９ｄ、ＣＤ４９ｅ、ＣＤ４９ｆ、ＣＤ１０３、およびＣＤ１

０４である。適するレクチンの非限定的な例は、Ｃ型、Ｓ型およびＩ型レクチンである。

【００７８】

本明細書で用いる場合、用語「ウイルス抗原」は、免疫反応を惹起することができる任意のウイルスペプチド、ポリペプチドタンパク質（例えば、ＨＩＶ　ｇｐ１２０、ＨＩＶ　ｎｅｆ、ＲＳＶ　Ｆ糖タンパク質、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ、インフルエンザウイルス血球凝集素、ＨＴＬＶ　ｔａｘ、単純疱疹ウイルス糖タンパク質（例えば、Ｇｂ、Ｇｃ、ＧｄおよびＧｅ）およびＢ型肝炎表面抗原）を含むが、これらに限定されない。本明細書で用いる場合、用語「微生物抗原」は、免疫反応を惹起することができる任意の微生物ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖類、多糖類または脂質分子（例えば、細菌ポリペプチド、真菌ポリペプチド、病原性原生動物ポリペプチドまたは酵母ポリペプチド（例えば、ＬＰＳおよび莢膜多糖　５／８を含む））を含むが、これらに限定されない。

【００７９】

ウイルスまたは微生物抗原に対して免疫特異的な抗体は、例えば、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）、Ｃｈｅｍｉｃｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．（Ｔｅｍｅｃｕｌａ，ＣＡ）もしくはＶｅｃｔｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）から購入することができ、または例えば化学的合成もしくは組換え発現技法などの当業者に公知の任意の方法によって生産することができる。ウイルスまたは微生物抗原に対して免疫特異的である抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、ＧｅｎＢａｎｋデータベースもしくはそれに類似したデータベース、文献出版物から、または常用のクローニングおよび配列決定法によって得ることができる。

【００８０】

特定の実施形態において、ＡＤＣにおける有用な抗体は、本明細書に開示する方法に従ってウイルスまたは微生物感染症を治療または予防する抗体である。ウイルス感染症または微生物感染症の治療に有用な、利用できる抗体の例としては、ＲＳＶ感染症を有する患者の治療に有用なヒト化抗呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）モノクローナル抗体であるＳＹＮＡＧＩＳ（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ，Ｉｎｃ．，ＭＤ）；ＨＩＶ感染症の治療に有用なＣＤ４融合抗体であるＰＲＯ５４２（Ｐｒｏｇｅｎｉｃｓ）；Ｂ型肝炎ウイルスの処置に有用なヒト抗体であるＯＳＴＡＶＩＲ（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｌａｂｓ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）の処置に有用なヒト化IgG_1抗体であるＰＲＯＴＯＶＩＲ（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｌａｂｓ，Ｉｎｃ．，ＣＡ）；および抗ＬＰＳ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

感染性疾患の治療のためのＡＤＣにおいて有用な他の抗体としては、病原性細菌株（化膿連鎖球菌、肺炎連鎖球菌、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、ボツリヌス菌、ウェルシュ菌、破傷風菌、インフルエンザ菌、肺炎杆菌、臭鼻菌、鼻硬腫菌、黄色ブドウ球菌、コレラ菌、大腸菌、緑膿菌、カンピロバクター（ビブリオ）フィタス、アエロモナス・ヒドロフィラ、セレウス菌、エドワードシエラ・タルダ、エルシニア・エンテロコリチカ、ペスト菌、偽結核エルシニア菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ゾンネ赤痢菌、ネズミチフス菌、梅毒トレポネーマ、フランベジア・トレポネーマ、ピンタ・トレポネーマ、ヴァンサンボレリア、ボレリア・ブルグドルフェリ、黄疸出血症レプトスピラ菌、結核菌、ニューモシスチス・カリニ、野兎病菌、ウシ流産菌、ブタ流産菌、マルタ熱菌、マイコプラズマ種、発疹チフスリケッチア、ツツガムシ病リケッチア、クラミジア種）；病原性真菌（コクシジオイデス・イミチス、アスペルギルス・フミガーツス、カンジダ・アルビカンス、ブラストマイセス・デルマティティディス、クリプトコックス・ネオフォルマンス、ヒストプラスマ・カプスラーツム）；原生動物（赤痢アメーバ、トキソプラズマ・ゴンヂ、口腔トリコモナス、腸トリコモナス、膣トリコモナス、ガンビアトリパノソーマ、ローデンシアトリパノソーマ、クルーズトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、ニューモシスティス肺炎、三日熱マラリア原虫、

熱帯性マラリア原虫、四日熱マラリア原虫）；または蠕虫類（蟯虫、鞭虫、回虫、旋毛虫、糞線虫、日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫および十二指腸虫）からの抗原に対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８２】

ウイルス性疾患の治療のためのＡＤＣにおいて有用な他の抗体としては、例として、限定としてでなくポックスウイルス科、ヘルペスウイルス科、単純疱疹ウイルス１、単純疱疹ウイルス２、アデノウイルス科、パポバウイルス科、エンテロウイルス科、ピコルナウイルス科、パルボウイルス科、レオウイルス科、レトロウイルス科、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、耳下腺炎、麻疹、呼吸器合胞ウイルス、風疹、アルボウイルス科、ラブドウイルス科、アレナウイルス科、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス、非－Ａ／非－Ｂ型肝炎ウイルス、ライノウイルス科、コロナウイルス科、ロトウイルス科、およびヒト免疫不全ウイルスを含む病原性ウイルスの抗原に対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８３】

「ＥｒｂＢ受容体」は、ＥｒｂＢ受容体ファミリー（このメンバーは、細胞成長、分化および生存の媒介因子である）に属する受容体タンパク質チロシンキナーゼである。ＥｒｂＢ受容体ファミリーは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ１、ＨＥＲ１）、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２またはｐ１８５^{ｎｅｕ}）、ＨＥＲ３（ＥｒｂＢ３）およびＨＥＲ４（ＥｒｂＢ４またはｔｙｒｏ２）を含む４つの性質の異なるメンバーを包含する。抗ＥｒｂＢ２抗体の１つのパネルがヒト乳房腫瘍細胞系統ＳＫＢＲ３を使用して特性付けされた（Ｈｕｄｚｉａｋら、（１９８９）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９（３）：１１６５－１１７２）。最大阻害は、４Ｄ５と呼ばれる抗体で得られ、これは、細胞増殖を５６％阻害した。そのパネルの他の抗体は、このアッセイにおいて、より小さな程度に細胞増殖を減少させた。抗体４Ｄ５は、ＥｒｂＢ２過剰発現乳房腫瘍細胞系統をＴＮＦ－αの細胞障害効果に対して敏感にすることがさらに判明した（ＵＳ　５６７７１７１）。Ｈｕｄｚｉａｋらにおいて論じられている抗ＥｒｂＢ２抗体は、Ｆｅｎｄｌｙら（１９９０）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５０：１５５０－１５５８；Ｋｏｔｔｓら（１９９０）Ｉｎ　Ｖｉｔｒｏ　２６（３）：５９Ａ；Ｓａｒｕｐら（１９９１）Ｇｒｏｗｔｈ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ　１：７２－８２；Ｓｈｅｐａｒｄら、Ｊ．（１９９１）Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１（３）：１１７－１２７；Ｋｕｍａｒら（１９９１）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１１（２）：９７９－９８６；Ｌｅｗｉｓら（１９９３）Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３７：２５５－２６３；Ｐｉｅｔｒａｓら（１９９４）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　９：１８２９－１８３８；Ｖｉｔｅｔｔａら（１９９４）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５４：５３０１－５３０９；Ｓｌｉｗｋｏｗｓｋｉら（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９（２０）：１４６６１－１４６６５；Ｓｃｏｔｔら（１９９１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６６：１４３００－５；Ｄ’ｓｏｕｚａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（１９９４）９１：７２０２－７２０６；Ｌｅｗｉｓら（１９９６）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５６：１４５７－１４６５；およびＳｃｈａｅｆｅｒら（１９９７）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１５：１３８５－１３９４においてさらに特性付けされている。

【００８４】

ＥｒｂＢ受容体は、ＥｒｂＢリガンドに結合することができる細胞外ドメイン；親油性膜貫通ドメイン；保存細胞内チロシンキナーゼドメイン；およびリン酸化され得る幾つかのチロシン残基を有するカルボキシル末端シグナリングドメインを一般に含むであろう。ＥｒｂＢ受容体は、「天然配列」ＥｒｂＢ受容体である場合もあり、またはそれらの「アミノ酸配列変異体」である場合もある。ＥｒｂＢ受容体は、天然配列ヒトＥｒｂＢ受容体である場合もある。従って、「ＥｒｂＢ受容体ファミリーのメンバー」は、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１）、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４、または現在判っているもしくは将来同定されるであろう任意の他のＥｒｂＢ受容体である。

【００８５】

用語「ＥｒｂＢ１」、「上皮成長因子受容体」、「ＥＧＦＲ」および「ＨＥＲ１」は、本明細書では同義で用いており、例えば、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒら（１９８７）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，５６：８８１－９１４に開示されているようなＥＧＦＲ［その自然発生突然変異形（例えば、Ｈｕｍｐｈｒｅｙら、ＰＮＡＳ（ＵＳＡ），８７：４２０７－４２１１（１９９０）におけるような欠失突然変異体ＥＧＦＲ）を含む］を指す。用語ｅｒｂＢ１は、ＥＧＦＲタンパク質産物をコードする遺伝子を指す。ＨＥＲ１に対する抗体は、例えば、Ｍｕｒｔｈｙら（１９８７）Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．，２５２：５４９－５６０およびＷＯ　９５／２５１６７に記載されている。

【００８６】

用語「ＥＲＲＰ」、「ＥＧＦ－受容体関連タンパク質」、「ＥＧＦＲ関連タンパク質」および「上皮成長因子受容体関連タンパク質」は、本明細書では同義で用いており、例えばＵＳ　６３９９７４３およびＵＳ公開番号２００３／００９６３７３に開示されているようなＥＲＲＰを指す。

【００８７】

本明細書では「ＥｒｂＢ２」および「ＨＥＲ２」という表現を同義で用いており、例えば、Ｓｅｍｂａら、ＰＮＡＳ（ＵＳＡ），８２：６４９７－６５０１（１９８５）およびＹａｍａｍｏｔｏら、（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ，３１９：２３０－２３４に記載されているヒトＨＥＲ２タンパク質（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｘ０３３６３）を指す。用語「ｅｒｂＢ２」は、ヒトＥｒｂＢ２をコードする遺伝子を指し、「ｎｅｕ」は、ラットｐ１８５ｎｅｕをコードする遺伝子を指す。ＥｒｂＢ２は、天然配列ヒトＥｒｂＢ２であってもよい。

【００８８】

「ＥｒｂＢ３」および「ＨＥＲ３」は、例えば、ＵＳ　５１８３８８４およびＵＳ　５４８０９６８ならびにＫｒａｕｓら、ＰＮＡＳ（ＵＳＡ），８６：９１９３－９１９７（１９８９）に開示されているような受容体ポリペプチドを指す。ＥｒｂＢ３に対する抗体は、当該技術分野において公知であり、例えば、米国特許第５１８３８８４号および同第５４８０９６８号ならびにＷＯ　９７／３５８８５に記載されている。

【００８９】

用語「ＥｒｂＢ４」および「ＨＥＲ４」は、例えば、ＥＰ特許出願番号５９９，２７４；Ｐｌｏｗｍａｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：１７４６－１７５０（１９９３）；およびＰｌｏｗｍａｎら、Ｎａｔｕｒｅ，３６６：４７３－４７５（１９９３）に開示されているような受容体ポリペプチド（例えばＷＯ　９９／１９４８８に開示されているような、それらのアイソフォームを含む）を本明細書では指す。ＨＥＲ４に対する抗体は、例えばＷＯ　０２／１８４４４に記載されている。

【００９０】

ＥｒｂＢ受容体に対する抗体は、例えばＳａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＵＳＡをはじめとする、非常に多数の供給業者から購入することができる。

【００９１】

用語「アミノ酸配列変異体」は、天然配列ポリペプチドとはある程度異なるアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。通常、アミノ酸配列変異体は、天然抗体の少なくとも１つの受容体結合ドメインとまたは天然受容体の少なくとも１つのリガンド結合ドメインと少なくとも約７０％の配列同一性を有するであろうし、好ましくは、前述の受容体またはリガンド結合ドメインと配列が少なくとも約８０％、さらに好ましくは少なくとも約９０％相同であろう。アミノ酸配列変異体は、天然アミノ酸配列のアミノ酸配列内の一定の位置に置換、欠失および／または挿入を有する。アミノ酸は、従来の名前、一文字および三文字コードによって示す。

【００９２】

「配列同一性」は、最大配列同一率を達成するために、必要な場合には配列をアラインし、ギャップを導入した後、同一であるアミノ酸配列変異体中の残基の百分率と定義する

。アラインメントのための方法およびコンピュータプログラムは、当該技術分野において周知である。１つのそうしたコンピュータプログラムは、１９９１年１２月１０日にワシントンＤＣ２０５９９の米国著作権局（Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ）において利用者向け文書と共に出願された、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．が著作者である「Ａｌｉｇｎ　２」である。

【００９３】

用語「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を記載するために使用する。例示的ＦｃＲは、天然配列ヒトＦｃＲである。さらに、ＦｃＲは、ＩｇＧ抗体（ガンマ受容体）に結合し、ならびにＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩサブクラス（これらの受容体の対立変異形および選択的スプライシングされた形を含む）を含む。ＦｃγＲＩＩ受容体は、ＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）およびＦｃγＲＩＩＢ（「抑制受容体」）を含み、これらは、主としてそれらの細胞質ドメインが異なる、類似したアミノ酸配列を有する。活性化受容体ＦｃγＲＩＩＡは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。阻害受容体ＦｃγＲＩＩＢは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン抑制モチーフ（ＩＴＩＭ）を有する。（ｒｅｖｉｅｗ　Ｍ．ｉｎ　Ｄａｅｒｏｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５：２０３－２３４（１９９７）参照）。ＦｃＲは、Ｒａｖｅｔｃｈ　ａｎｄ　Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，９：４５７－９２（１９９１）；Ｃａｐｅｌら、Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ，４：２５－３４（１９９４）；およびｄｅ　Ｈａａｓら、Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ，１２６：３３０－４１（１９９５）に論評されている。将来同定されるものを含めて、他のＦｃＲは、この用語「ＦｃＲ」に包含される。この用語は、胎児への母体ＩｇＧの移動の責任を負う新生児受容体、ＦｃＲｎ（Ｇｕｙｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，１１７：５８７（１９７６）およびＫｉｍら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，２４：２４９（１９９４））も包含する。

【００９４】

「補体依存性細胞障害」または「ＣＤＣ」は、補体の存在下でターゲットを溶解する分子の能力を指す。その補体活性化経路は、コグネイト抗原と複合体を形成した分子（抗体）への補体系の第一成分（Ｃ１ｑ）の結合によって開始される。補体活性化を評定するために、例えばＧａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０２：１６３（１９９６）に記載されているような、ＣＤＣアッセイを行ってもよい。

【００９５】

「天然抗体」は、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖および２つの同一の重（Ｈ）鎖から成る約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。それぞれの軽鎖は、１つの共有結合性ジスルフィド結合によって重鎖に連結されているが、そのジスルフィド連結数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で異なる。それぞれの重および軽鎖は、規則正しい間隔の鎖間ジスルフィド架橋も有する。それぞれの重鎖は、一方の末端に１つの可変ドメイン（ＶＨ）、それに続いて多数の定常ドメインを有する。それぞれの軽鎖は、一方の末端に可変ドメイン（ＶＬ）を、およびもう一方の末端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１定常ドメインとアラインされ、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインとアラインされる。特定のアミノ酸残基が、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの界面を形成すると考えられている。

【００９６】

用語「可変」は、可変ドメインの一定の部分が、抗体間で配列の点で大いに異なることを指し、特定の抗体それぞれのその特定の抗原に対する結合および特異性の関して用いる。しかし、可変性は、抗体の可変ドメイン全体わたって均一には分散していない。それは、軽鎖可変領域と重鎖可変領域の両方における超可変領域と呼ばれる３つのセグメント内に集中している。可変ドメインの、より高度に保存される部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然重および軽鎖の可変ドメインは、３つの超可変領域によって接続された、β－シート立体配置を主として採る、４つのＦＲをそれぞれが含み、該超可変領

域は、該β－シート構造を接続するおよび場合によっては該β－シート構造の一部を形成するループを形成する。それぞれの鎖内の超可変領域は、ＦＲによって互いにきわめて近接して保持され、および他の鎖の超可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ参照）。定常領域は、抗体の抗原への結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞障害（ＡＤＣＣ）への抗体の関与、を示す。

【００９７】

用語「超可変領域」は、本明細書で用いるとき、抗原結合の責任を負う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」からのアミノ酸残基（例えば、軽鎖可変ドメイン内の残基２４－３４（Ｌ１）、５０－５６（Ｌ２）および８９－９７（Ｌ３）ならびに重鎖可変ドメイン内の３１－３５（Ｈ１）、５０－６５（Ｈ２）および９５－１０２（Ｈ３）；Ｋａｂａｔら、上記）および／または「超可変ループ」からの残基（例えば、軽鎖可変ドメイン内の２６－３２（Ｌ１）、５０－５２（Ｌ２）および９１－９６（Ｌ３）ならびに重鎖可変領域内の２６－３２（Ｈ１）、５３－５５（Ｈ２）および９６－１０１（Ｈ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９６：９０１－９１７）を一般に含む。「フレームワーク領域」または「ＦＲ」残基は、本明細書において定義する超可変領域以外の可変ドメイン残基である。

【００９８】

抗体のパパイン消化は、「Ｆａｂ」フラグメントと呼ばれる２つの同一の抗原結合フラグメント（それぞれが、単一抗原結合部位を有する）、および残存「Ｆｃ」フラグメント（その名前は、容易に結晶化するその能力を反映している）を生じさせる。ペプシン処理は、Ｆ（ａｂ’）２フラグメントを生じさせ、これは、２つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋することができる。

【００９９】

「Ｆｖ」は、完全に抗原を認識し、抗原に結合する部位を含有する、最小抗体フラグメントである。この領域は、緊密な、非共有結合性の会合状態にある１つの重鎖可変ドメインと１つの軽鎖可変ドメインの二量体から成る。この立体配置では、それぞれの可変ドメインの３つの超可変領域が相互作用して、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面の抗原結合部位を規定している。合計して、６の超可変領域が、抗体に抗原特異性を付与する。しかし、単一の可変ドメイン（または抗原に対して特異的な３つの超可変領域のみを含む、Ｆｖの半分）であっても、抗原を認識し、全結合部位より低い親和性でではあるが、抗原に結合する能力を有する。

【０１００】

Ｆａｂフラグメントは、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第一定常ドメイン（ＣＨ１）も含有する。Ｆａｂ’フラグメントは、抗体ヒンジ領域からの１つ以上のシステインを含む、重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端での少数の残基の付加が、Ｆａｂフラグメントと異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基（単数または複数）が少なくとも１つの遊離チオール基を有するＦａｂ’についての本明細書における呼称である。Ｆ（ａｂ’）２抗体フラグメントは、それらの間にヒンジシステインを有する一対のＦａｂ’フラグメントとして、当初、生産された。抗体フラグメントの他の化学的カップリングも公知である。

【０１０１】

いずれの脊椎動物種からの抗体の「軽鎖」も、２つの明確に異なるタイプ（それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づきカッパ（κ）およびラムダ（λ）と呼ばれる）のうちの一方に割り当てることができる。

【０１０２】

「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体フラグメントは、抗体のＶＨおよびＶＬドメインを含み、この場合、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖内に存在する。そのＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、それによって、ｓｃＦＶは、抗原結合のために望ましい構造を形成することができる。ｓｃＦｖの論評については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照のこと。抗ＥｒｂＢ２抗体ｓｃＦｖフラグメントは、ＷＯ ９３／１６１８５；米国特許第５５７１８９４号および同第５５８７４５８号に記載されている。

【０１０３】

用語「ダイアボディー」は、２つの抗原結合部位を有する小さな抗体フラグメントを指し、これらのフラグメントは、同じポリペプチド鎖内に軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に接続された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）（ＶＨ－ＶＬ）を含む。同じ鎖上の２つのドメイン間の対合を許さないほど短いリンカーを使用することにより、それらのドメインを別の鎖の相補ドメインと対合させ、２つの抗原結合部位を生じさせる。ダイアボディーは、例えば、ＥＰ ４０４，０９７；ＷＯ ９３／１１１６１；およびＨｏｌｌｉｎｇｅｒら（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８にさらに十分に記載されている。

【０１０４】

非ヒト（例えば、齧歯動物）抗体の「ヒト化」形は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有するキメラ抗体である。ヒト化は、非免疫原性ヒト抗体受容体にマウス抗原結合情報を移入するための方法であり、多数の治療上有用な薬物を生じさせた。ヒト化の方法は、ヒト抗体フレームワーク上への６つすべてのマウス相補性決定領域（ＣＤＲ）の移入によって一般に開始される（Ｊｏｎｅｓら、（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５）。これらのＣＤＲグラフト化抗体は、一般に、抗原結合についてのそれらの元々の親和性を保持しておらず、実際、親和性は、多くの場合、激しく損なわれる。正しいＣＤＲ配座を維持するには、ＣＤＲに加えて、選択された非ヒト抗体フレームワーク残基も組み込まなければならない（Ｃｈｏｔｈｉａら（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７）。解決の鍵となるマウスフレームワーク残基をヒト受容体に移入して、それらのグラフト化ＣＤＲの構造的配座を支持することにより、抗原結合および親和性が回復されることが証明された（Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、（１９９２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４，４８７－４９９；Ｆｏｏｔｅ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，（１９９２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：４８７－４９９；Ｐｒｅｓｔａら、（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１，２６２３－２６３２；Ｗｅｒｔｈｅｒら、（１９９６）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ １５７：４９８６－４９９５；およびＰｒｅｓｔａら（２００１）Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．８５：３７９－３８９）。殆どの部分について、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性および能力を有するマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類などの非ヒト種の超可変領域からの残基（ドナー抗体）によって置換されている、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。場合により、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（ＦＲ）残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体において、またはドナー抗体において見出されない残基を含む場合がある。これらの修飾は、抗体性能をさらに洗練するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つ、の可変ドメインの実質的にすべてを含むであろう（この場合、それらの超可変領域ループのすべてまたは実質的にすべてが、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ならびにそれらのＦＲのすべてまたは実質的にすべてが、ヒト免疫グロブリン配列のものである）。ヒト化抗体は、場合によっては、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域、の少なくとも一部分も含むであろう。さらなる詳細については、ＵＳ ６４０７２１３；Ｊｏｎｅｓら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５

２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら（１９８８）Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２９；およびＰｒｅｓｔａ（１９９２）Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６を参照のこと。

【０１０５】

ヒト化抗ＥｒｂＢ２抗体としては、本明細書に参照により特に取り入れられているＵＳ５８２１３３７の表３に記載されているようなｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７およびｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））；ヒト化５２０Ｃ９（ＷＯ　９３／２１３１９）および本明細書において下で説明するようなヒト化２Ｃ４抗体が挙げられる。

【０１０６】

「親抗体」は、１つ以上のアミノ酸残基が１つ以上のシステイン残基によって置換されているアミノ酸配列を含む抗体である。親抗体は、天然配列を含む場合もあり、または野生型配列を含む場合もある。親抗体は、他の天然、野生型または修飾形の抗体を基準にして、既存アミノ酸配列の修飾（例えば、付加、欠失および／または置換）を有する場合がある。親抗体は、対象となるターゲット抗原に向けられている。非ポリペプチド抗原（例えば、腫瘍関連糖脂質抗原；ＵＳ　５０９１１７８）に向けられた抗体も考えられる。

【０１０７】

他の例示的親抗体としては、限定ではないが、抗エストロゲン受容体抗体、抗プロゲステロン受容体抗体、抗ｐ５３抗体、抗ＨＥＲ－２／ｎｅｕ抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗カテプシンＤ抗体、抗Ｂｃｌ－２抗体、抗Ｅ－カドヘリン抗体、抗ＣＡ１２５抗体、抗ＣＡ１５－３抗体、抗ＣＡ１９－９抗体、抗ｃ－ｅｒｂＢ－２抗体、抗Ｐ－糖タンパク質抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗網膜芽細胞腫タンパク質抗体、抗ｒａｓオンコプロテイン抗体、抗Ｌｅｗｉｓ　Ｘ抗体、抗Ｋｉ－６７抗体、抗ＰＣＮＡ抗体、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ４抗体、抗ＣＤ５抗体、抗ＣＤ７抗体、抗ＣＤ８抗体、抗ＣＤ９／ｐ２４抗体、抗ＣＤ１０抗体、抗ＣＤ１１ｃ抗体、抗ＣＤ１３抗体、抗ＣＤ１４抗体、抗ＣＤ１５抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ２３抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３１抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ３４抗体、抗ＣＤ３５抗体、抗ＣＤ３８抗体、抗ＣＤ４１抗体、抗ＬＣＡ／ＣＤ４５抗体、抗ＣＤ４５ＲＯ抗体、抗ＣＤ４５ＲＡ抗体、抗ＣＤ３９抗体、抗ＣＤ１００抗体、抗ＣＤ９５／Ｆａｓ抗体、抗ＣＤ９９抗体、抗ＣＤ１０６抗体、抗ユビキチン抗体、抗ＣＤ７１抗体、抗ｃ－ｍｙｃ抗体、抗サイトケラチン抗体、抗ビメンチン抗体、抗ＨＰＶタンパク質抗体、抗カッパ軽鎖抗体、抗ラムダ軽鎖抗体、抗メラノソーム抗体、抗前立腺特異的抗原抗体、抗Ｓ－１００抗体、抗タウ抗原抗体、抗フィブリン抗体、抗ケラチン抗体および抗Ｔｎ－抗原抗体から選択されるものが挙げられる。

【０１０８】

「単離された」抗体は、その天然の環境の一部から同定され、分離および／または回収されたものである。その天然の環境の汚染成分は、その抗体についての診断または治療用途に干渉する物質であり、それらとしては、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質様および非タンパク質様溶質を挙げることができる。一定の実施形態において、前記抗体は、（１）ローリー法によって判定して９５より大きな重量％の抗体に、または９９より大きな重量％の抗体に、（２）気相タンパク質シーケンサーの使用により少なくとも１５のＮ末端もしくは内部アミノ酸残基を得るために十分な程度に、または（３）クマシーブルーもしくは銀染料を使用して還元または非還元下でＳＤＳ－ＰＡＧＥにより均一に、精製されるであろう。単離された抗体は、その抗体の天然の環境の少なくとも１つの成分は存在しなくなるので、組換え細胞の中のインサイチューの抗体を含む。しかし、通常、単離された抗体は、少なくとも１つの精製段階によって作製されるであろう。

【０１０９】

分子ターゲットまたは対象となる抗原、例えばＥｒｂＢ２抗原に「結合する」抗体は、十分な親和性でその抗原に結合することができるものであるので、その抗体は、その抗原を発現する細胞へのターゲッティングに有用である。抗体が、ＥｒｂＢ２に結合するもの

である場合、それは、通常、他のＥｒｂＢ受容体とは対照的に、ＥｒｂＢ２に優先的に結合するであろうし、他のタンパク質、例えばＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ３またはＥｒｂＢ４と有意に交差反応しないものであり得る。そうした実施形態において、これらの非ＥｒｂＢ２受容体への抗体の結合（例えば、内在性受容体への細胞表面結合）の程度は、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）分析または放射性免疫沈降法（ＲＩＡ）によって判定して１０％未満であろう。時として、抗ＥｒｂＢ２抗体は、例えば、Ｓｃｈｅｃｔｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ　３１２：５１３（１９８４）およびＤｒｅｂｉｎら、Ｎａｔｕｒｅ　３１２：５４５－５４８（１９８４）に記載されているように、ラットｎｅｕタンパク質と有意に交差反応しないであろう。

【０１１０】

本発明に包含される抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）の分子ターゲットとしては、次のものが挙げられる：（ｉ）腫瘍関連抗原；（ｉｉ）細胞表面受容体；（ｉｉｉ）ＣＤタンパク質およびそれらのリガンド、例えば、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３４、ＣＤ４０、ＣＤ７９α（ＣＤ７９ａ）、およびＣＤ７９β（ＣＤ７９ｂ）；（ｉｖ）ＥｒｂＢ受容体ファミリーのメンバー、例えば、ＥＧＦ受容体、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３またはＨＥＲ４受容体；（ｖ）細胞付着分子、例えば、ＬＦＡ－１、Ｍａｃ１、ｐｌ５０，９５、ＶＬＡ－４、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭおよびαｖ／β３インテグリン（そのアルファまたはベータいずれかのサブユニット（例えば、抗ＣＤ１１ａ、抗ＣＤ１８または抗ＣＤ１１ｂ抗体）を含む）；および（ｖｉ）成長因子、例えば、ＶＥＧＦ；ＩｇＥ；血液型抗原；ｆｌｋ２／ｆｌｔ３受容体；肥満（ＯＢ）受容体；ｍｐｌ受容体；ＣＴＬＡ－４；タンパク質Ｃ、ＢＲ３、ｃ－ｍｅｔ、組織因子、β７など。

【０１１１】

別の指示がない限り、用語「モノクローナル抗体４Ｄ５」は、マウス４Ｄ５抗体（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１０４６３）のまたは由来の抗原結合残基を有する抗体を指す。例えば、モノクローナル抗体４Ｄ５は、マウスモノクローナル抗体４Ｄ５である場合もあり、またはその変異体、例えばヒト化４Ｄ５、である場合もある。例示的ヒト化４Ｄ５抗体としては、米国特許第５８２１３３７号におけるようなｈｕＭＡｂ４Ｄ５－１、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－２、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－３、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－４、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－５、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－６、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－７およびｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８（トラスツズマブ，ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））が挙げられる。

【０１１２】

用語「治療する」または「治療」は、治療的処置と、予防的または予防措置（この場合の目的は、望ましくない生理変化または疾患、例えば癌の発現または拡大、を予防または遅速（低減）することである）の両方を指す。本発明のために、有益なまたは望ましい臨床的結果としては、検知できようと、検知できなかろうと、症状の軽減、疾病の程度の減少、疾病状態安定化（すなわち、悪化しない）、疾病の進行の遅延または遅速、疾病状態の改善または一時的緩和、および寛解（一部であろうと、全体的であろうと）が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」は、治療を受けない場合の予想生存期間と比較して生存期間を延長することを意味する場合もある。治療の必要があるものとしては、その状態もしくは疾患に既に罹患しているもの、ならびにその状態もしくは疾患に罹患しやすいもの、またはその状態もしくは疾患を予防すべきものが挙げられる。

【０１１３】

用語「治療有効量」は、哺乳動物における疾病または疾患の治療に有効な薬物の量を指す。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞数を減少させることができ；腫瘍サイズを縮小することができ；末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害（すなわち、ある程度遅らせる、および好ましくは停止させる）ことができ；腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度遅らせる、および好ましくは停止させる）ことができ；および／または癌に随伴する症状の１つ以上をある程度軽減することができる。前記薬物は、既存の癌細胞の成長を予防することができるおよび／または既存の癌細胞を死滅させることができる程度に、細胞増殖抑制性および／または細胞障害性であり得る。癌療法についての有効度は、例えば、疾病進行に至

る時間（ＴＴＰ）の評定および／または応答率（ＲＲ）の判定によって測定することができる。

【０１１４】

用語「バイオアベイラビリティ」は、患者に投与された所与の量の薬物の全身利用率（すなわち、血液／血漿レベル）を指す。バイオアベイラビリティは、投与された剤形から全身循環に到達する薬物の時間（速度）と総量（程度）の両方の測度を指す絶対用語である。

【０１１５】

用語「癌」および「癌性の」は、無秩序な細胞成長を一般に特徴とする哺乳動物における生理状態を指すまたは表す。「腫瘍」は、１つ以上の癌性細胞を含む。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病またはリンパ性悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。そうした癌のさらに詳細な例としては、扁平細胞癌（例えば、扁平上皮細胞癌）、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「ＮＳＣＬＣ」を含む）、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜の癌、肝細胞癌、胃部または胃癌（胃腸癌を含む）、膵臓癌、神経グリア芽細胞種、子宮頚癌、卵巣癌、肝癌、膀胱癌、ヘパトーム、乳癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓または腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌、ならびに頭頚部癌が挙げられる。

【０１１６】

「ＥｒｂＢ発現性癌」は、それらの細胞表面に存在するＥｒｂＢタンパク質を有する細胞を含む癌である。「ＥｒｂＢ２発現性癌」は、それらの細胞表面で十分なレベルのＥｒｂＢ２を生産する癌であるので、抗ＥｒｂＢ２抗体は、それに結合することができ、癌に対しての治療効果がある。

【０１１７】

ＥｒｂＢ受容体の「過剰な活性化を特徴とする」癌は、癌細胞におけるＥｒｂＢ受容体活性化の程度が、同じ組織タイプの非癌性細胞におけるその受容体の活性化レベルを有意に上回る癌である。そうした過剰な活性化は、ＥｒｂＢ受容体の過剰発現、および／またはそれらの癌細胞におけるＥｒＢ受容体を活性化するために利用できるＥｒｂＢリガンドの正常より高いレベルに起因し得る。そうした過剰な活性化は、癌細胞の悪性状態の原因となる場合があり、および／またはそうした状態に起因する場合もある。一部の実施形態において、ＥｒｂＢ受容体のそうした過剰活性化をもたらすＥｒｂＢ受容体の増幅および／または過剰発現が、発生しているかどうかを判定するための診断または予後判定アッセイに癌を付すこととなろう。あるいは、または加えて、ＥｒｂＢリガンドの増幅および／または過剰発現が、その受容体の過剰な活性化に起因する癌において発生しているかどうかを判定するための診断または予後判定アッセイに癌を付してもよい。上記の癌のサブセットにおいて、その受容体の過剰な活性化は、自己分泌刺激経路に由来する場合もある。

【０１１８】

ＥｒｂＢ受容体を「過剰発現する」癌は、その細胞表面に、同じ組織タイプの非癌性細胞と比較して有意に高いレベルのＥｒｂＢ受容体、例えばＥｒｂＢ２、を有する癌である。そうした過剰発現は、遺伝子増幅によって生じる場合もあり、または転写もしくは翻訳の増加によって生じる場合もある。ＥｒｂＢ受容体の過剰発現は、細胞の表面に存在するＥｒｂＢタンパク質のレベル増加を評価することによる診断または予後判定アッセイにおいて（例えば、免疫組織化学アッセイ；ＩＨＣにより）判定することができる。あるいは、または加えて、例えば、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ；ＷＯ９８／４５４７９参照）、サザンブロット法、またはポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）法、例えば実時間定量的ＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ）によって、細胞におけるＥｒｂＢをコードする核酸のレベルを測定することができる。ＥｒｂＢリガンドの過剰発現は、患者における、例えば腫瘍生検材料における、そのリガンド（もしくはそれをコードする核酸）のレベルを評価することにより、または上で説明したＩＨＣ、ＦＩＳＨ、サザンブロット法、ＰＣＲもしくはインビボアッセイなどの様々な診断アッセイにより、診断的に判定する

ことができる。血清などの生体液におけるｓｈｅｄ抗原（例えば、ＥｒｂＢ細胞外ドメイン）を測定することによってＥｒｂＢ受容体過剰発現を研究することもできる（例えば、ＵＳ　４９３３２９４；ＷＯ　９１／０５２６４；ＵＳ　５４０１６３８；およびＳｉａｓら、（１９９０）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，１３２：７３－８０参照）。上のアッセイのほかに、当業者は、様々な他のインビボアッセイを利用することができる。例えば、検出可能な標識、例えば放射性同位元素、で場合によっては標識されている抗体に患者の体内の細胞を暴露し、その患者における細胞へのその抗体の結合を、例えば、放射活性の体外式スキャニングにより、またはその抗体に以前に暴露された患者から採取した生検材料を分析することにより、評価することができる。

【０１１９】

ＥｒｂＢ２（ＨＥＲ２）を過剰発現する腫瘍は、細胞当たりの発現されるＨＥＲ２分子のコピー数に対応する免疫組織化学的スコアによって等級付けし、生化学的に判定することができる：０　＝　０－１０，０００コピー／細胞、１＋　＝　少なくとも約２００，０００コピー／細胞、２＋　＝　少なくとも約５００，０００コピー／細胞、３＋　＝　少なくとも約１－２×10^6コピー／細胞。チロシンキナーゼのリガンド依存性活性化をもたらすレベル３＋のＨＥＲ２の過剰発現（Ｈｕｄｚｉａｋら、（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ　ＵＳＡ，８４：７１５９－７１６３）は、乳癌細胞の約３０％において発生し、これらの患者における無再発生存期間および全生存期間を減少させる（Ｓｌａｍｏｎら、（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：７０７－７１２；Ｓｌａｍｏｎら、（１９８７）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３５：１７７－１８２）。

【０１２０】

逆に言えば、「ＥｒｂＢ２受容体の発現を特徴としない」癌は、診断アッセイにおいて、同じ組織タイプの非癌性細胞と比較して、正常より高いレベルのＥｒｂＢ２受容体を発現しない癌である。

【０１２１】

用語「細胞障害剤」は、本明細書で用いる場合、細胞の機能を阻害もしくは妨げる、および／または細胞の破壊を生じさせる物質を指す。この用語は、放射性同位元素（例えば、^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{60}C、およびＬｕの放射性同位元素）、化学療法薬、ならびに細菌、真菌、植物または動物起源の毒素、例えば小分子毒素または酵素的に活性な毒素（これらの合成類似体および誘導体を含む）を包含すると解釈する。

【０１２２】

「化学療法薬」および「抗癌剤」は、癌の治療において有用であり、本発明の抗体薬物コンジュゲート化合物との併用療法において投与することができる化合物を示す用語である。化学療法薬の例としては、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍ．）、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、Ｍｉｌｌｅｎｉｕｍ　Ｐｈａｒｍ．）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）、Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）、スーテント（ＳＵ１１２４８、Ｐｆｉｚｅｒ）、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ）、５－ＦＵ（５－フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ロナファルニブ（ＳＣＨ　６６３３６）、ソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６、Ｂａｙｅｒ　Ｌａｂｓ．）、およびゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）、ＡＧ１４７８、ＡＧ１５７１（ＳＵ　５２７１；Ｓｕｇｅｎ）；アルキル化剤、例えば、チオテパおよびＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロスフォスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、およびウレドパ；エチレンイミンおよびメチラメラミン（アルトレタミン、トリエチレンメラ

ミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロロメラミンを含む）；ＴＬＫ　２８６（ＴＥＬＣＹＴＡ（商標））；アセトゲニン（特に、ブラタシンおよびブラタシノン）；デルタ－９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベーターラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体トポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））、ＣＰＴ－１１（イリノテカン、ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレクチンおよび９－アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレウセロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロランブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムヌスチン；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；抗生物質、例えば、エンジイン抗体（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマ１ＩおよびカリケアマイシンオメガＩ１（例えば、Ａｇｎｅｗ　Ｃｈｅｍ　Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）参照））およびアントラサイクリン、例えばアンナマイシン、ＡＤ３２、アルカルビシン、ダウノルビシン、デキサラゾキサン、ＤＸ－５２－１、エピルビシン、ＧＰＸ－１００、イダルビシン、ＫＲＮ５５００、メノガリル、ダイネマイシン（ダイネマイシンＡを含む）、エスペラマイシン、ネオカルジノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルフォリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、リポソームドキソルビシンおよびデオキシドキソルビシンを含む）、エソルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチンおよびゾルビシン；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、プテロプテリンおよびトリメトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリンおよびチオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビンおよびフロオキシウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタンおよびテストラクトン；抗副腎剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、およびトリロスタン；葉酸補充物質、例えば、フォリン酸（ロイコボリン）；アセグラトン；葉酸拮抗剤系抗腫瘍剤、例えば、ＡＬＩＭＴＡ（登録商標）、ＬＹ２３１５１４、ペメトレキセド、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えばメトトレキサート、代謝拮抗物質、例えば、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）およびそのプロドラッグ、例えばＵＦＴ、Ｓ－１およびカペシタビン、ならびにチミジル酸シンターゼ阻害剤およびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばラルチトレキセド（ＴＯＭＵＤＥＸ（商標）、ＴＤＸ）；ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼの阻害剤、例えばエニルウラシル；アルドホスファミドグルコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジキノン；エルホルニチン；酢酸エルプチニウム；エポシロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロ

ニダイニン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖類複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジキノン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、ＦＩＬＤＥＳＩＮ（登録商標））；デカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイドおよびタキサン、例えば、ＴＡＸＯＬ（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標）クレモホール不含の、アルブミンを用いて設計作製したパクリタキセルナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）、およびＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）ドキセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ　Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロランブシル；ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））；６－チオグアニン；メルカプトプリン；白金；白金類似体または白金系類似体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））；ビンカアルカロイド；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ　２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；上記いずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；ならびに上記のもの２つ以上の組み合わせ、例えば、ＣＨＯＰ（シクロホスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニゾロンの併用療法の略語）およびＦＯＬＦＯＸ（５－ＦＵおよびロイコボリンと併用のオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））での治療レジメンについての略語）が挙げられる。

【０１２３】

この定義には、腫瘍に対するホルモン作用を調節または抑制するように作用する抗ホルモン薬、例えば、抗エストロゲン物質および選択的エストロゲン受容体モジュレータ（ＳＥＲＭ）（例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリスオンおよびＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）トレミフェンを含む）；副腎におけるエストロゲン生産を調節する酵素アロマターゼを阻害する、アロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）酢酸メゲストロール、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）ボロゾール、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）レトロゾール、およびＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）アナストロゾールなど；および抗アンドロゲン物質、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン；ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、ａｂｈｅｒａｎｔ細胞増殖に関与するシグナリング経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓおよび上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）など；ワクチン、例えば、遺伝子療法用ワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、およびＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）ｒＩＬ－２；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；および上記いずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体も包含される。

【０１２４】

本明細書で用いる場合、用語「ＥＧＦＲをターゲットにする薬物」は、ＥＧＦＲに結合し、場合によってはＥＧＦＲ活性化を阻害する治療薬を指す。そうした薬剤の例としては、ＥＧＦＲに結合する抗体および小分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例としては、ＭＡｂ　５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ　８５０６）、ＭＡｂ　４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ　２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０８）、ＭＡｂ　５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０９）（ＵＳ　４９４３５３３，Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎら参照）およびそれらの変異体、例えば、キメラ化２２５（Ｃ２２５またはセツキシマブ；ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））および再構築ヒト２２５（Ｈ２２５）（ＷＯ　９６／４０２１０、Ｉｍｃｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．参照）；ＩＩ型突然変異体ＥＧＦＲに結合する抗体（ＵＳ　５２１２２９０）；ＵＳ　５８９１９９６に記載されているようなＥＧＦＲに結合する、ヒト化抗体およびキメラ抗体；ならびにＥＧＦＲに結合するヒト抗体、例えば、ＡＢＸ－ＥＧＦ（ＷＯ　９８／５０４３３参照）が挙げられる。抗ＥＧＦＲ抗体を細胞障害剤とコンジュゲートさせ、そうして免疫コンジュゲートを産生することができる（例えば、ＥＰ　６５９，４３９Ａ２、Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　ＧｍｂＨ参照）。ＥＧＦＲに結合する小分子の例としては、ＺＤ１８３９またはゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標）；Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）、エルロチニブＨＣｌ（ＣＰ－３５８７７４、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ）およびＡＧ１４７８、ＡＧ１５７１（ＳＵ　５２７１；　Ｓｕｇｅｎ）が挙げられる。

【０１２５】

「チロシンキナーゼ阻害剤」は、ＥｒｂＢ受容体などのチロシンキナーゼのチロシンキナーゼ活性をある程度阻害する分子である。そうした阻害剤の例としては、前の段落で述べたＥＧＦＲをターゲットにする薬物、ならびにキナゾリン、例えば、ＰＤ　１５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン、ピリドピリミジン、ピリミドピリミジン、ピロロピリミジン（例えば、ＣＧＰ　５９３２６、ＣＧＰ　６０２６１およびＣＧＰ　６２７０６、ピラゾールピリミジン、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン、クルクミン（ジフェルロイルメタン，４，５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）、ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ）；アンチセンス分子（例えば、ＥｒｂＢをコードする核酸に結合するもの）；キノキサリン（ＵＳ　５８０４３９６）；トリホスチン（ＵＳ　５８０４３９６）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ｐａｎ－ＥｒｂＢ阻害剤、例えば、ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）アフィニタック（ＩＳＩＳ　３５２１；Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＰＫＩ　１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマキサニブ（Ｓｕｇｅｎ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）；または次の特許公報のいずれかに記載されているようなもの：ＷＯ　９９／０９０１６（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ　９８／４３９６０（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ　９７／３８９８３（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　９９／０６３７８（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　９９／０６３９６（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　９６／３０３４７（Ｐｆｉｚｅｒ，　Ｉｎｃ）；ＷＯ　９６／３３９７８（Ｚｅｎｅｃａ）；ＷＯ　９６／３３９７（Ｚｅｎｅｃａ）；およびＷＯ　９６／３３９８０（Ｚｅｎｅｃａ）が挙げられる。

【０１２６】

「抗血管形成薬」は、血管の発生を阻止する、または血管の発生にある程度干渉する化合物を指す。抗血管形成因子は、例えば、血管形成に関与する成長因子または成長因子受容体に結合する小分子または抗体であり得る。ここでの例示的抗血管形成因子は、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）に結合する抗体である。

【０１２７】

用語「サイトカイン」は、細胞間媒介因子として別の細胞に対して作用する細胞集団によって放出されるタンパク質について一般用語である。そうしたサイトカインの例は、リンフォカイン、モノカインおよび伝統的なポリペプチドホルモンである。成長ホルモン、例えば、ヒト成長ホルモン、Ｎ－メチオニルヒト成長ホルモンおよびウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；糖タンパクホルモン、例えば、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）および黄体形成ホルモン（ＬＨ）；肝臓成長因子；線維芽細胞成長因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；腫瘍壊死因子－αおよび－β；ミューラー阻害物質；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮成長因子；インテグリン；トロンボポエチン（ＴＰＯ）；神経成長因子、例えば、ＮＧＦ－β；血小板成長因子；トランスフォーミング増殖因子（ＴＧＦ）、例えば、ＴＧＦ－αおよびＴＧＦ－β；インスリン様成長因子－Ｉおよび－ＩＩ；エリスロポエチン（ＥＰＯ）；骨誘導因子；インターフェロン、例えば、インターフェロン－α、－βおよび－γ；コロニー刺激因子（ＣＳＦ）、例えば、マクロファージ－ＣＳＦ（Ｍ－ＣＳＦ）；顆粒球－マクロファージ－ＣＳＦ（ＧＭ－ＣＳＦ）；および顆粒球－ＣＳＦ（Ｇ－ＣＳＦ）；インターロイキン（ＩＬ）、例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－１α、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２；腫瘍壊死因子、例えば、ＴＮＦ－αまたはＴＮＦ－β；ならびに他のポリペプチド因子（ＬＩＦおよびｋｉｔリガンド（ＫＬ）を含む）が、サイトカインに包含される。本明細書で用いる場合、用語サイトカインは、天然源または組換え細胞培養からのタンパク質、および天然配列サイトカインの生物活性等価物を包含する。

【０１２８】

「リポソーム」は、哺乳動物への薬物（例えば、本明細書において開示する抗ＥｒｂＢ２抗体、および場合によっては化学療法薬）の送達に有用である、様々なタイプの脂質、リン脂質および／または界面活性剤から成る小胞である。一般に、リポソームの成分は、生体膜の脂質配置と同様に、二相構成で配置される。

【０１２９】

用語「添付文書」は、治療製品の商品パッケージ内に慣例上含められる説示を指し、これは、そうした治療製品の使用に関する適応症、用法、用量、投与、禁忌および／または警告についての情報を含む。

【０１３０】

「ファージディスプレイ」は、変異体ポリペプチドを、ファージ、例えば繊維状ファージ、粒子、の表面に、コートタンパク質への融合タンパク質として表示させる技術である。ファージディスプレイの１つの有用性は、無作為化されたタンパク質変異体の大きなライブラリを、高い親和性でターゲット分子に結合する配列について迅速および効率的に選別できるという点にある。ファージへのペプチドおよびタンパク質ライブラリの表示は、特異的結合特性を有するものについて何百万ものポリペプチドをスクリーニングするために使用されている。小さなランダムペプチドおよび小さなタンパク質を表示するために、一般にはＰＩＩＩまたはＰＶＩＩＩいずれかの繊維状ファージへの融合による、多価ファージディスプレイ法が使用されている。Ｗｅｌｌｓ ａｎｄ Ｌｏｗｍａｎ，Ｃｕｒｒ：Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ，３：３５５－３６２（１９９２）およびその中に引用されている参考文献。一価ファージディスプレイでは、タンパク質またはペプチドライブラリをファージコートタンパク質またはその一部と融合させ、野生型タンパク質の存在下で低レベルで発現させる。選別が固有のリガンド親和性に基づくものであるため、結合活性効果は多価ファージと比べて低減され、ならびにファージミドベクターを使用し、これがＤＮＡ操作を単純にする。Ｌｏｗｍａｎ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ：Ａ ｃｏｍｐａｎｉｏｎ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，３：２０５－０２１６（１９９１）。ファージディスプレイは、抗体様分子を生産するための技術も含む（Ｊａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎ

ｄ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ｐ６２７－６２８）。

【０１３１】

「ファージミド」は、複製によって生じた細菌起源、例えばＣｏｌＥ１と、バクテリオファージの遺伝子間領域のコピーとを有するプラスミドベクターである。繊維状バクテリオファージおよびラムダ形バクテリオファージをはじめとする任意の公知バクテリオファージのファージミドを使用することができる。このプラスミドは、一般に、抗生物質耐性についての選択可能マーカーも含有する。これらのベクターにクローニングしたＤＮＡのセグメントをプラスミドとして増殖させることができる。これらのベクターを有する細胞が、ファージ粒子の生産に必要なすべての遺伝子を備えているとき、そのプラスミドの複製様式は、ローリングサークル複製へと変化して、一本鎖のプラスミドＤＮＡのコピーを生じさせ、ファージ粒子をパッケージする。ファージミドは、感染性ファージ粒子を形成する場合もあり、非感染性ファージ粒子を形成する場合もある。この用語は、異種ポリペプチド遺伝子に連結されたファージコートタンパク質遺伝子またはそのフラグメントを遺伝子融合体として含有するので、異種ポリペプチドがファージ粒子の表面に表示される、ファージミドを包含する。

【０１３２】

「アルキル」は、ノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含むC_1－C_{18}炭水化物部分である。アルキルラジカルの例としては、C_1－C_8炭化水素部分、例えば、メチル（Ｍｅ、－CH_3）、エチル（Ｅｔ、－CH_2CH_3）、１－プロピル（ｎ－Ｐｒ、ｎ－プロピル、－$CH_2CH_2CH_3$）、２－プロピル（ｉ－Ｐｒ、ｉ－プロピル、－$CH(CH_3)_2$）、１－ブチル（ｎ－Ｂｕ、ｎ－ブチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－メチル－１－プロピル（ｉ－Ｂｕ、ｉ－ブチル、－$CH_2CH(CH_3)_2$）、２－ブチル（ｓ－Ｂｕ、ｓ－ブチル、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－Ｂｕ、ｔ－ブチル、－$C(CH_3)_3$）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、３－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、２－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）、１－ヘキシル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ヘキシル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$）、３－ヘキシル（－$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$）、２－メチル－２－ペンチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、１－ヘプチル、１－オクチル、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が挙げられる。

【０１３３】

「アルケニル」は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、sp^2二重結合を有する、ノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含むC_2－C_{18}炭水化物部分である。例としては、エチレンまたはビニル（－$CH=CH_2$）、アリル（－$CH_2CH=CH_2$）、１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、５－ヘキセニル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$）、１－シクロヘクス－１－エニル、１－シクロヘクス－２－エニル、および１－シクロヘクス－３－エニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３４】

「アルキニル」は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、ｓｐ三重結合を有する、ノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含むC_2－C_{18}炭水化物部

分である。例としては、アセチレン基（－Ｃ≡Ｈ）およびプロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３５】

「アルキレン」は、親アルカンの同じまたは２つの異なる炭素原子からの２つの水素原子の除去により誘導された２つの一価ラジカル中心を有する、炭素原子数１－１８の飽和、分枝鎖または直鎖または環状炭化水素ラジカルを指す。代表的なアルキレンラジカルとしては、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、１，２－エチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、１，３－プロピル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、１，４－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３６】

「アルケニレン」は、親アルケンの同じまたは２つの異なる炭素原子からの２つの水素原子の除去により誘導された２つの一価ラジカル中心を有する、炭素原子数２－１８の不飽和、分枝鎖または直鎖または環状炭化水素ラジカルを指す。代表的なアルケニレンラジカルとしては、１，２－エチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）が挙げられるが、これに限定されない。

【０１３７】

「アルキニレン」は、親アルキンの同じまたは２つの異なる炭素原子からの２つの水素原子の除去により誘導された２つの一価ラジカル中心を有する、炭素原子数２－１８の不飽和、分枝鎖または直鎖または環状炭化水素ラジカルを指す。代表的なアルキニレンラジカルとしては、アセチレン（－Ｃ≡Ｃ－）、プロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ－）、および４－ペンチニル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ－）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

「アリール」は、親芳香族環構造の単一の炭素原子からの１つの水素原子の除去により誘導された、炭素原子数６－２０の一価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。一部のアリール基は、例示的構造の中で、「Ａｒ」と表されている。代表的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３９】

「アリールアルキル」は、炭素原子、一般には末端のまたはｓｐ^{3}炭素原子、に結合している水素原子のうちの１つがアリールラジカルで置換されている、非環式アルキルラジカルを指す。代表的なアリールアルキル基としては、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、２－フェニルエテン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、２－ナフチルエテン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、６から２０の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分（アルカニル、アルケニルまたはアルキニル基を含む）は、１から６の炭素原子であり、アリール部分は、５から１４の炭素原子である。

【０１４０】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子、一般には末端のまたはｓｐ^{3}炭素原子、に結合している水素原子のうちの１つがヘテロアリールラジカルで置換されている、非環式アルキルラジカルを指す。代表的なヘテロアリールアルキル基としては、２－ベンズイミダゾリルメチル、２－フリルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールアルキル基は、６から２０の炭素原子を含み、例えば、ヘテロアリールアルキル基のアルキル部分（アルカニル、アルケニルまたはアルキニル基を含む）は、１から６の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は、５から１４の炭素原子、ならびにＮ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１から３のヘテロ原子である。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は、３から７の環員（２から６の炭素原子）を有する単環であってもよいし、または７から１０の環員（４から９の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１から３のヘテロ原子）を有する二環、例えば、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５

，６］、または［６，６］構造であってもよい。

【０１４１】

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」は、１つ以上の水素原子が、それぞれ独立して置換基で置換されている、アルキル、アリールおよびアリールアルキルをそれぞれ意味する。代表的な置換基としては、－Ｘ、－Ｒ、－Ｏ$^-$、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ$^-$、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3$、＝ＮＲ、－ＣＸ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ、－ＮＣＳ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、ＮＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＳＯ$_3$$^-$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＰＯ$^-$$_3$、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、－ＣＯ$_2$$^-$、－Ｃ（＝Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲ$_2$が挙げられるが、これらに限定されず、この場合、それぞれのＸは、独立して、ハロゲン：Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩであり；ならびにそれぞれのＲは、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_3$－Ｃ$_{14}$複素環、または保護基である。上で説明したようなアルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基も同様に置換されている場合がある。

【０１４２】

「ヘテロアリール」、「ヘテロシクリル」および「複素環」は、少なくとも１つの環原子が窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素であり、場合によっては、１つ以上の環原子が、下で説明する１つ以上の置換基で、独立して置換されている、飽和、部分不飽和（すなわち、その環内に１つ以上の二重および／もしくは三重結合を有する）または芳香族ラジカルを指す。複素環ラジカルは、１から２０の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１から５のヘテロ原子とを含む。複素環は、３から７の環員（２から６の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１から３のヘテロ原子）を有する単環であってもよいし、または７から１０の環員（４から９の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１から３のヘテロ原子）を有する二環、例えば、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］、または［６，６］構造であってもよい。複素環は、Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｌｅｏ Ａ.；「Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（Ｗ. Ａ. Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６８）、特に、１、３、４、６、７および９章；「Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ａ ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９５０から現在まで）、特に、Ｖｏｌｕｍｅｓ １３、１４、１６、１９、および２８；ならびにＪ. Ａｍ. Ｃｈｅｍ. Ｓｏｃ.（１９６０）８２：５５６６に記載されている。

【０１４３】

複素環の例には、例として、限定としてでなく、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、２－ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ビス－テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ビス－テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、２Ｈ－ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、フタラジニル

、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、４Ａｈ－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニルおよびイサチノイルが挙げられる。

【０１４４】

例として、限定としてではなく、炭素結合複素環は、ピリジンの位置２、３、４、５もしくは６で、ピリダジンの位置３、４、５もしくは６で、ピリミジンの位置２、４、５もしくは６で、ピラジンの位置２、３、５もしくは６で、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールもしくはテトラヒドロピロールの位置２、３、４もしくは５で、オキサゾール、イミダゾールもしくはチアゾールの位置２、４もしくは５で、イソオキサゾール、ピラゾールもしくはイソチアゾールの位置３、４もしくは５で、アジリジンの位置２もしくは３で、アゼチジンの位置２、３もしくは４で、キノリンの位置２、３、４、５、６、７もしくは８で、またはイソキノリンの位置１、３、４、５、６、７もしくは８で結合されている。さらにいっそう一般的には、炭素結合複素環としては、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、５－ピリジル、６－ピリジル、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル、６－ピリダジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル、２－ピラジニル、３－ピラジニル、５－ピラジニル、６－ピラジニル、２－チアゾリル、４－チアゾリルまたは５－チアゾリルが挙げられる。

【０１４５】

例として、限定としてではなく、「窒素連結C_1－C_{20}ヘテロシクリル」は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの位置１で、イソインドールまたはイソインドリンの位置２で、モルホリンの位置４で、およびカルバゾールまたはβ－カルボリンの位置９で結合される。さらにいっそう一般的には、窒素結合複素環としては、１－アジリジル、１－アゼテジル、１－ピロリル、１－イミダゾリル、１－ピラゾリルおよび１－ピペリジニルが挙げられる。

【０１４６】

「炭素環」および「カルボシクリル」は、３から７の炭素原子を単環としてまたは７から１２の炭素原子二環として有する、飽和または不飽和環を意味する。単環式炭素環は、３から６の環原子、さらにいっそう一般的には５または６の環原子を有する。二環式炭素環は、例えばビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］もしくは［６，６］構造として配置された、７から１２の環原子、またはビシクロ［５，６］もしくは［６，６］構造として配置された９もしくは１０の環原子を有する。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘクス－１－エニル、１－シクロヘクス－２－エニル、１－シクロヘクス－３－エニル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【０１４７】

「リンカー」、「リンカーユニット」、「リンカー試薬」または「リンク」は、共有結合を含む化学的部分、または抗体を薬物部分に共有結合で取り付ける原子の鎖を意味する。様々な実施形態において、リンカーをＬと明記している。リンカーとしては、二価ラジカル、例えば、アルキルジイル、アリールジイル、ヘテロアリールジイル、部分、例えば、－（CR_2）$_n$Ｏ（CR_2）$_n$－、アルキルオキシ（例えば、ポリエチレンオキシ、ＰＥＧ、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノ（例えば、ポリエチレンアミノ、Ｊｅｆｆａｍｉｎｅ（商標））の反復ユニット；ならびに二酸エステルおよびアミド（マレイ

ミド、スクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロネートおよびカプロアミドを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４８】

用語「標識」は、抗体に共有結合で取り付けることができ、以下のように機能する任意の部分を意味する：（ｉ）検出可能なシグナルを提供する；（ｉｉ）第二の標識と相互作用して、第一または第二の標識によって提供される検出可能なシグナル、例えばＦＲＥＴ（蛍光共鳴エネルギー移動）を修飾する、（ｉｉｉ）抗原もしくはリガンドとの相互作用を安定させる、または抗原もしくはリガンドとの結合の親和性を増加させる、（ｉｖ）電荷、疎水性、形状または他の物理的パラメータにより、移動性、例えば電気泳動の移動性または細胞透過性、に影響を及ぼす、あるいは（ｖ）リガンド親和性、抗体／抗原結合またはイオン錯体形成を修飾するために捕捉部分を提供する。

【０１４９】

用語「キラル」は、鏡像パートナーの重ね合わせられない特性を有する分子を指し、一方、用語「アキラル」は、鏡像パートナーの上に重ね合わせることができる分子を指す。

【０１５０】

「立体異性体」は、同じ化学組成を有するが、空間における原子または基の配置に関しては異なる化合物を指す。

【０１５１】

「ジアステレオマー」は、２つ以上のキラリティー中心を有する立体異性体を指し、それらの分子は、互いに鏡像ではない。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性および反応性、を有する。ジアステレオマーの混合物は、高解像度分析手順、例えば電気泳動法およびクロマトグラフィー、で分離することができる。

【０１５２】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、１つの化合物の２つの立体異性体を指す。

【０１５３】

本明細書において用いる立体化学的定義および規約は、一般に、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；およびＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに従っている。多くの有機化合物は、光学活性形で存在し、すなわち、それらは、平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際には接頭語ＤおよびＬ、またはＲおよびＳを用いて、そのキラル中心（単数または複数）の周りの分子の絶対配置を示す。接頭語ｄおよびｌまたは（＋）および（－）を用いて、化合物による平面偏光の回転の様子を表し、（－）またはｌは、その化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄの接頭語を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体がエナンチオマーと呼ばれる場合もあり、そうした異性体の混合物は、多くの場合、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と呼ばれ、これらは、化学反応またはプロセスに立体選択および立体特異性がなかった場合に発生し得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、光学活性が全くない、２つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【０１５４】

本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される塩」というフレーズは、ＡＤＣの薬学的に許容される有機または無機塩を指す。例示的塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アルコルビン酸塩

、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、蟻酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの別の分子の混在物を含む場合がある。対イオンは、親化合物上の電荷を安定させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に１つより多くの荷電原子を有する場合がある。多数の荷電原子がその医薬的に許容される塩の一部である場合は、多数の対イオンを有することができる。それ故、薬学的に許容される塩は、１つ以上の荷電原子および／または１つ以上の対イオンを有することができる。

【０１５５】

「薬学的に許容される溶媒和物」は、１つ以上の溶媒分子とＡＤＣとの会合を指す。薬学的に許容される溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５６】

以下の頭字語、用語および略語は、本明細書の中で用いているものであり、示されている定義を有する：

Ｂｏｃは、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）であり、ｃｉｔは、シトルリン（２－アミノ－５－ウレイドペンタン酸）であり、ｄａｐは、ドラプロインであり、ＤＣＣは、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、ＤＣＭは、ジクロロメタンであり、ＤＥＡは、ジエチルアミンであり、ＤＥＡＤは、アゾジカルボン酸ジエチルであり、ＤＥＰＣは、ジエチルホスホリルシアニデートであり、ＤＩＡＤは、アゾジカルボン酸ジイソプロピルであり、ＤＩＥＡは、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンであり、ｄｉｌは、ドライソロイシンであり、ＤＭＡＰは、４－ジメチルアミノピリジンであり、ＤＭＥは、エチレングリコールジメチルエーテル（または１，２－ジメトキシエタン）であり、ＤＭＦは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドであり、ＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシドであり、ｄｏｅは、ドラフェニンであり、ｄｏｖは、Ｎ，Ｎ－ジメチルバリンであり、ＤＴＮＢは、５，５’－ジチオビス（２－ニトロ安息香酸）であり、ＤＴＰＡは、ジエチレントリアミン五酢酸であり、ＤＴＴは、ジチオトレイトールであり、ＥＤＣＩは、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドであり、ＥＥＤＱは、２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン、ＥＳ－ＭＳは、エレクトロスプレー質量分析であり、ＥｔＯＡｃは、酢酸エチルであり、Ｆｍｏｃは、Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）であり、ｇｌｙは、グリシンであり、ＨＡＴＵは、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムであり、ＨＯＢｔは、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、ＨＰＬＣは、高圧液体クロマトグラフィーであり、ｉｌｅは、イソロイシンであり、ｌｙｓは、リシンであり、ＭｅＣＮ（CH_3CN）は、アセトニトリルであり、ＬＣ／ＭＳは、液体クロマトグラフィーおよび質量分析であり、ＭｅＯＨは、メタノールであり、Ｍｔｒは、４－アニシルジフェニルメチル（または４－メトキシトリチル）であり、ｎｏｒは、（１Ｓ，２Ｒ）－（＋）－ノルエフェドリンであり、ＰＢＳは、リン酸緩衝食塩水（ＰｈＰ７．４）、ＰＥＧは、ポリエチレングリコールであり、Ｐｈは、フェニルであり、Ｐｎｐは、ｐ－ニトロフェニルであり、ＰｙＢｒｏｐは、ヘキサフルオロリン酸ブロモトリス－ピロリジノホスホニウムであり、ＳＥＣは、サイズ排除クロマトグラフィーであり、Ｓｕは、スクシンイミドであり、ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸であり、ＴＬＣは、薄層クロマトグラフィーであり、ＵＶは、紫外線であり、ならびにｖａｌは、バリンである。

【０１５７】

抗体：　ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）＝完全長、ヒト化抗ＨＥＲ２（ＭＷ　１４５１６７）、トラツズマブＦ（ａｂ’）２＝抗ＨＥＲ２から酵素的に誘

導されたもの（ＭＷ　１０００００）、４Ｄ５＝ハイブリドーマからの完全長、マウス抗ＨＥＲ２、ｒｈｕ４Ｄ５＝一過的に発現された完全長ヒト化抗体、ｒｈｕＦａｂ４Ｄ５＝組換えヒト化Ｆａｂ（ＭＷ　４７７３８）、４Ｄ５Ｆｃ８＝突然変異ＦｃＲｎ結合ドメインを有する完全長、マウス抗ＨＥＲ２．

リンカー：　ＭＣ＝６－マレイミドカプロイル、ＭＰ＝マレイミドプロパノイル、ｖａｌ－ｃｉｔ＝バリン－シトルリン、プロテアーゼ切断可能リンカーにおけるジペプチド部位、ａｌａ－ｐｈｅ＝アラニン－フェニルアラニン、プロテアーゼ切断可能リンカーにおけるジペプチド部位、ＰＡＢ＝ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（リンカーの「自壊的」部分）、ＳＰＰ＝Ｎ－スクシンイミジル４－（２－ピリジルチオ）ペンタノエート、ＳＭＣＣ＝Ｎ－スクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１カルボキシレート、ＳＩＡＢ＝Ｎ－スクシンイミジル（４－ヨード－アセチル）アミノベンゾエート。

【０１５８】

抗体薬物コンジュゲート

本発明の化合物は、抗癌活性のため、高増殖性疾患、自己免疫疾患および感染性疾患の治療に潜在的に有用であるものを含む。詳細には、本化合物は、１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分にコンジュゲートした、すなわちリンカーにより共有結合で取り付けられた、抗体を含み、この場合、対応する薬物は、抗体とコンジュゲートしていないときには、細胞障害効果または細胞増殖抑制効果を有する。従って、この薬物の生物活性は、抗体へのコンジュゲーションによって調節される。本発明の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、有効用量の細胞障害剤を腫瘍組織に選択的に送達することができ、それによって、抗体にコンジュゲートしていない同じ用量の１，８ビス－ナフタルイミド化合物の送達の際より大きな選択性、すなわち低い有効用量、を達成することができる。

【０１５９】

１つの実施形態において、本発明のＡＤＣのバイオアベイラビリティ、または本ＡＤＣの細胞内代謝は、哺乳動物において、本ＡＣＤの１，８ビス－ナフタルイミド部分を構成する１，８ビス－ナフタルイミド化合物と比較して改善される。また、本ＡＤＣのバイオアベイラビリティ、または本ＡＤＣの細胞内代謝は、哺乳動物において、１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分を有さない本ＡＤＣの類似体と比較して改善される。

【０１６０】

１つの実施形態において、本ＡＤＣの薬物部分は、抗体－薬物コンジュゲートが、その抗体－薬物コンジュゲートの抗体に特異的な細胞表面受容体を有する細胞に侵入するまで、抗体から切断されず、薬物部分は、その抗体－薬物コンジュゲートが細胞に侵入したとき、抗体から切断される。この１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分は、哺乳動物において、酵素作用、加水分解、酸化または他のメカニズムにより、その化合物の抗体またはその化合物の細胞内代謝産物から、細胞内で切断され得る。

【０１６１】

抗体－薬物コンジュゲート化合物は、１つ以上の１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分にリンカーによって共有結合で取り付けられた抗体を含み、該化合物は、下記式Ｉまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する：

【０１６２】

【化５７】

$$Ab\text{–}(L\text{–}D)_p \qquad I$$

［式中、

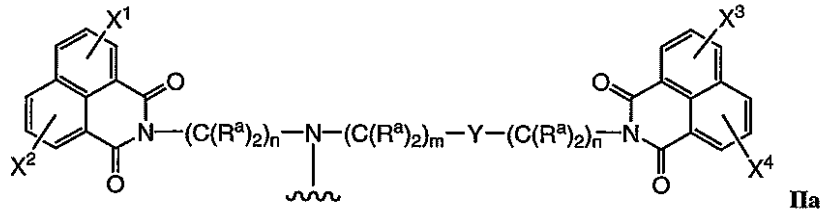
Ａｂは、抗体であり；

Ｌは、Ａｂに共有結合で取り付けられたリンカーであり、およびＬは、Ｄに共有結合で取り付けられており；

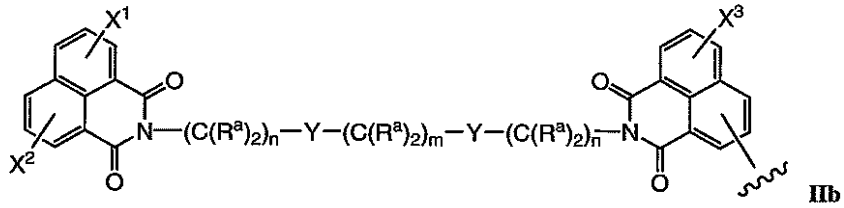
Ｄは、式ＩＩａおよびＩＩｂから選択される１，８ビス－ナフタルイミド部分：

【０１６３】

【化５８】



IIa



IIb

（波線は、Ｌへの共有結合を示し；

Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）、Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$、ＯまたはＳであり；

Ｒ^{a}は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}$$^{+}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＳＲ^{b}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環から独立して選択され；または一緒になる場合、同じ炭素原子上の２つのＲ^{a}基がカルボニル（＝Ｏ）を形成し、もしくは異なる炭素原子上の２つのＲ^{a}基が炭素原子数３から７の炭素環式、複素環式またはアリール環を形成し；

Ｒ^{b}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環から独立して選択され；ここで、

Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリールおよびＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$置換複素環は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}$$^{+}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルスルホネート、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルチオール、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＳＲ^{b}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$炭素環、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネートおよびホスフェートから選択される１つ以上の置換基で独立して置換されており；

ｍは、１、２、３、４、５または６であり；

ｎは、１、２および３から独立して選択され；

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}$$^{+}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{b}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）ＳＯ$_{2}$（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、ＯＲ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－ＳＯ$_{2}$Ａｒ、－ＳＯＡｒ、－ＳＡｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＳＯＲ^{b}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ

Ｎ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$置換アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$置換アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$置換アルキニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$複素環およびＣ$_1$－Ｃ$_{20}$置換複素環から独立して選択され；または
Ｘ^{1}とＸ^{2}が一緒に、およびＸ^{3}とＸ^{4}が一緒に、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を独立して形成する）
であり；
Ｄは、独立して、１つより多くのＸ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}またはＸ^{4}を有することがあり；Ｄが、１つより多くののＸ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}またはＸ^{4}を有する場合には、２つのＸ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、縮合Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$複素環またはＣ$_1$－Ｃ$_{20}$置換複素環を形成することがあり；ならびに
ｐは、１から２０の整数である］。

【０１６４】

薬物負荷量は、ｐ（式Ｉの分子中の抗体１つ当たりの薬物の平均数）によって表される。薬物負荷量は、抗体（ＡｂまたはｍＡｂ）１つ当たり薬物（Ｄ）１から２０の範囲であり得る。式ＩのＡＤＣの組成物は、１から２０の範囲の薬物とコンジュゲートした抗体のコレクションを含む。コンジュゲーション反応からのＡＤＣの調製における抗体１つ当たりの薬物の平均数は、質量分析法、ＥＬＩＳＡアッセイおよびＨＰＬＣなどの従来の手段によって特性付けすることができる。ｐに関してのＡＤＣの定量的分布も決定することができる。一部の事例において、ｐが、他の薬物負荷量を有するＡＤＣからの一定の値である場合、均一なＡＤＣの分離、精製、および特性付けは、逆相ＨＰＬＣまたは電気泳動法などの手段によって達成することができる。

【０１６５】

一部の抗体薬物コンジュゲートについて、ｐは、抗体上の取り付け部位の数によって限定される場合がある。例えば、上の例示的実施形態におけるような、取り付け部分がシステインチオールである場合、抗体は、システインチオール基を１つだけ有することもあり、もしくは幾つか有することもあり、またはリンカーを取り付けることができる十分に反応性のチオール基を１つだけ有することもあり、もしくは幾つか有することもある。より高い薬物負荷量、例えば、ｐ＞５は、一定の抗体薬物コンジュゲーションの凝集、不溶性、毒性または細胞透過性喪失の原因となり得る。

【０１６６】

一般に、最大理論値より少ない薬物部分を、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートさせる。抗体は、例えば、薬物－リンカー中間体およびリンカー試薬と反応しない多数のリシン残基を含有する場合がある。最も反応性の高いリシン基しか、アミン反応性リンカー試薬と反応することができない。また、最も反応性の高いシステインチオール基しか、チオール反応性リンカー試薬と反応することができない。一般に、抗体は、薬物部分に連結することができる遊離した反応性のシステインチオール基を、あったとしても、多数は含有しない。本発明の化合物の抗体中の大部分のシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、ならびに部分的または完全還元条件下、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）などの還元試薬で還元されるはずである。加えて、本抗体は、リシンまたはシステインなどの反応性求核基を顕示するために変性条件に付さねばならない。ＡＤＣの負荷量（薬物／抗体比）は、（ｉ）抗体を基準にしてモル過剰の薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬を限定すること、（ｉｉ）コンジュゲーション反応時間または温度を限定すること、および（ｉｉｉ）システインチオール修飾のための還元条件を限定することをはじめとする幾つかの異なる手法で制御することができる。

【０１６７】

１つより多くの求核基が、薬物－リンカー中間体またはリンカー試薬と反応し、続いて薬物部分試薬と反応する場合には、結果として生じる生成物が、抗体に取り付けられた１つ以上の薬物部分の分布を有するＡＤＣ化合物の混合物となることは、理解されるはずで

ある。抗体１つ当たりの薬物の平均数は、抗体に特異およびその薬物に特異的な二重ＥＬＩＳＡ抗体アッセイにより、その混合物から算出することができる。その混合物中の個々のＡＤＣ分子を質量分析によって同定し、ＨＰＬＣ、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィーによって分離することができる（「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｄｒｕｇ ｌｏａｄｉｎｇ ｏｎ ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ，ａｎｄ ｔｏｘｉｃｉｔｙ ｏｆ ａｎ ａｎｔｉ－ＣＤ３０ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅ」、Ｈａｍｂｌｅｔｔ，Ｋ．Ｊ．ら、Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｏ．６２４，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；２００４，Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ，Ｍａｒｃｈ ２７－３１，２００４，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ ＡＡＣＲ，Ｖｏｌｕｍｅ ４５，Ｍａｒｃｈ ２００４；「Ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ ｔｈｅ Ｌｏｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｔｔａｃｈｍｅｎｔ ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ」、Ａｌｌｅｙ，Ｓ．Ｃ．ら、Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｎｏ．６２７，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；２００４ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ，Ｍａｒｃｈ ２７－３１，２００４，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ ＡＡＣＲ，Ｖｏｌｕｍｅ ４５，Ｍａｒｃｈ ２００４）。このように、単一の負荷量の値を有する均一なＡＤＣを、電気泳動法またはクロマトグラフィーによって、コンジュゲーション混合物から単離することができる。

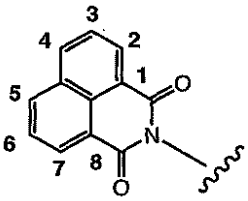
【０１６８】

１，８ビス－ナフタルイミド薬物部分

薬物部分（Ｄ）は、１，８ビス－ナフタルイミドタイプであり、式ＩＩａおよびＩＩｂを有する。本明細書において説明のために、それぞれの１，８ナフタルイミド芳香族炭素原子は、下記構造に従って番号付けされている：

【０１６９】

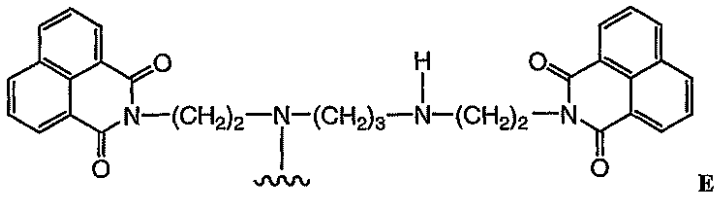
【化５９】



前記１，８ナフタルイミド芳香族炭素原子は、それぞれの１，８－ナフタルイミド基において、Ｈに加えて、２、３、４、５、６、７および８位で、一定範囲の置換基（X^1－X^4）で独立して置換されている場合がある。ビス１，８ナフタルイミド薬物部分の１つの実施形態は、下記構造を有する、非置換ビス１，８ナフタルイミド、「エリナフィド」薬物部分（Ｅ）である：

【０１７０】

【化６０】



E

（式中、Ｙは、Ｎ（R^b）であり、R^bはＨであり、ｍは３であり、ｎは２であり、および波線は、Ｌへの共有結合での取り付けを示す）。

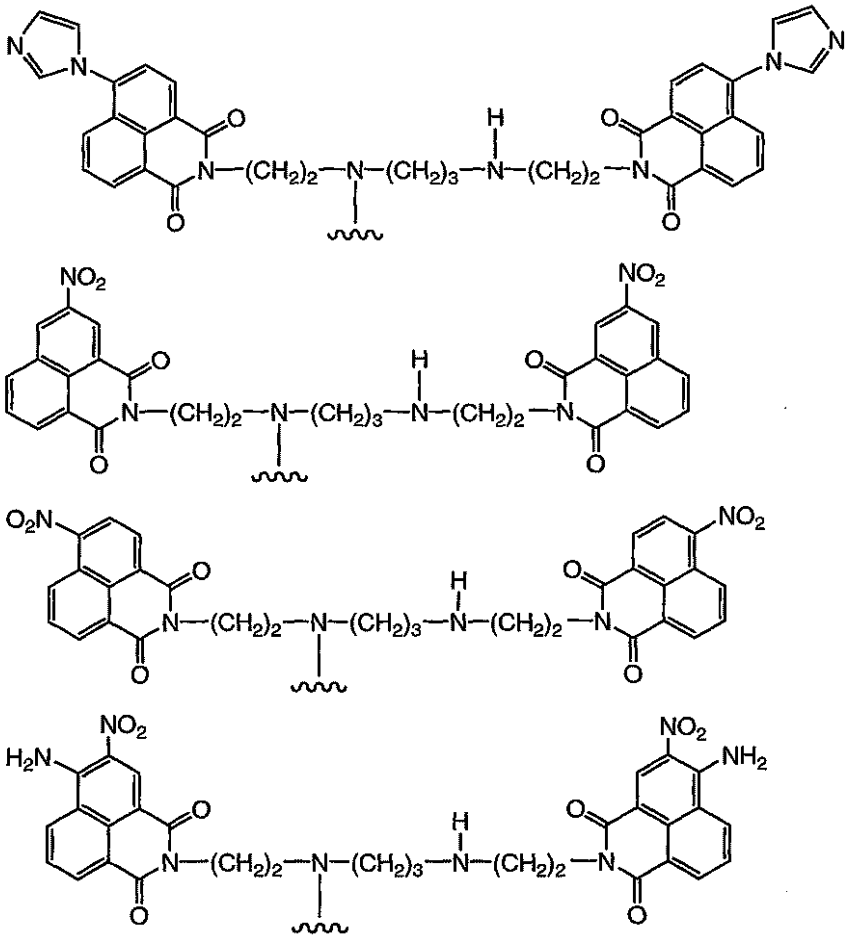
【０１７１】

１，８ナフタルイミド芳香族炭素原子Ｄ部分ＩＩａおよびＩＩｂは、Ｈに加えて一定範囲の置換基（X^1－X^4）で独立して置換されている場合がある。２つの１，８ナフタル

イミド基が同じであり、ＹがＮ（Ｒ^{b}）であり、ｎが２であり、ｍが３であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}がＨである、ＩＩａの例示的実施形態としては、下記の例示的構造が挙げられる：

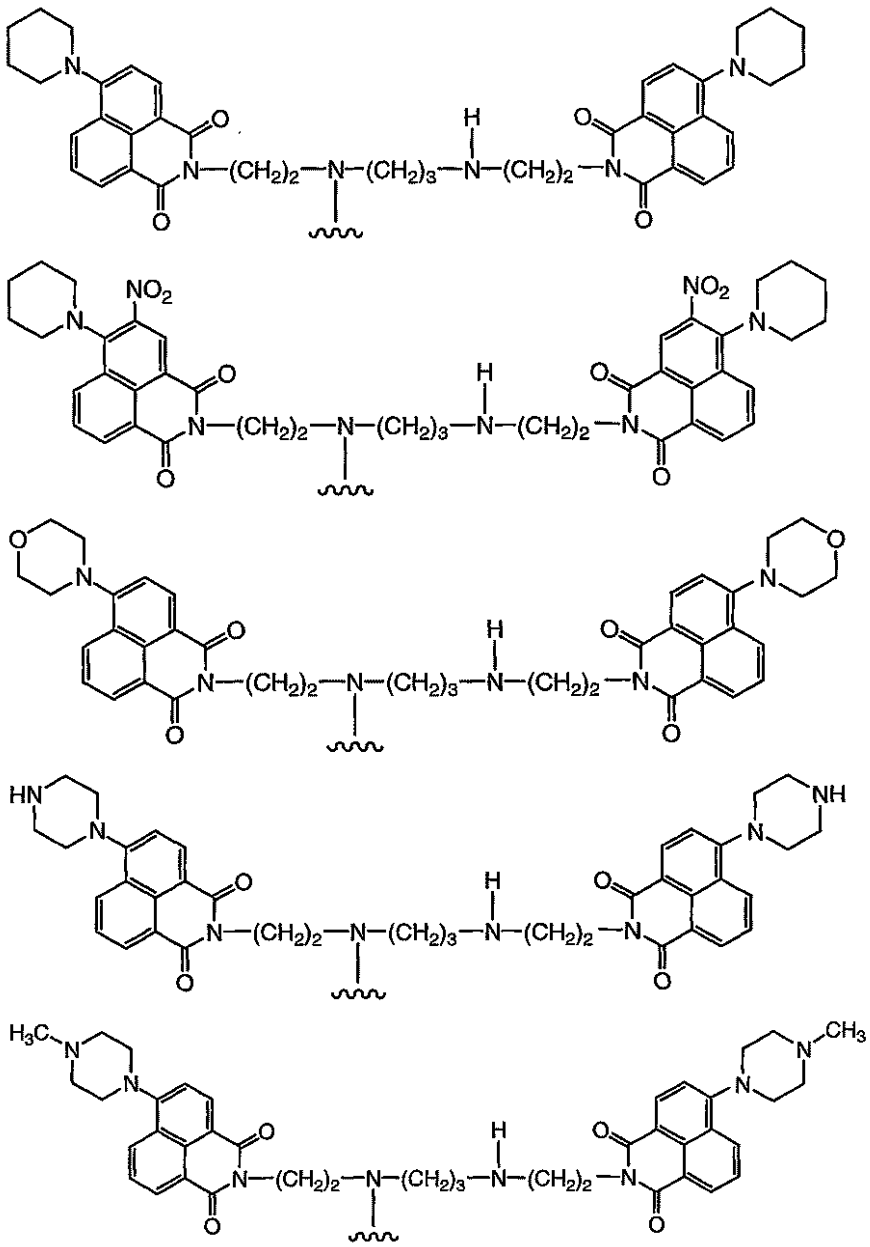
【０１７２】

【化６１】



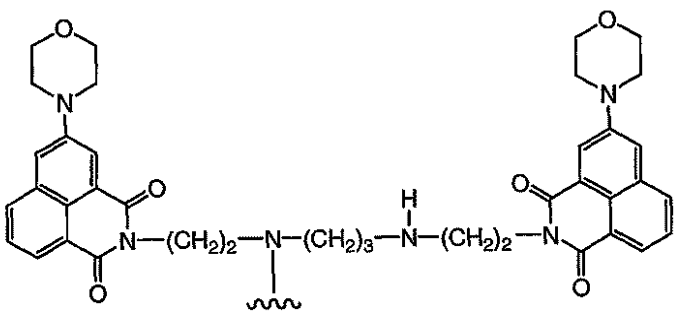
【０１７３】

【化６２】



【０１７４】

【化６３】



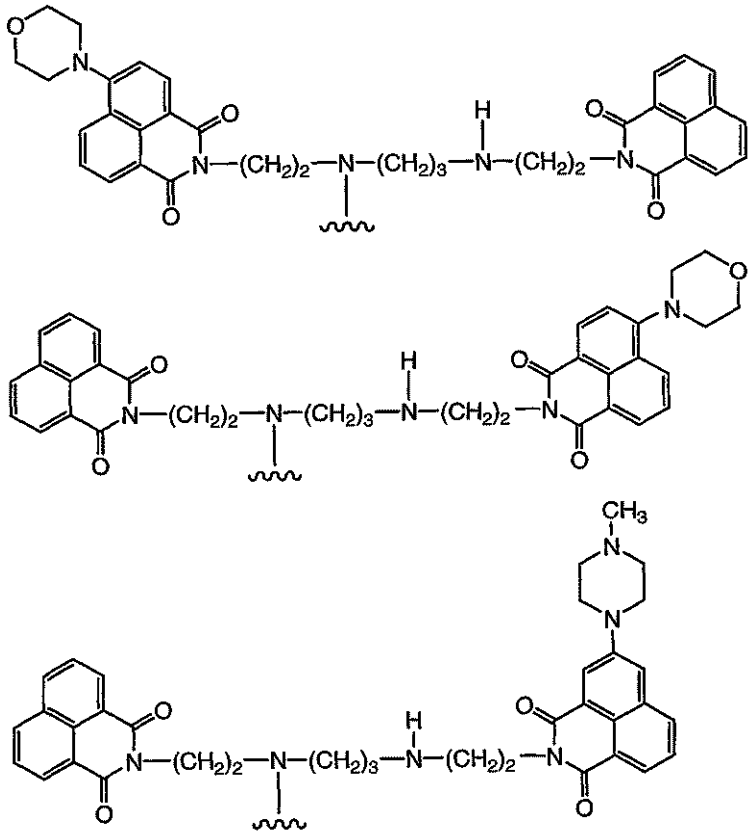
（式中、
波線は、Ｌへの共有結合での取り付けを示す）。

【０１７５】

２つの１，８ナフタルイミド基が同じでなく、ＹがＮ（Ｒ^{b}）であり、ｎが２であり、ｍが３であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}がＨである、Ｄ部分ＩＩａの例示的実施形態としては、下記の構造が挙げられる：

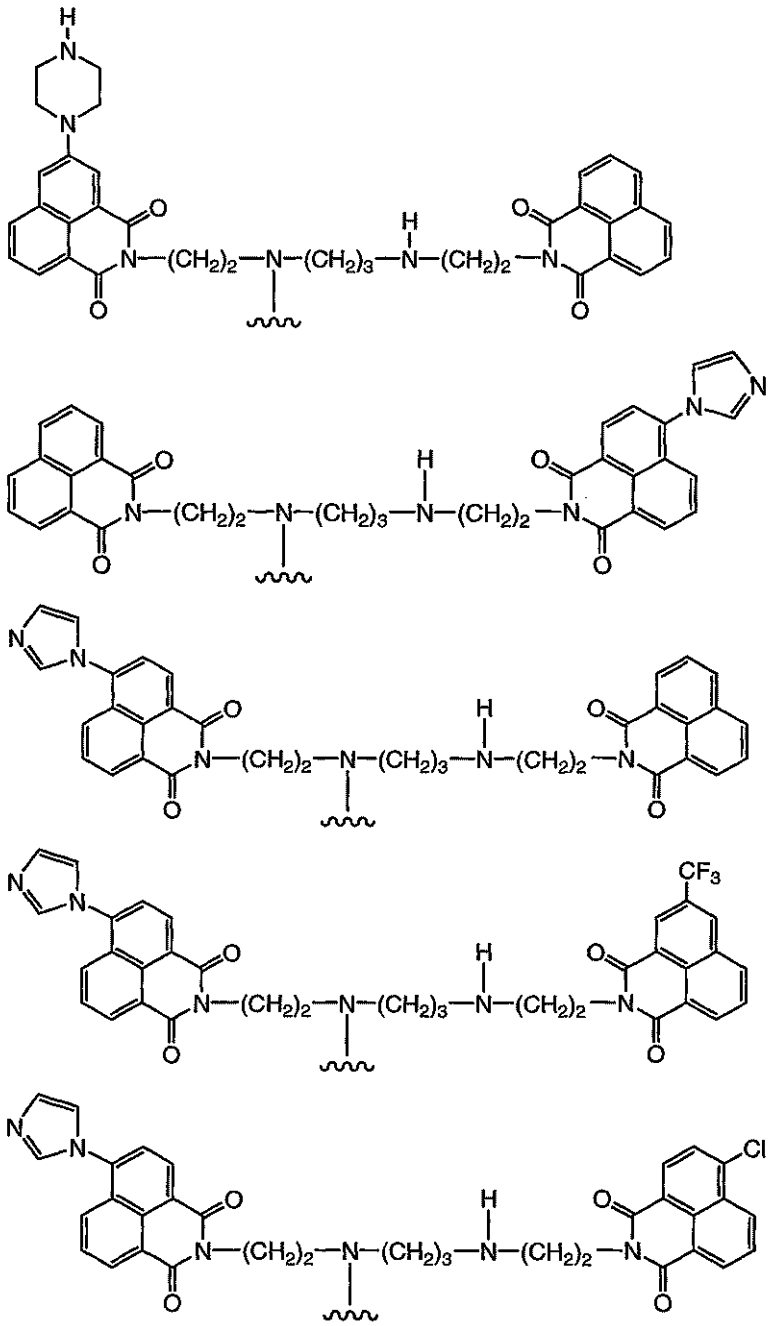
【０１７６】

【化６４】



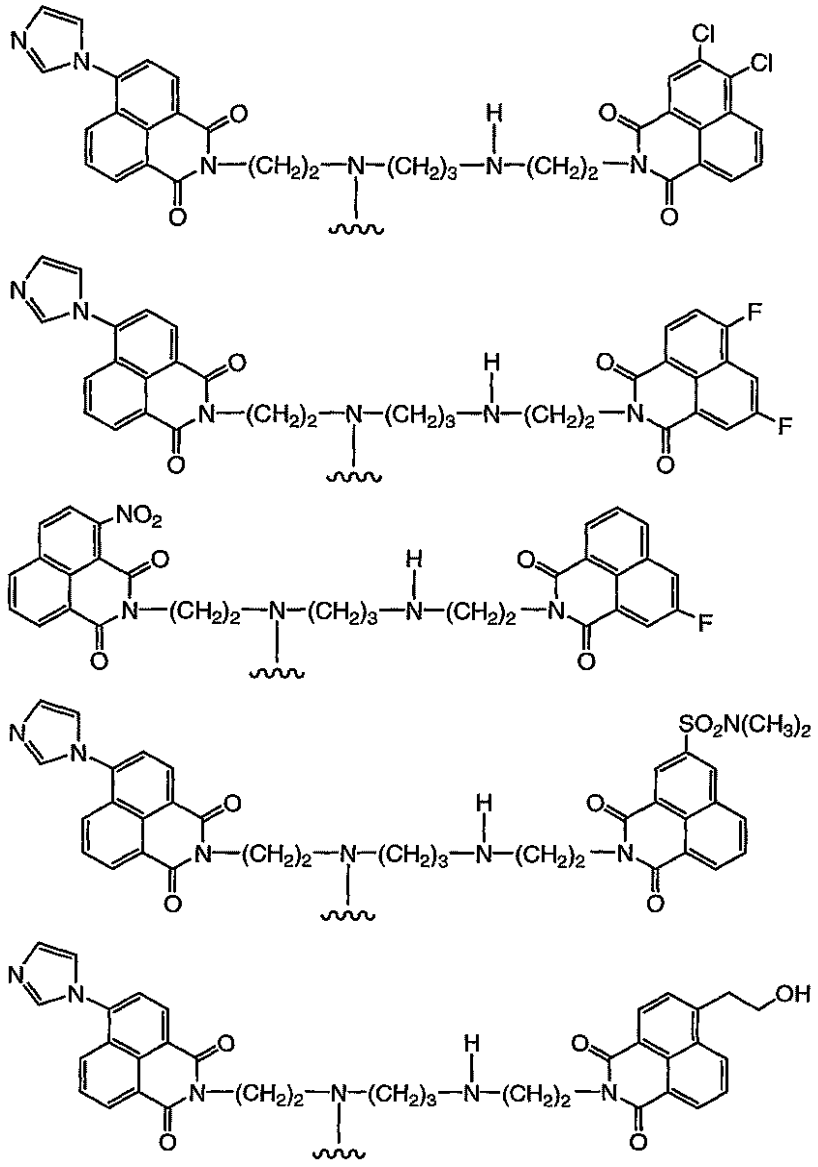
【０１７７】

【化６５】



【０１７８】

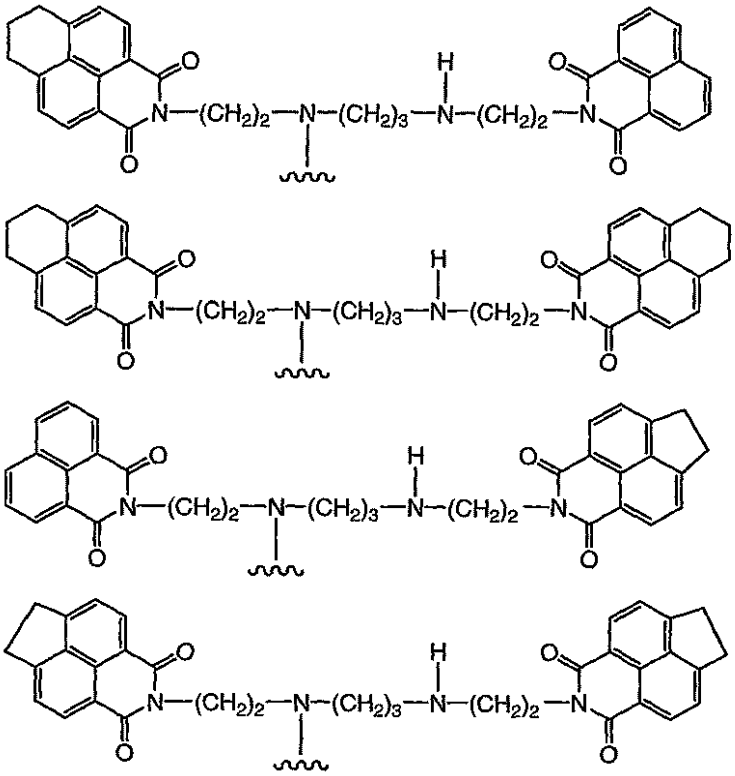
【化６６】



Ｘ[1]とＸ[2]は一緒に、またはＸ[3]とＸ[4]は一緒に、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を独立して形成する場合がある。前述の、およびＹがＮ（Ｒ[b]）であり、ｎが２であり、ｍが３であり、Ｒ[a]およびＲ[b]がＨである例示的実施形態としては、下記のＤ部分ＩＩａ構造が挙げられる：

【０１７９】

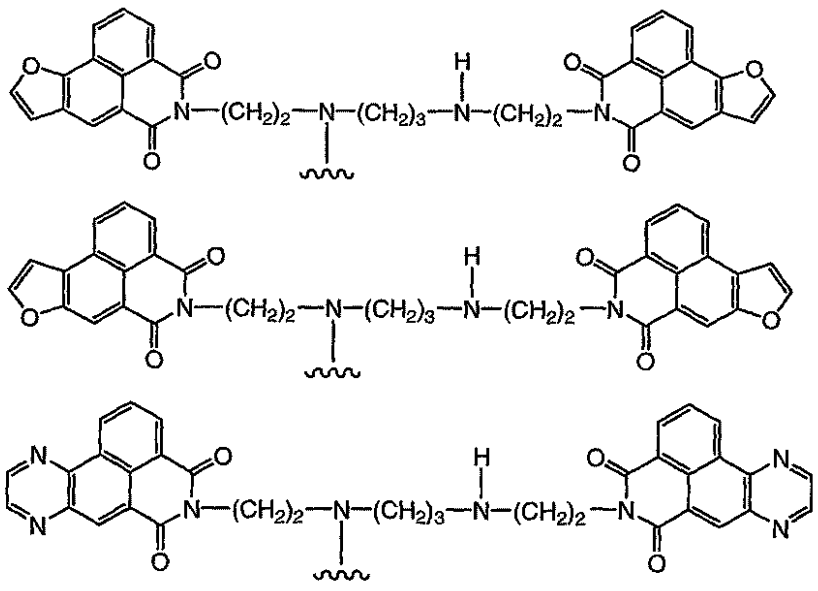
【化６７】



隣接する炭素原子上の２つのＸ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]またはＸ[4]は、縮合Ｃ[6]－Ｃ[20]アリール、Ｃ[6]－Ｃ[20]置換アリール、Ｃ[1]－Ｃ[20]複素環またはＣ[1]－Ｃ[20]置換複素環を形成する場合がある。前述の、およびＹがＮ（Ｒ[b]）であり、ｎが２であり、ｍが３であり、Ｒ[a]およびＲ[b]がＨである例示的実施形態としては、下記のＤ部分ＩＩａ構造が挙げられる：

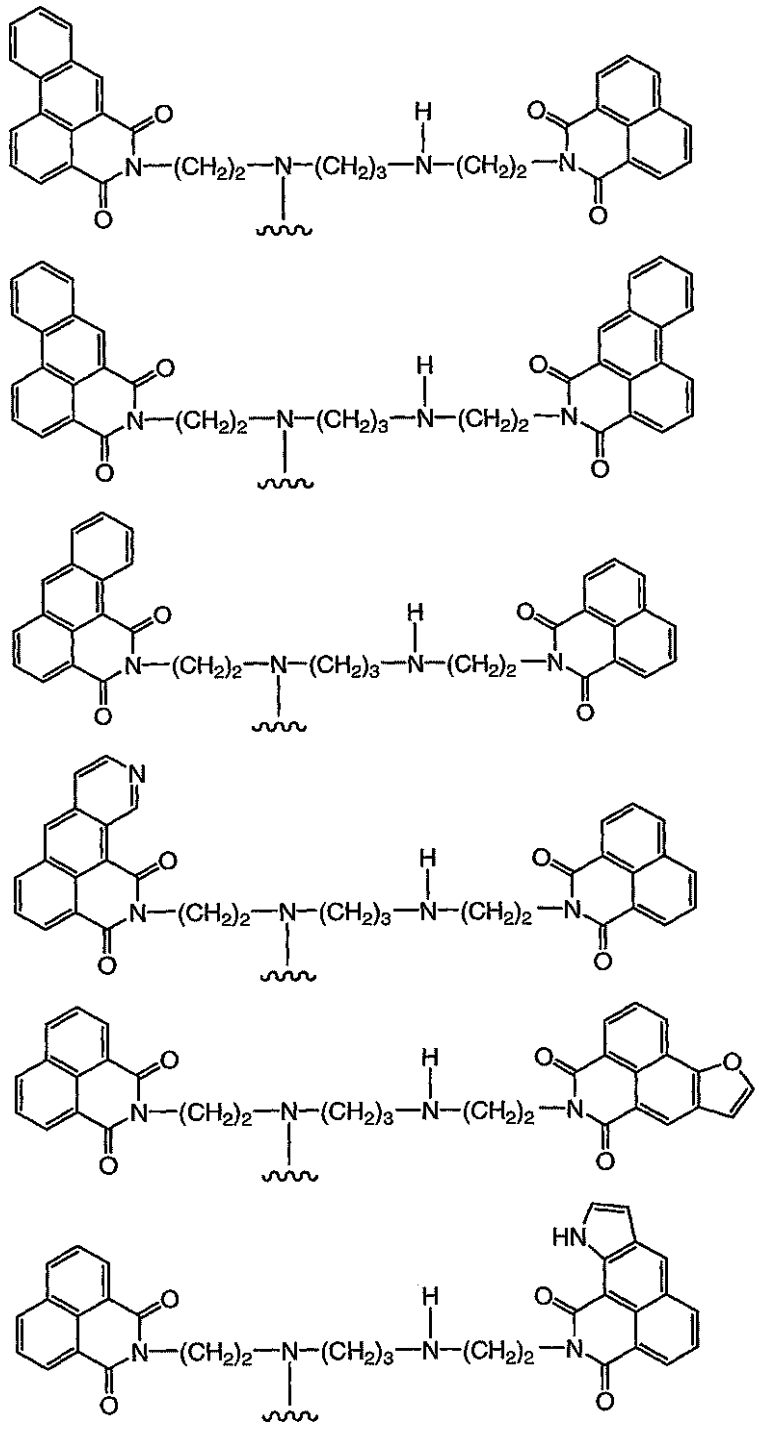
【０１８０】

【化６８】



【０１８１】

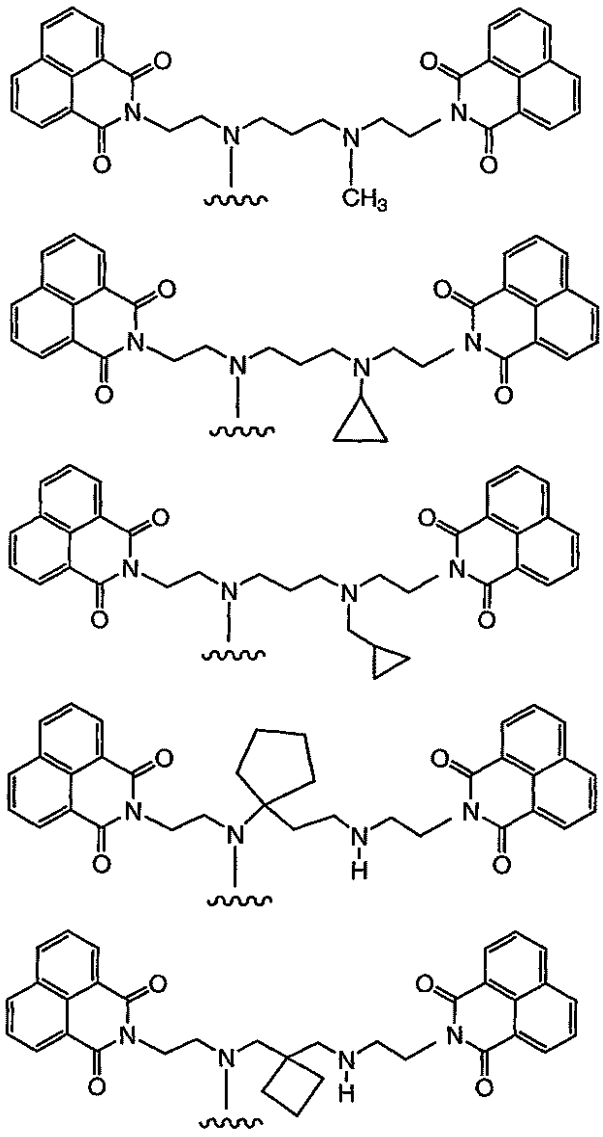
【化６９】



２つの１，８ナフタルイミド基を取り付けるビス－アミノアルキル基は、炭素原子（R^a）、およびＬ（R^b）に連結されていない窒素原子上に、Ｈに加えて一定範囲の置換基を有する場合がある。そのビス－アミノアルキル基中のＤ（この場合、ＹはＮ（R^b）であり、ｍは３であり、およびｎは２である）の例示的実施形態としては、下記のＤ部分ＩＩａ構造が挙げられる：

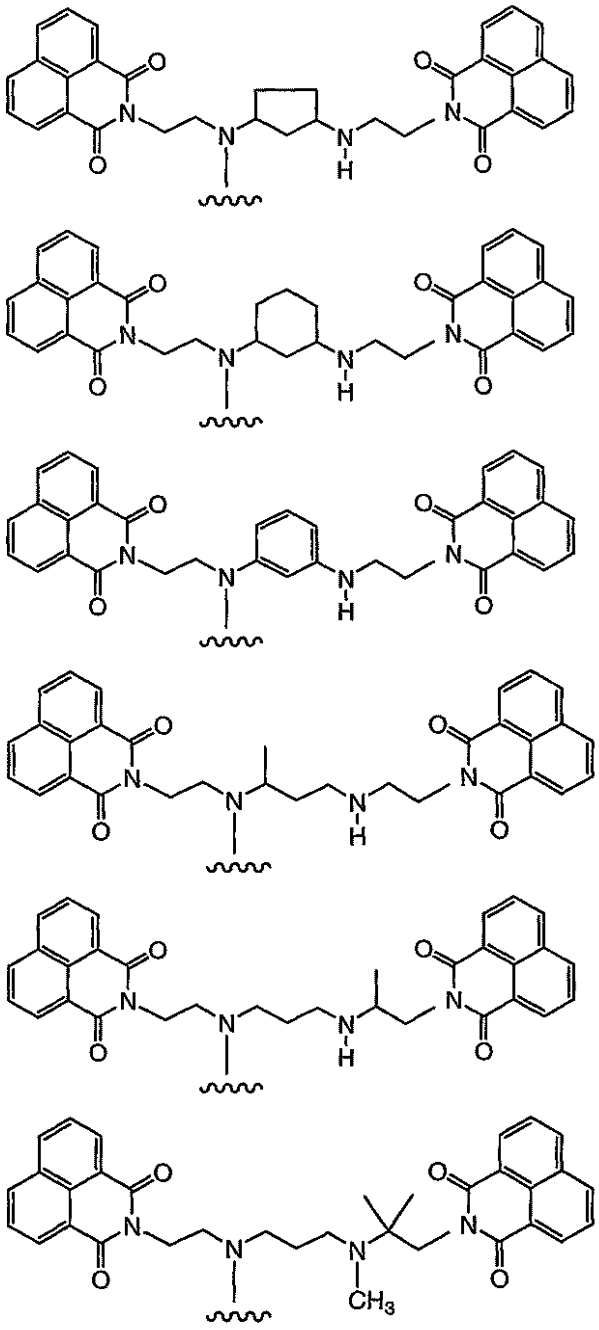
【０１８２】

【化７０】



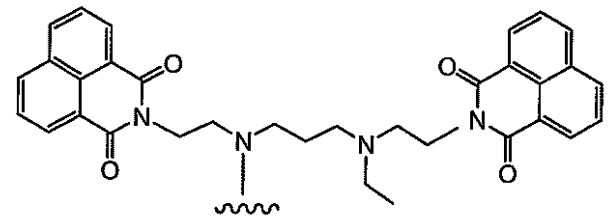
【０１８３】

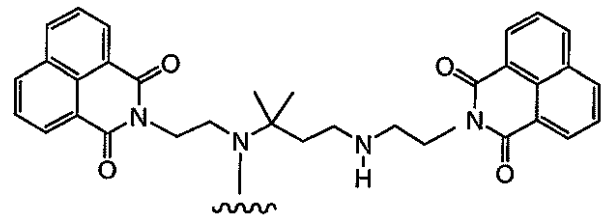
【化７１】

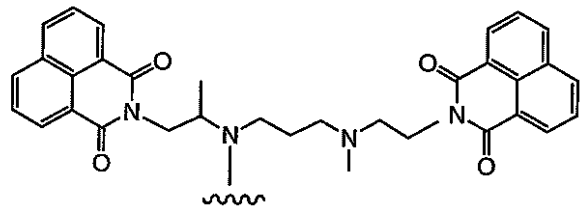


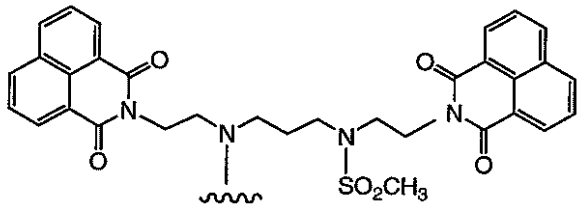
【０１８４】

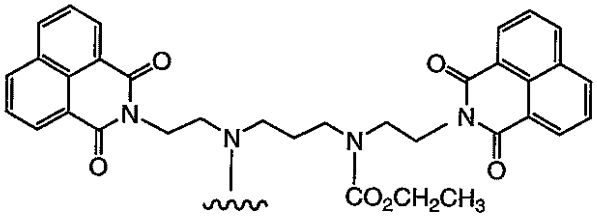
【化７２】

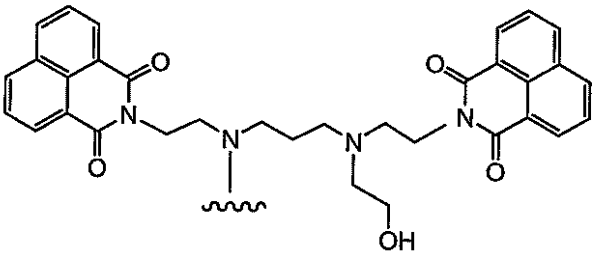






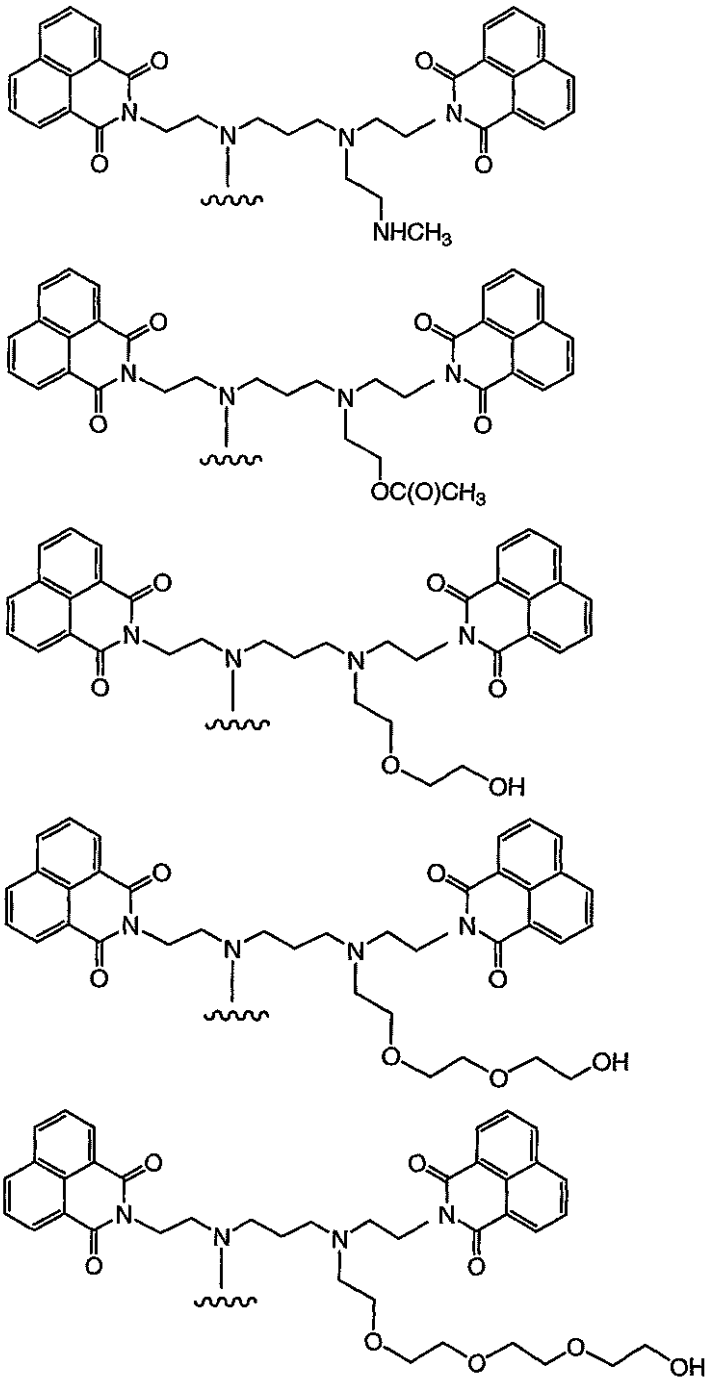






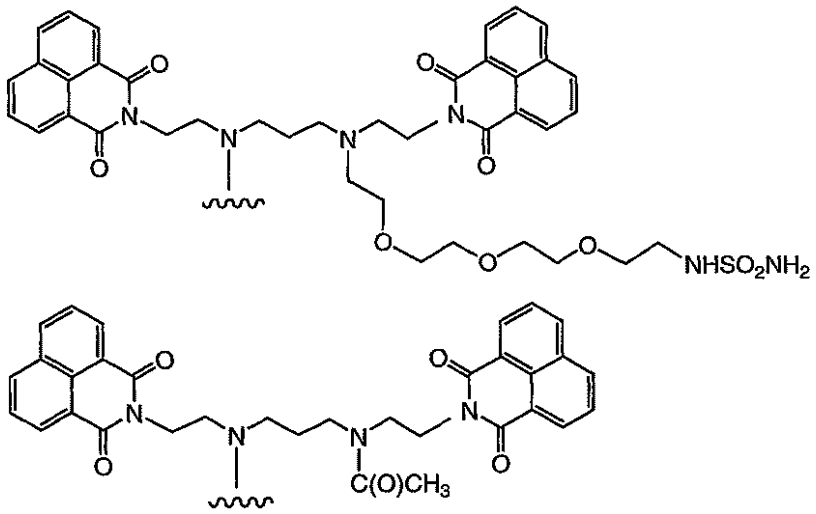
【０１８５】

【化７３】



【０１８６】

【化７４】



２つの１，８ナフタルイミド基を取り付けるビス－アミノアルキル基の３つのアルキレン基は、独立して、異なる長さのものである場合があり、ならびに炭素原子（R^a）、およびL（R^b）に連結されていない窒素原子（$Y=NR^b$）上に、Ｈに加えて一定範囲の置換基を有する場合がある。それぞれの１，８ナフタルイミド基と窒素原子（ｎ）の間の２つの等価でないアルキレン基は、独立して、炭素原子数１、２または３の長さである。窒素原子（ｍ）間のアルキレン基は、炭素原子数１、２、３、４、５または６の長さである。従って、本発明の化合物は、薬物部分（Ｄ）ＩＩａおよびＩＩｂ（$Y=NR^b$）の中に、長さの可能な組み合わせが全部で５４ある３つのアルキレン基を含む。ビス－アミノアルキル基のアルキレン基のｎおよびｍ値を意味する数値マトリックス（この場合、リンカーに結合した窒素原子（ＬへのＮ）を含むアルキレン基の長さ（ｎ）が最初であり、窒素原子間のアルキレン基の長さ（ｍ）が、二番目であり、Ｌに連結されていない窒素原子（ＬへでないＮ）に結合したアルキレン基の長さ（ｎ）が、三番目である（左から右へ））の例は、表１中の組み合わせである。

【０１８７】

【化７５】

表１ n(1－3、LへのN)。m(1－6)。n(1－3、LへでないN)

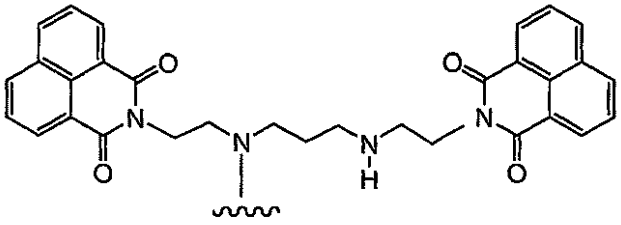
1.1.1	1.1.2	1.1.3	1.2.1	1.2.2	1.2.3
1.3.1	1.3.2	1.3.3	1.4.1	1.4.2	1.4.3
1.5.1	1.5.2	1.5.3	1.6.1	1.6.2	1.6.3
2.1.1	2.1.2	2.1.3	2.2.1	2.2.2	2.2.3
2.3.1	2.3.2	2.3.3	2.4.1	2.4.2	2.4.3
2.5.1	2.5.2	2.5.3	2.6.1	2.6.2	2.6.3
3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.2.1	3.2.2	3.2.3
3.3.1	3.3.2	3.3.3	3.4.1	3.4.2	3.4.3
3.5.1	3.5.2	3.5.3	3.6.1	3.6.2	3.6.3

リンカー（Ｌ）が１，８ナフタルイミド基のアリール炭素原子によって共有結合で取り付けられている薬物部分ＩＩｂについての実施形態の同じ組み合わせのセットは、本発明の化合物に包含される。

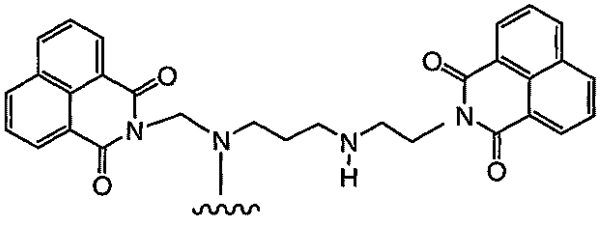
【０１８８】

YがＮであり、R^aおよびR^bがＨであるビス－アミノアルキル基の例示的実施形態としては、下記の薬物部分ＩＩａ構造が挙げられる：

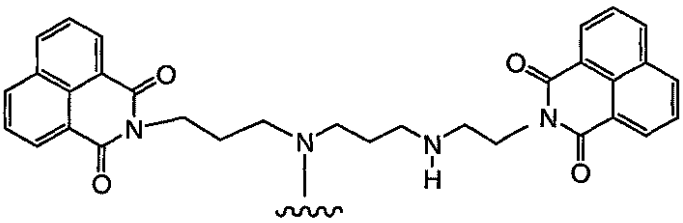
【０１８９】
【化７６】



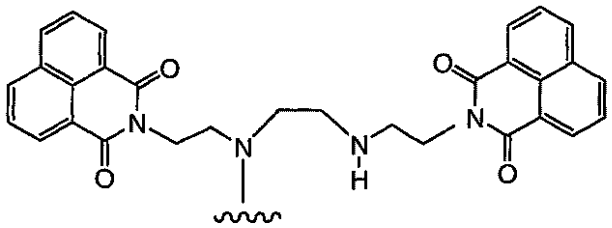
2.3.2



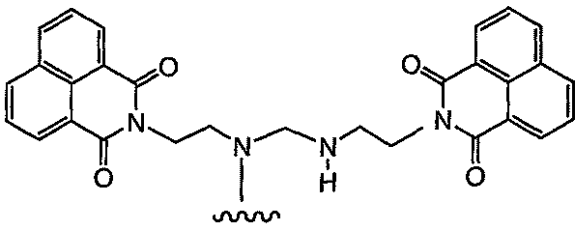
1.3.2



3.3.2



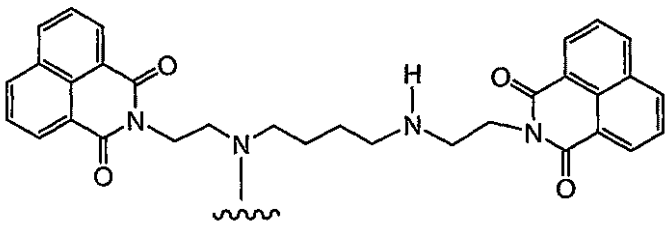
2.2.2



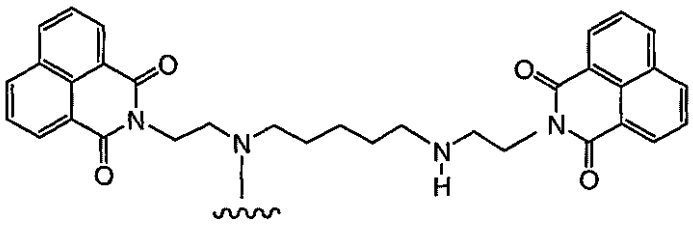
2.1.2

【０１９０】

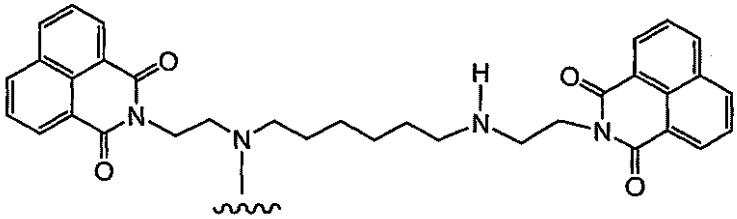
【化７７】



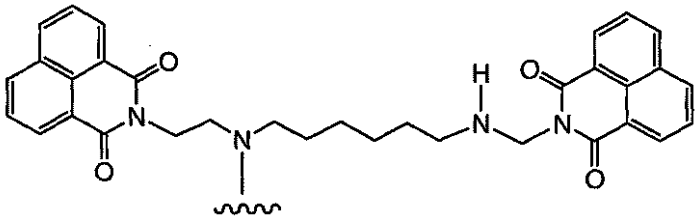
2.4.2



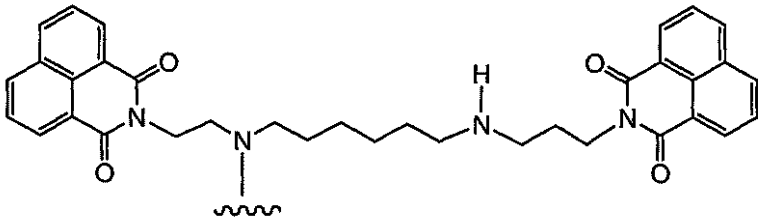
2.5.2



2.6.2



2.6.1

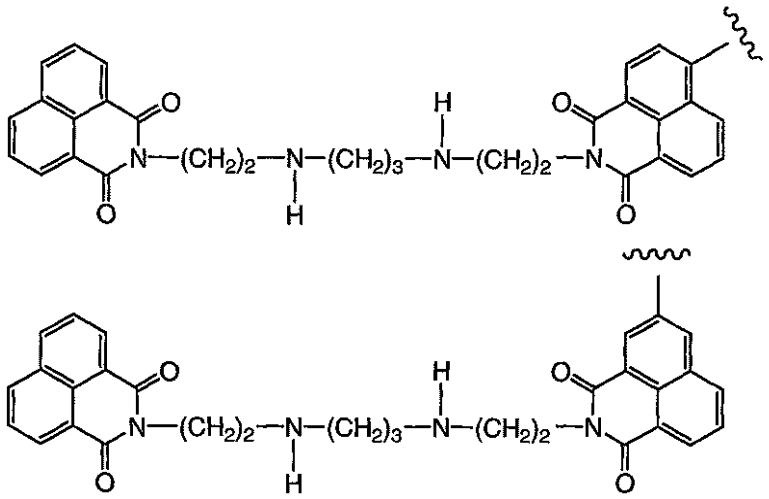


2.6.3

２つの１，８ナフタルイミド基が、同じであり（X^1、X^2、X^3、X^4＝Ｈ）、ｎが２であり、ｍが３であり、ＹがＮ（R^b）であり、ならびにR^aおよびR^bがＨである、ＩＩｂの例示的実施形態としては、下記の例示的構造が挙げられる：

【０１９１】

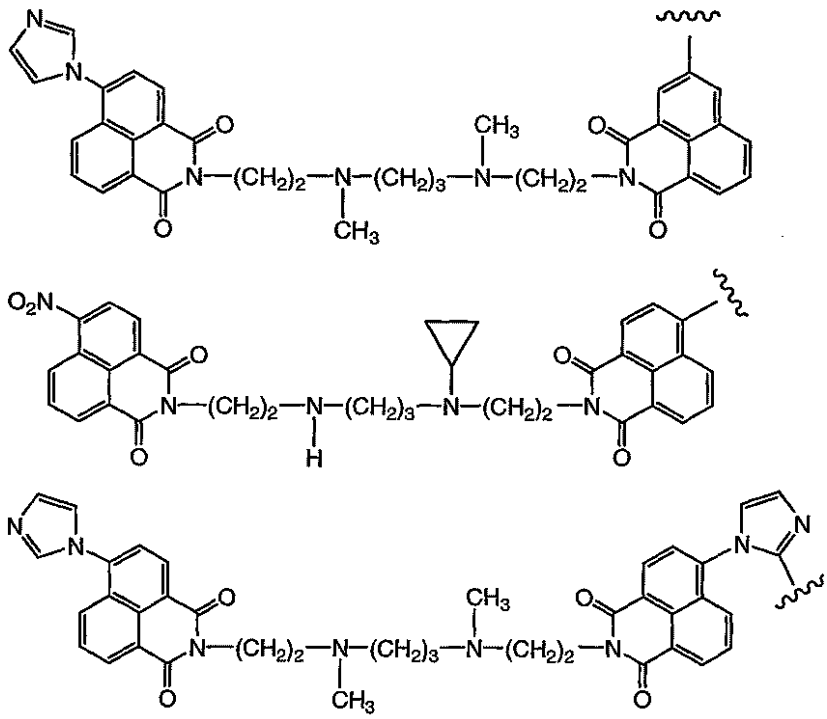
【化７８】



リンカー（Ｌ）が、１，８ナフタルイミド基うちの１つによって取り付けられており、２つの１，８ナフタルイミド基が異なり、ｎが２であり、ｍが３であり、およびＲ^{a}がＨである、ＩＩｂの例示的実施形態としては、下記の例示的構造が挙げられる：

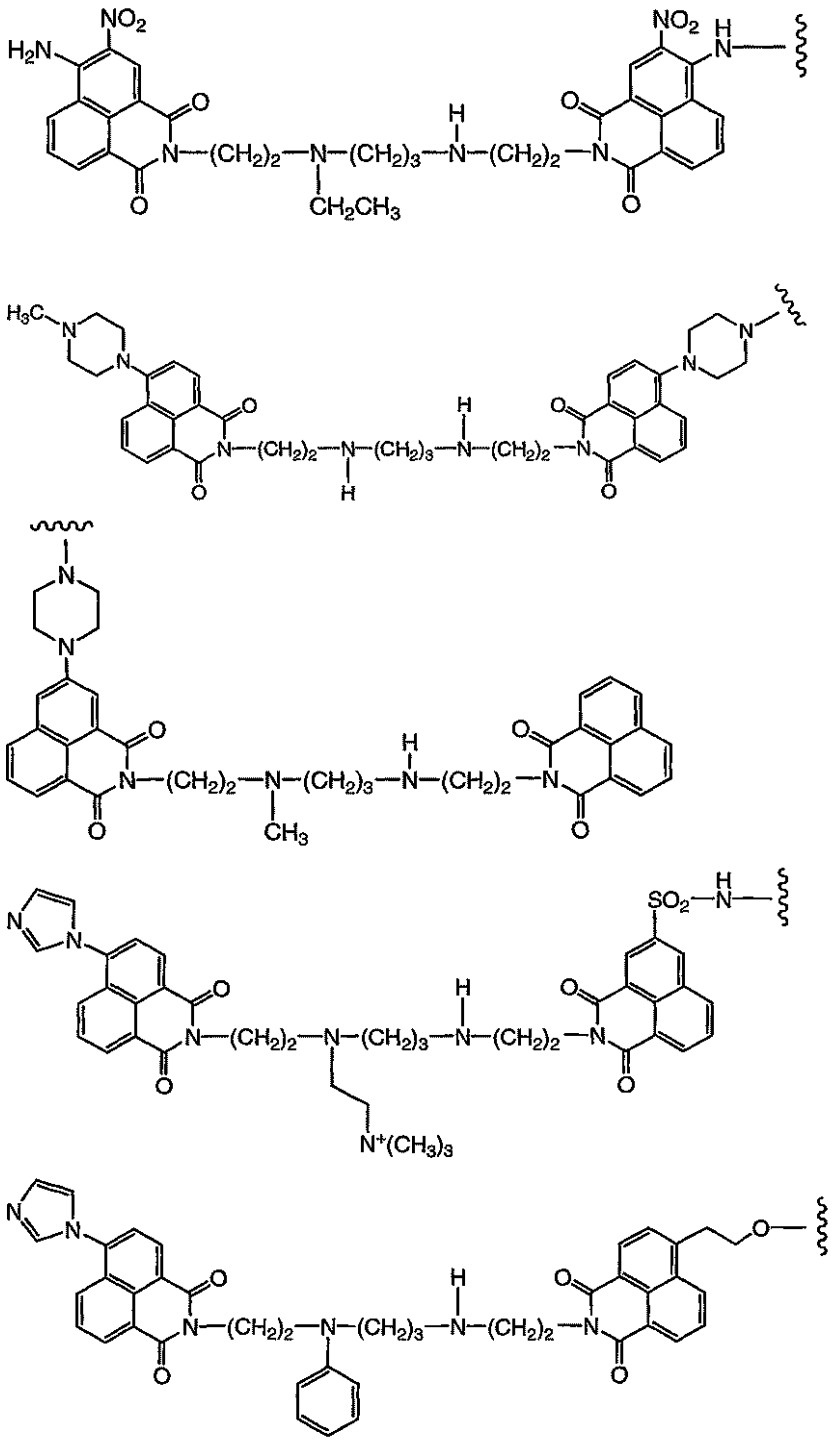
【０１９２】

【化７９】



【０１９３】

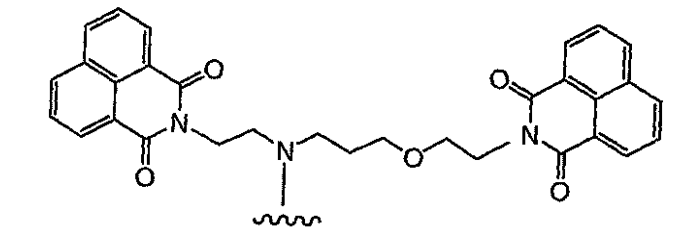
【化８０】

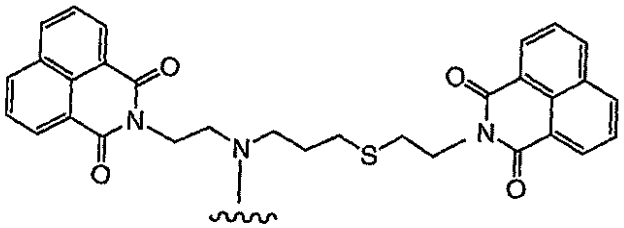


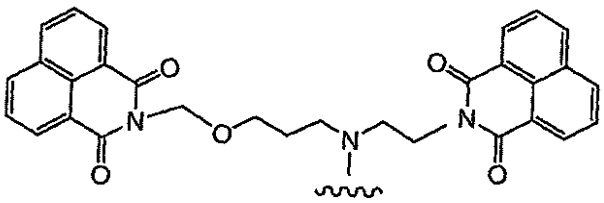
Ｙが、ＯまたはＳである、ＩＩａおよびＩＩｂの例示的実施形態としては、次の構造が挙げられる：

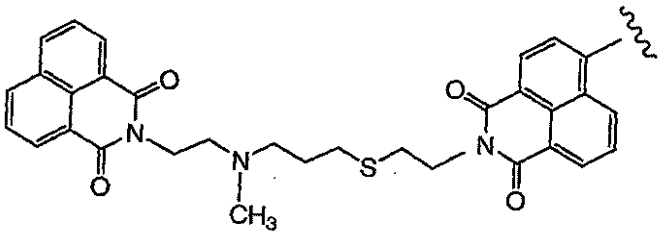
【０１９４】

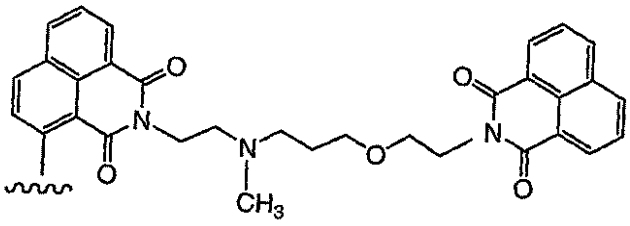
【化８１】

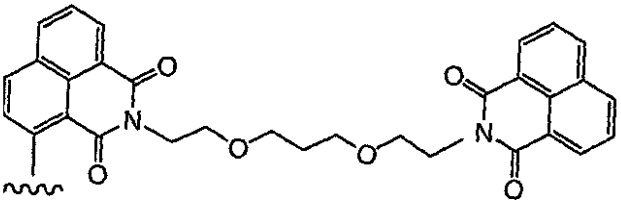




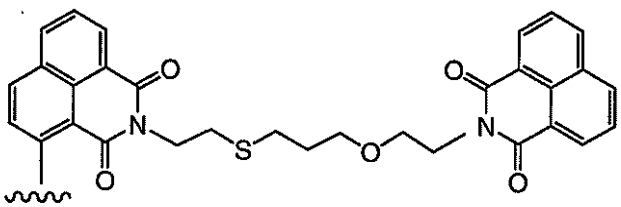






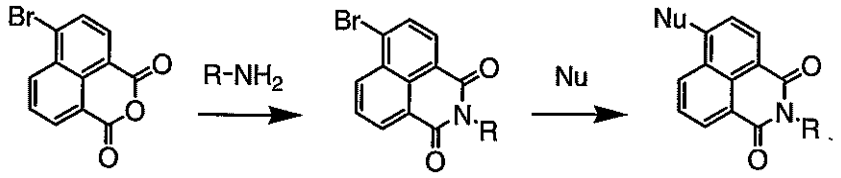


【０１９５】
【化８２】

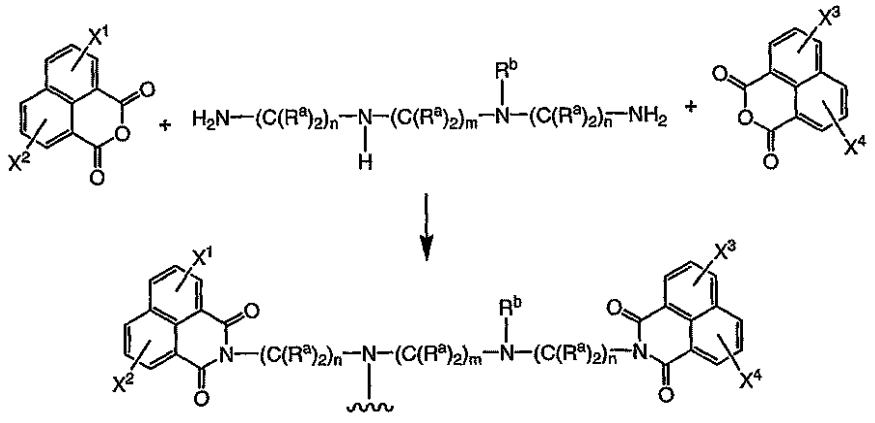


ビス１，８ナフタルイミド薬物部分の合成。

【０１９６】
ビス１，８ナフタルイミド薬物部分は、Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７：１３９１－１３９９；Ｂｒａｎａら（２００３）Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．１：６４８－６５４；Ｂｒａｎａ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ Ｒａｍｏｓ，Ａ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ １：２３７－２５５ならびに従来の有機化学方法論に従って調製した。
【０１９７】
一般に、１，８ナフタルイミド中間体は、無水１，８－ナフタル酸化合物から調製することができる（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．（１９７０）７０：４３９－４６９；米国特許第４１４６７２０号、同第５６１６５８９号、同第５４１６０８９号、同第５５８５３８２号、同第５５５２５４４号）。無水４－ブロモ－１，８－ナフタル酸（Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ）などの様々な置換無水１，８－ナフタル酸化合物が市販されている。無水１，８－ナフタル酸化合物と第一アミンの反応により、１，８ナフタルイミドが得られる（ＵＳ ５３２９０４８）。４位からの臭素の置換は、様々な求核試薬で行われる。
【０１９８】
【化８３】



アミン試薬が、ビス－アミノ化合物である場合、２つの無水１，８－ナフタル酸が反応して、１，８ナフタルイミド中間体を形成する（Ｂｒａｎａ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ Ｒａｍｏｓ，Ａ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ １：２３７－２５５；Ｂｒａｎａら（１９９３）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．８：２５７；Ｂｒａｎａら（１９９６）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．１１：２９７；ＷＯ ９４／０２４６６；ならびに米国特許第４８７４８６３号、同第５２０６２４９号、同第５３２９０４８号、同第５４１６０８９号、同第５４８８１１０号、同第５９８１７５３号、同第６１７７５７０号）。例えば、トルエン中の無水物の２当量を、エタノール中の対応するポリアミンの１当量で処理する。その混合物を、反応が完了するまで、還流させながら加熱する。Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７：１３９１－１３９９の方法に従って、そのビス１，８ナフタルイミドを、例えば濾過および結晶化により、遊離塩基として単離し、塩に、例えば、メタンスルホン酸でメシル酸塩（メタンスルホン酸塩）に、またはトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）でトリフルオロ酢酸塩に転化させ、有機溶媒で洗浄する。
【０１９９】
【化８４】



あるいは、１，８ナフタルイミド基は、第一の無水１，８ナフタル酸試薬との反応中にポリアミン試薬の末端アミノ基の１つを保護することにより、ポリアミンユニットに逐次的に取り付けることができる（ＷＯ　９４／０２４６６）。モノ１，８ナフタルイミド中間体の末端アミノ基の脱保護後、第二の無水１，８ナフタル酸試薬を反応させて、ビス１，８ナフタルイミド生成物を形成する。この経路により、不斉ビス１，８ナフタルイミド化合物（すなわち、式中のX^1およびX^2は、X^3およびX^4と異なる）を調製することができる。適するアミノ保護基としては、メシチレンスルホニル、ジニトロベンゼンスルホニル、ＢＯＣ（ｔ－ブチルオキシカルボニル）、ＣＢｚ（カルボベンズオキシ）、またはＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ　Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ（１９９１）Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、もしくはこの文献のこれより後の版において詳述されているものが挙げられる。あるいは、第二の無水１，８ナフタル酸試薬にカップリングさせるための末端アミノ基は、アルデヒドもしくはエステルなどのカルボニル基の還元的アミノ化により、またはニトリル基の還元により、生成することができる。

【０２００】

リンカー

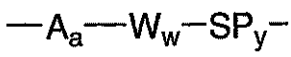
リンカー（Ｌ）は、本発明の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を形成するために１つ以上の薬物部分（Ｄ）および抗体ユニット（Ａｂ）に共有結合で取り付けられている、二官能性または多官能性部分である。

【０２０１】

１つの実施形態において、ＡＤＣのリンカーＬは、下記式を有する：

【０２０２】

【化８５】



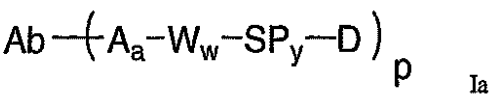
（式中、
－Ａ－は、ストレッチャーユニットであり；
ａは、０または１であり、
それぞれの－Ｗ－は、独立して、アミノ酸ユニットであり、
ｗは、独立して、０から１２の範囲の整数であり、
ＳＰは、スペーサーユニットであり、および
ｙは、０、１または２である）。

【０２０３】

この実施形態において、前記ＡＤＣは、下記式Ｉａによって表すことができる：

【０２０４】

【化８６】



Ia

リンカーは、分枝、多官能性リンカー部分によって１つより多くの薬物部分を抗体に共有結合で取り付けるための樹状タイプのリンカー（Ｓｕｎら（２００２）Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　１２：２２１３－２２１５；Ｓｕｎら（２００３）Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　１１：１７６１－１７６８）であってもよい。樹状リンカーは、ＡＤＣの効力に関係する、薬物の抗体に対するモル比、すなわち負荷量、を増加させることができる。従って、抗体が、１つだけの反応性基、例えばリシンアミノまたはシステインチオール、を有する場合、樹状リンカーによって多数の薬物部分を取り付けることができる。

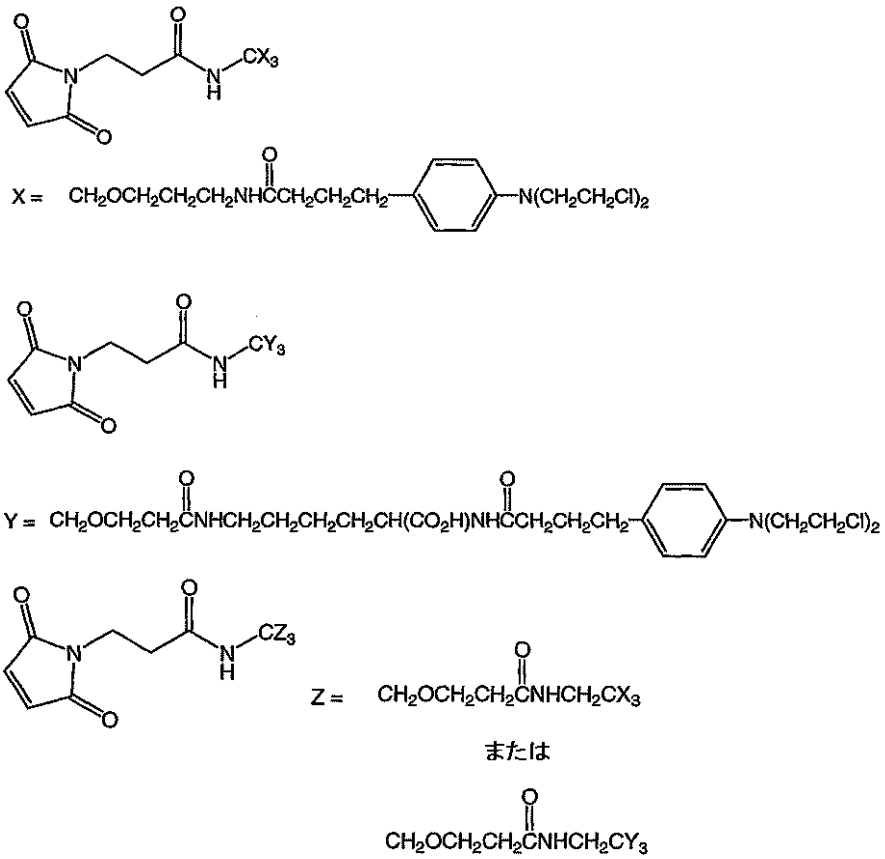
【０２０５】

樹状リンカー試薬の以下の例示的実施形態は、クロロエチルナイトロジェンマスタード

官能基との反応により、９までの求核性薬物部分試薬をコンジュゲートさせることができる：

【０２０６】

【化８７】



ストレッチャーユニット。

【０２０７】

ストレッチャーユニット（－Ａ－）は、存在する場合、アミノ酸ユニット（－Ｗ－）に抗体（Ａｂ）を連結させることができる。これに関して、抗体（Ａｂ）は、ストレッチャーの官能基との結合を形成することができる官能基を有する。自然にまたは化学的操作により抗体上に存在することができる有用な官能基としては、スルフヒドリル（－ＳＨ）、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルボキシレートのアノマーヒドロキシル基、およびカルボキシルが挙げられるが、これらに限定されない。１つの態様において、抗体上の反応性官能基は、スルフヒドリルおよびアミノである。スルフヒドリル基は、抗体の分子内システインジスルフィド結合の還元によって生成することができる。あるいは、スルフヒドリル基は、２－イミノチオラン（トラウト試薬）または別のスルフヒドリル生成試薬を使用して、抗体のリシン部分のアミノ基の反応によって生成することができる。

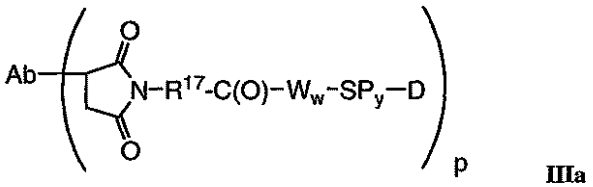
【０２０８】

１つの実施形態において、ストレッチャーユニットは、抗体ユニットの硫黄原子、例えばシステインアミノ酸残基、との結合を形成する。この硫黄原子は、抗体のスルフヒドリル基に由来するものであり得る。この実施形態の代表的なストレッチャーユニットを式ＩＩＩａおよびＩＩＩｂに示す（これらの式中、Ａｂ－、－Ｗ－、－ＳＰ－、－Ｄ、ｗおよびｙは、上で定義したとおりであり、ならびにR^{17}は、$(CH_2)_r$、C_3－C_8カルボシクリル、Ｏ－$(CH_2)_r$、アリーレン、$(CH_2)_r$－アリーレン、－アリーレン－$(CH_2)_r$－、$(CH_2)_r$－（C_3－C_8カルボシクリル）、（C_3－C_8カルボシクリル）－$(CH_2)_r$、C_3－C_8ヘテロシクリル、$(CH_2)_r$－（C_3－C_8ヘテロシクリル）、－（C_3－C_8ヘテロシクリル）－$(CH_2)_r$－、－$(CH_2)_r$C（Ｏ）Ｎ$R^b$$(CH_2)_r$－、－$(CH_2CH_2O)_r(CH_2)_r$－、－$(CH_2)_r$

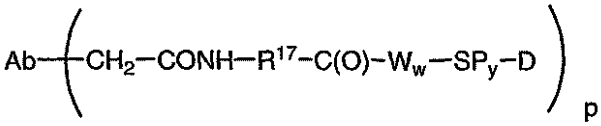
Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$（ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＨ$_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^b（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$（ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＨ$_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^b（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^b（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$（ＣＨ$_2$）$_r$－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^b（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－ＣＨ$_2$－、および－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^b（ＣＨ$_2$）$_r$－から選択され、ここで、ｒは、独立して、１－１０の範囲の整数である）。

【０２０９】

【化８８】



IIIa

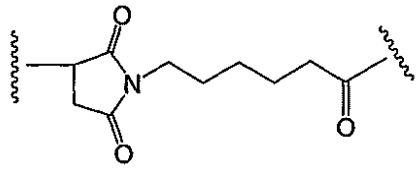


IIIb

実例となるストレッチャーユニットは、マレイミドーカプロイル（ＭＣ）から誘導される式ＩＩＩａのものである（式中、Ｒ^{17}は、－（ＣＨ$_2$）$_5$－である）：

【０２１０】

【化８９】

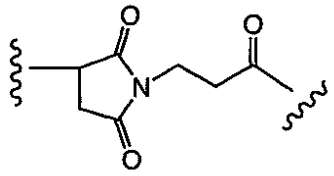


MC

実例となるストレッチャーユニットは、マレイミドープロパノイル（ＭＰ）から誘導される式ＩＩＩａのものである（式中、Ｒ^{17}は、－（ＣＨ$_2$）$_2$－である）：

【０２１１】

【化９０】

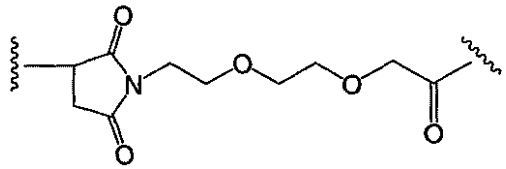


MP

もう１つの実例となるストレッチャーユニットは、Ｒ^{17}が－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_r$－ＣＨ$_2$－であり、ｒが２である、式ＩＩＩａのものである：

【０２１２】

【化９１】

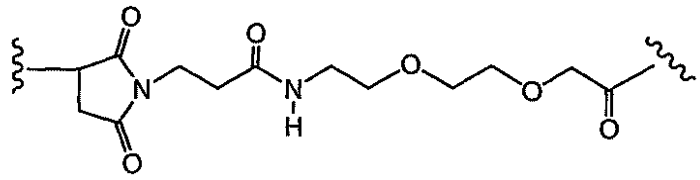


もう１つの実例となるストレッチャーユニットは、Ｒ^{17}が－（ＣＨ$_2$）$_r$Ｃ（Ｏ）Ｎ

R^b（CH_2CH_2O）$_r$－CH_2－（この場合、R^bは、Ｈであり、それぞれのｒは、２である）である、式ＩＩＩａのものである：

【０２１３】

【化９２】

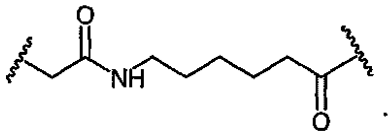


MPEG

もう１つの実例となるストレッチャーユニットは、R^{17}が、－（CH_2）$_5$－である、式ＩＩＩｂのものである（式中、）：

【０２１４】

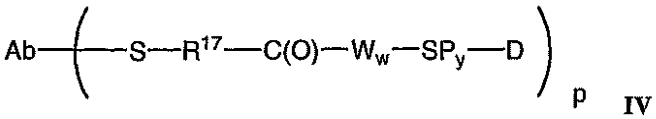
【化９３】



もう１つの実施形態において、ストレッチャーユニットは、抗体ユニットの硫黄原子とストレッチャーユニットの硫黄原子の間のジスルフィド結合によって抗体ユニットに連結されている。この実施形態の代表的なストレッチャーユニットを式ＩＶ（式中のR^{17}、Ａｂ－、－Ｗ－、－ＳＰ－、－Ｄ、ｗおよびｙは、上で定義したとおりである）の角括弧内に示す。

【０２１５】

【化９４】

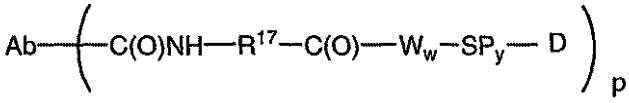


IV

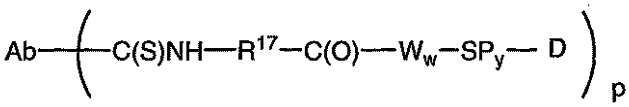
さらにもう１つの実施形態において、ストレッチャーの反応性基は、抗体の第一または第二アミノ基との結合を形成することができる反応性部位を含有する。これらの反応性部位の例としては、活性化エステル、例えば、スクシンイミドエステル、４－ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、無水物、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネートおよびイソチオシアネートが挙げられるが、これらに限定されない。この実施形態の代表的なストレッチャーユニットを式Ｖａ、ＶｂおよびＶｃ（式中の－R^{17}－、Ａｂ－、－Ｗ－、－ＳＰ－、－Ｄ、ｗおよびｙは、上で定義したとおりである）の角括弧内に示す：

【０２１６】

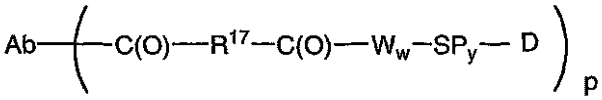
【化９５】



Va



Vb

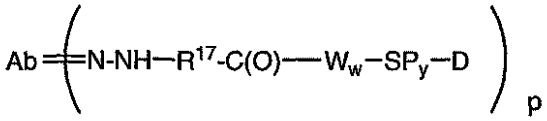


Vc

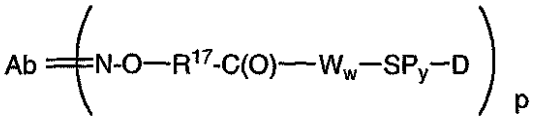
さらにもう１つの態様において、ストレッチャーの反応性基は、グリコシル化抗体の糖（炭水化物）上のアルデヒド、アセタールまたはケタール基と反応する。例えば、炭水化物は、過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を使用して穏やかに酸化することができ、その酸化された炭水化物の結果として生じた（－ＣＨＯ）ユニットは、Ｋａｎｅｋｏ，Ｔ．ら（１９９１）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ　２：１３３－４１によって記載されているものなどのヒドラジド、オキシム、第一または第二アミン、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、カルボン酸ヒドラジンおよびアリールヒドラジドのような官能性を有するストレッチャーと縮合させることができる。この実施形態の代表的なストレッチャーユニットを式ＶＩａ、ＶＩｂおよびＶＩｃ（式中の－Ｒ^{17}－、Ａｂ－、－Ｗ－、－ＳＰ－、－Ｄ、ｗおよびｙは、上で定義したとおりである）の角括弧内に示す：

【０２１７】

【化９６】



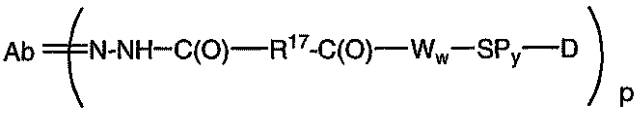
VIa



VIb

【０２１８】

【化９７】



VIc

アミノ酸ユニット。

【０２１９】

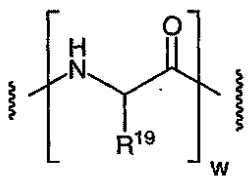
アミノ酸ユニット（－Ｗ－）は、存在する場合、（ｉ）スペーサーユニットが存在する場合にはスペーサーユニットにストレッチャーユニットを連結させ、（ｉｉ）スペーサーユニットが不在である場合には薬物ユニットにストレッチャーユニットを連結させ、および（ｉｉｉ）ストレッチャーユニットおよびスペーサーユニットが不在の場合には薬物ユニットに抗体を連結させる。

【０２２０】

アミノ酸ユニット－Ｗ$_{w}$－は、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチドユニットである。それぞれの－Ｗ－ユニットは、下の角括弧内に示す式を独立して有し、ｗは、０から１２の範囲の整数である：

【０２２１】

【化９８】

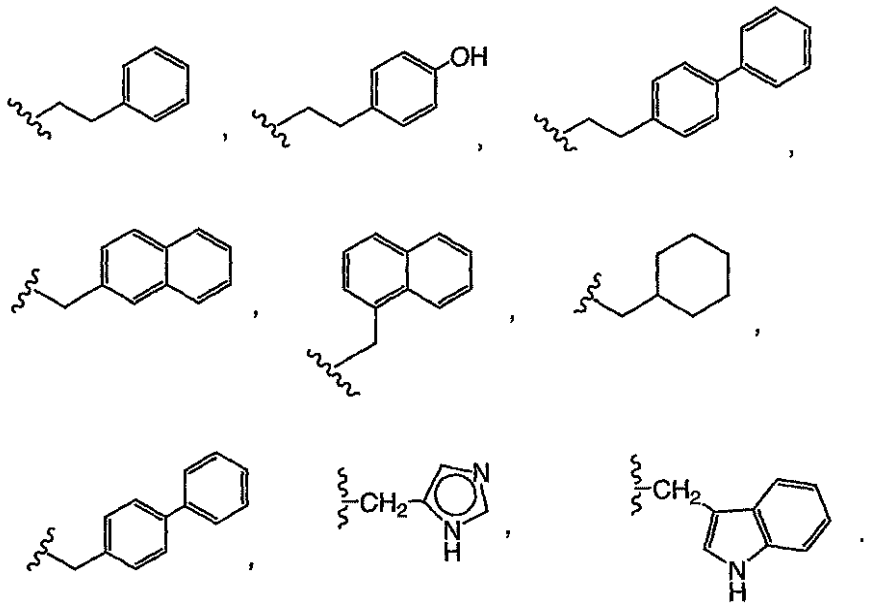


この式中のＲ^{19}は、すべての天然アミノ酸側鎖およびその類似体を含む。Ｒ^{19}は、水

素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓ－ブチル、ベンジル、ｐ－ヒドロキシベンジル、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣＨＯ、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨＣＨＯ、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、２－ピリジルメチル－、３－ピリジルメチル－、４－ピリジルメチル－、フェニル、シクロヘキシル、および

【０２２２】

【化９９】



から選択される。

【０２２３】

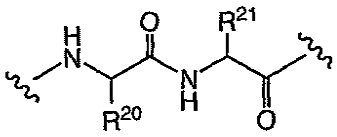
アミノ酸ユニットを一つ以上の酵素（腫瘍関連プロテアーゼまたはアポトーシス関連酵素、例えばカテプシンＢ、ＣおよびＤ、またはプラスミンプロテアーゼを含む）によって酵素的に切断して、薬物部分（－Ｄ）を遊離させることができる。

【０２２４】

実例となるＷ$_w$ユニットは、式（ＶＩＩ）－（ＩＸ）によって表される：

【０２２５】

【化１００】

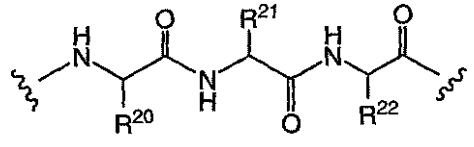


(VII)

（この式中、Ｒ^{20}はメチル、イソプロピル、イソブチル、ｓ－ブチル、３－メチル－１Ｈ－インドール、またはベンジルであり；およびＲ^{21}は、（ＣＨ$_2$）$_4$ＮＨ$_2$、ベンジル、（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣＯＮＨ$_2$、または（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$である）。

【０２２６】

【化１０１】

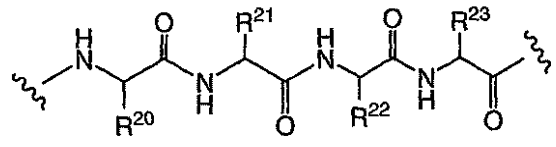


(VIII)

（この式中、Ｒ２０はＨ、ベンジル、またはイソプロピルであり、Ｒ２１はベンジルであり、Ｒ２２は（ＣＨ２）４ＮＨ２である）。

【０２２７】

【化１０２】



(IX)

（この式中、Ｒ２０はＨまたはメチルであり、Ｒ２１はベンジルまたはイソブチルであり、Ｒ２２はイソブチルまたはメチルであり、およびＲ２３はＨまたはイソブチルである）。

【０２２８】

例示的アミノ酸ユニットとしては、式中のＲ２０がベンジルであり、およびＲ２１が、－（ＣＨ２）４ＮＨ２である；Ｒ２０がイソプロピルであり、およびＲ２１が、－（ＣＨ２）４ＮＨ２である；Ｒ２０がイソプロピルであり、およびＲ２１が、－（ＣＨ２）３ＮＨＣＯＮＨ２である、式（ＶＩＩ）のユニットが挙げられるが、これらに限定されない。もう１つの例示的アミノ酸ユニットは、Ｒ２０がベンジルであり、Ｒ２１がベンジルであり、およびＲ２２が、－（ＣＨ２）４ＮＨ２である、式（ＶＩＩＩ）のユニットである。

【０２２９】

例示的－Ｗｗ－アミノ酸ユニットとしては、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペンタペプチドが挙げられる。例示的ジペプチドとしては、バリン－シトルリン（ｖｃまたはｖａｌ－ｃｉｔ）、アラニン－フェニルアラニン（ａｆまたはａｌａ－ｐｈｅ）が挙げられる。例示的トリペプチドとしては、グリシン－バリン－シトルリンおよびグリシン－グリシン－グリシンが挙げられる。

【０２３０】

Ｒ１９、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｒ２２またはＲ２３が、水素以外であるとき、Ｒ１９、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｒ２２またはＲ２３が取り付けられている炭素原子は、キラルである。

【０２３１】

Ｒ１９、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｒ２２またはＲ２３が取り付けられているそれぞれの炭素原子は、独立して、（Ｓ）もしくは（Ｒ）配置、またはラセミ混合物である。従って、アミノ酸ユニットは、エナンチオマー的に純粋である場合もあり、ラセミ体である場合もあり、またはジアステレオマーである場合もある。

【０２３２】

スペーサーユニット

スペーサーユニット（－ＳＰ－）は、存在する場合、（ｉ）アミノ酸ユニットが存在する場合には薬物ユニットにアミノ酸ユニットを連結させ、（ｉｉ）アミノ酸ユニットが不在の場合には薬物部分にストレッチャーユニットを連結させ、または（ｉｉｉ）アミノ酸ユニットとストレッチャーユニットの両方が不在である場合には抗体ユニットに薬物ユニットを連結させる。スペーサーユニットは、２つの一般的なタイプ（自壊的タイプおよび非自壊的タイプ）のものである。非自壊的スペーサーユニットは、スペーサーユニットの一部またはすべてが、薬物－リンカー－抗体コンジュゲートまたは薬物－リンカー化合物からのアミノ酸ユニットの、特に酵素的、切断の後、薬物部分に結合したままであるもの

である。非自壊的スペーサーユニットの例としては、（グリシン－グリシン）スペーサーユニットおよびグリシンスペーサーユニットが挙げられるが、これらに限定されない。グリシン－グリシンスペーサーユニットまたはグリシンスペーサーユニットを含有する例示的化合物が、腫瘍細胞関連プロテアーゼ、癌細胞関連プロテアーゼまたはリンパ球関連プロテアーゼによる酵素的切断を受けると、グリシン－グリシン－薬物部分またはグリシン－薬物部分は、Ａｂ－Ａ$_{a}$－Ｗ$_{w}$－から切断される。１つの実施形態では、独立した加水分解反応がターゲット細胞内で発生して、グリシン－薬物部分結合を切断し、その薬物を遊離させる。

【０２３３】

もう１つの実施形態において、－ＳＰ$_{y}$－は、そのフェニレン部分がＱ$_{m}$で置換されている、パラ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）ユニットであり、図中のＱは、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；およびｍは、０－４の範囲の整数である。

【０２３４】

非自壊的スペーサーユニット（－ＳＰ－）の例示的実施形態は、－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－；－Ｇｌｙ－；－Ａｌａ－Ｐｈｅ－；－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－である。

【０２３５】

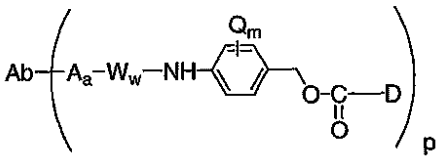
１つの実施形態において、スペーサーユニットが不在である（ｙ＝０）、薬物部分－リンカーまたはＡＤＣ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【０２３６】

あるいは、自壊的スペーサーユニットを含有するＡＤＣは、－Ｄを放出することができる。１つの実施形態において、－ＳＰ－は、ＰＡＢ基（これは、そのＰＡＢ基のアミノ窒素原子によって－Ｗ$_{w}$－に連結されており、およびカーボネート、カルバメートまたはエーテル基によって－Ｄに直接接続されている）であり、この場合のＡＤＣは、下記の例示的構造を有する：

【０２３７】

【化１０３】



（式中、Ｑは、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；ｍは、０－４の範囲の整数であり；およびｐは、１から４の範囲である）。

【０２３８】

自壊的スペーサーの他の例としては、前記ＰＡＢ基に電子的に類似している芳香族化合物、例えば、２－アミノイミダゾール－５－メタノール誘導体（Ｈａｙら（１９９９）Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．９：２２３７）およびオルトまたはパラ－アミノベンジルアセタール、が挙げられるが、これらに限定されない。自壊的スペーサーは、前記ＰＡＢ基が、複素環基によって置換されている場合のもの（ＷＯ　２００５／０８２０２３）も含む。アミド結合加水分解に基づく環化を受けたスペーサー、例えば、置換および非置換４－アミノ酪酸アミド（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｓら（１９９５）Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２：２２３）、適切に置換されたビシクロ［２．２．１］およびビシクロ［２．２．２］環構造（Ｓｔｏｒｍら（１９７２）Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．９４：５８１５）ならびに２－アミノフェニルプロピオン酸アミド（Ａｍｓｂｅｒｒｙら（１９９０）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５５：５８６７）、を使用することができる。グリシンにおいて置換されているアミン含有薬物の除去（Ｋｉｎｇｓｂｕｒｙら（１９８４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２７，１４４７）も、ＡＤＣにおいて有用な自壊的ス

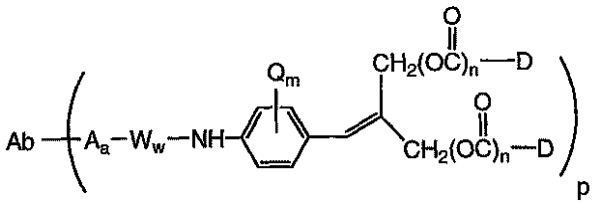
ペーサーの例である。

【０２３９】

１つの実施形態において、スペーサーユニットは、下記構造を有する分枝ビス（ヒドロキシメチル）スチレン（ＢＨＭＳ）であり、これは、多数の薬物を組み込むおよび放出させるために使用することができる：

【０２４０】

【化１０４】



（式中、Ｑは、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；ｍは、０－４の範囲の整数であり；ｎは、０または１であり；およびｐは、１から４の範囲である）。

【０２４１】

もう１つの実施形態において、－Ｄ部分は同じである。

【０２４２】

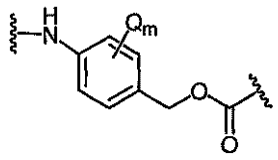
さらにもう１つの実施形態において、－Ｄ部分は異なる。

【０２４３】

１つの態様において、スペーサーユニット（－ＳＰ$_y$－）は、式（Ｘ）－（ＸＩＩ）によって表される：

【０２４４】

【化１０５】

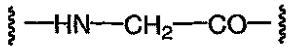


X

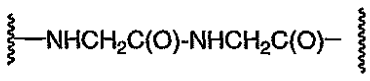
（この式中、Ｑは、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；およびｍは、０－４の範囲の整数である）；

【０２４５】

【化１０６】



XI

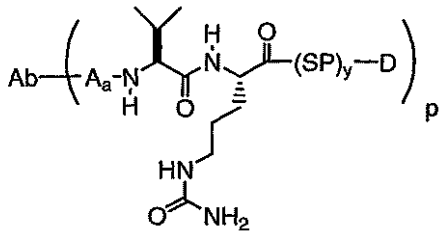


XII

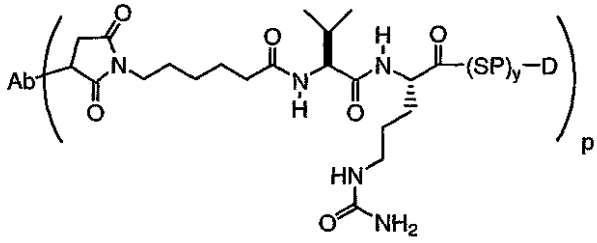
式Ｉ抗体－薬物コンジュゲート化合物の実施形態としては、ＸＩＩＩａ（ｖａｌ－ｃｉｔ）、ＸＩＩＩｂ（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ）、ＸＩＩＩｃ（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ）が挙げられる：

【０２４６】

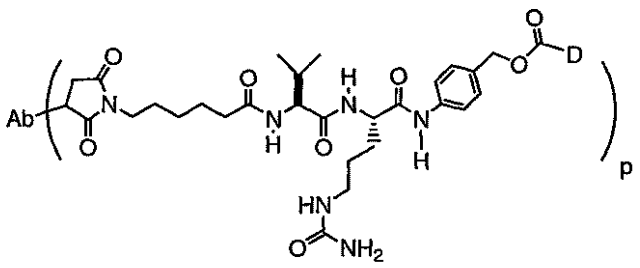
【化１０７】



XIIIa



XIIIb

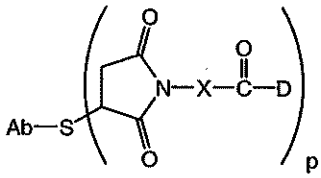


XIIIc

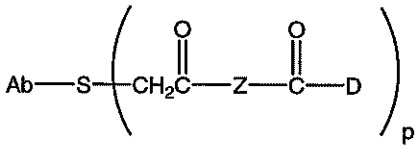
式Ｉａ抗体－薬物コンジュゲート化合物の他の例示的実施形態としては、ＸＩＶａ－ｈが挙げられる：

【０２４７】

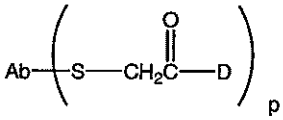
【化１０８－１】



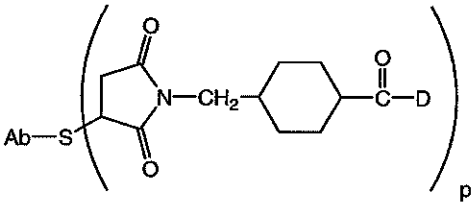
XIVa



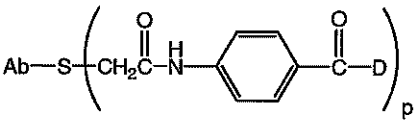
XIVb



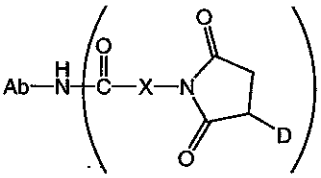
XIVc



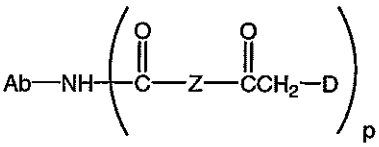
XIVd



XIVe



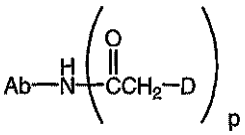
XIVf



XIVg

【０２４８】

【化１０８－２】



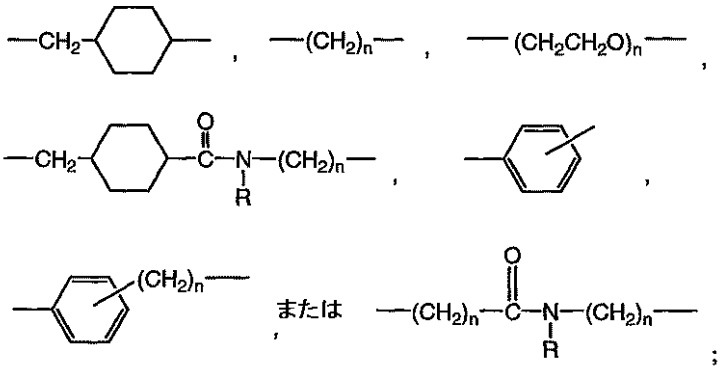
XIVh

（これらの式中、

【０２４９】

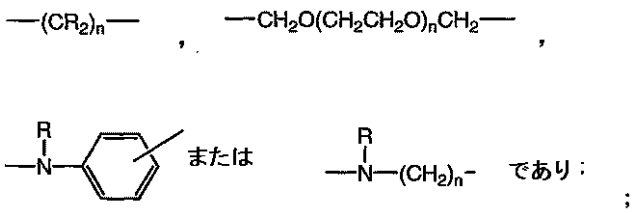
【化１０９】

Xは、



であり;

Zは、



Rは、独立して、HまたはC$_1$－C$_8$アルキルであり；および
nは、１から１２である）。

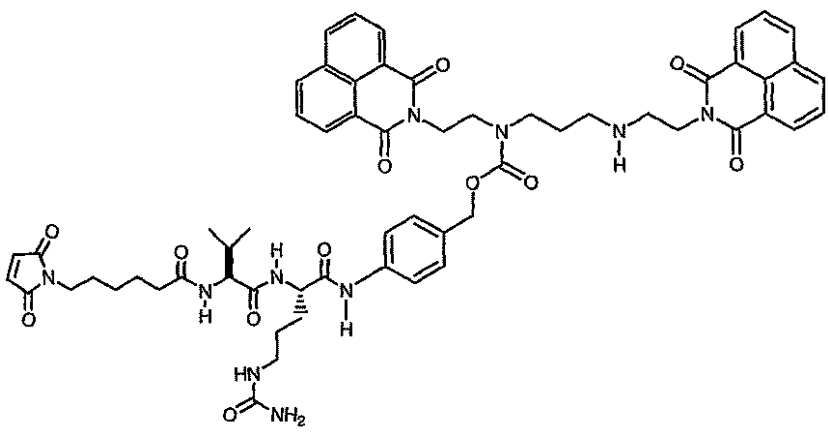
【０２５０】

ビス１，８ナフタルイミド－リンカー試薬

ビス１，８ナフタルイミド薬物部分および反応性リンカーユニットを含む中間体または試薬は、ビス１，８ナフタルイミド薬物部分とリンカーユニットの任意の組み合わせを含むことができる。ビス１，８ナフタルイミド－リンカー試薬は、本発明の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を調製するために抗体にその試薬を共有結合で取り付けること、すなわちコンジュゲートさせることができるように抗体と反応する官能性を有する。例示的実施形態としては、以下のビス１，８ナフタルイミド－リンカー試薬が挙げられる：

【０２５１】

【化１１０】

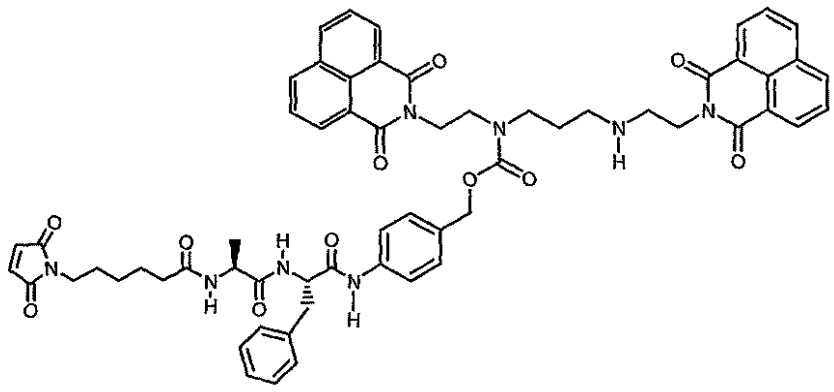


MC-vc-PAB-E

（この場合、ＭＣは、マレイミドーカプロイルであり、ｖｃは、バリンーシトルリンアミノ酸サブユニットであり、ＰＡＢは、パラーアミノベンジルオキシカルボニルであり、およびＥは、ビス１，８ナフタルイミド薬物部分ＩＩａ（式中のＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、Ｈであり、Ｒ^{b}は、Ｈであり、ｍは、３であり、およびｎは、２である）である）；

【０２５２】

【化１１１】



MC-af-PAB-E

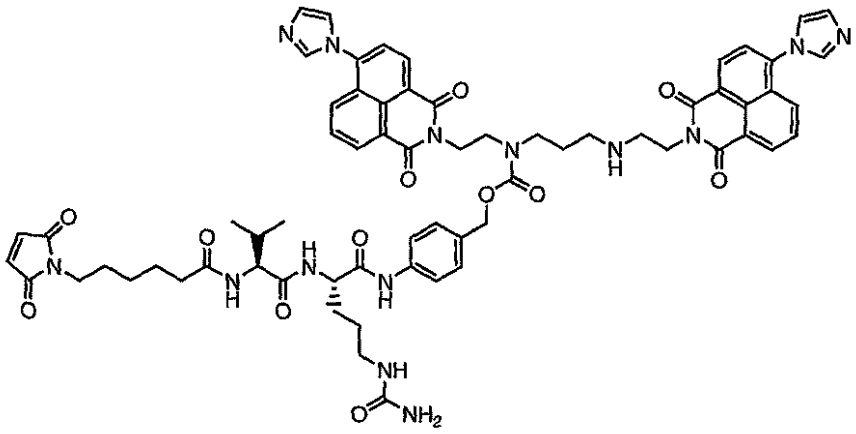
（この場合、ａｆは、アラニンーフェニルアラニンアミノ酸サブユニットである）。

【０２５３】

もう１つの例示的ビス１，８ナフタルイミド薬物ーリンカー試薬は、ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ー（ビスーアミノエチルー１，３ープロパンジアミン）ービスー（４ーＮーイミダゾリル）ー１，８ナフタルイミド）１１１ａである：

【０２５４】

【化１１２】



抗体。

【０２５５】

抗体ユニット（Ａｂー）は、その範囲に、所与のターゲット細胞集団に随伴する受容体、抗原または他の受容部分と結合するまたは反応的に会合するまたは複合体を形成する、抗体（Ａｂ）の任意のユニットを包含する。抗体は、治療的にまたは別様に生物学的に修飾しようとする細胞集団の部分に結合する、それと複合体を形成する、またはそれと反応する、任意のタンパク質またはタンパク質様分子であり得る。１つの態様において、抗体ユニットは、その抗体ユニットが反応する特定のターゲット細胞集団に薬物ユニットを送達するように作用する。そうした抗体としては、大きな分子量のタンパク質、例えば、完全長抗体、抗体フラグメントなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５６】

抗体ユニットは、直接、リンカー、ストレッチャーユニット、アミノ酸ユニット、スペーサーユニットまたは薬物部分のいずれかへの結合を形成することができる。抗体ユニットは、抗体のヘテロ原子によってリンカーユニットへの結合を形成することができる。抗体の連結するヘテロ原子は、任意のアミノ酸側鎖の反応性求核基、例えばシステインチオール、リシンアミン、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸カルボキシル、セリン、トレオニンもしくはチロシンヒドロキシルまたはアルギニンであり得る。抗体ユニット上に存在し得るヘテロ原子としては、硫黄（ある実施形態では、システインチオールなどの抗体のスルフヒドリル基からのもの）、酸素（ある実施形態では、抗体のカルボニル、カルボキシルまたはヒドロキシル基からのもの）および窒素（ある実施形態では、抗体の第一または第二アミノ基からのもの）が挙げられる。これらのヘテロ原子は、その抗体の天然の状態で、抗体、例えば天然抗体、上に存在する場合もあり、または化学的修飾によって抗体に導入される場合もある。

【０２５７】

もう１つの実施形態において、抗体は、１つ以上のスルフヒドリル基を導入するように化学的に修飾することができる１つ以上のリシン残基を有する。その後、そのスルフヒドリル基の硫黄原子によって、抗体ユニットをリンカー試薬または薬物－リンカー部分に結合させることができる。リシンを修飾するために使用することができる試薬としては、Ｓ－アセチルチオ酢酸Ｎ－スクシンイミジル（ＳＡＴＡ）および塩酸２－イミノチオラン（トラウト試薬）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５８】

もう１つの実施形態において、抗体は、１つ以上のスルフヒドリル基を有するように化学的に修飾することができる１つ以上の炭水化物基を有することができる。この抗体は、ストレッチャーユニットのように、そのスルフヒドリル基の硫黄原子によって、リンカー試薬または薬物－リンカー部分に結合している。

【０２５９】

さらにもう１つの実施形態において、抗体は、酸化して、リンカー試薬または薬物－リンカー部分とのコンジュゲーションに適するアルデヒド（－ＣＨＯ）基を生じさせることができる、１つ以上の炭水化物基を有することができる（例えば、Ｌａｇｕｚｚａら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９，３２（３），５４８－５５参照）。適する酸化試薬としては、過ヨウ素酸試薬が挙げられる。この対応するアルデヒドは、ストレッチャー上の反応性部位との結合を形成することができる。この反応は、シッフ塩基中間体を通って進行し、その後、安定なアミン結合へと還元される。抗体上のカルボニル基と反応することができるストレッチャー上の反応性部位としては、ヒドラジンおよびヒドロキシルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。薬物ユニットの取り付けまたは会合のためにタンパク質を修飾するための他のプロトコルは、Ｃｏｌｉｇａｎら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，ｖｏｌ．２，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（２００２）（本明細書に参照により取り入れられている）に記載されている。

【０２６０】

さらにもう１つの実施形態では、抗体のチロシン残基を求電子芳香族置換によるジアゾ化に付して、リンカー試薬または薬物－リンカー部分とのジアゾ連結を形成することができる。

【０２６１】

癌の診断および療法のために有効な細胞ターゲットを発見しようという試みの中で、研究者は、１つ以上の正常な非癌性細胞と比較して、１つ以上の特定のタイプの癌細胞の表面で特異的に発現される膜貫通型または別様の腫瘍関連ポリペプチドを同定しようと勤めてきた。多くの場合、そうした腫瘍関連ポリペプチドは、非癌性細胞表面と比較して、癌細胞の表面で、より豊富に発現される。そうした腫瘍関連細胞表面抗原ポリペプチドの同定は、抗体ベースの治療により、破壊のために癌細胞に特異的にターゲッティングする能力をもたらした。

【０２６２】
式Ｉの抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を構成し、癌の治療に有用であり得る抗体としては、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に対する抗体が挙げられるが、これに限定されない。そうした腫瘍関連抗原は、当該技術分野において公知であり、ならびに当該技術分野において周知である方法および情報を使用して抗体を産生させる用途のために作製することができる。ＴＡＡの例としては、（１）－（３５）を挙げられるが、下に列挙するＴＡＡ（１）－（３６）に限定されない。便宜上、これらの抗原に関する情報（それらのすべてが当該技術分野において公知である）を下に列挙し、これは、名称、別名、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号および主な参考文献（単数または複数）を含む。抗体がターゲットにする腫瘍関連抗原は、引用参考文献において同定された配列を基準にして少なくとも約７０％、８０％、８５％、９０％もしくは９５％の配列同一性を有する、または引用参考文献において見出される配列を有するＴＡＡと実質的に同じ生物学的特性もしくは特徴を示す、すべてのアミノ酸配列変異体およびアイソフォームを含む。例えば、変異配列を有するＴＡＡは、一般に、列挙されている対応する配列を有するＴＡＡに特異的に結合する抗体に、特異的に結合することができる。本明細書において具体的に列挙する配列および開示は、参照により特に取り入れられているものである。

【０２６３】
腫瘍関連抗原（１）－（３６）：
（１）ＢＭＰＲ１Ｂ（骨形態発生タンパク質ＩＢ型受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００１２０３）
ｔｅｎ Ｄｉｊｋｅ，Ｐら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６４（５１５５）：１０１－１０４（１９９４），Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １４（１１）：１３７７－１３８２（１９９７））；ＷＯ２００４０６３３６２（請求項２）；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＵＳ２００３１３４７９０－Ａ１（頁３８－３９）；ＷＯ２００２１０２２３５（請求項１３；頁２９６）；ＷＯ２００３０５５４４３（頁９１－９２）；ＷＯ２００２９９１２２（実施例２；頁５２８－５３０）；ＷＯ２００３０２９４２１（請求項６）；ＷＯ２００３０２４３９２（請求項２；図１１２）；ＷＯ２００２９８３５８（請求項１；頁１８３）；ＷＯ２００２５４９４０（頁１００－１０１）；ＷＯ２００２５９３７７（頁３４９－３５０）；ＷＯ２００２３０２６８（請求項２７；頁３７６）；ＷＯ２００１４８２０４（実施例；図４）
ＮＰ＿００１１９４骨形態発生タンパク質ＩＢ型受容体／ｐｉｄ＝ＮＰ＿００１１９４．１－相互参照：ＭＩＭ：６０３２４８；ＮＰ＿０１１９４．１；ＮＭ＿００１２０３＿１
（２）Ｅ１６（ＬＡＴ１、ＳＬＣ７Ａ５、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００３４８６）
Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２５５（２），２８３－２８８（１９９９），Ｎａｔｕｒｅ ３９５（６６９９）：２８８－２９１（１９９８），Ｇａｕｇｉｔｓｃｈ，Ｈ．Ｗ．ら、（１９９２）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６７（１６）：１１２６７－１１２７３）；ＷＯ２００４０４８９３８（実施例２）；ＷＯ２００４００３２８４２（実施例ＩＶ）；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＷＯ２００２７８５２４（実施例２）；ＷＯ２００２９９０７４（請求項１９；頁１２７－１２９）；ＷＯ２００２８６４４３（請求項２７；頁２２２、３９３）；ＷＯ２００３００３９０６（請求項１０；頁２９３）；ＷＯ２００２６４７９８（請求項３３；頁９３－９５）；ＷＯ２０００１４２２８（請求項５；頁１３３－１３６）；ＵＳ２００３２２４４５４（図３）；ＷＯ２００３０２５１３８（請求項１２；頁１５０）；
ＮＰ＿００３４７７溶質キャリアファミリー７（カチオン性アミノ酸輸送体、ｙ＋ 系）、メンバー５／ｐｉｄ＝ＮＰ＿００３４７７．３－ホモサピエンス
相互参照：ＭＩＭ：６００１８２；ＮＰ＿００３４７７．３；ＮＭ＿０１５９２３；ＮＭ＿００３４８６＿１
（３）ＳＴＥＡＰ１（６回膜貫通型前立腺上皮抗原、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番

号ＮＭ＿０１２４４９）
Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６１（１５），５８５７－５８６０（２００１），Ｈｕｂｅｒｔ，Ｒ．Ｓ．ら、（１９９９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９６（２５）：１４５２３－１４５２８）；ＷＯ２００４０６５５７７（請求項６）；ＷＯ２００４０２７０４９（図１Ｌ）；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；ＷＯ２００４０１６２２５（請求項２）；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＵＳ２００３１５７０８９（実施例５）；ＵＳ２００３１８５８３０（実施例５）；ＵＳ２００３０６４３９７（図２）；ＷＯ２００２８９７４７（実施例５；頁６１８－６１９）；ＷＯ２００３０２２９９５（実施例９；図１３Ａ、実施例５３；頁１７３、実施例２；図２Ａ）；
ＮＰ＿０３６５８１　６回膜貫通型前立腺上皮抗原
相互参照：ＭＩＭ：６０４４１５；ＮＰ＿０３６５８１．１；ＮＭ＿０１２４４９＿１
（４）０７７２Ｐ（ＣＡ１２５、ＭＵＣ１６、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ３６１４８６）
Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２９）：２７３７１－２７３７５（２００１））；ＷＯ２００４０４５５５３（請求項１４）；ＷＯ２００２９２８３６（請求項６；図１２）；ＷＯ２００２８３８６６（請求項１５；頁１１６－１２１）；ＵＳ２００３１２４１４０（実施例１６）；ＵＳ２００３０９１５８０（請求項６）；ＷＯ２００２０６３１７（請求項６；頁４００－４０８）；
相互参照：ＧＩ：３４５０１４６７；ＡＡＫ７４１２０．３；ＡＦ３６１４８６＿１
（５）ＭＰＦ（ＭＰＦ、ＭＳＬＮ、ＳＭＲ、巨核球増強因子、メソセリン、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００５８２３）
Ｙａｍａｇｕｃｈｉ，Ｎ．ら、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９（２），８０５－８０８（１９９４）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９６（２０）：１１５３１－１１５３６（１９９９）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９３（ｌ）：１３６－１４０（１９９６）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７０（３７）：２１９８４－２１９９０（１９９５））；ＷＯ２００３１０１２８３（請求項１４）；（ＷＯ２００２１０２２３５（請求項１３；頁２８７－２８８）；ＷＯ２００２１０１０７５（請求項４；頁３０８－３０９）；ＷＯ２００２７１９２８（頁３２０－３２１）；ＷＯ９４１０３１２（頁５２－５７）；
相互参照：ＭＩＭ：６０１０５１；ＮＰ＿００５８１４．２；ＮＭ＿００５８２３＿１
（６）Ｎａｐｉ３ｂ（ＮＡＰＩ－３Ｂ、ＮＰＴＩＩｂ、ＳＬＣ３４Ａ２、溶質キャリアファミリー３４（リン酸ナトリウム）、メンバー２、２型ナトリウム依存性リン酸輸送体３ｂ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００６４２４）
Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７（２２）：１９６６５－１９６７２（２００２）、Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ６２（２）：２８１－２８４（１９９９）、Ｆｅｉｌｄ，Ｊ．Ａ．ら、（１９９９）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２５８（３）：５７８－５８２）；ＷＯ２００４０２２７７８（請求項２）；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；ＷＯ２００２１０２２３５（請求項１３；頁３２６）；ＥＰ８７５５６９（請求項１；頁１７－１９）；ＷＯ２００１５７１８８（請求項２０；頁３２９）；ＷＯ２００４０３２８４２（実施例ＩＶ）；ＷＯ２００１７５１７７（請求項２４；頁１３９－１４０）；
相互参照：ＭＩＭ：６０４２１７；ＮＰ＿００６４１５．１；ＮＭ＿００６４２４＿１
（７）Ｓｅｍａ ５ｂ（ＦＬＪ１０３７２、ＫＩＡＡ１４４５、Ｍｍ．４２０１５、ＳＥＭＡ５Ｂ、ＳＥＭＡＧ、Ｓｅｍａｐｈｏｒｉｎ ５ｂ Ｈｌｏｇ、セマ・ドメイン、７トロンボスポンジンリピート（１型および１型様）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）および短い細胞質ドメイン、（セマフォリン）５Ｂ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＢ０４０８７８）
Ｎａｇａｓｅ Ｔ．ら、（２０００）ＤＮＡ Ｒｅｓ．７（２）：１４３－１５０）；ＷＯ２００４０００９９７（請求項１）；ＷＯ２００３００３９８４（請求項１）；ＷＯ２００２０６３３９（請求項１；頁５０）；ＷＯ２００１８８１３３（請求項１；頁４１－

４３、４８－５８）；ＷＯ２００３０５４１５２（請求項２０）；ＷＯ２００３１０１４００（請求項１１）；
アクセッション：Ｑ９Ｐ２８３；ＥＭＢＬ；ＡＢ０４０８７８；ＢＡＡ９５９６９．１．Ｇｅｎｅｗ；ＨＧＮＣ：１０７３７；
（８）ＰＳＣＡ ｈｌｇ（２７０００５０Ｃ１２Ｒｉｋ、Ｃ５３０００８Ｏ１６Ｒｉｋ、ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ２７０００５０Ｃ１２、ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ２７０００５０Ｃ１２遺伝子、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ３５８６２８）；
ＵＳ２００３１２９１９２（請求項２）；ＵＳ２００４０４４１８０（請求項１２）；ＵＳ２００４０４４１７９（請求項１１）；ＵＳ２００３０９６９６１（請求項１１）；ＵＳ２００３２３２０５６（実施例５）；ＷＯ２００３１０５７５８（請求項１２）；ＵＳ２００３２０６９１８（実施例５）；ＥＰ１３４７０４６（請求項１）；ＷＯ２００３０２５１４８（請求項２０）；
相互参照：ＧＩ：３７１８２３７８；ＡＡＱ８８９９１．１；ＡＹ３５８６２８＿１
（９）ＥＴＢＲ（エンドセリンＢ型受容体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ２７５４６３）；
Ｎａｋａｍｕｔａ Ｍ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１７７，３４－３９，１９９１；Ｏｇａｗａ Ｙ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１７８，２４８－２５５，１９９１；Ａｒａｉ Ｈ．ら、Ｊｐｎ．Ｃｉｒｃ．Ｊ．５６，１３０３－１３０７，１９９２；Ａｒａｉ Ｈ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８，３４６３－３４７０，１９９３；Ｓａｋａｍｏｔｏ Ａ．、Ｙａｎａｇｉｓａｗａ Ｍ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１７８，６５６－６６３，１９９１；Ｅｌｓｈｏｕｒｂａｇｙ Ｎ．Ａ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８，３８７３－３８７９，１９９３；Ｈａｅｎｄｌｅｒ Ｂ．ら、Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０，ｓ１－Ｓ４，１９９２；Ｔｓｕｔｓｕｍｉ Ｍ．ら、Ｇｅｎｅ２２８，４３－４９，１９９９；Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇ Ｒ．Ｌ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９，１６８９９－１６９０３，２００２；Ｂｏｕｒｇｅｏｉｓ Ｃ．ら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．８２，３１１６－３１２３，１９９７；Ｏｋａｍｏｔｏ Ｙ．ら、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２，２１５８９－２１５９６，１９９７；Ｖｅｒｈｅｉｊ Ｊ．Ｂ．ら、Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｇｅｎｅｔ．１０８，２２３－２２５，２００２；Ｈｏｆｓｔｒａ Ｒ．Ｍ．Ｗ．ら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．５，１８０－１８５，１９９７；Ｐｕｆｆｅｎｂｅｒｇｅｒ Ｅ．Ｇ．ら、Ｃｅｌｌ ７９，１２５７－１２６６，１９９４；Ａｔｔｉｅ Ｔ．ら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．４，２４０７－２４０９，１９９５；Ａｕｒｉｃｃｈｉｏ Ａ．ら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．５：３５１－３５４，１９９６；Ａｍｉｅｌ Ｊ．ら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．５，３５５－３５７，１９９６；Ｈｏｆｓｔｒａ Ｒ．Ｍ．Ｗ．ら、Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．１２，４４５－４４７，１９９６；Ｓｖｅｎｓｓｏｎ Ｐ．Ｊ．ら、Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．１０３，１４５－１４８，１９９８；Ｆｕｃｈｓ Ｓ．ら、Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７，１１５－１２４，２００１；Ｐｉｎｇａｕｌｔ Ｖ．ら、（２００２）Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．１１１，１９８－２０６；ＷＯ２００４０４５５１６（請求項１）；ＷＯ２００４０４８９３８（実施例２）；ＷＯ２００４０４００００（請求項１５１）；ＷＯ２００３０８７７６８（請求項１）；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＷＯ２００２６１０８７（図１）；ＷＯ２００３０１６４９４（図６）；ＷＯ２００３０２５１３８（請求項１２；頁１４４）；ＷＯ２００１９８３５１（請求項１；頁１２４－１２５）；ＥＰ５２２８６８（請求項８；図２）；ＷＯ２００１７７１７２（請求項１；頁２９７－２９９）；ＵＳ２００３１０９６７６；ＵＳ６５１８４０４（図３）；ＵＳ５７７３２２３（請求項１ａ；Ｃｏｌ３１－３４）；ＷＯ２００４００１００４；
（１０）ＭＳＧ７８３（ＲＮＦ１２４、仮説タンパク質ＦＬＪ２０３１５、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０１７７６３）；
ＷＯ２００３１０４２７５（請求項１）；ＷＯ２００４０４６３４２（実施例２）；ＷＯ

２００３０４２６６１（請求項１２）；ＷＯ２００３０８３０７４（請求項１４；頁６１）；ＷＯ２００３０１８６２１（請求項１）；ＷＯ２００３０２４３９２（請求項２；図９３）；ＷＯ２００１６６６８９（実施例６）；
相互参照：ＬｏｃｕｓＩＤ：５４８９４；ＮＰ＿０６０２３３．２；ＮＭ＿０１７７６３＿１

（１１）ＳＴＥＡＰ２（ＨＧＮＣ＿８６３９、ＩＰＣＡ－１、ＰＣＡＮＡＰ１、ＳＴＡＭＰ１、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴＭＰ、前立腺癌関連遺伝子１、前立腺癌関連タンパク質１、６回膜貫通型前立腺上皮抗原２、６回膜貫通型前立腺タンパク質、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ４５５１３８）
Ｌａｂ．Ｉｎｖｅｓｔ．８２（１１）：１５７３－１５８２（２００２））；ＷＯ２００３０８７３０６；ＵＳ２００３０６４３９７（請求項１；図１）；ＷＯ２００２７２５９６（請求項１３；頁５４－５５）；ＷＯ２００１７２９６２（請求項１；図４Ｂ）；ＷＯ２００３１０４２７０（請求項１１）；ＷＯ２００３１０４２７０（請求項１６）；ＵＳ２００４００５５９８（請求項２２）；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＵＳ２００３０６０６１２（請求項１２；図１０）；ＷＯ２００２２６８２２（請求項２３；図２）；ＷＯ２００２１６４２９（請求項１２；図１０）；
相互参照：ＧＩ２２６５５４８８；ＡＡＮ０４０８０．１；ＡＦ４５５１３８＿１

（１２）ＴｒｐＭ４（ＢＲ２２４５０、ＦＬＪ２００４１、ＴＲＰＭ４、ＴＲＰＭ４Ｂ、一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーＭ、メンバー４、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０１７６３６）
Ｘｕ，Ｘ．Ｚ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９８（１９）：１０６９２－１０６９７（２００１），Ｃｅｌｌ １０９（３）：３９７－４０７（２００２），Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８（３３）：３０８１３－３０８２０（２００３））；ＵＳ２００３１４３５５７（請求項４）；ＷＯ２０００４０６１４（請求項１４；頁１００－１０３）；ＷＯ２００２１０３８２（請求項１；図９Ａ）；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＷＯ２００２３０２６８（請求項２７；頁３９１）；ＵＳ２００３２１９８０６（請求項４）；ＷＯ２００１６２７９４（請求項１４；図１Ａ－Ｄ）；
相互参照：ＭＩＭ：６０６９３６；ＮＰ＿０６０１０６．２；ＮＭ＿０１７６３６＿１

（１３）ＣＲＩＰＴＯ（ＣＲ、ＣＲ１、ＣＲＧＦ、ＣＲＩＰＴＯ、ＴＤＧＦ１、奇形癌由来成長因子、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００３２０３またはＮＭ＿００３２１２）
Ｃｉｃｃｏｄｉｃｏｌａ，Ａ．ら、ＥＭＢＯ Ｊ．８（７）：１９８７－１９９１（１９８９），Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．４９（３）：５５５－５６５（１９９１））；ＵＳ２００３２２４４１１（請求項１）；ＷＯ２００３０８３０４１（実施例１）；ＷＯ２００３０３４９８４（請求項１２）；ＷＯ２００２８８１７０（請求項２；頁５２－５３）；ＷＯ２００３０２４３９２（請求項２；図５８）；ＷＯ２００２１６４１３（請求項１；頁９４－９５、１０５）；ＷＯ２００２２２８０８（請求項２；図１）；ＵＳ５８５４３９９（実施例２；カラム１７－１８）；ＵＳ５７９２６１６（図２）；
相互参照：ＭＩＭ：１８７３９５；ＮＰ＿００３２０３．１；ＮＭ＿００３２１２＿１

（１４）ＣＤ２１（ＣＲ２（補体受容体２）またはＣ３ＤＲ（Ｃ３ｄ／エプスタイン・バーウイルス受容体）またはＨｓ．７３７９２Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ２６００４）
Ｆｕｊｉｓａｋｕら（１９８９）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４（４）：２１１８－２１２５）；Ｗｅｉｓ Ｊ．Ｊ．ら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６７，１０４７－１０６６，１９８８；Ｍｏｏｒｅ Ｍ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８４，９１９４－９１９８，１９８７；Ｂａｒｅｌ Ｍ．ら、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３５，１０２５－１０３１，１９９８；Ｗｅｉｓ Ｊ．Ｊ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８３，５６３９－５６４３，１９８６；Ｓｉｎｈａ Ｓ．Ｋ．ら、（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０，５３１１－５３２０；ＷＯ２００４

０４５５２０（実施例４）；ＵＳ２００４００５５３８（実施例１）；ＷＯ２００３０６２４０１（請求項９）；ＷＯ２００４０４５５２０（実施例４）；ＷＯ９１０２５３６（図９．１－９．９）；ＷＯ２００４０２０５９５（請求項１）；
アクセッション：Ｐ２００２３；Ｑ１３８６６；Ｑ１４２１２；ＥＭＢＬ；Ｍ２６００４；ＡＡＡ３５７８６．１．

（１５）ＣＤ７９ｂ（ＣＤ７９Ｂ、ＣＤ７９β、ＩＧｂ（免疫グロブリン関連ベータ）、Ｂ２９、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０００６２６または１１０３８６７４）
Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（２００３）１００（７）：４１２６－４１３１，Ｂｌｏｏｄ（２００２）１００（９）：３０６８－３０７６，Ｍｉｌｌｅｒら（１９９２）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２２（６）：１６２１－１６２５）；ＷＯ２００４０１６２２５（請求項２、図１４０）；ＷＯ２００３０８７７６８，ＵＳ２００４１０１８７４（請求項１、頁１０２）；ＷＯ２００３０６２４０１（請求項９）；ＷＯ２００２７８５２４（実施例２）；ＵＳ２００２１５０５７３（請求項５、頁１５）；ＵＳ５６４４０３３；ＷＯ２００３０４８２０２（請求項１、頁３０６および３０９）；ＷＯ　９９／５５８６５８、ＵＳ６５３４４８２（請求項１３、図１７Ａ／Ｂ）；ＷＯ２０００５５３５１（請求項１１、頁１１４５－１１４６）；
相互参照：ＭＩＭ：１４７２４５；ＮＰ＿０００６１７．１；ＮＭ＿０００６２６＿１

（１６）ＦｃＲＨ２（ＩＦＧＰ４、ＩＲＴＡ４、ＳＰＡＰｌＡ（ホスホターゼアンカータンパク質１ａを含有するＳＨ２ドメイン）、ＳＰＡＰ１Ｂ、ＳＰＡＰ１Ｃ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０３０７６４）
Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．１３（１０）：２２６５－２２７０（２００３）、Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ　５４（２）：８７－９５（２００２）、Ｂｌｏｏｄ　９９（８）：２６６２－２６６９（２００２）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９８（１７）：９７７２－９７７７（２００１）、Ｘｕ，Ｍ．Ｊ．ら、（２００１）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２８０（３）：７６８－７７５；ＷＯ２００４０１６２２５（請求項２）；ＷＯ２００３０７７８３６；ＷＯ２００１３８４９０（請求項５；図１８Ｄ－１－１８Ｄ－２）；ＷＯ２００３０９７８０３（請求項１２）；ＷＯ２００３０８９６２４（請求項２５）；
相互参照：ＭＩＭ：６０６５０９；ＮＰ＿１１０３９１．２；ＮＭ＿０３０７６４＿１

（１７）ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ１１７３０）
Ｃｏｕｓｓｅｎｓ　Ｌ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９８５）２３０（４７３０）：１１３２－１１３９）；Ｙａｍａｍｏｔｏ　Ｔ．ら、Ｎａｔｕｒｅ３１９，２３０－２３４，１９８６；Ｓｅｍｂａ　Ｋ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８２，６４９７－６５０１，１９８５；Ｓｗｉｅｒｃｚ　Ｊ．Ｍ．ら、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１６５，８６９－８８０，２００４；Ｋｕｈｎｓ　Ｊ．Ｊ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４，３６４２２－３６４２７，１９９９；Ｃｈｏ　Ｈ．－Ｓ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　４２１，７５６－７６０，２００３；Ｅｈｓａｎｉ　Ａ．ら、（１９９３）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　１５，４２６－４２９；ＷＯ２００４０４８９３８（実施例２）；ＷＯ２００４０２７０４９（図１Ｉ）；ＷＯ２００４００９６２２；ＷＯ２００３０８１２１０；ＷＯ２００３０８９９０４（請求項９）；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＵＳ２００３１１８５９２；ＷＯ２００３００８５３７（請求項１）；ＷＯ２００３０５５４３９（請求項２９；図１Ａ－Ｂ）；ＷＯ２００３０２５２２８（請求項３７；図５Ｃ）；ＷＯ２００２２２６３６（実施例１３；頁９５－１０７）；ＷＯ２００２１２３４１（請求項６８；図７）；ＷＯ２００２１３８４７（頁７１－７４）；ＷＯ２００２１４５０３（頁１１４－１１７）；ＷＯ２００１５３４６３（請求項２；頁４１－４６）；ＷＯ２００１４１７８７（頁１５）；ＷＯ２０００４４８９９（請求項５２；図７）；ＷＯ２０００２０５７９（請求項３；図２）；ＵＳ５８６９４４５（請求項３；カラム３１－３８）；ＷＯ９６３０５１４（請求項２；頁５６－６１）；ＥＰ１４３９３９３（請求項７）；ＷＯ２００４０４３３６１（請求項７）；ＷＯ２００４０２２７０９；ＷＯ２００１００２

４４（実施例３；図４）；
アクセッション：Ｐ０４６２６；ＥＭＢＬ；Ｍ１１７６７；ＡＡＡ３５８０８．１．ＥＭＢＬ；Ｍ１１７６１；ＡＡＡ３５８０８．１．
（１８）ＮＣＡ（ＣＥＡＣＡＭ６、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｍ１８７２８）；
Ｂａｒｎｅｔｔ Ｔ．ら、Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ３，５９－６６，１９８８；Ｔａｗａｒａｇｉ Ｙ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１５０，８９－９６，１９８８；Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇ Ｒ．Ｌ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９：１６８９９－１６９０３，２００２；ＷＯ２００４０６３７０９；ＥＰ１４３９３９３（請求項７）；ＷＯ２００４０４４１７８（実施例４）；ＷＯ２００４０３１２３８；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＷＯ２００２７８５２４（実施例２）；ＷＯ２００２８６４４３（請求項２７；頁４２７）；ＷＯ２００２６０３１７（請求項２）；
アクセッション：Ｐ４０１９９；Ｑ１４９２０；ＥＭＢＬ；Ｍ２９５４１；ＡＡＡ５９９１５．１．ＥＭＢＬ；Ｍ１８７２８；
（１９）ＭＤＰ（ＤＰＥＰ１、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＢＣ０１７０２３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９（２６）：１６８９９－１６９０３（２００２））；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＷＯ２００２６４７９８（請求項３３；頁８５－８７）；ＪＰ０５００３７９０（図６－８）；ＷＯ９９４６２８４（図９）；
相互参照：ＭＩＭ：１７９７８０；ＡＡＨ１７０２３．１；ＢＣ０１７０２３＿１
（２０）ＩＬ２０Ｒα（ＩＬ２０Ｒａ、ＺＣＹＴＯＲ７、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ１８４９７１）；
Ｃｌａｒｋ Ｈ．Ｆ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１３，２２６５－２２７０，２００３；Ｍｕｎｇａｌｌ Ａ．Ｊ．ら、Ｎａｔｕｒｅ ４２５，８０５－８１１，２００３；Ｂｌｕｍｂｅｒｇ Ｈ．ら、Ｃｅｌｌ １０４，９－１９，２００１；Ｄｕｍｏｕｔｉｅｒ Ｌ．ら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６７，３５４５－３５４９，２００１；Ｐａｒｒｉｓｈ－Ｎｏｖａｋ Ｊ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７，４７５１７－４７５２３，２００２；Ｐｌｅｔｎｅｖ Ｓ．ら、（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４２：１２６１７－１２６２４；Ｓｈｅｉｋｈ Ｆ．ら、（２００４）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７２，２００６－２０１０；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；ＵＳ２００４００５３２０（実施例５）；ＷＯ２００３０２９２６２（頁７４－７５）；ＷＯ２００３００２７１７（請求項２；頁６３）；ＷＯ２００２２２１５３（頁４５－４７）；ＵＳ２００２０４２３６６（頁２０－２１）；ＷＯ２００１４６２６１（頁５７－５９）；ＷＯ２００１４６２３２（頁６３－６５）；ＷＯ９８３７１９３（請求項１；頁５５－５９）；
アクセッション：Ｑ９ＵＨＦ４；Ｑ６ＵＷＡ９；Ｑ９６ＳＨ８；ＥＭＢＬ；ＡＦ１８４９７１；ＡＡＦ０１３２０．１．
（２１）Ｂｒｅｖｉｃａｎ（ＢＣＡＮ、ＢＥＨＡＢ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ２２９０５３）
Ｇａｒｙ Ｓ．Ｃ．ら、Ｇｅｎｅ ２５６，１３９－１４７，２０００；Ｃｌａｒｋ Ｈ．Ｆ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１３，２２６５－２２７０，２００３；Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇ Ｒ．Ｌ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９，１６８９９－１６９０３，２００２；ＵＳ２００３１８６３７２（請求項１１）；ＵＳ２００３１８６３７３（請求項１１）；ＵＳ２００３１１９１３１（請求項１；図５２）；ＵＳ２００３１１９１２２（請求項１；図５２）；ＵＳ２００３１１９１２６（請求項１）；ＵＳ２００３１１９１２１（請求項１；図５２）；ＵＳ２００３１１９１２９（請求項１）；ＵＳ２００３１１９１３０（請求項１）；ＵＳ２００３１１９１２８（請求項１；図５２）；ＵＳ２００３１１９１２５（請求項１）；ＷＯ２００３０１６４７５（請求項１）；ＷＯ２００２０２６３４（請求項１）；
（２２）ＥｐｈＢ２Ｒ（ＤＲＴ、ＥＲＫ、Ｈｅｋ５、ＥＰＨＴ３、Ｔｙｒｏ５、Ｇｅｎ

ｂａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００４４４２）
Ｃｈａｎ，Ｊ．ａｎｄ Ｗａｔｔ，Ｖ．Ｍ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ６（６），１０５７－１０６１（１９９１）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １０（５）：８９７－９０５（１９９５），Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２１：３０９－３４５（１９９８），Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｃｙｔｏｌ．１９６：１７７－２４４（２０００））；ＷＯ２００３０４２６６１（請求項１２）；ＷＯ２０００５３２１６（請求項１；頁４１）；ＷＯ２００４０６５５７６（請求項１）；ＷＯ２００４０２０５８３（請求項９）；ＷＯ２００３００４５２９（頁１２８－１３２）；ＷＯ２０００５３２１６（請求項１；頁４２）；
相互参照：ＭＩＭ：６００９９７；ＮＰ＿００４４３３．２；ＮＭ＿００４４４２＿１
（２３）ＡＳＬＧ６５９（Ｂ７ｈ、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＸ０９２３２８）
ＵＳ２００４０１０１８９９（請求項２）；ＷＯ２００３１０４３９９（請求項１１）；ＷＯ２００４０００２２１（図３）；ＵＳ２００３１６５５０４（請求項１）；ＵＳ２００３１２４１４０（実施例２）；ＵＳ２００３０６５１４３（図６０）；ＷＯ２００２１０２２３５（請求項１３；頁２９９）；ＵＳ２００３０９１５８０（実施例２）；ＷＯ２００２１０１８７（請求項６；図１０）；ＷＯ２００１９４６４１（請求項１２；図７ｂ）；ＷＯ２００２０２６２４（請求項１３；図１Ａ－１Ｂ）；ＵＳ２００２０３４７４９（請求項５４；頁４５－４６）；ＷＯ２００２０６３１７（実施例２；頁３２０－３２１、請求項３４；頁３２１－３２２）；ＷＯ２００２７１９２８（頁４６８－４６９）；ＷＯ２００２０２５８７（実施例１；図１）；ＷＯ２００１４０２６９（実施例３；頁１９０－１９２）；ＷＯ２０００３６１０７（実施例２；頁２０５－２０７）；ＷＯ２００４０５３０７９（請求項１２）；ＷＯ２００３００４９８９（請求項１）；ＷＯ２００２７１９２８（頁２３３－２３４、４５２－４５３）；ＷＯ ０１１６３１８；
（２４）ＰＳＣＡ（前立腺幹細胞抗原前駆体、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＪ２９７４３６）
Ｒｅｉｔｅｒ Ｒ．Ｅ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９５，１７３５－１７４０，１９９８；Ｇｕ Ｚ．ら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９，１２８８－１２９６，２０００；Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０００）２７５（３）：７８３－７８８；ＷＯ２００４０２２７０９；ＥＰ１３９４２７４（実施例１１）；ＵＳ２００４０１８５５３（請求項１７）；ＷＯ２００３００８５３７（請求項１）；ＷＯ２００２８１６４６（請求項１；頁１６４）；ＷＯ２００３００３９０６（請求項１０；頁２８８）；ＷＯ２００１４０３０９（実施例１；図１７）；ＵＳ２００１０５５７５１（実施例１；図１ｂ）；ＷＯ２０００３２７５２（請求項１８；図１）；ＷＯ９８５１８０５（請求項１７；頁９７）；ＷＯ９８５１８２４（請求項１０；頁９４）；ＷＯ９８４０４０３（請求項２；図１Ｂ）；
アクセッション：Ｏ４３６５３；ＥＭＢＬ；ＡＦ０４３４９８；ＡＡＣ３９６０７．１．
（２５）ＧＥＤＡ（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＹ２６０７６３）；
ＡＡＰ１４９５４脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合－パートナー様タンパク質／ｐｉｄ＝ＡＡＰ１４９５４．１－ホモサピエンス
種：ホモサピエンス（ヒト）
ＷＯ２００３０５４１５２（請求項２０）；ＷＯ２００３０００８４２（請求項１）；ＷＯ２００３０２３０１３（実施例３、請求項２０）；ＵＳ２００３１９４７０４（請求項４５）；
相互参照：ＧＩ：３０１０２４４９；ＡＡＰ１４９５４．１；ＡＹ２６０７６３＿１
（２６）ＢＡＦＦ－Ｒ（Ｂ細胞活性化因子受容体、ＢＬｙＳ受容体３、ＢＲ３、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿４４３１７７．１）；
ＮＰ＿４４３１７７ ＢＡＦＦ受容体／ｐｉｄ＝ＮＰ＿４４３１７７．１－ホモサピエンス
Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，Ｊ．Ｓ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９３（５５３７），２１０８－２１１１（２００１）；ＷＯ２００４０５８３０９；ＷＯ２００４０１１６１１；ＷＯ２００

３０４５４２２（実施例；頁３２－３３）；ＷＯ２００３０１４２９４（請求項３５；図６Ｂ）；ＷＯ２００３０３５８４６（請求項７０；頁６１５－６１６）；ＷＯ２００２９４８５２（カラム１３６－１３７）；ＷＯ２００２３８７６６（請求項３；頁１３３）；ＷＯ２００２２４９０９（実施例３；図３）；
相互参照：ＭＩＭ：６０６２６９；ＮＰ＿４３１７７．１；ＮＭ＿０５２９４５＿１
（２７）ＣＤ２２（Ｂ細胞受容体ＣＤ２２－Ｂアイソフォーム、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ－００１７６２．１）；
Ｓｔａｍｅｎｋｏｖｉｃ，Ｉ．ａｎｄ Ｓｅｅｄ，Ｂ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４５（６２７０），７４－７７（１９９０）；ＵＳ２００３１５７１１３；ＵＳ２００３１１８５９２；ＷＯ２００３０６２４０１（請求項９）；ＷＯ２００３０７２０３６（請求項１；図１）；ＷＯ２００２７８５２４（実施例２）；
相互参照：ＭＩＭ：１０７２６６；ＮＰ＿００１７６２．１；ＮＭ＿００１７７１＿１
（２８）ＣＤ７９ａ（ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９α、免疫グロブリン関連アルファ、Ｉｇベータ（ＣＤ７９Ｂ）と共用結合的に相互作用し、その表面でＩｇＭ分子と複合体を形成し、Ｂ細胞分化に関与するシグナルを伝達するＢ細胞特異的タンパク質）２２６ａａ、ｐＩ：４．８４、ＭＷ：２５０２８ ＴＭ：２［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：１９ｑ１３．２、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７７４．１０）
ＷＯ２００３０８８８０８、ＵＳ２００３０２２８３１９；ＷＯ２００３０６２４０１（請求項９）；ＵＳ２００２１５０５７３（請求項４、頁１３－１４）；ＷＯ９９５８６５８（請求項１３、図１６）；ＷＯ９２０７５７４（図１）；ＵＳ５６４４０３３；Ｈａら（１９９２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５２６－１５３１；Ｍｕｅｌｌｅｒら（１９９２）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２２：１６２１－１６２５；Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら（１９９４）Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ４０（４）：２８７－２９５；Ｐｒｅｕｄ’ｈｏｍｍｅら（１９９２）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９０（１）：１４１－１４６；Ｙｕら（１９９２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（２）６３３－６３７；Ｓａｋａｇｕｃｈｉら（１９８８）ＥＭＢＯ Ｊ．７（１１）：３４５７－３４６４；
（２９）ＣＸＣＲ５（バーキットリンパ腫受容体１、ＣＸＣＬ１３ケモカインによって活性化され、リンパ球移動および体液性防御の際に機能し、ＨＩＶ－２感染ならびにことによるとＡＩＤＳ、リンパ腫、骨髄腫および白血病の発現の際に一定の役割を果すＧタンパク結合受容体）３７２ａａ、ｐＩ：８．５４、ＭＷ：４１９５９ ＴＭ：７［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：１１ｑ２３．３、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７０７．１）
ＷＯ２００４０４００００；ＷＯ２００４０１５４２６；ＵＳ２００３１０５２９２（実施例２）；ＵＳ６５５５３３９（実施例２）；ＷＯ２００２６１０８７（図１）；ＷＯ２００１５７１８８（請求項２０、頁２６９）；ＷＯ２００１７２８３０（頁１２－１３）；ＷＯ２０００２２１２９（実施例１、頁１５２－１５３、実施例２、頁２５４－２５６）；ＷＯ９９２８４６８（請求項１、頁３８）；ＵＳ５４４００２１（実施例２、カラム４９－５２）；ＷＯ９４２８９３１（頁５６－５８）；ＷＯ９２１７４９７（請求項７、図５）；Ｄｏｂｎｅｒら（１９９２）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２２：２７９５－２７９９；Ｂａｒｅｌｌａら（１９９５）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３０９：７７３－７７９；
（３０）ＨＬＡ－ＤＯＢ（ペプチドに結合し、それらをＣＤ４＋ Ｔリンパ球に提示する、ＭＨＣクラスＩＩ分子（Ｉａ抗原）のベータサブユニット）２７３ａａ、ｐＩ：６．５６、ＭＷ：３０８２０ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：６ｐ２１．３、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００２１１１．１）
Ｔｏｎｎｅｌｌｅら（１９８５）ＥＭＢＯ Ｊ．４（１１）：２８３９－２８４７；Ｊｏｎｓｓｏｎら（１９８９）Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ２９（６）：４１１－４１３；Ｂｅｃｋら（１９９２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２８：４３３－４４１；Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇら（２００２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ９９：１６８９９－１６９０３；Ｓｅｒｖｅｎｉｕｓら（１９８７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：８７５９－８７６６；Ｂｅｃｋら（１９９６）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２５５：１－

１３；Ｎａｒｕｓｅら（２００２）Ｔｉｓｓｕｅ Ａｎｔｉｇｅｎｓ ５９：５１２－５１９；ＷＯ９９５８６５８（請求項１３、図１５）；ＵＳ６１５３４０８（カラム３５－３８）；ＵＳ５９７６５５１（カラム１６８－１７０）；ＵＳ６０１１１４６（カラム１４５－１４６）；Ｋａｓａｈａｒａら（１９８９）Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ３０（ｌ）：６６－６８；Ｌａｒｈａｍｍａｒら（１９８５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０（２６）：１４１１１－１４１１９；

（３１）Ｐ２Ｘ５（シナプス伝達および神経発生に関与し得るプリン作動性受容体Ｐ２Ｘリガンド依存イオンチャネル５、細胞外ＡＴＰによりゲートされるイオンチャネル、欠如は特発性利尿筋不安定性の病態生理の一因となり得る）４２２ａａ、ｐＩ：７．６３、ＭＷ：４７２０６ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：１７ｐ１３．３、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００２５５２．２）
Ｌｅら（１９９７）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．４１８（１－２）：１９５－１９９；ＷＯ２００４０４７７４９；ＷＯ２００３０７２０３５（請求項１０）；Ｔｏｕｃｈｍａｎら（２０００）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１０：１６５－１７３；ＷＯ２００２２２６６０（請求項２０）；ＷＯ２００３０９３４４４（請求項１）；ＷＯ２００３０８７７６８（請求項１）；ＷＯ２００３０２９２７７（頁８２）；

（３２）ＣＤ７２（Ｂ細胞分化抗原ＣＤ７２、Ｌｙｂ－２）３５９ａａ、ｐＩ：８．６６、ＭＷ：４０２２５ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：９ｐ１３．３、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１７７３．１）
ＷＯ２００４０４２３４６（請求項６５）；ＷＯ２００３０２６４９３（頁５１－５２、５７－５８）；ＷＯ２０００７５６５５（頁１０５－１０６）；Ｖｏｎ Ｈｏｅｇｅｎら（１９９０）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４４（１２）：４８７０－４８７７；Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇら（２００２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ９９：１６８９９－１６９０３；

（３３）ＬＹ６４（Ｂ細胞活性化およびアポトーシスを調節するリンパ球抗原６４（ＲＰ１０５）、ロイシンリッチリピート（ＬＲＲ）ファミリーのＩ型膜貫通型タンパク質、機能の喪失は、全身性エリテマトーデスを有する患者における疾患活動性増加と関係がある）６６１ａａ、ｐＩ：６．２０、ＭＷ：７４１４７ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：５ｑ１２、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００５５７３．１）
ＵＳ２００２１９３５６７；ＷＯ９７０７１９８（請求項１１、頁３９－４２）；Ｍｉｕｒａら（１９９６）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ３８（３）：２９９－３０４；Ｍｉｕｒａら（１９９８）Ｂｌｏｏｄ ９２：２８１５－２８２２；ＷＯ２００３０８３０４７；ＷＯ９７４４４５２（請求項８、頁５７－６１）；ＷＯ２０００１２１３０（頁２４－２６）；

（３４）ＦＣＲＨ１（Ｂリンパ球分化の際に一定の役割を有し得るＦｃ受容体様タンパク質１、Ｃ２型Ｉｇ様およびＩＴＡＭドメインを含有する免疫グロブリンＦｃドメインについての推定的受容体）４２９ａａ、ｐＩ：５．２８、ＭＷ：４６９２５ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：１ｑ２１－２２、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿４４３１７０．１）
ＷＯ２００３０７７８３６；ＷＯ２００１３８４９０（請求項６、図１８Ｅ－１－１８－Ｅ－２）；Ｄａｖｉｓら（２００１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ９８（１７）：９７７２－９７７７；ＷＯ２００３０８９６２４（請求項８）；ＥＰ１３４７０４６（請求項１）；ＷＯ２００３０８９６２４（請求項７）；

（３５）ＩＲＴＡ２（転座関連免疫グロブリンスーパーファミリー受容体２、Ｂ細胞発生およびリンパ腫発生の際に可能な役割を有する推定的免疫受容体；転座による遺伝子の脱調節が一部のＢ細胞悪性疾患の際に発生する）９７７ａａ、ｐＩ：６．８８、ＭＷ：１０６４６８ ＴＭ：１［Ｐ］Ｇｅｎｅ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅ：１ｑ２１、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿１１２５７１．１）
ＷＯ２００３０２４３９２（請求項２、図９７）；Ｎａｋａｙａｍａら（２０００）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２７７（１）：１２４－１２７；

ＷＯ２００３０７７８３６；ＷＯ２００１３８４９０（請求項３、図１８Ｂ－１－１８Ｂ－２）；

（３６）ＴＥＮＢ２（ＴＭＥＦＦ２、トモレグリン、ＴＰＥＦ、ＨＰＰ１、ＴＲ、推定的膜貫通型プロテオグリカン（ＥＧＦ／成長因子のヘレグリンファミリーおよびフォリスタチン、に関係あり））；３７４ａａ、ＮＣＢＩアクセッション：ＡＡＤ５５７７６、ＡＡＦ９１３９７、ＡＡＧ４９４５１、ＮＣＢＩ　ＲｅｆＳｅｑ：ＮＰ＿０５７２７６；ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ：２３６７１；ＯＭＩＭ：６０５７３４；ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ　Ｑ９ＵＩＫ５；Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＦ１７９２７４；ＡＹ３５８９０７、ＣＡＦ８５７２３、ＣＱ７８２４３６；ＷＯ２００４０７４３２０（配列番号８１０）；ＪＰ２００４１１３１５１（配列番号２、４、８）；ＷＯ２００３０４２６６１（配列番号５８０）；ＷＯ２００３００９８１４（配列番号４１１）；ＥＰ１２９５９４４（頁６９－７０）；ＷＯ２０００２３０２６８（頁３２９）；ＷＯ２００１９０３０４（配列番号２７０６）；ＵＳ２００４２４９１３０；ＵＳ２００４０２２７２７；ＷＯ２００４０６３３５５；ＵＳ２００４１９７３２５；ＵＳ２００３２３２３５０；ＵＳ２００４００５５６３；ＵＳ２００３１２４５７９；Ｈｏｒｉｅら（２０００）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　６７：１４６－１５２；Ｕｃｈｉｄａら（１９９９）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２６６：５９３－６０２；Ｌｉａｎｇら（２０００）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６０：４９０７－１２；Ｇｌｙｎｎｅ－Ｊｏｎｅｓら（２００１）Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ．Ｏｃｔ　１５；９４（２）：１７８－８４。

【０２６４】

他の腫瘍関連抗原およびそれらに対する特異的抗体については、ＷＯ０４／０４５５１６（２００４年６月３日）；ＷＯ０３／０００１１３（２００３年１月３日）；ＷＯ０２／０１６４２９（２００２年２月２８日）；ＷＯ０２／１６５８１（２００２年２月２８日）；ＷＯ０３／０２４３９２（２００３年３月２７日）；ＷＯ０４／０１６２２５（２００４年２月２６日）；ＷＯ０１／４０３０９（２００１年６月７日）；ＵＳ　２００５０２３８６５０　Ａ１（これらのすべては、それら全体が本明細書に参照により取り入れられている）も参照のこと。

【０２６５】

組換え抗体の生産

本発明の抗体は、抗体の合成に有用であることが当該技術分野において知られている任意の方法を使用して、特に、化学的合成により、または組換え発現技術により、生産することができる。

【０２６６】

抗体またはそれらのフラグメント、誘導体もしくは類似体の組換え発現は、（その抗体のヌクレオチド配列が判っている場合、（例えば、Ｋｕｔｍｅｉｅｒら、１９９４、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１７：２４２に記載されているように）化学的に合成されたオリゴヌクレオチドからその抗体をコードする核酸を組み立てることによって行うことができる。この方法は、抗体をコードする配列の一部を含有するオーバーラッピングオリゴヌクレオチドの合成、それらのオリゴヌクレオチドのアニーリングおよびライゲーション、そしてその後、それらのライゲートしたオリゴヌクレオチドのＰＣＲによる増幅を含む。

【０２６７】

あるいは、抗体をコードする核酸分子は、適する源から生じさせることができる。特定の抗体をコードする核酸を含有するクローンを入手できないが、その抗体の配列は判っている場合、その抗体をコードする核酸は、その配列の３’および５’末端にハイブリダイズすることができる合成プライマーを使用するＰＣＲ増幅によって、または特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用するクローニングによって、適する源（例えば、抗体ｃＤＮＡライブラリ、または免疫グロブリンを発現する任意の組織もしくは細胞から生成されたｃＤＮＡライブラリ）から得ることができる。

【０２６８】

特定の抗原を特異的に認識する抗体（またはそうした免疫グロブリンをコードする核酸

をクローニングするためのｃＤＮＡライブラリのための源）が市販されていない場合、特定の抗原に特異的な抗体は、当該技術分野において公知の任意の方法によって、例えば、ウサギなどの患者を免疫してポリクローナル抗体を産生させることによって、あるいは例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７）が記載しているように、またはＫｏｚｂｏｒら（１９８３，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ４：７２）もしくはＣｏｌｅら（１９８５ ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６）が記載しているように、モノクローナル抗体を産生させることによって、産生させることができる。あるいは、特定の抗原に結合するＦａｂフラグメントのクローンについて（例えば、Ｈｕｓｅら、１９８９，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１に記載されているように）Ｆａｂ発現ライブラリをスクリーニングすることによって、または抗体ライブラリをスクリーニングすること（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎら、１９９１，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４；Ｈａｎｅら、１９９７ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：４９３７参照）によって、抗体の少なくともＦａｂ部分をコードするクローンを得ることができる。

【０２６９】

抗体の少なくとも可変ドメインをコードする核酸配列が得られたら、それを、その抗体の定常領域をコードするヌクレオチド配列を含有するベクターに導入することができる（例えば、ＷＯ ８６／０５８０７；ＷＯ ８９／０１０３６；およびＵＳ ５１２２４６４参照）。完全抗体分子の発現が可能な完全軽または重鎖を含有するベクターを利用することができる。その後、その抗体をコードする核酸は、スルフヒドリル基を含有しないアミノ酸残基で鎖間ジスルフィド結合に関与する１つ以上の可変領域システイン残基を置換する（または欠失させる）ために必要なヌクレオチド置換または欠失を導入するために、使用することができる。そうした修飾は、ヌクレオチド配列への特定の突然変異または欠失の導入のための当該技術分野において公知の任意音方法、例えば、限定ではないが、化学的突然変異誘発およびインビトロ部位特異的突然変異誘発（Ｈｕｔｃｈｉｎｓｏｎら、１９７８，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５３：６５５１）によって、行うことができる。

【０２７０】

加えて、適切な生物活性のヒト抗体分子からの遺伝子と共に適切な抗原特異性のマウス抗体分子からの遺伝子をスプライシングすることによる、「キメラ抗体」の生産のために開発された技術（Ｍｏｒｒｉｓｏｎら、１９８４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８１：８５１－８５５；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒら、１９８４，Ｎａｔｕｒｅ ３１２：６０４－６０８；Ｔａｋｅｄａら、１９８５，Ｎａｔｕｒｅ ３１４：４５２－４５４）を使用することができる。キメラ抗体は、異なる部分が異なる動物種に由来する分子、例えば、マウスモノクローナル抗体に由来する可変領域とヒト免疫グロブリン定常領域を有するもの（例えば、ヒト化抗体）である。

【０２７１】

あるいは、一本鎖抗体の生産について記載されている技術（ＵＳ ４，６９４，７７８；Ｂｉｒｄ，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２；Ｈｕｓｔｏｎら、１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３；およびＷａｒｄら、１９８９，Ｎａｔｕｒｅ ３３４：５４４－５４）を採用して、一本鎖抗体を生産することができる。一本鎖抗体は、アミノ酸架橋によりＦｖ領域の重鎖フラグメントと軽鎖フラグメントを連結させて、一本鎖ポリペプチドを生じさせることによって形成される。大腸菌における機能的Ｆｖフラグメントの組立てのための技術を使用してもよい（Ｓｋｅｒｒａら、１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：１０３８－１０４１）。

【０２７２】

特定のエピトープを認識する抗体フラグメントは、公知の技術によって生じさせることができる。例えば、そうしたフラグメントとしては、抗体分子のペプチン消化によって生産することができるＦ（ａｂ’）２フラグメント、およびそれらのＦ（ａｂ’）２フラグメントのジスルフィド架橋を還元することによって産生させることができるＦａｂフラグ

メントが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７３】

抗体をコードする核酸配列が得られたら、その抗体の生産のためのベクターを、当該技術分野において周知の技術を使用する組換えＤＮＡ技術によって生産することができる。当業者に周知の方法を使用して、抗体コーディング配列と適切な転写および翻訳調節シグナルとを有する発現ベクターを構築することができる。これらの方法としては、例えば、インビトロ組換えＤＮＡ技術、合成技術、およびインビボ遺伝子組換えが挙げられる。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（１９９０，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）およびＡｕｓｕｂｅｌら（ｅｄｓ．，１９９８，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ）に記載されている技術を参照のこと。

【０２７４】

ポリクローナル抗体は、適切な抗原およびアジュバントの多数回皮下（ｓｃ）または腹腔内（ｉｐ）注射によって動物において産生させることができる。二官能性または誘導体化剤、例えば、マレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル（システイン残基によりコンジュゲーション）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（リシン残基による）、グルタルアルデヒド、無水コハク酸、$SOCl_2$、または$R^1N=C=NR$（この場合、ＲおよびR^1は、異なるアルキル基である）を使用して、免疫される種において免疫原性であるタンパク質（例えば、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリンまたは大豆トリプシン阻害剤）に適切な抗原をコンジュゲートさせることは、有用であり得る。

【０２７５】

モノクローナル抗体は、実質的に均一な抗体の集団から得られる。すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある自然発生突然変異を除き、同一である。従って、修飾語「モノクローナル」は、別個の抗体の混合物ではないという抗体の特徴を示すものである。例えば、モノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）が最初に記載したハイブリドーマ法を使用して作製することができ、または組換えＤＮＡ法（ＵＳ ４８１６５６７）によって製造することができる。その後、ポリエチレングリコールなどの適する融合剤を使用することによりリンパ球を骨髄腫細胞と融合させて、ハイブリドーマ細胞を形成する（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６）。抗体をコードするＤＮＡの細菌における組換え発現に関する論評論文としては、Ｓｋｅｒｒａら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，５：２５６－２６２（１９９３）およびＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖｓ．，１３０：１５１－１８８（１９９２）が挙げられる。

【０２７６】

モノクローナル抗体または抗体フラグメントは、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら（１９９０）Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４；Ｃｌａｃｋｓｏｎら（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８；およびＭａｒｋｓら（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７に記載されている技術を使用して産生された抗体ファージライブラリから単離することができる。後続の出版物には、連鎖シャッフリングによる高親和性（ｎｍ範囲）ヒト抗体の生産（Ｍａｒｋｓら（１９９２）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１０：７７９－７８３）ならびに非常に大きなファージライブラリを構築するための戦略としてコンビナトリアル感染およびインビボ組換え（Ｗａｔｅｒｈｏｕｓｅら（１９９３）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．，２１：２２６５－２２６６）が記載されている。このように、これらの技術は、モノクローナル抗体の単離のための伝統的なモノクローナル抗体ハイブリドーマ技術の実行可能な選択肢である。

【０２７７】
ＤＮＡは、例えば、相同マウス配列の代わりにヒト重鎖および軽鎖定常ドメインのコーディング配列を用いることにより（ＵＳ　４８１６５６７；およびＭｏｒｒｉｓｏｎら、（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：６８５１）、または非免疫グロブリンポリペプチドのコーディング配列のすべてまたは一部を免疫グロブリンコーディング配列に共有結合で接合させることにより、修飾することもできる。
【０２７８】
ヒト化は、ヒト抗体の対応する配列を超可変領域配列で置換することによって行うことができる（Ｊｏｎｅｓら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５２２－５２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら（１９８８）Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２７；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３９：１５３４－１５３６）。従って、そうした「ヒト化」抗体は、インタクトのものより実質的に少ないヒト可変ドメインが非ヒト種からの対応する配列によって置換されている、キメラ抗体（ＵＳ　４８１６５６７）である。実際、ヒト化抗体は、一般に、一部の超可変領域およびことによると一部のＦＲ残基が、齧歯動物抗体における類似した部位からの残基によって置換されている、ヒト抗体である（Ｓｉｍｓら（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２２９６；Ｃｈｏｔｈｉａら（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９６：９０１；Ｃａｒｔｅｒら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５；Ｐｒｅｓｔａら、（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３）。
【０２７９】
様々な形態のヒト化抗体が考えられる。例えば、ヒト化抗体は、Ｆａｂなどの抗体フラグメントであってもよい。あるいは、ヒト化抗体は、インタクトＩｇＧ１抗体などのインタクト抗体であってもよい。ＥｒｂＢ２の細胞外ドメインに特異的に結合するマウスモノクローナル抗体４Ｄ５を、Ｈｕｄｚｉａｋら（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ）８４：７１５８－７１６３に記載されているようなＮＩＨ　３Ｔ３／ＨＥＲ２－3_{400}細胞（約1×10^{5}のＥｒｂＢ２分子／細胞を発現する）から、Ｆｅｎｄｌｙら（１９９０）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　５０：１５５０－１５５８に記載されているように生産し、２５ｍＭのＥＤＴＡを含有するリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で回収し、ＢＡＬＢ／ｃマウスを免疫するために使用する。ハイブリドーマ上清を、ＥＬＩＳＡおよび放射性免疫沈降法により、ＥｒｂＢ２結合についてスクリーニングした。
【０２８０】
ヒト化の代案として、ヒト抗体を産生させることができる（Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：２５５１；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ，３６２：２５５－２５８；Ｂｒｕｇｇｅｒｍａｎｎら（１９９３）Ｙｅａｒ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏ．７：３３；およびＵＳ　５５９１６６９、ＵＳ　５５８９３６９、ＵＳ　５５４５８０７）。
【０２８１】
あるいは、ファージディスプレイ技術（ＭａＣａｆｆｅｒｔｙら、（１９９０）Ｎａｔｕｒｅ　３４８：５５２－５５３）を使用して、未免疫ドナーからの免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーからヒト抗体および抗体フラグメントをインビトロで生産することができる（Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｋｅｖｉｎ　Ｓ．ａｎｄ　Ｃｈｉｓｗｅｌｌ，Ｄａｖｉｄ　Ｊ．，（１９９３）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　３：５６４－５７１；Ｃｌａｃｋｓｏｎら（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８）。インビトロ活性化Ｂ細胞により、ヒト抗体を産生させることもできる（ＵＳ　５５６７６１０およびＵＳ　５２２９２７５参照）。ヒト抗ＥｒｂＢ２抗体は、ＵＳ　５７７２９９７およびＷＯ　９７／００２７１に記載されている。
【０２８２】
抗体フラグメントの生産のために、様々な技術が開発された（Ｍｏｒｉｍｏｔｏら（１

９９２）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４：１０７－１１７；およびＢｒｅｎｎａｎら（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１；Ｃａｒｔｅｒら（１９９２）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：１６３－１６７；ＷＯ ９３／１６１８５；ＵＳ ５５７１８９４；ＵＳ ５５８７４５８；ＵＳ ５６４１８７０）。

【０２８３】

本明細書に記載する抗体のアミノ酸配列修飾（単数または複数）が考えられる。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特徴を改善することが望ましい場合もある。アミノ酸配列変異体は、核酸を発現する抗体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、作製することができる。そうした修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基、からの欠失、および／または、への挿入および／またはの置換が挙げられる。最終生成物が、所望の特性を有することを条件として、欠失と挿入と置換を任意に組み合わせて、最終構築物に到達する。アミノ酸変更、例えばグリコシル化部位の数および位置の変更、によっても、抗体の後翻訳プロセスを改変することができる。

【０２８４】

突然変異誘発に好ましい位置である抗体の一定の残基または領域の同定に有用な方法は、「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる（Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５）。アミノ酸配列挿入としては、長さが１つの残基から１００以上の残基を含有するポリペプチドにわたるアミノ－および／またはカルボキシル－末端融合、ならびに単一または多数のアミノ酸残基の配列内挿入が挙げられる。末端挿入の例としては、Ｎ－末端メチオニル残基、または細胞障害性ポリペプチドに融合した抗体が挙げられる。他の挿入変異体としては、抗体の血清半減期を増加させる、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドへの抗体のＮ－もしくはＣ－末端への融合が挙げられる。

【０２８５】

アルブミンに特異的に結合するペプチド配列を、抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を含む抗体に融合またはコンジュゲートさせることができる。血漿－タンパク質結合は、抗体またはＡＤＣなどの短寿命分子の薬物動態特性を改善する有効な手段であり得る。血清アルブミン結合ペプチド（ＡＢＰ）は、組織取り込み、クリアランス、浸透および拡散の改変をはじめとする融合活性ドメインタンパク質の薬力学を改変し、血清半減期を増加させることができる。これらの薬力学パラメータは、適切な血清アルブミン結合ペプチド配列の特異的選択によって調節することができる（ＵＳ ２００４０００１８２７の［００７６］）。一連のアルブミン結合ペプチドが、ファージディスプレイスクリーニングによって特定された（Ｄｅｎｎｉｓら（２００２）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７７：３５０３５－３５０４３の表ＩＩＩおよびＩＶ、頁３５０３８；ＷＯ ０１／４５７４６；ならびにＷＯ ０１／４５７４６の頁１２－１３（これらのすべてが、本明細書に参照により取り入れられている）。

【０２８６】

もう１つのタイプの変異体は、アミノ酸置換変異体である。置換的突然変異誘発のための非常に関心の高い部位としては、超可変領域が挙げられるが、ＦＲ改変も考えられる。

【０２８７】

抗体の生物学的特性の実質的な修飾は、（ａ）例えばシートもしくはヘリカル配座のような、置換領域内のポリペプチド骨格の構造、（ｂ）ターゲット部位における分子の電荷もしくは疎水性、または（ｃ）側鎖のかさ、の維持に対するそれらの影響が有意に異なる、選択的置換によって遂行される。天然残基は、共通の側鎖特性に基づいてグループに分けられる：

（１）疎水性：ノルロイシン、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）鎖の配向に影響を及ぼす残基：ｇｌｙ、ｐｒｏ；および
（６）芳香族：ｔｒｐ、ｔｙｒ、ｐｈｅ。

【０２８８】
非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーと別のクラスのものとの交換を含意するだろう。

【０２８９】
抗体の正しい配座の維持に関与しない任意のシステイン残基を、一般にはセリンで、置換して分子の酸化安定性を向上させ、異常な架橋を防止することもできる。逆に言えば、システイン結合（単数または複数）を抗体に追加して、その安定性を向上させることができる（特に、抗体がＦｖフラグメントなどの抗体フラグメントである場合）。

【０２９０】
本発明の抗体を、例えば、抗体の抗原依存性細胞介在細胞障害（ＡＤＣＣ）および／または補体依存性細胞障害（ＣＤＣ）を強化するように、エフェクター機能について調節することが望ましい場合がある。これは、抗体のＦｃ領域に１つ以上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。あるいはまたは加えて、システイン残基（単数または複数）をＦｃ領域に導入し、それによってこの領域における鎖間ジスルフィド結合形成を可能にする。こうして産生させたホモ二量体抗体は、改善された内在化能力ならびに／または増加された補体介在細胞致死および抗体依存性細胞障害性（ＡＤＣＣ）を有することができる。Ｃａｒｏｎら、Ｊ．Ｅｘｐ Ｍｅｄ．１７６：１１９１－１１９５（１９９２）およびＳｈｏｐｅｓ，Ｂ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：２９１８－２９２２（１９９２）参照。Ｗｏｌｆｆら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５３：２５６０－２５６５（１９９３）に記載されているようなヘテロ二官能性架橋を用いて、強化された抗腫瘍活性を有するホモ二量体抗体を作製することもできる。あるいは、二重Ｆｃ領域を有し、そのために強化された補体溶解およびＡＤＣＣ能力を有することができる抗体を遺伝子工学で作ることができる。Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎら、Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ３：２１９－２３０（１９８９）参照。

【０２９１】
抗体の血清半減期を増加させるために、例えば、ＵＳ ５７３９２７７に記載されているように、抗体（特に、抗体フラグメント）にサルベージ受容体結合性エピトープを導入してもよい。本明細書で用いる場合、用語「サルベージ受容体結合性エピトープ」は、ＩｇＧ分子のインビボ血清半減期を増加させる原因である、ＩｇＧ分子のＦｃ領域（例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、またはIgG_4）のエピトープを指す。

【０２９２】
一部の抗体は、それらの定常領域内の保存位置でグリコシル化される（Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ａｎｄ Ｌｕｎｄ、（１９９７）Ｃｈｅｍ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６５：１１１－１２８；Ｗｒｉｇｈｔ ａｎｄ Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，（１９９７）ＴｉｂＴＥＣＨ １５：２６－３２）。免疫グロブリンのオリゴ糖側鎖は、タンパク質機能に影響を及ぼし（Ｂｏｙｄら、（１９９６）Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：１３１１－１３１８；Ｗｉｔｔｗｅ ａｎｄ Ｈｏｗａｒｄ、（１９９０）Ｂｉｏｃｈｅｍ．２９：４１７５－４１８０）、ならびに糖タンパク質部分間の分子内相互作用（これはその糖タンパク質の配座および提示される三次元表面に影響を及ぼし得る）に影響を及ぼす（Ｈｅｆｆｅｒｉｓ ａｎｄ Ｌｕｎｄ、上記；Ｗｙｓｓ ａｎｄ Ｗａｇｎｅｒ、（１９９６）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．７：４０９－４１６；Ｍａｌｈｏｔｒａら、（１９９５）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．１：２３７－２４３；Ｈｓｅら、（１９９７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：９０６２－９０７０；ＵＳ ５０４７３３５；ＵＳ ５５１０２６１；ＵＳ ５２７８２９９）。

【０２９３】
抗体薬物コンジュゲートの合成
本発明の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、下に概要を示す合成手順を使用して作

製することができる。ＡＤＣは、薬物および抗体に結合するための反応性部位を有するリンカーを使用して適便に作製することができる。１つの態様において、リンカーは、抗体上に存在する求核基に対して反応性である求電子基を有する反応性部位を有する。抗体上の有用な求核基としては、スルフヒドリル、ヒドロキシルおよびアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。抗体の求核基のヘテロ原子は、リンカー上の求電子基に対して反応性であり、リンカーユニットへの共有結合を形成する。有用な求電子基としては、マレイミドおよびハロアセトアミド基が挙げられるが、これらに限定されない。求核基は、抗体取り付けに適便な部位となる。

【０２９４】

もう１つの実施形態において、リンカーは、抗体上に存在する求電子基に対して反応性である求核基を有する反応性部位を有する。抗体上の有用な求電子基としては、アルデヒドおよびケトンカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。リンカーの求核基のヘテロ原子は、抗体上の求電子基と反応し、抗体ユニットへの共有結合を形成することができる。リンカー上の有用な求核基としては、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレートおよびアリールヒドラジドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体上の求電子基は、リンカーの取り付けに適便な部位となる。

【０２９５】

カルボン酸官能基およびクロロホルメート官能基も、リンカーのための有用な反応性部位である。これらは、薬物の第二アミノ基と反応してアミド連結を形成することができるからである。薬物のアミノ基、例えばＮ－メチルバリン（しかし、これに限定されない）と反応してカルバメート連結を形成することができる、リンカー上のカーボネート官能基、例えばｐ－ニトロフェニルカーボネート（しかし、これに限定されない）も、反応性部位として有用である。一般に、ペプチド系薬物は、２つ以上のアミノ酸および／またはペプチドフラグメント間でのペプチド結合の形成によって作製することができる。そうしたペプチド結合は、例えば、ペプチド化学分野では周知である液相合成法（Ｅ．Ｓｃｈｒｏｄｅｒ ａｎｄ Ｋ．Ｌｕｂｋｅ，「Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ」，ｖｏｌｕｍｅ １，ｐｐ ７６－１３６，１９６５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ）に従って、作製することができる。

【０２９６】

より詳細に下で説明するように、本発明のＡＤＣは、薬物および抗体に結合するための反応性官能基を２つ以上有するリンカーを使用して適便に作製することができる。本発明の１つの態様において、リンカーは、抗体上に存在する求核基と反応性である求電子基を有する。抗体上の有用な求核基としては、スルフヒドリル、ヒドロキシおよびアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。抗体の求核基のヘテロ原子は、リンカー上の求電子基に対して反応性であり、リンカーユニットへの共有結合を形成する。有用な求電子基としては、マレイミド、カーボネートおよびハロアセトアミド基が挙げられるが、これらに限定されない。この求電子基は、抗体取り付けに適便な部位となる。

【０２９７】

もう１つの実施形態において、リンカーは、抗体上に存在する求電子基に対して反応性である求核基を有する反応性官能基を有する。抗体上の有用な求電子基としては、アルデヒドおよびケトンカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。リンカーの求核基のヘテロ原子は、抗体上の求電子基と反応し、抗体ユニットへの共有結合を形成することができる。リンカー上の有用な求核基としては、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート、およびアリールヒドラジドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体上の求電子基は、リンカーへの取り付けに適便な部位となる。

【０２９８】

一般に、ペプチドタイプのリンカーは、２つ以上のアミノ酸および／またはペプチドフラグメント間でのペプチド結合の形成によって作製することができる。そうしたペプチド

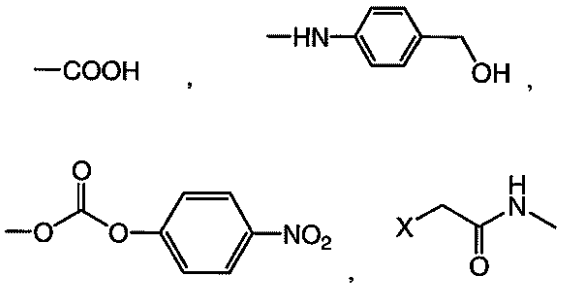
結合は、例えば、ペプチド化学分野では周知である液相合成法（Ｅ．Ｓｃｈｒｏｄｅｒ ａｎｄ Ｋ．Ｌｕｂｋｅ，「Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ」，ｖｏｌｕｍｅ １，ｐｐ ７６－１３６，１９６５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ）に従って、作製することができる。

【０２９９】

スペーサー、ストレッチャーおよびアミノ酸ユニットを含めて、リンカー中間体は、反応の任意の組み合わせまたは順序で組み立てることができる。スペーサー、ストレッチャーおよびアミノ酸ユニットは、天然では求電子性、求核性、遊離ラジカルである反応性官能基を利用することができる。反応性官能基としては次のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【０３００】

【化１１３】



（式中、Ｘは、脱離基、例えば、Ｏ－メシル、Ｏ－トシル、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、アルキルジスルフィドもしくはアリールジスルフィド（ＲＳＳ－）、またはマレイミド基である）。

【０３０１】

もう１つの実施形態において、リンカーは、可溶性または反応性を調節する基で置換することができる。例えば、スルホネート置換基は、その試薬の水溶性を増加させ、リンカー試薬と抗体または薬物部分とのカップリング反応を助長すること、すなわち、ＡＤＣを作製するために利用される合成経路に依存してＡｂ－ＬとＤまたはＤ－ＬとＡｂのカップリング反応を助長することができる。

【０３０２】

本発明の化合物は、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＩ．６１１０５ Ｕ．Ｓ．Ａから市販されている架橋試薬：ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、およびスルホ－ＳＭＰＢ、ならびにＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を用いて作製されるＡＤＣを特に考えているがこれに限定されない。２００３－２００４ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ａｎｄ Ｃａｔａｌｏｇの頁４６７－４９８参照。

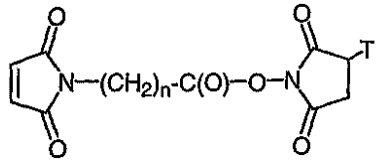
【０３０３】

有用なリンカーは、市場の供給業者、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ．（Ｂｏｕｌｄｅｒ，ＣＯ）から得ることもでき、またはＦｉｒｅｓｔｏｎｅら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９５，６０，５３５２－５）へのＵＳ ６２１４３４５、Ｆｒｉｓｃｈら、（１９９６）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．，７，１８０－１８６に従って合成することができる。

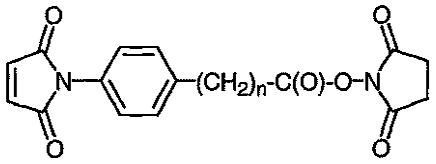
【０３０４】

下で説明するＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｂｏｕｌｄｅｒ，ＣＯ）からの市販中間体を使用し、公知の有機合成技術を利用することにより、有用なストレッチャーをリンカーに組み込むことができる。

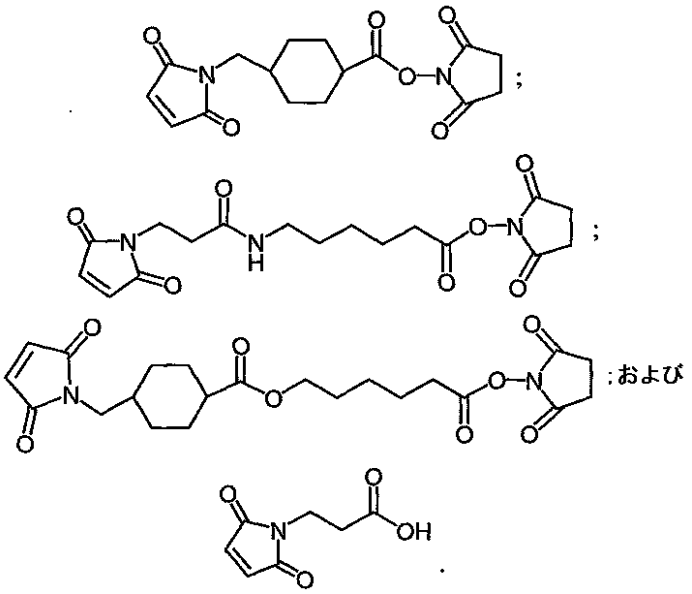
【０３０５】
式（ＩＩＩａ）のストレッチャーは、以下の中間体とアミノ酸ユニットのＮ末端とを反応させることによって、リンカーに導入することができる：
【０３０６】
【化１１４】



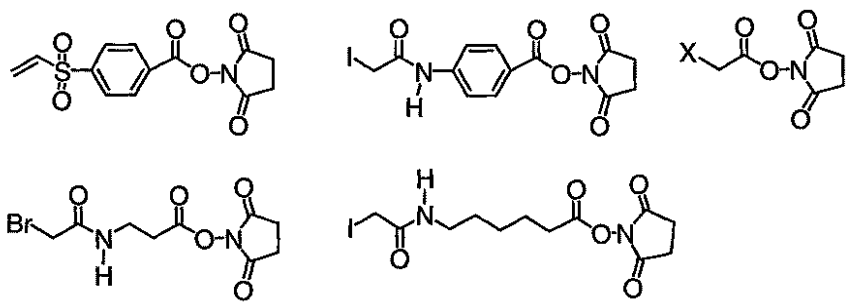
（この式中、ｎは、１－１０の範囲の整数であり、Ｔは、－Ｈまたは－ＳＯ$_3$Ｎａである）；
【０３０７】
【化１１５】



（この式中、ｎは、０－３の範囲の整数である）
【０３０８】
【化１１６】



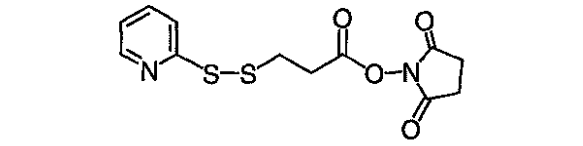
以下の二官能性試薬とアミノ酸ユニットのＮ末端との反応によって、ストレッチャーユニットをリンカーに導入することができる：
【０３０９】
【化１１７】

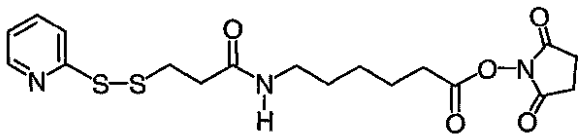


（式中、Ｘは、ＢｒまたはＩである）。以下の二官能性試薬とアミノ酸ユニットのＮ末端とを反応させることによって、式ＩＩＩａおよびＩＩＩｂのストレッチャーユニットをリンカーに導入することもできる：

【０３１０】

【化１１８】

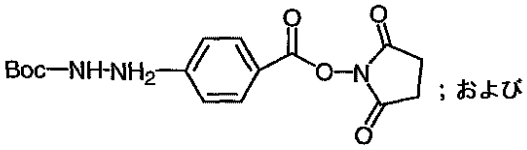




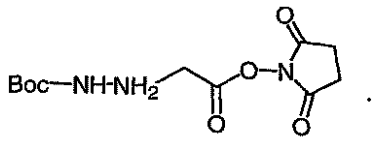
式（Ｖａ）のストレッチャーユニットは、以下の中間体とアミノ酸ユニットのＮ末端とを反応させることによって、リンカーに導入することができる：

【０３１１】

【化１１９】



；および



.

他の有用なストレッチャーは、公知の手順に従って合成することができる。アミノオキシストレッチャー（$H_2N-O-R^{17}-C(O)-$）は、Ｊｏｎｅｓ，Ｄ．Ｓ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２０００，４１（１０），１５３１－１５３３；およびＧｉｌｏｎ，Ｃ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９６７，２３（１１），４４４１－４４４７に記載されている手順に従って、ハロゲン化アルキルをＮ－Ｂｏｃ－ヒドロキシルアミンで処理することにより作製することができ、この場合、$-R^{17}-$は、$-C_1-C_{10}$アルキレン－、$-C_3-C_8$カルボシクロ－、－Ｏ－（C_1-C_8アルキル）－、－アリーレン－、$-C_1-C_{10}$アルキレン－アリーレン－、－アリーレン－C_1-C_{10}アルキレン－、$-C_1-C_{10}$アルキレン－（C_3-C_8カルボシクロ）－、－（C_3-C_8カルボシクロ）－C_1-C_{10}アルキレン－、$-C_3-C_8$ヘテロシクロ－、$-C_1-C_{10}$アルキレン－（C_3-C_8ヘテロシクロ）－、－（C_3-C_8ヘテロシクロ）－C_1-C_{10}アルキレン－、－$(CH_2CH_2O)_r-$、－$(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$から選択され、およびｒは、１－１０の範囲の整数である。イソチオシアネートストレッチャー（$S=C=N-R^{17}-C(O)-$）は、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，１９７５，８７（１４），５１７に記載されているように、イソチオシアナトカルボン酸塩化物から作製することができる。

【０３１２】

図６は、マレイミドストレッチャーと、場合によってはｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）自壊的スペーサーとを有する、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔまたはｖｃ）ジペプチドリンカーを作製するための方法を示すものであり、図中のＱは、$-C_1-C_8$アルキル、$-O-(C_1-C_8$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；ならびにｍは、０－４の範囲の整数である。

【０３１３】
図７は、マレイミドストレッチャーユニットとｐ－アミノベンジルオキシカルボニル自壊的ストレッチャーユニットとを有する、ｐｈｅ－ｌｙｓ（Ｍｔｒ）ジペプチドリンカーユニットの合成を図示するものであり、図中のＱは、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；ならびにｍは、０－４の範囲の整数である。出発原料、ｌｙｓ（Ｍｔｒ）は、市販されており（Ｂａｃｈｅｍ，Ｔｏｒｒａｎｃｅ，ＣＡ）、またはＤｕｂｏｗｃｈｉｋら、（１９９７）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，３８：５２５７－６０に従って作製することができる。
【０３１４】
図８は、リンカーが薬物部分のアミノ酸基と反応して、薬物ユニットをリンカーユニットに連結させるアミドまたはカルバメート基を含有するＡＤＣを形成したことを示すものである。リンカーＡＪの場合にようにリンカー中間体がカルボン酸基を有するとき、ＨＡＴＵまたはＰｙＢｒｏｐおよび適切なアミン塩基を使用してカップリング反応を行って、薬物ユニットとリンカーユニットの間にアミド結合を含有する薬物－リンカー化合物ＡＫを得ることができる。リンカーＡＬの場合のように官能基がカーボネートであるとき、ＤＭＦ／ピリジンの混合物中のＨＯＢｔを使用してリンカーを薬物にカップリングさせて、薬物ユニットとリンカーユニットの間にカルバメート結合を含有する薬物－リンカー化合物ＡＭを生じさせることができる。あるいは、リンカーＡＮの場合のように反応性官能基が良好な脱離基であるとき、求核置換プロセスによりリンカーを薬物のアミン基とカップリングさせて、薬物ユニットとリンカーユニットの間にアミン連結を有する薬物－リンカー化合物（ＡＯ）を生じさせることができる。薬物－リンカー化合物を形成するための薬物の抗体への連結に有用な実例となる方法を図８に図示し、一般手順Ｇ－Ｈにおいて概説する。
【０３１５】
一般手順Ｇ：ＨＡＴＵを使用するアミド形成。薬物（Ｉｂ）（１．０当量）とカルボン酸基を含有するＮ－保護リンカー（１．０当量）とを、ジクロロメタンなどの適する有機溶媒で希釈し、得られた溶液を、ＨＡＴＵ（１．５当量）およびピリジンなどの有機塩基（１．５当量）で処理する。その反応混合物をアルゴンなどの不活性雰囲気下で６時間、攪拌させておき、この時間の間、ＨＰＬＣを使用して反応混合物をモニターする。その反応混合物を濃縮し、得られた残留物を、ＨＰＬＣを使用して精製して、式ＡＫのアミドを生じさせる。
【０３１６】
一般手順Ｈ：ＨＯＢｔを使用するカルバメート形成。炭酸ｐ－ニトロフェニル（１．１当量）と薬物（Ｉｂ）（１．０当量）とを有するリンカーＡＬの混合物をＤＭＦなどの非プロトン性有機溶媒で希釈して、５０－１００ｍＭの濃度を有する溶液を生じさせ、得られた溶液をＨＯＢｔ（２．０当量）で処理し、アルゴンなどの不活性雰囲気下に置く。その反応混合物を１５分間、攪拌させておき、その後、ピリジン（１／４　ｖ／ｖ）などの有機塩基を添加し、ＨＰＬＣを使用してその反応の進行をモニターする。リンカーは、一般に、１６時間で消費される。その後、その反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を、例えばＨＰＬＣを使用して精製して、カルバメートＡＭを生じさせる。
【０３１７】
ストレッチャーユニットが取り付けられていないリンカー試薬と薬物部分Ｄを反応させる、薬物－リンカー化合物の代替作製法の概要を、図８に示す。これは、Ｆｍｏｃ保護Ｎ末端を有するアミノ酸ユニットを有する中間体ＡＰを生じさせる。その後、Ｆｍｏｃ基を除去し、得られたアミン中間体ＡＱを、ＰｙＢｒｏｐまたはＤＥＰＣを使用して触媒するカップリング反応によって、ストレッチャーユニットに取り付ける。ブロモアセトアミドストレッチャーＡＲまたはＰＥＧマレイミドストレッチャーＡＳのいずれかを含有する薬物－リンカー化合物の構築を図９に図示する（図中、Ｑは、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり、ならびにｍは、０－４の範囲の整数である）。

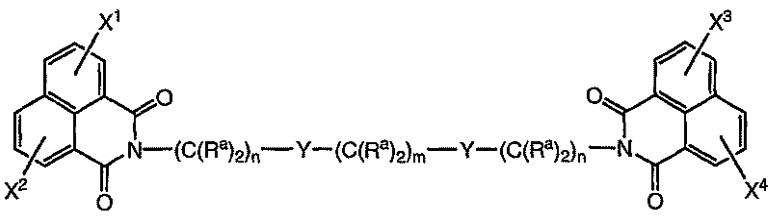
【０３１８】
図１０は、マレイミドストレッチャーユニットとビス（４－ヒドロキシメチル）スチレン（ＢＨＭＳ）ユニットとを有するｖａｌ－ｃｉｔジペプチドリンカーの合成を図示する、分枝スペーサーを含有するリンカーユニットの作製を示す図である。このＢＨＭＳ中間体（ＡＷ）の合成は、以前の文献手順（ＷＯ　９８／１３０５９およびＣｒｏｚｅｔら（１９８５）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，２６：５１３３－５１３４参照）から改良したものであり、出発原料として、市販の（４－ニトロベンジル）ホスホン酸ジエチル（ＡＴ）および市販の２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－オン（ＡＵ）を用いる。リンカーＡＹおよびＢＡは、中間体ＡＷから作製することができる。

【０３１９】
抗体への薬物部分のコンジュゲーション
本発明のビス１，８ナフタルイミド薬物部分とのコンジュゲーション用の抗体の１つの例示的作製方法は、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）などの還元剤で抗体を処理して、システインジスルフィド残基の一部またはすべてを還元して、高求核性システインチオール基（－CH_2SH）を形成することを伴う。例えば、部分的に還元された抗体は、Ｋｌｕｓｓｍａｎら（２００４），Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　１５（４）：７６５－７７３の頁７６６のコンジュゲーション法に従って、ナフタルイミド薬物－リンカー化合物、またはマレイミドもしくはα－ハロカルボニルなどの求電子官能基を有するリンカー試薬と反応する。

【０３２０】
例えば、ｐＨ８．０の５００ｍＭ　ホウ酸ナトリウムおよび５００ｍＭ　塩化ナトリウムに溶解した抗体、例えばトラスツズマブ、を過剰な１００ｍＭ　ジチオトレイトール（ＤＴＴ）で処理する。３７℃で約３０分間インキュベートした後、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５樹脂での溶離によって緩衝液を交換し、１ｍＭ　ＤＴＰＡを含有するＰＢＳで溶離する。その溶液の２８０ｎｍでの吸収から被還元抗体濃度を、ならびにＤＴＮＢ（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ）との反応および４１２ｎｍでの吸収の判定によりチオール濃度を決定することによって、チオール／Ａｂ値を確認する。ＰＢＳに溶解した被還元抗体を氷で冷却する。アセトニトリルおよび水に溶解した、濃度が判っている薬物リンカー（例えば、ＤＭＳＯ中のＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－ビス１，８ナフタルイミド）を、そのＰＢＳ中の冷却された被還元抗体に添加する。約１時間後、過剰のマレイミドを添加して反応を停止させ、一切の未反応抗体チオール基をキャップする。その反応混合物を遠心限外濾過によって濃縮し、ＡＤＣ、例えばトラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ビス１，８ナフタルイミド、をＰＢＳ中のＧ２５樹脂による溶離によって精製および脱塩し、滅菌条件下で０．２μｍフィルターによって濾過し、保管のために冷凍する。

【０３２１】
１，８ビス－ナフタルイミド化合物
複素環置換１，８ビス－ナフタルイミドは、式ＸＶまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の構造を有する：

【０３２２】
【化１２０】



XV

［式中、
Ｙは、Ｎ（R^b）、Ｃ（R^a）$_2$、ＯまたはＳであり；
R^aは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－Ｎ（R^b）$_2$、－Ｎ（R^b）$_3^+$、C_1－

C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－SO_2R^b、－S（＝O）R^b、－SR^b、－$SO_2N(R^b)_2$、－C（＝O）R^b、－CO_2R^b、－C（＝O）$N(R^b)_2$、－CN、－N_3、－NO_2、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_8トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；または一緒になる場合、同じ炭素原子上の２つのR^a基がカルボニル（＝O）を形成し、もしくは異なる炭素原子上の２つのR^a基が炭素原子数３から７の炭素環式、複素環式またはアリール環を形成し；

R^bは、H、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；ここで、

C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}置換アリールおよびC_2－C_{20}置換複素環は、F、Cl、Br、I、OH、－$N(R^b)_2$、－$N(R^b)_3^+$、C_1－C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、C_1－C_8アルキルスルホネート、C_1－C_8アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、C_1－C_8アルキルヒドロキシル、C_1－C_8アルキルチオール、－SO_2R^b、－S（＝O）R^b、－SR^b、－$SO_2N(R^b)_2$、－C（＝O）R^b、－CO_2R^b、－C（＝O）$N(R^b)_2$、－CN、－N_3、－NO_2、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_8トリフルオロアルキル、C_1－C_8アルキル、C_3－C_{12}カルボシクリル、C_6－C_{20}アリール、C_1－C_{20}複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネートおよびホスフェートから選択される１つ以上の置換基で独立して置換されており；

mは、１、２、３、４、５または６であり；

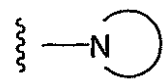
nは、１、２および３から独立して選択され；

X^1、X^2、X^3およびX^4は、F、Cl、Br、I、OH、－$N(R^b)_2$、－$N(R^b)_3^+$、－N（R^b）C（＝O）R^b、－N（R^b）C（＝O）$N(R^b)_2$、－N（R^b）$SO_2(R^b)_2$、－N（R^b）SO_2R^b、OR、OC（＝O）R^b、OC（＝O）$N(R^b)_2$、C_1－C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、－SO_2R^b、－SO_2Ar、－SOAr、－SAr、－$SO_2N(R^b)_2$、－SOR^b、－CO_2R^b、－C（＝O）$N(R^b)_2$、－CN、－N_3、－NO_2、C_1－C_8アルコキシ、C_1－C_8トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8置換アルキル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_8置換アルケニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_8置換アルキニル、C_6－C_{20}アリール、C_6－C_{20}置換アリール、C_1－C_{20}複素環およびC_1－C_{20}置換複素環から独立して選択され；またはX^1とX^2が一緒に、およびX^3とX^4が一緒に、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－を独立して形成し；ならびに

X^1、X^2、X^3およびX^4のうちの少なくとも１つは、下記構造を有する窒素連結C_1－C_{20}ヘテロシクリル：

【０３２３】

【化１２１】



（この式中の波線は、１，８ナフタルイミド炭素への取り付け部位を示す）

であるが、但し、

X^1、X^2、X^3およびX^4のうちの少なくとも１つが、１，８ナフタルイミドの３位

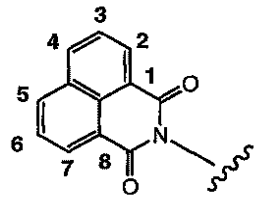
の窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルであり、Ｒ^{a}のそれぞれが、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルであるときには、Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）でないことを条件とする］。

【０３２４】

本明細書では説明を目的として、１，８ナフタルイミド芳香族炭素原子のそれぞれに、下記構造に従って番号を付与している：

【０３２５】

【化１２２】



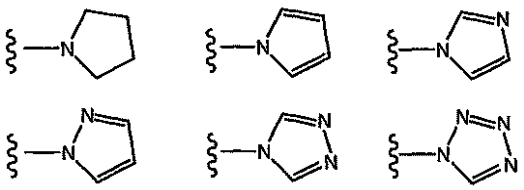
窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル置換基は、少なくとも１つの窒素原子を含む。窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル置換基の窒素原子は、式ＸＶ化合物の１，８ナフタルイミド基のアリール炭素に直接結合している。窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル置換基としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロール、ピロリジニル、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾリル、イミダゾリジニル、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジニル、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾール、イソインドールの位置２、またはイソインドリン、モルホリンの位置４、および９カルバゾリル（β－カルボリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２６】

例示的窒素連結Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル置換基としては、以下の構造（これらの構造中の波線は、１，８ナフタルイミド基への共有結合での取り付けを示す）が挙げられるが、これらに限定されない：

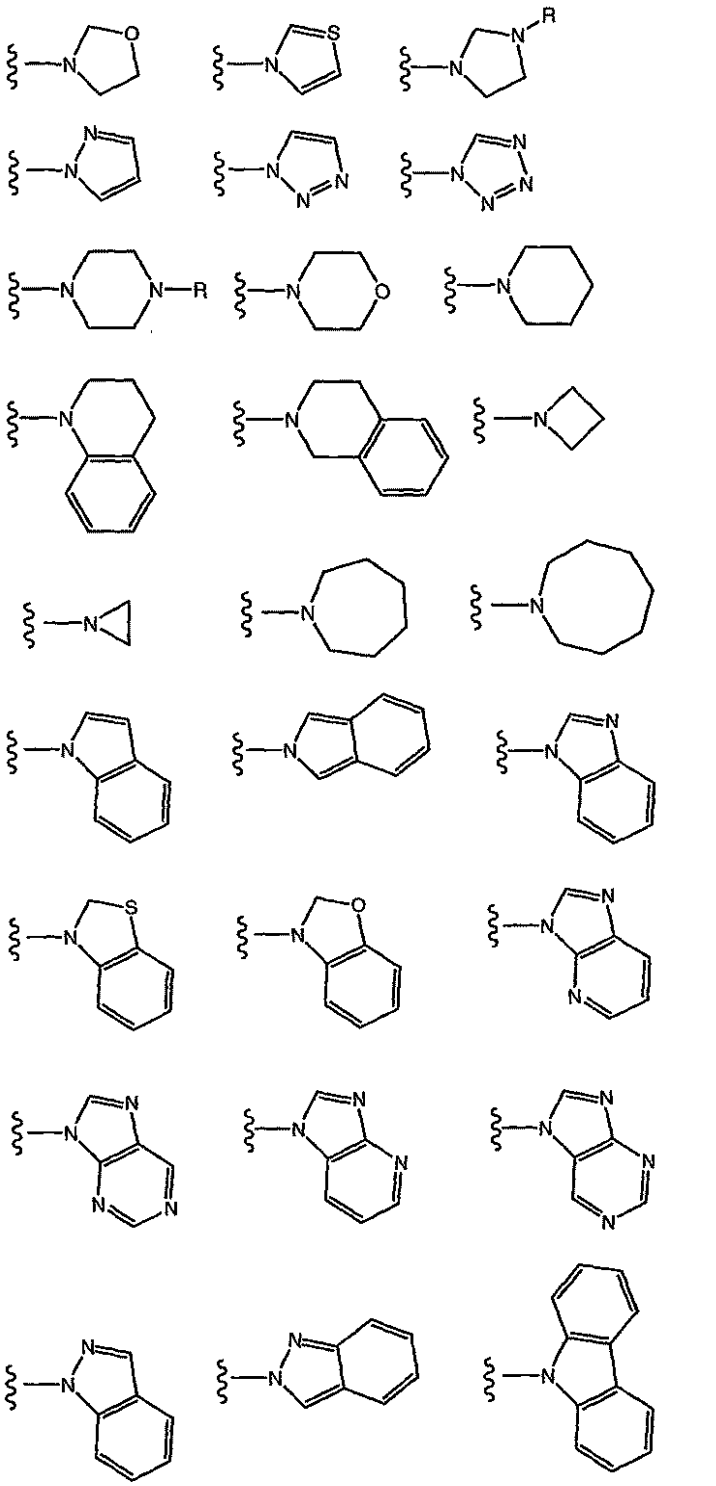
【０３２７】

【化１２３】

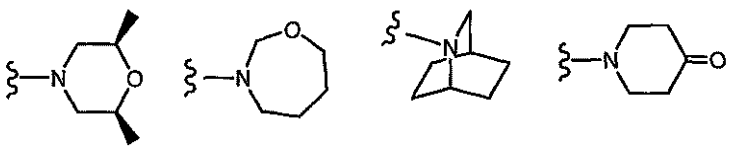


【０３２８】

【化１２４】



【０３２９】
【化１２５】

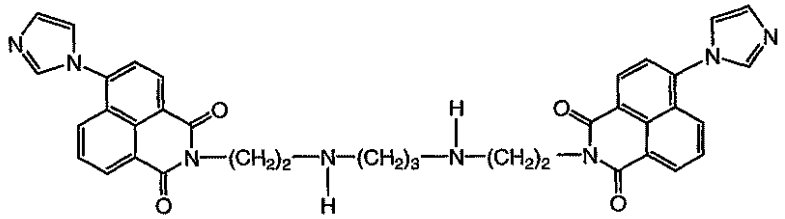


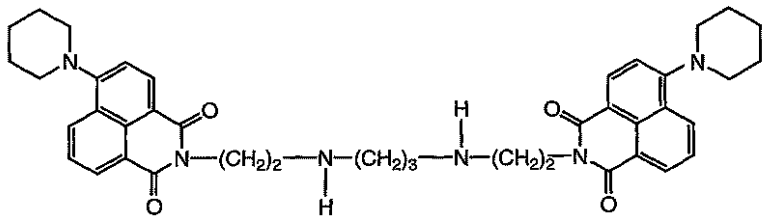
１，８ナフタルイミド芳香族炭素原子は、２－７の位置においてＨに加えて一定範囲の置換基（Ｘ^{1}－Ｘ^{4}）で独立して置換されている場合がある。２つの１，８ナフタルイミ

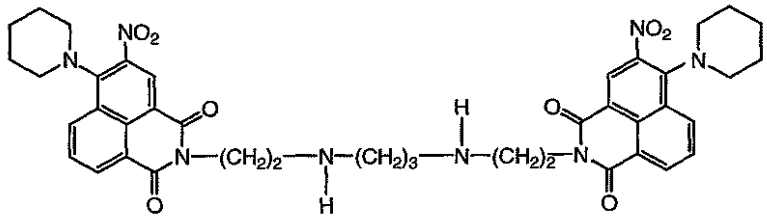
ド基が同じであり、ＹがＮ（Ｒ^{b}）であり、ｎが２であり、ｍが３でありＲ^{a}およびＲ^{b}がＨである、Ｉの例示的実施形態としては、下記の例示的構造が挙げられる：

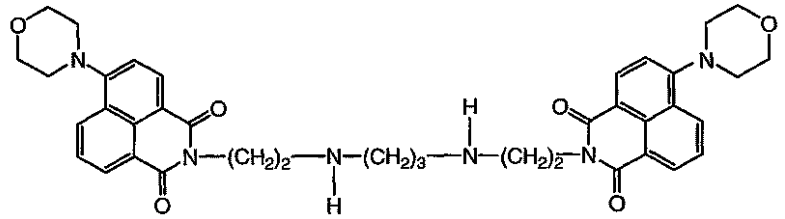
【０３３０】

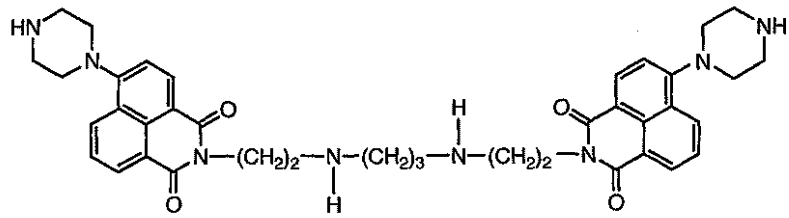
【化１２６】





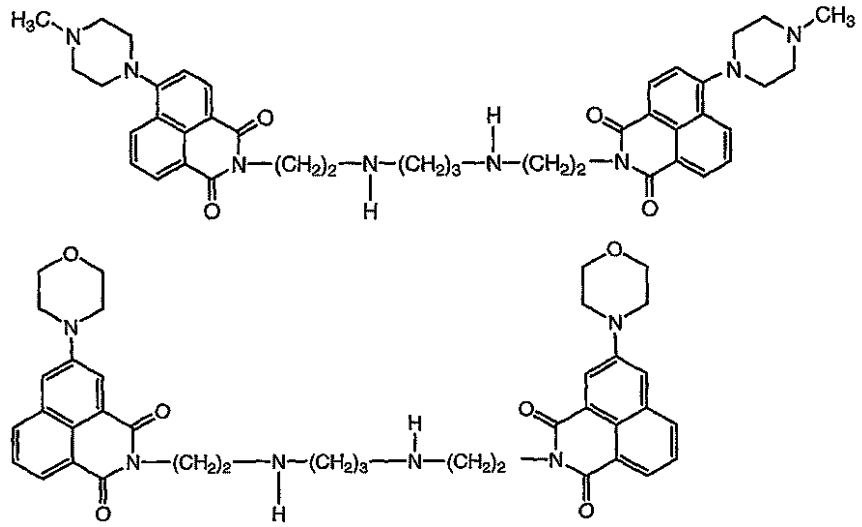






【０３３１】

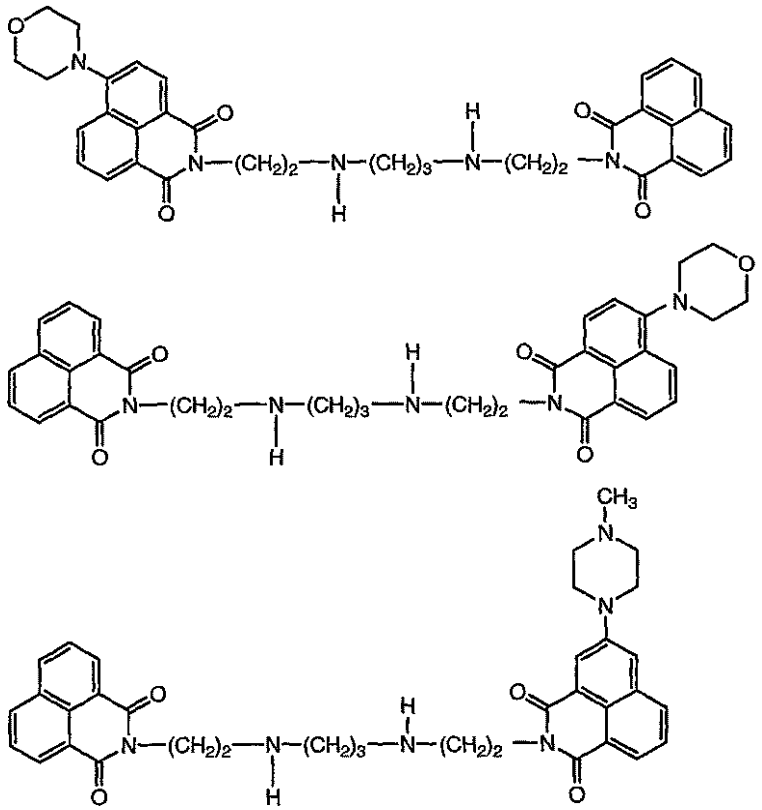
【化１２７】



２つの１，８ナフタルイミド基が同じでなく、ＹがＮ（Ｒ^{b}）であり、ｎが２であり、ｍが３でありＲ^{a}およびＲ^{b}がＨである、例示的実施形態としては、下記構造が挙げられる：

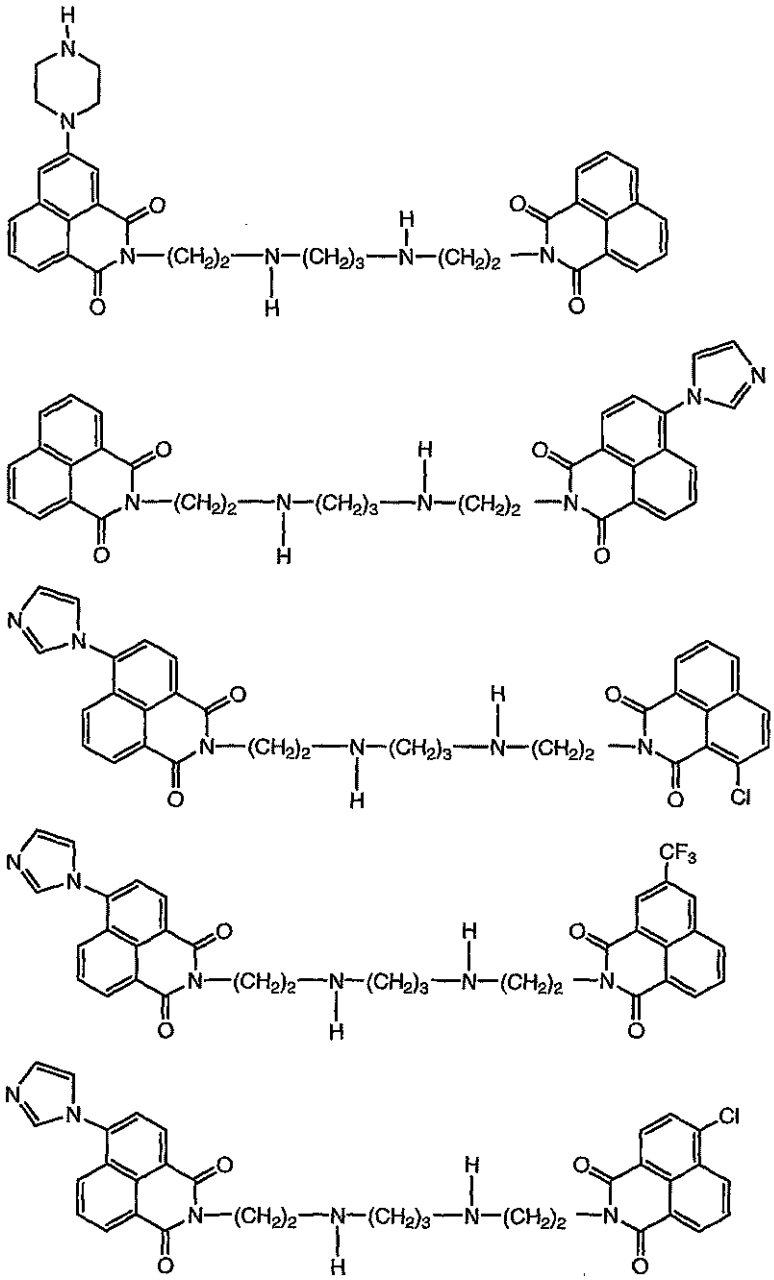
【０３３２】

【化１２８】



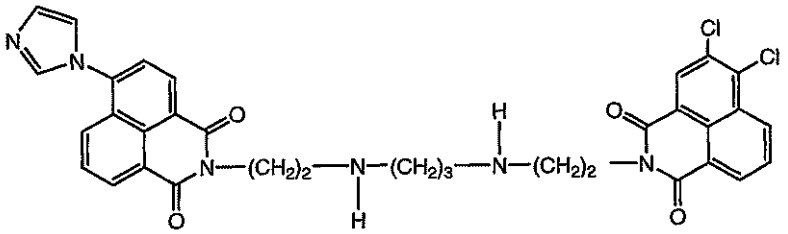
【０３３３】

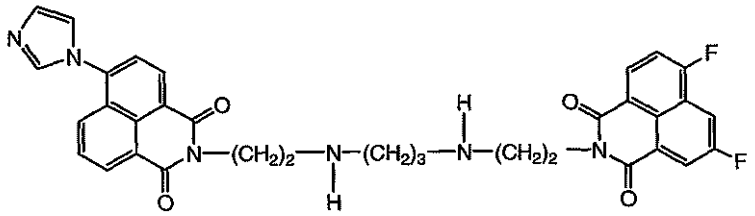
【化１２９】

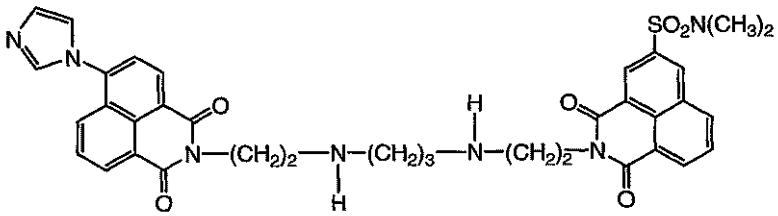


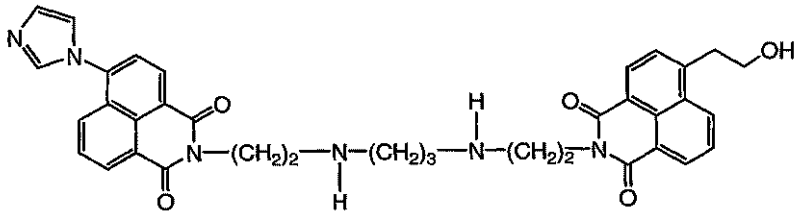
【０３３４】

【化１３０】





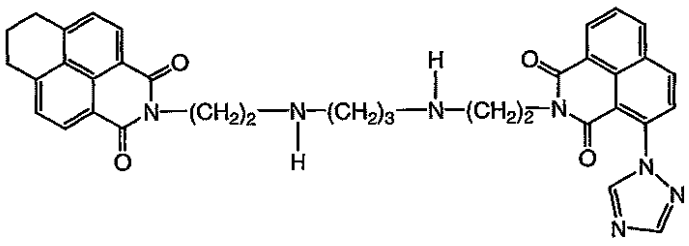




X^1とX^2は一緒に、またはX^3とX^4は一緒に、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－を独立して形成する場合がある。前述の、およびYがN（R^b）であり、nが２であり、mが３であり、R^aおよびR^bがＨである、例示的実施形態としては、下記構造が挙げられる：

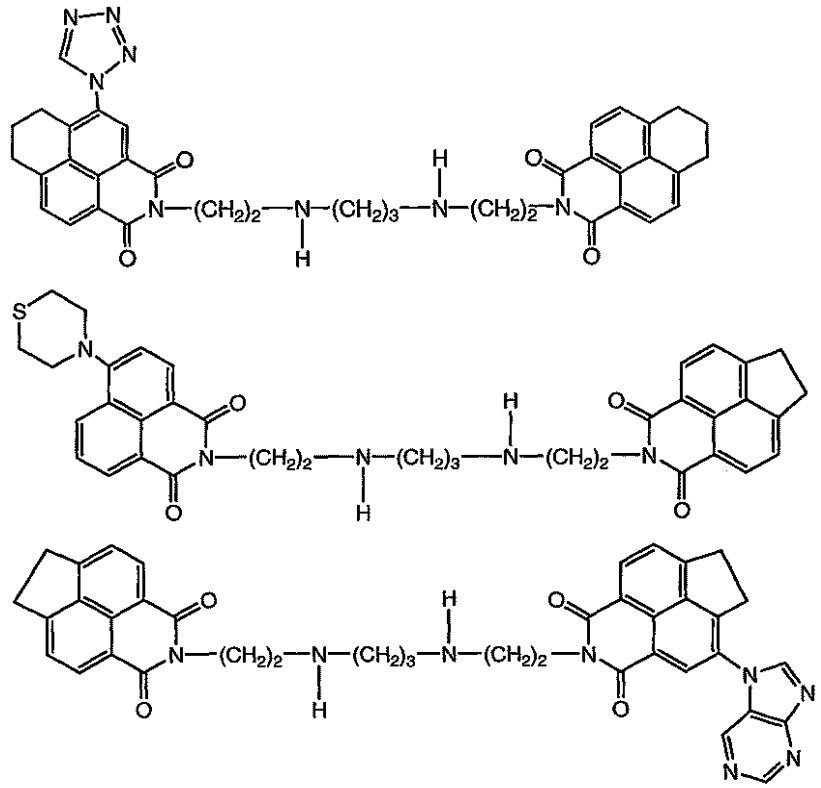
【０３３５】

【化１３１】



【０３３６】

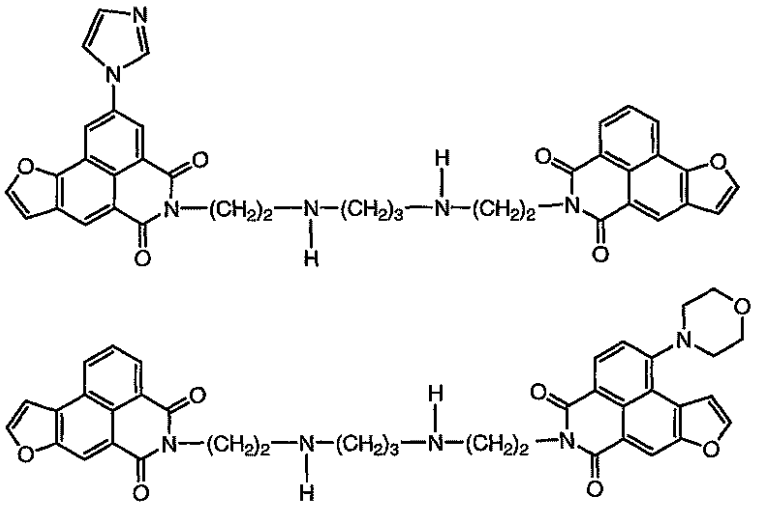
【化１３２】



隣接する炭素原子上の２つのＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}またはＸ^{4}は、縮合Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$複素環またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$置換複素環を形成する場合がある。前述の、およびＹがＮ（Ｒ^{b}）であり、ｎが２であり、ｍが３であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}がＨである、例示的実施形態としては、下記構造が挙げられる：

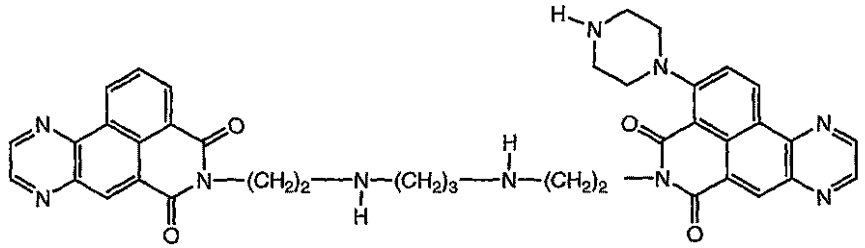
【０３３７】

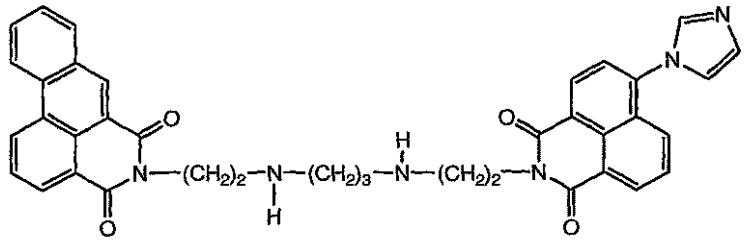
【化１３３】

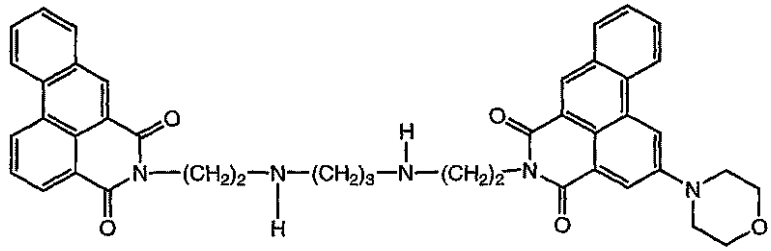


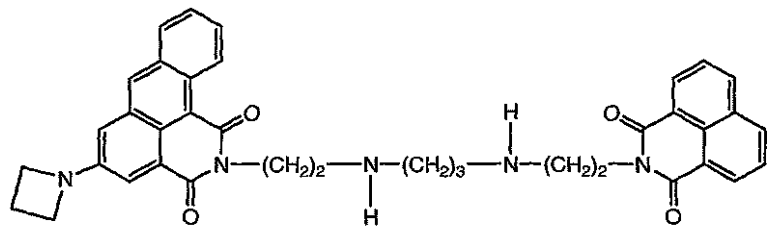
【０３３８】

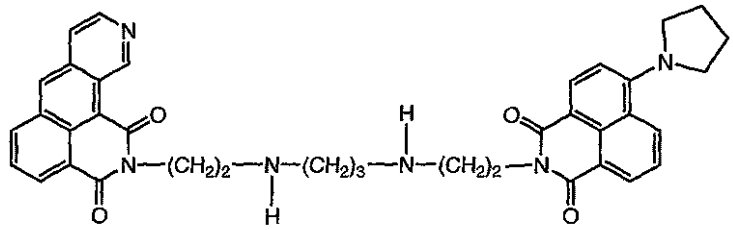
【化１３４】

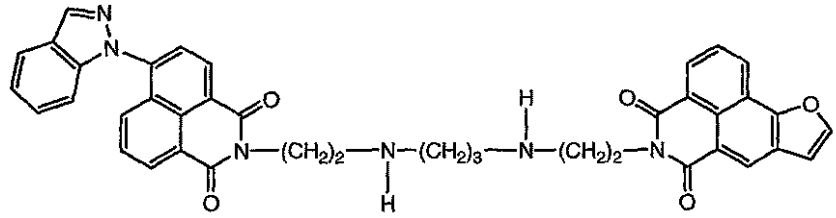






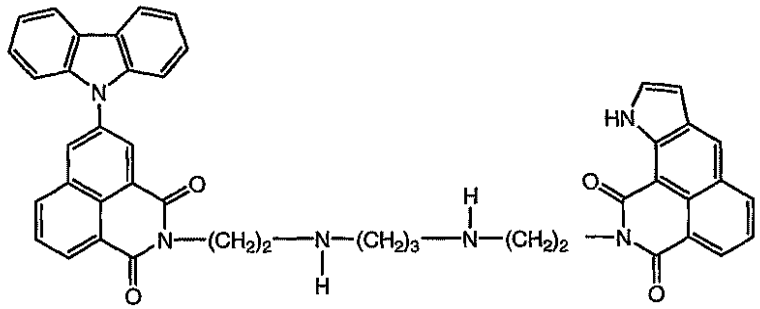






【０３３９】

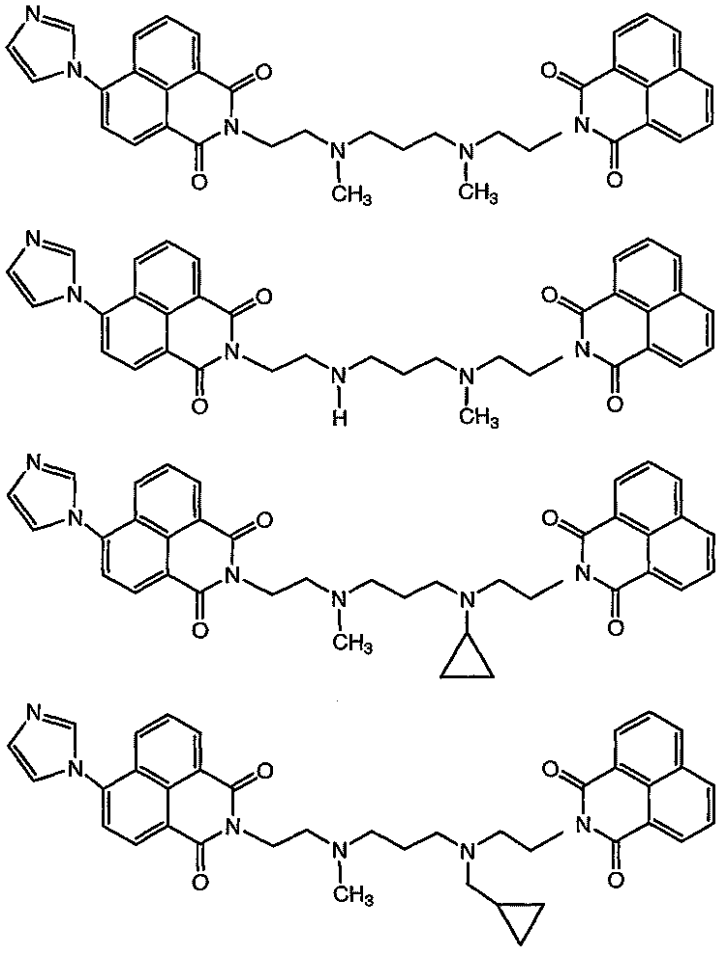
【化１３５】



２つの１，８ナフタルイミド基を取り付けるビス－アミノアルキル基は、炭素原子（R^a）、およびＬ（R^b）に連結されていない窒素原子上に、Ｈに加えて一定範囲の置換基を有する場合がある。そのビス－アミノアルキル基中のＤ（この場合、Ｙは、Ｎ（R^b）であり、ｍは３であり、およびｎは２である）の例示的実施形態としては、下記構造が挙げられる：

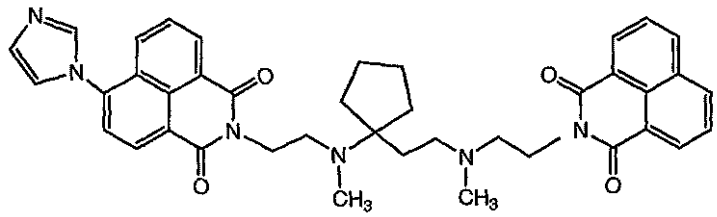
【０３４０】

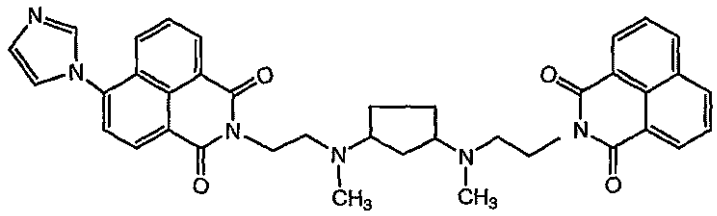
【化１３６】

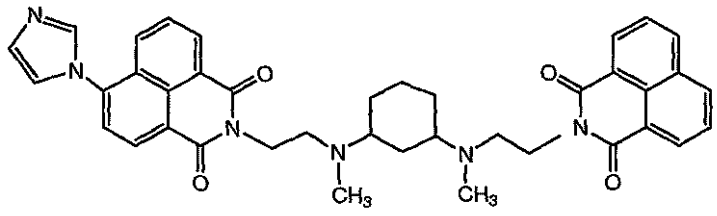


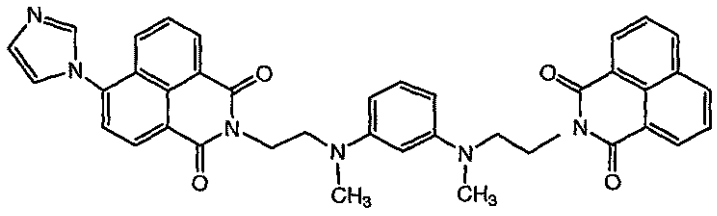
【０３４１】

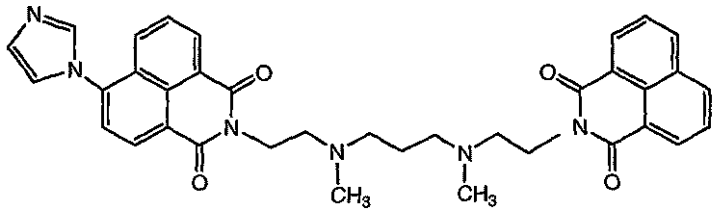
【化１３７】

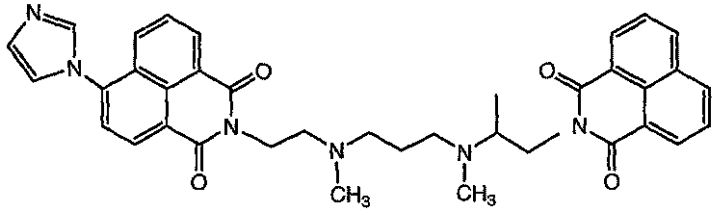






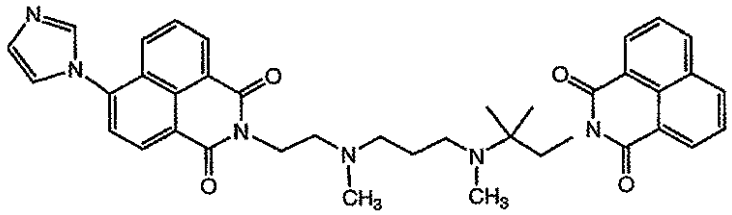


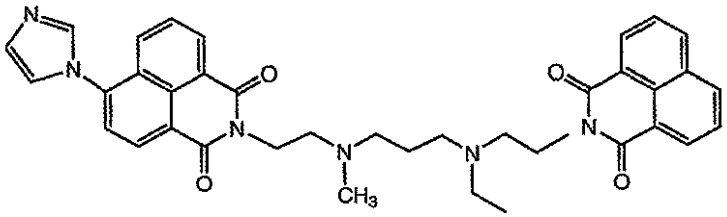


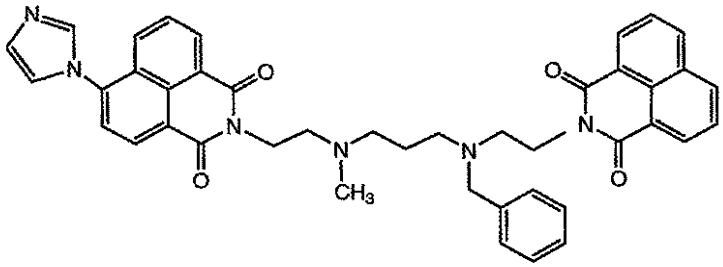


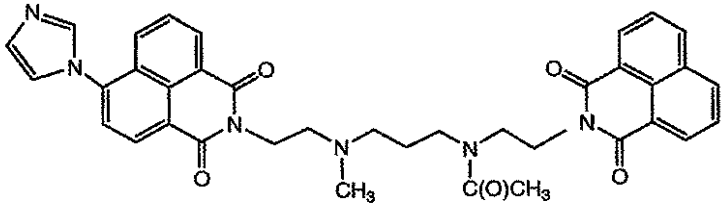
【０３４２】

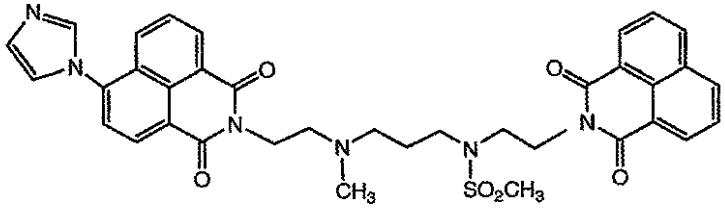
【化１３８】

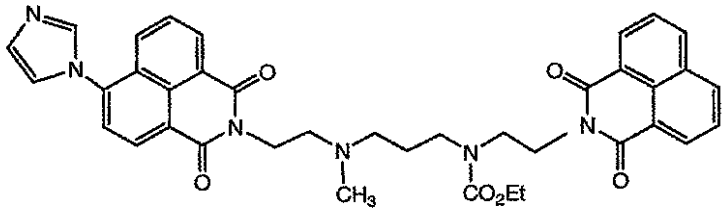






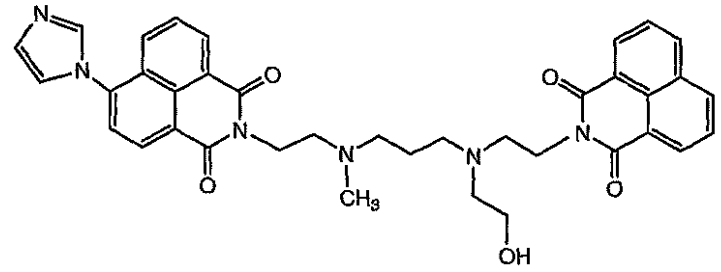


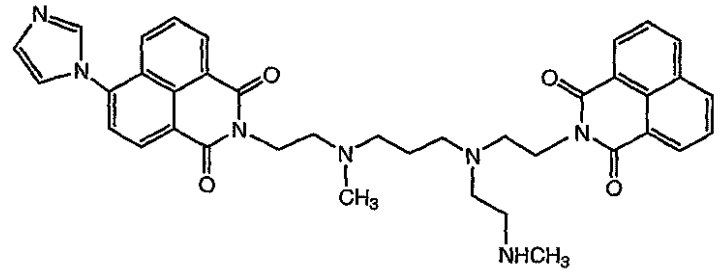


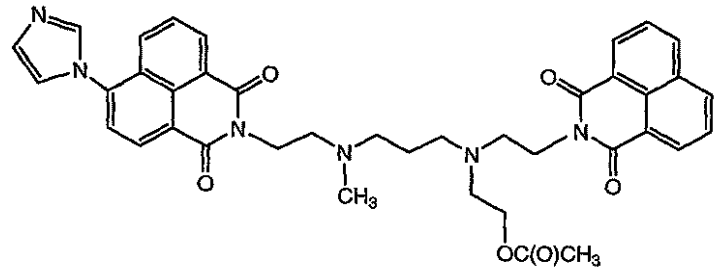


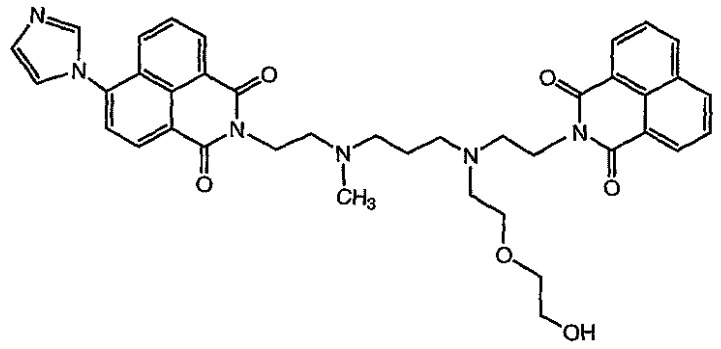
【０３４３】

【化１３９】



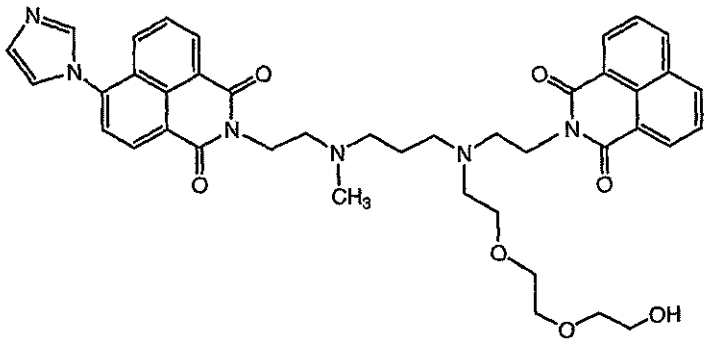


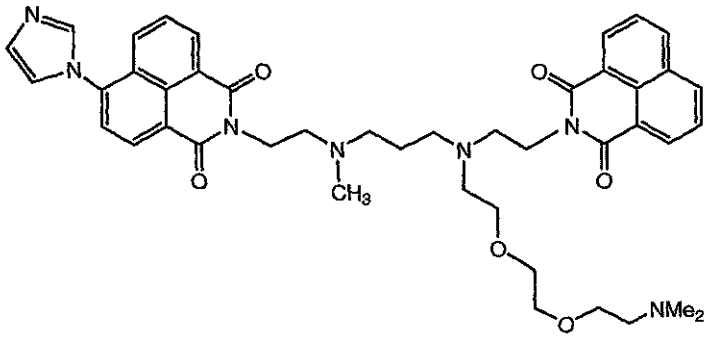


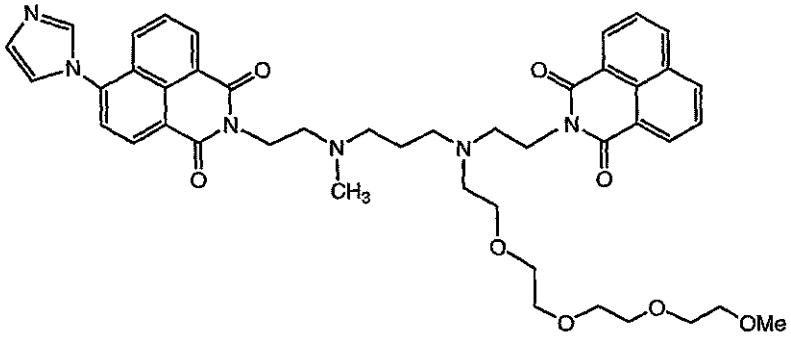


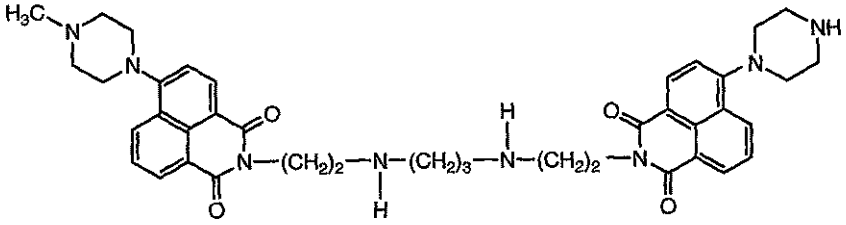
【０３４４】

【化１４０】



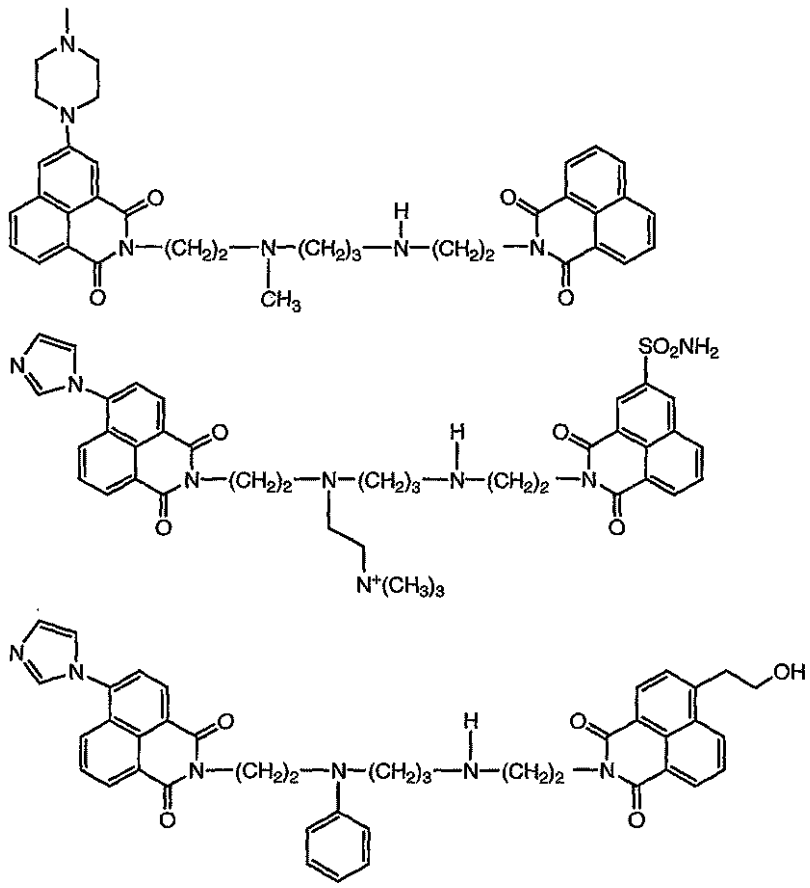






【０３４５】

【化１４１】



２つの１，８ナフタルイミド基を取り付けるビス－アミノアルキル基の３つのアルキレン基は、独立して、異なる長さのものである場合があり、ならびに炭素原子（R^a）および窒素原子（Ｙ＝NR^b）上に、Ｈに加えて一定範囲の置換基を有する場合がある。それぞれの１，８ナフタルイミド基と窒素原子（ｎ）の間の２つの等価でないアルキレン基は、独立して、炭素原子数１、２または３の長さである。窒素原子（ｍ）間のアルキレン基は、炭素原子数１、２、３、４、５または６の長さである。従って、本発明の化合物は、長さの可能な組み合わせが全部で５４ある３つのアルキレン基を含む。

【０３４６】

Ｙの少なくとも１つがＯまたはＳである、本発明の化合物の例示的実施形態としては、次の構造が挙げられる：

【０３４７】

【化１４２】

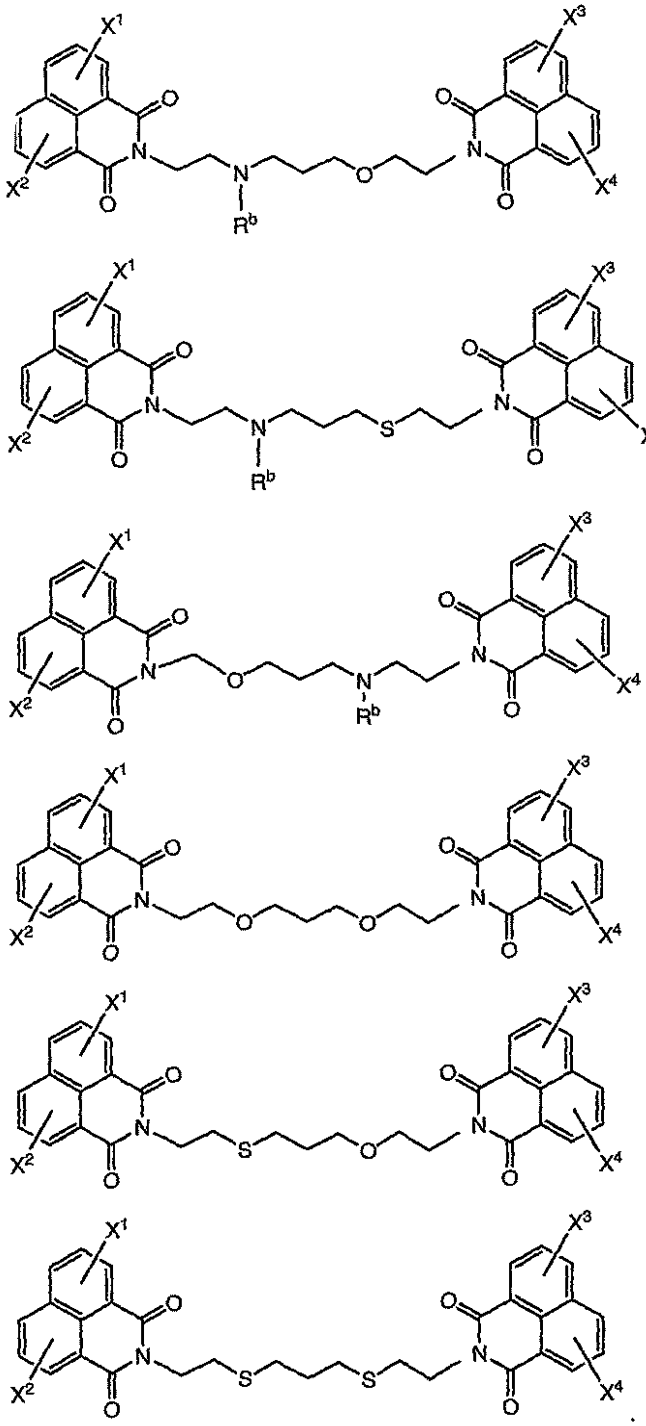
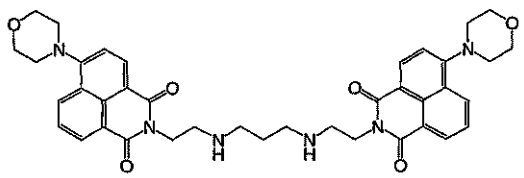
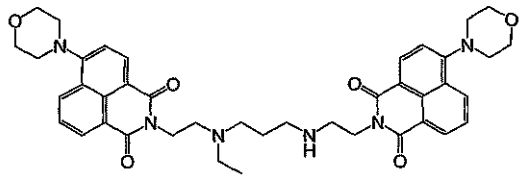
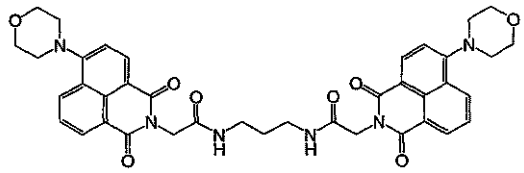
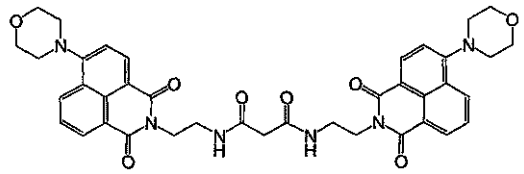
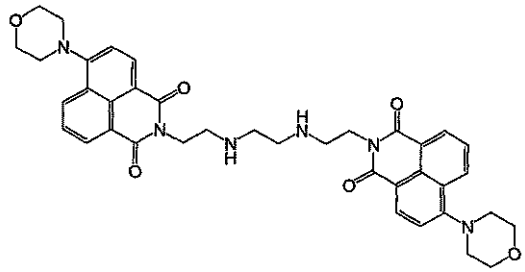


表２に列挙する化合物を調製し、特性付けし、腫瘍細胞に対するそれらのインビトロ活性についてアッセイした。表２中の複素環置換１，８ビス－ナフタルイミド化合物は、劇的に改善された可溶性、例えば、１，８位置に水素を有する類似体または他の複素環式置換基、例えばニトロ、ハロ、もしくはアルコキシ（例えば、０．１ｍｇ／ｍＬ未満）に比べて、中性水溶液中、１ｍｇ／ｍＬより高い可溶性を有した。

表２

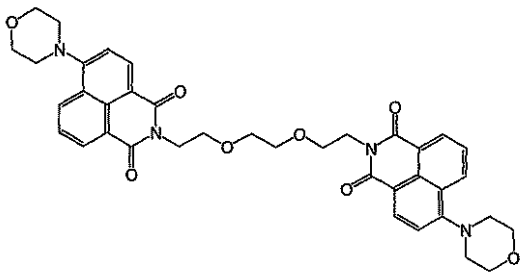
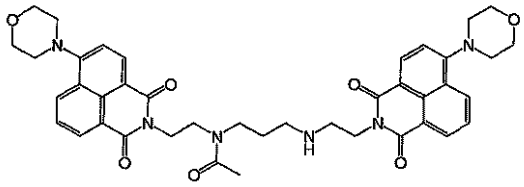
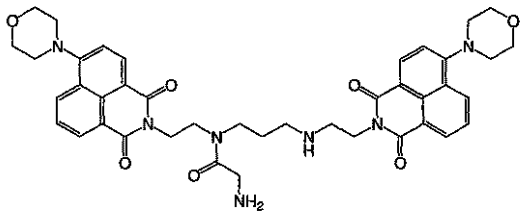
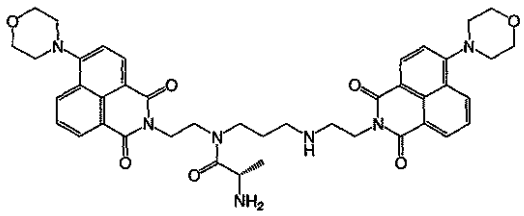
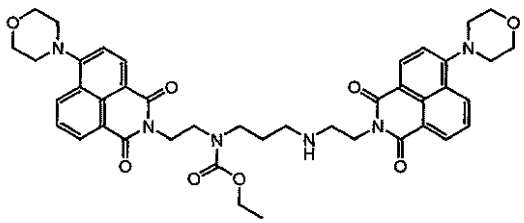
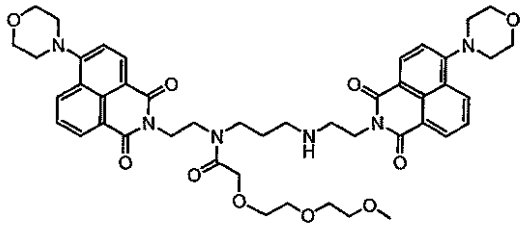
【０３４８】

【化１４３】

No.	構造	名称
20		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
30a		N, N'－(N－エチル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
34		N, N'－(ビス－2－アセトアミド－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
35		N, N'－(ビス－エチル, マロンジアミド)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
54a		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 2－エタンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド

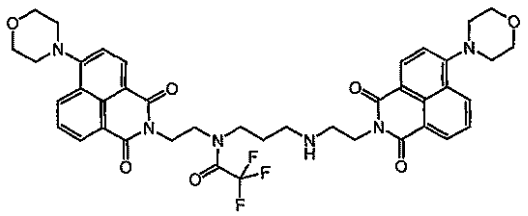
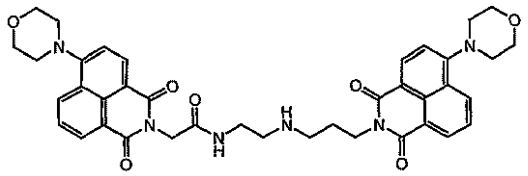
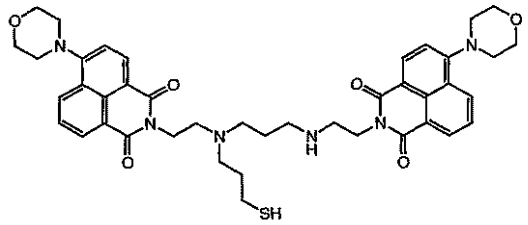
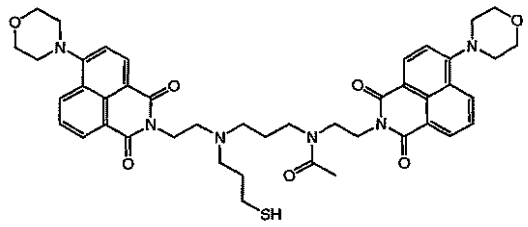
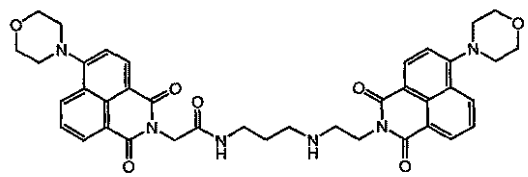
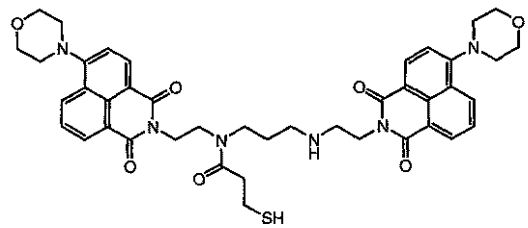
【０３４９】

【化１４４】

54b		N，N’－（３，６－ジオキサオクタニレン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
54c		N，N’－（Ｎ－アセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
54d		N，N’－（Ｎ－グリシル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
54e		N，N’－（Ｎ－アラニル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
54f		N，N’－（Ｎ－カルボエトキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
54g		N，N’－（Ｎ－メチルエトキシエトキシアセチルオキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド

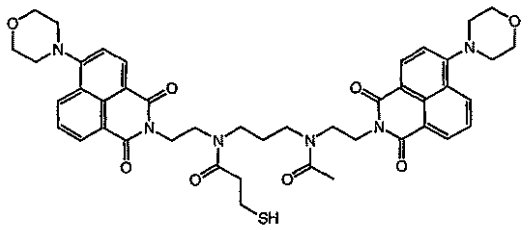
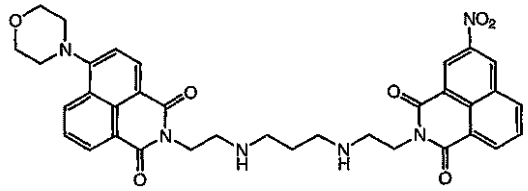
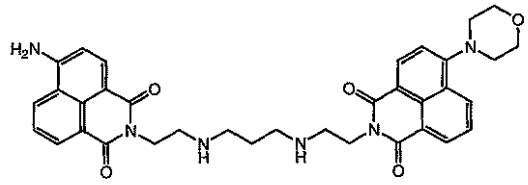
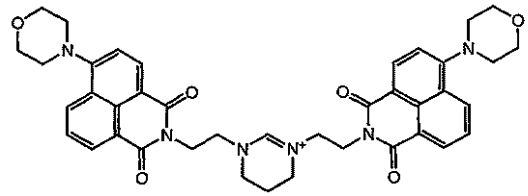
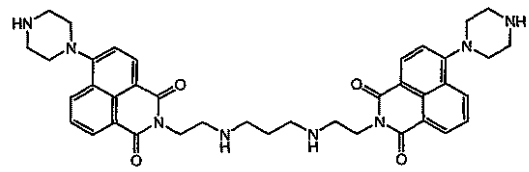
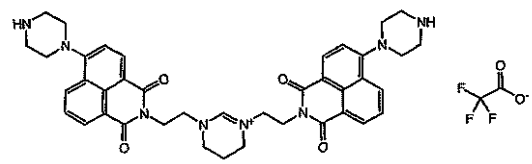
【０３５０】

【化１４５】

54h		N, N'－(N－トリフルオロメチルアセチル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
38		N, N'－2－アセトアミド－1, 2－エタンジアミン－プロピル)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
55a		N, N'－(N－3－メルカプトプロピル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
55b		N, N'－(1－N－アセチル, 3－N－トリフルオロメチルアセチル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
41		N, N'－2－アセトアミド－1, 2－プロパンジアミン－エチル)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
55c		N, N'－(N－3－メルカプトプロピオニル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド

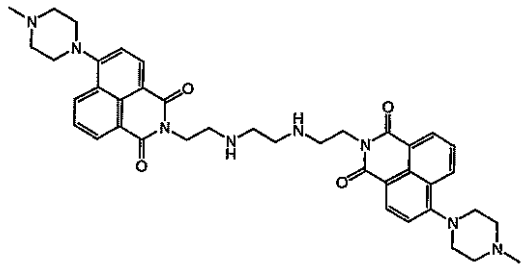
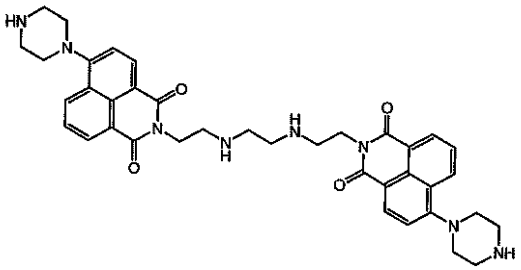
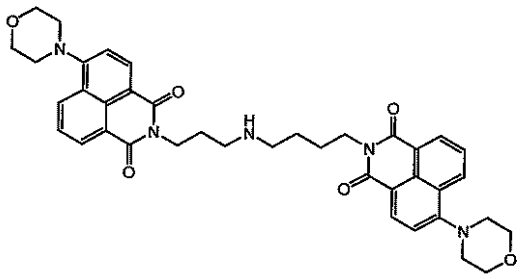
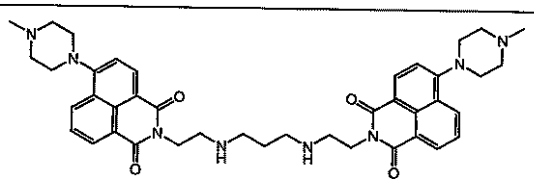
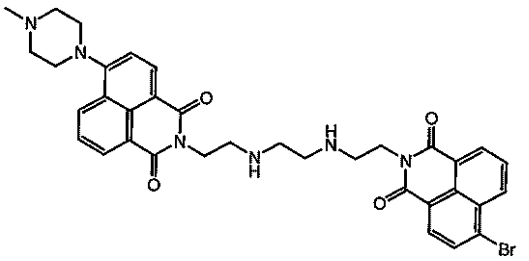
【０３５１】

【化１４６】

55d		N, N'－(1－N－(3－メルカプトプロピオニル), 3－N－アセチル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
56a		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－3－ニトロ, 4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
56b		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－アミノ, 4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
57		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジニウム)－ビス－4－モルホリノ－1, 8ナフタルイミド
58a		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－ピペラジノ－1, 8ナフタルイミド
59		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジニウム)－ビス－4－ピペラジノ－1, 8ナフタルイミド・トリフルオロ酢酸塩

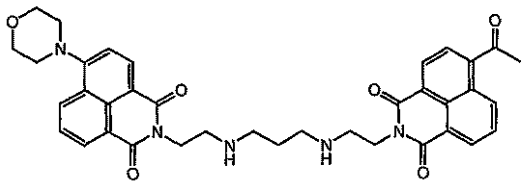
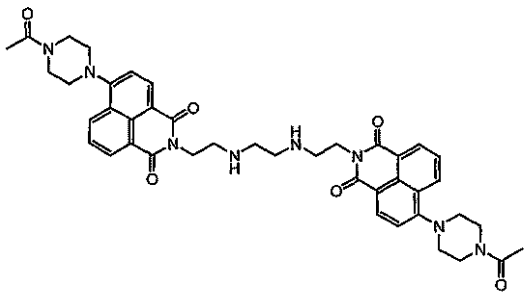
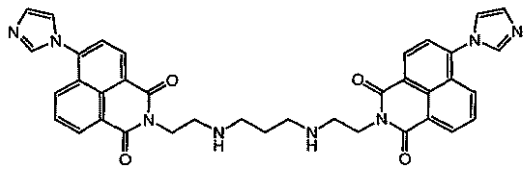
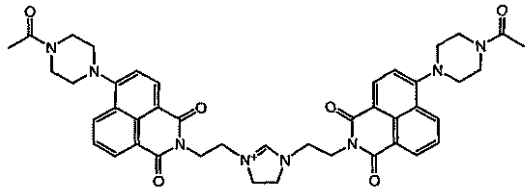
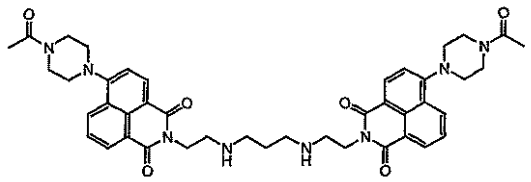
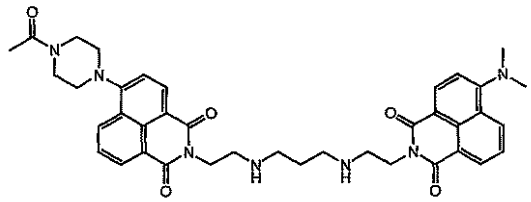
【０３５２】

【化１４７】

60		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－（４－メチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド
58b		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド
45		N，N’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
24a		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペラジン）－１，８ナフタルイミド
61		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－４－ピペラジノ，４－ブロモ－１，８ナフタルイミド

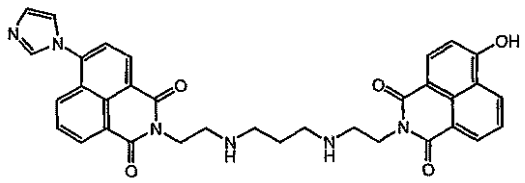
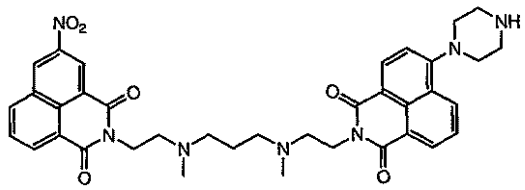
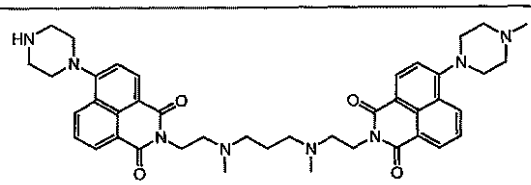
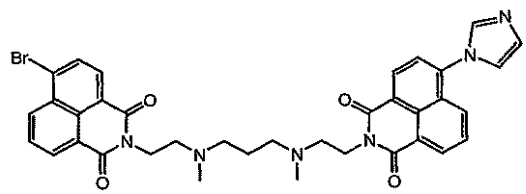
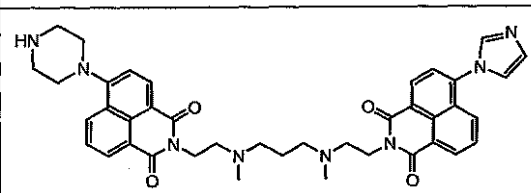
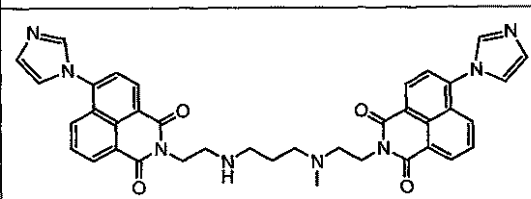
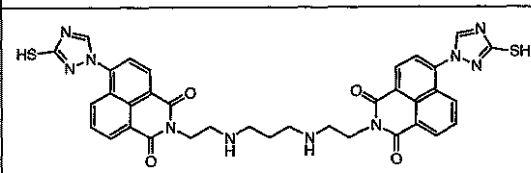
【０３５３】

【化１４８】

62		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－アセチル，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド
63a		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド
24b		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド
63b		N，N’－（ビス－アミノエチル－４，５－ジヒドロ－イミダゾリウム）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド
63c		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド
64		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（４－アセチルピペラジノ）－４－ジメチルアミノ－１，８ナフタルイミド

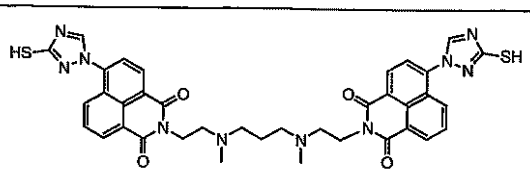
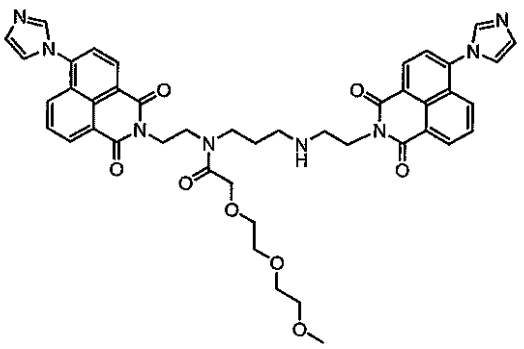
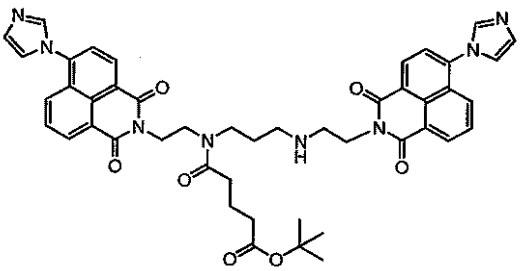
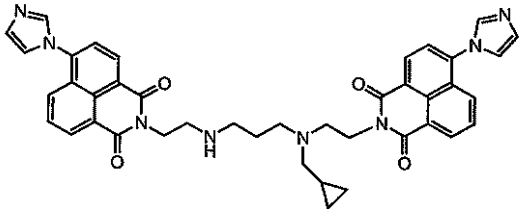
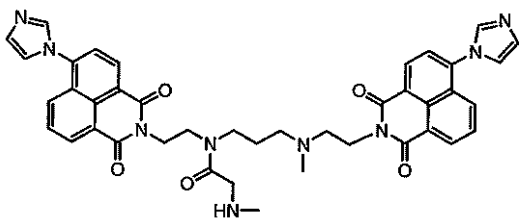
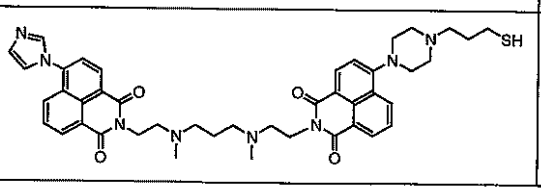
【０３５４】

【化１４９】

65		N，N’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（Ｎ－イミダゾリル）－４－ヒドロキシ－１，８ナフタルイミド
66		N^1，N^2 ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ－４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド
67		N^1，N^2 ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル），４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド
68		N^1，N^2 ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－イミダゾリル１，８ナフタルイミド
69		N^1，N^2 ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－ピペラジニル１，８ナフタルイミド
24c		N^1－Ｈ，N^2－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド
70a		Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－１Ｎ－（３－チオ，１，２，４トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド

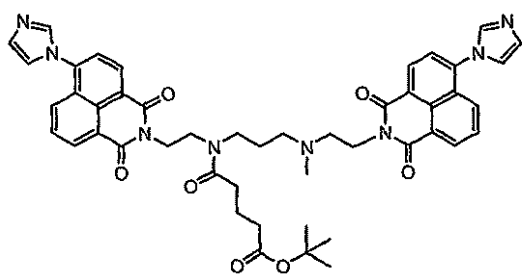
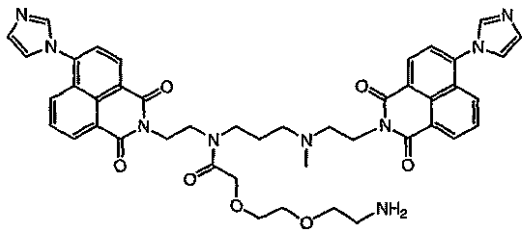
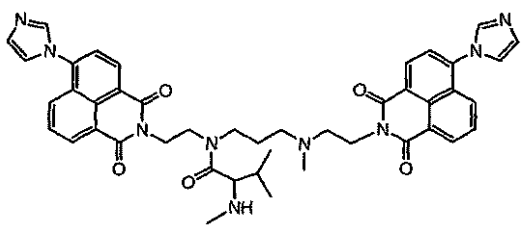
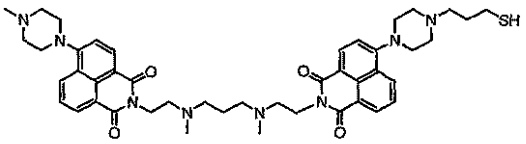
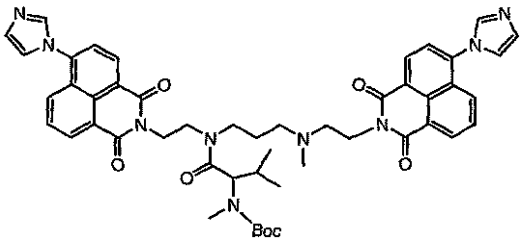
【０３５５】

【化１５０】

70b		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－(4－1N－(3－チオ, 1, 2, 4トリアゾリル)－1, 8ナフタルイミド
140		N^1－H, N^2－(メトキシエトキシエトキシアセトアミド)－(N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド)
33b		N－(t－ブチルグルタルアミド), ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
30b		N, N'－(N－シクロプロピルメチル, ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス－4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
139		N^1－メチル, N^2－(N－メチルグリシル)－N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
50		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－N－イミダゾリル, 4－(4－メルカプトプロピルピペラジニル)－1, 8ナフタルイミド

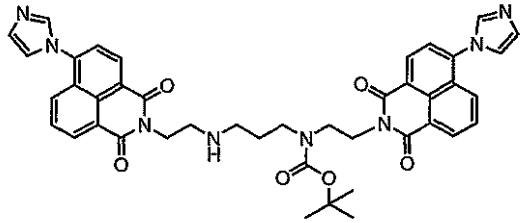
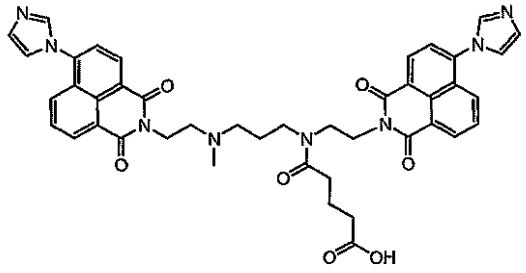
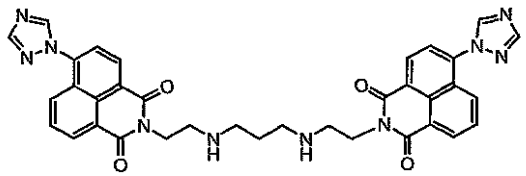
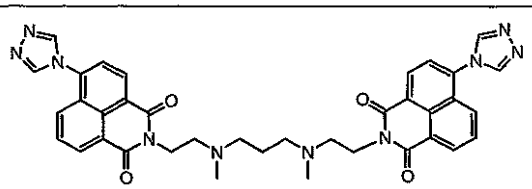
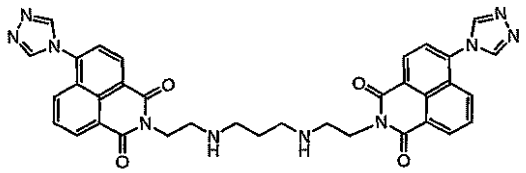
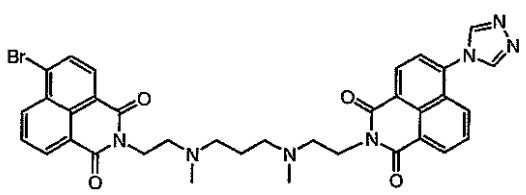
【０３５６】

【化１５１】

71a		N^1－メチル，N^2 －（t－ブチルグルタルアミド）－N，N’－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド
71b		N^1－メチル，N^2 －（2－（2－（2－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－N，N’－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド
71c		N^1－メチル，N^2 －（N－メチルバリン）－N，N’－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド
51		N，N’－（ビス－2－アセトアミド－1，3－プロパンジアミン）－4－ピペラジニル，4－（4N－（3－メルカプトプロピル）－ピペラジニル－1，8ナフタルイミド
71d		N^1－メチル，N^2 －（N－メチル，N－t－ブチルオキシバリン）－N，N’－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド

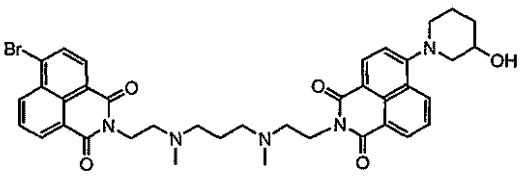
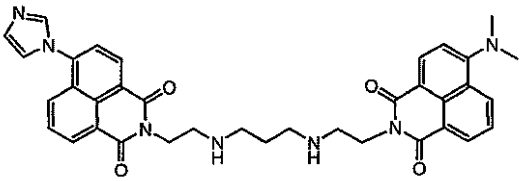
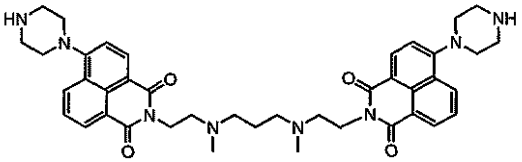
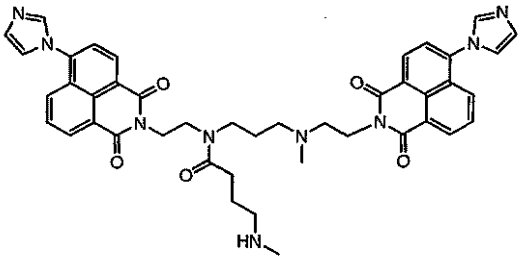
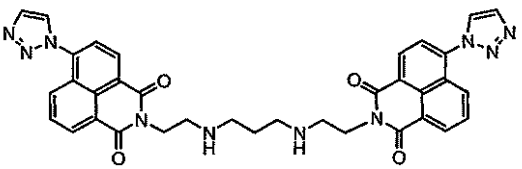
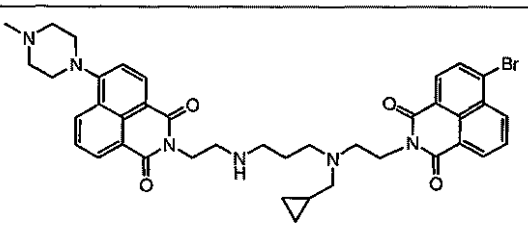
【０３５７】

【化１５２】

71e		N^1－H，N^2－t－ブチルオキシカルボニル）－N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド
71f		N^1－メチル，N^2－グルタルアミド）－N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－イミダゾリル－1，8ナフタルイミド
72		N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－1N－（1，2，4－トリアゾリル）－1，8ナフタルイミド
73a		N^1，N^2 ビスメチル，N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－1N－（1，3，4－トリアゾリル）－1，8ナフタルイミド
73b		N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－1N－（1，3，4－トリアゾリル）－1，8ナフタルイミド
73c		N^1，N^2 ビスメチル，N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－4－ブロモ，4－1N－（1，3，4－トリアゾリル）－1，8ナフタルイミド

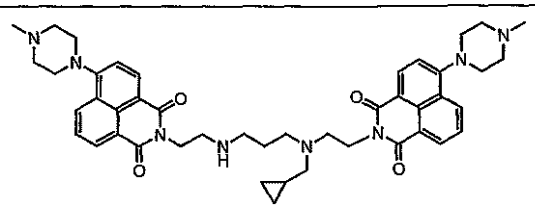
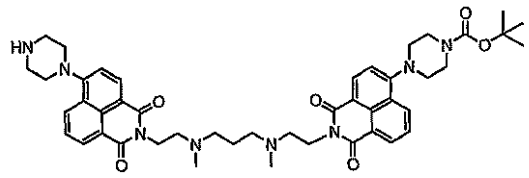
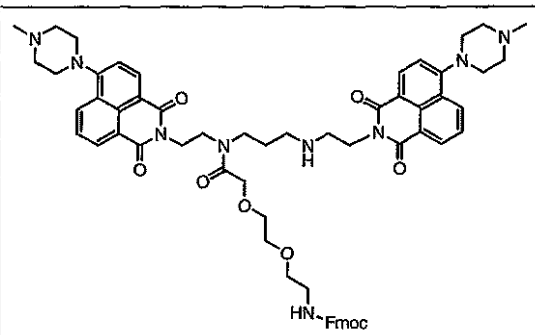
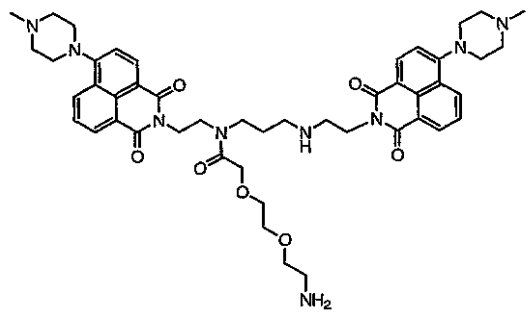
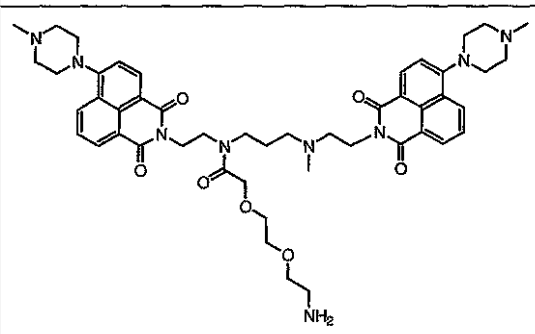
【０３５８】

【化１５３】

74		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－ブロモ, 4－N－(3－ヒドロキシピペリジニル)－1, 8ナフタルイミド
75		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－ジメチルアミノ, 4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
58c		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－(ピペラジニル)－1, 8ナフタルイミド
71g		N^1－メチル, N^2 －(3－(N－メチル)－ブチルアミド, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－(ピペラジニル)－1, 8ナフタルイミド
76a		N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－1N－(1, 2, 3－トリアゾリル)－1, 8ナフタルイミド
77a		N^1－H, N^2 －シクロプロピルメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－ブロモ, 4－N－(4－メチルピペラジニル)－1, 8ナフタルイミド

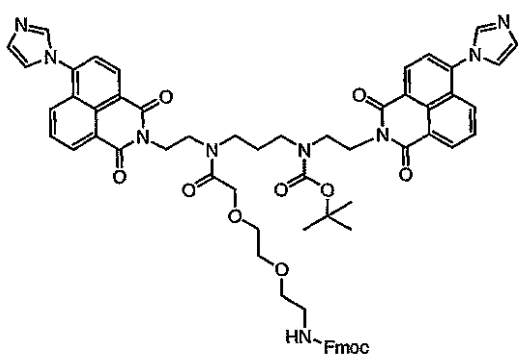
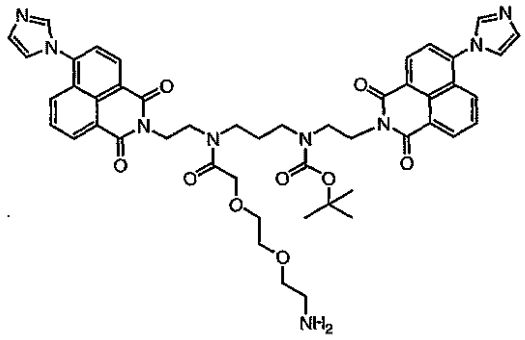
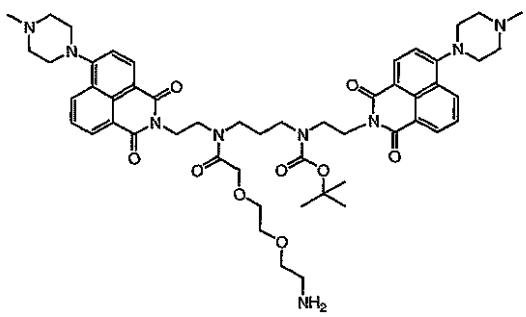
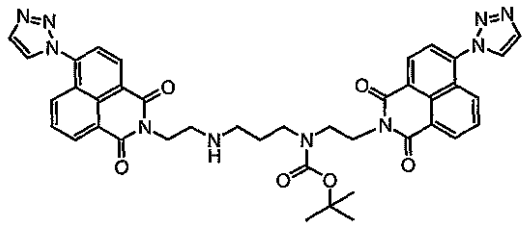
【０３５９】

【化１５４】

77b		N^1－H，N^2－シクロプロピルメチル，N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－（4－メチルピペラジニル）－1，8ナフタルイミド
78		N^1，N^2 ビスメチル，N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－4－N－（ピペラジニル），4－N－（4－Boc－ピペラジニル）－1，8ナフタルイミド
79a		N^1－H，N^2－（2－（2－（2－（N－Fmoc）アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－（4－メチルピペラジニル－1，8ナフタルイミド
79b		N^1－H，N^2－（2－（2－（2－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－（4－メチルピペラジニル－1，8ナフタルイミド
79c		N^1－メチル，N^2－（2－（2－（2－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－N，N'－（ビス－アミノエチル－1，3－プロパンジアミン）－ビス4－N－（4－メチルピペラジニル－1，8ナフタルイミド

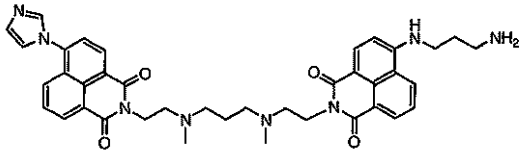
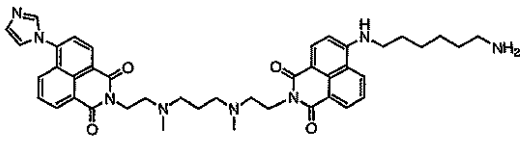
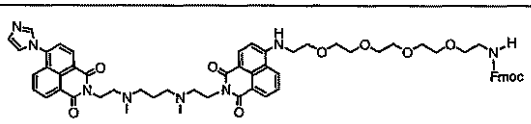
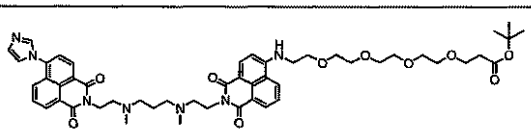
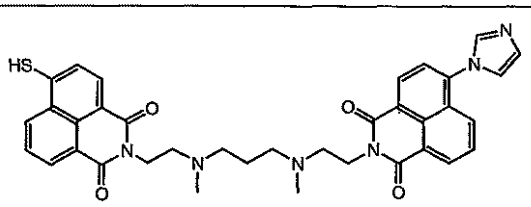
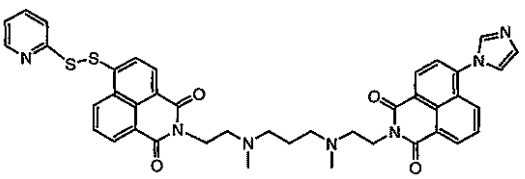
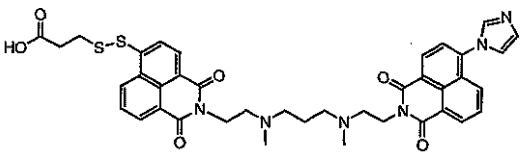
【０３６０】

【化１５５】

71h		N^1－Boc, N^2－(2－(2－(2－(N－Fmoc)アミノエトキシ)エトキシ)アセトアミド)－N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
71i		N^1－Boc, N^2－(2－(2－(2－アミノエトキシ)エトキシ)アセトアミド)－N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
79d		N^1－Boc, N^2－(2－(2－(2－アミノエトキシ)エトキシ)アセトアミド)－N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－(4－メチルピペラジニル－1, 8ナフタルイミド
76b		N^1－H, N^2－Boc, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－1N－(1, 2, 3－トリアゾリル)－1, 8ナフタルイミド

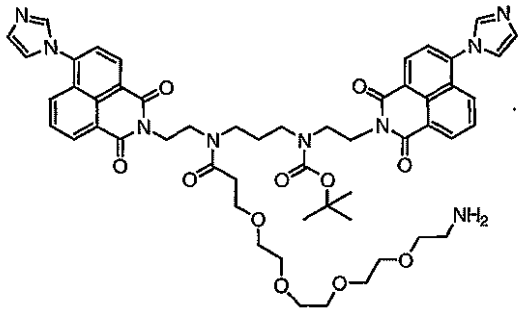
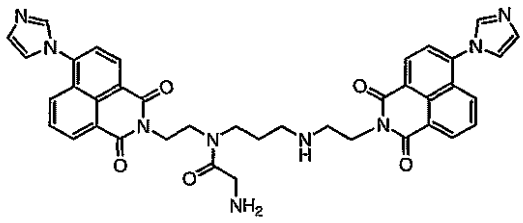
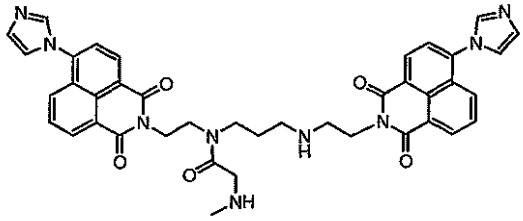
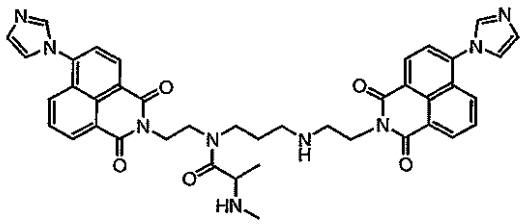
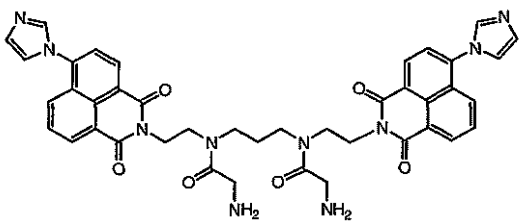
【０３６１】

【化１５６】

49		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－N－イミダゾリル, 4－(3－アミノプロピル)アミノ)－1, 8ナフタルイミド
80a		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－N－イミダゾリル, 4－(6－アミノヘキシル)アミノ)－1, 8ナフタルイミド
80b		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－N－イミダゾリル, 4－N－(2－(N－Fmoc)アミノエトキシ－テトラエトキシ)－1, 8ナフタルイミド
80c		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－N－イミダゾリル, 4－N－(3－t－ブチルプロピオネート－テトラエトキシ)－1, 8ナフタルイミド
81a		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－チオール, 4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
81b		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－ジチオ－(2－ピリジル), 4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
81c		N^1, N^2 ビスメチル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－4－ジチオ－(3－プロピオン酸), 4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド

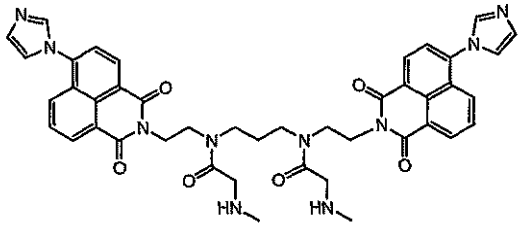
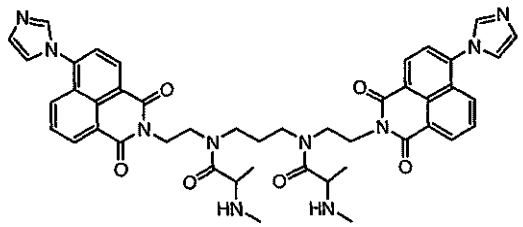
【０３６２】

【化１５７】

71j		N^1－Boc, N^2－(2－(2－(2－アミノエトキシ)トリエトキシ)プロピオンアミド)－N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
71k		N^1－H, N^2－グリシル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
71l		N^1－H, N^2－(N－メチル)グリシル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
71m		N^1－H, N^2－(N－メチル)アラニル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド
71n		N^1, N^2 ビスグリシル, N, N'－(ビス－アミノエチル－1, 3－プロパンジアミン)－ビス4－N－イミダゾリル－1, 8ナフタルイミド

【０３６３】

【化１５８】

71o		N^1, N^2 ビス(Ｎ－メチルグリシル), N, N'－(ビス－アミノエチル－１, ３－プロパンジアミン)－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１, ８ナフタルイミド
71p		N^1, N^2 ビス(Ｎ－メチルアラニル), N, N'－(ビス－アミノエチル－１, ３－プロパンジアミン)－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１, ８ナフタルイミド

ビス１，８ナフタルイミド化合物の合成。

【０３６４】

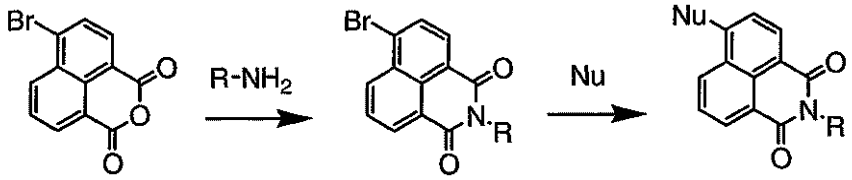
ビス１，８ナフタルイミド化合物は、Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７：１３９１－１３９９；Ｂｒａｎａら（２００３）Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．１：６４８－６５４；Ｂｒａｎａ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ Ｒａｍｏｓ，Ａ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ １：２３７－２５５、ならびに従来の有機化学方法論に従って調製した。

【０３６５】

一般に、１，８ナフタルイミド中間体は、無水１，８－ナフタル酸化合物から調製することができる（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．（１９７０）７０：４３９－４６９；米国特許第４１４６７２０号、同第５６１６５８９号、同第５４１６０８９号、同第５５８５３８２号、同第５５５２５４４号）。無水４－ブロモ－１，８－ナフタル酸（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ）などの様々な置換無水１，８－ナフタル酸化合物が市販されている。無水１，８－ナフタル酸化合物と第一アミンの反応によって１，８ナフタルイミドが得られる。４位からの臭素の置換は、様々な求核試薬を用いて行われる。

【０３６６】

【化１５９】

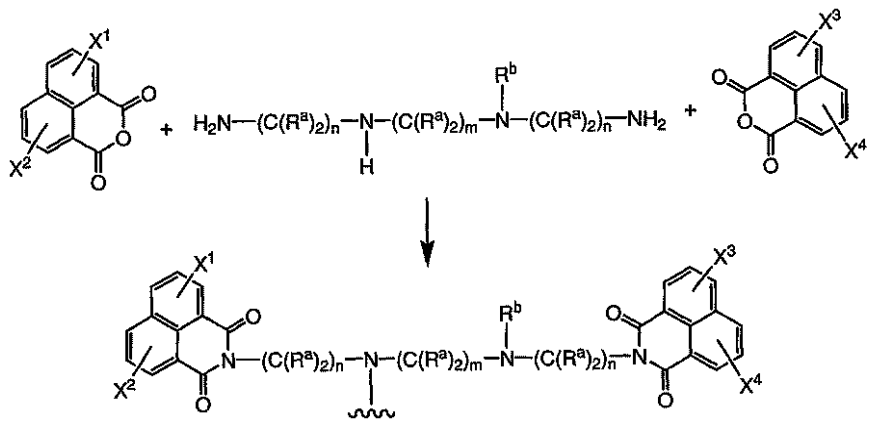


アミン試薬が、ビス－アミノ化合物である場合、２つの無水１，８－ナフタル酸分子がアミンと反応して、ビス１，８ナフタルイミド中間体を形成する（Ｂｒａｎａ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ Ｒａｍｏｓ，Ａ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ １：２３７－２５５；Ｂｒａｎａら（１９９３）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．８：２５７；Ｂｒａｎａら（１９９６）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．１１：２９７；ＷＯ ９４／０２４６６；ならびに米国特許第４８７４８６３号、同第５２０６２４９号、同第５４１６０８９号、同第５４８８１１０号、同第５９８１７５３号、同第６１７７５７０号）。例えば、トルエン中の無水物の２当量をエタノール中の対応するポリアミンの１当量で処理する。その混合物を、反応が完了するまで、還流させながら加熱する。そのビス１，８ナフタルイミドは、Ｂｒａｎａら（２００４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４７：１３９１－１３９９の方法に従って、例えば濾過および結晶化により、遊離塩基として単離し、塩、例えば、メタンスルホン酸

でメシル酸塩またはトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）でトリフルオロ酢酸塩、に転化させ、有機溶媒で洗浄する。

【０３６７】

【化１６０】



あるいは、第一の１，８無水ナフタル酸試薬との反応中にポリアミン試薬の末端アミノ基の１つを保護することにより、１，８－ナフタルイミド基をポリアミンユニットに逐次的に取り付けることができる（ＷＯ　９４／０２４６６）。モノ１，８ナフタルイミド中間体の末端アミノ基の脱保護後、第二の１，８無水ナフタル酸試薬を反応させて、ビス１，８ナフタルイミド生成物を形成することができる。この経路によって、不斉ビス１，８ナフタルイミド化合物（すなわち、式中のＸ^{1}およびＸ^{2}が、Ｘ^{3}およびＸ^{4}とは異なるもの）を調製することができる。適するアミノ保護基としては、メシチレンスルホニル、ジニトロベンゼンスルホニル、ＢＯＣ（ｔ－ブチルオキシカルボニル）、ＣＢｚ（カルボベンズオキシ）、またはＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ　Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ（１９９１）Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、もしくはこの文献のこれより後の版において詳述されているものが挙げられる。あるいは、第二の無水１，８ナフタル酸試薬にカップリングさせるための末端アミノ基は、無水物もしくはエステルなどのカルボニル基の還元的アミノ化により、またはニトリル基の還元により、生成することができる。

【０３６８】

インビトロ細胞増殖アッセイ

一般に、本発明の化合物の細胞障害活性または細胞増殖抑制活性は、受容体タンパク質、例えばＨＥＲ２、を有する哺乳動物細胞を、細胞培養培地中のＡＤＣの抗体に暴露すること、それらの細胞を約６時間から約５日の期間、培養すること；および細胞生存率を測定することによって、測定される。細胞ベースのインビトロアッセイを使用して、生存率（増殖）、細胞障害性、および本発明のＡＤＣのアポトーシスの誘導（カスパーゼ活性化）を測定した。

【０３６９】

抗体薬物コンジュゲートのインビトロ効力は、細胞増殖アッセイによって測定した（図１－５）。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙは、市販（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）の、甲虫類ルシフェラーゼの組換え発現に基づく均一アッセイである（ＵＳ　５５８３０２４、ＵＳ　５６７４７１３およびＵＳ　５７００６７０）。この細胞増殖アッセイは、存在するＡＴＰ（代謝活性化細胞の指標）の定量に基づいて培養中の生細胞の数を決定するものである（Ｃｒｏｕｃｈら（１９９３）Ｊ．Ｉｍｍｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．１６０：８１－８８、ＵＳ　６６０２６７７）。ＣｅｌｌＴｉｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ａｓｓａｙは、自動ハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）（Ｃｒｅｅら（１９９５）ＡｎｔｉＣａｎｃｅｒ　Ｄｒｕｇｓ　６：３９８－４０４）に適用させることができる９６ウエルフォーマットで行った。この均一アッセイ手順は、血清補足培地中で培養した

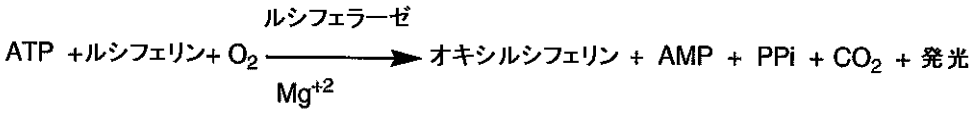
細胞への単一試薬（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｒｅａｇｅｎｔ）の直接添加を含む。細胞洗浄、培地の除去、および多数のピペッティング段階を必要としない。このシステムは、試薬を添加し、混合した後１０分間、３８４ウエルフォーマットで、ウエル当たり１５ほどの少数の細胞を検出する。それらの細胞をＡＤＣで継続的に処理してもよいし、またはＡＤＣから分離してもよい。一般に、短時間、すなわち３時間、処理した細胞は、継続的に処理した細胞と同じ効力効果を示した。

【０３７０】

均一な「添加－混合－測定」フォーマットは、細胞溶解、および存在するＡＴＰの量に比例した発光シグナルの生成を生じさせる。ＡＴＰの量は、培養物中に存在する細胞の数に正比例する。ＣｅｌｌＴｉｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ａｓｓａｙは、使用される細胞タイプおよび培地に依存して5時間より長い半減期を一般に有する、ルシフェラーゼ反応によって生成される、「グロー型」発光シグナルを生じる。生細胞は、相対発光単位（ＲＬＵ）に反映される。基質、甲虫ルシフェリン、を組換えホタルルシフェラーゼによって酸化脱カルボキシル化すると、付随してＡＴＰがＡＭＰに転化し、光子が生成される。長期半減期は、試薬注入器を使用する必要をなくし、および多数のプレートを処理する連続またはバッチモードに自由度を与える。この細胞増殖アッセイは、様々なフォーマット、例えば９６または３８４ウエルフォーマット、で用いることができる。データは、照度計またはＣＣＤカメラ撮像装置によって記録することができる。発光出力は、経時的に測定された相対光単位（ＲＬＵ）として提示される。

【０３７１】

【化１６１】



２つの乳房腫瘍細胞系統に対する抗体薬物コンジュゲートの抗増殖効果を、上の細胞増殖、インビトロ細胞致死アッセイによって測定した（図１－５）。

【０３７２】

図１は、抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－○－トラスツズマブおよび－●－トラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０２で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示すものである。トラスツズマブは、システインによって連結されている。

【０３７３】

図２は、抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブおよび－△－トラスツズマブ－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０３で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示すものである。トラスツズマブは、システインによって連結されている。

【０３７４】

図３は、抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブおよび－○－トラスツズマブ－（スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８－ナフタルイミド）２０４で処理したＢＴ－４７４細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示すものである。トラスツズマブは、アミノ基によって連結されている。

【０３７５】

図４は、抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ）で測定し

た、－●－トラスツズマブおよび－▲－トラスツズマブ－（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ（Ｎ，Ｎ’－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８－ナフタルイミド）２０５で処理したＢＴ－４７４細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示すものである。トラスツズマブは、システインによって連結されている。

【０３７６】

図５は、抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブ、－◆－トラスツズマブ－ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０６および－▽－トラスツズマブ－N^1－シクロプロピルメチル，N^2－マレイミドプロピル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８－ナフタルイミド）２０７で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、システインによって連結されている。

【０３７７】

表３の抗体薬物コンジュゲートを調製し、試験した。ＨＥＲ２受容体タンパク質を過剰発現することが知られているＳＫ－ＢＲ－３およびＢＴ－４７４に対するインビトロ細胞致死効力についてのＡＤＣのIC_{50}値を確立した（表３）。

表３

【０３７８】

【化１６２】

抗体ビス1，8ナフタルイミド 薬物コンジュゲート	IC_{50} (μg ADC/ml) SK-BR-3 細胞	IC_{50} (μg ADC/ml) BT-474 細胞
H-MC-vc-PAB-(ビス4－イミダゾリルE) **202**	0.04	0.021
H-MPG-vc-PAB-(ビス4－イミダゾリルE)	0.018	0.012
H-MPEG-vc-PAB-(ビス4－イミダゾリルE)	0.018-0.030	0.012-0.033
H-MC-gg-PAB-(ビス4－イミダゾリルE)	0.045	NSA
H-MC-af-PAB-(ビス4－イミダゾリルE) **203**	0.22	0.013
H-MC-(ビス4－イミダゾリルE) **206**	0.045	NSA
H-MC-ヒドラゾン -E	NSA	NSA
H-MC-ヒドラゾン -1-E	NSA	0.39
H-MC-ヒドラゾン -2-E	NSA	NSA

【０３７９】

【化１６３】

H－スクシネート－gaf－PAB－(ビス3－ニトロE)204 Hは、アミノ基によって連結されている。	0.18	0.22
H－MC－vc－PAB－N(Me)val，N'－エチル(ビス3－ニトロE)	NSA	NSA
H－MPG－vc－PAB－N(Me)val－N'－エチル(3－ニトロE)	NSA	0.25
H－MC－vc－PAB－(ビス4－モルホリノE)	0.085	0.33
H－MC－ヒドラゾン－(ビス3－ニトロE)	NSA	NSA
H－MPG－vc－PAB－N(シクロプロピルメチル)－(ビス3－ニトロE)207	0.20	0.12
H－MC－ヒドラゾン－(ビス3－モルホリノE)	NSA	NSA
H－MC－vc－PAB－(4－アミノ，3－ニトロE)205	0.17	0.15
H－MC－vc－PAB－(ビス4－ピペリジンE)	NSA	NSA
H－MPG－vc－PAB－(ビス4－ピペリジンE)	0.19	0.45
H－MC－(4(4－Me－ピペリジンE)	NSA	NSA
H－MPG－af－PAB－(ビス4－pip，3－ニトロE)	NSA	NSA
H-SMCC-E	NSA	NSA
H-SPP-E	NSA	1.1
(トラスツズマブ)	(0.10-0.20)	(0.10-0.30)
2H9(抗EphB2R)－MC－vc－PAB－(ビス4－イミダゾリルE)202	-	0.42

Ｈ＝注記のある場合を除き、システイン［ｃｙｓ］によって連結されているトラスツズマブ

Ｅ＝ビス１，８ナフタルイミド

ＮＳＡ＝有意な活性なし。

【０３８０】

式中のＡｂが抗ＥｐｈＢ２Ｒおよび抗ＣＤ２２抗体を含む、式Ｉの抗体薬物コンジュゲートを調製した。これらのコンジュゲートもインビトロで細胞障害性または細胞増殖抑制活性を示した。

【０３８１】

表２中の式ＸＶの複素環置換ビス－１，８－ナフタルイミド化合物を調製し、腫瘍細胞のパネルに対するインビトロ活性について検定した（実施例１１０）。ＢＴ４７４、Ｈ４６０、ＨＣＴ１１６、ＨＵＶＥＣ、ＬＮＣＡＰ、ＭＣＦ７およびＰＣ３細胞において、IC_{50}（μｇ　ＡＤＣ／ｍＬ）活性は、約１ｎＭから約１００μＭの範囲であり、すなわち、有意な活性はなかった。７腫瘍細胞パネルにわたっての、一部の化合物の平均対数および線形ＩＣ５０（ｎＭ）を、表４に示す。

表４

【０３８２】

【化１６４】

化合物番号	平均(対数IC50)	平均(nM)
20	-8.59	2.57
30a	-8.4	3.98
34	-5.66	2188
35	NSA	NSA
54a	-7.64	22.91
54b	NSA	NSA
54c	-6.72	191
54d	-6.49	324
54e	-6.9	126
54f	-6.16	692
54g	-6.16	692
54h	-6.51	309
38	-5.74	1820
55a	-7.24	57.54
55b	-5.54	2884
41	-8.47	3.39
55c	-5.43	3715
56a	-8.79	1.62
56b	-7.73	18.62
57	-6.33	468
58a	-8.77	1.7
59	-8.82	1.51

【０３８３】

【化１６５】

60	-8.98	1.05
58b	-7.57	26.92
45	-5.82	1514
24a	-9.15	0.71
61	-7.39	40.74
62	-8.34	4.57
63a	-8.35	4.47
24b	-9.39	0.41
63b	-6.6	251
63c	-8.96	1.1
64	-8.74	1.82
65	-6.54	288

ＮＳＡ＝有意な活性なし

マウスにおけるインビボ血清クリアランスおよび安定性

ＡＤＣの血清クリアランスおよび安定性は、ヌード、ナイーブ（異種グラフトによって受けた腫瘍なし）マウスにおいて調査することができる。全抗体およびＡＤＣの量の相違は、リンカーの切断、およびその薬物部分からの抗体の分離を示す。

【０３８４】

インビボ有効度

本発明の抗体－薬物コンジュゲートの有効度を、齧歯動物における癌細胞の同種移植片または異種移植片の内植、およびＡＤＣでの腫瘍の治療によって、インビボで測定した。細胞系統、癌細胞上に存在する受容体へのＡＤＣの抗体結合の特異性、投薬レジメンおよび他の因子に依存して、可変的な結果が予想されよう。例えば、抗ＨＥＲ２　ＡＤＣのインビボ有効度は、高発現性ＨＥＲ２トランスジェニック外植マウスモデルによって測定した。同種移植片は、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ療法に対して反応しないまたはあまり反応しないＦｏ５　ＭＭＴＶトランスジェニックマウスから増殖させることができる。被検者をＡＤＣで一度治療し、３－６週間にわたってモニターして、腫瘍が倍になるまでの時間、対数細胞致死、および腫瘍収縮を測定した。本発明のＡＤＣは、腫瘍成長の進行を遅速させる点ではわずかな有効度しか示さなかった。例えば、動物のｋｇ当たり１０ｍｇのＨ－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（ビス４－イミダゾリルＥ）２０３のＩＶ投与は、無胸腺ヌードマウスにおいて平均ＭＭＴＶ－ＨＥＲ２　Ｆｏ５腫瘍体積を倍にするための時間に関し、対照（注射：ビヒクル、ＰＢＳ緩衝液）に比べてわずかな増加しか示さなかった。追跡用量－応答および多回投与実験を行ってもよい。

【０３８５】

齧歯動物毒性

抗体－薬物コンジュゲートおよびＡＤＣ－マイナス対照、「ビヒクル」は、急性毒性ラットモデルにおいて評価することができる（Ｂｒｏｗｎら（２００２）Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５０：３３３－３４０）。ＡＤＣの毒性は、ＡＤＣでのラットの治療、およびその後の、様々な器官に対する効果の検査および分析によって、調査することができる。肉眼的観察（体重）、臨床病理学的パラメータ（血清化学および血液学）および組織病理学に基づき、ＡＤＣの毒性を観察、特性付けおよび測定することができる。臨床化学、血清酵素および血液学的分析も定期的に行うことができ、完全剖検と組織病理評価で結論を出す。ＡＤＣを投与した後の動物におけるビヒクルのみを

投与した動物に対する体重減少または体重変化を考慮する、体重減少の臨床的観察を含めて、毒性シグナルは、全身または局所毒性の肉眼的および一般的な指標である。肝毒性は、（ｉ）ＡＳＴ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ＡＬＴ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、ＧＧＴ（ｇ－グルタミルトランスフェラーゼ）などの肝臓酵素の上昇；（ｉｉ）有糸分裂像およびアポトーシス像の数の増加；および（ｉｉｉ）肝細胞壊死によって測定することができる。血液リンパ毒性は、白血球、主として顆粒球（好中球）、および／または血小板の枯渇、ならびにリンパ器官関与、すなわち萎縮またはアポトーシス活性、によって観察される。毒性は、胃腸管病変、例えば、有糸分裂像およびアポトーシス像の数の増加ならびに変性全腸炎によっても示される。

【０３８６】

ビス－１，８ナフタルイミド薬物化合物、抗体薬物コンジュゲートおよび医薬製剤の投与

本発明の化合物は、治療すべき状態に適する任意の経路によって投与することができる。本ＡＤＣは、一般に、非経口投与、すなわち、注入、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外投与されるであろう。複素環置換ビス－１，８ナフタルイミド化合物は、非経口投与してもよいし、または経口投与してもよい。

【０３８７】

本発明の治療用抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）の医薬製剤は、一般に、薬学的に許容される非経口ビヒクルと共に、注射用単位剤形で、非経口投与、すなわち、ボーラス、静脈内、腫瘍内注射のために作製される。凍結乾燥製剤または水溶液の形態の場合、所望の純度を有する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を、薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤または安定剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９８０）１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．）と場合によっては混合する。

【０３８８】

許容される希釈剤、担体、賦形剤および安定剤は、利用される用量および濃度でレシピエントに非毒性であり、それらとしては、緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸；抗酸化物質（アスコルビン酸およびメチオニンを含む）；保存薬（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンズエトニウム、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（残基数約１０未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシン；単糖類、二糖類および他の炭水化物（グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む）；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡ；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール；塩形成性対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；および／または非イオン性界面活性剤、例えば、ＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。例えば、凍結乾燥抗ＥｒｂＢ２抗体製剤は、ＷＯ ９７／０４８０１（本明細書に参照により特に取り入れられている）に記載されている。

【０３８９】

活性医薬成分を、例えばコアセルベーション技術または界面重合によって作製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル、の中に、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）の中に、またはマクロエマルジョンの中に、閉じ込めることもできる。そうした技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（

１９８０）に開示されている。

【０３９０】

徐放性製剤を作製することができる。徐放性製剤の適する例としては、ＡＤＣを含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、成形品、例えばフィルム、またはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール）、ポリ乳酸（ＵＳ　３７７３９１９）、Ｌ－グルタミン酸とガンマ－エチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えばＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから成る注射用マイクロスフェア）、およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【０３９１】

インビボ投与に使用することとなる製剤は、無菌でなければならず、これは滅菌濾過膜による濾過によって容易に達成される。

【０３９２】

前記製剤は、上述の投与経路に適するものを含む。前記製剤は、単位剤形で適便に提供することができ、ならびに薬学技術分野では周知の任意の方法によって作製することができる。技術および製剤は、一般にＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）において見出すことができる。そうした方法は、１つ以上の補助成分を構成する担体と活性成分を会合させる段階を含む。一般に、前記製剤は、液体担体もしくは微粉固体担体または両方と活性成分を均一および均質に会合させ、その後、必要な場合には、その生成物を成形することによって、作製する。

【０３９３】

本発明の水性懸濁液は、それらの水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物で、活性材料を含有する。そうした賦形剤としては、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；ならびに分散または湿潤剤、例えば、天然ホスファチド（例えば、レシチン）、酸化アルキレンと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。水性懸濁液は、１つ以上の保存薬、例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルまたはｎ－プロピル；１つ以上の着色剤；１つ以上の着香剤；および１つ以上の甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリンも含有する場合がある。

【０３９４】

ＡＤＣの医薬組成物は、滅菌注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態である場合がある。この懸濁液は、上で述べた適する分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用し、公知の技術に従って、配合することができる。前記滅菌注射用製剤は、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば１，３－ブタン－ジオール中の溶液である場合もあり、または凍結乾燥粉末として調製される場合もある。利用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液などがある。加えて、滅菌固定油を溶媒または懸濁化媒体として適便に利用することができる。このために、合成モノ－またはジグリセリドをはじめとする任意の無菌固定油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射用製剤に用いることができる。

【０３９５】

単一剤形を製造するために担体材料と併せることができる活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与経路に依存して変わるであろう。例えば、静脈内注入のための水溶

液は、適する容量の注入を約３０ｍＬ／時の速度で行うことができるように、溶液のミリリットル当たり約３から５００μｇの活性成分を含有し得る。

【０３９６】

被経口投与に適する製剤としては、抗酸化物質、緩衝液、静菌剤および（その製剤を所定のレシピエントの血液と等張にする）溶質を含有する場合がある水性および非水性滅菌注射用溶液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含む場合がある水性および非水性滅菌懸濁液が挙げられる。

【０３９７】

タンパク質療法薬の経口投与は、腸での加水分解または変性のため嫌われるが、経口投与に適するＡＤＣの製剤を、所定量のＡＤＣをそれぞれが含有するカプセル、カシェ剤または錠剤などの個別単位として、作製することができる。

【０３９８】

製剤は、単位用量または多数回用量用容器、例えば密封アンプルおよびバイアル、の中にパッケージすることができ、ならびに使用直前に、注射用の滅菌液体担体、例えば水を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時調合注射用溶液および懸濁液は、前に説明した種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。例示的単位用量製剤は、活性成分の、本明細書において上で挙げた日用量もしくは日用量の単位部分用量、またはその適切な分割量を含む。

【０３９９】

本発明は、獣医学的組成物をさらに提供し、これらは、上で定義したとおりの少なくとも１つの活性成分とそのための獣医学的担体を含む。獣医学的担体は、その組成物の投与のために有用な材料であり、ならびに他の点では不活性である、または獣医学技術分野において許容される、および活性成分と相溶性である、固体、液体または気体材料であり得る。これらの獣医学的組成物は、非経口投与、経口投与、または任意の他の望ましい経路によって投与することができる。

【０４００】

治療

本発明の化合物は、例えば腫瘍抗原の過剰発現を特徴とする、様々な疾病または疾患を治療するために使用することができる。例示的状態または疾患としては、良性または悪性腫瘍；白血病およびリンパ性悪性疾患；他の疾患、例えば、神経疾患、神経膠の疾患、星状細胞性疾患、視床下部の疾患、腺性疾患、マクロファージ性疾患、上皮性疾患、間質性疾患、胞胚腔性疾患、炎症性疾患、血管形成性疾患および免疫学的疾患が挙げられる。

【０４０１】

動物モデルおよび細胞ベースのアッセイにおいて同定されている化合物を、腫瘍を有する高等霊長類およびヒト臨床試験においてさらに検定することができる。ヒト臨床試験は、Ｂａｓｅｌｇａら（１９９６）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１４：７３７－７４４によって報告されているような、以前に広範な抗癌療法を受けたＨＥＲ２過剰発現性転移性乳癌を有する患者において抗ＨＥＲ２モノクローナル抗体ＨＥＲＣＥＰＴＩＮの有効度を検定する臨床試験と同様に、設計することができる。臨床試験は、公知の化学療法薬および／または細胞障害剤を必要とする放射線および／または化学療法などの公知の治療レジメンと併用でＡＤＣの有効度を評価するように設計してもよい。

【０４０２】

一般に、治療される疾病または疾患は、癌である。治療される癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫および白血病またはリンパ性悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。そうした癌のさらに詳細な例としては、扁平細胞癌（例えば、扁平上皮細胞癌）、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜の癌、肝細胞癌、胃部または胃癌（胃腸癌を含む）、膵臓癌、神経グリア芽細胞腫、子宮頚癌、卵巣癌、肝癌、膀胱癌、ヘパトーム、乳癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓または腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌、ならびに頭頚部癌が挙げられる。

【０４０３】
前記癌は、ＨＥＲ２発現性細胞を一般に含むので、本発明のＡＤＣは、それらの癌細胞に結合することができる。癌におけるＥｒｂＢ２発現を判定するために、様々な診断／予後判定アッセイを利用することができる。１つの実施形態において、ＥｒｂＢ２の過剰発現は、ＩＨＣにより、例えばＨＥＲＣＥＰＴＥＳＴ（Ｄａｋｏ）を使用して、分析することができる。腫瘍生検材料からのパラフィン包埋組織切片をＩＨＣアッセイに付し、次のようなＥｒｂＢ２タンパク質染色強度基準に一致させる：スコア０、観察される染色がないか、膜染色が、腫瘍細胞の１０％未満に観察される；スコア１＋、かすかな／かろうじて知覚できる膜染色が、腫瘍細胞の１０％より多くで検出され、細胞は、それらの膜の一部分しか染色されない；スコア２＋、弱から中等度の完全な膜染色が、腫瘍細胞の１０％より多くで観察される；スコア３＋、中等度から強度の完全な膜染色が、腫瘍細胞の１０％より多くで観察される。

【０４０４】
ＥｒｂＢ２過剰発現評定について０または１＋のスコアを有する腫瘍は、ＥｒｂＢ２を過剰発現していないと特性付けることができ、これに対して、２＋または３＋のスコアを有する腫瘍は、ＥｒｂＢ２を過剰発現していると特性付けることができる。

【０４０５】
あるいは、または加えて、ＩＮＦＯＲＭ（商標）（Ｖｅｎｔａｎａ Ｃｏ．，Ａｒｉｚ．）またはＰＡＴＨＶＩＳＩＯＮ（商標）（Ｖｙｓｉｓ，Ｉｌｌ．）などのＦＩＳＨアッセイを、ホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍組織に対して行って、腫瘍におけるＥｒｂＢ２過剰発現の程度（もしあれば）を判定してもよい。

【０４０６】
ここで治療される癌は、ＥｒｂＢ受容体、例えばＨＥＲ２、の過剰な活性化を特徴とするものである場合もある。そうした過剰な活性化は、ＥｒｂＢ受容体またはＥｒｂＢリガンドの過剰発現または生産増加の原因になり得ることがある。本発明の１つの実施形態では、診断または予後判定アッセイを行って、その患者の癌が、ＥｒｂＢ受容体の過剰な活性化を特徴とするかどうか判定するであろう。例えば、その癌におけるＥｒｂＢ遺伝子増幅および／またはＥｒｂＢ受容体の過剰発現を判定することができる。そうした増幅／過剰発現についての様々なアッセイが当該技術分野において利用可能であり、それらとしては、上で説明したＩＨＣ、ＦＩＳＨおよびｓｈｅｄ抗原アッセイが挙げられる。あるいは、または加えて、腫瘍中のまたは腫瘍に随伴するＥｒｂＢリガンド、例えばＴＧＦ－アルファ、のレベルを公知手順に従って判定することができる。そうしたアッセイにより、検定すべきサンプル中のそれをコードするタンパク質および／または核酸を検出することができる。１つの実施形態において、腫瘍中のＥｒｂＢリガンドレベルは、免疫組織化学（ＩＨＣ）を使用して判定することができる；例えば、Ｓｃｈｅｒら（１９９５）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １：５４５－５５０参照。あるいは、または加えて、検定すべきサンプル中のＥｒｂＢリガンドをコードする核酸のレベルを、例えば、ＦＩＳＨ、サザンブロット法またはＰＣＲ法によって、評価することができる。

【０４０７】
さらに、ＥｒｂＢ受容体またはＥｒｂＢリガンドの過剰発現または増幅は、インビボ診断アッセイを使用して、例えば、検出すべき分子に結合する、および検出可能な標識（例えば、放射性同位体）で標識されている分子（例えば、抗体）を投与すること、およびその標識の局在定位のためのその患者を外部からスキャンすることによって、評価することができる。

【０４０８】
疾病の予防または治療のためのＡＤＣの適切な投薬量は、上で定義したような治療すべき疾病のタイプ、その疾病の重症度および経過、その分子を予防のために投与するのか、治療のために投与するのか、以前の治療法、その患者の臨床履歴および抗体への応答、ならびに担当医の自由裁量に依存するであろう。分子は、１回、または一連の治療にわたって、患者に適切に投与される。例えば、１回以上の別の投与によろうと、連続注入によろ

うと、疾病のタイプおよび重症度に依存して、分子約１μｇ／ｋｇから１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１－２０ｍｇ／ｋｇ）が、患者への投与のための初期候補投薬量である。代表的な日用量は、上で述べた因子に依存して、約１μｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ以上であろう。患者に投与されるＡＤＣの例示的投薬量は、約０．１から約１０ｍｇ／（患者の体重のｋｇ）の範囲内である。

【０４０９】

状態に依存して数日以上にわたる反復投与については、疾病症状の所望の抑制が発生するまで、その治療を継続する。例示的投薬レジメンは、抗ＥｒｂＢ２抗体の約４ｍｇ／ｋｇの初期負荷用量、続いて、約２ｍｇ／ｋｇの週間維持用量の投与を含む。他の投薬レジメンも有用であり得る。この療法の進行は、従来の技術およびアッセイによって容易にモニターされる。

【０４１０】

併用療法

本発明の化合物は、併用医薬製剤または併用療法としての投薬レジメンで、抗癌特性を有する第二の化合物と併用することができる。前記併用医薬製剤または投薬レジメンの第二化合物は、その併用剤のＡＤＣに対して補足的な活性を有し得るので、それらは互いに悪影響を及ぼさない。

【０４１１】

前記第二化合物は、化学療法薬、細胞障害剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン薬、および／または心臓保護薬であり得る。そうした分子は、所期の目的に有効な量で併用剤中に適切に存在する。本発明のＡＤＣを含有する医薬組成物は、治療有効量の化学療法薬、例えば、チューブリン形成阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤またはＤＮＡ結合剤も有することがある。

【０４１２】

あるいは、または加えて、前記第二化合物は、ＥｒｂＢ２に結合し、ＥｒｂＢ受容体のリガンド活性を阻止する抗体であってもよい。前記第二抗体は、モノクローナル抗体２Ｃ４またはヒト化２Ｃ４であってもよい。前記第二抗体は、細胞障害剤または化学療法薬、例えば、１，８ビス－ナフタルイミド部分、とコンジュゲートさせることができる。例えば、１つの製剤または投薬レジメンにおいて、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４または血管内皮因子（ＶＥＧＦ）に結合する抗体をさらに供給することが望ましい場合もある。本発明の例示的併用療法は、式Ｉ　ＡＤＣとベバシツマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）である。

【０４１３】

他の治療レジメンを、本発明に従って特定される抗癌剤の投与と併用してもよい。併用療法は、同時的または逐次的レジメンとして施すことができる。逐次的に施される場合、併用は、２回以上の施与で施すことができる。併用投与は、別の製剤または単一の医薬製剤を使用する共同投与、およびいずれかの順序での連続投与（この場合、両方の（またはすべての）活性薬剤がそれらの生物活性を同時に発揮する期間がある）を含む。

【０４１４】

１つの実施形態において、本発明のＡＤＣでの治療は、トラスツズマブなどの抗ＥｒｂＢ２抗体での治療を場合によっては伴う、本明細書において特定される抗癌剤と１つ以上の化学療法薬または成長阻害剤との併用投与（異なる化学療法薬のカクテルの共同投与を含む）を含む。化学療法薬としては、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）および／またはアントラサイクリン抗生物質が挙げられる。そうした化学療法薬の調製および投与スケジュールは、製造業社の説示に従って、または技能のある医師が経験的に決定したとおり、使用することができる。そうした化学療法薬の調製および投与スケジュールは、Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　Ｅｄ．，Ｍ．Ｃ．Ｐｅｒｒｙ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍｄ．（１９９２）にも記載されている。

【０４１５】
抗癌剤は、抗ホルモン化合物、例えば、抗エストロゲン化合物（例えば、タモキシフェン）、抗プロゲステロン（例えば、オナプリストン（ＥＰ　６１６８１２））、または抗アンドロゲン（例えば、フルタミド）と、そうした分子について知られている用量で、併用することができる。治療される癌が、ホルモン非依存性の癌である場合、患者は、以前に抗ホルモン療法を受けた場合があり、癌がホルモン依存性になった後、抗ＥｒｂＢ２抗体（および場合によっては、本明細書に記載されているような他の薬剤）をその患者に投与することができる。心臓保護薬（その療法に随伴する心筋機能不全を予防または減少させるため）または１つ以上のサイトカインを患者に共同投与することも有益であり得る。上の治療レジメンに加えて、患者は、癌細胞の外科的除去および／または放射線療法に付される場合もある。

【０４１６】
上の共同投与薬のいずれについての適する投薬量も現在使用されているものであり、ならびに新たに特定された薬剤および他の化学療法薬または治療の併用作用（相乗作用）のため、減少される場合がある。

【０４１７】
併用療法は、「相乗作用」をもたらすことができ、「相乗的」であることを示す。すなわち、それらの活性成分を一緒に使用したときに達成される作用は、それらの化合物を別々に使用して生じる作用の合計より大きい。相乗作用は、活性成分が、（１）共に配合され、併用、単位剤形製剤で同時に投与もしくは送達される；（２）別の製剤として交代でもしくは並行して送達される；または（３）何らかの他の投薬レジメンによるとき、達成することができる。交代療法で送達される場合、相乗作用は、それらの化合物が逐次的に、例えば、別の注射器での別の注射により、投与または送達されるとき、達成され得る。一般に、交代療法の間、それぞれの活性成分の有効投薬量は、逐次的に、すなわち順次投与され、これに対して併用療法では、２つ以上の活性成分の有効投薬量が一緒に投与される。

【０４１８】
化合物の代謝産物
本明細書に記載する化合物のインビボ代謝産物も、そうした産物が新規であり、先行技術で明らかでない限り、本発明の範囲内に入る。そうした産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化、酵素的切断などの結果として生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物と哺乳動物を、その代謝産物を生じるために十分な期間、接触させることを含むプロセスによって生産される、新規で、明白でない化合物を包含する。

【０４１９】
代謝産物は、一般に、放射性標識（例えば、C^{14}またはH^{3}）ＡＤＣを作製し、それを検出可能な用量（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇより多い用量）でラット、マウス、モルモット、サルなどの動物またはヒトに投与し、代謝が行われるために十分な時間（一般には約３０秒から３０時間）放置し、その尿、血液または他の生体サンプルからその変換産物を単離することによって、特定することができる。これらの産物は、標識されているので、容易に単離される（他のものは、代謝産物中に残存するエピトープに結合することができる抗体に使用によって単離される）。代謝産物の構造は、従来のやり方で、例えばＭＳ、ＬＣ／ＭＳまたはＮＭＲ分析によって、決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝試験と同じ方法で行われる。転換産物は、それらがインビボで見つけられないのであれば、本発明のＡＤＣ化合物の治療的投与についての診断アッセイにおいて有用である。

【０４２０】
製品
本発明のもう１つの実施形態において、上で説明した疾患の治療に有用な材料が入っている製品、すなわち「キット」を提供する。本製品は、容器、およびその容器上にまたは

その容器に付随しているラベルまたは添付文書を含む。適する容器としては、例えば、ビン、バイアル、注射器、ブリスターパックなどが挙げられる。これらの容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成することができる。この容器は、その状態を治療するために有効である抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）組成物を保持し、ならびに滅菌した取出し口を有する場合がある（例えば、この容器は、皮下注射針によって刺し通すことができるストッパーを有する静脈内用溶液バッグまたはバイアルであり得る）。その組成物中の少なくとも１つの活性薬剤は、ＡＤＣである。前記ラベルまたは添付文書は、その組成物が、選択された状態、例えば癌、を治療するために使用できることを示す。

【０４２１】

本製品は、（ａ）化合物が中に収容されている第一容器（この場合、前記化合物は、本発明のＡＤＣを含み、該ＡＤＣの抗体は、癌細胞の成長を阻害する第一抗体である）；および（ｂ）化合物が収容されている第二容器（この場合、前記化合物は、生物活性を有する第二化合物、組成物または製剤を含む）を含む場合がある。本発明のこの実施形態における製品は、前記第一および第二化合物が癌または他の疾患を治療するために使用できることを示す添付文書をさらに含む場合がある。あるいは、または加えて、本製品は、薬学的に許容される緩衝液、例えば、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液およびデキストロース溶液、を含む第二の（または第三の）容器をさらに含む場合がある。他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針および注射器をはじめとする商業的および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含む場合もある。

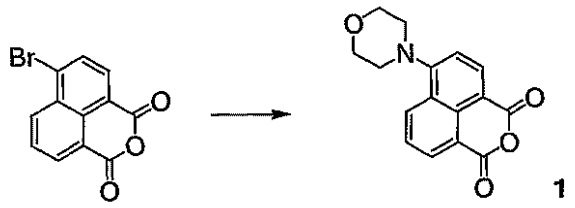
【実施例】

【０４２２】

実施例１　－　無水４－モルホリノ－ナフトール酸　１の合成

【０４２３】

【化１６６－１】



無水４－ブロモ，ナフタル酸（０．２１ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．６１ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）および５ｍＬエタノールの混合物を、１５ｍＬ封管の中で１６０℃で４．５時間加熱した。冷却後、その混合物を真空下で濃縮し、３０ｍＬのジクロロメタンに溶解し、１Ｍクエン酸で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。その橙色の固体をトルエンと研和して、橙色の固体、無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸　１（０．０８９ｇ、収率５１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ－２８３ＭＷ。

【０４２４】

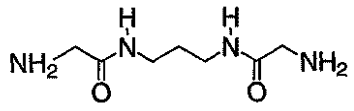
【化１６６－２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.27 (1H, dd, J = 8.1 Hz); 4.31 (4H, m); 3.31 (4H, m).

実施例２　－　１，３－ビスグリシル－１，３ジアミノプロパン　２の合成

【０４２５】

【化１６７－１】



2

カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ、０．７１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）を、０℃、窒素下で１０ｍＬ　ジクロロメタンとＢＯＣ－グリシン（０．７３ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。０℃で２時間後、１，３プロパンジアミン（０．１８ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温に温め、一晩攪拌した。その混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で抽出した。水性相をジクロロメタンで２回抽出した。併せた有機相を飽和ＮａＣｌで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、１，３ビスＢＯＣグリシル－１，３ジアミノプロパン中間体を白色の粘着性固体として得た。

【０４２６】

【化１６７－２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (2H, s, br); 5.30 (2H, s, br); 3.77 (4H, d, J = 5.7 Hz); 3.31 (4H, m); 1.66 (2H, m); 1.4 (9H, m).

この中間体をＡｃＯＨ中１ＭのＨＣｌ（１６ｍＬ）に吸収させ、窒素下、室温で２時間攪拌した。その混合物を真空下で白色固体へと濃縮し、それをジエチルエーテルと研和して、１，３－ビスグリシル－１，３ジアミノプロパン　２の二塩酸塩を黄色の油として得た。

【０４２７】

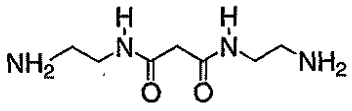
【化１６７－３】

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): δ 3.78 (4H, s), 3.26 (4H, t, J = 5.7 Hz); 1.66 (2H, m).

実施例３　－　Ｎ^1，Ｎ^3－ビス（２－アミノエチル）マロンアミド　３の合成

【０４２８】

【化１６８－１】



3

窒素下、４ｍＬ　ジクロロメタン中の塩化マロニル（０．５ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で攪拌し、その後、０℃で、５ｍＬ　ジクロロメタン中のモノＢＯＣ－１，２－ジアミノエタン（１．６ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．６７ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、３０分かけて１滴ずつ添加した。その溶液を放置して室温に温め、一晩、攪拌した。その濁った橙色の混合物を９０ｍＬ　ジクロロメタンで希釈し、各３０ｍＬの２Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、および飽和ＮａＣｌで洗浄し、その後、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、ビスＢＯＣ中間体を粘着性橙色固体として得た。

【０４２９】

【化１６８－２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (2H, m); 5.01 (4H, s, br); 3.38 (4H, m); 3.28 (4H, m); 3.16 (s, 2H).

そのＢＯＣ基を除去して、Ｎ^1，Ｎ^3－ビス（２－アミノエチル）マロンアミド　３を得

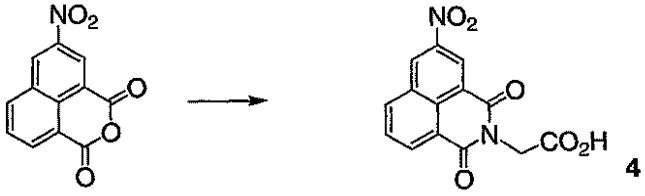
た。

【０４３０】

実施例４　－　Ｎ－グリシル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４の合成

【０４３１】

【化１６９－１】



１．５ｍＬ　ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中の無水３－ニトロ－１，８－ナフタル酸（０．１５５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびグリシン（０．０４８ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で約１２時間、１００℃で加熱した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、１．０Ｍ　クエン酸で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－グリシル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４を得た。

【０４３２】

【化１６９－２】

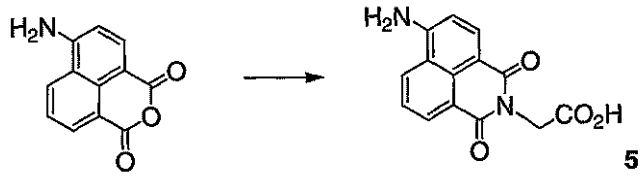
^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (1H, J = 2.2 Hz); 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz); 8.84 (1H, d, J = 7.4 Hz); 8.72 (1H, d, J = 7.3 Hz); 8.09 (1H, t, J = 8.2 Hz); 4.76 (s, 2H).

実施例５　－　Ｎ－グリシル－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　５の合成

【０４３３】

【化１７０－１】



３ｍＬ　ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中の無水４－アミノ－１，８－ナフタル酸（０．２３０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）およびグリシン（０．２３９ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、２００℃で１０分間のマイクロ波処理によって加熱した。その混合物のＬＣ／ＭＳ分析は、出発無水物の転化が完了したことを示した。その混合物を冷却し、濾過し、沈殿を乾燥させて、Ｎ－グリシル－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　５を得た。

【０４３４】

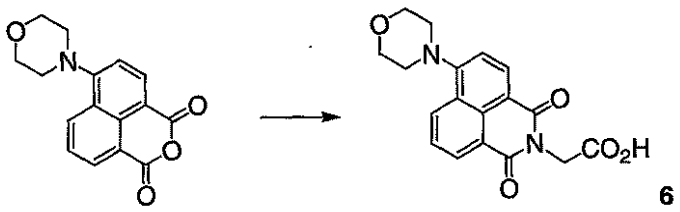
【化１７０－２】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.44 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 4.67 (s, 2H).

実施例６　－　Ｎ－グリシル－４－モルホリノ，１，８ナフタルイミド　６の合成

【０４３５】

【化１７１－１】



6

３ｍＬ　ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中の無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸（０．１６３ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）とグリシン（０．１０ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、１０分間、マイクロ波処理で、２００℃で加熱した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、１．０Ｍ　クエン酸で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－グリシル－４－モルホリノ－１，８－ナフタルイミド　６を得た。

【０４３６】

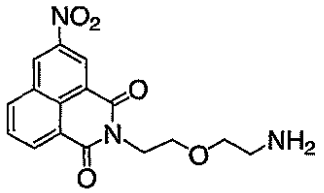
【化１７１－２】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (2H, m), 8.55 (1H, d, J = 8.2 Hz); 7.95 (1H, t, J = 8.0 Hz); 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz); 4.82 (2H, s); 4.20 (4H, m); 3.36 (4H, m).

実施例７　－　Ｎ－アミノエチルエトキシ－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　７の合成

【０４３７】

【化１７２】



7

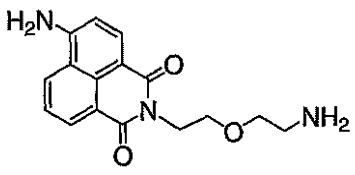
４．５　ＤＭＦ中の０．２Ｍ　二塩酸２，２’－オキシジエチルアミン（０．２４７ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）および０．４Ｍ　ＤＩＥＡ（０．４７ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、無水３－ニトロ－１，８－ナフタル酸（０．０１８ｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）に添加し、５分間、マイクロ波処理で、１５０℃で加熱した。その混合物を冷却し、２５ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で処理し、約２ｍＬに濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－アミノエチルエトキシ－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　７を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３８】

実施例８　－　Ｎ－アミノエチルエトキシ－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　８の合成

【０４３９】

【化１７３】



8

２．５　ＤＭＦ中の０．２Ｍ　二塩酸２，２’－オキシジエチルアミン（０．１６７ｇ

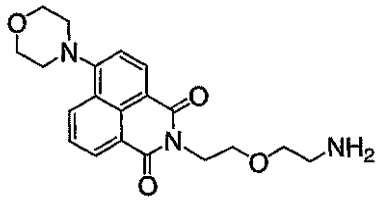
、０．９２ｍｍｏｌ）および０．４Ｍ　ＤＩＥＡ（０．４０ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、無水４－アミノ－１，８－ナフタル酸（０．０６７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）に添加し、１０分間、マイクロ波処理で、１７０℃で加熱した。その混合物を冷却し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－アミノエチルエトキシ－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　８を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４０】

実施例９　－　Ｎ－アミノエチルエトキシ－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　９の合成

【０４４１】

【化１７４－１】



9

２．５　ＤＭＦ中の０．２Ｍ　二塩酸２，２’－オキシジエチルアミン（０．１３５ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）および０．４Ｍ　ＤＩＥＡ（０．３２ｍＬ、１．８５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸（０．０６８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）に添加し、１２分間、マイクロ波処理で、１５０℃で加熱した。その混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－アミノエチルエトキシ－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　９を得た。

【０４４２】

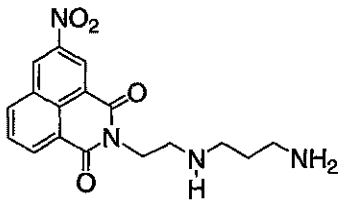
【化１７４－２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.53 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.70 (1H, t, J= 7.2 Hz); 7.25 (d, 1H, J= 8.1 Hz); 4.43 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.02 (4H, m); 3.80 (2H, t, J = 6.0 Hz); 3.54 (2H, t, J = 5.2 Hz); 3.26 (4H, m); 2.81 (2H, t, J = 5.7 Hz).

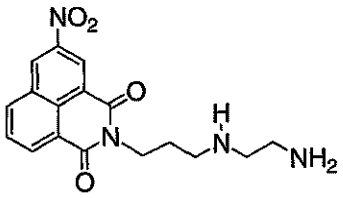
実施例１０　－　Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ａおよびＮ－アミノエチルプロピルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ｂの合成

【０４４３】

【化１７５－１】



10a



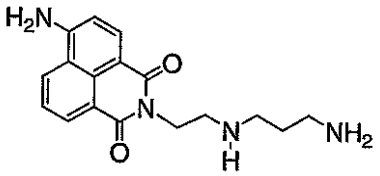
10b

無水３－ニトロ－１，８－ナフタル酸（０．６４１ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、２－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン（１ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）および２．５ｍＬエタノールの混合物を３０分かけて０℃から１００℃に加熱し、その後、２時間、１００℃で加熱した。ＬＣ／ＭＳ分析は、反応が完了したことおよび２：１の比で生成物が形成されたことを示した。その混合物を冷却し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、それによって生成物Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ａ

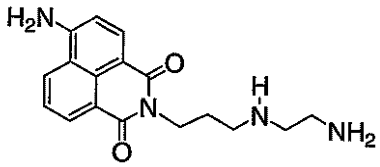
【０４４４】
【化１７５－２】

^{1}H NMR (300 MHz, CF_3CO_2D): δ 9.38 (1H, d, J = 2.1 Hz); 9.32 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.85 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.61 (1H, d, J = 8.6 Hz); 8.04 (1H, t, J = 7.8 Hz); 4.75 (2H, m); 3.79 (m, 2H); 3.50 (2H, m); 3.40 (2H, m); 2.42 (m, 2H),

およびＮ－アミノエチルプロピルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ｂを約８５－９１％の純度で分離した。
【０４４５】
実施例１１　－　Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ａおよびＮ－アミノエチルプロピルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ｂの合成
【０４４６】
【化１７６－１】



11a

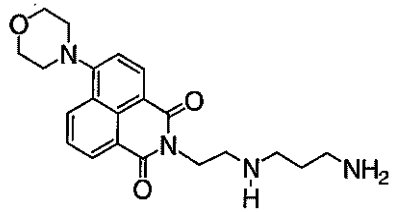


11b

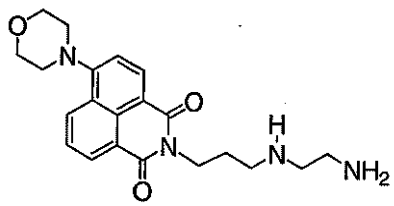
無水４－アミノ－１，８－ナフタル酸（０．４７７ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、２－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン（０．８３ｍＬ、６．３８ｍｍｏｌ）および２．５ｍＬ　エタノールの混合物を３０分かけて０℃から１００℃に加熱し、その後、マイクロ波処理で２時間、１００℃で加熱した。ＬＣ／ＭＳ分析は、反応が完了したことおよび２：１の比で生成物が形成されたことを示した。その混合物を冷却し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、それによって生成物Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ａ
【０４４７】
【化１７６－２】

^{1}H NMR (300 MHz, CF_3CO_2D): δ 8.82 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.61 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.07 (1H, t, J = 8.2 Hz); 4.75 (2H, m); 3.80 (2H, m); 3.49 (2H, m); 3.41 (2H, m); 3.34 (2H, m),

およびＮ－アミノエチルプロピルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ｂをそれぞれ約９８％の純度で分離した。
【０４４８】
実施例１２　－　Ｎ’－アミノプロピルエチルアミン－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　１２ａおよびＮ－アミノエチルプロピルアミン－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　１２ｂの合成
【０４４９】
【化１７７－１】



12a



12b

無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸（０．３１７ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、２－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン（０．４４ｍＬ、３．３８ｍｍｏｌ）および２．５ｍＬ　エタノールの混合物を３０分かけて０℃から１００℃に加熱し、その後、２時間、１００℃で加熱した。ＬＣ／ＭＳ分析は、反応が完了したことおよび３：１の比で生成物が形成されたことを示した。その混合物を冷却し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、それによって生成物Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－（４－モルホリノ）－１，８ナフタルイミド　１２ａ

【０４５０】

【化１７７－２】

^{1}H NMR (300 MHz, CF_3CO_2D): δ 8.80 (2H, m); 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz); 8.07 (1H, t, J = 8.4 Hz); 4.74 (2H, m); 4.54 (2H, m); 4.21 (2H, m); 3.79 (2H, m); 3.44 (2H, m); 3.34 (m, 2H); 2.36 (2H, m),

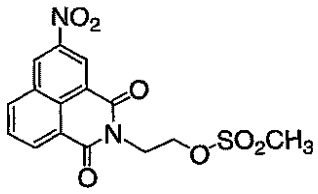
およびＮ－アミノエチルプロピルアミン－（４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　１２ｂをそれぞれ約９３－９９％の純度で分離した。

【０４５１】

実施例１３　－　Ｎ－メタンスルホニルオキシエチル－（３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１３の合成

【０４５２】

【化１７８－１】



13

１５０℃で５分間のマイクロ波加熱および沸騰トルエンからの沈殿により、エタノール中の３－ニトロ－１，８ナフタルイミドおよびエタノールアミンから、Ｎ－ヒドロキシエチル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミドを調製した。塩化メタンスルホニル（１．０５ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を、Ｎ－ヒドロキシエチル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（１．７０ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）および１００ｍＬ　ピリジンの溶液に添加した。窒素下、室温で数時間攪拌した後、１リットルの水を添加し、沈殿を濾過して、Ｎ－メタンスルホニルオキシエチル－（３－ニトロ）－１，８ナフタルイミド　１３（２．０ｇ、収率９２％）を得た。

【０４５３】

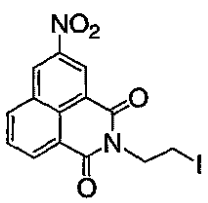
【化１７８－２】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (1H, d, J = 2.0 Hz); 8.98 (1H, d, J = 2.0 Hz); 8.81 (1H, d, J = 8.2 Hz); 8.71 (1H, d, J = 7.4 Hz); 8.07 (1H, t, J = 7.5 Hz); 4.46 (4H, m); 3.15 (3H, s).

実施例１４　－　Ｎ－ヨードエチル－（３－ニトロ）－１，８ナフタルイミド　１４の合成

【０４５４】

【化１７９－１】



14

Ｎ－メタンスルホニルオキシエチル－（３－ニトロ）－１，８ナフタルイミド　１３（２．０ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を２５０ｍＬ　２－ブタノンに溶解し、ヨウ化ナトリウム（５．１５ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）で処理し、窒素下、室温で一晩、攪拌した。沈殿を濾過し、溶離液を飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮して、Ｎ－ヨードエチル－（３－ニトロ）－１，８ナフタルイミド　１４を得た。

【０４５５】

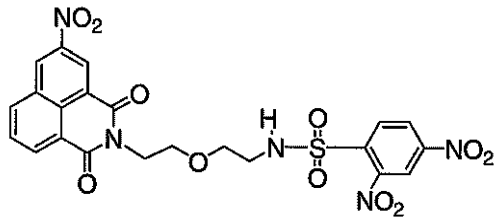
【化７９－２】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.80 (1H, d, J = 8.3 Hz); 8.71 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.07 (1H, t, J = 7.4 Hz); 4.40 (2H, t, J = 7.4 Hz); 3.41 (2H, t, J = 7.4 Hz).

実施例１５　－　Ｎ－（２，４－ジニトロフェニルアミノエチルエトキシ）－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１５の合成

【０４５６】

【化１８０－１】



15

Ｎ－アミノエチルエトキシ－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　７（ＴＦＡ塩、０．１９０ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）および５ｍＬ　ＤＭＦの溶液を０℃に冷却した。塩化２，４－ジニトロベンゼンスルホニル（０．１２８ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を放置して室温に温め、窒素下で１時間、攪拌した。ＬＣ／ＭＳ分析は、スルホン化が実質的に完了したことを示した。１ｍＬ　エタノール中のわずかに過剰なナトリウムエトキシドを添加して、塩化２，４－ジニトロベンゼンスルホニルを残して反応を停止させた。その混合物をセライトによって濾過し、１５ｍＬ　ＤＭＦおよび２０ｍＬ　エタノールですすいだ。濾液を真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－（２，４－ジニトロフェニルアミノエチルエトキシ）－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１５を収率６１％で得た。

【０４５７】

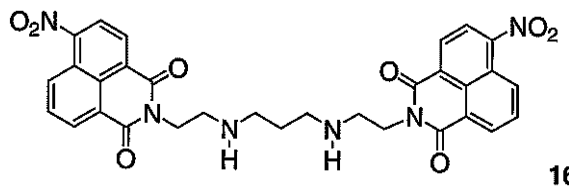
【化１８０－２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (1H, d, J = 2.4 Hz); 9.16 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.80 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.48 (m, 2H); 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.98 (1H, t, J = 7.8 Hz); 5.92 (1H, m); 4.35 (2H, t, J = 5.4 Hz); 3.70 (2H, t, J = 5.4 Hz); 3.62 (2H, t, J = 5.0 Hz); 3.32 (2H, m).

実施例１６ａ　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ａの合成

【０４５８】

【化１８１】



16a

５ｍＬ　Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）中のＮ，Ｎ－ビス（アミノエチル）－１，３

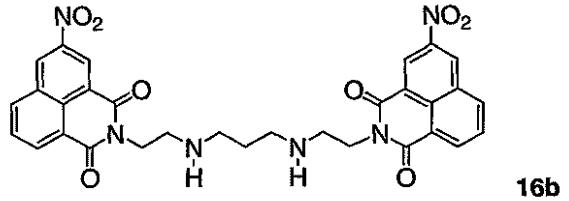
－プロパンジアミン（０．９１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）の溶液を、１０ｍＬ　ＮＭＭ中の無水４－ニトロ－１，８－ナフタル酸（２．５４ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。その反応物を室温、窒素下で５分間攪拌し、その後、３８℃で１時間攪拌し、その後、２時間、１２０℃で（還流させながら）加熱した。その混合物を熱濾過し、真空下で濃縮し、最小限のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ａを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５９】

実施例１６ｂ　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ｂ

【０４６０】

【化１８２】



16b

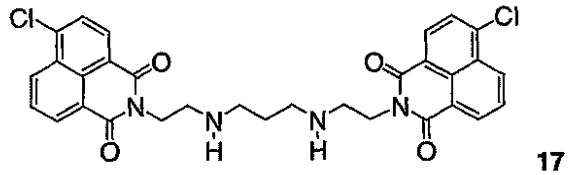
実施例１６ａと同じ手順に従って、無水３－ニトロ－１，８－ナフタル酸（１．００ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ビス（アミノエチル）－１，３－プロパンジアミン（１１．７ｍｍｏｌ、３当量）から、３ｍＬ中、１００℃、５分間で、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ｂを調製した。

【０４６１】

実施例１７　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－クロロ－１，８ナフタルイミド　１７の合成

【０４６２】

【化１８３】



17

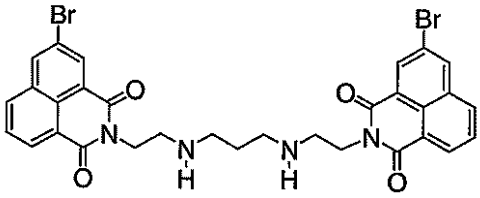
２ｍＬ　エタノール中のＮ，Ｎ－ビス（アミノエチル）－１，３－プロパンジアミン（同じく：１，４，８，１１－テトラアザウンデカン、０．８７ｍＬ、５．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、１２ｍＬ　ＮＭＭ中の無水４－クロロ－１，８－ナフタル酸（２．３５ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと添加した。その反応物を室温、窒素下で５分間、攪拌し、その後、３８℃で４５分間、攪拌し、加熱をゆっくりと１１５℃に上昇させ、１．５時間保持した。その混合物を冷却し、濾過し、真空下で濃縮し、最小限のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－クロロ－１，８ナフタルイミド　１７のビスＴＦＡ塩を明黄色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５８９（Ｍ$^{+}$）。

【０４６３】

実施例１８　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ブロモ－１，８ナフタルイミド　１８の合成

【０４６４】

【化１８４】



18

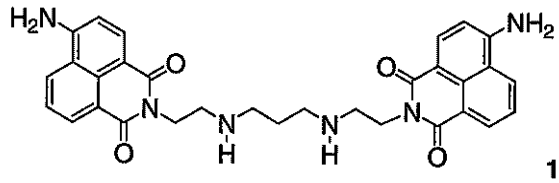
５ｍＬ　ジオキサン中のＮ，Ｎ－ビス（アミノエチル）－１，３－プロパンジアミン（同じく：１，４，８，１１－テトラアザウンデカン、０．０８１ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液を、１．２ｍＬ　ＮＭＭ中の無水３－ブロモ－１，８－ナフタル酸（０．２６７ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと添加した。その反応物を室温、窒素下で５分間、攪拌し、その後、３８℃で４５分間、攪拌し、加熱をゆっくりと１１５℃に上昇させ、１．５時間保持した。その混合物を冷却し、濾過し、真空下で濃縮し、最小限のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ブロモ－１，８ナフタルイミド　１８のビスＴＦＡ塩を白色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６５】

実施例１９　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１９の合成

【０４６６】

【化１８５】



19

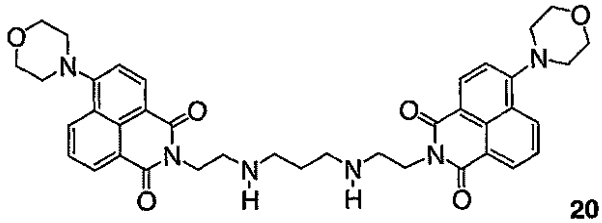
炭素担持パラジウム（１０％Ｐｄ／Ｃ、７６ｍｇ）を、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ａ（純度約６０％、０．１２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および２０ｍＬ　ＤＭＦの溶液に添加した。そのフラスコを水素ガスでフラッシュし、反応物を室温で一晩攪拌した。その混合物をセライトによって濾過し、ＤＭＦですすぎ、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＮＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１９を赤色の固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６７】

実施例２０　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　２０の合成

【０４６８】

【化１８６】



20

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－

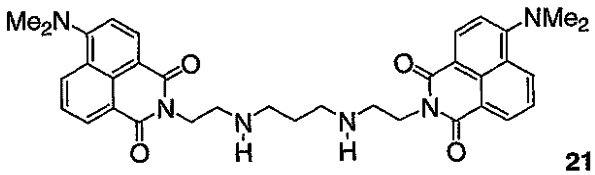
１，８ナフタルイミド（１９ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）の溶液を封管の中で７０℃に加熱し、３時間保持し、その後、１００℃に上昇させ、２時間保持した。その混合物を冷却し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　２０をビス－ＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６９】

実施例２１　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ジメチルアミノ－１，８ナフタルイミド　２１の合成

【０４７０】

【化１８７】



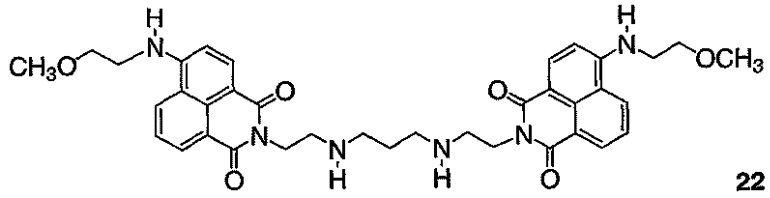
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド（１６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）と１．５ｍＬ　４０％ジメチルアミン水溶液との溶液を室温で１時間、封管の中に置き、その後６０℃に加熱し、１時間保持し、その後、７０℃に加熱し、３０分間保持した。ジメチルホルムアミド（０．７５ｍＬ）を添加し、７０℃での加熱を１．５時間継続し、その後、室温で４８時間、放置した。その混合物を冷却し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ジメチルアミノ－１，８ナフタルイミド　２１のビス－ＴＦＡ塩を明橙色の固体としてとして得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７１】

実施例２２　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メトキシエチル）－１，８ナフタルイミド　２２の合成

【０４７２】

【化１８８】



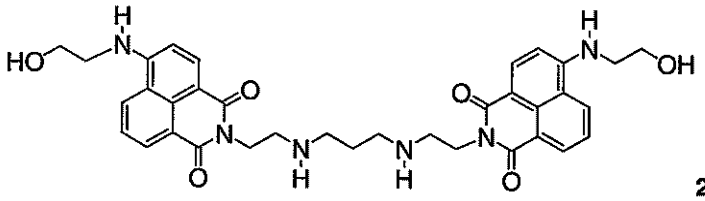
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド（２６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）および４ｍＬ　２－メトキシエチルアミンの溶液を封管の中に入れ、その温度を１５分かけて８０℃に上昇させ、３．５時間保持した。その混合物を冷却し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、橙色の固体Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メトキシエチル）－１，８ナフタルイミド　２２をビス－ＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７３】

実施例２３　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－ヒドロキシエチル）－１，８ナフタルイミド　２３の合成

【０４７４】

【化１８９】



23

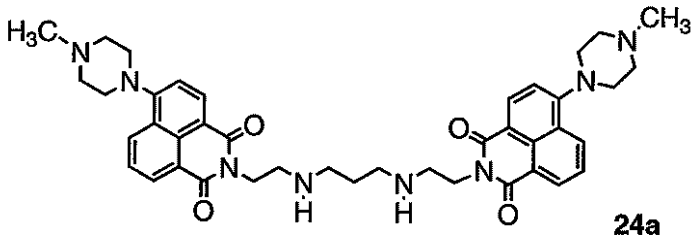
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド（３６ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）および２ｍＬ　エタノールアミンの溶液を封管の中に入れ、その温度を１５分かけて８０℃に上昇させ、一晩保持した。その混合物を冷却し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、明赤色の固体Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－ヒドロキシエチル）－１，８ナフタルイミド　２３をビス－ＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７５】

実施例２４ａ　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペラジン）－１，８ナフタルイミド　２４ａの合成

【０４７６】

【化１９０】



24a

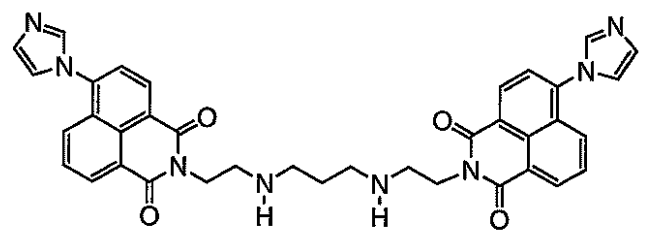
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド（０．１１２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および７ｍＬ　１－メチルピペラジンの溶液を１５ｍＬ封管の中に入れ、その温度を１５分かけて８０℃に上昇させ、１５時間保持した。その混合物を冷却し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド　２４ａをテトラ－ＴＦＡ塩として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７７】

実施例２４ｂ　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｂの合成

【０４７８】

【化１９１】



24b

実施例２４ａと同じプロトコルに従って、加熱しながら、ＤＭＦ中、Ｎ，Ｎ’－（ビス

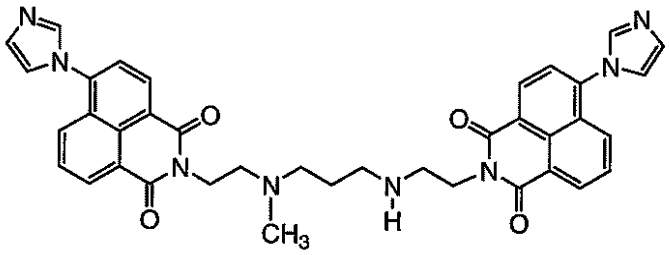
－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド、イミダゾール、炭酸カリウムから、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｂを調製した。

【０４７９】

実施例２４ｃ　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｃの合成

【０４８０】

【化１９２】



24c

同じく実施例２４ａと同じプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミドおよびイミダゾールから、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｃを調製した。

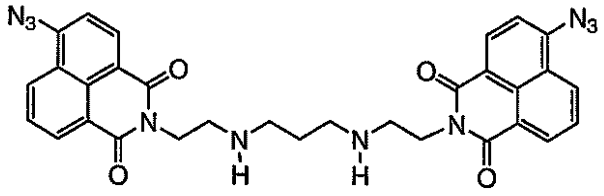
【０４８１】

実施例２４ｄ　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－アジド）－１，８ナフタルイミド　２４ｄの合成

同じく実施例２４ａと同じプロトコルに従って、５分間、１５０℃で加熱しながら、ＤＭＦ中、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド、アジ化ナトリウム、炭酸カリウムから、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－アジド）－１，８ナフタルイミド　２４ｄを調製した。

【０４８２】

【化１９３】

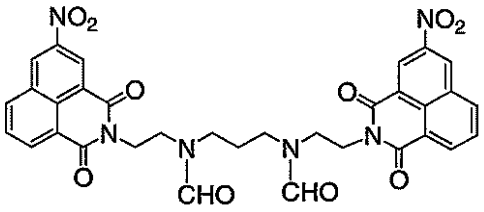


24d

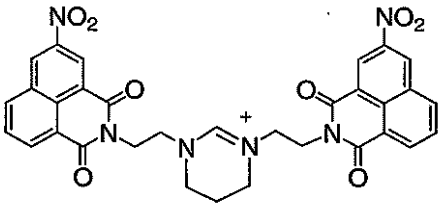
実施例２５　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－ホルミル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２５ａおよびエナミニウム　２５ｂの合成

【０４８３】

【化１９４－１】



25a



25b

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．０２９ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、５ｍＬ　ギ酸エチルおよび２ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下で３．５時間、還流させた。その混合物を冷却し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－ホルミル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２５ａ（副生成物）および環化エナミニウム塩　２５ｂ（主生成物）を分離した。

【０４８４】

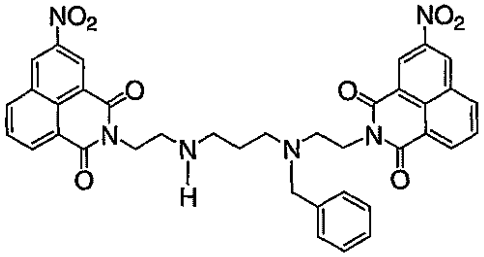
【化１９４－２】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.77 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz); 8.89 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz); 8.75 (2H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.59 (2H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.30 (s, 1H); 8.00 (2H, t, *J* = 7.2 Hz); 4.16 (m, 4H); 3.58 (m, 8H); 2.09 (m, 2H).

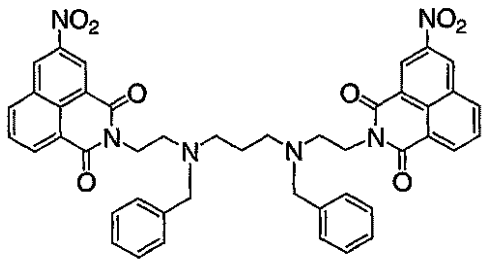
実施例２６　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－ベンジル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２６ａおよびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－ベンジル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２６ｂの合成

【０４８５】

【化１９５】



26a



26b

窒素下、２０ｍＬ　ＤＭＦ中のＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．１１２ｇ、０．１８ｍｍｏｌ

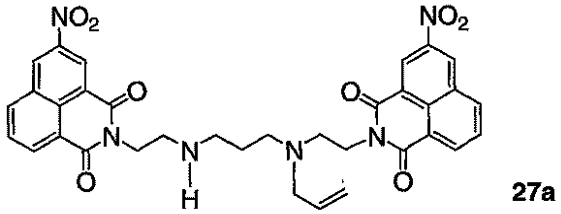
）の溶液に、臭化ベンジル（０．２７ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて０．５Ｎ　ＮａＯＨ（０．４４ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、一晩、攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－ベンジル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２６ａ　ＭＳ　ｍ／ｚ　７０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、およびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－ベンジル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２６ｂ　ＭＳ　ｍ／ｚ　７９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$を、それぞれビスＴＦＡ塩として分離した。

【０４８６】

実施例２７　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アリル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２７ａおよびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－アリル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２７ｂの合成

【０４８７】

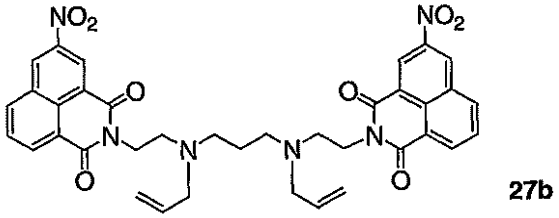
【化１９６】



27a

【０４８８】

【化１９７】



27b

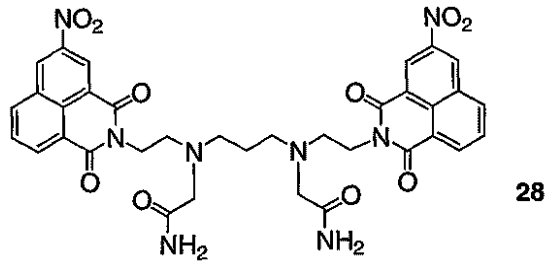
窒素下、１５ｍＬ　ＤＭＦ中のＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．０４０ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の溶液に、臭化アリル（０．１２ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）、を添加し、続いて０．５Ｎ　ＮａＯＨ（０．２７ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、一晩、攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アリル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２７ａ　ＭＳ　ｍ／ｚ　６５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、およびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－アリル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２７ｂ　ＭＳ　ｍ／ｚ　６９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$を、それぞれビスＴＦＡ塩として分離した。

【０４８９】

実施例２８　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－アセトアミドメチル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２８の合成

【０４９０】

【化１９８】



28

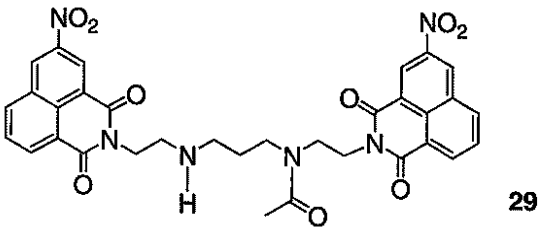
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．０４０ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトアミド（０．０４５ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（$CsCO_3$、０．０２２ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）および３ｍＬ　ＤＭＦの混合物を窒素下で一晩、室温で攪拌した。ＬＣ／ＭＳ分析は、出発Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミドおよびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－アセトアミドメチル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２８を示した。ＭＳ　ｍ／ｚ　７２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９１】

実施例２９　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アセチル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２９の合成

【０４９２】

【化１９９】

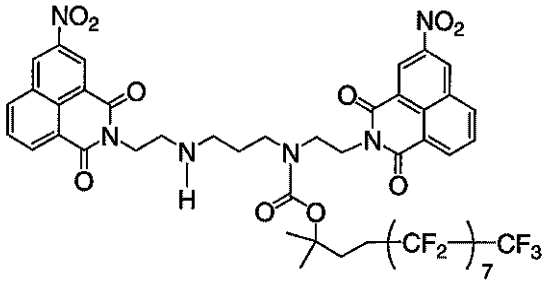


29

構造：

【０４９３】

【化２００】



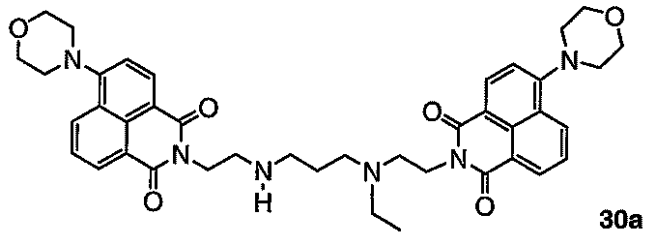
を有するＮ，Ｎ’－（Ｎ－F_{17}ＢＯＣ－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（１４ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）と３ｍＬ無水酢酸の混合物を１時間還流させ（１１０℃）、その後、冷却した。数滴の水を添加し、その溶液を白色固体に濃縮した。１ｍＬのＴＦＡを添加し、混合し、１時間、室温で放置した。真空下での濃縮によって、黄色の固体としてＴＦＡ塩、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アセチル－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　２９を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９４】

実施例３０ａ　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－エチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３０ａの合成

【０４９５】

【化２０１】



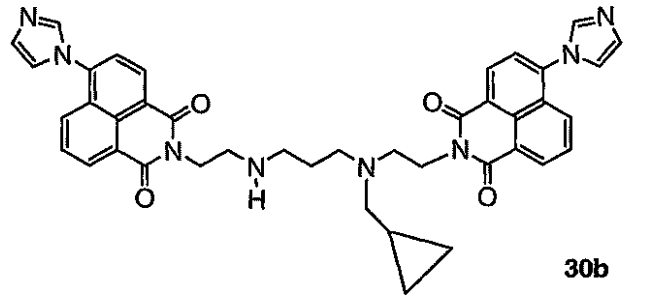
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　２０のビス－ＴＦＡ塩（３２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、５ｍＬ　アセトニトリルおよび５ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で攪拌した。ヨウ化エチル（０．０３１ｍＬ、０．０３８ｍｍｏｌ）を添加し、一晩、攪拌した。２ｍＬ　１０％ＴＦＡを添加した後、その混合物を真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣカラムによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－エチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３０ａ　ＭＳ　ｍ／ｚ　７１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、ならびに少量のビス－エチル化合物を得た。

【０４９６】

実施例３０ｂ　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　３０ｂの合成

【０４９７】

【化２０２】



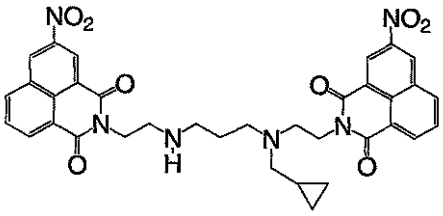
実施例３０ａに従って、（ブロモメチル）シクロプロパンおよびＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　２４ｂから、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　３０ｂを調製した。

【０４９８】

実施例３０ｃ　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３０ｃの合成

【０４９９】

【化２０３】



30c

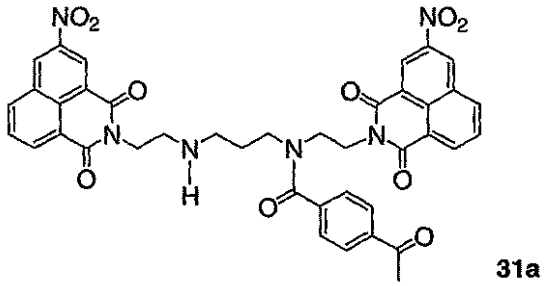
実施例３０ａに従って、（ブロモメチル）シクロプロパンおよびＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１６ｂから、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３０ｃを調製した。

【０５００】

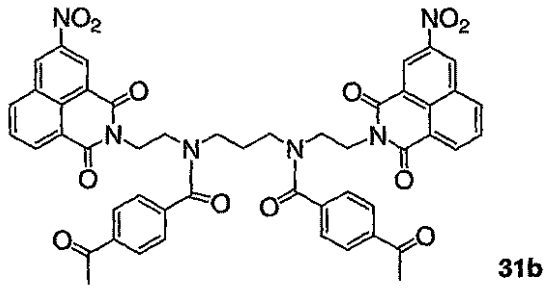
実施例３１　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（４－アセチルベンズアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３１ａおよびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－（４－アセチルベンズアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３１ｂの合成

【０５０１】

【化２０４】



31a



31b

４－アセチル安息香酸（０．０６１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム（ＨＡＴＵ、０．１３３ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および３ｍＬ　ＤＭＦを窒素下で１５分間、室温で攪拌した。Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．２１２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および１２ｍＬ　ＤＭＦの溶液を添加した。３０分後、ＬＣ／ＭＳ分析は、反応物、ならびに生成物３１ａおよび３１ｂの存在を示した。その反応を一晩、室温で攪拌し、ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、分離および精製されたＮ，Ｎ’－（Ｎ－（４－アセチルベンズアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３１ａ　ＭＳ　ｍ／ｚ　７５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、およびＮ，Ｎ’－（ビス－Ｎ－（４－アセチルベンズアミド），ビス－アミノエチル－

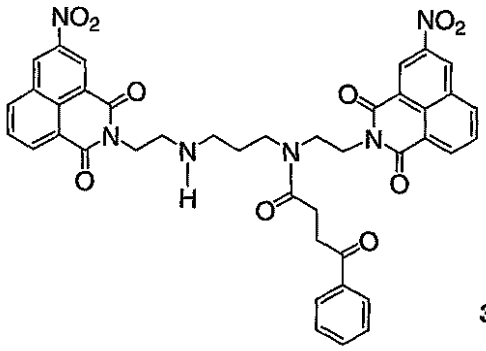
１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３１ｂを得た。

【０５０２】

実施例３２　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（３－ベンゾイルプロピオンアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３２の合成

【０５０３】

【化２０５】



32

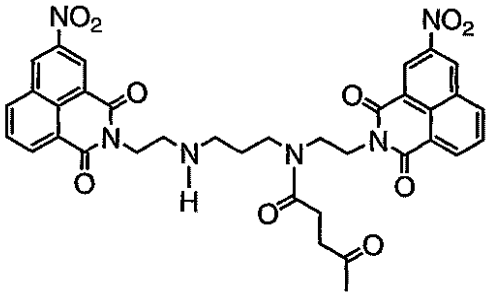
３－ベンゾイルプロピオン酸（０．０３７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および２ｍＬ　ＤＭＦを窒素下で１０分間、室温で攪拌し、その後、それを、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．１６２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）および６ｍＬ　ＤＭＦの溶液に添加した。３０分後、ＬＣ／ＭＳ分析は、反応物および生成物３３ａの存在を示した。その反応を、一晩、室温で攪拌し、ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（３－ベンゾイルプロピオンアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３２を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０４】

実施例３３ａ　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（レブリナミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３３ａの合成

【０５０５】

【化２０６】

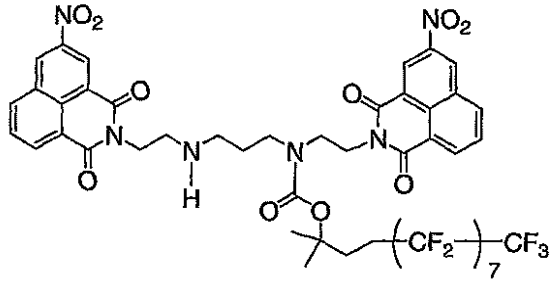


33a

レブリン酸（０．０１５ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．０２５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．０５４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦを窒素下で１５分間、室温で攪拌し、その後、それを、下記構造：

【０５０６】

【化２０７】



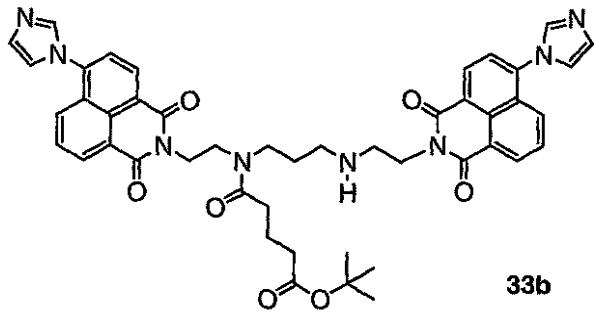
を有するＮ，Ｎ’－（Ｎ－Ｆ$_{17}$ＢＯＣ－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（６２ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ、０．０２ｍＬ）および１ｍＬ　ＤＭＦの溶液に室温で、添加した。ＬＣ／ＭＳ分析は、反応物および生成物３２の存在を示した。その反応を一晩、室温で攪拌し、ＴＦＡ水溶液で反応を停止させて、フルオロカルバメート保護基を加水分解し、濃縮し、酢酸およびＤＭＦに溶解し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（レブリナミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３３ａを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０７】

実施例３３ｂ　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（ｔ－ブチルグルタルアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　３３ｂの合成

【０５０８】

【化２０８】



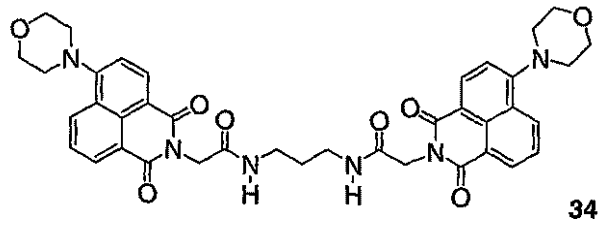
実施例３３ａと同じプロトコルに従って、Ｎ－（ｔ－ブチルグルタルアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　３３ｂをモノ－ｔ－ブチルマロン酸およびＮ，Ｎ’－（Ｎ－Ｆ$_{17}$ＢＯＣ－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミドから調製し、その後、Ｎ－Ｆ$_{17}$ＢＯＣ基を加水分解した。

【０５０９】

実施例３４　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３４の合成

【０５１０】

【化２０９】



34

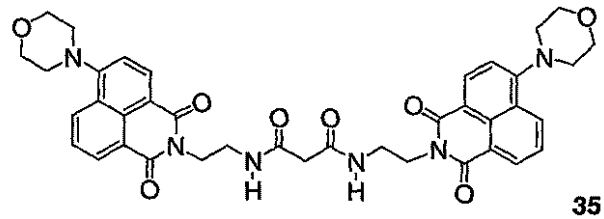
１，３－ビスグリシル－１，３ジアミノプロパン　２のビスＴＦＡ塩（２２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０４６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を、室温、窒素下で、０．５ｍＬ　ＤＭＦに溶解した。無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸　１（３１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を１５０℃で５分間、マイクロ波加熱し、その後、１０分間、加熱を２００℃に上昇させた。４ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３４を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５１１】

実施例３５　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３５の合成

【０５１２】

【化２１０】



35

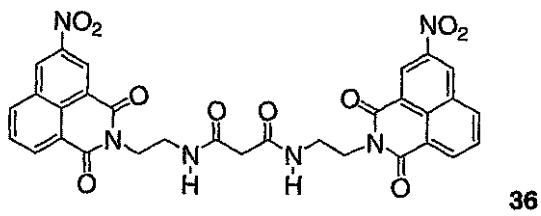
Ｎ^{1}，Ｎ^{3}－ビス（２－アミノエチル）マロンアミド　３のＴＦＡ塩（０．０４１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温、窒素下で０．５ｍＬ　ＤＭＦに溶解した。無水４－モルホリノ－１，８－ナフタル酸　１（２３ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を１８０℃で１０分間、マイクロ波加熱し、その後、５分間、加熱を２００℃に上昇させた。４ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３５を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５１３】

実施例３６　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３６の合成

【０５１４】

【化２１１】



36

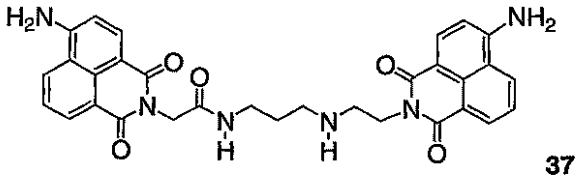
Ｎ[1]，Ｎ[3]－ビス（２－アミノエチル）マロンアミド　３のＴＦＡ塩（０．０７４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１０ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）を室温、窒素下で１ｍＬ　ＤＭＦに溶解した。無水３－ニトロ－１，８－ナフタル酸（３６ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を１５０℃で５分間、マイクロ波加熱した。４ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３６を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６３９（Ｍ＋Ｈ）[+]。

【０５１５】

実施例３７　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３７の合成

【０５１６】

【化２１２】



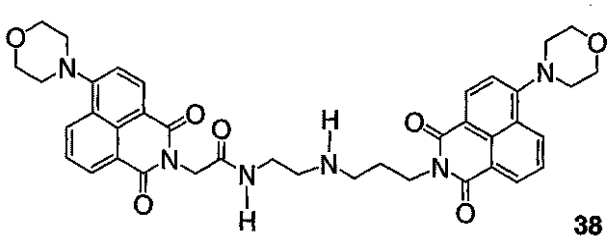
Ｎ－グリシル－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　５（２５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、５２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）および０．５ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下、室温で７５分間、攪拌した。Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ａのＴＦＡ塩（５７ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下、室温で４０分間攪拌した。それら２つの溶液を混合し、一晩、攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、ＴＦＡ水溶液で希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３７を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５６５（Ｍ＋Ｈ）[+]。

【０５１７】

実施例３８　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３８の合成

【０５１８】

【化２１３】



Ｎ－グリシル－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　６（２５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、５２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）および０．５ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下、室温で７５分間、攪拌した。Ｎ－アミノエチルプロピルアミン－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　１２ｂのＴＦＡ塩（５７ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下、室温で４０分間攪拌した。それら２つの溶液を混合し、一晩、攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、ＴＦＡ水溶

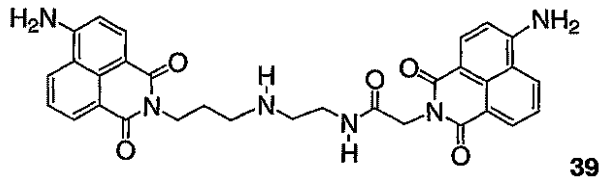
液で希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　３８のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５１９】

実施例３９　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３９の合成

【０５２０】

【化２１４】



39

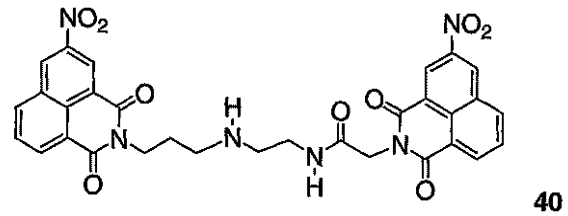
Ｎ－グリシル－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　５（３１ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４０ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、６１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第一溶液を窒素下、室温で７５分間、攪拌した。Ｎ－アミノエチルプロピルアミン－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　１１ｂのＴＦＡ塩（６３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第二溶液を窒素下、室温で４０分間攪拌した。第一溶液を第二溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を、一晩、攪拌した。その混合物を１０％ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３９のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２１】

実施例４０　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４０の合成

【０５２２】

【化２１５】



40

Ｎ－グリシル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４（４７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０３８ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、１１１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第一溶液を窒素下、室温で７５分間、攪拌した。Ｎ－アミノエチルプロピルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ｂのＴＦＡ塩（１０６ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０９２ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第二溶液を窒素下、室温で４０分間攪拌した。第一溶液を第二溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を、一晩、攪拌した。その混合物を１０％ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４０のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６２５（Ｍ＋Ｈ

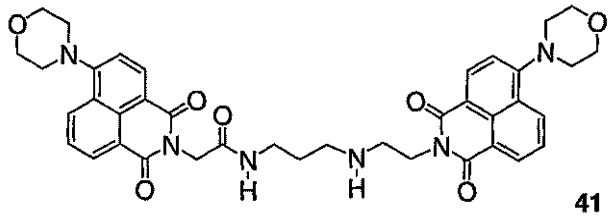
）$^{+}$。

【０５２３】

実施例４１　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　４１の合成

【０５２４】

【化２１６】



41

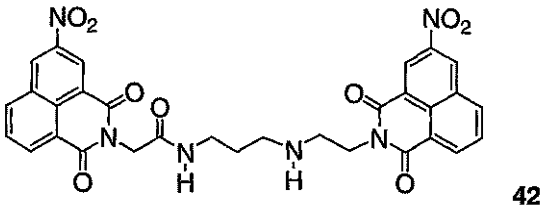
Ｎ－グリシル－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　６（３１ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０３８ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、５７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第一溶液を窒素下、室温で７５分間、撹拌した。Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　１２ａのＴＦＡ塩（５７ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第二溶液を窒素下、室温で４０分間撹拌した。第一溶液を第二溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を、一晩、撹拌した。その混合物を１０％ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　４１のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２５】

実施例４２　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４２の合成

【０５２６】

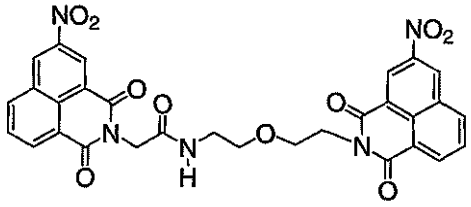
【化２１７】



42

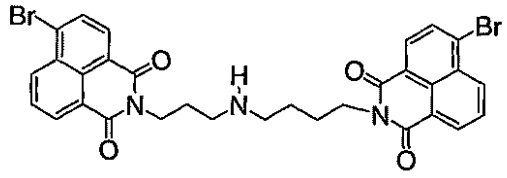
Ｎ－グリシル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４（３７ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４０ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、７８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第一溶液を窒素下、室温で７５分間、撹拌した。Ｎ－アミノプロピルエチルアミン－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１０ａのＴＦＡ塩（６６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５５ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）および１ｍＬ　ＤＭＦの第二溶液を窒素下、室温で４０分間撹拌した。第一溶液を第二溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を、一晩、撹拌した。その混合物を１０％ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４２のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２７】
実施例４３　－　Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－２－エチレンオキシエチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４３の合成
【０５２８】
【化２１８】



43

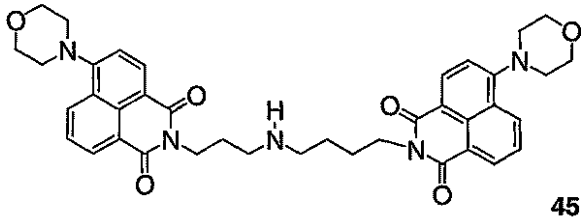
Ｎ－グリシル－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４（１８ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０３０ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム（ＰｙＢＯＰ、２８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの第一溶液を窒素下、室温で３０分間、攪拌した。Ｎ－アミノエチルエトキシ－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　７のＴＦＡ塩（２５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０２０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）および０．５ｍＬ　ＤＭＦの第二溶液を窒素下、室温で４０分間攪拌した。第一溶液を第二溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を、一晩、攪拌した。その混合物を１０％ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－２－エチレンオキシエチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４３のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５２９】
実施例４４　－　Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド　４４の合成
【０５３０】
【化２１９】



44

無水３－ブロモ－１，８－ナフタル酸（０．４０９ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、Ｎ^{1}－（３－アミノプロピル）ブタン－１，４－ジアミン（スペルミジン、０．１１ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）および４ｍＬ　エタノールの溶液を１５０℃で５分間、マイクロ波加熱した。その混合物を冷却し、濾過し、真空下で濃縮し、１ｍＬ　酢酸および０．５ｍＬ　ＤＭＦに溶解し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド　４４のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５３１】
実施例４５　－　Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　４５の合成
【０５３２】

【化２２０】



45

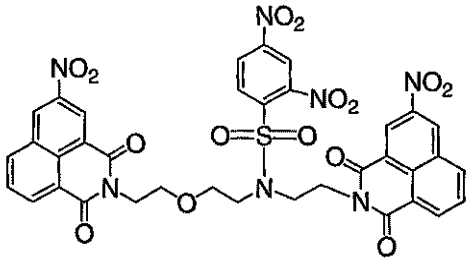
Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－ブロモ－１，８ナフタルイミド　４４（０．０２９ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）および３ｍＬ　モルホリンの溶液を８０℃で１６時間加熱した。ＬＣ／ＭＳ分析は、反応が完了したことを示した。その混合物を冷却し、濃縮し、２．５ｍＬ　酢酸および０．５ｍＬ　０．１％　ＴＦＡ水溶液に溶解し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　４５を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　６７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５３３】

実施例４６　－　Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－（２，４－ジニトロベンゼンスルホニル）－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４６の合成

【０５３４】

【化２２１】



46

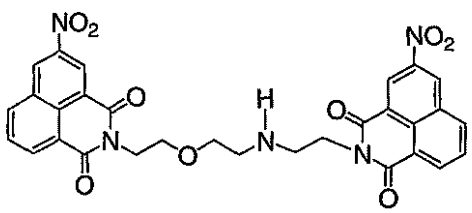
窒素下、室温で、１．５ｍＬ　ＤＭＦ中のＮ－（２，４－ジニトロフェニルアミノエチルエトキシ）－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１５（７９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、炭酸セシウム（０．１４４ｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）を添加した。７．５ｍＬ中のＮ－ヨードエチル－（３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１４（０．１１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を一晩、４０℃で攪拌した。その混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－（２，４－ジニトロベンゼンスルホニル）－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４６を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８２７（Ｍ$^{+}$）。

【０５３５】

実施例４７　－　Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４７の合成

【０５３６】

【化２２２】



47

Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－（２，４－ジニトロベンゼンスルホニル）－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４６（３６ｍｇ、０．０４３

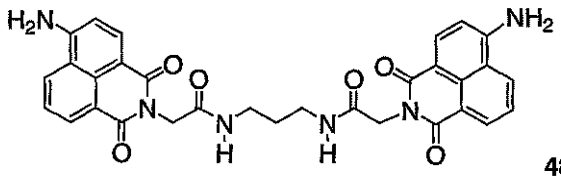
ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．０４５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、チオフェノール（０．０４５ｍＬ、０．０４３ｍｍｏｌ）および２ｍＬ　ＤＭＦの溶液を窒素下、室温で２０分間、攪拌した。その混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４７を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５３７】

実施例４８　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　４８の合成

【０５３８】

【化２２３】



48

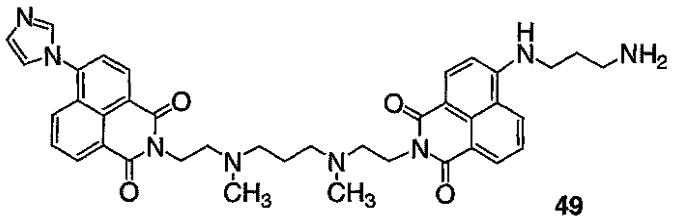
１，３－ビスグリシル－１，３ジアミノプロパン　２のビスＨＣｌ塩（３７ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温、窒素下で２ｍＬ　エタノールに溶解した。１ｍＬ　エタノール中の無水４－アミノ－１，８－ナフタル酸（６３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０４５ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を１５０℃で５分間、マイクロ波加熱した。４ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応を停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　４８を得た。

【０５３９】

実施例４９　－　Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（３－アミノプロピル）アミノ）－１，８ナフタルイミド　４９の合成

【０５４０】

【化２２４】



49

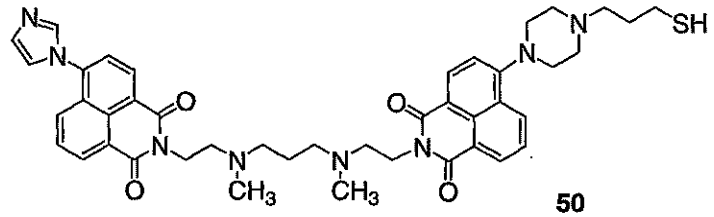
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－ブロモ－１，８ナフタルイミドのトリフルオロ酢酸塩（０．０５０ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、１，３－プロパンジアミン（０．１８ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）、エタノール、ＤＭＦおよびＮ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）の溶液を１５０℃で５分間加熱した。分取ＨＰＬＣによって、Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（３－アミノプロピル）アミノ）－１，８ナフタルイミド　４９を得た。

【０５４１】

実施例５０　－　Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（４－メルカプトプロピルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド　５０の合成

【０５４２】

【化２２５】



50

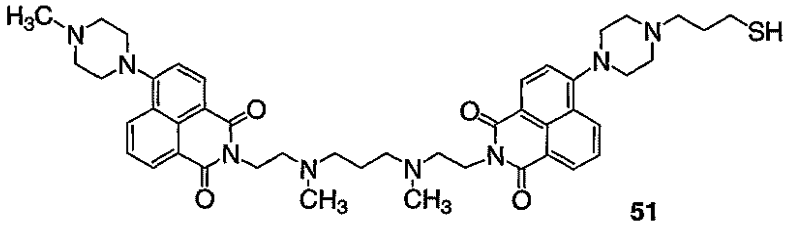
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－ブロモ－１，８ナフタルイミドのトリフルオロ酢酸塩、過剰なピペラジン、エタノール、ＤＭＦおよびＮ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）の溶液を加熱した。そのピペラジニル付加体を単離し、過剰な硫化エチレンで処理した。分取ＨＰＬＣによって、Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（４－メルカプトプロピルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド　５０を得た。

【０５４３】

実施例５１　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－４－ピペラジニル，４－（４Ｎ－（３－メルカプトプロピル）－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド　５１の合成

【０５４４】

【化２２６】



51

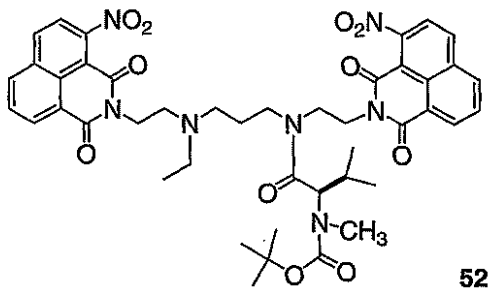
Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－４－ピペラジニル，４－（４Ｎ－（３－メルカプトプロピル）－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド　５１は、実施例５０のプロトコルに従って調製した。

【０５４５】

実施例５２　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ[1]－エチル，Ｎ[2]－（Ｎ－メチル，Ｎ－ＢＯＣグリシル），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－２－ニトロ－１，８ナフタルイミド　５２の合成

【０５４６】

【化２２７】



52

テトラフルオロホウ酸２－フルオロ－１－エチル－ピリジニウム（ＦＥＰ、０．０７９ｇ）、Ｎ－メチル，Ｎ－ＢＯＣグリシン（０．０７０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０７１ｍＬ）および１ｍＬ　ＤＭＦを混合し、窒素下、室温で攪拌し、その後、３ｍＬ　ＤＭＦ中のＮ，Ｎ’－（Ｎ[1]－エチル，Ｎ[2]－Ｈ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－２－ニトロ－１，８ナフタルイミド（０．３１ｇ、０．３７

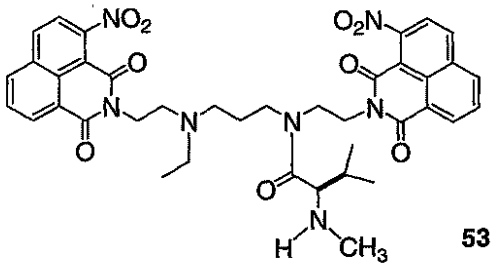
ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．８１ｍｍｏｌ）の溶液に添加して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル，Ｎ－ＢＯＣグリシル），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－２－ニトロ－１，８ナフタルイミド　５２を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　８５２．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５４７】

実施例５３　－　Ｎ，Ｎ’－（Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルグリシル），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－２－ニトロ－１，８ナフタルイミド　５３の合成

【０５４８】

【化２２８】



53

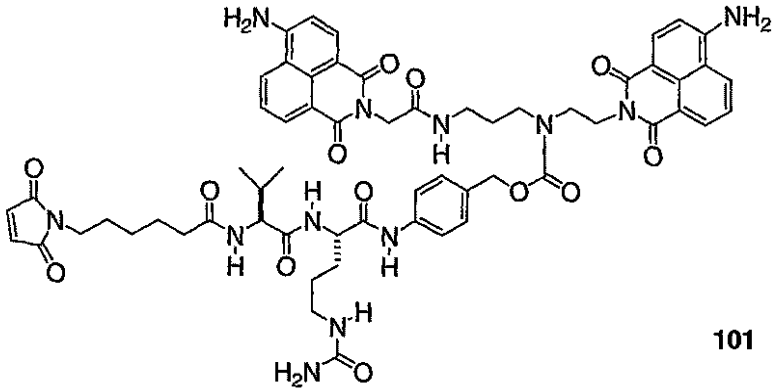
酸でＢＯＣ基を除去して、Ｎ，Ｎ’－（Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルグリシル），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－２－ニトロ－１，８ナフタルイミド　５３を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　７５２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５４９】

実施例５４　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１０１の合成

【０５５０】

【化２２９】

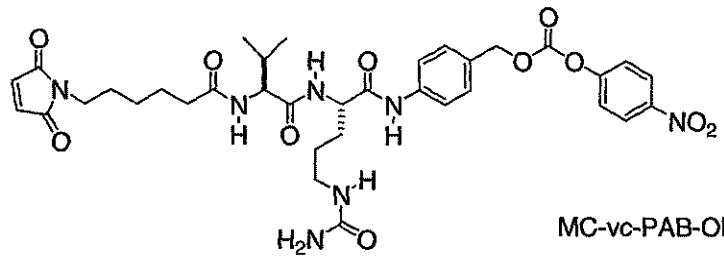


101

Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３７（１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４４ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）および１．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間、攪拌し、その後、構造：

【０５５１】

【化２３０】



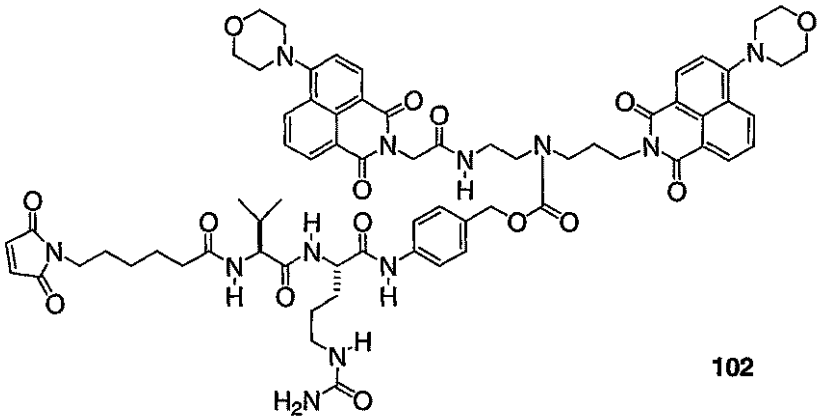
を有するマレイミドーカプロイルーバリンーシトルリンーパラーアミノベンジルー４ーニトロフェニルカーボネート（ＭＣーｖｃーＰＡＢーＯＰＮＰ、１９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．２０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液および０．３０ｍＬ　酢酸で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ー２ーアセトアミドー１，３ープロパンジアミンーエチル）ービスー４ーアミノー１，８ナフタルイミド）　１０１を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５２】

実施例５５　－　ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ー２ーアセトアミドー１，３ーエタンジアミンープロピル）ービスー４ーモルホリノー１，８ナフタルイミド）　１０２の合成

【０５５３】

【化２３１】



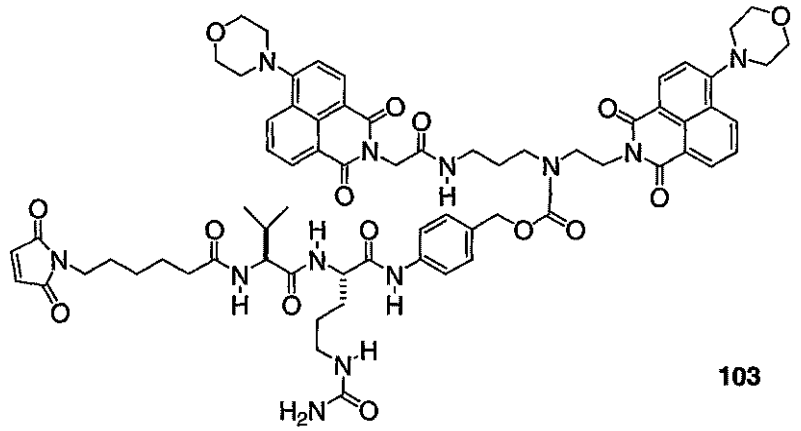
Ｎ，Ｎ’ー２ーアセトアミドー１，３ーエタンジアミンープロピル）ービスー４ーモルホリノー１，８ナフタルイミド　３８（９ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４４ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）および１．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミドーカプロイルーバリンーシトルリンーパラーアミノベンジルー４ーニトロフェニルカーボネート（ＭＣーｖｃーＰＡＢーＯＰＮＰ、１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．２０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液および０．３０ｍＬ　酢酸で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ー２ーアセトアミドー１，３ーエタンジアミンープロピル）ービスー４ーモルホリノー１，８ナフタルイミド）　１０２を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５４】

実施例５６　－　ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ー２ーアセトアミドー１，２ープロパンジアミンーエチル）ービスー４ーモルホリノー１，８ナフタルイミド）　１０３の合成

【０５５５】

【化２３２】



103

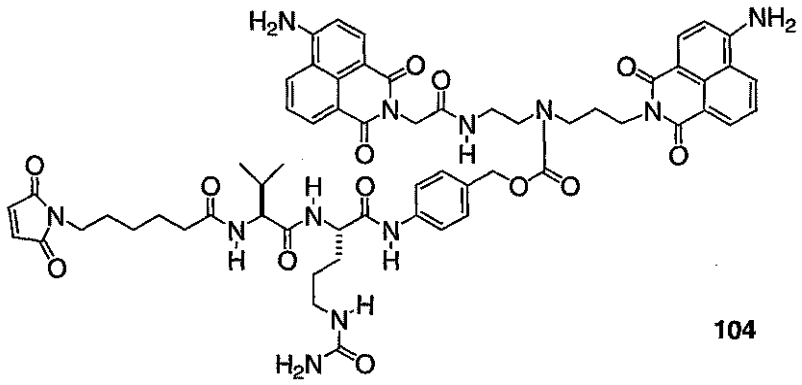
Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド　４１（９ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４４ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）および１．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミド－カプロイル－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．２０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液および０．３０ｍＬ　酢酸で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド）　１０３を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５６】

実施例５７　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１０４の合成

【０５５７】

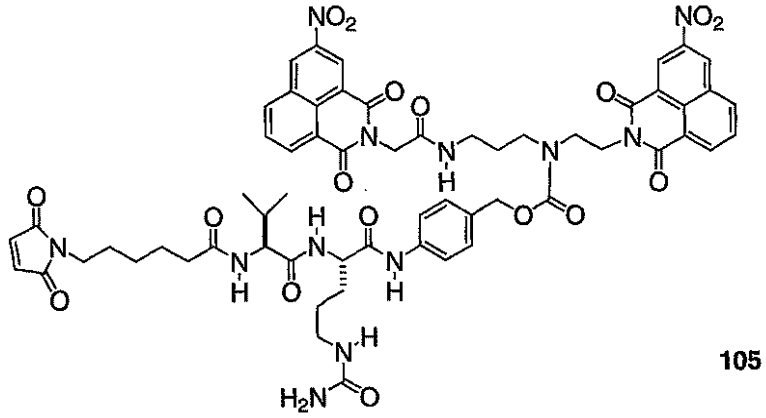
【化２３３】



104

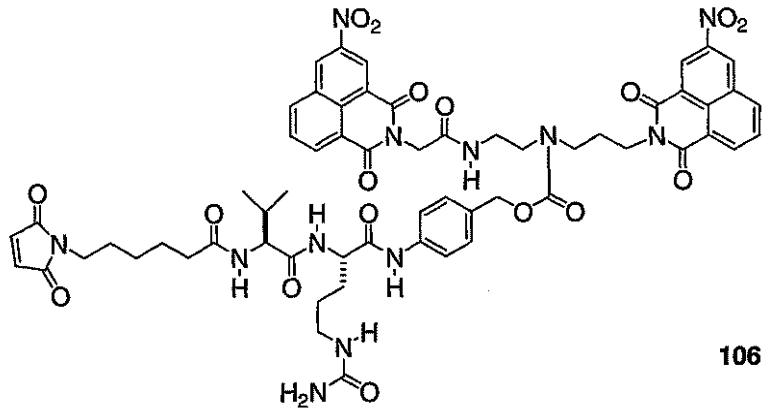
Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド　３９（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００３ｍＬ、０．０３ｍｍｏｌ）および０．７ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミド－カプロイル－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．１０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液および０．３０ｍＬ　酢酸で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１０４を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５８】
実施例５８　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０５の合成
【０５５９】
【化２３４】



105

Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４２（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００１６ｍＬ、０．０９２ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミドーカプロイルーバリンーシトルリンーパラーアミノベンジルー４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、２６ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０１３ｍＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．５０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン－エチル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０５を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１２２３（$Ｍ^{+}$）。
【０５６０】
実施例５９　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０６の合成
【０５６１】
【化２３５】



106

Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　４０（９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４ｍＬ、０．０２３ｍｍｏｌ）および０．７ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミドーカプロイルーバリンーシトルリンーパラーアミノベンジルー４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩

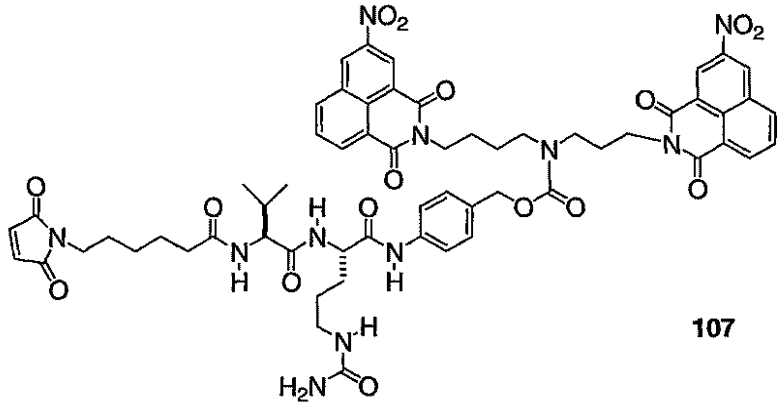
、攪拌した。その混合物を０．１０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液および０．３０ｍＬ酢酸で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０６を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１２２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６２】

実施例６０　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０７の合成

【０５６３】

【化２３６】



107

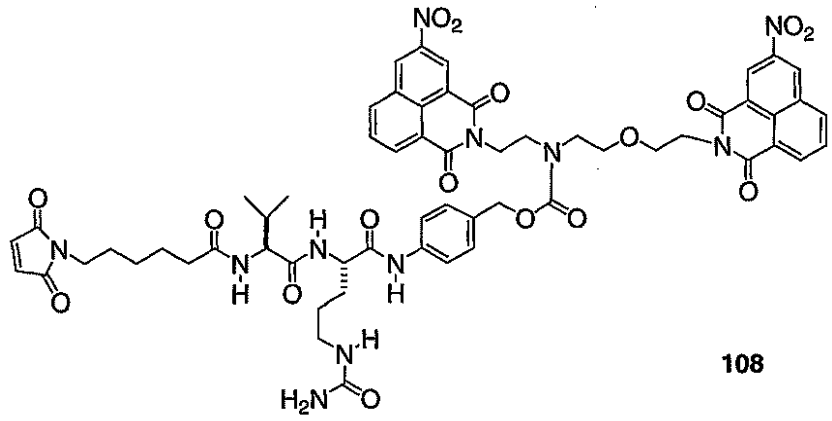
Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド（１５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１０ｍＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、０．８ｍＬ　ＤＭＦ中のマレイミド－カプロイル－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、１５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、（０．００２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を３５℃で１．５時間、攪拌した。その混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０７を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６４】

実施例６１　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１０８の合成

【０５６５】

【化２３７】



108

Ｎ，Ｎ’－（２－エトキシ－Ｎ－エチルエタンアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナ

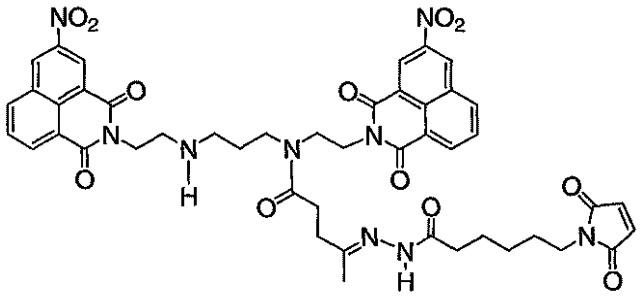
フタルイミド　４７（７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４ｍＬ、０．０２３ｍｍｏｌ）および０．７ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、マレイミドーカプロイルーバリンーシトルリンーパラーアミノベンジルー４ーニトロフェニルカーボネート（ＭＣーｖｃーＰＡＢーＯＰＮＰ、７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．００５ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣーｖｃーＰＡＢー（Ｎ，Ｎ’ーー（２ーエトキシーＮーエチルエタンアミン）ービスー３ーニトローｌ，８ナフタルイミド）　１０８を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１１９６（Ｍ$^{+}$）。

【０５６６】

実施例６２　ー　ＭＣーヒドラゾンー（Ｎ，Ｎ’ー（Ｎー（レブリナミド），ビスーアミノエチルー１，３ープロパンジアミン）ービスー３ーニトローｌ，８ナフタルイミド　１０９の合成

【０５６７】

【化２３８】



109

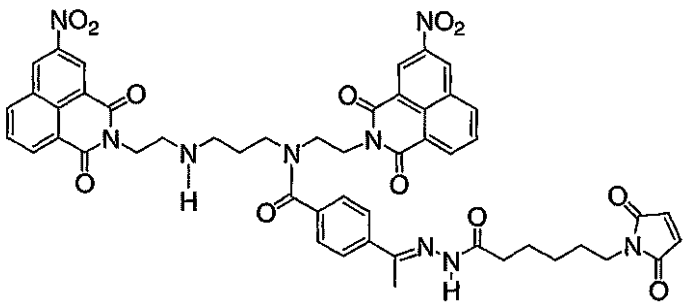
Ｎ，Ｎ’ー（Ｎー（レブリナミド），ビスーアミノエチルー１，３ープロパンジアミン）ービスー３ーニトローｌ，８ナフタルイミド　３３ａのＴＦＡ塩（１５ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、Ｎー［６ーマレイミドカプロン酸］ヒドラジド（ＥＭＣＨ、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１０ｍＬ、０．００２ｍｍｏｌ）および３ｍＬ　ＤＭＦを室温で約４８時間、攪拌した。その混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣーヒドラゾンー（Ｎ，Ｎ’ー（Ｎー（レブリナミド），ビスーアミノエチルー１，３ープロパンジアミン）ービスー３ーニトローｌ，８ナフタルイミド　１０９を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６８】

実施例６３　ー　ＭＣーヒドラゾンー（Ｎ，Ｎ’ー（Ｎー（レブリナミド），ビスーアミノエチルー１，３ープロパンジアミン）ービスー３ーニトローｌ，８ナフタルイミド）　１１０の合成

【０５６９】

【化２３９】



110

Ｎ，Ｎ’ー（Ｎー（アセチルベンズアミド），ビスーアミノエチルー１，３ープロパン

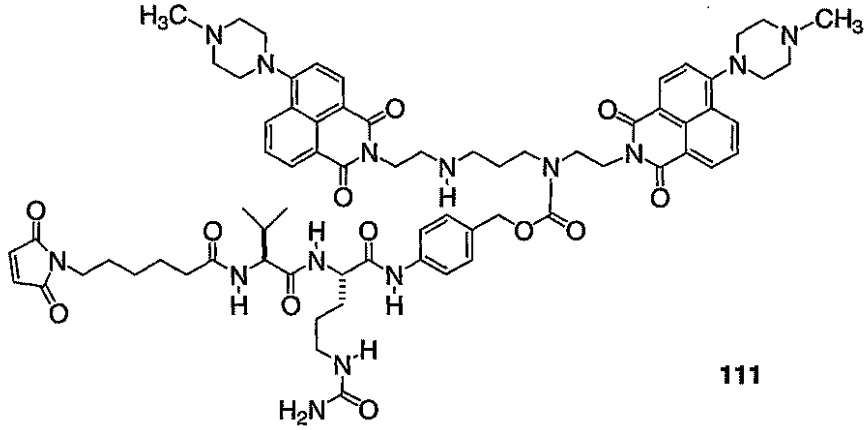
ジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３１ａのＴＦＡ塩（３４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＥＭＣＨ（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２８ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１１ｍＬ、０．００２ｍｍｏｌ）、５ｍＬ　エタノールおよび１ｍＬ　ＤＭＦを室温で一晩、攪拌した。その混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ヒドラゾン－（Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－（レブリナミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　１１０を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７０】

実施例６４　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１１の合成

【０５７１】

【化２４０】



111

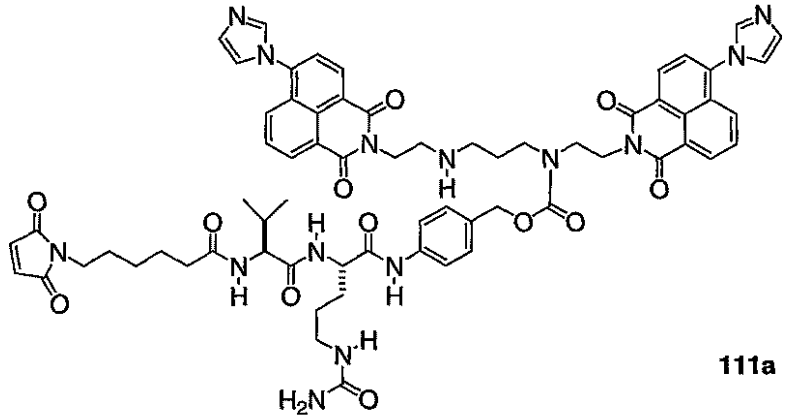
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド　２４のテトラ－ＴＦＡ塩（１１ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００８ｍＬ、０．０９２ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、３ｍＬ　ＤＭＦ中のマレイミド－カプロイル－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．００２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１３ｍＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．５０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１１を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３１５（Ｍ$^{+}$）。

【０５７２】

実施例６４ａ　－　ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ａの合成

【０５７３】

【化２４１】



111a

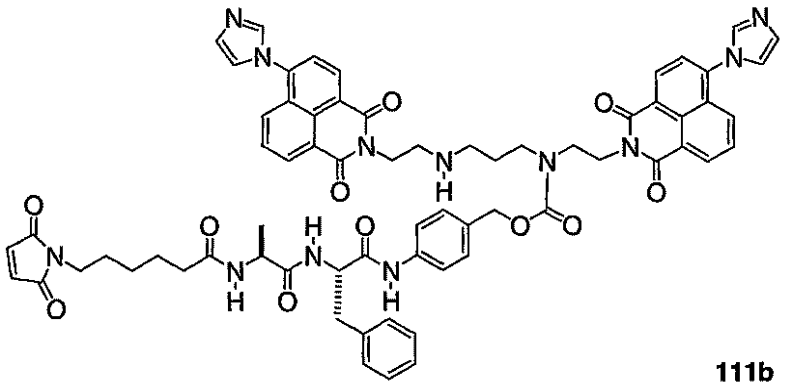
実施例６４のプロトコルに従って、ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰとＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｂを反応させて、ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ａを得た。

【０５７４】

実施例６４ｂ　－　ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ｂの合成

【０５７５】

【化２４２】



111b

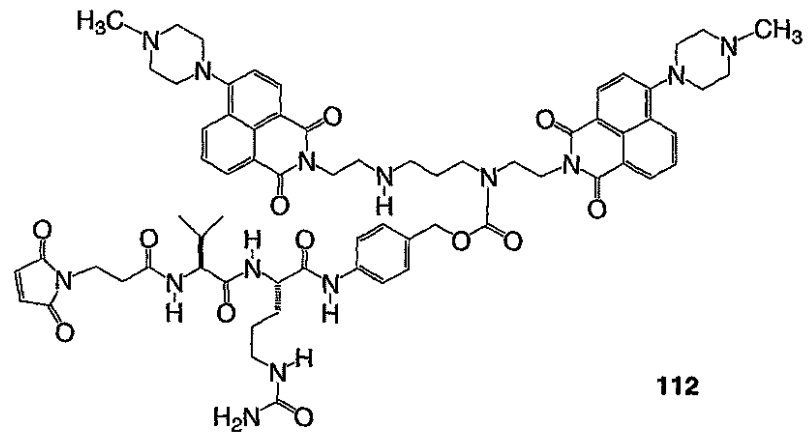
実施例６４のプロトコルに従って、ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰとＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｂを反応させて、ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ｂを得た。

【０５７６】

実施例６５　－　ＭＰ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１２の合成

【０５７７】

【化２４３】



112

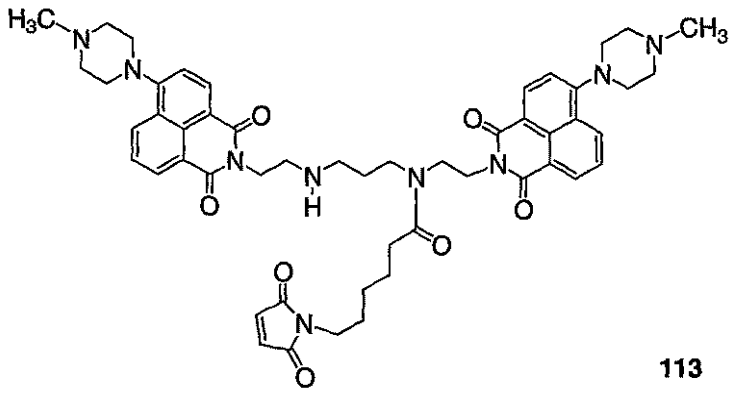
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド　２４のテトラ－ＴＦＡ塩（２３ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１７ｍＬ、０．０９８ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、３ｍＬ　ＤＭＦ中のマレイミド－プロパノイル－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ＭＰ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１３ｍＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．５０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＰ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１２を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７８】

実施例６７　－　ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１３の合成

【０５７９】

【化２４４】



113

６－マレイミドカプロン酸（３．３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．００４ｍＬ、０．０２４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で５分間、攪拌し、その後、０．２ｍＬ　ＤＭＦ中のＮ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド　２４のテトラ－ＴＦＡ塩（１４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。その混合物を室温で２時間攪拌し、７ｍＬ　０．１％　ＴＦＡ水溶液および２ｍＬ　酢酸で反応を停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタル

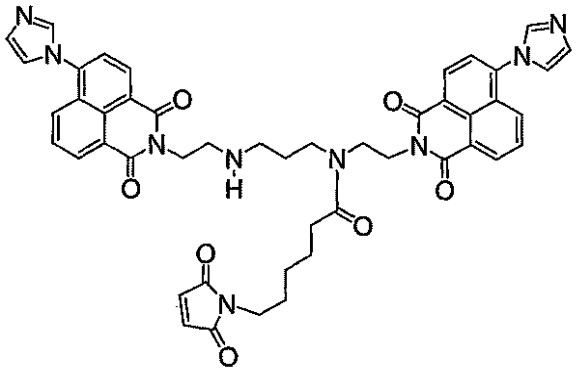
イミド）　１１３を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　９１０（Ｍ＋）。

【０５８０】

実施例６８　－　ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１３ａの合成

【０５８１】

【化２４５】



113a

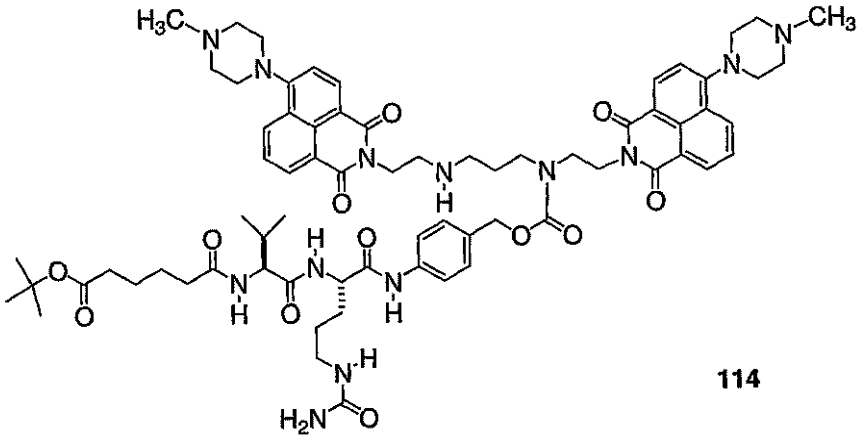
実施例６７に従って、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド　２４ｂを、マレイミドカプロイルアミド、ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１３ａに転化させた。

【０５８２】

実施例６９　－　ｔＢｕ－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１４の合成

【０５８３】

【化２４６】



114

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド　２４のテトラ－ＴＦＡ塩（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１２ｍＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）および０．２ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温、窒素下で１０分間攪拌し、その後、３ｍＬ　ＤＭＦ中のｔ－ブチルアジペート－バリン－シトルリン－パラ－アミノベンジル－４－ニトロフェニルカーボネート（ｔＢｕＡｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰ、６．４ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１３ｍＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を０．０５０ｍＬ　１．３Ｍ　ＴＦＡ水溶液で反応停止させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔＢｕ－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－

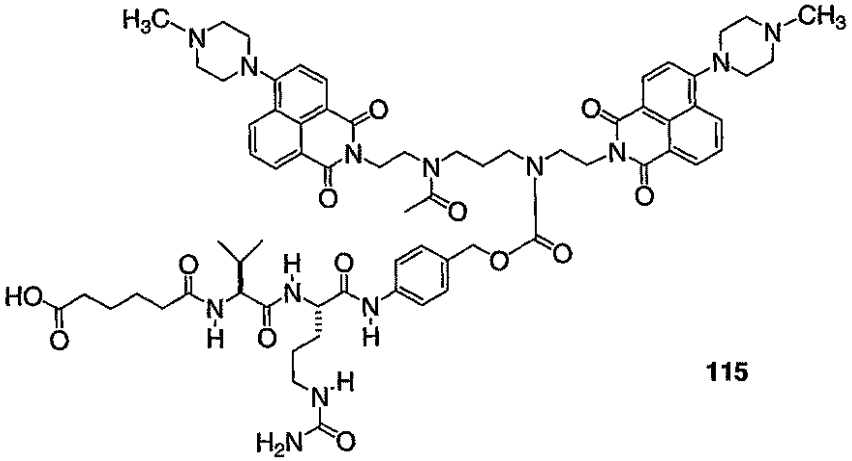
アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１４を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３０６（Ｍ$^{+}$）。

【０５８４】

実施例７０　－　Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１５の合成

【０５８５】

【化２４７】



115

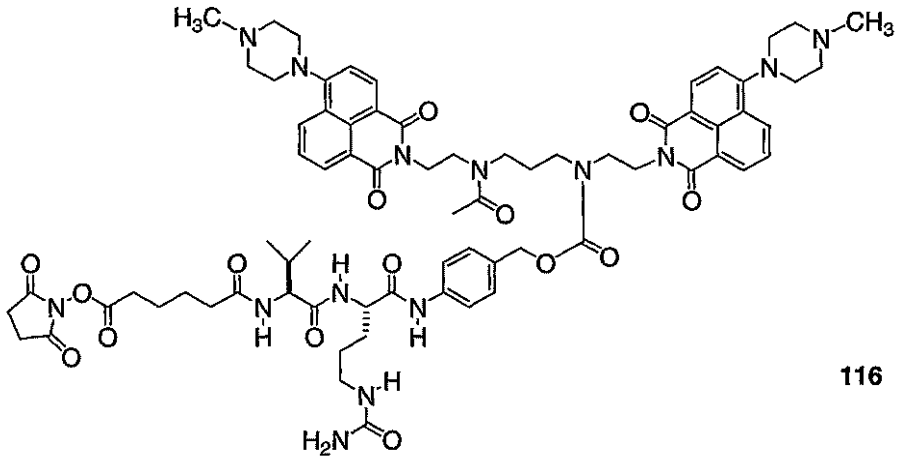
ｔＢｕ－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１４のＴＦＡ塩（２ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０１３ｍｍｏｌ）および０．５ｍＬ　ジクロロメタンの混合物を室温で約２５分間攪拌し、その後、１滴の水を添加し、真空下で濃縮して、Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－ｔ－ＢｕＡｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）を得た。１０％　ＴＦＡの溶液（２ｍＬ）を添加し、２．５時間攪拌し、濃縮して、Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１５を得た。

【０５８６】

実施例７１　－　Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－ＮＨＳ－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１６の合成

【０５８７】

【化２３８】



116

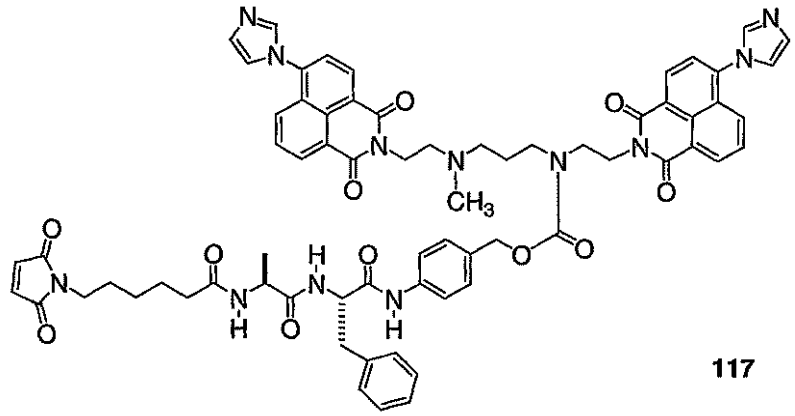
Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１５（約２ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート（ＤＳＣ、１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、０．１ｍＬ　アセトニトリルおよび０．１ｍＬ　ＤＭＦの混合物を室温で約１．５時間攪拌し、その後、酢酸で反応を停止させ、ＴＦＡ水溶液で希釈し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ^{1}－アセチル，Ｎ^{2}－ＮＨＳ－Ａｄｉｐ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペリジン）－１，８ナフタルイミド）　１１６を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　１３９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８８】

実施例７２　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１７の合成

【０５８９】

【化２４９】



117

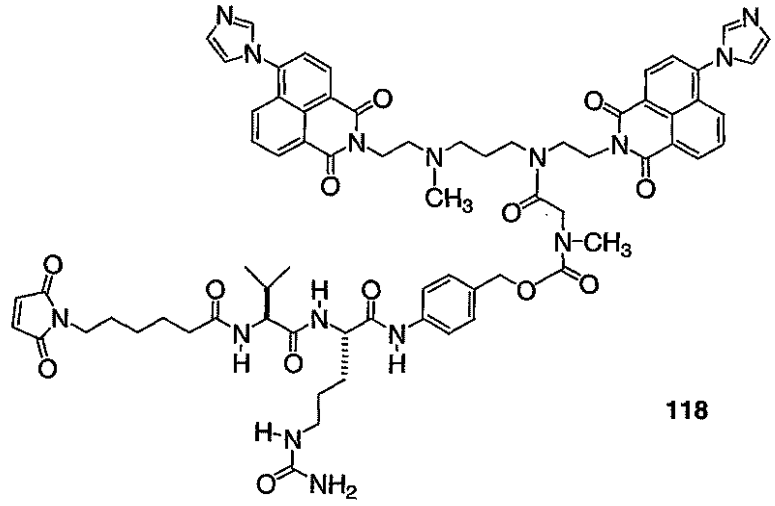
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１７を調製した。

【０５９０】

実施例７３　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１８の合成

【０５９１】

【化２５０】



118

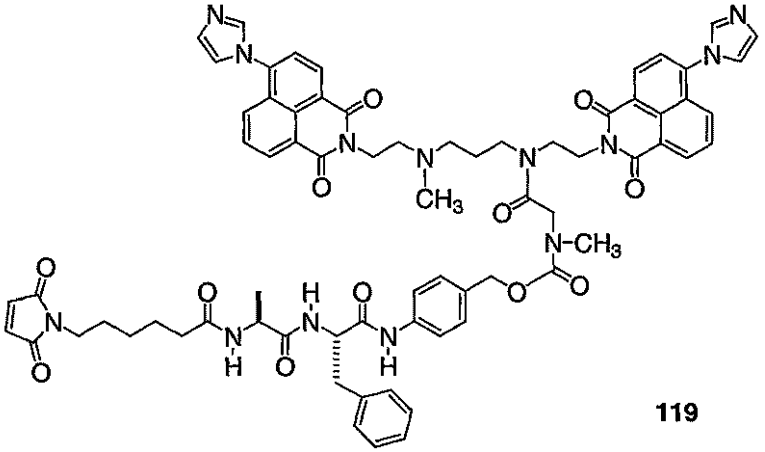
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１８を調製した。

【０５９２】

実施例７４　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１９の合成

【０５９３】

【化２５１】



119

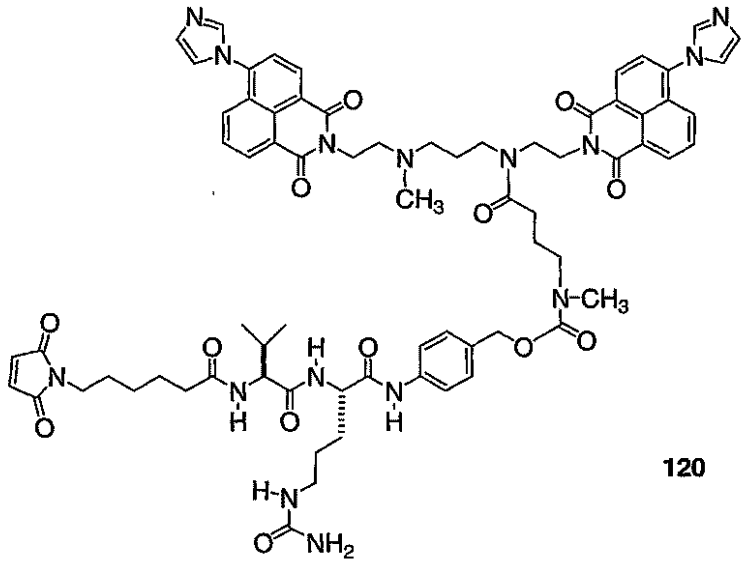
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１９を調製した。

【０５９４】

実施例７５　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（３－Ｎ－メチルプロパンアミド））－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１２０の合成

【０５９５】

【化２５２】



120

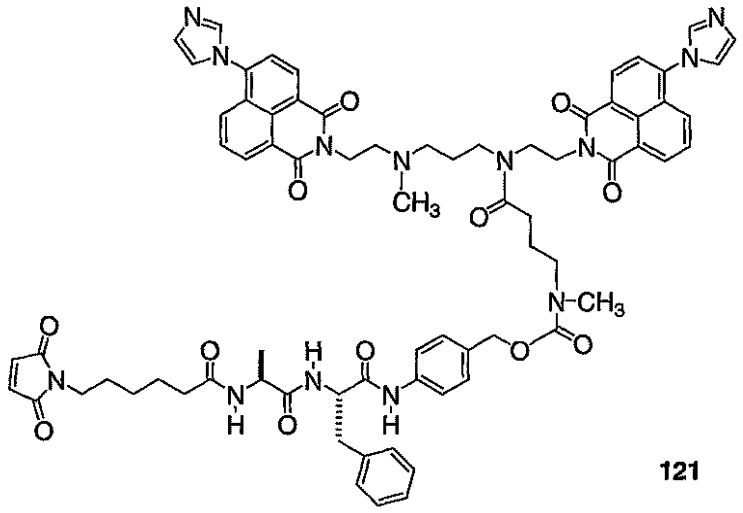
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（３－Ｎ－メチルプロパンアミド））－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１２０を調製した。

【０５９６】

実施例７６　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（３－Ｎ－メチルプロパンアミド））－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１２１の合成

【０５９７】

【化２５３】



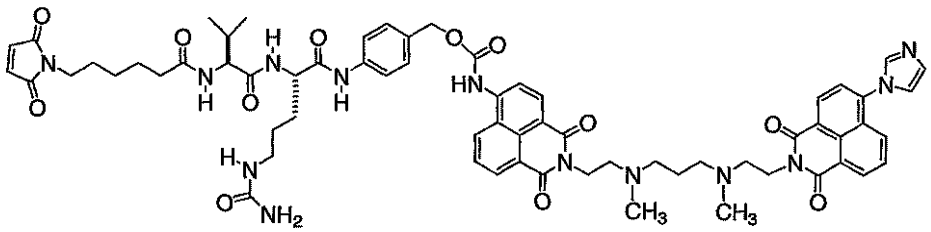
121

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（３－Ｎ－メチルプロパンアミド））－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１２１を調製した。

【０５９８】

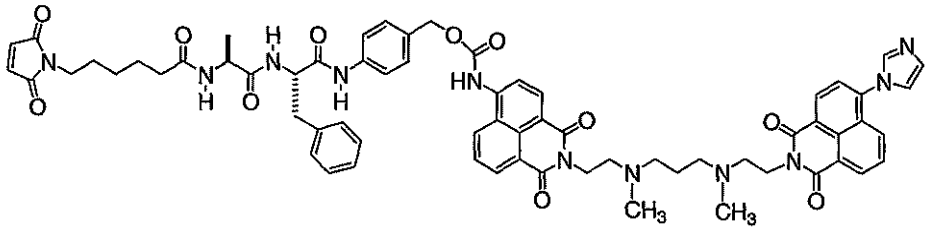
実施例７７　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ）－１，８ナフタルイミド）　１２２の合成

【０５９９】
【化２５４】



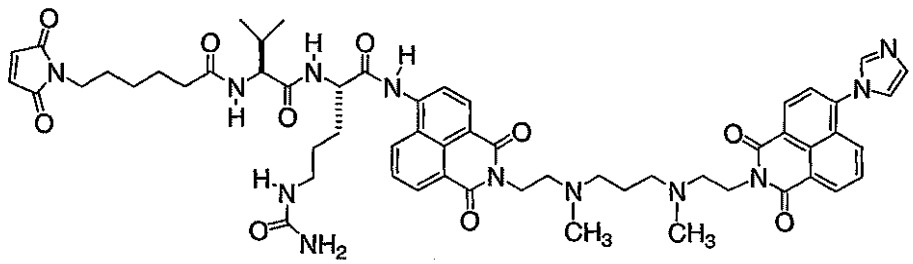
122

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ）－１，８ナフタルイミド）　１２２を調製した。
【０６００】
実施例７８　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ）－１，８ナフタルイミド）　１２２ａの合成
【０６０１】
【化２５５】



122a

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（マレイミドカプロイル－ａｆ－ＰＡＢ）－１，８ナフタルイミド）　１２２ａを調製した。
【０６０２】
実施例７９　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（ＭＣ－ｖｃ）－１，８ナフタルイミド）　１２３の合成
【０６０３】
【化２５６】



123

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－（４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（マレイミドカプロイル－バリン－シトルリン）－１，８ナフタルイミド）　１２３を調製した。

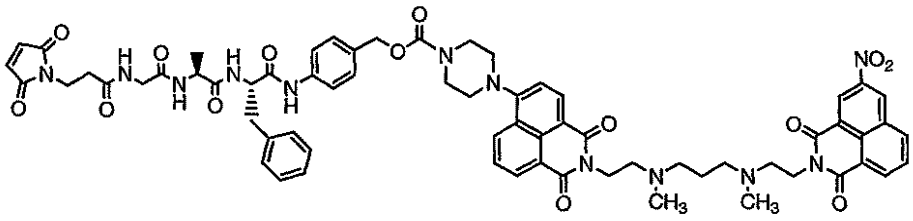
【０６０４】

実施例８０　－　Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－Ｎ－（ＭＰ－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－４－ＰＡＢ－４－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド）　１２３ａの合成

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－ビスＮ－メチル－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－Ｎ－（３－マレイミドプロパノイル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－４－ＰＡＢ－４－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド）　１２３ａを調製した。

【０６０５】

【化２５７】

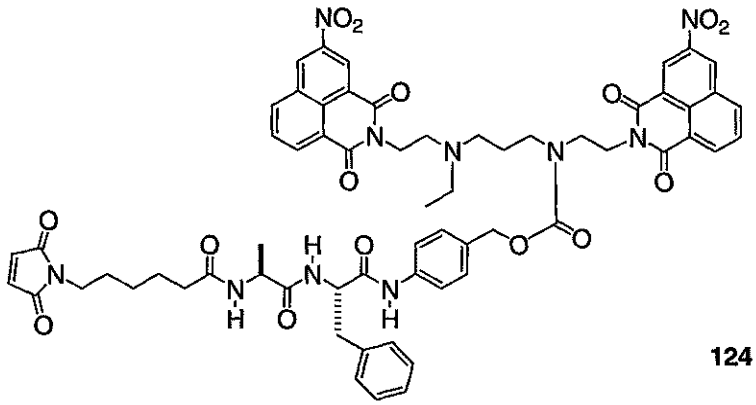


123a

実施例８１　－　Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２４の合成

【０６０６】

【化２５８】



124

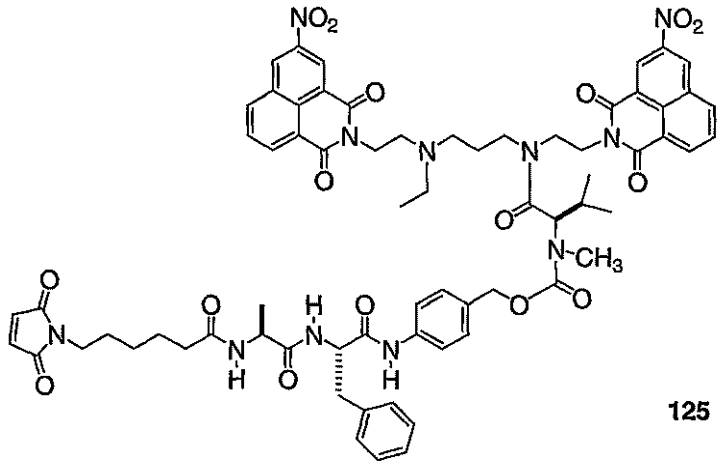
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２４を調製した。

【０６０７】

実施例８２　－　Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２５の合成

【０６０８】

【化２５９】



125

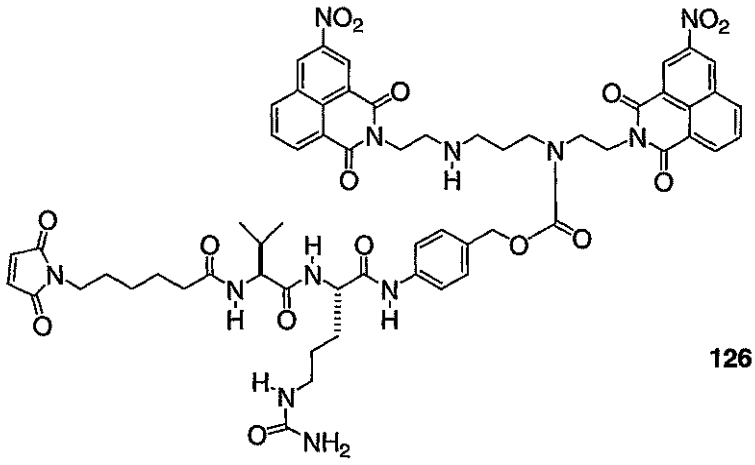
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２５を調製した。

【０６０９】

実施例８３　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２６の合成

【０６１０】

【化２６０】



126

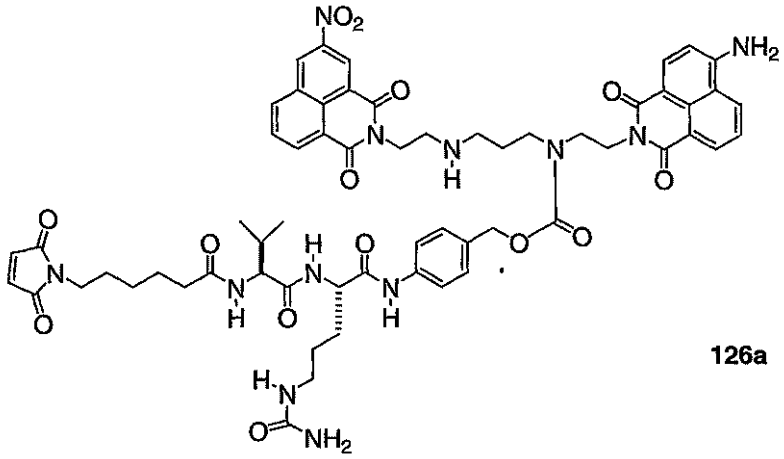
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２６を調製した。

【０６１１】

実施例８４　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１２６ａの合成

【０６１２】

【化２６１】



126a

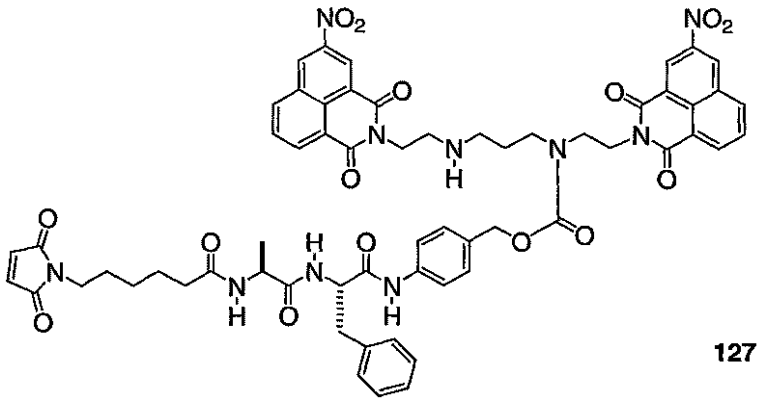
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１２６ａを調製した。

【０６１３】

実施例８５　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２７の合成

【０６１４】

【化２６２】



127

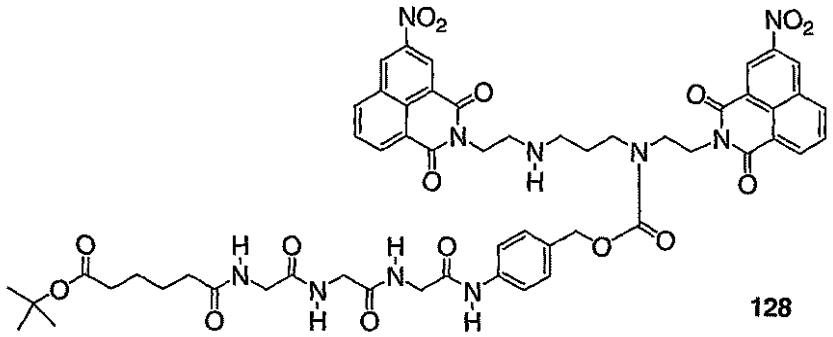
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２７を調製した。

【０６１５】

実施例８６　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ｔ－ブチルアジペート－ｇｌｙ－ｇｌｙ－ｇｌｙ－ＰＡＢ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２８の合成

【０６１６】

【化２６３】



128

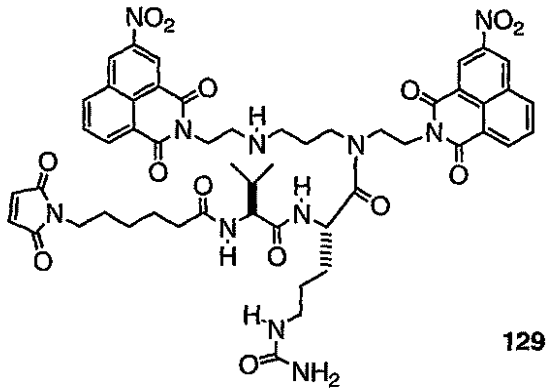
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ｔ－ブチルアジペート－ｇｌｙ－ｇｌｙ－ｇｌｙ－ＰＡＢ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２８を調製した。

【０６１７】

実施例８７　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２９の合成

【０６１８】

【化２６４】



129

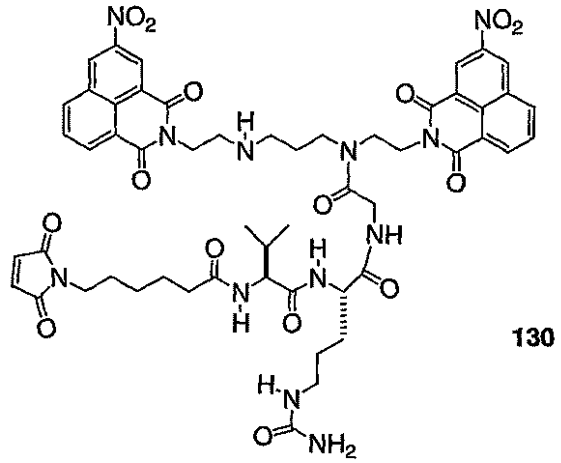
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１２９を合成した。

【０６１９】

実施例８８　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３０の合成

【０６２０】

【化２６５】



130

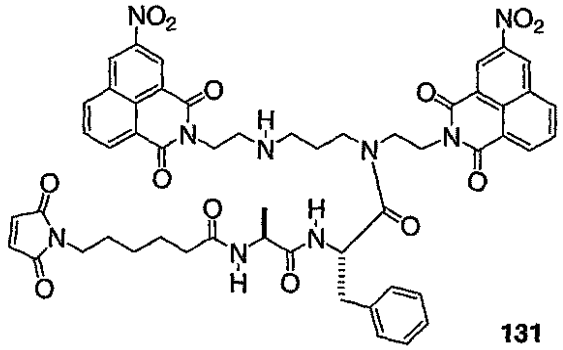
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３０を調製した。

【０６２１】

実施例８９　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｆ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３１の合成

【０６２２】

【化２６６】



131

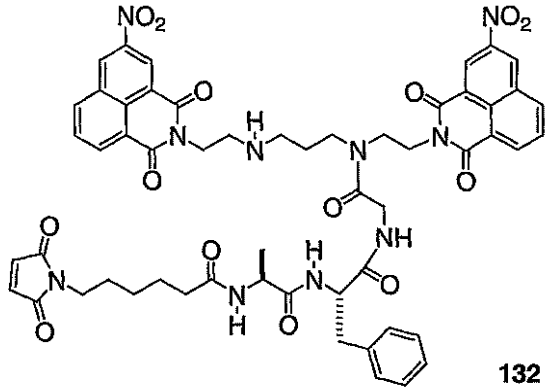
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３１を合成した。

【０６２３】

実施例９０　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３２の合成

【０６２４】

【化２６７】



132

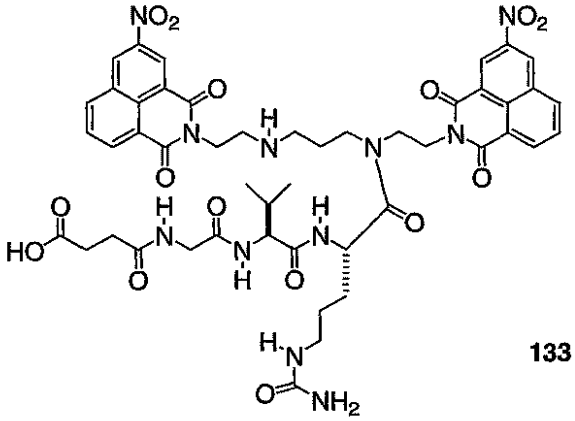
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３２を調製した。

【０６２５】

実施例９１　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３３の合成

【０６２６】

【化２６８】



133

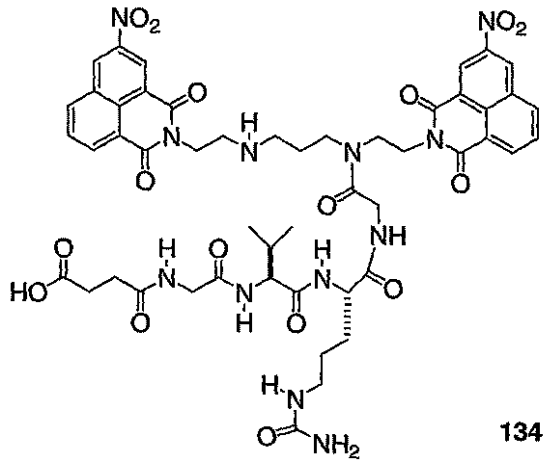
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３３を調製した。

【０６２７】

実施例９２　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３４の合成

【０６２８】

【化２６９】



134

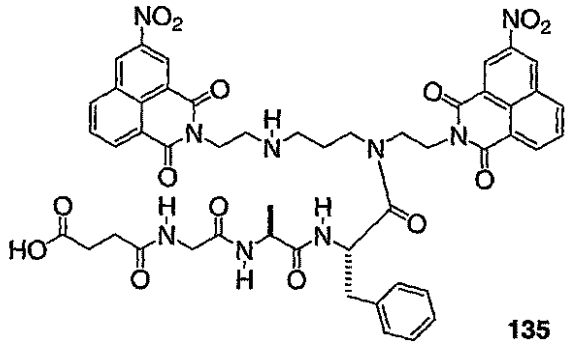
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３４を調製した。

【０６２９】

実施例９３　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３５の合成

【０６３０】

【化２７０】



135

上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３５を調製した。

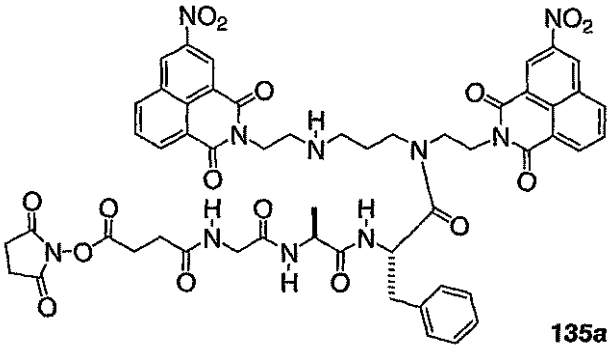
【０６３１】

実施例９４　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド－コハク酸－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３５ａ

実施例６９のプロトコルに従って、実施例８９からの酸１３５をＮＨＳエステル、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド－スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３５ａに転化させた。

【０６３２】

【化２７１】

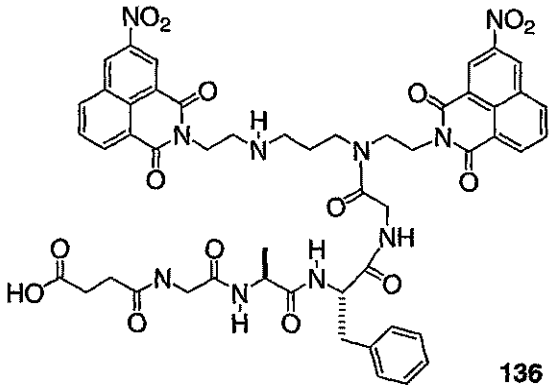


135a

実施例９５　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３６の合成

【０６３３】

【化２７２】



136

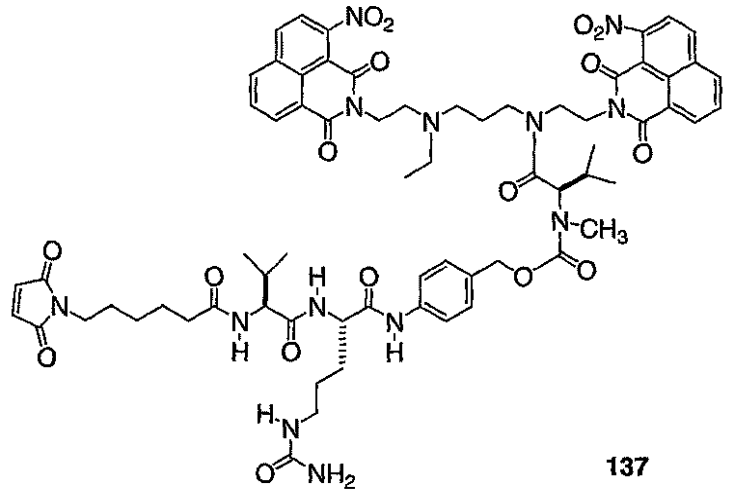
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（コハク酸－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ－ｇｌｙ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３６を調製した。

【０６３４】

実施例９６　－　Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス２－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３７の合成

【０６３５】

【化２７３】



137

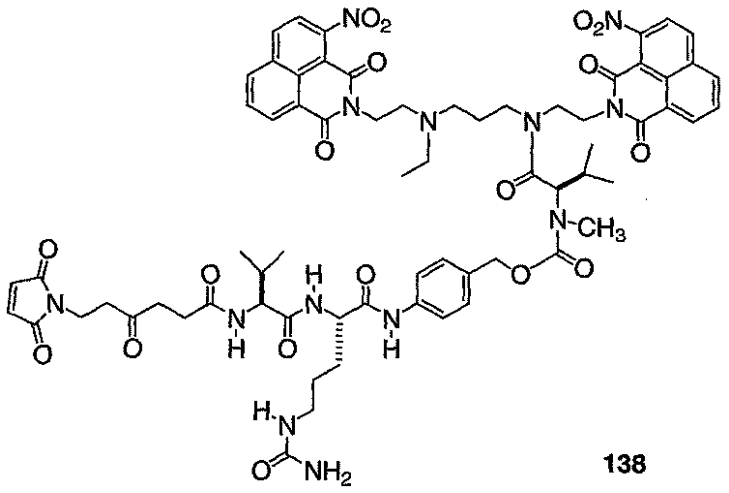
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス２－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３７を調製した。

【０６３６】

実施例９７　－　Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（マレイミド－４－オキソ－カプロイル－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス２－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３８の合成

【０６３７】

【化２７４】



138

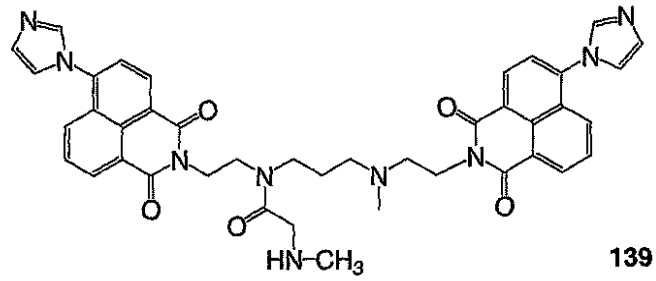
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－エチル，Ｎ^{2}－（マレイミド－４－オキソ－カプロイル－ｖｃ－ＰＡＢ－Ｎ－メチルバリン）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス２－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３８を調製した。

【０６３８】

実施例９８　－　Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１３９の合成

【０６３９】

【化２７５】



139

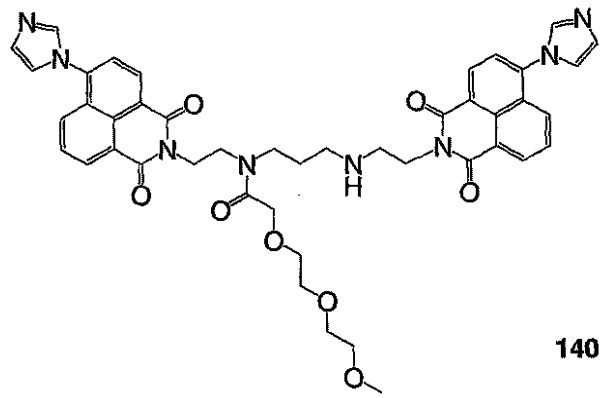
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチルグリシル）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド　１３９を調製した。

【０６４０】

実施例９９　－　Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４０の合成

【０６４１】

【化２７６】



140

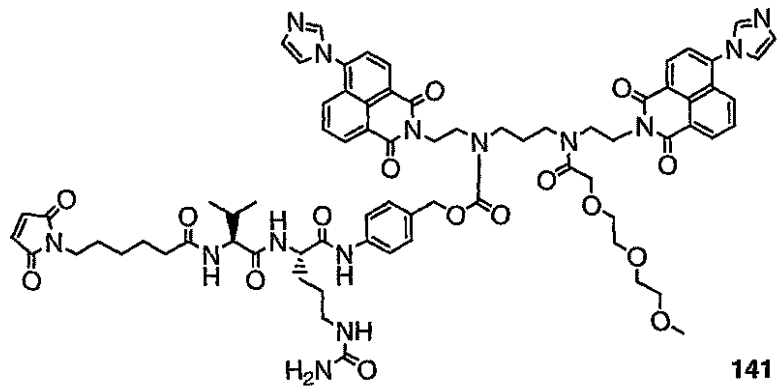
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４０を調製した。

【０６４２】

実施例１００　－　Ｎ^{1}－（ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ），Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４１の合成

【０６４３】

【化２７７】



141

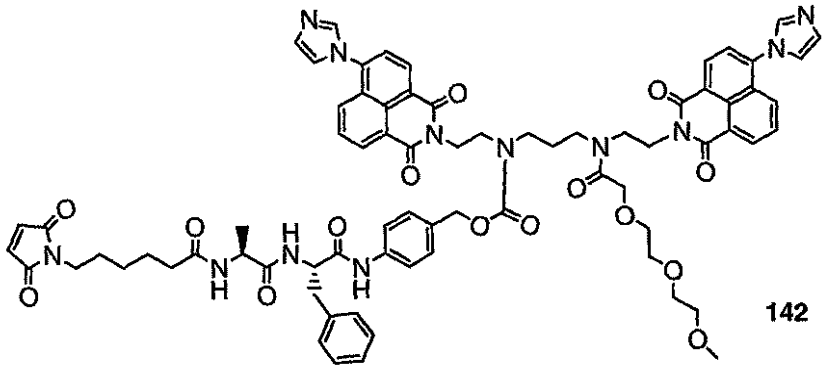
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－（マレイミド－バリン－シトルリン－ＰＡＢ），Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４１を調製した。

【０６４４】

実施例１０１　－　Ｎ^{1}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ），Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ’－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４２の合成

【０６４５】

【化２７８】



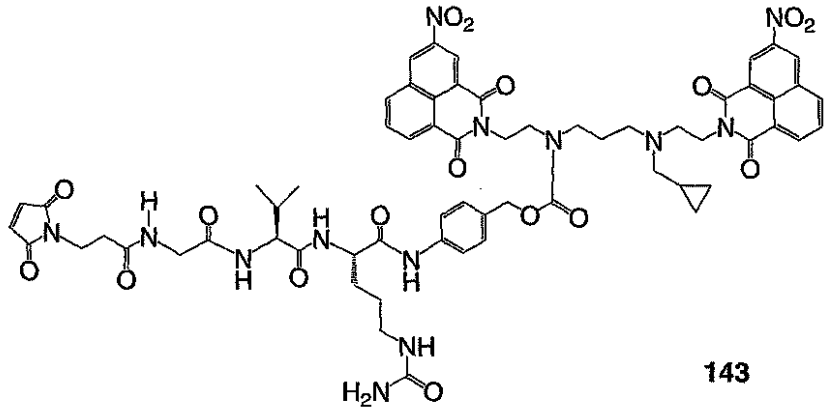
上述の実施例のプロトコルに従って、Ｎ^{1}－（ＭＣ－ａｆ－ＰＡＢ），Ｎ^{2}－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ’－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）　１４２を調製した。

【０６４６】

実施例１０２　－　Ｎ^{1}－シクロプロピルメチル，Ｎ^{2}－ＭＰ－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１４３の合成

【０６４７】

【化２７９】



上述の実施例のプロトコルに従って、ＭＰ－ｇｖｃ－ＰＡＢ－ＯＰＮＰとＮ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド　３０ｃを反応させて、Ｎ^{1}－シクロプロピルメチル，Ｎ^{2}－マレイミドプロピル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１４３を得た。

【０６４８】

実施例１０３　－　トラスツズマブと１０２のコンジュゲーションによるトラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド）　２０１の調製

１つのバイアルに入っている４４０ｍｇ　ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８、ｒｈｕＭＡｂ　ＨＥＲ２，ＵＳ５８２１３７７）抗体を５０ｍＬ　ＭＥＳ緩衝液（２５ｍＭ　ＭＥＳ、５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ５．６）に溶解し、同じ緩衝液で平衡させておいたカチオン交換カラム（Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｓ、１５ｃｍ×１．７ｃｍ）に負荷した。その後、そのカラムを同じ緩衝液（５カラム容量）で洗浄した。緩衝液のＮａＣｌ濃度を２００ｍＭまで上昇させながら、トラスツズマブを溶離した。抗体を含有する画分をプールし、１０ｍｇ／ｍＬに希釈し、５０ｍＭ　リン酸カリウム、５０ｍＭ　ＮａＣｌ、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ６．５を含有する緩衝液に対して透析した。

【０６４９】

ｐＨ８．０の５００ｍＭ　ホウ酸ナトリウムおよび５００ｍＭ　塩化ナトリウムに溶解したトラスツズマブを過剰な１００ｍＭ　ジチオトレイトール（ＤＴＴ）で処理する。３７℃で約３０分間、インキュベートして、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５樹脂での溶離によって緩衝液を交換し、１ｍＭ　ＤＴＰＡを伴うＰＢＳで溶離する。その溶液の２８０ｎｍでの吸収から被還元抗体濃度を、ならびにＤＴＮＢ（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ）との反応および４１２ｎｍでの吸収の判定によりチオール濃度を決定することによって、チオール／Ａｂ値を確認する。ＰＢＳに溶解した被還元抗体を氷で冷却する。

【０６５０】

ＤＭＳＯに溶解した、薬物リンカー試薬、マレイミドカプロイル－（バリン－シトルリン）－（パラ－アミノベンジルオキシカルボニル）－（Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，３－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４モルホリノ－１，８ナフタルイミド）　１０２を、既知濃度のアセトニトリルおよび水で希釈し、そのＰＢＳ中の冷却した被還元抗体トラスツズマブに添加する。約１時間後、過剰なマレイミドを添加して反応を停止させ、一切の未反応抗体チオール基をキャップする。その反応混合物を遠心限外濾過によって濃縮し、２０１を精製し、ＰＢＳ中でのＧ２５樹脂による溶離によって脱塩し、無菌条件下、０．２μｍ　フィルターによって濾過し、保管のために冷凍する。

【０６５１】

実施例１０４　－　トラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０２の調製

実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブとＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ａのコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０２を調製した。

【０６５２】

実施例１０５　－　トラスツズマブ－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０３の調製

実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブとＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１１ｂのコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０３を調製した。

【０６５３】

実施例１０６　－　トラスツズマブ－（スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　２０４の調製

トラスツズマブを単離するための実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブとＮ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド－スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１３５ａのコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－（スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　２０４を調製した。

【０６５４】

実施例１０７　－　トラスツズマブ－ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　２０５の調製

実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブと（Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　１２６ａのコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８ナフタルイミド）　２０５を調製した。

【０６５５】

実施例１０８　－　トラスツズマブ－ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０６の調製

実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブとＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　１１３ａのコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド）　２０６を調製した。

【０６５６】

実施例１０９　－　トラスツズマブ－ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　２０７の調製

実施例１０３のプロトコルに従って、トラスツズマブとＮ^{1}－シクロプロピルメチル，Ｎ^{2}－マレイミドプロピル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　１４３のコンジュゲーションにより、抗体薬物コンジュゲート、トラスツズマブ－Ｎ^{1}－シクロプロピルメチル，Ｎ^{2}－マレイミドプロピル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８ナフタルイミド）　２０７を調製した。

【０６５７】

実施例１１０　－　インビトロ細胞増殖アッセイ

本発明の化合物の有効度を、次のプロトコルを用いる細胞増殖アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐ．Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｂｕｌｌｅｔｉｎ　ＴＢ２８８；Ｍｅｎｄｏｚａら（２００２）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６２：５４８５－５４８８）によって測定した：

１．培地中の約１０^{4}の細胞（ＳＫＢＲ－３、ＢＴ４７４、ＭＣＦ７またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８）を含有する１００μＬの細胞培養物のアリコートを、９６ウエル、不透明壁プレートのそれぞれのウエルに分取した。

【０６５８】

２．培地を収容している細胞なしの対照ウエルを用意した。

【０６５９】

３．実験ウエルに試験化合物を添加し、３－５日間、インキュベートした。

【０６６０】
４．プレートを約３０分間、室温に平衡させた。
【０６６１】
５．それぞれのウエルに存在する細胞培養培地の容積と等しい容積のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　Ｒｅａｇｅｎｔを添加した。
【０６６２】
６．内容物を２分間、オービタルシェーカーで混合して、細胞溶解を誘導した。
【０６６３】
７．プレートを室温で１０分間、インキュベートして、発光シグナルを安定させた。
【０６６４】
８．発光を記録し、ＲＬＵ＝相対発光単位としてグラフで報告した。
【０６６５】
あるいは、本発明の化合物の有効度は、以下の自由試験化合物細胞ベースアッセイプロトコルによってアッセイすることができる。
【０６６６】
第１日：
１．完全培地（ＣＭ）：ＲＰＭ１　１４６０＋１０％　ＦＢＳ（ウシ胎仔血清）＋１％の２００ｍＭ　Ｌ－グルタミンを有する別々のプレートにおいて、細胞数１ｋ／ウエルでそれぞれの細胞系列（ＢＴ４７４、Ｈ４６０、ＨＣＴ１１６、ＨＵＶＥＣ、ＬＮＣａＰ、ＭＣＦ７、およびＰＣ３）を用意する。プレート数は、サブミッターによって提供される試験化合物に依存する。
【０６６７】
２．先ず培地を除去することにより、予定細胞系統を剥離させる。フラスコに培地がなくなったら、個々のフラスコの５ｍＬの滅菌ＰＢＳでのすすぎを開始する。フラスコ内のＰＢＳをぐるぐる移動させて、十分にすすぐ。ＰＢＳをデカントし、５ｍＬのＡｃｃｕｔａｓｅ／フラスコを無菌添加する。Ａｃｃｕｔａｓｅが全フラスコをカバーしていることを確認する。
【０６６８】
３．直ちに、フラスコを３７℃インキュベータに入れて、細胞を５－７分間、剥離させる。
【０６６９】
４．５－７分後、インキュベータからフラスコ（単数または複数）を取り出し、血清学用ピペットを使用して剥離細胞の回収を始める。フラスコの裏面に沿ってピペットで吸い上げ、吸い出して、細胞剥離を助長する。細胞を含有するＡｃｃｕｔａｓｅを、滅菌５０ｍＬコニカルチューブ／細胞系統にピペットで移す。１０ｍＬの滅菌ＰＢＳをピペットで添加し、フラスコを再びすすいで、残存細胞を得、それを同じ５０ｍＬコニカルチューブ／細胞系統に分取して、合計容量１５ｍＬ／チューブ／細胞系統にする。
【０６７０】
５．それぞれの細胞系統を、計画したチューブに配分したら、細胞を計数するために１００μＬ／チューブ／細胞系統を取り出す。細胞数を計算する一方で、それらの５０ｍＬチューブをハイブレーキで、４℃で１０００ｒｐｍで遠心分離する。
【０６７１】
６．遠心分離および細胞計算が完了したら、過剰な液体をデカントし、計算結果に依存して、５ｍＬ　ＣＭを使用して細胞ペレット（単数または複数）を再び懸濁させる。
【０６７２】
７．５ｍＬ注射器および１８Ｇ　１／２針を使用して細胞を漉して、凝集防止を助長する。７０μＭ　細胞フィルターを使用してさらに漉して、針によって破壊されなかった一切の巨大凝集物を遮断する。
【０６７３】
８．細胞を漉し、フィルタリングした後、細胞１ｋ／ウエルについて計算した量を取

り出して、新たな培地に移す。細胞を含有する培地を取り出し、１００μＬ／ウエルを、組織培養処理したフラットボトム９６ウエルプレートに負荷する。

【０６７４】

９．直ちに、３７℃インキュベータに入れて一晩置いて、それらの組織培養処理９６ウエルプレートに細胞を付着させる。

【０６７５】

第２日：

１．試験化合物を滅菌ＤＭＳＯ中１０ｍＭにする。

【０６７６】

２．陰性対照としてのＤＭＳＯおよび陽性標準物質をすべてのアッセイにおいて使用する。

【０６７７】

３．１０ｅ－５Ｍの出発点のために試験化合物、対照および標準物質それぞれについての１：１０００倍希釈物を調製する。最初は１：１００、次に１：１０とする。

【０６７８】

４．サンプルを希釈する前に、均質混合物にするためにサンプルおよび対照を渦攪拌する。懸濁液中の可溶化しないであろうおよび／または残っている一切のサンプルを書き留める。

【０６７９】

５．サンプルが１０ｅ－５Ｍになったら、それぞれのチューブを十分に渦攪拌し、液体をスピンダウンして、確実にサンプルが付着したままであるようにする。

【０６８０】

マニュアル希釈プロトコル：

１．それらのチューブが、最終１：１０００（１０ｅ－５Ｍ）希釈になったら、予定サンプルをマイクロチューブボックスの第一カラムに負荷する。ＤＭＳＯおよび陽性対照は、シングレットで負荷する。試験化合物は、二重反復で負荷する。残りの空のマイクロチューブラックには、１：１０の系列希釈物を調製するために５４０μＬの培地を負荷する。

【０６８１】

２．攪拌し、カラム１から６０μＬを、５４０μＬの培地が入っている連続するウエルに移す（１：１０）。従って、カラム１の６０μＬを、カラム２の５４０μＬに移す。カラム２を約１０－１５回、再懸濁させ、その後、カラム２からの６０μＬをカラム３などに移す。

【０６８２】

自動希釈プロトコル：

１．それらのチューブが、最終１：１０００（１０ｅ－５Ｍ）希釈になったら、予定サンプルをマイクロチューブボックスの第一カラムに負荷する。ＤＭＳＯおよび陽性対照はシングレットで負荷する。化合物を二重反復で負荷する。残りの空のマイクロチューブラックには、１：１０の自動系列希釈物を調製するための５４０μＬの培地を手動で負荷する（上の図式参照）。

【０６８３】

２．準備したマイクロチューブボックス（単数または複数）をＰｒｅｃｉｓｉｏｎ ２０００（Ｂｉｏｔｅｋ）の前板ステージのトレーに載せる。それぞれのマイクロチューブボックスの直ぐ後ろにＰ１００チップの滅菌ボックスをセットする。

【０６８４】

３．Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎは、必要に応じて３個までのマイクロチューブボックスを１：１０系列希釈するようにプログラムする。２－３個のマイクロチューブボックスの希釈を選択すると、Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ ２０００は、それぞれのボックスを別々に処理するであろう。サンプルが入っている第一カラムを再懸濁させる場合には、別の滅菌チップセットを取り出して、５４０μＬのＣＭへの６０μＬなどを、カラム１２に移す。

【０６８５】
自動およびマニュアルプロトコル：
１．一晩、インキュベートした細胞系統を採取し、培地ＳＬＯＷＬＹを吸引し、マルチチャンネルピペットを使用してその予定ウエルに１００μＬの各サンプル／列を負荷する。負荷の際に９６ウエルプレートを垂直に傾けることにより、有意な量の細胞が洗い流されないようにする。
【０６８６】
２．全プレート（単数または複数）に負荷したら、その（それらの）プレートを４．５日間、再びインキュベートして、試験化合物の効力を生じさせる。
【０６８７】
３．１００μＬ／ウエルのＣｅｌｌ　Ｇｌｏ（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ細胞生存率アッセイキット試薬、Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｃａｔ．＃　Ｇ７５７１／２／３）をリバースピペッティングし、１０分間、放置した後、発光を読み取ることにより、第０日読み取りを行う。リバースピペッティングは、Ｗａｌｌａｃ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ’ｓ　Ｖｉｃｔｏｒ　Ｖ，１４２０　Ｗａｌｌａｃ　Ｍａｎａｇｅｒ　Ｐｒｏｇｒａｍ，ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ　９６　ｒｅａｄｅｒ，Ｃ７００　Ｆｉｌｔｅｒ）が、レギュラーピペッティングで形成される泡を読み取ることを防ぐ。また、第０日読み取りを用いて、アッセイの開始から細胞が倍になるまでの時間を測定する。
【０６８８】
第４－５日：
１．第４－５日に、１００ｕＬ／ウエルのＣｅｌｌ　Ｇｌｏをウエルおよびプレートのすべてに適用することによって、アッセイを停止する。
【０６８９】
２．１０分後、発光を読み取り、データをエクスポートするためにアッセイ数を文書化する。
【０６９０】
３．データを分析し、サブミッターにそれを提供する。
【０６９１】
腫瘍細胞系統：
ＢＴ－４７４（ＡＴＣＣ：ＨＴＢ－２０）ヒト、乳房、上皮、乳腺腺管癌（ＨＥＲ２発現：３＋）
Ｈ４６０（ＡＴＣＣ：ＨＴＢ－１７７）ヒト、肺、上皮、大細胞、転移部位：胸水　癌腫
ＨＣＴ　１１６（ＡＴＣＣ：ＣＣＬ－２４７）ヒト、結腸、上皮、結腸直腸癌
ＨＵＶＥＣ（ＡＴＣＣ：ＣＲＬ－１７３０）ヒト、臍帯静脈、内皮、正常
ＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ：ＣＲＬ－１７４０）ヒト、前立腺、上皮、転移部位：左鎖骨上リンパ節癌
ＭＣＦ７（ＡＴＣＣ：ＨＴＢ－２２）ヒト、乳房、上皮、乳腺、転移部位：胸水　腺癌（ＨＥＲ２発現：０）
ＰＣ－３、（ＡＴＣＣ：ＣＲＬ－１４３５）ヒト、前立腺、上皮、転移部位：骨　腺癌
本発明は、本実施例に開示する特定の実施形態によりその範囲を限定されず、本実施例は、本発明の少数の態様の例証と解釈され、機能的に等価である任意の実施形態が本発明の範囲内である。実際、本明細書において証明および説明したものに加えて、本発明の様々な変形が、当業者に明白となるだろう。それらは添付のクレームの範囲内に入ると解釈される。
【０６９２】
本明細書において引用したすべての参考文献は、それら全体が参照により、およびあたかもそれぞれの個々の出版物または特許または特許出願が、具体的に、個々にその全体が参照によりすべての目的で取り入れられていると示されているのと同じ程度に、取り入られている。

【図面の簡単な説明】
【０６９３】
【図１】抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－○－トラスツズマブおよび－●－トラスツズマブ－ＭＣ－ｖｃ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０２で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、システイン［ｃｙｓ］によって連結されている。
【図２】抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブおよび－△－トラスツズマブ－ＭＣ－ａｌａ－ｐｈｅ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０３で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、システイン［ｃｙｓ］によって連結されている。
【図３】抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブおよび－○－トラスツズマブ－（スクシネート－ｇｌｙ－ａｌａ－ｐｈｅ）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－３－ニトロ－１，８－ナフタルイミド）２０４で処理したＢＴ－４７４細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、アミノ基によって連結されている。
【図４】抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブおよび－▲－トラスツズマブ－（ＭＣ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ（Ｎ，Ｎ’－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－アミノ－１，８－ナフタルイミド）２０５で処理したＢＴ－４７４細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、システイン［ｃｙｓ］によって連結されている。
【図５】抗体またはＡＤＣのμｇ／ｍＬ濃度に対する相対蛍光単位（ＲＬＵ、×１０００）で測定した、－●－トラスツズマブ、－◆－トラスツズマブ－ＭＣ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８－ナフタルイミド）２０６および－▽－トラスツズマブ－N^{1}－シクロプロピルメチル，N^{2}－マレイミドプロピル－ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ－ＰＡＢ－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス３－ニトロ－１，８－ナフタルイミド）２０７で処理したＳＫ－ＢＲ－３細胞でのインビトロ細胞増殖アッセイを示す図である。トラスツズマブは、システイン［ｃｙｓ］によって連結されている。
【図６】マレイミドストレッチャーおよび場合によりｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＰＡＢ）自壊的スペーサーを有する、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔまたはｖｃ）ジペプチドリンカーを作製するための方法を示す図であり、図中のＱは、－C_{1}－C_{8}アルキル、－Ｏ－（C_{1}－C_{8}アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；およびｍは、０－４の範囲の整数である。
【図７】マレイミドストレッチャーおよびｐ－アミノベンジル自壊的スペーサーユニットを有する、ｐｈｅ－ｌｙｓ（Ｍｔｒ）ジペプチドリンカー試薬を作製する方法を示す図であり、図中のＱは、－C_{1}－C_{8}アルキル、－Ｏ－（C_{1}－C_{8}アルキル）、－ハロゲン、－ニトロまたは－シアノであり；およびｍは、０－４の範囲の整数である。
【図８】薬物部分のアミノ基をリンカー試薬に共有結合で取り付けてビス１，８ナフタルイミド－リンカー試薬を形成するための３つの例示的戦略を示す図である。
【図９】ビス１，８ナフタルイミド－リンカー試薬の合成方法を示す図である。
【図１０】ＢＨＭＳ基を含有する分枝リンカー試薬の合成方法を示す図である。

【図１】

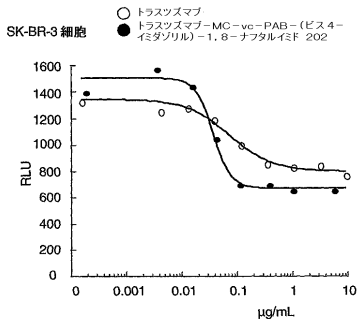


Figure 1

【図２】

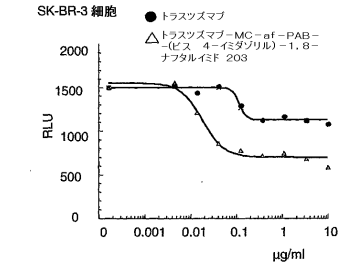


Figure 2

【図３】

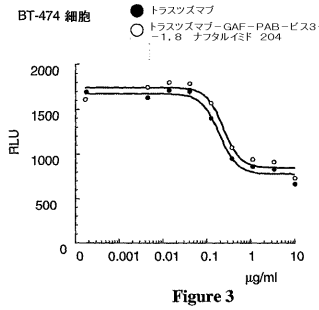


Figure 3

【図４】

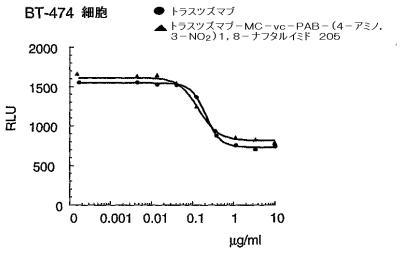


Figure 4

【図５】

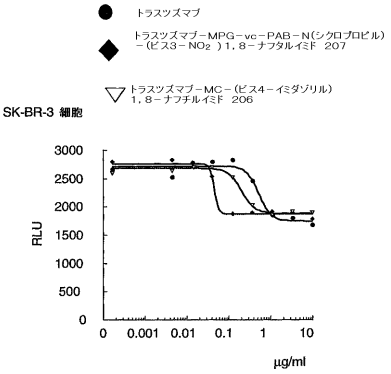


Figure 5

【図６】

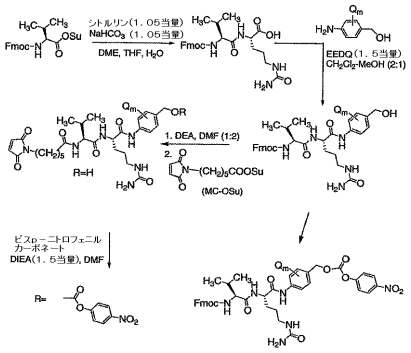


Figure 6

【図７】

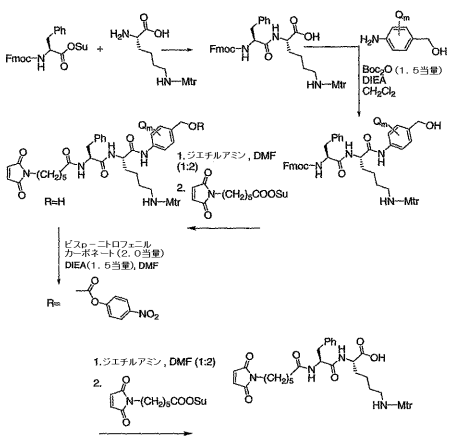


Figure 7

【図８】

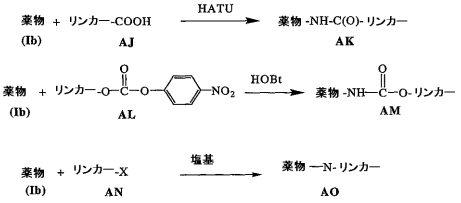


Figure 8

【図９】

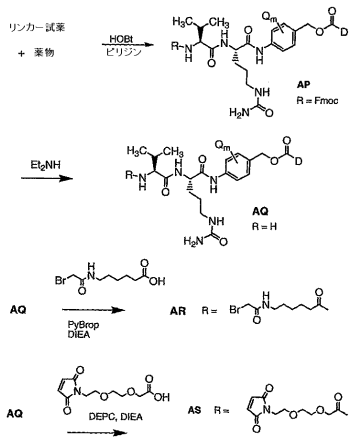


Figure 9

【図１０】

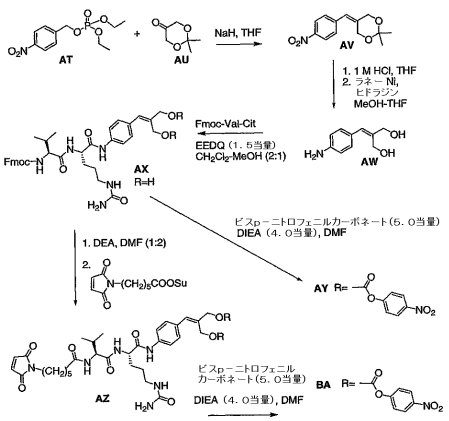
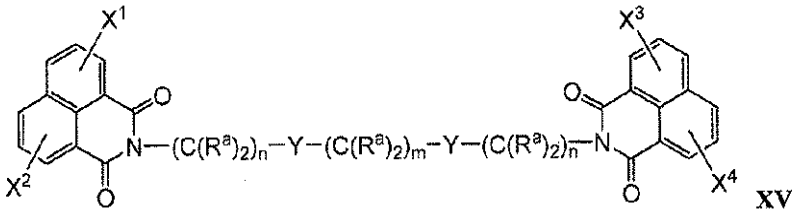


Figure 10

【手続補正書】
【提出日】平成20年11月19日(2008.11.19)
【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ＸＶ：
【化１】

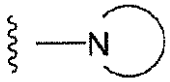


を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
Ｙは、Ｎ（Ｒ^{b}）、Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｏ、またはＳであり；
Ｒ^{a}は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、-ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、-Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、-ＳＲ^{b}、-ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、-ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、-Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-ＣＮ、-Ｎ$_{3}$、-ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$アリール、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換アリール、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$複素環、およびＣ$_{1}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換複素環から選択されるか；または一緒になる場合、同じ炭素原子上の２つのＲ^{a}基がカルボニル（＝Ｏ）を形成するか、あるいは異なる炭素原子上の２つのＲ^{a}基が炭素原子数３から７の炭素環式、複素環式またはアリール環を形成し；
Ｒ^{b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$アリール、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換アリール、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$複素環、およびＣ$_{1}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換複素環から選択され；
ここで、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$置換アルキニル、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換アリール、およびＣ$_{2}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$置換複素環は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルスルホネート、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルヒドロキシル、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキルチオール、-ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、-Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、-ＳＲ^{b}、-ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、-ＣＯ$_{2}$Ｒ^{b}、-Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-ＣＮ、-Ｎ$_{3}$、-ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$トリフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{3}$-Ｃ$_{1}$$_{2}$カルボシクリル、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$アリール、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{2}$$_{0}$ヘテロシクリル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、およびホスフェートから選択される１つ以上の置換基で置換されており；
ｍは、１、２、３、４、５、または６であり；
ｎは、独立して、１、２、および３から選択され；
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、-Ｎ（Ｒ^{b}）$_{3}^{+}$、-Ｎ（Ｒ^{b}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、-Ｎ（Ｒ^{b}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}

）$_2$、-N（R^b）SO$_2$N（R^b）$_2$、-N（R^b）SO$_2$R^b、OR、OC（＝O）R^b、OC（＝O）N（R^b）$_2$、C$_1$-C$_8$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、-SO$_2$R^b、-SO$_2$Ar、-SOAr、-SAr、-SO$_2$N（R^b）$_2$、-SOR^b、-CO$_2$R^b、-C（＝O）N（R^b）$_2$、-CN、-N$_3$、-NO$_2$、C$_1$-C$_8$アルコキシ、C$_1$-C$_8$トリフルオロアルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、C$_1$-C$_8$アルキル、C$_1$-C$_8$置換アルキル、C$_2$-C$_8$アルケニル、C$_2$-C$_8$置換アルケニル、C$_2$-C$_8$アルキニル、C$_2$-C$_8$置換アルキニル、C$_6$-C$_{20}$アリール、C$_6$-C$_{20}$置換アリール、C$_1$-C$_{20}$ヘテロシクリル、およびC$_1$-C$_{20}$置換ヘテロシクリルから選択されるか；またはX^{1}とX^{2}が一緒に、およびX^{3}とX^{4}が一緒に、独立して、-CH$_2$CH$_2$-または-CH$_2$CH$_2$CH$_2$-を形成し；そして

X^1、X^2、X^3、およびX^{4}の少なくとも１つは、以下

【化２】



の構造を有する窒素連結C$_1$-C$_{20}$ヘテロシクリルであり：

ここで、波線は、１，８ナフタルイミド炭素への取り付け部位を示し；

但し、X^1、X^2、X^{3}およびX^{4}のうちの少なくとも１つが、１，８ナフタルイミドの３位の窒素連結C$_1$－C$_{20}$ヘテロシクリルであり、R^{a}のそれぞれが、HまたはC$_1$－C$_8$アルキルであるときには、Yは、N（R^b）でない、

化合物。

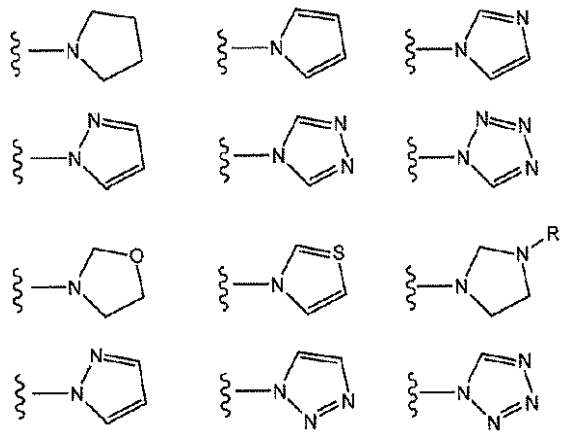
【請求項２】

前記窒素連結C$_1$-C$_{20}$ヘテロシクリルが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロール、ピロリジニル、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾリル、イミダゾリジニル、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジニル、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾール、イソインドールの位置２、またはイソインドリン、モルホリンの位置４、および９カルバゾリル（β－カルボリニル）から選択される、請求項１に記載の化合物。

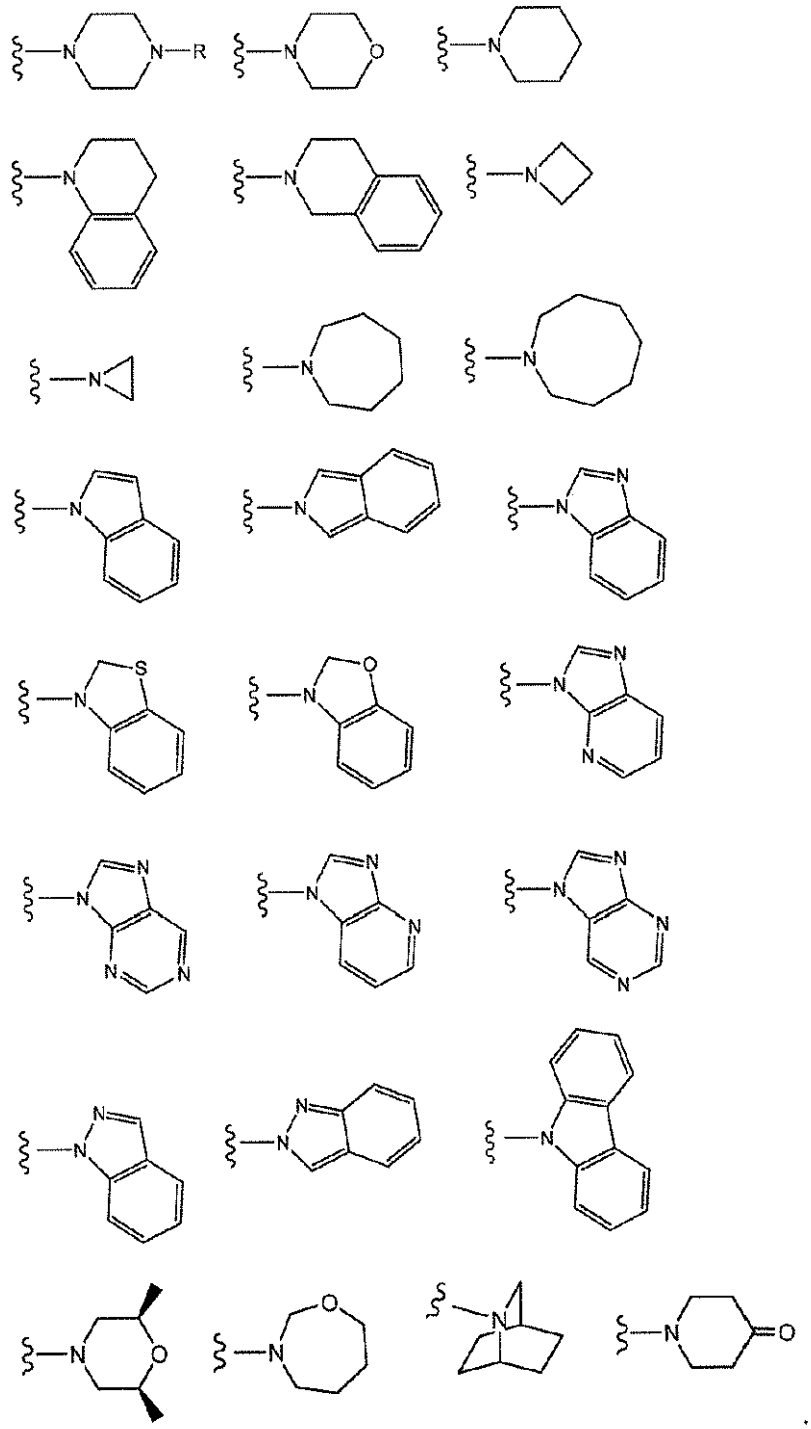
【請求項３】

前記窒素連結C$_1$-C$_{20}$ヘテロシクリルは、以下：

【化３】



【化４】



の構造から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

ｍは３であり、ｎは２である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

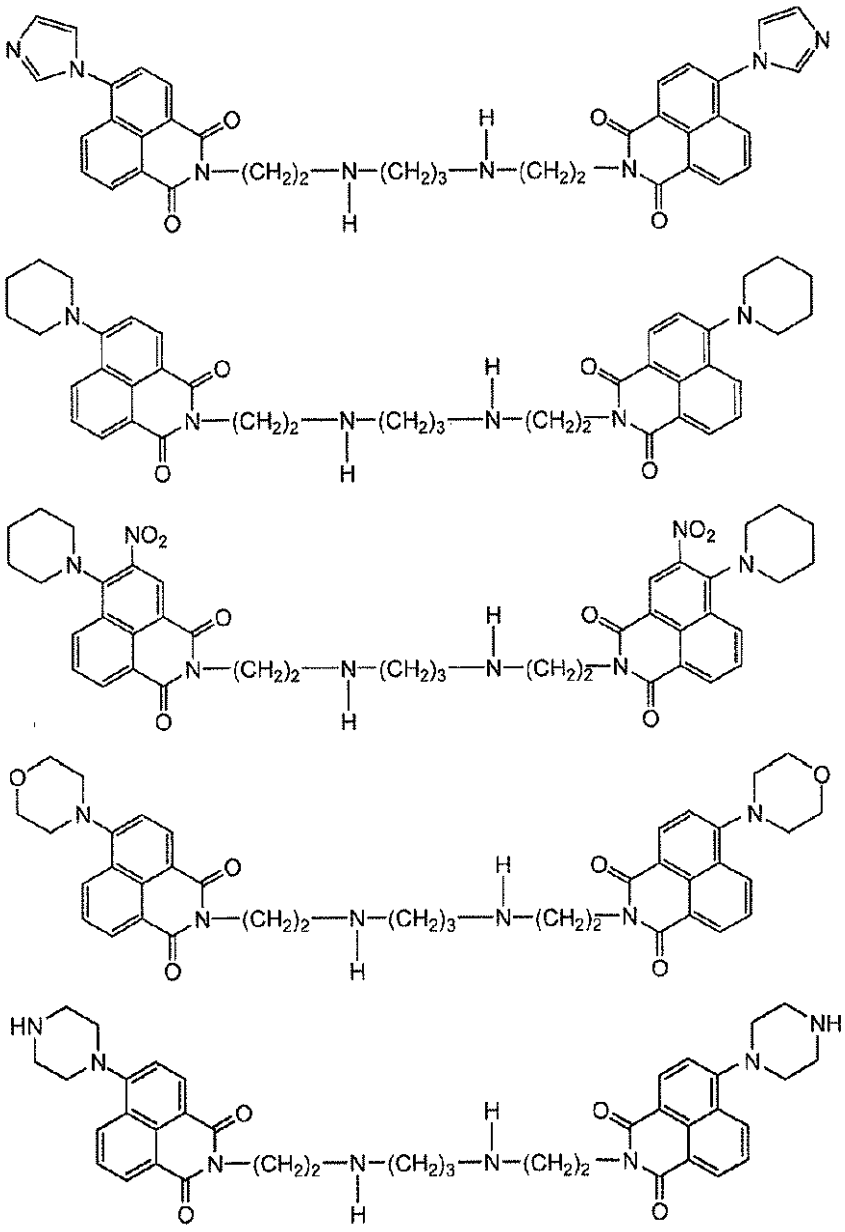
各Ｒ^{a}はＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

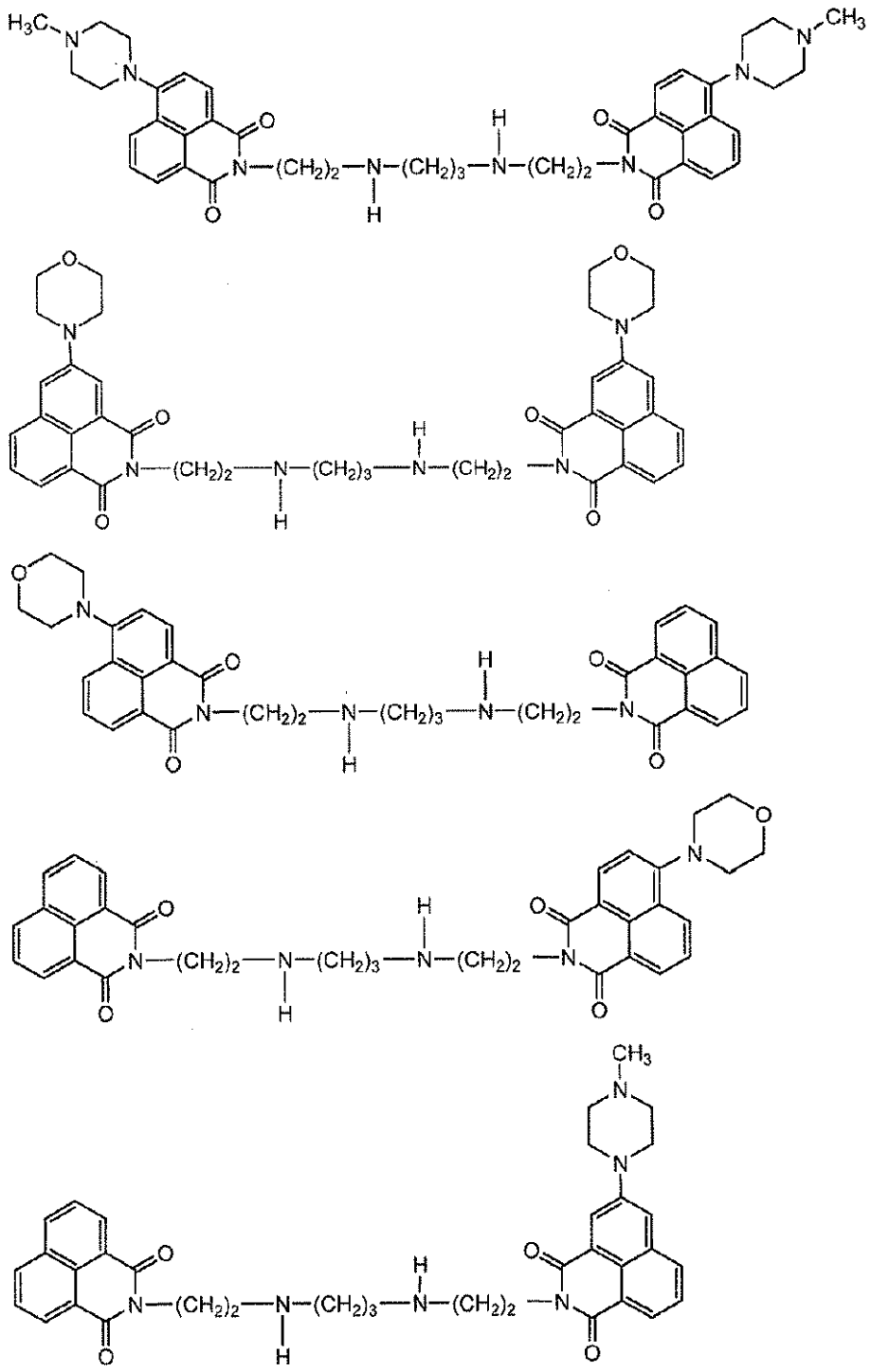
ＹはＮ（Ｒ^{b}）であり；ｎは２であり；ｍは３であり；そしてＲ^{a}とＲ^{b}はＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

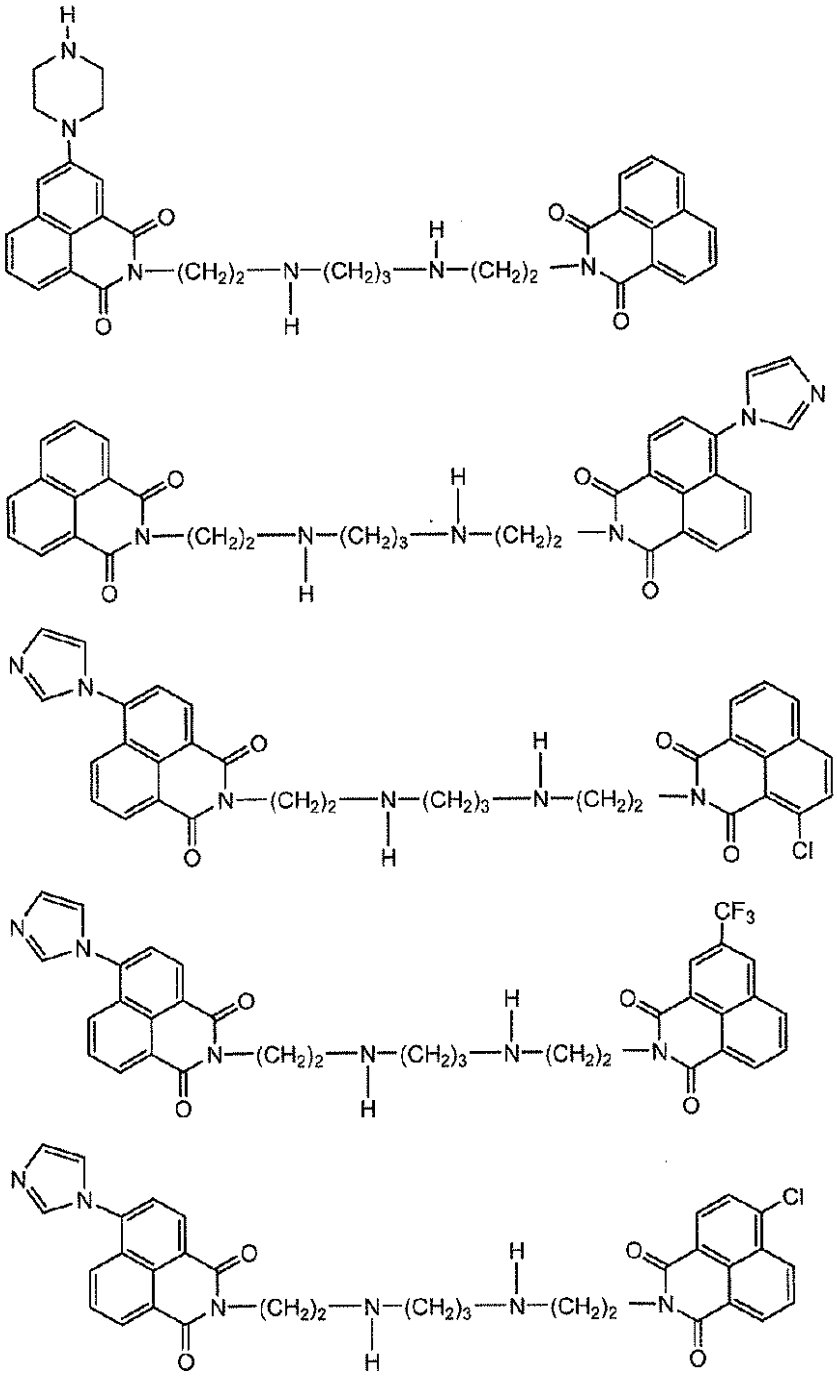
【化５】



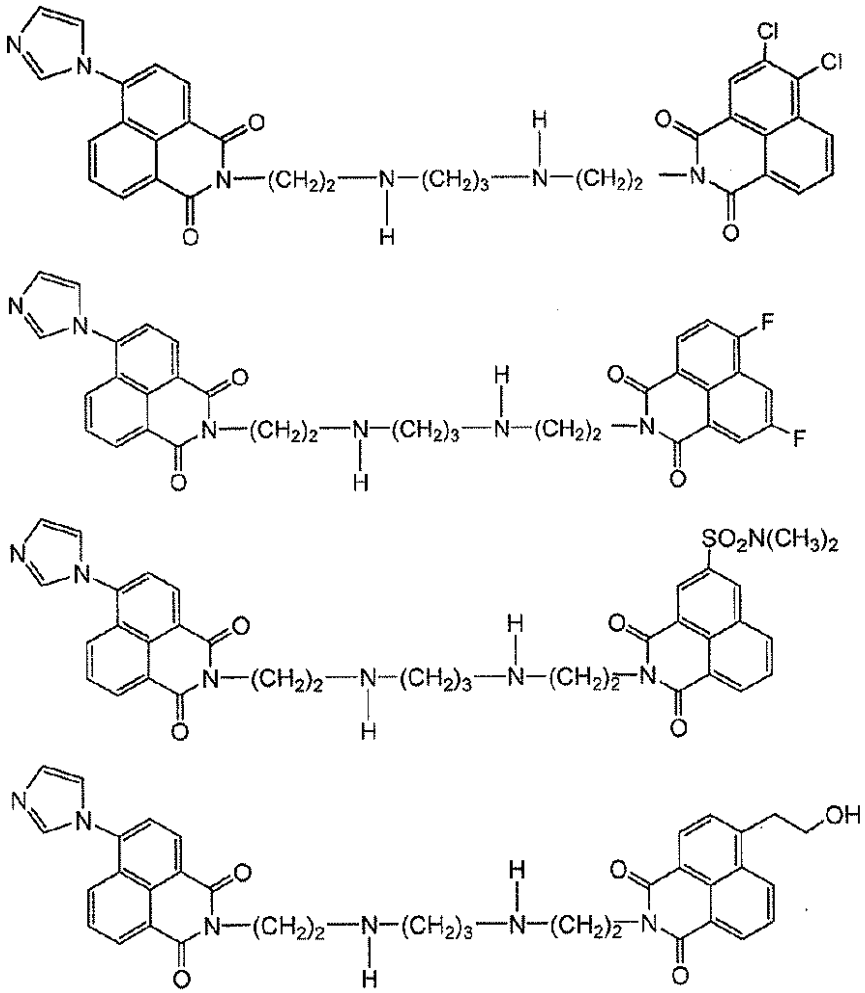
【化６】



【化７】



【化８】



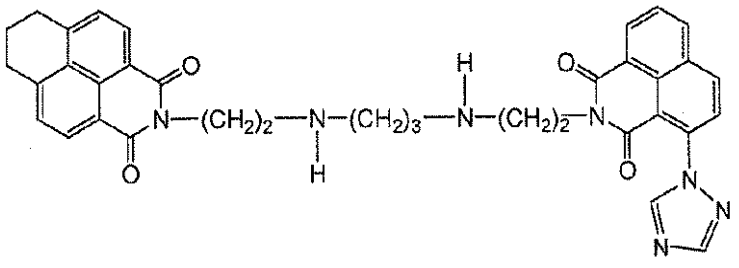
の構造から選択される、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

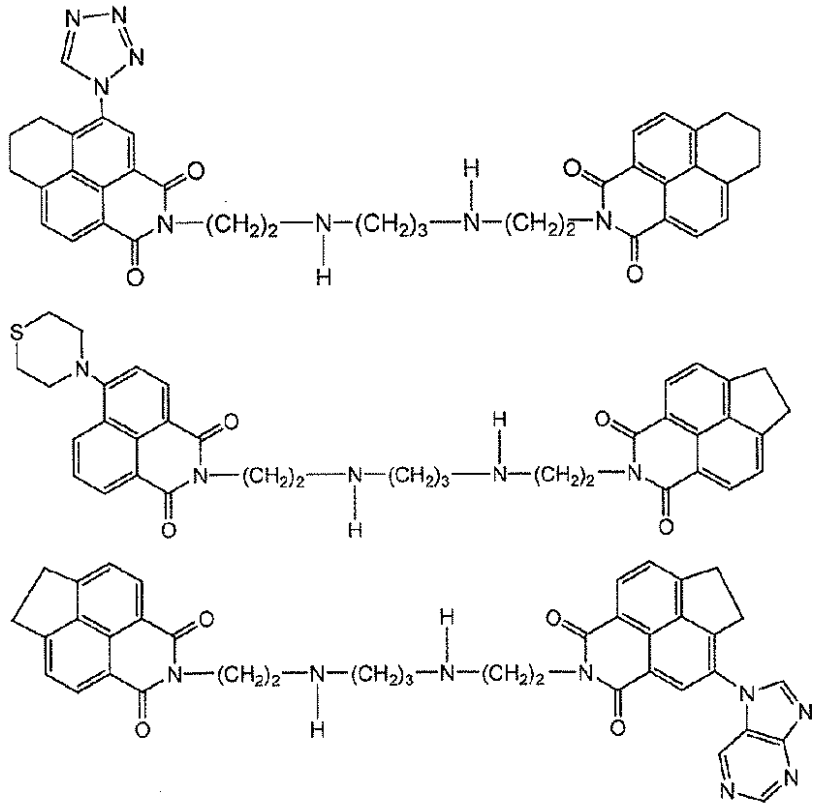
X^1とX^2が一緒に、またはX^3とX^4が一緒に、独立して、-CH_2CH_2-または-$CH_2CH_2CH_2$-を形成する、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

【化９】



【化１０】



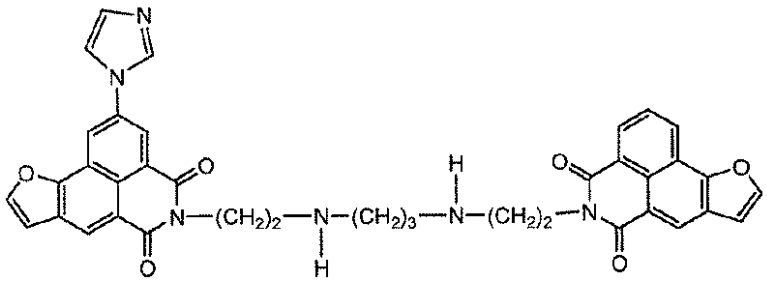
の構造から選択される、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

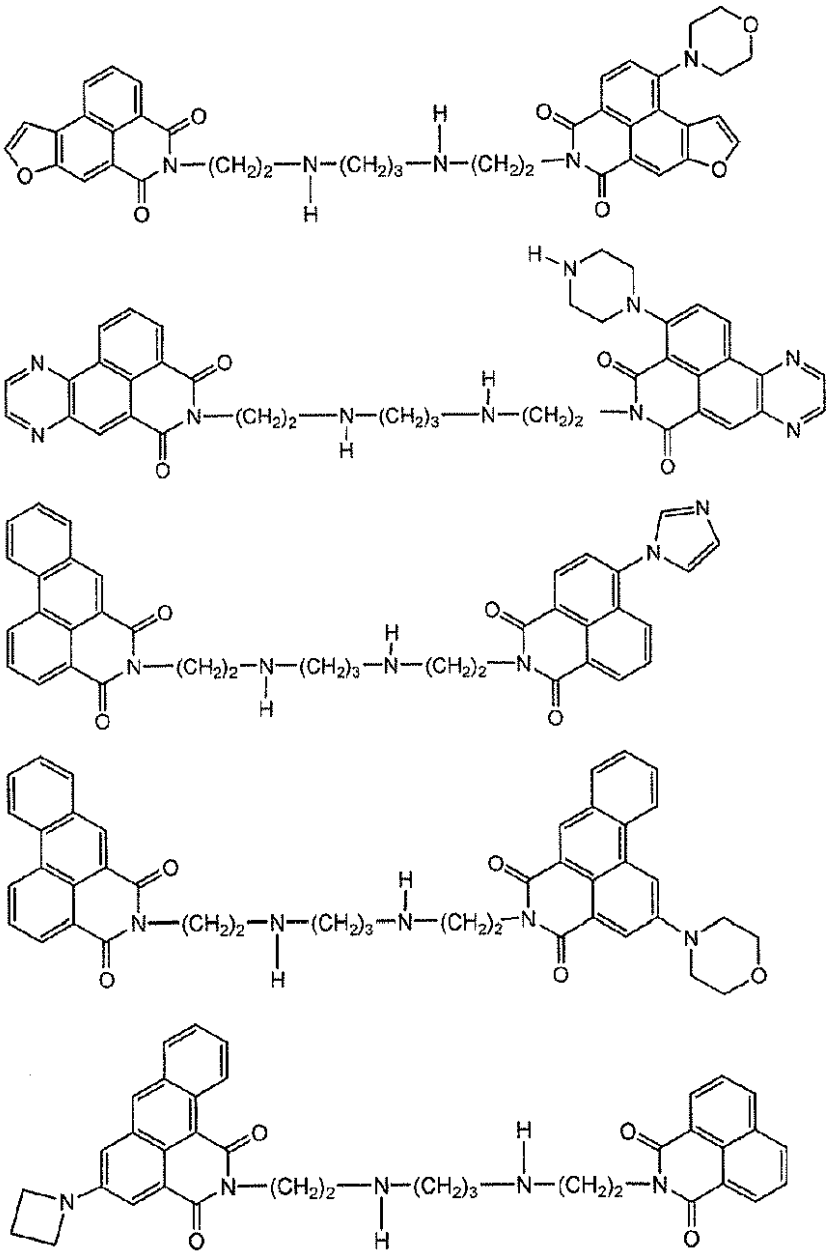
隣接する炭素原子上の２つのＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、またはＸ^{4}が、縮合Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$-Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{20}$複素環、またはＣ$_{1}$-Ｃ$_{20}$置換複素環を形成する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

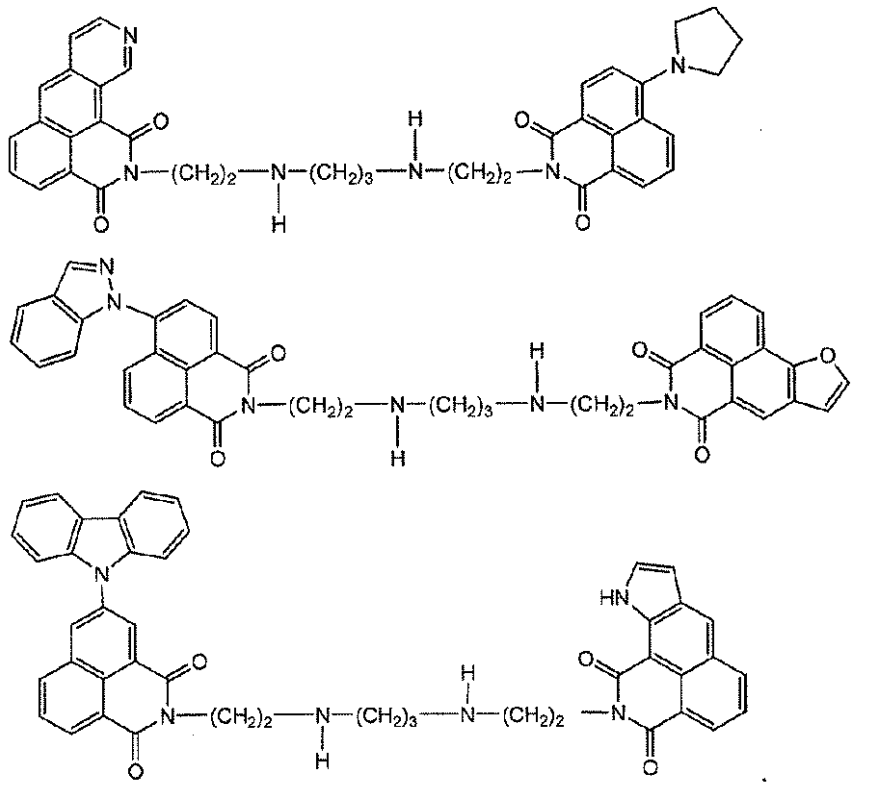
【化１１】



【化１２】



【化１３】



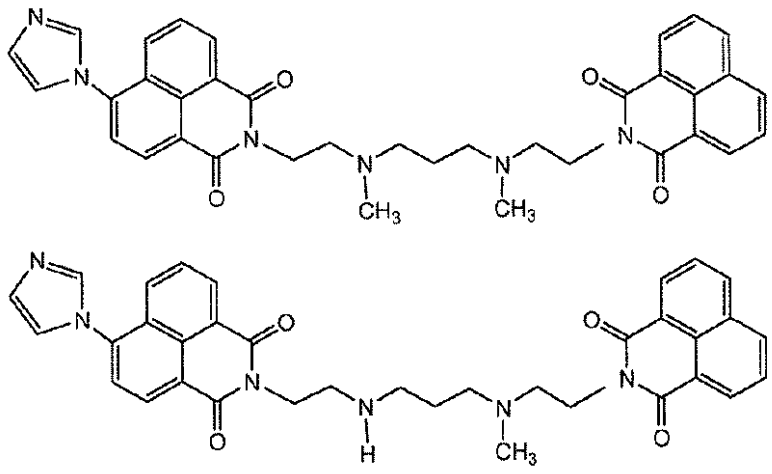
の構造から選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

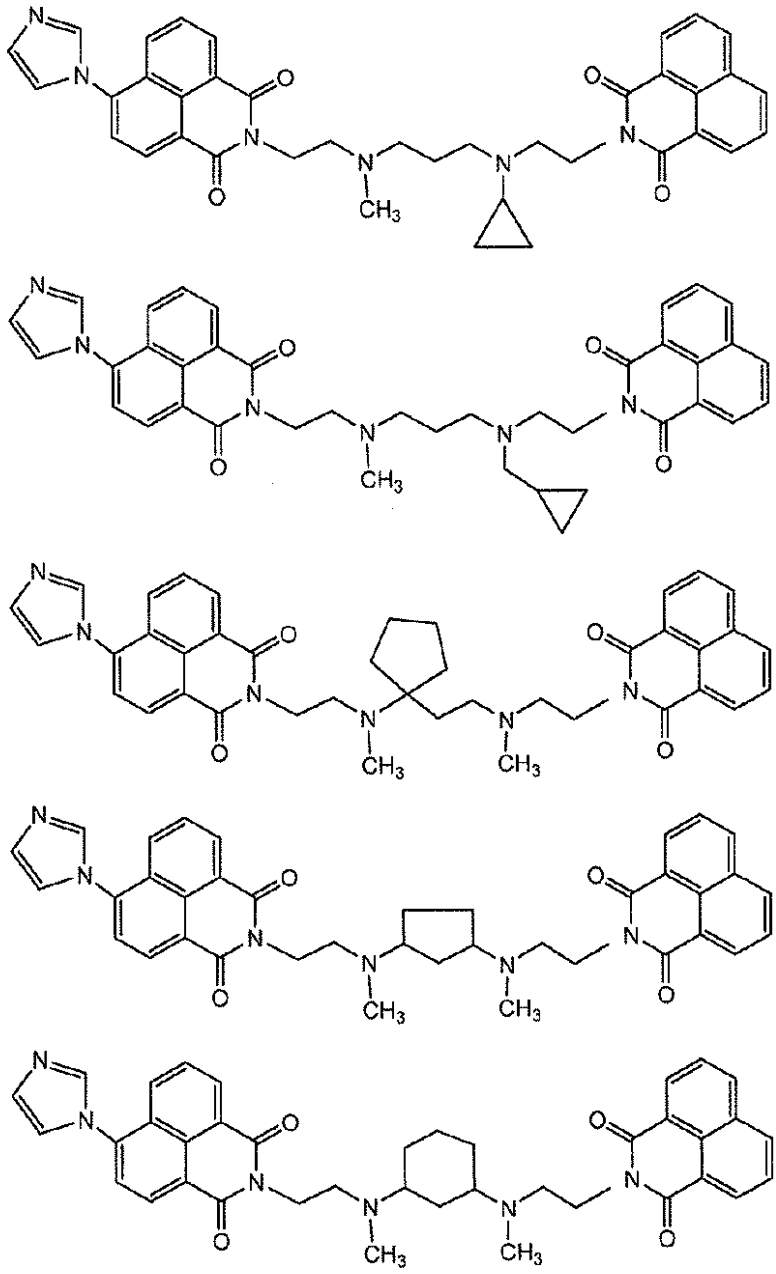
ＹはＮ（Ｒ^{b}）であり；ｍは３であり；そしてｎは２である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

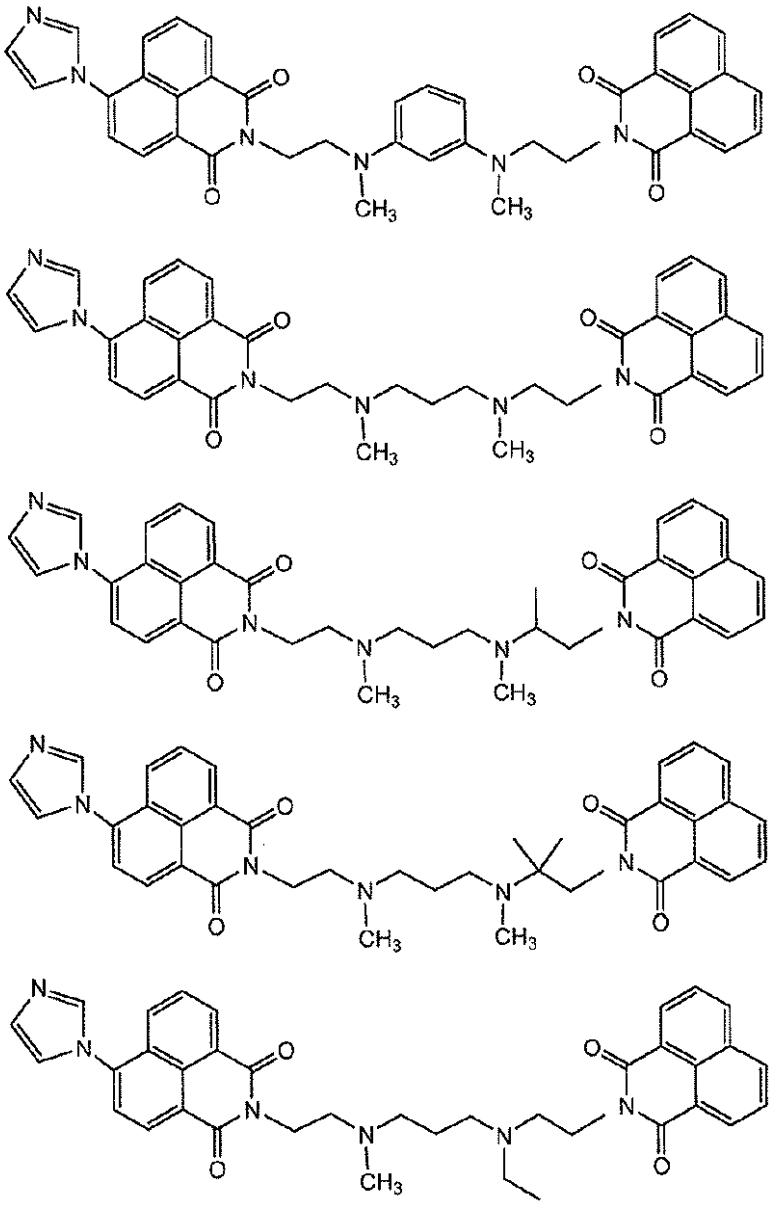
【化１４】



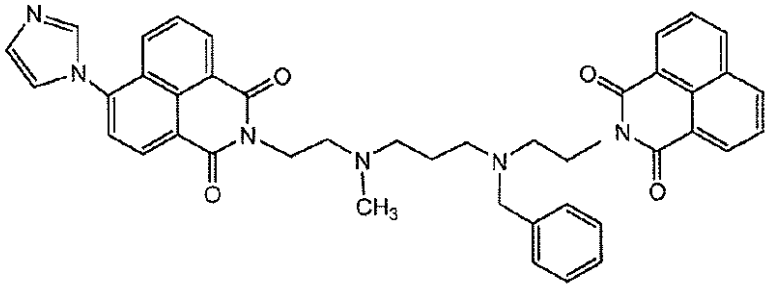
【化１５】

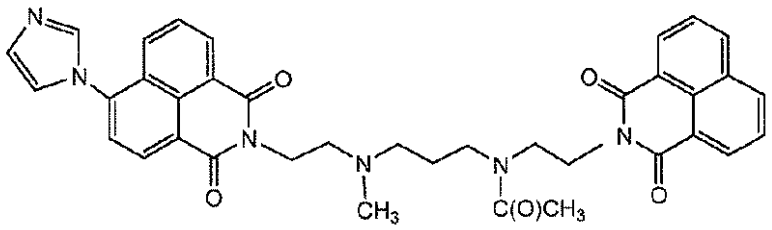


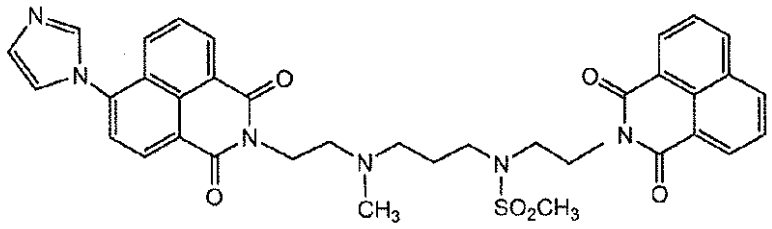
【化１６】

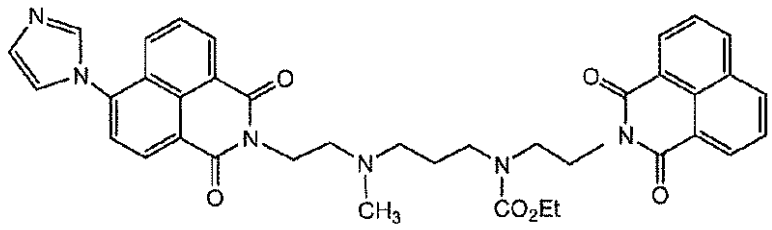


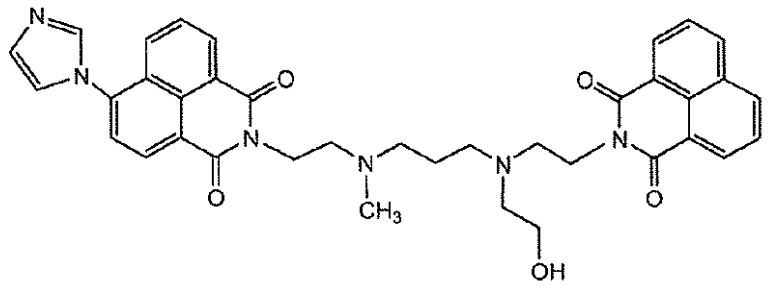
【化１７】



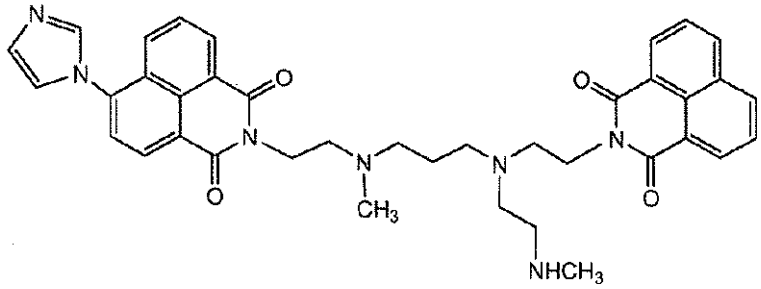


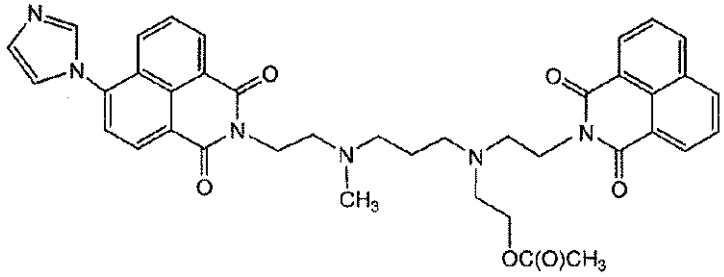


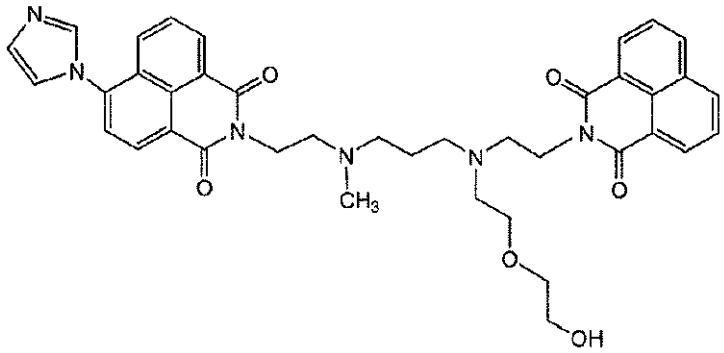


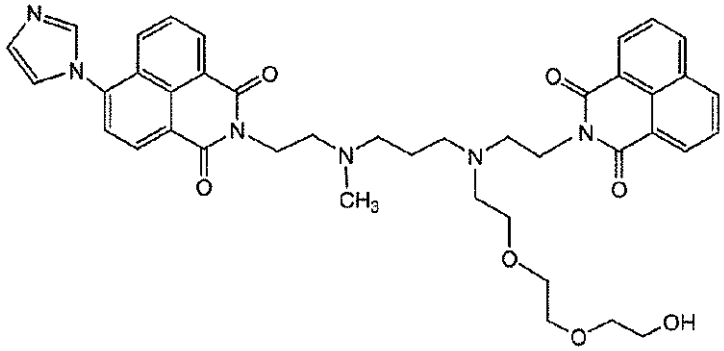


【化１８】

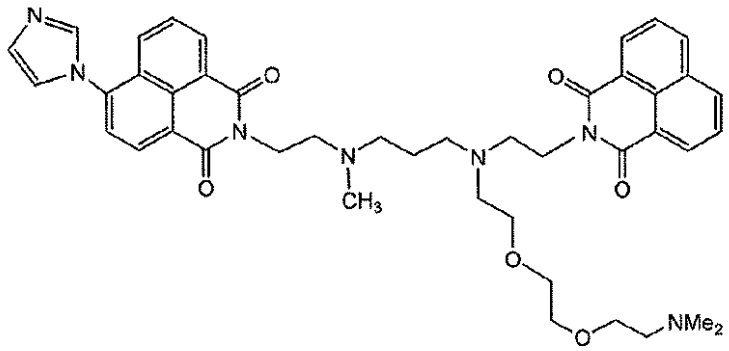

N
N
O
O
N
O
N
CH3
N
O
N
O
NHCH3

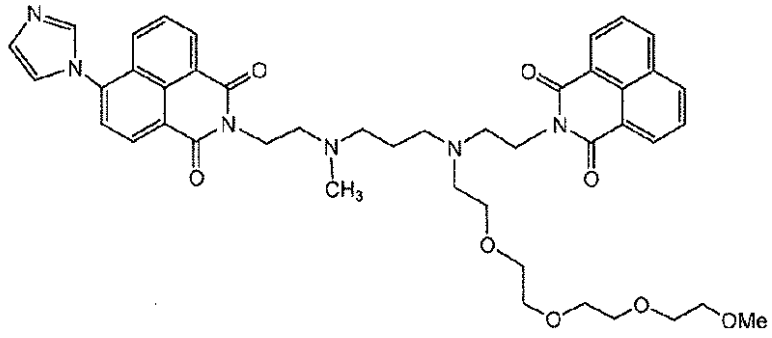

N
N
O
O
N
O
N
CH3
N
O
N
O
OC(O)CH3

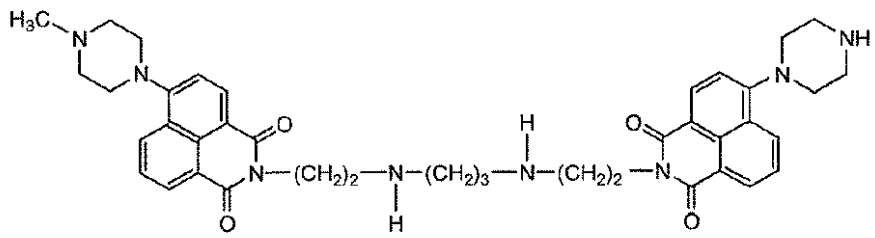

N
N
O
O
N
O
N
CH3
N
O
N
O
O
OH

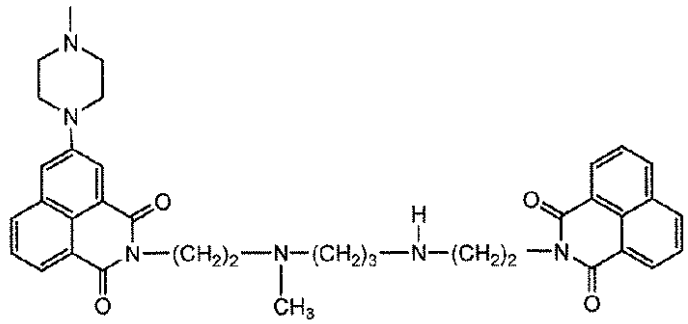

N
N
O
O
N
O
N
CH3
N
O
N
O
O
O
OH

【化１９】

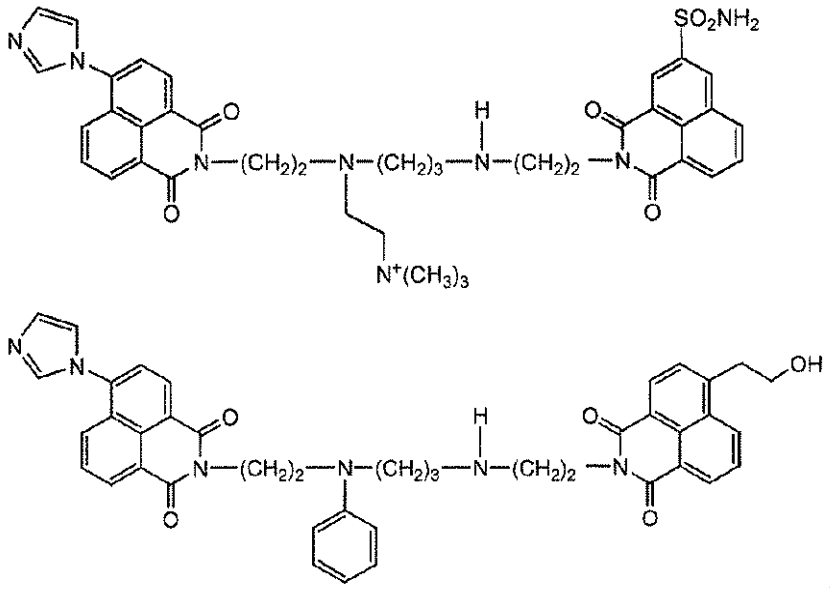








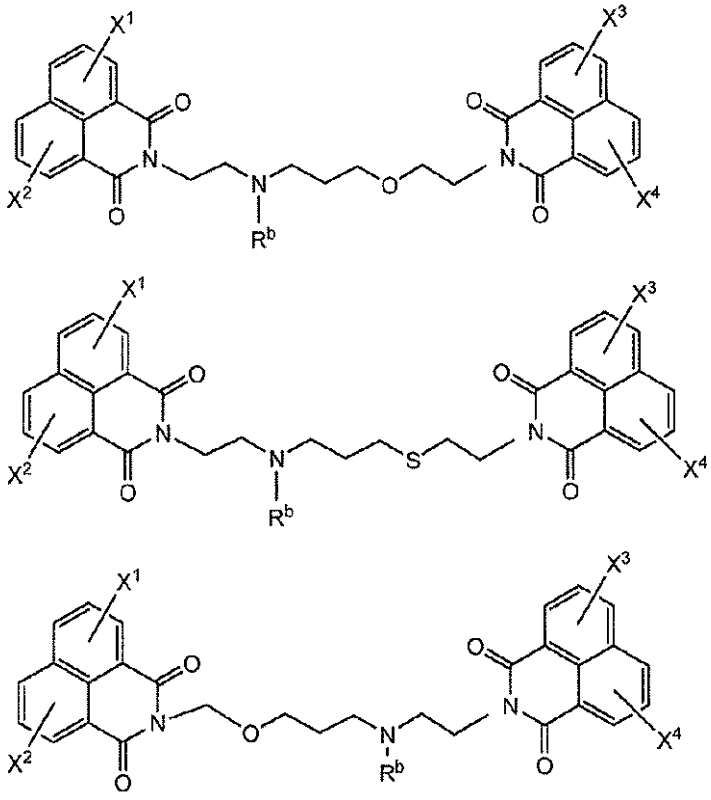
【化２０】



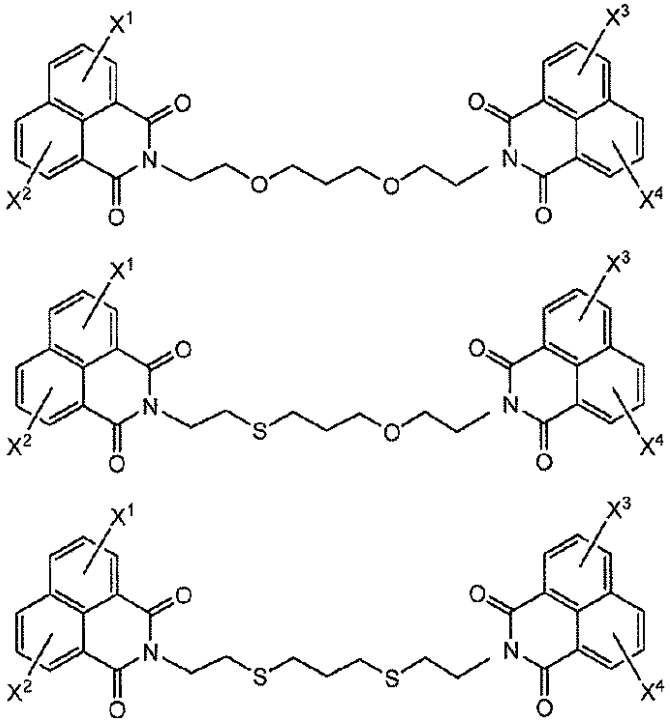
の構造から選択される、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

【化２１】



【化２２】



の構造から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－エチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（ビス－エチル，マロンジアミド）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（３，６－ジオキサオクタニレン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－グリシル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－アラニル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－カルボエトキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－メチルエトキシエトキシアセチルオキシ，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－トリフルオロメチルアセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－エタンジアミン－プロピル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；

Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－３－メルカプトプロピル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（１－Ｎ－アセチル，３－Ｎ－トリフルオロメチルアセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－２－アセトアミド－１，２－プロパンジアミン－エチル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－３－メルカプトプロピオニル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（１－Ｎ－（３－メルカプトプロピオニル），３－Ｎ－アセチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－アミノ，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリジニウム）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリジニウム）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミドトリフルオロ酢酸塩；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－（４－メチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス－４－ピペラジノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（４－アザ－オクタニル）－ビス－４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－メチルピペラジン）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－４－ピペラジノ，４－ブロモ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－アセチル，４－モルホリノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，２－エタンジアミン）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－４，５－ジヒドロ－イミダゾリウム）－ビス４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－（４－アセチルピペラジノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（４－アセチルピペラジノ）－４－ジメチルアミノ－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－（Ｎ－イミダゾリル）－４－ヒドロキシル－１，８ナフタルイミド；
N^1，N^2ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－３－ニトロ－４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
N^1，N^2ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル），４－Ｎ－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
N^1，N^2ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－イミダゾリル１，８ナフタルイミド；

Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－ピペラジニル１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－メチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－Ｎ－イミダゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－１Ｎ－（３－チオ，１，２，４トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－（４－１Ｎ－（３－チオ，１，２，４トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－（メトキシエトキシエトキシアセトアミド）－（Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド）；
Ｎ－（ｔ－ブチルグルタルアミド），ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（Ｎ－シクロプロピルメチル，ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス－４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（Ｎ－メチルグリシル）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（４－メルカプトプロピルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（ｔ－ブチルグルタルアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（Ｎ－メチルバリン）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－２－アセトアミド－１，３－プロパンジアミン）－４－ピペラジニル，４－（４Ｎ－（３－メルカプトプロピル）－ピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－（Ｎ－メチル，Ｎ－ｔ－ブチルオキシバリン）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－Ｈ，Ｎ[2]－ｔ－ブチルオキシカルボニル）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]－メチル，Ｎ[2]－グルタルアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－１Ｎ－（１，３，４－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－（３－ヒドロキシピペリジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ジメチルアミノ，４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ[1]，Ｎ[2]ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；

Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（３－（Ｎ－メチル）－ブチルアミド，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，３－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－シクロプロピルメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ブロモ，４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－シクロプロピルメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－（ピペラジニル），４－Ｎ－（４－Ｂｏｃ－ピペラジニル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－メチル，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｂｏｃ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｂｏｃ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｂｏｃ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－（４－メチルピペラジニル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－Ｂｏｃ，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－１Ｎ－（１，２，３－トリアゾリル）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（３－アミノプロピル）アミノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－（６－アミノヘキシル）アミノ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（２－（Ｎ－Ｆｍｏｃ）アミノエトキシ－テトラエトキシ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－Ｎ－イミダゾリル，４－Ｎ－（３－ｔ－ブチルプロピオネート－テトラエトキシ）－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－チオール，４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－４－ジチオ－（２－ピリジル），４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスメチル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）

－４－ジチオ－（３－プロピオン酸），４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｂｏｃ，Ｎ^{2}－（２－（２－（２－アミノエトキシ）トリエトキシ）プロピオンアミド）－Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－グリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル）グリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}－Ｈ，Ｎ^{2}－（Ｎ－メチル）アラニル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビスグリシル，Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビス（Ｎ－メチルグリシル），Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド；および
Ｎ^{1}，Ｎ^{2}ビス（Ｎ－メチルアラニル），Ｎ，Ｎ’－（ビス－アミノエチル－１，３－プロパンジアミン）－ビス４－Ｎ－イミダゾリル－１，８ナフタルイミド
から選択される、化合物。

【請求項１６】
有効量の請求項１または１５に記載の化合物と薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項１７】
癌の処置のための医薬の調製における、請求項１または１５に記載の化合物の使用。

【請求項１８】
請求項１に記載の化合物と、
容器と、
癌を治療するために該化合物を使用できることを示す、該容器に添付された添付文書またはラベルと
を含む製品。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/48 A61P35/00 C07D221/14 C07D403/14 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07D G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRANA MIGUEL F ET AL: "New analogues of amonafide and elinafide, containing aromatic heterocycles: Synthesis, antitumor activity, molecular modeling, and DNA binding properties." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 6, 11 March 2004 (2004-03-11), pages 1391-1399, XP002435350 ISSN: 0022-2623 cited in the application elinafide compounds 5-12 ----- -/--	1-6, 11-13, 15-17, 20,25, 26, 29-32, 42,44-63

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 August 2007	30/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Villard, Anne-Laure

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAILLY CHRISTIAN ET AL: "Chromophore-modified bisnaphthalimides: DNA recognition, topoisomerase inhibition, and cytotoxic properties of two mono- and bisfuronaphthalimides." BIOCHEMISTRY, vol. 42, no. 14, 15 April 2003 (2003-04-15), pages 4136-4150, XP002435351 ISSN: 0006-2960 cited in the application figure 1	1-6, 11-13, 15-17, 20,25, 26, 29-32, 42,44-63
Y	CARRASCO C ET AL: "DNA sequence recognition by bispyrazinonaphthalimides antitumor agents" BIOCHEMISTRY 14 OCT 2003 UNITED STATES, vol. 42, no. 40, 14 October 2003 (2003-10-14), pages 11751-11761, XP002435352 ISSN: 0006-2960 cited in the application figure 1	1-6, 11-13, 15-17, 20,25, 26, 29-32, 42,44-63
Y	SURESH BABU MEKAPATI ET AL: "QSAR OF ANTICANCER COMPOUNDS. BIS(11-OXO-11H-INDENO [1,2-b]QUINOLINE-6-CARBOXAMIDES), BIS(PHENAZINE-1-CARBOXAMIDES), AND BIS(NAPHTHALIMIDES)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, no. 11, 2001, pages 2757-2762, XP008060138 ISSN: 0968-0896 cited in the application table 4; compounds 20-27 table 5	1-6, 13-17, 25,26, 29-32, 42,44-63
Y	BRANA M F ET AL: "SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDY OF AZANAPHTHALIMIDE AND ARYLNAPHTHALIMIDE DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, no. 9, 2004, pages 2236-2242, XP008060139 ISSN: 0022-2623 cited in the application compounds 2,19,21	1-6,13, 15,16, 20,25, 26,29, 31,32, 42,44-63

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/05365 A (BASF AG [DE]; KEILHAUER GERHARD [DE]; ROMERDAHL CYNTHIA [US]; FERNANDE) 23 February 1995 (1995-02-23) cited in the application claims examples	1-7,9, 10, 13-17, 25,26, 29-32, 42,44-63
Y	US 5 641 782 A (SUN JUNG-HUI [US] ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) cited in the application column 2, line 20 - column 3, line 9 tables 2-8	1,2,4,5, 16,17, 20,21, 25, 29-32, 42, 44-63,85
Y	WO 96/03384 A (CTRC RES FOUNDATION [US]) 8 February 1996 (1996-02-08) page 16; compound 6 page 18; compound 11 claims	1,2,4,5, 16,18, 19,25, 27-29, 31,32, 42,44-63
Y	BRANA M F ET AL: "Naphthalimides as anti-cancer agents: Synthesis and biological activity." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY - ANTI-CANCER AGENTS, vol. 1, no. 3, November 2001 (2001-11), pages 237-255, XP008079357 ISSN: 1568-0118 cited in the application pages 248-249; table 5 page 250; compounds 174,175 page 253; table 7	1-7, 9-17,25, 26, 29-32, 42,44-63
Y	HARRIS M: "Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer" LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 5, no. 5, May 2004 (2004-05), pages 292-302, XP004808280 ISSN: 1470-2045 page 293, column 1, paragraph 2 - last paragraph table 1 -/--	1-7, 9-21, 25-30, 44-63,85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN J ET AL: "ANTIBODY-CYTOTOXIC AGENT CONJUGATES FOR CANCER THERAPY" EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY PUBLICATIONS, XX, vol. 2, no. 5, September 2005 (2005-09), pages 873-890, XP008060439 ISSN: 1742-5247	1-7, 9-21, 25-30, 44-63,85
A	abstract table 1 pages 879-884, paragraph 5	31,32, 38-40
A	US 2003/216309 A1 (KRAG DAVID N [US] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) paragraph [0101] paragraph [0206], line 8 paragraph [0207], line 18 paragraph [0280]	1-63,85
P,Y	WO 2005/117986 A (GENENTECH INC [US]; EBENS JR ALLEN J [US]; JACOBSON FREDERIC S [US]; P) 15 December 2005 (2005-12-15) page 71, lines 15-20 claims 1,3	1-7, 9-21, 25-32, 42, 44-63,85
X	KUPRIYAN D G ET AL: "Synthesis of 4-Substituted Bisnaphthalimides" RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, NAUKA/INTERPERIODICA, MO, vol. 40, no. 5, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 699-704, XP019301744 ISSN: 1608-3393	64-66, 68,84, 86-94
Y	page 732, column 1, paragraph 1 compounds VIIA,VIIB	1,2,4, 25,31, 32,42, 44-63,85
X	REN, JUN ET AL: "Synthesis and fluorescence properties of novel co-facial folded naphthalimide dimers" DYES AND PIGMENTS , VOLUME DATE 2005, 64(2), 179-186 CODEN: DYPIDX; ISSN: 0143-7208, 2004, XP002446512 figure 1	64-66

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHU, WEIHONG ET AL: "A novel family of twisted molecular luminescent materials containing carbazole unit for single-layer organic electroluminescent devices" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY, A: CHEMISTRY , 154(2-3), 169-177 CODEN: JPPCEJ; ISSN: 1010-6030, 2003, XP002446513 figures 1B,2B	64-66
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHU, WEIHONG ET AL: "Molecular twist electroluminescent materials with charge carrier transporting functional groups and their use" XP002446515 retrieved from STN Database accession no. 2001:436688 abstract & CN 1 272 523 A (HUADONG UNIV. OF SCIENCE & ENGINEERING, PEOP. REP. CHINA) 8 November 2000 (2000-11-08)	64-66
E	WO 2006/060533 A (GENENTECH INC [US]; GAZZARD LEWIS J [US]; HA EDWARD HYUNGSUK [US]; JAC) 8 June 2006 (2006-06-08) claims	1-71,76, 77,81, 84-94

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/003210

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 86,87 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /003210

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-63,85

An antibody-drug conjugate in which the drug is a 1,8-bis-naphthalimide of formula IIa or IIb as defined in claim 1; a pharmaceutical composition thereof; a method of killing or inhibiting the proliferation of tumour cells or cancer cells in vitro with this antibody-drug conjugate; the use of this antibody-drug conjugate in the preparation of a medicament for the treatment of cancer; an assay for detecting cancer cells comprising exposing cells to this antibody-drug conjugate; an article of manufacture comprising this antibody-drug conjugate, a container and a package insert or label indicating that the compound can be used to treat cancer; a method of making this antibody-drug conjugate.

---

2. claims: 64-84,86-94

A compound of formula XV as defined in claim 64; a pharmaceutical composition thereof; a method of killing or inhibiting the proliferation of tumour cells or cancer cells in-vitro and in-vivo with this compound; an assay for detecting cancer cells comprising exposing cells to this compound; an article of manufacture comprising this compound, a container and a package insert or label indicating that the compound can be used to treat cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/003210

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9505365	A	23-02-1995	AT	166647 T	15-06-1998
			AU	677696 B2	01-05-1997
			AU	7498494 A	14-03-1995
			BR	1100143 A3	14-03-2000
			BR	9407257 A	24-09-1996
			CA	2169059 A1	23-02-1995
			CN	1132506 A	02-10-1996
			CZ	9600342 A3	14-08-1996
			DE	69410614 D1	02-07-1998
			DE	69410614 T2	24-09-1998
			DK	714387 T3	12-10-1998
			EP	0714387 A1	05-06-1996
			ES	2116612 T3	16-07-1998
			FI	960658 A	14-02-1996
			HR	940458 A2	30-06-1997
			HU	73529 A2	28-08-1996
			IL	110460 A	11-01-2001
			JP	9501662 T	18-02-1997
			NO	960632 A	16-02-1996
			NZ	271374 A	26-05-1997
			PH	31395 A	29-10-1998
			PL	313078 A1	27-05-1996
			RU	2138484 C1	27-09-1999
			SG	64906 A1	25-05-1999
			SI	9420053 A	31-08-1996
			TW	408112 B	11-10-2000
			US	5616589 A	01-04-1997
			ZA	9406196 A	19-02-1996
US 5641782	A	24-06-1997	WO	9625400 A2	22-08-1996
WO 9603384	A	08-02-1996	AU	3214995 A	22-02-1996
US 2003216309	A1	20-11-2003	US	2006276379 A1	07-12-2006
WO 2005117986	A	15-12-2005	AU	2005249490 A1	15-12-2005
			CA	2567520 A1	15-12-2005
			EP	1753463 A2	21-02-2007
			KR	20070037575 A	05-04-2007
CN 1272523	A	08-11-2000	NONE		
WO 2006060533	A	08-06-2006	NONE		

フロントページの続き

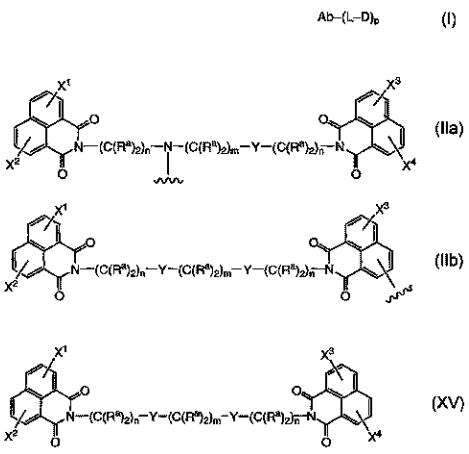
(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/32	
C12Q	*1/02*	*(2006.01)*	C07K	16/28	
C12Q	*1/68*	*(2006.01)*	C12Q	1/02	
G01N	*33/574*	*(2006.01)*	C12Q	1/68	A
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/574	D
G01N	*33/566*	*(2006.01)*	G01N	33/53	M
			G01N	33/566	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガザード, ルイス ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２, ベルモント, ベルモント キャニオン ロード ２５５２
(72)発明者 ハ, エドワード ヒュンスク
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１４, サンフランシスコ, ハートフォード ストリート １７３
(72)発明者 ジャクソン, デイビッド ワイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２, ベルモント, ウォルサム クロス ストリート ２７６４
(72)発明者 ウム, ジョアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９００２４, ロサンゼルス, ウェーバーン テラス ８２５ ナンバーシー３３

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ43 QQ79 QQ96 QR56 QR62 QS33
QS34 QX02
4C085 AA24 AA26 CC31 DD51 EE01
4H045 AA11 BA11 BA41 BA51 DA75 EA28 EA51 FA50 FA51

【要約の続き】



专利名称(译)	杂环取代的双-1,8-萘二甲酰亚胺化合物，抗体药物缀合物和使用方法		
公开(公告)号	JP2009517467A	公开(公告)日	2009-04-30
申请号	JP2008543262	申请日	2006-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	ガザードルイスジェイ ハエドワードヒュンスク ジャクソンデイビッドワイ ウムジョアン		
发明人	ガザード, ルイス ジェイ. ハ, エドワード ヒュンスク ジャクソン, デイビッド ワイ. ウム, ジョアン		
IPC分类号	C07K16/00 A61K39/395 A61P35/00 C07K5/062 C07K16/32 C07K16/28 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/574 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A61K47/6803 A61K47/6849 A61K47/6855 A61K47/6867 A61K47/6875 A61K47/6889 A61P35/00 C07D221/14 C07D401/14 C07D471/04 C07D491/04 C07K16/32		
FI分类号	C07K16/00 A61K39/395.C A61P35/00 A61K39/395.L C07K5/062 C07K16/32 C07K16/28 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/574.D G01N33/53.M G01N33/566		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ43 4B063/QQ79 4B063/QQ96 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX02 4C085/AA24 4C085/AA26 4C085/CC31 4C085/DD51 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/BA11 4H045/BA41 4H045/BA51 4H045/DA75 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA50 4H045/FA51		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	11/311591 2005-11-29 US		
其他公开文献	JP5158804B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及双1,8-萘二甲酰亚胺化合物，其包含由式I表示的抗体 - 药物缀合物（ADC）化合物。在这种情况下，具有式IIa和IIb的一种或多种1,8-双萘二甲酰亚胺药物部分（D）通过连接基团（L）通过波浪线与抗体（Ab）共价连接。本发明还涉及具有式XV的杂环取代的1,8-双萘二甲酰亚胺化合物。本发明还涉及药物组合物，其包含有效量的式I ADC或式XV杂环取代的1,8-双萘二甲酰亚胺化合物，用于治疗过度增殖性疾病和其他疾病。本发明还涉及杀死或抑制肿瘤细胞或癌细胞生长的方法，包括给患者施用有效量的式I ADC或式XV化合物。

